Структура магнетоферритина: синхротронные и нейтронные исследования

М.В.Авдеев

Лаборатория нейтронной физики им. И.М.Франка, Объединенный институт ядерных исследований, Дубна, Россия

Коллаборация

В.И.Петренко, О.И.Иваньков

• Лаборатория нейтронной физики им. И.М.Франка, Объединенный институт ядерных исследований, Дубна, Россия

Л.А.Булавин

• Физический факультет, Киевский Национальный Университет им. Тараса Шевченко, Киев, Украина

Л.Мельникова, З.Митрова, П.Копчански

• Институт экспериментальной физики, Словацкая академия наук, Кошице, Словакия

В.М.Гарамус

• Исследовательский центр Геестахт, Геестахт, Германия

Л.Алмаши

• Исследовательский центр Вигнера, Венгерская академия наук, Будапешт, Венгрия

Магнитные наночастицы: полезные свойства для биомедицины



Магнитные наночастицы в лечении рака



Доставка лекарств

Цель – концентрирование лекарства в опухоли под действием внешнего градиентного магнитного поля

Адсорбция лекарственных препаратов на поверхности магнитных наночастиц



Магнитные липосомы



Магнитный концентратор



Диагностика: магнитно-резонансная томография (MPT)

Цель – расширение возможностей контрастирования МРТ



Промышленные SPIO MR contrast agents

Feridex (Berlex Laboratories; Guerbet) Resovist (Bayer Healthcare)

Ferumoxtran-10 (AMAG Pharma; Guerbet)



Магнитная гипертермия

Цель – локальный нагрев раковых клеток под действием внешнего переменного электромагнитного поля



Взаимодействие наночастиц с биологическими макромолекулами



Адсорбция биомолекул на биосовестимых наночастицах

Адсорбция наночастиц на биомолекулах



Проникновение наночастиц сквозь липидные мембраны





Биосовместимость



Задача: поиск наименее токсичных и биосовместимых покрытий



Магнитные капсулы с антираковым препаратом Taxol



в сотрудничестве с IEP SAS, Kosice, Slovakia

M.V.Avdeev, A.V.Feoktystov, M.Timko, P.Kopcansky, et al. *J. Appl. Cryst.* 43 (2010) 959

V.Závišová, M.V.Avdeev, M.Timko, P.Kopcansky, et al. *J. Magn. Magn. Mater.* 323 (2011) 1408

M.V.Avdeev, V.M.Haramus, Highlights NMI3 2013

Магнетоферритин:

использование естественной белковой полости





Loading factor (LF)



F. C. Meldrum, B. R. Heywood, S. Mann, *Science* 257 (1992) 522



LF = mean number of **Fe** atoms per apoferritin complex



M.Koralewski, M.Pochylski, Z.Mitroova, M.Timko, P.Kopcansky, L. Melnikowa, *JMMM* (2012).

Малые загрузки: анализ МУРР

Водный раствор, AMPSO буфер, концентрация белка 2-3 мг/мл



Bio-SAXS (PETRA -III, DESY), HZG

Ab initio models (DAMMIF)



Средние загрузки: анализ МУРР

Водный раствор, AMPSO буфер, концентрация белка 2-9 мг/мл



LF

Bio-SAXS (PETRA -III, DESY), HZG

Средние загрузки: анализ МУРР

Водный раствор, AMPSO буфер, концентрация белка 2-9 мг/мл



Средние загрузки: анализ МУРН

Водный раствор, AMPSO буфер, концентрация белка 20 мг/мл



SANS-2 (SINQ), PSI

Средние загрузки: анализ МУРН

Водный раствор, AMPSO буфер, концентрация белка 20 мг/мл



Средние загрузки: анализ МУРН

Водный раствор, AMPSO буфер, концентрация белка 20 мг/мл



Анализ параметров Гинье





С ростом LF имеет место первичная и вторичная агрегация комплексов

Вариация контраста МУРН



$$I(q) = n[(\rho_1 - \rho_s)V_1\Phi(qR_1) - (\rho_1 - \rho_0)V_0\Phi(qR_0)]^2$$
$$\Phi(x) = 3(\sin x - x\cos x)/x^3 \qquad V_i = (4/3)\pi R_i^3$$

n is the particle number density

$$\overline{\rho} = \frac{V_0}{V_1} \rho_0 + (1 - \frac{V_0}{V_1})\rho_1 \qquad \Delta \rho = \overline{\rho} - \rho_s$$





