

نرگس فراهانی، دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی، دانشگاه آزاد واحد علوم دارویی
دکتر طاهره ناجی، دانشیار و مدیر گروه علوم پایه دانشگاه آزاد واحد علوم دارویی

تاثیر نانو ذرات بر اپی ژنتیک

حیاتی بیولوژیکی در فرایندهای رشد و نمو و تمایز در موجودات متعدد هستند (۲). مکانیسم های اپی ژنتیک نابجا می تواند به پیامدهای ناهنجار مانند بیماری های قلبی عروقی، بیماری های عصبی، چاقی، آشفته گی های متابولیک، بیماری های استخوانی و انواع سرطان ها شود (۳).

نانو ذرات

به ذراتی به اندازه ی ۱ تا ۱۰۰ نانومتر، نانوذرات می گویند. بیشتر عناصر جامد می تواند در ابعاد نانو تولید شود، مانند نانوذرات نقره یا نانوذرات آهن. همچنین بیشتر اکسیدهای فلزی نیز میتواند در ابعاد نانو تولید شود، مانند نانوذرات اکسید نقره. اندازه ذرات تا ۱۰۰ نانومتر تعیین کننده تغییرات ویژگی های فیزیکی و شیمیایی نانوذرات در مقایسه با مقیاس بزرگتر آنهاست. برای نمونه واکنش شیمیایی، رسانش الکتریکی، نقطه ذوب و مغناطیس همگی وابسته به اندازه هستند. این پدیده برخاسته از افزایش مساحت سطحی نانو مواد و افزایش سطح تماس با مواد پیرامون و در نتیجه تغییر در واکنش پذیری آنهاست (۱). برای نمونه: ذرات دی اکسید تیتانیوم (TiO₂) در اندازه ی زیر ۵۰ نانومتر رنگ سفید خود را از دست می دهد و بی رنگ می شود. انواع دیگر ذرات که دارای عایق بندی الکتریکی هستند در اندازه نانو، رسانا می شود و مواد دارای انحلال پذیری پایین می توانند پایداری بیشتری را در اندازه زیر ۱۰۰ نانومتر پیدا کنند (۴). از خصوصیات دیگر نانو ذرات می توان به ضریب پراکندگی اشاره کرد که دارای نسبت معکوس با اندازه

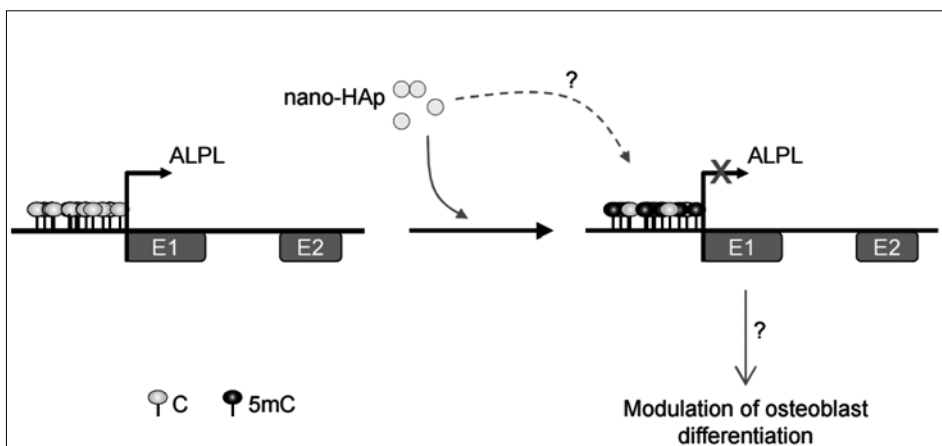
در دهه گذشته به کارگیری از نانوذرات در زمینه های گوناگون زندگی، افزایش یافته است. برای نمونه بهره مندی در صنایع شیمیایی، تکنولوژی مواد غذایی مواد آرایشی و دیگر زمینه ها. این افزایش گسترش صنعت نانو تکنولوژی است که بر اساس طرح ملی نانو تکنولوژی دولت آمریکا با نام "شناسایی و پایش موادی در اندازه هایی از ۱ تا ۱۰۰ نانومتر و کشف پدیده های ویژه وابسته با آن" در دستور کار آن دولت قرار گرفته است.

گرچه قرارگیری انسان در برابر مواد نانو ذرات با شتاب چشمگیری روبه افزایش است، اما کارایی آن بر روی تندرستی انسان به گونه ای بایسته چندان شناخته نیست. بدین روی چند سالی است، به پدیده ی کارایی دگرگونی اپی ژنتیکی، در زیربنای کنش و واکنش های (محیط - ژن) بیشتر مورد توجه قرار گرفته شده و این زمینه یعنی چند و چون کارایی نانو ذرات ها در بدن، بستری برای پژوهش های بیشتری در زمینه ی کاربرد نانو ذرات ها و اپی ژنتیک شده است (۱).

