



УНИВЕРСИТЕТ ИТМО

Стабильность дендронизированных липосом

Студент: Бекетов Александр Андреевич, Группа: В42621с

Научный руководитель: Ситникова Вера Евгеньевна, кандидат химических наук, МНИИ Биотехнологии, Университет ИТМО

Консультант: Михайлов Иван Викторович, кандидат физико-математических наук, Институт высокомолекулярных соединений РАН

Санкт-Петербург
2022

Липосомы и их применение

Липосома – сферическая везикула с двуслойной фосфолипидной мембраной.

- Используется для доставки генов и лекарств
- Обнаруживается и поглощается организмом за короткое время

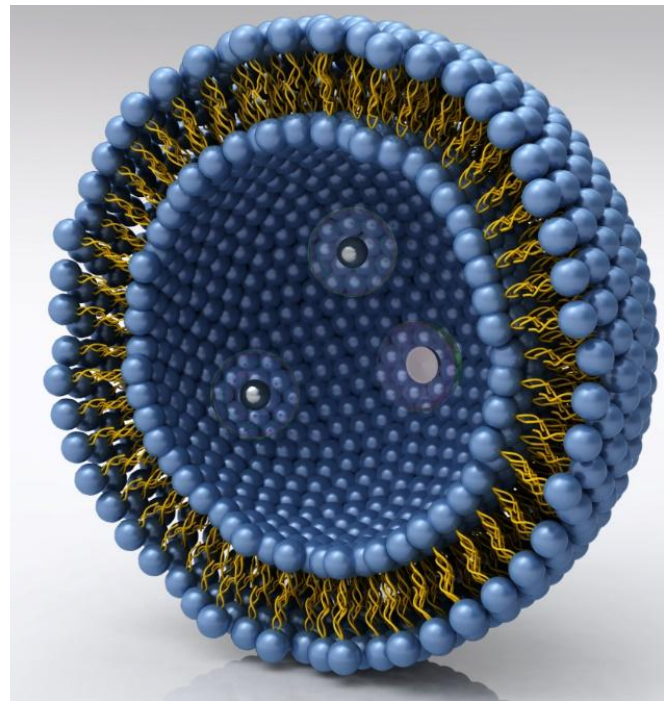


Рисунок 1 – Иллюстрация
среза липосомы

Полимерное покрытие липосом

- Полимерное покрытие защищает везикулу от обнаружения системой мононуклеарных фагоцитов.
- Покрытие состоит из цепей гиперразветвлённого полиглицерина.
- Данный полимер имеет большое количество гидроксильных групп, способных к функционализации.

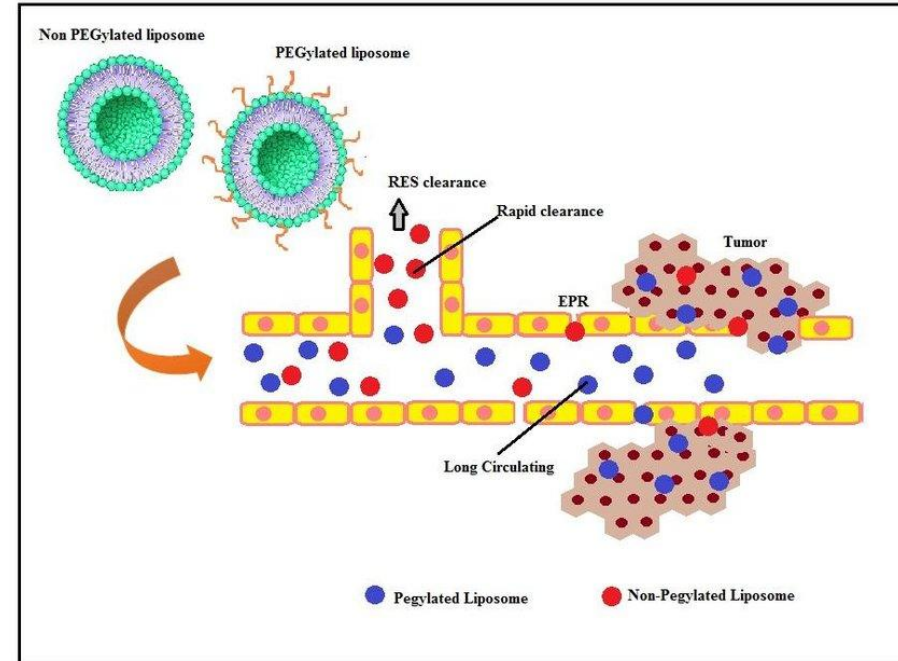


Рисунок 2 – Сравнение циркуляции модифицированных и не модифицированных липосом [1] 3

