نانو پارتيكلها و كاربردشان دربيولوژي و پزشكي

نويسندگان : محمد خلج*، ** ، محمد رحمتي
دانشگاه تربيت مدرس، دانشكده علوم پايه ، گروه ژنتيك
تلفن : ۸۰۰۴۴۳۲-داخلي۲۷۵ e-mail : khalaj@modares.ac.ir

چكيده :

نانومتريالها ، بخش در حال توسعه بسيار سريع دانش ناتكنولوژي مي باشند. ويژگيهاي منحصر بفرد وابسته به سايز آنها ، اين مواد را در بيشتر جوانب فعاليتهاي بشري با ارزش و ضروري ساخته است. در اين نوشتار كوتاه سعي بر آن است كه مهمترين پيشرفتهاي اخير در زمينه نانومتريالهاي كاربردي ، بويژه كاربرد آنها در بيولوژي و پزشكي مطرح شده و در نهايت چشم اندازهاي تجاري سازي آنها بررسي مي گردد.
كلمات كليدي : نانوتكنولوژي، نانوپارتيكل،نانومتريال

مقدمه :

نانوتكنولوژي ، امكان مطالعه مواد را در اندازه هاي نانومتر برآورده مي كند. گمان مي رود كه نانوتكنولوژي در چندين سطح مختلف پيشرفت كند كه عبارتند از : نانومتريالها: نانوابزارها، نانوسيستم ها. در حال حاضر سطح نانومتريال، هم در زمينه دانش علمي و هم در زمينه كاربردهاي تجاري و اقتصادي پيشرته ترين سطح آن مي باشد. موجودات زنده از سلولهايي كه به طور معمول 10µ عرض دارند، ساخته شده اند. با اين حال ، اجزاء سلولي بسيار كوچكتر و در حد كمتر از ميكرون مي باشند. پروتئينها حدود۵ nm اندازه دارند كه قابل مقايسه با ابعاد كوچكترين نانومتريالهاي ساخت دست بشر مي باشند . مقايسه ساده اين اندازه ها فكر به كارگيري نانومتريالها را به عنوان پروبهاي كوچك ايجاد مي كند، زيرا مي توان با استفاده از اين پروبهاي كوچك ماشين سلولي را بدون اعمال مداخلات زياد بررسي كرده و به يافته هاي مهمي دست يافت. (Taton.TA,2002) درک فرآيندهاي بيولوژيک در سطح مقياسهاي نانومتر يكي از قويترين پشتوانه هاي ايجاد ، پيشرفت و بهبود علم نانوتكنولوژي مي باشد. (OV Salata,2004) در اين مقاله ابتدا تاريخچه اي از كاربردهاي نانومتريالها در بيولوژي و پزسكي مطرح خواهد شد و سپس جديدترين پيشرفتها و مسير تجاري سازي نانومتريالها مورد بررسي قرار مي گيرد.

كاربردهاي نانومتريالها :

