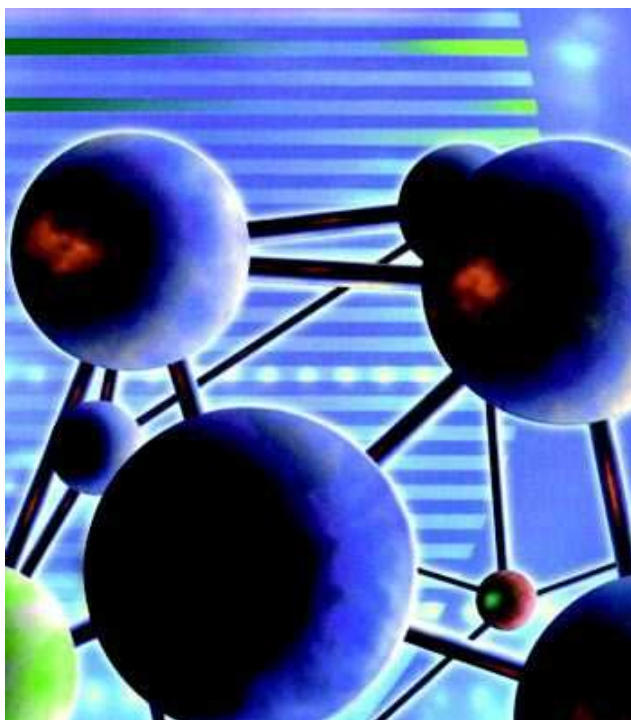


نگاهی به کاربردهای نانوتکنولوژی در علوم زیستی سوار بر ذرات نانو

مرتضی پیرعلی*



نانوتکنولوژی، فناوری جدیدی است که در ارتباط با کاربرد ذرات ریز در حد نانومتر قرار می گیرد. به نظر می رسد که فناوری نانو در آینده در زمینه های گوناگونی مانند مواد، تجهیزات و سیستم ها توسعه چشمگیری پیدا کند. در بین این زمینه ها نانومواد، هم در عرصه تولید دانش و هم در جنبه های عرضه تجاری از رشد و گستردگی بالاتری برخوردار شده است. در يك دهه قبل ذرات نانو به علت جذابیتی که در مطالعه خواص فیزیکی آنها وجود داشت بیشتر مورد توجه قرار گرفت. لذا به این دلیل این مواد در حال حاضر به صورت تجاری در دسترس قرار گرفته اند. ارگانسیم های حیاتی از سلول هایی تشکیل شده اند که به طور کلی دارای دیواره هایی به ضخامت ۱۰ میکرومتر هستند. اما اجزای این سلول ها بسیار ریزتر و در حد نانومتر هستند. برخی از پروتئین های درون سلول تقریباً ۵ نانومتر هستند، یعنی در حد کوچکترین ذرات نانو ساخت دست بشر هستند. از این مقایسه ابعاد چنین می توان برداشت کرد که برخی پروتئین ها را می توان تحت کنترل قرار داد و یا به بیانی از این ذرات به عنوان پروب های سلولی برای تحریک پروتئین ها استفاده نمود. در واقع کشف حقایق مربوط به فرآیندهای بیولوژیک درون سلول ها در ابعاد نانو از مهم ترین علل تمایل و توجه به فناوری نانو و تحقیق و توسعه در این زمینه است. قطع نظر از تمایلی که به مطالعه خواص فیزیکی ذرات نانو وجود دارد، توجه به اثرات مغناطیسی و خواص نوری مربوط به ذرات نانو از مهم ترین زمینه های کاربرد این ذرات به حساب می آیند. از طریق ذرات هیبریدشده نانو می توان به ساختارهای نوین با خواص جدید الکترونیکی، نوری - الکترونیکی و ذرات هوشمند دست یافت. در اینجا در ابتدا به سابقه و کاربرد قبلی ذرات نانو در علوم زیستی و پزشکی می پردازیم و سپس سعی می نمایم تا تلاش هایی که در این زمینه در دست است عرضه شود و سپس به امکان رسیدن فرآورده های نانو به بازار مصرف خواهیم پرداخت.