- Гидрофильное покрытие выполняет не только защитную функцию, но и оказывает существенное влияние на стабильность везикул.
- Это происходит из-за взаимодействия привитых макромолекул между собой.
- Увеличение количества привитых полимеров и их разветвлённости приводит к сильной деформации и разрушению везикул.

Необходимо определить критические параметры полимерного покрытия, при которых везикула остается стабильной.

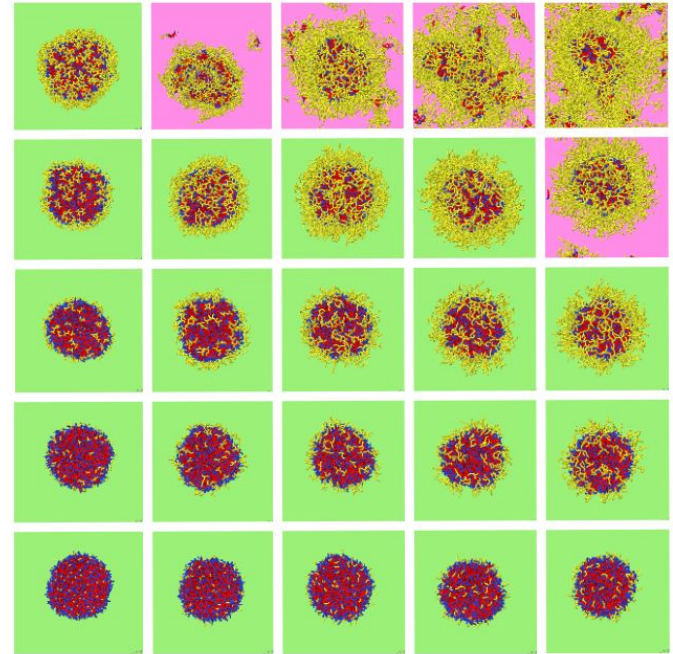


Рисунок 3 – Пример диаграммы стабильных состояний везикулы в зависимости от параметров покрытия: зеленые – стабильные, розовые - нестабильные

Целью данной ВКР является определение критической нагрузки привитых разветвлённых олигомеров полиглицерина и линейного полиэтиленгликоля на внешнюю поверхность малых DMPC липосом в условиях разбавленного водного раствора.

Для достижения поставленной цели решались следующие **задачи**:

- Разработка программного обеспечения и сопутствующих утилит для крупнозернистого моделирования конъюгированных липосом;
- Подготовка исходной неконъюгированной везикулы;
- Создание начальных конфигураций конъюгированных липосом;
- Оценка стабильности модифицированных липосом;
- Построение диаграммы состояний фосфолипидных везикул с внешней прививкой из полиглицерин-дендронов в зависимости от длины спейсера и числа поколений;

Метод диссипативной динамики частиц (DPD)

Основная идея метода заключается в создании приближенной огрубленной модели с использованием следующих принципов:

- совокупность определенных атомов или целых групп мономерных звеньев в полимерах, небольшая фракция растворителя заменяются на так называемые биды (DPD частицы).
- на каждый бид действуют три основные силы: консервативная, диссипативная и случайная.

$$F_{ij}^c = \begin{cases} \frac{1}{2} \left(1 - \frac{r_{ij}}{r_c} \right) \frac{r_{ij}}{r_c^2} \mathbf{e}_{ij}, & r_{ij} < r_c \\ 0, & r_{ij} \geq r_c \end{cases}$$

$$F_{ij}^d = -\gamma \begin{cases} \frac{1}{2} \left(1 - \frac{r_{ij}}{r_c} \right) \frac{r_{ij}}{r_c^2} \mathbf{e}_{ij}, & r_{ij} < r_c \\ 0, & r_{ij} \geq r_c \end{cases}$$

$$F_{ij}^r = \begin{cases} \xi_{ij} \sqrt{\frac{1}{2} \left(1 - \frac{r_{ij}}{r_c} \right) \frac{r_{ij}}{r_c^2}}, & r_{ij} < r_c \\ 0, & r_{ij} \geq r_c \end{cases}$$

Условные величины при моделировании:

- Масса, m_0 (≈ 54 а.е.м).
- Длина, r_c ($\approx 6,8$ Å).
- Энергия, $k_B T$ ($\approx 4 \cdot 10^{-25}$ Дж; $T = 300$ K).
- Время, $t_0 = \sqrt{\frac{m_0 r_c^2}{k_B T}}$ (≈ 32 нс).

