

Cell membranes in the ion environment

One of the most important goals of modern biophysics and pharmaceuticals is the delivery of drugs directly to the affected tissue, the so-called targeted drug delivery. The implementation of this approach allows local and selective destruction of pathological processes in tissue, for example, the eradication of cancer cells or pathogenic microorganisms. Hence, the understanding of drug transport mechanisms across biological membranes is a necessary step towards improving not only sophisticated genetic engineering approaches, but even simple vaccination as well.

The main role in the drug transport is often assigned to liposomes, which are spherical objects consisting of a lipid bilayer, the content of which is

released in a controlled manner due to the interaction of tissue receptors and liposome surface. At the same time, playing indispensable roles in physico-chemical cellular processes, metal ions are membrane-active objects that can change the properties of lipid bilayers, which makes it possible to denote their important roles including those that are in the drug delivery processes. This provides an extensive area for studies of the interactions between lipid bilayers and metal ions considering the model "liposome-ion" systems immersed in the aqueous environment.

In this regard, the Frank Laboratory of Neutron Physics of JINR in cooperation with the Pharmaceutical Faculty of Comenius University in Bratislava, ac-

tively participates in these investigations using small-angle neutron scattering and diffraction methods at the YuMO experimental instrument. The experiments have shown that there is a tendency to the destruction of multilamellar liposome structures at certain low concentrations of calcium cations [1]. At the same time, such processes at the molecular level are fundamentally related to the specificity of lipid-ion interactions in a lipid bilayer. One of the important results at this point is the proposed concept of the ion bridge formation during the binding of metal cations to the lipid head groups on the liposome surface [2] (Fig. 1).

Special attention in the research is paid to the consideration of the effect of calcium and magne-

sium ions on the structural organization of lipids and the properties of liposomes themselves, since the processes of ion binding to lipids in a liposome play a key role in model complexes, such as "liposome – DNA (RNA) – ions" in particular (Fig. 2). "Neutron scattering experiments performed in collaboration with FLNP, Dubna, play an essential part in our efforts to understand and develop proper vectors/ vehicles for drug and gene delivery systems. Similar results proved indispensable and timely in the modern vaccination strategies combating COVID-19 pandemic," said Prof. Daniela Uhríková from Faculty of Pharmacy at Comenius University in Bratislava.

Fig. 1
Interactions of divalent cations with model lipid membranes.

Рис. 1
Взаимодействие двухвалентных катионов с модельными липидными мембранами.

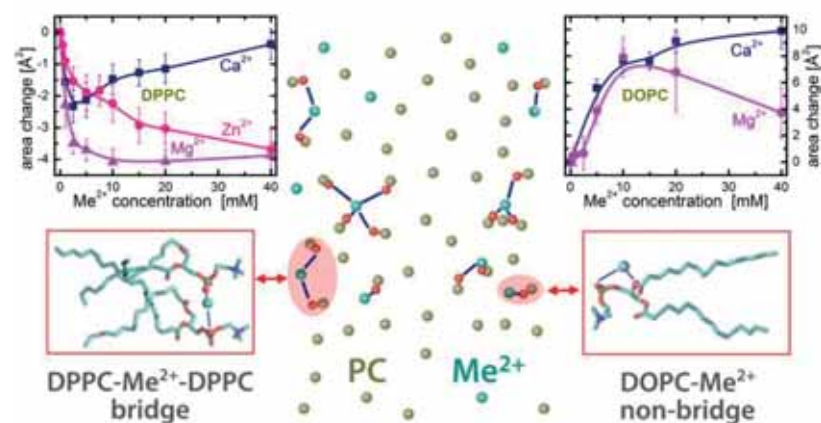


Fig. 2. Targeted drug delivery through the cell membrane in the presence of ions.

