

Анализ состава продуктов связывания противоопухолевого препарата цисплатин с ДНК

Худайбердиева Эъзола Муртазаевна, Ростами Алхоршид Рогайе Юнесовна

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

*Научный(-е) руководитель(-и) – кандидат химических наук, доцент **Беляцкий Владимир***

***Николаевич**, Белорусский государственный медицинский университет, Минск,*

*кандидат химических наук, **Галюк Елена Николаевна**, Белорусский государственный медицинский университет, Минск*

Введение

Препарат цисплатин (цис диаминдихлорплатина) широко используется при раке матки, мочевого пузыря, остеогенной саркоме, опухолях шеи и головы. Цисплатин включает два недиссоциирующих цис-амино-лиганда и две диссоциирующие хлоридные группы. Его биологическая активность осуществляется путем прямого ковалентного связывания с ДНК, что вызывает остановку репликации ДНК и деления клеток, за которыми следует апоптоз.

Цель исследования

Проанализировать научные данные о составе продуктов, образующихся при связывании цисплатина с ДНК *in vitro* в разных условиях.

Материалы и методы

Изучалась литература о связывании цисплатина с ДНК *in vitro*. Смесь ДНК-цисплатин инкубировали в 0.01 М NaClO₄ в течение 48 часов в темноте при температурах 37°C. Через промежутки времени от 1 мин до 48 часов из реакционных смесей отбирали образцы, в которых определяли температуру плавления платинированной ДНК и строили кинетические кривые зависимости изменения температуры плавления от времени реакции.

Результаты

Сначала после диссоциации первого хлорида цисплатин связывается с N7 атомом гуанина или аденина с образованием монофункционального продукта. Далее происходит диссоциация второго хлорида и образование второй связи. Образуются внутрицепочечные сшивки между двумя соседними остатками гуанина на одной цепи ДНК, или межцепочечные сшивки между соседними остатками гуанина, расположенными на противоположных цепях ДНК. Соотношение продуктов определяется температурой, концентрацией цисплатина, рН среды и концентрацией присутствующих анионов. В крови концентрация ионов хлора равна 0.11М. При такой концентрации диссоциации хлоридов цисплатина не происходит, и он не взаимодействует с компонентами крови, а проникает в клетку и ядро, где концентрация хлоридов ниже, и где происходит связывание с ДНК. Фосфат- и карбонат-анионы являются компонентами буферной системы крови. Присутствие фосфат-анионов мало влияет на скорость связывания цисплатина с ДНК, а карбонат-анион снижает скорость связывания. Состав продуктов реакции цисплатина с ДНК при повышенной температуре (50°C) отличается от продуктов, полученной при 37°C. Это объясняет усиление эффекта химиотерапии при повышении температуры.

Выводы

Внутрицепочечные сшивки составляют около 90% продуктов, а межцепочечные - 6%. Считают, что внутрицепочечные сшивки определяют противоопухолевую активность цисплатина. Логичнее было бы предположить, что за противоопухолевую активность отвечают межцепочечные сшивки, так как они репликации ДНК. Однако механизм действия цисплатина до конца не изучен.