

## نانوکامپوزیت بر پایه پروتئین آلبومین و مروری بر کاربردهای آن در مهندسی پزشکی

نوع مقاله: علمی پژوهشی

گلزار راغب<sup>۱</sup>، مریم سعیدی فر<sup>۲\*</sup>، جعفر جوادپور<sup>۱</sup><sup>۱</sup> گروه بیومواد، دانشکده مهندسی مواد و متالورژی، دانشگاه علم و صنعت، تهران، ایران<sup>۲</sup> گروه بیومواد، پژوهشکده فناوری نانو و مواد پیشرفته، پژوهشگاه مواد و انرژی، کرج، ایران\* [saeidifar@merc.ac.ir](mailto:saeidifar@merc.ac.ir)

## چکیده:

آلبومن ماکرومولکول پروتئینی است که از اوایل قرن بیستم مورد توجه بوده و کاربردهای درمانی متعالدی دارد. آلبومین به عنوان یک پروتئین فراوان با زیست سازگاری، خون سازگاری و زیست تخریب پذیری مناسب است. وجود گروههای عاملی متعدد امکان حمل مقادیر قابل توجه عوامل درمانی، تشخیصی و همچنین عوامل هدفمندسازی به آن را امکان پذیر می سازد. این پروتئین از یک طرف کاربرد درمانی داشته و از طرف دیگر در فرمولاسیون های مختلفی جهت حمل عوامل دارویی و تشخیصی استفاده می شود. مزایا و پتانسیل های متعدد این پروتئین آن را در کانون توجه محققین حوزه پژوهشی قرار داده است. مزایای زیادی برای نانوکامپوزیت های بر پایه‌ی آلبومین در تسهیل کاربردهای بالینی آنها در زمینه های مختلف، شامل رهایش دارو، تصویربرداری زیستی و ترانسنتیک، مهندسی بافت و پوشش در نظر شده است.

## اطلاعات مقاله:

دریافت: ۲۱ فروردین ۱۳۹۹

پذیرش: ۰۳ شهریور ۱۳۹۹

## کلید واژه:

پروتئین؛ آلبومین؛ نانوکامپوزیت؛  
سامانه دارورسانی؛ تصویربرداری؛  
مهندسی بافت.

بالای آلبومین در بدن باعث می شود تزریق مقادیر قابل توجه از آن به بدن بدون عوارض یا با عوارض جانبی کم همراه باشد. پروتئین آلبومین زیست سازگار، فاقد سمیت و ایمنی زایی و زیست تخریب پذیر بوده و بقایای حاصل از تجزیه آنها نیز اسیدهای آمینه بوده که به عنوان واحد ساختاری جهت ساخت پروتئین های بدن توسط بافت های اطراف بکار می روند از جمله مزایای مهم آلبومین در تولید آنبوه، دسترسی نسبتاً آسان به منبع و قیمت آن است [۱]. آلبومین یک ماکرومولکول پروتئینی است و فراوان ترین

## ۱- پروتئین آلبومین

آلبومن از مهم ترین پروتئین های تشکیل دهنده پلاسمای خون بوده و از یک زنجیره‌ی پلی پپتید ساده شامل سه دامنه‌ی مارپیچی الگای همسان تشکیل شده است. این ماده دارای قطر تقریباً ۱۰ نانومتر است. آلبومین نقش های متعدد و مهم فیزیولوژیکی همچون انتقال داروها، جذب رادیکال های آزاد، و حفظ فشار اسمزی را ایفا می کند. سابقه حساسیت به آلبومین در افراد نادر است زیرا وجود مقادیر



در این مقاله مروری، ابتدا به شناخت پروتئین و معرفی انواع پروتئین‌ها پرداخته و سپس به تفضیل خصوصیات آلبومین و کاربردهای درمانی آن ارائه شده است. امید است بیان کلی کاربردهای این پروتئین ارزشمند، روش‌نگر مسیری برای محققین در حوزه پزشکی، درمانی و مهندسی باشد.

## ۲- انواع آلبومین

آلبومن‌ها از منابع مختلفی از جمله اوآلبومن<sup>۲</sup> (OVA)، آلبومین سرم گاوی<sup>۳</sup> (BSA)، آلبومین سرم انسانی<sup>۴</sup> (HSA)، آلبومین موش و غیره تامین می‌شوند. از نظر تجاری، آلبومین‌ها از سفیده تخمرغ، سرم گاوی و سرم انسانی به دست می‌آیند [۳].

اوآلبومن (OVA) یک فسفوگلیکوپروتئین است که دارای زنجیره پلی پپتیدی واحد می‌باشد و از سفیده تخمرغ به دست آمده است و به عنوان یک پروتئین غذایی در طراحی ماتریس مواد غذایی مورد استفاده قرار می‌گیرد. به طور تقریبی ۵۵ درصد از پروتئین‌های سفیده تخمرغ از اوآلبومن تشکیل شده است. دارای وزن مولکولی ۴/۷ کیلو دالتون، نقطه ایزووالکتریک (pI) ۴/۸ است و از ۳۸۵ دنباله اسیدآمینه تشکیل شده است که هر مولکول دارای یک باند دی سولفید داخلی و چهار گروه سولفیدریل آزاد است و دارای ساختار سه‌بعدی با نظم مارپیچ واکنشی لوب است. اوآلبومن به دلیل در دسترس بودن و هزینه کم، در مقایسه با سایر پروتئین‌ها به عنوان یک حامل برای تحویل دارو انتخاب شد. علاوه بر این، اوآلبومن چندین ویژگی جالب مانند توانایی در تشکیل شبکه‌های ژلی و تثبیت امولسیون‌ها و

پروتئین پلاسمای (سرم انسانی ۳۵-۵۰ گرم در لیتر) خون انسان است که در کبد با سرعت تقریبی ۰/۷ میلی‌گرم در ساعت برای هر گرم کبد سنتز می‌شود. آلبومین غیررسمی، زیست‌تخریب‌پذیر، زیست سازگار، با قابلیت حل‌پذیری بالا در آب، غیر ایمنی‌زا و پروتئین پایدار پلاسمای است. از جمله مزایای مهم آلبومین در سهولت خالص‌سازی، تولید انبوه، دسترسی نسبتاً آسان به منبع و قیمت آن است.

آلبومن به عنوان واحد ساختاری نانوذرات، پروتئینی اسیدی، بسیار محلول و پایدار است. آلبومین مولکولی انعطاف‌پذیر بوده و به راحتی بسته به شرایط محیطی که در آن قرار دارد و نیز با تغییر اتصال لیگاندها تغییر شکل می‌دهد و به کمک پیوندهای دی سولفیدی موجود در اولین فرصت به حالت اولیه برمی‌گردد و این خصوصیت یک مزیت مهم برای آن در محیط فیزیولوژیک و خارج از بدن است. این پروتئین قادر است حتی با وجود شکستن پل‌های دی سولفید متعدد خود، مجدداً ساختار خود را بازسازی کند. آلبومین خصوصیات مرسوم اکثر پروتئین‌ها را ندارد، زیرا یک پروتئین بسیار پایدار و قدرتمند است که برخلاف بسیاری از پروتئین‌ها در یک محدوده وسیع از محیط با pH ۴ تا ۹ و نیز به مدت طولانی در دمای بالا (بیش از ۱۰ ساعت در دمای بالاتر از ۶۰ درجه سانتی‌گراد) و نیز در حلال‌های آلی فعال باقی می‌ماند. دناتوره شدن<sup>۱</sup> آن تنها در محیط‌های غیرفیزیولوژیک و با تغییرات شدید دمایی، pH و غلظت یونی محیط رخ می‌دهد. تمامی خصوصیات ذکر شده آلبومین را به عنوان یک زیر واحد مناسب جهت استفاده آن در حوزه پزشکی مطرح می‌کند [۲، ۳].

<sup>2</sup> Ovalbumin

<sup>3</sup> Bovin Serum Albumin

<sup>4</sup> Human Serum Albumin

<sup>1</sup> denaturation



دلیل دارا بودن اسیدهای آمینه اسیدی بیشتر نسبت به اسیدآمینه قطبی بار مثبت حاوی بار منفی است. پل‌های دی سولفید باعث ثبات و نیمه عمر بیولوژیکی طولانی‌تر (حدود ۱۹ روز) می‌شوند. پروتئین دارای خواص مشابهی با آلبومین سرم گاوی است و همچنین به عنوان یک حامل تطبیق‌پذیر برای داروهای، ژن‌ها، هورمون‌ها، پیتیدها و چندین مولکول دیگر مورد استفاده قرار می‌گیرد. در مقایسه با آلبومین‌های دیگر، آلبومین سرم انسانی خاصیت غیرایمنی‌زاوی بیشتری دارد، به همین دلیل به عنوان یک پروتئین حامل ایمن و مؤثر در سامانه‌های مختلف دارورسانی مورد استفاده قرار می‌گیرد. آلبومین سرم انسانی می‌تواند جایگزین آلبومین سرم گاوی شود تا از پاسخ ایمنی احتمالی در داخل بدن جلوگیری شود [۳-۵]. آلبومین سرم گاوی و آلبومین سرم انسانی پروتئین‌های همولوگ هستند و ۷۶ درصد توالی آن‌ها یکسان است. تفاوت عمدۀ این دو در رابطه با تعداد و موقعیت قرارگیری اسیدآمینه‌های تریپتوفان در آن‌ها است. آلبومین سرم انسانی تنها یک تریپتوفان دارد که در موقعیت ۲۱۴ قرار دارد که معادل تریپتوفان ۲۱۲ آلبومین سرم گاوی است که در یک شکاف آب‌گریز پوشیده شده در زیر دامنه II A قرار دارد، علاوه بر این یک تریپتوفان ۱۳۴ اضافی دیگر هم دارد که بیشتر در معرض حلال است و در زیر دامنه IB یافت می‌شود [۲، ۳، ۶].

### ۳- نقش آلبومین در مهندسی پزشکی

خصوصیات چندگانه‌ی منحصر به فرد آلبومین فرصت‌های مختلفی را برای ساخت نانوپیستم‌های برپایه‌ی آلبومین با هدف استفاده در کاربردهای مختلف فراهم کرده است. شکل

فوم‌ها را به نمایش می‌گذارد. به دلیل خاصیت حساسیت به pH و درجه حرارت، از پتانسیل بالایی برای استفاده به عنوان حامل کنترل شده رهایش دارو برخوردار است [۳، ۴].

آلبومین سرم گاوی دارای وزن مولکولی ۶/۹۳ کیلودالتون با نقطه ایزوالکتریک (pI) ۴/۷ در آب (با دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد) می‌باشد. این پروتئین دارای زنجیره پلی‌پیتیدی واحد می‌باشد و محلول در آب است که از ۵۸۳ دنباله اسیدآمینه تشکیل شده است و حاوی ۱۷ پیوند دی سولفید است که منجر به تشکیل نه حلقه شده که توسط پل‌ها، یک سیستمی و ۸ جفت پیوند دی سولفید شکل گرفته است. همچنین حاوی مقدار زیادی اسید آسپارتیک، اسید گلوتامیک، آلانین، لوسمین و لیزین است. همچنین، به دلیل دارا بودن هزینه کم، سهولت خالص‌سازی، خواص غیرمعمول اتصال لیگاند، زیست سازگاری، زیست‌تخرب‌پذیری، غیرسمی بودن، ایمنی‌زاوی کمتر (در مقایسه با اوآلوبومین) و پذیرش گسترده در صنعت داروسازی به عنوان حامل دارو مورد استفاده قرار می‌گیرد [۳، ۴].

آلبومین سرم انسانی فراوان ترین پروتئین پلاسمای ۵۰-۳۵ گرم بر لیتر سرم انسانی) با میانگین نیمه عمر ۱۹ روز است. آلبومین سرم انسانی پروتئین حلقوی است که دارای زنجیره پلی‌پیتیدی واحد می‌باشد و به شکل قلب است که از سرم انسانی بدست می‌آید. از ۵۸۵ اسیدآمینه تشکیل شده با وزن مولکولی نسبی ۶۶۵۰۰ دالتون و شامل ۱۷ پل دی سولفید و ۱ گروه سولفیدریل است که توسط بقایای سیستمی تشکیل می‌شود. این ماده حاوی اسیدآمینه تریپتوفان تنها (Trp 214) و یک سیستمی ازاد (Cys34) و مقدار زیادی اسید گلوتامیک، آرژنین و لیزین است. آلبومین سرم انسانی به



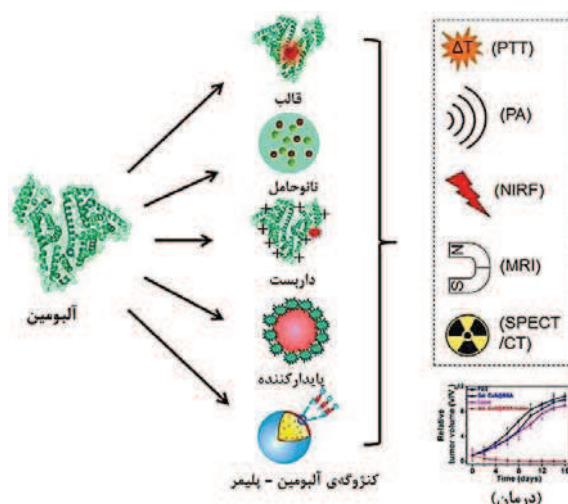
داشته و داربست‌هایی را برای تشکیل نانوذرات فراهم می‌نمایند [۵].

### ۱-۱-۳- سنتز خوش‌های فلزی فلورسنت

گروه‌های تیول آزاد در آلبومین می‌توانند با یون‌های فلز پیوند کووالانسی برقرار کرده و آن‌ها را محصور نمایند. توانایی کاهش مولکول‌های آلبومین در pH حدود ۱۲ افزایش می‌یابد. pH قلیایی نقش کلیدی را در تشکیل خوش‌های ایفا می‌کند. در pH ختی، هر مولکول آلبومین ۱۴–۱۳ یون طلای سه ظرفیتی را به دام می‌اندازد. وقتی pH به بالاتر از ۱۲ افزایش می‌یابد، یون‌های طلای سه ظرفیتی به فلز طلا کاهش می‌یابند. به علاوه، هسته‌سازی و رشد نانوخوش‌های طلا شروع می‌شود و خاصیت گسیل فلورسنس نمایان می‌گردد [۷].

گائو<sup>۴</sup> و همکارانش نانوخوش‌های مس را با استفاده از آلبومین به عنوان یک قالب برای تصویربرداری توموگرافی گسیل پوزیترون<sup>۵</sup> در یک مدل سرطان ریه‌ی نرم‌مال<sup>۶</sup> توسعه دادند. همچنین، نانوخوش‌های نقره با قالب آلبومین با ظرفیت تولید اکسیژن یکتایی<sup>۷</sup> قدرتمند ( $O_2^1$ )، تحت تابش نور (حدود ۱/۲۶ رزبنگال<sup>۸</sup> به عنوان یک استاندارد) شناسایی شد که می‌توان از آن در درمان فتوداینامیک استفاده نمود. نانوخوش‌های نقره آماده‌سازی شده زیست‌سازگار و فلورسنت بوده و برای ردیابی جذب سلولی نانوذره و کشتن سلول‌های سرطانی از طریق تولید اکسیژن یکتایی مورد استفاده قرار گرفت [۸، ۵].

۱، سیستم‌های سنتز نانوذرات بر پایه‌ی آلبومین را جهت کاربردهای مهندسی پزشکی نشان می‌دهد که عموماً این سیستم‌ها به پنج دسته قالب، نانوحامل، داربست، پایدارکننده و کثروگه<sup>۹</sup> آلبومین – پلیمر تقسیم می‌شوند [۵].



شکل ۱- تصویر شماتیک نانوسیستم‌های بر پایه‌ی آلبومین در کاربردهای مهندسی پزشکی [۵].