اپی ژنتیک چیست؟

الگوی نمود ژن برای شمار فراوانی از نسل های یاخته ها پایدار می ماند. در گذر زمان و در پاسخ به فاکتورهای محیطی، در نقاط دقیقی، با دگرگونی های تازه فرایند فرگشت پدید می آید. تعاریف متعددی برای اپی ژنتیک وجود دارد، از جمله اطلاعات تنظیم بیان ژن که در توالی DNA بیان نمی شود و از یک نسل (در سلول ها یا موجودات) به نسل بعدی انتقال می یابد.

در سلول های پستانداران سه مکانیسم پایه در اپی ژنتیک تنظیم کننده بیان ژن است، در بر گیرنده متیلاسیون DNA، تغییرات هیستونی و RNA های غیرکدکننده پروتئین (ncRNAs) است. تغییرات در هر سه سطح دارای نقش های



ذرات است، از آنجا که ضریب پراکندگی نسبت معکوس با اندازه ذرات را دارد این مساله میزان انتشار و پراکندگی بالا و مکانیسم انتقال نانوذرات در محیط را توجیه می کند (۵).

(شکل ۱) تغییر متیلاسیون DNA در استئوبلاست ناشی از قرارگیری در معرض نانو هیدروکسی آپاتیت

اثرات نانوذرات بر متیلاسیون DNA

نخستین گزارش در باره ی کارایی یک ماده در اندازه نانو روی متیلاسیون DNA، حدود هفت سال پیش منتشر شد. پژوهشگران در این بررسی یک لایه از سلول های کراتینوسیت لایه اپیدرم را به مدت ۲۴ ساعت در محلول نانو ذره SiO_2 با قطر ۱۵nm قرار دادند، نتیجه آن، کاهش بیش از ۲۰ درصد در متیلاسیون کلی DNA بود (۶).

نانو ذره هیدروکسی آپاتیت با ترکیب مشخص استوکیومتری $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ و ساختار کریستالوگرافی هگزاگونال شش وجهی، یکی از کاراترین بیوسرامیک ها در پزشکی و دندانپزشکی است. این نانوذرات با خواص زیستی ویژه خود و همسانی ساختاری فراوان با بافت سخت استخوان، در چند سال گذشته مورد پسند واقع شده است. از جمله کاربردهای پزشکی این ترکیب می توان به ارتوپدی، دندانپزشکی (مواد دندان ترمیمی و در ایمپلنت های فک و دهانی)، سیستم های رهایش دارو یا پروتئین با توان آزادسازی کنترل شده و کاربرد در بیوسنسورها اشاره کرد.

بررسی های تازه HA و همکارانش افزایش بیش از ۴۰ درصدی متیلاسیون پروموتور ژن آلکالین فسفاتاز (ALPL) استئوبلاستی در سلول های استرومایی مغز استخوان موش را پس از درمان با نانو هیدروکسی آپاتیت گزارش کرد (۷) (شکل ۱). همچنین مشخص شد که هیدروکسی آپاتیت به عنوان یک تنظیم کننده و سیگنال کلیدی برای خاموش کردن تمایز سلول های استئوبلاست در گام های آغازین و روشن کردن ژن های درگیر در تنظیم کلسیفیکاسیون سلول ها و ایجاد تغییرات برگشت ناپذیر در آنها عمل کرده و در نتیجه باعث افزایش بیماری های هموستتاز کلسیم فسفات مانند نارسایی مزمن کلیه می شود.

اثر نانوذرات بر روی تغییرات پسا ترجمه ی هیستون ها

بر پایه ی یک پژوهش تازه، هسته سلول های سرطان سینه که تحت درمان (Quantum Dot) یا نقطه کوانتومی با کادمیوم تلورید (یک نانوماده که در حال حاضر به عنوان یک ابزار عکس برداری، درمانی تشخیصی استفاده می شود) قرار گرفته اند دچار هیپو استیلشن H_3 فشرده شدن ساختار کروماتین می شود (۸).

نانو ذرات نقره یکی از ترکیبات نانو است که استفاده بسیاری در حوزه های مختلف مانند پوشش های ضدباکتری، مواد آنتی استاتیک، ابررساناها و بیوسنسورها دارد. این ذرات با رخنه به درون هسته ی سلول و اثر بر روی آنزیم های مختلف دخیل در بازآرایی مجدد ساختار کروماتین نظیر آنزیم هیستون داستیلاز در ساختار کروماتین اختلال ایجاد می کنند (۹).

