

БІОФІЗИКА

УДК 577.113.4:546.719

**ВИВЧЕННЯ ВЗАЄМОДІЇ МІЖ КЛАСТЕРНИМИ СПОЛУКАМИ РЕНІУ
З БІОЛОГІЧНО АКТИВНИМИ ЛІГАНДАМИ ТА СУПЕРСПІРАЛІЗОВАНОЮ
ДНК МЕТОДОМ ЕЛЕКТРОННОЇ СПЕКТРОСКОПІЇ**

**К. Полохіна¹, О. Голіченко^{2*}, С. Бабій¹, О. Джуманіязова¹,
О. Штеменко², Н. Штеменко³**

¹Дніпропетровський національний університет імені Олеся Гончара
проса. Гагаріна, 72, Дніпропетровськ 49000, Україна

²Український державний хіміко-технологічний університет
просп. Гагаріна, 8, Дніпропетровськ 49005, Україна

³Інститут біохімії імені О.В. Палладіна АН України
вул. Леонтовича, 9, Київ 01601, Україна
e-mail: golichenko_alex@i.ua

Вивчено взаємодію ДНК тимусу теляти з кластерними сполуками ренію з фосфатними, адамантильними та ферулатними лігандами. Показано, що механізм взаємодії включає ковалентне приєднання сполуки Ренію до нуклеїнової основи з подальшим розплетенням спіралі ДНК та відрізняється при низьких і високих концентраціях кластерних сполук Ренію. При низьких концентраціях кластерних сполук Ренію відбувається взаємодія між ними і нуклеїновими основами незалежно від природи й орієнтації лігандів навколо біядерного фрагмента Re_2^{6+} , найімовірніше, завдяки його аксіальному положенню, що призводить до розплетення спіралі ДНК. При високих концентраціях сполук Ренію(III) можливе утворення комплексів із нуклеїновими основами, при цьому відбувається взаємодія між π -електронною густиною нуклеїнових кислот і лігандами, що є у структурі кластерних сполук Ренію. Вивчення електронних спектрів поглинання і в'язкості розчинів кластерних сполук Ренію й ДНК дало змогу підтвердити наявність взаємодії цих сполук із нуклеїновими основами та продемонструвати механізм редокс-активації цього процесу, що важливо для розуміння механізму антиканцерогенних властивостей кластерних сполук Ренію і може пояснити раніше показану синергічну антиканцерогенну дію сполук Ренію та Платини.

Ключові слова: кластерні сполуки Ренію(III), ДНК, розплетення ДНК, редокс-активація.

У нашій нещодавно опублікованій роботі [20] вперше було показано, що кластерна сполука Ренію *cis*-дикарбоксилатного типу з півалатними лігандами взаємодіяла зі суперспіралізованою ДНК, виділеною зі сперми лосося, та з бактеріальною плазмідною. При цьому інтенсивність перетворення кільцевої спіралізованої плазмиди на розплетену, розщеплену або й повністю гідролізовану форму залежала від наявності у середовищі окислювальної (гідроген пероксид) або відновлювальної (меркаптоетанол) речовини, що дало можливість віднести кластерну речовину Ренію з півалатними лігандами до антиканцерогенних про-ліків, які редокс-активуються (а *redox-activating pro-drug*). До таких антиканцерогенних про-ліків належать деякі сполуки перехідних металів, де можлива зміна валентного стану металу в широкому діапазоні та які по-різному виявляють свої зв'язуючі властивості, залежно від оточуючого середовища; вони можуть бути

неактивними у нормальній клітині й надзвичайно активними у малігнізованих, де редокс-статус змінений у бік прооксидантного [8]. Також відомо, що в експериментах із асцитною пухлиною лейкозу L1210 і саркомою 180 клітин (sarcoma 180 cells) цитотоксична дія карбоксилатів диродію(II) прямо пропорційно залежала від ліпофільних властивостей лігандів [4]. Отже, антиканцерогенні властивості біядерних кластерів залежали не тільки від наявності кластерного фрагмента метал-метал, а й від структури і орієнтації лігандів, які його оточують, що підтверджено і нашими експериментами *in vivo* [20]. Такі ліганди як фосфатні є широко розповсюдженими у природі [2, 6], похідні ферулової [10, 21], адамантанкарбонової [9] кислот, мають широкий спектр біологічної активності. Враховуючи усе вищевикладене, метою даної роботи було дослідити взаємодію суперспіралізованої ДНК з біядерними кластерними сполуками Ренію(III) з адамантильними, ферулатними та фосфатними лігандами, й визначити, чи є цей процес редокс-активованим або залежним від наявності цисплатину.

