

Влияние размера и локализации наночастиц золота на фактор увеличения дозы в модели жидкокристаллической дисперсии ДНК

К. В. Морозов^{1,*}, А. В. Белоусов^{1,2}, Г. А. Крусанов^{2,3,†}, В. Н. Морозов^{1,2}, М. А. Колыванова², А. П. Черняев^{1,3}

¹Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова,
физический факультет, кафедра физики ускорителей и радиационной медицины
Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 2

²Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна ФМБА России
Россия, 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23

³Научно-исследовательский институт ядерной физики имени Д. В. Скобельцына
Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова
Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 2

(Статья поступила 01.06.2018; Подписана в печать 20.08.2018)

Наночастицы золота (ЗНЧ) известны способностью усиливать биологическое действие ионизирующего излучения. Решающее значение при этом имеет локализация ЗНЧ относительно критических клеточных мишеней, в особенности ядерной ДНК. Недавние исследования показали, что в частицах жидкокристаллической дисперсии (ЖКД) ДНК, моделирующих плотность упаковки хроматина *in vivo*, пространственное распределение ЗНЧ определяется их размером. В настоящей работе методом Монте-Карло в программном коде Geant4 для двух моделей распределения ЗНЧ относительно частицы ЖКД ДНК проведен расчет поглощенной дозы фотонного излучения с энергией от 20 до 600 кэВ и рассчитаны значения фактора увеличения дозы (ФУД) при концентрации ЗНЧ 1%, 2% и 4% от массы ДНК. В модели №1 предполагается, что 2 нм ЗНЧ проникают внутрь частицы ЖКД ДНК, тогда как в модели №2 ЗНЧ диаметром 32 и 2 нм образуют сферический слой на ее поверхности. Наибольшее значение ФУД от 13.2 до 1.1 в зависимости от энергии фотонов было получено для модели №1. Для модели №2 величина ФУД слабо зависела от размеров ЗНЧ. Различия в значениях ФУД в моделях №1 и №2 при этом составляли от 1.1 до 7.6 раз. Полученные данные свидетельствуют о важности пространственного распределения ЗНЧ для увеличения поглощенной дозы в критических клеточных мишенях, в особенности в клеточном ядре.

PACS: 87.53.-j

УДК: 615.849.114

Ключевые слова: радиосенсибилизаторы, наночастицы золота, лучевая терапия, математическое моделирование, Geant4.

ВВЕДЕНИЕ

Классическим способом лечения онкологических заболеваний наряду с хирургическим методом, химиотерапией и иммунотерапией является лучевая терапия (ЛТ). В клинической практике наиболее распространенным видом излучения являются фотоны, а в качестве источников излучения используются линейные ускорители, рентгеновские трубки и изотопные источники [1]. Поскольку сечение процессов поглощения энергии фотонного излучения зависит от атомного номера вещества, для усиления воздействия излучения на опухолевые клетки применяется метод контрастирования облучаемой области химическими агентами с высоким атомным номером. Если в прошлом веке в ЛТ использовались молекулярные модификаторы дозы, в настоящее время основное внимание в качестве противоопухолевых радиосенсибилизаторов привлекают наночастицы (НЧ), в особенности наночастицы золота (ЗНЧ). Способность избирательно накапливаться в опухолевых клетках [2], высокий атомный номер

($Z_{Au}=79$) и массовый коэффициент ослабления ионизирующего излучения по сравнению с мягкими тканями делают ЗНЧ перспективными радиосенсибилизаторами для фотонной ЛТ.

Механизм действия ЗНЧ заключается в локальном увеличении поглощенной дозы. Его также можно описать поэтапно: 1 — накопление ЗНЧ в опухоли, 2 — увеличение поглощения энергии фотонов в облучаемом объеме, 3 — генерация вторичного излучения [3]. За счет активной ионизации среды вокруг ЗНЧ низкоэнергетичными вторичными электронами формируется высокая локальная поглощенная доза [4]. Увеличение дозы сопровождается усилением радиационно-химического выхода активных форм кислорода [5]. Хотя ЗНЧ неоднократно демонстрировали радиомодифицирующее действие в комбинации с фотонами различной энергии на моделях *in vitro* и *in vivo*, вопрос об оптимальном дизайне ЗНЧ и условиях облучения для достижения наибольшего эффекта остается открытым. В конечном итоге степень увеличения поглощенной дозы определяется спектральным составом вторичного излучения, который в свою очередь зависит от параметров НЧ: размера [6], модификации поверхности [7, 8] и пр.

