

ЗАСТОСУВАННЯ АМІНОКИСЛОТ ДЛЯ СТВОРЕННЯ НАНОСТРУКТУР

І. С. Чекман¹
Н. О. Горчакова¹
Г. О. Сирова²
О. О. Казакова³
Т. І. Нагорна¹
В. Ф. Шаторна⁴

¹Кафедра фармакології та клінічної фармакології
Національного медичного університету
імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

²Кафедра медичної та біоорганічної хімії

Харківського національного медичного університету, Україна

³Інститут хімії поверхні імені О. О. Чуйка НАН України, Київ

⁴Кафедра біології Дніпропетровської медичної академії, Україна

E-mail: chekman_ivan@yahoo.co.uk

Отримано 10.09.2014

Проведено аналіз використання амінокислот для створення наноструктур. Відповідні дослідження амінокислот є важливими для створення наноліків. Однак вивчення амінокислот як компонентів наноструктур є недостатнім. З розвитком нанотехнологій розпочали вивчати наночастинки як компоненти лікарських засобів. Амінокислоти в комплексах з наночастинками органічного та неорганічного походження відіграють важливу роль у доставленні лікарських засобів до мішеней патологічних процесів. Вони знижують токсичність наноматеріалів, використовуваних у наномедицині для створення біосенсорів, лабораторій-на-чипі, і тому є перспективним матеріалом для синтезу нових лікарських нанопрепаратів та засобів діагностики.

Ключові слова: амінокислоти, наномедицина.

Нанотехнологія вивчає об'єкти, розмір яких варіює у межах 1–10 нм. Такий розмір мають деякі фізіологічно активні речовини живих систем: антитіла, ензими, альбумін, антиоксиданти, медіатори та ін. (табл. 1).

При цьому найбільш важливі ефекти пов'язані з частинками розміром 1 нм і менше, до яких належать і амінокислоти. Висока активність амінокислот у регуляції біохімічних процесів в організмі зумовлена не тільки їхнім розміром, але й хімічною структурою, швидкістю включення в метаболізм. За допомогою квантово-хімічних розрахунків визначено максимальні розміри амінокислот у водному розчині (табл. 2). Як видно, розміри амінокислот менші за 1 нм. Найменший розмір має гліцин, а найбільший — триптофан. Необхідними є подальші дослідження зі встановлення ролі амінокислот для створення наноструктур з метою регуляції біохімічних процесів у живих системах.

Дослідження наносистем, що містять амінокислоти, відкриває широкі можливості

для створення нанокомпозитів — наноліків, які можна буде застосовувати у фармакотерапії різних захворювань, а також для їх діагностики [2, 3].

Деякі приклади можливого використання амінокислот для створення наноструктур наведено нижче. Так, для розроблення вдосконалених датчиків радіаційного випромінювання перспективним вважають синтез композитів на основі наночастинок золота з аланіном. У зв'язку з тим, що аланін впливає на однорідність, стабільність, розмірність наночастинок, ця амінокислота є важливою сировиною для створення малогабаритних датчиків радіаційного випромінювання з метою візуалізації пухлин та вибору їх ефективної фармакотерапії. Використання аланіну дає змогу підвищити чутливість нанокомпозиту в 3 рази порівняно зі звичайними датчиками [4]. Нанокомпозит, до складу якого окрім аланіну входить мезопористий карбон, має модифіковану поверхню, що містить гідрофільний 1-етил-3-метилімідазолін-аланін. Його застосування поліпшує

Таблиця 1. Розміри біологічних об'єктів, фізіологічно активних речовин та лікарських засобів

Об'єкт	Розміри (нм)
Антитіла	10
Ангіотензинперетворювальний ензим	10
Альбумін (білок яйця)	9
β 1-адренорецептор	7,9
Гемоглобін	7
Мембрана клітин (товщина)	6–10
Атропін	5
Фібриноген	5
Серотоніновий рецептор	4,8
Дигоксин	2,6
Інсулін	2,2
Ергокальциферол	1,6
Кверцетин	1,2
Кислота фолієва	1,1
Хлорофіл рослин	1,1
C ₆₀ -фулерени	1,0
Ретинол	1,0
АТФ	0,95
Стеаринова кислота — C ₁₇ H ₃₅ CO ₂ H	0,87
Фруктоза	0,8
Ацетилхолін	0,8

біосумісність, чутливість, специфічність, розчинність у воді [5].

Визначаючи константу дисоціації β -феніл- α -аланіну з нанорозмірними частинками натрію додецилсульфату (амфифільна поверхнево активна речовина), встановили, що протонувана форма β -феніл- α -аланіну (H₂Phe⁺) краще, ніж нейтральна, зв'язується з негативно зарядженими міцелами нанорозмірних частинок натрію додецилсульфату [6]. Аланін може також утворювати комплекси з іонами важких металів, зокрема свинцю. Щоденне надходження його із зовнішнього середовища у великих дозах в організм людини спричинює отруєння. Тому синтез композитів аланіну з біологічно активними речовинами — антидотами металів має практичне значення [7]. З метою створення нових сполук зі вмістом аланіну застосовують метод кристалізації. Техніка швидкої кристалізації L-аланіну в поєднанні з наносріблом поліпшує кристалічну форму,