Матеріали та методи

Цисплатин (cisPt) був придбаний у Полімед (США). У роботі досліджувалися кластерні сполуки Ренію: калій діакватетра- μ -гідрогенфосфатодиреній(III) $K_2[Re_2(HPO_4)_4(H_2O)_2]$ (I); біс-диметилсульфоксид-цис-тетрахлориди- μ -адамантилкарбоксилатодиреній(III) (cis- $Re_2(C_{10}H_{15}COO)_2Cl_4 \cdot 2DMSO$) (II); транс-тетрахлориди- μ -адамантилкарбоксилатодиреній(III) (trans- $Re_2(C_{10}H_{15}COO)_2Cl_4$) (III); біс-тетрагідрофуран-цис-тетрахлориди- μ -ферулато-диреній(III) (cis- $Re_2(Ferulic)_2Cl_4 \cdot 2THF$) (IV), які були синтезовані за процедурою [7]. ДНК тимусу теляти (СТ-ДНК), зі середньою молекулярною масою 328 Да на один нуклеотид, з молярним коефіцієнтом поглинання $\epsilon_{260} = 0,6600 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, придбали в Serva, Німеччина.

Електронні абсорбційні спектри (ЕАС) поглинання були виміряні на спектрофотометрі HP 8453 фірми «Hewlett Packard» у діапазоні від 220 до 400 нм за процедурою [10]. Рівень чистоти дослідної ДНК встановлювали шляхом розрахунку співвідношення показників поглинання СТ-ДНК при 260 і 280 нм, що становило менше ніж 1,8. Це вказувало на чистоту зразка СТ-ДНК, вільної від білкових молекул. Досліди з титруванням СТ-ДНК сполуками Ренію були проведені з фіксованими концентраціями СТ-ДНК (0,12 мкМ) у Tris-HCl буфері (5 мМ, рН 7,5) та за наявності 20 мМ NaCl. Розчин комплексу Ренію та СТ-ДНК інкубували протягом 5 хв, після чого були зняті спектри поглинання. Окрім того, було проведено титрування СТ-ДНК кластерними сполуками Ренію в різних середовищах: у Tris-HCl буфері (5 мМ, рН 7,5) та за наявності 20 мМ NaCl, за наявності гідроген пероксиду (10^{-6} мМ), меркаптоетанолу (10^{-6} мМ) та цисплатину (10^{-6} мМ).

Константи зв'язування, K_b (M^{-1}) розраховували за такою формулою:

$$1/(A-A_0) = 1/A_0 + 1/[K_b \times A_0 \times C_{(\text{комплекс})}],$$

де A_0 та A – значення поглинання розчину СТ-ДНК до та після додавання комплексу Ренію, а $C_{(\text{комплекс})}$ моль/л та K_b л/моль – концентрація сполуки Ренію та константа взаємодії відповідно [10, 19].

Результати і їхнє обговорення

На рис. 1 зображено електронні спектри поглинання СТ-ДНК при додаванні I, які є типовими для всіх сполук, що вивчаються.

Отримані електронні спектри поглинання СТ-ДНК проявляють гіперхромний ефект при збільшенні концентрації сполук Ренію. Група піків у ділянці 260 нм характеризує π - π^* перехід в основах нуклеїнових кислот. Зміни інтенсивності поглинання відображають відповідні структурні модифікації молекули ДНК, що включають порушення водневих

зв'язків поміж комплементарними ланцюгами, новими ковалентними зв'язками до нуклеїнових основ, інтеркаляцію ароматичних кілець та інші. Наприклад, гіпохромний ефект відображає інтеркаляцію речовини поміж комплементарними парами нуклеїнових основ ДНК; ступінь гіпохромного ефекту при цьому відповідає силі інтенсивності взаємодії [15]. З іншого боку, гіперхромний ефект є результатом неінтеркаляційного зв'язування, що супроводжується виходом нуклеїнових основ з комплементарних взаємодій (інтенсивність π - π^* переходу зростає), що призводить до розкручування або розплетення подвійної спіралі ДНК. Оскільки при титруванні СТ-ДНК сполуками диренію **I** – **IV** спостерігали гіперхромний ефект, інтеркаляційну взаємодію **I** – **IV** з СТ-ДНК можна виключити, виходячи з вищенаведених міркувань і враховуючи структуру досліджуваних сполук, де немає плоских ароматичних фрагментів молекул, які здатні до інтеркаляційних взаємодій. Гіперхромний ефект, який ми спостерігаємо, свідчить про розплетення ДНК спіралі з можливими ковалентними взаємодіями між комплексами диренію(III) та нуклеїновими основами молекул ДНК, та з відповідним (подальшим) порушенням стекінгових взаємодій між нуклеїновими основами. Було показано, що ступінь розплетення ДНК корелював із кількістю утворених монофункціональних або біфункціональних ковалентних адуктів з цисплатином [11].