موارد استفاده نانومتريالها در بيولوژي و پزشكي عبارتند از :
۱) استفاده به عنوان برچسبهاي فلوئورسانس بيولوژيک ۲) انتقال ژن و دارو ۳) آشكار سازي پاتوژنها ۴) آشكار سازي پروتئينها ۵) بررسي دقيق ساختارDNA ۶) مهندسي بافت ۷) تخريب تومورها بوسيله گرم كردن ۸) جداسازي و تخليص سلولها و ملكولهاي بيولوژيک ۹) افزايش كنتراستMRI ۱۰) مطالعات فاگوكينتيک
اندازه كوچک نانوپارتيكلها ، اين مواد را براي نشاندار كردن زيستي (biolabelling) مفيد مي سازد . جهت برهمكنش نانوپارتيكلها با هدف بيولوژيک ، لازم است يک لايه يا پوشش ملكولي يا بيولوژيكي به عنوان رابط بينابيني به نانوپارتيكل متصل شود. نمونه هايي از پوششهاي بيولوژيک عبارتند از : آنتي باديها ، بيوپليمرهايي مثل كلاژن ،(Sinani Va et al.2003) تكلايه هايي از ملكولهاي كوچک . اين پوششها به نانوپارتيكلها قابليت سازگاري زيستي مي دهند . (Zhang Y et al.2002) روشهايي كه براي تهيه نانوبيومتريالها بكار مي روند به صورت شماتيک در شكل (۱) نشان داده شده است . (OV Salata.2004)
نانوپارتيكلها هميشه هسته نانومتريال را تشكيل مي دهند . نانو پارتيكل به عنوان سطح در دسترس براي تجمع ملكولي به كار مي رود كه ممكن از مواد غير آلي و يا پلي مريک تشكيل سده باشد.نانوپارتيكل مي تواند به شكل نانو وزيكل احاطه شده با يک غشاء باشد. شكل آن اغلب كروي است اما اشكال سيلندري ، تخت، و غيره هم مرسوم است. هسته ممكن است چندين لايه داشته و چند كاربردي باشد. به عنوان مثال با تركيب لايه هاي مغناطيسي و لومينسانس مي توان هم ذرات را آشكار سازي و هم دست كاري كرد. هسته مركزي اغلب بوسيله چندين تک لايه از ماده خنثي مثل سليكا و يا ملكولهاي آلي و ملكولهاي شيميايي حفاظت مي شود . اين لايه به عنوان ماده سازگاري دهنده زيستي عمل مي كند. با اين حال ، اكثر مواقع لايه اي از ملكولهاي رابط براي بهبود و افزايش كار بري مورد نياز مي باشند. اين رابط يک ملكول خطي مي باشد كه در هر دو انتها گروه هاي فعال مي باشد. يكي از گروه ها جهت اتصال رابط به سطح نانوپاتيكل و ديگري براي اتصال به بخشهاي مختلف سازگار دهنده هاي زيستي مثل دكستران، آنتي باديها ، فلوئورفورها ، و غيره بسته به عملكرد مورد نياز بكار مي رود. (OV Salata.2004)

پيشرفتهاي اخير :

۱)مهندسي بافت :
سطح استخوان طبيعي نسبتا صاف است و داراي ذراتي است كه 100nm عرض دارند. اگر سطح يک استخوان مصنوعي پيوند شده ، زياد صاف باشد، بدن سعي در رد پيوند خواهد داشت، زيرا سطح صاف احتمالا باعث توليد يک بافت رشته اي مي شود كه سطح پيوند را مي پوشاند . اين لايه تماس بين پيوند-استخوان را كاهش داده ، باعث شل شدن پيوند و نهايتا افزايش التهاب مي گردد. نشان داده شده است كه با ايجاد ذراتي در حد نانومتر در سطح لگن مصنوعي ويا زانوي مصنوعي مي توان احتمال دفع پيوند را كاهش و توليد استئوبلاستها را تحريک كرد. اين اثر توسط مواد پليمري ، سراميكي و اخيرا توسط مواد فلزي نشان داده شده است . (Gutwein LG et al.2003)

۲)درمان سرطان :
اساس درمان فتوديناميک سرطان ، تخريب سلولهاي سرطاني بوسيله ليزر و اكسيژن اتمي توليد شده مي باشد، زيرا خاصيت سلول كشي دارد. در مقايسه با سلولهاي طبيعي ، سلولهاي سرطاني مقدارزيادي از رنگ خاص كه براي توليد اكسيژن اتمي بكار مي رود را جذب مي كند و لذا در اثر تابش ليزر تنها سلولهاي سرطاني تخريب مي شود اما يكي از معايب مطرح نفوذ و انتشار رنگ خاص مورد استفاده به سلولهاي پوستي و چشمها مي باشد كه در اين صورت افراد تحت درمان را به در معرض قرار گرفتن مقابل نور روزانه بسيار حساس مي كند و اين اثر تا شش هفته به طول مي انجامد. براي رفع اين اثر جانبي ، نوع هيدروفوبيک ملكول رنگ در داخل يک نانوپارتيكل منفذدار قرار داده مي شود. (Roy I et al. 2003) در نتيجه رنگ در داخل نانوپارتيكل به دام افتاده و نمي تواند به نقاط ديگر بدن انتشار يابد. با اين وجود ، توانايي توليد اكسيژن اتمي تحت تاثير قرار نگرفته و منافذ بسيار ريز در حد 1nm امكان انتشار اكسيژن اتمي را براحتي فراهم مي كند. (OV Salata 2004)

