

14

Наномеханическое управление свойствами биологических мембран с помощью стержнеобразных магнитных наночастиц в супернизкочастотном магнитном поле

© Ю.И. Головин¹⁻⁴, Н.Л. Клячко²⁻⁴, С.Л. Грибановский^{1,2},
Д.Ю. Головин¹, А.А. Самодуров¹, А.Г. Мажуга^{2,3},
М. Сокольски-Папков⁴, А.В. Кабанов^{2,4}

¹ Наносентр, Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина, Тамбов, Россия

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

³ Национальный исследовательский технологический университет „МИСиС“, Москва, Россия

⁴ Center for Nanotechnology in Drug Delivery, UNC Eshelman School of Pharmacy, University of North Carolina at Chapel Hill, NC, USA
E-mail: golovin@tsu.tmb.ru

Поступило в Редакцию 4 декабря 2014 г.

Предложено использовать однодоменные стержнеобразные магнитные наночастицы (MNPs) в качестве медиаторов для наномеханического управления свойствами биологических мембран и клеток на молекулярном или клеточном уровне путем действия на них однородного негреющего низкочастотного магнитного поля (АС MF). Триггерный эффект достигается за счет вращательно-колебательного движения MNPs в АС MF, которое создает заданные деформации в макромолекулах биомембраны, взаимодействующих с этими MNPs.

Магнитные частицы микронного и субмикронного размера, ассоциированные с везикулами и живыми клетками, под действием негреющего переменного магнитного поля (АС MF) с частотой $f < 1$ kHz могут существенно повлиять на структуру их мембран, многократно увеличивая их проницаемость, стимулируя в живой клетке морфологические и функциональные изменения, различные биохимические отклики [1–3]. Все упомянутые эффекты представляют большой интерес

для наномедицины, в частности для адресной доставки лекарств, их контролируемого высвобождения из транспортных наноносителей, дистанционного управления их активностью, терапии на клеточном уровне, селективного апоптоза раковых клеток и т.п. [4]. Однако использование в [1–3] магнитных наночастиц (MNPs) субмикронных размеров и неоднородного АС МГ лишает описанные эффекты перспектив применения в практической терапии. Столь крупные частицы склонны к агрегации, провоцированию воспалительных процессов [5], их воздействие на клетку невозможно локализовать на молекулярном уровне, а неоднородное поле не позволяет обеспечить одинаковые условия в разных точках внутренних органов и, следовательно, надежно дозировать воздействие.

В [6,7] предложено использовать вращательно-колебательное движение сфероидных MNPs с размерами в десятки нанометров в однородном супернизкочастотном магнитном поле (SLF МГ, $f < 300$ Hz) для управления биохимическими реакциями на молекулярном уровне локализации. Управление биосистемой таким полем исключает какой-либо нагрев (как самих MNPs, так и окружающей их среды) и силовые эффекты, которые могут возникнуть вследствие втягивания MNPs в область более сильного поля (при наличии градиента). В [8–10] разработаны соответствующие наномеханические модели.

В данной работе предлагается использовать стержнеобразные MNPs для управления свойствами мембран везикул, липосом, живых клеток посредством механического воздействия в однородном SLF МГ. В везикулу в процессе образования можно загрузить необходимое лекарство, чем часто пользуются для его защиты от агрессивных сред организма (или защиты организма от лекарства в нежелательной области его действия). Дистанционное управление проницаемостью мембраны позволит решить ключевую задачу — контролируемую загрузку и выпуск лекарственного средства после его доставки в назначенное место. Анизометрические MNPs обладают рядом преимуществ перед сферическими (в частности, они способны создавать не только сдвиговые деформации в мембране, но и нормальные), однако модели их взаимодействия с биологическими мембранами отсутствуют. Наиболее общий случай изображен на рис. 1. Стержнеобразная MNP длиной l и диаметром d в миделевом сечении с магнитным моментом μ притягивается к бислойной липидной мембране силами слабого адгезионного взаимодействия (ван-дер-ваальсовыми, дисперсионными, водородными).

