مجله دنیای میکروب‌ها
سال هفتم شماره اول (پیاپی ۱۸) بهار ۱۳۹۳
صفحات ۸۶-۷۵

Review Article

کاربرد نانوذرات اکسید آهن در میکروب شناسی و اثرات آنها بر میکروارگانیسم ها

علیرضا ابراهیمی نژاد [۱و۲*]، آیدین برنجیان [۲]، سید امین کوهپایه [۳]، یونس قاسمی [۴]

[۱] استادیار، دانشگاه علوم پزشکی فسا، دانشکده پزشکی، گروه بیوتکنولوژی پزشکی، [۲] استادیار، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، مرکز تحقیقات علوم دارویی، [۳] استادیار، دانشگاه علوم پزشکی فسا، دانشکده پزشکی، گروه فارماکولوژی، [۴] استاد، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، دانشکده داروسازی، گروه بیوتکنولوژی دارویی و مرکز تحقیقات علوم دارویی.

چکیده

گسترش استفاده از نانوساختارها در علوم مختلف تجاری سازی آنها را به دنبال داشته است. به طوری که در محصولات تجاری متنوعی از خواص ضدمیکروبی نانوذرات نقره استفاده شده است. در سال های اخیر استفاده از نانوذرات اکسید آهن در تثبیت سلول های میکروبی، از دیگر زمینه های مورد توجه بوده است. از این نانوذرات می توان به منظور دارورسانی هدفمند و موثرتر به محل عفونت استفاده نمود. در این راستا اطلاع از تاثیر نانوذرات اکسید آهن بر فیزیولوژی میکروارگانیسم ها از اهمیت بالایی برخوردار است. نانوذرات اکسید آهن در غلظت های اندک می توانند به عنوان منبع تامین یون آهن مورد نیاز میکروارگانیسم ها عمل کرده و در نتیجه حذف گردد. اما غلظت های بالای این نانوذرات در سلول های میکروبی می تواند با ایجاد تنش وآسیب سلولی موجب کاهش رشد سلولی گردد. از سوی دیگر نانوذرات اکسید آهن قادرند از طریق نیروهای الکترواستاتیک و یا هیدروفوبیک به دیواره سلول های میکروبی اتصال یافته و به عوامل چسبنده سطحی متصل گردند. اشغال فاکتورهای چسبنده سطحی در اتصال میکروارگانیسم ها به سلول های میزبان ایجاد تداخل کرده و در نهایت منجر به کاهش بیماری زایی آنها می شود. اتصال نانوذرات اکسید آهن به دیواره سلولی باکتری ها در عملکرد غشا سلولی نیز اختلال ایجاد کرده و نفوذ پذیری آنرا افزایش می دهد. این امر موجب افزایش انتقال مواد و بهبود بازده فرآیند های صنعتی می گردد.

واژگان کلیدی: تبدیل زیستی، تثبیت سلولی، بیماری زایی، نانوذرات مغناطیسی.

دریافت مقاله: آذر ماه ۹۲ پذیرش برای چاپ: بهمن ماه ۹۲

مقدمه

نانوذرات فلزی از دیر باز به منظور تولید شیشه های رنگی مورد استفاده قرار می گرفته است. اما امروزه استفاده از نانوذرات و نانوساختارها به علمی نوین تبدیل شده و توانسته تمام عرصه های علمی بشر را دگر گون سازد. علم نانوتکنولوژی تا آنجا توسعه یافته که امروزه محصولات تجاری با تکنولوژی نانو در حال گسترش چشمگیر هستند. توسعه نانوتکنولوژی منحصر به علوم مهندسی نبوده و نانوساختارها پا به عرصه زیست شناسی و پزشکی نیز گذاشته اند. پژوهش های گسترده ای جهت دارورسانی هدفمند به بافت های سرطانی انجام گرفته که می توان به واسطه آنها داروهای مورد استفاده در شیمی درمانی را به طور موثر به محل تومور رسانید و از اثرات جانبی این داروها کاست (۱). نانوتکنولوژی به صورت راهکاری جدید جهت برون رفت از مشکلی جدی وارد علم میکروبیولوژی گردید. سلاحی علیه میکروارگانیسم های مقاوم به آنتی بیوتیک ها (۷-۲). قبل از پیدایش آنتی بیوتیک ها بشر از خواص ضد میکروبی یون نقره استفاده می کرد. اما استفاده از این ترکیب به دلیل سمیت و

*) آدرس برای مکاتبه: فارس، فسا، دانشگاه علوم پزشکی فسا، دانشکده پزشکی، گروه بیوتکنولوژی پزشکی.
تلفن: ۰۷۳۱-۲۲۲۰۹۹۴ پست الکترونیک: a.ebrahiminezhad@fums.ac.ir

Archive of SID
www.SID.ir

تغییر رنگ در بافت مورد استفاده، مطلوب نبود و با پیدایش آنتی بیوتیک ها استفاده از یون نقره منسوخ گردید. با پدیدار شدن میکروارگانیسم های مقاوم به آنتی بیوتیک شکل جدیدی از نقره دوباره مورد توجه قرار گرفت. نانوذرات نقره سمیت کمتری نسبت به یون نقره داشته و در بافت مورد استفاده ایجاد تغییر رنگ نمی کنند (۸ و ۹). بنابراین مطالعه در مورد روش های ساخت و خواص ضدمیکروبی این نانوذرات به سرعت گسترش یافت و امروزه خواص ضدمیکروبی نانوذرات نقره جای ابهام ندارد (۷-۲). علم بشری در مورد این فرم جدید از نقره تا آنجا پیشرفت کرده است که هم اکنون شاهد محصولات تجاری هستیم که در آنها از نانوذرات نقره جهت جلوگیری از رشد میکروارگانیسم ها و جلوگیری از تشکیل بیوفیلم استفاده شده است (۱۰ و ۱۱). خدمات نانوفناوری به علوم زیستی و پزشکی به نانوذرات نقره محدود نشده و در آینده نزدیک شاهد استفاده گسترده از نانوذرات اکسید آهن در این عرصه نیز خواهیم بود. ورود نانوذرات اکسید آهن به علوم زیستی و پزشکی در عصر جدید، متخصصین این رشته ها را به تحقیقات گسترده و توسعه کاربردهای این ترکیبات در علوم زیستی و پزشکی واداشت. با تمام تلاش هایی که صورت گرفته، تا به امروز سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) تنها نانوذرات اکسید آهن با روکش دکستران را برای مصارف دارویی و پزشکی تائید نموده است (۱۲ و ۱۳). این ترکیبات به دلیل ویژگی های مغناطیسی مناسب، سمیت بسیار اندک، سازگاری زیستی بالا و سهولت نسبی سنتز، نسبت به نانوذرات دیگر بیشتر مورد توجه محققین بوده اند (۱۲، ۱۹-۱۴).