Важнейшим фактором, определяющим величину эффекта усиления воздействия фотонного излучения на

*E-mail: morozov.kv15@physics.msu.ru

†E-mail: krusanov@physics.msu.ru

биологические объекты, является локализация ЗНЧ. Хотя, учитывая роль низкоэнергетических вторичных электронов, основной стратегией использования ЗНЧ является подведение вплотную к основной клеточной мишени — ДНК, ЗНЧ в основном локализованы в цитоплазме [9]. Результаты математического моделирования демонстрируют, что наибольший эффект достигается при локализации ЗНЧ внутри клеточного ядра, однако находясь за пределами ядерной и даже цитоплазматической мембраны ЗНЧ способны значительно увеличивать поглощенную в ядре дозу [3, 10]. Закономерности проникновения ЗНЧ внутрь клеточного ядра и их внутриядерного распределения окончательно не определены, однако некоторые представления об этом возможно получить на основе поведения ЗНЧ в модельных системах, например в жидкокристаллических дисперсиях (ЖКД) ДНК. Результаты исследований взаимодействия ЗНЧ с ЖКД ДНК опубликованы в ряде работ [11–13]. Плотность упаковки низкомолекулярных двуцепочечных молекул ДНК в частицах ЖКД до определенной степени воспроизводит плотность упаковки хроматина в некоторых биологических объектах [14, 15]. Взаимодействие ЗНЧ с молекулярно-организованными ансамблями ДНК зависит от размера частиц: ЗНЧ диаметром 2 нм способны более эффективно проникать внутрь частиц ЖКД ДНК и, кроме того, формировать линейные агрегаты, в то время как связывание частиц больших размеров ограничено плотностью упаковки слоев ДНК [11, 12]. Такое поведение ЗНЧ легло в основу исследуемой в настоящей работе модели: расчет поглощенной дозы внутри частицы ЖКД проводился в присутствии ЗНЧ диаметром 2 и 32 нм, локализованных внутри и снаружи частицы соответственно, при облучении фотонами с энергией от 20 до 600 кэВ.

1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для расчетов поглощенной дозы методом Монте-Карло был использован программный код Geant4 [16, 17]. Значения поглощенной дозы при облучении фотонами были рассчитаны для трех моделей (рис. 1): контрольная модель — частица ЖКД ДНК; модель №1 — частица ЖКД ДНК с равномерно распределенными по объему 2 нм ЗНЧ; модель №2 — частица ЖКД ДНК с расположенными на ее границе 2/32 нм ЗНЧ. Модели располагались в водном фантоме размером 2·2·2 мм. Частица ЖКД представляла собой сферу диаметром 1 мкм, однородно заполненную ДНК. Массовый элементный состав частицы ЖКД ДНК: Н — 4.3%, О — 40%, С — 32.5%, N — 14.6%, Р — 8.6%. Были исследованы массовые концентрации ЗНЧ равные 1, 2 и 4% от массы ДНК (число молекул ДНК в частице ЖКД $\sim 10^5$), что составляет $0.675 \cdot 10^{-14}$ г, $1.35 \cdot 10^{-14}$ г и $2.7 \cdot 10^{-14}$ г соответственно. Масса золота в частице ЖКД ДНК была оценена в предположении о шаровой форме наночастиц:

$$m_{\text{золота}} = N_{\text{ЗНЧ}} \frac{4}{3} \pi R_{\text{ЗНЧ}}^3 \rho_{\text{золота}}, \quad (1)$$

где $N_{\text{ЗНЧ}}$ — число ЗНЧ, $R_{\text{ЗНЧ}}$ — радиус ЗНЧ, $\rho_{\text{золота}} = 19.3 \text{ г/см}^3$.