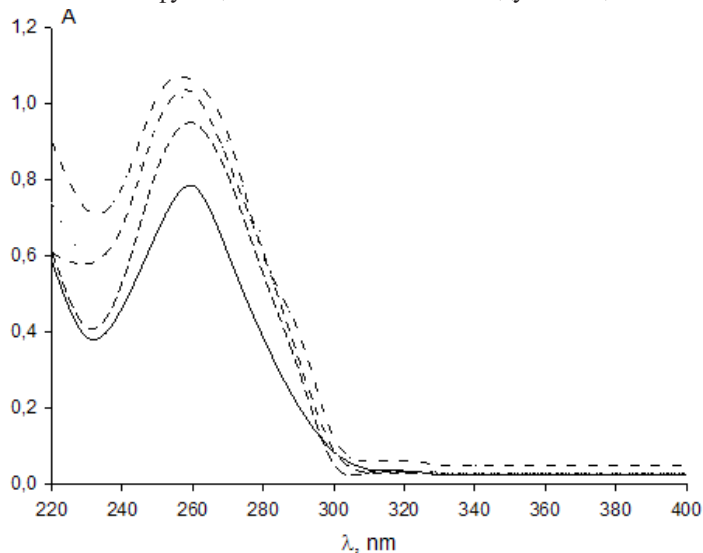


Рис. 1. Електронні спектри поглинання СТ-ДНК (—) при додаванні **I**: 10 μ M (---), 20 μ M (- · - · -), 30 μ M (·····), 50 μ M (- · · · · -).

Ще одна важлива характеристика ультрафіолетових ЕСП СТ-ДНК, за дії різних речовин, – це зміна довжини хвилі максимуму поглинання, тобто зсув у червону, довгохвильову область поглинання (червоний, батохромний зсув), або у синю – короткохвильову область поглинання (синій, гіпохромний зсув) відносно 260 нм. Обидва зсуви свідчать про утворення нового адукту, ДНК-речовина, а характер зсуву свідчить про напрям зміни енергії π - π^* переходів, в основах нуклеїнових кислот. Наприклад, зсув піка поглинання (260 нм) у червону зону свідчить про інтеркаляцію комплексу між комплементарними парами нуклеїнових основ СТ-ДНК і утворення кон'югованого адукту з інтеркалятором, з відповідним зменшенням енергії поглинання [15]. У нашому експерименті за малих концентрацій сполук Ренію жодних зсувів не спостерігалось і не було практично різниці між спектрами титрування СТ-ДНК різними сполуками. Звідси

можна зробити висновок, що за низьких концентрацій сполук Ренію (співвідношення концентрацій $[\text{ДНК}]:[\text{сполука Ренію}] = 1:84 - 1:168$) відбувається ковалентне зв'язування нуклеїнових кислот із диренієвим ядром (загальним фрагментом усіх досліджуваних сполук **I – IV**). На користь наявності ковалентного зв'язування диренієвих сполук з СТ-ДНК свідчить відома координаційна модель зв'язування нуклеїнової основи 9-етиладеніну з диренієвим ядром через N6/N1 сайти [18]. При утворенні такого адукту не відбувається перекривання електронних хмар нуклеїнових основ і ліганду, який міститься у складі сполуки Ренію, отже, це призводить до однакових спектрів СТ-ДНК + **I – IV** та до збільшення енергії збудження $\pi\text{-}\pi^*$ переходів в основах нуклеїнових кислот ДНК.

Проте при збільшенні концентрації сполук Ренію ця різниця є суттєвою. Так, на рис. 1 слід відмітити незначний зсув максимуму поглинання у короткохвильову ділянку поглинання СТ-ДНК, при високих концентраціях **I** (максимум поглинання 256 нм). Різниця з довжиною хвилі максимуму поглинання інтактної СТ-ДНК δ_λ дорівнює: $256 - 260 = -4$ (нм), що вказує на утворення нового ДНК-**I** адукту, з ковалентним зв'язком між комплексом Ренію та ДНК [16]. Така різниця між максимумами поглинання інтактної СТ-ДНК та утвореним новим адуктом існує для більшості досліджуваних сполук і представлена у табл. 1.