این نانوذرات در تصویر برداری Magnetic resonance imaging (MRI) به عنوان ماده ایجاد کننده کنتراست (۲۰ و ۲۱)، در نشانه گذاری و جداسازی سلول های حیوانی (۲۲)، دارو رسانی هدفمند (۱) و روش های هایپرترمیا در درمان تومورهای سرطانی کاربردهای گسترده ای یافته اند (۲۳). همچنین این نانوذرات اثر هم افزایی با داروهای ضدسرطان دارند و موجب افزایش اثر بخشی این داروها می شوند (۲۴). علاوه بر کاربرد های قبلی این نانوذرات در علوم پزشکی، یافته های اخیر پنجره دیگری در کاربرد نانوذرات اکسید آهن در پزشکی گشوده است. این ترکیبات دارای خواص ضد میکروبی نیز هستند. گزارشات متعددی مبنی بر اثرات ضد میکروبی این نانوذرات علیه باکتری های گرم مثبت و گرم منفی (۲۵ و ۲۶) و حتی قارچ ها (۲۷) وجود دارد. نانوذرات اکسید آهن به میکروبیولوژی صنعتی نیز پا گذاشته اند. این نانوذرات به منظور تثبیت سلول های میکروبی در فرآیند های صنعتی، تصفیه فاضلاب و یا حذف آلودگی های میکروبی مورد استفاده قرار گرفته اند (۳۰-۲۸) این تکنولوژی تا آنجا پیشرفت کرده که می توان به طور اختصاصی تنها یک میکروارگانیسم خاص و یا میکروارگانیسم های بیماری زا را جداسازی نمود (۳۱). در مقاله حاضر ابتدا نگاهی به ساختار و متداول ترین روش ساخت نانوذرات اکسید آهن خواهیم داشت و در ادامه به کاربرد های آنها در علم میکروبیولوژی و اثرات این نانوذرات بر میکروارگانیسم ها پرداخته می شود.

ساختار نانوذرات اکسید آهن

مگنتیت (Magnetite) یکی از متداول ترین کانی های آهن در پوسته زمین بوده و نانوذرات مگنتیت متداول ترین نانوذرات اکسید آهن مورد استفاده در علم نانوتکنولوژی می باشند. مگنتیت در حقیقت یک ترکیب یونی دوگانه است که از اتم های فلزی آهن و نافلز اکسیژن به واسطه پیوندهای شیمیایی اکسید آهن II با اکسید آهن III شکل می گیرد. به همین دلیل به نام های دیگری از جمله اکسید آهن (II و III) یا اکسید فروس-فریک نیز مشهور می باشد. اما نام IUPAC آن iron(II) di-iron (III) oxide است که با فرمول شیمیایی $FeO{\cdot}Fe_2O_3$ (Fe_3O_4) نشان داده می شود. کریستال مگنتیت دارای یک ساختار مکعبی متشکل از اکسیژن، آهن (II) و آهن (III) است که در آن نیمی از یون های آهن (III) در کوئوردیناسیون هشت وجهی و نیم دیگر در کوئوردیناسیون چهار وجهی با اتم های اکسیژن قرار دارند (شکل ۱). در محیط های آبی اربیتال های اشغال نشده از اتم های آهن سطح

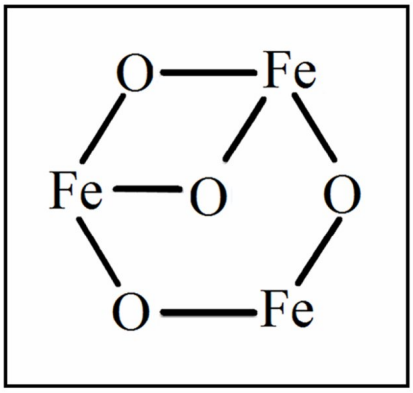
Archive of SID
www.SID.ir

نانوذرات با مولکول های آب و یا یون های هیدروکسیل (OH^-) تشکیل کوئوردیناسیون می دهند. تشکیل این کوئوردیناسیون موجب می گردد که سطح نانوذرات اکسید آهن را گروه های OH^-– اشغال نمایند (۳۲).

