

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	:	ساعدی، سعید، ۱۳۶۶ -
عنوان و نام پدیدآور	:	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.
مشخصات نشر	:	تهران: دیدار پارسیان، ۱۳۹۸ .
مشخصات ظاهری	:	۱۵۶ ص.
شابک	:	۹۷۸-۶۰۰-۵۵۹۲-۶۳-۴
وضعیت فهرست نویسی	:	فیپا
موضوع	:	نانو تکنولوژی زیستی
موضوع	:	Nanobiotechnology
موضوع	:	نانو تکنولوژی
موضوع	:	Nanotechnology
موضوع	:	تکنولوژی زیستی
موضوع	:	Biotechnology
موضوع	:	نانو ذرات
موضوع	:	Nanoparticles
شناسه افزوده	:	شلاگه، یوسف، ۱۳۷۴ -
شناسه افزوده	:	انصاری، علی، ۱۳۷۵ -
شناسه افزوده	:	کاتب صابر، 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

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

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

تاییدیه آموزش نانو
Nanotechnology Education Certificate

(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 ساعدی
ویراستار علمی:	سید علی معبودی
ویراستار ادبی:	افسانه حجتی طباطبایی
طراحی و صفحه آرایی:	عباس سندروسی
نوبت چاپ:	اوّل/ 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 تشکل 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 آیینه 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 افزایی بالایی رخ داد که نهایتا به پیشرفت مثال‌زدنی کشور در حوزه فناوری نانو منجر شد.

از دغدغه های 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 دانش آموزان 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.

ناشر

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، نشان‌دهندهٔ 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، عرصهٔ 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 توسعهٔ 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 حوزهٔ 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 المپیاد 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 سازندهٔ 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

فصل اول: حیات، پدیده‌ای در مقیاس نانو ۱۳
مقدمه: ۱۴
خودآرایی در سامانه‌های زیستی ۱۴
نانوموتورها ۱۶
تعریف موتور، دستگاه و نانوموتور ۱۶
نانوموتورهای زیستی ۱۶
نانوموتورهای زیستی خطی ۱۷
نانوموتورهای زیستی چرخشی ۱۸
نانوموتورهای زیستی وضعی ۱۸
تاژک و مژک، انواعی از نانوموتورهای زیستی ۱۹

فصل دوم: فناوری نانو در تشخیص بیماری‌ها ۲۳
مقدمه: ۲۴
نانوزیست‌حسگر، تعریف و عملکرد ۲۴
سامانه آزمایشگاه روی تراشه ۲۸
توالی‌یابی DNA ۳۱
توالی‌یابیِ سنگر ۳۲
توالی‌یابی نسل بعد ۳۴
توالی‌یابیِ نسل سوم برپایه فناوری نانو ۳۵
کاربرد فناوری نانو در روش‌های تشخیصی پزشکی ۳۶
نانوزیست‌حسگرها ۳۸
سامانه‌های آزمایشگاه روی تراشه ۳۸
ریزآرایه‌ها ۳۸
روش‌های تصویربرداری پزشکی ۳۸

فصل سوم: فناوری نانو در درمان بیماری‌ها ۴۳
مقدمه: ۴۴
دارورسانی هدفمند ۴۴
مسیرهای دارورسانی ۴۴

انواع نانوحامل‌ها در دارورسانی هدفمند ۴۷
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 ششم:فناوری نانو و پزشکی بازساختی ۹۷

مقدمه: ۹۸
کاربردهای فناوری نانو در حوزهٔ 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 هفتم: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

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

فصل اول:

حیات، پدیده‌ای در مقیاس نانو

مقدمه:

در زیست شناسی، 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[1] در نظر گرفت که درشت‌مولکول‌ها و نانوموتورهای[2] زیستی اجزای آن هستند. غشای سلول مثالی از این اجزای نانوساختار است؛ این غشا یک ساختار یک بعدی دولایه است که ضخامتی در حدود ۵ nm دارد. مثال‌های دیگر این نانوساختارهای زیستی در درون سلول فراوان‌اند.[3] DNA، ریبوزم‌ها[4]، تاژک[5] و مژک[6]، ریزلوله‌ها[7] و پادتن‌ها[8] 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

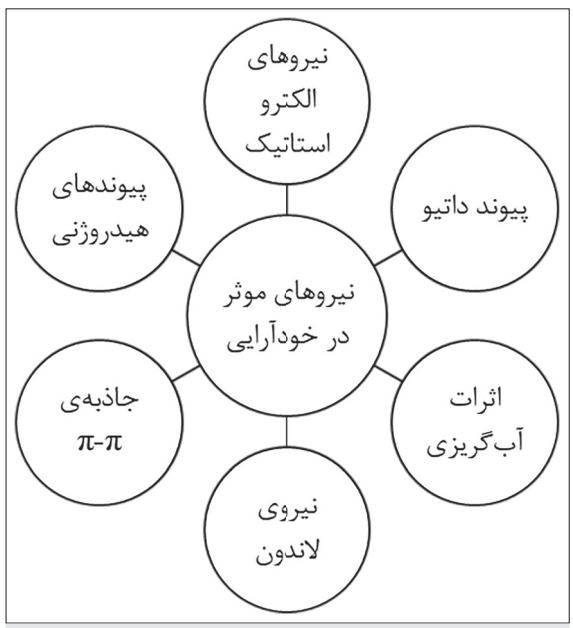
یکی از مهم‌ترین سؤالاتی که از دیرباز ذهن انسان را به خود مشغول کرده این است که حیات چگونه و از چه زمانی آغاز شده‌است. نظریه‌هایی چون الگوهای سوپ بنیادین و حباب نحوهٔ تشکیل مولکول‌های آلی را بیان کرده‌اند و دانشمندان در نهایت به این نتیجه رسیده‌اند که کنار هم قرار گرفتن این مولکول‌های آلی و تشکیل ساختارهایی چون کواسروات‌ها[9]، میکروسفرها[10] وRNA ها[11] اولین گام‌ها به سمت تشکیل سلول به عنوان پایهٔ سامانه‌های زیستی بوده‌اند؛ به این معنی که زیرواحدهای مختلف با هم ترکیب شده و ساختارهای بزرگ‌تر را تشکیل داده‌اند. حال اگر در بارهٔ چگونگی تشکیل مولکولی همچون هموگلوبین[12] بپرسید، احتمالاً با این پاسخ روبه‌رو خواهید شد که هموگلوبین از چهار زیرواحد پروتئینی و یک مولکول آهن‌دار به نام هِم[13] 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 نتیجهٔ کنار هم قرار گرفتن اسیدهای آمینه[14] و تشکیل زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی[15] 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[1]» نهفته‌است. خودآرایی[2]*، 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 داشته‌است. با درک قوانین خودآرایی می‌توان بسیاری از اتفاقات درون سلول از جمله آرایش مولکول‌های فسفولیپیدی[3] در غشای سلول، جفت شدن نوکلئوتیدها[4] و همچنین تشکیل مارپیچ دوگانهٔ DNA، ترجمهٔ اطلاعات رونویسی‌شده از ژن‌ها توسط ریبوزوم‌ها[5]، تاخوردن زنجیره‌های پلی‌پپتیدی و تشکیل پروتئین و همچنین فرایندهای مربوط به نحوهٔ 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 محرکهٔ حاکم بر خودآرایی، انواع نیروهای کوتاه‌بُرد بین مولکولی* است که در شکل ۱ بیان شده‌اند. وجود چنین پیوندهایی موجب آن می‌شود که خودآرایی فرایندی برگشت‌پذیر باشد، در نتیجهٔ ساختارهای ایجاد شده به‌راحتی و بارها به اجزای سازندهٔ 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 نانوساختارها به حساب می‌آید. خودآرایی از جمله روش‌های پایین به بالا برای سنتز دقیق نانوساختارهاست. نانوساختارهای مختلف از جمله درخت‌سان‌ها[6]، نانوساختارهای 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 نمائید.

3- Phospholipid

4- Nucleotide

5- Ribosome

۶- درخت‌سان (dendrimer) به نانوساختارهای شاخه‌داری گفته می‌شود که از واحدهای تکرارشوندهٔ مشابه شکل گرفته‌اند. این ساختارها نسبت به نقطهٔ مرکزی خود متقارن هستند.

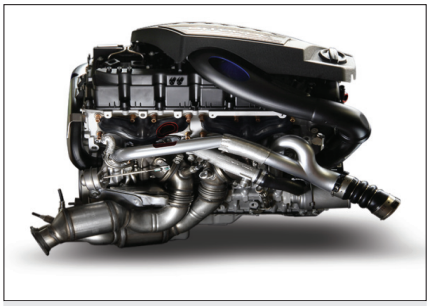
نانوموتورها

امروزه در حوزه‌های مختلف فناوری، از جمله زیست‌فناوری، شاهد کوچک‌شدن روزانهٔ دستگاه‌ها هستیم. این موضوع در دهه‌های اخیر، امکان ساخت دستگاه‌هایی همچون دستگاه‌های سنجش گلوکز خانگی (دستگاه اندازه‌گیری قند خون) را فراهم آورده و به‌سرعت درحال پیشرفت در جهت ساخت دستگاه‌هایی است که بتوانند امکانات یک آزمایشگاه مجهز را در خود بگنجانند.[1] 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 بارهٔ نحوهٔ ساخت، عملکرد و کاربرد نانوموتورها، موتور را تعریف و تفاوت‌های آن با مفاهیمی چون دستگاه را بررسی می‌کنیم.

تعریف موتور، دستگاه و نانوموتور

در لغت‌نامهٔ دهخدا معنای لغوی موتور این‌گونه بیان شده‌است:

"موتور. [م ُ ت ُ] (فرانسوی، اِ) دستگاهی با ساختمان خاص، که مولد نیرو و به کار اندازندهٔ ماشین، اتومبیل، هواپیما، کشتی و غیره است.



شکل ۲- در یک خودرو، موتور نقش تولیدکنندهٔ 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 تولیدکنندهٔ نیرو در یک دستگاه بزرگ‌تر است؛ از این رو، موتورها را به نوعی می‌توان زیرمجموعهٔ 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 جزیی از این دستگاه است که نقش تولید نیروی محرکهٔ 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 زیستی

از زمان مطرح شدن نانوموتورها بیش از سه دهه نمی‌گذرد اما نانوموتورهای زیستی[2] میلیاردها سال است که در بدن موجودات زنده فعالیت می‌کنند و بخش عمده‌ای از فعالیت‌های حیاتی هر سلول، نظیر همانندسازی DNA، تولید آدنوزین‌تری‌فسفات (ATP)[3] و نقل و انتقالات سلولی را برعهده دارند. فعالیت نانوموتورهای زیستی در مقیاس سلولی محدود نمی‌شود و اعمالی نظیر انقباض عضلانی نیز نتیجهٔ مستقیم فعالیت آنهاست.

۱- 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:

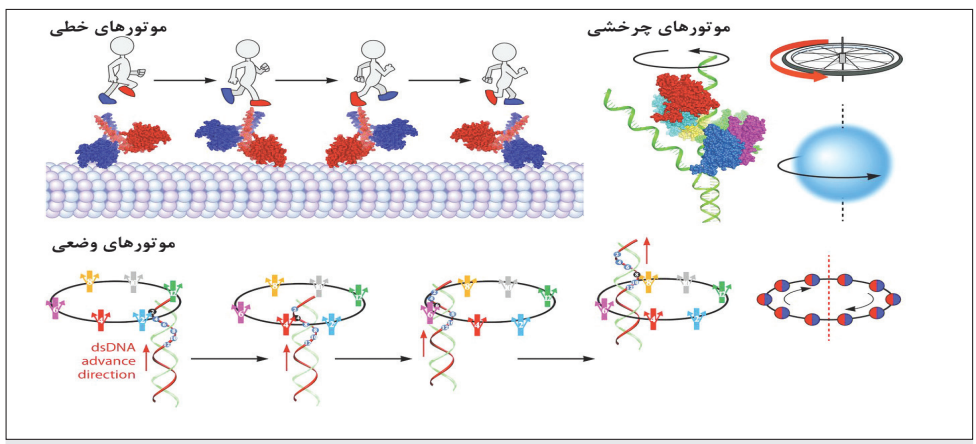
نانوموتورهای زیستی خطی[1]

نانوموتورهای زیستی چرخشی[2]

نانوموتورهای زیستی وضعی[3].

نانوموتورهای زیستی خطی

نمونهٔ مشهور این گروه، مولکول‌های پروتئینی کاینزین[4] و داینئین[5] هستند. وظیفهٔ این دو مولکول، حمل‌ونقل آب‌دانک‌های[6] مواد درون سلول است. رفتار این دو مولکول را می‌توان با راه رفتن انسان روی سطوح، شبیه‌سازی کرد. هرکدام از این دو مولکول به سطح اسکلت‌سلولی متصل می‌شوند و با صرف انرژی شیمیایی نهفته در مولکول ATP، تغییر شکلی مشابه قدم‌برداشتن 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 درنهایت، جابه‌جایی کیسه‌چه‌های متصل به آنها می‌شود. این نوع حرکت، در مسیر مستقیم اسکلت‌سلولی است و به همین دلیل نوعی حرکت خطی محسوب می‌شود (شکل ۳).

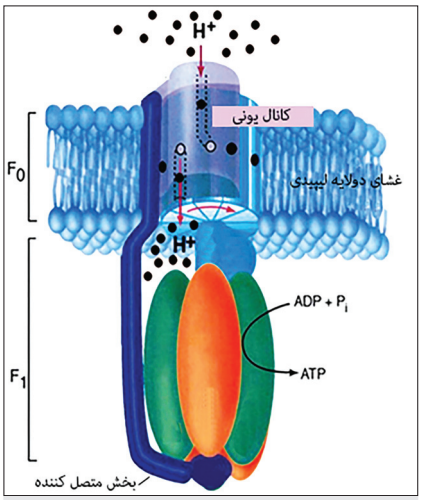


شکل ۳- حرکت مولکول های پروتئینی کاینزین و داینئین روی اسکلت سلول؛ نوعی حرکت خطی [۳]

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

نانوموتورهای زیستی چرخشی

این گروه از نانوموتورهای زیستی برای انجام‌دادن فعالیت خود از نوعی حرکت چرخشی استفاده می‌کنند. نمونهٔ آشنای این نانوموتورها، پروتئین تولیدکنندهٔ ATP در غشای درونی میتوکندری[1] است. این پروتئین از دو بخش چرخنده، که به اختصار F_0 و F_1 نامیده می‌شوند، ساخته شده است که به وسیلهٔ بخشی ثابت و ستون‌مانند به هم متصل شده‌اند. ساختار کلی این مولکول مشابه کانال است و یون‌ها می‌توانند از آن عبور کنند.



شکل ۴- ساختار مولکول تولیدکنندهٔ ATP در غشای درونی میتوکندری[۴]

میتوکندری* اندامکی دوغشایی است که غلظت یون H^+ در دو طرف غشای درونی آن متفاوت می‌باشد. در چنین شرایطی، مولکول‌ها به سبب پدیدهٔ انتشار[2]، تمایل به جابه‌جایی دارند. به همین دلیل، جریانی از یون‌های H^+ درون ساختار کانال‌مانند مولکول تولیدکنندهٔ 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).

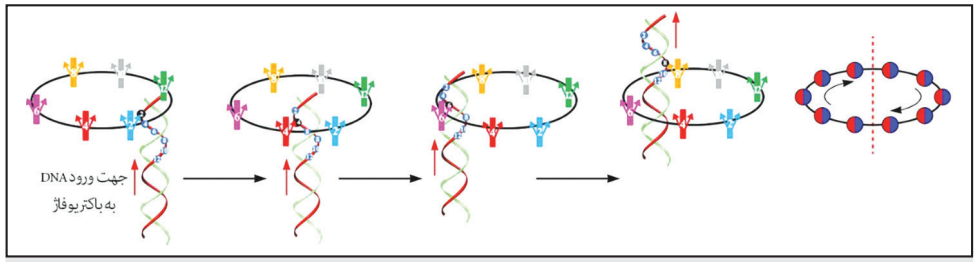
نانوموتورهای زیستی وضعی

DNA مولکول بزرگی است که برای قرارگیری درون محفظهٔ باکتریوفاژ[3] 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 بارهٔ موتورهای بسته‌بندی کنندهٔ 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 یک‌طرفهٔ DNA به درون ساختمان باکتریوفاژ و بسته‌بندی آن خواهدشد (شکل ۵). فرایند حرکت وضعی در نانوموتورهای زیستی، نسبت به دو گروه قبل دیرتر کشف شده‌است و به همین علت، پژوهشگران همچنان درحال 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 باکتریوفاژ [۳]

تاژک و مژک، 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 تاژک و مژک هستند که در این بخش ساختار نانومتری و عملکردشان بررسی می‌شود.

تاژک و مژک، زوائد سلولی متحرکی هستند که محور ساختاری از ریزلوله‌های آرایش‌یافته و پوششی از غشای سلولی دارند. سلول‌های تاژک‌دار اغلب یک تاژک دارند که طول آن حدود ۱۰۰ μm است؛ درحالی‌که سلول‌های مژک‌دار اغلب دارای تعداد زیادی مژک‌اند که طول هریک حدود ۳-۲ μm است. تاژک‌ها با مصرف انرژی به شکل ATP، اغلب در حکم نانوموتورهایی هستند که ایجاد حرکت در سلول را بر عهده دارند. مژک‌ها نیز با مصرف ATP و با حرکات منظم خود اغلب در جابه‌جاکردن مواد از روی سطوح پوششی نقش داشته و گاهی در حرکت سلول موثرهستند.

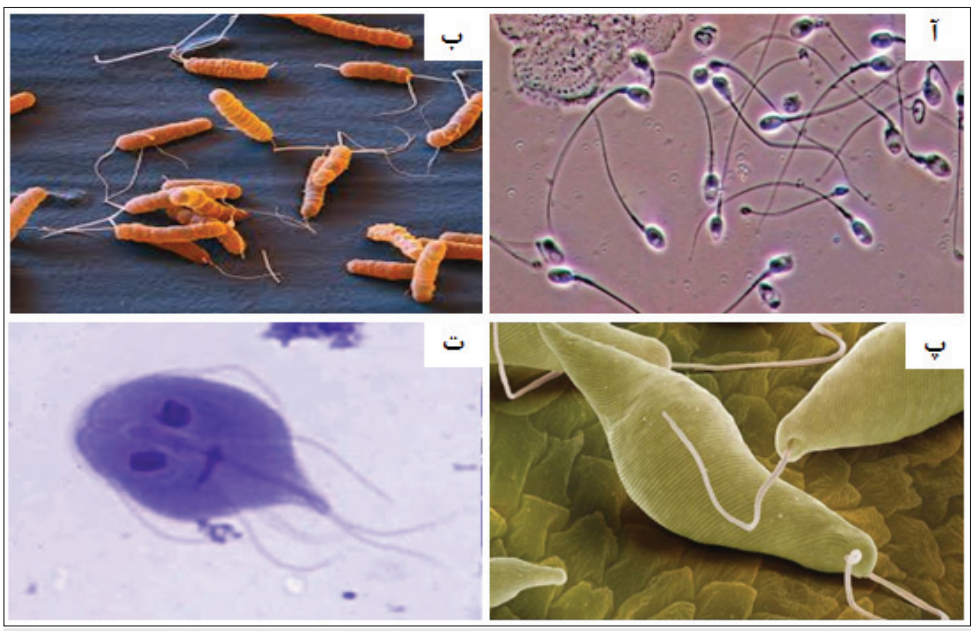
در انسان، سلول‌های جنسی مذکر، یعنی اسپرماتوزوئیدها[1]، تنها سلول‌های تاژک‌دارند. تاژک اسپرماتوزوئیدها وظیفهٔ حرکت‌دادن این سلول‌ها در محیط مایع برای رسیدن به تخمک[2] (سلول جنسی مؤنث) را برعهده دارد (شکل ۶-آ). در سایر جانداران نیز سلول‌های تاژک‌دار مختلفی وجود دارند. هلیکوباکتر پیلوری[3] نوعی باکتری تاژک‌دار است که به کمک تاژک خود حرکت می‌کند. این باکتری عامل شناخته‌شدهٔ زخم معده[4] و زخم دوازدهه[5] و یکی از عوامل زمینه‌ساز سرطان معده است (شکل ۶-ب). در گیاهان، سلول جنسی نر خزه و سرخس تاژک دارند و از آن برای حرکت جهت رسیدن به سلول جنسی ماده استفاده می‌کنند. در آغازیانی مانند ولوکس[6] و اوگلنا[7] (شکل ۶-پ)، هر سلول دارای دو تاژک است. ژیاردیا لامبلیا[8] نوعی دیگر از آغازیان تاژک‌دار است که در انسان می‌تواند مشکلات گوارشی، از جمله اسهال، ایجاد کند (شکل ۶-ت). مثال‌های بسیار متنوع دیگری از سلول‌های تاژک‌دار وجود دارد که در اغلب آنها، تاژک‌ها در نقش موتورهای سلول برای حرکت در یک یا چند جهت عمل می‌کنند.

مژک نیز مانند تاژک 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 زنشی (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[۱] در انسان با حرکات زنشی 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* در آغازیانی مانند پارامسی[۲] (شکل ۷-پ) و تریکودینا[۳] (شکل ۷-ت) نیز وجود دارند.



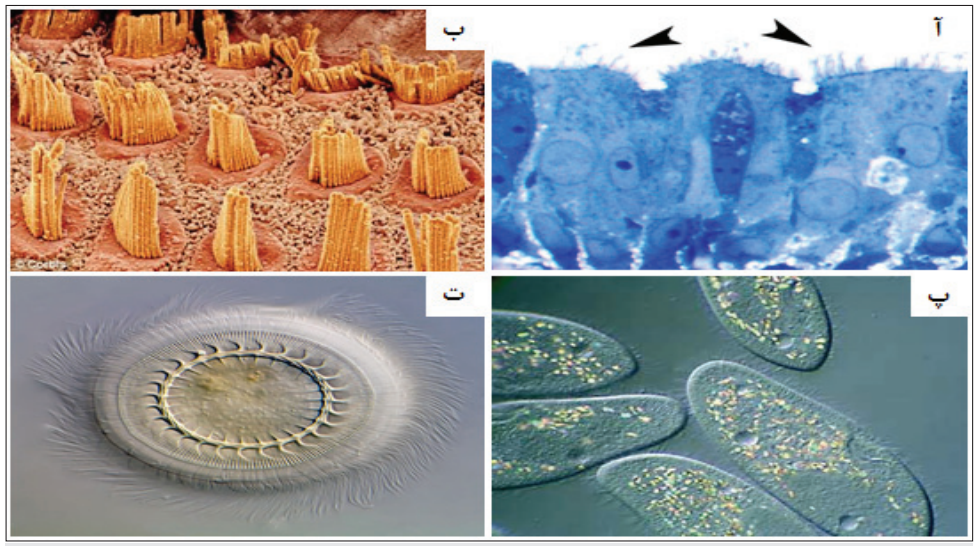
شکل ۶- (آ) تاژک اسپرماتوزوئید انسانی، (ب) تاژک‌های هلیکوباکتر پیلوری، (پ) تاژک اوگلنا، (ت) تاژک‌های ژیاردیا لامبلیا

از نظر ساختار مولکولی، تاژک و مژک سازمانِ محوری یکسانی دارند که شامل آرایش دقیق ریزلوله‌هاست. ریزلوله‌ها خود از کنار هم قرار گرفتن واحدهای پروتئینی دوتایی توبولین[۴] 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[۵] نامیده می‌شود. ریزلوله‌های جفت مرکزی در یک غلاف مرکزی قرار می‌گیرند. جفت‌های محیطی مجاور، توسط پل‌های پروتئینی به‌نام نکسین[۶] به یکدیگر و توسط خارهای شعاعی به غلاف مرکزی متصل می‌شوند. در سطح ریزلوله‌های جفت محیطی،

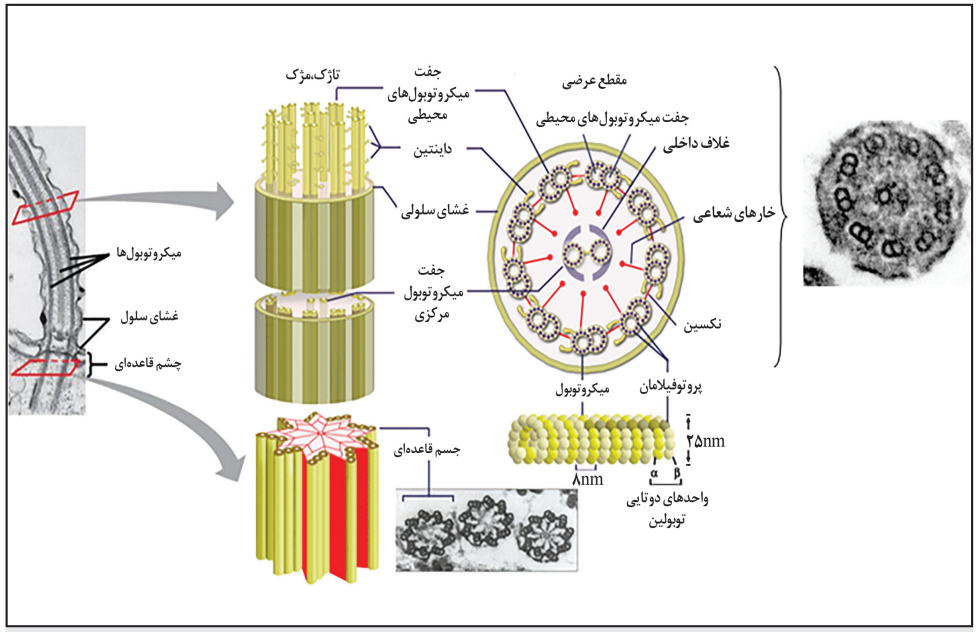
۱ - لولهٔ فالوپ (tube fallopian) بخشی از دستگاه تولید مثل در جنس مؤنث انسان است که بین تخمدان و رحم ارتباط ایجاد می‌کند.

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

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

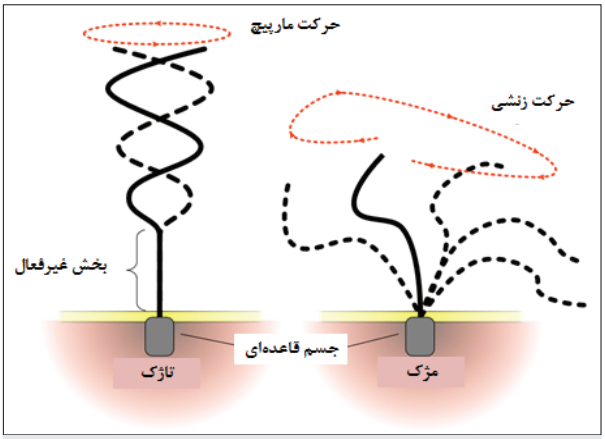


شکل ۷- (آ) مژک‌های سلول‌های پوششی مجاری تنفسی انسان، (ب) مژک‌های سلول‌های مژک‌دار گوش داخلی انسان، (پ) مژک‌های پارامسی، (ج) مژک‌های تریکودینا



شکل ۸- طرحی از ساختار بخش‌های مختلف تاژک و مژک به‌همراه 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 حرکتیِ آنها تعیین می‌شود.



شکل ۹- مقایسهٔ حرکت زنشی مژک با حرکت مارپیچ تاژک

با دقت در این‌گونه ساختارهای زیستی، که شاید در ظاهر ساده به نظر برسند، می‌توان به ساختار بسیار دقیق، پیچیده و حساب‌شدهٔ 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. نکتهٔ دیگر اینکه این نانوموتورهای طبیعی به‌عنوان ساختارهایی که طی میلیون‌ها سال در طبیعت تکامل یافته‌اند، می‌توانند به‌عنوان بهینه‌ترین نانوموتورهای مهندسی‌شده مورد استفادهٔ انسان‌ها قرار بگیرند. درواقع، این نانوموتورها با وجود اینکه از ریزترین واحدهای ساختاری در محدودهٔ نانومتر تشکیل‌شده‌اند، 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 پیشرفتهٔ این نانوموتورها الگوبرداری کند. برای مثال، یک زیردریایی را تصور کنید که نیروی محرکهٔ آن را نانوموتورهای مشابه تاژک 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[1] نامیده می‌شود.

1-Biomimetics

فصل دوم:

فناوری نانو در تشخیص بیماری‌ها

مقدمه:

فناوری نانو امکان تشخیص بیماری‌ها را با روش‌های نوین و دقت و سرعت زیاد و هزینهٔ کم فراهم کرده است. این موارد را می‌توان مهم‌ترین مزیت‌های استفاده از نانوساختارها در تشخیص بیماری‌ها دانست. فناوری نانوفرصت‌های 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 پایهٔ فناوری نانو برای تشخیص بیماری‌ها گسترش یافته و تجاری شده است و روز به روز نیز به تعداد آنها افزوده می‌شود.

نانوزیست‌حسگر، تعریف و عملکرد

در بدن یک جاندار، همواره واکنش‌های گوناگونی در حال انجام گرفتن است. حاصل این واکنش‌ها نیز مواد مختلفی هستندکه وضعیت زیستی جاندار را مشخص می‌کنند. یکی از معروف‌ترین نمونه‌های این مواد، نوعی قند به نام گلوکز[1] است که با عنوان قند خون شناخته می‌شود. وقتی غذا می‌خوریم، آنزیم‌های موجود در دستگاه گوارش، کربوهیدرات غذا را به مولکول‌های تشکیل دهندهٔ 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 ذخیره‌کردن 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[2] نمونهٔ دیگری از این مواد است که در بیماری آلکاپتونوریا[3]، به دلیل یک نقص ژنی مقدار این ماده در ادرار افزایش می‌یابد. بنابراین، یک راه سادهٔ تشخیص این بیماری، اندازه‌گیری غلظت هموجنتیسیک اسید یا آلکاپتون[4] در ادرار است. نمونه‌های دیگری نیز از این مواد و ارتباطشان با وضعیت عملکرد بدن وجود دارد که مهم‌ترین آنها عبارت‌اند از: کاهش یا افزایش میزان هورمون‌ها در اثر کم‌کاری یا پرکاری غدد، پادتن‌های ساخته شده توسط سیستم ایمنی برای مقابله با یک بیماری خاص، مولکول‌های سطحی موجود در غشای سلولی و یا ساختار مادهٔ ژنتیکی که مانند اثر انگشت در سلول‌ها عمل می‌کنند. بنابراین، با بررسی و سنجش دقیق این مواد می‌توان به اطلاعات ارزشمندی در بارهٔ وضعیت سلامتی یا بیماری در بدن دست یافت.

سنجش این مواد به صورت سنتی در آزمایشگاه‌های تشخیص طبی صورت می‌گیرد که محدودیت‌هایی چون حجم نمونهٔ 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[1] آشنا شویم.

حسگرها ادواتی هستند که با استفاده از آنها می‌توان اقدام به آشکار سازی‌ها و سنجش‌های مختلف کرد. گیرنده های 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[2] می‌نامند. برای مثال، در گیرندهٔ 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 مزهٔ ترش آبلیمو!

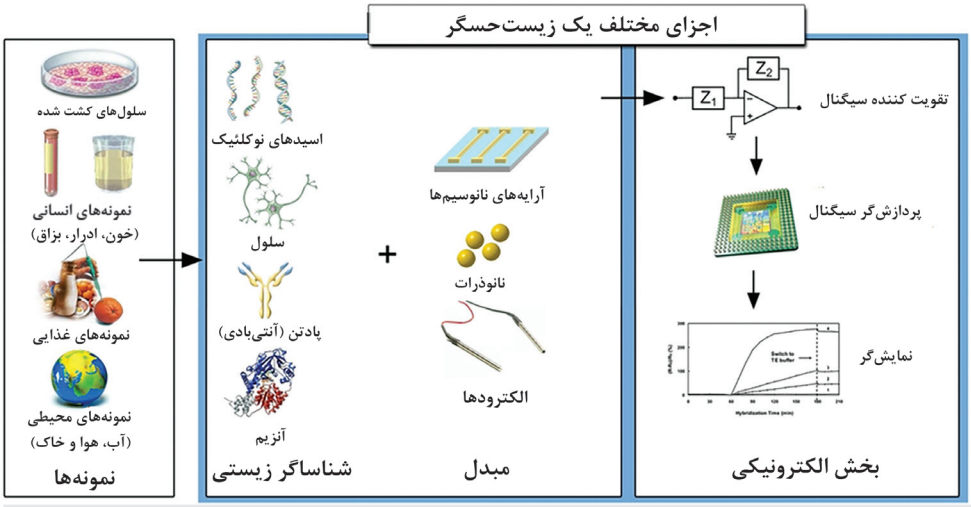
اکنون با بررسی گیرنده‌ها به عنوان حسگرهای درونی بدن، می‌توان به تعریفی از حسگر رسید و مشخص کرد که ساختمان آن از چه بخش‌هایی تشکیل شده‌است. حسگر وسیله‌ای است که می‌تواند یک متغیر را شناسایی کند و حضور، فعالیت و مقدار آن را مخابره نماید. حسگر باید پس از شناسایی و سنجش متغیر هدف، پیغام یا سیگنالی[3] را مخابره و به نحوی ترجمه کند که برای گیرندهٔ پایین‌دست 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 محدودهٔ مناسب، بازگشت‌پذیری و قابلیت مصرف چندباره، قیمت مناسب، و در نهایت، انتخاب‌پذیری زیاد.

مهم‌ترین بخش تمامی حسگرها، قسمتی است که وظیفهٔ اندرکنش با آنالیت را برعهده دارد و امکان آشکارسازی و سنجش آن‌را فراهم می‌کند؛ این جزء را شناساگر می‌نامیم، اندرکنش آنالیت و شناساگرکه برای شناسایی متغیرهای مختلف بکار می‌رود، می‌تواند به صورت شیمیایی، الکتریکی، الکترواستاتیکی، و مکانیکی باشد. در نهایت، خروجی این اندرکنش به‌صورت پیغامی است که قابلیت آشکارسازی 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 کمّی آن را نیز مقدور می‌کند.

حال اگر بخشی از جزء شناساگر یک حسگر از مولکول‌ها و ساختارهای زیستی تشکیل شده‌باشد یا فرایند آشکارسازی و سنجش مبتنی بر فرایندی زیستی باشد، یک زیست‌حسگر[4] خواهیم داشت. مولکول‌های مورداستفاده در یک زیست‌حسگر ممکن است از انواع مختلفی باشند؛ از جمله پادتن، پادگن، اسیدهای نوکلوئیک[5]، آنزیم‌ها[6]، تک رشته‌های DNA و بسیاری از ساختارهای زیستی،که توان اندرکنش با محرک‌های مختلف در محیط پیرامون را دارند. یک سامانهٔ کامل زیست‌حسگر دارای سه بخش اصلی

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

است: شناساگر یا گیرندۀزیستی[1] که با آنالیت اندرکنش می‌دهد و پیغام اولیه را ایجاد می‌کند، مبدّل[2] که وظیفۀ آشکار سازی و سنجش آنالیت و تولید پیغام قابل ترجمه را برعهده دارد و بخش الکترونیکی که ترجمۀ پیغام ارسالی را انجام می‌دهد. بخش الکترونیکی زیست‌حسگر دارای سه بخش تقویت‌کنندۀ سیگنال، پردازشگر سیگنال و نمایشگر است. در شکل ۱ بخش‌های مختلف یک زیست‌حسگر به همراه مثال‌هایی برای اجزای اصلی نشان داده شده‌است. به طور خلاصه، فرایند تشخیص و اندازه‌گیری در یک زیست‌حسگر به این صورت انجام می‌گیرد: پس از شناسایی متغیر توسط مولکول زیستی (گیرنده)، پیغام اولیه‌ای تولید می‌شود که توسط بخش مبدّل حسگر به بخش الکترونیکی ارسال می‌شود. پیغام اولیه به تقویت‌کنندۀ سیگنال در بخش الکترونیکی می‌رسد و پس از تقویت، به واحد پردازش که وظیفۀ ترجمۀ پیغام را بر عهده دارد، تحویل داده می‌شود. در نهایت، نمایشگر زیست‌حسگر پیغام اولیه را که اکنون ترجمه هم شده‌است، 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، جرمی، و حرارتی برای آشکار سازی و سنجش بهره می‌برند.

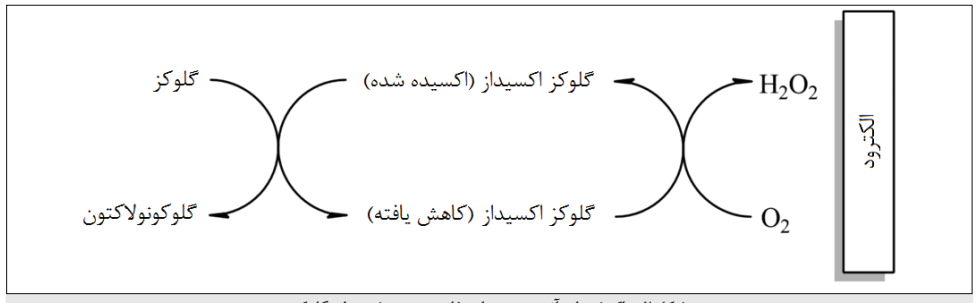


شکل۱ - انواع نمونه‌ها و مولکول‌های زیستی مورد استفاده در حسگرهای زیستی [۶]

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 وسیلۀ آنزیم گلوکز اکسیداز[3]، اکسید می‌شود. پس در این حسگر، گلوکز به عنوان آنالیت و آنزیم گلوکز اکسیداز، شناساگر یا گیرنده است. همان طور که در شکل ۲ نشان داده شده است، بدن برای استفادۀ دوباره از آنزیم گلوکز اکسیداز با ترکیب آب و اکسیژن، آب‌اکسیژنه می سازد و آنزیم را بازیابی می‌کند. تولید آب‌اکسیژنه باعث تغییر در رسانایی محیط می‌شود که این تغییر را با قراردادن دو الکترود 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 الکترود به بخش الکترونیکی ارسال می‌کند.

1-Bioreceptor
2-Transducer
3-Glucose oxidase

شدت تغییرات متناسب با غلظت قند خون است؛ از این رو، پردازندهٔ 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 مورداستفاده در سنجش سطح گلوکز

اکنون با توجه به تعریف زیست‌حسگر می‌توان نانوزیست‌حسگر[1] 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 الکتریکی است، استفاده می‌شود. از جملهٔ پرکاربردترین نانومواد مورداستفاده 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[2] برای ردیابی پروتئین استرپتاویدین[3]، 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 زودهنگام 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 پروژهٔ BOND[4] یا دستگاه عصب بویایی بیوالکتریکی، که در آن پژوهشگران ساختاری

1-Nanobiosensor
2-Biotin
3-Streptavidin
4- Bioelectronic Olfactory Neuron Device

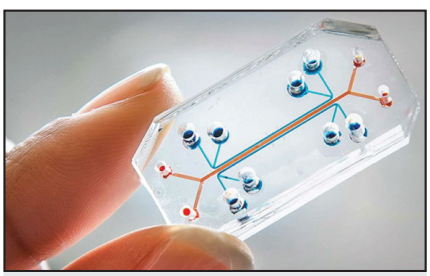
مشابه بینی انسان را طراحی کرده‌اند، می‌توان به عنوان یک نانوزیست‌حسگر پیچیده نام برد که هم‌زمان، تقلیدی موفق از حس بویایی پستانداران است. این بینی مصنوعی می‌تواند بوهایی را که بسیار ضعیف و برای انسان غیرقابل تشخیص‌اند، شناسایی کند. می‌دانیم که هر بو را نوع خاصی از مولکول ایجاد می‌کند. زیست‌حسگر به کار رفته در این سامانه، از نوع الکتروشیمیایی است که عملکرد سیستم بویایی پستانداران را تقلید می‌کند. این حسگر از سه بخش شناساگر زیستی، الکترود و مبدل تشکیل شده‌است که اطلاعات را به یک رایانه ارسال می‌کند. با اتصال مولکول خاص به شناساگر، واکنشی شیمیایی رخ می‌دهد و الکترود این سیگنال شیمیایی را به صورت پیغامی الکتریکی به مبدل می‌فرستد. مبدل این اطلاعات را به رایانه ارسال می‌کند و نتیجهٔ 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 تکانهٔ الکتریکی از طریق عصب بویایی به مغز منتقل می‌گردد. در نهایت، نتیجهٔ پردازش این پیغام عصبی در مغز، بویی است که احساس می‌کنیم.