Таблиця 2. Лінійні розміри амінокислот у водному розчині (квантово-хімічний розрахунок, молекулярна модель сольватації SM5.42/6-31G(d) [1])

Амінокислота	Довжина, нм
Gly	0,464
Ser	0,471
Ala	0,485
Cys	0,501
Val	0,545
Pro	0,559
Asp	0,596
Asn	0,602
Leu	0,618
Thr	0,643
Ile	0,664
Met	0,699
Gln	0,720
His	0,732
Glu	0,756
Phe	0,791
Lys	0,792
Arg	0,832
Tyr	0,872
Trp	0,996

розмір і структуру одержаних наночастинок, а ріст кристалів відбувається пошарово. Залежність швидкості росту від умов кристалізації забезпечує різноманітність росту та структури кристалів [8]. Аланін використовують також для виготовлення хірургічних пов'язок з метою зупинки кровотечі. Можливим є його застосування в самозбірних молекулярних структурах, які у перспективі матимуть лікувальне призначення під час створення тканин, які поліпшуватимуть стан хворих [9].

Аргінін використовують для синтезу наночастинок, зокрема наночастинок кремнезему. Такий синтез сферичних і монодисперсних наночастинок відбувається під час нанесення покриття наночастинок срібла на поверхню кремнезему [10]. Взаємодія наночастинок срібла та золота з аргінінкіназою приводить до утворення наночастинок срібла 2,11 нм і золота 2,26 нм. Аргінін впливає на електрофільні та нуклеофільні зв'язки на-

ночастинок вищезазначених металів [11]. Як неорганічні наноматеріали широкого спектра застосування дедалі більшу увагу привертає аргінінмодифікований наногідроксіапатит (Arg-nНАР). Він є основою системи доставлення лікарських засобів, тому вивчають клітинні механізми поглинання, внутрішньоклітинну локалізацію та біологічні ефекти цього наногідроксіапатиту. Arg-nНАР належить до матеріалів, використовуваних як переносники ліків [12]. Попри незначну токсичність наночастинки на основі аргініну виявляють високу фармакологічну активність і їх застосовують як невірусні транспортери генів у клітини. Досліджено ефективність невірусного транспортера генів — аргінінмодифікованого поліамідамінового дендримера за допомогою моделі підшкірних ін'єкцій U87MG у клітини мишей. У дослідних мишей, яким вводили аргінінмодифікований поліамідаміний дендример, виявлено менші за розміром пухлини порівняно з контрольними тваринами [13].

Аспарагінова кислота. Вивчення фізичних механізмів згортання альфа-спіралі пептидів для створення наноструктур дало можливість встановити ініціювання спіралізації олігопептидного ланцюга кислими амінокислотними залишками — аспаратом і глутаматом [14]. У процесі ініціювання згортання альфа-спіралі пептидів ключова роль належить зарядженим кислим амінокислотним залишкам аспартату та глутамату.

Для поліпшення міцелярної системи доставлення ліків з їх пролонгованим вивільненням (наприклад, доксорубіцину) також використовують амінокислоти. Модифікація міцелярної системи доставлення ліків амінокислотами сприяла збільшенню ступеня завантаженості препаратами матриці на 38%. Доксорубіцин, вміщений у міцелі, зберігав протипухлинну активність. Метод застосування міцел для доставлення лікарських засобів уможлиблює контроль концентрації завантажених компонентів у навколишньому середовищі та регулювання фармакологічних властивостей препарату [15]. У цих процесах для розроблення порожнистих наносфер використовують аспарагінову кислоту з метою поліпшення властивостей гідрофобних речовин у водних середовищах. Для формування порожнин наносфери із внутрішнім діаметром близько 17 нм та порожнин на поверхні розмірами 0,7 нм, застосовують α -, β -поліаспарагінову кислоту, а також β -циклодекстрин. У лінії клітин L929У спостерігали підвищення стабільності та зниження токсичності. Такі

порожністі наносфери є потенціально корисними для транспортування лікарських препаратів у пухлини [16]. Наночастини на основі аргініну можна використовувати не лише як носії лікарських засобів, а й як діагностичні зонди в онкології. Розроблення таких зондів є складним завданням, що потребує проведення комплексних досліджень *in vitro* й *in vivo*. Наночастинки кремнезему, що функціоналізовані аргінінгліцин-аспарагіновою кислотою, використовують як об'єкти на першій фазі клінічних випробувань [17].

Валін. Синтезовані наночастинки араміду, які містять хіральний радикал валіну N-фталоул і мають антиоксидантні властивості, впливають на вміст цитохрому P_{450} і нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату, активність амідопіріну-N-деметилази, анілін-4-гідроксилази та цитохром *c*-редуктази у печінці. Дія наночастинок араміду і CCl_4 на активність ензимів сприяла зниженню токсичності останнього, зумовленої впливом метаболіту ксенобіотика на печінку шляхом інгібування цитохрому P_{450} [18].

Гідроксилізін належить до компонентів, які поліпшують еластичність судин. В організмі гідроксилізін утворюється з лізину під впливом ензиму лізилгідроксилази. L-лізін входить до складу колагену і деяких глікопротеїнів [19]. Для визначення каталітичної активності піридоксальфосфатзалежних ензимів використовують 5-фосфогідроксил-L-лізін, який здатен впливати на реакції фосфорилування. Дослідження метаболізму гідроксилізіну дасть змогу вивчати створення функціональних молекул на основі наночастинок металів та наночастинок полімерів [20].

