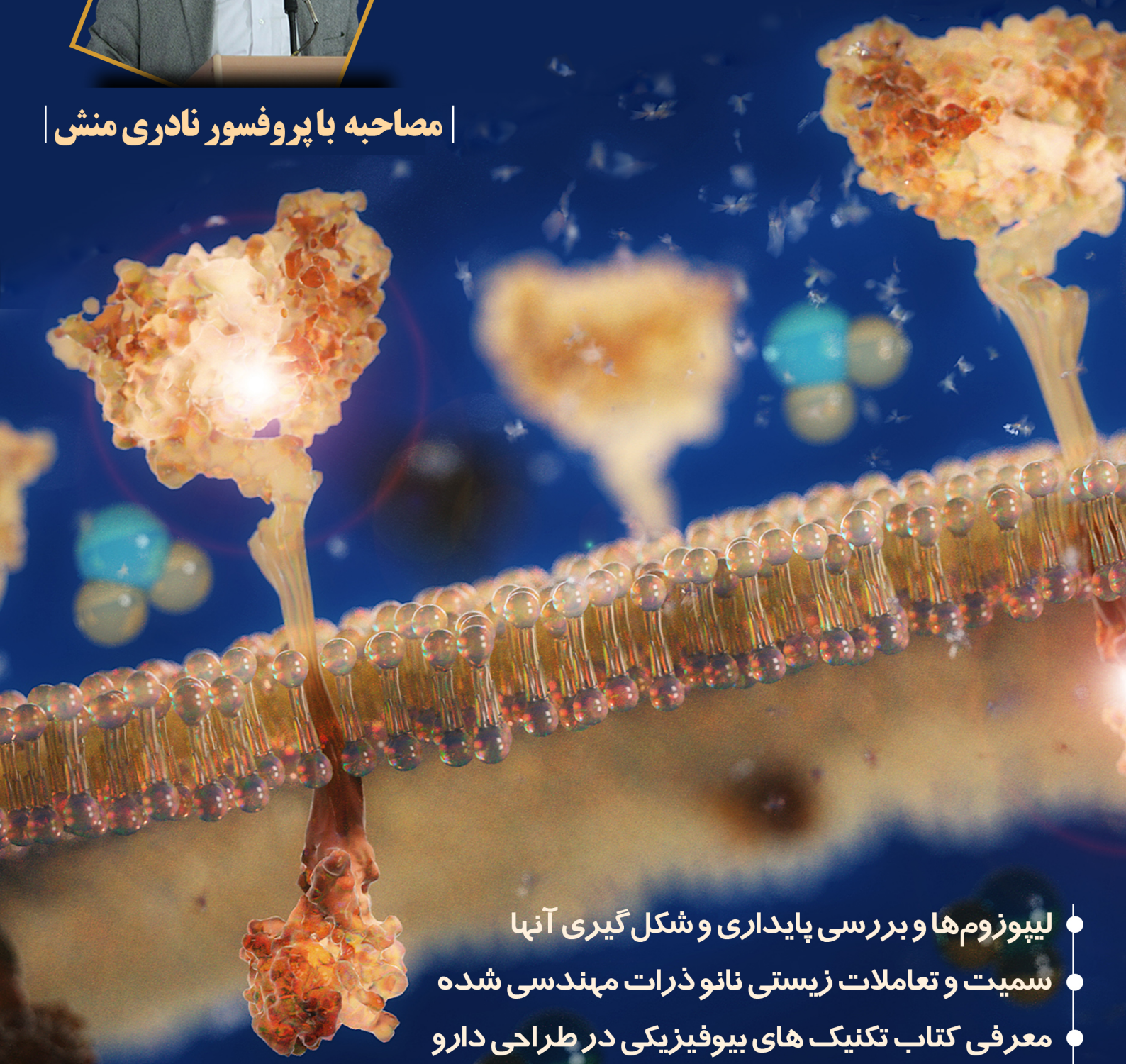
زیست‌ نوین

دوفصلنامه علمی تخصصی انجمن علمی دانشجویی بیوفیزیک دانشگاه تربیت مدرس - شماره اول / بهار ۹۸

مصاحبه با پروفسور نادری منش



- لیپوزوم‌ها و بررسی پایداری و شکل گیری آنها
- سمیت و تعاملات زیستی نانو ذرات مهندسی شده
- معرفی کتاب تکنیک های بیوفیزیکی در طراحی دارو
- معرفی علم مکانوبایولوژی
- نانوفلوئیدیک علم بررسی رفتار، دستکاری و کنترل جریان
- مصاحبه با خانم دکتر عرب مدیرعامل شرکت ژنیران

دانشگاه تربیت مدرس
معاونت فرهنگی و اجتماعی

ما احتیاج داریم به اینکه از لحاظ علمی پیشرفت کنیم؛ این نیاز قطعی ما است. اگر از لحاظ علمی پیشرفت نکنیم، تهدید دشمنان تمدّنی ما و دشمنان فرهنگی و سیاسی ما، تهدید دائمی خواهد بود؛ آن وقتی این تهدید متوقّف میشود یا خطرش کم میشود که ما از لحاظ علمی پیشرفت کنیم. بنده بارها روی این مسئله تکیه کرده‌ام. الان قریب بیست سال است روی این تکیه میکنم و بارها هم این حدیث شریف را خوانده‌ام که «العلم سلطان»؛ علم، قدرت است. از این نظر هم نگاه به نخبگان اهمّیت پیدا میکند. نخبگان میتوانند علم کشور را پیشرفت بدهند و کشور را به موضع اقتدار و عزّتی برسانند که آسیب پذیری‌هایش کاهش پیدا کند.

بیانات در دیدار نخبگان و استعدادهای برتر علمی

آنچه پیشروی شماست:

کلام نخست ٤

شناسنامه ٥

معرفی زیست شناسی دانشگاه تربیت مدرس ٦

سمیت و تعاملات زیستی نانوذرات مهندسی شده ٩

لیپوزوم ها و بررسی پایداری و شکل گیری آنها با استفاده از روش شبیه سازی دینامیک مولکولی دانه درشت ٢٣

تاثیر اندازه نانوذرات طلا در پرتودرمانی ٣٠

فرضیه ی ارتباط بین واکسن سرخک اوریون و سرخجه ٣٩

نانوفلوئیدیک علم بررسی رفتار (گزارش) ٤٣

مصاحبه با پروفسور حسین نادری منش ٤٤

معرفی کتاب «تکنیک های بیوفیزیکی در طراحی دارو» (گزارش) ٤٨

ایمونوتراپی سرطان به روش CARTcell ٤٩

نانوبایولوژی ٥٢

تحقیقات در زمینه پیشرفت و پتانسیل ارگانوئیدها ٥٨

روش های هدفمندسازی دارو بر میتوکندری سلول های سرطانی ٦٤

مروری بر عوامل ژنتیکی موثر بر سرطان کولورکتال ٦٩

مصاحبه با دکتر عرب مدیرعامل آزمایشگاه ژنیران ٧٤

کلام نخست

شروع سخن را با ذکر نام و یاد خدا زینت می‌دهیم چرا که موهبت اندیشه را بر ما ارزانی داشت. این اندیشه است که تکامل آدمی را از مسیر پر پیچ و خم جهل بیرون می آورد و جان را با چراغ خود روشن می‌کند. با توجه به پیشرفت سریع علم در سال‌های اخیر، علوم جدید نیازمند منابع کارآمد و به هنگام هستند تا بتوانند امکان دسترسی آسان به مطالب علمی را میسر نمایند. بی شک یکی از مهمترین این منابع، مجله‌های علمی دانشگاه‌ها هستند. این مجلات در سطوح تخصصی علمی، امکان ارتباط میان افراد صاحب نظر، دانشمند و علاقه مند را فراهم کرده و موجب ارتقای علمی رشته های مورد نظر می‌شوند. در این راستا مجله «زیست نوین» به همت انجمن علمی دانشجویی بیوفیزیک و با حمایت معاونت فرهنگی و اجتماعی دانشگاه تربیت مدرس، راه اندازی شد تا بدینوسیله قدم به عرصه بزرگ پژوهش بگذاریم و آغازگر حرکتی نو در حوزه علوم زیستی باشیم. هدف اصلی از نشر دو فصلنامه دانشجویی » زیست نوین» معرفی دستاوردهای جدید پژوهشی کشوری و بین المللی و ایجاد زمینه تبادل اندیشه و طرح مسائل علمی جدید در رشته بیوفیزیک است. همچنین درصدد خواهد بود تا با جمع آوری دستاوردهای جدید حوزه زیست شناسی در یک مجموعه بهره بردای پژوهشگران، اساتید و دانشجویان را تسهیل نمایید. علم بیوفیزیک توانسته رابطه خوبی بین علوم زیستی، علوم پایه و کاربرد آن ها در زمینه های گوناگون برقرار نماید. در این خصوص پژوهشگران می بایست تحقیقات و نتایج بدست آمده از تحقیقات خود را از طریق منابع خاص و معتبر ارائه نمایند تا علاوه بر جلوگیری از تکرار آن ها، بتوانند با استفاده از یافت های جدید در جهت پیشبرد اهداف علمی گام بردارند.

مهمترین اهداف مجله «زیست نوین» به شرح زیر است:

۰۱ معرفی بیوفیزیک در سطوح پایه و کاربردی.

۰۲ مصاحبه با افراد پیشرو و صاحب نظر در حوزه علوم زیستی در داخل و خارج از کشور.

۰۳ ارائه خلاصه ای از مهمترین دستاوردهای علوم زیستی در ایران و جهان.

۰۴ معرفی شرکتهای تجاری فعال در بخش های علوم زیستی.

۰۵ معرفی جدیدترین مقالات منتشر شده در زمینه علوم زیستی و بررسی آن‌ها.

۰۶ ارائه تقویم رخدادها و کنگره‌های کشوری و بین‌المللی در حوزه علوم زیستی.

۰۷ آموزش تکنیک‌های مرسوم در آزمایشگاههای علوم زیستی.

این مجله پذیرای مقالات علمی پژوهشگران محترم در محورهای مختلف به ویژه حوزه‌های بیوفیزیک، بیوشیمی، نانوبیوتکنولوژی، بیوانفورماتیک، بیولوژی سلولی و مولکولی، و بیوتکنولوژی در حوزه های علوم پایه و علوم پزشکی می‌باشد.

لازم به ذکر است که در شمارگان نخست این نشریه چارچوب تدوین مقاله به عهده خود نویسندگان محترم می‌باشد.

از کلیه صاحب نظران محترم دعوت می‌شود که با این مجله همکاری نمایند و با پیشنهادات سازنده خود ما را در هرچه بهتر شدن کیفیت مجله یاری دهند.

سردبیر

زیست نوین

نشریه علمی تخصصی زیست نوین-انجمن علمی بیوفیزیک دانشگاه تربیت مدرس
تیراژ ۳۰۰ نسخه چاپی + انتشار الکترونیک / قیمت ۲۰۰۰۰ تومان

صاحب امتیاز: انجمن علمی دانشجویی بیوفیزیک دانشگاه تربیت مدرس (معاونت فرهنگی و اجتماعی)

مدیر مسئول: رضا مهدویان
سردبیر: محمد توحیدلو
مدیر داخلی: جلیل پرچکانی جوزکی
مدیر مالی: محمد قربانی

هیئت تحریریه:
صنم صادقی محمدی(دکتری نانوبیوتکنولوژی)
محمد توحیدلو(کارشناسی ارشد بیوفیزیک)
رضا مهدویان(کارشناسی ارشد بیوفیزیک)
جلیل پرچکانی جوزکی(دکتری بیوفیزیک)
هاله اسداله سراج (کارشناسی ارشد ژنتیک)
نسرین سیدپور(کارشناسی ارشد فیزیک پزشکی)
سامان ظفریان(کارشناسی زیست شناسی سلولی مولکولی)
کوشا ایرانی(کارشناسی ارشد بیوفیزیک)
سپیده عیسی زایی(کارشناسی ارشد ژنتیک)
حمید اخباریون(کارشناسی ارشد بیوشیمی)
محمد خالدی(کارشناسی ارشد بیوشیمی)
فرزاد رمضانی(کارشناسی میکروبیولوژی)
علی ولیخانی(کارشناسی ارشد بیوفیزیک)
جواد پرچکانی جوزکی(کارشناسی ارشد بیوشیمی)
محمدعزتی(کارشناسی ارشد بیوشیمی)
نوید نصیری(کارشناسی زیست شناسی عمومی)
فاطمه نجاتی(کارشناسی زیست شناسی سلولی مولکولی)
مهوش ترسائی (کارشناسی ارشد بیوفیزیک)

اساتید همکار:
دکتر پرویز عبدالمالکی(مشاور انجمن)
دکتر عبدالله اله وردی
دکتر علیرضا نادری سهی
دکتر زهرا واعظی
دکتر علیرضا فراست
دکتر صادق حسن نیا
دکتر پرستو صنیعی
دکتر بهاره دبیرمنش
دکتر رحیم احمدی
دکتر محمدستاری

ویراستار:
زینب موسوی

طراحی و صفحه آرایی:
سامان ظفریان - رضا مهدویان

کلیه علاقه مندان فعالیت به عنوان همکار در دوفصل نامه ی زیست نوین، صاحب‌نظران، محققین و اساتید محترم می توانند با ارسال مطالب و پیشنهادات خود به آدرس ایمیل این نشریه و یا با تماس با انجمن علمی دانشجویی بیوفیزیک دانشگاه تربیت مدرس نسبت به طرح مطالب خود درهیات تحریریه نشریه زیست نوین اقدام نمایند.

آدرس : تهران، بزرگراه جلال آل احمد، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم زیستی ۱۵۴-۱۴۱۱۵
Email: modaresbiophysic@gmail.com
@Tmubiophysics

این نشریه دارای مجوز شماره ۴۳۸۴۱/د ۱۹۳ در تاریخ ۱۳۹۷/۹/۲۵ از معاونت فرهنگی و اجتماعی دانشگاه تربیت مدرس است.

معرفی زیست شناسی دانشگاه تربیت مدرس

جواد پرچکانی جوزکی
کارشناسی ارشد بیوشیمی
دانشگاه تربیت مدرس

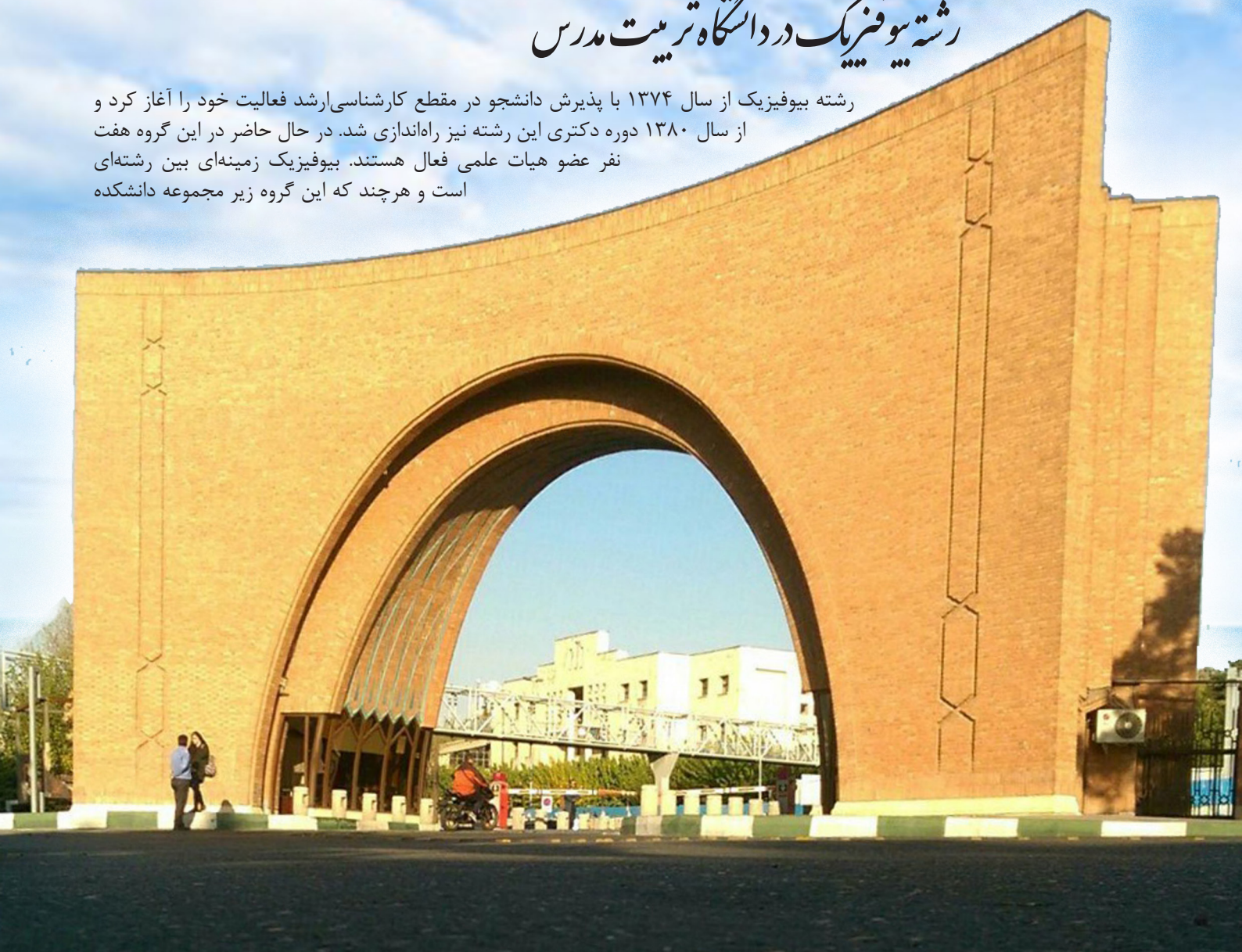
رشته زیست شناسی یکی از رشته های مهم و ضروری در زندگی امروزی است. محل زیست انسان‌ها به مطالعه نیاز دارد و مطالعه و تحصیل در این رشته به صورت تخصصی دارای گرایش‌های گوناگونی شده است و این گوناگونی تابع انواع و اقسام مختلف موجودات و زیستگاه‌های مختلفی است که در جهان خلقت موجود می باشد. گیاهان، جانوران، سلول‌ها، دریا و دیگر موجودات برخی از گرایش‌های این رشته را تشکیل می‌دهند، گرایش‌های رشته زیست‌شناسی عمومی جهت دبیری زیست‌شناسی عبارت است از: دبیری، عمومی، علوم گیاهی ، علوم جانوری ، دریا. رشته زیست شناسی سلولی ملکولی نیز در گرایش‌های علوم سلولی و ملکولی میکروبیولوژی، ژنتیک و بیوشیمی و بیوفیزیک عرضه می‌شود.

دانشکده‌ی علوم زیستی در دانشگاه تربیت مدرس

به دنبال تاسیس دانشگاه تربیت مدرس در سال ۱۳۶۱، فعالیتهای آموزشی و پژوهشی مرتبط با علوم زیستی در دانشکده علوم پایه در دو گروه علوم گیاهی و ژنتیک با ۳ عضو هیئت علمی از سال ۱۳۶۶ آغاز گردید. در اوایل دهه هفتاد گروه بیوشیمی ـ بیوفیزیک نیز به این مجموعه اضافه گردید و پس از آن در سال ۱۳۷۲ یک بخش با عنوان بخش زیست‌شناسی شامل چهار گروه علوم گیاهی، ژنتیک، بیوشیمی و بیوفیزیک شکل گرفت. در سال ۱۳۸۶ رشته نانوبیوتکنولوژی نیز به این مجموعه اضافه شد. در ۱۳۸۸ بخش زیست‌شناسی به دانشکده علوم زیستی اضافه گردید. دانشکده علوم زیستی دانشکده‌ای است پیشگام در پژوهش‌های بنیادی و کاربردی که جزو دانشکده‌های تراز اول در تولید و اشاعه‌ی دانش در منطقه است.

رشته بیوفیزیک در دانشگاه تربیت مدرس

رشته بیوفیزیک از سال ۱۳۷۴ با پذیرش دانشجو در مقطع کارشناسی‌ارشد فعالیت خود را آغاز کرد و از سال ۱۳۸۰ دوره دکتری این رشته نیز راه‌اندازی شد. در حال حاضر در این گروه هفت نفر عضو هیات علمی فعال هستند. بیوفیزیک زمینه‌ای بین رشته‌ای است و هرچند که این گروه زیر مجموعه دانشکده



علوم زیستی است با تغییراتی که اخیرا در نحوه‌ی گزینش دانشجو در مقطع کارشناسی‌ارشد صورت گرفته است، امکان ورود دانش‌آموختگان رشته‌های فیزیک و شیمی از مسیر آزمون‌های مربوط به این رشته‌ها نیز در کنار دانش‌آموختگان رشته‌های زیست شناسی فراهم شده است. فعالیت‌های گروه بیوفیزیک شامل دو بخش آزمایشگاهی و محاسباتی است. بخش آزمایشگاهی عمدتا بر مطالعات ساختاری پروتئین‌ها، بلورنگاری پرتو ایکس، دارورسانی هدفمند ، میکروفلویدیک ، ریززیست‌حسگرها ، مطالعات ترمودینامیکی ماکرومولکول‌ها، پروتئومیک، طراحی پپتیدهای دارویی، مهندسی پروتئین و مطالعه اثر میدان مغناطیسی بر سلول‌ها تمرکز دارد. روش‌های محاسباتی شبیه‌سازی دینامیک مولکولی، شبکه عصبی مصنوعی، الگوریتم ژنتیک و سایر روش‌های مشابه برای مطالعه رابطه ساختمان و عمل پروتئین‌ها، طراحی مولکولی و بهینه‌سازی و توسعه روش‌های تشخیص و پیشگویی مورد استفاده قرار می‌گیرند. در گروه بیوفیزیک بیشتر موضوعات بر اساس رویکرد درک مولکولی حیات مطرح و دنبال می‌شود و بنابراین توسعه روش‌های مطالعات مولکولی در مسیر برنامه توسعه گروه در اولویت قرار دارد.

زمینه‌های تحقیقاتی

حسین نادری منش (استاد)

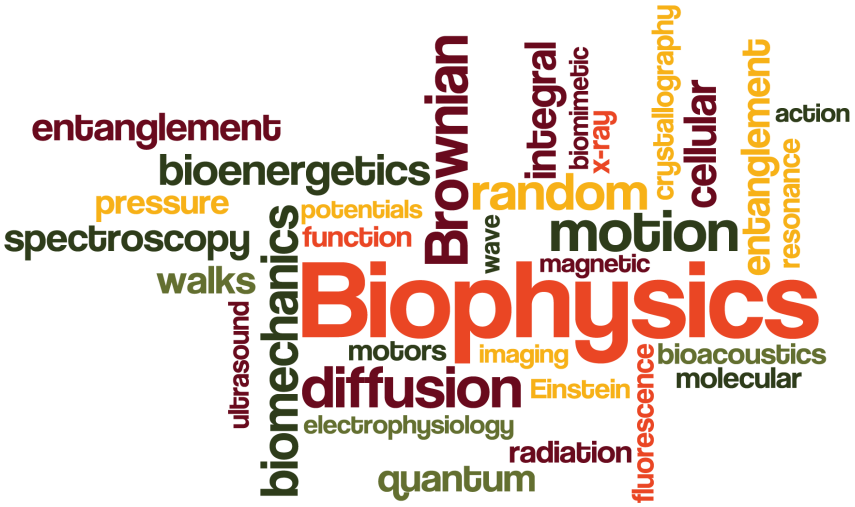
ساختار و مهندسی ماکرومولکولها (پروتئین)
پروتیومیکس
بیوفیزیک سلولی (سلولهای بنیادی)
تعیین ساختار فضایی با NMR / X-ray
میکرو و نانوفلوئیدیک Lab on a chip
دارورسانی به کمک نانوحاملها (نانوپپتیدها و پلیمرها)
کاربرد سلولهای بنیادی در نانوبیوتکنولوژی
استفاده از انواع روشهای میکروسکوپی و اسپکتروسکپی

بیژن رنجبر (استاد)

مطالعات ساختاری و عملکردی ماکرومولکولهای حیاتی
نانو بیوتکنولوژی
طراحی و ساخت نانو حسگرهای زیستی
ساخت و طراحی نانو ساختارهای اسید نوکلئیکی و آنالیز بیوفیزیکی آنها

پرویز عبدالمالکی (استاد)

بیوالکترومغناطیس
بیوفیزیک محاسباتی



مجید تقدیر (استادیار)

طراحی پپتیدهای دارویی و بیو فیزیک محاسباتی
شبیه سازی بافتهای مصنوعی

سیدشهریار عرب (استادیار)

- بیوانفورماتیک ساختاری
- طراحی پروتئین و پپتید

جواد ظهیری (استادیار)

- تحلیل شبکه های زیستی
- زیست شناسی سامانه ها
- یادگیری ماشین
- آنالیز داده های نسل جدید توالی یابی
- زیست شناسی تکاملی

عبدالله وردی (استادیار)

- میکرو و نانوفلوئیدیکLab on a chip

چشم انداز رشته بیوفیزیک

دورنمای این رشته در ده سال آینده چگونه است؟ آنچه در نگاه کلان به چشم انداز علمی و عملی جامعه بشری چشم می‌خورد، تبدیل بسیاری از شاخه‌های علم و فناوری با محوریت نظامهای نرم‌افزاری از قبیل فناوری اطلاعات و بیوانفورماتیک است. محقق ساختن جنبش نرم‌افزاری در جهان و به ویژه در کشور ما نیز از این واقعیت مستثنی نیست. دانشمندان در این رشته با به کارگیری قوانین حاکم بر علم فیزیک به مطالعه چگونگی کارکرد موجودات زنده می پردازند. به زبان دیگر می‌توان چنین گفت که بیوفیزیک از اصول، نظریه‌ها و روش‌های فیزیکی برای زیست شناسی بهره می‌برد. بیو فیزیک می خواهد بداند چه عواملی باعث تاخوردگی و پیچش پروتئین ها و دیگر ماکرو مولکول های زیستی می شود یا مغز به عنوان عضو شگفت انگیز جانوران چگونه کار می کند یا قلب چگونه خون را پمپاژ می کند. البته این یک واقعیت است که درک این همه شگفتی نیاز به دانش بالایی در زمینه زیست شناسی، فیزیک، شیمی، ریاضیات، و کامپیوتر دارد. زیست فیزیک یا بیوفیزیک علمی میان رشته ایست که از روش ها و تئوری های فیزیک جهت مطالعه سیستم های زیستی استفاده می کند. دانشمندان در این رشته با به کارگیری قوانین حاکم بر علم فیزیک به مطالعه چگونگی کارکرد موجودات زنده می پردازند. به زبان دیگر می‌توان چنین گفت که بیوفیزیک از اصول، نظریه‌ها و روش‌های فیزیکی برای زیست شناسی بهره می‌برد. علم فیزیک درمورد ماده و انرژی بحث می کند. موجودات زنده نیز از ماده ساخته شده اند و به انرژی نیاز دارند پس دور از ذهن نیست که موجودات زنده از فیزیک پیروی کنند. بیوفیزیک می خواهد بداند چه عواملی باعث تاخوردگی و پیچش پروتئین ها و دیگر ماکرو مولکول های زیستی می شود یا مغز به عنوان عضو شگفت انگیز جانوران چگونه کار می کند یا قلب چگونه خون را پمپاژ می کند. البته این یک واقعیت است که درک این همه شگفتی نیاز به دانش بالایی در زمینه زیست شناسی، فیزیک، شیمی، ریاضیات، و کامپیوتر دارد. فارغ التحصیلان رشته بیوفیزیک علاوه بر دانشگاه ها و مؤسسات آموزش عالی می توانند در مراکز تحقیقات نظیر انستیتو پاستور، مرکز تحقیقات ژنتیک و تکنولوژی زیستی، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، مرکز تحقیقات پلیمر و ... مشغول به کار شوند.