Размер ячейки моделирования: $45r_c \times 45r_c \times 45r_c$.

Крупнозернистая модель, состоящая из 2314 линейных сурфактантов.

Сурфактант состоит из 11 бидов: 8 гидрофобных, 3 гидрофильных.

Объем 1-ого бида равен объему 3 молекул H_2O ,

плотность $\rho = \frac{N}{V} = 3r_c^{-3}$.

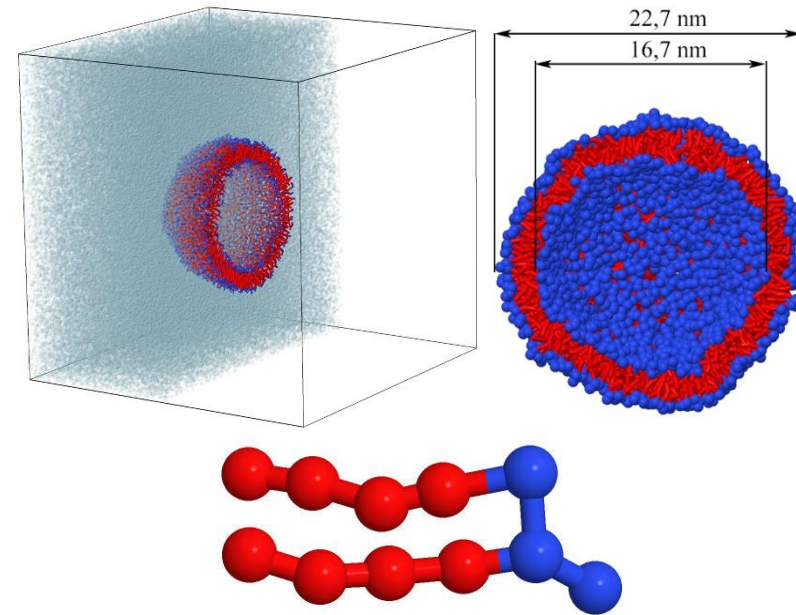


Рисунок 4 – Срез исходной модели везикулы, ее габариты и модель сурфактанта.

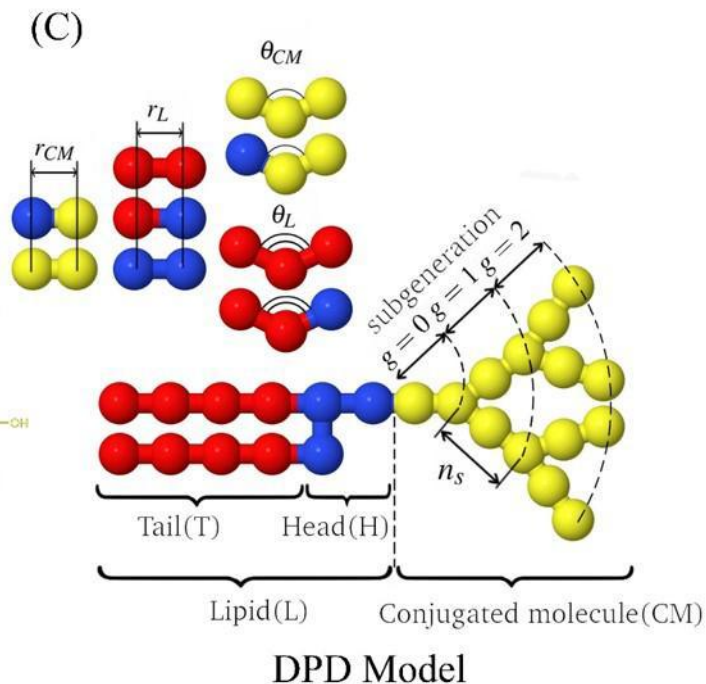
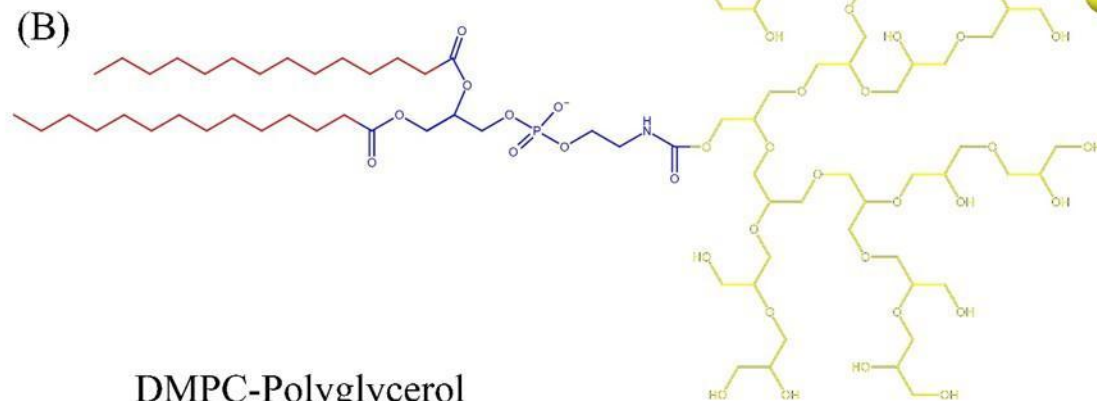


