

05,07,12,13

Однодоменные магнитные наночастицы в переменном магнитном поле как медиаторы локальной деформации окружающих макромолекул

© Ю.И. Головин^{1–3}, С.Л. Грибановский¹, Д.Ю. Головин¹, Н.Л. Клячко^{2,3}, А.В. Кабанов^{2,3}

¹ НОЦ „Нанотехнологии и наноматериалы“, Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина, Тамбов, Россия

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

³ Center for Nanotechnology in Drug Delivery, UNC Eshelman School of Pharmacy, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, USA

E-mail: golovin@tsu.tmb.ru

(Поступила в Редакцию 21 января 2014 г.)

Аналитически и численно проанализированы силы, деформации и напряжения, возникающие в макромолекулах, прикрепленных к однодоменным магнитным наночастицам, под действием низкочастотного (негреющего) магнитного поля. Показано, что в переменном магнитном поле с индукцией 0.1–1 Т и круговой частотой $\lesssim 10^4 \text{ s}^{-1}$ в биоактивных макромолекулах можно индуцировать силы до нескольких сотен pN, абсолютную деформацию до нескольких десятков nm и напряжения сжатия и сдвига, превышающие 10^7 Pa . Этих механических стимулов достаточно для существенного изменения межатомных расстояний в активных центрах, конформации макромолекулы и даже обрыва некоторых связей, что позволяет создать новую технологическую платформу для адресной доставки лекарств, дистанционного управления их активностью и уничтожения раковых клеток.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта МОН РФ 11.G34.31.0004 (постановление Правительства РФ № 220).

1. Введение

Однодоменные магнитные наночастицы (ОМНЧ) находят все более разнообразные приложения в нано-биомедицине [1–7]. Их используют при адресной доставке и контролируемом высвобождении лекарств из наноразмерных носителей, в тканевой инженерии и регенеративной медицине [8–11], для очистки воды от загрязнений, сепарации и селективного выделения клеток, белков, нуклеиновых кислот [12–16], для детектирования наличия антител и ранней диагностики болезней [17–19], в магнитной гипертермии злокачественных опухолей [20,21], для контрастирования изображения в магнитно-резонансной томографии [22,23] и т.д. Что касается применения переменного магнитного поля (ПМП) в терапии, то главным образом рассчитывают на тепловые эффекты, обусловленные рассеянием энергии поля в процессах магнитной или диэлектрической релаксации. В первом случае используют частоты ПМП $f \approx 0.1–1 \text{ MHz}$, а во втором — $f \gg 1 \text{ MHz}$. Диссипация энергии ПМП на ОМНЧ при магнитной гипертермии вызывает разогрев опухолевой ткани до температуры $T \approx 43–46^\circ\text{C}$, апоптоз клеток и их последующую абляцию. Трудности дозирования и локализации перегрева, опасность повреждения и некроза здоровых тканей (при $T \gtrsim 46^\circ\text{C}$) затрудняют широкое клиническое применение магнитной гипертермии. Тем не менее большинство авторов, экспериментально исследовавших влияние

ПМП на биохимические реакции или другие отклики биосистемы в присутствии ОМНЧ, интерпретировало наблюдаемые эффекты как результат локального тепловыделения (зачастую без достаточных на то оснований). В итоге результаты ряда экспериментов, особенно проведенных при относительно низкой частоте ПМП (10–100 kHz), не согласуются с этой концепцией [24–26], что побудило авторов [26] предположить возможность нетеплового действия ПМП, в частности вследствие возбуждения „механической вибрации“.

Впервые влияние контролируемой деформации растяжения и сжатия биоактивных макромолекул (ММ) ферментов на их каталитическую активность, которое изучалось в макроскопических нагружающих устройствах, описано, по-видимому, в [27,28]. В [29,30] предложено использовать ОМНЧ в качестве медиаторов, преобразующих энергию низкочастотного (негреющего) ПМП ($f < 10 \text{ kHz}$) в механическую деформацию пришитых к ним лигандов и биоактивных ММ с целью изменения биохимических свойств последних.

В этом случае ММ прикрепляют к двум ОМНЧ (обычно через специальные молекулы-линкеры), которые играют роль зажимов наномеханической испытательной машины, приводимой в действие внешним ПМП (рис. 1, а). В однородном ПМП (которое предпочтительнее для терапии внутренних органов, чем неоднородное) на ОМНЧ со стороны ПМП действуют моменты сил L , приводящие их во вращательно-колебательное движение.

В свою очередь это может сообщить ММ, прикрепленным к ОМНЧ, деформацию растяжения, сжатия, кручения и сдвига (в зависимости от взаимной ориентации магнитных моментов μ_i ОМНЧ, направления вектора индукции ПМП \mathbf{B} и расположения точек прикрепления ММ к ОМНЧ).

В [31] приводятся оценки сил F , возникающих в ММ, окружающих ОМНЧ, в зависимости от размеров ОМНЧ, содержащих их агрегатов и параметров управляющего ПМП. Эти оценки показывают, что такие „деформационные наномашинки“ способны развивать силу F , достигающую многих сотен pN, и деформацию прикрепленных ММ в десятки nm.

Как следует из экспериментов, проведенных методами силовой спектроскопии одиночных молекул (single molecule force spectroscopy — SMFS) [32–34], такой величины сил и деформаций достаточно, чтобы существенно изменить не только межатомные расстояния в активных центрах ММ, но и их вторичную/третичную структуру, а в пределе довести до разрушения ковалентных связей (при $F \gtrsim 1000$ pN). Изменение межатомного расстояния в активных центрах ММ, их конформации, спектра внутримолекулярной динамики и разрушение сначала слабых, а с ростом поля и сильных связей приводят к изменению химических свойств ММ [35–41]. Эти изменения можно использовать для деформационного управления не только активностью ферментов и ингибиторов, но и функциями и жизнеспособностью клеток, процессами транскрибирования ДНК и др. [37,42,43].

В [44] описаны результаты первых экспериментов, реализующих наномеханические подходы к управлению активностью ММ ферментов в негреющем (низкочастотном) ПМП (частотой $f = 50–5000$ Hz, амплитудой $H_a = 10–200$ kA/m). В [45] приводятся оценки интенсивности ультразвукового излучения (УЗИ), которое могут создавать магнитные наночастицы в неоднородном ПМП. Как известно, УЗИ может индуцировать химические и биологические эффекты как в кавитационном, так и в докавитационном режиме [46–49]. При этом не требуется прикрепления окружающих ММ к ОМНЧ.

Для любых приложений ОМНЧ в биомедицине необходимы модели их индивидуального и коллективного поведения в ПМП, позволяющие предвидеть и оптимизировать биохимический выход. В частности, для магнитной гипертермии необходимо оптимизировать дизайн частиц по теплогенерирующей способности, обычно характеризуемой удельной мощностью тепловыделения (SAR — specific absorption rate), которую принято приводить в единицах W/g (по магнитному веществу). Такая задача неоднократно решалась в различных приближениях (см., например, [50]). В тех случаях, когда ОМНЧ планируется использовать как преобразователи энергии магнитного поля в механические силы и деформации окружающей среды, актуальной становится проблема оптимизации параметров ПМП, характеристик ОМНЧ и содержащих их агрегатов (суспензий, гелей) с точки зрения получения наибольшего химического

или биологического эффекта при наименьших затратах энергии (наименьших значениях напряженности и частоты ПМП). Одновременно при этом минимизируются риски побочных эффектов для организма. Параметры ОМНЧ и ПМП, оптимальные с точки зрения наибольшей эффективности магнитомеханических механизмов действия, очевидно, должны отличаться от таковых при преобразовании энергии поля в теплоту.

