

УДК [54.06+543.426]:546.3::546.98

DOI: [https://doi.org/10.17721/1728-2209.2024.1\(59\).11](https://doi.org/10.17721/1728-2209.2024.1(59).11)Борис ЗАХАРЧЕНКО¹, канд. хім. наук, мол. наук, співроб.

ORCID ID: 0000-0002-3717-9273

e-mail: zakharchenkobv@gmail.com

Вікторія СТАРОВА¹, канд. хім. наук, асист.

ORCID ID: 0000-0002-3529-4251

e-mail: starova-v@ukr.net

Дмитро ХОМЕНКО¹, канд. хім. наук, ст. наук, співроб.

ORCID ID: 0000-0001-7058-832X

e-mail: dkhomenko@ukr.net

Роман ДОРОЩУК¹, канд. хім. наук, ст. наук, співроб.

ORCID ID: 0000-0003-0255-5686

e-mail: rdoroschuk@ukr.net

Ростислав ЛАМПЕКА¹, д-р хім. наук, проф.

ORCID ID: 0000-0001-8326-4535

e-mail: r.lampeka@knu.ua

¹Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

ВЗАЄМОДІЯ КООРДИНАЦІЙНИХ СПОЛУК ПАЛАДІЮ (II) НА ОСНОВІ 2-(3-МЕТИЛ)-5-ПІРИДИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛУ З ДНК ТА ОВАЛЬБУМІНОМ

Вступ. Сполуки платини наразі є єдиними металемісними препаратами, що використовуються для лікування різних видів злоякісних утворень. Але цисплатин та його аналоги є токсичними препаратами і від їх дії в значній мірі страждають також здорові тканини та органи. Тому значна увага дослідників прикута до дослідження менш токсичних аналогів цисплатини, зокрема інших металів платинової групи, та сполук з механізмами цитотоксичної дії, що відрізняються від цисплатини. Одним із таких механізмів є інтеркаляція. Інтеркаляторами можуть виступати сполуки площинної будови, або такі, до складу яких принаймні входить, фрагмент з відповідною будовою. Такими можуть бути сполуки паладію з планарними лігандами, зокрема, з похідними 3-(2-піридил)-1,2,4-тріазолів.

Методи. Дослідження взаємодії ліганду та комплексів паладію з ДНК та овальбуміном проводили методом флуоресцентної спектроскопії.

Результати. Встановлено, що у присутності координаційно насиченого паладієвого комплексу PdL_2 на основі 2-(3-метил)-5-піридил-1,2,4-тріазолу (HL) спостерігається різке збільшення інтенсивності спектрів збудження флуоресценції та флуоресценції розчину ДНК. При цьому, у спектрах збудження флуоресценції з'являється ізобестична точка, що вказує на проходження взаємодії між молекулами ДНК з PdL_2 , а отже, можливу інтеркаляцію невеликих планарних молекул цього комплексу в подвійну спіраль ДНК. У присутності комплексу HL з іонами Pd^{2+} складу $Pd(HL)Cl_2$ спостерігається суттєве зменшення інтенсивності флуоресценції розчину ДНК. Індивідуально, ліганд HL на флуоресценцію ДНК практично не впливає, однак призводить до зростання флуоресценції розчину овальбуміну, що свідчить про можливість використання 2-(3-метил)-5-піридил-1,2,4-тріазолу як флуоресцентного реагенту на альбумін. Інтенсивність флуоресценції овальбуміну у присутності комплексів $Pd(HL)Cl_2$ та PdL_2 зменшується.

Висновки. Показана можливість взаємодіяти з ДНК по інтеркаліційному механізму координаційно насиченого паладієвого комплексу PdL_2 на основі 2-(3-метил)-5-піридил-1,2,4-тріазолу. На відміну від ДНК, взаємодія обох комплексів $Pd(HL)Cl_2$ та PdL_2 з розчином овальбуміну призводить до денатурації білка. Однак, при додаванні HL до розчину овальбуміну інтенсивність флуоресценції білка зростає.

Ключові слова: Комплекси паладію, похідні 1,2,4-тріазолу, флуоресцентні реагенти, взаємодія з ДНК.

Вступ

Розробка нових ефективних протипухлинних препаратів на основі координаційних сполук металів платинової групи є актуальним завданням (Hosseinzadeh et al., 2022; Manzotti et al., 2000; Motswainyana, Onani, & Madiehe, 2012; Ulukaya et al., 2011). Введення комплексу металу в структуру ДНК пухлини перешкоджає клітинному діленню молекули шляхом мітозу. Комплекси паладію (II) характеризуються більшою цитостатичною активністю та меншою токсичністю порівняно з комплексними сполуками платини (Motswainyana, Onani, & Madiehe, 2012), за рахунок чого є перспективними для впровадження в медичну практику. Взаємодія металокомплексів з молекулами ДНК може відбуватись за механізмом їх хімічного зв'язування або шляхом інтеркаляції (Dong, & Lippard, 2005; Trzaska, 2005; Dasari, & Tchounwou, 2014). Механізм інтеркаляції є зворотним та вбачається більш безпечним для клітин. Ефективним інтеркалятором може бути планарна молекула комплексу невеликого розміру з розвинутою хромофорною системою (Erkkila, Odom, & Barton, 1999). Органічні молекули подібної будови також

здатні взаємодіяти з молекулами ДНК за інтеркаліційним механізмом (Sharma et al., 2021; Sheng, Gan, & Huang, 2013) та вбачаються перспективними флуоресцентними зондами для виявлення молекул протеїнів (Li, Liu, & Sun, 2023; Xiong et al., 2018).

