

Biological activity of fullerenes and anticancer therapies

A comprehensive study of water-soluble forms of fullerenes using wide characterization, including neutron scattering methods, opens up prospects for using the biological activity of fullerenes in a number of therapies of oncological diseases. Fullerenes, along with soot, graphite and diamond, are an allotropic form of carbon combining high-molecular stable compounds C₆₀, C₇₀, etc. At present, the formation of specific complexes of fullerenes with solvent molecules in solutions is being actively studied. Along with the fundamental interest in this issue, an important role is played by the practical aspect associated with the use of the biological ac-

tivity of fullerenes. Thus, fullerenes are the most powerful antioxidants known today. A natural requirement for the use of fullerenes in biology and medicine is to obtain their water-soluble forms. In this regard, important areas of research are related to the mechanisms of cluster stabilization in fullerene solutions and the synthesis of aqueous fullerene solutions with the possibility to control the cluster size. The medical and biological properties of aqueous solutions of fullerenes strongly depend on the synthesis technique used, the choice of the primary solvent, the size of the aggregates, the electrokinetic potential on their surface, etc. Thus, fullerene

Fig. 1. Structure of biologically active solutions of C₆₀ and C₇₀ fullerenes according to the data of atomic force microscopy and small-angle neutron scattering.

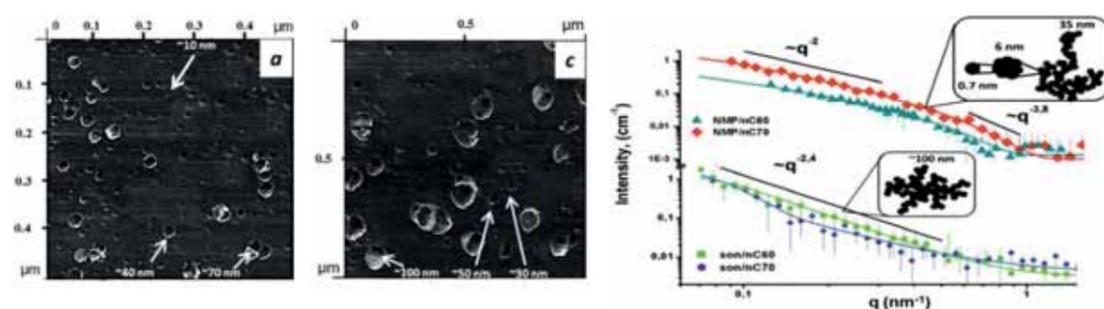


Рис. 1. Структура биологически активных растворов фуллеренов C₆₀ и C₇₀ по данным атомно-силовой микроскопии и малоуглового рассеяния нейтронов.

Биоактивность фуллеренов и противоопухолевые терапии

Комплексное изучение водорастворимых форм фуллеренов с применением широкой характеристики, включающей методы рассеяния нейтронов, открывает перспективы использования биологической активности фуллеренов в ряде терапий онкологических заболеваний. Фуллерены, наряду с сажей, графитом и алмазом, представляют собой аллотропную форму углерода и объединяют в себе высокомолекулярные устойчивые соединения C₆₀, C₇₀ и т.д. В настоящее время активно изучается образование специфических комплексов фуллеренов с молекулами растворителей в растворах. Наряду с фундаментальным интересом к данному вопросу важную роль играет и практический аспект, связан-

ный с использованием биологической активности фуллеренов. Так, фуллерены являются мощнейшими антиоксидантами, известными на сегодняшний день. Естественным требованием для применения фуллеренов в биологии и медицине является получение их водорастворимых форм. В этой связи важными направлениями исследований являются механизмы стабилизации кластеров в растворах фуллеренов и синтез водных растворов фуллеренов с возможностью регулирования размеров кластеров. Медико-биологические свойства водных растворов фуллеренов в значительной степени зависят от используемой методики синтеза, выбора первичного растворителя, размеров агрегатов, электрокине-

solutions in N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) are promising systems for obtaining clusters of fullerenes with specified sizes in aqueous media, since NMP is miscible with water.