В настоящей работе описаны ситуации и модели, которые могут считаться типичными для биомедицинских экспериментов с ОМНЧ *in vitro* & *in vivo*. Проанализированы основные возможные виды деформаций в ММ, клетках, тканях, окружающих или прикрепленных к ОМНЧ: растяжение, сжатие, кручение, сдвиг. Приведены количественные оценки возникающих при этом сил и деформаций ММ, полученные на основе численного и аналитического решения уравнений движения. Обсуждаются возможные механохимические и биохимические последствия экспозиции биологических материалов с ОМНЧ в негреющем ПМП.

2. Модели наномеханического управления биохимическими свойствами макромолекул

1. Основной моделью, рассматриваемой в работе, является агрегат, состоящий из двух ОМНЧ и белковой ММ, которая соединена с ними двумя линкерами (рис. 1, а). Это простейшая система, способная индуцировать различные виды деформации ММ за счет вращения ОМНЧ с первоначально хаотически ориентированными магнитными моментами μ_i в ПМП. Вращательно-колебательное движение ОМНЧ обусловлено стремлением к магнитному упорядочению среды во внешнем ПМП. Ему препятствуют силы связи между ОМНЧ, их инерция, вязкость окружающей среды и тепловые колебания в системе. Анализ динамики такой системы также позволяет понять на качественном уровне закономерности, справедливые для более сложных агрегатов, содержащих три и более связанных магнитных частиц. Ряд особенностей поведения больших ансамблей связанных ОМНЧ обсуждался в [51,52].

Возможны два конкурирующих способа релаксации магнитного момента μ_i ОМНЧ в ПМП: неелевский, когда μ_i меняет направление в практически неподвижной частице, преодолевая энергию магнитокристаллической анизотропии, и брауновский, когда вектор магнитного момента μ_i поворачивается вместе с механическим вращением частицы [31].

В настоящей работе рассматривается исключительно брауновская релаксация, которая происходит быстрее неелевской в свободных или погруженных в вязкую жидкость ОМНЧ радиусом более 5–7 nm (в зависимости от материала). В расчетах принято, что ОМНЧ содержат магнитное ядро радиусом R_m с удельной намагниченностью J_s , покрытое золотой оболочкой толщиной δ ,

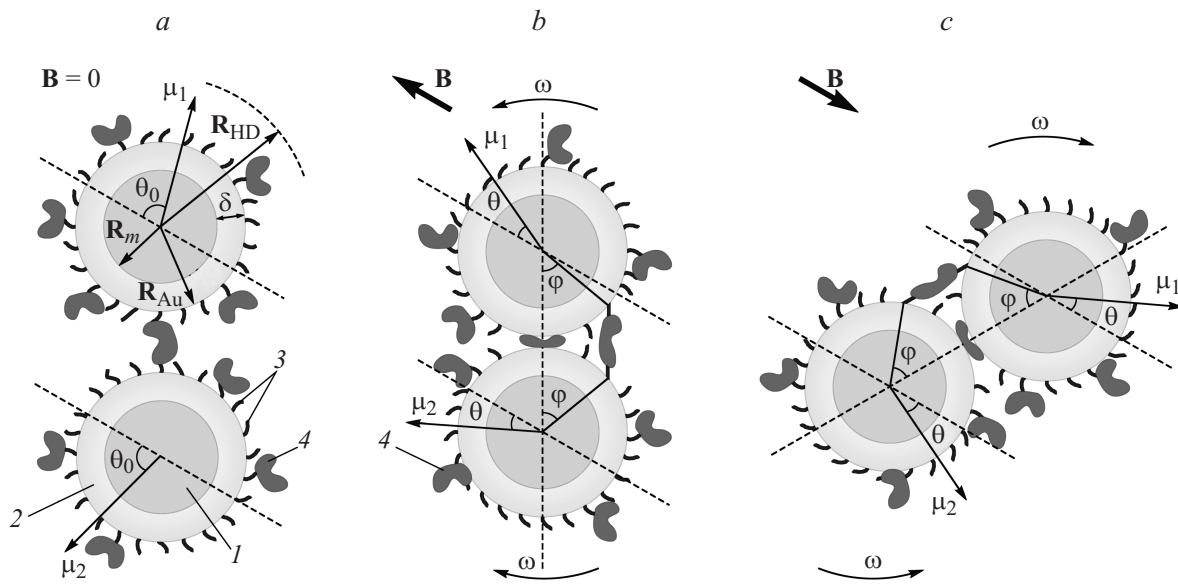


Рис. 1. Агрегат из двух ОМНЧ, связанных мостиком „линкер–энзим–линкер“ с симметричными относительно направления силовых линий магнитного поля магнитными моментами μ . *a*) — в отсутствие внешнего магнитного поля; *b, c* — движение агрегата при различных направлениях векторов B магнитной индукции внешнего поля. 1 — магнитное ядро, 2 — золотая оболочка, 3 — линкеры, 4 — макромолекулы фермента.

к которой ковалентно пришиты линкеры длиной l_L . Золотая оболочка имеет несколько функций: защищает ОМНЧ от агрессивных сред организма, полностью исключает токсичность самих ОМНЧ, позволяет прочношивать органические ММ бисульфидными связями и т.д. В большинстве биомедицинских приложений в качестве материала магнитного ядра используется магнетит Fe_3O_4 ($J_s = 80 A \cdot m^2/kg$), имеющий существенно меньшую токсичность, чем чистые магнитные металлы.

Система уравнений, описывающих движение каждой из ОМНЧ в агрегате под действием внешнего ПМП, имеет следующий вид:

$$M_i \ddot{\mathbf{r}}_i = (\mathbf{F}_e)_i - 6\pi\eta(R_{HD})_i \dot{\mathbf{r}}_i, \quad (1)$$

$$I_i \ddot{\varphi}_i = \boldsymbol{\mu}_i \times \mathbf{B}_i(t) - (\mathbf{F}_e)_i \times (\mathbf{R}_{Au})_i - 8\pi\eta(V_{HD})_i \dot{\varphi}_i. \quad (2)$$

