





# مفاهیم اولیه فناوری نانو و کاربردهای آن در زیست شناسی

---

تدوین و گردآوری: سعید ساعدی

---

با همکاری:

یوسف شلاگه، علی انصاری

محمد امین کاتب صابر

ویراستار علمی:

سید علی معبودی

سرشناسه	: سعیدی، سعید، ۱۳۶۶ -
عنوان و نام پدیدآور	: مفاهیم اولیه فناوری نانو و کاربردهای آن در زیست شناسی/تدوین و گردآوری سعید سعیدی، با همکاری یوسف شلاکه، علی انصاری، محمد امین کاتب صابرو؛ ویراستار علمی سید علی معبودی.
مشخصات نشر	: تهران: دیدار پارسیان، ۱۳۹۸.
مشخصات ظاهری	: ۱۵۶ ص.
شابک	: ۹۷۸-۶۰۰-۵۵۹۲-۶۳-۴
وضعیت فهرست نویسی	: فیبا
موضوع	: نانو تکنولوژی زیستی
موضوع	: Nanobiotechnology
موضوع	: نانو تکنولوژی
موضوع	: Nanotechnology
موضوع	: تکنولوژی زیستی
موضوع	: Biotechnology
موضوع	: نانو ذرات
موضوع	: Nanoparticles
شناسه افزوده	: شلاکه، یوسف، ۱۳۲۴ -
شناسه افزوده	: انصاری، علی، ۱۳۷۵ -
شناسه افزوده	: کاتب صابرو، محمد امین، ۱۳۷۵ -
شناسه افزوده	: معبودی، سید علی، ۱۳۶۵ -، ویراستار
رده بندی کنگره	: TP ۲۴۸/۲۵
رده بندی دیویی	: ۶۶۰/۶
شماره کتابشناسی ملی	: ۶۰۴۲۰۵۹



"این کتاب توسط واحد تاییدیه آموزش  
ستاد ویژه توسعه فناوری نانو  
مورد تأیید قرار گرفته است"

نشر دیدار پارسیان: تهران: خیابان ایرانشهر شمالی، کوچه  
ایرانشهر، پلاک ۸، طبقه ۴، واحد ۱۳ - تلفن: ۸۸۳۲۱۵۹۷  
تلفن مرکز پخش (۱۵-۲۲۸۹۶۴۱۴-۰۲۱)

[www.nanoclub.ir](http://www.nanoclub.ir)

(لطفا نظرات، پیشنهادات و انتقادات خود را در مورد این کتاب با ما در میان بگذارید.)

## مفاهیم اولیه فناوری نانو و کاربردهای آن در زیست شناسی

نویسنده: سعید سعیدی

ویراستار علمی: سید علی معبودی

ویراستار ادبی: افسانه حاجتی طباطبایی

طراحی و صفحه آرایی: عباس سندروسی

نوبت چاپ: اول/ زمستان ۱۳۹۸

شمارگان: ۱۰۰۰ نسخه

چاپ: پایدار

شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۵۵۹۲-۶۳-۴

قیمت: ۳۵۰۰۰ تومان

حق چاپ محفوظ است.

## پیشگفتار ناشر

آغاز فعالیت‌های انتشاراتی شرکت پژوهشگران نانوفناوری به عنوان اولین شکل غیر دولتی حوزه علوم و فناوری نانو در ایران، به سال ۱۳۸۰ باز می‌گردد. بسیاری از اولین‌های نانو در ایران، از جمله انتشار اولین کتاب فارسی با نام "نانوتکنولوژی آیینی تکنولوژی آفرینش" به دست اعضای همین تیم صورت گرفته است.

در طی این سال‌ها، با معرفی و شناخته شدن هر چه بیشتر فناوری نانو در ایران، فعالیت مراکز سیاست‌گذاری، دانشگاهی، تحقیقاتی و بعدها بخش خصوصی با هم افزایش بالایی رخ داد که نهایتاً به پیشرفت مثال‌زدنی کشور در حوزه فناوری نانو منجر شد.

از دغدغه‌های اصلی ناشر در طول دو دهه فعالیت، تربیت نسل پژوهشگر در ایران بوده و تضمین ادامه این راه را منوط به آموزش صحیح و گسترده این فناوری برای نسل‌های بعدی می‌داند. رویکرد این مجموعه، همراهی با نسلی است که می‌خواهد فناوری‌های نوین را از ابتدا با استانداردهای روزآمد پژوهشی و آموزشی فرا گیرد و خود را برای ورود به بازار کار، قبل از ورود به دانشگاه آماده نماید.

یکی از نقاط کمتر پرداخته شده در این حوزه در سال‌های گذشته، سرفصل‌های استاندارد و دسته‌بندی دقیق مفاهیم پایه‌ای و نظری از یک سو و مهارت‌های آزمایشگاهی و محاسباتی از سوی دیگر بوده است. در این بخش، کشور نیازمند محتواهای زنجیره‌ای استاندارد به زبان فارسی است که با بیان ساده و قابل فهم، مرجع آموزشی کاملی از پیش‌نیازهای فناوری نانو برای دانش‌آموزان در پایه‌های تحصیلی متفاوت باشد. با توجه به نیاز مذکور، ناشر وظیفه خود می‌داند محتوای آموزشی دقیق و با بالاترین استاندارد آموزشی را منتشر کرده و در دسترس آینده‌سازان علم و فناوری این مرز و بوم قرار دهد.

بدیهی است هیچ کار انتشاراتی علیرغم کوشش فراوان تیم تالیف و ویراستاری، خالی از ایراد نخواهد بود. امید آنکه اطلاع‌رسانی پژوهشگران و صاحب‌نظران به ناشر در خصوص نقطه نظرات و پیشنهادهای اصلاحی، مسیر را برای بهبود محتوا و رفع نواقص احتمالی در چاپ‌های بعدی هموار نماید.

## پیشگفتار

فناوری نانو یکی از فناوری‌های نوظهوری است که از آغاز انتظار می‌رفت تأثیر چشم‌گیری بر کیفیت زندگی انسان داشته باشد. پیش‌رفت‌های صورت گرفته در این زمینه و محصولات متنوعی که با تکیه بر علم و فناوری نانو تا امروز وارد بازار شده‌اند، نشان‌دهنده صحت این ادعا هستند. در این میان بهره‌گیری هم‌زمان از علم و فناوری نانو و دست‌آوردهای آن در علوم زیستی و نیز استفاده از پدیده‌های زیستی به‌عنوان الگوهایی طبیعی در فناوری نانو، عرصه وسیعی را برای مطالعات بنیادی و فناورانه فراهم کرده است که با نام نانوزیست‌فناوری از آن یاد می‌شود. بر این اساس می‌توان تمامی علوم و فناوری‌هایی را که به طور هم‌زمان با علوم زیستی و علم و فناوری نانو در ارتباط هستند، زیرمجموعه‌ی نانوزیست‌فناوری دانست.

اهمیت بسیار نانوزیست‌فناوری زمانی آشکار می‌شود که بدانیم تمامی پدیده‌های زیستی در واقع در مقیاس نانو رخ می‌دهند. به‌عنوان مثال تمامی مولکول‌های زیستی که نقشی حیاتی در فرایندهای مختلف درون بدن موجودات زنده دارند، از جمله پروتئین‌ها، ابعادی در حدود چند نانومتر الی چند ده نانومتر دارند و بسیاری از بیماری‌ها در واقع ناشی از اختلال در عملکرد این مولکول‌های زیستی است که در مقیاس نانو رخ می‌دهد. از این‌رو شناخت دقیق فرایندهای زیستی نیازمند شناخت پدیده‌های رخ داده در مقیاس نانو است. از طرفی، هر گونه تشخیص و درمان مؤثر بیماری‌ها نیز در نهایت با پدیده‌هایی در مقیاس نانو سر و کار خواهد داشت. این امر موجب شده است تا توجه بسیاری معطوف به نانوزیست‌فناوری شده و سرمایه‌گذاری هنگفتی در بخش‌های مختلف، به‌ویژه در ارتباط با توسعه روش‌های تشخیصی و درمانی با بهره‌گیری از نانوزیست‌فناوری صورت گیرد.

کتاب حاضر با تکیه بر منابع علمی روز و نیز با در نظر داشتن دانش مقدماتی زیست‌شناسی مخاطب سعی در معرفی جنبه‌های مختلف نانوزیست‌فناوری در ده فصل با بیانی ساده دارد. این کتاب در آغاز با معرفی حیات به‌عنوان پدیده‌ای در مقیاس نانو سعی در ارائه‌تصویری کلی از ماهیت نانومقیاس پدیده‌های زیستی دارد. در ادامه کاربردهای فناوری نانو در حوزه تشخیص و درمان تشریح شده و سعی شده است تا دایره‌ی وسیعی از کاربردهای پزشکی

نانوزیست‌فناوری مورد بررسی قرار گیرد. در این میان، با توجه به اهمیت و نیز آثار اجتماعی بیماری سرطان، در فصلی اختصاصی به کاربردهای فناوری نانو در تشخیص و درمان سرطان پرداخته شده است.

پیشرفت‌ها و فرصت‌های فراهم شده برای پزشکی بازساختی به کمک فناوری نانو در بخشی اختصاصی بررسی شده و با مثال‌هایی ساده، کاربردهای فناوری نانو در مهندسی بافت و ساخت اندام‌های مصنوعی تشریح شده است. معرفی مواد نانوساختار ضدباکتری، مفهوم نانوزیست‌سنتز، نانوفناوری گیاهی، و در نهایت سم‌شناسی نانومواد در بخش‌های مختلف این کتاب مورد بررسی قرار گرفته است. از این طریق سعی شده است تا کاربردهای فناوری نانو در زمینه‌های مختلف زیستی به زبانی ساده و به شکل خلاصه معرفی گردد. با این وجود باید به این نکته توجه کرد که عناوین ذیل هر یک از فصل‌های این کتاب که به شکلی ساده معرفی شده‌اند، امروزه در سطح بسیار بالایی مطالعه شده و در حال توسعه هستند و امکان گنجاندن این مباحث به شکلی جامع و کامل در این کتاب مقدماتی مقدور نمی‌باشد. از این‌رو نیاز است تا مخاطب علاقه‌مند برای مطالعه تکمیلی به مراجع تخصصی مربوط به این مباحث مراجعه کند (برای مطالعه مفاهیم پایه‌ای یا کسب اطلاعات بیشتر در مورد مطالبی که در متن کتاب با علامت \* مشخص شده‌اند می‌توانید به منابع ذکر شده در نمایه ارائه شده در انتهای کتاب مراجعه نمایید).

این اثر به سفارش ستاد ویژه توسعه فناوری نانو و همکاری جمعی از برگزیدگان ادوار المپاد دانش‌آموزی علوم و فناوری نانو با سرپرستی اینجانب تدوین و گردآوری شده است. ذکر این نکته ضروری است که این کتاب خالی از نقص نبوده و همواره نیازمند پیشنهاد‌های سازنده خوانندگان محترم، اساتید و متخصصان برای ارتقای خود می‌باشد. از این‌رو گردآورندگان این اثر همواره مشتاق دریافت نظر و پیشنهاد‌های ارزشمند خوانندگان محترم در جهت ارتقای کیفیت کتاب در چاپ‌های آینده هستند. امیدواریم گردآوری و تدوین این اثر، گامی کوچک در راستای ارتقای علمی مخاطبان عزیز باشد.

سعید ساعدی





<b>۱۳</b>	<b>فصل اول: حیات، پدیده‌ای در مقیاس نانو</b>
۱۴	مقدمه:
۱۴	خودآرایی در سامانه‌های زیستی
۱۶	نانوموتورها
۱۶	تعریف موتور، دستگاه و نانوموتور
۱۶	نانوموتورهای زیستی
۱۷	نانوموتورهای زیستی خطی
۱۸	نانوموتورهای زیستی چرخشی
۱۸	نانوموتورهای زیستی وضعی
۱۹	تاژک و مژک، انواعی از نانوموتورهای زیستی
<b>۲۳</b>	<b>فصل دوم: فناوری نانو در تشخیص بیماری‌ها</b>
۲۴	مقدمه:
۲۴	نانوزیست‌حسگر، تعریف و عملکرد
۲۸	سامانه آزمایشگاه روی تراشه
۳۱	توالی‌یابی DNA
۳۲	توالی‌یابی سنگر
۳۴	توالی‌یابی نسل بعد
۳۵	توالی‌یابی نسل سوم برپایه فناوری نانو
۳۶	کاربرد فناوری نانو در روش‌های تشخیصی پزشکی
۳۸	نانوزیست‌حسگرها
۳۸	سامانه‌های آزمایشگاه روی تراشه
۳۸	ریزآرایه‌ها
۳۸	روش‌های تصویربرداری پزشکی
<b>۴۳</b>	<b>فصل سوم: فناوری نانو در درمان بیماری‌ها</b>
۴۴	مقدمه:
۴۴	دارورسانی هدفمند
۴۴	مسیرهای دارورسانی

انواع نانوحامل‌ها در دارورسانی هدفمند ..... ۶۷

انواع دارورسانی هدفمند ..... ۵۴

نانودارو در درمان بیماری‌ها ..... ۵۵

فناوری نانو و دستگاه ایمنی بدن ..... ۵۸

دستگاه ایمنی ..... ۵۸

پادگن و پادتن، قفل و کلیدهای نانومتری ..... ۵۸

نانو واکسن‌ها ..... ۶۰

واکسن چیست؟ ..... ۶۰

نانوواکسن چیست؟ ..... ۶۲

انواع نانوساختارهای استفاده شده در نانوواکسن‌ها ..... ۶۲

برهم‌کنش نانوذرات و پادگن ..... ۶۵

**فصل چهارم: فناوری نانو و سرطان ..... ۶۷**

مقدمه: ..... ۶۸

روش‌های تشخیص سرطان مبتنی بر فناوری نانو ..... ۶۹

روش‌های متداول تشخیص سرطان ..... ۶۹

کاربردهای فناوری نانو در تشخیص سرطان ..... ۷۰

کاربردهای فناوری نانو در درمان سرطان ..... ۷۴

چرا برای درمان سرطان به فناوری نانو نیاز داریم؟ ..... ۷۵

نانوحامل‌های مورد استفاده در دارورسانی و تصویربرداری سرطان ..... ۷۵

درمان سرطان به کمک القای مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی ..... ۷۹

**فصل پنجم: کاربرد فناوری نانو در علوم اعصاب ..... ۸۳**

مقدمه ..... ۸۴

نانو و علوم اعصاب ..... ۸۴

دستگاه عصبی انسان ..... ۸۵

کاربردهای فناوری نانو در شناخت، تشخیص و درمان ..... ۸۶

کاربردهای فناوری نانو در دارورسانی به دستگاه عصبی مرکزی ..... ۸۷

کاربردهای فناوری نانو در حفاظت عصبی ..... ۸۸

کاربردهای فناوری نانو در مهندسی بافت عصبی ..... ۸۹

- کاربردهای فناوری نانو در تصویربرداری از بافت عصبی ..... ۹۱
- کاربردهای فناوری نانو در جراحی بافت عصبی ..... ۹۱
- نانوساختارهای پرکاربرد ..... ۹۲

### فصل نهم: فناوری نانو و پزشکی بازساختی ..... ۹۷

- مقدمه: ..... ۹۸
- کاربردهای فناوری نانو در حوزه سلول‌های بنیادی ..... ۹۸
- آشنایی با سلول‌های بنیادی ..... ۹۸
- کاربردهای فناوری نانو در مهندسی سلول‌های بنیادی ..... ۹۹
- شناسایی، جداسازی و ردیابی سلول‌های بنیادی ..... ۱۰۰
- طراحی و ایجاد ریزمحیط مناسب برای سلول‌های بنیادی ..... ۱۰۱
- کاربرد نانومواد در مهندسی بافت و ساخت اندام‌های مصنوعی ..... ۱۰۲
- مهندسی بافت استخوان ..... ۱۰۵
- کاربردهای مهندسی بافت در دستگاه قلبی عروقی ..... ۱۰۸
- کاربرد فناوری نانو در تولید زخم‌پوش‌ها ..... ۱۱۴

### فصل دهم: نانومواد ضدباکتری ..... ۱۱۷

- مقدمه: ..... ۱۱۸
- ابزارهای فناوری نانو برای ساخت مواد ضدباکتری ..... ۱۲۰
- مزایا و معایب استفاده از نانوذرات ضدباکتری ..... ۱۲۳

### فصل هشتم: نانوزیست‌سنتز ..... ۱۲۵

- مقدمه: ..... ۱۲۶
- نانوزیست‌سنتز چیست؟ ..... ۱۲۶

### فصل نهم: نانو و گیاهان ..... ۱۳۱

- مقدمه: ..... ۱۳۲
- نانوساختارهای طبیعی موجود در گیاهان ..... ۱۳۲
- نانوفناوری گیاهی ..... ۱۳۵

### فصل دهم: نانوسم‌شناسی ..... ۱۳۹

- مقدمه: ..... ۱۴۰

- ۱۴۰ ..... خطرات نانومواد برای بدن انسان
- ۱۴۱..... ارزیابی خطر نانومواد
- ۱۴۲ ..... تأثیرات نانومواد بر سلامت انسان
- ۱۴۳..... نانومواد در بدن انسان؛ از جذب تا دفع
- ۱۴۴..... عوارض نانومواد در دستگاه عصبی
- ۱۴۵..... عوارض نانومواد در دستگاه تنفسی
- ۱۴۷..... سرطان‌زایی نانومواد
- ۱۴۹ ..... کلام آخر:

# فصل اول:

حیات، پدیده‌های  
در مقیاس نانو

## مقدمه:

در زیست‌شناسی، سلول اولین واحد کامل حیات شناخته می‌شود. این واحد ساختاری و عملکردی را می‌توان سامانه‌ای در نظر گرفت که واحدهای عملکردی آن، اجزایی نانومتری هستند. به بیان دیگر، سلول را می‌توان یک نانوماشین<sup>۱</sup> در نظر گرفت که درشت‌مولکول‌ها و نانوموتورهای<sup>۲</sup> زیستی اجزای آن هستند. غشای سلول مثالی از این اجزای نانو ساختار است؛ این غشا یک ساختار یک بعدی دولایه است که ضخامتی در حدود ۵ nm دارد. مثال‌های دیگر این نانو ساختارهای زیستی در درون سلول فراوان‌اند.<sup>۳</sup> DNA، ریبوزم‌ها<sup>۴</sup>، تازک<sup>۵</sup> و مژک<sup>۶</sup>، ریزلوله‌ها<sup>۷</sup> و پادتن‌ها<sup>۸</sup> همگی مثال‌هایی از این موارد هستند. با توجه به اینکه عملکرد سلول به این مولکول‌های زیستی و اجزای نانومقیاس درون سلولی بستگی دارد، می‌توان ادعا کرد که حیات پدیده‌ای است که اتفاق‌های بنیادین آن در مقیاس نانو رخ می‌دهند. به‌طور خلاصه باید گفت: حیات، پدیده‌ای است در مقیاس نانو!

## ◇ خودآرایی در سامانه‌های زیستی

یکی از مهم‌ترین سؤالاتی که از دیرباز ذهن انسان را به خود مشغول کرده این است که حیات چگونه و از چه زمانی آغاز شده است. نظریه‌هایی چون الگوهای سوپ بنیادین و حباب نحوه تشکیل مولکول‌های آلی را بیان کرده‌اند و دانشمندان در نهایت به این نتیجه رسیده‌اند که کنار هم قرار گرفتن این مولکول‌های آلی و تشکیل ساختارهایی چون کواسروات‌ها<sup>۹</sup>، میکروسفرها<sup>۱۰</sup> و RNA‌ها<sup>۱۱</sup> اولین گام‌ها به سمت تشکیل سلول به عنوان پایه سامانه‌های زیستی بوده‌اند؛ به این معنی که زیرواحدهای مختلف با هم ترکیب شده و ساختارهای بزرگ‌تر را تشکیل داده‌اند. حال اگر در باره چگونگی تشکیل مولکولی همچون هموگلوبین<sup>۱۲</sup> بپرسید، احتمالاً با این پاسخ روبه‌رو خواهید شد که هموگلوبین از چهار زیرواحد پروتئینی و یک مولکول آهن‌دار به نام هم<sup>۱۳</sup> تشکیل شده است که در کنار هم قرار گرفته‌اند. اگر در این باره بیشتر بپرسید، ممکن است به این اطلاعات نیز برسید که هر کدام از این چهار زیر واحد، در نتیجه کنار هم قرار گرفتن اسیدهای آمینه<sup>۱۴</sup> و تشکیل زنجیره پلی‌پپتیدی<sup>۱۵</sup> و سپس تاشدگی این زنجیره‌های پلی‌پپتیدی شکل گرفته‌اند، اما سؤال بعدی این است؛ این مولکول‌ها چگونه همدیگر را یافته‌اند، در کنار هم قرار گرفته‌اند و ساختارهای بزرگ‌تر را تشکیل داده‌اند؟

- 1-Nanomachine
- 2-Nanomotor
- 3-Deoxyribonucleic acid
- 4-Ribosome
- 5-Flagellum
- 6- Cilium
- 7-Microtubule
- 8-Antibody
- 9-Coacervate
- 10- Microsphere
- 11-Ribonucleic acid
- 12-Hemoglobin
- 13- Heme
- 14- Amino acid
- 15- Polypeptide chain

پاسخ این سؤال در مفهومی با عنوان «خودآرایی مولکولی»<sup>۱</sup> نهفته است. خودآرایی<sup>۲\*</sup>، ابزار ساختن طبیعت است؛ فرایندی است که طی آن زیرواحدها، توسط نیروهای غیر کووالانسی به طور خودبه‌خود تجمع می‌کنند، آرایش می‌یابند و ساختارهایی پایدار و منظم را شکل می‌دهند. آرایش زیرواحدها در فرایند خودآرایی ناشی از خواص ذاتی آنهاست و این فرایند به سمت تعادل پیش می‌رود؛ تا اندازه‌ای که ساختار نهایی کمترین انرژی آزاد را داشته باشد.

خودآرایی فرایندی است که در طبیعت و در شکل‌گیری و حفظ حیات، نقش مهمی داشته است. با درک قوانین خودآرایی می‌توان بسیاری از اتفاقات درون سلول از جمله آرایش مولکول‌های فسفولیپیدی<sup>۳</sup> در غشای سلول، جفت شدن نوکلئوتیدها<sup>۴</sup> و همچنین تشکیل مارپیچ دوگانه DNA، ترجمه اطلاعات رونویسی شده از ژن‌ها توسط ریبوزوم‌ها<sup>۵</sup>، تا خوردن زنجیره‌های پلی‌پپتیدی و تشکیل پروتئین و همچنین فرایندهای مربوط به نحوه تشکیل سلول‌های اولیه را توضیح داد. خودآرایی را در وقایع مقیاس بالاتر نیز می‌توان بررسی کرد؛ برای مثال، می‌توان فرایند رشد جنین به نوزاد را نیز حاصل فرایندهای خودآرایی دانست. به طور کلی، هر فرایند طبیعی که به ساختارهای تعریف شده‌ای منجر شود، حاصل خودآرایی است. نیروی محرکه حاکم بر خودآرایی، انواع نیروهای کوتاه‌برد بین مولکولی\* است که در شکل ۱ بیان شده‌اند. وجود چنین پیوندهایی موجب آن می‌شود که خودآرایی فرایندی برگشت‌پذیر باشد، در نتیجه ساختارهای ایجاد شده به راحتی و بارها به اجزای سازنده خود تفکیک شود و مجدداً ساختار پیچیده‌ای را ایجاد کند. از این رو، در صورت بروز اشکال در چیدمان یا تغییر شرایط محیطی، امکان بازآرایی مجدد

زیرواحدها و اصلاح ساختار وجود دارد. امکان بازآرایی و اصلاح یکی از مهم‌ترین مزیت‌های ساختارهای شکل گرفته با خودآرایی است. اما خودآرایی منحصر به سامانه‌های زیستی نیست؛ امروزه فرایند خودآرایی یک روش سنتز نانو ساختارها به حساب می‌آید. خودآرایی از جمله روش‌های پایین به بالا برای سنتز دقیق نانو ساختارهاست. نانو ساختارهای مختلف از جمله درخت‌سان‌ها، نانو ساختارهای مبتنی بر DNA، بلورهای مایع و تک‌لایه‌های خودآرا با این روش ساخته شده‌اند.



شکل ۱- انواع نیروهای مؤثر در خودآرایی

#### 1- Molecular self-assembly

۲- برای مطالعه بیشتر در مورد موضوعاتی که با \* مشخص شده‌اند به منابع معرفی شده در نمایه‌ای که در انتهای کتاب آمده است مراجعه نمایید.

3- Phospholipid

4- Nucleotide

5- Ribosome

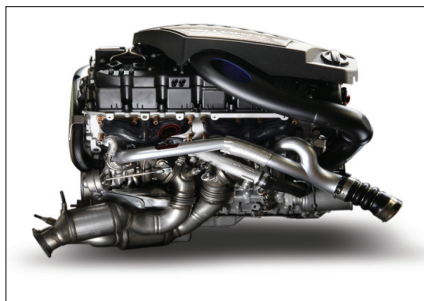
۶- درخت‌سان (dendrimer) به نانو ساختارهای شاخه‌داری گفته می‌شود که از واحدهای تکرار شونده مشابه شکل گرفته‌اند. این ساختارها نسبت به نقطه مرکزی خود متقارن هستند.

امروزه در حوزه‌های مختلف فناوری، از جمله زیست‌فناوری، شاهد کوچک‌شدن روزانه دستگاه‌ها هستیم. این موضوع در دهه‌های اخیر، امکان ساخت دستگاه‌هایی همچون دستگاه‌های سنجش گلوکز خانگی (دستگاه اندازه‌گیری قند خون) را فراهم آورده و به سرعت در حال پیشرفت در جهت ساخت دستگاه‌هایی است که بتوانند امکانات یک آزمایشگاه مجهز را در خود بگنجانند.<sup>۱</sup> اشتیاق پژوهشگران و مهندسان برای کوچک‌سازی و قابل حمل کردن هرچه بیشتر دستگاه‌ها، مطالعات علمی را در مسیر ساخت نانوموتورها جهت‌دهی کرده‌است. در این بخش، پیش از سخن گفتن در باره نحوه ساخت، عملکرد و کاربرد نانوموتورها، موتور را تعریف و تفاوت‌های آن با مفاهیمی چون دستگاه را بررسی می‌کنیم.

### تعریف موتور، دستگاه و نانوموتور

در لغت‌نامه دهخدا معنای لغوی موتور این‌گونه بیان شده‌است:

”موتور. [م’ ت’] (فرانسوی، ا) دستگاهی با ساختمان خاص، که مولد نیرو و به کار اندازنده ماشین، اتومبیل، هواپیما، کشتی و غیره است.



شکل ۲- در یک خودرو، موتور نقش تولیدکننده نیرو را بر عهده دارد.

با دقت در این تعریف در می‌یابیم که هر موتور، خود به عنوان نوعی دستگاه مطرح است. دستگاه (ماشین) مجموعه‌ای است از اجزای مختلف که برای رسیدن به هدفی طراحی شده‌است. از نظر مهندسی، اجزای موتور با تولید نیروی محرکه، انجام گرفتن کار توسط یک دستگاه را ممکن می‌سازند. به طور کلی، می‌توان چنین برداشت کرد که هر موتور بخش تولیدکننده نیرو در یک دستگاه بزرگ‌تر است؛ از این رو، موتورها را به نوعی می‌توان

زیرمجموعه دستگاه‌ها طبقه‌بندی کرد. برای مثال، یک خودرو را تصور کنید (شکل ۲). خودرو دستگاهی است که نقش تسهیل حمل و نقل را بر عهده دارد؛ در حالی که موتور خودرو جزئی از این دستگاه است که نقش تولید نیروی محرکه مورد نیاز برای حرکت خودرو را ایفا می‌کند.

با توجه به تعاریف فوق می‌توان گفت که نانوموتور، موتوری با ابعادی در مقیاس نانومتر یا دارای اجزایی در این مقیاس است که نقش تولید نیروی محرکه را در یک نانودستگاه (نانوماشین) بر عهده دارد.

### نانوموتورهای زیسته

از زمان مطرح شدن نانوموتورها بیش از سه دهه نمی‌گذرد اما نانوموتورهای زیستی میلیاردها سال است که در بدن موجودات زنده فعالیت می‌کنند و بخش عمده‌ای از فعالیت‌های حیاتی هر سلول، نظیر همانندسازی DNA، تولید آدنوزین‌تری فسفات (ATP) و نقل و انتقالات سلولی را برعهده دارند. فعالیت نانوموتورهای زیستی در مقیاس سلولی محدود نمی‌شود و اعمالی نظیر انقباض عضلانی نیز نتیجه مستقیم فعالیت آنهاست.

<sup>۱</sup> - مفهوم گفته‌شده با عنوان سامانه‌های آزمایشگاه روی تراشه (lab on a chip) شناخته می‌شود.

2- Nanobiomotors

3- Adenosine triphosphate

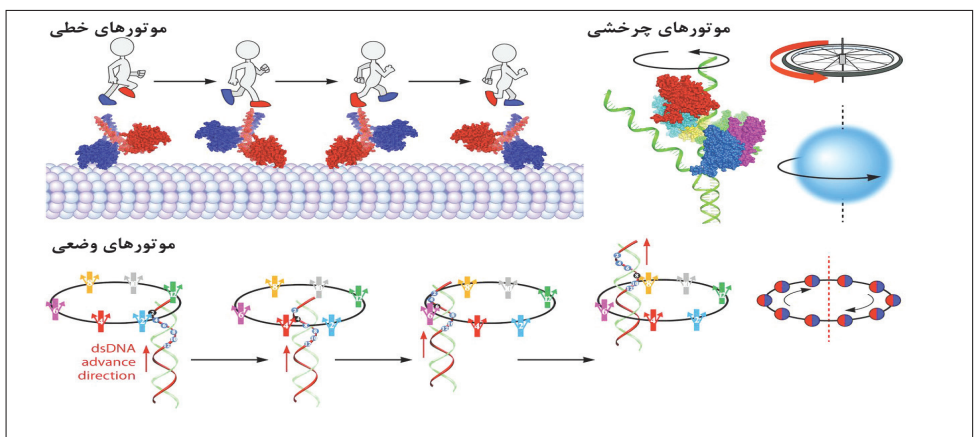


به‌رغم طیف گستردهٔ فعالیت نانوموتورهای زیستی، آنها را بر اساس نوع حرکت می‌توان به سه گروه تقسیم کرد:

- ۱ نانوموتورهای زیستی خطی
- ۲ نانوموتورهای زیستی چرخشی
- ۳ نانوموتورهای زیستی وضعی

### ♦ نانوموتورهای زیستی خطی

نمونهٔ مشهور این گروه، مولکول‌های پروتئینی کاینزین<sup>۴</sup> و داینئین<sup>۵</sup> هستند. وظیفهٔ این دو مولکول، حمل و نقل آب‌دانک‌های<sup>۶</sup> مواد درون سلول است. رفتار این دو مولکول را می‌توان با راه رفتن انسان روی سطوح، شبه‌سازی کرد. هر کدام از این دو مولکول به سطح اسکلت سلولی متصل می‌شوند و با صرف انرژی شیمیایی نهفته در مولکول ATP، تغییر شکلی مشابه قدم برداشتن در خود ایجاد می‌کنند و پس از اتمام حرکت به شکل اولیهٔ خود برمی‌گردند. تکرار این عمل موجب حرکت این دو مولکول بر سطح اسکلت سلولی و در نهایت، جابه‌جایی کیسه‌چه‌های متصل به آنها می‌شود. این نوع حرکت، در مسیر مستقیم اسکلت سلولی است و به همین دلیل نوعی حرکت خطی محسوب می‌شود (شکل ۳).

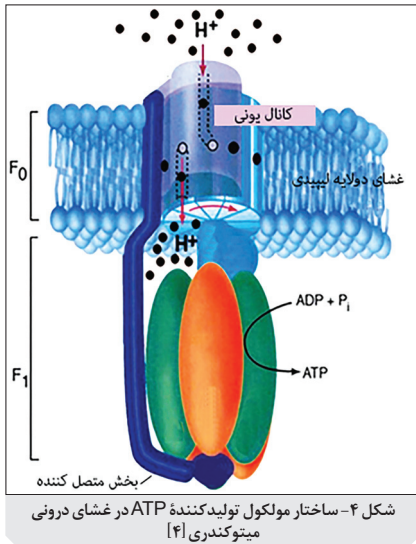


شکل ۳- حرکت مولکول‌های پروتئینی کاینزین و داینئین روی اسکلت سلول؛ نوعی حرکت خطی [۳]

- 1- Linear nanobiomotors
- 2- Rotational nanobiomotors
- 3- Revolution nanobiomotors
- 4- Kinesin
- 5- Dynein
- 6- Vesicle

## ♦ نانوموتورهای زیستی چرخشی

این گروه از نانوموتورهای زیستی برای انجام دادن فعالیت خود از نوعی حرکت چرخشی استفاده می‌کنند. نمونه‌آشنای این نانوموتورها، پروتئین تولیدکننده ATP در غشای درونی میتوکندری<sup>۱</sup> است. این پروتئین از دو بخش چرخنده، که به اختصار  $F_0$  و  $F_1$  نامیده می‌شوند، ساخته شده است که به وسیله بخشی ثابت و ستون‌مانند به هم متصل شده‌اند. ساختار کلی این مولکول مشابه کانال است و یون‌ها می‌توانند از آن عبور کنند.



میتوکندری\* اندامکی دوغشایی است که غلظت یون  $H^+$  در دو طرف غشای درونی آن متفاوت می‌باشد. در چنین شرایطی، مولکول‌ها به سبب پدیده انتشار<sup>۲</sup>، تمایل به جابه‌جایی دارند. به همین دلیل، جریانی از یون‌های  $H^+$  درون ساختار کانال‌مانند مولکول تولیدکننده ATP ایجاد می‌شود.

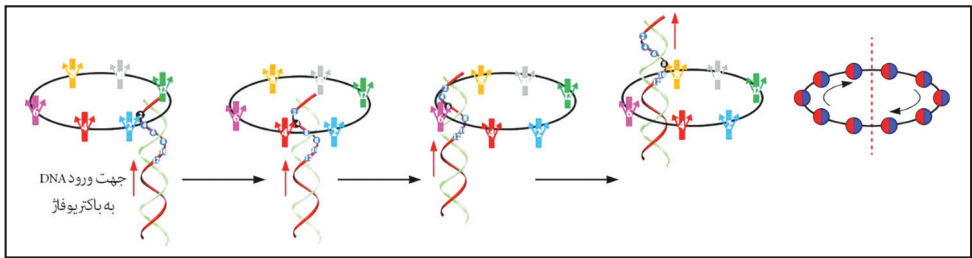
هنگام عبور جریان  $H^+$  از درون این مولکول، بخش  $F_0$  به‌خاطر ساختار خود شروع به چرخش می‌کند و از آنجا که به بخش  $F_1$  متصل است، باعث چرخش آن نیز می‌گردد. این چرخش در نهایت باعث ایجاد نیروی چرخشی می‌شود که از آن برای ساخت ATP استفاده می‌کنند (شکل ۴).

## ♦ نانوموتورهای زیستی وضعی

DNA مولکول بزرگی است که برای قرارگیری درون محفظه باکتریوفاژ<sup>۳</sup> به تاشدن دقیق نیاز دارد. بسته‌بندی مولکول DNA و قرارگیری آن درون باکتریوفاژ فرایندی است همراه با کاهش بی‌نظمی و از این رو، غیر خودبه‌خودی است و به نیروی محرکه نیاز دارد. خلقت برای تحقق بخشیدن به این فرایند حیاتی، از نانوموتورهای زیستی بهره‌گرفته است. این نوع نانوموتورها در گذشته در گروه نانوموتورهای زیستی چرخشی دسته‌بندی می‌شدند تا اینکه پژوهشی در باره موتورهاست بسته‌بندی کننده DNA در باکتریوفاژها نشان داد که در واقع هیچ‌یک از اجزای این موتورها متحرک نیستند! این مسئله مدت‌ها برای پژوهشگران حل‌نشده باقی ماند تا اینکه در سال ۲۰۱۳، گروهی از محققان از راز آن پرده برداشتند. مطالعات نشان داد که ساختار این زیست‌نانوموتورها به گونه‌ای است که باعث تغییر حالت ساختاری DNA می‌شود و همین تغییر کوچک در نهایت، به چرخش آن منجر می‌گردد. تکرار این تغییر حالت و چرخش، در نهایت باعث حرکت یک‌طرفه DNA به درون ساختمان باکتریوفاژ و بسته‌بندی آن خواهد شد (شکل ۵). فرایند حرکت وضعی در نانوموتورهای زیستی، نسبت به دو گروه قبل دیرتر کشف شده‌است و به همین علت، پژوهشگران همچنان در حال بررسی جوانب مختلف آن هستند.

### 1- Mitochondrion

- ۲ - پخش مولکول‌ها در محیط به دلیل حرکت اتفاقی مولکول‌ها از ناحیه‌ای با غلظت بالا به ناحیه‌ای با غلظت پایین، انتشار (diffusion) یا پخش مولکولی نام دارد؛ برای مثال، انتشار بوی عطر از ظرف و پخش آن در محیط، ناشی از پخش مولکولی یا انتشار است.
- ۳ - باکتریوفاژ (bacteriophage) به دسته‌ای از ویروس‌ها اطلاق می‌شود که از باکتری به عنوان میزبان استفاده می‌کنند.



شکل ۵- فرایند عمل در نانوموتورهای زیستی وضعی؛ تغییر ساختار DNA و ورود آن به باکتریوفاج [۳]

## تازک و مژگ، انواعی از نانوموتورهای زیستی

در بخش‌های قبل با تعریف نانوموتورهای زیستی و انواع آنها آشنا شدید. این نانوموتورها به‌عنوان الگوهای طبیعی بهینه و کارآمد با ساختار بسیار دقیق، برای بشر قابل استفاده و الگوبرداری هستند. یکی از انواع آنها ساختارهای سلولی به‌نام تازک و مژگ هستند که در این بخش ساختار نانومتری و عملکردشان بررسی می‌شود.

تازک و مژگ، زوائد سلولی متحرکی هستند که محور ساختاری از ریزلوله‌های آرایش‌یافته و پوششی از غشای سلولی دارند. سلول‌های تازک‌دار اغلب یک تازک دارند که طول آن حدود  $100 \mu\text{m}$  است؛ درحالی‌که سلول‌های مژگ‌دار اغلب دارای تعداد زیادی مژگانند که طول هر یک حدود  $2-3 \mu\text{m}$  است. تازک‌ها با مصرف انرژی به شکل ATP، اغلب در حکم نانوموتورهایی هستند که ایجاد حرکت در سلول را بر عهده دارند. مژگ‌ها نیز با مصرف ATP و با حرکات منظم خود اغلب در جابه‌جا کردن مواد از روی سطوح پوششی نقش داشته و گاهی در حرکت سلول موثر هستند.

در انسان، سلول‌های جنسی مذکر، یعنی اسپرماتوزوئیدها، تنها سلول‌های تازک‌دارند. تازک اسپرماتوزوئیدها وظیفه حرکت دادن این سلول‌ها در محیط مایع برای رسیدن به تخمک<sup>۱</sup> (سلول جنسی مؤنث) را بر عهده دارد (شکل ۶-۱). در سایر جانداران نیز سلول‌های تازک‌دار مختلفی وجود دارند. هلیکوباکتر پیلوری<sup>۲</sup> نوعی باکتری تازک‌دار است که به کمک تازک خود حرکت می‌کند. این باکتری عامل شناخته‌شده زخم معده<sup>۳</sup> و زخم دوازدهه<sup>۴</sup> و یکی از عوامل زمینه‌ساز سرطان معده است (شکل ۶-۲). در گیاهان، سلول جنسی نر خزه و سرخس تازک دارند و از آن برای حرکت جهت رسیدن به سلول جنسی ماده استفاده می‌کنند. در آغازیانی مانند ولوکس<sup>۵</sup> و اوگلنا<sup>۶</sup> (شکل ۶-۳)، هر سلول دارای دو تازک است. ژارادیا لامبلیا<sup>۸</sup> نوعی دیگر از آغازیان تازک‌دار است که در انسان می‌تواند مشکلات گوارشی، از جمله اسهال، ایجاد کند (شکل ۶-۴). مثال‌های بسیار متنوع دیگری از سلول‌های تازک‌دار وجود دارد که در اغلب آنها، تازک‌ها در نقش موتورهای سلول برای حرکت در یک یا چند جهت عمل می‌کنند.

مژگ نیز مانند تازک در سلول‌های انواعی از جانداران وجود دارد. در انسان، سلول‌های پوششی مجاری

1-Spermatozoid

2-Ovum

3-Helicobacter pylori (H.pylori)

4-Gastric ulcer (GU)

5-Duodenal ulcer (DU)

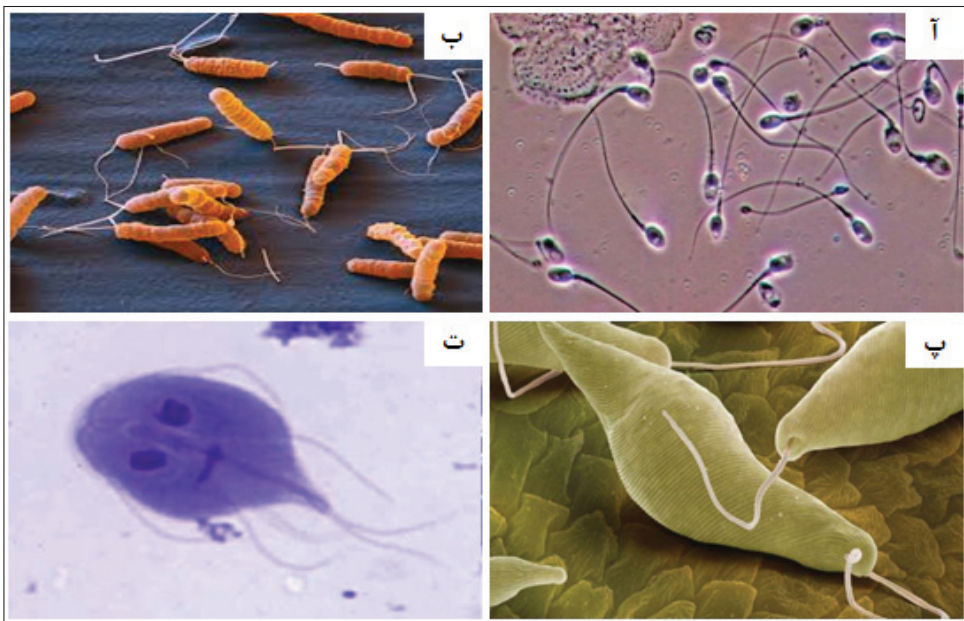
6-Volvox

7-Euglena

8-Giardia lamblia

تنفسی که وظیفهٔ پاک‌سازی هوای ورودی به ریه را دارند، از طریق حرکات زنجشی (حرکات ناگهانی در جهتی خاص) مژک‌ها موجب پرتاب ترشحات مجاری تنفسی و گردوغبار و سایر ذرات چسبیده به ترشحات به سمت حلق می‌شوند (شکل ۷-آ).

سلول‌های پوششی دیوارهٔ لولهٔ فالوپ<sup>۱</sup> در انسان با حرکات زنجشی مژک‌ها، به حرکت تخمک به سمت رحم کمک می‌کنند. سلول‌های مژک‌دار مجاری نیم‌دایره و همچنین بخش حلزونی گوش درونی انسان با تحریک صوتی و ارتعاش مژک‌ها در مسیر شنوایی و با تعیین جهت حرکت سر به تعادل فرد کمک می‌کنند (شکل ۷-ب). در سایر جانداران نیز سلول‌های مژک‌دار وجود دارند؛ برای مثال، سلول‌های مژک‌دار در خط جانبی ماهی با ارتعاش مژک‌ها به دنبال تغییر جریان آب موجب آگاهی ماهی از وجود اجسام و جانوران دیگر در اطراف خود می‌شوند. سلول‌های مژک‌دار<sup>۲\*</sup> در آغازینانی مانند پارامسی<sup>۳</sup> (شکل ۷-پ) و تریکودینا<sup>۴</sup> (شکل ۷-ت) نیز وجود دارند.



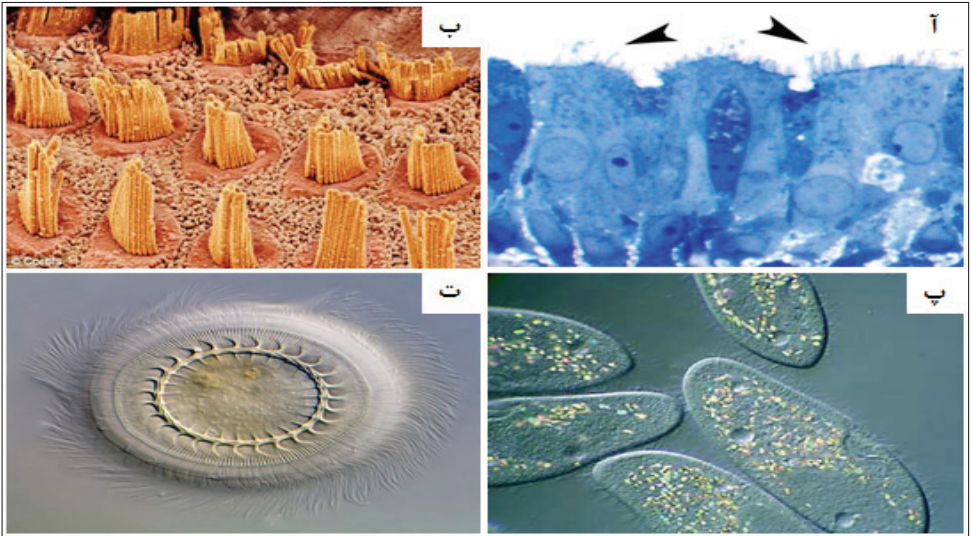
شکل ۶- (آ) تاژک اسپرما توفزئید انسانی، (ب) تاژک‌های هلیکوباکتر پیلوری، (پ) تاژک اوگلنا، (ت) تاژک‌های زیارد یا لامبلیا

از نظر ساختار مولکولی، تاژک و مژک سازمان محوری یکسانی دارند که شامل آرایش دقیق ریزلوله‌هاست. ریزلوله‌ها خود از کنار هم قرار گرفتن واحدهای پروتئینی دوتایی توبولین<sup>۴</sup> آلفا و بتا تشکیل می‌شوند. محور تاژک و مژک از ۹ جفت ریزلوله، که دو توبول مرکزی را احاطه کرده‌اند، تشکیل می‌شود. این دستهٔ توبولی با الگوی مشخص ۹+۲، یک ساقهٔ مژکی<sup>۵</sup> نامیده می‌شود. ریزلوله‌های جفت مرکزی در یک غلاف مرکزی قرار می‌گیرند. جفت‌های محیطی مجاور، توسط پل‌های پروتئینی به نام نکسین<sup>۶</sup> به یکدیگر و توسط خارهای شعاعی به غلاف مرکزی متصل می‌شوند. در سطح ریزلوله‌های جفت محیطی،

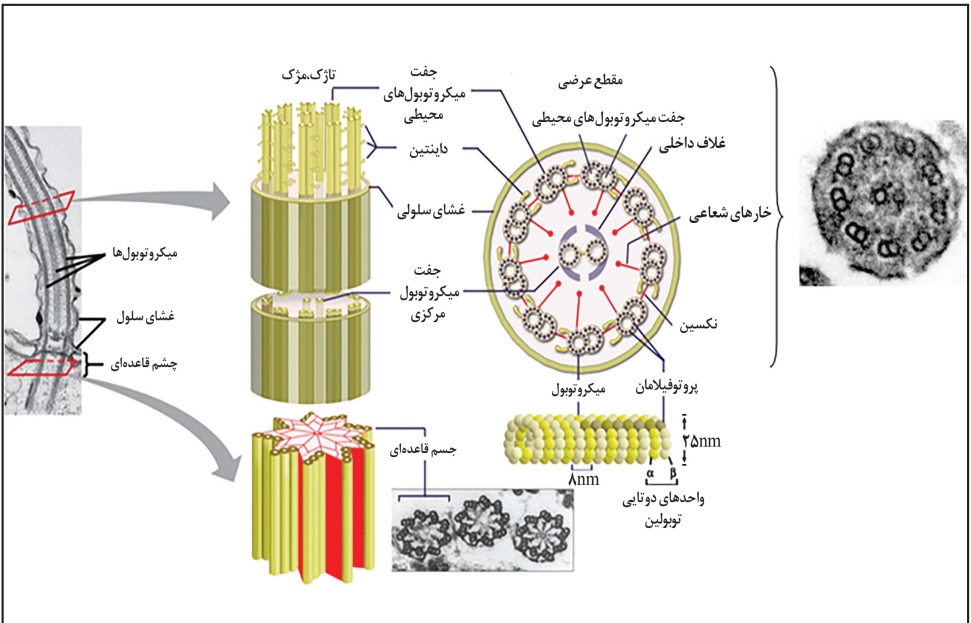
۱ - لولهٔ فالوپ (tube fallopien) بخشی از دستگاه تولید مثل در جنس مؤنث انسان است که بین تخمدان و رحم ارتباط ایجاد می‌کند.

- 2- Paramecium
- 3- Trichodina
- 4- Tubulin
- 5-Axoneme
- 6- Nexin

پروتئین‌های داینین قرار دارند که ATP را تجزیه و مصرف می‌کنند. در قاعده هر مژک یا تاژک نیز یک جسم قاعده‌ای با ساختار مشابه سانتیریول قرار دارد (شکل ۸).

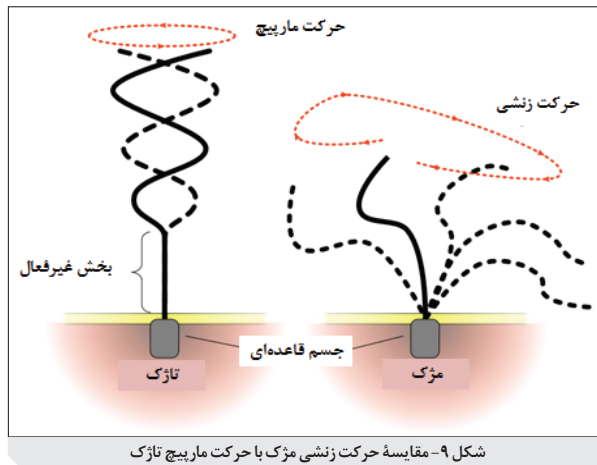


شکل ۷- (آ) مژک‌های سلول‌های پوششی مجاری تنفسی انسان، (ب) مژک‌های سلول‌های مژک‌دار گوش داخلی انسان، (پ) مژک‌های پارامسی، (ج) مژک‌های تریکودینا



شکل ۸- طرحی از ساختار بخش‌های مختلف تاژک و مژک به همراه تصاویر میکروسکوپ الکترونی عبوری

از نظر نوع حرکت، مژک‌ها دارای حرکات زنشی درجهت موازی سطح سلول‌اند؛ درحالی‌که تاژک‌ها حرکات مارپیچی برای حرکت دادن سلول به جهت جلو دارند (شکل ۹). جهت حرکت سلول بسته به محل تاژک‌ها و برآیند حرکتی آنها تعیین می‌شود.



با دقت در این گونه ساختارهای زیستی، که شاید در ظاهر ساده به نظر برسند، می‌توان به ساختار بسیار دقیق، پیچیده و حساب‌شده این ساختارها پی برد. این اطلاعات علمی ما را به چند نکته رهنمون می‌شوند؛ نخست اینکه با دقت و تفکر می‌توان نظم جهان هستی و تدبیر خالق هستی‌بخش را در تمام ذرات جهان، از کوچک‌ترین تا بزرگ‌ترین آنها، به وضوح مشاهده کرد. نکته دیگر اینکه این نانوموتورهای طبیعی به‌عنوان ساختارهایی که طی میلیون‌ها سال در طبیعت تکامل یافته‌اند، می‌توانند به‌عنوان بهینه‌ترین نانوموتورهای مهندسی‌شده مورد استفاده انسان‌ها قرار بگیرند. در واقع، این نانوموتورها با وجود اینکه از ریزترین واحدهای ساختاری در محدوده نانومتر تشکیل شده‌اند، با ساختار بسیار دقیق خود می‌توانند در مقیاس سلولی عملکرد بهینه داشته‌باشند؛ یعنی مصرف کمترین مقدار انرژی و بالاترین بازده. بنابراین، بشر می‌تواند از مهندسی بسیار پیشرفته این نانوموتورها الگوبرداری کند. برای مثال، یک زیردریایی را تصور کنید که نیروی محرکه آن را نانوموتورهای مشابه تازک باکتری‌ها ایجاد می‌کنند و آن را در محیط سیال آب به پیش می‌رانند. چنین نگاهی به طبیعت برای الگوگیری از آن در کاربردهای انسانی، زیست‌تقلیدی<sup>۱</sup> نامیده می‌شود.

# فصل دوم:

فناوری نانو در  
تشخیص بیماری‌ها

فناوری نانو امکان تشخیص بیماری‌ها را با روش‌های نوین و دقت و سرعت زیاد و هزینه کم فراهم کرده است. این موارد را می‌توان مهم‌ترین مزیت‌های استفاده از نانوساختارها در تشخیص بیماری‌ها دانست. فناوری نانو فرصت‌های بسیاری پیش روی بهداشت و سلامت جوامع انسانی گذاشته که استفاده از آنها بر توانایی بشر برای مقابله با بیماری‌هایی مانند انواع سرطان‌ها افزوده است. در حال حاضر، روش‌های متنوعی بر پایه فناوری نانو برای تشخیص بیماری‌ها گسترش یافته و تجاری شده است و روز به روز نیز به تعداد آنها افزوده می‌شود.

## نانوزیست حسگر، تعریف و عملکرد

در بدن یک جاندار، همواره واکنش‌های گوناگونی در حال انجام گرفتن است. حاصل این واکنش‌ها نیز مواد مختلفی هستند که وضعیت زیستی جاندار را مشخص می‌کنند. یکی از معروف‌ترین نمونه‌های این مواد، نوعی قند به نام گلوکز<sup>۱</sup> است که با عنوان قند خون شناخته می‌شود. وقتی غذا می‌خوریم، آنزیم‌های موجود در دستگاه گوارش، کربوهیدرات‌ها را به مولکول‌های تشکیل دهنده آن از جمله گلوکز تجزیه می‌کند. گلوکز حاصل از هضم غذا وارد جریان خون می‌شود و در نهایت، به مصرف سلول‌های بدن می‌رسد. از طرفی، برخی از اندام‌ها مانند کبد و عضلات، توانایی ذخیره کردن قند را در بدن دارند. این اندام‌ها می‌توانند در شرایط مختلف مولکول گلوکز را در خون آزاد سازند یا آن را جذب و ذخیره کنند. مقدار قند خون در ساعات مختلف شبانه روز متغیر است و بسته به فعالیت بخش‌هایی از بدن که در سوخت و ساز کربوهیدرات‌ها و گلوکز نقش دارند، تغییر می‌کند. از این رو، با سنجش میزان قند خون می‌توان عملکرد این بخش‌های بدن را به طور کلی ارزیابی کرد.

هموجنتیسیک اسید<sup>۲</sup> نمونه دیگری از این مواد است که در بیماری آلکاپتونوریا<sup>۳</sup>، به دلیل یک نقص ژنی مقدار این ماده در ادرار افزایش می‌یابد. بنابراین، یک راه ساده تشخیص این بیماری، اندازه‌گیری غلظت هموجنتیسیک اسید یا آلکاپتون<sup>۴</sup> در ادرار است. نمونه‌های دیگری نیز از این مواد و ارتباطشان با وضعیت عملکرد بدن وجود دارد که مهم‌ترین آنها عبارتند از: کاهش یا افزایش میزان هورمون‌ها در اثر کم‌کاری یا پرکاری غده، پادتن‌های ساخته شده توسط سیستم ایمنی برای مقابله با یک بیماری خاص، مولکول‌های سطحی موجود در غشای سلولی و یا ساختار ماده ژنتیکی که مانند اثر انگشت در سلول‌ها عمل می‌کنند. بنابراین، با بررسی و سنجش دقیق این مواد می‌توان به اطلاعات ارزشمندی در باره وضعیت سلامتی یا بیماری در بدن دست یافت.

سنجش این مواد به صورت سنتی در آزمایشگاه‌های تشخیص طبی صورت می‌گیرد که محدودیت‌هایی چون حجم نمونه فراوان، زمان‌گیر و هزینه‌بر بودن و عدم حساسیت در تشخیص مقادیر اندک مواد دارند. حال تصور کنید که سنجش این مولکول‌های زیستی در زمانی بسیار کوتاه، با دقتی فراوان و خارج از محیط آزمایشگاهی مقدور باشد. چنین امکانی می‌تواند کیفیت زندگی و پایش سلامت را افزایش دهد. با وجود این، سؤالی که مطرح می‌شود این است که چنین بررسی و سنجشی چگونه و از چه

1- Glucose

2-Homogentisic acid

3-Alkaptonuria

4- Alkapton



راه‌هایی امکان‌پذیر است. برای پاسخ دادن به این سؤال باید با حسگرها<sup>۱</sup> آشنا شویم.

حسگرها ادواتی هستند که با استفاده از آنها می‌توان اقدام به آشکار سازی‌ها و سنجش‌های مختلف کرد. گیرنده‌های موجود در بدن\*؛ مانند گیرنده‌های فشاری، دمایی و چشایی اطلاعات لازم برای درک وضعیت بدن را به مغز ارسال می‌کنند. با دقت، به ساختار این حسگرهای درونی بدن متوجه خواهید شد که قسمتی از این گیرنده‌ها، تغییرات متغیر مورد نظر را دریافت و حس می‌کند. متغیر همان چیزی است که قرار است بررسی شود و آن را به شکل کلی، آنالیت<sup>۲</sup> می‌نامند. برای مثال، در گیرنده<sup>۳</sup> چشایی، مولکول‌های سطحی می‌توانند به مولکول‌های غذا در دهان متصل شوند و بنابراین، وجود آن را در محیط تشخیص دهند. در اینجا، مولکول‌های غذا نقش آنالیت را دارند. پس از حس کردن وجود یا تغییر متغیر، پیامی به صورت تکانه‌های الکتریکی از طریق اعصاب به سیستم عصبی مرکزی ارسال می‌گردد. این پیام با تغییرات متغیر متناسب و مرتبط است. در نهایت، دستگاه عصبی مرکزی و به ویژه قشر مغز، پیام‌های دریافتی از گیرنده‌ها را به نحوی ترجمه می‌کند که برای ما قابل درک باشد؛ مثلاً مزه<sup>۴</sup> ترش آبلیمو!

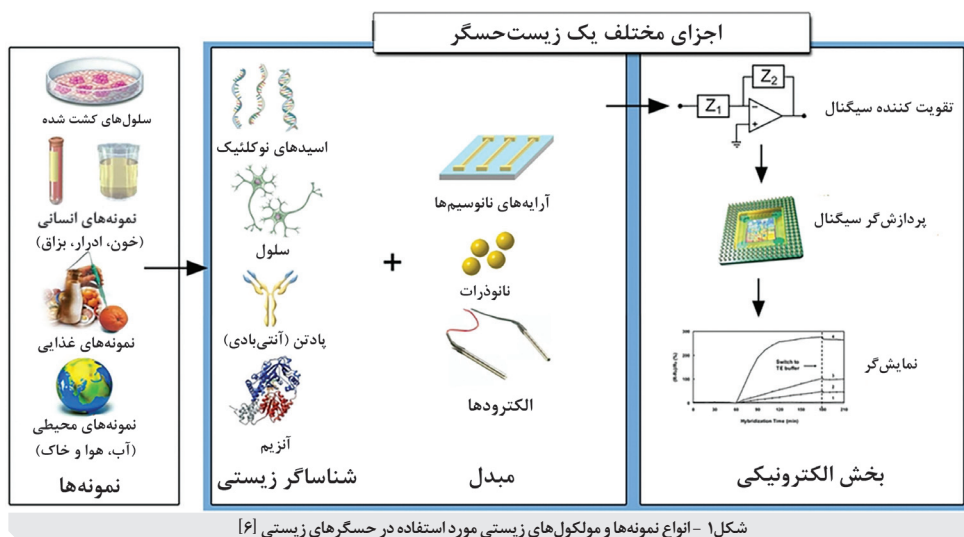
اکنون با بررسی گیرنده‌ها به عنوان حسگرهای درونی بدن، می‌توان به تعریفی از حسگر رسید و مشخص کرد که ساختمان آن از چه بخش‌هایی تشکیل شده‌است. حسگر وسیله‌ای است که می‌تواند یک متغیر را شناسایی کند و حضور، فعالیت و مقدار آن را مخابره نماید. حسگر باید پس از شناسایی و سنجش متغیر هدف، پیام یا سیگنالی<sup>۳</sup> را مخابره و به نحوی ترجمه کند که برای گیرنده<sup>۴</sup> پایین دست قابل درک باشد. یک حسگر مناسب باید ویژگی‌های خاصی داشته‌باشد؛ از جمله: پاسخ سریع، سرعت بازیافت مناسب، حساسیت نسبت به وجود یا تغییرات آنالیت با محدوده مناسب، بازگشت‌پذیری و قابلیت مصرف چندباره، قیمت مناسب، و در نهایت، انتخاب‌پذیری زیاد.

مهم‌ترین بخش تمامی حسگرها، قسمتی است که وظیفه<sup>۵</sup> اندرکنش با آنالیت را برعهده دارد و امکان آشکار سازی و سنجش آن را فراهم می‌کند؛ این جزء را شناساگر می‌نامیم، اندرکنش آنالیت و شناساگر که برای شناسایی متغیرهای مختلف بکار می‌رود، می‌تواند به صورت شیمیایی، الکتریکی، الکترواستاتیکی، مکانیکی باشد. در نهایت، خروجی این اندرکنش به صورت پیغامی است که قابلیت آشکار سازی و ترجمه را دارد. ساده‌ترین نوع پیغام می‌تواند به صورت تغییر رنگ باشد اما امروزه مطلوب‌ترین پیغام حاصل از اندرکنش جزء شناساگر و آنالیت، پیغام الکتریکی است که علاوه بر امکان شناسایی آنالیت، سنجش کمی آن را نیز مقدور می‌کند.

حال اگر بخشی از جزء شناساگر یک حسگر از مولکول‌ها و ساختارهای زیستی تشکیل شده‌باشد یا فرایند آشکار سازی و سنجش مبتنی بر فرایندی زیستی باشد، یک زیست‌حسگر<sup>۶</sup> خواهیم داشت. مولکول‌های مورد استفاده در یک زیست‌حسگر ممکن است از انواع مختلفی باشند؛ از جمله پادتن، پادگن، اسیدهای نوکلئیک<sup>۵</sup>، آنزیم‌ها<sup>۶</sup>، تک رشته‌های DNA و بسیاری از ساختارهای زیستی، که توان اندرکنش با محرک‌های مختلف در محیط پیرامون را دارند. یک سامانه<sup>۶</sup> کامل زیست‌حسگر دارای سه بخش اصلی

- 1-Sensor
- 2-Analyte
- 3-Signal
- 4-Biosensor
- 5-Nucleic acid
- 6-Enzyme

است: شناساگر یا گیرنده زیستی<sup>۱</sup> که با آنالیت اندرکنش می‌دهد و پیغام اولیه را ایجاد می‌کند، مبدل<sup>۲</sup> که وظیفه آشکار سازی و سنجش آنالیت و تولید پیغام قابل ترجمه را برعهده دارد و بخش الکترونیکی که ترجمه پیغام ارسالی را انجام می‌دهد. بخش الکترونیکی زیست حسگر دارای سه بخش تقویت‌کننده سیگنال، پردازشگر سیگنال و نمایشگر است. در شکل ۱ بخش‌های مختلف یک زیست حسگر به همراه مثال‌هایی برای اجزای اصلی نشان داده شده است. به طور خلاصه، فرایند تشخیص و اندازه‌گیری در یک زیست حسگر به این صورت انجام می‌گیرد: پس از شناسایی متغیر توسط مولکول زیستی (گیرنده)، پیغام اولیه‌ای تولید می‌شود که توسط بخش مبدل حسگر به بخش الکترونیکی ارسال می‌شود. پیغام اولیه به تقویت‌کننده سیگنال در بخش الکترونیکی می‌رسد و پس از تقویت، به واحد پردازش که وظیفه ترجمه پیغام را بر عهده دارد، تحویل داده می‌شود. در نهایت، نمایشگر زیست حسگر پیغام اولیه را که اکنون ترجمه هم شده است، به کاربر منتقل می‌کند. انواع گوناگونی از مبدل‌ها وجود دارند که از ترکیب مولکول‌های زیستی، به‌عنوان دریافت‌کننده، و پدیده‌های فیزیکی قابل تبدیل به پیغام الکتریکی مانند پدیده‌های نوری، الکتروشیمیایی، گرمی، و حرارتی برای آشکار سازی و سنجش بهره می‌برند.



