

Министерство образования и науки Российской Федерации  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра общей физики

**Магнитные наночастицы в живых организмах**

**АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ**

Студента(ки) 4 курса 431 группы  
направления (специальности) 03.03.02. «Физика»

физического факультета

Жусубалиевой Снежаны Жанбулатовны

Научный руководитель

Доцент, к.ф.-м.н.

должность, уч. степень, уч. звание

\_\_\_\_\_

дата, подпись

Б.А. Медведев

инициалы, фамилия

Заведующий кафедрой

Профессор, д.ф.-м.н.

должность, уч. степень, уч. звание

\_\_\_\_\_

дата, подпись

А.А. Игнатъев

инициалы, фамилия

Саратов 2017 год

## **Оглавление**

|  |    |
|--|----|
| Введение.....                          | 3  |
| Структура и объем работы.....          | 4  |
| Содержание работы.....                 | 5  |
| Заключение.....                        | 11 |
| Список использованных источников ..... | 12 |

## **Введение**

В XXI веке вопросы электромагнитной безопасности человека, связанные с непрерывной работой бытовых приборов, радио и телевизионных каналов, компьютеров, сотовых телефонов, а также с последствиями магнитных бурь и флуктуациями геомагнитного поля становятся все более злободневными. В последнее десятилетие особый интерес специалистов, работающих в области нано и биотехнологий, медицинской физики, биофизики, экологии окружающей среды и магнитобиологии, вызывает исследование влияния слабых ( $10^{-5} - 10^{-9} \text{ Тл}$ ) и сверхслабых ( $10^{-10} - 10^{-12} \text{ Тл}$ ) низкочастотных и постоянных магнитных полей (МП) на организм человека. В связи с этим тема выпускной квалификационной работы «Магнитные наночастицы в живых организмах» является весьма актуальной.

Выбор темы предполагает двойственный подход к раскрытию ее содержания. С одной стороны, исследователей не могут не интересовать фундаментальные проблемы, связанные с обнаружением магнитных наночастиц эндогенного происхождения в живых организмах, их взаимодействие со слабыми магнитными полями, следствием которого явилось обнаружение магнитобиологических эффектов (МБЭ). С другой стороны, значительные успехи в области развития нано - и биотехнологий, и в частности, применение в онкологии магнитоуправляемых наночастиц (НЧ) для адресной доставки лекарственных препаратов к пораженным органам и тканям, не могут остаться без напряженного внимания исследователей.

В этом контексте в работе представлен обзор, посвященный как результатам теоретических и экспериментальных исследований механизмов магниторецепции в живых организмах (от бактерий до человека) в геомагнитном поле, так и использованию магнитных наночастиц в качестве транспорта лекарственных препаратов.

Во второй половине XX века в живых организмах, включая магниточувствительных бактерий, насекомых, рыб, птиц, животных и приматов были обнаружены магнитные наночастицы окруженные белковой

мембраной. Эти частицы были названы магнитосомами. В 1992 году магнитосомы были экспериментально обнаружены в тканях головного мозга человека. Оказалось, что они диффузно и достаточно равномерно распределяются по всем долям головного мозга, мозжечку, базальным ганглиям и среднему мозгу. Кристаллы магнетита имеют кубическую форму обратной шпинели. В 2010 году было высказано предположение, что магнитосомы в мозге могут участвовать в формировании у человека различных нейродегенеративных заболеваний, в частности болезней Альцгеймера и Паркинсона. При этом предполагается, что патологические процессы возникают в результате отрыва магнитосом от цитоскелета нейрона и их последующего бесконтрольного дрейфа внутри клетки, откуда и следует также актуальность исследования проблемы описания комплексов из магнитосом и белков цитоскелета.

**Структура и объем работы:** выпускная работа состоит из введения, трёх глав, заключения, списка использованных источников и приложения. В первой главе рассмотрены классификация и свойства магнитных наночастиц, элементы квантовой механики и классической и квантовой теории магнетизма. Вторая глава посвящена исследованию магнитосом в простейших живых организмах. Определен выбор наиболее вероятных магнитобиологических мишеней. Третья глава посвящена вопросам адресной доставки лекарственных препаратов к пораженным органам и тканям с помощью магнитных наночастиц и вопросам описания комплексов из магнетосом и белков цитоскелета в мозге человека с помощью квантовомеханического метода двухчастичной матрицы плотности. Обсуждаются вопросы возникновения нейродегенеративных заболеваний мозга человека из-за отрыва магнитосом от цитоскелета нейрона.