Здесь индекс i соответствует номеру частицы, когда соответствующий параметр для двух ОМНЧ различен; \mathbf{r} — радиус-вектор центра частицы, φ — текущий угол ее поворота относительно первоначального положения, $R_{Au} = R_m + \delta$ — наружный радиус золотой оболочки частицы, $R_{HD} = R_m + \delta + l_L$ — ее гидродинамический радиус, $V_x = 4\pi R_x^3/3$ (где x обозначает m , Au или HD) — объем соответствующей части ОМНЧ, $M \approx V_m \rho_m + (V_{Au} - V_m) \rho_{Au}$ — масса ОМНЧ (массой прикрепленных ММ можно пренебречь), $I = 2/5 \cdot 4/3 \cdot \pi (R_m^5 \rho_m + (R_{Au}^5 - R_m^5) \rho_{Au})$ — ее момент инерции, $\mu = J_s \rho_m V_m$ — абсолютное значение магнитного момента частицы, ρ_m и ρ_{Au} — плотности магнитного ядра и золотой оболочки соответственно, $B(t) = B_a \sin(\omega t)$ — величина индукции внешнего

ПМП (B_a — ее амплитудное значение, ω — циклическая частота ПМП), η — вязкость окружающей жидкости. Сила реакции связи \mathbf{F}_e направлена в сторону второй частицы, ее абсолютное значение $F_e = c\Delta l$, где эффективная жесткость связи определяется соотношением $c^{-1} = 2c_L^{-1} + c_E^{-1}$ (c_L и c_E — жесткости молекул-линкеров и белковой молекулы соответственно), $\Delta l = l - l_0$ — полное удлинение связи (если $\Delta l \leq 0$, то принимается, что $F_e = 0$); \mathbf{R}_{Au} — радиус-вектор из центра ОМНЧ к точке приложения \mathbf{F}_e .

Следует отметить, что колебания магнитных частиц даже в синусоидальном магнитном поле не являются гармоническими и имеют сложный характер, зависящий от параметров системы. Простые количественные оценки соотношения сил и моментов, возникающих в системе, и их учет позволяют существенно упростить уравнения (1), (2) для использования в дальнейших расчетах.

Роль вязкого сопротивления среды при вращательном движении становится существенной, лишь когда моменты сил трения и от действия ПМП, т.е. первый и третий члены в уравнении (2), становятся сопоставимыми. Отсюда для типичных размеров ОМНЧ магнетита ($R_m = 7-10$ nm, $\delta \sim 5$ nm) и линкеров ($l_L = 0.5-2$ nm), а также ПМП с индукцией $B_a = 0.1-1$ Т следует характерное значение частоты $\omega^* \sim (10^2-10^3)\eta^{-1} s^{-1}$, выше которой магнитомеханическое преобразование становится неэффективным. Для растворов с вязкостью, близкой к $\eta_{H_2O} \sim 10^{-3}$ Pa·s, $\omega \sim 10^5-10^6$ s $^{-1}$. Для гелей, внутриклеточной жидкости и других физиологических сред эффективная вязкость η_e может существенно превышать η_{H_2O} . Величина ω^* при этом уменьшится в η_e/η_{H_2O} раз.

Для оценки роли инерционных сил при вращательном движении ОМНЧ найдем характерную частоту ω^{**} , при которой левая часть уравнения (2) станет соизмеримой с активным действующим моментом: $I\ddot{\omega} \approx \mu B_a$. С учетом того, что $\dot{\varphi} \sim \omega^2$, получим для типичных параметров системы $\omega^{**} \approx (\mu B_a / I)^{1/2} \approx 10^7 - 10^8 \text{ s}^{-1}$. Таким образом, инерционными свойствами частиц с $R_{\text{Au}} \lesssim 10 \text{ nm}$ при $\omega \lesssim 10^6 \text{ s}^{-1}$ можно пренебречь.

Следует отметить, однако, что даже при $\omega \ll \omega^* \ll \omega^{**}$ инерционные и вязкостные силы могут оказывать существенное влияние на характер движения системы в тех случаях, когда параметры внешнего поля и системы таковы, что переход из одного ее состояния в другое происходит скачкообразно.

Отдельно подчеркнем, что для частиц с магнитным радиусом $R_m = 7 - 10 \text{ nm}$ в поле с индукцией $B \sim 0.1 - 1 \text{ T}$ отношение магнитной энергии $U_m = \mu B$ к энергии тепловых колебаний kT составляет величину порядка $(10^2 - 10^3)kT$, увеличиваясь с возрастанием радиуса частицы пропорционально R_m^3 . Это кардинально отличает ситуацию, рассматриваемую здесь, от имевшей место при изучении в „немагнитных“ твердых телах магнитоэластических эффектов [53–55], на первый взгляд кажущихся парадоксальными в условиях, когда $U_m \ll kT$.

Анализ уравнений (1), (2) показывает, что при любой разумной длине линкеров ($l_L \leq R_{\text{Au}}$) ОМНЧ при появлении внешнего поля быстро приходят в соприкосновение под действием сил реакции связей. Время их сближения t^* зависит от основных параметров системы следующим образом:

$$t^* \sim \sqrt{\frac{\eta R_{\text{Au}} R_{\text{HD}} l_0}{\omega \mu B_a}}, \quad (3)$$

где $l_0 = l_E + 2l_L$ — начальное расстояние между ОМНЧ. Величина t^* , нормированная на период колебаний внешнего ПМП ($T = 2\pi/\omega$), также пропорциональна $\omega^{1/2}$. При $\omega \sim 10^4 \text{ s}^{-1}$ $t^*/T \sim 10^{-2}$. Сила, вызывающая растяжение связи на этой стадии процесса, обусловлена только наличием вязкого сопротивления жидкости поступательному движению ОМНЧ. Ее максимальное значение $F_{\text{max}} \sim \eta \omega t^*$ с учетом (3) также растет с частотой как $\omega^{1/2}$ и составляет $\sim 0.1 \text{ pN}$ при $\omega \sim 10^4 \text{ s}^{-1}$.

Таким образом, длина линкеров не оказывает существенного влияния на характер начального движения агрегата. Длинные линкеры вследствие собственной деформации уменьшают растяжение целевой ММ, поэтому целесообразнее использовать короткие линкеры. В этом случае начальный размер линкеров и связи в целом становится существенно меньше характерных размеров агрегата. В таких системах связывающая цепь может быть закреплена лишь в точках, близких к оси, соединяющей центры ОМНЧ. При этом сами ОМНЧ при наличии поля подавляющую часть времени находятся в соприкосновении друг с другом, а деформирующие силы возникают за счет взаимного отталкивания частиц при их вращении в ПМП. В дальнейшем будут исследованы именно такие агрегаты.

