

ISSN 1029-8940 (Print)
ISSN 2524-230X (Online)

АГЛЯДЫ REVIEWS

УДК 577.32

<https://doi.org/10.29235/1029-8940-2020-65-4-497-509>

Поступила в редакцию 19.03.2020

Received 19.03.2020

**В. М. Абашкин¹, М. М. Терехова¹, И. В. Галец-Буй¹, С. Ж. Лозникова¹, О. Г. Дмитрук¹,
К. Миловска², Д. Г. Щербин¹**

¹Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

²Лодзинский университет, Лодзь, Польша

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ДЕНДРИМЕРОВ И ДЕНДРОНИЗИРОВАННЫХ НАНОЧАСТИЦ С БЕЛКАМИ

Аннотация. Дендримеры – это гиперразветвленные полимеры, принадлежащие к классу наноматериалов. Данные наноструктуры и их производные (дендроны или дендронизированные наночастицы) представляют собой мультитаргетные носители, концевые группы которых можно модифицировать для достижения различных задач, в частности таких, как повышение биосовместимости и стабильности, контролируемое высвобождение активных веществ. Расширение сферы использования дендримеров и дендример-подобных структур в биологии и медицине требует понимания основных механизмов их взаимодействия с белками – одними из основных компонентов биологических систем. В зависимости от размера, поверхностного заряда, структуры и жесткости ветвей дендримеров их взаимодействие с белками может сильно различаться. В частности, могут иметь место как электростатические взаимодействия, возникающие из-за наличия у дендримеров и белков поверхностного заряда, так и гидрофобные, за счет соответствующих полостей в структуре дендримеров. Возможно образование водородных связей. Все эти взаимодействия так или иначе могут влиять на структуру и функции белков.

В данном обзоре освещены вопросы механизмов взаимодействия дендримеров и дендронизированных наночастиц с основными белковыми макромолекулами. Рассмотрено влияние наночастиц на вторичную структуру, конформацию, динамику и функциональную активность белков. Описаны различные модели дендример-белковых взаимодействий.

Ключевые слова: дендример, белок, белковая корона, наноматериалы

Для цитирования: Взаимодействие дендримеров и дендронизированных наночастиц с белками / В. М. Абашкин [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. біял. навук. – 2020. – Т. 65, № 4. – С. 497–509. <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2020-65-4-497-509>

**Viktar M. Abashkin¹, Maria M. Terehova¹, Inessa V. Halets-Bui¹, Svetlana G. Loznikova¹, Volha G. Dzmitruk¹,
Katarzyna Milowska², Dzmitry G. Shcharbin¹**

¹Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

²University of Lodz, Lodz, Poland

INTERACTIONS OF DENDRIMERS AND DENDRONIZED NANOPARTICLES WITH PROTEINS

Abstract. Dendrimers are hyperbranched polymers belonging to the class of nanomaterials. These nanostructures and their derivatives (dendrons and dendronized nanoparticles) are multi-target nanocarriers that can be modified to achieve various tasks. For example, it is possible to increase biocompatibility and stability, to control the release of active substances. Their widespread use in biology and medicine requires an understanding of the basic mechanisms of their interaction with proteins – one of the main biological systems. The interaction of dendrimers with proteins may vary depending on the size of the ones, surface charge, structure and stiffness of the branches. Here, both electrostatic interactions arising due to the presence of dendrimers and surface charge proteins, as well as hydrophobic ones, due to the corresponding cavities in the structure of dendrimers, can manifest themselves here. The formation of hydrogen bonds is possible. All these interactions in one way or another can affect the structure and functions of proteins.

Present article discusses the mechanisms of interactions between dendrimers, dendronized nanoparticles and protein macromolecules. The effect of nanoparticles on the secondary structure, conformation, dynamics and functional activity of proteins is reviewed. The different models for dendrimer-protein interactions are described.

Keywords: dendrimer, protein, protein corona, nanomaterials

For citation: Abashkin V. M., Terehova M. M., Halets-Bui I. V., Loznikova S. G., Dzmitruk V. G., Milowska K., Shcharbin D. G. Interactions of dendrimers and dendronized nanoparticles with proteins. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya biyalagichnykh navuk* = *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Biological series*, 2020, vol. 65, no. 4, pp. 497–509 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2020-65-4-497-509>

Введение. Парентеральное введение наночастиц в медицинских целях неизбежно приводит к их взаимодействию с плазмой крови, содержащей около 2,4 тыс. белков [1, 2]. В ряде случаев наночастицы могут попадать и в спинномозговую жидкость, которая в свою очередь содержит более 2,6 тыс. белков [3]. Если наночастица имеет жесткую поверхность, большой размер, превышающий размер белковой глобулы, а также высокую плотность поверхностного заряда, она может связывать белки на своей поверхности с помощью электростатических или ван-дер-ваальсовых сил, гидрофобных взаимодействий или водородных связей, образуя белковое покрытие на поверхности наночастицы, так называемую «белковую корону» (protein corona) [4]. Однако такие наночастицы, как дендримеры, ведут себя несколько иначе. Их структура довольно гибкая, а размеры малы или сравнимы с белковой глобулой [5]. Дендримеры представляют собой гиперразветвленные полимеры, принадлежащие к классу «мягких» наноматериалов [6–8]. Они имеют шаровидную форму с топологической структурой, образованной ветвями мономерных субъединиц, расходящимися во все стороны от центрального ядра. У дендримеров можно выделить следующие особенности (рис. 1): поверхность, содержащую множество потенциально активных сайтов – терминальных групп; внутренние слои, окружающие ядро; ядро [8]. В настоящее время синтезировано около 200 видов различных дендримеров [9–11]. Наиболее известными в данном классе полимеров являются полиамидоаминные (ПАМАМ) дендримеры, состоящие из этилендиаминового ядра и ответвления из метилакрилата и этилендиамина [8]. Кроме того, часто применяются полипропилениминовые (ППИ) дендримеры, ветви которых представляют собой полипропилениминовые мономеры на бутилендиаминовом ядре [12, 13]. Среди прочих типов можно выделить фосфорные дендримеры, в ядре и ветвях которых находятся атомы фосфора [14], а также карбосилановые, в структуре которых располагается кремниевое ядро, а ветви содержат аммонийные или аминоксигруппы [15]. Интерес представляют и полилизинные дендримеры, основанные на лизине и имеющие полилизинные ветви. Полиглицериновые, меламинальные и триазинные дендримеры также основаны на соответствующих мономерных звеньях [16]. Среди всего разнообразия дендримеров коммерчески доступны полимеры на основе ПАМАМ (StarburstTM), полиэтиленгидроксилана ПЕГАМ (PriostarTM), ППИ (AstramolTM) и фосфора.

Архитектура и свойства дендримеров зависят в первую очередь от генерации: количества точек ветвления одного мономера. Малые генерации дендримеров имеют открытую, уплощенную и асимметричную форму, но по мере увеличения генерации структура становится шаровидной, с плотной упаковкой на периферии. В то же время внутри молекул дендримеров имеются полости. Еще одной важной особенностью дендримеров является их монодисперсность. Классический процесс полимеризации обычно является случайным и дает молекулы разных размеров, а размер и молекулярную массу дендримеров можно тонко контролировать во время синтеза. Наконец, концевые группы дендримеров отвечают главным образом за их функциональность, например за высокую степень растворимости и реакционную способность [16, 17].

