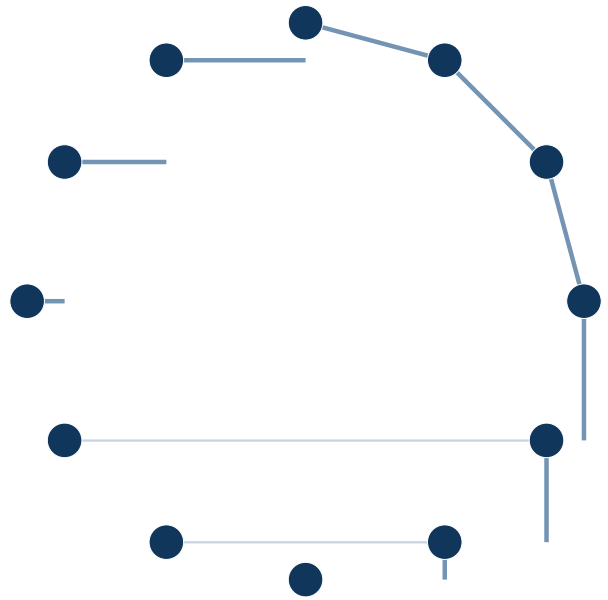
Д8. Фуллерендердің биологиялық және медициналық қолданылуы



C_{60} және оның функционалданған туындылары

Дәрістің мақсаты мен мазмұны

Мақсат

Фуллерендердің биологиялық жүйелермен өзара әсерін, зерттеліп жатқан медициналық қолданылуын және қауіпсіздік шектеулерін ғылыми тұрғыдан түсіндіру.

1

Фуллерендердің биологиялық белсенділігі

2

Антиоксиданттық және фотодинамикалық әсер

3

Дәрілік заттарды жеткізу және биосенсорлар

4

Биологиялық қауіпсіздік және уыттылық

5

Клиникаға дейінгі зерттеулер мен болашақ бағыттар

Неліктен фуллерендер биомедицина үшін қызықты?

- C_{60}: кеңістіктік тұйықталған π-конъюгацияланған көміртекті қаңқа
- Беткі функционалдық топтар ерігіштік пен биологиялық өзара әсерді өзгертеді
- Электронды қабылдау және фотохимиялық белсенділік қасиеттері бар
- Молекулалық құрылым мен агрегатталу биологиялық жауапқа ықпал етеді
- Қолдану мүмкіндіктері басым түрде зертханалық және клиникаға дейінгі деңгейде

Biswas және т.б., 2023 · DOI:10.1002/cmdc.202300296

C_{60} және оның туындылары

Өзгертілмеген C_{60}

- Гидрофобты молекула
- Суда ерігіштігі төмен
- Дисперсия және агрегацияға бейім
- Биологиялық ортадағы күйі дайындау тәсіліне тәуелді

Функционалданған C_{60}

- –OH, –COOH және басқа полярлы топтар
- Судағы дисперстілік/ерігіштік артуы мүмкін
- Жасушамен байланысу сипаты өзгереді
- Әр туындының қауіпсіздігі жеке тексеріледі

Biswas және т.б., 2023 · DOI:10.1002/cmdc.202300296

Биологиялық әсерді анықтайтын факторлар

Молекула құрылысы

Функционалдық топтар саны, заряд, гидрофобтылық және қаңқа түрі

Дисперстік күй

Агрегат өлшемі, тұрақтылық, еріткіш және орта иондары

Доза және экспозиция

Концентрация, әсер ету ұзақтығы, енгізу жолы

Сыртқы жағдай

Жарық, оттек, температура және биологиялық матрица

Nielsen және т.б., 2008 · DOI:10.1111/j.1742-7843.2008.00266.x

Реактивті оттек түрлері (ROS)

ROS мысалдары

- Супероксид-анион $O_2^{\bullet -}$
- Гидроксил радикалы $\bullet OH$
- Синглетті оттек $^1O_2$
- Сутек асқын тотығы H_2O_2

Биологиялық маңызы

- ROS – жасушалық сигналға қатысады
- Артық ROS тотығу стрессін туғызады
- Құрылымына және жарыққа байланысты фуллерен ROS-ты байланыстыруы немесе түзуі мүмкін

Mroz және т.б., 2007 · DOI: 10.1039/B711141J

Антиоксиданттық белсенділік: ықтимал механизмдер

Радикалмен әрекеттесу

Кейбір суда еритін фуллерен туындылары еркін радикалдармен реакцияға түсіп, олардың деңгейін төмендетуі мүмкін. Әсер функционалдану дәрежесіне тәуелді.

Нәтижені растау

- DPPH/ABTS – химиялық скрининг
- Жасушалық ROS-тесттер
- Липидтердің тотығуы
- Биомаркерлер мен бақылау топтары

Маңызды: DPPH тестіндегі белсенділік ағзадағы емдік тиімділікке тікелей тең емес.