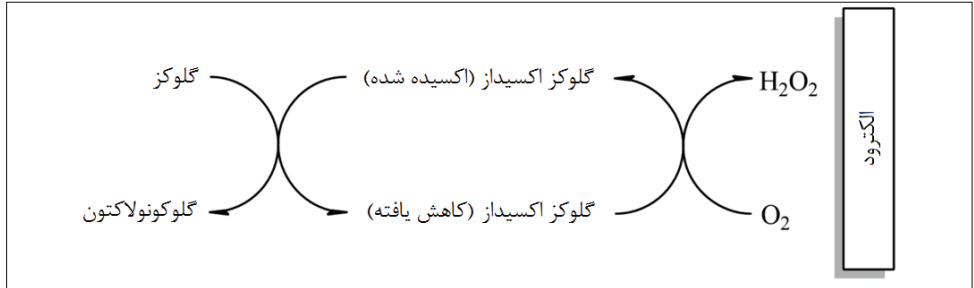
یکی از اولین و البته پرکاربردترین حسگرهای زیستی، الکترودهای آنزیمی برای سنجش سطح گلوکز خون بودند که به دستگاه قند خون معروف شده‌اند. گلوکز در بدن به وسیله آنزیم گلوکز اکسیداز<sup>۳</sup>، اکسید می‌شود. پس در این حسگر، گلوکز به عنوان آنالیت و آنزیم گلوکز اکسیداز، شناساگر یا گیرنده است. همان‌طور که در شکل ۲ نشان داده شده است، بدن برای استفاده دوباره از آنزیم گلوکز اکسیداز با ترکیب آب و اکسیژن، آب اکسیژنه می‌سازد و آنزیم را بازیابی می‌کند. تولید آب اکسیژنه باعث تغییر در رسانایی محیط می‌شود که این تغییر را با قراردادن دو الکتروود در محیط می‌توان اندازه‌گیری کرد. مقدار تغییر رسانایی محیط واکنش در اثر این فرایند با غلظت گلوکز موجود در خون متناسب است. چنین تغییری موجب تولید پیغام الکتریکی می‌شود که الکتروود به بخش الکترونیکی ارسال می‌کند.

1-Bioreceptor

2-Transducer

3-Glucose oxidase

شدت تغییرات متناسب با غلظت قند خون است؛ از این رو، پردازنده موجود در بخش الکترونیکی حسگر با استفاده از داده‌های اولیه‌ای که در خود ذخیره دارد و بر اساس تغییر جریان ناشی از واکنش آنزیمی، مقدار گلوکز خون را محاسبه می‌کند و نمایش می‌دهد. این امر یعنی تبدیل یک پیغام نامفهوم برای بیماران یا پزشک (مقدار جریان)، به یک عدد آشنا (مقدار گلوکز با واحدهای تعریف شده).



شکل ۲- واکنش‌های آنزیمی مورد استفاده در سنجش سطح گلوکز

اکنون با توجه به تعریف زیست‌حسگر می‌توان نانوزیست‌حسگر<sup>۱</sup> را تعریف کرد. نانوزیست‌حسگر، زیست‌حسگری است که برای افزایش کارایی آن، از نانومواد در طراحی و ساخت بخش‌های اصلی‌اش استفاده شده‌است. معمولاً از انواع نانومواد برای ساخت و بهبود مبدل، که شامل گیرنده و واسط الکترونیکی است، استفاده می‌شود. از جمله کاربردی‌ترین نانومواد مورد استفاده می‌توان به نقاط کوانتومی، نانوذرات فلزی، نانوذرات سیلیکا، فولرن، نانولوله‌های کربنی، گرافن و نانوسیم‌ها اشاره کرد. ویژگی‌های خاص نانومواد باعث می‌شود که اتصال جزء شناساگر به آنالیت، در جذب نوری، طیف نشری، رفتار پلاسمون‌های سطحی، رسانایی، پتانسیل الکتروشیمیایی و دیگر ویژگی‌های آنها تغییری ایجاد کند. برای مثال، می‌توان عملکرد نانوحسگرهایی را مطالعه کرد که در ساختارشان از نانومواد یک بعدی، از جمله نانوسیم‌ها یا نانولوله‌ها، استفاده شده‌است. نانومواد یک بعدی امکان اتصال به مولکول‌های شناساگر مختلفی را دارند. به دلیل خواص سطحی ویژه، اندرکنش شناساگرها با آنالیت باعث تغییر در رسانایی نانومواد می‌شود. برای نمونه، نانوسیم‌های سیلیکونی پوشش داده‌شده با بیوتین<sup>۲</sup> برای ردیابی پروتئین استرپتاویدین<sup>۳</sup>، که نوع خاصی از باکتری‌ها آن را تولید می‌کند، بسیار حساس است. مثال دیگر کاربرد نانومواد، استفاده از نقاط کوانتومی نیمه‌رسانا برای شناسایی گاز NO است؛ مقدار نشر نور این نقاط کوانتومی در حضور گاز افزایش می‌یابد. این افزایش حساسیت باعث آن می‌شود که حسگر بتواند مقادیر بسیار کم آنالیت را که در حسگرهای قدیمی‌تر قابل تشخیص نبود، شناسایی کند؛ حتی در حد یک مولکول! توانایی زیاد نانوزیست‌حسگرها در تشخیص گونه‌های مختلف با غلظت بسیار کم برای آنها در حوزه‌های مختلف کاربردهای فراوانی ایجاد می‌کند. تشخیص زود هنگام انواع بیماری‌ها، آشکارسازی عوامل بیماری‌زا در محیط، کشف مواد منفجره در سیستم‌های امنیتی، یافتن سموم موجود در محصولات غذایی و دارویی، و سنجش شاخص‌های سلامتی در جریان خون از جمله کاربردهای امروزی نانو زیست‌حسگرها هستند.

از پروژه‌ای با عنوان پروژه BOND<sup>۴</sup> یا دستگاه عصب بویایی بیوالکترونیکی، که در آن پژوهشگران ساختاری

1-Nanobiosensor

2-Biotin

3-Streptavidin

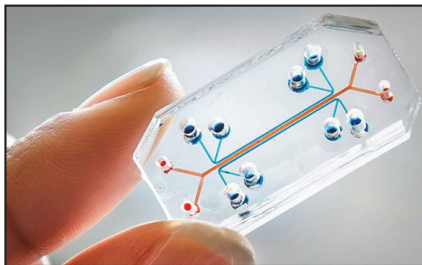
4- Bioelectronic Olfactory Neuron Device

مشابه بینی انسان را طراحی کرده‌اند، می‌توان به عنوان یک نانوزیست‌حسگر پیچیده نام برد که هم‌زمان، تقلیدی موفق از حس بویایی پستانداران است. این بینی مصنوعی می‌تواند بوهایی را که بسیار ضعیف و برای انسان غیرقابل تشخیص‌اند، شناسایی کند. می‌دانیم که هر بو را نوع خاصی از مولکول ایجاد می‌کند. زیست‌حسگر به کار رفته در این سامانه، از نوع الکتروشیمیایی است که عملکرد سیستم بویایی پستانداران را تقلید می‌کند. این حسگر از سه بخش شناساگر زیستی، الکتروود و مبدل تشکیل شده‌است که اطلاعات را به یک رایانه ارسال می‌کند. با اتصال مولکول خاص به شناساگر، واکنشی شیمیایی رخ می‌دهد و الکتروود این سیگنال شیمیایی را به صورت پیغامی الکتریکی به مبدل می‌فرستد. مبدل این اطلاعات را به رایانه ارسال می‌کند و نتیجه تحلیل این اطلاعات روی صفحه نمایش نشان داده می‌شود. این فرایند آشکارسازی و سنجش دقیقاً مشابه اتفاقی است که در سیستم بویایی انسان رخ می‌دهد؛ به این ترتیب که پس از اتصال مولکول عامل بو به گیرنده‌های بویایی درون بینی، تغییر شیمیایی در سلول گیرنده ایجاد می‌شود و این تغییر به صورت یک تکانه الکتریکی از طریق عصب بویایی به مغز منتقل می‌گردد. در نهایت، نتیجه پردازش این پیغام عصبی در مغز، بویی است که احساس می‌کنیم.

### نانوبار کد:

دانشمندان حوزه نانوحسگرها در پی آن‌اند که با استفاده از ویژگی‌های جالب توجه نانومواد، بارکدهای نانویی با کاربردهای ویژه بسازند. یکی از این ویژگی‌ها، تغییر طول موج نشری نانوذرات در اندازه‌های مختلف است. با استفاده از این ویژگی می‌توان روی پوشش‌های مواد غذایی، رنگ‌های مختلف را برای آشکارسازی مولکول‌های گوناگون تعریف کرد؛ مثلاً نانوذرات سبزرنگ را به پادتن علیه سم باکتری عامل بوتولیسم وصل کرد تا در صورت وجود این سم در غذا، پادتن با آن اندرکنش کند و نانوذرات با نشر رنگ سبز، مردم را از این خط آگاه سازند. مثال دیگر این بارکدها، کیت‌های سنجش سطح پادگن مخصوص سرطان پروستات است که از طریق قراردادن پادتن مخصوص در کنار نانوساختارهایی عمل می‌کند که نسبت به روش‌های معمول شناسایی این سرطان، حساسیت بیشتری دارند و استفاده از آن برای کاربران، که مردان مسن هستند، بسیار راحت است.

### ◆ سامانه آزمایشگاه روی تراشه



شکل ۳- نمونه یک آزمایشگاه روی تراشه

یکی از اولین مفاهیمی که با شنیدن نام فناوری نانو به ذهن می‌رسد، کوچک‌سازی یا مینیاتوری کردن<sup>۱</sup> در ساخت و طراحی سامانه‌هاست. از جمله محصولات کوچک‌سازی شده بر اساس نگرش موجود در فناوری نانو که بشر تاکنون توانسته است طراحی کند، سامانه‌های آزمایشگاه روی تراشه (LOC)<sup>۲</sup> است. این سامانه‌ها دستگاه‌هایی در اندازه بسیار کوچک

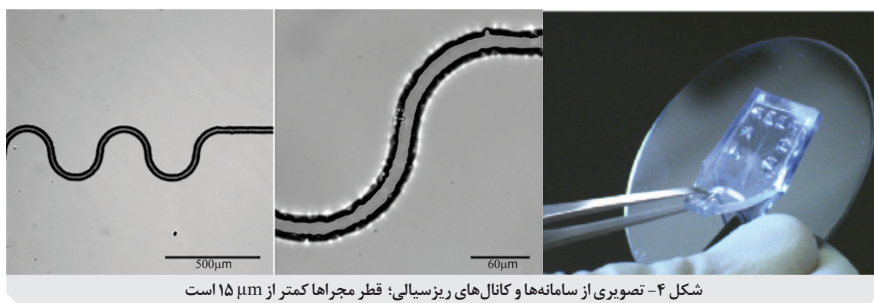
ولی با کارایی آزمایشگاهی به وسعت چند متر و چند نفر نیروی انسانی هستند که از کنار هم قرار گرفتن اجزای نانومتری ساخته شده‌اند. سامانه‌های آزمایشگاه روی تراشه قادر به انجام دادن

1-Miniaturization

2-Lab on a chip

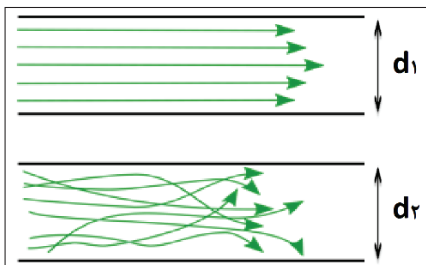
چندین فرایند آزمایشگاهی روی نمونه‌ها با مصرف مقدار بسیار اندک نمونه (حتی تا مقادیر پیکولیترا) روی تراشه‌ای کوچک‌اند (شکل ۳). فناوری سامانه‌های روی تراشه به سبب اینکه امکان انجام دادن فرایندهایی چون توالی‌یابی DNA، ردیابی مولکول‌های مختلف و حتی سنتز مواد را فراهم می‌کند، نویدبخش پیشرفت‌های فراوانی در طب تشخیصی است.

اما چنین سامانه کوچکی چگونه می‌تواند تعداد قابل توجهی آزمایش را در فضایی کوچک و با مصرف مقادیر بسیار کم نمونه انجام دهد؟ برای پاسخ دادن به این سؤال باید ساختار این سامانه را بیشتر بشناسیم. فناوری‌های ریزسیال<sup>۱</sup> و نانوحسگرها پایه‌های اصلی سامانه آزمایشگاه روی تراشه را تشکیل می‌دهند. نانوحسگرها را پیش از این شناخته‌اید و اکنون باید با ریزسیالات آشنا شوید. علم و فناوری ریزسیال‌ها، دانش و توانایی کار با مقادیر اندک سیالات ( $10^{-9}$  تا  $10^{-18}$  لیتر) به وسیله مجراهای میکرومتری است که در آن هر مجرا مقدار ناچیزی سیال را در خود جا می‌دهد و انجام پذیرفتن فرایندهای مختلف و مجزا را ممکن می‌سازد (شکل ۴).



شکل ۴- تصویری از سامانه‌ها و کانال‌های ریزسیالی؛ قطر مجراها کمتر از ۱۵ µm است

رژیم جریان سیال<sup>۲</sup> وابسته به ابعاد مجرای است که در آن جریان دارد؛ از این رو، با تغییر بعد مشخصه مجرا (که معمولاً قطر مجراست) رژیم سیال نیز تغییر می‌کند. در حالت کلی برای جریان سیالات، دو رژیم جریان اصلی آشفته<sup>۳</sup> و آرام یا لایه‌ای<sup>۴</sup> تعریف شده است (شکل ۵). برای جریان یک سیال با سرعت ظاهری ثابت، در صورت کاهش قطر مجرا، رژیم جریان به تدریج از آشفته به لایه‌ای تغییر می‌یابد. در نتیجه این تغییر، رفتار سیالات نیز تغییر می‌کند؛ برای مثال، وقتی دو سیال با جریان آشفته در کنار هم و در یک مجرا قرار بگیرند، به سرعت با هم مخلوط می‌شوند اما هنگامی که دو جریان آرام در یک مجرا در کنار هم



شکل ۵- تصویر بالا جریان آشفته و تصویر پایین جریان لایه‌ای را نشان می‌دهد ( $d_2 \gg d_1$ )

حرکت کنند، در یک مسافت کوتاه با هم مخلوط نمی‌شوند بلکه به موازات هم حرکت می‌کنند و تنها تبدلی که بین آنها صورت می‌گیرد، نفوذ مواد از فصل مشترک دو سیال است. تغییر جریان آشفته به آرام باعث ایجاد جریانی یکنواخت و کاملاً قابل پیش‌بینی برای سیال موجود در مجرای میکرومتری می‌شود که حاصل آن امکان انجام گرفتن فرایندهای کنترل شده در چنین ساختاری است. در نتیجه،

1-Microfluidics

۲ - به چگونگی حرکت مولکول‌ها در هنگام جریان یافتن سیال، رژیم جریان سیال گفته می‌شود.

3-Turbulent flow

4-Laminar flow

فرایندهای حسگری یا سنتر مواد با کیفیت و دقت زیاد در این سامانه‌ها انجام می‌گیرند. این تغییر رژیم جریان و سایر رفتارهای متفاوت سیالات در مجراهای کوچک مقیاس باعث شده‌است که فناوری ریزسیالات با طراحی کانال‌ها و پمپ‌های کوچک در کنار ادوات میکروالکترونیکی<sup>۱</sup> و حسگرها بتوانند رویای آزمایشگاهی به کوچکی یک تراشه را محقق سازند.

ریشه اصلی فناوری ریزسیالات، روش‌های جداسازی و سنجش مواد همچون کروماتوگرافی گازی<sup>۲</sup>، کروماتوگرافی مایع با فشار بالا<sup>۳</sup> و الکتروفورز مویین<sup>۴</sup> است. مزایای متعدد ریزسیالات موجب جلب توجه دانشمندان به سامانه‌های ریزسیالی و پیشرفت در این روش‌ها شد که حاصل آن، دستیابی به حساسیت و دقت بالا در بررسی و سنجش نمونه‌های کم‌حجم در سامانه‌های ریزسیالی فعلی است. بروز عوامل بیماری‌زای جدید و ناشناخته در کنار عوامل شناخته شده‌ای که امکان شیوع همه‌گیرشان وجود داشت، و همچنین گسترش استفاده از عوامل شیمیایی و زیستی در جنگ‌ها، اهمیت بیش از پیش وجود سامانه‌های دقیق و سریع برای شناسایی و آشکارسازی این عوامل را آشکار کرد. علاوه بر این، انقلاب علمی ایجادشده در زیست‌شناسی، به‌خصوص علم ژنومیک<sup>۵</sup>، نیاز زیست‌شناسان را به سامانه‌های بررسی دقیق نمونه‌های کم‌حجم، افزایش داده‌است. این امر موجب ترغیب پژوهشگران به طراحی و ساخت سامانه‌های تشخیصی‌ای می‌شود که بتوانند با استفاده از مقدار بسیار کم نمونه، سنجش و آشکارسازی دقیقی انجام دهند. سامانه‌های ریزسیالی با ارائه آزمایشگاهی روی یک تراشه کوچک، راه‌حلی امیدبخش برای رفع این نیاز فزاینده را مطرح کرده‌اند. پیشرفت‌های علمی و فناورانه در حوزه نانولیتوگرافی<sup>۶</sup> عملاً طراحی و ساخت چنین سامانه‌هایی را ممکن ساخته و موجب پیشرفت زیادی در زمینه سامانه‌های ریزسیالی همچون آزمایشگاه روی تراشه شده‌است. این فناوری‌ها ساخت تراشه‌هایی با تعداد زیادی مجرای میکرومتری را که با ارتباطاتی نسبتاً پیچیده به یکدیگر متصل‌اند، ممکن می‌سازد.

نقش مؤثر فناوری نانو در ساخت این سامانه‌ها زمانی نمایان می‌شود که از کوچک‌سازی بیشتر ادوات و حسگرهای موجود در آنها و نیز افزایش دقتشان صحبت به میان می‌آید. همان‌طور که پیشرفت‌های بشر در تولید ترانزیستورهای کوچک دنیای الکترونیک را متحول ساخت، دستاوردهای حاصل از کوچک‌سازی به کمک فناوری نانو در سامانه‌های آزمایشگاه روی تراشه نیز می‌تواند تغییرات زیادی در زمینه تجزیه و تحلیل و بررسی مواد و تشخیص بیماری‌ها ایجاد کند. الکترودهای نانومتری یکی از نمونه‌های بهبود کیفیت سامانه‌های آزمایشگاه روی تراشه در اثر کوچک‌سازی است. یکی از راه‌های هدایت مواد به کانال‌ها در سامانه‌های ریزسیالی، استفاده از پدیده دی‌الکتروفورز<sup>۷</sup> است. این پدیده زمانی دیده می‌شود که یک جسم دی‌الکتریک<sup>۸</sup> در میدان الکتریکی غیریکنواختی قرار می‌گیرد. مقدار نیروی واردشده بر هر ذره به عوامل مختلفی از جمله ویژگی‌های ذره، ویژگی‌های محیط و نحوه اندرکنش ذره و محیط پیرامون آن بستگی دارد؛ بنابراین، به ذرات با ویژگی‌های مختلف نیروهای متفاوتی وارد می‌آید و ذرات از هم جدا می‌شوند. به این ترتیب، از این پدیده می‌توان در جداسازی نانومواد و سلول‌های مختلف از هم استفاده کرد. ایجاد

1-Microelectronic

2-Gas chromatography (GC)

3-High-pressure liquid chromatography (HPLC)

4-Capillary electrophoresis (CE)

5-Genomics

6-Nanolithography

7- Dielectrophoresis

۸- دی‌الکتریک (dielectric) یک عایق الکتریکی است که با اعمال میدان الکتریکی، می‌تواند قطبی شود.

میدان غیریکنواخت با دقت و قدرت بالا قدمی اساسی در این فرایند است که با الکترودهای نانومتری امکان پذیر می‌شود. دیگر نمونه کاربرد فناوری نانو در ساخت این سامانه‌ها، جداسازی بر اساس اندازه حفره‌های مواد متخلخل است. برای مثال، می‌توان از غشاهایی با حفرات نانومتری برای جداسازی و توالی‌یابی DNA استفاده کرد. در نهایت، استفاده از نانوحسگرها که آشکارسازی و سنجش گونه‌های مختلف را با دقت و حساسیت بالا میسر می‌کنند، مهم‌ترین مثال از توانایی‌های فناوری نانو در بهبود کارایی، سامانه‌های آزمایشگاه روی تراشه است.

مهم‌ترین مزایای استفاده از سامانه‌های آزمایشگاه روی تراشه در فرایندهای تشخیص طبی عبارت‌اند از: مصرف نمونه بسیار کم برای انجام دادن تحلیل (آنالیز)ها، پاسخ دادن بسیار سریع در مقایسه با روش‌های آزمایشگاهی متداول، کنترل بهتر واکنش‌ها، کوچک‌بودن دستگاه و کاهش هزینه‌های آزمایشگاهی. چنین مزایایی باعث شده‌است که سامانه‌های آزمایشگاه روی تراشه در رشته‌های پزشکی، زیست‌شناسی و شیمی تجزیه کاربردهای روزافزون و فراوانی پیدا کنند. می‌توان گفت توسعه کامل این سامانه‌ها انقلاب بزرگی در زمینه سنجش‌های آزمایشگاهی و تشخیص طبی ایجاد خواهد کرد.

## ❖ توالی‌یابی DNA

فردی را تصور کنید که به علت احساس گلودرد به پزشک مراجعه کرده‌است. پزشک پس از معاینه، تشخیص می‌دهد که بیمار به نوعی خاص از ویروس آنفلوآنزا دچار است. وی به جای نسخه‌نویسی، دستگاهی را از کشوی میزش در می‌آورد و به کمک آن، ژنوم شخص را بررسی می‌کند. طولی نمی‌کشد که دستگاه، مواد لازم را با یکدیگر ترکیب می‌کند و دارویی اختصاصی و متناسب با ویژگی‌های ژنتیکی شخص، برای او می‌سازد.

آنچه در بالا خواندید، بخشی از یک فیلم علمی-تخیلی نیست بلکه حوزه‌ای میان‌رشته‌ای با نام «پزشکی شخصی»<sup>۱</sup> است که به نظر می‌رسد در آینده اجرایی شود. دانشمندان این حوزه در تلاش‌اند تا بسته به ژنوم، نوع بیماری، شرایط جسمی و پاسخ پیش‌بینی‌شده بدن هر فرد به دارو، برای او دارویی اختصاصی که بسیار مؤثرتر است، بسازند. تحقق چنین هدفی نیازمند دستیابی به اطلاعات کامل توالی ژنی فرد در مدت زمانی کوتاه است؛ از این رو، امروزه یافتن روش‌هایی نوین به منظور توالی‌یابی سریع و دقیق DNA، به یکی از جذاب‌ترین زمینه‌های پژوهشی برای پزشکان و زیست‌شناسان تبدیل شده است.

توالی‌یابی DNA به فرایندی گفته می‌شود که طی آن، بازهای آلی (A, C, T, G) موجود در نوکلئوتیدهای<sup>۲</sup> سازنده مولکول DNA و ترتیب قرارگیری آنها شناسایی می‌گردند. در نهایت، اطلاعات حاصل به کمک روش‌های تحلیل آماری بررسی می‌شود و امکان تصمیم‌گیری‌های دقیق بر اساس ژنوم فراهم می‌آید. دو دهه پس از کشف ساختار DNA توسط واتسون<sup>۳</sup> و کریک<sup>۴</sup>، یافتن توالی این مولکول بنیادین توجه زیست‌شیمی‌دانان را به خود جلب کرد. در سال ۱۹۷۵، تلاش این دانشمندان برای نخستین بار به توالی‌یابی کامل اولین مولکول DNA منتهی شد و در سال ۱۹۸۰، جایزه نوبل شیمی را برای فردریک سنگر<sup>۵</sup>، زیست‌شیمی‌دان، به ارمغان آورد (شکل ۶).

1-Personalized medicine

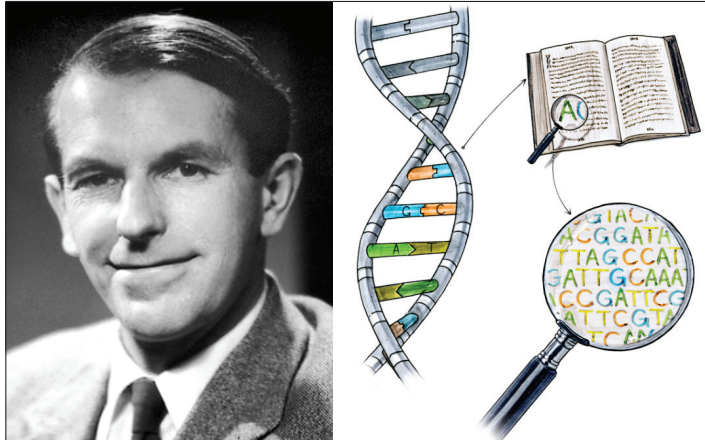
2-Nucleotide

3-James Watson

4-Francis Crick

۵- فردریک سنگر (Sanger Frederick) زیست‌شیمی‌دان بریتانیایی که دو بار موفق به کسب جایزه نوبل شیمی شد؛ یک بار در سال ۱۹۵۸ به خاطر پژوهش روی پروتئین‌ها، به‌ویژه انسولین، و بار دیگر در سال ۱۹۸۰ به دلیل ابداع روش توالی‌یابی DNA.

در حالی که فناوری‌های این حوزه، از دهه ۱۹۷۰ میلادی تا کنون پیشرفت‌های بسیاری داشته‌اند، به منظور درک بهتر محدودیت‌های موجود در بحث توالی‌یابی DNA و فرصت‌های ایجادشده به واسطه فناوری نانو، ابتدا، روش‌های موجود را به اختصار بررسی می‌کنیم و پس از بیان محدودیت هر یک، نقش فناوری نانو در بهبود این فرایند را توضیح می‌دهیم.



شکل ۶- فردریک سنجر، برندهٔ جایزهٔ نوبل شیمی در سال ۱۹۸۰ برای ابداع روش توالی‌یابی DNA

### توالی‌یابی سنجر

طی فرایند همانندسازی<sup>۱</sup>، پس از جداسدن دو رشتهٔ DNA، آنزیم پلیمرراز بر اساس رشتهٔ الگوی مادر، نوکلئوتیدها را یکی پس از دیگری در کنار هم قرار می‌دهد و رشتهٔ دختر را می‌سازد. همان‌طور که در شکل ۷ می‌بینید، این فرایند جهت‌دار است و ضرورت دارد که نوکلئوتیدهای رشتهٔ دختر از سمت گروه فسفات خود به قند نوکلئوتید قبلی متصل شوند. در صورتی که بخش قند نوکلئوتیدها دستخوش تغییر گردد، نوکلئوتیدهای جدید نمی‌توانند پیوند لازم را برقرار کنند؛ از این‌رو سنتز رشتهٔ دختر متوقف می‌شود. توالی‌یابی سنجر<sup>۲</sup> نیز بر همین اصل استوار است. وی چهار ظرف با محتوای یکسان از رشتهٔ الگوی مادر، آنزیم DNA پلیمرراز و چهار نوع نوکلئوتید استاندارد<sup>۳</sup> (دارای بازهای A، T، C و G) تهیه کرد و سپس به هر یک از ترکیب‌ها نوکلئوتید تغییر یافتهٔ مشخص افزود. همان‌طور که انتظار می‌رفت، رشته‌های دختر در مقابل رشتهٔ الگو ساخته شدند اما با توجه به حضور نوکلئوتیدهای تغییر یافته<sup>۴</sup>، سنتز برخی رشته‌ها پیش از موعد متوقف می‌شد. سنجر با این روش توانست توالی‌هایی با تعداد نوکلئوتید متغیر به دست آورد. در شکل ۸ طرحی از این فرایند نشان داده شده‌است.

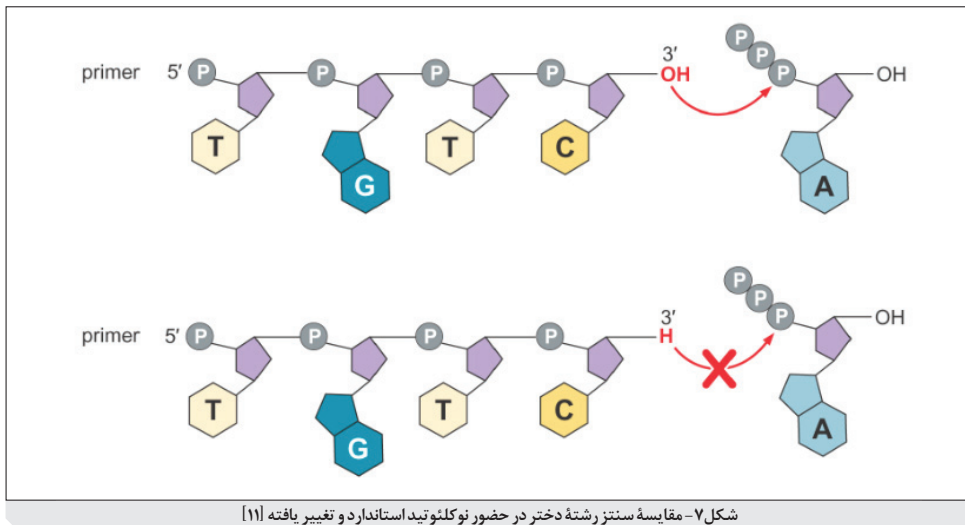
1-DNA replication

2-Sanger sequencing

3-DeoxyriboNucleotide TriPhosphate (dNTP)

4-DiDeoxyriboNucleotide TriPhosphate (ddNTP)





dATP + dCTP + dGTP + dTTP  
DNA Polymerase  
Template DNA  
Primer

ddATP

ACTCAGATGCT  
ACTCAGA  
ACTCA  
A

ddCTP

ACTCAGATGCT  
ACTCAGATGC  
ACTC  
AC

ddGTP

ACTCAGATGCT  
ACTCAGATG  
ACTCAG

ddTTP

ACTCAGATGCT  
ACTCAGAT  
ACT

شکل ۸- در این شکل، توالی‌های متفاوت ساخته شده را می‌بینیم، نوکلئوتیدها برای اینکه از هم متمایز شوند، به صورت رنگی نمایش داده شده‌اند. (رنگ‌ها نمایانگر بر حسب مولکولی نیستند)

ddATP	ddCTP	ddGTP	ddTTP	3'
—	—	—	—	T
—	—	—	—	C
—	—	—	—	G
—	—	—	—	T
—	—	—	—	A
—	—	—	—	G
—	—	—	—	A
—	—	—	—	C
—	—	—	—	T
—	—	—	—	C
—	—	—	—	A
—	—	—	—	5'

شکل ۹- الکتروفورز ژل توالی‌های ساخته شده؛ خطوط سیاه رنگ در بالا نشان دهنده توالی‌های بلندتر و خطوط پایین‌تر نشان دهنده توالی‌های کوتاه‌ترند.

پس از این مرحله، توالی‌های سنتز شده به روش الکتروفورز ژل از یکدیگر جدا شدند. الکتروفورز ژل روشی است که طی آن توالی‌های نوکلئوتیدی بر اساس اندازه، از بزرگ به کوچک مرتب می‌شوند. با توجه به اینکه نوکلئوتیدهای تغییر یافته، از قبل بر اساس نوع باز آلی خود علامت‌گذاری شده‌اند، در این مرحله به‌سادگی قابل شناسایی هستند. از طرفی، با توجه به اینکه پس از اتصال آنها نوکلئوتید دیگری قادر به تشکیل پیوند نخواهد بود، می‌توانند آخرین باز آلی رشته دختر را نشان دهند (شکل ۹).

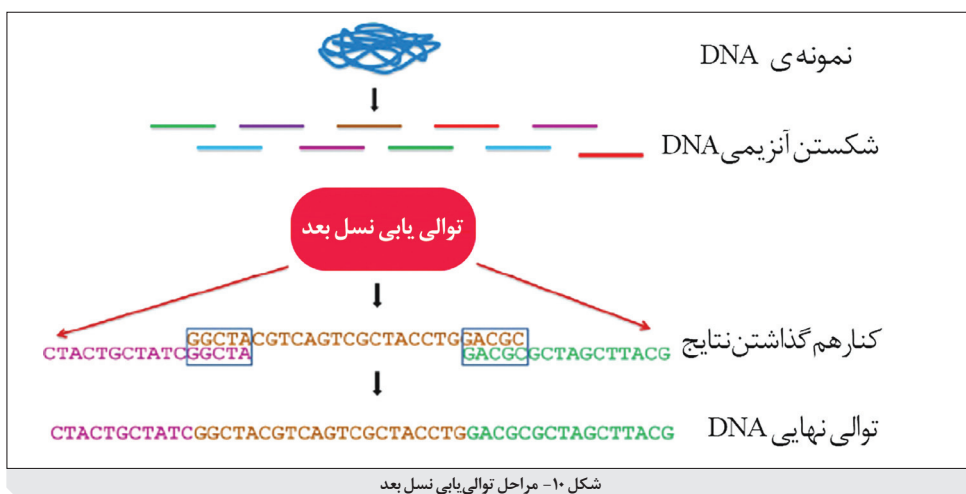
در صورتی که مرحله اول به دفعات کافی انجام شود، انتظار می‌رود به تعداد نوکلئوتیدهای رشته الگو، رشته دختر ناقص داشته باشیم. در چنین شرایطی، با بررسی آخرین نوکلئوتید رشته‌های ناقص، می‌توان توالی رشته الگو را به دست آورد.

روشی که در بالا توضیح داده شد، در سال ۱۹۷۰ توسعه یافت و به‌رغم کاستی‌های فراوان مانند سرعت کم، دقت محدود برای توالی‌های بلند و هزینه زیاد آماده‌سازی، مدتی طولانی روش استاندارد و پذیرفته شده در مجامع علمی بود.

امروزه به منظور توالی‌یابی، از روش‌های دیگری بر پایه این فرایند استفاده می‌شود که به توالی‌یابی نسل بعد<sup>۱</sup> معروفاند و در ادامه به آنها خواهیم پرداخت.

## توالی‌یابی نسل بعد

به‌رغم اینکه توالی‌یابی نسل بعد بر اساس فرایند تشخیص بازهای آلی به چند زیرگروه تقسیم می‌شود، می‌توان برای آن روندی کلی در نظر گرفت. در این نوع توالی‌یابی، ابتدا درشت‌مولکول DNA به کمک آنزیم به بخش‌های کوچک‌تری تقسیم می‌شود. سپس، هر کدام از این بخش‌ها به طور جداگانه تکثیر<sup>۲</sup> و سپس توالی‌یابی می‌گردد. در نهایت، نتایج دوره‌های توالی‌یابی در کنار هم قرار می‌گیرند و چیدمان نوکلئوتیدها را به نمایش می‌گذارند (شکل ۱۰).



فرایندهای توالی‌یابی نسل بعد سرعت توالی‌یابی را به مراتب بهبود می‌بخشد و هزینه‌های آن را تا حد زیادی کاهش می‌دهد. با این حال، شکستن اولیه DNA و کنارهم قرار دادن نتایج به خطا کردن در توالی‌یابی مولکول‌های بلند منجر می‌شود که دانشمندان را به جست‌وجوی روش‌هایی بهتر بر پایه علوم و فناوری نانو واداشته‌است. از این روش‌ها با نام توالی‌یابی نسل سوم<sup>۳</sup> یاد می‌شود. در ادامه، با بیان یک نمونه شما را به‌اختصار با این روش‌ها آشنا خواهیم کرد.

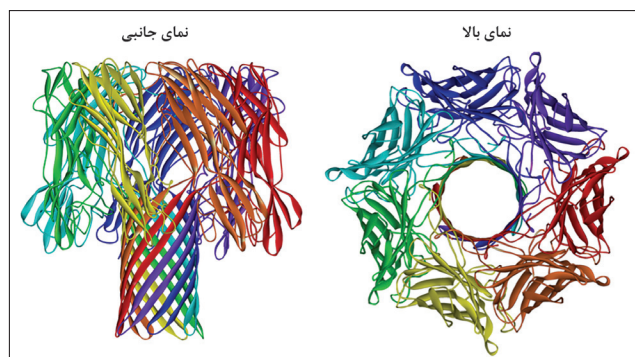
1-Next Generation Sequencing(NGS)

۲- به کمک نوع خاصی از واکنش‌های زنجیره ای که با نام PCR Bridge شناخته می‌شوند.

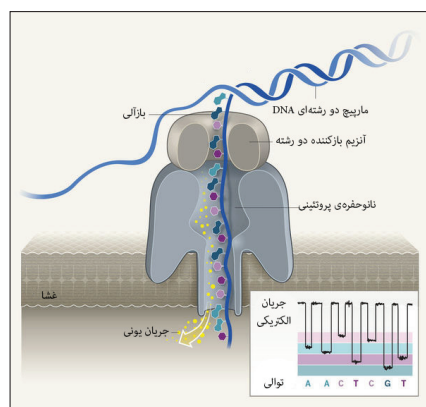
3-Third Generation Sequencing

## توالی‌یابی نسل سوم برپایه فناوری نانو

توالی‌یابی نسل سوم برخلاف روش‌های سنگر و NGS برپایه همانندسازی بنا نشده است. در این رویکرد، تک رشته‌های DNA که قطرشان در مقیاس نانو است (تقریباً برابر ۲nm)، از حفره‌ها<sup>۱</sup> و فواصل<sup>۲</sup> نانومتری عبور می‌کنند و در این بین، بر اساس برهمکنش الکترواستاتیکی و غیرپیوندی خود با این حفره‌ها و فواصل موجب جنبش‌های مولکولی می‌شوند. از آنجا که هر باز آلی دارای ساختار شیمیایی متفاوتی است، برهم‌کنش منحصر به خود را نیز دارد. در نتیجه، با آشکارسازی و تحلیل این آشفتگی‌ها می‌توان نوع باز آلی عبوری را تشخیص داد. استفاده از پروتئین‌های طبیعی تغییر یافته به عنوان نانوحفره، نمونه‌ای از روش‌های توالی‌یابی نسل سوم است. نانوحفره‌های پروتئینی به سبب ساختار خود (شکل ۱۱)، به طور طبیعی منافذی در غشای سلولی ایجاد می‌کنند که در هم‌ایستایی<sup>۳</sup> سلول نقش بسیار مهمی دارند. تغییر یافته بودن پروتئین‌ها در اینجا بدین معناست که توالی آمینواسیدی پروتئین‌ها به نحوی تغییر می‌کند که برای مثال، اتصال اولیه و عبور مولکول DNA از نانوحفره تسهیل می‌شود. در نهایت، این نانوحفره‌های پروتئینی در انواعی از غشاهای دوگانه‌دوست با مقاومت الکتریکی زیاد قرار می‌گیرند. چنین ساختاری، امکان عبور رشته‌های DNA را فراهم می‌کند.



شکل ۱۱- آلفا همولایزین، نوعی نانوحفره طبیعی [۱۲]



شکل ۱۲- سیستم توالی‌یابی نسل سوم برپایه نانوحفره [۱۳]

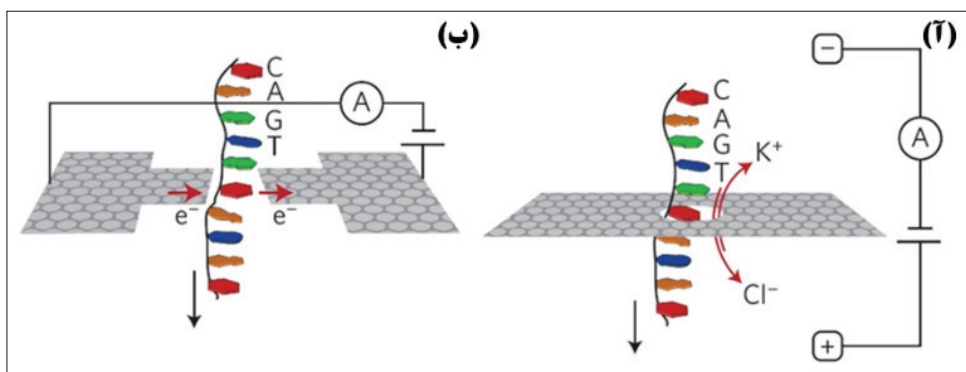
شناسایی بازهای آلی موجود در ساختار DNA منوط به تک رشته‌ای بودن آنهاست؛ زیرا در صورت استفاده از ساختار مارپیچ دو رشته‌ای، بازهای آلی در بخش میانی ساختار قرار می‌گیرند و شناسایی نخواهند شد. از این رو، برای تک‌رشته‌ای کردن ساختار از نوعی آنزیم طبیعی تغییر یافته استفاده می‌شود.

کل سامانه توالی‌یابی در نوعی محلول یونی شناور است و یون‌ها قادرند با حرکات تصادفی خود در نانوحفره‌ها جریان یابند. مولکول DNA به سبب وجود گروه‌های جانبی خود قادر است این جریان یونی را تغییر دهد. ساختار مولکولی هر باز آلی تفاوت منحصر به فردی در

جریان یونی ایجاد می‌کند و توالی‌یابی را میسر می‌سازد (شکل ۱۲).

آشفته‌گی‌های یونی ایجاد شده بسیار کم‌توان‌اند و به همین سبب، لازم است ابتدا برای حسگر قابل‌فهم (جریان الکتریکی) شوند و پیش از شناسایی، تقویت گردند. این موضوع، خود یکی از مهم‌ترین چالش‌های پیش روی این فناوری محسوب می‌شود. از این رو، پژوهشگران این حوزه در حال مطالعه انواع دیگری از حفره‌ها هستند. یکی از نانوساختارهایی که با این هدف در حال حاضر توجه جوامع علمی را به خود معطوف کرده، گرافن است.

در این روش به جای استفاده از نانوحفره‌های پروتئینی، حفره‌هایی نانومتری در سطح تک‌لایه‌های گرافنی ایجاد می‌شوند و تکرشته DNA از میان آنها عبور می‌کند. اگرچه اساس عملکرد این روش مشابه نانوحفره‌های پروتئینی است، ابعاد و خواص الکتریکی ویژه گرافن امکان شناسایی دقیق‌تر بازهای آلی را فراهم می‌سازد (شکل ۱۳-آ).



شکل ۱۳- استفاده از گرافن برای توالی‌یابی؛ (آ) نانوفاصله گرافنی و (ب) نانوحفره گرافنی [۱۴]

علاوه بر نانوحفرات گرافنی، امروزه استفاده از نانوفواصل نیز مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته‌است. در این رویکرد به جای اندازه‌گیری آشفته‌گی‌های ایجاد شده در جریان یونی، جریان الکتریکی که حین عبور یک باز آلی از نانوفاصله ایجاد شده‌است، اندازه‌گیری می‌شود. این جریان به علت ساختار الکترونی بازهای آلی برای هر نوع (A, T, C, G)، منحصر به فرد است و اندازه‌گیری آن اطلاعات دقیق‌تر و خطای کمتری به همراه دارد (شکل ۱۳-ب).

در حال حاضر، استفاده از روش‌های توالی‌یابی نسل سوم با چالش‌های مهندسی بسیاری روبه‌روست که مانع گسترش آن می‌شوند. با این حال، تعداد پرشمار پژوهش‌ها در این حوزه نویدبخش امکان پذیر شدن و فراگیری هرچه بیشتر این روش‌ها در آینده‌های نزدیک است.

### ◆ کاربرد فناوری نانو در روش‌های تشخیصی پزشکی

نقطه کلیدی در درمان همه بیماری‌ها، تشخیص دقیق و زودهنگام آنهاست. در واقع، هنر پزشک این است که با توجه به مشکلاتی که بیمار بیان می‌کند و علائم بالینی او و نیز به کمک یافته‌های آزمایشگاهی و تصویربرداری، بیماری را به طور دقیق و صحیح تشخیص دهد و به درمان مناسب بپردازد. روش‌های تشخیصی را که در این مسیر به پزشک کمک می‌کنند، می‌توان به‌طور کلی به روش‌های آزمایشگاهی و تصویربرداری‌ها

تقسیم کرد. روش‌های آزمایشگاهی شامل مطالعات میکروسکوپی بافت<sup>۱</sup>، میکروب‌شناسی<sup>۲</sup>، مولکولی<sup>۳</sup>، سرولوژی<sup>۴</sup>، سلولی<sup>۵</sup> و زیست‌شیمیایی<sup>۶</sup> است. انواع رایج تصویربرداری نیز شامل رادیوگرافی پرتو ایکس<sup>۷</sup>، تصویربرداری فراصوت<sup>۸</sup>، سی‌تی اسکن<sup>۹</sup>، MRI<sup>۱۰</sup> و تصویربرداری هسته‌ای<sup>۱۱</sup> می‌باشد. این روش‌ها هرچه حساسیت<sup>۱۲</sup> و اختصاصیت<sup>۱۳</sup> تشخیصی بیشتر و موارد منفی کاذب<sup>۱۴</sup> و مثبت کاذب<sup>۱۵</sup> کمتری داشته باشند، روش‌های بهتری محسوب می‌شوند. همچنین، باید در انتخاب روش‌های تشخیصی به شرایط بیمار از نظر دسترسی، امکانات مالی، و آسیب‌های احتمالی توجه داشت.

هیچ‌یک از این روش‌ها، تمامی ویژگی‌های ایده‌آل را ندارند و این مسئله می‌تواند در تشخیص و درمان بیماری‌ها موجب اختلال شود. برای مثال، یک فرد ۵۴ ساله را در نظر بگیرید که با سابقه مصرف سیگار و شکایت از سرفه‌های گاه‌گاهش به پزشک مراجعه می‌کند. پزشک که به سرطان ریه مشکوک شده‌است، درخواست تصویربرداری از ریه را می‌دهد. نتایج تصویربرداری از نظر غده سرطانی ریه، منفی گزارش می‌شود. این فرد پس از حدود سه ماه با سرفه و تنگی نفس شدید دوباره به پزشک مراجعه می‌کند و در این نوبت، تصویربرداری جدید ریه وجود توده‌ای را در ریه او گزارش می‌دهد که در بررسی‌های بعدی توده سرطانی تشخیص داده می‌شود. فرد تحت درمان قرار می‌گیرد اما به دلیل پیشرفت بیماری، احتمال درمان وی کم خواهد بود.

در مثال بالا، به دلیل حساسیت کم روش تصویربرداری اولیه، گزارش تصویربرداری به صورت کاذب، منفی شده‌است؛ درحالی که اگر در همان مراجعه اول امکان تشخیص توده سرطانی کوچک اولیه وجود داشت، احتمال درمان این فرد بسیار بیشتر بود. این مورد، نمونه‌ای از کاستی‌های روش‌های تشخیصی متداول است که لزوم بهبود بازدهی و عملکرد این روش‌ها را نشان می‌دهد.

فناوری نانو امکان بهبود بسیاری از روش‌های متداول را فراهم کرده‌است. کاربرد فناوری نانو در روش‌های آزمایشگاهی در جهت معرفی روش‌های ساده‌تر، ارزان‌تر، حساس‌تر و یا اختصاصی‌تر و در دسترس‌تر بوده است؛ به‌گونه‌ای که به حداقل مقدار نمونه و نمونه‌های دردسترس‌تر، مانند بزاق

#### 1-Histologic and pathologic

۲ - مطالعات میکروب‌شناسی (microbiologic) شامل مطالعه نمونه از نظر تشخیص میکروب‌های موجود است که از طریق روش‌هایی مانند مشاهده میکروسکوپی نمونه و کشت میکروب‌ها صورت می‌گیرد.

۳ - مطالعات مولکولی (molecular) شامل بررسی مولکول‌هایی مانند مولکول DNA از نظر وجود یک ژن خاص یا انواع مولکول‌های دیگر می‌باشد.

۴ - مطالعات سرولوژیک (serologic) شامل بررسی پادگن‌ها و آنتی‌بادی‌ها در نمونه است.

۵ - مطالعات سلولی (cellular) شامل انواعی از آزمایش‌ها، از جمله شمارش تعداد سلول‌ها مانند شمارش سلول‌های خونی است.

۶ - مطالعات زیست‌شیمیایی (biochemical) شامل انواعی از آزمایش‌ها، از جمله بررسی غلظت خونی قند و چربی و غیره است.

#### 7- X-Ray radiography

#### 8- Ultra Sonography (US)

#### 9- Computed Tomography (CT)

#### 10- Magnetic Resonance Imaging (MRI)

#### 11- Nuclear Imaging (NI)

#### 12- Sensitivity

#### 13- Specificity

۱۴ - نتیجه منفی کاذب (negative false) در آزمایش‌های تشخیصی به معنای مواردی است که فرد واقعاً بیمار است ولی نتیجه آزمایش به‌غلط، منفی گزارش می‌شود.

۱۵ - نتیجه مثبت کاذب (positive false) در آزمایش‌های تشخیصی به معنای مواردی است که فرد واقعاً بیمار نیست، ولی نتیجه آزمایش به‌غلط، مثبت گزارش می‌شود.

به‌جای خون، نیاز داشته‌باشند. این روش‌های آزمایشگاهی که به کمک فناوری نانو بهبود یافته‌اند، شامل نانوزیست‌حسگرها، سامانه‌های آزمایشگاه روی تراشه و میکروآرایه‌ها<sup>۱</sup> هستند که در ادامه معرفی خواهند شد.

## ● نانوزیست‌حسگرها

زیست حسگرها از مولکول‌ها و ساختارهای زیستی تشکیل شده‌اند و یا فرایند آشکارسازی آنها مبتنی بر یک فرایند زیستی است. اگر شناساگر یک زیست حسگر از اجزای مهندسی شده در ابعاد نانو تشکیل شده باشد، حسگر حاصل نانو زیست حسگر نام دارد. در ساختار نانو زیست حسگرها از نانو ساختارهایی مانند نانولوله‌های کربنی و نانوسیم‌های سیلیکونی استفاده شده‌است و امکان تشخیص دقیق مقادیر بسیار کم از نمونه مورد نظر را دارند. نانو زیست حسگرها ساختاری مشابه با حسگرهای معمولی دارند با این تفاوت که در سیستم آشکار سازی آنها سازوکار زیستی دخیل است.

## ● سامانه‌های آزمایشگاه روی تراشه

پیش‌تر گفته شد این سامانه‌ها از تراشه‌های<sup>۲</sup> کوچکی تشکیل شده‌اند و برای تشکیل جریان ریزسیالی، لوله‌هایی با قطر میکرومتری روی آنها تعبیه شده‌است. این سامانه‌ها با نیاز به حجم بسیار کمی از نمونه، تولید مقادیر بسیار کم ضایعات و صرفه‌جویی در وقت و هزینه، به‌عنوان حسگر مولکولی و سلولی و همچنین محلی برای واکنش‌های شیمیایی در مقیاس کوچک کاربرد دارند؛ برای مثال، از سامانه‌های حاوی غشاهای نانومتخلخل برای توالی‌یابی DNA استفاده می‌شود.

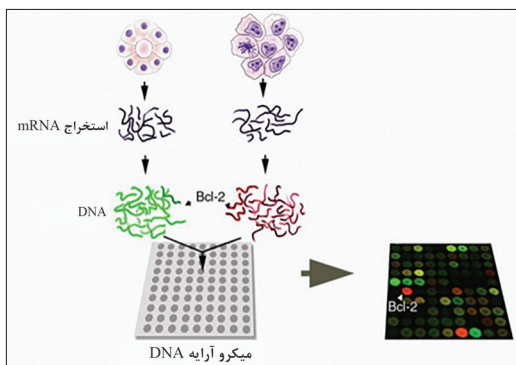
## ● ریزآرایه‌ها

سامانه‌هایی شامل تعداد زیادی حسگر میکرو یا نانومتری هستند که با نظم مشخصی آرایش یافته‌اند. این سامانه‌ها برای تشخیص DNA، پروتئین‌ها، داروها، سایر مولکول‌ها و یا سلول‌ها کاربرد دارند (شکل ۱۴). فناوری نانو با ایجاد نانوآرایه‌های متشکل از اجزای نانومتری که حساسیت تشخیصی بیشتری دارند، موجب افزایش حساسیت و دقت تشخیصی نانوآرایه‌ها نسبت به میکروآرایه‌های موجود می‌شوند.

به‌عبارتی، با پیشرفت فناوری نانو، میکروآرایه‌ها در حال تبدیل شدن به نانوآرایه‌ها هستند.

## ● روش‌های تصویربرداری پزشکی

در بسیاری از موارد، هدف تصویربرداری‌های پزشکی تشخیص بیماری در مراحل اولیه و غیرپیشرفته است تا موفقیت درمانی افزایش یابد. از دیگر اهداف تصویربرداری، بررسی میزان پیشرفت بیماری یا میزان

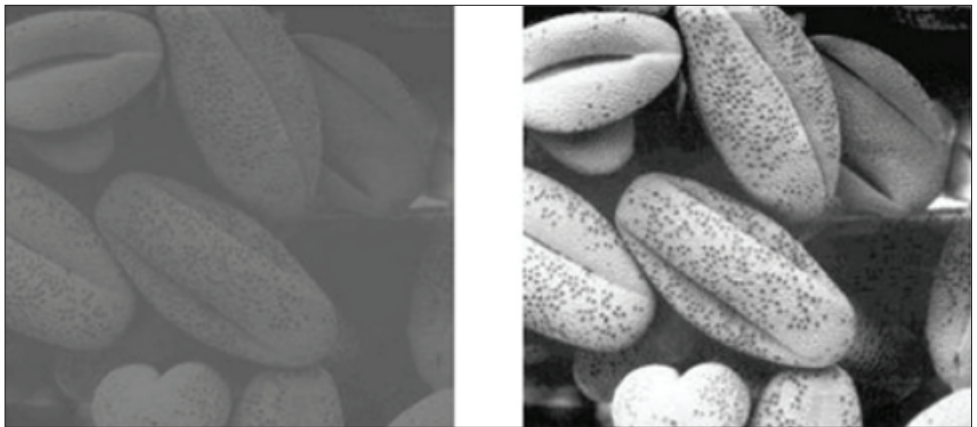


شکل ۱۴- طرحی از میکروآرایه DNA که ژن مخصوصی به نام Bcl-2 را در سلول‌های سرطانی تشخیص داده‌است

اثرگذاری درمان بر محدودشدن آن است. برای مثال، در صورتی که مدتی پس از شروع درمان سرطان ریه در تصویربرداری قفسه‌سینه مشاهده شود که اندازه توده سرطانی در مقایسه با قبل از درمان افزایش یافته، می‌توان نتیجه گرفت که احتمالاً درمان بیماری مؤثر واقع نشده است.

امروزه برای دستیابی بهتر به اهداف مطرح‌شده، عملکرد بسیاری از روش‌های تصویربرداری پزشکی به کمک فناوری نانو بهبود یافته است. یکی از جدیدترین پیشرفت‌ها در این زمینه، استفاده از مولکول‌های مکمل نشانگرهای زیستی برای تشخیص دقیق محل بیماری است. نشانگرهای زیستی<sup>۱</sup> مولکول یا بخشی از یک مولکول هستند که نشانه‌ای از وجود نوعی سلول خاص یا وضعیتی خاص درون بدن به‌شمار می‌روند. برای مثال، هر نوع سرطان نشانگرهای خاصی دارد که سلول‌های سرطانی آن را تولید می‌کنند. این نشانگرها در محل توده سرطانی تجمع می‌یابند و می‌توانند وارد خون نیز بشوند. مثلاً در خون فردی که به سرطان پانکراس مبتلا شده است، نشانگری به نام CA19-9<sup>۲</sup> افزایش می‌یابد؛ پس با سنجش مقدار این نشانگر در خون افراد می‌توان این بیماری را پایش کرد.

از دیگر پیشرفت‌های تصویربرداری تشخیصی، بهبود تباین یا کنتراست<sup>۳</sup> تصاویر به دست آمده از دستگاه تشخیصی با استفاده از نانومواد است. تباین تصویر به معنای تفاوت شدت رنگ در نقاط مجاور یکدیگر در تصویر است و افزایش آن موجب تفکیک بهتر اجزای تصویر از هم می‌شود (شکل ۱۵). برای مثال، در رادیوگرافی پرتو ایکس از قفسه سینه، بخش‌های حاوی هوا به دلیل جذب کمتر پرتوها در تصویر به رنگ سیاه دیده می‌شوند؛ در حالی که بافت‌های استخوانی دنده‌ها به دلیل جذب بیشتر امواج، در تصویر به رنگ سفید مشاهده می‌شوند. استفاده از نانومواد که جذب بافت‌های بیمار شده‌اند، موجب افزایش تباین تصویر بین بافت سالم و ضایعات بیماری می‌شود. برای مثال، نانوذرات پرفلوروکربن<sup>۴</sup> به عنوان مواد تشدیدکننده تباین تصویر در تصویربرداری‌های هسته‌ای و MRI و نیز تصویربرداری‌های مربوط به رگ‌های خونی کاربرد دارند. همچنین، از نانوذرات سیلیکونی و فولرین‌هایی که فضای درون آنها از نانوذرات کوچک‌تر پر شده است و نیز از نانوذرات مغناطیسی برای بهبود تباین و کیفیت تصویر در MRI استفاده می‌شود (شکل ۱۶).



شکل ۱۵- دو تصویر از یک نمونه با تباین متفاوت [۱۷]

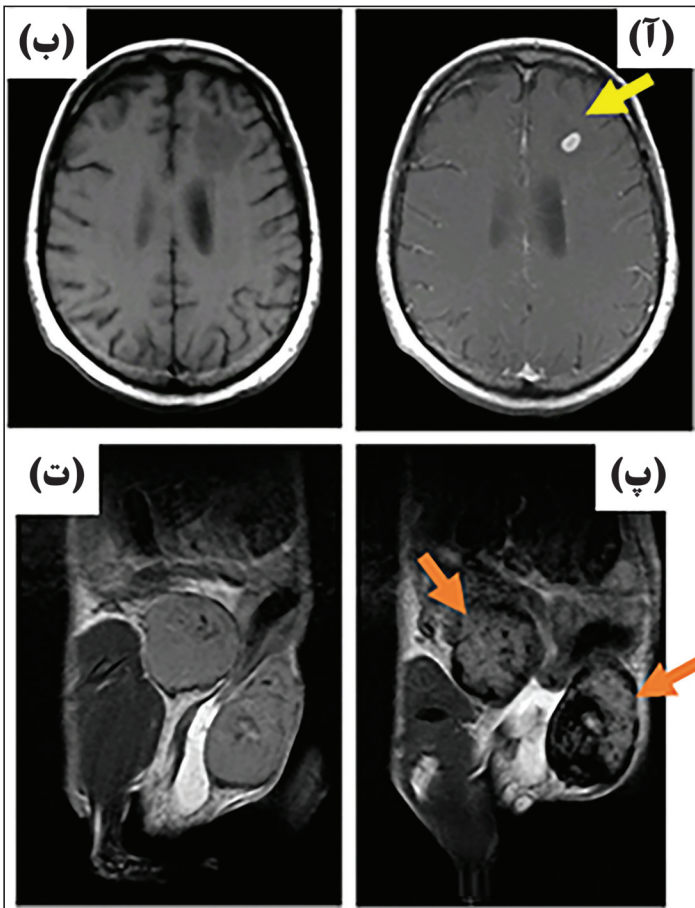
1-Biomarkers

2-Cancer Antigen 19-9

3-Contrast

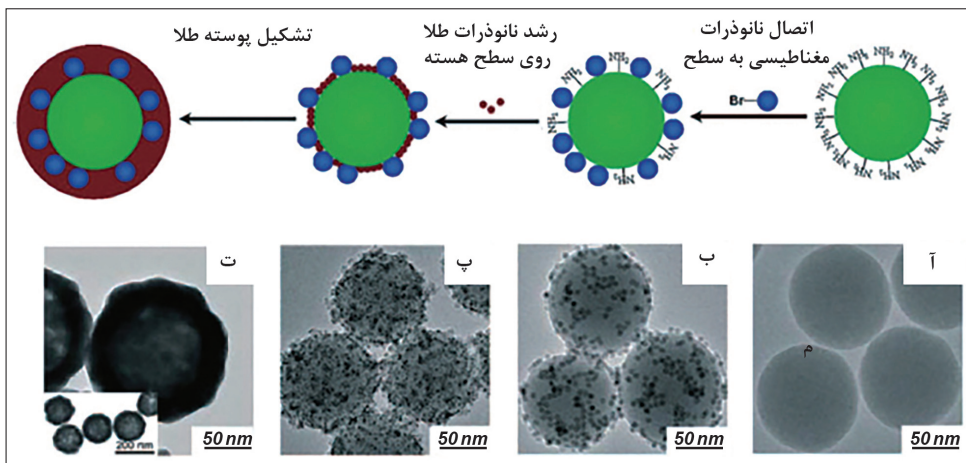
۴- پرفلوروکربن‌ها (perfluorocarbon) ساختاری مشابه هیدروکربن‌ها دارند؛ با این تفاوت که به جای کربن و هیدروژن از کربن و فلورین تشکیل می‌شوند.

در رادیوگرافی پرتو ایکس باید مقادیر زیادی اتم‌های سنگین را به‌عنوان مادهٔ ایجادکنندهٔ تباين وارد بافت کرد و سپس تصویربرداری را انجام داد. این مواد باید شامل اتم‌های سنگین، پایدار، مقرون به‌صرفه، غیرسمی و بی‌خطر باشند. نانوذرات به دلیل چگالی اتم‌های سطحی، بیشتر در بهبود کیفیت تصویربرداری مؤثرترند اما مشکل اساسی این نانوذرات، پایداری کم آنهاست. البته برخی از نانوذرات سنگین و پایدار مانند طلا و نقره وجود دارند که اگر بخواهیم از آنها استفاده کنیم، هزینهٔ تصویربرداری افزایش می‌یابد و مقرون به‌صرفه نخواهد بود. راه‌حل پیشنهادی، استفاده از کپسول نانوذرات سنگین با پوستهٔ طلاست که تمام ویژگی‌های مورد نظر ما را داشته‌باشد (شکل ۱۷). از طرفی، با این روش می‌توان پادتن‌های خاصی را که به پادگن‌های موجود در بافت مورد نظر ما متصل می‌شوند، در سطح این نانوساختارها قرار داد تا با تجمع در محل مورد نظر، تصویر باکیفیت‌تری از این ناحیه ایجاد کنند. فناوری نانو با بهبود کیفیت روش‌های آزمایشگاهی و تصویربرداری تشخیصی می‌تواند دریچه‌های تازه‌ای در تشخیص زودهنگام بیماری‌های صعب‌العلاج، مانند سرطان، و درمان بهتر این بیماران به‌روى ما بگشاید.



شکل ۱۶- مثال‌هایی از کاربرد مواد بهبوددهندهٔ تباين در تصویربرداری MRI: (آ) پس از تزریق گادولینیوم، (ب) قبل از تزریق گادولینیوم، (پ) پس از تزریق نانوذرات سوپربارامغناطیس اکسید آهن، (ت) قبل از تزریق نانوذرات سوپربارامغناطیس اکسید آهن [۱۸]





شکل ۱۷- مراحل تشکیل نانوکپسول سیلیکا با پوسته طلا برای استفاده به‌عنوان بهیودهنده تباین در رادیوگرافی اشعه ایکس؛ (آ-ت) تصاویر میکروسکوپ الکترونی از مراحل مختلف سنتز این نانوذرات [۱۹]



# فصل سوم:

فناوری نانو در  
درمان بیماری‌ها

## مقدمه:

در کنار راهکارهای تشخیصی و درمانی نویدبخشی که فناوری نانو برای سرطان عرضه می‌کند، استفاده از این فناوری در عرصه پزشکی موجب پیدایش روش‌های جدید برای درمان سایر بیماری‌ها و رساندن دارو به بدن بیماران شده‌است.

## داروسازی هدفمند

فردی با علائم بی‌اشتهایی و کاهش وزن ناخواسته از سه ماه پیش، با تشخیص سرطان روده بزرگ تحت شیمی‌درمانی<sup>۱</sup> قرار گرفته‌است. طی فرایند درمان، آزمایش خون بیمار نشان می‌دهد که تعداد گلبول‌های سفید<sup>۲</sup> و قرمز<sup>۳</sup> از مقادیر طبیعی خود کمتر شده‌است. از طرفی، بیمار دچار مشکلات گوارشی و ریزش مو شده‌است. این موارد از بارزترین عوارض داروهای شیمی‌درمانی است که در اثر تخریب سلول‌های سالم بدن توسط این داروها ایجاد می‌شود. در این میان، روش‌های درمانی مختلف با هدف کاهش این‌گونه عوارض مورد مطالعه و بهره‌برداری قرار می‌گیرند. در میان این روش‌ها، استفاده از نانوزیست فناوری و روش‌هایی که برای طراحی و سنتز نانوداروهای کارآمد ارائه می‌کند، به نتایج نویدبخشی منجر شده‌است. در این بخش، ابتدا مفاهیم پایه داروسازی و سپس کاربرد فناوری نانو در این زمینه بررسی می‌شود.

## مسیرهای داروسازی

یکی از مفاهیم مطرح در داروسازی، مسیر تجویز دارو است که براساس نوع بیماری و نوع دارو می‌تواند به صورت موضعی<sup>۴</sup> یا سیستمیک<sup>۵</sup> مورد استفاده قرار گیرد. از داروهای موضعی، از جمله پمادهای پوستی، صرفاً در محل بیماری استفاده می‌شود. این داروها تأثیرات کمتری بر سلول‌های سالم در سایر نقاط بدن دارند؛ درحالی‌که داروهای سیستمیک، از جمله تزریقی و خوراکی، در خون پخش می‌شوند و می‌توانند بر تمام بدن مؤثر باشند (شکل ۱). در مثال شیمی‌درمانی که در بالا مطرح شد، داروهای تزریقی در تمام بدن پخش می‌شوند؛ در نتیجه، بخش زیادی از دارو به جای بافت سرطانی، بر بافت‌های سالم اثر می‌گذارد و همین امر بازده درمان را کاهش می‌دهد. از طرفی، به دلیل تأثیرگذاری بر بافت‌های سالم و تخریب آنها، عوارض جانبی دارو افزایش می‌یابد.

۱ - شیمی‌درمانی (chemotherapy) به معنای استفاده از داروهایی است که موجب جلوگیری از رشد سلول‌ها و یا القای مرگ سلول‌ها می‌شوند. این داروها علاوه بر مهار سلول‌های سرطانی، بر سلول‌های سالم بدن نیز اثر می‌گذارند و موجب عوارض ناخواسته می‌شوند.