نانوبارکد:

دانشمندان حوزهٔ 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 درصورت 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

یکی از اولین مفاهیمی که با شنیدن نام فناوری نانو به ذهن می‌رسد، کوچک‌سازی یا مینیاتوری‌کردن[1] در ساخت و طراحی سامانه‌هاست. از جمله محصولات کوچک‌سازی‌شده بر اساس نگرش موجود در فناوری نانو که بشر تاکنون توانسته است طراحی کند، سامانه‌های آزمایشگاه روی تراشه (LOC)[2] است. این سامانه‌ها دستگاه‌هایی در اندازهٔ 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

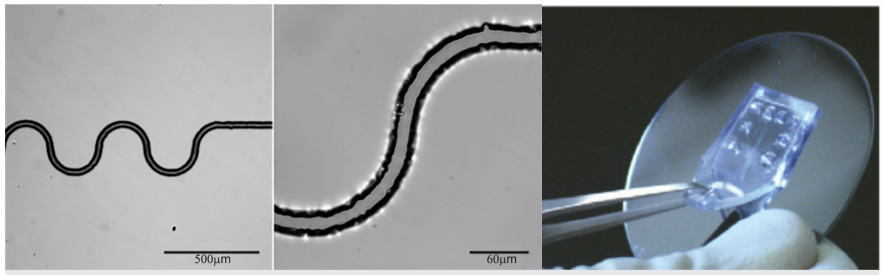


شکل۳- نمونهٔ یک آزمایشگاه روی تراشه

1-Miniaturization
2-Lab on a chip

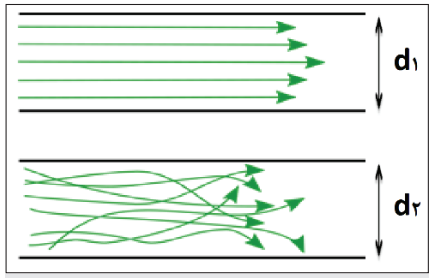
چندیـن فراینـد آزمایشـگاهی روی نمونه‌هـا بـا مصـرف مقـدار بسـیار انـدک نمونـه (حتـی تـا مقادیـر پیکولیتـر) روی تراشـه‌ای کوچک‌انـد (شـکل ۳). فنـاوری سـامانه‌های روی تراشـه بـه سـبب اینکـه امـکان انجـام دادن فرایندهایـی چـون توالی‌یابـی DNA، ردیابـی مولکول‌هـای مختلـف و حتـی سـنتز مـواد را فراهـم می‌کنـد، نویدبخـش پیشـرفت‌های فراوانـی در طـب تشـخیصی اسـت.

امـا چنیـن سـامانهٔ کوچکـی چگونـه می‌توانـد تعـداد قابـل توجهـی آزمایـش را در فضایـی کوچـک و بـا مصـرف مقادیـر بسـیار کـم نمونـه انجـام دهـد؟ بـرای پاسـخ دادن بـه ایـن سـؤال بایـد سـاختار ایـن سـامانه را بیشـتر بشناسـیم. فناوری‌هـای ریزسـیال[1] و نانوحسـگرها پایه‌هـای اصلـی سـامانهٔ آزمایشـگاه روی تراشـه را تشـکیل می‌دهنـد. نانوحسـگرها را پیـش از ایـن شـناخته‌اید و اکنـون بایـد بـا ریزسـیالات آشـنا شـوید. علـم و فنـاوری ریزسـیال‌ها، دانـش و توانایـی کار بـا مقادیـر انـدک سـیالات (10^{-9} تـا 10^{-18} لیتـر) به وسـیلهٔ مجراهـای میکرومتری اسـت کـه در آن هـر مجـرا مقـدار ناچیـزی سـیال را در خـود جـا می‌دهـد و انجـام پذیرفتـن فرایندهـای مختلـف و مجـزا را ممکـن می‌سـازد (شـکل ۴).



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

رژیـم جریـان سـیال[2] وابسـته بـه ابعـاد مجرایـی اسـت کـه در آن جریـان دارد؛ از ایـن رو، بـا تغییـر بعـد مشـخصهٔ مجـرا (کـه معمـولاً قطـر مجراسـت) رژیـم سـیال نیـز تغییـر می‌کنـد. در حالـت کلـی بـرای جریـان سـیالات، دو رژیـم جریـان اصلـی آشـفته[3] و آرام یـا لایـه‌ای[4] تعریـف شـده اسـت (شـکل ۵). بـرای جریـان یـک سـیال بـا سـرعت ظاهـری ثابـت، در صـورت کاهـش قطـر مجـرا، رژیـم جریـان به‌تدریـج از آشـفته بـه لایـه‌ای تغییـر می‌یابـد. در نتیجـهٔ ایـن تغییـر، رفتـار سـیالات نیـز تغییـر می‌کنـد؛ بـرای مثـال، وقتـی دو سـیال بـا جریـان آشـفته در کنـار هـم و در یـک مجـرا قـرار بگیرنـد، به‌سـرعت بـا هـم مخلـوط می‌شـوند امـا هنگامـی کـه دو جریـان آرام در یـک مجـرا در کنـار هـم حرکـت کننـد، در یـک مسـافت کوتـاه بـا هـم مخلـوط نمی‌شـوند بلکـه بـه مـوازات هـم حرکـت می‌کننـد و تنهـا تبادلـی کـه بیـن آنهـا صـورت می‌گیـرد، نفـوذ مـواد از فصـل مشـترک دو سـیال اسـت. تغییـر جریـان آشـفته بـه آرام باعـث ایجـاد جریانـی یکنواخـت و کامـلاً قابـل پیش‌بینـی بـرای سـیال موجـود در مجـرای میکرومتـری می‌شـود کـه حاصـل آن امـکان انجـام گرفتـن فرایندهـای کنتـرل شـده در چنیـن سـاختاری اسـت. در نتیجـه،



شکل۵- تصویر بالا جریان آشفته و تصویر پایین جریان لایه‌ای را نشان می‌دهد ($d_2 >> d_1$)

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 سنتز 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[1] و حسگرها بتوانند رویای آزمایشگاهی به کوچکیِ یک تراشه را محقق سازند.

ریشهٔ اصلی فناوری ریزسیالات، روش‌های جداسازی و سنجش مواد همچون کروماتوگرافی گازی[2]، کروماتوگرافی مایع با فشار بالا[3] و الکتروفورز مویین[4] 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 پیشِ 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[5]، 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 ارائهٔ آزمایشگاهی روی یک تراشهٔ کوچک، راه‌حلی امیدبخش برای رفع این نیاز فزاینده را مطرح کرده‌اند. پیشرفت‌های علمی و فناورانه در حوزهٔ نانولیتوگرافی[6] عملاً طراحی و ساخت چنین سامانه‌هایی را ممکن ساخته و موجب پیشرفت زیادی در زمینهٔ 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 زمینهٔ 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 پدیدهٔ دی‌الکتروفورز[7] است. این پدیده زمانی دیده می‌شود که یک جسم دی‌الکتریک[8] در میدان الکتریکی غیریکنواختی قرار می‌گیرد. مقدار نیروی واردشده بر هر ذره به عوامل مختلفی از جمله ویژگی‌های ذره، ویژگی‌های محیط و نحوهٔ 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- دی الکتریک (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 امکان‌پذیر می‌شود. دیگر نمونهٔ کاربرد فناوری نانو در ساخت این سامانه‌ها، جداسازی بر اساس اندازهٔ 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 عبارتند از: مصرف نمونهٔ 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، زیست شناسی و شیمی تجزیه کاربردهای روزافزون و فراوانی پیدا کنند. می‌توان گفت توسعهٔ کامل این سامانه‌ها انقلاب بزرگی در زمینهٔ 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[1]» است که به نظر می‌رسد در آینده اجرایی شود. دانشمندانِ این حوزه در تلاش‌اند تا بسته به ژنوم، نوع بیماری، شرایط جسمی و پاسخ پیش‌بینی‌شدهٔ بدن هر فرد به دارو، برای او دارویی اختصاصی که بسیار مؤثرتر است، بسازند. تحقق چنین هدفی نیازمند دستیابی به اطلاعات کامل توالی ژنیِ 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.

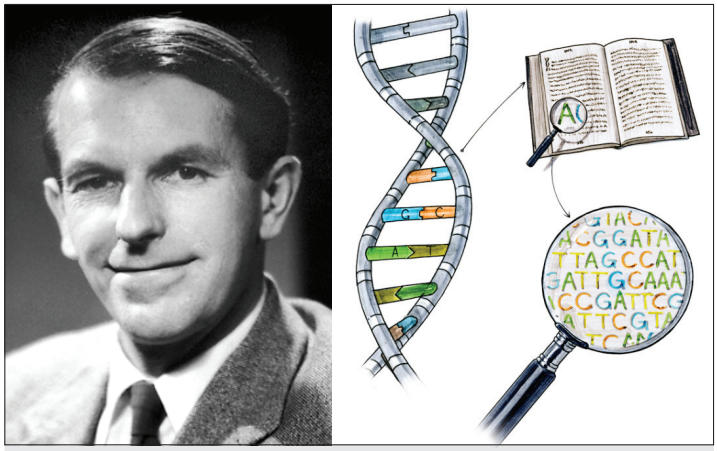
توالی‌یابی DNA به فرایندی گفته می‌شود که طی آن، بازهای آلی (A, T, C, G) موجود در نوکلئوتیدهای[2] سازندهٔ‌مولکول DNA و ترتیب قرارگیری آنها شناسایی می‌گردند. در نهایت، اطلاعات حاصل به کمک روش‌های تحلیل آماری بررسی می‌شود و امکان تصمیم‌گیری‌های دقیق بر اساس ژنوم فراهم می‌آید.

دو دهه پس از کشف ساختار DNA توسط واتسون[3] و کریک[4]، یافتن توالی این مولکول بنیادین توجه زیست‌شیمی‌دانان را به خود جلب کرد. در سال ۱۹۷۵، تلاش این دانشمندان برای نخستین بار به توالی‌یابیِ کامل اولین مولکول DNA منتهی شد و در سال ۱۹۸۰، جایزهٔ نوبل شیمی را برای فردریک سنگر[5]، 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 جایزهٔ 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 دهۀ ۱۹۷۰ میلادی تا کنون پیشرفت‌های بسیاری داشته‌اند، به منظور درک بهتر محدودیت‌های موجود در بحث توالی‌یابی DNA و فرصت‌های ایجادشده به واسطۀ فناوری نانو، ابتدا، روش‌های موجود را به‌اختصار بررسی می‌کنیم و پس از بیان محدودیت هر یک، نقش فناوری نانو در بهبود این فرایند را توضیح می‌دهیم.

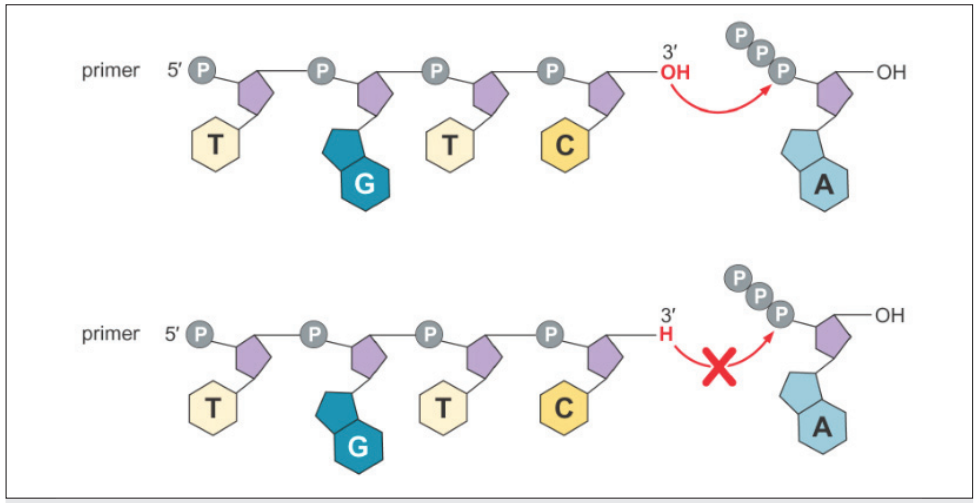


شکل ۶- فردریک سنگر، برندۀ جایزۀ نوبل شیمی در سال ۱۹۸۰ برای ابداع روش توالی‌یابیِ DNA

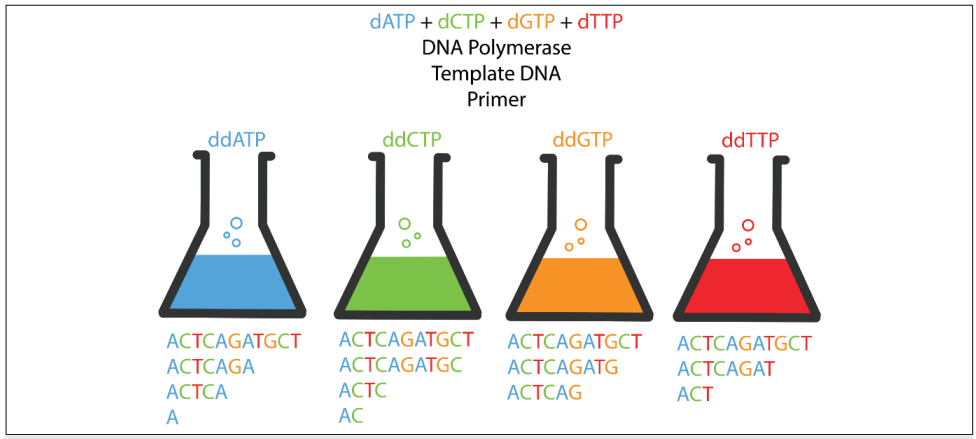
توالی‌یابیِ سنگر

طی فرایند همانندسازی[1]، پس از جداشدن دو رشتۀDNA، آنزیم پلیمراز بر اساس رشتۀ الگوی مادر، نوکلئوتیدها را یکی پس از دیگری در کنار هم قرار می‌دهد و رشتۀ دختر را می‌سازد. همان‌طور که در شکل ۷ می‌بینید، این فرایند جهت‌دار است و ضرورت دارد که نوکلئوتیدهای رشتۀ 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 رشتۀ دختر متوقف می‌شود. توالی‌یابیِ سنگر[2] نیز بر همین اصل استوار است. وی چهار ظرف با محتوای یکسان از رشتۀ الگوی مادر، آنزیم DNA پلیمراز و چهار نوع نوکلئوتید استاندارد[3] (دارای بازهای A، T، C و G) تهیه کرد و سپس به هر یک از ترکیب‌ها نوکلئوتید تغییر یافتۀ مشخص افزود. همان‌طور که انتظار می‌رفت، رشته‌های دختر در مقابل رشتۀ الگو ساخته شدند اما با توجه به حضور نوکلئوتیدهای تغییریافته[4]، سنتز برخی رشته‌ها پیش از موعد متوقف می‌شد. سنگر 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)

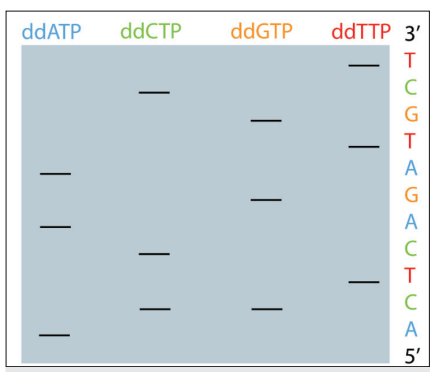


شکل۷- مقایسهٔ سنتز رشتهٔ دختر در حضور نوکلئوتید استاندارد و تغییر یافته [۱۱]



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 برچسب مولکولی نیستند)

پس از این مرحله، توالی‌های سنتز شده به روش الکتروفورز ژل[1] 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 تغییریافته، 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 رشتهٔ دختر را نشان دهند (شکل ۹).



شکل۹- الکتروفورز ژل توالی‌های ساخته شده؛ خطوط سیاه‌رنگ در بالا نشان دهندهٔ توالی‌های بلندتر و خطوط پایین‌تر نشان‌دهندهٔ توالی‌های کوتاه‌ترند.

1-Gel electrophoresis

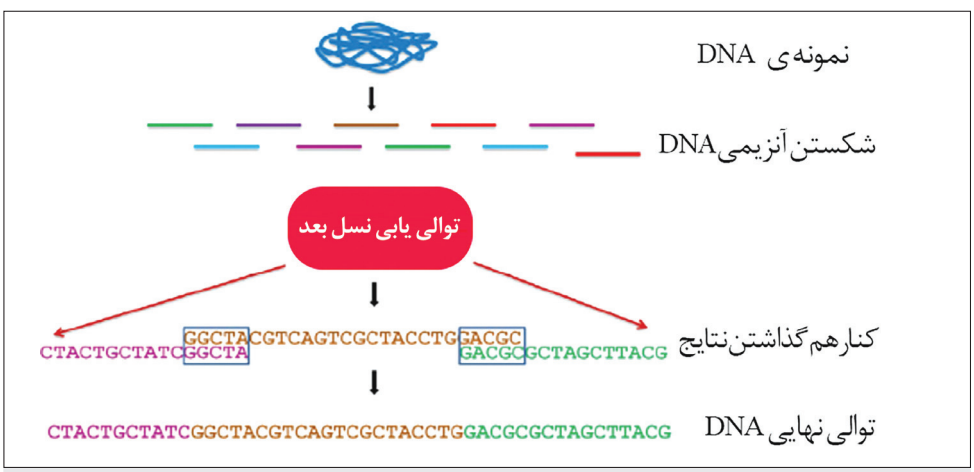
در صورتی که مرحلهٔ اول به دفعات کافی انجام شود، انتظار می‌رود به تعداد نوکلئوتیدهای رشتهٔ الگو، رشتهٔ دختر ناقص داشته‌باشیم. در چنین شرایطی، با بررسی آخرین نوکلئوتید رشته‌های ناقص، می‌توان توالی رشتهٔ الگو را به‌دست آورد.

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 هزینهٔ زیاد آماده‌سازی، مدتی طولانی روش استاندارد و پذیرفته شده در مجامع علمی بود.

امروزه به منظور توالی‌یابی، از روش‌های دیگری بر پایهٔ این فرایند استفاده می‌شود که به توالی‌یابیِ نسل بعد[1] 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[2] و سپس توالی‌یابی می‌گردد. در نهایت، نتایج دوره‌های توالی‌یابی در کنار هم قرار می‌گیرند و چیدمان نوکلئوتیدها را به نمایش می‌گذارند (شکل ۱۰).



شکل ۱۰- مراحل توالی‌یابی نسل بعد

فرایندهای توالی‌یابی نسل بعد سرعت توالی‌یابی را به مراتب بهبود می‌بخشد و هزینه‌های آن را تا حد زیادی کاهش می‌دهد. با این حال، شکستن اولیهٔ DNA و کنارهم قراردادن نتایج به خطاکردن در توالی‌یابی مولکول‌های بلند منجر می‌شود که دانشمندان را به جست‌وجوی روش‌هایی بهتر بر پایهٔ علوم و فناوری نانو واداشته‌است. از این روش‌ها با نام توالی‌یابی نسل سوم[3] یاد می‌شود. در ادامه، با بیان یک نمونه شما را به‌اختصار با این روش‌ها آشنا خواهیم کرد.

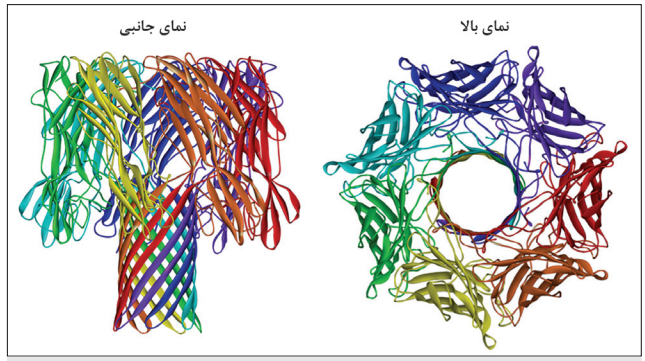
1-Next Generation Sequencing(NGS)

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

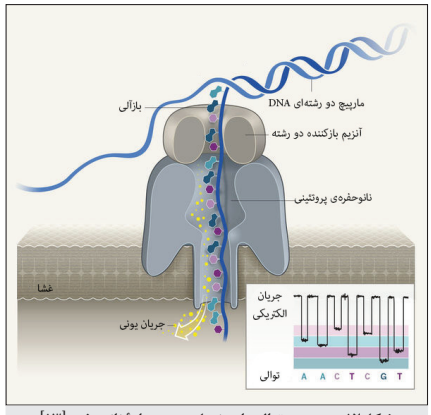
3-Third Generation Sequencing

توالی‌یابیِ نسل سوم برپایه فناوری نانو

توالی‌یابی نسل سوم برخلاف روش‌های سنگر و NGS برپایهٔ همانندسازی بنا نشده است. در این رویکرد، تک رشته‌های DNA که قطرشان در مقیاس نانو است (تقریباً برابر ۲nm)، از حفره‌ها[1] و فواصل[2] 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 تغییریافته به عنوان نانوحفره، نمونه‌ای از روش‌های توالی یابی نسل سوم است. نانوحفره‌های پروتئینی به سبب ساختارخود (شکل ۱۱)، به طور طبیعی منافذی در غشای سلولی ایجاد می‌کنند که در هم‌ایستایی[3] سلول نقش بسیار مهمی دارند. تغییریافته 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 عبوررشته‌های DNA رافراهم می‌کند.



شکل۱۱- آلفاهمولایزین، نوعی نانوحفرهٔ طبیعی [۱۲]



شکل۱۲- سیستم توالی‌یابی نسل سوم برپایهٔ 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 تغییریافته استفاده می‌شود.

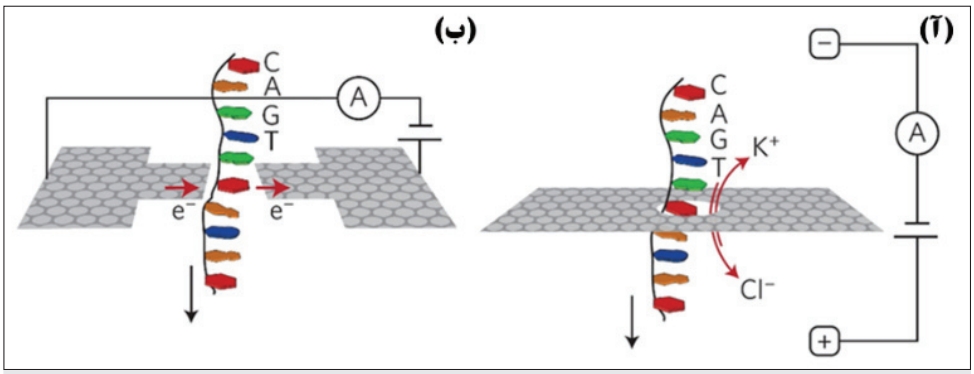
کل سامانهٔ توالی‌یابی در نوعی محلول یونی شناور است و یون‌ها قادرند با حرکات تصادفی خود در نانوحفره‌ها جریان یابند. مولکول DNA به سبب وجود گروه‌های جانبی خود قادر است این جریان یونی را تغییر دهد. ساختار مولکولی هر باز آلی تفاوت منحصر به فردی در

1-Nanopore
2-Nanogap
3- Homeostasis

جریـان یونـی ایجـاد می‌کنـد و توالی‌یابـی را میسـر می‌سـازد (شـکل۱۲).

آشـفتگی‌های یونـی ایجـاد شـده بسـیار کم‌توان‌انـد و بـه همیـن سـبب، لازم اسـت ابتـدا بـرای حسـگر قابل‌فهـم (جریـان الکتریکـی) شـوند و پیـش از شناسـایی، تقویـت گردنـد. ایـن موضـوع، خـود یکـی از مهم‌تریـن چالش‌هـای پیـش روی ایـن فنـاوری محسـوب می‌شـود. از ایـن رو، پژوهشـگران ایـن حـوزه در حـال مطالعـهٔ انـواع دیگـری از حفره‌هـا هسـتند. یکـی از نانوسـاختارهایی کـه بـا ایـن هـدف در حـال حاضـر توجـه جوامـع علمـی را بـه خـود معطـوف کـرده، گرافـن اسـت.

در ایـن روش بـه جـای اسـتفاده از نانوحفره‌هـای پروتئینـی، حفره‌هایـی نانومتـری در سـطح تک‌لایه‌هـای گرافنـی ایجـاد مـی شـوند و تک‌رشـتهٔ DNA از میـان آنهـا عبـور می‌کنـد. اگرچـه اسـاس عملکـرد ایـن روش مشـابه نانوحفره‌هـای پروتئینـی اسـت، ابعـاد و خـواص الکتریکـی ویـژهٔ گرافـن امـکان شناسـایی دقیق‌تـر بازهـای آلـی را فراهـم می‌سـازد (شـکل۱۳-آ).



شکل۱۳- استفاده از گرافن برای توالی‌یابی:(آ) نانوفاصلهٔ‌گرافنی و (ب) نانوحفرهٔ گرافنی [۱۴]

عـلاوه بـر نانوحفـرات گرافنـی، امـروزه اسـتفاده از نانوفواصـل نیـز مـورد توجـه پژوهشـگران قـرار گرفته‌اسـت. در ایـن رویکـرد بـه جـای اندازه‌گیـری آشـفتگی‌های ایجـاد شـده در جریـان یونـی، جریـان الکتریکـی کـه حیـن عبـور یـک بـاز آلـی از نانوفاصلـه ایجـاد شده‌اسـت، اندازه‌گیـری می‌شـود. ایـن جریـان بـه علـت سـاختار الکترونـی بازهـای آلـی بـرای هـر نـوع (A، T، C و G)، منحصـر بـه فرداسـت و اندازه‌گیـری آن اطلاعـات دقیق‌تـر و خطـای کمتـری بـه همـراه دارد (شـکل ۱۳-ب).

درحـال حاضـر، اسـتفاده از روش‌هـای توالی‌یابـیِ نسـل سـوم بـا چالش‌هـای مهندسـی بسـیاری روبه‌روسـت کـه مانـع گسـترش آن می‌شـوند. بـا این‌حـال، تعـداد پرشـمار پژوهش‌هـا در ایـن حـوزه نویدبخـش امکان‌پذیرشـدن و فراگیـری هرچـه بیشـتر ایـن روش‌هـا در آینـده‌ای نزدیـک اسـت.

◈ کاربرد فناوری نانو در روش‌های تشخیصی پزشکی

نقطـهٔ کلیـدی در درمـان همـهٔ بیماری‌هـا، تشـخیص[1] دقیـق و زودهنـگام آنهاسـت. در واقـع، هنـر پزشـک ایـن اسـت کـه بـا توجـه بـه مشـکلاتی کـه بیمـار بیـان می‌کنـد و علائـم بالینـی او و نیـز بـه کمـک یافته‌هـای آزمایشـگاهی و تصویربـرداری، بیمـاری را بـه طـور دقیـق و صحیـح تشـخیص دهـد و بـه درمان مناسـب بپـردازد. روش‌های تشـخیصی را کـه در ایـن مسـیر بـه پزشـک کمـک می‌کننـد، می‌تـوان به‌طـور کلـی بـه روش‌هـای آزمایشـگاهی و تصویربرداری‌هـا

1-Diagnosis

تقسیم کرد. روش‌های آزمایشگاهی شامل مطالعات میکروسکوپی بافت[1]، میکروب‌شناسی[2]، مولکولی[3]، سرولوژی[4]، سلولی[5] و زیست‌شیمیایی[6] است. انواع رایج تصویربرداری نیز شامل رادیوگرافی پرتو ایکس[7]، تصویربرداری فراصوت[8]، سی‌تی اسکن[9]، MRI[10] و تصویربرداری هسته‌ای[11] می‌باشد. این روش‌ها هرچه حساسیت[12] و اختصاصیت[13] تشخیصی بیشتر و موارد منفی کاذب[14] و مثبت کاذب[15] 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 درنظر بگیرید که با سابقهٔ 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 غدهٔ 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 ریهٔ او گزارش می‌دهد که در بررسی‌های بعدی تودهٔ سرطانی تشخیص داده می‌شود. فرد تحت درمان قرار می‌گیرد اما به دلیل پیشرفت بیماری، احتمال درمان وی کم خواهد بود.

در مثال بالا، به‌دلیل حساسیت کم روش تصویربرداری اولیه، گزارش تصویربرداری به صورت کاذب، منفی شده‌است؛ درحالی که اگر در همان مراجعهٔ اول امکان تشخیص تودهٔ 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 مطالعهٔ نمونه از نظر تشخیص میکروب‌های موجود است که از طریق روش‌هایی مانند مشاهدهٔ 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 - نتیجهٔ منفی کاذب (negative false) در آزمایش‌های تشخیصی به معنای مواردی است که فرد واقعاً بیمار است ولی نتیجهٔ آزمایش به‌غلط، منفی گزارش می‌شود.

۱۵ - نتیجهٔ مثبت کاذب (positive false) در آزمایش‌های تشخیصی به معنای مواردی است که فرد واقعاً بیمار نیست، ولی نتیجهٔ 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[1] هستند که در ادامه معرفی خواهندشد.

نانوزیست‌حسگرها

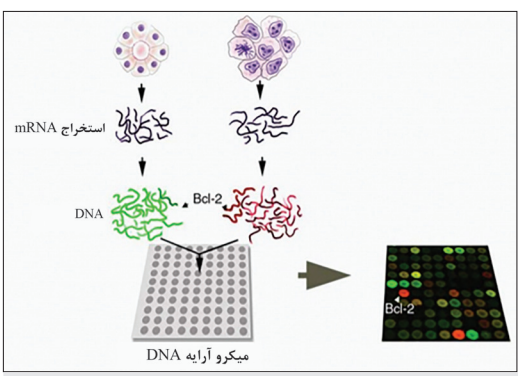
زیست حسگرها از مولکول‌ها و ساختارهای زیستی تشکیل شده‌اند و یا فرایند آشکارسازی آنها مبتنی بر یک فرایند زیستی است. اگر شناساگر یک زیست حسگر از اجزای مهندسی شده در ابعاد نانو تشکیل شده باشد، حسگر حاصل نانو زیست حسگر نام دارد. در ساختار نانو زیست حسگرها از نانوساختارهایی مانند نانولوله‌های کربنی و نانوسیم‌های سیلیکونی استفاده شده‌است و امکان تشخیص دقیق مقادیر بسیار کم از نمونهٔ 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

پیش‌ترگفته شد این سامانه‌ها از تراشه‌های[2] 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 توالی‌یابیِ 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 درحال تبدیل‌شدن به نانوآرایه‌ها هستند.



شکل ۱۴- طرحی از میکروآرایهٔ DNA که ژن مخصوصی به‌نام Bcl-2 را در سلول‌های سرطانی تشخیص داده‌است

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

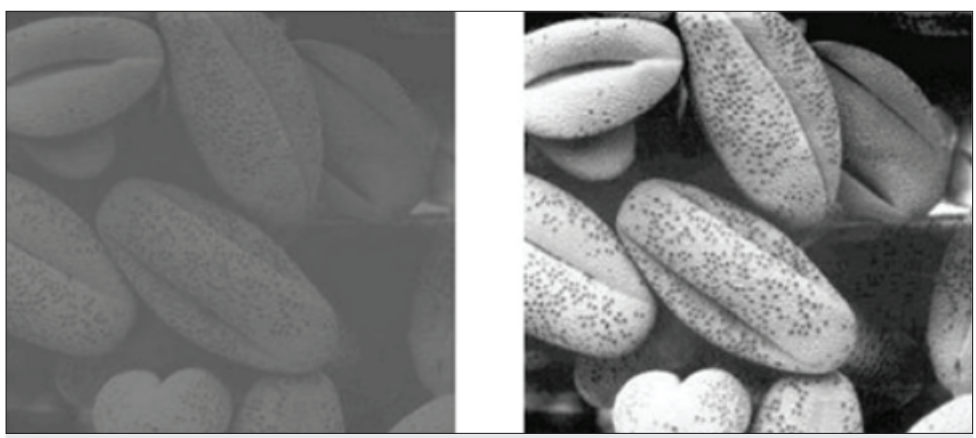
1- Microarrays

۲-جنس این تراشه‌ها اغلب شیشه یا سیلیکون است.

اثرگـذاری درمـان بـر محدودشـدن آن اسـت. بـرای مثـال، درصورتـی کـه مدتـی پـس از شـروع درمـان سـرطان ریـه در تصویربـرداری قفسۀسـینه مشـاهده شـود کـه انـدازۀ تـودۀ سـرطانی درمقایسـه بـا قبـل از درمـان افزایـش یافتـه، می‌تـوان نتیجـه گرفـت کـه احتمـالاً درمـان بیمـاری مؤثـر واقـع نشده‌اسـت.

امـروزه بـرای دسـتیابی بهتـر بـه اهـداف مطرح‌شـده، عملکـرد بسـیاری از روش‌هـای تصویربـرداری پزشـکی بـه کمـک فنـاوری نانـو بهبـود یافته‌اسـت. یکـی از جدیدتریـن پیشـرفت‌ها در ایـن زمینـه، اسـتفاده از مولکول‌هـای مکمـل نشـانگرهای زیسـتی بـرای تشـخیص دقیـق محـل بیمـاری اسـت. نشـانگرهای زیسـتی[1] مولکـول یـا بخشـی از یـک مولکـول هسـتند کـه نشـانه‌ای از وجـود نوعـی سـلول خـاص یـا وضعیتـی خـاص درون بـدن به‌شـمار می‌رونـد. بـرای مثـال، هـر نـوع سـرطان نشـانگرهای خاصـی دارد کـه سـلول‌های سـرطانی آن را تولیـد می‌کننـد. ایـن نشـانگرها در محـل تـودۀ سـرطانی تجمـع می‌یابنـد و می‌تواننـد وارد خـون نیـز بشـوند. مثـلاً در خـون فـردی کـه بـه سـرطان پانکـراس مبتـلا شده‌اسـت، نشـانگری بـه نـام CA۱۹-۹[2] افزایـش می‌یابـد؛ پـس بـا سـنجش مقـدار ایـن نشـانگر در خـون افـراد می‌تـوان ایـن بیمـاری را پایـش کـرد.

از دیگـر پیشـرفت‌های تصویربـرداری تشـخیصی، بهبـود تباییـن یـا کنتراسـت[3] تصاویـرِ بـه دسـت آمـده از دسـتگاه تشـخیصی بـا اسـتفاده از نانومـواد اسـت. تبایـن تصویـر بـه معنای تفـاوت شـدت رنگ در نقـاط مجـاور یکدیگـر در تصویر اسـت و افزایـش آن موجـب تفکیـک بهتـر اجـزای تصویـر از هـم می‌شـود (شـکل ۱۵). بـرای مثـال، در رادیوگرافـی پرتو ایکـس از قفسـۀ سـینه، بخش‌هـای حـاوی هـوا به‌دلیـل جـذب کمتـرِ پرتوهـا در تصویـر بـه رنـگ سـیاه دیـده می‌شـوند؛ درحالی‌کـه بافت‌هـای اسـتخوانی دنده‌هـا بـه دلیـل جـذب بیشـتر امـواج، در تصویـر بـه رنـگ سـفید مشـاهده می‌شـوند. اسـتفاده از نانومـوادی کـه جـذب بافت‌هـای بیمـار شـده‌اند، موجـب افزایـش تبایـن تصویـر بیـن بافـت سـالم و ضایعـات بیمـاری می‌شـود. بـرای مثـال، نانـوذرات پرفلوئوروکربـن[4] به عنـوان مـواد تشـدیدکنندۀتباین تصویـر در تصویربرداری‌های هسـته‌ای و MRI ونیـز تصویربرداری‌هـای مربـوط بـه رگ‌هـای خونـی کاربـرد دارنـد. همچنیـن، از نانـوذرات سـیلیکونی و فولرین‌هایـی کـه فضـای درون آنهـا از نانـوذرات کوچک‌تـر پـر شده‌اسـت و نیـز از نانـوذرات مغناطیسـی بـرای بهبـود تباییـن و کیفیـت تصویـر در MRI اسـتفاده می‌شـود (شـکل ۱۶).



شکل۱۵- دو تصویر از یک نمونه با تباین متفاوت [۱۷]

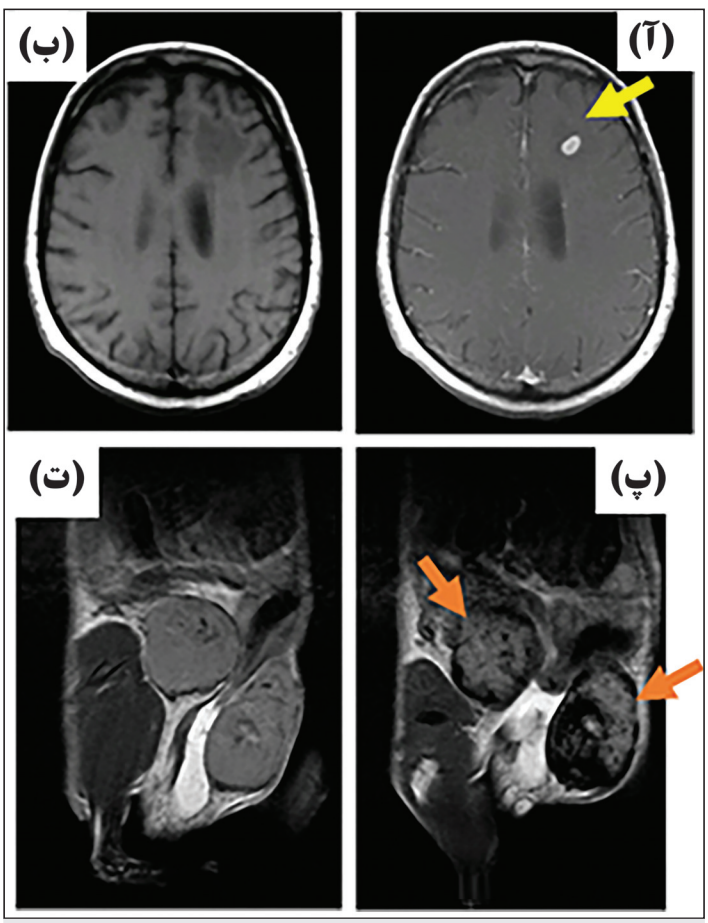
1-Biomarkers

2-.Cancer Antigen 19-9

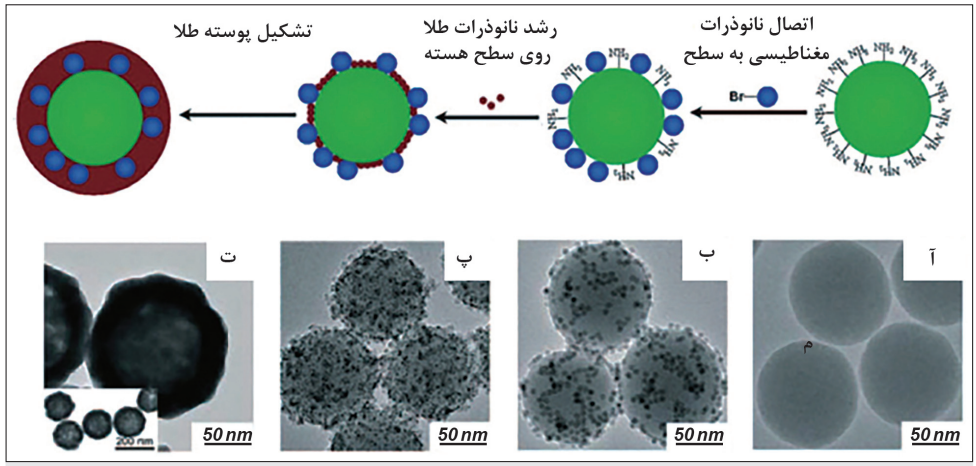
3-Contrast

۴- پرفلوئوروکربن‌هـا (perfluorocarbon) سـاختاری مشـابه هیدروکربن‌هـا دارنـد؛ بـا ایـن تفـاوت کـه به‌جـای کربـن و هیـدروژن از کربـن و فلوئـور تشـکیل می‌شـوند.

