DOI: 10.48305/jims.v40.i674.0398

مجله دانشکده پزشکی اصفهان — سال چهلم/شماره‌ی ۶۷۴/هفته‌ی دوم مرداد ۱۴۰۱

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۲/۵ — تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۳/۱۰ — تاریخ چاپ: ۱۴۰۱/۵/۱۴

پپتیدهای زیست‌الهام، نسل جدیدی از حامل‌های انتقال ژن

هومن محمودی ازناوه[۱]، مریم نیکخواه[۲]

مقاله مروری

چکیده

ژن‌درمانی، نگرش نوینی است که با رویکرد تصحیح مواد ژنتیکی ناقص یا بیان درون یاخته‌ای پروتئین‌های درمانی صورت می‌پذیرد و این مهم در گروی به‌کارگیری سیستم‌های انتقال ژن کارآ با بازدهی بالاست. با وجود پیشرفت‌های نسبی که در انتقال ژن به کمک حامل‌های ویروسی به دست آمده است اما همچنان این روش‌ها با سدها و محدودیت‌هایی ازجمله ایمنی‌زایی، سمیت و ظرفیت پایین حمل ماده‌ی ژنتیکی مواجه‌اند که نیازمند تحقیقات بیشتر به منظور مرتفع نمودن آن‌هاست. روش جایگزینی که بدین منظور مورد استفاده قرار می‌گیرد، بهره‌مندی از سامانه‌ها و حامل‌های غیرویروسی است. لیپیدها، پلیمرها، پروتئین و پپتیدهای کاتیونی ازجمله پرکاربردترین ناقل‌های غیرویروسی هستند که با وجود کارآیی کمتر در فرایند انتقال مواد ژنی، به دلیل سمیت پایین‌تر، بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند. نانوحامل‌های جدید می‌بایست دارای توانایی انتقال ماده‌ی اسیدنوکلئیکی و محافظت از آن در برابر آندونوکلئازها، غلبه بر سدهای بیولوژیکی و رهایش ژن بوده و علاوه بر آن فاقد سمیت و قدرت تحریک سیستم ایمنی باشند. از جمله‌ی حامل‌های نسل جدید نانوپپتیدهای کایمریک با توانایی فشرده‌سازی مولکول اسید نوکلئیک، بهبود فرار آندوزومی آن به داخل سیتوپلاسم و کمک به ترابرد آن از سیتوزول به هسته است. در این مطالعه سعی گردیده است، مروری بر حامل‌های پپتیدی حمل‌کننده‌ی مواد ژنتیکی با تمرکز بر انواع کانژوگه شده با نانوذرات صورت پذیرد؛ چراکه بدین نحو استفاده از ویژگی‌های تشخیصی و درمانی نانوذرات در کنار بهره‌مندی از پتانسیل‌های پپتیدهای حمل‌کننده‌ی مواد ژنی امکان‌پذیر خواهد بود.

واژگان کلیدی: ژنتیک درمانی؛ تکنیک‌های انتقال ژن؛ پپتیدهای نفوذ یاخته‌ای؛ نانوذرات؛ زیست‌الهام؛ وکتورهای ژنتیکی

ارجاع: محمودی ازناوه هومن، نیکخواه مریم. **پپتیدهای زیست‌الهام، نسل جدیدی از حامل‌های انتقال ژن.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۱؛ ۴۰ (۶۷۴): ۴۱۱-۳۹۸

ژن‌درمانی

ژن‌درمانی (Gene therapy)، به عنوان روش جدیدی که هدف آن ترمیم و رفع عیب مواد ژنتیکی است شناخته می‌شود که هدف غایی آن، درمان اختلال‌های وراثتی یا اکتسابی به واسطه‌ی ترمیم، جایگزینی یا حذف عامل بیماری‌زا است. اگرچه به‌کارگیری مفهوم ژن‌درمانی به دهه‌ی ۱۹۶۰ باز می‌گردد اما برای نخستین بار در سال ۱۹۹۰ و با انتقال ژن به بیماری با لیمفوماي پیشرفته، جنبه‌ی بالینی به خود گرفت (۱). در جدول ۱ به تعدادی از رخدادهای بارز حوزه‌ی ژن‌درمانی اشاره شده است.

ژن‌درمانی با دو رویکرد کلی دنبال می‌گردد. در روش برون‌تنی (Ex vivo)، سلول‌هایی از فرد بیمار استخراج شده و مواد اسیدنوکلئیکی درمانگر به یاخته‌ها وارد می‌شود و در نهایت سلول‌های تیمار شده به بدن بیمار بازگردانده می‌شوند (۲). در روش دیگر ژن‌درمانی که به صورت درون‌تنی (in vivo) انجام می‌گیرد، ژن هدف می‌بایست به نحوی وارد بدن شده و پس از دستیابی به هسته‌ی یاخته‌ها، عملکرد درمانی خود را القا نمایند. با وجود پتانسیل‌های بالقوه‌ی این روش درمانی، همواره وجود محدودیت‌های مختلف، مانع از پیشرفت ژن‌درمانی به عنوان رویکرد بالینی فراگیر و با کارآیی بالا شده است. وجود سدهای سلولی، بزرگ‌ترین چالش رسانش ژن به درون سلول‌اند و در این راستا عدم وجود حامل‌های مناسب، یکی از محدودیت‌های همیشگی این روش درمانی به حساب می‌آید. مشخصات یک وکتور مناسب، نه تنها غلبه بر سدهای درون‌سلولی و قابلیت بالا در حمل مواد ژنتیکی به سلول‌هاست بلکه شامل عدم ایمنی‌زایی، عدم سمیت و زیست‌تخریب‌پذیری نیز هست. با توجه به موارد ذکر شده، بررسی سدهای سلولی (Cell barriers) در انتقال ژن، در راستای طراحی وکتورهای با کارآیی بالا ضروری به نظر می‌رسد. از این‌رو در ادامه به مهم‌ترین آن‌ها پرداخته شده است.

۱- دستیار پژوهشی، گروه نانوبیوتکنولوژی، دانشکده‌ی علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۲- دانشیار، گروه نانوبیوتکنولوژی، دانشکده‌ی علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: مریم نیکخواه: دانشیار، گروه نانوبیوتکنولوژی، دانشکده‌ی علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

Email: m_nikkhah@modares.ac.ir

جدول ۱. رخدادهای پر اهمیت در حوزه‌ی ژن‌درمانی

سال	رویداد
۱۹۶۱	DNA خارجی این امکان را دارد که به طور پایدار با ژنوم پستانداران ادغام شود (۳)
۱۹۷۲	پیشنهاد بحث در حوزه‌ی ژن‌درمانی مطرح شد (۴).
۱۹۹۰	نخستین انتقال ژن به بیماری با لیمفوما‌ی پیشرفته (۱).
۱۹۹۲	نخستین ژن‌درمانی توسط لیپوزوم‌های کاتیونی DC-col/DOPE انجام گرفت (۵).
دهه‌ی ۱۹۹۰ تاکنون	سایر سیستم‌های انتقال ژن شامل سیستم‌های ویروسی و سیستم‌های سنتزی غیرویروسی گسترش یافتند (۶).

سدهای انتقال ژن

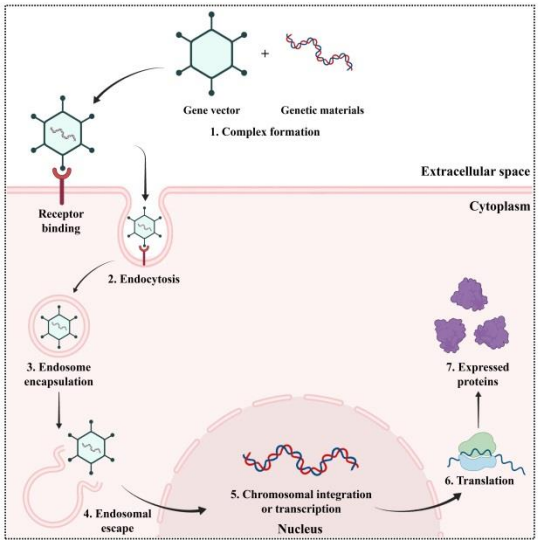
این سدهای بیولوژیک به دو دسته خارج و داخل سلولی تقسیم‌بندی می‌شوند (۷) که در ادامه به تفصیل مورد بررسی قرار خواهند گرفت.

سدهای خارج سلولی: اسیدهای نوکلئیک به دلیل ماهیت فیزیکوشیمیایی خود، از زمان تزریق در خون تا رسیدن به سطح سلول با چالش‌هایی از قبیل حذف توسط سیستم ایمنی، ناپایداری در سرم و توزیع غیرهدفمند در بدن روبرو می‌شوند؛ به عبارت دیگر پس از تزریق یک داروی اسیدنوکلئیکی به بدن فرد بیمار، سلول‌های ایمنی و نوکلئازها با شناسایی و اتصال به این مولکول‌های خارجی سعی در حذف آن‌ها دارند. علاوه بر موارد ذکر شده، توزیع غیراختصاصی در بافت‌های بدن و حذف توسط کلیه، از دیگر چالش‌های خارج سلولی داروهای اسیدنوکلئیکی است.

سدهای درون سلولی در رسانش ژن: مقصد نهایی انتقال ژن به سلول، هسته‌ی آن است. پس از ورود ژن به هسته، این مولکول یا توسط ادغام با ژنوم وظیفه‌ی خود را به سرانجام می‌رساند و یا درون این اندامک با استفاده از عوامل گوناگون، مقدمات ترجمه‌ی پروتئین‌ها را فراهم می‌نماید که در نهایت از خواص درمانی آن استفاده می‌گردد. در طی مسیر انتقال ژن از غشای سلول به هسته که در شکل ۱ نیز به آن اشاره شده است، سدها و محدودیت‌های متعددی به چشم می‌خورند که قادرند در فرایند ژن‌رسانی اختلال ایجاد نمایند که به طورکلی شامل غشاء سلولی، آندوزوم و غشاء هسته هستند.

