

UOT 543.06; 543.08**NANOHISSƏCİKLƏR VƏ BIOLOJİ SİSTEMLƏRƏRASI
QARŞILIQLI ƏLAQƏLƏRİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI****A.H.KƏRİMOVA, N.X.QURBANOVA, V.Ş.YAQUBOV,
S.Q.NURİYEVA, H.A.ŞİRİNOVA*****Bakı Dövlət Universiteti*
*aynurakarimova16@gmail.com***

Məqalədə nanohissəciklər və bioloji sistemlərərası əlaqələrin ümumi xarakteristikasına dair ədəbiyyat analizi aparılmışdır. Eyni zamanda, bu sistemlərdə nanomaterial və bioloji komponentlərərası qarşılıqlı əlaqələrin fiziki-kimyəvi və bioloji xüsusiyyətlərinin ədəbiyyat təhlili yerinə yetirilmişdir. Belə ki, nanohissəciklər və bioloji sistemlərərası qarşılıqlı əlaqənin hissəciklərin ölçü və forması, kimyəvi tərkibi, hidrofilitik/hidrofobluq xüsusiyyətləri, morfolojiyası, səthinin yükü və aqlomerasiya dərəcəsi kimi parametrlərindən asılılığı tədqiq edilmiş və bu zaman yaranan qarşılıqlı təsir qüvvələrinin təbiəti və protein koronanın formalaşması prosesi izah edilmişdir.

Açar sözlər: proteinkorona, nanohissəcik, zülal, membran, toksiklik, hüceyrə, funksional qrup, qarşılıqlı təsir, hidrofil, hidrofob, bioloji mühit.

GİRİŞ

Unikal xassələrə malik olan nanomateriallar [1, 2] tibbin yalnız diaqnostika sahəsinə gətirdikləri yeniliklərlə deyil, bir çox xəstəliklərin müalicəsində effektivliyi ilə də diqqət mərkəzindədirlər [3, 4, 5]. Müasir dövrdə nanotexnologiyanın imkanlarından tibbin müxtəlif sahələrində geniş istifadə edilməsi müəyyən sahələrin inkişafı ilə yanaşı bir sıra problemlərin yaranmasına da səbəb olmuşdur [6, 7]. Belə ki, ölçüləri bioloji obyektlərlə (zülal, membran, fosfolipid, orqanel, DNT və s.) eyni olan nanohissəciklərin manipulyasiya proseslərinin təhlükəsizliyi məsələsi, hazırda, elmin qarşısında duran aktual problemlərdən hesab edilir.

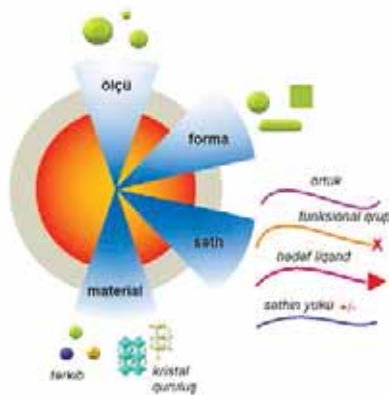
Məlumdur ki, nanohissəciklər mikro- və makroskopik analoqlarından əsaslı şəkildə fərqlənən fiziki və kimyəvi xassələr nümayiş etdirir. Bu isə, öz növbəsində, onların digər sistemlərlə, məsələn, insan orqanizminə daxil olduqda tamamilə yeni və əvvəllər məlum olmayan qarşılıqlı təsirlərin ortaya çıxmasına səbəb olur. Müəyyən mənada, insan orqanizmindəki mürəkkəb

quruluşlu mütəşəkkil molekulların (məsələn, ribosomların) təbii nanoobyekt kimi xarakterizə edilməsi mümkündür. Məhz bu səbəbdən nanohissəciklər biomühitdə asanlıqla adaptasiya edə bilər, məsələn, hüceyrə “divarlarından” nüfuz edə və təbii nanoobyektlərdən olan sitoskeletal elementlərlə müxtəlif növ qarşılıqlı təsirlərdə ola bilərlər.

İcmal məqalə nanoobyektlərin quruluş və xassələrinin onların bioloji sistemlərlə qarşılıqlı əlaqəsinə təsirinin araşdırılmasına həsr edilmişdir. Eyni zamanda, bu sistemlərdə nanomaterial və bioloji komponentlər arasındakı qarşılıqlı əlaqələrin fiziki-kimyəvi və bioloji xüsusiyyətlərinin ədəbiyyat təhlili aparılmışdır.

1. Nanohissəciklərin xüsusiyyətlərinin bioloji sistemlərlə qarşılıqlı əlaqəyə təsiri

Nanohissəcik və bioloji sistem arasındakı qarşılıqlı əlaqə və onun əsas xüsusiyyətləri, ilk növbədə, nanohissəciyin özünün fiziki-kimyəvi xassələrindən asılıdır [8] (şəkil 1). Bu xassələrə hissəciklərin ölçü və forması, örtük materialının xassəsi, morfologiyası, səthinin yükü və onda funksional qrupların mövcudluğu, hidrofiliq/hidrofobluq xüsusiyyətləri, kimyəvi tərkibi, kristallik quruluşu və nəhayət, aqlomerasiya dərəcəsi daxildir. Qeyd etmək lazımdır ki, nanohissəciklərin hüceyrə səviyyəsində biouyğunluq mexanizmi də sadalanan xassələrdən əhəmiyyətli dərəcədə asılıdır.



Şəkil 1. Bioloji sistemlərlə qarşılıqlı əlaqəyə təsir edən əsas nanohissəcik xüsusiyyətləri.