Комплекси Паладію на основі похідних 1,2,4-тріазолів проявляють антибактеріальну, противірусну та протипухлинну дію (Ghassemzadeh et al., 2010; Mavrova et al., 2009). 2-(3-метил)-5-піридил-1,2,4-тріазол (HL) утворює з іонами Pd^{2+} комплекси складу $Pd(HL)Cl_2$ та PdL_2 , які характеризуються невеликими розмірами, планарною будовою, помірною флуоресценцією (Zakharchenko et al., 2017) і вбачаються потенційними інтеркаляторами ДНК. Тому метою роботи було за допомогою методу флуоресцентної спектроскопії оцінити здатність 2-(3-метил)-5-піридил-1,2,4-тріазолу та його комплексів $Pd(HL)Cl_2$ та PdL_2 взаємодіяти з молекулами ДНК та овальбуміну.

Методи

Координаційні сполуки $Pd(HL)Cl_2$ та PdL_2 були синтезовані за раніше описаними методиками (Zakharchenko et al., 2017). Робочі розчини цих сполук

© Захарченко Борис, СТАРОВА Вікторія, Хоменко Дмитро, Дорошук Роман, Лампека Ростислав, 2024

готували розчиненням відповідних наважок в диметилсульфоксиді (ДМСО) спектроскопічної чистоти "Merck". Вихідні розчини ДНК готувалися розчиненням у фосфатному буфері з pH 7,8 та EDTA за методикою (Clapp, 1996). Вихідний розчин овальбуміну з концентрацією 0,01 г/мл готували розчиненням наважки яєчного білка у бідистильованій воді за методикою (Birghila et al., 2015).

Зважування здійснювали на аналітичних терезах (KERN abs). Кислотність розчинів контролювали за допомогою pH-метра (pH-340) зі скляним електродом ESL-43-07. Спектри флуоресценції та збудження флуоресценції реєстрували за допомогою спектрофлюориметра LS55 (Perkin-Elmer) у діапазоні 200-800 нм з урахуванням фону розчинника, $\lambda_{\text{ex}} = 350\text{ нм}$, $\lambda_{\text{em}} = 460\text{ нм}$. Товщина кювети, щілин збудження та флуоресценції становила 10 мм, 10 мкм, 20 мкм, відповідно.

Результати

Спектр збудження флуоресценції одержанного розчину ДНК характеризується трьома смугами з максимумами при 224 нм, 241 нм та 374 нм (рис. 1, крива 1). При поступовому додаванні комплексу $\text{Pd}(\text{HL})\text{Cl}_2$ до розчину ДНК, спостерігається суттєве зменшення інтенсивності спектрів збудження флуоресценції та флуоресценції (рис. 1). Цей ефект може бути зумовлений висолюванням молекули ДНК або її руйнуванням внаслідок взаємодії з даним комплексом.

При додаванні до розчину ДНК паладієвого комплексу PdL_2 спостерігається різке збільшення інтенсивності збудження флуоресценції та флуоресценції і з'являється ізобестична точка на спектрі збудження флуоресценції, рис. 2.

Такі ефекти свідчать про взаємодію білку з комплексом, а саме, про можливість інтеркаляції планарної молекули даної координаційної сполуки невеликого розміру в подвійну спіраль ДНК (Pakravan, & Masoudian, 2015).

Примітно, що інтенсивність і положення смуг флуоресценції розчину ДНК при додаванні чистого розчинника ДМСО та ліганду 2-(3-метил)-5-піридил-1,2,4-тріазолу практично не змінюються (рис. 3).

Спектр збудження флуоресценції розчину овальбуміну характеризується двома максимумами поглинання: при $\lambda = 255\text{ нм}$ (короткохвильова область, менш інтенсивна смуга), та при $\lambda = 395\text{ нм}$ (довгохвильова область, більш інтенсивна смуга); а спектр флуоресценції – максимумом при $\lambda = 335\text{ нм}$. Додавання ДМСО до водного розчину овальбуміну не призводить до суттєвої зміни спектрів флуоресценції (рис. 4). При додаванні HL до розчину овальбуміну інтенсивність флуоресценції білка зростає, рис. 4. Такий ефект свідчить про можливість застосування 2-(3-метил)-5-піридил-1,2,4-тріазолу як флуоресцентного маркера для визначення альбумінів за методикою аналогічною до (Tong et al., 2007).

Отже, нами встановлено, що координаційні сполуки HL з Pd (II) складу 1:1 та 1:2 здатні взаємодіяти з молекулами овальбуміну практично однаково. При додаванні комплексів $\text{Pd}(\text{HL})\text{Cl}_2$ та PdL_2 спостерігається зменшення інтенсивності збудження флуоресценції та флуоресценції розчину білку, рис. 5. Таке зменшення інтенсивності смуг поглинання і флуоресценції може бути зумовлене денатурацією білку (Kronman, & Holmes, 2008; Żamojć, Wyrzykowski, & Chmurzyński, 2022).

