

# ТОПОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ГРАФЕНОВОЙ КВАНТОВОЙ ТОЧКИ И МОЛЕКУЛЫ ДОКСОРУБИЦИНА МЕТОДОМ DFT

*Пивоварчик Т.С.*

*Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники  
Минск, Республика Беларусь*

Мигас Д.Б. – д. физ-мат. наук, доцент

**Аннотация.** В работе методом теории функционала плотности исследуется взаимодействие графеновой квантовой точки (GQD) и лекарственного препарата доксорубицин (DOX). Рассчитывались структурные и энергетические характеристики GQD, DOX и конъюгата на их основе (GQD–DOX), чтобы выяснить эффективность GQD в качестве носителя лекарственного препарата. Природа взаимодействия GQD и DOX анализировалась на основе результатов расчета электронной плотности и анализа нековалентных взаимодействий. Результаты моделирования подтвердили, что GQD могут быть использованы в качестве потенциальных носителей для адресной доставки лекарственных препаратов

## ***Введение***

В настоящее время нанотехнологии широко применяются для терапии и визуализации онкологических заболеваний. В частности, графеновые квантовые точки (GQD), продемонстрировали многообещающие применения в лечении онкологических заболеваний [1–3]. По сравнению с другими наноматериалами на основе углерода, GQD, обладают уникальными физико-химическими свойствами. Известно, что GQD, имеющие размер менее 10 нм, обладают меньшей токсичностью, чем GQD с большими размерами [4]. Клеточное поглощение GQD проходит легче по сравнению с оксидом графена (GO), цитотоксичность GQD оказалась ниже, чем у листов GO, что минимизирует влияние на жизнеспособность клеток, а также на внутренний уровень клеточных активных форм кислорода (АФК), потенциал повреждения митохондриальных мембран и клеточные циклы [5]. Таким образом, низкая токсичность, химическая инертность, растворимость в воде и биосовместимость позволяет применять GQD в качестве наноносителей для доставки лекарственных препаратов [5,6]. Однако, необходимы новые рецептуры для повышения эффективности нанопрепаратов при

одновременном снижении системных побочных эффектов и минимизации повреждения окружающих нормальных тканей [7].

Доксорубицин (DOX) – это препарат антрациклинового ряда, широко применяемый для лечения солидных опухолей, сарком мягких тканей и злокачественных гематологических заболеваний [8]. Транспорт DOX через клеточную мембрану в раковые клетки позволяет ему ингибировать синтез ДНК и РНК для лечения рака [9]. Однако этот механизм действует как в раковых, так и в здоровых клетках, поэтому недостатком DOX является низкая селективность и растворимость в воде, острая токсичность по отношению к соседним здоровым клеткам [10], кардиотоксичность, необратимое повреждение миокарда, гематологические нарушения. Для уменьшения побочных эффектов DOX и повышения его эффективности, локализации лекарственной терапии в желаемом месте, разработана система доставки графеновая квантовая точка – доксорубицин (GQD – DOX).

Конъюгат GQD–DOX был изучен ранее на предмет биологической (химической) активности [11], рассчитана его электронная структура, локализация граничных орбиталей, квантовые молекулярные дескрипторы [12], спектры комбинационного рассеяния [13]. Однако, в данных исследованиях не был подтвержден вид взаимодействия между DOX и GQD. Таким образом, целью данной работы является исследование механизмов взаимодействия графеновой квантовой точки и молекулы доксорубицина с помощью метода на основе теории функционала плотности.

### **Методы моделирования**

Для данного исследования смоделирована графеновая квантовая точка, состоящая из 114 атомов углерода и содержащая 10 гидроксильных групп ( $C_{114}H_{20}(OH)_{10}$ ), размером  $1.71 \times 1.86$  нм. Выбранная структура имеет краевые атомы углерода, которые более реакционноспособны, чем те, которые расположены на внутренней поверхности, что значительно повышает степень взаимодействия и биосовместимость [14]. Функционализация гидроксильными группами по краям графеновой квантовой точки позволяет уменьшить ширину запрещенной зоны и химическую стабильность [14], что позволяет использовать GQD в качестве носителя лекарственного препарата.

Расчеты конъюгатов были выполнены с помощью пакета программ Gaussian 16 с использованием уровня теории *DFT/M06-2X/cc-pVDZ*. Функционал *M06-2X* учитывает дисперсионное взаимодействие. Топологические свойства комплекса были исследованы с помощью квантовой теории атомов в молекулах (*QTAIM*), разработанная R.Bader [15], исходные данные для которой были сгенерированы с использованием пакета *ORCA 5.03* с уровня теории *DFT/M06-2X/cc-pVDZ*. Для построения топологических характеристик и анализа нековалентных взаимодействий была использована программа *Multiwfn*.

### **Результаты моделирования**

Структуры GQD, DOX и конъюгата GQD–DOX были оптимизированы до достижения минимума полной энергии системы для проведения топологического анализа взаимодействия GQD и DOX.