Поскольку моделирование большого числа ЗНЧ довольно ресурсоемкий процесс, были приняты некоторые упрощения. Присутствие ЗНЧ диаметром 2 и 32 нм задавалось изменением состава частицы ЖКД ДНК: заданная масса золота однородно распределялась по объему частицы (модель №1, рис. 1,б) или по шаровому слою толщиной 2/32 нм, окружающему частицу ЖКД ДНК (модель №2, рис. 1,в).

Источник излучения представлял собой пучок фотонов квадратного сечения (шириной 2 мкм) с энергиями 20 ÷ 600 кэВ (всего $5 \cdot 10^8$ первичных фотонов для каждой энергии).

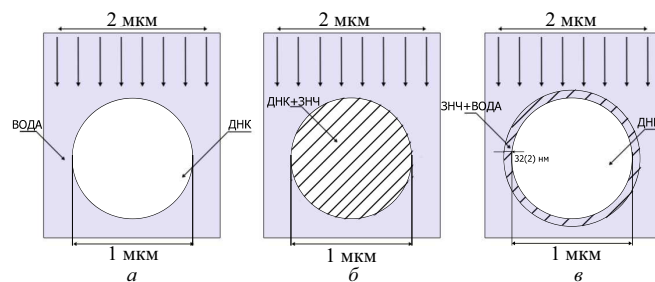


Рис. 1: Геометрия используемых моделей: а — контрольная модель (частица ЖКД ДНК без ЗНЧ); б — модель №1 (частица ЖКД ДНК с равномерно распределенными по объему 2 нм ЗНЧ); в — модель №2 (частица ЖКД ДНК с равномерно распределенными на ее границе 2/32 нм ЗНЧ в шаровом слое толщиной 2/32 нм, соответственно)

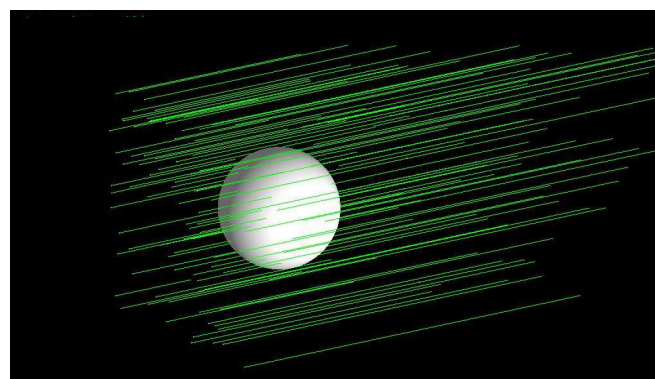


Рис. 2: Визуализация модели частицы ЖКД ДНК. Серый — частица ЖКД ДНК, зеленый — треки фотонов

В каждой из трех моделей рассчитывалась энергия, выделившаяся на каждом шаге моделирования во всем объеме частицы ЖКД ДНК. Поскольку масса облучаемого объема зависит от плотности, т.е. концентрации

золота, полная поглощенная доза D равна:

$$D = \frac{\sum \Delta \varepsilon_i}{\rho V}, \quad (2)$$

где $\Delta \varepsilon_i$ — энергия, переданная объему мишени (частице ЖКД ДНК) на i -ом шаге моделирования, ρ и V — плотность и объем мишени.

Фактор увеличения дозы (ФУД) вычислялся как отношение доз, поглощенных частицей ЖКД ДНК в моделях №1 и №2 к дозе, поглощенной в контрольной модели (в отсутствие ЗНЧ):

$$\text{ФУД} = \frac{D_{1,2}}{D_k}, \quad (3)$$

где D_k — доза, поглощенная в объеме мишени в контрольной модели, $D_{1,2}$ — доза, поглощенная в объеме мишени в присутствии ЗНЧ в моделях №1 и №2 соответственно.

2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе методом Монте–Карло была рассчитана величина поглощенной дозы в случаях равномерного распределения 2 нм ЗНЧ по объему частицы ЖКД ДНК, а также в случае расположения ЗНЧ диаметром 2 или 32 нм в шаровом слое.

