

Bakı Dövlət Universiteti

Nanobiotexnologiya

Maqnit Nanohissəciklərin tibbdə tətbiqi



Mühazirə 11



Dr. İsmət Əhmədov
Bakı Dövlət Universitetinin
Nanoaraşdırmalar mərkəzinin
aparıcı elmi işçisi
Tel: 4325790 ev
3350923 mobil
E-mail: ismet522002@yahoo.com

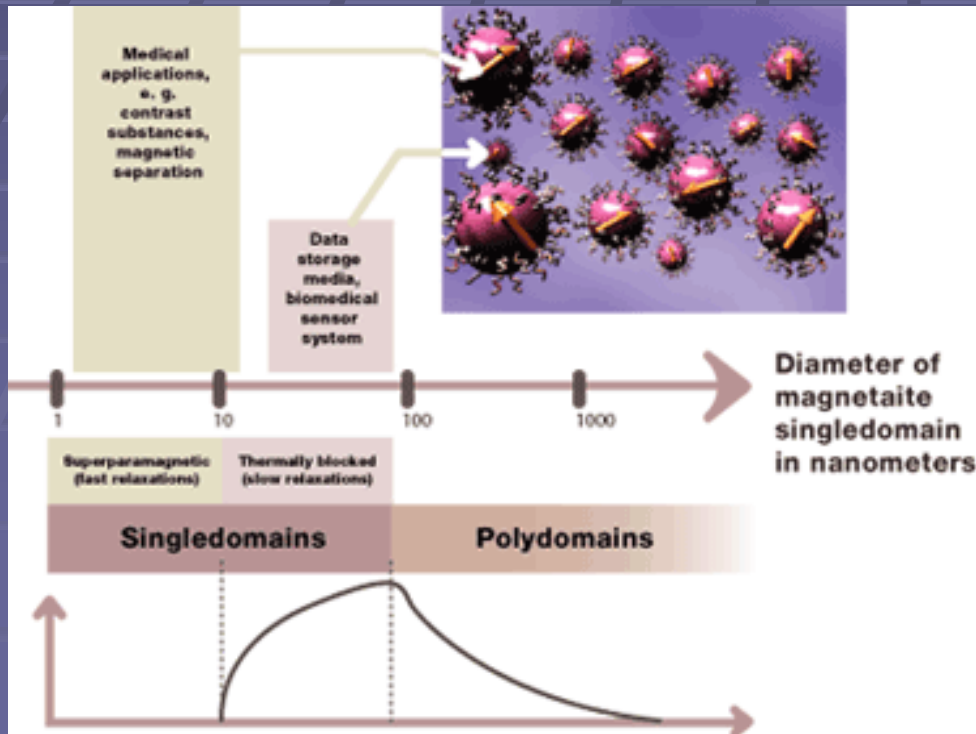


Bəzi metalların, xüsusilə dəmir oksidlərinin və onların digər metallarla (məsələn, Co, Ni, Pt, və s.) qarışığının maqnit xassələri və maqnitlər insanlara çox qədimlərdən məlumdur. Maqnitlərdən hələ 4000 il bundan əvvəl ağırını azaltmaq (yüngülləşdirmək, azad etmək) üçün istifadə edirdilər. B.E. 2000 il əvvəl Çin təbabətində ağırını yüngülləşdirmək üçün maqnitlərdən istifadə edildiyi bildirilir. Aristotələ və Platon maqnit xassələrindən və maqnit materiallarından öz əsərlərində söhbət açmışlar. Dahi fizik Maykl Faradey maqnit sahələrinin müalicəvi effektləri haqqında əsərlər yazmışdır. Hal-hazırda, milyonlarla adamlar bütün dünyada, tibbdə, istehsalatda, maşınqayırma sənayesində, məişətdə və insan fəaliyyətinin bir sıra sahələrində bu və ya digər formada sabit maqnitlərindən, maqnit qurğularından və maqnit materiallardan istifadə edirlər.

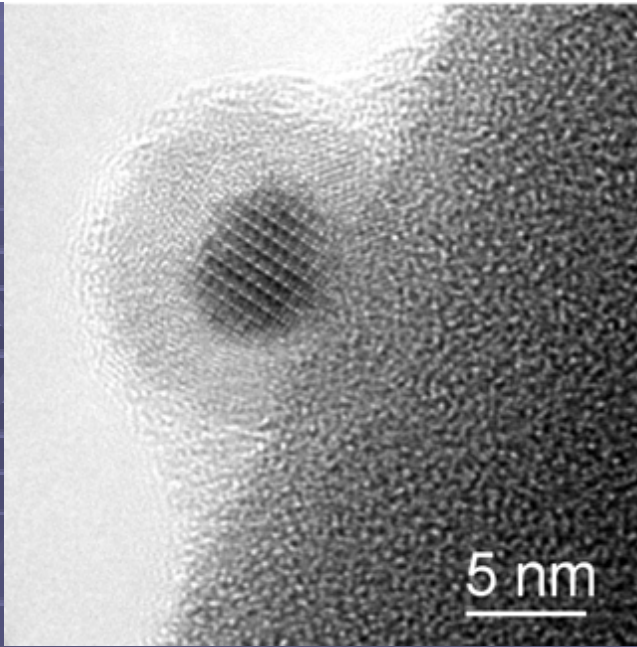
Nanotexnologiyanın intensiv inkişafı ilə əlaqədar olaraq son zamanları maqnit materiallara maraq daha da artmışdır. Buna səbəb maqnit nanohissəciklərin məlum maqnit materiallardan fərqli olaraq supermaqnetizm xassəsinə malik olmalarıdır. Məlum olmuşdur ki, dəmir oksidlərindən alınan maqnit nanohissəciklərin ölçüləri azaldıqca onlarda supermaqnetizm artır, maqnit histerezis xassəsi itir. Maqnit Nanohissəciklərindən katalitik agent kimi, biotibbi praktikada, maqnit rezonans şəkillərinin alınmasında, ətraf mühitin çirkləndiricilərdən təmizlənməsində geniş istifadə edilir. Maqnit nanohissəciklərin fiziki kimyəvi xassələri onların alınması üsullarından və ölçülərindən asılı olur. Təcrübələr göstərir ki, maqnit nanohissəciklərinin ölçüləri adətən 1-100 nm tərtibində olur və supermaqnetizm xassəsi bu ölçülərdə özünü büruzə verir. Maqnit nanohissəciklərini müxtəlif üsullarla, həmçinin bioloji sintez yolu ilə almaq mümkündür.

- Çökdürmə üsulu ilə Fe_2O_3 (mağemet) və Fe_3O_4 (maqnetit) dəmir oksidlərinin maqnit nanohissəciklərini $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ duzlarından otaq və ya bir qədər yüksək temperaturlarda normal atmosfer təzyiqində almaq olur. Alınan nanohissəciklərin ölçüləri, forması və tərkibi istifadə olunan duzların (dəmir xlorid, sulfat və ya nitrat) tipindən, $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ nisbətindən, mühitin pH-dan və temperaturdan asılı olur.
- Termal parçalama yolu ilə maqnit nanohissəciklərini almaq üçün üzvü metal birləşmələrini tərkibində stabilizasiya edici surfaktant olan üzvü həlledicilərdə yüksək temperaturda qaynadırlar.

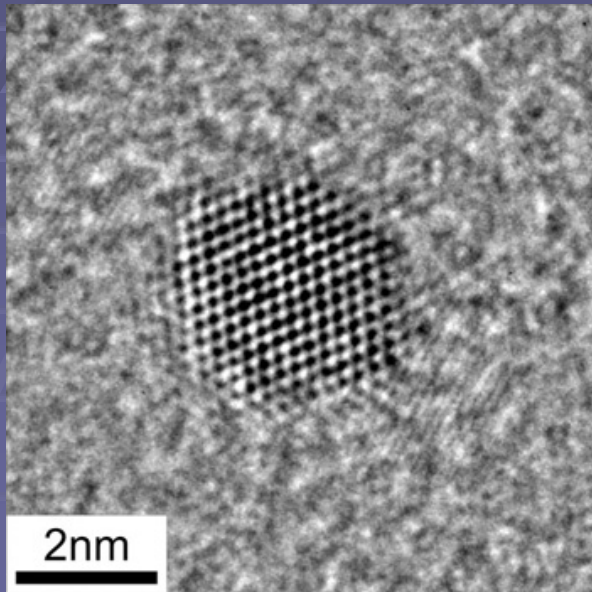
- Mikroemulsiya üsulu ilə kobaltın, kobalt-platin xəlitəsinin, qızıl örtüklü kobalt-platin nanohissəciklərini setiltrimetilamonium bromidin çevrilmiş mitsellərində, butanoldan surfaktant kimi istifadə etməklə almaq olur.
- Maqnit nanohissəcikləri iki cür ola bilər: supermaqnetizm xassəli və istilik keçirməyən (istiliyi blokladıran), Supermaqnit nanohissəciklərində maqnit relaksasiya müddəti ölçülən adi maqnit relaksasiya müddətindən kiçik olur. İstilik keçirməyən maqnit nanohissəciklərində isə maqnit relaksasiya müddəti böyük olur. Maqnit nanohissəciklərini bərk matrisada yerləşdirdikdə istilik keçirməyən nanohissəciklərdə qalıq maqnetizm və Koersivitlik müşahidə olunur, lakin supermaqnetizm xassəli nanohissəciklərdə bunlar müşahidə olunmur. Koersivitlik maqnitləşməni sıfır qiymətinə gətirən sahədir. Maksimal koersivitlik (qalıq maqnetizm) nanohissəciyin nə qədər böyük olmasından və tək domen olmasından asılıdır.



