تازه‌های بیوتکنولوژی سلولی-ملکولی

دوره پنجم، شماره هفدهم، زمستان ۱۳۹۳

Analytic Article
مقاله تحلیلی

استفاده از ویروس ها به عنوان حامل برای انتقال دارو

اطهر علی شیری*[۱]، فرشاد رخشنده رو[۲]، حمیدرضا زمانی زاده[۳]

۱. دانشجوی دکتری رشته بیماری‌شناسی گیاهی، دانشکده کشاورزی و منابع طبیعی، واحد علوم و تحقیقات دانشگاه آزاد اسلامی، تهران.
۲. استاد گروه بیماری‌شناسی گیاهی، دانشکده کشاورزی و منابع طبیعی، واحد علوم و تحقیقات دانشگاه آزاد اسلامی، تهران.
۳. استاد گروه بیماری‌شناسی گیاهی، دانشکده کشاورزی و منابع طبیعی، واحد علوم و تحقیقات دانشگاه آزاد اسلامی، تهران.

چکیده

سابقه و هدف: تکنولوژی استفاده از ریز حامل‌های نانومتری بر مبنی سازه‌های زیستی طبیعی، امیدهای زیادی را جهت تحول در صنعت داروسازی موجب شده است.

مواد و روش‌ها: چگونگی استفاده از ساختمان‌های قفس شکل پروتئینی به مانند ساختمان‌های شبیه پیکره ویروس‌ها (Virus like particle: VLP) برای بسته‌بندی دارو و ارسال به هدف در این پژوهش به صورت جامع مورد بررسی قرار می‌گیرد.

یافته‌ها: تغییرات ژنتیکی و شیمیایی متنوع روی سطح بیرونی و حفره‌های درونی VLPs، موجب شده است تا فرایند آماده‌سازی مواد داروئی جدید تسهیل شود.

بحث: ارزیابی‌های جامعی بر روی میزان سمیت، انتشار زیستی و تأثیر در دستگاه ایمنی داروی مذکور انجام پذیرفته است تا میزان کارایی چنین مواد داروئی افزایش یابد.

نتیجه‌گیری: پیکره‌های ویروسی به خاطر داشتن مزایایی از جمله سازگاری زیستی، قابلیت حل در آب و کارایی بالا می‌توانند به عنوان سیستم‌های حامل دارو عمل کنند.

کلمات کلیدی: ویروس، پیکره‌های شبه ویروس، حامل‌های نانو، ارسال دارو.

مقدمه

با پیشرفت های سریع کنونی در زمینه نانوتکنولوژی، پیشرفت در مهندسی پروتئین و علم مواد، امیدهای زیادی در علم پزشکی ایجاد شده است. این حامل ها پتانسیل زیادی در بهبود بسته بندی دارو، انتقال و کارایی در هدف گیری را نشان می دهند. از مزایای این حامل ها می توان به ممانعت از تخریب دارو، ممانعت از تعامل با محیط بیولوژیکی شان، افزایش جذب دارو به بافت مورد نظر مثلا بافت تومور و در نهایت کنترل روی نقشه پخش دارو اشاره کرد (۳۴). مثال هایی از ریز حامل های نانومتری که تاکنون بررسی شده شامل دندریمرها[1] (ماکرومولکول های بسیار انشعاب یافته ای هستند که بدلیل این انشعابات زیاد در ابعاد نانومتری به صورت ساختارهای ستاره ای شکل مشاهده می شوند)، لیپوزوم، پلی مرزوم، مسیل و در نهایت پیکره های شبه ویروس[2] (Virus like particle: VLP) (۱۲) می باشند که هر کدام از این سیستم ها مزایا و معایبی برای کاربرد های درمانی دارند. طیف بلوک های ساختمانی که می توانند به عنوان حامل استفاده شوند در چند دهه اخیر به صورت زیادی مورد توجه قرار گرفته است. به دنبال کشف طرح ها و سنتز

*نویسنده مسئول: اطهر علی‌شیری
پست الکترونیکی: *alishiria@yahoo.com*
تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۲/۲/۱۸
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۲/۱۱/۱۳

[1]dendrimers

[2]VLP: virus like particle

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-07]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.5.17.3.7]

ترکیبات کوچک و پلیمرهایی که در این سیستم خاصیت خود مونتاژی دارند، دانشمندان را به استفاده مستقیم از طبیعت سوق داده که می تواند شامل استفاده از بلوک های ساختمانی بیولوژیک برای ساخت حامل های نانو باشد. این پیشرفت ها برای بهبود خصوصیاتی از جمله سازگاری زیستی بیشتر، قابل حل بودن در آب، کلوئیدی بودن، سمیت کمتر و کارایی جذب بالاتر می باشند (۲۶). دانشمندان معتقدند که پیکره های شبه ویروس ابزار مفیدی برای مطالعه تعامل ویروس میزبان در طی یک روش ایمن و سلامت هستند (۶).

۱- پیشرفت‌های اخیر در زمینه ریز حامل‌های نانومتری و ارسال هدفمند داروها:

با پیشرفت‌های سریع کنونی در زمینه نانوتکنولوژی، پیشرفت در مهندسی پروتئین و علم مواد، امیدهای زیادی در علم پزشکی ایجاد شده است. این حامل‌ها پتانسیل زیادی در بهبود بسته‌بندی دارو، انتقال و کارایی در هدف‌گیری را نشان می‌دهند. از مزایای این حامل‌ها می‌توان به ممانعت از تخریب دارو، ممانعت از تعامل با محیط بیولوژیکی‌شان، افزایش جذب دارو به بافت مورد نظر مثلاً بافت تومور و در نهایت کنترل روی نقشه پخش دارو اشاره کرد (۳۴). مثال‌هایی از ریز حامل‌های نانومتری که تاکنون بررسی شده شامل دندریمرها[3] (ماکرومولکول‌های بسیار انشعاب یافته‌ای هستند که به‌دلیل این انشعابات زیاد در ابعاد نانومتری به صورت ساختارهای ستاره‌ای شکل مشاهده می-شوند)، لیپوزوم، پلی مرزوم، مسیل و در نهایت پیکره‌های شبه ویروس[4] (Virus like particle: VLP) (۱۲)، می‌باشند که هر کدام از این سیستم‌ها مزایا و معایبی برای کاربردهای درمانی دارند. طیف بلوک‌های ساختمانی که می‌توانند به عنوان حامل استفاده شوند در چند دهه اخیر به صورت زیادی مورد توجه قرار گرفته است. به دنبال کشف طرح‌ها و سنتز ترکیبات کوچک و پلیمرهایی که در این سیستم خاصیت خود مونتاژی دارند، دانشمندان را به استفاده مستقیم از طبیعت سوق داده که می‌تواند شامل استفاده از بلوک‌های ساختمانی بیولوژیک برای ساخت حامل‌های نانو باشد. این پیشرفت‌ها برای بهبود خصوصیاتی از جمله سازگاری زیستی بیشتر، قابل حل بودن در آب، کلوئیدی بودن، سمیت کمتر و کارایی جذب بالاتر می‌باشند (۲۶). دانشمندان معتقدند که پیکره‌های شبه ویروس ابزار مفیدی برای مطالعه تعامل ویروس میزبان در طی یک روش ایمن و سلامت هستند (۶).

۲- حامل های کوچک بر پایه ویروس:

پیکره‌های ویروس به طور معمول شامل چند صد تا هزار مولکول پروتئین هستند که برای تشکیل چهارچوب بسته بندی اسید نوکلئیک ویروس خود مونتاژی می‌کنند. در این سال‌ها نشان داده شده که ویروس‌ها می‌توانند سطوح ژنتیکی خود را برای کاربردهایی از قبیل معرف‌ها، کاتالیزها و چهارچوبی برای واکنش‌های شیمیایی به طور مناسبی تغییر دهند (۵۰). از این سطوح پدیدار شده، پیکره‌های شبه ویروس مزایای بیشتری از جمله یک شکلی مرفولوژیکی، سازگاری زیستی و انجام وظیفه به صورت آسان را دارا می‌باشند. طیف اندازه این ویروس‌ها از ۱۰ نانومتر تا بیش از ۱ میکرون بوده و می‌توانند در شکل‌های متفاوتی یافت شوند. در ادامه ویروس-های مختلف که در زمینه نانوتکنولوژی برای ارسال دارو به عنوان حامل استفاده می‌شوند آورده شده است.