Гідроксипролін в організмі теплокровних входить до складу фібрилярних протеїнів сполучної тканини, переважно колагену [21]. Важливим є вивчення властивостей наночастинок на його основі для створення системи доставлення ліків, наприклад антибіотика блеоміцину [22].

Гістидин у формі гідрохлориду застосовують для дисоціації катіона амінокислоти і неорганічного аніона хлору Cl^- ($His \cdot HCl$). Взаємозв'язки речовин у мас-спектрах у режимі бомбардування швидкими атомами дають змогу вивчати зареєстровані серії протонованих асоціатів гістидину з олігомерами, які здатні утворювати стабільні комплекси з гістидином [23].

Запропонована система відповідних датчиків може бути корисною для ідентифікації біомолекул у біологічних системах, зокрема у крові й інших тканинах [24].

Гістидин використовують під час створення штучних імплантів з наночастинками срібла та іншими речовинами. Іони срібла відомі своїми антибактеріальними властивостями і мають захищати тканини від бактеріального ушкодження, проте деякі бактерії здатні протистояти дії срібла навіть за більших концентрацій. Гістидин зв'язує іони срібла за умов оптимального рН, а також впливає на розвиток захисного механізму проти розмноження бактерій у композитах з наночастинками срібла [25]. Комплекси гістидину в нанокапсулах з наночастинками золота, срібла, нікелю тощо використовують у наномедицині [26]. Синтезовано кон'югат гістидингіалуронової кислоти (ГГК) з гідрофільним сегментом гістидину та гідрофобним 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл) пальмітинової кислоти. Ці композити можна застосовувати для цільового доставлення ліків у злоякісні пухлини [27]. Для розроблення ефективної та безпечної системи введення нуклеїнових кислот у генній терапії застосовують полімер декстрину, модифікований гістидином [28]. Для доставлення генів розроблено наноккомпозити гістидину з ДНК. Ці комплекси мають нанорозміри, а також низьку токсичність навіть за умов вищої ефективності трансфекції [29]. Гістидин має властивість утворювати комплекси з Cu^{2+} та Au^{3+} , які впливають на властивості цих металів [30].

Гліцин. З метою створення наноліків у терапії запальних захворювань, особливо ревматоїдного артрити, використовують амінокислоту гліцин. Це дало змогу одержати активну протизапальну сполуку для лікування цього захворювання [31]. Утворення наноккомплексів гліцину з іншими речовинами каталізується гліцин-N-ацетилтрансферазою, але такі композити є токсичними і потребують подальших досліджень [32, 33]. Гліцин можна застосовувати у нанотехнології за рахунок його біосумісності та здатності відповідних комплексів до самозбирання.

Глутамін також можна використовувати у нанотехнології. Проведено функціоналізацію поверхні наночастинок золота L-глутаміном та L-аспарагіном. Для оптимізації цієї властивості потрібні три важливих параметри: довжина капіляра, концентрація ензиму, який взаємодіє з наночастинками золота, розмір L-аспарагінази, іммобілізованої на наночастинках золота. Таким наноккомпозитам притаманна властивість запобігати розвитку злоякісних новоутворень [34, 35].

Глутамінову кислоту, що відповідає за реалізацію емоцій, больової чутливості,

м'язових скорочень в організмі і рівень якої визначають за допомогою біосенсора [36], можна використовувати для розроблення нанопрепаратів з аналгетичними та психотропними властивостями [37]. Застосовуючи поліглютамінову кислоту в наноккомплексі з пептидом, здійснюють скринінг речовин, що запобігають загибелі клітин. Такий нанокон'югат пригнічує запальну реакцію. Проводили роботи з культивованими тубулярними клітинами мишей. Встановлено, що поліглютамінова кислота у складі нанокон'югату запобігає утворенню апоптосом. Протизапальні механізми нанокон'югату QM56 полягають у пригніченні апоптозу, індукованого екзогенними нефротоксичними препаратами, ендогенними медіаторами запалення, іншими негативними чинниками, тому нанопрепарат на основі глютамінової кислоти планують застосовувати для трансплантації [38].

Ізолейцин необхідний для регуляції рівня цукру в крові, впливає на процеси енергозабезпечення, підвищує продуктивність роботи, витривалість, працездатність [39]. Автори досліджували механізми нефротоксичності наночастинок міді в дозах 50, 100, 200 мг/кг у разі застосування впродовж 5 днів, аналізуючи експресію генів у нирках. Встановлено, що наномідь спричинює некроз проксимальних каналців нирок, що може бути пов'язано зі значними змінами експресії генів і руйнуванням структури валіну, лейцину, ізолейцину. Це зумовлює порушення окисного фосфорилування, клітинного циклу, активності мітогенактивованої протеїнкінази, метаболізму глутатіону тощо. Результати цього дослідження дають нове розуміння механізму нефротоксичності наночастинок міді [40].

