

18th National and 3rd International Conference of Iranian Biophysical chemistry
هجدهمین همایش ملی و سومین همایش
بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۵-۶ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان

Investigation of the interaction of a new platinum complex with DNA

Sahar Mirsalehi, Hamidreza Shahsavari, Fakhrossadat Mohammadi *

Department of Chemistry, Institute for Advanced Studies in Basic Sciences
sahar.salehi@iasbs.ac.ir, shahsavari@iasbs.ac.ir, and fmohammadi@iasbs.ac.ir

Abstract

Platinum-based compounds such as cisplatin and carboplatin which can stop the growth of cancer cells and are approved by the FDA, have limited use due to the side effects and drug resistance. In order to develop this class of platinum drugs, cyclometalated compounds have been designed and synthesized. They are stable under physiological conditions and reach the target cells. The incorporation of phosphine ligands increases the lipophilicity of cycloplatinum complexes and their high cytotoxicity, which is more active than cisplatin against a variety of cancer cell lines. Replacing fluorine with phosphine ligands in the synthesis of the new complex is an excellent choice to modify the electronic and hydrophobic properties. In this study, the interaction of a new platinum complex, $[Pt(dfpp)Cl(PPh_2Me)]$ (complex 1) with calf thymus DNA was investigated using fluorescence spectroscopy and ultraviolet-visible absorption spectroscopy. To reveal the mode of interaction between complex 1 and DNA, the competitive experiments have been carried out using several markers including ethidium bromide, thiazole orange, DAPI, methylene blue and Hoechst 33258. The main mode of the interaction of this complex with DNA was intercalation according to the competitive experiments. The fluorescence quenching data at different temperatures have been analyzed to estimate the values of the binding parameters including binding constant, Stern-Volmer constant, thermodynamic functions, and the number of binding sites for the interaction of the complex 1 with DNA. According to the values of thermodynamic functions, it was inferred that the effective forces in the interaction of this new cycloplatinated compound with DNA are van der Waals type or hydrogen bond formation.

Key words: Platinum complexes, Cycloplatinated Compounds, DNA binding, ligand-binding.

References

- [1] B. Rosenberg, L. Vancamp, and T. Krigas, "Inhibition of Cell Division in Escherichia coli by Electrolysis Products from a Platinum Electrode," *Nature*, vol. 205, p. 698, 1965

18th National and 3rd International Conference of Iranian Biophysical chemistry

هجدهمین همایش ملی و سومین همایش بین المللی بیوشیمی فیزیک ایران

25-26 Des, 2024, University of Hormozgan

۵-۶ دی ماه ۱۴۰۳، دانشگاه هرمزگان

[2] E. R. Jamieson and S. J. Lippard, "Structure, Recognition, and Processing of Cisplatin–DNA Adducts," *Chem. Rev.*, vol. 99, p. 2467, 1999.

[3] J. Dehand and M. Pfeffer, "Cyclometallated compounds," *Coord. Chem. Rev.*, vol. 18, no. 3, pp. 327–352, 1976.

[4] H. R. Shahsavari et al., "Fluorinated cycloplatinated (II) complexes bearing bisphosphine ligands as potent anticancer agents," *Organometallics*, vol. 40, no. 1, pp. 72–82, 2020.

ترکیبات بر پایه پلاتین مانند سیس پلاتین، کربوپلاتین، اگزالی پلاتین که می توانند رشد سلول های سرطانی را متوقف کند و مورد تایید FDA هستند، تجویز آنها با ایجاد عوارض جانبی و مقاومت دارویی دارای محدودیت است. در راستای توسعه این دسته از داروهای پلاتینی، ترکیبات سیکلوپلاتینه طراحی و سنتز شده اند که ساختار شیمیایی حلقه ای دارند. خواص ضد سرطانی این ترکیبات به لیگاندهای $C^{\wedge}N$ (لیگاندها از گروه های هترواتم دار (نیتروژن، فسفر،... بای پیریدین ها، فسفین ها، کربوکسیلات ها) گروه های کربونیل اتم های هالوژن (فلوئور، کلر، بروم، ید) هستند) مربوط می شود که باعث پایداری آنها در شرایط فیزیولوژیک و رسیدن به سلول های هدف می شوند. ترکیب لیگاندهای فسفینی باعث افزایش چربی دوستی کمپلکس های سیکلوپلاتینی و سمیت سلولی بالای آنها می شوند که فعالیت آنها نسبت به سیس پلاتین در برابر انواع رده های سلولی سرطانی بیشتر بوده است. جایگزین فلوئور به همراه لیگاندهای فسفینی در سنتز کمپلکس جدید، به عنوان یک انتخاب عالی برای اصلاح خواص الکترونیکی و آبگریزی است. در این تحقیق، برهمکنش یک کمپلکس جدید پلاتین کمپلکس (۱) $[Pt(dfppy)Cl(PPh_2Me)]$ با DNA تیموس گوساله با استفاده از طیفسنجی فلورسانس و طیفسنجی جذبی فرابنفش- مرئی مورد بررسی قرار گرفت. آزمایشات نشر رقابتی برای بررسی نحوه برهمکنش کمپلکس ۱ با DNA با استفاده از چندین شناساگر از جمله اتیدیوم برمید، تیاژول نارنجی، DAPI، متیلن بلو و هوخست ۳۳۲۵۸ انجام شد. نتایج آزمایش های رقابتی نشان داد که این کمپلکس از طریق حالت intercalation با DNA متصل می شود. مقادیر توابع ترمودینامیکی، ثابت استرن-ولمر، ثابت اتصال و تعداد جایگاه های اتصال برای برهمکنش کمپلکس ۱ با DNA از نتایج آزمایش های خاموش کردن فلورسانس در دماهای مختلف با استفاده از روش vant Hoff محاسبه شد. با توجه به نتایج بدست آمده، مکانیسم خاموشی برهمکنش کمپلکس ۱ با DNA از نوع استاتیکی است و نیروهای موثر در برهمکنش این کمپلکس با DNA از نوع واندروالسی یا تشکیل پیوند هیدروژنی است.