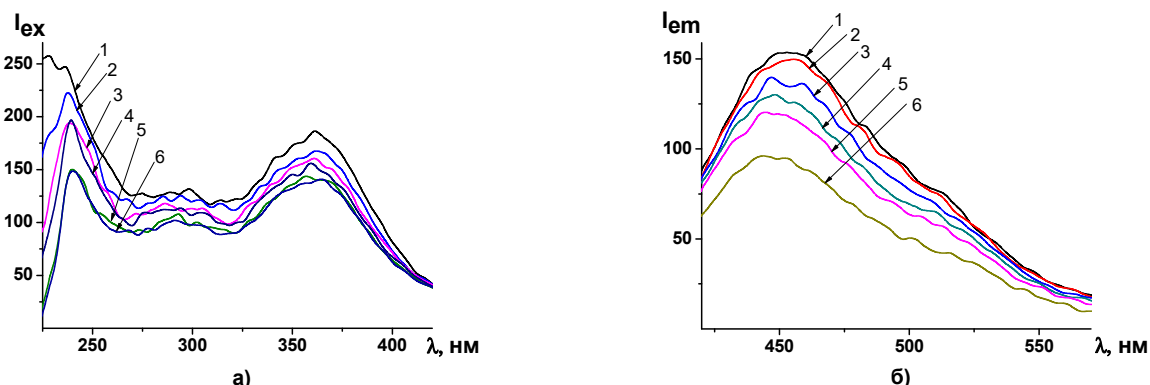


Рис. 1. Спектр збудження флуоресценції (а) та флуоресценції (б) розчину ДНК за відсутності (1) та у присутності (2-6) $\text{Pd}(\text{HL})\text{Cl}_2$. $C_{\text{к-су}}$ (моль/л) = 0 (1), $1,96 \cdot 10^{-5}$ (2); $7,41 \cdot 10^{-5}$ (3); $1,38 \cdot 10^{-4}$ (4); $2,68 \cdot 10^{-4}$ (5); $5,08 \cdot 10^{-4}$ (6). $C_{\text{ДНК}} = 2,4\text{ мкг/мл}$. $\text{pH} \approx 7,8$. $\lambda_{\text{ex}} = 377\text{ нм}$, $\lambda_{\text{em}} = 460\text{ нм}$

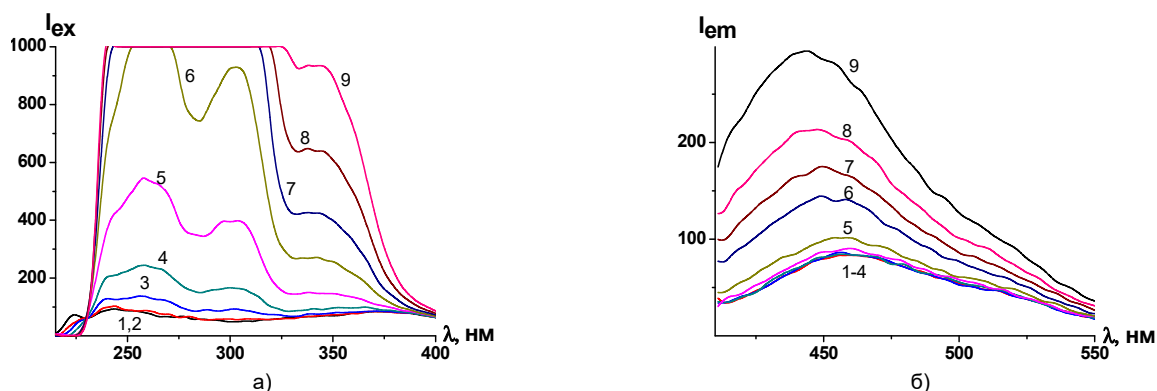


Рис. 2. Спектр збудження флуоресценції (а) та флуоресценції (б) розчину ДНК у відсутності (1) та за присутності (2-9) PdL_2 . $C_{\text{к-су}}$ (моль/л) = 0 (1), $3,32 \cdot 10^{-8}$ (2); $6,62 \cdot 10^{-8}$ (3); $1,32 \cdot 10^{-7}$ (4); $2,91 \cdot 10^{-7}$ (5); $5,96 \cdot 10^{-7}$ (6); $8,81 \cdot 10^{-7}$ (7); $1,15 \cdot 10^{-6}$ (8); $1,4 \cdot 10^{-6}$ (9). $C_{\text{ДНК}} = 2,4\text{ мкг/мл}$. $\text{pH} \approx 7,8$. $\lambda_{\text{ex}} = 350\text{ нм}$, $\lambda_{\text{em}} = 460\text{ нм}$

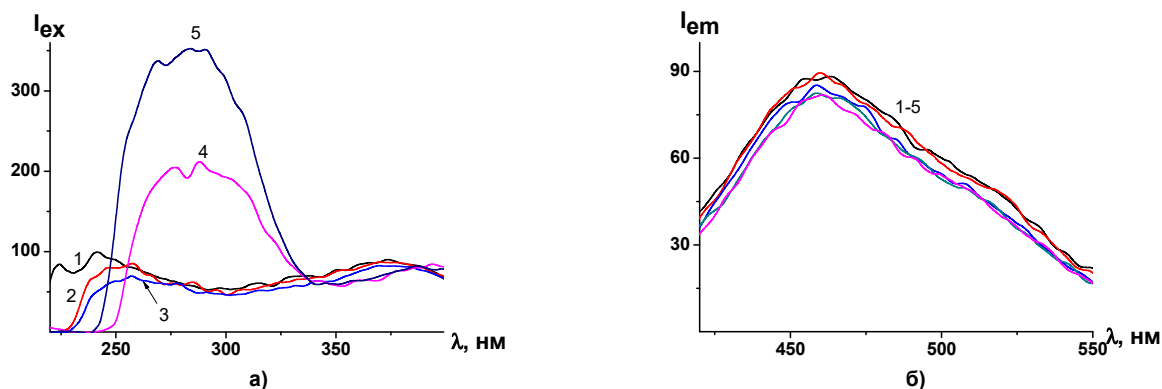


Рис. 3. Спектри збудження флуоресценції (а) та флуоресценції (б) розчину ДНК та за відсутності (1) та у присутності ДМСО (2,3) та НЛ (4,5). $V_{\text{ДМСО}}$ (мл) = 0,1 (2), 0,3 (3). $C_{\text{ліганду}}$ (моль/л) = $6,02 \cdot 10^{-8}$ (4); $1,2 \cdot 10^{-7}$ (5). $C_{\text{ДНК}} = 2,4$ мкг/мл. $\text{pH} \approx 7,8$. $\lambda_{\text{ex}} = 377$ нм, $\lambda_{\text{em}} = 460$ нм