Лейцин входить до складу енкефелінів, які згідно із сучасними уявленнями є природними наноструктурами. Енкефаліни виявляють виражену біологічну активність [41]. Лейцин входить до складу опіоїдних пептидів, що називаються лейциненкефалінами, які є природними та синтетичними пентапептидами, подібними до опіатів (морфін, кодеїн та ін.), і своєрідними екзогенними енкефалінами. Синтезується в організмі у вигляді великих молекул протеїнів, вивільнених у результаті протеолізу (проенкефалін, продинорфін), тому енкефаліни мають численні позитивні фармакологічні властивості, зокрема справляють знеболювальну дію, знижують активність шлунково-кишкового тракту тощо. Ефект лейциненкефаліну минає за кілька секунд після введення

антагоністів морфіну, наприклад налоксону. Оскільки лейциненкефалін не викликає звикання, його можна використовувати для знеболювання та доставлення нанопрепаратів у мозок. Застосування наночастинок рослинного засобу хітозану, у який інкапсулювали нейропептид лейциненкефалін, значно підвищувало протибільовий ефект цього наноконструкту [42]. Наночастинки з ДНК, манітолом, L-лейцином розміром від 66 до 125 нм є структурно стабільними. Одержано наночастинки цієї амінокислоти з ДНК для цільового доставлення лікарських засобів [43]. Лейцин застосовують також у пептидних наноконструктах. Включення лейцину до складу ліпідного бішару ліпосом запобігає розпаду такого конструкту, не впливаючи на загальну термочутливість везикул [44].

Лізін, який утворюється під час розщеплення конструкту гліцин+гістидин+лізін, підсилює та пролонгує ранозагоювальні властивості пептидів [45]. Гідрофільний лізін виступає як основний компонент, що його додають у наноконструкт з метою внесення суттєвих змін у формування певного розміру наноматеріалів, які містять лікарські засоби з анальгетичними властивостями. Такі конструкти зумовлюють синтез наночастинок різної будови, складу та фармакологічних властивостей [46]. Наноконструкт, що містить лізін у поєднанні з наночастинками золота, виявляє протипухлинний ефект стосовно карциноми легенів, протимікробну активність щодо грамнегативних бактерій, таких як *Escherichia coli*, що підтверджує поліпшення фармакологічних властивостей наночастинок золота лізином. Токсичність відповідних наноматеріалів знижується за рахунок функціоналізації поверхні нанозолота лізином [47].

Метіонін. Показано, що більшості пухлинних клітин притаманне підвищене поглинання амінокислот, у тому числі й метіоніну. Тому створені нанорозмірні аналоги метіоніну — біодеградуєчий кон'югат аніонно-глобулярного метіоніну [DTPA-Methionine (1)], аніонний кон'югат лінійно-кулястого дендримера G2 [Anionic Linear Globular Dendrimer G (2)] — мають протипухлинний ефект, встановлений за допомогою молекулярної візуалізації та трофіки пухлинної тканини [48]. Наноконструкти протеїну з гліцином та метіоніном характеризуються високою спорідненістю до магнітних наночастинок золота. Проведено функціоналізацію модифікованих наночастинок золота магнітними частинками оксиду заліза за допомогою цистеїну і метіоніну через Au-S зв'язки [49].

Створено функціоналізовані наночастинки золота з проліном. Підвищення енергії спорідненості до електрона та потенціалу іонізації конструктів нанозолота з проліном має значення для створення нових наноліків [50].

Серин. Наноматеріали, до складу яких входить серин, мають поліпшені властивості. Такі конструкти в перспективі можна застосовувати для лікування шизофренії, оскільки рівень D-серину за цього захворювання зменшується [51].

Тирозин. Проведено дослідження з розроблення методів вивчення активності тирозингідроксилази в допамінергічних конструктах. Це можна здійснити за рахунок поєднання антитіл та магнітних наночастинок. Допамінергічні амакринові клітини (найбільш різноманітний тип нейронів сітківки ока) є пресинапсами до ГАМК, гліцинергічних амакринових клітин [52]. Одним із перспективних напрямів є створення невірусних наноконструктів як засобів доставлення лікарських засобів до органів-мішеней. Вивчення імуногенності наночастинок L-тирозинову поліфосфату показало відсутність значних відмінностей в активації вродженої імунової відповіді, що зумовлює використання наночастинок з контрольованим вивільненням на основі амінокислот як невірусного вектора для генної терапії [53].

Треонін є перспективним засобом для економічного та екологічно чистого методу функціоналізації полідиметилсилоксану [poly(dimethylsiloxane)] (PDMS) наночастинками золота/полідопаміну [polydopamine/gold nanoparticles (PDA/Au NPs)]. Мікрочип містить допамін як відновлювач і мономер, HAuCl_4 -окислювач з метою проведення полімеризації та заповнення мікроканалу покриттям PDA/Au NPs. Треонін поліпшує поверхню мікрофлюїдних чипів [54].

Триптофан. Наночастинки золота з кремнеземом функціоналізують триптофаном. Триптофан опосередковано утримує наночастинки золота упродовж синтезу кремнезему, оскільки індольна група з'єднує іони золота в наночастинки, карбоксильна та амінна групи каналізують гідроліз кремнезему для формування нанозолота всередині наноконструкту [55]. Синтезовано наноматеріал на основі наночастинок золота з графеном. Наночастинки використовують для оцінки електрохімічних властивостей триптофану з метою вдосконалення діагностики психічних, метаболічних, генетичних і серцево-судинних захворювань [56].