Таблиця 1

Характеристика ЕАС спектрів кластерних сполук Ренію з СТ-ДНК

Характеристики	Кластерні сполуки Ренію			
	I	II	III	IV
δ_λ , нм ([ДНК]: [сполука Ренію])	-4 (1:840)	-3,5 (1:1680)	-4 (1:252) -3 (1:840)	-20 (1:840, 1:1680) +10(1:840), +8 (1:1680)
Наявність нових піків, нм ([ДНК]: [сполука Ренію])	–	–	300 (1:1680) плече 311 (1:1680) 348 (1:1680)	312-343 (1:252) 311-341 (1:1680)

Важливо також відмітити нові піки поглинання, які з'являються у довгохвильовій ділянці, при високих концентраціях комплексів Ренію **III** і **IV** (табл. 1), які є наслідком поглинання нових адуктів СТ-ДНК-**III**, СТ-ДНК-**IV**, що зайвий раз підтверджує можливість утворення ковалентних взаємодій між СТ-ДНК і кластерними сполуками Ренію. Проте ці комплекси мають зменшену енергію збудження $\pi\text{-}\pi^*$ переходів в основах нуклеїнових кислот СТ-ДНК, тобто утворюються внаслідок взаємодії π -електронних хмар нуклеїнових основ і лігандів, які оточують кластерний ренієвий фрагмент.

Цікаво порівняти спектри комплексів СТ-ДНК-**II**, СТ-ДНК-**III**, при високих концентраціях сполук Ренію, оскільки сполуки **II** і **III** відрізняються орієнтацією адамантільних лігандів (- *цис* і - *транс*) (рис. 2).

Якщо спектр ДНК-**II** практично не відрізняється від спектра ДНК-**I**, то для ДНК-**III** при високих концентраціях сполук Ренію спостерігаються помітні зміни. Наявний менш виражений гіперхромний ефект комплексу ДНК-**III** та зсув піка поглинання у короткохвильову зону $257-260=-3$ (нм). З'являються нові піки поглинання в ділянках 311, 348 (нм). Це можна пояснити більшою активністю щодо ДНК транс-дикарбоксилатів диренію(**III**), ніж *цис*-сполук [1].

Значний гіперхромний ефект спостерігається також при додаванні **IV**, при цьому відмічено згладжування піка в зоні 240–268 нм, тобто значення δ_λ становить від -20 до +8.

Шляхом побудови графіка залежності $1/(A-A_0)$ від $1/C$, відповідно до формули (1), розраховано константи взаємодії комплексів з ДНК (табл. 2), що лежать у межах одного й того ж порядку 10^3 M^{-1} .

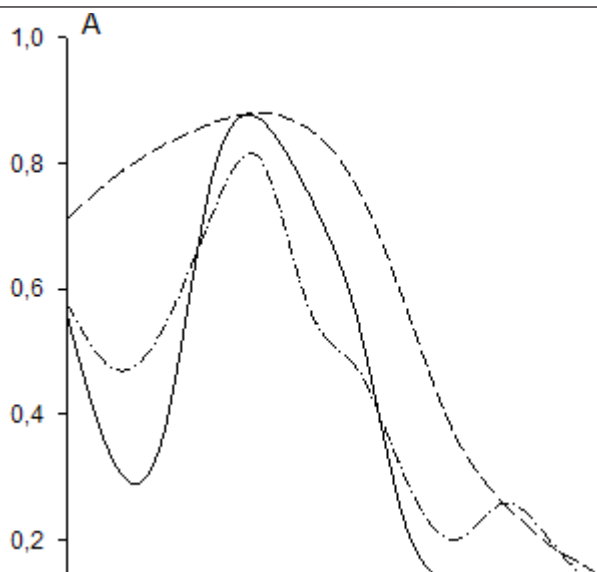


Рис. 2. Електронні спектри поглинання СТ-ДНК при додаванні I (—), II (- · - ·) і III (- - -), співвідношення концентрацій ДНК-сполука Ренію 1:1680.