2- White Blood Cell (WBC)

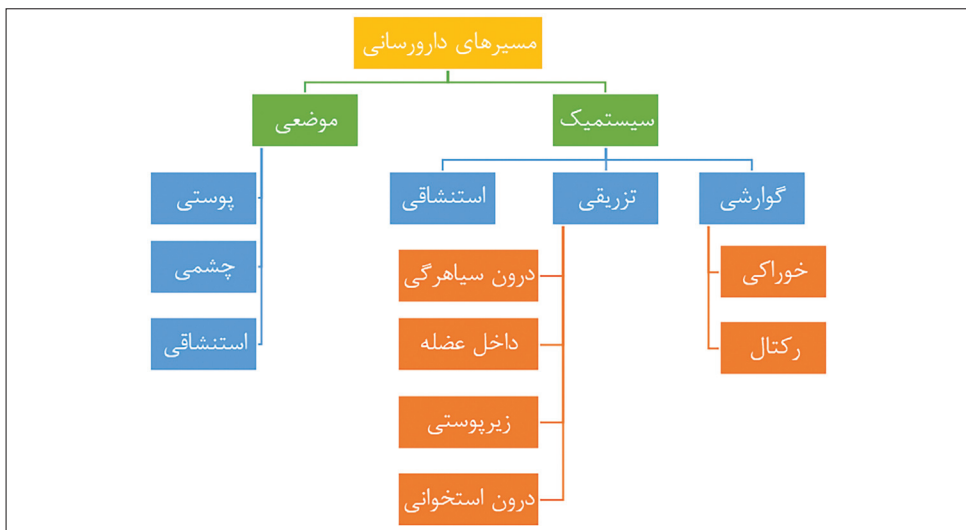
3- Red Blood Cell (RBC)

4- Route of Drug Administration

5- Topical

6- Systemic

## مسیرهای دارورسانی



شکل ۱- تقسیم‌بندی انواع مسیرهای دارورسانی

برخی از متداول‌ترین مسیرهای دارورسانی عبارتند از گوارشی، تزریقی، استنشاقی و پوستی که در ادامه به توضیح این موارد خواهیم پرداخت.

### گوارشی:<sup>۱</sup>

بسیاری از داروهای رایج به شکل‌های قرص، کپسول و شربت از مسیر دهان<sup>۲</sup> وارد لوله گوارشی می‌شوند. برخی هم در دهان و معده و بقیه در روده جذب و وارد جریان خون می‌گردند. برخی دیگر از داروهای این دسته نیز به شکل شیاف یا تنقیه<sup>۳</sup> از مسیر راست‌روده<sup>۴</sup> به بدن می‌رسند و جذب می‌شوند.

### تزریقی:<sup>۵</sup>

این داروها به شکل محلول یا سوسپانسیون<sup>۶</sup> از مسیرهای مختلف مانند درون سیاهرگی<sup>۷</sup>، داخل عضله<sup>۸</sup> و زیرپوستی<sup>۹</sup> تزریق می‌شوند. تزریق به داخل سیاهرگ به دلیل ورود مستقیم دارو به گردش خون، دارای سریع‌ترین اثربخشی است و فراهمی زیستی<sup>۱۰</sup> کامل دارد. فراهمی زیستی به معنای نسبت میزان داروی وارد شده به گردش خون به کل داروی وارد شده به بدن است. برای مثال، در داروهای گوارشی ممکن است آنزیم‌های موجود در مسیر گوارشی بخشی از دارو را تخریب کنند. در نتیجه، از مقدار باقی‌مانده بخشی جذب گردش خون می‌شود و ابتدا از طریق خون به کبد می‌رسد. در این مرحله، که به آن اثر عبور اول<sup>۱۱</sup> می‌گویند، بخشی از دارو نیز توسط کبد تخریب می‌شود. باقی‌مانده دارو که از تمام این

1- Enteral/Gastrointestinal

2- Oral route

4- Rectal route

5- Injection

6- Suspension

7- Intravenous (IV)

8- Intramuscular (IM)

9- Subcutaneous (SC)

10- Bioavailability

11- First pass effect

۳ - تنقیه یا انما (enema) به معنای وارد کردن مواد دارویی سیال از مسیر مقعد است.

مراحل جان سالم به در برده است، می‌تواند بر بافت‌های مورد نظر اثر کند؛ در حالی که داروهای تزریقی مستقیماً وارد جریان خون می‌شوند و هیچ‌یک از مراحل مربوط به داروهای گوارشی را طی نمی‌کنند. بنابراین، نسبت بیشتری از داروهای تزریقی در مقایسه با داروهای گوارشی به طور سالم وارد گردش خون می‌شوند و بر این اساس، می‌گویند که فراهمی زیستی در داروهای تزریقی بیشتر از سایر مسیرهای دارورسانی است.

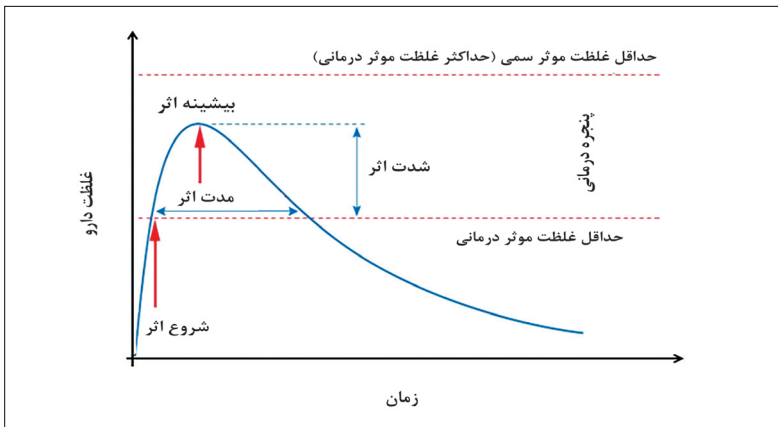
### استنشاقی:<sup>۱</sup>

این دسته از داروها بیشتر در درمان بیماری‌های ریه و مجاری تنفسی کاربرد دارند و می‌توانند مستقیماً بر نای، نایژه‌ها، نایژک‌ها و کیسه‌های هوایی<sup>۲</sup> مؤثر باشند. داروهای استنشاقی در کنار تأثیر موضعی بر دستگاه تنفسی، قابلیت جذب جزئی سیستمیک دارند؛ البته تأثیر این مقدار در مقایسه با حالت تزریقی درخور اعتنا نیست. برخی از این داروها نیز صرفاً در مخاط دهان یا بینی جذب خون می‌شوند و می‌توانند بر تمام بدن مؤثر باشند.

### پوستی:<sup>۳</sup>

انواع داروها به شکل کرم، پماد، لوسیون<sup>۴</sup> و غیره به صورت موضعی بر محل بیماری پوستی مؤثرند و عوارض چندانی برای اندام‌های سالم ندارند.

نکته مهم در اثربخشی همه این داروها، رسیدن غلظت دارو به محدوده‌ای است که بتواند بر بافت هدف اثربخشی کافی داشته باشد. به این محدوده از غلظت مؤثر دارو، پنجره درمانی گفته می‌شود. طبق شکل ۲، در صورتی که غلظت دارو در بافت هدف از این محدوده کمتر باشد، اثربخشی کافی نخواهد داشت و بیماری درمان نمی‌شود اما اگر غلظت دارو از این محدوده بیشتر باشد، تأثیرات سمی<sup>۵</sup> و مخرب بر تأثیرات درمانی غلبه خواهد داشت. بر این اساس، متوجه می‌شویم که چرا هر دارو باید به مقدار مشخص و به تعداد دفعات معینی در شبانه‌روز مصرف گردد تا موجب بهبود بیماری شود.



شکل ۲- نمودار تغییرات غلظت دارو - زمان: دارو پس از رسیدن به غلظت کافی در پنجره درمانی اثربخش است.

- 1- Inhalational
- 2- Alveolus
- 3- Dermal
- 4- Lotion
- 5- toxic

بر اساس مطالبی که در بالا بیان شد، اهداف دارورسانی به طور خلاصه شامل موارد زیر است:

۱- افزایش تأثیرات درمانی دارو

۲- کاهش عوارض ناخواسته دارو

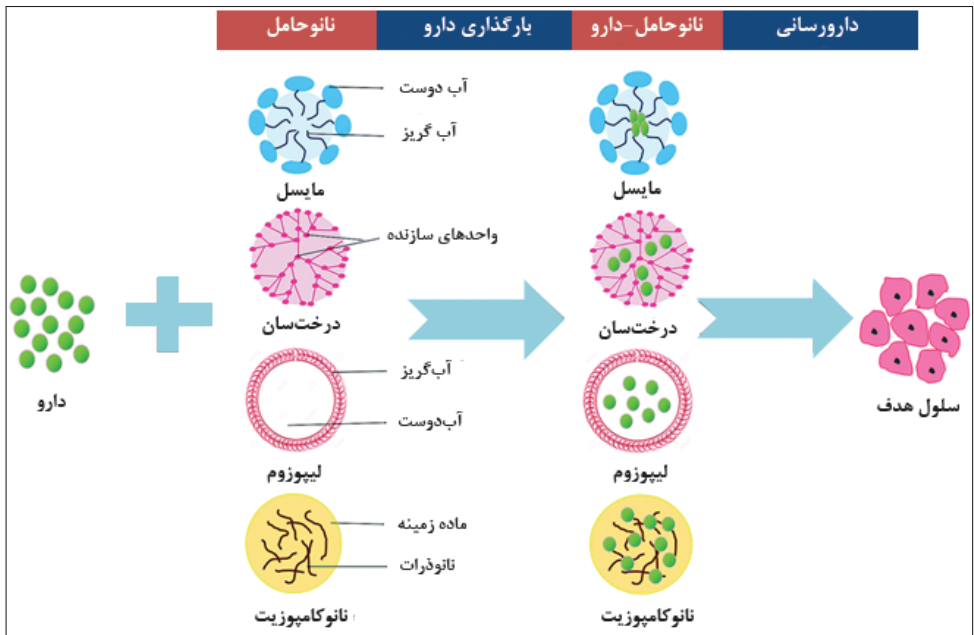
۳- آزادسازی دقیق دارو در بافت هدف و کاهش تأثیر دارو بر بافت‌های سالم

از طرفی، در زمینه کاربرد داروها مشکلاتی مانند جذب کم برخی داروها به خون، انحلال‌ناپذیری برخی داروها در خون و فراهمی زیستی اندک برخی داروها وجود دارد. برای رسیدن به این اهداف و حل مشکلات مطرح شده، تلاش‌های گسترده‌ای صورت گرفته‌است که یکی از آنها، کاربرد فناوری نانو و نانویست‌فناوری در دارورسانی است که با عنوان نانودارورسانی<sup>۱</sup> شناخته می‌شود. با توجه به اینکه در این روش‌های دارورسانی، معمولاً دارو به صورت هدفمند و انتخابی به بافت‌های هدف می‌رسد، به این روش‌ها دارورسانی هدفمند نیز می‌گویند.

نانودارورسانی به طور کلی شامل رساندن کنترل‌شده و دقیق دارو به بافت هدف به کمک حامل‌های نانومتری است. داروها می‌توانند درون ساختار یا بر سطح نانوحامل‌ها قرار گیرند و با غلظت درمانی مناسب در بافت هدف آزاد شوند. این روش موجب افزایش کارایی و کاهش میزان سمی بودن و عوارض جانبی داروها می‌شود.

### 🔴 انواع نانوحامل‌ها در دارورسانی هدفمند

انواع نانوحامل‌های مورد استفاده در دارورسانی هدفمند در ادامه شرح داده خواهند شد. در شکل ۳ برخی از نانوحامل‌ها و فرایند کلی بارگذاری دارو در آنها نشان داده شده‌است.

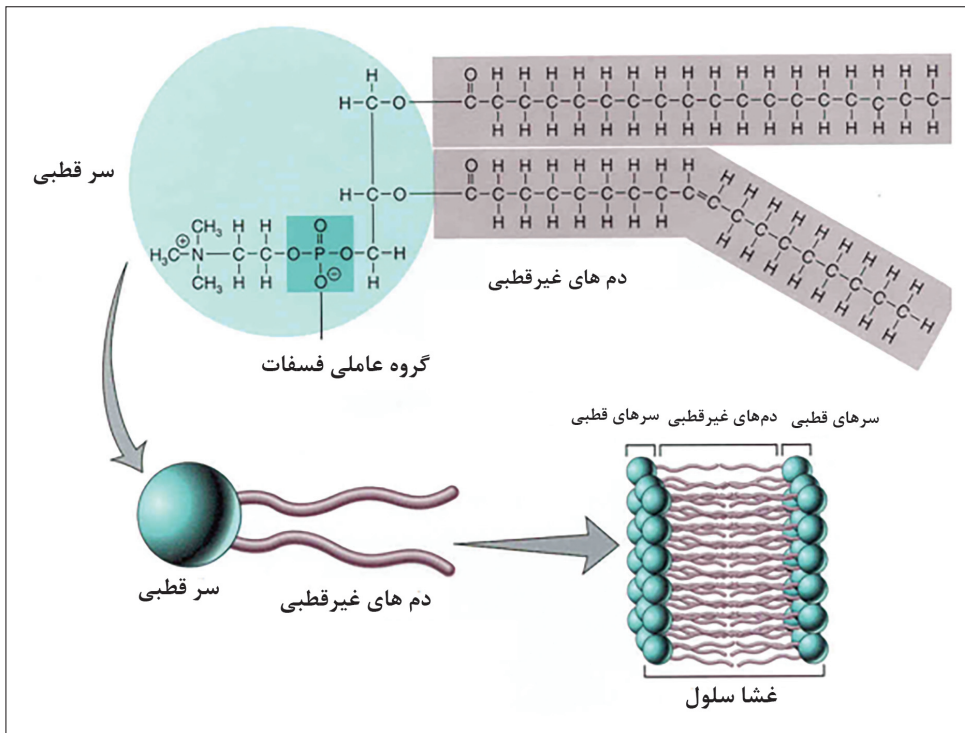


شکل ۳- انواع نانوحامل‌ها و فرایند کلی بارگذاری دارو درون آنها [۴۱]

## لیپوزوم:

لیپوزومها، وزیکول‌هایی<sup>۲</sup> متشکل از دو یا چند لایه فسفولیپید<sup>۳</sup> هستند که فضای آبی مرکزی را احاطه کرده‌اند. ضخامت دولایه فسفولیپیدی حدود ۳ تا ۶ نانومتر است و قطر لیپوزوم‌های متشکل از آنها ممکن است بین ۵۰ نانومتر تا ۵۰ میکرومتر باشد. فسفولیپیدها، این واحدهای تشکیل‌دهنده لیپوزوم، مولکول‌هایی دوگانه‌دوست<sup>۴</sup> اند؛ به این معنی که یک سر قطبی حاوی گروه عاملی فسفات با خاصیت آبدوستی<sup>۵</sup> و یک دم غیرقطبی با خاصیت آب‌گریزی<sup>۶</sup> دارند (شکل ۴).

با دقت در شکل ۴ و با توجه به ساختار غشای سلولی\*، می‌توانید شباهت ساختاری لیپوزوم‌ها با غشای سلولی را به شکلی نمایان مشاهده کنید؛ شباهت آنها این است که هر دو از واحدهای فسفولیپیدی دوگانه‌دوست تشکیل شده‌اند. از جمله تفاوت‌های این دو ساختار نیز می‌توان به وجود پروتئین‌های ویژه در غشای سلول جهت انتشار و انتقال مواد به داخل یا خارج سلول اشاره کرد.

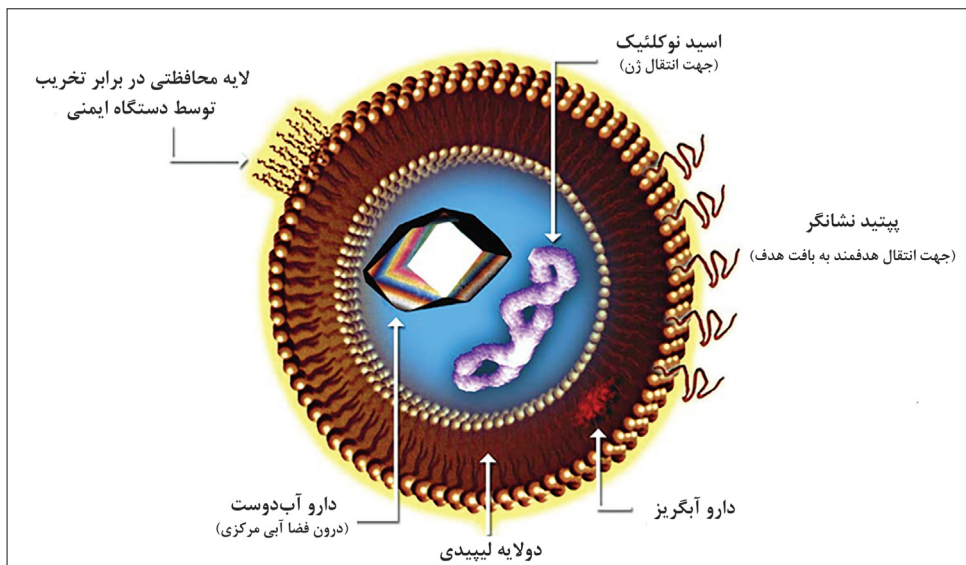


شکل ۴- ساختار فسفولیپید به عنوان واحد ساختاری لیپوزوم و غشای سلول‌ها

لیپوزوم‌ها به سبب ساختار دوگانه‌دوست خود، امکان بارگذاری و حمل داروهای آبدوست، آب‌گریز و یا دوگانه‌دوست را دارند (شکل ۵).

- 1- Liposome
- 2- Vesicle
- 3- Phospholipid
- 4- Amphiphilic
- 5- Hydrophilic
- 6- Hydrophobic

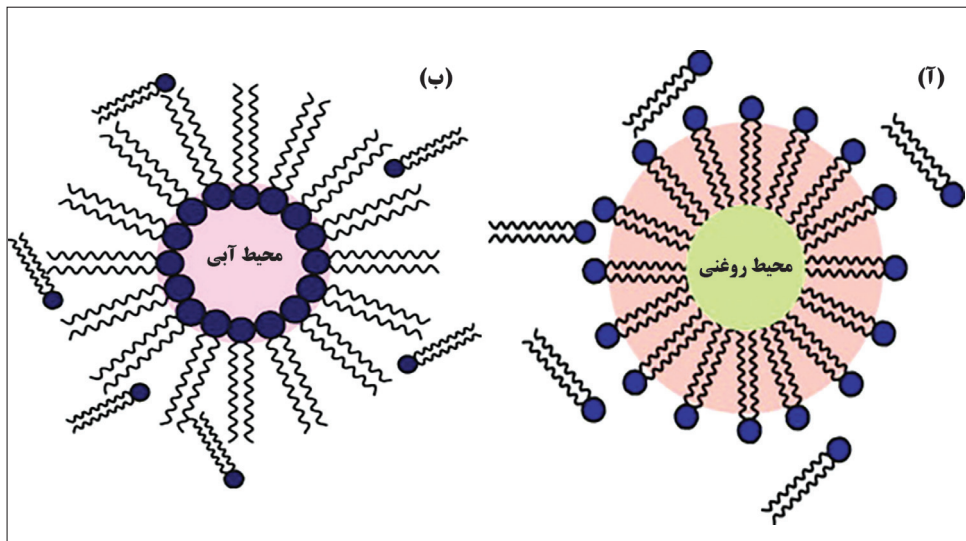




شکل ۵- طرحی از ساختار لیپوزوم مورد استفاده در دارورسانی هدفمند [۴۲]

## مایسل:

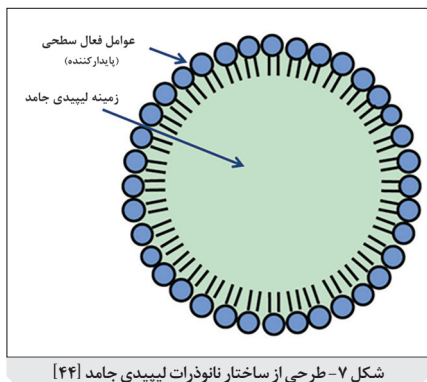
مایسل‌ها حاصل تجمع مولکول‌های دوگانه‌دوست فسفولیپیدی به صورت تک‌لایه هستند. در صورتی که سرهای آب‌دوست به سمت محیط و دم‌های قطبی به سمت مرکز ساختار قرار گیرند، مایسل عادی تشکیل می‌شود؛ درحالی که اگر سرهای آب‌دوست به سمت مرکز و دم‌های قطبی به سمت محیط ساختار قرار گیرند، ساختار حاصل، مایسل معکوس<sup>۲</sup> نامیده می‌شود (شکل ۶). مایسل‌ها در غلظت مشخصی از مولکول‌های دوگانه‌دوست تشکیل می‌شوند.



شکل ۶- (آ) مایسل و (ب) مایسل معکوس [۴۳]

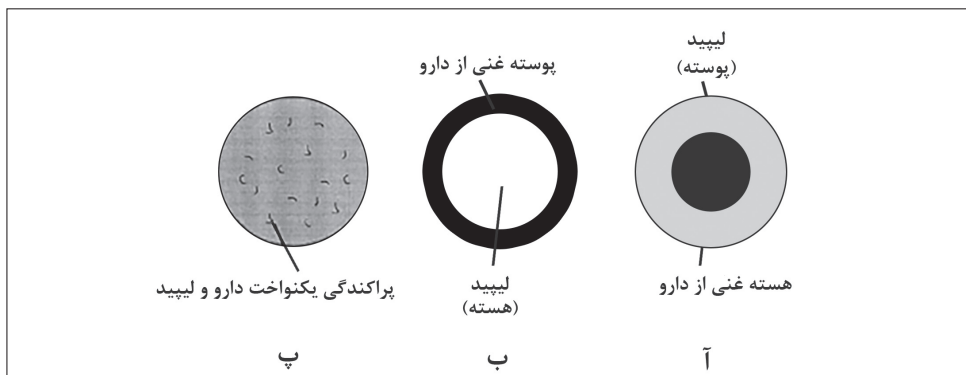
- 1- Micelle
- 2- Reverse micelle

## نانوذرات لیپیدی جامد<sup>۱</sup>:



این نانوذرات از ذرات لیپیدی جامد<sup>۲</sup> تشکیل می‌شوند که در محیط آبی، پراکنده و توسط عوامل فعال سطحی<sup>۳</sup> پایدار شده‌اند (شکل ۷). از این نانوذرات در دارورسانی هدفمند استفاده می‌شود؛ به این ترتیب که دارو هم‌زمان با فرایند سنتز نانوذرات به ترکیب آن اضافه می‌شود و حامل‌هایی با هسته یا پوسته غنی از دارو به وجود می‌آید (شکل ۸). این نانوحامل‌ها پس از ورود به بدن با آنزیم‌های مختلف، از جمله لیپاز<sup>۴</sup>، روبرو می‌شوند. لیپاز می‌تواند ساختار لیپیدی این نانوحامل‌ها را به تدریج تجزیه کند. سرعت این فرایند به

عواملی مانند نوع لیپید و اندازه آن وابسته است. تاکنون به کمک این نانوحامل‌ها تحقیقات گسترده‌ای در باره ساخت داروهای موضعی، تزریقی و خوراکی انجام گرفته و پیشرفت‌های زیادی نیز حاصل آمده‌است.



شکل ۸- (ا) بارگذاری دارو در نانوذرات لیپیدی جامد به عنوان نانوحامل؛ بارگذاری دارو درون هسته نانوحامل، (ب) بارگذاری دارو بر روی پوسته نانوحامل و (پ) پراکندگی یکنواخت دارو در زمینه لیپیدی جامد [۴۵]

## نانوذرات مغناطیسی:

نانوذرات مغناطیسی به شکل نانوذرات منفرد یا تجمعی از نانوذرات و اغلب از جنس ترکیبات آهن<sup>۵</sup>، نیکل و یا کبالت‌اند و به عنوان نانوحامل در دارورسانی مورد استفاده قرار می‌گیرند. این نانوذرات اغلب خاصیت سوپراپارامغناطیس، فرومغناطیس یا فری مغناطیس دارند<sup>\*</sup>. مهم‌ترین ویژگی نانوحامل‌های مغناطیسی، امکان کنترل آنها از خارج از بدن با اعمال میدان مغناطیسی خارجی است؛ به گونه‌ای که بتوان دارو را با اعمال میدان مغناطیسی از خارج از بدن، دقیقاً به محل بیماری هدایت کرد. به این نوع رساندن هدفمند دارو، هدف‌یابی دارو با مغناطیس<sup>۶</sup> گفته می‌شود (شکل ۹).

1- Solid lipid nanoparticles (SLN)

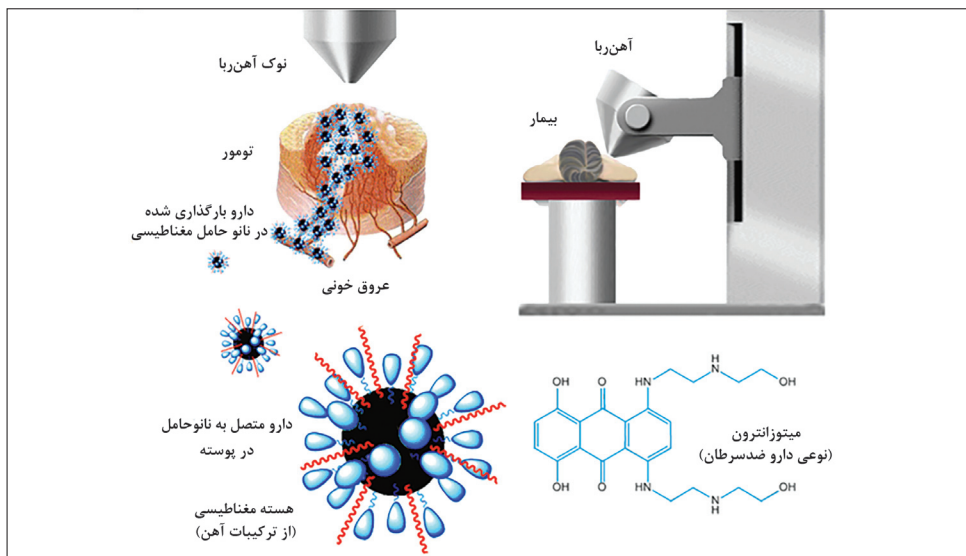
۲ - لیپید جامد به چربی‌هایی گفته می‌شود که در دمای اتاق و همچنین در دمای بدن انسان به حالت جامدند.

3- Surfactant

4- Lipase

۵- از ترکیبات آهن می‌توان به مگنتیت ( $Fe_3O_4$ ) و مگهیمیت ( $Fe_2O_3$ ) اشاره کرد.

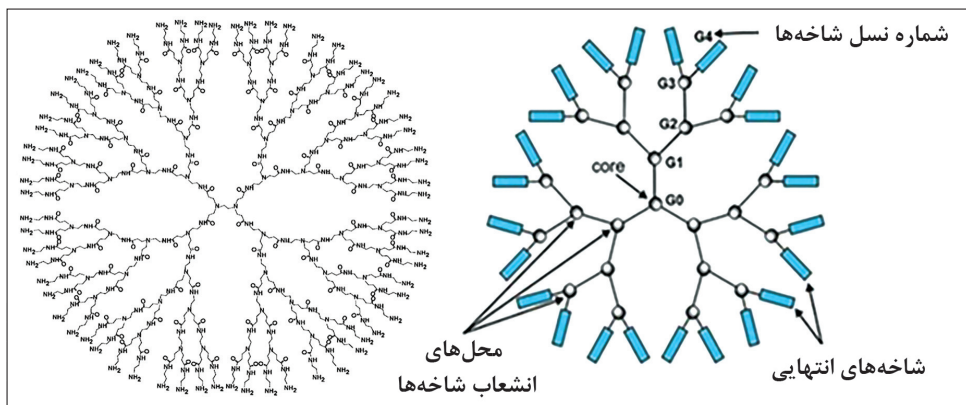
6- Magnetic drug targeting (MDT)



شکل ۹- رسانش هدفمند داروی متصل به نانوحامل مغناطیسی با استفاده از میدان مغناطیسی خارجی [۴۶]

### درخت‌سان:

درخت‌سان‌ها یا دندیرمها مولکول‌های صفر بعدی منشعبی در ابعاد نانو هستند که از یک هسته مرکزی تشکیل شده‌اند و شاخه‌های جانبی تکرارشونده به صورت مرحله به مرحله مشابه شاخه‌های درخت از آنها منشعب می‌شوند (شکل ۱۰).



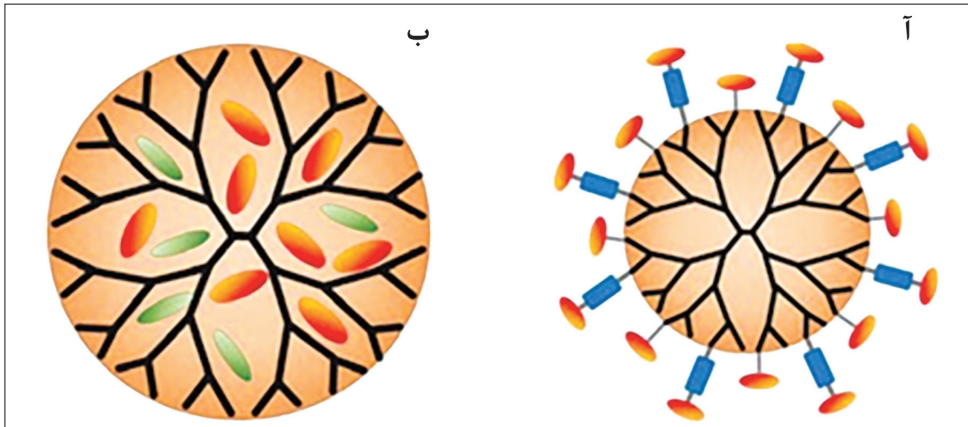
شکل ۱۰- ساختار درخت‌سان‌ها

درخت‌سان‌ها می‌توانند مولکول‌های مختلف را با توجه به اندازه، خواص سطحی<sup>۱</sup> و گروه‌های عاملی موجود در سطح شاخه‌ها، به خود متصل کنند و مانع تخریب مولکول‌ها توسط عوامل خارجی شوند. همچنین، می‌توانند در شرایط محیطی خاصی مولکول‌های متصل به خود را آزاد کنند. همین ویژگی‌ها موجب شده‌است که از درخت‌سان‌ها نیز بتوان به‌عنوان نانوحامل داروها در دارورسانی هدفمند استفاده کرد.

به‌طور کلی، داروها به دو روش می‌توانند به درخت‌سان متصل شوند. روش اول، محبوس شدن فیزیکی دارو درون درخت‌سان است؛ به‌این صورت که دارو با برهم‌کنش‌های غیر کووالانسی مانند نیروهای آب‌گریز،

۱- خواص سطحی مانند بار الکتریکی در سطح

پیوندهای هیدروژنی یا نیروهای الکتروستاتیک به درخت‌سان متصل می‌شود (شکل ۱۱). برای مثال، اتصال داروی آب‌گریز به هستهٔ درخت‌سان از نوع محبوس شدن فیزیکی داروست. روش دوم به صورت اتصال شیمیایی دارو به گروه‌های عاملی سطحی درخت‌سان است. برخی از این اتصالات شیمیایی به تغییرات pH حساس‌اند؛ برای مثال، دارویی که در pH طبیعی خون<sup>۱</sup> به درخت‌سان متصل است، پس از ورود به اطراف تودهٔ سرطانی، که شرایط اسیدی دارد، به دلیل تغییر pH دارو را در آن محل آزاد می‌کند.



شکل ۱۱- روش‌های بارگذاری دارو در درخت‌سان: (آ) اتصال شیمیایی دارو به گروه‌های عاملی سطحی درخت‌سان، (ب) محبوس شدن فیزیکی دارو درون درخت‌سان [۴۷]

### نانولوله‌ها:

انواع نانولوله‌ها، به خصوص نانولوله‌های کربنی و نانولوله‌های تیتانیوم دی‌اکسید<sup>۲</sup>، قابلیت خود را به عنوان نانوحامل در نانودارورسانی اثبات کرده‌اند. نانولوله‌های کربنی به عنوان نانوحامل داروها، ویژگی‌های منحصربه‌فردی دارند؛ از جمله برداشت<sup>۳</sup> آسان توسط سلول‌های هدف و امکان بارگذاری مقادیر زیاد دارو درون نانولوله. علاوه بر این، امکان عامل‌دار کردن سطح نانولوله‌های کربنی از طریق تشکیل پیوند کووالانسی، این امکان را فراهم می‌کند که بتوان انواع مولکول‌های زیستی و داروها را نیز بر سطح آنها تثبیت کرد.

### بسپارها:

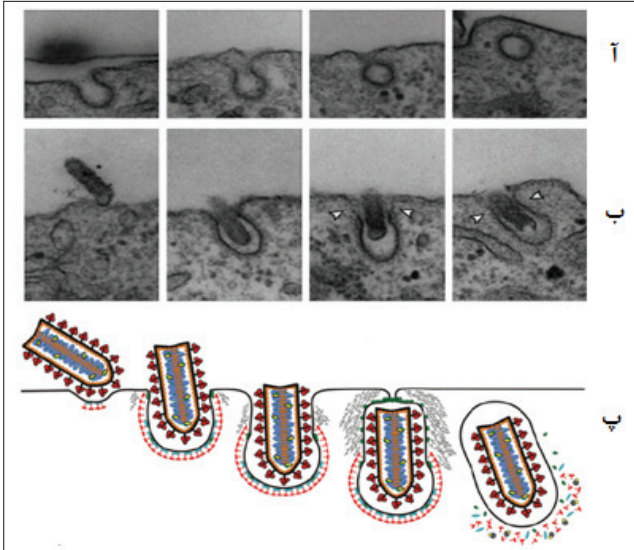
بسپارها با تنوع بسیار زیاد خود و توانایی اتصال به مولکول‌های مختلف، به شکل نانوذرهٔ بسپاری، انوکره<sup>۴</sup>، نانوکپسول<sup>۵</sup> و غیره به عنوان نانوحامل در دارورسانی هدفمند کاربرد دارند. برخی از نانوذرات بسپاری توانایی عبور از سد خونی- مغزی<sup>۶</sup> را دارند و امکان دارورسانی به مغز را فراهم می‌کنند. بسپارهای هوشمند<sup>۷</sup> که نسبت به تغییرات محیطی دما، رطوبت، pH و غیره حساس‌اند، برای دارورسانی به بافت‌هایی که شرایط محیطی خاصی دارند مناسب هستند. بسپارها همچنین امکان اتصال به پادتن‌ها و پادگن‌های مختلف و دارورسانی اختصاصی به بافت‌های هدف را دارند.

۱- pH خون به طور طبیعی در حدود ۷/۳۵ تا ۷/۴۵ است.

- 2- TiO<sub>2</sub>
- 3- Cellular Uptake
- 4- Nanosphere
- 5- Nanocapsule
- 6- Blood-Brain Barrier (BBB)
- 7- Smart Polymers

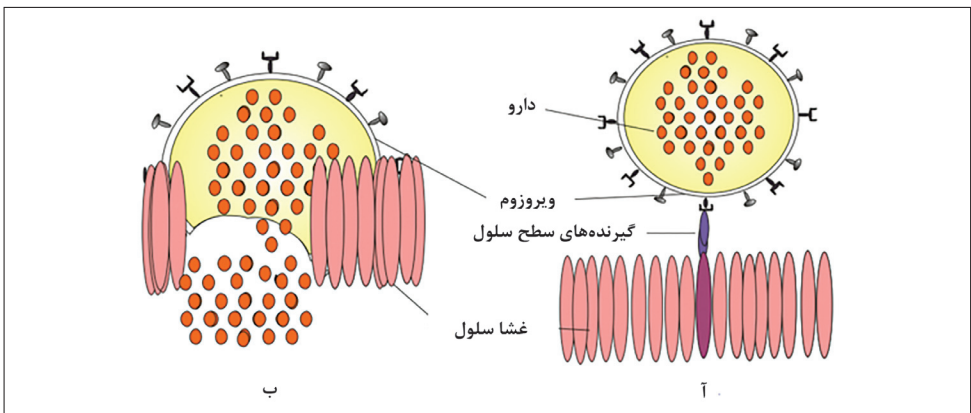
## ویروزوم<sup>۱</sup>:

ویروس قطعه‌ای از اسیدنوکلئیک<sup>۲</sup> است که توسط پوششی پروتئینی به نام کپسید<sup>۳</sup> احاطه شده‌است. ویروس‌ها از نظر زیستی زنده محسوب نمی‌شوند و مرز بین دنیای زنده و غیرزنده هستند. قطر آنها از حدود ۲۰ nm تا ۴۵۰ nm متغیر است. ویروس‌ها آنتی‌بی‌های لازم برای رشد را ندارند؛ بنابراین، برای تولید مثل



شکل ۱۲- مراحل ورود ویروس به سلول هدف: (آ) تصویر میکروسکوپ الکترونی عبوری از فرایند اندوسیتوز بدون حضور ویروس، (ب) تصویر میکروسکوپ الکترونی عبوری از اندوسیتوز ویروس VSV به درون سلول هدف، (پ) طرحی از اندوسیتوز ویروس VSV به درون سلول هدف [۴۸]

باید به سلول‌های زنده (جانوری، گیاهی، باکتریایی) متصل و وارد آنها شوند تا از امکانات آنها برای تکثیر خود استفاده کنند (شکل ۱۲). بر همین اساس، ایده استفاده از ویروس‌ها به‌عنوان نانوحامل داروها مطرح شد. در این فرایند، دارو درون ویروس بارگذاری می‌گردد و هم‌زمان با اتصال ویروس به سلول هدف، دارو نیز وارد سلول می‌شود (شکل ۱۳). به این نانوحامل‌های ویروسی، ویروزوم می‌گویند.



شکل ۱۳- ویروزوم به‌عنوان نانوحامل در دارورسانی هدفمند: (آ) اتصال ویروزوم حامل دارو به سطح سلول هدف و (ب) ادغام ویروزوم با غشای سلول هدف و رهاسازی دارو به درون سلول [۴۹]

فرایند بارگذاری دارو در ویروس به این صورت است که ابتدا کپسید ویروس، ساختار خود را از دست می‌دهد و اسیدنوکلئیک ویروسی از داخل آن خارج می‌شود. دارو نیز به‌طور هم‌زمان وارد می‌شود و کپسید، آرایش ساختاری خود را باز می‌یابد.

1- Virosome

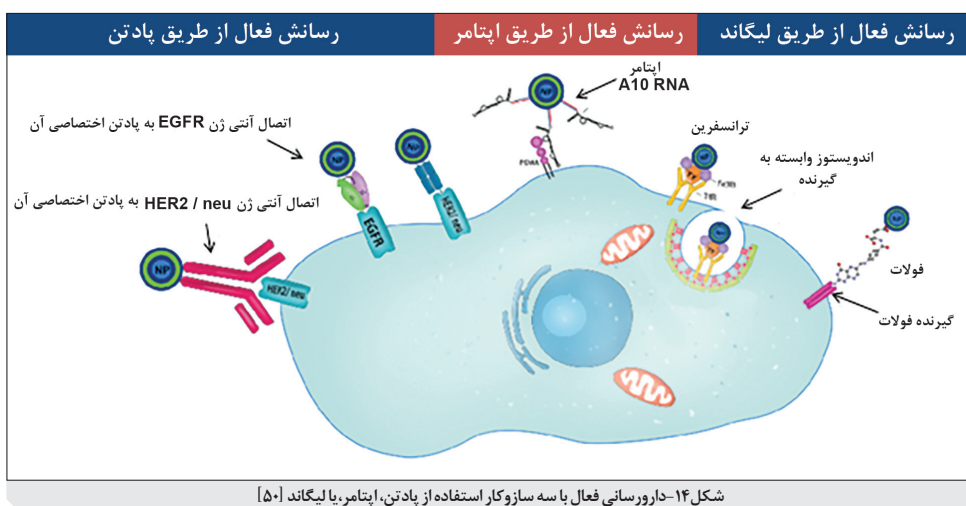
۲- از جنس DNA یا RNA

3- Capsid

با توجه به اینکه پوشش خارجی ویروس‌ها از جنس پروتئین‌های کپسیدی است، می‌توان سطح کپسید را با مولکول‌های خاصی (لیگاند) عامل‌دار کرد و سپس آن را به بافت خاصی از بدن هدایت نمود. به این ترتیب، می‌توان از نانوحامل ویروسی برای هدف‌گیری و درمان انواع بیماری‌ها از جمله توده‌های سرطانی، عفونت‌های میکروبی، بیماری‌های مربوط به دستگاه ایمنی و همچنین واکسیناسیون و ژن‌درمانی استفاده کرد.

## ● انواع داروسانای هدفمند

همان‌طور که گفته‌شد، در نانوداروسانی از نانوحامل‌ها جهت رساندن دارو به محل دقیق بیماری و با هدف اثربخشی بیشتر و کاهش عوارض ناخواسته دارو استفاده می‌شود. این نانوحامل‌ها به طور کلی به دو روش می‌توانند به سلول‌های هدف برسند که با عنوان داروسانی فعال<sup>۲</sup> و غیرفعال<sup>۳</sup> شناخته می‌شوند. داروسانی فعال اغلب به معنای اتصال مولکول‌هایی با ساختار خاص به سطح حامل دارو و ورود آن به بدن و در نتیجه، اتصال به سلول‌های هدف است. سلول‌های هدف بر سطح خود مولکول‌هایی دارند که از نظر ساختاری مکمل مولکول‌های سطح نانوحامل‌اند. در اینجا مولکول‌های سطح نانوحامل و مولکول‌های سطح سلول هدف شبیه به قفل و کلید به یکدیگر متصل می‌شوند و اختصاصی عمل می‌کنند (شکل ۱۴).



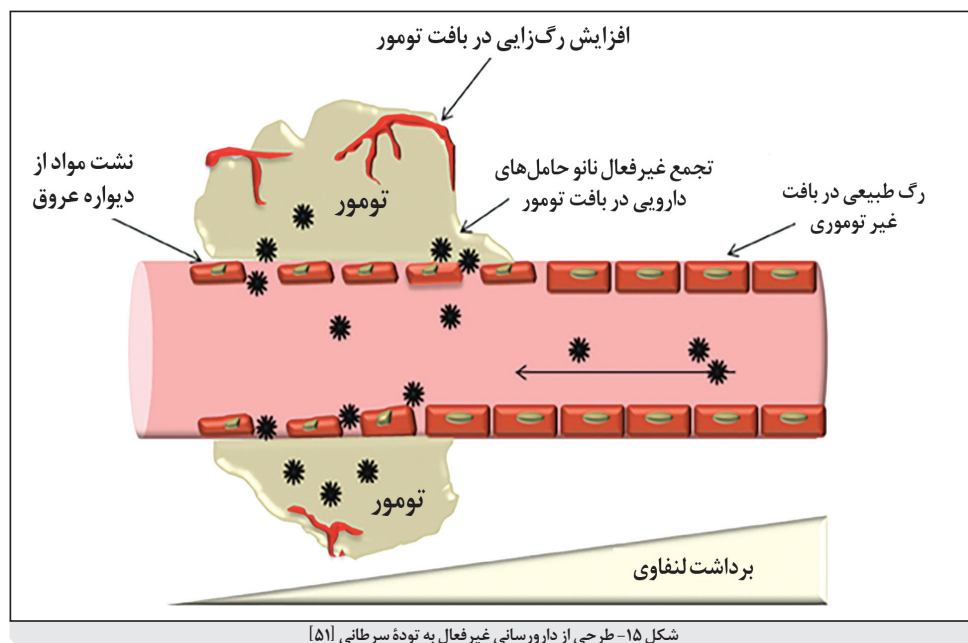
داروسانی غیرفعال به معنای تجمع بیشتر دارو در محل بافت هدف به دلیل ویژگی‌های خاص بافت هدف است. یک توده سرطانی را در نظر بگیرید؛ این توده شامل سلول‌های سرطانی بسیار زیادی است که به دلیل تکثیر زیاد، به خون‌رسانی بیشتری برای تغذیه خود نیاز دارند. بنابراین، در محل توده سرطانی، رگ‌های خونی بیشتری شکل می‌گیرند. این رگ‌های خونی بر خلاف رگ‌های خونی بافت سالم، در محل توده دیواره‌ای نسبتاً رخنه‌دار دارند که موجب نشت مواد با اندازه کوچک‌تر از رگ به خارج از آن می‌شود. سلول‌های سرطانی با رشد بی‌رویه خود به رگ‌های لنفاوی نیز حمله می‌کنند و مسیر خروجی آنها را می‌بندند

1-Ligand

2-Active Targeting

3-Passive Targeting

(شکل ۱۵). این امر موجب تجمع هرچه بیشتر مواد در محل توده می‌شود و از خروج آنها جلوگیری می‌کند. از طرفی، به دلیل سوخت‌وساز زیاد سلول‌های سرطانی، گرمای بیشتری در محل بافت توده تولید می‌شود و دما در این محل نسبت به بافت‌های اطراف، کمی بیشتر است. سوخت‌وساز بیشتر سلول‌های سرطانی همچنین موجب افزایش تولید اسیدلاکتیک در محیط بافت می‌شود و بنابراین، pH بافت سرطانی نیز نسبت به بافت‌های سالم کمتر است. این ویژگی‌های خاص بافت سرطانی از طریق آزادسازی دارو از نانوحامل‌های حساس به دمای بالاتر از بدن و محیط اسیدی و همچنین از طریق افزایش ورود دارو به بافت و کاهش خروج آن، موجب تجمع بیشتر نانودارو در اطراف سلول‌های سرطانی می‌شود و به این ترتیب، اثرگذاری دارو افزایش و عوارض ناخواسته کاهش می‌یابند. البته این روش در مقایسه با دارورسانی فعال، انتخابگری کمتر و عوارض دارویی بیشتری دارد.



شکل ۱۵- طرحی از دارورسانی غیرفعال به توده سرطانی [۵۱]

## ● نانودارو در درمان بیماری‌ها

تاکنون نانوداروهای بسیار زیادی طراحی شده‌اند که بخش اعظم آنها در مرحله پژوهش و ثبت اختراع باقی‌مانده‌است. تعدادی نیز این مراحل را طی کرده و پس از دریافت تأییدیه‌های لازم به مرحله تولید و کاربرد بالینی رسیده‌اند.

گزارش سازمان غذا و دارو (FDA)<sup>۱</sup> در ایالات متحده آمریکا با بررسی حدود ۳۵۰ نانودارویی که تا سال ۲۰۱۶ تأییدیه این سازمان را کسب کرده‌اند، نشان می‌دهد که از نظر کاربرد درمانی، بیشترین کاربرد نانوداروها به ترتیب در درمان سرطان، التهاب<sup>۲</sup>، درد و بیماری‌های عفونی<sup>۳</sup> بوده‌است. همچنین، تاکنون گزارشی در باره درمان بیماری‌های شایعی مانند دیابت، بیماری فشار خون<sup>۴</sup> و بیماری‌های قلبی-عروقی توسط نانوداروها وجود ندارد.

- 1- Food and Drug Administration
- 2- Inflammation
- 3- Infectious diseases
- 4- Hypertension (HTN)

از نظر نوع نانوحامل، لیپوزوم، نانوبلورها، امولسیون‌ها، ترکیبات بسپاری و میسل‌ها به ترتیب پرکاربردترین نانوحامل‌های داروها بوده‌اند. نانوساختارهایی مانند نانولوله‌های کربنی، گرافن و نقاط کوانتومی کاربرد کمتری در نانوداروها داشته‌اند.

از نظر مسیر دارورسانی، که به آن اشاره‌شد، اغلب این نانوداروها از طریق تزریق درون‌سیاهرگی و بعد از آن به ترتیب از طریق خوراکی، چشمی و روش‌های موضعی دیگر تجویز می‌شوند.

بررسی اندازه نانوذرات مورد استفاده در این نانوداروها نشان می‌دهد که اغلب از ذرات کوچک‌تر از  $300\text{ nm}$  و در تعداد کمی از داروها از ذرات  $1000\text{ nm} - 300\text{ nm}$  به عنوان نانوحامل استفاده شده‌است. در مورد اندازه معمول ذرات استفاده شده در سنتز نانوداروها باید به این نکته مهم توجه کنید؛ معمولاً در سنتز نانوداروها خواص جدیدی که در سایر حوزه‌های فناوری نانو در ابعاد کمتر از  $100\text{ nm}$  ظهور می‌کنند (مانند پدیده‌های اندازه کوانتومی)، جز در مواردی خاص مانند استفاده از نقاط کوانتومی، چندان مورد توجه نیستند. لذا شرط ابعاد کاری در محدوده  $100 - 1\text{ nm}$  که به صورت عمومی برای فناوری نانو تعریف شده است، در مورد نانوداروها مطرح نیست. آنچه در نانوداروها مورد توجه قرار دارد، نخست قابلیت حمل مقدار کافی دارو است که موجب افزایش اندازه حامل می‌شود، و دوم کنترل دقیق (ابعاد مولکولی) نحوه پیوند و قرارگیری مولکول‌های زیستی نانوداروست. چنین کنترل دقیقی در ابعاد مولکولی یکی از موارد اصلی تعریف فناوری نانو است که ویژگی‌های درمانی منحصر به فردی به نانوداروها می‌دهد و موجب کارایی آنها می‌شود.

تاکنون نانوداروها بیماری‌های مختلفی را درمان کرده‌اند. در جدول ۱ برخی از این بیماری‌ها و داروهای مورد استفاده در معرفی شده‌اند. نکته مهم در باره این جدول که باید مورد توجه قرار گیرد، این است که اطلاعات ارائه شده در آن صرفاً برای معرفی نمونه‌هایی از نانوداروها و آشنایی با تنوع کاربردهای آنهاست و قید شدن کاربرد این نانوداروها توجیهی برای مصرف خودسرانه آنها بدون تجویز پزشک متخصص برای خوانندگان این متن نیست.





جدول ۱. برخی از نانوداروها، کاربرد آنها و مسیرهای دارورسانی

نام دارو	کاربرد	مسیر دارورسانی
Sina Curcumin1	کمک به درمان دیابت، پارکینسون و آنزایمر کاهش عوارض ناخواسته در شیمی درمانی بیماران سرطانی بهبود عملکرد کبد و دستگاه گوارش کاهش کلسترول خون	کپسول خوراکی
Sina Ampholish2	درمان بیماری سالک پوستی	کرم موضعی پوستی
3Albumin banded Paclitaxel	درمان سرطان‌های پانکراس، ریه، تخمدان و غیره	تزریقی
PEGINTRON	درمان هیپاتیت C مزمن	تزریق زیرجلدی
NAPRELAN	خاصیت ضدالتهابی در درمان آرتریت روماتوئید <sup>۴</sup> ، استئوآرتریت <sup>۵</sup> ، تاندینیت <sup>۶</sup> ، اسپوندیلیت انکیلوزان <sup>۷</sup> ، آرتریت نقرسی <sup>۸</sup> و غیره	قرص خوراکی
INVEGA SUSTENNA	درمان اسکیزوفرنی <sup>۹</sup>	تزریق درون سیاهرگی
RAPAMUNE	تضعیف‌کننده دستگاه ایمنی در افراد گیرنده پیوند کلیه <sup>۱۰</sup>	محلول خوراکی
Triglide	درمان چربی خون بالا <sup>۱۱</sup>	قرص خوراکی
DOXIL12	مهار انواع خاصی از سرطان‌ها	سوسپانسیون تزریق درون سیاهرگی
EMEND	درمان تهوع و استفراغ در بیماران سرطانی که تحت شیمی‌درمانی قرار دارند.	محلول تزریق درون سیاهرگی
NANOCARE	پیشگیری از آفتاب‌سوختگی	لوسیون موضعی پوست
ABELCET	درمان عفونت‌های قارچی	محلول تزریقی درون سیاهرگی
ADAGEN	درمان نقص ایمنی مرکب (SCID) <sup>۱۳</sup>	محلول تزریقی درون سیاهرگی
14 Phosphatidylcholine liposomal nano-emulsions	نانوحامل دارویی	

۱- این دارو را شرکتی ایرانی با استفاده از ماده کورکومین (مشتق از زردچوبه) که درون میسل بارگذاری شده‌است، تولید می‌کند.

۲- این دارو را شرکتی ایرانی با استفاده از نانولیپوزوم به عنوان نانوحامل دارو تولید می‌کند.

۳- این دارو توسط شرکتی ایرانی تولید می‌شود.

۴- بیماری آرتریت روماتوئید (RA) نوعی بیماری خودایمنی مزمن در مفاصل بدن است که با علائم درد، تورم، قرمزی، گرمی و کاهش توانایی حرکت مفاصل بدن ظاهر می‌شود.

۵- بیماری استئوآرتریت (OA) به صورت التهاب استخوان و مفصل است و ممکن است با علائم درد، تورم و سفتی در محل استخوان یا مفصل بروز کند.

۶- تاندینیت (tendinitis) به معنای التهاب تاندون‌ها، بر اثر حرکت بیش‌ازحد، عفونت، بیماری‌های خودایمنی و غیره بروز می‌کند.

۷- اسپوندیلیت انکیلوزان (AS) نوعی التهاب مفصلی در ستون مهره‌هاست که با علائم درد و سفتی گردن تا کمر ظاهر می‌شود.

۸- آرتریت نقرسی (Gout Arthritis) التهاب مفاصل در اثر رسوب بلورهای اسیداوریک درون مفصل است که با علائم قرمزی و تورم و سفتی مفاصل تظاهر پیدا می‌کند.

۹- اسکیزوفرنی (Schizophrenia) نوعی بیماری روانی با علائم اختلال رفتارهای اجتماعی و ادراکات غیرطبیعی در بیمار است.

۱۰- در پیوند اعضا، برای پیشگیری از حمله دستگاه ایمنی بدن فرد گیرنده به اندام پیوندشده، از داروهای تضعیف‌کننده دستگاه ایمنی استفاده می‌شود.

۱۱- چربی خون در بیماری‌های مختلف از جمله هایپرتری‌گلیسریدمی و هایپرکلسترولمی افزایش می‌یابد.

۱۲- این دارو از ماده‌ای مؤثر به نام Doxorubicin ساخته شده‌است که درون نانوحامل لیپوزومی قرار می‌گیرد.

۱۳- SCID نوعی نقص ایمنی است که در آن، هردو دستگاه ایمنی سلولی و هومورال دچار اختلال‌اندو مبتلایان به آن مستعد ابتلا به انواع عفونت‌ها و مرگ در اثر این عفونت‌ها هستند.

۱۴- این محصول را شرکتی ایرانی به صورت نانولیپوزوم برای استفاده به عنوان نانوحامل در داروهای مختلف ساخته‌است.

### ○ دستگاه ایمنی

عوامل خطرناک بسیاری در محیط پیرامون و همچنین درون بدن وجود دارند که می‌توانند سلامت ما را تهدید کنند. این عوامل انواع مختلفی دارند؛ از جمله شیمیایی<sup>۱</sup>، فیزیکی<sup>۲</sup> و زیستی<sup>۳</sup>. بدن برای مقابله با این تهدیدها راهکارهای مختلفی دارد که مهم‌ترین و تخصصی‌ترین آنها را دستگاه ایمنی بدن اجرا می‌کند. دستگاه ایمنی از جمله دستگاه‌های بدن است که با توجه به وظیفه‌اش، در تمامی بخش‌های بدن حضور دارد. این دستگاه متشکل از مولکول‌ها، سلول‌ها، بافت‌ها و اندام‌هایی است که وظیفه اصلی آنها دفاع از بدن در برابر بیماری‌هاست. دستگاه ایمنی این وظیفه را از طریق شناسایی عوامل خودی از غیرخودی یا بیگانه و از بین بردن آنها انجام می‌دهد.

این دستگاه به دو بخش ایمنی ذاتی (غیراختصاصی)<sup>۴</sup> و ایمنی اکتسابی (اختصاصی)<sup>۵</sup> تقسیم می‌شود. بخش اکتسابی دستگاه خودایمنی به دو قسمت ایمنی سلولی و ایمنی هومورال<sup>۶</sup> تقسیم می‌شود. در این فصل از کتاب، بیشتر در باره دستگاه ایمنی اکتسابی که عملکردی اختصاصی دارد، سخن گفته خواهد شد.

### ○ پادگن و پادتن، قفل و کلیدهای نانومتری

وظیفه اصلی دستگاه ایمنی اکتسابی، شناسایی عوامل بیگانه به طور اختصاصی و از بین بردن یا بی‌خطر کردن آنهاست. پاسخ این بخش از دستگاه ایمنی برای هر عامل خارجی ویژه آن عامل است. دستگاه ایمنی اختصاصی برای این کار سازوکار جالب و دقیقی دارد. وقتی یک عامل خارجی از سدهای دفاعی اولیه عبور می‌کند و وارد بدن می‌شود، با دستگاه ایمنی بدن روبه‌رو خواهد شد. در این مواجهه، اتفاقات زیادی می‌افتد. در این بخش خلاصه‌ای از مواجهه دستگاه ایمنی اکتسابی با عوامل خارجی را بررسی خواهیم کرد.

بخشی از سلول‌های ایمنی که سلول‌های عرضه‌کننده پادگن نام دارند، مانند سربازان دیده‌بان عمل می‌کنند و وظیفه شناسایی عامل خارجی و مخابره مشخصات آن به سلول‌های تصمیم‌گیرنده دستگاه ایمنی را بر عهده دارند، اما این سلول‌ها این وظیفه را چگونه انجام می‌دهند؟ سلول‌های عرضه‌کننده پادگن، عامل خارجی را می‌بلعند و هضم می‌کنند و مولکول‌های حاصل شده را به وسیله گیرنده‌های خاصی در سطح خود به نمایش می‌گذارند. البته این سلول‌ها هم‌زمان با این کار، از محلی که عامل خارجی را در آن شناسایی کرده‌اند، به سمت بافت‌های لنفاوی که حاوی سلول‌های ایمنی تصمیم‌گیرنده هستند حرکت می‌کنند. در بافت‌های لنفاوی، لنفوسیت‌ها وجود دارند که می‌توانند مولکول‌های سطح سلول‌های عرضه‌کننده را دریافت و شناسایی کنند.

در واقع، همه پیکره عامل خارجی به لنفوسیت‌ها عرضه نمی‌شود بلکه فقط قسمت‌هایی از مولکول‌های

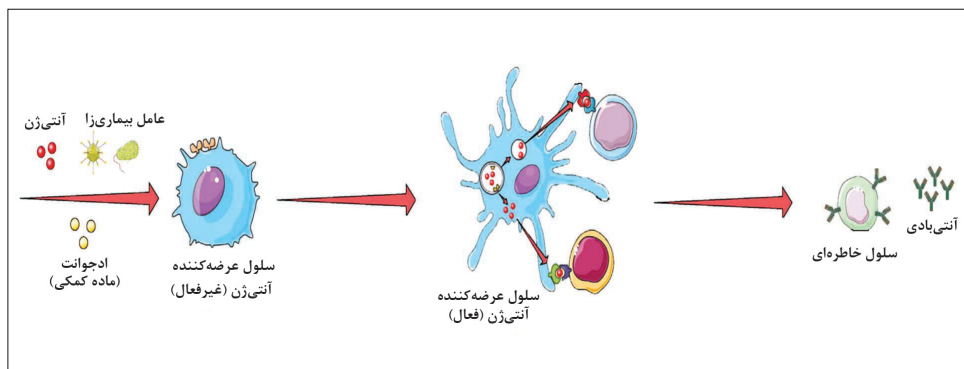
۱ - مانند آلودگی‌های ناشی از سوختن ناقص بنزین یا مواد نگه‌دارنده غذاهای بسته‌بندی شده.

۲ - مانند پروتوهای فرابنفش یا آلودگی‌های صوتی

۳ - مانند باکتری‌ها و ویروس‌ها یا زن‌های جهش یافته

4-Innate immune system  
5-Adaptive immune system  
6-Humoral immunity

سازنده آن، که حاصل هضم عامل خارجی درون سلول عرضه‌کننده پادگن هستند، در سطح این سلول‌ها نمایش داده می‌شوند. بخشی از پیکره عامل بیماری‌زا که توانایی ایجاد پاسخ ایمنی دارد، پادگن و بخشی از پادگن که پادتن اختصاصی علیه آن ساخته می‌شود، اپی‌توپ<sup>۱</sup> نامیده می‌شود. البته پادگن الزاماً مربوط به یک عامل بیماری‌زا نیست و می‌تواند در سطح سلول‌ها یا به صورت مولکولی منفرد (مانند یک پروتئین، یک دارو یا گرده گل) باشد. پادگن‌ها معمولاً از جنس پروتئین هستند؛ با این حال می‌توانند لیپیدی یا پلی‌ساکاریدی نیز باشند که در این صورت، پاسخ ایمنی ضعیف‌تری ایجاد می‌کنند. بعد از شناسایی اپی‌توپ توسط سلول‌های تصمیم‌گیرنده دستگاه ایمنی اختصاصی، این سلول‌ها مشخص خواهند کرد که کدام بخش این دستگاه (سلولی یا هومورال) فعال شود. حاصل فعال‌سازی ایمنی سلولی، لنفوسیت‌های T و حاصل فعال‌سازی ایمنی هومورال، لنفوسیت‌های B تولیدکننده پادتن است. در این بخش بیشتر در باره پاسخ هومورال سخن گفته خواهد شد (شکل ۱۶).



شکل ۱۶- طرحی از شناسایی عامل خارجی و سپس عرضه پادگن‌ها در سطح سلول عرضه‌کننده پادگن و هدایت دستگاه ایمنی اختصاصی به سمت پاسخ هومورال علیه عامل خارجی [۱۵۹]

پادتنی که دستگاه ایمنی مولکولی پروتئینی تولید می‌کند از دو بخش زنجیره سبک و زنجیره سنگین تشکیل می‌شود. این دو زنجیره به گونه‌ای در کنار هم قرار می‌گیرند که مولکولی به شکل حرف Y را می‌سازند. محل اتصال پادتن به پادگن از کنار هم قرار گرفتن بخش‌های ویژه‌ای از زنجیره‌های سبک و سنگین شکل می‌گیرد که برای هر اپی‌توپ اختصاصی است (شکل ۱۷)؛ بنابراین، ممکن است برای هر پادگن چند نوع پادتن ساخته شود که هر کدام به یکی از اپی‌توپ‌های آن پادگن متصل خواهد شد. این اتصال، عامل خارجی را غیرفعال می‌کند و بلعیده شدن آن توسط سلول‌های درشت‌خوار<sup>۲</sup> را آسان می‌سازد. پادتن‌ها به طور اختصاصی به مولکول شناسایی شده متصل می‌شوند؛ به همین دلیل است که در بسیاری از سامانه‌های نانو‌ساختاری که در نانوزیست‌فناوری کاربرد دارند، از پادتن‌ها یا پادگن‌ها برای شناسایی اختصاصی یک سلول یا بافت خاص استفاده می‌شود. البته گاهی به سبب تشابه ساختاری یک مولکول با مولکول شناسایی‌شده، ممکن است پادتن تولیدشده به مولکول دیگری نیز متصل شود که واکنش متقاطع<sup>۳</sup> نام دارد. یکی از شناخته‌شده‌ترین مثال‌های واکنش متقاطع، اتصال اشتباه پادتن‌های علیه عفونت استرپتوکوکی<sup>۴</sup> گلو به سلول‌های عضلات قلب است که باعث بیماری روماتیسم قلبی می‌شود.

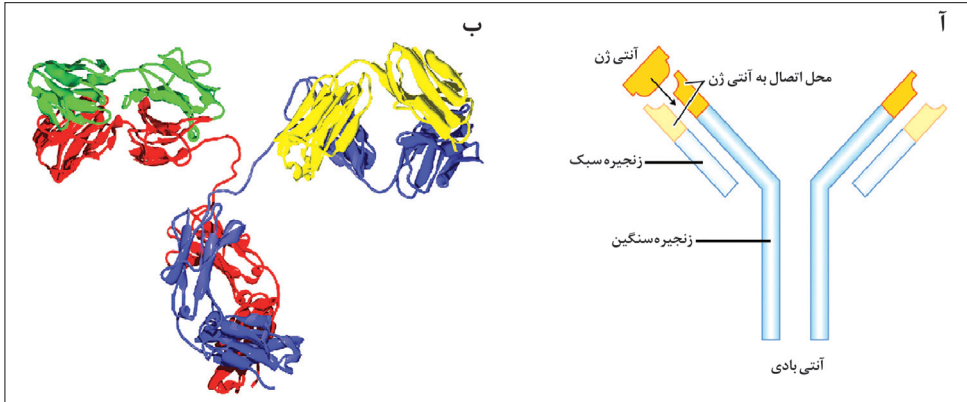
1- Epitope

2-Macrophage

3- Cross reaction

4-Streptococcal pharyngitis

توانایی دستگاه ایمنی برای مبارزه هوشمندانه با بیماری‌ها باعث شده‌است که بشر به این موهبت الهی نگاه ویژه‌ای داشته‌باشد و با شناخت اصول حاکم بر آن، این دستگاه را برای کاهش بیماری‌ها به کار گیرد. درمان‌های مبتنی بر دستگاه ایمنی (درمان‌های ایمونولوژیک) و واکسیناسیون نمونه‌هایی از موفقیت‌های پژوهشگران در این حوزه‌اند. با معرفی فناوری نانو و شناخت توانایی‌های این فناوری در زمینه نانو زیست‌فناوری، افق‌های جدیدی پیش روی پژوهشگران نمایان شده‌است. نانوواکسن‌ها نمونه‌ای از این حوزه‌های جدید است.