Фенілаланін. Розмір відповідних наночастинок полімерних матеріалів та ступінь

агломерації залежать від взаємодії їх із фенілаланіном. Прикладом таких наноконструктивів є полігаммаглутамінова кислота в поєднанні з L-фенілаланіном. Цей наноконструктив може регулювати процеси вивільнення лікарських засобів для зменшення токсичного ефекту, який виникає від передозування медикаментів [57–59].

Таким чином, амінокислоти в комплексах з наночастинками органічного та неор-

ганічного походження відіграють важливу роль у доставленні лікарських засобів до мішеней патологічних процесів, знижують токсичність наноматеріалів, використовуваних для фізичних, хімічних, квантових, молекулярних і біологічних досліджень, створення біосенсорів, лабораторій-на-чипі, і тому є перспективним матеріалом для синтезу нових лікарських препаратів та засобів діагностики.

REFERENCES

1. Xidos J. D., Li J., Zhu T., Hawkins G. D., Thompson J. D., Chuang Y.-Y., Fast P. L., Liotard D. A., Rinaldi D., Cramer C. J., Truhlar D. G. *GAMESOL-version 3.1*, University of Minnesota, Minneapolis, 2002, based on the General Atomic and Molecular Electronic Structure System (GAMESS) as described in Ref. 4. *J. Comp. Chem.* 1993, N 14, P. 1347.
2. Chekman I. S. Nanoscience: prospects of scientific investigations. *Nauka ta innovatsiia*. 2009, 5(3), 89–93. (In Ukrainian).
3. Avetisova G. Ye., Melkonyan L. H., Chakhalyan A. Kh., Keleshyan S. Gh., Saghyan A. S. Development of new highly active *Brevibacterium flavum* L-alanine producers strains and comparative characterization of their alanine-synthesizing activity. *Vavilovskii zh. genetiki i selektsii*. 2013, 17(3), 430–434. (In Russian).
4. Guidelli E. J., Ramos A. P., Zaniquelli M. E., Nicolucci P., Baffa O. Synthesis and characterization of gold/alanine nanocomposites with potential properties for medical application as radiation sensors. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2012, 4(11), 5844–5851. doi: 10.1021/am3014899.
5. Wu L., Lu X., Zhang H., Chen J. Amino acid ionic liquid modified mesoporous carbon: a tailor-made nanostructure biosensing platform. *Chem. Sus. Chem.* 2012, 5(10), 1918–1925. doi: 10.1002/cssc.201200274.
6. Chernyshova O. S. The binding of β -phenyl- α -alanine by sodium dodecylsulphate' nanodimensional aggregates. *Biulleten Kharkovskogo gos. un-ta. Chim. nauki*. 2011, N 976. 20(43), 187–191. (In Ukrainian).
7. Golovnev N. N., Vasiliev A. D., Molochev M. S., Novikova G. V., Sergeeva M. V. Synthesis of the metals with beta-alanine complex compounds. *Biulleten Kharkovskogo gos. un-ta*. 2004, N 2, P. 14–20. (In Russian).
8. Alabanza A. M., Pozharski E., Aslan K. Rapid Crystallization of L-Alanine on engineered surfaces using metal-assisted and microwave-accelerated evaporative crystallization. *Cryst. Growth. Des.* 2012, 12(1), 346–353.
9. Bratzel G., Buehler M. J. Sequence-structure correlations in silk: Poly-Ala repeat of *N. clavipes* MaSp1 is naturally optimized at a critical length scale. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 2012, V. 7, P. 30–40. doi: 10.1016/j.jmbbm.2011.07.012.
10. Joksimovic R., Altin B., Mehta S. K., Gradzielski M. Synthesis of silica nanoparticles covered with silver beads. *J. Nanosci. Nanotechnol.* 2013, 13(10), 6773–6781.
11. Adeyemi O. S., Whiteley C. G. Interaction of metal nanoparticles with recombinant arginine kinase from *Trypanosoma brucei*: Thermodynamic and spectrofluorimetric evaluation. *Biochim. Biophys. Acta*. 2013, 1840(1), 701–706. doi: 10.1016/j.bbagen.2013.10.038.
12. Chen Y., Yang L., Huang S., Li Z., Zhang L., He J., Xu Z., Liu L., Cao Y., Sun L. Delivery system for DNazymes using arginine-modified hydroxyapatite nanoparticles for therapeutic application in a nasopharyngeal carcinoma model. *Int. J. Nanomedicine*. 2013, V. 8, P. 3107–3718. doi: 10.2147/IJN.S48321.
13. Bai C. Z., Choi S., Nam K., An S., Park J. S. Arginine modified PAMAM dendrimer for interferon beta gene delivery to malignant glioma. *Int. J. Pharm.* 2013, 445(1–2), 79–87. doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.01.057.
14. Kondratyeva M. S., Kabanov A. V., Komarov V. M. Modeling of helix formation in peptides containing aspartic and glutamic residues. *Kompiuternyye issledovaniia i modelirovaniie*. 2010, 2(1), 83–90. (In Russian).
15. Wang X., Wu G., Lu C., Zhao W., Wang Y., Fan Y., Gao H., Ma J. A novel delivery system of doxorubicin with high load and pH-responsive release from the nanoparticles of poly (α , β -aspartic acid) derivative. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2012, 47(1), 256–264. doi: 10.1016/j.ejps.2012.04.007.
16. Zeng J., Huang H., Liu S., Xu H., Huang J., Yu J. Hollow nanosphere fabricated from β -cyclodextrin-grafted α , β -poly(aspartic acid) as the carrier of camptothecin. *Colloids Surf. B. Biointerfaces*. 2013, N 105, P. 120–127. doi: 10.1016/j.colsurfb.2012.12.024.
17. Benezra M., Penate-Medina O., Zanzonico P. B., Schaer D., Ow H., Burns A., DeStanchina E.,