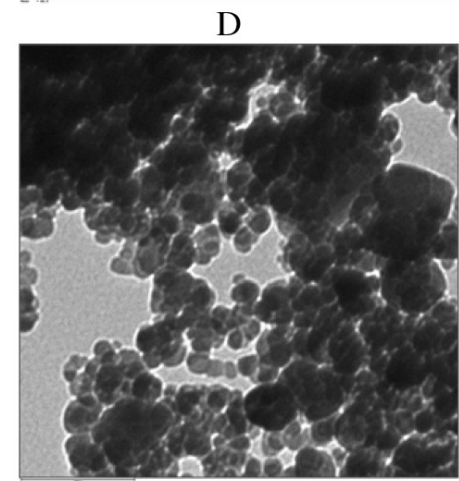
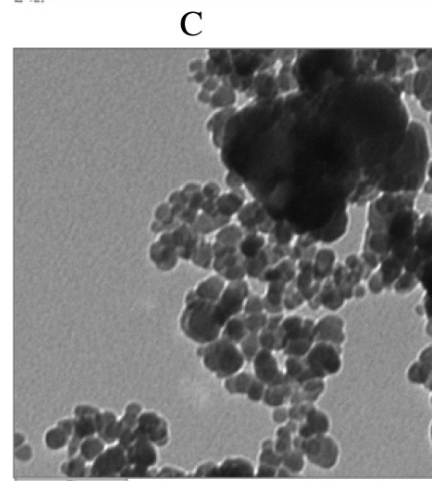
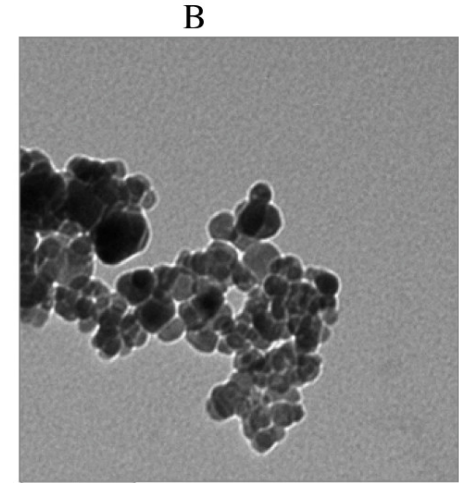
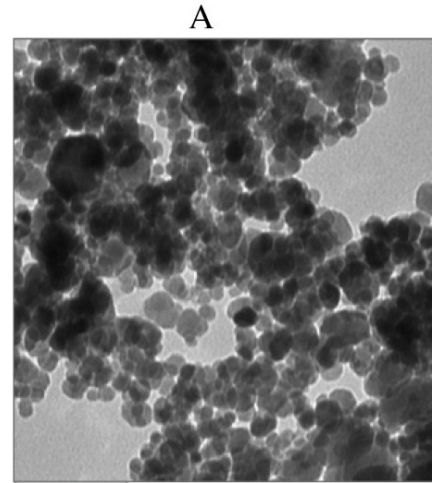
Tək domenli və plidomenli maqnetitlərin diametrlərindən asılı olaraq relaksasiya Vaxtının dəyişməsi diaqramı

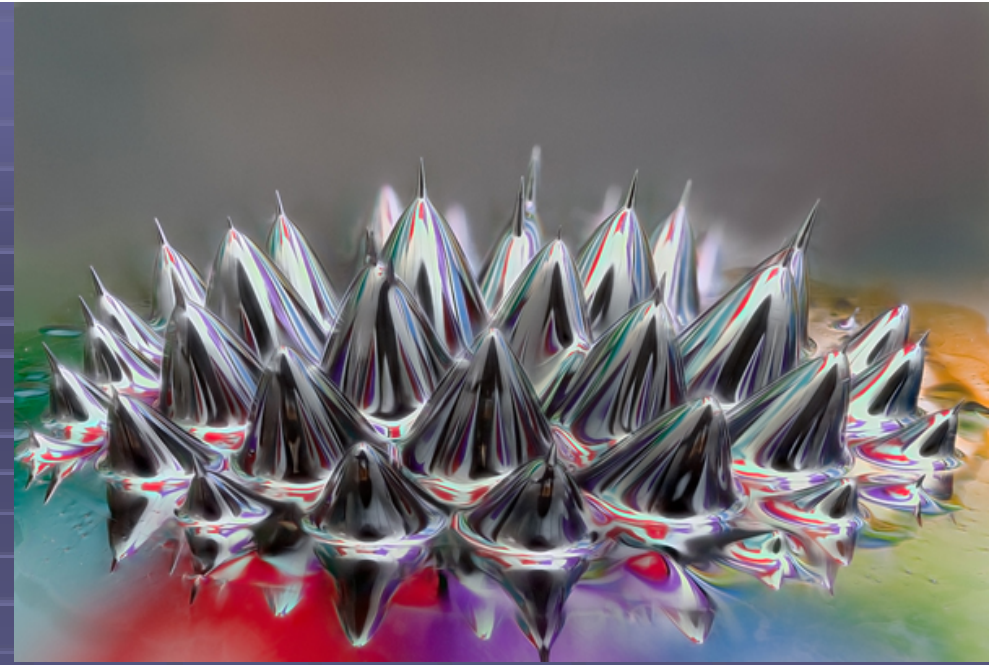
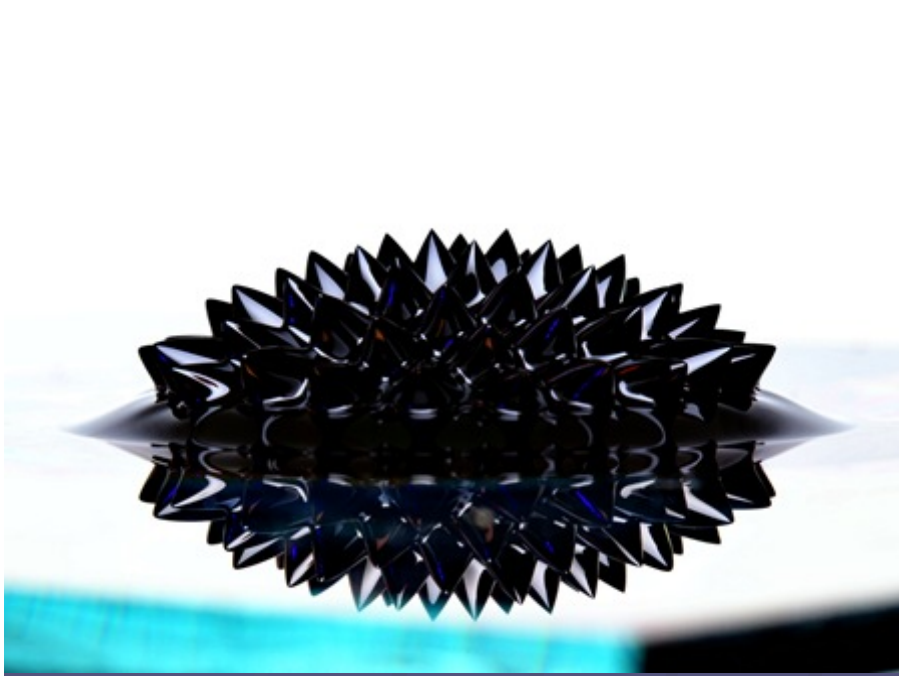


