

УДК 576.3:612.014.46:616-006

БИОХИМИЯ

Г. А. БЕЛИЦКИЙ, Т. А. БОГУШ, М. А. ПАНОВ

ВЛИЯНИЕ ХЛОРАМФЕНИКОЛА НА СВЯЗЫВАНИЕ Н³-ДИМЕТИЛБЕНЗ-(α)-АНТРАЦЕНА С НУКЛЕИНОВЫМИ КИСЛОТАМИ В КУЛЬТУРЕ НОРМАЛЬНЫХ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ КЛЕТОК МЫШИ

(Представлено академиком А. Н. Белозерским 16 V 1972)

В предыдущей работе мы показали, что антибиотик хлорамфеникол (ХМФ) способен значительно снижать токсическое действие диметилбенз-(α)-антрацена (ДМБА) и бенз-(α)-пирена (БП) на культуру нормальных эмбриональных клеток мыши, не изменяя интенсивность метаболизма этих углеводов. Подавление токсического действия сопровождалось незначительным снижением связывания метаболитов Н³-ДМБА и Н³-БП с белками клеточного монослоя и культуральной среды, которое, однако, не коррелировало с уменьшением токсичности углеводов (^{1, 2}).

В настоящей работе изучается влияние ХМФ на интенсивность метаболизма Н³-ДМБА и на связывание метаболитов ДМБА с нуклеиновыми кислотами клеток. Опыты проводили на 1 пассаже нормальных эмбриональных фибробластов мыши. ХМФ и Н³-ДМБА (удельная активность 330 μ С/ммоль, Radiochemical Centre, Amersham) добавляли в культуру вместе со свежей средой через 2–3 дня после высева клеток в большие матрицы Фернбаха (площадь дна ~ 155 см²) и инкубировали культуру в течение 24 час. На одно выделение нуклеиновых кислот брали 6–7 мат-рацев. РНК из клеток выделяли по методу Шерера (³), а ДНК экстрагировали из промежуточного слоя и фенольной фазы при pH 8. Определение метаболизма и измерение связывания Н³-ДМБА с белками клеток и среды проводили по методике, описанной нами ранее (⁴).

Полученные результаты представлены в табл. 1. ХМФ в концентрации 100 и 500 μ г/мл не влияет на скорость метаболизма Н³-ДМБА: за сутки инкубации независимо от присутствия в среде ХМФ метаболизируется около 54–67% добавленного в культуру Н³-ДМБА. Метаболизм канцерогенного углеводорода сопровождается связыванием его метаболитов с

Таблица 1

Влияние ХМФ на метаболизм и связывание 1 μ г/мл Н³-ДМБА с белками и нуклеиновыми кислотами за сутки инкубации

№ опыта	Концентрация ХМФ, μ г/мл	Количество метаболизированного Н ³ -ДМБА, % от исходного	Белки, расп/мин·мг		Нуклеиновые кислоты, имп/мин·мг	
			клетки	среда	ДНК	РНК
1	—	—	—	—	39,3 $\pm$ 0,5	19,5 $\pm$ 0,2
2	100	—	—	—	25,3 $\pm$ 0,3	14,5 $\pm$ 0,1
	100	65 $\pm$ 0,3	15000 $\pm$ 1000	1500 $\pm$ 100	30,9 $\pm$ 0,4	19,9 $\pm$ 0,8
	500	67 $\pm$ 0,9	15000 $\pm$ 1000	1400 $\pm$ 100	18,7 $\pm$ 0,9	12,9 $\pm$ 0,3
3	—	65 $\pm$ 0,9	14000 $\pm$ 1000	1370 $\pm$ 90	8,6 $\pm$ 0,1	4,8 $\pm$ 0,1
	100	54 $\pm$ 0,8	8600 $\pm$ 100	480 $\pm$ 40	33,4 $\pm$ 0,9	30,8 $\pm$ 0,3
	100	62 $\pm$ 1,2	10100 $\pm$ 200	500 $\pm$ 90	30,1 $\pm$ 0,7	31,1 $\pm$ 0,4
	500	54 $\pm$ 1,8	9300 $\pm$ 300	470 $\pm$ 90	11,5 $\pm$ 0,3	14,1 $\pm$ 0,9

РНК, ДНК и белками клеток и культуральной среды. ХМФ в концентрации 100 и 500 мкг/мл не влияет на связывание Н³-ДМБА с белками клеточного монослоя и среды. Следует отметить, что в предыдущей работе мы наблюдали небольшое подавление связывания Н³-ДМБА с белками в присутствии 500 мкг/мл ХМФ. Возможно, что это объясняется различиями в постановке опыта. Например, в настоящей работе соотношение культуральной среды и клеток было в несколько раз выше, чем в предыдущей (¹). Связывание Н³-ДМБА с ДНК и РНК оказывается одинаково чувствительным к действию ХМФ. ХМФ в концентрации 100 мкг/мл подавляет связывание Н³-ДМБА с ДНК на 36–40%, а с РНК на 26–35%. В одном из опытов подавление связывания с ДНК было статистически недостоверным, а связывание с РНК не изменялось (опыт 3). При концентрации ХМФ 500 мкг/мл связывание Н³-ДМБА с нуклеиновыми кислотами подавляется значительно сильнее и снижается на 66–72% для ДНК и на 55–76% для РНК.

Как было показано в предыдущей работе, ХМФ в концентрации 500 мкг/мл сильнее снижает токсический эффект ДМБА и БП, чем в концентрации 100 мкг/мл. В связи с этим можно предположить, что одной из причин снижения токсического действия ДМБА (а возможно и БП) в присутствии ХМФ может быть подавление связывания метаболитов канцерогенных углеводов с нуклеиновыми кислотами клеток. Полученные нами данные согласуются с представлением о том, что необходимым условием для проявления токсического действия углеводов является их связывание с нуклеиновыми кислотами (^{5, 6}).

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова

Поступило
18 I 1972

Институт экспериментальной и клинической онкологии
Академии медицинских наук СССР
Москва

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Г. А. Белицкий, Т. А. Богущ, Цитология, № 11 (1970). ² Т. А. Богущ, Вопр. онкол., 18, № 8, 72 (1972). ³ K. Scherrer, H. Latham, J. E. Darnell, Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 49, 240 (1963). ⁴ И. М. Бужурина, Ю. М. Васильев и др., Цитология, № 10 (1971). ⁵ L. Diamond, V. Defendi, F. Brooks, Cancer Res., 27, 890 (1967). ⁶ T. Matsushima, J. H. Weisburger, Chem. Biol. Interactions, 1, 2, 241 (1969).