

УДК 541.64:546.56

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НАНОЧАСТИЦ МЕДИ С ЛИПОСОМАМИ¹

© 2008 г. Г. Ю. Остаева*, А. А. Ярославов**,
Е. Д. Селищева*, Д. А. Давыдов**, И. М. Паписов*

*Московский автомобильно-дорожный институт
(Государственный технический университет)
125319 Москва, Ленинградский пр., 64

**Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова. Химический факультет
119991 Москва, Ленинские горы

Поступила в редакцию 10.09.2007 г.
Принята в печать 28.01.2008 г.

При восстановлении ионов меди(II) в водной дисперсии положительно заряженных липосом образуются устойчивые золи комплекса наночастиц меди с поверхностью липосом. Средний размер (7 нм) и узкое распределение по размерам металлических наночастиц аналогичны тем, которые наблюдаются при формировании золей металлов в полимерных растворах. Лабильность связи наночастиц с липосомами предопределяет способность последних участвовать в конкуренции с линейным полимером (поли-N-винилпирролидоном) за связывание с наночастицами. Это выражается в независимости практически равномерного распределения наночастиц между данными конкурентами от способа получения золя в системе, включающей одновременно макромолекулы поли-N-винилпирролидона и липосомы. Равномерность распределения указывает на примерно одинаковую устойчивость комплексов наночастиц меди с обоими конкурентами. Замещение липосом на макромолекулы поли-N-винилпирролидона в защитных экранах наночастиц сопровождается отрывом последних от поверхности, что позволяет измерять их размеры и распределение по размерам в случае, когда такое измерение невозможно из-за высокой плотности наночастиц на поверхности липосом.

В настоящее время интерес к синтезу и свойствам наночастиц металлов неуклонно возрастает, что обусловлено их уникальными свойствами и возможностями. В работах [1–6] было показано, что при восстановлении ионов меди в полимерных растворах образуются устойчивые коллоидные дисперсии с узкими распределениями по размерам и средним диаметром металлических частиц 4–10 нм в зависимости от строения полимера и условий реакции.

В работах [1–3] изучены золи меди, полученные в присутствии линейных полимеров (поли-N-винилпирролидона (**ПВП**) и поли-1,2-диметил-5-винилпиридинийметилсульфата).

Исследовано формирование наночастиц меди в мицелярных водных растворах амфи菲尔ных полимеров полиэтиленгликоля или поли-N-ви-

нилпирролидона, включающих гидрофобные блоки – остатки стеариновой либо лауриловой кислот [4, 5].

Было показано [6], что амфи菲尔ные мицеллообразующие полимеры блочного строения способны участвовать в конкуренции с линейными полимерами за связывание с наночастицами.

Разработан подход к оценке термодинамической устойчивости комплексов амфи菲尔ный полимер–наночастица, базирующийся на реакциях узнавания и замещения в системах, включающих наночастицы и два полимера – линейный и амфи菲尔ный мицеллообразующий полимер.

В настоящей работе исследована возможность получения наночастиц меди в суспензии бислойных везикул, сформированных из смеси цвиллер-ионного (электронейтрального) липида и синтетического катионного поверхностно-активного вещества. Ождалось, что фиксация растущих наночастиц на поверхности катионной везикулы позволит контролировать их размер и повысит

¹ Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (код проекта 05-03-32025).

E-mail: papisov@chem.madi.ru (Паписов Иван Михайлович).

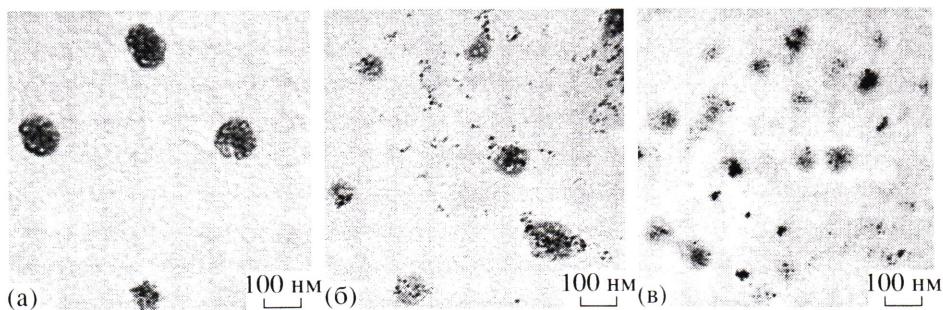


Рис. 1. Электронные микрофотографии наночастиц меди, полученных в водных растворах липосом (а), в смеси предварительно полученных в растворе липосом наночастицы и добавленного ПВП (б) и образца, полученного после добавления липосом к готовому золю, сформированному в водном растворе ПВП (в).