Biswas және т.б., 2023 · DOI:10.1002/cmdc.202300296

Фотодинамикалық терапияның негізгі тізбегі

1 **Фуллерен туындысы** → 2 **Жарықпен қоздыру** → 3 **ROS түзілуі** → 4 **Жасушаға әсер**

Фотосенсибилизатор + жарық + O_2 → фотохимиялық әсер. Нәтиже жарық дозасына, оттекке және материалға тәуелді.

Mroz және т.б., 2007 · DOI:10.1039/B711141J

I және II типті фотохимиялық жолдар

I типті механизм

Қозған фуллерен электрон не сутек тасымалына қатысады. Нәтижесінде радикалдық түрлер және $O_2^{\bullet -}$ сияқты реактивті бөлшектер пайда болуы мүмкін.

II типті механизм

Энергия молекулалық оттекке беріліп, синглетті оттек $^1O_2$ түзілуі мүмкін. Нақты жол еріткішке, туындыға және оттек жағдайына байланысты.

Mroz және т.б., 2007 · DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2007.05.005

Фотодинамикалық әсердің тәжірибелік дәлелдері

- Функционалданған C_{60} туындыларының жарықпен белсендірілген цитоуытты әсері жасушалық модельдерде зерттелді
- Зерттеу I және II типті фотохимиялық жолдардың арақатынасын салыстырды
- Жарықсыз бақылау мен жарық әсерін бөлек өлшеу міндетті
- Нәтижені клиникалық емнің дәлелі емес, механизмді көрсететін тәжірибе ретінде қарастыру қажет

Mroz және т.б., 2007 · DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2007.05.005

Фуллерен негізіндегі дәрі жеткізу жүйесінің сұлбасы

1 **Функционалдандыру** → 2 **Препаратты байланыстыру** → 3 **Жеткізу және таралу** → 4 **Босап шығу және әсер**

Фуллерен платформалары дәрілік заттардың тасымалдануын зерттеу үшін ұсынылады; нақты фармакокинетика әр жүйеге жеке өлшенеді.

2025 шолу · DOI:10.1016/j.inoche.2024.113829

Дәрі жеткізу технологияларының талаптары

Коллоидтық тұрақтылық

Физиологиялық ортада агрегацияны бақылау

Биологиялық сәйкестік

Қан және жасуша компоненттерімен өзара әсер

Бағытталған жеткізу

Лигандтар арқылы ықтимал нысаналау

Бақыланатын босап шығу

pH, фермент немесе басқа триггерді бағалау

2025 шолу · DOI:10.1016/j.inoche.2024.113829

Фуллерендердің антимикробтық мүмкіндіктері

Механизмдер

- Жарықпен белсендірілген ROS түзілуі
- Бактерия қабықшаларына ықпал
- Кейбір молекулалардың биоқабыққа әсерін зерттеу

Зерттеу шектеулері

- Түрге және штамға тәуелділік
- Қараңғы және жарық жағдайын ажырату
- Селективтілік пен сау жасушаларға әсер
- Төзімділік пен қайта өсу көрсеткіштері

Mroz және т.б., 2007 · DOI:10.1039/B711141J

Биоаналитика және диагностика бағыттары

Биосенсорлар

Электрод құрамына фуллерен туындыларын қосу; сезімталдық пен селективтілікті бағалау

Флуоресценция және сигнал

Оптикалық белгілеу, сөндіру және энергия тасымалын зерттеу

Көрсеткіштер

Анықтау шегі, сызықтық диапазон, қайта өндірілу, матрица әсері

Jensen және т.б., 1996 · DOI:10.1016/0968-0896(96)00081-8

Фуллерен туындыларының биотаралуы

- Енгізу жолы мен ерігіштік фуллереннің ағзаға сіңуіне ықпал етеді
- Функционалдық топтар таралуы мен шығарылу жылдамдығын өзгерте алады
- Биологиялық жартылай шығарылу уақыты туындыға тәуелді
- Биожинақталу және ұзақ мерзімді әсер арнайы зерттеуді талап етеді
- In vitro алынған қорытындыны in vivo жағдайына автоматты түрде көшіруге болмайды

Nielsen және т.б., 2008 · DOI:10.1111/j.1742-7843.2008.00266.x

Фуллерендердің ықтимал уыттылығы

Қауіп факторлары

- ROS арқылы фотоуыттылық
- Жинақталу және ұзақ сақталу
- Бөлшек/агрегат өлшемі
- Қоспалар және дайындалу тәсілі

Бағалау тәсілдері

- Жасуша тіршілік қабілеті
- Геноуыттылық және қабыну маркерлері
- Органдық гистология
- ADME және қайталама доза сынақтары

Nielsen және т.б., 2008 · DOI:10.1111/j.1742-7843.2008.00266.x

In vitro зерттеу дизайны

- Кемінде үш тәуелсіз тәжірибе және орынды репликат саны
- Таза орта, еріткіш және бос тасымалдағыш бақылаулары
- Қараңғы/жарық топтары (фотобелсенді зерттеулерде)
- Материалдың тест реагенттерімен оптикалық/химиялық интерференциясын тексеру
- Дозаның негізін нақты көрсету: мкг/мл, моль/л немесе бөлшек саны

Клиникаға дейінгі зерттеудің кезеңдері

1 Химиялық сипаттау → 2 In vitro қауіпсіздік → 3 In vivo ADME → 4 Тиімділік пен дозалау → 5 Реттеуші бағалау

Бұл кезеңдер – жалпы ғылыми-технологиялық жол картасы; белгілі бір фуллерен препаратының клиникалық мақұлданғанын білдірмейді.

