

Lipozomy



Samostatná práce

Tento článek je editován studenty 2. LF UK v rámci plnění jejich studijních povinností (seminární práce – vypracování zkuškových otázek z biofyziky). Ostatní uživatele prosíme, nezasahujte výrazněji do jeho tvorby až do doby, než bude práce odevzdána (s výjimkou malých editací – opravy překlepů, pomoci s formátováním apod.). Máte-li nějaké náměty či připomínky, uveďte je prosím v diskusi (<https://www.wikiskripta.eu/w/Diskuse:Lipozomy>). V případě potřeby kontaktujte autory stránky – naleznete je v historii (<https://www.wikiskripta.eu/index.php?title=Lipozomy&action=history>).

Stránka byla naposledy aktualizována v pondělí 27. 11. 2023 v 23.07.

Lipozomy jsou malé umělé sférické vezikuly tvořené většinou lipidovou dvojvrstvou a vnitřním, od vnějšího okolí izolovaným, kompartmentem. Vzhledem k jejich velikosti, biokompatibilitě a hydrofobickým a hydrofilickým vlastnostem jsou do lipozomů vkládány velké naděje jako do systému pro doručování léků do organismu. Většinou se připravují z cholesterolu a přírodních netoxických fosfolipidů procesem narušení buněčné membrány pomocí ultrazvuku. Z chemického hlediska jsou lipozomy tvořeny fosfolipidy obohacenými o fosfatidylcholin. Na jejich vnějším povrchu mohou být navíc připojeny ligandy potřebné pro rozpoznání a přijetí lipozomu danou tkání. Mezi hlavní typy lipozomů patří mnoholamelární vezikuly (MLV), malé jednodamelární lipozomální vezikuly (SUV) a velké jednodamelární vezikuly (LUV). Množství koncentrických membrán ohraničujících lipozom závisí na podmínkách, při kterých lipozomy vznikají. Nejčastěji jsou ale membrány dvojvrstvé, případně jednovrstvé.

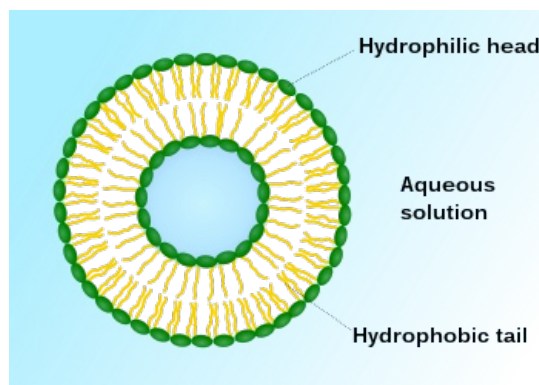


Schéma jednoduchého lipozomu

Historie

Lipozomy poprvé popsal britský hematolog Alec D. Bangham roku 1961 v Barbaham institutu v Cambridge, když spolu s R. W. Hornem testovali nový elektronový mikroskop, přidáním negativního činidla pro vysušení fosfolipidů. Jejich podobnost s plazmatickou membránou byla očividná a záběry z mikroskopu posloužily jako první důkaz, že buněčná membrána je lipidová dvojvrstva. Od sedmdesátých let byly lipozomy intenzivně sledovány rovněž v souvislosti s možnostmi jejich využití ke zvýšení účinnosti podání léčiv, a to prakticky u všech, do úvahy připadajících, aplikačních cest. Od té doby nastal velký pokrok ve vývoji těchto struktur jak na buněčné, tak na subbuněčné úrovni in vivo. K jejich tvorbě bylo postupně použito velké množství amfifilních látek lipidového charakteru a byla nalezena řada postupů umožňujících cíleně připravit lipozomy nejrůznější morfologie a velikosti.

Obecné vlastnosti lipozomů

- jejich velikost je různá
- jejich membrána z fosfolipidů není běžně propustná pro ionty a velké dipóly (jako jsou proteiny a sacharidy)
- amfifilní charakter – lze je použít jako nosiče hydrofilních i hydrofobních látek
- mohou mít neutrální náboj, kladný (kationtové lipozomy) nebo záporný (aniontové lipozomy)
- jako většina organických molekul podléhají biologické degradaci oxidací (kyslíkové radikály působící na dvojné vazby nenasycených mastných kyselin nebo při vysoké teplotě u nasycených mastných kyselin) a hydrolýzou (štěpení esterových vazeb fosfolipidů)

Mechanismus působení

Díky kombinaci hydrofilního a hydrofobního prostředí mohou být lipozomy přepravovány jak hydrofobní, tak i hydrofilní látky. Hydrofilní látky, které nemohou být v blízkosti tuků (tím pádem ani biologické membrány ohraničující lipozom), jsou rozpuštěny ve vodném roztoku, který je uvnitř lipozomu. Na druhou stranu ale hydrofobní látky nemohou být ve vodě, takže k jejich transportu dochází uvnitř biologické membrány, která obklopuje vodné prostředí. Proces proniknutí obsahu lipozomu do buňky je prostý, dochází k fúzi jejich membrán a následnému uvolnění přepravované látky do cytosolu. Takto mohou přes membránu proniknout do buňky látky, které by za normálních okolností skrz buněčnou membránu neprošly (například některé léky).

K uvolnění látky do buňky nemusí dojít po pouhém splynutím membrán, ale také po proběhnutí endocytózy, kdy buňka aktivně vyhledá a pohltí lipozom. Tohoto cíleného požití lze dosáhnout dvěma způsoby. V případě, že cílovou buňkou je makrofág (buňka aktivně fagocytyjící), připraven lipozom takové velikosti, která z něj učiní pravděpodobný cíl fagocytózy. Pokud cílová buňka není výrazně fagocyticky aktivní, tak je potřeba připojit k membráně lipozomu ligand, po jehož rozpoznání buňka lipozom požře. Poté, co je lipozom zavzat do buňky, dochází k degradaci jeho membrán (ale ne jeho obsahu), díky čemuž je uvolněná přenášená látka do cytosolu.

