DOI: https://doi.org/10.30898/1684-1719.2025.11.46

УДК: 577.352.26

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НАНОЧАСТИЦ МАГНЕТИТА С БИСЛОЙНОЙ ЛИПИДНОЙ МЕМБРАНОЙ

И.В. Григорян[1,2], И.В. Таранов[2], И.М. Ле-Дейген[3], Е.Д. Борисова[2,4], А.А. Аносов[2,4], И.М. Колмогоров[3], И.Д. Кравцов[1,2], А.М. Адельянов[1], А.А. Ярославов[3], В.В. Спиридонов[3], Г.Б. Хомутов[1,2], В.А. Черепенин[2]

**[1]Физический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова,
119992, Москва, Ленинские горы, д. 1**

**[2]ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН,
125009, Москва, ул. Моховая, 11, корп. 7**

**[3]Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова,
119992, Москва, Ленинские горы, д. 1**

**[4]Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2**

Статья поступила в редакцию 28 ноября 2025 г.

Аннотация. Настоящая работа посвящена исследованию механизмов взаимодействия суперпарамагнитных наночастиц магнетита с липидной мембраной. Безлигандные полярные наночастицы магнетита, формирующие коллоидную суспензию в водной фазе, могут проникать сквозь бислойную липидную мембрану, не нарушая ее целостность. В процессе прохождения наночастиц магнетита через мембрану образуются комплексы наночастиц с молекулами липида, которые регистрируются в водной фазе за мембраной. В данной работе независимыми экспериментальными методами структурно-функциональной диагностики, включающими ИК-Фурье спектроскопию, динамическюе светорассеяние, сканирующую трансмиссионную электронную микроскопию и энергодисперсионную рентгеновскую спектроскопию были охарактеризованы нанокомпозитные комплексы, адсорбированные на оригинальные

магнитные ловушки, установленные за бислойной плоской липидной мембраной из азолектина. Полученные этими методами результаты указывают на то, что образующиеся комплексы являются полидисперсными с характерными размерами в интервале 10-300 нм, и имеют железосодержащее ядро, окружённое липидной оболочкой в виде бислоев или мультислоев липидных молекул. С использованием метода Ленгмюра-Блоджетт было проведено исследование взаимодействия магнитных коллоидных наночастиц магнетита водной фазы с липидными азолектиновыми мономолекулярными слоями на поверхности водной субфазы во внешнем неоднородном магнитном поле. Соответствующие монослойные ленгмюровские пленки, нанесенные на твёрдую подложку из слюды методами Шеффера и Ленгмюра-Блоджетт, были исследованы методом атомно-силовой микроскопии в полуконтактном режиме. Результаты топографического анализа структуры полученных нанокомпозитных ленгмюровских пленок, содержащих комплексы наночастиц магнетита и молекул азолектина, согласуются с вышеуказанными результатами анализа структуры нанокомпозитных комплексов, образующихся при взаимодействие наночастиц магнетита с бислойной липидной мембраной.

Ключевые слова: бислойная липидная мембрана, коллоидные наночастицы магнетита, проникновение коллоидных частиц через мембрану, комплексы наночастиц и липида, сканирующая трансмиссионная электронная микроскопия, энергодисперсионная рентгеновская спектроскопия, ленгмюровские монослои и пленки.

Финансирование: Работа выполнена в рамках госзадания FFWZ-2025-0013

Автор для переписки: Таранов Игорь Владимирович, i.v.t@bk.ru

Введение

Магнитные наночастицы применяются в качестве контрастных агентов для магнитно-резонансной томографии, в качестве носителей препаратов при таргетной доставке биологически-активных и лекарственных соединений, в качестве агентов для гипертермии и биологически активной добавки [1,2].

Биосовместимые суперпарамагнитные наночастицы оксидов железа (Fe_2O_3 и Fe_3O_4) могут быть использованы для обеспечения направленного перемещения и удержания коллоидных систем в организме под действием внешнего магнитного поля [3,4]. В то же время для обеспечения применимости частиц in vivo необходимо исследовать пути транспорта наночастиц в клетку посредством их взаимодействия с клеточными мембранами. Понимание механизмов прохождения МНЧ через клеточные мембраны является ключевым для оценки их безопасности и для разработки эффективных нанотерапевтических и диагностических систем [5].

Характер взаимодействия наночастиц с липидным бислоем определяется физико-химическими свойствами наночастиц – прежде всего размером, формой и поверхностным зарядом [6,7].

Наночастицы, как правило, могут проникнуть внутрь клетки посредством индицирования эндоцитоза – процесса активного захвата, опосредованного деформацией мембраны. Известно, что для малых наночастиц (порядка нескольких нанометров) доминируют рецептор-опосредованный эндоцитоз по механизму клатриновых везикул или кавеол [8], а в случае более крупных агрегатов (десятки нанометров и выше) частицы могут захватываться через фагоцитоз [9]. Тип покрытия наночастиц и тип клеток также влияют на преобладающий путь внутреннего транспорта [10].

В последние годы появляются данные, указывающие на возможность альтернативных неспецифичных путей переноса наночастиц через клеточную мембрану [11]. При чём данный эффект был установлен как для частиц Fe_3O_4, имеющих полимерное покрытие [12], так и для наночастиц без специфичных оболочек, как было показано в наших предыдущих работах [13,14]. При взаимодействии с бислойной липидной мембраной (БЛМ) магнитные наночастицы (МНЧ) могут не только проникать через неё, но и захватывать фрагменты липидного бислоя, образуя комплексы наночастиц с липидами [13].

Для изучения механизмов прохождения частицы через БЛМ необходима характеризация образующихся в результате прохождения комплексов наночастиц

и липидов [15]. Для моделирования клеточной мембраны или поверхности клеточной мембраны могут быть использованы разнообразные модельные липидные системы, такие как плоские БЛМ [13] или мономолекулярные Ленгмюровские плёнки [16]. Характеризация комплексов, формирующихся при прохождении МНЧ через БЛМ, может проводиться с использованием различных независимых взаимодополняющих физико-химических подходов [17]. Проведение такого исследования и является целью настоящей работы.

1. Материалы и методы

Безлигандные коллоидные суперпарамагнитные наночастицы магнетита (Fe_3O_4) были синтезированы в соответствии с методом Массарта [18] посредством химической реакции в водной фазе при комнатной температуре. Характерный средний диаметр синтезированных наночастиц составил 4 ± 1 нм. Концентрация суспензии наночастиц магнетита, использованной в экспериментах, составляла 1 мг/мл. 10 мкл суспензии добавляли к 2,5 мл раствора ТРИС-HCl с 5 мМ KCl при pH = 7.2. Наночастицы добавляли в цис-камеру кюветы, где располагался заземленный электрод, а магнит помещали за транс-камерой кюветы, в которой находился управляющий электрод. Положительное направление тока соответствовало движению катионов из транс- в цис-камеру кюветы. Для создания неоднородного магнитного поля использовали цилиндрический магнит NdFeB диаметром 1 см. Максимальная напряженность магнитного поля у поверхности магнита составляла 100 мТл и постепенно уменьшалась с увеличением расстояния между мембраной и магнитом. Схема установки приведена на Рис. 1.

