مطالعات علوم زیستی و زیست فناوری

دوره ۹، شماره ۴، زمستان ۱۴۰۲

صفحات ۸۱-۶۰

Online ISSN: ۲۴۷۶-۴۴۹۳

Print ISSN: ۲۵۳۸-۲۰۲۰

www.irijournals.com

نانوذرات پروتئینی و کاربردهای آن‌ها

فرشته علیزاده [۱]، سارا دانشجو [*۲]

[۱] دانشجوی دکتری ریززیست فناوری، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

[*۲] استادیار گروه ریززیست فناوری، دانشکده علوم زیستی ، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

چکیده

پروتئین‌ها پلیمرهای خطی هستند که از آمینواسیدها تشکیل‌شده‌اند و ساختار و عملکردهای مختلفی دارند و می‌توان آن‌ها را از نظر حلالیت، ساختار شیمیایی، شکل و تعداد مونومرها طبقه‌بندی کرد. باتوجه به خصوصیات فیزیکوشیمیایی و تجزیه‌پذیری پروتئین‌ها، آن‌ها نقش مهمی در توسعه نانوذرات به‌عنوان حامل دارو و ترکیبات‌زیستی دارند. توسعه سیستم‌های دارورسانی با استفاده از نانوذرات به‌عنوان حامل برای مولکول‌های کوچک و بزرگ درمانی، یک حوزه تحقیقاتی درحال رشد است. مزایای استفاده از پروتئین‌ها برای آماده‌سازی نانوذرات جهت کاربردهای دارورسانی و تصویربرداری عبارتنداز: فراوانی آن‌ها در منابع طبیعی، زیست سازگاری، زیست تخریب پذیری و فرآیند سنتز آسان. برخلاف نانوذرات فلزی، نانوذرات پروتئینی فاقد محدودیت‌هایی همچون سمیت بالقوه، اندازه بزرگ، تجمع یا پاکسازی سریع از بدن هستند. علاوه بر این، می‌توان سطح نانوذرات پروتئینی را با لیگاندهای پروتئین، کربوهیدرات و... اصلاح نمود لذا استفاده از نانوذرات پروتئینی برای چنین کاربردهایی می‌تواند جایگزین بهتری برای بهبود خواص فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک انواع مختلف مولکول‌های دارو باشد.

واژه‌های کلیدی: دارورسانی هدفمند، تصویربرداری، نانوحامل، نانوذرات پروتئینی، نانوفناوری.

۱- مقدمه

در میان ایده اصلی دارورسانی هدفمند نخستین بار توسط پائول ارلیش[1] بنیان‌گذار شیمی‌درمانی مطرح شد. ایده وی به نظریه جعبه جادویی شهرت دارد که بیان می‌کند باهدف قراردادن‌گیرنده پاتوژن‌ها ، می‌توان از آسیب به بافت‌های سالم جلوگیری کرد. در دهه ۱۹۵۰ و ۱۹۶۰ داروسازی و فارماکوکینتیک با پیشرفت خوبی مواجه شد. پروفسور پیترپاول اسپایسر[2] عضو موسسه تکنولوژی فدراسیون سوئیس بود و گروه تحقیقاتی وی در دهه ۱۹۶۰ اولین نانوذرات را برای اهداف دارویی و واکسن تولید کردند (خانا و اسپایسر، ۱۹۶۹). هدف نهایی اسپایسر این بود که نانوذرات پس از رهایش در خون، بتوانند به مدت طولانی‌تری باقی بمانند اما ابتدا به توسعه نانوذرات برای واکسیناسیون پرداخت. بیماری‌هایی مانند دیفتری و کزاز جهت درمان به تزریق چندگانه واکسن نیاز دارند تا سطوح لازم از آنتی‌بادی برای مقابله با عفونت در بدن ایجاد شود اما اسپایسر امیدوار بود که با کمک نانوذرات پایدار واکسنی بسازد که این بیماری‌ها را با یک دوز تزریق درمان‌کند (بیرنباچ و همکاران، ۱۹۷۳). ریچارد اپن هیم[3] از ملبورن استرالیا در سال ۱۹۷۴ به مدت یک سال به گروه تحقیقاتی اسپایسر پیوست و در زمینه نانوذرات پیشگام شد. او به‌همراه دانشجوی خود جنیفر مارتی[4] با استفاده از الکل و نمک‌های غیرآلی در غلظت‌های بالا، نانوذرات ژلاتین و آلبومین را ایجادکرد (مارتی و همکاران، ۱۹۷۷). ۲۰ سال پس از کشف این فرآیند، از این روش برای تولید نانوذرات آلبومین انسانی که با پیوند کوالانسی به دارو متصل شده‌بودند، استفاده شد. یکی‌دیگر از پیشگامان این علم پاتریک کورور[5] بود که در سال ۱۹۷۶ به گروه تحقیقاتی اسپایسر پیوست و اثرات لیزوزیم تروپیک نانوذرات را مطالعه نمود. نوعی‌دیگر از نانوذرات توسط گروه علوم رادیولوژی موسسه جان هاپکینز[6] تولید شد. این گروه، آلبومین را در آب حل می‌کردند و این محلول را در روغن پنبه‌دانه به حالت امولسیون درمی آوردند و تا دمای ۱۸۵-۱۷۵ درجه سانتی گراد حرارت می‌دادند تا پروتئین دناتوره و به نانوذراتی با ابعاد ۳۰۰-۱۰۰۰ نانومتر تبدیل شوند. کرامر[7] در سال ۱۹۷۴ از نانوذرات برای اهداف دارویی استفاده‌کرد و مرکاپتوپورین را به نانوذرات متصل‌کرد (کرامر، ۱۹۷۴). ویدر[8] و همکارانش در سال ۱۹۷۸ از این روش استفاده‌کردند و داروی دوکسوروبسین را در نانوذرات تولید شده، قراردادند. سوگی بایاشی[9] و همکارانش در سال ۱۹۷۹ در ژاپن از این فرآیند استفاده‌کردند و ۵ فلئورویوراسیل را به نانوذرات آلبومین متصل‌نمودند و با تغییر درجه‌حرارت، دارو را در بدن موش ها رها کردند (سوگس بایاشی و همکاران، ۱۹۷۹). رابرت گورنی[10] اولین نانوذره پلی لاکتیک اسید را ساخت (گورنی و همکاران، ۱۹۸۱). اولین مقاله مروری در مورد نانوذرات در سال ۱۹۷۸ منتشر شد و در اواخر همین دهه نانوذرات به عنوان ابزاری مفید برای اهداف دارویی و پزشکی تعریف شدند. مهم ترین کاربرد نانوذرات، درمان سرطان است (کرتر و همکاران، ۲۰۰۲). محققین برای درمان هدفمند سرطان، از نانوذرات فلزی استفاده کردند زیرا نانومواد در ابعاد نانو ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی و زیستی خاصی پیدا می‌کنند که در حالت بالک نداشته‌اند، اما استفاده از برخی نانوذارت فلزی مانند اکسیدروی به دلیل ایجاد سمیت برای گلبول‌های قرمز، سبب کم‌خونی و کاهش تعداد گلبول‌های قرمز خون می‌شد. نانوذرات اکسیدروی پس از تجویز خوراکی وارد اپیتلیوم روده شده و در محیط اسیدی روده حل می‌شدند و از طریق کانال‌های یونی و پمپ‌های بیولوژیکی به سلول‌ها نفوذ می‌کردند و زمانی‌که میزان آن‌ها از محدوده خاصی بالاتر می‌رفت، سبب ایجاد سمیت برای سلول‌های گوارشی می‌شدند و عوارضی مانند تهوع، استفراغ، اسهال و خون‌ریزی را ایجاد می‌کردند. مصرف خوراکی نانوذرات طلا توسط موش‌ها نیز سبب کاهش وزن آن‌ها شده بود و با هماتوکریت همراه بود (سانچز-لوپز و همکاران، ۲۰۲۰). همچنین روش‌های موجود برای تهیه

[1] Paul Ehrlich
[2] Peter Paul Speiser
[3] Richard Oppenheim
[4] Jennifer Marty
[5] Patrick Couvreur
[6] Johns Hopkins
[7] Kramer
[8] Widder
[9] Sugibayashi
[10] Robert Gurny

نانوذرات فلزی مانند کاهش شیمیایی یون‌های نقره در حضور عوامل تثبیت کننده، تجزیه حرارتی، روش میسل معکوس و تابش اولتراسونیک، خطرات بالقوه‌ای برای سلامتی انسان و محیط زیست داشتند لذا محققین مطالعات خود را به نانوذرات پروتئینی اختصاص دادند (جام خانده و همکاران، ۲۰۱۹). نانوذرات پروتئینی برخلاف نانوذرات فلزی عوارض جانبی و سمیت ندارند، علاوه‌بر آن آلودگی زیست‌محیطی ایجاد نمی‌کنند و زیست تخریب‌پذیر هستند و استفاده از آن‌ها روشی مقرون به صرفه و ارزان محسوب می‌شود. نانوذرات پروتئینی به دلیل اندازه‌کوچک به‌راحتی توسط سلول‌ها اندوسیتوز می‌شوند و از پایداری خوبی برخوردار هستند. سطح این نانوذرات به‌راحتی قابل‌تغییر است و می‌توان ثبات، فعالیت و نیمه‌عمر آن‌ها را بهبود بخشید و برای اهداف درمانی و بالینی به‌کار برد (هونگ و همکاران، ۲۰۲۰).

۲- نانوذرات پروتئینی

نانوذرات پروتئینی به‌دلیل زیست سازگاری، زیست تخریب‌پذیری و در دسترس بودن اهمیت ویژه‌ای دارند. در ادامه انواع نانوذرات پروتئینی را تشریح خواهیم کرد.

۲-۱- ژلاتین[11]

قدیمی‌ترین ماده پروتئینی است که برای فرمولاسیون نانوذرات استفاده می‌شود. این ماده از هیدرولیز کنترل شده فیبر، پروتئین های نامحلول و کلاژن پوست، استخوان و بافت های پیوندی حاصل می‌شود. این ماده ارزان، قابل تجزیه و غیر سمی است. به دلیل حضور برخی از گروه های یونیزه مانند آمینو، فنل، گوانیدین و ایمیدازول، این پروتئین به‌عنوان یک سیستم بالقوه جهت دارورسانی معرفی می‌شود. ژلاتین دو نوع A و B دارد که هر دو پس از تجزیه با اسید و باز تولید می‌شوند اما در برخی خصوصیات مانند وزن مولکولی، pH، ویسکوزیته و نقاط ایزوالکتریک متفاوت هستند (ورما و همکاران، ۲۰۱۸).