Природа дендример-белковых взаимодействий. Чтобы понять основные принципы взаимодействия «дендример – белок», М. F. Ottaviani с соавт. [18] изучили влияние катионных ПАМАМ дендримеров 2-й (g2) и 6-й (g6) генераций на аминокислоты (глицин, глутамин, аргинин, лейцин) и белки (α -химотрипсин, альбумин). Сила взаимодействия между дендримерами и аминокислотами описывалась рядом $\text{Glu} < \text{Gly} < \text{Leu} \approx \text{Arg}$. Для цвиттерионного Leu это взаимодействие определялось синергетическим эффектом электростатических сил между аминоксигруппой дендримера и карбоксилатной группой Leu с одной стороны и гидрофобными взаимодействиями боковой цепи Leu с неполярными участками дендримера ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -группы) – с другой. Установлено, что между Glu и внутренними основными третичными азотами дендримера образуются стабильные ионные пары. Взаимодействие между дендримерами и α -химотрипсином основывалось как на электростатических силах благодаря высоким значениям pH изoeлектрической

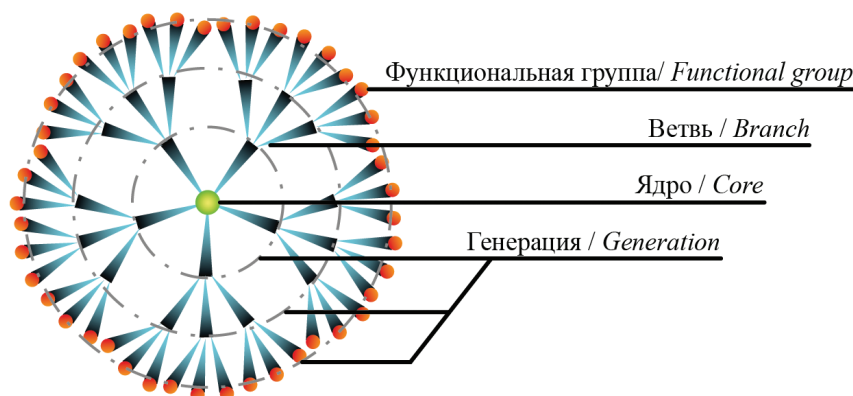


Рис. 1. Схематическая структура дендримера

Fig. 1. Schematic structure of the dendrimer



Рис. 2. Механизмы взаимодействия дендримеров с белками (скопировано из ссылки [21] с разрешения издательства Elsevier). Чем больше размер шрифта, тем больший вклад от данного взаимодействия (* – только для заряженных дендримеров)

Fig. 2. Mechanisms of interaction of dendrimers with proteins (reproduced from Ref. [21] with permission from Elsevier). The larger font size symbolizes the greater importance of this interaction (* – only for charged dendrimers)

точки ($pI = 8,3$), так и на гидрофобных взаимодействиях из-за наличия гидрофобного кармана связывания аминокислот (например, Leu) в месте связывания субстрата. В то же время взаимодействие между дендримерами и сывороточным альбумином, исследованное с помощью электронного парамагнитного резонанса, было значительно слабее, чем у химотрипсина. Для альбумина авторы постулировали преимущественную роль слабых диполь-дипольных или ион-дипольных взаимодействий между гидрофильными остатками альбумина и поверхностью дендримера [18].

Электростатические силы преобладают во взаимодействиях между катионными и анионными дендримерами и белками (рис. 2). Роль различных типов дендример-белковых взаимодействий можно ранжировать в порядке величины вклада следующим образом:

- 1) электростатические силы между заряженными концевыми группами дендримера и белковыми остатками;
- 2) водородные связи между внутренними группами дендримера и аминокислотными остатками белка;
- 3) гидрофобные взаимодействия между неполярным дендримером и группами белка;
- 4) специфические взаимодействия между карбоксильными группами дендримера и сайтами связывания алифатической кислоты белка [19].

С другой стороны, нами установлено [20], что для взаимодействия между альбуминами и нейтральным ПАМAM-ОН g4-дендримером более важны гидрофобные взаимодействия и эффект Хофмейстера, тогда как электростатические являются предпочтительными во взаимодействиях между альбуминами и заряженными дендримерами. Таким образом, заряд дендримеров значительно усиливает их взаимодействие с белками по сравнению с нейтральными дендримерами.

Модификация дендримеров сахарами и полиэтиленгликолем существенно меняла их взаимодействие с белками. Анализ активности ингибирования белков маннозилированными дендримерами показал зависимость ингибирования от валентности остатков маннозида и от генерации дендримера (в случае дендримеров на основе лактозы), что указывает на важность стехиометрии в этом процессе [22, 23]. Катионные ПАМAM g3 и g4 дендримеры, модифицированные полиэтиленгликолем, значительно меняли вторичную структуру и конформацию сывороточного альбумина [24]. ППИ дендримеры (немодифицированные и модифицированные гуанидином или мочевиной) меняли как вторичную структуру, так и термостабильность инсулина [25]. Таким образом, природа поверхностных групп модифицированных дендримеров чрезвычайно важна во взаимодействиях «дендример – белок».

Временная шкала взаимодействий «дендример–белок». М. В. Camarada с соавт. [26] исследовали временную шкалу взаимодействий «дендример – белок», используя в качестве примера ферритин и катионный ПАМAM g4 дендример. Во время начала контакта дендримера с белком в течение первых 4,5 нс преобладали электростатические силы. Другие типы взаимодействий (гидрофобные, ван-дер-ваальсовы, Н-связи) были зафиксированы на втором этапе во временном интервале более 100 нс [26]. Схожие результаты наблюдались в исследованиях молекулярного моделирования взаимодействия дендримеров с лекарственными средствами, нуклеиновыми кислотами, белками и липидными мембранами [27].

Влияние различных факторов на взаимодействия «дендример – белок». Проведенное нами исследование взаимодействий между катионными, нейтральными и анионными ПАМAM g4 дендримерами и альбуминами сыворотки при различных значениях pH и ионной силы среды показало, что взаимодействия были pH-зависимыми [20]. Для катионных дендримеров характерен колоколообразный характер взаимодействия с сывороточными альбуминами (максимум при pH 7,4). Этот эффект можно объяснить pH-зависимым протонированием/депротонированием как дендримерной, так и белковой группы. Добавление солей приводит к значительному снижению уровня взаимодействия «дендример – белок» для всех исследованных дендримеров, обусловленному изменением конформации белка и уплотнением его глобулы, увеличением экранирования по механизму «ион – противоион» и эффектом Гофмейстера [20, 28]. Известно, что в крови альбумины существуют в виде белков, содержащих жирные кислоты (до 30 % v/v). D. Shcharbin с соавт. [29] проанализировали взаимодействие между катионными ПАМAM g2 и g6 дендримерами и бычьим сывороточным альбумином (свободным и загруженным жирными кислотами). Установлено, что дендримеры ПАМAM конкурировали с САЧ за жирные кислоты. Загрузка белка двумя или тремя молекулами жирной кислоты приводила к их переходу с САЧ на дендример ПАМAM [29]. P. Ruenraroengsak, A. T. Florence [30] исследовали влияние катионных полилизинных дендримеров в различных концентрациях на актин. Обнаружены три фазы полимеризации актина в зависимости от концентрации дендримера. При низкой концентрации (0,01–1 мкг/мл) дендримеры вели себя как G-актин-связывающий белок. Они связывались с мономером актина, что вызывало снижение концентрации последнего в системе и тем самым удлиняло фазы запаздывания и экспоненты. При более высокой концентрации (10 мкг/мл) дендримеры вызывали фрагментацию актина (например, «разъединение» белка), а при дальнейшем повышении концентрации (до 10–100 мкг/мл) они ускоряли полимеризацию, укорачивая как лаг-фазу, так и экспоненциальную фазу [30]. O. Nowacka с соавт. [31] обнаружили стабилизирующий эффект малых концентраций (до 1,4 мкг/мл) катионных ПАМAM g3 и g4 дендримеров: данные дендримеры уменьшали агрегацию инсулина. В свою очередь дендримеры ППИ в высоких концентрациях (до 450 мкг/мл) значительно снижали термостабильность инсулина [25].