1.1. Ölçü

Orqanizmin nanohissəciklərlə qarşılıqlı əlaqəsi birbaşa olaraq onların ölçüləri ilə xarakterizə olunur [9]. Belə ki, nanohissəciklərin bioloji obyektlərlə bağlı bütün qarşılıqlı təsir mexanizmləri, məsələn, hüceyrə səthlərində onların yığılması və eləcə də udulma prosesləri ölçü parametrlərindən kəskin şəkildə asılıdır [10]. Belə ki, hissəciyin ölçüsü kiçildikcə onun hüceyrə

membranı ilə qarşılıqlı əlaqə qüvvəsi böyüyür [11]. Bu fakt nanohissəcik ölçüsünün kiçilməsi ilə onun səthinin həcmə olan nisbətinin artması və bu da, öz növbəsində, hissəciklərdə kontakt səthinin böyüməsi, reaksiyaya girmə qabiliyyətinin artması ilə izah olunur. Məlumdur ki, ölçüləri təqribən 50 nm-dən kiçik olan nanohissəciklər orqanizmə daha rahat şəkildə daxil ola və sürətli şəkildə toxumalarla birləşə bilir ki, bu da onların daha çox toksik xüsusiyyətlərinin üzə çıxmasına səbəb olur [12]. Məsələn, Kim və əməkdaşları [13] tərəfindən üç müxtəlif ölçüdə (~10 nm, 50 nm, 100 nm) sintez edilmiş gümüş nanohissəciklərinin MC3T3-E1 və PC12 də daxil olmaqla bir neçə hüceyrə xətlərində toksikliyi tədqiq edilmişdir. Müəyyən edilmişdir ki, 10 nm ölçülü gümüş nanohissəcikləri digər böyük ölçülü hissəciklərlə müqayisədə daha çox hüceyrə apoptozuna səbəb olmuşdur.

Nanohissəcik ölçüsü onların *in vivo* paylanması və ya farmakoloji xüsusiyyətlərinə, həmçinin fizioloji aktivliklərinə də birbaşa təsir göstərə bilər [14]. Ölçüləri 1 mkm-dən böyük olan nanohissəciklər hüceyrəyə asanlıqla daxil ola bilmir, lakin hüceyrə tərəfindən absorbsiya olunan zülallarla qarşılıqlı təsirdə ola bilər. 6 nm-dən böyük ölçülərə malik olan nanohissəciklər isə böyrəklərdən süzülür və spesifik orqanlarda toplanır [15]. Sonavən və digərləri [16] tərəfindən müəyyən edilmişdir ki, qızıl nanohissəciklərinin müxtəlif toxumalarda toplanması bilavasitə onların ölçülərindən asılı olmuşdur. Belə ki, ölçüləri təqribən 15 nm olan qızıl nanohissəciklərinin qan, qaraciyər, ağciyər, dalaq, böyrək, beyin, ürək və mədədə qatılığı daha böyük ölçülü (50 nm, 100 nm və 200 nm) qızıl nanohissəciklərinin qatılığından dəfələrlə çox olmuşdur. Həmçinin beyində bu hissəciklərin müəyyən edilməsi onların hematoensefalik baryeri (qan-beyin baryerini) aşma bilməsini də nümayiş etdirmişdir.

1.2. Forma

Nanomaterialların toksikliyinə təsir edən fiziki-kimyəvi xassələrdən biri onların formasıdır [17]. Nanohissəciklərin müxtəlif struktur və formalarda sintezi mümkündür ki, bura, boru, lif, sferik, müstəvi və s. quruluşlar aiddir. Nanohissəciciyin forması, həmçinin onların biomühitdə endositoz, paylanma və seçicilik xassələrinə təsir edir [18]. Bunun əsas səbəblərindən biri isə müxtəlif formalı hissəciklərdə fərqli quruluş ayrılıqlarının olmasıdır. Belə ki, eyni ölçülü boru şəkilli, başqa sözlə desək, silindrik formalı nanohissəciklərin membranla örtülmə müddəti sferik quruluşlu hissəciklərlə müqayisədə daha çoxdur. Məhz buna görə də sferik formalı nanohissəciklər daha asan və sürətli şəkildə hüceyrə tərəfindən “tanına” bilirlər [19]. Bununla yanaşı, müəyyən edilmişdir ki, belə formalı hissəciklər daha az toksiklik nümayiş etdirirlər. Belə ki, bir qrup tədqiqatçılar tərəfindən mikro-, nanoölçülü və çubuqvari Fe_2O_3 hissəcikləri sintez edilmiş və onların sitotoksiklik

xüsusiyyətləri tədqiq edilmişdir [20]. Məlum olmuşdur ki, müqayisədə makrofaq hüceyrələrdə daha yüksək dərəcədə nekrozun yaranması məhz çubuqvari nanohissəciklərin iştirakı zamanı müşahidə edilmişdir. Bu, membranın çubuqvari Fe_2O_3 nanohissəcikləri tərəfindən daha çox zədələnməsi və aktiv forma oksigenin sintez olunması ilə bağlı olmuşdur.

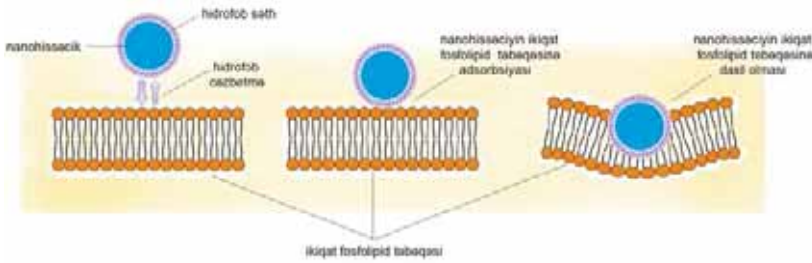
1.3. Səthin modifikasiyası

Nanohissəcik səthinin xüsusiyyətləri onların hüceyrələrlə qarşılıqlı əlaqəsinə təsir edən əsas parametrlərdəndir. Səth örtüyünün dəyişilməsi hissəciyin maqnit, elektrik, kimyəvi və optik xassələrinin dəyişilməsinə səbəb olur ki, bu da onların farmokinetik, paylanma, akkumilyasiya və toksiklik xassələrinə əhəmiyyətli dərəcədə təsir edir [21, 22, 23].