Объем работы составляет 61 стр., иллюстраций 21, таблиц - 4 и глоссария биомедицинских терминов.

**Содержание работы.** Во введении сформулирована актуальность выпускной квалифицированной работы, связанная с изучением мишеней магниторецепции в живых организмах и проблематикой адресной доставки лекарственных препаратов с помощью магнитных наночастиц.

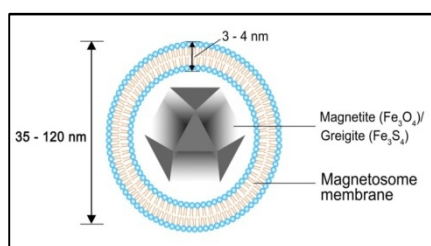
*В первом разделе (пункты 1.1.,1.2.)* представлен методический материал, содержащий элементы квантовой механики, классической и квантовой теории магнетизма, необходимые для понимания изложения последующих глав работы. Приведены основные типы магнитных наночастиц, в том числе Fe; ОЦК-Fe ( $\alpha$ -Fe) с объёмно-центрированной кубической решёткой (ОЦК) и средним размером  $\sim 10$  нм; Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> с ромбоэдрической фазой  $\alpha$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (гематит), кубической  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (маггемит); Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (магнетит) кубическая шпинель.

Рассмотрены основные свойства наночастиц, в том числе: *1.Анизотропия* - различают магнитокристаллическую анизотропию: анизотропию формы; анизотропию, связанную с внутренними напряжениями и внешними воздействиями; и др. Для наночастиц особую роль играет поверхностная магнитная анизотропия. В отличие от других видов магнитной анизотропии поверхностная анизотропия пропорциональна площади поверхности частицы S, а не объёму. *2.Квантово-размерные эффекты.* Уменьшение частиц до нанометровых размеров приводит к проявлению в них так называемых «квантовых размерных эффектов», когда размеры исследуемых объектов сравнимы с длиной де-бройлевской волны электронов, фононов и экситонов. В сфероидальных НЧ имеет место трёхмерное квантование уровней, что позволяет говорить, в зависимости от состава НЧ, об образовании «квантовых точек», «квантовых кристаллитов» и других объектов с нулевой размерностью. *3.Суперпарамагнетизм.* Эффективный момент ферромагнитной частицы определяется ее размером. Частица одноосного ферромагнетика, обладающая объёмом ниже некоторого критического становится однодоменной и все ее моменты ориентированы вдоль одного и того же направления (направления легкого намагничивания). Характерными признаками суперпарамагнетика

являются отсутствие магнитного гистерезиса. Модель идеального суперпарамагнетика в простейшем варианте рассматривается как система из  $N$  невзаимодействующих идентичных частиц с магнитным моментом  $\mu_{\text{ef}}$ .

**Второй раздел** посвящен исследованию магнитосом в простейших живых организмах. Действие слабых ( $10^{-5} - 10^{-9}$  Тл) и сверхслабых ( $10^{-10} - 10^{-12}$  Тл) магнитных полей не является тепловым. Более того, их энергия на несколько порядков меньше тепловой энергии  $kT$ , то есть недостаточна для активации каких-либо биологических эффектов. Например, если мы будем рассматривать энергию действия геомагнитного поля на атом, то получим  $\mu_g * H \sim 10^{-27}$  Дж, что на шесть порядков меньше средней энергии  $kT$ . Это ставит под вопрос возможность осуществления воздействия на живые организмы слабых и сверхслабых магнитных полей. Но негласное предположение, что мишенью первичной магниторецепции является атом или молекула в целом, не является исчерпывающим. Существует значительное количество экспериментальных данных подтверждающих возникновение магнитобиологических эффектов (МБЭ) в слабых полях.