شکل ۱۷- (آ) طرحی از بخش‌های مختلف پادتن و نحوه اتصال آن به پادگن و (ب) تصویری از شبیه‌سازی رایانه‌ای یک پادتن

## ◉ نانوواکسن‌ها

### ✦ واکسن چیست؟

این ادعا که واکسیناسیون قدرتمندترین راه دفاعی در برابر بیماری‌هاست، ادعای گزافی نیست. تنها موارد محدودی چون کشف و توسعه آنتی‌بیوتیک‌ها و دسترسی انسان به آب سالم تأثیری قابل مقایسه با واکسیناسیون بر سلامت جامعه داشته‌اند. واکسن‌ها همچنین یکی از حوزه‌های تحقیقاتی مهم در علوم پزشکی هستند که از زمان پیدایششان در قرن هجدهم، تحولات بسیاری را به خود دیده‌اند.

در قرن هجدهم، بیماری آبله<sup>۱</sup> عامل مرگ حدود ۴۰۰,۰۰۰ نفر در سال در قاره اروپا بود اما با وجود پیشرفت‌هایی چون معرفی اصول علم میکروبی‌شناسی و اختراع میکروسکوپ نوری، کسی از ویروس واریولا<sup>۲</sup> که عامل آبله انسانی بود، خبر نداشت. در این میان، یک پزشک انگلیسی به نام ادوارد جنر<sup>۳</sup> تلاش می‌کرد درمانی برای این بیماری کشنده بیابد. در خلال این تلاش‌ها سخنی عامیانه توجه او را جلب کرد: «دخترانی که شیر گاوها را می‌دوشند، به آبله دچار نمی‌شوند». او مشاهده کرد که بسیاری از گاوهای منطقه به عاملی به نام vaccinae Variolae مبتلا هستند و دست‌ان دختران شیردوش که معمولاً زخمی بودند، با تاول‌های روی بدن گاوها، که حاوی این عامل هم بودند، تماس داشتند. جنر بر اساس این مشاهدات مدت ۱۶ سال روی این فرضیه کار کرد که با تزریق مایع داخل تاول‌های گاو به

- 1- Immunologic therapy
- 2- Vaccination
- 3- Smallpox
- 4- Variola
- 5- Edward Jenner

بدن انسان، می‌توان نوعی مقاومت در برابر آبله در انسان ایجاد کرد. البته این کار سختی‌های فراوانی داشت؛ در ابتدا کلیسا به علت منبع حیوانی واکسن تولیدشده توسط جنر، این نظریه را پلید و مخالف آموزه‌های مسیحیت دانست و بسیاری از مردم با جنر همکاری نکردند. اولین کسی که موافقت کرد تا بدنش با یک سوزن آلوده تماس پیدا کند، جیمز فیپس، پسر هشت ساله باغبان جنر بود که پس از تزریق واکسن، با وجود تماس‌های مکرر با عامل بیماری، هرگز به آن مبتلا نشد. در واقع، یک سوزن آلوده توانست بخشی از تاریخ علوم درمانی را رقم بزند و ادوارد جنر را به عنوان پدر علم ایمنی‌شناسی به جهان معرفی کند. شکل ۱۸ تصویر نقاشی‌شده تزریق اولین واکسن توسط جنر به جیمز است که لحظه‌ای درخشان در تاریخ علم محسوب می‌شود. خوب است بدانید که جنر تمام دارایی خود را پس از مرگ به جیمز بخشید؛ چون موفقیت خود را مدیون شجاعت او و خانواده‌اش بود.



شکل ۱۸- تصویری از اولین واکسیناسیون توسط ادوارد جنر

از اولین نسل واکسن‌ها که شامل تمامی پیکر عامل بیماری‌زا بودند و ویروس فلج اطفال نمونه‌ای از آنهاست، هنوز هم به طور گسترده در جامعه استفاده می‌شود. پس از مدتی، واکسن‌های جدیدتری که فقط شامل قسمت‌های مشخصی از عامل بیماری بودند نیز ساخته شدند. این تغییر بخش قابل توجهی از خطرات واکسن‌های قدیمی را که شامل انتقال بیماری به فرد بود، از بین برد اما مسیر اختصاصی‌تر کردن محتویات واکسن‌ها همچنان ادامه داشت تا پژوهشگران بتوانند بخش‌هایی را که باعث بیماری‌زایی می‌شوند، شناسایی و در ترکیب واکسن وارد کنند. این پیشرفت، علاوه بر اختصاصی‌تر و توانمندتر کردن واکسن‌ها در ایجاد ایمنی علیه بیماری‌ها، باعث کاهش عوارض جانبی یا واکنش‌های ناخواسته آنها می‌شود اما برای اینکه اثر این نوع واکسن‌ها به حد قابل قبولی برسد، سازندگان آنها ناچار بودند از مواد کمکی استفاده کنند تا دستگاه ایمنی به حد مشخصی تحریک شود و علیه یک بیماری خاص در بدن ایمنی ایجاد کند. متأسفانه به‌زودی مشخص شد که این مواد کمکی تأثیرات جانبی نامطلوبی بر بدن دارند. این امر نیاز مبرم به مطالعات بیشتر برای رفع نقص‌های موجود در واکسن‌ها را بیش از پیش پدیدار کرد.

باتوجه به اینکه از واکسن بیشتر برای افراد سالم جامعه و به ویژه کودکان استفاده می‌شود، تأثیرات جانبی آن می‌تواند موقی از عدم اطمینان در جامعه ایجاد کند. بنابراین، مطالعه راه‌های نوین واکسیناسیون یکی از حوزه‌های پویا در پژوهش‌های علوم پزشکی است. فناوری نانو در حوزه واکسن نیز همچون سایر حوزه‌ها، راه‌حل‌های فناورانه‌ای برای بسیاری چالش‌ها مطرح می‌کند که در ادامه، بررسی خواهند شد.

## ♦ نانوواکسن چیست؟

همان‌طور که در بخش قبلی آموختیم، واکسن عاملی است که باعث ایجاد مقاومت علیه یک بیماری در بدن می‌شود. در واقع، واکسن این تصور را به دستگاه ایمنی القا می‌کند که عامل بیماری‌زای واقعی به بدن حمله کرده‌است و با این کار، آن را به واکنش وامی‌دارد. در طراحی واکسن‌های نسل جدید، فقط بخشی از عامل بیماری‌زا هدف قرار می‌گیرد که از طرفی در چرخهٔ ایجاد بیماری نقشی مهم دارد و از طرف دیگر، قادر به تحریک دستگاه ایمنی است. این بخش در واقع پادگنی است که می‌تواند شامل یک یا چند اپی‌توپ باشد. نانوواکسن‌ها و واکسن‌های نسل جدیدی هستند که مواد نانو ساختار در ترکیب آنها وجود دارد. این نانو ساختارها می‌توانند از جنس‌های مختلف باشند و نقش‌های متفاوتی در ایجاد پاسخ ایمنی مناسب داشته‌باشند. هدف نهایی نانوواکسن‌ها ایجاد پاسخ ایمنی هومورال و سلولی به مقدار قابل قبول، افزایش برداشت پادگن توسط سلول‌های ایمنی، کاهش دوز مورد نیاز از واکسن و کاهش عوارض جانبی واکسن‌هاست.

## ♦ انواع نانو ساختارهای استفاده شده در نانوواکسن‌ها

### نانوذرات بسپاری:

نانوذرات بسپاری از جملهٔ پرکاربردترین نانو ساختارها در نانوزیست‌فناوری و به ویژه نانوواکسن‌ها هستند. بسپارها می‌توانند نانو ساختارهای مختلفی چون نانوذرات و نانوذله‌ها را شکل دهند که ویژگی‌های لازم برای استفاده در بدن را دارند. نانوذرات بسپاری مختلفی چون نانوذرات<sup>1</sup> PLG،<sup>2</sup> PLGA-g،<sup>3</sup> PGA،<sup>4</sup> PEG و پلی‌استایرن<sup>5</sup> در ساخت نانوواکسن‌ها مورد استفاده قرار گرفته‌اند که در این میان، نانوذرات PLG و PLGA به دلیل زیست‌سازگاری<sup>6</sup> و زیست‌تخریب‌پذیری<sup>7</sup> زیاد، بیشتر مورد توجه پژوهشگران بوده‌اند. این نانوذرات پادگن‌ها را درون خود نگه می‌دارند و به سلول‌های هدف می‌رسانند و در مقایسه با روش‌های معمول، به دلیل سرعت کم تخریب‌شدنشان پادگن‌ها را در مدت طولانی‌تری رها می‌سازند. هرکدام از این نانوذرات ویژگی‌های خاصی در انتقال پادگن‌ها دارند؛ برای مثال، نانوذرات PGA-g دارای سر آب‌دوست و دم آب‌گریز هستند و می‌توانند مایسل‌های خودآرای نانومتری تشکیل دهند. فضای درون این مایسل‌ها آب‌گریز است و بنابراین، برای انتقال پادگن‌های آب‌گریز مناسب‌اند. از طرفی، نانوذرات پلی‌استایرن می‌توانند پادگن‌های گوناگونی را انتقال دهند؛ زیرا سطح این نانوذرات را می‌توان با مولکول‌های مختلف عامل‌دار کرد.

گروه دیگر بسپارهای پر کاربرد در ساخت نانوواکسن‌ها، بسپارهای طبیعی پلی‌ساکاریدی همچون کیتوسان، اینولین<sup>8</sup> و آلژینات<sup>9</sup> هستند. این بسپارها با توجه به ویژگی‌هایی چون زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری، غیرسمی بودن و طراحی آسان در شکل‌ها و اندازه‌های مختلف توانسته‌اند توجه پژوهشگران این حوزه را

- 1- Poly(Lactide-co-Glycolide)
- 2- Poly(lactic-co-glycolic acid)
- 3- Poly (g-glytamic acid)
- 4- Polyethylene glycol
- 5- Polystyrene
- 6- Biocompatibility
- 7- Biodegradability
- 8- Inulin
- 9- Alginate

به خود جلب کنند. توانایی اینولین برای افزایش پاسخ ایمنی باعث شده است که این ماده به خوبی بتواند نقش ماده کمکی را بازی کند. مواد کمکی مشتق شده از نانوذرات اینولین نتایج امیدبخشی در واکنش‌های بیماری‌های ویروسی چون هپاتیت ب و آنفلوآنزا داشته‌اند.

### نانوساختارهای غیر آلی:

نانوساختارهای غیر آلی مختلفی برای رسانش پادگن‌ها مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. با وجود اینکه بیشتر این نانوساختارها زیست‌تخریب‌پذیر نیستند، نکته مثبت آنها نسبت به دیگر نانوساختارها، امکان سنتزشان در اشکال و اندازه‌های مختلف و کنترل شده است. نانوذرات طلا از جمله نانوذراتی هستند که در این حوزه کاربردهای فراوانی دارند. یکی از مزایای این نانوذرات، علاوه بر امکان سنتز کنترل شده، توانایی عامل‌دار شدن آنها با کربوهیدرات‌هاست.

نانوساختارهای کربنی از دیگر نانوساختارهایی هستند که بخش قابل توجهی از مطالعات حوزه نانواکسن‌ها را به خود اختصاص داده‌اند. نانوساختارهای کربنی علاوه بر زیست‌سازگار بودن، فضاهایی خالی دارند که به نظر می‌رسد محلی مناسب برای بارگذاری مولکول‌های مختلف باشند. همچنین، سطح نانوساختارهای کربنی توانایی ویژه‌ای برای عامل‌دار شدن با مولکول‌های مختلف دارد.

از دیگر نانوساختارهای غیر آلی که در این بخش بررسی می‌شوند، نانوذرات سیلیکا هستند. نانوذرات سیلیکا ویژگی‌های بسیار مناسبی برای استفاده در نانواکسن‌ها دارند و یکی از نویدبخش‌ترین نانوساختارها در این حوزه‌اند. آنها نانوساختارهایی زیست‌سازگارند که با کنترل شرایط فیزیکی و شیمیایی فرایند سنتزشان (که معمولاً به روش سل-ژل صورت می‌گیرد)، می‌توان آنها را به شکل و اندازه مورد نظر سنتز کرد؛ به طوری که برهم‌کنششان با سلول‌ها اختصاصی‌تر شود. از طرفی، گروه‌های سیلان<sup>۱</sup> باقی‌مانده در سطح نانوذرات سیلیکا، باعث می‌شوند که دست پژوهشگران برای عامل‌دار کردن این نانوذرات باز باشد و بتوانند ویژگی‌هایی چون جذب مولکول‌های زیستی، شناسایی سلولی، برهم‌کنش بهتر با سلول و افزایش ورود به سلول را در نانواکسن تقویت کنند. نانوذرات سیلیکا انواع مختلفی دارند که نوع متوسط حفره آنها دارای ویژگی‌های بسیار مناسبی برای رسانش پادگن است. نانوذرات متوسط حفره سیلیکا در مقایسه با انواع غیرمتخلخل، به دلیل داشتن سطح ویژه بالاتر، ظرفیت و فضای خالی بیشتری برای بارگذاری پادگن دارند و رهایش مواد را به صورت کنترل شده‌تر انجام می‌دهند. دیگر ویژگی مهم آنها، زیست‌تخریب‌پذیر بودن است که باعث می‌شود بعد از استفاده از بین بروند و بقایای آنها از طریق ادرار دفع شود.

### لیپوزوم‌ها:

یکی از پرکاربردترین نانوساختارها در نانوزیست‌فناوری، لیپوزوم‌ها هستند و از جمله کاربردهای آنها انتقال پادگن است. لیپوزوم‌ها می‌توانند پادگن‌ها را در فضای خالی مرکزی خود قرار دهند و منتقل کنند. تاکنون چند سامانه لیپوزومی برای استفاده در انسان تأییدیه‌های لازم را دریافت کرده‌اند. برای مثال، واکنس V@Inflexal<sup>®</sup> از لیپوزوم‌هایی با قطر ۱۵۰ nm ساخته شده که پادگن‌های ویروس آنفلوآنزا بر سطح آنها قرار گرفته است.

۱- سیلان، ترکیبی از سیلیکون و هیدروژن، یک اصطلاح عمومی برای طیف وسیعی از ترکیبات، از جمله متیل سیلان (SiH<sub>4</sub>)، اتیل سیلان (Si<sub>2</sub>H<sub>6</sub>) و برخی از پیشرفته‌تر ترکیبات هیدروژن سیلیکون است.

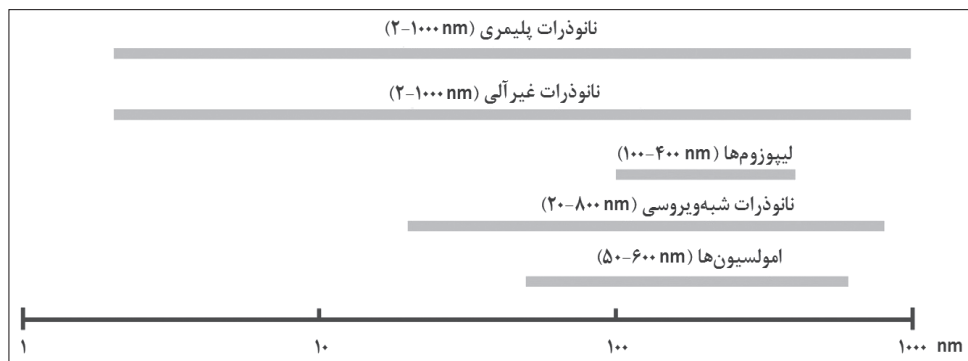
## نانوذرات شبه‌ویروس:

ویروزم‌ها یا نانوذرات شبه‌ویروس<sup>۱</sup> از خودآرایی پروتئین‌های کپسیدی ساخته شده‌اند که اسید نوکلئیک عامل بیماری‌زایی را درون خود ندارند. این نانوذرات یکی از مناسب‌ترین ساختارها برای استفاده در نانوواکسن‌ها هستند؛ زیرا ساختارشان به خوبی می‌تواند پاسخ ایمنی را بدون آثار بیماری‌زایی، تحریک کند. علاوه بر این، ساختار تکرارشونده کپسیده‌ها در این نانوذرات باعث می‌شود که برای ایجاد پاسخ ایمنی قابل قبول، به ماده کمکی نیاز نداشته باشند؛ زیرا با قدرت مناسبی می‌توانند دستگاه ایمنی را فعال کنند. استفاده از نانوذرات شبه‌ویروس به دو صورت است؛ در حالت اول کپسیده‌های سازنده این نانوذرات، که نقش پادگن را دارند، از ویروس موردنظر استخراج می‌شوند و با خودآرایی، ساختار نهایی را می‌سازند. در واقع، پروتئین‌های کپسید عامل پاسخ ایمنی هستند اما گاهی هم این نانوذرات، حامل پادگنی هستند که ممکن است به ویروس اولیه ارتباطی نداشته باشد. استفاده از نانوذرات شبه‌ویروس به عنوان یک سامانه رسانی، توانایی این نانوساختارها را در طراحی نانوواکسن‌ها بیش از پیش آشکار ساخت. امروزه، چندین نانوواکسن مبتنی بر نانوذرات شبه‌ویروسی وارد بازار شده‌اند. تعداد زیادی نیز در حال گذراندن مراحل لازم برای گذر از آزمایشگاه‌ها و استفاده در بالین بیماران هستند. با توجه به روندهای موجود، در سال‌های آینده نیز بر تعداد این نانوواکسن‌ها افزوده می‌شود. واکسن Cervarix® نمونه‌ای از این واکسن‌هاست که ضد ویروس پاپیلوم انسانی<sup>۲</sup> (عامل سرطان دهانه رحم<sup>۳</sup>) است.

## امولسیون‌های نانومتری:

امولسیون‌ها از دیگر نانوساختارهایی هستند که به عنوان ماده کمکی در نانوواکسن‌ها کاربرد دارند. امولسیون‌ها می‌توانند به دو صورت آب در چربی یا چربی در آب باشند که هر کدام برای شرایط ویژه‌ای کاربرد دارد. این نانوساختارها در ابتدا فقط به عنوان ماده کمکی مورد توجه قرار گرفتند اما امروزه از آنها در سامانه‌های رسانی پادگن‌ها نیز استفاده می‌شود. امولسیون‌های نانومتری می‌توانند پادگن‌ها را درون خود حمل کنند یا اینکه به‌سادگی با آنها مخلوط شوند.

نانوذرات مختلفی که در نانوواکسن‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند، محدوده‌ای از اندازه‌های مختلف دارند و همین اندازه‌های مختلف، یکی از عوامل مهم استفاده اختصاصی از نانوذرات برای پادگن‌های مختلف است (شکل ۱۹).



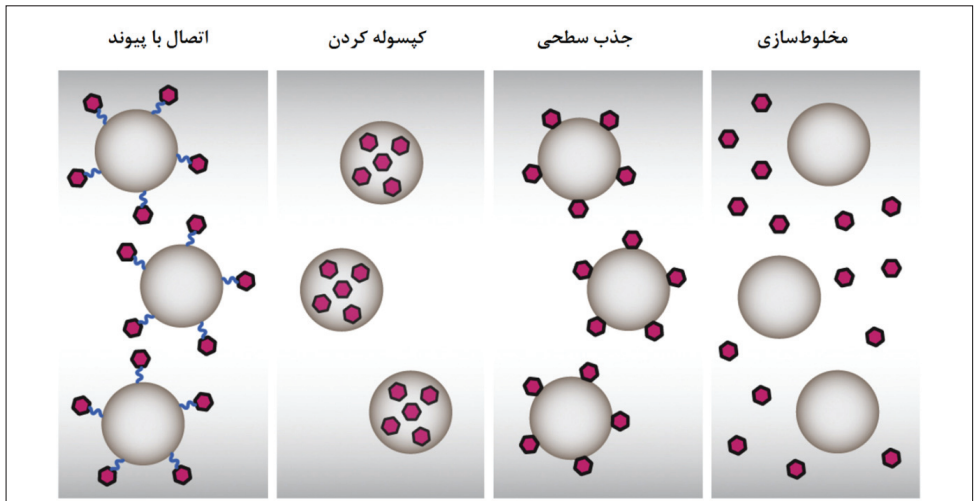
شکل ۱۹- محدوده اندازه نانوذرات پرکاربرد در نانوواکسن‌ها [۶۰]

- 1- Virus like nanoparticles
- 2- Human papillomavirus (HPV)
- 3- Cervical cancer



از نانوذرات در واکنش‌ها به دو حالت استفاده می‌شود؛ در حالت اول، نانوذرات به عنوان یک سامانهٔ رسانش پادگن به دستگاه ایمنی عمل می‌کنند و در حالت دوم، مسیرهایی از دستگاه ایمنی را فعال می‌سازند که در نهایت، پاسخ ایمنی به پادگن را بهبود می‌بخشند. نانوذرات به عنوان سامانه‌های رسانش می‌توانند به عنوان حامل موقت و عاملی برای محافظت از پادگن عمل کنند و آن را در محیط مناسب رها سازند یا اینکه پادگن را تا آخرین مراحل درون خود نگاه‌دارند؛ به طوری که سلول ایمنی مجموعهٔ نانوذره و پادگن را با هم ببلعد. یکی از مهم‌ترین مراحل طراحی نانواکسن، برقراری ارتباط میان نانوذره و پادگن است. در حالتی که نانوذره نقش رسانش پادگن را به عهده دارد، پادگن می‌تواند به صورت جذب فیزیکی یا با یک پیوند شیمیایی به سطح نانوذره متصل شود و یا اینکه نانوذره آن را درون خود جا دهد. جذب سطحی از طریق نیروهای ضعیفی چون جاذبهٔ میان بارهای الکتریکی یا برهم‌کنش‌های آب‌دوستی یا آب‌گریزی اتفاق می‌افتد. در این حالت، رهایش پادگن سریع‌تر از دو حالت دیگر در بدن رخ می‌دهد. در دو حالت دیگر، یعنی اتصال با پیوند شیمیایی یا کپسوله کردن<sup>۱</sup>، اتصال میان نانوذره و پادگن قوی‌تر است و این اجزا زمانی از هم جدا می‌شوند که سلول ایمنی مجموعهٔ آنها را با هم بلعیده و هضم کرده‌باشد.

اما زمانی که نانوذرات تنها نقش بهبوددهندهٔ پاسخ ایمنی را داشته‌باشند، علاوه بر سه حالت قبل حالت چهارمی نیز وجود دارد و آن مخلوط‌سازی پادگن و نانوذره بدون ارتباط آنها باهم است. پژوهش‌های انجام شده در این زمینه نشان داده‌است که برای افزایش پاسخ ایمنی، به اتصال میان اجزای نانواکسن نیازی نیست و حتی تزریق جداگانهٔ این دو جزء می‌تواند نتایج لازم را به ارمغان آورد. در شکل ۲۰ حالت‌های مختلف طراحی نانواکسن نشان داده شده‌است.



شکل ۲۰- حالت‌های مختلف طراحی نانواکسن [۶۰]

حوزهٔ کاربردهای فناوری نانو در دستگاه ایمنی انسان روز‌به‌روز گسترده‌تر می‌شود. پژوهشگران در تلاش‌اند که سطح فعالیت دستگاه ایمنی را به کمک نانوساختارها تنظیم کنند. دستیابی به این دانش، توانایی بشر را برای درمان بیماری‌هایی چون سرطان، بیماری‌های خودایمنی و التهاب‌ها افزایش می‌دهد.

۱- منظور از کپسوله شدن (encapsulation) قرار گرفتن مقدار کمی از یک ماده درون پوششی از مادهٔ دیگر است که با حذف پوشش، مادهٔ محبوس درون آن آزاد می‌شود.



# فصل چهارم:

فناوری نانو  
و سرطان

سرطان دومین عامل مرگ و میر در جهان است، طبق جدیدترین برآوردهای سازمان جهانی بهداشت، در سال ۲۰۱۸ حدود ۱۶ درصد از مرگ‌ومیرهای دنیا ناشی از انواع سرطان<sup>۱</sup> بوده است (یک مورد از هر شش مورد مرگ‌ومیر). بر این اساس، در سال ۲۰۱۶ حدود ۹/۶ میلیون نفر به دلیل سرطان جان خود را از دست داده‌اند. همچنین، با توجه به پیش‌بینی‌های سازمان جهانی بهداشت، در سال ۲۰۲۰ میلادی میزان ابتلا به سرطان کشور ما به بیش از ۸۵ هزار نفر خواهد رسید. هر بیمار سرطانی، در کنار تمامی مشکلات روحی و عاطفی که برای خانواده و جامعه ایجاد می‌کند، چالشی برای نظام سلامت و حتی نظام اقتصادی کشور است. این امر زمانی بیشتر قابل درک است که بدانیم بار مالی جهانی سرطان در سال ۲۰۱۰ رقمی حدود ۱/۱۶ تریلیون دلار بوده است.

اما سرطان چیست؟ سرطان نوعی بیماری ناشی از رشد و تکثیر بی‌رویه، خارج از برنامه و کنترل نشده سلول‌هاست. در این بیماری، بافتی در بدن شکل می‌گیرد که نیازهای آن برای سوخت‌وساز، از بافت‌های معمولی بسیار بیشتر است و در مراحل پیشرفته، قدرت تهاجم به سایر نقاط بدن را نیز به دست می‌آورد. این بافت‌ها عملکرد طبیعی و مورد نیاز بدن را ندارند و با گذشت زمان و پیشرفت تدریجی، بدن را از کار می‌اندازند. بیماری سرطان مخصوص سن، جنس یا طبقه خاصی نیست و همه در معرض آن هستند. هنوز سؤال‌های بی‌پاسخ فراوانی در باره این بیماری پیش روی بشر قرار دارد و پژوهش‌های بسیاری برای بررسی این سؤالات و پاسخ‌گویی به آنها انجام می‌شود. بررسی کاربردها و توانایی‌های فناوری نانو در شناخت، تشخیص، درمان و پیگیری بیماران مبتلا به سرطان از مهم‌ترین زمینه‌های پژوهشی در سال‌های اخیر بوده است.

بهره‌گیری از فناوری نانو باعث افزایش دقت در تشخیص و درمان سرطان و سنجش میزان درمان بیماران خواهد شد. نانوساختارها توانایی تشخیص تک‌سلول‌های سرطانی شده را نیز دارند. نانوپوسته‌ها<sup>۲</sup>، نانولوله‌های کربنی، نقاط کوانتومی، نانوذرات مغناطیسی و درخت‌سن‌ها نمونه‌هایی از نانوساختارهای پرکاربرد در حوزه تشخیص و درمان سرطان هستند. یکی دیگر از مزیت‌های فناوری نانو نسبت به روش‌های معمول، توانایی طراحی سامانه‌هایی برای تشخیص و درمان هم‌زمان سلول‌ها و بافت‌های سرطانی است.

در رویکردهای درمانی جدید، به جای استفاده از داروهای شیمی درمانی، که بافت‌های سالم را نیز از بین می‌برند، از داروهای مبتنی بر دستگاه ایمنی<sup>۳</sup> استفاده می‌کنند. این داروها با تأثیرگذاری بر سیستم ایمنی، به صورت اختصاصی بر بافت‌های سرطانی اثر می‌کنند و نسبت به داروهای شیمی درمانی عوارض کمتر و اثرگذاری بیشتری دارند. با پیشرفت‌های صورت گرفته، امروزه بسیاری از سرطان‌های شایع از جمله سرطان پستان، دهانه رحم، دهان، روده بزرگ و خون قابل درمان‌اند اما با وجود این، هنوز هم آمار مرگ‌ومیر در اثر سرطان بالاست. کلید حل این معما زمان تشخیص بیماری است.

تشخیص به‌موقع سرطان نیمی از راه رسیدن به درمان سودمند آن است. در بدن ما همواره سلول‌هایی از برنامه طبیعی تکثیر سلولی خارج می‌شوند اما دستگاه ایمنی بدن آنها را شناسایی می‌کند و

1- Cancer

2-Nanoshell

3-Immunologic

از بین می‌برد. بنابراین، در مراحل اولیه سرطان<sup>۱</sup> (قبل از تشکیل توده و بافت سرطانی)، بدن به تنهایی قادر به مقابله با آن است اما به تدریج و با پیشرفت بیماری و تبدیل شدن تک‌سلول‌های سرطانی به بافت سرطانی، این سرطان است که در مقابله با دستگاه ایمنی بدن پیروز می‌شود و به تکثیر بی‌رویه خود ادامه می‌دهد. بر این اساس، تشخیص به‌موقع، کارآمدترین راهکار برای کاهش درد و رنج، هزینه‌ها و میزان مرگ‌ومیر ناشی از سرطان است.

## ❖ روش‌های تشخیص سرطان مبتنی بر فناوری نانو

تشخیص صحیح هر بیماری مهم‌ترین گام در درمان مؤثر آن است. در میان انواع بیماری‌ها، تشخیص به‌موقع و صحیح سرطان در نجات جان بیمار بسیار حیاتی است؛ به نحوی که تأخیر اندکی در تشخیص صحیح این بیماری به قیمت جان بیمار تمام می‌شود. در کنار این موضوع، تشخیص اشتباه نیز منجر به انتخاب روند نامناسب درمان می‌شود و می‌تواند عواقب ناخوشایند و جبران‌ناپذیری برای بیمار داشته باشد. امروزه در کنار روش‌های سنتی و متداول درمان سرطان، فناوری نانو روش‌های نوینی را پیشنهاد می‌دهد که امیدهای زیادی برای تشخیص صحیح، دقیق و سریع این بیماری ایجاد کرده‌اند.

### 🕒 روش‌های متداول تشخیص سرطان

در حال حاضر، برای بررسی بسیاری از توده‌های سرطانی از روش‌های تصویربرداری مانند سی‌تی اسکن (CT)<sup>۲</sup>، MRI و سونوگرافی استفاده می‌شود. در صورت مشکوک شدن پزشک به سرطان بر اساس علائم بالینی بیمار یا طی برنامه‌های غربالگری، از بیمار مشکوک به سرطان آزمایش‌های تکمیلی از جمله تصویربرداری به‌عمل می‌آید. با روش‌های موجود تصویربرداری، توانایی مشاهده و تشخیص توده سرطانی در میان بافت‌های سالم وجود دارد اما این تشخیص معمولاً در مراحل پیشرفته سرطان اتفاق می‌افتد. این روش‌های تصویربرداری آناتومیک<sup>۳</sup> هستند؛ یعنی ضایعاتی را نشان می‌دهند که به صورت فیزیکی حضور دارند و فضایی را اشغال می‌کنند. در بررسی توده‌های سرطانی با روش‌های تصویربرداری متداول، امکان مشاهده توده‌هایی با اندازه حداقل ۱cm وجود دارد. در این مرحله، توده سرطانی حدود ۱ میلیارد سلول سرطانی دارد! با وجود این، متأسفانه در بسیاری از موارد، تشخیص با روش‌های تصویربرداری معمول بسیار دیرتر اتفاق می‌افتد و بیماری در مرحله پیشرفته کشف می‌شود. از طرفی، این تصاویر معمولاً توانایی تمایز سلول‌های خوش‌خیم<sup>۴</sup> از بدخیم<sup>۵</sup> را ندارند؛ بنابراین، برای تشخیص نوع سرطان لازم است از مطالعات پیشرفته‌تر بافت‌شناسی استفاده شود. این مطالعات با استفاده از نمونه‌برداری مستقیم از توده سرطانی انجام می‌شود که خطرات خاص خود را دارد. معایب روش‌های مرسوم تشخیص سرطان موجب شده است که دانشمندان و متخصصان این حوزه در سال‌های اخیر روی ابداع و توسعه روش‌های سریع، کم‌هزینه، دقیق و کارآمد تشخیص سرطان در مراحل آغازین آن تمرکز بسیاری داشته باشند. در این میان، روش‌های مبتنی بر فناوری نانو افقی نویدبخش برای غلبه بر مشکلات تشخیص و درمان سرطان ترسیم کرده است.

۱- مرحله پیش‌سرطانی

2- Computed Tomography

3-Anatomical imaging

4-Benign

5-Malignant

## ● کاربردهای فناوری نانو در تشخیص سرطان

آنچه باعث ایجاد سرطان می‌شود، مانند بسیاری دیگر از پدیده‌های زیستی، در مقیاس نانو اتفاق می‌افتد. این پدیده شامل ایجاد جهش در ژن‌های مسئول تکثیر سلولی و تولید (یا عدم تولید) پروتئین‌هاست بنابراین، برای درک بهتر سرطان و مبارزه مؤثرتر با آن، باید با پدیده‌های نانومقیاسی که در شکل‌گیری بیماری سرطان نقش دارند و همچنین اصول کاربرد فناوری نانو در بررسی آنها آشنا شد. سرطان به‌ندرت توسط یک نوع تغییر مولکولی ایجاد می‌شود و معمولاً مجموعه‌ای از تغییرات مولکول‌های زیستی باعث آغاز بیماری سرطان می‌شوند. از این رو، دانشمندان با هدف پایش تغییراتی که در مولکول‌های زیستی رخ می‌دهد، به فکر جایگزین کردن تصویربرداری مولکولی<sup>۱</sup> با تصویربرداری آناتومیک افتاده‌اند. این تصویربرداری، مبتنی بر پایش مولکول‌های زیستی مختلفی است که در هر بافت، شکل و ترکیب خاص خود را دارند. در این روش با استفاده از اندرکنش اختصاصی مولکول‌های زیستی خاص با سلول‌های سرطانی و یا مولکول‌های زیستی تولید شده توسط این سلول‌ها، محل استقرار و نوع سلول‌های سرطانی آشکار می‌شود. این مولکول‌های زیستی در بافت سرطانی و حتی در مراحل مختلف پیشرفت بیماری با ترکیب مشخصی وجود دارند؛ بنابراین، با استفاده از مولکول‌های زیستی خاص، که قابلیت اتصال اختصاصی به مولکول‌های تولید شده توسط سلول‌های سرطانی را دارند یا به طور مستقیم با خود سلول وارد اندرکنش می‌شوند (مانند نفوذ به داخل سلول)، می‌توان به وجود سلول‌های سرطانی پی‌برد. این روش دقت زیادی در آشکارسازی سلول‌های سرطانی دارد؛ به نحوی که در تصویربرداری مولکولی، سرطان حتی در مراحل بسیار ابتدایی، زمانی که هنوز هیچ علامت بالینی نیز قابل مشاهده نیست، کشف می‌شود. همچنین، با بررسی ترکیب مولکولی بافت سرطانی می‌توان خوش‌خیم یا بدخیم بودن و میزان پیشرفت بیماری را تعیین کرد.

در تصویربرداری مولکولی، حتماً باید از عوامل تصویرساز<sup>۲</sup> استفاده شود. عامل تصویرساز به این مفهوم است که مولکول‌های زیستی که نقش شناساگر اصلی سلول‌های سرطانی را دارند، به عامل دومی که به کمک روش تصویر برداری به‌راحتی قابل شناسایی است، متصل می‌شوند. در نهایت، پس از ورود این ترکیب به داخل بدن و اندرکنش آن با سلول‌های سرطانی در بافت آلوده به سرطان، محل دقیق ضایعه شناسایی می‌شود. نوع عامل تصویرساز به نوع دستگاه تصویربرداری بستگی دارد. برای مثال، نانوذرات مغناطیسی در MRI، نانوذرات فلزی و یا نانوذرات با عدد اتمی بالا در CT و نانوذرات تابنده نور (مانند نقاط کوانتومی) در تصویربرداری‌های نوری بیشتر کاربرد دارند. در روش‌های معمول، از مولکول‌های کوچکی با وزن مولکولی کمتر از ۲۰۰۰ دالتون<sup>۳</sup> و اندازه حدود ۱ nm برای این کار استفاده می‌شود. استفاده از گادولینیوم (Gd)<sup>۴</sup> در MRI و مولکول‌های کوچک متصل به ید در CT مثال‌هایی از این موردند. بعضی از این مواد، علاوه بر تصویرسازی کاربردهای درمانی نیز دارند و به عنوان رادیودارو از آنها استفاده می‌شود. این مواد با وجود کاربردهای فراوان، مشکلاتی نیز دارند؛ از جمله: شدت سیگنال کم، برهم‌کنش‌های غیراختصاصی، پایداری کم و پاک‌سازی سریع از گردش خون. نتایج استفاده از نانوذرات در پژوهش‌ها نشان داده‌است که آنها کمتر با این مشکلات همراه‌اند. امروزه از نانوذرات به عنوان عوامل تصویرساز

1-Molecular imaging

2-Imaging agents

۳- یکای واحد جرم اتمی (amu یا dalton) یک یکای اندازه‌گیری برای جرم در مقیاس‌های اتمی یا مولکولی است که به صورت یک دوازدهم جرم کربن-۱۲ شناخته می‌شود.

4-Gadolinium

در تصویربرداری مولکولی استفاده می‌شود. این نانوذرات به گیرنده‌های خاصی متصل می‌شوند که آنها را به محل توده هدایت می‌کنند و شناسایی بافت سرطانی بر اساس مولکول‌های موجود در آنها انجام می‌شود. مثال‌هایی از این مواد و کاربرد آنها در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱- مثال‌هایی از کاربرد نانوذرات به عنوان عوامل تصویرساز در سرطان			
دستگاه تصویربرداری	نوع نانوذرات	سرطان‌های مورد بررسی	سطح استفاده در بالین
MRI	نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن	سرطان کبد	استفاده در بالین
CT	نانوذرات فلزی با عدد اتمی بالا (برای مثال طلا)	غده‌های سرطانی توپر <sup>۱</sup>	مرحله پیش‌بالینی <sup>۲</sup>
نوری <sup>۳</sup>	نانوذرات با پوشش تقویت‌کننده پراکندگی رامان	سرطان روده بزرگ	مرحله پیش‌بالینی
فوتوآکوستیک <sup>۴</sup>	نانولوله کربنی تک دیواره	غده‌های سرطانی توپر	مرحله پیش‌بالینی

یک روش شناسایی نوع سرطان بر اساس تغییرات مولکولی این است که برای مولکول‌های مختلف، گیرنده‌های اختصاصی را به نانوذرات وصل می‌کنند و تمامی این نانوذرات با گیرنده‌های متفاوت را هم‌زمان به بدن بیمار وارد می‌سازند. پس از گذشت زمان مناسب و اطمینان از اتصال گیرنده‌ها به مولکول زیستی اختصاصی خود، با تحلیل پیغام‌های دریافتی از نانوذرات (که هر کدام برای یک مولکول زیستی خاص است)، نوع سرطان بر اساس نوع جهش‌های ژنتیکی ایجادکننده مشخص می‌شود. این نتایج می‌توانند به انتخاب رژیم درمانی ویژه برای هر بیمار کمک شایانی کنند. همچنین، بررسی مرگ سلول‌های سرطانی به صورت درون‌تنی با همین روش، تأثیر فراوانی در تعیین موفقیت یا عدم موفقیت رژیم درمانی بیمار دارد.

سطح نانوذرات را می‌توان با مولکول‌های مختلفی پوشش داد؛ بنابراین، می‌توان تمایل یا احتمال تجمع نانوذرات در بافت مورد نظر را از طریق برهم‌کنش‌های اختصاصی این مولکول‌ها با آن بافت افزایش داد. نکته مهمی که در استفاده از نانوذرات به‌عنوان نانودارو باید مد نظر قرار داد این است که معمولاً نانوذراتی با اندازه کوچک‌تر از ۲۰ nm را کلیه‌ها به‌راحتی از جریان خون حذف می‌کنند و به همین سبب، این نانوذرات اثرگذاری اندکی دارند؛ این در حالی است که نانوذرات مورد استفاده برای تشخیص سرطان، معمولاً از ۲۰ nm بزرگ‌ترند و احتمال پاک‌سازی و دفع سریع آنها از بدن توسط کلیه‌ها کم است. به همین دلیل، این نانوذرات در مقایسه با مولکول‌های کوچک (چند دقیقه تا چند ساعت) مدت بیشتری (چند روز) می‌توانند در جریان خون باقی بمانند. بنابراین، بر خلاف مولکول‌های کوچک که به‌طور معمول در روش‌های درمانی متداول مورد استفاده قرار می‌گیرند، اغلب یک بار استفاده از نانوذرات برای تصویربرداری‌های متوالی کافی است.

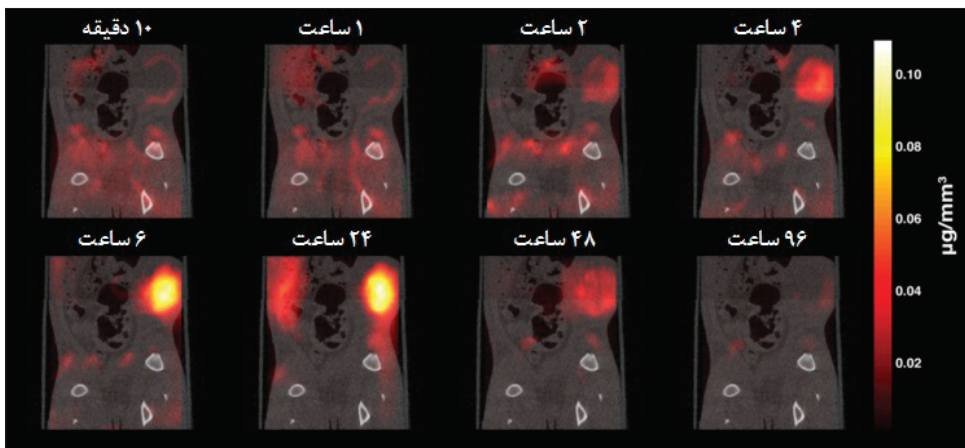
### 1- Solid tumors

۲ - مطالعات پیش‌بالینی (clinical-pre) مرحله‌ای از مطالعات کارآزمایی بالینی است که شرکت‌ها محصولات خود را روی حیوانات یا سلول‌های کشت داده شده ارزیابی می‌کنند.

### 3-Optical

۴ - photoacoustic: در این روش تصویربرداری، پرتوهای غیر یونیزان (پرتوهای کم‌توان که قدرت یون‌سازی ندارند) لیزر به بافت تابانده می‌شود. این انرژی را بافت جذب و به گرما تبدیل می‌کند و این گرما باعث تابش امواج فراصوت از بافت می‌گردد. با دریافت و تحلیل این امواج، تصویر بافت ساخته می‌شود.

در حال حاضر، نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن پرکاربردترین نانوذرات در زمینه بررسی سرطان‌ها هستند (شکل ۱). وجود این ذرات در تصاویر به آسانی قابل مشاهده است. این نانوذرات کاربرد زیادی در بررسی بافت کبدی دارند.



شکل ۱- نحوه تجمع نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن در محل رشد بافت سرطانی و تعیین دقیق محل ضایعه در تصاویر متوالی تهیه شده در زمان‌های مختلف پس از تزریق دارو با استفاده از تصویر برداری MRI [۲۴]

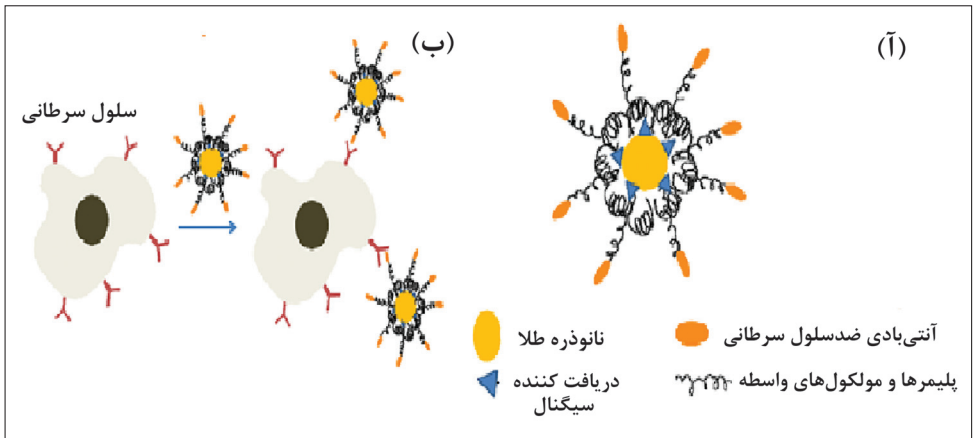
در مثال استفاده از نانوذرات مغناطیسی برای تصویر برداری از توده سرطان کبد با توجه به نوع فرایند استفاده شده در روند تشخیص، این نانوذرات ممکن است به بافت سالم یا سرطانی بروند. اگر نانوذرات به صورت معمولی مورد استفاده قرار بگیرند، سلول‌های بیگانه‌خوار (فاگوسیت‌ها) بافت کبد آنها را می‌بلعند و باعث می‌شوند بافت کبد در تصویر مشخص‌تر دیده شود. در مقابل، بافت‌های سرطانی موجود در کبد، سلول‌هایی برای بلعیدن نانوذرات اکسید آهن ندارند و در تصویر، متفاوت با بافت معمولی دیده می‌شوند. حال اگر این نانوذرات با بسپارهایی چون نشاسته یا پلی‌اتیلن گلیکول<sup>۱</sup> پوشش داده شوند و مولکول‌هایی چون اسید فولیک<sup>۲</sup> به سطح آنها متصل گردد، تصویر برعکس حالت قبل خواهد شد؛ زیرا پوشش بسپار، نانوذرات را از بلعیده شدن نجات می‌دهد. از طرف دیگر، سلول‌های سرطانی برای رشد به فاکتورهایی چون اسید فولیک نیاز دارند و گیرنده‌های فراوانی برای آن در سطح خود بیان می‌کنند. مولکول شناساگر (که در مثال بالا اسید فولیک است) نانوذرات را به سمت سلول‌های سرطانی هدایت می‌کند و محل این سلول‌ها در تصاویر مشخص می‌شود. شکل ۲ نانوذره طلا را نشان می‌دهد که برای استفاده تشخیصی با رویکرد دوم، اجزای مختلفی به آن اضافه شده‌اند.

روش دیگر به کارگیری نانوذرات در آشکارسازی سلول‌های سرطانی، استفاده از پیش‌سازهای آنهاست. این روش زمانی به کار گرفته می‌شود که محدودیت‌هایی برای استفاده مستقیم از نانوذرات وجود داشته باشد. در این روش، پیش‌سازهایی که در بافت‌های سرطانی می‌توانند با خودآرایی به هم بپیوندند و نانوذرات را بسازند، به بدن بیمار وارد می‌شوند. برای این کار از ویژگی‌های خاص بافت سرطانی از جمله pH و وجود آنزیم‌های خاص استفاده می‌شود. این ویژگی‌ها می‌توانند شرایط لازم را برای شکل‌گیری نانوساختار مورد نظر فراهم سازند، که به‌عنوان ارسال‌کننده پیغام تشخیصی عمل خواهد کرد.

1-Poly ethylene glycol (PEG)

2-Folic acid





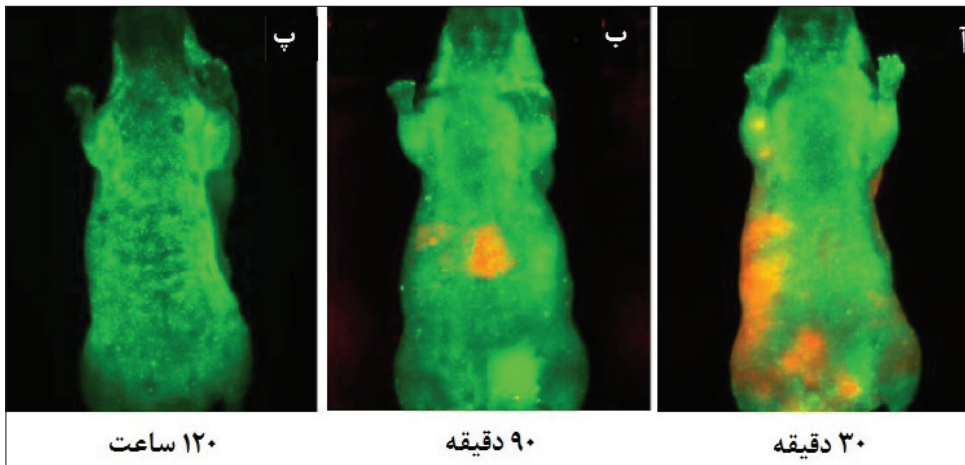
شکل ۲- (آ) نانوذره پوشش داده شده با بسیار و پادتن ضدسرطانی، (ب) شناسایی اختصاصی سلول سرطانی [۲۵]

برای مثال، می‌توان از تک‌پاره‌های متصل به گادولینیومی استفاده کرد که با واکنش کاهشی گروه‌های گوگردی (-SH) به هم می‌پیوندند. این واکنش توسط آنزیم‌هایی صورت می‌گیرد که در سلول‌های سرطانی بیشتر از سایر سلول‌ها تولید می‌شوند. استفاده از پروتئین‌های حساس به پروتئازهایی چون فیورین<sup>۱</sup> و کاسپاز<sup>۳</sup> که در بافت‌های سرطانی بیشتر از بافت‌های سالم وجود دارند، مثالی دیگر از این روش است. تجزیه این پروتئین‌ها از مراحل اولیه تشکیل نانوذرات مورد نظر است؛ بنابراین در این روش، نانوذرات در بافت‌های سرطانی به مقدار بسیار بیشتر از بافت‌های غیرسرطانی ساخته می‌شوند و غلظت گادولینیوم (Gd) درون آنها افزایش می‌یابد که در نتیجه آن، تشخیص این بافت‌ها به راحتی مقدور نیست. از دیگر کاربردهای نانوذرات در تشخیص سرطان، بررسی بافت‌های سرطانی توسط تصویربرداری نوری است. روش‌های نوری محدودیت‌های فراوانی برای بررسی‌های درون‌تنی دارند و همواره به عنوان روش‌های تحقیقاتی (و نه در بالین) مطرح بوده‌اند. پرکاربردترین روش نوری برای بررسی بافت‌های سرطانی، استفاده از مواد پرتوتاب<sup>۲</sup> است. از جمله محدودیت‌های این روش در حال حاضر می‌توان به کم بودن مواد پرتوتاب در محدوده نزدیک امواج فرسرخ، گسیل نور زمینه<sup>۴</sup> فراوان توسط بافت‌های سطحی، هم‌پوشانی فراوان طول موج‌های گسیل‌شده توسط مواد مورد استفاده و خاموشی سریع این مواد اشاره کرد.

راه‌حل فناوری نانو برای افزایش کارایی روش‌های نوری، استفاده از نقاط کوانتومی است. نقاط کوانتومی، نانوذرات نیمه‌رسانایی هستند که اندازه‌شان معمولاً حدود ۱۰ nm است، طول موج منتشر شده از این نانوذرات، به اندازه آنها بستگی دارد و با تغییر اندازه نقاط کوانتومی، رنگ آنها (طول موج پرتو منتشر شده) قابل تنظیم است. نقاط کوانتومی ۲۰ برابر پرنورتر و ۱۰۰ برابر پایدارتر از مواد پرتوتاب متداول‌اند و می‌توانند اطلاعات را از عمق بیشتر بافت و برای مدت طولانی‌تری منتقل کنند. امروزه نقاط کوانتومی کاربردهای فراوانی در بررسی‌های زیستی پیدا کرده‌اند؛ از جمله ردیابی DNA، تعیین نوع سلول و بررسی درون‌تنی مولکول‌های زیستی. همچنین، این ساختارها امکان اتصال به مولکول‌های زیستی فراوانی چون

- 1-Furin
- 2-Caspase 3
- 3-Fluorescent
- 4-Back ground

پادگن ویژه پروستاتی<sup>۱</sup>، گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی<sup>۲</sup> و اسید فولیک را دارند که بررسی‌های اختصاصی برای بافت‌های متفاوت را ممکن می‌سازد (شکل ۳).



شکل ۳- تجمع نقاط کوانتومی و تعیین محل سلول‌ها با توده‌های سرطانی در تصاویر متوالی زمان‌های مختلف پس از تزریق دارو تصویربرداری شده با روش تصویربرداری اپتیک در بازه طول موج ۵۰۰ nm تا ۹۵۰ nm [۲۶]

### ◆ کاربردهای فناوری نانو در درمان سرطان

احتمالاً تا کنون افراد مبتلا به آبله مرغان<sup>۳</sup> را دیده‌اید و یا اینکه خودتان در مقطعی از زندگی به آن مبتلا بوده‌اید. خوب است بدانید که آبله مرغان حاصل ابتلا به نوعی ویروس مقیم دستگاه عصبی به نام واریسلا زوستر<sup>۴</sup> می‌باشد. این ویروس از خانواده ویروسی هرپس ویریده<sup>۵</sup> است و در ویروس‌شناسان آن را به نوعی، عموزاده ویروسی بسیار مرگ‌بارتر به نام آبله انسانی<sup>۶</sup> می‌دانند.

آبله انسانی تا پیش از ریشه‌کن شدن نهایی آن در سال ۱۹۸۰، سالانه جان حدود ۴۰۰ هزار نفر را می‌گرفت. آمار کشته‌شدگان در اثر ابتلا به این ویروس در قرن بیستم بین ۳۰۰ تا ۵۰۰ میلیون نفر تخمین زده می‌شود. احتمالاً اگر شما هم در قرن بیستم میلادی به دنیا آمده بودید، با توجه به شدت شیوع این بیماری و میزان کشندگی آن، انتظار ریشه‌کن شدنش را در سر نمی‌پروراندید!

جالب است بدانید که ریشه‌کن شدن این بیماری وخیم، تنها وابسته به شناخت علت و نوع عملکرد عامل بیماری‌زا بود و دانشمندان قرن بیستم تا ریشه‌کن کردن این بیماری فقط یک قدم فاصله داشتند. با این حال، هیچ‌کس انتظار ریشه‌کن شدن آن را نداشت. چنین مواردی بارها در تاریخ علم زیست‌شناسی و پزشکی مشاهده شده‌است و به همین سبب، امروزه انتظار داریم که پیشرفت‌های علمی در زمینه‌های مختلف، ما را در ریشه‌کن کردن بیماری‌های کشنده‌ای نظیر ایدز و هیپاتیت یاری دهند. حتی بیماری ترسناکی مانند سرطان، که آن را نتیجه تقسیم بدون توقف سلول‌های بدن می‌دانند نیز احتمال درمان قطعی دارد.

1-Prostate-Specific Antigen (PSA)

2-Epidermal growth factor receptor (EGFR)

3- Chicken pox

4- Varicella zoster

5- Herpes viridae

6- Small pox

۷-ریشه کن شدن یک بیماری عفونی، به معنای صفرشدن وقوع جهانی آن در اثر حذف عامل بیماری‌زاست.

علوم و فناوری نانو در سال‌های اخیر ما را قادر به ساخت ابزارهایی کرده است که به کمک آنها می‌توانیم دیدگاه بهتری نسبت به فرایندهای رخ داده در جهان و علت وقوع این فرایندها داشته باشیم. این موضوع در علوم مختلف منجر به پیشرفت‌های شگرفی شده که ایده‌پردازی در بارهٔ زمینه‌های جذاب و دور از ذهنی چون پزشکی شخصی را امکان‌پذیر ساخته است.

در این بخش، با نگاهی به پیشرفت‌های کنونی فناوری نانو و ابزارهای تولید شده و در دسترس در این حوزه، فرصت‌ها و چالش‌های پیش‌رو در حوزهٔ درمان سرطان و روش‌های درمانی آینده بررسی خواهد شد.

## ❶ چرا برای درمان سرطان به فناوری نانو نیاز داریم؟

سرطان یکی از دلایل عمدهٔ مرگ‌ومیر در سراسر جهان است و پیش‌بینی می‌شود که در دهه‌های آینده، به عنوان علت اصلی مرگ و میر جهانی مطرح گردد. به‌رغم پیشرفت‌ها و مطالعات گستردهٔ انجام‌شده برای طراحی روش‌های جدید و توسعهٔ روش‌های کنونی، درمان‌های موجود به جراحی، پرتودرمانی<sup>۱</sup>، شیمی‌درمانی<sup>۲</sup> و ایمونی‌درمانی<sup>۳</sup> محدودند. این چهار روش، به‌رغم آثار درمانی که دارند، خطر آسیب رسیدن به بافت‌های سالم را به همراه دارند و ممکن است در مواردی تنها باعث حذف ناقص و از بین رفتن بخشی از غدهٔ سرطانی شوند.

علت ناکارآمدی درمان‌های کنونی در بسیاری از موارد مقاومت دارویی<sup>۴</sup>، مشکلات داروشناختی و سمی بودن داروهاست؛ مشکلاتی که راهکارهای، پیشنهادی فناوری نانو می‌تواند آنها را حل کند؛ برای مثال، استفاده از نانوحامل‌ها شاخص درمانی<sup>۵</sup> را بالا می‌برد، غلظت دارو را در بافت سرطانی افزایش می‌دهد و در نهایت به افزایش کارایی داروهای موجود منجر می‌شود. همچنین، انتظار می‌رود که پیشرفت‌های ایجاد شده در فناوری نانو، زمینه را برای توسعهٔ داروهای جدید و کاربری‌های تشخیصی فراهم کند. همهٔ این موارد در نهایت موجب کاهش خطرات برای بیمار می‌شود و امکان بهبود را افزایش می‌دهد.

فناوری نانو، ابزارهای مختلفی را برای شناسایی و درمان سرطان ارائه می‌دهد که شامل انواع مختلفی از حامل‌های دارویی است. دسته‌ای از این حامل‌ها می‌توانند از طریق اتصال به انواعی از گیرنده‌های زیستی و غیرزیستی فعال شوند و در حوزه‌های تشخیص (مانند انواع شیوه‌های تصویربرداری و نانوزیست‌حسگرها) و درمان (نظیر دارورسانی هدفمند، گرمادرمانی<sup>۶</sup> و ژن‌درمانی) کاربرد دارند. پیش از این، با مفهوم نانوحامل‌ها برای انتقال هدفمند دارو آشنا شده‌اید. در ادامه، پرکاربردترین نانوحامل‌ها در حوزهٔ درمان سرطان را معرفی و سپس روش‌های درمانی را بررسی می‌کنیم.

## ❷ نانوحامل‌های مورد استفاده در دارورسانی و تصویربرداری سرطان

مشکل عمده در فرایندهای دارورسانی متداول، نبود توانایی انتخابگری دارو برای رسیدن به محل ضایعه برای دستیابی به بیشترین اثرگذاری است. در روش‌های کنونی، دارو پس از ورود به بدن، وظیفهٔ رسیدن

- 1-Radiotherapy
- 2-Chemotherapy
- 3-Immunotherapy

۴-مقاومت دارویی (drug resistance): مقاومت عامل بیماری‌زا در مقابل درمان

۵-شاخص درمانی (therapeutic index) نسبتی مقایسه‌ای بین میزان تأثیر درمانی و میزان سمی بودن عامل دارویی است.

- 6-Hypothermia

به محل ضایعه را بر عهده دارد؛ بر این اساس، مولکول‌های آن دو نقش رسیدن تا محل هدف و اثرگذاری روی هدف را به طور هم‌زمان بر عهده دارند که معمولاً در ایفای نقش اول چندان هوشمند عمل نمی‌کنند و به تمام نقاط در دسترس بدن می‌روند. حاصل این عدم هوشمندی، آثار جانبی دارو به وسعت کل بدن بیمار است. این در حالی است که در صورت تفکیک این دو نقش از هم، بسیاری از مشکلات معمول دارورسانی از میان برداشته می‌شود. پیش از این گفته شد که عواملی که چنین نقشی بر عهده دارند و صرفاً وظیفه حمل و رسانش دارو را بر عهده می‌گیرند، حامل دارو نامیده می‌شوند. حال اگر این حامل‌ها نانوساختار باشند، به آنها نانوحامل می‌گویند. نانوحامل‌های قابل تزریق، گروه بزرگی از سامانه‌های نانوساختار مورد استفاده در زمینه درمان سرطان را تشکیل می‌دهند. از جمله کاربردهای این دسته از سامانه‌ها می‌توان به آزمایش‌های درون تنی<sup>۱</sup>، تصویربرداری‌های غیرتهاجمی<sup>۲</sup> از نشانگرهای مولکولی<sup>۳</sup> و رسانش هدفمند عوامل درمانی همچون داروها اشاره کرد. چنین کاربردهایی به کاهش اثرات جانبی منجر می‌شوند و امکان شناخت و درمان سرطان را پیش از رسیدن به مرحله کشنده فراهم می‌آورند. انواع نانوحامل‌های پرکاربرد در این حوزه شامل موارد زیر می‌شود:

۱- لیپوزوم‌ها

۲- نانوذرات بسیار زیست‌تخریب‌پذیر

۳- درخت‌سان‌ها

۴- نانولوله‌های کربنی

۵- نقاط کوانتومی

### لیپوزوم‌ها:

لیپوزوم‌ها از نظر هندسی، ساده‌ترین نوع نانوحامل‌ها محسوب می‌شوند. همان‌طور که در بخش‌های قبل اشاره شد، این حامل‌های نانوساختار می‌توانند در حالت دارورسانی هدفمند غیرفعال از منافذ موجود بر سطح رگ‌های اطراف بافت سرطانی استفاده کنند و غلظت دارو را در محل غده افزایش دهند (دارورسانی هدفمند غیرفعال). همچنین، برای افزایش کارایی حامل با افزودن گیرنده‌هایی نظیر گیرنده فولات به سطح لیپوزوم (که مولکول هدف آنها، فراوانی بالایی روی سلول‌های سرطانی دارد)، تمایل آن برای اتصال به سلول‌های سرطانی و تجمع در اطراف غده سرطانی را افزایش می‌دهند (دارورسانی هدفمند فعال).

مهم‌ترین عوامل افزایش دهنده اتصال لیپوزوم‌ها به سلول‌های سرطانی شامل پنج مورد زیرند:

۱- مولکول‌های کوچک شیمیایی

۲- کربوهیدرات

۳- پپتید

۴- پروتئین

۵- پادتن

عملکرد لیپوزوم‌ها شباهت بسیار زیادی با اسب‌های تروا<sup>۴</sup> دارد. در این سامانه‌های رسانش، داروها بر

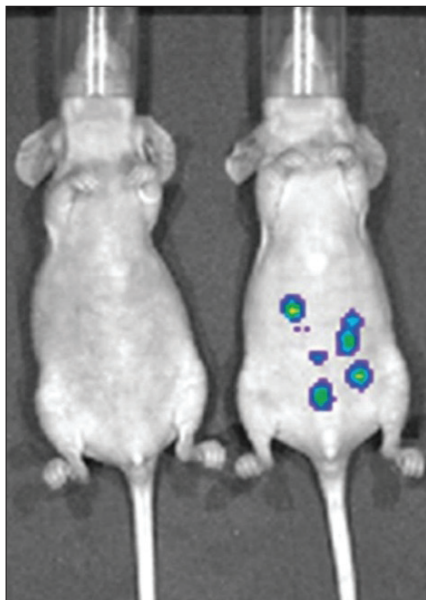
1-In-vivo

2-Non invasive

۳- نشانگر مولکولی به قطعه‌ای از جنس DNA گفته می‌شود که نشان‌دهنده حضور یک ژن خاص در کروموزوم باشد.

4-Trojan horse

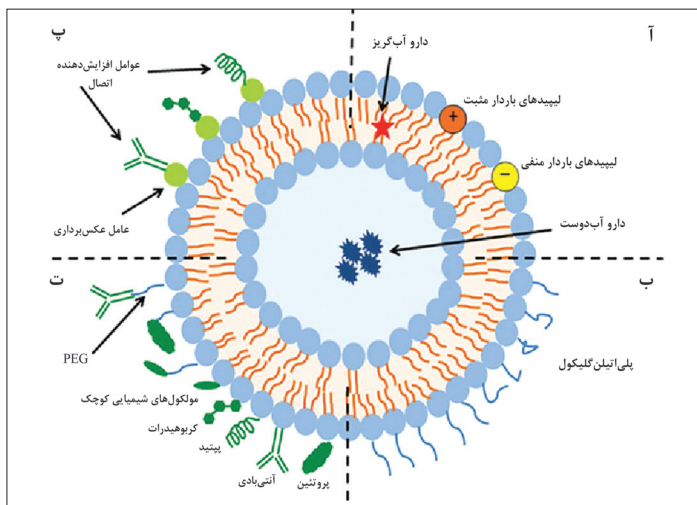
اساس آبدوستی یا آب‌گریزی، به ترتیب در محفظهٔ درونی لیپوزوم و یا در میان دوغشای سازندهٔ آن قرار می‌گیرند و برای اینکه سیستم‌های دفاعی بدن، نظیر بیگانه‌خوارها، به نانوحامل حمله نکنند، به کمک مولکول‌هایی نظیر پلی اتیلن گلیکول (PEG)<sup>۱</sup> که برای بدن آشنا و بی‌خطرند، پوشش‌دهی می‌شوند. افزودن عامل‌هایی نظیر PEG، علاوه بر افزایش نیمه‌عمر<sup>۲</sup> دارو در جریان خون، موجب تأخیر در فرایند دفع دارو از طریق دستگاه‌های دفعی نظیر کلیه نیز می‌شود. همچنین به طور خاص، گاهی PEG به عنوان پایه‌ای برای اتصال سایر مولکول‌ها به نانوحامل به کار می‌رود.



شکل ۴ - سمت راست: استفاده از لیپوزوم‌های عامل‌دار شده به منظور تصویربرداری؛ نواحی پر نور و رنگی، غده را نشان می‌دهند - سمت چپ: تصویر ثبت شده با روش‌های مرسوم (هیچ غده‌ای در عکس مشاهده نمی‌شود) [۳۳]

از لیپوزوم‌ها به عنوان حامل برای عوامل تصویربرداری هسته‌ای نیز استفاده می‌شود. در این روش، علاوه بر مولکول‌هایی که در بالا گفته شد، ایزوتوپ‌های پرتوزا<sup>۳</sup> نیز به سطح نانوحامل متصل می‌شوند. نانوحامل‌ها ابتدا فرصت گردش در خون را پیدا می‌کنند و پس از مدتی، تصویربرداری را انجام می‌دهند. تصویربرداری به کمک حسگرهای مناسب برای طیف الکترومغناطیسی ساطع‌شده از ایزوتوپ پرتوزای مورد استفاده انجام می‌گیرد و در نهایت، محل و تعداد غده‌ها با دقت بالایی نشان داده می‌شود. چون نانوحامل‌ها در محل‌های تودهٔ سرطانی بیشتر تجمع یافته‌اند، پرتوهای ساطع‌شده از این نواحی شدت بیشتری دارند (شکل ۴). ساختار این دسته از نانوحامل‌ها در شکل ۵ نشان داده شده است.