۲-۱- CCMV[5]: *Cowpea chlorotic mottle virus*

عضو خانواده *Bromoviridae* از ویروس‌های گیاهی بیست وجهی می‌باشد (۴۹). سیستم‌های بیانی بر پایه مخمر می‌توانند پروتئین پوششی (Coat protein: CP) این ویروس را به صورت VLP عاری از مواد ژنتیکی که خاصیت خودمونتاژی دارند را تولید کنند (۳). از ویژگی‌های اصلی این ویروس داشتن یک ساختار دینامیک است. این ویروس از ۱۸۰ زیرواحد CP[6] تشکیل شده که بر اساس pH و قدرت یونی محیط می‌تواند در شرایط درون شیشه خاصیت باز شدن از هم و خودمونتاژی دوباره را نشان دهد (۴۸). این ویروس در سطح بیرونی بار مثبت زیادی را حمل می‌کند که این امر به خاطر وجود اسید آمینه‌های لایزین و آرژنین بوده و موجب شده که این ویروس خصوصاً برای کپسوله کردن گونه‌هایی با بار منفی استفاده شود (۲۶).

۲-۲- CPMV[7]: *Cowpea mosaic virus*

ویروسی بیست وجهی از خانواده *Comoviridae* است که در طیف

[3] dendrimers

[4] VLP: virus like particle

[5] CCMV: *Cowpea chlorotic mottle virus*

[6] CP: coat protein

[7] CPMV: *Cowpea mosaic virus*

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-07]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.5.17.3.7]

وسیعی از درجه حرارت (بیش از ۶۰ درجه سلسیوس) و هم-چنین محدوده pH بین ۳ تا ۹ و در حضور حلال‌های آلی پایدار است. پایداری زیاد، این ویروس را به یک حامل مناسب برای مطالعات نانوتکنولوژی و ارسال دارو تبدیل کرده است (۴۴).

۲-۳- RCNMV[8]: *Red clover necrotic mosaic virus* ویروسی از خانواده *Tombusviridae* است. این ویروس می‌تواند به صورت یک ساختار موقت در نتیجه شکل‌گیری سوراخ‌های سطحی که در سرتاسر کپسید گسترش می‌یابد ظاهر شود. این ساختار موقت در پاسخ به غلظت‌های متفاوت Ca^{+2} و Mg^{+2} ایجاد می‌شود که در بسته بندی مواد درون کپسید مفید است (۴۳).

۲-۴- MS2: یک باکتریوفاژ حاوی RNA است که سر فاژ تقارن بیست وجهی دارد. کپسید ویروس از ۱۸۰ زیر واحد پروتئینی یکسان تشکیل شده که می‌تواند به طور مستقل از باکتری و توسط روش‌های نوترکیبی بیان شود و سپس مونتاژ شده تا این پیکره‌ها شکل گیرد (۵۷). بازده ۳۰ میلی‌گرم در لیتر برای پیکره‌های خالص شده از کشت *E.Coli* گزارش شده است (۴). کپسید خالی شامل ۳۲ سوراخ است که هر کدام 1.8 nm قطر داشته و اجازه تغییرات درونی کپسید را می‌دهد. کپسید تحت شرایط متغییر حرارت و هم‌چنین pH بین ۳ تا ۱۰ پایدار است (۱۷).

۲-۵- QB: این باکتریوفاژ عضوی از خانواده *Leviviridae* بوده و کاملاً شبیه MS_2 است (۲). پیکره‌های این باکتریوفاژ به‌دلیل داشتن چندین باند دی سولفید از اسید آمینه سیستئین، پایداری قابل توجهی دارند. طوری که هر دایمر پروتئینی به ۴ باند دی سولفیدی متصل است و باعث ایجاد پیوست‌های شیمیایی با زیر واحدهای تشکیل دهنده پروتئین پوششی می‌شود (۳۶).

۲-۶- M13: این باکتریوفاژ یک ویروس شبه میله‌ای است که به صورت اختصاصی باکتری‌ها را آلوده کرده و از DNA تک‌رشته‌ای حلقوی تشکیل شده است. دو انتهای این ویروس از طریق تکنیک ارائه فاژی می‌توانند مهندسی شوند و پپتیدی را ارائه دهند که یک هدف اختصاصی را شناسایی کند. تنوع این تکنیک، M13 را به یک عنصر مناسب برای ساخت هیبریدهای وظیفه دار در نانوتکنولوژی تبدیل کرده است (۲۲). تکنیک ارائه فاژی و پیوستگی‌های زیستی روی M13 کاربردهای زیست پزشکی این فاژ را در ارسال دارو به هدف و هم‌چنین تصویرنگاری از سرطان‌ها را تسهیل کرده است.

۲-۷- سایر ویروس‌ها: غیر از ویروس‌های گفته شده، عده دیگری از ویروس‌ها هم هستند که به عنوان حاملین کوچک در ارسال دارو استفاده می‌شوند. از این جمله می‌توان به ویروس *Tobacco mosaic virus* از خانواده *Virgaviridae* (۴۱) و *Turnip yellow mosaic virus* از جنس *Tymovirus* اشاره کرد که دارای پیکره میله‌ای شکل هستند و خاصیت اتصال سر به سر را دارند (۴۸). از آنجایی که این ویروس‌ها بسیار پایدار بوده و در طیف وسیعی از pH و دمای بالا و محیط‌های شیمیایی ثابت هستند و اجازه واکنش‌های پیوستگی زیستی را می‌دهند لذا به عنوان ابزار مناسبی در نانوتکنولوژی مورد استفاده قرار می‌گیرند. از دیگر ویروس‌های کار شده می‌توان به ویروس‌های بیست وجهی مثل *Bromo mosaic virus*، *Canine parvo virus* (۴۵)، *Tomato bushy stunt virus* (۴۰) و *Turnip crinkle virus* (۴۷) نیز اشاره کرد که همانند CCMV ویژگی‌های مشابهی را ارائه می‌دهند.

۳- بسته‌بندی مولکول‌های دارویی درون پیکره‌های شبه ویروس

ویروس‌ها به طور معمول مواد ژنتیکی خود را درون کپسید بسته‌بندی می‌کنند. اصولی که برای بسته‌بندی RNA یا DNA ویروسی استفاده می‌شود می‌تواند برای بسته‌بندی محموله یا بارهای وظیفه دار نیز استفاده شود (۹). در بررسی‌هایی که روی ویروس CCMV انجام گرفته باز و بسته شدن سوراخ‌های کپسید ویروس تحت تأثیر pH نشان داده شده است. سطح درونی کپسید طبیعی ویروس بار مثبت دارد که می‌تواند مستقیماً برای کپسوله کردن گونه‌هایی با بار منفی استفاده شود. یک راه آسان برای به دام انداختن مولکول‌ها درون پیکره CCMV، جابجایی و تغییر pH محلول می‌باشد. کپسید ویروس در pH قلیایی (حدود ۷/۵) از هم جدا شده و به زیرواحدهایش تجزیه می-شود که به دنبال آن با ایجاد pH اسیدی (حدود ۵) دوباره زیرواحدها به هم چسبیده و پیکره ویروس مونتاژ می‌شود (۲۶). با استفاده از این روش و مطالعه بر روی این ویروس حتی توانسته‌اند وظایف آنزیم‌هایی از جمله پراکسیداز ترب

[8] RCNMV: *Red clover necrotic mosaic virus*

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-07]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.5.17.3.7]