2. Рассмотрим вначале случай, когда магнитные моменты ОМНЧ одинаковы по абсолютной величине и в исходном состоянии ориентированы в одной плоскости с осью, проходящей через центры частиц, и с силовыми линиями поля, образуя с ними одинаковый угол $\theta_0 \leq \pi/2$ (рис. 1, *a*). В этом случае моменты вращения обеих частиц в каждый момент времени будут одинаковы по абсолютной величине и противоположны по направлению. При этом в первую половину периода изменения внешнего ПМП (пока его знак остается неизменным) движение агрегата будет происходить в одной плоскости. Частицы при вращении будут катиться по поверхности друг друга без проскальзывания, их центры останутся неподвижными; связь останется параллельной оси, соединяющей центры частиц; магнитные моменты сохранят в процессе движения симметричную относительно силовых линий поля ориентацию (рис. 1, *b*). Уравнение (2) будет полностью описывать данное движение. В пренебрежении силами вязкости и инерции оно примет вид

$$2cR_{\text{Au}}^2(1 - \cos \varphi) \sin \varphi = \mu B_a \sin(\omega t) \sin(\theta_0 - \varphi). \quad (4)$$

Здесь учтено, что при коротких линкерах длиной связи l_0 в недеформированном состоянии можно пренебречь в сравнении с характерными размерами агрегата. При изменении знака поля на противоположный произойдет поворот агрегата в пространстве на 180° относительно оси, перпендикулярной направлению магнитного поля. Время, затрачиваемое на этот поворот, мало в сравнении с периодом внешнего ПМП в рассматриваемом нами диапазоне частот вследствие малости вязкостного сопротивления среды и инерции агрегата. После быстрого переворота (типа flip-flop) агрегат продолжит относительно медленную эволюцию, аналогичную происходившей в предыдущем полупериоде внешнего ПМП (рис. 1, *c*).

Из уравнения (4) следует, что безразмерный параметр $\lambda = \mu B_a / (2cR_{\text{Au}}^2)$, отражающий соотношение характерных значений моментов сил магнитного поля и реакции связи, полностью определяет движение ОМНЧ при известной начальной ориентации векторов μ . Типичные значения этого параметра для ОМНЧ магнетита при $R_m = 7 - 10 \text{ nm}$, $\delta \sim 5 \text{ nm}$, $c \sim 1 - 10 \text{ mN/m}$ в ПМП с индукцией $B_a \sim 0.1 - 1 \text{ T}$ составляют $\sim 0.1 - 10$. Возможности его повышения за счет увеличения размеров магнитного ядра ограничены из-за склонности частиц к агрегированию вследствие возрастающего диполь-дипольного взаимодействия. Генерация ПМП с $B \gtrsim 1 \text{ T}$ связана с большими техническими трудностями. Повысить λ в несколько раз можно за счет выбора материала ядра с большей величиной J_s (например Fe, Co, Ni, сплавов на их основе, некоторых лантаноидов), однако применение их в биомедицинских приложениях затруднено из-за высокой токсичности.

Следует отметить, что движение рассматриваемого агрегата определяется лишь ориентацией магнитных моментов ОМНЧ относительно силовых линий магнит-

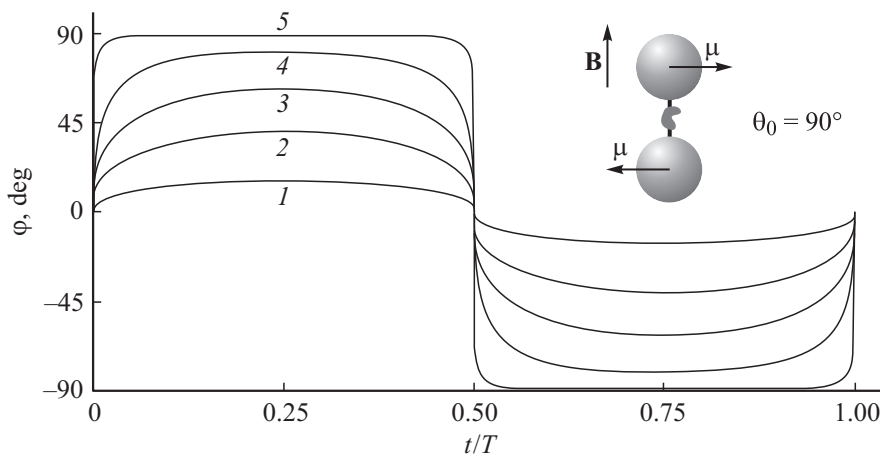


Рис. 2. Зависимость угла поворота одной ОМНЧ в составе двухчастичного агрегата под действием внешнего магнитного поля **B** от времени *t* при симметричной относительно силовых линий поля начальной ориентации магнитных моментов μ ОМНЧ с начальным углом θ_0 , равным 90° . Значения параметра λ : 1 — 0.01, 2 — 0.2, 3 — 1, 4 — 5, 5 — 100.

ного поля и не зависит от положения этих векторов относительно оси, соединяющей центры двух ОМНЧ. На рис. 2 приведены зависимости угла поворота ОМНЧ от времени при различных значениях параметра λ для начального состояния с противоположно направленными магнитными моментами — состояния, в котором при заданном λ деформации прикрепленных ММ максимальны. Видно, что при $\lambda \gg 1$ (идеально жесткая нагружающая машина), когда момент сил реакции связи можно считать исчезающе малым в сравнении с моментом сил магнитного поля, каждая из ОМНЧ ведет себя как свободная частица. При этом периодически она совершает скачкообразный поворот на угол, при котором векторы μ и **B** становятся коллинеарными. Время активного деформирования в этом случае может быть на несколько порядков величины меньше периода колебания ПМП. При $\lambda \ll 1$ (идеально мягкая нагружающая машина) закон изменения угла поворота ОМНЧ можно выразить в явном виде (полагая поворот агрегата при перемене знака внешнего ПМП быстрым в сравнении с периодом ПМП)

$$\varphi(t) = 2(\lambda \sin \theta_0)^{1/3} \sin^{1/3}(\omega t). \quad (5)$$

Величина деформации ММ осциллирует с вдвое большей частотой

$$\Delta l(t) = 4R_{Au}(\lambda \sin \theta_0)^{2/3} [(1 - \cos(2\omega t))/2]^{2/3}. \quad (6)$$

Уравнение (6) также определяет статистическую зависимость величины растяжения ММ от начальной взаимной ориентации магнитных моментов в больших ансамблях ОМНЧ.

3. Если в начальный момент векторы μ_1, μ_2, \mathbf{B} и ось, проходящая через центры ОМНЧ, лежат в одной плоскости, магнитные моменты ОМНЧ одинаковы по абсолютной величине, но ориентированы относительно силовых линий поля несимметрично, угловые скорости начального вращения ОМНЧ будут различными. В итоге возникнет результирующий момент сил, стремящийся

повернуть вектор суммарного магнитного момента по полю. При этом агрегат развернется таким образом, что связь станет параллельной оси, проходящей через центры ОМНЧ. В дальнейшем движение агрегата ничем не будет отличаться от описанного выше (рис. 1), когда магнитные моменты ОМНЧ в каждый момент времени остаются симметричными относительно вектора **B**. Параметр θ_0 в описании движения уже будет иметь смысл угла, задающего ориентацию магнитных моментов относительно направления магнитного поля в момент, когда $B = 0$. С начальной ориентацией магнитных моментов относительно силовых линий поля $(\theta_0)_1$ и $(\theta_0)_2$ это значение связано соотношением $\theta_0 = ((\theta_0)_1 + (\theta_0)_2)$.