Рисунок 5 – Липид (А), липид, конъюгированный с полимером (В) и его DPD модель (С)

Перед началом исследования задаются параметры прививаемых полимеров:

- плотность прививки σ — число дендронов на единицу площади поверхности везикулы;
- длина спейсера S — число мономерных звеньев между точками ветвления;
- число поколений g .

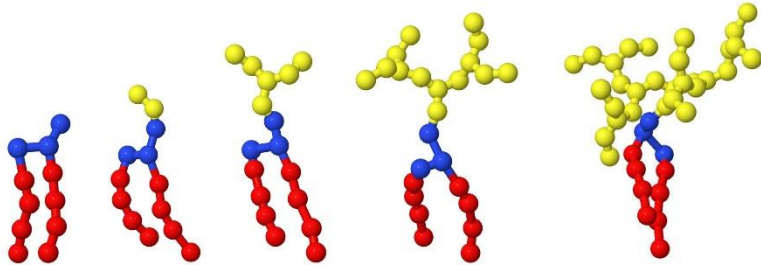


Рисунок 6 — Дендроны различных поколений

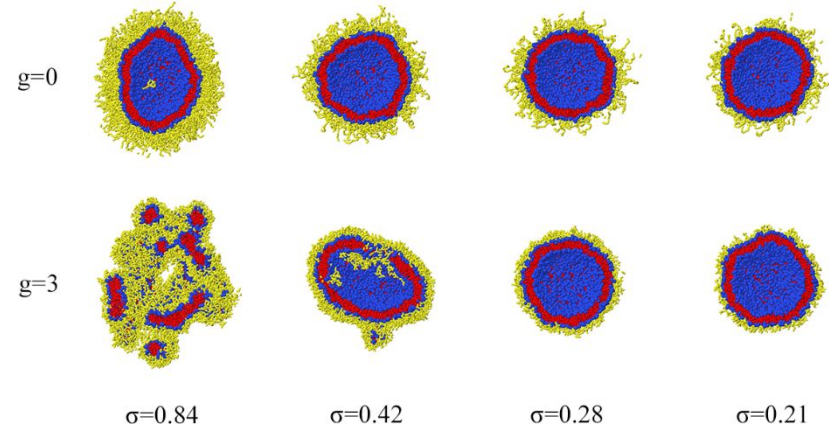


Рисунок 7 — Везикулы с покрытием разных конфигураций

Результаты

В результате проведенной работы была получена диаграмма критических конфигураций полимерного покрытия. Для этих конфигураций были рассчитаны дополнительные параметры.