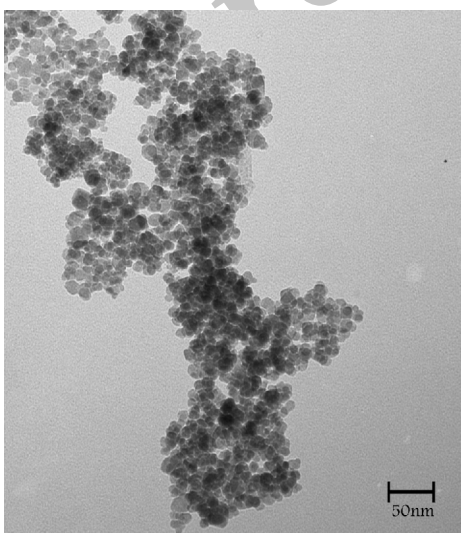
نانوذرات اکسید آهن از نظر فیزیکوشیمیایی بسیار ناپایدار هستند. این ترکیبات در برابر اکسیژن هوا به سرعت اکسید شده و به Fe_2O_3 تبدیل می گردند (۳۳). این ذرات به دلیل داشتن خواص هیدروفوبیک و مغناطیسی از نظر کلوئیدی در محیط های آبی و بیولوژیک بسیار ناپایدارند. علاوه بر این مشکلات فیزیکوشیمیایی، نانوذرات اکسید آهن به صورت برهنه دارای خواص سمی برای سلول ها و میکروارگانیسم ها هستند که در قسمت های بعدی به آنها خواهیم پرداخت. بنابراین به منظور استفاده از این نانو ذرات لازم است تا سطح آنها با ترکیبات هیدروفیل و زیست سازگار پوشش دهی شود. با استفاده از پوشش های زیست سازگار مانند دکستران (۳۴-۳۷)، پلی ونیل الکل (۱۶ و ۳۶)، پلی اتیلن گلیکول (۳۸) ، پلولان (۳۹)، دی مرکاپتوسوکسینیک اسید (۱۴)، سیلیکا (۴۰) ، آمینواسیدها (۳۲) و پروتئین هایی مانند آلبومین (۳۵) و ترانسفرین (۳۴) می توان اثرات منفی نانوذرات اکسید آهن را به طور کامل حذف و یا به میزان زیادی کاهش داد. همچنین می توان خصوصیات فیزیکوشیمیایی آنها را نیز بهبود بخشید (۳۲ و ۴۰). حتی جذب بیومولکول های موجود در محیط های کشت بر سطح نانوذرات برهنه اکسید آهن، موجب کاهش قابل توجه اثرات سمیت این ذرات می شود (۱۲). استفاده از پوشش جهت افزایش پایداری فیزیکوشیمیایی در نانوذرات اکسید آهن ایجاد یک مشکل اساسی می کند و آن کاهش میزان پاسخ به میدان مغناطیسی توسط این ذرات است. میزان کاهش در توان مغناطیسی وابسته به نوع و میزان پوشش است. استفاده از ترکیبات پلیمری و یا سیلیکا می تواند به مقدار زیادی موجب کاهش توان مغناطیسی شود اما پوشش با ترکیباتی که بر روی سطح نانوذرات ایجاد شبکه و لایه ضخیم نمی کنند اثر چندانی بر پاسخ مغناطیسی ذرات نخواهد داشت. از طرف دیگر پوشش های نوع دوم خواص کلوئیدی را چندان بهبود نمی بخشند. در واقع باید بتوان یک حالت بهینه از نوع و میزان پوشش فراهم کرد تا با کاهش نه چندان زیاد در پاسخ مغناطیسی نانوذرات، ویژگی های فیزیکوشیمیایی به نحو مطلوبی بهبود یابد (۳۲ و ۴۱).

نانوذرات اکسید آهن و تثبیت سلول های باکتریایی

سلول های باکتریایی (گرم مثبت و گرم منفی) دارای بار سطحی منفی بوده و همچنین دارای مناطق هیدروفوب بر روی سطح خود می باشند (۴۳). این ویژگی های سطحی به سلول های باکتریایی امکان اتصال به سطوح مختلف را می دهند. از سوی دیگر نانوذرات با استفاده از همین ویژگی قادرند به سطح



شکل ۱: ساختار مولکولی مگنتیت.



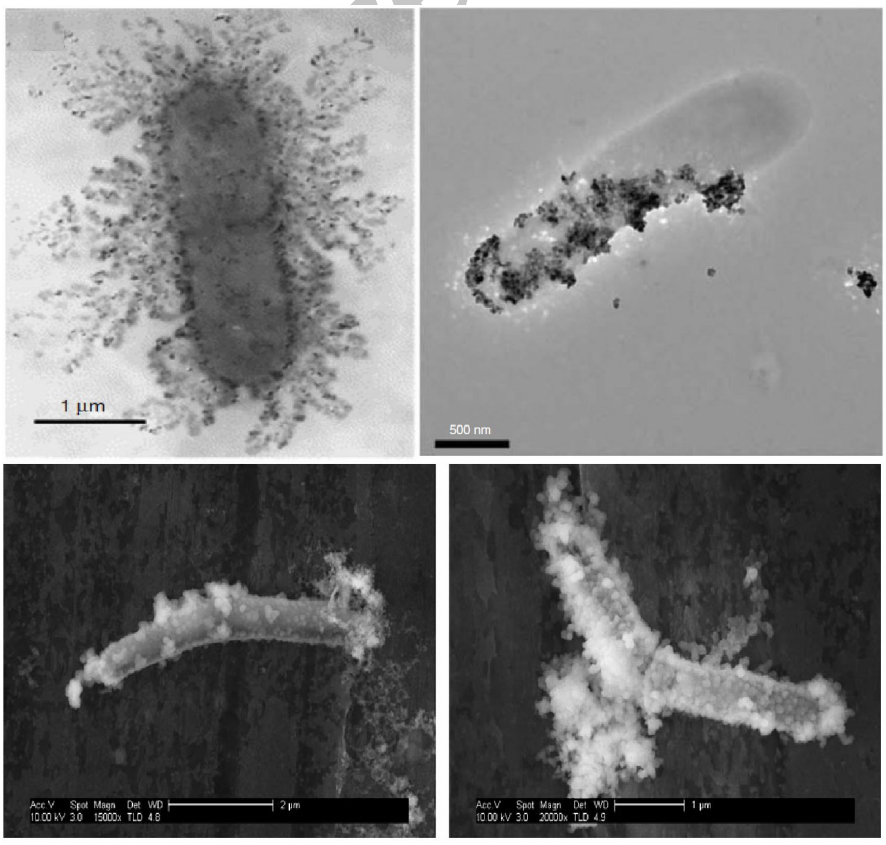
شکل ۲: تصویر میکروسکوپ الکترونی نگاره (TEM) از نانوذرات اکسید آهن (۳۲، ۴۰ و ۴۲)

www.SID.ir

باکتری ها و دیگر سلول های میکروبی اتصال یابند (شکل۳). اتصال نانوذرات مغناطیسی مانند نانوذرات اکسید آهن به سطح سلول های میکروبی موجب می گردد تا این میکروارگانیسم ها رفتاری مشابه میکروارگانیسم های مگنتوتاکتیک بروز داده و به سمت میدان مغناطیسی جذب گردند. این تکنیک به طور زیادی توسط محققین مختلف به منظور تثبیت سلول های میکروبی مورد استفاده قرار گرفته است.

انصاری (Ansari) و همکارانش نانوذرات اکسید آهن با روکش آمینواسیدی گلیسین را با استفاده از نیروهای الکترواستاتیک و هیدروفوبیک به سطح باکتری *رودوکوکوس اریتروپولیس* (*Rhodococcus erythropolis*) اتصال داده و از آن به منظور گوگرد زدایی زیستی (بیودسولفوریزاسیون) (DBT Dibenzothiophene) استفاده کردند.