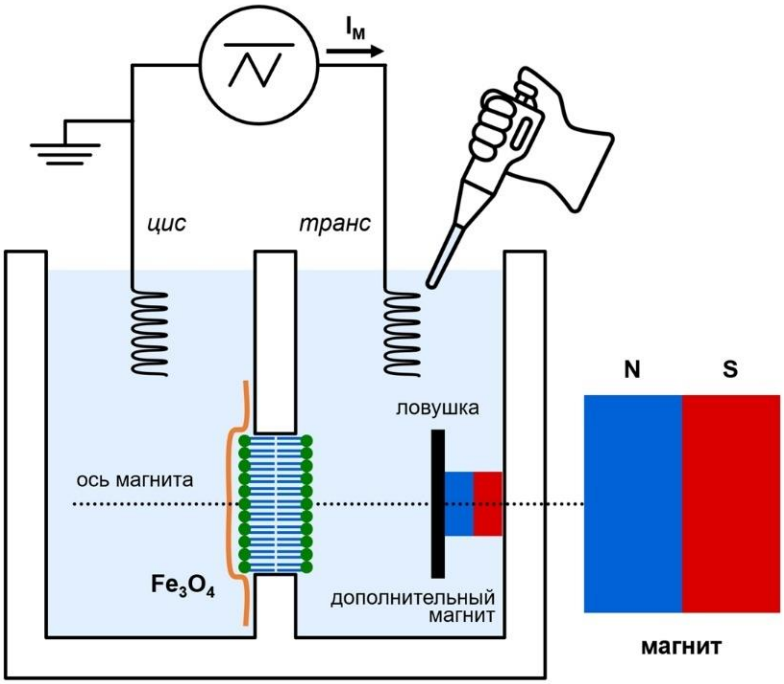


Рис. 1. Схема установки по изучению взаимодействия МНЧ с планарной БЛМ.

Для формирования планарной БЛМ использовалась смесь фосфолипидов Азолектин (Avanti Polar Lipids, Алабастер, США), в качестве электролита в ячейки был залит раствор 5 мМ KCl и 5 мМ ТРИС-HCl буфера (pH = 7). Мембраны формировали на круглом отверстии площадью 0,5 мм² в вертикальной стенке тефлоновой кюветы [19] при комнатной температуре 22 ± 1 °C. Раствор для формирования мембран содержал азолектин в химически чистом декане в концентрации 25 мг/мл. Перед каждым экспериментом вертикальную стенку тефлоновой кюветы покрывали тонким слоем высушенного мембранообразующего раствора. Сопротивление и емкость мембраны измеряли для подтверждения ее целостности и стабильности перед началом экспериментов. Площадь мембраны определяли микроскопически для обеспечения воспроизводимости условий экспериментов в серии испытаний.

Как было продемонстрировано в работе [13] МНЧ могут проникать через БЛМ с образованием комплексов с липидами мембраны. В предыдущей работе были охарактеризованы комплексы наночастиц и липидов, формирующихся в результате прохождения, адсорбированные на магнитной ловушке, расположенной в транс-кювете. Адсорбаты могут деформироваться в поле магнита на ловушке, в результате чего восстановить исходную структуру

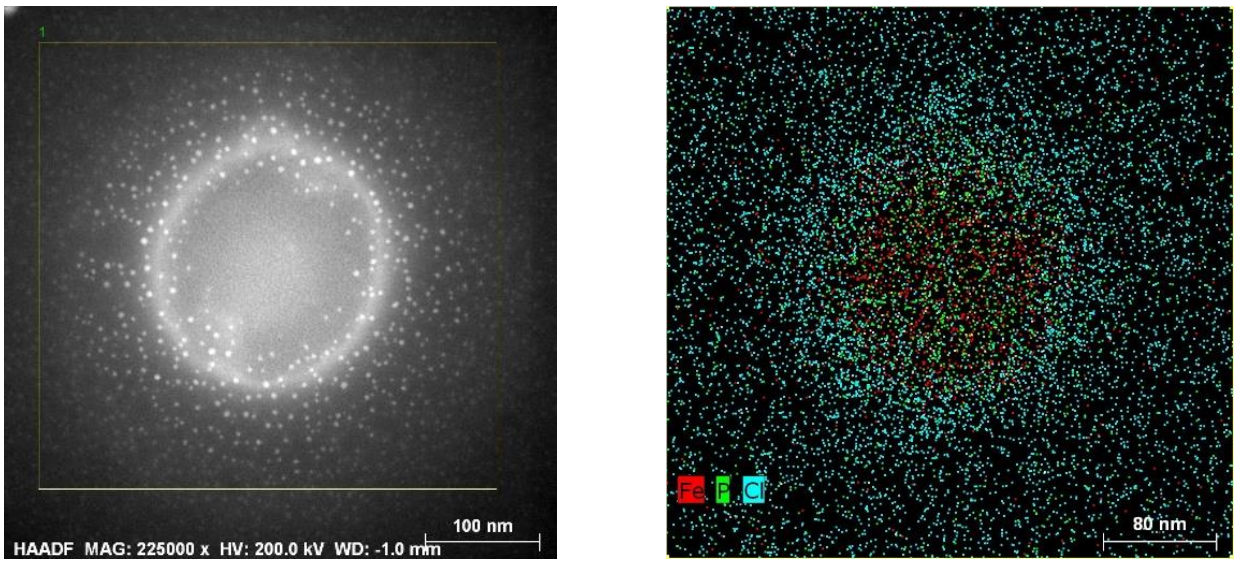
комплексов оказывается затруднительно. В настоящей работе для характеризации образующихся в результате проникновения комплексов микропипеткой отбиралась жидкая проба объёмом 10 мкл из транс-кюветы и исследовалась рядом физико-химических методов. Методом СТЭМ и ЭДР-картирования на микроскопе FEI Tecnai G2 30ST, оснащенном детектором для высокоугловой кольцевой темнопольной сканирующей просвечивающей электронной микроскопии высокого разрешения и ЭДР-спектрометром, при ускоряющем напряжении 200-300 кВ, исследовалась жидкая проба, нанесённая на медные сетки с формваровым покрытием и углеродным напылением, после высыхания. Для определения липидной структуры в комплексах были получены ИК-спектры с помощью ИК-Фурье (ATR-FTIR) спектрометра Bruker TENSOR 27 с ячейкой на основе 25 кристалла ZnSe однократного отражения с ослабленным полным отражением (Эттлинген, Германия). Прибор оборудован детектором с охлаждением жидким азотом и термостатом Huber. 50 мкЛ образца (суспензия, отобранная из транс-ячейки после зарегистрированного прохождения наночастиц через мембрану) добавлялось в ячейку, и каждый спектр записывался 70 раз в интервале 1000-3000 $см^{-1}$ с разрешением 1 $см^{-1}$. После измерений система продувалась сухим воздухом с помощью воздушного компрессора Jun-Air. Аналогичным образом был получен фоновый спектр буферного раствора, вычитавшийся из целевого спектра. Спектры были проанализированы с помощью программного обеспечения Bruker Opus 8.1. Все измерения проводились при температуре 25 ºC.

Для моделирования процесса формирования комплексов наночастиц и липида была использована технология Ленгмюра. Мономолекулярные слои азолектина на поверхности водной субфазы были получены с помощью технологии Ленгмюра на установке KSV NIMA KN 1002 (Espoo, Finland) с программным обеспечением, предоставленным производителем. В качестве объемной фазы использовался буфер 5 mM Трис-HCl при pH = 7. Неоднородное магнитное поле в системе обеспечивалось внесением в систему постоянного неодимового магнита, обеспечивающего постоянное неоднородное магнитное

поле 10-15 мТл в области перенесения адсорбата на подложку. Эксперимент проводился при комнатной температуре. Перенос липидного монослоя с адсорбированными наночастицами магнетита на твёрдую подложку из слюды осуществлялся методом Шеффера и после высыхания изучался методом АСМ при комнатной температуре с использованием Bruker AxioVert AFM в полуконтактном режиме. Были использованы поликремниевые кантеливеры от TipsNano (Россия) с резонансной частотой 76к Гц и фактором качества 300 единиц.