شکل ۵ - طرحی از یک لیپوزوم و دسته بندی عوامل مختلف که امکان اتصال به لیپوزوم‌ها را دارند: (آ) نحوهٔ قرارگیری انواع داروها در ساختار لیپوزوم - (ب) اتصال PEG به منظور افزایش نیمه‌عمر دارو - (پ) عوامل افزایش دهندهٔ اتصال که ممکن است مستقیماً به ساختار لیپوزوم و یا از طریق PEG به ساختار نانوحامل متصل شوند - (ت) عوامل تصویربرداری که معمولاً به همراه عوامل افزایش دهندهٔ اتصال به کار می‌روند [۳۴]



شکل ۵ - طرحی از یک لیپوزوم و دسته بندی عوامل مختلف که امکان اتصال به لیپوزوم‌ها را دارند: (آ) نحوهٔ قرارگیری انواع داروها در ساختار لیپوزوم - (ب) اتصال PEG به منظور افزایش نیمه‌عمر دارو - (پ) عوامل افزایش دهندهٔ اتصال که ممکن است مستقیماً به ساختار لیپوزوم و یا از طریق PEG به ساختار نانوحامل متصل شوند - (ت) عوامل تصویربرداری که معمولاً به همراه عوامل افزایش دهندهٔ اتصال به کار می‌روند [۳۴]

۱- پلی اتیلن گلیکول (polyethylene glycol) یک بسپار زیست‌سازگار است که پس از اتصال به حامل دارو، مانع شناسایی و حذف آن توسط دستگاه ایمنی می‌شود.

۲ - نیمه‌عمر (half-life) مدت زمانی است که غلظت داروی وارد شده به بدن، به نیمی از غلظت پیشینه در پلاسما یا سرم خون کاهش می‌یابد.

نانوذرات بسپاری زیست تخریب پذیر: طی چهار دهه گذشته، تقریباً تمامی زمینه‌های پزشکی به طور شگفت‌انگیزی تحت تأثیر فناوری سامانه‌های بسپاری رهایش کنترل شده قرار گرفته‌اند. بازار جهانی این سامانه‌های بسپاری، سالانه ۶۰ میلیارد دلار تخمین زده می‌شود و سالانه بیش از ۱۰۰ میلیون نفر از آنها استفاده می‌کنند.

رهایش کنترل شده زمانی صورت می‌گیرد که یک بسپار طبیعی یا مصنوعی با نوعی دارو ترکیب شود و این دارو به گونه‌ای درون بسپار نهفته گردد که رهایش آن طبق برنامه‌ای از پیش تعیین شده صورت بگیرد. این رهایش ممکن است در طول یک بازه زمانی ثابت باشد، به صورت چرخه‌ای باشد و یا اینکه یک عامل خارجی نظیر تغییرات pH، دما و یا حضور یک ماده خاص، آن را کلید بزند سامانه‌های بسپاری رهایش کنترل شده عموماً قادرند سطح دارو را در یک محدوده بهینه، که همان پنجره درمانی<sup>۱</sup> داروست، ثابت نگه دارند. در چنین شرایطی، راندمان دارو افزایش می‌یابد و می‌توان از داروهای بسیار سمی یا ناپایدار نیز در روند درمانی استفاده کرد. این موضوع به خصوص در مورد سرطان اهمیت بیشتری دارد؛ زیرا مؤثر بودن درمان منوط به افزایش توانایی کشتن سلول‌های سرطانی و کاهش تأثیر دارو بر سلول‌های سالم است.

نانوذرات بسپاری مؤثرترین نمونه از نانوحامل‌ها برای شیمی‌درمانی محسوب می‌شوند. این نانوذرات می‌توانند برای اتصال بهتر به سلول‌های سرطانی، در سطح عامل‌دار شوند و همچنین از طریق اتصال به مولکول‌هایی نظیر PEG، مدتی طولانی در جریان خون گردش کنند که خود موجب افزایش راندمان دارو می‌شود. نانوذرات بسپاری را می‌توان برای رسانش مولکول‌های کوچک آبدوست یا آب‌گریز و درشت‌مولکول‌هایی نظیر پروتئین یا DNA به کار گرفت.

### درخت‌سان‌ها

یک داروی کارآمد باید قدرت شناخت و اتصال به نوعی هدف مولکولی خاص را داشته باشد تا بتواند تأثیر دارویی خود را به صورت انتخابی<sup>۲</sup> اعمال کند. برخی داروهای طبیعی نظیر آسپرین<sup>۳</sup> و پنی‌سیلین<sup>۴</sup> این ویژگی را به صورت ذاتی نشان می‌دهند؛ حال آنکه که در اغلب موارد با مولکول‌هایی بسیار کوچک یا بسیار بزرگ مواجهیم که ویژگی فوق را ندارند.

از آنجا که امکان ساخت درخت‌سان‌ها در اندازه‌ها و اشکال متنوع وجود دارد، می‌توان آنها را برای رسانش طیف گسترده‌ای از داروها در اندازه‌ها و وزن‌های مولکولی متنوع مورد استفاده قرار داد. فضای بین مولکولی درخت‌سان‌ها امکان بارگذاری مولکول‌های دارویی با اندازه‌های مختلف را فراهم می‌کند و سطح آنها جایگاه مناسبی برای اتصال مولکول‌هایی نظیر فولات<sup>۵</sup> و پادتن‌های مونوکلونال<sup>۶</sup> با هدف رسانش هدفمند دارو می‌باشد.

از درخت‌سان‌ها می‌توان در دارورسانی فعال و غیرفعال استفاده کرد. نتایج پژوهش‌ها نشان می‌دهد که کارایی آنها در دارورسانی غیرفعال، نسبت به سایر حامل‌ها بیشتر است. این امر به فرایند دارورسانی

۱ - منظور از پنجره درمانی دارو (window therapeutic) محدوده‌ای از غلظت دارو در بدن است که بدون ایجاد آثار جانبی شدید و مسمومیت دارویی، امکان اثرگذاری مفید دارو را فراهم می‌کند.

2-Selective

3- Aspirin

4-Penicillin

۵-گیرنده فولات نوعی گیرنده مولکولی است که تعداد آن در سطح سلول‌های سرطانی بسیار بیشتر از سایر سلول‌هاست.

۶ - آنتی‌بادی‌هایی که توسط یک نوع سلول اولیه تولید شده‌اند و فقط با یک نوع آبی‌توب (هدف) اتصال برقرار می‌کنند.

غیرفعال مرتبط است. در دارورسانی غیرفعال، داروها از منافذ ایجاد شده در دیواره عروق می‌گذرند و در اطراف غده تجمع می‌یابند. این مهاجرت با اندازه منافذ ایجاد شده در دیواره عروق ارتباط مستقیمی دارد و از آنجا که اندازه این منافذ یکنواخت نیست، لازم است اندازه داروی طراحی شده به صورت دقیق تعیین گردد. فرایندهای سنتز درخت‌سان‌ها تعیین اندازه را با دقت بسیار زیاد ممکن می‌سازند و از این رو کارایی آنها نسبت به سایر حامل‌ها بیشتر است.

به‌طور کلی، درمان سرطان فرایندی پیچیده است که مستلزم شناسایی سلول هدف و ره‌ایش دارو در سیتوپلاسم می‌باشد؛ از این رو، تاکنون کاربرد درخت‌سان‌ها در حوزه سرطان بیشتر به تشخیص بیماری معطوف بوده است. البته برای استفاده از آنها در حوزه درمان نیز در حال حاضر پژوهش‌هایی در حال اجراست.

### 🔴 درمان سرطان به کمک القای مرگ برنامه‌ریزی شده سلول

مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی<sup>۱</sup> نوعی فرایند طبیعی سلولی است که امکان خودکشی را در شرایط ویژه برای سلول فراهم می‌سازد. این فرایند نقش بسیار مهمی در تکامل جنین ایفا می‌کند. برای مثال در جنین انسان، دست در حالی تکامل می‌یابد که انگشتان به یکدیگر متصل‌اند. پس از شکل گرفتن اندام، برخی سلول‌ها که اتصال انگشتان به یکدیگر را برعهده دارند، وارد فرایند مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی می‌شوند و از این طریق از بین می‌روند. این موضوع به جدا شدن انگشتان و تبدیل آنها به صورت نهایی منجر می‌شود. شکل ۶ نوعی بیماری به نام انگشت‌چسبی<sup>۲</sup> را نشان می‌دهد که به سبب صورت نگرفتن مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی ایجاد می‌شود و در آن، انگشتان به صورت کامل یا ناقص متصل به هم باقی می‌مانند.



شکل ۶- بیماری انگشت‌چسبی که به سبب روی ندادن مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی عارض می‌شود

از طرف دیگر، مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی نقش مهمی در حذف سلول‌های آسیب‌دیده دارد و منجر به از بین رفتن آنها می‌شود. برای مثال، در صورتی که سلول تشخیص دهد که آسیب وارده به DNA بیش

1-Apoptosis

2-Syndactyly

از آن مقداری است که به کمک فرایندهای ترمیمی سلول<sup>۱</sup> قابل بازگشت باشد، فرایند مرگ برنامه‌ریزی شده را ایجاد می‌کند.

سلول‌های سرطانی به سبب توانایی خود در سرکوب این فرایند، قادرند به دفعات بسیار زیاد تقسیم شوند و در نهایت، بافت‌های سرطانی ایجاد کنند. با توجه به این مسئله، یکی از روش‌های درمانی سرطان، القای مرگ برنامه‌ریزی شده در سلول است.

مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی، نتیجه فعال شدن مسیر مولکولی است که با نام آپشار مولکولی کاسپاز<sup>۲</sup> شناخته می‌شود. علاوه بر مسیرهای طبیعی برای فعال شدن این آپشار مولکولی، عوامل خارجی استرس‌زا نظیر گرما نیز می‌توانند به طور غیر مستقیم به فعال‌سازی مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی منجر شوند. از این رو، در صورتی که بتوان فقط به سلول‌های سرطانی حرارت داد، این امکان فراهم می‌شود که با القای این مسیر، سلول‌های سرطانی از بین بروند.

استفاده از حرارت‌دهی به منظور درمان سرطان را با نام گرمادرمانی<sup>۳</sup> می‌شناسیم. در این نوع از درمان، بافت‌های مختلف در معرض دماهای بالا (تا ۴۵ درجه سانتی‌گراد) قرار می‌گیرند. پژوهش‌ها نشان می‌دهد که چنین دماهایی باعث تخریب و مرگ سلول‌های سرطانی می‌شوند و در عین حال، کمترین آسیب را به سلول‌های عادی وارد می‌کنند. سلول‌های سرطانی به علت شرایط ویژه خود، نسبت به گرمادهی حساس‌ترند و دماهای بالا باعث از بین رفتن ساختارهای پروتئینی آنها و در نهایت، مرگ سلولی می‌شود.

گرمادرمانی معمولاً به همراه روش‌های دیگر درمان سرطان نظیر پرتودرمانی و شیمی‌درمانی به کار می‌رود. استفاده از گرمادرمانی می‌تواند سلول‌ها را نسبت به درمان همراه حساس‌تر کند یا باعث مرگ سلول‌هایی شود که نسبت به روش همراه، کاملاً مقاوم‌اند. از طرفی، گرمادرمانی با فعال کردن یا غیرفعال کردن برخی مسیرهای زیست‌شیمیایی، کارایی داروهای ضدسرطان را افزایش می‌دهد و یا همان‌طور که پیش‌تر اشاره شد، مسیر مرگ برنامه‌ریزی شده سلول را فعال می‌سازد.

در حال حاضر چندین رویکرد گرمادرمانی شامل گرمادرمانی محلی<sup>۴</sup>، منطقه‌ای<sup>۵</sup> و تمام‌بدنی<sup>۶</sup> در حال بررسی هستند. در گرمادرمانی محلی، حرارت به ناحیه کوچکی نظیر غده اعمال می‌شود. روش‌های گرمادهی در این رویکرد شامل استفاده از امواج ریزموج<sup>۷</sup>، امواج رادیویی و امواج فراصوت است. در گرمادرمانی منطقه‌ای، بافت هدف بزرگ‌تر است و معمولاً یک اندام یا دستگاه را شامل می‌شود. بسته به نوع بافت هدف و محل قرارگیری آن، از روش‌های مختلفی برای گرمادهی استفاده می‌شود. در نهایت، از گرمادرمانی تمام‌بدنی برای درمان سرطان‌هایی استفاده می‌شود که در آنها گسترش سرطان یا در اصطلاح متاستاز<sup>۸</sup> اتفاق افتاده‌است و سلول‌های سرطانی در تمام بدن پخش شده‌اند. در رویکرد تمام‌بدنی، حرارت‌دهی به کمک محفظه‌های گرمایی و پتوهای آب گرم انجام می‌شود و دمای کلی بدن به ۴۱ تا ۴۲ درجه

1-Cell repair mechanisms

2- Caspase cascade

3- Hyperthermia

4-Local

5-Regional

6-Whole body

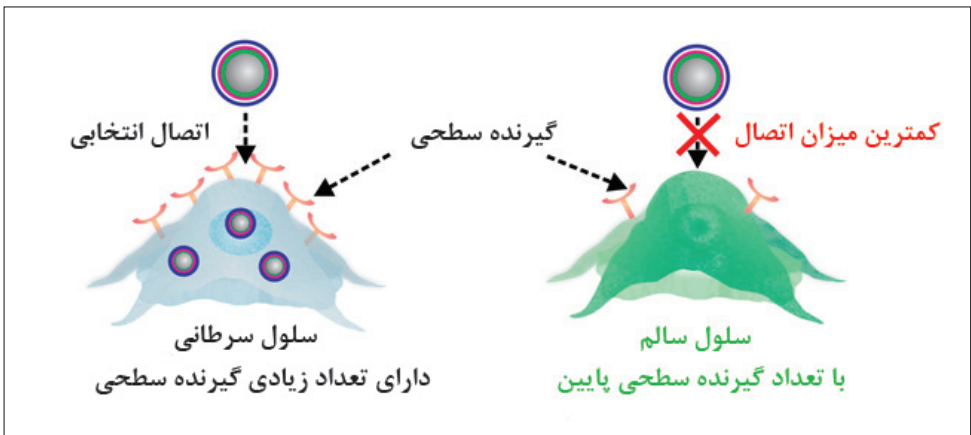
7-Microwave

۸ - در حالت متاستاز (metastasis) سلول‌های سرطانی که از محل اولیه خود جدا شده‌اند، از طریق جریان خون در کل بدن یا چند نقطه از آن پخش و مستقر می‌شوند.



سانتی گراد می‌رسد.

استفاده از روش‌ها و مواد فراهم شده توسط فناوری نانو، پزشکان را قادر می‌سازد که با دقتی بسیار بیشتر از گذشته، بافت‌های سرطانی را حرارت بدهند و از طریق مسیر بالا باعث مرگ آنها شوند. یکی از طرح‌های مورد توجه در این زمینه، استفاده از سامانه‌های هسته-پوسته<sup>۱</sup> مغناطیسی است. در این روش، سامانه‌های هسته-پوسته عامل‌دار شده قادرند پس از ورود به جریان خون، به کمک عامل‌های خود به صورت انتخابی با گیرنده‌های سطح سلول سرطانی اتصال برقرار کنند. این اتصال باعث تجمع فعال آنها در ناحیه سلول‌های سرطانی می‌شود (شکل ۷). پس از مدتی که غلظت این نانوذرات در اطراف بافت سرطانی به قدر کافی افزایش یافت، یک میدان مغناطیسی متناوب در آن ناحیه اعمال می‌گردد که موجب تغییر حوزه‌های مغناطیسی نانوذرات می‌شود و در اثر اتلاف انرژی مغناطیسی که صرف این تغییرات شده‌است، دمای نانوذرات افزایش می‌یابد. از آنجا که نانوذرات فقط در محل سلول‌های سرطانی وجود دارند، تولید حرارت در محل آنها قابل توجه بوده و گرمای چندانی به بافت‌های سالم نخواهد رسید؛ به این ترتیب، در این روش درمانی بافت‌های سالم آسیب کمتری می‌بینند. افزایش دما در محل سلول‌های سرطان مسیر مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی را فعال می‌سازد و بافت سرطانی را با دقت و کارایی زیاد حذف می‌کند (شکل ۸).



شکل ۷- تمایل زیاد نانوذرات عامل‌دار شده به اتصال به سلول‌های سرطانی



شکل ۸- القای مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی به کمک میدان مغناطیسی متناوب [۲۵]

اگرچه این روش و تأثیرات بلندمدت و کوتاه‌مدت آن در حال بررسی است، نتایج به کارگیری آن برای از بین بردن سلول‌های سرطانی بسیار امیدوارکننده بوده‌است.



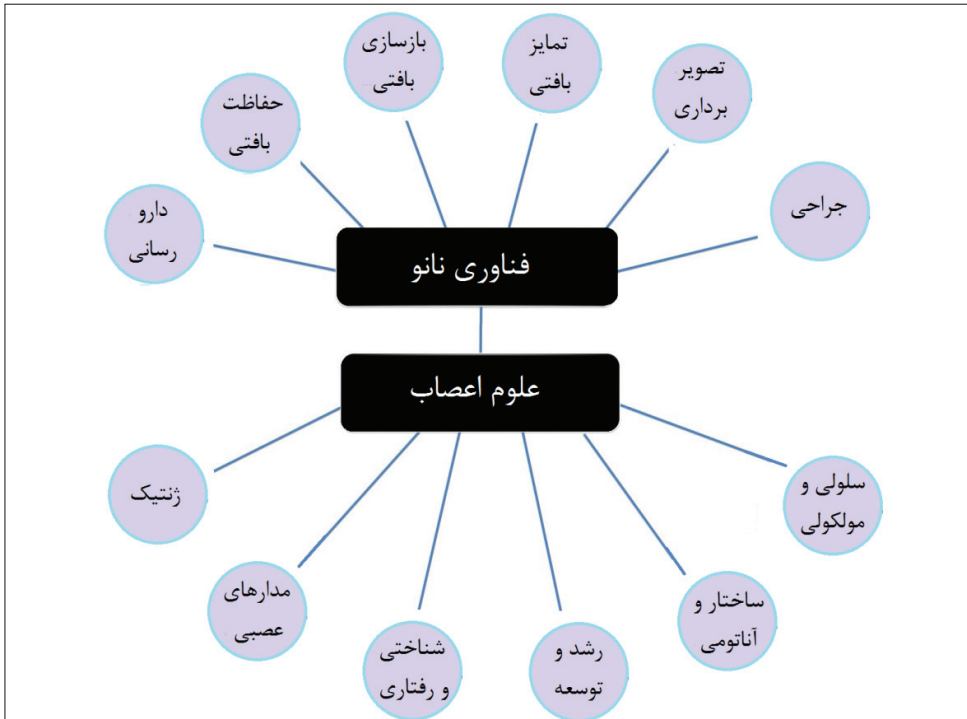
# فصل پنجم:

کاربرد فناوری نانو  
در علوم اعصاب

انسان از دیرباز به دنبال حل معمای مغز خود و درک عملکرد پیچیده آن بوده است. با وجود پیشرفت‌های بسیار، هنوز بسیاری از سؤالات در باره مغز<sup>۱</sup> و به شکل کلی‌تر، دستگاه عصبی<sup>۲</sup>، عملکرد و بیماری‌های این دستگاه بدون پاسخ مانده‌اند. با شناخت دنیای نانو و فرصت‌های فناوری‌های آن که کار در مقیاس نانو فراهم می‌کند، بشر به ابزار جدید و توانمندتری برای حل معماهای خود دست یافته است. همین امر موجب آن شده است که بخش قابل توجهی از پژوهش‌ها در نانویست‌فناوری به حوزه علوم اعصاب اختصاص یابد.

## نانو و علوم اعصاب

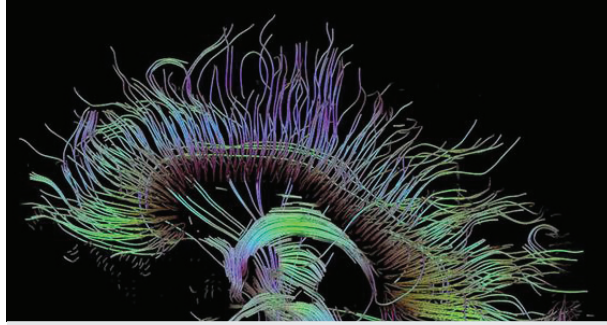
از نانو ساختارها در سامانه‌های دارورسانی هدفمند، حفاظت عصبی<sup>۳</sup>، بازسازی عصبی، تصویربرداری از دستگاه عصبی و جراحی با اهداف تشخیصی و درمانی استفاده شده است. فصول مشترک فناوری نانو و علوم اعصاب، نویدبخش دستاوردهایی است که می‌توانند بر توانایی بشر برای شناخت دستگاه عصبی و درمان بیماری‌های آن بیفزایند و افق دید پژوهشگران و پزشکان حوزه علوم اعصاب را گسترش دهند (شکل ۱). برای مثال، ارتباط بین حوزه‌های نانومواد و پروتئزهای عصبی، طراحی ادوات ایمن‌تر و با کارایی بیشتر را ممکن می‌سازد. از طرفی، شناخت بهتر از ساختار و عملکرد مغز، به دانشمندان در الگوگیری از این ساختار و طراحی سامانه‌هایی چون رایانه‌های الهام گرفته از مغز کمک می‌کند.



شکل ۱- ارتباط حوزه‌های مختلف فناوری نانو با حوزه‌های گوناگون در علوم اعصاب؛ از کنار هم قرار گرفتن این بخش‌ها رشته‌های جدیدی حاصل می‌شوند که در نهایت، دانش بشر را از دستگاه عصبی افزایش می‌دهند.

- 1-Brain
- 2-Nervous system
- 3- Neuroprotection

دستگاه عصبی\* به دو بخش مرکزی<sup>۱</sup> (شامل مغز، نخاع و بافت‌های همراه) و محیطی<sup>۲</sup> (شامل اعصاب مغزی و نخاعی) تقسیم می‌شود. در این قسمت بیشتر در بارهٔ دستگاه عصبی مرکزی سخن گفته می‌شود. نورون‌ها<sup>۳</sup> واحدهای ساختاری این دستگاه‌اند و با اتصال تعداد فراوانی از آنها، مدارهای عصبی مختلف شکل می‌گیرند. شکل ۲ تصویری بازسازی شده از مسیرها و مدارهای عصبی در مغز است.



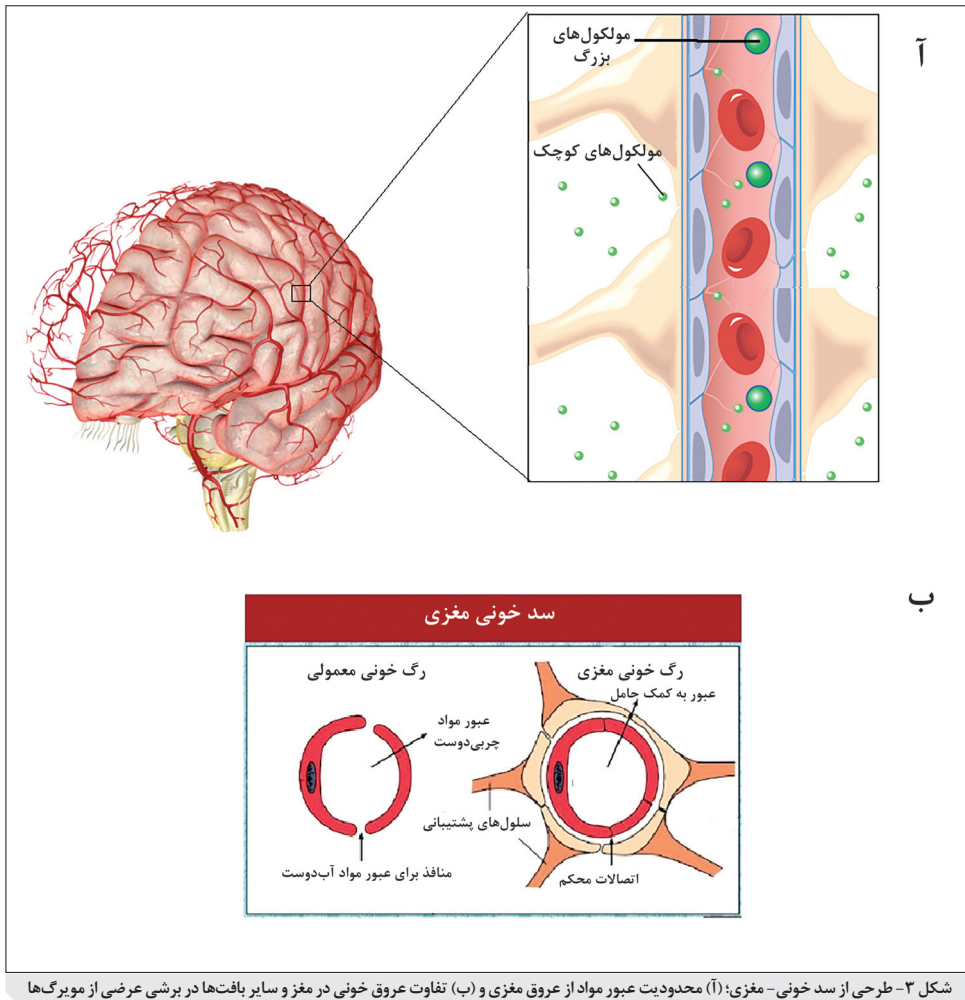
شکل ۲- تصویری بازسازی شده از مسیرها و مدارهای عصبی در مغز [۶۶]

دستگاه عصبی مرکزی یک بخش کاملاً محافظت شده در بدن است و همین مسئله کار را برای شناخت بیشتر این ناحیه و تشخیص و درمان بیماری‌های آن سخت می‌کند. وجود ساختارهای استخوانی، یعنی جمجمه و ستون فقرات، مغز و نخاع را از بسیاری از آسیب‌ها محافظت می‌کند اما راه‌های امنیتی بدن برای این بخش‌های حیاتی شامل مواد دیگری نیز می‌شود که سد خونی-مغزی<sup>۴</sup> یکی از آنهاست.

شکل ۳ ساختار سد خونی-مغزی را نشان می‌دهد. این سد نتیجهٔ حضور اتصالات محکم<sup>۵</sup> بین سلول‌های عروق مغزی است. در تمامی نقاط بدن، ساختار دیوارهٔ عروق منفذهایی دارد و یکپارچه نیست. منافذ موجود میان سلول‌های سازندهٔ دیوارهٔ رگ (سلول‌های اندوتلیال<sup>۶</sup>) راهی برای انتقال مواد میان رگ و فضای میان‌بافتی هستند.

اندازهٔ این منافذ در نقاط مختلف، متفاوت است. وجود اتصالات محکم بین سلول‌های اندوتلیال، فاصلهٔ این سلول‌ها را در عروق مغزی به حدی کم می‌کند که از عبور بسیاری از مواد به درون مغز جلوگیری می‌نماید. از طرفی، مقاومت الکتریکی این سد مانع عبور آسان بسیاری از یون‌ها می‌شود؛ بنابراین، بسیاری از مواد درون خون که به راحتی در سایر بافت‌ها آزاد می‌شوند، در مغز با این مانع روبه‌رو می‌گردند و مغز، ورود و خروج مواد به درون خود را به شدت کنترل می‌کند.

- 1- Central nervous system (CNS)
- 2- Peripheral nervous system (PNS)
- 3- Neuron
- 4- Blood brain barrier (BBB)
- 5- Tight junction
- 6- Endothelial



### ● کاربردهای فناوری نانو در شناخت، تشخیص و درمان بیماری‌های دستگاه عصبی

دستگاه عصبی مانند سایر دستگاه‌های بدن آسیب‌پذیر است و بیماری‌هایی چون انواع سرطان، تروماها<sup>۱</sup> و بیماری‌های تخریبگر اعصاب<sup>۲</sup> می‌توانند عملکرد آن را مختل کنند. متأسفانه راه‌حل‌های کنونی شامل داروها، شیمی‌درمانی، پرتودرمانی و جراحی، موفقیت کاملی در درمان این بیماری‌ها نداشته‌اند. حتی در صورت موفقیت روش‌های درمانی مرسوم، کیفیت زندگی بیماران قابل قبول نخواهد بود و همچنان، بار بیماری‌های عصبی برای بیمار، جامعه و نظام سلامت کشور سنگین است. از طرفی، شیوع بیماری‌های دستگاه عصبی مرکزی با افزایش سن و پیر شدن جوامع افزایش یافته‌است. بیماری‌های این دستگاه، رشدی آرام و پنهانی دارند و تشخیص زودهنگام آنها بسیار سخت است.

۱ - در دانش پزشکی، تروما (trauma) هر نوع ضربه، جراحت، شوک و آسیب وارد شده به بدن است؛ به شرط اینکه عاملی از بیرون باعث آن شده‌باشد.

۲ - بیماری‌های تخریب‌گر اعصاب (neurodegenerative) بیماری‌هایی هستند که باعث تخریب بافت عصبی و نورون‌ها می‌شوند.

با وجود پیشرفت‌های موجود در علوم اعصاب، هنوز بسیاری از نکات در بارهٔ بیماری‌های دستگاه عصبی بر بشر پوشیده است. آسیب‌شناسی<sup>۱</sup> بیماری‌های شایعی چون آلزایمر<sup>۲</sup> و پارکینسون<sup>۳</sup> هنوز به طور کامل روشن نیست. برای درمان یک بیماری، ابتدا باید علت زمینه‌ای آن را شناخت. در بیماری‌های دستگاه عصبی مرکزی، پیش از هر چیز باید نورون‌ها و مدارهای نورونی را بررسی کرد. بررسی مدارهای مغزی، چالشی با سابقهٔ بیش از صد سال است. روش‌های معمول، بر استفاده از الکترودها برای ثبت فعالیت نورون‌ها تکیه دارند که مهم‌ترین محدودیتشان، ناتوانی در بررسی تعداد کم نورون در بخش کوچکی از مغز است. از طرفی، درمان‌های بیماری‌های اعصاب نیز بیشتر با هدف درمان علامتی بوده و اختصاصی نیستند؛ یعنی، عامل بیماری را از بین نمی‌برند و فقط برای کنترل علائم این بیماری‌ها مفیدند. رژیم درمانی در این بیماری‌ها، از فردی به فرد دیگر متفاوت است و درمان برای هر بیمار باید شخصی‌سازی شود. این چالش‌ها باعث می‌شود که پژوهشگران به فکر بهبود راه‌های معمول تشخیص و درمان یا پیدا کردن جایگزین برای آنها باشند.

پیشرفت‌های علوم و فناوری نانو باعث افزایش قدرت انسان برای دست‌کاری سامانه‌های زیستی با اختصاصیت بیشتر و آسیب‌های کمتر شده است. این پیشرفت‌ها راه را برای کشف شیوه‌های جدیدتر و کارآمدتر تشخیص و درمان بیماری‌های این بخش از بدن گشوده‌اند.

### ♦ کاربردهای فناوری نانو در دارورسانی به دستگاه عصبی مرکزی

سد خونی-مغزی مهم‌ترین مانع رسانش دارو به مغز است. روش‌های معمول دارورسانی با محدودیت‌های قابل توجهی برای رساندن مقدار کافی دارو به دستگاه عصبی مرکزی مواجه‌اند و آثار جانبی بسیاری دارند. سامانه‌های دارورسانی نوین مبتنی بر فناوری نانو کارایی بیشتر و عوارض کمتری دارند. فناوری نانو توانایی ارائهٔ راهکارهایی برای عبور بهتر دارو از سد خونی-مغزی، بازسازی موفقیت‌آمیز نورون‌ها و حفاظت از اعصاب را دارد.

در حال حاضر، چهار راه اصلی برای رساندن دارو به دستگاه عصبی مرکزی وجود دارد: مسیر تهاجمی<sup>۴</sup>، تغییر ترکیب شیمیایی دارو، آسیب موقتی سد خونی-مغزی، و سامانه‌های دارورسانی مبتنی بر فناوری نانو. مسیر تهاجمی (از جمله تزریق با سرنگ) باعث وارد شدن آسیب‌های قابل توجهی به بافت‌ها می‌شود. از طرفی، آسیب‌دیدگی موقت سد خونی-مغزی نیز خطرات خود را دارد، اما این خطرات را می‌توان با طراحی سامانه‌های حمل و انتقال دارو مبتنی بر فناوری نانو کاهش داد. این سامانه‌ها می‌توانند از عروق خونی مغز بگذرند و دارو را به محل مورد نظر برسانند. برای طراحی آنها می‌توان از نانو ساختارهایی چون لیپوزوم‌ها، مایسل‌ها، نانوذله‌ها و درخت‌سان‌ها استفاده کرد. سطح این حامل‌ها را می‌توان توسط بسپارهای زیست‌سازگاری چون پلی‌اتیلن‌گلیکول<sup>۵</sup> پوشش داد. با وجود این پوشش، نانوحامل‌ها از آسیب‌دیدن توسط سیستم ایمنی در امان‌اند و مدت زمان بیشتری هم در بدن باقی می‌مانند. همچنین، می‌توان مولکول‌هایی چون پادتن‌ها را به سطح این نانوحامل‌ها متصل کرد

۱- آسیب‌شناسی (pathology) شاخه‌ای از علم پزشکی است که در بارهٔ تأثیر بیماری‌ها در سطح سلولی و مولکولی سخن می‌گوید و فرایند بیماری‌ها را برای یافتن ماهیت و علتشان مطالعه می‌کند.

2- Alzheimer's disease (AD)  
3- Parkinson's disease (PD)  
4- Invasive  
5- Polyethylene glycol (PEG)

تا رساندن دارو به شکل هدفمندتری انجام شود. برای نمونه، لیپوزوم‌های حامل داروی ضد سرطان دوکسوروبیسین<sup>۱</sup> که با پپتیدهای ویژه برای گیرنده‌های نیکوتینی استیل‌کولین عامل‌دار شده‌باشند، می‌توانند دارو را با موفقیت به سلول‌های سرطانی بافت مغز برسانند. این گیرنده‌ها به مقدار زیاد در سطح سلول‌های سازنده سد خونی-مغزی وجود دارند.

در مسیر حامل‌های بسیاری نانومتری، دارو توسط یک بسپار کپسوله می‌شود. نانودارو به صورت درون‌رگی یا درون‌سخت‌شامه‌ای<sup>۲</sup> تزریق و یا به صورت بخشی از یک دستگاه<sup>۳</sup> در بدن کشت می‌شود تا به مرور در محل مورد نظر آزاد گردد. عبور از سد خونی-مغزی با فناوری نانو باعث افزایش غلظت دارو در مغز و کاهش تأثیرات دارو بر سایر نقاط بدن می‌شود. از طرفی، امکان رساندن چند دارو به طور هم‌زمان و رهاکردن کنترل شده آنها نیز از مزایای مهم استفاده از فناوری نانو در رساندن دارو به دستگاه عصبی مرکزی است.

از نانو ساختارهای دیگری که در رساندن دارو به دستگاه عصبی مرکزی کاربردهای فراوانی دارند، نانوذرات مغناطیسی هستند. در این روش، نانوذرات مغناطیسی (از جمله اکسید آهن) توسط میدان مغناطیسی خارجی به محل هدف هدایت می‌شوند و دارو یا ماده مورد نظر را به بافت می‌رسانند. این روش در رسانش مولکول BDNF<sup>۴</sup>، که عاملی مؤثر برای حفظ سلول‌های مغزی است، نتایج مطلوبی داشته و نمونه‌ای موفق از پژوهش‌های حفاظت عصبی به کمک فناوری نانو است.

عوامل دیگری نیز در میزان موفقیت دارورسانی مؤثرند که یکی از مهم‌ترین آنها، رهایش کنترل شده داروهاست. میزان داروی آزاد شده از حامل باید در محدوده مشخصی از غلظت باشد؛ چون آزادسازی کم مانع تأثیر کافی دارو و آزادسازی بیش از حد باعث افزایش تأثیرات ناخواسته و سمی دارو خواهد شد. یکی از نانوحامل‌های مورد استفاده در رهایش کنترل شده دارو، نانوذله‌ها هستند. نانوذله‌ها هیدروژل‌هایی هستند که از ترکیب و اتصال بسپارهای یونی و غیر یونی ساخته می‌شوند و به عنوان حامل دارویی، رهایش کنترل شده و پیوسته‌ای دارند. نانوذله‌های کیتوسانی از جمله ترکیبات پرکاربرد در این حوزه‌اند. عامل دیگری که در کیفیت رسانش دارو نقش مهمی دارد، شکل حامل است. بررسی‌ها نشان داده‌است که درخت‌سان‌ها با توجه به شکل و دیگر ویژگی‌های فیزیکی‌شان، گزینه‌ای بسیار مناسب برای طراحی یک سامانه دارورسانی برای دستگاه عصبی مرکزی هستند.

### ♦ کاربردهای فناوری نانو در حفاظت عصبی

حفاظت عصبی روشی است که از طریق جلوگیری از نابودی اعصاب، سرعت پیشرفت بیماری‌های عصبی را کم می‌کند. این جلوگیری می‌تواند به روش‌های گوناگونی انجام گیرد؛ از جمله کاهش استرس اکسیداتیو<sup>۵</sup>، رسانش عوامل رشد<sup>۶</sup>، رسانش پپتیدهای ضد آپوپتوز<sup>۷</sup> (که مرگ برنامه‌ریزی شده سلول‌ها را به تعویق می‌اندازند) و کاهش التهاب بافت عصبی.

1- Doxorubicin

2- Intrathecal

3- Device

4- Brain-derived neurotropic factor

۵. استرس اکسیداتیو (Oxidative stress)، ناشی از تشکیل رادیکال‌های آزاد اکسیژن‌دار در بافت است که اثر تخریبی بر سلول‌ها دارد.

6- Growth factor

7- Anti-apoptotic peptide



استرس اکسیداتیو عامل اصلی بسیاری از آسیب‌های دستگاه عصبی مرکزی شناخته شده است. استفاده از نانوذرات متصل به مواد آنتی‌اکسیدان،<sup>۱</sup> نانوذرات با خاصیت ذاتی آنتی‌اکسیدانی مانند نانوذرات اکسید سربیم، و سامانه‌های نانوسپاری واکنش دهنده با اکسیژن می‌توانند تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن‌دار طی یک آسیب مغزی را کاهش دهند. برای جلوگیری از آسیب‌هایی که در آینده ممکن است به مغز وارد شود نیز در ابتدا باید به وسیلهٔ پپتیدهای ضد آپوپتوز تا حد امکان از مرگ سلول‌ها جلوگیری کرد.

سپس، عوامل رشد مناسب را به محل ضایعه رساند تا آسیب‌های وارد شده جبران گردد. سامانه‌های رسانش این مواد می‌توانند بر پایهٔ بسپارهایی چون کیتوسان طراحی شوند. در صورت ترکیب این سامانه‌ها با پادتن‌ها، تأثیر آنها بر حفاظت عصبی افزایش می‌یابد.

کاربرد موفق نانومواد در روش‌های حفاظت عصبی در سایر آسیب‌های عصبی نیز ثمربخش بوده است؛ برای مثال، استفاده از داربست‌های نانولیفی پپتیدی خودآرا<sup>۲</sup> توانسته است آسیب‌های ناشی از خون‌ریزی مغزی را به مقدار قابل توجهی کاهش دهد. پیشگیری از رسوب پروتئین‌ها در بافت عصبی، نمونهٔ دیگری از حفاظت عصبی است؛ زیرا رسوب پروتئین‌ها زمینه‌ساز بیماری‌های تخریبگر اعصاب است. استفاده از نانوذرات طلا در این کاربرد نتایج خوبی داشته است که در ادامه، در بخش نانوذرات با جزئیات بیشتر بررسی خواهد شد.

قابلیت‌های روش‌های حفاظت عصبی و کاربرد روزافزون نانومواد در این روش‌ها، نویدبخش دستاوردهایی بزرگ در این حوزه است. البته برای رسیدن به این دستاوردها ابتدا باید به سؤالات فراوان پیش رو، به‌ویژه در بارهٔ سمی‌بودن نانومواد برای بافت عصبی پاسخ داد، که در بخش نانوسم‌شناسی به نمونه‌هایی از این مورد اشاره شد.

### ♦ کاربردهای فناوری نانو در مهندسی بافت عصبی

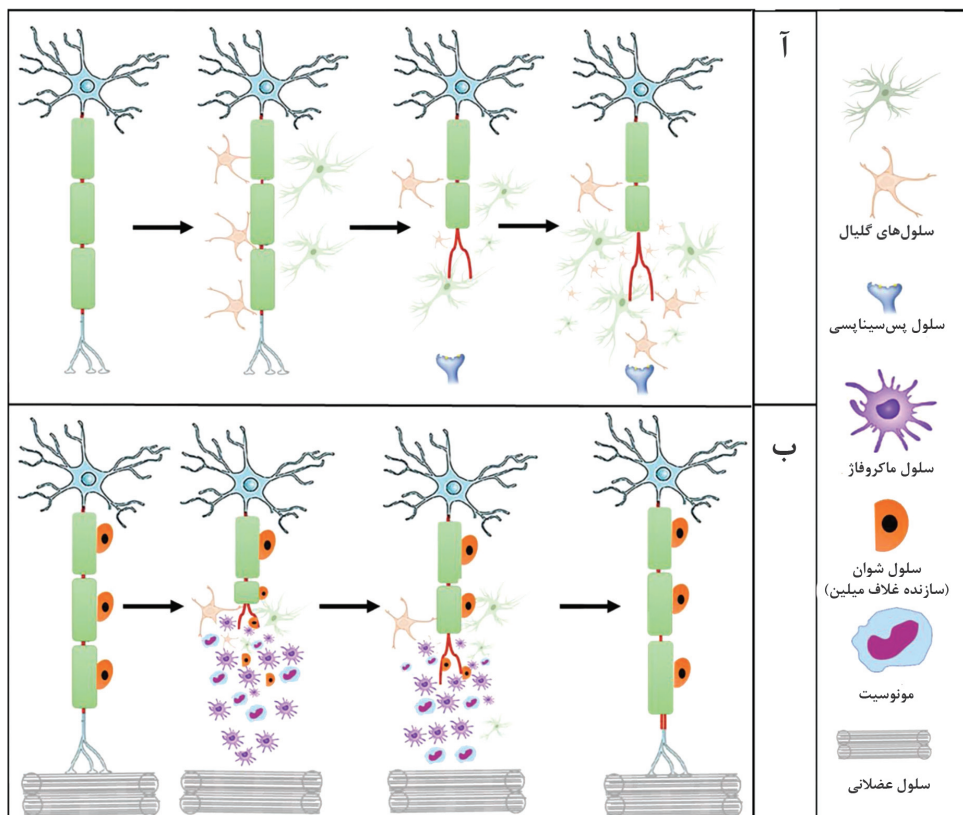
یکی از اصلی‌ترین کاربردهای فناوری نانو در علوم اعصاب، مهندسی بافت عصبی است. درمان نهایی و بهترین هدف درمانی در بیماری‌های دستگاه عصبی مرکزی، مهندسی و بازسازی بافت عصبی است. با این حال، مهم‌ترین مانع رسیدن به این هدف، ویژگی‌های خاص بافت عصبی مرکزی است که در شرایط طبیعی، برخلاف بافت عصبی محیطی، اجازهٔ بازسازی بافت عصبی مرکزی را نمی‌دهند.

این ویژگی‌ها به دلیل عوامل مختلف مربوط به سلول‌های گلیال<sup>۳</sup> و فضای میان‌بافتی است. وجود این عوامل بازدارنده باعث می‌شود که در پاسخ به آسیب، به جای بافت عصبی فعال و کارآمد، بافتی شامل سلول‌های گلیال رشد کند. در این شرایط، نورون‌ها نمی‌توانند جایگزین شوند و علائم آسیب را از بین ببرند اما در بافت محیطی، سلول‌های دیگری در محل آسیب حضور دارند که چنین شرایطی را فراهم نمی‌کنند (شکل ۴).

1- Antioxidant agent

2- Self-assembling peptide nanofiber scaffold

۳. سلول‌های گلیال (Glial cell)، سلول‌های پشتیبان نورون‌ها در بافت عصبی مرکزی هستند.



شکل ۴- (آ) رشد بافت جایگزین تشکیل شده از سلول‌های گلیال در آسیب به بافت عصبی در بخش مرکزی دستگاه عصبی و (ب) بازسازی عصب در آسیب به بافت عصبی در بخش محیطی دستگاه عصبی [۵۹]

دانشمندان تاکنون روش‌های مختلفی را برای بازسازی بافت عصبی آزموده‌اند. یکی از این روش‌ها پیوند بافت عصبی فرد به خودش است اما مشاهده شده‌است که در بیشتر موارد، این بافت در محل جدید خود فعالیت مؤثری ندارد. روش پیشنهادی دیگر، پیوند بافت عصبی از فردی دیگر به فرد آسیب‌دیده است که آن هم خطرات خاص خود را دارد؛ از جمله احتمال رد پیوند، ایجاد التهاب و عدم فعالیت مؤثر بافت پیوندی. استفاده از موادی چون سیلیکون نیز به دلیل ایجاد بافت متشکل از سلول‌های گلیالی در محل نتوانسته راه‌حل مناسبی باشد، اما با معرفی فناوری نانو و شناخت نانومواد، پنجره‌ای جدید برای رهایی از این مشکل به‌روزی پژوهشگران گشوده شده‌است.

برای کمک به بازسازی بافت عصبی، مواد انتخاب شده به‌عنوان داربست سلولی باید دارای سه ویژگی مهم زیر باشند:

زیست‌سازگاری زیاد

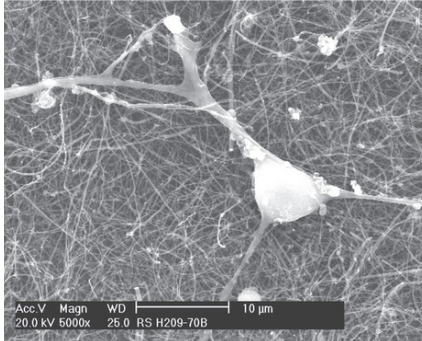
خواص مکانیکی مناسب

رسانایی الکتریکی مناسب

زیست‌سازگاری ویژگی بسیار اساسی و مهمی است که باعث می‌شود سلول‌های عصبی در محیطی عاری از التهاب و عفونت رشد کنند. از نظر مکانیکی نیز مانند مهندسی سایر بافت‌ها، داربست باید ویژگی‌های مکانیکی مشابه بافت زمینه را داشته‌باشد تا رشد بافت به بهترین حالت ممکن صورت گیرد.

از طرفی، رسانایی الکتریکی مادهٔ زمینه بسیار مهم است؛ زیرا یکی از راه‌های هدایت نورون‌ها برای رشد، استفاده از تکانه‌های الکتریکی است. همچنین، طبق قانون هب<sup>۱</sup> همهٔ نورون‌های همکار باید با هم تحریک شوند و رسانش پیام را انجام دهند. بر این اساس، رسانایی داربست نیز از ویژگی‌های اساسی در مهندسی بافت عصبی است.

یکی از اولین نانومواد که از ابتدا برای طراحی داربست‌های رشد نورون‌ها مورد توجه پژوهشگران این حوزه قرار گرفتند، نانولوله‌های کربنی بودند. رسانایی الکتریکی نانولوله‌ها عامل مهمی برای کمک به رشد نورون‌هاست. از طرفی، ویژگی‌های فیزیکی این نانوساختارها مانند شکل لوله‌ای آنها، می‌تواند از شکل بخش‌های مختلف نورون تقلید نماید. رسانایی الکتریکی در کنار ویژگی‌های فیزیکی ویژه باعث



شکل ۵- تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از رشد سلول عصبی روی داربست نانولولهٔ کربنی [۶۷]

می‌شود نانولوله‌ها از هر جهت بتوانند گزینه‌ای مناسب برای این کار باشند. نانولوله‌های کربنی می‌توانند توسط عوامل رشد همچون عامل رشد عصبی<sup>۲</sup>، عامل‌دار شوند. عامل‌دار شدن نانولوله‌ها کارایی آنها را در رشد نورون‌ها افزایش می‌دهد. پژوهش‌ها نشان داده‌اند که نانوساختارهای کربنی دیگری چون نانوالیاف کربنی نیز در مهندسی بافت عصبی بسیار کارآمدند. در شکل ۵ تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از رشد یک نورون روی داربستی از جنس نانولوله‌های کربنی نشان داده شده است.

### ♦ کاربردهای فناوری نانو در تصویربرداری از بافت عصبی

بسیاری از ضایعات دستگاه عصبی مرکزی، در ابتدا تغییرات قابل توجهی در بافت مغزی ایجاد نمی‌کنند و برای دیدن این تغییرات، باید حساسیت دستگاه‌های تصویربرداری افزایش یابد. استفاده از نقاط کوانتومی عامل‌دار شده، که برای ضایعات مختلف اختصاصی عمل می‌کنند، یکی از راهکارهای فناوری نانو برای بهبود کیفیت تصویربرداری از بافت عصبی است. نانوذرات مغناطیسی از دیگر مواد پرکاربرد در این حوزه‌اند. یکی از کاربردهای اختصاصی نانومواد در تصویربرداری از بافت عصبی، کمک به پژوهش‌های مربوط به رشد و تمایز سلول‌های عصبی است. نتایج این پژوهش‌ها اتفاقات مربوط به تمایز نورون‌ها طی مهاجرت سلولی را آشکار می‌سازد. این نتایج می‌توانند مناسب‌ترین زمان و موقعیت برای کشت سلول‌های عصبی را جهت رسیدن به بهترین نتیجه مشخص کنند. البته استفاده از نانومواد برای تصویربرداری از بافت عصبی در بالین کندتر از سایر نقاط بدن پیش می‌رود و این به دلیل حساسیت‌های بیشتر بافت عصبی و به‌خصوص مغز است.

### ♦ کاربردهای فناوری نانو در جراحی بافت عصبی

جراحی بافت‌های عصبی یکی از راه‌های درمان بیماری‌های دستگاه عصبی است که با به کارگیری توانایی‌های فناوری نانو می‌تواند به روشی قدرتمندتر و دقیق‌تر از قبل تبدیل شود. از نانوساختارهای

1- Hebb's Law

2- Nerve growth factor (NGF)

پر کاربرد در این حوزه می‌توان به سامانه‌های نانوالکترومکانیکی<sup>۱</sup>، داربست‌های بازسازی بافت عصبی، نانوساختارهای زیست‌سازگار برای پروتزهای عصبی، نانوذرات برای جراحی مولکولی<sup>۲</sup> و نانوسیم‌ها اشاره کرد.

استفاده از سامانه‌های نانوالکترومکانیکی باعث افزایش دقت ابزارهای جراحی در حد نانومتری می‌شود. به سبب این دقت بسیار زیاد، برش جراحی دقیقاً در حاشیه ضایعه داده می‌شود و در طول جراحی، کمترین بافت سالم از بدن خارج می‌گردد. این دقت در جراحی‌های مغز باعث کاهش عوارض جانبی خواهد شد. دیگر کاربرد فناوری نانو در درمان بیماری‌های عصبی، روش جراحی مولکولی است. در این روش، از نانوذراتی چون طلا استفاده می‌شود. نانوذرات طلا که در پژوهش‌های درمان سرطان کاربرد فراوانی دارند، در بیماری آلزایمر نیز مورد توجه قرار گرفته‌اند. پس از اتصال این نانوذرات به پلاک‌های بتا-آمیلوئیدی<sup>۳</sup>، امواج الکترومغناطیس با انرژی مشخصی به آن ناحیه تابانده می‌شود. این انرژی در محدوده‌ای نیست که به بافت‌های سالم آسیبی برساند اما می‌تواند پلاک‌ها را حل کند و از تشکیل دوباره آنها به مدت حداقل یک هفته جلوگیری نماید. این روش در درمان سایر بیماری‌های دستگاه عصبی مرکزی نیز که ناشی از تجمع پروتئین‌ها هستند، ثمربخش بوده است.

موارد ذکر شده شناخته‌شده‌ترین کاربردهای فناوری نانو در علوم اعصاب است اما این کاربردها به موارد یاد شده محدود نمی‌شوند. کاربرد نانومواد با خاصیت پیروالکترونیک در مهندسی بافت عصبی، کاربرد فناوری نانو در مطالعات اپتوژنتیک<sup>۴</sup>، استفاده از نانوبلورهای نیمه‌سانا در بررسی و ثبت دقیق فعالیت نورون‌ها و کاربرد نانویست‌حسگرها در مطالعات شاخه‌های مختلف علوم اعصاب، نمونه‌هایی دیگر از کاربردهای فناوری نانو در علوم اعصاب هستند؛ کاربردهایی که همچنان بر تعداد آنها افزوده می‌شود.

## ● نانوساختارهای پر کاربرد

در تحقیقات حوزه علوم اعصاب از نانوساختارهای مختلفی استفاده می‌شود (شکل ۶). در ادامه، برخی از این نانوساختارهای پر کاربرد را توضیح خواهیم داد.

### نانوذرات:

نانوذرات در ترکیب با سایر موادی که به آنها می‌چسبند، سامانه‌های دارورسانی مناسبی هستند که می‌توانند دارو را از خطر خراب شدن محافظت کنند و آن را از سد خونی-مغزی عبور دهند. نانوذرات از طریق پوشش سطحی خود، که متشکل از مواد فعال سطحی مختلفی است، وارد مغز می‌شوند. ترکیب پوشش سطحی، میزان چربی‌دوستی نانوذره را مشخص می‌کند که در تعیین سرعت رهایش محتویات نانوذرات مؤثر است. به طور کلی، عبور از سد خونی-مغزی از طریق اندوسیتوز با گیرنده‌های لیپوپروتئین‌های با چگالی کم<sup>۵</sup> صورت می‌گیرد. نانوذرات با جذب مولکول‌هایی چون آپولیپوپروتئین B و یا E از خون، شکل مولکول لیپوپروتئینی را تقلید می‌کنند و با چسبیدن به گیرنده‌های آن، وارد سلول می‌شوند. داروی همراه نانوذرات می‌تواند در سلول آزاد شود و از راه انتشار به مغز برسد یا اینکه از طریق

1- Nano-electromechanical system (NEMS)

2- Molecular surgery

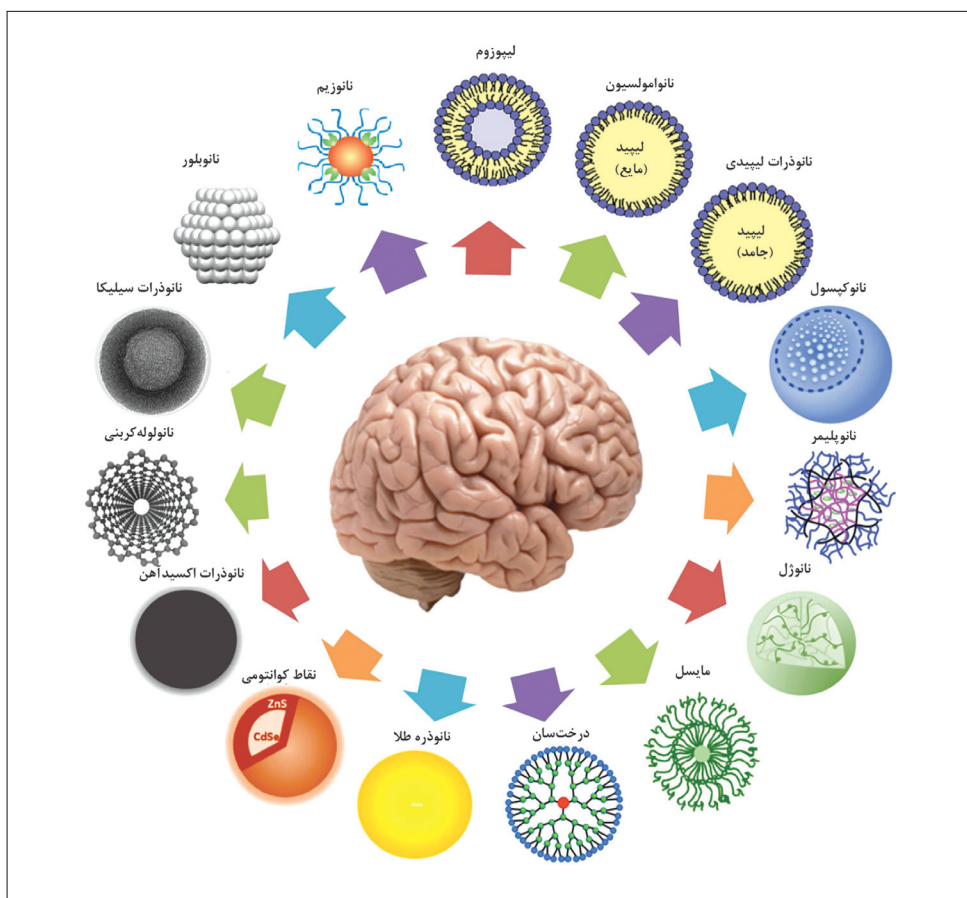
۳ -  $\beta$ -amyloid plaque اینپلاک‌ها رسوبی از پروتئین‌ها در مغز هستند که در ایجاد علائم بیماری آلزایمر نقش مهمی دارند.

۴ - Optogenetics: اپتوژنتیک، فناوری استفاده هم‌زمان از علم اپتیک (نورشناسی) و علم ژنتیک برای تشخیص عملکرد یک سلول خاص در بافت زنده است که مطالعه دقیق و خاص دستگاه عصبی را ممکن می‌سازد.

5- Low density lipoprotein (LDL)

ترانس‌سیتوز<sup>۱</sup> از عرض سلول بگذرد و وارد مغز شود.

برای مثال، می‌توان راه‌های درمانی پلاک‌های بتا-آمیلوئیدی را که در ایجاد علائم بیماری آلزایمر نقش دارند و یکی از علل زمینه‌ای این بیماری هستند، بررسی کرد. کلیوینول<sup>۲</sup> دارویی است که می‌تواند پلاک‌های بتا-آمیلوئیدی را حل کند و مانع رسوب و تجمع آنها و ایجاد علائم بیماری شود. نتایج پژوهش‌ها نشان داده‌است که ترکیب این دارو با نانوذرات در مقایسه با داروی تنها به میزان بیشتری از سد خونی-مغزی عبور می‌کند. راه دیگر درمان این پلاک‌ها، جراحی مولکولی است که در بخش قبلی با آن آشنا شدید.



شکل ۶- نانوساختارهای پرکاربرد در حوزه علوم اعصاب [۶۷]

نانوذرات نه فقط در درمان این پلاک‌ها بلکه در ردیابی و شناسایی آنها نیز موفق بوده‌اند؛ برای مثال نانوذرات متصل به داروی کنیوینول، علاوه بر درمان می‌توانند با هدف تصویربرداری از پلاک‌ها مورد استفاده قرار گیرند و عوامل تصویرساز را به محل پلاک هدایت کنند.

آنزیم استیل کولین استراز مثالی دیگر از این کاربرد است. این آنزیم به عنوان یک لیگاند برای پلاک‌های بتا-آمیلوئیدی عمل می‌کند و می‌تواند به این پلاک‌ها متصل شود. بنابراین، داروهای مهارکننده این

1- Transcytosis

2- Clioquinol

آنزیم که خاصیت فلونورسنت داشته باشند، مانند تیوفلاوین-تی<sup>۱</sup>، نقش مهمی در ردیابی این پلاک‌ها دارند؛ زیرا این آنزیم‌ها می‌توانند استیل‌کولین استراز را شناسایی کنند و به آن متصل شوند. ترکیب این دارو با نانوذرات می‌تواند این ردیابی را بسیار بهبود بخشد.

یکی دیگر از عوامل ایجادکننده بیماری آلزایمر، تجمع یون‌های فلزی چون آهن، مس و روی در بافت‌های مغز است. گروهی از داروها که شلاتور<sup>۲</sup> این یون‌ها هستند، با جذب یون‌ها و چسبیدن به آنها از تجمعشان در بافت عصبی جلوگیری می‌کنند. این راهکار در جلوگیری از بیماری و حتی درمان آن موفق بوده اما به دلیل ویژگی‌های این داروها، عبورشان از سد خونی-مغزی محدود است. در شماری از پژوهش‌ها، اتصال این داروها به نانوذرات و رسیدن این ترکیب به مغز بررسی شده و نتایج نویدبخشی به دست آمده است.

### نانوزیم‌ها:

نانوزیم‌ها<sup>۳</sup> نانوساختارهای دیگری هستند که در درمان بیماری‌های عصبی مؤثرند. نانوزیم از ترکیب یک نانوذره، یک آنزیم و یک بخش شناساگر تشکیل شده است. در بیماری پارکینسون، التهاب بافت عصبی باعث ایجاد استرس اکسیداتیو می‌شود. این استرس وارد شده به بافت، مسیرهای دوپامینرژیک اصلی مغز را تخریب می‌کند. مسیرهای دوپامینرژیک بخش‌هایی از مغزند که در سیناپس‌هایشان به طور عمده از انتقال‌دهنده عصبی دوپامین استفاده می‌شود. به هم خوردن تعادل دوپامین در این مسیرها باعث ایجاد علائم بیماری پارکینسون می‌شود. آنزیم کاتالاز که یکی از آنزیم‌های اصلی بدن برای مقابله با استرس اکسیداتیو است، می‌تواند به بیماران پارکینسونی کمک کند. کاتالاز را می‌توان به نانوذرات متصل کرد و از سلول‌های ماکروفاژی نیز به‌عنوان جزء شناساگر بهره برد. ماکروفاژها که خود سلول‌هایی التهابی هستند، مجموعه آنزیم و نانوذره را به سمت محل التهاب در مغز هدایت می‌کنند. در این روش هدف اصلی، عبور بهتر از سد خونی-مغزی و در نتیجه، فراهمی زیستی بیشتر در بافت هدف است.

### فولرن:

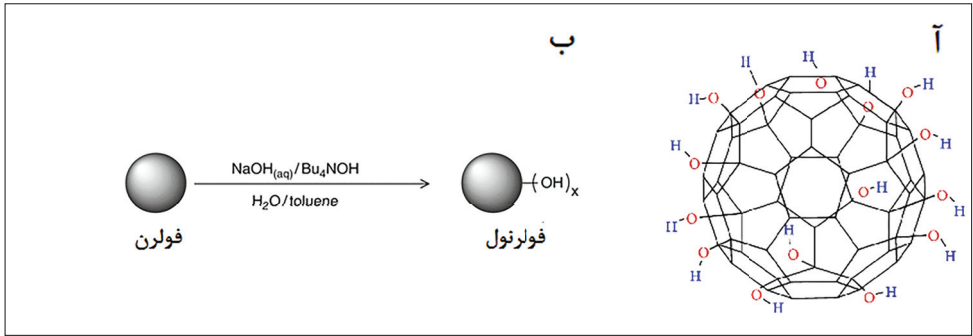
استرس اکسیداتیو آثار تخریبی فراوانی بر بافت‌ها دارد که تکه‌تکه شدن DNA، تخریب غشای سلولی و تداخل در ورود و خروج مواد از آن جمله‌اند. استرس اکسیداتیو عامل زمینه‌ای بسیاری از بیماری‌ها، به‌ویژه بیماری‌های دستگاه عصبی است. بر این اساس، دانشمندان علوم اعصاب روشی پیشگیرانه و درمانی با عنوان حفاظت عصبی را معرفی کرده‌اند. در این روش، به وسیله داروها یا موادی دیگر با رادیکال‌های آزاد مبارزه می‌شود. یکی از نانومواد که در این روش جایگاهی ویژه پیدا کرده، فولرن عامل‌دار با گروه‌های عاملی هیدروکسیل است که فولرنول<sup>۴</sup> نام دارد (شکل ۷). این گروه‌های عاملی خاصیت آنتی‌اکسیدانی دارند و در کاهش استرس اکسیداتیو مؤثرند.

1- Thioflavin T

۲ - منظور از شلاتور (Chelator) ترکیبی شیمیایی است که پیوندی قوی با یون‌های فلزی برقرار می‌سازد و در عمل از رهایش مجدد آنها جلوگیری می‌کند. ترکیباتی که چنین خاصیتی دارند، برای درمان مسمومیت با فلزات به‌کار می‌روند.

3- Nanozyme

4- Fullerenole



شکل ۷- (آ) ساختار شیمیایی فولرنول و (ب) نحوه سنتز آن

در نهایت، باید به این نکته توجه کرد که استفاده از نانومواد می‌تواند برای بافت عصبی مشکل‌آفرین باشد. مشکلاتی نظیر آسیب دیدن سد خونی- مغزی، تورم بافت مغزی و ورود مواد سمی برای مغز باعث می‌شوند که پژوهشگران با دقت بیشتری مراحل طراحی و انجام یک پژوهش را طی کنند. با وجود این، با گذشت زمان اسامی جدیدی به فهرست نانوداروهای ویژه دستگاه عصبی افزوده می‌شود و امید بسیاری وجود دارد که فناوری نانو بتواند برای درمان بیماری‌های دستگاه عصبی مرکزی، که با روش‌های معمول قابل درمان نیستند، راهی پیدا کند.





# فصل ششم:

فناوری نانو و  
پزشکی بازساختی

## مقدمه:

پزشکی بازساختی<sup>۱</sup> یا پزشکی ترمیمی شاخه‌ای از علم پزشکی است که هدف اصلی آن بازسازی بافت‌ها یا اندام‌های آسیب‌دیده بدن و ترمیم آنهاست، در این بخش به بررسی کاربردهای فناوری نانو در این شاخه خواهیم پرداخت.