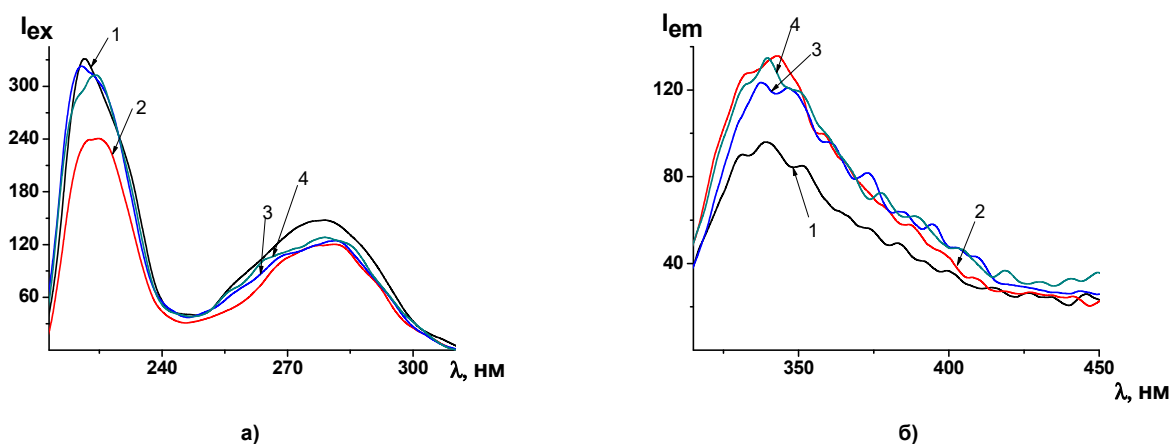


Рис. 4. Спектри збудження флуоресценції (а) та флуоресценції (б) розчину овальбуміну за відсутності (1) та у присутності (2-4) НЛ з концентраціями: $1,96 \cdot 10^{-5}$ моль/л (2); $5,66 \cdot 10^{-5}$ моль/л (3); $1,07 \cdot 10^{-4}$ моль/л (4). $C_{\text{білку}} = 0,1$ мг/мл. $\lambda_{\text{ex}} = 279$ нм, $\lambda_{\text{em}} = 343$ нм

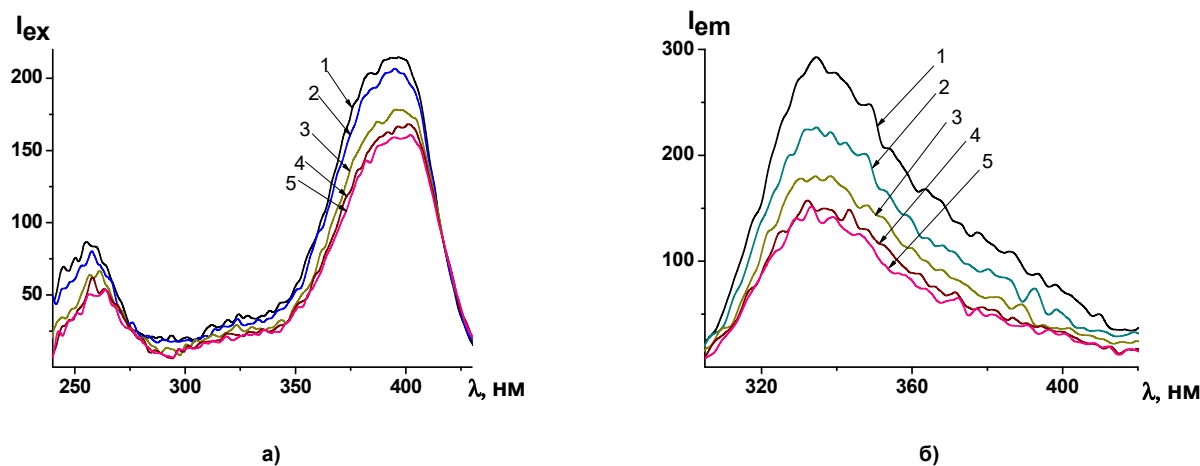


Рис. 5. Спектри збудження флуоресценції (а) та флуоресценції (б) розчину овальбуміну у відсутності (1) та у присутності PdL_2 (2-5). $C_{(\text{PyTfMe})_2\text{Pd}}$ (моль/л) = 0 (1), $3,33 \cdot 10^{-6}$ (2); $1,27 \cdot 10^{-5}$ (3); $2,9 \cdot 10^{-5}$ (4); $3,84 \cdot 10^{-5}$ (5). $C_{\text{білку}} = 0,1$ мг/мл. $\lambda_{\text{ex}} = 257$ нм, $\lambda_{\text{em}} = 460$ нм

Дискусія і висновки

Таким чином, методом флуоресцентної спектроскопії встановлено, що $\text{Pd}(\text{HL})\text{Cl}_2$ та PdL_2 по різному взаємодіють з ДНК. Взаємодія $\text{Pd}(\text{HL})\text{Cl}_2$ з ДНК призводить до її руйнування, а високосиметричний плоский паладієвий комплекс PdL_2 можливо вбудовується в подвійну спіраль по інтеркаляційному механізму, що супроводжується

збільшенням флуоресценції розчину ДНК. Слід також зазначити, що некоординований ліганд з ДНК не взаємодіє. На відміну від ДНК, взаємодія обох комплексів $\text{Pd}(\text{HL})\text{Cl}_2$ та PdL_2 з розчином овальбуміну призводить до денатурації білка. Однак, при додаванні НЛ до розчину овальбуміну інтенсивність флуоресценції білка зростає. Такий ефект свідчить про можливість застосування 2-(3-метил)-5-піридил-1,2,4-тріазолу як флуоресцентного маркера для

визначення альбумінів, що показує актуальність подальшої розробки флуоресцентних систем на основі цього ліганду для їх виявлення.