Mezi nejdůležitější příklady využití lipozomů patří lipofekce (přenos DNA do buňky), přeprava barviv do látek, pesticidů do rostlin, enzymů a doplňků stravy do potravy a kosmetických přípravků do kůže. Pro účely ultrasonografie lze využít lipozomů jako obalů kontrastních látek. Neméně významná je jejich funkce jako struktur, na nichž jsou testovány vlastnosti biologických membrán.

Výhody a nevýhody lipozomů

Výhody využití lipozomů jako transportních vesikul pro léky

- buňky imunitního systému je automaticky pohlcují ^[1]
- možnost zabránit působení léků v určitých tkáních
- snadnější transport hydrofilních, nabitých molekul
- snadné pronikání do tkání
- možnost uvolnění léku jen tam, kde je to zapotřebí
- zvýšení efektivity léků ^[1]
- zvýšení stability díky obalení
- nejsou samy o sobě toxické, jsou biokompatibilní, lze je zcela odbourat v organismu a nevyvolávají imunitní reakci organismu
- redukují toxicitu obalené látky
- připojením ligandů je možné zacílit lipozomy jen na určité buňky

Nevýhody

- krátká životnost ^[1]
- někdy dochází k oxidaci fosfolipidů a k jejich hydrolýze
- je možné, že dojde k uniknutí přenášené látky
- nákladná výroba

Fyzikálně-chemické vlastnosti lipozomů

Jsou ovlivněny chemickým složením, velikostí, lamelarity, pH, teplotou, hydratací, technologií přípravy a účinkem van der Waalsových interakcí. Tím je určena jejich uspořádanost, stabilita a chování v organismu.

Vlastnosti určené chemickým složením

- čím kratší jsou uhlovodíkové řetězce mastných kyselin ze kterých jsou lipozomy složeny, tím je teplota fázového přechodu nižší a lipozomy se nám tudíž jeví jako více fluidní
- teplota fázového přechodu je též ovlivněna počtem dvojných vazeb (nepřímá úměra), protože uhlovodíky s dvojnou vazbou se v dvojvrstvě nemůžou k sobě tolik přiblížit na rozdíl od uhlovodíků jednoduchých vazeb
- výjimečně jsou mezi molekulami lipidové dvojvrstvy vmezeřeny také molekuly cholesterolu, které působí jako modelátor fluidity, a napomáhají tak udržovat tekutý charakter membrány
- imunolipozomy mají také na sobě navázané specifické ligandy, které se využívají pro řízení lipozomů při reakcích, jejich označení nebo navázání antigenů
- echogenické lipozomy obsahují molekuly pro organismus bezpečného plynu, proto způsobují vyšší odraz, takže se používají pro kontrastování tkáně při sonografii

Vlastnosti vycházející z lamelarity a velikosti

- unilamerální lipozomy mají díky své malé velikosti dobrý průnik do extravaskulárních prostorů, proto jsou také vhodnými nosiči léků. Jejich větší zakřivení způsobuje rovněž větší membránové napětí a snižuje tak jejich fyzikálně-chemickou stabilitu
- multilamerální lipozomy obsahují více lipidů, a proto se hodí k dopravě lipofilních látek a jsou obecně stabilnější

Vlastnosti vycházející z pH

- protože jsou lipozomy tvořeny lipidy, může při změně pH prostředí dojít k jejich hydrolýze

Vlastnosti vycházející z teploty a stupně hydratace

- při změně teploty, případně změně úrovně hydratace, dochází k přeměně fáze lipozomu

Odkazy

Související články

- Lipozomy a řízené uvolňování léčiv

Reference

1. AKBARZADEH ET AL.,. Liposome: classification, preparation, and applications. *Nanoscale Research Letters*.

Použitá literatura

- AKBARZADEH ET AL.,. Liposome: classification, preparation, and applications. *Nanoscale Research Letters*. 8/2013, roč. 8, s. 1-2, 7, ISSN 1556-276X. DOI: 10.1186/1556-276X-8-102 (<http://dx.doi.org/10.1186%2F1556-276X-8-102>).
- MÍČKOVÁ, Andrea. Core/Shell Nanofibers with Embedded Liposomes as a Drug Delivery System. *Biomacromolecules*. 4/2012, roč. 13, s. 1-2, ISSN 1525-7797. DOI: 10.1021/bm2018118 (<http://dx.doi.org/10.1021%2Fbm2018118>).
- VOCETKOVÁ, K., A. MÍČKOVÁ a T. JAROŠÍKOVÁ. Liposomes—their characterisation, preparation and embedding into nanofibers. *Lékař a technika*. 5/2014, roč. 44, s. 11-18, ISSN 0301-5491.
- WATTS, Geoff. Alec Douglas Bangham. *The Lancet*. 6/2010, roč. 375, s. 2070, ISSN 0140-6736.
- D., A., HORNE a R. W.. Negative Staining of Phospholipids and Their Structural Modification by Surface-Active Agents As Observed in the Electron Microscope. *Journal of Molecular Biology*. (1964), roč. 8, s. 660–668, ISSN 1089-8638.
- DANIELS, Rolf. *Galenic Principles of Modern Skin Care Products* [online]. [cit. 2014-12-05]. <<https://www.carecreations.basf.com/science-excellence>>.
- <https://en.wikipedia.org/wiki/Liposome>
- http://gvm.vm.cz/vyuka/bio_pojmy/hesla/liposomy.html