غشاء سلولی، اولین سد در ژن‌درمانی

وکتورهای حمل‌کننده‌ی مواد اسیدنوکلئیکی جهت عبور از غشاء پلاسمایی و ورود به یاخته از دو مسیر کلی استفاده می‌نمایند که در شکل ۲ نشان داده شده است. این سیستم‌ها یا باید به گیرنده‌ی اختصاصی در سطح غشای پلاسمایی متصل شده و به صورت هدفمند وارد سلول شوند یا به صورت غیرهدفمند به واسطه‌ی مکانیسم‌های گوناگون توسط یاخته‌ها برداشت شوند. سیستم‌های هدفمند از طریق بیومولکول‌هایی که سطح وکتور را پوشش می‌دهند به گیرنده‌های ویژه‌ی خود متصل شده و از مسیر آندوسیتوز وابسته به گیرنده (Receptor mediated endocytosis) از سد غشای پلاسمایی عبور می‌نمایند (۸). در آن سو، سیستم‌های غیرهدفمند از طریق برقراری میانکنش‌های الکتروستاتیک با غشای پلاسمایی توسط یاخته‌ها جذب می‌شوند (۹). وجود پروتئین‌ها و قندهای سطحی غشاء که منجر به منفی شدن بار سطحی آن می‌شوند از یک‌سو و بار مثبت وکتورهای ژنی از سوی دیگر زمینه را جهت این‌گونه میانکنش‌ها فراهم می‌آورند (۱۰، ۱۱).

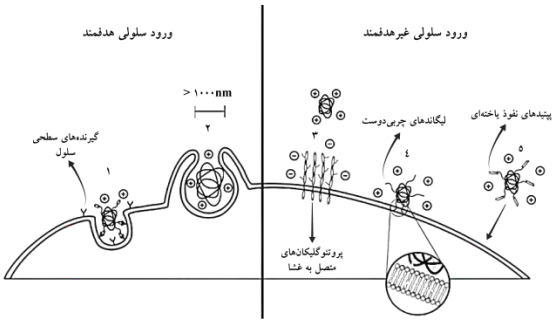


شکل ۱. مکانیسم انتقال مواد اسیدنوکلئیکی توسط حامل به سلول و بیان پروتئین هدف. ۱. ایجاد کمپلکس بین ژن و حامل مورد نظر، ۲. عبور کمپلکس از غشای سلول از مسیر آندوسیتوز، ۳. ایجاد آندوزوم و محبوس شدن کمپلکس در آن، ٤. فرار کمپلکس از آندوزوم، ۵. ورود ژن به هسته، الحاق به کروموزوم یا رونویسی از آن ٦ و ۷. ترجمه و بیان پروتئین مربوطه

آندوزوم، دومین سد در ژن‌درمانی

وکتورهای ژنی پس از عبور از سد غشای پلاسمایی، از طریق مسیر آندوسیتوزی، ایجاد آندوزوم اولیه و سپس آندوزوم ثانویه می‌نمایند (۱۲). در وزیکول‌های ثانویه pH تا حدود ۵/۵ کاهش می‌یابد و آنزیم‌های گوارشی لیزوزوم نسبت به تخریب ذرات بلعیده شده اقدام می‌نمایند (۱۳).

به این ترتیب چنانچه وکتورهای حاوی بیومولکول‌های اسیدنوکلئیکی توانایی فرار از آندوزوم را نداشته باشند، در آن به دام افتاده و هضم مواد ژنتیکی درمانگر به واسطه‌ی آنزیم‌ها، مانع از انجام ژن‌درمانی موفق خواهد شد. بنابراین دارا بودن توانایی فرار از آندوزوم یک قابلیت حیاتی برای سیستم‌های حمل ژن است. وکتورهای ژنی با رویکردهای مختلفی سعی در فرار آندوزومی دارند که از جمله‌ی مهم‌ترین آن‌ها می‌توان لیپیدهای یاری‌رسان (Helper lipid) (۱۴)، خاصیت اسفنج پروتونی (Proton sponge effect) (۱۵) و استفاده از پپتیدهای فیوزوژنیک (Fusogenic peptides) اشاره نمود (۱۶).



شکل ۲. مکانیسم‌های گوناگون عبور ذرات از غشای سلولی. ۱. آندوسیتوز وابسته به گیرنده، ۲. فاگوسیتوز برای ذرات بزرگ، ۳. آندوسیتوز غیراختصاصی به‌واسطه‌ی میانکنش الکتروستاتیک ذرات با پروتئوگلیکان‌های (Proteoglycans) متصل به غشا، ٤. میانکنش‌های آب‌گریز (Hydrophobic interaction) غیراختصاصی با فسفولیپیدهای غشا به کمک لیگاندهای چربی‌دوست و ۵. استفاده از پپتیدهای نفوذکننده به یاخته (۱۷)

بهره‌مندی از پپتیدهای فیوزوژنیک

کنکاش چگونگی عفونت‌زایی ویروس‌ها، به شناسایی پپتیدهای متعددی منجر شد که در ساختار پوشش کپسیدی این موجودات حضور داشته و در فرایند انتقال ژنوم ویروسی مؤثر هستند که از جمله‌ی آن‌ها می‌توان به پپتید فیوزوژنیک ویروس آنفولانزا (HA2) (۱۸) اشاره نمود که عاملی جهت فرار آندوزومی است. استفاده از این‌گونه پپتیدها در ساختار حامل‌های ژنی می‌تواند سبب بهبود خواص رسانش ژنی شود. این بخش به تفصیل در ادامه بسط داده خواهد شد.

غشاء هسته، سومین سد در ژن‌درمانی

عملکرد اصلی پوشش هسته‌ای، حفاظت از ژنوم و ماده‌ی وراثتی در برابر فضای ناپایدار سیتوپلاسمی است. در ابتدا تصور می‌شد که پوشش هسته‌ای در برابر تمامی مواد عملکردی کاملاً تراوا دارد اما تحقیقات تکمیلی نشان دادند که برخلاف تصور پیشین، انتقالات مواد از غشای این اندامک تحت نظارت و کنترل پیچیده‌ای قرار دارد. همچنین نشان داده شد که این بخش از ورود مواد ژنتیکی خارجی نیز جلوگیری می‌نماید (۱٤).

رویکردهای رسانش مواد ژنتیکی به سلول

رویکردهای فیزیکی رسانش ژن به سلول: بنابر مطالب ذکر شده، پر واضح است که یکی از ابتدایی‌ترین راهکارها جهت فائق آمدن بر سدها و غشاهایی که در برابر ژن‌درمانی وجود دارد، استفاده از نیروهای فیزیکی است. برخی از این روش‌ها شامل ریز تزریقی (Microinjection) (۱۵)، تفنگ ژنی (Gene gun) (۱۶)، الکتروپوریشن (Electroporation) (۱۹) و روش‌های مافوق صوت (Ultrasound) (۲۰) هستند.

رویکردهای شیمیایی رسانش ژن به سلول: در رویکردهای شیمیایی که تحت عنوان روش‌های سنتزی نیز از آن‌ها یاد می‌شود؛ از وکتورهای سنتزی و غیرزیستی جهت رسانش مواد اسیدنوکلئیکی درمانگر به یاخته‌ها استفاده می‌گردد. در دهه‌ی ۱۹۶۰ میلادی برای نخستین بار از وکتورهای سنتزی DEAE-dextran استفاده شد (۲۱) و از آن پس به دلیل مزایای این‌گونه حامل‌ها از جمله روش سنتز سریع و آسان و نیز سمیت سیستماتیک پایین، استفاده از رویکردهای شیمیایی افزایش یافت.

انواع وکتورهای ژنی (Gene vectors)

وکتورهای ژنی را می‌توان به دو دسته‌ی کلی حامل‌های ویروسی و غیرویروسی تقسیم‌بندی نمود.

۱- وکتورهای ویروسی: ویروس‌ها از طریق انتقال مواد ژنتیکی خود به هسته‌ی یاخته‌ی میزبان، سبب ایجاد عفونت می‌شوند. به عنوان مثال، آدنوویروس‌ها از طریق طی مسیر بیولوژیک زیر این امر را رقم می‌زنند: متصل شدن پوشش کپسیدی ویروس به گیرنده‌های غشای پلاسمایی یاخته میزبان، ورود از طریق مسیر آندوسیتوزی، فرار آندوزومی و گریز به سیتوپلاسم، انتقال درون سیتوپلاسمی از طریق میکروتوبول‌ها به سمت هسته و در نهایت اتصال به پوشش هسته‌ای و رسانش مواد ژنتیکی از طریق منافذ آن (۲۲). وجود چنین مکانیسمی در اغلب ویروس‌ها، این موجودات را به کاندید مناسبی جهت مطالعات ژن‌درمانی تبدیل نموده است. با وجود مشخصه‌ی بارز ویروس‌ها یعنی رسانش ژن با کارآیی بالا، محدودیت‌های گوناگونی از جمله ایمنی‌زایی، هزینه‌بر بودن، عدم اختصاصیت سلولی و محدودیت اندازه‌ی محموله استفاده‌ی از آن‌ها را نه تنها در ژن‌درمانی با معضلاتی روبه‌رو کرده است بلکه بخش اعظمی از پژوهش‌های این حوزه را نیز به سمت طراحی وکتورهای غیرویروسی سوق داده است (۲۳).

۲- *وکتورهای غیرویروسی:* بنابر مطالب ذکر شده، محدودیت‌های ناقل‌های ویروسی سبب ایجاد نیاز برای حامل‌های غیرویروسی جدیدی شد تا بتوانند فرایند رسانش مواد ژنتیکی درمانگر را با کارآیی بالا عملی نمایند. وکتورهای غیرویروسی دارای ایمنی‌زایی کمتر، سنتز آسان‌تر و کم هزینه‌تری هستند و محدودیتی در اندازه‌ی محموله‌ی اسیدنوکلئیکی ندارند؛ اما از جانب دیگر در مقایسه با وکتورهای ویروسی، بازده رسانش ژن پایین‌تری داشته و قادر به ایجاد اثرات متابولیکی پایداری نیستند. از جمله‌ی مهم‌ترین و شناخته‌شده‌ترین وکتورهای غیرویروسی می‌توان به ناقل‌های لیپیدی، پلیمری، پپتیدی و نانوذرات معدنی اشاره نمود (٦).

