

Instytut Fizyki

Polskiej Akademii Nauk

***Zaprojektowanie i scharakteryzowanie biosensorów  
opartych na koloidalnych nanocząstkach do  
zastosowań w biologii  
i medycynie***

Bożena Sikora

Rozprawa doktorska

wykonana w Środowiskowym Laboratorium Fizyki Biologicznej  
pod kierunkiem

Prof. dr Danka Elbauma (promotor)

i dr Krzysztofa Fronca (promotor pomocniczy)

Celem niniejszej pracy było zaprojektowanie i scharakteryzowanie nowych materiałów opartych na nanocząstkach do zastosowań w biologii i medycynie jako biosensorów i czynników potencjalnie użytecznych w terapii antynowotworowej. Otrzymane i przebadane w ramach tej pracy materiały opierają się na nanocząstkach o właściwościach luminescencyjnych.

Jako pierwsze omówione zostały nanocząstki ZnO. Mają one szereg zalet, takich jak niska toksyczność, biokompatybilność, brak fotowygazania, łatwa i stosunkowo niedroga procedura ich otrzymywania w koloidach, co czyni z nich bardzo dobry materiał w zastosowaniach biomedycznych. Posiadają one jednak kilka wad: między innymi w roztworach wodnych ulegają rozrostowi i procesom agregacji. W celu powstrzymania tych procesów nanocząstki ZnO pokrywano warstwą nieorganicznego MgO. Aby powierzchnia nanocząstek stała się hydrofilowa (a cząstki tworzyły roztwór koloidalny w wodzie), pokrywano ją warstwą organiczną karboksymetylo- $\beta$ -cyklodekstryną (ang. carboxymethyl- $\beta$ -cyclodextrin CMCD). Tak utworzone nanocząstki ZnO/MgO pokryte CMCD zastosowano jako donor w badaniach Fluorescencyjnego Rezonansowego Transferu Energii (ang. Fluorescence Resonance Energy Transfer, FRET). Jako akceptor użyto barwnik organiczny, Czerwień Nilu, który wprowadzono do wnętrza otworów cyklodekstryny tworząc niekowalencyjnie połączony kompleks ZnO/MgO/CMCD/Czerwień Nilu w roztworze wodnym. FRET zachodzi z nanocząstek ZnO/MgO (donor) do barwnika organicznego Czerwieni Nilowej (akceptor). Emisja Czerwieni Nilowej pokazuje wyraźne przesunięcie

termochromowe (przesunięcie długości fali maksimum fluorescencji wraz ze zmianą temperatury), co pozwala na wykorzystanie kompleksu ZnO/MgO/CMCD/Czerwień Nilu jako termometru w środowisku wodnym wewnątrz żywych organizmów. Tak utworzony kompleks po raz pierwszy zastosowano jako biosensor zmian środowiska w komórkach nowotworowych HeLa.

Ze względu na szeroką przerwę energetyczną (3,4 eV) fotoluminescencja nanocząstek ZnO pobudzana jest światłem ultrafioletowym (UV), które powoduje silną fluorescencję białek. Aby wyeliminować to niekorzystne zjawisko zaprojektowano nanocząstki pobudzane promieniowaniem z zakresu bliskiej podczerwieni (IR), a emitujące światło widzialne lub ultrafioletowe dzięki up-konwersji.

Wytworzono, scharakteryzowano i zastosowano nanocząstki NaYF<sub>4</sub> domieszkowane jonami metali ziem rzadkich Er<sup>3+</sup>, Yb<sup>3+</sup>, Gd<sup>3+</sup>. Oprócz właściwości emisyjnych, mogących znaleźć zastosowanie w obrazowaniu biologicznym nowotworów, wytworzone nanocząstki NaYF<sub>4</sub>: Er<sup>3+</sup>, Yb<sup>3+</sup>, Gd<sup>3+</sup> wykazują także silne właściwości paramagnetyczne, co czyni je atrakcyjnymi czynnikami kontrastującymi w obrazowaniu rezonansem magnetycznym (ang. Magnetic Resonance Imaging, MRI). Dzięki właściwościom paramagnetycznym można je wykorzystać także do kierowania magnetycznego w miejsca zmian nowotworowych. Otrzymano nanocząstki NaYF<sub>4</sub> domieszkowane jonami metali ziem rzadkich, które oprócz właściwości emisyjnych potrzebnych do obrazowania posiadają właściwości fotouczulające, czyli będą zdolne do wytwarzania reaktywnych form tlenu (ang. reactive oxygen species, ROS) pod wpływem promieniowania podczerwonego. Efekt ten uzyskano dzięki domieszkowaniu nanocząstek NaYF<sub>4</sub>: Er<sup>3+</sup>, Yb<sup>3+</sup> dodatkowo jonami Gd<sup>3+</sup>, co umożliwiło up-konwersję światła podczerwonego (IR) do światła UV. Tak utworzone cząstki są potencjalnie dobrym wielofunkcyjnym materiałem do zastosowań nie tylko w biodetekcji, ale i w terapii antynowotworowej.