Внесок авторів: Борис Захарченко – методологія і валідація даних; Вікторія Старова – концептуалізація і формальний аналіз, написання; Дмитро Хоменко – методологія, валідація даних, написання; Роман Дорошук – методологія, валідація даних; Ростислав Лампека – формальний аналіз, написання.

Список використаних джерел

- Birghila, S., Bratu, M. M., Prajitura, C., & Roncea, F. (2015). Spectrophotometric Method for the Determination of Total Proteins in Egg White Samples. *Revista de Chimie*, 66(3), 378–381.
- Clapp, J. P. (1996). *Species diagnostics protocols*. Humana Totowa.
- Dasari, S., & Tchounwou, P. B. (2014). Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanism of action. *European Journal of Pharmacology*, 740, 364–378. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.025>
- Dong, W., & Lippard, S. J. (2005). Cellular processing of platinum anticancer drugs. *Nature Reviews Drug Discovery*, 4(4), 307–320. <https://doi.org/10.1038/nrd1691>
- Erkkila, K. E., Odom, D. T., & Barton, J. K. (1999). Recognition and Reaction of Metallointercalators with DNA. *Chemical Reviews*, 99(9), 2777–2795. <https://doi.org/10.1021/cr9804341>
- Ghassemzadeh, M., Bahemmat, S., Mahmoodabadi, M., Rezaii-Rad, B., Monfared, H. H., Mottefakheri, E., & Neumüller, B. (2010). New mono- and binuclear Pd(II) complexes containing 1,2,4-triazole moieties. *Polyhedron*, 29(16), 3036–3045. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2010.08.012>
- Hosseinzadeh, S., Moghadam, M. E., Sheshmani, S., & Shahvelayati, A. S. (2022). New anticancer Pd and Pt complexes of tertamyl dithiocarbamate and DACH ligands against HT29 and Panc1 cell lines. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 40(15), 6910–6920. <https://doi.org/10.1080/107391102.2021.1891972>
- Kronman, M. J., & Holmes, L. G. (2008). The fluorescence of native, denatured and reduced-denatured proteins. *Photochemistry and Photobiology*, 14(2), 113–134. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.1971.tb06157.x>
- Li, Y., Liu, T., & Sun, J. (2023). Recent Advances in N-Heterocyclic Small Molecules for Synthesis and Application in Direct Fluorescence Cell Imaging. *Molecules*, 28(2), 733. <https://doi.org/10.3390/molecules28020733>
- Manzotti, C., Pratesi, G., Menta, E., Di Domenico, R., Cavalletti, E., Fiebig, H. H., Kelland, L. R., Farrell, N., Polizzi, D., Supino, R., Pezzoni, G., & Zunino, F. (2000). BBR 3464: a novel triplatinum complex, exhibiting a preclinical profile of antitumor efficacy different from cisplatin. *Clinical Cancer Research*, 6(7), 2626–2634.
- Mavrova, A. Ts., Wesselinova, D., Tseno, Y. A., & Denkova, P. (2009). Synthesis, cytotoxicity and effects of some 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives on immunocompetent cells. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 63–69. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.03.006>
- Motswainyana, W. M., Onani, M. O., & Madiehe, A. M. (2012). Dichlorido[2-(phenyliminomethyl)-quinoline-N,N']palladium(II). *Acta Crystallographica E*, 68(4), m380. <https://doi.org/10.1107/S1600536812009130>
- Pakravan, P., & Masoudian, S. (2015). Study on the Interaction between Isatin- β -Thiosemicarbazone and Calf Thymus DNA by Spectroscopic Techniques. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 4(1), e125264. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2015.1634>
- Sharma, V., Gupta, M., Kumar, P., & Sharma, A. (2021). A Comprehensive Review on Fused Heterocyclic as DNA Intercalators: Promising Anticancer Agents. *Current Pharmaceutical Design*, 27(1), 15–42. <https://doi.org/10.2174/1381612826666201118113311>
- Sheng, J., Gan, J., & Huang, Z. (2013). Structure-Based DNA-Targeting Strategies with Small Molecule Ligands for Drug Discovery. *Medicinal Research Reviews*, 33(5), 1119–1173. <https://doi.org/10.1002/med.21278>
- Tong, H., Hong, Y., Dong, Y., Häussler, M., Li, Z., Lam, J. W. Y., Dong Y., Sung, H. H. Y., Williams, I. D., & Tang, B. Z. (2007) Protein detection and quantitation by tetraphenylethene-based fluorescent probes with aggregation-induced emission characteristics. *The Journal of Physical Chemistry B*, 111(40), 11817–11823. <https://doi.org/10.1021/jp073147m>
- Trzaska, S. (2005). Cisplatin. *Chemical&Engineering News*, 83(25), 1–162.
- Ulukaya, E., Ari, F., Dimas, K., Ikitimur, E. I., Guney, E., & Yilmaz, V. T. (2011). Anti-cancer activity of a novel palladium(II) complex on human breast cancer cells in vitro and in vivo. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46, 4957–4963. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.07.055>
- Xiong, J., Cao, X., Yang, S., Mo, Z., Wang, W., & Zeng, W. (2018). Fluorescent Probes for Detection of Protein: From Bench to Bed. *Protein&Peptide Letters*, 25(6), 548–559. <https://doi.org/10.2174/0929866525666180531080624>
- Zakharchenko, B. V., Khomenko, D. M., Doroshchuk, R. O., Severynovska, O. V., Rasputova, I. V., Starova, V. S., & Lampeka, R. D. (2017). Influence of the nature of the substituent in 3-(2-pyridyl)-1,2,4-triazole for complexation with Pd²⁺. *Chemical Papers*, 71(10), 2003–2009. <https://doi.org/10.1007/s11696-017-0194-8>