ناقل‌های پپتیدی

حامل‌های پپتیدی مورد استفاده در رسانش اسیدهای نوکلئیک، اغلب ترکیبی از موتیف‌های (Motifs) عملکردی هستند که هر کدام نقشی به خصوص در عبور از سدهای سلولی دارند (٢٤). در بخش قبل سدهای دخیل در انتقال ژن مورد بررسی قرار گرفت؛ بر این اساس وکتورهای پپتیدی مرکب یا کایمریک (Chimeric) با دارا بودن ٤ نوع موتیف مختلف می‌بایست قادر به عبور از این چالش‌ها باشند (جدول ٢).

١) مولکول اسید نوکلئیک را فشرده کرده و بار منفی آن را خنثی کنند تا از یک طرف ابعاد نانومتری کمپلکس حامل- محموله‌ی ژنی جهت فرایند آندوسیتوز فراهم شود و از طرف دیگر آن را از اثر آنزیم‌های آندونوکلئاز حفظ نماید.

٢) در سطح سلول‌های هدف توسط گیرنده‌های ویژه‌ای شناسایی شود.

٣) مکانیسم و فرایند فرار آندوزومی را تسریع نماید.

٤) به انتقال ژن از سیتوزول به هسته کمک نماید (٢٥).

این‌گونه حامل‌ها عمدتاً به دو روش سنتز فاز جامد (Solid phase) و مهندسی ژنتیک (Genetic engineering) تهیه می‌شوند. اغلب توانایی دست‌ورزی در پپتیدهایی که با رویکرد فاز جامد سنتز می‌شوند با معایبی روبرو هستند که از جمله‌ی آن‌ها می‌توان به هزینه‌بر بودن فرایند سنتز و نیز محدودیت در اندازه‌ی پپتید اشاره نمود. با وجود محدودیت‌ها، این پپتیدها هم به عنوان جز اصلی (٢٦، ٢٧) و هم به عنوان بخشی از وکتورهای غیرویروسی مورد استفاده قرار گرفته‌اند (٢٨، ٢٩).

دومین روش جهت تهیه‌ی وکتورهای پپتیدی تولید آن‌ها به صورت پروتئین‌های نوترکیب است که یکی از نقاط قوت آن، عدم وجود محدودیت در طول پروتئین سنتزی است. اگرچه طراحی و سنتز چنین پروتئین‌های نوترکیبی جهت کاربرد در ژن‌درمانی در دهه‌ی ٩٠ به کار گرفته شد (٣٠، ٣١) اما به دلیل کارآیی نامناسب و سنتز دشوار، پیشرفت در این حوزه به کندی صورت می‌گرفت. با گسترش روش‌های فناوری DNA نوترکیب و مهندسی ژنتیک، مطالعه و تحقیق پیرامون این وکتورها گسترش چشم‌گیری یافت.

در اصل ایده‌ی اولیه‌ی طراحی و سنتز پپتیدهای نوترکیب برای رسانش مواد اسیدنوکلئیکی درمانگر از ویروس‌ها الهام گرفته شد و موجب گردید تا به این‌گونه بیومولکول‌ها پپتیدهای زیست‌الهام (Biomimetic peptides) اطلاق شود. همان‌طور که در ویروس‌ها وظیفه‌ی اصلی انتقال ژن به یاخته‌ی میزبان را مجموعه‌ای از پروتئین‌ها انجام می‌دهند، استفاده از موتیف‌های عملکردی هر کدام از آن‌ها در کنار هم و طراحی و سنتز پروتئینی نوترکیب می‌تواند سبب ایجاد وکتوری مناسب جهت انتقال ژن باشد (٣٢-٣٤).

جدول ٢. مهم‌ترین توالی‌های پپتیدی متراکم‌کننده‌ی DNA (٣٥)

پپتید	توالی	اندازه‌ی کمپلکس (نانومتر)	محدودیت‌ها	مزایا
Mu	MRRAHHRRRRASHRRMRGG	٨٠-١٠٠	تشکیل کمپلکس‌های ناهمگون، عدم توانایی فرار آندوزومی	ایجاد ذرات پایدار
TAT	TGRKKRRQRRR	٣٠٠-۴٧٠	فشرده‌سازی پایین DNA، عدم توانایی فرار آندوزومی	توانایی نفوذ به سلول
Tyr-TAT	TTGRKKRRQRRR	٧٨-١٠٢	ایجاد کلوخه (اگریگاسیون)	فشرده‌سازی کارآمد DNA
Histones	H2B 126aa H1 4F 387aa at the 3’ end H1 (S/TPKK peptides) 34mer: ATPKKSTKKTPKKAKKPA 16mer: ATPKKSTKKTPKKAKK	اندازه‌گیری نشده است	به صورت بالقوه دارای توانایی ایمنی‌زایی، عدم توانایی فرار آندوزومی	فشرده‌سازی کارآمد DNA

برای مثال وکتور پپتیدی که شامل قسمت‌های گوناگونی ازجمله بخشی از توالی هیستون H2 به منظور اتصال و فشرده‌سازی DNA، پپتید فیوزوژنیک جهت فرار آندوزومی و توالی هدف‌گیرنده‌ی HER2 است، به عنوان حامل ژن به سلول‌های سرطانی سینه طراحی و گزارش شده است (۲۵).

انواع موتیف‌های بیولوژیک در ژن‌رسانی

موتیف‌های بیولوژیک به منظور افزایش کارآیی رسانش ژن به یاخته‌های پستانداران مورد مطالعه و بررسی قرار گرفته‌اند. برخی از این موتیف‌ها به شرح زیر هستند.

پپتیدهای فشرده‌کننده‌ی DNA: تشکیل فرم فشرده و پایدار کمپلکس حامل DNA جهت ژن‌درمانی در شرایط درون و برون‌تنی حیاتی است. در موجودات زنده متراکم‌سازی و سازمان‌بندی DNA به واسطه‌ی پپتیدهای کاتیونی غنی از باقی‌مانده‌های (Residue) بازی (لایزین، آرژنین و هیستیدین) انجام می‌گیرد.

هیستون‌ها: هیستون‌ها، پروتئین‌هایی با درصد بالایی از اسیدآمینه‌های بازی هستند که وظیفه‌ی اصلی متراکم‌سازی و سازمان‌بندی DNA را بر عهده دارند. توالی جایگیری در هسته (Nuclear localization signal) NLS بخش مهمی از ساختار این پروتئین‌هاست که ورود آن‌ها را به هسته امکان‌پذیر می‌سازد؛ در نتیجه این دسته از پروتئین‌ها دو پارامتر مهم را جهت کاربرد به عنوان حامل‌های ژنی در اختیار دارند (۳۶، ۳۷). نتایج حاصل از انتقال مواد ژنتیکی از طریق هیستون‌ها نشان داده است که هیستون H1 با بازده بالا قادر است به لیپوزوم‌ها (Liposomes) متصل شده و در قالب وکتورهای سنتزی کارآیی رسانش ژن را به میزان مناسبی افزایش دهد (۳۸). همچنین در پژوهشی مشخص شد که بیان ژن گزارشگر لوسیفراز (Luciferase reporter gene) در سلول‌های دست‌ورزی شده با کمپلکس لیپوفکتامین/پلاسمید/هیستون H1 نسبت به نمونه‌ی کنترل حدود ۲۰ افزایش داشته است (۳۹).

هیستون H1 دارای سه دُمین (Domain) اصلی است که عبارت‌اند از: دمین انتهای آمین، دمین گلبولار و دمین انتهای کربوکسیل با خواص بازی. خاصیت متراکم‌کننده‌ی هیستون H1 در دمین انتهای کربوکسیل آن و در توالی ۱۵۹-۱۴۴ وجود دارد. علاوه بر توالی مذکور، توالی ۱۸ آمینواسیدی (باقی‌مانده‌های ۱۷۷-۱۶۰) نیز وجود دارد که دارای قابلیت فشرده‌سازی DNA است (۴۰). در تحقیقات نشان داده شده که انتهای کربوکسیل هیستون H1 و توالی ۳۷ اسیدآمینه‌ای از انتهای هیستون H2A نقش کارآتری در رسانش مواد اسیدنوکلئیکی دارا هستند (۳۶). در پایانه‌ی کربوکسیل هیستون H1 موتیف حفاظت‌شده با توالی S/TPKK وجود دارد که نقش حیاتی در متراکم‌سازی DNA بازی می‌نماید. هنگامی‌که این توالی محافظت شده در توالی ۱۶ مری ATPKKSTKKTPKKAKK قرار گیرد به دلیل حضور باقیمانده‌ی پرولین، دو ساختار ثانویه‌ی دورهای بتا (β-turn) ایجاد می‌نماید که دارای صورت‌بندی (Conformation) حلقوی است؛ تشکیل این‌گونه ساختارها اتصال قسمت‌های مختلف DNA را جهت ایجاد فرم فشرده و متراکم مولکول‌های اسید نوکلئیک فراهم می‌نماید (۴۱). توالی ۳۷ مری دیگری در پایانه‌ی آمین هیستون H2A نیز با ایجاد دو ساختار مارپیچ آلفا (α-Helix)، قادر است به شیارهای کوچک (Minor grooves) مولکول DNA متصل شود. این توالی در پژوهش‌های گوناگون، به صورت ٤ توالی تکراری پشت سر هم در ساختار حامل‌های پپتیدی نوترکیب مورد استفاده قرار گرفته است (۲۵).