آنها نشان داده اند که اتصال نانوذرات اکسید آهن به سطح این باکتری موجب افزایش نفوذپذیری غشا و در نتیجه افزایش کارایی *رودوکوکوس اریتروپولیس* در گوگرد زدایی زیستی می شود (۲۸). در پژوهش دیگری یو- گانگ (Yu-Guang) و همکارانش از نانوذرات اکسید آهن با پوشش آمونیوم اولئات برای تثبیت باکتری *رودوکوکوس اریتروپولیس* و دسولفوریزاسیون DBT استفاده کردند. این نانوذرات با نیروهای هیدروفوبیک و خواص حاصل از مقیاس نانو به سطح باکتری ها اتصال می یابند. هر گرم از نانوذرات اکسید آهن با پوشش آمونیوم اولئات می تواند ۵۳۰ گرم سلول خشک باکتریایی را تثبیت نماید (۳۰). از نیروهای الکترواستاتیک و هیدروفوبیک بین نانوذرات اکسید آهن و سطح باکتری ها برای جداسازی باکتری های بیماری زا از آب، مواد غذایی و نمونه ادرار نیز استفاده شده است. بازده این روش جداسازی به عواملی مانند غلظت نانوذرات مورد استفاده، pH و قدرت یونی محیط بستگی دارد. محققین توانسته اند با استفاده از این روش باکتری ها را با بازده ۸۸/۵ تا ۹۹/۱ درصد جداسازی نمایند (۲۹).



شکل ۳: تصاویر میکروسکوپ الکترونی از اتصال نانوذرات اکسید آهن به سطح سلول های باکتریایی (۲۸ و ۴۴)

www.SID.ir

جداسازی و شناسایی اختصاصی باکتری ها

شناسایی و جداسازی باکتری های بیماری زا در زمان بسیار اندک و بدون نیاز به غنی سازی و یا تجهیزات و تکنیک های پیچیده مزایای بسیاری در زمینه های مختلف علم میکروبیولوژی فراهم می آورد. تکنیک های متداول امروزی قادر به شناسایی باکتری ها در غلظت های کمتر از CFU/mL 10^{-2} بدون غنی سازی نیستند. این درحالی است که با استفاده از نانوذرات آهن اصلاح شده با عوامل سطحی خاص، می توان باکتری مورد نظر را با غلظت حدود CFU/ml ۱۰ شناسایی و جداسازی نمود (۴۵). در این روش از نانوذرات اکسید آهن پوشش داده شده با ترکیباتی که به طور اختصاصی به عوامل سطحی سلول های باکتریایی اتصال می یابند استفاده می شود. این ترکیبات اختصاصی می توانند انواع آنتی بیوتیک ها مانند ونکومایسین، جنتامیسین و یا آنتی بادی مونوکلونال و لکتین ها باشند (۳۱، ۴۶ و ۴۷). در این تکنیک، نانوذرات اکسید آهن اختصاصی شده برای یک باکتری مشخص به سوسپانسیون سلولی افزوده شده و اجازه داده می شود تا واکنش های لازم بین نانوذرات و عوامل سطحی سلول هدف انجام گیرد. زمان مجاورسازی نانوذرات با سوسپانسیون سلولی به نحوی انتخاب می شود تا اکثر سلول های هدف شناسایی شده و در عین حال تداخلات غیر اختصاصی نیز صورت نگیرد. اتصال نانوذرات مغناطیسی به سلول های هدف به طور اختصاصی آنها را به میدان مغناطیسی حساس می کند. در حالی که دیگر سلول های موجود در جمعیت میکروبی هیچ گونه پاسخی به میدان نخواهند داد. در نهایت سوسپانسیون سلول به همراه نانوذرات در میدان مغناطیسی قرار داده شده و سلول های هدف استخراج می گردند.

تثبیت سلول های جلبک تک سلولی (ریزجلبک ها)

ریزجلبک ها پتانسیل های بالایی در میکروبیولوژی صنعتی و بیوتکنولوژی دارند. این سلول ها به عنوان منابعی جهت تولید ترکیبات ارزشمندی همچون اسیدهای چرب-امگا سه (۴۸)، پروتئین ها (۴۹ و ۵۰)، رنگدانه ها (۵۱ و ۵۲)، مکمل های غذایی، خوراک دام، کربوهیدرات و چربی جهت تولید سوخت زیستی کاربرد دارند (۵۳ و ۵۴). برای این مقاصد باید توده زیستی انبوهی از ریزجلبک فراهم آید. یکی از مراحل مشکل ساز و پرهزینه در این فرآیند جداسازی توده زیستی از مایع کشت می باشد. غلظت سلولی در مایع کشت ریزجلبک ها اغلب پایین بوده و همین امر موجب افزایش هزینه ها در فرآیند های پایین دستی می گردد. امروزه به منظور جداسازی سلول های ریزجلبک از روش هایی مانند سانتریفیوژ، فیلتراسیون، فلوکولاسیون و رسوب گذاری استفاده می شود. روش جایگزینی که در سال های اخیر مورد توجه قرار گرفته، تثبیت و جداسازی ریزجلبک ها با استفاده از نانوذرات اکسید آهن است (۵۵). این نانوذرات سمیت اندکی برای ریزجلبک ها دارند (۱۲ و ۵۶) و تولید آنها در مقیاس وسیع نسبتاً آسان و مقرون به صرفه است. علاوه بر این مزیت ها، نانوذرات اکسید آهن به راحتی با استفاده از میدان مغناطیسی قابل دست ورزی بوده و می توان با صرف کمترین میزان انرژی آنها را رسوب دهی و یا جمع آوری کرد (۳۲ و ۵۵). این نانوذرات قابلیت بسیار مناسبی جهت اتصال به سطح سلول های ریزجلبک با استفاده از نیروهای الکترواستاتیک دارند و می توان به سادگی با افزودن آنها به محیط کشت سلول های ریزجلبک را تثبیت نمود (۵۵). نیروهای الکترواستاتیک نسبت به اتصالات کووالان این مزیت را فراهم می نمایند که بتوان پس از جمع آوری توده زیستی مورد نظر با تغییر اندکی در pH، قدرت این نیروها را کاهش داده و با استفاده از ارتعاشات صوتی ملایم نانوذرات را از سطح سلول های ریزجلبک جداسازی و مجدداً مورد استفاده قرار داد (۵۷). نانوذرات اکسید آهن به روش های دیگری نیز جهت تثبیت سلول های ریزجلبک به کار می روند. برای مثال می توان سلول های ریزجلبک را در یک ماتریکس پلیمری حاوی نانوذرات اکسید آهن تثبیت نمود. سلول های تثبیت شده در چنین ماتریکسی را می توان به راحتی با استفاده از یک میدان مغناطیسی از محیط مایع جداسازی کرد.