اهداف کلی

با توجه به شرح وظایف حرفه‌ای مهمترین هدف رشته بیوفیزیک در مقطع دکتری تخصصی ارتقای سطح دانش زیست شناسی است و بیشتر موضوعات بر اساس رویکرد درک مولکولی حیات مطرح و دنبال می‌شود و بنابراین توسعه روش‌های مطالعات مولکولی در مسیر برنامه توسعه گروه در اولویت قرار دارد.

سابقه این رشته در خارج کشور

تعدادی از دانشگاههای معتبر دنیا که به امر تربیت دانشجویان این رشته می‌پردازند به شرح زیر است:- دانشگاه هاروارد در آمریکا - دانشگاه برکلی در آمریکا - دانشگاه شیکاگو در آمریکا - دانشگاه مری‌لند در آمریکا - موسسه ماکس پلانک در آلمان - دانشگاه ای پی اف ال در سوئیس

سمیت و تعاملات زیستی نانو ذرات مهندسی شده

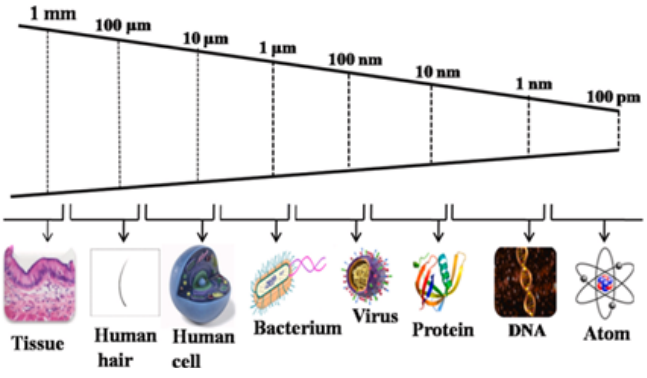
صنم صادقی محمدی
دانشجوی دکتری نانوبیوتکنولوژی
دانشگاه تربیت مدرس

چکیده

تحقیقات درزمینه نانو فناوری فرصت‌های نامتناهی را برای نانو ذرات مهندسی‌شده (ENP) (۱) درزمینه صنایع زیست پزشکی، دارویی، کشاورزی، آرایشی و بهداشتی، نساجی، خودرو و الکترونیک فراهم می‌کند. تولید و استفاده انبوه از نانو ذرات با اندازه‌های ریز و خواص فیزیکی و شیمیایی مشخص، باعث افزایش سمیت آنها می‌شود. گونه‌های اولیه و مهم اکوسیستم مانند باکتری‌ها، جلبک‌ها، ماهی‌ها و گیاهان در معرض خطر سمیت با نانو ذرات قرار دارند. ENPهای توزیع‌شده در هوا، آب و خاک می‌توانند به‌طور مستقیم بر نحوه زندگی و حتی زنده مانی موجودات زنده کوچک تأثیر بگذارند. در زندگی روزمره، انسان‌ها از طریق تماس پوستی، استنشاق و یا حتی خوردن در معرض هزاران نانوذره قرار می‌گیرند. استفاده موضعی از کرم‌های ضد آفتاب و لوازم‌آرایشی حاوی نانو ذرات می‌تواند منجر به سمیت در برابر اشعه ماوراءبنفش شود. ENPها ممکن است به‌صورت عمدی یا غیرعمدی وارد بدن موجود زنده شود و بر تمام سیستم ارگانیسم تأثیر بگذارند، حتی سمیت آن‌ها در مراحل تکثیر و رشد جنین نیز مشاهده می‌شود. متأسفانه تحقیقات کارآمدی برای ارزیابی سمیت in vivo و in vitro و تعیین ماهیت دقیق و عمق سمیت نانو ذرات وجود ندارد. ازاین‌رو بحث در مورد ویژگی‌ها، طبقه‌بندی، سنتز، برنامه‌های کاربردی و پتانسیل سمیت کلاس‌های مختلف ENP ها امری ضروری است.

۱- مقدمه

از زمان تمدن باستان نانو فناوری، نقطه عطفی در زمینه علم و فناوری بوده است. تعریف مناسب و قابل قبول از علم نانو عبارت است از: " دستکاری مواد در مقیاس اتمی، مولکولی و ماکرومولکولی به نحوی که خواص آن ها به طور قابل توجهی از آنچه که در مقیاس بزرگتر هستند، متفاوت باشد". در حالی که نانو فناوری "طراحی، مشخصه یابی، تولید و کاربرد ساختارها، دستگاه ها و سیستم ها با اشکال و اندازه در مقیاس نانومتری" است. اگر چه نانو فناوری به عنوان یک پدیده جدید درنظر گرفته می‌شود ولی از چند دهه قبل در ساخت و ساز، رنگ آمیزی شیشه و پزشکی استفاده می شده است[۱]. نانو فناوری دستکاری، کنترل و ادغام اتم ها و مولکول ها به منظور ایجاد مواد، ساختار، دستگاه ها و سیستم ها در مقیاس نانو است[۲]. با توجه به مفاهیم سنتی، محدوده تئوریک نانو ۱ تا ۱۰۰ نانومتر می باشد. شکل-۱ نمایش مقایسه ای از ساختارهای ماکرو، میکرو و نانو مواد است.



شکل-۱: نمایش نمودار اندازه ساختارهای ماکرو، میکرو و نانو مواد

1-engineered nanoparticles (ENPs)

۲- نانو ذرات مهندسی شده

یکی از جنبه‌های جذاب نانو ذرات مهندسی‌شده استفاده از آن‌ها برای برنامه‌های خاص صنعتی و زیست پزشکی است. بنابراین بررسی دقیق آن‌ها ازنظر خطرات زیستی برای سیستم‌های زنده مانند انسان و محیط ضروری است. تحقیقات درزمینه سم‌شناسی و فارماکولوژی نانو مواد مهندسی‌شده (ENM) (۲) بسیار پرطرفدار است. همبستگی بین خواص فیزیکی، شیمیایی و زیست پزشکی و سمیت این ذرات هنوز کاملاً درک نشده است ولی برای توسعه راهبردی مدیریت ایمن و کاربرد نانو ذرات مهندسی‌شده ضروری است. بااین‌وجود، در حال حاضر این مواد زمینه‌های مختلف صنعتی، پزشکی و فناوری را رونق داده است[۳]. یک حوزه پرکاربرد از نانو ذرات مهندسی‌شده، اپتوالکترونیک، دیودهای نوری (LED) (۳) و حس‌گرهای گاز است. در حال حاضر تعداد قابل‌توجهی از تولیدکنندگان از ENM ها در محصولات اصلی خود شامل لوازم‌آرایشی، کرم‌های ضد آفتاب، رنگ و غیره استفاده می‌کنند تا از ویژگی‌های منحصربه‌فرد آن‌ها به‌عنوان یک ابزار برای بهبود خواص محصولات خود استفاده کنند[۴]. محققان از ویژگی‌های خاص ENP ها در موارد مختلفی ازجمله: محصولات مراقبت شخصی، داروها، زمینه‌های پزشکی، مواد روان کاری، مواد ساختمانی، بسته‌بندی مواد غذایی، حس‌گرهای شیمیایی و بیولوژیکی، مواد شیمیایی کشاورزی، مواد شوینده، جاذب‌های UV و رادیکال آزاد، تسلیحات و مواد منفجره و محصولات بی‌شمار دیگر استفاده می‌کنند[۵]. نانو ذرات آهن، اکسید تیتانیوم و نقره به‌طور گسترده‌ای برای تصفیه آب و بازسازی محیط استفاده می‌شود و درنتیجه منجر به انتشار ENP ها در محیط‌های مربوطه می‌شود. برخلاف حالت توده، نسبت سطح به حجم بالای این ذرات و دارا بودن سطح گسترده برای واکنش با مواد شیمیایی آلاینده منجر به حذف آن‌ها می‌شود[۶].

۳- تنوع نانو ذرات

NP ها معمولاً در اشکال و ترکیبات مختلف وجود دارند یا سنتز می‌شوند و ازاین‌رو خواص متفاوتی دارند. این ویژگی نشان‌دهنده توانایی استفاده از آن‌ها در برنامه‌های مختلف است. طیف گسترده‌ای از اشکال معمولاً در بین NP ها دیده می‌شود مانند نانولوله‌ها، نانوسیم‌ها و نانو فایبرها که از ترکیبات کربنی، غیر آلی، فلزات، اکسید فلزی، پلیمرهای زیستی، کربن سیاه و فولرین (مولکول‌های کروی شامل شش اتم کربن) تولید می‌شوند. نانو صفحات، نقاط کوانتومی، دندریمرها نیز با استفاده از کربن یا سیلیکون سنتز می‌شوند. همچنین فلزات خاصی (مانند تیتانیوم، طلا، نقره، سرب، مس، روی، آهن، سریم، زیرکونیم، کادمیوم، ژرمانیوم و سلنیوم) و اکسیدهای مربوطه نیز می‌توانند در این زمینه مورداستفاده قرار گیرند[۷].

سمیت نانو مواد در درجه اول به خواص فیزیکی- شیمیایی آن‌ها بستگی دارد. درنتیجه طبقه‌بندی بر اساس خواص فیزیکی - شیمیایی نانو ذرات به‌شدت برای اهداف سم‌شناسی استفاده می‌شود[۸].

جدول ۱ نشان‌دهنده دو بخش از نانو مواد است که بر اساس خواص فیزیکی - شیمیایی و زیر دسته‌های مربوطه طبقه‌بندی شده است.

جدول۱. طبقه‌بندی NP ها بر اساس خواص فیزیکی - شیمیایی

خواص فیزیکی و شیمیایی نانو ذرات	
ترکیبات هموژن	ترکیبات هتروژن
نانو ذرات فشرده کروی	نانو ذرات با ترکیبات مختلف (سطح بیرونی و هسته)
نانو ذرات با سطح بالا (نانو میله ها و نانو فیبرها)	نانو ذرات ترکیبی (نانو ذرات کروی درون ذرات غیرکروی)
نانو ذرات غیر کروی و پیچیده	
آگلومره های نانو ذرات یکسان	اگریگه های حاوی انواع مختلف نانو ذرات

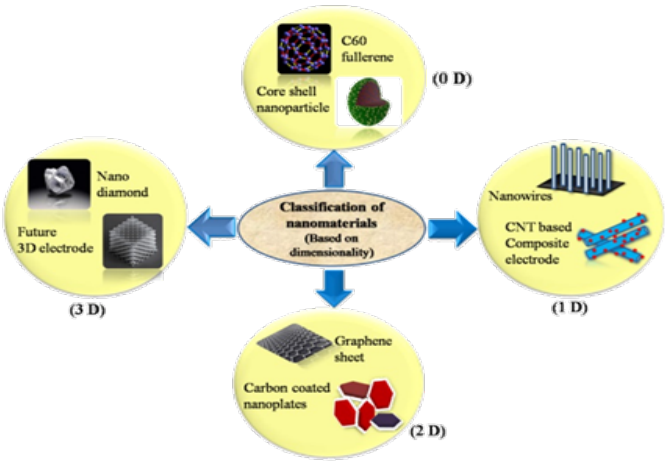
٤- طبقه بندی نانو ذرات

برای راهنمایی دانشمندان و مهندسین در تحقیق و کاربرد NP ها و همچنین برای راحتی استفاده، سیستم طبقه بندی مناسب برای نانو ذرات الزامی است. مطالعات نشان می دهد که ابعاد و ترکیبات به عنوان معیارهای مهم طبقه بندی نانو ذرات است.

٤-١- طبقه بندی بر اساس ابعاد

با افزایش تولید نانو ذرات برای راحتی بیشتر، نیاز به یک سیستم طبقه بندی وجود دارد. Gleiter و Skorokhond ایده ای برای طبقه بندی نانو مواد ارائه کردند[۹]، با این وجود، هیچ یک از آن‌ها به طور کامل توضیحی درباره ساختارهای ۰D، ۱D، ۲D و ۳D مانند فولرین، نانولوله ها و نانوفلاورها ارائه ندادند و به همین دلیل در سیستم طبقه بندی پذیرفته نشدند. مطالعات بعدی نشان داد که مناسبترین عامل تشخیصی برای طبقه بندی NPها "ابعاد" نانو ذرات است. با توجه به تعریف Chung و همکاران (۲۰۱۳)، نانو ذرات صفر بعدی در هیچ بعدی طول بزرگتر از ۱۰۰ نانومتر ندارند[۱۰]. در ۱۰ سال گذشته، تولید نانو مواد صفر بعدی در سراسر جهان افزایش یافته است و روش های تولید فیزیکی و شیمیایی برای آن‌ها با ابعاد کنترل شده معرفی شده است. اخیرا چندین گروه تحقیقاتی انواع مختلفی از نانو مواد صفر بعدی مانند آرایه های ذرات همگن (نقاط کوانتومی)، آرایه های ذرات ناهمگن، نقاط کوانتومی هسته-پوسته، هولوسفرها، نانولینها و غیره را توسعه داده اند[۱۱]. NP های یک بعدی از لحاظ تئوری، تنها در یک بعد طول بزرگتری از ۱۰۰ نانومتر دارند. یک سیم یا فیبر یک بعدی است در حالیکه یک فیلم نازک به عنوان نانوساختار دو بعدی در نظر گرفته می‌شود. نانوساختارهای یک بعدی تاثیرات چشمگیری در زمینه نانوالکترونیک، نانو دستگاه ها، نانو سیستم ها، نانوکامپوزیت ها و همچنین منابع انرژی جایگزین دارند. از نظر مفهومی کره ها یا خوشه ها در طبیعت صفر بعدی می باشند. از جمله نانو مواد یک بعدی می توان به نانوسیم ها، نانولوله ها، نانو تسمه ها، نانو روبان ها و غیره اشاره کرد. NP دو بعدی شامل فیلم ها، صفحات، چند لایه یا شبکه ها و غیره است. NP های سه بعدی نیز یکسری کریستال های نانومتری هستند. طبقه بندی مبتنی بر ابعاد NP ها در شکل ۲ نشان داده شده است.

2-engineered nanomaterials (ENMs)
3-light emitting diodes (LEDs)

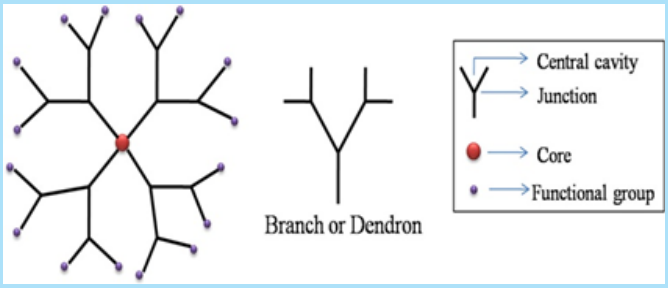


شکل۲. طبقه بندی مبتنی بر ابعاد نانو ذرات و نمونه هایی از آن.

٤-۲- طبقه بندی بر اساس ترکیب

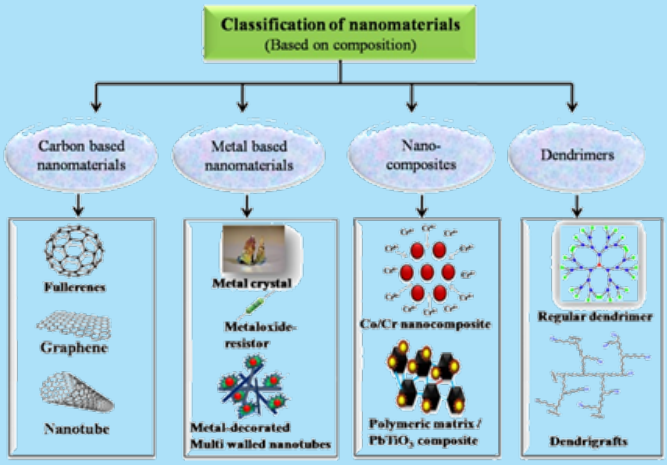
ترکیبات شیمیایی به عنوان یک معیار مناسب برای طبقه بندی NP ها در کنار ابعاد در نظر گرفته می‌شود. اولین طبقه بندی در این گروه، NP های مبتنی بر کربن است که مواد به طور کامل از اتم های کربن تشکیل شده است. فولرین، نانولوله های کربن، گرافن و غیره، در این گروه قرار دارند. یکی از خصوصیات قابل توجه این دسته استحکام و واکنش پذیری استثنایی آن ها است که به تکرار پیوند کربن-کربن بستگی دارد. دسته بندی بعدی،NP های مبتنی بر فلز است. که شامل فرم های نانو از فلزات مانند تیتانیوم، طلا، نقره و ... و اکسید های مربوطه می باشند[۱۲]. مثالهای دیگر شامل نانوخوشه ها، فولرین ها، نانولوله های چند جداره (MWNTs) (۴)، نانولوله های تک جداره (SWNTs) (۵) فلزی و غیره است. در میان این دسته بندی اکسید تیتانیوم گسترده ترین استفاده را در رنگ، خمیردندان، کرم ضد آفتاب، لوازم آرایشی و غیره را دارا می باشد. یکی از ویژگی های منحصر به فرد NP های فلزی، دارا بودن گروه های عاملی است که آن‌ها را به طور کامل به لیگاندها، آنتی بادی ها، داروها و غیره متصل می کند. خواص نوری و رزونانس پلاسمون سطحی در منطقه مرئی NP های فلزی نیز نقش مهمی در تعیین ویژگی های آن‌ها دارد[۱۳]. دسته بندی بعدی NP ها مولکولهای پلیمری آلی با ساختار گسترده متقارن است.

NP های پلیمری معمولا در طبیعت حالت کلوئیدی دارند و به خاطر مشخصه های ساختاری خاص می توان عوامل درمانی را بر روی آن‌ها جاسازی، جذب یا کونژوگه کرد[۱۴]. یکی از اعضا این دسته دندریمرها می باشند که شکل کروی سه بعدی مشخصی دارند. اندازه، شکل و یکنواختی آن‌ها باعث تبدیل آن ها به یک سطح کامل برای تحویل هدفمند دارو شده است. همانطور که در شکل۳ نشان داده شده است، یک هسته در قسمت مرکزی مولکول دندریمر وجود دارد. از این هسته، سازه های شعاعی شاخه ای مرتب به نام "دندرون" بوجود می آیند. اصلاح خواص فیزیکی و شیمیایی را می توان در گروه های عملکردی هر دندرون انجام داد. فضای خالی داخل ساختار، حفره داخلی نامیده می‌شود که می تواند به صورت محفظه ای برای انواع مختلف مولکول های کوچک استفاده شود[۱۵]. با توجه به پتانسیل بالای دندریمرها برای استفاده در زمینه های پزشکی، مهندسی ژنتیک، شیمی، مطالعات محیطی و غیره توجه زیادی در زمینه تحقیق در مورد آن ها صورت می گیرد[۱۶].



شکل۳. ساختار کلی یک مولکول دندریمر. واحد مونومر دندرون در سمت راست دندریمر نشان داده شده است.

دسته بندی بعدی نانوکامپوزیت ها است. در طول یک چهارم قرن، نانوکامپوزیت ها به دلیل بسیاری از خواص مطلوب و قابل تنظیم مانند استحکام و سفتی همراه با پایداری حرارتی و بعدی مورد استفاده قرار گرفتند. تعریف ساده از نانوکامپوزیتها عبارت است از: «مواد چند فاز که در آن یک یا چند فاز حداقل در ابعاد ۱۰۰ نانومتر یا کمتر قرار دارند»[۱۷]. این مواد می توانند ویژگی های فیزیکی - شیمیایی جدیدی داشته باشند که به مورفولوژی و خواص بینابینی مواد تشکیل دهنده بستگی دارد. طبقه بندی NP ها بر اساس ترکیب آن‌ها با نمونه های مربوطه در شکل۴ نشان داده شده است.



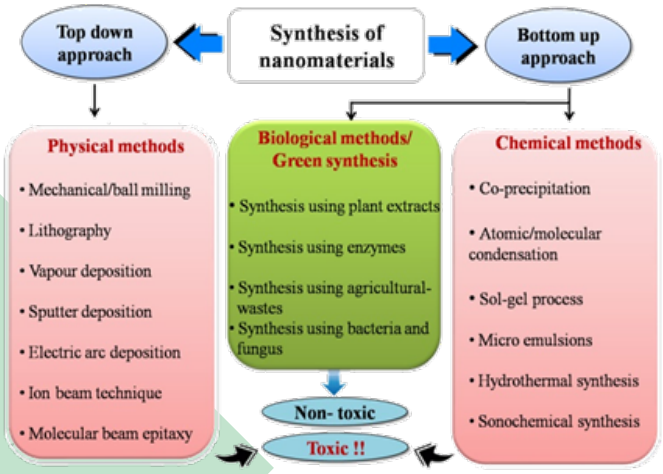
شکل-۴. طبقه بندی نانو ذرات بر اساس ترکیب.

۵- سنتز نانو ذرات

مهندسی نانوذرات در طی سال های گذشته به سرعت در حال گسترش است و در نتیجه تعداد زیادی NP ها با ساختار و عملکرد دستکاری شده تولید می گردد. دانشمندان اقدام به ایجاد روش های جدید سنتز NP به دلیل ایجاد خواص قابل تنظیم مکانیکی، نوری، کاتالیزوری، مغناطیسی و الکترونیکی کردند. نانو ذرات به طور معمول با استفاده از دو روش بالا به پایین یا پایین به بالا سنتز می شوند. در روش اول، تنش های مکانیکی و یا شوک های شدید برای ایجاد نانوساختار از یک ساختار بزرگتر اعمال می‌شود. در حالی که در رویکرد پایین به بالا NP ها از طریق خود آرائی اتم به اتم یا مولکول به مولکول ایجاد می‌شود و معیار اصلی این است که اندازه نهایی باید زیر ۱۰۰ نانومتر باشد[۱۸]. روش های متداول استفاده شده برای سنتز نانو ذرات در شکل۵ خلاصه شده است.

4-multi walled nanotubes (MWNTs)
5-single walled nanotubes (SWNTs)

صرف نظر از روش استفاده شده برای تولید NPها، کیفیت نهایی ماده به‌شدت به دو عامل بستگی دارد: یکی شرایط تولید مانند پرتو الکترون یا نور و دیگری شرایط محیطی مانند گرد و غبار یا آلاینده های دیگر است[۱۹].



شکل۵. روش های مختلف برای تولید / ساخت نانو ذرات.

۶- کاربرد نانو ذرات

ویژگی های منحصر به فرد شیمیایی، مغناطیسی، الکتریکی، مکانیکی، نوری، مساحت سطح به حجم نانوذرات تعیین کننده کاربرد آنها است. مساحت سطح به حجم بالای نانوذرات باعث افزایش تعداد گروه های عاملی فعال در سطح آنها می‌شود، در نتیجه به طور قابل توجهی واکنش شیمیایی را افزایش می دهد. NP ها مطابق با قوانین مکانیک کوانتومی رفتار می کنند، در حالی که ذرات غیر نانو بر اساس قوانین فیزیک کلاسیک رفتار می کنند. خواص جدید نانو مواد، درب امیدی به سوی برنامه های جدیدتر و بهتر باز می کند. یکی از مهمترین زمینه های کاربردی NP ها زیست پزشکی است. تحقیقات فعال در این زمینه، برنامه های موفقی در زمینه های تحویل دارو و ژن (تشخیص و درمان سرطان)، تصویربرداری (عوامل کنتراست توموگرافی، تصویربرداری نوری، تصویربرداری فوتوآکوستیک، تصویربرداری رزونانس مغناطیسی) را ایجاد کرده است. در چشم انداز درمان سرطان، NP ها به دلیل طبیعت خود (انتشار غیرفعال در محل های بافت تومور و انتقال هدفمند) بیشتر مورد توجه هستند.

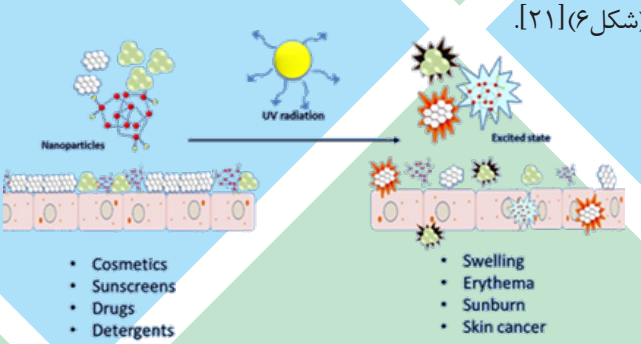
جدا از این، صدها محصول مصرفی وجود دارد که دارای NP ها به عنوان عوامل فعال هستند. تیتانیوم، سریم، سیلیکا، نقره و نانولوله های کربنی نامزد اصلی برای استفاده در این زمینه هستند. به عنوان مثال دی اکسید تیتانیوم و اکسید روی به طور گسترده در کرم های ضد آفتاب استفاده می‌شود. اگر چه شکلهای مهندسی شده این مواد بی رنگ هستند اما توانایی خود را برای جذب و بازتاب نور ماورای بنفش را حفظ کرده اند. سایر کاربرد های NP ها عبارت است از: نانو پوششها (در سنسورهای مقاوم به خراش، لنزهای تماسی، پنجره های خود تمیزشونده)، نانو لوله های کربن (در تقویت کننده های رینگ های خودرو، ضربه گیرهای خودرو و لباس های مقاوم به روغن و لکه)، نانو کریستال ها (در ابزارهای حفاری و برش مقاوم در برابر سایش، صنعت ساخت و ساز (رنگ، شیشه و سیمان و غیره))، صنایع غذایی (در کل زنجیره تولید، پردازش، بسته بندی، نگهداری و مکمل‌ها) و بخش انرژی و فن آوری آب. تولید وسیع NP ها باعث سهولت کاربرد آن‌ها در زمینه های مختلف زیست شناسی، پزشکی، مهندسی و فنی می‌شود. بسیاری از انواع نانوساختارها شامل نانوسیم ها، نانولوله ها، نانوکانال ها و نانوالگوها و غیره برای چندین کاربرد دارویی مانند برچسب گذاری فلورسنت زیستی، تحویل داروها و ژن ها، تشخیص پاتوژن و پروتئین، بررسی ساختار DNA، NP مغناطیسی به منظور هایپرترمی (تخریب موضعی سلول های تومور از طریق گرما)، جداسازی و پاکسازی بافت ها و بیومولکول ها استفاده می شوند. داده های حاصل حاکی از این مساله است که فناوری نانو در حال ایجاد یک فضای ضروری در همه بخش های صنعتی، پزشکی و همچنین زمینه های تکنولوژیکی است و مطالعات انجامی در سراسر جهان از ظهور محدوده های پربار در ورای دنیای نانو در آینده ای نزدیک خبر می دهد.