2. Результаты

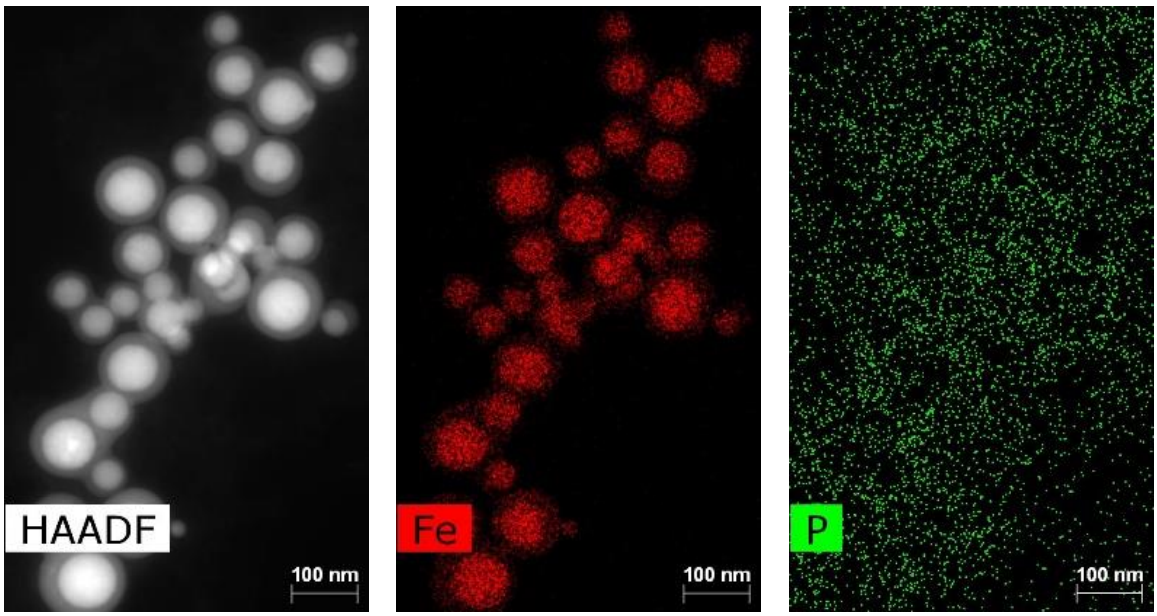
Изолированные комплексы липиды/МНЧ были обнаружены в жидкой объемной фазе за БЛМ и исследованы методами высокоугловой кольцевой темнопольной сканирующей просвечивающей электронной микроскопии (СТЭМ) высокого разрешения и энергодисперсионной рентгеновской (ЭДР) спектроскопии. На Рис 2. а приведено характерное изображение такого изолированного квазисферического комплекса липиды/МНЧ, размером ~200-300 нм, полученное методами СТЭМ; на Рис. 2б приведена ЭДР-карта распределения химических элементов железа (Fe), фосфора (P) и хлора (Cl). Полученные данные (Рис. 2.б) указывают на присутствие элементов железа (Fe) и фосфора (P) в найденном комплексе. Присутствие железа доказывает наличие в комплексе МНЧ, а присутствие фосфора указывает на наличие в комплексе липидов – амфифильных компонентов планарной азолектиновой БЛМ, полярная часть которых содержит фосфатную группу.



а) б)

Рис. 2. Характерные изображения изолированного квазисферического комплекса липиды/МНЧ, отобранного из жидкой объемной фазы за БЛМ, а) полученное методами высокоугловой кольцевой темнопольной сканирующей просвечивающей электронной микроскопии высокого разрешения, б) полученное методом ЭДР-картирования, показывающее пространственное распределение элементов железа (Fe), фосфора (P) и хлора (C).

На магнитной ловушке, установленной за планарной БЛМ в водной фазе, были обнаружены островковые объекты размером до 1.5 мкм в виде агрегатов квазисферических комплексов липиды/МНЧ с характерными размерами 5-130 нм, которые были исследованы методами СТЭМ и ЭДР-спектроскопии. На Рис 3. а приведено характерное изображение такого островкового объекта, полученное методами высокоугловой кольцевой темнопольной сканирующей просвечивающей электронной микроскопии высокого разрешения; на Рис. 3б приведена ЭДР-карта распределения железа (Fe) и на Рис. 3в приведена ЭДР-карта распределения фосфора (P). Полученные данные (Рис. 3б и 3в) указывают на присутствие элементов железа (Fe) и фосфора (P) в найденном объекте. Присутствие железа и фосфора в островковых объектах доказывает наличие в найденных комплексах МНЧ и азолектина.



а) б) в)

Рис. 3. Характерные изображения островкового объекта в виде агрегата квазисферических комплексов МНЧ-БЛМ, адсорбированного на магнитной ловушке за БЛМ, а) полученное методами высокоугловой кольцевой темнопольной сканирующей просвечивающей электронной микроскопии высокого разрешения, б) полученное методом ЭДР-картирования, показывающее пространственное распределение элементов железа (Fe), в) полученное методом ЭДР-картирования, показывающее пространственное распределение элементов фосфора (P).

Пробы буферной среды, сделанные после прохождения МНЧ, а также в результате контрольного эксперимента с нанесением мембраны без добавления наночастиц были исследованы методом динамического светорассеяния (см. Рис. 4)

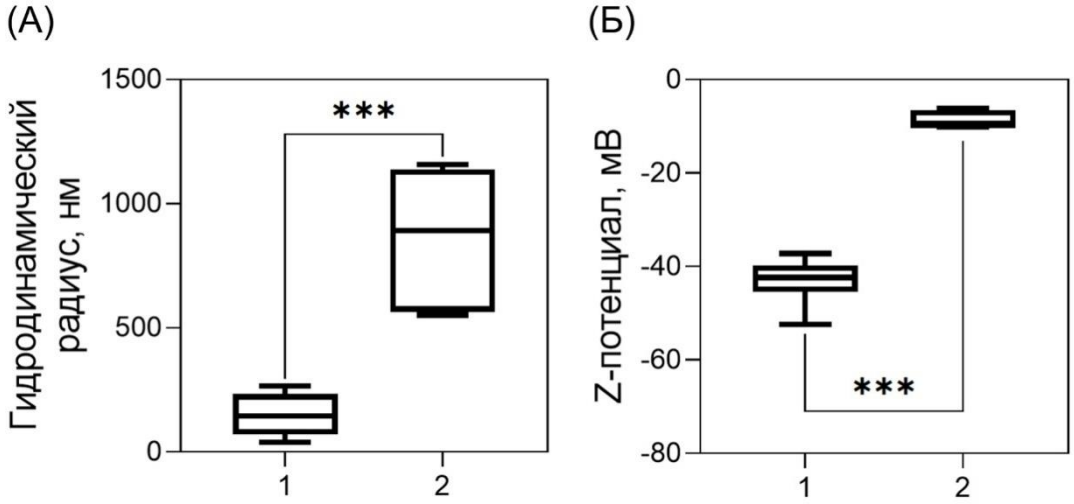


Рис.4. (А) – Гидродинамический радиус (нм) азолектиновых липосом (1) икомплексов липидов и наночастиц (2); (Б) – дзета-потенциал (мВ) азолектиновых липосом (1) и комплексов липидов и наночастиц (2).