На рис. 3 приведены рассчитанные значения поглощенной дозы в частице ЖКД ДНК (рис. 3, а, в, д), а также факторы увеличения поглощенной дозы в моделях №1 и №2. Наглядно видно, что поглощенная доза возрастает с увеличением концентрации ЗНЧ для всех исследуемых моделей.

Эффект увеличения дозы для модели №2 (ЗНЧ расположены в шаровом слое), хотя и является статистически значимым ($p = 0.95$), тем не менее заметен только в области малых энергий фотонов (до ~ 50 кэВ) и в области пика, соответствующего энергии активации К-оболочки атомов золота (~ 80 кэВ). Различия в эффекте увеличения дозы для ЗНЧ разных размеров (диаметр ЗНЧ 32 и 2 нм) в модели №2 статистически значимы, но не велики (около 5%). Как видно из графиков зависимости ФУД от энергии первичного излучения (рис. 3, б, г, е), существует небольшой интервал в области низких энергий фотонов, в котором преобладает эффект от ЗНЧ диаметром 2 нм. С увеличением энергии первичных фотонов различия становятся менее заметными, что связано с увеличением пробега вторичных электронов. В то же время, для модели №1 (распределение ЗНЧ диаметром 2 нм внутри частицы

ЖКД ДНК) видимое ослабление эффекта наблюдается только в области высоких энергий фотонов. Данная модель показывает наиболее стабильный эффект увеличения дозы в сравнении с остальными рассмотренными случаями. В отличие от модели №2, в данном случае увеличение дозы происходит и при энергиях выше энергии К-оболочки, в области пика ФУД в модели №1 в 2 ÷ 3 раза больше, чем в модели №2.

Поскольку терапевтическое действие ионизирующих излучений направлено на повреждение ДНК опухолевых клеток, доставка ЗНЧ в клеточное ядро является ключевой задачей, без решения которой их клиническое применение представляется маловероятным. Проникновение ЗНЧ через различные биологические барьеры, в том числе через цитоплазматическую мембрану, зависит от их параметров, в частности от размера [18, 19]. Размер также является одним из решающих факторов, определяющих проникновение ЗНЧ в клеточное ядро: 2 и 6 нм ЗНЧ успешно проникают внутрь клеточного ядра, в то время как 10 и 16 нм ЗНЧ локализируются в цитоплазме [20]. Помимо проникновения сквозь ядерную мембрану, на дозовое распределение будет влиять внутриядерное расположение ЗНЧ. Данных о том, как будет происходить распределение ЗНЧ по объему клеточного ядра в зависимости от их размера, нет. Поскольку в частицах модельной системы ЖКД ДНК проникновение между плотноупакованными молекулами определяется размером ЗНЧ [12], можно предположить, что размер ЗНЧ окажется также существенным фактором, влияющим на их пространственное распределение внутри клеточного ядра.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как следует из результатов расчетов, выполненных в рамках настоящей работы для двух моделей расположения наночастиц золота (ЗНЧ) относительно частицы жидко-кристаллической дисперсии (ЖКД) ДНК, фактор увеличения дозы (ФУД) слабо зависит от размеров ЗНЧ, при условии, что они не проникают внутрь облучаемой частицы. В этом случае значение ФУД много меньше, чем при равномерном распределении ЗНЧ в объеме частицы ЖКД ДНК. Значение ФУД в последнем случае уменьшается от 13.2 при энергии фотонов 20 кэВ до 1.1 при энергии фотонов 550 кэВ. Таким образом, для достижения стабильного эффекта увеличения поглощенной дозы при облучении фотонами необходима предсказуемость распределения ЗНЧ по облучаемому объему.

[1] Черняев А. П., Колыванова М. А., Борщеговская П. Ю. *Вестн. Моск. ун-та. Сер. 3. Физ. Астрон.* 2015. № 6. С. 28. (Chernyaev A. P., Kolyvanova M. A., Borshchegovskaya P. Y. *Mosc. Univ. Phys. Bull.* 2015.