اروگلو (Eroglu) و همکارانش از ماتریکس پلی ونیل پرولیدون (PVP) حاوی نانوذرات اکسید آهن به منظور تثبیت سلول های

Archive of SID
www.SID.ir

ریزجلبک *کلرلا ولگاریس* (*Chlorella vulgaris*) استفاده کردند. در این پژوهش نشان داده شد که سلول های *کلرلا ولگاریس* در داخل چنین ماتریکسی می توانند زنده بمانند (۵۸).

اثرات ضد میکروبی نانوذرات اکسید آهن

نانوذرات اکسید آهن موجب نشت لاکتات دهیدروژناز از غشا سلول، ایجاد اختلال در عملکرد میتوکندری، متراکم شدن کروموزوم و تولید رادیکال های آزاد اکسیژن (ROS) می شوند. رادیکال های آزاد اکسیژن تعادل بین فشار اکسیداتیو و سیستم آنتی اکسیدان سلولی را به هم زده و موجب پراکسیداسیون لیپید های غشایی، اکسیداسیون آنزیم ها و پروتئین های ساختاری، شکسته شدن مولکول DNA و در نهایت موجب مرگ سلولی می شوند (۱۲، ۱۵ و ۳۷). نانوذرات اکسید آهن برهنه تشکیل میکروفیلامنت ها را کاهش داده و شبکه اکتین سلولی را تخریب می کنند. این امر منجر به کوچک و کروی شدن سلول ها می گردد (۳۴، ۳۹ و ۵۹). این ذرات موجب فرسایش غشا پلاسمایی، تشکیل حباب هایی به سمت خارج سلول و اختلال در نفوذپذیری اختصاصی غشا پلاسمایی می شوند (۳۴ و ۳۵).

میزان سمیت سلولی نانوذرات اکسید آهن وابستگی زیادی به ارگانیسم مورد آزمایش دارد (۶۰). برخی ارگانیسم ها حتی در برابر نانوذرات با پوشش زیست سازگار نیز حساس هستند (۳۴). اما در برخی دیگر این نانو ذرات موجب افزایش سرعت رشد می گردد (۳۵ و ۳۸). میزان افزایش رشد میکروبی وابسته به غلظت نانوذرات بوده و در غلظت های اندک، نانوذرات می توانند به عنوان منابعی جهت تامین یون آهن مورد نیاز میکروارگانیسم عمل کرده و رشد را بهبود بخشند (۴۲). میکروارگانیسم ها از چندین مکانیسم برای فراهم سازی آهن مورد نیاز خود بهره می برند. میکروارگانیسم هایی مانند باکتری ها و قارچ ها ترکیبات شلات کننده آهن از قبیل سیدروفورها را که به یون های آهن III اتصال می یابند به محیط تراوش می کنند. برخی میکروارگانیسم های بیماری زا مانند *لیستریا مونوسیتوژنز* (*Listeria monocytogenes*) قادرند با استفاده از پروتئین های سطحی متصل شونده به ترانسفرین، آهن متصل به ترانسفرین را از میزبان خود دریافت نمایند (۶۱). همچنین میکروارگانیسم ها قادرند با ترشح آنزیم های احیا کننده آهن، یون های آهن محلول را ایجاد کنند (۶۲). به طور اختصاصی نشان داده شده است که باکتری *شیوانلا اونیدنسیس* (*Shewanella oneidensis*) از نانوذرات هماتیت (α-Fe_2O_3) به عنوان گیرنده الکترون استفاده کرده و یون های فریک را احیاء می کند (۶۳). نانوذرات اکسید آهن مانند یک شمشیر دولبه عمل کرده و در غلظت های بالا اثرات مخرب شان بر روی میکروارگانیسم ها بیشتر از اثرات مفید آنها است. بنابراین با افزایش غلظت نانوذرات به تدریج تاثیرات مثبت افزایش دهنده رشد رنگ باخته و اثرات ممانعت کننده از رشد پدیدار می شوند (۴۲).

نانوذرات اکسید آهن موجب افزایش اثربخشی آنتی بیوتیک ها می شوند. استفاده از نانوذرات اکسید آهن به عنوان نانوحامل های آنتی بیوتیکی موجب می گردد تا حساسیت میکروارگانیسم ها به آنتی بیوتیک افزایش یابد. در پژوهشی که در سال ۲۰۱۳ توسط کوتار (Cotar) و همکارانش انجام گرفت، نشان داده شده است که نانوذرات اکسید آهن حامل پنی سیلین، استرپتومایسین، اریترومایسین، کانامایسین و سفوتاکسیم دارای حداقل غلظت ممانعت کننده رشد (MIC) پایین تری نسبت به هر یک از آنتی بیوتیک ها به تنهایی هستند (۶۴).

میکروارگانیسم ها برای اتصال به بافت ها و سلول های میزبان، از ساختارهای چسبنده سطحی (Adhesion Factors) بهره می برند. اتصال نانوذرات اکسید آهن به دیواره سلولی و ساختارهای سطحی میکروارگانیسم ها موجب اشغال و غیر فعال شدن فاکتور های چسبنده میکروارگانیسم شده و در نتیجه از اتصال آنها به سوبسترای سلولی میزبان ممانعت می کنند. این تاثیر در سلول های *استافیلوکوکوس اورئوس* (*S. aureus*) و *کاندیدا آلبیکنس* (*Candida albicans*) به اثبات رسیده است (۲۷). اتصال نانوذرات اکسید آهن اصلاح شده با گروه های سطحی آمینو به سطح سلول های باکتریایی *لیستریا مونوسیتوژنز* تاثیر چشمگیری بر توانایی این میکروارگانیسم

Archive of SID

www.SID.ir

در نفوذ به سلول های میزبان دارد.