کوهی[9] را نیز مطالعه کنند (۵). این فرایندها در اصل برای کپسوله کردن مولکول‌های دارویی که بار منفی دارند استفاده می‌شود. محدودیتی که وجود دارد این است که در این روش فقط می‌توان مولکول‌هایی که دارای بار منفی هستند را کپسوله کرد. بنابراین برای رفع این مشکل و برای کپسوله کردن پروتئین‌های دارای بار مثبت درون پیکره CCMV از موتیف LZ[10] استفاده می‌شود. در این روش هترودایمریزاسیون بین پروتئین کپسید ویروسی با یک LZ با بار مثبت و هم-چنین پروتئین فلورسانس EGFP[11] که متصل به یک LZ با بار منفی بود انجام شد و در نهایت این دو مولکول با استفاده از LZ هایی با بارهای متفاوت به هم متصل شدند و نتیجه آن کپسوله کردن تعداد مورد نظری از مولکول‌های EGFP درون کپسید ویروس بود (۲۹). یک مرحله دیگر در استفاده از پیکره ویروسی CCMV به عنوان ناقل دارو، کپسوله کردن عوامل دارویی مثل زینک فتالوسیانین[12] (ZnPc) داخل پیکره ویروس و در نهایت ورود به سلول‌های ماکروفاژ است. فتالوسیانین‌ها مولکول‌های آلی با جذب کم هستند که کارایی آن‌ها در درمان فیتودینامیکی است. با انکوبه کردن ZnPc محلول و پروتئین پوششی ویروس در غلظت نمک و pH خاص، دسته‌هایی از ZnPc درون پیکره ویروس شکل گرفتند و پیکره‌هایی با تقارن T=1 ویروسی به صورت موفق درون ماکروفاژ وارد شدند. انتظار از این روش این است که بتوان در تحقیقات مربوط به بیماری‌های سرطانی به کار رود (۱). علاوه بر استفاده مستقیم از بار مثبت درون حفره پیکره CCMV، سطح درونی کپسید می‌تواند از طریق طراحی‌های پروتئینی و مهندسی ژنتیک تغییر کند و در حالی‌که توانایی مونتاژ را حفظ می‌کند بتواند بار منفی خالصی را ارائه دهد. بر اساس این اصول داروهایی که بار مثبت دارند می‌توانند درون کپسید ویروس بسته‌بندی شوند (۱۰).

جدای از ویروس CCMV، بسیاری از ساختارهای کوچک ویروسی برای کپسوله‌سازی نانو پیکره‌ها بر اساس فرایندهای ساده خود مونتاژی و جداسازی، مورد مطالعه قرار گرفته‌اند که یکی از این موارد استفاده از ویروس*Brome mosaic virus* برای طراحی وکتورها و پروب‌های میکروسکوپی بین سلولی می‌باشد (۲۳). در طی پژوهشی در ویروس SV40[13] آلوده کننده پستانداران، مهم‌ترین واحد پروتئینی کپسید ویروس که VP1 نام دارد پس از اتصال به ماده His-tag[14] و بیان آن در *E.Coli*، از باکتری خالص‌سازی گردید و با نقطه‌های کوانتوم پوشش داده شد و برای انتقال ماده دارویی mecaptoacetic acid توسط پیکره‌های ویروسی از آن استفاده شد و یک روش مؤثر برای ارسال هدفمند پیکره‌های نانو را فراهم آورد (۲۳). هم‌چنین نانو پیکره‌های طلا هم به روش مشابه در پیکره‌های شبه ویروس کپسوله شدند. پیکره‌های مذکور پایداری بیشتری نسبت به پیکره‌های خالی داشتند (۱۴). لازم به ذکر است که فقط نانو پیکره‌هایی می‌توانند کپسوله شوند که اندازه آن‌ها کوچکتر از اندازه حفره درونی پیکره ویروسی باشد. در داروهای وابسته به pH نیز نوعی سیستم رهاسازی دارو برای ویروس *Human JC virus* از جنس *Polyomavirus* گزارش شده است. در این نوع پیکره‌ها مکانیسم آزادسازی دارو به تغییر pH وابسته است. در این روش یک موتیف His_6[15] به دارو متصل می‌شود. دو پروتئین ویروسی یعنی CP اصلی (VP1) و پروتئین هسته درونی (VP2) در پیکره ویروس JC وجود دارند. VP2 به عنوان لنگرگاهی برای His-tag است و این امر موجب می‌شود که با اتصال His-tag به VP2 درونی ویروس، دارو درون پیکره قرار گیرد. چون His-tag به دارو چسبیده است، سوراخ‌های روی سطح VLP اجازه عبور دارو را می‌دهد و این امر با استفاده از یک ترکیب کوچک فلورسنت به اثبات رسیده است و نشان دهنده این است که این پیکره می‌تواند به یک وسیله ارسال دارو خاص سلول تبدیل شود (۳۳). اما برای دانشمندان ارسال مؤثر داروهای هیدروفوب به داخل سلول هدف بدون استفاده از حلال‌های ارگانیک یا پیوست‌های شیمیایی در ارسال حامل‌ها یک موضوع مهم در زمینه پزشکی زیستی و داروئی بوده است. در جدیدترین تحقیقی که در سال ۲۰۱۳ برای این منظور صورت گرفته دانشمندان توانسته اند VLPهایی را سنتز کنند که از طریق باند دی سولفید به cyclodextrins (CDs) به عنوان کیسه‌های هیدروفوب درون پیکره جفت شده و از این طریق داروهای هیدروفوب می‌توانستند وارد پیکره شوند. این محققین در

[9] Horseradish peroxidase

[10] LZ: Leucine zipper

[11] EGFP: Enhanced green fluorescent protein

[12] ZnPc: zinc phthalocianine

[13] SV40: *Simian virus 40*

[14] His tag: histidine tagged

[15] His_6: hexa histidine motif

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-07]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.5.17.3.7]

ادامه ارسال بین سلولی رنگ‌ها یا داروهای هیدروفوب کپسوله شده در VLPها را از طریق CDs با کارائی بالایی انجام دادند و عواقب آزاد شدن آن در سلول‌ها را نیز پیگیری کردند. به عنوان یک داروی ضد سرطانی از داروی Paclitaxel (PTX) استفاده کردند. به این صورت که کمپلکس PTX-CD درون VLPها کپسوله شد و فعالیت داروی سیتوتوکسیک PTX علیه سلول‌های سرطانی ارزیابی شد و نتایج نشان داد که VLPs با حذف CDs به حامل‌های امید بخشی از داروهای هیدروفوب بدون تغییرات شیمیایی دارو می‌توانند تبدیل شوند (۳۲).

۴- بارگذاری دارو با استفاده از پیوست شیمیایی:

روش دیگری که برای بارگذاری دارو درون کپسید ویروس به کار می‌رود استفاده از پیوست‌های شیمیایی است. در این روش دارو می‌تواند از طریق پیوست کوالانت یا آنالوگ‌های آن‌ها روی واکنش‌های مشخصی روی پروتئین‌های کپسید بارگذاری شوند. هم‌چنین دامنه‌های اسید آمینه‌ای می‌توانند به صورت جایگاه اختصاصی برای فراهم کردن سایت‌های واکنش درون پروتئین کپسید مهندسی شوند. به عنوان مثال می‌توان دامنه‌ای از اسید آمینه سیستئین را به صورت ژنتیکی داخل زیر واحدی که گروه تیولی فعال است وارد کرده و سپس در تمام سایت‌های وابسته در کپسید مونتاژ شود. این یک تکنیک عمومی از پیوستگی زیستی را ارائه می‌دهد که برای تغییرات پیکره‌ها استفاده می‌شود (۱۶). در این روش حتی گروه‌های مختلفی از ویروس CCMV دارای پیوستگی زیستی با آمین، کربوکسیلیک اسید و تیول می‌توانند با بار فلورسانس برچسب‌دار شوند (۱۳).