Влияние дендримеров на вторичную структуру, конформацию и внутримолекулярную подвижность белковых макромолекул. Многочисленные сообщения указывают на то, что ден-

дримеры могут влиять на вторичную структуру, конформацию и внутримолекулярную подвижность белков [25, 28, 30–33]. С одной стороны, дендримеры могут связываться с участками поверхности белка, уплотняя его структуру и ограничивая его молекулярную подвижность. С другой стороны, они могут разворачивать глобулярный белок. Наиболее важным фактором является жесткость структуры белка [30, 34, 35], которая имеет решающее значение для определения функциональной реакции белковой макромолекулы, начиная с отсутствия какого-либо эффекта и заканчивая изменениями вторичной структуры, конформации и функции белка [35]. Например, катионные ПАМАМ g3 и g4 дендримеры не влияли на щелочную фосфатазу из *E. coli*, которая имеет жесткую структуру, но влияли на лактатдегидрогеназу и аспартат трансминазу [35–37]. Вторым важным фактором является жесткость структуры дендримеров. Нами проанализировано влияние на тромбин трех различных типов дендримеров (фосфорных, карбосилановых и полиамидаминных) и двух гибридных систем, содержащих карбосилановые, виологенные и фосфорные дендритные каркасы в одной молекуле. Все пять дендримеров различались гибкостью структуры, размером и поверхностным зарядом [33]. Удалось установить, что интенсивность взаимодействий между дендримером и тромбином сильно зависит от следующих факторов: химической природы дендримера, его размера, величины поверхностного заряда, а также жесткости ветвей. Наблюдалось два различных процесса: во-первых, более крупные дендримеры со значительным количеством положительно заряженных поверхностных групп оказывали большее влияние, чем меньшие по диаметру. Во-вторых, более жесткие дендримеры, в отличие от гибких, в большей степени меняли вторичную структуру тромбина. При этом воздействие гибких дендримеров приводило к переходу белка из альфа-спирального состояния в неупорядоченное состояние, тогда как под воздействием жестких гибридных систем структура белка менялась из альфа-спирального состояния в бета-листы [33].

Дендримеры и функциональная активность белков. Функциональная активность белков в присутствии дендримеров существенно зависела как от жесткости структуры белка, так и от природы и типа дендримера. Например, ПАМАМ-ОН g4 и g5 дендримеры снижали активность как Na^+/K^+ АТФазы, так и Ca^{2+} АТФазы, тогда как дендример ПАМАМ-ОН g5 активировал Mg^{2+} АТФазу [38]. Нами установлено, что катионные ПАМАМ g4, фосфорные g4 и карбосилановые g3 дендримеры оказывают совершенно противоположное влияние на активность различных ферментов сыворотки крови человека: щелочную фосфатазу, лактатдегидрогеназу, аспартат трансминазу, глутамат аминотрансферазу, холинэстеразу, аланин аминотрансферазу, амилазу, креатинкиназу и др., начиная со снижения активности фермента и заканчивая активацией в зависимости от вида фермента и типа взаимодействующего дендримера [35]. Катионные, нейтральные и анионные ПАМАМ g4 дендримеры приводили к снижению активности фермента ацетилхолинэстеразы. При этом отрицательный заряд активного каталитического центра ацетилхолинэстеразы является причиной возможного ингибирования катионными лигандами его активности [32]. Согласно полученным данным, катионные и нейтральные ПАМАМ g4 дендримеры могут ингибировать ферментативную активность пепсина, поскольку оба способны взаимодействовать как с ферментом, так и с комплексом «фермент – субстрат» [39]. Катионный ПАМАМ g4 значительно (в 7 раз) уменьшал индуцируемое ферритином накопление железа [26]. Катионные, нейтральные и анионные ПАМАМ дендримеры ингибировали активность комплемента гамма-глобулина [40]. Обнаружено, что ПАМАМ дендримеры влияли на иммунореактивность как антител, так и белков САЧ и альфа-1-микроглобулина [41]. Сравнивая эффекты пиперидинового фосфорного AE2G3 и катионного, нейтрального и анионного ПАМАМ g4 дендримеров на САЧ и альфа-1-микроглобулин мы пришли к выводу, что в случае эквивалентных комплексов эти дендримеры не оказывают существенного влияния на иммунореактивность белков. В то же время образование комплексов, в которых белки были полностью связаны с дендримерами, приводит к частичному снижению иммунореактивности этих белков. Наиболее важным фактом является то, что иммунореактивность белков частично сохранялась даже в случае полного связывания белков дендримерами [41].

Взаимодействие модифицированных наночастиц с белками. Золотые наночастицы представляют собой вид наноматериалов, обладающих жесткой структурой. Значительное отношение

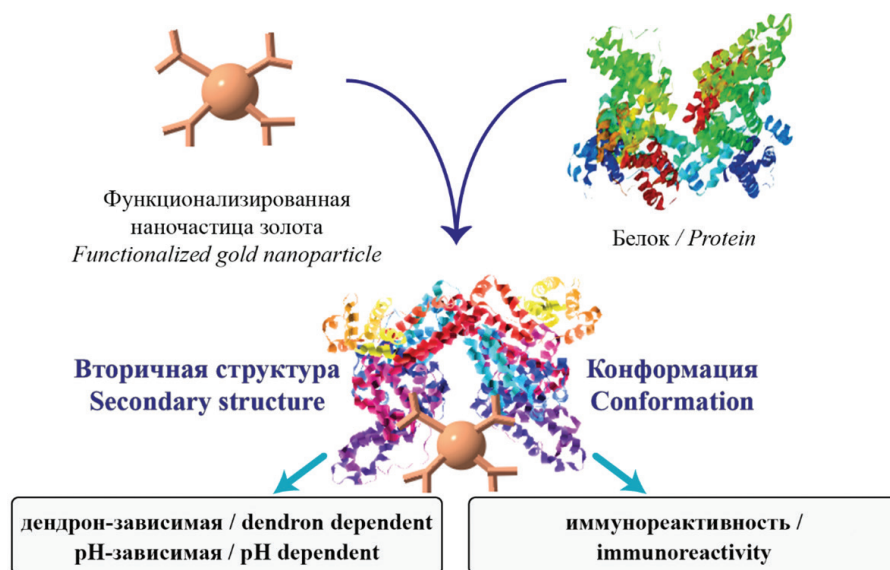


Рис. 3. Взаимодействие белков с дендронизированными золотыми наночастицами

Fig. 3. The interaction of proteins with dendronized gold nanoparticles

площади поверхности к объему, стабильность, высокий потенциал биосовместимости, широкие возможности и простота функционализации делают их весьма привлекательными для применения в биомедицинских целях. В частности, высокая аффинность золотых наночастиц с биомолекулами позволила использовать их в генной терапии в качестве носителей нуклеиновых кислот [42–45]. Нами предложена модификация наночастиц катионными карбосилановыми дендронами с целью улучшения транспорта нуклеиновых кислот [46]. Однако можно предположить, что такая модификация приведет к изменению их взаимодействия с белками (рис. 3). С этой целью нами изучено влияние дендронизированных золотых наночастиц на альфа-1-микроглобулин и альбумин человека [47, 48]. Обнаружено, что функционализация золотых наночастиц катионными дендронами существенно снижает их взаимодействие с белками [46–48]. Показано также, что золотые наночастицы уменьшают иммунореактивность белковых макромолекул. Сравнив три наночастицы с различной дендронизацией, мы пришли к выводу, что влияние наночастиц на структуру альфа-1-микроглобулина и альбумина значительно уменьшилось с дендронами второй и третьей генераций в результате меньшего воздействия металлических наночастиц, находящихся в составе наночастиц, на белки. При этом сами дендроны не оказывали никакого эффекта на белки. Таким образом, дендронизация наночастиц золота помогает изменить их свойства связывания, защищая их от взаимодействия с белками плазмы крови [47, 48].