Таблиця 2

Константи зв'язування кластерних сполук Ренію з СТ-ДНК (M^{-1} ; $M \pm m$; $n=5$)

Константи зв'язування	Кластерні сполуки Ренію			
	I	II	III	IV
K_b, M^{-1}	$2,702 \times 10^3$	$1,993 \times 10^3$	$1,583 \times 10^3$	$1,041 \times 10^3$
K_b з гідроген пероксидом ³ , M^{-1}	—	$2,79 \times 10^3$	$5,51 \times 10^3$	$1,85 \times 10^3$
K_b з меркаптоетанолом ⁴ , M^{-1}	—	$2,87 \times 10^3$	$10,71 \times 10^3$	$7,47 \times 10^3$
K_b з цисплатином ⁵ , M^{-1}	—	—	—	$12,36 \times 10^3$

Як і очікувалось, розраховані значення констант зв'язування менші, ніж для класичного інтеркалятора етидії броміду ($1,4 \times 10^6 M^{-1}$) [5] та для сполук, що несуть інтеркаляційні групи [12, 14], та цисплатину ($5,73 \cdot 10^4 M^{-1}$). Значення констант для комплексів Ренію лежать у діапазоні $1,04\text{--}2,7 \times 10^3 M^{-1}$. Це свідчить про те, що I, II, III, IV зв'язуються з ДНК із нижчою спорідненістю, ніж класичні інтеркалятори, але це відносно високі константи зв'язування, порівняно з іншими, неінтеркалюючими комплексами [3, 13]. Для іншої кластерної сполуки Ренію, з цисплатинним лігандом константа становить $2,2 \times 10^3 M^{-1}$ [20], що узгоджується з представленими величинами. Виходячи з отриманих даних, можна зробити висновок про неінтеркаляційну природу взаємодії СТ-ДНК з комплексами Ренію. Різниця у константах зв'язування досліджуваних кластерних сполук Ренію може бути пояснена різними комплексами з ДНК, які вони утворюють при високих концентраціях, як показано вище, тобто саме у діапазоні високих концентрацій сполук Ренію. Побудовані графіки за рівнянням (1) мають відмінності.

При титруванні СТ-ДНК гідроген пероксидом або меркаптоетанолом, або цисплатином, спостерігається гіпохромний ефект, слабкий при низьких концентраціях і значний при високих концентраціях речовин, що додаються (рис. 3).

Це свідчить про інший механізм взаємодії цих речовин, порівняно зі сполуками Ренію, який не призводить до значного розплетення спіралі ДНК. Проте якщо після цього провести титрування СТ-ДНК кластерною сполукою Ренію, то відбувається різке підвищення

поглинання у ділянці поглинання нуклеїнових основ. На рис. 4 показано залежність інтенсивності поглинання при 260 нм при титруванні **IV**, гідроген пероксидом і разом.

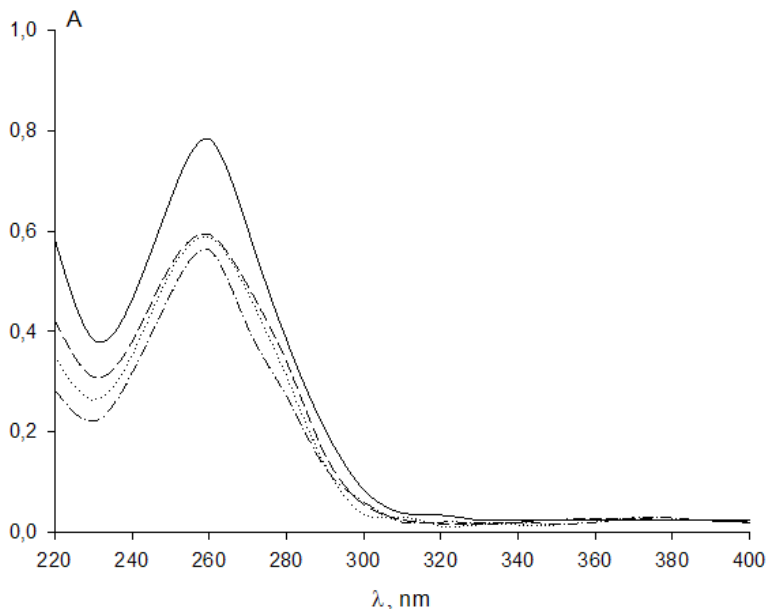


Рис. 3. Електронні спектри поглинання СТ-ДНК (—) з додаванням гідроген пероксиду (— · —), меркаптоетанолу (— · — ·) та цисплатину (·····), співвідношення концентрацій ДНК-гідроген пероксид, ДНК-меркаптоетанол та ДНК-цисплатин 1:1680.