در رادیوگرافی پرتو ایکس باید مقادیر زیادی اتم‌های سنگین را به‌عنوان مادهٔ ایجادکنندهٔ تباین 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 کمِ 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 مقرون‌به‌صرفه 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 به‌روی ما بگشاید.



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



شکل ۱۷- مراحل تشکیل نانوکپسول سیلیکا با پوستهٔ طلا برای استفاده به‌عنوان بهبوددهندهٔ تباین در رادیوگرافی اشعهٔ 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 عرصهٔ پزشکی موجب پیدایش روش‌های جدید برای درمان سایر بیماری‌ها و رساندن دارو به بدن بیماران شده‌است.

دارورسانی هدفمند

فردی با علائم بی‌اشتهایی و کاهش وزن ناخواسته از سه ماه پیش، با تشخیص سرطان رودهٔ بزرگ تحت شیمی‌درمانی[1] قرار گرفته‌است. طی فرایند درمان، آزمایش خون بیمار نشان می‌دهد که تعداد گلبول‌های سفید[2] و قرمز[3] 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 پایهٔ دارورسانی و سپس کاربرد فناوری نانو در این زمینه بررسی می‌شود.

مسیرهای دارورسانی

یکی از مفاهیم مطرح در دارورسانی، مسیر تجویز دارو[4] ست که براساس نوع بیماری و نوع دارو می‌توانند به‌صورت موضعی[5] یا سیستمیک[6] 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؛ درنتیجه، 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.

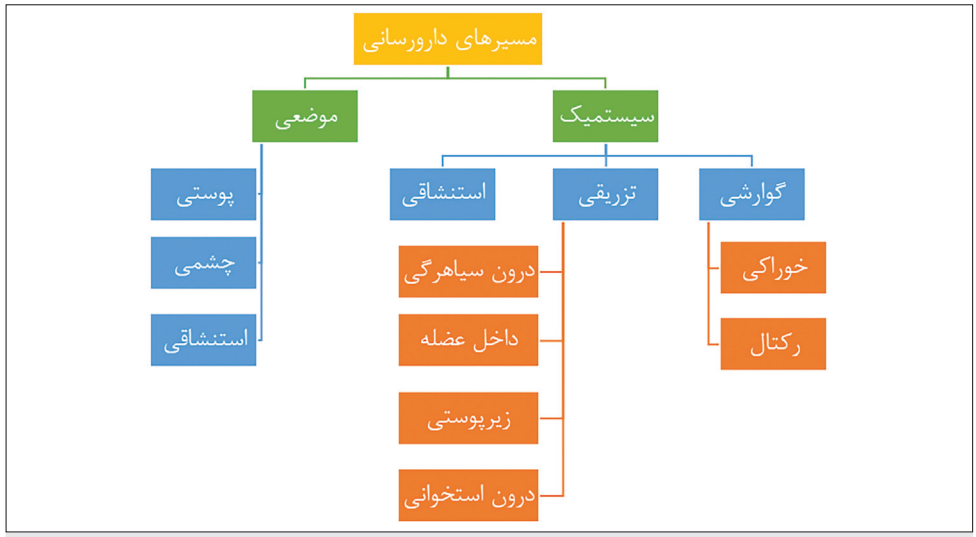
2- White Blood Cell (WBC)

3- Red Blood Cell (RBC)

4- Route of Drug Administration

5- Topical

6- Systemic



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:[1]

بسیاری از داروهای رایج به شکل‌های قرص، کپسول و شربت از مسیر دهان[2] وارد لولهٔ گوارشی می شوند. 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[3] از مسیر راست‌روده[4] به بدن می‌رسند و جذب می‌شوند.

تزریقی:[5]

این داروها به شکل محلول یا سوسپانسیون[6] از مسیرهای مختلف مانند درون سیاهرگی[7]، داخل عضله[8]، و زیرپوستی[9] تزریق می‌شوند. تزریق به داخل سیاهرگ به دلیل ورود مستقیم دارو به گردش خون، دارای سریع‌ترین اثربخشی است و فراهمی زیستی[10] 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[11] می‌گویند، بخشی از دارو نیز توسط کبد تخریب می‌شود. باقی‌ماندهٔ دارو که از تمام این

1- Enteral/Gastrointestinal
2- Oral route

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

4- Rectal route
5- Injection
6- Suspension
7- Intravenous (IV)
8- Intramuscular (IM)
9- Subcutaneous (SC)
10- Bioavailability
11- First pass effect

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.

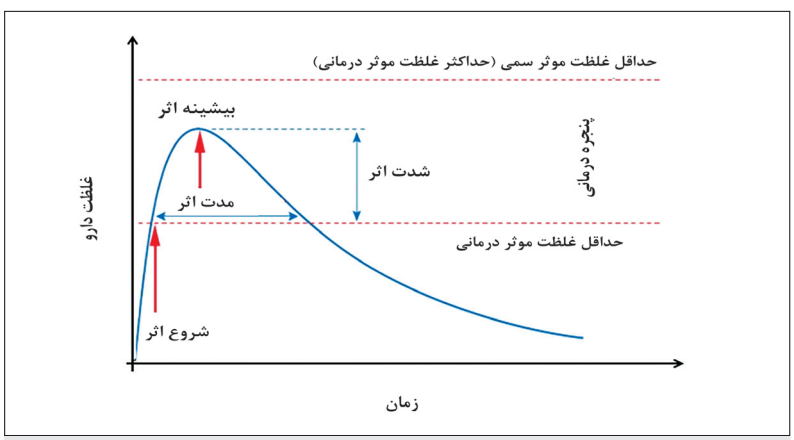
استنشاقی:[1]

این دسته از داروها بیشتر در درمان بیماری‌های ریه و مجاری تنفسی کاربرد دارند و می‌توانند مستقیماً بر نای، نایژه‌ها، نایژک‌ها و کیسه‌های هوایی[2] 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:[3]

انواع داروها به شکل کرم، پماد، لوسیون[4] و غیره به صورت موضعی بر محل بیماری پوستی مؤثرندو عوارض چندانی برای اندام‌های سالم ندارند.

نکتهٔ مهم در اثربخشی همهٔ این داروها، رسیدن غلظت دارو به محدوده‌ای است که بتواند بر بافت هدف اثربخشی کافی داشته‌باشد. به این محدوده از غلظت مؤثر دارو، پنجرهٔ 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[5] 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 پنجرهٔ 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 ناخواستهٔ دارو

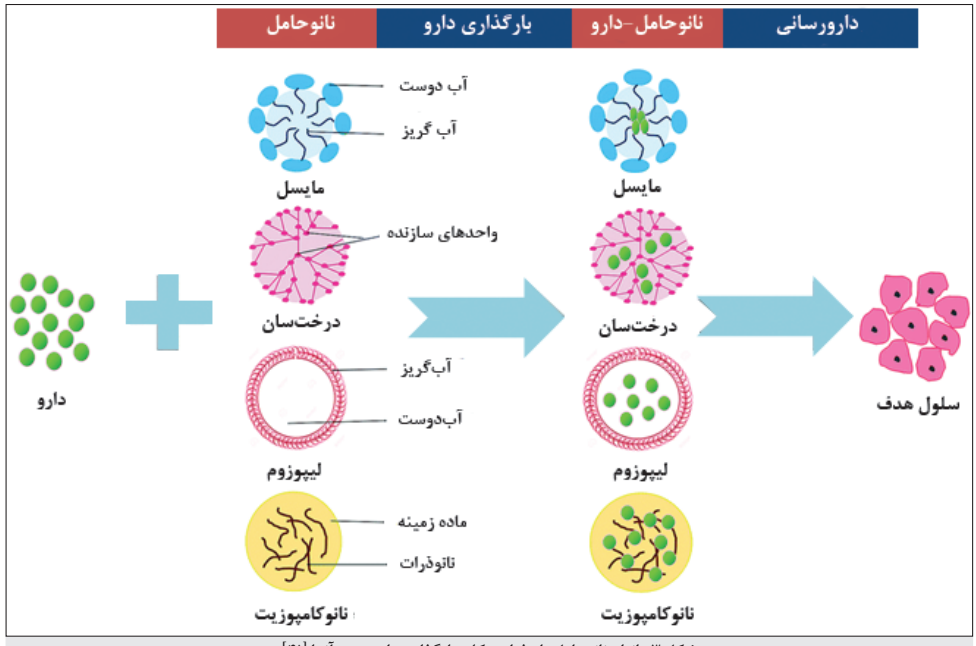
۳- آزادسازی دقیق دارو در بافت هدف و کاهش تأثیر دارو بر بافت‌های سالم

از طرفی، در زمینهٔ 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 نانوزیست‌فناوری در دارورسانی است که با عنوان نانودارورسانی[1] شناخته می‌شود. با توجه به اینکه در این روش‌های دارورسانی، معمولاً دارو به‌صورت 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 سمی‌بودن و عوارض جانبی داروها می‌شود.

انواع نانوحامل‌ها در دارورسانی هدفمند

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



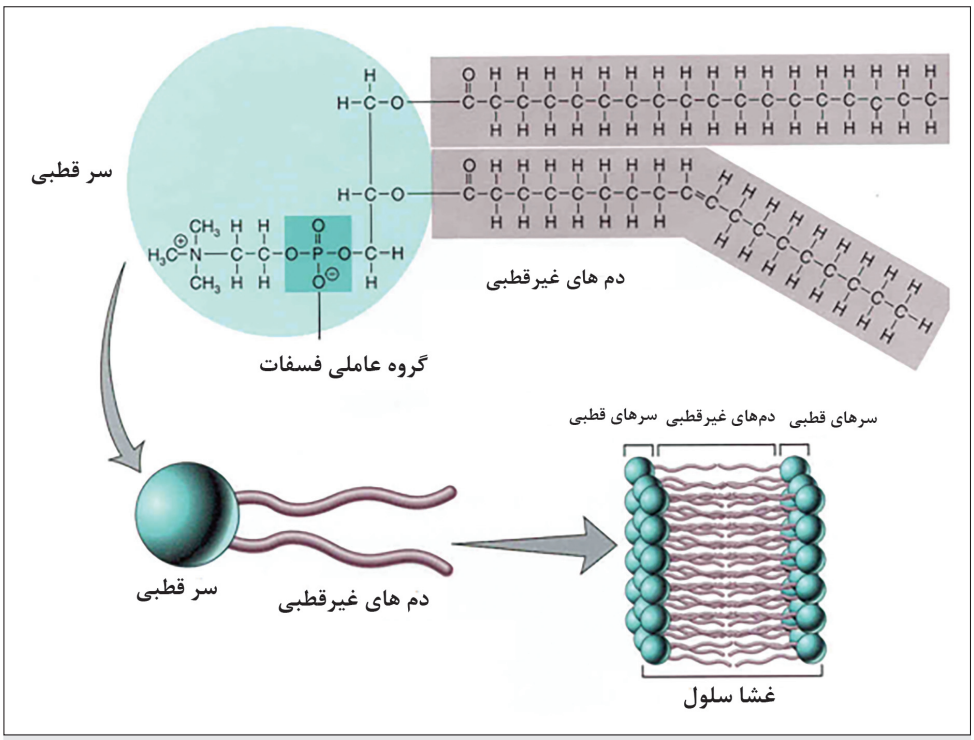
شکل ۳- انواع نانوحامل‌ها و فرایند کلی بارگذاری دارو درون آنها [۴۱]

1- Nano Drug Delivery (NDD)

لیپوزوم[1]:

لیپوزوم‌ها، وزیکول‌هایی[2] متشکل از دو یا چند لایه فسفولیپید[3] هستند که فضای آبی مرکزی را احاطه کرده‌اند. ضخامت دولایهٔ 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 تشکیل‌دهندهٔ لیپوزوم، مولکول‌هایی دوگانه‌دوست[4]اند؛ به این معنی که یک سر قطبی حاوی گروه عاملی فسفات با خاصیت آب‌دوستی[5] و یک دم غیرقطبی با خاصیت آب‌گریزی[6] دارند (شکل ۴).

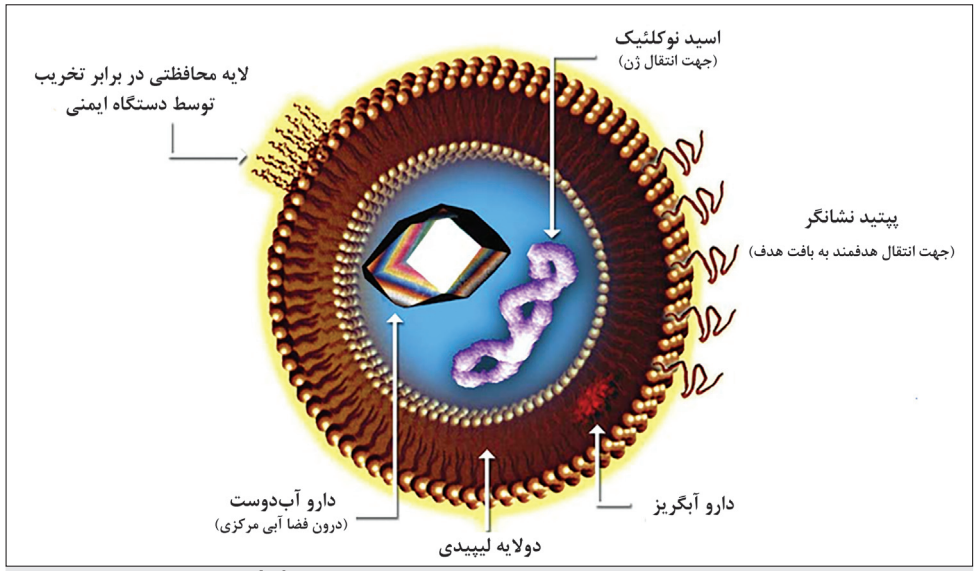
با دقت در شکل ۴ و با توجه به ساختار غشای سلولی*، می‌توانید شباهت ساختاری لیپوزوم‌ها با غشای سلولی را به شکلی نمایان مشاهده کنید؛ شباهت آنها این است که هر دو از واحدهای فسفولیپیدی دوگانه‌دوست تشکیل شده‌اند. از جمله تفاوت‌های این دو ساختار نیز می‌توان به وجود پروتئین‌های ویژه در غشای سلول جهت انتشار و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



شکل ۴- ساختار فسفولیپید به‌عنوان 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).

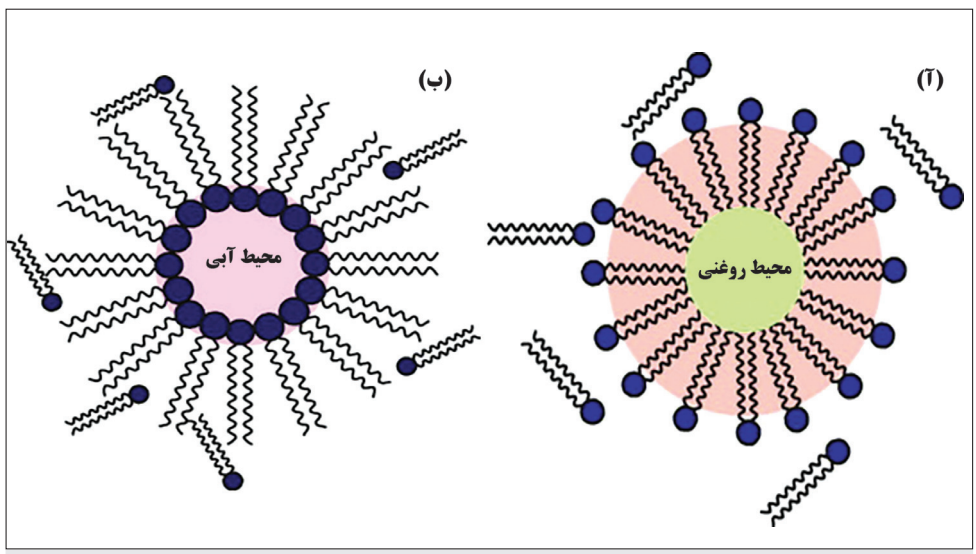
1- Liposome
2-Vesicle
3-Phospholipid
4- Amphiphilic
5- Hydrophilic
6- Hydrophobic



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

مایسل:

مایسل‌ها[1] 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[2] نامیده می‌شود (شکل ۶). مایسل‌ها در غلظت مشخصی از مولکول‌های دوگانه‌دوست تشکیل می‌شوند.

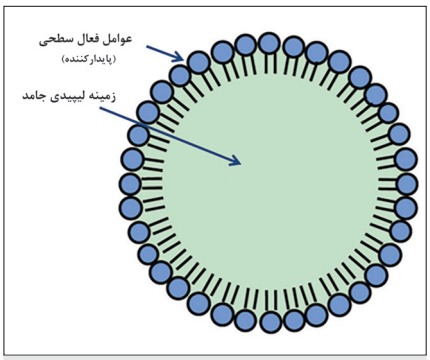


شکل ۶- (آ) مایسل و (ب) مایسل معکوس [۴۳]

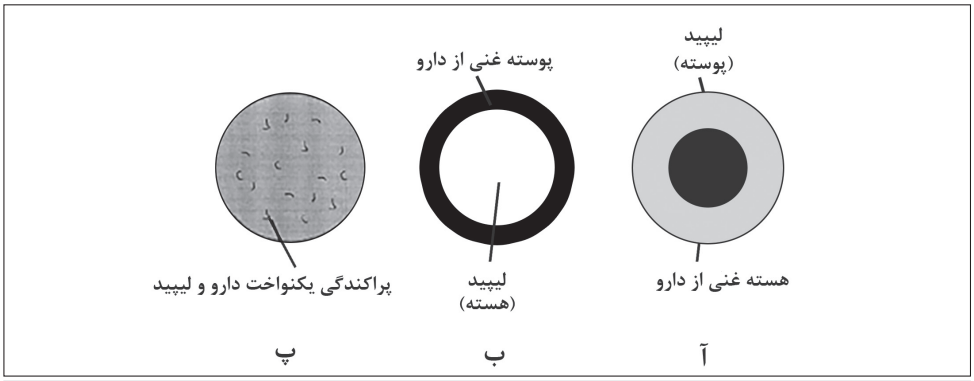
1- Micelle
2- Reverse micelle

نانوذرات لیپیدی جامد[1]:

این نانوذرات از ذرات لیپیدی جامد[2] تشکیل می‌شوند که در محیط آبی، پراکنده و توسط عوامل فعال سطحی[3] 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 پوستهٔ غنی از دارو به وجود می‌آید (شکل ۸). این نانوحامل‌ها پس از ورود به بدن با آنزیم‌های مختلف، از جمله لیپاز[4]، روبه‌رو می‌شوند. لیپاز می‌تواند ساختار لیپیدی این نانوحامل‌ها را به‌تدریج تجزیه کند. سرعت این فرایند به عواملی مانند نوع لیپید و اندازهٔ آن وابسته است.تاکنون به کمک این نانوحامل‌ها تحقیقات گسترده‌ای در بارهٔ ساخت داروهای موضعی، تزریقی و خوراکی انجام گرفته و پیشرفت‌های زیادی نیز حاصل آمده‌است.



شکل ۷- طرحی از ساختار نانوذرات لیپیدی جامد [۴۴]



شکل ۸- (آ) بارگذاری دارو در نانوذرات لیپیدی جامد به عنوان نانوحامل؛ بارگذاری دارو درون هستهٔ نانوحامل، (ب) بارگذاری دارو بر روی پوستهٔ نانوحامل و (پ) پراکندگی یکنواخت دارو در زمینهٔ لیپیدی جامد [۴۵]

نانوذرات مغناطیسی:

نانوذرات مغناطیسی به شکل نانوذرات منفرد یا تجمعی از نانوذرات و اغلب از جنس ترکیبات آهن[5]، نیکل و یا کبالت‌اند و به عنوان نانوحامل در دارورسانی مورد استفاده قرار می‌گیرند. این نانوذرات اغلب خاصیت سوپرپارامغناطیس، فرومغناطیس یا فری مغناطیس دارند*. مهم‌ترین ویژگی نانوحامل‌های مغناطیسی، امکان کنترل آنها از خارج از بدن با اعمال میدان مغناطیسی خارجی است؛ به‌گونه‌ای 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[6] گفته می‌شود (شکل ۹).

1- Solid lipid nanoparticles (SLN)

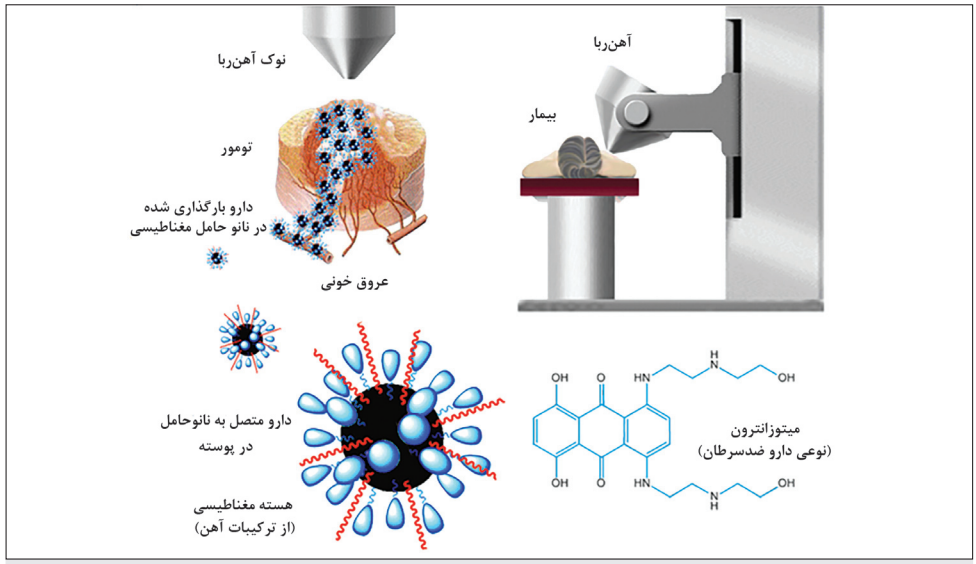
۲ - لیپید جامد به چربی‌هایی گفته می‌شود که در دمای اتاق و همچنین در دمای بدن انسان به حالت جامدند.

3- Surfactant

4- Lipase

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

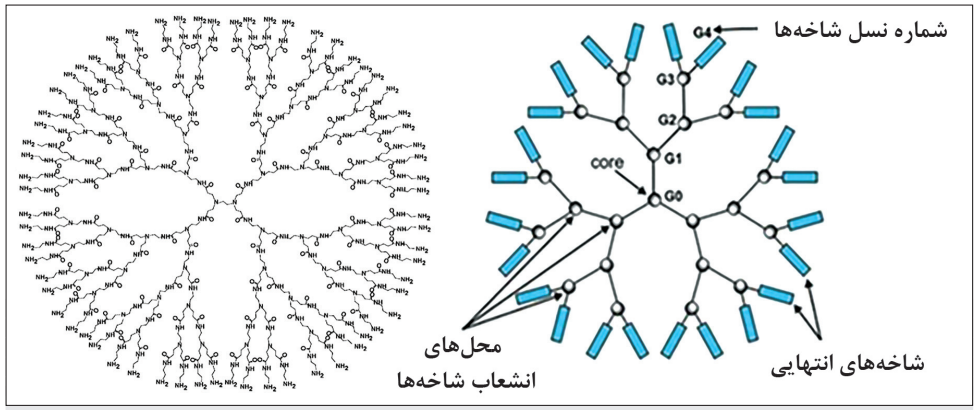
6- Magnetic drug targeting (MDT)



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

درخت‌سان:

درخت‌سان‌ها یا دندریمرها مولکول‌های صفربعدی منشعبی در ابعاد نانو هستند که از یک هستهٔ مرکزی تشکیل شده‌اند و شاخه‌های جانبی تکرارشونده به صورت مرحله‌به‌مرحله مشابه شاخه‌های درخت از آنها منشعب می‌شوند (شکل ۱۰).



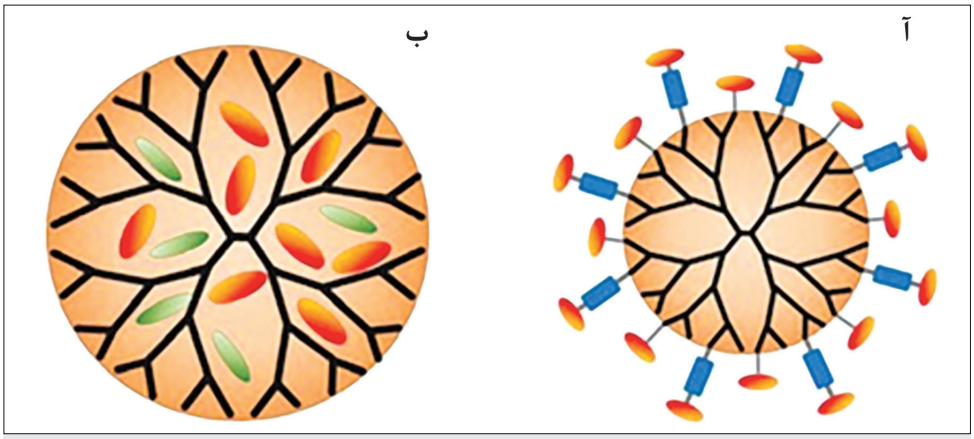
شکل ۱۰- ساختار درخت‌سان‌ها

درخت‌سان‌ها می‌توانند مولکول‌های مختلف را با توجه به اندازه، خواص سطحی[۱] 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 غیرکووالانسی مانند نیروهای آب‌گریز،

۱- خواص سطحی مانند بارالکتریکی در سطح

پیوندهـای هیدروژنـی یـا نیروهـای الکتروسـتاتیک بـه درختسـان متصـل می‌شـود (شـکل ۱۱). بـرای مثـال، اتصـال داروی آب‌گریـز بـه هسـتهٔ درختسـان از نـوع محبـوس شـدن فیزیکـی داروسـت. روش دوم بـه صـورت اتصـال شـیمیایی دارو بـه گروه‌هـای عاملـی سـطحی درختسـان اسـت. برخـی از ایـن اتصـالات شـیمیایی بـه تغییـرات pH حسـاس‌اند؛ بـرای مثـال، دارویـی کـه در pH طبیعـی خـون[1] بـه درختسـان متصـل اسـت، پـس از ورود بـه اطـراف تـودهٔ سـرطانی، کـه شـرایط اسـیدی دارد، به‌دلیـل تغییـر pH دارو را در آن محـل آزاد می‌کنـد.



شکل ۱۱–روش‌های بارگذاری دارو در درختسان؛ (آ) اتصال شیمیایی دارو به گروه‌های عاملی سطحی درختسان، (ب) محبوس‌شدن فیزیکی دارو درون درختسان [۴۷]

نانولوله‌ها:

انـواع نانولوله‌هـا، به‌خصـوص نانولوله‌هـای کربنـی و نانولوله‌هـای تیتانیـوم دی‌اکسـید[2]، قابلیـت خـود را بـه عنـوان نانوحامـل در نانوداورسـانی اثبـات کرده‌انـد. نانولوله‌هـای کربنـی بـه عنـوان نانوحامـل داروهـا، ویژگی‌هـای منحصربه‌فـردی دارنـد؛ از جملـه برداشـت[3] آسـان توسـط سـلول‌های هـدف و امـکان بارگـذاری مقادیـر زیـاد دارو درون نانولولـه. عـلاوه بـر ایـن، امـکان عامـل‌دار کـردن سـطح نانولوله‌هـای کربنـی از طریـق تشـکیل پیونـد کووالانسـی، ایـن امـکان را فراهـم می‌کنـد کـه بتـوان انـواع مولکول‌هـای زیسـتی و داروهـا را نیـز بـر سـطح آنهـا تثبیـت کـرد.

بسپارها:

بسـپارها بـا تنـوع بسـیار زیـاد خـود و توانایـی اتصـال بـه مولکول‌هـای مختلـف، بـه شـکل نانـوذرهٔ بسـپاری، انوکـره[4]، نانوکپسـول[5] و غیـره به‌عنـوان نانوحامـل در داورسـانی هدفمنـد کاربـرد دارنـد. برخـی از نانـوذرات بسـپاری توانایـی عبـور از سـد خونـی- مغـزی[6] را دارنـد و امـکان داورسـانی بـه مغـز را فراهـم می‌کننـد. بسـپارهای هوشـمند[7] کـه نسـبت بـه تغییـرات محیطـی دمـا، رطوبـت، pH و غیـره حسـاس‌اند، بـرای داورسـانی بـه بافت‌هایـی کـه شـرایط محیطـی خاصـی دارنـد مناسـب هسـتند. بسـپارها همچنیـن امـکان اتصـال بـه پادتن‌هـا و پادگن‌هـای مختلـف و داورسـانی اختصاصـی بـه بافت‌هـای هـدف را دارنـد.

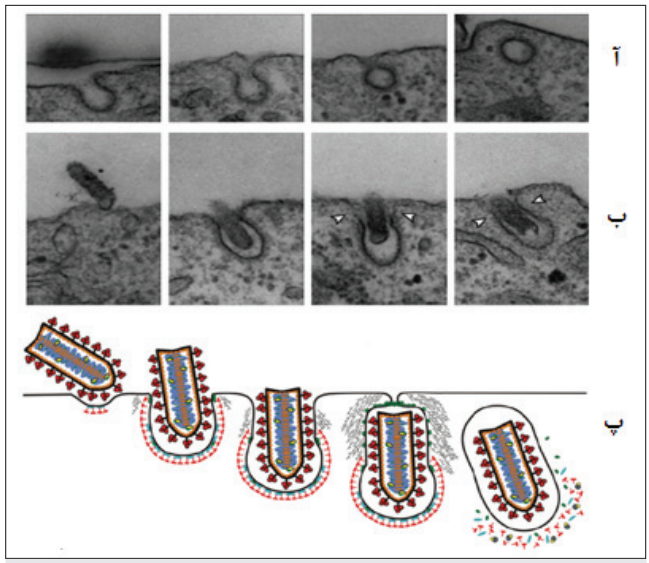
---

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

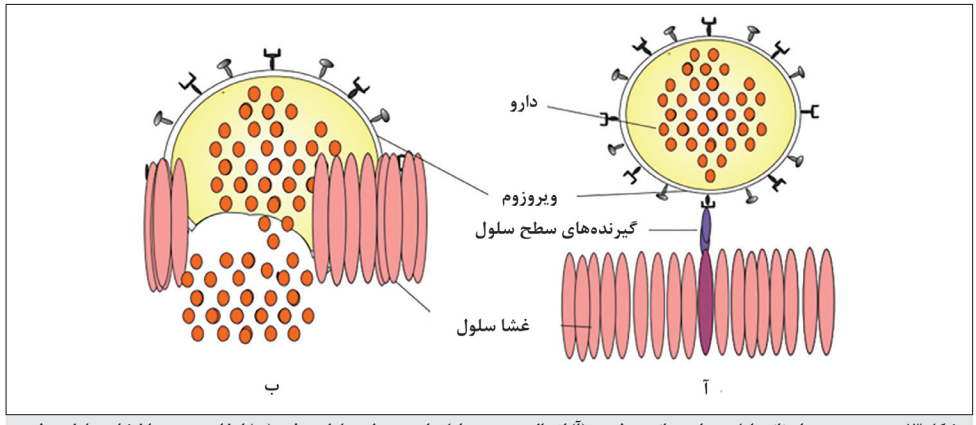
2- TiO_2
3- Cellular Uptake
4- Nanosphere
5- Nanocapsule
6- Blood-Brain Barrier (BBB)
7- Smart Polymers

ویروزوم[1]:

ویروس قطعه‌ای از اسیدنوکلئیک[2] است که توسط پوششی پروتئینی به نام کپسید[3] 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 آنزیم‌های لازم برای رشد را ندارند؛ بنابراین، برای تولید مثل 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، ایدهٔ 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 (شکل۱۳). به این نانوحامل‌های ویروسی، ویروزوم می‌گویند.



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]



شکل ۱۳- ویروزوم به عنوان 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

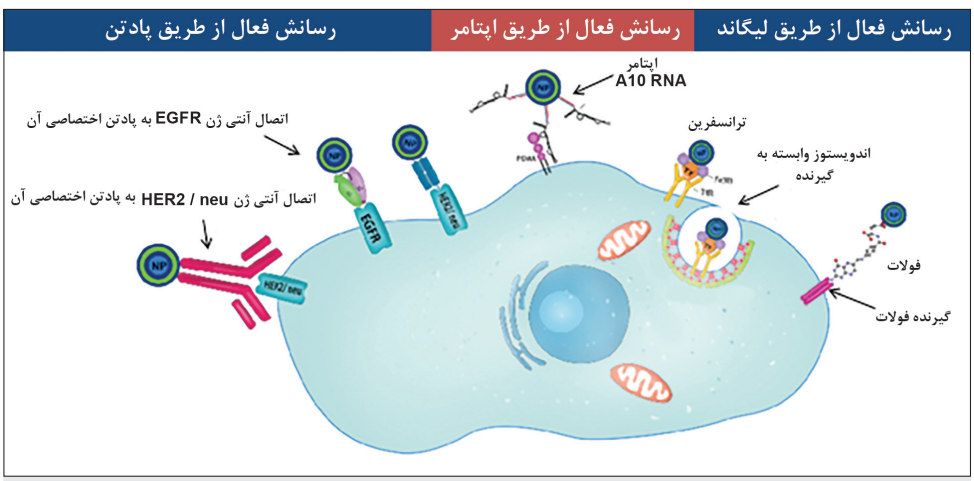
3- Capsid

با توجه به اینکه پوشش خارجی ویروس‌ها از جنس پروتئین‌های کپسیدی است، می‌توان سطح کپسید را با مولکول‌های خاصی (لیگاند[1]) عامل‌دار کرد و سپس آن را به بافت خاصی از بدن هدایت نمود. به‌این 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 دارورسانی هدفمند

همان‌طور که گفته‌شد، در نانودارورسانی از نانوحامل‌ها جهت رساندن دارو به محل دقیق بیماری و با هدف اثربخشی بیشتر و کاهش عوارض ناخواستهٔ دارو استفاده می‌شود. این نانوحامل‌ها به طور کلی به دو روش می‌توانند به سلول‌های هدف برسند که با عنوان دارورسانی فعال[2] و غیرفعال[3] شناخته می‌شوند.

دارورسانی فعال اغلب به‌معنای اتصال مولکول‌هایی با ساختار خاص به سطح حامل دارو و ورود آن به بدن و درنتیجه، 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).

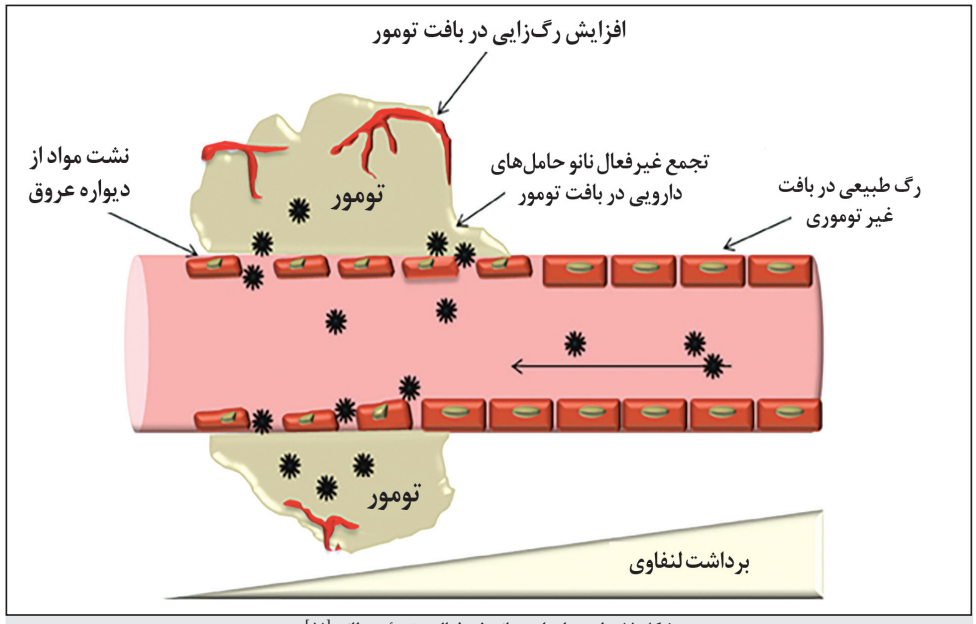


شکل ۱۴- دارورسانی فعال با سه سازوکار استفاده از پادتن، اپتامر، یا لیگاند [۵۰]

دارورسانی غیرفعال به معنای تجمع بیشتر دارو در محل بافت هدف به دلیل ویژگی‌های خاص بافت هدف است. یک تودهٔ سرطانی را درنظر بگیرید؛ این توده شامل سلول‌های سرطانی بسیار زیادی است که به دلیل تکثیر زیاد، به خون‌رسانی بیشتری برای تغذیهٔ خود نیاز دارند. بنابراین، در محل تودهٔ 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 اندازهٔ کوچک‌تر از رخنه‌ها از رگ به خارج از آن می‌شود. سلول‌های سرطانی با رشد بی‌رویهٔ 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، به‌دلیل 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 تودهٔ سرطانی [۵۱]

نانودارو در درمان بیماری‌ها

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

گزارش سازمان غذا و دارو (FDA)[1] در ایالات متحدهٔ آمریکا با بررسی حدود ۳۵۰ نانودارویی که تا سال ۲۰۱۶ تأییدیهٔ این سازمان را کسب کرده‌اند، نشان می‌دهد که از نظر کاربرد درمانی، بیشترین کاربرد نانوداروها به‌ترتیب در درمان سرطان، التهاب[2]، درد و بیماری‌های عفونی[3] بوده‌است. همچنین، تاکنون گزارشی در بارهٔ درمان بیماری‌های شایعی مانند دیابت، بیماری فشار خون[4] و بیماری‌های قلبی- عروقی توسط نانوداروها وجود ندارد.

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

از نظر نوع نانوحامل، لیپوزوم، نانوبلورها، امولسیون‌ها، ترکیبات بسپاری و میسل‌ها به‌ترتیب 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 اندازهٔ نانوذرات مورد استفاده در این نانوداروها نشان می‌دهد که اغلب از ذرات کوچک‌تر از ۳۰۰ nm و در تعداد کمی از داروها از ذرات ۱۰۰۰ nm - ۳۰۰ به عنوان نانوحامل استفاده شده‌است. در مورد اندازهٔ معمول ذرات استفاده شده در سنتز نانوداروها باید به این نکتهٔ مهم توجه کنید؛ معمولاً در سنتز نانوداروها خواص جدیدی که در سایر حوزه‌های فناوری نانو در ابعاد کمتر از ۱۰۰ 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 محدودهٔ ۱۰۰ nm - ۱ که به‌صورت 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 اندازهٔ حامل می‌شود، و دوم کنترل دقیق (ابعاد مولکولی) نحوهٔ پیوند و قرارگیری مولکول‌های زیستی نانوداروست. چنین کنترل دقیقی در ابعاد مولکولی یکی از موارد اصلی تعریف فناوری نانوست که ویژگی‌های درمانی منحصر به‌فردی 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 درا معرفی شده‌اند. نکتهٔ مهم در بارهٔ 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 خودسرانهٔ 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 آلزایمر کاهش عوارض ناخواسته در شیمی‌درمانی 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 هپاتیت C مزمن	تزریق زیرجلدی
NAPRELAN	خاصیت ضدالتهابی در درمان آرتریت روماتوئید[۴]، استئوآرتریت[۵]، تاندینیت[۶]، اسپوندیلیت انکیلوزان[۷]، آرتریت نقرسی[۸] و غیره	قرص خوراکی
INVEGA SUSTENNA	درمان اسکیزوفرنی[۹]	تزریق درون‌سیاهرگی
RAPAMUNE	تضعیف‌کنندهٔ دستگاه ایمنی در افراد گیرندهٔ پیوند کلیه[۱۰]	محلول خوراکی
Triglide	درمان چربی خون بالا[۱۱]	قرص خوراکی
DOXIL12	مهار انواع خاصی از سرطان‌ها	سوسپانسیون تزریق درون‌سیاهرگی
EMEND	درمان تهوع و استفراغ در بیماران سرطانی که تحت شیمی‌درمانی قرار دارند.	محلول تزریق درون‌سیاهرگی
NANOCARE	پیشگیری از آفتاب‌سوختگی	لوسیون موضعی پوست
ABELCET	درمان عفونت‌های قارچی	محلول تزریقی درون‌سیاهرگی
ADAGEN	درمان نقص ایمنی مرکب (SCID[۱۳])	محلول تزریقی درون‌سیاهرگی
14 Phosphatidylcholine liposomal nano-emulsions	نانوحامل دارویی	

۱- این دارو را شرکتی ایرانی با استفاده از مادهٔ کورکومین (مشتق از زردچوبه) که درون میسل بارگذاری‌شده‌است، 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) به‌معنای التهاب تاندون‌ها، بر اثر حرکت بیش‌ازحد، عفونت، بیماری‌های خودایمنی و غیره ابروز 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 حملهٔ دستگاه ایمنی بدن فرد گیرنده به اندام پیوندشده، از داروهای تضعیف‌کنندهٔ 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 دراثر این عفونت‌ها هستند.

