

Drug compounds of magnetic nanoparticles with proteins

Lactate dehydrogenase (LDH) inhibitors offer promising prospects in the treatment of oncological diseases, and LDH biocomposites with magnetic nanoparticles have significant potential for the development of new drug compounds. Human serum albumin (HSA) is an important protein component in the transport of blood plasma, in addition to being a crucial biomarker of many diseases, including cancer, Alzheimer's, etc., so the HSA - magnetic particle compounds play a significant role in the development of targeted drug delivery systems.

Iron oxide nanoparticles are used in a wide range of applications: biosensors, fluorescent labeling of substrates, cardioprotection, tumor tissue targeting, and inhibition of tumor cell growth, drug delivery and magnetic hyperthermia treatment. Iron oxides and ferrihydrite (Fh), chemically synthesized as nanoparticles at the Krasnoyarsk Scientific Center, are investigated at FLNP from the point of view of their interaction with proteins.

The investigations of the binding mechanism between ferrihydrite nanoparticles (Fh-NPs), simple

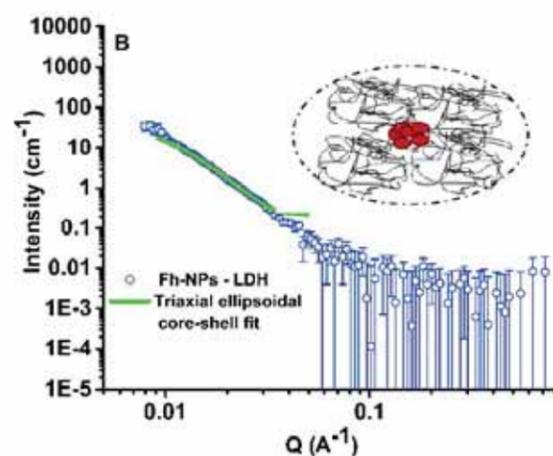


Fig. 1
Experimental and fitting small-angle neutron scattering curves of Fh-NPs - LDH system in suspension.

Рис. 1
Экспериментальные и аппроксимирующая кривые малоуглового рассеяния нейтронов системы Fh-NPs - LDH в суспензии.

Лекарственные комплексы магнитных наночастиц с белками

Ингибиторы лактатдегидрогеназы (LDH) открывают многообещающие перспективы в лечении онкологических заболеваний, а биоконпозиты LDH с магнитными наночастицами имеют значительный потенциал для разработки новых лекарственных комплексов. Так, белок сывороточный альбумин человека (HSA) является важным транспортным компонентом в плазме крови, а также используется как биомаркер многих заболеваний, включая рак, болезнь Альцгеймера и др. Создание комплексов магнитных наночастиц с HSA представляется важной задачей в развитии систем адресной доставки лекарств.

Хорошо известно, что наночастицы (NPs) оксида железа используются в широком диапазоне

применений: биосенсоры, флуоресцентное маркирование субстратов, кардиозащита, таргетирование опухолевых тканей и ингибирование роста опухолевых клеток, доставка лекарств и лечение посредством магнитогипертермии. Оксиды железа и ферригидрит (Fh), синтезированные в Федеральном исследовательском центре «Красноярский научный центр СО РАН» в виде наночастиц, изучаются в ЛНФ в отношении их взаимодействия с белками.

Исследования механизма связывания наночастиц ферригидрита (Fh-NPs), простых и легированных атомами Co и Cu, с LDH и HSA, а также денатурации LDH и HSA в присутствии наночастиц ферригидрита были проведены учеными Бу-

and doped with Co and Cu, and LDH and HSA, respectively, and denaturation of LDH and HSA in the presence of Fh-NPs were carried out by scientists from the University of Bucharest, IFIN-HH and JINR (FLNP, FLNR and VBLHEP).

For the first time, the mechanism of interaction of ferrihydrite nanoparticle with LDH from rabbit muscle was studied and reported, by combining in vitro biophysical experiments and structural investigations with docking-based virtual screening.

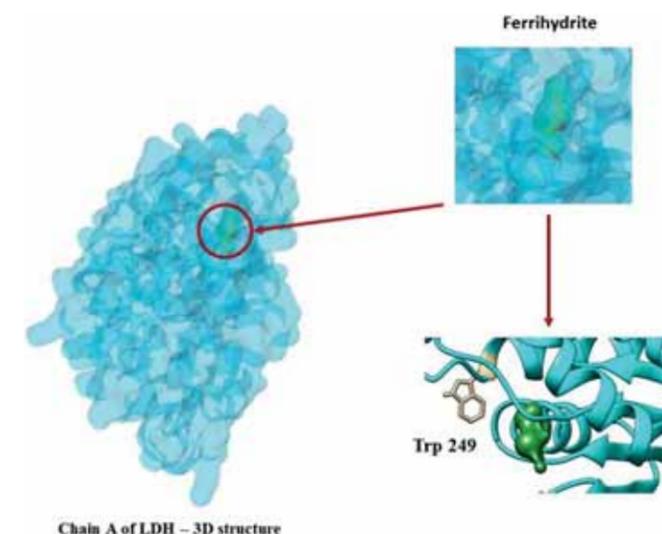
The formation and organization of HSA molecules around simple Fh-NPs and Fh-NPs doped with Co and Cu were examined by SEM and AFM in terms of morphology and particle size. The topology of all Fh-NPs shows an organized area of HSA around

each type of Fh-NPs. The molecular docking studies show that ferrihydrite binds, with low affinity, in close proximity to the metal binding site of HSA, which is located in subdomains IIA and IIIA. Thermal denaturation of HSA alone and in the corona around Fh-NPs produces the aggregation of HSA molecules. The HSA transition temperature is almost the same for all types of Fh-NPs from the hybrid samples with HSA, except for HSA-Co-Fh-NPs sample.

The biophysical effects of Fh-NPs - enzyme biocomposites and Fh-NPs - serum proteins are the first steps in their use in biological and medical applications and the development of new drugs for the therapy and diagnosis of various diseases.

Fig. 2
Virtual screening and docking results or the best binding of ferrihydrite to LDH.

Рис. 2
Результаты виртуального скрининга и стыковки для наилучшего связывания ферригидрита с LDH.



харестского университета, Национального института физики и ядерной инженерии имени Хории Хулубея и Объединенного института ядерных исследований (ЛНФ, ЛЯР, ЛФВЭ).

Впервые представлены данные о механизме взаимодействия наночастиц ферригидрита с LDH из мышц кролика путем объединения биофизических экспериментов *in vitro* и структурных исследований с виртуальным скринингом на основе докинга (DBVS).

Образование и организация молекул HSA вокруг простых Fh-NPs и Fh-NPs, допированных Co и Cu, были изучены с помощью сканирующей электронной микроскопии и атомно-силовой микроскопии в отношении морфологии и размера частиц. Топология всех Fh-NPs показывает организованную оболочку HSA вокруг каждого типа

Fh-NPs. Молекулярный докинг показывает, что ферригидрит с низкой афинностью связывается в непосредственной близости от участка связывания металла с HSA, который расположен в субдоменах IIA и IIIA. Термическая денатурация HSA как в одиночном состоянии, так и в короне HSA вокруг Fh-NPs вызывает агрегацию молекул HSA. Температура перехода HSA практически одинакова для всех типов Fh-NPs из гибридных образцов с HSA за исключением образца HSA-Co-Fh-NPs.

Рассмотренные биофизические эффекты взаимодействия магнитных наночастиц с белками — это первый шаг в их использовании рассмотренных комплексов в биологических и медицинских приложениях и разработке соответствующих лекарственных средств для терапии и диагностики различных заболеваний.