

УДК 541.49

БИОХИМИЯ

И. А. ЗАХАРОВА, Ю. Ш. МОШКОВСКИЙ, Т. И. СУРАЙКИНА,
Л. М. ФОНШТЕЙН

К ВОПРОСУ О БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПАЛЛАДИЯ

(Представлено академиком Н. М. Жаворонковым 12 III 1975)

В последние годы в литературе опубликован ряд работ, посвященных исследованию биологической активности комплексных соединений металлов платиновой группы (¹). Например, найдено, что соединения платины обладают значительной противоопухолевой активностью (²), способны ингибировать синтеза ДНК, РНК и белка (³) и инактивировать свободный бактериофаг (⁴).

В литературе отсутствуют сведения о биологической активности комплексов палладия. Известно только, что соли палладия не оказывают ка-

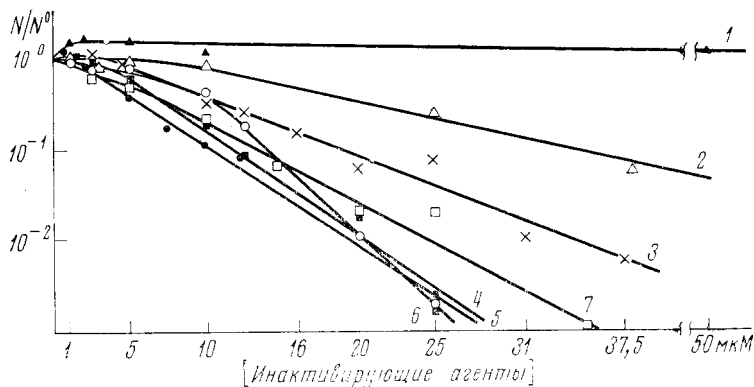


Рис. 1. Инактивация бактериофага Т4 соединениями палладия. 1 — $\text{Pd}[(\text{En})_2\text{Cl}_2]$, 2 — $\text{K}_2\text{Pd}(\text{CNS})_4$, 3 — K_2PdCl_6 , 4 — $\text{Pd}(\text{NH}_3)_4\text{Cl}_2$, 5 — K_2PdCl_4 , 6 — $\text{K}_2\text{Pd}(\text{NO}_2)_4$, 7 — K_2PdBr_4 . N/N_0 — отношение фазовых частиц при данной концентрации комплексных соединений к контрольному числу фазовых частиц

кого-либо заметного противоопухолевого действия (⁵). В то же время известно, что соли палладия специфически взаимодействуют с ДНК *in vitro*, вызывая сильное снижение величины характеристической вязкости в результате одновитевых разрывов основного валентного остова полимерной молекулы (⁶). На этот процесс гидролиза фосфодиэфирных связей ДНК существенное влияние оказывает рН среды и ионная сила раствора (⁷). Можно думать, что соли палладия в результате их высокой реакционной

способности инактивируются в организме на первых стадиях контакта с тканями и не достигают клеток опухоли.

В настоящей работе в качестве критерия биологической активности солей палладия рассмотрена их способность инактивировать внеклеточный бактериофаг Т4. Использование такой модели обеспечивает взаимодействие комплексов с субстратом (ДНК) без превращения их в новые формы, а также предотвращение перехвата солей палладия другими белками, кроме белка оболочки фага.

Лизат бактериофага Т4 в среде М-9 разводили в фосфатном буфере (рН 7,0) до титра $4 \cdot 10^8$ фаговых частиц в 1 мл. 0,5 мл суспензии фага смешивали с равным объемом препарата в буферном растворе и инкубировали 2 часа на водяной бане при 37° . После соответствующих разведений определяли доли выживших фаговых частиц на газоне культуры *Escherichia coli* В.

На рис. 1 представлены кривые инактивации бактериофага под влиянием $K_2Pd(NO_2)_4$, K_2PdBr_4 , K_2PdCl_4 , K_2PdCl_6 , $Pd[(En)_2Cl_2]$, где En — этилендиамин, $K_2Pd(CNS)_4$ и $Pd(NH_3)_4Cl_2$. Инактивационные кривые имеют начальный плечевой участок, переходящий в участок кривой с экспоненциальным наклоном. Наличие такого

«плеча», вероятно, может быть объяснено связыванием палладия на начальных стадиях процесса с белковой оболочкой бактериофага.