Биомедициналық бағыттарды салыстыру

Бағыт	Зерттелетін әсер	Негізгі сынақ	Негізгі тәуекел
Антиоксидант	ROS-ты азайту	ROS-маркерлер	Нәтиженің модельге тәуелділігі
Фотодинамика	Жарықтағы ROS	Жарық/қараңғы топтары	Фотоуыттылық
Дәрі жеткізу	Тасымалдау	ADME, босап шығу	Жинақталу
Антимикробтық	Микробтарды инактивациялау	MIC, өміршеңдік	Сау жасушаларға әсер
Сенсор	Аналитикалық сигнал	LOD, селективтілік	Матрица кедергісі

Есептеу мысалы: жасушалық өміршеңдік

Бастапқы деректер (шартты)

Бақылау тобы: $A_0 = 0{,}80$
Өңделген топ: $A = 0{,}56$
Фон алдын ала шегерілген, сигнал өміршеңдікке пропорционал.

Есептеу

Өміршеңдік (%) = $(A / A_0) \times 100$
$= (0{,}56 / 0{,}80) \times 100 = 70\%$

Сигнал бойынша төмендеу = 30%.

Бұл — шартты оқу мысалы; нақты уыттылық қорытындысына бірнеше әдіс пен бақылау қажет.

Зерттеу нәтижесін ұсыну қағидалары

- Фуллерен туындысының химиялық формуласын және функционалдануын көрсету
- Дисперсия өлшемін, ζ-потенциалын және тұрақтылығын тіркеу
- Доза, уақыт, температура, жарық спектрі және оттек жағдайын көрсету
- Орташа мән ± таралу көрсеткіші және статистикалық әдісті жазу
- Механизм, корреляция және клиникалық тиімділік деңгейлерін шатастырмау

Перспективалы зерттеу бағыттары

Нысаналы тасымалдау

Функционалдық топтар арқылы жасушалық нысаналарды тану

Фотоактивті платформалар

Жарық дозасын, ROS түзілуін және сау тіндерге әсерін оңтайландыру

Мультимодальды жүйелер

Диагностика мен терапиялық функцияны бір платформада біріктіру

2025 шолу · DOI:10.1016/j.inoche.2024.113829

Негізгі ғылыми қорытындылар

- Фуллерендердің биобелсенділігі молекулалық құрылымы мен функционалдануына тәуелді
- Антиоксиданттық және фотодинамикалық әсер әртүрлі жағдайда байқалуы мүмкін
- Дәрі жеткізу, антимикробтық әсер және биосенсорлар — зерттеліп жатқан бағыттар
- Коллоидтық күй, биотаралу, метаболизм және уыттылық толық бағалануы қажет
- Клиникалық қолдану туралы қорытындыны тек тиісті клиникалық дәлелдерге негіздеу керек

Бақылау сұрақтары

- 1. C_{60} туындыларының суда еруін қалай арттыруға болады?
- 2. Фуллереннің антиоксиданттық және фотодинамикалық әсерлері қалай ажыратылады?
- 3. I және II типті фотохимиялық механизмдердің айырмашылығы қандай?
- 4. Дәрі жеткізу жүйесі үшін қандай фармакокинетикалық көрсеткіштер керек?
- 5. Фуллерендердің биологиялық қауіпсіздігін қалай тексереді?

Негізгі ғылыми әдебиеттер

1. Mroz P. et al. Photodynamic therapy with fullerenes. Photochem Photobiol Sci. 2007. DOI: 10.1039/B711141J

2. Mroz P. et al. Functionalized fullerenes mediate photodynamic killing of cancer cells. Free Radic Biol Med. 2007. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.05.005

3. Nielsen G.D. et al. In vivo biology and toxicology of fullerenes and their derivatives. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2008. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2008.00266.x

4. Biswas R. et al. Water-Soluble Fullerene Monoderivatives for Biomedical Applications. ChemMedChem. 2023. DOI: 10.1002/cmdc.202300296

5. Potential applications of fullerenes in drug delivery and medical advances. Inorg Chem Commun. 2025. DOI: 10.1016/j.inoche.2024.113829

6. Jensen A.W., Wilson S.R., Schuster D.I. Biological applications of fullerenes. Bioorg Med Chem. 1996. DOI: 10.1016/0968-0896(96)00081-8