Модели дендример-белковых взаимодействий. Первая модель дендример-белковых взаимодействий, предложенная B. Klajnert с соавт. [49] в 2003 г., была основана на электростатических силах. В 2007 г. D. Shcharbin с соавт. [50] на основе взаимодействия между катионным ПАМAM дендримером и сывороточными альбуминами предложили новую модель, в которой было доказано существование сайтов для неспецифического связывания дендримера (5–6 сайтов связывания для альбумина). Эти сайты базируются на наличии локальных участков с заряженными аминокислотными остатками на поверхности белка [50]. В 2008 г. N. A. Licata, A. V. Tkachenko [51] предложили специальную модель для взаимодействия между конъюгированными с фолиевой кислотой дендримерами и рецепторными белками, в которой дендример с рядом «ключей» (фолиевые кислоты) взаимодействует с «замками» (фолат-связывающими белками) на поверхности клеточной мембраны. При отсутствии диффузии оптимальная конфигурация может быть получена только при множественных событиях связывания и рассоединения «ключей» с «замками» [51]. По условиям эксперимента дендримеры связаны с фолиевой кислотой одной жесткой связью. Это приводит к ограниченной кооперативности при связывании фолатных дендримеров с раковыми клетками, сверхэкспрессирующими множество фолатных рецепторов.

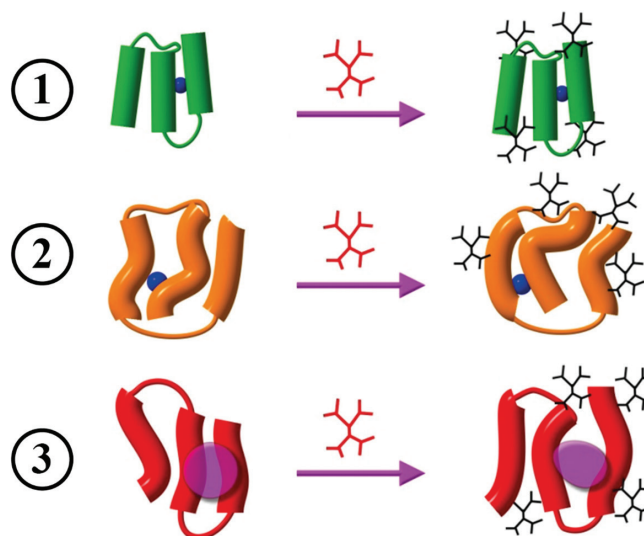


Рис. 4. Модель «дендримеры и гибкие белки» (скопировано из ссылки [21] с разрешения издательства Elsevier): 1 – белок с жесткой структурой (активный центр внутри, дендример не влияет на белок); 2 – белок с подвижной структурой (активный центр внутри, дендример влияет на конформацию и динамику, но не на активность фермента); 3 – белок с подвижной структурой (активный центр снаружи, дендример изменяет конформацию, динамику и активность фермента)

Fig. 4. The model “dendrimers and flexible proteins” (reproduced from Ref. [21] with permission from Elsevier): 1 – protein with rigid structure (active center inside, dendrimer does not affect protein); 2 – protein with mobile structure (active center inside, dendrimer affects conformation and dynamics, but not enzyme activity); 3 – protein: mobile structure (active center outside, dendrimer changes the conformation, dynamics and activity of the enzyme)

Авторы пришли к выводу, что наличие дополнительного гибкого соединения (например, одноцепочечной ДНК) между фолиевой кислотой и молекулой дендримера может значительно увеличить множественность связывания между фолатными дендримерами и фолатными белками-рецепторами [51]. В 2010 г. F. Chiba с соавт. [52] предложили модель «горячих сайтов» взаимодействий «дендример – белок», основанную на «горячих сайтах» белковой глобулы, которая связывает дендримеры. В этой модели ингибирование белка может быть определено с помощью простого связывания в «горячих сайтах», где отрицательно заряженный дендример связывается с положительно заряженной областью «горячего сайта». Второй случай аналогичен предыдущему, но для максимального связывания изменяется форма белка (денатурация). Наконец, дендример может связываться с удаленным сайтом, что приводит к денатурации и дезактивации белка [52]. В 2015 г. D. Shcharbin с соавт. [34] предложили модель «дендримеров и гибких белков», в которой по крайней мере три различных типа взаимодействия происходят в зависимости от природы белка (рис. 4). С одной стороны, дендримеры не влияют на белки с жесткими структурами, активные центры которых скрыты глубоко внутри. В этом случае вторичная структура и конформация ферментов не меняются, все взаимодействия происходят на поверхности глобулярного белка и отсутствует влияние на активность фермента. С другой стороны, дендримеры способны влиять на структуру и конформацию гибких белков, не изменяя их ферментативную активность при условии, что активный сайт находится внутри белковой глобулы. В третьем случае дендримеры меняют как структуру, так и активность ферментов подвижных белков, имеющих поверхностные активные центры [21, 34].

Закключение. Наномедицина – это дисциплина, которая объединяет классическую химию, биологию, медицину и физику, позволяя применять нанобъекты для диагностики и лечения различных заболеваний. В связи с этим очень важно понимать основные принципы взаимодействия наносистем с основными молекулярными и биохимическими системами организма, в частности с белками. Суммируя вышесказанное, следует отметить, что электростатические силы играют основную роль во взаимодействиях «заряженный дендример – белок», и эти силы зависят от свойств обоих участников: гибкости и поверхностного заряда дендримера, жесткости

структуры белка и локализации заряженных аминокислот у его поверхности. Связывание дендримеров с белком может менять вторичную структуру, конформацию, внутримолекулярную подвижность и функциональную активность белковой макромолекулы. На основании этих фундаментальных принципов в настоящее время разрабатываются такие новые направления инновационной наномедицины, как, например, доставка лекарств с использованием наноматериалов, что улучшит биодоступность и фармакокинетику лекарств. Использование нанотехнологий позволит преодолевать биологические барьеры для доставки терапевтических агентов непосредственно к определенным клеткам и тканям (например, в мозг через гематоэнцефалический барьер) и будет способствовать улучшению терапевтических эффектов в биологических системах (биораспределение, действие и выведение лекарств). Наночастицы, входя в состав биосовместимых материалов, находят применение при изготовлении имплантатов, что повышает долговечность и срок службы последних, позволяют ускорить заживление поврежденных тканей и органов после хирургического вмешательства. Наконец, наночастицы уже сегодня широко распространены в качестве инструментов визуализации многих процессов в организме с использованием меченых дендритных наноконъюгатов, квантовых точек, наночастиц золота.

Применение нанотехнологий позволит развить новые направления для лечения некоторых неизлечимых в настоящее время заболеваний, будет способствовать борьбе с резистентными патогенами, а также значительно улучшит качество медицинского обслуживания и сделает его более экономически эффективным.

Благодарности. Данная работа поддержана Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований и Госкомитетом Республики Беларусь по науке и технологиям, гранты Б19АРМГ-002, Б20СЛКГ-002; Польским агентством NAWA, грант EUROPARTNER, no. PPI/APM/2018/1/00007/U/001; Польским министерством высшего образования и науки в рамках польско-белорусского сотрудничества; Государственной программой Республики Беларусь «Инновационные биотехнологии – 2020», мероприятие 43.

Acknowledgements. This work was supported by grants Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research and State Committee of the Republic of Belarus for Science and Technology, grants B19ARMG-002 B20SLKG-002; Polish agency NAWA, grant EUROPARTNER, no. PPI/APM/2018/1/00007/U/001; Polish Ministry of Higher Education and Science in the framework of the Polish-Belarusian cooperation; The state program of the Republic of Belarus “Innovative Biotechnologies – 2020”, event 43.