Полученные данные динамического светорассеяния подтверждают данные СТЭМ.

Для изучения структурной организации агрегатов наночастиц и липидов, образующихся в результате прохождения наночастиц через БЛМ, был использован метод ИК-Фурье спектроскопии. Из транс-ячейки кюветы в непосредственной близости от магнитной ловушки было отобрано 50 мкл раствора так, чтобы мембрана сохранила при этом свою целостность. После вычитания линии поглощения воды были обнаружены спектры, соответствующие структурным группам липидов. В качестве контроля методом ИК-Фурье спектроскопии была изучена коллоидная суспензия липосом на основе азолектина. Спектры представлены на рис. 5.

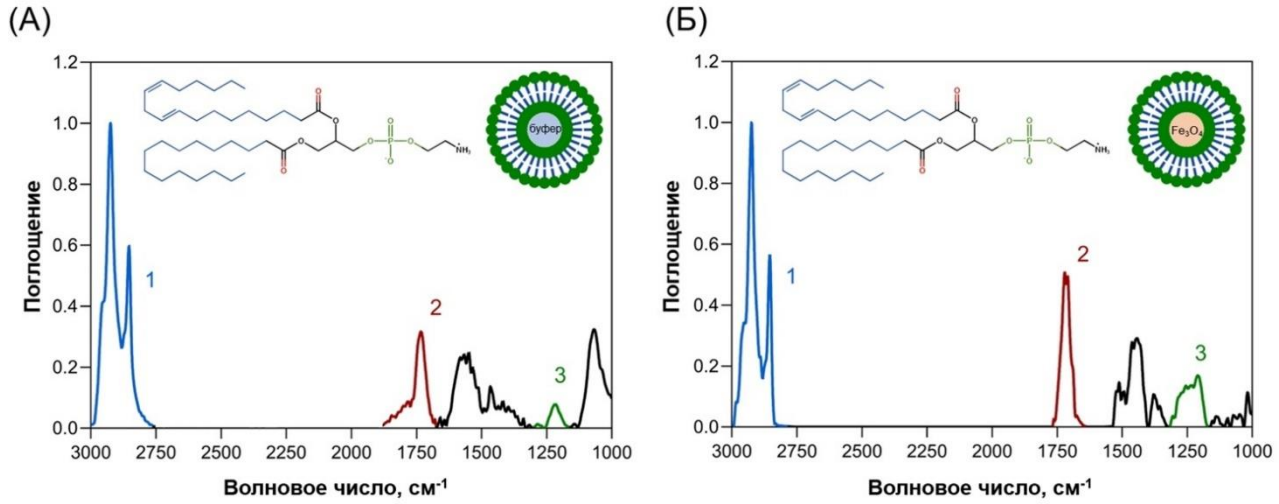


Рис. 5. Спектры ИК-Фурье спектроскопии. (А) – спектр липосом из азолектина в буфере ТРИС-HCl при pH = 7.3 с 0.15M KCl. (Б) – спектр раствора, отобранного за бислойной липидной мембраной после эксперимента с зарегистрированным прохождением МНЧ.

О присутствии липидов свидетельствует вид спектра в области больших волновых чисел. Наблюдаемые полосы поглощения асимметричных (2923,6 см$^{-1}$) и симметричных (2853,4 см$^{-1}$) валентных колебания CH_2-групп характерны для жидкокристаллических фаз липидов [20]. Отсутствие резких пиков в этой области исключает жесткую гелеобразную упаковку или образование плотных кластеров, что может свидетельствовать о наличии ненасыщенных двойных связей в липидных хвостах. Деформационные колебания CH_2-групп (~1480 см$^{-1}$)

подтверждают структурную гетерогенность системы, характерную для жидкокристаллических фаз с динамическим распределением конформаций [21]. Особый интерес представляет анализ низкочастатотной области спектра, соответствующего спектру поглощения фосфатными группами липидов. Три компоненты полосы при ~1260 см$^{-1}$ соответствуют валентным колебаниям фосфатных групп (PO_2^-). Область спектра фосфатных колебаний представлена на Рис. 6А.

Появление высокочастотной компоненты (пик b кривой 2 на Рис. 6) может соответствовать фосфатам внутреннего слоя липидов, дегидратированного при его связывании с МНЧ, аналогично наблюдаемым в системах с липидными мембранами на оксидах металлов [22]. Низкочастотное смещение основного пика (рис. 6А, кривая 2, пик а) может свидетельствовать о большей степени гидратации фосфатных групп липидов комплекса, обращённых к внешней водной фазе в сравнении с гидратацией липосомальных липидов.

Сравнение спектров липосом и комплексов липиды / МНЧ свидетельствует не только о наличии липидов в исследуемом образце, что было показано методами ЭДР-спектроскопии (Рис. 2б, 3б и 3в), но и об образовании бислойных структур. Основные характерные полосы поглощения в спектрах дают информацию о структуре липидного бислоя и её изменениях при формировании комплексов липиды/МНЧ.

Расщепление линии фосфатных групп согласуется с моделью липидного бислоя, обертывающего железосодержащие частицы, где внутренний слой может состоять из карбонилов и фосфатов, непосредственно взаимодействующих с неорганической поверхностью (низкая гидратация), а внешний слой может соответствовать высокогидратированным группам, обращенным в водную фазу.

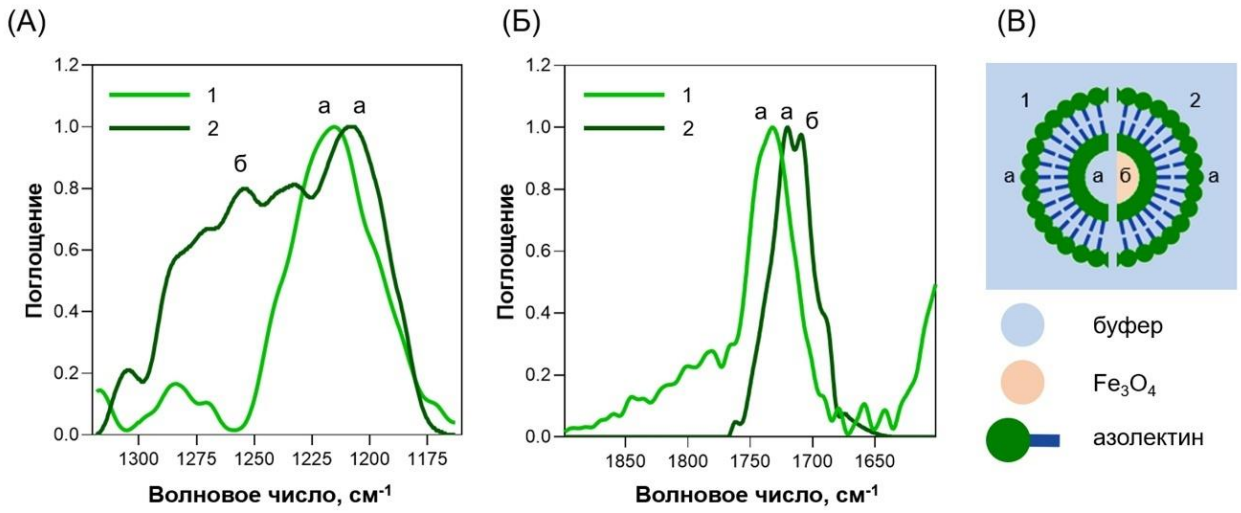


Рис. 6. (А) – область ИК-спектра, соответствующая колебаниям фосфатных групп (PO2-) азолектиновых липосом (кривая 1) и исследуемого раствора, отобранного за бислойной липидной мембраной (кривая 2).
(Б) – область ИК- спектра, соответствующая колебаниям карбоксильных групп (COO-) азолектиновых липосом (кривая 1) и исследуемого раствора, отобранного за бислойной липидной мембраной (кривая 2).
(В) – схематическое изображение состояния липидов в азолектиновых липосом (кривая 1) и исследуемых растворах, отобранных за бислойной липидной мембраной (кривая 2).