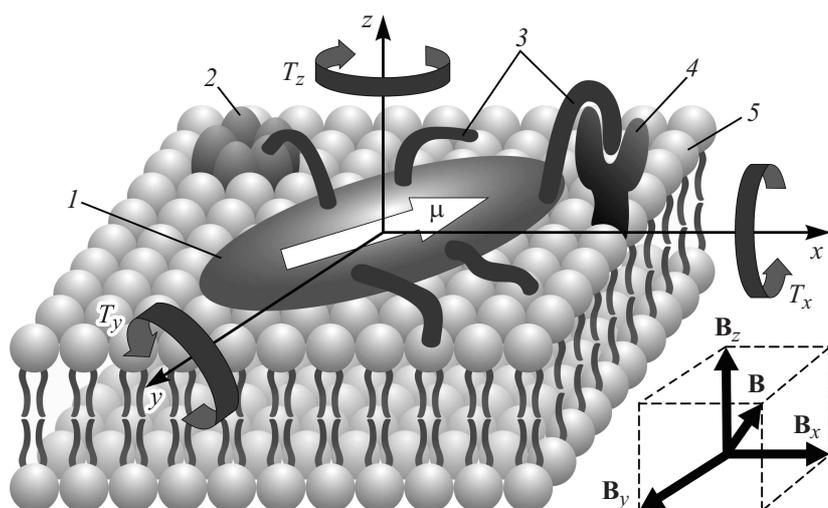


Рис. 1. Схема взаимодействия стержнеобразной MNP, обладающей магнитным моментом μ , с мембраной живой клетки в условиях действия АС MF с индукцией \mathbf{B} , вектор которой направлен под произвольным углом к поверхности мембраны и вектору μ . B_x, B_y, B_z и T_x, T_y, T_z — компоненты магнитного поля и вращающего момента соответственно. 1 — MNP, 2 — ионный канал, 3 — линкеры, 4 — рецептор, 5 — мембрана.

Практически всегда к ним добавляется электростатическое притяжение, так как MNP обычно функционализована органическими молекулами и несет некоторый избыточный заряд. В случае взаимодействия с живой клеткой MNP может быть дополнительно прикреплена к мембране прочными локальными связями в области ионных каналов и рецепторов.

Включение SLF MF с произвольной ориентацией вектора \mathbf{B} приводит MNP в сложное осциллирующее движение, напоминающее движение двухлопастного весла байдарки. При этом в мембране возникают осциллирующие силы и деформации с нормальной и латеральной компонентами (рис. 2). В приближении сосредоточенной на концах

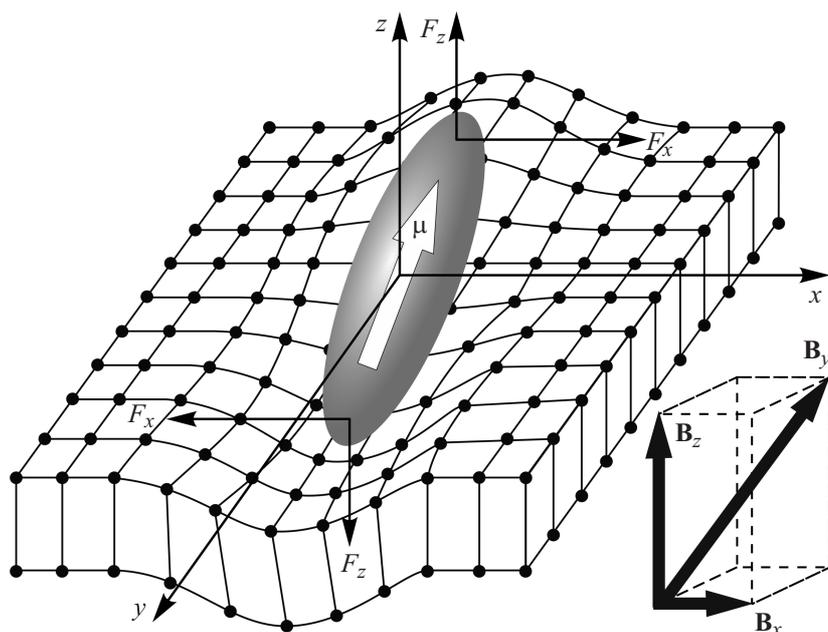


Рис. 2. Схема возникновения сил и деформаций в мембране под действием MNP и AC MF при их адгезионном взаимодействии и отсутствии химических связей между ними.

