

Nanoparticles fighting amyloids: under scrutiny of neutrons

Neutron scattering makes it possible to trace at the nanoscale the structural transformations of amyloid fibrils harmful to living cells during their interaction with nanoparticles. Amyloidosis is the leading cause of death after cardiovascular and cancer diseases. For unclear reasons, the normal folding of proteins and peptides is disrupted in the body, which leads to the accumulation of harmful formations — amyloid fibrils — in various organs and tissues. The resulting aggregates have a toxic effect on the surrounding cells and cause a number of diseases, including Alzheimer's and Parkinson's. In each disease, the misfolding of different proteins occurs, but the fibrils formed in each case have a common structure and properties. How to prevent

the formation of fibrils, detect them in advance and prescribe effective treatment? In recent years, in search of a promising strategy for the treatment of amyloidosis, researchers are increasingly paying attention to the neuroprotective properties of nanoparticles (sizes in the range of 1–100 nm) and their anti-amyloid activity.

Nanoparticles can affect amyloid fibrillation in different ways, depending on their size, charge, shape and composition. In this regard, an important task is to study structural transformations during the interaction of nanoparticles with amyloid fibrils. This problem is actively studied at FLNP JINR. "Our study pursued two goals: we aimed to evaluate the anti-amyloid activity of aqueous solutions of differ-

ent nanoparticles (fullerenes, magnetic metallic particles in complexes with surfactants and polymers including peptides) and to analyze the mechanism of amyloid disassembly. These are important issues for further successful use of nanoparticles in the treatment of diseases associated with the formation of amyloid fibrils," explained Mikhail V. Avdeev, a researcher from FLNP JINR. For this purpose, the scientists used a combination of several biophysical and biochemical techniques, including small-angle neutron scattering, as well as previous results of joint investigations performed together with the research teams of Peter Kopčanský from the Institute of Experimental Physics of the Slovak Academy of Sciences (IEP SAS) and Leonid A. Bulavin from the Taras Shevchenko National University of Kyiv. By choosing experimental conditions in a

special way, in particular, the contrast between the solvent and nanoparticles, scientists are trying to ensure that the signal from neutron scattering is related either to particles or to amyloid fibrils, which makes it possible to accurately determine changes in the structure of the solution when the concentration of nanoparticles and other conditions vary. "Our work demonstrates how important scattering techniques are for studying the formation and growth of amyloid aggregates as well as their destruction. Our experimental data provide valuable information on the molecular mechanism by which nanoparticles are able to disassemble unwanted amyloid aggregates. Therefore, they can be used to design nanosized materials with a potent anti-amyloid effect", summed up Andrey Musatov, a researcher from the Department of Biophysics of IEP SAS.

Fig. 1. Model amyloid fibrils of lysozyme and adsorption of magnetic nanoparticles (magnetite) on them under an electron microscope.

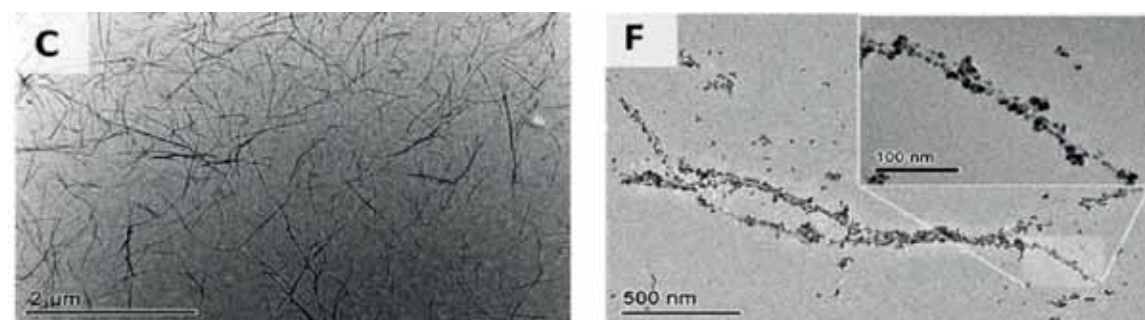


Рис. 1. Модельные амилоидные фибриллы лизоцима под электронным микроскопом и адсорбция на них магнитных наночастиц (магнетит).