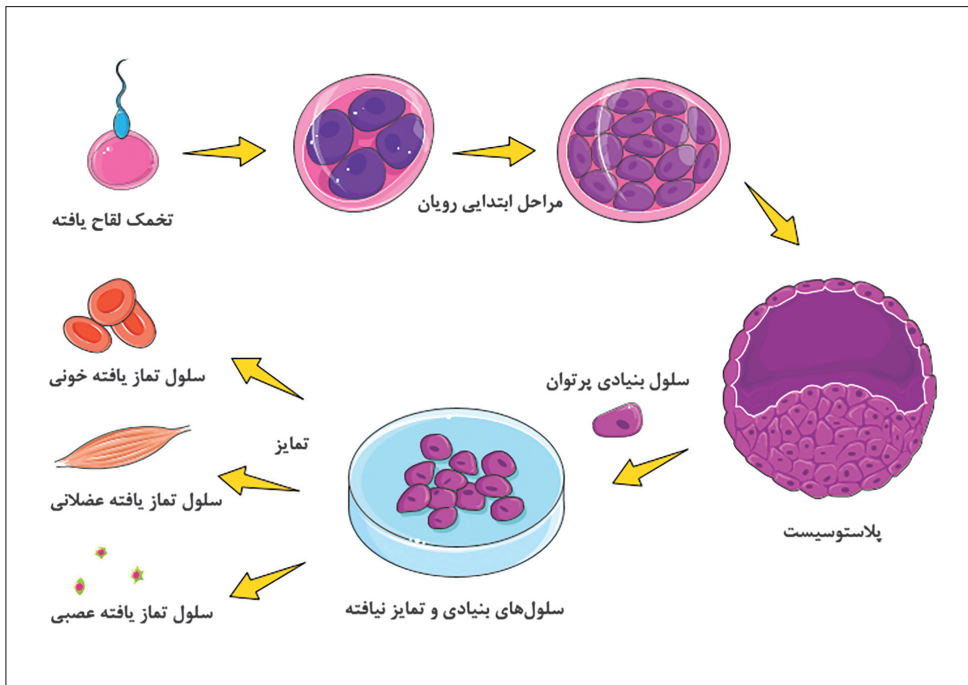
## کاربردهای فناوری نانو در حوزه سلول‌های بنیادی

سلول‌های بنیادی<sup>۲</sup>، همان‌طور که از نامشان مشخص است، سلول‌هایی هستند که در عمل، بنیان همه سلول‌های یک جاندار به شمار می‌روند. این سلول‌ها تمایز نیافته‌اند و منبعی برای تولید سایر سلول‌های بالغ و جایگزینی سلول‌های پیر یا آسیب‌دیده می‌باشند. امروزه سلول‌های بنیادی نقش بسیار مهمی در ترمیم بافت‌ها و اندام آسیب‌دیده بدن ایفا می‌کنند.

## آشنایی با سلول‌های بنیادی

سلول‌های بنیادی را به طور کلی می‌توان به دو گروه تقسیم کرد:

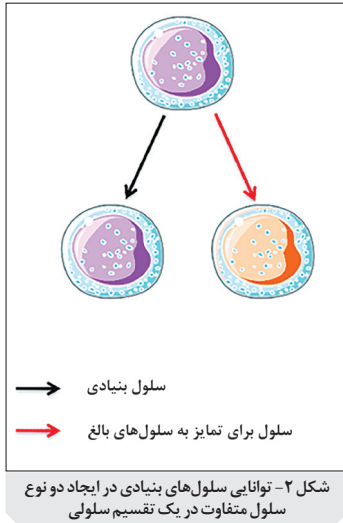
۱. سلول‌های بنیادی رویانی<sup>۳</sup> که می‌توانند به هر نوع بافتی تمایز یابند و به اصطلاح علمی پرتوان<sup>۴</sup> هستند. این سلول‌ها را می‌توان از رویان چند روزه استخراج کرد (شکل ۱).



شکل ۱- تشکیل و تمایز سلول‌های بنیادی رویانی

- 1-Regenerative medicine
- 2- Stem cells
- 3- Embryonic stem cells
- 4- Pluripotent

۲. سلول‌های بنیادی بالغ یا پیکری<sup>۱</sup> که چندتوان<sup>۲</sup> نامیده می‌شوند و به طور طبیعی در بافت‌های مختلف بدن از جمله مغز استخوان، بند ناف و چربی وجود دارند. آنها بسته به محلی که از آن استخراج شده‌اند، می‌توانند به یک بافت مشخص تمایز پیدا کنند. البته نوع جدیدی از این سلول‌ها نیز وجود دارد که در ابتدا نوعی سلول بالغ بوده ولی به طور مصنوعی به مرحله بنیادی بازگردانده شده‌است.



دو ویژگی این سلول‌ها را از سایر سلول‌های بدن متفاوت می‌سازد: توانایی تکثیر و ایجاد سلول‌های تمایز نیافته بنیادی مشابه خود و به طور هم‌زمان، توانایی تمایز یافتن به سلول‌های مختلف در بدن؛ یعنی طی یک تقسیم سلولی، دو سلول با دو هدف و مسیر متفاوت ساخته می‌شوند اما در تقسیم سایر سلول‌های بدن چنین رفتاری مشاهده نمی‌شود (شکل ۲). توانایی سلول‌های بنیادی برای تمایز به بافت‌های مختلف باعث شده است که این سلول‌ها کاربردهای متنوعی داشته باشند؛ از جمله در مطالعات دارویی و سم‌شناسی و بررسی تأثیر مواد گوناگون بر بافت‌های مختلف بدن، اما مهم‌ترین کاربرد سلول‌های بنیادی را باید در زمینه مهندسی بافت و پزشکی بازساختی دانست؛ حوزه‌ای که نویدبخش پیشرفت‌های بسیاری در درمان و رفع صدمات بیماری‌های شایعی چون دیابت، بیماری‌های تخریبگر اعصاب، بیماری‌های قلبی و بیماری‌های خودایمنی است.

بهره‌گیری از سلول‌های بنیادی در کاربردهای ذکر شده با موانع مختلفی روبه‌روست که پژوهشگران حوزه نانوزیست‌فناوری امیدوارند بخشی از آنها را با به‌کارگیری نانوساختارها و سامانه‌های نانومتری از پیش‌رو بردارند. در ادامه، مهم‌ترین مثال‌های کاربرد فناوری نانو در حوزه سلول‌های بنیادی بررسی خواهند شد.

## ● کاربردهای فناوری نانو در مهندسی سلول‌های بنیادی

پژوهش‌های مربوط به فناوری نانو و سلول‌های بنیادی موضوعی نوین در نانوزیست‌فناوری است و اولین ردهای آن در مقالات علمی سال ۲۰۰۳ مشاهده می‌شود. همان‌طور که پیش‌تر گفته شد، مهم‌ترین کاربرد سلول‌های بنیادی در پزشکی بازساختی است اما مهم‌ترین مانع در مسیر رسیدن به این هدف، کمبود روش‌های مؤثر در تمایز دادن سلول‌های بنیادی به بافت هدف، زنده نگه داشتن سلول‌ها در بافت‌های مهندسی‌شده و ردیابی این سلول‌ها درون بدن است. پژوهش‌های بین‌رشته‌ای نانو و سلول‌های بنیادی توانایی بشر را در شناخت و کنترل بهتر تمایز سلول‌های بنیادی افزایش می‌دهد و در نهایت، کاربرد سلول‌های بنیادی پیشگیری از بیماری‌ها و تشخیص و درمان آنها را به واقعیت نزدیک‌تر می‌سازد.

1- Adult (somatic) stem cells  
2- Multipotent

## شناسایی، جداسازی و ردیابی سلول‌های بنیادی

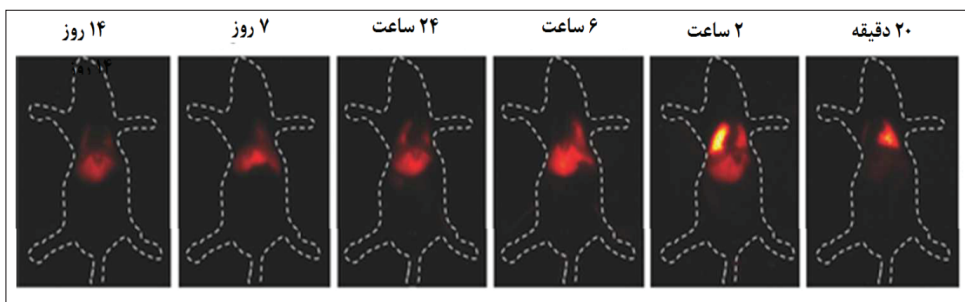
شناسایی و جداسازی<sup>۱</sup> یک سلول بنیادی از میان انبوهی سلول تمایز یافته، مرحله‌ای کلیدی در استفاده از آن است. روش ایده‌آل برای جداسازی سلول بنیادی باید سریع، آسان و به‌صرفه باشد. سلول‌های بنیادی مولکول‌های زیستی ویژه‌ای را بیان می‌کنند که می‌توان از آنها برای جداسازی سلول‌ها بهره گرفت. برای استفاده از این مولکول‌های زیستی، باید ابتدا آنها را نشانه‌گذاری کرد. نانوذرات ترکیب‌شده با پادتن علیه این مولکول‌های زیستی، به ویژه نانوذرات مغناطیسی، گزینه‌های مناسبی برای انجام دادن این نشانه‌گذاری هستند. برای این کار می‌توان نانوذرات را بر سطح یا درون سلول‌های بنیادی قرار داد و سپس با روش‌های مختلفی چون استفاده از میدان‌های مغناطیسی، سلول‌نشان‌دار را از سایر سلول‌ها جدا کرد.

مرحله بعدی، ردیابی<sup>۲</sup> سلول‌های بنیادی و مطالعه مسیر آنها طی فرایند تمایز است. روش‌های اولیه ردیابی این سلول‌ها به صورت برون‌تنی و با استفاده از روش‌های ایمونوفلوئورسنس<sup>۳</sup> بود که به برداشتن نمونه بافتی از بدن نیاز دارند و از این روش‌هایی ته‌اجمی محسوب می‌شوند. استفاده از این روش‌ها، به‌کارگیری بافت‌های مهندسی‌شده با سلول‌های بنیادی را محدود می‌کند.

روش‌های ردیابی باید بتوانند زنده بودن، مهاجرت و تمایز سلول‌ها را آشکار سازند. برای رسیدن به این هدف، نانوذرات مختلفی مورد استفاده قرار گرفته‌اند که نانوذرات مغناطیسی، نانوذرات طلا، نانوذرات سیلیکا و نقاط کوانتومی از جمله آنها هستند. این نانوذرات با اتصال به گیرنده‌های خاص می‌توانند رفتار سلول‌های بنیادی را در مراحل مختلف تمایز برای ما نمایان سازند.

در واقع، هر نانوذره با توجه به ساختار می‌تواند پیغامی خاص را برای تعیین وضعیت سلول بنیادی مخابره کند. برای مثال، استفاده از نانوذرات مغناطیسی باعث می‌شود مسیر مهاجرت سلول‌ها در تصاویر MRI به خوبی قابل ردیابی باشد.

استفاده از نقاط کوانتومی به دلیل ویژگی‌های خاصشان، نمونه‌ای دیگری از این کاربرد است (شکل ۳). هر کدام از این نانوساختارها نقاط قوت و ضعف خود را دارند؛ به همین دلیل در بسیاری از مواقع با ترکیب دو یا چند نانوذره می‌توان ساختارهایی را طراحی کرد و به‌طور هم‌زمان از نقاط قوت آنها بهره‌مند شد (شکل ۴).

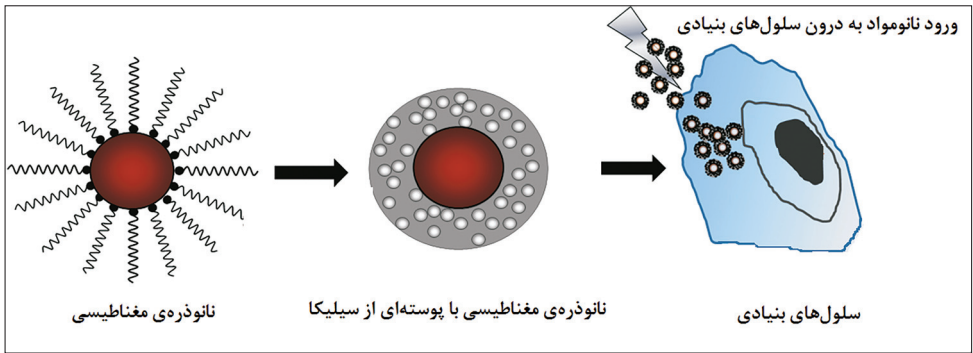


شکل ۳- استفاده از نقاط کوانتومی در ردیابی سلول‌های بنیادی در بدن موش [۷۶]

1- Isolation

2- Tracking

۳ - Immunofluorescence روشی است که در آن برای ردیابی یک مولکول یا سلول خاص، از آنتی‌بادی‌های ضد آن که با مولکول‌های دارای خاصیت فلوروسنت ترکیب شده‌اند، استفاده می‌شود.



شکل ۴- استفاده از نانوذرات ترکیبی برای رديابی سلول‌های بنیادی [۷۷]

### طراحی و ایجاد ریزمحیط مناسب برای سلول‌های بنیادی

سلول‌های بدن و به‌ویژه سلول‌های بنیادی، در موقعیتی خاص به نام کُنام<sup>۱</sup> و در شرایطی به‌شدت کنترل‌شده قرار دارند که ریزمحیط<sup>۲</sup> آنها را می‌سازد. ویژگی‌های این ریزمحیط (ویژگی‌های فیزیکی، شیمیایی، زیستی و حتی مکانیکی) از مهم‌ترین عوامل کنترل‌کننده رفتار سلول است. در واقع، علت رفتار ویژه سلول‌های بنیادی در مقایسه با سایر سلول‌های بدن - که همگی ژن‌های یکسانی دارند - همین کُنام و ریزمحیط ویژه آنهاست که ترتیب بیان ژن‌ها را تا حد زیادی مشخص می‌کنند. این کُنام و ریزمحیط در واقع بخشی از ماده خارج سلولی بافت است. مواد موجود در این کُنام آب، یون‌های معدنی، پروتئین‌ها، قندها و سایر مولکول‌های زیستی هستند که ترکیب و حتی شکل سه بعدی قرارگیری آنها پیغام‌های ویژه‌ای را برای فعال‌سازی یا غیرفعال‌سازی به سلول منتقل می‌کند.

با دانستن این نکته، ایده مهندسی بافت و تمایز دادن سلول‌های بنیادی به بافت مورد نظر در ذهن پژوهشگران شکل گرفت. برای این کار، ابتدا باید سلول‌های بنیادی مورد نظر استخراج شوند، که در بخش قبلی به این موضوع پرداخته شد. مرحله دوم، طراحی کُنام و ریزمحیط در خارج از بدن و در محیط آزمایشگاهی است. بخش مهمی از طراحی این کُنام، طراحی و ساخت داربستی<sup>۳</sup> برای اتصال سلول‌ها و سایر مواد است. اولین پژوهش‌ها در این حوزه روی داربست‌های دوبعدی صورت گرفت. با وجود مزایای خاص پژوهش‌های مبتنی بر داربست‌های دو بعدی، دانشمندان نیاز داشتند رفتار سلول‌های بنیادی را در فضایی سه‌بعدی مطالعه کنند؛ زیرا فضای واقعی درون بدن که یک سلول بنیادی مسیر تمایز خود را در آن طی می‌کند، فضایی سه‌بعدی است. در بخش‌های بعدی، مبحث مهندسی بافت و کاربرد سلول‌های بنیادی در این حوزه بیشتر بررسی خواهد شد.

ساختارهای نانویی که می‌توانستند داربست‌هایی سه‌بعدی را شکل دهند، پاسخی مناسب برای این خواسته دانشمندان بودند. نانو ساختارهای مختلفی چون نانوالیاف (طبیعی و مصنوعی)، نانولوله‌های کربنی، گرافن و نانوذرات معدنی برای ساخت داربست با اهدافی متفاوت مورد استفاده قرار گرفته‌اند. این ساختارهای زیست‌سازگار و زیست‌تخریب‌پذیر، مسیر تمایز به یک سلول خاص را فراهم می‌کنند. درون این داربست، سلول‌ها ماده زمینه‌ای (ماتریکس خارج سلولی<sup>۴</sup>) مخصوص خود را می‌سازند و آزاد می‌کنند. با از بین

1- Niche

2- Microenvironment

3- Scaffold

4- Extra cellular matrix (ECM)

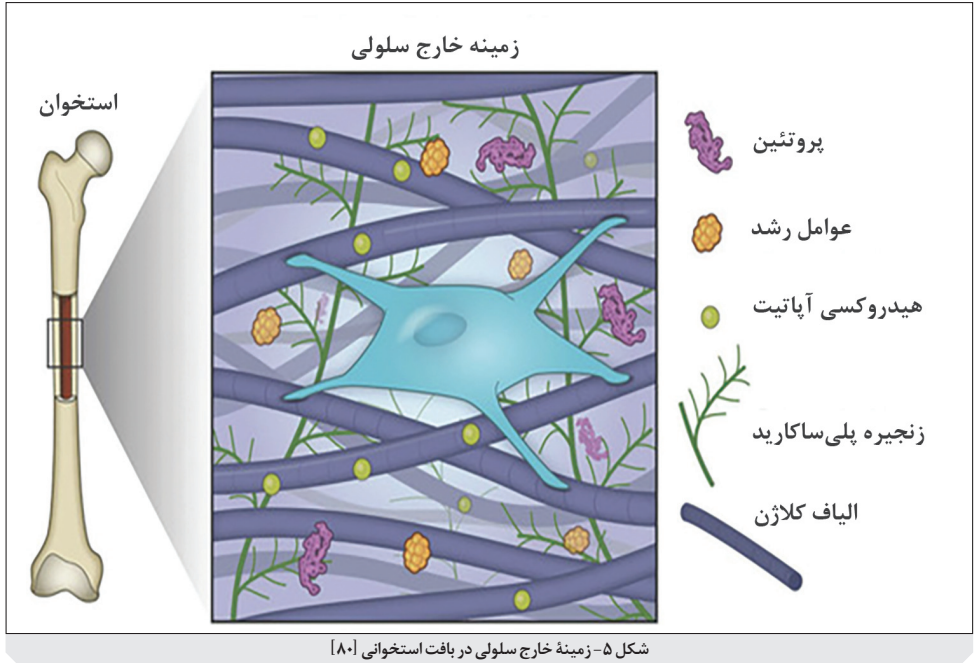
رفتن تدریجی داربست، سلول‌ها شکل سه‌بعدی مخصوصی به خود می‌گیرند که مشابه بافت طبیعی بدن است. در بسیاری از پژوهش‌ها به اثبات رسیده است که شکل و ساختار این داربست‌ها حتی بدون حضور عوامل رشد و مولکول‌های زیستی خاص، می‌تواند عاملی مؤثر برای تمایز سلول‌های بنیادی باشد. پیشرفت‌های صورت گرفته و کشف روش‌های نوین سنتز نانوساختارها باعث شده است که پژوهشگران بتوانند ساختارهایی با شکل و ساختار بهینه برای طراحی داربست‌ها بسازند، اما شکل داربست تنها عامل تأثیرگذار نیست و همان‌طور که پیش‌تر نیز گفته شد، کِنام و ریزمحیطی که سلول بنیادی را در بر گرفته، عاملی بسیار اساسی در تعیین رفتار سلول است. حال باید ریزمحیط را بیشتر بشناسید و با کاربردهای فناوری نانو در مطالعات این حوزه آشنا شوید. بخش‌های مهم یک ریزمحیط شامل انواع مولکول‌های ترشح‌شده توسط سلول‌ها، تأثیرات سلول‌های همسایه، ماتریکس خارج سلولی و ویژگی‌های فیزیکی است. یکی از چالش‌های مهم این حوزه، طراحی یک کِنام مصنوعی با ریزمحیط مشابه ریزمحیط درون بدن است که فناوری نانو توانسته است راه‌حل‌های مناسبی برای آن ارائه دهد. یکی از این راه‌حل‌ها استفاده از سامانه‌های آزمایشگاه روی تراشه است که در بخش‌های پیشین در باره آن سخن گفته شده است. پژوهشگران با استفاده از مخازن و کانال‌های بسیار کوچک موجود در ساختار این سامانه‌ها می‌توانند مقادیر اندک مواد را با دقت بسیار بالا و در شرایط کاملاً کنترل شده به سلول برسانند. راه‌حل دیگر فناوری نانو، رساندن مواد مورد نیاز برای تشکیل ریز محیط توسط نانوحامل‌های مختلف است. این نانوحامل‌ها مقادیر مشخصی از مواد را به صورت کنترل شده به محیط مورد نظر انتقال می‌دهند؛ بنابراین، با برنامه‌ریزی قبلی می‌توان رهایش مواد مورد نظر به ریزمحیط سلول را کنترل کرد. تولید داربست‌هایی با مواد نانوساختار که ویژگی‌های لازم برای تقلید داربست واقعی بافت را دارند نیز از جمله توانایی‌های فناوری نانو در این حوزه مهم علم و فناوری است که در بخش‌های بعد با جزئیات بیشتر بررسی خواهد شد.

بهره‌گیری از فرصت‌ها و پیشنهادهای فناوری نانو در مطالعات مربوط به سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی باعث افزایش سرعت این مطالعات و نزدیک‌تر شدن به مرحله استفاده از آنها در بالین بیماران خواهد شد. رشد مطالعات در این حوزه بین رشته‌ای در سال‌های اخیر روزافزون بوده است. البته هم‌زمان با افزایش آگاهی‌ها از رمز و رازهای سلول‌های بنیادی، سؤالاتی جدی نیز مطرح شده است که یکی از کلیدی‌ترین آنها در باره برهم‌کنش نانومواد با سلول‌های بنیادی و تأثیر این مواد بر تمایز سلول‌هاست. بخش مهمی از پژوهش‌های حال و آینده در این حوزه، در تلاش برای یافتن جواب‌هایی برای این سؤالات‌اند.

## ♦ کاربرد نانومواد در مهندسی بافت و ساخت اندام‌های مصنوعی

اندام‌های بدن انسان به دلیل بیماری‌های مختلف یا جراحات و تصادفات، ممکن است قابلیت‌های عملکردی خود را از دست بدهند و یا به طور کامل تخریب شوند. برای مثال، فردی را تصور کنید که به دلیل بیماری کبدی مزمن، عملکرد کبدش به تدریج دچار اختلال کامل شده است. امکان درمان چنین فردی، در گذشته وجود نداشت و او به دلیل این مشکل فوت می‌کرد اما با پیشرفت پزشکی و فراهم آمدن امکان پیوند اعضا از فردی به فرد دیگر، درمان چنین بیماری‌هایی میسر شد. البته هنوز هم بیماران زیادی در صف انتظار برای یافتن اهداکننده عضو، امکان پیوند عضو پیدا نمی‌کنند و جان خود را از دست می‌دهند. برای حل این مشکل، مهندسی بافت<sup>1</sup> و ساخت اندام‌های جایگزین مورد توجه قرار گرفته است.

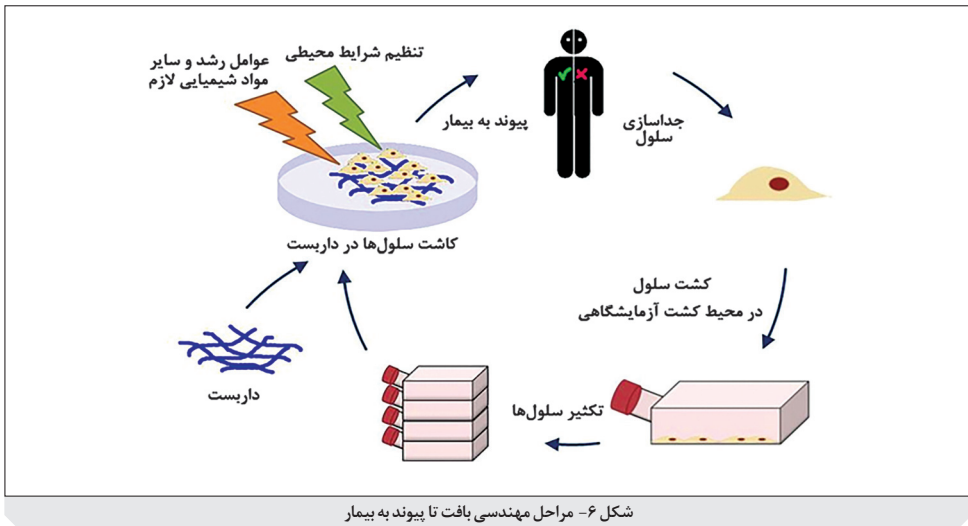
مهندسی بافت شامل ساخت بافت‌های مصنوعی با الگوگیری از ساختار طبیعی آنهاست. بدن انسان از سلول‌های متنوعی تشکیل شده که در کنار هم قرار دارند. در فضای بین این سلول‌ها، زمینه<sup>۱</sup> خارج سلولی<sup>۲</sup> به شکل یک داربست<sup>۳</sup> زیستی شامل مایعات خارج سلولی، پروتئین‌های رشته‌ای و مولکول‌های زیستی دیگر قرار دارد که وظیفه<sup>۴</sup> حفظ استحکام بافت، ایجاد ارتباط بین سلول‌ها، کمک به رشد، تکثیر و تمایز سلول‌ها و ایجاد شرایط لازم برای عملکرد آنها را بر عهده دارند (شکل ۵).



مهندسی بافت به دنبال طراحی و اجرای ساختار بافتی توضیح داده شده در بالا، به شکل آزمایشگاهی است که مراحل زیر را شامل می‌شود (شکل ۶):

- ۱- جداسازی سلول<sup>۳</sup> از بافت سالم
- ۲- کشت و تکثیر سلول‌ها<sup>۴</sup> در محیط کشت آزمایشگاهی
- ۳- کاشت سلول‌ها<sup>۵</sup> در داربست مصنوعی متخلخل
- ۴- افزودن عوامل رشد و سایر مولکول‌های لازم برای رشد و تکثیر سلول‌ها به محیط کشت و تنظیم شرایط محیطی لازم مانند دما و رطوبت.
- ۵- شکل‌دهی نهایی بافت مورد نظر و پیوند زدن آن به بیمار

- 1- extracellular matrix (ECM)
- 2- scaffold
- 3-cell isolation
- 4-cell cultivation and expansion
- 5-cell seeding



در اجرای این مراحل، دو چالش اصلی مطرح است:

برای ساخت داربست از چه ماده‌ای با چه خواصی استفاده شود؟

داربست با چه روشی ساخته شود؟

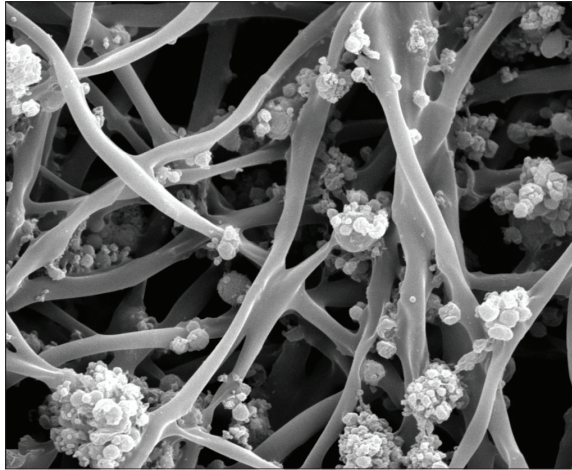
ماده اولیه داربست مصنوعی که از دسته مواد زیستی هستند، اغلب از بسپارهایی انتخاب می‌شوند که ویژگی‌هایی مشابه شبکه خارج سلولی در بافت اصلی داشته‌باشند. این مواد باید زیست‌تخریب پذیر، زیست‌سازگار و غیرسمی باشند و ساختار متخلخل با چسبندگی زیاد به سلول‌ها داشته باشند تا امکان رشد و تکثیر سلول‌ها در لابه‌لای داربست فراهم شود. همچنین با توجه به نوع بافت، ویژگی‌های خاصی مورد نیاز است؛ برای مثال، داربست استخوانی از مواد سخت‌تر با انعطاف‌پذیری کمتر و داربست ماهیچه و زردپی از مواد انعطاف‌پذیر با سختی کمتر انتخاب می‌شوند. در مهندسی بافت عصبی، خواص الکتریکی داربست اهمیت پیدا می‌کند. در مهندسی بافت‌های حسی، مانند گیرنده‌های شنوایی و بینایی، میزان تحریک مواد نسبت به محرک‌های خارجی مانند امواج و نور بیشتر مورد توجه قرار می‌گیرد.

از رایج‌ترین مواد مورد استفاده در ساخت داربست‌های مصنوعی می‌توان به کلاژن، کیتوسان، ژلاتین، پلی‌لاکتیک اسید<sup>۱</sup> و ترکیبی از آنها اشاره کرد که اغلب با استفاده از نانو ساختارهای آنها می‌توان به خواص بهتر، از جمله افزایش نسبت سطح به حجم، افزایش چسبندگی سلولی و افزایش تخلخل دست یافت. از طرفی، با گسترش روش‌های سنتز نانو ساختارها امکان تولید داربست‌های مشابه زمینه خارج سلولی، بیش از پیش فراهم شد. از رایج‌ترین این روش‌ها، الکتروپرسی<sup>۲</sup> است که امکان سنتز الیاف نانومتری یا میکرومتری مشابه ساختار رشته‌های پروتئینی ماتریکس خارج سلولی را دارد. نمونه‌ای از تکثیر سلول‌ها بر داربست رشته‌ای مهندسی بافت در شکل ۷ نشان داده شده است.

1-PLA

2-electrospinning





شکل ۷- تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از سلول‌های در حال تکثیر روی داربست رشته‌ای [۸۱]

از فناوری مهندسی بافت تاکنون بیشتر در بازسازی استخوان، پوست، کبد، قلب، سلول‌های عصبی و برخی اندام‌های حسی استفاده شده‌است که در بخش‌های بعدی مثال‌هایی از آنها مطرح می‌شود.

## مهندسی بافت استخوان

مهندسی بافت شامل ساخت بافت‌های مصنوعی با الگوگیری از ساختار طبیعی آنهاست که مبنای آن در بخش‌های قبلی توضیح داده‌شد. در این بخش، مهندسی بافت استخوانی به عنوان یکی از مهم‌ترین مثال‌های کاربردی مهندسی بافت بررسی خواهد شد. در ابتدا باید ساختار و ویژگی‌های بافت طبیعی استخوان مورد مطالعه قرار گیرد و سپس به الگوبرداری از آن و ساخت بافت مصنوعی پرداخته شود.

استخوان به‌عنوان اسکلت بدن انسان و محافظ اندام‌های داخلی، ویژگی‌های خاصی دارد. از جمله این ویژگی‌ها می‌توان به سختی<sup>۱</sup> زیاد در عین انعطاف‌پذیری<sup>۲</sup> قابل توجه، سبکی در عین فشردگی لازم جهت رشد سلول‌ها، استحکام مکانیکی زیاد به‌رغم تخلخل ساختار و توانایی تحمل وزن زیاد بدون شکستگی اشاره کرد. همان‌طور که مشاهده می‌کنید، استخوان ویژگی‌های نسبتاً متناقضی دارد که از ترکیب شیمیایی و ساختار ویژه آن نشئت می‌گیرد.

استخوان از دو بخش سلولی و خارج سلولی (شامل مواد آلی و معدنی در کنار هم) تشکیل شده‌است (شکل ۸). مواد آلی استخوان عمدتاً شامل رشته‌های<sup>۳</sup> منظم و آرایش‌یافته<sup>۴</sup> کلاژن<sup>۴</sup> نوع ۱ است که با سازوکار (مکانیسم) خودآرایی<sup>۵</sup> و در نتیجه کنار هم قرارگرفتن مولکول‌های کلاژن تشکیل می‌شوند. مراحل تشکیل رشته‌های کلاژن در شکل ۹ نشان داده شده‌است. این رشته‌ها ساختار نانومتری دارند و با آرایش منظم خود در کنار هم موجب افزایش کشسانی<sup>۶</sup> و انعطاف‌پذیری بافت می‌شوند.

1-rigidity

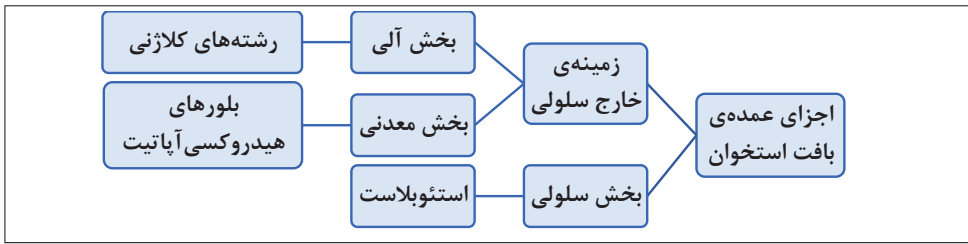
2-flexibility

3-fiber

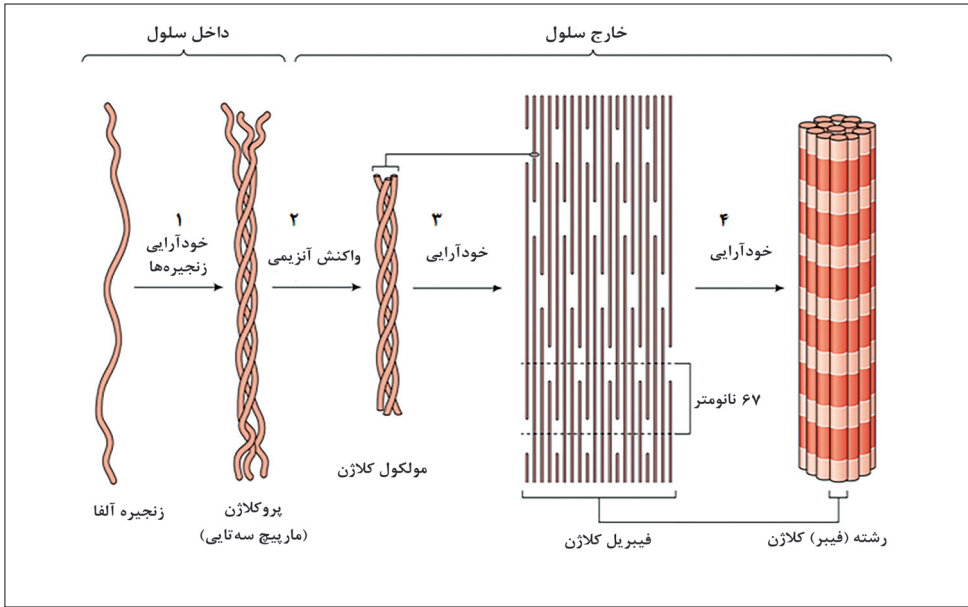
۴- کلاژن (collagen) فراوان‌ترین پروتئین بدن انسان است که ۳۰ درصد از وزن خشک بدن را می‌سازد و در استخوان، غضروف، عضله، پوست، چشم و تمام غشاهای بدن وجود دارد.

۵- به فصل ۱ مراجعه کنید.

6-elasticity



شکل ۸- اجزای عمده تشکیل دهنده بافت استخوان



شکل ۹- مراحل تشکیل رشته‌های کلاژن نوع ۱

بخش معدنی استخوان به‌طور عمده شامل بلورهای هیدروکسی آپاتیت<sup>۱</sup> است که در میان رشته‌های کلاژن قرار می‌گیرند و موجب افزایش سختی بافت می‌شوند. بخش سلولی نیز عمدتاً از استئوبلاست‌ها<sup>۲</sup> تشکیل شده است که مواد زمینه خارج سلولی<sup>۳</sup> را تولید و به خارج سلول ترشح می‌کنند. از نظر ساختاری، دو نوع استخوان متراکم<sup>۴</sup> و اسفنجی<sup>۵</sup> وجود دارد<sup>۶</sup>. برای مثال، سر استخوان ران<sup>۷</sup> از یک بخش متراکم قشری و یک بخش متخلخل اسفنجی داخلی تشکیل می‌شود که در شکل ۱۰ نشان داده شده است. استخوان متراکم، سلول‌های استخوانی و رشته‌های کلاژنی بیشتری دارد؛ درحالی‌که استخوان اسفنجی، سلول‌ها و زمینه استخوانی کمتر و فضاهای خالی بیشتری دارد. شناخت این تفاوت‌های ساختاری، اطلاعات مفیدی برای فرایندهای مهندسی بافت استخوانی ارائه می‌کند تا بتوان از جزئیات ساختاری هر یک از بخش‌های اندامی که به بازسازی نیاز دارد، الگوبرداری شود.

1-Ca10(PO4)6(OH)2

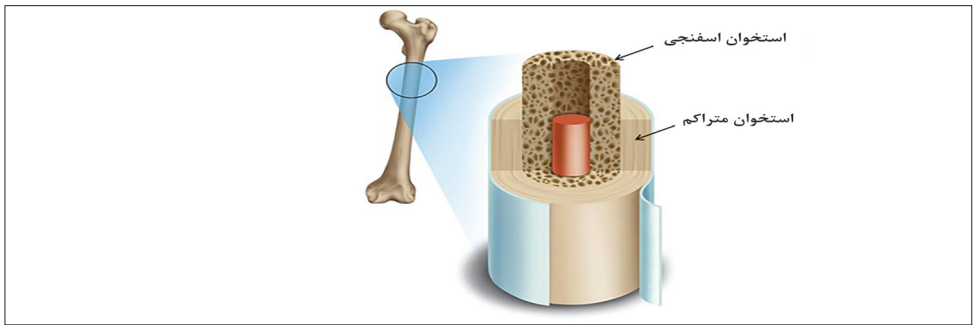
۲- (osteoblast) استئو (به معنای استخوان) + بلاست (سلول زایا): سلول‌های استخوانی که ترکیبات آلی زمینه خارج سلولی را می‌سازند.

3-ECM

4-compact

5-spongy (cancellous)

6-femur



شکل ۱۰- استخوان متراکم و اسفنجی

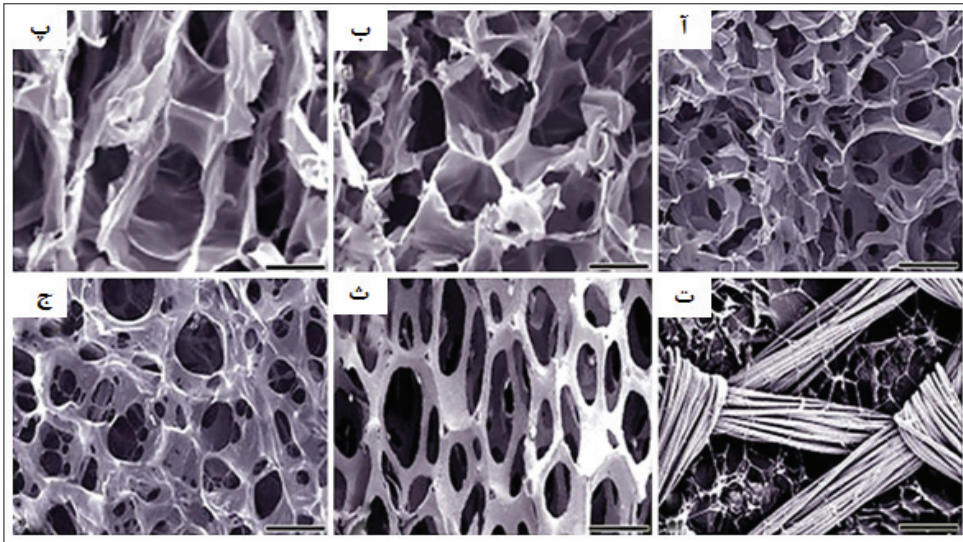
در فرایند ساخت بافت استخوان با روش‌های مهندسی بافت، باید اجزای سلولی و زمینه‌ی خارج سلولی استخوان در محیط آزمایشگاهی سنتز شوند. در این فرایندها لازم است داربستی<sup>۱</sup> از رشته‌های آلی و معدنی برای کشت سلول‌های استخوانی سنتز گردد. در فرایندهای متداول مهندسی بافت استخوان از مواد متنوعی مانند کلاژن پوشیده از بلورهای هیدروکسی‌آپاتیت برای تهیه‌ی داربست استفاده می‌شود. پس از تشکیل داربست سلولی مناسب، سلول‌های استخوانی روی آن کشت داده می‌شوند (شکل ۱۱). در چنین فرایندهایی آنچه در کارایی و کفایت محصول نهایی بسیار اثر می‌گذارد، کیفیت داربست سلولی است که بافت‌های زنده‌ی استخوان روی آن رشد می‌کنند.

این داربست باید در کنار استحکام زیاد، تخلخل قابل توجهی نیز داشته باشد؛ علاوه بر این، زیست‌سازگاری خاصیتی انکارناپذیر در تمامی داربست‌های سلولی است. بر این اساس، سنتز داربست‌های سلولی با ویژگی‌های مناسب را می‌توان چالش‌برانگیزترین بخش در فرایندهای مهندسی بافت در نظر گرفت. مرحله‌ی ساخت داربست سلولی مرحله‌ای است که فناوری نانو می‌تواند در آن بسیار راه‌گشا باشد.

در این مرحله، سنتز داربست‌های سلولی کارآمد با انواع مختلف نانوساختارها، مانند نانوالیاف یا نانوساختارهای متخلخل که در قیاس با مواد متداول خواص بهتری دارند، به کمک فناوری نانو میسر می‌شود. نانوالیاف و نانوساختارهای متخلخل به دلیل نسبت سطح به حجم بالاتر و چسبندگی بیشتر به سلول‌ها در محیط کشت، موجب رشد و تکثیر بهتر سلول‌ها و استحکام ساختاری بیشتر در نمونه می‌شوند.

همچنین، آرایش ساختاری داربست باید به‌گونه‌ای طراحی و ساخته شود که مشابه ساختار سه‌بعدی متراکم یا اسفنجی استخوان طبیعی باشد تا بیشترین شباهت از نظر ساختار و خواص را به استخوان طبیعی داشته باشد.

در این مورد نیز روش‌های سنتز در مقیاس نانو، امکان طراحی ساختار سه‌بعدی داربست با دقت نانومتری را فراهم می‌کنند تا در نهایت بتوان استخوان مصنوعی مهندسی‌شده‌ای با ویژگی‌های مشابه استخوان طبیعی تولید کرد که در درمان شکستگی‌ها و خردشدگی‌های استخوان به دلیل تصادفات، عفونت، غده‌ها، جراحی و غیره مورد استفاده قرار گیرد.



شکل ۱۱- تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی انواع داربست‌های سنتز شده جهت کشت سلول‌های استخوانی: (آ) کیتوسان، (ب) کیتوسان- آژینات، (پ) آژینات، (ت) داربست هیدروکسی آباتیت متخلخل، (ث) سلول‌های بنیادی مزانشیمی کشت داده‌شده بر داربست پلی (لاکتیک کولیک/کلیک اسید)، (ج) کیتوسان- کلاژن [۸۴]

## ♦ کاربردهای مهندسی بافت در دستگاه قلبی عروقی

فردی ۵۰ ساله با سابقهٔ دیابت از ۲۰ سال پیش، در اثر درد شدید و ناگهانی قلب به اورژانس بیمارستان مراجعه می‌کند؛ پس از تشخیص سکتهٔ قلبی<sup>۱</sup> در اثر تنگی عروق کرونر قلب، عمل آنژیوگرافی برای رفع تنگی عروق روی بیمار صورت می‌گیرد.

بیماری مطرح شده یکی از شایع‌ترین بیماری‌های دستگاه قلبی - عروقی است. بیماری‌های قلبی عروقی می‌توانند با درگیر کردن بخش‌های مختلف این دستگاه، از جمله عروق خونی، بافت عضلانی قلب، دریچه‌های قلبی یا سیستم هدایتی قلب، به شکل‌های مختلفی نمودار شوند. هرچند که بسیاری از این بیماری‌ها از طریق داروها و جراحی تا حدودی قابل درمان‌اند، اغلب پس از درمان نیز بافت قلب یا رگ‌ها به طور کامل به شکل طبیعی خود برنمی‌گردد و عوارضی برجا می‌گذارد. برای مثال، بخشی از دیوارهٔ قلب که در اثر سکتهٔ قلبی آسیب می‌بیند، معمولاً به‌طور کامل ترمیم نمی‌شود و بافت هم‌بندی جانشین بافت عضلانی قلب می‌شود.

براساس آمار سازمان جهانی بهداشت<sup>۲</sup>، حدود ۵۰ درصد مرگ‌ومیرهای سالانه در ایران در اثر بیماری‌های قلبی - عروقی است که بیانگر اهمیت پیشگیری از این بیماری‌ها و توجه هرچه بیشتر به روش‌های درمانی جدید می‌باشد. درمان‌های سنتی این بیماری‌ها شامل درمان‌های دارویی (داروهای گشادکنندهٔ عروق، مهار لخته‌شدن خون درون عروق و غیره)، آنژیوگرافی و مداخلاتی برای برطرف کردن تنگی عروق کرونر قلب و یا درنهایت، جراحی قلب باز است.

مهندسی بافت‌های قلبی - عروقی از جمله روش‌های درمانی نوظهوری است که در حال پیشرفت در جهت ساخت دریچه‌های مصنوعی قلب، عروق خونی، جایگزینی بخش‌هایی از قلب و حتی ساخت

1-Myoca

2-World Health Organization (WHO)

قلب مصنوعی به طور کامل است. اصول پایه این روش‌ها مشابه مهندسی بافت در سایر اندام‌هاست. مهندسی بافت قلب با چالش‌هایی روبه‌روست که فرایند تولید بافت‌های قابل انتقال به بدن موجودات زنده نیازمند فائق آمدن بر آنهاست. این چالش‌ها عبارت‌اند از:

۱- از چه نوع داربست سلولی در بافت مهندسی‌شده استفاده کنیم؟

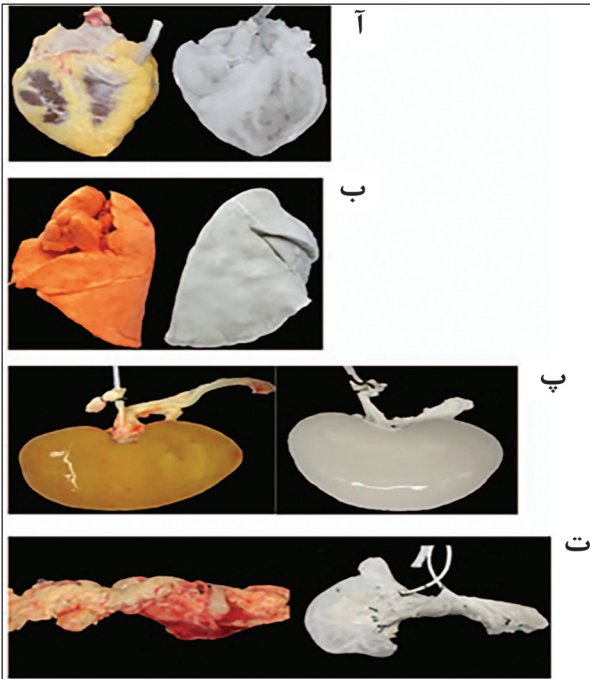
۲- از داربست بدون سلول یا با کشت سلول استفاده شود؟

۳- چه سلول‌هایی روی داربست سلولی کشت داده‌شوند؟

۴- کدام شرایط آزمایشگاهی برای تکثیر و تمایز سلول‌ها روی داربست لازم است؟

داربست‌های سلولی مورد استفاده در مهندسی بافت قلب به طور کلی از مواد مصنوعی<sup>۱</sup> (مانند پلی‌لاکتیک اسید / PLA<sup>۲</sup> و پلی‌گلیکولیک اسید / PGA<sup>۳</sup>) یا طبیعی<sup>۴</sup> (مانند کلاژن و فیبرین<sup>۵</sup>) ساخته می‌شوند که هریک خواص ویژه‌ای دارند. این داربست‌ها باید غیرسمی و زیست‌تخریب پذیر باشند و دستگاه ایمنی بدن علیه آنها واکنش التهابی نشان ندهد. همچنین، خواص مکانیکی مناسبی مانند قابلیت انقباضی بالا برای استفاده در قلب ضروری است.

اخیراً نوع جدیدی از داربست سلولی با استفاده از اندام‌های مختلف به کمک فرایند حذف سلول‌ها<sup>۶</sup> از بافت طبیعی و باقی‌ماندن زمینه خارج سلولی آن بافت ساخته شده‌است. این داربست‌های سلولی از رشته‌های زمینه خارج سلولی طبیعی تشکیل شده‌اند که در نتیجه می‌توانند خواص مشابه بافت طبیعی را نشان دهند (شکل ۱۲). ساختار طبیعی موجود در داربست‌های سلولی تهیه شده از بافت‌های طبیعی موجب می‌شود این داربست‌ها بتوانند علاوه بر استحکام بالای مکانیکی بافت، محیطی برای اتصال، رشد، تکثیر و تمایز سلول‌ها را با نظم و آرایش سه‌بعدی خاصی فراهم کنند تا بیشترین قدرت انقباضی در بافت ایجاد شود.



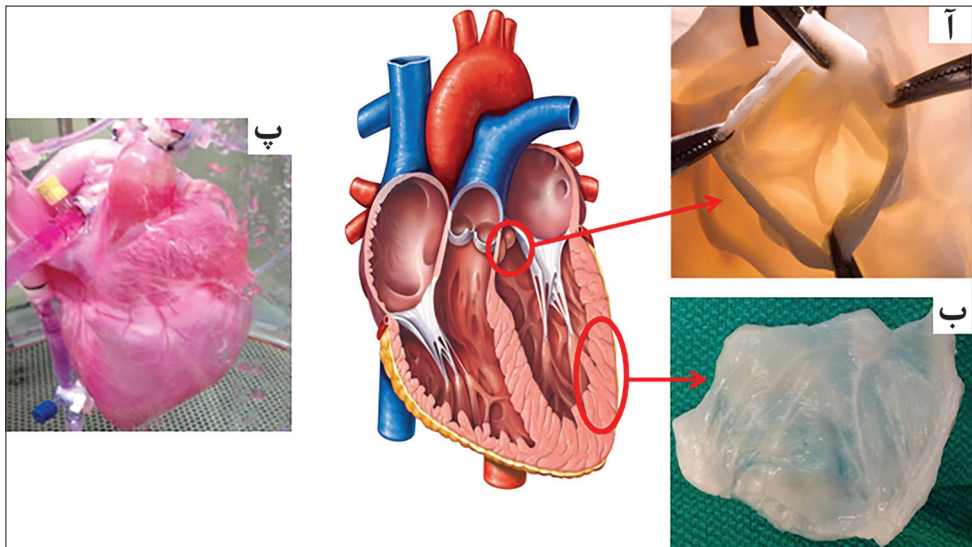
شکل ۱۲- نمونه‌هایی از اندام‌هایی که سلول‌های آنها حذف شده و داربست اندام باقی مانده است، تصاویر سمت چپ، اندام‌های طبیعی و تصاویر سمت راست، داربست بدون سلول همان اندام‌ها را نشان می‌دهند: (آ) قلب، (ب) ریه، (پ) کلیه و (ت) پانکراس [۸۵]

- 1-Synthetic
- 2-Poly-Lactic Acid
- 3-Poly-Glycolic Acid
- 4-Natural
- 5-Fibrin
- 6-Decellularization

در مهندسی بافت‌های قلب دو رویکرد کلی برای انتقال بافت مهندسی شده به درون بدن وجود دارد. در یک رویکرد، داریست بدون کشت سلول در محل مناسب از بدن قرار داده می‌شود و سپس، سلول‌های تمایز نیافته یا بنیادی به آن محل در بدن وارد می‌شوند. در رویکرد دیگر، ابتدا سلول‌ها در محیط کشت آزمایشگاهی روی داریست کشت داده می‌شوند و داریست حاوی سلول در بدن جای‌گذاری می‌گردد. باید توجه داشت که سلول‌های تمایز نیافته عضله قلبی<sup>۱</sup> به‌طور کلی توانایی رشد و تکثیر لازم را ندارند و در مهندسی بافت از سلول‌های بنیادی یا سلول‌های پیش‌ساز<sup>۲</sup> استفاده می‌شود که تمایز نیافته نیستند و توانایی تکثیر زیادی روی داریست دارند.

فرایند تکثیر و تمایز سلول‌ها روی داریست نیازمند شرایط آزمایشگاهی ویژه و مولکول‌هایی به‌عنوان عامل رشد است. این شرایط در محفظه‌هایی به‌نام راکتور زیستی<sup>۳</sup> که امکان کنترل دما، رطوبت، فشار اکسیژن، ورود مواد غذایی و عوامل رشد را دارند، تأمین می‌شود.

بر اساس اصولی مطرح‌شده، ساخت دریچه‌های قلبی مهندسی‌شده (مانند دریچه‌آئورت<sup>۴</sup> و دریچه شریان ریوی<sup>۵</sup>)، لایه‌های پوششی قلبی<sup>۶</sup> و حتی قلب‌های مصنوعی انجام‌شده و در حال پیشرفت است (شکل ۱۳).



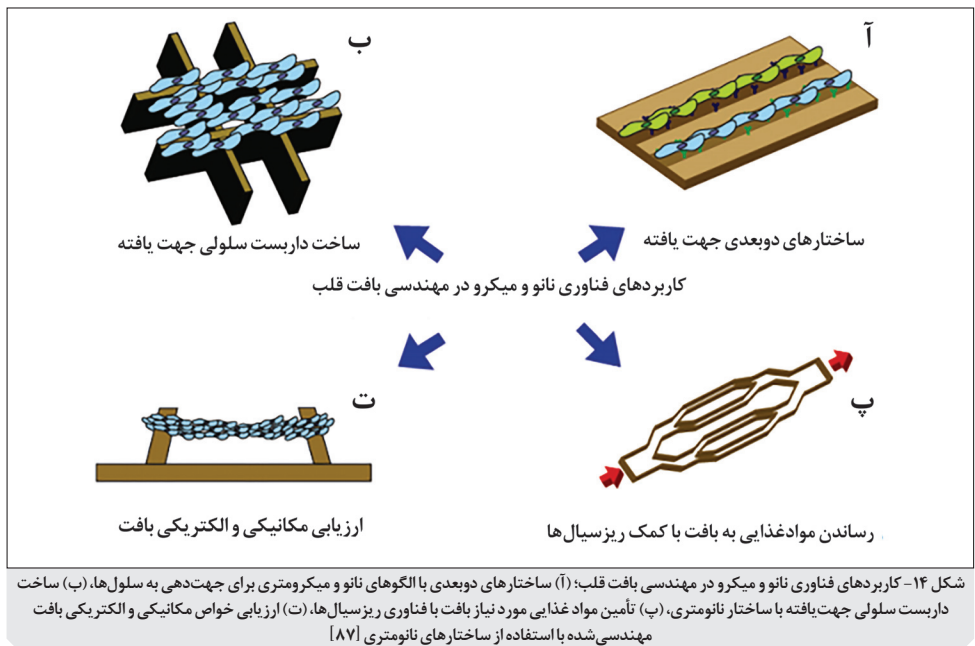
شکل ۱۳- (آ) دریچه مصنوعی، (ب) لایه‌های پوششی قلبی، (پ) قلب مهندسی‌شده [۸۶]

امروزه به کمک فناوری نانو ساختارهای مصنوعی قلب به‌سرعت در حال پیشرفت‌اند. برای مثال، زیرلایه‌هایی دوبعدی ساخته‌شده‌اند که موادی با الگوهای دقیق نانومتری روی آنها قرار داده می‌شود. مولکول‌های تثبیت شده روی زیرلایه، توانایی اتصال به سلول‌ها را دارند و موجب رشد جهت‌دار سلول‌ها می‌شوند. این رشد جهت‌دار به نظم‌بخشی ساختار و افزایش عملکرد انقباضی سلول‌های عضله قلبی در

- 1-Cardiomyocytes
- 2-progenitor cells
- 3-bioreactors
- 4-aortic valve
- 5-pulmonary valve
- 6-cardiac patches

جهت خاص کمک می‌کند (شکل ۱۴-آ). داربست‌های سه‌بعدی با الیاف نانومتری و اندازهٔ حفره‌های نانومتری نیز به‌عنوان داربست رشد جهت‌دار سلول‌های عضلانی ساخته شده‌اند (شکل ۱۴-ب). از دیگر چالش‌های مطرح در مهندسی بافت، تأمین مواد غذایی مورد نیاز سلول‌ها روی داربست است که با استفاده از فناوری ریزسیال‌ها<sup>۱</sup> و با سنتز داربست‌هایی که حفره‌های نانو و میکرومتری متصل به هم دارند، می‌توان آن را برطرف کرد (شکل ۱۴-پ). فناوری نانو همچنین امکان مطالعهٔ دقیق‌تر خواص مکانیکی و الکتریکی سلول‌های عضلانی قلب را فراهم کرده‌است. برای مثال، خواص مکانیکی ساختار مهندسی شده با قرار گرفتن در میان دو زبانهٔ نانومتری (یا میکرومتری) که حساسیت زیادی به حرکت و تغییر فشار دارند، قابل ارزیابی است (شکل ۱۴-ت).

به این ترتیب، مهندسی بافت به‌همراه فناوری‌های نانو و میکرو، افق‌های جدیدی به روی درمان بیماری‌های انسان گشوده که به‌سرعت در حال پیشرفت و یافتن راه‌حلی برای چالش‌های موجود مانند هزینهٔ زیاد و دسترسی کم به درمان‌های مهندسی بافت است. در میان بیماری‌های مختلف، کمک‌گرفتن از فناوری نانو در تولید بافت‌های قلبی و عروق نوید رفع بسیاری از مشکلات بیماران قلبی را می‌دهد.



شکل ۱۴- کاربردهای فناوری نانو و میکرو در مهندسی بافت قلب: (آ) ساختارهای دوبعدی با الگوهای نانو و میکرومتری برای جهت‌دهی به سلول‌ها، (ب) ساخت داربست سلولی جهت‌یافته با ساختار نانومتری، (پ) تأمین مواد غذایی مورد نیاز بافت با فناوری ریزسیال‌ها، (ت) ارزیابی خواص مکانیکی و الکتریکی بافت مهندسی‌شده با استفاده از ساختارهای نانومتری [۸۷]

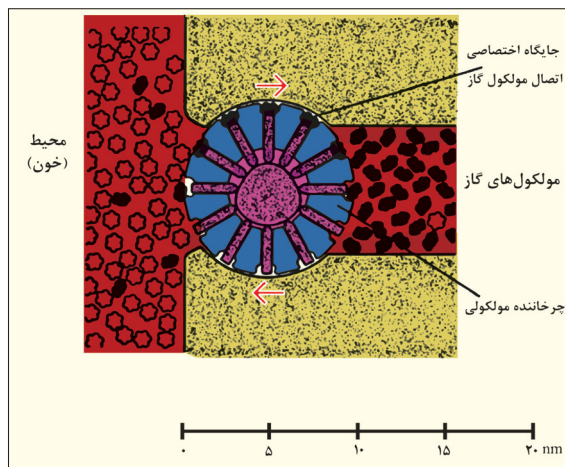
### معرفی رسپیروسایت:

شاید جملهٔ معروف «نیاز، مادر نوآوری است» را شنیده باشید. نیازهای گوناگون انسان باعث شده‌است که او علوم و فناوری‌های مختلف را گسترش دهد و همواره دست به نوآوری بزند. در قرن اخیر، پیشرفت در حوزه‌های مختلف و به ویژه آشنایی با دنیای نانو، توانایی انسان برای نوآوری جهت رفع نیازهایش را افزایش داده‌است. یکی از این طرح‌های نوآورانه، طراحی ساختاری به نام رسپیروسایت<sup>۲</sup> است که در ادامه، دقیق‌تر بررسی می‌شود.

۱ - برای مطالعهٔ محث ریزسیال‌ها به بخش آزمایشگاه روی تراشه در فصل دوم مراجعه کنید.

رسپیروسایت که به عنوان گلبول قرمز مصنوعی نیز شناخته می‌شود، در واقع یک نانوماشین است که به سبب طراحی بلندپروازانه‌اش، در صورت اجرایی شدن می‌تواند وظایف گلبول‌های قرمز را تقلید کند و به عنوان جانشین این سلول‌ها در بدن به کار رود. بنابراین برای آگاهی از اهمیت این نانوماشین، بهتر است اهمیت عملکرد گلبول‌های قرمز در بدن بررسی شود. در میان عوامل آسیب‌زا به بدن، کاهش اکسیژن‌رسانی به بافت‌ها یکی از مهم‌ترین و سریع‌ترین عوامل تخریب بافتی به شمار می‌رود. مشکلات و بیماری‌های متفاوتی می‌توانند باعث کاهش اکسیژن‌رسانی به بافت‌ها شوند. در بسیاری از این بیماری‌ها، کمبودهای کمی و کیفی گلبول‌های قرمز دخالت دارند. یکی از راهکارهای پیشنهادی برای رفع این کمبود، استفاده از رسپیروسایت است. این ساختار می‌تواند در بیماری‌هایی چون آنمی<sup>۱</sup> (کم‌خونی)، سکته قلبی و بیماری‌های ریوی مورد استفاده قرار گیرد. رسپیروسایت می‌تواند سه نقش اصلی گلبول قرمز را به‌خوبی ایفا کند: انتقال اکسیژن، انتقال دی‌اکسید کربن و عملکرد آنتی‌اکسیدانی. برای آگاهی از اینکه رسپیروسایت چگونه این فعالیت‌ها را انجام می‌دهد، باید ساختار آن بررسی شود. اولین نکته قابل توجه در باره رسپیروسایت‌ها، اندازه آنهاست. با توجه به نانو ساختار بودن رسپیروسایت، قطر آن حدود  $1 \mu\text{m}$  است. این اندازه که حدود یک‌هشتم اندازه یک گلبول قرمز طبیعی است، باعث می‌شود رسپیروسایت به راحتی به کوچک‌ترین مویرگ‌های بدن نیز نفوذ کند. به این ترتیب، این ساختار وظیفه انتقال گازهای تنفسی را با کیفیت بالایی انجام می‌دهد. ویژگی دیگر، پوشش بیرونی رسپیروسایت است که معمولاً از بلورهای با ساختار و ویژگی‌های مشابه الماس ساخته می‌شود. این پوشش باید با دقت ساخته شود تا ساختاری بی‌نقص داشته باشد. رسپیروسایت به سبب این ساختار می‌تواند فشارهای نسبتاً زیاد گاز را درون خود نگه دارد اما برای عملکرد مناسب، به اجزای دیگری نیز نیاز خواهد داشت.

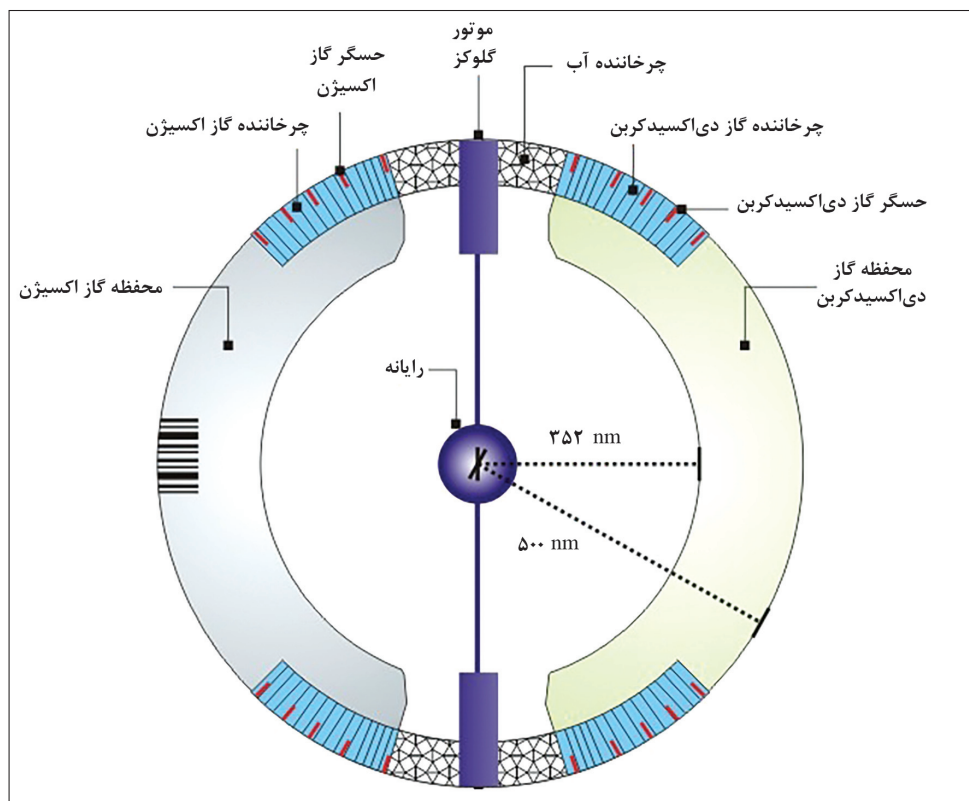
چرخاننده‌های مولکولی یکی از مهم‌ترین این اجزا هستند و وظیفه اصلی انتقال گازها بین محفظه‌های ذخیره در رسپیروسایت و محیط به عهده دارند. در ساختار این چرخاننده‌ها بخش‌های خاصی وجود دارد که محل اتصال اختصاصی به مولکول‌ها هستند و مولکول‌ها گاز را بین رسپیروسایت و محیط منتقل می‌کنند. این مولکول‌ها می‌توانند مولکول‌های گاز یا آب باشند. در شکل ۱۵ طرحی از ساختار و نحوه کار چرخاننده‌ها را مشاهده می‌کنید.