۷- سمیت نانو ذرات مهندسی شده

علیرغم کاربردهای هیجان انگیز و امیدوار کننده NPها در زمینه های مختلف، پتانسیل سمیت آن‌ها نیاز به ارزیابی بیشتری دارد. امروزه بیماری های شغلی از جمله بیماری های تنفسی ناشی از در معرض قرار گرفتن با ذرات ریز نشان‌دهنده یکی از عواقب هشدار دهنده NP ها و مشتقات آن‌ها است. اثر سمی NP ها در صورتی که در سیستم بیولوژیک تخریب شده و یا از بین برود الزامی نیست. ماهیت سمیت این ذرات کوچک به طور گسترده ای بستگی به مسیر، مدت در معرض قرار گرفتن، مقدار و میزان ورود آن‌ها به بدن دارد. بخش های زیر برخی از گزارش های موجود در مورد سمیت NPها در زمینه های مختلف را بیان می کنند[۲۰].

۷-۱- اثر فتوتوکسیک

سمیت نوری شامل واکنش های پوستی غیر ایمونولوژیک است که به وسیله مواد فتوتوکسیک بالقوه در حضور اشعه ماوراء بنفش (UVR) (۶) ایجاد می‌شود. مواد حساس به نور دارای توانایی جذب نور UVR هستند که منجر به تحریک الکترون های آن‌ها در سطح انرژی بالا می‌شود. پس از بازگشت این الکترونهای تحریک شده به حالت انرژی پایه، انرژی تولیدی توسط آن‌ها دارای توان بالقوه برای آسیب رساندن به سلول های زنده هستند. مکانیسم سلولی پایه که توسط آن یک ماده فوتوتوکسیک اثر سیتوتوکسیک خود را نشان می دهد تولید گونه های اکسیژن فعال (ROS) (۷) اتصال متقابل به DNA و همولیز نوری همراه با از دست دادن یکپارچگی غشای سیتوپلاسمی است. نانو ذرات همانند سایر مواد شیمیائی دارای توانایی فعال سازی نوری از طریق نور خورشید یا UVR مصنوعی می باشد که موجب اریتما، تورم، آفتاب سوختگی و حتی سرطان پوست در انسان شود (شکل۶)[۲۱].



شکل۶. تحریک نانو ذرات تحت UVR.

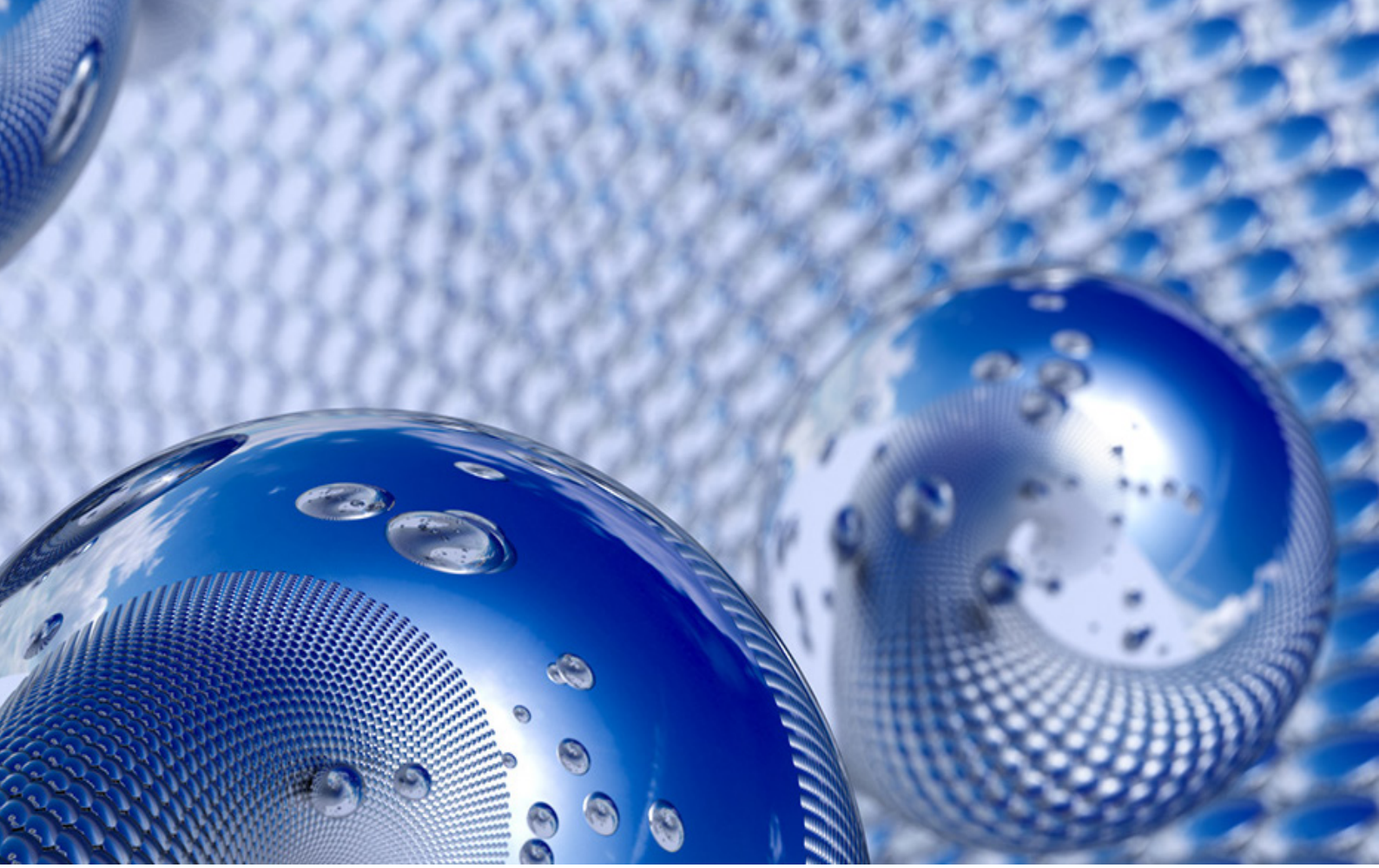
6- ultraviolet radiation (UVR)
7-reactive oxygen species (ROS)

NP ها اغلب مانند مواد نیمه رسانا عمل می کنند به طوری که پس از قرار گرفتن در معرض UV، الکترون هایی که در باند والانس آن‌ها قرار دارند، تحریک شده و به باند تحریک انتقال یافته و جفت الکترون فعال تولید می کنند[۲۲]. بسیاری از متغیرها مانند اندازه ذرات، شعاع هیدرودینامیکی، ساختار کریستالی، زمان روشنایی، تابش، جذب، نوع و محتوای آلی ماده، روی توانایی سمیت نوری نانو ذرات تأثیر میگذارند[۲۳]. با این حال، برخی از آنتی بیوتیک ها، داروهای ضد آرتریت و ضد التهابی که برای درمان بیماری های انسانی استفاده می شوند، اثرات خود را از طریق فتوتوکسیک میگذارند[۲۴]. با توجه به اینکه جامعه میکروبی در محیط در معرض نانو مواد قرار دارند آن‌ها را به عنوان مدل موفق برای مطالعات سمیت NP ها استفاده می‌کنند. Maurer-Jones و همکاران (۲۰۱۳) در مورد سمیت NP های فلزی و غیر فلزی در باکتری توضیحاتی را ارائه داده اند[۲۵]. NP های اگریگه شده و نشده در محیط طبیعی باعث تخریب غشاء باکتری توسط آسیب های اکسیداتیو مستقیم یا از طریق تولید ROS تحت نور UV می شوند. در معرض قرار گرفتن گونه های باکتری با NP باعث کاهش قابل توجهی در رشد، تنفس سلولی، بیان ژن و تولید پروتئین آن‌ها می‌شود. NPها به طور گسترده ای در تصفیه فاضلاب و حذف آلاینده ها از طریق تخریب فتوشیمیایی استفاده می‌شوند. برای مثال، NPهای دی اکسید تیتانیوم (TiO_2) به طور گسترده ای برای حذف فتوکاتالیستی میکروارگانیسم ها و سایر آلودگی ها در منابع آب استفاده می‌شود. Miller و همکاران (۲۰۱۲) تولید ROS و سمیت نوری وابسته به NP TiO_2 در حضور UVR را در چهار گونه مختلف فیتوپلانکتون در اکوسیستم دریایی گزارش کرد[۲۶]. تجزیه و تحلیل تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) نشانگر اتصال توده های TiO_2 با اندازه ۱۰-۱۰۰ نانومتر به غشای سلولی بود که باعث افزایش تولید رادیکال های آزاد و آسیب به غشای می‌شود. ZnOو TiO_2 به طور گسترده ای به عنوان محافظ های UV در تولید کرم های ضد آفتاب بکار می روند. با این حال، استفاده موضعی طولانی مدت این ذرات محافظ در پوست موشهای بی مو نشانگر جذب و توزیع نانو ذرات ZnO در اندام های درونی آن‌ها بود. علاوه بر این استفاده طولانی مدت از فرمول های ضد آفتاب حاوی ZnO روی جنین نیز دارای اثراتی بود[۲۷]. مطالعات حاکی از انحلال یون Zn از NP های ZnO بعد از قرار گرفتن در معرض UVR دارد که بخش اعظم آن در روده و اندام حرکتی گونه Moina macrocopa تجمع می یابد که در نهایت منجر به مرگ و میر و کاهش حرکت در مرحله جوانی می شود[۲۸]. به همین ترتیب در NP های فلزی مانند TiO_2 افزایش آگلومراسیون وابسته به غلظت با سمیت ROS همراه بود. Ma و همکاران (۲۰۱۲) در مطالعه ای به بررسی اثرات نانوذرات TiO_2 در پوست خاویار پلانکتونی Daphnia magna و لارو ماهیان برنج ژاپنی (گونه مداکا) پرداختند[۲۹]. Daphnia magna به مدت ۴۸ ساعت با غلظت های ۵، ۱۵، ۲۵، ۵۰، ۷۵، ۱۰۰، ۲۵۰ و ۵۰۰ (µg / L) و لارو مداکا به مدت ۹۶ ساعت با غلظت های ۲، ۳، ۴، ۵، ۶ و ۷ (mg / L) نانو ذرات TiO_2 (۲۱ نانومتر) تیمار شدند و سپس در معرض تابش خورشیدی شبیه سازی شده (SSR) (۸) در محدوده ۲۸۰ تا ۸۰۰ نانومتر در مدت زمان ۴ ساعت در روز بودند. تجمع NPها به روش وابسته به غلظت و ظرف ۸ ساعت تثبیت شد. در تلاش برای کشف اثر اندازه NP TiO_2 در سمیت، سیتوتوکسیسیتی NPs TiO_2 با اندازه های مختلف با و بدون فعال سازی نوری توسط Xiong و همکاران مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در این مطالعه نانو ذرات در حضور فعال سازی نوری سمیت داشتند در حالی که ذرات بدون فعال سازی نوری فاقد سمیت بودند. این مطالعه رابطه بین فوتوتوکسیسیتی و آسیب افزایش یافته در زیست مولکول ها در اثر تولید رادیکال های هیدروکسیل و سایر گونه های واکنش پذیر اکسیژن را نشان می دهد. با توجه به شواهد در حال رشد، اندازه NP های آگلومره شده در درجه اول اهمیت از نظر سمیت نسبت به NP های تنها در نظر گرفته می‌شود. در یک مطالعه خاص، با تزریق NP-TiO_2 با اندازه ۲۰ نانومتر و ۲۵۰ نانومتر به موشها زمان نیمه عمر ترخیص آلوئولار ذرات پلی استایرن، با مساحت سطح نانو ذرات TiO_2 به میلیون ماکروفاژ متناسب است[۳۰]. با توجه به قابلیت جذب UVR نانوذرات، اغلب آن‌ها عمیقا به پوست نفوذ می کنند و موجب تحریک پوستی و سمیت سلولی می شوند. Jang و همکاران (۲۰۱۲) تحریک پوستی، سمیت نوری و آزمایش حساسیت به NP های ZnO بر روی سلول های کراتینوسیت انسانی HaCaT و فیبروبلاست موشی را انجام دادند[۳۱]. نتایج نشان می دهد که NP های ZnO به عنوان حساسیت دهنده قوی پوستی و همچنین یک ماده فتوتوکسیک می باشند. به همین ترتیب، Yin و همکاران (۲۰۱۲) و Lu و همکاران (۲۰۱۰) به خوبی به سمیت سلولی NP نقره بر روی سلول کراتینوسیت انسان HaCaT اشاره داشتند. محققان مشاهده کردند UVR باعث اکسیداسیون NP نقره و سمیت سلولی می‌شود. همچنین مطالعات نشان داد که NP های ZnO به راحتی از غشای سلولی نفوذ کرده و در منطقه هسته تجمع می یابد و در نهایت منجر به سمیت ژنتیکی می‌شود. تکنیک های تشدید اسپین الکترون (ESR) (۹) و تکنیک های ایمنو اسپین ترپینگ (۱۰) ، رادیکال های آزاد پراکسیداسیون لیپیدها و پروتئین ها در حضور اشعه UV و نانو ذرات نقره را نشان می دهد. با این حال، پوشش سطح نانوذرات نقره با استفاده از پلیمر (PVP) (۱۱) میتواند پیامدهای سمی در رده های سلولی را به سطح قابل توجهی کاهش دهد. جدا از ENP های معمول استفاده شده برای برنامه های فوق، NP های خاصی که در زمان احتراق سوخت منتشر شده نیز توجه عمومی را به خود جلب کرده اند. احتراق به عنوان یک منبع بالقوه NPs مضر و همچنین آلاینده های گازی شناخته شده است. تعداد قابل توجهی از تحقیقات نشان داده ذرات مشتق شده از احتراق در سوخت دیزل، دودکش جوش، کربن سیاه، خاکستر ذغال سنگ و غیره سمی می باشند[۳۲]. در یک مطالعه توسط Pantlin و همکاران (۲۰۱۴) ENP های دی اکسید سریم (CeO_2) که از وسایل نقلیه هنگام احتراق سوخت به شکل آئروسل ها آزاد می شوند منجر به واکنش های سمی در انسان و سایر موجودات زنده می‌شود. در این مطالعه نشان داده شد که سمیت وابسته به دوز CeO_2 در سلول های اپیتلیال رنگی شبکیه (ARPE-19) تحت اشعه ماوراء بنفش (۲۹۰-۴۰۰ نانومتر) صورت میگیرد. علاوه بر این، تشکیل آگلومره از CeO_2 داخل سلول خسارت قابل توجهی به هسته، میتوکندری و شبکه آندوپلاسمی وارد می کند.

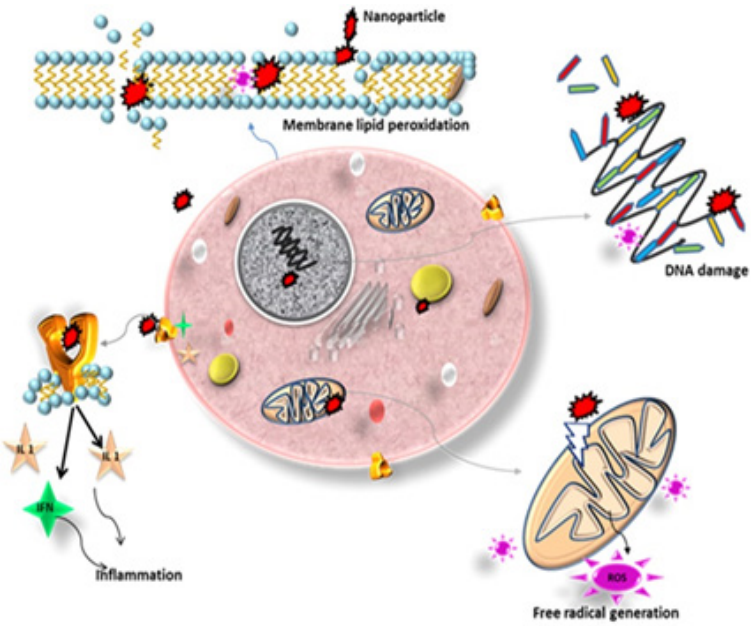
۷-۲- سمیت حیوانی

ارزیابی خطر ENP ها مستلزم ادغام آنها در مدل های حیوانی به دلیل خطرات هشدار دهنده ای است که می توانند ایجاد کنند. NP در تولیدات صنعتی به طور مستقیم یا غیر مستقیم بر تمام

8- simulated solar radiation (SSR)
9- Electron spin resonance (ESR)
10 immuno-spin trapping techniques
11- polyvinyl pyrrole (PVP)



موجودات زنده از بسیاری جهات تاثیر می گذارد. NP موجود در خاک، آب و هوا به آسانی در سیستم های مختلف زیستی جذب، توزیع، متابولیزه و انباشته می‌شود. به علت سایز نانو مواد آن‌ها می توانند به راحتی به دیواره سلولی نفوذ کنند و باعث ایجاد پراکسیداسیون لیپید غشاء و آسیب جدی به اندام های سلولی شوند (شکل۷).



شکل-۷: پیامدهای زیستی نانو ذرات.

حیوانات در دو محیط خشکی و آبی به طور مساوی نسبت به سمیت NP حساس هستند. بر اساس بررسی که توسط Exbrayat و همکاران (۲۰۱۵) انجام گرفته حیوانات از جمله پستانداران، کرم های خاکی، دوزیستان، ماهی ها، بی مهرگان، جلبک ها و پلانکتون ها متاسفانه در معرض سمیت شدید NP هستند که عمدتا به دلیل فراوانی آن‌ها در محیط زیست است[۳۳].

۷-۳- سمیت سلولی و اندام ها

مطالعات متعدد بر روی سمیت NP ها در موجودات تک سلولی و چند سلولی انجام شده است. آنالیز in vivo ، توزیع بیولوژیکی و مطالعات توکسوکینتیک در مدل های حیوانی با اثرات احتمالی NP ها در بدن انسان ارتباط نزدیک دارد. تکنیک های ارزیابی in vitro و in vivo متعددی برای تعیین سمیت سلولی، سمیت ژنتیکی، سمیت تولید مثلی، تومورزایی و تغییرات رفتاری یک ارگانیزم وجود دارد. از جمله مدل های حیوانی آزمایشگاهی، گورخرماهی به دلیل راحتی و در دسترس بودن، نگهداری برای لقاح و تجزیه و تحلیل ژنتیکی و همچنین مناسب بودن برای مطالعات توسعه به عنوان یکی از مناسب ترین مدل ها برای مطالعات سم‌شناسی NP ها در نظر گرفته شده است[۳۴]. همانطور که در بخش فتوتوکسیک نشان داده شده است، NP های ZnO عمدتا اثرات سمی را در سیستم زنده به علت انحلال بالا و افزایش نسبی ROS اعمال می کنند. سمیت سلولی و ژنتیکی ناشی از NP های ZnO وارد شده از طریق خوراکی، استنشاق یا مسیرهای وریدی در حیوانات آزمایشگاهی مورد تایید قرار گرفته است. بررسی ایمونولوژیک و هیستوپاتولوژیک در مدل های حیوانی نیز موید این سمیت می باشد. NP های ZnO توانائی کافی برای عبور از سد خونی مغزی را دارا هستند و به نوبه خود منجر به اختلال در سلول های مغزی می‌شود[۳۵]. قرار گرفتن در معرض NP های ZnO باعث ایجاد سمیت سلولی در سلول های پیش ساز عصبی و نورون ها می‌شود و همچنین باعث ایجاد آسیب

در کانال های وابسته به ولتاژ و انعطاف پذیری سیناپسی در نورون ها می شوند[۳۶]. مطالعات in vivo به وضوح ثابت می کند که مسیرهای عصبی بویایی نیز در معرض NP های ZnO ملتهب می شوند[۳۷]. یکی دیگر از مطالعات سمیت بر روی NPs پلی استایرن تمرکز داشته که در تولید پراش نور، لوازم آرایشی، پلاستیک و لاستیک های اصلاح شده کاربرد دارد. ایجاد درماتیت آتوپیک در موش های NC/Nga با استفاده از نانو ذرات PS با اندازه های مختلف اندازه گیری شده است. با توجه به این نتیجه، NP های کوچکتر (۲۵ نانومتر) موجب تولید سطح قابل توجهی از سیتوکین های التهابی می‌شود، در حالی که ذرات بزرگتر (۱۰۰ نانومتر) باعث تولید تنها مقادیر کمی سیتوکین ها می‌شود[۳۸]. محققان سعی می کنند تا اثرات سمی NP ها را با تغییر ویژگی های فیزیکی و شیمیایی و همچنین استفاده از پوشش های خاص بر روی سطح آن‌ها کاهش دهند. Ujwal و همکاران (۲۰۱۵)، در مطالعه ای نشان دادند که دفع اکسید آهن توزیعی از سیستم رتیکولواندوتلیال موش ها عمدتا به ویژگی های فیزیکی و شیمیایی و مسیر در معرض قرار گرفتن بستگی دارد. اکسید آهن پوشش داده شده با (DMSA) (۱۲) و پلی اتیلن گلیکول (PEG) (۱۳) باعث جذب و تجمع آن‌ها در بدن موشها می‌شود. در همین حال مطالعاتی وجود دارد که جذب، حفظ و مسمومیت NPs را تا حد زیادی به وزن مولکولی نسبی عامل اصلاح کننده نسبت می دهد. برای مثال، ارزیابی سیتوتوکسیک نانو زئولیت A که با پلی اتیلن گلیکول (PEG) با طول زنجیره ای متفاوت پوشش داده شده روی سلول های کارسینوم سرویکس انسانی سمیت متفاوتی را نشان می دهند که بیشترین سمیت در نانو زئولیت های پوشش داده شده با PEG زنجیره کوتاه مشاهده شده است. در حالی که ذرات اصلاح شده با PEG زنجیره طولانی تنها سطح محدود یا ناچیز سمیت را نشان داده اند[۳۹].

۷-۳-۱ اثر بر تولید مثل

افزایش حساسیت جمعیت زنان به نانو ذرات موجب بروز نگرانی در مورد انتقال احتمالی به نسل های بعد شده است برعکس، سلول های بنیادی جنس مذکر نسبت به نانو ذرات نسبتا مقاوم تر هستند. اثر نانوتوکسیک بر توانایی تولید مثل حیوانات مهم است زیرا بر روی غدد جنسی، ترشح هورمون، تکثیر سلول های بلاستوسیست و رشد جنین اثر دارد. یان و همکاران (۲۰۱۶) در مورد سمیت نقاط کوانتومی تلورید کادمیوم (CdTe-QDs) در هر دو جنس از کرم ابریشم به عنوان یک ارگان مدل بیضه بحث کرده است[۴۰]. نقاط کوانتومی (QD) (۱۴) در بیضه و تخمدان پس از تزریق از طریق ورید پشتی به میزان ۰,۰۸ یا ۰,۳۲ نانومول انباشت گردید. قرار گرفتن در معرض QD در پروانه ها منجر به نقص در لقاح شده است که از طریق رفتار غیرطبیعی تخمدان، تاخیر در تولید سلول های زرمین، تولید اسپرماتوسیت آتروفی یا نکروزه، افزایش ROS میتوکندری و افزایش رونویسی ژن های مرتبط با آپوپتوز و اتوفاژی انجام گرفته است. Brohi و همکاران (۲۰۱۷) در بررسی خود، اثرات مضر NP در تولید مثل و رشد جنین را بیان کرد. مشاهدات نشانگر این بود که NP های TiO۲ ،Au، SiO۲، QDs، و نانو ذرات بر اساس کربن و کادمیوم منجر به نقایص قابل توجهی در تولید مثل حیوانات از جمله اسپرماتوژنز، استروئیدوژنز، بیان ژن تخمدان، رشد جنین و ارگانوژنز شده است. در مطالعه دیگری توسط Lovern و همکاران (۲۰۰۷)، موجودات پلانکتونی Daphnia magna که در آب حاوی

12- meso-2, 3-dimercaptosuccinic acid (DMSA)
13- polyethylene glycol (PEG)
14- quantum dots (QDs)

غلظت های پایین تر از دوز کشنده TiO_2 (۳۰ نانومتر)، فولرین و فولرین هیدروژنه (۱۰-۲۰ نانومتر) زندگی می کردند منجر به تغییرات شدید در ضربان قلب، حرکت به منظور تغذیه و رفتار شنا شده است. این رفتارهای تغییر یافته نه تنها بر رشد و تکثیر، بلکه بر بقایDaphnia و آسیب پذیری آن در برابر شکارچیان تاثیر گذاشته است[۴۱]. همانند سایر داروها، فرمولاسیون NP نیز در استفاده درازمدت مضر است. Thakur و همکاران (۲۰۱۴) در تمام دوران مطالعات خود تلاش کردند تا نشان دهد که NP ها برای ساختن داروهای خوراکی مناسب نیستند. برای یک مطالعه خاص، نانوذراتAg (۲۰-۵ نانومتر) به صورت خوراکی به موشهای نر نژاد ویستار با دوز ۲۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن برای ۹۰ روز داده شدند. تجزیه و تحلیل ها بیانگر انباشت NP ها در لیزوزوم سلول های سرتولی بود. علاوه بر این، تجزیه و تحلیل میکروسکوپ الکترونی (TEM) سلول های بیضه موش صحرایی نشان‌دهنده دژنراسیون هر دو اجزای سیتوپلاسمی و هسته ای است که در نهایت منجر به آپوپتوز سلول های زایا می‌شود. لو و همکاران (۲۰۱۶) مسمومیت Ag NP ها و انتقال آن‌ها از طریق زنجیره غذایی با استفاده از E.coli و C.elegens به عنوان مدل شکار و شکارچی مورد مطالعه قرار دادند.

سمیت ذرات Ag فقط به اندازه آن‌ها بستگی دارد. نانو ذرات Ag ۲۵ نانومتر نفوذ و انباشت بالایی در E.coli در مقایسه با نانو ذرات Ag ۷۵ نانومتر نشان دادند. مصرف E.coli تیمار شده با نانو ذرات Ag توسط C.elegens منجر به سمیت ژنتیکی، نقص سلول های زایا و کاهش میزان تولید مثل می‌شود پس نانو ذرات Ag دارای سمیت قابل انتقال به نسل بعدی می باشند.

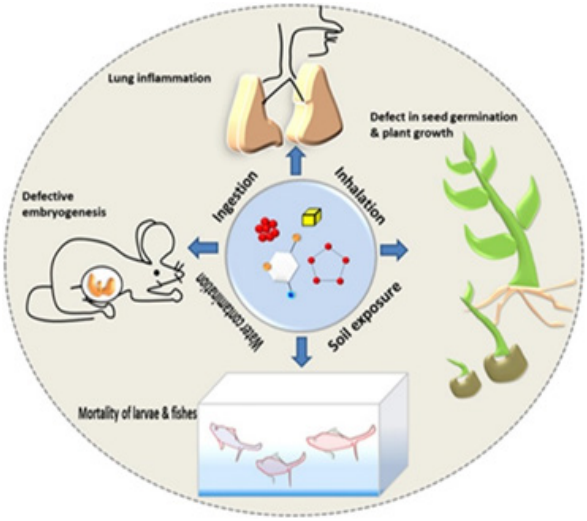
نانو مواد کربن (CNMs) (۱۵) همچنین باعث سمیت تولید مثلی و اثر منفی بر روی رشد فرزندان حیوانات گروه های مختلف می‌شود. این یافته در ارتباط نزدیک با طبیعت بلوری ذرات است و اکثر آن‌ها قادر به عبور از موانع خونی بیضه و جفت و همچنین نفوذ در شیر غدد شیردهی می باشند. همانطور که در مورد اکثر NP ها واضح است، CNM ها همچنین به طور خاص سمیت متصل به استرس اکسیداتیو را نشان می دهند. در کبد، این اثر می تواند نسبتا به حداقل کاهش یابد؛ با این حال بیضه از هیچگونه مکانیسم محافظتی برخوردار نیست و این دلیل اصلی افزایش حساسیت مردان به اثرات ناخوشایند خارجی CNM ها است. با این وجود همچنان شکاف در ایجاد یک گزارش جامع از مطالعات انجامی و سمیت تولید مثلی انواع مختلف آلوتروپیک کربن وجود دارد[۴۲].