Подход QTAIM позволяет рассчитать электронную плотность ( $\nabla\rho(r)$ ), лапласиан плотности  $\nabla^2\rho$ , плотность кинетической энергии  $G(r)$ , плотность потенциальной энергии  $V(r)$ , а также значения локальных показателей на критических точках связи, которые отвечают за характер взаимодействий между атомами [16, 17]. Критическими точками поля градиента плотности являются точки, в которых  $\nabla\rho(r) = 0$ . Эти точки могут быть либо локальными максимумами, минимумами, либо седловыми точками поля градиента. Среди седловых точек критическая точка связи (*BCP*) связана только с двумя максимумами траекториями поля градиента (путь связи). Рассматривались *BCP*, наличие которых является необходимым и достаточным условием присутствия химической связи между двумя выделенными атомами в системе. Данные параметры представлены в таблице 1 и соответствующий молекулярный граф с тремя выбранными критическими точками связи и путями связи показаны на рисунке 2.

При полученных положительных значениях  $\nabla^2\rho$  между лекарственным средством (DOX) и наноносителем (GQD) существует слабое и электростатическое взаимодействие. В нашем исследовании имеются *BCP* между GQD и DOX (625, 585, 543, 496, 472, 439, 392, 609, 487, 427, 330, 349, 316, 273, 278 и 272 на рисунке 2), что свидетельствует о притягивающем взаимодействии молекулы и наноносителя. Анализ параметров в критических точках,

приведенных в таблице 1, показал, что, по отношению плотности потенциальной энергии к плотности кинетической энергии  $|V_b|/2G_b$ , которое больше 1, взаимодействие является нековалентным.

Таблица 1 – параметры QTAIM для некоторых критических точек связи конъюгата GQD–DOX (a.e.)

Номер CP	$\rho_b$	$\nabla^2\rho_b$	$V_b$	$G_b$	$ V_b /2G_b$
543	0.0024	0.0092	-0.0018	0.0021	0.4380
496	0.0057	0.0184	-0.0028	0.0037	0.3802
273	0.0034	0.0111	-0.0018	0.0023	0.3935

Для выявления роли и природы слабых взаимодействий при адсорбции препарата доксорубицин на поверхности GQD использовали индекс нековалентного взаимодействия. Данный метод предоставляет индекс, основанный на электронной плотности и ее производных, а также позволяет идентифицировать нековалентные взаимодействия с помощью графика градиента плотности (*RDG*) при низких плотностях. Анализ градиента пониженной плотности может предоставить более подробную информацию о природе межмолекулярного взаимодействия между лекарственным средством и наноносителями. График *RDG* позволяет выявить взаимодействующие регионы, а также оценить тип взаимодействия. На цветной изоповерхности *RDG* можно идентифицировать различные взаимодействия на основе их цвета [18]. На этом графике синяя область означает сильные притягивающие взаимодействия, такие как водородная связь, зеленая область относится к более слабому притягивающему взаимодействию, а сильные стерические эффекты представлены красным. График *RDG* для системы GQD–DOX показан на рисунке 1.

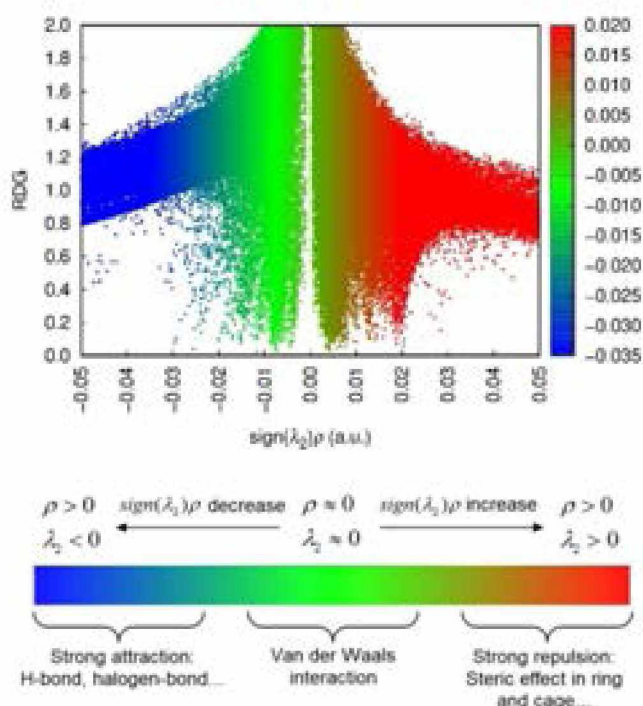


Рисунок 1 – Диаграмма рассеяния RDG исследуемого комплекса GQD–DOX

Полученные результаты показали, что молекулы в исследуемом конъюгате связаны между собой слабыми взаимодействиями, что является необходимым условием для такого рода комплексов, так как позволяет без значительных энергозатрат освобождать лекарственные препараты при доставке их к соответствующему участку ДНК.