Для карбоксильной группы характерна сильная полоса поглощения в ИК-спектре, относящаяся к колебаниям C = O, в области 1700 см$^{-1}$ [23]. Такие пики присутствуют в ИК-спектрах азолектиновых липосом (рис 6.Б, кривая 1) и исследуемого раствора, отобранного за БЛМ (рис. 6.Б, кривая 2), что также подтверждает присутствие карбоксильных групп молекул липидов в исследуемых комплексах. Связывание ионов железа МНЧ с карбоксильными группами молекул липидов может приводить к образованию комплексных соединений, в которых карбоксильные группы координируются с атомами металла. Это приводит к характерным изменениям пика поглощения в области 1700 см$^{-1}$ (рис. 6.Б, кривая 2).

Структурные особенности углеводородных цепей подтверждает существование разной плотностью упаковки и гидратации, что может являться признаком сложной гетерогенной организации системы, состоящей из агломераций МНЧ, покрытых бислоем (рис. 6В).

С использованием технологии Ленгмюра было изучено взаимодействие МНЧ с липидным азолектиновым мономолекулярным слоем во внешнем магнитном поле. На Ленгмюровской ванне были получены мономолекулярные слои из азолектина в буфере ТРИС-HCl при pH = 7.3, а также мономолекулярные слои из азолектина на буфере, с включёнными наночастицами магнетита в концентрации, соответствующей экспериментам на БЛМ. π-А изотермы адсорбции приведены на Рис. 7.

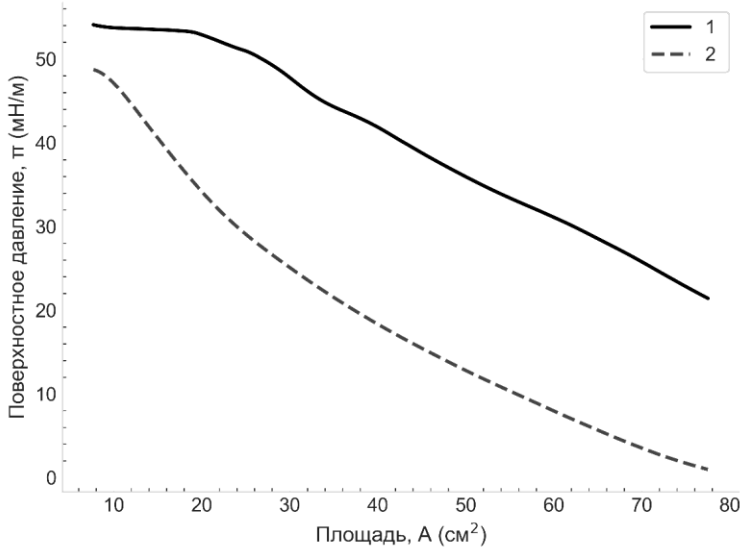


Рис. 7. π-А изотермы адсорбции:
1 – монослой азолектина на субфазе TRIS-HCl с включением МНЧ,
2 – монослой азолектина на субфазе TRIS-HCl.

Сдвиг изотермы сжатия азолектина после включения в субфазу наночастиц магнетита говорит о взаимодействии катионных наночастиц магнетита с анионными молекулами липидов. Для изучения взаимодействия магнитных наночастиц с азолектиновым монослоем в буфер были включены наночастицы магнетита в том же мольном соотношении, что и в эксперименте с бислойными липидными мембранами [13].

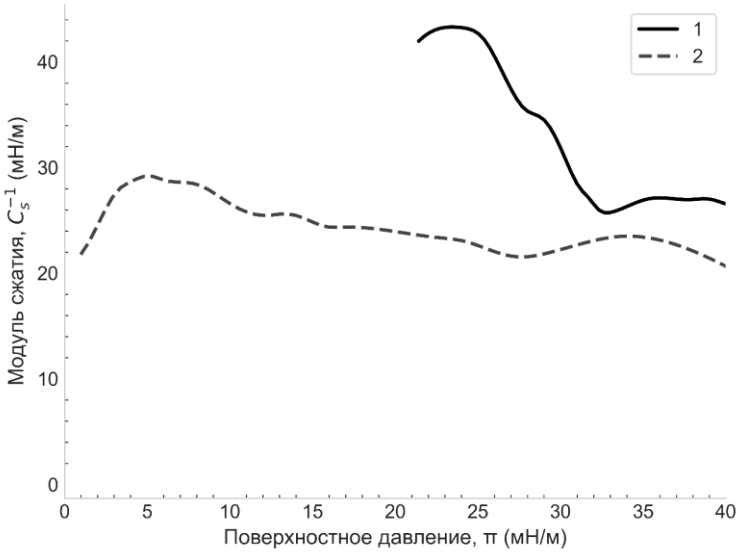


Рис. 8. Модуль сжатия мономолекулярных слоёв азолектина (кривая 2) и мономолекулярного слоя азолектина на субфазе с включением МНЧ (кривая 1).

Оценка модуля сжатия мономолекулярных слоёв азолектина и монослоёв в присутствии в жидкой фазе МНЧ (Рис. 8) демонстрирует значимое возрастание жёсткости липидного монослоя в присутствие наночастиц магнетита в водной фазе. Этот эффект указывает на существенное изменение структуры и механических характеристик липидного монослоя в результате образования комплексов молекул липида и наночастиц магнетита. Увеличение поверхностного давления в нанокомпозитном монослое и увеличение его модуля сжатия отражают увеличение термодинамической стабильности и прочности такого нанокомпозитного планарного комплекса. Этот эффект, по-видимому, обусловливает колоссальное увеличение стабильности азолектиновой БЛМ в присутствии коллоидных наночастиц магнетита [14]. Для обеспечения локализации магнитных наночастиц у мономолекулярного слоя использовался постоянный $Nd_2Fe_{14}B$ магнит, обеспечивающий индукцию 10 мТ у поверхности монослоя. На поверхности магнита была закреплена подложка из слюды, что позволило осуществить перенос мономолекулярного слоя и наночастиц методом Шеффера и методом Блоджетт при π = 27 мН/м, что соответствует состоянию жидкокристаллической фазы липида. Схема проведённого эксперимента приведена на рис. 9.