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

فناوری نانو و دستگاه ایمنی بدن

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[1]، فیزیکی[2] و زیستی[3]. 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 وظیفهٔ اصلی آنها دفاع از بدن در برابر بیماری‌هاست. دستگاه ایمنی این وظیفه را از طریق شناسایی عوامل خودی از غیرخودی یا بیگانه و ازبین‌بردن آنها انجام می‌دهد.

این دستگاه به دو بخش ایمنی ذاتی (غیراختصاصی)[4]* و ایمنی اکتسابی (اختصاصی)[5]* تقسیم می‌شود. بخش اکتسابی دستگاه خودایمنی به دو قسمت ایمنی سلولی و ایمنی هومورال[6] تقسیم می‌شود. در این فصل از کتاب، بیشتر در بارهٔ دستگاه ایمنی اکتسابی که عملکردی اختصاصی دارد، سخن گفته خواهدشد.

پادگن و پادتن، قفل و کلیدهای نانومتری

وظیفهٔ 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 ویژهٔ 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 خواهدشد. در این مواجهه، اتفاقات زیادی می افتد. در این بخش خلاصه‌ای از مواجههٔ دستگاه ایمنی اکتسابی با عوامل خارجی را بررسی خواهیم کرد.

بخشی از سلول‌های ایمنی که سلول‌های عرضه‌کنندهٔ پادگن نام دارند، مانند سربازان دیده‌بان عمل می‌کنند و وظیفهٔ شناسایی عامل خارجی و مخابرهٔ مشخصات آن به سلول‌های تصمیم‌گیرندهٔ دستگاه ایمنی را بر عهده دارند، اما این سلول‌ها این وظیفه را چگونه انجام می‌دهند؟ سلول‌های عرضه‌کنندهٔ پادگن، عامل خارجی را می‌بلعند و هضم می‌کنند و مولکول‌های حاصل‌شده را به وسیلهٔ 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، همهٔ پیکرهٔ عامل خارجی به لنفوسیت‌ها عرضه نمی‌شود بلکه فقط قسمت‌هایی از مولکول‌های

---

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

۲ - مانند پرتوهای فرابنفش یا آلودگی‌های صوتی

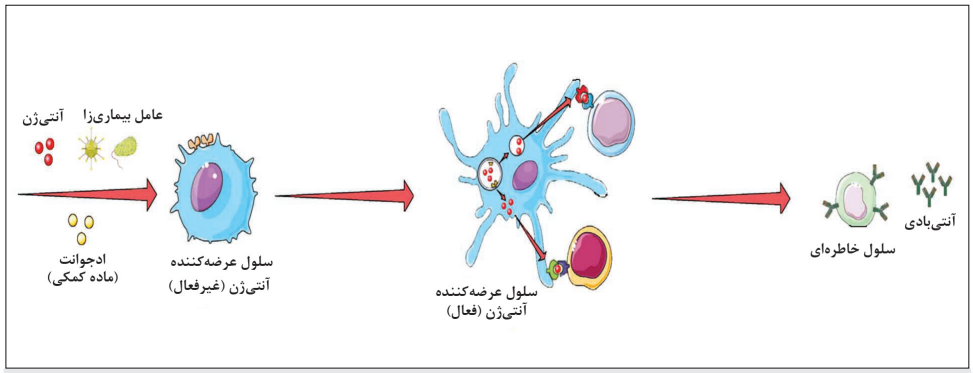
۳ - مانند باکتری‌ها و ویروس‌ها یا ژن‌های جهش یافته

4-Innate immune system

5-Adaptive immune system

6-Humoral immunity

سازندهٔ آن، که حاصل هضم عامل خارجی درون سلول عرضه‌کنندهٔ پادگن هستند، در سطح این سلول‌ها نمایش داده‌می‌شوند. بخشی از پیکرهٔ عامل بیماری‌زا که توانایی ایجاد پاسخ ایمنی دارد، پادگن و بخشی از پادگن که پادتن اختصاصی علیه آن ساخته می‌شود، اپی‌توپ[1] 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 گردهٔ گل) باشد. پادگن‌ها معمولاً از جنس پروتئین هستند؛ با این‌حال می‌توانند لیپیدی یا پلی‌ساکاریدی نیز باشند که در این صورت، پاسخ ایمنی ضعیف‌تری ایجاد می‌کنند. بعد از شناسایی اپی‌توپ توسط سلول‌های تصمیم‌گیرندهٔ 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 تولیدکنندهٔ پادتن است. در این بخش بیشتر در بارهٔ پاسخ هومورال سخن گفته خواهد شد (شکل ۱۶).

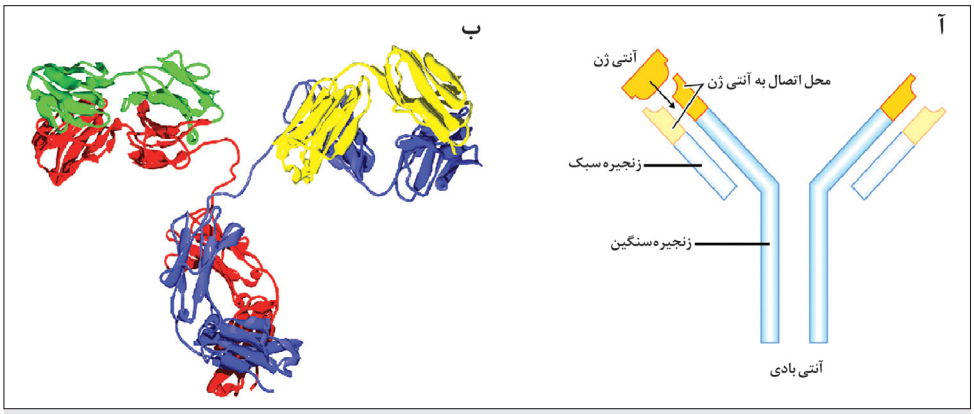


شکل ۱۶- طرحی از شناسایی عامل خارجی و سپس عرضهٔ پادگن‌ها در سطح سلول عرضه‌کنندهٔ پادگن و هدایت دستگاه ایمنی اختصاصی به سمت پاسخ هومورال علیه عامل خارجی [۵۹]

پادتنی که دستگاه ایمنی مولکولی پروتئینی تولید می کند از دو بخش زنجیرهٔ سبک و زنجیرهٔ 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 قرارگرفتن 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 خواهدشد. این اتصال، عامل خارجی را غیرفعال می‌کند و بلعیده‌شدن آن توسط سلول‌های درشت‌خوار[2] 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[3] نام دارد. یکی از شناخته‌شده‌ترین مثال‌های واکنش متقاطع، اتصال اشتباه پادتن‌های علیه عفونت استرپتوکوکی[4] 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 مبارزهٔ 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)[1] و واکسیناسیون[2] نمونه‌هایی از موفقیت‌های پژوهشگران در این حوزه‌اند. با معرفی فناوری نانو و شناخت توانایی‌های این فناوری در زمینهٔ نانوزیست‌فناوری، افق‌های جدیدی پیش روی پژوهشگران نمایان شده‌است. نانوواکسن‌ها نمونه‌ای از این حوزه‌های جدید است.



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

نانو واکسن‌ها

واکسن چیست؟

این ادعا که واکسیناسیون قدرتمندترین راه دفاعی در برابر بیماری‌هاست، ادعای گزافی نیست. تنها موارد محدودی چون کشف و توسعهٔ 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[3] عامل مرگ حدود ۴۰۰,۰۰۰ نفر در سال در قارهٔ اروپا بود اما با وجود پیشرفت‌هایی چون معرفی اصول علم میکروب‌شناسی و اختراع میکروسکوپ نوری، کسی از ویروس واریولا[4] که عامل آبلهٔ انسانی بود، خبر نداشت. در این میان، یک پزشک انگلیسی به نام ادوارد جنر[5] 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

بـدن انسـان، می‌تـوان نوعـی مقاومـت در برابـر آبلـه در انسـان ایجـاد کـرد. البتـه ایـن کار سـختی‌های فراوانـی داشـت؛ در ابتـدا کلیسـا بـه علـت منبـع حیوانـی واکسـن تولیدشـده توسـط جنـر، ایـن نظریـه را پلیـد و مخالـف آموزه‌هـای مسـیحیت دانسـت و بسـیاری از مـردم بـا جنـر همـکاری نکردنـد. اولیـن کسـی کـه موافقـت کـرد تـا بدنـش بـا یـک سـوزن آلـوده تمـاس پیـدا کنـد، جیمـز فیپـس، پسـر هشـت سـالهٔ باغبـان جنـر بـود کـه پـس از تزریـق واکسـن، بـا وجـود تماس‌هـای مکـرر بـا عامـل بیمـاری، هرگـز بـه آن مبتـلا نشـد. در واقـع، یـک سـوزن آلـوده توانسـت بخشـی از تاریـخ علـوم درمانـی را رقـم بزنـد و ادوارد جنـر را بـه عنـوان پـدر علـم ایمنی‌شناسـی بـه جهـان معرفـی کنـد. شـکل ۱۸ تصویـر نقاشی‌شـدهٔ تزریـق اولیـن واکسـن توسـط جنـر بـه جیمـز اسـت کـه لحظـه‌ای درخشـان در تاریـخ علـم محسـوب می‌شـود. خـوب اسـت بدانیـد کـه جنـر تمـام دارایـی خـود را پـس از مـرگ بـه جیمـز بخشـید؛ چـون موفقیـت خـود را مدیـون شـجاعت او و خانـواده‌اش بـود.



شکل ۱۸- تصویری از اولین واکسیناسیون توسط ادوارد جنر

از اولیـن نسـل واکسـن‌ها کـه شـامل تمامـی پیکـر عامـل بیمـاری‌زا بودنـد و ویـروس فلج اطفـال نمونـه‌ای از آنهاسـت، هنـوز هـم بـه طـور گسـترده در جامعـه اسـتفاده می‌شـود. پـس از مدتـی، واکسـن‌های جدیدتـری کـه فقـط شـامل قسـمت‌های مشـخصی از عامـل بیمـاری بودنـد نیـز سـاخته شـدند. ایـن تغییـر بخـش قابـل توجهـی از خطـرات واکسـن‌های قدیمـی را کـه شـامل انتقـال بیمـاری بـه فـرد بـود، از بیـن بـرد امـا مسـیر اختصاصی‌ترکـردن محتویـات واکسـن‌ها همچنـان ادامـه داشـت تـا پژوهشـگران بتواننـد بخش‌هایـی را کـه باعـث بیماری‌زایـی می‌شـوند، شناسـایی، و در ترکیـب واکسـن وارد کننـد. ایـن پیشـرفت، عـلاوه بـر اختصاصی‌تـر و توانمندتـر کـردن واکسـن‌ها در ایجـاد ایمنـی علیـه بیماری‌هـا، باعـث کاهـش عـوارض جانبـی یـا واکنش‌هـای ناخواسـتهٔ آنهـا می‌شـود امـا بـرای اینکـه اثـر ایـن نـوع واکسـن‌ها بـه حـد قابـل قبولـی برسـد، سـازندگان آنهـا ناچـار بودنـد از مـواد کمکـی[1] اسـتفاده کننـد تـا دسـتگاه ایمنـی بـه حـد مشـخصی تحریـک شـود و علیـه یـک بیمـاری خـاص در بـدن ایمنـی ایجـاد کنـد. متأسـفانه بـه‌زودی مشـخص شـد کـه ایـن مـواد کمکـی تأثیـرات جانبـی نامطلوبـی بـر بـدن دارنـد. ایـن امـر نیـاز مبـرم بـه مطالعـات بیشـتر بـرای رفـع نقص‌هـای موجـود در واکسـن‌هارا بیـش از پیـش پدیـدار کـرد.

باتوجـه بـه اینکـه از واکسـن بیشـتر بـرای افـراد سـالم جامعـه و بـه ویـژه کـودکان اسـتفاده می‌شـود، تأثیـرات جانبـی آن می‌توانـد موجـی از عـدم اطمینـان در جامعـه ایجـاد کنـد. بنابرایـن، مطالعـهٔ راه‌هـای نوین واکسیناسـیون یکـی از حوزه‌هـای پویـا در پژوهش‌هـای علـوم پزشـکی اسـت. فنـاوری نانـو درحـوزهٔ واکسـن نیـز همچـون سـایر حوزه‌هـا، راه‌حل‌هـای فناورانـه‌ای بـرای بسـیاری چالش‌هـا مطـرح می‌کنـد کـه در ادامـه، بررسـی خواهندشـد.

1-Adjuvant

✦ 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 واکسن‌های نسل جدیدی هستند که مواد نانوساختار در ترکیب آنها وجود دارد. این نانوساختارها 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 نانوساختارهای استفاده شده در نانوواکسن‌ها

نانوذرات بسپاری:

نانوذرات بسپاری از جملهٔ پرکاربردترین نانوساختارها در نانوزیست‌فناوری و به ویژه نانوواکسن‌ها هستند. بسپارها می‌توانند نانوساختارهای مختلفی چون نانوذرات و نانوژل‌ها را شکل دهند که ویژگی‌های لازم برای استفاده در بدن را دارند. نانوذرات بسپاری مختلفی چون نانوذرات PLG[1]، PLGA[2]، PGA[3]-g، PEG[4] و پلی‌استایرن[5] در ساخت نانوواکسن‌ها مورد استفاده قرار گرفته‌اند که در این میان، نانوذرات PLG و PLGA به دلیل زیست‌سازگاری[6] و زیست‌تخریب‌پذیری[7] زیاد، بیشتر مورد توجه پژوهشگران بوده‌اند. این نانوذرات پادگن‌ها را درون خود نگه‌می‌دارند 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 پرکاربرد در ساخت نانوواکسن‌ها، بسپارهای طبیعی پلی‌ساکاریدی همچون کیتوسان، اینولین[8] و آلژینات[9] 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-glutamic 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 شده‌است که این ماده به خوبی بتواند نقش مادهٔ کمکی را بازی کند. مواد کمکی مشتق‌شده از نانوذرات اینولین نتایج امیدبخشی در واکسن‌های بیماری‌های ویروسی چون هپاتیت ب و آنفلوآنزا داشته‌اند.

نانوساختارهای غیرآلی:

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

نانوساختارهای کربنی از دیگر نانوساختارهایی هستند که بخش قابل توجهی از مطالعات حوزهٔ نانوواکسن‌ها 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 غیرآلی که در این بخش بررسی می‌شوند، نانوذرات سیلیکا هستند. نانوذرات سیلیکا ویژگی‌های بسیار مناسبی برای استفاده در نانوواکسن‌ها دارند و یکی از نویدبخش‌ترین نانوساختارها در این حوزه‌اند. آنها نانوساختارهایی زیست‌سازگارندکه با کنترل شرایط فیزیکی و شیمیایی فرایند سنتزشان (که معمولاً به روش سل-ژل صورت می‌گیرد)، می‌توان آنها را به شکل و اندازهٔ موردنظر سنتز کرد؛ به طوری که برهم‌کنششان با سلول‌ها اختصاصی‌تر شود. از طرفی، گروه‌های سیلان[1] 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، برهم‌کنشِ بهتر با سلول و افزایش ورود به سلول را در نانوواکسن تقویت کنند. نانوذرات سیلیکا انواع مختلفی دارند که نوع متوسط‌حفرهٔ آنها دارای ویژگی‌های بسیار مناسبی برای رسانش پادگن است. نانوذرات متوسط‌حفرهٔ سیلیکا در مقایسه با انواع غیرمتخلخل، به دلیل داشتن سطح ویژهٔ بالاتر، ظرفیت و فضای خالی بیشتری برای بارگذاری پادگن دارند و رهایش مواد را به صورت کنترل‌شده‌تر 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 سامانهٔ لیپوزومی برای استفاده در انسان تأییدیه‌های لازم را دریافت کرده‌اند. برای مثال، واکسن V®Inflexal از لیپوزوم‌هایی با قطر ۱۵۰ nm ساخته‌شده که پادگن‌های ویروس آنفلوآنزا بر سطح آنها قرار گرفته‌است.

۱- سیلان، ترکیبی از سیلیکون و هیدروژن، یک اصطلاح عمومی برای طیف وسیعی از ترکیبات، از جمله متیل سیلان (SiH_4)، اتیل سیلان (Si_2H_6) و برخی از پیشرفته تر ترکیبات هیدروژن سیلیکون است.

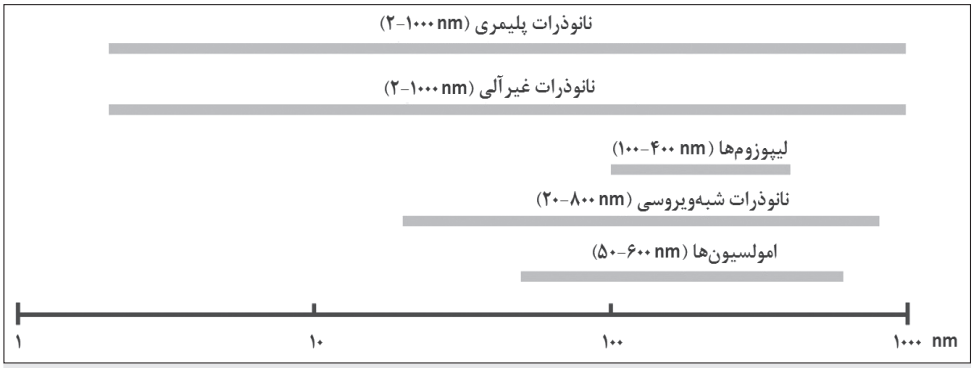
نانوذرات شبه‌ویروس:

ویروزوم‌ها یا نانوذرات شبه‌ویروس[1] از خودآرایی پروتئین‌های کپسیدی ساخته شده‌اند که اسید نوکلوئیک 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 تکرارشوندهٔ کپسیدها در این نانوذرات باعث می‌شود که برای ایجاد پاسخ ایمنی قابل قبول، به مادهٔ 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 کپسیدهای سازندهٔ 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 سامانهٔ رسانشی، 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[2] (عامل سرطان دهانه رحم[3]) است.

امولسیون‌های نانومتری:

امولسیون‌ها از دیگر نانوساختارهایی هستند که به عنوان مادهٔ 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 مادهٔ کمکی مورد توجه قرار گرفتند اما امروزه از آنها در سامانه‌های رسانش 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 را دارند و همین اندازه‌های مختلف، یکی از عوامل مهم استفادهٔ اختصاصی از نانوذرات برای پادگن‌های مختلف است (شکل ۱۹).



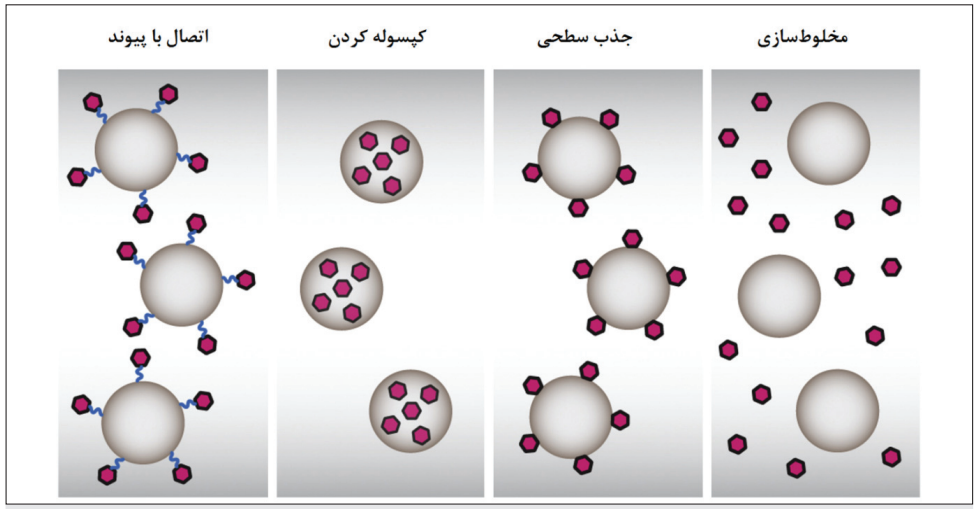
شکل ۱۹- محدودهٔ اندازهٔ نانوذرات پرکاربرد در نانوواکسن‌ها [۶۰]

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

برهم‌کنش نانوذرات و پادگن

از نانوذرات در واکسن‌ها 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 می‌سازندکه 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 نگه‌دارند؛ به طوری که سلول ایمنی مجموعهٔ نانوذره و پادگن را با هم ببلعد.یکی از مهم‌ترین مراحل طراحی نانوواکسن، 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 کپسوله‌کردن[1]، 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 نانوواکسن نیازی نیست و حتی تزریق جداگانهٔ این دو جزء می‌تواند نتایج لازم را به ارمغان آورد. در شکل ۲۰ حالت‌های مختلف طراحی نانوواکسن نشان داده‌است.



شکل ۲۰- حالت‌های مختلف طراحی نانوواکسن [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 می دهد.

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

مقدمه:

سرطان دومین عامل مرگ ومیر در جهان است، طبق جدیدترین برآوردهای سازمان جهانی بهداشت، درسال ۲۰۱۸ حدود ۱۶ درصد از مرگ‌ومیرهای دنیا ناشی از انواع سرطان[1] 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 بوده‌است.

اما سرطان چیست؟ سرطان نوعی بیماری ناشی از رشد و تکثیر بی‌رویه، خارج از برنامه و کنترل‌نشدهٔ 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 طبقهٔ خاصی نیست و همه در معرض آن هستند. هنوز سؤال‌های بی‌پاسخ فراوانی در بارهٔ 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 بوده‌است.

بهره‌گیری از فناوری نانو باعث افزایش دقت در تشخیص و درمان سرطان و سنجش میزان درمان بیماران خواهد شد. نانوساختارها توانایی تشخیص تک‌سلول‌های سرطانی‌شده را نیز دارند. نانوپوسته‌ها[2]، نانولوله‌های کربنی، نقاط کوانتومی، نانوذرات مغناطیسی و درخت‌سن‌ها نمونه‌هایی از نانوساختارهای پرکاربرد در حوزهٔ 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[3] 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، رودهٔ 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 برنامهٔ 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 اولیهٔ سرطان[1] (قبل از تشکیل توده و بافت سرطانی)، بدن به تنهایی قادر به مقابله با آن است اما به‌تدریج 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 بی‌رویهٔ 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)[2]، 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 تودهٔ سرطانی در میان بافت‌های سالم وجود دارد اما این تشخیص معمولاً در مراحل پیشرفتهٔ سرطان اتفاق می‌افتد. این روش‌های تصویربرداری آناتومیک[3] 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 مشاهدهٔ توده‌هایی با اندازهٔ حداقل ۱cm وجود دارد. در این مرحله، تودهٔ 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 مرحلهٔ پیشرفته کشف می‌شود. از طرفی، این تصاویر معمولاً توانایی تمایز سلول‌های خوش‌خیم[4] از بدخیم[5] را ندارند؛ بنابراین، برای تشخیص نوع سرطان لازم است از مطالعات پیشرفته‌تر بافت‌شناسی استفاده شود. این مطالعات با استفاده از نمونه‌برداری مستقیم از تودهٔ 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 توسعهٔ روش‌های سریع، کم هزینه، 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- مرحلهٔ 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 مبارزهٔ 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[1] 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، زمانی‌که 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[2] 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 تابندهٔنور (مانند نقاط کوانتومی) در تصویربرداری‌های نوری بیشتر کاربرد دارند. در روش‌های معمول، از مولکول‌های کوچکی با وزن مولکولی کمتر از ۲۰۰۰ دالتون[3] و اندازهٔ حدود ۱ nm برای این کار استفاده می‌شود. استفاده از گادولینیوم (Gd)[4] 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[1]	مرحلهٔ پیش‌بالینی[2]
نوری[3]	نانوذرات با پوشش تقویت کنندهٔ پراکندگی رامان	سرطان رودهٔ بزرگ	مرحلهٔ پیش‌بالینی
فوتوآکوستیک[4]	نانولولهٔ کربنی تک دیواره	غده‌های سرطانی توپر	مرحلهٔ 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 برهم‌کنش های اختصاصی این مولکول‌ها با آن بافت افزایش داد. نکتهٔ مهمی که در استفاده از نانوذرات به‌عنوان نانودارو باید مد نظر قرار داد این است که معمولاً نانوذراتی با اندازهٔ 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.

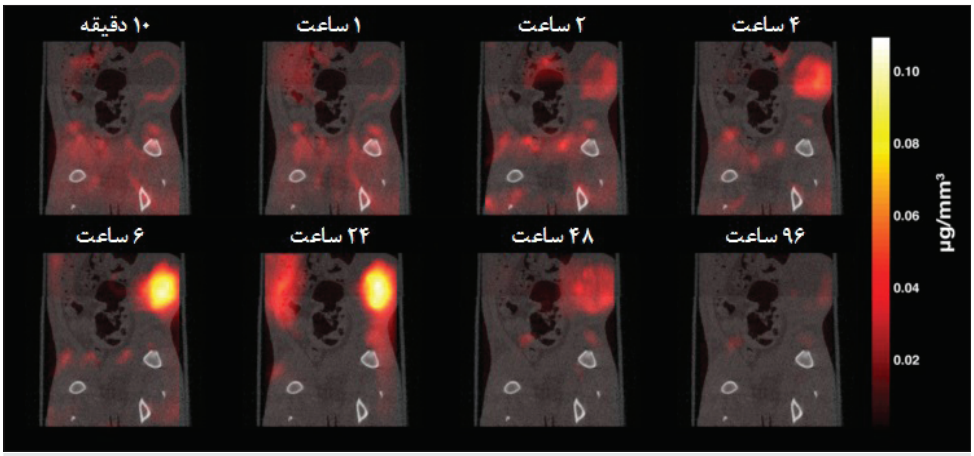
1- Solid tumors

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 زمینهٔ بررسی سرطان‌ها هستند (شکل ۱). وجود این ذرات در تصاویر به‌آسانی قابل مشاهده است. این نانوذرات کاربرد زیادی در بررسی بافت کبدی دارند.

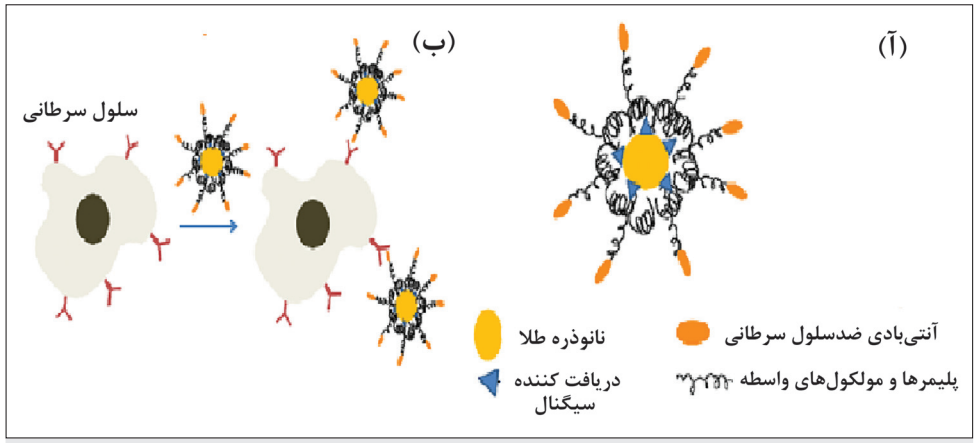


شکل ۱- نحوهٔ تجمع نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن در محل رشد بافت سرطانی و تعیین دقیق محل ضایعه در تصاویر متوالی تهیه شده در زمان‌های مختلف پس از تزریق دارو با استفاده از تصویر برداری MRI [۲۴]

در مثال استفاده از نانوذرات مغناطیسی برای تصویر برداری از تودهٔ 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 دیده‌شود. 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 پلی‌اتیلن‌گلیکول[1] پوشش داده شوند و مولکول‌هایی چون اسید فولیک[2] به سطح آنها متصل گردد، تصویر برعکس حالت قبل خواهد شد؛ زیرا پوشش بسپار، نانوذرات را از بلعیده‌شدن 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 نانوذرهٔ طلا را نشان می‌دهد که برای استفادهٔ 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 استفادهٔ 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 ارسال کنندهٔ پیغام تشخیصی عمل خواهد کرد.

1-Poly ethylene glycol (PEG)
2-Fulic acid



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

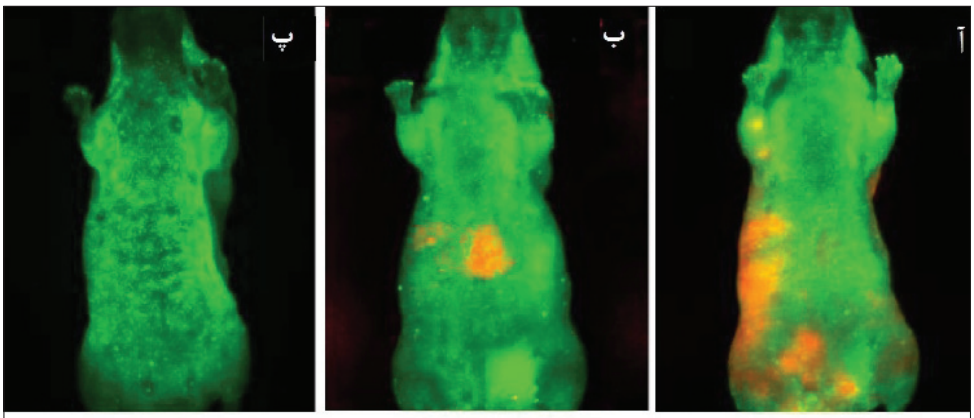
برای مثال، می‌توان از تک‌پارهای متصل به گادولینیومی استفاده کرد که با واکنش کاهشی گروه‌های گوگردی (SH-) به هم می‌پیوندند. این واکنش توسط آنزیم‌هایی صورت می‌گیرد که در سلول‌های سرطانی بیشتر از سایر سلول‌ها تولید می‌شوند. استفاده از پروتئین‌های حساس به پروتئازهایی چون فیورین[1] و کاسپاز۳[2] که در بافت‌های سرطانی بیشتر از بافت‌های سالم وجود دارند، مثالی دیگر از این روش است. تجزیهٔ این پروتئین‌ها از مراحل اولیهٔ 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 نتیجهٔ آن، تشخیص این بافت‌ها به‌راحتی 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[3] است. از جملهٔ محدودیت‌های این روش در حال حاضر می‌توان به کم بودن مواد پرتوتاب در محدودهٔ نزدیک امواج فروسرخ، گسیل نور زمینهٔ[4] 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 اندازهٔ آنها بستگی دارد و با تغییر اندازهٔ نقاط کوانتومی، رنگ آنها (طول موج پرتومنتشر 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

پادگـن ویـژۀ پروسـتاتی[1]، گیرنـدۀ فاکتـور رشـد اپیدرمـی[2] و اسـید فولیـک را دارنـد کـه بررسـی‌های اختصاصـی بـرای بافت‌هـای متفـاوت را ممکـن می‌سـازد (شـکل ۳).



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

کاربردهای فناوری نانو در درمان سرطان

احتمـالاً تـا کنـون افـراد مبتـلا بـه آبلـه مرغـان[3] را دیده‌ایـد و یـا اینکـه خودتـان در مقطعـی از زندگـی بـه آن مبتـلا بوده‌ایـد. خـوب اسـت بدانیـد کـه آبلـه مرغـان حاصـل ابتـلا بـه نوعـی ویـروس مقیـم دسـتگاه عصبـی بـه نـام واریسـلا زوسـتر[4] می‌باشـد. ایـن ویـروس از خانـوادۀ ویروسـی هرپـس ویریـده[5] اسـت و در ویروس‌شناسـان آن را بـه نوعـی، عمـوزادۀ ویروسـی بسـیار مرگ‌بارتـر بـه نـام آبلـۀ انسـانی[6] می‌داننـد.

آبلـۀ انسـانی تـا پیـش از ریشـه‌کن شـدن نهایـی آن در سـال ۱۹۸۰، سـالانه جـان حـدود ۴۰۰ هـزار نفـر را می‌گرفـت. آمـار کشته‌شـدگان در اثـر ابتـلا بـه ایـن ویـروس در قـرن بیسـتم بیـن ۳۰۰ تـا ۵۰۰ میلیـون نفـر تخمیـن زده می‌شـود. احتمـالاً اگـر شـما هـم در قـرن بیسـتم میـلادی بـه دنیـا آمـده بودیـد، بـا توجـه بـه شـدت شـیوع ایـن بیمـاری و میـزان کشـندگی آن، انتظـار ریشـه‌کن شـدنش را در سـر نمی‌پروراندیـد!

جالـب اسـت بدانیـد کـه ریشـه‌کن شـدن ایـن بیمـاری وخیـم، تنهـا وابسـته بـه شـناخت علـت و نـوع عملکـرد عامـل بیمـاری‌زا بـود و دانشـمندان قـرن بیسـتم تـا ریشـه‌کن کـردن ایـن بیمـاری فقـط یـک قـدم فاصلـه داشـتند. بـا ایـن حـال، هیچ‌کـس انتظـار ریشـه‌کن شـدن آن را نداشـت. چنیـن مـواردی بارهـا در تاریـخ علـم زیسـت‌شناسـی و پزشـکی مشـاهده شده‌اسـت و بـه همیـن سـبب، امـروزه انتظـار داریـم کـه پیشـرفت‌های علمـی در زمینه‌هـای مختلـف، مـا را در ریشـه‌کن کـردن[7] بیماری‌هـای کشـنده‌ای نظیـر ایـدز و هپاتیـت یـاری دهنـد. حتـی بیمـاری ترسـناکی ماننـد سـرطان، کـه آن را نتیجـۀ تقسـیم بـدون توقـف سـلول‌های بـدن می‌داننـد نیـز احتمـال درمـان قطعـی 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.

علـوم و فنـاوری نانـو در سـال‌های اخیـر مـا را قـادر بـه سـاخت ابزارهایـی کـرده اسـت کـه بـه کمـک آنهـا می‌توانیـم دیـدگاه بهتـری نسـبت بـه فرایندهـای رخداده در جهـان و علـت وقـوع ایـن فرایندهـا داشـته باشـیم. ایـن موضـوع در علـوم مختلـف منجـر بـه پیشـرفت‌های شـگرفی شـده کـه ایده‌پـردازی در بـارهٔ زمینه‌هـای جـذاب و دور از ذهنـی چـون پزشـکی شـخصی را امکان‌پذیـر سـاخته اسـت.

در ایـن بخـش، بـا نگاهـی بـه پیشـرفت‌های کنونـی فنـاوری نانـو و ابزارهـای تولیـد شـده و در دسـترس در ایـن حـوزه، فرصت‌هـا و چالش‌هـای پیـشِ رو در حـوزهٔ درمـان سـرطان و روش‌هـای درمانـی آینـده بررسـی خواهـد شـد.

چرا برای درمان سرطان به فناوری نانو نیاز داریم؟

سـرطان یکـی از دلایـل عمـدهٔ مرگ‌ومیـر در سراسـر جهـان اسـت و پیش‌بینـی می‌شـود کـه در دهه‌هـای آینـده، بـه عنـوان علـت اصلـی مـرگ و میـر جهانـی مطـرح گـردد. به‌رغـم پیشـرفت‌ها و مطالعـات گسـتردهٔ انجام‌شـده بـرای طراحـی روش‌هـای جدیـد و توسـعهٔ روش‌هـای کنونـی، درمان‌هـای موجـود بـه جراحـی، پرتودرمانـی[1]، شـیمی‌درمانی[2] و ایمنی‌درمانـی[3] محدودنـد. ایـن چهـار روش، به‌رغـم آثـار درمانـی کـه دارنـد، خطـر آسـیب رسـیدن بـه بافت‌هـای سـالم را بـه همـراه دارنـد و ممکـن اسـت در مـواردی تنهـا باعـث حـذف ناقـص و از بیـن رفتـن بخشـی از غـدهٔ سـرطانی شـوند.

علـت ناکارآمـدی درمان‌هـای کنونـی در بسـیاری از مـوارد مقاومـت دارویـی[4]، مشـکلات داروشـناختی و سـمی‌بودن داروهاسـت؛ مشـکلاتی کـه راهکارهـای، پیشـنهادی فنـاوری نانـو می‌تواننـد آنهـا را حـل کنـد؛ بـرای مثـال، اسـتفاده از نانوحامل‌هـا شـاخص درمانـی[5] را بـالا می‌بـرد، غلظـت دارو را در بافـت سـرطانی افزایـش می‌دهـد و در نهایـت بـه افزایـش کارایـی داروهـای موجـود منجـر می‌شـود. همچنیـن، انتظـار مـی‌رود کـه پیشـرفت‌های ایجـاد شـده در فنـاوری نانـو، زمینـه را بـرای توسـعهٔ داروهـای جدیـد و کاربری‌هـای تشـخیصی فراهـم کنـد. همـهٔ ایـن مـوارد در نهایـت موجـب کاهـش خطـرات بـرای بیمـار می‌شـود و امـکان بهبـود را افزایـش می‌دهـد.

فنـاوری نانـو، ابزارهـای مختلفـی را بـرای شناسـایی و درمـان سـرطان ارائـه می‌دهـد کـه شـامل انـواع مختلفـی از حامل‌هـای دارویـی اسـت. دسـته‌ای از ایـن حامل‌هـا می‌تواننـد از طریـق اتصـال بـه انواعـی از گیرنده‌هـای زیسـتی و غیرزیسـتی فعـال شـوند و در حوزه‌هـای تشـخیص (ماننـد انـواع شـیوه‌های تصویربـرداری و نانوزیست‌حسـگرها) و درمـان (نظیـر دارورسـانی هدفمنـد، گرمادرمانـی[6] و ژن‌درمانـی) کاربـرد دارنـد. پیـش از ایـن، بـا مفهـوم نانوحامل‌هـا بـرای انتقـال هدفمنـد دارو آشـنا شـده‌اید. در ادامـه، پرکاربردتریـن نانوحامل‌هـا در حـوزهٔ درمـان سـرطان را معرفـی و سـپس روش‌هـای درمانـی را بررسـی می‌کنیـم.