агрегативную стабильность наночастиц. Такой подход представляет интерес с точки зрения получения модифицированных наночастицами металла везикул для создания систем направленного транспорта и высвобождения биологически активных (лекарственных) веществ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Безводный сульфат двухвалентной меди квалификации х.ч., ПВП с $M_w = 6 \times 10^4$ ("Loba", Австрия), дипальмитоилфосфатидилхолин (**ДПФХ**) ("Sigma", США) и дицетилдиметиламмоний бромид (**ДЦДМАБ**) ("Sigma", США) использовали без дополнительной очистки. Гидразинборан с температурой плавления 61°C, применяемый в качестве восстановителя [7], дополнительной очистке не подвергали.

Твердые положительно заряженные липосомы формировали из смеси ДПФХ и ДЦДМАБ по методике [8]. Мольное соотношение ДПФХ : ДЦДМАБ = 70 : 30. В каждом эксперименте использовали свежеприготовленные везикулы.

Восстановление ионов металла проводили по методу [1] при $20 \pm 1^\circ\text{C}$. Исходные концентрации ионов меди 0.001 моль/л, гидразинборана 0.003 моль/л, ПВП 0.01 осново-моль/л, концентрация липосом 0.05 г/л.

Размер наночастиц металла определяли с точностью 0.5 нм с помощью ПЭМ при увеличении 100000 (JEM-100B, "Jeol", Япония). Образцы готовили нанесением капли золя на подложку из формвара, удалением избытка жидкости фильтровальной бумагой с последующим высушиванием.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При восстановлении ионов меди в присутствии твердых положительно заряженных липосом образующиеся наночастицы металла адсорбируются на поверхности везикул (рис. 1а). По окончании восстановления pH дисперсионной среды ~7. По-видимому, наночастицы меди взаимодействуют с положительно заряженными липосомами главным образом за счет кулоновских взаимодействий, поскольку эти наночастицы заряжены отрицательно [3, 6].

На электронных микрофотографиях отчетливо видны наночастицы меди, связанные с поверхностью везикул, однако высокая концентрация адсорбированных частиц не дает возможности надежно определить из полученных снимков размеры и ширину распределения наночастиц по размерам.

Для оценки размеров наночастиц меди и свободной энергии образования их комплекса с липосомами был использован подход, основанный на избирательности взаимодействия наночастиц в отношении строения компонентов системы, способных конкурировать друг с другом за образование защитных экранов на поверхности наночастиц [9]. В работе [10] было показано, что даже при очень незначительной разнице в значениях свободной энергии взаимодействия с макромолекулами разного строения ($\Delta\Delta G \approx 10^{-4} \text{ Дж/м}^2$) наночастицы избирательно связываются с наиболее "сильным" конкурентом. Избирательность может проявляться как узнавание более "сильного" комплексообразователя в процессе роста частиц при формировании золя или как замещение более

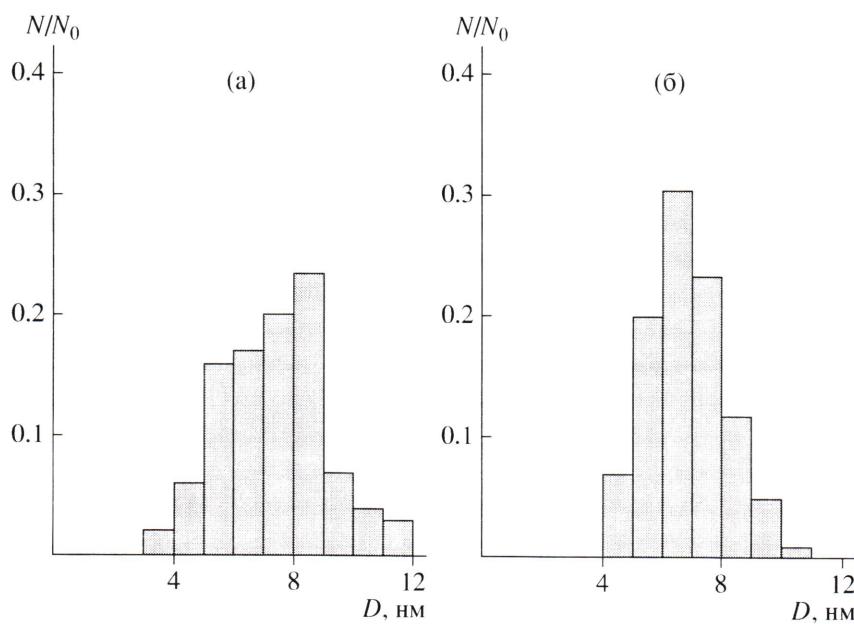


Рис. 2. Гистограммы численного распределения по размерам наночастиц меди смеси предварительно полученных в растворе липосом наночастиц и добавленного ПВП (а) и образца, полученного после добавления липосом к готовому золю, сформированному в водном растворе ПВП (б).