### ۱-۳- آلبومین به عنوان یک قالب

گزارش‌های متعددی سنتز نانوذرات معدنی با حضور تیول‌ها مانند گلوتاتیون<sup>۲</sup> را ارائه داده‌اند. بسیاری گروه‌های تیولی آزاد در سیستئین<sup>۳</sup>–۳۴ ساختار آلبومین وجود دارد و از این رو آلبومین به عنوان یک قالب برای سنتز خوش‌های فلزی فلورسنت و نانوکریستال‌های غیرآلی موربدرسی قرار گرفته است. این فرآیند مشابه با کانی‌سازی زیستی<sup>۳</sup> است که در ارگانیسم‌های طبیعی اتفاق می‌افتد یعنی گروه‌های تیول تجزیه شده و با یون‌های فلزی برهمنکش

<sup>4</sup> Gao

<sup>5</sup> Positron Emission Tomography

<sup>6</sup> Orthotopic

<sup>7</sup> Singlet

<sup>8</sup> Rose Bengal

<sup>1</sup> conjugate

<sup>2</sup> Glutathione

<sup>3</sup> Biomineratization



تصویربرداری تشدید مغناطیسی، فتوآکوستیک<sup>۳</sup>، تبدیل فتوترمال<sup>۴</sup>، یا ترکیبات آن‌ها در مهندسی پزشکی دارد. نانوذره‌ی مس مونوسولفید با قالب آلبومین یک نانوذره‌ی دیگر است که به دلیل جذب قدرتمند در طول موج نزدیک مادون سرخ می‌تواند در فتوترمال تراپی سودمند باشد. یک نانوذره‌ی مس مونوسولفید از طریق یک فرآیند مشابه با سنتز نقاط کوانتموی نقره سولفید سنتز می‌شود. یون‌های مس دوظرفیتی به یک محلول آلبومین آبی اضافه شده و نانوذره‌ی مس مونوسولفید با قالب آلبومین با افزودن یون‌های گوگرد شکل گرفت. نانوذره‌ی آماده‌سازی شده زیست سازگاری خوبی داشته و تبايج رضایت‌بخش را در فتوترمال تراپی درون‌تنی و برون‌تنی نشان داد. ادغام بیشتر با یون‌های گادولینیوم برای فتوترمال تراپی هدایت شده با تصویربرداری دوhaltی با مدلایته‌های تصویربرداری Cu(II) تشدید مغناطیسی/فتواکوستیک حاصل گردید. یون‌های Gd<sup>3+</sup> و یون‌های گادولینیوم به طور همزمان وارد محلول آلبومین شدند و نانوذره‌ی چندعاملی با افزودن یون‌های گوگرد تشکیل گردید. یون‌های گادولینیوم را می‌توان با یک عامل نانوی چند عملکردی به شکل نانوذره‌ی گادولینیم اکسید برای این نوع فتوترمال تراپی ترکیب نمود. نانوترانوستیک‌های ادغام شده با دوکسوراییسین برای شیمی‌درمانی نوری برای اثر مضاعف بارگذاری می‌شوند [۵، ۷، ۱۱].

### ۲-۳- آلبومین به عنوان یک نانوحامل

آلبومن به شکل قلب با ۶۷ درصد مارپیچ آلفا و فاقد ورقه بتا است و حاوی ۱۷ پیوند دی‌سولفید و یک تیول آزاد از یک سیستئین جفت نشده (سیستئین ۳۴) است. به نظر می‌رسد

### ۳-۱-۲- سنتز نقاط کوانتموی فلوئورسن

گروه‌های تیول آزاد در آلبومین می‌توانند با یون‌های فلزی هماهنگ شوند و محلهای هسته‌سازی را برای رشد نقاط کوانتموی<sup>۱</sup> فراهم نمایند. از این رو نقاط کوانتموی جیوه سولفید و نقره سولفید با افزودن یون‌های فلز و یون‌های گوگرد به صورت متوالی تشکیل شدن. نقاط کوانتموی فلوئورسن حاصل انتقال گسیل از اولین پنجرهی نزدیک مادون سرخ (۹۰۰-۷۰۰ نانومتر) به دومین پنجرهی نزدیک مادون سرخ (۱۱۰۰-۱۷۰۰ نانومتر) را نشان دادند که می‌توان از آن برای تصویربرداری فلوئورسننس درون‌تنی غیرت‌هاجمی با کتراست و عمق نفوذ بالا استفاده کرد. برای غلبه‌ی بیشتر بر مشکلات اصولی تصویربرداری نوری، یک مدلایته‌ی تصویربرداری مکمل باید برای رسیدن به یک نانوپروب دوhaltی مورد استفاده قرار گیرد. نانوپروب تصویربرداری دوhaltی فلوئورسننس/تشدید مغناطیسی توسط اصلاح نقاط کوانتموی نقره سولفید با قالب آلبومین با مگنوسیت<sup>۲</sup> DTPA<sup>Gd</sup> آماده‌سازی شد (شکل ۲). نانوپروب حاصل حساسیت بالای تصویربرداری نوری و رزولوشن فضایی بالا و عمق نفوذ نامحدود تصویربرداری تشدید مغناطیسی را در کنار هم دارا است که برای تشخیص تومورهای کوچک مفید خواهد بود [۹، ۱۰].

### ۳-۱-۳- سنتز نانوذرات غیرآلی غیرفلوئورسن

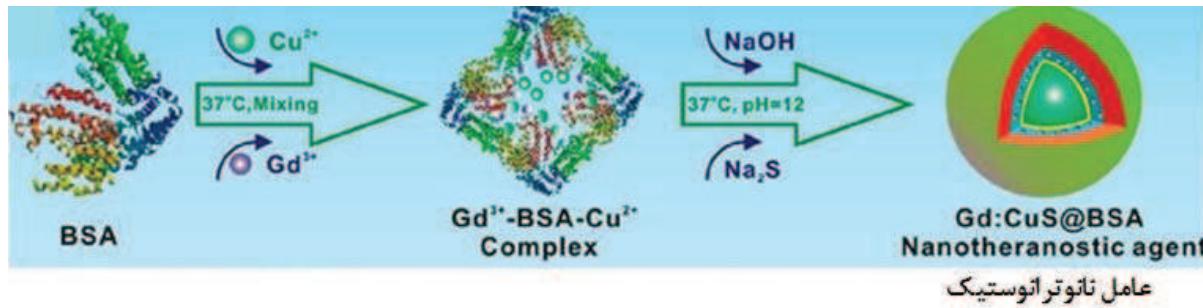
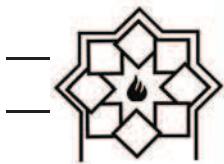
آلبومن می‌تواند با یون‌های فلزی هماهنگ شود و نقاط کوانتموی را تشکیل دهد اما همه‌ی نانوذرات غیرآلی تشکیل شده فلوئورسنست نیستند. برخی از نانوذرات غیرآلی به صورت غیرفلوئورسنست هستند اما کاربردهای دیگری از جمله

<sup>3</sup> Photoacoustics

<sup>4</sup> Photothermal

<sup>1</sup> Quantum Dots

<sup>2</sup> Magnevist



شکل ۲- تصویر شماتیک سنتز عامل‌های ترانوستیک هیبرید Gd:CuS@BSA [۵، ۹].

کووالانسی برگشت‌پذیر و برای انتقال در بدن و رهاسازی در سطح سلول فراهم می‌کند. مکان‌های مختلف اتصال لیگاند در جدول ۱ خلاصه شده است [۳].

ترکیبات فعال بارگذاری شده می‌توانند داروهای شیمی‌درمانی، داروهای ریوی، مهارکننده‌ها، رنگدانه‌ها، مواد حاچب، یا ترکیبات آن‌ها باشند مطالعه‌ی سیستماتیک درباره‌ی نانودارو بر پایه‌ی آلبومین نه تنها رهایش داروی هدفمند، بلکه کاهش سمیت داروی درون‌تنی را نشان می‌دهد. کاهش سمیت داروی درون‌تنی در نانودارو بر پایه‌ی آلبومین به خوبی نشان داده شده و دوز بالاتر به کار رفته برای بیمار بدون اثرات جانبی بیشتر را نشان می‌دهد.

SPARC<sup>۱</sup> و گلیکوپروتئین ۶۰ (gp60)<sup>۲</sup> در بسیاری از تومورها بیان بالایی داشته‌اند اما ترکیب بیشتر لیگاند هدف‌گیری شده با نانوذرات بر پایه‌ی آلبومین می‌تواند سبب افزایش جذب یک نانوذره‌ی خاص در سلول‌های سرطانی شود. لیگاندهای هدف‌گیری شده‌ی حاصل می‌توانند یک نانوبادی<sup>۳</sup>، اسیدوفولیک، پیتید، اسید گلیسریتینیک<sup>۴</sup>، آنتی‌بادی، مانوز و لیگاند القاکننده‌ی آپوپتوز

آلبومن سرم انسانی توسط سه حوزه همولوگ (به نام‌های I، II و III) تشکیل شده است که هر دامنه توسط دو زیردامنه مارپیچ جداگانه (به نام A و B) ساخته شده است که توسط رندوم کوپل به یکدیگر متصل شده‌اند. با توجه به نام گذاری Sudlow، آئیون‌های هتروسیکلیک بزرگ به محل Sudlow I (واقع در زیردامنه IIA) پیوند می‌شوند در حالی که سایت Sudlow II (واقع در زیردامنه IIIA) توسط کربوکسیلات‌های حلقوی با یک ترکیب گسترده ترجیح داده می‌شود. این دو محل با میل پایدار ترکیبی زیاد برای پیوند با بیشترین غلظت‌های درمانی دارو شکل گرفته در حالی که غلظت‌های بالاتر دارو ممکن است سایر محل‌های پیوند را با میل ترکیبی و انتخاب گری کمتری نیز شامل شود. جدا از این دو محل خیلی مهم، آلبومین حاوی محل‌های اتصال دیگری همچون سیستئین<sup>۳۴</sup> برای کثwoگه کردن مولکول‌های کوچک و همچنین داروهای مبتنی بر پروتئین و پیتیدها، محل اتصال برای طلا (I)، جیوه (II) و کمپلکس پلاتین (II) به شکل سیس‌پلاتین و نیتریک‌اکسید و محل‌های اتصال اسیدهای چرب نیز می‌باشد.

به این ترتیب، آلبومین به دلیل داشتن ظرفیت پیوند فوق العاده به لیگاند معروف است و جایگاهی برای طیف گسترده‌ای از ترکیبات با خصوصیات پیوند مطلوب، غیر

<sup>1</sup> Secreted Protein Acidic And Rich In Cysteine

<sup>2</sup> Glycoprotein 60

<sup>3</sup> Nanobody

<sup>4</sup> Glycyrhetic Acid



جدول ۱- محل‌های مختلف موجود اتصال لیگاند در ساختار آلبومین [۳].

محل پیوند	موقعیت	لیگاندها	یادداشت‌ها
N-ترمینال <sup>۱</sup>	IA	کبالت (II)، نیکل (II) و مس (II)	متشکل از N-ترمینال آمینواسیدها، اسید آسپارتیک-آلانین-هیستیدین
سیستئین <sup>۲</sup> -۳۴	IA	طلا (I)، جیوه (II) و پلاتین (II) و نوبلیم	محل پیوند-سیسپلاتین <sup>۳</sup>
فولیک اسید ۱	IB	اسیدهای چرب، هم <sup>۳</sup> -آهن (III)، بیلی‌روین <sup>۴</sup> ، همین <sup>۵</sup> ، پورفیرین‌های <sup>۶</sup> آهن (II) و فتالوسیانین‌های <sup>۷</sup> آلمینیوم (III) ستنتز شده (حسگرهای حساس به نور موضعی تومور) و پروستاگلاندین‌ها <sup>۸</sup>	جایگاه پیوندی فولیک اسید با تمایل پیوند کم
فولیک اسید ۲	بین IA و IIA	اسیدهای چرب	جایگاه پیوندی فولیک اسید با تمایل پیوند زیاد
MBS <sup>۹</sup> (همچنین محل تماس شناخته شده به بین دنباله‌های عنوان جایگاه A یا جایگاه A کادمیم)	I/II	مس (II)، نیکل (II)، کادمیم (II) و زینک (II)	احاطه شده به وسیله فولیک اسید <sup>۱</sup> ، فولیک اسید <sup>۲</sup> و فولیک اسید <sup>۷</sup>
فولیک اسید ۷	IIA	اسیدهای چرب، تیروکسین <sup>۱۰</sup> ، آنیون‌های هتروسیکلیک <sup>۱۱</sup> حجیم مانند وارفارین <sup>۱۲</sup> ، CMPF <sup>۱۳</sup> ، فنیل‌بوتازون <sup>۱۴</sup> ، تولبوتامید <sup>۱۵</sup> ، یدی پامید <sup>۱۶</sup> و ایندومتاسانین <sup>۱</sup>	محل اصلی پیوند دارو <sup>۱</sup> یا Sudlow's site I، جایگاه پیوندی فولیک اسید با تمایل پیوند کم

<sup>1</sup> Terminal<sup>2</sup> Cisplatin<sup>3</sup> Haem<sup>4</sup> Bilirubin<sup>5</sup> Hemin<sup>6</sup> Porphoryrins<sup>7</sup> Phthalocyanines<sup>8</sup> Prostaglandins<sup>9</sup> Metal Binding Site<sup>10</sup> Thyroxine<sup>11</sup> Heterocyclic Anions<sup>12</sup> Warfarin<sup>13</sup> 3-Carboxy-4-Methyl-5-Propyl-2-Furanpropanoic Acid<sup>14</sup> Phenylbutazone<sup>15</sup> Tolbutamide<sup>16</sup> Iodipamide



محل پیوند	موقعیت	لیگاندها	یادداشت‌ها
فولیک اسید ۶	بین IIA و IIB	اسیدهای چرب	جاگاه پیوندی فولیک اسید با تمایل پیوند کم
Met298	بین IIA و IIB	محل پیوند- سیسپلاتین (پلاتین (II))	-
فولیک اسید ۳	DIIIA	اسیدهای چرب، کربوکسیلات حلقوی، ایبوپروفن <sup>۲</sup> ، محل اصلی اتصال دارو <sup>۲</sup> ، یا Sudlow's site II	فولیک اسید ۳ جاگاه پیوندی دیازepam <sup>۳</sup> ، دیفلونیزال <sup>۴</sup> ، دیکلوفناک <sup>۵</sup> ، اسید فولیک اسید با تمایل پیوند کم، فولیک اسید ۴ جاگاه پیوندی فولیک اسید با تمایل پیوند زیاد
فولیک اسید ۵	IIIIB	اسیدهای چرب و تیروکسین	جاگاه پیوندی فولیک اسید با تمایل پیوند زیاد
فولیک اسید ۸- بین IA-IB		اسیدهای چرب	جاگاه‌های تکمیلی. زنجیره کوتاه فولیک اسید ۸ از فولیک اسید و فولیک اسید ۹ القاء شده از فولیک اسید اشیاع
فولیک اسید ۹	IIB- II A		-
جایگاه B کادمیم	III A-IIIB		MBS ثانویه در حال حاضر کادمیم (II)، کبات (II)، منگنز (II) و زینک (II) (جاگاه B یا تعريف نشده جایگاه B کادمیم)

<sup>1</sup> Indomethacin  
<sup>2</sup> Ibuprofen  
<sup>3</sup> Diazepam  
<sup>4</sup> Diflunisal  
<sup>5</sup> Diclofenac  
<sup>6</sup> Iopanoic Acid



این مدت زمان، مقدار گانسیکلولویر همراه با نانو ذرات تقریباً ثابت (۱۴/۶ میلی گرم بر میلی گرم) باقی مانده است. برای مدل ب (اتصال)، نانو ذرات ظرفیت بیشتری برای حمل این داروی ضد ویروس (حدود ۳۰ میلی گرم گانسیکلولویر / میلی گرم نانوذرات) ارائه دادند. برای مدل ج، مخلوط گانسیکلولویر با پروتئین و گلوتارآلدئید برای به دست آوردن مقادیر بارگذاری دارو مشابه با مدل ب، نیاز به یک دوره طولانی تر از انکوباسیون دارد.