• کاربردهای ذرات نانو

در اینجا به برخی از کاربردهای این نوع ذرات در علوم زیستی و پزشکی اشاره می شود. برخی از مهمترین آنها عبارتند از: کاربرد در داروسازی و ژن درمانی، تهیه مارکرها فلورسانس بیولوژیک، ردیابی بیولوژیک عوامل بیماری زا، ردیابی پروتئین ها، پروب نمودن ساختار DNA، مهندسی بافت، نابود کردن تومورها از طریق گرمایش سلولی (hyper thermia)، جداسازی و خالص نمودن مولکول های زیستی و سلول ها، ازدیاد کنتراست (زمینه سازی) در تصویربرداری پزشکی (MRI) و نهایتاً مطالعه سرعت رفتارهای سلولی و Phago-kinetic.

همان طور که اشاره شد تولید ذرات نانو در ابعاد پروتئین های سلولی سبب شده است تا از آنها به عنوان مارکرها زیستی استفاده شود. البته اندازه ذره برای موادی که می بایست در سیستم های بیولوژیک وارد و تاثیرگذار باشند شرط اول مطالعه است. لذا برای تماس موثر و تداخل با هدف های بیولوژیک و یا پوشش دادن مولکول های زیستی به منظور طراحی آنها به عنوان هدف های غیرآلی - زیستی می بایستی ذرات نانو را به طرز موثری تهیه کرد تا قابلیت برقرار نمودن این نوع تداخلات و یا چسبیده شدن را داشته باشد. مثال این نوع فعالیت ها در پوشش دادن آنتی بادی ها، بیوپلیمرهای شبیه کلاژن و یا پوشش دادن به ذرات ریزی که مانند بیومواد عمل نمایند است.

در عرصه فعال نمودن خواص نوری ذرات بیولوژیک، ذرات نانو می بایستی که توانمندی تغییر خواص نوری بیومواد را آنچنان داشته باشند تا بتوانند آنها را از نظر خواص فلورسانسی قابل ردیابی نمایند. در هر صورت ذرات نانو می توانند در تشخیص شکل سلول ها، ردیابی فرآیند های سیگنالینگ، عمل آنتی ژن ها و به عنوان عوامل قابل اتصال (linkers) در علوم سلولی به کار برده شوند، غالباً نانو- ذرات به صورت يك هسته تشکیل دهنده از مواد بیولوژیک که سطح آن با مواد ساده و یا ترکیبات غیر آلی و بیوپلیمری پوشش داده شود تشکیل شده است. همچنین شکل ذرات نانو بیولوژیک می تواند به صورت يك ریز ذره پوشش داده

شده با يك غشا و يا لایه از مواد موثر وجود داشته باشد. ذرات به صورت کروی، استوانه ای، دیسک مانند و یا فرم های دیگری می تواند باشد. در مواردی که میزان نفوذ به درون لایه و غشای خاصی مطرح باشد، سایز ذره و یا نوع توزیع ذرات نیز می بایستی متناسب با جنبه کاربردی آن باشد. زمانی که کنترل اندازه ذرات توسط روش های دقیقی مانند روش quantum-effects sized می بایستی اندازه گیری شود، سایز ذرات و نوع توزیع اندازه ذرات آن بسیار مهم خواهد بود. به طوری که کنترل معدل اندازه ذرات مناسب و توزیع بسیار نزدیک به هم سایز ذرات سبب نشر نور فلورسانس در يك باند باریک و بسیار قوی و حاصل جذب طول موج های مختلف در پهنه وسیع تری از انواع طول موج ها می شود. این نوع توزیع مناسب و یکنواختی اندازه ذرات در تشخیص بیومارکرها از طریق ایجاد رنگ های مشخص کمک می کند. در هر صورت هسته ذرات نانو می تواند از لایه های مختلفی تشکیل شود و لایه های دارای خواص مغناطیسی و Luminescent که هر دو در ردیابی و تشخیص ذرات نانو کاربرد دارند به کار برده شوند. غالباً هسته ذرات نانو توسط پوشش های نیک لایه ای از مواد غیر فعالی مانند سیلیکا پوشش داده می شوند. مواد آلی مختلفی را می توان روی این سطوح سیلیکایی سوار نمود، همچنین می توان با نشان دادن سایر مواد زیست سازگار بر روی این سطوح آنها را به منظور خاص اصلاح ساختاری نمود. در هر صورت نشان دادن و سوار کردن سایر Linker ها در این موارد متداول است. در حال حاضر گروه های مختلفی از مواد وجود دارند که بر روی سطح نانو- ذرات قابل سوار شدن هستند. آنتی بادی ها، مواد فلوروزئیک و سایر ترکیبات زیست سازگار از این قبیل هستند.