۷-۴ اثر بوم سم‌شناسی

پیشرفت در زمینه فناوری نانو، معادل اضافه شدن بی رویه مقادیر زیادی NP به محیط زیست است. برای جلوگیری از عواقب مضر آن‌ها بر روی حیوانات از جمله انسان، تعداد زیادی مطالعات در چند سال گذشته به صورت متمرکز انجام شده است. نانوسمیت بوم شناسی به طور عمده به تغییرات فیزیکی و شیمیایی، سرنوشت و سمیت NP در محیط زیست و سیستم های بیولوژیکی اشاره دارد. TiO_2، Ag، ZnO، سیلیس، NP های مبتنی بر کربن مانند فولرین و گرافن، غالب اشکال ENP های به کار رفته در محصولات تجاری هستند. این ENP ها به طور گسترده ای در محصولات کشاورزی، لوازم آرایشی و بهداشتی، الکترونیک و صنایع دارویی استفاده می‌شود. علاوه بر این، مواد پاک کننده خانگی و محلول های تمیز کننده، تبدیل به منبع بالقوه آلوده کننده آب و خاک می باشند که اساسا همه آن‌ها شامل NP در ترکیبات خود است (شکل ۸)[۴۳].

۷-۴-۱ اثر بر روی جلبکها و فیتوپلانکتونها

فیتوپلانکتون ها و جلبک ها تولید کننده های اولیه و پایه زنجیره غذایی در اکوسیستم دریایی هستند. تغییر در این موجودات زنده منجر به عدم تعادل در کل زنجیره غذایی و در نتیجه اکوسیستم می‌شود. با توجه به اهمیت این موجودات در بازیافت مواد مغذی و تجزیه مواد زائد، مسمویت این موجودات با استفاده از NP ها می تواند یک چالش مهم در آینده باشد. NPs با توجه به قدرت یونی، pH، گروه ها و مواد آلی پوشش دهنده در محیط آبی با خصوصیات حلالیت و آگلومره شدن توزیع می شوند. نانو ذرات فلزی از جمله نقره، نیکل، آلومینیوم، منیزیم، منگنز، کبالت، مس، روی، تیتانیوم، سیلیکون و آهن با وارد شدن به اکوسیستم آبزی می توانند اثرات شدید سمی را در گونه های مختلف جلبک ایجاد کنند. علت سمیت با NP های مختلف متفاوت است. اما به طور کلی آن‌ها منجر به تولید ROS، تخریب غشای سلولی، مهار سنتز کلروفیل، agglomeration سلولی یا آسیب DNA با تغییرات ژنتیکی می‌شود[۴۴, ۴۵].



شکل-۸ چرخه توزیع نانو ذرات.

نانو ذرات کربنی (CNP) با کاربرد دارویی، رنگ و مصارف خانگی دارای پتانسیل سمیت برای میکروارگانیسم ها هستند. میراندا و همکاران (۲۰۱۲) سمیت ناشی از CNPها را در سلول های Navicula longa و Isochrysis galbana مطالعه کردند. با افزایش فعالیت اسید فسفاتاز و لاکتات دهیدروژناز میزان نکروز افزایش یافت[۴۶]. میلر و همکاران (۲۰۱۰) یک آزمایش برای تحلیل اثرات متداول ENP ها مانند ZnO و TiO_2 در محیط زیست دریایی انجام دادند. برای این منظور، گونه های فیتوپلانکتونی مانند Thalassisira pseudonana، Dunaliella tertioleta، Skeletonema marinoi و Isochrysis galbana را در محیط آب دریا برای تقلید اکوسیستم طبیعی نگهداری کردند. این ذرات انحلال فوری در عرض چند دقیقه را نشان دادند و رشد و تکثیر فیتوپلانکتون ها را به صورت وابسته به غلظت مهار کردند[۴۷].

15- Carbon nanomaterials (CNMs)

۷-٤-۲ اثر بر روی باکتری ها

فاکتورهای مختلفی برای تشخیص حساسیت باکتری ها نسبت به NP ها وجود دارد. به عنوان مثال، باکتری های گرم منفی و گرم مثبت در حساسیت نسبت به نانو ذرات به دلیل ترکیب شیمیایی متفاوت دیواره های سلولی شان متفاوتند. مکانیسم های ضد باکتری NP ها به درستی درک نشده است؛ با این حال مکانیسم پذیرفته شده در حال حاضر استرس اکسیداتیو، انتشار یون های فلزی و مکانیسم های غیر اکسید کننده است. به منظور ایجاد مقاومت آنتی باکتریال، جهش های متعدد ژنی باید به طور همزمان رشد پیدا کنند و بنابراین سلول های باکتری در ایجاد مقاومت به NP ها به طور خاص دچار مشکل می شوند[۴۸]. از آنجایی که اکثر آنتی بیوتیک های موجود، مکانیسم عمل داخل سلولی دارند، اکثریت آن‌ها در مقابل NP ها عملکردی ندارند. عملکرد NP ها مستقیما بر روی دیواره سلولی باکتریایی تمرکز دارد و به مناطق داخلی تر نفوذ نمی‌کنند. این به نوبه خود باعث امیدواری است که NP ها بر خلاف اکثر آنتی بیوتیک ها نسبت به باکتری ها مقاومت نشان نمی دهند[۴۹]. در روش های تصفیه پساب، ترکیبات نیتروژنی توسط باکتری ها از طریق فرایند اکسیداسیون آمونیاک تخریب می شوند. Beddow و همکاران (۲۰۱۴) نشان داد که AgNP ها می توانند سبب کاهش وابستگی به غلظت میزان نیتروژن در باکتری های اکسید کننده آمونیاک مانند Nitrosomonas europea، Nitrosospira multiformis و Nitrosococcus oceani شود[۵۰]. در مطالعه دیگری Duong و همکاران (۲۰۱۶)، به بررسی اثرات احتمالی (Ag NP) بر روی سلولهای Microcytis aeroginosa پرداختند[۵۱]. آنالیز SEM-EDX و TEM تغییر مورفولوژیکی قابل توجهی پس از مواجهه با افزایش غلظت (۱- ۰,۰۰۱ میلی گرم / لیتر) نانو ذرات نقره نشان داد. NP ها اثرات سمی خود را با لیز سلولی و اختلال در اجزای دیواره سلولی نشان دادند و باعث مرگ سلول شدند. از این رو مطالعه به این نتیجه رسید که AgNP مناسب برای از بین بردن سیانو باکتری های آب شیرین است. معرفی برخی از قطعات شیمیایی روی سطح NP ها می تواند تا حد زیادی بر خواص ضد میکروبی آن‌ها تأثیر بگذارد. مثلا اصلاح سطح NPs طلا با استفاده از مشتقات Indole به طور موثر باعث فعالیت آن‌ها در برابر برخی از باکتری های مقاوم در برابر چند دارو می‌شود. احتمالا این شرایط بهتر از آنتی بیوتیک های بالینی مانند پلی مکسین B و سفوتاکسیم است[۵۲]. مطالعه مقایسه ای از اشکال بلورین مختلف NP TiO۲ مانند آناتاز، روتیل و مخلوط هر دو فاز نشان داد که از میان این سه نوع، آناتاز اثرات سمی بیشتری در برابر باکتری E.coli جمع آوری شده از آبهای فاضلاب دارد. همانطور که در مورد NP Ag دیده می‌شود، NP های TiO۲ هم سمیت خود را از طریق تعامل مستقیم با دیواره سلولی باکتریایی و به دنبال آن پراکسیداسیون لیپید توسط ROS نشان دادند. همچنین شدت سمیت NP TiO۲ ها به pH و قدرت یونی محیط بستگی دارد[۵۳]. پارک و همکاران (۲۰۱۷) مطالعه ای در مورد سنتز، استفاده تجاری، تماس انسانی، توزیع و سرنوشت زیست محیطی نانو ذرات گرافن (GNP) (۱۶-) انجام داده اند. این نانو ذرات دارای استفاده های تجاری گسترده مانند باتری، پانل های خورشیدی، الکترونیک، بیوسنسورها می باشند که احتمال انتشار GNP ها در محیط افزایش می دهند. در مقایسه با دیگر NP ها، GNP دارای فعالیت های ضد باکتری نهفته در حضور یا عدم حضور UVR است. علاوه بر خواص ضد باکتری، NP ها قادر به مبارزه علیه گونه های قارچی است و می تواند در برابر برخی از بیماری های قارچی گیاهان استفاده شود. به عنوان مثال، بیماری قارچ خاکستری در گیاهان می تواند با استفاده از NP های قوی از جمله اکسید مس، اکسید آهن و غیره، بهبود یابد. نانو مواد کربنی به ویژه فولرین C۶۰، اکسید گرافین کاهش یافته و نانوتیوپ کربنی چند ضلعی (MWCNTs) به عنوان عوامل موثر سمیت زیست محیطی می باشند. به طور خاص این NP ها اثر سمیت خود را در گیاهان از طریق کاهش رشد ساقه و ریشه و تاثیر بر جامعه میکروبی ریزوسفر اعمال می کنند[۵۴, ۵۵].

۷-٤-۳ اثر بر روی ماهی ها ولارو آنها

آلودگی آب و کمبود آب شیرین همواره یکی از تهدیدات اصلی است که بر معیشت موجودات آبزی تأثیر می گذارد. نتیجه صنعتی شدن آلودگی آب آشامیدنی و منابع آب توسط مواد مختلف ارگانیک و غیر معدنی است[۵۶]. با این حال، روش های تصفیه فاضلاب روتین برای پاسخگویی به تقاضای آب در کشورهای در حال توسعه و توسعه یافته ناکارآمد است. علیرغم اثرات مضر NP برای محیط زیست و سلامت انسان، خواص ضد باکتری آن‌ها می تواند به طور موثر برای فرآیندهای تصفیه آب استفاده شود[۵۷]. Saddick و همکاران (۲۰۱۵) در مطالعه ای به مرگ و میر و آسیب سلول های مغز ماهی Oreochromis niloticus و Tilapia zillii پس از قرار گرفتن در معرض نانو ذرات ZnO در فواصل زمانی خاص پرداختند. سمیت حاد با دوز ۱۴ میلی گرم در لیتر باعث مرگ ۱۰۰٪ در هر دو گونه می‌شود. تجزیه و تحلیل بیان ژن و خواص آنتی اکسیدانی نشان داد که NPs ZnO در غلظت پایین (۵۰۰ میکروگرم در لیتر) دارای ویژگی آنتی اکسیدانی به صورت معنی دار است. با این حال در غلظت بالاتر (۲۰۰۰ میکروگرم در لیتر)، دارای ویژگی آنتی اکسیدانی نمی باشند که توسط سطوح کاهش یافته بیان ژن GSH، GST، SOD و GR تایید شد.[۵۸]. پس از ورود، NP های ZnO به سلول و به دنبال تولید ROS و پراکسیداسیون لیپیدها در لیزوزوم سلول های مغزی انباشته می شوند. مطالعه زیست سنجی دیگری به بررسی حلالیت اختصاصی NPs ZnO و یون Zn بر روی جنین پنج روزه، لارو ۹۶ ساعته و تمام مرحله زندگی گورخرماهی پرداخته است. آزمایش ها مرگ و میر و تغییرات مورفولوژیکی لارو گورخر ماهی را به دلیل انحلال بالای یون Zn در محیط های آبی تایید کردند[۵۹]. وانگ و همکاران در گزارش دیگری به اثرات احتمالی NPs TiO۲ در مراحل باروری گورخر ماهیها پرداختند. این تحقیق نشان داد NPs TiO۲ باعث کاهش تولید تخم و افزایش میزان مرگ و میر جنین گورخر ماهی های شد، در حالی که در مقابل، Ag NPs باعث تسریع بلوغ به دلیل افزایش استرس اکسیداتیو و در نتیجه آپوپتوز سلول های فولیکول می‌شود[۶۰]. نقش مورفولوژی NP بر روی سمیت سلولی، سلول های(RT-W۱) اپیتلیال ماهی قزل آلا رنگین کمان توسط جورج و همکاران در سال ۲۰۱۲مورد مطالعه قرار گرفت[۶۱]. نانو ذرات نقره با سه مورفولوژی برای این مطالعه مورد استفاده قرار گرفتند و مشاهده شد که نانولوله ها با غلظت بالا و نانو ذرات در غلظت های جزیی موجب کاهش قابل توجهی در زنده مانی سلول ها شد. اما شواهدی برای سمیت سلولی ناشی از نانوسیم ها گزارش نشد. مرگ سلولی توسط نانو ذرات نقره به طور عمده به دلیل ایجاد نسبی رادیکال های آزاد و متعاقبا آسیب های ناشی از اکسیداتیو درون سلول ها بود. فعالیت لیز غشایی توسط نانولوله های نقره در سلول های قرمز باعث لیز ۸۰٪ سلول ها

16-Graphene nanoparticles (GNPs)

در مقایسه با سایر NP ها می‌شود؛ که به وضوح تاکید بر تخریب غشاء سلولی به علت لبه های تیز نانو ذرات است. مطالعه in vivo روی جنین گورخر ماهی مرگ وابسته به شکل نانولوله های نقره را با ۱۰۰٪ مرگ و میر جنینی حتی در غلظت ۱۰ میکروگرم در میلی لیتر تأیید کرد. Boris JovanoviĆ و همکاران در سال ۲۰۱۵ با تزریق نانو ذرات TiO۲ کوچکتر از ۲۵ نانومتر به ماهی Pimephales promelas در غلظت کم (۲ نانوگرم در گرم وزن بدن) و بالا (۱۰ میکروگرم به ازا ۱ گرم وزن بدن) به ارزیابی سمیت این نانو ذرات پرداختند[۲۳]. ماهی های که در معرض نانو ذرات بودند نسبت به آلودگی با باکتری های بیماری زا و عفونت و مرگ حساسیت بالایی نشان دادند. تست های هیستوپاتولوژیک و ایمونولوژیک نشان داد که نانو ذرات TiO۲ در اندام های حیاتی ماهی ها انباشته شده و بر سیستم ایمنی بدن ارگانیسم علیه پاتوژن تأثیر می گذارد. Ates و همکاران (۲۰۱۳) همچنین مشاهده کردند که هیچ گونه سمیت عصبی با TiO۲ وجود ندارد؛ تا زمانی که ماهی قرمز در معرض نانو ذرات قرار گرفت که منجر به انباشت نانو ذرات در روده و گوشت ماهی شد[۶۲]. علاوه بر این، آن‌ها دریافتند که TiO۲ باعث پراکسیداسیون لیپید وابسته به ROS و کاهش رشد در غلظت بالای نانو ذرات می‌شود. به همان شیوه، مطالعه توسعه سمیت در جنین گورخرماهی (Danio rerio) توسط Zhu و همکاران (۲۰۰۷) نشان داد که نانو ذرات فولرین C۶۰ قادر به ایجاد نسبی ROS و آسیب اکسیداتیو در گورخرماهی است. اما تغییر سطح نانو ذرات فولرین با استفاده از GSH یا سایر قطعات شیمیایی می تواند اثر سمی را به میزان قابل توجهی کاهش دهد[۶۳].

۷-٤-٤ اثر بر روی گیاهان

با توجه به رشد فزاینده در زمینه نانو فناوری، ENP ها توجه زیادی را به خود جلب می کنند زیرا می توانند به عنوان یک ابزار مفید در صنایع کشاورزی در سناریوهای مختلف استفاده شوند ازجمله: آفت کش، توسعه گیاه با استفاده از مهندسی ژنتیک، بهبود جوانه زنی بذر و همچنین برای دستیابی به بهبود بازده. با این حال، استفاده کنترل نشده از این NP ها در زمینه کشاورزی و اکوسیستم های آبزی منجر به بروز اثرات متقابل بر بقای گیاهان و سایر ارگانیسم های مرتبط می‌شود[۶۴]. NP ها در خاک به علت کم بودن ظرفیت های انتقال خاک از طریق روش های مختلف کشاورزی، تجمع در جو، فرسایش باران، ریزش سطحی یا مسیرهای دیگر انباشته می شوند. مطالعات نشان می دهد که غلظت NP در خاک بالاتر از آب و هوا است؛ در نتیجه خاک را به عنوان ثروتمندترین منبع NP در محیط زیست نشان می دهد. گیاهان به عنوان تولید کننده اصلی طبیعت، منبع اولیه NP را از طریق سطوح مختلف تغذیه ای در محیط به واسطه مسیرهای انتقال بین هر یک از اجزا زنجیره غذایی دریافت می کنند[۶۵]. تحقیقات اخیر در این زمینه بر روی تعامل بین NP ها و گیاهان، تأثیر NPs ها بر محیط زیست، زنجیره غذایی و سلامت انسان متمرکز شده است. Yin و همکاران (۲۰۱۲) در مطالعه ای به مقایسه سمیت بین محلول (AgNO۳) و نانوذره نقره بر روی گیاهان تالاب پرداختند و کشف کردند که نانوذرات نقره مهندسی شده (پوشش دهی شده با صمغ عربی و پلی وینیل پایرولیدین) به طور قابل توجهی بر جوانه زنی بذر و رشد گیاهان نسبت به محلول نقره تاثیر می گذارند[۶۶]. نقره محلول در AgNO۳ بر جوانه زنی بذر و رشد گیاه سمیت کمی دارد. از آنجایی که اندازه نانو ذرات نقره پوشش داده شده با صمغ عربی(۶ نانومتر) بسیار کوچکتر از نانو ذرات نقره با پوشش پلی وینیل پیرولیدین(۲۰ نانومتر) است، باعث تاخیر در رشد بذرها در محیط خاک می‌شود. به علت توانایی NP های کوچکتر در عبور از دیواره سلول های گیاهی، آن‌ها تمایل دارند در سراسر بافت آوندی توزیع شوند و از این رو واکنش های سمی را از ریشه تا برگ نشان می دهند. Rui و همکاران (۲۰۱۸) در مطالعه ای به بررسی اثرات نانو ذرات فلزی از جمله؛ اکسید آهن (Fe۲O۳)، اکسید مس (CuO) و دی اکسید تیتانیوم (TiO۲) بر روی بادام زمینی (Arachis hypogaea L) پرداختند[۶۷]. در این مطالعه به وضوح نشان داده شد که NP های CuO به طور قابل توجهی با استفاده از الگوی انباشت وابسته به دوز در درون دانه ها منجر به کاهش میزان بیوماس تازه شونده ساقه می‌شود. تمام NP های آزمایش شده، میزان کل آمینو اسید دانه های بادام زمینی را به میزان قابل توجهی کاهش دادند. تأثیر نانو ذرات نقره بر روی گیاه بادام زمینی نیز گزارش شده است و همچنین شواهد کافی برای تایید این واقعیت وجود دارد که NP های مبتنی بر فلزات می توانند بر عملکرد و کیفیت محصول تاثیر بگذارند[۶۸]. در مطالعه دیگری، وانگ و همکاران (۲۰۱۶) گونه Arabidopsis thaliana را در خاک مرطوب شده با غلظت ۰-۳۰۰ میلی گرم در لیتر نانوذرهZnO به مدت زمان ۶ هفته کشت کردند. علاوه بر در معرض خاک، گیاهان با غلظت مشابه با نانوذرهZnO آبیاری شدند. استرس اکسیداتیو تولید شده توسط یون های Zn۲+ در سلول های گیاهی سبب ایجاد سمیت سلولی شد. علاوه بر این، در تمام گیاهان با انباشت NP کاهش در بیان ژن و فتوسنتز و رشد کند مشاهده گردید. فیتو توکسیتی مشابهی در مطالعه یانگ و همکارانش (۲۰۱۸) در گندم (Triticum aestivum L) در حضور غلظت های مختلف NP نقره دیده شد. اثرات فیزیولوژیکی زیستی شدید از جمله بیوماس کمتر، ارتفاع کوتاه و همچنین وزن دانه های پایین را نشان داد. کاهش محتوای مواد میکرومغذی (Fe، Cu و Zn) در دانه های تیمار شده با نانو ذرات نقره باعث کاهش کیفیت محصول می‌شود. این یافته بیشتر اطلاعات سازنده برای ارزیابی ایمنی NPs مبتنی بر فلزات و کاربردهای آن‌ها در کشاورزی و سلامت انسان ارائه می دهد.

۸- نتیجه گیری

علیرغم پیشرفت های در حال ظهور، تاثیرات بالقوه نانو فناوری را باید با دقت مورد توجه قرار داد زیرا طیف وسیعی از پیامدهای مضر را در سیستم های زنده و غیر زنده به وجود می آورد. دامنه کوچک اندازه و خصوصیات فوق العاده سطوح باعث افزایش ورود، جذب و توزیع بیشتر نانو ذرات در داخل سیستم زنده می شود. علاوه بر اثرات سمی NP ها و مواد، سمیت نوری و سمیت برای حیوانات و محیط زیست، نامزد اصلی در این مطالعه بودند. مکانیسم اصلی که یک NP اثر فتوتوکسیک نشان می دهد تولید ROS، اتصال متقابل به DNA و تغییرات در یکپارچگی غشای سیتوپلاسمی است. NP های فلزی و غیر فلزی موجب کاهش قابل توجهی در میزان زنده مانی سلولی، تنفس، بیان ژن و سنتز پروتئین می‌شود. ویژگی سمیت و فتوتوکسیک در حضور UVR برخی از NP ها مانند TiO۲؛ یک عامل مناسب برای تصفیه فاضلاب به حساب می آید. علاوه بر این، اکثر صنایع تولید لوازم آرایشی اکنون TiO۲، ZnO و غیره را به عنوان پوشش محافظتی در برابر UV در محصولات اصلی خود شامل کرم های ضد آفتاب، لوازم آرایشی و غیره معرفی می کنند. با این حال

کاربرد موضعی طولانی مدت باعث جذب و نفوذ عمیق تر از طریق لایه های پوست می‌شود اثرات سمی مانند سوزش پوست، خارش و حتی سرطان پوست می‌شود.

منابع

1.Kruis, F.E., H. Fissan, and A. Peled, Synthesis of nanoparticles in the gas phase for electronic, optical and magnetic applications—a review. Journal of aerosol science, 6-5)29 .1998): p. 535-511.

2.Colvin, V., M. Schlamp, and A.P. Alivisatos, Light-emitting diodes made from cadmium selenide nanocrystals and a semiconducting polymer. Nature, 6488)370 .1994): p. 354.

3.Tiede, K., et al., Detection and characterization of engineered nanoparticles in food and the environment. Food additives and contaminants, 7)25 .2008): p. 821-795.

4.Nowack, B. and T.D. Bucheli, Occurrence, behavior and effects of nanoparticles in the environment. Environmental pollution, .2007 1)150): p. 22-5.

5.Chaudhry, Q., et al., Applications and implications of nanotechnologies for the food sector. Food additives and contaminants, .2008 3)25): p. 258-241.

6. Zhang, W.-x., Nanoscale iron particles for environmental remediation: an overview. Journal of nanoparticle Research, 4-3)5 .2003): p. 332-323.

7. Powell, M.C. and M.S. Kanarek, Nanomaterial health effects-part 1: background and current knowledge. WMJ-MADISON-, 2)105 .2006): p. 16.

8. Maynard, A.D. and R.J. Aitken, Assessing exposure to airborne nanomaterials: Current abilities and future requirements. Nanotoxicology, 1)1 .2007): p. 41-26.

9. Gleiter, H., Nanostructured materials: basic concepts and microstructure. Acta materialia, 1)48 .2000): p. 29-1.

10. Chung, C., et al., Biomedical applications of graphene and graphene oxide. Accounts of chemical research, 10)46 .2013): p. 2224-2211.

11. Kim, Y.T., et al., Electrochemical synthesis of CdSe quantum-dot arrays on a graphene basal plane using mesoporous silica thin-film templates. Advanced Materials, 4)22 .2010): p. 518-515.

12. Fabbro, C., et al., Medicinal chemistry and pharmacological potential of fullerenes and carbon nanotubes. 2008.

13. Kumar, S., et al., Nanotechnology as emerging tool for enhancing solubility of poorly water-soluble drugs. BioNanoScience, 4)2 .2012): p. 250-227.

14.Weir, A., et al., Titanium dioxide nanoparticles in food and personal care products. Environmental science & technology, 4)46 .2012): p. 2250-2242.

15.Baan, R., et al., Carcinogenicity of carbon black, titanium dioxide, and talc. The lancet oncology, 4)7 .2006): p. 296-295.

16. Kubiak, M., Dendrimers-fascinating nanoparticles in the application in medicine. Chemik, 2)68 .2014): p. 150-146.

17.Okpala, C.C., The benefits and applications of nanocomposites. Int. J. Adv. Eng. Tech, .2014 5: p. 18.

18. Hornyak, G.L., et al., Introduction to nanoscience and nanotechnology. 2008: CRC press.

19.Xu, G., et al., Variability effects in graphene: Challenges and opportunities for device engineering and applications. Proceedings of the IEEE, 7)101 .2013): p. 1688-1670.

20. Yah, C.S., S.E. Iyuke, and G.S. Simate, A review of nanoparticles toxicity and their routes of exposures. Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences, 1)8 .2012): p. 314-299.

21.Kim, K., H. Park, and K.-M. Lim, Phototoxicity: Its mechanism and animal alternative test methods. Toxicological research, 2)31 .2015): p. 97.

22.Fu, P.P., et al., Mechanisms of nanotoxicity: generation of reactive oxygen species. Journal of food and drug analysis, 1)22 .2014): p. 75-64.

23. Jovanović, B., et al., Titanium dioxide nanoparticles enhance mortality of fish exposed to bacterial pathogens. Environmental pollution, 203 .2015: p. 164-153.

24.Mang, R., H. Stege, and J. Krutmann, Mechanisms of phototoxic and photoallergic reactions, in Contact Dermatitis. 2006, Springer. p. 104-97.