- Longo V., Herz E., Iyer S., Wolchok J., Larson S.M., Wiesner U., Bradbury M. S. Multimodal silica nanoparticles are effective cancer-targeted probes in a model of human melanoma. *J. Clin. Invest.* 2011, 121(7), 2768–2780. doi: 10.1172/JCI45600.
18. Hassan H. H., El-Banna S. G., Elhousseiny A. F., Mansour el-S. M. Antioxidant activity of new aramide nanoparticles containing redox-active N-phthaloyl valine moieties in the hepatic cytochrome P450 system in male rats. *Molecules.* 2012, 17(7), 8255–8275. doi: 10.3390/molecules17078255.
 19. Krasnylenko O. P., Pedachenko Yu. Ye. The treatment of neurogenic intermittent claudication syndrome caused by stenosis of spinal canal' lumbar region. *Mizhnarodnyi nevrolog. zh.* 2011, 3(41), 21–26. (In Ukrainian).
 20. Veiga-da-Cunha M., Hadi F., Balligand T., Stroobant V., van Schaftingen E. Molecular identification of hydroxylysine kinase and of ammoniophospholyases acting on 5-phosphohydroxy-L-lysine and phosphoethanolamine. *J. Biol. Chem.* 2012, 287(10), 7246–7255. doi: 10.1074/jbc.M111.323485.
 21. Haiko H. V., Magomedov A. M., Kalashnikov A. V., Kuzub T. A. Features of biochemical changes in the blood serum depending on the form of progression idiopathic coxarthrosis. *Zh. "Trauma".* 2012, 13(2), 64–67. (In Russian).
 22. Trivedi R., Redente E. F., Thakur A., Riches D. W., Kompella U. B. Local delivery of biodegradable pirfenidone nanoparticles ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Nanotechnology.* 2012, 23(50), 505101. doi: 10.1088/0957-4484/23/50/505101.
 23. Zobnina V.G., Kosevich M.V., Boryak O.A., Chagovets V.V. Intermolecular interaction of polyethers oligomers with amino acid histidine. *Bulletin of SevNTU.* 2011, N 113, P. 88–93.
 24. Liu Y. R., Hu R., Liu T., Zhang X. B., Tan W., Shen G. L., Yu R. Q. Label-free dsDNA-Cu NPs-based fluorescent probe for highly sensitive detection of L-histidine. *Talanta.* 2013, N 107, P. 402–407. doi: 10.1016/j.talanta.2013.01.038.
 25. Mirolo L., Schmidt T., Eckhardt S., Mewly M., Fromm K. M. pH-dependent coordination of Ag(I) ions by histidine: experiment, theory, and a model for SilE. *Chemistry.* 2013, 19(5), 1754–1761. doi: 10.1002/chem.201201844.
 26. Soni S. K., Selvakannan P. R., Bhargava S. K., Bansal V. Self-assembled histidine acid phosphatase nanocapsules in ionic liquid [BMIM][BF₄] as functional templates for hollow metal nanoparticles. *Langmuir.* 2012, 28(28), 10389–10397. doi: 10.1021/la3014128.
 27. Wu J. L., Liu C. G., Wang X. L., Huang Z. H. Preparation and characterization of nanoparticles based on histidine-hyaluronic acid conjugates as doxorubicin carriers. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2012, 23(8), 1921–1929. doi: 10.1007/s10856-012-4665-8.
 28. Thomas J. J., Rekha M. R., Sharma C. P. Unraveling the intracellular efficacy of dextran-histidine polycation as an efficient nonviral gene delivery system. *Mol. Pharm.* 2012, 9(1), 121–134. doi: 10.1021/mp200485b.
 29. Gu J., Wang X., Jiang X., Chen Y., Chen L., Fang X., Sha X. Self-assembled carboxymethyl poly (L-histidine) coated poly (β-amino ester)/DNA complexes for gene transfection. *Biomaterials.* 2012, 33(2), 644–658. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.09.076.
 30. Nishimura T., Matsuo T., Sakurai K. Metal-ion induced transition from multi-to single-bilayer tubes in histidine bearing lipids and formation of monodisperse Au nanoparticles. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2011, 13(35), 15899–15905. doi: 10.1039/c1cp21065c.
 31. Onishi H., Matsuyama M. Conjugate between chondroitin sulfate and prednisolone with a glycine linker: preparation and in vitro conversion analysis. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo).* 2013, 61(9), 902–912.
 32. Badenhorst C. P., van der Sluis R., Erasmus E., van Dijk A. A. Glycine conjugation: importance in metabolism, the role of glycine N-acyltransferase, and factors that influence interindividual variation. *Expert Opin. Drug. Metab. Toxicol.* 2013, 9(9), 1139–1153. doi: 10.1517/17425255.2013.796929.
 33. Bordallo H. N., Boldyreva E. V., Buchsteiner A., Koza M. M., Landsgesell S. Structure-property relationships in the crystals of the smallest amino acid: an incoherent inelastic neutron scattering study of the glycine polymorphs. *J. Phys. Chem. B.* 2008, 112(29), 8748–8759. doi: 10.1021/jp8014723.
 34. Petrikov S., Zinkin V. Y., Solodov A. A., Roar A. A., Krylov V. V. Use of enteral glutamine in the structure of artificial feeding in patients with intracranial hemorrhages. *Biulleten intensivnoi terapii.* 2010, N 4, P. 59–64. (In Russian).
 35. Qiao J., Qi L., Yan H., Li Y., Mu X. Microchip CE-LIF method for the hydrolysis of L-glutamine by using L-asparaginase enzyme reactor based on gold nanoparticles. *Electrophoresis.* 2013, 34(3), 409–416. doi: 10.1002/elps.201200461.
 36. Deng Y., Wang W., Ma C., Li Z. Fabrication of an electrochemical biosensor array for simultaneous detection of L-glutamate and