• نوآوری های جدید «مهندسی بافت»

جدار طبیعی استخوان ها دارای ضخامتی به میزان ۱۰۰ نامتر است. اگر سطح يك ایمپلنت استخوان مصنوعی صاف و یکنواخت باشد، بدن آن را بعد از پیوند پس می زند و نمی پذیرد. لذا سعی می شود تا سطح نرم و صاف ایمپلنت استخوان های مصنوعی طوری همگون با فضای مجوف بافت طبیعی تهیه شود. این نوع طراحی سبب تماس کمتر بافت ایمپلنت با بافت اصلی بدن می گردد و لذا احتمال نپذیرفتن پیوند کاهش می یابد. در جراحی ها و استفاده از پروتز زانو و لگن نشان داده شده است که با ایجاد ناهمواری هایی در ابعاد نانو در سطح ایمپلنت امکان ایجاد حالت تحریک استئوبلاست ها و یا پس زدن پروتز کاملاً کاهش می یابد. استئوبلاست ها سلول های استخوان مسئول رشد و نمو استخوان ها هستند. این اثرات با به کار بردن مواد بیوپلیمری، سرامیکی و مواد فلزی مورد تجربه واقع شده است. در آزمایشگاه توانسته اند بیش از ۹۰ درصد سلول های استخوانی انسان را با مواد فلزی نانو همراه نمایند. اما در عمل نمی توان بیش از ۵۰ درصد سلول ها را با مواد نانو همراه نمود. این یافته ها سبب خواهد شد تا در اعمال جراحی تعویض زانو و استخوان لگن از ایمپلنت های با طول اثر بیشتر و ماندگاری بالاتر استفاده شود. تیتانیوم يك ماده کاملاً شناخته شده ای است که در ارتوپدی و دندانپزشکی کاربرد دارد. این ماده به علت سبک بودن با قابلیت مقاومت بالایی که در برابر شکستگی دارد برای سوار شدن روی استخوان ها مناسب است. اما متأسفانه معایبی نیز دارد.

در عوض آپاتیت ماده ای است که کاملاً بیواکتیو است و به استخوان نیز به راحتی متصل می شود. لذا در گذشته تلاش ها و تکنیک های زیادی برای پوشش دادن تیتانیوم با آپاتیت انجام شده است. البته این نوع مواد حاصل از پوشش دادن ها نیز خود از عدم مزیت هایی مانند عدم ضخامت یکنواخت پوشش آن و عدم مقاومت در برابر شکستگی ها برخوردار است. ساختار متخلخل و مجوف پروتز ها برای انتقال مواد لازم برای رشد سلول ها ضروری به نظر می رسد، استخوان به طور طبیعی يك ماده نانوکامپوزیتی است که از کریستال های هیدروکسی آپاتیت درون يك ماتریکس آلی و سرشار از کلاژن تشکیل شده است. خوشبختانه جنس استخوان طوری است که در واقع محکم و دارای خواص پلاستیک است و این امر سبب می شود تا در صدمات مکانیکی قابلیت ترمیم را داشته باشد. هنوز مکانیسم دقیق عملکرد نانومواد که دقیقاً شبیه استخوان عمل نمایند به طور مشخص روشن نیست. نوعی مواد تلفیق شده ذرات سرامیکی و پلی متیل متاکریلات به صورت کوپلیمر ارائه شده است. به طوری که توانسته اند از این ماده يك حالت رفتاری ویسکوالاستیک شبیه دندان های طبیعی انسان را ببینند. با استفاده از این ماده توانسته اند مقاومت روکش های دندانی را در برابر ساییدگی و گرما افزایش دهند.