Из рис. 3 видно, что зависимости максимальной силы F_{\max} и деформации Δl_{\max} от основных параметров (B_a, c, R_m) носят однозначный характер. Иначе выглядит зависимость деформации ММ от толщины δ золотой оболочки ОМНЧ, когда действуют два конкурирующих фактора: с одной стороны, с возрастанием δ растяжение связи увеличивается за счет увеличения радиуса частицы, с другой — при этом уменьшаются максимальная сила F_{\max} и, следовательно, максимальный угол поворота частицы φ_{\max} . Строгий анализ данной зависимости позволяет получить следующий критерий: если при заданных параметрах системы максимальный угол поворота ОМНЧ $\varphi_{\max}(\delta) > \varphi^*$, то увеличение толщины оболочки приведет к увеличению растяжения ММ, в противном случае — к уменьшению. Угол φ^* , зависящий лишь от начальной ориентации магнитных моментов, определяется с помощью соотношения

$$\text{tg}(\theta_0 - \varphi^*) = \sin \varphi^*. \quad (7)$$

Данный критерий можно переформулировать в терминах λ : увеличение толщины оболочки δ приведет к увеличению деформации ММ при $\lambda(\delta) > \lambda^*$ и к уменьшению в обратном случае. Величина λ^* , так же как и φ^* , зависит лишь от θ_0 (рис. 4).

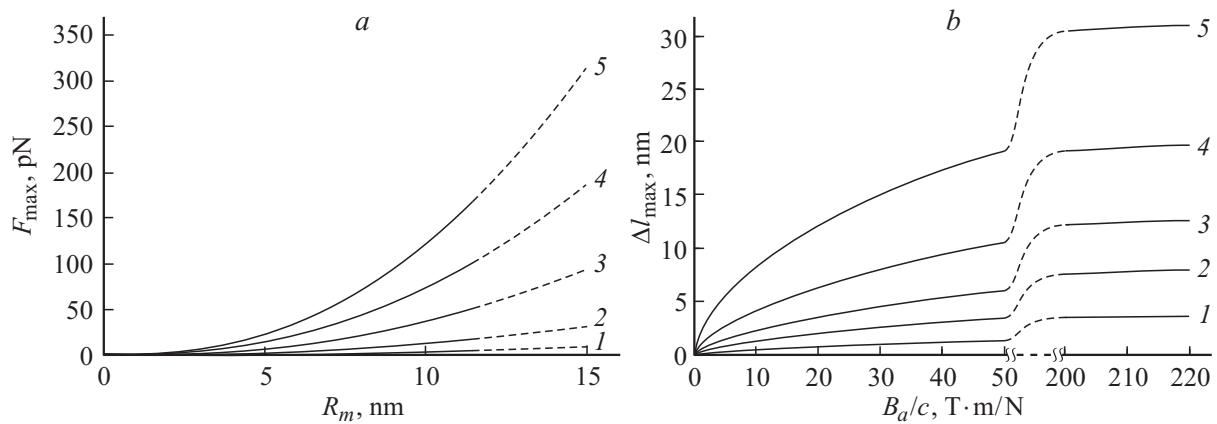


Рис. 3. Сила и деформация связи линкер–фермент–линкер, вызванные воздействием ПМП, в зависимости от основных параметров системы. *a* — зависимость максимально достижимой силы F_{\max} , приложенной к связи, от магнитного радиуса ОМНЧ R_m при значениях амплитуды магнитного поля $B_a = 0.03$ (1), 0.1 (2), 0.3 (3), 0.6 (4) и 1 Т (5); *b* — зависимость максимальной деформации связи Δl от соотношения B_a/c при значениях $R_m = 3$ (1), 5 (2), 7 (3), 10 (4) и 15 нм (5) ($\delta = 5$ нм, $\theta_0 = 90^\circ$).

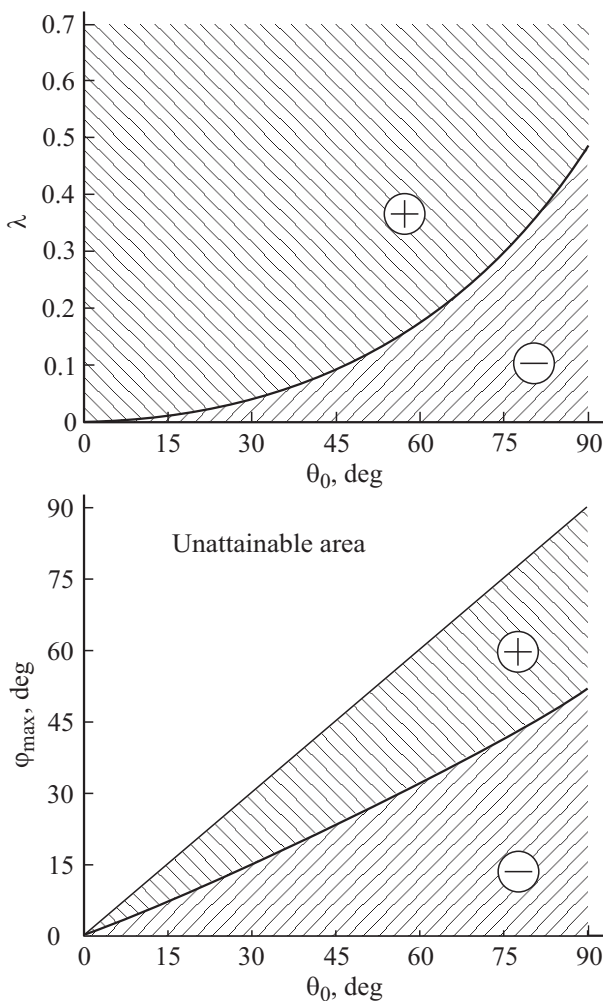


Рис. 4. Области, в которых увеличение толщины золотой оболочки δ приводит к росту деформации растяжения (обозначено знаком „+“) и уменьшению деформации растяжения (обозначено знаком „–“) макромолекул, прикрепленных к магнитным наночастицам.

4. Помимо ММ, участвующих в образовании связи между ОМНЧ, механическое воздействие могут испытывать также ММ, закрепленные на поверхности одной из частиц, при их попадании между частицами в процессе движения. В отличие от ММ связи они подвергаются деформации другого типа — механическому сжатию. При этом воздействие испытывают ММ, расположенные в области соприкосновения частиц — на полосе вдоль дуги длиной $R_{Au}\varphi_{\max}$ шириной d , где $d \sim 5$ нм — характерный диаметр ММ фермента. Исходя из этого долю ММ, подвергающихся сжатию, при условии их равномерного распределения по поверхности ОМНЧ можно оценить величиной $\sim d\varphi_{\max}/(4\pi R_{Au})$. Ее предельное значение $d/(8R_{Au})$ для типичных размеров ОМНЧ в рамках рассматриваемой нами модели двухчастичного агрегата с одной макромолекулярной связью составляет $\sim 10\text{--}15\%$. В реальных условиях при наличии двух и более связей с линкерами большей длины доля ММ, претерпевающих деформацию сжатия и сдвига, может достигать 20–30%.