Səthin yükü və onun sıxlığı nanohissəciklərin hüceyrə tərəfindən udulma dərəcəsinə, həmçinin, biomolekullarla qarşılıqlı əlaqəsinə təsir edə bilər [24, 25]. Belə ki, mənfi yüklü strukturların hüceyrə səthi ilə birləşməsi neytral və ya müsbət yüklü hissəciklərlə müqayisədə daha zəifdir ki, bu da onların daha kiçik endositoz udulma ilə xarakterizə olunmasına səbəb olur. Bir qrup tədqiqatçılar [26] tərəfindən müəyyən edilmişdir ki, müsbət yüklü qızıl nanohissəcikləri orqanizmdən daha tez filtrasiya olunur. Belə ki, orqanizmə neytral, müsbət və mənfi yüklü hissəciklərin daxil edilməsindən sonra qaraciyərin optik və LA-ICP-MS kəmiyyət analizi aparılmış və müsbət yüklü nanohissəciklərin Kupfer hüceyrələrində olmaması sübut edilmişdir. Bununla yanaşı müəyyən edilmişdir ki, neytral nanohissəciklər əsasən immun sistemə cavabdeh olan toxumalarda toplanmışdır. Müəlliflərin fikrincə, buna səbəb neytral nanohissəciklərin daha çox IgG və ya fibrinogen zülallar saxlayan immun zülal korona ilə örtülməsidir. Mənfi yüklənmiş qızıl nanohissəciklər neytral strukturlarla müqayisədə immun sistemlə daha az qarşılıqlı əlaqədə olur, lakin müsbət yüklənmiş hissəciklər kimi orqanizmdən tez təmizlənmir. Həmçinin nanohissəcik səthinin yükü artdıqca onların sitotoksiklik xassəsi də artır [27]. Belə ki, müsbət yüklü hissəciklər hüceyrələrlə elektrostatik qarşılıqlı əlaqələrinin artmasına və nəticədə daha yüksək endositik udulmaya səbəb olurlar [28]. Müsbət yüklü hissəciklərin müqayisədə interstisial mühitdə daha asanlıqla ayrılma bilməsi onların şiş hüceyrələrində daha çox toplanmağa meyilli olmasına səbəb olur [14]. Antimikrob, katalitik, yarımkeçirici və maqnit xassələrinə malik olan sink oksid (ZnO) nanohissəciklərinin toksiklik xassələrinin səthinin yükündən asılılığı Baek və s. tərəfindən araşdırılmışdır [29]. Müsbət və mənfi yüklü səthlərə malik nanohissəciklərin hüceyrə xətlərinin həm qısa, həm də uzunmüddətli perspektivlərdə yaşama qabiliyyətləri, membranlarının zədələnməsi və aktiv oksigen formasının yaranması faktorları tədqiq edilmişdir. Bütün hallarda müsbət yüklü səthə malik ZnO nanohissəciklərinin mənfi

yüklü plazmatik membran ilə qüvvətli qarşılıqlı təsiri daha çox toksik effektlərin meydana gəlməsinə səbəb olmuşdur.

Nanohissəciklərin hidrofobluq/hidrofillik xassələri onların biomolekullar və hüceyrələrlə qarşılıqlı əlaqəsinə təsir edən digər fiziki-kimyəvi parametrlərdəndir. Maraqlı tədqiqat işlərindən birində hidrofob və yarım-hidrofil nanohissəciklərin biomembranla qarşılıqlı əlaqə mexanizminin modelləşdirilməsi aparılmışdır [30]. Alınmış nəticələrə əsasən müəyyən edilmişdir ki, hidrofob nanohissəciklər bilaya daxil ola bildikləri halda, yarım-hidrofil nanohissəciklər yalnız membranın üst qatında müşahidə edilmişdir. Hüceyrə membranı tərəfindən daha çox hidrofob nanohissəciklərin udulması onların lipid quyruqları ilə daha çox əlaqəyə girmək meyilliyi ilə izah edilir [31] (şəkil 2).



Şəkil 2. Hidrofob səthə malik nanohissəciyin membrandan daxil olma prosesi.

Ümumiyyətlə, səthin kimyəvi modifikasiyası biotibbi məqsədlər üçün istifadə edilən nanohissəciklərin toksikliyinə azaldılmasına, hüceyrəyə daxil olmanın idarə edilməsi və modullaşdırılmasına imkan yaradır [32]. Bununla yanaşı, yüksək ion qüvvəsinə malik olan bioloji mayelərdə nanohissəciklərin aqreqasiyası baş verir ki, bu zaman səthin modifikasiyası bu problemin həllində vacib rol oynaya bilər. Həmçinin biomolekullarda böyük miqdarda lipid, şəkər, nuklein turşuları və xüsusən də zülalların iştirakı nanohissəciklərin fizioloji mühitdə stabilliyinə əhəmiyyətli dərəcədə təsir göstərir [33]. Digər bir işdə [34] sintez olunmuş maqnetit (Fe_3O_4) nanohissəciklərin səthi kovalent əlaqə vasitəsilə polietilenqlikol (PEQ-COOH) və ya karboksimetil dekstran (KMD) ilə örtülmüşdür. Analiz zamanı müəyyən edilmiş zeta potensialın qiyməti PEQ və ya KMD ilə örtülmə zamanı $\text{pH}=7$ və eləcə də, məsələn, NaCl kimi elektrolit mühitində maqnit nanohissəciklərinin stabil qalmasını göstərmişdir. Bu işə modifikasiya olunmuş maqnit nanohissəciklərinin xərçəng xəstəliyinin müalicəsində tətbiq olunan hipertermiya üsulunda və ya maqnit rezonans tomoqrafiya metodunda kontrast agentlər kimi istifadə olunmasında geniş perspektivlər yaradır.