پپتیدهای فیوزوژنیک فرار آندوزومی: همان‌گونه که در قبل توضیح داده شد، مطالعه‌ی چگونگی رسانش مواد ژنتیکی توسط ویروس‌ها منجر به شناخت عوامل پپتیدی موجود در ساختار کپسید این موجودات شد که عامل اصلی در مسیر انتقال ژن هستند که از جمله‌ی آن‌ها می‌توان به پپتید فیوزوژنیک ویروس آنفولانزا (HA2) (۱۸) اشاره نمود که به ویروس در فرایند فرار آندوزومی کمک می‌نماید. استفاده از این گونه پپتیدها در ساختار حامل‌های ژنی می‌تواند سبب بهبود خواص رسانش ژنی شود. این مولکول به عنوان پپتیدی وابسته به pH، در اثر محیط اسیدی آندوزوم تغییر صورت‌بندی داده و به فرم مارپیچ آلفا درمی‌آید که در این حالت فرار آندوزومی را تسهیل می‌نماید.

پپتیدهای فیوزوژنیک به دو دسته‌ی آنیونی و کاتیونی تقسیم می‌شوند. پپتیدهای فیوزوژنیک آنیونی به واسطه‌ی باقیمانده‌ی گلوتامات در محیط اسیدی آندوزوم پروتون شده و با تغییر صورت‌بندی از دسترس آنزیم‌های گوارشی این اندامک خارج می‌شوند. از جمله‌ی این پپتیدها می‌توان به GALA اشاره نمود (٤٢)؛ اما در طرف مقابل پپتید فیوزوژنیک کاتیونی KALA که دارای خواص دوگانه‌دوستی (Amphipathic) است علاوه بر توانایی فشرده‌سازی DNA، قابلیت نفوذ به غشاء را نیز دارا است (٤٣). پپتید سنتزی H5WYG که از مشتقات HA2 می‌باشد نیز عملکردی وابسته به pH دارد. وجود پنج اسیدآمینه‌ی هیستیدین در این پپتید سبب پروتون شدن مولکول در محیط اسیدی آندوزوم و به‌تبع آن تغییر محتوای ساختار دوم از فرم بتا به فرم بی‌شکل (Disorder) می‌شود (٤٤). موتیف پپتیدی gp41 نیز ازجمله‌ی دیگر پپتیدهای فیوزوژنیک است که از ویروس HIV گرفته شده است. این پپتید می‌تواند با ایجاد ساختارهای مارپیچ آلفا و ایجاد منافذ، سبب نقص در یکپارچگی غشاء آندوزوم شوند (٤٥). در ادامه به برخی از مهم‌ترین پپتیدهای فیوزوژنیک در جدول ۳ اشاره شده است می‌پردازیم.

جدول ۳. نام و توالی برخی پپتیدهای فیوزوژنیک (٤٦)

نام پپتید	سکانس اسیدآمینه‌ای
GALA	WEAALAEALAEALAEHLAEALAEALEALAA
KALA	WEAKLAKALAKALAKHLAKALAKALKACEA
TP10	MVTVLFRRLRIRRACGPPRVRV
JST-1	GLFEALLELLESLWELLLEA
ppTG1	GLFKALLKLLKSLWKLLLKA
ppTG20	GLFRALLRLLRSLWRLLLRA
Histidine-rich peptides	HHHHHWYG

سیگنال‌های قرارگیری در هسته: همان‌طور که در قبل بیان شد، غشای هسته به عنوان یکی از سدهای اصلی سلول در برابر ژن‌رسانی عمل می‌نماید. نتایج تحقیقات گسترده به منظور درک مکانیسم تبادلات مولکولی از هسته به سیتوپلاسم را می‌توان در سه مورد زیر خلاصه نمود:

الف) تبادلات هسته‌ای از طریق کمپلکس‌های پروتئینی منافذ هسته انجام می‌پذیرد (٤٧)؛

ب) عبور اغلب پروتئین‌های هسته‌ای از طریق مکانیسم انتقال فعال و طی مسیری وابسته به سیگنال رخ می‌دهد؛

ج) حضور پروتئین‌های ناقل گوناگون دلیلی بر وجود مسیرها و مکانیسم‌های تبادلی متفاوتی است.

کمپلکس منفذ هسته (Nuclear pore complex) NPC، دارای ساختار پیچیده‌ای شامل صد نوع پروتئین مختلف است (٤٨). مواد کوچک مولکول با وزن کمتر از ۳۰ دالتون قادرند از طریق مکانیسم انتشار ساده از پروتوپلاسم (Protoplasm) خود را به فضای درون هسته‌ای برسانند؛ درحالی که مولکول‌های با وزن مولکولی بالاتر نیازمند انتقال فعال وابسته به سیگنال هستند. توالی‌های متعددی شناخته شده‌اند که در انتقال ذرات به هسته نقش دارند که تحت عنوان سیگنال‌های جایگیری هسته‌ای از آن‌ها یاد می‌شود (٤٩) (جدول ٤).

توالی‌های جایگیری هسته‌ای که بیشترین کاربرد را در حامل‌های پپتیدی دارند عبارت‌اند: از پپتید مشتق از آنتی‌ژن T بزرگ ویروس SV40، پروتئین Rev متعلق به ویروس HIV و پپتید M9 مشتق شده از پروتئین (Heterogeneous nuclear ribonuclear protein) hnRN (٤٠). این توالی‌ها به ذراتی که به آن‌ها متصل‌اند کمک کرده تا با پروتئین‌های حامل (Carrier proteins)، کمپلکس برقرار نموده و به این ترتیب نقش خود را در انتقال ذرات به هسته ایفا می‌نمایند.

پپتیدهای هدفمندکننده: این پپتیدها عموماً در پایانه‌های آمین یا کربوکسیل وکتورهای قرار می‌گیرند و توسط گیرنده‌های غشای پلاسمایی سلول‌های هدف شناسایی شده و از طریق مکانیسم‌های مختلف آندوسیتوزی وابسته به گیرنده، سبب ورود مواد ژنتیکی به درون یاخته می‌شوند (٥٠). از جمله پپتیدهای هدفمندکننده، می‌توان به توالی ۵۸ اسیدآمینه‌ای از انتهای کربوکسیل آنتی‌بادی اختصاصی HER2 (٢٥) اشاره نمود که قابلیت اتصال به سلول‌های سرطانی بیان‌کننده HER2 و فاکتور رشد فیبروبلاستی (FGF) را داراست (٣٣). همچنین پپتید SP5-52 عروق توموری را هدف قرار می‌دهد و به عروق عادی متصل نمی‌شود (٥١).

جدول ٤. برخی از توالی‌های جایگیری در هسته‌ی شناخته شده (٤٦)

نام یا منشأ پپتید	سکانس اسیدآمینه‌ای	منبع
SV40	PKKKRKV	(٥٢)
SV40	VKRKKKP	(٥٣)
C-Myc	PAAKRVKLD	(٥٤)
Nucleoplasmin	KRPAATKKAGQAKKKK	(٥٥)
PARP	KRKGDEVDGVDECAKKSKK	(٥٦)
M9	YTAIAWVKAFIRKLRK	(٥٧)
Xenopus N1	VRKKRKTEEESPLKDKDAKKSKQE	(٥٨)
SRY	RPRRK	(٥٩)
Hrp1	RSGGNHRRNGRGGRGGYNRRNNGYHPY	(٦٠)
PLSCR1	GKISKHWTGI	(٦١)
HIV-1Rev	RQARRNRRRRWR	(٦٢)

محققان دو پپتید PIVO-8 و PIVO-24 را به لیپوزوم متصل کرده‌اند. این پپتیدها به صورت اختصاصی به بافت‌های توموری ریه، پستان و پانکراس متصل می‌شوند اما به ندرت به سایر سلول‌های توموری و نرمال وارد می‌شوند (۶۳). در یک مطالعه، پپتید Lyp-1 که تومورهای لنفاوی را شناسایی می‌کند به نانوداروی آبراکسان متصل گردید. این نانوداروی هدفمند نسبت به نانوداروی غیرهدفمند به‌طور معنی‌داری رشد تومور را بیشتر متوقف می‌کند (۶۴).

پپتید MiRGD بخشی از خانواده‌ی بزرگ پپتیدهای آمفی‌پاتیک و نوعی از پپتیدهای نفوذکننده به سلول (Cell penetrating peptides) CPPs است که ساختار و انواع موتیف‌های آن در شکل ۳ آورده شده است.

این پپتید از پنج دُمین اصلی تشکیل شده است که عبارت‌اند از:

الف) بخش آب‌گریز مشتق شده از گلیکوپروتئین ویروس HIV به نام gp41 که وظیفه‌ی فرار آندوزومی و محافظت از تخریب اسید نوکلئیک را به عهده دارد؛

ب) بخش آب‌دوست متشکل از اسیدآمینه‌های لایزین و آرژنین که سیگنال ورود به هسته است که از آنتی‌ژن T بزرگ در ویروس SV40 مشتق شده است و به دلیل داشتن بار مثبت در متراکم‌سازی مولکول‌های اسیدنوکلئیکی نیز نقش دارد؛

ج) قسمت لینکر (Linker) با توالی اسیدآمینه‌ای WSQP که نقش حیاتی در بهبود انعطاف‌پذیری پپتید کایمریک دارد (۶۵)؛

د) موتیف مشتق شده از هیستون H1 که به عنوان ناحیه‌ی اصلی متصل‌شونده، متراکم‌کننده و محافظت‌کننده از مولکول DNA شناخته می‌شود؛

ه) موتیف iRGD که وظیفه‌ی اتصال اختصاصی و نفوذ به درون یاخته را بر عهده دارد.