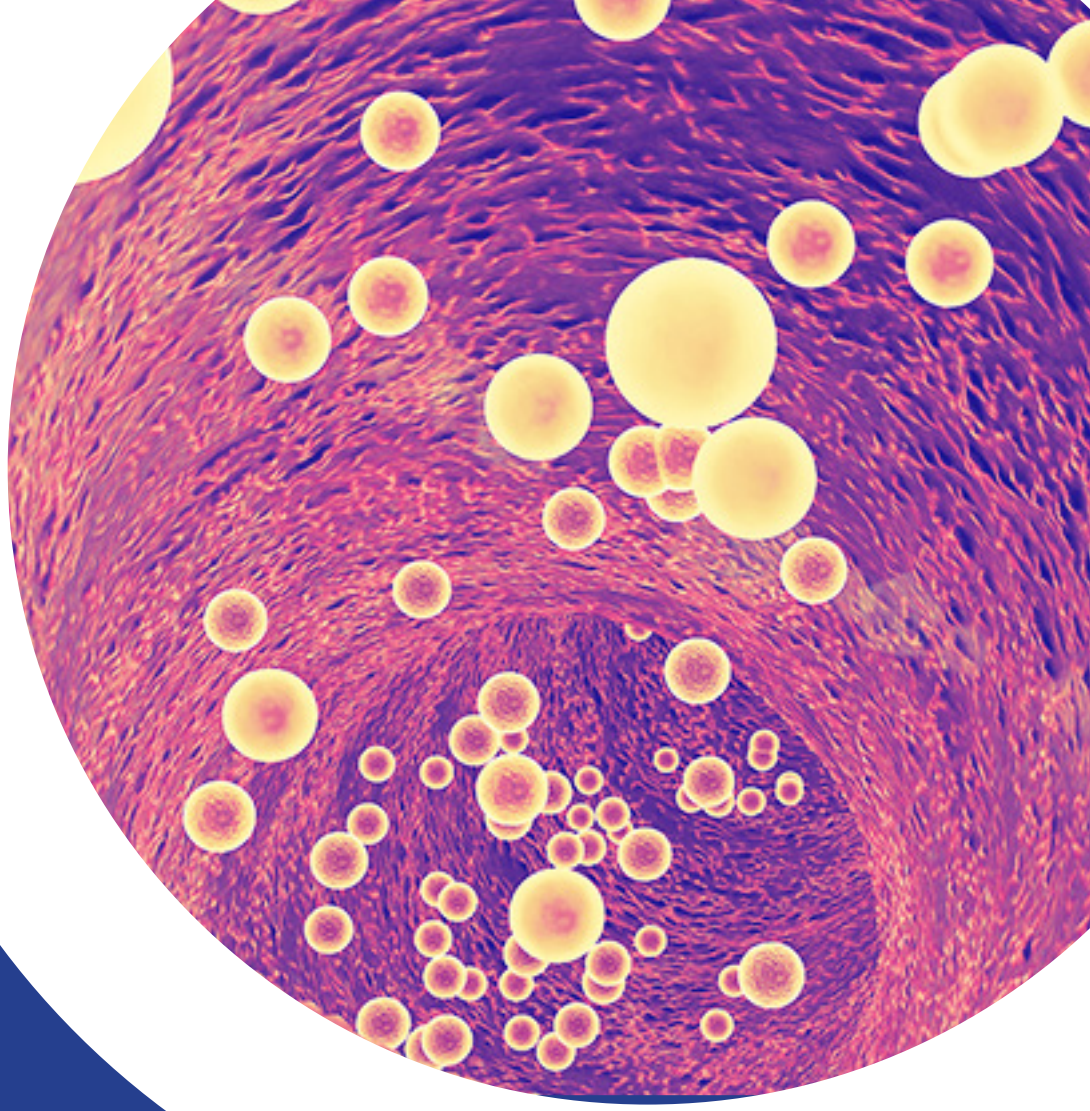
25. Maurer-Jones, M.A., et al., Toxicity of engineered nanoparticles in the environment. Analytical chemistry, 6)85 .2013): p. 3049-3036.

26.Miller, R.J., et al., TiO2 nanoparticles are phototoxic to marine phytoplankton. PloS one, 1)7 .2012): p. e30321.

27.Osmond-McLeod, M.J., et al., Dermal

and toxicity of nanozeolite A. Nanoscale research letters, 1)11 .2016): p. 123.
40. Yan, S.-Q., et al., Reproductive toxicity and gender differences induced by cadmium telluride quantum dots in an invertebrate model organism. Scientific reports, 6 .2016: p. 34182.
41. Lovern, S.B., J.R. Strickler, and R. Klaper, Behavioral and physiological changes in Daphnia magna when exposed to nanoparticle suspensions (titanium dioxide, nano-C60, and C60HxC70Hx). Environmental science & technology, 12)41 .2007): p. 4470-4465.
42. Vasyukova, I., A. Gusev, and A. Tkachev. Reproductive toxicity of carbon nanomaterials: a review. in IOP Conference Series: Materials Science and Engineering. 2015. IOP Publishing.
43. Ray, P.C., H. Yu, and P.P. Fu, Toxicity and environmental risks of nanomaterials: challenges and future needs. Journal of Environmental Science and Health Part C, .2009 1)27): p. 35-1.
44. Aruoja, V., et al., Toxicity of 12 metal-based nanoparticles to algae, bacteria and protozoa. Environmental Science: Nano, 6)2 .2015): p. 644-630.
45. Oukarroum, A., et al., Toxicity of nickel oxide nanoparticles on a freshwater green algal strain of Chlorella vulgaris. BioMed research international, 2017 .2017.
46. Miranda, A.A., et al., Carbon Nanoparticle Toxicity to marine algae Navicula longa and Isochrysis galbana. 2012.
47. Miller, R.J., et al., Impacts of metal oxide nanoparticles on marine phytoplankton. Environmental science & technology, .2010 19)44): p. 7334-7329.
48. Wang, L., C. Hu, and L. Shao, The antimicrobial activity of nanoparticles: present situation and prospects for the future. International journal of nanomedicine, 12 .2017: p. 1227.
49. Knetsch, M.L. and L.H. Koole, New strategies in the development of antimicrobial coatings: the example of increasing usage of silver and silver nanoparticles. Polymers, .2011 1)3): p. 366-340.
50. Beddow, J., et al., Effects of engineered silver nanoparticles on the growth and activity of ecologically important microbes. Environmental microbiology reports, .2014 5)6): p. 458-448.
absorption and short-term biological impact in hairless mice from sunscreens containing zinc oxide nano-or larger particles. Nanotoxicology, 8 .2014(sup1): p. 84-72.
28. Nam, S.-H., Y.-J. Shin, and Y.-J. An, Accelerated ecotoxicity of photoreactive nanoparticles on Moina macrocopa. Environmental health and toxicology, 32 .2017.
29. Ma, H., A. Brennan, and S.A. Diamond, Phototoxicity of TiO2 nanoparticles under solar radiation to two aquatic species: Daphnia magna and Japanese medaka. Environmental toxicology and chemistry, 7)31 .2012): p. -1621 1629.
30. De Stefano, D., R. Carnuccio, and M.C. Maiuri, Nanomaterials toxicity and cell death modalities. Journal of drug delivery, 2012 .2012.
31. Jang, Y.S., et al., The potential for skin irritation, phototoxicity, and sensitization of ZnO nanoparticles. Molecular & Cellular Toxicology, 2)8 .2012): p. 177-171.
32. Donaldson, K., et al., Combustion-derived nanoparticles: a review of their toxicology following inhalation exposure. Particle and fibre toxicology, 1)2 .2005): p. 10.
33. Exbrayat, J.-M., E.N. Moudilou, and E. Lapied, Harmful effects of nanoparticles on animals. Journal of Nanotechnology, .2015 2015.
34. Chakraborty, C., et al., Zebrafish: A complete animal model to enumerate the nanoparticle toxicity. Journal of nanobiotechnology, 1)14 .2016): p. 65.
35. Sruthi, S. and P. Valappil Mohanan, Engineered zinc oxide nanoparticles; biological interactions at the organ level. Current medicinal chemistry, 35)23 .2016): p. -4057 4068.
36. Deng, Z.J., et al., Differential plasma protein binding to metal oxide nanoparticles. Nanotechnology, 45)20 .2009): p. 455101.
37. Kim, C.-S., et al., Immunotoxicity of zinc oxide nanoparticles with different size and electrostatic charge. International journal of nanomedicine, 9 .2014(Suppl 2): p. 195.
38. Yanagisawa, R., et al., Size effects of polystyrene nanoparticles on atopic dermatitis-like skin lesions in NC/NGA mice. International journal of immunopathology and pharmacology, 1)23 .2010): p. 141-131.
39. Męczyńska-Wielgosz, S., et al., Effect of surface functionalization on the cellular uptake

51. Duong, T.T., et al., Inhibition effect of engineered silver nanoparticles to bloom forming cyanobacteria. Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology, 3)7 .2016): p. 035018.
52.Zhao, X., et al., Indole Derivative-Capped Gold Nanoparticles as an Effective Bactericide in Vivo. ACS applied materials & interfaces, 35)10 .2018): p. 29406-29398.
53. Lin, X., et al., Toxicity of TiO2 nanoparticles to Escherichia coli: effects of particle size, crystal phase and water chemistry. PloS one, 10)9 .2014): p. e110247.
54.Hao, Y., et al., Potential applications and antifungal activities of engineered nanomaterials against gray mold disease agent Botrytis cinerea on rose petals. Frontiers in plant science, 8 .2017: p. 1332.
55.Hao, Y., et al., Carbon nanomaterials alter plant physiology and soil bacterial community composition in a rice-soil-bacterial ecosystem. Environmental pollution, 232 .2018: p. 136-123.
56. Anjum, M., et al., Remediation of wastewater using various nano-materials. Arabian Journal of Chemistry, 2016.
57. Zhang, Y., et al., Nanomaterials-enabled water and wastewater treatment. NanoImpact, 3 .2016: p. 39-22.
58. Saddick, S., M. Afifi, and O.A.A. Zinada, Effect of Zinc nanoparticles on oxidative stress-related genes and antioxidant enzymes activity in the brain of Oreochromis niloticus and Tilapia zillii. Saudi journal of biological sciences, .2017 7)24): p. 1678-1672.
59. Wehmas, L.C., et al., Comparative metal oxide nanoparticle toxicity using embryonic zebrafish. Toxicology reports, 2 .2015: p. -702 715.
60. Wang, J., et al., Disruption of zebrafish (Danio rerio) reproduction upon chronic exposure to TiO2 nanoparticles. Chemosphere, 4)83 .2011): p. 467-461.
61.George, S., et al., Surface defects on plate-shaped silver nanoparticles contribute to its hazard potential in a fish gill cell line and zebrafish embryos. ACS nano, 5)6 .2012): p. 3759-3745.
62. Ates, M., et al., Bioaccumulation, subacute toxicity, and tissue distribution of engineered titanium dioxide nanoparticles in goldfish (Carassius auratus). Journal of nanomaterials, 2013 .2013: p. 9.
63. Zhu, X., et al., Developmental toxicity in zebrafish (Danio rerio) embryos after exposure to manufactured nanomaterials: buckminsterfullerene aggregates (nC60) and fullerol. Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal, .2007 5)26): p. 979-976.
64. Aslani, F., et al., Effects of engineered nanomaterials on plants growth: an overview. The Scientific World Journal, 2014 .2014.
65.Yang, J., W. Cao, and Y. Rui, Interactions between nanoparticles and plants: phytotoxicity and defense mechanisms. Journal of plant interactions, 1)12 .2017): p. 169-158.
66.Yin, L., et al., Effects of silver nanoparticle exposure on germination and early growth of eleven wetland plants. PLoS One, 10)7 .2012): p. e47674.
67.Rui, M., et al., Metal oxide nanoparticles alter peanut (Arachis hypogaea L.) physiological response and reduce nutritional quality: a life cycle study. Environmental Science: Nano, 9)5 .2018): p. 2102-2088.
68.Rui, M., et al., Phytotoxicity of silver nanoparticles to peanut (Arachis hypogaea L.): physiological responses and food safety. ACS Sustainable Chemistry & Engineering, .2017 8)5): p. 6567-6557.



لیـــپوزوم ها
و بررسی پایداری
و شکل گیری آنها با استفاده از روش شبیه
سازی دینامیـــک مولـــکولی دانـــه درشـــت

جلیل پرچکانی

دانشجوی دکتری بیوفیزیک
دانشگاه تربیت مدرس

محمد توحیدلو

دانشجوی کارشناسی ارشد بیوفیزیک
دانشگاه تربیت مدرس

لیپوزوم ها

به طور کلی اهمیت لیپوزوم‌ها در پزشکی و داروسازی را می توان به دو حیطه‌ی درمان و تشخیص بیماری‌ها تقسیم کرد. و کاربردهای لیپوزوم‌ها استفاده از آن‌ها در این قبیل حیطه‌ها است و از لیپوزوم‌ها به عنوان یک ابزار ، یک مدل و یا یک معرف در مطالعات پایه از قبیل فعل و انفعالات سلول، فرآیندهای شناخت و نحوه عمل مواد خاص استفاده می‌شود. متاسفانه بسیاری از داروهای درمانی، پنجره درمانی بسیار باریک دارند. به این معنی که غلظت درمانی داروی مورد نظر از غلظت سمی آن دارو برای بدن خیلی پایین نبوده و منجر به بروز مشکلات می شود.که در چنین مواردی می‌توان با استفاده از لیپوزوم‌ها به عنوان حامل‌های دارو این اثر سمیت را کاهش داده و علاوه بر این میزان اثر خود دارو را نیز افزایش داد.

LIPOSME

وزیکول‌های مصنوعی کوچکی به شکل کروی هستند که می‌توانند از کلسترول و فسفولیپیدهای غیر سمی(طبیعی) ساخته شوند. لیپوزوم‌ها با توجه به اندازه و خاصیت آبدوست و آبگریز بودن خود به عنوان سیستم-های مناسب و امیدوار کننده‌ای برای تحویل دارو (1) در داخل بدن مطرح هستند. خواص لیپوزوم‌ها با توجه به ترکیب فسفولیپیدی، بار سطحی، اندازه و روش آماده سازی با همدیگر تفاوت قابل توجهی دارد. علاوه بر این انتخاب اجزاء فسفولیپیدی دو لایه‌ی غشاء فسفولیپیدی تعیین کننده بار، سفتی (2) و سیالیت (3) دولایه‌ی فسفولیپیدی لیپوزوم‌ها است. لیپوزوم‌ها به طور گسترده به عنوان حامل برای تعداد زیادی از مولکول‌ها در مطالعات دارویی و لوازم آرایشی و بهداشتی مورد استفاده قرار می‌گیرند، همچنین در مطالعات مربوط به صنایع غذایی و کشاورزی نیز از لیپوزوم‌ها به منظور به دام انداختن ترکیبات ناپایدار (برای مثال آنتی اکسیدان‌ها، آنتی بیوتیک‌ها، طعم دهنده‌ها و عناصر فعال زیستی) و همچنین به عنوان سپری محافظ برای حفظ عملکرد ترکیبات مورد نظر استفاده می شود. لیپوزوم‌ها می توانند برای به دام انداختن هر سه نوع ترکیبات آبدوست، آبگریز و آمفی‌پاتیک مورد استفاده قرار گیرند و همچنین از تجزیه ترکیبات و مولکول‌های به دام افتاده نیز جلوگیری می کنند. علاوه بر این لیپوزوم‌ها باعث انتشار ترکیبات و مولکول‌های به دام افتاده در داخل لیپوزوم به اهداف تعیین شده هم می شوند. [1-7]

لیپوزوم‌ها بر اساس ترکیب خود و نوع تحویل دارو به ۵ گروه اصلی تقسیم می‌شوند که شامل:

۱- لیپوزوم‌های معمولی یا متعارف (4) که از فسفولیپیدهای با بار منفی قطبی و کلسترول تشکیل می شوند. این نوع از لیپوزوم‌ها از طریق اندوسیتوز گودالی پوشش دار عمل می کنند، به همین خاطر برای هدف قرار دادن اندامک‌های داخل سلولی مناسب هستند.

۲- لیپوزوم‌های حساس به PH (5) که معمولا از فسفولیپیدهای فسفاتیدیل اتانول آمین و دی اولئیل فسفاتیدیل اتانول آمین تشکیل می شوند. این نوع لیپوزوم‌ها در PH پایین با غشای سلولی یا اندوزوم الحاق (6) می شوند و محتویات درون خود را به سیتوپلاسم آزاد می کنند.به همین خاطر این نوع از لیپوزوم‌ها برای تحویل درون سلولی محتویات لیپوزومی مناسب هستند.

۳- لیپوزوم‌های کاتیونی (7) که به اندوزوم یا غشای هدف مورد نظر الحاق می شوند. لیپوزوم‌های کاتیونی برای انتقال و تحویل ماکرومولکول‌هایی که دارای بار منفی هستند مثل RNAوDNA مورد استفاده قرار می‌گیرند..

۴- لیپوزوم‌های طولانی-گردش (8) که این نوع از لیپوزوم‌ها با اینکه دارای لیپیدهای با دمای بحرانی (Tc) بالا و کلسترول هستند، باید در نظر داشت که این نوع از لیپوزوم‌ها دارای قدرت اپسونیزاسیون پایینی هستند، به همین خاطر با نرخ کمتری توسط سلول هدف جذب می شوند.

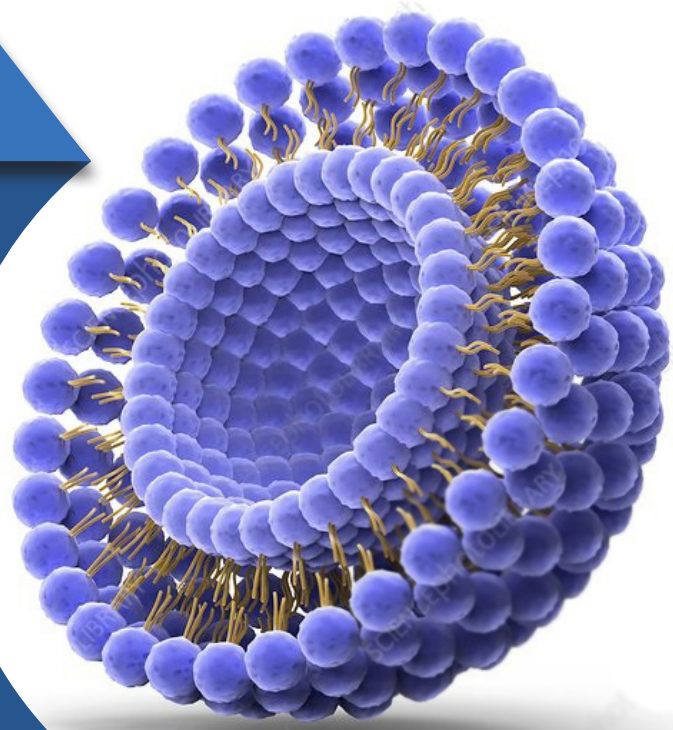
۵- لیپوزوم‌های ایمنی (9) که در این لیپوزوم‌ها به لیپیدها یا کلسترول موجود بر روی سطح لیپوزوم آنتی بادی‌ها یا توالی-های تشخیصی متصل شده است. که این حالت باعث می شود که اندوسیتوز لیپوزوم به واسطه رسپتورهایی بر روی غشاء صورت گیرد که امکان آزاد سازی محتویات لیپوزوم را در نزدیکی هدف فراهم می‌سازد که این محتویات سپس از طریق انتشار وارد سلول یا هدف مورد نظر می شوند. [8-12]

پایداری در لیپوزوم‌ها

پایداری دراز مدت لیپوزوم‌ها که حاوی مواد دارویی نیز هستند به شدت تحت تاثیر نوع فسفولیپید استفاده شده در ساختار لیپوزوم است.

به طور کلی ترکیبات فسفولیپیدی که بیشتر غیر اشباع هستند فسفولیپیدهای ناپایداری را ایجاد می‌کنند. لیپیدهایی که از منابع طبیعی زیستی مثل تخم مرغ و دانه سویا به دست می‌آیند به طور معمول شامل سطوح قابل توجهی از اسیدهای چرب غیراشباع تشکیل شده و در نتیجه ذاتا از پایداری کمتری نسبت به همتایان مصنوعی خود دارند. در حالی که لیپیدهای اشباع از پایداری بیشتری برخوردارند و همچنین این لیپیدها دمای انتقال فاز بالاتری نیز دارند. باید این نکته را مد نظر داشت که اگر در طراحی لیپوزوم نیاز به فسفولیپیدهای غیر اشباع باشد، از آنجایی که پایداری این نوع از فسفولیپیدها کم است، می توان غلظت این نوع از فسفولیپیدها را تا جایی که امکان دارد کم در نظر گرفت. در ارتباط با طراحی لیپوزوم‌ها معمولا بحث پایداری که مطرح می‌شود در ارتباط با دو مفهوم است:۱- تغییر در اندازه لیپوزوم به دلیل تجمع(10) و ادغام ۲- از دست دادن دارو محصور شده در داخل لیپوزوم به دلیل نشت مواد. که با جلوگیری از غیر اشباع شدن لیپیدها (اکسیداسیون لیپیدها) و یا عدم استفاده از لیپیدهای غیر اشباع در ساختار لیپوزوم‌ها و همچنین جلوگیری از هیدرولیز پیوند استری که باعث اتصال اسیدهای چرب به گلیسرول می شود، می توان پایداری لیپوزوم‌ها را افزایش داد.[13-16] علاوه بر تاثیر پارامتر طبیعت فسفولیپید مورد استفاده در پایداری لیپوزوم ها،

1-Drug delivery
2-Rigidity
3-Fluidity
4-Conventional liposomes
5-pH-sensitive liposomes
6- Fuse
7- Cationic liposomes
8- long-circulating liposomes (LCL)
9-Immuno liposomes
10- Aggregation



پارامترهای دیگری مثل میزان محتوای کلسترول، PH و دما را نیز می‌توان نام برد. چون فسفولیپید L-آلفا-فسفاتیدیل کولین دی پالمیتویل(DPPC) دارای دمای انتقال فاز بالایی است معمولا در طراحی لیپوزوم‌های پایدار از این نوع فسفولیپید بیشتر استفاده می شود. حضور کلسترول در غشای لیپوزومی مانع تبادل (۱۱) لیپیدها می شود و یک اثر تثبیتی بر روی غشای لیپوزومی اعمال می کند و باعث پایداری بیشتر لیپوزوم می شود. حداکثر میزان محتوای کلسترول در غشای لیپوزومی که با استفاده از روش مافوق صوت به دست آمده برابر ۶۶ درصد مولی است. در حالی که با استفاده از روش‌های دیگر مقدار آن برابر ۵۰ درصد مولی است. با توجه به مقاومت کم لیپوزوم‌ها در مقابل شیره معده که دارای PH برابر ۱.۹ است و هچنین در مقابل آنزیم‌ها و اسیدهای صفراوی در روده که دارای PH برابر ۸ هستند، طراحی لیپوزوم‌های بر اساس جذب از لوله ی گوارش بی فایده است. البته با لحاظ کردن شرایطی می توان چنین لیپوزوم‌های را طراحی کرد. نکته‌ای که وجود دارد این است که با استفاده از بافر مناسب و همچنین اعمال گرادیانت PH می توان لیپوزوم‌های مناسب برای PH های مختلف بدن طراحی کرد. [17]

نفوذ دارو (۱۲) در لیپوزوم ها

اهمیت نفوذ کارآمد دارو از آنجایی مشخص می شود که اگر نفوذ دارو در لیپوزوم به خوبی صورت نگیرد میزان شاخص درمانی لیپوزوم مورد نظر کاهش می‌یابد. [18] درهنگام بارگذاری دارو (نفوذ دارو) به لیپوزوم باید دو مفهوم را در نظر گرفت: ۱) افزایش شاخص درمانی داروی مورد نظر ۲) کاهش سمیت داروی مورد نظر با یک نفوذ کارآمد دارو. با توجه به اینکه لیپوزوم‌ها و داروهایی با خواص فیزیکی متفاوت وجود دارند طبیعتا یک روش بارگذاری

کارآمد دارو و مناسب برای همه ی لیپوزوم‌ها وجود ندارد و بسته به خواص داروها و لیپوزوم‌ها روش‌های مختلف بار گذاری دارو وجود دارد. نکته‌ی دیگری که باید مد نظر داشت این است که به طور کلی داروها یا در هنگام فرمولاسیون لیپوزوم و به همراه لیپیدها در داخل لیپوزوم بارگذاری می‌شوند و و یا اینکه ابتدا لیپوزوم مورد نظر ساخته می‌شود و سپس داروی مورد نظر بارگذاری می‌شود. در هنگام فرمولاسیون لیپوزوم و بارگذاری دارو در آن عواملی تاثیر گذار هستند که شامل موارد زیر است: ۱- اندازه و شکل داروی مورد نظر. ۲- ماهیت داروی مورد نظر، اینکه دارو آبگریز ، آبدوست و یا دوگانه دوست باشد. که اگر دارو آبگریز باشد در داخل غشای دو لایه لیپوزوم بارگذاری می‌شود، اگر آبدوست باشد در داخل محیط آبی لیپوزوم نفوذ داده می‌شود و اگر دوگانه دوست باشد بسته به نیاز و روش مورد استفاده می‌تواند در داخل غشای دو لایه یا داخل محیط آبی لیپوزوم بارگذاری شود.۳- باردار و یا بدون بار بودن داروی مورد نظر با توجه به PH. ۴- و اینکه داروی مورد نظر تا چه حد برای بافت‌های غیر از بافت مورد نظر سمی است، که هر چه میزان سمیت داروی مورد نظر بیشتر باشد سعی می‌شود داروی مورد نظر در فضاهای داخلی لیپوزوم محصور شود. عواملی نیز بر اساس نوع لیپوزوم وجود دارند که بر روی نفوذ دارو در لیپوزوم مورد نظر موثر هستند که تقریبا همه‌ی این عوامل تحت تاثیر نوع لیپیدها یا همان ترکیب فسفولیپیدی مورد استفاده در ساختار لیپوزوم است. [19-22]

اهمیت و کاربرد لیپوزوم ها

به طور کلی اهمیت لیپوزوم‌ها در پزشکی و داروسازی را می توان به دو حیطه‌ی درمان و تشخیص بیماری‌ها تقسیم کرد. و کاربردهای لیپوزوم‌ها استفاده از آن‌ها در این قبیل حیطه‌ها است و از لیپوزوم‌ها به عنوان یک ابزار ، یک مدل و یا یک معرف در مطالعات پایه از قبیل فعل و انفعالات سلول، فرآیندهای شناخت و نحوه عمل مواد خاص استفاده می‌شود. متاسفانه بسیاری از داروهای درمانی، محدوده درمانی بسیار باریک دارند. به این معنی که غلظت درمانی داروی مورد نظر از غلظت سمی آن دارو برای بدن خیلی پایین نبوده، که این حالت منجر به بروز مشکلات می شود. که در چنین مواردی می‌توان با استفاده از لیپوزوم‌ها به عنوان حامل‌های دارو این اثر سمیت را کاهش داده و علاوه بر این میزان اثر خود دارو را نیز افزایش داد. عامل اصلی پیشرفت لیپوزوم‌ها به عنوان حامل‌های دارویی موفق این بود که روش‌های مختلف فرمولاسیون و سنتز لیپوزوم‌ها به وجود آمد. به طور کلی استفاده از لیپوزوم‌ها یک سری کاربردهای جدید دارد که می توان به موارد زیر اشاره کرد:

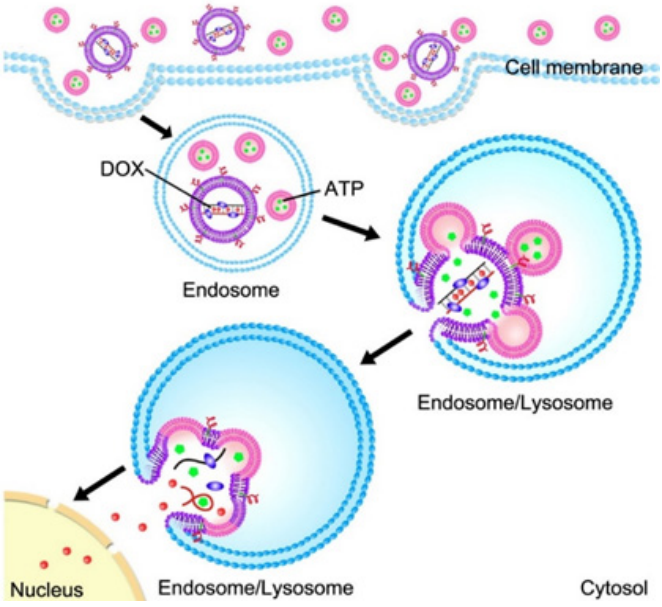
11- Exchange
12- Drug loading

۱-کمک به فرمولاسیون (۱۳) :

به طور کلی با اضافه کردن مواد مختلفی به ترکیب ساختاری لیپوزوم‌ها در حین فرمولاسیون لیپوزومی، می‌توان کاربرد لیپوزوم‌ها را بهبود داد. داروهای آبگریز مثل سیکلوسپورین و پاکلیتاکسل معمولا در حضور سورفاکتانت‌ها و حلال‌های آلی فرمول بندی می شوند، که این فرمول بندی و افزایش قدرت حل شوندگی باعث می‌شود که در دز مورد نیاز از داروی مورد نظر، کاهش یابد و در نتیجه اثرهای جانبی و سمیت دارو کاهش یابد. همچنین در حال حاضر لیپوزوم‌ها یا مخلوط‌های فسفولیپیدی به عنوان یک مخزن ذخیره و انتقال دهنده‌ی مناسب داروها با توجه به فرمولاسیون و آماده سازی بهتر، تحمل بالینی مناسبی برای داروهای چربی دوست و داروهای کم محلول در آب دارند.