در سال‌های اخیر استفاده از fullerenes (C_{60}) برای ارسال دارو و سایر کاربردها در پزشکی زیستی مورد توجه زیادی قرار گرفته است. C_{60} یک کاندیدای امیدبخش برای استفاده به عنوان photosensitizer در درمان سرطان و در درمان بیماری‌های حساسیتی است (۶۱ ، ۳۷). هرچند ویژگی غیر محلول بودن C_{60} در آب پتانسیل کاربرد آن را کاهش می‌دهد، منتهی برای حل این مشکل دانشمندان پیوست‌های شیمیایی C_{60} را به پیکره‌هایی از ویروس CPMV و باکتریوفاژ QB بررسی کردند. این پارتیکل‌ها به صورت کوالانتی با C_{60} به دو روش تزئین شدند. در روش اول با استفاده از شیمی NHS[16] برای تشکیل VLP-C_{60} و در روش دوم نیز با استفاده از واکنش CuAAC[17] و اتصال PEG[18] برای تشکیل VLP-PEG-C_{60} انجام شد. آزمایش‌ها نشان داد که روش دوم در تولید پیوستگی‌های سازگار زیستی و محلول در آب کاراتر و مؤثرتر بودند. جذب سلولی این پیوستگی‌ها در سلول‌های Hela بررسی و نشان داده شد که از ورود این پیکره‌ها با پیوست C_{60} در سلول ممانعت نشد (۵۳). علاوه بر این پیکره‌ها، باکتریوفاژ M13 نیز به صورت شیمیایی در یک روش مشابه تغییر یافت و پیوستگی مؤثر یکسری از مولکول‌های کوچک از طریق واکنش CuAAC را ممکن ساخت (۲۴). گروهی دیگر از دانشمندان نیز تغییرات ژنتیکی را در سطح درونی باکتریوفاژ MS2 ایجاد کردند که به موجب آن جلوی کپسید ویروس سیستئین فعالی را ارائه می‌داد که باعث تسهیل در وظایف عوامل داروئی حاوی maleimide می‌شد (۱۶). در بیشتر مثال‌ها از این گروه، بیش از ۱۸۰ مولکولporphyrin maleimide پیوند کوالانتی در سطح درونی MS2 داشتند و بعد از جذب آن‌ها توسط سلول‌های Jurkat leukemia T تعداد زیادی از سلول‌های بیمار در عرض ۲۰ دقیقه توسط تأثیر فتودینامیک مولکول porphyrin از بین رفتند (۵۲). در مثال‌های مشابه دیگری در داروی ضد سرطانی DOX[19]، پیوست کوالانتی با پروتئین ساختاری اصلی VP6 از *rotavirus* برای شکل‌گیری پیوستگی DOX-VP6 انجام شد که از طریق ایجاد یک باند حد واسط بین گروه‌های کربوکسیل VP6 و گروه آمین DOX بود. این پیوستگی اخیراً در پیکره‌های ویروسی مونتاژ شده و به داخل سلول‌ها آورده شده است (۶۲).

۵- معماری سلسله مراتبی:

برای افزایش ظرفیت بارگذاری دارو یا افزایش سیگنال در عکس برداری‌های بافتی، ساختمان‌های بزرگتری از پیکره‌های شبه ویروسی با استفاده از تکنیک لایه به لایه استفاده شدند. در این روش تعاملات الکتروستاتیکی و اختصاصی بیشتری برای هدایت مونتاژ لایه به لایه از ویروس CCMV انجام شد. به این صورت که مخلوطی از CCMV طبیعی با بار منفی و CCMV که بیوتین دار شده و بار مثبت یافته است، از طریق تعاملات

[16] NHS: N-hydroxyl succinimide

[17] CuAAC: Cu (I)catalyzed Azide-Alkyne cycloaddition

[18] PEG: poly ethylene glycol

[19] DOX: doxorubicin

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-07]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.5.17.3.7]

الکتروستاتیکی جذب یکدیگر شدند. از ویژگی‌های این سیستم آن است که باعث افزایش بار می‌شود و از آن برای پیکره‌هایی که برای انتقال داروی خاصی به کار می‌روند استفاده می‌شود (۵۴). در مثالی دیگر ساختارهایی با نظم بیشتر از لیپوزوم‌های حاوی ZnPc و باکتریوفاژ میله‌ای تشکیل شد. این باکتریوفاژها به صورت ژنتیکی برای ارائه پپتیدهایی با بار منفی در اطراف پروتئین پوششی ویروس مهندسی شده‌اند. این بار منفی تعامل الکتروستاتیکی قوی بین فاژ و لیپوزوم‌های کاتیونی حاوی ZnPc را تسهیل می‌کند. مطالعات زیادی روی چگونگی ورود مجموعه ZnPc-M13-Liposome در سلول‌های سرطان سینه انجام گرفته است (۳۱). چون لیپوزوم‌ها می‌توانند طیفی از داروهای ضد سرطان را کپسوله کنند و فاژ آن‌ها را ارائه دهد و هم‌چنین می‌تواند برای حضور پپتید هدف روی ساختار مفید باشد، لذا مجموعه لیپوزوم-فاژ پتانسیل این را دارد که یک استراتژی عمومی برای انتقال دارو به هدف را ارائه دهد (۲۶).

۶- هدف گیری دارو:

هدف از سیستم ارسال دارو هدایت یک دارو به بافت بیمار یا یک جایگاه خاص در بدن و در نهایت تعامل با این بافت یا جایگاه است. ارسال هدف دار مزیت‌هایی را دارد که می‌توان به کاهش تأثیرات مضر در نتیجه کنترل ارسال به بافت یا سلول‌های خاص، کاهش مقدار داروی مورد نیاز یا کاهش دوز آن، کاهش زمان مورد نیاز برای رسیدن دارو و در نهایت انجام وظیفه آن به درستی می‌توان اشاره کرد (۲۱). از روش‌هایی که می‌توان برای ارسال دارو به صورت هدف‌دار به کار برد اتصال لیگاندهایی به این پیکره‌ها است که می‌تواند از طریق پیوستگی زیستی به بیرون پیکره، یا با اضافه شدن ژنتیکی یک دامنه درون کپسید پیکره انجام گیرد و در نهایت این لیگاندها به گیرنده‌هایی که در سطح سلول بیمار و یا سلول هدف وجود دارند متصل شوند (۴۲). حتی دانشمندان توانسته اند پیکره‌های ویروسی فلورسنتی را طراحی کنند و از آن‌ها به عنوان سطوح با ارزشی برای مطالعه تعاملات رسپتور لیگاند استفاده کنند (۵۱). به عنوان مثال فولیک اسید (FA[20]) یک مولکول لیگاند کوچک است که به طور گسترده در ارسال دارو به سلول‌های سرطانی استفاده می‌شود. فولیک اسید یک نقش اساسی را در رشد انسان و تقسیم سلولی و سنتز DNA دارد. جذب فولیک اسید به داخل سلول‌ها به واسطه گیرنده folate (FR[21]) انجام می‌شود. پس از از اتصال فولیک اسید به گیرنده‌هایش در اثر اندوسیتوز، فولیک اسید وارد می‌شود (۳۹). در حالی‌که بیشتر سلول‌های نرمال سطح کمی از این گیرنده را بیان می‌کنند منتهی بیان FR در سلول‌های سرطانی بدخیم مثل تخمدان، رحم و مزوتلیوم افزایش می‌یابد (۲۵). مثلاً داروی ضد سرطانی DOX که در کپسید ویروس *Hibiscus chlorotic ringspot virus* بارگذاری شده بود با فولیک اسید پیوستگی ایجاد کرده و فولیک اسید نیز به گیرنده‌های خودش متصل شده و ماده دارویی را در بافت سرطانی مورد نظر وارد کرد. نکته جالب این که تقریباً ۳۶۰ فولیک اسید می‌تواند به یک پیکره بارگذاری شده با DOX پیوست ایجاد کند (۳۸). البته در مورد ویروس CPMV میزان پیوست فولیک اسید به پیکره ویروسی حدود ۱۰۰±۱۰ مولکول می‌باشد که این امر به تعامل اختصاصی هر کدام از این اجزا با هم بستگی دارد (۲۶). یک استراتژی مهم دیگر برای بهبود جذب مولکول‌های دارویی توسط سلول‌ها، استفاده از پپتیدهای نفوذ کننده به سلول می‌باشد. این پپتیدهای ساختمانی یک ابزار امیدوار کننده‌ای برای ورود محموله به سلول به صورت غیر تهاجمی بوده و هم‌چنین بطور موفقیت‌آمیزی برای ارسال پروتئین‌ها و پپتیدها، الیگو نوکلئوتیدهای آنتی سنس، siRNAها و سایر پیکره‌های بزرگ به سلول‌ها به کار گرفته شده است (۱۵). یکی از این پپتیدها که در ارسال پیکره‌ها استفاده شده پپتید tat از ویروس انسانی HIV-1 می‌باشد. این پپتید وقتی که به صورت خارج سلولی به کار برده شود می‌تواند به صورت مستقیم وارد غشای پلاسمایی شود. توالی خاصی از این پپتید شناخته شده که مسئول جذب سلولی است و برای انتقال بین سلولی و مکان-یابی لازم است. هم‌چنین در یک آزمایشی از یک ارتباط دهنده خاصی برای اتصال tat با پیکره باکتریوفاژ MS2 برای ارسال RNA آنتی‌سنس استفاده شد. در این واکنش پیوستگی زیستی دامنه‌های سیستئین روی tat با گروه های آمین MS2 انجام شد و نتایج موفقیت‌آمیز بود (۵۹). علاوه بر این به تازگی از پیکره‌های شبه ویروس باکتریوفاژ MS2 برای ارسال siRNA به سلول‌های Hela استفاده کرده‌اند و این سیستم توانسته بسیاری از جنبه‌های مجهولی را که در سیستم ارسال دارو وجود داشته را روشن کند (۱۱).