دُمین gp41 در ساختار MiRGD توانایی اختیار دو ساختار دوم، مارپیچ آلفا و صفحه بتا را داراست و در شرایط محیطی مختلف تبدیل این دو ساختار به راحتی صورت می‌پذیرد. در شرایطی که پپتید حاوی این دمین در فضای خارج سلولی مجاور غشای پلاسمایی واقع شود، به واسطه‌ی شرایط فیزیولوژیک آن ناحیه، دمین مذکور اغلب ساختار دوم صفحه‌ی بتا را اختیار می‌نماید. در این حالت تشکیل کانال‌های انتقال محموله‌ی ژنتیکی در اثر ایجاد ساختار بشکه‌های بتا (Beta-barrel) به واسطه‌ی میانکنش با بخش‌های آب‌گریز فسفولیپیدهای غشایی رخ می‌دهد. سپس این پپتید در مواجهه با شرایط بیوشیمیایی درون آندوزوم، با ایجاد تغییر ساختار دوم از صفحات بتا به مارپیچ آلفا، نرخ فرار آندوزومی و در نتیجه کارآیی انتقال ژن را افزایش می‌دهد (۶۶). پپتیدهای هدف گیرنده‌ی تومور قادرند انواع عوامل تشخیصی و درمانی را با کارآیی بالا به سلول‌های هدف منتقل نمایند (۷).

شکل ۳. ساختار پپتید MiRGD و انواع موتیف‌های آن (۶۷)

به طورکلی استفاده از این پپتیدها کارآیی انتقال دارو را افزایش و عوارض جانبی را کاهش داده است (۶۴). توالی آمینواسیدی RGD اولین پپتید شناخته شده به منظور هدف‌گیری تومور است که به گیرنده‌های اینتگرینی (Integrin receptors) متصل می‌شوند که در اغلب عروق و سلول‌های توموری بیش‌بیان (Overexpression) دارند (۶۸، ۶۹). از طرف دیگر موتیف CendR (R/KXXR/K) می‌تواند محموله‌های متصل به خود را از طریق گیرنده نئوروفیلین-۱ (Neuropilin-1) وارد بافت نماید. پپتید iRGD با داشتن توالی CRGDK/RGPDC از طریق موتیف RGD توانایی هدف‌گیری عروق تومور و با کمک موتیف CendR RGDK/R قابلیت نفوذ به بافت تومور را پیدا می‌نماید. مکانیسم عمل iRGD شامل سه مرحله است به نحوی که ابتدا توالی RGD به گیرنده‌های اینتگرینی αvβ3/5 متصل می‌شود؛ سپس یک برش پروتئولیتیک سبب نمایان شدن موتیف CendRمی‌شود و در مرحله‌ی نهایی این موتیف از طریق اتصال به گیرنده نئوفیلین موجب ورود بیومولکول‌ها به سلول می‌گردد. این مکانیسم سبب فعال‌سازی موتیف CendR تنها در رگ‌های سرطانی شده و مانع از فعالیت گیرنده‌های نئوروفیلین-۱ عروق عادی می‌گردد. موتیف CendR همچنین قادر است ورود به بافت را از طریق گیرنده‌ی نئوروفیلین-۲ فراهم سازد (۷۰).

پژوهش‌ها نشان داده‌اند که اتصال iRGD به نانوداروی آبراکسان بازده ورود این دارو را به یاخته‌ها نسبت به نمونه‌ی کنترل ۸ برابر افزایش داده است (۷۱). در مطالعات انجام گرفته پپتید MiRGD و یا هم‌خانواده و مشتقات آن به عنوان حامل ژن مورد استفاده قرار گرفته‌اند (۷۲) که تمامی این وکتورهای پپتیدی نوترکیب از طریق روش‌های بیوانفورماتیکی طراحی و به واسطه‌ی تکنیک‌های مهندسی ژنتیک و روش‌های بیوشیمی پروتئین، تولید شده‌اند (۷۳).

Alipour و همکاران در سال ۲۰۱۶، عملکرد پپتید MPGH که شامل بخش‌های GP41-SV40 NLS-H1 بود و تنها در موتیف iRGD با پپتید MiRGD تفاوت داشت را به عنوان حامل ژن بررسی نموده‌اند و بهره‌مندی از این پپتید بازده انتقال ژن بالاتری را نسبت به حالت کنترل در پی داشته است (۷۴). همچنین ایشان در سال ۲۰۱۸ از نانوذرات پپتیدتیکل (Peptideticles) که متشکل از پپتیدهای MiRGD و HNH بود به عنوان حامل ژن در in vivo استفاده نمودند. پپتید HNH متشکل از موتیف‌های H5WYG-SV40 NLS-H1 است (۶۷).

در سال ۲۰۱۶ نیز Cheraghi و همکاران، پپتید MPGH را به واسطه‌ی کاربرد آنتی‌بادی anti-HER2 در انتهای کربوکسیل آن علیه سلول‌های سرطانی سینه به صورت اختصاصی هدفمند ساختند و بازده ترنسفکشن را افزایش دادند. لازم به ذکر است که نانوسامانه‌ی مذکور، کارآیی بالاتری را نسبت به پپتید MPGH هدفمند نشده نشان داد (۷۵).

کاربرد فناوری نانو در ژن‌درمانی

ظهور حوزه‌ی بین‌رشته‌ای نانوبیوتکنولوژی سبب شده است تا استفاده از این پپتیدها به حالت کمپلکس با نانوذرات مختلف نیز مورد توجه قرار گیرد. استفاده از قابلیت‌های تشخیصی و درمانی نانوذرات در کنار ظرفیت‌های پپتیدهای حامل ژن از یک‌سو و اثر هم‌افزایی ناشی از کانژوگه شدن (Conjugation) پپتید و نانوذرات در فرایند انتقال ژن از سوی دیگر سبب شده است تا جهت‌گیری مطالعات به سمت استفاده از نانومواد در این حوزه افزایش یابد (۷۶، ۷۷). اتصال این پپتیدها به نانوذرات می‌تواند به دو صورت کوالان و غیرکوالان انجام پذیرد (۷۸). در جدول ۵ به تعدادی از نانوسامانه‌های متشکل از نانوذرات و پپتیدهای نفوذ یاخته‌ای اشاره شده است.

Ghafary و همکاران در سال ۲۰۱۷، نانوسامانه‌ای متشکل از پپتید MPGH و نقاط کوانتومی گرافنی (Graphene quantum dots) را به منظور حامل ژن طراحی نمودند. به کارگیری چنین سامانه‌ای توانسته است علاوه بر افزایش بازده انتقال ژن، امکان به کارگیری از پتانسیل‌های تشخیصی و درمانی نقاط کوانتومی را نیز فراهم آورد (۷۸). ایشان در ادامه نیز از پپتیدهای کایمریک نفوذ یاخته‌ای در جهت افزایش رسانش دوکسوروبیسین (Doxorubicin) و کورکومین (Curcumin) استفاده نموده‌اند (۷۹). در این بین استفاده از نانوذرات مغناطیسی نیز به دلیل ویژگی‌هایی از جمله بازده رسانش بالا، اصلاح سطح آسان و زیست‌سازگاری در تشخیص و درمان به‌عنوان حاملی مؤثر جهت انتقال ژن به حالت کانژوگه با پپتیدهای نفوذیاخته‌ای از اهمیت بالای برخوردار است.

علم انتقال مغناطیسی، نخستین بار در اوایل سال ۲۰۰۰ توسعه یافت (۸۰) که طی آن از میدان مغناطیسی خارجی به منظور هدایت نانوذرات مغناطیسی حامل ژن استفاده شد. اساس آن مبنی بر ارتباط نانوذرات مغناطیسی با ناقلین ویروسی و غیرویروسی جهت بهینه‌سازی تحویل ژن در حضور میدان مغناطیسی و همچنین تمرکز کمپلکس‌های درمانی در مناطق مورد نظر است. ارتباط روش‌های تحویل ژنی مبتنی بر ناقلین ویروسی و غیرویروسی با فناوری نانو در حال حاضر، ارائه‌کننده‌ی توسعه راهبردهایی دقیق‌تر با سمیت کمتر هستند (۸۱)؛ بنابراین انتقال مغناطیسی بر اساس ارتباط نانوذرات مغناطیسی و حامل‌های ژنی است تا انتقال اسید نوکلئیک را در حضور میدان مغناطیسی بهینه سازد.

جدول ۵. مروری بر کانژوگه‌های نانوذره- پپتید نفوذیاخته‌ای و مکانیسم‌های اتصال آن‌ها (۸۲)

نانوحامل	پپتید نفوذ یاخته‌ای	مکانیسم کانژوگاسیون	منبع
معدنی			
نانوذرات سیلیکا	Penetratin, sC18	میانکنش‌های الکتروستاتیک	(۸۳، ۸۴)
نانوصفحات پالادیوم	TAT	اتصال کوالان Pd-S	(۸۵)
نانوذرات طلا	R8, TAT	اتصال کوالان Au-S	(۸۶، ۸۷)
نانوذرات مغناطیسی- نقره	TAT	اتصال کوالان Ag-S	(۸۸)
نانوکریستال‌های NaYF4:Yb, Er	R8	اتصال کربودیمیدی	(۸۹)
نقاط کوانتومی گرافنی	MPG-2H1	میانکنش‌های الکتروستاتیک	(۷۸)
آلی			
نانوذرات پلی‌لاکتیک اسید-گلایکولیک اسید	TAT, LMWP, R8, Penetratin	میانکنش‌های الکتروستاتیک	(۹۰)
نانوذرات انسولین	Penetratin	میانکنش‌های الکتروستاتیک	(۹۱)
لیپوزوم‌ها و نانوذرات لیپیدی جامد	RF	اتصالات Maleimide–thiol	(۹۲)
نانوذرات آلبومین	LMWP	اتصالات Maleimide–thiol	(۹۳)
درخت‌سان‌های پلی‌آمید ایمین	TAT	اتصالات Maleimide–thiol	(۹۴)
لیپوزوم‌های پوشش داده‌شده با پلی‌اتیلن گلیکول	gH625	Azide-alkyne Huisgen cycloaddition	(۹۵)
میسل‌های پلی‌پپتیدی	TAT	Azide-alkyne Huisgen cycloaddition	(۹۶)

از چالش‌های عمده در رسانش مولکول‌های اسیدنوکلئیکی می‌توان به پایداری در خون، حمله‌ی نوکلئازها و رسانش هدفمند به ناحیه‌ی هدف اشاره نمود. رسانش مغناطیسی داروها و مواد بیولوژیک به دلیل بازده بالای رسانش، سمیت پایین و بقای بالا، بسیار مورد توجه است. به کمک میدان مغناطیسی خارجی نانوذرات ابرپارامغناطیس بارگذاری شده با دارو در بافت هدف تجمع یافته و سپس عامل درمانی قادر است از ذرات به صورت کنترل شده آزاد شود. در سال ۲۰۱۷ از نانوذرات مغناطیسی و پپتیدهای نفوذ یاخته‌ای به صورت کمپلکس به‌عنوان حامل ژن به منظور رسانش بیومولکول‌های pGL3، SCO (Splicing correcting oligonucleotides) و siRNA (small interfering RNA) استفاده شد. رسانش مواد بیولوژیک مذکور توسط نانوذرات مغناطیسی در مقایسه با حالت کنترل افزایش مناسبی را نشان داده است؛ به نحوی که در خصوص مولکول SCO، بازده انتقال با استفاده از نانوذرات مغناطیسی چهار برابر شده است (۹۷).