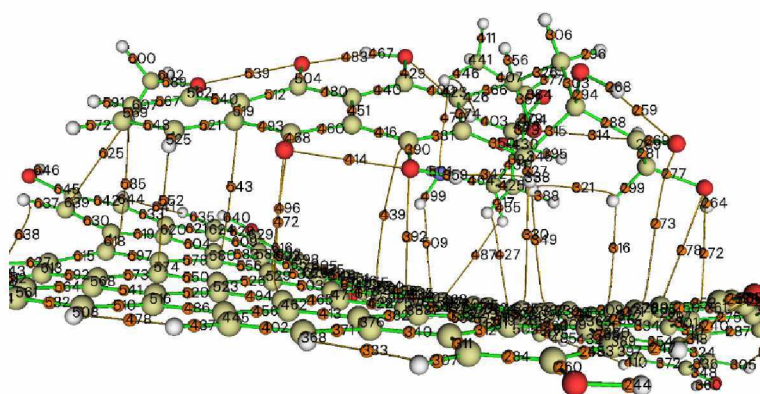


Рисунок 2 – Молекулярный граф исследуемого комплекса GQD–DOX  
(Критические точки связи обозначены оранжевыми кружками)

**Список использованных источников:**

1. Advances in Graphene Quantum Dots: Synthesis, Properties, and Applications / E. Haque [et al.] // Small Methods, 2018.– P. 1800050.
2. Graphene quantum dots: Multifunctional nanoplatforms for anticancer therapy. / D. Iannazzo [et al]. // Mater. Chem. B, 2017.– P. 6471–6489.
3. Graphene Quantum Dots–From Emergence to Nanotheranostic Applications. In Smart Drug Delivery System / P. Joshi [et al.] // InTechOpen, 2016.– P. 159–195.
4. The toxicity of graphene quantum dots / S. Wang [et al]. // RSC Adv., 2016. – P. 89867–89878.
5. Insight into the Cellular Internalization and Cytotoxicity of Graphene Quantum Dots / C. Wu, C. Wang [et al.] // Adv. Healthcare Mater, 2013.– P. 1613-1619.
6. Graphene-based materials for application in pharmaceutical nanotechnology. In Fullerenes, Graphenes and Nanotubes: A Pharmaceutical Approach / D. Iannazzo [et al.] // Bucharest, Romania; Elsevier: Oxford, UK, 2018 – P. 297–329.
7. A Smart Nanovector for Cancer Targeted Drug Delivery Based on Graphene Quantum Dots / D. Iannazzo [et al.] // Nanomaterials, 2019. – P. 282.
8. Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects / C. F. Thorn [et al.] // Pharmacogenet Genomics., 2011. – P.440 –446.
9. Comparison of the adverse event profiles of conventional and liposomal formulations of doxorubicin using the FDA adverse event reporting system / A. Fukuda [et al.] // PLoS One, 2017. – P. 0185654.
10. Guazuma ulmifolia Lam. Decreases oxidative stress in blood cells and prevents doxorubicin-induced cardiotoxicity / J.M. dos Santos [et al.] // Oxid. Med. Cell. Longev. 2018.
11. DFT моделирование конъюгата графеновая квантовая точка-молекула доксорубина как перспективной структуры для противоопухолевой терапии / Т.С. Пивоварчик и др. // Сборник научных трудов VII Конгресса физиков Беларуси, Ред.: С.Я. Килин (гл. ред.) [и др.]. – Минск: Ковчег, 2023. – С. 319–320.
12. DFT study of the descriptors for chemical reactivity of graphene quantum dot-doxorubicin conjugate / A.L. Pushkarchuk et al. // Proceedings of the X International Scientific Conference «Actual problems of solid state physics», 2023. – P. 488–490.
13. Колебательные спектры конъюгата графеновая квантовая точка – доксорубин: эксперимент и DFT моделирование / Т.С.Пивоварчик и др.// Сборник научных статей XIII Международной научной конференции «Фуллерены и наноструктуры в конденсированных средах», 2023. – С. 288–295.
14. Tuning the energy gap of graphene quantum dots functionalized by OH and COOH radicals: First principle study / M. Ojeda-Martínez [et al.] // Materials Chemistry and Physics, 2024. – P. 128543.
15. Atoms in Molecules: A Quantum Theory / Bader, R. F. W. // Oxford University Press: New York, USA, 1994.
16. The Quantum Theory of Atoms in Molecules / Che'rif F. Matta and Russell J. Boyd // wiley-vch Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN: 978-3-527-30748-7, 2007.
17. QTAIM Analysis in the Context of Quasirelativistic Quantum Calculations / Julien Pilmé [et al.] // J. Chem. Theory Comput., 2014. – P. 4830–4841.
18. Revealing noncovalent interactions / Johnson et al. // Journal of the American Chemical Society, 2010. – P. 6498–6506.