Список использованных источников

1. Toward a human blood serum proteome: analysis by multidimensional separation coupled with mass spectrometry / J. N. Adkins [et al.] // *Mol. Cell. Proteomics*. – 2002. – Vol. 1, N 12. – P. 947–955. <https://doi.org/10.1074/mcp.M200066-MCP200>
2. Characterization of the human blood plasma proteome / Y. Shen [et al.] // *Proteomics*. – 2005. – Vol. 5, N 15. – P. 4034–4045. <https://doi.org/10.1002/pmic.200401246>
3. Establishing the proteome of normal human cerebrospinal fluid / S. E. Schutzer [et al.] // *PLoS ONE*. – 2010. – Vol. 5, N 6. – P. e10980. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010980>
4. Understanding biophysicochemical interactions at the nano-bio interface / A. E. Nel [et al.] // *Nat. Mater.* – 2009. – Vol. 8, N 7. – P. 543–557. <https://doi.org/10.1038/nmat2442>
5. A new class of polymers: starburst-dendritic macromolecules / D. A. Tomalia [et al.] // *Polym. J.* – 1985. – Vol. 17, N 1. – P. 132–147.
6. Menjoge, A. R. Dendrimer-based drug and imaging conjugates: design considerations for nanomedical applications / A. R. Menjoge, R. M. Kannan, D. A. Tomalia // *Drug Discovery Today*. – 2010. – Vol. 15, N 5–6. – P. 171–185. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2010.01.009>
7. Can dendrimer based nanoparticles fight neurodegenerative diseases? Current situation versus other established approaches / S. Mignani [et al.] // *Prog. Polym. Sci.* – 2017. – Vol. 64. – P. 23–51. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2016.09.006>
8. Tomalia, D. A. Dendritic effects: dependency of dendritic nano-periodic property patterns on critical nanoscale design parameters (CNDPs) / D. A. Tomalia // *New J. Chem.* – 2012. – Vol. 36, N 2. – P. 264–281. <https://doi.org/10.1039/C1NJ20501C>
9. Tomalia, D. A. Dendrimers, dendrons, and dendritic polymers. Discovery, applications, and the future / D. A. Tomalia, J. B. Christensen, U. Boas. – Cambridge : Cambridge Univ. Press, 2012. – 420 p.
10. Fluorescent phosphorus dendrimer as a spectral nanosensor for macrophage polarization and fate tracking in spinal cord injury / A. Shakhbazov [et al.] // *Macromol. Biosci.* – 2015. – Vol. 15, N 11. – P. 1523–1534. <https://doi.org/10.1002/mabi.201500150>

11. Tomalia, D. A. A systematic framework and nanoperiodic concept for unifying nanoscience: Hard/soft nanoelements, superatoms, meta-Atoms, new emerging properties, periodic property patterns, and predictive mendeleev-like nanoperiodic tables / D. A. Tomalia, S. N. Khanna // *Chem. Rev.* – 2016. – Vol. 116, N 4. – P. 2705–2774. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00367>
12. Shcharbin, D. How to study dendriplexes I: characterization / D. Shcharbin, E. Pedziwiatr, M. Bryszewska // *J. Control. Release.* – 2009. – Vol. 135, N 3. – P. 186–197. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2009.01.015>
13. How to study dendriplexes II: transfection and cytotoxicity / D. Shcharbin [et al.] // *J. Control. Release.* – 2010. – Vol. 141, N 2. – P. 110–127. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2009.09.030>
14. Water-soluble polycationic dendrimers with a phosphoramidothioate backbone: preliminary studies of cytotoxicity and oligonucleotide/plasmid delivery in human cell culture. / M. Maszewska [et al.] // *Oligonucleotides.* – 2003. – Vol. 13, N 4. – P. 193–205. <https://doi.org/10.1089/154545703322460586>
15. Water-soluble carbosilane dendrimers: synthesis biocompatibility and complexation with oligonucleotides; evaluation for medical applications / J. F. Bermejo [et al.] // *Chem. Eur. J.* – 2007. – Vol. 13, N 2. – P. 483–495. <https://doi.org/10.1002/chem.200600594>
16. Mignani, S. Dendrimer space exploration: an assessment of dendrimers/dendritic scaffolding as inhibitors of protein – protein interactions, a potential new area of pharmaceutical development / S. Mignani, M. M. Bousmina, J. Majoral // *Chem. Rev.* – 2013. – Vol. 114, N 2. – P. 1327–1342. <https://doi.org/10.1021/cr400362r>
17. Expand classical drug administration ways by emerging routes using dendrimer drug delivery systems: a concise overview / S. Mignani [et al.] // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2013. – Vol. 65, N 10. – P. 1316–1330. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.01.001>
18. Interactions of dendrimers with selected amino acids and proteins studied by continuous wave EPR and fourier transform EPR / M. F. Ottaviani [et al.] // *Langmuir.* – 2004. – Vol. 20, N 23. – P. 10238–10245. <https://doi.org/10.1021/la0485881>
19. Interactions of poly(amidoamine) dendrimers with human serum albumin: binding constants and mechanisms / J. Giri [et al.] // *ACS Nano.* – 2011. – Vol. 5, N 5. – P. 3456–3468. <https://doi.org/10.1021/nn1021007>
20. Shcharbin, D. The effect of PAMAM dendrimers on human and bovine serum albumin at different pH and NaCl concentrations / D. Shcharbin, B. Klajnert, M. Bryszewska // *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* – 2005. – Vol. 16, N 9. – P. 1081–1093. <https://doi.org/10.1163/1568562054798518>
21. Dendrimer-protein interactions versus dendrimer-based nanomedicine / D. Shcharbin [et al.] // *Colloids Surfaces B: Biointerfaces.* – 2017. – Vol. 152. – P. 414–422. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.01.041>
22. Lactose-containing starburst dendrimers: Influence of dendrimer generation and binding-site orientation of receptors (plant/animal lectins and immunoglobulins) on binding properties / S. André [et al.] // *Glycobiology.* – 1999. – Vol. 9, N 11. – P. 1253–1261. <https://doi.org/10.1093/glycob/9.11.1253>
23. Pagé, D. Macromolecular recognition: effect of multivalency in the inhibition of binding of yeast mannan to concanavalin A and pea lectins by mannosylated dendrimers / D. Pagé, D. Zanini, R. Roy // *Bioorg. Med. Chem.* – 1996. – Vol. 4, N 11. – P. 1949–1961. [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(96\)00177-0](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(96)00177-0)
24. Dendrimers bind human serum albumin / E. Froehlich [et al.] // *J. Phys. Chem. B.* – 2009. – Vol. 113, N 19. – P. 6986–6993. <https://doi.org/10.1021/jp9011119>
25. Dendrimers destabilize proteins in a generation-dependent manner involving electrostatic interactions / L. Giehm [et al.] // *Biopolymers: Orig. Res. Biomol.* – 2008. – Vol. 89, N 6. – P. 522–529. <https://doi.org/10.1002/bip.20921>
26. PAMAM G4 dendrimers as inhibitors of the iron storage properties of human L-chain ferritin / M. B. Camarada [et al.] // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2015. – Vol. 17, N 29. – P. 19001–19011. <https://doi.org/10.1039/C5CP02594J>
27. Molecular modeling to study dendrimers for biomedical applications / N. Martinho [et al.] // *Molecules.* – 2014. – Vol. 19, N 12. – P. 20424–20467. <https://doi.org/10.3390/molecules191220424>
28. Dendrimer-protein interactions studied by tryptophan room temperature phosphorescence / E. Gabellieri [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta – Proteins Proteomics.* – 2006. – Vol. 1764, N 11. – P. 1750–1756. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2006.09.008>
29. Impact of PAMAM G2 and G6 dendrimers on bovine serum albumin (fatty acids free and loaded with different fatty acids) / D. Shcharbin [et al.] // *Colloids Surfaces B Biointerfaces.* – 2008. – Vol. 63, N 1. – P. 27–33. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2007.10.020>
30. Ruenaroengsak, P. Biphasic interactions between a cationic dendrimer and actin / P. Ruenaroengsak, A. T. Florence // *J. Drug Target.* – 2010. – Vol. 18, N 10. – P. 803–811. <https://doi.org/10.3109/1061186X.2010.521159>
31. Stabilizing effect of small concentrations of PAMAM dendrimers at the insulin aggregation / O. Nowacka [et al.] // *Colloids Surfaces B Biointerfaces.* – 2014. – Vol. 116. – P. 757–760. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2014.01.056>
32. Effect of dendrimers on pure acetylcholinesterase activity and structure / D. Shcharbin [et al.] // *Bioelectrochemistry.* – 2006. – Vol. 68, N 1. – P. 56–59. <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2005.04.001>
33. Binding of poly(amidoamine), carbosilane, phosphorus and hybrid dendrimers to thrombin – constants and mechanisms / D. Shcharbin [et al.] // *Colloids Surfaces B: Biointerfaces.* – 2017. – Vol. 155. – P. 11–16. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.03.053>
34. Nanoparticle corona for proteins: Mechanisms of interaction between dendrimers and proteins / D. Shcharbin [et al.] // *Colloids Surfaces B: Biointerfaces.* – 2015. – Vol. 134. – P. 377–383. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2015.07.017>
35. Interference of cationic polymeric nanoparticles with clinical chemistry tests-clinical relevance / D. Shcharbin [et al.] // *Int. J. Pharm.* – 2014. – Vol. 473, N 1–2. – P. 599–606. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.07.054>