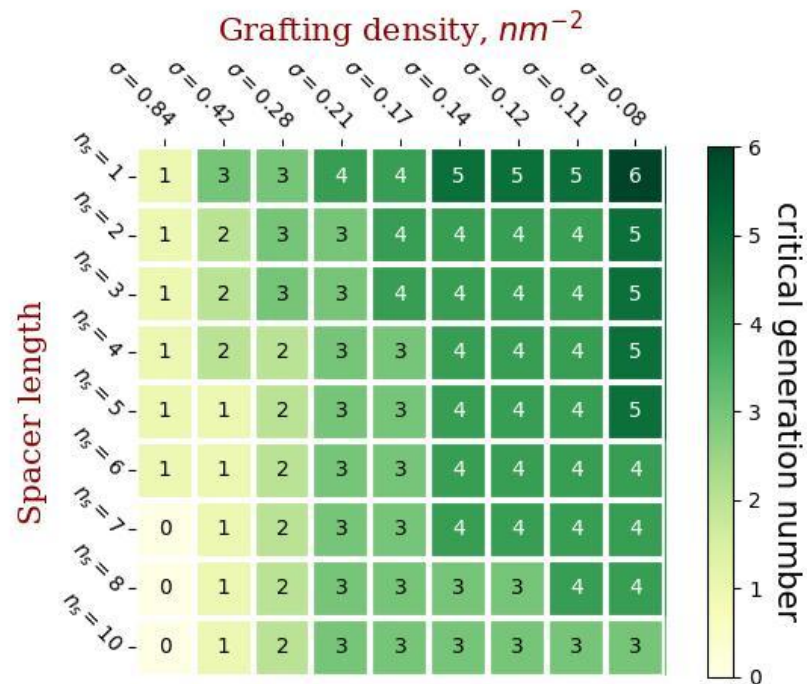


Рисунок 8 – диаграмма критических параметров полимерного покрытия

В результате проведенной работы были получена следующая диаграмма:

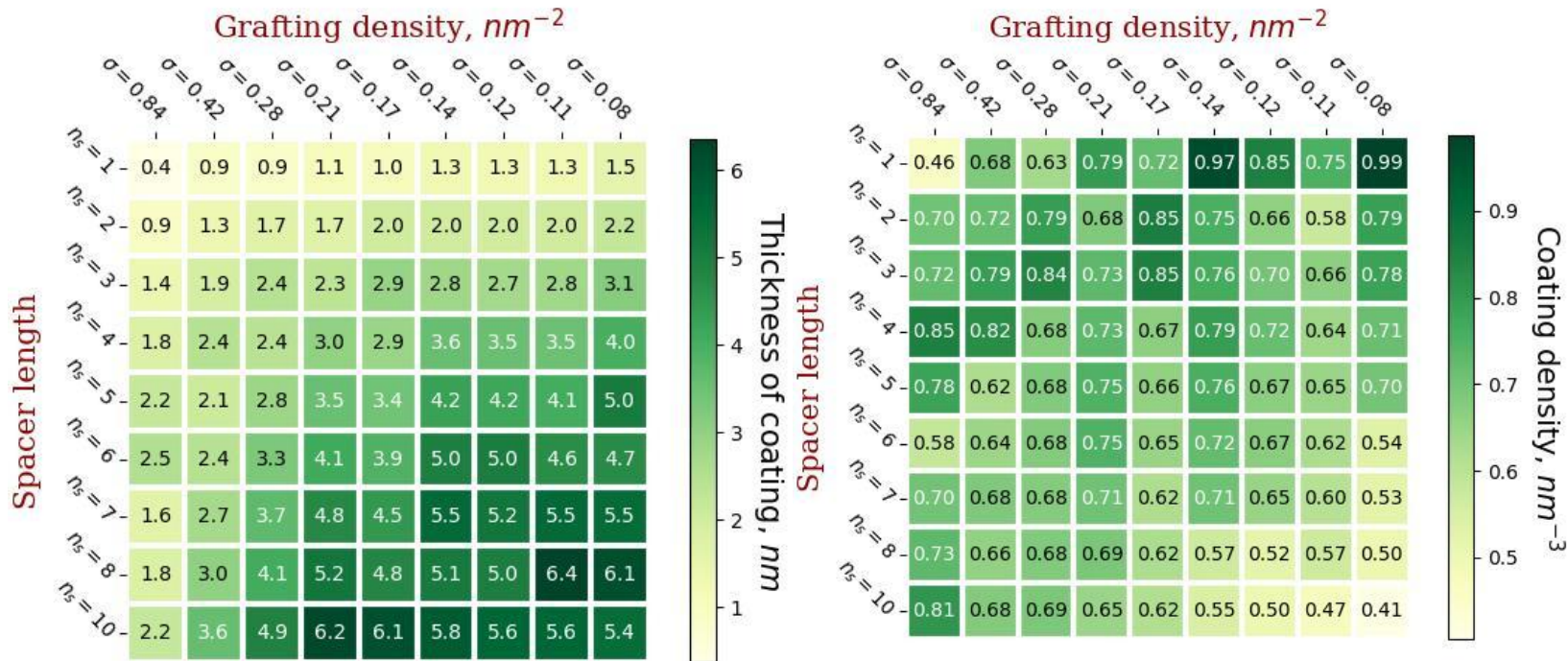


Рисунок 9 – а) диаграмма толщины полимерного слоя покрытия;
б) диаграмма объемной плотности покрытия

В результате проведенной работы были получены следующая диаграмма и график:

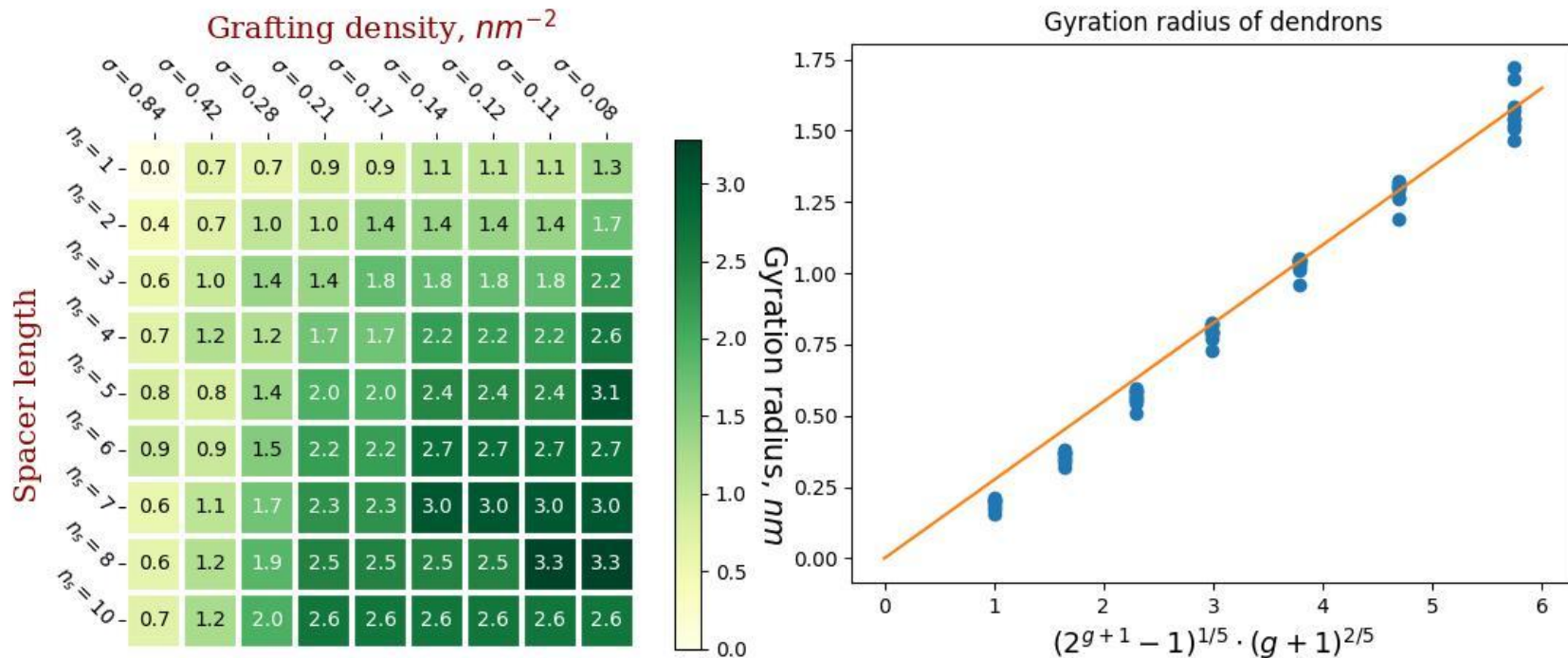


Рисунок 10 – а) диаграмма радиуса инерции дендрона покрытия;
б) график радиусов инерции дендронов

