

DFT МОДЕЛИРОВАНИЕ КОНЬЮГАТА КАРБОПЛАТИН – ФУЛЛЕРЕНОЛ КАК ПЕРСПЕКТИВНОЙ ОСНОВЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

^aПушкарчук А.Л., ^aБезъязычная Т.В., ^aПоткин В.И., ^aДикусар Е.А.,
^{a, b}Солдатов А.Г., ^cКилин С.Я., ^cНизовцев А.П., ^dКутень С.А., ^eПушкарчук В.А.,
^fDominik Ludewig Michels, ^fDmitry Lyakhov, ^gКульчицкий В.А.

^aИнститут физико-органической химии НАНБ, Минск, Беларусь

^bГО «Научно-практический центр НАНБ по материаловедению», Минск, Беларусь

^cИнститут физики им. Б.И.Степанова НАНБ Минск, Беларусь

^dНИУ «Институт ядерных проблем» БГУ, Минск, Беларусь,

^eБелорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники, Минск, Беларусь

^fComputer, Electrical and Mathematical Science and Engineering Division, 4700 King Abdullah University of Science and Technology, Thuwal, Saudi Arabia

^gИнститут физиологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь

В работе изложены результаты компьютерного моделирования методом DFT структурных и электронных характеристик конъюгата $C_{60}(OH)_{24}$ – CBDCA сформированного на основе фуллеренола $C_{60}OH_{24}$ и цитотоксического препарата карбоплатина ($C_6H_{12}N_2O_4Pt$ или CBDCA), а также предложены возможные механизмы формирования биологической активности данного конъюгата. С этой целью в рамках метода DFT/M062X/cc-pvdz/LANL2DZ, с использованием программного пакета Gaussian16 проведены расчеты, как для индивидуальных соединений, так и для их конъюгатов в двух вариантах: изолированные молекулы в вакууме и в водной среде, что имитирует ситуацию в живых клетках. Водная среда моделировалась в приближении РСМ.

Расчет электронной структуры проводился с целью выяснить зависимость биологической активности изучаемых структур от их состава и электронной структуры на основе анализа энергетического положения таких дескрипторов биологической активности, как граничные орбитали (ГО).

Установлено, что конъюгаты $C_{60}(OH)_{24}$ – CBDCA в водном растворе формируют устойчивые нековалентно связанные комплексы при этом показано, что связи Pt-O ослабевают, а Pt-N усиливаются, что облегчает отрыв остатков карбоплатина содержащих Pt от конъюгата. Это может привести к повышению противоопухолевых свойств карбоплатина, за счет более свободного передвижения атома Pt.

Установлено, что в случае учета растворителя, возрастает вклад d –орбиталей атома Pt в формирование ГО., что приводит к повышению вероятности прямого участия атомов Pt в реакциях, обуславливающих биологическую активность данного конъюгата.

Показано, что в случае формирования комплекса $C_{60}(OH)_{24}$ – CBDCA, фуллеренол является не просто инертным носителем биологически активного препарата CBDCA, но и повышает биологическую активность конъюгата по сравнению с CBDCA, за счет участия молекулы $C_{60}(OH)_{24}$ в первичном акте взаимодействия конъюгата при сближении с белковой мишенью.

Совокупностью этих факторов объясняет усиление противоопухолевого эффекта карбоплатина при его взаимодействии с фуллеренолом.

Работа выполнена в рамках ГПНИ «Конвергенция 2025» И гранта БРФФИ №T22Мн-005 от 04.05.2022 г.

All Gaussian 16 package computations were performed on KAUST's Ibex HPC. The authors thank the KAUST Supercomputing Core Lab team for assistance with execution tasks on Skylake nodes.