شکل ۱۵- طرحی از ساختار و نحوه عملکرد چرخاننده مولکولی در رسپیروسایت



جزء دیگری از رسپیروسایت، منبع تولید انرژی است که مانند سلول‌های طبیعی بدن، از گلوکز برای تأمین انرژی لازم برای فعالیت رسپیروسایت بهره می‌گیرد. این بخش نیز یک چرخاننده اختصاصی دارد که مولکول‌های گلوکز را به دام می‌اندازد. برای بررسی وضعیت محیط و مولکول‌های موجود در آن، حسگرهای بسیار دقیقی که در سطح رسپیروسایت وجود دارد و وضعیت محیط از نظر مقدار گازها و مولکول‌های موجود، به طور مداوم بررسی می‌گردد. درون این نانوماشین نیز یک سامانه الکترونیکی با ابعاد نانومتری وجود دارد که در عمل رایانه این نانوماشین به حساب می‌آید و مرکز فرماندهی رسپیروسایت است. این رایانه اطلاعات ورودی از حسگرها را بررسی می‌کند و فرمان‌های لازم را به سایر بخش‌های رسپیروسایت می‌فرستد. این اجزا در شکل ۱۶ نشان داده شده‌اند.



شکل ۱۶- طرحی از ساختار رسپیروسایت [۹۰]

رسپیروسایت با این طراحی و بهره‌گیری از ساختارهای نانومتری می‌تواند به عنوان گلبول قرمز مصنوعی برای اهداف درمانی مورد استفاده قرار گیرد. پژوهشگران به دنبال طراحی نانوماشین‌ها و نانوسیستم‌های مختلفی هستند که بتوانند وظایف بخش‌های مختلف بدن را تقلید و در درمان بیماران ایفای نقش کنند. البته تا رسیدن این پژوهش‌ها به بالین بیماران راه درازی در پیش است اما نانوماشین‌هایی چون رسپیروسایت توانایی انسان در استفاده از فناوری نانو برای حل مشکلات و رفع نیازهای خود را نشان می‌دهند.

## ◇ کاربرد فناوری نانو در تولید زخم‌پوش‌ها

یک حادثهٔ رانندگی را در نظر بگیرید؛ جوانی در اثر تصادف با خودروی سواری در جاده، دچار جراحت عمیق در دست راست و خون‌ریزی شدید از این ناحیه می‌شود. اورژانس جاده‌ای پس از حدود ۱۵ دقیقه به محل می‌رسد و تکنسین‌ها با فشار دادن ناحیهٔ جراحت و بستن تورنیکه<sup>۱</sup> و باندپیچی روی آن، سعی در بند آوردن خون‌ریزی دارند ولی خون‌ریزی شدید است و بند نمی‌آید. در نهایت هم بیمار قبل از رسیدن به مرکز درمانی فوت می‌کند.

این مورد مثالی از موقعیت‌هایی است که در تصادفات رانندگی، جراحات شدید جنگی، بیماری‌های خون‌ریزی دهنده، حین عمل‌های جراحی و غیره موجب خون‌ریزی‌های غیرقابل کنترل و کاهش خون‌رسانی به اندام‌های حیاتی بدن، از جمله مغز و قلب و کلیه، و در نتیجه مرگ بیمار می‌شوند. در واقع، علت مرگ حدود ۵۰ درصد افرادی که به دلیل جراحت پیش از رسیدن به بیمارستان فوت می‌کنند، خون‌ریزی شدید است. آماری از مصدومان تصادفات جاده‌ای نشان داده‌است که حدود ۸۰ درصد قربانیان تصادفات به دلیل خون‌ریزی جانشان را از دست می‌دهند. بنابراین، کنترل خون‌ریزی‌های شدید و حفظ جان بیماران چالشی بسیار مهم و حیاتی است. از طرفی، پس از مهار خون‌ریزی باید بتوان امکان ترمیم<sup>۲</sup> بهتر محل جراحت را فراهم کرد؛ به گونه‌ای که محل زخم به طور کامل و با استحکام بافتی کافی ترمیم شود و از نظر ظاهری نیز بیشترین شباهت را به بافت‌های سالم اطراف داشته‌باشد و اسکار<sup>۳</sup> به جا نگذارد.

برای حل مشکل مهار خون‌ریزی و ترمیم بهتر جراحات‌های بافتی، روش‌های متعددی ارائه و به کار گرفته شده‌اند؛ برای مثال، روش‌های قدیمی کنترل خون‌ریزی که هنوز هم به کار می‌روند، مبتنی بر اعمال فشار بر محل خون‌ریزی هستند و از طریق بستن تورنیکه و پانسمان فشاری یا بخیه‌زدن محل جراحت، سعی در مهار خون‌ریزی دارند. روش دیگری که برای مهار خون‌ریزی و همچنین ترمیم زخم تاحدودی کاربرد داشته، استفاده از زخم‌پوش‌های<sup>۴</sup> طبیعی از موادی مانند عسل، پشم، و کتان است. این زخم‌پوش‌ها اغلب کارایی لازم را ندارند و ضمناً به دلیل جذب ترشحات و چسبیدن به محل زخم، موجب التهاب و عفونت و کند شدن روند ترمیم زخم می‌شوند. نسل جدید زخم‌پوش‌ها به کمک بسپارهای زیستی طبیعی و مصنوعی کارآمدتر ساخته شده‌اند. آنها از جنس الیاف بسپاری طبیعی و پلی‌ساکاریدهایی مانند کیتوسان، سلولز، آلژینات و دکستران و یا پروتئین‌هایی مانند کلاژن، ژلاتین و فیبرین و همچنین الیاف بسپاری مصنوعی مانند پلی‌وینیل الکل<sup>۵</sup> و پلی‌اکریلیک‌اسید<sup>۶</sup> قابل تولید هستند (شکل ۱۷). این بسپارها، به‌ویژه بسپارهای طبیعی، با داشتن خواصی مانند زیست‌سازگاری، ضد میکروبی، ضد التهابی، منقبض‌کنندگی، نرم‌کنندگی و القای آبشار انعقادی<sup>۷</sup>، به مهار خون‌ریزی و ترمیم زخم‌ها کمک بیشتری می‌کنند. همچنین، در تولید داربست‌های نانولیفی مورد استفاده در مهندسی بافت کاربرد دارند.

1-Tourniquet

2-Healing

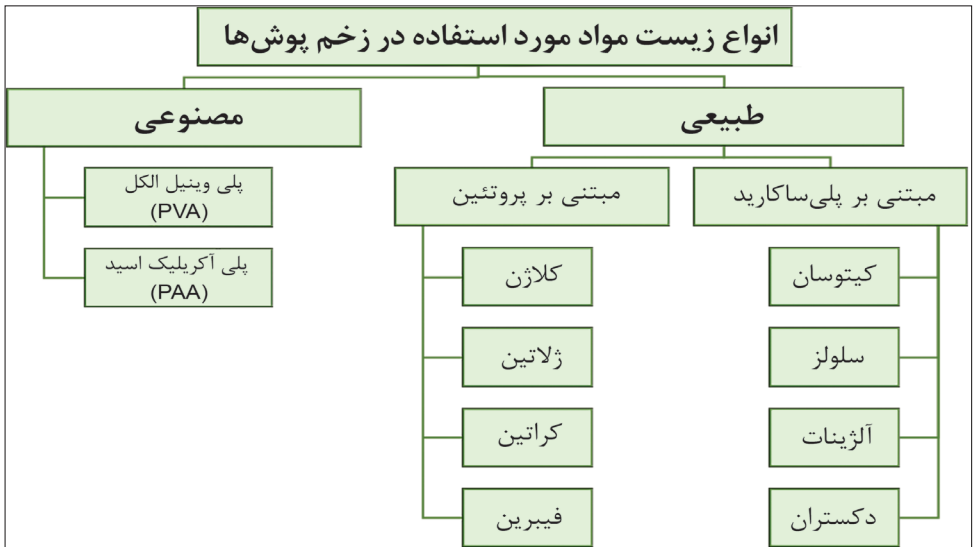
۳- (scar)، نواحی بافت هم‌بندی است که طی فرایند ترمیم زخم، جانشین بافت اصلی آن ناحیه می‌شود و محل ترمیم را بدشکل می‌کند.

4-Wound dressings

5-Polyvinyl alcohol (PVA)

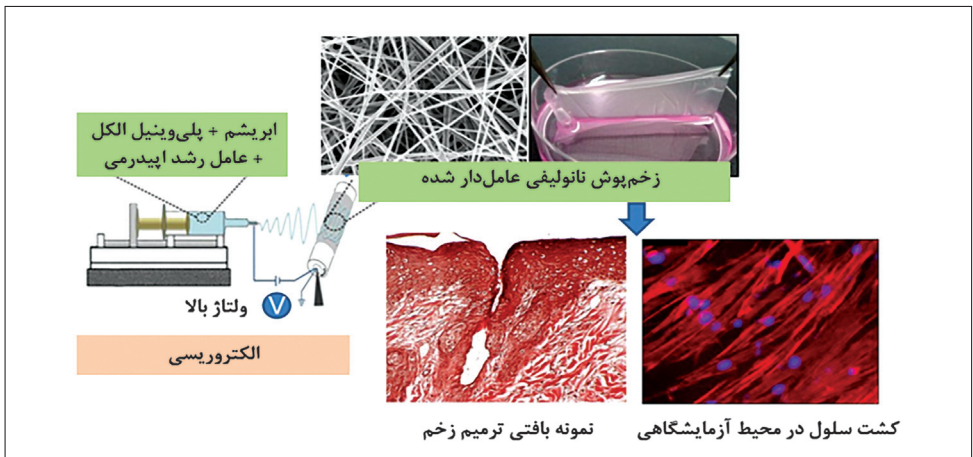
6-Polyacrylic acid (PAA)

7-Coagulation cascade



شکل ۱۷- انواع زیست مواد مورد استفاده در زخم پوش ها

جدیدترین نسل ارائه شده از زخم پوش ها مبتنی بر نانوالیاف بسیاری هستند. همان طور که می دانید، نانوالیاف، نانوساختارهای یک بعدی انعطاف پذیر با قطر مقطع کوچک تر از  $100\text{ nm}$  و نسبت ابعاد بزرگ تر از  $1000$  هستند. نانوالیاف بسیاری زیست سازگار با ویژگی منقبض کنندگی (که موجب انقباض دیواره رگ های خونی می شود)، القای آبشار انعقادی، و جذب کنندگی بالا به دلیل تخلخل زیاد (که موجب جذب خون و ایجاد بستری برای تشکیل لخته می شود) به مهار سریع تر و کارآمدتر خون ریزی کمک می کنند. همچنین، به دلیل جریان داشتن راحت هوا در تماس با زخم در حال ترمیم و اکسیژن رسانی بهتر به آن، خواص ضد میکروبی ذاتی یا از طریق افزودن نانوذرات ضد میکروب از جمله نانوذرات نقره به نانوالیاف و جلوگیری از عفونت و التهاب و نیز بارگذاری مولکول های عامل رشد مانند عامل رشد اپیدرمی<sup>۱</sup> و القای تولید رشته های بافت هم بند موجب ترمیم سریع تر و زیباتر جراحات می شوند (شکل ۱۸).



شکل ۱۸- کاربرد زخم پوش نانولیفی تولید شده به روش الکتروریسی و عامل دار شده با عامل رشد اپیدرمی در ترمیم زخم و کشت سلول [۷۲]



# فصل هفتم:

## نانومواد ضد باکتری

باکتری‌ها همه جا حضور دارند و تقریباً در هر شرایطی قادرند رشد کنند. کافی است یک گوش پاک‌کن استریل را بر تمیزترین سطحی که می‌شناسید بکشید و سپس آن را در محیط کشت قرار دهید. خواهید دید که فقط پس از چند ساعت، میلیاردها باکتری در محیط کشت رشد می‌کنند. این تعداد، نمایندهٔ تنها بیست درصد از باکتری‌های موجودند و مابقی، در محیط کشت نمی‌توانند رشد کنند.

برخلاف تصور عمومی، اکثر باکتری‌ها بیماری‌زا نیستند. این موجودات کوچک را که به طور طبیعی در بدن موجودات زنده وجود دارند، فلور نرمال<sup>۱</sup> می‌نامند؛ برای مثال، به باکتری‌های موجود در روده فلور نرمال روده می‌گویند. فلور نرمال روده به طور طبیعی در فرایند گوارش و هضم غذا دخالت دارد و در بسیاری از موجودات، نبود آن باعث مشکلاتی نظیر اسهال می‌شود. باکتری نام‌آشنای اشریشیا کلای از این دسته باکتری‌هاست.

خوب است بدانید که بسیاری از باکتری‌های بیماری‌زا نیز جزء فلور نرمال بدن محسوب می‌شوند. استافیلوکوکوس اورئوس و استرپتوکوکوس نومونیا به ترتیب باکتری‌های فلور نرمال پوست و دستگاه تنفس فوقانی هستند. این باکتری‌ها در حالت طبیعی با سایر باکتری‌ها رقابت می‌کنند و مانع رشد باکتری‌های بیماری‌زا می‌شوند. مشکل با ضعیف شدن سیستم ایمنی بدن در اثر شرایطی مانند استرس، بی‌خوابی یا ابتلا به ویروس، آغاز می‌گردد. در چنین شرایطی، باکتری‌های فلور نرمال از فرصت استفاده می‌کنند و باعث ایجاد عفونت می‌شوند. استافیلوکوکوس اورئوس<sup>۲</sup> عامل گلودرد است و استرپتوکوکوس نومونیا<sup>۳</sup> بیماری ذات‌الریه را ایجاد می‌کند.

از طرفی، هر موجودی فلور نرمال مخصوص خود را دارد. این باکتری‌ها برای میزبان اصلی خود بیماری‌زا نیستند اما در صورت انتقال به دیگر موجودات، در آنها بیماری ایجاد می‌کنند. برای مثال، باکتری یرسینیا پستیس<sup>۴</sup> به طور طبیعی در کک وجود دارد و جزء فلور نرمال آن محسوب می‌شود اما انتقال آن به چوندگان و نهایتاً انسان، بیماری مهلکی نظیر طاعون را ایجاد می‌کند.

به‌رغم اینکه باکتری‌ها عموماً بیماری‌زا نیستند و در بسیاری از موارد می‌توانند کاربردهای صنعتی و پزشکی داشته باشند، عفونت‌های باکتریایی سالانه جان میلیون‌ها نفر را در سراسر جهان تهدید می‌کند و هزینهٔ بسیار زیادی برای سیستم‌های درمانی کشورها دارد.

برای مقابله با باکتری‌ها، داروهای آنتی‌بیوتیک تجویز می‌شود. این داروها معمولاً منشأ قارچی یا باکتریایی دارند. بسیاری از گونه‌های باکتریایی در رقابت با سایر باکتری‌ها بر سر منابع غذایی، موادی از خود ترشح می‌کنند که می‌تواند سایر گونه‌های باکتریایی را بکشد. این مواد طبیعی را امروزه به‌عنوان دارو به کار می‌برند و از آنها با نام مواد آنتی‌میکروبیال<sup>۵</sup> یا آنتی‌بیوتیک‌ها یاد می‌کنند. کشف اولین آنتی‌بیوتیک، یعنی پنی‌سیلین، در سال ۱۹۲۸ میلادی یکی از نویدبخش‌ترین کشف‌های تاریخ بود؛ زیرا ظهور آن مانع از دست رفتن جان هزاران بیمار در سراسر کره خاکی شد. پیش از کشف پنی‌سیلین، افراد حتی به علت ابتلا به یک گلودرد ساده ممکن بود جان خود را از دست بدهند.

1-Normal flora

2-Yersinia pestis

3-Antimicrobial

به‌رغم چشم انداز بسیار روشنی که انواع آنتی‌بیوتیک‌ها در سالیان اول معرفی‌شان پیش روی سلامت و بهداشت جوامع بشری ترسیم می‌کردند، در سال‌های اخیر مشکل مقاومت گونه‌های میکروبی در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها سلامت انسان‌ها را با خطر بزرگی روبه‌رو کرده است. این مشکل از زمانی شروع شد که استفاده بی‌مورد و بیش از اندازه از آنتی‌بیوتیک‌ها توسط بیماران رواج یافت. قتل‌عام باکتری‌ها به کمک آنتی‌بیوتیک، باعث آن شد که تنها برخی از گونه‌ها و یا حتی گونه‌های تغییر یافته باکتریایی باقی بمانند. دلیل این بقا، ایجاد دسته‌ای از ژن‌های مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک بود که به طور طبیعی در اثر جهش‌های پی‌درپی ایجاد شده بودند. قتل‌عام باکتری‌ها سبب شد که رقابت برای این گونه‌های جدیدالظهور کاهش یابد و آنها فرصت رشد بیشتری پیدا کنند. این امر به‌ظاهر بی‌اهمیت، باعث ایجاد باکتری‌های بیماری‌زایی شد که دیگر به هیچ‌یک از داروهای موجود حساس نبودند. این باکتری‌ها امروزه با نام باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک شناخته می‌شوند.

درک بهتر مقاومت به آنتی‌بیوتیک منوط به شناخت عملکرد آنتی‌بیوتیک‌هاست. آنتی‌بیوتیک‌ها به طور کلی به دو دسته باکتری‌کش<sup>۱</sup> و باکتری‌استاتیک<sup>۲</sup> تقسیم می‌شوند. باکتری‌کش‌ها با تأثیر بر بخش‌های مختلف سلول، نظیر دیواره و غشا، موجب مرگ باکتری می‌شوند. در مقابل، باکتری‌استاتیک‌ها با تأثیر بر فرایندهایی نظیر پروتئین‌سازی، از رشد و تکثیر باکتری‌ها جلوگیری می‌کنند. این موضوع گرچه در مرحله اول باکتری‌ها را نمی‌کشد، با جلوگیری از رشد و تکثیرشان مانع افزایش آنها می‌شود و در نهایت پس از مدتی با رسیدن باکتری‌ها به مرحله مرگ، از آن تعداد آنها می‌کاهد.

آنتی‌بیوتیک‌ها از نظر تأثیرگذاری بر میزبان، به دو گروه طیف‌وسیع<sup>۳</sup> و طیف‌باریک<sup>۴</sup> تقسیم می‌شوند. گروه طیف وسیع، بخش‌ها و فرایندهایی را تحت تأثیر قرار می‌دهند که در بسیاری از باکتری‌ها مشترک است. از این رو قادرند بر طیف گسترده‌ای از باکتری‌ها تأثیر بگذارند. در مقابل، گروه طیف باریک فرایند یا بخش خاصی را هدف قرار می‌دهند که در گروه خاصی از باکتری‌ها قابل مشاهده است.

به‌رغم اینکه امروزه از آنتی‌بیوتیک‌های طیف‌باریک استفاده می‌شود، مشکل مقاومت آنتی‌بیوتیک‌ها همچنان وجود دارد. چنین به نظر می‌رسد که محل تأثیر آنتی‌بیوتیک‌ها، ساختارهای طبیعی و فرایندهای بیوشیمیایی سلول است که وابستگی بسیاری به ساختار ژنتیکی باکتری دارند. از این رو، باکتری قادر است به کمک جهش و سایر فرایندهای تغییر ژنی، ژن مقاومت به آنتی‌بیوتیک را ایجاد کند. به همین دلیل لازم است نسل جدیدی از مواد ضدباکتری ایجاد شود که علاوه بر اختصاصیت سلول هدف (بیشترین تأثیر بر یک نوع باکتری خاص و کمترین تأثیر بر سایر سلول‌ها)، محل تأثیری غیروابسته به ساختار ژنتیکی داشته باشد.

انتظار ساخت چنین ماده‌ای از فناوری نانو، انتظاری بیجا نیست؛ چرا که در حال حاضر، فناوری نانو قادر به عمل در مقیاس‌های زیرسلولی (کمتر از میکرومتر) می‌باشد. در ادامه، ابتدا ابزارهای فناوری نانو در این زمینه معرفی و سازوکارهای هر یک بررسی خواهد شد. در نهایت نیز کاربردهای صنعتی و بالینی این رویکرد جدید مطرح می‌شوند.

- 1-Bactericidal
- 2-Bacteriostatic
- 3-Broad spectrum
- 4-.Narrow spectrum

### نانوذرات نقره:

بدون شک، نانوذرات نقره معروفترین ماده ضدباکتری در فناوری نانو محسوب می‌شوند. امروزه کاربرد این نانوماده را می‌توان در ساخت انواع سطوح و اشیای ضدباکتری مشاهده کرد. سهولت ساخت و کارایی زیاد را می‌توان از دلایل فراوانی کاربرد نانوذرات نقره دانست.

این نانوذرات قادرند از دیواره سلولی باکتری‌ها عبور کنند و همین موضوع، نقش بسیار مهمی در ضدباکتری بودنشان بازی می‌کند. گرچه هنوز ساز و کار دقیق این فرایند ناشناخته است، برخی پژوهش‌ها حکایت از آن دارند که عبور نانوذرات نقره از دیواره سلولی و اتصال آنها به غشا نقشی بسیار کلیدی در این مورد بازی می‌کند.

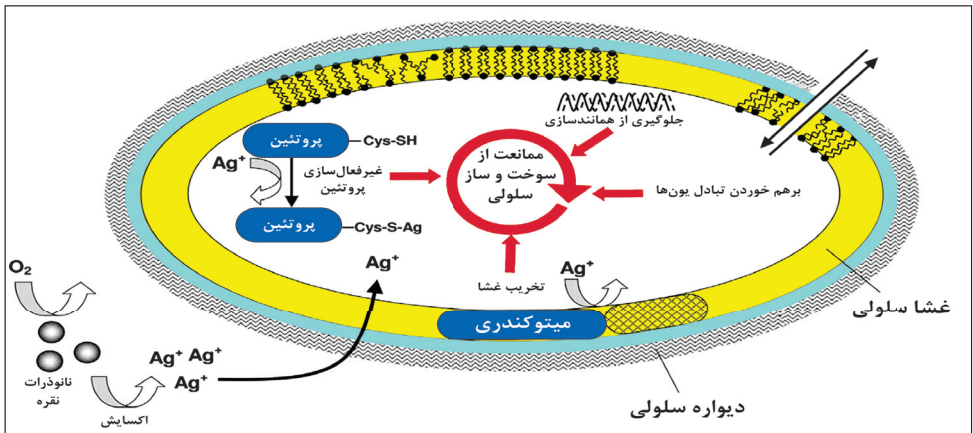
به‌رغم اینکه نقره عنصری حل‌شونده در آب نیست، یون‌های نقره قادرند از طریق یک فرایند اکسایشی از سطح نانوذرات نقره جدا شوند. آزاد شدن یون‌های نقره در دو مرحله اتفاق می‌افتد؛ ابتدا نانوذرات نقره با اکسیژن وارد واکنش می‌شوند و نقره‌اکسید ایجاد می‌کنند. در مرحله بعد، واکنش نقره‌اکسید و یون‌های هیدروژن موجود در محیط باعث آزادی آب و یون نقره می‌شود. مزیت نانومقیاس بودن نقره، سطح تماس بالایی است که برای واکنش‌های آزادسازی یون‌های نقره فراهم می‌کند.

یون‌های نقره برای باکتری‌ها سمی هستند و به چند روش مختلف باعث مرگ آنها می‌شوند. برخی پژوهش‌ها حاکی از آن است که این یون‌ها با ایجاد تغییرات ساختاری در غشای سلول باکتریایی، قادرند تبادلات یونی بین الکترولیت‌های سلولی و خارج سلولی را به هم بزنند. به هم خوردن این تبادلات منجر به از کار افتادن عملکردهای بنیادی سلول و در نهایت، مرگ آن می‌شود. این ویژگی، یون‌های نقره را در گروه مواد باکتری‌کش قرار می‌دهد.

از سوی دیگر، یون‌های نقره تمایل زیادی به اتصال به مولکول‌های زیستی گوگرددار (اغلب پروتئین‌ها) دارند و منجر به غیرفعال شدن آنها می‌شوند. پروتئین‌ها نقش بسیار مهمی در فرایندهای همانندسازی و رونویسی دارند و غیرفعال شدن آنها، باعث از کار افتادن فرایندهای فوق می‌شود. باکتری در شرایطی که قادر به همانندسازی نباشد، پس از مدتی از بین می‌رود. قابلیت اتصال یون‌های نقره به مولکول‌های گوگرددار، آنها را قادر می‌سازد که از طریق باکتری‌استاتیک نیز باعث مرگ باکتری‌ها شوند.

علاوه بر این، تمایل زیاد نانوذرات نقره به اتصال به مولکول‌های دارای فسفر و گوگرد، موجب شکل‌گیری ساختارهای ثانویه‌ای می‌شود که با تأثیرگذاری بر دیواره سلولی باکتری‌ها، منجر به تخریب آن می‌گردند. تخریب دیواره باکتریایی، باعث کاهش مقاومت باکتری در شرایطی مانند حضور نمک با غلظت زیاد می‌شود که خود در نهایت، مرگ سلول باکتریایی را در پی دارد. طرح کلی فرایندهای ضد میکروبی نانوذرات نقره در شکل ۱ نشان داده شده است.





شکل ۱- فرایندهای ضد میکروبی نانوذرات نقره [۹۳]

## نانوذرات روی اکسید:

نانوذرات روی اکسید مواد شناخته شده‌ای هستند که سال‌ها در تولید انواع لوازم آرایشی و بهداشتی از جمله کرم‌های ضد آفتاب مورد بهره‌برداری بوده و از این جهت مورد پژوهش‌های بسیاری قرار گرفته‌اند. اخیراً پژوهش‌هایی در زمینهٔ فعالیت ضدباکتریایی این نانوذرات مطرح شده که در ادامه بررسی خواهند شد.

آزاد شدن گونه‌های فعال اکسیژن<sup>۱</sup> یکی از فرایندهای شاخص در فعالیت ضدباکتریایی نانوذرات روی اکسید محسوب می‌شود. طی این فرایند، گونه‌های فعال اکسیژن نظیر پراکسیدها<sup>۲</sup>، سوپراکسیدها و رادیکال‌های هیدروکسیل در سطح این نانوذرات تشکیل می‌شود. این گونه‌های فعال پس از واکنش‌های شیمیایی پی‌پی، باعث تولید موادی می‌شوند که در برخورد با بخش‌های مختلف سلول باکتریایی، نظیر دیواره، غشا و انواع ماکرومولکول‌ها، آنها را تخریب می‌کنند. همان‌طور که در بخش نانوذرات نقره اشاره شد، تخریب این بخش‌ها موجب از کار افتادن مسیرهای کلیدی سلولی می‌شود و در نهایت، به مرگ سلولی منجر می‌گردد.

همان‌طور که می‌دانید، روی اکسید نوعی نیمه‌رساناست. فرایند آزاد شدن گونه‌های فعال اکسیژن، با ساختار الکترونیکی نانوذرات روی اکسید و تشکیل شدن الکترون-حفره‌ها ارتباط مستقیم دارد. در این فرایند، نانوذرات روی اکسید توسط نور مرئی و فرابنفش تحریک می‌شوند و جفت الکترون-حفره را تشکیل می‌دهند:



حضور حفره در سطح نانوذره، به شکستن مولکول‌های آب و تشکیل یون هیدروژن و رادیکال هیدروکسیل منجر می‌شود:



مولکول‌های اکسیژن در چنین شرایطی تمایل دارند که با الکترون سطح نانوذره واکنش داده، آنیون‌های سوپراکسید تشکیل دهند:

1- Reactive oxygen species

2- Peroxide



آنیون‌های سوپراکسید با یون‌های هیدروژن واکنش داده، رادیکال‌های  $HO_2^{\bullet}$  را تشکیل می‌دهند.



در مرحله آخر، یک رادیکال  $HO_2^{\bullet}$  با یک الکترون و یک یون هیدروژن ترکیب می‌شود و، مولکول هیدروژن پراکسید\* را تشکیل می‌دهد که قادر است از غشا رد شود و برای سلول بسیار سمی است.



یکی دیگر از فرایندهای پیشنهادی برای توجیه فعالیت ضدباکتریایی نانوذرات روی اکسید، آزاد شدن یون‌های است. یون‌های روی قادرند غشای سلول باکتریایی را بشکافند و به سیتوپلاسم راه یابند. ورود این یون‌ها نه تنها باعث تخریب ساختار غشا می‌شود بلکه با تغییر نسبت بار مثبت به منفی، در تبادل مواد بین سلول و محیط اختلال ایجاد می‌کند. اهمیت این فرایند به اندازه‌ای است که در برخی پژوهش‌ها از آن با عنوان فرایند اصلی ضدباکتریایی نانوذرات روی اکسید یاد شده‌است. باید توجه داشت که با انجام هر دو فرایند نانوذرات روی اکسید، در زمره مواد باکتری کش قرار می‌گیرد.

### نانوذرات تیتانیوم دی‌اکسید:

نانوذرات تیتانیوم دی‌اکسید نیمه‌رساناهایی اکسیدفلزی هستند که قادرند با جذب انرژی نور فرابنفش، تشکیل الکترون-حفره دهند و مانع رسیدن نور فرابنفش به سطح زیرین خود شوند. به این دلیل، از نانوذرات دی‌اکسید تیتانیوم همانند نانوذرات روی اکسید در صنایع آرایشی و بهداشتی فراوان استفاده می‌شود.

به سبب توانایی نانوذرات تیتانیوم دی‌اکسید در جذب انرژی نور فرابنفش و تشکیل الکترون-حفره، این مواد نیز همانند نانوذرات روی اکسید قادر به فعالیت فتوکاتالیزتی‌اند و از این رو، بسیاری از پژوهشگران به استفاده از آنها در حوزه مواد ضدباکتری علاقه‌مند شده‌اند. فرایند عمل این نانوذرات همانند نانوذرات روی اکسید، وابسته به ایجاد الکترون-حفره‌ها و تولید گونه‌های فعال اکسیژن است. فعالیت این نانوذرات نیز باکتری کش محسوب می‌شود.

### نانوذرات منیزیم هیدروکسید:

نانوذرات منیزیم هیدروکسید از نانومواد هستند که در صنایع بسیارسازی برای جلوگیری از اشتعال مورد استفاده قرار می‌گیرند. نتایج برخی پژوهش‌ها نشان می‌دهد که در مجاورت رطوبت، لایه‌ای نازک در اطراف این نانومواد تشکیل می‌شود که به علت حضور گروه‌های هیدروکسیل در سطح نانوذره، pH بسیار بالایی دارد. همان‌طور که می‌دانید، ساختار سه‌بعدی درشت‌مولکول‌های زیستی وابستگی بسیاری به pH محیط دارد و برای مثال، پروتئین‌ها در pH های بسیار اسیدی یا بسیار قلیایی، ساختار اصلی خود را از دست می‌دهند و قادر به عمل نیستند. از کار افتادن سیستم پروتئینی یک سلول به معنی مرگ آن است. حضور نانوذرات منیزیم هیدروکسید در محیط باکتری، منجر به ایجاد تزلزل در غشای باکتریایی می‌شود و pH سیتوسول را تغییر می‌دهد که در نهایت با مرگ سلولی همراه است. این فرایند، نانوذرات منیزیم هیدروکسید را در دسته مواد باکتری‌استاتیک قرار می‌دهد.

## ◊ مزایا و معایب استفاده از نانوذرات ضدباکتری

استفاده از نانومواد به عنوان عوامل ضدباکتری، مزایایی نظیر تأثیرگذاری بر نواحی غیروابسته به ژن و ایجاد نشدن مقاومت آنتی‌بیوتیکی دارد اما باید توجه داشت که تأثیر نانومواد ضدباکتری، معمولاً بر ساختارهایی است که بین سلول‌های پروکاریوتی و یوکاریوتی مشترک‌اند و این موضوع، نگرانی‌های زیادی در زمینه احتمال سمی بودن این نانومواد به عنوان عوامل ضدباکتری، به وجود آورده است. یکی از راهکارهای پیشنهادشده جهت رفع این چالش‌ها، استفاده از روش‌های دارورسانی هدفمند است که شامل روش‌هایی برای کاهش عوارض جانبی و افزایش اختصاصیت دارویی می‌باشد.



# فصل هشتم:

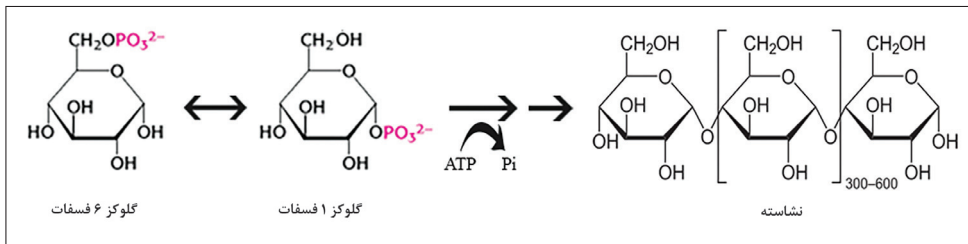
نانوزیست سنتز

## مقدمه:

نگاهی به مقالات و پژوهش‌های انجام‌شده در ایران، به‌ویژه در سطح دانش‌آموزی، نشان از تمایل جامعه علمی به استفاده از روش نانویست‌سنتر<sup>۱</sup> دارد. با این حال، نگاهی گذرا به درون‌مایه این مقالات، درک ناصحیح نسبت به این حوزه را آشکار می‌کند. در این بخش، پس از بررسی تعریف و ماهیت نانویست‌سنتر، مزایا و معایب این رویکرد و امکان استفاده از این روش‌ها در مقیاس صنعتی بررسی خواهد شد.

## نانویست‌سنتر چیست؟

به منظور درک بهتر نانویست‌سنتر، ابتدا لازم است به مفهوم زیست‌سنتر<sup>۲</sup> نگاهی بیندازید. زیست‌سنتر فرایندی چند مرحله‌ای است که به واسطه آنزیم به آن سرعت داده می‌شود (کاتالیز شدن). طی این فرایند، پیش‌ماده‌ها در بدن موجودات زنده به محصولات جدیدی تبدیل می‌گردند. به طور معمول، در پیکره جانداران چنین فرایندی برای ساخت درشت‌مولکول‌ها<sup>۳</sup> (قند، لیپید، پروتئین و اسیدنوکلئیک) و با هدف ذخیره سازی مواد مورد نیاز بدن انجام می‌گیرد. سنتز نشاسته<sup>۴</sup> نمونه‌ای نام آشنا از زیست‌سنتر است. گیاهان برای سنتز این درشت‌مولکول، مولکول‌های گلوکز را طی فرایندی آنزیمی به یکدیگر متصل می‌کنند و به ساختار رشته‌ای نشاسته تبدیل می‌نمایند. فرایند زیست‌سنتر مولکول‌های نشاسته در شکل ۱ به اختصار نشان داده شده‌است.



شکل ۱- فرایند زیست‌سنتر نشاسته از مولکول‌های گلوکز

پژوهش‌های صورت‌گرفته در حوزه نانویست‌فناوری نشان می‌دهد که طی بسیاری از فرایندهای زیست‌سنتر، نانومواد و نانوساختارها نیز به عنوان ماده جانبی تولید می‌شوند. چنین مشاهده‌ای، استفاده از موجودات زنده برای ساخت نانوساختارها را به عنوان رویکردی نوین در این حوزه مطرح کرد که امروزه از آن با نام نانویست‌سنتر یاد می‌شود. در واقع، نانویست‌سنتر روشی برای تولید ساختارهای نانومقیاس است که در آن از موجودات زنده برای ساخت نانوساختارها بهره‌برداری می‌شود.

در حال حاضر، روش‌های شیمیایی مورد استفاده در ساخت نانوساختارها، نظیر رسوب بخار شیمیایی (CVD)<sup>۵</sup> منجر به تولید مواد جانبی سمی نظیر کربن مونوکسید (CO) و هیدروژن فلئوئورید (HF) می‌شوند که برای موجودات زنده و محیط زیست مخاطرات بسیاری دارد. تأثیرات مخرب روش‌های شیمیایی بر

1-Nano biosynthesis

2-Biosynthesis

3-Macromolecule

5-Chemical Vapor Deposition

۴ - قند ذخیره‌ای گیاهان

محیط زیست به گونه‌ای است که پژوهشگران را با چالش بزرگی برای یافتن روش‌های بهینه‌تر و داشته است. برتری نانوزیست‌سنتر نسبت به روش‌های شیمیایی مرسوم این است که فرایندهای طبیعی زیستی در دمای محیط انجام می‌دهند و مشکلات ناشی از فرایندهای دمای بالا را رفع می‌کنند. همچنین، محصولات جانبی آنها کاملاً زیست‌تخریب‌پذیر و زیست‌سازگارند.

در نانوزیست‌سنتر دو رویکرد وجود دارد:

● استفاده مستقیم از موجودات زنده به عنوان نوعی کارخانه‌ای طبیعی برای سنتز نانوساختارها

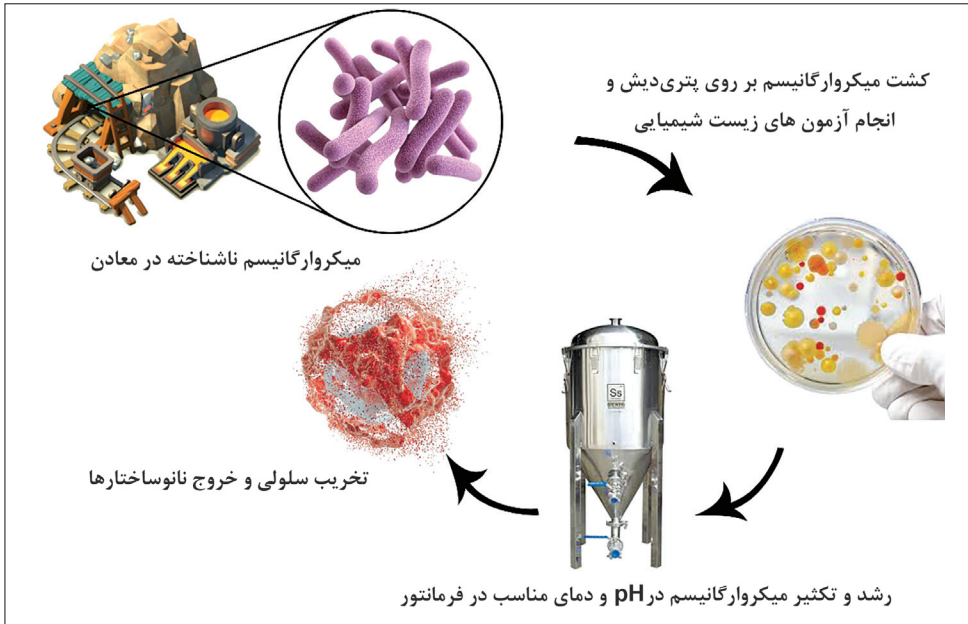
● الهام گرفتن و تقلید از فرایندهای طبیعی در پیکره موجودات زنده برای سنتز نانوساختارها

در رویکرد اول، معمولاً از باکتری‌ها، قارچ‌ها و گیاهان استفاده می‌شود. انتخاب گونه مورد استفاده در این رویکرد بر اساس دانش پیشین نسبت به فرایندهای زیست‌شیمیایی گونه‌ها و زیستگاه آنها انجام می‌شود. در ادامه ضمن بررسی یک شرایط فرضی، رویکرد اول بررسی خواهد شد.

فرض کنید نوعی میکروارگانیسم ناشناخته در شرایط بی‌هوازی معادن گوگرد یافت شده است. پژوهشگران علوم میکروبی پیش از ورود به فرایند آزمایش‌های دقیق مولکولی، از این مشاهده چنین نتیجه می‌گیرند که احتمالاً میکروارگانیسم ناشناخته، مجموعه آنزیم‌هایی دارد که آن را قادر به متابولیسم غلظت‌های بالای گوگرد می‌کند. در چنین شرایطی، گمان می‌رود که احتمالاً این میکروارگانیسم قادر به تولید نانوساختارهای گوگرد نیز خواهد بود.

بررسی‌های دقیق‌تر بیوشیمیایی پس از تأیید فرضیه‌ها، واکنش‌های تولید نانوساختار را شناسایی و پیش‌ماده مورد استفاده آنها را به‌طور دقیق مشخص می‌کنند. گام بعدی، رشد دادن میکروارگانیسم در شرایطی است که بتواند نانوساختار گوگرد تولید کند. چنین شرایطی شامل حضور پیش‌ماده لازم و شرایط بهینه رشد نظیر pH و دماست. در انتها پس از تولید نانوساختارها، لازم است آنها از محیط رشد میکروارگانیسم جدا شوند. این مرحله بسیار سخت و هزینه‌بر است؛ زیرا نانوساختارها به صورت درون سلولی یا برون سلولی ساخته شده‌اند. نانوساختارهای برون سلولی طی یک مرحله صاف کردن، جداسازی می‌شوند اما برای جداسازی نانوساختارهای درون سلولی لازم است ابتدا سلول‌ها شکافته شوند. البته این امر به مرگ سلولی و رها شدن محتویات آن منجر می‌گردد که جداسازی را نسبت به قبل دشوارتر می‌کند.

با توجه به کوچک بودن نانومواد و دشواری جداسازی در این مقیاس، معمولاً مواد سنتز شده با این رویکرد در مقیاس صنعتی تولید نمی‌شوند؛ چرا که هزینه زیاد خالص‌سازی، توجیه اقتصادی تولید آنها را کاهش می‌دهد. به همین دلیل، پژوهشگران به منظور تولید در مقیاس صنعتی، از رویکرد دوم استفاده می‌کنند که در ادامه معرفی خواهد شد. فرایند رویکرد اول در شکل ۲ به اختصار نشان داده شده است.



شکل ۲- طرحی کلی از رویکرد اول نانوزیست سنتز؛ استفاده مستقیم از موجودات زنده به عنوان نوعی کارخانه‌ای طبیعی برای سنتز نانوساختارها

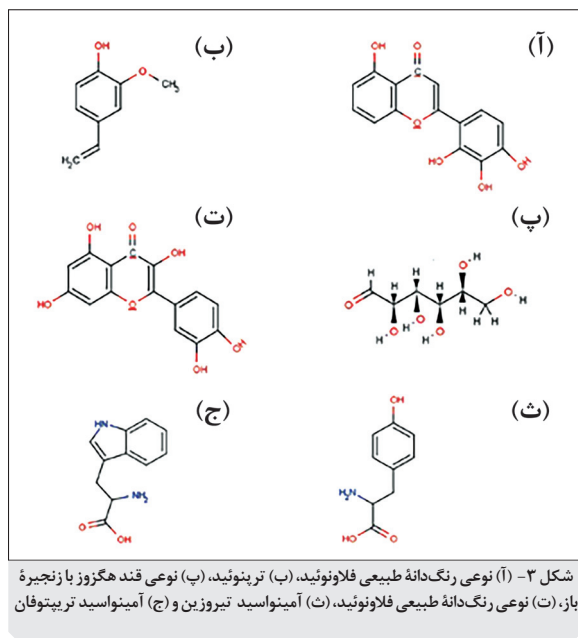
برای توضیح رویکرد دوم، بار دیگر به مثال بالا بازگردید. به یاد آورید که در رویکرد اول پس از شناخت واکنش‌های دخیل در سنتز نانوساختارهای طبیعی، پیش‌ماده و شرایط لازم برای تولید آن در اختیار میکروارگانیسم قرار می‌گرفت تا خود میکروارگانیسم آن را بسازد. در رویکرد دوم با تقلید از محیط و فعل و انفعالات طبیعی بدن جاندار، شرایط انجام گرفتن واکنش‌های یافته‌شده در آزمایشگاه فراهم می‌گردد و نانوساختارها در غیاب خود میکروارگانیسم سنتز خواهند شد.

چنین رویکردی به تولید نانوساختارهایی با خلوص بالا منجر می‌شود که به فرایندهای جداسازی پیچیده نیاز ندارند. علاوه بر این، دشواری یافتن و حفظ شرایط بهینه رشد یک میکروارگانیسم در مقیاس صنعتی، که از چالش‌های رویکرد اول محسوب می‌شود، در رویکرد دوم وجود ندارد. در جدول ۱ چند نمونه از میکروارگانیسم‌های مورد استفاده در نانوزیست سنتز را مشاهده می‌کنید.

جدول ۱- نمونه‌هایی از فرایند نانوزیست سنتز با رویکرد دوم			
میکروارگانیسم	نانوذره تولیدی	اندازه ذرات	درون سلولی / برون سلولی
باکتری <i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	طلا	۱۵-۳۰ نانومتر	برون سلولی
مخمر <i>Candida glabrata</i>	کادمیم سولفید	۲۰ انگستروم	درون سلولی
مخمر MKY3	نقره	۲ تا ۵ نانومتر	برون سلولی



برای مثال، در رویکرد دوم با تقلید از واکنش‌های طبیعی بدن جانداران، از متابولیت‌هایی نظیر ترپنوئیدها<sup>۱</sup>، پلی‌فنول‌ها، قندها و پروتئین‌های موجود در بدن جانداران، به منظور کاهش یون‌های فلزی استفاده شده‌است که در نهایت به تولید نانوذرات فلزی می‌انجامد. در شکل ۳ ساختار شیمیایی تعدادی از این متابولیت‌ها نشان داده شده‌است.



رویکرد دوم نانوزیست‌سنتر، به یافتن روش‌های طبیعی هوشمندانه‌ای برای تولید صنعتی بیش از ۶۰ نوع نانوساختار منجر شده است که از مهم‌ترین آنها می‌توان نانوذرات آهن ( $Fe_3O_4$ )، کلسیم کربنات ( $CaCO_3$ ) و سیلیکا ( $SiO_2$ ) را نام برد.

باید توجه داشت که وقتی از تولید در مقیاس صنعتی با روش نانوزیست‌سنتر صحبت می‌شود، منظور مقیاس‌های آزمایشگاهی و تحقیقاتی (در حدود چند گرم) است و برتری روش‌های مرسوم شیمیایی هنگامی آشکار می‌شود که مقادیری در مقیاس چند تن مورد نیاز باشد. در حال حاضر، تولید نانومواد به کمک نانوزیست‌سنتر در چنین مقادیری بسیار هزینه‌بر است و عملاً صرفه اقتصادی ندارد. با این حال، مزایای استفاده از نانوزیست‌سنتر به گونه‌ای است که پژوهشگران را به جست‌وجوی روش‌های خلاقانه، برای استفاده صنعتی از این روش واداشته است.



# فصل نهم:

نانو و گیاهان

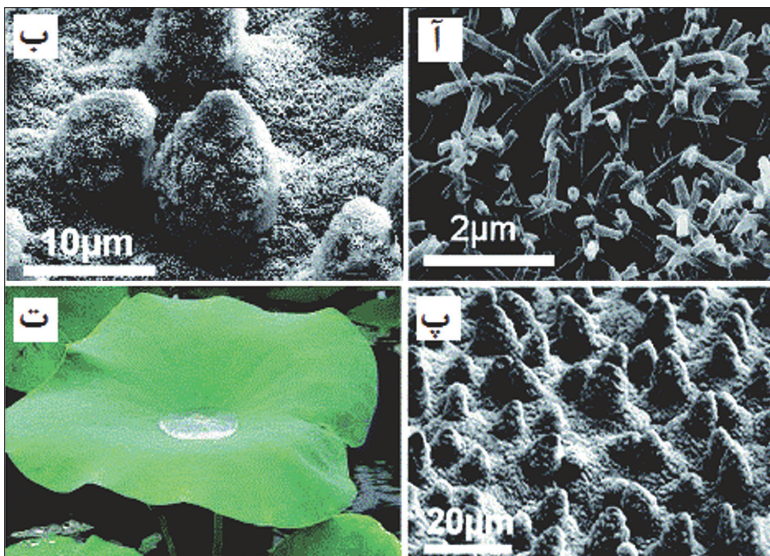
## مقدمه:

در بخش‌های پیشین، که بیشتر بر مباحث پزشکی و دارویی متمرکز بودند، با کاربردهای مختلف فناوری نانو در حوزه‌های مختلف زیستی آشنا شدید. در این بخش، کاربردهای فناوری نانو در کشاورزی بررسی خواهد شد. بررسی پیش از پرداختن به این کاربردها، ابتدا برای درک ارتباط تنگاتنگ نانو و گیاهان، چند مثال ویژه بررسی خواهند شد.

## نانوساختارهای طبیعی موجود در گیاهان

در مقدمه گفته شد که سلول به عنوان پایه ساختارهای زیستی، اعمال مختلف خود را توسط نانوساختارها و نانوسیستم‌هایی هوشمند و با کارایی بالا انجام می‌دهد. در واقع، نانوساختارها نقش مهمی در ایجاد بسیاری از ویژگی‌های موجودات زنده دارند.

شاید شناخته‌شده‌ترین مثال نانوساختارهای طبیعی موجود در گیاهان، مربوط به اجزای نانوساختار روی برگ‌های گیاه *Nucifera Nelumbo* یا همان لاله مردابی است که موجب آب‌گریزی و خودتمیزشوندگی گیاه می‌شود و به اثر لوتوس<sup>۱</sup> معروف است (شکل ۱). اثر لوتوس را اولین بار ویلهلم بارتلوت<sup>۲</sup> در سال ۱۹۹۷ در مقاله‌ای مطرح کرد. این دانشمند در مقاله خود، اثر خودتمیزشوندگی برگ‌های این گیاه را به ریزساختار سطح برگ‌ها نسبت داد که به وسیله بلورهایی از جنس موم پوشش داده شده‌اند. البته اثر لوتوس به برگ‌های لاله مردابی محدود نیست و در ساختارهای طبیعی زیادی دیده می‌شود که نمونه‌هایی از آنها در شکل ۲ نشان داده شده‌اند.



شکل ۱- از چپ به راست با افزایش بزرگ‌نمایی، جزئیات بیشتری از ساختار سطح برگ لاله مردابی دیده می‌شود، در تصویر ت اثر لوتوس و در تصویر آ، بلورهایی نانومتری قابل مشاهده‌اند [۱۰]

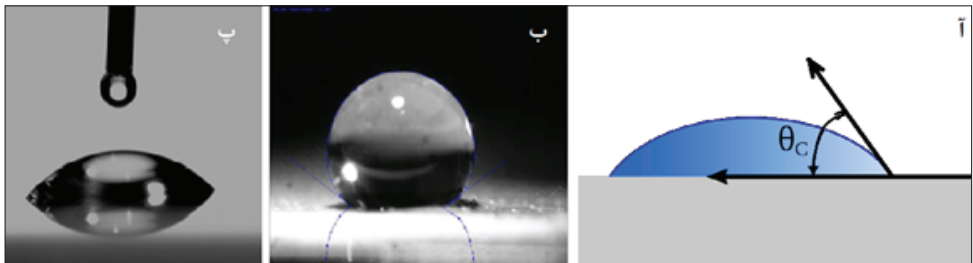
1-Lotus effect

2-Wilhelm Barthlott

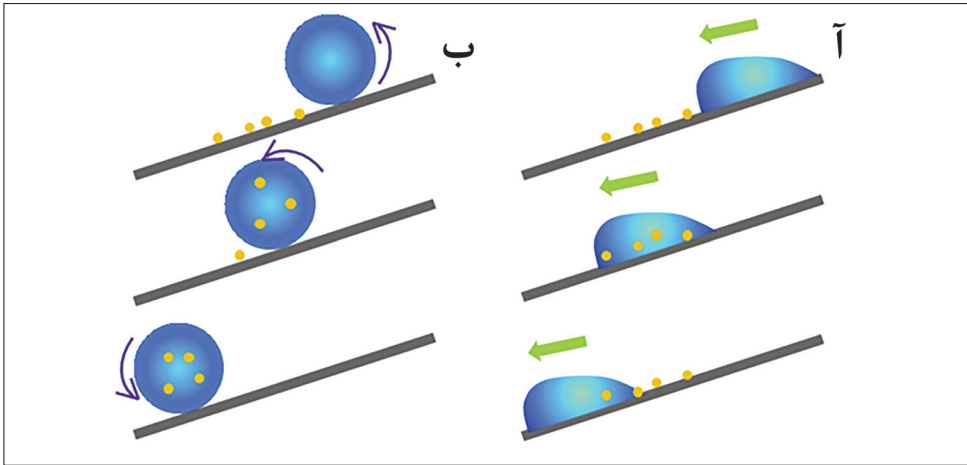


شکل ۲- نمونه‌هایی از ساختارهای طبیعی که اثر لوتوس در آنها دیده می‌شود [۱۰۱]

وجود این نانوبلورها که اندازه‌شان در حد چند ده نانومتر است، باعث افزایش زاویه تماس قطرات آب با سطح گیاه به بیش از ۱۵۰ درجه می‌شود که به سطح خاصیت ایرآب‌گریزی می‌دهد. همان‌گونه که در شکل ۳ قابل مشاهده است، چنین زاویه تماس بزرگی مانع آن می‌شود که قطرات آب سطح گیاه را تر کنند؛ در نتیجه، نیروهای پیوستگی بین مولکول‌های آب و تمایل به کاهش سطح تماس با برگ، موجب می‌شود که قطرات آب شکل کروی خود را حفظ کنند و سطح برگ را تر نکنند. هنگام لغزیدن و سرخوردن این قطرات کروی، آلودگی‌های موجود در مسیر به آنها می‌چسبند و از سطح دور می‌شوند (شکل ۴). در واقع، توانایی قطره آب در زدودن آلودگی‌ها از سطح، به زاویه تماس قطره با سطح بستگی دارد. زاویه تماس در شکل ۴-ب از شکل ۴-آ بیشتر است. با افزایش این زاویه، قطره تماس کمتری با سطح و توانایی بیشتری برای زدودن آلودگی‌های سطحی خواهد داشت. این پدیده که باعث می‌شود سطح برگ‌های لاله مردابی همواره تمیز بماند، خودتمیزشوندگی نام دارد.



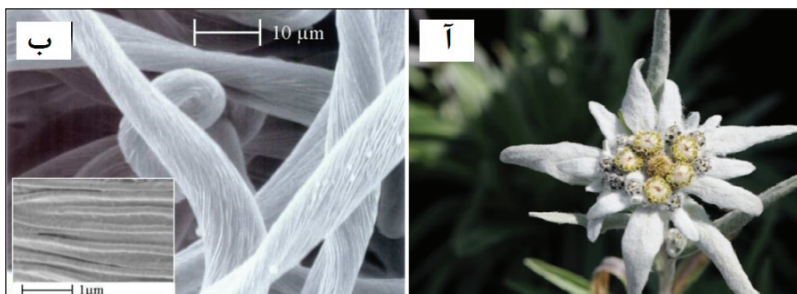
شکل ۳- (آ) نحوه تعیین زاویه تماس مایع با سطح، (ب) نحوه قرارگیری قطره آب روی سطح آب‌گریز، (پ) نحوه تر شدن سطح معمولی توسط قطره آب



شکل ۴- حرکت قطره آب روی (آ) سطح معمولی (زاویه تماس کمتر از ۱۵۰ درجه) (ب) سطح آب‌گریز (زاویه تماس بیش از ۱۵۰ درجه) و نحوه زدودن ذرات گرد غبار از روی سطح آب‌گریز [۱۰۱]

دانشمندان و پژوهشگران حوزه‌های مختلف با الهام‌گرفتن از این اثر، از ویژگی خودتمیزشوندگی در حوزه‌های مختلف استفاده کرده‌اند. برای مثال، پارچه‌های آب‌گریزی که در صنعت نساجی تولید می‌شوند، به شست‌وشوی کمتری نیاز دارند؛ بنابراین، باعث کاهش مصرف آب و انرژی می‌شوند و عمر طولانی‌تری دارند. مثال دیگر مربوط به سلول‌های خورشیدی است. براساس تحقیقات انجام‌شده، مهم‌ترین مشکل پیش روی بشر در سال‌های آینده، تأمین انرژی خواهد بود. پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۵۰ نیاز انسان به انرژی دو برابر خواهد شد که به دلیل تجدیدناپذیر بودن و مشکلات زیست محیطی که منابع عمده انرژی مانند سوخت‌های فسیلی دارند، بخش عمده‌ای از این انرژی باید از طریق انرژی‌های تجدیدپذیر تأمین شود. یکی از راه‌حل‌های نویدبخش در حوزه تأمین انرژی، سلول‌های خورشیدی هستند، اما این سلول‌ها مانند هر فناوری دیگر، مشکلات خاص خود را دارند؛ برای مثال، با توجه به اینکه سلول‌های خورشیدی در هوای آزاد قرار دارند، احتمال آلوده شدن سطح آنها در اثر عوامل محیطی از جمله گرد و خاک و قطرات باران زیاد است. این آلودگی‌ها به نحو چشمگیری مانع رسیدن نور خورشید به بخش‌های مولد سلول می‌شوند و بازده سلول خورشیدی را به شکل فزاینده‌ای کاهش می‌دهند. استفاده از اثر خود تمیزشوندگی لوتوس می‌تواند احتمال کثیف شدن سطح سلول‌های خورشیدی را کاهش دهد و تمیز کردنشان را آسان‌تر سازد.

مثال دیگر از نانوساختارهای موجود در گیاهان، ساختارهای جاذب امواج فرابنفش در گیاه *nivale Leontopodium* یا سپیدگوهر آلپ است. این گیاه در رشته کوه‌های آلپ در ارتفاعی حدود ۳۰۰۰ متری، جایی که شدت اشعه فرابنفش بسیار زیاد است، رشد می‌کند. پرتوهای پرنانرژی فرابنفش برای انواع سلول‌های زنده مضرند و آسیب‌های فراوانی به آنها وارد می‌کنند؛ بنابراین، یک گیاه باید سازوکار ویژه‌ای برای زیستن و در امان ماندن در چنین ارتفاعی را داشته باشد. راه حل گیاه سپید گوهر آلپ برای ایمنی در این شرایط، استفاده از نانوساختارهاست. گل‌های این گیاه اشعه فرابنفش را به وسیله ساختارهایی نانومتری به شکل رشته‌های توخالی، که در حاشیه گل قرار دارند، جذب و امواج طیف مرئی را بازتاب می‌کنند و بنابراین به رنگ سفید دیده می‌شوند (شکل ۵). جذب امواج پرنانرژی محدوده فرابنفش، گیاه را در برابر آسیب‌هایی که ممکن است گیاهان در این ارتفاع ببینند، محافظت می‌کند.



شکل ۵- (آ) گل سفیدرنگ گیاه *Leontopodium nivale* و (ب) تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از ساختارهای رشته‌ای شکل روی برگ‌ها؛ تصویر الحاقی در شکل ۵-ب نشان دهنده ساختارهای رشته‌ای نازکی هستند که رشته‌های بزرگ‌تر، از آنها ایجاد شده‌اند.

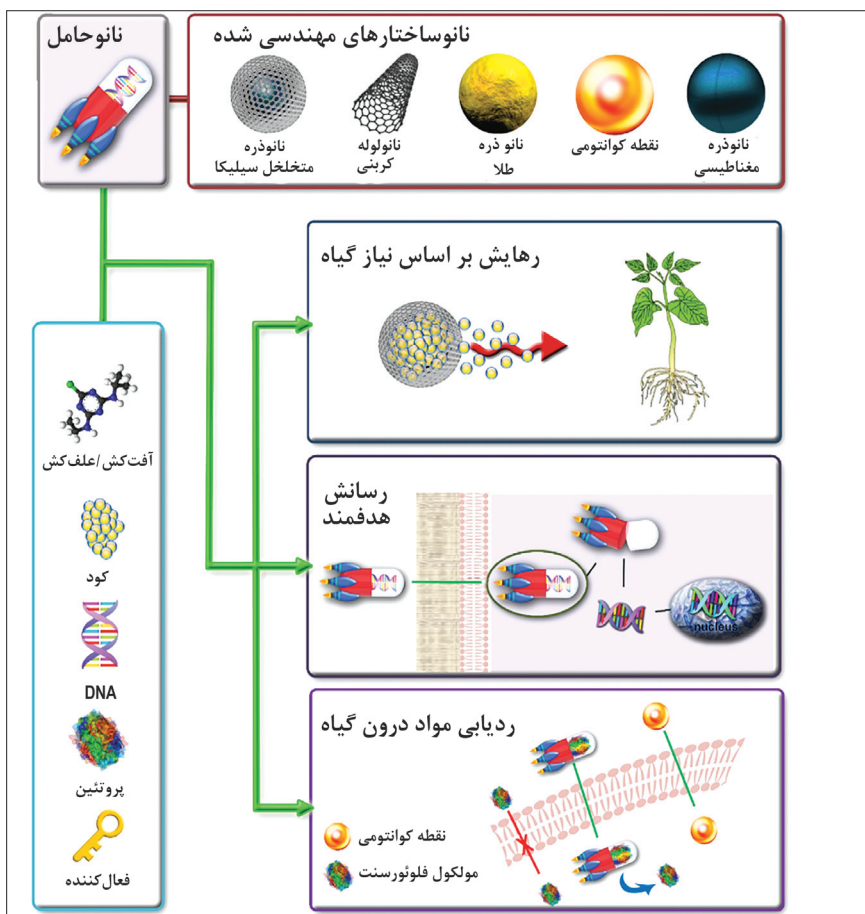
البته، داستان نانوساختارها و گیاهان به این مثال‌ها ختم نمی‌شود. دانشمندان از زاویه‌ای دیگر نیز به این موضوع پرداخته‌اند و سعی کرده‌اند عملکرد گیاهان را توسط نانوساختارهای ساخته شده در آزمایشگاه تقلید کنند. یکی از بهترین مثال‌های این حوزه، فتوسنتز مصنوعی است. فتوسنتز فرایندی است که طی آن، انرژی نوری ذخیره و به انرژی الکتروشیمیایی تبدیل می‌شود. در فتوسنتز طبیعی، اجزای طبیعی گیاهان چون کلروفیل‌ها نقش دارند. نانوساختارهای طراحی شده برای فتوسنتز مصنوعی، باید بتوانند نقش اجزای مختلف گیاه را تقلید کنند. فتوسنتز در گیاهان، در کنار تولید اکسیژن، غذا و انرژی مورد نیاز گیاهان را نیز تأمین می‌کند. پژوهشگران در تلاش‌اند که با الهام‌گیری از این فرایند، سازوکاری آزمایشگاهی برای تولید سوخت‌هایی چون متان بیابند.

## ◆ نانوفناوری گیاهی

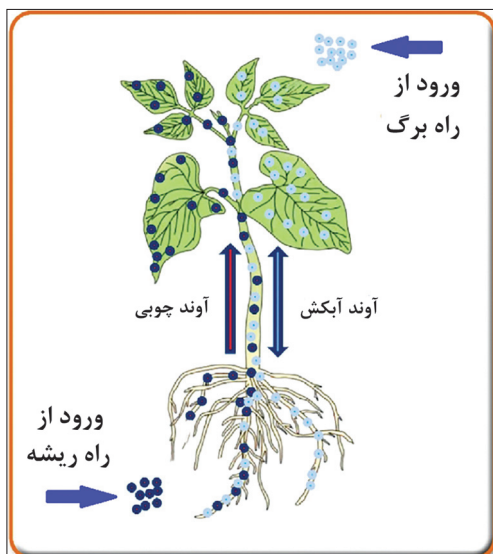
نانوفناوری گیاهی<sup>۱</sup> کاربرد فناوری نانو در علوم گیاهی و توسعه محصولات کشاورزی است. نانوفناوری گیاهی این توانایی را دارد که در سیستم‌های کنونی تولید محصولات گیاهی تغییرات چشمگیری ایجاد کند. مهم‌ترین کاربردهای فناوری نانو در حوزه علوم گیاهی شامل ره‌ایش کنترل شده مواد مورد استفاده در کشاورزی (نانوکودها<sup>۲</sup>، نانوافت‌کش‌ها<sup>۳</sup>، نانوعلف‌کش‌ها<sup>۴</sup>)، رسانش هدفمند مولکول‌های زیستی (فعال کننده‌های رشد، پروتئین‌ها و سایر مولکول‌های زیستی) و نانوحسگرهاست (شکل ۶).

نانومواد در اولین قدم باید بتوانند وارد ساختار گیاه شوند و به بخش مورد نظر خود بروند تا اثر بهبود دهنده‌ای را که برای آن طراحی شده‌اند، ایجاد کنند. راه‌های اصلی انتقال نانومواد به گیاهان در شکل ۷ نشان داده شده است. نانومواد از دو راه اصلی به گیاهان می‌رسند: ریشه و برگ. آنها برای انتقال به بخش‌های مختلف گیاه، باید از سد‌های مختلفی از جمله غشا و دیواره سلولی، فضاهای بین دیواره سلولی سلول‌های مجاور، و منافذ سیستم آوندی عبور کنند که همین امر، باعث محدودیت اندازه نانومواد می‌شود. البته نانومواد نیز راهکارهای ویژه‌ای برای غلبه بر این محدودیت دارند. آنها می‌توانند با تغییر ساختار گیاه، اندازه این منافذ را تغییر دهند یا منافذ جدید و بزرگ‌تری ایجاد کنند که ورود و انتقالشان را آسان‌تر می‌سازد.

- 1- Phytanotechnology
- 2-Nanofertilizer
- 3-Nanopesticide
- 4-Nanoherbicide



شکل ۶- کاربردهای فناوری نانو در علوم گیاهی و کشاورزی [۱۰۲]



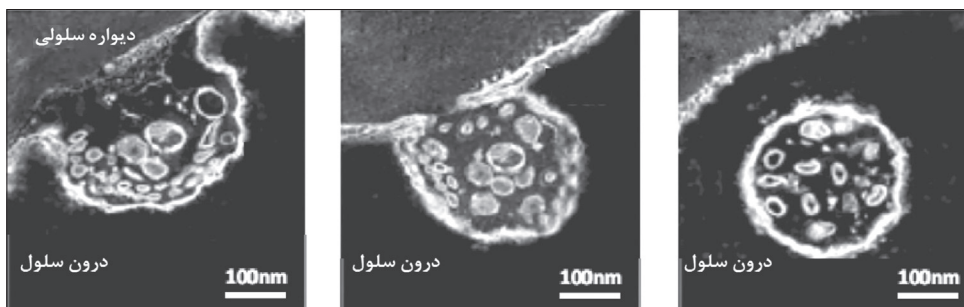
شکل ۷- راههای ورود نانومواد به گیاهان [۱۰۲]

نانوذرات مهندسی شده‌ای که از آنها در کشاورزی استفاده می‌شود می‌توانند ویژگی‌هایی چون رهایش هدفمند و کنترل شده، قابلیت برنامه‌ریزی و خودتنظیمی داشته باشند. برای مثال، این نانوذرات می‌توانند مواد درون خود را در هنگام نیاز گیاه و یا در صورت تغییر شرایط محیطی رها سازند. این ویژگی سبب کاهش نیاز به استفاده از موادی چون کودها یا سم‌های گیاهی می‌شود و میزان آسیب‌رسانی این مواد به محیط زیست را کاهش می‌دهد. همچنین، رهایش وابسته به زمان مورد نیاز گیاه از تبدیل زود هنگام این مواد به شکل غیرقابل استفاده برای گیاه جلوگیری می‌کند.