۲-۲- کلاژن[12]

کلاژن نوعی فیبرین است که به طور گسترده در بافت‌های مختلف بدن پخش می‌شود و ۳۰ درصد از انواع پروتئین‌ها را تشکیل می‌دهد. این پروتئین فراوان‌ترین پروتئین در حیوانات است (کاردوسو و همکاران، ۲۰۱۷). بیش از ۳۰ نوع کلاژن وجود دارد و هر نوع کلاژن شامل سه زنجیره پلی پپتیدی مارپیچ است. علاوه بر این، کلاژن جزء مهمی از ماتریس خارج سلولی است. زیست تخریب پذیری، زیست سازگاری و آنتی ژنیسیتی ضعیف از ویژگی‌های خوب کلاژن محسوب می‌شود. وزن مولکولی کلاژن ۳۰۰ کیلو دالتون است و پس از هیدرولیز برگشت ناپذیر به ژلاتین تبدیل می شود. نانوذرات مبتنی بر کلاژن می توانند سمیت سیستمیک داروها را کاهش و جذب نانوذرات توسط سلول را افزایش دهند (سهیتی و همکاران، ۲۰۱۳).

۲-۳- گلیادین[13]

پروتئین تشکیل‌دهنده گلوتن گندم است و دارای خواص زیست‌سازگاری و تجزیه‌پذیری است و غیرسمی و پایدار می‌باشد. از گلیادین برای تهیه فرمولاسیون چسب‌مخاطی استفاده می‌شود زیرا قابلیت چسبندگی روی غشای‌مخاطی را دارد. ماهیت آبگریزی و حلالیت آن به نانوذرات اجازه می‌دهد تا از داروی بارگیری شده محافظت نماید. گلیادین غنی از اسیدهای خنثی و لیپوفیلیک است در حالی که اسید آمینه‌های خنثی از طریق پیوند هیدروژنی با غشای مخاطی و اسید آمینه‌های لیپوفیلیک از طریق فعل و انفعالات آبگریز با بافت‌های بیولوژیکی ارتباط برقرار می‌کنند (وسی و همکاران، ۲۰۲۰).

[11] Gelatin
[12] Collagen
[13] Gliadin

۲-۴- الاستین[۱۴]

الاستین یک جز اساسی در بافت پیوندی است که دارای قابلیت ارتجاعی می‌باشد و کشش در بافت‌ها را ایجاد می‌کند. پیوندها در الاستین توسط دو اسیدآمینه چند منظوره به‌نام دسموزین و ایزودموزین ایجاد می‌شود که از ویژگی‌های خاص الاستین وجود دسموزین است که با ۴ گروه خود، زنجیره‌های پروتئینی را به سیستم‌هایی متصل می‌کند که قادر به کشش در همه جهات هستند (وو و همکاران، ۲۰۰۸).

۲-۵- زئین[۱۵]

زئین از پروتئین پرولامین تشکیل‌شده است که حاوی اسید آمینه‌های آبگریز پرولین و گلوتامین است. این پروتئین غیرسمی و پایدار است و دارای خاصیت تجزیه پذیری زیستی می‌باشد بنابراین زئین توسط سازمان غذا و دارو آمریکا تایید و به عنوان پلیمر ایمن و بی‌خطر، برای کاربردهای انسانی شناخته شد. نانوذرات تشکیل شده از پروتئین‌های زئین برای کپسوله سازی چندین دارو و ترکیبات فعال زیستی مانند کومارین تهیه شده‌است (سیندنه و همکاران، ۲۰۱۳).

۲-۶- لکتین[۱۶]

لکتین‌ها گروه متنوعی از گلیکوپروتئین‌ها یا پروتئین‌هایی هستند که قادر به اتصال به کربوهیدرات‌ها می‌باشند. آگلوتینین جوانه گندم[۱۷] یکی از محبوب‌ترین لکتین‌های گیاهی است که بسیار مورد توجه است. این پروتئین دارای پایداری بالا، سمیت و ایمنی زایی کم، مقاومت در برابر تخریب پروتئولیتیک و همچنین شناسایی خاص و محل اتصال به اجزای گلیکوزیله مخاط روده است و بنابراین می‌تواند جذب فرمولاسیون دارویی خوراکی را بهبود بخشد (موخرجی و همکاران، ۲۰۱۵). در دو دهه اخیر، لکتین‌ها در دو حوزه اصلی مورد توجه صنعت داروسازی قرار گرفته‌اند. اولی بهبود جذب داروهای موجود با فراهمی زیستی کم و دومی تهیه فرمولاسیون دارویی هدفمند در درمان سرطان است. علاوه بر این، چندین نوع لکتین، از جمله جوانه گندم، با القای آپوپتوز در سلول‌های سرطانی، اثرات ضد توموری قابل توجهی از خود نشان داده‌اند (کیانفر، ۲۰۲۰).

۲-۷- پوشش پروتئینی ویروس[۱۸]

قفس‌های پروتئینی ساختارهایی هستند که از ویروس‌ها یا ذرات ویروس مانند به‌دست می‌آیند. اندازه این ذرات اغلب از چند نانومتر تا چند ده نانومتر متغیر است. قفس‌های ویروسی در واقع پوسته یا کپسید ساختاری ویروس‌ها بدون محتوای اسید نوکلئیک آن‌ها هستند. شکل، اندازه و پایداری قفس های ویروس به نوع ویروس بستگی دارد. این قفس‌ها از تعداد محدودی زیر واحد تشکیل شده‌اند که به شکل نانوکره‌های متخلخل تجمع می‌یابند. در این ساختار سه ناحیه متمایز قابل توجه است که عبارتند از سطح داخلی و خارجی قفس و فاصله بین زیر واحدها. هر سه منطقه را می‌توان با روش‌های شیمیایی یا روش‌های مهندسی ژنتیک (با تغییر توالی نوکلئوتیدی زیر واحدها) بدون تغییر ساختار قفس، برای استفاده در کاربردهای تشخیص و درمان پزشکی اصلاح کرد (پوزین و همکاران، ۲۰۱۱). قفس‌های پروتئینی معمولاً در محیط‌های شیمیایی مختلف پایداری خوبی دارند و می‌توان یک قفس پروتئینی طراحی کرد که توانایی انجام چندین عملیات مانند بارگذاری دارو، عامل تصویربرداری و عامل هدف گیری قفس به یک سلول یا بافت خاص را به طور همزمان داشته باشد. به عنوان مثال، با افزودن آمینو اسیدهای سیستئین و لیزین به قفس با روش‌های مهندسی ژنتیک، می‌توان داروهای مختلف، عوامل تصویربرداری و

[14] Elastin
[15] Zein
[16] Lectin
[17] Wheat germ agglutinin
[18] Viral protein cages

فلوروفورها را به قفس متصل کرد. یکی دیگر از ویژگی‌های متمایز قفس‌های پروتئینی در مقایسه با سایر ساختارهای پروتئینی، اندازه یکنواخت قفس است. این خاصیت، بارگذاری مقادیر نسبتاً خاصی از دارو را در این نانوذرات ممکن می‌سازد که یک ویژگی مهم فارماکوکینتیک یک فرمول دارویی است. قفس پروتئین حاصل به طور طبیعی در بسیاری از محیط‌های فیزیولوژیکی پایدار است و از داروها و عوامل درمانی در برابر تخریب شیمیایی و آنزیمی محافظت می‌کند. شیمی درمانی سرطان یکی دیگر از کاربردهای بالقوه قفس‌های پروتئینی است (والکی و همکاران، ۲۰۱۴، ایگنهر و همکاران، ۲۰۱۴). قفس‌های نانومتری به دلیل اندازه (ده ها نانومتر) از لایه اندوتلیال عروق طبیعی عبور نمی کنند، بنابراین نیمه عمر بیشتری در جریان خون دارند اما این قفس ها کوچکتر از منافذ عروق بافت تومور هستند و می‌توانند وارد شوند و با چسبندگی به سطح سلول‌ها و بافت تومور به طور موثر مقادیر قابل توجهی از داروی شیمی درمانی را به بافت تومور تزریق کنند. شایان ذکر است که اندازه کوچک قفس‌ها همچنین به فرار این ذرات از سلول‌های ماکروفاژ بافت کبد کمک می‌کند (تایانتی و همکاران، ۲۰۱۹، زنگنه و همکاران، ۲۰۱۶).

۲-۸- سویا[19]

سویا فراوان‌ترین منبع پروتئین گیاهی است. مهم‌ترین جز برای جداسازی پروتئین سویا گلیسنین و بتاکونگلیسنین است که حدود ۷۰٪ پروتئین سویا را تشکیل می‌دهد. پروتئین‌های گلیسنین بیشترین میزان اسیدآمینه‌های متیونین و سیستئین را دارند و افزایش مقدار پروتئین گلیسنین و تغییر نسبت گلیسنین به کونگلیسنین بر ارزش غذایی سویا تاثیر می‌گذارد (راپوپورت و وینر، ۲۰۰۶).

۲-۹- کازئین[20]

کازئین و بتالاکتوگلوبولین دو پروتئین اصلی شیر هستند. حدود ۸۰٪ از پروتئین شیر را کازئین تشکیل می‌دهد و ۹۵٪ آن به صورت میسل در شیر وجود دارند. اندازه میسل‌ها ۲۰۰-۱۰۰ نانومتر است و برای انتقال آمینواسید و کلسیم به کار می‌روند. میسل‌های کلسیم ساختار ثابت ندارند زیرا در مقابل تغییرات دما و pH و قدرت یونی تغییر می‌کنند اما کازئین در برابر گرما و نیروهای مکانیکی تغییر نمی کند (هانگ و همکاران، ۲۰۱۵).

۲-۱۰- فیبروئین[21]

پروتئین‌های طبیعی ابریشم معمولاً شامل فیبروئین هستند که از پیله‌های کرم ابریشم به‌دست می‌آیند. فیبروئین ابریشم بیش از ۶۵٪ از کل پروتئین‌های ابریشم را تشکیل می‌دهد. فیبروئین دارای حوزه‌های آبگریز و دامنه‌های آبدوست است و عمدتاً از گلیسین، آلانین و سرین تشکیل شده‌است. ورقه‌های بتا ضد موازی زنجیره سنگین ابریشم، پایداری و خواص مکانیکی فیبر را به ارمغان می‌آورند. مزایایی مانند زیست سازگاری، زیست تخریب پذیری و ایمنی زایی کم باعث می‌شود که فیبروئین ابریشم در دارورسانی مفید باشد (فام و تیابونچای ، ۲۰۲۰).

۲-۱۱- سرسین[22]

ابریشم عنکبوت، متفاوت از ابریشم مشتق شده از کرم ابریشم است و دارای پوشش نوسریسین می‌باشد. نانوذرات پروتئینی ابریشم میل بالایی با داروها نشان می‌دهند، آزادسازی کنترل شده دارو (وابسته به pH) را ترویج می‌کنند و می‌توانند به‌راحتی

[19] Soy
[20] Casein
[21] Fibroin
[22] sericin

تهیه شوند و به عنوان کاندیدای قوی حاملان دارو برای درمان سرطان، انتخاب شوند. نانوذرات پروتئین ابریشم را می‌توان با داروها یا لیگاندها از طریق پیوند کووالانسی مانند واکنش EDC/NHS یا پیوند غیرکووالانسی مانند جذب فیزیکی و رسوب همزمان اصلاح کرد. از نانوذرات پروتئین ابریشم می‌توان برای محصور کردن داروهای آبگریز استفاده نمود (سئو و همکاران، ۲۰۲۳).