در مطالعه‌ی دیگری که در سال ۲۰۱۶ انجام شد، از نانوذرات مغناطیسی و لیپوزوم به‌عنوان حاملی جهت تحویل siRNA استفاده و سامانه‌ی فوق از طریق پپتید نفوذیاخته‌ای نسبت به رده‌ی سلولی MCF-7 اختصاصی شد (۹۸). از جمله‌ی پژوهش‌های دیگر می‌توان به تحقیقی اشاره نمود که Song و همکاران در سال ۲۰۱۰ انجام داده‌اند. آن‌ها از نانوذرات مغناطیسی که توسط پلیمر پلی‌اتیلن ایمین پوشش‌دار شده بودند به منظور میانکنش با مولکول‌های پلاسمیدی بهره بردند. به منظور افزایش نفوذ به یاخته نیز در این نانوسامانه از پپتید TAT استفاده شد. به کارگیری نانوذرات در این تحقیق موجب افزایش چهار برابری در میزان رسانش مولکول‌های ژنتیکی شده است (۹۹).

نتیجه‌گیری

با توجه به مطالب ذکر شده، یکی از مهم‌ترین چالش‌های ژن‌درمانی، فقدان سیستم مناسب به منظور رسانش ژن به درون سلول و همچنین عدم توانایی ایجاد اختصاصیت بافتی است؛ از این‌رو بخش عمده‌ای از تحقیقات در این زمینه به مطالعه و تحقیق در خصوص سیستم‌های گوناگون ناقل ژن معطوف شده است که با کارآیی بالا و به صورت اختصاصی قابلیت رسانش مولکول‌های اسیدنوکلئیکی را فراهم آورند. با وجود مطالعات فراوان صورت گرفته در راستای مرتفع نمودن هر یک از این چالش‌ها که به مهم‌ترین آن‌ها نیز اشاره شد، نیاز به حامل‌هایی که بتوانند به طور مؤثری هر دو این اهداف را محقق نمایند، احساس می‌شود. از طرف دیگر تاکنون محققان، نانوحامل‌های غیرویروسی متعددی ازجمله پلیمرها، لیپوزوم‌ها و میسل‌ها را طراحی نموده‌اند، اما بیشتر نانوحامل‌های نویدبخشی که گزارش شده‌اند چند جزئی و کاملاً پیچیده هستند؛ لذا تولید این نانوحامل‌های چند جزئی شامل چندین مرحله تولید و خالص‌سازی هستند که این موضوع، هزینه و پیچیدگی تولید را افزایش می‌دهد. بنابراین جاذبه‌های تجاری و کاربردهای بالینی این نانوحامل‌ها اندک هستند؛ لذا طراحی و تولید نانوحامل‌های زیست‌تخریب‌پذیر، کم‌هزینه و با کارآیی بالا ضروری به نظر می‌رسد.

نانوحامل پپتیدی که با الهام از سیستم‌های زیستی طراحی‌شده‌اند، به کمک مهندسی ژنتیک به راحتی و در حجم بالا تولید می‌گردند و قادرند به واسطه‌ی دارا بودن موتیف‌های عملکردی مختلف از سدهای سلولی که مهم‌ترین چالش‌های ژن‌رسانی هستند عبور نمایند. همچنین بهره‌مندی از ویژگی‌های تشخیصی و درمانی نانوذرات از یک‌سو و اثر هم‌افزایی نانوذرات و وکتورهای پپتیدی در رسانش محموله‌های اسیدنوکلئیکی از سوی دیگر ضرورت استفاده از نانومواد را در فرایندهای ژن‌رسانی هدفمند بیش از پیش نمایان می‌کند. در این راستا اگرچه به تعدادی از شاخص‌ترین حامل‌های پپتیدی کانژوگه شده با نانوذرات جهت انجام یک فرایند ژن‌درمانی موفق اشاره شد، اما تحقیقات در این حوزه با سرعتی روزافزون در حال پیشروی است.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از رساله‌ی مقطع دکتری تخصصی رشته‌ی نانوبیوتکنولوژی به کد علمی ۱۱۲/۳/۸۹۲ می‌باشد که در دانشگاه تربیت مدرس تصویب شد و با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه تربیت مدرس به انجام رسیده است. بدین‌وسیله از زحمات این معاونت تقدیر وتشکر می‌شود.

References

1. Rosenberg SA, Aebersold P, Cornetta K, Kasid A, Morgan RA, Moen R, et al. Gene transfer into humans--immunotherapy of patients with advanced melanoma, using tumor-infiltrating lymphocytes modified by retroviral gene transduction. N Engl J Med 1990; 323(9): 570-8.
2. Colella P, Mingozzi F. Gene therapy for pompe disease: The time is now. Hum Gene Ther 2019; 30(10): 1245-62.
3. Würtele H, Little KCE, Chartrand P. Illegitimate DNA integration in mammalian cells. Gene Ther 2003; 10(21): 1791-9.
4. Friedmann T, Roblin R. Gene therapy for human genetic disease? Science 1972; 175(4025): 949-55.
5. Laemmli UK. Characterization of DNA condensates induced by poly(ethylene oxide) and polylysine. Proc Natl Acad Sci U S A 1975; 72(11): 4288-92.
6. Mintzer MA, Simanek EE. Nonviral vectors for gene

delivery. Chem Rev 2009; 109(2): 259-302.
7. Moasses Ghafary S, Nikkhah M, Hatamie S, Hosseinkhani S. Design and preparation of photoluminescent nanoparticles based on chimeric peptides-graphene quantum dots for nuclear drug delivery and tracking [in Persian]. J Biotechnol 2019; 10(1): 45-51.
8. Santana-Armas ML, de Ilarduya CT. Strategies for cancer gene-delivery improvement by non-viral vectors. Int J Pharm 2021; 596: 120291.
9. Hanzlíková M, Ruponen M, Galli E, Raasmaja A, Aseyev V, Tenhu H, et al. Mechanisms of polyethylenimine-mediated DNA delivery: free carrier helps to overcome the barrier of cell-surface glycosaminoglycans. J Gene Med 2011; 13(7-8): 402-9.
10. Liu J, Dean DA. Gene therapy for acute respiratory distress syndrome. Front Physiol 2022; 12: 786255.
11. Athanasopoulos T, Munye MM, Yáñez-Muñoz RJ. Nonintegrating gene therapy vectors. Hematol Oncol Clin North Am 2017; 31(5): 753-70.
12. Sun W, Shi Q, Zhang H, Yang K, Ke Y, Wang Y, et al. Advances in the techniques and methodologies of cancer gene therapy. Discov Med 2019; 27(146): 45-55.
13. Gonçalves GAR, Paiva RMA. Gene therapy: advances, challenges and perspectives. Einstein (Sao Paulo) 2017; 15(3): 369-75.
14. Yan C, Quan XJ, Feng YM. Nanomedicine for gene delivery for the treatment of cardiovascular diseases. Curr Gene Ther 2019; 19(1): 20-30.
15. Hamann A, Nguyen A, Pannier AK. Nucleic acid delivery to mesenchymal stem cells: a review of nonviral methods and applications. J Biol Eng 2019; 13: 7.
16. Bellanti JA. Genetics/epigenetics/allergy: The gun is loaded … but what pulls the trigger? Allergy Asthma Proc 2019; 40(2): 76-83.
17. Molas M, Gómez-Valadés AG, Vidal-Alabró A, Miguel-Turu M, Bermudez J, Bartrons R, et al. Receptor-mediated gene transfer vectors: progress towards genetic pharmaceuticals. Curr Gene Ther 2003; 3(5): 468-85.
18. Worch R. Structural biology of the influenza virus fusion peptide. Acta Biochim Pol 2014; 61(3): 421-6.
19. Pagant S, Liberatore RA. In vivo electroporation of plasmid DNA: A promising srategy for rapid, inexpensive, and flexible delivery of anti-viral monoclonal antibodies. Pharmaceutics 2021; 13(11): 1882.
20. Sitta J, Howard CM. Applications of ultrasound-mediated drug delivery and gene therapy. Int J Mol Sci 2021; 22(21): 11491.
21. Pagano JS, Vaheri A. Enhancement of infectivity of poliovirus RNA with diethylaminoethyl-dextran (DEAE-D). Arch Gesamte Virusforsch 1965; 17(3): 456-64.
22. Leopold PL, Crystal RG. Intracellular trafficking of adenovirus: many means to many ends. Adv Drug Deliv Rev 2007; 59(8): 810-21.
23. Thomas CE, Ehrhardt A, Kay MA. Progress and problems with the use of viral vectors for gene therapy. Nat Rev Genet 2003; 4(5): 346-58.
24. Sadeghian F, Hosseinkhani S, Alizadeh A, Hatefi A. Design, engineering and preparation of a multi-domain fusion vector for gene delivery. Int J Pharm 2012; 427(2): 393-9.
25. Wang Y, Mangipudi SS, Canine BF, Hatefi A. A designer biomimetic vector with a chimeric architecture for targeted gene transfer. Journal of controlled release. J Control Release 2009; 137(1): 46-53.
26. Nikyar A, Bolhassani A, Rouhollah F, Heshmati M. In vitro delivery of HIV-1 Nef-Vpr DNA construct using the human antimicrobial peptide LL-37. Curr Drug Deliv 2022.
27. Davoodi S, Bolhassani A, Sadat SM, Irani S. Design and in vitro delivery of HIV-1 multi-epitope DNA and peptide constructs using novel cell-penetrating peptides. Biotechnol Lett 2019; 41(11): 1283-98.
28. Tu Y, Kim J. A fusogenic segment of glycoprotein H from herpes simplex virus enhances transfection efficiency of cationic liposomes. J Gene Med 2008; 10(6): 646-54.
29. Moore NM, Sheppard CL, Barbour TR, Sakiyama-Elbert SE. The effect of endosomal escape peptides on in vitro gene delivery of polyethylene glycol-based vehicles. J Gene Med 2008; 10(10): 1134-49.
30. Fominaya J, Uherek C, Wels W. A chimeric fusion protein containing transforming growth factor-alpha mediates gene transfer via binding to the EGF receptor. Gene Ther 1998; 5(4): 521-30.
31. Paul RW, Weisser KE, Loomis A, Sloane DL, LaFoe D, Atkinson EM, et al. Gene transfer using a novel fusion protein, GAL4/invasin. Hum Gene Ther 1997; 8(10): 1253-62.
32. Balicki D, Putnam CD, Scaria PV, Beutler E. Structure and function correlation in histone H2A peptide-mediated gene transfer. Proc Natl Acad Sci U S A 2002; 99(11): 7467-71.
33. Canine BF, Wang Y, Hatefi A. Evaluation of the effect of vector architecture on DNA condensation and gene transfer efficiency. J Control Release 2008; 129(2): 117-23.
34. Canine BF, Wang Y, Hatefi A. Biosynthesis and characterization of a novel genetically engineered polymer for targeted gene transfer to cancer cells. J Control Release 2009; 138(3): 188-96.
35. Loughran SP, McCrudden CM, McCarthy HO. Designer peptide delivery systems for gene therapy. Eur J Nanomed 2015; 7(2): 85-96.
36. Puebla I, Esseghir S, Mortlock A, Brown A, Crisanti A, Low W. A recombinant H1 histone-based system for efficient delivery of nucleic acids. J Biotechnol 2003; 105(3): 215-26.
37. Kaouass M, Beaulieu R, Balicki D. Histonefection: Novel and potent non-viral gene delivery. J Control Release 2006; 113(3): 245-54.
38. Puebla I, Esseghir S, Mortlock A, Brown A, Low W. A recombinant H1 histone-based system for efficient delivery of nucleic acids. J Biotechnol 2003; 105(3): 215-26.
39. Fritz JD, Herweijer H, Zhang G, Wolff JA. Gene transfer into mammalian cells using histone-condensed plasmid DNA. Hum Gene Ther 1996; 7(12): 1395-404.
40. McCarthy HO, Wang Y, Mangipudi SS, Hatefi A. Advances with the use of bio-inspired vectors