Bundan başqa səthin kimyəvi modifikasiyası nanohissəciklərin hüceyrələr tərəfindən qeyri-spesifik udulmasının, məsələn, qaraciyərdə makrofaq-

lar tərəfindən faqositoz prosesinin qarşısının alınması üçün vacibdir [35]. Səthin kimyəvi modifikasiyası eyni zamanda nanohissəciklərin toksiklik xassələrinin azalmasına səbəb olur ki, bu da onların potensial tətbiqi üçün olduqca vacibdir. Nguyen və həmkarları tərəfindən [36] müxtəlif ölçülü örtüksüz və polivinilpirolidon (PVP) ilə örtülmüş gümüş nanohissəciklərinin J774A.1 makrofaq və HT29 epitel hüceyrələrdə toksiklik xüsusiyyətləri araşdırılmışdır. Məlum olmuşdur ki, test aparılan hüceyrələrdə örtüksüz gümüş nanohissəcikləri immun reaksiyaların qarşısını almaqla bərabər oksidativ stresin böyüməsinə səbəb olduğu halda, örtüyə malik nanohissəciklər sitokinlərin səviyyəsini artırmaqla toksiklik effektlərini tənzimləyə bilmişdir.

2. Nanohissəcik və bioloji sistemlərarası qarşılıqlı təsir qüvvələri

İlk baxışdan belə qəbul oluna bilər ki, nanohissəciklər bioloji sistemlərə daxil edilərkən onlar və bioloji obyektlər arasında baş verən qarşılıqlı təsir qüvvələri klassik kolloid kimyanın qanunları ilə xarakterizə oluna bilər. Əslində, belə sistemlərdə Van-der-Vaals və elektrostatik qüvvələr, həlledicinin təsiri, hidrofob effektlər müşahidə edilir (cədvəl 1).

Cədvəl 1

Nanoobyektlər və bioloji sistemlər arasında baş verən bəzi qarşılıqlı təsir qüvvələri [37]

Qarşılıqlı təsir qüvvəsi	Təbiəti	Baş verdiyi ölçü həddi (nm)	Əsas xüsusiyyətləri
Hidrodinamik qüvvələr	Nanoskopik ölçülərdə deformasiya qüvvələri, broun diffuziyası çox zaman çətinləşir və ya əksinə qüvvətlənir.	10^2-10^6	Hissəciklərarası toqquşma tezliyinin artması
Elektrodinamik qarşılıqlı təsirlər	Qarşılıqlı əlaqədə olan hissəciklər və mühit arasında Van-der-Vaals qüvvələri	1–100	Sulu məhlullarda cəzbətməni təmin edir; Bioloji mühitdə qarşılıqlı təsir qüvvəsi zəifləyir
Elektrostatik qarşılıqlı təsir	Yüklənmiş səth əks yüklü ionları cəlb edir, eyniyüklü ionları itələyir və səthdə ikiqat elektrostatik təbəqə əmələ gəlir.	1–100	İkiqat elektrostatik təbəqələr əksər hallarda bir-birini itələyir. Buna səbəb məhlulda bir çox materialların mənfi ionlaşmasıdır.
Həlledicinin təsiri və hidrofob effekt	Hidrofob materiallar həlledicidən “qorunmağa” çalışır.	1–10	Hidrofob materiallar həlledicidən “qorunmağa” çalışır.

Lakin nanoskopik ölçünün nəzərə alınması ilə bir sıra düzəlişlərin aparılması kifayət qədər vacib məsələyə çevrilir [38, 39]. Nanosistemlərin özünəməxsusluğu onların az sayda atomlardan təşkil olunması və bu atomların əsasən səthdə yerləşməsidir. Məhz bu səbəbdən nanohissəciklər arasındakı qarşılıqlı əlaqələr onların səth atomlarının oriyentasiyası və dielektrik xassələrindən asılı olacaqdır. Nano-bio interfeysinin xüsusiyyətlərini vurğulamaq üçün iki nanohissəcik arasında baş verən qarşılıqlı əlaqə və nanohissəciklə canlı hüceyrə arasındakı qarşılıqlı təsirin müqayisəsinin aparılması vacibdir.

İki, məsələn, qeyri-üzvi nanohissəcik məhlulda bir-birilərinə Van-der-Vaals qüvvələri ilə cəlb edir və elektrostatik qarşılıqlı təsirdə olurlar. Van-der-Vaals qarşılıqlı təsir qüvvələri elektronların kvant mexaniki rəqsi hərəkətləri hesabına hissəciklərdə kiçik dipolun yaranmasına və bu da qonşu atomlarda dipol momentinin əmələ gəlməsi və onlar arasında cəzbəmə qüvvəsinin meydana çıxmasına səbəb olur. Elektrostatik qarşılıqlı təsirə səbəb isə hər iki hissəciyin məhlulda ionlaşması və səthlərinin mənfi yüklənməsi ilə bağlıdır. Belə qarşılıqlı əlaqəyə əhəmiyyətli dərəcədə təsir göstərən digər faktorlar isə solvatlaşma və hidrofob effektləridir [40].