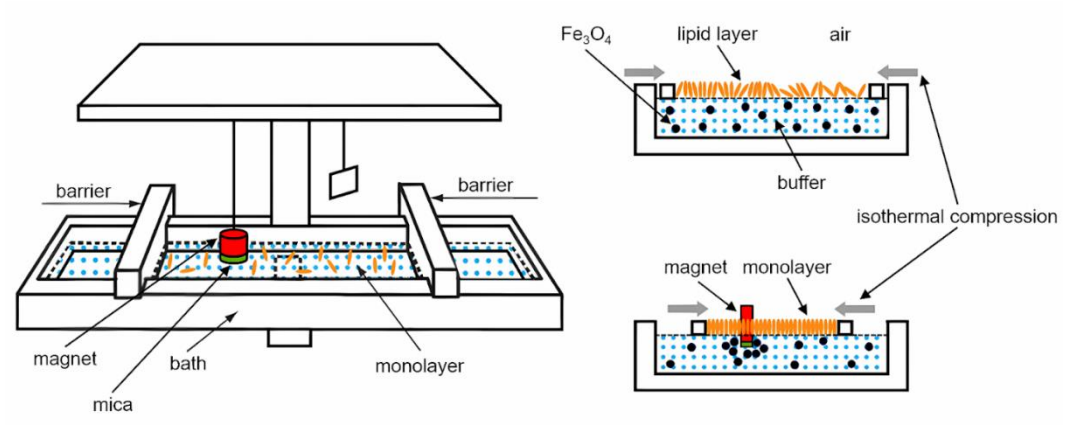


Рис. 9. Схема эксперимента по моделированию взаимодействия магнитных наночастиц с липидными монослоем с использованием ванны Ленгмюра и процесса перенесения монослоя с адсорбированными магнитными наночастицами на твердую подложку методом Шеффера во внешнем магнитном поле.

Зафиксированные на слюде мономолекулярные слои с наночастицами магнетита после высушивания исследовались методом атомно-силовой микроскопии в полуконтактном режиме. Также был осуществлён перенос азолективного монослоя без включения наночастиц в буфер. В качестве контроля методом АСМ были исследованы также коллоидные суспензии магнитных наночастиц. Результаты представлены на рис. 10.

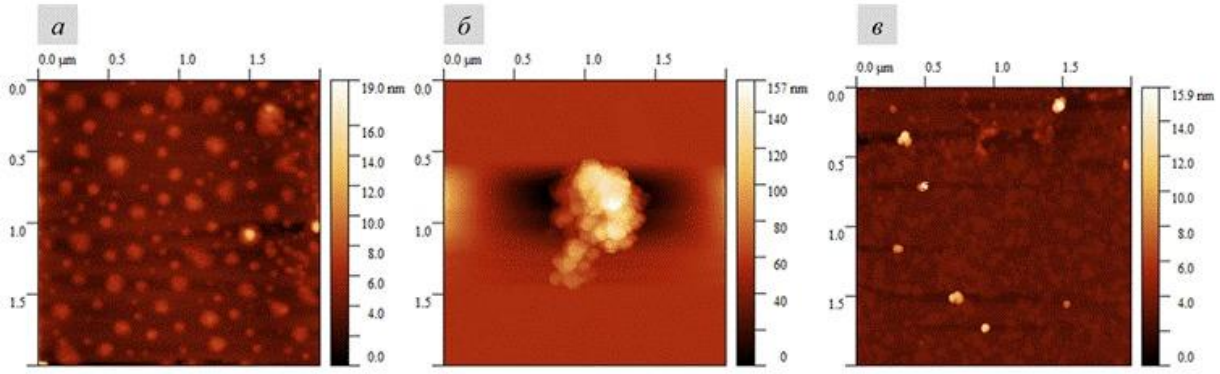


Рис. 10. АСМ-изображения образцов, полученные методом Ленгмюра-Шеффера: (а) монослой азолектина, перенесённый на слюду, (б) монослой азолектина с адсорбированными наночастицами магнетита во внешнем магнитном поле, (в) наночастицы магнетита во внешнем магнитном поле без липида.

Таким образом, независимыми методами была подтверждена структура комплексов липиды/МНЧ, образующихся в результате взаимодействия магнитных безлигандных наночастиц с липидной системой.

3. Обсуждение

Анализ структуры комплексов липиды/МНЧ, образующихся в результате взаимодействия магнитных безлигандных наночастиц с липидной системой позволяет предположить следующий механизм прохождения наночастиц через планарную бислойную липидную мембрану. Применение правила Борна [24,25] для условия равенства электростатической составляющей свободной энергии сольватации положительно заряженных МНЧ G_B, находящихся в проводящей водной среде с диэлектрической постоянной $\varepsilon_B = 80$ и энергии сольватации МНЧ во внутримембранной диэлектрической среде с диэлектрической постоянной $\varepsilon_M = 2.7$:

$$G_M = G_B, \tag{1}$$

где:

$$G_{B,M} = \frac{\varepsilon_{B,M}}{2} N_A \int \left| E_{B,M} \right|^2 d\text{v} - U_0, \tag{2}$$

$E_{B,M}$ – величина электрического поля МНЧ в воде/мембране, U_0 – энергия электростатического поля МНЧ в вакууме, N_A – постоянная Авогадро, показывает необходимость снижения исходного заряда МНЧ Q_B путем образования комплекса, состоящего из МНЧ, обёрнутого противоположно заряженным липидным монослоем внутри планарной БЛМ. При этом общий заряд такого комплекса Q_m может быть получен из условия равенства энергий сольватации (1, 2):

$$\frac{2\pi Q_m^2}{\varepsilon_M a} = \frac{2\pi Q_B^2}{\varepsilon_B a} \frac{1}{1 + k_D a} \ (СГС), \tag{3}$$

где $k_D = \sqrt{\frac{4\pi e^2 C}{\varepsilon_B k_B T}} \cong (3нм)^{-1}$ – обратная Дебаевская длина, C – концентрация ионов электролита, e – элементарный заряд, $a = 2нм$, радиус МНЧ:

$$Q_m = \sqrt{\frac{\varepsilon_M}{\varepsilon_B (1 + k_D a)}} Q_B \cong 0.14 Q_B. \tag{4}$$

Учитывая (4), механизм агрегации МНЧ при их проникновении через планарную БЛМ может быть описан тремя фазами.

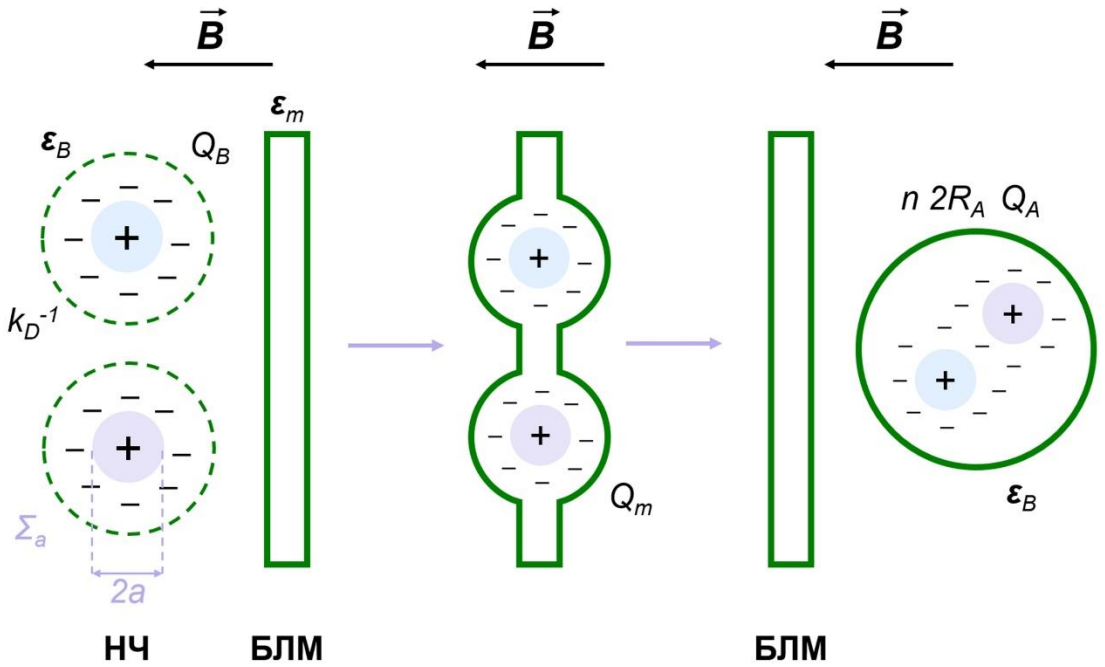


Рис. 11. Схема предполагаемого прохождения наночастиц через БЛМ.