به طور مشابه، الیگونوکلئوتیدها و داکسوسروبیسین از طریق جذب به سطح نانو ذرات از پیش ساخته یا ترکیب در ماتریس نانو ذرات، به نانو ذرات آلبومین سرم گاوی بارگذاری می شوند. برای داروهای نامحلول در آب،  $\text{ژائو}^3$  و همکاران نانوذرات آلبومین سرم گاوی بارگذاری شده پاکلی تاکسل را با استفاده از تکنیک رسوبدهی تهیه کردند. برای این منظور، پاکلی تاکسل در اتانول حل شد که بعداً به عنوان یک ماده حل کننده در محلول آلبومین آبی با استفاده از یک پمپ پریستالتیک و به دنبال آن اتصال گلوتارآلدئید، اضافه شد. بازده بارگذاری و بازده گیراندازی دارو به ترتیب تقریباً  $۹۵/۳$  درصد و  $۲۷/۲$  درصد بود. در یک تحقیق دیگر، داروی ضد سرطان با حلالیت ضعیف،  $-۱۰$ -هیدروکسی کامپتوتسین با موفقیت در نانوذرات آلبومین سرم گاوی از طریق روش امولسیون دارو به ترتیب با بازده  $۵۷/۵$  درصد و  $۹۰/۵$  درصد بارگذاری و کپسوله شد. تکنیک‌های Nab و خودسامانی با موفقیت برای کپسوله کردن داروهای با حلالیت ضعیف توسعه یافت.

مرتبط با فاکتور نکروز تومور (<sup>۱</sup>TRAIL) باشند. اصلاحات مجدد با یک پیتید هدف‌گیری شده و پیتید نفوذ‌کننده به سلول سبب بهبود هدف‌گیری تومور و نفوذ نانوذرات به سلول خواهد شد [۱۲، ۵].

### ۳-۲-۱- آلبومین به عنوان یک نانوحامل برای رهایش دارو

آلبومن به عنوان نانو پلتفرم بالقوه‌ای جهت توسعه سیستم رهایش داروی پیشرفته به دلیل توانایی تعامل با هر دو مولکول‌های درمانی آب‌گریز و آب‌دوست به کار گرفته می‌شود، همچنین رهایش کنترل شده دارو و سهولت اصلاحات و تغییرات به دلیل وجود گروه‌های عاملی سطحی باردار، میسر است. تاکنون انواع مختلفی از مولکول‌های حامل درمانی با استفاده از سیستم رهایش مبتنی بر آلبومین که در جدول ۲ ذکر شده است ارائه شده است [۱۳].

برای داروهای محلول، داروها می‌توانند در نانوذرات آلبومین یا توسط انکوباسیون با نانوذرات آلبومین تشکیل و ساخت شده یا با ترکیب دارو در محلول آلبومین قبل از تشکیل و پیوند عرضی نانو ذرات بارگذاری شوند. روش سوم از طریق افزودن دارو به محلول گلوتارآلدئید قبل از تشکیل نانو ذرات بود. شکل ۳ روش بارگذاری گانسیکلولویر<sup>۲</sup> به فرمولاسیون نانوذرات آلبومین سرم گاوی را نشان می‌دهد [۴].

برای مدل الف (انکوباسیون)، نانوذرات بارگذاری نشده با گانسیکلولویر انکوبه شده و بارگذاری دارو را در طی ۴ ساعت اول انکوباسیون افزایش دادند. با این وجود، پس از

<sup>۱</sup> Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand

<sup>۲</sup> Ganciclovir



جدول ۲- فهرست مولکول‌های حامل که با استفاده از سیستم تحویل مبتنی بر آلبومین رهایش یافته‌اند و کاربردهای آن‌ها [۱۳].

مدل سیستم‌ها	پتانسیل زتا (میلی ولت)	روش آماده‌سازی بازده بارگذاری اندازه (نانومتر) مورفوژوی دارو (درصد)	عوامل درمانی
سلول‌های HeLa	-۳۰/۳	حلال زدایی	۴/۲۲-۱۹/۸
سلول‌های MCF-7	مشخص نشده	حلال زدایی	۲۲۰ ± ۸
سلول‌های L-132 با بیان CD::UPRT پایدار	-۲۹/۷	حلال زدایی	۶۵/۷۸
سلول‌های U87MG	-۳۱	حلال زدایی	۲۵۴/۳
سلول‌های MCF-7 و A549	-۳۴/۲	حلال زدایی	۹۲/۳۶
سلول‌های Caco-2	-۴۲/۹	حلال زدایی	۳۲/۳
موس‌های صحرایی Sprague-Dawley درون‌رایانه‌ای <sup>۷</sup>	۱۷/۹۵	حلال زدایی	۶۴/۴۶ / ۶/۷۳
سلول‌های PC-3	مشخص نشده	حلال زدایی	۸۴/۸۳-۹۴/۷۸
سلول‌های SGC7901 و A549	-۲۵/۲۳ ± ۲/۹۸	حلال زدایی	۷۹/۱ / ۷/۳
سلول‌های MDA-MB-231	-۳۰/۱ - ۳۲/۲	حلال زدایی	۲۲۳/۵-۲۲۸/۷
سلول‌های SMMC-7721	-۱۹/۹۵	حلال زدایی	۷۴/۷۶-۹۱/۰۱
کروی	۱۴۱/۹		
کروی	۲۰۰		
مشخص نشده	۸۰-۹۰		
کروی	~۲۰۰		
کروی	۳۰۰		
کروی	۲۸۳/۴		
کروی	۹۳-۲۸۲		
کروی	۲۱۰		
مشخص نشده	۲۳۳/۹ ± ۱/۲		
کروی	۲۲۳/۵-۲۲۸/۷		
کروی	۲۵۴		
کروی	۲۲۰ ± ۸		
کروی	۲۵۴/۳		
کروی	۸۰/۱		
کروی	۹۸ / ۶/۹		
کروی	۹۲/۳۶		
کروی	۳۲/۳		
کروی	۶۴/۴۶ / ۶/۷۳		
کروی	۸۴/۸۳-۹۴/۷۸		
کروی	۹۵/۳		
کروی	۷۹/۱ / ۷/۳		
کروی	۷۴/۷۶-۹۱/۰۱		
کروی	۸۰/۱		
کروی	۹۸ / ۶/۹		
کروی	۹۲/۳۶		
کروی	۳۲/۳		
کروی	۶۴/۴۶ / ۶/۷۳		
کروی	۸۴/۸۳-۹۴/۷۸		
کروی	۹۵/۳		
کروی	۷۹/۱ / ۷/۳		
کروی	۷۴/۷۶-۹۱/۰۱		
کروی	۸۰/۱		
کروی	۹۸ / ۶/۹		
کروی	۹۲/۳۶		
کروی	۳۲/۳		
کروی	۶۴/۴۶ / ۶/۷۳		
کروی	۸۴/۸۳-۹۴/۷۸		
کروی	۹۵/۳		
کروی	۷۹/۱ / ۷/۳		
کروی	۷۴/۷۶-۹۱/۰۱		
کروی	۸۰/۱		
کروی	۹۸ / ۶/۹		
کروی	۹۲/۳۶		
کروی	۳۲/۳		
کروی	۶۴/۴۶ / ۶/۷۳		
کروی	۸۴/۸۳-۹۴/۷۸		
کروی	۹۵/۳		
کروی	۷۹/۱ / ۷/۳		
کروی	۷۴/۷۶-۹۱/۰۱		
کروی	۸۰/۱		
کروی	۹۸ / ۶/۹		
کروی	۹۲/۳۶		
کروی	۳۲/۳		
کروی	۶۴/۴۶ / ۶/۷۳		
کروی	۸۴/۸۳-۹۴/۷۸		
کروی	۹۵/۳		
کروی	۷۹/۱ / ۷/۳		
کروی	۷۴/۷۶-۹۱/۰۱		
کروی	۸۰/۱		
کروی	۹۸ / ۶/۹		
کروی	۹۲/۳۶		
کروی	۳۲/۳		
کروی	۶۴/۴۶ / ۶/۷۳		
کروی	۸۴/۸۳-۹۴/۷۸		
کروی	۹۵/۳		
کروی	۷۹/۱ / ۷/۳		
کروی	۷۴/۷۶-۹۱/۰۱		
کروی	۸۰/۱		
کروی	۹۸ / ۶/۹		
کروی	۹۲/۳۶		
کروی	۳۲/۳		
کروی	۶۴/۴۶ / ۶/۷۳		
کروی	۸۴/۸۳-۹۴/۷۸		
کروی	۹۵/۳		
کروی	۷۹/۱ / ۷/۳		
کروی	۷۴/۷۶-۹۱/۰۱		
کروی	۸۰/۱		
کروی	۹۸ / ۶/۹		
کروی	۹۲/۳۶		
کروی	۳۲/۳		
کروی	۶۴/۴۶ / ۶/۷۳		
کروی	۸۴/۸۳-۹۴/۷۸		
کروی	۹۵/۳		
کروی	۷۹/۱ / ۷/۳		
کروی	۷۴/۷۶-۹۱/۰۱		
کروی	۸۰/۱		
کروی	۹۸ / ۶/۹		
کروی	۹۲/۳۶		
کروی	۳۲/۳		
کروی	۶۴/۴۶ / ۶/۷۳		
کروی	۸۴/۸۳-۹۴/۷۸		
کروی	۹۵/۳		
کروی	۷۹/۱ / ۷/۳		
کروی	۷۴/۷۶-۹۱/۰۱		
کروی	۸۰/۱		
کروی	۹۸ / ۶/۹		
کروی	۹۲/۳۶		
کروی	۳۲/۳		
کروی	۶۴/۴۶ / ۶/۷۳		
کروی	۸۴/۸۳-۹۴/۷۸		
کروی	۹۵/۳		
کروی	۷۹/۱ / ۷/۳		
کروی	۷۴/۷۶-۹۱/۰۱		
کروی	۸۰/۱		
کروی	۹۸ / ۶/۹		
کروی	۹۲/۳۶		
کروی	۳۲/۳		
کروی	۶۴/۴۶ / ۶/۷۳		
کروی	۸۴/۸۳-۹۴/۷۸		
کروی	۹۵/۳		
کروی	۷۹/۱ / ۷/۳		
کروی	۷۴/۷۶-۹۱/۰۱		
کروی	۸۰/۱		
کروی	۹۸ / ۶/۹		
کروی	۹۲/۳۶		
کروی	۳۲/۳		
کروی	۶۴/۴۶ / ۶/۷۳		
کروی	۸۴/۸۳-۹۴/۷۸		
کروی	۹۵/۳		
کروی	۷۹/۱ / ۷/۳		
کروی	۷۴/۷۶-۹۱/۰۱		
کروی	۸۰/۱		
کروی	۹۸ / ۶/۹		
کروی	۹۲/۳۶		
کروی	۳۲/۳		
کروی	۶۴/۴۶ / ۶/۷۳		
کروی	۸۴/۸۳-۹۴/۷۸		
کروی	۹۵/۳		
کروی	۷۹/۱ / ۷/۳		
کروی	۷۴/۷۶-۹۱/۰۱		
کروی	۸۰/۱		
کروی	۹۸ / ۶/۹		
کروی	۹۲/۳۶		
کروی	۳۲/۳		
کروی	۶۴/۴۶ / ۶/۷۳		
کروی	۸۴/۸۳-۹۴/۷۸		
کروی	۹۵/۳		
کروی	۷۹/۱ / ۷/۳		
کروی	۷۴/۷۶-۹۱/۰۱		
کروی	۸۰/۱		
کروی	۹۸ / ۶/۹		
کروی	۹۲/۳۶		
کروی	۳۲/۳		
کروی	۶۴/۴۶ / ۶/۷۳		
کروی	۸۴/۸۳-۹۴/۷۸		
کروی	۹۵/۳		
کروی	۷۹/۱ / ۷/۳		
کروی	۷۴/۷۶-۹۱/۰۱		
کروی	۸۰/۱		
کروی	۹۸ / ۶/۹		
کروی	۹۲/۳۶		
کروی	۳۲/۳		
کروی	۶۴/۴۶ / ۶/۷۳		
کروی	۸۴/۸۳-۹۴/۷۸		
کروی	۹۵/۳		
کروی	۷۹/۱ / ۷/۳		
کروی	۷۴/۷۶-۹۱/۰۱		
کروی	۸۰/۱		
کروی	۹۸ / ۶/۹		
کروی	۹۲/۳۶		
کروی	۳۲/۳		
کروی	۶۴/۴۶ / ۶/۷۳		
کروی	۸۴/۸۳-۹۴/۷۸		
کروی	۹۵/۳		
کروی	۷۹/۱ / ۷/۳		
کروی	۷۴/۷۶-۹۱/۰۱		
کروی	۸۰/۱		
کروی	۹۸ / ۶/۹		
کروی	۹۲/۳۶		
کروی	۳۲/۳		
کروی	۶۴/۴۶ / ۶/۷۳		
کروی	۸۴/۸۳-۹۴/۷۸		
کروی	۹۵/۳		
کروی	۷۹/۱ / ۷/۳		
کروی	۷۴/۷۶-۹۱/۰۱		
کروی	۸۰/۱		
کروی	۹۸ / ۶/۹		
کروی	۹۲/۳۶		
کروی	۳۲/۳		
کروی	۶۴/۴۶ / ۶/۷۳		
کروی	۸۴/۸۳-۹۴/۷۸		
کروی	۹۵/۳		
کروی	۷۹/۱ / ۷/۳		
کروی	۷۴/۷۶-۹۱/۰۱		
کروی	۸۰/۱		
کروی	۹۸ / ۶/۹		
کروی	۹۲/۳۶		
کروی	۳۲/۳		
کروی	۶۴/۴۶ / ۶/۷۳		
کروی	۸۴/۸۳-۹۴/۷۸		
کروی	۹۵/۳		
کروی	۷۹/۱ / ۷/۳		
کروی	۷۴/۷۶-۹۱/۰۱		
کروی	۸۰/۱		
کروی	۹۸ / ۶/۹		
کروی	۹۲/۳۶		
کروی	۳۲/۳		
کروی	۶۴/۴۶ / ۶/۷۳		
کروی	۸۴/۸۳-۹۴/۷۸		
کروی	۹۵/۳		
کروی	۷۹/۱ / ۷/۳		
کروی	۷۴/۷۶-۹۱/۰۱		
کروی	۸۰/۱		
کروی	۹۸ / ۶/۹		
کروی	۹۲/۳۶		
کروی	۳۲/۳		
کروی	۶۴/۴۶ / ۶/۷۳		
کروی	۸۴/۸۳-۹۴/۷۸		
کروی	۹۵/۳		
کروی	۷۹/۱ / ۷/۳		
کروی	۷۴/۷۶-۹۱/۰۱		
کروی	۸۰/۱		
کروی	۹۸ / ۶/۹		
کروی	۹۲/۳۶		
کروی	۳۲/۳		
کروی	۶۴/۴۶ / ۶/۷۳		
کروی	۸۴/۸۳-۹۴/۷۸		
کروی	۹۵/۳		
کروی	۷۹/۱ / ۷/۳		
کروی	۷۴/۷۶-۹۱/۰۱		
کروی	۸۰/۱		
کروی	۹۸ / ۶/۹		
کروی	۹۲/۳۶		
کروی	۳۲/۳		
کروی	۶۴/۴۶ / ۶/۷۳		
کروی	۸۴/۸۳-۹۴/۷۸		
کروی	۹۵/۳		
کروی	۷۹/۱ / ۷/۳		
کروی	۷۴/۷۶-۹۱/۰۱		
کروی	۸۰/۱		
کروی	۹۸ / ۶/۹		
کروی	۹۲/۳۶		
کروی	۳۲/۳		
کروی	۶۴/۴۶ / ۶/۷۳		
کروی	۸۴/۸۳-۹۴/۷۸		
کروی	۹۵/۳		
کروی	۷۹/۱ / ۷/۳		
کروی	۷۴/۷۶-۹۱/۰۱		
کروی	۸۰/۱		
کروی	۹۸ / ۶/۹		
کروی	۹۲/۳۶		
کروی	۳۲/۳		
کروی	۶۴/۴۶ / ۶/۷۳		
کروی	۸۴/۸۳-۹۴/۷۸		
کروی	۹۵/۳		
کروی	۷۹/۱ / ۷/۳		
کروی	۷۴/۷۶-۹۱/۰۱		
کروی	۸۰/۱		
کروی	۹۸ / ۶/۹		
کروی	۹۲/۳۶		
کروی	۳۲/۳		
کروی	۶۴/۴۶ / ۶/۷۳		
کروی	۸۴/۸۳-۹۴/۷۸		
کروی	۹۵/۳		
کروی	۷۹/۱ / ۷/۳		
کروی	۷۴/۷۶-۹۱/۰۱		
کروی	۸۰/۱		
کروی	۹۸ / ۶/۹		
کروی	۹۲/۳۶		
کروی	۳۲/۳		
کروی	۶۴/۴۶ / ۶/۷۳		
کروی	۸۴/۸۳-۹۴/۷۸		
کروی	۹۵/۳		
کروی	۷۹/۱ / ۷/۳		
کروی	۷۴/۷۶-۹۱/۰۱		
کروی	۸		