[20] FA: folic acid

[21] FR: folate receptor

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-07]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.5.17.3.7]

۷- جهش‌های ژنتیکی: علاوه بر تغییرات شیمیایی ساختمان پروتئین پوششی ویروس، از دیگر استراتژی‌هایی که برای رسیدن به سلول هدف مورد استفاده قرار می‌گیرد می‌توان به استفاده از تغییرات ژنتیکی مستقیم در ژن پروتئین پوششی ویروس‌ها اشاره نمود. در این زمان به نحوی در توالی ژنتیکی تغییر ایجاد می‌شود که ناقل‌های دارو توان اتصال به گیرنده‌های مولکولی را داشته باشند. لازم به ذکر است که این تعریف با موتاسیون‌های ژنتیکی متفاوت است (۲۶). در یک آزمایش دانشمندان یک نسخه تغییر یافته از آدنوویروس را ساختند که دارای یک دامنه متصل‌شونده به هپارین برای هدف‌گیری و ارسال ژن به گیرنده‌های سلولی حاوی هپارین بود و سپس اثبات نمودند که اضافه کردن یک توالی خاص به کپسید آدنوویروس می‌تواند تشخیص سطح سلول مورد نظر را تسهیل کند (۵۸). هدف‌گیری پیکره‌های CPMV به سلول‌های تومور عصبی با استفاده از پپتیدهای خاصی مطالعه شده است. در این راستا ویروس CPMV به صورت ژنتیکی تغییر یافت تا پپتید NPY[۲۲] را به عنوان یک دریافت دارنده هدف قرار دهد. وقتی پپتید NPY در پیکره ویروسی CPMV بیان شد ترکیب CPMV-NPY به طور اختصاصی به سلول‌هایی که گیرنده های Y_1 را بیش از حد بیان می‌نمودند متصل شدند (۷).

۸- سمیت و ایمنی شناسی: قبل از تست VLPs برای کاربردهای نانو پزشکی واقعی، ارزیابی سمیت و انتشار زیستی آن‌ها در شرایط طبیعی و در درون سلول ضروری است. اندازه، شکل، موقعیت، شیمی سطح و ویژگی‌های فیزیکی همراه آن در نانو پیکره‌ها می تواند تحت تأثیر طبیعت سمی موجود قرار گیرد و ضروری است که تمام این موارد مورد بررسی و ارزیابی کامل قرار گیرد. هم‌چنین باید میزان رسوب و پاک‌سازی پیکره‌های مذکور از بدن مورد بررسی قرار گیرد (۳۵). برای درک ارزش پزشکی زیستی پیکره‌ها باید درک کاملی از گردش، زمان زدودگی، نیمه عمر خون، پایداری، ایمنی‌شناسی و تخریب زیستی آن‌ها صورت پذیرد (۳۰). هرچند مطالعات درون محیط‌های طبیعی به میزان محدودی در مورد ارزیابی سمیت و ایمنی شناسی ساختارهای قفس پروتئینی بر پایه ویروس انجام شده است، ولی پیکره ویروس‌های CCMV و CPMV به بیشترین میزان در بین ویروس‌های مختلف مورد بررسی قرار گرفته‌اند. در این راستا، انتشار وسیع در بافت و سرعت پاک‌سازی از بافت برای پیکره ویروس CCMV در شرایط طبیعی در سال ۲۰۰۷ مورد بررسی قرار گرفت. برای این امر دو موتاسیون ژنتیکی ارزیابی شد. به این صورت که برچسب Texas Red به پیکره CCMV متصل شد و سپس این پیکره به صورت درون مویرگی به داخل بافت‌های مختلف موش تزریق شد و سپس توسط میکرسکوپ فلورسنت بررسی شد. نتایج به این گونه بود که یک ساعت پس از تزریق، پیکره‌های مورد نظر در ریه، کلیه و کبد یافت شدند و حضور آن‌ها تا ۲۴ ساعت بعد از تزریق کاهش یافت. برای مطالعات انتشار زیستی، پیکره‌های CCMV با ماده ید رادیواکتیو I-125 نشاندار شدند و سپس به درون بافت‌های ایمن شده و نیز بافت‌های طبیعی وارد شدند. بعد از نفوذ، مشخص شد که پیکره‌های CCMV نشاندار به سرعت و به راحتی در سرتاسر سیستم موش به استثنای مغز پراکنده می‌شوند و تا ۲۴ ساعت بعد درصد بالایی از نانو پیکره‌ها از بدن موش دفع شدند. با توجه به آزمایشی که روی ادرار موش انجام گردید پیشنهاد شد که پیکره‌های CCMV نشاندار شده با I-125 رادیواکتیو، در شرایط طبیعی تخریب می‌شوند و اجزای کوچک‌تری از زیرواحدهای قفس پروتئینی را دفع می‌نمایند. هم‌چنین لازم به ذکر است که آزاد کردن سریع پیکره‌های ویروسی از بدن خسارت تأثیر مولکول‌هایی که نمی‌توانند با بافت هدف تعامل کنند را کم می‌کنند. تولید سرم‌های IgG و IgM در پاسخ‌های قوی سیستم ایمنی موش نشان دهنده این موضوع است که پیکره ویروسی CCMV موجب ایجاد حالت ایمنوژنیک می‌شود (۱۸). در مورد ویروس CPMV نیز مشخص شد که پیکره‌های ویروس غیر سمی و غیر ایمنی‌زا می‌باشند. در این مورد انتشار زیستی، سمیت و آسیب‌شناسی پیکره‌های مذکور در شرایط طبیعی مورد ارزیابی قرار گرفت. دوزهای مختلفی از پیکره‌های CPMV از طریق بین مویرگی در موش مایه‌کوبی شدند و آزمایشات نشان داد که این پیکره ها به سرعت و در عرض ۳۰ دقیقه از چرخه خون صاف می‌شوند. هم‌چنین نشان داده شد که پیکره‌های CPMV در ابتدا در کبد متمرکز می‌شوند و گسترش کمتری در طحال دارند. اما هیچ سمیتی در کبد یا بافت‌های دیگر مشاهده نشد (۴۶). البته لازم به ذکر است که تاکنون جزئیات پاتولوژیکی تعداد محدودی از پیکره‌های ویروسی بررسی شده و لازم است که جذب سلولی و سمیت درون سلولی این پیکره‌ها در شرایط درون شیشه نیز ارزیابی شود (۲۶). در مورد پیکره‌های فاژ میله‌ای نیز اثبات شده است که پاسخ‌های ایمنی، سمیت

[22] NPY: neuro peptid Y

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-07]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.5.17.3.7]

آشکاری را در انسان القا نمی‌کنند و بر روی حیوانات نیز پیشنهاد شده که این فاژها می‌توانند داروها را از موانعی مثل دیوارها و موانع خون عبور دهند و وارد مغز نمایند (۲۰،۲۷).