36. Effect of dendrimers on selected enzymes – Evaluation of nano carriers / M. Ionov [et al.] // *Int. J. Pharm.* – 2016. – Vol. 499, N 1–2. – P. 247–254. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.12.056>
37. Interaction between dendrimers and regulatory proteins. Comparison of effects of carbosilane and carbosilane–viologen–phosphorus dendrimers / A. Szwed [et al.] // *RSC Adv.* – 2016. – Vol. 6, N 100. – P. 97546–97554. <https://doi.org/10.1039/C6RA16558C>
38. The influence of PAMAM-OH dendrimers on the activity of human erythrocytes ATPases / M. Ciolkowski [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta – Biomembr.* – 2011. – Vol. 1808, N 11. – C. 2714–2723. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2011.07.021>
39. The influence of PAMAM dendrimers surface groups on their interaction with porcine pepsin / M. Ciolkowski [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta – Proteins Proteomics.* – 2013. – Vol. 1834, N 10. – P. 1982–1987. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2013.06.020>
40. Effect of poly(amidoamine) dendrimers on the structure and activity of immune molecules / J. Lin [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta – Gen. Subj.* – 2015. – Vol. 1850, N 2. – P. 419–425. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2014.11.016>
41. Immunoreactivity changes of human serum albumin and alpha-1-microglobulin induced by their interaction with dendrimers / T. Serchenya [et al.] // *Colloids Surfaces B: Biointerfaces.* – 2019. – Vol. 179. – P. 226–232. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.03.065>
42. Design of multifunctional gold nanoparticles for *in vitro* and *in vivo* gene silencing / J. Conde [et al.] // *ACS Nano.* – 2012. – Vol. 6, N 9. – P. 8316–8324. <https://doi.org/10.1021/nn3030223>
43. Khlebtsov, N. Biodistribution and toxicity of engineered gold nanoparticles: a review of *in vitro* and *in vivo* studies / N. Khlebtsov, L. Dykman // *Chem. Soc. Rev.* – 2011. – Vol. 40, N 3. – P. 1647–1671. <https://doi.org/10.1039/C0CS00018C>
44. Therapeutic benefits from nanoparticles: The potential significance of nanoscience in diseases with compromise to the blood brain barrier / S. Krol [et al.] // *Chem. Rev.* – 2013. – Vol. 113, N 3. – P. 1877–1903. <https://doi.org/10.1021/cr200472g>
45. Pissuwan, D. The forthcoming applications of gold nanoparticles in drug and gene delivery systems / D. Pissuwan, T. Niidome, M. B. Cortie // *J. Control. Release.* – 2011. – Vol. 149, N 1. – P. 65–71. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2009.12.006>
46. Gold nanoparticles stabilized by cationic carbosilane dendrons: synthesis and biological properties / C. E. Peña-González [et al.] // *Dalt. Trans.* – 2017. – Vol. 46, N 27. – P. 8736–8745. <https://doi.org/10.1039/C6DT03791G>
47. Dendronization of gold nanoparticles decreases their effect on human alpha-1-microglobulin / E. Pedziwiatr-Werbicka [et al.] // *Int. J. Biol. Macromol.* – 2018. – Vol. 108. – P. 936–941. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.11.004>
48. Role of cationic carbosilane dendrons and metallic core of functionalized gold nanoparticles in their interaction with human serum albumin / D. Shcharbin [et al.] // *Int. J. Biol. Macromol.* – 2018. – Vol. 118, pt. B. – P. 1773–1780. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.07.023>
49. Interactions between PAMAM dendrimers and bovine serum albumin / P. Klajnert [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2003. – Vol. 1648, N 1–2. – P. 115–126. [https://doi.org/10.1016/S1570-9639\(03\)00117-1](https://doi.org/10.1016/S1570-9639(03)00117-1)
50. Serum albumins have five sites for binding of cationic dendrimers / D. Shcharbin [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta – Proteins Proteomics.* – 2007. – Vol. 1774, N 7. – P. 946–951. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2007.04.016>
51. Licata, N. A. Kinetic limitations of cooperativity-based drug delivery systems / N. A. Licata, A. V. Tkachenko // *Phys. Rev. Lett.* – 2008. – Vol. 100, N 15. – P. 158102. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.100.158102>
52. Chiba, F. Investigating possible changes in protein structure during dendrimer-protein binding / F. Chiba, G. Mann, L. J. Twyman // *Org. Biomol. Chem.* – 2010. – Vol. 8, N 22. – P. 5056–5058. <https://doi.org/10.1039/c0ob00041h>

References

1. Adkins J. N., Varnum S. M., Auberry K. J., Moore R. J., Angell N. H., Smith R. D., Springer D. L., Pounds J. G. Toward a human blood serum proteome: analysis by multidimensional separation coupled with mass spectrometry. *Molecular and Cellular Proteomics*, 2002, vol. 1, no. 12, pp. 947–955. <https://doi.org/10.1074/mcp.M200066-MCP200>
2. Shen Y., Kim J., Strittmatter E. F., Jacobs J. M., Camp D. G., Fang R., Tolié N., Moore R. J., Smith R. D. Characterization of the human blood plasma proteome. *Proteomics*, 2005, vol. 5, no. 15, pp. 4034–4045. <https://doi.org/10.1002/pmic.200401246>
3. Schutzer S. E., Liu T., Natelson B. H., Angel T. E., Schepmoes A. A., Purvine S. O., Hixson K. K., Lipton M. S., Camp D. G., Coyle P. K., Smith R. D., Bergquist J. Establishing the proteome of normal human cerebrospinal fluid. *PLoS ONE*, 2010, vol. 5, no. 6, p. e10980. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010980>
4. Nel A. E., Mädler L., Velegol D., Xia T., Hoek E. M., Somasundaran P., Klaessig F., Castranova V., Thompson M. Understanding biophysicochemical interactions at the nano–bio interface. *Nature Materials*, 2009, vol. 8, no. 7, pp. 543–557. <https://doi.org/10.1038/nmat2442>
5. Tomalia D. A., Baker H., Dewald J., Hall M., Kallos G., Martin S., Roeck J., Ryder J., Smith P. A new class of polymers: starburst-dendritic macromolecules. *Polymer Journal*, 2002, vol. 34, no. 5, pp. 132–147.
6. Menjog, A. R., Kannan R. M., Tomalia D. A. Dendrimer-based drug and imaging conjugates: design considerations for nanomedical applications. *Drug Discovery Today*, 2010, vol. 15, no. 5–6, pp. 171–185. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2010.01.009>
7. Mignani S., Bryszewska M., Zablocka M., Klajnert-Maculewicz B., Cladera J., Shcharbin D., Majoral J.-P. Can dendrimer based nanoparticles fight neurodegenerative diseases? Current situation versus other established approaches. *Progress in Polymer Science*, 2017, vol. 64, pp. 23–51. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2016.09.006>