- Żamojć, K., Wyrzykowski, D., & Chmurzyński, L. (2022). On the Effect of pH, Temperature, and Surfactant Structure on Bovine Serum Albumin–Cationic/Anionic/Nonionic Surfactants Interactions in Cacodylate Buffer–Fluorescence Quenching Studies Supported by UV Spectrophotometry and CD Spectroscopy. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(1), 41. <https://doi.org/10.3390/ijms23010041>
- References**
- Birghila, S., Bratu, M. M., Prajitura, C., & Roncea, F. (2015). Spectrophotometric Method for the Determination of Total Proteins in Egg White Samples. *Revista de Chimie*, 66(3), 378–381.
- Clapp, J. P. (1996). *Species diagnostics protocols*. Humana Totowa.
- Dasari, S., & Tchounwou, P. B. (2014). Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanism of action. *European Journal of Pharmacology*, 740, 364–378. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.025>
- Dong, W., & Lippard, S. J. (2005). Cellular processing of platinum anticancer drugs. *Nature Reviews Drug Discovery*, 4(4), 307–320. <https://doi.org/10.1038/nrd1691>
- Erkkila, K. E., Odom, D. T., & Barton, J. K. (1999). Recognition and Reaction of Metallointercalators with DNA. *Chemical Reviews*, 99(9), 2777–2795. <https://doi.org/10.1021/cr9804341>
- Ghassemzadeh, M., Bahemmat, S., Mahmoodabadi, M., Rezaii-Rad, B., Monfared, H. H., Mottefakheri, E., & Neumüller, B. (2010). New mono- and binuclear Pd(II) complexes containing 1,2,4-triazole moieties. *Polyhedron*, 29(16), 3036–3045. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2010.08.012>
- Hosseinzadeh, S., Moghadam, M. E., Sheshmani, S., & Shahvelayati, A. S. (2022). New anticancer Pd and Pt complexes of tertamyl dithiocarbamate and DACH ligands against HT29 and Panc1 cell lines. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 40(15), 6910–6920. <https://doi.org/10.1080/107391102.2021.1891972>
- Kronman, M. J., & Holmes, L. G. (2008). The fluorescence of native, denatured and reduced-denatured proteins. *Photochemistry and Photobiology*, 14(2), 113–134. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.1971.tb06157.x>
- Li, Y., Liu, T., & Sun, J. (2023). Recent Advances in N-Heterocyclic Small Molecules for Synthesis and Application in Direct Fluorescence Cell Imaging. *Molecules*, 28(2), 733. <https://doi.org/10.3390/molecules28020733>
- Manzotti, C., Pratesi, G., Menta, E., Di Domenico, R., Cavalletti, E., Fiebig, H. H., Kelland, L. R., Farrell, N., Polizzi, D., Supino, R., Pezzoni, G., & Zunino, F. (2000). BBR 3464: a novel triplatinum complex, exhibiting a preclinical profile of antitumor efficacy different from cisplatin. *Clinical Cancer Research*, 6(7), 2626–2634.
- Mavrova, A. Ts., Wesselinova, D., Tseno, Y. A., & Denkova, P. (2009). Synthesis, cytotoxicity and effects of some 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives on immunocompetent cells. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 63–69. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.03.006>
- Motswainyana, W. M., Onani, M. O., & Madiehe, A. M. (2012). Dichlorido[2-(phenyliminomethyl)-quinoline-N,N']palladium(II). *Acta Crystallographica E*, 68(4), m380. <https://doi.org/10.1107/S1600536812009130>
- Pakravan, P., & Masoudian, S. (2015). Study on the Interaction between Isatin- β -Thiosemicarbazone and Calf Thymus DNA by Spectroscopic Techniques. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 4(1), e125264. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2015.1634>
- Sharma, V., Gupta, M., Kumar, P., & Sharma, A. (2021). A Comprehensive Review on Fused Heterocyclic as DNA Intercalators: Promising Anticancer Agents. *Current Pharmaceutical Design*, 27(1), 15–42. <https://doi.org/10.2174/1381612826666201118113311>
- Sheng, J., Gan, J., & Huang, Z. (2013). Structure-Based DNA-Targeting Strategies with Small Molecule Ligands for Drug Discovery. *Medicinal Research Reviews*, 33(5), 1119–1173. <https://doi.org/10.1002/med.21278>
- Tong, H., Hong, Y., Dong, Y., Häussler, M., Li, Z., Lam, J. W. Y., Dong Y., Sung, H. H. Y., Williams, I. D., & Tang, B. Z. (2007) Protein detection and quantitation by tetraphenylethene-based fluorescent probes with aggregation-induced emission characteristics. *The Journal of Physical Chemistry B*, 111(40), 11817–11823. <https://doi.org/10.1021/jp073147m>
- Trzaska, S. (2005). Cisplatin. *Chemical&Engineering News*, 83(25), 1–162.
- Ulukaya, E., Ari, F., Dimas, K., Ikitimur, E. I., Guney, E., & Yilmaz, V. T. (2011). Anti-cancer activity of a novel palladium(II) complex on human breast cancer cells in vitro and in vivo. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46, 4957–4963. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.07.055>
- Xiong, J., Cao, X., Yang, S., Mo, Z., Wang, W., & Zeng, W. (2018). Fluorescent Probes for Detection of Protein: From Bench to Bed. *Protein&Peptide Letters*, 25(6), 548–559. <https://doi.org/10.2174/0929866525666180531080624>
- Zakharchenko, B. V., Khomenko, D. M., Doroshchuk, R. O., Severynovska, O. V., Rasputova, I. V., Starova, V. S., & Lampeka, R. D. (2017). Influence of the nature of the substituent in 3-(2-pyridyl)-1,2,4-triazole for complexation with Pd²⁺. *Chemical Papers*, 71(10), 2003–2009. <https://doi.org/10.1007/s11696-017-0194-8>
- Żamojć, K., Wyrzykowski, D., & Chmurzyński, L. (2022). On the Effect of pH, Temperature, and Surfactant Structure on Bovine Serum Albumin–Cationic/Anionic/Nonionic Surfactants Interactions in Cacodylate Buffer–