MNP силы ее нормальная компонента F_z по порядку величины равна

$$F_z \approx J\rho V B_z l^{-1}, \quad (1)$$

где J — намагниченность, ρ — плотность, V — объем магнитного ядра MNP соответственно.

Поскольку $V \approx d^2 l$, величина F_z в первом приближении не зависит от l . Практически все материалы, используемые в наномедицине для синтеза MNPs, при $d < 30$ nm имеют однодоменную магнитную структуру, поэтому можно принять $J \approx J_s$. Здесь J_s — намагниченность насыщения. Тогда для стержнеобразных MNPs из магнетита ($J_s \approx 80 \text{ A} \cdot \text{m}^2/\text{kg}$) с $d = 30$ nm, помещенных в поле с $B_z = 1$ T, сила $F_z \approx 300$ pN. Локальная механическая деформация мембраны под дей-

ствием силы F_z определяется главным образом механической жесткостью E оболочки, где $E = 0.1\text{--}10\text{ кПа}$ [11]. В поле с $B = 1\text{ Т}$ локальное давление $p \approx F_z/d^2 \approx 400\text{ кПа}$ вблизи концов MNP в десятки раз превышает E , что может повлечь нарушение целостности мембраны. В случае мембраны раковой клетки это приведет к ее гибели, что можно использовать в антираковой терапии.

Рассмотрим теперь движение MNP в плоскости мембраны. При росте поля B от нуля и произвольной ориентации длинной оси MNP (а следовательно, и вектора намагниченности μ) относительно проекции \mathbf{B} на поверхность мембраны частица начнет поворачиваться, стремясь сделать векторы μ и \mathbf{B} коллинеарными. Одновременно при этом увеличится нормальное давление на мембрану. После достижения максимума поле начинает убывать, как и нормальная деформация. При переходе поля через ноль нормальная и латеральная проекции поля поменяют знак. Тип движения при этом зависит от соотношения величины адгезии и амплитуды поля, определяющего характерную частоту $\omega_c = \mu B / (8\pi\eta V_{\text{HD}})$ (здесь η — эффективная вязкость адгезии, V_{HD} — гидродинамический объем). При частоте поля $\omega \ll \omega_c$ MNP скачком поменяет ориентацию на 180° в стиле „флип-флоп“, после чего снова начнется рост нормальных напряжений мембраны вблизи ее концов. Вращение MNP в плоскости мембраны создаст волнообразные сдвиговые деформации в плоскости круга диаметром $D \approx l$. Их амплитуда также может быть достаточной для деструкции мембраны, поскольку величина $4F_x/l$ в поле с $B = 1\text{ Т}$ сопоставима с линейным натяжением в ней $\sigma \approx 0.01\text{ Н/м}$ [12]. Совокупное действие нормальных и латеральных деформаций уже в полях с $B \ll 1\text{ Т}$ должно вызывать разрывление мембраны и увеличение ее проницаемости задолго до разрушения. В условиях, когда $\omega \gg \omega_c$, MNP не сможет опрокинуться при перемене направления \mathbf{B} , поменяв направление вектора μ на противоположное. При этом нормальные напряжения мембраны поменяют знак. Таким образом, в первом случае SLF MF создает у концов MNP пульсирующие нормальные напряжения одного знака, а во втором — знакопеременные.

Положим, что помимо распределенных адгезионных сил MNP связана с мембраной живой клетки локально с помощью N прочных линкеров (рис. 1). Оценка локализованной латеральной силы F_l из соотношения, аналогичного (1), дает максимальное значение $F_l \approx 300\text{ пН}$ (при $N = 2$).

Если линкеры прикреплены не к концам MNP, а в ее средней части, величина F_l может возрасти в несколько раз.

Согласно литературным данным [11,13], локальная сила, необходимая для активации различных ионных каналов в клеточной мембране, составляет 0.2–10 pN, а рецепторов — 10–50 pN. Разрушение связей трансмембранных белков с мембраной и анфолдинг белков происходит под действием силы 30–70 pN. Как следует из нашей модели и соотношения (1), описанные выше стержнеобразные MNPs способны создавать такие силы в легко реализуемых АС MF с $B < 0.2$ Т.