Maqnit nanohissəciyi



FePt xəlitəsinin nanohissəciyinin TEM şəkli



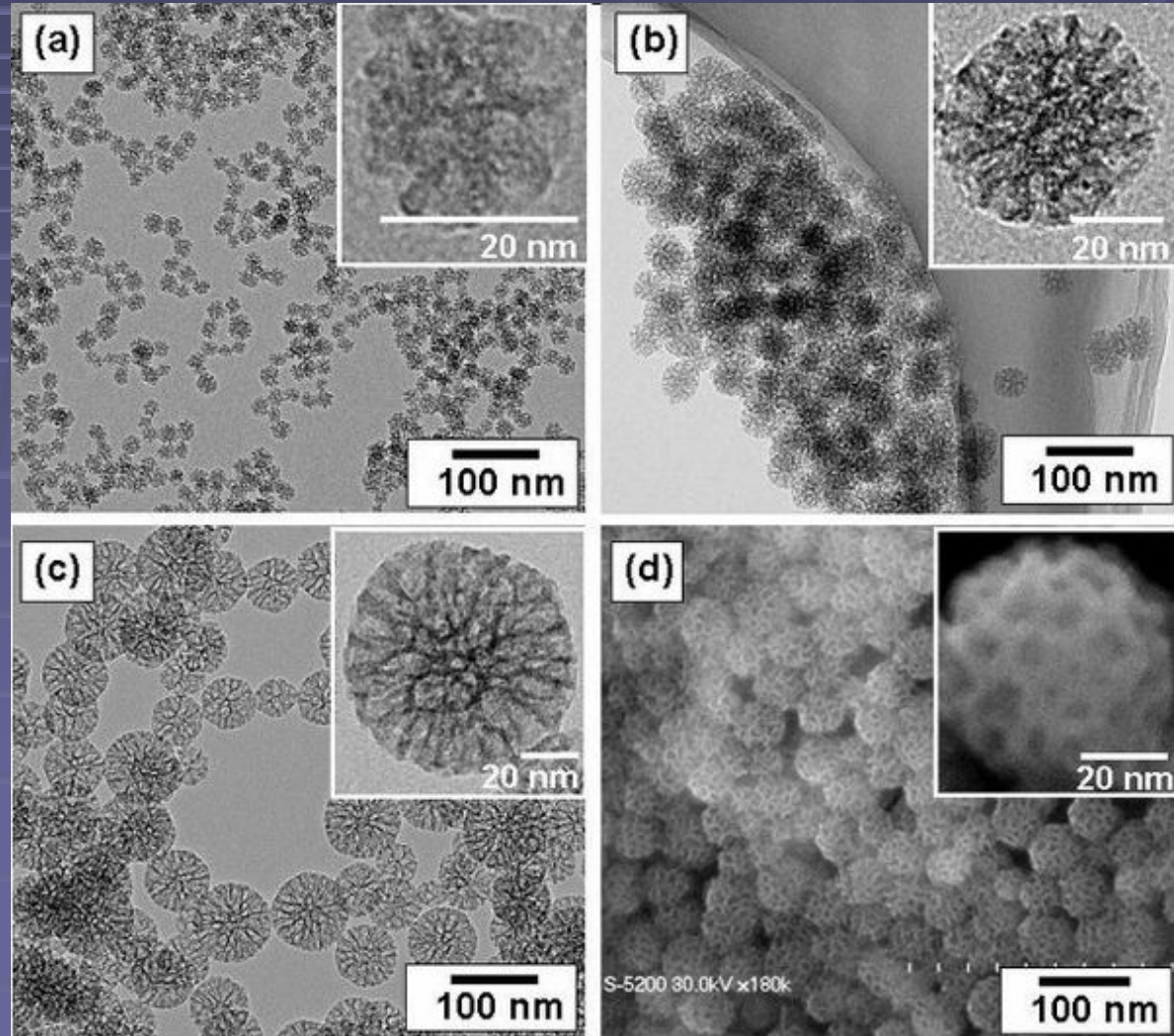


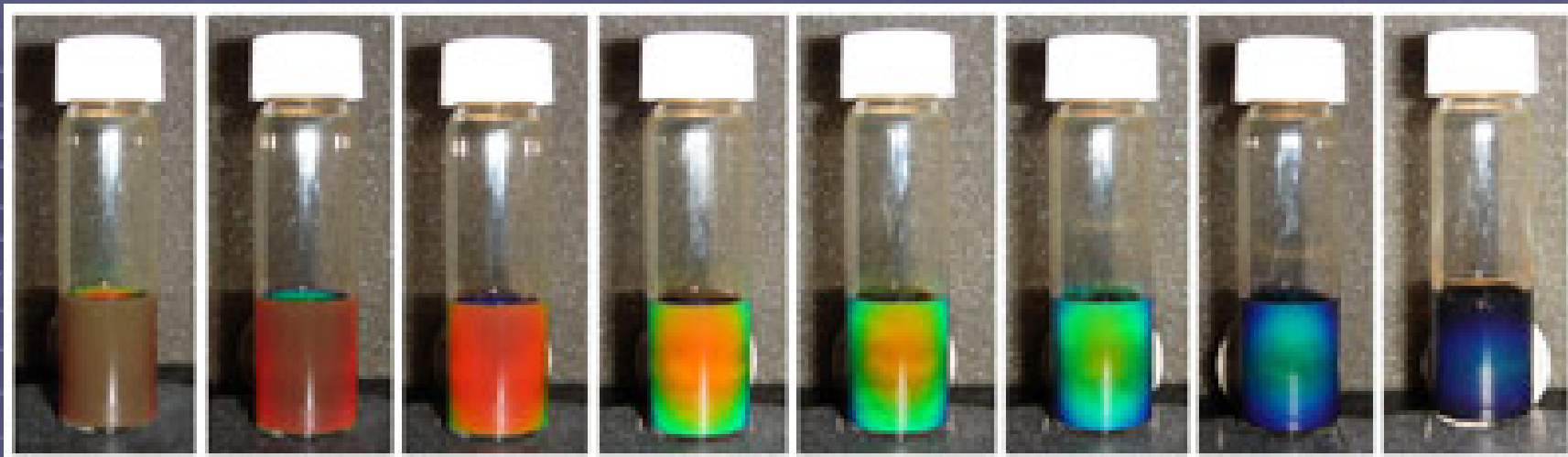
Maqnit maye - tərkibində maqnit nanohiss c kl ri olan dispersiyalı mayedir. Bu maye maqnit sahəsinə çox həssas olduğundan maqnit sahəsi tətbiq edildikdə maraqlı formalar v  m r k b quruluşlu strukturlar m şahid o olunur.



Maqnit nanohissəcikləri bakterialarda sintez olunur

Müxtəlif formalı və ölçülü
maqnit nanohissəcikləri

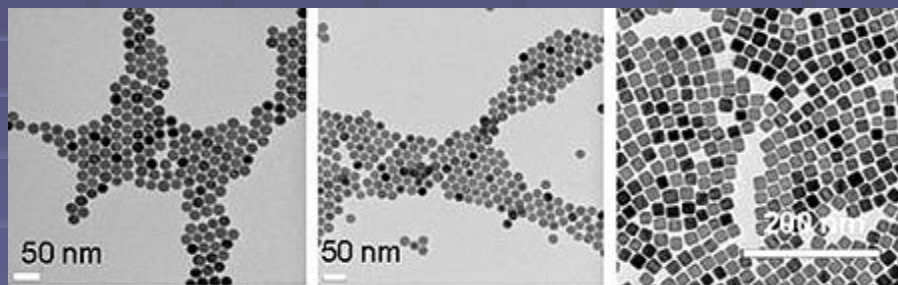




Kaliforniya universitetinin tədqiqatçıları suyun tərkibində olan dəmir oksidinin rəngini dəyişdirməyin üsulunu tapmışlar. Xarici maqnit sahəsinin intensivliyini dəyişdirərək maqnit nanohissəcikləri arasında əlaqəni dəyişdirməklə bu effekti almaq olur. Bu effektdən gələcəkdə elektron gurğularında, yazılıb pozulabilən kompüter disklərinin dizaynında və eləcə də rəngli fontanların Qurulmasında istifadə etmək olar.

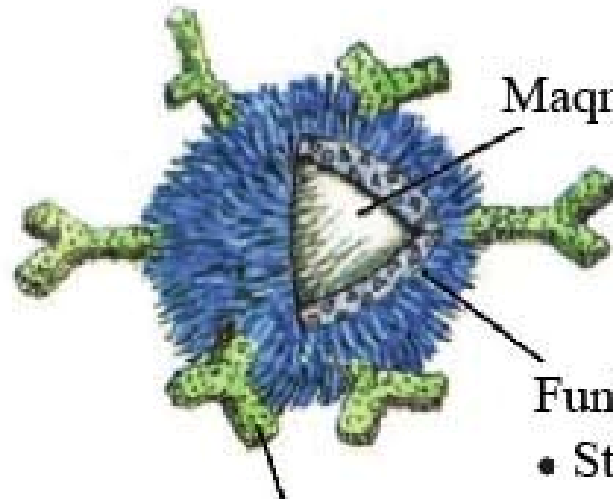
Funksionallaşdırılmış maqnit nanohissəcikləri

Maqnit nanohissəciklərinin ən maraqlı növlərindən biri funksionallaşdırılmış nanohissəciklərdir. Nanohissəcikləri funksionallaşdırmaq üçün onları müxtəlif üzvü və ya qeyri üzvü maddələrlə birləşdirirlər. Məsələn, maqnit nanohissəciyi metal ionları (Fe, Co) ilə birlikdə oksidləşmə yolu polimerdə stabiləşdirirlər. Belə blok polimer kimi poli (etilen oksid) və ya metakril turşusundan istifadə edirlər. Bu cür polimer örtüklü maqnit nanohissəcikləri hər şeydən əvvəl suda yaxşı həll olunan olur. Bu isə onların biotətbiqi üçün çox vacibdir.



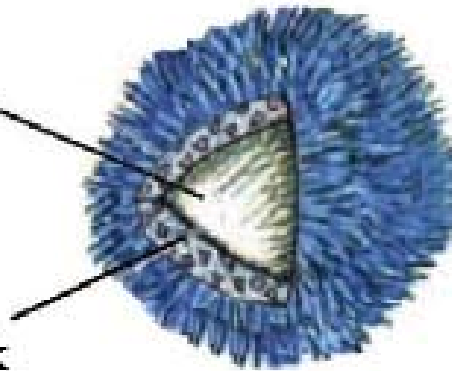
Maqnit nanohissəciklərin funksionallaşdırılmasının başqa bir növü onları hidrofob və ya hidrofil örtüklə örtməkdir. Bu tip maqnit nanohissəcikləri arasında qarşılıqlı təsir qüvvələri yaxşı tənzimlənir və hidrofob örtüklə örtülmüş maqnit nanohissəcikləri bioloji membranla qarşılıqlı təsirdə olmur. Ümumiyyətlə maqnit nanohissəciklərinin funksionallaşdırılması iki cür olur: Bioloji və kimyəvi

Bioloji funksionallaşdırılmış
maqnit nanohissəcik



Bioloji liqand
və ya antitel

Kimyəvi funksionallaşdırılmış
maqnit nanohissəcik



Funksional örtük

- Stabilləşdirir və qoruyur
- Kimyəvi qruplara köklənir
- Bioloji liqandlar birləşir

Hüceyrəyə sorulması:

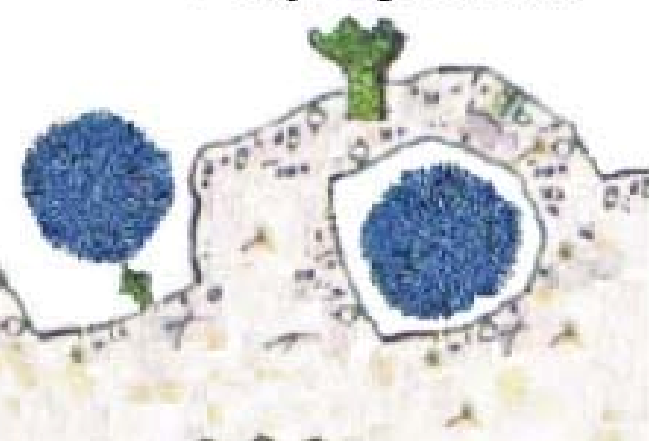
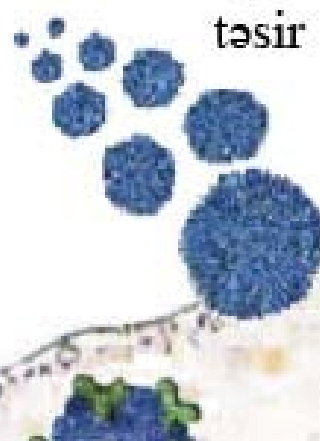
- Reseptor vasitəçiliyi
- Qeyri spesifiklik