۲-تحویل دارو به صورت داخل سلولی (۱۴) :

مواد دارویی که دارای اهداف داخل سلولی هستند باید از غشایی پلاسمایی بتوانند وارد سلول شوند تا فعالیت دارویی خود را شروع کنند. به همین خاطر لیپوزوم‌ها می توانند به منظور افزایش جذب داخل سلولی برای داروهای خاص مثل N-(فسفون استیل)-L-آسپارتات(PALA) که در حالت عادی به مقدار کم توسط سلول جذب می‌شود، استفاده شوند. داروی ضد تومور تخمدان PALA که در حالت عادی توسط فرآیند پینوسیتوز وارد سلول می‌شود، وقتی به صورت محصور در لیپوزوم تجویز می‌شود قدرت ضد توموری این دارو حدود 500 برابر افزایش می‌یابد. به طور کلی با استفاده از لیپوزوم‌ها می‌توان حجم بسیار بالایی از داروها را وارد سلول کرد. علاوه بر این همچنین با استفاده از لیپوزوم‌ها حتی می‌توان داروها را در داخل سلول به سوی اندامک‌ها و غشاهای خاص و مورد نظر نیز فرستاد.



شکل ۱. تحویل داخل سلولی دارو توسط لیپوزوم‌ها

۳-انتقال دارو به صورت آزادسازی مداوم و تدریجی (۱۵):

سیستم آزادسازی مداوم و تدریجی دارو، برای داروهایی مانند سیتوزین آرابینوزید(Ara-C) نیاز است. که در چنین داروهایی برای اعمال یک اثر مناسب و مطلوب باید غلظت مناسبی از دارو در فضای پلاسمایی برای مدت زمان طولانی فراهم شود.

۴-ژن درمانی (۱۶):

تعدادی از بیماری‌های سیستمیک ناشی از عدم وجود فاکتورها و آنزیم‌هایی است که در اثر ژن معیوب یا ژن حذف شده به وجود می‌آیند. در سال‌های اخیر با استفاده از لیپوزوم‌ها تلاش‌های زیادی برای بازگرداندن بیان ژن مورد نظر صورت گرفته است که عمدتا از لیپوزوم‌های کاتیونی به این منظور استفاده می‌شود. لیپوزوم‌های کاتیونی برای این منظور از مشتقات لیپیدهای کاتیونی و همچنین یک فسفولیپید خنثی به نام دی اولئیل فسفاتیدیل کولین ساخته می‌شوند. همچنین برای ثبات بیشتر این نوع لیپوزوم‌ها نیاز به لیپیدهای کاتیونی ویژه‌ای هم وجود دارد.

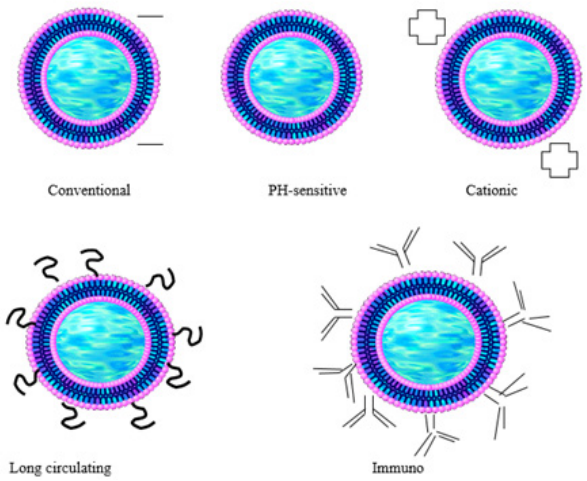
۵-تحویل دارو به صورت دور از محل (۱۷) :

گاهی مواقع نیاز است که دارویی که استفاده می‌شود از مکان‌های غیر از هدف مورد نظر دور نگه داشته شود زیرا ممکن است منجر به اثرات جانبی شود. داروهای مورد استفاده در درمان بیماری‌هایی مانند سرطان یک شاخص درمانی(TI) بسیار محدود دارند و ممکن است برای بافت‌های سالم بسیار خطرناک باشند. که در این مواقع با استفاده از دارو رسانی از طریق از لیپوزوم‌ها و کاهش تحویل دارو به بافت‌های سالم، سمیت داروهای مذکور را کاهش داد.

۶-هدف قرار دادن مکان‌های خاص (۱۸) :

انتقال دارو برای مکان خاص برای اولین بار توسط پل الریک ارائه شد. که شامل انتقال یک بخش بزرگی از مواد دارویی به محل مورد نظر و در نتیجه باعث می‌شود سایر بافت‌های سالم کمتر در معرض دارو قرار گیرند. در واقع به راحتی می‌توان مولکول‌ها یا لیگاندهایی را برروی سطح لیپوزوم قرار داد و به اندام یا بافت مورد نظر فرستاد. با این رویکرد هم میزان اثربخشی دارو افزایش می‌یابد و هم میزان دز دارویی که مورد استفاده قرار می‌گیرد کمتر می‌شود زیرا تمام داروی مد نظر فقط به بافت هدف می‌رود و بر روی سایر بافت‌ها اثر ندارد. [23-28]

13- Formulation aid
14- Intracellular drug delivery
15 Sustained release drug delivery
16 Gene therapy
17 Site-avoidance delivery
18 Site-specific targeting



شکل ۲. انواع لیپوزوم ها

انواع لیپوزوم ها

لیپوزوم‌ها بر اساس ترکیب خود و نوع تحویل دارو به 5 گروه اصلی تقسیم می‌شوند که به صورت شماتیک در شکل زیر نمایش داده شده است. البته محقیق تقسیم بندی‌های مختلف سلیقه‌ای هم بر روی لیپوزوم‌ها انجام داده‌اند ولی تقسیم بندی شایع و معمول همان تقسیم بندی مشاهده شده در شکل زیر می‌باشد:

۱-لیپوزوم‌های معمولی یا متعارف(۱۹) که از فسفولیپیدهای با بار منفی قطبی و کلسترول تشکیل می شوند. این نوع از لیپوزوم‌ها از طریق اندوسیتوز گودالی پوشش‌دار عمل می کنند. به همین خاطر برای هدف قرار دادن اندامک‌های داخل سلولی مناسب هستند.

۲-لیپوزوم‌های حساس به PH(۲۰) که معمولا از فسفولیپیدهای فسفاتیدیل اتانول آمین و دی‌اولئیل فسفاتیدیل اتانول آمین تشکیل می شوند. این نوع لیپوزوم‌ها در PH پایین با غشای سلولی یا اندوزوم الحاق (۲۱) می‌شوند و محتویات درون خود را به سیتوپلاسم آزاد می‌کنند. به همین خاطر این نوع از لیپوزوم‌ها برای تحویل درون سلولی محتویات لیپوزومی مناسب هستند.

۳-لیپوزوم‌های کاتیونی (۲۲) که به اندوزوم یا غشای هدف مورد نظر الحاق می شوند. لیپوزوم‌های کاتیونی برای انتقال و تحویل ماکرومولکول‌هایی که دارای بار منفی هستند مثل DNA و RNA مورد استفاده قرار می‌گیرند.

۴-لیپوزوم‌های طولانی-گردش(۲۳)که این نوع از لیپوزوم‌ها دارای لیپیدهای با دمای بحرانی(TC) بالا و کلسترول هستند. باید در نظر داشت که این نوع از لیپوزوم‌ها دارای قدرت اپسونیزاسیون پایینی هستند، به همین خاطر با نرخ کمتری توسط سلول هدف جذب می شوند.

۵-لیپوزوم‌های ایمنی (۲۴) که در این لیپوزوم‌ها به لیپیدها یا کلسترول موجود بر روی سطح لیپوزوم آنتی بادی‌ها یا توالی-های تشخیصی متصل شده است. که این حالت باعث می شود که اندوسیتوز لیپوزوم به واسطه رسپتورهایی بر روی غشاء صورت گیرد که امکان آزاد سازی محتویات لیپوزوم را در نزدیکی هدف فراهم می‌سازد که این محتویات سپس از طریق انتشار وارد سلول یا هدف مورد نظر می شوند. [29-32]

لیپوزوم ها در درمان های ضد سرطانی (۲۵)

تعداد زیادی از داروهای ضد سرطانی وجود دارند که به همراه لیپوزوم‌ها فرمولاسیون شده اند که این داروها نسبت به داروهایی که به صورت آزاد استفاده می شوند سمیت کمتری برای انسان دارند. آنتراسایکلین مواد دارویی ضد سرطان هستند که با وارد شدن در داخل DNA (۲۶) باعث متوقف شدن رشد و تقسیم سلولی شده و در نهایت از بین بردن سلول-های سرطانی می‌شوند. در رابطه با این داروها مشاهده شده است که استفاده آن‌ها به همراه لیپوزوم باعث کاهش ۵۰ درصدی اثرات جانبی و سمیت این داروها شده است. در برخی موارد مانند حالت لنفوم سیستمیک مواد دارویی که با لیپوزوم محصور می‌شوند نسبت به حالت آزاد داروها کارایی بسیار بهتری را نشان می دهند که در این مورد دلیل این افزایش اثر آزاد سازی تدریجی و مداوم دارو با استفاده از لیپوزوم است. [33]

اهداف تحقیق:

پایداری دراز مدت لیپوزوم‌ها که حاوی مواد دارویی نیز هستند به شدت تحت تاثیر نوع فسفولیپید استفاده شده در ساختار لیپوزوم است. علاوه بر این عوامل دیگری نیز مثل PH ، میزان کلسترول موجود در ساختار لیپوزوم و همچنین دما نیز در پایداری لیپوزوم‌ها موثر هستند. از بین عوامل گفته شده، در این تحقیق ما در صدد بودیم تا اثر ترکیبات فسفولیپیدی مختلف را را بر روی پایداری لیپوزومی بررسی کنیم. که به این منظور از روش شبیه سازی دینامیک مولکولی استفاده شد.

روش انجام تحقیق

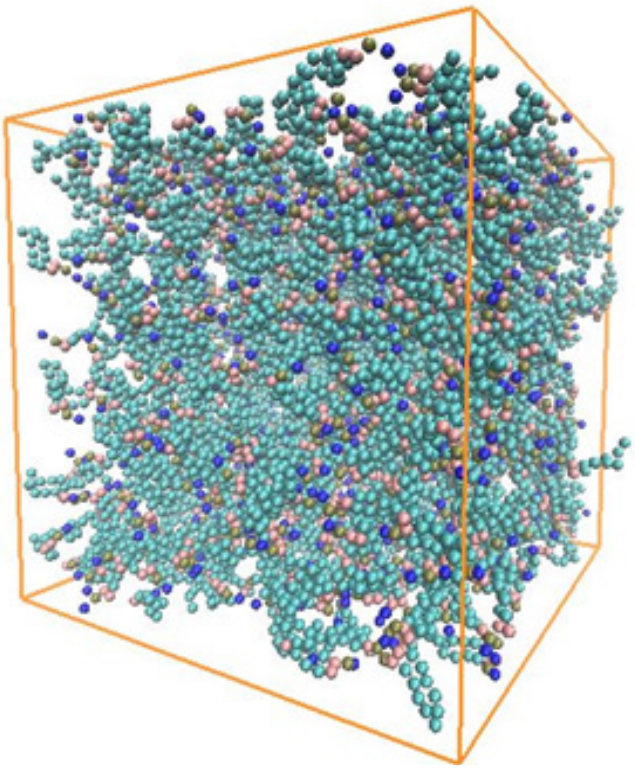
دریافت داده ساختاری

مختصات داده اولیه‌ی اجزاء لیپیدی لیپوزوم‌ها به صورت حالت دانه درشت از وب سرور CHARMM-gui (۲۷)دریافت شد. در واقع ساختار اولیه از لیپوزوم مورد نظر در این وب سرور ساخته شد ولی فقط یک عدد از ساختار هر کدام از لیپیدها در اول شبیه سازی مورد استفاده قرار گرفتند. همچنین از از این سایت فایل‌های پارامتر(شامل فایل‌های ITP و TOP) دریافت شد که برای شبیه سازی اصلی در محیط گرومکس نیاز بودند.

ایجاد جعبه و آب پوشی ساختار لیپوزومی (۲۸-۲۹)

با استفاده از نرم افزار گرومکس (۳۰) برای لیپوزوم‌ها در محیط شبیه سازی جعبه شبیه سازی تعریف شد. نوع جعبه ایجاد شده در هر بار به صورت مکعبی و در ابعاد ۲۰*۲۰*۲۰ نانومتر تعریف شد. فاصله غشاء یا ساختار ایجاد شده از کناره های جعبه ۰.۳ نانومتر در نظر گرفته شد. سپس تعدا مورد نیاز لیپیدها و مولکول‌های آب

19 Conventional liposomes
20 pH-sensitive liposomes
21 Fuse
22 Cationic liposomes
23 long-circulating liposomes (LCL)
24 Immuno liposomes
25Anticancer therapy
26 Intercalating
27 http://www.charmm-gui.org
28 Box
29 Solvation
30 Groningen machine for chemical simulation (Gromacs)



شکل ۳. لیپیدهای اضافه شده در داخل جعبه شبیه‌سازی

اضافه شدند. این پارامترها بر اساس مقاله‌های تجربی است که لیپوزوم‌های مذکور را با نسبت و غلظت بیان شده، در آزمایشگاه سنتز می‌کنند. مولکول‌های آب به منظور آب‌پوشی سیستم اضافه شدند. نوع آب مورد استفاده در این تحقیق آب حالت دانه درشت و از نوع غیرقطبی است. لازم به ذکر است برای شبیه سازی آب قطبی از میدان نیروی xP.martini_v2 استفاده می شود که متفاوت از میدان نیروی مورد استفاده برای آب غیر قطبی است. شکل زیر لیپیدهای اضافه شده در داخل جعبه شبیه‌سازی را نشان می‌دهد. [36-34]

مطالعات شبیه‌سازی دینامیک مولکولی

در این مطالعه ما چندین فرایند شبیه سازی دینامیک مولکولی انجام شد. تمام شبیه‌سازی‌ها با نرم افزار گرومکس(Gromacs) و میدان نیروی Martini انجام شد. مرحله بهینه‌سازی انرژی، ۳۰۰۰ گام و همین‌طور تعادل-رسانی در حجم ثابت برای تنظیم دما روی ۴۰۰ درجه کلوین و تعادل‌رسانی در فشار ثابت برای تنظیم فشار روی یک اتمسفر، هر کدام به مدت ۱ نانوثانیه صورت گرفت. بعد از این مراحل مرحله شبیه‌سازی اصلی (مرحله تولید) به مدت ۲ میکروثانیه انجام شد. همچنین مقدار تایم استپ در مرحله تولید ۲۰ فمتو ثانیه تنظیم شد.

بحث و نتایج کلی به دست آمده در این پژوهش

لیپوزوم‌ها حامل‌هایی هستند که در زیست شناسی و پزشکی کاربردهای زیادی دارند و به عنوان حامل برای خیلی از داروها و مولکول‌های زیستی مورد استفاده قرار می‌گیرندو برای این منظور لیپوزوم‌ها باید دارای پایداری مناسبی باشند. لذا امروزه مطالعات و پژوهش‌های تئوری و تجربی زیادی به بررسی پایداری لیپوزوم‌ها می‌پردازند. لیپوزوم‌ها به صورت تجربی در آزمایشگاه‌ها سنتز می‌شوند، ولی یک مانعی که در سنتز این حامل‌ها وجود دارد این است که هزینه سنتزشان بالا است و موادی که در تکنولوژی لیپوزوم‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند، موادی با قیمت بالا هستند. از طرف دیگر نیاز روزافزون است که لیپوزوم‌ها بهینه شوند و بهبود داده شوند. این نیاز باعث شده است که استفاده از شبیه سازی دینامیک مولکولی در این حیطه بسیار اهمیت یابد. در واقع شبیه سازی دینامیک مولکولی به عنوان یک مطالعه‌ی اولیه و تکمیلی کمک می‌کند تا روند شکل گیری و پایداری لیپوزوم‌ها مورد بررسی قرار گیرد. با استفاده از شبیه سازی دینامیک مولکولی می‌توان تاثیر عوامل مختلف بر روی شکل گیری لیپوزوم‌ها را مورد بررسی قرار داد تا در نهایت بتوان به یک لیپوزوم ایده آل را سنتز کرد. همچنین با استفاده از شبیه سازی دینامیک مولکولی می‌توان سهم هر کدام از میانکنش‌های پیوندی و غیرپیوندی در تشکیل لیپوزوم‌ها را به دست آورد. و در نهایت با کسب چنین نتایجی می‌توان لیپوزوم‌ها را با هزینه کمتر و صرفه جویی در مواد، سنتز کرد.

۱-لیپیدهای DOPC,DOPE و DSPC چون دارای ساختار هندسی استوانه‌ای و همچنین گروه‌های سری کوچک هستند تمایل به ایجاد ساختارهای کروی لیپوزومی دارند. اما لیپید DPSM چون دارای ساختار هندسی مخروطی شکل است، تمایل به ایجاد ساختارهای میسلی را دارد. علاوه بر این این لیپید به خاطر وجود ریشه اسفنگوزین در گروه سری دارای سر قطبی بزرگ است که از تمایل این لیپید برای ایجاد ساختار لیپوزومی می‌کاهد. علاوه بر این دمای انتقال فاز لیپیدهای DOPC و DOPE کمتر است که این عامل نیز باعث کاهش سیالیت لیپوزوم می‌شود که کاهش سیالیت باعث تشکیل ساختارهای کروی لیپوزومی میشود.

۲-حضور کلسترول در ساختار لیپوزوم‌ها موجب ایجاد ساختارهای لیپوزومی کروی با ابعاد کوچک می‌شود. که وجود کلسترول در لیپوزوم دوناگزومه در آب غیرقطبی این نتیجه گیری را داد.

۳- وجود کلسترول در ساختار غشایی نقشی در شکل گیری ساختارهای لیپوزومی ندارد، اما بعد از شکل گیری اولیه لیپوزوم‌ها، وجود کلسترول باعث پایداری ساختار می‌شود.

۴-حضور کلسترول در ساختار لیپوزوم موجب افزایش پایداری ساختار لیپوزومی می‌شود. و آنالیزهای انرژی کل، پتانسیل و آنتالپیکی مؤید این ادعا هستند. به طوری که لیپوزوم‌های مارکیبه و دوناگزومه که دارای لیپید کلسترول هستند دارای بیشترین انرژی‌ها هستند.

۵-تشکیل ساختار کروی لیپوزومی تحت تاثیر نوع حلال هم است. به طوری که لیپوزوم دوناگزومه در آب غیرقطبی ایجاد ساختار لیپوزومی کروی کرد ولی در آب قطبی ایجاد ساختارهای نانودیکسی کرد.

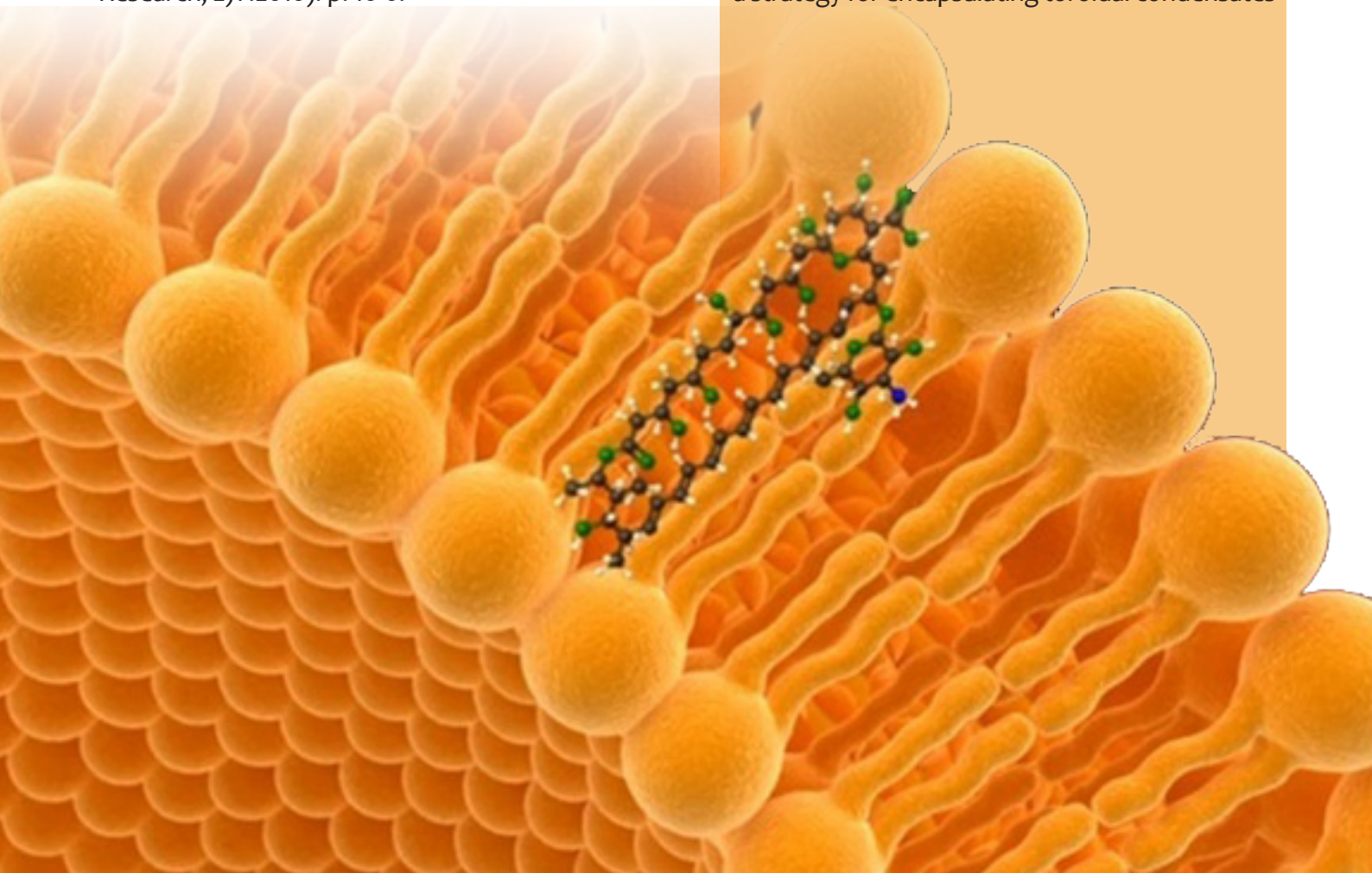
۶-نوع حلال می‌تواند پایداری لیپوزوم‌ها را نیز تحت تاثیر قرار دهد. به نحوی که در آب غیرقطبی لیپوزوم دوناگزومه بیشترین پایداری را دارد ولی در آب قطبی لیپوزوم مارکیبه دارای بیشترین پایداری است. [40-37]

منابع:

1. Allen, T.M. and P.R. Cullis, Liposomal drug delivery systems: from concept to clinical applications. Advanced drug delivery reviews,

14. Gao, H., et al., Cell-penetrating peptide-based intelligent liposomal systems for enhanced drug delivery. Current pharmaceutical biotechnology, 3)15 .2014): p. 219-210.
15. Geers, B., et al., Targeted liposome-loaded microbubbles for cell-specific ultrasound-triggered drug delivery. Small, 23)9 .2013): p. -4027 4035.
16. Akbarzadeh, A., et al., Liposome: classification, preparation, and applications. Nanoscale Res Lett, 1)8 .2013): p. 102.
17. Sahoo, S.K. and V. Labhasetwar, Nanotech approaches to drug delivery and imaging. Drug discovery today, 24)8 .2003): p. 1120-1112.
18. Gabizon, A., et al., Development of liposomal anthracyclines: from basics to clinical applications. Journal of controlled release, .1998 1)53): p. 279-275.
19. El Maghraby, G.M., A.C. Williams, and B.W. Barry, Skin delivery of oestradiol from lipid vesicles: importance of liposome structure. International journal of pharmaceutics, 1)204 .2000): p. 169-159.
20. Liao, K.-l. and M.-c. Yin, Individual and combined antioxidant effects of seven phenolic agents in human erythrocyte membrane ghosts and phosphatidylcholine liposome systems: importance of the partition coefficient. Journal of agricultural and food chemistry, 6)48 .2000): p. 2270-2266.
21. Emeje, M.O., et al., Nanotechnology in drug delivery. 2012: INTECH Open Access Publisher.
22. Allen, T. and C. Hansen, Pharmacokinetics of stealth versus conventional liposomes: effect of dose. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes, 2)1068 .1991): p. 141-133.
23. Cattel, L., M. Ceruti, and F. Dosio, From conventional to stealth liposomes: a new frontier in cancer chemotherapy. Tumori, 3)89 .2002): p. 249-237.
24. Gao, X. and L. Huang, Cationic liposome-mediated gene transfer. Gene therapy, .1995 10)2): p. 722-710.
25. Lukyanov, A.N., et al., Tumor-targeted liposomes: doxorubicin-loaded long-circulating liposomes modified with anti-cancer antibody. Journal of Controlled Release, 1)100 .2004): p. -135 144.
26. Metselaar, J.M., et al., Complete remission of experimental arthritis by joint targeting of glucocorticoids with long-circulating liposomes. Arthritis & Rheumatism, 7)48 .2003): p. -2059 2066.
1)65 .2013): p. 48-36.
2. Jc, D., G. Dm, and A. Ew, Prospects for gene theraphy in lung disease. 2001: p. 277-272.
3. Butts, C., et al., Randomized phase IIB trial of BLP25 liposome vaccine in stage IIIB and IV non–small-cell lung cancer. Journal of Clinical Oncology, 27)23 .2005): p. 6681-6674.
4. Chan, P.H., S. Longar, and R.A. Fishman, Protective effects of liposome-entrapped superoxide dismutase on posttraumatic brain edema. Annals of neurology, 6)21 .1987): p. -540 547.
5. Miller, A.D., Cationic liposomes for gene therapy. Angewandte Chemie International Edition, 14-13)37 .1998): p. 1785-1768.
6. Sharma Vijay, K., et al., Liposomes: Present prospective and future challenges. International Journal of Current Pharmaceutical Review & Research, 2)1 .2010): p. 16-6.
7. Wagner, A., K. Vorauer-Uhl, and H. Katinger, Liposomes produced in a pilot scale: production, purification and efficiency aspects. European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics, 2)54 .2002): p. 219-213.
8. Sharma, A., et al., Activity of paclitaxel liposome formulations against human ovarian tumor xenografts. International journal of cancer, 1)71 .1997): p. 107-103.
9. Rigacci, L., et al., Liposome-encapsulated doxorubicin in combination with cyclophosphamide, vincristine, prednisone and rituximab in patients with lymphoma and concurrent cardiac diseases or pre-treated with anthracyclines. Hematological oncology, .2007 4)25): p. 203-198.
10. Hong, J.S., et al., Microfluidic Directed Self-Assembly of Liposome– Hydrogel Hybrid Nanoparticles. Langmuir, 13)26 .2010): p. -11581 11588.
11. Bhandari, N.S., et al., Improved DNA: liposome complexes for increased systemic delivery and gene expression. Nature biotechnology, 7)15 .1997): p. 652-647.
12. Uemura, A., S. Kimura, and Y. Imanishi, Investigation on the interactions of peptides in the assembly of liposome and peptide by fluorescence. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes, 1)729 .1983): p. 34-28.
13. Noël, J., et al., The mechano-activated K+ channels TRAAK and TREK-1 control both warm and cold perception. The EMBO journal, .2009 9)28): p. 1318-1308.

