

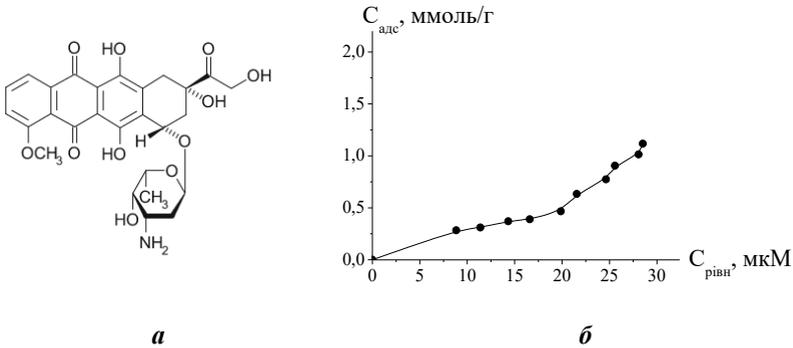
**SECTION 3. CHEMISTRY**DOI <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-656-0-10>**INTERACTION OF DOXORUBICIN WITH DEOXYRIBONUCLEIC ACID SORBED ONTO NANOCRYSTALLINE TITANIA SURFACE****ВЗАЄМОДІЯ ДОКСОРУБІЦИНУ  
З ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕЇНОВОЮ КИСЛОТОЮ,  
АДСОРБОВАНОЮ НА ПОВЕРХНІ НАНОКРИСТАЛІЧНОГО  
ДІОКСИДУ ТИТАНУ****Markitan O. V.***Candidate of Chemical Sciences,  
Senior Researcher**Chuiiko Institute of Surface Chemistry  
of the National Academy of Sciences  
of Ukraine  
Kyiv, Ukraine***Маркітан О. В.***кандидат хімічних наук, старший  
науковий співробітник**Інститут хімії поверхні  
імені О. О. Чуйка  
Національної академії наук України  
м. Київ, Україна*

Протягом останніх десятиліть велику увагу привертає можливість створювати штучні наноструктури методом підбору адаптованих послідовностей нуклеїнових кислот, які отримали назву «ДНК-оригами» [1]. Вони можуть діяти як терапевтичні засоби, слугувати платформами для лігандів чи резервуарами для лікарських препаратів у системах доставки ліків [2], а також використовуватися для різноманітних наукових та технологічних цілей [3].

Створення нових терапевтичних матеріалів на основі молекул нуклеїнових кислот спонукає до їх комбінування з природними матеріалами, що здатні адсорбувати ці молекули. Завдяки низькій токсичності, фізико-хімічній стабільності та високій біосумісності одним з найперспективніших матеріалів для таких цілей є нанокристалічний діоксид титану.

У роботі досліджено здатність до взаємодії дезоксирибонуклеїнової кислоти, іммобілізованої на поверхні нанокристалічного діоксиду титану, з цитотоксичним протипухлинним антибіотиком антрациклінового ряду – доксорубіцином (рисунок, *a*). Механізм дії антибіотиків цього ряду пов'язаний з їх здатністю взаємодіяти з ДНК шляхом інтерналяції, виступаючи в ролі інгібіторів синтезу нуклеїнових кислот. Недоліком використання доксорубіцину, як і більшості цитотоксичних

препаратів, є його низька специфічність, кардіотоксичність та зниження кількості лейкоцитів в об'ємі крові. Важливим та актуальним є питання ефективного та цілеспрямованого транспортування молекул даного препарату до ділянок, які потребують лікування, мінімізація побічних ефектів або видалення його надлишкових кількостей.