Fluorescence Quenching Studies Supported by UV Spectrophotometry and CD Spectroscopy. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(1), 41. <https://doi.org/10.3390/ijms23010041>

References

- Birghila, S., Bratu, M. M., Prajitura, C., & Roncea, F. (2015). Spectrophotometric Method for the Determination of Total Proteins in Egg White Samples. *Revista de Chimie*, 66(3), 378–381.
- Clapp, J. P. (1996). *Species diagnostics protocols*. Humana Totowa.
- Dasari, S., & Tchounwou, P. B. (2014). Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanism of action. *European Journal of Pharmacology*, 740, 364–378. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.025>
- Dong, W., & Lippard, S. J. (2005). Cellular processing of platinum anticancer drugs. *Nature Reviews Drug Discovery*, 4(4), 307–320. <https://doi.org/10.1038/nrd1691>
- Erkkila, K. E., Odom, D. T., & Barton, J. K. (1999). Recognition and Reaction of Metallointercalators with DNA. *Chemical Reviews*, 99(9), 2777–2795. <https://doi.org/10.1021/cr9804341>
- Ghassemzadeh, M., Bahemmat, S., Mahmoodabadi, M., Rezaii-Rad, B., Monfared, H. H., Mottefakheri, E., & Neumüller, B. (2010). New mono- and binuclear Pd(II) complexes containing 1,2,4-triazole moieties. *Polyhedron*, 29(16), 3036–3045. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2010.08.012>
- Hosseinzadeh, S., Moghadam, M. E., Sheshmani, S., & Shahvelayati, A. S. (2022). New anticancer Pd and Pt complexes of tertamyl dithiocarbamate and DACH ligands against HT29 and Panc1 cell lines. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 40(15), 6910–6920. <https://doi.org/10.1080/107391102.2021.1891972>
- Kronman, M. J., & Holmes, L. G. (2008). The fluorescence of native, denatured and reduced-denatured proteins. *Photochemistry and Photobiology*, 14(2), 113–134. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.1971.tb06157.x>
- Li, Y., Liu, T., & Sun, J. (2023). Recent Advances in N-Heterocyclic Small Molecules for Synthesis and Application in Direct Fluorescence Cell Imaging. *Molecules*, 28(2), 733. <https://doi.org/10.3390/molecules28020733>
- Manzotti, C., Pratesi, G., Menta, E., Di Domenico, R., Cavalletti, E., Fiebig, H. H., Kelland, L. R., Farrell, N., Polizzi, D., Supino, R., Pezzoni, G., & Zunino, F. (2000). BBR 3464: a novel triplatinum complex, exhibiting a preclinical profile of antitumor efficacy different from cisplatin. *Clinical Cancer Research*, 6(7), 2626–2634.
- Mavrova, A. Ts., Wesselinova, D., Tseno, Y. A., & Denkova, P. (2009). Synthesis, cytotoxicity and effects of some 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives on immunocompetent cells. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 63–69. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.03.006>
- Motswainyana, W. M., Onani, M. O., & Madiehe, A. M. (2012). Dichlorido[2-(phenyliminomethyl)-quinoline-N,N']palladium(II). *Acta Crystallographica E*, 68(4), m380. <https://doi.org/10.1107/S1600536812009130>
- Pakravan, P., & Masoudian, S. (2015). Study on the Interaction between Isatin- β -Thiosemicarbazone and Calf Thymus DNA by Spectroscopic Techniques. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 4(1), e125264. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2015.1634>
- Sharma, V., Gupta, M., Kumar, P., & Sharma, A. (2021). A Comprehensive Review on Fused Heterocyclic as DNA Intercalators: Promising Anticancer Agents. *Current Pharmaceutical Design*, 27(1), 15–42. <https://doi.org/10.2174/1381612826666201118113311>
- Sheng, J., Gan, J., & Huang, Z. (2013). Structure-Based DNA-Targeting Strategies with Small Molecule Ligands for Drug Discovery. *Medicinal Research Reviews*, 33(5), 1119–1173. <https://doi.org/10.1002/med.21278>
- Tong, H., Hong, Y., Dong, Y., Häussler, M., Li, Z., Lam, J. W. Y., Dong Y., Sung, H. H. Y., Williams, I. D., & Tang, B. Z. (2007) Protein detection and quantitation by tetraphenylethene-based fluorescent probes with aggregation-induced emission characteristics. *The Journal of Physical Chemistry B*, 111(40), 11817–11823. <https://doi.org/10.1021/jp073147m>
- Trzaska, S. (2005). Cisplatin. *Chemical&Engineering News*, 83(25), 1–162.
- Ulukaya, E., Ari, F., Dimas, K., Ikitimur, E. I., Guney, E., & Yilmaz, V. T. (2011). Anti-cancer activity of a novel palladium(II) complex on human breast cancer cells in vitro and in vivo. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46, 4957–4963. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.07.055>
- Xiong, J., Cao, X., Yang, S., Mo, Z., Wang, W., & Zeng, W. (2018). Fluorescent Probes for Detection of Protein: From Bench to Bed. *Protein&Peptide Letters*, 25(6), 548–559. <https://doi.org/10.2174/0929866525666180531080624>
- Zakharchenko, B. V., Khomenko, D. M., Doroshchuk, R. O., Severynovska, O. V., Rasputova, I. V., Starova, V. S., & Lampeka, R. D. (2017). Influence of the nature of the substituent in 3-(2-pyridyl)-1,2,4-triazole for complexation with Pd²⁺. *Chemical Papers*, 71(10), 2003–2009. <https://doi.org/10.1007/s11696-017-0194-8>
- Żamojć, K., Wyrzykowski, D., & Chmurzyński, L. (2022). On the Effect of pH, Temperature, and Surfactant Structure on Bovine Serum Albumin–Cationic/Anionic/Nonionic Surfactants Interactions in Cacodylate Buffer–