نانوحامل‌های مورد استفاده در دارورسانی و تصویربرداری سرطان

مشـکل عمـده در فرایندهـای دارورسـانی متـداول، نبـود توانایـی انتخابگـری دارو بـرای رسـیدن بـه محـل ضایعـه بـرای دسـتیابی بـه بیشـترین اثرگـذاری اسـت. در روش‌هـای کنونـی، دارو پـس از ورود بـه بـدن، وظیفـهٔ رسـیدن

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-Hypethermia

بـه محـل ضایعـه را بـر عهـده دارد؛ بـر ایـن اسـاس، مولکول‌هـای آن دو نقـش رسـیدن تـا محـل هـدف و اثرگـذاری روی هـدف را بـه طـور هم‌زمـان بـر عهـده دارنـد کـه معمـولاً در ایفـای نقـش اول چنـدان هوشـمند عمـل نمی‌کننـد و بـه تمـام نقـاطِ در دسـترس بـدن می‌رونـد. حاصـل ایـن عـدم هوشـمندی، آثـار جانبـی دارو بـه وسـعت کل بـدن بیمـار اسـت. ایـن در حالـی اسـت کـه در صـورت تفکیـک ایـن دو نقـش از هـم، بسـیاری از مشـکلات معمـول دارورسـانی از میـان برداشـته می‌شـود. پیـش از ایـن گفتـه شـد کـه عواملـی کـه چنیـن نقشـی بـر عهـده دارنـد و صرفـاً وظیفـۀ حمـل و رسـانش دارو را بـر عهـده می‌گیرنـد، حامـل دارو نامیـده می‌شـوند. حـال اگـر ایـن حامل‌هـا نانوسـاختار باشـند، بـه آنهـا نانوحامـل می‌گویند.نانوحامل‌هـای قابـل تزریـق، گـروه بزرگـی از سـامانه‌های نانوسـاختار مـورد اسـتفاده در زمینـۀ درمـان سـرطان را تشـکیل می‌دهنـد. از جملـه کاربردهـای ایـن دسـته از سـامانه‌ها می‌تـوان بـه آزمایش‌هـای درون‌تنـی[1]، تصویربرداری‌هـای غیرتهاجمـی[2] از نشـانگرهای مولکولـی[3] و رسـانش هدفمنـد عوامـل درمانـی همچـون داروهـا اشـاره کـرد. چنیـن کاربردهایـی بـه کاهـش اثـرات جانبـی منجـر می‌شـوند و امـکان شـناخت و درمـان سـرطان را پیـش از رسـیدن بـه مرحلـۀ کشـنده فراهـم می‌آورنـد. انـواع نانوحامل‌هـای پرکاربـرد در در ایـن حـوزه شـامل مـوارد زیـر می‌شـود:

۱- لیپوزوم‌ها

۲- نانوذرات بسپار زیست‌تخریب‌پذیر

۳- درخت‌سان‌ها

۴- نانولوله‌های کربنی

۵- نقاط کوانتومی

لیپوزوم‌ها:

لیپوزوم‌هـا از نظـر هندسـی، سـاده‌ترین نـوع نانوحامل‌هـا محسـوب می‌شـوند. همان‌طـور کـه در بخش‌هـای قبـل اشـاره شـد، ایـن حامل‌هـای نانوسـاختار می‌تواننـد در حالـت دارورسـانی هدفمنـد غیرفعـال از منافـذ موجـود بـر سـطح رگ‌هـای اطـراف بافـت سـرطانی اسـتفاده کننـد و غلظـت دارو را در محـل غـده افزایـش دهنـد (دارورسـانی هدفمنـد غیرفعـال). همچنیـن، بـرای افزایـش کارایـی حامـل بـا افـزودن گیرنده‌هایـی نظیـر گیرنـدۀ فـولات بـه سـطح لیپـوزوم (کـه مولکـول هـدف آنهـا، فراوانـی بالایـی روی سـلول‌های سـرطانی دارد)، تمایـل آن بـرای اتصـال بـه سـلول‌های سـرطانی و تجمـع در اطـراف غـدۀ سـرطانی را افزایـش می‌دهنـد (دارورسـانی هدفمنـد فعـال).

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

۱- مولکول‌های کوچک شیمیایی

۲- کربوهیدرات

۳- پپتید

۴- پروتئین

۵- پادتن

عملکـرد لیپوزوم‌هـا شـباهت بسـیار زیـادی بـا اسـب‌های تـروآ[4] دارد. در ایـن سـامانه‌های رسـانش، داروهـا بـر

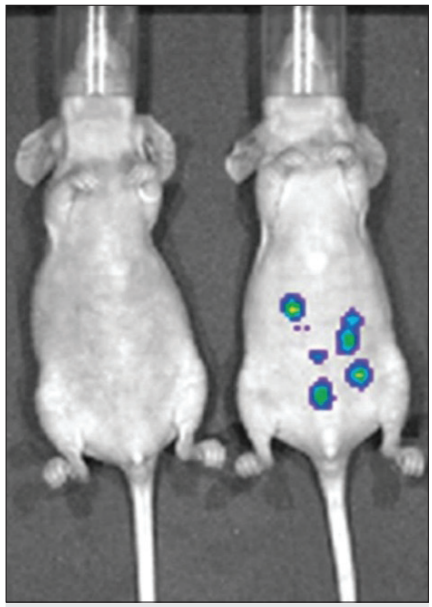
1-In-vo

2-Non invasive

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

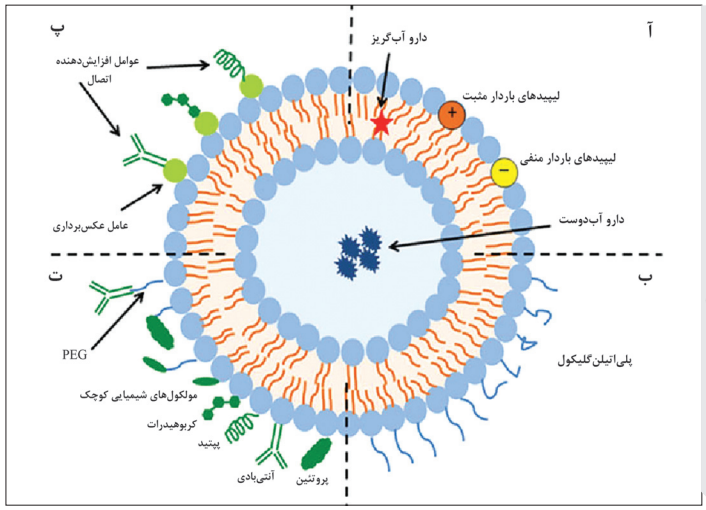
4-Trojan horse

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)[1] که برای بدن آشنا و بی‌خطرند، پوشش‌دهی می‌شوند. افزودن عامل‌هایی نظیر PEG، علاوه بر افزایش نیمه‌عمر[2] 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 پرنور 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[3] 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 داده‌می‌شود. چون نانوحامل‌ها در محل‌های تودهٔ سرطانی بیشتر تجمع یافته‌اند، پرتوهای ساطع شده 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 ازطریق PEG به ساختار نانوحامل متصل شوند-(ت) عوامل تصویربرداری که معمولاً به همراه عوامل افزایش‌دهندهٔ اتصال به کار می‌روند [۳۴]

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

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

3-Radioisotope

نانـوذرات بسـپاری زیسـت تخریب‌پذیـر: طـی چهـار دهۀگذشـته، تقریبـاً تمامـی زمینه‌هـای پزشـکی بـه طـور شـگفت‌انگیزی تحـت تأثیـر فنـاوری سـامانه‌های بسـپاری رهایـش کنترل‌شـده قـرار گرفته‌انـد. بـازار جهانـی ایـن سـامانه‌های بسـپاری، سـالانه ۶۰ میلیـارد دلار تخمیـن زده می‌شـود و سـالانه بیـش از ۱۰۰ میلیـون نفـر از آنهـا اسـتفاده می‌کننـد.

رهایـش کنترل‌شـده زمانـی صـورت می‌گیردکـه یـک بسـپار طبیعـی یـا مصنوعـی بـا نوعـی دارو ترکیـب شـود و ایـن دارو بـه گونـه‌ای درون بسـپار نهفتـه گـردد کـه رهایـش آن طبـق برنامـه‌ای از پیـش تعیین‌شـده صـورت بگیـرد. ایـن رهایـش ممکـن اسـت در طـول یـک بـازۀ زمانـی ثابـت باشـد، بـه صـورت چرخـه‌ای باشـد و یـا اینکـه یـک عامـل خارجـی نظیـر تغییـرات pH، دمـا و یـا حضـور یـک مـادۀ خـاص، آن را کلیـد بزنـد سـامانه‌های بسـپاری رهایـش کنترل‌شـده عمومـاً قادرنـد سـطح دارو را در یـک محـدودۀ بهینـه، کـه همـان پنجـرۀ درمانـی[1] داروسـت، ثابـت نگـه دارنـد. در چنیـن شـرایطی، راندمـان دارو افزایـش می‌یابـد و می‌تـوان از داروهـای بسـیار سـمی یـا ناپایـدار نیـز در رونـد درمانـی اسـتفاده کـرد. ایـن موضـوع به‌خصـوص در مـورد سـرطان اهمیـت بیشـتری دارد؛ زیـرا مؤثـر بـودن درمـان منـوط بـه افزایـش توانایـی کشـتن سـلول‌های سـرطانی و کاهـش تأثیـر دارو بـر سـلول‌های سـالم اسـت.

نانـوذرات بسـپاری مؤثرتریـن نمونـه از نانوحامل‌هـا بـرای شـیمی‌درمانی محسـوب می‌شـوند. ایـن نانـوذرات می‌تواننـد بـرای اتصـال بهتـر بـه سـلول‌های سـرطانی، در سـطح عامـل‌دار شـوند و همچنیـن از طریـق اتصـال بـه مولکول‌هایـی نظیـر PEG، مدتـی طولانـی در جریـان خـون گـردش کننـد کـه خـود موجـب افزایـش راندمـان دارو می‌شـود. نانـوذرات بسـپاری را می‌تـوان بـرای رسـانش مولکول‌هـای کوچـک آب‌دوسـت یـا آب‌گریـز و درشـت‌مولکول‌هایی نظیـر پروتئیـن یـا DNA بـه کار گرفـت.

درخت‌سان‌ها

یـک داروی کارآمـد بایـد قـدرت شـناخت و اتصـال بـه نوعـی هـدف مولکولـی خـاص را داشـته باشـد تـا بتوانـد تأثیـر دارویـی خـود را بـه صـورت انتخابـی[2] اعمـال کنـد. برخـی داروهـای طبیعـی نظیـر آسـپرین[3] و پنی‌سـیلین[4] ایـن ویژگـی را بـه صـورت ذاتـی نشـان می‌دهنـد؛ حـال آنکـه کـه در اغلـب مـوارد بـا مولکول‌هایـی بسـیار کوچـک یـا بسـیار بـزرگ مواجهیـم کـه ویژگـی فـوق را ندارنـد.

از آنجـا کـه امـکان سـاخت درخت‌سـان‌ها در اندازه‌هـا و اشـکال متنـوع وجـود دارد، می‌تـوان آنهـا را بـرای رسـانش طیـف گسـترده‌ای از داروهـا در اندازه‌هـا و وزن‌هـای مولکولـی متنـوع مـورد اسـتفاده قـرار داد. فضـای بیـن مولکولـی درخت‌سـان‌ها امـکان بارگـذاری مولکول‌هـای دارویـی بـا اندازه‌هـای مختلـف را فراهـم می‌کنـد و سـطح آنهـا جایـگاه مناسـبی بـرای اتصـال مولکول‌هایـی نظیـر فـولات[5] و پادتن‌هـای مونوکلونـال[6] بـا هـدف رسـانش هدفمنـد دارو می‌باشـد.

از درخت‌سـان‌ها می‌تـوان در دارورسـانی فعـال و غیرفعـال اسـتفاده کـرد. نتایـج پژوهش‌هـا نشـان می‌دهـد کـه کارایـی آنهـا در دارورسـانی غیرفعـال، نسـبت بـه سـایر حامل‌هـا بیشـتر اسـت. ایـن امـر بـه فراینـد دارورسـانی

۱ - منظـور از پنجـرۀ درمانـی دارو (window therapeutic) محـدوده‌ای از غلظـت دارو در بـدن اسـت کـه بـدون ایجـاد آثـار جانبـی شـدید و مسـمومیت دارویـی، امـکان اثرگـذاری مفیـد دارو را فراهـم می‌کنـد.

2-Selective

3- Aspirin

4-Penicillin

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

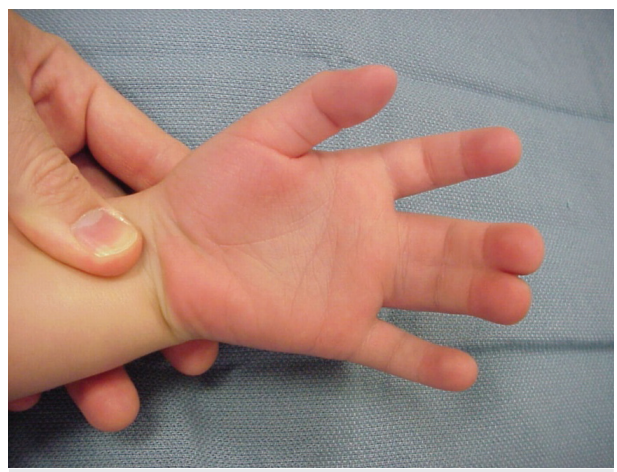
۶ - آنتی‌بادی‌هایی که توسط یک نوع سلول اولیه تولید شده‌اند و فقط با یک نوع اپی‌توپ (هدف) اتصال برقرار می‌کنند.

غیرفعال مرتبط است. در دارورسانی غیرفعال، داروها از منافذ ایجاد شده در دیوارهٔ عروق می‌گذرند و در اطراف غده تجمع می‌یابند. این مهاجرتبا اندازهٔ منافذ ایجاد شده در دیوارهٔ عروق ارتباط مستقیمی دارد و از آنجا که اندازهٔ این منافذ یکنواخت نیست، لازم است اندازهٔ 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 حوزهٔ سرطان بیشتر به تشخیص بیماری معطوف بوده است. البته برای استفاده از آنها در حوزهٔ درمان نیز در حال حاضر پژوهش‌هایی در حال اجراست.

درمان سرطان به کمک القای مرگ برنامه‌ریزی شدهٔ سلولی

مرگ برنامه‌ریزی شدهٔ سلولی[1] 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 شدهٔ 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[2] را نشان می‌دهد که به سبب صورت نگرفتن مرگ برنامه‌ریزی‌شدهٔ 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 شدهٔ سلولی عارض می شود

از طرف دیگر، مرگ برنامه‌ریزی شدهٔ 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[1] 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 برنامه‌ریزی‌شدهٔ سلولی، نتیجهٔ فعال شدن مسیر مولکولی است که با نام آبشار مولکولی کاسپاز[2] شناخته می‌شود. علاوه بر مسیرهای طبیعی برای فعال شدن این آبشار مولکولی، عوامل خارجی استرس‌زا نظیر گرما نیز می‌توانند به طور غیر مستقیم به فعال‌سازی مرگ برنامه‌ریزی شدهٔ 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[3] می‌شناسیم. در این نوع از درمان، بافت‌های مختلف در معرض دماهای بالا (تا ۴۵ درجهٔ 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 ویژهٔ 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 می تواند سلول‌ها را نسبت به درمانِ 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 شدهٔ سلول را فعال می‌سازد.

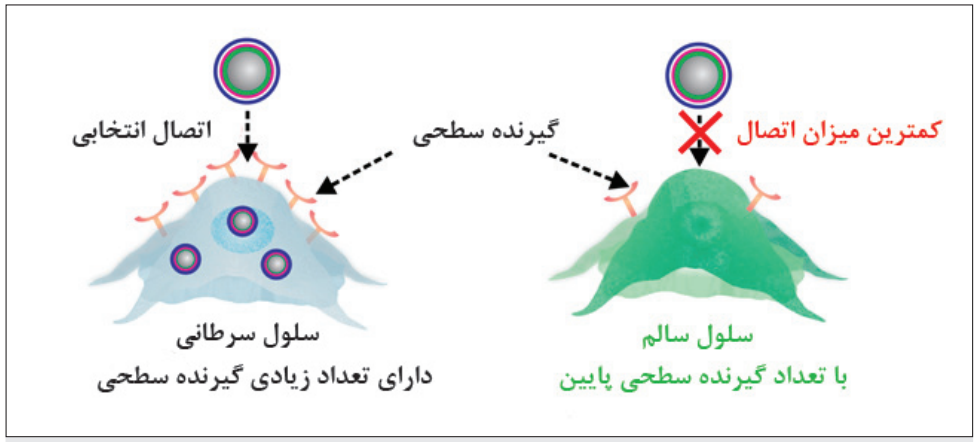
در حال حاضر چندین رویکرد گرمادرمانی شامل گرمادرمانی محلی[4]، منطقه‌ای[5] و تمام‌بدنی[6] در حال بررسی هستند. در گرمادرمانیِ محلی، حرارت به ناحیهٔ کوچکی نظیر غده اعمال می‌شود. روش‌های گرمادهی در این رویکرد شامل استفاده از امواج ریزموج[7]، امواج رادیویی و امواج فراصوت است. در گرمادرمانی منطقه‌ای، بافت هدف 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[8] 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 درجهٔ

1-Cell repair mechanisms
2- Caspase cascade
3- Hyperthermia
4-Local
5-Regional
6-Whole body
7-Microwave

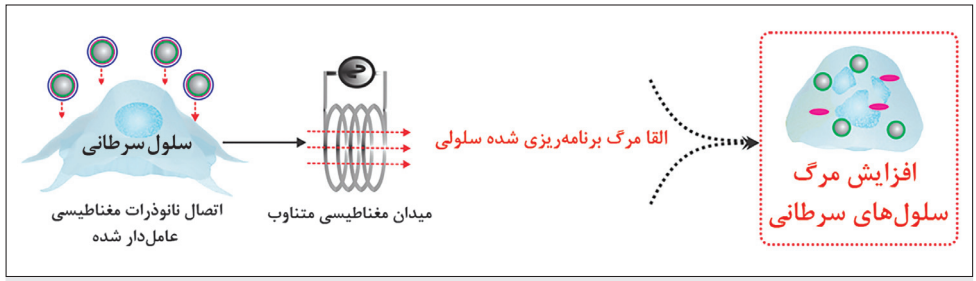
۸ - در حالت متاستاز (metastasis) سلول‌های سرطانی که از محل اولیهٔ خود جدا شده اند، از طریق جریان خون در کل بدن یا چند نقطه از آن پخش و مستقر می‌شوند.

سانتی‌گراد 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-پوستهٔ[1] مغناطیسی است. در این روش، سامانه‌های هسته-پوستهٔ عامل‌دار شده قادرند پس از ورود به جریان خون، به کمک عامل‌های خود به‌صورت انتخابی با گیرنده‌های سطح سلول سرطانی اتصال برقرار کنند. این اتصال باعث تجمع فعال آنها در ناحیهٔ 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 شدهٔ سلولی را فعال می‌سازد و بافت سرطانی را با دقت و کارایی زیاد حذف می‌کند (شکل ۸).



شکل ۷- تمایل زیادنانوذرات عامل‌دار شده به اتصال به سلول‌های سرطانی



شکل ۸- القای مرگ برنامه‌ریزی شدهٔ سلولی به کمک میدان مغناطیسی متناوب [۳۵]

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.

1-Core-Shell

فصل پنجم:

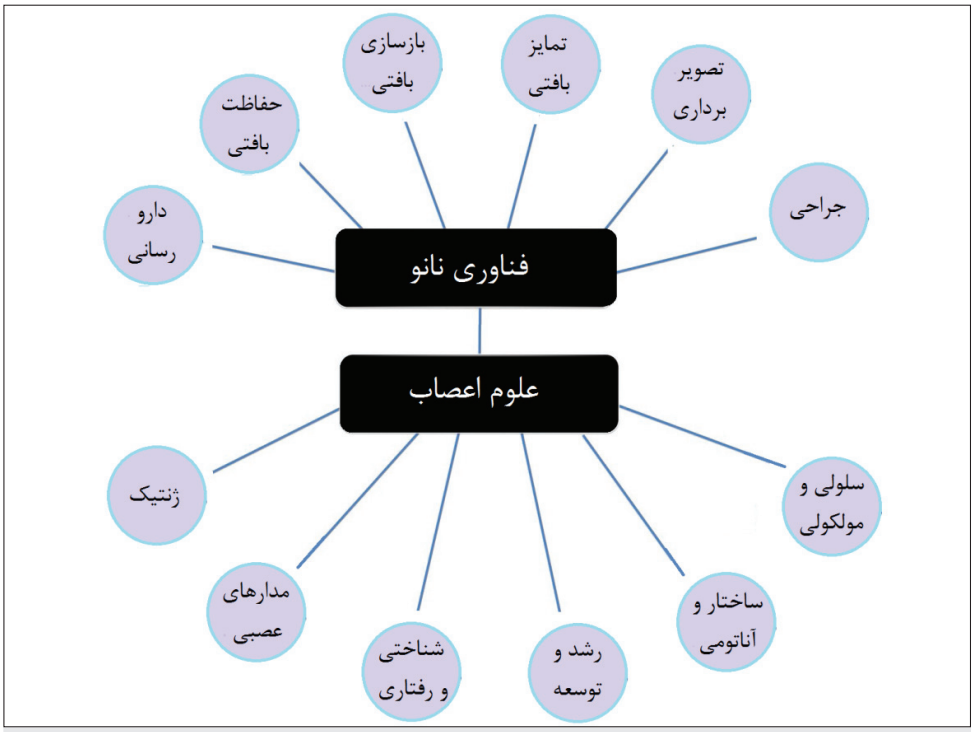
کاربرد فناوری نانو
در علوم اعصاب

مقدمه

انسان از دیرباز به دنبال حل معمای مغز خود و درک عملکرد پیچیدهٔ آن بوده‌است . با وجود پیشرفت‌های بسیار، هنوز بسیاری از سؤالات در بارهٔ مغز[1] و به شکل کلی‌تر، دستگاه عصبی[2]، عملکرد و بیماری‌های این دستگاه بدون پاسخ مانده‌اند. با شناخت دنیای نانو و فرصت‌های فناورانه‌ای که کار در مقیاس نانو فراهم می‌کند، بشر به ابزار جدید و توانمندتری برای حل معماهای خود دست یافته‌است. همین امر موجب آن شده‌است که بخش قابل توجهی از پژوهش‌ها در نانوزیست‌فناوری به حوزهٔ علوم اعصاب اختصاص یابد.

نانو و علوم اعصاب

از نانوساختارها در سامانه‌های دارورسانی هدفمند، حفاظت عصبی[3]، 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 حوزهٔ علوم اعصاب را گسترش دهند (شکل ۱). برای مثال، ارتباط بین حوزه‌های نانومواد و پروتزهای 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 الهام‌گرفته از مغز کمک می‌کند.

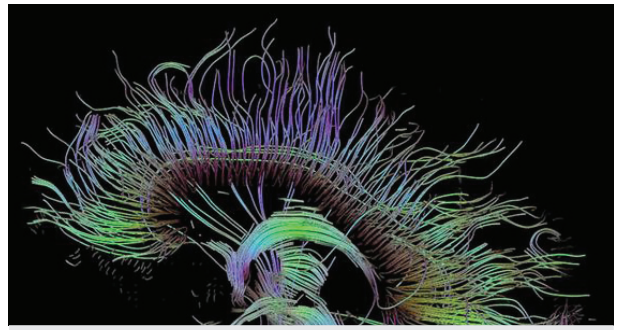


شکل ۱- ارتباط حوزه‌های مختلف فناوری نانو با حوزه‌های گوناگون در علوم اعصاب؛ از کنار هم قرار گرفتن این بخش‌ها رشته‌های جدیدی حاصل می‌شوند که در نهایت، دانش بشر را از دستگاه عصبی افزایش می‌دهند.

1-Brain
2-Nervous system
3- Neuroprotection

دستگاه عصبی انسان

دستگاه عصبی* به دو بخش مرکزی[1] (شامل مغز، نخاع و بافت‌های همراه) و محیطی[2] (شامل اعصاب مغزی و نخاعی) تقسیم می‌شود. در این قسمت بیشتر در بارهٔ دستگاه عصبی مرکزی سخن گفته می‌شود. نورون‌ها[3] واحدهای ساختاری این دستگاه‌اند و با اتصال تعداد فراوانی از آنها، مدارهای عصبی مختلف شکل می‌گیرند. شکل ۲ تصویری بازسازی‌شده از مسیرها و مدارهای عصبی در مغز است.



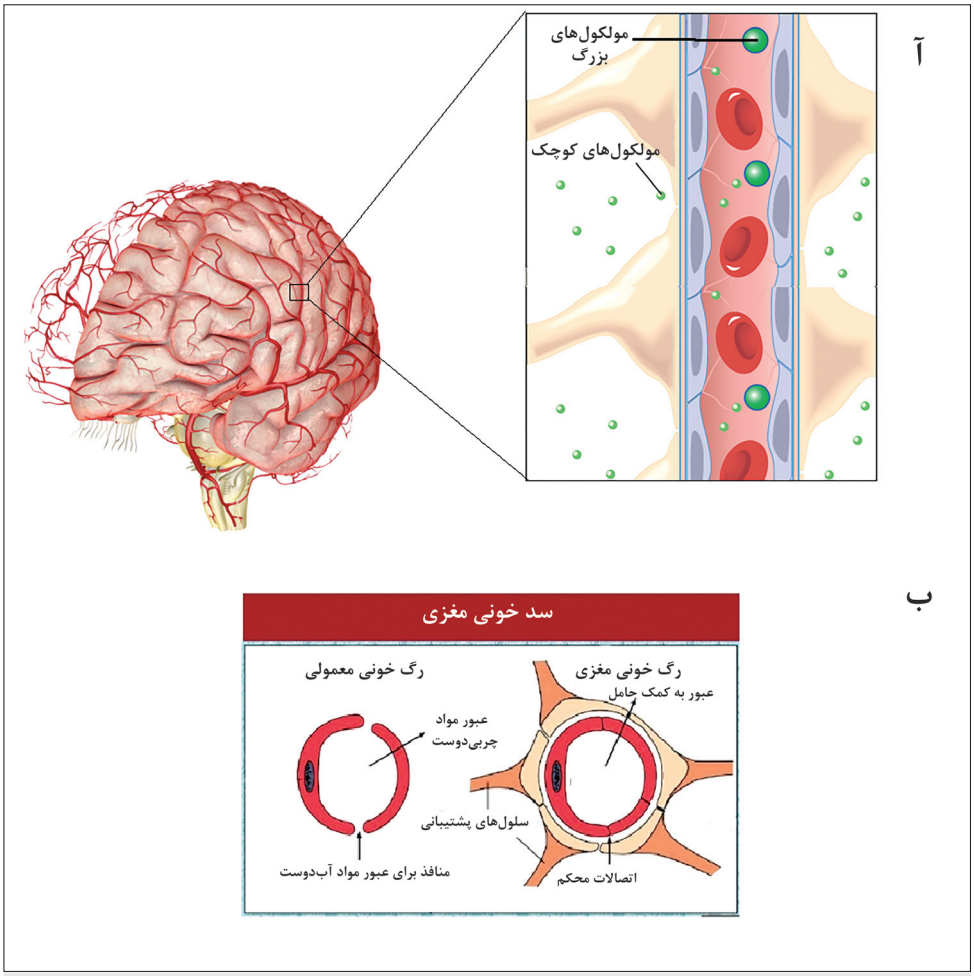
شکل ۲- تصویری بازسازی‌شده از مسیرها و مدارهای عصبی در مغز [۶۶]

دستگاه عصبی مرکزی یک بخش کاملاً محافظت‌شده 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[4] یکی از آنهاست.

شکل ۳ ساختار سد خونی- مغزی را نشان می‌دهد. این سد نتیجهٔ حضور اتصالات محکم[5] 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[6]) 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 به‌راحتی در سایر بافت‌ها آزاد می‌شوند، در مغز با این مانع روبه‌رو می‌گردند و مغز، ورود و خروج مواد به درون خود را به‌شدت کنترل می‌کند.

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



شکل ۳- طرحی از سد خونی- مغزی؛ (آ) محدودیت عبور مواد از عروق مغزی و (ب) تفاوت عروق خونی در مغز و سایر بافت‌ها در برشی عرضی از مویرگ‌ها

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[1] و بیماری‌های تخریبگر اعصاب[2] 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[1] بیماری‌های شایعی چون آلزایمر[2] و پارکینسون[3] 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 پیداکردن جایگزین برای آنها باشند.

پیشرفت‌های علوم و فناوری نانو باعث افزایش قدرت انسان برای دست‌کاری سامانه‌های زیستی با اختصاصیت بیشتر و آسیب‌های کمتر شده‌است. 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،[4] 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 نانوساختارهایی چون لیپوزوم‌ها، مایسل‌ها، نانوژل‌ها و درخت‌سان‌ها استفاده کرد. سطح این حامل‌ها را می‌توان توسط بسپارهای زیست‌سازگاری چون پلی‌اتیلن‌گلیکول[5] 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)

تـا رسـاندن دارو بـه شـکل هدفمندتـری انجـام شـود. بـرای نمونـه، لیپوزوم‌هـای حامـل داروی ضـد سـرطان دوکسوروبیسـین[1] کـه بـا پپتیدهـای ویـژه بـرای گیرنده‌هـای نیکوتینـی اسـتیل‌کولین عامـل‌دار شده‌باشـند، می‌تواننـد دارو را بـا موفقیـت بـه سـلول‌های سـرطانی بافـت مغـز برسـانند. ایـن گیرنده‌هـا بـه مقـدار زیـاد در سـطح سـلول‌های سـازندهٔ سـد خونـی- مغـزی وجـود دارنـد.

در مسـیر حامل‌هـای بسـپاری نانومتـری، دارو توسـط یـک بسـپار کپسـوله می‌شـود. نانـودارو بـه صـورت درون‌رگـی یـا درون‌سـخت شـامه‌ای[2] تزریـق و یـا بـه صـورت بخشـی از یـک دسـتگاه[3] در بـدن کشـت می‌شـود تـا بـه مـرور در محـل مـورد نظـر آزاد گـردد. عبـور از سـد خونـی- مغـزی بـا فنـاوری نانـو باعـث افزایـش غلظـت دارو در مغـز و کاهـش تأثیـرات دارو بـر سـایر نقـاط بـدن می‌شـود. از طرفـی، امـکان رسـاندن چنـد دارو بـه طـور هم‌زمـان و رهاکـردن کنتـرل شـدهٔ آنهـا نیـز از مزایـای مهـم اسـتفاده از فنـاوری نانـو در رسـاندن دارو بـه دسـتگاه عصبـی مرکـزی اسـت.

از نانوسـاختارهای دیگـری کـه در رسـاندن دارو بـه دسـتگاه عصبـی مرکـزی کاربردهـای فراوانـی دارنـد، نانـوذرات مغناطیسـی هسـتند. در ایـن روش، نانـوذرات مغناطیسـی (از جملـه اکسـید آهـن) توسـط میـدان مغناطیسـی خارجـی بـه محـل هـدف هدایـت می‌شـوند و دارو یـا مـادهٔ مـورد نظـر را بـه بافـت می‌رسـانند. ایـن روش در رسـانش مولکـول BDNF[4]، کـه عاملـی مؤثـر بـرای حفـظ سـلول‌های مغـزی اسـت، نتایـج مطلوبـی داشـته و نمونـه‌ای موفـق از پژوهش‌هـای حفاظـت عصبـی بـه کمـک فنـاوری نانوسـت.

عوامـل دیگـری نیـز در میـزان موفقیـت دارورسـانی مؤثرنـد کـه یکـی از مهم‌تریـن آنهـا، رهایـش کنتـرل شـدهٔ داروهاسـت. میـزان داروی آزادشـده از حامـل بایـد در محـدودهٔ مشـخصی از غلظـت باشـد؛ چـون آزادسـازی کـم مانـع تأثیـر کافـی دارو و آزادسـازی بیـش از حـد باعـث افزایـش تأثیـرات ناخواسـته و سـمی دارو خواهـد شـد. یکـی از نانوحامل‌هـای مـورد اسـتفاده در رهایـش کنترل‌شـدهٔ دارو، نانوژل‌هـا هسـتند. نانوژل‌هـا هیدروژل‌هایـی هسـتند کـه از ترکیـب و اتصـال بسـپارهای یونـی و غیریونـی سـاخته می‌شـوند و بـه عنـوان حامـل دارویـی، رهایـش کنترل‌شـده و پیوسـته‌ای دارنـد. نانوژل‌هـای کیتوسـانی از جملـه ترکیبـات پرکاربـرد در ایـن حوزه‌انـد.

عامـل دیگـری کـه در کیفیـت رسـانش دارو نقـش مهمـی دارد، شـکل حامـل اسـت. بررسـی‌ها نشان‌داده‌اسـت کـه درختسـان‌ها بـا توجـه بـه شـکل و دیگـر ویژگی‌هـای فیزیکی‌شـان، گزینـه‌ای بسـیار مناسـب بـرای طراحـی یـک سـامانهٔ دارورسـانی بـرای دسـتگاه عصبـی مرکـزی هسـتند.

✦ کاربردهای فناوری نانو در حفاظت عصبی

حفاظـت عصبـی روشـی اسـت کـه از طریـق جلوگیـری از نابـودی اعصـاب، سـرعت پیشـرفت بیماری‌هـای عصبـی را کـم می‌کنـد. ایـن جلوگیـری می‌توانـد بـه روش‌هـای گوناگونـی انجـام گیـرد؛ از جملـه کاهـش اسـترس اکسـیداتیو[5]، رسـانش عوامـل رشـد[6]، رسـانش پپتیدهـای ضدآپوپتـوز[7] (کـه مـرگ برنامه‌ریزی‌شـدهٔ سـلول‌ها را بـه تعویـق می‌اندازنـد) و کاهـش التهـاب بافـت عصبـی.

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 شده‌است. استفاده از نانوذرات متصل به مواد آنتی‌اکسیدان،[1] نانوذرات با خاصیت ذاتی آنتی‌اکسیدانی مانند نانوذرات اکسید سریم، و سامانه‌های نانوبسپاری 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 ضدآپوپتوز 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 بوده‌است؛ برای مثال، استفاده از داربست‌های نانولیفی پپتیدی خودآرا[2] توانسته‌است 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 خواهدشد.

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 پیشِ 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

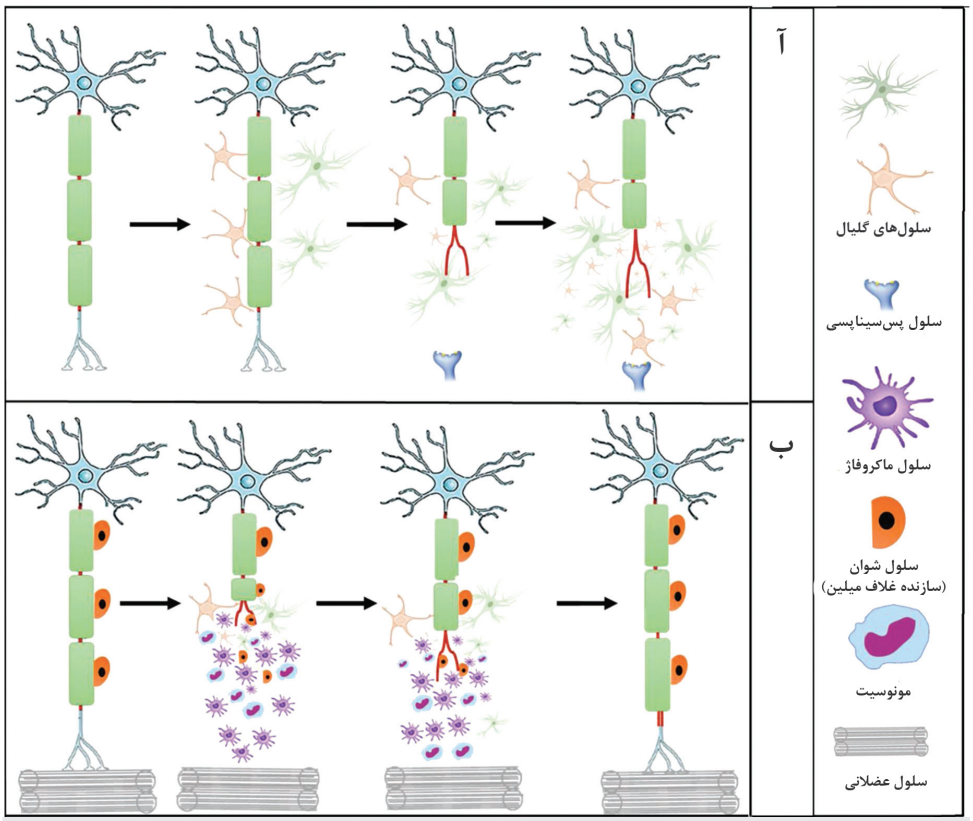
یکی از اصلی‌ترین کاربردهای فناوری نانو در علوم اعصاب، مهندسی بافت عصبی است. درمان نهایی و بهترین هدف درمانی در بیماری‌های دستگاه عصبی مرکزی، مهندسی و بازسازی بافت عصبی است. با این‌حال، مهم‌ترین مانع رسیدن به این هدف، ویژگی‌های خاص بافت عصبی مرکزی است که در شرایط طبیعی، برخلاف بافت عصبی محیطی، اجازهٔ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

این ویژگی‌ها به دلیل عوامل مختلف مربوط به سلول‌های گلیال[3] 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 به‌روی پژوهشگران گشوده شده‌است.

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

زیست سازگاری زیاد

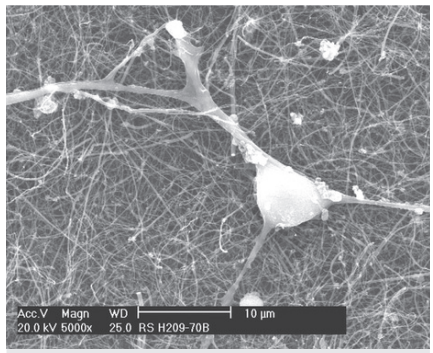
خواص مکانیکی مناسب

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[1] 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، می‌توانند از شکل بخش‌های مختلف نورون تقلید نماید. رسانایی الکتریکی در کنار ویژگی‌های فیزیکی ویژه باعث می‌شود نانولوله‌ها از هر جهت بتوانند گزینه‌ای مناسب برای این کار باشند. نانولوله‌های کربنی می‌توانند توسط عوامل رشد همچون عامل رشد عصبی[2]، عامل‌دار شوند. عامل‌دارشدن 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 شده‌است.



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

✦ 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 عامل‌دارشده، 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 می‌توانند به روشی قدرتمندتر و دقیق‌تر از قبل تبدیل شود. از نانوساختارهای

1- Hebb's Law
2- Nerve growth factor (NGF)

پرکاربـرد در ایـن حـوزه می‌تـوان بـه سـامانه‌های نانوالکترومکانیکـی[1]، داربسـت‌های بازسـازی بافـت عصبـی، نانوسـاختارهای زیست‌سـازگار بـرای پروتزهـای عصبـی، نانـوذرات بـرای جراحـی مولکولـی[2] و نانوسـیم‌ها اشـاره کـرد.

اسـتفاده از سـامانه‌های نانوالکترومکانیکـی باعـث افزایـش دقـت ابزارهـای جراحـی در حـد نانومتـری می‌شـود. بـه سـبب ایـن دقـت بسـیار زیـاد، بـرش جراحـی دقیقاً در حاشـیهٔ ضایعـه داده می‌شـود و در طـول جراحـی، کمتریـن بافـت سـالم از بـدن خـارج می‌گـردد. ایـن دقـت در جراحی‌هـای مغـز باعـث کاهـش عـوارض جانبـی خواهـد شـد. دیگـر کاربـرد فنـاوری نانـو در درمـان بیماری‌هـای عصبـی، روش جراحـی مولکولـی اسـت. در ایـن روش، از نانوذراتـی چـون طـلا اسـتفاده می‌شـود. نانـوذرات طـلا کـه در پژوهش‌هـای درمـان سـرطان کاربـرد فراوانـی دارنـد، در بیمـاری آلزایمـر نیـز مـورد توجـه قـرار گرفته‌انـد. پـس از اتصـال ایـن نانـوذرات بـه پلاک‌هـای بتـا-آمیلوئیـدی[3]، امـواج الکترومغناطیـس بـا انـرژی مشـخصی بـه آن ناحیـه تابانـده می‌شـود. ایـن انـرژی در محـدوده‌ای نیسـت کـه بـه بافت‌هـای سـالم آسـیبی برسـاند امـا می‌توانـد پلاک‌هـا را حـل کنـد و از تشـکیل دوبـارهٔ آنهـا بـه مـدت حداقـل یـک هفتـه جلوگیـری نمایـد. ایـن روش در درمـان سـایر بیماری‌هـای دسـتگاه عصبـی مرکـزی نیـز کـه ناشـی از تجمـع پروتئین‌هـا هسـتند، ثمربخـش بوده‌اسـت.