بحث

ساختارهای قفس پروتئینی مثال‌های کاملی از سطوح حامل-های نانو هستند که از مواد طبیعی و با استفاده از یکسری فرایندهای سلسله مراتبی تشکیل شده‌اند. یکی از ویژگی‌های قفس پروتئینی سایز یکنواخت آن‌هاست. طبیعت قفس‌های پروتئینی متعددی را با سایزهای گوناگون به عنوان حامل‌های نانو برای یون‌های فلزی و معدنی پیشرفت داده است که الهام بخش محققان برای طراحی سیستم های جدید برای بسته بندی داروها و ارسال آنها می‌باشد. این قفس‌ها می‌توانند از راه‌های زیادی به صورت شیمیایی یا بیولوژیکی مهندسی شوند و سطوح بی نظیری را برای کاربردهای انتقال دارو می‌سازند. یکی از مثال‌های معروف پروتئین Ferritin است که آهن را در خود ذخیره می کند. Ferritin تقریباً در همه موجودات زنده از قبیل باکتری، گیاه و حیوانات تولید می‌شود. این پروتئین شامل یک هسته مرکزی هیدرات اکسید آهن III است که با یک پوسته پروتئینی ۲۴ زیر واحدی پوشیده شده است که این ساختار اولین بار در معدنی‌سازی زیستی کشف شد. یکی دیگر از کاربردهای Ferritin در پزشکی زیستی است که به عنوان یک وسیله انتقال عوامل رنگی مثل Gadolinium می-باشد که در عکس برداری‌های MRI[۲۳] نقش دارد (۵۵). از دیگر مطالعات گسترده‌ای که بر روی ساختارهای قفس پروتئینی انجام گرفته می‌توان به پروتئین شوک حرارتی کوچک (sHSP[۲۴]) اشاره کرد. این پروتئین‌ها از گونه باکتری *Methanococcus jannaschii* منشأ گرفته اند که شامل ۲۴ زیر واحد پروتئینی است که در داخل یک قفس با ۱۲ نانومتر قطر خارجی و ۶/۵ نانومتر قطر داخلی خود مونتاژی می‌کنند. این ساختار باعث ایجاد سوراخ‌های ۳ نانومتری در سطح پیکره می‌شود که اجازه تبادل مواد بین محیط درونی و بیرونی را می‌دهد. این پروتئین‌ها برای کپسوله‌شدن و آزادکردن عامل ضد تومور Doxorubicin مورد مطالعه قرار گرفتند. هم‌چنین از این پروتئین‌ها به عنوان وسیله‌ای مؤثر برای ارسال دارو به هدف از تصویر عواملی که در تشخیص تصلب شریان نقش دارند گزارش شده است و مشخص شده پتانسیل بالائی در کاربردهای پزشکی زیستی دارند (۵۶). مثال دیگری از ساختارهای قفس پروتئینی ، آنزیم Lumazine synthase است که یک آنزیم باکتریایی است که برآمدگی‌هایی در سطح پیکره دارد که این‌ها نانو کپسول‌هایی از ریبو نوکلئو پروتئین هستند که خود مونتاژی دارند و تقریباً در همه سلول‌های یوکاریوت یافت می‌شوند. هرچند پتانسیل کاربردی این ترکیبات هنوز مورد ارزیابی قرار نگرفته است. اما در مقابل، ویروس‌ها و خصوصاً باکتریوفاژها ماهیت‌های بیولوژیکی فراوانی در زمین هستند که در سیستم بیولوژیکی نقش مهمی را ایفا می‌کنند. در سال‌های اخیر دانشمندان ویروس‌ها را علاوه بر اینکه به عنوان عوامل ایجاد کننده بیماری مورد توجه قرار دهند، به عنوان نانو ذرات وظیفه‌دار که برای کاربردهای مناسب مفید هستند مد نظر می‌گیرند. جزئیات وظایف بیولوژیکی ویروس‌ها مانند روشی که آن‌ها برای ایجاد آلودگی و خود مونتاژی استفاده می‌کنند به طور گسترده بررسی شده است. البته جدیداً از پیکره‌های شبه ویروسی مثل virus-like supported bilayers وvirus-like proteoliposomes برای مطالعه پروتئین‌های اتصالی ویروس‌های بیماری‌زا در یک روش ایمن استفاده شده است. هم‌چنین از این ذرات برای ارسال مواد داروئی به سلول‌های هدف، تسهیل در ردیابی داروهای ضد ویروسی و بررسی تعامل سلول‌های میزبان و پاتوژن استفاده شده است (۶). سطوحی دیگر از نانو پیکره‌ها که جدیداً طراحی شده viral-mimetic nanoparticles هستند که می‌توانند طی دو مرحله نوکلئیک اسیدها را به سلول‌های سرطانی انتقال دهند. در مرحله اول بیوپلیمرهای چندکاره توسط مهندسی ژنتیک تولید شده و در ادامه با تغییرات سیستماتیکی که در سطح پیکره انجام می‌گیرد کتابخانه‌ای از این نانو پیکره‌ها طراحی شده و سپس بر اساس ویژگی‌های بیولوژیکی و فیزیکوشیمیایی، پیکره‌هایی که بازده بالای ۹۵ درصد داشته باشند انتخاب می‌شوند (۱۹). VLP ها و VNP[۲۵]ها اصولی را برای استفاده در طیف وسیعی از کاربردهای پزشکی زیستی فراهم کرده است که شامل ممانعت از بیماری، تشخیص، دیدن و درمان می‌باشد. تغییرات ژنتیکی و شیمیایی می‌تواند برای تولید ماهیت‌های وظیفه‌دار زیادی از قبیل داروهای اضافه شونده، توکسین‌ها، عوامل تصویر برداری، اپی توپ‌ها و پپتیدهای هدف خاص در سطح درونی و بیرونی پیکره‌ها استفاده شود. این دو صفت یعنی کپسوله کردن و

[23] MRI: magnetic resonance imaging

[24] sHSP:small heat shock protein

[25] VNP: viral nanoparticle

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-07]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.5.17.3.7]

خود مونتاژی می‌تواند برای پرکردن حفره‌های موجود در بعضی پیکره‌ها و البته با بازده‌های گوناگون استفاده شود. این انعطاف‌پذیری ویروس‌ها مزایای فراوانی را برای سنتز نانو پیکره‌ها فراهم کرده است (۶۰). این پیکره‌ها از آنتی ژن‌های ساختاری مشتق شده از ویروس تشکیل شده‌اند. این پیکره‌ها پایدار و تطبیق پذیر بوده و قادرند پاسخ‌های ایمنی ذاتی را در میزبان به چندین روش القا کنند. بنابراین از این VLPها در پزشکی زیستی به عنوان حامل دارو استفاده شده و هم‌چنین در تهیه واکسن نیز استفاده گسترده‌ای دارند.

پیکره های شبه ویروسی با ساختار اختصاصی که از بلوک های بیولوژیکی تشکیل شده است، علاوه بر اینکه آن‌ها را به عنوان یک نمونه از ریزسازه‌های زیستی با توان انتقال مواد در سطوح نانومتری برای ارسال داروها به اهدف مختلف در درون سلول موجودات مطرح ساخته، آنها را به ابزار مطلوبی برای پرکردن فضاهای خالی بین شیمی فرامولکولی و سیستم‌های ساخته شده در مقیاس نانو برای پزشکی، علم مواد و بیوتکنولوژی تبدیل کرده است که دارای مزایایی از جمله یک شکلی در ساختمان و هم‌چنین توانایی در تولید با کیفیت بالا و به صورت دقیق می‌باشند. از دیگر مزایای VLPها ساختار تعریف شده و دقیق آن‌هاست که به شکل کپسول برای بسته‌بندی پروتئین‌ها، کاتالایزت‌ها، مولکول‌های کوچک و سایر ماهیت‌ها شکل می‌گیرند و مولکول‌های وظیفه دار را در سطح بیرونی خودشان ارائه می‌دهند. حتی دیده شده که در بیشتر موارد پایداری پیکره‌های تغییر شکل یافته از لحاظ شیمیایی بیشتر نیز شده است، اما در مواردی این پایداری کاهش یافته است. ویروس‌ها و VLPها نسبت به سایر پروتئین‌ها اغلب به تخریب‌شدن و شکافتگی پروتئولیتیکی مقاوم هستند. پایداری بیشتر نیز در بعضی مواقع در طبیعت توسط شکل‌گیری ارتباطات کوالانتی بین زیرواحدهای کپسید شکل می‌گیرد. البته با تقلیدهایی که از این استراتژی شده، موفقیت‌هایی حاصل شده است. از جمله اینکه دانشمندان توانسته‌اند سطح کپسید را با زنجیرهایی از پلیمرهای خاص طوری پوشش دهند که ارتباطات چندتایی ساخته شود و بدان وسیله زیرواحدهای قفس پروتئینی ارتباطات عرضی با هم داشته باشند (۲۸). سرعت بالا در تنوع ویروس‌ها موجب شده است تا تغییرات شیمیایی و ژنتیکی حفره درونی به مانند سطح بیرونی در آن‌ها در سازگاری با محیط اطرافشان به‌راحتی انجام پذیرد. این امر علاوه بر آن که پیوستگی مولکول‌های دارویی را تسهیل می‌کند، می‌تواند به صورت هدفمند به سلول‌های تومور نیز متصل شود. پیکره‌های ویروسی به خاطر داشتن سازگاری زیستی، قابلیت حل در آب و کارایی بالا می‌توانند به عنوان سیستم‌های حامل دارو عمل کنند. این پیکره‌ها می‌توانند با پلیمرهایی مثل پلی‌اتیلن گلیکول تغییر یابند تا نیمه عمر آن‌ها در میزبان با تعدیل ایمنوژنسیتی آن‌ها بالا رود. نگرانی‌هایی که در مورد سمیت، انتشار زیستی و ایمنولوژیکی این حامل‌های نانو وجود دارد باید کاملاً ارزیابی شود. نانو تکنولوژی ویروسی هم اکنون در یک مرحله ابتدایی از پیشرفت است. هر چند با توجه به تکنولوژی‌هایی بر پایه نانو پیکره‌ها که در این سه دهه پیشرفت داده شده، گام‌های بلند عظیمی به سمت کلینیکی شدن و بالینی شدن آن‌ها برداشته شده است. یک دلیل اصلی برای این موضوع می‌تواند این باشد که تکنولوژی VLP سطوح تنوع زیادی را هم در مهندسی شیمی و هم در کاربردهای پزشکی زیستی ارائه داده است. البته از آنجایی‌که پیکره‌های ویروسی از منابع مختلفی هستند و در پایداری و پتانسیل عمل تفاوت‌هایی دارند، لذا این ارزیابی‌ها می‌تواند اطلاعاتی را فراهم نماید تا در استفاده از آن‌ها در موقعیت‌های دارویی کارایی انتقال افزایش یابد و از این طریق به طور صحیح و بی ضرر از آن‌ها استفاده نمود. هم‌چنین تحقیقات بیشتری برای پیشرفت یافته‌های وسیع و فراگیر در مورد رفتار و عادات این سطوح VLPها در محیط درون زیوه لازم است که انتقال پزشکی نانو بر پایه ویروس را از آزمایشگاه‌های تحقیقاتی به بیمارستان‌ها و مراکز درمانی تسهیل کند.