۲-۱۲- فریتین[۲۳]

فریتین می‌تواند آهن را ذخیره کند و دارای یک حفره توخالی است. از یک پوسته پلی پپتیدی کروی (آپوفریتین) و یک هسته اکسید آهن هیدراته با قطر ۶ نانومتر تشکیل شده‌است (ملدروم و همکاران، ۱۹۹۲). عوامل درمانی را میتوان با خود مونتاژی برگشت پذیر درون فریتین کپسوله کرد. دو نوع فریتین سنگین (H) و سبک (L) وجود دارد و می‌توانند مکمل یکدیگر باشند. هر فریتین از ۲۴ زیر واحد تشکیل شده است. علیرغم ساختار سفت و سخت فریتین، ارتباط بین ۲۴ زیرواحد آن وابسته به pH است، که نشان می‌دهد در شرایط اسیدی تجزیه می‌شود و در یک محیط خنثی دوباره جمع می‌شود (لین و همکاران، ۲۰۱۱). بر خلاف سایر پروتئین‌های حساس به دما، فریتین به دلیل پیوندهای هیدروژنی و پل‌های نمکی بین زیرواحدها در برابر حرارت، پایدار است (هریسون و اروسیو، ۱۹۹۶). اتصال فریتین به گیرنده‌های ترانسفرین اجازه می‌دهد تا توسط بافت‌های تومور درونی شود و بنابراین می‌توان از نانوذرات فریتین برای تحویل دارو استفاده کرد. علاوه بر این، گروه‌های سطحی فریتین مانند گروه‌های آمینو، کربوکسیل و سولفیدریل می‌توانند از نظر شیمیایی با لیگاندها مرتبط شوند و حفره آن می‌تواند به فلزات با میل ترکیبی بالا متصل شود که این ویژگی، آن را تبدیل به یک نانوحامل چند منظوره برای دارورسانی مؤثر کند (وانگ و همکاران، ۲۰۱۷، وتز و همکاران، ۱۹۷۶).

۲-۱۳- آلبومین سرم انسانی[۲۴]

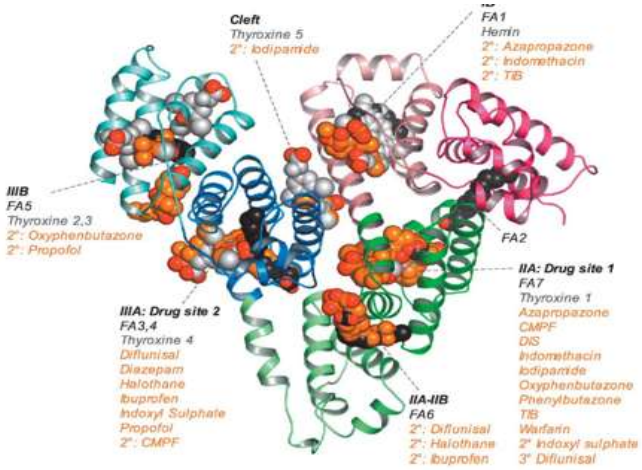
آلبومین سرم ابتدا در مهره‌داران اولیه ظاهر شد و در پلاسمای تمام پستانداران وجود دارد. ساختار آلبومین توسط مجموعه‌ای از پیوندهای دی‌سولفیدی پشتیبانی می‌شود. این پروتئین فیزیولوژیک بار منفی دارد و وظایف زیر را انجام می‌دهد:

- نگهداری فشار انکتیک در مقدار ثابت
- حمل هورمون‌های تیروئید
- حمل اسیدهای چرب
- حمل بیلی روبین غیرگونژوگه
- تراز و تعدیل pH خون
- انتقال برخی داروها مانند پنی‌سیلین

مهم‌ترین وظیفه آلبومین حفظ فشار اسمزی خون است (رچ و همکاران، ۲۰۰۸). هنگام دهیدراتاسیون که آلبومین کاهش می‌یابد، خیز یا ادم رخ می‌دهد. آلبومین با ظرفیت۲ به بیلی روبین متصل می‌شود. سولفونامیدها با بیلی روبین برای اتصال به آلبومین رقابت کرده و باعث افزایش بیلی روبین و سپس موجب عبور آن از سد خونی مغزی و آنسفالوپاتی کرنیکتروس در کودکان می‌شوند. آلبومین با ظرفیت ۱۰ به اسیدهای چرب و یون های کلسیم، منیزیم و مس متصل می‌شود و مقداری از آمینواسید تریپتوفان پلاسمایی را نیز حمل می‌کند. آلبومین سرم انسانی بیشترین پروتئین پلاسما را تشکیل می‌دهد و مونومری با وزن ۶۶ کیلودالتون است که سه دومین همولوگ هلیکس دارد (I-III) که هریک از دو زیر دومین A و B تشکیل شده‌اند. مطابق شکل شماره ۱ این پروتئین از بخش‌های مختلف به ترکیبات متفاوتی از جمله

[23] Ferritin
[24] Human serum albumin

اسیدچرب، بیلی روبین، تیروکسین، اسیدهای لیپوفیلیک و داروها متصل می‌شود. داروهای اسیدی یا الکترونگاتیو معمولا به جایگاه ۱ یا ۲ سایت اولیه یعنی زیر دومین IIA و IIIA متصل می‌شوند. Drug site اولیه دارای هسته IIA می‌باشد که شش مارپیچ را شامل می‌شود و یک حلقه مارپیچ از باقی مانده‌های ۱۴۸ تا ۱۵۴ به وسیله زیردومین IB ایجاد شده‌است. فضای داخلی معمولا غیرقطبی است اما دو دسته از آمینواسیدهای قطبی موجود هستند یکی به سمت داخل و پایین قرارگرفته است و دیگری در بخش‌بیرونی و ورودی قرار گرفته است. مولکول‌های نشانگر سایت ۱ عبارتند از وارفارین، آزاپوزوپازون، فنیل بوتازون، اکسیفن بوتازون و نشانگرهای سایت ۲ عبارتند از: دیازپام، پروپوفل، ایندوکسیل سولفات و محل اتصال تیروکسین عبارتند از IIA، IIIA و IIIB (قومان و همکاران، ۲۰۰۵).



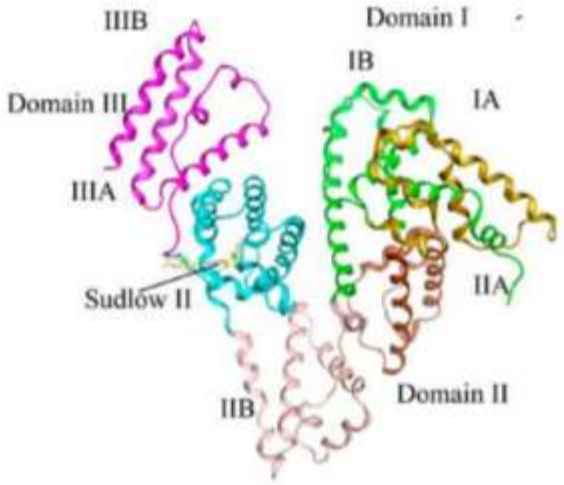
شکل شماره ۱. محل‌های اتصال در HSA (قومان و همکاران، ۲۰۰۵)

۲-۱۴- آلبومین سرم گاوی[۲۵]

فراوان‌ترین پروتئین موجود در موجودات مهره دار (تا ۴۰ میلی گرم در میلی لیتر) و برجسته ترین پروتئین پلاسما (حدود ۶۰ درصد از کل محتوای پروتئین پلاسما) است. بررسی دامنه اتصال و مکانیسم برهمکنش مولکول‌های کوچک با آلبومین‌های سرم برای درک فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک دارو بسیار مهم است، زیرا ماهیت و قدرت آن تعامل، تأثیر زیادی بر جذب، توزیع، متابولیسم و دفع دارو می‌گذارد. هنگام نزدیک شدن به ارزیابی میل ترکیبی مولکول‌های کوچک برای آلبومین‌ها، آلبومین سرم گاوی معمولاً به دلیل شباهت ساختاری آن با آلبومین سرم انسانی (۷۶٪) ، قیمت پایین و در دسترس بودن گسترده آن به‌عنوان پروتئین مدل انتخاب می‌شود. مولکول آلبومین‌سرم‌گاوی از ۵۸۳ اسید آمینه تشکیل شده است که در یک زنجیره منفرد به ۱۷ باقیمانده سیستین (هشت پیوند دی سولفیدی و یک گروه تیول آزاد) متصل است و دارای جرم مولکولی ۶۶۴۰۰ دالتون می‌باشد. زنجیره آمینواسید از سه حوزه همولوگ با ساختار متمایز (I، II و III) تشکیل شده‌است که توسط پیوندهای دی سولفید به ۹ حلقه تقسیم شده و در یک مولکول قلبی شکل قرار گرفته اند. هر دامنه از دو زیردامنه A و B تشکیل شده‌است. ساختار ثانویه پروتئین عمدتاً α-مارپیچ است (۷۴٪). یکی از ویژگی‌های ساختاری مشخص آلومین‌سرم‌گاوی محتوای کم تریپتوفان، متیونین، گلیسین و ایزولوسین آن است، در حالی‌که اسیدهای آمینه گلوتامیک اسید و لیزین فراوان هستند. آلبومین‌سرم‌گاوی یک پروتئین کروی غیرگلیکوزیله است زیرا بدون گروه‌های مصنوعی یا سایر افزودنی‌ها در کبد سنتز

[25] Bovine serum albumin

می‌شود. بسیاری از ترکیبات درون‌زا و برون‌زا (از جمله داروها، هورمون‌ها، بیگانه‌بیوتیک‌ها و اسیدهای چرب)، پس از ورود به جریان خون، در نتیجه تشکیل کمپلکس با آلبومین‌های سرم، منتقل و دفع می‌شوند. این دسته از پروتئین‌ها همچنین به فشار اسمزی و حفظ pH خون کمک می‌کنند اما یکی از مهم‌ترین ویژگی‌های آلبومین‌ها این است که به صورت برگشت‌پذیر به ترکیبات مختلف متصل می‌شوند. پروتئین اغلب حلالیت ظاهری داروهای آبگریز را در پلاسما افزایش می‌دهد و بر گردش خون، متابولیسم و کارایی داروها تأثیر می‌گذارد. مشخص شده‌است که تمایل دارو به پروتئین‌های پلاسما به طور مستقیم بر غلظت دارو در جریان خون و اثر بیولوژیکی آن تأثیر می‌گذارد. به طور کلی، اثر اتصال ضعیف به پروتئین، طول عمر کوتاه یا توزیع ضعیف است در حالی‌که اتصال قوی منجر به کاهش غلظت دارو می‌شود زیرا این بخش غیر متصل دارو است که فعالیت دارویی را نشان می‌دهد. مطابق شکل شماره ۲ آلبومین‌سرم‌گاوی مکان‌های اتصال گسسته را با ویژگی‌های مختلف نشان می‌دهد که مهم‌ترین آن‌ها به‌عنوان site-I و site-II شناخته می‌شوند که به ترتیب در حفره‌های آبگریز زیردامنه‌های IIA و IIIA قرار دارند (وانی و همکاران، ۲۰۱۷، خیبراخمانویا و همکاران، ۲۰۲۰).