مدل سیستم‌ها	پتانسیل زتا (میلی ولت)	روش آماده‌سازی بازده بارگذاری اندازه (نانومتر) مورفو‌لوزی دارو (درصد)	عوامل درمانی
سلول‌های MiaPaCa-2	-۳۶/۳	حلال زدایی	به حرارت (LTB) فلوروواراسیل <sup>۱</sup>
سلول‌های SKOV(3) و موش‌های برهنه	۰/۷۹ ± -۳۵/۹۳	حلال زدایی	آتورواستاتین <sup>۲</sup>
موش و سلول‌های UKF-NB-3rVCR10	مشخص نشده	حلال زدایی	رسوراترول <sup>۳</sup>
سلول‌های Hp-2	مشخص نشده	امولسیون سازی	لوبرامید <sup>۴</sup>
موس‌های صحرایی	-۱۹/۳ ± ۰/۶	امولسیون سازی	سفاماندول <sup>۵</sup>
سلول‌های MCF-7	-۵/۶ ± ۰/۸- ۱۷/۴ ± ۰/۵	امولسیون سازی	فرم لاکتون <sup>۶</sup>
سلول‌های Hepg2	-۳۲/۵ - -۴۳/۶	خودآرائی	هیدروکسی کامپوتقین <sup>۷</sup>
سلول‌های M21+	-۲/۶	خودآرائی	پاکلی تاکسل
سلول‌های MCF-7 و موش‌های حاوی سلطان سلول‌های H22 کبد	مشخص نشده	خودآرائی	پاکلی تاکسل
سلول‌های B16 و BABL/c و موش	۳۱/۸ ± ۵/۹۸	خودآرائی	<sup>۸</sup> siRNA
سلول‌های HEK293T، D1، CRL1242	۲۰	انتقال خودبخودی اتم و پلیمریزاسیون	<sup>۹</sup> pDNA

<sup>1</sup> Heat-labile enterotoxin subunit B (LTB)-5FU<sup>2</sup> Atorvastatin<sup>3</sup> Resveratrol<sup>4</sup> Loperamide<sup>5</sup> Cefamandole nafate<sup>6</sup> Lactone form of 10-hydroxycamptothecin<sup>7</sup> Doxorubicin<sup>8</sup> Small Interfering Ribonucleic Acid<sup>9</sup> Condense Plasmid Deoxyribonucleic Acid



**روش آماده‌سازی بازده بارگذاری اندازه (نانومتر) مورفو‌لوزی عوامل درمانی پتانسیل زتا دارو (درصد) (میلی ولت)**

					رادیکال		NIH/3T3
<sup>۱</sup> pGFP	کروی	۱۴۰-۴۵۰	مشخص نشده	کونزگه	۲۸-۳۷	سلول‌های HeLa	
<sup>۲</sup> آسپرین <sup>۳</sup>	مشخص نشده	۴۶/۸-۱۹۰/۸	۳۰-۸۰	حلال زدایی	۱۴/۹۷-۳۰/۰۱	مشخص نشده	
<sup>۴</sup> نوسکاپین <sup>۵</sup>	کروی	۱۵۰-۳۰۰	۸۵-۹۷	حلال زدایی	-۴۷	سلول‌های SK-BR-3	
<sup>۶</sup> تاکرولیموس <sup>۷</sup>	کروی	$۱۸۵/۸ \pm ۶/۸$	$۷۹/۳ \pm ۳/۷$	<sup>۸</sup> nab <sup>TM</sup> تکنولوژی	$-۳۰/۵ \pm ۱/۱$	موش‌های DBA/1	
<sup>۸</sup> ایتراکونازول <sup>۹</sup>	کروی	۸۰/۵-۱۲۹/۵	۷۸/۷-۹۶/۴	nab <sup>TM</sup> تکنولوژی	-۲۳/۴ - -۲۵/۹	موس‌ها	
<sup>۱۰</sup> تاموکسی芬 <sup>۱۱</sup>	کروی	۱۹۵	۷۴ / ۶/۷	حلال زدایی	-۲۱	مشخص نشده	
<sup>۱۲</sup> پیلوکارپین <sup>۱۳</sup>	کروی	$۱۹۰ \pm ۴۰$	۱۵	حلال زدایی	مشخص نشده	خرگوش‌های Albino	
<sup>۱۴</sup> Apo2L/TRAIL	کروی	$۳۶۰/۸۹ \pm ۱۲/۳۷$	$۸۲/۶۲ \pm ۱/۸۱$	حلال زدایی	-۳۷/۸۶ $\pm ۱/۷۸$	سلول‌های HeLa و موس‌های صحرایی Sprague-Dawley	
اتیلن دی آمین تراستیک اسید نمک دی سدیم دو آبه <sup>۱۵</sup> (EDTA)	کروی	۱۵۰-۲۰۰	~۲۰	حلال زدایی	-۳۱/۷۲ -۲۲/۸۹~	موس‌های صحرایی Sprague-Dawley و آورت انسانی کلسیفیه شده	
ایبوپروفن	کروی	۷۰	~۶۰-۹۰	خودآرائی	~ ۱۲ -- ۱۵	مشخص نشده	

<sup>۱</sup> Plasmid Expressing Green Fluorescent Protein

<sup>۲</sup> Aspirin

<sup>۳</sup> Noscapine

<sup>۴</sup> Tacrolimus

<sup>۵</sup> Nanoparticle Albumin Bound Technology

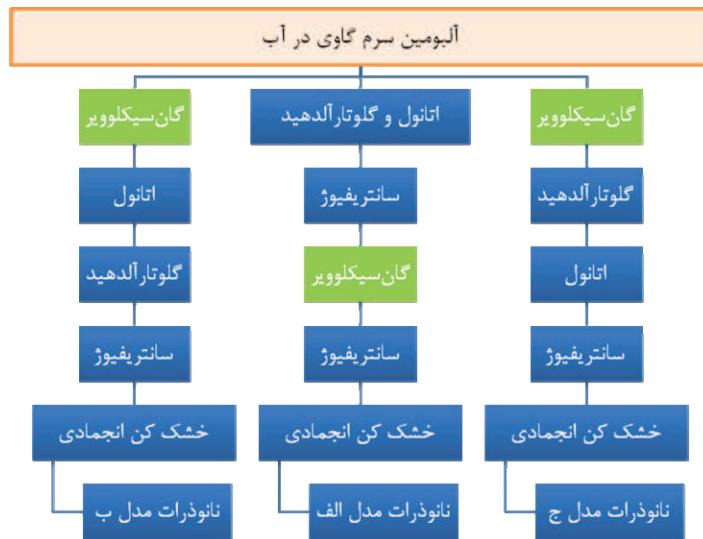
<sup>۶</sup> Itraconazole

<sup>۷</sup> Tamoxifen

<sup>۸</sup> Pilocarpine

<sup>۹</sup> Apo2 ligand or Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand

<sup>۱۰</sup> Disodium Ethylene Diaminetetraacetic Acid



شکل ۳- شماتیک فرمولاسیون‌های مختلف بارگذاری گان‌سیکلوفیر در نانوذرات آلبومین [۱۴].

به طور معناداری زمان طولانی تری را در مقابل پیشرفت تومور در بین بیماران با سرطان سینه‌ی متاستازی نشان می‌دهد. با این حال، برای بهبود بازدهی پاکلی تاکسل انتقال یافته با آلبومین، یک نانوذاروی چند عملکردی مشابه آبراکسان با ترکیب ساده‌ی آلبومین سرم انسانی و ایندوسیانین سبز (ICG)<sup>2</sup> با هم فرمول‌بندی شدند. در نانوذره‌ی آماده‌سازی شده، آلبومین به عنوان یک نانوحامل عمل می‌کرد، پاکلی تاکسل یک عامل شیمی‌درمانی بود، و ایندوسیانین سبز عامل تصویربرداری فلورئورسنس نزدیک مادون سرخ و فتوترمال‌ترایپی بود. این نانوذاروی چند عملکردی به صورت قابل توجهی سبب درمان موش‌های تومورهای متاستازی می‌شد [۱۴].

نانوذرات بر پایه‌ی آلبومین با سایر داروهای شیمی‌درمانی و مهارکننده‌ها برای رهایش داروی هدفمند جهت کاهش اثرات جانبی بارگذاری می‌شوند. بارگذاری هم‌زمان داروهای

mekanisim پیوند دارو با نانوذرات آلبومین ممکن است شامل جذب الکترواستاتیک مولکول‌های با بار مثبت (به عنوان مثال گان‌سیکلوفیر) یا منفی (مثالاً الیگونوکلئوتید) بسته به محتوای زیاد اسیدهای آمینه باردار در ساختار اولیه آلبومین باشد. از طرف دیگر، پیوند کووالانسی بین گان‌سیکلوفیر و ماتریس آلبومین در نانوذرات آلبومین سرم انسانی توسط مرودیو<sup>1</sup> و همکاران پیشنهاد شد که دریافتند که تریپسین در محیط رهاسازی، اندکی غلظت دارویی که از نانوذرات آزاد می‌شود را افزایش می‌دهد. با این حال، آزادسازی دارو در محیط‌های اسیدی یا بازی به دلیل شکستن پیوند کووالانسی بین گان‌سیکلوفیر و ماتریس پروتئین از طریق گلوتارالدئید، افزایش یافت [۱۴].

آلبومن به نحو موقتی به عنوان یک نانوحامل در پزشکی بالینی (آبراکسان) مورد استفاده قرار می‌گیرد. در مقایسه با تاکسل (یک فرمولاسیون از پاکلی تاکسل آزاد)، آبراکسان

<sup>2</sup> Indocyanine Green

<sup>1</sup> Merodio



نمود که هم پاسخ عالی اکسیداسیون و احیا و هم تقویت هدف‌گیری تومور را نشان داد. بارگذاری حساس‌کننده‌های نوری هدف‌گیری شده به سمت میتوکندری در نانوذرات بر پایه‌ی آلبومین بهبود قابل ملاحظه‌ی تولید گونه‌های اکسیژن فعال را نتیجه داد که منجر به تخریب میتوکندری و آپوپتوز سلولی گردید [۵].

شنگ<sup>۲</sup> و همکاران نانوذرات HSA-ICG جهت تصویربرداری و فتوترایپی ایجاد کردند که مطالع نشان داد در موش‌های تحت درمان با ICG آزاد، سیگنال‌های فلورسنس نیم ساعت پس از تزریق به‌طور گستره در بافت کبد و کمی در بافت تومور توزیع می‌شوند و پس از ۲۴ ساعت بعد از تزریق کاملاً ناپدید می‌شوند. در مقابل، سیگنال فلورسنس بافت تومور با افزایش مدت زمانی تقویت می‌شود و پس از ۲۴ ساعت پس از تزریق نانوذرات HSA-ICG به اوج رسد. پس از ۷ روز، سیگنال فلورسنس در بافت تومور هنوز هم می‌تواند شناسایی شود [۱۲].

### ۳-۳- آلبومین به عنوان یک داربست برای اصلاح سطح در کاربردهای مهندسی پزشکی

آلبومن را با می‌توان با داروها، رنگ‌ها، لیگاندهای هدف‌گیری، گروه‌های عاملی باردار، اولیگونوکلئوتیدها، یا ترکیبات آن‌ها اصلاح سطح کرد تا کاربردی‌تر شود. شکل ۴ تصویری شماتیک از اصلاح سطح آلبومین را نشان می‌دهد که با طراحی پیوند دارای گروه‌های با برثثت یا منفی، دارو، ماده حاجب، لیگاند و ... می‌تواند به آلبومین متصل شود.

<sup>3</sup> Sheng

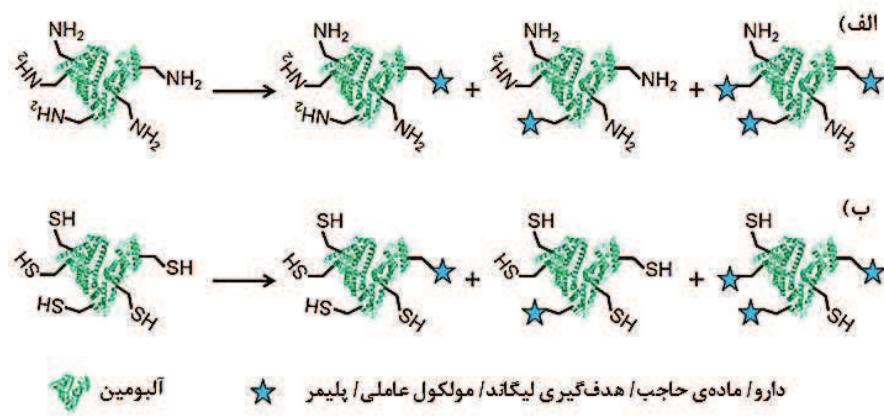
شیمی درمانی و مهارکننده‌های مختلف با درمان‌های ترکیبی سبب درمان سرطان می‌شود. نانوذرات غیرآلی را می‌توان برای کاربردهای خاصی در نانوذرات بر پایه‌ی آلبومین بارگذاری کرد. یک نانوحلقه‌ی طلا و پاکلی تاکسل به‌طور همزمان در یک نانوذره‌ی بر پایه‌ی آلبومین بارگذاری شده و اثربخشی بیشتری را برای درمان سرطان نشان دادند. این نانو حلقه‌ی طلا برای رهایش داروی تحریک شده با نور نزدیک مادون سرخ و فتوترمال تراپی موفق بود. می‌توان از آلبومین برای انتقال اولیگونوکلئوتیدها جهت ترافرست<sup>۱</sup> ژن یا ژن تراپی استفاده نمود. نانوذرات آلبومین بارگذاری شده با نانو حلقه‌های طلا و ریبونوکلئیک‌اسید با تداخل کم اثربخشی خوبی را در ژن درمانی/فتومال تراپی به صورت ترکیبی نشان دادند [۵]. در تحقیقات صورت گرفته توسط سنا عباسی و همکارانش نشان داده شده که انتقال داروی دکسوروبیسین از طریق نانوذرات آلبومین در مقایسه با دکسوروبیسین آزاد تأثیر بیشتری در از بین بردن سلول‌های سرطانی دارد [۱۵].

### ۲-۲- آلبومین به عنوان یک نانوحامل برای تصویربرداری زیستی

آلبومن یک پروتئین درون‌زاد ترشح شده توسط کبد است. این ماده به نانو ذرات بر پایه‌ی آلبومین کمک می‌کند تا از به دام افتادن در سیستم رتیکولواندوتلیال<sup>۲</sup> بگریزند و تداخلات فلورسنس در اندام‌های هدف‌گیری نشده در تصویربرداری را کاهش می‌دهد. حساس‌کننده‌های نوری را می‌توان از طریق بازسازی پیوند دی سولفید بین مولکولی و برهمکنش آب‌گریز در نانوذرات بر پایه‌ی آلبومین بارگذاری

<sup>1</sup> Transfection

<sup>2</sup> Reticuloendothelial system



شکل ۴- تصویر شماتیک اصلاح آلبومین.

(الف) اصلاح روی محل‌های اسید‌آمینه‌های لیزین. (ب) اصلاح روی محل‌های اسید‌آمینه‌های سیستئین [۵].

