

# Baltymų vainiko įtaka apkonvertuojančių nanodalelių kaupimuisi ląstelėse

## Protein corona guidance for cellular uptake of upconverting nanoparticles

Evelina Voronovic<sup>1,2,3</sup>, Artiom Skripka<sup>4</sup>, Greta Jarockytė<sup>1,2</sup>, Marija Ger<sup>5</sup>, Dalius Kučiauskas<sup>5</sup>, Algirdas Kaupinis<sup>5</sup>, Mindaugas Valius<sup>5</sup>, Fiorenzo Vetrone<sup>4</sup>, Ričardas Rotomskis<sup>1,6</sup>, Vitalijus Karabanovas<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Biomedicininės fizikos laboratorija, Nacionalinis vėžio institutas, Baublio g. 3B, LT-08406

<sup>2</sup>Gyvybės mokslų centras, Vilniaus universitetas, Saulėtekio al. 7, LT-10257, Vilnius

<sup>3</sup>Chemijos ir bioinžinerijos katedra, Vilniaus Gedimino technikos universitetas, Saulėtekio al. 11, LT-10223, Vilnius

<sup>4</sup>Nacionalinis tyrimų institutas, Kvebeko universitetas, 1650 Boul. Lionel-Boulet, J3X 1S2, Kvebekas, Kanada

<sup>5</sup>Biochemijos institutas, Gyvybės mokslų centras, Vilniaus universitetas, Saulėtekio al. 7, LT-10257, Vilnius

<sup>6</sup>Biofotonikos grupė, Lazerinių tyrimų centras, Vilniaus universitetas, LT-10222, Vilnius

[evelina.voronovic@nvi.lt](mailto:evelina.voronovic@nvi.lt)

Apkonvertuojančios nanodalelės (APNA) tai naujos kartos nanodalelės (ND) plačiai tiriamos vaistų pernešimui, fotodinaminei terapijai, navikų *in vivo* vaizdinimui, nanotermometrijai ir kt. [1, 2]. Tam kad šios ND būtų pritaikytos nanomedicinoje jos turi gan ilgai cirkuliuoti kraujotakos sistemoje, taip pat išvengti fagocitinių ląstelių, kad APNA sėkmingai pasiektų tikslinę vietą organizme [1]. Suleidus į kraujotaką ND atsiduria baltymų apsuptyje, kurie aplink ND susiformuoja „baltymų vainiką“ (BV). Aplink ND susiformavęs BV nulemia patekimą ir susikaupimą ląstelėse ir audiniuose. Skirtingi ND paviršiaus dangalai gali keisti BV dydį ir sudėtį [3]. Taip pat priklausomai nuo ląstelių morfologijos skiriasi ND patekimas į ląsteles. Pirmiausia ND sąveikauja su ląstelės membrana, vėliau atsiduria ląstelės citoplazmoje. BV sudėtis turėtų nulemti, koks endocitozės mechanizmas bus naudojamas: fagocitozė, nuo kaveolino (KPE) ar klitrino priklausanti endocitozė (KLPE) ar makropinocitozė [3]. Tam tikrais atvejais BV gali trukdyti ND tinkamai patekti ar net lėtinti patekimą į ląsteles [4]. Norint sumažinti baltymų kiekį BV ir prailginti ND buvimo kraujotakoje laiką, ND yra padengiamos polietilenglikoliu (PEG), dekstranu ar polivinilpirolidonu (PVP) [5]. Bet koku atveju BV susidarymas yra neišvengiamas, tad išsamūs BV tyrimai yra labai reikalingi norint surasti labiausiai tinkamą ND paviršiaus modifikaciją biomedicininiams pritaikymui.

Šiame darbe buvo tiriama BV sudėtis bei jos įtaka APNA kaupimuisi žmogaus krūties vėžio ląstelėse (MCF-7 ir MDA-MB-231), vėžinių ląstelių membranos proteominė analizė. Darbe buvo tiriamos LiYF<sub>4</sub>:Yb<sup>3+</sup>, Tm<sup>3+</sup> APNA dengtos skirtingais dangalais: citratu (cAPNA), SiO<sub>2</sub> (sAPNA) ir fosfolipidais (fAPNA). Tyrimo metu ištirtas APNA biosuderinamumas, kaupimasis vėžinėse ląstelėse ir APNA citotoksiškumas, bei nustatyti dalelių patekimo į ląsteles keliai. Tyrimo metu pastebėta, kad visos tirtos APNA pasižymi koloidiniu stabilumu terpėje, praturtintoje baltymais. Tai rodo, kad aplink ND susidaro BV, kuris stabilizuoja APNA. Be to, sAPNA į abiejų linijų ląsteles patenka makropinocitozės būdu, fosfolipidais dengtos APNA – nuo KPE būdu. Citratu dengtos APNA į MDA-MB-231 ląsteles patenka nuo KLPE būdu, o MCF-7 ląstelės šias

APNA kaupia KPE būdu. BV analizės rezultatai leido mums suprasti, kurie baltymai gali būti „atsakingi“ už tam tikrą ND patekimo į ląsteles mechanizmą. sAPNA BV yra didžiausias lyginant su kitų padengimų APNA. Taip pat šių APNA BV esantis alfa-2-makroglobulinas ir koaguliacijos faktorius 5 lemia makropinocitozės patekimo kelią; fAPNA KPE būdu patenka dėl apolipoproteino A-I ir koaguliacijos faktoriaus V; cAPNA patekimą į ląsteles lemia su ciklaze susijęs baltymas 1. Atlikus ląstelės membranos proteomikos tyrimus, galime prieiti išvadą, kad gausus trombospondino-1 kiekis randamas MDA-MB-231 ląstelių membranoje lemia cAPNA patekimą į ląsteles KLPE būdu bei geresnį pačių cAPNA kaupimąsi ląstelėse lyginant su kitais dviem paviršių padengimais turinčiomis APNA.

*Reikšminiai žodžiai: retųjų žemės metalų nanodalelės, baltymų vainikas, kaupimasis ląstelėse, endocitozė, apkonversija*

### Literatūra

- [1] G. Jalani, V. Tam, F. Vetrone, M. Cerutti. JACS. 140, 10923-10931 (2018).
- [2] A. Skripka, A. Benayas, R. Marin, P. Canton, E. Hemmer, F. Vetrone. Nanoscale 9, 3079-3085 (2017).
- [3] V. Francia, K. Yang, S. Deville, C. Reker-Smit, I. Nelissen, A. Salvati. ACS Nano 13, 11107-11121 (2019).
- [4] Y. Liu, Z. Wang, Y. Liu, G. Zhu, O. Jacobson, X. Fu, R. Bai, X. Lin, N. Lu, X. Yang, W. Fan, J. Song, Z. Wang, G. Yu, F. Zhang, H. Kalish, G. Niu, Z. Nie, X. Chen. ACS Nano. 11, 10539–10548 (2017).
- [5] S. Schöttler, G. Becker, S. Winzen, T. Steinbach, K. Mohr, K. Landfester, V. Mailänder, F. R. Wurm. Nat. Nanotechnol. 11, 372–377 (2016)