**Рис. 1. Структурна формула доксорубіцину та ізотерна його адсорбції на поверхні ДНК-вмісного діоксиду титану при рН=4.6 (б). Концентрація ДНК на поверхні діоксиду титану 0.11 г/л**

Сорбційну взаємодію ДНК, іммобілізованої на поверхні нанокристалічного діоксиду титану, з доксорубіцином було досліджено в залежності від вихідної концентрації антибіотика при рН=4.6 (рисунок, б): на початковому етапі спостерігається плавний хід кривої адсорбції до  $C_{рiвн} \approx 20$  мкМ ( $C_{ДНК}/C_{Докс}=18$ ). При підвищенні концентрації сорбату крива залежності поступово зростає. Початкова гілка ізотерми відповідає процесу проникнення молекул доксорубіцину у жолобки та інтеркаляції з електростатичним зовнішнім зв'язуванням на початковому етапі процесу взаємодії, а наступна – лише електростатичному зв'язуванню з доступною частиною зовнішньої поверхні молекули нуклеїнової кислоти. Не виключено, що при подальшому підвищенні концентрації можлива взаємодія між молекулами сорбату, коли попередньо зв'язана молекула доксорубіцину з ДНК слугує центром адсорбції для наступної його молекули.

Було розраховано кількісні та термодинамічні характеристики адсорбційної взаємодії, що відповідають початковій гілці ізотерми, та проаналізовано отримані результати з використанням різних ізоермічних моделей (таблиця). Даний процес адсорбційної взаємодії є спонтанним ( $\Delta G^\circ < 0$ ) і здійснюється за іонообмінним механізмом, про

що свідчить середнє значення енергії адсорбції та теплоти адсорбції, розраховані за моделлю Дубініна-Радушкевича та Тьомкіна відповідно. Параметри міри інтенсивності сорбції, розраховані за моделями Фрейндліха та Ленгмюра, вказують на сприятливий характер адсорбції ДОКС з ДНК на поверхні діоксиду титану та енергетично рівномірний розподіл активних сорбційних центрів на поверхні орґано-мінерального сорбенту  $\text{TiO}_2$ –ДНК.

Таблиця 1

**Кількісні параметри сорбційної взаємодії у потрійній системі  
 $\text{TiO}_2$ –ДНК–ДОКС при  $C_{\text{ДНК}}/C_{\text{ДОКС}} \geq 18$**

Модель адсорбції	Параметри моделі	Значення параметрів
		pH = 4.6
Ленгмюра	$\log K_L$	4.74
	$A_{\text{max}}$ , ммоль/г	84.33
	$\Delta G^\circ$ , кДж/моль	-26.58
	$R_L$ , ( $C_0$ , моль/л)	0.31
	$R^2$	0.9777
Фрейндліха	$K_F$ , г/моль	0.33
	$1/n$	0.61
	$R^2$	0.9854
Дубінін-Радушкевича	$K_{DR}$ , моль <sup>2</sup> /кДж <sup>2</sup>	0.0046
	$A_{\text{max}}$ , ммоль/г	106.38
	$E$ , кДж/моль	10.48
	$R^2$	0.9838
Тьомкіна	$\log K_T$	5.6
	$V_T$ , кДж/моль	11.08
	$R^2$	0.9725

Показано, що попередня адсорбція ДНК на поверхні діоксиду титану (імобілізація) не перешкоджає її взаємодії з доксорубіцином (ДОКС). Механізм зв'язування доксорубіцину з молекулами адсорбованої ДНК залежить від величини співвідношення  $C_{\text{ДНК}}/C_{\text{ДОКС}}$ . Зв'язування ДОКС з ДНК–вмісним діоксидом титану є досить сильним при малих вихідних концентраціях доксорубіцину, коли є можливості для входженні молекул антибіотика між парами азотистих основ спіралі – реалізації інтеркаляційної взаємодії.

Такі гібридні орґано-мінеральні сорбенти можуть слугувати модельними системами для досліджень ефективного та селективного транспортування терапевтичних речовин до ділянок, які потребують лікування, щоб мінімізувати побічні ефекти при їх використанні або для видалення надлишкових кількостей цих препаратів.

**Література:**

1. Linko V., Kostianen M.A. Automated design of DNA origami. *Nature Biotechnology*. 2016. V. 34. P. 826–827.
2. Keller A., Linko V. Challenges and perspectives of DNA nanostructures in biomedicine. *Angewandte Chemie International Edition*. 2020. V. 59. P. 15818–15833.
3. Nummelin S., Shen B., Piskunen P., Liu Q., Kostianen M. A., Linko V. Robotic DNA nanostructures. *ACS Synthetic Biology*. 2020. V. 9. P. 1923–1940.