Отримано редакцією журналу / Received: 08.10.24
Прорецензовано / Revised: 16.10.24
Схвалено до друку / Accepted: 18.10.24

Borys ZAKHARCHENKO¹, PhD (Chem.), Junior Researcher
ORCID ID: 0000-0002-3717-9273
e-mail: zakharchenkobv@gmail.com

Viktoriia STAROVA¹, PhD (Chem.), Assist.
ORCID ID: 0000-0002-3529-4251
e-mail: starova-v@ukr.net

Dmytro KHOMENKO¹, PhD (Chem.), Senior Researcher
ORCID ID: 0000-0001-7058-832X
e-mail: dkhomenko@ukr.net

Roman DOROSHCHUK¹, PhD (Chem.), Senior Researcher
ORCID ID: 0000-0003-0255-5686
e-mail: rdoroschuk@ukr.net

Rostyslav LAMPEKA¹, DSc (Chem.), Prof.
ORCID ID: 0000-0001-8326-4535
e-mail: r.lampeka@knu.ua

¹Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

INTERACTION OF PALLADIUM (II) COORDINATION COMPOUNDS BASED ON 2-(3-METHYL)-5-PYRIDYL-1,2,4-TRIAZOLE WITH DNA AND OVALBUMIN

Background. Currently, platinum compounds are the only metal-containing drugs used for the treatment of various types of malignant tumors. Since, cisplatin and its analogues are toxic drugs, healthy tissues and organs suffer greatly from their action. Therefore, considerable attention of researchers is devoted to the study of less toxic analogues of cisplatin, in particular other metals of the platinum group, and compounds with mechanisms of cytotoxic action that differ from cisplatin. Intercalation is one of such mechanisms. Intercalators are compounds with a planar structure, or those that at least include a fragment of corresponding structure. These can be palladium compounds with planar ligands, in particular with derivatives of 3-(2-pyridyl)-1,2,4-triazoles.

Methods. The interaction of the ligand and palladium complexes with DNA and ovalbumin was studied by fluorescence spectroscopy.

Results. A sharp increasing of the excitation and fluorescence spectra intensities of the DNA solution at the presence of a coordinatively saturated palladium complex based on PdL₂ was established. At the same time, the appearance of an isosbestic point on the excitation spectra confirms the interaction between DNA and PdL₂ and shows the possibility of small planar molecules of such complex to intercalate into the DNA double helix. A significant decrease in the fluorescence intensity of the DNA solution at the presence of coordinatively unsaturated complex Pd(HL)Cl₂ was observed. Individual ligand has almost no effect on the fluorescence of DNA, but it leads to an increase in the fluorescence of the ovalbumin solution, which indicates the possibility of using 2-(3-methyl)-5-pyridyl-1,2,4-triazole as a fluorescent reagent for albumin. The fluorescence intensity of ovalbumin decreases after adding of Pd(HL)Cl₂ and PdL₂ complexes. The obtained results confirm the possibility of the coordinatively saturated palladium complex based on 2-(3-methyl)-5-pyridyl-1,2,4 triazole to interact with DNA by the intercalation mechanism and indicate the relevance of further development of fluorescent systems based on 2-(3-methyl)-5-pyridyl-1,2,4 triazole for the detection of albumins.

Conclusions. Interaction of coordinatively saturated palladium complex PdL₂ based on 2-(3-methyl)-5-pyridyl-1,2,4-triazole with DNA by the intercalation mechanism was established. Unlike DNA, interaction of both Pd(HL)Cl₂ and PdL₂ complexes with ovalbumin solution results in protein denaturation. However, when HL is added to the ovalbumin solution, the fluorescence intensity of the protein increases.

Keywords: palladium complexes, 1,2,4-triazole derivatives, fluorescent reagents, DNA interactions.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів. Спонсори не брали участі в розробленні дослідження; у зборі, аналізі чи інтерпретації даних; у написанні рукопису; в рішенні про публікацію результатів.

The authors declare no conflicts of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses or interpretation of data; in the writing of the manuscript; in the decision to publish the results.