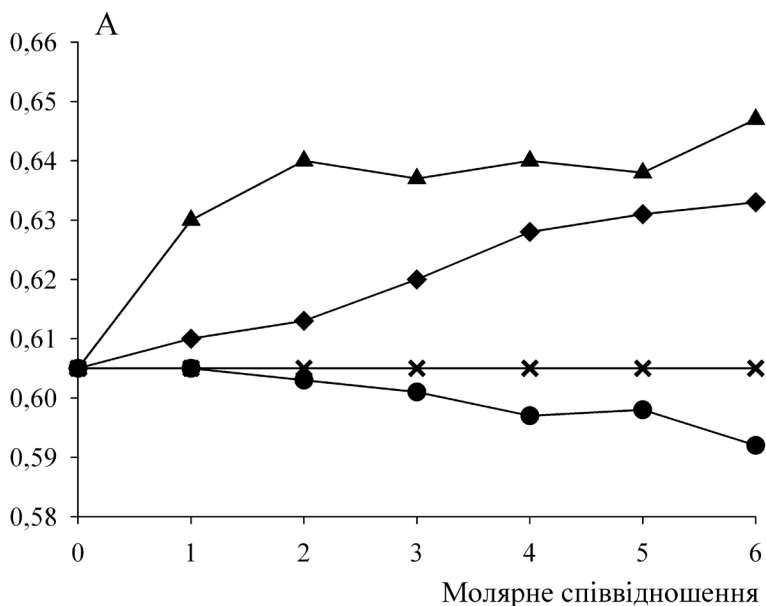


Рис. 4. Інтенсивність поглинання (A) у ділянці 260 нм СТ-ДНК (x); СТ-ДНК + **IV** (●); СТ-ДНК + H_2O_2 (◆); СТ-ДНК + H_2O_2 + **IV** (▲). Співвідношення концентрацій ДНК-гідроген пероксид і ДНК - **IV**: 1 – 1:84; 2 – 1:168; 3 – 1:252; 4 – 1:420; 5 – 1:840; 6 – 1:1680.

Константа зв'язування зростає при цьому в кілька разів (табл. 2). Це свідчить про наявність окисно-відновного або хімічного каталізу в системі, наприклад, гідроген пероксид – сполука Ренію – ДНК, який призводить до значного порушення просторової структури біомолекули. Такі зміни відбуваються непропорційно до збільшення концентрації комплексу в розчині, що підтверджує каталітичний характер взаємодій, які ми вивчаємо. Отримані нами дані підтверджують віднесення механізму взаємодії кластерних сполук Ренію в живій клітині як механізму редокс-активації антиканцерогенних препаратів, або так званої продраг-стратегії (prodrug strategy) [17], яка пояснює активність деяких препаратів на кшталт нетоксичних кластерних сполук Ренію, що стають активними тільки у раковій клітині, де редокс-статус набагато відрізняється від редокс-статусу звичайної клітини.

Уперше вивчено взаємодію ДНК тимусу теляти з кластерними сполуками Ренію, з фосфатними, адамантильними та ферулатними лігандами методом електронної спектроскопії. Показано, що при низьких концентраціях кластерних сполук Ренію відбувається взаємодія з нуклеїновими основами, що не залежить від природи й орієнтації лігандів навколо біядерного фрагмента, найімовірніше, через його аксіальні положення, що призводить до розплетення спіралі ДНК. За високих концентрацій сполук Ренію(III) можливе утворення комплексів з нуклеїновими основами, де відбувається взаємодія між π -електронною густиною нуклеїнових кислот і лігандами, що наявні у структурі кластерних сполук Ренію. Показано залежність механізму взаємодії ренієвих сполук і ДНК від наявності у розчинах перекису водню, меркаптоетанола та цисплатину, що пояснює раніше показану синергічну антиканцерогенну дію сполук Ренію і Платини та підтверджує механізм взаємодії, що включає редокс-активацію кластерних сполук Ренію.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Леус І. В., Кленіна І. А., Заблоцька К. А. та ін. Взаємодія сироваткових альбумінів з кластерними сполуками ренію цис- і транс-конфігурації // Біополімери та клітина. 2011. Т. 27. С. 465–471.
2. Abd El-Wahab Z., El-Sarrag M. Derivatives of phosphate Schiff base transition metal complexes: synthesis, studies and biological activity // Spectrochim. Acta Part A: Mol. Biomol. Spectrosc. 2004. Vol. 60. P. 271–277.
3. Angeles-Boza A. M., Bradley P. M., Patty K.-L. et al. DNA binding and photocleavage *in vitro* by new dirhodium(II) dppz complexes: Correlation to cytotoxicity and photocytotoxicity // Inorg. Chem. 2004. Vol. 43. P. 8510–8519.
4. Chifotides H. T., Dunbar K. R. Interactions of metal – metal-bonded antitumor active Complexes with DNA fragments and DNA // Acc. Chem. Res. 2005. Vol. 38. P. 146–156.
5. Chouai A., Wicke S. E., Turro C. et al. Ruthenium(II) complexes of 1,12-diazaperylene and their interactions with DNA // Inorg. Chem. 2005. Vol. 44. P. 5996–6003.
6. Durgam G. G., Virag T., Walker M. D. et al. Synthesis, structure-activity relationships, and biological evaluation of fatty alcohol phosphates as lysophosphatidic acid receptor ligands, activators of PPARgamma, and inhibitors of autotaxin // J. Med. Chem. 2005. Vol. 48. P. 4919–4930.
7. Golichenko A. A., Shtemenko A. V. Cluster Rhenium (III) Complexes with Adamantanecarboxylic Acids: Synthesis and Properties // Rus. J. Coord. Chem. 2006. Vol. 32. P. 242–249.
8. Graf N., Lippard S. J. Redox activation of metal-based prodrugs as a strategy for drug delivery // Adv. Drug Deliv. Rev. 2012. Vol. 64. P. 993–1004.
9. Hassan G. S., El-Emam A. A., Laila M. G. Synthesis, antimicrobial and antiviral testing of some new 1-adamantyl analogues // Saudi Pharm. J. 2010. Vol. 18. P. 123–128.