towards creation of artificial viruses. Expert Opin Drug Deliv 2010; 7(4): 497-512.
41. Bharath MM, Ramesh S, Chandra NR, Rao MRS. Identification of a 34 amino acid stretch within the C-terminus of histone H1 as the DNA-condensing domain by site-directed mutagenesis. Biochemistry 2002; 41(24): 7617-27.
42. Li W, Nicol F, Szoka Jr FC. GALA: a designed synthetic pH-responsive amphipathic peptide with applications in drug and gene delivery. Adv Drug Deliv Rev 2004; 56(7): 967-85.
43. Miura N, Tange K, Nakai Y, Yoshioka H, Harashima H, Akita H. Identification and evaluation of the minimum unit of a KALA peptide required for gene delivery and immune activation. J Pharm Sci 2017; 106(10): 3113-9.
44. Alipour M, Hosseinkhani S, Sheikhnejad R, Cheraghi R. Nano-biomimetic carriers are implicated in mechanistic evaluation of intracellular gene delivery. Sci Rep 2017; 7: 41507.
45. Cheraghi R, Nazari M, Alipour M, Majidi A, Hosseinkhani S. Development of a targeted anti-HER2 scFv chimeric peptide for gene delivery into HER2-positive breast cancer cells. Int J Pharm 2016; 515(1-2): 632-43.
46. Chen J, Guan X, Hu Y, Tian H, Chen X. Peptide-based and polypeptide-based gene delivery systems. Top Curr Chem (Cham) 2017; 375(2): 32.
47. Beck M, Hurt E. The nuclear pore complex: understanding its function through structural insight. Nat Rev Mol Cell Biol 2017; 18(2): 73-89.
48. Hampoelz B, Andres-Pons A, Kastritis P, Beck M. Structure and assembly of the nuclear pore complex. Annu Rev Biophys 2019; 48: 515-36.
49. Lu J, Wu T, Zhang B, Liu S, Song W, Qiao J, et al. Types of nuclear localization signals and mechanisms of protein import into the nucleus. Cell Commun Signal 2021; 19(1): 60.
50. Mohebbi S, Tohidi Moghadam T, Nikkhah M, Behmanesh M. RGD-HK peptide-functionalized gold nanorods emerge as targeted biocompatible nanocarriers for biomedical applications. Nanoscale Res Lett 2019; 14(1): 13.
51. Lee TY, Lin Ct, Kuo SY, Chang DK, Wu HC. Peptide-mediated targeting to tumor blood vessels of lung cancer for drug delivery. Cancer Res 2007; 67(22): 10958-65.
52. Lanford Re, Kanda P, Kennedy RC. Induction of nuclear transport with a synthetic peptide homologous to the SV40 T antigen transport signal. Cell 1986; 46(4): 575-82.
53. Elder RM, Jayaraman A. Molecular simulations of polycation-DNA binding exploring the effect of peptide chemistry and sequence in nuclear localization sequence based polycations. J Phys Chem B 2013; 117(40): 11988-99.
54. Dang CV, Lee WM. Identification of the human c-myc protein nuclear translocation signal. Mol Cell Biol 1988; 8(10): 4048-54.
55. Robbins J, Dilworth SM, Laskey RA, Dingwall C. Two interdependent basic domains in nucleoplasmin nuclear targeting sequence: identification of a class of bipartite nuclear targeting sequence. Cell 1991; 64(3): 615-23.
56. Schreiber V, Molinete M, Boeuf H, de Murcia G, Ménissier-de Murcia J. The human poly(ADP-ribose) polymerase nuclear localization signal is a bipartite element functionally separate from DNA binding and catalytic activity. EMBO J 1992; 11(9): 3263-9.
57. Subramanian A, Ranganathan P, Diamond SL. Nuclear targeting peptide scaffolds for lipofection of nondividing mammalian cells. Nat Biotechnol 1999; 17(9): 873-7.
58. Kleinschmidt JA, Seiter A. Identification of domains involved in nuclear uptake and histone binding of protein N1 of Xenopus laevis. EMBO J 1988; 7(6): 1605-14.
59. Forwood JK, Harley V, Jans DA. The C-terminal nuclear localization signal of the sex-determining region Y (SRY) high mobility group domain mediates nuclear import through importin beta 1. J Biol Chem 2001; 276(49): 46575-82.
60. Lange A, Mills Re, Devine SE, Corbett AH. A PY-NLS nuclear targeting signal is required for nuclear localization and function of the Saccharomyces cerevisiae mRNA-binding protein Hrp1. J Biol Chem 2008; 283(19): 12926-34.
61. Ben-Efraim I, Zhou Q, Wiedmer T, Gerace L, Sims PJ. Phospholipid scramblase 1 is imported into the nucleus by a receptor-mediated pathway and interacts with DNA. Biochemistry 2004; 43(12): 3518-26.
62. Arizala JAC, Takahashi M, Burnett JC, Ouellet DL, Li H, Rossi JJ. Nucleolar localization of HIV-1 rev is required, yet insufficient for production of infectious viral particles. AIDS Res Hum Retroviruses 2018; 34(11): 961-81.
63. Chang DK, Chiu CY, Kuo SY, Lin WC, Lo A, Wang YP, et al. Antiangiogenic targeting liposomes increase therapeutic efficacy for solid tumors. J Biol Chem 2009; 284(19): 12905-16.
64. Luo G, Yu X, Jin C, Yang F, Fu D, Long J, et al. LyP-1-conjugated nanoparticles for targeting drug delivery to lymphatic metastatic tumors. Int J Pharm 2010; 385(1-2): 150-6.
65. Morris MC, Deshayes S, Heitz F, Divita G. Cell-penetrating peptides: from molecular mechanisms to therapeutics. Biol Cell 2008; 100(4): 201-17.
66. Veldhoen S, Laufer SD, Trampe A, Restle T. Cellular delivery of small interfering RNA by a non-covalently attached cell-penetrating peptide: quantitative analysis of uptake and biological effect. Nucleic Acids Res 2006; 34(22): 6561-73.
67. Alipour M, Majidi A, Molaabasi F, Sheikhnejad R, Hosseinkhani S. In vivo tumor gene delivery using novel peptideticles: pH-responsive and ligand targeted core-shell nanoassembly. Int J Cancer 2018; 143(8): 2017-28.
68. Ye Y, Chen X. Integrin targeting for tumor optical imaging. Theranostics 2011; 1: 102-26.
69. Alipour M, Baneshi M, Hosseinkhani S, Mahmoudi R, Jabari Arabzadeh A, Akrami M, et al. Recent progress in biomedical applications of RGD-based ligand: From precise cancer theranostics to biomaterial engineering: A systematic review. J Biomed Mater Res A 2020; 108(4): 839-50.
70. Alberici L, Roth L, Sugahara KN, Agemy L, Kotamraju VR, Teesalu T, et al. De novo design of a