70. N 6. P. 457).

[2] Maeda H., Nakamura H., Fang J. *Adv Drug Deliv Rev.* 2013. 65, № 1. P. 71.

[3] Lechtman E., Pignol J.-P. *Scientific Reports.* 2017. 7.

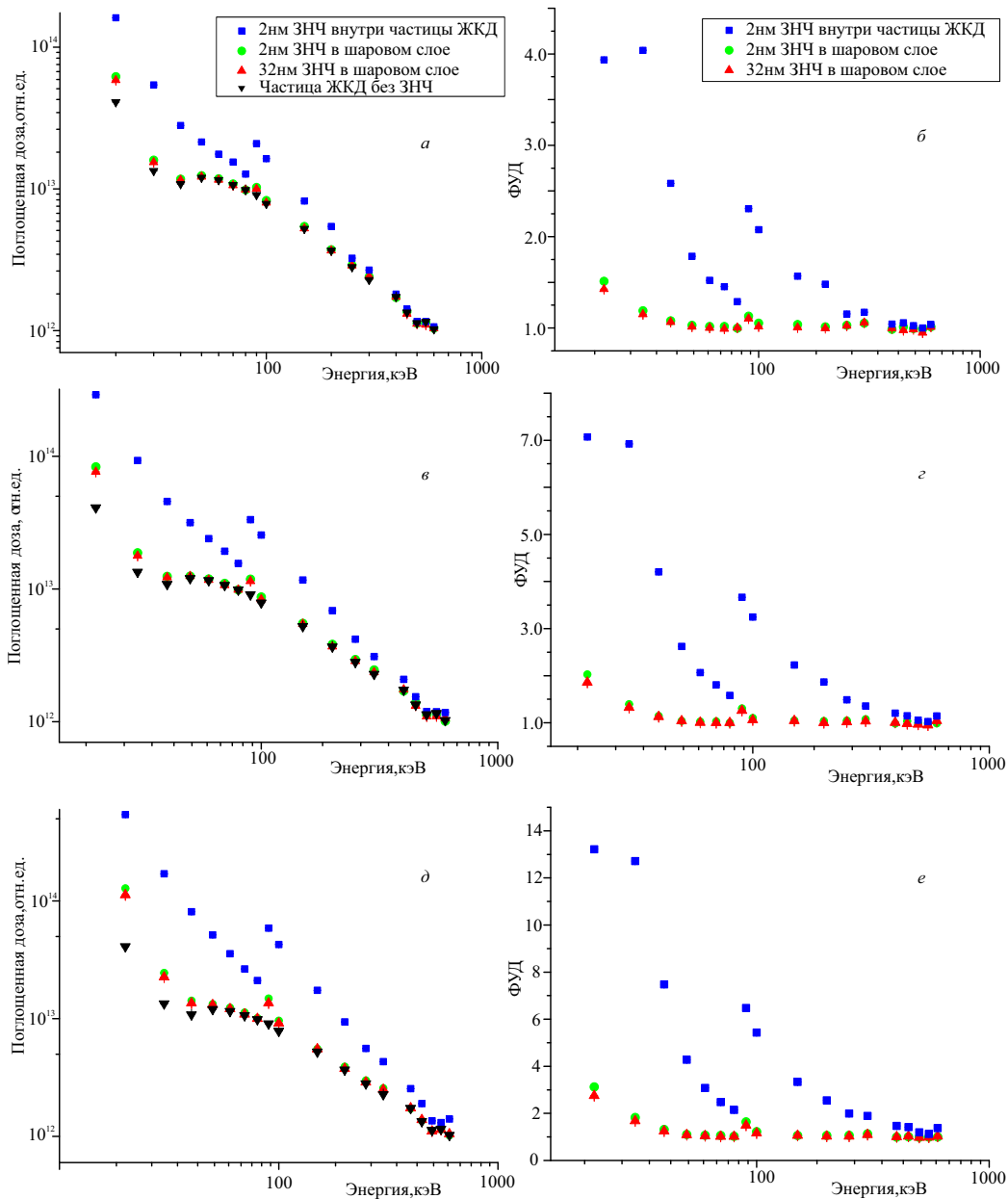


Рис. 3: Зависимость поглощенной дозы (а, в, д) и фактора увеличения дозы (ФУД) (б, г, е) от энергии первичных фотонов для концентраций ЗНЧ 1% от массы ядра (а, б), 2% (в, г), 4% (д, е). Синий — модель №1 (2 нм ЗНЧ внутри частицы ЖКД); зеленый — модель №2а (2 нм ЗНЧ в шаровом слое); красный — модель №2б (32 нм ЗНЧ в шаровом слое); черный — контрольная модель (частица ЖКД ДНК без ЗНЧ)

Р. 13268.

- [4] McMahon S.J., Hyland W.B., Muir M.F., Coulter J.A., Jain S., Butterworth K.T., Schettino G., Dickson G.R., Hounsell A.R., O'Sullivan J.M. et al. *Sci Rep*. 2011. **1**, № 18.
- [5] Misawa M., Takahashi J. *Nanomedicine*. 2011. **7**, № 5. P. 604.
- [6] Lechtman E., Chattopadhyay N., Cai Z., Mashouf S., Reilly R., Pignol J.P. *Phys Med Biol*. 2011. **56**, N 15. P. 4631.
- [7] Белоусов А. В., Морозов В. Н., Крусанов Г. А., Колыванова М. А., Черняев А. П., Штиль А. А. *ДАН*. 2018.

479, №.2. С. 137. (Belousov A. V., Morozov V. N., Krusanov G. A., Kolyanov M. A., Chernyaev A. P., Shtil A. A. *Doklady Physics*. 2018. **63**. N 3. P. 96).

- [8] Belousov A. V., Morozov V., Krusanov G., Kolyanov M., Chernyaev A., Shtil A. *Biomed. Phys. Eng. Express*. 2018. **4**, N 4. P. 045023.
- [9] Rashid R. Ab., Abdul Razak K., Geso M., Abdullah R., Dollah N., Rahman W.N. *BioNanoScience*. 2018. P. 1.
- [10] Sung W., Ye S.-J., McNamara A.L., McMahon S.J., Hainfeld J., Shin J., Smilowitz H.M., Paganetti H., Schuemann J. *Nanoscale*. 2017. **9**. P. 5843.
- [11] Евдокимов Ю. М., Штыкова Э. В., Саянов В. И.,

- Скуридин С. Г. Биофизика. 2013. **58**, №.2. С. 210. (Yevdokimov Y.M., Shtykova E.V., Salyanov V.I., Skuridin S.G. *Biophysics*. 2013. **58**. N 2. P. 148.)