احتمالاً کاهش قدرت بیماری زایی در این میکروارگانیسم به دلیل اشغال ساختارهای سطحی و عوامل چسبنده این باکتری توسط نانوذرات اکسید آهن می باشد (۶۵).

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله از تمام پژوهشگرانی که در سرتاسر جهان و کشور عزیزمان نتایج مطالعات شان در گردآوری این مقاله نقش داشته است کمال امتنان را دارند.

References

1. Arap W, Pasqualini R, Ruoslahti E. Cancer treatment by targeted drug delivery to tumor vasculature in a mouse model. Science. 1998; 279(5349): 377-380.

2. Gopinath V, MubarakAli D, Priyadarshini S, Priyadharsshini NM, Thajuddin N, Velusamy P. Biosynthesis of silver nanoparticles from *Tribulus terrestris* and its antimicrobial activity: A novel biological approach. Colloids Surf B Biointerfaces. 2012; 96: 69-74.

3. Prabhu S, Poulose EK. Silver nanoparticles: mechanism of antimicrobial action, synthesis, medical applications, and toxicity effects. Int Nano Lett. 2012; 2(1): 1-10.

4. Rai M, Deshmukh S, Ingle A, Gade A. Silver nanoparticles: the powerful nanoweapon against multidrug-resistant bacteria. J Appl Microbiol. 2012; 112(5): 841-852.

5. Bankura K, Maity D, Mollick M, Mondal D, Bhowmick B, Bain M, Chakraborty A, Sarkar J, Acharya K, Chattopadhyay D. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of dextran stabilized silver nanoparticles in aqueous medium. Carbohydr Polym. 2012; 89(4): 1159-1165.

6. Zhang H, Smith JA, Oyanedel-Craver V. The effect of natural water conditions on the anti-bacterial performance and stability of silver nanoparticles capped with different polymers. Water Res. 2012; 46(3): 691-699.

7. Yang G, Xie J, Hong F, Cao Z, Yang X. Antimicrobial activity of silver nanoparticle impregnated bacterial cellulose membrane: Effect of fermentation carbon sources of bacterial cellulose. Carbohydr Polym. 2012; 87(1): 839-845.

8. Asghari S, Johari SA, Lee JH, Kim YS, Jeon YB, Choi HJ, Moon MC, Yu IJ. Toxicity of various silver nanoparticles compared to silver ions in *Daphnia magna*. J Nanobiotechnol. 2012; 10(14): 1-14.

9. Beer C, Foldbjerg R, Hayashi Y, Sutherland DS, Autrup H. Toxicity of silver nanoparticles-Nanoparticle or silver ion? Toxicol Lett. 2012; 208(3): 286-292.

10. Ragaseema V, Unnikrishnan S, Kalliyana Krishnan V, Krishnan LK. The antithrombotic and antimicrobial properties of PEG-protected silver nanoparticle coated surfaces. Biomaterials. 2012; 33(11): 3083-3092.

11. Liu Y, Zheng Z, Zara JN, Hsu C, Soofer DE, Lee KS, Siu RK, Miller LS, Zhang X, Carpenter D. The antimicrobial and osteoinductive properties of silver nanoparticle/poly (dl-lactic-co-glycolic acid)-coated stainless steel. Biomaterials. 2012; 33(34): 8745-8756.

12. Singh N, Jenkins GJ, Asadi R, Doak SH. Potential toxicity of superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPION). Nano Rev. 2010;1.

Archive of SID

www.SID.ir

13. Viota JL, Arroyo FJ, Delgado AV, Horno J. Electrokinetic characterization of magnetite nanoparticles functionalized with amino acids. J Colloid Interface Sci. 2010; 344(1): 144-149.

14. Ge YQ, Zhang Y, Xia JG, Ma M, He SY, Nie F, Gu N. Effect of surface charge and agglomerate degree of magnetic iron oxide nanoparticles on KB cellular uptake in vitro. Colloid Surface B. 2009; 73(2): 294-301.

15. Karlsson HL, Gustafsson J, Cronholm P, Möller L. Size-dependent toxicity of metal oxide particles—A comparison between nano- and micrometer size. Toxicol Lett. 2009; 188(2): 112-118.

16. Mahmoudi M, Simchi A, Imani M, Shokrgozar MA, Milani AS, Häfeli UO, Stroeve P. A new approach for the in vitro identification of the cytotoxicity of superparamagnetic iron oxide nanoparticles. Colloids Surf B Biointerfaces. 2010; 75(1): 300-309.

17. Patlolla A, Berry A, Land D, Tchounwou P. Determining cytotoxicity of nano iron oxide in HepG2 cell line using MTT assay. Sixth International Symposium on Recent Advances in Environmental Health Research; September 13-16; Marriott Hotel, Jackson, Mississippi. USA.2009. p. 53.

18. Reddy LH, Arias JL, Nicolas J, Couvreur P. Magnetic nanoparticles: design and characterization, toxicity and biocompatibility, pharmaceutical and biomedical applications. Chem Rev. 2012; 112(11): 5818-5878.

19. Colombo M, Carregal-Romero S, Casula MF, Gutiérrez L, Morales MP, Böhm IB, Heverhagen JT, Prosperi D, Parak WJ. Biological applications of magnetic nanoparticles. Chem Soc Rev. 2012; 41(11): 4306-4334.

20. Huang J, Zhong X, Wang L, Yang L, Mao H. Improving the magnetic resonance imaging contrast and detection methods with engineered magnetic nanoparticles. Theranostics. 2012; 2(1): 86-102.

21. Yigit MV, Moore A, Medarova Z. Magnetic nanoparticles for cancer diagnosis and therapy. Pharm Res. 2012; 29(5): 1180-1188.

22. Andreas K, Georgieva R, Ladwig M, Mueller S, Notter M, Sittinger M, Ringe J. Highly efficient magnetic stem cell labelling with citrate-coated super paramagnetic iron oxide nanoparticles for MRI tracking. Biomaterials. 2012; 33(18): 4515-4525.

23. Asin L, Ibarra M, Tres A, Goya G. Controlled cell death by magnetic hyperthermia: effects of exposure time, field amplitude, and nanoparticle concentration. Pharm Res. 2012; 29(5): 1319-1327.