داد و هیچ گونه سمیت سلولی مشاهده نشد. به دلیل ابعاد کوچک، نانوذره‌ی طراحی شده در بخش عمیق اسفوئیدهای تومور سه‌بعدی نفوذ یافت در حالی که نانوذراتی با ابعاد بیشتر از ۳۰۰ نانومتر چنین خاصیتی نداشتند و شکل ۵ نشان می‌دهد که جذب سلولی سرم آلبومین انسانی-فسفوروکیمیدیت مورفولینو اولیگومر<sup>۲</sup>-۱۵-آرجینی گلی کیلاسپارتیک اسید<sup>۳</sup> (HSA-(PMO-RGD)<sub>15</sub>) به طور چشمگیری از جذب سلولی سرم آلبومین انسانی-فسفوروکیمیدیت مورفولینو اولیگومر<sup>۱۵</sup> (HSA-PMO) بیشتر است [۵، ۱۶].

این مشاهدات از این مفهوم پشتیبانی می‌کنند که جذب سلولی نانوکنثروگههای آرجینی گلی کیلاسپارتیک اسید بستگی به آندوسیتوز به واسطه گیرنده اینتگرین avb3 دارد. جذب سلول از نانوکنثروگههای به عنوان تابعی از غلظت مورد بررسی قرار گرفته است. جذب نانوکنثروگههای (HSA-(PMO-RGD)<sub>15</sub>) به عنوان تابعی از غلظت به خوبی

### ۳-۳-۱- اتصال کووالانسی با آلبومین

آلبومن حاوی گروههای آمین و کربوکسیل آزاد است که هر دوی آن‌ها برای اصلاح کووالانسی مورد استفاده قرار می‌گیرند. به صورت کلی، آلبومین نمایانگر پتانسیل زتابی منفی در pH خون انسان بوده و نمی‌تواند با برهmekنش الکتروستاتیک با اولیگونوکلئوتیدها اتصال برقار کند. وقتی گروههای کربوکسیل آلبومین با گروههای کاتیونی اصلاح شدند، آلبومین کاتیونی تشکیل شد که به عنوان یک حامل DNA غیر ویروسی برای اتصال و رهایش DNA پلاسمید به کار می‌رفت. در حالی که می‌توان آلبومین منفی را با اصلاح سطحی با گروههای آنیونی هم به دست آورد. یک نانوکنثروگهی آلبومین مونودیسپرس<sup>۱</sup> با قطر ۱۳ نانومتر نیز از طریق اصلاح سطحی با ۱۵ اولیگونوکلئوتید و ۱۵ لیگاند هدف‌گیری سنتز گردید. نانوذره‌ی حاصل تقویت ۶۱ برابر را در رهایش سلولی هدفمند اولیگونوکلئوتیدها در مقایسه با نانوکنثروگهی کنترل غیر هدف‌گیری شده نشان

<sup>2</sup> Phosphorodiamidate Morpholino Oligomer

<sup>3</sup> Arginylglylaspartic Acid

<sup>1</sup> Monodisperse

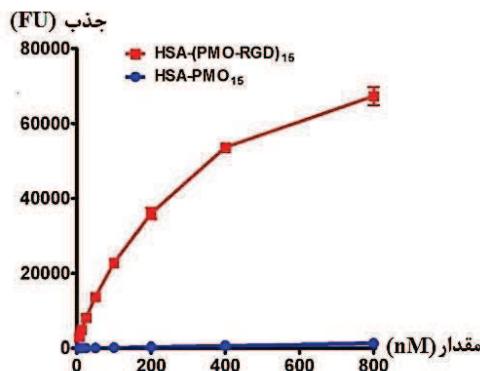


داروها/پیتیدها قادر به برهمکنش قدرتمند با آلبومین نیستند، که در این مورد داروها/پیتید با جزء اتصال یافته به آلبومین اتصال پیدا می‌کنند. کنزوگهی پیش‌دارو/پیتید حاصل می‌تواند یک نانوکمپلکس پایدار را با آلبومین تشکیل دهد. نانوکمپلکس تشکیل شده از طریق پیوند غیرکووالانسی می‌تواند به پایداری مطلوب در محیط سیالات بدن برسد که برای کاربردهای آن در محیط درون‌تنی پیچیده مفید است [۵].

### ۴-۳- آلبومین به عنوان پایدارکننده‌ی نانوذرات در کاربردهای مهندسی پژوهشی

بسیاری از نانوذرات می‌توانند با آلبومین اتصال یابند و پروتئین کرونا<sup>۳</sup> را پس از تزریق در خون تشکیل دهند. پروتئین کرونا بر زیست‌سازگاری نانوذرات، توزیع زیستی، جذب سلولی و تجزیه‌ی درون سلولی اثر می‌گذارد. بسیاری از نانوذرات بدون پایدارکننده قادر به پخش در محلول‌های آبی نیستند. این مواد با کمک پایدارکننده یا افزودن پایدارکننده قبل از پخش در محیط‌های بیولوژیکی آبی آمده‌سازی می‌شوند. بسیاری از پایدارکننده‌ها نیز برای توزیع نانوذرات در آب مورداستفاده قرار می‌گیرند. براساس زیست‌سازگاری بالا و نیمه‌عمر طولانی آلبومین در گردش خون، بسیاری از مطالعه‌ها به توسعه‌ی نانوذرات پایدارسازی شده با آلبومین برای رهایش دارو، تصویربرداری و ترانوستیک اختصاص یافته‌اند [۱۷، ۵].

توسط یک مدل اشباع کلاسیک میکائیس-منتن<sup>۱</sup> توصیف شد، در حالی که برای کنزوگههای کترل میزان جذب خطی را نشان می‌داد.



شکل ۵- میزان جذب کل سلولی، سلول‌های A375/Luc705 در معرض درمان شده با افزایش غلظت سرم آلبومین انسانی-فسفرودیمیدیت مورفولینو اولیگومر<sub>۱۵</sub> (HSA-PMO<sub>15</sub>) و سرم آلبومین انسانی-فسفرودیمیدیت مورفولینو اولیگومر<sub>۱۰</sub>- آرجینی گلی کیلaspارتیک اسید (HSA-(PMO-RGD)<sub>15</sub>)، به مدت ۴ ساعت میزان جذب کل سلولی توسط فلوسایتمتری اندازه‌گیری شده است [۱۶].

### ۴-۳-۲- اتصال غیرکووالانسی با آلبومین

آلبومن شامل قسمت‌های آب‌گریزی است که اتصال آب به مولکول‌های کوچک آب‌گریز یا آمفیفیلیک را برای رهایش مؤثر تسهیل می‌نمایند. اتصال بین آلبومین و داروها/پیتیدها با برهمکنش مستقیم بین آلبومین و داروها/پیتیدها یا برهمکنش بین آلبومین و کنزوگهی پیش‌دارو/<sup>۲</sup>پیتید حاصل می‌شود. آلبومین و داروها/پیتید در صورت وجود برهمکنش‌های مستقیم به هم اتصال می‌یابند. اما اکثر

<sup>3</sup> Corona

<sup>1</sup> Michaelis-Menten

<sup>2</sup> Prodrug



مورد بررسی قرار گرفت. قطر میانگین نانوذرات بدون روکش تقریباً ۳۰ نانومتر بود، در حالی که این مقدار برای کروناهای آلبومین سرم انسانی - نانوذرات نقره ۸۰ نانومتر بود. نانوذرات طلای پوشش یافته با آلبومین سرم گاوی و عامل دار شده با آنتیبیوتیک‌های آمینو-گلیکوزیدیک<sup>۲</sup> مختلف از حامل‌های دارو دیگر مؤثرتر بودند. استرپتومایسین<sup>۳</sup>، نئومایسین<sup>۴</sup>، جنتامایسین<sup>۵</sup> و کانامایسین<sup>۶</sup> بارگذاری شده روی این ذرات تقویت فعالیت آنتی باکتریال قوی‌تری در برابر سویه‌های باکتری گرم مثبت و گرم منفی را در مقایسه با آنتیبیوتیک خالص در همان غلظت نشان دادند. دلیل احتمالی تقویت فعالیت باکتریایی انتقال تعداد زیادی از مولکول‌های آنتیبیوتیک در یک حجم موضعی زیاد در محل تماس باکتریوم-ذره است.

#### ۳-۱-۴-۳- نانوذرات مغناطیسی

این دسته از نانوذرات به دلیل خواص مغناطیسی خود به طور گستردگی از نظر کاربردهای ترانسستیک مورد پژوهش قرار گرفته‌اند. در یک رویکرد نوین، کوان<sup>۷</sup> و همکارانش در سال ۲۰۱۱ نانوذرات آهن اکسید روکش شده با آلبومین سرم انسانی را ایجاد کردند (شکل ۱۱-۴). نانوذرات آهن اکسید روکش شده با آلبومین سرم انسانی به جایجایی دوکسورووبیسین در دو طرف غشای سلول کمک کرده و سبب تراکم آن در هسته می‌شد. اثر سرکوب تومور قابل توجه در مدل زنوگرافت سرطان سینه‌ی موش ۴T1 مشاهده شد که بر دوکسورووبیسین آزاد برتری داشت.

<sup>2</sup> Amino-Glycosidic

<sup>3</sup> Streptomycin

<sup>4</sup> Neomycin

<sup>5</sup> Gentamicin

<sup>6</sup> Kanamycin

<sup>7</sup> Quan

#### ۳-۱-۴-۳- نانوذرهای پایدارسازی شده با آلبومین برای رهایش دارو

بسیاری از نانوذرات پایداری ضعیفی در محلول‌های بیولوژیکی داشته و فارماکوداینامیک و فارماکوکینتیک ضعیفی را نشان می‌دهند. این عملکرد ضعیف منجر به رهایش داروی ناکارآمد شد. برای بهبود بازدهی رهایش دارو با این نانوذرات، پایدارسازی آن‌ها با مواد دیگری مورد نیاز خواهد بود. آلبومین به دلیل زیست سازگاری و خاصیت نهان حاصل از سیستم رتیکولواندوتیال<sup>۱</sup> شناخته شده است، و از این رو کاربردهای آن را در پایدارسازی نانو حامل‌های دارو برای رهایش داروی کارآمد بررسی نموده‌اند [۵]. آلبومین کرونا سبب استقرار حامل‌های دارو در بافت‌های خاصی همچون کبد و قلب شد. کنثوگه‌های آلبومین-نانوذره سبب تجزیه‌ی کنترل شده‌ی نانوذره و رهایش دارو شده‌اند. در این زمینه، بر هیبریدهای مختلف نانوذره-آلبومن (نانوذرات نقره، طلا، و آهن اکسید سوپرپارامغناطیسی) به عنوان حامل‌های داروی نانو تأکید شده است زیرا کاربردهای بالقوه‌ی این هیبریدها در نانوپزشکی زیاد هستند [۱۸].

#### ۳-۱-۴-۳- نانوذرات فلزی

نانوذرات فلزی کلوئیدی مثل طلا و نقره با پروتئین‌ها به طور گستردگی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، چرا که پایدار بوده، به راحتی قابل سنتز هستند و خصوصیات نوری جالب توجهی را نشان می‌دهند. تشکیل کروناهای آلبومین سرم انسانیروی نانوذرات نقره با میکروسکوپی انتقال الکترونی

<sup>1</sup> Reticuloendothelial System



دهیدروژناز لاکتات می‌شد. کرونای آلبومین سرم انسانی سبب تعویق در تولید گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر شده و به پراکنده‌گی مناسب نانوتیوب‌ها در مقایسه با کرونای IgG، هیستون و فیرینوژن کمک می‌کرد. از این رو کرونای آلبومین انسانی سبب حفظ یکپارچگی غشای پلاکت شد، و این ترکیب را به یک حامل داروی بالقوه تبدیل نمود.

#### ۳-۱-۴-۵- نقطات کوانتومی

نانوکریستال‌های نیمه‌رسانا با خواص نوری عالی وجود دارد که آن‌ها را برای تشخیص و درمان مناسب می‌سازند. نیگام<sup>۶</sup> و همکارانش در سال ۲۰۱۴ به سنتر نقاط کوانتومی گرافن پرداخته و آن‌ها را با نانوذرات آلبومین سرم انسانی با عامل هیالورونیک اسید برای رهایش ویژه‌ی سلول‌های سرطان پانکراس کثروگه کردند (شکل ۶). جذب سلولی کارآمد این نانوذرات عامل‌دار در رده سلولی Panc-1 مشاهده شد. به دلیل ارتباط غیراختصاصی، این نانوحامل‌های آنیونی برای رهایش داروی هدفمند نسبت به نانوحامل‌های کاتیونی ترجیح داده می‌شوند [۱۸].

#### ۳-۲-۴-۳- نانوذره‌ی پایدارسازی شده با

##### آلبومن برای تصویربرداری زیستی

نانوذرات پایدارسازی شده با آلبومین برای تصویربرداری زیستی هدفمند درون تنی و برون تنی مورد استفاده قرار می‌گیرند. پروب‌های چندحالته‌ی به‌طور گستره‌ای برای بهره‌گیری از مزایای مدالیته‌های تصویربرداری مختلف مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. با داشتن گروه‌های عاملی فراوان در آلبومین، مولکول‌های مختلف در نانوپروب‌های پایدارسازی شده با آلبومین اصلاح می‌شوند که مدالیته‌های تصویربرداری مختلف را با هم یکپارچه می‌کنند.

<sup>6</sup> Nigam

#### ۳-۱-۴-۳- نانوذرات سیلیکا

نانوذرات سیلیکا به دلیل ظرفیت جذب بالا، زیست سازگاری و خواص نوری توجه زیادی را به خود جلب نموده‌اند. سطوح نانوذره‌ی سیلیکون متخلخل کیسوله شده با آلبومین سرم گاوی از طریق برهمه‌کش‌های آب‌گریز به صورت نانوذرات مخفی<sup>۱</sup> توسط زیا و همکارانش در سال ۲۰۱۳ طراحی شدند. این روکش آلبومین سبب بهبود قابلیت پخش آن‌ها در آب و پایدارسازی بلندمدت تحت شرایط فیزیولوژیکی شد. این روکش جذب سلولی غیر ویژه را در حالت برون تنی کاهش داد و سبب افزایش مدت‌زمان گردش خون درون تنی با تزریق درون وریدی در موش شد. در نتیجه این رویکرد مسئله‌ی تجزیه‌ی زیستی سریع را در استفاده از نانوذرات به عنوان عامل‌های رهایش دارو رفع نمود. به صورت جالب توجه، کرونای آلبومین سرم انسانی روی این نانوذرات سیلیکا مانع همولیز سلول‌های قرمز خون شد.

#### ۳-۱-۴-۴- نانوذرات کربنی

این نانوتیوب‌ها به صورت تیوب‌های مولکولی یک‌بعدی تشکیل شده از ورقه‌های گرافیت با قطر چند نانومتر هستند. در یک مطالعه از دی پائولی<sup>۲</sup> و همکارانش در سال ۲۰۱۴، کروناهای آلبومین سرم انسانی، فیرینوژن<sup>۳</sup>، IgG<sup>۴</sup> و هیستون‌ها<sup>۵</sup> به روی نانو تیوب‌های کربنی چند جداره‌ی کربوکسیل دار تشکیل شدند. تشکیل کرونای آلبومین سرم انسانی برهمه‌کش نانوتیوب‌ها با پلاکت‌های خون انسان را به حداقل رساند که مانع تجمع آن‌ها، پوسته‌ای شدن میکروژره‌ی غشای پلاکت و رهایش

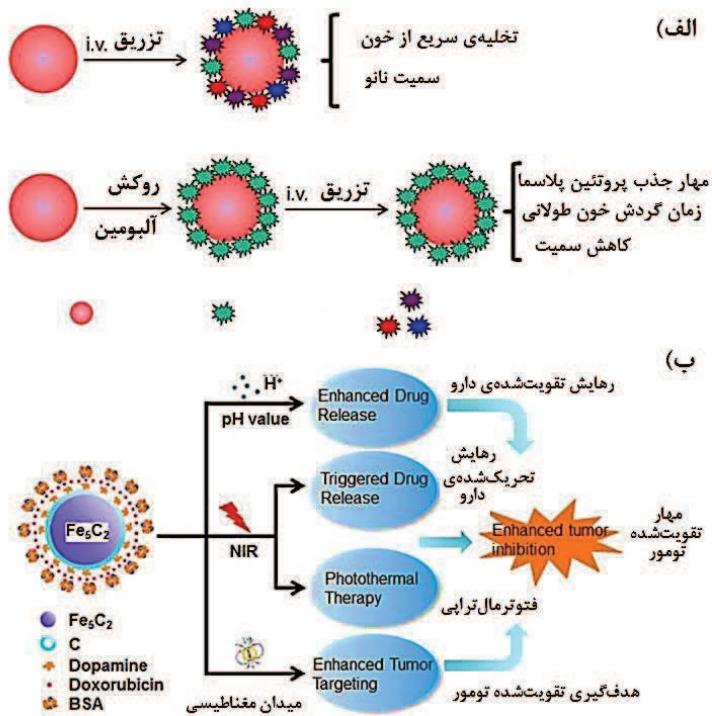
<sup>1</sup> Stealth

<sup>2</sup> De Paoli

<sup>3</sup> Fibrinogen

<sup>4</sup> Immunoglobulin G

<sup>5</sup> Histones



شکل ۶- (الف) تصویر شماتیک اثرات آلبومین کرونا روی نانو ذرات در حالت درون تنی. پروتئین های پلاسمای مختلف پس از تزریق در خون روی نانو ذرات جذب می شوند؛ آلبومین کرونا در اطراف نانوذره سبب مهار پروتئین های پلاسمای شوند.  
 (ب) تصویر شماتیک نانوذره مغناطیسی پایدارسازی شده با آلبومین و کاربردهای چند عملکردی آن در مهندسی پزشکی [۱۷، ۵].