شکل شماره ۲. آلبومین سرم گاوی (وانی و همکاران، ۲۰۱۷)

۱۵-۲- اوآلبومین[۲۶]

سفیده‌تخم‌مرغ برای نامیدن مایع روشن داخل تخم مرغ استفاده می‌شود. وجود سفیده برای محافظت از زرده و تغذیه و رشد رویان لازم است. ۹۰٪ تخم‌مرغ از آب تشکیل شده‌است و ۱۰٪ حاوی پروتئین‌هایی مانند اوآلبومین است. اوآلبومین (۵۴٪)، اووترانسفرین (۱۲٪)، اوموسین (۳/۵٪) و لیزوزیم (۳/۴٪) پروتئین های اصلی سفیده‌تخم‌مرغ را تشکیل می‌دهند. این پروتئین‌ها دارای عملکردهای منحصر به فردی هستند و می‌توانند در فرآوری مواد غذایی و به‌عنوان مواد دارویی یا عوامل ضدمیکروبی پس از جداسازی مورد استفاده قرارگیرند. اوآلبومین اصلی‌ترین پروتئین سفیده‌تخم‌مرغ با وزن مولکولی ۴۵ کیلو دالتون و یکی‌از اولین پروتئین‌های جدا شده از سفیده تخم‌مرغ است. به‌عنوان یک فسفوگلیکوپروتئین از ۳۸۵ اسید آمینه تشکیل شده‌است. نیمی از اسیدهای آمینه موجود در اووآلبومین آبگریز و یک سوم آنها باردار هستند. اوآلبومین به طور گسترده‌ای به‌عنوان یک پروتئین استاندارد در مطالعات ایمونولوژیکی و تغذیه‌ای استفاده می‌شود. اوآلبومین پروتئینی با عملکرد ناشناخته است و اگرچه فاقد فعالیت بازدارندگی پروتئاز است، به خانواده سرپین‌ها تعلق دارد و سنتز آن توسط هورمون‌های استروئیدی تنظیم می‌شود (هونتینگتون، ۲۰۰۱).

[26] Ovalbumin

۲-۱۶- لگومین[۲۷]

لگومین یکی از پروتئین‌های ذخیره‌سازی اصلی دانه‌های سویا (*Pisum sativum L*) است و از خانواده پروتئین‌های گلوبولین 11 s است. لگومین دارای جرم مولکولی ۳۰۰ تا ۴۰۰ کیلو دالتون است، غنی از اسیدهای آمینه حاوی گوگرد است و از شش زیر واحد تشکیل شده‌است. نانوذرات مشتق شده از لگومین، سطح بالایی دارند و پتانسیل برهمکنش بالایی را با سطوح بیولوژیکی نشان می‌دهند. روش coacervation پرکاربردترین روش از نظر سنتز نانوذرات لگومین بوده‌است. حلالیت لگومین در طول فرآیند coacervation کاهش می‌یابد و باعث جداسازی فاز برای تشکیل نانوذرات می‌شود (چو و جانز، ۲۰۱۹، ایراچ و همکاران، ۱۹۹۵).

۲-۱۷- لیپوپروتئین[۲۸]

لیپوپروتئین‌ها نانوذرات طبیعی هستند که چربی‌ها را در بدن انتقال می‌دهند (تاکستون و همکاران، ۲۰۱۶). بسیاری از ویژگی‌ها، لیپوپروتئین‌ها را به وسایل حمل و نقل جذاب و همه‌کاره تبدیل می‌کنند. انواع مختلفی از نانوذرات لیپوپروتئینی وجود دارد که همگی ساختاری مشابه با هسته‌ای متشکل از تری گلیسیریدها و استرهای کلسترول دارند که با لایه ای از فسفولیپیدها با آپولیپوپروتئین‌های آمفی پاتیک تعبیه شده پوشیده شده‌است (بریکارلو و همکاران، ۲۰۱۱). لیپوپروتئین‌ها را می‌توان بر اساس اندازه و چگالی به چند دسته شامل لیپوپروتئین با چگالی بالا، لیپوپروتئین با چگالی کم، لیپوپروتئین با چگالی متوسط، لیپوپروتئین با چگالی بسیار کم و شیلومیکرون تقسیم کرد. نانوذرات طبیعی مانند نانوذرات لیپوپروتئین، به دلیل خواص زیست سازگار، غیرایمن‌زا، زیست تخریب‌پذیر و هدف‌گیری طبیعی، جایگزین‌های جذابی برای نانوحامل‌های مصنوعی از نظر تحویل دارو هستند و نیمه عمر گردش خون نسبتاً طولانی را در مقایسه با نانوذرات غیر لیپوپروتئینی نشان می دهند (سگرست و همکاران، ۱۹۹۴).

۳- کاربردها

کاربردهای مختلفی از نانوذرات پروتئینی وجود دارد که در ادامه آن‌ها را تشریح می‌نماییم.

۳-۱- دارورسانی هوشمند[۲۹]

برای بهبود فرمولاسیون، حمل و نقل کارآمد و تحویل هدفمند دارو می‌توان بسیاری از داروها را در نانوذرات کپسوله کرد. طیف وسیعی از مواد مختلف مانند لیپیدها، پلیمرها، پروتئین‌ها، پپتیدها، مواد معدنی و سیلیکات‌ها، به طور موفقیت آمیزی برای تشکیل سیستم‌های حامل داروی نانوذرات استفاده شده‌اند. در این میان، مواد پروتئینی درصد کمی را به خود اختصاص می‌دهند اما به‌دلیل زیست سازگاری، تجزیه‌پذیری، عدم ایمونوژنیسیتی و برقراری برهمکنش‌های اختصاصی با گیرنده‌ها، توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند. نانوذرات پروتئینی می توانند از ساختار توخالی خود برای بارگیری داروها استفاده کنند (لوچاروئینکال و همکاران، ۲۰۱۴). به‌عنوان مثال Auoxo3، ترکیبی از طلا و نوعی داروی ضد سرطان سیتوتوکسیک است. فرارو[۳۰] و همکاران از یک نانوقفس فریتین برای محصور کردن آن استفاده کردند. نتایج آزمایش‌های سلولی نشان داد که در مقایسه با سلول‌های غیرتومورزا، نانوحامل‌ها برای سلول‌های سرطانی سمی‌تر بودند (فرارو و همکاران، ۲۰۱۶). هوانگ[۳۱] و همکارانش از حفره H-فریتین برای بارگیری داروی ضد سرطان (دوکسوروبیسین، DOX) از طریق تجزیه با واسطه pH و

[27] Legumin
[28] Lipoprotein
[29] Drug delivery
[30] Ferraro
[31] Huang

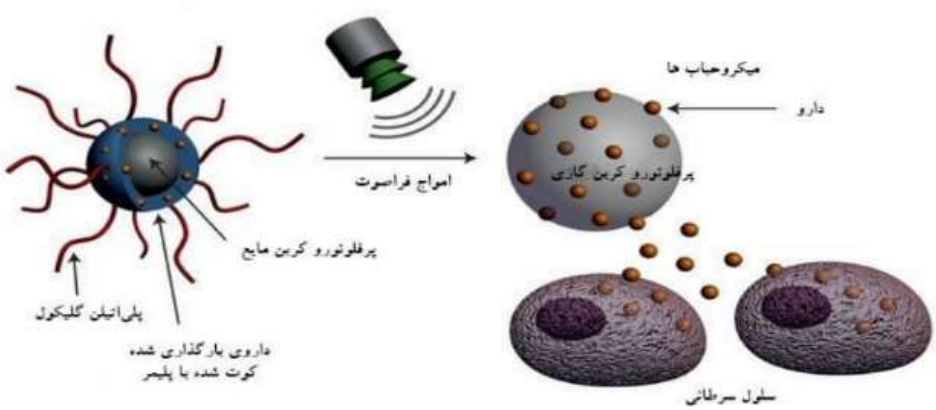
خودآرایی مجدد استفاده کردند و به بارگیری بالایی تا ۴۵۸ مولکول DOX در هر نانوقفس دست یافتند (هوانگ و همکاران، ۲۰۲۱). وانگ[۳۲] و همکارانش از بار منفی سطح پروتئین ابریشم استفاده کردند و پروتئین ابریشم را با سیلیس به نانوکامپوزیت‌هایی برای تحویل دارو تبدیل کردند. نانوکامپوزیت‌ها برای بارگذاری DOX به‌کار گرفته‌شدند و ظرفیت بارگیری دارو پس از اختلاط به مدت ۲۴ ساعت می‌تواند تا ۳۳ درصد باشد که بسیار بیشتر از سایر سیستم‌های بارگیری دارو مبتنی بر نانوذرات سیلیس است (وانگ و همکاران، ۲۰۱۷). کلاژن نوعی پروتئین فیبری است که در ماتریکس خارج سلولی بافت‌های مختلف از جمله تومورها موجود است و برای بارگیری محموله دارو استفاده می‌شود. ترکیبات مبتنی بر این پروتئین می‌توانند حلالیت کل نانو سیستم‌ها را افزایش دهند و ویژگی‌های ساختاری کلاژن می‌تواند پایداری مکانیکی نانوذرات را افزایش دهد. جیانگ[۳۳] و همکارانش از پلی (۳-اکریلامیدوفنیل بورونیک اسید) برای ا برای ساختن نانوذرات مبتنی بر کلاژن استفاده و داروی دوکسوروبسین را در آن کپسوله و مشاهده کردند که راندمان کپسوله سازی ۹۷٪ است و سمیت سلولی قابل توجهی بر روی سلول‌های سرطانی تخمدان دارند (جیانگ و همکاران، ۲۰۲۰). آگوا[۳۴] و همکارانش برای درمان زخم‌های پوستی، اسانس کندر را در نانوذرات پروتئین آب پنیر کپسوله کردند و در نهایت یک فیلم نانوکامپوزیتی متشکل از این نانوذرات را ساختند و نتایج نشان داد که این فیلم از استحکام کششی خوب و رهایش پایدار اسانس کندر برخوردار است و خواص ضدمیکروبی قابل توجهی دارد و با انجام یک تست روی مدل زخم حیوانی متوجه شدند که بیان اینترلوکین۶ کاهش و بیان TGFβ1 افزایش می‌یابد زیرا اسانس کندر می‌تواند التهاب را تعدیل و بافت پوست را بازسازی کند و می‌توان از آن به‌عنوان یک پانسمان رخم استفاده کرد (آگوا و همکاران، ۲۰۲۲). شارما[۳۵] و همکارانش با هدف افزایش بازسازی بافت قلب پس از انفارکتوس میوکارد، از یک هیدروژل متخلخل مبتنی بر آلژینات تزریقی برای تحویل ۵-آزاسیتیدین در نانوذرات پروتئین زئین با سلول‌های بنیادی مزانشیمی استفاده کردند و نتیجه گرفتند که ۵-آزاسیتیدین و زئین سبب افزایش تکثیر سلول‌های بنیادی مزانشیمی در شرایط آزمایشگاهی و افزایش بیان نشانگرهای اختصاصی بافت قلب می‌شوند (شارما و همکاران، ۲۰۲۱).