Оптимальный частотный диапазон АС MF требует отдельного рассмотрения. Различные внутримембранные и внутриклеточные процессы могут иметь характерные времена от наносекунд до сотен секунд. Конкретно эти времена зависят от того, какие центры в мембране и соответственно какие процессы в клетке при этом активируются. В известном смысле клетка играет роль полосового частотного фильтра, откликающегося запуском того или иного процесса лишь на механическое возбуждение определенной частоты или длительности [14]. Следует только учесть, что частотный диапазон наномеханического стимулирующего воздействия со стороны MNPs ограничен сверху значением ω_c , оценки которого для MNPs магнетита при характерной вязкости $\eta \approx 0.1$ Р · с дают $\omega_c \sim 100\text{--}1000$ с⁻¹.

Описанная модель может быть полезна также и для понимания эффектов очень маленьких (5–10 nm) сферических MNPs, которые в определенных условиях, взаимодействуя друг с другом и с мембраной, могут собираться в двумерные „острова“ или одномерные цепочки снаружи или внутри бислоидной мембраны и вести себя подобно описанным в этой работе стержнеобразным частицам.

Наномеханическая активация биосистем с помощью оптимизированных стержнеобразных MNPs и однородного АС MF может как быть ядром самостоятельной терапевтической платформы, так и сочетаться с магнитной гипертермией, что определяется надлежащим выбором частоты поля. В отличие от гипертермии, магнитомеханическая активация использует более безопасные низкочастотные АС MF и может быть локализована на молекулярном уровне. Она слабо зависит от температуры окружающей среды, концентрации MNPs и продолжительности экспозиции, что снижает риск передозировки.

Работа выполнена при поддержке грантов Министерства образования и науки РФ (гранты 11.G34.31.0004 и К1-2014-022), Российского научного фонда (грант РНФ14-13-00731) и Управления образования и науки Тамбовской области (соглашение № 5-14/МУ).

Список литературы

- [1] *Dobson J.* // Nature Nanotechnology. 2008. V. 3. P. 139–143.
- [2] *Nappini S., Bonini M., Ridi F., Baglioni P.* // Soft Materials. 2011. V. 7. P. 4801–4811.
- [3] *Vitol E.A., Novosad V., Rozhkova E.A.* // Nanomedicine (London). 2012. V. 9. P. 1611–1624.
- [4] *Jain K.K.* // Methods in Molecular Biology. 2014. V. 1141. P. 1–56.
- [5] *Dobson J.* // Nature Mater. 2010. V. 9. P. 95–96.
- [6] *Klyachko N.L., Sokolsky-Papkov M., Pothayee N., Efremova M.V., Gulin D.A., Kuznetsov A.A., Majouga A.G., Riffle J.S., Golovin Y.I., Kabanov A.V.* // Angew. Chem. Int. Ed. 2012. V. 51. P. 1–5.
- [7] *Головин Ю.И., Клячко Н.Л., Головин Д.Ю., Ефремова М.В., Самодуров А.А., Сокольски-Папков М., Кабанов А.В.* // Письма в ЖТФ. 2013. Т. 39. В. 5. С. 24–32.
- [8] *Головин Ю.И., Клячко Н.Л., Сокольски-Папков М., Кабанов А.В.* // Известия РАН. Сер. физ. 2013. Т. 77. № 11. С. 1621–1630.
- [9] *Головин Ю.И., Грибановский С.Л., Головин Д.Ю., Клячко Н.Л., Кабанов А.В.* // ФТТ. 2014. Т. 56. В. 7. С. 1292–1300.
- [10] *Головин Ю.И., Грибановский С.Л., Клячко Н.Л., Кабанов А.В.* // ЖТФ. 2014. Т. 84. В. 6. С. 147–150.
- [11] *Suresh S.* // Acta Biomater. 2007. V. 3. P. 413–438.
- [12] *Orr A.W., Helmke B.P., Blackman B.R., Schwartz M.A.* // Dev. Cell. 2006. V. 10. P. 11–20.
- [13] *Ikaï A.* // The world of Nano-Biomechanics. Mechanical imaging and measurement by atomic force microscopy. Amsterdam: Elsevier, 2008. 283 p.
- [14] *Hoffman B.D., Grashoff C., Schwartz M.A.* // Nature. 2011. V. 475. P. 316–323.