Разница в величинах наклона инактивационных кривых отражает зависимость инактивирующего действия различных солей палладия от их состава и строения. Так, замещение атомов хлора в K_2PdCl_4 на группы NO_2^- приводит к увеличению инактивирующего действия, а введение ионов роданида вызывает уменьшение степени инактивации (см. табл. 1). Введение двух молекул этилендиамина вместо четырех молекул аммиака делает полученный комплекс практически неактивным (кривая 1

рисунка). Вероятно, в случае $Pd[(En)_2Cl_2]$ уменьшение активности связано не только с некоторым изменением донорной способности координированного азота в этилендиаминах, а в первую очередь с меньшей подвижностью лиганда в результате образования хелатов с центральным атомом металла.

Сравнение данных по степени инактивации фага и величине энергии отрыва электрона от центрального атома комплекса в разных соединениях палладия (s) (табл. 1) позволяет прийти к заключению о существовании прямой зависимости между этими величинами. Из таблицы видно, что между энергией отрыва электрона и инактивирующей способностью наблюдается прямая корреляция. Из этого следует, что чем ниже электронная плотность (заряд) на центральном атоме комплекса, тем выше его инактивирующая активность. Из табл. 1 также следует, что соединение палладия(IV) обладает менее выраженной инактивирующей способностью, чем соответствующее соединение палладия(II).

Таким образом, по нашим данным, соли палладия обладают антифаговой активностью. Инактивирующая способность солей палладия в ряде случаев превышает антифаговое действие соответствующих соединений платины. Так, соль $K_2Pd(NO_2)_4$ заметно инактивировала свободный бактериофаг Т4 при концентрации 10^{-5} М, тогда как соль $K_2Pt(NO_2)_4$ в исследованном диапазоне концентраций до $5 \cdot 10^{-5}$ М не вызывала биологического эффек-

Таблица 1

Инактивирующая активность (К) и энергия отрыва электрона с уровня $3d\ Pd_{4/2}\ (E)$

Соединение	E	K *
$K_2Pd(CNS)_4$	337,7	10
K_2PdBr_4	337,9	4,4
K_2PdCl_4 (II)	338,4	3,8
$Pd(NH_3)_4Cl_2$	338,9	3,6
$K_2Pd(NO_2)_4$	339,9	2,5
K_2PdCl_6 (IV)	340,5	6,0

* Значение концентрации (мкмол/мл), вызывающей в среднем один летальный удар на фаговую частицу и приводящей к уровню выживаемости фаговых частиц, равному 37%.

та. Сравнительное изучение биологической активности соответствующих солей платины и палладия, по-видимому, отражающей различие в их механизме действия, явится предметом дальнейших исследований.

Институт общей и неорганической химии
им. Н. С. Курбакова
Академии наук СССР
Москва

Поступило
11 III 1975

Научно-исследовательский институт по
биологическим испытаниям химических соединений
Кунавна Московской обл.

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

¹ T. A. Connors, *Platinum Metals Rev.*, v. 17, 98 (1973). ² B. Rosenberg, L. Van Camp, J. E. Trosco, *Nature*, v. 222, 385 (1969). ³ J. A. Howle, G. R. Gale, *Biochemical Pharm.*, v. 19, 2757 (1970). ⁴ J. Drobnic, A. Krekulova, A. Kubelcova, *Folia Microbiol.*, v. 16, 548 (1971). ⁵ M. J. Clare, J. D. Hoeschele, C. A. McAuliffe, *Proc. XVI ICCS, Dublin, Ireland*, 19–24 aug., 1974. ⁶ Д. М. Шишнинишвили, В. Н. Лыцов и др., *Биофизика*, т. 16, 965 (1971). ⁷ Д. М. Шишнинишвили, В. Н. Лыцов, Ю. Ш. Мошковский, *Сообщ. АН ГрузССР*, т. 65, 457 (1972). ⁸ В. И. Нефедов, И. А. Захарова и др., *ЖНХ*, т. 18, 3264 (1973).