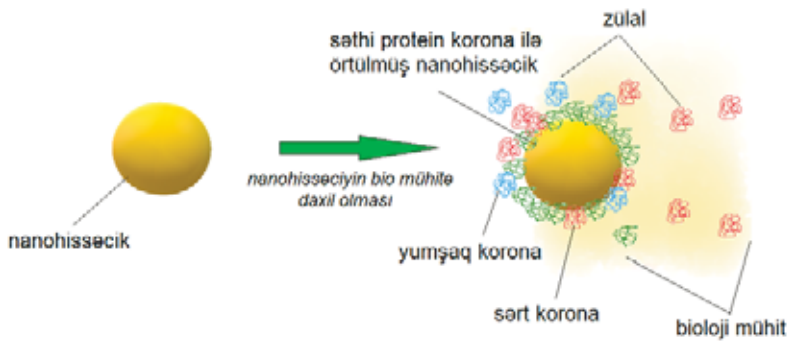
Nanohissəciyin bioloji obyektə, məsələn, fibroplastla qarşılıqlı əlaqə qüvvəsi, prinsipə yuxarıda təsvir edilən iki qeyri-üzvi nanohissəcik arasındakı qarşılıqlı təsir qüvvəsi ilə eynidir. Lakin əsaslı fərq nanohissəciyin hüceyrə membranının səthinə yaxınlaşdığı zaman müşahidə edilir. İlk növbədə, nəzərə alınmalıdır ki, hüceyrə membranı deformasiyaya uğraya və daima öz formasını dəyişə bilən bir xüsusiyyətə malikdir [41]. Bununla yanaşı, əlavə çətinliklər membranın heterogen quruluşa malik olması ilə də bağlıdır ki, bura həm zülal, həm də lipidlər daxildir. Ən əsası isə hüceyrələr passiv obyektlər deyildir və onlar fasiləsiz olaraq ionların daşınması, zülalların və eləcə də digər bioloji obyektlərin sekresiyası və s. prosesləri həyata keçirməklə nanohissəcikləri ilkin olaraq sistemə daxil olduğundan fərqli səthə malik olan quruluşa çevirirlər. Bu fenomen zamandan asılı olan dinamik interfeys konsepsiyasını əmələ gətirir [42]. Əgər nanohissəciklərin geometrik parametrlər, fiziki-kimyəvi xassələr və kristallik xassələrinə görə də bir-birindən fərqlənməsini nəzərə alsaq, bu zaman, nanohissəciklər və bioloji obyektlər arasında praktik olaraq sonsuz sayda “interfeys” formalarının yaranma bilməsi faktı ilə qarşılaşacağıq. Bu halda isə hər bir növ nanohissəcik üçün ayrı-ayrılıqda bioloji sistemlə qarşılıqlı əlaqənin xüsusiyyətlərinin öyrənilməsi demək olar ki, qeyri-mümkün olacaqdır. Qarşılıqlı təsir zamanı endositozun baş vermə ehtimalının olması isə nano-bio qarşılıqlı əlaqələrinin nəzəri olaraq proqnozlaşdırılması məsələsini çətinləşdirir. Hissəciklərin faqositoz prosesi üçün xüsusi reseptor-liqand qarşılıqlı təsirlər və digərləri də, məsələn, elektrostatik, sterik itələmə və Van-der-Vaals cəzbəmə qüvvələri daxil olmaqla nano-bio sistemin qarşılıqlı əlaqəsinin modelləş-

dirilməsi cəhdləri olmuşdur [43]. Ümumiyyətlə, nanohissəciklər və bioloji obyektlərarası qarşılıqlı təsirlərin xüsusiyyətləri aparılan eksperimentlərə görə dəyişilir ki, bunun əsas səbəbləri kimi hüceyrə növlərinin müxtəlifliyini, onların differensiasiya mərhələlərini, hüceyrə mühitinin tərkibi və fərqli işlənmə yollarını aid etmək olar.

3. Protein korona

Bioloji mühitin əsas xüsusiyyətlərindən biri nanohissəciklərin qan, plazma və ya hüceyrələrarası mayeyə daxil olduqda onların səthində zülaldan ibarət təbəqəni – “koronanı” əmələ gətirməsidir [44, 45]. Belə protein təbəqə və ya bioloji makromolekul nanohissəciklərin bir sıra fiziki-kimyəvi xassələrini (səthin yükü, həllolma və s.) dəyişə bilmək və eyni zamanda, onları müxtəlif hüceyrə və toxumalar üçün “tanınan” edə bilmək xüsusiyyətinə malik olur [46]. Nanohissəciklərin zülallarla örtülməsi, müəyyən mənada onların gələcək taleyini - toxumalar və orqanlarda paylanmasını, orqanizmdən çıxma sürətini və opsonizasiyasını (membran reseptorlarının iştirakı ilə faqositoz)müəyyən edir. Göründüyü kimi, məhz bu proses *in vitro* və *in vivo* tədqiqatları zamanı fərqli nəticələrin alınmasının səbəbidir. Belə ki, nanohissəciklər hüceyrə xətlərində yaxşı nəticələr göstərdiyi halda, canlı orqanizmlərdə heç bir effektivliyə malik olmaya bilər [47, 48, 49]. Mahl və əməkdaşları [50] tərəfindən aparılmış tədqiqat işində polisaxarid-nanohissəcik sistemi bronxial epitel hüceyrə xətlərinə daxil edilərkən serumun iştirakı zamanı onların bioloji mühitdən təmizlənməsi müşahidə edilmişdir. Nəticə olaraq bioloji effektlərin nanohissəcik səthində zülal layından birbaşa asılılığı müəyyən edilmişdir. Nanohissəcik səthindəki protein korona onların biomühitdə özünü aparmasına təsir etməklə bərabər özləri də müəyyən dəyişikliklərə uğrayırlar. Belə modifikasiyaların baş vermə səbəbi protein korona ilə nanohissəciklərin qarşılıqlı əlaqəsi hesabınadır [51, 52]. Makromolekul təbəqəsinin tərkibi, sıxlığı və formalaşma mexanizmi nanohissəciklərin fiziki-kimyəvi xassələri ilə yanaşı, assosiasiya/dissosiasiya sabitləri, bioloji mühitdə olan zülalların növləri, mühitin pH və temperaturu, nanohissəciyin lokasiyası kimi proseslərdən də asılı olur.

Vroman effektinə [53] əsasən nanohissəcik səthinə ilk növbədə yüksək qatılığa və kiçik oxşarlığa malik proteinlər birləşir və sonradan tədricən kiçik qatılığa, lakin böyük bənzərliyə malik proteinlərlə əvəz olunurlar. Dinamik bir proses olaraq protein koronanın əmələ gəlməsi adətən oxşarlıq xüsusiyyətləri və proteinin mübadilə zamanına görə iki sinfə ayrılır ki, bura sərt (dönməyən) və yumşaq (dönen) formalar aid edilir [54] (şəkil 3).



Şək. 3. Nanohissəcik səthində protein koronanın əmələ gəlməsi

Sərt koronada zülallar səthə daha çox oxşarlığı və daha uzun mübadilə vaxtı ilə xarakterizə olunurlar. Burada zülallar nanohissəcik səthinə ən yaxın məsafədə yerləşdiyinə görə nanohissəciyin funksionallığından, hidrofob və ya hidrofiliyindən, bioloji mayenin təbiəti və temperaturundan asılı olaraq termodinamiki dəyişikliklərə (dönməyən) daha həssas olurlar [55]. Yumşaq korona təbəqəsinin səthə oxşarlığı kiçik, lakin mübadilə periodu qısadır. Həmçinin, müəyyən edilmişdir ki, sərt korona təbəqəsi səthə daha qüvvətli şəkildə bağlandığı halda, yumşaq korona nanohissəciyin səthi ilə birbaşa bağlı olmur və burada yalnız zəif qarşılıqlı təsir qüvvələri özünü göstərir [49].