• درمان سرطان

روش درمان فتودینامیک سرطان بر مبنای نابود کردن سلول های سرطانی و بر مبنای تولید اکسیژن های اتمی که سیتوتوکسیک است انجام می شود، سلول های سرطانی رنگ های حاوی مواد تولید کننده اکسیژن های اتمی را نسبت به سلول های سالم بیشتر برداشت می کنند. لذا سلول های سرطانی فقط در معرض تابش اشعه لیزر قرار خواهند گرفت. اما مقادیر باقی مانده از رنگ های درمانی تولید کننده اتم های اکسیژن فعال متأسفانه به سطح پوست و چشم ها رسیده و سبب می شوند تا بیماران نسبت به در معرض قرار گرفتن در مقابل نور حساسیت نشان بدهند. به منظور جلوگیری از این عارضه ناخواسته مولکول های رنگ اصلاح شده و با خواص آب گریزی بیشتر به درون نانو ذرات متخلخل قرار داده می شوند. به این ترتیب رنگ درون ذرات نانو باقی می ماند و مانع از دسترس قرار گرفتن در سطح سلول ها می شود. اما خاصیت تولید اتم اکسیژن آن ثابت باقی می ماند. لذا با تابش اشعه لیزر اتم های اکسیژن تولید شده شروع به خروج از محفظه های يك نانومتري ذرات نانو می نمایند.

• سیستم کد رنگ های مجزا برای تشخیص های بیولوژیک

با پیشرفت هایی که در زمینه ژنومیکس و پروتئومیکس صورت گرفته هر روز به تعداد ژن هایی که کشف می شوند افزوده می شود. لذا نیاز به سرعت در تشخیص افزایش می یابد. زمانی که تعداد آزمایشات بر مبنای عوامل تاثیر گذار متجاوز از هزاران فاکتور باشد، سرعت تشخیص می بایستی از فناوری های پیشرفته دارای سرعت عمل زیاد برخوردار باشد. به کمک سیستم بارکد ذرات محلول پلیمری و بر مبنای روش های سه بعدی نورسنجی شاید بتوان با کمک عوامل مشخص برخی از ردیابی ها را انجام داد. به کمک نقطه هایی کوانتومی (quantum dots) مربوط به ترکیبات نیمه هادی ها اخیراً ردیابی جدیدی به جای رنگ سنجی انجام شده که اصطلاحاً به نام کاربرد برجسب های بیولوژیک boi-tagging نامیده می شود. این تکنیک با يك گام بالاتر تلفیقی از اندازه ذرات متفاوت و نقاط کوانتومی دارای فلورسانس مشخص را با هم در نانو ذرات پلیمری به خدمت گرفته است. در این روش شش نوع رنگ و با ۱۰ شدت متفاوت به دست می آید و از مقایسه آنها با نقاط کوانتومی شاهد می توان به خواص مواد پی برد.

• کاربرد مولکول های زیستی در سلول ها

اخیراً نانوذرات مغناطیسی کاربرد های جالبی در زمینه جداسازی سلول ها و تشخیص آنها یافته اند. اکثر ذرات مغناطیسی نانو که به این منظور تهیه شده اند کروی شکل هستند. در مقابل ذرات مستطیل شکل را نیز می توان به کمک نانوذرات آلومینا تهیه کرد. با درک بیشتر از شیمی سطوح در مورد اتصال برقرار کردن ذرات فلزی می توان آنها را بر روی عوامل مختلف مستقر کرد. به طور مثال پورفیرین ها را می توان به کمک اتصال دهنده های دارای گروه تیول و یا کربوکسی با فلزاتی مانند نیکل و یا طلا متصل کرد.

