

**Материалы XXVI Международной
научной конференции студентов,
аспирантов и молодых учёных
«Ломоносов-2019»
секция «Химия»**

электронное издание

МОСКВА

8-12 апреля 2019

Содержание

Аналитическая химия	1
Высокомолекулярные соединения	115
История химии	244
Катализ	261
Коллоидная химия	339
Неорганическая химия I (студенты)	382
Неорганическая химия II (аспиранты и молодые учёные)	444
Органическая химия	477
Радиохимия и радиоэкология	706
Физическая химия I: молекулярное моделирование, спектроскопия, лазерная химия	773
Физическая химия II: химическая термодинамика и химическая кинетика	845
Физическая химия III: процессы с участием ионов и радикалов в конденсированных средах и на межфазных границах (электрохимия, химия высоких энергий, спиновая химия)	875
Химическая технология и новые материалы	908
Химия живых систем, нанобиоматериалы и нанобиотехнологии	1023

Влияние противоопухолевого препарата кураксина CBL0137
на метилирование ДНК

Воробьев А.П., Сергеев А.В.

студент 6-го курса

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
химический факультет, Москва, Россия

E-mail: andre.vorobjov@gmail.com

Кураксин (CBL0137) является перспективным производным карбазола, обладающим высокой противоопухолевой активностью и низкой токсичностью к здоровым клеткам [1]. Он способен интеркалировать в ДНК в АТ-богатых участках. Ранее мы показали, что интеркалирующие лиганды способны ингибировать эукариотическую ДНК-метилтрансферазу (МТазу) Dnmt3a, осуществляющую *de novo* метилирование ДНК по 5 положению цитозина-мишени в CpG-участках [2]. Метилирование ДНК является важной формой эпигенетической регуляции и контролирует многие клеточные процессы.

В данной работе исследовалось влияние CBL0137 на функционирование Dnmt3a как один из возможных аспектов его противоопухолевого действия. Мы исследовали связывание кураксина с 30-звенным ДНК-дуплексом, меченным 6-карбоксифлуоресцентом и содержащим один CpG-сайт (f-ДНК), а также комплексообразование каталитического домена Dnmt3a (Dnmt3a-CD) с f-ДНК в присутствии CBL0137. Было обнаружено взаимодействие CBL0137 с f-ДНК по увеличению поляризации флуоресценции f-ДНК при введении в анализируемую смесь CBL0137 ($\lambda_{\text{возб}} 495$ нм, CBL0137 в этой области прозрачен). Константа диссоциации (K_D) комплекса f-ДНК-CBL0137 составила 13 ± 4 мкМ. Используя разработанный нами ранее метод определения эффективности метилирования ДНК *in vitro* [3], мы показали ингибирование реакции метилирования f-ДНК в присутствии CBL0137 с константой IC_{50} , равной 14 ± 3 мкМ. По предварительным данным, CBL0137 затрудняет образование комплекса f-ДНК с Dnmt3a-CD: K_D фермент-субстратного комплекса составляла 80 ± 9 нМ в отсутствие CBL0137 и >300 нМ при добавлении в реакционную смесь 30 мкМ CBL0137. Результаты данной работы свидетельствуют о возможном эпигенетическом вкладе в механизм противоопухолевого действия кураксина CBL0137 и аналогичных препаратов.

Работа поддержана грантами РФФИ №18-34-00364 и №19-04-00533.

Литература

1. Gasparian, A.V. et.al. Curaxins: Anticancer Compounds That Simultaneously Suppress NF- κ B and Activate p53 by Targeting FACT. *Sci. Transl. Med.* 2011, 3(95), 95RA74.
2. Minero, A.S. et.al. Probing murine methyltransferase Dnmt3a interactions with benzo[a]pyrene-modified DNA by fluorescence methods. *FEBS Journal.* 2012, 279, 3965-3980
3. Sergeev, A.V. et.al. Detection of DNA Methylation by Dnmt3a Methyltransferase using Methyl-Dependent Restriction Endonucleases. *Mol. Bio.* 2018, 52(2), 272-278