۳-۲- هدفگیری تومور[۳۶]

دارورسانی را می‌توان بر اساس سه روش هدفگیری غیرفعال، هدفگیری فعال و هدفگیری فیزیکی انجام داد. نانوذرات پروتئینی در هر سه روش قابل استفاده هستند. بسیاری از داروهایی که تومور را هدف قرار می‌دهند بر هدف‌گیری غیرفعال و اثر (EPR) مبتنی هستند. هدفگیری غیرفعال زمانی است که بافت موردنظر ویژگی‌های منحصر بفردی نسبت به بافت سالم دارد و می‌توان از این ویژگی‌ها برای به دام انداختن دارو استفاده کرد (مثلا یک آنزیم خاص در بافت ناسالم حضور دارد که پس از رسیدن دارو، فرم غیرفعال آن را به فرم فعال تبدیل می‌کند یا دارو در اثر pH یا دمای متفاوت در بافت ناسالم رها می‌شود). در هدفگیری غیرفعال، چینش سلول‌های اندوتلیال مویرگ در بافت ناسالم و توموری نامنظم است و بافت نفوذپذیری بالایی دارد و سیستم تخلیه لنفاوی در بستر تومور وجود ندارد لذا دارو در محل گیر میفتد. هدفگیری فیزیکی از طریق نیروهای خارجی مانند میدان مغناطیسی، فراصوت، نور، حرارت و میدان الکتریکی انجام می‌شود که سبب تجمع دارو در محل مدنظر می‌شوند. در این میان استفاده از امواج فراصوت، نور و میدان مغناطیسی کاربردهای گسترده‌ای پیدا کرده‌اند. برهمکنش دوقطبی‌های مغناطیسی تحت تاثیر یک میدان مغناطیسی خارجی باعث تجمع نانوذرات (طلا، اکسیدآهن و...) در بافت مدنظر می‌شود. دارورسانی به‌وسیله امواج فراصوت از طریق میکروحباب‌هایی که ساختار دو لایه دارند و از یک هسته گازی شکل و یک غشای پلیمری یا لیپیدی تشکیل شده‌اند و حاوی ترکیبات دارویی می‌باشند و به فشار حساس هستند، انجام می‌شود بدین صورت که وقتی میکروحباب‌ها تحت امواج فراصوت قرار می‌گیرند، حباب‌های ریزی در غشای آن‌ها تشکیل و سبب پارگی آن‌ها می‌شود

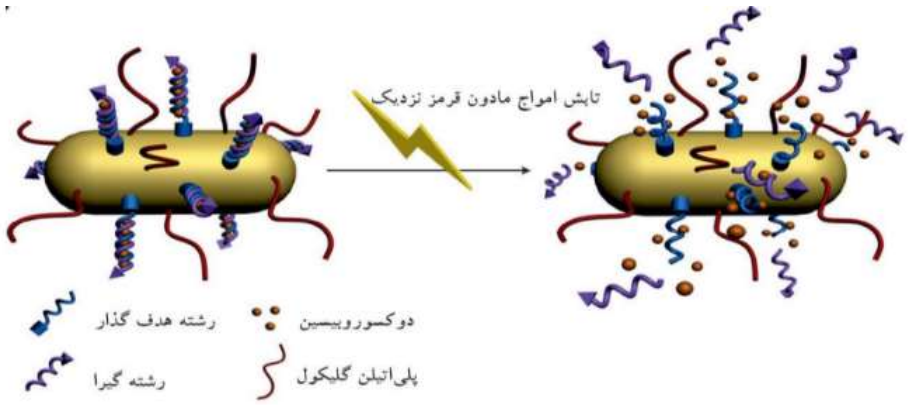
[32] Wang
[33] Jiang
[34] Agwa
[35] Sharma
[36] Tumor targeting

که در نهایت به آزادسازی و رهایش دارو می انجامد. این فرآیند را می‌توان در شکل شماره ۳ مشاهده نمود (حسینی زاده، ۱۳۹۵، آتیا و همکاران، ۲۰۱۹، تورچیلین و همکاران، ۲۰۱۰).



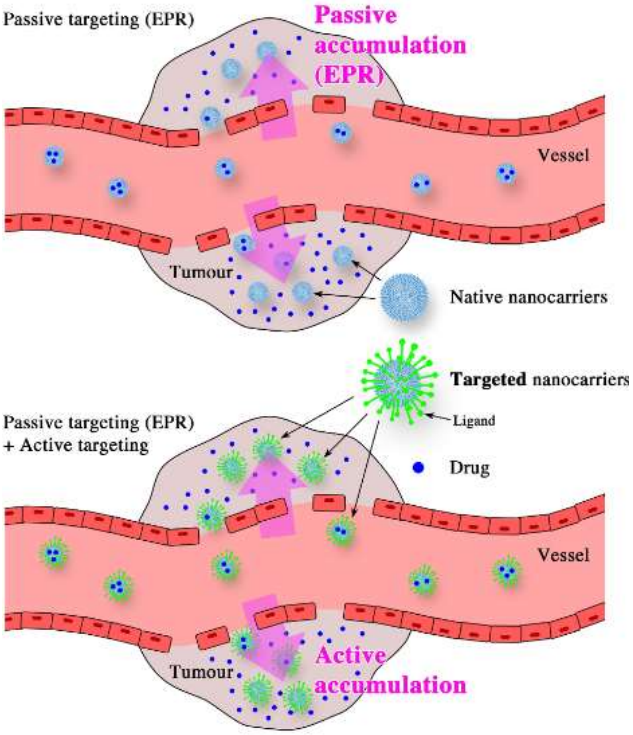
شکل شماره ۳. ارسال امواج فراصوت به میکروحباب و آزاد شدن دارو در بافت سرطانی (حسینی زاده، ۱۳۹۵)

دارورسانی به‌وسیله نور به دلیل غیرتهاجمی بودن و کنترل از راه دور توجه ویژه‌ای را به خود جلب کرده‌است اما عمق نفوذ اندک نور به بافت‌های بدن، محدودیت این روش است که با تکنولوژی دو فوتونی و لیزر مادون قرمز نزدیک قابل رفع می‌باشد زیرا لیزر مادون قرمز نزدیک علاوه بر عمق نفوذ بالا، آسیب بافتی را کاهش می‌دهد و تبدیل شدن امواج مادون قرمز به حرارت به رهایش دارو کمک شایانی می‌کند. شکل شماره ۴ نانوکره‌های توخالی طلا حاوی داروی دوکسوروبسین محبوس در رشته‌های DNA را نشان می‌دهد که تحت تابش ۸۰۸ نانومتر قرار گرفته‌اند و در محل تومور دارو را رها کرده‌اند (حسینی زاده، ۱۳۹۵).



شکل شماره ۴. تابش اشعه مادون قرمز نزدیک و رها شدن دوکسوروبسین محصور شده در رشته‌های DNA در محل تومور (حسینی زاده، ۱۳۹۵)

نانوداروها یا نانوذرات می‌توانند تومورها را به طور فعال از طریق میل ترکیبی با گیرنده‌های خاص در سلول‌های تومور یا ریزمحیط تومور (مانند رگ‌های خونی تومور و فیبروبلاست‌ها) مورد هدف قرار دهند. شکل شماره ۵ هدفگیری غیرفعال و فعال را به‌صورت شماتیک مقایسه کرده‌است (حسینی زاده، ۱۳۹۵، اتیا و همکاران، ۲۰۱۹).



شکل شماره ۵. مقایسه هدفگیری غیرفعال و هدفگیری فعال (اتیا و همکاران، ۲۰۱۹)

به‌عنوان مثال گیرنده‌های SPARC و gp60 در گلیوما و سلول‌های اندوتلیال عروق تومور به شدت بیان می‌شوند و می‌توانند به طور خاص به آلبومین متصل شوند. لین[۳۷] و همکارانش نانوذرات آلبومین خود مونتاژ شده‌ای را توسعه دادند که دو نوع داروی ضد سرطان آبگریز، پاکلیتاکسل[۳۸] و فنرتینید[۳۹] را در خود محصور می‌کردند. این نانوذرات کامپوزیتی می‌توانستند گلیومای زیر جلدی را به طور موثر هدف قرار دهند و پپتید نافذ سلولی LMWP (CPP) اصلاح شده بر روی نانوذرات، سبب افزایش برهمکنش بین نانوذرات و سلول‌های سرطانی و تحویل هدفمند در بافت توموری می‌شد (لین و همکاران، ۲۰۱۶). نانوذرات پروتئینی علاوه بر اتصال به گیرنده‌های اختصاصی در ریزمحیط تومور، می‌توانند به طور فعال تومورها را با پیوند پپتیدهای هدف‌دار روی سطح نیز هدف قرار دهند مثلا اینتگرین در بسیاری از سلول‌های تومور بیش از حد بیان می‌شود. باری[۴۰] و همکارانش از این خاصیت بهره گرفتند و سیکلوپنتاپپتیدهای اصلاح شده را روی سطح نانوذرات فیبروئین قرار دادند و نتیجه گرفتند که این نانوذرات، میل ترکیبی بالایی با اینتگرین αvβ3 و αvβ5 بیان شده در سلول‌های سرطان مثانه دارند (باری و همکاران، ۲۰۲۱).

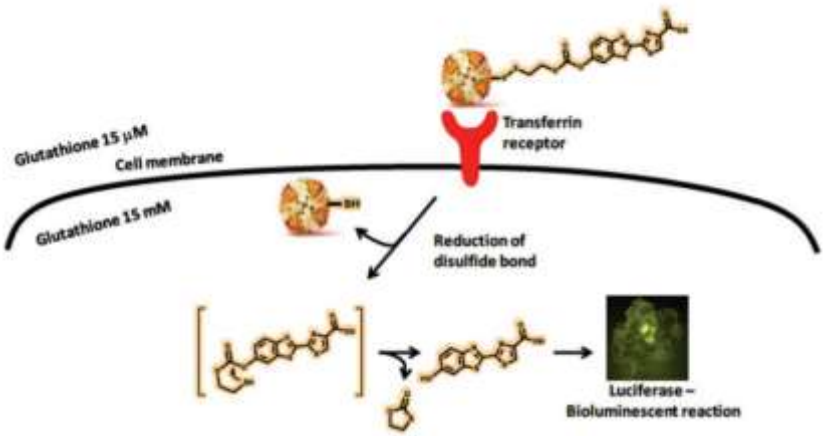
۳-۳- تصویربرداری[۴۱]

نانوذرات پروتئینی در تصویربرداری‌های نوری، رزونانس مغناطیسی، گسیل پوزیترون و توموگرافی کامپیوتری به‌کار می‌روند.