مـوارد ذکـر شـده شناخته‌شـده‌ترین کاربردهـای فنـاوری نانـو در علـوم اعصاب‌انـد امـا ایـن کاربردهـا بـه مـوارد یـاد شـده محـدود نمی‌شـوند. کاربـرد نانومـواد بـا خاصیـت پیزوالکتریـک در مهندسـی بافـت عصبـی، کاربـرد فنـاوری نانـو در مطالعـات اپتوژنتیـک[4]، اسـتفاده از نانوبلورهـای نیمه‌رسـانا در بررسـی و ثبـت دقیـق فعالیـت نورون‌هـا و کاربـرد نانوزیست‌حسـگرها در مطالعـات شـاخه‌های مختلـف علـوم اعصـاب، نمونه‌هایـی دیگـر از کاربردهـای فنـاوری نانـو در علـوم اعصـاب هسـتند؛ کاربردهایـی کـه همچنـان بـر تعـداد آنهـا افـزوده می‌شـود.

نانوساختارهای پرکاربرد

در تحقیقـات حـوزهٔ علـوم اعصـاب از نانوسـاختارهای مختلفـی اسـتفاده می‌شـود (شـکل۶). در ادامـه، برخـی از ایـن نانوسـاختارهای پرکاربـرد را توضیـح خواهیم داد.

نانوذرات:

نانـوذرات در ترکیـب بـا سـایر مـوادی کـه بـه آنهـا می‌چسـبند، سـامانه‌های دارورسـانی مناسـبی هسـتند کـه می‌تواننـد دارو را از خطـر خـراب شـدن محافظـت کننـد و آن را از سـد خونـی- مغـزی عبـور دهنـد. نانـوذرات از طریـق پوشـش سـطحی خـود، کـه متشـکل از مـواد فعـال سـطحی مختلفـی اسـت، وارد مغـز می‌شـوند. ترکیـب پوشـش سـطحی، میـزان چربی‌دوسـتی نانـوذره را مشـخص می‌کنـد کـه در تعییـن سـرعت رهایـش محتویـات نانـوذرات مؤثـر اسـت. بـه طـور کلـی، عبـور از سـد خونـی- مغـزی از طریـق اندوسـیتوز بـا گیرنده‌هـای لیپوپروتئین‌هـای بـا چگالـی کـم[5] صـورت می‌گیـرد. نانـوذرات بـا جـذب مولکول‌هایـی چـون آپولیپوپروتئیـن B و یـا E از خـون، شـکل مولکـول لیپوپروتئینـی را تقلیـد می‌کننـد و بـا چسـبیدن بـه گیرنده‌هـای آن، وارد سـلول می‌شـوند. داروی همـراه نانـوذرات می‌توانـد در سـلول آزاد شـود و از راه انتشـار بـه مغـز برسـد یـا اینکـه از طریـق

1- Nano-electromechanical system (NEMS)

2- Molecular surgery

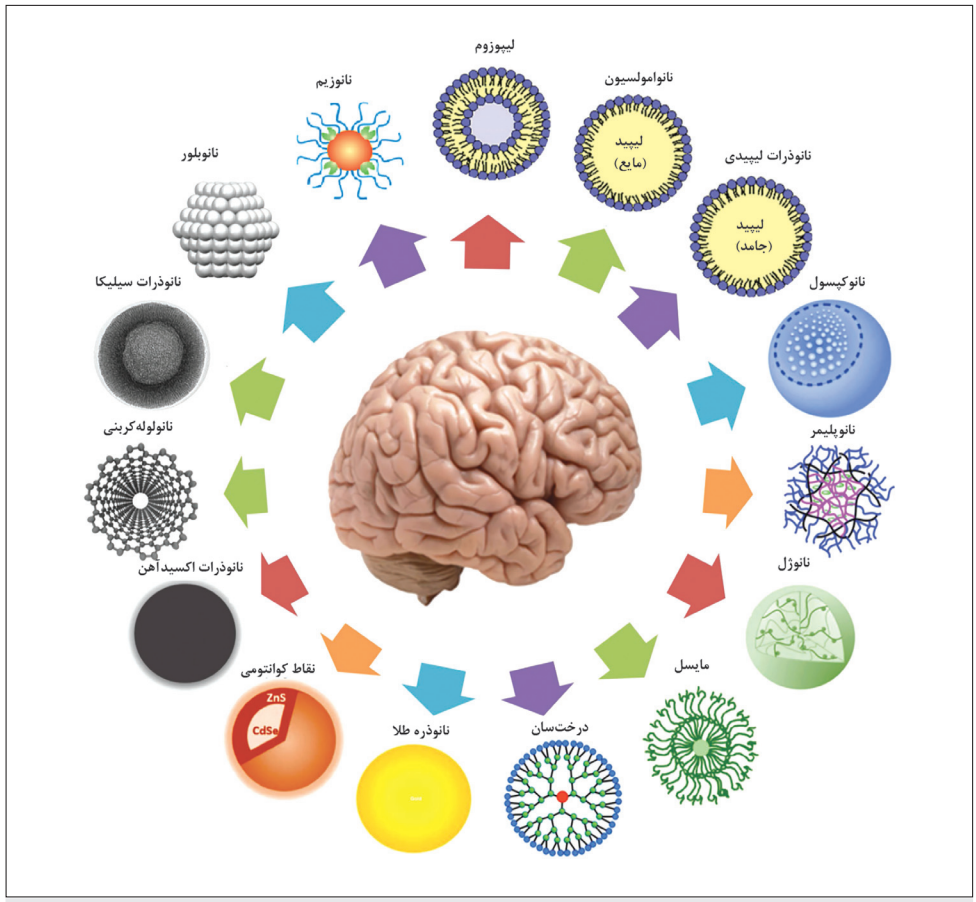
۳ - plaque amyloid-Beta: اینپلاک‌ها رسوبی از پروتئین‌ها در مغز هستند که در ایجاد علائم بیماری آلزایمر نقش مهمی دارند.

۴ - Optogenetics: اپتوژنتیک، فنـاوری اسـتفادهٔ هم‌زمـان از علـم اپتیـک (نورشناسـی) و علـم ژنتیـک بـرای تشـخیص عملکـرد یـک سـلول خـاص در بافـت زنـده اسـت کـه مطالعـهٔ دقیـق و خـاص دسـتگاه عصبـی را ممکـن می‌سـازد.

5- Low density lipoprotein (LDL)

ترانس‌سیتوز[1] 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. کلیوکینول[2] 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 حوزهٔ 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 کنیوکینول، علاوه بر درمان می‌توانند با هدف تصویربرداری از پلاک‌ها مورد استفاده قرار گیرند و عوامل تصویرساز را به محل پلاک هدایت کنند.

آنزیم استیل‌کولین 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 مهارکنندهٔ این

1- Transcytosis
2- Clioquinol

آنزیم که خاصیت فلوئورسنت داشته باشند، مانند تیوفلاوین-تی[1]، 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 ایجادکنندهٔ بیماری آلزایمر، تجمع یون‌های فلزی چون آهن، مس و روی در بافت‌های مغز است. گروهی از داروها که شلاتور[2] 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 آمده‌است.

نانوزیم‌ها:

نانوزیم‌ها[3] نانوساختارهای دیگری هستند که در درمان بیماری‌های عصبی مؤثرند. نانوزیم از ترکیب یک نانوذره، یک آنزیم و یک بخش شناساگر تشکیل شده‌است. 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 انتقال‌دهندهٔ 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، مجموعهٔ 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:

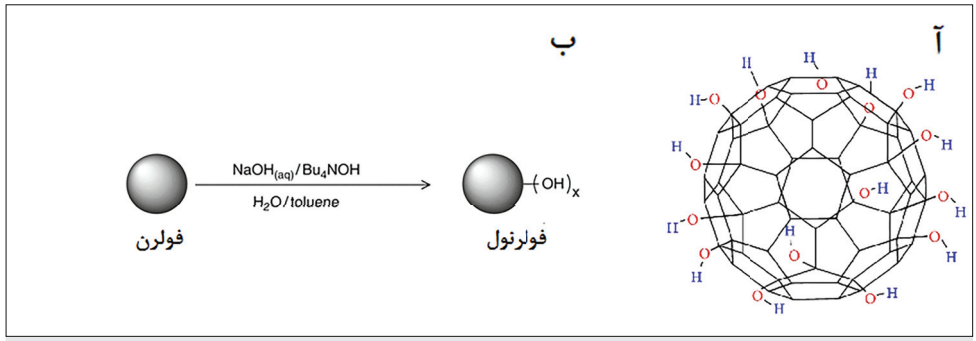
استرس اکسیداتیو آثار تخریبی فراوانی بر بافت‌ها دارد که تکه‌تکه شدن DNA، تخریب غشای سلولی و تداخل در ورود و خروج مواد از آن جمله‌اند. استرس اکسیداتیو عامل زمینه‌ای بسیاری از بیماری‌ها، به‌ویژه بیماری‌های دستگاه عصبی است. بر این اساس، دانشمندان علوم اعصاب روشی پیشگیرانه و درمانی با عنوان حفاظت عصبی را معرفی کرده‌اند. در این روش، به وسیلهٔ داروها یا موادی دیگر با رادیکال‌های آزاد مبارزه می‌شود. یکی از نانوموادی که در این روش جایگاهی ویژه پیدا کرده، فولرن عامل‌دار با گروه‌های عاملی هیدروکسیل است که فولرنول[4] 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) نحوهٔ 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 ویژهٔ 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[1] یا پزشکی ترمیمی شاخه‌ای از علم پزشکی است که هدف اصلی آن بازسازی بافت‌ها یا اندام‌های آسیب‌دیدهٔ بدن و ترمیم آنهاست، در این بخش به بررسی کاربردهای فناوری نانو دراین شاخه خواهیم پرداخت.

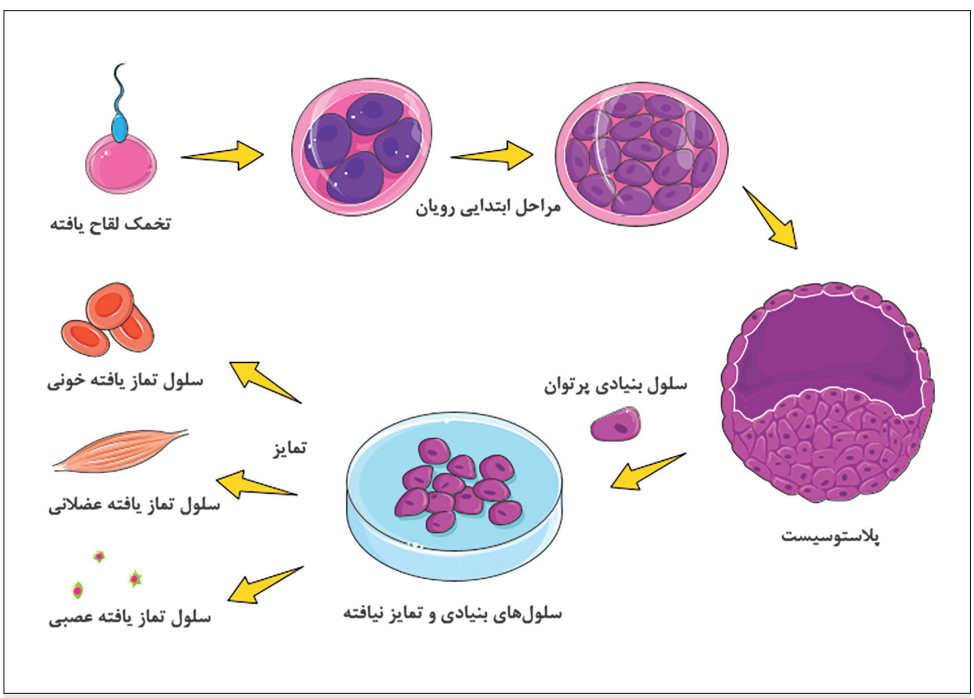
کاربردهای فناوری نانو در حوزهٔ سلول‌های بنیادی

سلول‌های بنیادی[2]، همان‌طور که از نامشان مشخص است، سلول‌هایی هستند که در عمل، بنیان همهٔ 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 آسیب دیدهٔ بدن ایفا می‌کنند.

آشنایی با سلول‌های بنیادی

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

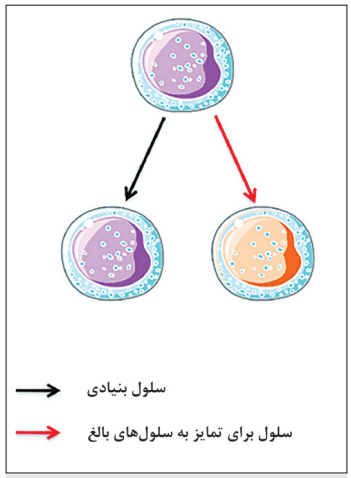
۱. سلول‌های بنیادی رویانی[3] که می‌توانند به هر نوع بافتی تمایز یابند و به اصطلاح علمی پرتوان[4] هستند . این سلول‌ها را می‌توان از رویان چند روزه استخراج کرد (شکل ۱).



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[1] که چندتوان[2] 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 مرحلهٔ بنیادی بازگردانده شده‌است.



شکل ۲- توانایی سلول‌های بنیادی در ایجاد دو نوع سلول متفاوت در یک تقسیم سلولی

دو ویژگی این سلول‌ها را از سایر سلول‌های بدن متفاوت می‌سازد: توانایی تکثیر و ایجاد سلول‌های تمایز نیافتهٔ 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 زمینهٔ 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 حوزهٔ نانوزیست‌فناوری امیدوارند بخشی از آنها را با به‌کارگیری نانوساختارها و سامانه‌های نانومتری از پیش‌رو بردارند. در ادامه، مهم‌ترین مثال‌های کاربرد فناوری نانو در حوزهٔ 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 ردپاهای 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

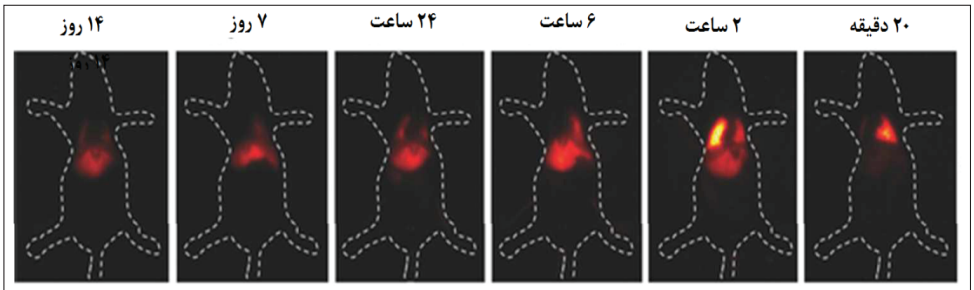
شناسایی و جداسازی[1] یک سلول بنیادی از میان انبوهی سلول تمایز یافته، مرحله‌ای کلیدی در استفاده از آن است. روش ایده‌آل برای جداسازی سلول بنیادی باید سریع، آسان و به‌صرفه باشد. سلول‌های بنیادی مولکول‌های زیستی ویژه‌ای را بیان می‌کنند که می‌توان از آنها برای جداسازی سلول‌ها بهره گرفت. برای استفاده از این مولکول‌های زیستی، باید ابتدا آنها را نشانه‌گذاری کرد. نانوذرات ترکیب‌شده با پادتن علیه این مولکول‌های زیستی، به ویژه نانوذرات مغناطیسی، گزینه‌های مناسبی برای انجام‌دادن 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، سلول نشان‌دار را از سایر سلول‌ها جدا کرد.

مرحلهٔ بعدی، ردیابی[2] سلول‌های بنیادی و مطالعهٔ مسیر آنها طی فرایند تمایز است. روش‌های اولیهٔ ردیابی این سلول‌ها به صورت برون‌تنی و با استفاده از روش‌های ایمونوفلوئورسنس[3] بود که به برداشتن نمونهٔ بافتی از بدن نیاز دارند و از این رو 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 جملهٔ 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 ساختارش 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 به طور همزمان از نقاط قوت آنها بهره‌مند شد (شکل ۴).

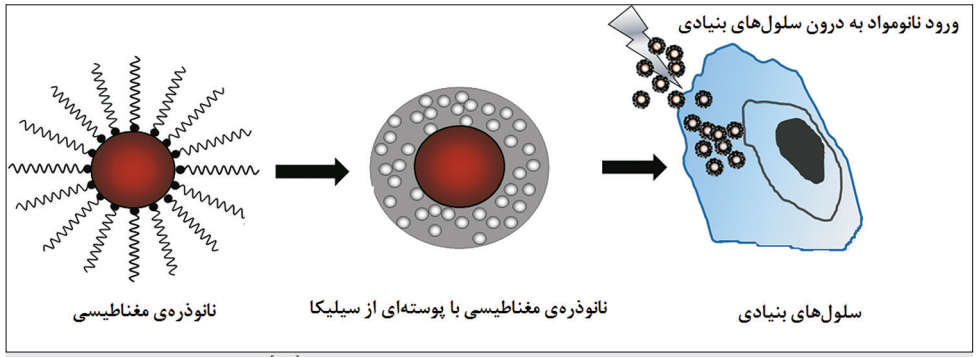


شکل ۳- استفاده از نقاط کوانتومی در ردیابی سلول‌های بنیادی در بدن موش [۷۶]

1-Isolation

2- Tracking

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



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

✦ طراحی و ایجاد ریزمحیط مناسب برای سلول‌های بنیادی

سلول‌های بدن و به‌ویژه سلول‌های بنیادی، در موقعیتی خاص به نام کُنام[1] و در شرایطی به‌شدت کنترل‌شده قرار دارند که ریزمحیط[2] آنها را می‌سازد. ویژگی‌های این ریزمحیط (ویژگی‌های فیزیکی، شیمیایی، زیستی و حتی مکانیکی) از مهم‌ترین عوامل کنترل‌کنندهٔ رفتار سلول است. در واقع، علت رفتار ویژهٔ سلول‌های بنیادی در مقایسه با سایر سلول‌های بدن -که همگی ژن‌های یکسانی دارند- همین کنام و ریزمحیط ویژهٔ آنهاست که ترتیب بیان ژن‌ها را تا حد زیادی مشخص می‌کنند. این کنام و ریزمحیط در واقع بخشی از مادهٔ خارج سلولی بافت است. مواد موجود در این کنام 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، ایدهٔ 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. مرحلهٔ دوم، طراحی کنام و ریزمحیط در خارج از بدن و در محیط آزمایشگاهی است. بخش مهمی از طراحی این کنام، طراحی و ساخت داربستی[3] 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 سه بعدی 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 خواستهٔ دانشمندان بودند. نانوساختارهای 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 مادهٔ زمینه‌ای (ماتریکس خارج سلولی[4]) مخصوص خود را می‌سازند و آزاد می‌کنند. با از بین

1- Niche
2- Microenviroment
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، می‌توانند عاملی مؤثر برای تمایز سلول‌های بنیادی باشد. پیشرفت‌های صورت گرفته و کشف روش‌های نوین سنتز نانوساختارها باعث شده‌است 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، کنام 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 کنام مصنوعی با ریزمحیط مشابه ریزمحیط درون بدن است که فناوری نانو توانسته‌است راه‌حل‌های مناسبی برای آن ارائه دهد. یکی از این راه‌حل‌ها استفاده از سامانه‌های آزمایشگاه روی تراشه است که در بخش‌های پیشین در بارهٔ آن سخن گفته شده‌است. 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 کنترل‌شده 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 واقعیِ بافت را دارند نیز از جمله توانایی‌های فناوری نانو در این حوزهٔ مهم علم و فناوری است که در بخش‌های بعد با جزئیات بیشتر بررسی خواهد شد.

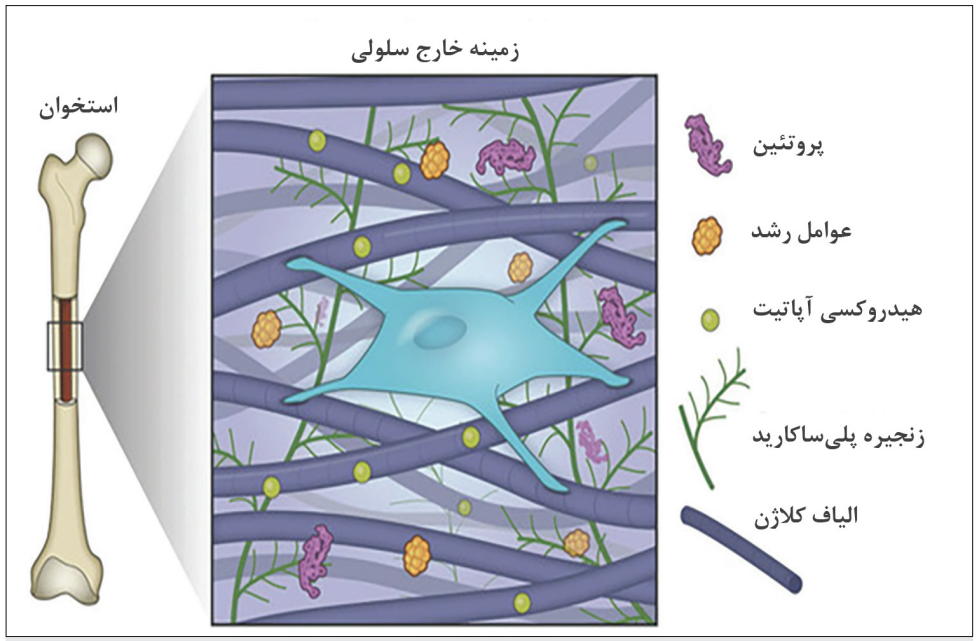
بهره‌گیری از فرصت‌ها و پیشنهادهای فناوری نانو در مطالعات مربوط به سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی باعث افزایش سرعت این مطالعات و نزدیک‌تر شدن به مرحلهٔ استفاده از آنها در بالین بیماران خواهد شد. رشد مطالعات در این حوزهٔ بین رشته‌ای در سال‌های اخیر روزافزون بوده‌است. البته همزمان با افزایش آگاهی‌ها از رمز و رازهای سلول‌های بنیادی، سؤالاتی جدی نیز مطرح شده‌است که یکی از کلیدی‌ترین آنها در بارهٔ 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 به‌تدریج دچار اختلال کامل شده‌است. 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 اهداکنندهٔ عضو، امکان پیوند عضو پیدا نمی‌کنند و جان خود را از دست می‌دهند. برای حل این مشکل، مهندسی بافت[1] و ساخت اندام‌های جایگزین مورد توجه قرار گرفته است.

1- tissue engineering

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، زمینهٔ خارج سلولی[1] به شکل یک داربست[2] زیستی شامل مایعات خارج سلولی، پروتئین‌های رشته‌ای و مولکول‌های زیستی دیگر قرار دارد که وظیفهٔ 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).



شکل ۵- زمینهٔ خارج سلولی در بافت استخوانی [۸۰]

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

۱- جداسازی سلول[3] از بافت سالم

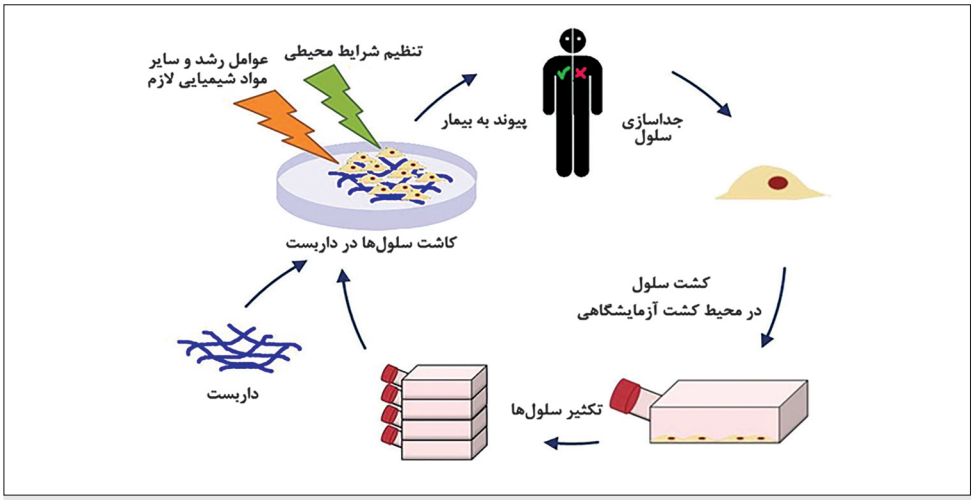
۲- کشت و تکثیر سلول‌ها[4] در محیط کشت آزمایشگاهی

۳- کاشت سلول‌ها[5] 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 پیوندزدن آن به بیمار

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



شکل ۶- مراحل مهندسی بافت تا پیوند به بیمار

در اجرای این مراحل، دو چالش اصلی مطرح است:

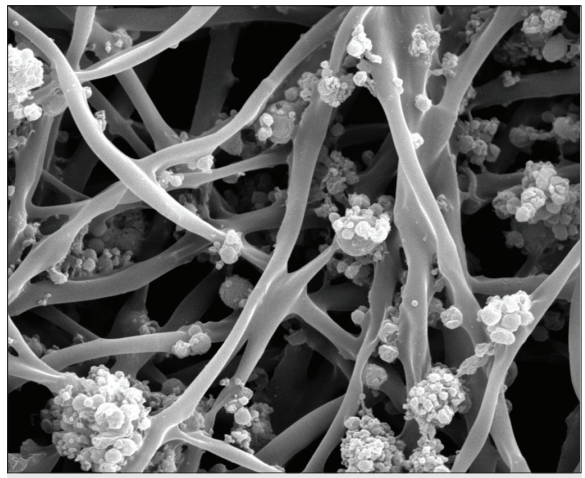
برای ساخت داربست از چه ماده‌ای با چه خواصی استفاده شود؟

داربست با چه روشی ساخته شود؟

مادهٔ اولیهٔ داربست مصنوعی که از دستهٔ مواد زیستی هستند، اغلب از بسپارهایی انتخاب می‌شوند که ویژگی‌هایی مشابه شبکهٔ خارج سلولی در بافت اصلی داشته‌باشند. این مواد باید زیست‌تخریب‌پذیر، 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[1] و ترکیبی از آنها اشاره کرد که اغلب با استفاده از نانوساختارهای 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 نانوساختارها امکان تولید داربست‌های مشابه زمینهٔ خارج سلولی، بیش از پیش فراهم شد. از رایج‌ترین این روش‌ها، الکتروریسی[2] 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 شده‌است.

1-PLA
2-electrospinning



شکل ۷- تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از سلول‌های درحال 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 مبانی 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 جملهٔ این ویژگی‌ها می‌توان به سختی[1] زیاد در عین انعطاف‌پذیری[2] 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 ویژهٔ آن نشئت می‌گیرد.

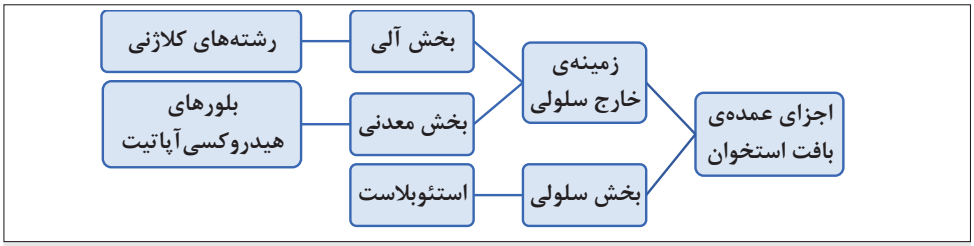
استخوان از دو بخش سلولی و خارج سلولی (شامل مواد آلی و معدنی درکنار هم) تشکیل شده‌است (شکل ۸). مواد آلی استخوان عمدتاً شامل رشته‌های[3] منظم و آرایش‌یافتهٔ کلاژن[4] نوع ۱ است که با سازوکار(مکانیسم) خودآرایی[5] و در نتیجهٔ کنار هم قرارگرفتن مولکول‌های کلاژن تشکیل می‌شوند. مراحل تشکیل رشته‌های کلاژن در شکل ۹ نشان داده شده‌است. این رشته‌ها ساختار نانومتری دارند و با آرایش منظم خود در کنار هم موجب افزایش کشسانی[6] و انعطاف پذیری بافت می‌شوند.

1-rigidity
2-flexibility
3-fiber

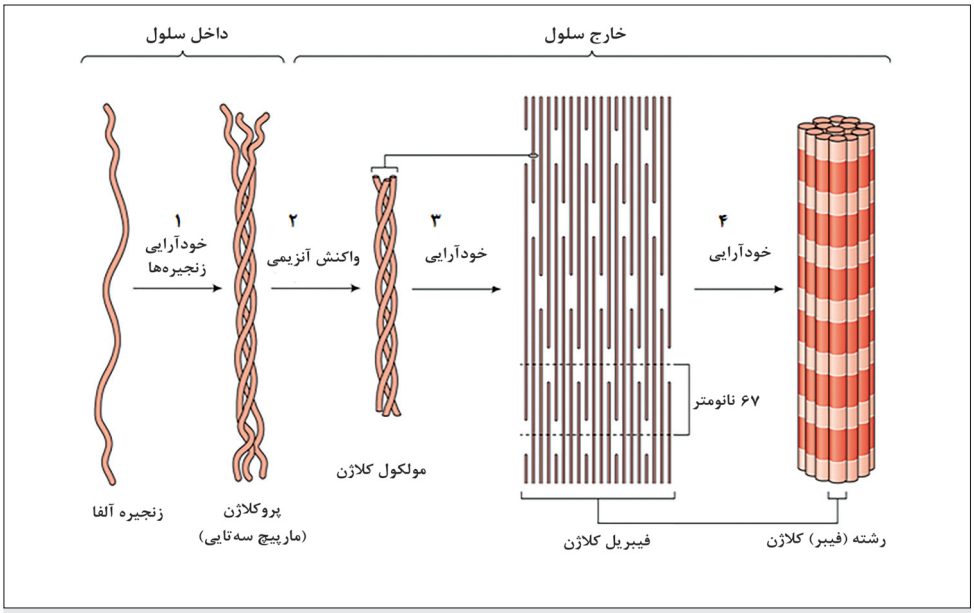
۴ -کلاژن (collagen) فراوان‌ترین پروتئین بدن انسان است که ۳۰ درصد از وزن خشک بدن را می‌سازد و در استخوان، غضروف، عضله، پوست، چشم و تمام غشاهای بدن وجود دارد.

۵ - به فصل ۱ مراجعه کنید.

6-elasticity



شکل ۸- اجزای عمدهٔ تشکیل‌دهندهٔ بافت استخوان



شکل ۹- مراحل تشکیل رشته‌های کلاژن نوع ۱

بخش معدنی استخوان به‌طور عمده شامل بلورهای هیدروکسی‌آپاتیت[1] است که در میان رشته‌های کلاژن قرار می‌گیرند و موجب افزایش سختی بافت می‌شوند. بخش سلولی نیز عمدتاً از استئوبلاست‌ها[2] تشکیل شده است که مواد زمینهٔ خارج سلولی[3] را تولید و به خارج سلول ترشح می‌کنند.

از نظر ساختاری، دو نوع استخوان متراکم[4] و اسفنجی[5] وجود دارد*. برای مثال، سر استخوان ران[6] از یک بخش متراکم قشری و یک بخش متخلخل اسفنجی داخلی تشکیل می‌شود که در شکل ۱۰ نشان داده شده‌است. استخوان متراکم، سلول‌های استخوانی و رشته‌های کلاژنی بیشتری دارد؛ درحالی‌که استخوان اسفنجی، سلول‌ها و زمینهٔ 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 هریک از بخش‌های اندامی که به بازسازی نیاز دارد، الگوبرداری شود.

1-$Ca10(PO4)6(OH)2$

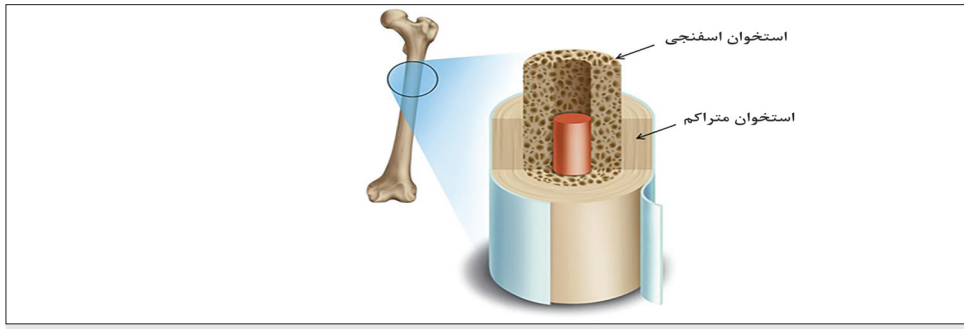
۲- (osteoblast) استئو (به معنای استخوان) + بلاست (سلول زایا): سلول های استخوانی که ترکیبات آلی زمینهٔ خارج سلولی را می‌سازند.

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 زمینهٔ خارج سلولی استخوان در محیط آزمایشگاهی سنتز شوند. در این فرایندها لازم است داربستی[1] 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 تهیهٔ 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 زندهٔ استخوان روی آن رشد می‌کنند.

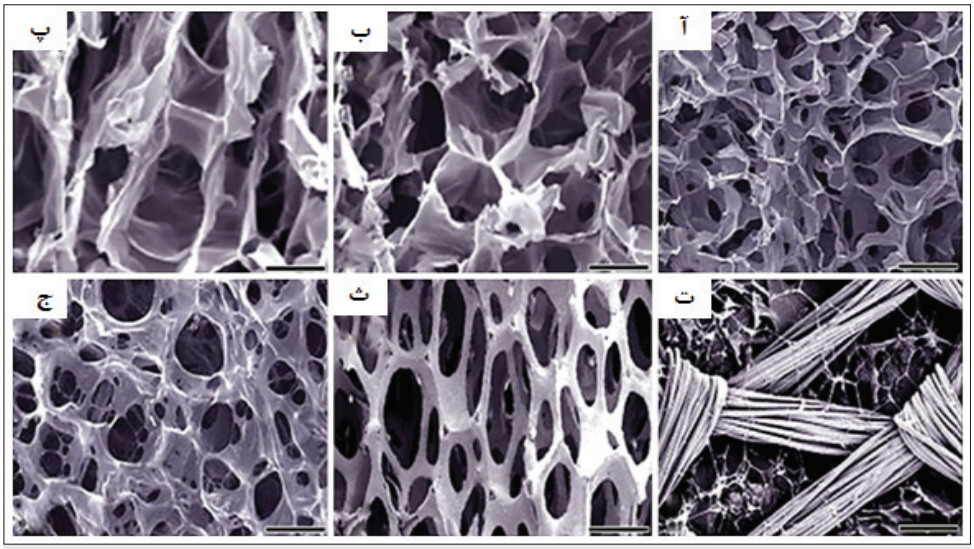
این داربست باید در کنار استحکام زیاد، تخلخل قابل توجهی نیز داشته باشد؛ علاوه بر این، زیست‌سازگاری خاصیتی انکارناپذیر در تمامی داربست‌های سلولی است. بر این اساس، سنتز داربست‌های سلولی با ویژگی‌های مناسب را می‌توان چالش‌برانگیزترین بخش در فرایندهای مهندسی بافت در نظر گرفت. مرحلهٔ ساخت داربست سلولی مرحله‌ای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

1-scaffold



شکل ۱۱- تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی انواع داربست‌های سنتز شده جهت کشت سلول‌های استخوانی؛(آ) کیتوسان، (ب) کیتوسان-آلژینات، (پ) آلژینات، (ت) داربست هیدروکسی آپاتیت متخلخل، (ث) سلول‌های بنیادی مزانشیمی کشت داده‌شده بر داربست پلی(لاکتیک کوگلیکولیک‌اسید)، (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[1] در اثر تنگی عروق کرونر قلب، عمل آنژیوگرافی برای رفع تنگی عروق روی بیمار صورت می‌گیرد.

بیماری مطرح شده یکی از شایع ترین بیماری‌های دستگاه قلبی ـ عروقی است. بیماری‌های قلبی عروقی می‌توانند با درگیرکردن 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[2]، حدود ۵۰ درصد مرگ‌ومیرهای سالانه در ایران در اثر بیماری‌های قلبی ـ 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 ـ 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 پایهٔ 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؟

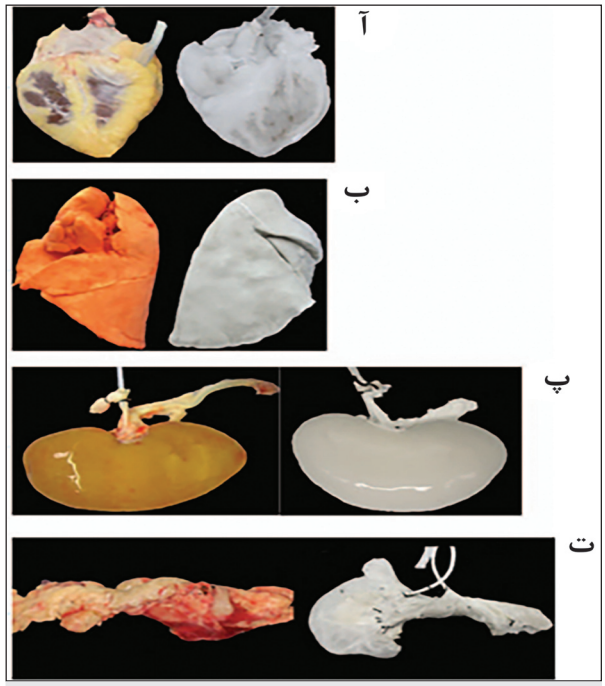
۲- از داربست بدون سلول یا با کشت سلول استفاده شود؟

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[1] (مانند پلی‌لاکتیک اسید / PLA[2] و پلی‌گلیکولیک اسید / PGA[3]) یا طبیعی[4] (مانند کلاژن و فیبرین[5]) 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[6] از بافت طبیعی و باقی‌ماندن زمینهٔ خارج سلولی آن بافت ساخته شده‌است. این داربست‌های سلولی از رشته‌های زمینهٔ خارج سلولی طبیعی تشکیل شده‌اند که درنتیجه 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.



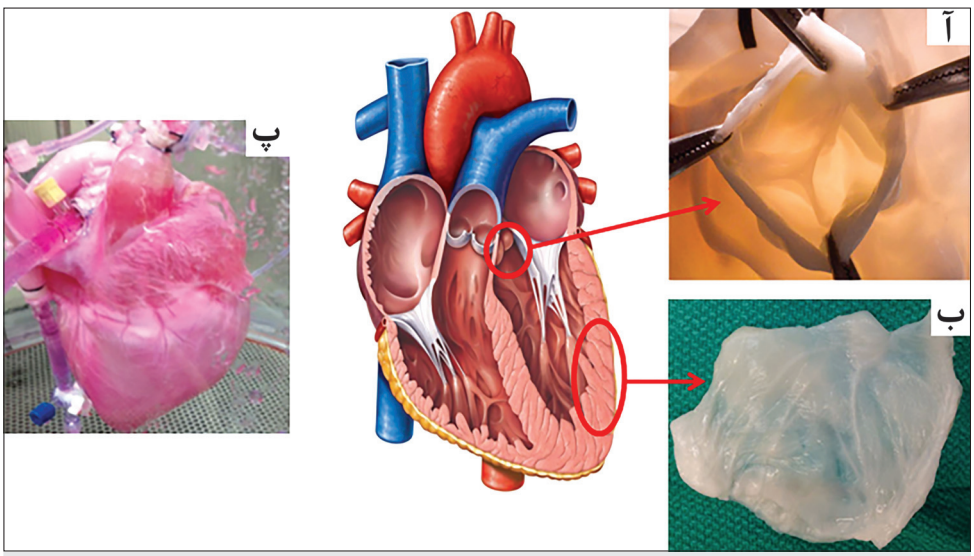
شکل ۱۲- نمونه‌هایی از اندام‌هایی که سلول‌های آنها حذف شده و داربست اندام باقی مانده است، تصاویر سمت چپ، اندام‌های طبیعی و تصاویر سمت راست، داربست بدون سلول همان اندام‌ها را نشان می‌دهند: (آ) قلب، (ب) ریه، (پ) کلیه و (ت) پانکراس [۸۵]

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، داربست بدون کشت سلول در محل مناسب از بدن قرار داده‌می‌شود و سپس، سلول‌های تمایزنیافته یا بنیادی به آن محل در بدن وارد می‌شوند. در رویکرد دیگر، ابتدا سلول‌ها در محیط کشت آزمایشگاهی روی داربست کشت داده می‌شوند و داربست حاوی سلول در بدن جای‌گذاری می‌گردد. باید توجه داشت که سلول‌های تمایزیافتهٔ عضلهٔ قلبی[1] به‌طور کلی توانایی رشد و تکثیر لازم را ندارند و در مهندسی بافت از سلول‌های بنیادی یا سلول‌های پیش‌ساز[2] استفاده می‌شود که تمایزیافته نیستند و توانایی تکثیر زیادی روی داربست دارند.