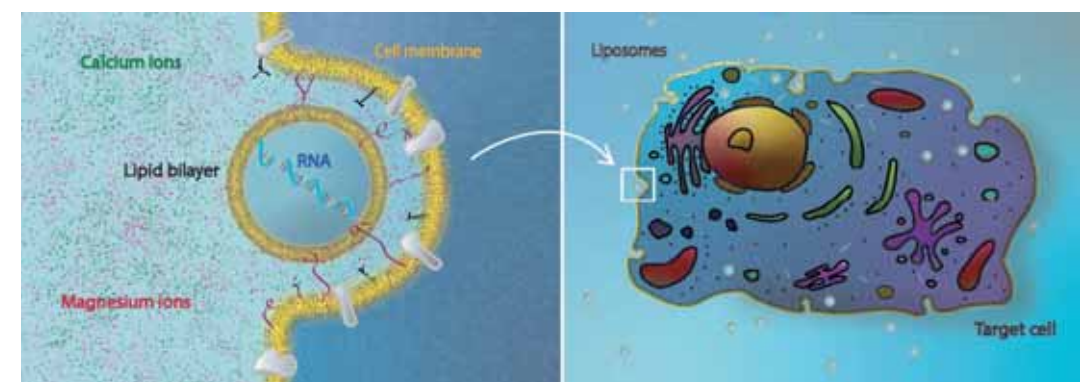


Рис. 2. Адресная доставка через клеточную мембрану в присутствии ионов.

Клеточные мембраны в окружении ионов

Одной из важных задач современной биологии и фармакологии является направленная транспортировка лекарственного препарата непосредственно в пораженную ткань, т.е. так называемая адресная доставка лекарств. Осуществление подобного подхода позволяет локально и избирательно уничтожить патологический процесс в ткани, например, раковые клетки или патогенные микроорганизмы. Следовательно, понимание механизмов транспортировки лекарств через биологическую мембрану является необходимым шагом к усовершенствованию не только подходов сложного генетического инжиниринга, но даже и простого вакцинирования.

Главная роль в транспортировке лекарств часто отводится липосомам — состоящим из ли-

пидного бислоя сферическим объектам, из которых содержимое контролируемо высвобождается вследствие взаимодействия рецепторов ткани-мишени и поверхности липосомы. В то же время известно, что ионы металлов, без которых не обходится ни один физико-химический клеточный процесс в организме, являются мембранно-активными объектами, изменяющими свойства липидного бислоя, что позволяет отметить их важную роль в том числе и в процессах доставки лекарств. Это предоставляет обширное поле для исследований взаимодействий липидного бислоя с ионами металлов в модельных системах липосома-ионы, находящихся в водном окружении.

В связи с этим Лаборатория нейтронной физики ОИЯИ совместно с Фармацевтическим фа-

культетом Университета им. Коменского в Братиславе активно принимает участие в исследованиях с использованием методов малоуглового рассеяния и дифракции нейтронов на экспериментальной установке ЮМО. В экспериментах было показано, что при определенных малых концентрациях катионов кальция проявляется тенденция к разрушению многослойных структур липосом [1]. В то же время подобные процессы на молекулярном уровне фундаментально связаны со спецификой взаимодействий ионов с липидами в бислое. Здесь одним из важных результатов является предложенная концепция формирования ионных мостиков при связывании катионов металлов с головными группами нейтральных фосфолипидов на поверхности липосомы [2] (рис. 1).

Особое внимание в научных исследованиях уделено рассмотрению влияния ионов кальция и магния на структурную организацию липидов и свойства самих липосом, поскольку процессы связывания ионов с липидами в липосоме играют ключевые роли, в частности, в модельных комплексах «липосома – ДНК (РНК) – ионы» (рис. 2). «Эксперименты по рассеянию нейтронов, проведенные в сотрудничестве с ЛНФ, Дубна, играют важную роль в наших усилиях по пониманию и разработке подходящих векторов / носителей для систем доставки лекарств и генов. Подобные результаты оказались незаменимыми и своевременными в современных стратегиях вакцинации против пандемии COVID-19», — проф. Д. Угрикова из Фармацевтического факультета Университета им. Коменского в Братиславе.