Первая: *n* изолированных МНЧ находятся перед мембраной в проводящей водной среде с диэлектрической постоянной $\varepsilon_B = 80$. Они покрыты (в соответствии с решением уравнения Пуассона-Больцмана) слоем противоположно заряженных ионов электролитов с характерной толщиной $k_D^{-1} = \sqrt{\frac{\varepsilon_B k_B T}{4\pi e^2 C}} \cong 3нм$.

Вторая: выполнение условия равенства энергий сольватации МНЧ в водной среде перед мембраной и в диэлектрической среде во внутримембранной области (1, 2) приводит к необходимости обертывания изолированных МНЧ внутри мембраны противоположно заряженным липидным монослоем. Таким образом образованный комплекс MNP-липидный монослой приобретает в соответствии с (4) эффективный заряд $Q_M = \sqrt{\frac{\varepsilon_M}{\varepsilon_B\left(1+k_D a\right)}} Q_B \cong 0.14 Q_B$, который оказывается меньше начального Q_B. На этом этапе во внутримембранном пространстве присутствуют *n* изолированных комплексов МНЧ-липидный монослой.

Третья: Агрегация n комплексов МНЧ-липидный монослой при выходе из БЛМ в противоположное водное пространство. N изолированных обёрнутых липидным монослоем МНЧ агрегируют при выходе из БЛМ, возможно, теряя при этом часть обёртывающего их липида. Весь образованный агрегат дополнительно оборачивается противоположно ориентированным липидным монослоем. Обёртывание вышедшего из мембраны агрегата вторым монослоем является необходимым условием для гидрофибизации объекта в водной среде. При этом общий заряд такого агрегата Q_A может отличаться от суммы зарядов МНЧ, обёрнутых липидным монослоем внутри БЛМ, $Q_M = nQ_m$ как в одну, так и в другую сторону. Число n агрегированных комплексов МНЧ-липидный монослой, вышедших из БЛМ, можно определить из равенства суммы энергий сольватации nG_M n комплексов МНЧ-липидный монослой с зарядами Q_m и радиусом a, расположенных в внутримембранной области, и энергии сольватации агрегата частиц с зарядом Q_A и радиусом $R_A = n^{1/3}a$ в водной среде:

$$n\frac{2\pi Q_m^2}{\varepsilon_M a} = \frac{2\pi {Q_A}^2}{\varepsilon_B R_A}\frac{1}{1+k_D R_A} \text{ как:} \tag{5}$$

$$n = \left[\frac{k_D a}{2}\frac{\varepsilon_B}{\varepsilon_{mM}}\left(\frac{Q_M}{Q_A}\right)^2\left(1+\sqrt{1+\frac{\varepsilon_M}{\varepsilon_B}\frac{Q_A}{Q_M}\left(\frac{k_D a}{2}\right)^{-2}}\right)\right]^3. \tag{6}$$

Размер такого агрегата:

$$2R_A = k_D a\frac{\varepsilon_B}{\varepsilon_M}\left(\frac{Q_M}{Q_A}\right)^2\left(1+\sqrt{1+\frac{\varepsilon_B}{\varepsilon_M}\frac{Q_A}{Q_M}\left(\frac{k_D a}{2}\right)^{-2}}\right)a \cong 20\div 100\,\text{нм} \tag{7}$$

при $Q_A / Q_M = 0.9 \div 2.1$, что хорошо согласуется с полученными данными СТЕМ.

Образование комплексов, содержащих гидрофильные коллоидные наночастицы и мембранные липиды, является ключевым фактором, приводящим к заметным изменениям электрических характеристик мембран [14]

и позволяющим наночастицам проходить через мембрану, что и было продемонстрировано в данной работе.

Для биомедицинских применений, связанных с адресной доставкой лекарственных средств и генов, важно иметь эффективные инструменты для трансмембранного переноса коллоидных лекарственных средств и носителей генов. Приведённые результаты дают представление об основных механизмах проникновения коллоидных наночастиц через бислойные липидные мембраны и открывают возможности для разработки действительно эффективных методов тераностики, генной терапии и других перспективных направлений.

Заключение

Для выяснения механизмов, обусловливающих эффект проникновения гидрофильных коллоидных наночастиц через БЛМ, впервые описанный в [13], принципиально важно исследование состава и структуры комплексов, образующихся прошедшими через мембрану МНЧ и мембранными липидами, а также подтверждение полученных данных независимыми экспериментальными методами.

В данной работе зарегистрировано прохождение изначально безлигандных МНЧ магнетита, обладающих положительным зарядом, через планарную БЛМ из азолектина.

Методами СТЭМ и ЭДР-спектроскопии были охарактеризованы комплексы липиды/МНЧ, обнаруженные в объемной водной фазе и на специальной магнитной ловушке после прохождения МНЧ через БЛМ. Показано, что комплексы липиды/МНЧ, обнаруженные на магнитной ловушке, образуют островковые агрегаты размером до 1.5 мкм квазисферических комплексов с характерными размерами 5-130 нм. Комплексы липиды/МНЧ, выделенные из водной фазы, имеют квазисферическую форму размером около 240 нм. Полученные ЭДР-карты распределения элементов железа (Fe) и фосфора (P) указывают на присутствие элементов железа и фосфора во всех найденных агрегатах. Присутствие железа

и фосфора доказывает наличие в найденных комплексах МНЧ магнетита и азолектина.

Данные, полученные методом динамического светорассеяния, подтверждают данные СТЭМ о размерах комплексы липиды/МНЧ.

Методом ИК-Фурье спектроскопии была исследована структурная организация агрегатов наночастиц и липидов. Были проанализированы полосы поглощения асимметричных (2923,6 $см^{-1}$) и симметричных (2853,4 $см^{-1}$) валентных колебания CH_2-групп, характерные для жидкокристаллических фаз липидов. Показано, что низкочастотная область полученного ИК-спектра соответствует спектру поглощения фосфатных групп липидов. Три компоненты полосы при ~1260 $см^{-1}$ соответствуют валентным колебаниям фосфатных групп (PO_2^-). Таким образом, методами ИК-спектроскопии независимо было доказано присутствие липидов в найденных комплексах липиды/МНЧ.

С использованием метода Ленгмюра-Блоджетт было проведено исследование взаимодействия МНЧ с липидными азолектиновыми монослоями во внешнем магнитном поле. Структура монослоем была исследована методом АСМ. Полученные результаты независимо подтвердили структуру образующихся комплексов наночастиц магнетита и липида.

Результаты, полученные в настоящей работе, важны для понимания общих неспецифических механизмов проникновения полярных коллоидных частиц через БЛМ. Такими частицами могут быть потенциально опасные частицы примесей и загрязнений (в т.ч. микропластика и т.д.). С другой стороны, проникновение наноинженерных коллоидных носителей лекарственных препаратов и генов через клеточные липидные мембраны необходимо для разработки эффективных технологий для адресной доставки лекарств и трансфекции клеток-мишеней в наномедицине. Использование биомиметических магнитных коллоидных частиц и изучение их взаимодействия с модельными липидными мембранами могут оказаться эффективным подходом при создании таких технологий.

