

*Կենսաբանություն*

УДК 577.3

Շ. Ա. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Ա. Պ. ԱՆՏՈՆՅԱՆ, Պ. Հ. ՎԱՐԴԵՎԱՆՅԱՆ

**ՑԻՍ-ԴԴՊ ՀԱԿԱՌԻՌՈՒՑՔԱՅԻՆ ԴԵՂԱՆՅՈՒԹԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ  
ԴՆԹ-Ի ՖԻԶԻԿԱԲԻՄԻԱԿԱՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՎՐԱ**

**Հետազոտության նպատակը:** Բազմաթիվ դեղանյութերի կենսաբանական ազդեցությունը շատ հաճախ պայմանավորված է ԴՆԹ-ի հետ նրանց անմիջական փոխազդեցությամբ: Նման դեղանյութերի դասին են պատկանում պլատին պարունակող որոշ միացությունները, մասնավորապես ցիս- և տրանս-դիքլորդիամինպլատինը (ցիս- և տրանս-ԴԴՊ): Ցիս-ԴԴՊ-ն և նրա ստերեոիզոմեր տրանս-ԴԴՊ-ն ԴՆԹ-ի հետ կապվում են հիմնականում կովալենտ կապով, ընդ որում, տրանս-ԴԴՊ-ն կլիմիկորեն ակտիվ չէ և թունավոր է, մինչդեռ ցիս-ԴԴՊ-ն կոնցենտրացիոն որոշակի տիրույթում ունի հակառնոցքային ակտիվություն և հաջողությամբ օգտագործվում է ուռուցքների քիմիաթերապիայում: Այս պլատինային միացությունները ԴՆԹ-ի հետ փոխազդում են 2 հիմնական մեխանիզմներով՝ բիֆունկցիոնալ և մոնոֆունկցիոնալ [1]: Բիֆունկցիոնալ փոխազդեցության ժամանակ պլատինային միացությունը կովալենտ կապով փոխազդում է տվյալ շղթայի մեծ ակոսին հարող 2 հարևան գուանինների N(7) ատոմների հետ (փոխազդեցությունը իրագործվում է հիմնականում d(GpG) հաջորդականությամբ օժտված տեղամասերում):

Պլատինային միացությունները ԴՆԹ-ի մոլեկուլում առաջացնում են նաև փոփոխություններ նրա III-ային կառուցվածքում (մասնավորապես կարող են առաջանալ օղակաձև կառուցվածքներ), որի արդյունքում ԴՆԹ-ի մոլեկուլը դառնում է ավելի կոմպակտ:

Պլատինի կենսաբանական ակտիվության առանձնահատկությունները հասկանալու համար կարևոր նշանակություն ունեն ԴՆԹ-ի հետ նրա կոմպլեքսների պարույր-կծիկ անցման հետազոտությունները: Այդ առանձնահատկությունները կախված են նաև հեղուկ միջավայրի ֆիզիկաքիմիական պայմաններից, մասնավորապես pH-ից, ուստի կարևոր է նաև ԴՆԹ-ի հետ տարբեր միացությունների և իոնների փոխազդեցության վրա այդ գործոնի ազդեցության առանձնահատկությունների պարզաբանումը: Կենսաբանական ակտիվ միացությունների ազդեցության արդյունքում ԴՆԹ-ի կոնֆորմացիոն փոփոխությունները կարող են պայմանավորված լինել նրա որոշակի տեղամասերի նկատմամբ այս կամ այն լիզանդի ընտրողական խնամակցությամբ, հետևաբար, կարևոր է նաև այդ երևույթների պարզաբանումը:

Աշխատանքը նվիրված է վերոհիշյալ խնդիրների պարզաբանմանը, որը էական նշանակություն կարող է ունենալ պլաստինային կոմպլեքսների հակա-ուռուցքային ակտիվության պարզաբանման համար:

**Նյութեր և մեթոդներ:** Աշխատանքում օգտագործվել են հորթի ուրցագեղձից անջատված ԴՆԹ ( $X_{GC}=42\%$ ), որը տրամադրվել է պրոֆ. Գ.Յու. Լանդոյի կողմից (Մինսկ), ինչպես նաև *E. Coli* ( $X_{GC}= 52\%$ ), *M. Luteus* ( $X_{GC}=72\%$ ) և *Cl. Perfr.* ( $X_{GC}=28\%$ ), ցիս-դիամինոհիքլորպլատին և տրանս-դիամինոհիքլորպլատին ֆիրմային պրեպարատները (Sigma Chem. Comp.): Յիս-ԴԴՊ-ի կոնցենտրացիան որոշվել է կշռման եղանակով: Պլաստինային կոմպլեքսի աշխատանքային կոնցենտրացիայի ստացումը կատարվել է կոմպլեքսի խիտ ջրային լուծույթը պատիկներով նոսրացնելու եղանակով:

Աշխատանքում օգտագործվել է ՈւՄ-սպեկտրալուսաչափական մեթոդը: ԴՆԹ-ցիս-ԴԴՊ կոմպլեքսների հալման կորերը ստացվել են UNICAM SP8-100 սպեկտրալուսաչափի միջոցով:

Չափումները կատարվել են  $10^{-3} M$  NaCl-ի և  $10^{-2} M$  NaClO<sub>4</sub>-ի ջրային լուծույթում:

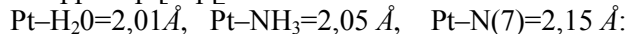
Սպեկտրալ չափումների ժամանակ ԴՆԹ-ի կոնցենտրացիան եղել է  $10^{-4} M$  (ըստ ֆոսֆատային խմբերի):

Տեսական կոնֆորմացիոն վերլուծություններում հիմնականում հաշվի են առնվում 2 չափանիշներ՝ տարածական և էներգետիկ: Տարածական չափանիշը հիմնվում է թույլատրելի նվազագույն հեռավորություններով ատոմների հավանական մերձեցման վրա, էներգետիկ չափանիշը՝ հավասարակշռության վիճակում մոլեկուլների էներգիայի միմիալացման վրա:

Մոլեկուլային-մեխանիկական հաշվարկները իրականացվել են VAX STATION-3200 համակարգչով, Էվանսի և Սաթերլենդի P630 ծրագրային փաթեթի միջոցով՝ օգտագործելով կոնֆորմացիոն սահուն փոփոխությունների նկատմամբ զգայուն SYBYL ծրագիրը: Մոդելավորման ժամանակ օգտագործվել են B-ԴՆԹ-ի GC նուկլեոտիդային զույգերի երկու տետրամերների մոդելներ, որոնց կոորդինատները վերցված են Brookhaven Protein Data տվյալների բազայից [6]:

Պլաստինային միացությունների հաշվարկներում օգտագործվել են 3'-d(CGCG\*CCCG) և 5'-d(CGCGGG\*CCCG) երկշղթա դոդեկամերներ, որոնք կառուցվել են SYBYL ծրագրի կազմի մեջ մտնող ստանդարտ նուկլեոտիդային հատվածի վրա և ունեն B կոնֆորմացիա: Էներգիայի հաշվարկման համար հաշվի են առնվել նուկլեոտիդների կազմի մեջ մտնող ջրածնի բոլոր ատոմները:

Էներգիայի հաշվարկներում ներմուծել ենք պլաստինային լիգանդի կոշտ հեռավորությունների մոդելները.



Օգտագործված երկու տետրամերների մոդելների էներգիաների մինիմալացման համար կիրառվել է Կոլմանի ուժային դաշտը, որը հանդիսանում է ծրագրի բաղկացուցիչ մասը, ինչպես նաև «միավորված ատոմների» մոտարկումը: Լուծիչի էֆեկտի նմանեցումը իրականացվում է  $\alpha(R_{ij})$  դիէլեկտրիկ թափանցելիության ներմուծմամբ, որտեղ  $R_{ij}$ -ն ատոմների միջև հեռավորությունն է:

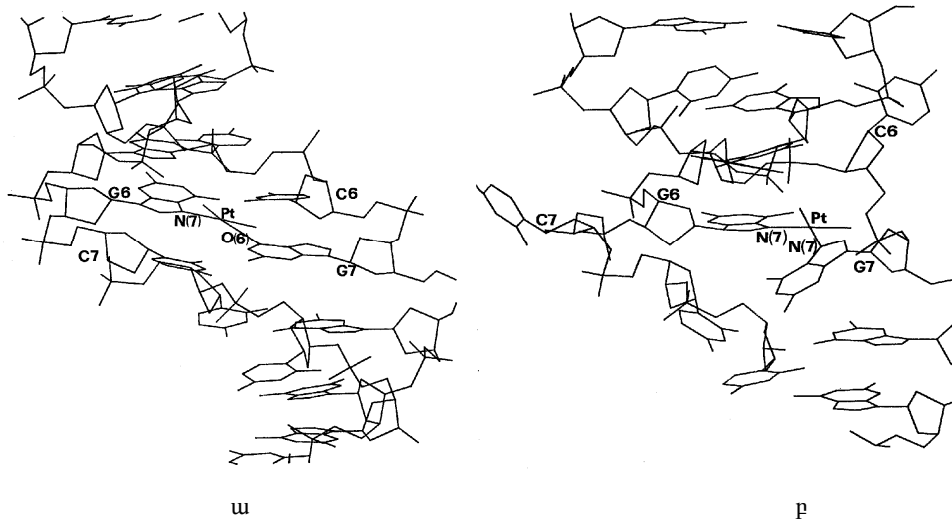
**Ստացված արդյունքները և քննարկում:** Էսթմանի կողմից ցույց է տրված, որ ԴՆԹ-ի հալման սկիզբը ուղեկցվում է ցիս-ԴԴՊ-ԴՆԹ միջշղթայական բիֆունկցիոնալ կոմպլեքսների առաջացմամբ և գուանինային հիմքի N(7)-

O(6) ներշրթայական և միջշրթայական խելատների առաջացմամբ [1]: Յույց է տրված նաև, որ ցիս-ԴԴՊ-ի և գուանինային հիմքի N(7) ազոտի հետ փոխազդեցության ժամանակ աճում է  ${}^+H-N_1(G)$  էլեկտրադրական պոտենցիալը, ընդ որում, թուլանում է  $N_1(C)$  և  $N_3(C)$ -ի միջև ջրածնական կապը և  $N_1(G)$ -ի pK-ն փոքրանում է 10-ից մինչև 8 միավոր: Մյուս կողմից, գուանինի O(6)-ի արգելափակումը կարող է հանգեցնել G-ի և C-ի միջև երեք ջրածնական կապերից մեկի խզման: Հաշվի առնելով, որ  $H^+$  իոնների կոնցենտրացիայի նույնիսկ տեղային ֆլուկտուացիաների դեպքում բջջում կարող են տեղի ունենալ ԴՆԹ-ի իոնացման երևույթներ, պարզ է դառնում, որ հնարավոր է ԴՆԹ-ի հալված տեղամասերի առաջացում [4]: Այս աշխատանքում կատարվել է օլիգոնուկլեոտիդի և ցիս-ԴԴՊ կոմպլեքսի հատվածի համար կոնֆորմացիոն հաշվարկ և քննարկվել են միջշրթայական բիֆունկցիոնալ կոմպլեքսների և խելատների առաջացման հնարավոր տարբերակները [1–3]: Պետք է նշել, որ միջշրթայական բիֆունկցիոնալ փոխազդեցության տիպը և խելատների ձևավորումը ցիս-ԴԴՊ-ԴՆԹ կոմպլեքսի դեպքում էական ներդրում չունեն ամբողջ պլատինացման մեջ: Սակայն հենց այդ կոմպլեքսները կարող են հանգեցնել ԴՆԹ-ի և քրոմատինի լուրջ կառուցվածքային փոփոխությունների և ազդել ԴՆԹ-ի ռեդուպլիկացիայի վրա [1]:

Նմանատիպ մոդելավորում տրանս-ԴԴՊ-ի դեպքում դեռևս կատարված չէ: Իր տարածական առանձնահատկությունների պատճառով տրանս-ԴԴՊ-ն գուանինային հիմքերի հետ խելատներ չի առաջացնում: Չկա նաև ԴՆԹ-ի հալված տեղամասերի առաջացման և տրանս-ԴԴՊ-ԴՆԹ միջշրթայական բիֆունկցիոնալ կոմպլեքսների առաջացման միջև կոռելյացիայի վերաբերյալ որևէ տեղեկություն: Օլիգոնուկլեոտիդ–պլատինային միացություն համակարգերի ստերեոքիմիական անալիզը, որը կատարվել է մոլեկուլային մեխանիկական մոդելավորման օգնությամբ, ցույց է տվել, որ ցիս-ԴԴՊ-ԴՆԹ միջշրթայական բիֆունկցիոնալ փոխազդեցության հնարավոր տարբերակ կարող է հանդիսանալ գուանինային հիմքի N(7) ազոտի հետ կովալենտ կապի առաջացումը: Ընդ որում, գուանինային հիմքերը գտնվում են մակրոմոլեկուլի տարբեր շրթաների վրա՝ 5'-GC-3' ուղղությամբ [2]: Փորձենք ուսումնասիրել այս տարբերակի ստերեոքիմիական անալիզը, օգտագործելով B-ԴՆԹ-ի մոդելը, որը կազմված է 3'-[d(CGGG\*CCCGGG)]-5'-[d(CGCGGG\*CCCG)] դոդեկամերային դուպլեքսից: cis-DDP-ԴՆԹ փոխազդեցության հետազոտման համար որպես սկզբնական մոդել օգտագործվել է cis-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)]<sup>2+</sup>-ի և գուանինային հիմքի N(7)-ի մոնոդենտալ փոխազդեցության եղանակը: Ինչպես երևում է նկարից (ա), համակարգի գումարային էներգիայի մինիմալացումից հետո առաջանում է ջրածնական կապ O(6)-ի հետ՝ առանց հիմքերի միջև մնացած ջրածնական կապերի խզման, այսինքն ձևավորվում է N(7)–O(6) խելատ: Մյուս կողմից, N(7)–Pt կապի շուրջը տեղի ունեցող պտույտը մյուս շրթայի գուանինի հնարավոր թեքվածության պարագայում հրահրում է պլատինային կոմպլեքսների ամինային խմբերի զգալի ուղղվածություն դեպի մեծ ակոս (ա): Ցիս-ԴԴՊ-ի և տարբեր շրթաների գուանինների N(7)-ի հետ փոխազդեցության ժամանակ մոտակա ցիտոզինային հիմքը պտտվում է դեպի փոքր ակոս, իսկ շաքարային օղակը C<sub>2</sub>'-էնդո կոնֆորմացիայից անցնում է C<sub>3</sub>'-էնդո (բ):

Այսպիսով, ինչպես ցույց են տալիս կոնֆորմացիոն հաշվարկները,

ԴՆԹ-ցիս-ԴԴՊ փոխազդեցության նման մոդելը (միջշրթայական բիֆունկցիոնալ տարբերակը) էներգետիկորեն հանդիսանում է ամենաշահավետը:



CG-դոդեկամերային դուպլետի գծանկարը: ա) հակադիր շրթաների գուանինների N(7)–O(6) նախնական խելատացում; բ) հակադիր շրթաների գուանինների N(7)–N(7) կոմպլեքսների առաջացում:

Քննարկված տարբերակներից ամենահետաքրքիրը, մեր տեսանկյունից, հանդիսանում է տարբեր շրթաների գուանինների N(7)-ի, O(6)-ի և ցիս-ԴԴՊ-ի միջև խելատների առաջացումը: Կապման այս տեսակը էներգետիկորեն շատ շահավետ է, որը հանգեցնում է պարուրային պարամետրերի ոչ էական փոփոխությունների, ընդ որում, չի առաջացնում մուկլեոտիդների վրա գտնվող ֆունկցիոնալ խմբերի միջև տարածական ոչ շահավետ կոնտակտներ: Չի բացառվում նաև այն, որ Pt – O(6) խելատացումը հանդիսանում է միջանկյալ փուլ ցիս-ԴԴՊ–ԴՆԹ փոխազդեցության համար (բ):

Այժմ անդրադառնա՞նք փորձարարական արդյունքներին:

ՈւՄ-սպեկտրալուսաչափական եղանակով լուծույթի տարբեր կոնցենտրացիաների դեպքում ստացվել են ԴՆԹ-ցիս-ԴԴՊ կոմպլեքսների հալման կորերը և դրանք բնութագրող  $\Delta T$  (հալման միջակայք) և  $T_m$  (հալման ջերմաստիճան) պարամետրերը՝ միջավայրի տարբեր pH-երի դեպքում: Հայտնի է, որ վերջինիս ծայրահեղ արժեքների դեպքում ( $pH < 4,5$ ;  $pH > 9$ ) տեղի ունի ԴՆԹ-ի ջերմակայունության և հալման միջակայքի կտրուկ նվազում: Դա, ըստ [4]-ի, պայմանավորված է ազոտական հիմքերի այն խմբերի իոնացումով, որոնք մասնակցում են ԴՆԹ-ում ներմոլեկուլային ջրածնական կապերի առաջացմանը: Արդյունքում տեղի է ունենում ԴՆԹ-ի ջերմակայունության և պարուրկծիկ անցման կոպեատիվության անկում:

Եթե հաշվի առնենք, որ ցիս-ԴԴՊ կոմպլեքսի ազդեցության հիմնական թիրախը հենց մուկլեինաթթուն է, ապա կարևոր կդառնան ԴՆԹ-ի երրորդային կառուցվածքում տեղի ունեցող էական փոփոխությունները, երբ ամբողջ մակրոմոլեկուլում զբաղված են կապման ընդամենը մի քանի կենտրոններ և միաժամանակ տեղի ունեն մակրոմոլեկուլի պրոտոնացման կամ ապապրո-

տոնացման երևույթներ: Ցույց է տրված, որ ցիս-Դ-Դ-Պ-ի ջրային լուծույթներում, երբ նուկլեինաթթվի վրա կապման որոշ կենտրոններ արդեն իսկ զբաղված են, միջավայրի pH-ի մեծացումը հեշտացնում է ազոտական հիմքերի ապաապրոտոնացման երևույթը: Արդյունքում ինչպես AT-, այնպես էլ GC-զույգերի ապաապրոտոնացման ենթակա խմբերի pK-ի արժեքը նվազում է (օրինակ, երկշղթա տեղամասերում GC-զույգերի pK-ն նվազում է 10,7-ից մինչև 9,5): Այսպիսով, ԴՆԹ-ի ազոտական հիմքերի ապաապրոտոնացման երևույթը ցիս-Դ-Դ-Պ-ի ջրային լուծույթներում ընթանում է ավելի արդյունավետորեն (աղյ. 1):  $r_b=10^{-5}$  ( $r_b$ -ն ԴՆԹ-ի հիմքերի զույգերի հետ լիզանդի կապված մոլեկուլների թիվն է՝  $r_b=C_{Ml}/C_{ԴՆԹ}$ ) կոնցենտրացիայի դեպքում արդեն տեղի ունեն  $T_m$  և  $\Delta T$  պարամետրերի կտրուկ փոփոխություններ, որոնց բացատրությունը ԴՆԹ-լիզանդ կոմպլեքսների տեսությամբ անհնար է, հետևաբար, ԴՆԹ-ի հալման բնութագրիչների նման վարքագիծը հնարավոր է բացատրել միայն ԴՆԹ-ի երրորդային կառուցվածքում տեղի ունեցող փոփոխություններով, այն է՝ օղակաձև կառուցվածքների առաջացմամբ [5]:

Աղյուսակ 1

ԴՆԹ-ի  $T_m$ -ի և  $\Delta T$ -ի արժեքները միջավայրի հիմնայնությունից կախված ( $8,0 \leq pH \leq 12,0$ )  $r_b$ -ի տարբեր արժեքների դեպքում

$r_b$	0		$10^{-5}$		$10^{-4}$		$10^{-2}$	
	$T_m, ^\circ C$	$\Delta T, ^\circ C$	$T_m, ^\circ C$	$\Delta T, ^\circ C$	$T_m, ^\circ C$	$\Delta T, ^\circ C$	$T_m, ^\circ C$	$\Delta T, ^\circ C$
8	–	9,8	–	10,7	–	10,5	–	10,3
8,5	53,8	6,1	57,6	4,4	58,7	4,8	59,7	5,2
9,5	52,7	4	54,1	3,7	54,8	3,4	56,2	3,6
10	–	3,8	–	3,8	–	4	–	3,5
10,5	49,9	–	50,3	–	51,3	–	52,7	–
11	–	7,7	–	–	–	8	–	7,4
11,5	45,5	–	45,7	–	47,1	–	50,6	–
12	40,5	–	42,2	–	43,6	–	47,1	–