۳)دستكاري سلولها و بيوملكولها :
نانوپارتيكلهاي مغناطيسي داراي داراي عملكرد شده (functional) ، كاربردهاي زيادي از در جداسازي سلولها و نشاندار ساختن دارند. نانوپارتيكلهاي سيلندري شكل را مي توان با ته نشين سازي الكتريكي فلز خاص بر روي الگوي آلومينايي داراي منافذ ريز ايجاد كرد. (Reich DH et al.2003) شعاع نانوسيلندر مي تواند 5-500nm باشد در صورتيكه طول آن مي تواند به اندازه 60µm باشد . با رسوب متوالي ضخامتهاي مختلف از فلزات مختلف ، ساختار و خاصيت هر سيلندر را مي توان به مقدار وسيعي تنظيم كرد و ريزسيمهايي (nanowire) ساخت كه ساختار و خاصيت مغناطيسي آنها قابل تنظيم باشد. همچنين مي توان ليگاندهاي مختلف را به صورت انتخابي به بخشهاي مختلف يک سطح متصل كرد. مثلا مي توان پورفيرينها و رابطهاي كربوكسيل يا تيول را به صورت همزمان به ترتيب به بخشهاي نيكلي و طلايي متصل كرد، در نتيجه مي توان ريز سيمهاي مغناطيسي ساخت كه بخشهاي مختلف آن فلوئورسانس متفاوتي توليد كند. اين ريز سيمها ميزان مغناطيس پايدار بالايي داشته لذا ميدانهاي مغناطيسي ضعيفتري را براي راندن آنها مي توان استفاده كرد. مشاهده شده است كه تجمع و آرايش (assembly) ريزسيمهاي مغناطيسي واقع در سوسپانسيون را مي توان بوسيله ميدانهاي مغناطيسي ضعيف خارجي كنترل كرد. اين ويژگي امكان كنترل آرايش و تجمع سلولها را در اشكال مختلف برآورده مي كند. (OV Salata 2004)

۴)آشكار سازي پروتئين :
پروتئينها بخش مهم ماشين و ساختار سلولي هستند كه فهم عملكرد آنها اهميت بسزايي دارد. نانوپارتيكلهايي از جنس طلا ، به طور گسترده اي در ايمنوهيستوشيمي جهت مشخص كردن برهمكنشهاي پروتئين-پروتئين بكار مي رود. با اين حال ، اين تكنيک توانايي آشكار سازي همزمان چندگانه را ندارد. اما تكنيک surface-enhanced Raman scattering spectroscopy تكنيكي پذيرفته شده در آشكار سازي تک ملكولهاي رنگي مي باشد. با استفاده از تركيب دو تكنيک مذكور بر روي نانوپارتيكل خاص ، مي توان به ميزان زيادي توانايي چندگانه سازي (multipelexity) پروبهاي پروتئيني را بهبود بخشيد. گروه پروفسور Mirkin ، پروب داراي چند عملكرد خوبي طراحي كردند كه از يک نانوپارتيكل طلاي ۱۳ نانومتري ساخته شده است. نانوپارتيكلها توسط اليگونوكلوتيدهايي كه در انتهاي خود حاوي رنگ Raman متشكل از كلاهک تشخيصي مثل بيوتين هستند، پوشيده شده اند. علاوه بر اين ، اين ملكول داراي فعاليت كاتاليتيكي مي باشد و مي تواند در محلول نقره I و هيدروكينون بوسيله نقره پوشش دار شود. بعد از اتصال پروب به يک ملكول كوچک يا آنتي ژن ، اگر سوبسترا را در معرض محلول نقره I و هيدروكينون قرار

دهيم ، برهمكنش حاصل آشكار مي گردد. جدا از داشتن توانايي براي تشخيص ملكولهاي كوچک ، مي توان اين پروب را اصلاح كرده و با اتصال آنتي بادي در سطح آن ، براي شناسايي پروتئينها بكار برد. (Cao YC et al.2003)

انفجار اقتصادي :

