

# КВАНТОВОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОДІЇ ГРАФЕНОПОДІБНОЇ ПЛОЩИНИ З ЕПІРУБІЦИНОМ ПРИ РІЗНИХ ЗНАЧЕННЯХ рН ВОДНОГО СЕРЕДОВИЩА

*Дем'яненко Є.М., Хора О.В., Міценко В.М., Терещ М.І., Філоненко О.В., Гребенюк А.Г., Лобанов В.В., Сігарьова Н.В., Гаврилюк Н.А., Горелов Б.М.*

Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України, Київ, Україна, [demianenko\\_en@ukr.net](mailto:demianenko_en@ukr.net)

Антибіотики антрациклінового ряду, такі як доксорубіцин та епірубіцин, пригнічують процеси росту та розмноження клітин, особливо тих, які швидко діляться, завдяки чому вони особливо чутливі до клітин злоякісних новоутворень. Але при цьому пригнічується і функціональність нормальних клітин цілого ряду систем організму, зокрема, поширеними побічними ефектами є випадання волосся (алопеція), блювота, пригнічення функції кісткового мозку, запалення внутрішньої частини ротової порожнини, а також кардіотоксичність та відмирання епітеліальних тканин у місці ін'єкції [1]. Проте лікарські речовини, які іммобілізовані на поверхні нанорозмірних носіїв для адресної доставки ліків до цільових органів або тканин-мішеней, дозволяють створити оптимальну концентрацію лікарської речовини в зоні реалізації терапевтичного ефекту [2]. Це істотно зменшує системну токсичність за рахунок зниження загальної дози і більш тривалого утримання в осередку ураження, а також підвищує їхню розчинність і біодоступність [3].

Відомо, що перспективними є онкопрепарати на основі наноконструктивів, що містять лікарські речовини антрациклінового ряду, зокрема доксорубіцин з графеном [4]. Наразі, поряд з доксорубіцином, в онкології використовують його енантіомер – епірубіцин, який має ідентичну фармакологічну активність разом при значно менших побічних ефектах [5]. Молекула епірубіцину має дві протонодонорні гідроксильні групи в тетрациклічній структурі антрахінонового каркасу, що з'єднаний глікозидним зв'язком із одним протоноакцептотаминоцукровим фрагментом, і як наслідок, для епірубіцину характерні наступні константи дисоціації:  $pK_{a1}=8,5$ ;  $pK_{a2}=10,75$ ;  $pK_{a3}=11,33$  [6]. Тому у водному розчині, в залежності від рН, епірубіцин може перебувати в протонованій ( $H_3A^+$ ), незарядженій ( $H_2A$ ) та депротонованих ( $HA^-$ ,  $A^{2-}$ ) формах, які дещо відмінні за будовою і, як наслідок, мають різну здатність до взаємодії з графеном.

На сьогодні особливості взаємодії епірубіцину з графеноподібною площиною (ГП) на атомарному рівні залишаються маловивчені. Тому методами квантової хімії досліджено енергетичні параметри взаємодії ГП з епірубіцином в різних протолітичних формах, які існують при різних значеннях рН водного середовища.

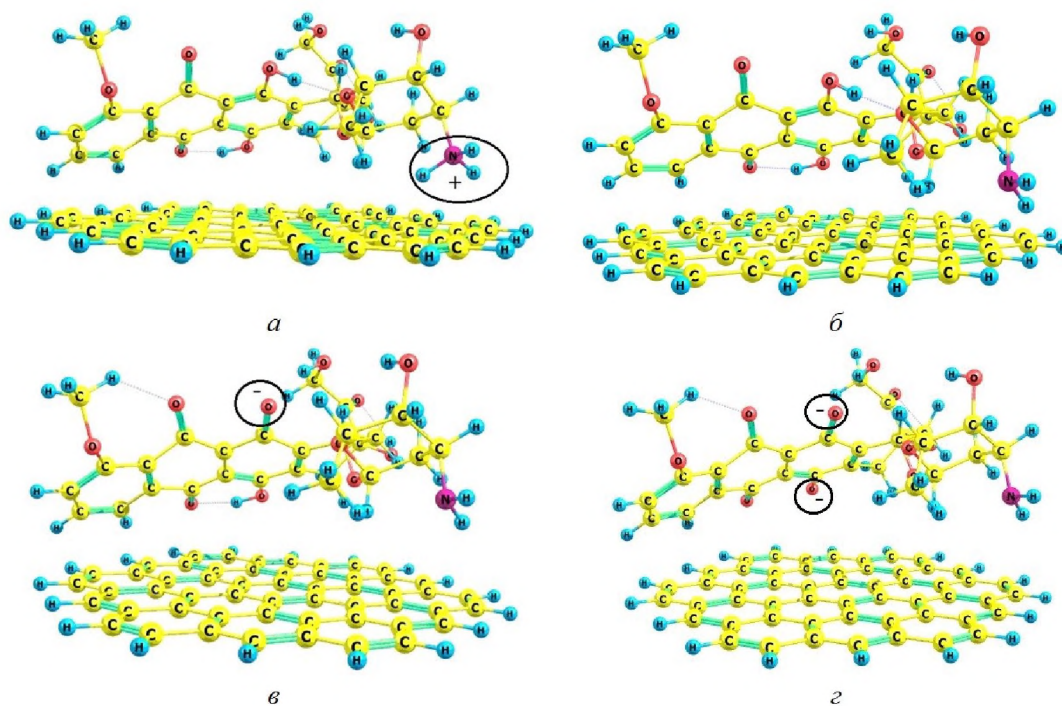
Розрахунки виконувалися за допомогою програми MOPAC2016 [7] з використанням методу PM6-D3H4 [8], в якому, крім врахування водневих зв'язків, беруться до уваги також дисперсійні взаємодії. Ентальпію адсорбції розглядали як тепловий ефект ( $\Delta H_{298}$ ) реакції взаємодії молекули епірубіцину (А) і ГП (В) з утворенням міжмолекулярного комплексу ( $A \cdots B$ ) і згідно реакції  $A + B \rightarrow A \cdots B$  розраховували за формулою:

$$\Delta H_{298} = H_{298}(A \cdots B) - [H_{298}(A) + H_{298}(B)],$$

де  $H_{298}(A \cdots B)$ ,  $H_{298}(A)$  та  $H_{298}(B)$  – розраховані ентальпії утворення міжмолекулярного комплексу, епірубіцину та ГП, відповідно.

Модель графеноподібною площиною є співрозмірною до молекули епірубіцину і її бруто-склад становить  $C_{54}H_{18}$  та містить в своєму складі 19 конденсованих бензенових ядер.

Аналіз результатів квантовохімічних розрахунків свідчить, що  $\Delta H_{298}$  взаємодії протонованої форми ( $H_3A^+$ ), епірубіцину з ГП (рис. а) становить -214,2 кДж/моль. Майже в півтора рази меншим є аналогічна величина ентальпії взаємодії нейтральної молекули епірубіцину з ГП (рис. б), і має значення -143,9 кДж/моль. Значно меншими величинами ентальпії адсорбції характеризуються однократно депротонована форма епірубіцину ( $HA^-$ ) (рис. в) (-23,8 кДж/моль) та двічі депротонована форма ( $A^{2-}$ ) (рис. г) (-41,0 кДж/моль).



**Рис.** Рівноважна геометрія міжмолекулярних комплексів графеноподібної площини з протолітичними формами епірубіцину: протонованою (а), нейтральною (б), та з депротонованими формами (в, г)

Підтверджено термодинамічну ймовірність перебігу процесу адсорбції епірубіцину на ГП в усьому інтервалі рН водного середовища, про що свідчать від'ємні значення ентальпій взаємодії в усіх чотирьох випадках. Встановлено, що найбільшою (-214,2 кДж/моль) буде адсорбція епірубіцину (протонованої форми) на ГП при  $\text{pH} < 7$ .

1. Menna P., Paz O.G., Chello M., Covino E., Salvatorelli E., Minotti G. Anthracycline cardiotoxicity // *Expert Opin Drug Saf.* – 2012. – V. 11. – P. S21-S36.
2. Черноусова С., Еппле М. Наночастинки в медицині // *Наносистеми, наноматеріали, нанотехнології.* – 2012. – Т. 10, № 4.- С. 667-685.
3. Чехун В.Ф. Нанотехнології в онкології: відтеорії до молекулярної візуалізації та керованої терапії // *Онкологія.* – 2008. – Т. 10, №4. – С. 413–419.
4. Vovusha H., Banerjee D., Yadav M. K., Perrozzi F., Ottaviano L., Sanyal S., Sanyal B. Binding Characteristics of Anticancer Drug Doxorubicin with Two-Dimensional Graphene and Graphene Oxide: Insights from Density Functional Theory Calculations and Fluorescence Spectroscopy // *J. Phys. Chem. C.* – 2018. – V. 122, N 36. – P. 21031-21038.
5. Petit K., Suwalsky M., Colina J. R., Contreras D., Aguilar L. F., Jemiola-Rzeminska M., Strzalka K. Toxic effects of the anticancer drug epirubicin in vitro assayed in human erythrocytes // *Toxicology in Vitro.* – 2020. – V. 68. – P. 104964-104972.
6. Anilamert B., Ozdemir F.A., Erdinc N., Pekin M. Potentiometric determination of the dissociation constants of epirubicin HCl and irinotecan HCl // *Mendeleev Commun.* – 2006. – V. 16, N 2. – P. 97-98.
7. Stewart J.J.P. MOPAC2016. Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA, [HTTP://OpenMOPAC.net](http://OpenMOPAC.net) (2016).
8. Řezáč J., Hobza P. Advanced Corrections of Hydrogen Bonding and Dispersion for Semiempirical Quantum Mechanical Methods // *Journal of Chemical Theory and Computation.* – 2012. – V. 8, N 1. – P. 141-151.