of arbitrary size into liposomes. Proceedings of the National Academy of Sciences, 13)97 .2000): p. 7253-7248.
34. Liang, M.T., N.M. Davies, and I. Toth, Encapsulation of lipopeptides within liposomes: effect of number of lipid chains, chain length and method of liposome preparation. International journal of pharmaceutics, 1)301 .2005): p. 254-247.
35. Allen, T.M. and P.R. Cullis, Liposomal drug delivery systems: from concept to clinical applications. Advanced drug delivery reviews, 1)65 .2013): p. 48-36.
36. Jc, D., G. Dm, and A. Ew, Prospects for gene theraphy in lung disease. 2001: p. 277-272.
37. Butts, C., et al., Randomized phase IIB trial of BLP25 liposome vaccine in stage IIIB and IV non–small-cell lung cancer. Journal of Clinical Oncology, 27)23 .2005): p. 6681-6674.
38. Chan, P.H., S. Longar, and R.A. Fishman, Protective effects of liposome-entrapped superoxide dismutase on posttraumatic brain edema. Annals of neurology, 6)21 .1987): p. -540 547.
39. Miller, A.D., Cationic liposomes for gene therapy. Angewandte Chemie International Edition, 14-13)37 .1998): p. 1785-1768.
40. Sharma Vijay, K., et al., Liposomes: Present prospective and future challenges. International Journal of Current Pharmaceutical Review & Research, 2)1 .2010): p. 16-6.
27. Moghimi, S.M. and J. Szebeni, Stealth liposomes and long circulating nanoparticles: critical issues in pharmacokinetics, opsonization and protein-binding properties. Progress in lipid research, 6)42 .2003): p. 478-463.
28. Kanaoka, E., et al., A novel and simple type of liposome carrier for recombinant interleukin-2. Journal of pharmacy and pharmacology, .2001 3)53): p. 302-295.
29. Ramezani, M., et al., The influence of size, lipid composition and bilayer fluidity of cationic liposomes on the transfection efficiency of nanolipoplexes. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 1)72 .2009): p. 5-1.
30. Coderch, L., et al., Influence of cholesterol on liposome fluidity by EPR: relationship with percutaneous absorption. Journal of Controlled Release, 1)68 .2000): p. 95-85.
31. Liu, J., et al., Electrostatically mediated liposome fusion and lipid exchange with a nanoparticle-supported bilayer for control of surface charge, drug containment, and delivery. Journal of the American Chemical Society, .2009 22)131): p. 7569-7567.
32. Verma, D., et al., Particle size of liposomes influences dermal delivery of substances into skin. International Journal of Pharmaceutics, .2003 1)258): p. 151-141.
33. Lambert, O., et al., DNA delivery by phage as a strategy for encapsulating toroidal condensates



تاثیر اندازه نانوذرات طلا در پرتودرمانی

نسرین سیدپور

دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیک پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

در سال‌های اخیر، استفاده از نانو موادی با عدد اتمی بالا، نظیر نانو ذرات طلا در پرتودرمانی به وسیله انجام آزمایش‌های تجربی بارها مورد مطالعه قرار گرفته است. هدف از پرتو درمانی از بین بردن حداکثر سلول‌های سرطانی با حداقل آسیب به بافت‌های سالم اطراف بافت توموری است. با توجه به عدد اتمی بالا و اثر اوژه، نانوذرات طلا می توانند به طور قابل توجهی دوز تابش یونیزه کننده را افزایش دهند. از مزیت افزایش دز ناشی از مجاورت این عنصر دارای عدد اتمی بالا در کنار سلول‌های سرطانی به عنوان یک حساس کننده ی پرتویی می‌باشد و این مقدار افزایش دز به چندین پارامتر مانند جذب سلولی نانوذرات، اندازه، غلظت نانو ذرات ، موقعیت درون سلولی و انرژی تابش بستگی دارد. نتایج تمام مطالعات انجام شده در این زمینه موافق با افزایش دوز رسیده به تومور در پرتودرمانی با نانوذرات طلا می باشد و از طرفی نشان می دهد که اندازه نانو ذرات می‌تواند بر میزان جذب و حساسیت پرتویی تاثیرگزار باشد. در این مقاله مروری ، اثر اندازه نانوذرات بر روی اثر واسطه‌گری نانوذرات طلا بر روی دو متغیر تاثیرگزار و مهم بالینی یعنی جذب و زنده ماندن مورد بررسی قرار می‌گیرد. نتایج نشان می‌دهد که نانو ذرات طلای غیر هدفمند در حدود ۵۰ نانومتر دارای حداکثر جذب و حداکثر افزایش درمان تابشی می باشد.

مقدمه

سرطان اصلی ترین عامل مرگ و میر در کشورهای درحال توسعه و دومین علت مرگ در ایالات متحده است [۱]. مرکز ملی آمار بهداشت، ۱۶۸۸۷۸۰ مورد جدید سرطان و ۶۰۰۹۲۰ مرگ و میر ناشی از سرطان در ایالات متحده تا سال ۲۰۱۷ را پیش بینی کردند [۲]. یک روش مهم برای درمان تومورها پرتو درمانی می‌باشد که از پرتوهای یونساز مانند پرتو ایکس، اشعه گاما و ذرات با انرژی

بالا به طور گسترده ای برای درمان انواع تومورهای جامد استفاده می‌گردد. تابش می تواند آسیب سلولی، ترمیم ناکامل فرایندهای سلولی و مانع از زنده ماندن یا تکثیر سلول شود [۳]. متاسفانه تابش یونیزان توانایی تشخیص سلول‌های سالم را ندارند بنابراین ممکن است در حین عبور از بافت غیرسرطانی و توموری که در عمق بیشتری از پوست قرار دارد به سلول های سالم آسیب وارد کنند. [۴،۵]

علاوه بر این، تعاملات تابش در یک روش احتمالی اتفاق می افتد و امکان تمام تعاملات تابش درون تومور وجود ندارد. از آنجایی که تابش می تواند به هر دو بافت سرطانی و طبیعی آسیب برساند، امری مهم است که حداکثر دوز تابش و درنتیجه سمیت به سلول های سرطانی و حداقل دوز تابش به بافت های نرمال رسانده شود . [۶،۷]

با پیشرفت نانو تکنولوژی اثرات منحصر بفرد مواد در اندازه نانومتر و تاثیر آنها بر خواص فیزیکی و شیمیایی مواد شناسایی گردید. ذرات به اندازه ۱ تا ۱۰۰ نانومتر نانوذره نامیده می‌شوند [۸]

در علم پزشکی استفاده از نانوذرات برای دارورسانی در محدوده دز مناسب اغلب موجب افزایش بازدهی درمانی داروها، تضعیف عوارض جانبی و بهبود رضایت بیمار می شود]۹ [. در درمان هدفمند سرطان از داروهایی برای تشخیص و درمان استفاده می‌کنند که در سلول ها بهتر نفوذ کنند ، به عنوان مثال نانوذرات طلا (GNP) کاندیدای جذابی برای تصویربرداری سلولی [۱۳-۱۰] ، تشخیص سرطان ، آزاد سازی هدفمند دارو [۱۴و۱۵] و کاربردهای درمانی [۱۶،۱۳،۱۲-۳۰] هستند، زیرا به دلیل اندازه کوچکشان به راحتی در آماده سازی و اتصال زیستی کاربرد دارند . از طرفی زیست سازگاری این مواد با محیط بیولوژیکی بدن انسان و دارابودن خواص قوی جذب و پراکندگی بهترین انتخاب برای کابرد های مختلف آن در شاخه های مختلف پزشکی می‌باشد]۳۱[.

هنگامی که پرتوهای اشعه x- یا gamma از طریق یک ماده عبور می کنند، ممکن است در حین عبور از مواد برهمکنش کرده یا بدون تعامل منتقل شوند. برهمکنش پرتوهای x با نانوذرات طلا (یک ماده عدد اتمی بالا) موجب افزایش جذب اشعه ایکس و آزاد شدن الکترون می شود. برهمکنش با طلا می‌تواند از طریق اثر فوتوالکتریک، پراکندگی کامپون یا تولید جفت باشد. فرایند فوتوالکتریک که منجر به جذب پرتو یونندهی ایکس می‌شود به عدد اتمی مادهی جاذب (Z) وابستگی مستقیم شدید و به انرژی(E) وابستگی معکوس دارد، به طوری که سطح مقطع مؤثر برهمکنش فوتوالکترونیک برای هر اتم تقریباً با Z^4 افزایش و با E^3 کاهش می‌یابد. پس از اینکه الکترون از اتم خارج شد، در ساختار پوسته الکترونی یک جای خالی ایجاد می شود. این جای خالی می تواند توسط الکترونی از لایه بالاتر با حالت انرژی بالا پر شود. الکترونی که بین حالت های انرژی پرش میکند اتم را در یک حالت تهییج قرار میدهد و انرژی بسیار بالا از این اتم آزاد شده و یا توسط یک اشعه ایکس مشخصه یا یک الکترون اوژه گسیل شده است. این فرآیند می تواند تکرار شود، که در نتیجه از یک برهمکنش ، الکترون‌های اوژه چندگانه ایجاد می‌شود. در برهمکنش بین فوتون‌های با انرژی پایین، نظیر آنچه که در پرتودرمانی ارتوولتاژ مورد استفاده قرار می‌گیرد، در صورت حضور نانوذرات طلا، فوتوالکترون‌ها، الکترون‌های اوژه و الکترونهای ثانویه‌ای با انرژی کمتر، تولید می‌شوند که فرایندهای کاهنده‌ی انرژی هستند. این الکترونهای ثانویه بیشترین انرژی اولیه‌ی ذره را حمل می‌کنند [۳۴]

بنابراین، انتظار میرود در صورت حضور اختصاصی نانوذرات طلا در مجاورت سلولهای سرطانی برهمکنش های بیشتر و الکترون های اضافی تولید شود، این الکترون های اضافی آسیب بیشتری به تومور وارد کرده و حتی در انرژیهای زیر ۲۰ eVبه طور بسیار مؤثری باعث شکست در رشته‌ی DNA شوند [۳۵]و درنتیجه باعث افزایش اثر تابش می شود. الکتررونهای اوژه الکترون های نسبتا کوتاه برد میباشند [۲۵] و می توانند تراکم یونیزاسیون بسیار بالاتری را در ناحیه موضعی ایجاد کنند [۳۶]

از آنجایی که الکترونها دارای برد نسبتا کوتاه هستند، بسیار مهم است که نانوذرات طلا بسیار نزدیک به تومورها باشند. از آنجایی که عدد اتمی طلا تقریبا ۱۰ برابر بیشتر از بافت نرم است. [۳۷] این امر می تواند در عامل هدفمندکننده ی تومور مورد استفاده قرار گیرد. [۳۸]. علاوه بر این، ممکن است که خود نانوذرات انرژی برخی از این الکترون های اوژه را از طریق برخورد جذب کنند. در این مورد، محل وقوع یونیزاسیون در نانوذرات طلا بسیار مهم است. اکثر الکترون های کم انرژی در محدوده ی کوچک از نانو ذرات و بسیاری از آن ها درون ذرات بزرگتر متوقف شده و تنها پر انرژی ترین آنها توانایی گریز ار محدوده این ذرات را دارند [۳۶]. نانوذرات طلا به دلیل آنکه نسبتا پایدار و غیر سمی هستند به عنوان نانوذره‌ی مرجع با سمیّت کم و به عنوان معیاری عملی (۱) برای مقایسه‌ی اثر دیگر نانوذرات [۳۹]و سایر مواد برای پرتودرمانی و داروسانی می باشند و این به سبب خواص الکترونیک و نوری منحصر به فرد این نانو ذرات است.

برای افزایش حساسیت پرتویی اندازه نانوذرات مورد استفاده به دو عامل بر نحوه برهمکنش با سیستم بیولوژیکی و نحوه برهمکنش آنها با اشعه تابیده شده اثرمی‌گذارد [۲۸]. توزیع زیستی و مسیر از بین بردن تومور به شدت به اندازه نانوذرات بستگی دارد وهنوز هم یک روزنه امیدی برای پرتودرمانی با نانوذرات وجود دارد. برای جلوگیری از تجمع نانوذرات در اندام هایی مانند قلب و کبد که باعث ایجاد عوارض جانبی درازمدت می شوند، نانوذرات فلزی در طول چند روز از بدن خارج می شوند بهترین نوع حذف از طریق دفع کلیه است. دفع نانو ذرات از کلیه توسط اندازه نانوذرات تحت تاثیر قرار می گیرد [۴۲-۲۸،۴۰]. ماکروفاژهای ساکن در سیستم رتیکولوآندوتلیال (کبد، طحال و گرههای لنفاوی) نانو ذرات را به خارج از بدن فیلتر کرده و)به ویژه نانوذرات بزرگتر را به خوبی حذف می کنند، که این امر موجب کاهش توده‌های توموری می‌شود. نانو ذرات در اندازه‌های کوچکتر به طور کلی در عرض چند دقیقه از گردش خون سیستمی یا از طریق دفع کلیوی پس از تزریق داخل وریدی پاکسازی می‌شود. [۴۳]. نانوذرات با اندازه کوچکتر را می توان بیشتر در بافت توموری از طریق جریان خون منتشر کرد و حتی توزیع بیشتری در تومورهای بزرگتر نسبت به نانوذرات بزرگتر وجود دارد. این اثر ممکن است این واقعیت را نادیده بگیرد که نانوذرات کوچکتر جذب کمتر دارند و راحت تر از بدن حذف می شوند [۴۵-۲۸،۴۴]. این مقاله مروری بر تاثیر اندازه نانوذرات طلا در جذب و افزایش حساسیت پرتو متمرکز است و مروری بر نتایج مورد بحث از آزمایشاتی است که دو یا چند اندازه از نانوذره طلارا با غلظت های متفاوت و به طور مستقیم مقایسه کرده اند . این آزمایش‌ها به اطلاعات دقیق تر درباره اثرات اندازه نانوذرات طلا پرداخته و در هر بخش به مقایسه داده‌های مغایر از آزمایش‌های تجربی مختلف (با دوز تابش متفاوت، سلول های مختلف، هدف گیری تومور و غیره)

می‌پردازد.
در این مقاله
روش های مختلف
هر کار در دو بخش بررسی
سمیت و بقای تابش به طور دقیق
مورد بحث قرار می گیرد و سپس نتایج هر
بخش در قسمت بحث و بررسی ترکیب می شوند.

اثر اندازه نانوذرات طلا بر جذب و سمیت

از میان نانوذرات مختلف، مطالعات پیش کلینیکی روی نانوذرات طلا و بررسی میزان حساسیت آن‌ها در اثر نانوذرات با اندازه و غلظت های متفاوت انجام گرفت. [۴۶,۴۷] همانطور که قبلا ذکر شد، نانوذرات طلا باعث افزایش تابش با استفاده از اثر اوژه الکترون های کوتاه برد خارج شده از اتم طلا می‌باشد. [۳۸] بنابراین، موقعیت و مقدار قرارگیری طلا. و مطمئنا، مقدار طلای وارد شده در تومور (جذب) مهم است از طرفی در نقطه مقابل این اثرات، اگر غلظت نانوذرات طلا بیش از حد زیاد شود، می تواند منجر به سمیت شود [۲۵]. در این بخش، اثرات اندازه نانوذرات طلا را بر جذب و سمیت بررسی می کنیم.

در مطالعه‌ای که توسط Chithrani و همکاران صورت گرفت، جذب داخل سلولی تحت تاثیر اندازه و شکل نانوذرات طلا مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفت. سلول‌های HeLa به مدت ۶ ساعت با نانوذرات طلا تیمار شدند.آن ها متوجه شدند که نانوذرات کروی با ابعاد ۵۰ نانومتر جذب بیشتری در محیط درون تنی در مقایسه با ذرات به قطر ۱۴، ۳۰، ۷۴ و ۱۰۰ نانومتر داشته اند . سپس نانو ذرات میله ای شکل مورد بررسی قرار گرفت. جذب نانوذرات کروی به قطر ۷۴ و ۱۴ نانومتر (به ترتیب) به ترتیب ۵۰۰ و ۳۷۵ در سلول ها از جذب نانوذرات طلا ی میله ای شکل ۱۴×۷۴ نانومتری بیشتر است. از طرفی نانوذرات میله ای شکل می توانند در مقایسه با نانوذرات کروی، سطح تماس وسیع تری با گیرنده های غشاء سلولی داشته باشند. تفاوت در جذب بین نانوذرات طلای کروی شکل و نانوذرات طلای میله ای شکل به علت شیمیایی سطحی است [۴۸] و این واقعیت وجود دارد که نانوذرات کروی توسط لیگاندهای اسید سیتریک تثبیت شده است.
نانوذرات طلای میله‌ای شکل از نانوذرات طلای کروی شکل جذب کمتری دارند. زیرا پوشش پروتئین روی سطح نانوذرات طلا شکل گرفته ممکن است یکنواخت نباشد و این به علت وجود Cetyl Trimethyl Ammonium Bromide (CTAB) روی سطح می‌باشد . لیگاندهای روی سطح نانوذرات طلای میله‌ای شکل ممکن است به طور موثر با گیرنده های سطح سلول ارتباط نداشته باشد.
Perrault و همکارانش تاثیر اندازه‌ی هیدرودینامیکی نانوذرات طلا با پوشش پلی اتیلن گلیکول را جهت ردیابی غیرفعال در تومورها در محیط درون تنی را بررسی کردند.نانوذرات طلا با اندازه ی حدودی ۶۰،۴۰،۲۰، ۸۰ و ۱۰۰ که با PEG پوشیده شده به صورت وردیدی به نودهای ATHYMIC موش CD۱ (دارای تومورهای یک سانتی متر مکعبی زیرجلدی از نوع MDA-MB-۴۳۵) تزریق شد. میزان بازجذب در ساعات ۱،۴،۸ و ۲۴ ساعت بعد اندازه گیری شد. نتایج نشان دادند میزان بازجذب نانوذرات در طحال نسبت به کبد بیشتر بوده است. با توجه به داده های اندازه گیری‌های بافت شناسی، توانایی نانوذرات برای نفوذ به تومور به شدت وابسته به سایز نهایی نانوذره بود. نانوذرات بزرگتر به نظر می‌رسد در کنار بافت های عروقی بمانند در حالی که ذرات کوچکتر به سرعت در سراسر تومور منتشر می شوند. این پژوهش نشان داد که نانوذرات طلای پگیله شده باید کوچکتر از ۱۰ نانومتر باشند تا بتوانند از عروق به سمت بافت تومور حرکت کنند.[۴۵]
Huang و همکاران به طور سیستماتیک وابستگی استقرار نانوذرات طلای کروی را در اندازه ۲، ۶ و ۱۵ نانومتری بر روی سه مدل مختلف سرطان ارزیابی کردند (سلول های سرطانی یک لایه ای ، یک مدل اسفروئیدی تومور MCF-۷ و یک تومور درون تنی در موش‌های نود مایس بالب سی مونث (Balb/c nude mice)). در این مطالعه نانوذرات با استفاده از تیوپرونین (tiopronin) هدفمند شده و سلول‌ها با ذرات به اندازه ۱ نانومتر به مدت ۲۴ ساعت تیمار شدند . نتایج این

تاثیر اندازه نانوذرات طلا در پرتودرمانی

مطالعه نشان می‌دهد که نانوذرات ۲ نانومتر جذب سلولی بیشتری را نسبت به نانوذرات ۶ و ۱۵ نانومتر نشان دادند که ممکن است به دلیل ساختار فوق کوچک آن‌ها باشد. یافته‌های موجود نشان می‌دهد که GNP های بسیار کوچک تر از ۱۰ نانومتر مزیت منحصر به فردی درموقعیت سنجی نسبت به نانو ذرات بزرگتر از ۱۰ نانومتر دارند که از طریق سلول های سرطانی پستان، توموری پر سلولی و تومور در موش نشان داده شده اند . در یک مطالعه درون تنی ، نتایج نشان داد که نانوذرات طلا ۲ و ۶ نانومتری پوشش داده شده با tiopronin فقط درسیتوپلاسم و هسته سلول‌های سرطانی پخش شد، در حالی که پوشش tiopronin به اندازه ۱۵ نانومتر با نانو ذرات طلا تنها در سیتوپلاسم وجود داشته و به شکل تجمعی شکل گرفته است. به موش‌های توموری شده ، به صورت داخل وریدی ، نانوذرات طلا با دز ۵ mg Au/kg تزریق می‌شود. پس از ۲۴ ساعت، مقدار طلا در بافت تومور، ۲,۹۳ میکروگرم بر گرم برای نانوذرات ۲ نانومتری، در نانوذرات ۶ نانومتری بر حسب ۰,۷۹ میکروگرم بر گرم و ۰,۱۴ میکروگرم بر گرم برای نانوذرات ۱۵ نانومتری بود. GNPهای ۲ و ۶ نانومتری در مقایسه با GNP های ۱۵ نانومتر به طور گسترده‌ای در اندام‌های مختلف بدن به دلیل ساختارهای بسیار کوچک آن‌ها توزیع شد [۴۹].

Jiang و همکاران در سال ۲۰۰۸ با استفاده از نانوذرات طلای متصل شده با Herceptin (Her-GNPs) در روی رده SK-BR-۳ از سلول‌های سرطان سینه ، نشان داند که نانوذرات ۴۰ و ۵۰ نانومتری جذب بیشتری از نانوذرات (Her-GNPs) ۲ نانومتری دارند به سبب تمایل اتصال بالای سلول سرطانی پستان انسان رده SK-BR-۳، (Her-GNPs) میتوانند بر روی سطح سلولها محکم بچسبند و سبب افزایش اتصالت گیرنده ها شوند پوشش نانوذرات طلا با آنتی بادی‌ها می‌تواند فرایند داخلی شدن گیرنده غشا را تنظیم کند. اتصال و جذب گیرنده‌های غشاء و بیان پروتئین‌های زیرساختی به شدت به اندازه نانوذرات بستگی دارد. تعداد محل های اتصال Herceptin مجاز در نانوذرات بستگی به ناحیه سطحی دارد که این ناحیه با اندازه ذره افزایش می یابد. [۵۰]

Sonavane و همکارانش نانوذرات طلا با ابعاد ۱۵، ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ نانومتری بکاربردند. سوسپانسیون های نانوذره طلای (۱۵، ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ نانومتری) به صورت داخل وریدی در دوز ۱ گرم در کیلوگرم در موشهای نر ddy تزریق شد. ۲۴ ساعت بعد از تزریق، موش‌ها کشته شده و بافت ها شامل: قلب، کبد، ریه، طحال، کلیه، معده، پانکراس و مغز ازآن ها جدا شده و جمع اوری شدند. در مقایسه با ذرات طلا با اندازه ی بزرگتر، تجمع غلیظ گسترده تری از طلا در بافت‌های مربوط به GNP های ۱۵ نانومتری بود. با افزایش اندازه ذرات، غلظت در طحال افزایش می یابد در حالی که غلظت در ریه کاهش می یابد. نانو ذرات طلا عمدتا در کبد و و سپس در ریه، طحال و کلیه انباشته شده است. نکته جالب توجه این است که GNPهای ۱۵ و ۵۰ نانومتری توانستند از موانع خون مغزی عبور کنند، و غلظت طلا در مغز از شواهد تایین کننده این ادعا است. برای GNPهای ۵۰ نانومتری ، مشابه ۱۵ نانومتری ، غلظت بالای طلا در بافتهای کبدی، ریه و طحال مشاهده شد. در طحال، مقدار بیشتری از نانوذرات طلا ۵۰ نانومتری بیشتر از ۱۵ نانومتری یافته شد. کاهش کمی در غلظت طلای مغز در نانوذرات ۵۰ نانومتر نسبت به نانو ذرات طلای ۱۵ نانومتری دیده شد. مشابه GNPهای ۱۵ و ۵۰ نانومتری، GNPهای ۱۰۰ نانومتری به مقدار زیادی از در کبد، ریه و طحال طلا یافت شد. به طور مجزا، غلظت طلا در کبد و طحال بیشتر در GNPهای ۵۰ نانومتری مشاهده شد و برای GNP های ۲۰۰ نانومتری ، غلظت بالاتر طلا در کبد و پس از آن طحال، ریه و کلیه مشاهده شد. مقدار کمی طلا نیز در پانکراس، مغز، معده و خون دیده شد [۵۱].