[37] Lin
[38] paclitaxel
[39] fenretinide
[40] Bari
[41] Imaging

۳-۳-۱- تصویربرداری نوری

تصویربرداری نوری شامل تصویربرداری فلورسانس، تصویربرداری بیولومینسانس و تصویربرداری فوتوآکوستیک است. نانوذرات پروتئینی می‌توانند رنگ‌های فلورسنت را برای تصویربرداری فلورسانس *in vivo* حمل کنند. ان[۴۲] و همکارانش، یک رنگ Cy5 شبیه پروتئین فلورسنت فوق قرمز کوچک[۴۳] (smURFP) ساختند و آن را با آلبومین سرم گاوی ترکیب کردند تا یک نانوذره کامپوزیت بسازند. این نانوذره کامپوزیتی را به‌صورت داخل وریدی به موش‌های تومور تزریق کردند تا تومور را از طریق اثر EPR[۴۴] هدف قرار دهند در حالی که همزمان از تومور نیز تصویربرداری می‌کردند (ان و همکاران، ۲۰۲۰) هو[۴۵] و همکارانش نانوذرات سریسین ابریشم اصلاح شده با کیتوزان[۴۶] (SSC@NPs) را توسعه دادند و قابلیت پخش مجدد و زیست سازگاری آن‌ها را در داخل بدن بررسی کردند. نتایج *in vitro* نشان داد که SSC@NP ها دارای ثبات کلوئیدی خوبی بدون هیچ گونه تثبیت کننده هستند. نتایج *in vivo* نشان داد که SSC@NPs از طریق اثر EPR در تومور جمع می‌شوند و می‌توانند تومور را تصویر کنند (هو و همکاران، ۲۰۱۷، هو و همکاران، ۲۰۱۸). H-فریتین (HFn) میل خاصی به گیرنده ترانسفرین ۱ (TfR1) دارد. این گیرنده به طور خاص در اکثر سرطان‌ها بیش از حد بیان می‌شود، بنابراین نانوذرات پروتئینی می‌توانند تومورها را هدف قرار دهند. بلینی[۴۷] و همکاران از HFn برای ساخت نوعی از نانوذرات آپوفریتین بارگیری شده با لوسیفرین (Luc-linker@HFn) استفاده کردند. پیوند دهنده بین HFn و لوسیفرین به گلوتاتیون حساس بود، لذا این مجموعه می‌توانست لوسیفرین را در سیتوپلاسم سلول‌های سرطانی آزاد کند و تصویربرداری بیولومینسانس (BLI) سیستم اتصال لوسیفرین- لوسیفراز را انجام دهد. تصویربرداری بیولومینسانس *in vitro* و *in vivo* نشان داد که نانوذرات پروتئین با کارایی بالا در سلول‌های سرطانی جمع شده‌اند و سیگنال پس‌زمینه را کاهش داده‌اند. این فرآیند را می‌توان در شکل شماره ۶ مشاهده کرد (بلینی و همکاران، ۲۰۲۰).



شکل شماره ۶. مکانیسم عمل نانوذرات آپوفریتین بارگیری شده با لوسیفرین و لینکر حساس به گلوتاتیون (بلینی و همکاران، ۲۰۲۰)

[42] An
[43] Small ultra-red fluorescent protein
[44] Enhanced permeability retention effect
[45] Hu
[46] chitosan-modified silk sericin nanoparticles
[47] Bellini

۳-۳-۲- تصویربرداری رزونانس مغناطیسی[۴۸]

نانوذرات پروتئینی معمولاً تصویربرداری MRI را با حمل نانوذرات مغناطیسی یا مواد کنتراست انجام می‌دهند. تائو[۴۹] و همکاران، نانوذرات اکسید آهن را به ترتیب با آلبومین سرم گاوی و ماکرومولکول (پلی (اکریلیک اسید) - پلی (اسید متاکریلیک)، اصلاح کردند تا عملکرد کنتراست MRI آن‌ها را مقایسه کنند و مشاهده کردند که پس از تزریق داخل وریدی نانوذرات Fe_3O_4-BSA، MRI در داخل بدن کبد و کلیه تیره می‌شود و نتیجه گرفتند که Fe_3O_4-BSA یک ماده حاجب با وزن مناسب است (تائو و همکاران، ۲۰۱۹). ماندال[۵۰] و همکارانش، اکسید آهن و آنتی بادی‌های مونوکلونال نشاندار شده با فلورسین را با کلاژن ترکیب کردند تا نوع جدیدی از نانوذرات مغناطیسی مبتنی بر کلاژن را بسازند. تصاویر MRI *in vitro* نشان داد که پس از درمان با آنتی‌بادی، نانوذرات بیشتری توسط سلول‌های سرطانی معده با واسطه گیرنده اندوسیتوز شده‌اند (ماندال و همکاران، ۲۰۱۳).

۳-۳-۳- توموگرافی گسیل پوزیترون[۵۱]

^{64}Cu یک رادیو ایزوتوپ مفید برای تصویربرداری توموگرافی گسیل پوزیترون است. لین[۵۲] و همکاران، یک کاوشگر تصویربرداری دوگانه را با ترکیب تصویربرداری فلورسانس مادون قرمز نزدیک[۵۳] با تصویربرداری توموگرافی گسیل پوزیترون ساختند. برای این طراحی ابتدا پپتید RGD_4C را به صورت ژنتیکی و رنگ فلورسنت Cy5.5 را روی سطح نانوذرات H-فریتین اصلاح کردند. ^{64}Cu از طریق انکوباسیون همزمان با $^{64}CuCl2$ در $pH = 2$ بارگذاری شد. هنگامی که pH=7.4 شد، فریتین نانوساختار ایجاد کرد و تصاویر توموگرافی گسیل پوزیترون و فلورسانس مادون قرمز نزدیک در *in vivo* نشان دادند که پس از تزریق وریدی، پروب‌های فریتین می‌توانند به دلیل حضور پپتید RGD و اثر EPR در تومور جمع شوند (لین و همکاران، ۲۰۱۱).

۳-۳-۴- توموگرافی کامپیوتری[۵۴]

این تصویربرداری اغلب در ترکیب با توموگرافی گسیل پوزیترون به‌کار می‌رود اما می‌تواند به‌عنوان یک روش تصویربرداری مستقل هم عمل کند. چو[۵۵] و همکاران از آلبومین سرم گاوی به‌عنوان یک الگوی زیستی برای ساخت نانوذرات پروتئین دوفلزی Au-Ag@BSA بسیار کوچک با اندازه متوسط ۲-۴ نانومتر استفاده کردند و دریافتند وقتی که نسبت طلا به نقره سه به دو باشد، ذرات پروتئین عملکرد تصویربرداری توموگرافی کامپیوتری خوبی را نشان می‌دهند (چو و همکاران، ۲۰۱۹). ژانگ[۵۶] و همکارانش نیز از آپوفریتین برای ساختن یک پلت فرم جدید جهت تشخیص و درمان استفاده کردند. برای این طراحی، دوکسوروبسین را در داخل حفره فریتین کپسوله کردند و کریستال‌های حساس کننده تابش سولفید بیسموت (Bi2S3) را در پوسته پروتئین (Dox@AFBS) تعبیه کردند. سولفید بیسموت به‌عنوان یک حساس‌کننده تشعشع عمل کرد و تصویربرداری توموگرافی کامپیوتری نشان داد که Dox@AFBS پس از تزریق در محل تومور تجمع یافته است. این مطالعه

[48] MRI
[49] Tao
[50] Mandal
[51] Positron emission tomography
[52] Lin
[53] near-infrared fluorescence imaging
[54] Computed tomography
[55] Chu
[56] Zhang

نشان داد که ترکیب شیمی درمانی و رادیوتراپی می‌تواند به طور موثری حجم تومورهای زیر جلدی را کاهش دهد (ژانگ و همکاران، ۲۰۱۹).

۴- پروتئین درمانی[57]

نانوذرات پروتئینی می‌توانند پروتئین‌های درمانی را از تخریب و پاکسازی توسط جریان خون محافظت کنند و بدون آسیب به محل مدنظر در بدن برسانند. پروتئین‌های درمانی مجموعه پروتئین‌هایی هستند که برای جبران کمبود بیان یک پروتئین سالم استفاده می‌شوند یا جایگزین پروتئین غیر طبیعی و ناکارآمد می‌شوند. راهبردهای زیادی برای تعدیل خواص فارماکوکینتیک داروهای پروتئینی برای افزایش نیمه عمر در گردش خون و در نتیجه بهبود اثر درمانی آن‌ها به کار گرفته شده‌است (کالبیتزه و همکاران، ۲۰۲۳). در میان چندین اصلاح پلیمری، PEGylation رایج‌ترین رویکرد برای محافظت از پروتئین‌ها در برابر تخریب است. *Pegasys* یک داروی مورد تایید سازمان غذا و دارو آمریکا برای درمان هپاتیت است که از طریق mono-PEGylation اینترفرون α (یک سیتوکین با عملکردهای تعدیل کننده مهم در پاسخ ایمنی، التهاب، و شناسایی سلول‌های تومور) به دست می‌آید. لیو[58] و همکارانش نانوذرات IFN α با شعاع ۶۵ نانومتر را با تشکیل ترکیبات پروتئینی-پلیمری طراحی کردند که به صورت خودآرایی در میسل‌ها جمع می‌شدند و کپسوله سازی این دارو در میسل‌ها نسبت به داروی آزاد سبب زنده‌مانی بیشتر موش‌های سرطانی می‌شد (لیو و همکاران، ۲۰۱۸) بیماری گوچر[59] به علت عدم فعالیت آنزیم β-گلوکوسربروزیداز ایجاد می‌شود. کپسوله‌کردن این آنزیم در ذرات ویروس مانند می‌تواند از آنزیم محافظت و به انتقال درون سلولی آن کمک کند (چاوخان و همکاران، ۲۰۲۲).