فرایند تکثیر و تمایز سلول‌ها روی داربست نیازمند شرایط آزمایشگاهی ویژه و مولکول‌هایی به‌عنوان عامل رشد است. این شرایط در محفظه‌هایی به‌نام راکتور زیستی[3] که امکان کنترل دما، رطوبت، فشار اکسیژن، ورود مواد غذایی و عوامل رشد را دارند، تأمین می‌شود.

براساس اصولی مطرح‌شده، ساخت دریچه‌های قلبی مهندسی‌شده (مانند دریچه‌آئورت[4] و دریچهٔ شریان ریوی[5])، لایه‌های پوششی قلبی[6] و حتی قلب‌های مصنوعی انجام‌شده و درحال پیشرفت است (شکل ۱۳).



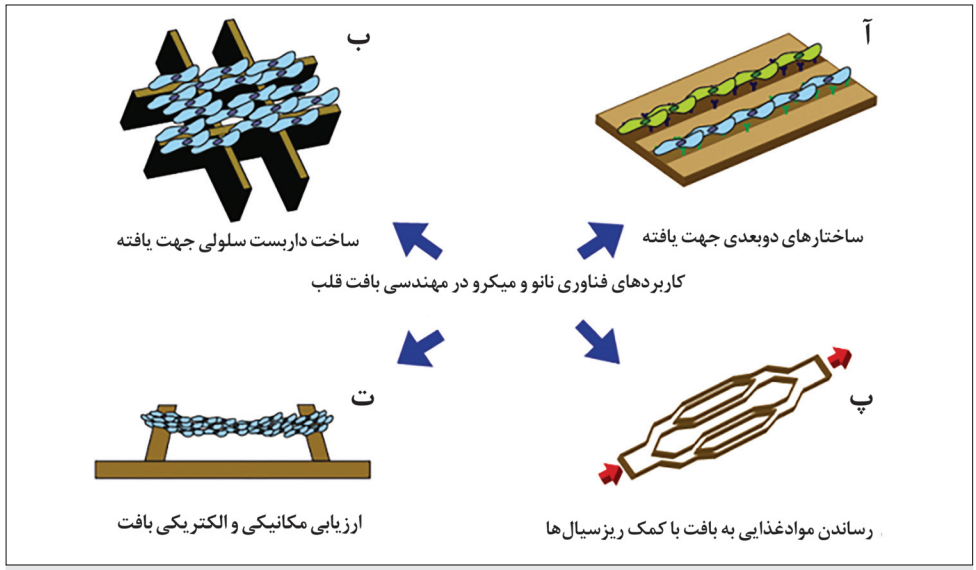
شکل ۱۳:-(آ) دریچهٔ مصنوعی، (ب) لایه‌های پوششی قلبی، (پ) قلب مهندسی‌شده [۸۶]

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 قرارداده 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 عضلهٔ 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 (شکل۱۴-ب). از دیگر چالش‌های مطرح در مهندسی بافت، تأمین مواد غذایی مورد نیاز سلول‌ها روی داربست است که با استفاده از فناوری ریزسیال‌ها[1] 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 مهندسی‌شده با قرارگرفتن 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 راه‌حل‌هایی 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[2] است که در ادامه، دقیق‌تر بررسی می‌شود.

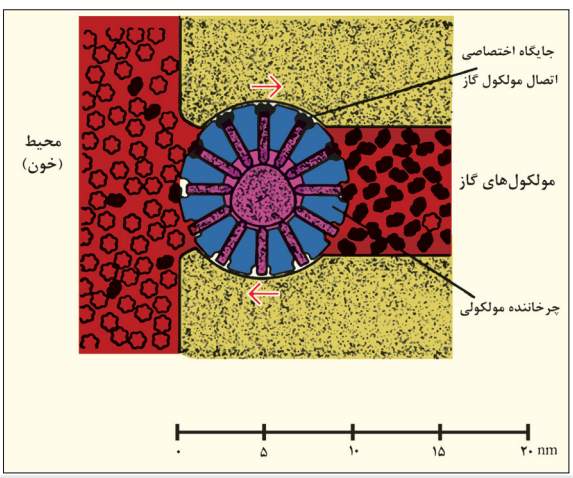
۱ - برای مطالعهٔ مبحث ریزسیال‌ها به بخش آزمایشگاه روی تراشه در فصل دوم مراجعه کنید.

2-Respirocyte

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[1] (کم‌خونی)، سکتهٔ 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 نکتهٔ قابل توجه در بارهٔ رسپروسایت‌ها، اندازهٔ آنهاست. با توجه به نانوساختار بودن رسپیروسایت، قطر آن حدود ۱ μm است. این اندازه که حدود یک‌هشتم اندازهٔ یک گلبول قرمز طبیعی است، باعث می‌شود رسپیروسایت به‌راحتی به کوچک‌ترین مویرگ‌های بدن نیز نفوذ کند. به این ترتیب، این ساختار وظیفهٔ انتقال گازهای تنفسی را با کیفیت بالایی انجام می‌دهد. ویژگی دیگر،پوشش بیرونی رسپیروسایت است که معمولاً از بلورهایی 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.

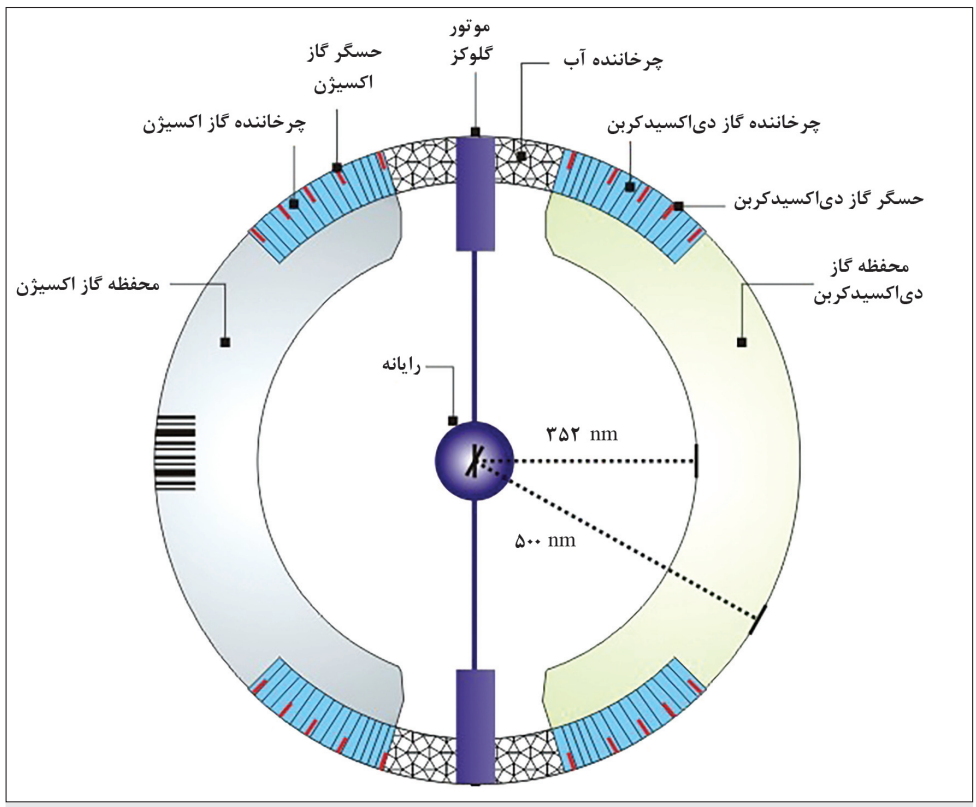
چرخاننده‌های مولکولی یکی از مهم‌ترین این اجزا هستند و وظیفهٔ اصلی انتقال گازها بین محفظه‌های ذخیره در رسپیروسایت و محیط به عهده دارند. در ساختار این چرخاننده‌ها بخش‌های خاصی وجود دارد که محل اتصال اختصاصی به مولکول‌ها هستند و مولکول گاز را بین رسپیروسایت و محیط منتقل می‌کنند. این مولکول‌ها می‌توانند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



شکل ۱۵- طرحی از ساختار و نحوهٔ عملکرد چرخانندهٔ مولکولی در رسپیروسایت

1- Anemia

جـزء دیگـری از رسپیروسـایت، منبـع تولیـد انـرژی اسـت کـه ماننـد سـلول‌های طبیعـی بـدن، از گلوکـز بـرای تأمیـن انـرژی لازم بـرای فعالیـت رسپیروسـایت بهـره می‌گیـرد. ایـن بخـش نیـز یـک چرخاننـدۀ اختصاصـی دارد کـه مولکول‌هـای گلوکـز را بـه دام می‌انـدازد. بـرای بررسـی وضعیـت محیـط و مولکول‌هـای موجـود در آن، حسـگرهای بسـیار دقیقـی کـه در سـطح رسپیروسـایت وجـود دارد و وضعیـت محیـط از نظـر مقـدار گازهـا و مولکول‌هـای موجـود، بـه طـور مـداوم بررسـی می‌گـردد. درون ایـن نانوماشـین نیـز یـک سـامانۀ الکترونیکـی بـا ابعـاد نانومتـری وجـود دارد کـه در عمـل رایانـۀ ایـن نانوماشـین بـه حسـاب می‌آیـد و مرکـز فرماندهـی رسپیروسـایت اسـت. ایـن رایانـه اطلاعـات ورودی از حسـگرها را بررسـی می‌کنـد و فرمان‌هـای لازم را بـه سـایر بخش‌هـای رسپیروسـایت می‌فرسـتد. ایـن اجـزا در شـکل ۱۶ نشـان داده شـده‌اند.



شکل ۱۶- طرحی از ساختار رسپیروسایت [۹۰]

رسپیروسـایت بـا ایـن طراحـی و بهره‌گیـری از سـاختارهای نانومتـری می‌توانـد بـه عنـوان گلبـول قرمـز مصنوعـی بـرای اهـداف درمانـی مـورد اسـتفاده قـرار گیـرد. پژوهشـگران بـه دنبـال طراحـی نانوماشـین‌ها و نانوسیسـتم‌های مختلفـی هسـتند کـه بتواننـد وظایـف بخش‌هـای مختلـف بـدن را تقلیـد و در درمـان بیمـاران ایفـای نقـش کننـد. البتـه تـا رسـیدن ایـن پژوهش‌هـا بـه بالیـن بیمـاران راه درازی در پیـش اسـت امـا نانوماشـین‌هایی چـون رسپیروسـایت توانایـی انسـان در اسـتفاده از فنـاوری نانـو بـرای حـل مشـکلات و رفـع نیازهـای خـود را نشـان می‌دهنـد.

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[1] و باندپیچی روی آن، سعی در بندآوردن خون‌ریزی دارند ولی خون‌ریزی شدید است و بند نمی‌آید. درنهایت 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 درنتیجه مرگ بیمار می‌شوند. در واقع، علت مرگ حدود ۵۰ درصد افرادی که به‌دلیل 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[2] 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[3] به جا نگذارد.

برای حل مشکل مهار خون‌ریزی و ترمیم بهتر جراحت‌های 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[4] 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 کندشدن 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[5] و پلی‌اکریلیک‌اسید[6] قابل تولید هستند (شکل ۱۷). این بسپارها، به‌ویژه بسپارهای طبیعی، با داشتن خواصی مانند زیست‌سازگاری، ضدمیکروبی، ضدالتهابی، منقبض‌کنندگی، نرم‌کنندگی و القای آبشار انعقادی[7]، 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

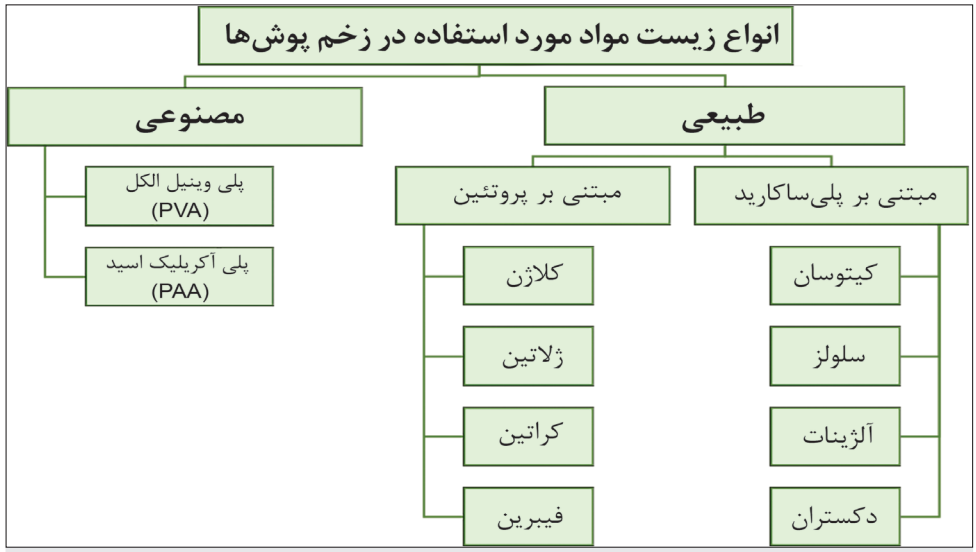
۳- (scar)، نواحی بافت هم‌بندی است که طی فرایند ترمیم زخم، جانشین بافت اصلی آن ناحیه می‌شود و محل ترمیم را بدشکل می‌کند.

4-Wound dressings

5-Polyvinyl alcohol (PVA)

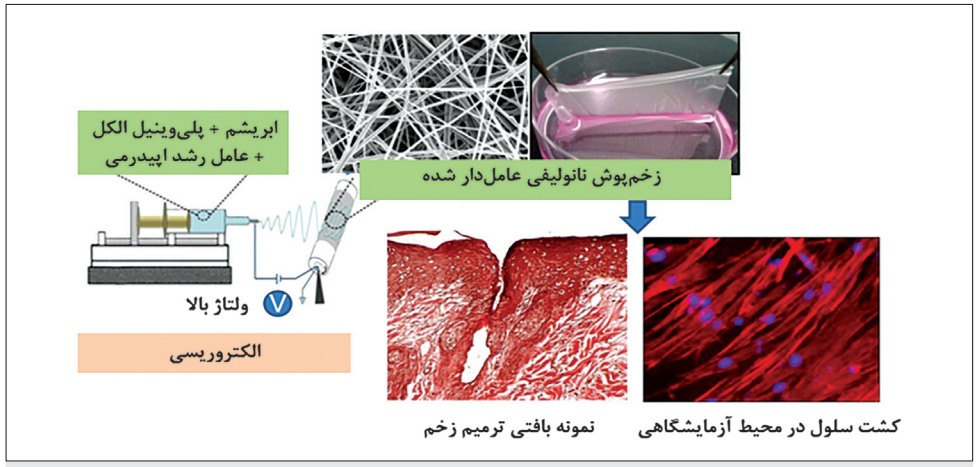
6-Polyacrylic acid (PAA)

7-Coagulation cascade



شکل ۱۷- انواع زیست‌مواد مورد استفاده در زخم‌پوش‌ها

جدیدترین نسل ارائه‌شده از زخم‌پوش‌ها مبتنی بر نانوالیاف بسپاری هستند. همان‌طور که می‌دانید، نانوالیاف، نانوساختارهای یک‌بعدی انعطاف‌پذیر با قطر مقطع کوچک‌تر از ۱۰۰ nm و نسبت ابعاد بزرگ‌تر از ۱۰۰۰ هستند. نانوالیاف بسپاری زیست‌سازگار با ویژگی منقبض‌کنندگی (که موجب انقباض دیوارهٔ رگ‌های خونی می‌شود)، القای آبشار انعقادی، و جذب‌کنندگی بالا به دلیل تخلخل زیاد (که موجب جذب خون و ایجاد بستری برای تشکیل لخته می‌شود) به مهار سریع‌تر و کارآمدتر خون‌ریزی کمک می‌کنند. همچنین، به دلیل جریان داشتن راحت هوا در تماس با زخمِ در حال ترمیم و اکسیژن‌رسانی بهتر به آن، خواص ضدمیکروبی ذاتی یا ازطریق افزودن نانوذرات ضدمیکروب از جمله نانوذرات نقره به نانوالیاف و جلوگیری از عفونت و التهاب و نیز بارگذاری مولکول‌های عامل رشد مانند عامل رشد اپیدرمی[1] و القای تولید رشته‌های بافت هم‌بند موجب ترمیم سریع‌تر و زیباتر جراحت می‌شوند (شکل ۱۸).



شکل ۱۸- کاربرد زخم‌پوش نانولیفی تولیدشده به روش الکتروریسی و عامل‌دارشده با عامل رشد اپیدرمی در ترمیم زخم و کشت سلول [۷۲]

1-Epidermal growth factor

فصل هفتم:

نانومواد ضدباکتری

مقدمه:

باکتری‌ها همه جا حضور دارند و تقریباً در هر شرایطی قادرند رشد کنند. کافی‌است 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[1] 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* عامل گلودرد است و استرپتوکوکوس نومونیا* 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[2] به طور طبیعی در کک وجود دارد و جزء فلور نرمال آن محسوب می‌شود اما انتقال آن به جوندگان 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[3] 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 پنی‌سلین، 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 آنتی بیوتیک‌ها 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 استفادهٔ 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 یافتهٔ 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 دستهٔ باکتری‌کش[1] و باکتری‌استاتیک[2] 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 مرحلهٔ اول باکتری‌ها را نمی‌کشد، با جلوگیری از رشد و تکثیرشان مانع افزایش آنها می‌شود و در نهایت پس از مدتی با رسیدن باکتری‌ها به مرحلهٔ مرگ، از از تعداد آنها می‌کاهد.

آنتی‌بیوتیک‌ها از نظر تأثیرگذاری بر میزبان، به دو گروه طیف‌وسیع[3] و طیف‌باریک[4] 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 قابل‌مشاهده 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

ابزارهای فناوری نانو برای ساخت مواد ضدباکتری

نانوذرات نقره:

بدون شک، نانوذرات نقره معروف‌ترین مادهٔ 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.

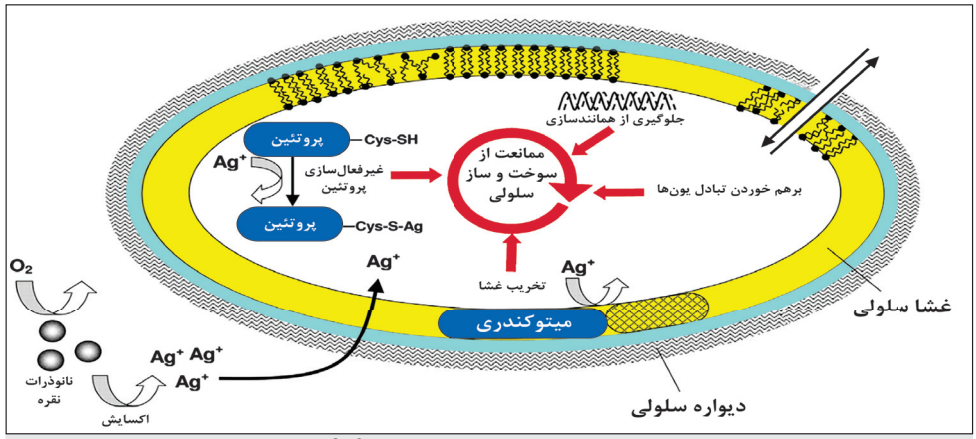
این نانوذرات قادرند از دیوارهٔ سلولی باکتری‌ها عبور کنند و همین موضوع، نقش بسیار مهمی در ضدباکتری بودنشان بازی می‌کند. گرچه هنوز ساز و کار دقیق این فرایند ناشناخته است، برخی پژوهش‌ها حکایت از آن دارند که عبور نانوذرات نقره از دیوارهٔ سلولی و اتصال آنها به غشا نقشی بسیار کلیدی در این مورد بازی می‌کند.

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 مرحلهٔ 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 خارج‌سلولی 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 دیوارهٔ سلولی باکتری‌ها، منجر به تخریب آن می‌گردند. تخریب دیوارهٔ 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 ضدمیکروبی نانوذرات نقره در شکل ۱ نشان داده شده‌است.



شکل ۱- فرایندهای ضدمیکروبی نانوذرات نقره [۹۳]

نانوذرات روی‌اکسید:

نانوذرات روی‌اکسید مواد شناخته شده‌ای هستند که سال‌ها در تولید انواع لوازم آرایشی و بهداشتی از جمله کرم‌های ضدآفتاب 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[1] یکی از فرایندهای شاخص در فعالیت ضدباکتریایی نانوذرات روی اکسید محسوب می‌شود. طی این فرایند، گونه‌های فعال اکسیژن نظیر پراکسیدها[2]، سوپراکسیدها و رادیکال‌های هیدروکسیل در سطح این نانوذرات تشکیل می‌شود. این گونه‌های فعال پس از واکنش‌های شیمیایی پیاپی، 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 می شود 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:

$$ZnO + hv \rightarrow e^- + h^+ \quad (۱)$$

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

$$h^+ + H_2O \rightarrow \cdot OH + H^+ \quad (۲)$$

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

1-Reactive oxygen species
2- Peroxide

$$e^- + O_2 \rightarrow \cdot O_2^- \quad (۳)$$

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

$$\cdot O_2^- + H^+ \rightarrow HO_2^\bullet \quad (۴)$$

در مرحلۀ 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.

$$HO_2^\bullet + H^+ + e^- \rightarrow H_2O_2 \quad (۵)$$

یکی دیگر از فرایندهای پیشنهادی برای توجیه فعالیت ضدباکتریایی نانوذرات روی اکسید، آزادشدن 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 زمرۀ مواد باکتری‌کش 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 فتوکاتالیستی‌اند و از این رو، بسیاری از پژوهشگران به استفاده از آنها در حوزۀ مواد ضدباکتری علاقه‌مند شده اند. فرایند عمل این نانوذرات همانند نانوذرات روی اکسید، وابسته به ایجاد الکترون-حفره‌ها و تولید گونه‌های فعال اکسیژن است. فعالیت این نانوذرات نیز باکتری‌کش محسوب می‌شود.

نانوذرات منیزیم هیدروکسید:

نانوذرات منیزیم هیدروکسید از نانومواد هستند که در صنایع بسپارسازی 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 دستۀ 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 زمینهٔ احتمال سمی‌بودن 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:

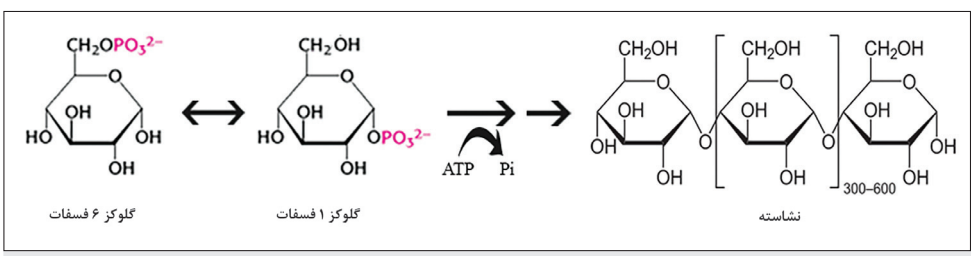
نانوزیست‌سنتز

مقدمه:

نگاهی به مقالات و پژوهش‌های انجام‌شده در ایران، به‌ویژه در سطح دانش‌آموزی، نشان از تمایل جامعهٔ علمی به استفاده از روش نانوزیست‌سنتز[1] دارد. با این حال، نگاهی گذرا به درون‌مایهٔ این مقالات، درک ناصحیح نسبت به این حوزه را آشکار می‌کند. در این بخش، پس از بررسی تعریف و ماهیت نانوزیست‌سنتز، مزایا و معایب این رویکرد و امکان استفاده از این روش‌ها در مقیاس صنعتی بررسی خواهد شد.

نانوزیست‌سنتز چیست؟

به منظور درک بهتر نانوزیست‌سنتز، ابتدا لازم است به مفهوم زیست‌سنتز[2] نگاهی بیندازید. زیست‌سنتز فرایندی چند مرحله‌ای است که به واسطهٔ آنزیم به آن سرعت داده می‌شود (کاتالیزشدن). طی این فرایند، پیش‌ماده‌ها در بدن موجودات زنده به محصولات جدیدی تبدیل می‌گردند. به طور معمول، در پیکرهٔ جانداران چنین فرایندی برای ساخت درشت‌مولکول‌ها[3] (قند، لیپید، پروتئین و اسیدنوکلئیک) و با هدف ذخیره سازی مواد مورد نیاز بدن انجام می‌گیرد. سنتز نشاسته[4] نمونه‌ای نام آشنا از زیست‌سنتز است. گیاهان برای سنتز این درشت‌مولکول، مولکول‌های گلوکز را طی فرایندی آنزیمی به یکدیگر متصل می‌کنند و به ساختار رشته‌ای نشاسته تبدیل می‌نمایند. فرایند زیست‌سنتز مولکول‌های نشاسته در شکل ۱ به اختصار نشان داده شده‌است.



شکل ۱- فرایند زیست‌سنتز نشاسته از مولکول‌های گلوکز

پژوهش‌های صورت‌گرفته در حوزهٔ نانوزیست‌فناوری نشان می‌دهد که طی بسیاری از فرایندهای زیست‌سنتز، نانومواد و نانوساختارها نیز به عنوان مادهٔ 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 نانوزیست‌سنتز یاد می‌شود. در واقع، نانوزیست‌سنتز 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)[5] منجر به تولید مواد جانبی سمی نظیر کربن‌مونوکسید (CO) و هیدروژن‌فلوئورید (HF) می‌شوند که برای موجودات زنده و محیط زیست مخاطرات بسیاری دارد. تأثیرات مخرب روش‌های شیمیایی بر

1-Nano biosynthesis
2-Biosynthesis
3-Macromolecule

۴ - قند ذخیره‌ای گیاهان

5-Chemical Vapor Deposition

محیط‌زیست به گونه‌ای است که پژوهشگران را با چالش بزرگی برای یافتن روش‌های بهینه‌تر واداشته است. برتری نانوزیست‌سنتز 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 نانوزیست‌سنتز دو رویکرد وجود دارد:

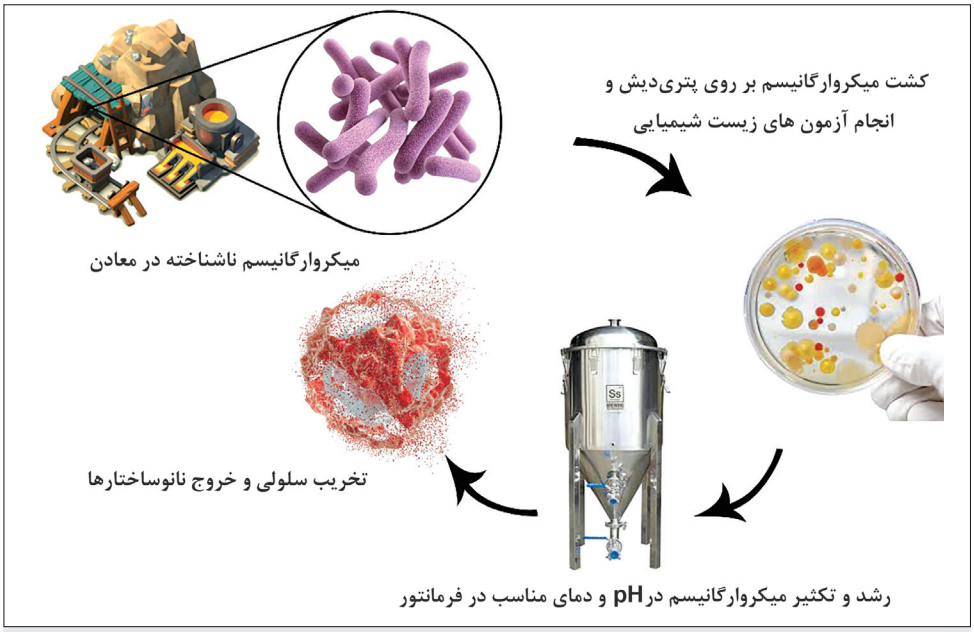
- استفادهٔ مستقیم از موجودات زنده به عنوان نوعی کارخانه‌ای طبیعی برای سنتز نانوساختارها
- الهام گرفتن و تقلید از فرایندهای طبیعی در پیکرهٔ موجودات زنده برای سنتز نانوساختارها

در رویکرد اول، معمولاً از باکتری‌ها، قارچ‌ها و گیاهان استفاده می‌شود. انتخاب گونهٔ 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 شده‌است. 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 آن‌را 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 پیش‌مادهٔ مورد استفادهٔ آنها را به‌طور دقیق مشخص می‌کنند. گام بعدی، رشد دادن میکروارگانیسم در شرایطی است که بتواند نانوساختار گوگرد تولید کند. چنین شرایطی شامل حضور پیش‌مادهٔ لازم و شرایط بهینهٔ 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 درون‌سلولی یا برون‌سلولی ساخته شده‌اند. نانوساختارهای برون‌سلولی طی یک مرحله صاف کردن، جداسازی می‌شوند اما برای جداسازی نانوساختارهای درون‌سلولی 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 هزینهٔ 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 شده‌است.



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

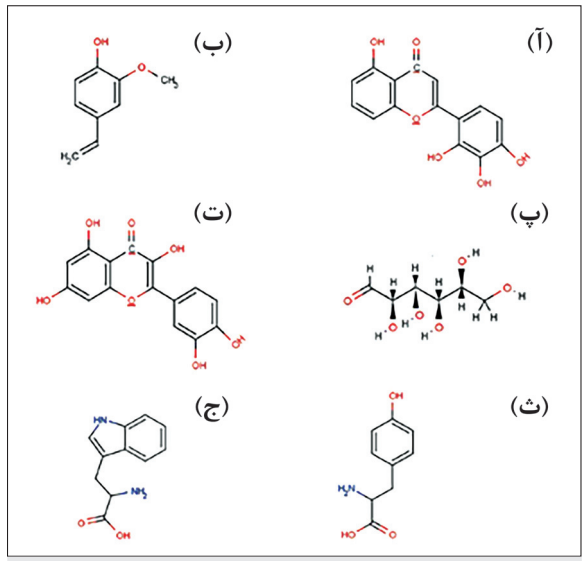
برای توضیح رویکرد دوم، بار دیگر به مثال بالا بازگردید. به یاد آورید که در رویکرد اول پس از شناخت واکنش‌های دخیل در سنتز نانوساختارهای طبیعی، پیش‌ماده و شرایط لازم برای تولید آن در اختیار میکروارگانیسم قرار می‌گرفت تا خود میکروارگانیسم آن را بسازد. در رویکرد دوم با تقلید از محیط و فعل و انفعالات طبیعی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

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 بهینهٔ 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 نانوزیست‌سنتز را مشاهده می‌کنید.

جدول ۱- نمونه‌هایی از فرایند نانوزیست‌سنتز با رویکرد دوم

میکروارگانیسم	نانوذرهٔ تولیدی	اندازهٔ ذرات	درون‌سلولی / برون‌سلولی
باکتری Pseudomonas Aeruginosa	طلا	۱۵-۳۰ نانومتر	برون‌سلولی
مخمر Candida glabrata	کادمیم سولفید	۲۰ انگستروم	درون‌سلولی
مخمر MKY3	نقره	۲ تا ۵ نانومتر	برون‌سلولی

برای مثال، در رویکرد دوم با تقلید از واکنش‌های طبیعی بدن جانداران، از متابولیت‌هایی نظیر ترپنوئیدها[1]، 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.



شکل ۳- (آ) نوعی رنگ‌دانهٔ طبیعی فلاونوئید، (ب) ترپنوئید، (پ) نوعی قند هگزوز با زنجیرهٔ باز، (ت) نوعی رنگ‌دانهٔ طبیعی فلاونوئید، (ث) آمینواسید تیروزین و (ج) آمینواسید تریپتوفان

رویکرد دوم نانوزیست‌سنتز، 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)، کلسیم‌کربنات ($CaCO_3$) و سیلیکا (SiO_2) را نام برد.

باید توجه داشت که وقتی از تولید در مقیاس صنعتی با روش نانوزیست‌سنتز صحبت می‌شود، منظور مقیاس‌های آزمایشگاهی و تحقیقاتی (در حدود چندگرم) 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 نانوزیست‌سنتز در چنین مقادیری بسیار هزینه‌بر است و عملاً صرفهٔ اقتصادی ندارد. با این حال، مزایای استفاده از نانوزیست سنتز به گونه‌ای است که پژوهشگران را به جست‌وجوی روش‌های خلاقانه، برای استفادهٔ صنعتی از این روش واداشته است.

۱-ترپنوئیدها (terpenoid) دستهٔ بزرگی از مواد آلی هستند که با اساس طبیعی گیاهان شباهت ساختاری دارند.

فصل نهم:

نانو و گیاهان

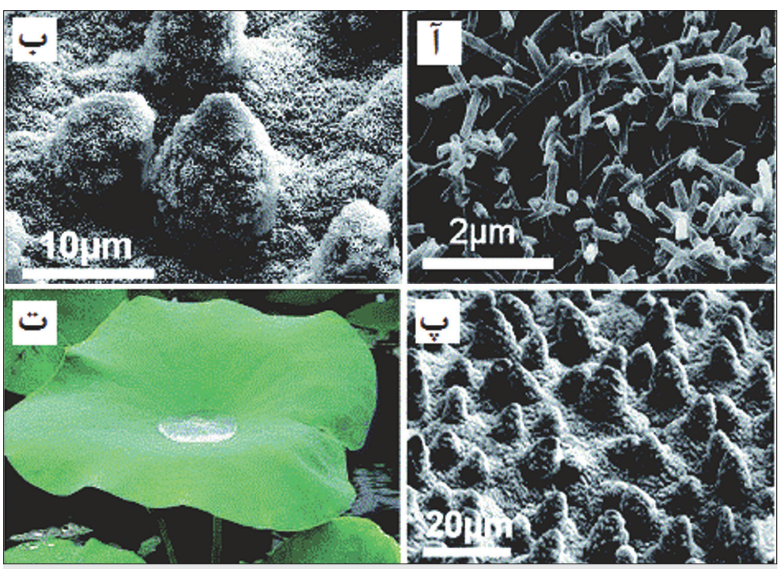
مقدمه:

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 پایهٔ 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 گیاهِ Nelumbo nucifera یا همان لالهٔ مردابی است که موجب آب‌گریزی و خودتمیزشوندگی گیاه می‌شود و به اثر لوتوس[1] معروف است (شکل ۱). اثر لوتوس را اولین بار ویلهلم بارتلوت[2] در سال ۱۹۹۷ در مقاله‌ای مطرح کرد. این دانشمند در مقالهٔ خود، اثر خودتمیزشوندگی برگ‌های این گیاه را به ریزساختار سطح برگ‌ها نسبت داد که به وسیلهٔ بلورهایی از جنس موم پوشش داده شده‌اند. البته اثر لوتوس به برگ‌های لالهٔ مردابی محدود نیست و در ساختارهای طبیعی زیادی دیده می‌شود که نمونه‌هایی از آنها در شکل ۲ نشان داده شده‌اند.



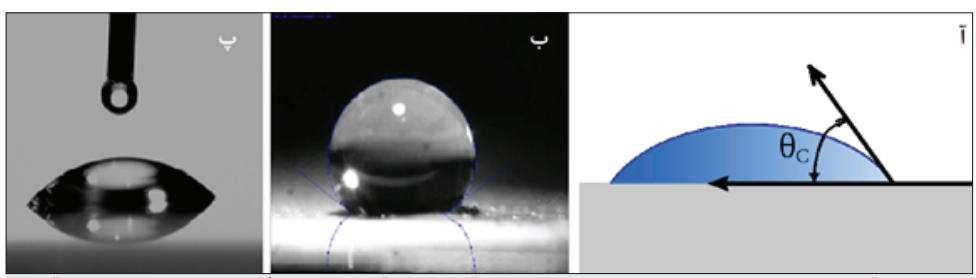
شکل ۱- از چپ به راست با افزایش بزرگ‌نمایی، جزئیات بیشتری از ساختار سطح برگ لالهٔ مردابی دیده می‌شود، در تصویر ت اثر لوتوس و در تصویر آ، بلورهای نانومتری قابل مشاهده‌اند [۱۰۱]

1-Lotus effect
2-Wilhelm Barthlott

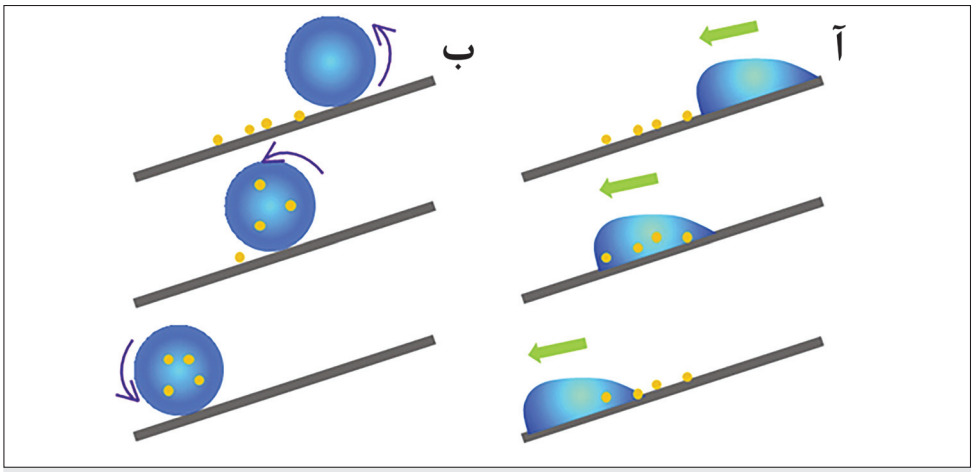


شکل ۲- نمونه‌هایی از ساختارهای طبیعی که اثر لوتوس در آنها دیده می‌شود [۱۰۱]

وجود این نانوبلورها که اندازه‌شان در حد چند ده نانومتر است، باعث افزایش زاویهٔ تماس قطرات آب با سطح گیاه به بیش از ۱۵۰ درجه می‌شود که به سطح خاصیت ابرآب‌گریزی می‌دهد. همان‌گونه که در شکل ۳ قابل مشاهده است، چنین زاویهٔ تماس بزرگی مانع آن می‌شود که قطرات آب سطح گیاه را تَر 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 تَر 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 قطرهٔ آب در زدودن آلودگی‌ها از سطح، به زاویهٔ تماس قطره با سطح بستگی دارد. زاویهٔ 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 لالهٔ مرداب همواره تمیز بماند، خودتمیزشوندگی نام دارد.