شركتهاي زيادي در بهبود و تجاري سازي نانوپارتيكلها فعاليت مي كنند. بخش اعظم اين شركتها, بخشهاي تازه ايجاد شده كوچكي در مؤسسات تحقيقاتي مي باشند، اين واقعيت نشان دهنده سمت و سو و جهت گيري صنعت جاري مي باشد. بيشتر اين شركتها بر روي كاربردهاي دارويي وعمدتاً بر روي انتقال دارو فعاليت مي كنند. چندين شركت ديگر اثرات quantome size را در نانوكريستالهاي نيمه هادي براي نشان دار كردن بيومولكولها و يا نانو پارتيكلهاي طلايي بيوكونژوگه را براي نشان دار كردن قسمتهاي مختلف سلولها بكار مي گيرند. در صورتيكه بعضي ديگر از اين شركتها مواد نانو سراميک را براي مهندسي بافت و شكسته بندي استفاده مي كنند. اكثريت قريب به اتفاق شركتهاي دارويي بر اساس برنامه هاي تحقيقاتي داخلي خود برنامه هايي براي انتقال دارو دارند كه اكثر اين برنامه ها در راستاي فورمولاسيون و ديس پرسيونهاي حاوي ذرات ريز در اندازه نانو مي باشند. نقره كلوئيدي به صورت وسيعي براي فورمولاسيون و پوششهاي ضد ميكروبي به كار مي روند . نانوپارتيكلهاي تيتانيومي با واكنشگري بالا , براي اهداف باكتري كشي (bacteriocidal) در فيلترها به كار مي روند. (OV Salata 2004)

سمت و سوهاي آينده :

همانطور كه در حال حاضر مي بينيم اكثريت كاربردهاي نانوپارتيكلهاي تجاري در پزشكي به سمت انتقال دارو كشيده شده اند. در علوم زيستي نانوپارتيكلها جايگزين رنگهاي آلي مي شوند كه كاربرد آنها نيازمند پايداري نوري بالا و همين طور تواناييهاي چندگانگي بالا مي باشند . پيشرفتهايي در مديريت و كنترل از راه دور عملكرد نانو پروبها به عنوان مثال راندن نانوپارتيكلهاي مغناطيسي به تومورها براي آزاد كردن محتوي دارويي و يا گرم كردن آن براي تخريب بافت اطراف آن مي باشد. گرايش اصلي در پيشرفت آينده نانوپارتيكلها چندعملكردي كردن (Multifunctionalize) و قابل كنترل كردتن آنها بوسيله سيگنالهاي خارجي مي باشد, بطوري كه اساسا آنها را به سمت تبديل شدن به ريزابزارها (nanodevices) پيش خواهد برد.

References:

1. Cao YC, Jin R,Nam JM , Thaxton CS, Mirkin CA : (2003) Raman dyelabled nanoparticle probes for proteins . JACS , 125: 14676-14677

2. Gutwein LG, Webster TJ: (2003) Affects of alumina and titania nanoparticulates on bone cell function. American Ceramic Society 26 th Annual Meeting Conference Proceedings.

3. OV Salata. (2004) Applications of nanoparticles in biology and medicine. Journal of Nanobiotechnology 2:3

4. Roy I, Ohulchansky TY, Pudavar HE, Bergey EJ, Oseroff AR, Morgan J, Dougherty TJ, Prasad PN : (2003) Ceramic-based nanoparticles entherapping water-insoluble photosensitizing anticancer drugs: a novel drug-carrier system for photodynamic therapy. J Am Chem Soc, 125:7860-7865.

5. Reich DH, Tanase M , Hultgren A, Bauer LA, Chen CS, Meyer GJ: (2003) Biological applications of multifunctional magnetic nanowires . J Appl Phys, 93:7275-7280.

6. Sinani VA et al:(2003) Collagen coating promotes biocompatibility of semiconductor nanoparticles in stratified LBL films.Nano Letters,3:1177-1182.

7. Taton TA:(2002) Nanostructures as tailored biological probes. Trends Bioetechnol, 20:277-279.

8. Zhang Y, Kohler N, zhang M:(2003) Surface modification of superparamagnetic magnetite nanoparticles and their intracellular uptake. Biomaterial,23:1553-1561.