Сила F_s , с которой происходит сжатие, при малых λ зависит от текущего угла поворота ОМНЧ: $F_s = cR_{Au}\varphi^2/2$. Ее максимальное значение для агрегатов с параметрами $R_m = 7\text{--}10$ нм, $\delta \sim 5$ нм, $c \sim 10$ мН/м в ПМП с индукцией $B_a \sim 1$ Т составляет величину порядка 500 пН. При этом возникающие в ММ средние напряжения сжатия могут достигать $\sim 10^8$ Па. Такие силы и создаваемые ими напряжения, как и в случае линейного растяжения ММ связи, достаточны для существенного изменения межатомных расстояний в активных центрах ММ, изменения ее вторичной и третичной структуры. При этом частота сжимающей силы сопоставима с частотой внешнего ПМП или несколько выше ее, поскольку характерные размеры ММ и длина дуги, по которой обкатываются друг по другу ОМНЧ, — величины одного порядка.

5. В реальных ансамблях ОМНЧ не могут быть абсолютно идентичными по форме, размерам, величине магнитного момента. Это влечет за собой отличия от движения, описанного выше. Так, при разных размерах ОМНЧ сохранение одинаковой величины моментов вращения каждой из них без их поступательного движения не представляется возможным. В этом случае ось, проходящая через центры частиц, будет поворачиваться относительно центра масс агрегата в плоскости векторов μ_1, μ_2, \mathbf{V} таким образом, чтобы связь сохраняла параллельное относительно нее положение. Поворот будет происходить с частотой внешнего ПМП, а его величина будет тем больше, чем больше различие частиц по размерам и величине магнитного момента. При этом все описанные выше деформации ММ и их динамика остаются неизменными. Однако свободное качение ОМНЧ по поверхности друг друга возможно только при равенстве их диаметров, в противном случае в точке их соприкосновения будет иметь место трение скольжения. Это приведет к тому, что все ММ, попадающие между частицами в процессе движения, помимо упомянутой выше деформации сжатия будут испытывать также и деформацию продольного сдвига.

6. При описании трехмерного движения все перечисленные выше случаи остаются справедливыми. Единственная его отличительная особенность — поворот обеих ОМНЧ после появления внешнего ПМП таким образом, чтобы ось, проходящая через центры частиц, векторы магнитной индукции поля и магнитных моментов установились в одной плоскости. Его результатом будет являться деформация кручения ММ. При изначальной хаотической ориентации магнитных моментов ОМНЧ угол кручения может принимать значения в диапазоне от 0 до π . При этом максимальные напряжения сдвига на краях ММ $\tau_{\max} = (\mu B_a d/2)/(\pi d^4/32)$ могут достигать 10^7 Па для приведенных выше характерных параметров агрегатов и ПМП. В наиболее жестких условиях напряжения кручения будут действовать совместно с напряжениями сжатия. Доля макромолекул, подвергающихся кручению в реальных агрегатах, может достигать 30–50% от общего числа.

7. Возможны также условия, при которых взаимная ориентация магнитных моментов ОМНЧ в агрегате не будет случайной. Это может реализоваться, например, когда химическое прикрепление ММ к поверхности ОМНЧ производится в присутствии сильного внешнего постоянного магнитного поля или в условиях значительного диполь-дипольного взаимодействия ОМНЧ [56–58].

Натяжение связей между частицами в таких цепочках во внешнем ПМП возможно, когда релаксация магнитного момента цепочки как единого целого затруднена вязким сопротивлением окружающей жидкости или вращательной инерции. Для оценки минимальной угловой скорости ω_c вращения цепочки из n ОМНЧ, при которой натяжение связей между частицами будет существенным, рассмотрим цепочку как жесткий стержень, все элементы которого вращаются с одинаковой угловой скоростью. В этом случае можно

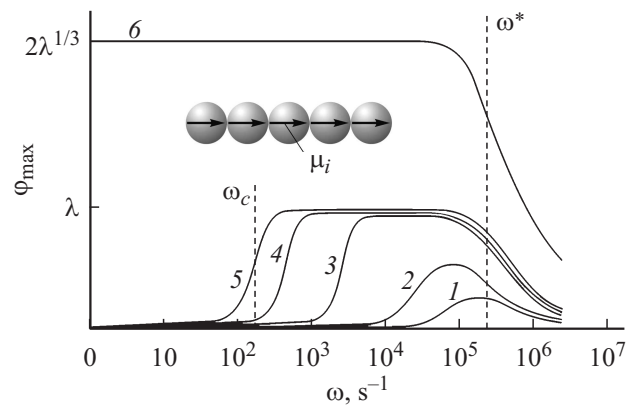


Рис. 5. Качественная зависимость максимального угла φ_{\max} относительного поворота ОМНЧ в составе цепочки из n одинаково ориентированных частиц от частоты ПМП. $n = 2$ (1), 5 (2), 10 (3), 50 (4) и 100 (5). Для сравнения показана зависимость φ_{\max} для двухчастичного агрегата с хаотической ориентацией магнитных моментов (кривая 6). Критическая частота ω_c обозначена для кривой 5. На вставке показана схема агрегата из $n = 5$ ОМНЧ, образующих цепочку.

принять, что для каждой внутренней ОМНЧ релаксация ее собственного магнитного момента приводит к возникновению сил реакций связей с двумя соседними частицами: $\mu B_a = 2cR_{\text{Au}}^2 \varphi$. При этом полный вращающий момент стержня $n\mu B_a = \sum 6\pi\eta R_{\text{HD}} v_i R_i$, где $v_i = \omega_c R_i$ — скорость i -й частицы, R_i — расстояние от центра цепочки до центра i -й частицы. Отсюда $\omega_c = k\mu B_a / (\pi\eta R_{\text{HD}} R_{\text{Au}}^2)$, где $k = 1/(n^2 - 1)$. Для цепочек с $n = 2$ в воде ω_c составляет величину порядка 10^6 s^{-1} . Такая частота внешнего ПМП превышает граничную ω^* , выше которой эффект подавляется вязким сопротивлением движению отдельной частицы, поэтому для двухчастичных цепочек значительные деформации не могут быть достигнуты, и это не зависит от вязкости окружающей среды, поскольку $\omega_c \propto \eta^{-1}$ и $\omega^* \propto \eta^{-1}$. Однако уже при $n = 10$ частота ω_c принимает значение 10^4 s^{-1} , что вполне достаточно для максимального относительного поворота частиц на угол $\varphi = \lambda$ и соответствующего растяжения ММ связи $\Delta l = R_{\text{Au}} \lambda$. Схематически зависимость угла поворота ОМНЧ от частоты ПМП при различных значениях числа частиц в цепочке представлена на рис. 5.