24. Jing H, Wang J, Yang P, Ke X, Xia G, Chen B. Magnetic Fe_3O_4 nanoparticles and chemotherapy agents interact synergistically to induce apoptosis in lymphoma cells. Int J Nanomedicine. 2010; 5: 999.

25. Ramteke C, Ketan Sarangi B, Chakrabarti T, Mudliar S, Satpute D, Avatar Pandey R. Synthesis and broad spectrum antibacterial activity of magnetite ferrofluid. Curr Nanosci. 2010; 6(6): 587-591.

Archive of SID

www.SID.ir

26. Grumezescu AM, Mihaiescu DE, Mogosanu DE, Chifiriuc MC, Lazar V, Calugarescu I, Traistaru V. In vitro assay of the antimicrobial activity of Fe3O4 and CoFe2O4 / oleic acid - core/shell on clinical isolates of bacterial and fungal strains. Optoelectron Adv Mat. 2010; 4(11): 1798-1801.

27. Chifiriuc C, Lazar V, Bleotu C, Calugarescu I, Grumezescu AM, Mihaiescu DE, Mogosanu DE, Buteica AS, Buteica E. Bacterial adherence to the cellular and inert substrate in the presence of Cofe2O4 and Fe3O4/Oleic Acid - Core/Shell. Dig J Nanomater Bios. 2011; 6(1): 37-42.

28. Ansari F, Grigoriev P, Libor S, Tothill IE, Ramsden JJ. DBT degradation enhancement by decorating *Rhodococcus erythropolis* IGST8 with magnetic Fe3O4 nanoparticles. Biotechnol Bioeng. 2009; 102(5): 1505-1512.

29. Huang YF, Wang YF, Yan XP. Amine-functionalized magnetic nanoparticles for rapid capture and removal of bacterial pathogens. Environ Sci Technol. 2010; 44(20): 7908-7913.

30. Li YG, Gao HS, Li WL, Xing JM, Liu HZ. In situ magnetic separation and immobilization of dibenzothiophene-desulfurizing bacteria. Bioresour Technol. 2009; 100(21): 5092-5096.

31. Jin Z. Bioconjugated magnetic nanoparticles for rapid capture of gram-positive bacteria. J Biosensors Bioelectronics. 2012; S11(005).

32. Ebrahiminezhad A, Ghasemi Y, Rasoul-Amini S, Barar J, Davaran S. Impact of amino-acid coating on the synthesis and characteristics of iron-oxide nanoparticles (IONs). Bull Korean Chem Soc. 2012; 33(12): 3957-3962.

33. Colombo U, Gazzarrini F, Lanzavecchia G, Sironi G. Magnetite oxidation: A proposed mechanism. Science. 1965; 147(3661): 1033-1033.

34. Berry CC, Wells S, Charles S, Aitchison G, Curtis ASG. Cell response to dextran-derivatised iron oxide nanoparticles post internalisation. Biomaterials. 2004; 25(23): 5405-5413.

35. Berry CC, Wells S, Charles S, Curtis ASG. Dextran and albumin derivatised iron oxide nanoparticles: influence on fibroblasts in vitro. Biomaterials. 2003; 24(25): 4551-4557.

36. Cengelli F, Maysinger D, Tschudi-Monnet F, Montet X, Corot C, Petri-Fink A, Hofmann H, Juillerat-Jeanneret L. Interaction of functionalized superparamagnetic iron oxide nanoparticles with brain structures. J Pharmacol Exp Ther. 2006; 318(1): 108-116.

37. Muller K, Skepper JN, Posfai M, Trivedi R, Howarth S, Corot C, Lancelot E, Thompson PW, Brown AP, Gillard JH. Effect of ultrasmall superparamagnetic iron oxide nanoparticles (Ferumoxtran-10) on human monocyte-macrophages in vitro. Biomaterials. 2007; 28(9): 1629-1642.

38. Gupta AK, Wells S. Surface-modified superparamagnetic nanoparticles for drug delivery: preparation, characterization, and cytotoxicity studies. IEEE Trans Nanobioscience. 2004; 3(1): 66-73.

39. Gupta AK, Gupta M. Cytotoxicity suppression and cellular uptake enhancement of surface modified magnetic nanoparticles. Biomaterials. 2005; 26(13): 1565-1573.

Archive of SID

www.SID.ir

40. Ebrahiminezhad A, Ghasemi Y, Rasoul Amini S, Barar J, Davaran S. Preparation of novel magnetic fluorescent nanoparticles using amino acids. Colloid Surface B. 2013; 102: 534-539.

41. Akbarzadeh A, Mikaeili H, Zarghami N, Mohammad R, Barkhordari A, Davaran S. Preparation and in vitro evaluation of doxorubicin-loaded Fe3O4 magnetic nanoparticles modified with biocompatible copolymers. Int J Nanomedicine. 2012; 7: 511-526.

42. Ebrahiminezhad A, Davaran S, Rasoul-Amini S, Barar J, Moghadam M, Ghasemi Y. Synthesis, characterization and anti-*Listeria monocytogenes* effect of amino acid coated magnetite nanoparticles. Curr Nanosci. 2012; 8(6): 868-874.

43. Dickson JS, Koohmaraie M. Cell surface charge characteristics and their relationship to bacterial attachment to meat surfaces. Appl Environ Microbiol. 1989; 55(4): 832.

44. Chwalibog A, Sawosz E, Hotowy A, Szeliga J, Mitura S, Mitura K, Grodzik M, Orlowski P, Sokolowska A. Visualization of interaction between inorganic nanoparticles and bacteria or fungi. Int J Nanomedicine. 2010; 5: 1085-1094.

45. Gu H, Ho PL, Tsang KW, Wang L, Xu B. Using biofunctional magnetic nanoparticles to capture vancomycin-resistant enterococci and other gram-positive bacteria at ultra low concentration. J Am Chem Soc. 2003; 125(51): 15702-15703.

46. Gu H, Xu K, Xu C, Xu B. Biofunctional magnetic nanoparticles for protein separation and pathogen detection. Chem Commun. 2006; 9: 941-949.

47. Akin D, Sturgis J, Ragheb K, Sherman D, Burkholder K, Robinson JP, Bhunia AK, Mohammed S, Bashir R. Bacteria-mediated delivery of nanoparticles and cargo into cells. Nat Nanotechnol. 2007; 2(7): 441-449.