Reseptor vasitəçiliyi
ilə təsir

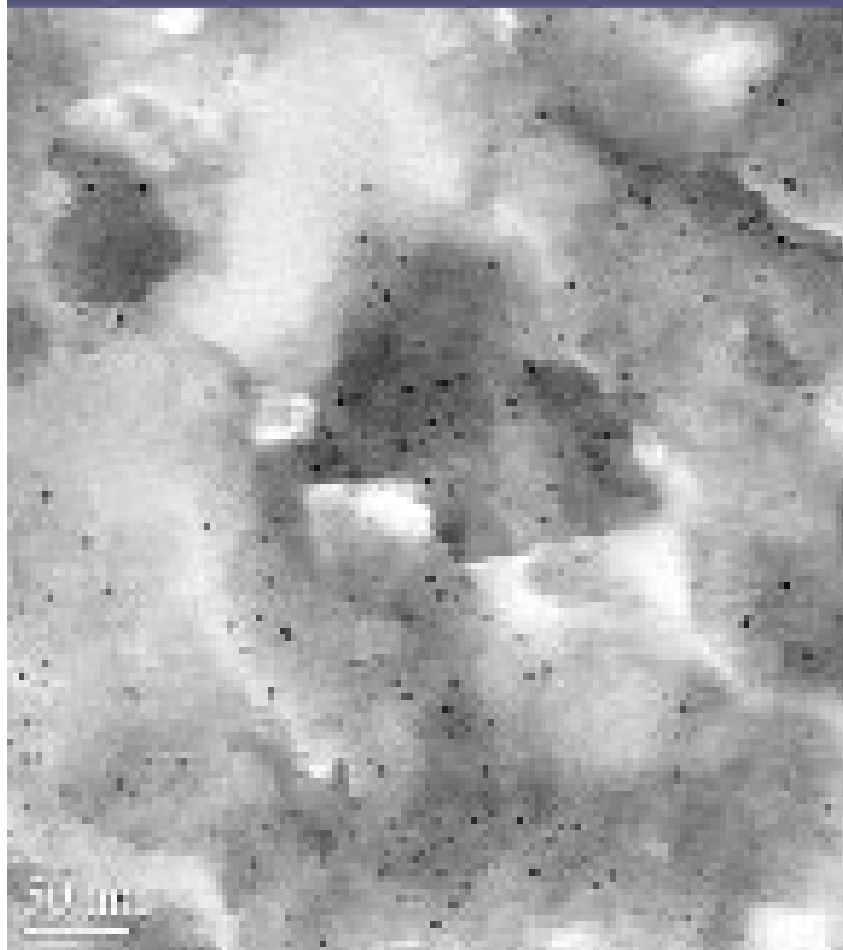


Hüceyrə səthində
reseptor

Qeyri spesifik
təsir

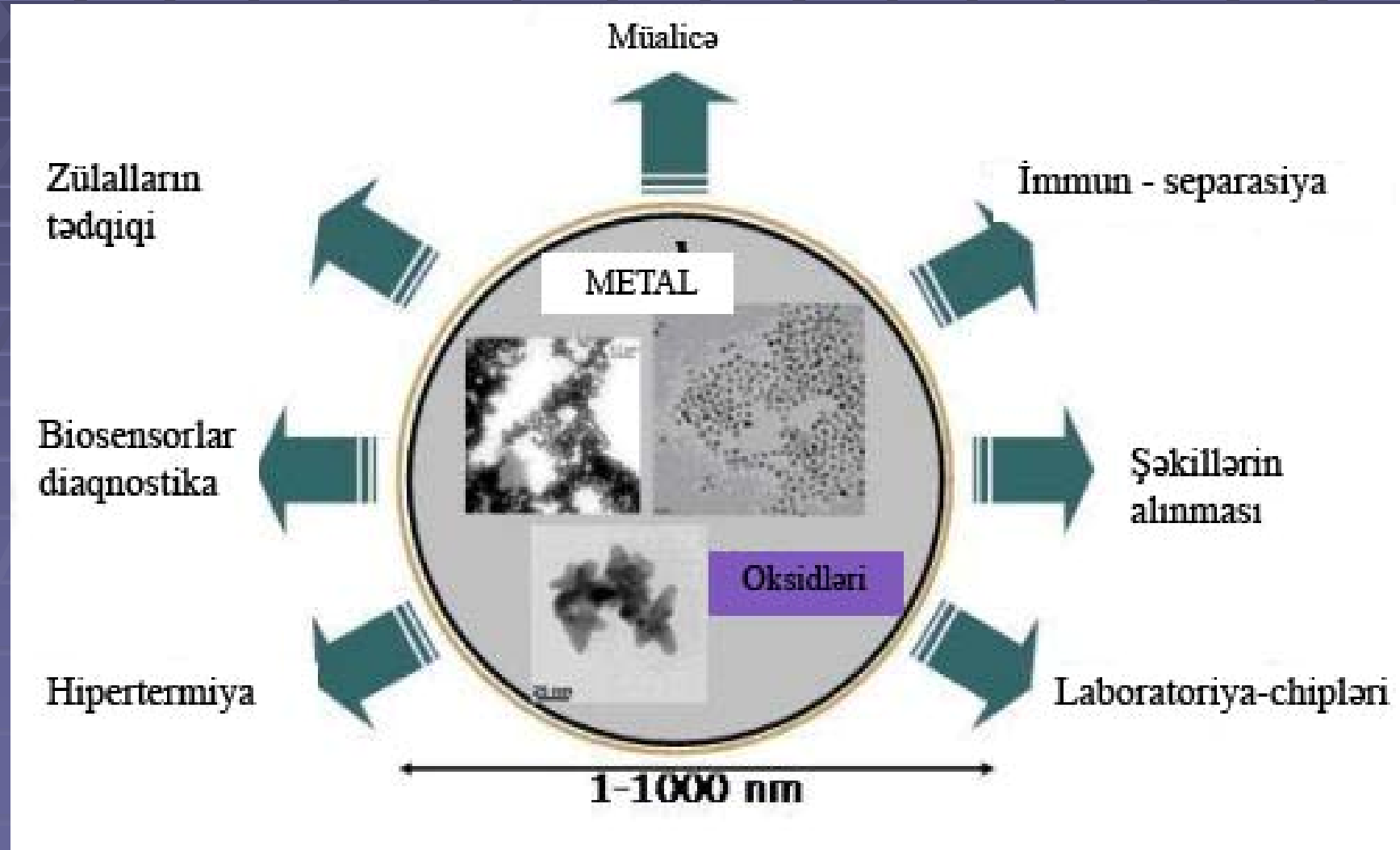


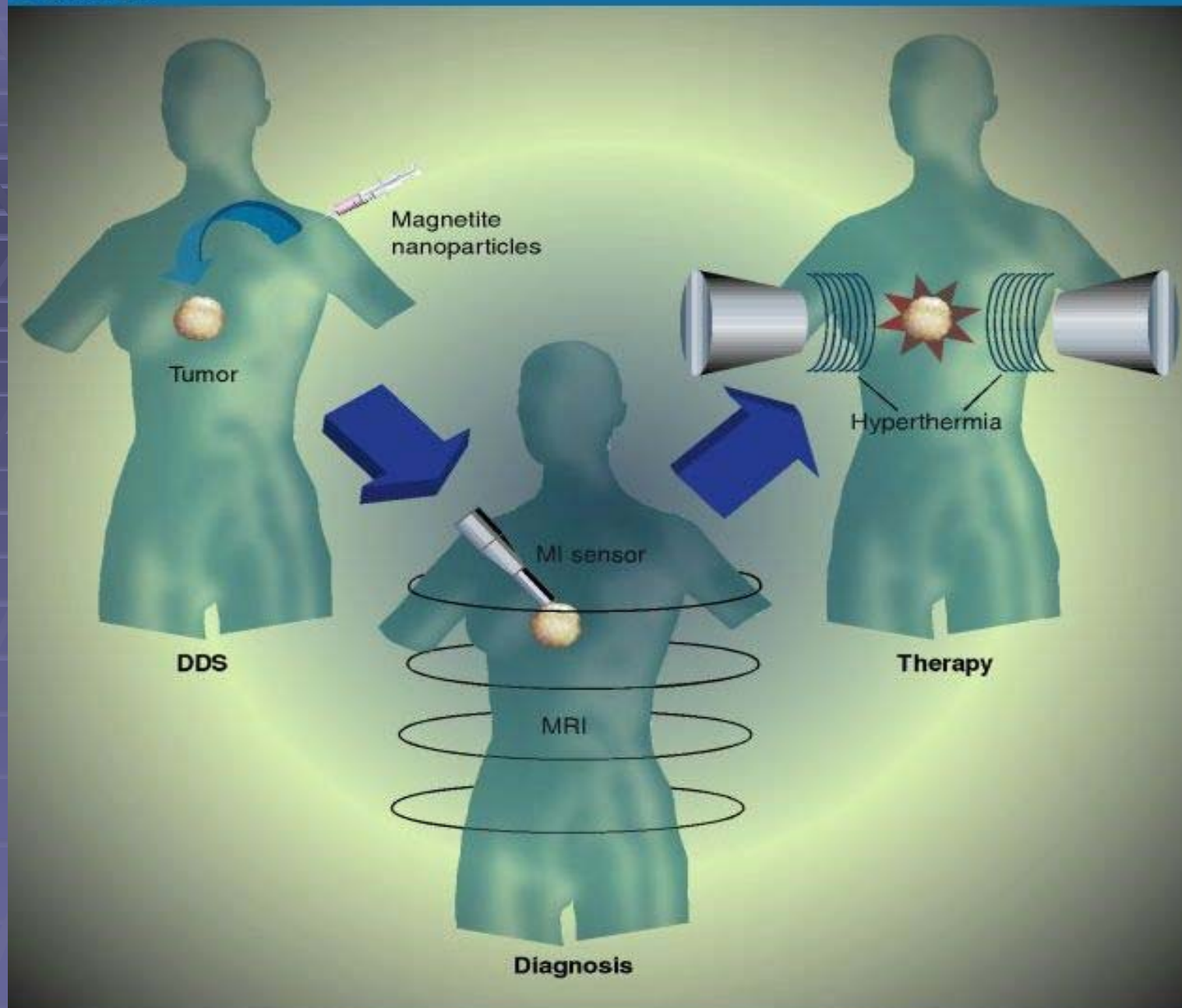
Katalitik maqnit nanohissəciklər



Katalitik nanohissəciklər məsələn, dəmir oksidi , platin və ya sezium hiperçarpaz birləşmiş mikro (~ 2 нм) və makro (50-80 нм) məsaməli polistroida yaxşı formalaşır. Mikroməsamələr nanohissəciyin böyüməsini stabilləşdirir, makroməsamələr isə reagentin molekullarının Katalitik sahəyə nəqlini təmin edir. Beləliklə reaksiyanın sürəti dəfələrlə artır. Bu katalizatorlardan Vitamin C-nin ilkin molekulu olan L-sorbozanın oksidləşməsində və ya axar sularda fenol birləşmələrinin CO₂ və suya oksidləşməsini təmin edir.

Maqnit nanohissəciklərin tətbiq sahələri





Maqnit Rezonans şəkilləri

Maqnit nanohissəciklərinin ən çox tətbiq olunduğu sahələrdən biri maqnit rezonans şəkillərinin alınmasıdır. Bu üsuldən tibbi praktikada xeyli vaxtdır istifadə edilir. Lakin maqnit nanohissəciklərinin tətbiqi ilə bu metod özünün yeni mərhələsinə başlamışdır. Bu üsulda maqnit nanohissəciklərinin tətbiqi onun həssaslığını və dəqiqliyini dəfələrlə artırmış və mümkün riskləri minimuma endirmişdir. Maqnit rezonans üsulu ilə insan bədəninin ən çətin və incə nahiyyələrindən lazımı informasiyaları toplamaq mümkündür.

Maqnit rezonans üsülündə güclü maqnit sahəsindən, yüksək tezlikli radio dalğalardan və kompyuterdən istifadə edərək çox dəqiq və aydın şəkillər almaq olur. Baş beyindən, daxili orqanlardan, ürəkdən, sümüklərdən, toxumalardan alınan şəkillər kompyuterdə analiz edilərək onun Yaddaşına köçürülür və istənilən vaxt istifadə etmək olur. Maqnit rezonans üsülündə radioaktiv şüalanmadan istifadə edilmədiyindən o rentgen aparatından daha təhlükəsizdir. Maqnit rezonans şəkilləri rentgen, ultrasəs və ya kompyuter tomografiya şəkilləri ilə müqayisədə daha dəqiq və informativdir.



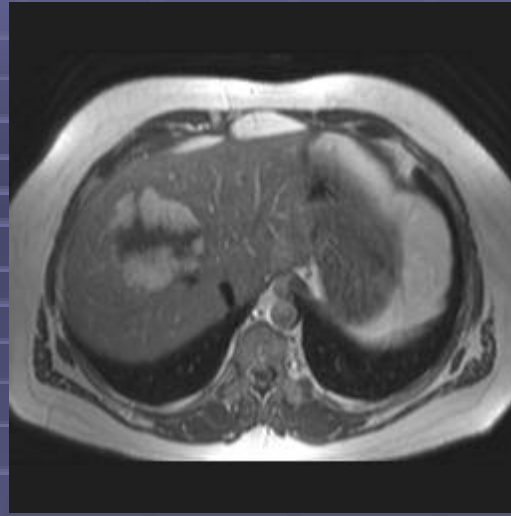
Maqnit Rezonans Şekillərinin
alınması üçün işlədilən qurğu



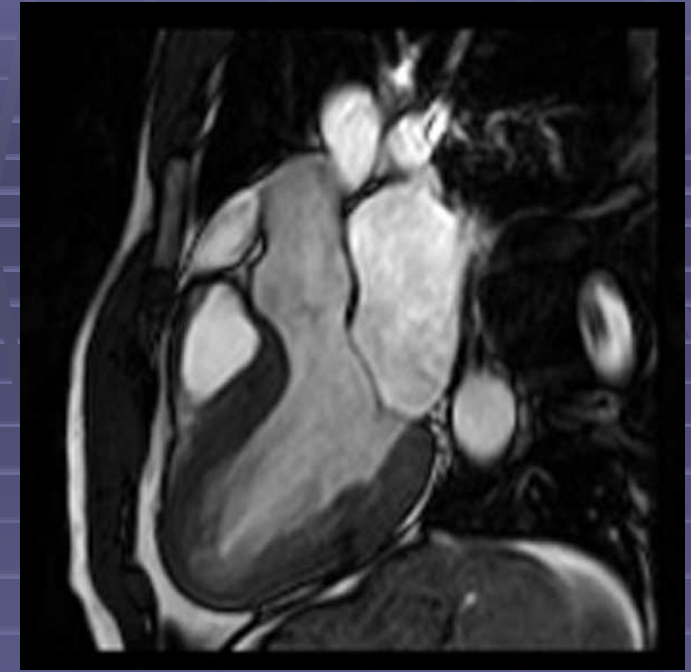
Baş beyinin MR üsulu ilə
alınan təsviri



İnsanın ayağında topuq
nahiyəsində
patoloji dəyişmələri MR
şəkillərində aydın
görmək olur



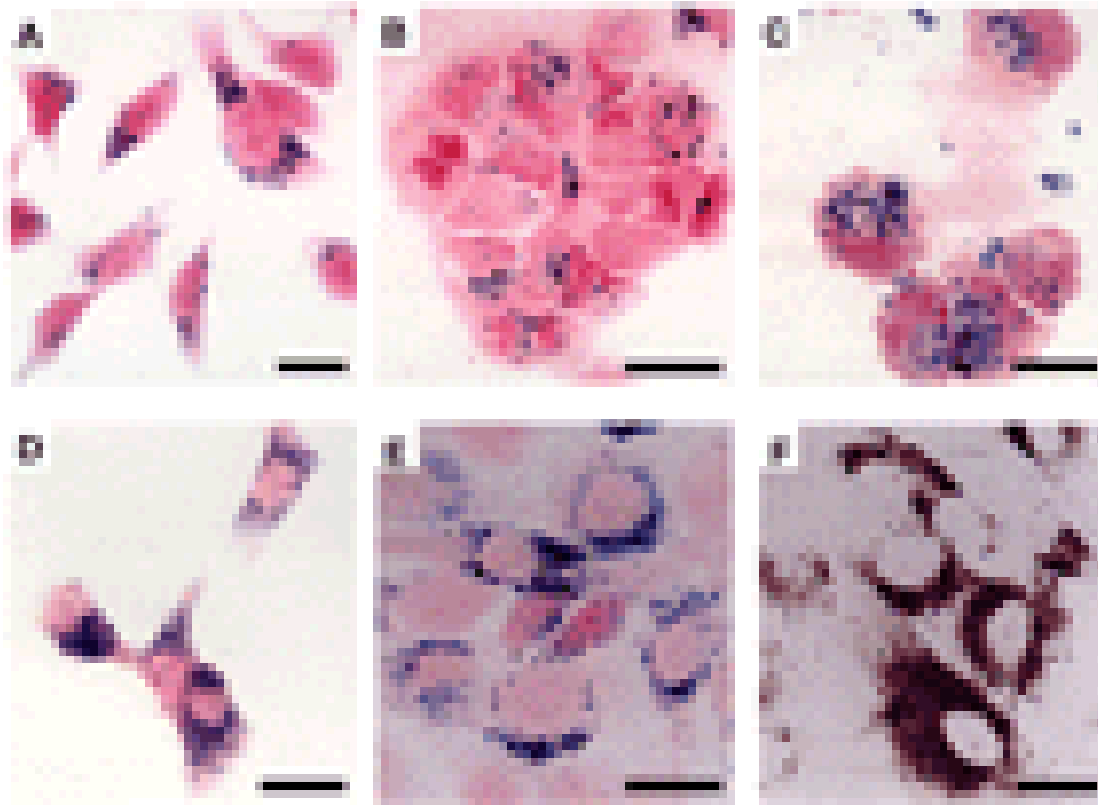
MR şəkillərində daxili
orqanlar, dalaq, qara
ciyər, böyrək, endo-
krin vəzlər, pd kisəsi
patalogiyalarını
daha yaxşı izləmək olur.



Ürək fəaliyyətinə heç bir
müdaxilə olmadan onun
əzələlərində, arakəsmə
klapanlarında və damar-
larında əmələ gələn
patologiyanı vaxtında
aşkar etmək olur.