8. Возможен еще один вариант применения механического действия агрегатов из ОМНЧ в ПМП в биомедицинских приложениях: прикрепленные к поверхности клеточной мембраны цепочки из нескольких ОМНЧ с одинаково ориентированными магнитными моментами, в которых частицы скреплены друг с другом короткими жесткими линкерами. При наличии внешнего ПМП такой „наноскальпель“ может развивать локальное давление на мембрану в области одного из своих концов $p \approx n\mu B_a / (n2R\pi R^2) = 4J_s \rho_m B_a$, что для частиц магнетита в поле $\sim 1 \text{ Т}$ составляет в реальных агрегатах величину $\sim 10^6 - 10^7 \text{ Па}$ (рис. 6). Такое воздействие

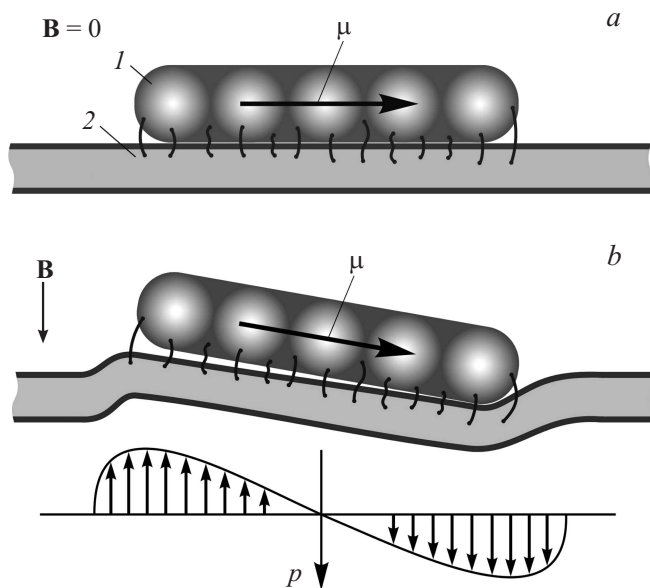


Рис. 6. *a)* Цепочка из магнитных частиц (1), закрепленная на клеточной мембране (2), в отсутствие внешнего поля; *b)* Воздействие цепочки на клеточную мембрану при наличии внешнего магнитного поля; внизу — эпюра приложенного к клеточной мембране локального давления p .

может существенно нарушить биологические функции мембраны и привести к гибели клетки, что может быть использовано в целях контролируемого селективного умерщвления больных клеток в составе злокачественных образований в онкологической терапии. Помимо линейного агрегата МНЧ аналогичную функцию могут выполнять также отдельные анизометрические магнитные частицы с большим аспектным отношением.

9. Помимо различного рода деформаций ММ в рассматриваемых агрегатах могут иметь место и другие эффекты, способные влиять на динамику биохимической реакции. В частности, при вращении агрегата целиком для молекул ферментов, закрепленных на ОМНЧ, возрастает вероятность механического столкновения с участвующими в реакции молекулами раствора. Такое вращение имеет место как в случае одинаковой ориентации магнитных моментов ОМНЧ, так и в большинстве случаев при их хаотической ориентации.

3. Заключение

Таким образом, в работе проанализированы механические особенности использования ОМНЧ в качестве преобразователей действия низкочастотного негреющего ПМП в деформацию прикрепленных к их поверхности ММ. Проведены численные оценки сил, напряжений и деформаций ММ, прикрепленных к ОМНЧ магнетита радиусом 7–10 nm, покрытых золотой оболочкой толщиной ~ 5 nm. Показано следующее.

1. Наномеханическое устройство, состоящее из двух ОМНЧ, позволяет осуществить деформацию прикреп-

ленных к ним ММ четырех типов: растяжение, сжатие, сдвиг и кручение. Растяжение действует в единичных ММ; сжатие, сдвиг и кручение носят более массовый характер, охватывая в наиболее благоприятных условиях 30–50% от всех прикрепленных ММ.

2. Пара ОМНЧ, связанная цепью „линкер–фермент–линкер“, приходит в контакт за время, не превышающее 10^{-2} периода колебаний внешнего ПМП (при $\omega \lesssim 10^4 \text{ s}^{-1}$), и затем частицы прокатываются друг по другу без скольжения (если они абсолютно одинаковые) или с проскальзыванием (если они имеют различный диаметр).

3. При оптимальном выборе параметров системы силы, прикладываемые к ММ (до нескольких сотен pN), возникающие в ней деформации (до нескольких десятков nm) и напряжения (до 10^8 Pa) достаточны для изменения топологии ее активных центров и вторичной/третичной структуры.

4. При частотах $\omega \lesssim 10^4 \text{ s}^{-1}$ влиянием вязкости окружающего водного раствора и инерции на динамику процесса растяжения можно пренебречь. При $\omega \gtrsim 10^4 \text{ s}^{-1}$ силы, действующие на прикрепленные ММ, начинают быстро убывать.

5. Общая деформация связи между двумя ОМНЧ полностью определяется безразмерным параметром $\lambda = \mu B_a / (2cR_{Au}^2)$, отражающим соотношение магнитных сил и сил реакции связи.

6. Для эффективного деформирования ММ необходимо применять короткие линкеры, жесткость которых значительно превышает жесткость ММ.

7. Если магнитные моменты ОМНЧ предварительно сориентированы в одинаковом направлении, существенные деформации ММ во внешнем ПМП могут быть достигнуты при количестве частиц в цепочке $n \gtrsim 10$. Такие магнитные наностержни можно использовать в качестве „наноскальпелей“ для уничтожения раковых клеток. При $n \lesssim 5$ силы, возникающие между ОМНЧ, намного меньше, чем в разориентированных парах.

Список литературы

- [1] Magnetic nanoparticles. From fabrication to clinical application / Ed. N.T.K. Thanh. CRC Press, Boca Raton (2012). 584 p.
- [2] Microfluidic technologies for human health / Ed. U. Demeric. World Scientific (2013). 496 p.
- [3] Magnetic nanomaterials / Ed. C.S.S. Kumar. Wiley VCH (2009). 648 p.
- [4] L. Reddy, J.L. Areas, J. Nicolas, P. Couvreur. Chem. Rev. **112**, 5818 (2012).
- [5] Z. Cheng, A.A. Zaki, J.Z. Hui, V.R. Muzykantov, A. Tsourkas. Science **338**, 903 (2012).
- [6] T.L. Doane, C. Burda. Chem. Soc. Rev. **41**, 2885 (2012).
- [7] K.E. Sapsford, W.R. Algar, L. Berti, K.B. Gemmill, B.J. Casey, E. Oh, M.H. Stewart, I.L. Medintz. Chem. Rev. **113**, 1904 (2013).
- [8] R. Sensenig, Y. Sapir, C. MacDonald, S. Cohen, B. Polyak. Nanomedicine (London) **7**, 1425 (2012).