Ակնհայտ է, որ օղակաձև կառուցվածքների առաջացումը անպայման պետք է ազդի ազոտական հիմքերի իոնացման վրա, քանի որ օղակաձև կառուցվածք ունեցող նույն GC-պարունակությամբ ԴՆԹ-ի հալման օրինաչափությունները էապես տարբերվում են գծային պոլիմերի հալման օրինաչափություններից, այսինքն այս դեպքում (էներգետիկ տեսանկյունից) ԴՆԹ-ի պարույր-կծիկ անցումն էապես ավելի դժվար է, քան նույն պայմաններում գտնվող գծային պոլիմերինը:

Այսպիսով, ցիս-Դ-Դ-Պ-ի կոնցենտրացիայի մեծացումը հանգեցնում է օղակաձև կառուցվածքների քանդմանը և դրանց քանակի նվազմանը: Մակրոմոլեկուլում օղակաձև կառուցվածքների քանակի նվազումը հանգեցնում է մակրոմոլեկուլի գծային ֆրակցիայի մեծացմանը, հետևաբար, գծային ԴՆԹ-ի յուրահատուկ վարքագծի վերականգնմանը:

Մեր կողմից ուսումնասիրվել է նաև ԴՆԹ-ի ազոտական հիմքերի պրոտոնացման երևույթը ցիս-Դ-Դ-Պ-ի ջրային լուծույթներում՝ թթվային pH-ի դեպքում (աղյ. 2):

Ինչպես երևում է աղյուսակից, գրեթե կրկնվում են հիմնային pH-ի դեպքում ստացվող արդյունքները: Այսինքն, այստեղ ևս ցիս-Դ-Դ-Պ-ի գերցածր կոնցենտրացիաների դեպքում բարձրամոլեկուլային ԴՆԹ-ում տեղի ունեն

երրորդային կառուցվածքի փոփոխություններ (կարող են առաջանալ օղակաձև կառուցվածքներ):

Աղյուսակ 2

ԴՆԹ-ի  $T_m$ -ի և  $\Delta T$ -ի արժեքները միջավայրի թթվայնությունից կախված ( $3 \leq pH \leq 6,5$ )  
 $r_b$ -ի տարբեր արժեքների դեպքում

$r_b$	0		$10^{-5}$		$10^{-4}$		$10^{-3}$		$10^{-2}$	
pH	$T_m, ^\circ C$	$\Delta T, ^\circ C$	$T_m, ^\circ C$	$\Delta T, ^\circ C$	$T_m, ^\circ C$	$\Delta T, ^\circ C$	$T_m, ^\circ C$	$\Delta T, ^\circ C$	$T_m, ^\circ C$	$\Delta T, ^\circ C$
3,0	–	8,8	–	–	–	–	–	–	–	–
4	54,8	9,5	45,2	9	44,4	6,6	43,6	6,4	42,4	6,2
4,5	60,4	9,8	46	7	45,2	6,5	44	6,2	43,2	5,9
5	64	9,9	48	6,8	46,4	5,9	45,2	5,7	44	5,3
5,5	64,4	9,9	52	8,9	50	5,8	48,4	5,4	46,8	4,4
6	–	9,9	–	9,7	–	6,8	–	6	–	5,6
6,5	65,6	10	65,6	10	65,6	10	65,6	10	65,6	10

**Եզրակացություն:** Համաձայն կոնֆորմացիոն հաշվարկների՝ ԴՆԹ-ցիս-ԳԴՊ միջշղթայական բիֆունկցիոնալ տիպի փոխազդեցության մոդելը և խելատների ձևավորումը այդ կոմպլեքսի դեպքում ունեն իրենց ոչ մեծ ներդրումը ամբողջ պլատինացման մեջ, սակայն հենց այդ կոմպլեքսները կարող են հանգեցնել ԴՆԹ-ի և քրոմատինի լուրջ կառուցվածքային փոփոխությունների և ազդել ԴՆԹ-ի կրկնապատկման վրա: Չի բացառվում նաև, որ խելատացումը հանդիսանում է միջանկյալ փուլ ցիս-ԳԴՊ-ԴՆԹ փոխազդեցության համար:

Օգտագործված պլատինային կոմպլեքսների ներկայությամբ ԴՆԹ-ի  $T_m$ -ի և  $\Delta T$ -ի փոփոխությունները պայմանավորված են ԴՆԹ-ի III-ային կառուցվածքում տեղի ունեցող փոփոխություններով, որոնք էլ, հավանաբար, պայմանավորված են մակրոնուլեկուլում օղակաձև կառուցվածքների առաջացմամբ:

Ցիս-ԳԴՊ-ի ներկայությամբ ԴՆԹ-ում օղակաձև հատվածների առաջացումը փոխում է ազոտական հիմքերի pK-ի արժեքները, որի պատճառով  $\Delta T$  (pH) կախվածության մինիմումը թթվային pH-երի դեպքում շեղվում է դեպի pH-երի ավելի բարձր արժեքների տիրույթ, հիմնային pH-երի դեպքում՝ ավելի ցածր արժեքների տիրույթ: Նույն պատճառներով է պայմանավորված նաև  $T_m$ -ի վարքագիծը ինչպես հիմնային, այնպես էլ թթվային pH-երի դեպքում:

Կենսաֆիզիկայի ամբիոն

Ստացվել է 12.03.2008

Գ Ր Ա Կ Ա Ն Ո Ւ Թ Յ Ո Ւ Ն

1. Eastman A. – Biochemistry, 1985, v. 24, p. 5027–5032.
2. Macquet J.P., Theophonides T. – Bioinorganic Chemistry, 1975, v. 5, p. 59–66.
3. Арутюнян С.Г., Мамасахлисов Е.Ш., Морозов В.Ф., Далян Е.Б., Хачикян Р.Е., Вардеванян П.О., Карапетян А.Т., Ориоли П., Бруни Б. – Биофизика, 1997, т. 42, вып. 2, с. 372–377.
4. Lando D.Yu., Akhrem A.A., Orioli P., Mangani R., Dalian Y.B., Haroutiunian S.G. – J. Biomol. Struct.& Dyn., 1994, v. 12, № 2, p. 355–366.

5. **Haroutunian T.S., Sarkisyan Sh.A., Antonyan A.P., Haroutunian S.G., Dalyan Y.B., Vardevanyan P.O.** – J. Biomol. Struct. & Dyn. 13<sup>th</sup> Conversation, Albany, USA, 2003, v. 20, № 6, p. 886.
6. **Арутюнян С.Г.** Избирательное влияние лигандов на ДНК как одномерного кристалла. Автореф. дис. на соискание уч. ст. доктора физ.-мат. наук. Ер., 1993.

Ш. А. САРГСЯН, А. П. АНТОНЯН, П. О. ВАРДЕВАНЯН

## ВЛИЯНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ПРЕПАРАТА ЦИС-ДДП НА ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ДНК

### Резюме

Методами УФ-спектрофотометрии и теоретического конформационного анализа были исследованы структурные особенности ДНК при комплексобразовании ДНК–цис-ДДП в экстремальных рН ( $\text{pH} < 4$ ,  $\text{pH} > 9$ ) среды. Показано, что при ионизации азотистых оснований происходят существенные изменения температуры и интервала плавления.

Показано, что межцепочечное бидентальное связывание и образование хелатов цис-ДДП с ДНК составляют относительно небольшой вклад в общую платинацию и именно эти комплексы могут приводить к серьезным изменениям структуры ДНК.

Sh. A. SARGSYAN, A. P. ANTONYAN, P. O. VARDEVANYAN

## THE INFLUENCE OF ANTITUMOR DRUG CIS-DDP ON PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF DNA

### Summary

By the methods of UV spectroscopy and theoretical conformational analyses was investigated the structural peculiarities of DNA at complexformation with cis-DDP at extremal pH medium ( $\text{pH} < 4$ ,  $\text{pH} > 9$ ). It was shown that by ionization of nitrogen bases, significant changes in  $T_m(\text{pH})$  and  $\Delta T(\text{pH})$  take place.

However, DNA-cis-DDP bidental interstand crosslink model and formation of chelates does not play a prior role at the platination.