۵- بحث و نتیجه‌گیری

نانوذرات پروتئینی به‌عنوان حامل‌های دارویی برای تشخیص و درمان سرطان به‌کار می‌روند و در مقایسه با نانوذرات معدنی از ویژگی‌های منحصر بفردی برخوردار هستند اما علیرغم مزایای مختلفی که در مورد استفاده از نانوذرات پروتئینی در دارورسانی و مهندسی بافت و... وجود دارد، استفاده از آن‌ها در صنایع دارویی و پزشکی با محدودیت‌هایی مواجه است که عبارتند از:

- پروتئین‌ها پلیمرهای طبیعی هستند و بیشتر آن‌ها مخلوط‌های ناهمگن با اندازه‌های مختلف با وزن‌های مولکولی متفاوت هستند. این ویژگی امکان تکرارپذیری ویژگی‌های محصول را در زمان‌های مختلف در طول تولید انبوه و مصارف دارویی صنعتی کاهش می‌دهد. برای غلبه بر این مشکل، محققان به دنبال تولید پروتئین‌های نوترکیب با استفاده از تکنیک‌های مهندسی ژنتیک هستند.
- ایمنی زایی: بدن انسان نسبت به پروتئین‌های خارجی واکنش ایمنی نشان می‌دهد و درجات مختلف ایمنی زایی، از جمله محدودیت‌های نانوذرات پروتئینی است. با این حال، هنگام تزریق داخل وریدی نانوذرات آلبومین، ژلاتین، کازئین و زین پاسخ ایمنی کمی مشاهده شده شده‌است.
- دستیابی به الگوی آزادسازی مناسب: از آنجایی که پروتئین‌ها اغلب مولکول‌های آبدوست هستند، قادر به آزادسازی دارو برای مدت طولانی نیستند و دارو به سرعت در خارج پخش می‌شود. بنابراین، مولکول‌های پیونددهنده شیمیایی مانند فرمالدئید و گلوتار آلدئید معمولاً برای تثبیت ساختار این پروتئین‌ها هنگام تهیه نانوذرات پروتئینی لازم است. این مولکول‌های رابط اغلب سمی هستند، بنابراین یکی از زمینه‌های تحقیقات فعال در زمینه نانوذرات پروتئینی، دستیابی به پیوندهای مناسب و غیر سمی است.

[57] Protein therapy
[58] Liu
[59] Gaucher's disease

- امکان انتقال بیماری‌های حیوانی مانند جنون گاوی به انسان هنگام استفاده از منابع پروتئین حیوانی برای تولید نانوذرات وجود دارد.

به طور کلی می‌توان اینگونه اظهار کرد که نانوذرات پروتئینی پتانسیل بسیار زیادی در شکل‌دهی به نوآوری‌های زیست‌پزشکی و درمانی آینده دارند و می‌توانند راه‌حل‌های کارآمدی را به پزشکان و محققان ارائه دهند اما به تلاش‌های بیشتر و مستمرتری در این حوزه‌ها نیاز است و تلاش‌های تحقیقاتی جز با شکل‌گیری تیم‌های بین‌رشته‌ای و ترکیب علوم مختلف اعم از شیمی، زیست، فیزیک، مهندسی مواد و نانوپزشکی میسر نیست.

منابع

۱. حسینی‌زاده، سید محمد جواد. (۱۳۹۵). مروری بر مهم‌ترین مکانیسم‌ها و سیستم‌های دارورسانی هدفمند. فصلنامه علمی پژوهشی بیولوژی کاربردی، دوره ۶، شماره ۱، ص ۲۸-۱۷.

2. Agwa, M. M., Sabra, S., Atwa, N.A., Dahdooh, H.A., Lithy, R. M. & Elmotasem, H. (2022). Potential of frankincense essential oil-loaded whey protein nanoparticles embedded in frankincense resin as a wound healing film based on green technology. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 71, 103291.doi:https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103291

3. An, F., Chen, N., Conlon, W.J., Hachey, J.S., Xin, J., Aras, O., & Ting, R. (2020). Small ultra-red fluorescent protein nanoparticles as exogenous probes for noninvasive tumor imaging in vivo. International journal of biological macromolecules, 153, 100-106.

4. Attia, M. F., Anton, N., Wallyn, J., Omran, Z., & Vandamme, T. F. (2019). An overview of active and passive targeting strategies to improve the nanocarriers efficiency to tumour sites. J Pharm Pharmacol, 71(8), 1185-1198. doi:10.1111/jphp.13098

5. Bari, E., Serra, M., Paolillo, M., Bernardi, E., Tengattini, S., Piccinini, F., & Perteghella, S. (2021). Silk fibroin nanoparticle functionalization with Arg-Gly-Asp cyclopentapeptide promotes active targeting for tumor site-specific delivery. Cancers, 13(5), 1185.

6. Bellini, M., Riva, B., Tinelli, V., Rizzuto, M.A., Salvioni, L., Colombo, M., & Fiandra, L. (2020). Engineered ferritin nanoparticles for the bioluminescence tracking of nanodrug delivery in cancer. Small, 16(39), 2001450.

7. Birrenbach, G., Ueber, Mizellpolymerisate. (1973). mögliche Einschlussverbindungen (Nanokapseln) und deren Eignung als Adjuvantien, ETH Zurich.

8. Bricarello, D. A., Smilowitz, J.T., Zivkovic, A. M., German, J.B., & Parikh, A. N. (2011). Reconstituted lipoprotein: a versatile class of biologically-inspired nanostructures. ACS nano, 5(1), 42-57.

9. Cardoso, V.S., de Carvalho Filgueiras, M., Dutra, Y. M., Teles, R.H., de Araújo, A.R., Primo, F. L., & Dos Santos, J.R. Jr. (2017). Collagen-based silver nanoparticles: Study on cell viability, skin permeation, and swelling inhibition. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 74, 382-388. doi:10.1016/j.msec.2016.12.025

10. Chauhan, K., Olivares-Medina, C. N., Villagrana-Escareño, M. V., Juárez-Moreno, K., Cadena-Nava, R.D., Rodríguez-Hernández, A. G., 7 Vazquez-Duhalt R. (2022). Targeted Enzymatic VLP-Nanoreactors with β-Glucocerebrosidase Activity as Potential Enzyme

Replacement Therapy for Gaucher's Disease. ChemMedChem, 17(19), e202200384. doi:10.1002/cmdc.2022003

11. Cho, Y.H., & Jones, O. G. (2019). Assembled protein nanoparticles in food or nutrition applications. Advances in food and nutrition research, 88, 47-84.

12. Chu, Z., Chen, L., Wang, X., Yang, Q., Zhao, Q., Huang, C., & Jia, N. (2019). Ultrasmall Au–Ag alloy nanoparticles: protein-directed synthesis, biocompatibility, and X-ray computed tomography imaging. ACS Biomaterials Science & Engineering, 5(2), 1005-1015.

13. Eigenheer, R., Castellanos, E.R., Nakamoto, M.Y., Gerner, K. T., Lampe , A. M., &Wheeler, K. E. (2014). Silver nanoparticle protein corona composition compared across engineered particle properties and environmentally relevant reaction conditions. Environmental Science: Nano, 1(3), 238-247.

14. Ferraro, G., Monti, D. M., Amoresano, A., Pontillo, N., Petruk, G., Pane, F., & Merlino, A. (2016). Gold-based drug encapsulation within a ferritin nanocage: X-ray structure and biological evaluation as a potential anticancer agent of the Auoxo3-loaded protein. Chemical Communications, 52(61), 9518-9521.

15. Ghuman, J., Zunszain, P., Petitpas, I., Bhattacharya, A., & Otagiri, M. (2005). Structural Basis of the Drug-binding Specificity of Human Serum Albumin. doi:10.1016/j.jmb.2005.07.075

16. Gurny, R. (1981). Preliminary study of prolonged acting drug delivery system for the treatment of glaucoma, Pharmaceutica Acta Helvetiae, 56(4–5), 130.

17. Harrison, P. M., & Arosio P. (1996). The ferritins: molecular properties, iron storage function and cellular regulation. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics, 1275(3), 161-203.

18. Hong, S., Wook Choi, D., Nam kim, H., Gwon park, C., Lee, w., & Ho park, H. (2020). Protein-Based Nanoparticles as Drug Delivery Systems. doi:10.3390/pharmaceutics12070604

19. Hu, D., Xu, Z., Hu, Z., Hu, B., Yang, M., & Zhu, L. (2017). pH-triggered charge-reversal silk sericin-based nanoparticles for enhanced cellular uptake and doxorubicin delivery. ACS Sustainable Chemistry & Engineering, 5(2), 1638-1647.

20. Hu, D., Li, T., Xu, Z., Liu, D., Yang, M., & Zhu, L. (2018). Self-stabilized silk sericin-based nanoparticles: In vivo biocompatibility and reduced doxorubicin-induced toxicity. Acta Biomaterialia, 74, 385-396.

21. Huang, J., Shu, Q., Wang, L., Wu, H., Wang, A.Y., & Mao, H. (2015). Layer-by-layer assembled milk protein coated magnetic nanoparticle enabled oral drug delivery with high stability in stomach and enzyme-responsive release in small intestine. Biomaterials, 39, 105–113.

22. Huang, C. W., Chuang, C. P., Chen, Y. J., Wang , H. Y., Lin, J. J., Huang, C. Y., & Huang, F. T. (2021). Integrin α2β1-targeting ferritin nanocarrier traverses the blood–brain barrier for effective glioma chemotherapy. Journal of nanobiotechnology, 19(1), 1-17.

23. Huntington, A. (2001). Stein P. Structure and properties of ovalbumin.

24. Irache, J.M., Bergougnoux, L., Ezpeleta, I., Gueguen, J., & Orecchioni, A. M. (1995). Optimization and in vitro stability of legumin nanoparticles obtained by a coacervation method. International Journal of Pharmaceutics, 126(1-2), 103-109.

25. Jamkhande, P. G., Ghule, N.W., Bamer, A.H., & Kalaskar, M. G. (2019). Metal nanoparticles synthesis: An overview on methods of preparation, advantages and disadvantages, and applications. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 53, 101174. doi:https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101174

26. Jiang, H., Liang, G., Dai, M., Dong, Y., Wu, Y., Zhan, L., & Qi, L. (2020). Preparation of doxorubicin-loaded collagen-PAPBA nanoparticles and their anticancer efficacy in ovarian cancer. Annals of Translational Medicine, 8(14).

27. Kaltbeitzel, J., & Wich, P. R. (2023). Protein-based Nanoparticles: From Drug Delivery to Imaging, Nanocatalysis and Protein Therapy. Angew Chem Int Ed Engl, 62(44), e202216097, doi:10.1002/anie.202216097

28. Khaibrakhmanova, D., Nikiforova, A., & Sedov, I. (2020) Binding constants of substituted benzoic acids with bovine serum albumin. Pharmaceuticals, 13(2). https://doi.org/10.3390/ph13020030

29. Khanna, S. C., & Speiser, P. (1969). Epoxy resin beads as a pharmaceutical dosage form I: Method of preparation, Journal of Pharmaceutical Sciences, 58(9), 1114–1117.

30. Kianfar, E. (2020). Gas hydrate: applications, structure, formation, separation processes, Thermodynamics. In: Taylor JC, editor. Chapter 8: Advances in chemistry research. Vol. 62, USA: Nova Science Publishers, Inc.