В качестве мишеней магниторецепции «нивелирующих» проблему  $kT$  (пункт 2.2.), рассматриваются биохимические реакции свободных радикалов. Однако в качестве наиболее вероятных мишеней магниторецепции вызывающих МБЭ, выбираются магнитосомы.



Впервые магнитосомы (ядра магнетита окруженные мембранными оболочками) были обнаружены в бактериях, способных к магнитотаксису (ориентация по геомагнитным силовым линиям). А в дальнейшем было показано, что такой же способностью обладают некоторые живые организмы (птицы, рыбы).

Магнитный момент магнитосом на 7-9 порядков превышает элементарный, благодаря чему их энергия в слабых магнитных полях может превышать энергию теплового движения. Таким образом, с выбором в качестве мишеней магнитосом проблему  $kT$  можно считать закрытой.

Магнитосомы в клетке находятся в ассоциации с белками цитоскелета, то есть имеют строгое расположение, которое определяет правильность функций, выполняемых магнитосомами. Помимо участия в магнитотаксисе, магнитосомы предположительно являются внутриклеточными сенсорами хода физического времени. То есть нарушения в расположении наночастиц биомангнетита способны повлечь не только проблемы с ориентацией в пространстве по магнитному полю, что критично не для всех организмов, но и нарушениям клеточных циклов.

*Третий раздел* посвящен изучению магнитосом в мозге человека, описанию комплексов из магнитосом и белков цитоскелета, а также вопросам адресной доставки лекарственных препаратов к пораженным органам и тканям с помощью магнитных наночастиц (пункт 3.1.,3.2.,3.3.).

**3.1.**Одной из областей применения магнитных НЧ в медицине является адресная доставка лекарств. К её основным преимуществам относят возможность значительного уменьшения токсического действия лекарств на другие органы и системы организма, возможность направлять и удерживать в определённом месте НЧ с лекарством при помощи МП, визуализировать их методами магнитно-резонансной томографии.

Нагруженные молекулами лекарственного препарата такие НЧ осуществляют адресную доставку лекарств к поражённым участкам тканей.

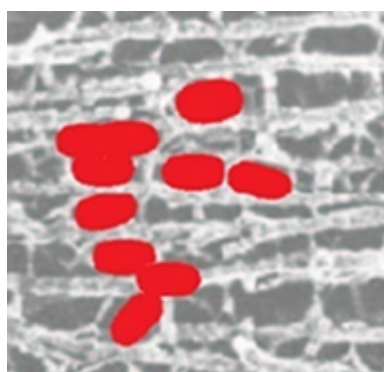
К настоящему времени предложен ряд магнитоуправляемых систем для транспорта лекарственных препаратов на основе магнетита, который не проявляет токсических свойств. Также достоверно установлено, что мелкодисперсный магнетит исчезает из кровяного русла через 1-6 ч после внутривенного или внутриартериального введения и перераспределяется по другим органам и тканям. Отмечено, что частицы магнетита через 10-12 дней после введения полностью выводятся из организма. Для магнитного целевого воздействия лекарственный препарат «привязывается» к нанооболочке, а затем концентрируется вблизи злокачественных клеток с помощью либо имплантируемого магнита, либо под воздействием внешнего МП (рис.1.).



**Рисунок 1.** Схема адресной доставки лекарственных препаратов с помощью магнитных НЧ и их применение в диагностике и терапии злокачественных образований.

**3.2.** Магнетосомы в мозге человека были обнаружены в 1992 г и составляют около  $10^8$  кристаллов магнетита на грамм, в среднем 50 нг/г. Около 90% частиц имеют размер 10-70 нм, а 10% обладают размером 90-200 нм. Частицы группируются в ансамбли по 50-100 штук.

Считается, что внутри клетки магнитосомы находятся в ассоциации с филаментами цитоскелета.