برای مثال، استفاده از آزنیم‌های متابولیسم اوره در ساختار نانوذرات متخلخل سیلیکا باعث کنترل رهایش نیتروژن از اوره در اثر واکنش آب‌کافت می‌شود و از اتلاف نیتروژن و نرسیدن آن به گیاه جلوگیری می‌کند. مثال دیگر رهایش کنترل‌شده، نانوذرات آپاتیت هستند که فسفر را به آرامی و بر اساس نیاز گیاه و تغییر شرایط خاک آزاد می‌کنند تا هم نیاز گیاه به طور کامل برطرف شود و هم منابع آبی آلوده نشوند. همچنین، استفاده از علف‌کش‌های مبتنی بر فناوری نانو باعث آن می‌شود که کشاورزان برای جلوگیری از رشد علف‌های هرز یا کنترل آنها، مقدار کمتری علف‌کش مصرف کنند. نقش دیگر این نانومواد، حفاظت از مواد مورد استفاده در کشاورزی، جلوگیری از تخریب این مواد و افزایش عمر آنهاست که باز هم باعث صرفه‌جویی در مصرف این مواد می‌شود. برای مثال، نانوذرات متوسط‌حفره سیلیکا می‌توانند آفت‌کش‌ها را در فضای درونی خود جای دهند. این نانوذرات، علاوه بر رهایش کنترل‌شده آفت‌کش، از آسیب‌دیدن آن در اثر نور خورشید جلوگیری می‌کنند. نانوذرات متخلخل سیلیکا در صورت عامل‌دار شدن می‌توانند مانع مرگ گیاهان توسط حشرات شوند. حشرات لایه مومی چربی روی کوتیکول برگ‌ها را از بین می‌برند و سبب تبخیر آب درون گیاه و مرگ آن می‌شوند؛ در حالی که نانوذرات را می‌توان به گونه‌ای طراحی کرد که از این کار پیشگیری کنند.

دیگر کاربرد نانومواد، در رسانش مولکول‌های زیستی چون اسیدهای نوکلئیک و پروتئین‌ها و امکان دست‌کاری ژنتیکی و تنظیم سوخت‌وساز گیاهان است. برای این کار می‌توان از نانولوله‌ها کربنی، نانوذرات طلا، نانوذرات مغناطیسی، نقاط کوانتومی و نانوذرات بر پایه نشاسته استفاده کرد. استفاده از نانوذرات مهندسی‌شده برای این هدف، نسبت به روش‌های سابق رسانش مزایای قابل توجهی دارد. مقدار مورد نیاز DNA برای ردیابی یک رسانش موفق در این روش بسیار کمتر از روش‌های سابق است؛ حدود ۱۰۰۰ برابر کمتر! این مقایسه نشان‌دهنده بازده و دقت بالاتر استفاده از نانومواد برای رسانش هدفمند است. از طرفی، نانومواد امکان رسانش چند ماده مختلف به صورت هم‌زمان (برای مثال DNA و فعال‌کننده ژن یا چند ژن مختلف) را دارند. همچنین، اصلاح سطحی نانوذرات به وسیله شناساگرهای زیستی، این امکان را به پژوهشگران می‌دهد که مواد مورد نظر خود را با دقت بسیار بالا به هدف برسانند. در نهایت، بر خلاف روش‌های معمول، نانوذرات امکان انتقالات موضعی به یک سلول یا یک بافت منفرد را دارند. در شکل ۸ تصویری واقعی از رسانش مواد به درون سلول به وسیله نانومواد نشان داده شده است.



شکل ۸- نحوه انتقال نانومواد به درون سلول به وسیله فرایند اندوسیتوز - میکروسکوپ فلوروسانس [۱۰۲]

البته باید به این نکته توجه کرد که استفاده از نانومواد در تولید محصولات گیاهی و کشاورزی، ارتباط مستقیمی با سلامت انسان‌ها دارد. در بخش مهمی از پژوهش‌ها اثر این نانومواد بر سلامت انسان و بخش‌های مختلف زنجیره غذایی بررسی می‌شود.



# فصل دهم:

نانوسم شناسی

یکی از مواردی که به هنگام کار با انواع نانومواد، به‌ویژه نانوذرات و بسیاری از نانو ساختارهای یک بعدی همواره باید مد نظر قرار گیرد این است که این نانومواد به دلیل ابعاد بسیار کوچکی که دارند، به راحتی می‌توانند از راه‌های مختلف جذب بدن و وارد فضای درون سلولی شوند. این امر ممکن است با خطرهای فراوان برای سلامت انسان همراه باشد. از این رو، بررسی امکان مسمومیت انسان با انواع نانومواد امری ضروری است. باید این نکته را مد نظر قرار داد که ورود هدفمند و برنامه‌ریزی شده نانومواد، مانند انواع حامل‌های نانودارو، با ورود ناخواسته آنها متفاوت است و خطری در پی ندارد.

## خطرات نانومواد برای بدن انسان

فناوری نانو و محصولات آن در حال تبدیل شدن به بخشی از زندگی همه انسان‌هاست؛ از کارکنان کارخانه‌ها و شرکت‌های تولید محصولات نانو گرفته تا مصرف‌کنندگان این محصولات. همچنین، محیط اطراف ما در معرض ارتباط با نانومواد است. گسترش محصولات مبتنی بر نانومواد مهندسی شده<sup>۱</sup> در زندگی بشر، این سؤال را ایجاد می‌کند که آیا کاربرد نانومواد برای سلامتی انسان و محیط زیست، کاملاً ایمن و بدون ضرر است؟ کدام یک از این نانومواد و چگونه می‌توانند برای سلامت ما خطر آفرین باشند؟ چه افرادی بیشتر در معرض خطر قرار دارند؟ چگونه می‌توان در عین استفاده مناسب از فناوری نانو برای آسایش زندگی خود، از خطرات احتمالی آن نیز جلوگیری کرد؟ این سؤالات و سؤالات بی‌شمار دیگر، چالش‌هایی را که با گسترش فناوری نانو در زندگی روزمره انسان پیش خواهند آمد، به تصویر می‌کشند. در این فصل این چالش‌ها در قالب مبحث نانوسم‌شناسی<sup>۲</sup> یا ایمنی نانو<sup>۳</sup> بررسی خواهند شد.

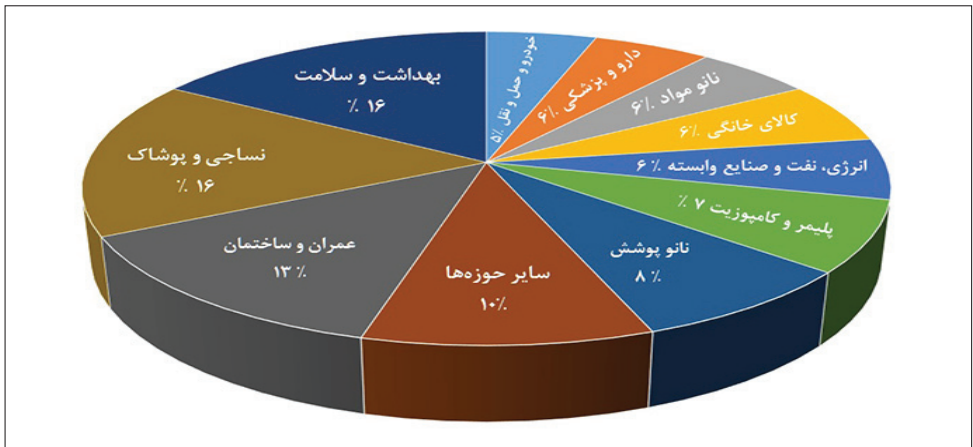
نانومواد به دلیل خواص منحصر به فرد خود تقریباً به همه حوزه‌های صنعتی راه یافته‌اند. در حوزه‌های مختلف سلامت و پزشکی، عمران، انرژی، خودروسازی، تجهیزات، پوشاک و دیگر حوزه‌ها محصولات زیادی مبتنی بر فناوری نانو ارائه شده‌است.

برای مثال، شکل ۱ که آمار ستاد ویژه توسعه فناوری نانو از محصولات صنعتی مبتنی بر فناوری نانو و دارای گواهی نانومقیاس تولید شده در ایران تا اردیبهشت ۱۳۹۷ را نشان می‌دهد، بیانگر تنوع این محصولات و میزان نفوذ آنها در حوزه‌های مختلف زندگی بشر است. این پیشرفت‌ها از طرفی موجب کمک به زندگی بهتر بشر می‌شوند و از طرف دیگر دقت و حساسیت ما را نسبت به ایمنی نانومواد افزایش می‌دهند.

۱ - نانومواد مهندسی شده یا Nanomaterials Engineered (ENMs) نانومواد هستند که به صورت طبیعی ساخته نشده‌اند و به صورت آزمایشگاهی یا صنعتی تولید شده‌اند. در واقع، آنها از نظر جنس و خواص تفاوتی با نانوذرات طبیعی (Natural) ندارند و تفاوتشان در تولید توسط بشر و نه به صورت طبیعی است.

2-Nanotoxicology

3-Nanosafety



شکل ۱- آمار محصولات صنعتی دارای گواهی نانومقیاس تا ۲۰۰ نانومتر (۱۳۹۷ تا ۱۴۰۳)

برخلاف رویکرد سایر بخش‌های کتاب که در آنها بیشتر مزایا و خواص ویژه نانو مواد بررسی می‌شود، در این بخش، برخی مشکلات زیستی نانو مواد و تأثیراتی که بر سلامت جانداران می‌گذارند، مطرح می‌گردد. در واقع، فناوری نانو نیز مانند هر فناوری دیگر می‌تواند شمشیری دولبه باشد که از طرفی موجب آسایش زندگی بشر شود و از طرف دیگر، خطرات زیستی و زیست‌محیطی ایجاد کند.

در اینجا باید تلاش کرد که با پژوهش‌های گسترده و دقیق دانشمندان، فرهنگ‌سازی و آگاه‌سازی عمومی و همچنین تعیین استانداردهای ملی و جهانی برای محصولات مبتنی بر فناوری نانو، کفۀ ترازو به سمت مزایا سنگین‌تر شود و خطرات احتمالی این فناوری کاهش یابد. همچنین، باید توجه داشت که در این حوزه، باید براساس اطلاعات و مشاهدات دقیق و علمی عمل کرد؛ به گونه‌ای که در پرداختن به خطرات نانو مواد، نه افراط شود و فضا سازی‌های احساسی صورت گیرد و نه اینکه خطرات نادیده گرفته شوند.

### ● ارزیابی خطر نانو مواد

کارگرانی را در نظر بگیرید که روزانه هشت ساعت در خط تولید مواد نانوترکیب بسپار/نانولوله کربنی در یک کارخانه مشغول به کارند. پس از نمونه‌گیری از هوای تنفسی افراد شاغل در این بخش، غلظت نانولوله‌های کربنی در هوای خط تولید برابر  $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$  اندازه‌گیری شد [۱۰۴]. اکنون در مورد این افراد که با نانوکامپوزیت‌ها تماس مستقیم روزانه دارند، این سؤال مطرح می‌شود که آیا نانولوله‌های کربنی تنفس شده برای سلامت آنها خطری دارند؟ عوارض احتمالی شامل چه مواردی هستند و احتمال ابتلا به آنها در این افراد چقدر است و همچنین، آیا می‌توان از این عوارض پیشگیری کرد؟

برای پاسخ دادن به این سؤالات، ابتدا باید خطر<sup>۱</sup> تماس این افراد با نانولوله‌های کربنی بررسی شود تا مشخص گردد که آیا خطری این افراد را تهدید می‌کند یا نه. به این منظور باید با مطالعات علمی و پژوهشی به سؤالاتی در سه بخش شناسایی خطر<sup>۲</sup>، ارزیابی دوز-پاسخ<sup>۳</sup> و ارزیابی مواجهه<sup>۴</sup> پاسخ داده شود (شکل ۲).

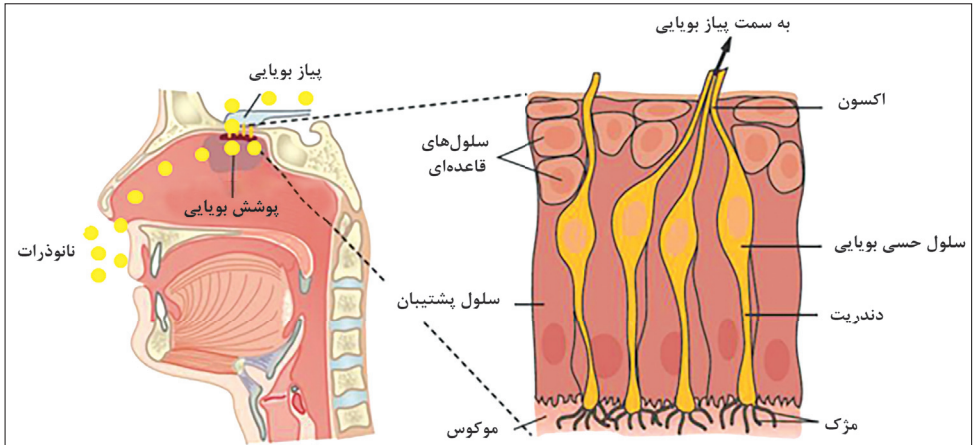


مواجهه با نانولوله کربنی از جمله شایع ترین مواجهه های شغلی<sup>۵</sup> در مشاغل مرتبط با فناوری نانو است که به دلیل امکان بیماری زایی در انسان اهمیت زیادی دارد. بر این اساس، باید با ارزیابی خطر، به دنبال پیشگیری از مواجهه و کاهش خطرات احتمالی آن باشیم.

### ● تأثیرات نانومواد بر سلامت انسان

همان طور که گفته شد، با گسترش کاربرد نانومواد در زندگی روزمره انسان، مطالعه خطرات و عوارض این مواد بر سلامت او نیز به طور جدی تری مطرح شد. در اولین پژوهش ها در این زمینه، نشان داده شد که نانومواد از طریق بینی حیوان آزمایشگاهی به لایه پوششی بویایی در سقف بینی آن می رسند. سپس، توسط پایانه های عصب بویایی جذب و برداشت می شوند و از مسیر داخل سلول عصبی به پیاز بویایی در فضای داخل جمجمه می رسند؛ بنابراین، نانومواد می توانند از این طریق به مغز بروند و موجب بیماری و مسمومیت شوند (شکل ۳). پس از این مطالعات، پژوهش ها گسترش بیشتری یافتند و آثار مخرب نانومواد بر دستگاه های مختلف بدن انسان مورد بررسی قرار گرفتند. در ادامه این بخش، مسیرهای مختلف ورود نانومواد به بدن انسان و مثال هایی از عوارض نانومواد در دستگاه های مختلف بدن و فرایند تأثیر آنها بررسی می شوند.

- 1-Risk assessment
- 2-Hazard identification
- 3-Dose-response assessment
- 4-Exposure assessment
- 5- Occupational exposure



شکل ۳- ورود نانوذرات به فضای درون مجامه و مغز از طریق مسیر اعصاب بويایی [۱۰۴]

### ♦ نانومواد در بدن انسان؛ از جذب تا دفع

به‌طور کلی، پس از مواجهه بدن با هر ماده‌ای، برای ورود آن به بدن فرایندی چند مرحله‌ای طی می‌شود که شامل مراحل جذب<sup>۱</sup>، توزیع<sup>۲</sup>، متابولیسم<sup>۳</sup> و دفع<sup>۴</sup> است (شکل ۴).

#### جذب:

فرایند ورود مواد به مسیر گردش خون، جذب نامیده می‌شود. جذب نانومواد اغلب از مسیرهای تنفسی، گوارشی، پوستی و به مقدار کمتر از طریق تزریقی صورت می‌گیرد. درصد جذب نانومواد از مسیرهای مختلف، متفاوت است.

#### توزیع:

مواد پس از جذب شدن، در خون و سایر مایعات بدن و بافت‌ها پخش می‌شوند که به این مرحله توزیع گفته می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که نانومواد به‌سرعت در بافت‌های مختلف بدن و به‌خصوص در بافت‌هایی که سلول‌های ایمنی فاگوسیت‌کننده<sup>۶</sup> زیادی دارند، توزیع می‌شوند. بنابراین در نگاه کلی، نیمه‌عمر<sup>۷</sup> نانومواد در خون کوتاه و در بافت‌ها بسیار طولانی‌تر است؛ زیرا همان‌طور که گفته شد، نانومواد به‌سرعت از خون خارج می‌شوند و در بافت‌ها تجمع پیدا می‌کنند.

#### متابولیسم:

واکنش‌هایی که در بدن روی مواد وارد شده صورت می‌گیرد تا آنها را به محصولات ثانویه فعال یا غیرفعال تبدیل کند، متابولیسم نامیده می‌شود. این واکنش‌ها اغلب به کمک آنزیم‌ها انجام می‌شوند.

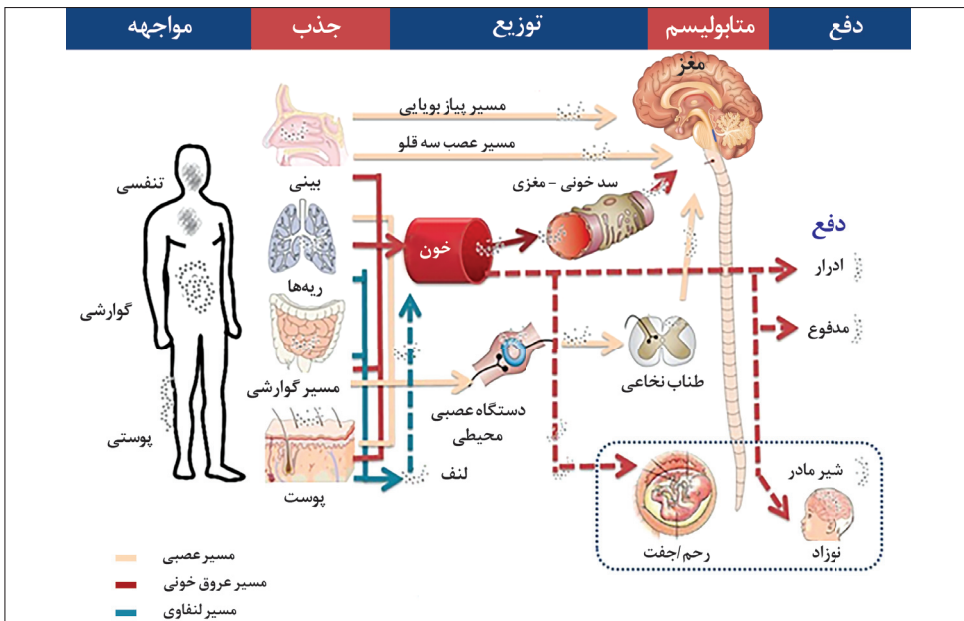
- 1- Exposure
- 2- Absorption
- 3- Distribution
- 4- Metabolism
- 5- Excretion
- 6- Phagocytic cells

۷- نیمه‌عمر (Life-Half) در اینجا به معنای مدت زمانی است که طول می‌کشد تا غلظت نانومواد در محیط خود نصف شود و به‌طور کلی مفهوم پایداری آن ماده در محیط را نشان می‌دهد.

تحقیقات نشان داده‌است که واکنش‌های صورت گرفته روی نانومواد با واکنش‌های معمول بدن، که روی سایر مواد صورت می‌گیرد، متفاوت است. یکی از این واکنش‌های احتمالی، واکنش‌های اکسایش و کاهش در سطح نانومواد است که موجب تولید گونه‌های فعال اکسیژن<sup>۱</sup> در بدن می‌شود و می‌تواند به سلول‌های بدن انسان آسیب برساند.

### دفع:

در این مرحله، مواد از راه‌های مختلف از بدن دفع می‌شوند. دفع مواد از طریق ادرار، مدفوع، صفرا، بزاق، اشک، عرق و غیره صورت می‌گیرد. مسیرهای دفع بسیاری از نانومواد هنوز به طور دقیق و کامل شناخته نشده‌است.



### عوارض نانومواد در دستگاه عصبی

حضور سد خونی-مغزی<sup>۲</sup> می‌تواند تا حد زیادی از نفوذ نانومواد به دستگاه عصبی مرکزی جلوگیری کند. امروزه تعیین دقیق اینکه چه نانومواد با چه ویژگی‌هایی می‌توانند از سد خونی-مغزی عبور کنند و موجب تأثیراتی مخرب شوند، به چالش بزرگی تبدیل شده‌است.

نانومواد علاوه بر مسیر سد خونی-مغزی، ممکن است به صورت استنشاقی و از طریق مسیر پیلز بویایی وارد دستگاه عصبی مرکزی شوند. امکان عبور از مسیر پیلز بویایی تاکنون در مطالعه روی نانوذراتی مانند طلا، اکسید منگنز و اکسید آهن نشان داده شده‌است.

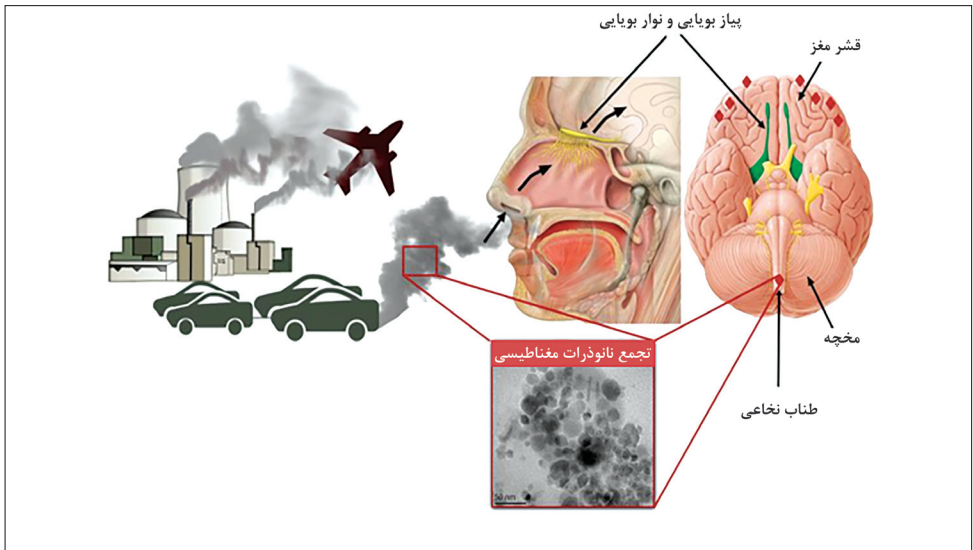
در برخی دیگر از مطالعات، نشان داده شده‌است که نانوذراتی مانند تیتانیوم دی‌اکسید پس از ورود به دستگاه عصبی مرکزی و طی واکنش‌هایی گونه‌های فعال اکسیژن را در شبکیه چشم ایجاد می‌کنند.

1- Reactive Oxygen Species (ROS)

2-Blood-brain barrier



به دنبال این استرس اکسیداتیو، سلول‌های شبکیه چشم با قرار گرفتن در معرض نور مرئی یا فرابنفش، دچار تخریب و آسیب‌دیدگی می‌شوند؛ به این فرایند در اصطلاح سمیت نوری<sup>۱</sup> گفته می‌شود. یکی دیگر از فرایندهای آسیب به دستگاه عصبی توسط نانومواد، تخریب سلول‌های عصبی در اثر تجمع<sup>۲</sup> نانومواد در اطراف یا درون آنهاست. این فرایند در اصطلاح سمیت عصبی<sup>۳</sup> نامیده می‌شود. گاهی تجمع نانومواد درون بافت عصبی نیز موجب تشکیل ضایعات فضاگیر<sup>۴</sup> و فشار بر سلول‌های عصبی و در نتیجه تخریب برخی سلول‌های عصبی و اختلال عملکرد برخی دیگر می‌شود. بروز بیماری‌هایی مانند آلزایمر<sup>۵</sup> و پارکینسون<sup>۶</sup> به دنبال این فرایند دور از ذهن نیست (شکل ۵).



شکل ۵- یکی از علل احتمالی بیماری آلزایمر، تجمع نانوذرات مغناطیسی موجود در آلودگی هوا در بخش‌های مختلف مغز و تخریب سلول‌های عصبی است (۱۰۶)

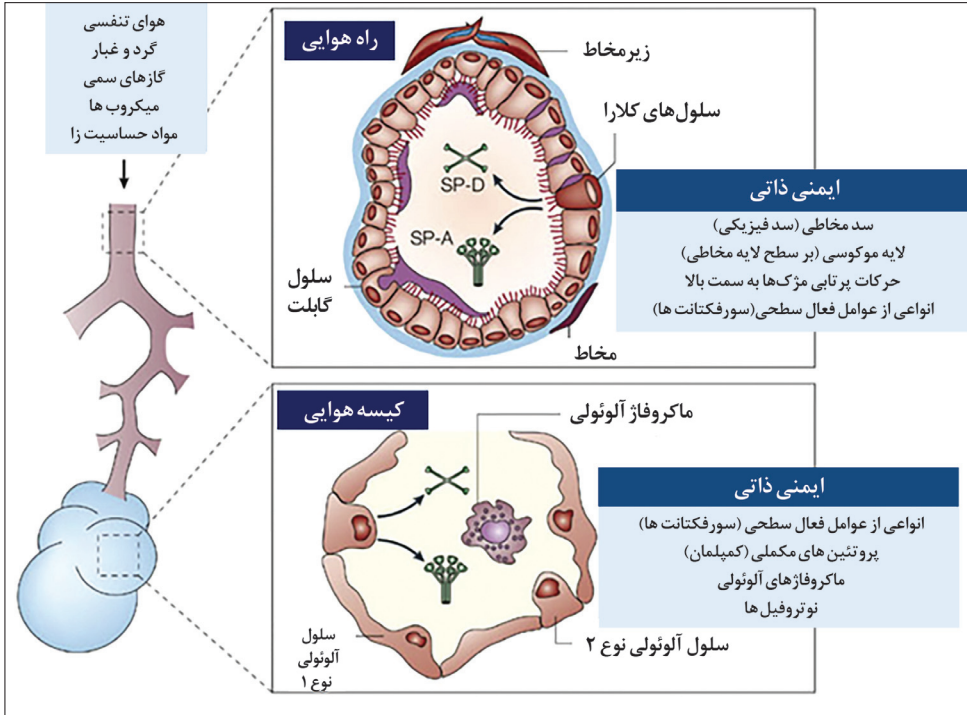
### ♦ عوارض نانومواد در دستگاه تنفسی

دستگاه تنفسی<sup>۷</sup> از نظر ساختاری شامل مجاری هوایی فوقانی و تحتانی<sup>۸</sup>، کیسه‌های هوایی<sup>۹</sup> و بافت زمینه ریه‌هاست. این دستگاه از نظر عملکردی، روزانه با حجم بسیار زیادی از ذرات و آلودگی‌های هوای تنفسی در تماس است که باید در کنار عمل تبادل گازهای تنفسی، قابلیت پاک‌سازی آلودگی‌های هوای تنفسی را نیز داشته باشد.

پاک‌سازی هوای تنفسی با سدهای ایمنی موجود در دستگاه تنفس صورت می‌گیرد. این سدهای ایمنی

- 1-Phototoxicity
- 2-Accumulation
- 3-Neurotoxicity
- 4-Space occupying lesion
- 5-Alzheimer's disease
- 6-Parkinson's disease
- 7-Respiratory system
- 8-Upper and lower airways
- 9-Alveolus

شامل ایمنی ذاتی<sup>۱</sup> یا غیراختصاصی و ایمنی اکتسابی<sup>۲</sup> یا اختصاصی هستند که هر یک با روش‌های مختلفی از ورود ذرات به مجاری تنفسی پایین‌تر و ریه‌ها جلوگیری می‌کنند. انواع روش‌های ایمنی ذاتی در شکل ۶ نشان داده شده‌اند. روش‌های ایمنی اکتسابی نیز شامل عملکرد لنفوسیت‌های B و T در تولید پادتن و مرگ سلول‌های مهاجم است و اغلب در صورت ناتوانی ایمنی ذاتی و یا به دنبال عملکرد ایمنی ذاتی وارد عمل می‌شوند.

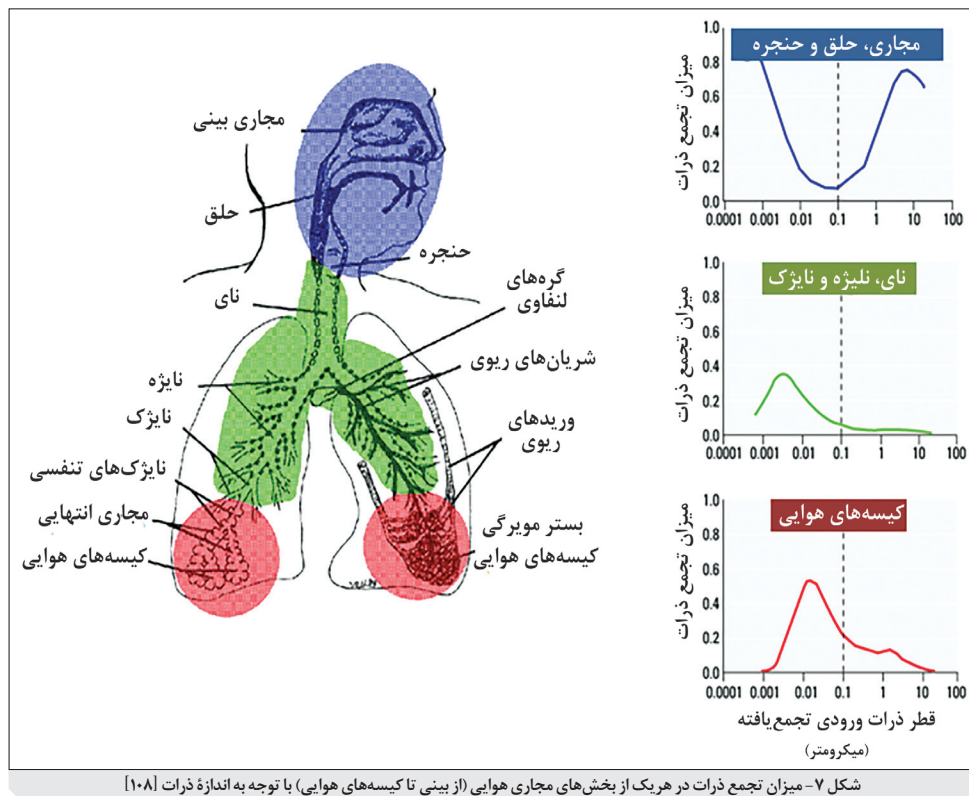


شکل ۶- انواع روش‌های ایمنی ذاتی در دستگاه تنفسی از مجاری هوایی تا کیسه‌های هوایی (SP-D و SP-A به معنای ترکیب فعال سطحی نوع D و A است) [۱۰۷]

بسیاری از موارد مواجهه شغلی و غیرشغلی با نانومواد از طریق ورود نانومواد موجود در هوا به دستگاه تنفسی صورت می‌گیرد. این نانومواد پس از ورود به مجاری هوایی، بسته به عواملی مانند اندازه ذرات ورودی و ایمنی میزبان در بخش‌های مختلف مجاری (از بینی تا کیسه‌های هوایی) به مقادیر متفاوتی تجمع پیدا می‌کنند و می‌توانند موجب عوارض و بیماری‌هایی در هر یک از این بخش‌ها شوند (شکل ۷). نانوذرات پس از ورود به دستگاه تنفسی، ممکن است با تحریک عوامل مختلف دستگاه ایمنی موجب بروز التهاب در بافت و تخریب سلولی شوند. با کاهش اندازه ذرات، این التهاب احتمالاً شدیدتر خواهد بود؛ برای مثال، در پژوهشی نشان داده شد که نانوذرات تیتانیوم دی‌اکسید با قطر ۲۰ nm نسبت به همین نانوذرات با قطر ۲۵۰ nm موجب التهاب شدیدتری می‌شوند. تحقیقی دیگر نشان داد که مواجهه تنفسی با نانوذرات روی اکسید می‌تواند موجب فراخوانی سلول‌های ایمنی ائوزینوفیلی<sup>۳</sup> به بافت ریه شود. در نتیجه این امر، بافت طبیعی ریه تخریب و بافت پیوندی غیرطبیعی جانشین آن می‌شود؛ این فرایند،

1-Innate immunity  
2-Acquired immunity  
3- Eosinophils

فیبروز<sup>۱</sup> نام دارد. برخی دیگر از تحقیقات نیز بر تأثیرات نانومواد کربنی بر ریه متمرکز شده‌اند. برای مثال، مشاهده شده‌است که تجمع نانولوله‌های کربنی در بافت ریه می‌تواند موجب فیبروز در آن ناحیه یا ایجاد نوعی سرطان ریه به نام مزوتلیوما<sup>۲</sup> شود. همچنین، نتایج برخی پژوهش‌ها نشان داده‌است که مواجهه با برخی نانومواد می‌تواند موجب تشدید علائم بیماری آسم<sup>۳</sup> شود. البته بسیاری از تحقیقات مطرح‌شده روی حیوان آزمایشگاهی انجام شده‌اند و تأثیرات بسیاری از نانومواد بر دستگاه تنفسی انسان همچنان ناشناخته باقی‌مانده و اثبات نشده‌است.



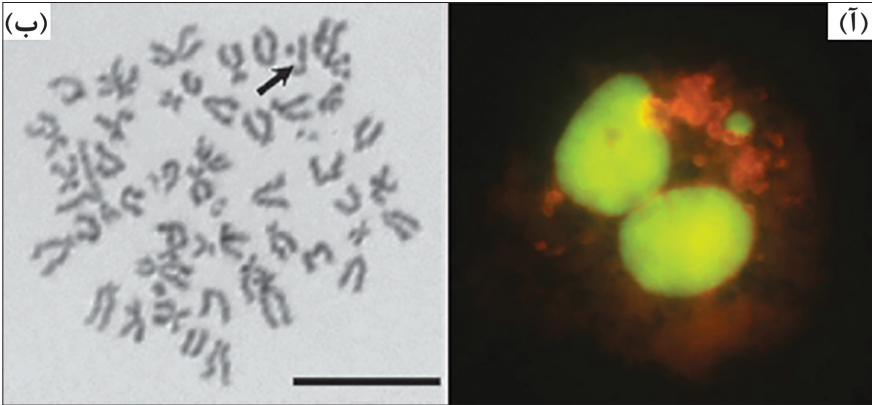
### ♦ سرطان‌زایی نانومواد

همان‌طور که پیش از این گفته شد تکثیر غیرطبیعی، سریع و کنترل‌نشده سلول‌ها سرطان نامیده می‌شود. از نظر مولکولی، ایجاد سرطان به دلیل تغییرات و جهش‌هایی است که در ماده ژنتیکی سلول‌ها یا پروتئین‌های مؤثر در تکثیر و تمایز آنها اتفاق می‌افتد. این تغییرات مولکولی ممکن است به دلایل مختلف از جمله تماس با برخی مواد سمی و سرطان‌زا<sup>۴</sup> صورت گرفته باشند. برخی تحقیقات نشان داده‌اند که نانومواد می‌توانند بر ماده ژنتیکی سلول‌ها تأثیرات سمی بگذارند<sup>۵</sup> و سرطان‌زا باشند.

- 1-Fibrosis
- 2-Mesothelioma
- 3-Asthma
- 4-Carcinogen

۵- تخریب و تغییر آن، Genotoxicity نام دارد.

سرطان‌زایی نانومواد از چند طریق امکان‌پذیر است: تخریب DNA<sup>۱</sup>، جهش‌های ژنی<sup>۲</sup>، جهش‌های کروموزومی<sup>۳</sup> و تغییر دادن تعداد کروموزوم‌ها<sup>۴</sup>. در هر یک از این موارد، ورود نانوذرات به داخل سلول و تأثیر مستقیم آنها بر ماده ژنتیکی و یا ایجاد التهاب و تحریک تولید گونه‌های فعال اکسیژن و گونه‌های فعال نیتروژن<sup>۵</sup> باعث سرطان می‌شود (شکل ۸).



شکل ۸- (آ) تصویر میکروسکوپ فلورسوسانس از سلول پوششی نایزه در انسان پس از مواجهه با نانوذرات تیتانیوم دی‌اکسید؛ نواحی مربوط به هسته (DNA) به رنگ سبز و نواحی مربوط به سیتوپلاسم به رنگ قرمزند- نانوذرات دی‌اکسید تیتانیوم نیز قرمز رنگ‌اند و درون سیتوپلاسم تجمع پیدا کرده‌اند- (ب) جهش شکست کروموزومی در یک سلول پس از مواجهه با نانوذرات نقره در شرایط برون‌تنی [۱۰۴]

باید توجه داشت که نانوذرات به دلیل خواصی که دارند، ممکن است در مقایسه با ذرات بزرگ‌مقیاس سرطان‌زایی بیشتری داشته باشند. برای مثال، اندازه بسیار کوچک نانومواد باعث تسهیل ورود آنها به درون سلول و هسته و اثرگذاری سریع‌تر بر ماده ژنتیکی سلول می‌شود. همچنین، نسبت سطح به حجم بیشتر نانوذرات در مقایسه با ذرات بزرگ‌تر، موجب برهم‌کنش بیشتر آنها با ماده ژنتیکی سلول و تخریب آن می‌گردد. برخی تحقیقات نیز نشان داده‌اند که نانوفوتوکاتالیست‌ها، از جمله نانوذرات تیتانیوم دی‌اکسید و روی اکسید، به دلیل واکنش‌های تولید‌کننده گونه‌های فعال اکسیژن، موجب افزایش احتمال سرطان‌زایی می‌شوند (شکل ۹).



شکل ۹- فرایند سرطان‌زایی نانومواد از دیدگاه مولکولی

- 1-DNA Damage
- 2-Gene Mutations
- 3-Chromosomal Mutations
- 4-Numerical Chromosomal Aberration
- 5- Reactive Nitrogen Species (RNS)

مطالبی که در این بخش مطرح شد، اصول کلی مبحث بسیار مهم و حیاتی نانوسم‌شناسی و بیماری‌هاست و عوارض مطرح‌شده نیز صرفاً برخی از مثال‌های مهم از تحقیقات متنوعی است که در این زمینه انجام شده‌است. بنابراین، عوارض نانومواد تنها به دستگاه‌های عصبی و تنفسی و سرطان‌زایی آنها و نیز به مثال‌های مطرح‌شده محدود نمی‌شود و در سایر بخش‌های بدن مانند کبد، کلیه، پوست<sup>۱</sup>، دستگاه ایمنی<sup>۲</sup>، عروق خونی<sup>۳</sup> و دستگاه گوارش<sup>۴</sup> نیز امکان به وجود آمدن عوارض وجود دارد.

با گسترش کاربردهای فناوری نانو در زندگی روزمره انسان، بررسی عوارض نانومواد برای حفظ سلامت او اهمیت زیادی یافته‌است؛ هرچند که برخی افراد از نظر مواجهه با این عوارض در معرض خطر بیشتری قرار دارند. مهم‌ترین این عوارض ناشی از خطرات مواجهه شغلی با نانومواد است که نیازمند توجه بیشتر و استفاده از روش‌های پیشگیری از مواجهه می‌باشد.

در یک نگاه کلی، بسیاری از نانوذرات برای انسان خطری ندارند اما برخی از آنها عوارضی دارند و بیماری‌هایی در انسان ایجاد می‌کنند. متأسفانه اطلاعات و یافته‌های علمی - تحقیقاتی کافی برای تشخیص دقیق نانومواد بی‌خطر از نانومواد بیماری‌زا وجود ندارد؛ بنابراین باید در تحقیقات علمی به قدر لازم و بیش از پیش به این موضوع مهم توجه شود. همچنین، با پژوهش‌های متنوع و معیارهای دقیق علمی، فرهنگ‌سازی عمومی درباره مزایا و معایب نانومواد و از طرفی قانون‌گذاری و تعیین استانداردهای سلامت، کفۀ ترازوی فناوری نانو به نفع مزایا سنگین شود تا بتوان از امکانات بی‌ظنیر آن به‌طور سالم استفاده کرد.

در نگاه به آینده فناوری نانو، با توجه به مزایا و امکانات جذاب این فناوری برای حل مشکلات بشر، گسترش کاربردهای این فناوری قابل پیش‌بینی است. بر این اساس، باید ضمن توجه به تأثیرات مستقیم نانومواد بر انسان، تأثیرات آنها بر محیط‌زیست زمین نیز بیش از پیش مورد توجه قرار گیرد.

۱- نانومواد در صورت تماس با پوست موجب بروز انواعی از بیماری‌های التهابی و حساسیت‌های پوستی می‌شوند.

۲- نانومواد می‌توانند با تأثیرگذاری بر دستگاه ایمنی بدن و اختلال در عملکرد آن (شامل افزایش و کاهش عملکرد یا عملکرد غیرطبیعی) موجب بیماری‌های ایمنولوژیک منتشر در تمام بدن شوند.

۳- نانومواد موجب گرفتگی و تنگی عروق خونی به‌خصوص در مویرگ‌ها و عروق کوچک می‌شوند.

۴- نانومواد می‌توانند باعث بروز یا تشدید بیماری‌های التهابی روده مانند بیماری کرون (Crohn's disease) شوند.

- [1] W.M. Heckl, Molecular Self-Assembly and the Origin of Life, in: G. Horneck, C. Baumstark-Khan (Eds.) *Astrobiology: The Quest for the Conditions of Life*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2002, pp. 361-372.
- [2] G.E. Höst, C. Larsson, A. Olson, L.A.E. Tibell, M.L.S. Ledbetter, Student Learning about Biomolecular Self-Assembly Using Two Different External Representations, *CBE—Life Sciences Education*, 12 (2013) 471-482.
- [3] P. Guo, H. Noji, C.M. Yengo, Z. Zhao, I. Grainge, Biological Nanomotors with a Revolution, Linear, or Rotation Motion Mechanism, *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 80 (2016) 161-186.
- [4] J.H. Miller, Jr., K.I. Rajapakshe, H.L. Infante, J.R. Claycomb, Electric Field Driven Torque in ATP Synthase, *PLOS ONE*, 8 (2013) e74978.
- [5] P. Guo, Z. Zhao, *Biomotors: Linear, Rotation, and Revolution Motion Mechanisms*, CRC Press, Boca Raton, 2017.
- [6] D. Grieshaber, R. MacKenzie, J. Vörös, E. Reimhult, *Electrochemical Biosensors - Sensor Principles and Architectures*, Sensors, 8 (2008) 1400.
- [7] Y. Temiz, R.D. Lovchik, G.V. Kaigala, E. Delamarche, Lab-on-a-chip devices: How to close and plug the lab?, *Microelectronic Engineering*, 132 (2015) 156-175.
- [8] A.J. deMello, Control and detection of chemical reactions in microfluidic systems, *Nature*, 442 (2006) 394.
- [9] J. El-Ali, P.K. Sorger, K.F. Jensen, Cells on chips, *Nature*, 442 (2006) 403.
- [10] G.M. Whitesides, The origins and the future of microfluidics, *Nature*, 442 (2006) 368.
- [11] A. Gibiansky, *Common Techniques in Molecular Biology*, in, 2015.
- [12] L. Song, M.R. Hobaugh, C. Shustak, S. Cheley, H. Bayley, J.E. Gouaux, Structure of Staphylococcal  $\alpha$ -Hemolysin, a Heptameric Transmembrane Pore, *Science*, 274 (1996) 1859-1865.
- [13] J. Perkel, *The nanopore toolbox*, in, 2017.
- [14] S.J. Heerema, C. Dekker, Graphene nanodevices for DNA sequencing, *Nature Nanotechnology*, 11 (2016) 127.
- [15] D. Anna, DNA sequencing: nanotechnology unravels the code for life, *Nanotechnology*, 26 (2015) 310201.
- [16] J. Boyle, *Lehninger principles of biochemistry (4th ed.): Nelson, D., and Cox, M, Biochemistry and Molecular Biology Education*, 33 (2005) 74-75.
- [17] S. Rahman, M.M. Rahman, M. Abdullah-Al-Wadud, G.D. Al-Quaderi, M. Shoyaib, An adaptive gamma correction for image enhancement, *EURASIP Journal on Image and Video Processing*, 2016 (2016) 35.
- [18] N.J. Serkova, Nanoparticle-Based Magnetic Resonance Imaging on Tumor-Associated Macrophages and Inflammation, *Frontiers in Immunology*, 8 (2017).
- [19] S.-N. Sun, C. Wei, Z.-Z. Zhu, Y.-L. Hou, S.V. Subbu, Z.-C. Xu, Magnetic iron oxide nanoparticles: Synthesis and surface coating techniques for biomedical applications, *Chinese Physics B*, 23 (2014) 037503.
- [20] R. Satvekar, B. Tiwale, S. Pawar, *Emerging Trends in Medical Diagnosis: A Thrust on Nanotechnology Medicinal Chemistry* 4(2014) 10.
- [21] A.P. Nikalje, *Nanotechnology and its Applications in Medicine*, Medicinal chemistry, 5 (2015) 9.
- [22] A. Nouailhat, *An introduction to nanoscience and nanotechnology*, Wiley, London Hoboken, NJ, 2008.
- [23] *Nanotechnologies principles, applications, implications and hands-on activities : a compendium for educator*, Office for Official Publications of the European Communities,, Luxembourg, 2012.
- [24] E.Y. Yu, M. Bishop, B. Zheng, R.M. Ferguson, A.P. Khandhar, S.J. Kemp, K.M. Krishnan, P.W. Goodwill, S.M. Conolly, Magnetic Particle Imaging: A Novel in Vivo Imaging Platform for Cancer Detection, *Nano Letters*, 17 (2017) 1648-1654.
- [25] Y.-E. Choi, J.-W. Kwak, J.W. Park, *Nanotechnology for Early Cancer Detection*, Sensors, 10 (2010) 428.
- [26] G. Lin, X. Wang, F. Yin, K.T. Yong, Passive tumor targeting and imaging by using mercaptosuccinic acid-coated near-infrared quantum dots, *International Journal of Nanomedicine*, 10 (2015) 335-345.
- [27] S. Parvanian, S.M. Mostafavi, M. Aghashiri, Multifunctional nanoparticle developments in cancer diagnosis and treatment, *Sensing and Bio-Sensing Research*, 13 (2017) 81-87.
- [28] V. Jaishree, P.D. Gupta, *Nanotechnology: A Revolution in Cancer Diagnosis*, Indian Journal of Clinical Biochem-

istry, 27 (2012) 214-220.

[29] S. Patel, P. Patel, B. Parekh, Application of nanotechnology in cancers prevention, early detection and treatment, *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 10 (2014) 479-486.

[30] G. Peng, U. Tisch, O. Adams, M. Hakim, N. Shehada, Y.Y. Broza, S. Billan, R. Abdah-Bortnyak, A. Kuten, H. Haick, Diagnosing lung cancer in exhaled breath using gold nanoparticles, *Nature Nanotechnology*, 4 (2009) 669.

[31] Physicochemical studies on the biopolymer inulin: A critical evaluation of its self-aggregation, aggregate-morphology, interaction with water, and thermal stability, *Biopolymers*, 91 (2009) 687-699.

[32] Y.E. Choi, J.W. Kwak, J.W. Park, Nanotechnology for early cancer detection, *Sensors*, 10 (2010) 428-455.

[33] X.J. Han, Y.F. Wei, Y.Y. Wan, L.P. Jiang, J.F. Zhang, H.B. Xin, Development of a novel liposomal nanodelivery system for bioluminescence imaging and targeted drug delivery in ErbB2-overexpressing metastatic ovarian carcinoma, *International Journal of Molecular Medicine*, 34 (2014) 1225-1232.

[34] A.-L. Robson, P.C. Dastoor, J. Flynn, W. Palmer, A. Martin, D.W. Smith, A. Woldu, S. Hua, Advantages and Limitations of Current Imaging Techniques for Characterizing Liposome Morphology, *Frontiers in Pharmacology*, 9 (2018).

[35] B.P. Shah, N. Pasquale, G. De, T. Tan, J. Ma, K.-B. Lee, Core-Shell Nanoparticle-Based Peptide Therapeutics and Combined Hyperthermia for Enhanced Cancer Cell Apoptosis, *ACS Nano*, 8 (2014) 9379-9387.

[36] Dendrimers in Cancer Treatment and Diagnosis, in: *Nanotechnologies for the Life Sciences*.

[37] M. Ferrari, Cancer nanotechnology: opportunities and challenges, *Nature Reviews Cancer*, 5 (2005) 161.

[38] R. Misra, S. Acharya, S.K. Sahoo, Cancer nanotechnology: application of nanotechnology in cancer therapy, *Drug Discovery Today*, 15 (2010) 842-850.

[39] M. Ferrari, Nanovector therapeutics, *Current Opinion in Chemical Biology*, 9 (2005) 343-346.

[40] H.-J. Jeong, B.C. Lee, B.-C. Ahn, K.W. Kang, Development of Drugs and Technology for Radiation Theragnosis, *Nuclear Engineering and Technology*, 48 (2016) 597-607.

[41] A.P. Subramanian, S.K. Jaganathan, A. Manikandan, K.N. Pandiaraj, G. N, E. Supriyanto, Recent trends in nano-based drug delivery systems for efficient delivery of phytochemicals in chemotherapy, *RSC Advances*, 6 (2016) 48294-48314.

[42] V.P. Torchilin, Multifunctional nanocarriers, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58 (2006) 1532-1555.

[43] M.A. Malik, M.Y. Wani, M.A. Hashim, Microemulsion method: A novel route to synthesize organic and inorganic nanomaterials: 1st Nano Update, *Arabian Journal of Chemistry*, 5 (2012) 397-417.

[44] P.G. Kakadia, B.R. Conway, Solid Lipid Nanoparticles: A Potential Approach for Dermal Drug Delivery, *American Journal of Pharmacological Sciences*, 2 (2014) 1-7.

[45] S.K.N. Roohi Kesharwani, Dilip Patel, Solid Lipid Nanoparticle (SLN): A Modern Approach for Drug Delivery, *Journal of Pharma Research*, 2 (2013) 9.

[46] C. Janko, S. Dürr, L. Munoz, S. Lyer, R. Chaurio, R. Tietze, S. Löhneysen, C. Schorn, M. Herrmann, C. Alexiou, Magnetic Drug Targeting Reduces the Chemotherapeutic Burden on Circulating Leukocytes, *International Journal of Molecular Sciences*, 14 (2013) 7341.

[47] X. Wang, L. Guerrand, B. Wu, X. Li, L. Boldon, W.-R. Chen, L. Liu, Characterizations of Polyamidoamine Dendrimers with Scattering Techniques, *Polymers*, 4 (2012) 600.

[48] S. Piccinotti, T. Kirchhausen, S.P.J. Whelan, Uptake of Rabies Virus into Epithelial Cells by Clathrin-Mediated Endocytosis Depends upon Actin, *Journal of Virology*, 87 (2013) 11637-11647.

[49] M.M. Babar, N.S.S. Zaidi, A.G. Kazi, A. Rehman, Virosomes-hybrid drug delivery systems, *Journal of Antivirals and Antiretrovirals*, 5 (2013) 166-172.

[50] R. Bazak, M. Houry, S. El Achy, S. Kamel, T. Refaat, Cancer active targeting by nanoparticles: a comprehensive review of literature, *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 141 (2015) 769-784.

[51] A.M. Jhaveri, V.P. Torchilin, Multifunctional polymeric micelles for delivery of drugs and siRNA, *Frontiers in Pharmacology*, 5 (2014).

[52] C.M. Niemeyer, C.A. Mirkin, *Nanobiotechnology : concepts, applications and perspectives*, Wiley, Weinheim, 2004.

[53] Y. Xie, *The nanobiotechnology handbook*, CRC Taylor & Francis distributor, Boca Raton, Fla. London, 2012.

- [54] N.F. Steinmetz, Viral nanoparticles as platforms for next-generation therapeutics and imaging devices, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 6 (2010) 634-641.
- [55] Y. Ma, R.J.M. Nolte, J.J.L.M. Cornelissen, Virus-based nanocarriers for drug delivery, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64 (2012) 811-825.
- [56] Y. Liu, T.-S. Niu, L. Zhang, J.-S. Yang, Review on nano-drugs, *Natural Science*, Vol.02No.01 (2010) 8.
- [57] A. Srivastava, T. Yadav, S. Sharma, A. Nayak, A.A. Kumari, N. Mishra, *Polymers in Drug Delivery*, *Journal of Biosciences and Medicines*, Vol.04No.01 (2016) 16.
- [58] V.P. Torchilin, Passive and Active Drug Targeting: Drug Delivery to Tumors as an Example, in: M. Schäfer-Korting (Ed.) *Drug Delivery*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2010, pp. 3-53.
- [59] T.G. Dacoba, A. Olivera, D. Torres, J. Crecente-Campo, M.J. Alonso, Modulating the immune system through nanotechnology, *Seminars in Immunology*, 34 (2017) 78-102.
- [60] L. Zhao, A. Seth, N. Wibowo, C.-X. Zhao, N. Mitter, C. Yu, A.P.J. Middelberg, Nanoparticle vaccines, *Vaccine*, 32 (2014) 327-337.
- [61] M.-G. Kim, J.Y. Park, Y. Shon, G. Kim, G. Shim, Y.-K. Oh, Nanotechnology and vaccine development, *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 9 (2014) 227-235.
- [62] G. Guillen, J.C. Aguilar, S. Dueñas, L. Hermida, E. Iglesias, E. Penton, Y. Lobaina, M. Lopez, A. Mussachio, V. Falcon, L. Alvarez, G. Martinez, L. Gil, I. Valdes, A. Izquierdo, L. Lazo, E. Marcos, G. Guzman, V. Muzio, L. Herrera, Virus-like particles as nanovaccine candidates, *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*, 4 (2013) 015005.
- [63] E. Torres-Sangiao, A.M. Holban, M.C. Gestal, Advanced nanobiomaterials: Vaccines, diagnosis and treatment of infectious diseases, *Molecules*, 21 (2016).
- [64] B.S. Zolnik, A.f. González-Fernández, N. Sadrieh, M.A. Dobrovolskaia, Minireview: Nanoparticles and the Immune System, *Endocrinology*, 151 (2010) 458-465.
- [65] Role of Nanovaccine in Immunotherapy, *Journal of Cell Science & Therapy*, 6 (2015) 1-4.
- [66] A.M. Andrews, P.S. Weiss, Nano in the Brain: Nano-Neuroscience, *ACS Nano*, 6 (2012) 8463-8464.
- [67] A. Kumar, A. Tan, J. Wong, J.C. Spagnoli, J. Lam, B.D. Blevins, N. G. L. Thorne, K. Ashkan, J. Xie, H. Liu, Nanotechnology for Neuroscience: Promising Approaches for Diagnostics, Therapeutics and Brain Activity Mapping, *Advanced Functional Materials*, 27 (2017) 1700489.
- [68] M. Cetin, S. Gumru, F. Aricioglu, Nanotechnology Applications in Neuroscience: Advances, Opportunities and Challenges, *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 22 (2012) 115-120.
- [69] A. Ajetunmobi, A. Prina-Mello, Y. Volkov, A. Corvin, D. Tropea, Nanotechnologies for the study of the central nervous system, *Progress in Neurobiology*, 123 (2014) 18-36.
- [70] G.A. Silva, Neuroscience nanotechnology: progress, opportunities and challenges, *Nature Reviews Neuroscience*, 7 (2006) 65.
- [71] P. Ambesh, D.G. Angeli, Nanotechnology in neurology: Genesis, current status, and future prospects, *Annals of Indian Academy of Neurology*, 18 (2015) 382-386.
- [72] D. Chouhan, B. Chakraborty, S.K. Nandi, B.B. Mandal, Role of non-mulberry silk fibroin in deposition and regulation of extracellular matrix towards accelerated wound healing, *Acta Biomaterialia*, 48 (2017) 157-174.
- [73] L. Jiawei, L. Guangqian, L. Bitao, H. Liwei, Y. Kun, C. Jinghao, W. Tao, D. Fangying, W. Dayang, Properties of a new hemostatic gauze prepared with in situ thrombin induction, *Biomedical Physics & Engineering Express*, 3 (2017) 015001.
- [74] J. Hall, *Guyton and Hall textbook of medical physiology*, Elsevier, Philadelphia, PA, 2016.
- [75] A.L. Harkins, S. Duri, L.C. Kloth, C.D. Tran, Chitosan-cellulose composite for wound dressing material. Part 2. Antimicrobial activity, blood absorption ability, and biocompatibility, *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 102 (2014) 1199-1206.
- [76] D.K. Yi, S.S. Nanda, K. Kim, S. Tamil Selvan, Recent progress in nanotechnology for stem cell differentiation, labeling, tracking and therapy, *Journal of Materials Chemistry B*, 5 (2017) 9429-9451.
- [77] T. Kim, E. Momin, J. Choi, K. Yuan, H. Zaidi, J. Kim, M. Park, N. Lee, M.T. McMahon, A. Quinones-Hinojosa, J.W.M. Bulte, T. Hyeon, A.A. Gilad, Mesoporous Silica-Coated Hollow Manganese Oxide Nanoparticles as Positive T1 Contrast Agents for Labeling and MRI Tracking of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells, *Journal of the*



- American Chemical Society, 133 (2011) 2955-2961.
- [78] S.M. Cromer Berman, P. Walczak, J.W.M. Bulte, Tracking stem cells using magnetic nanoparticles, *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 3 (2011) 343-355.
- [79] Z. Wang, J. Ruan, D. Cui, Advances and Prospect of Nanotechnology in Stem Cells, *Nanoscale Research Letters*, 4 (2009) 593.
- [80] A.K. Gaharwar, A. Arpanaei, T.L. Andresen, A. Dolatshahi-Pirouz, 3D Biomaterial Microarrays for Regenerative Medicine: Current State-of-the-Art, Emerging Directions and Future Trends, *Advanced Materials*, 28 (2016) 771-781.
- [81] H.R.B. Raghavendran, S. Puvaneswary, S. Talebian, M.R. Murali, S.V. Naveen, G. Krishnamurithy, R. McKean, T. Kamarul, A comparative study on in vitro osteogenic priming potential of electron spun scaffold PLLA/HA/Col, PLLA/HA, and PLLA/Col for tissue engineering application, *PLoS ONE*, 9 (2014).
- [82] G. Chiara, C. Ranieri, Cartilage and Bone Extracellular Matrix, *Current Pharmaceutical Design*, 15 (2009) 1334-1348.
- [83] E. Carletti, A. Motta, C. Migliaresi, Scaffolds for Tissue Engineering and 3D Cell Culture, in: J.W. Haycock (Ed.) *3D Cell Culture: Methods and Protocols*, Humana Press, Totowa, NJ, 2011, pp. 17-39.
- [84] A. Oryan, S. Alidadi, A. Moshiri, N. Maffulli, Bone regenerative medicine: classic options, novel strategies, and future directions, *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 9 (2014) 18.
- [85] J.J. Song, H.C. Ott, Organ engineering based on decellularized matrix scaffolds, *Trends in Molecular Medicine*, 17 (2011) 424-432.
- [86] D.A. Taylor, L.C. Sampaio, A. Gobin, Building New Hearts: A Review of Trends in Cardiac Tissue Engineering, *American Journal of Transplantation*, 14 (2014) 2448-2459.
- [87] Z. Boyang, X. Yun, H. Anne, T. Nimalan, R. Milica, Micro- and nanotechnology in cardiovascular tissue engineering, *Nanotechnology*, 22 (2011) 494003.
- [88] M.N. Hirt, A. Hansen, T. Eschenhagen, Cardiac Tissue Engineering, *Circulation Research*, 114 (2014) 354-367.
- [89] R. Amezcua, A. Shirolkar, C. Frazee, D. Stout, Nanomaterials for Cardiac Myocyte Tissue Engineering, *Nanomaterials*, 6 (2016) 133.
- [90] W. Soutter, What is a Respirocyte?, in, *AZO Nano*.
- [91] T.M.S. Chang, Therapeutic applications of polymeric artificial cells, *Nature Reviews Drug Discovery*, 4 (2005) 221.
- [92] T.M.S. Chang, From artificial red blood cells, oxygen carriers, and oxygen therapeutics to artificial cells, nanomedicine, and beyond, *Artificial Cells, Blood Substitutes, and Biotechnology*, 40 (2012) 197-199.
- [93] M. Moritz, M. Geszke-Moritz, The newest achievements in synthesis, immobilization and practical applications of antibacterial nanoparticles, *Chemical Engineering Journal*, 228 (2013) 596-613.
- [94] L. Wang, C. Hu, L. Shao, The antimicrobial activity of nanoparticles: Present situation and prospects for the future, *International Journal of Nanomedicine*, 12 (2017) 1227-1249.
- [95] M.I. Husseiny, M.A. El-Aziz, Y. Badr, M.A. Mahmoud, Biosynthesis of gold nanoparticles using *Pseudomonas aeruginosa*, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 67 (2007) 1003-1006.
- [96] T. Hanemann, D.V. Szabó, Polymer-nanoparticle composites: From synthesis to modern applications, *Materials*, 3 (2010) 3468-3517.
- [97] K. Parveen, V. Banse, L. Ledwani, Green synthesis of nanoparticles: Their advantages and disadvantages, *AIP Conference Proceedings*, 1724 (2016) 020048.
- [98] J.C. Gallagher, C. MacDougall, *Antibiotics simplified*, Jones & Bartlett Learning, Burlington, MA, 2014.
- [99] P. Mohanpuria, N.K. Rana, S.K. Yadav, Biosynthesis of nanoparticles: technological concepts and future applications, *Journal of Nanoparticle Research*, 10 (2008) 507-517.
- [100] S. Zhao, Spectrally selective solar absorbing coatings prepared by dc magnetron sputtering, *Acta Universitatis Upsaliensis*, Uppsala, 2007.
- [101] M. Zhang, S. Feng, L. Wang, Y. Zheng, Lotus effect in wetting and self-cleaning, *Biotribology*, 5 (2016) 31-43.
- [102] P. Wang, E. Lombi, F.-J. Zhao, P.M. Kopittke, Nanotechnology: A New Opportunity in Plant Sciences, *Trends in Plant Science*, 21 (2016) 699-712.

- [103] in, Iran Nanotechnology Innovation Council, Tehran, 2018.
- [104] U. Vogel, K. Savolainen, Q. Wu, M.v. Tongeren, D. Brouwer, M. Berges, Handbook of Nanosafety : Measurement, Exposure and Toxicology, Elsevier Science, Burlington, 2013.
- [105] A. Bencsik, P. Lestaevel, I. Guseva Canu, Nano- and neurotoxicology: An emerging discipline, Progress in Neurobiology, 160 (2018) 45-63.
- [106] B.A. Maher, I.A.M. Ahmed, V. Karloukovski, D.A. MacLaren, P.G. Foulds, D. Allsop, D.M.A. Mann, R. Torres-Jardón, L. Calderon-Garciduenas, Magnetite pollution nanoparticles in the human brain, Proceedings of the National Academy of Sciences, 113 (2016) 10797-10801.
- [107] J.R. Wright, Immunoregulatory functions of surfactant proteins, Nature Reviews Immunology, 5 (2005) 58.
- [108] G. Oberdörster, E. Oberdörster, J. Oberdörster, Nanotoxicology: An emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles, Environmental Health Perspectives, 113 (2005) 823-839.
- [109] G. Oberdörster, Safety assessment for nanotechnology and nanomedicine: concepts of nanotoxicology, Journal of Internal Medicine, 267 (2010) 89-105.
- [110] A.D. Maynard, R.J. Aitken, Assessing exposure to airborne nanomaterials: Current abilities and future requirements, Nanotoxicology, 1 (2007) 26-41.

## نمایه:

برای مطالعه مفاهیم پایه‌ای یا کسب اطلاعات بیشتر در مورد مطالبی که در متن کتاب با علامت \* مشخص شده‌اند می‌توانید به منابع زیر مراجعه نمایید.

موضوع	عنوان کتاب	فصل	بخش
خودآرایی	مفاهیم اولیه فناوری نانو و کاربردهای آن در شیمی	دوم	خودآرایی
نیروهای کوتاه‌برد بین مولکولی	مفاهیم اولیه فناوری نانو و کاربردهای آن در شیمی	اول	پیوندها در ابعاد نانو
میتوکندری	زیست شناسی دبیرستان - پایه دهم	دوم	-
سلول مژک دار	زیست شناسی دبیرستان - پایه دهم	اول و دوم	-
گیرنده‌های حسی موجود در بدن	زیست شناسی دبیرستان - پایه یازدهم	دوم	-
غشای سلول	زیست شناسی دبیرستان - پایه دهم	اول	-
خواص مغناطیسی	مفاهیم اولیه فناوری نانو و کاربردهای آن در فیزیک	دوم	خواص مغناطیسی مواد
دستگاه عصبی	زیست شناسی دبیرستان - پایه یازدهم	اول	-
استخوان متراکم و اسفنجی	زیست شناسی دبیرستان - پایه یازدهم	سوم	-
استافیلوکوکوس اورئوس	زیست شناسی دبیرستان - پایه دوازدهم	نهم	-
استرپتوکوکوس نومونیا	زیست شناسی دبیرستان - پایه دوازدهم	نهم	-
مولکول هیدروژن پراکسید	زیست شناسی دبیرستان - پایه دوازدهم	نهم	-