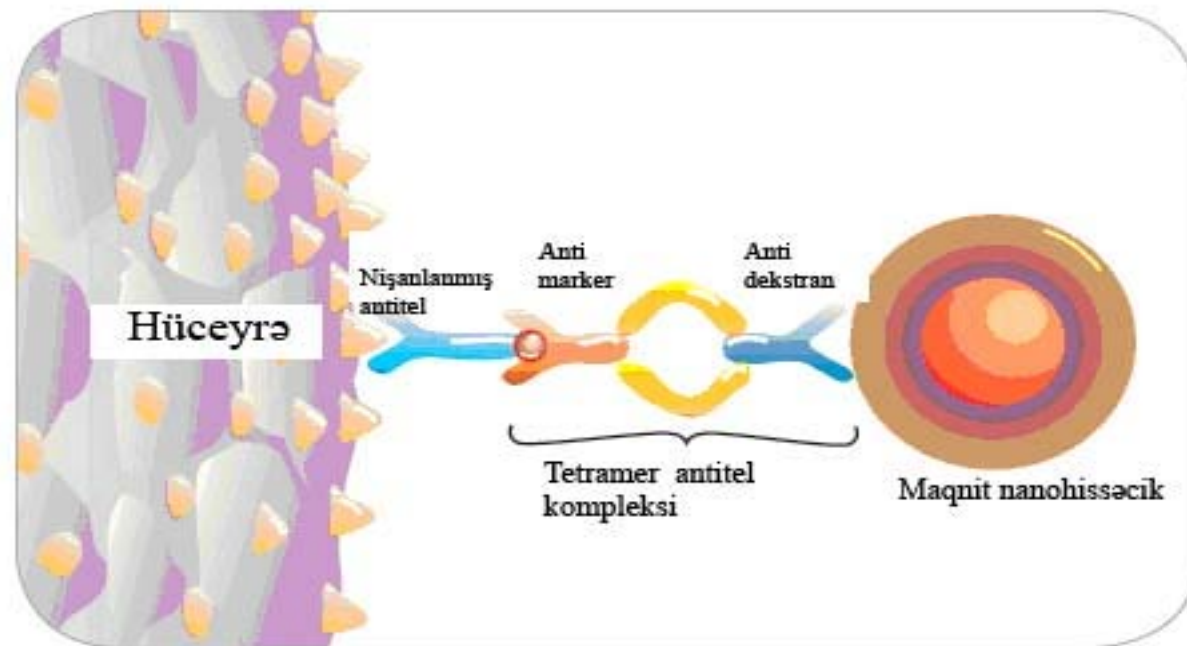
Maqnit nanohissəcikləri ilə markirovka (nişanlama)

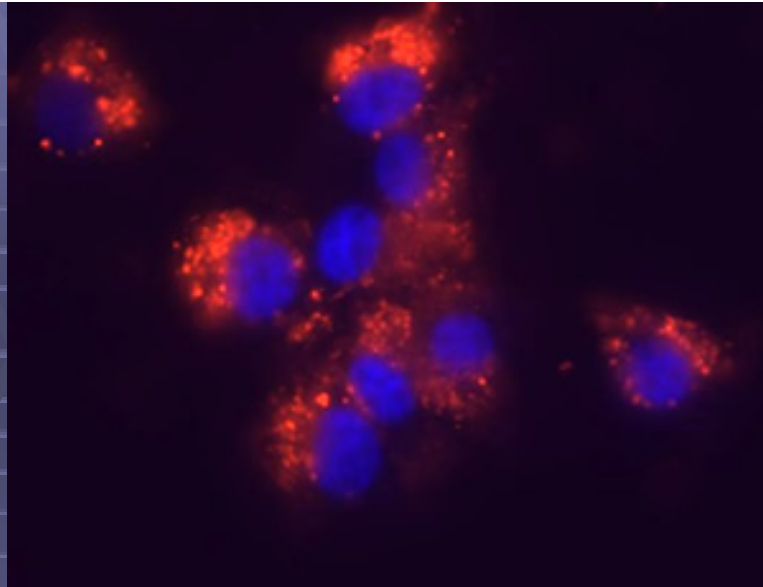
- Tibbi diaqnostikada ən mühüm şərtlərdən biri xəstəliyin mənbəyini, səbəbini və yerini dəqiq müəyyən etməkdir. Bunun üçün indi çox müxtəli üsullardan istifadə edirlər. Əksər hallarda xəstəlik molekulyar səviyyədən başladığından onun ilkin anını müəyyən etmək yüksək dəqiqlik tələb edir. Maqnit nanohissəciklərlə hüceyrənin, DNT-nin, zülalların nişanlanması onların vəziyyətini, struktur dəyişikliyi müəyyən etməyə imkan verir. Məsələn, özül hüceyrələrinin yerini və vəziyyətini izləmək üçün onları maqnit nanohissəcikləri ilə nişanlayıb, hərəkətini tənzimləyirlər. Orqanizmə yeridilmiş nişanlanmış özül hüceyrələri maqnit sahəsinin köməyi ilə asanlıqla lazımı yerə istiqamətləndirmək olur, onların vəziyyətini maqnit rezonans üsulu ilə müəyyən etmək olur. Maqnit nanohissəciklərlə nişanlama digər adi markerlərə - fermentlərə, flüoresensiya edən boyaq maddələrinə, xemoluminesesiya edən molekulalara, radioizotoplara nisbətən daha əlverişli və dəqiqdir. Nanohissəciklərlə nişanlanmış bioobyektlərin monitorinqi sadə ucuz başa gələn proseduradır.



- Maqnit nanohissəcikləri ilə nişanlanmış özül və mayalanmadan sonrakı hüceyrələr maqnit rezonans üsulu ilə asanlıqla izlənə bilər, onların verilmiş anda vəziyyətlərini monitoring edərkən şəkillərini almaq olur. İndi alimlər maqnitdendromerləri yaradaraq məməlilərin hüceyrələrini, o cümlədən neyronal özül hüceyrələri nişanlamağın üsullarını təkmilləşdirmişlər.

Maqnit nanohissəciklə markirovka





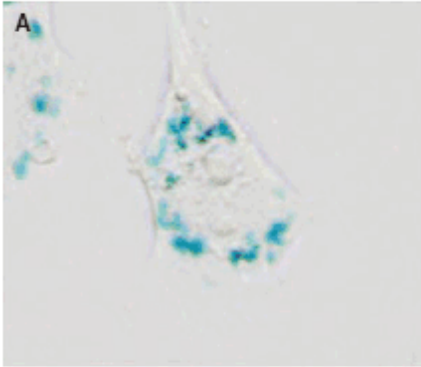
Hüceyrələrarası maqnit nişanlama üçün NIMT® FeO nöqtələrindən istifadə edib hüceyrə kulturası alırlar. Dəmir oksidlə nişanlama MR şəkillərini almaq üçün çox yaxşı agentdir. O uzun müddət degradasiya olunmur, toksik deyil, həssaslığı yüksəkdir və hüceyrələri aydın görmək olur.

NIMT® FeO ilə nişanlama zamanı hüceyrələrin 95% bu maddəni bir neçə dəqiqə ərzində götürür.

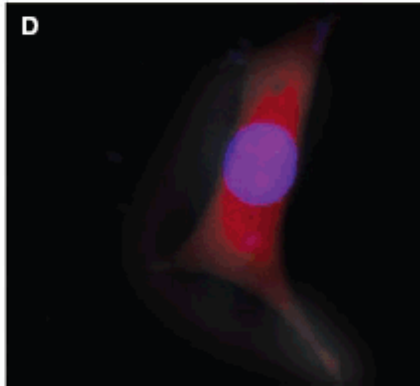
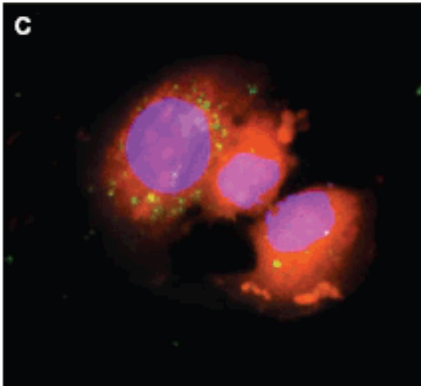
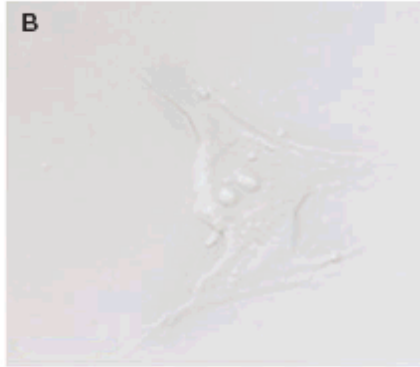
Belə hüceyrələri maqnit sahəsi ilə asanlıqla bir birindən ayırmaq olur. Bu maddəyə hətta flüresent boyaq da əlavə edərək hüceyrələri rəngləmək mümkündür.