سپاسگزاری

از جناب آقای دکتر مسعود شمس‌بخش که در تهیه و تنظیم این مقاله همکاری نمودند تشکر می‌شود.

منابع

1. Brasch M, de la Escosura A, Ma Y, Uetrecht C, Heck AJR, Torres T, Cornelissen JJLM. Encapsulation of phthalocyanine supramolecular stacks into virus-like Particles. *J. Am. Chem. Soc*. 2011؛ 133: 6878–6881.
2. Brown SD, Fiedler JD, Finn MG. Assembly of hybrid bacteriophage Q beta virus-like particles. *Biochemistry-US*. 2009؛ 48: 11155–11157.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-07]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.5.17.3.7]

3. Brumfield S, Willits D, Tang L, Johnson JE, Douglas T, Young M. Heterologous expression of the modified coat protein of Cowpea chlorotic mottle virus results in the assembly of protein cages with altered architectures and function. *J. Gen. Virol*. 2004؛ 85: 1049–1053.
4. Cargile BJ, McLuckey SA, Stephenson JL. Identification of bacteriophage MS2 coat protein from E. coli lysates via trap collisional activation of intact protein ions. *Anal. Chem*. 2001؛ 73: 1277–1285.
5. Comellas-Aragonès M, Engelkamp H, Claessen VI, Sommerdijk NAJM, Rowan AE, hristianen PCM, Maan JC, Verduin BJM, Cornelissen JJLM, Nolte RJM. Nat. *Nanotechnol*. 2007؛ 2: 635–639.
6. Costello DA, Hsia CY, Millet Y, Porri T, Daniel S. Virus-like proteoliposomes and proteinaceous supported bilayers for drug delivery and screening applications. AlchE Annual meeting November 3-8, 2013. Hilton San Francisco Union Square, San Francisco, CA.
7. Destito G, Schneemann A, Manchester M. Biomedical nanotechnology using virus-
8. based nanoparticles, viruses and nanotechnology. *Curr. Top. Microbiol*. 2009؛ 327: 95–122.
9. Dixit SK, Goicochea NL, Daniel MC, Murali A, Bronstein L, De M, Stein B, Rotello VM, Kao CC, Dragnea B. Quantum dot encapsulation in viral capsids. *Nano Lett*. 2006؛ 6: 1993–1999.
10. Douglas T, Young M. Viruses: making friends with old foes. *Science*. 2006؛ 312: 873–875.
11. Douglas T, Strable E, Willits D, Aitouchen A, Libera M, Young M. Protein engineering of a viral cage for constrained nanomaterial synthesis. *Adv. Mater*. 2002؛ 14: 41–418.
12. Galaway FA, Stockley PG. MS2 virus-like particles: a robust, semisynthetic targeted drug delivery platform. *Mol pharm*. 2013؛ 10(1): 59-68.
13. Garcea RL, Gissmann L. Virus-like particles as vaccines and vessels for the delivery of small molecules. *Curr. Opin. Biotechnol*. 2004؛ 15: 513–517.
14. Gillitzer E, Willits D, Young M, Douglas T. Chemical modification of a viral cage for multivalent presentation. *Chem. Commun*. 2002؛ 2390–2391.
15. Goicochea NL, De M, Rotello VM, Mukhopadhyay S, Dragnea B. Core-like particles of an enveloped animal virus can self-assemble efficiently on artificial templates. *Nano Lett*. 2007؛ 2281–2290.
16. Heitz F, Morris MC, Divita G. Twenty years of cell-penetrating peptides: from molecular mechanisms to therapeutics. *Brit. J. Pharmacol*. 2009؛ 2: 195–206.
17. Hooker JM, Kovacs EW, Francis MB. Interior surface modification of bateriophage MS2. *J. Am. Chem. Soc*. 2004؛ 12: 3718–3719.
18. Johnson HR, Hooker JM, Francis MB, Clark DS. Solubilization and stabilization of bacteriophage MS2 in organic solvents. *Biotechnol. Bioeng*. 2007؛ 97: 224–234.
19. Kaiser CR, Flenniken ML, Gillitzer E, Harmsen AL, Harmsen AG, Jutila MA, Douglas T, Young M. Biodistribution studies of protein cage nanoparticles demonstrate broad tissue distribution and rapid clearance in vivo. *Int. J. Nanomed*. 2007؛ 2: 715–733.
20. Karjoo Z, Mc Carthy HO, Patel P, Nouri FS, Hatefi A. Systematic engineering of uniform, highly efficient, targeted and shielded viral- mimetic nanoparticles. *Small*. 2013؛ doi: 10.1002/smll.201300077.
21. Kutter E, Sulakyelidze A. Bacteriophage: Biology and Applications. *CRC press, Boca Raton*. 2005.
22. Langer R. Drug delivery and targeting. *Science*. 1998؛ 392: 5–10.
23. Lee YJ, Yi H, Kim WJ, Wang K, Yun DS, Strano MS, Ceder G, Belcher AM. Fabricating genetically engineered high-power lithium-ion batteries using multiple virus genes. *Science*. 2009؛ 324: 1051–1055.
24. Li F, Zhang ZP, Peng J, Cui ZQ, Pang DW, Li K, Wei HP, Zhou YF, Wen JK, Zhang ZE. Imaging viral behavior in mammalian cells with selfassembled capsid-quantum-dot hybrid particles. *Small*. 2009؛ 5: 718–726.
25. Li K, Chen Y, Li S, Hguyen HG, Niu Z, You S, Mello CM, Lu X, Wang Q. Chemical modification of M13 bacteriophage and its application in cancer cell imaging. *Bioconjugate Chem*. 2010؛ 21: 1369–1377.
26. Lu Y, Low PS. Folate-mediated delivery of macromolecular anticancer therapeutic agents. *Adv. Drug Deliv. Rev*. 2002؛ 54: 675–693.
27. Ma Y, Nolte RJM, Cornelissen JJLM. Virus-based nanocarriers for drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev*. 2012.
28. Manchester M, Singh P. Virus-based nanoparticles (VNPs): platform technologies for diagnostic imaging. *Adv. Drug Deliv. Rev*. 2006؛ 58: 1505–1522.
29. Manzenrieder F, Luxenhofer R, Retzlaff M, Jordan R, Finn MG. Stabilization of virus-like particles with poly (2-oxazoline)s. *Angew chem Int Ed Engl*. 2011؛ 50(11): 2601-2605.
30. Minten IJ, Hendriks LJA, Nolte AJM, Cornelissen JJLM. Controlled encapsulation of multiple proteins in virus capsids. *J. Am. Chem. Soc*. 2009؛ 131: 17771–17773.
31. Moghimi S, Hunter AC, Murray JC. Long-circulating target-specific nanoparticles: theory to practice. *Pharmacol. Rev*. 2001؛ 53: 283–318.
32. Ngweniform P, Abbineni G, Cao B, Mao C. Self-assembly of drug-loaded liposomes on genetically engineered target-recognized M13 phage: a novel nanocarrier for targeted delivery. *Small*. 2009؛ 5: 1963–1969.
33. Niikura K, Sugimura N, Musashi Y, Mikuni S, Matsu Y, Kobayashi S, Nagakawa K, Takahara S, Takeuchi C, Sawa H, Kinjo M, Ijiro K. Virus-like particles with removable cyclodextrins enable glutathione- triggered drug release in cells. *Molecular biosystems*. 2013؛ 9: 501-507.
34. Ohtake N, Niikura K, Suzuki T, Nagakawa K, Mikuni S, Matsuo Y, Kinjo M, Sawa H, Ijiro K. Low pH-triggered model drug molecule release from virus-like particles. *Chem Bio Chem*. 2010؛ 11: 959–962.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-07]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.5.17.3.7]