Наночастицы против амилоидов: под контролем нейтронов

Нейтронное рассеяние позволяет на наномасштабе проследить структурные преобразования вредных для живых клеток амилоидных фибрилл при их взаимодействии с наночастицами. Амилоидозы — главная причина смерти после сердечно-сосудистых и раковых заболеваний. По невыясненным пока причинам в организме нарушается нормальное сворачивание белков и пептидов, что приводит к накоплению в разных органах и тканях вредных образований — амилоидных фибрилл. Последние оказывают токсическое действие на окружающие клетки, вызывая ряд заболеваний, в частности болезни Альцгеймера и Паркинсона. При каждом заболевании нарушается свертывание различных бел-

ков, но образуемые при этом фибриллы имеют общую структуру и свойства. При выборе перспективной стратегии для лечения амилоидозов в последние годы все чаще обращают внимание на нейропротекторные свойства наночастиц (с размером в диапазоне 1–100 нм) и их антиамилоидную активность.

В зависимости от размера, заряда, формы и состава наночастицы могут по-разному влиять на амилоидную фибрилляцию. В этой связи важной задачей становится изучение структурных преобразований при взаимодействии наночастиц с амилоидными фибриллами. Данной проблемой активно занимаются в ЛНФ ОИЯИ. «Наша работа преследует две цели: мы оцениваем ан-

Fig. 2. Changes in model amyloid solutions of lysozyme and insulin upon addition of fullerenes based on the results of structural studies, including small-angle neutron scattering and atomic force microscopy.

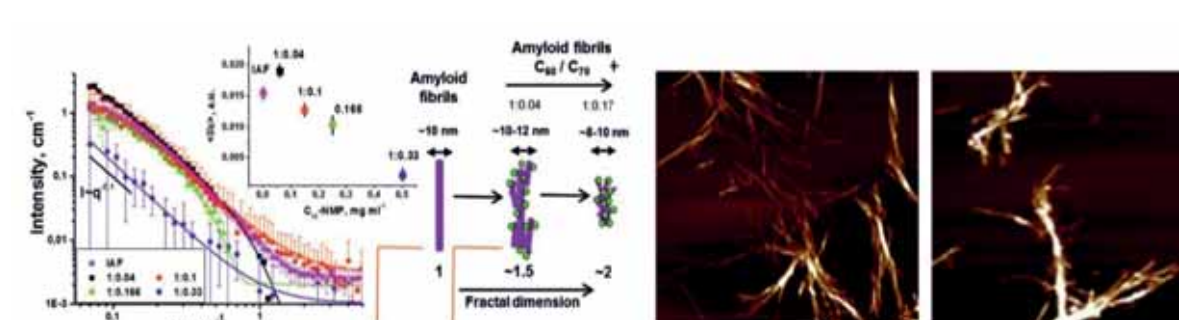


Рис. 2. Изменения в модельных амилоидных растворах лизоцима и инсулина при добавлении фуллеренов по результатам структурных исследований, в том числе методами МУРН и АСМ.

тиамилоидную активность водных растворов различных наночастиц (фуллеренов, магнитных металлических частиц в комплексах с поверхностно-активными веществами и полимерами, включая пептиды) и анализируем механизм разборки амилоида. Это ключевые моменты для дальнейшего успешного использования наночастиц в лечении заболеваний, связанных с амилоидозами», — объясняет участник исследований Михаил Авдеев, сотрудник ЛНФ ОИЯИ. Наряду с различными биофизическими и биохимическими методами, активно используется малоугловое рассеяние нейтронов и рентгеновских лучей, применяя наработки предыдущих совместных исследований с группами Петера Копчанского из Института экспериментальной физики Словацкой академии наук (ИЭФ САН) и Леонида Булавина из Киевского национального университета

им. Тараса Шевченко. Подобрал специальным образом условия эксперимента, в частности, контраст между растворителем и наночастицами, ученые добиваются, чтобы сигнал от рассеяния нейтронов был бы связан либо с частицами, либо с амилоидными фибриллами, что позволяет точно определять изменения в структуре раствора при изменении концентрации наночастиц и других условий. «Наша работа показывает, насколько важную роль играют методы рассеяния при исследовании разрастания амилоидных скоплений и разрушения фибрилл. Данные экспериментов представляют ценные сведения о молекулярном механизме разрушения вредных амилоидных фибрилл и, поэтому, используются при создании наноразмерных материалов с антиамилоидным эффектом», — профессор Андрей Мусатов из биофизического отдела ИЭФ САН.