48. Doughman SD, Krupanidhi S, Sanjeevi CB. Omega-3 fatty acids for nutrition and medicine: considering microalgae oil as a vegetarian source of EPA and DHA. Curr Diabetes Rev. 2007; 3(3): 198-203.

49. Rasoul Amini S, Ghasemi Y, Morowvat MH, Mohagheghzadeh A. PCR amplification of 18S rRNA, single cell protein production and fatty acid evaluation of some naturally isolated microalgae. Food Chem. 2009; 116(1): 129-136.

50. Becker E. Micro-algae as a source of protein. Biotechnol Adv. 2007; 25(2): 207-210.

51. Ye ZW, Jiang JG, Wu GH. Biosynthesis and regulation of carotenoids in *Dunaliella*: Progresses and prospects. Biotechnol Adv. 2008; 26(4): 352-360.

52. Macías-Sánchez M, Mantell C, Rodriguez M, de la, Martínez de la Ossa E, Lubián L, Montero O. Comparison of supercritical fluid and ultrasound-assisted extraction of carotenoids and chlorophyll a from *Dunaliella salina*. Talanta. 2009; 77(3): 948-952.

53. Singh J, Gu S. Commercialization potential of microalgae for biofuels production. Renew Sustain Energy Rev. 2010; 14(9): 2596-2610.

54. Demirbas A, Fatih Demirbas M. Importance of algae oil as a source of biodiesel. Energy Convers Manage. 2011; 52(1): 163-170.

Archive of SID

www.SID.ir

55. Xu L, Guo C, Wang F, Zheng S, Liu CZ. A simple and rapid harvesting method for microalgae by in situ magnetic separation. Bioresour Technol. 2011; 102(21): 10047-10051.

56. Kadar E, Rooks P, Lakey C, White DA. The effect of engineered iron nanoparticles on growth and metabolic status of marine microalgae cultures. Sci Total Environ. 2012; 439: 8-17.

57. Prochazkova G, Safarik I, Branyik T. Harvesting microalgae with microwave synthesized magnetic microparticles. Bioresour Technol. 2012; 130: 472-477.

58. Eroglu E, D'Alonzo N, Smith SM, Raston1 CL. Entrapment of microalgae cells within magnetic polymer matrix. Nanoscale. 2013; 5:2627-2631.

59. Pisanic TR, 2nd, Blackwell JD, Shubayev VI, Finones RR, Jin S. Nanotoxicity of iron oxide nanoparticle internalization in growing neurons. Biomaterials. 2007; 28(16): 2572-2581.

60. Brunner TJ, Wick P, Manser P, Spohn P, Grass RN, Limbach LK, Bruinink A, Stark WJ. In vitro cytotoxicity of oxide nanoparticles: comparison to asbestos, silica, and the effect of particle solubility. Environ Sci Technol. 2006; 40(14): 4374-4381.

61. Hartford T, Obrien S, Andrew PW, Jones D, Roberts IS. Utilization of transferrin-bound Iron by *Listeria monocytogenes*. FEMS Microbiol Lett. 1993; 108(3): 311-318.

62. Conte MP, Longhi C, Polidoro M, Petrone G, Buonfiglio V, DiSanto S, Papi E, Seganti L, Visca P, Valenti P. Iron availability affects entry of *Listeria monocytogenes* into the enterocytelike cell line Caco-2. Infect Immun. 1996; 64(9): 3925-3929.

63. Bose S, Hochella Jr MF, Gorby YA, Kennedy DW, McCready DE, Madden AS, Lower BH. Bioreduction of hematite nanoparticles by the dissimilatory iron reducing bacterium *Shewanella oneidensis* MR-1. Geochim Cosmochim Acta. 2009; 73(4): 962-976.

64. Cotar AI, Grumezescu AM, Huang K-S, Voicu G, Chifiriuc CM, Radulescu R. Magnetite nanoparticles influence the efficacy of antibiotics against biofilm embedded *Staphylococcus aureus* cells. Bioint Res Appl Chem. 2013; 3(2): 559-565.

65. Ebrahiminezhad A, Rasoul Amini S, Davaran S, Barar J, Ghasemi Y. Impacts of Iron Oxide Nanoparticles on the Invasion Power of *Listeria monocytogenes*. Curr Nanosci. [Accepted].

Archive of SID

www.SID.ir

Journal of Microbial World
Volume 7, No. 1, April 2014

Review Article

Applications of iron oxide nanoparticles in microbiology and the effects on microorganisms

Alireza Ebrahiminezhad[1,2], **Aydin Berenjian**[2], **Amin Kouhpayeh**[3], **Younes Ghasemi**[4]

[1] Assistant Professor, Department of Medical Biotechnology, School of Medicine, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Iran.
[2] Assistant Professor, Pharmaceutical Sciences Research Centre, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.
[3] Assistant Professor, Department of Pharmacology, School of Medicine, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Iran.
[4] Professor, Department of Pharmaceutical Biotechnology, School of Pharmacy, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

Abstract

A broad application of nanostructures in various fields of science has led to their commercialization in different industries. For instance, application of the antimicrobial activity of nanosilver is one of the consequences of such these strategies. Furthermore, iron oxide nanoparticles is currently employed in microbial cell fixation. In addition, nanoparticles can be used for effective targeted drug delivery to the site of infection. In this term, study on the effect of iron oxide nanoparticles on the physiology of microorganisms is highly demanded. At low concentrations, since iron oxide nanoparticles can act as iron source of microorganisms, they may be eliminated from microbial environment. However, higher concentrations of these particles can result in cell stress and reduction in microbial cell growth. These nanoparticles attach to the microbial cell wall via electrostatic and hydrophobic forces, reducing microbial pathogenicity. The attachment of iron oxide nanoparticles to bacterial cell wall interferes in functionality of cell membrane and thereby increase membranes permeability. These phenomenon increases molecular transportation through the cell membrane and increases productivity in industrial process.

Keywords: Biotransformation, Cell immobilization, Pathogenesis, Magnetic nanoparticles.

Correspondence to: Alireza Ebrahiminezhad
Tel: +987312220994
E-mail: a.ebrahiminezhad@fums.ac.ir
Journal of Microbial World 2014, 7(1): 75-86.

Archive of SID

www.SID.ir