Вариация контраста МУРН



Большие загрузки —

сильная агрегация

TEM









Амилоидные агрегаты – причина амилоидозов

Alzheimer's disease



Normal (healthy) brains

Brains at pathology



Proteins (soluble form)



Specific protein aggregation

Alzheimer's disease Parkinson's disease Huntington's disease

Diabetes type 2 Atherosclerosis Rheumatoid arthritis

High-resolution X-ray diffraction from oriented amyloids

.



11.5 nm, 24 β -strands

Electron microscopy



Взаимодействие наночастиц с амилоидами



1:1

2:1

Добавление магнитных жидкостей **подавляет** амилоидную агрегацию в модельных растворах белков

K. Siposova et al. Nanotechnology 23 (2012) 055101 A. Bellova et al. Nanotechnology 21 (2010) 065103

Взаимодействие магнетоферритина с амилоидными агрегатами в растворах лизоцима



Взаимодействие магнетоферритина с амилоидными агрегатами в растворах лизоцима



Заключение

1. МУРР и МУРН использованы в рамках комплексного подхода для получения структурной информации об организации водных растворов магнетоферритина и смесей с амилоидными агрегатами лизоцима.

2. Большие загрузки магнетоферритина приводят к нарушению структурной устойчивости белковой оболочки; как следствие, растворы характеризуются большой полидисперсностью в отношении «завершенности» оболочки.

3. Растворы магнетоферритина характеризуются «ступенчатой» (в отношении загрузочного фактора) агрегацией, связанной, по-видимому, с разрушением белковой оболочки.

4. Обнаружен эффект подавления амилоидной агрегации магнетоферритином с ростом загрузочного фактора.

Публикации

- L.Melnikova, Z.Mitroova, M.Timko, J.Kovac, M.Koralewski, M.Pochylski, M.V.Avdeev, V.I.Petrenko, V.M.Garamus, L.Almasy, P.Kopcansky, Physical characterization of iron oxide nanoparticles in magnetoferritin, *Magnetohydrodynamics* 49 (2013) 293–296
- L.Melníková, Z.Mitróová, M.Timko, J.Kováč, M.V.Avdeev, V.I.Petrenko, V.M. Garamus, L.Almásy, P. Kopčanský, Structural Characterization of Magnetoferritin, *Mendeleev Comm.* 24 (2014) 80
- L. Melníková, V.I. Petrenko, M.V. Avdeev, V.M. Garamus, L. Almásy, O.I. Ivankov, L.A. Bulavin, Z. Mitróová, P. Kopčanský, Effect of iron oxide loading on magnetoferritin structure in solution as revealed by SAXS and SANS, *Colloids and Surfaces B* (2014) in press.
- P. Kopcansky, K. Siposova, L. Melnikova, Z. Bednarikova, M. Timko, Z. Mitroova, A. Antosova, V. M. Garamus, V. I. Petrenko, M. V. Avdeev, Z. Gazova, Destroying activity of magnetoferritin on lysozyme amyloid fibrils, *J. Magn. Magn. Mater.* (2014) in press.
- L. Melníková, V.I. Petrenko, M.V. Avdeev, V.M. Garamus, L. Almásy, O.I. Ivankov,
 L.A. Bulavin, Z. Mitróová, P. Kopčanský, SANS contrast variation study of magnetoferritin structure at various iron loading, *J. Magn. Magn. Mater.* (2014) accepted.