Researchers at FLNP JINR in cooperation with the Taras Shevchenko National University of Kyiv (Ukraine) are actively working on the study of the mechanism of interaction of fullerenes with polar NMP molecules and the use of the resulting complexes in the development of the synthesis of aqueous solutions of fullerenes for medical and biological purposes. Along with extensive structural diagnostics, the cytotoxicity of new solutions and their interaction with various drugs, including those used in the therapy of oncological diseases (doxorubicin, cisplatin, landomycin A), are studied. The re-

sults of the structural analysis of fullerene solutions in systems of different polarities are to be used in the future to improve the synthesis of experimental samples of practical aqueous solutions of fullerenes and in the corresponding biological tests. For structural characterization of solutions, the approach combining various methods is applied. It includes small-angle neutron and X-ray scattering, mass spectrometry, dynamic light scattering, atomic force microscopy, nuclear magnetic resonance, ultraviolet and optical spectroscopy, etc. Experimental neutron data used in these works were obtained at the YuMO small-angle instrument (IBR-2, FLNP, JINR); X-ray data were collected at the P12 BioSAXS station (PETRA III, EMBL/DESY, Hamburg, Germany).

Fig. 2. Calculated electron densities for possible complexes of C₇₀ fullerene and anticancer berberine-based drug.

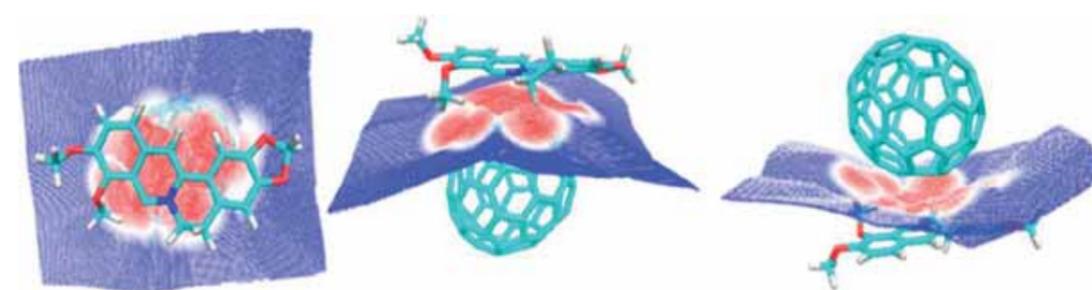


Рис. 2. Расчетные электронные плотности при возможном комплексообразовании фуллерена C₇₀ и противоракового препарата на основе берберина.

ческого потенциала на их поверхности и др. Перспективными системами для получения кластеров фуллеренов с заданными размерами в водных средах являются растворы фуллеренов в N-метил-2-пирролидоне (NMP), так как NMP смешивается с водой.

В ЛНФ ОИЯИ в сотрудничестве с Киевским национальным университетом им. Тараса Шевченко (Украина) активно ведутся работы по изучению механизма взаимодействия фуллеренов с полярными молекулами NMP и использованию результирующего комплексообразования в развитии синтеза водных растворов фуллеренов медико-биологического назначения. Наряду с обширной структурной диагностикой исследуется цитотоксичность новых растворов и их взаимодействие с различными препаратами, в том числе применяемых в терапиях онкологических заболеваний (доксорубицин, цисплатин, ландомицин

А). Результаты структурного анализа растворов фуллеренов в системах разной полярности используются в дальнейшем для улучшения синтеза опытных образцов практических водных растворов фуллеренов и в соответствующих биологических тестированиях. Для структурной характеристики растворов используется комплексный подход с использованием различных методов: малоугловое рассеяние нейтронов и рентгеновских лучей, масс-спектрометрия, динамическое светорассеяние, атомно-силовая микроскопия, ядерный магнитный резонанс, спектроскопия ультрафиолетового и оптического диапазонов, и др. Экспериментальные нейтронные данные, используемые в этих работах, получены на малоугловой установке ЮМО (ИБР-2 ЛНФ ОИЯИ); рентгеновские данные получены на станции P12 BioSAXS (PETRA III, EMBL/DESY, Гамбург, Германия).