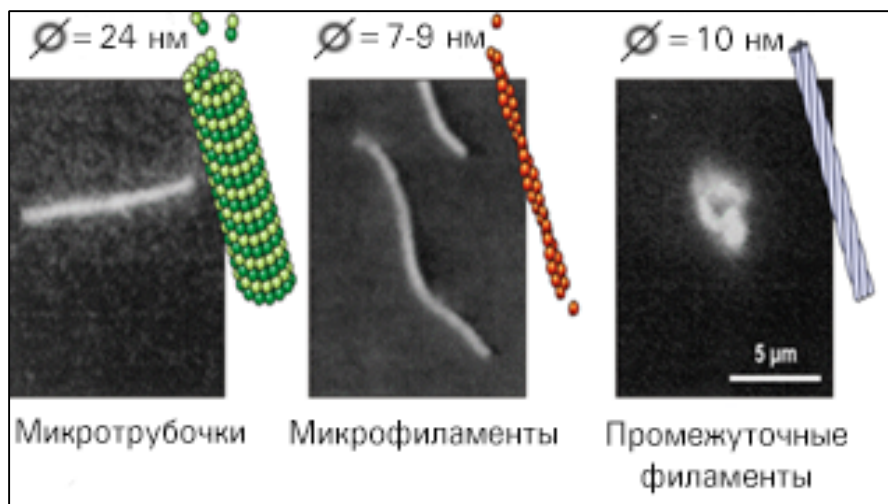
**Рисунок 2.** Магнитосомы на сети цитоскелета

В цитоскелете выделяют несколько основных систем, но мы остановимся на промежуточных филаментах, так как именно они отвечают за жесткое закрепление ядра и других органелл в клетке. В нейроне промежуточные филаменты носят название нейрофиламентов. Они образуют довольно плотную сеть в аксоне (см. рис.2), в которой могут «запутываться» магнитосомы. К такому выводу можно прийти, сравнивая линейные размеры магнитосом и ячеек сети нейрофиламентов. Схематично получаемая структура изображена на рис.2.

**3.3.** Модель комплексов из магнитосом и белков цитоскелета нейронов.



Опишем несколько подробнее компоненты такого комплекса. Говоря об ассоциации магнитосом с филаментами цитоскелета, мы подразумеваем филаменты цитоскелета нейрона, учитывая расположение данных нанообъектов в тканях головного мозга.



**Рисунок 3. Основные системы цитоскелета.**

Рассматривая комплекс, можно считать, что в некоторой локальной области сети нейрофиламентов образуется потенциальная яма. Находясь в ней, магнитосома оказывается в состоянии устойчивого равновесия, однако сохраняет способность совершать колебательные движения. Такая модель может рассматриваться при классическом описании комплекса. Однако, если мы считаем магнитосому квазимолекулой, то правильнее обратиться к квантовым представлениям.

На данную модель стоит взглянуть и с другой стороны. Так, например, магнитосома создает область с потенциальной ямой, в которую попадают мономеры цитоскелета. То есть магнитосома самостоятельно присоединяется к сети нейрофиламентов. Такой взгляд на модель не влияет на саму идею данного подхода. Помимо этого представляется довольно вероятным и, возможно, более корректным рассмотрение липидов бислоя магнитосомы как лигандов белкового взаимодействия с мономерами нейрофиламентов. В таком случае, мономеры встраиваются в оболочку магнитосомы, попадая в своеобразные «кармашки». Учитывая, что рассматриваемая нами система имеет две

подсистемы, логично использовать для ее описания квантовомеханический метод 2-х частичной матрицы плотности

### **(3.3.1).** Описание комплекса с помощью 2-х частичной матрицы плотности.

В ходе проведения теоретических исследований комплексов из наночастиц и органических молекул был выявлен основной параметр, отвечающий за оптимизацию комплекса – расстояние между его составляющими. На основании решения системы кинетических уравнений для двухчастичной матрицы плотности был найден диапазон расстояний (2 – 6 ангстрем) между составляющими комплекса, при которых он оказывается наиболее стабильным, что позволяет сделать вывод о возможности применения квантовомеханического метода и к нашему объекту исследования.

### **3.4.** Роль магнитосом в возникновении патологий головного мозга.

В процессе онтогенеза количество магнетита в тканях организма растет. В то же время происходит постепенное ослабление их связей с цитоскелетом.