- [12] Скуридин С. Г., Дубинская В. А., Рудой В. М., Деметьева О. В., Захидов С. Т., Маршак Т. Л., Кузьмин В. А., Попенко В. И., Евдокимов Ю. М. ДАН. 2010. **432**, №. 6. С. 838 (Skuridin S.G., Dubinskaya V.A., Rudoy V.M., Dement'eva O.V., Zakhidov S.T., Marshak T.L., Kuzmin V.A., Popenko V.I., Evdokimov Yu.M. *Doklady Biochem. and Biophys.* 2010. **432**. N 1, P. 141).
- [13] Скуридин С. Г. и др. Биологические мембраны: Журнал мембранной и клеточной биологии. 2011. **28**, №. 3. С. 191 (Skuridin S.G., Dubinskaya V.A., Shtykova E.V., Volkov V.V., Rudoy V.M., Dement'eva O.V., Kuzmin V.A., Lisitsyna E.S., Zakhidov S.T., Zelenina I.A., Yevdokimov Yu.M. // *Biochemistry (Moscow)* Supplement Series A: Membrane and Cell Biology. 2011. **5**. N 2. P. 191).
- [14] Евдокимов Ю. М., Сальянов В. И., Семенов С. В., Скуридин С. Г. Жидкокристаллические дисперсии и наноконструкции ДНК. Радиотехника. М., 2008.
- [15] Livolant F. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*. 1991. **176**, N1. P. 117.
- [16] Agostinelli S., Allison J., Amako K., Apostolakis J., Araujo H., Arce P., Asai M., Axen D., Banerjee S., Barrand G. et al. *Nuclear Instruments and Methods A*. 2003. **506**. P. 250.
- [17] Allison J., Amako K., Apostolakis J., Araujo H., Dubois P.A., Asai M., Barrand G., Capra R., Chauvie S., Chytracsek, R. et al. *IEEE Transactions on Nuclear Science*. 2006. **53**. P. 270.
- [18] Chithrani B.D., Ghazani A.A., Chan W.C.W. *NANO LETTERS: Conf. Ser.* 2006. **662-668**, Vol. 6, №4.
- [19] Huo S., Ma H., Huang K., Liu J., Wei T., Jin S., Zhang J., He S., Liang X. *Cancer research*. 2012. P. 319.
- [20] Huo S., Jin S., Ma X., Xue X., Yang K., Kumar A., Wang P.C., Zhang J., Hu Z., Liang X. *ACS Nano*. 2014. P. 5852.