В результате проведенной работы были получены следующие графики:

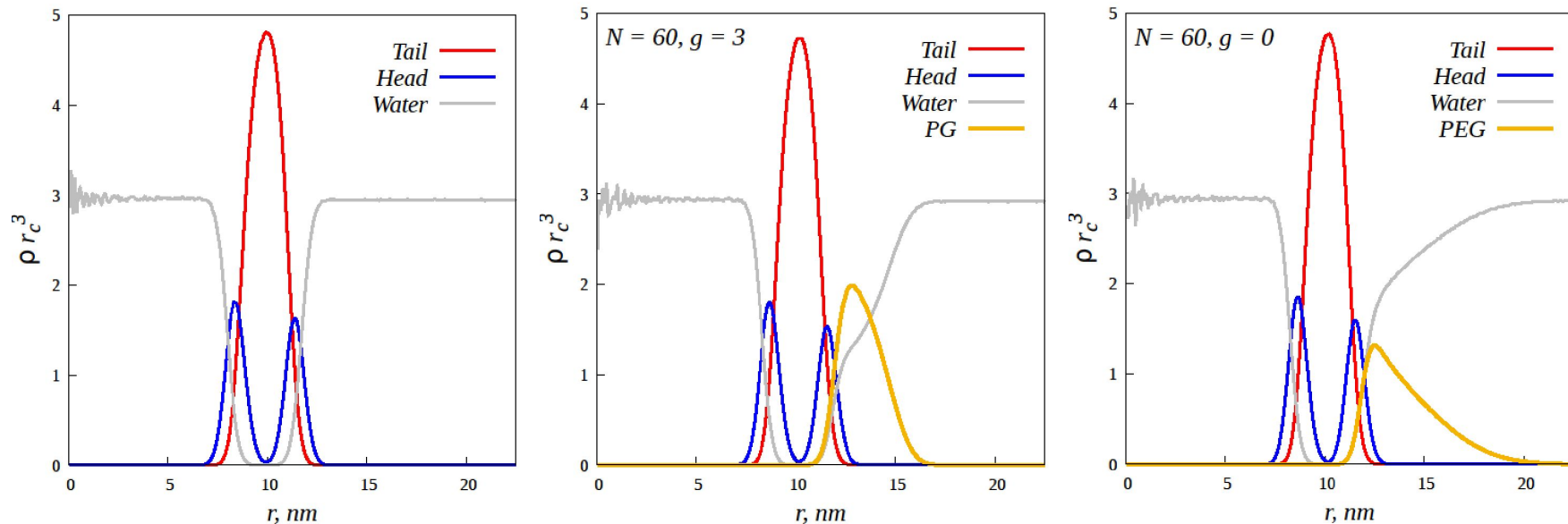


Рисунок 11 – Графики распределения плотности липосом:

А) “голой”, б) покрытой разветвлённым полиглицерином и в) покрытой полиэтиленгликолем

После проведения работы и анализа данных, были сформулированы следующие выводы:

- Модификация внешней поверхности липосом за счёт прививки гидрофильных олигомеров не влияет на размеры и форму везикулы, а также морфологию липидной мембраны до достижения определённых критических пороговых значений плотности прививки, степени полимеризации и разветвлённости привитых молекул;
- Модельное превышение пороговых значений структурных параметров внешнего гидрофильного покрытия везикулы приводит в общем случае к необратимой деформации липидной мембраны;
- Диффузия сквозь мембрану и переход привитых молекул с внешней на внутреннюю сторону везикулы не наблюдается для дендронов с числом поколений выше первого даже при близких к критическим плотностях прививки;
- При одинаковых плотности прививки и степени полимеризации привитых дендронов увеличение числа поколений приводит к дестабилизации везикулы, что объясняется увеличением химического потенциала привитых молекул с ростом их разветвлённости, и как следствие, увеличением латерального давления на внешней поверхности липосомы

1. Jani R. K., Gohil K. M., Kaushalkumar Jani R. Liposomal formulations in cancer therapy: Basic concepts to advanced strategies //Int. J. Pharm. Sci. Drug Res. – 2018. – T. 10. – С. 386-393.

Спасибо за внимание!

IT'sMO^{re} than a
UNIVERSITY