

## СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ДВОЙНУЮ СПИРАЛЬ ДНК МЕТАЛЛОПОРФИРИНОВ И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПЛАТИНЫ

Е. Н. Галюк, О. Н. Ринейская

*УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск Беларусь*

Порфирины являются основой для получения препаратов для фотодинамической терапии опухолей, фотосенсибилизаторов, таких как фотогем, фотофрин, фотосенс и разработанный в Республике Беларусь фотолон. Однако их использование показано для ограниченного круга опухолей, кроме того, они лишены собственного цитотоксического действия. В то же время высокая делокализация электронной плотности их тетрапиррольного цикла делает порфирины удобными лигандами для синтеза различных металлопорфиринов, обладающих высоким сродством к тканям новообразований у млекопитающих, включая человека. Основным механизмом их действия является связывание с ДНК и белками, участвующими в транскрипции и репликации ДНК, что приводит к апоптозу [1]. Поэтому актуальным является вопрос поиска новых эффективных препаратов, являющихся производными металлопорфиринов.

Как правило, оценка эффективности металлопорфиринов проводится относительно противоопухолевого препарата цисплатин. Цисплатин осуществляет свое биологическое действие путем ковалентного связывания с двойной спиралью ДНК. Действие металлопорфиринов является более сложным и осуществляется по нескольким механизмам: с помощью интеркаляции и минорно-желобкового связывания [1].

Нами разработан алгоритм и соответствующая компьютерная программа для расчета спектрофотометрического титрования растворов металлопорфиринов растворами ДНК, определяющие параметры связывания. Дополнительно было рассчитано изменение температуры плавления ДНК в присутствии металлопорфиринов и получены теоретические кривые плавления (термограммы). Для металлопорфиринов вычисления проводились для интеркаляционного механизма связывания. Аналогичные расчеты были проведены для цисплатина [2]. Это позволило выявить различия в воздействии металлопорфиринов и противоопухолевых соединений платины на ДНК.

Было показано, что на термограмме при платинировании до  $r_b=0.025$  основной пик ДНК практически не изменяется. Вместе с тем, узкие сателлитные пики практически полностью исчезают при этом значении  $r_b$  [2].

В отличие от соединений платины металлопорфирины не показывают столь сильных нарушений ДНК, но вызывают некоторую деформацию двойной спирали. Математическое моделирование термограмм, полученных для ДНК в присутствии различных концентраций металлопорфиринов, показало, что пики, вызванные плавлением сателлитных фракций, изменяются значительно слабее, тогда как пики, соответствующие остальному геному, изменяются в большей степени, чем при платинировании. При этом металлопорфирины сильно изменяют температуру плавления и ширину температурного интервала перехода спираль-клубок ДНК.

### Библиографические ссылки

1. Не только фотодинамическая терапия: Порфирины и их производные как противоопухолевые ДНК лиганды / Ю. И. Дутикова [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. 2011. Т. 10, № 4. С. 47–53.

2. *Галюк Е. Н., Ринейская О. Н.* Первичная математическая обработка кривых плавления комплексов ДНК с противоопухолевым препаратом цисплатин и его неактивным аналогом трансплатин, полученных методом дифференциальной сканирующей калориметрии // Современные проблемы медицинской биохимии : сб. статей участников Междунар. науч.-практ. конф, посвящ. 85-летию проф. В. К. Кухты, Минск, 25 янв. 2022 г. / редкол. А. Д. Тагановича, Н. Н. Ковганко, В. В. Хрусталева. Минск : БГМУ, 2022. С. 50–55.