تصویربرداری تشید مغناطیسی/مقطع نگاری گسیل پوزیترون در تصویربرداری مقطع نگاری گسیل پوزیترون به کار بردن. آلبومین برچسب‌گذاری شده با مولکول فلورورسنت برای پایدارسازی نانوذرات مغناطیسی  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$  در تصویربرداری زیستی دوحتاتی نوری/ تصویربرداری تشید مغناطیسی مورد استفاده قرار می‌گیرد [۵].

هیپوکسی به عنوان ویژگی کلیدی محیط میکروی تومور مورداستفاده قرار می‌گیرد که اثر قابل توجهی بر پاسخ درمان تومور دارد. یک نانوذره طلای پایدارسازی شده با آلبومین برای تصویربرداری درون تنی هیپوکسی تومور شکل

رنگدانه های نزدیک مادون سرخ و اسیدفولیک روی نانوذرات مغناطیسی پایدارسازی شده با آلبومین اصلاح شدند، و نانوذره هیبریدی آماده سازی شده تومور فعال را برای تصویربرداری دوحتاتی تصویربرداری تشید مغناطیسی/فلورورسنس نزدیک مادون سرخ درون تنی هدف گیری کرد.

نانوذرات منگنز (II) اکسید ( $\text{MnO}$ ) به عنوان ماده حاجب تصویربرداری تشید مغناطیسی برای تصویربرداری تومور به کار رفتند. روکش آلبومین آنها سبب بهبود پایداری آنها در محلول های آبی شد و مزایایی را برای اصلاح آنها با  $\text{Cu-64}$  به عنوان عامل های تصویربرداری دوحتاتی



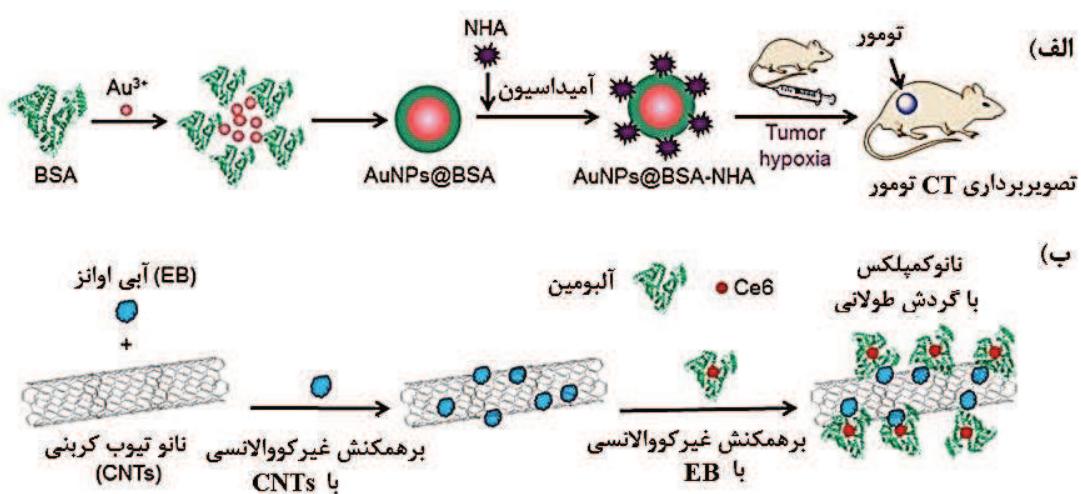
نانوذرات پایدارسازی شده با آلبومین به عنوان نانوحاصل برای رهایش دارو و رهایش ماده‌ی حاجب مورد استفاده قرار گرفته و یا به طور مستقیم در تصویربرداری زیستی به کار می‌روند. از این‌رو، نانوذره‌ی هیبریدی طراحی شده برای تصویربرداری و تشخیص مورد استفاده قرار می‌گیرد علم کاربرد نانوسیستم‌ها در درمان هدفمند و تصویربرداری همزمان در بیماری‌ها ترانوستیک نامیده می‌شود [۵].

نانو ذرات  $\text{Fe}_5\text{C}_2$  رهایش دوکسورابیسین را تحت تابش نور نزدیک مادون سرخ، میدان مغناطیسی یا شرایط اسیدی فرار دادند شکل ۷-الف. ترکیب درمان دوکسوروبیسین و نور نزدیک مادون سرخ سبب القای فتوترمال‌تراپی شد که مهار رشد را با اثر مضاعف نشان داد. کاربرد میدان مغناطیسی در محل تومور سبب بهبود تجمع نانوذره در محل تومور شد که با توانایی درونی نانوذرات  $\text{Fe}_5\text{C}_2$  در تصویربرداری تشید مغناطیسی موردنبررسی قرار گرفت.

۱۲-۴-الف) سنتز گردید. نانوذره با بخش نیتروایمیدازول<sup>۱</sup> حساس به هیپوکسی اصلاح گردید که به گروه‌های آمین در حضور نیترورداکتاز<sup>۲</sup> تبدیل شد. تبدیل گروه نیترو از گروه نیتروایمیدازول به گروه آمینو به افزایش پتانسیل زتای نانوذره‌ی حاصل کمک می‌کند که سبب بهبود درونی سازی سلول برای تجمع درون تنی در تومور می‌شود. نانوذره‌ی طراحی شده سبب بهبود تصویربرداری توموگرافی کامپیوترا با اشعه ایکس (X-CT) برای هیپوکسی درون تنی تومور شد [۵].

### ۳-۴-۳- نانوذره‌ی پایدارسازی شده با آلبومین برای ترانوستیک

خصوصیات ساختاری آلبومین باعث می‌شود با طیف گسترده‌ای از گروه‌های عاملی پیوند شود، بنابراین آن‌ها را به یک کاندیدای ایده‌آل برای ایجاد نانوذرات ترانوستیک تبدیل می‌کند [۱۹].



شکل ۷- (الف) آماده‌سازی  $^1\text{Au}@\text{BSA-NHA}$  برای تصویربرداری درون‌تنی هیپوکسی تومور.

(ب) آماده‌سازی سیستم رهایش مبتنی بر نانوتیوب کربنی / آبی اوانز<sup>۱</sup> پایدارسازی شده با آلبومین/Ce6 [۵].

<sup>3</sup> Hypoxia-Sensitive Nanoprobe

<sup>4</sup> Evans Blue

<sup>1</sup> Nitroimidazole

<sup>2</sup> Nitroreductase



نانوذرات اکسید آهن و نانوذرات طلا می‌باشد که مزایای امکان فوتوترمال به همراه شیمی درمانی و همچنین وضوح بالای تصاویر MRI را فراهم می‌کند [۲۰].

مبودی<sup>۷</sup> و همکاران از کورکومین، به عنوان یک داروی آبگریز، که به طور کارآمد در ذرات مغناطیسی پوشش داده شده با آلبومین بارگذاری شده استفاده کردند. آن‌ها استفاده از یک سیستم نانوبیوهیرید چند لایه مغناطیسی جدید که مشکل از نانوذرات مغناطیسی، سیلیکا و آلبومین است، را به عنوان یک عامل ترانوستیک مورد بررسی قرار دادند. هنگامی که آن‌ها خوش‌هایی از نانوذرات مغناطیسی با یک پوسته از سیلیکا را پوشش دادند، آلبومین سرم گاوی به سطح آمین دار شده کونژوگه شد. پس از آن، یک پوسته آلبومین با بار کورکومین روی ذرات تشکیل شد. ارزیابی سمیت سلولی توسط اثر ذرات لود شده با دارو بروی سلول‌های SHSY5Y را با استفاده از روش MTT انجام دادند که نشان داده مقدار IC50 پایین تر از کورکومین آزاد است که احتمالاً به دلیل افزایش کارآیی درونی سازی و فراهمی زیستی است. عملکرد نانوسیستم چند لایه به عنوان یک عامل MRI در شرایط آزمایشگاهی ارزیابی شده، که یک مقدار استراحت عرضی بالا<sup>۸</sup> نشانگر خواص مناسب آن به عنوان ماده حاجب در تصویربرداری تشدید مغناطیسی است. این مطالعه نشان می‌دهد که سیستم طراحی شده به عنوان یک عامل ترانواستیک مناسب در نظر گرفته می‌شود [۲۱].

نانوتیوب‌های کربنی پایدارسازی شده شکل ۷-ب با آلبومین با حساس‌کننده‌های نوری برای درمان‌های ترکیبی فتودانیمیک/فتوترمال هدایت شده ترکیب شده با توموگرافی فتوآکوستیک/فلوئورسنس نزدیک مادون سرخ بارگذاری می‌شوند [۵].

اخیراً آپتامر<sup>۱</sup>‌های DNA به عنوان لیگاندهای هدفمند احتمالی مورد توجه ویژه‌ای قرار گرفته‌اند زیرا هدفگیری انتخابی سلول‌های سرطانی یک گام مهم در تشخیص و درمان سرطان است. بانشی<sup>۲</sup> و همکاران توسعه نانوذرات آلبومین عامل‌دار شده با آپتامر AS1411 بارگذاری شده بر روی نانوذرات اکسید آهن و نانوذرات طلا را برای تحويل هدفمند داروی ضد سرطان معروف داکسوروبیسین گزارش کرده‌اند. مطالعات آزمایشگاهی آن‌ها نشان می‌دهد که نانوذرات اکسید آهن و نانوذرات طلا پوشیده شده با آلبومین سرم گاوی هیچ سمیتی نداشتند و مشخص شد که اصلاح نانوحامل با آپتامر به طور قابل توجهی تمایل سیستم تحويل را به سمت سلول‌های MCF7 بهبود می‌بخشد و پتانسیل بسیار خوبی را برای شرایط درون آزمایشگاهی پیشرفت و فعالیت فتوترمال، تصویربرداری MRI و همچنین ارزیابی‌های درون تنی برجسته می‌کند. علاوه بر این، در مقایسه با سیستم‌های انتقال دارو با استفاده از نانوذرات اکسید آهن یا نانوذرات طلا (تاروردی پور<sup>۳</sup> و همکاران، ۲۰۱۶؛ پاریها و راج<sup>۴</sup>، ۲۰۱۷؛ دو<sup>۵</sup> و همکاران، ۲۰۱۸؛ کویی<sup>۶</sup> و همکاران، ۲۰۱۷) سیستم داروی طراحی شده حاوی هر دو

<sup>1</sup> Aptamer

<sup>2</sup> Baneshi

<sup>3</sup> Tarvirdipour

<sup>4</sup> Prabha and Raj

<sup>5</sup> Du

<sup>6</sup> Cui



مهندسی پزشکی در سال‌های اخیر مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. نانوحامل مبتنی بر آلبومین معمول ظرفیت محدود بارگذاری دوکسوروبیسین را نشان داد. از این‌رو، دوکسوروبیسین با آلبومین- پلی‌اتیلن گلیکول از طریق یک اتصال‌دهنده‌ی هیدرازون<sup>۳</sup> قابل شکافته شدن با اسید کنثوگه گردید تا یک نانوذره با قطر میانگین تقریباً ۱۰۰ نانومتر تشکیل شود. نانوذره‌ی آماده‌سازی شده ظرفیت بارگذاری بالای دوکسوروبیسین را در مقایسه با آلبومین مجزا نشان داد. دوکسوروبیسین از نانوذره آماده‌سازی شده با یک مکانیزم دو مرحله‌ای بر اساس پاسخ پروتئاز و pH رهایش پیدا کرد. این دارو در نانوذره‌ی بر پایه‌ی آلبومین- پلیمر از طریق پیوند دی سولفید قابل شکافت بارگذاری می‌شود [۲۳].

### ۶-۳- روکش‌های آلبومین برای تقویت زیست سازگاری بسترهای در ابعاد مacro

علاوه بر کاربرد آلبومین به عنوان یک جزء اصلی در کاربردهای پزشکی و درمانی، از آن به‌طور گسترشده‌ای به عنوان یک ماده‌ی روکش روی بسترهای در ابعاد مکرو (مثل دستگاه‌های مهندسی پزشکی و داربست‌ها) و نانوذرات استفاده می‌شود. آلبومین به دلیل زیست‌تخربی‌پذیری، زیست سازگاری، عدم سمیت، عدم مشکلات ایمنی و انحلال‌پذیری در آب نسبت به مولکول‌های سنتزی در زمینه‌ی مهندسی پزشکی ارجحیت داده می‌شود. به صورت خاص، آلبومین روی بسترهای اصلاح شده جذب می‌شود و یا خودآرایی می‌کند (شکل ۸).

<sup>3</sup> Hydrazone Linker

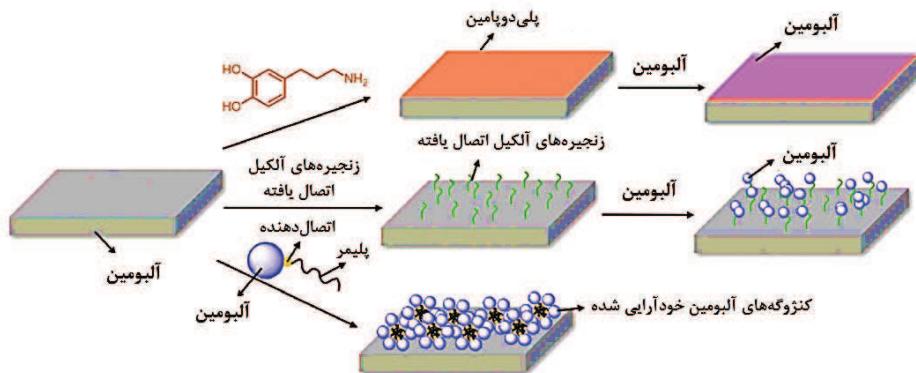
وانگ<sup>۱</sup> و همکاران، یک سیستم ترانواسیتیک را که در آلبومین سرم انسانی در قفس مخصوص شده علیه تومور سینه، توصیف کرده‌اند. مطالعه نشان داده پیش دارو، کوتزگه رنگ- دارو توسط واکنش تبادل دی سولفیدی به آلبومین سرم انسانی با موفقیت به صورت کوالانسی اتصال برقرار می‌کند و این سبب نرخ بالای بارگذاری دارو می‌شود. مواد بیومیمتیک<sup>۲</sup> به دلیل عدم ایمنی زایی، زیست سازگاری خوب و تخریب‌پذیری، توجه بیشتری را در رهایش دارو به خود جلب می‌کنند. منحنی‌های رهایش دارو و ریکاوری فلورسانس مطابقت مطلوبی دارند، اجازه می‌دهد سیستمیک رهاسازی دارو توسط سیگنال فلورسانس غیر تهاجمی به روش زمان واقعی کنترل شود، DDC@HSA توانایی هدف قرار دادن تومور و اثر ضد تومور خوبی در شرایط آزمایشگاهی و داخل بدن را نشان می‌دهد. آن‌ها یک روش هوشمندانه و زیست دوستانه را در سیستم‌های ترانواسیتیک هدفمند و تحويل کارآمد به تومورها ارائه داده‌اند، که می‌تواند در ترجمه بالینی جهت ترکیب یک سیستم تشخیصی دقیق سلطان همراه با درمان هدفمند، مفید باشد. این مطالعه نشان داد که آلبومین سرم انسانی یک حامل مناسب برای پیش‌داروهای ترانواسیتیک هیدروفوبیک است که حلایلت کم و توزیع ناخواسته آن‌ها را بهبود می‌بخشد [۲۲].