tumor-penetrating peptide. Cancer Res 2013; 73(2): 804-12.
71. Sugahara KN, Teesalu T, Karmali PP, Kotamraju VR, Agemy L, Girard OM, et al. Tissue-penetrating delivery of compounds and nanoparticles into tumors. Cancer Cell 2009; 16(6): 510-20.
72. Majidi A, Nikkhah M, Sadeghian F, Hosseinkhani S. Development of novel recombinant biomimetic chimeric MPG-based peptide as nanocarriers for gene delivery: Imitation of a real cargo. Eur J Pharm Biopharm 2016; 107: 191-204.
73. Majidi A, Nikkhah M, Hosseinkhani S. Design and bioinformatics analysis of novel biomimetic peptides as nanocarriers for gene transfer. Nanomed J 2015; 2(1): 29-38.
74. Alipour M, Hosseinkhani S, Sheikhnejad R, Cheraghi R. Nano-biomimetic carriers are implicated in mechanistic evaluation of intracellular gene delivery. Sci Rep 2017; 7(1): 41507.
75. Cheraghi R, Nazari M, Alipour M, Majidi A, Hosseinkhani S. Development of a targeted anti-HER2 scFv chimeric peptide for gene delivery into HER2-positive breast cancer cells. Int J Pharm 2016; 515(1-2): 632-43.
76. Khamehchian S, Nikkhah M, Madani R, Hosseinkhani S. Enhanced and selective permeability of gold nanoparticles functionalized with cell penetrating peptide derived from maurocalcine animal toxin. J Biomed Mater Res A 2016; 104(11): 2693-700.
77. Golestanipour A, Nikkhah M, Aalami A, Hosseinkhani S. Gene delivery to tobacco root cells with single-walled carbon nanotubes and cell-penetrating fusogenic peptides. Mol Biotechnol 2018; 60(12): 863-78.
78. Ghafary SM, Nikkhah M, Hatamie S, Hosseinkhani S. Simultaneous gene delivery and tracking through preparation of photo-luminescent nanoparticles based on graphene quantum dots and chimeric peptides. Sci Rep 2017; 7(1): 9552.
79. Moasses Ghafary S, Rahimjazi E, Hamzehil H, Modarres Mousavi SM, Nikkhah M, Hosseinkhani S. Design and preparation of a theranostic peptideticle for targeted cancer therapy: Peptide-based codelivery of doxorubicin/curcumin and graphene quantum dots. Nanomedicine 2022; 42: 102544.
80. Scherer F, Anton M, Schillinger U, Henke J, Bergemann C, Krüger A, et al. Magnetofection: enhancing and targeting gene delivery by magnetic force in vitro and in vivo. Gene Ther 2002; 9(2): 102-9.
81. Kami D, Takeda S, Itakura Y, Gojo S, Watanabe M, Toyoda M. Application of magnetic nanoparticles to gene delivery. Int J Mol Sci 2011; 12(6): 3705-22.
82. Gessner I, Neundorf I. Nanoparticles modified with cell-penetrating peptides: Conjugation mechanisms, physicochemical properties, and application in cancer diagnosis and therapy. Int J Mol Sci 2020; 21(7): 2536.
83. Tan X, Zhang Y, Wang Q, Ren T, Gou J, Guo W, et al. Cell-penetrating peptide together with PEG-modified mesostructured silica nanoparticles promotes mucous permeation and oral delivery of therapeutic proteins and peptides. Biomater Sci 2019; 7(7): 2934-50.
84. Gessner I, Klimpel A, Klußmann M, Neundorf I, Mathur S. Interdependence of charge and secondary structure on cellular uptake of cell penetrating peptide functionalized silica nanoparticles. Nanoscale Advances 2020; 2(1): 453-62.
85. Gao G, Jiang YW, Jia HR, Sun W, Guo Y, Yu XW, et al. Corrigendum to "From perinuclear to intranuclear localization: A cell-penetrating peptide modification strategy to modulate cancer cell migration under mild laser irradiation and improve photothermal therapeutic performance" [Biomaterials 223 (2019) 119443]. Biomaterials 2020; 257: 120074.
86. Yan X, Li S, Qu Y, Wang W, Chen B, Liu S, et al. Redox-responsive multifunctional polypeptides conjugated with Au nanoparticles for tumor-targeting gene therapy and their 1 + 1 > 2 synergistic effects. ACS Biomater Sci Eng 2020; 6(1): 463-73.
87. Peng LH, Niu J, Zhang CZ, Yu W, Wu JH, Shan YH, et al. TAT conjugated cationic noble metal nanoparticles for gene delivery to epidermal stem cells. Biomaterials 2014; 35(21): 5605-18.
88. Weng H, Bejjanki NK, Zhang J, Miao X, Zhong Y, Li H, et al. TAT peptide-modified cisplatin-loaded iron oxide nanoparticles for reversing cisplatin-resistant nasopharyngeal carcinoma. Biochem Biophys Res Commun 2019; 511(3): 597-603.
89. He Y, Guo S, Wu L, Chen P, Wang L, Liu Y, et al. Near-infrared boosted ROS responsive siRNA delivery and cancer therapy with sequentially peeled upconversion nano-onions. Biomaterials 2019; 225: 119501.
90. Cai H, Liang Z, Huang W, Wen L, Chen G. Engineering PLGA nano-based systems through understanding the influence of nanoparticle properties and cell-penetrating peptides for cochlear drug delivery. Int J Pharm 2017; 532(1): 55-65.
91. He Z, Liu Z, Tian H, Hu Y, Liu L, Leong KW, et al. Scalable production of core-shell nanoparticles by flash nanocomplexation to enhance mucosal transport for oral delivery of insulin. Nanoscale 2018; 10(7): 3307-19.
92. Juang V, Chang CH, Wang CS, Wang HE, Lo YL. pH-Responsive PEG-shedding and targeting peptide-modified nanoparticles for dual-delivery of irinotecan and microRNA to enhance tumor-specific therapy. Small 2019; 15(49): e1903296.
93. Lin T, Zhao P, Jiang Y, Tang Y, Jin H, Pan Z, et al. Blood-brain-barrier-penetrating albumin nanoparticles for biomimetic drug delivery via albumin-binding protein pathways for antiglioma therapy. ACS Nano 2016; 10(11): 9999-10012.
94. Ma P, Yu H, Zhang X, Mu H, Chu Y, Ni L, et al. Increased active tumor targeting by an αvβ3-targeting and cell-penetrating bifunctional peptide-mediated dendrimer-based conjugate. Pharm Res 2017; 34(1): 121-35.
95. Perillo E, Allard-Vannier E, Falanga A, Stiuso P, Vitiello MT, Galdiero M, et al. Quantitative and qualitative effect of gH625 on the nanoliposome-mediated delivery of mitoxantrone anticancer drug to HeLa cells. Int J Pharm 2015; 488(1-2): 59-66.
96. Han SS, Li ZY, Zhu JY, Han K, Zeng ZY, Hong W, et al. Dual-pH sensitive charge-reversal polypeptide micelles for tumor-triggered targeting uptake and

nuclear drug delivery. Small 2015; 11(21): 2543-54.
97. Dowaidar M, Abdelhamid HN, Hällbrink M, Freimann K, Kurrikoff K, Zou X, et al. Magnetic nanoparticle assisted self-assembly of cell penetrating peptides-oligonucleotides complexes for gene delivery. Sci Rep 2017; 7(1): 9159.
98. Yang Y, Xie X, Xu X, Xia X, Wang H, Li L, et al. Thermal and magnetic dual-responsive liposomes with a cell-penetrating peptide-siRNA conjugate for enhanced and targeted cancer therapy. Colloids Surf B Biointerfaces 2016; 146: 607-15.
99. Song HP, Yang JY, Lo SL, Wang Y, Fan WM, Tang XS, et al. Gene transfer using self-assembled ternary complexes of cationic magnetic nanoparticles, plasmid DNA and cell-penetrating Tat peptide. Biomaterials 2010; 31(4): 769-78.

DOI: *10.48305/jims.v40.i674.0398*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 40, No. 674, 2nd Week, August 2022**

Received: 25.04.2022 Accepted: 31.05.2022 Published: 05.08.2022

Biomimetic Peptides: A New Generation of Gene Transfer Vectors

Hooman Mahmoudi Aznaveh[1], Maryam Nikkhah[2]

Review Article

Abstract

Gene therapy is a new approach that aims to modify defective genes or intracellular expression of therapeutic proteins, and this depends on the use of high-efficiency gene transfer systems. Although there have been relative successes in gene transfer through viral carriers, these methods still face limitations such as low genetic material carrying capacity, immunogenicity, and toxicity that require further research to address. An alternative method used for this purpose is to use non-viral systems and vectors. Lipids, polymers, proteins, and cationic peptides are among the most well-known non-viral systems that have received much attention due to their lower toxicity despite their lower transfection efficiency. New nano-vectors must carry the gene and protect it against degradation, overcome biological barriers, high transfection efficiencies, and gene release, and not induce toxicity and stimulate the immune system. Vectors of the new generation of chimeric nano-peptides can compress the nucleic acid molecule, accelerate the endosomal escape of the gene transferred into the cytosol, and help transport it from the cytosol to the nucleus. In this study, we review the peptide vectors that carry genetic material, focusing on the types conjugated to nanoparticles; because in this way, it will be possible to use the diagnostic and therapeutic properties of nanoparticles and take advantage of the gene-carrying peptides.

Keywords: Genetic therapy; Gene transfer techniques; Cell-penetrating Peptides; Nanoparticles; Biomimetics; Genetic vectors

Citation: Mahmoudi Aznaveh H**,** Nikkhah M. **Biomimetic Peptides: A New Generation of Gene Transfer Vectors.** J Isfahan Med Sch 2022; 40(674): 398-411.

1- Research Assistant, Department of Nanobiotechnology, School of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
2- Associate Professor, Department of Nanobiotechnology, School of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
Corresponding Author: Maryam Nikkhah, Associate Professor, Department of Nanobiotechnology, School of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran; Email: m_nikkhah@modares.ac.ir