- 1) Belə hüceyrələri həm MR və həm flüresent mikroskopla izləmək olur.
- 2) Maqnit sahəsi ilə hüceyrələri ayırmaq olur
- 3) Nişanlanmış hüceyrələr bir neçə həftə bu vəziyyətdə qala bilir
- 4) Toksiklik aşağı olur

Feridex and magnetosonoporation



Feridex and only



Source: Nat Clin Pract Cardiovasc Med ©2008 Nature Publishing Group

Feridex ilə nişanlanmış hüceyrələr

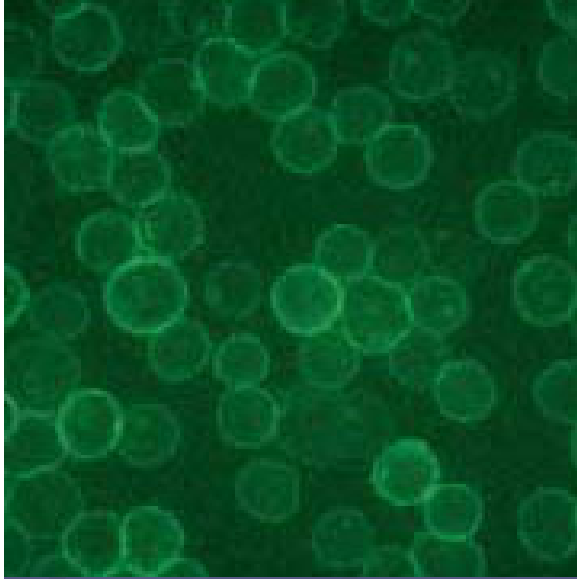
(A və B) C17.2 neyron özül hüceyrələrinin nişanlanması üçün Prussian göy boyaqdan istifadə edilmişdir

(C and D) immunohistokimya.

(A) Magnetosonopasiya edən kimi, Prussian göy boyaq Feridex-aktiv hüceyrələri göy ləkə kimi aşkar edir

(C) immunohistokimya ilə dekstran Feridex nüvənin ətrafına (göy rəng) toplanmış yaşıl ləkələr, sitoplazmadan (qırmızı) keçir.

Magnitsonoparasiya olmasa yaşıl və göy ləkələr (B və D) hüceyrədə görünmür.



- Hüceyrələri nişanlamağın ən sadə yolu onları istifadə ediləcək kontrast agentdə inkubasiya etməkdir. Bu üsulda əlavə olaraq müxtəlif transfer reagentlərdən, məsələn polikation transfer agentlərdən lipofektamin, poli-lizin, protamin sulfatdan istifadə edirlər. Bu reagentlərin hamısı müsbət yüklü olur və onlar manfi yüklü MR kontrast agentləri ilə birləşərək pozitiv compound yaradırlar. Belə pozitiv kontrast agentləri mənfi yüklü membranla asanlıqla birləşir. Baxmayaraq ki, pozitiv agentlərin hüceyrəyə daxil olma mexanizmi tam aydın deyil, onların hüceyrə divarlarında toplanması və hüceyrəyə daxil olması müşahidə edilir. Membranda pozitiv agentlərin daha çox toplanması onların sitoplazmaya keçməsinə sürətləndirir.

Dərmanların orqanizmə yeridilməsinin tənzimlənməsi

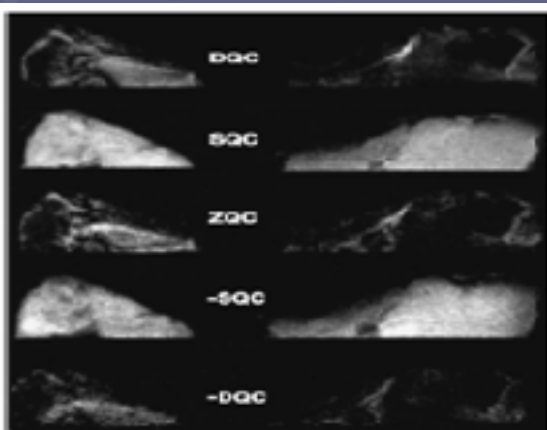
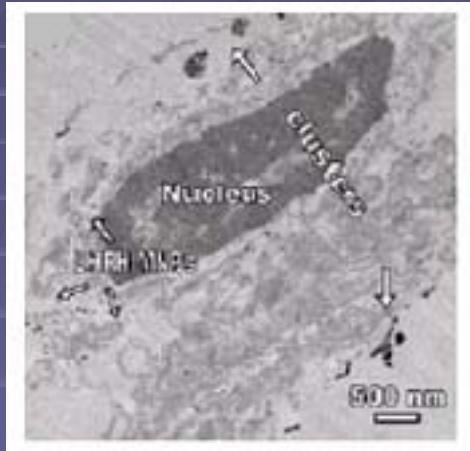
- Dərmanların orqanizmə yeridilməsi və xəstə hüceyrələrə çatdırılması metodlarının təkmilləşdirilməsi müasir təbabətin ən mühüm problemlərindən biridir.
- Klassik üsulla – 1) iynələmə, 2) həblərlə dərmanların yeridilməsi bir sıra problemlər yaradır.
- Birincisi iynələmə üsulu psixoloji cəhətdən normal deyil (xüsusilə körpələr üçün), dərmanın artıq dozəsindən istifadə edilir, çoxlu material (dəmir, polimer və s.) işlədilir.
- İkincisi həblərlə dərmanların yeridilməsində küllü miqdarda nişasta, biopolimer (kapsulalar üçün) işlədilir, dərmanın artıq dozəsi tələb olunur. Digər tərəfdən dərmanların əksəriyyəti sintetik olduğundan həzm sistemində, xüsusilə mədədə müxtəlif fəsadlar yaradır.
- Ən mühüm təhlükələrdən biri də orqanizmə yeridilən dərmanların əlavə olaraq sağlam toxumalarda və hüceyrələrdə toplanmasıdır ki, bu da son nəticədə onları sıradan çıxarır və dərman xəstəliyi deyilən xəstəliyə səbəb olur.
- Orqanizmdə dərmana tələbat yaranır və dərmana aludə olmaq vərdişi yaranır.

- Bu problemləri həll etmək üçün son zamanları alimlər nanotexnologiyanın köməyi ilə dərmanların orqanizmə yeridilməsində mühüm nailiyyətlər qazanmışlar.
- Onlar dərmanları liposomlar, nanohissəciklər vasitəsilə orqanizmə yeritməyin üsullarını tapmışlar.
- Bunun üçün spesifik xəstəliyin dərmanı lazım olan dozada nanohissəciciyə birləşdirilir, bükülür.
- Nanohissəcik həmin dərmanı lazım olan yerə sağlam hüceyrələrə təsir etmədən çatdırır.
- Bu tip nanohissəciklərdən ən maraqlısı maqnit nanohissəcikləridir. Maqnit nanohissəcikləri daşıyıcı rolunda çox əlverişlidir.
- Bu nanohissəcikləri maqnit sahəsi ilə istiqamətləndirmək, izləmək olur, dərman onlardan asanlıqla qopur, və onları orqanizmdən asanlıqla kənarlaşdırmaq olur. Onlar əsasən toksik olmurlar.

Oksford Universitetinin alimləri əksər aktiv farmakoloji maddələri qeyri-üzvü material təbəqələrin içərisində yerləşdirə bilirlər. Hüceyrə membranını yaxşı keçə bilən ion təbiətli LDH (Layered Double Hydroxides) materialın içərisində müxtəlif dərmanları hüceyrəyə daşımaq mümkündür. Onun formasını istənilən şəkə salmaq olur və otaq temperaturunda saxlamaq olur. Alimlər Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen, and Gemfibrozil kimi qiymətli dərmanların LDH içərisinə asanlıqla daxil etməyi öyrənmişlər. Dərman daşıyan LDH kapsulunu idarə etmək, tənzimləmək və istiqamətləndirmək olur. Maqnit nanohissəciklərlə bu tip dərmanları daha da təkmilləşdirmək mümkündür.



Maraqlı bir üsuldən və spesifik kimyəvi maddələrdən istifadə edərək Kaliforniya alimləri hüceyrəyə daxil ola bilən maqnit nanohissəciklər yaratmışlar hansı ki, onlar işığın təsiri ilə daşdığı dərmanları asanlıqla boşalda bilirlər



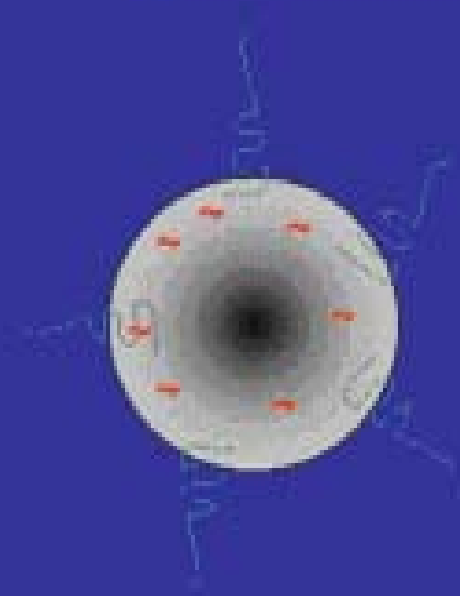
Louisiana State University tədqiqatçıları maqnetit əsaslı nanohissəciklə xərçəng hüceyrəsinə dərman daşıyan funksionallaşdırılmış nanodərman hazırlamışlar. Onlar qara ciyərdə əmələ gələn şişin metastaz verməsinin qarşısını bu nanodərmanla almışlar

a) nanodərman xərçəng hüceyrələri tərəfindən yaxşı udulur

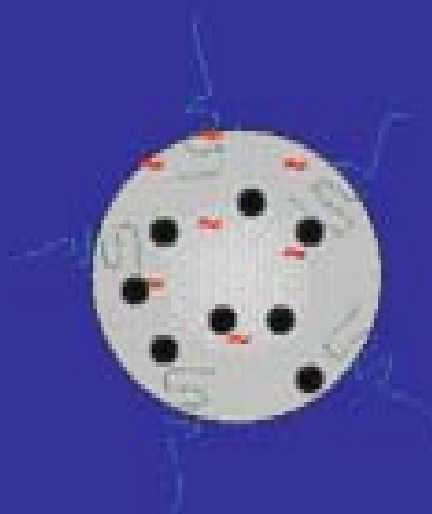
c) bu zaman MR şəkillərin həssaslığı xeyli artır

d) toksik deyil və makrofaq hüceyrələr onları yaxşı utulizasiya edir

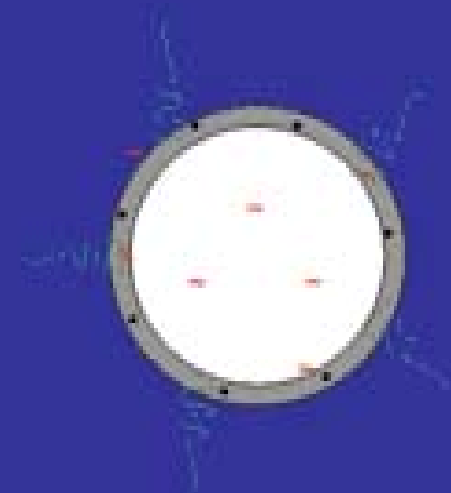
Spesifik və tənzimlənən dərman daşıyıcı nanohissəciklər