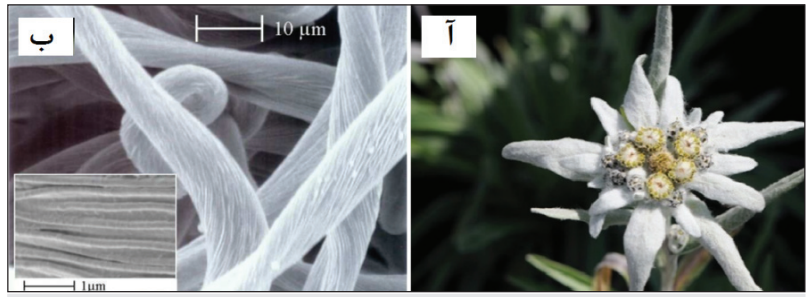
شکل ۳- (آ) نحوهٔ تعیین زاویهٔ تماس مایع با سطح، (ب) نحوهٔ قرارگیری قطرهٔ آب روی سطح آب‌گریز، (پ) نحوهٔ تَر شدن سطح معمولی توسط قطرهٔ آب



شکل ۴- حرکت قطرهٔ آب روی (آ) سطح معمولی (زاویهٔ تماس کمتر از ۱۵۰ درجه) (ب) سطح آب‌گریز (زاویهٔ تماس بیش از ۱۵۰ درجه) و نحوهٔ 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 می شوند 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 خواهدشد که به دلیل تجدیدناپذیر بودن و مشکلات زیست محیطی که منابع عمدهٔ انرژی مانند سوخت‌های فسیلی دارند، بخش عمده‌ای از این انرژی باید از طریق انرژی‌های تجدیدپذیر تأمین شود. یکی از راه‌حل‌های نویدبخش در حوزهٔ 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 Leontopodium nivale یا سپیدگوهر آلپ است. این گیاه در رشته کوه‌های آلپ در ارتفاعی حدود ۳۰۰۰ متری، جایی که شدت اشعهٔ فرابنفش بسیار زیاد است، رشد می‌کند. پرتوهای پرانرژی فرابنفش برای انواع سلول‌های زنده مضرند و آسیب‌های فراوانی به آنها وارد می‌کنند؛ بنابراین، یک گیاه باید سازوکار ویژه‌ای برای زیستن و در امان‌ماندن در چنین ارتفاعی را داشته باشد. راه حل گیاه سپید گوهر آلپ برای ایمنی در این شرایط، استفاده از نانوساختارهاست. گل‌های این گیاه اشعهٔ فرابنفش را به وسیلهٔ ساختارهایی نانومتری به شکل رشته‌های توخالی، که در حاشیهٔ گل قرار دارند، جذب و امواج طیف مرئی را بازتاب می‌کنند و بنابراین به رنگ سفید دیده می‌شوند (شکل ۵). جذب امواج پرانرژی محدودهٔ 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 دهندهٔ ساختارهای رشته‌ای نازکی هستند که رشته‌های بزرگ‌تر، از آنها ایجاد شده‌اند.

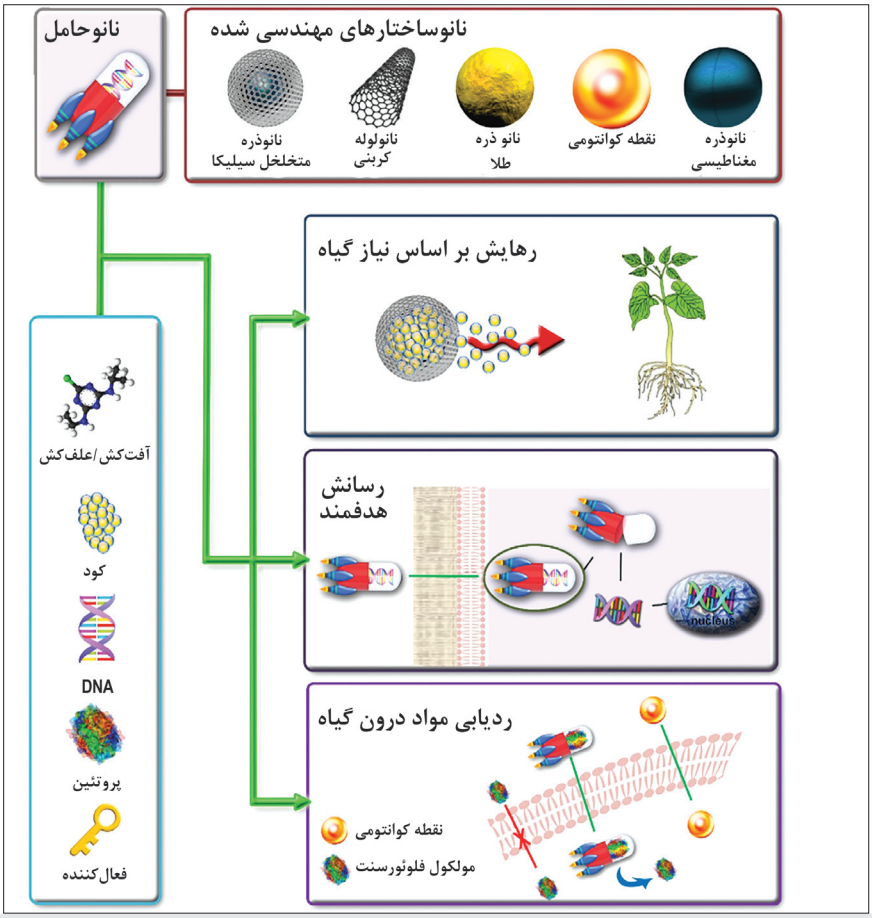
البتـه، داسـتان نانوسـاختارها و گیاهـان بـه ایـن مثال‌هـا ختـم نمی‌شـود. دانشـمندان از زاویـه‌ای دیگـر نیـز بـه ایـن موضـوع پرداخته‌انـد و سـعی کرده‌انـد عملکـرد گیاهـان را توسـط نانوسـاختارهای ساخته‌شـده در آزمایشـگاه تقلیـد کننـد. یکـی از بهتریـن مثال‌هـای ایـن حـوزه، فتوسـنتز مصنوعـی اسـت. فتوسـنتز فراینـدی اسـت کـه طـی آن، انـرژی نـوری ذخیـره و بـه انـرژی الکتروشـیمیایی تبدیـل می‌شـود. در فتوسـنتز طبیعـی، اجـزای طبیعـی گیاهـان چـون کلروفیل‌هـا نقـش دارنـد. نانوسـاختارهای طراحـی شـده بـرای فتوسـنتز مصنوعـی، بایـد بتواننـد نقـش اجـزای مختلـف گیـاه را تقلیـد کننـد. فتوسـنتز در گیاهـان، در کنـار تولیـد اکسـیژن، غـذا و انـرژی مـورد نیـاز گیاهـان را نیـز تأمیـن می‌کنـد. پژوهشـگران‌در تلاش‌انـد کـه بـا الهام‌گیـری از ایـن فراینـد، سـازوکاری آزمایشـگاهی بـرای تولیـد سـوخت‌هایی چـون متـان بیابنـد.

نانوفناوری گیاهی

نانوفنـاوری گیاهـی[1] کاربـرد فنـاوری نانـو در علـوم گیاهـی و توسـعهٔ محصـولات کشـاورزی اسـت. نانوفنـاوری گیاهـی ایـن توانایـی را دارد کـه در سیسـتم‌های کنونـی تولیـد محصـولات گیاهـی تغییـرات چشـمگیری ایجـاد کنـد. مهم‌تریـن کاربردهـای فنـاوری نانـو در حـوزهٔ علـوم گیاهـی شـامل رهایـش کنترل‌شـدهٔ مـواد مـورد اسـتفاده در کشـاورزی (نانوکودهـا[2]، نانوآفت‌کش‌هـا[3]، نانوعلف‌کش‌هـا[4])، رسـانش هدفمنـد مولکول‌هـای زیسـتی (فعـال کننده‌هـای رشـد، پروتئین‌هـا و سـایر مولکول‌هـای زیسـتی) و نانوحسگرهاسـت (شـکل ۶).

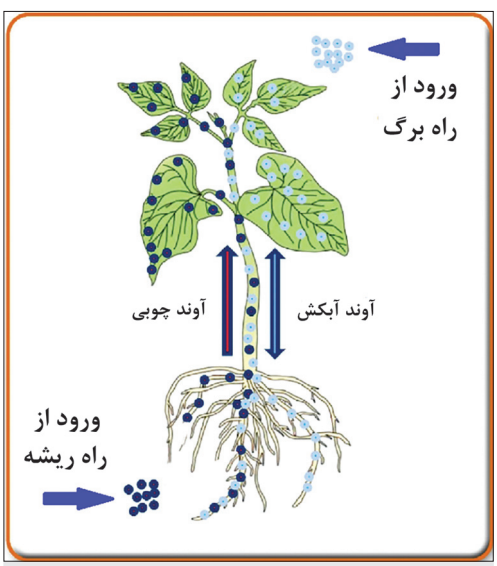
نانومـواد در اولیـن قـدم بایـد بتواننـد وارد سـاختار گیـاه شـوند و بـه بخـش مـورد نظـر خـود برونـد تـا اثـر بهبـود دهنـده‌ای را کـه بـرای آن طراحـی شـده انـد، ایجـاد کننـد. راه‌هـای اصلـی انتقـال نانومـواد بـه گیاهـان در شـکل ۷ نشـان‌داده شـده اسـت. نانومـواد از دو راه اصلـی بـه گیاهـان می‌رسـند: ریشـه و بـرگ. آنهـا بـرای انتقـال بـه بخش‌هـای مختلـف گیـاه، بایـد از سـدهای مختلفـی از جملـه غشـا و دیـوارهٔ سـلولی، فضاهـای بیـن دیـوارهٔ سـلولی سـلول‌های مجـاور، و منافـذ سیسـتم آونـدی عبـور کننـد کـه همیـن امـر، باعـث محدودیـت انـدازهٔ نانومـواد می‌شـود. البتـه نانومـواد نیـز راهکارهـای ویـژه‌ای بـرای غلبـه بـر ایـن محدودیـت دارنـد. آنهـا می‌تواننـد بـا تغییـر سـاختار گیـاه، انـدازهٔ ایـن منافـذ را تغییـر دهنـد یـا منافـذ جدیـد و بزرگ‌تـری ایجـاد کننـد کـه ورود و انتقالشـان را آسـان‌تر می‌سـازد.

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



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

نانوذرات مهندسی‌شده‌ای که از آنها در کشاورزی استفاده می‌شود می‌توانند ویژگی‌هایی چون رهایش هدفمند و کنترل‌شده، 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 محیط‌زیست را کاهش می‌دهد. همچنین، رهایش وابسته به زمان مواد مورد نیاز گیاه از تبدیل زودهنگام این مواد به شکل غیرقابل‌استفاده برای گیاه جلوگیری می‌کند.



شکل ۷- راه‌های ورود نانومواد به گیاهان [۱۰۲]

برای مثال، استفاده از آنزیم‌های 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 دیگرِ رهایش کنترل‌شده، نانوذرات آپاتیت هستند که فسفر را به‌آرامی 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 متوسط‌حفرهٔ سیلیکا می‌توانند آفت‌کش‌ها را در فضای درونی خود جای دهند. این نانوذرات، علاوه بر رهایش کنترل‌شدهٔ 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 لایهٔ 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 پایهٔ 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 نشان‌دهندهٔ بازده و دقت بالاتر استفاده از نانومواد برای رسانش هدفمند است. از طرفی، نانومواد امکان رسانش چند مادهٔ مختلف به صورت هم‌زمان (برای مثال DNA و فعال کننده ژن یا چند ژن مختلف) را دارند. همچنین، اصلاح سطحی نانوذرات به وسیلهٔ 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 وسیلهٔ نانومواد نشان داده شده‌است.



شکل ۸- نحوهٔ انتقال نانومواد به درون سلول به وسیلهٔ فرایند اندوسیتوز - میکروسکوپ فلوئورسانس [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 زنجیرهٔ غذایی بررسی می‌شود.

فصل دهم:

نانوسم‌شناسی

مقدمه:

یکی از مواردی که به هنگام کار با انواع نانومواد، به‌ویژه نانوذرات و بسیاری از نانوساختارهای یک بعدی همواره باید مد نظر قرار گیرد این است که این نانومواد به دلیل ابعاد بسیار کوچکی که دارند، به‌راحتی 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 شدهٔ نانومواد، مانند انواع حامل‌های نانودارو، با ورود ناخواستهٔ آنها متفاوت است و خطری در پی ندارد.

خطرات نانومواد برای بدن انسان

فناوری نانو و محصولات آن در حال تبدیل‌شدن به بخشی از زندگی همهٔ 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 مهندسی‌شده[1] در زندگی بشر، این سؤال را ایجاد می‌کند که آیا کاربرد نانومواد برای سلامتی انسان و محیط زیست، کاملاً ایمن و بدون ضرر است؟ کدام‌یک از این نانومواد و چگونه می‌توانند برای سلامت ما خطرآفرین باشند؟ چه افرادی بیشتر در معرض خطر قرار دارند؟ چگونه می‌توان در عین استفادهٔ مناسب از فناوری نانو برای آسایش زندگی خود، از خطرات احتمالی آن نیز جلوگیری کرد؟ این سؤال‌ها و سؤال‌های بی‌شمار دیگر، چالش‌هایی را که با گسترش فناوری نانو در زندگی روزمرهٔ انسان پیش خواهند آمد، به تصویر می‌کشند. در این فصل این چالش‌ها در قالب مبحث نانوسم‌شناسی[2] یا ایمنی نانو[3] بررسی خواهند شد.

نانومواد به‌دلیل خواص منحصربه‌فرد خود تقریباً به همهٔ 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.

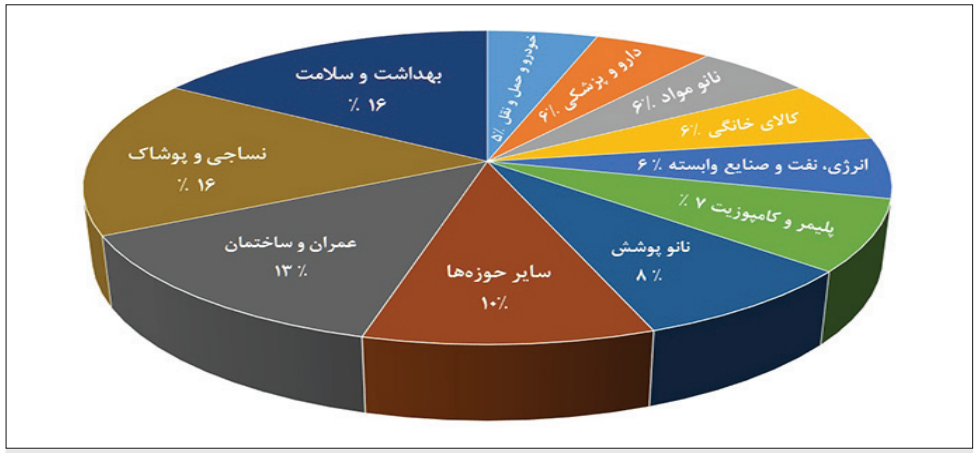
برای مثال، شکل ۱ که آمار ستاد ویژهٔ توسعهٔ فناوری نانو از محصولات صنعتی مبتنی بر فناوری نانو و دارای گواهی نانومقیاس تولیدشده در ایران تا اردیبهشت ۱۳۹۷ را نشان می‌دهد، بیانگر تنوع این محصولات و میزان نفوذ آنها در حوزه های مختلف زندگی بشر است. این پیشرفت‌ها از طرفی موجب کمک به زندگی بهتر بشر می‌شوند و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

---

۱ - نانومواد مهندسی‌شده یا Nanomaterials Engineered (ENMs) نانومواد هستند که به‌صورت طبیعی ساخته‌نشده‌اند و به‌صورت آزمایشگاهی یا صنعتی تولید شده‌اند. درواقع، آنها از نظر جنس و خواص تفاوتی با نانوذرات طبیعی (Natural) ندارند و تفاوتشان در تولید توسط بشر و نه به‌صورت طبیعی است.

2-Nanotoxicology

3-Nanosafety



شکل ۱- آمار محصولات صنعتی دارای گواهی نانومقیاس تا ۳۰ اردیبهشت ۱۳۹۷ [۱۰۳]

برخلاف رویکرد سایر بخش‌های کتاب که در آنها بیشتر مزایا و خواص ویژهٔ نانومواد بررسی می‌شود، در این بخش، برخی مشکلات زیستی نانومواد 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، کفهٔ 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؛ به‌گونه‌ای که در پرداختن به خطرات نانومواد، نه افراط شود و فضاسازی‌های احساسی صورت گیرد و نه اینکه خطرات نادیده گرفته‌شوند.

ارزیابی خطر نانومواد

کارگرانی را درنظر بگیرید که روزانه هشت ساعت در خط تولید مواد نانوترکیب بسپار/نانولولهٔ 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 $40\ ^{\mu g}/_{m^3}$ اندازه‌گیری شد[۱۰۴]. اکنون در مورد این افراد که با نانوکامپوزیت‌ها تماس مستقیم روزانه دارند، این سؤال مطرح می‌شود که آیا نانولوله‌های کربنی تنفس‌شده 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[1] تماس این افراد با نانولوله‌های کربنی بررسی شود تا مشخص گرددکه 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[2]، ارزیابی دوز-پاسخ[3] و ارزیابی مواجهه[4] پاسخ داده‌شود (شکل ۲).

۱ شناسایی خطر

پاسخ به این که آیا این ماده به طور بالقوه امکان ایجاد عوارض یا بیماری را دارد؟
در مثال مطرح شده، در بررسی های آزمایشگاهی برون تنی، آزمایش های زیستی حیوانی روی موش و مطالعه روی افرادی که قبلا با نانولوله های کربنی درمحل کار خود تماس داشته اند، مشاهده شد که نانولوله های کربنی امکان ایجاد برخی بیماری ها از جمله بیماری های ریوی را دارند.

۲ ارزیابی دوز- پاسخ

تعیین ارتباط بین دوز ورودی ماده به بدن با اثرات مخرب آن
در این مرحله، در تحقیقات آزمایشگاهی، دوزهای مختلف مادۀ مورد نظر وارد بدن جاندار شده و میزان اثرات آن مشاهده می شود.

۳ ارزیابی مواجهه

فرد برای چه مدت زمانی و از چه طریقی با مادۀ مورد نظر تماس داشته اند؟
در مثال مطرح شده، فرد ۵ روز در هفته، روزانه ۷ ساعت از طریق تنفسی با هوای حاوی نانولوله های کربنی با غلظت $40\ \mu g/m^3$ با این نانومواد مواجهه داشته است.

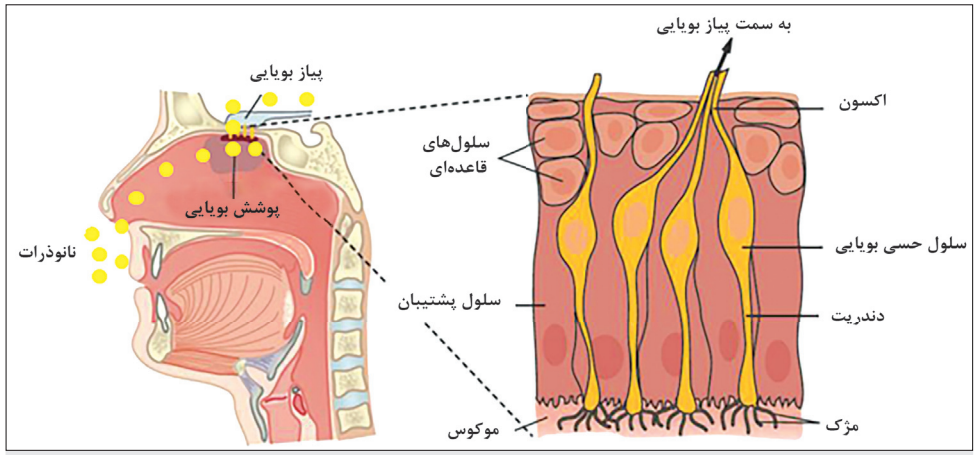
شکل ۲- مراحل ارزیابی خطر در مواجهه با نانومواد

مواجهه با نانولولۀ کربنی از جملۀ شایع‌ترین مواجهه‌های شغلی[5] در مشاغل مرتبط با فناوری نانو است که به‌دلیل امکان بیماری‌زایی 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

همان‌طور که گفته‌شد، با گسترش کاربرد نانومواد در زندگی روزمرۀ انسان، مطالعۀ خطرات و عوارض این مواد بر سلامت او نیز به‌طور جدی‌تری مطرح شد. در اولین پژوهش‌ها در این زمینه، نشان‌داده‌شد که نانومواد از طریق بینی حیوان آزمایشگاهی به لایۀ پوششی بویایی در سقف بینی آن می‌رسند. سپس، توسط پایانه‌های عصب بویایی جذب و برداشت می شوند و از مسیر داخل سلول عصبی به پیاز بویایی در فضای داخل جمجمه می‌رسند؛ بنابراین، نانومواد می‌توانند از این طریق به مغز بروند و موجب بیماری و مسمومیت شوند (شکل ۳). پس از این مطالعات، پژوهش‌ها گسترش بیشتری یافتند و آثار مخرب نانومواد بر دستگاه‌های مختلف بدن انسان مورد بررسی قرار گرفتند. در ادامۀ این بخش، مسیرهای مختلف ورود نانومواد به بدن انسان و مثال‌هایی از عوارض نانومواد در دستگاه‌های مختلف بدن و فرایند تأثیر آنها بررسی می‌شوند.

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



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

✦ نانومواد در بدن انسان؛ از جذب تا دفع

به‌طور کلی، پس از مواجههٔ[1] بدن با هر ماده‌ای، برای ورود آن به بدن فرایندی چند مرحله‌ای طی می‌شود که شامل مراحل جذب[2]، توزیع[3]، متابولیسم[4] و دفع[5] 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 جذب‌شدن، 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 فاگوسیت‌کنندهٔ[6] زیادی دارند، توزیع می‌شوند. بنابراین در نگاه کلی، نیمه‌عمر[7] نانومواد در خون کوتاه و در بافت‌ها بسیار طولانی‌تر است؛ زیرا همان‌طور که گفته‌شد، نانومواد به‌سرعت از خون خارج می‌شوند و در بافت‌ها تجمع پیدا می‌کنند.

متابولیسم:

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

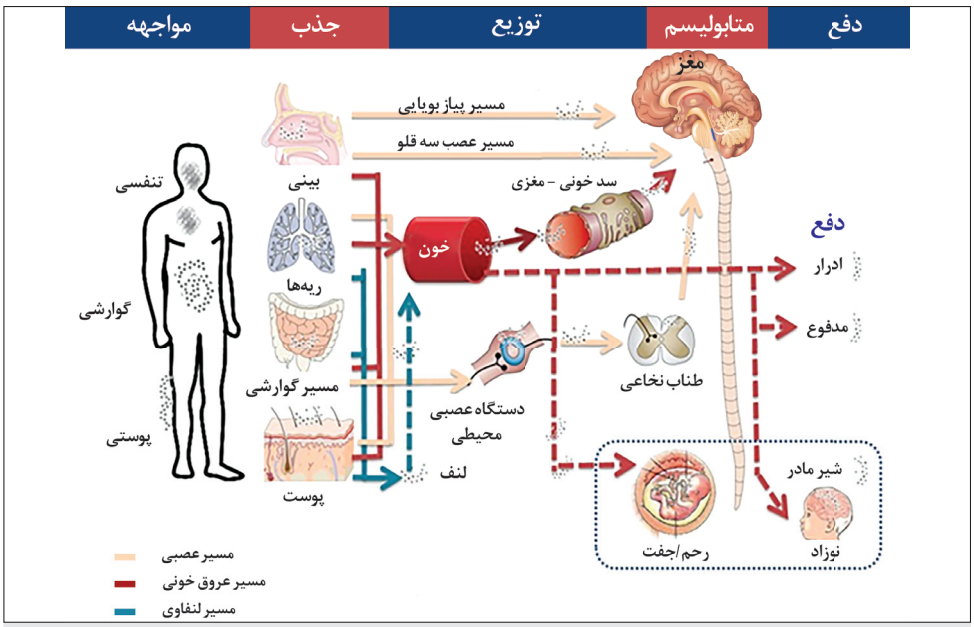
1- Exposure
2- Absorption
3- Distribution
4- Metabolism
5-Excretion
6-Phagocytic cells

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

تحقیقات نشان داده‌است که واکنش‌های صورت‌گرفته 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[1] در بدن می شود 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.



شکل ۴- مسیرهای مواجهه، جذب، توزیع، متابولیسم و دفع نانومواد در ارتباط با بدن انسان [۱۰۵]

✦ عوارض نانومواد در دستگاه عصبی

حضور سد خونی-مغزی[2] 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.

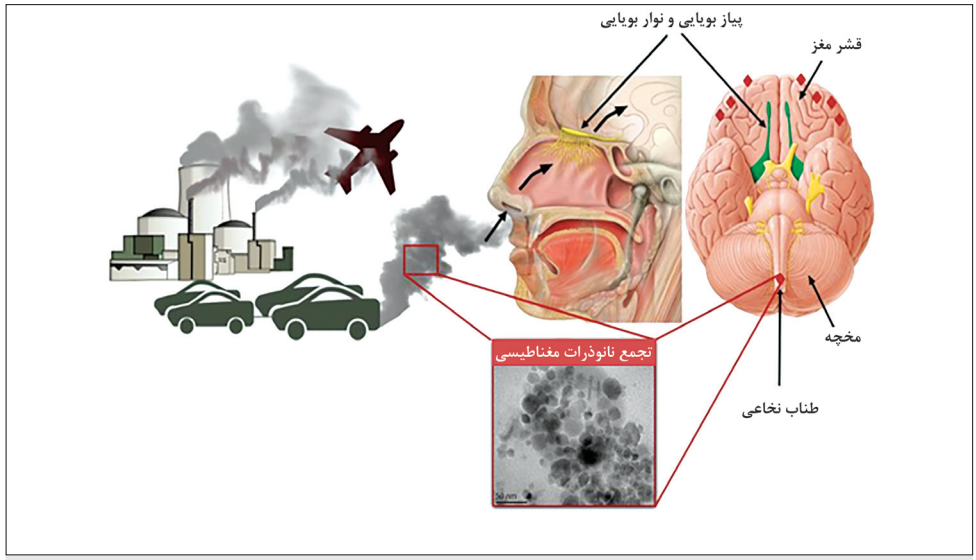
نانومواد علاوه بر مسیر سد خونی- مغزی، ممکن است به صورت استنشاقی و از طریق مسیر پیاز بویایی وارد دستگاه عصبی مرکزی شوند. امکان عبور از مسیر پیاز بویایی تاکنون در مطالعه روی نانوذراتی مانند طلا، اکسید منگنز و اکسید آهن نشان داده شده‌است.

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 شبکیهٔ چشم ایجاد می‌کنند.

1-.Reactive Oxygen Species (ROS)
2-Blood-brain barrier

به‌دنبال این استرس اکسیداتیو، سلول‌های شبکیهٔ چشم با قرار گرفتن در معرض نور مرئی یا فرابنفش، دچار تخریب و آسیب‌دیدگی می‌شوند؛ به این فرایند در اصطلاح سمیت نوری[1] گفته می‌شود.

یکی دیگر از فرایندهای آسیب به دستگاه عصبی توسط نانومواد، تخریب سلول‌های عصبی در اثر تجمع[2] نانومواد در اطراف یا درون آنهاست. این فرایند در اصطلاح سمیت عصبی[3] نامیده می‌شود. گاهی تجمع نانومواد درون بافت عصبی نیز موجب تشکیل ضایعات فضاگیر[4] و فشار بر سلول‌های عصبی و درنتیجه تخریب برخی سلول‌های عصبی و اختلال عملکرد برخی دیگر می‌شود. بروز بیماری‌هایی مانند آلزایمر[5] و پارکینسون[6] به‌دنبال 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]

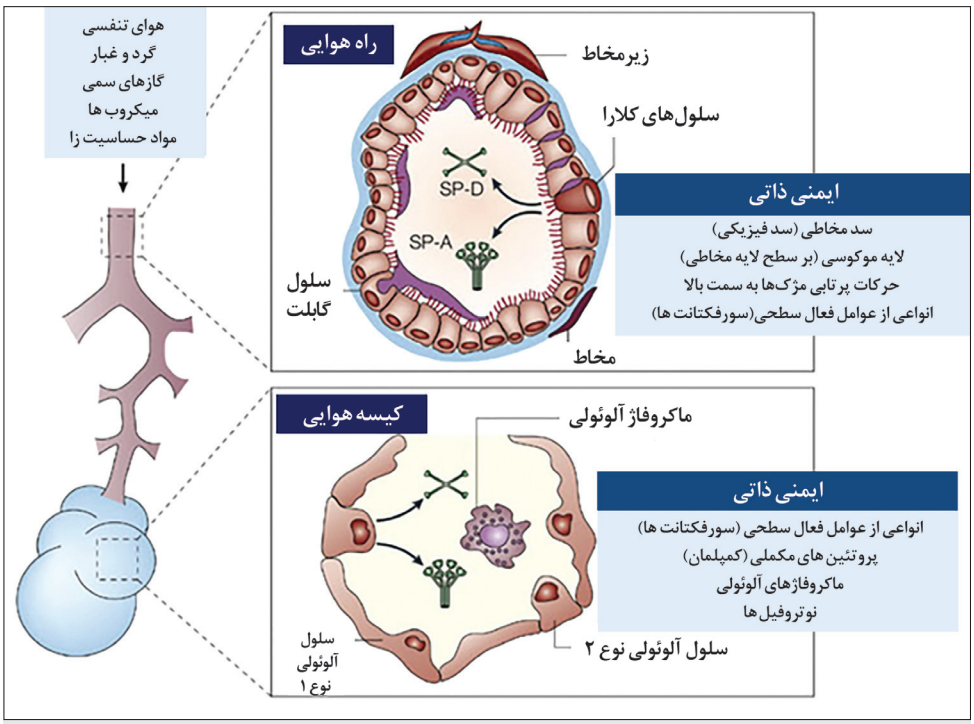
✦ عوارض نانومواد در دستگاه تنفسی

دستگاه تنفسی[7] از نظر ساختاری شامل مجاری هوایی فوقانی و تحتانی[8]، کیسه‌های هوایی[9] و بافت زمینهٔ 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

شـامل ایمنـی ذاتـی[1] یـا غیراختصاصـی و ایمنـی اکتسـابی[2] یـا اختصاصـی هسـتند کـه هریـک بـا روش‌هـای مختلفـی از ورود ذرات بـه مجـاری تنفسـی پایین‌تـر و ریه‌هـا جلوگیـری می‌کننـد. انـواع روش‌هـای ایمنـی ذاتـی در شـکل ۶ نشـان داده‌شـده‌اند. روش‌هـای ایمنـی اکتسـابی نیـز شـامل عملکـرد لنفوسـیت‌های B و T در تولیـد پادتـن و مـرگ سـلول‌های مهاجـم اسـت و اغلـب درصـورت ناتوانـی ایمنـی ذاتـی و یـا به‌دنبـال عملکـرد ایمنـی ذاتـی وارد عمـل می‌شـوند.



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]

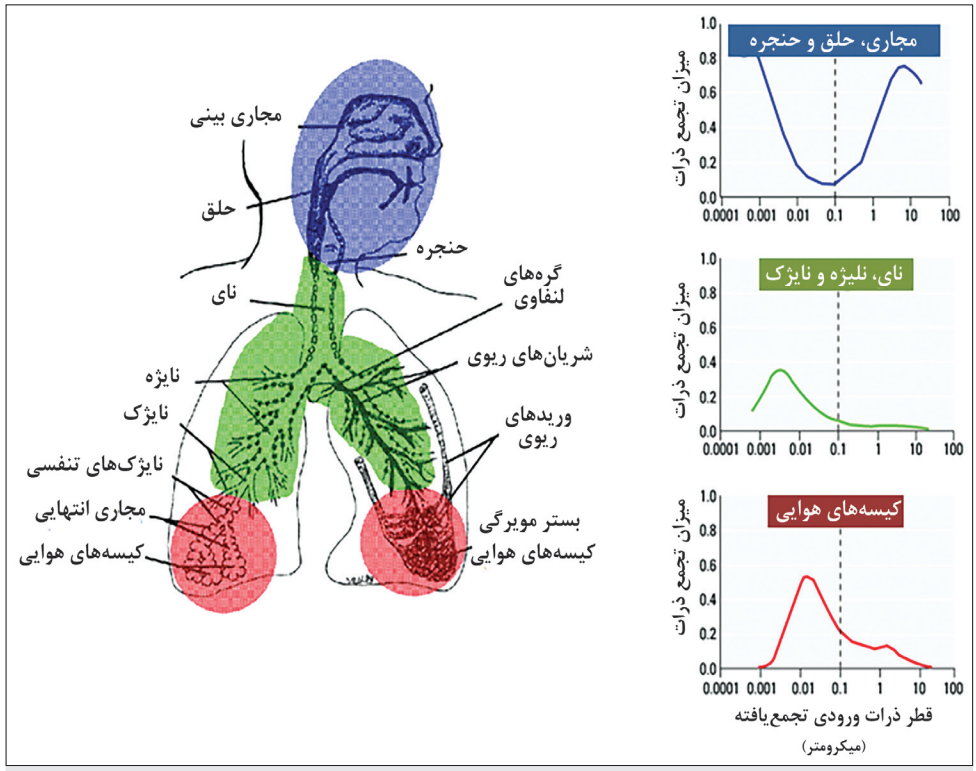
بسـیاری از مـوارد مواجهـهٔ شـغلی و غیرشـغلی بـا نانومـواد از طریـق ورود نانومـواد موجـود در هـوا بـه دسـتگاه تنفسـی صـورت می‌گیـرد. ایـن نانومـواد پـس از ورود بـه مجـاری هوایـی، بسـته بـه عواملـی ماننـد انـدازهٔ ذرات ورودی و ایمنـی میزبـان در بخش‌هـای مختلـف مجـاری (از بینـی تـا کیسـه‌های هوایـی) بـه مقادیـر متفاوتـی تجمـع پیـدا می‌کننـد و می‌تواننـد موجـب عـوارض و بیماری‌هایـی در هریـک از ایـن بخش‌هـا شـوند (شـکل ۷).

نانـوذرات پـس از ورود بـه دسـتگاه تنفسـی، ممکـن اسـت بـا تحریـک عوامـل مختلـف دسـتگاه ایمنـی موجـب بـروز التهـاب در بافـت و تخریـب سـلولی شـوند. بـا کاهـش انـدازهٔ ذرات، ایـن التهـاب احتمـالاً شـدیدتر خواهـد بـود؛ بـرای مثـال، در پژوهشـی نشـان داده‌شـد کـه نانـوذرات تیتانیـوم دی‌اکسـید بـا قطـر ۲۰ nm نسـبت بـه همیـن نانـوذرات بـا قطـر ۲۵۰ nm موجـب التهـاب شـدیدتری می‌شـوند. تحقیقـی دیگـر نشـان داد کـه مواجهـهٔ تنفسـی بـا نانـوذرات روی اکسـید می‌توانـد موجـب فراخوانـی سـلول‌های ایمنـی ائوزینوفیلـی[3] بـه بافـت ریـه شـود. در نتیجـهٔ ایـن امـر، بافـت طبیعـی ریـه تخریـب و بافـت پیونـدی غیرطبیعـی جانشـین آن می‌شـود؛ ایـن فراینـد،

1-Innate immunity
2-Acquired immunity
3- Eosinophils

فیبروز[1] 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 به‌نام مزوتلیوما[2] شود. همچنین، نتایج برخی پژوهش‌ها نشان داده‌است که مواجهه با برخی نانومواد می‌تواند موجب تشدید علائم بیماری آسم[3] 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.



شکل ۷- میزان تجمع ذرات در هریک از بخش‌های مجاری هوایی (از بینی تا کیسه‌های هوایی) با توجه به اندازهٔ ذرات [۱۰۸]

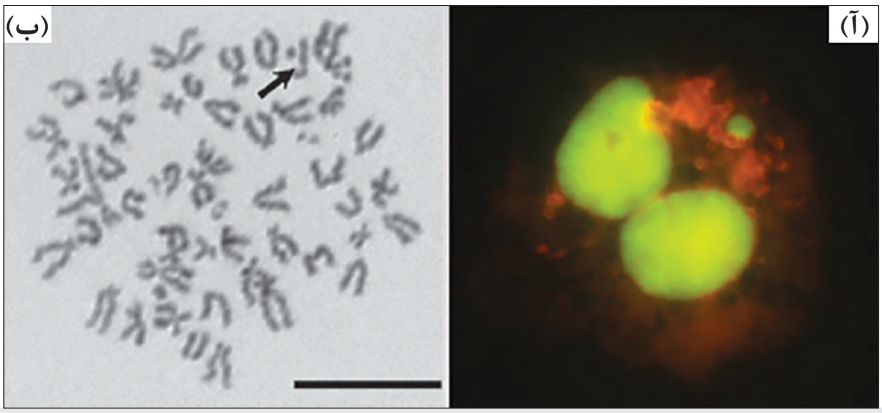
سرطان‌زایی نانومواد

همان‌طور که پیش از این گفته‌شد تکثیر غیرطبیعی، سریع و کنترل‌نشدهٔ سلول‌ها سرطان نامیده می‌شود. از نظر مولکولی، ایجاد سرطان به‌دلیل تغییرات و جهش‌هایی است که در مادهٔ ژنتیکی سلول‌ها یا پروتئین‌های مؤثر در تکثیر و تمایز آنها اتفاق می‌افتد. این تغییرات مولکولی ممکن است به دلایل مختلف ازجمله تماس با برخی مواد سمی و سرطان‌زا[4] صورت گرفته‌باشند. برخی تحقیقات نشان داده‌اند که نانومواد می‌توانند بر مادهٔ ژنتیکی سلول‌ها تأثیرات سمی بگذارند[5] 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[1]، جهش‌های ژنی،[2] جهش‌های کروموزومی[3] و تغییر دادن تعداد کروموزوم‌ها[4]. در هر یک از این موارد، ورود نانوذرات به داخل سلول و تأثیر مستقیم آنها بر مادهٔ ژنتیکی و یا ایجاد التهاب و تحریک تولید گونه‌های فعال اکسیژن و گونه‌های فعال نیتروژن[5] باعث سرطان می‌شود (شکل ۸).



شکل ۸- (آ) تصویر میکروسکوپ فلوئورسانس از سلول پوششی نایژه 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 قرمزرنگ‌اند 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 داشته‌باشند. برای مثال، اندازهٔ بسیار کوچک نانومواد باعث تسهیل ورود آنها به درون سلول و هسته و اثرگذاری سریع‌تر بر مادهٔ ژنتیکی سلول می‌شود. همچنین، نسبت سطح به حجم بیشتر نانوذرات در مقایسه با ذرات بزرگ‌تر، موجب برهم‌کنش بیشتر آنها با مادهٔ ژنتیکی سلول و تخریب آن می‌گردد. برخی تحقیقات نیز نشان‌داده‌اند که نانوفوتوکاتالیست‌ها، از جمله نانوذرات تیتانیوم دی‌اکسید و روی اکسید، به‌دلیل واکنش‌های تولید کنندهٔ 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)

کلام آخر:

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[1]، دستگاه ایمنی[2]، عروق خونی[3] و دستگاه گوارش[4] نیز امکان به وجود آمدن عوارض وجود دارد.

با گسترش کاربردهای فناوری نانو در زندگی روزمرهٔ 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 مواجههٔ شغلی با نانومواد است که نیازمند توجه بیشتر و استفاده از روش‌های پیشگیری از مواجهه می‌باشد.

دریک 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 ـ 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 دربارهٔ مزایا و معایب نانومواد و از طرفی قانون‌گذاری و تعیین استانداردهای سلامت، کفهٔ ترازوی فناوری نانو به نفع مزایا سنگین شود تا بتوان از امکانات بی‌نظیر آن به‌طور سالم استفاده کرد.

در نگاه به آیندهٔ 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 ایمونولوژیک 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.

منابع:

[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 α-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. Houri, 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. Fraze, 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 کوتاه‌بُرد 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	-