Hüceyrələr biomühitə daxil olmuş nanohissəciyi deyil, nanohissəcik-protein təbəqəsini “görür” və bu səbəbdən də nanoquruluşların bioloji obyektlərlə qarşılıqlı əlaqəsinin müəyyən edilməsində bu protein təbəqəsi əhəmiyyətli rol oynayır [56]. Əksər hallarda nanohissəciklərin hüceyrələr tərəfindən zəbti sərt korona ilə korrelyasiya olunur və nanohissəciklərin zülallar, fosfolipidlər, membranlar, DNT və s. əlaqəsinin yaxşılaşdırılmasında rol oynaya bilir [57]. Başqa sözlə desək, korona biomolekul növlərinin və qarşılıqlı əlaqə formalarının seçilməsini “idarə” edə bilmək xüsusiyyətinə malikdir. Bununla yanaşı, protein korona orqanizmin immun reaksiyasını [58] stimullaşdırır və ya zəiflədə bilmək xassəsinə malikdir ki, bu da öz növbəsində sitotoksiklik xassələrinin öyrənilməsində kifayət qədər vacib faktordur [59]. Şannahan və digərləri [57] tərəfindən aparılmış tədqiqat işində müxtəlif ölçülərə malik gümüş nanohissəcikləri sintez edilmiş və səthlərindən protein korona ayrıldıqdan sonra faqosit hüceyrələrə təsiri araşdırılmışdır. Məlum olmuşdur ki, zülal təbəqəsi olmayan nanohissəciklər Ag^+ toksik ionlarını əmələ gətirmiş və hüceyrələrin məhvinə səbəb olmuşdur.

Beləliklə, protein koronanın əmələ gəlməsi, xassələrinin idarə edilməsi, nanohissəcik səthi və digər bioloji materiallarla qarşılıqlı əlaqəsinin araşdırılması nanoquruluşların biotibbi tətbiqi üçün vacib məsələlərdəndir [60, 61].

Nəticə

Nanohissəcik iştirakına bioloji mühitin reaksiyasının tədqiqinin həyata keçirilməsi nanohissəcik dizaynından asılı olan nano-bio qarşılıqlı təsirin öyrənilməsi ilə paralel şəkildə aparılır. Bir çox tədqiqatlar nanohissəciklərin insan orqanizminə daxil ola bilməsini sübut etmişdir. Beləliklə, bioloji sistemlərdə nanohissəciklərin fiziki-kimyəvi xassələrinin (ölçü, forma, səthin yükü, kimyəvi tərkib və s.), onları əhatə edən biomolekulların növü və nanohissəcik səthində yaranan protein koronanın biooxşarlılığı kimi məsələlərin araşdırılması kifayət qədər vacib problemlərdəndir. Belə ki, məhz qeyd olunan xüsusiyyətlər nanohissəciklərin hüceyrələr və toxumalarla qarşılıqlı əlaqəsini müəyyən etməyə, onların bioloji mühitdə özünü necə aparmasını tədqiq etməyə imkan verir. Məhz bu istiqamətdə aparılmış bir sıra tədqiqat işləri nanohissəciklərin tibbi məqsədlər üçün biouyğunluq dərəcəsini və bioloji mikromühitdə toksiklik xassələrini ayırd etməyə imkan yaratmışdır. Nanohissəciklərin belə xassələrinin idarə edilməsi onların tibbin müxtəlif sahələrində, xüsusilə də, immunoterapiyada geniş şəkildə istifadəsinə imkanlar yarada bilər. Belə ki, immunoterapiyanın nanotibblə kombinasiyası öz növbəsində bir sıra xəstəliklərin, məsələn, xərçəngin müxtəlif növlərinin müalicəsində effektiv rol oynaya bilər.

ƏDƏBİYYAT

1. Khan, I., Saeed, K. & Khan, I. Nanoparticles: Properties, applications and toxicities. Arab. J. Chem.12, 2019, p.908–931.
2. Mourdikoudis, S., Pallares, R. M. & Thanh, N. T. K. Characterization techniques for nanoparticles: Comparison and complementarity upon studying nanoparticle properties. Nanoscale10, 12871–12934 (2018).
3. Alharbi, K. K. & Al-sheikh, Y. A. Role and implications of nanodiagnostics in the changing trends of clinical diagnosis. Saudi J. Biol. Sci.21, 109–117 (2014).
4. Baetke, S. C., Lammers, T. & Kiessling, F. Applications of nanoparticles for diagnosis and therapy of cancer. Br. J. Radiol.88, (2015).
5. İlem-Özdemir, D. Nanoparticles: From Diagnosis to Therapy.Int. J. Med. Nano Res.3, 1–5 (2016).
6. Choi, J. & Sun, N. Nanoparticles in Biomedical Applications and Their Safety Concerns. Biomed. Eng. - From Theory to Appl.(2011) doi:10.5772/18452.
7. Stern, S. T. & McNeil, S. E. Nanotechnology safety concerns revisited. Toxicol. Sci.101, 4–21 (2008).
8. Zhao, Z., Ukidve, A., Krishnan, V. & Mitragotri, S. Effect of physicochemical and surface properties on in vivo fate of drug nanocarriers. Adv. Drug Deliv. Rev.143, 3–21 (2019).
9. Ankamwar, B. Size and Shape Effect on Biomedical Applications of Nanomaterials. 20–40 (2012).
10. Aillon, K. L., Xie, Y., El-gendy, N., Berkland, C. J. & Forrest, M. L. Effects of nanomaterial physicochemical properties on in vivo toxicity. Adv. Drug Deliv. Rev.61, 457–466 (2009).
11. Huang, Y. W., Cambre, M. & Lee, H. J. The Toxicity of Nanoparticles Depends on