В результате магнитосомы теряют свое положение в клетке и начинают дрейфовать во внутриклеточном пространстве. Это приводит к нарушению не только их расположения, но и всей архитектуры клетки и ее гомеостаза. Более того, вследствие механического стресса также возникает усиление осцилляционных потоков кальция. Вследствие механического стресса возникают такие нарушения, как, возможно влияние на синтез ДНК. Активные формы кислорода (АФК), стимулирующие свободно радикальное окисление, могут также влиять на запуск программы апоптоза. В результате начинаются патологические процессы, например, разрушение клеток мозга способно привести к болезни Альцгеймера и Паркинсона, В пользу этого свидетельствует, что именно в областях мозга, повреждающихся при этих болезнях, обнаружена наибольшая концентрация железа.

Очевидно, что магнитосомы могут участвовать в образовании патологий. Возможность оказания влияния на них слабыми и сверхслабыми магнитными полями, теоретически открывает для биомедицинских приложений новые возможности в профилактике и диагностике различных патологий.

**Заключение.** В выпускной квалификационной работе представлен обзор, посвященный результатам теоретических и экспериментальных исследований механизмов магниторецепции в живых организмах и использованию магнитных наночастиц в качестве транспорта лекарственных препаратов.

1. Рассмотрен методический аспект проблемы кТ в магнитобиологии.
2. Систематизированы физические и микробиологические представления о магнитосомах, являющихся наиболее удобной мишенью для первичной магниторецепции;
3. Описан процесс биоминерализации магнитных наночастиц оксидов железа и явление магнитотаксиса бактерий.
4. Обсуждаются достоинства и недостатки применения магнитных наночастиц для адресной доставки лекарственных препаратов к пораженным органам и тканям.
5. Для описания комплекса из магнитосом и белков цитоскелета рассматривается квантовомеханический метод двухчастичной матрицы плотности.

В научно методическом аспекте материалы выпускной квалификационной работы будут использованы для расширения лекционного курса «Применение магнитоуправляемых наночастиц в биомедицинских исследованиях» для магистров физического факультета СГУ.

#### **Список использованных источников**

1. «Биогенный магнетит и магниторецепция. Новое о биомагнетизме»: монографический сборник в 2-х т. / Пер. с англ./Под ред. Дж. Киршвинка, Д. Джонса, Б. Мак-Фадцена / М.: Мир. – 1989 г. – том 1. – С. 32-138
2. Бинги В.Н., Рубин А. Б. «Фундаментальная проблема магнитобиологии». // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. – 2007. - № 2-4, - С. 63-76

3. Игнатъев А.А., Б.А. Медведев. Применение магнитоуправляемых наночастиц в онкологии. Сб. науч. тр. «Гетеромагнитная микроэлектроника», Вып.6.. Изд-во Саратовского ун-та, 2009.с. 150 – 176
4. Искусных И.Ю., Попова Т. Н «Роль магнитосом в нарушении клеточного гомеостаза и развитии патологий» // Биомедицинская химия – 2010. – том 56. - вып. 5. - С. 530-539
5. Дронкин А.С., Медведев Б.А., Бочкарева Т.В. Проблематика применения квантовомеханического подхода к описанию комплексов из магнитосом и белков цитоскелета. /Проблемы оптической физики и биофотоники. Saratov Fall Meeting 2016. Саратов :Изд - во «Новый ветер», 2016. – С. 185-189.
6. Губин С.П., Кокшаров Ю.А., Хомутов Г.Б., Юрков Г.Ю. Магнитные наночастицы: методы получения, строение и свойства // Успехи Химии. – 2005. – т.74 - №6 – с. 539-574
7. Медведев Б.А., Дронкин А.С., Листратова Е.С. Методический аспект проблемы кТ в магнитобиологии. Проблемы оптической физики и биофотоники. Saratov Fall Meeting 2016. Саратов :Изд - во «Новый ветер», 2015. – С. 125 – 130.
8. Бинги В.Н., Принципы электромагнитной биофизики. — М.: ФИЗМАТЛИТ, 2011. — 592 с.
9. Павлович С.А. Магнитная восприимчивость организмов — Мн.: Наука и техника, 1985. — 110 с.