8. Tomalia D. A. Dendritic effects: dependency of dendritic nano-periodic property patterns on critical nanoscale design parameters (CNDPs). *New Journal of Chemistry*, 2012, vol. 36, no. 2, pp. 264–281. <https://doi.org/10.1039/C1NJ20501C>
9. Tomalia D. A., Christensen J. B., Boas U. *Dendrimers, dendrons, and dendritic polymers. Discovery, applications, and the future*. Cambridge, Cambridge University Press, 2012. 420 p.
10. Shakhbazov A., Mishra M., Chu T. H., Brideau C., Cummins K., Tsutsui S. [et al.]. Fluorescent phosphorus dendrimer as a spectral nanosensor for macrophage polarization and fate tracking in spinal cord injury. *Macromolecular Bioscience*, 2015, vol. 15, no. 11, pp. 1523–1534. <https://doi.org/10.1002/mabi.201500150>
11. Tomalia D. A., Khanna S. N. A systematic framework and nanoperiodic concept for unifying nanoscience: Hard/soft nanoelements, superatoms, meta-atoms, new emerging properties, periodic property patterns, and predictive Mendeleev-like nanoperiodic tables. *Chemical Reviews*, 2016, vol. 116, no. 4, pp. 2705–2774. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00367>
12. Shcharbin D., Pedziwiatr E., Bryszewska M. How to study dendriplexes I: Characterization. *Journal of Controlled Release*, 2009, vol. 135, no. 3, pp. 186–197. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2009.01.015>
13. Shcharbin D., Pedziwiatr E., Blasiak J., Bryszewska M. How to study dendriplexes II: Transfection and cytotoxicity. *Journal of Controlled Release*, 2010, vol. 141, no. 2, pp. 110–127. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2009.09.030>
14. Maszewska M., Leclaire J., Cieslak M., Nawrot B., Okruszek A., Caminade A. M., Majoral J. P. Water-soluble polycationic dendrimers with a phosphoramidothioate backbone: preliminary studies of cytotoxicity and oligonucleotide/plasmid delivery in human cell culture. *Oligonucleotides*, 2003, vol. 13, no. 4, pp. 193–205. <https://doi.org/10.1089/154545703322460586>
15. Bermejo J. F., Ortega P., Chonco L., Eritja R., Samaniego R., Müllner M. [et al.]. Water-soluble carbosilane dendrimers: synthesis biocompatibility and complexation with oligonucleotides; evaluation for medical applications. *Chemistry – a European Journal*, 2007, vol. 13, no. 2, pp. 483–495. <https://doi.org/10.1002/chem.200600594>
16. Mignani S., El Kazzouli S., Bousmina M. M., Majoral J. P. Dendrimer space exploration: an assessment of dendrimers/dendritic scaffolding as inhibitors of protein–protein interactions, a potential new area of pharmaceutical development. *Chemical Reviews*, 2014, vol. 114, no. 2, pp. 1327–1342. <https://doi.org/10.1021/cr400362r>
17. Mignani S., El Kazzouli S., Bousmina M., Majoral J. P. Expand classical drug administration ways by emerging routes using dendrimer drug delivery systems: a concise overview. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2013, vol. 65, no. 10, pp. 1316–1330. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.01.001>
18. Ottaviani M. F., Jockusch S., Turro N. J., Tomalia D. A., Barbon A. Interactions of dendrimers with selected amino acids and proteins studied by continuous wave EPR and Fourier transform EPR. *Langmuir*, 2004, vol. 20, no. 23, pp. 10238–10245. <https://doi.org/10.1021/la0485881>
19. Giri J., Diallo M. S., Simpson A. J., Liu Y., Goddard III W. A., Kumar R., Woods G. C. Interactions of poly(amidoamine) dendrimers with human serum albumin: binding constants and mechanisms. *ACS Nano*, 2011, vol. 5, no. 5, pp. 3456–3468. <https://doi.org/10.1021/nn1021007>
20. Shcharbin D., Klajnert B., Bryszewska M. The effect of PAMAM dendrimers on human and bovine serum albumin at different pH and NaCl concentrations. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 2005, vol. 16, no. 9, pp. 1081–1093. <https://doi.org/10.1163/1568562054798518>
21. Shcharbin D., Shcharbina N., Dzmitruk V., Pedziwiatr-Werbicka E., Ionov M., Mignani S. [et al.]. Dendrimer-protein interactions versus dendrimer-based nanomedicine. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2017, vol. 152, pp. 414–422. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.01.041>
22. André S., Cejas Ortega P. J., Perez M. A., Roy R., Gabius H.-J. Lactose-containing starburst dendrimers: influence of dendrimer generation and binding-site orientation of receptors (plant/animal lectins and immunoglobulins) on binding properties. *Glycobiology*, 1999, vol. 9, no. 11, pp. 1253–1261. <https://doi.org/10.1093/glycob/9.11.1253>
23. Pagé D., Zanini D., Roy R. Macromolecular recognition: effect of multivalency in the inhibition of binding of yeast mannan to concanavalin A and pea lectins by mannosylated dendrimers. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 1996, vol. 4, no. 11, pp. 1949–1961. [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(96\)00177-0](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(96)00177-0)
24. Froehlich E., Mandeville J. S., Jennings C. J., Sedaghat-Herati R., Tajmir-Riahi H. A. Dendrimers bind human serum albumin. *Journal of Physical Chemistry B*, 2009, vol. 113, no. 19, pp. 6986–6993. <https://doi.org/10.1021/jp9011119>
25. Giehm L., Christensen C., Boas U., Heegaard P. M., Otzen D. E. Dendrimers destabilize proteins in a generation-dependent manner involving electrostatic interactions. *Biopolymers: Original Research on Biomolecules*, 2008, vol. 89, no. 6, pp. 522–529. <https://doi.org/10.1002/bip.20921>
26. Camarada M. B., Márquez-Miranda V., Araya-Durán I., Yévenes A., González-Nilo F. PAMAM G4 dendrimers as inhibitors of the iron storage properties of human L-chain ferritin. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2015, vol. 17, no. 29, pp. 19001–19011. <https://doi.org/10.1039/C5CP02594J>
27. Martinho N., Florindo H., Silva L., Brocchini S., Zloh M., Barata T. Molecular modeling to study dendrimers for biomedical applications. *Molecules*, 2014, vol. 19, no. 12, pp. 20424–20467. <https://doi.org/10.3390/molecules191220424>
28. Gabellieri E., Strambini G. B., Shcharbin D., Klajnert B., Bryszewska M. Dendrimer–protein interactions studied by tryptophan room temperature phosphorescence. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Proteins and Proteomics*, 2006, vol. 1764, no. 11, pp. 1750–1756. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2006.09.008>
29. Shcharbin D., Ottaviani M. F., Cangiotti M., Przybyszewska M., Zaborski M., Bryszewska M. Impact of PAMAM G2 and G6 dendrimers on bovine serum albumin (fatty acids free and loaded with different fatty acids). *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2008, vol. 63, no. 1, pp. 27–33. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2007.10.020>