- Multiple Molecular and Physicochemical Mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.*18, (2017).
12. Ajdary, M. et al. Health concerns of various nanoparticles: A review of their in vitro and in vivo toxicity. *Nanomaterials*8, 1–28 (2018).
 13. Kim, T. H. et al. Size-dependent cellular toxicity of silver nanoparticles. *J. Biomed. Mater. Res. - Part A*100 A, 1033–1043 (2012).
 14. Hoshyar, N., Gray, S., Han, H. & Bao, G. The effect of nanoparticle size on in vivo pharmacokinetics and cellular interaction. *Nanomedicine*11, 673–692 (2016).
 15. Albanese, A., Tang, P. S. & Chan, W. C. W. The Effect of Nanoparticle Size, Shape, and Surface Chemistry on Biological Systems. *Annu. Rev. Biomed. Eng.*14, 1–16 (2012).
 16. Sonavane, G., Tomoda, K. & Makino, K. Biodistribution of colloidal gold nanoparticles after intravenous administration: Effect of particle size. *Colloids Surfaces B Biointerfaces*66, 274–280 (2008).
 17. Lee, Y. J., Ahn, E. Y. & Park, Y. Shape-dependent cytotoxicity and cellular uptake of gold nanoparticles synthesized using green tea extract. *Nanoscale Res. Lett.*14, 1–14 (2019).
 18. Yang, L., Zhou, Z., Song, J. & Chen, X. Anisotropic nanomaterials for shape-dependent physicochemical and biomedical applications. *Chem. Soc. Rev.*48, 5140–5176 (2019).
 19. Oh, N. & Park, J. H. Endocytosis and exocytosis of nanoparticles in mammalian cells. *Int. J. Nanomedicine*9, 51–63 (2014).
 20. Lee, J. H. et al. Rod-shaped iron oxide nanoparticles are more toxic than sphere-shaped nanoparticles to murine macrophage cells. *Environ. Toxicol. Chem.*33, 2759–2766 (2014).
 21. Zhang, W. et al. Surface impact on nanoparticle-based magnetic resonance imaging contrast agents. *Theranostics*8, 2521–2548 (2018).
 22. Li, Y. et al. Impact of anti-biofouling surface coatings on the properties of nanomaterials and their biomedical applications. *J. Mater. Chem. B*6, 9–24 (2017).
 23. Fernández-Ponce, C. et al. Influence of size and surface capping on photoluminescence and cytotoxicity of gold nanoparticles. *J. Nanoparticle Res.*20, (2018).
 24. Asati, A., Santra, S., Kaitanis, C. & Perez, J. M. Surface-charge-dependent cell localization and cytotoxicity of cerium oxide nanoparticles. *ACS Nano*4, 5321–5331 (2010).
 25. Liang, M. et al. Cellular uptake of densely packed polymer coatings on gold nanoparticles. *ACS Nano*4, 403–413 (2010).
 26. Allen, C. et al. Research highlights: investigating the role of nanoparticle surface charge in nano-bio interactions. *Environ. Sci. Nano*4, 741–746 (2017).
 27. Foroozandeh, P. & Aziz, A. A. Insight into Cellular Uptake and Intracellular Trafficking of Nanoparticles. *Nanoscale Res. Lett.*13, (2018).
 28. Hühn, D. et al. Polymer-coated nanoparticles interacting with proteins and cells: Focusing on the sign of the net charge. *ACS Nano*7, 3253–3263 (2013).
 29. Baek, M. et al. Factors influencing the cytotoxicity of zinc oxide nanoparticles: Particle size and surface charge. *J. Phys. Conf. Ser.*304, (2011).
 30. Li, Y., Chen, X. & Gu, N. Computational investigation of interaction between nanoparticles and membranes: Hydrophobic/hydrophilic effect. *J. Phys. Chem. B*112, 16647–16653 (2008).
 31. Ding, H. M. & Ma, Y. Q. Interactions between Janus particles and membranes. *Nanoscale*4, 1116–1122 (2012).
 32. Chompoosor, A. et al. The role of surface functionality on acute cytotoxicity, ROS generation and DNA damage by cationic gold nanoparticles. *Small*6, 2246–2249