به این ترتیب می توان رشته سیم های مغناطیسی حاوی نانو ذرات که خواص فلورسانس داشته باشند را تهیه کرد. به علت کوچک بودن سطح این نانو ذرات قدرت میدان مغناطیسی آنها بسیار بالا خواهد بود. بنابراین با اعمال میدان مغناطیسی بسیار ضعیفی آنها را می توان به حرکت درآورد. به طوری که نشان داده شده است جهت و حرکت این رشته های مغناطیسی نانو را می توان به کمک کمترین میدان مغناطیسی تغییر داد. با این فرایند شاید بتوان شکل سلول ها را تغییر داد.



• ردیابی پروتئین ها

پروتئین ها بخش مهمی از ساختار سلول هستند و دریافت نحوه عملکرد آنها برای بشر بسیار مهم است. نانوذرات طلا به طور گسترده ای برای شناسایی تداخل پروتئین- پروتئین مهم است. روش های موجود برای دنبال کردن ساختارهای پروتئین زیاد نیستند. روش اسپکتروسکوپی رامان برای ردیابی پروتئین ها یک روش متداول است. با به کارگیری هر دو روش با هم شاید بتوان ردیابی پروتئین ها را با دقت بیشتری انجام داد. در حال حاضر با فناوری نانوذراتی از طلا به ابعاد ۱۳ نانومتر و با روکش اولیگونوکلوئیدی تهیه شده اند که قابلیت ردیابی را دارند. اگر این ذرات در مجاورت نقره و هیدروکینون قرار گیرند قابلیت آن را خواهند یافت تا در ردیابی توسط میکروسکوپ رامان مشاهده شوند. قطع نظر از قدرت تشخیص برخی از مولکول های کوچک چنانچه این ذرات با آنتی بادی های اختصاصی نیز همراه باشند قابلیت اتصال به پروتئین های اختصاصی را خواهند یافت.

• کشفیات قابل دسترس و آینده

برخی از شرکت ها یافته های خود را در زمینه نانوفناوری در دسترس دیگران قرار داده اند. اغلب این شرکت ها نانوفناوری را به منظور دارورسانی نوین برای داروها استفاده می کنند. برخی از آنها نانوکریستال های نیمه هادی را برای تهیه برچسب های بیومولکولی استفاده کرده و برخی احیاناً برای تهیه متصل شونده های بیولوژیک به همراه نانوذرات طلا برای مشخص کردن اجزای سلولی تلاش

کرده اند. تعدادی از شرکت ها نیز در تهیه بیومواد نانوسرامیکی برای مهندسی بافت و یا تهیه پروتزهای ارتوپدی فعالیت می کنند. اغلب شرکت های دارویی در زمینه دارورسانی نوین و تهیه فرمولاسیون هایی از نانوذرات تلاش کرده اند. نقره کلوتیدی به طور گسترده در تهیه عوامل ضد میکروبی در فرمولاسیون ها همراه پوشش ها استفاده شده است. همچنین ذرات تیتان نیز که توسط تابش خودبه خودی آن و یا تاثیر تابش ماورای بنفش فعال شوند به منظور استفاده از اثر ضد میکروبی آنها در فیلترها استفاده شده است. علاوه بر این از خواص سطوح فعال سرامیک های نانو و یا فلزاتی از قبیل پلاتین برای از بین بردن توکسین ها و یا مواد آلی کشنده دیگر استفاده شده است. در حال حاضر نقطه عطف توجه فناوری نانو در علوم زیستی بیشتر در زمینه دارورسانی است. همچنین توجه خاصی به همراه کردن داروها با برخی از نانوپروپ ها به منظور دارورسانی ضدسرطان علیه تومورها و یا نابودسازی آنها وجود داشته است. به نظر می رسد که تلاش های آتی برای هدایت از راه دور فعال سازی نانو مواد توسط برخی از روش های سیگنالینگ برای تهیه نانو وسیله ها جهت گیری شده باشد.

*دانشیار دانشکده داروسازی دانشگاه تهران