Impact of gold nanoparticles size and location on the dose-enhancement factor in the model of DNA liquid-crystalline dispersion

K. V. Morozov^{1,a}, A. V. Belousov^{1,2}, G. A. Krusanov^{2,3,b}, V. N. Morozov^{1,2}, M. A. Kolyvanova², A. P. Chernyaev^{1,3}

¹Department of Accelerators Physics and Radiation Medicine, Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University. Moscow 119991, Russia

²State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency. Moscow 123182, Russia

³Skobeltsyn Institute of Nuclear Physics, Moscow State University. Moscow 119991, Russia
E-mail: ^amorozov.kv15@physics.msu.ru ^bkrusanov@physics.msu.ru

Gold nanoparticles (GNPs) are known for their ability to enhance the biological effect of ionizing radiation. The GNP localization relative to critical cellular targets, especially to nuclear DNA, in this application is decisive. Recent research has shown that the spatial distribution of GNPs in the particles of DNA liquid-crystalline dispersion modeling the density of chromatin packaging *in vivo* is determined by GNPs' size. In this paper, the absorbed dose of photon radiation with energy from 20 to 600 keV and dose enhancement factors (DEF) for two models of GNPs distribution relative to the particle of DNA liquid-crystalline dispersion were calculated by Monte Carlo method in the Geant4 code. Model №1: 2 nm GNPs penetrate inside the particle of DNA liquid-crystalline dispersion; model №2: 2 and 32 nm GNPs form a spherical layer on the surface of dispersion particle. GNPs' concentration were 1%, 2% and 4% of the DNA mass. The highest DEF from 13.2 to 1.1, depending on the photon energy, was obtained for the model №1. For model №2, DEF depended little on the GNPs' size. The DEF values in model №1 were from 1.1 to 7.6 times more than in model №2 depending on photon energy. These results indicate the importance of the GNPs spatial distribution for the enhancement of absorbed dose in critical targets, especially in cell nucleus.

PACS: 87.53.-j.

Keywords: radiosensitisation, gold nanoparticles, radiation therapy, computer simulation, Geant4.

Received 01 June 2018.

Сведения об авторах

1. Морозов Кирилл Владимирович — студент; e-mail: morozov.kv15@physics.msu.ru.
2. Белоусов Александр Витальевич — канд. физ.-мат. наук, доцент; тел.: (495) 939-49-46, e-mail: belousovav@physics.msu.ru.
3. Крусанов Григорий Андреевич — программист 1-й кат.; тел.: (495) 939-49-46, e-mail: krusanov@physics.msu.ru.
4. Морозов Владимир Николаевич — инженер 1-й кат.; тел.: (495) 939-49-46, e-mail: morozov.v.n@mail.ru.
5. Кольванова Мария Александровна — и.о. зав. лаб. ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; тел.: (495) 939-49-46, e-mail: kolyvanova@physics.msu.ru.
6. Черняев Александр Петрович — доктор физ.-мат. наук, профессор, зав.каф.; тел.: (495) 939-13-44, e-mail: a.p.chernyaev@yandex.ru.