10. *Jakupec M. A., Galanski M., Arion V. B.* et al. Antitumour metal compounds: more than theme and variations // *Dalton Trans.* 2008. Vol. 44. P. 183–194.
11. *Keck M. V., Lippard S. J.* Unwinding of supercoiled DNA by platinum-ethidium relate complexes // *J. Am. Chem. Soc.* 1992. Vol. 114. P. 3386–3390.
12. *Kumar L., Prasad K. S.* Synthesis, characterization, antioxidant, antimicrobial, DNA binding and cleavage studies of mononuclear Cu(II) and Co(II) complexes of 3-hydroxy-N'-(2-hydroxybenzylidene)-2-naphthohydrazide // *Eur. J. Chem.* 2011. Vol. 2. P. 394–403.
13. *Lal B., Badshah A., Altaf A. A.* et al. Synthesis, characterization and antitumor activity of new ferrocene incorporated N, N'-disubstituted thioureas // *Dalton Trans.* 2012. Vol. 41. P. 14643–14650.
14. *Lawrence D., Vaidyanathan V. G., Nair B. U.* Synthesis, characterization and DNA binding studies of two mixed ligand complexes of ruthenium(II) // *J. Inorg. Biochem.* 2006. Vol. 100. P. 1244–1251.
15. *Liu J., Zhang T., Lu T.* et al. Synthesis, DNA-binding and cleavage studies of macrocyclic copper(II) complexes // *Dalton Trans.* 2003. V. 28. P. 114–119.
16. *Nagle P. S., Quinn S. J., Kelly J. M.* et al. Understanding the DNA binding of novel non-symmetrical guanidinium/2-aminoimidazolium derivatives // *Org. Biomol. Chem.* 2010. Vol. 8. P. 5558–5567.
17. *Ott I., Gust R.* Non platinum metal complexes as anti-cancer drugs // *Arch. Pharm.* 2007. Vol. 340. P.117-126.
18. *Prater M. E., Mendiola D. J., Ouyang X.* A quadruply-bonded dirhenium complex bridged by two N1/N6 adenate ligands // *Inorg. Chem. Commun.* 1998. Vol. 1. P. 475–477.
19. *Shen H.-Y., Shao X.-L., Xu H.* et al. *In vitro* study of DNA interaction with Trichlorobenzenes by spectroscopic and voltammetric techniques // *Int. J. Electrochem. Sci.* 2011. Vol. 6. P. 532–547.
20. *Shtemenko N., Chifotides H. T., Domasevitch K. V.* et al. Synthesis, X-ray structure, interactions with DNA, remarkable *in vivo* tumor growth suppression and nephroprotective activity of cis-tetrachloro-dipivalato dirhenium(III) // *J. Inorg. Biochem.* 2013. Vol. 129. P. 127–134.
21. *Yu Y., Lin B. Q., Yu L.* et al. Inhibitory effects of two Ferulates from *Angelica Sinensis* on platelet aggregation and oxytocin-induced uterine contraction // *The Open Bioactive Compounds Journal.* 2009. Vol. 2. P. 43–46.