35. Peer D, Karp JM, Hong S, Farokhzad OC, Margalit R, Langer R. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nat. Nanotechnol*. 2007؛ 2: 751–760.
36. Powers KW, Brown SC, Krishna VB, Wasdo SC, Moudgil BM, Roberts SM. Research strategies for safety evaluation of nanomaterials. Part VI. Characterization of nanoscale particles for toxicological evaluation. *Toxicol. Sci*. 2006؛ 90: 296–303.
37. Prasuhn EF, Singh P, Strable E, Brown S, Manchester M, Finn MG. Plasma clearance of bacteriophage Q beta particles as a function of surface charge. *J. Am. Chem. Soc*. 2008؛ 130: 1328–1334.
38. Qu X, Komatsu T, Sato T, Glatter O, Horinouchi H, Kobayashi K, Tsuchida E. structure, photophysical property, and cytotoxicity of human serum albumin complexed with tris (cicarboxymethylene) [60] fullerene. *Bioconjugate Chem*. 2008؛ 19: 1556–1560.
39. Ren Y, Wong SM, Lim LY. Folic acid-conjugated protein cages of a plant virus: a novel delivery platform for Doxorubicin. *Bioconjugate Chem*. 2007؛ 18: 836–843.
40. Rijnboutt S, Jansen G, Posthuma G, Hynes JB, Schornagel JH, Strous GJ. Endocytosis of GPI-linked membrane folate receptor-alpha. *J. Cell Biol*. 1996؛ 132: 35–47.
41. Robinson IK, Harrison SC. Structure of the expanded state of tomato bushy stunt virus. *Nature*. 1982؛ 297: 563–568.
42. Schlick TL, Ding Z, Kovacs EW, Francis MB. Dual-surface modification of the tobacco mosaic virus. *J. Am. Chem. Soc*. 2005؛ 127: 3718–3723.
43. Schmidt U, Rudolph R, Böhm G. Binding of external ligands onto an engineered virus capsid. *Protein Eng*. 2001؛ 14: 769–774.
44. Sherman MB, Guenther RH, Tama F, Sit TL, Brooks CL, Mikhailov AM, Orlova EV, Baker TS, Lommel SA. Removal of divalent cations induces structural transitions in Red clover necrotic mosaic virus revealing a potential mechanism for RNA release. *J. Virol*. 2006؛ 80: 10395–10406.
45. Singh P, Gonzalez MJ, Manchester M. Viruses and their uses in nanotechnology. *Drug Dev. Res*. 2006؛ 67: 23–41.
46. Singh P, Destito G, Schneemann A, Manchester M. Canine parvovirus-like particles, a novel nanomaterial for tumor targeting. *J. Nanobiotechnol*. 2006؛ 4: 2.
47. Singh P, Prasuhn D, Yeh RM, Destito G, Rae CS, Osborn K, Finn MG, Manchester M. Bio-distribution, toxicity and pathology of cowpea mosaic virus nanoparticles in vivo. J. *Control. Release*. 2007؛ 120: 41–50.
48. Sorger PK, Stockley PG, Harrison SC. Structure and assembly of turnip crinkle virus II. Mechanism of reassembly in vitro. *J. Mol. Biol*. 1986؛ 191: 639–658.
49. Soto CM, Ratna BR. Virus hybrids as nanomaterials for biotechnology. *Current opinion in biotechnology*. 2010؛ 21: 426-438.
50. Speir JA, Munshi S, Wang GJ, Baker TS, Johnson JE. Structures of the native and swollen forms of cowpea chlorotic mottle virus determined by X-ray crystallography and cryoelectron microscopy. *Structure*. 1995؛ 3: 63–78.
51. Strable E, Finn MG. Chemical modifications of viruses and virus-like particles, viruses and nanotechnology. *Curr. Top. Microbiol*. 2009؛ 327: 1–21.
52. Stremayr DW, Pickl WF. Fluorosomes: fluorescent virus-like nanoparticles that reperesent a convenient tool to visualize receptor-ligand interaction. *Sensors*. 2013؛ 13: 8722-8749.
53. Stephanopoulos N, Tong GJ, Hsiao SC, Francis MB. Dual-surface modified virus capsids for targeted delivery of photodynamic agents to cancer cells. *ACS. Nano*. 2010؛ 4: 6014–6020.
54. Steinmetz NF, Hong V, Spoerke ED, Lu P, Breitenkamp K, Finn MG, Manchester M. Buckyballs meet viral nanoparticles: candidates for biomedicine. *J. Am. Chem. Soc*. 2009؛ 131: 17093–17095.
55. Suci P, Klem MT, Young M, Douglas T. Signal amplification using nanoplatform cluster formation. *Soft Matter*. 2008؛ 4: 2519–2523.
56. Uchida M, Terashima M, Cunningham CH, Suzuki Y, Willits DA, Willis AF, Yang PC, Tsao PS, McConnell MV, Young MJ, Douglas T. A human ferritin iron oxide nano-composite magnetic resonance contrast agent. *Magn. Reson. Med*. 2008؛ 60: 1073-1081.
57. Uchida M, Kosuge H, Terashima M, Willits DA, Liepold LO, Young MJ, McConnell MV, Douglas T. Protein cage nanoparticles bearing the LyP-1 peptide for enhanced imaging of macrophage-rich vascular lesions. *ACS Nano*. 2011؛ 4: 2493-2502.
58. Valegard K, Liljas L, Fridborg K, Unge T. The 2-dimentional structure of the bacterial-virus MS2. *Nature*. 1990؛ 345: 36–41.
59. Vigne E, Mahfouz I, Dedieu JF, Brie A, Perricaudet M, Yeh P. RGD inclusion in the hexon monomer provides adenovirus type 5-based vectors with t fiber knob-independent pathway for infection. *J. Virol*. 1999؛ 73: 5156–5161.
60. Wei B, Wei Y, Zhang K, Wang J, Xu R, Zhan S, Lin G, Wang W, Liu M, Wang L. Zhang R, Li J. Development of an antisense RNA delivery system using conjugates of the MS2 bacteriophage capsids and HIV-1 TAT cell penetrating peptide. *Biomed. Pharmacother*.2009؛ 63: 313–318.
61. Yildiz I, Shukla S, Steinmetz NF. Applications of viral nanoparticles in medicine. *Current opinion in biotechnology*. 2011؛ 22(6): 901-908.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-07]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.5.17.3.7]

62. Zhao B, He YY, Bilski PJ, Chignell CF. Pristine (C60) and hydroxylated [C60 (OH)24] fullerene phototoxicity towards HaCaT keratinocytes: type I vs type II mechanisms. *Chem. Res. Toxicol*. 2008؛ 21: 1056–1063.
63. Zhao Q, Chen W, Chen Y, Zhang L, Zhang J, Zhang Z. Self-assembled virus-like particles from rotavirus structural protein VP6 for targeted drug delivery. *Bioconjugate Chem*. 2011؛ 22: 346–352.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-07]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.5.17.3.7]