### ۳-۵- کنثوگه‌ی آلبومین- پلیمر در کاربردهای مهندسی پزشکی

برای استفاده از مزایای تکمیلی آلبومین و سایر مواد، کنثوگه‌های آلبومین- پلیمر به‌طور گسترشده‌ای برای کاربرد

<sup>1</sup> Wang

<sup>2</sup> Biomimetic



شکل ۸- تصویر شماتیک تصویر شماتیک روکش آلبومین روی بسترها ماکرو [۲۴].

زیستسازگاری آلوگرافتها انجام می‌شود. از این رو تکثیر سریع سلول‌ها پس از کشت آن‌ها بسیار مهم است. پروتئین‌های ساختاری مثل فیبرونکتین<sup>۲</sup> و کالاژن I معمولاً به عنوان روکش برای تقویت چسبندگی سلول‌ها در کاربردهای متعدد کشت سلول مورد استفاده قرار می‌گیرند. اما این پروتئین‌ها قادر به بهبود تکثیر سلول‌های بنیادین مزانشیمال نیستند. از طرف دیگر، آلوگرافتها روکش شده با آلبومین یک میکرو محیط<sup>۳</sup> مناسب را برای بهبود تکثیر سلول‌های بنیادین مزانشیمال فراهم می‌کنند. یک مطالعه‌ی میکرومورفومتری<sup>۴</sup> مقطع نگاری کامپیوتربی نشان داد که روکش‌های آلبومین روی گرافتها، سبب افزایش بازسازی و بازدهی درمانی در یک مدل غیریکپارچه شده‌اند. آلبومین روی ماتریس‌های استخوان غیرمعدنی روکش شد که پس از آن بالاترین نیروی شکست فشاری روی گرافت از ۱۵/۷۶ نیوتون به ۴۶/۱ نیوتون افزایش پیدا کرد. نه تنها روکش آلبومین منجر به یک گرافت استخوانی با قدرت مکانیکی بالاتر شد، بلکه زمان التیام را نیز کاهش داد.

کثروگهای مختلف آلبومین برای پوشش‌دهی وسایل زیست‌پزشکی جهت بهبود زیست‌سازگاری و بدست آوردن سطوح خدابعداد به روی بسترها مختلفی همچون گرافن اکسید برای وسایل در تماس با خون و جهت افزایش تکثیر سلول‌ها مورد استفاده قرار گرفته‌اند. جدول ۳، با الهام از توانایی آلبومین سرم در تقویت تکثیر در کشت‌های سلولی، لازا<sup>۱</sup> و همکارانش پتانسیل آن در مهندسی بافت را مورد بررسی قرار دادند، مخصوصاً در افزودنی‌های گرافت استخوان. در نتیجه، آلبومین به یک بیوماده‌ی مناسب برای توسعه‌ی کاربرد داربست‌ها تبدیل شده است. گالگو و همکارانش دریافتند که یک داربست با روکش آلبومین می‌تواند سبب القای تشکیل استخوان بدون پاسخ التهابی روی سطح داربست شود. از طرف دیگر، لازا آلبومین را به عنوان یک روکش روی آلوگرافتها معرفی کرده و دریافت که آلبومین یک تسهیل کننده‌ی قدرتمند تکثیر سلول‌ها بوده و سبب بهبود اثر التیام شده است. کشت اولیه‌ی سلول‌های بنیادین مزانشیمال روی گرافتها استخوانی جهت بهبود

<sup>2</sup> Fibronectin<sup>3</sup> Microenvironment<sup>4</sup> Micromorphometry<sup>1</sup> Lacza



رایج‌ترین باکتری‌های کامنسال<sup>۶</sup> و پاتوژنیک<sup>۷</sup> بیان پروتئین‌های چسبنده‌ای را نتیجه می‌دهند که سبب افزایش برهمکنش با بسترها می‌شوند. به دلیل خاصیت جذب غیر ویژه‌ی پروتئین آلبومین، این ماده به عنوان یک ماده‌ی آنتی‌میکروبیال<sup>۸</sup> برای کاهش چسبندگی باکتری‌های پاتوژنیک طراحی شده است. برای مثال، سه نوع برآکت دهانی بیش از ۹۵/۰ درصد کاهش چسبندگی باکتری‌ای را پس از جذب سطحی آلبومین روی بسترها از طریق اثر آب‌گریز نشان دادند. یک روکش آلبومین سرم انسانی روی غشای پلی استایرن سبب مهار تشکیل بیوفیلم با هر هفت سویه‌ی باکتری اشريشیا کلی<sup>۹</sup> شد. به علاوه، آن‌ها دریافتند که آلبومین سرم انسانی قادر به جلوگیری از تشکیل بیوفیلم‌های سویه‌ی باکتری پنوموکوکال<sup>۱۰</sup> بوده است. با این حال، اثر مهاری آلبومین همچنان محدود به گونه‌های خاصی از باکتری است و حتی در برخی موارد منجر به تحریک رشد باکتری نیز می‌شود.

از طرف دیگر، اسیدهای چرب برای تقویت روکش‌های آلبومین مورد استفاده قرار می‌گیرند زیرا به صورت خاص به هفت مورد از حفره‌های آب‌گریز آلبومین سرم انسانی از طریق برهمکنش الکتروستاتیک میان یک آمینواسید کاتیونی قرار گرفته در پایین این حفره‌ها و گروه کربوکسیلات اسیدهای چرب اتصال می‌یابد. این پوشش سطح با ویژگی جذب ویژه‌ی اسیدهای چرب با حفره‌های آب‌گریز نسبت به جذب فیزیکی غیر ویژه مطلوب است. این

جدول ۳- روکش‌های آلبومین روی نانو ذرات [۲۴].

نانوذره	پروتئین	روش	کاربرد
ویروس آلبومین موزاییک سرم توتوون انسانی <sup>۱</sup> (TMV)	از طریق اصلاح با اتصال دهنده‌ها و واکنش ایمنی بیشتر بین گروه‌های مالئیمید <sup>۲</sup> و تیول‌ها	تضعیف پاسخ	
ساختار آلبومین سرم گاوی	از طریق پیوند سیستئین-مالئیمید و برهمکنش الکتروستاتیک	ژن تراپی	DNA
آلبوزوم‌ها سرم انسانی	از طریق میل ترکیبی با لیگاندهای آلکیل <sup>۳</sup>	افزایش زمان گردش خون	
آلبومن سرم گاوی	از طریق لیگاند با بیلی روبین <sup>۴</sup>		
آلبومن سرم موس	با استفاده از کربودی‌ایمید <sup>۵</sup>		
طلاء سرمه‌ی گاوی	از طریق برهمکنش‌های الکتروستاتیک همولیز و سمیت سلولی	تضعیف	
آلبومن سرم گاوی	کاهش تجمع ذرات	روش لایه به لایه	سیلیکا
دی اکسید آلبومین سرم انسانی	بیومینرالیزاسیون منگنز سلول‌های تومور	هدف گیری	

<sup>۱</sup> Tobacco Mosaic<sup>۲</sup> Maleimide<sup>۳</sup> N-Succinimidyl 3-(2-Pyridyldithio) Propionate90<sup>۴</sup> Bilirubin<sup>۵</sup> Carbodiimide<sup>۶</sup> Commensal<sup>۷</sup> Pathogenic<sup>۸</sup> Antimicrobial<sup>۹</sup> Escherichia Coli<sup>۱۰</sup> Pneumococcal



زیست تخریب پذیری را اثبات کرد و پاسخ التهابی ملایمی را در مقایسه با داربست های پلی لاکتیک اسید<sup>۵</sup>، پلی لاکتیک با گلایکلیک اسید<sup>۶</sup> و پلی کاپرولاتون<sup>۷</sup> نشان داد. ویژگی های مکانیکی فیبر های آلبومین الکتروریسی شده مشابه با الیاف الاستین است و از این رو انتظار می رود یک ماتریس بسیار انعطاف پذیر را ارائه دهد.

انواع مختلف سلول با موفقیت روی داربست های آلبومین مسطح و لوله ای شکل رشد کرده است، که نشان از پشتیبانی چسبندگی و تکثیر سلول بر روی داربست را دارد. نفوذ سلول ها به داربست محدود بوده است، با این حال، می توان اندازه منافذ برای مثال با رسیدن الیاف ضخیم تر از محلول پلیمری با غلظت بالاتر را افزایش داد. در نتیجه، این کار جذابیت داربست های آلبومین الکتروریسی شده را برای کاربرد در پروتکل های مهندسی بافت برجسته می کند.<sup>[۲۵]</sup>

در پژوهش دیگری، نسیر<sup>۸</sup> و همکارانش داربست فیبری را فقط از آلبومین، فراوان ترین پروتئین در پلاسمما خون پستانداران ایجاد کردند. داربست با استفاده از روش الکتروریسی، ساخته شد و منجر به الیاف با مقیاس میکرو شد که خواص مکانیکی مشابه با الیاف الاستین، یک جزء مشترک از ماتریکس خارج سلولی بافت همبند را نشان داد. داربست های آلبومین غیر سمی بودن را اثبات کردند و پشتیبانی از چسبندگی و گسترش فیبروبلاست ها، سلول های ماهیچه ای و سلول های اندوتیال در شرایط آزمایشگاهی را نشان دادند. در مطالعات درون تنی ۵۰ درصد زیست تخریب پذیری داربست های آلبومین طی ۳ هفته کاشت

دستاورد در وسایل زیست پزشکی مثل ایمپلنت ها<sup>۱</sup> و کاتتر ها<sup>۲</sup> مورد استفاده قرار می گیرد.<sup>[۲۴]</sup>

### ۷-۳- آلبومین به عنوان داربست مهندسی بافت

در پژوهش هایی سعی بر تهیه داربست مهندسی بافت از پروتئین آلبومین کرده اند، در مطالعه ای لی و همکارانش یک روش جدید را برای به دست آوردن داربست بافتی از آلبومین خون، پروتئین اصلی خون پستانداران نشان دادند. آلبومین سرم گاوی، خوکی و انسانی با استفاده از ترانس گلوتامیناز<sup>۳</sup> میکروبوی به پلیمرهای آلبومین تبدیل شد و سپس با استفاده از قالب گیری مبتنی بر خشک کردن انجمادی قالب گیری شد، و به شکل داربست های بافت آلبومین شکل گرفت.

میکروسکوپ الکترونی روشنی و تجزیه و تحلیل تست مواد نشان داد که داربست بافت آلبومین دارای یک ساختار بسیار متخلخل، انعطاف پذیر و با مقاومت مکانیکی متوسط است. با استفاده از کشت سلول های بنیادی مزانشیمال انسانی به عنوان یک مدل نشان دادند که می توان سلول های بنیادی مزانشیمال را در داربست بافت آلبومین کشت و رشد داد. علاوه بر این، داربست بافت آلبومین می تواند از تمایز استئوژنیک<sup>۴</sup> سلول های بنیادی مزانشیمال انسانی به طور طولانی مدت پشتیبانی کند. این نتایج نشان می دهد که داربست بافت آلبومین دارای خواص مطلوب و سازگاری خوبی با سلول ها است.

در این کار داربست های الکتروریسی شده مبتنی بر آلبومین را ساخته و مشخصه یابی کرده اند. داربست آلبومین

<sup>۵</sup> Polylactic Acid

<sup>۶</sup> Poly(Lactic-Co-Glycolic Acid)

<sup>۷</sup> Polycaprolactone

<sup>۸</sup> Nseir

<sup>۱</sup> Implant

<sup>۲</sup> Catheter

<sup>۳</sup> Transglutaminase

<sup>۴</sup> Osteogenic



۲۴ ساعت پس از آن انجام شد. مقادیر فرازینده‌ای از نیتریت برای هر نوع نمونه (تعداد = ۹ تا برای هر نوع داربست) مشاهده شد در یک ارتباط خطی با زمان انکوبه شدن با ماکروفاژها. پاسخ‌ها همانند موارد قبلی است که برای همان رده‌های سلولی یکسان تحت شرایط موازی کشته داده شده، مشابه بودند. همان‌طور که انتظار می‌رفت، غلظت نیتریت اندازه‌گیری شده در نمونه‌های پلی‌لاکتیک اسید، پلی‌لاکتیک با گلایکلیک اسید و پلی‌کپرولاکتون کمتر از نمونه‌های کترل مثبت اصلاح شده با لیپوپلی‌ساکارید نشان داده شده است، و به طور مشابه آن‌هایی که در کترل‌های منفی داربست اندازه‌گیری می‌شوند.

سطح نیتریت تشخیص داده شده در سلول‌های انکوبه شده با نمونه‌های آلبومین الکترورسی مشابه با مقدار اندازه‌گیری شده در کشت‌های در معرض نمونه‌های پلی‌لاکتیک اسید، پلی‌لاکتیک با گلایکلیک اسید و پلی‌کپرولاکتون بود، نشان می‌دهد که این داربست جدید بی‌اثر است و باعث تحریک پاسخ‌های ایمنی در سلول‌های RAW و J774 نمی‌شود. این داده‌ها به عنوان یک شاخص از پاسخ‌های ایمنی مورد انتظار و قابلیت پذیرش سلول از سمت داربست‌های آلبومین الکترورسی شده در داخل بدن به کار می‌رود [۲۶].

#### ۴- تجاری سازی

مجموعه ویژگی‌های ممتاز آلبومین منجر به ساخت انواع فرمولاسیون‌های دارویی بر اساس این پروتئین در درمان بیماری‌های مختلف شده است. تعداد زیادی از محصولات مبتنی بر آلبومین در بازار موجود است و بسیاری از این محصولات تحت تحقیقات بالینی یا پیش بالینی قرار دارند که برخی از آنها در جدول ۴ لیست شده‌اند [۲، ۵].

نشان داده شد. علاوه بر این، مشخص شد که الیاف توسط فیبروز متراکم محصور شده و یک پاسخ التهابی ضعیف ایجاد می‌شود، مشابه آنچه توسط داربست‌های پلی‌لاکتیک اسید/پلی‌لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید ایجاد می‌شود.

ساختارهای لوله‌ای آلبومین ساخته شده برای مشابه‌سازی رگ‌های خونی با تشکیل ساختارهای دو لایه شبیه به رگ خونی که از فیبروبلاست و اندوتلیوم ساخته شده‌اند را به طور موفقیت‌آمیزی انجام دادند. بنابراین، خصوصیات بیولوژیکی مرتبط نمایان داربست‌های آلبومین به عنوان جایگزین قابل قبول دیگری برای مواد داربست مصنوعی هستند.

گرافت‌های مهندسی بافت شده باید قبل از استفاده در داخل بدن ایمن، غیرالتهابی و غیرسمی بودن‌شان اثبات شود. آزمایش‌های زیست‌سازگاری آزمایشگاهی، مانند آزمایش گریس<sup>۱</sup>، می‌تواند نشانه اولیه از زیست‌سازگاری مورد انتظار داربست در داخل بدن را ارائه دهد.