Стаття: надійшла до редакції 30.11.14

доопрацьована 04.02.16

прийнята до друку 03.03.16

**INVESTIGATION OF THE INTERACTION OF CLUSTER COMPOUNDS OF
RHENIUM WITH BIOLOGICAL ACTIVE LIGANDS WITH SUPERCOILED DNA
BY ELECTRONIC SPECTROSCOPY**

**К. Polokhina¹, A. Golichenko², S. Babiy¹, O. Dzhumaniyazova¹, A. Shtemenko²,
N. Shtemenko³**

¹*Oles Honchar National University of Dnipropetrovsk
72, Gagarin Ave., Dnipropetrovsk 49000, Ukraine*

²*Ukrainian State University of Chemical Technology
8, Gagarin Ave., Dnipropetrovsk 49005, Ukraine*

³*Palladin Institute of Biochemistry, NAS of Ukraine
9, Leontovich St., Kyiv 01601, Ukraine*

e-mail: golichenko_alex@i.ua

The interaction of calf thymus DNA with cluster rhenium compounds with phosphate, adamantyl and ferulic ligands was studied. It was shown that the mechanism of interaction involves the covalent connection of rhenium compounds to nucleobases followed untwisted helix of DNA and is different at low and high concentrations of cluster rhenium compounds. For low concentrations of rhenium cluster compounds the interaction between them and the nucleic bases regardless of the nature and orientation of the ligands around the binuclear fragment Re_2^{6+} most likely due to its axial position, leading to the uncoiled DNA helix. For high concentrations of rhenium(III) compounds, the complexes with nucleic bases are formed. There are the interaction between the π -electron density of nucleic acids and ligands, that are present in the structure rhenium cluster compounds. The study of electronic absorption spectra and viscosity solutions of rhenium cluster compounds and DNA has allowed to confirm the fact of interaction of these compounds with nucleic bases and demonstrate the mechanism of redox activation of interaction process, which is important for understanding of anti-cancer properties mechanism of rhenium cluster compounds and may explain the previously shown synergistic anticancer activity of the compounds of rhenium and platinum.

Keywords: cluster compounds of rhenium(III), DNA, unwinding DNA, redox activation.

**ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КЛАСТЕРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ
РЕНИЯ С БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫМИ ЛИГАНДАМИ
С СУПЕРСПИРАЛИЗИРОВАННОЙ ДНК МЕТОДОМ
ЭЛЕКТРОННОЙ СПЕКТРОСКОПИИ**

**Е. Полохина¹, А. Голиченко², С. Бабий¹, Е. Джуманиязова¹,
О. Штеменко², Н. Штеменко³**

¹*Днепропетровский национальный университет имени О. Гончара
просп. Гагарина, 72, Днепропетровск 49000, Украина*

²*Украинский государственный химико-технологический университет
просп. Гагарина, 8, Днепропетровск 49005, Украина*

³*Институт биохимии имени А.В. Палладина НАН Украины
ул. Леонтовича, 9, Киев 01601 Украина
e-mail: golichenko_alex@i.ua*

Изучено взаимодействие ДНК тимуса теленка с кластерными соединениями рения с фосфатными, адамантильными и ферулатными лигандами. Показано, что механизм взаимодействия включает ковалентное присоединение соединений рения к нуклеиновому основанию с последующим расплетением спирали ДНК и отличается при низких и высоких концентрациях кластерных соединений рения. При низких концентрациях кластерных соединений рения происходит взаимодействие между ними и нуклеиновыми основаниями независимо от природы и ориентации лигандов вокруг биядерного фрагмента Re_2^{6+} , вероятнее всего, благодаря его аксиальному положению, что приводит к расплетению спирали ДНК. При высоких концентрациях соединений рения(III) возможно образование комплексов с нуклеиновыми основаниями, при этом происходит взаимодействие между π -электронной плотностью нуклеиновых кислот и лигандами, имеющимися в структуре кластерных соединений рения. Изучение электронных спектров поглощения и вязкости растворов кластерных соединений рения и ДНК позволило подтвердить наличие взаимодействия этих соединений с нуклеиновыми основаниями и продемонстрировать механизм редокс-активации этого процесса, что важно для понимания механизма антиканцерогенных свойств кластерных соединений рения и может объяснить ранее показанное синергическое антиканцерогенное действие соединений рения и платины.

Ключевые слова: кластерные соединения рения(III), ДНК, расплетение ДНК, редокс-активация.