Maqnit nüvəli Polimer
Nanohissəcik



Maqnit-polimer
nanohissəcik



Maqnit - polimer
nanohalqa

Hipertermiya

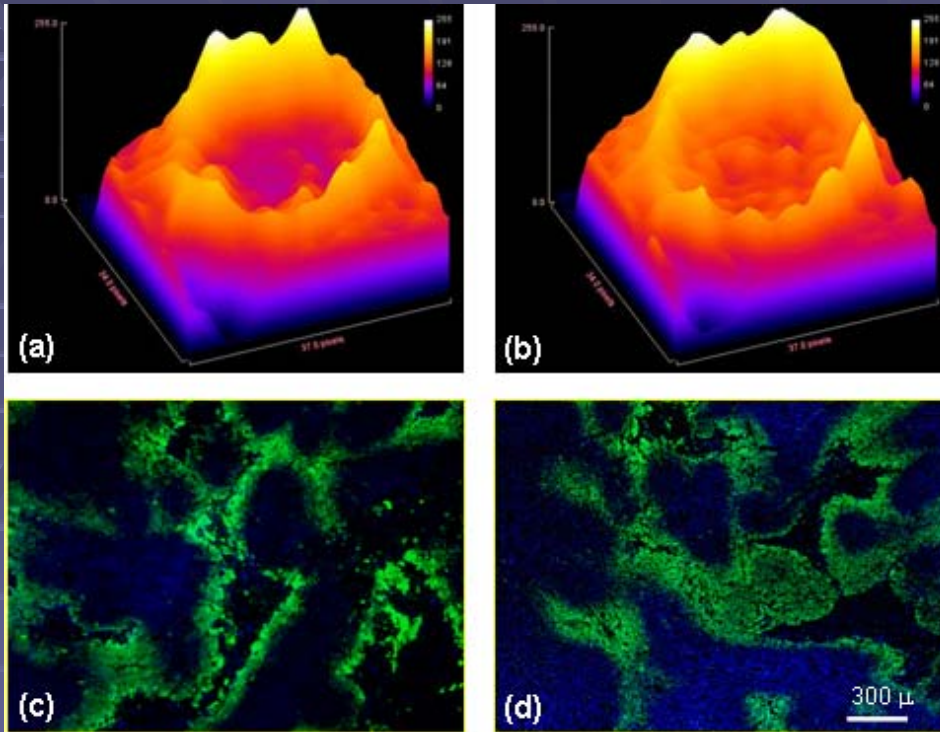


Hipertermiyanın insan orqanizminə təsir effekti hələ 19-cu əsrdən məlumdur. Şişlərin müalicəsində yüksək temperaturdan uzun müddətdir istifadə edirlər. Əlbəttə tək temperaturla şişi birbaşa məhv etmək mümkün olmasa da onu digər üsullara, məsələn radiomüalicəyə həssas edir. Buna baxmayaraq həkimlər bu üsulun çətin və effektiv olmadığından həmişə şikayətlənirdilər.

Son zamanları nanotexnologiya bu metodu yüksək dəqiqliklə tətbiq etməyə imkan vermişdir. Optik, maqnit rezonans üsulunu və maqnit nanohissəciklərin aktivləşdirilməsi üsullarını birləşdirərək mülayim temperaturlarda şişlərin qarşısını almaq mümkündür.

Hipotermiya üsulu ilə şişlərin müalicəsi prosedurası belədir: maqnit nanohissəcik maqnit sahəsinin köməyiylə şiş olan nahiyyəyə istiqamətləndirilir, nanohissəciklər şişin ətrafında toplandıqdan sonra maqnit sahəsilə onları ossilyasiya etməyə məcbur edirlər. Uduan maqnit enerjisi mexaniki rəqslərə sərf olduğundan maqnit nanohissəciklər qızır. Maqnit nanohissəciklərindən ayrılan istilik şişin məhv olmasına səbəb olur.

Hipertermiya



Şişin DCE-MRI təsviri, rəng psevda rəngdir, şişin natural öz rəngi deyil

(a) Şişin mərkəzinə hipertermiya nəticəsində az qan gəlir

(b) Hipertermiyadan sonra qan axımı tamamilə dayanır

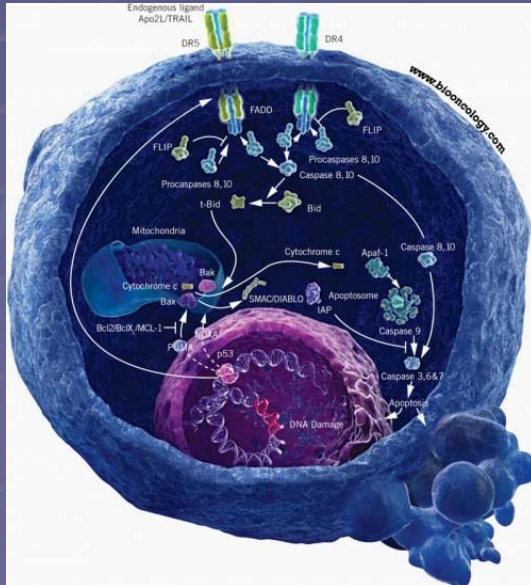
Immunofluoresens boyaq maddəsi mərkəzdə hipoksiya olan yerlərdə yaşıl rəngə, qan axan yerlərdə göy rəngdə olur.

(c) Temperaturla təsirdən əvvəl

(d) Temperaturla təsirdən sonra



Hipertermiyanın əsas fəsadlarından biri neyrotoksiklikdir. Yüksək temperaturlarda şiş ətrafında olan sinir ucları korlanır və toxumalar iflic ola bilər. Bu problemi aradan qaldırmaq üçün maqnit Nanohissəciklərindən istifadə problemin həllində xeyli irəliləşlərə səbəb olmuşdur. Çanaqda şişin ətrafında sinir uclarının iflic Aydın görünür

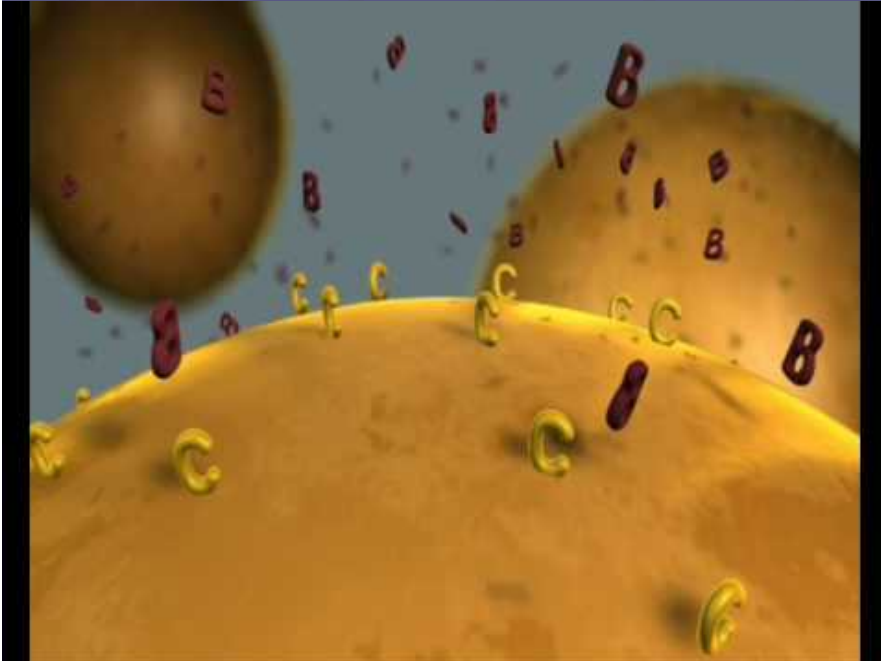


Hipertermiyada maqnit maye daha effektivdir. Maqnit Maye hüceyrəyə daha effektiv daxil olur və onun tərkibində olan maqnit nanohissəciklər daha yaxşı hərəkət edə bilər. Maqnit mayenin tətbiqi ilə apoptozisin dayandırılması təmin etmək olur.

Hüceyrələrin izolyasiya edilməsi



TGI 1200 Cell Isolation system avtomatlaşdırılmış toxumalardan endotelial, özül hüceyrələrinin izolə edilməsi üçün işlədilən qurğudur.



Maqnit separasiya üsulu 80-ci illərdən Dyna Tərəfindən təklif edilmişdir və immunologiya, hüceyrə biologiyası və genomika kimi elmlərin inkişafında böyük rol oynamışdır. Maqnit nanohissəciklərinin alınması ilə bu texnologiya daha da təkmilləşmək yolundadır.

DIQQƏTİNİZƏ GÖRƏ

ƏSƏ

E

ƏN