تاثیر نانوذرات بر روی بیان ncRNA

پژوهش های Hlapana و همکارانش از نخستین بررسی های انجام شده برای آزمون ترکیبات نانو روی بیان ncRNA ها بود. در این بررسی با بهره گیری از یک مدل موشی، دگرگونی های چشمگیری در نمود 16ncRNA در شش موش هایی که در برابر معرض نانوذرات دی اکسید تیتانیوم قرار گرفته بودند، دیده شد که در میان آنها mmu-mir-449a بیشترین تغییرات را در مقایسه با کنترلگرها داشت. همین پژوهش نشان داد که TiO_2 نانوذرات منجر به تورم شش ها می شود (۱۰). همچنین بررسی های Balansky و همکارانش نشان داد که درمان

6- Gong C, Tao G, Yang L, Liu J, Liu Q, Zhuang Z. SiO₂ nanoparticles induce global genomic hypomethylation in HaCaT cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;397(3):397-400

7- Ha SW, Jang HL, Nam KT, Beck GR Jr. Nano-hydroxyapatite modulates osteoblast lineage commitment by stimulation of DNA methylation and regulation of gene expression. *Biomaterials*. 2015;65:32-42

8- Choi AO, Brown SE, Szyf M, Maysinger D. Quantum dot-induced epigenetic and genotoxic changes in human breast cancer cells. *J Mol Med (Berl)*. 2008;86(3):291-302.

9-Dubey P, Matai I, Kumar SU, Sachdev A, Bhushana B, Gopinath P. Perturbation of cellular mechanistic system by silver nanoparticle toxicity: cytotoxic, genotoxic and epigenetic potentials. *Adv Colloid Interface Sci*. 2015;221:4-21.

10- Halappanavar S, Jackson P, Williams A, et al. Pulmonary response to surface-coated nanotitanium dioxide particles includes induction of acute phase response genes, inflammatory cascades, and changes in microRNAs: a toxicogenomic study. *Environ Mol Mutagen*. 2011;52(6): 425-439

4711- Balansky R, Longobardi M, Ganchev G, et al. Transplacental clastogenic and epigenetic effects of gold nanoparticles in mice. *Mutat Res*. 2013;751-752:42-48

12-Eom HJ, Chatterjee N, Lee J, Choi J. Integrated mRNA and micro RNA profiling reveals epigenetic mechanism of differential sensitivity of Jurkat T cells to AGNPs and Ag ions. *Toxicol Lett*. 2014;229(1):311-318

با نانو ذرات طلا در موش های باردار منجر به تغییر بیان miRNA-28 در بافت جنین آنها می شود(۱۱).

پیامدهای قرارگیری در معرض نانوذرات روی نمود miRNA در انسان، تنها در محیط های برون تنی (in vitro) بررسی شده است. پژوهش Emo نشان داد که قرارگیری سلول های Jurkat T در برابر نودرات نقره منجر به تغییر بیان miRNA-63 می شود(۱۲). رویهمرفته، داده های کنونی نشان می دهد که قرارگیری در معرض نانو ذرات می تواند تغییراتی را در بیان miRNA ایجاد کند، هر چند که مکانیسم های زیربنای آن ناشناخته است.

نتیجه گیری

با توجه به دامنه گسترده حوزه های کاربری نانوذرات، قرارگیری انسان در معرض آنها با سرعت زیادی روبه افزایش است. گرچه در باره ی پیامد های اپی ژنتیکی این مواد، گزارش های انجام شده، ولی برای نمایاندن تصویر روشن و کامل اثرات این پدیده نیاز به پژوهش های بیشتری دارد. این آزمون ها نه تنها از دیدگاه اپی ژنتیکی، مکانیسمی و اپی ژنومی، بلکه همچنین از نظر اثرات داده های مربوط به ویژگی های ذاتی نانوذرات همچون ترکیب، اندازه، بار و اینکه آیا این ذرات به واسطه شرایط خارجی سمحیطی قابل تغییر- تخریب هستند یا خیر، نیازمند بررسی هستند. بهر روی چالش مهم پیش روی در این زمینه: تعیین پیامدها و اثرات احتمالی تغییرات ژنتیکی ناشی از قرارگیری در معرض نانوذرات خواهد بود.

منابع:

1-Sierra MI, Valdes A, Fernandez AF, Torrecillas R, Fraga MF. *Int J Nanomedicine*. 2016; 11:6297-6306. Epub 2016 Nov 25.

2-Jaenisch, R.; Young, R. Stem cells, the molecular circuitry of pluripotency and nuclear reprogramming. *Cell* 2008, 132, 567-582

3-Min-Husiung pan, Ching-Shu Lai, Jia-Ching Wu, Chi-Tang Ho. *Epigenetic and Disease Target*. 2013, 19, 6156-6185

4-Colvin VL. The potential environmental impact of engineered nanomaterials. *Nat Biotechnol*. 2003;21(10):1166-1170

5-Kaluza S, Bladerhaar JK, Orthen B, et al. Work place exposure to nanoparticles. In: Kosk-Bienko J, editor. EU-OSHA Report. European Agency for Safety and Health at Work; 2010