31. Kramer, P. A. (1974). Albumin microspheres as vehicles for achieving specificity in drug delivery.

32. Kreuter, Jörg., Shamenkov, D., Petrov, V., Ramge, P., Cychutek, K, KochBrandt, C., & Alyautdin, R. (2002). Apolipoprotein-mediated transport of nanoparticlebound drugs across the blood-brain barrier, Journal of Drug Targeting, 10(4), 317–325.

33. Lin, X., Xie, J., Niu, G., Zhang, F., Gao, H., Yang, M., & Lee, S. (2011). Chimeric ferritin nanocages for multiple function loading and multimodal imaging. Nano letters, 11(2), 814-819.

34. Lin, T., Zhao, P., Jiang, Y., Tang, Y., Jin, H., Pan, Z., & Huang, Y. (2016). Blood–brain-barrier-penetrating albumin nanoparticles for biomimetic drug delivery via albumin-binding protein pathways for antiglioma therapy. ACS nano, 10(11), 9999-10012.

35. Lin, X., Xie, J., Niu, G., Zhang, F., Gao, H., Yang, M., & Chen, X. (2011). Chimeric ferritin nanocages for multiple function loading and multimodal imaging. Nano letters, 11(2), 814-819.

36. Lohcharoenkal, W., Wang, L., Chen, Y.C., & Rojanasakul , Y. (2014). Protein nanoparticles as drug delivery carriers for cancer therapy. BioMed research international.

37. Liu, X., Sun, M., Sun, J., Hu, J., Wang, Z., Guo, J., & Gao, W. (2018). Polymerization Induced Self-Assembly of a Site-Specific Interferon α-Block Copolymer Conjugate into

Micelles with Remarkably Enhanced Pharmacology. J Am Chem Soc, 140(33), 10435-10438. doi:10.1021/jacs.8b06013

38. Marty, J. J. (1977). The Preparation, Purification, and Properties of Nanoparticles. D. Pharm. Thesis, Victorian College of Pharmacy, Parkville, Austral.

39. Mandal, A., Sekar, S., Kanagavel, M., Chandrasekaran, N., Mukherjee, A., & Sastry, T. P. (2013). Collagen based magnetic nanobiocomposite as MRI contrast agent and for targeted delivery in cancer therapy. Biochim Biophys Acta, 1830(10), 4628-4633. doi:10.1016/j.bbagen.2013.05.018

40. Meldrum, F. C., Heywood, B. R., & Mann, S. (1992). Magnetoferritin: in vitro synthesis of a novel magnetic protein. Science, 257(5069), 522-523.

41. Mukherjee, S., Dasari, M., Priyamvada, S., Kotcherlakota, R., Bollu, V. S., & Patra, C. R. (2015). A green chemistry approach for the synthesis of gold nanoconjugates that induce the inhibition of cancer cell proliferation through induction of oxidative stress and their in vivo toxicity study. Journal of Materials Chemistry B, 3(18), 3820-3830.

42. Pham, D. T., & Tiyaboonchai, W. (2020). Fibroin nanoparticles: a promising drug delivery system. Drug Deliv, 27(1), 431-448. doi:10.1080/10717544.2020.1736208

43. Puzyn, T., Rasulev, B., Gajewicz, A., Hu, X., Dasari, T. P., Michalkova, A., & Leszczynski, J. (2011). Using nano-QSAR to predict the cytotoxicity of metal oxide nanoparticles. Nature nanotechnology, 6(3), 175-178.

44. Rapoport, A, & Winner, P. (2006). Nasal delivery of antimigraine drugs: clinical rationale and evidence base. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 46, S192– S201.

45. Roche, M., Rondeau, P., Singh, N., Tarnus, E., & Bourdon, E. (2008). The antioxidant properties of serum albumin. doi:10.1016/j.febslet.2008.04.057

46. Sanchez Lopez, E., Gomes, D., Esteruelas, G., Bonilla, L., Galindo, R., Cano, A., Espina, M., Ettcheto, M., Camins, A., Silva, A., Durazzo, A., Santini, A., Garsia, M.,& Souto, E. (2020). Metal-Based Nanoparticles as Antimicrobial Agents: An Overview. doi:10.3390/nano10020292

47. Sahithi, B., Ansari, S., Hameeda, S., Sahithya, G., Prasad, D.M, & Lakshmi, Y. A. (2013). review on collagen based drug delivery systems. Indian J. Res. Pharm.Biotechnol. 1, 461.

48. Saindane, N. S., Pagar, K. P., & Vavia, P. R. (2013). Nanosuspension based in situ gelling nasal spray of carvedilol: development, in vitro and in vivo characterization. Aaps Pharmscitech, 14(1), 189–199.

49. Seo, S. J., Das, G., Shin, H. S., & Patra, J. K. (2023). Silk Sericin Protein Materials: Characteristics and Applications in Food-Sector Industries. Int J Mol Sci, 24(5). doi:10.3390/ijms24054951

50. Segrest, J. P., Garber, D. W., Brouillette, C. G., Harvey, S. C., Anantharamaiah, G. M. (1994). The amphipathic α helix: a multifunctional structural motif in plasma apolipoproteins. Advances in protein chemistry, 45, 303-369.

51. Sharma, V., Dash, S. K., Manhas, A., Radhakrishnan, J., Jagavelu, K., & Verma, R. S. (2021). Injectable hydrogel for co-delivery of 5-azacytidine in zein protein nanoparticles with stem cells for cardiac function restoration. International Journal of Pharmaceutics, 603, 120673. doi:https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120673

52. Sugibayashi, K., Akimoto, M., Morimoto, Y., Nadat, T., & Kato, Y. (1979). Drug-carrier property of albumin microspheres in chemotherapy. III. Effect of microsphere-entrapped 5-fluorouracil on Ehrlich ascites carcinoma in mice, Journal of Pharmacobio-Dynamics, 2(6), 350–355.

53. Tavanti, F., Pedone, A., & Menziani, M. C. (2019). Multiscale molecular dynamics simulation of multiple protein adsorption on gold nanoparticles. International Journal of Molecular Sciences, 20(14), 3539.

54. Tao, C., Zheng, Q., An, L., He, M., Lin, J., Tian, Q., & Yang, S. (2019). T 1-weight magnetic resonance imaging performances of iron oxide nanoparticles modified with a natural protein macromolecule and an artificial macromolecule. Nanomaterials, 9(2), 170.

55. Thaxton, C. S., Rink, J. S., Naha, P. C., & Cormode, D. P. (2016). Lipoproteins and lipoprotein mimetics for imaging and drug delivery. Advanced drug delivery reviews, 106, 116-131.

56. Torchilin, V. P. (2010). Passive and active drug targeting: drug delivery to tumors as an example. Handb Exp Pharmacol(197), 3-53. doi:10.1007/978-3-642-00477-3_1

57. Verma, D., Gulati, N., Kaul, S., Mukherjee, S., & Nagaich, U. (2018). Protein based nanostructures for drug delivery. Journal of Pharmaceutics.

58. Voci, S., Fresta, M., & Cosco, D. (2020). Gliadins as versatile biomaterials for drug delivery applications. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.11.048

59. Walkey, C. D., Olsen, J. B., Song, F., Liu, R., Guo, H., Olsen, D. W. H., & Chan, W. C. (2014). Protein corona fingerprinting predicts the cellular interaction of gold and silver nanoparticles. ACS nano, 8(3), 2439-2455.

60. Wang, Z., Gao, H., Zhang, Y., Liu, G., Niu, G., & Chen, X. (2017). Functional ferritin nanoparticles for biomedical applications. Frontiers of chemical science and engineering, 11, 633-646.

61. Wani, T.A., Bakheit, A.H., Al-Majed, A.R.A., Bhat, M.A., & Zargar, S. (2017). Study of the interactions of bovine serum albumin with the new anti-inflammatory agent4-(1,3dsioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-N-[(4-ethoxy-phenyl) methylidene]benzohydrazide using a multi-spectroscopic approach and molecular docking. Molecules, 22(8), https://doi.org/10.3390/molecules22081258

62. Wang, J., Yang, S., Li, C., Miao, Y., Zhu, L., Mao, C., & Yang, M. (2017). Nucleation and assembly of silica into protein-based nanocomposites as effective anticancer drug carriers

using self-assembled silk protein nanostructures as biotemplates. ACS applied materials & interfaces, 9(27), 22259-22267.

63. WETZ, K., & CRICHTON, R. R. (1976). Chemical Modification as a Probe of the Topography and Reactivity of Horse- Spleen Apoferritin. European journal of biochemistry, 61(2), 545-550.

64. Wu, Y., MacKay, J. A., McDaniel, J. R., Chilkoti, A., & Clark, R. L. (2008). Fabrication of elastin-like polypeptide nanoparticles for drug delivery by electrospraying. Biomacromolecules, 10(1), 19–24.

65. Zhang, Q., Chen, J., Shen, J., Chen, S., Liang, K., Wang, H., & Chen, H. (2019). Inlaying radiosensitizer onto the polypeptide shell of drug-loaded ferritin for imaging and combinational chemo-radiotherapy. Theranostics, 9(10), 2779.

66. Zanganeh, S., Spitler, R., Erfanzadeh, M., Alkilany, A.M., & Mahmoudi, M. (2016). Protein corona: opportunities and challenges. The international journal of biochemistry & cell biology, 75, 143-147.

مطالعات علوم زیستی و زیست فناوری

دوره ۹، شماره ۴، زمستان ۱۴۰۲، صفحات ۸۱-۶۰

Protein Nanoparticles and their applications

Fereshteh Alizadeh[1], Sara Daneshjou[2*]

[1]*Phd student of Nanobiotechnology, Department of Nanobiotechnology, Faculty of Biological Science, Tarbiat Modares University*

[2]*Assistant Professor, Department of Nanobiotechnology, Faculty of Biological Science, Tarbiat Modares University*

Abstract

Proteins are linear polymers that are composed of amino acids and have different structures and functions and they can be classified in terms of solubility, chemical structure, shape and number of monomers. Considering the physicochemical properties and degradability of proteins, they play an important role in the development of nanoparticles as carriers of drugs and biological compounds. The development of drug delivery systems using nanoparticles as carriers for small and large therapeutic molecules is a growing research area. The advantages of using proteins to prepare nanoparticles for drug delivery and imaging applications are: their abundance in natural sources, biocompatibility, biodegradability and easy synthesis process. Unlike metal nanoparticles, protein nanoparticles have no limitations such as potential toxicity, large size, accumulation or rapid clearance from the body. In addition, the surface of protein nanoparticles can be modified with protein ligands, carbohydrates, etc.Therefore, the use of protein nanoparticles for such applications can be a better alternative to improve the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of different types of drug molecules.

Keywords: drug delivery, Imaging, Nanocarrier, Protein Nanoparticles, Nanotechnology.