- acetylcholine. *J. Biomed. Nanotechnol.* 2013, 9(8), 1378–1382.
37. Tyurenkov I. N., Bagmutova V. V., Chernysheva J. V., Marchenkova O. V., Berestovitsa V. M., Vasilieva O. S. Comparison of glutamic acid and its new derivative - hydrochloride beta phenylglutarimide acid (glutarone) psychotropic properties. *Fundamentalnyie issledovaniia.* 2013, N 3, P. 167–172. (In Russian).
 38. Uceró A. C., Berzal S., Ocaña-Salceda C., Sancho M., Orzáez M., Messeguer A., Ruiz-Ortega M., Egido J., Vicent M. J., Ortiz A., Ramos A. M. A polymeric nanomedicine diminishes inflammatory events in renal tubular cells. *PLoS One.* 2013, 8(1), 51992. doi: 10.1371/journal.pone.0051992.
 39. Campos-Ferraz P. L., Bozza T., Nicastro H., Lancha A. H. Jr. Distinct effects of leucine or a mixture of the branched-chain amino acids (leucine, isoleucine, and valine) supplementation on resistance to fatigue, and muscle and liver-glycogen degradation, in trained rats. *Nutrition.* 2013, 29(11–12), 1388–1394. doi: 10.1016/j.nut.2013.05.003.
 40. Liao M., Liu H. Gene expression profiling of nephrotoxicity from copper nanoparticles in rats after repeated oral administration. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2012, 34(1), 67–80. doi: 10.1016/j.etap.2011.05.014.
 41. Chekman I. S., Simonov P. V. Natural nanostructures and nanomechanisms. *Kyiv: Zadruha.* 2012, 104 p. (In Ukrainian).
 42. Kumar M., Pandey R. S., Patra K. C., Jain S. K., Soni M. L., Dangi J. S., Madan J. Evaluation of neuropeptide loaded trimethyl chitosan nanoparticles for nose to brain delivery. *Int. J. Biol. Macromol.* 2013, V. 61, P. 189–195. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2013.06.041.
 43. Raula J., Hanzlíková M., Rahikkala A., Hautala J., Kauppinen E. I., Urtti A., Yliperttula M. Gas-phase synthesis of solid state DNA nanoparticles stabilized by l-leucine. *Int. J. Pharm.* 2013, 444(1–2), 155–161. doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.01.026.
 44. Al-Ahmady Z. S., Al-Jamal W. T., Bossche J. V., Bui T. T., Drake A. F., Mason A. J., Kostarelos K. Lipid-peptide vesicle nanoscale hybrids for triggered drug release by mild hyperthermia *in vitro* and *in vivo*. *ACS Nano.* 2012, 6(10), 9335–9346. doi: 10.1021/nn302148p.
 45. Kurtseva A. A., Smakhtin M. Yu., Ivanov A. V., Besedin A. V. The influence of amino acids — components of gly-his-lys peptide on skin wounds regeneration and neutrophil functions. *Kurskii nauchno-practicheskii vestnik «Chelovek i zdorovie».* 2008, N 3, P. 5–10. (In Russian).
 46. Lee M. K., Kim S., Ahn C. H., Lee J. Hydrophilic and hydrophobic amino acid copolymers for nano-comminution of poorly soluble drugs. *Int. J. Pharm.* 2010, 384(1–2), 173–180. doi: 10.1016/j.ijpharm.2009.09.041.
 47. Daima H. K., Selvakannan P. R., Shukla R., Bhargava S. K., Bansal V. Fine-tuning the antimicrobial profile of biocompatible gold nanoparticles by sequential surface functionalization using polyoxometalates and lysine. *PLoS One.* 2013, 8 (10), 79676. doi: 10.1371/journal.pone.0079676.
 48. Khosroshahi A. G., Amanlou M., Sabzevari O., Doha F. J., Aghasadeghi M. R., Ghorbani M., Ardestani M. S., Alavidjeh M. S., Sadat S. M., Pouriayevali M. H., Mousavi L., Ebrahimi S. E. A comparative study of two novel nanosized radiolabeled analogues of methionine for SPECT tumor imaging. *Curr. Med. Chem.* 2013, 20(1), 123–133.
 49. Okada Y., Takano T. Y., Kobayashi N., Hayashi A., Yonekura M., Nishiyama Y., Abe T., Yoshida T., Yamamoto T. A., Seino S., Doi T. New protein purification system using gold-magnetic beads and a novel peptide tag, «the methionine tag». *Bioconjug. Chem.* 2011, 22(5), 887–893. doi: 10.1021/bc100429d.
 50. Rai S., Singh H. Electronic structure theory based study of proline interacting with gold nano clusters. *J. Mol. Model.* 2013, 19(10), 4099–40109. doi: 10.1007/s00894-012-1711-x.
 51. Soldatkin O. O. Development of amperometric microbiosensor for D-serin determination. *Biotechnologiia.* 2011, 4(3), 36–42. (In Ukrainian).
 52. An J. H., Oh B. K., Choi J. W. Detection of tyrosine hydroxylase in dopaminergic neuron cell using gold nanoparticles-based barcode DNA. *J. Biomed. Nanotechnol.* 2013, 9(4), 639–643.
 53. Ditto A. J., Reho J. J., Shah K. N., Smolen J. A., Holda J. H., Ramirez R. J., Yun Y. H. In vivo gene delivery with L-tyrosine polyphosphate nanoparticles. *Mol. Pharm.* 2013, 10(5), 1836–1844. doi: 10.1021/mp300623a.
 54. Liang R. P., Meng X. Y., Liu C. M., Qiu J. D. PDMS microchip coated with polydopamine/gold nanoparticles hybrid for efficient electrophoresis separation of amino acids. *Electrophoresis.* 2011, 32(23), 3331–3340. doi: 10.1002/elps.201100403.
 55. Selvakannan P., Mantri K., Tardio J., Bhargava S. K. High surface area Au-SBA-15 and Au-MCM-41 materials synthesis: tryptophan amino acid mediated confinement of gold nanostructures within the mesoporous silica pore walls. *J. Colloid. Interface Sci.* 2013, N 394, P. 475–484. doi: 10.1016/j.jcis.2012.12.008.