- [9] V.E. Santo, M.T. Rodrigues, M.E. Gomes. *Expert. Rev. Mol. Diagn.* **13**, 553 (2013).
- [10] E. Castro, J.F. Mano. *J. Biomed. Nanotechnol.* **9**, 1129 (2013).
- [11] M. Mahmoudi, S. Sant, B. Wang, S. Laurent, T. Sen. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **63**, 24 (2011).
- [12] C.T. Yavuz, J.T. Mayo, W.W. Yu, A. Prakash, J.C. Falkner, S. Yean, L. Cong, H.J. Shipley, A. Kan, M. Tomson, D. Natelson, V.L. Colvin. *Science* **314**, 964 (2006).
- [13] J. Ravnik, M. Hriberšek. *Comput. Mech.* **51**, 465 (2013).
- [14] E.P. Furlani, K.C. Ng. *Phys. Rev. E* **77**, 061 914 (2008).
- [15] T.P. Forbes, S.P. Forry. *Lab. Chip.* **12**, 1471 (2012).
- [16] E.P. Furlani, X. Xue. *Microfluid Nanofluid* **13**, 589 (2012).
- [17] D. Shi, N.M. Bedford, H.-S. Cho. *Small* **7**, 2549 (2011).
- [18] N. Modak, D. Kejriwal, K. Nandy, A. Datta, R. Ganguly. *Biomed. Microdevices* **12**, 23 (2010).
- [19] A. Sinha, R. Ganguly, I.K. Puri. *J. Appl. Phys.* **107**, 034 907 (2010).
- [20] D. Yoo, H. Jeong, C. Preihs, J. Choi, T.-H. Shin, J.L. Sessler, J. Cheon. *Angew. Chem. Int. Ed.* **51**, 12 482 (2012).
- [21] B. Jeyadevan. *J. Ceram Soc. Jpn.* **118**, 391 (2010).
- [22] Z.R. Stephen, F.M. Keivit, M. Zhang. *Mater. Today* **14**, 330 (2011).
- [23] M. Wankhede, A. Bouras, M. Kaluzova, C.G. Hadjipanayis. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* **5**, 173 (2012).
- [24] M. Creixell, A.C. Bohorquez, M. Torres-Lugo, C. Rinaldi. *ACS Nano* **5**, 7124 (2011).
- [25] E. Amstad, J. Kohlbrecher, E. Muller, T. Schweizer, M. Textor, E. Reimhult. *Nano Lett.* **11**, 1664 (2011).
- [26] P.M. Peiris, L. Bauer, R. Toy, E. Tran, J. Pansky, E. Doolittle, E. Schmidt, E. Hayden, A. Mayer, R.A. Keri, M.A. Griswold, E. Karathanasis. *ACS Nano* **6**, 4157 (2012).
- [27] A.M. Klibanov, G.P. Samokhin, K. Martinek, I.V. Berezin. *Biochim. Biophys. Acta.* **438**, 1 (1976).
- [28] I.V. Berezin, A.M. Klibanov, K. Martinek. *Biochim. Biophys. Acta.* **364**, 193 (1974).
- [29] Yu.I. Golovin. 2nd International School „Nanomaterials and nanotechnologies in living systems. Safety and nanomedicine“. MSU–RUSNANO, M. (2011). P. 125.
- [30] M. Sokolsky, N. Klyachko, N. Pothayee, Y. Golovin, R. Davis, J. Riffle, A. Kabanov. *Nanomedicine and drug delivery Symposium (NANO DDS'11). Program & Proceedings. Salt Lake City, Utah, USA (2011).* P. 61.
- [31] Ю.И. Головин, Н.Л. Клячко, Д.Ю. Головин, М.В. Ефремова, А.А. Самодуров, М. Сокольски-Папков, А.В. Кабанов. *Письма в ЖТФ* **39**, 5, 24 (2013).
- [32] *Handbook of molecular force spectroscopy / Ed. A. Noy. Springer (2008).* 326 p.
- [33] *Single molecule dynamics in life science / Eds T. Yanagida, Y. Ishii. Wiley VCH Verlag, Weinheim. (2009).* 328 p.
- [34] T. Hoffmann, L. Dougan. *Chem. Soc. Rev.* **41**, 4781 (2012).
- [35] C.R. Hickenboth, J.S. Moore, S.R. White, N.R. Sottos, J. Baudry, S.R. Wilson. *Nature* **446**, 423 (2007).
- [36] K.M. Wiggins, J.N. Brantley, C.W. Bielawski. *ACS Macro Lett.* **1**, 623 (2012).
- [37] J.-D. Wen, L. Lancaster, C. Hodges, A.-C. Zeri, S.H. Yoshimura, H.F. Noller, C. Bustamante, I. Tinoco. *Nature* **452**, 598 (2008).
- [38] J. Alegre-Cebollada, R. Perez-Jimenez, P. Kosuri, J.M. Fernandez. *J. Biol. Chem.* **285**, 18 961 (2010).
- [39] T. Mori, M. Asakura, Y. Okahata. *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 5701 (2011).
- [40] T. Mizuki, N. Watanabe, Y. Nagaoka, T. Fukushima, H. Morimoto, R. Usami, T. Maekawa. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **393**, 779 (2010).
- [41] T. Bu, H.-C.E. Wang, H. Li. *Langmuir* **28**, 12 319 (2012).
- [42] E.M. Puchner, H.E. Gaub. *Annu. Rev. Biophys.* **41**, 497 (2012).
- [43] J.E. Reiner, A. Balijepalli, J.W.F. Robertson, J. Campbell, J. Suehle, J.J. Kasianowicz. *Chem. Rev.* **112**, 6431 (2012).
- [44] N.L. Klyachko, M. Sokolsky-Papkov, N. Pothayee, M.V. Efremova, D.A. Gulin, N. Pothayee, A.A. Kuznetsov, A.G. Majouga, J.S. Riffle, Y.I. Golovin, A. V. Kabanov. *Angew. Chem. Int. Ed.* **51**, 12 016 (2012).
- [45] J. Carrey, V. Connord, M. Respaud. *Appl. Phys. Lett.* **102**, 232 404 (2013).
- [46] T.J. Mason, D. Peters. *Practical sonochemistry: power ultrasound uses and applications. Horwood Publ. (2003).* 165 p.
- [47] Z.-L. Yu, W.-C. Zeng, X.-L. Lu. *Ultrasonics Sonochem.* **20**, 805 (2013).
- [48] K. Ninomiya, S. Kawabata, H. Tashita, N. Shimizu. *Ultrasonics Sonochem.* **21**, 310 (2014).
- [49] S. Mitragotri. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **65**, 100 (2013).
- [50] F. Gazeau, M. Levy, C. Wilhelm. *Nanomedicine* **3**, 831 (2008).
- [51] А.В. Нагорный, В.И. Петренко, Л.А. Булавин, М.В. Авдеев, Л. Almasy, L. Rosta, В.Л. Аксенов. *ФТТ* **56**, 94 (2014).
- [52] А.М. Шутый. *ЖТФ* **84**, 3, 14 (2014).
- [53] В.И. Альшиц, Е.В. Даринская, М.В. Колдаева, Е.А. Петрижик. *Кристаллография* **48**, 826 (2003).
- [54] Ю.И. Головин. *ФТТ* **46**, 769 (2004).
- [55] Ю.И. Головин, Р.Б. Моргунов, В.Е. Иванов, С.Е. Жуликов. *Письма в ЖЭТФ* **68**, 400 (1998).
- [56] P.M. Peiris, E. Schmidt, M. Calabres, E. Karatanasis. *PLoS ONE* **6**, e 15927 (2011).
- [57] S. Das, P. Ranjan, P.S. Maiti, G. Singh, G. Leitus, R. Klajn. *Adv. Mater.* **25**, 422 (2013).
- [58] J.-H. Park, G. von Maltzahn, L. Zhang, A.M. Derfus, D. Simberg, T.J. Harris, E. Ruoslahti, S.N. Bhatia, M.J. Sailor. *Small* **5**, 694 (2009).