30. Ruenaroengsak P., Florence A. T. Biphasic interactions between a cationic dendrimer and actin. *Journal of Drug Targeting*, 2010, vol. 18, no. 10, pp. 803–811. <https://doi.org/10.3109/1061186X.2010.521159>
31. Nowacka O., Shcharbin D., Klajnert-Maculewicz B., Bryszewska M. Stabilizing effect of small concentrations of PAMAM dendrimers at the insulin aggregation. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2014, vol. 116, pp. 757–760. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2014.01.056>
32. Shcharbin D., Jokiel M., Klajnert B., Bryszewska M. Effect of dendrimers on pure acetylcholinesterase activity and structure. *Bioelectrochemistry*, 2006, vol. 68, no. 1, pp. 56–59. <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2005.04.001>
33. Shcharbin D., Pedziwiatr-Werbicka E., Vcherashniaya A., Janaszewska A., Marcinkowska M., Goska P. [et al.]. Binding of poly (amidoamine), carbosilane, phosphorus and hybrid dendrimers to thrombin – constants and mechanisms. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2017, vol. 155, pp. 11–16. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.03.053>
34. Shcharbin D., Ionov M., Abashkin V., Loznikova S., Dzmitruk V., Shcharbina N., Matusevich L., Milowska K., Gaflecki K., Wysocki S., Bryszewska M. Nanoparticle corona for proteins: mechanisms of interaction between dendrimers and proteins. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2015, vol. 134, pp. 377–383. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2015.07.017>
35. Shcharbin D., Shcharbina N., Milowska K., de la Mata F. J., Muñoz-Fernandez M. A., Mignani S., Gomez-Ramirez R., Majoral J. P., Bryszewska M. Interference of cationic polymeric nanoparticles with clinical chemistry tests – clinical relevance. *International Journal of Pharmaceutics*, 2014, vol. 473, no. 1–2, pp. 599–606. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.07.054>
36. Ionov M., Ihnatsyeu-Kachan A., Michlewska S., Shcharbina N., Shcharbin D., Majoral J. P., Bryszewska M. Effect of dendrimers on selected enzymes – Evaluation of nano carriers. *International Journal of Pharmaceutics*, 2016, vol. 499, no. 1–2, pp. 247–254. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.12.056>
37. Szwed A., Milowska K., Ionov M., Shcharbin D., Moreno S., Gomez-Ramirez R., de la Mata F. J., Majoral J. P., Bryszewska M., Gabryelak T. Interaction between dendrimers and regulatory proteins. Comparison of effects of carbosilane and carbosilane-viologen-phosphorus dendrimers. *RSC Advances*, 2016, vol. 6, no. 100, pp. 97546–97554. <https://doi.org/10.1039/C6RA16558C>
38. Ciolkowski M., Rozanek M., Szewczyk M., Klajnert B., & Bryszewska M. The influence of PAMAM-OH dendrimers on the activity of human erythrocytes ATPases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes*, 2011, vol. 1808, no. 11, pp. 2714–2723. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2011.07.021>
39. Ciolkowski M., Rozanek M., Bryszewska M., Klajnert B. The influence of PAMAM dendrimers surface groups on their interaction with porcine pepsin. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Proteins and Proteomics*, 2013, vol. 1834, no. 10, pp. 1982–1987. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2013.06.020>
40. Lin J., Hua W., Zhang Y., Li C., Xue W., Yin J., Liu Z., Qiu X. Effect of poly (amidoamine) dendrimers on the structure and activity of immune molecules. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – General Subjects*, 2015, vol. 1850, no. 2, pp. 419–425. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2014.11.016>
41. Serchenya T., Shcharbin D., Shyrochyna I., Sviridov O., Terekhova M., Dzmitruk V., Abashkin V., Apartsin E., Mignani S., Majoral J. P., Ionov M., Bryszewska M. Immunoreactivity changes of human serum albumin and alpha-1-microglobulin induced by their interaction with dendrimers. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2019, vol. 179, pp. 226–232. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.03.065>
42. Conde J., Ambrosone A., Sanz V., Hernandez Y., Marchesano V., Tian F., Child H., Berry C. C., Ibarra M. R., Baptista P. V., Tortiglione C., de la Fuente J. M. Design of multifunctional gold nanoparticles for *in vitro* and *in vivo* gene silencing. *ACS Nano*, 2012, vol. 6, no. 9, pp. 8316–8324. <https://doi.org/10.1021/nn3030223>
43. Khlebtsov N., Dykman L. Biodistribution and toxicity of engineered gold nanoparticles: a review of *in vitro* and *in vivo* studies. *Chemical Society Reviews*, 2011, vol. 40, no. 3, pp. 1647–1671. <https://doi.org/10.1039/C0CS00018C>
44. Krol S., Macrez R., Docagne F., Defer G., Laurent S., Rahman M., Hajipour M. J., Kehoe P. G., Mahmoudi M. Therapeutic benefits from nanoparticles: the potential significance of nanoscience in diseases with compromise to the blood brain barrier. *Chemical Reviews*, 2013, vol. 113, no. 3, pp. 1877–1903. <https://doi.org/10.1021/cr200472g>
45. Pissuwan D., Niidome T., Cortie M. B. The forthcoming applications of gold nanoparticles in drug and gene delivery systems. *Journal of Controlled Release*, 2011, vol. 149, no. 1, pp. 65–71. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2009.12.006>
46. Peña-González C. E., Pedziwiatr-Werbicka E., Shcharbin D., Guerrero-Beltrán C., Abashkin V., Loznikova S. [et al.]. Gold nanoparticles stabilized by cationic carbosilane dendrons: synthesis and biological properties. *Dalton Transactions*, 2017, vol. 46, no. 27, pp. 8736–8745. <https://doi.org/10.1039/C6DT03791G>
47. Pedziwiatr-Werbicka E., Serchenya T., Shcharbin D., Terekhova M., Prokhira E., Dzmitruk V. [et al.]. Dendronization of gold nanoparticles decreases their effect on human alpha-1-microglobulin. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2018, vol. 108, pp. 936–941. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.11.004>
48. Shcharbin D., Pedziwiatr-Werbicka E., Serchenya T., Cyboran-Mikolajczyk S., Prakhira L., Abashkin V. [et al.]. Role of cationic carbosilane dendrons and metallic core of functionalized gold nanoparticles in their interaction with human serum albumin. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2018, vol. 118, part B, pp. 1773–1780. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.07.023>
49. Klajnert B., Stanisławska L., Bryszewska M., Pałecz B. Interactions between PAMAM dendrimers and bovine serum albumin. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Proteins and Proteomics*, 2003, vol. 1648, no. 1–2, pp. 115–126. [https://doi.org/10.1016/S1570-9639\(03\)00117-1](https://doi.org/10.1016/S1570-9639(03)00117-1)

50. Shcharbin D., Janicka M., Wasiak M., Palecz B., Przybyszewska M., Zaborski M., Bryszewska M. Serum albumins have five sites for binding of cationic dendrimers. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Proteins and Proteomics*, 2007, vol. 1774, no. 7, pp. 946–951. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2007.04.016>

51. Licata N. A., Tkachenko A. V. Kinetic limitations of cooperativity-based drug delivery systems. *Physical Review Letters*, 2008, vol. 100, no. 15, p. 158102. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.100.158102>

52. Chiba F., Mann G., Twyman L. J. Investigating possible changes in protein structure during dendrimer-protein binding. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 2010, vol. 8, no. 22, pp. 5056–5058. <https://doi.org/10.1039/c0ob00041h>

Информация об авторах

Абашкин Виктор Михайлович – мл. науч. сотрудник. Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: viktar.abashkin@gmail.com

Терехова Мария Михайловна – мл. науч. сотрудник. Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: maryterekhova@tut.by

Галец-Буй Инесса Веславовна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник. Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: inessahalets@gmail.com

Лозникова Светлана Жоржевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник. Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: s_loznikova@mail.ru

Дмитрук Ольга Геннадьевна – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: dmitruk.olga@gmail.com

Миловска Катажина – д-р биол. наук, профессор, ст. преподаватель. Лодзинский университет (141/143, ул. Поморска, 90-236, г. Лодзь, Польша). E-mail: katarzyna.milowska@biol.uni.lodz.pl

Щербин Дмитрий Григорьевич – д-р биол. наук, доцент, заведующий лабораторией. Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: shcharbin@gmail.com

Information about the authors

Viktar M. Abashkin – Junior Researcher. Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: viktar.abashkin@gmail.com

Maria M. Terehova – Junior Researcher. Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: maryterekhova@tut.by

Inessa V. Halets-Bui – Ph. D. (Biol.), Senior Researcher. Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: inessahalets@gmail.com

Svetlana G. Loznikova – Ph. D. (Biol.), Senior Researcher. Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: s_loznikova@mail.ru

Volha G. Dzmitruk – Ph. D. (Biol.), Leading Researcher. Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: dmitruk.olga@gmail.com

Katarzyna Milowska – D. Sc. (Biol.), Professor, Senior Lecturer. University of Lodz (141/143, Pomorska Str., 90-236, Lodz, Poland). E-mail: katarzyna.milowska@biol.uni.lodz.pl

Dzmitry G. Shcharbin – D. Sc. (Biol.), Assistant Professor, Head of the Laboratory. Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: shcharbin@gmail.com