- (2010).
33. Guerrini, L., Alvarez-Puebla, R. A. & Pazos-Perez, N. Surface modifications of nanoparticles for stability in biological fluids. *Materials (Basel)*.11, 1–28 (2018).
 34. Barrera, C., Herrera, A., Zayas, Y. & Rinaldi, C. Surface modification of magnetite nanoparticles for biomedical applications. *J. Magn. Magn. Mater.*321, 1397–1399 (2009).
 35. Van Haute, D., Liu, A. T. & Berlin, J. M. Coating Metal Nanoparticle Surfaces with Small Organic Molecules Can Reduce Nonspecific Cell Uptake. *ACS Nano*12, 117–127 (2018).
 36. Nguyen, K. C. et al. Comparison of toxicity of uncoated and coated silver nanoparticles. *J. Phys. Conf. Ser.*429, (2013).
 37. Nel, A. E. et al. Understanding biophysicochemical interactions at the nano-bio interface. *Nat. Mater.*8, 543–557 (2009).
 38. Min, Y., Akbulut, M., Kristiansen, K., Golan, Y. & Israelachvili, J. The role of interparticle and external forces in nanoparticle assembly. *Nanosci. Technol. A Collect. Rev. from Nat. Journals* 38–49 (2009)
 39. Kim, H. Y., Sofo, J. O., Velegol, D., Cole, M. W. & Lucas, A. A. Van der waals dispersion forces between dielectric nanoclusters. *Langmuir*23, 1735–1740 (2007).
 40. Velegol, D. Assembling colloidal devices by controlling interparticle forces. *J.Nanophotonics*1, 012502 (2007).
 41. Dagastine, R. R. et al. Dynamic forces between two deformable oil droplets in water. *Science* .313, 210–213 (2006).
 42. Baca, H. K. et al. Cell-directed assembly of bio/nano interfaces - A new scheme for cell immobilization. *Acc. Chem. Res.*40, 836–845 (2007).
 43. Chen, H., Langer, R. & Edwards, D. A. A film tension theory of phagocytosis. *J. Colloid Interface Sci.*190, 118–133 (1997).
 44. Lundqvist, M. et al. Nanoparticle size and surface properties determine the protein corona with possible implications for biological impacts. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*105, 14265–14270 (2008).
 45. Peng, Q. et al. Preformed albumin corona, a protective coating for nanoparticles based drug delivery system. *Biomaterials*34, 8521–8530 (2013).
 46. Walkey, C. D. & Chan, W. C. W. Understanding and controlling the interaction of nanomaterials with proteins in a physiological environment. *Chem. Soc. Rev.*41, 2780–2799 (2012).
 47. Hadjidemetriou, M. et al. The Human In Vivo Biomolecule Corona onto PEGylated Liposomes: A Proof-of-Concept Clinical Study. *Adv. Mater.*31, 1–9 (2019).
 48. Monopoli, M. P. et al. Physical-Chemical aspects of protein corona: Relevance to in vitro and in vivo biological impacts of nanoparticles. *J. Am. Chem. Soc.*133, 2525–2534 (2011).
 49. Cedervall, T. et al. Understanding the nanoparticle-protein corona using methods to quantify exchange rates and affinities of proteins for nanoparticles. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*104, 2050–2055 (2007).
 50. Mahl, D., Greulich, C., Meyer-Zaika, W., Köller, M. & Epple, M. Gold nanoparticles: Dispersibility in biological media and cell-biological effect. *J. Mater. Chem.*20, 6176–6181 (2010).
 51. Tenzer, S. et al. Nanoparticle size is a critical physicochemical determinant of the human blood plasma corona: A comprehensive quantitative proteomic analysis. *ACS Nano*5, 7155–7167 (2011).
 52. Sotnikov, D. V., Berlina, A. N., Ivanov, V. S., Zherdev, A. V. & Dzantiev, B. B.

- Adsorption of proteins on gold nanoparticles: One or more layers *Colloids Surfaces B Biointerfaces* 173, 557–563 (2019).
53. Hirsh, S. L. et al. The Vroman effect: Competitive protein exchange with dynamic multilayer protein aggregates. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* 103, 395–404 (2013).
 54. Casals, E., Pfaller, T., Duschl, A., Oostingh, G. J. & Puentes, V. F. Hardening of the nanoparticle-protein corona in metal (Au, Ag) and oxide (Fe₃O₄, CoO, and CeO₂) nanoparticles. *Small* 7, 3479–3486 (2011).
 55. Chen, E. Y. & Liu, W. F. Biomolecule immobilization and delivery strategies for controlling immune response. *Understanding and utilizing the biomolecule/nanosystems interface* (2018).
 56. Walczyk, D., Bombelli, F. B., Monopoli, M. P., Lynch, I. & Dawson, K. A. What the cell ‘sees’ in bionanoscience. *J. Am. Chem. Soc.* 132, 5761–5768 (2010).
 57. Shannahan, J. H. et al. Silver Nanoparticle Protein Corona Composition in Cell Culture Media. *PLoS One* 8, (2013).
 58. Göppert, T. M. & Müller, R. H. Polysorbate-stabilized solid lipid nanoparticles as colloidal carriers for intravenous targeting of drugs to the brain: Comparison of plasma protein adsorption patterns. *J. Drug Target.* 13, 179–187 (2005).
 59. Tenzer, S. et al. Rapid formation of plasma protein corona critically affects nanoparticle pathophysiology. *Nat. Nanotechnol.* 8, 772–781 (2013).
 60. Kononenko, V., Narat, M. & Drobne, D. Nanoparticle interaction with the immune system. *Arh. Hig. Rada Toksikol.* 66, 97–108 (2015).
 61. Kittler, S. et al. The influence of proteins on the dispersability and cell-biological activity of silver nanoparticles. *J. Mater. Chem.* 20, 512–518 (2010).

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НАНОЧАСТИЦ С БИОЛОГИЧЕСКИМИ СИСТЕМАМИ

**А.Х.КАРИМОВА, Н.Х.ГУРБАНОВА,
В.Ш.ЯГУБОВ, С.К.НУРИЕВА, Х.А.ШИРИНОВА**

РЕЗЮМЕ

В статье представлен литературный обзор общих характеристик взаимодействия наночастиц и биологических систем. Параллельно был проведен литературный анализ физико-химических и биологических свойств взаимодействий наноматериалов с биологическими компонентами. Таким образом, была изучена зависимость взаимодействия наночастиц с биологическими системами от таких параметров, как размер и форма частиц, химический состав, гидрофильные/гидрофобные свойства, морфология, поверхностная нагрузка и степень агрегации, а также была объяснена природа сил взаимодействия.

Ключевые слова: белковая корона, наночастицы, белки, мембрана, токсичность, клетка, функциональная группа, взаимодействие, гидрофильность, гидрофобность, биологическая среда.

GENERAL CHARACTERISTICS OF INTERACTIONS BETWEEN NANOPARTICLES AND BIOLOGICAL SYSTEMS

**A.H.KARIMOVA, N.Kh.GURBANOVA, V.Sh.YAQUBOV,
S.G.NURIYEVA, H.A.SHIRINOVA**

SUMMARY

In this article a literature review of the general characteristics of the interaction between nanoparticles and biological systems was carried out. At the same time, a literature analysis of the physicochemical and biological properties of the interactions between nanomaterials and biological components in these systems was conducted. Thus, the dependence of the interaction between nanoparticles and biological systems on parameters such as particle size and shape, chemical composition, hydrophilic/hydrophobic properties, morphology, surface load and degree of agglomeration was studied, and the nature of the interaction forces and protein corona formation process were explained.

Keywords: proteincorona, nanoparticles, proteins, membranes, toxicity, cell, functional group, interactions, hydrophilic, hydrophobic, biological environment.