56. Li J., Kuang D., Feng Y., Zhang F., Xu Z., Liu M., Wang D. Green synthesis of silver nanoparticles-graphene oxide nanocomposite and its application in electrochemical sensing of tryptophan. *Biosens. Bioelectron.* 2013, V. 42, P. 198–206. doi: 10.1016/j.bios.2012.10.029.
57. Akagi T., Piyapakorn P., Akashi M. Formation of unimer nanoparticles by controlling the self-association of hydrophobically modified poly(amino acid)s. *Langmuir.* 2012, 28(11), 5249–5256. doi: 10.1021/la205093j.
58. Sergeev H. B. Nanochemistry. *Moskow: MSU Publishing house.* 2003, 288 p. (In Russian).
59. Chekman I. S. Nanopharmacology. *Kyiv: Zadruha.* 2011, 424 p. (In Ukrainian).

ПРИМЕНЕНИЕ АМИНОКИСЛОТ ДЛЯ СОЗДАНИЯ НАНОСТРУКТУР

И. С. Чекман¹
Н. А. Горчакова¹
Г. О. Сырова²
О. А. Казакова³
Т. И. Нагорная¹
В. Ф. Шаторная⁴

¹Кафедра фармакологии и клинической фармакологии Национального медицинского университета имени А. А. Богомольца, Киев, Украина

²Кафедра медицинской и биоорганической химии Харьковского национального медицинского университета, Украина

³Институт химии поверхности имени А. А. Чуйко НАН Украины, Киев

⁴Кафедра биологии Днепропетровской медицинской академии, Украина

E-mail: chekman_ivan@yahoo.co.uk

Проведен анализ использования аминокислот для создания наноструктур. Соответствующие исследования аминокислот имеют важное значение для создания нанолечевых средств. Однако изучение аминокислот в качестве компонентов наноструктур является недостаточным. С развитием нанотехнологий начато изучение наночастиц как компонентов лекарственных средств. Аминокислоты в комплексах с наночастицами органического и неорганического происхождения играют важную роль в доставке лекарственных средств к мишеням патологических процессов. Они снижают токсичность наноматериалов, используемых в наномедицине для создания биосенсоров, лабораторий-на-чипе, и поэтому являются перспективным материалом для синтеза новых нанопрепаратов и средств диагностики.

Ключевые слова: аминокислоты, наномедицина.

AMINO ACIDS APPLICATION TO CREATE OF NANOSTRUCTURES

I. S. Chekman¹
N. A. Gorchakova¹
H. O. Sirova²
O. O. Kazakova³
T. I. Nagorna¹
V. F. Shatornaya⁴

¹Department of Pharmacology and Clinical pharmacology of Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Department of Medical and Bioorganic Chemistry of Kharkiv National Medical University, Ukraine

³Chuiko Institute of Surface Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

⁴Biology Department Dnepropetrovsk Medical Academy, Ukraine

E-mail: chekman_ivan@yahoo.co.uk

Review is devoted to the amino acids that could be used for nanostructures creation. The investigation of corresponding properties of amino acids is essential for their role definition in creation of nanomedicines. However, amino acids studying as components of nanostructures is insufficient. Study of nanoparticles for medicines creation was initiated by the development of nanotechnology. Amino acids in complexes with the nanoparticles of organic and inorganic nature play an important role for medicines targeting in pathological process. They could reduce toxicity of the nanomaterials used in nanomedicine and are used for creation of biosensors, lab-on-chip and therefore they are a promising material for synthesis of new nanodrugs and diagnostic tools.

Key words: amino acids, nanomedicine.