Финансирование: Работа выполнена в рамках госзадания FFWZ-2025-0013

Литература

1. Chen Y., Hou S. Recent progress in the effect of magnetic iron oxide nanoparticles on cells and extracellular vesicles //Cell Death Discovery. – 2023. – Т. 9. – №. 1. – С. 195. https://doi.org/10.1038/s41420-023-01490-2
2. Koksharov Y. A. et al. Magnetic nanoparticles in medicine: progress, problems, and advances //Journal of Communications Technology and Electronics. – 2022. – Т. 67. – №. 2. – С. 101-116. https://doi.org/10.1134/s1064226922020073
3. Arami H. et al. In vivo delivery, pharmacokinetics, biodistribution and toxicity of iron oxide nanoparticles // Chemical Society Reviews. – 2015. – Т. 44. – №. 23. – С. 8576-8607. https://doi.org/10.1039/C5CS00541H
4. Abarca-Cabrera L., Fraga-García P., Berensmeier S. Bio-nano interactions: binding proteins, polysaccharides, lipids and nucleic acids onto magnetic nanoparticles //Biomaterials research. – 2021. – Т. 25. – №. 1. – С. 12. https://doi.org/10.1186/s40824-021-00212-y
5. Yun G. et al. The biomolecular corona in 2D and reverse: patterning metal–phenolic networks on proteins, lipids, nucleic acids, polysaccharides, and fingerprints //Advanced Functional Materials. – 2020. – Т. 30. – №. 1. – С. 1905805.; Stewart M. P. et al. In vitro and ex vivo strategies for intracellular delivery // Nature. – 2016. – Т. 538. – №. 7624. – С. 183-192. https://doi.org/10.1002/adfm.201905805
6. Vácha R., Martinez-Veracoechea F. J., Frenkel D. Receptor-mediated endocytosis of nanoparticles of various shapes //Nano letters. – 2011. – Т. 11. – №. 12. – С. 5391-5395. https://doi.org/10.1021/nl2030213
7. Kręcisz M. et al. Interactions between magnetic nanoparticles and model lipid bilayers—Fourier transformed infrared spectroscopy (FTIR) studies of the molecular basis of nanotoxicity //Journal of Applied Physics. – 2016. – Т. 120. – №. 12. https://doi.org/10.1063/1.4962951
8. Arsianti M. et al. Polyethylenimine based magnetic iron-oxide vector: the effect of vector component assembly on cellular entry mechanism, intracellular localization, and cellular viability //Biomacromolecules. – 2010. – Т. 11. – №. 9. – С. 2521-2531. https://doi.org/10.1021/bm100748p

9. Marzano M. et al. Biogenesis of extracellular vesicles produced from human-stem-cell-derived cortical spheroids exposed to iron oxides //ACS Biomaterials Science & Engineering. – 2021. – Т. 7. – №. 3. – С. 1111-1122. https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.0c01286
10. Chen Y., Hou S. Recent progress in the effect of magnetic iron oxide nanoparticles on cells and extracellular vesicles // Cell Death Discovery. – 2023. – Т. 9. – №. 1. – С. 195. https://doi.org/10.1038/s41420-023-01490-2
11. Zanella D. et al. Iron oxide nanoparticles can cross plasma membranes //Scientific reports. – 2017. – Т. 7. – №. 1. – С. 11413. https://doi.org/10.1038/s41598-017-11535-z
12. Li S., Malmstadt N. Deformation and poration of lipid bilayer membranes by cationic nanoparticles //Soft Matter. – 2013. – Т. 9. – №. 20. – С. 4969-4976. https://doi.org/10.1039/C3SM27578G
13. Anosov A. A. et al. Penetration of hydrophilic colloidal magnetite nanoparticles through a lipid membrane in an inhomogeneous magnetic field // Physics of Fluids. – 2024. – Т. 36. – №. 11. https://doi.org/10.1063/5.0240116
14. Anosov A. A. et al. Effect of colloidal magnetite (Fe3O4) nanoparticles on the electrical characteristics of the azolectin bilayer in a static inhomogeneous magnetic field //Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes. – 2024. – Т. 1866. – №. 7. – С. 184352. https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2024.184352
15. Olenick L. L. et al. Lipid corona formation from nanoparticle interactions with bilayers //Chem. – 2018. – Т. 4. – №. 11. – С. 2709-2723. https://doi.org/10.26434/chemrxiv.5512996
16. Pereira A. R., Oliveira Junior O. N. Recent advances in the use of Langmuir monolayers as cell membrane models //Eclética Química. – 2021. – Т. 46. – №. 1. – С. 18-29. https://doi.org/10.26850/1678-4618eqj.v46.1SI.2021.p18-29
17. Er-Rafik M. et al. Tear of lipid membranes by nanoparticles //Soft Matter. – 2022. – Т. 18. – №. 17. – С. 3318-3322 https://doi.org/10.1039/D2SM00179A

18. Massart R. Preparation of aqueous magnetic liquids in alkaline and acidic media //IEEE transactions on magnetics. – 1981. – Т. 17. – №. 2. – С. 1247-1248. https://doi.org/10.1109/TMAG.1981.1061188
19. Mueller P. et al. Reconstitution of cell membrane structure in vitro and its transformation into an excitable system // Nature. – 1962. – Т. 194. – №. 4832. – С. 979-980. https://doi.org/10.1038/194979a0
20. Mendelsohn R., Mao G., Flach C.R. Infrared reflection–absorption spectroscopy: Principles and applications to lipid–protein interaction in Langmuir films // Biochim. Biophys. Acta. – 2010. – Vol. 1798, № 4. – P. 788–800. – https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2009.11.024 .
21. Weinstein D.B., Marsh J.B., Glick M.C., Warren L. Membranes of animal cells. IV. Lipids of the L cell and its surface membrane // J. Biol. Chem. – 1969. – Vol. 244, № 15. – P. 4103–4111.
22. Le-Deygen I. M. et al. Magnetic nanorods for remote disruption of lipid membranes by non-heating low frequency magnetic field //Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine. – 2019. – Т. 21. – С. 102065. https://doi.org/10.1016/j.nano.2019.102065
23. Шевченко Л. Л. Инфракрасные спектры солей и комплексных соединений карбоновых кислот и некоторых их производных //Успехи химии. – 1963. – Т. 32. – №. 4. – С. 457-469. https://doi.org/10.1070/RC1963v032n04ABEH001329
24. Born M. Volumen und hydratationswärme der ionen //Zeitschrift für physik. – 1920. – Т. 1. – №. 1. – С. 45-48. https://doi.org/10.1007/BF01881023
25. P. W. Atkins and J. De Paula, Atkins' Physical Chemistry (New York: W.H. Freeman, 2006).

Для цитирования:

Григорян И.В., Таранов И.В., Ле-Дейген И.М., Борисова Е.Д., Аносов А.А., Колмогоров И.М., Кравцов И.Д., Адельянов А.М., Ярославов А.А., Спиридонов В.В., Хомутов Г.Б., Черепенин В.А. Взаимодействие наночастиц магнетита с бислойной липидной мембраной. // Журнал радиоэлектроники. – 2025. – № 11. https://doi.org/10.30898/1684-1719.2025.11.46