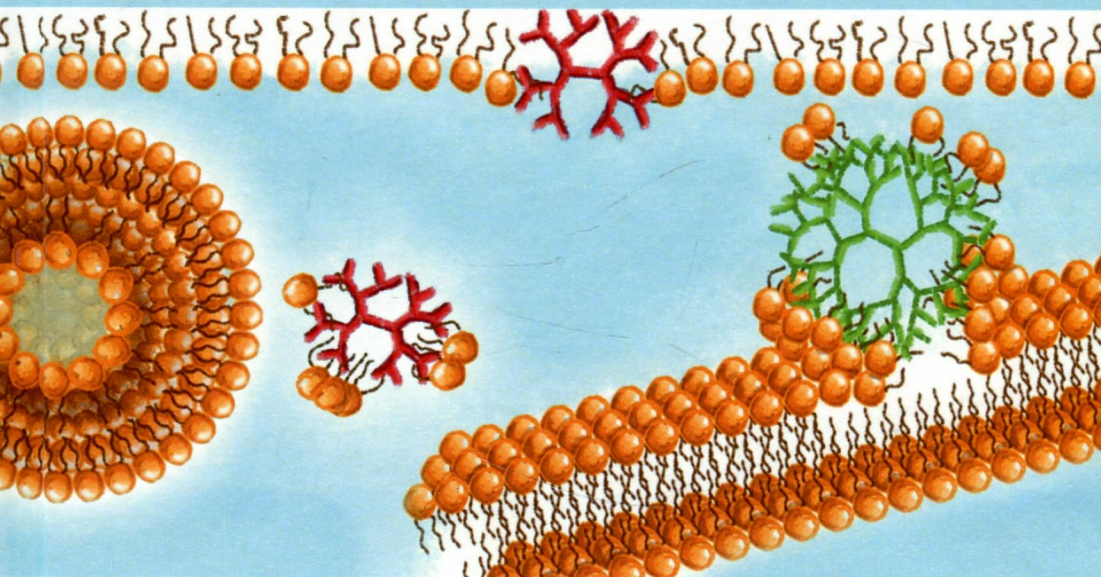




О. Г. Дмитрук, В. М. Абашкин, Д. Г. Щербин



ЗАКОНОМЕРНОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ДЕНДРИМЕРОВ С БИОЛОГИЧЕСКИМИ СТРУКТУРАМИ

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК БЕЛАРУСИ
Институт биофизики и клеточной инженерии

О. Г. Дмитрук, В. М. Абашкин, Д. Г. Шербин

**ЗАКОНОМЕРНОСТИ
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
ДЕНДРИМЕРОВ
С БИОЛОГИЧЕСКИМИ
СТРУКТУРАМИ**

Минск
«Беларуская навука»
2021

УДК 577.3

Дмитрук, О. Г. Закономерности взаимодействия дендримеров с биологическими структурами / О. Г. Дмитрук, В. М. Абашкин, Д. Г. Щербин. – Минск : Беларуская навука, 2021. – 207 с. – ISBN 978-985-08-2667-1.

Наноразмерные древовидные синтетические полимеры – дендримеры, в силу их уникальных структурных и физико-химических свойств, оказались исключительно удобным инструментарием для их применения во многих областях биологии и медицины. В книге рассмотрены вопросы синтеза дендримеров и возможностей их применения в различных областях биологии и медицины. Показано, что дендримеры могут применяться для доставки лекарственных препаратов и контрастных агентов, генов и короткоцепочечных РНК, а также в качестве лекарств.

Издание предназначено для биофизиков, биохимиков и студентов биологических специальностей.

Табл. 8. Ил. 69. Библиогр.: 512 назв.

Р е ц е н з е н т ы:

доктор медицинских наук, профессор, академик НАН Беларуси
В. А. Кульчицкий,
доктор биологических наук В. Г. Вересов