“слабого” комплексообразователя в уже сформированном золе на более “сильный”. Если устойчивость комплексов наночастиц с компонентами системы примерно одинакова, наночастицы должны более или менее равномерно распределяться между обоими комплексообразователями.

Если в золь меди, сформированный в присутствии липосом, добавить ПВП, то на электронно-микроскопических снимках наряду с частицами, связанными с везикулами, появляется значительное количество одиночных наночастиц (рис. 1б), размер которых легко определить. На рис. 2а видно, что образуются наночастицы с узким распределением по размерам. Среднеквадратичный диаметр частиц металла составляет 7 нм.

Аналогичная картина наблюдается, если липосомы добавить к золю, сформированному в присутствии ПВП, либо если восстановление ионов меди провести в растворе смеси липосом и ПВП. На электронных микрофотографиях (рис. 1в) видны как частицы, экранированные полимером (гистограмма численного распределения по размерам этих наночастиц приведена на рис. 2б, среднеквадратичный диаметр равен 7 нм), так и

частицы, адсорбированные на поверхности везикул.

Из приведенных данных следует, что термодинамическая устойчивость комплексов наночастиц меди с ПВП и липосомами примерно одинакова. Факт замещения липосом на макромолекулы ПВП в защитных экранах наночастиц и наоборот свидетельствует о лабильности связи наночастиц металла как с теми, так и с другими.

Совпадение средних размеров наночастиц меди, сформированных в растворе липосом и в растворе ПВП, служит дополнительным подтверждением близости величин свободных энергий образования соответствующих комплексов. Для комплекса ПВП с наночастицами меди при 20°C эта величина, по оценке авторов работы [10], составляет примерно -1.7×10^{-4} Дж/м².

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Литманович О.Е., Паписов И.М. // Высокомолек. соед. А. 1999. Т. 41. № 11. С. 1824.
- Литманович О.Е., Елисеева Е.А., Литманович А.А., Паписов И.М. // Высокомолек. соед. А. 2001. Т. 43. № 8. С. 1315.

3. Литманович О.Е., Мармузов Г.В., Елисеева Е.А., Литманович А.А., Паписов И.М. // Высокомолек. соед. А. 2002. Т. 44. № 6. С. 980.
4. Остаева Г.Ю., Богданов А.Г., Паписов И.М. // Высокомолек. соед. Б. 2006. Т. 48. № 4. С. 720.
5. Ostaeva G., Papisov I., Shtilman M., Kuskov A. // Abstrs. Eur. Polymer Congress. Moscow, 2005. P. 146.
6. Остаева Г.Ю., Селиццева Е.Д., Паписов И.М. // Высокомолек. соед. Б. 2007. Т. 49. № 1. С. 130.
7. Жигач А.Ф., Стасиневич Д.С. Химия гидридов. М.: Химия, 1969.
8. Yaroslavov A.A., Yaroslavova E.G., Rakhnyanskaya A.A., Menger F.M., Kabanov V.A. // Colloids Surf. B. 1999. V. 16. P. 29.
9. Papisov I.M., Litmanovich A.A. // Colloids Surf. A. 1999. № 151. P. 399.
10. Литманович О.Е., Мармузов Г.В., Литманович А.А., Паписов И.М. // Высокомолек. соед. А. 2003. Т. 45. № 9. С. 1533.

Interaction of Copper Nanoparticles with Liposomes

**G. Yu. Ostaeva^a, A. A. Yaroslavov^b, E. D. Selishcheva^a,
D. A. Davydov^b, and I. M. Papisov^a**

^a Moscow State Automobile and Road Technical University,
Leningradskii pr. 64, Moscow, 125319 Russia

^b Faculty of Chemistry, Moscow State University,
Leninskie gory, Moscow, 119991 Russia
e-mail: papisov@chem.madi.ru

Abstract—The reduction of copper(II) ions in an aqueous dispersion of positively charged liposomes results in the formation of stable sols of a complex of copper nanoparticles with the surface of liposomes. The mean size (7 nm) and a narrow size distribution of metal nanoparticles are similar to those observed in the case of metal sol formation in polymer solutions. The labile character of bonds between nanoparticles and liposomes make the latter able to compete with a linear polymer (poly(N-vinylpyrrolidone) in binding to nanoparticles. This ability is manifested in the independence of an almost even distribution of nanoparticles between these competitors from the sol preparation mode in the system including both poly(N-vinylpyrrolidone) macromolecules and liposomes. The evenness of the distribution indicates an approximately identical stability of the complexes of copper nanoparticles with both competitors. The replacement of liposomes with poly(N-vinylpyrrolidone) macromolecules in the protective shields of nanoparticles is accompanied by the detachment of the nanoparticles from the surface, thereby allows the measurement of their size and size distribution in the case when such measurements are impossible because of a high density of nanoparticles on the liposome surface.