نیتریک اکسید (NO) که از ماکروفاژها<sup>۲</sup> ترشح می‌شود، به عنوان یک ماده سمی به سمت ارگانیسم‌های عفونی عمل می‌کند و عملکرد سلول ایمنی بدن میزبان را تنظیم می‌کند. یکی از متدائل‌ترین روش‌های اندازه‌گیری تولید نیتریک اکسید شامل نظرارت اسپکتروفوتومتری نیتریت، یک محصول اکسیداسیون خود به خودی از نیتریک اکسید است. این واکنش گریس<sup>۳</sup> هنگام پاسخ‌های ایمونولوژی در تحریک ماکروفاژ، جایی که در آن سطح نیتریک اکسید ترشح شده با میزان تحریک ارتباط دارد، رخ می‌دهد. بنابراین، سنجش گریس بلافارسله پس از افزودن نمونه‌های داربست به کشت ماکروفاژ و همچنین در ۲۰، ۱۶، ۴ و

<sup>1</sup> Griess

<sup>2</sup> Macrophage

<sup>3</sup> Griess



جدول ۴- خلاصه از فرمولاسیون‌های مرتبط با آلبومین که از نظر بالینی مورد قبول واقع شده‌اند [۵].

شرکت	نام برنده	نوع مولکولی	وضعیت	کاربرد بالینی
گلаксوساومیت کلاین <sup>۱</sup>	آلبیگلوتید <sup>۲</sup>	کنژوگهی پپتید آلبومین سرم انسانی تأیید شده	دیابت ملیتوس <sup>۳</sup> ، نوع ۲	
آبراکسان	نانو ذرات اتصال یافته به آلبومین سرم تأیید شده	سرطان سینه‌ی متاستازی، سرطان ریه‌ی سلول غیر کوچک، انسانی پاکلی تاکسل	نانو ذرات اتصال یافته به آلبومین سرم تأیید شده	آنوکارسینومای پانکراس
Nycomed Amersham	نانوکول <sup>۴</sup>	آلبومین سرم انسانی با برچسب <sup>99m</sup> Tc تأیید شده اسکن مقطع‌نگاری رایانه‌ای تک‌فوتونی <sup>۵</sup> برای موقعیت‌یابی گره سنتیل <sup>۶</sup> در سرطان سینه	اوپتیسون <sup>۷</sup> پروتئین نوع A پرفلوترن <sup>۹</sup>	اوپتیسون <sup>۸</sup> جی‌ای هلت‌کر <sup>۷</sup>
ایزو تکس <sup>۱۰</sup>	جیناتوب <sup>۱۱</sup>	سرم 125-I یددار آلبومین تأیید شده تعیین حجم پلاسمما و حجم کلی خون	سوپانسیون قابل تزریق میکروسفر	
ایزو تکس <sup>۱۱</sup>	مگاتوب <sup>۱۲</sup>	سرم 131-I یددار آلبومین تأیید شده تعیین حجم پلاسمما و حجم خون کلی، برون ده قلبی، حجم خون قلبی و ریوی و زمان گردش خون؛ مطالعات سنتز و تجزیه‌ی پروتئین؛ شرح کامل قلب و عروق بزرگ؛ موقعیت‌یابی جفت جنبی و نیوپلاسم‌های مغزی.		
سی‌ال بهرینگ <sup>۱۳</sup>	آلبورکس <sup>۱۴</sup>	آلبومن انسان تأیید شده بازیابی و حفظ حجم خون در حال گردش	آلبومن انسان تأیید شده	آلبومن انسان تأیید شده سی‌ال بهرینگ <sup>۱۳</sup>
بکستر <sup>۱۴</sup>	آرالاست ان <sup>۱۵</sup>	آلبومن انسان تأیید شده آمفیزم <sup>۱۶</sup>	آلبومن انسان تأیید شده	آلبومن انسان تأیید شده آرالاست ان <sup>۱۵</sup>
پی. <sup>۱۶</sup>	پگینترون <sup>۱۷</sup>	آلبومن انسان تأیید شده ایدز <sup>۱۸</sup> و عفونت‌های ویروسی (مثل هپاتیت بی، مزمن، هپاتیت سی، مزمن، کوندیلوماتا آکومیناتا <sup>۱۹</sup> )	آلبومن انسان تأیید شده	آلبومن انسان تأیید شده پگینترون <sup>۱۷</sup> میرک <sup>۱۸</sup>
بایوژن <sup>۲۰</sup>	آونکس <sup>۲۱</sup>	آلبومن انسان تأیید شده اسکلروز چندگانه	آلبومن انسان تأیید شده	آلبومن انسان تأیید شده آونکس <sup>۲۱</sup>
آزمایشگاه ابوت <sup>۲۲</sup>	یوروکیناز <sup>۲۳</sup>	آلبومن انسان تأیید شده لخته‌های خونی در ریه‌ها	آلبومن انسان تأیید شده	آلبومن انسان تأیید شده بایوژن <sup>۲۰</sup> آزمایشگاه ابوت <sup>۲۲</sup>

<sup>1</sup> GlaxoSmithKline

<sup>2</sup> Albiglutide

<sup>3</sup> Diabetes Mellitus

<sup>4</sup> Nanocoli

<sup>5</sup> Spect

<sup>6</sup> Sentinel Node

<sup>7</sup> GE Healthcare

<sup>8</sup> Optison

<sup>9</sup> Perflutren

<sup>10</sup> Iso Tex

<sup>11</sup> CSL Behring

<sup>12</sup> Alburex

<sup>13</sup> Baxter Healthcare

<sup>14</sup> Aralast Np

<sup>15</sup> Emphysema

<sup>16</sup> Merck

<sup>17</sup> Pegintron

<sup>18</sup> Melanoma

<sup>19</sup> Aids-Related Kaposi's Sarcoma

<sup>20</sup> Condylomata Acuminata

<sup>21</sup> Biogen

<sup>22</sup> Avonex

<sup>23</sup> Abbott

<sup>24</sup> Urokinase



دستیابی به الگوی رهایش مناسب، احتمال انتقال بیماری‌های حیوانی در کاربرد محدود شوند که نیاز به بررسی در این خصوص می‌باشد.

## مراجع

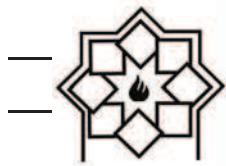
- [1] Sethi, M. Sher, M. R. Akram, S. Karim, S. Khiljee, A. Sajjad, S. N. H. Shah, and G. Murtaza, "Albumin as a drug delivery and diagnostic tool and its market approved products," *Acta Pol. Pharm. - Drug Res.*, vol. 70, no. 4, pp. 597–600, 2013.
- [2] A. Loureiro, N. G. Azoia, A. C. Gomes, and A. Cavaco-Paulo, "Albumin-Based Nanodevices as Drug Carriers," *Curr. Pharm. Des.*, vol. 22, no. 10, pp. 1371–1390, 2016.
- [3] R. R. Kudarha and K. K. Sawant, "Albumin based versatile multifunctional nanocarriers for cancer therapy: Fabrication, surface modification, multimodal therapeutics and imaging approaches," *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 81, pp. 607–626, 2017.
- [4] A. O. Elzoghby, W. M. Samy, and N. A. Elgindy, "Albumin-based nanoparticles as potential controlled release drug delivery systems," *Journal of Controlled Release*, vol. 157, no. 2. Elsevier B.V., pp. 168–182, 2012.
- [5] F. F. An and X. H. Zhang, "Strategies for preparing albumin-based nanoparticles for multifunctional bioimaging and drug delivery," *Theranostics*, vol. 7, no. 15, pp. 3667–3689, 2017.
- [6] C. Li, X. Wang, H. Song, S. Deng, W. Li, J. Li, and S. Jin, "Current multifunctional albumin-based nanoplatforms for cancer multi-mode therapy," *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 15, no. 1, pp. 1–12, Jan. 2020.
- [7] J. Xie, Y. Zheng, and J. Y. Ying, "Protein-directed synthesis of highly fluorescent gold nanoclusters," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 131, no. 3, pp. 888–889, 2009.

## ۵- نتیجه‌گیری

ویژگی‌های شاخص آلبومین آن را به عنوان یکی از گزینه‌های مهم در دارورسانی، تصویربرداری و مهندسی بافت مطرح کرده است. خواص منحصر به فرد آلبومین از قبیل ظرفیت بالای نگهداری دارو، توانایی محافظت از تخریب مولکول‌های حامل به دام انداخته شده، بهبود حلالیت و فراهمی زیستی دارو، افزایش جذب سلولی، زیست‌سازگاری و خاصیت غیرایمنی زایی کمک کرده است تا کاندیدای ایده‌آل برای برنامه‌های تحقیقاتی و کاربردی زیست پزشکی باشد. در این بررسی، به نقش آلبومین در دارورسانی، تصویربرداری، هدفمند کردن آن‌ها و روش‌های درمانی پرداخته شد که می‌تواند به عنوان ابزاری قدرتمند برای درمان‌های چندحالته و کاربردهای بالینی در آینده مورد استفاده قرار گیرد. طیف گسترده‌ای از رویکردهای انجام شده توسط نانو با کشف مولکول‌های جدید یا دست‌کاری آن‌هایی که به طور طبیعی در جهت بهبود ارتقا سلامت وجود دارند، توسعه یافته است. پتانسیل نانوذرات آلبومین برای تشخیص و درمان مؤثر بیماری‌ها در این زمینه به طور گسترده مورد استفاده قرار گرفته است. توسعه‌ی تکنولوژی‌های مطمئن با کیفیت تولید کنترل شده در تضمین موقفيت بالینی نانوداروهای بر پایه‌ی آلبومین حائز اهمیت بوده و قطعاً سبب تسهیل انتقال نانوذرات بر پایه‌ی آلبومین خواهد شد و در نتیجه این زمینه نیازمند تحقیقات بیشتری است. البته با وجود مزایایی چون زیست سازگاری، زیست تخریب پذیری، امکان تولید آسان و ارزان قیمت، ظرفیت اتصال بالا به دارو، برداشت مناسب توسط سلول‌ها و هدفمندسازی نانوذرات آلبومینی می‌توانند به دلیل احتمال تفاوت ویژگی‌های محصول تولیدی، ایمنی زایی،



- theranostics for tumor-targeted combination therapy," *ACS Nano*, vol. 9, no. 5, pp. 5223–5233, 2015.
- [15] S. Abbasi, A. Paul, W. Shao, and S. Prakash, "Cationic Albumin Nanoparticles for Enhanced Drug Delivery to Treat Breast Cancer: Preparation and In Vitro Assessment" *J. Drug Deliv.*, vol. 2012, pp. 1–8, 2012
- [16] X. Ming, K. Carver, and L. Wu, "Albumin-based nanoconjugates for targeted delivery of therapeutic oligonucleotides," *Biomat.*, vol. 34, no. 32, pp. 7939–7949, 2013.
- [17] J. Yu, Y. Ju, L. Zhao, X. Chu, W. Yang, Y. Tian, F. Sheng, L. Zhang, J. Lin, F. Liu, Y. Dong, and Y. Hou, "Multistimuli-Regulated Photochemothermal Cancer Therapy Remotely Controlled via  $\text{Fe}_5\text{C}_2$  Nanoparticles," *ACS Nano*, vol. 10, no. 1, pp. 159–169, Jan. 2016.
- [18] J. Mariam, S. Sivakami, and P. M. Dongre, "Albumin corona on nanoparticles—a strategic approach in drug delivery," *Drug Deliv.*, vol. 23, no. 8, pp. 2668–2676, 2016.
- [19] Q. Chen, C. Liang, X. Wang, J. He, Y. Li, and Z. Liu, "An albumin-based theranostic nano-agent for dual-modal imaging guided photothermal therapy to inhibit lymphatic metastasis of cancer post surgery," *Biomat.*, vol. 35, no. 34, pp. 9355–9362, 2014.
- [20] M. Baneshi, S. Dadfarnia, A. M. H. Shabani, S. K. Sabbagh, S. Haghgoo, and H. Bardania, "A novel theranostic system of AS1411 aptamer-functionalized albumin nanoparticles loaded on iron oxide and gold nanoparticles for doxorubicin delivery," *Int. J. Pharm.*, vol. 564, no. pp. 145–152, 2019.
- [21] S. A. Maboudi, S. A. Shojaosadati, F. Aliakbari, and A. Arpanaei, "Theranostic magnetite cluster@silica@albumin double-shell particles as suitable carriers for water-insoluble drugs and enhanced T2 MR imaging contrast agents," *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 99, pp. 1485–1492, 2019.
- [8] C. Wang, C. Wang, L. Xu, H. Cheng, Q. Lin, and C. Zhang, "Protein-directed synthesis of pH-responsive red fluorescent copper nanoclusters and their applications in cellular imaging and catalysis," *Nanoscale*, vol. 6, no. 3, pp. 1775–1781, 2014.
- [9] W. Yang, W. Guo, W. Le, G. Lv, F. Zhang, L. Shi, X. Wang, J. Wang, S. Wang, J. Chang, and B. Zhang, "Albumin-Bioinspired  $\text{Gd}:\text{CuS}$  Nanotheranostic Agent for in Vivo Photoacoustic/Magnetic Resonance Imaging-Guided Tumor-Targeted Photothermal Therapy," *ACS Nano*, vol. 10, no. 11, pp. 10245–10257, 2016.
- [10] J. Zhang, G. Y. Hao, C. Yao, J. Yu, J. Wang, W. Yang, C. Hu, and B. Zhang, "Albumin-Mediated Biominerization of Paramagnetic NIR  $\text{Ag}_2\text{S}$  QDs for Tiny Tumor Bimodal Targeted Imaging in Vivo," *ACS Appl. Mater. Interfaces*, vol. 8, no. 26, pp. 16612–16621, Jul. 2016.
- [11] H. X. Zhao, H. Wang, Q. Zou, S. K. Sun, C. Yu, X. Zhang, and Y. Y. Fu, "Biominerization of Versatile  $\text{CuS}/\text{Gd}_2\text{O}_3$  Hybrid Nanoparticles for MR Imaging and Antitumor Photothermal Chemotherapy," *Chem. - An Asian J.*, vol. 11, no. 17, pp. 2458–2469, Sep. 2016.
- [12] Z. Sheng, D. Hu, M. Zheng, P. Zhao, H. Liu, D. Gao, P. Gong, G. Gao, P. Zhang, Y. Ma, and L. Cai, "Smart human serum albumin-indocyanine green nanoparticles generated by programmed assembly for dual-modal imaging-guided cancer synergistic phototherapy," *ACS Nano*, vol. 8, no. 12, pp. 12310–12322, 2014.
- [13] B. Bhushan, V. Khanadeev, B. Khlebtsov, N. Khlebtsov, and P. Gopinath, "Impact of albumin based approaches in nanomedicine: Imaging, targeting and drug delivery," *Adv. Colloid Interface Sci.*, vol. 246, pp. 13–39, 2017.
- [14] Q. Chen, X. Wang, C. Wang, L. Feng, Y. Li, and Z. Liu, "Drug-induced self-assembly of modified albumins as nano-



- [22] Q. Wang, X. Guo, Y. Chen, Z. Wu, Y. Zhou, S. Sadaf, L. Han, X. Ding, and T. Sun, "Theranostics system caged in human serum albumin as a therapy for breast tumors," *J. Mater. Chem. B*, vol. 8, no. 31, pp. 6877–6885, 2020.
- [23] A. A. A. Smith, K. Zuwala, O. Pilgram, K. S. Johansen, M. Tolstrup, F. Dagnæs-Hansen, and A. N. Zelikin, "Albumin-Polymer-Drug Conjugates: Long Circulating, High Payload Drug Delivery Vehicles," *ACS Macro Lett.*, vol. 5, no. 10, pp. 1089–1094, 2016.
- [24] C. Tao, Y. J. Chuah, C. Xu, and D. A. Wang, "Albumin conjugates and assemblies as versatile bio-functional additives and carriers for biomedical applications," *J. Mater. Chem. B*, vol. 7, no. 3, pp. 357–367, 2019.
- [25] P. S. Li, I. -Liang Lee, W. L. Yu, J. S. Sun, W. N. Jane, and H. H. Shen, "A novel albumin-based tissue scaffold for autogenic tissue engineering applications," *Sci. Rep.*, vol. 4, pp. 1–7, 2014.
- [26] N. Nseir, O. Regev, T. Kauffly, J. Blumenthal, S. Levenberg, and E. Zussman, "Biodegradable scaffold fabricated of electrospun albumin fibers: Mechanical and biological characterization," *Tissue Eng. - Part C Methods*, vol. 19, no. 4, pp. 257–264, 2013.