ISBN 978-985-08-2667-1

© Дмитрук О. Г., Абашкин В. М.,
Щербин Д. Г., 2021

© Оформление. РУП «Издательский
дом «Беларуская навука», 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Перечень условных обозначений	3
Введение	5
<i>Глава 1. Синтез дендримеров и различные аспекты их применения в биологии и медицине</i>	7
1.1. Синтез дендримеров	7
1.1.1. Структура ПАМAM-дендримеров	10
1.2. Физико-химические свойства дендримеров	11
1.3. Основные типы дендримеров	14
1.4. Применение дендримеров в качестве контрастных агентов	14
1.5. Перенос лекарственных препаратов с помощью дендримеров	16
1.6. Модификация структуры дендримера с целью его использования в качестве самостоятельного лекарственного средства	22
1.7. Дендримеры в нейтрон-захватывающей терапии	23
1.8. Возможности и перспективы применения дендримеров в терапии нейродегенеративных заболеваний	24
1.9. Способы введения дендримеров в организм и эффективность их локализации <i>in vivo</i>	27
<i>Глава 2. Дендримеры как наноконтейнеры. Связывание токсинов и тяжелых металлов</i>	29
2.1. Взаимодействие катионных, нейтральных и анионных ПАМAM-дендримеров 4-й генерации с анионным зондом АНС. Способ оценки связывающей способности дендримеров	34
2.1.1. Флуоресцентный анализ входа молекул АНС внутрь дендримера	40
2.2. Взаимодействие ПАМAM-дендримеров с билирубином	41
2.2.1. Влияние дендримеров на поглощение билирубина	42

2.2.2. Влияние дендримеров на флуоресценцию билирубина	45
2.2.3. Влияние дендримеров на фотодеструкцию билирубина	46
2.3. Взаимодействие катионных дендримеров с гиппуровой кислотой	49
2.4. Взаимодействие анионных ПАМAM-дендримеров 4- и 5-й генераций с ионами кадмия	51
Глава 3. Механизмы взаимодействия дендримеров с белками	59
3.1. Природа взаимодействий «дендример – белок»	59
3.2. Взаимодействие катионного ПАМAM-дендримера 4-й генерации с сывороточным альбумином	61
3.3. Модель «пяти связывающих сайтов» альбумина	66
3.4. Влияние pH и ионной силы среды на взаимодействие между катионным ПАМAM-дендримером 4-й генерации и сывороточными альбуминами	69
3.5. Взаимодействие катионных ПАМAM-дендримеров 2- и 6-й генераций с сывороточным альбумином быка, загруженным жирными кислотами	71
3.6. Влияние дендримеров на ферментативную активность белков	78
3.7. Гипотеза о роли жесткости структуры белка при его взаимодействии с дендримерами	83
Глава 4. Закономерности взаимодействия дендримеров с мембранами	89
Глава 5. Взаимодействие дендримеров с плазмидами и ДНК	102
5.1. Дендримеры и транспорт генетического материала	102
5.2. Влияние генерации ПАМAM-дендримера и его поверхностных групп на трансфекцию плазмид	114
5.3. Корреляция между эффективностью трансфекции и цитотоксичностью дендримеров	120
Глава 6. Взаимодействие дендримеров с малыми РНК	124
6.1. Малые РНК в биологии	124
6.2. Структуры миРНК	136
6.3. Анализ комплексообразования между дендримерами и миРНК	136
6.4. Стабильность комплексов между дендримерами и миРНК	138
6.5. Оценка входа комплексов в клетки	140
6.6. Цитотоксичность дендримеров и эффективность трансфекции ими смеси миРНК в клетки HeLa и HL-60	141

Глава 7. Распределение и токсичность дендримеров в организме	146
7.1. Биораспределение и фармакокинетика ПАМAM-дендримеров и их дендриплексов. Немодифицированные катионные ПАМAM-дендримеры	146
7.2. Биораспределение и фармакокинетика ПАМAM-дендримеров и их дендриплексов. Модифицированные катионные ПАМAM-дендримеры	149
7.3. Комплексы между ПАМAM-дендримерами и нуклеиновыми кислотами (дендриплексы).....	154
7.4. Модификация ПАМAM-дендримеров для направленной доставки генов	156
7.5. ПАМAM-дендример-управляемая модификация стволовых клеток <i>ex vivo</i>	161
7.6. Токсичность ПАМAM-дендримеров и их дендриплексов	162
7.6.1. Катионные ПАМAM-дендримеры	162
7.6.2. Токсичность анионных и нейтральных ПАМAM-дендримеров.....	164
7.6.3. Токсичность комплексов между катионными ПАМAM-дендримерами и нуклеиновыми кислотами (дендриплексов).....	165
7.6.4. Токсичность инъектируемых гидрогелей ПАМAM-дендример – ПЭГ для обработки <i>in situ</i>	166
Заключение.....	170
Литература	172