در مطالعه‌ای که توسط Arnida و همکاران انجام شد، تاثیر شکل، اندازه، خواص سطحی و غلظت بر جذب سلولی، جذب پروتئین و سمیت در سلول‌های سرطانی پروستات (PC-۳) بررسی شدند. سمیت و جذب سه نوع نانوذرات طلا مورد آزمایش قرار گرفت: کروی ساده، پگیله شده کروی و پگیله شده میله‌ای.. برای سمیت، سلول های سرطان پروستات انسانی رده PC-۳ به مدت ۸۸ ساعت با نانوذرات طلای ۱,۵ نانومتری انکوبه شدند. GNP میله‌ای خالص در این مطالعه به علت سمی بودن عامل ترمیم کننده‌ی سیتیل تریمتیل آمونیوم بروماید (CTAB) مورد استفاده قرار نگرفته است. برای بررسی جذب سلولی، تیمارسلول‌های PC-۳ برای یک دوره با نانو ذرات طلا به اندازه ((۳۰-۹۰ به

مدت ۶ ساعت انکوبه شدند. آن‌ها متوجه شدند که ذرات به قطر ۵۰ نانومتر بدون پلی اتیلن گلیکول (PEG) بیشترین جذب را داشتند. اتصال سطحی PEG باعث کاهش جذب سلولی می‌شود. جذب نانوذرات طلا وابسته به اندازه بود. پگیله شدن یا جذب سطحی پروتئین بر روی سطح GNPها، تعامل آن‌ها با غشاهای سلولی را کاهش داد، که در نتیجه باعث کاهش جذب گردید. اندازه ۵۰ نانومتری GNP ها در مقایسه با ۳۰ و ۹۰ نانومتری بیشترین جذب را داشت، که این نتیجه مشابه با نتایج Chithrani و همکارانش در سال ۲۰۰۶ بود. [۵۲]

Tronoوهمکارانش در سال (۲۰۱۰) اثر اندازه های مختلف نانوذرات طلا (۵، ۱۰، ۲۰، ۳۰، ۴۰، ۵۰ نانومتری)، زمان انکوباسیون و غلظت روی سلول‌های سرطانی پانکراس انسانی رده ((PK-۱, PK-۴۵, Panc-۱مورد بررسی قرار دادند. سلول ها به مدت ۲۴ ساعت با غلظت یکسانی از نانوذرات طلا (۱۸/۸ میکرومتر) با اندازه های مختلف مخلوط با RPMI-۱۶۴۰ تیمار شدند. محتوای طلا در هر سلول در مقابل اندازه‌های مختلف نانوذرات نشان داد که جذب به شدت وابسته به اندازه است. نانوذرات طلا ۵ و ۱۰ نانومتری جذب کمتری نسبت به ۲۰ نانومتری داشتند. جذب پروتئین‌های سرم در سطح بسیارمهم است زیرا به وارد شدن GNP در سلول بسیار مهم است. جذب پروتئین سرم نیز برای جلوگیری از تجمع GNP ها مهم است ، زیرا می تواند مکانیسم جذب سلول ها را تحت تاثیر قرار دهد. این نتایج نشان می دهد که جذب نانوذرات طلا به اندازه و سلول وابسته است [. ۵۳]

De Jong و همکارانش یک تحلیل جنبشی در توزیع بافت درون تنی نانو ذرات طلا کروی شکل به عنوان تابع وابسته به اندازه انجام دادند. آن‌ها در داخل ورید دمی موش‌های صحرایی نر (نژاد Wistar -WU) ، نانوذرات ۱۰، ۵۰، ۱۰۰ و ۲۵۰ نانومتری تزریق کردند. پس از ۲۴ ساعت ، موش ها کشته شده و خون و ارگان‌های مختلف آن‌ها برای تعیین سطح طلا جمع آوری شدند. برای تمام اندازه‌های نانوذرات طلا حداکثر طلا در کبد و طحال وجود داشت. ذرات ۱۰ نانومتر در سیستم ارگانهای مختلف از قبیل : خون، کبد، طحال، کلیه، بیضه، تیموس، قلب، ریه و مغز وجود داشتند. در مقابل، ذرات بزرگتر تنها در خون، کبد و طحال قرار داشتند. توزیع بافت نانوذرات طلا به اندازه وابسته است برای تمام اندازه های GNPبالاترین غلظت تجمع این ذرات در کبد، و پس از آن طحال است. برای تزریق ۱۰ نانومتر، درصد دز، در کلیه ها، مغز، اندام‌های تولید مثل، تیموس و قلب بسیار بالاتر از GNPهای با قطر ۵۰، ۱۰۰ و ۲۵۰ نانومتری بود. مقدار طلا اندازه‌گیری شده پس از تزریق GNPبه قطر ۵۰ نانومتردر ریه‌ها نسبتا بالا است، در حالی که GNPهای ۱۰۰ و ۲۵۰ نانومتری به سختی در این ارگان تشخیص داده شد[۵۴].

Chen و همکارانش اندازه‌های مختلف نانوذرات طلا : ۳، ۵، ۸، ۱۲، ۱۷، ۳۷، ۵۰ و ۱۰۰ نانومتر را به موش تزریق نمودند. تزریق به صورت داخل صفاقی به موش BALB / C در دوز ۸ میلی گرم بر کیلوگرم در هفته انجام شد. نانو ذرات طلا در اندازه ۳، ۵، ۵۰ و ۱۰۰ نانومتر به موشها غیر سمی بودند، در حالی که GNP در محدوده بین ۸ تا ۳۷ نانومتر باعث سمیت و مرگ ناگهانی در موشها در عرض ۳ هفته شدند و باعث خارش، کبودی پوست و خونریزی شدید شدند. موشهایی که نانوذرات بین ۸ تا ۳۷ نانومتر به آن ها تزریق شدند ، خستگی، از دست دادن اشتها، تغییر رنگ پوست و کاهش وزن داشتند. در مقابل، اثرات منفی نانوذرات ۵ و ۳ نانومتر بعد از تزریق مشاهده نشد [۵۵].

Zhang و همکارانش در مطالعه ای در سال ۲۰۱۱ نشان دادند که پوشش سطحی و اندازه نانوذرات طلا نقش مهمی در توزیع زیستی آنها در موش دارد. نانو ذرات طلا با پوشش PEG دارای قطری با اندازه‌های ۵، ۱۰، ۳۰ و ۶۰ نانومتری بودند. تزریق داخل صفاقی حدود ۲۰۰ میلی لیتر از نانوذرات طلا (غلظت ۴۰۰۰ میکروگرم در کیلوگرم) بیش از ۲۸ روز بر روی موش‌های نر انجام گرفت. ذرات ۵ نانومتری توزیع گسترده‌ای در کبد، قلب، کلیه داشتند. ذرات ۱۰ نانومتری در کبد و ذرات ۳۰ نانومتر در طحال باقی ماندند. نتایج زیست توزیع نشان می دهد که ذرات ۵ و ۱۰ نانومتر در کبد و ذرات ۳۰ نانومتر در طحال انباشته شده اند و ۶۰ نانومتر در همه اندام ها (قلب، کبد، طحال و کلیه) تجمع یافته اند [۵۶].

Coradeghini و همکارانش سلول‌های فیبروبلاست موش Balb / ۳T۳ را توسط غلظت ۱۰ تا ۳۰۰ میکرومولار نانوذرات طلا ۵ و ۱۵ نانومتری تیمار کردند. با استفاده از روش بازده تشکیل کلنی (CFE)سمیت سلول هایی که به مدت ۲، ۲۴ و ۷۲ ساعت درمعرض این نانو ذرات قرار گرفتند اندازه گیری شد . نتایج سمیت قابل توجهی برای نانوذرات طلا با قطر۵ نانومتری با غلظت بالای ۵۰ میکرومتر در مواجهه ی ۷۲ ساعته بدست آمده، در حالی که هیچ نشانه ای از سمیت برای GNPهای ۱۵ نانومتری در تمام غلظت ها و مواجها مشاهده نشد [[۵۷].

اثر اندازه ذرات بر مقاومت در برابر پرتو

از دیر باز مواد با عدد اتمی بالا به عنوان عاملی برای افزایش دز کشنده‌ی موضعی ناشی از پرتوهای یونیزان در گستره‌ی انرژیی های پایین شناخته شده‌اند. در سال ۲۰۰۴ نخستین و شاخص‌ترین مطالعه در زمینه حساس‌کنندگی پرتوی نانوذرات طلا، توسط Hainfeld و همکارانش انجام شد . [۵۸] آن‌ها با تزریق درون رگی نانوذرات طلا به قطر ۳/۲نانومتر به موش‌های دارای تومور، آن‌ها را تحت پرتودرمانی با پرتوهای ایکس۱۰۵کیلوولت بیشینه قرار دادند، که منجر به بقای یکسالهی ٪ ۳۴در آنها در مقابل ٪ ۱۵در مقایسه با گروه تحت درمان با پرتو ایکس تنها شد. به نظر میرسد طلا به دلیل ویژگی زیست سازگاریاش،بهترین گزینه بری انجام این منظور باشد [۶۰،۵۹]

نانوذرات طلا برای چندین سال به عنوان یک عامل پتانسیل برای تقویت انتخابی دزتابشی در تومورها مورد مطالعه قرار گرفته است [۶۴-۲۶،۶۱].[مشاهده شده که بهره وری اثر افزایش دوز به طور قابل ملاحظه ای تحت تاثیر اندازه نانوذرات طلا، در هر دو آزمایش in vitro و in vivo است.

Chithrani و همکاران سلول‌های HeLa با غلظت‌های متمرکز شده (۰،۰۰۸۸ میلی گرم بر میلی لیتر) نانوذرات طلا با قطر ۱۴، ۵۰ یا ۷۴ نانومتر و به مدت ۲۴ ساعت انکوباتور نمودند. سپس سلول ها را با استفاده از دستگاه اورتوولتاژ با میزان دز Gy / min ۴،۷ در kVp ۱۰۵ و ۲،۳ Gy / min درkVp ۲۲۰ تابش داده شد . فوتون ها با انرژی kVp ۶۶۰ از منبع ۱۳۷Cs نیز با استفاده از نرخ دز ۸۸ cGy / min و یک پرتو MV ۶ از یک شتاب دهنده خطی Synergy Elekta با میزان دز MU / min ۶۰۰ (۱MU معادل cGy ۱ در عمق ۱،۵ سانتی متر در یک مساحت ۱۰ × ۱۰ سانتی متر)مربع از میدان میباشد). Chithrani و همکاران حساسکنندگی پرتویی را به

عنوان تابعی از اندازه نانوذرات طلا و طیف وسیعی از انرژی های مختلف مورد استفاده قرار دادند. برای انرژی ۲۲۰ kVp ، آنها دریافتند که نانوذرات با قطر ۵۰ نانومتر بیشترین افزایش تابش را نشان می دهند. فاکتور افزایش دهنده تابش (REF) برای ذرات ۵۰ نانومتر، ۱,۴۳ بود،که در مقایسه با ۱,۲۰ در ۱۴ نانومتر و ۱,۲۶ در ۷۴ نانومتر بود. همچنین لازم به ذکر است: در آزمایش انرژی تابش تک اندازه، ضریب افزایش تابش برای ذرات ۵۰ نانومتر در kVp ۱۰۵ برابر ۱,۶۶ و در MVp ۶ ۱,۱۷ بود.

Huang و همکاران دریافت که اثرات حساس کنندگی GNPs، پوشش داده شده با پلی اتیلن گلیکول (PEG)، در هر دوآزمایش های درون تنی و برون تنی وابسته به اندازه بودند. PEG-SH به عنوان پوشش سطحی به منظور بهبود یکپارچه سازی و سازگاری زیستی نانوذرات طلا مورد استفاده قرار گرفت. در آزمایش برون تنی ، سلول های HeLa در معرض نانوذرات طلا با پوشش PEG در غلظت های ۰,۰۵ و ۰,۱ میلی مولار ۲۴ ساعت قبل از تابش دهی قرار گرفتند. سلول ها با استفاده از ۱۳۷Cs (انرژی فوتونی ۶۶۲ keV) به ترتیب در دزهای ۱، ۲، ۴، ۶ و ۸ گری مورد تابش دهی قرار گرفتند. GNP با ابعاد ۱۲,۱ و ۲۷,۳ نانومتر نشان دهنده افزایش دزبیشتر نسبت به نانوذرات طلا با پوشش PEGدر اندازه های ۴۶,۶ و ۴,۸ نانومتر است. برای تمام اندازه‌ها، کاهش نرخ بقا به میزان قابل ملاحظه‌ای دیده می‌شود.

در یک آزمایش تجربی درون تنی ، GNP با PEG پوشش داده شده با اندازه ۴,۸، ۱۲,۱، ۲۷,۳ و ۴۶,۶ nm (با غلظت mg/ kg ۴) به صورت داخل صفاقی در موش‌های BALB / c نر وماده که تحت تلقیح زیرجلدی تومور U۱۴ تحت تزریق قرار گرفتند. تومورها تحت تابش گاما ۵ گری واقع می شوند. نتایج نشان داد که تمام اندازه های GNP با پوشش PEG به طور معنی داری حجم و وزن تومور را بعد از تابش ۵ گری کاهش می دهد و نانوذرات طلای ۱۲,۱ و ۲۷,۳ نانومتری PEG که با پوشش داده شده نیز دارای حساسیت بیشتری نسبت به ذرات ۴,۸ و ۴۶,۶ نانومتر دارند. آزمایشات مربوط به آسیب شناسی، پاسخ ایمنی و بیوشیمی خون نشان داد که نانوذرات طلا با پوشش PEG سبب آسیب رساندن به طحال و کلیه نمی شود، اما باعث آسیب کبدی و تجمع طلا می شود[۲۴].

نتایج

نانو ذراتی مانند طلا که عدد اتمی بالاتری دارند توانایی نفوذ به عروق اطراف تومور را دارند، از این رو به عنوان ابزار موثری برای تقویت اثر رادیوتراپی ظاهر شده‌اند. تقویت اثرات رادیوتراپی با استفاده از نانو ذرات طلا با غلظت ، اندازه و پوشش‌های متفاوت و برروی رده سلولی مختلف، انرژی‌های متغییر از پرتو و جایگیری‌های مختلف داخل سلولی در محیط آزمایشگاهی و در بدن موجود زنده بررسی شده است.بخش اصلی تحقیقات تجربی در حیطه رادیوتراپی بوده است . آزمایشات invitro و invivo روی بازجذب و تقویت رادیوتراپی در جدول ۲و ۳ خلاصه شده است. در این مطالعه اثر تقویتی دز قسمت اول مقایسه شده و بخش دوم کار، سایز۱۲ تا ۲۷ نانومتر را به عنوان سایز بهینه معرفی میکند. بخشی از کار که بازجذب و سمیت را نشان میدهد کلید فهم نتایج رادیوتراپی را در خود دارد. شواهد نشان داده شده پیشنهاد میکند که نانوذرات طلای هدفمند نشده سایز ایده ال درمانی ۵۰ نانومتر دارند ولی مولکول های هدفمند سازی میتوانند سایز ایده ال را به سمت نانوذرات خیلی کوچکتر تغییر دهند. جذب هم همچنین از خصوصیات مشابهی پیروی میکند و سمیت اثر معکوس دارد به این دلیل که جذب بیش از حد منجر به سمیت میشود نتایج sonovane وهمکارانش نشان داد که نانوذرات کوچک تر نسبت به نانوذرات بزرگتر، راحت تر در بدن حرکت میکنند. این نتایج، نتایج chen وهمکارانش مبنی بر اینکه کوچکترین نانوذرات به اندازه نانوذرات کمی بزرگتر سمی نیستند را توجیح میکند و همچنین نتایج chithrani وهمکارانش که بازجذب افزایش یافته در محدوده سایز متوسط در مقایسه با سایزهای کوچکتر مشاهده کردند را توجیح میکند. البته کوچکترین سایز نانوذرات طلا اغلب به راحتی از تومور دور میشوند که بازجذب کمتر و سمیت کمتر را در پیش دارد. از طرفی همچنین می تواند ثابت کننده ی نتایج chithraniوهمکارانش باشد که نانوذرات طلای ۵۰ نانومتری تقویت رادیوتراپی بهتری نسبت به نانوذرات کوچکتر داشتند. هرچه نانوذرات بیشتری در تومور موجود باشد، تقویت پرتودرمانی بیشتری مورد انتظار است. کمیت جذب و سایز ممکن است با توجه به مکانیسم های مختلف هدفگیری تغییرکند. Zhang و همکارانش دریافتند که نانوذرات در محدوده سایز ۱۲ تا ۲۷ نانومتر بهتر از نانوذرات با سایز بزرگتر یا کوچکتراز این سایز عمل میکنند. البته مزایای استفاده از پلی اتیلن گلیکول (PEG) به نانوذرات ۱۲نانومتری اجازه داد که خیلی موثرتر به سلول برسند. به طور مشابهی Huang وهمکارانش متوجه شدند که کوچکترین سایز (۲nm) بیشترین بازجذب را حین استفاده از نانوذرات هدفمند شده سلولی دارد. همانطور که در introduction گفته شد، یک جواب تئوریک برای سایزمناسب نانوذرات هرچقدر سایز قطر نانوذره کوچکتر باشد نتایج بدست آمده بهتر خواهد بود. بر اساس عقیده ای که نانو ذرات بزرگترانرژی جنبشی الکترون های اوژه تولید شده درونشان را بیشتر تضعیف میکنند. در مقابل، نتایج Jiang و همکارانش نشان داد که نانوذرات بزرگتر هدفمند شده با مولکول HER، مولکول های هدفمند بیشتری رو سطحشان داشتند که هدفمندی بهتری را برای ذرات بزرگتر به دنبال داشت.

نتایج تمام مطالعات انجام شده در این زمینه بیان میکند افزایش دوز رسیده به تومور در پرتودرمانی با استفاده از نانوذرات طلا، میباشند. در نتیجه این ذرات ابزار مفیدی برای درمان سرطان باشند، ولی انجام بررسی های عمیق تری نیاز است تا برای درمان سرطان در انسان مورد استفاده واقع شود. با توجه به این مقاله، سایز ایده ال باید برای تمام شرایط های مختلف درمانی در نظر گرفته شود ، همچنین با در نظر گرفتن مولکول های هدفمند سازی. امیدواریم آینده به جواب قطعی این پرسش مهم دست پیدا کند.

جدول ها

جدول۱ خلاصه ای از اندازه وابسته به نانو ذرات طلا در جذب سلولی

نویسنده اول	سایز نانو ذرات طلا (GNPs nm)	غلظت	پوشش سطحی نانو ذرات طلا	رده سلولی	زمان	نتایج
Chithrani	14	7 X 109 NPs/ml	Citrate	HeLa	6 ساعت	در سایز 50 نانو متر بیشترین جذب سلولی مشاهده گردید.
	50					
	74					
Jiang	2-100	10 µg/mL	آنتی بادی	SK-BR-3		نانو ذرات با سایز 40 و 50 نانو متری دارای بیشترین اثر هستند.
Arnida	30	15 nM	Plain	PC-3		بیشترین میزان جذب در سایز 50 نانو متر مشاهده شد.
	50		PEG		6 ساعت	
	90					
Trono	5	11.8 µM		PK-1,	24 ساعت	ذره های 20 نانو متری در مقایسه با سایزهای 30 ، 40 و 50 نانو متر دارای بیشترین میزان جذب میباشد .
	10			PK-45,		
	20			Panc-1		
	40					
	50					
Huang	2	1nM	Tiopronin		24 ساعت	نانو ذرات طلا با سایز های کوچکتر 2 و 6 نانو متر بالاترین جذب را در سیتوپلاسم داشتند . از طرفی ذره ها با اندازه 15 نانو متر تنها در سیتوپلاسم جذب داشتند .
	6			MCF-7		
	15					

جدول۲ خلاصه ای از حساسیت پرتویی نانوذرات طلا با اشعه یونیزاسیون در مطالعات برون تنی

نویسنده اول	سایز نانو ذرات طلا (GNPs nm)	غلظت	پوشش سطحی نانو ذرات طلا	رده سلولی	دز تابش (گری)	مدت زمان تابش	تابش	فاکتور افزایش دز (DEF)
Chithrani Arnida	14	7 X 109 NPs/ml	Citrate	HeLa	0.2.4.6.8	24 ساعت	220KVp	1.2
	50					24 ساعت	105KVp	1.66
	50					24 ساعت	220KVp	1.43
	50					24 ساعت	6MVp	1.17
	50					24 ساعت	660KeV	1.18
	74					24 ساعت	220KVp	1.26
Zhang	4.8		PEG	HeLa	1.2.4.6.8	24 ساعت	660KeV 137Cs	1.41 (4.8nm)
	12.1							1.65 (12.1nm)
	27.3							1.58 (27.3nm)
	46.6							1.42 (46.6nm)

جدول ۳ خلاصه ای از حساسیت پرتویی نانوذرات طلا با اشعه یونیزاسیون در مطالعات درون تنی

نویسنده اول	سایز نانو ذرات طلا (GNPs nm)	غلظت	پوشش سطحی نانو ذرات طلا	رده سلولی	دز تابش (گری)	مدت زمان تابش	تابش	فاکتور افزایش دز (DEF)
Zhang	4.8 12.1 27.3 46.6	4 mg/kg تزریق وریدی	PEG	HeLa	5	به محض تزریق نانو ذرات طلایی بگیله شده به موش ها تابش دهی انجام شده است.	660KeV گاما	در همه موارد رشد تومور متوقف شد.

جدول ۴: خلاصه ای از بررسی اثر سمیت نانوذرات طلا در مواجهه با سلول های سرطانی

نویسنده اول	سایز نانو ذرات طلا (GNPs nm)	غلظت	پوشش سطحی نانو ذرات طلا	رده سلولی	مدل حیوانی	زمان	سمیت زایی
Chen [46]	3	8 mg/kg/week	بدون پوشش		BALB/C mice		غیر سمی
	5						غیر سمی
	8					21 روز	سمی
	12					21 روز	سمی
	17					21 روز	سمی
	37					21 روز	سمی
	50						غیر سمی
	100						غیر سمی
	30	1.5nM	ساده	PC-3		88 ساعت	سمی
Arnida [39]	50						
	90						
Zhang (44)	5	› 4000 µg/kg	PEG		موش نر	28روز	سمیت کم
	10						سمی
	30						سمیت کم
	60						سمی
Zhang [20]	4.8	-0.25 0.005 mM	PEG	HeLa		48 ساعت	IC50 = 0.205 mM
	12.1						IC50 = 0.477 mM
	27.3						IC50 = 0.448 mM
	46.6						IC50 = 0.613mM
Coradeghini (45)	5	>50 µM	citrate	Belb/3T3		72h	سمی
	15			Mouse fibroblast			غیر سمی

منابع

۱.Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statstcs. CA Cancer J Clin. ۳۰-۷ :۶۷ ;۲۰۱۷.

۲. DeVita VT, Lawrence TS. Rosenberg's Cancer: Principles & Practce of Oncology ۸th Ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincot Williams & Wilkins. ۲۰۰۸.

۳. Hall EJ, Giaccia AJ. Radiobiology for the Radiologist. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins. ۲۰۰۶.

۴.Kim JK, Seo SJ, Kim HT, Kim KH, Chung MH, Kim KR, et al. Enhanced proton treatment in mouse tumors through protonirradiated nanoradiator effects on metallic nanoparticles. Phys Med Biol ۲۳-۸۳۰۹:(۲۴)۵۷;۲۰۱۲.

۵. Kirkby C, Ghasroddashti E. Targeting mitochondria in cancer cells using gold nanoparticle-enhanced radiotherapy: a Monte Carlo study. Med Phys ۲۸-۱۱۱۹:(۲)۴۲;۲۰۱۵

۴۰. Alric C, Miladi I, D Kryza, J Taleb, F Lux, et al. The Biodistributon of Gold Nanopartcles Designed for Renal Clearance. Nanoscale. ;۲۰۱۳ ۵۹۳۹-۵۹۳۰ :۵.

۴۱ . Barreto JA, WO'Malley, M Kubeil B. Graham, H. Stephan, et al. Nanomaterials: Applicatons in Cancer Imaging and Therapy. Advanced materials. ۲۳ ;۲۰۱۱: H-۱۸H۴۰.

۴۲. Sancey L, F Lux, S Kotb, S Roux, S Dufort, et al. The Use of Theranostc Gadolinium-Based Nanoprobes to Improve Radiotherapy Efcacy. The Britsh journal of radiology. ۲۰۱۴۰۱۳۴ :۸۷ ;۲۰۱۴.

۴۳. Schuemann J, Berbeco R, DB Chithrani SH Cho, R Kumar, et al. Roadmap to Clinical Use of Gold Nanopartcles for Radiaton Sensitzaton. Internatonal Journal of Radiaton Oncology* Biology* Physics. ۲۰۵-۱۸۹ :۹۴ ;۲۰۱۶.

۴۴. Albanese A, PS Tang, WC Chan. The Effect of Nanopartcle Size, Shape, and Surface Chemistry on Biological Systems. Annu Rev Biomed Eng. ۱۶-۱ :۱۴ ;۲۰۱۲.

۴۵. Perrault SD, C Walkey, T Jennings HC. Fischer and WC Chan. Mediatng Tumor Targetng Efciency of Nanopartcles through Design. Nano leters. ۱۹۱۵-۱۹۰۹ :۹ ;۲۰۰۹.

۴۶. Brun E, Sanche L, Sicard-Roselli C. Parameters governing gold nanoparticle X-ray radiosensitization of DNA in solution. Colloids Surf B Biointerfaces ۳۴-۱۲۸:(۱)۷۲;۲۰۰۹.

۴۷.Huang YC, Yang YC, Yang KC, Shieh HR, Wang TY, Hwu Y, et al. Pegylated gold nanoparticles induce apoptosis in human chronic myeloid leukemia cells. BioMed Res Int ۲۰۱۴;ID:۱۸۲۳۵۳.

۴۸. Chithrani BD, AA Ghazani, WC Chan. Determining the Size and Shape Dependence of Gold Nanopartcle Uptake into Mammalian Cells. Nano leters. ۶۶۸-۶۶۲ :۶ ;۲۰۰۶

۴۹. Huang K, H Ma, J Liu, S Huo, A Kumar, et al. Size-Dependent Localizaton and Penetraton of Ultrasmall Gold Nanopartcles in Cancer Cells, Multcellular Spheroids, and Tumors in Vivo. ACS Nano. ۴۴۹۳-۴۴۸۳ :۶ ;۲۰۱۲.

۵۰. Jiang W, BY Kim, JT Rutka, WC Chan. Nanopartcle-Mediated Cellular Response Is Size-Dependent. Nature nanotechnology. ۱۴۵ :۳ ;۲۰۰۸.

۵۱. Sonavane G, Tomoda k, K Makino. Biodistributon of Colloidal Gold Nanopartcles afer Intravenous Administraton: Effect of Partcle Size. Colloids Surf B Biointerfaces. ;۲۰۰۸ ۲۸۰-۲۷۴ :۶۶.

۵۲. Arnida A, Malugin, H Ghandehari. Cellular Uptake and Toxicity of Gold Nanopartcles in Prostate Cancer Cells: A Comparatve Study of Rods and Spheres. J Appl Toxicol. ;۲۰۱۰ ۲۱۷-۲۱۲ :۳۰.

۵۳. Trono JD, K Mizuno, N Yusa, T Matsukawa, K Yokoyama, et al. Size, Concentraton and Incubaton Time Dependence of Gold Nanopartcle Uptake into Pancreas Cancer Cells and Its Future Applicaton to X-Ray Drug Delivery System. Journal of radiaton research. ۱۰۹-۱۰۳ :۵۲ ;۲۰۱۰.

۵۴. De Jong WH, WI Hagens, P Krystek, MC Burger, AJ Sips, et al. Partcle Size-Dependent Organ Distributon of Gold Nanopartcles afer Intravenous Administraton. Biomaterials. :۲۹ ;۲۰۰۸ ۱۹۱۹ -۱۹۱۲.

۵۵. Chen Y-S, Y-C Hung, I Liau, GS Huang. Assessment of the in Vivo Toxicity of Gold Nanopartcles. Nanoscale research leters. ;۲۰۰۹ ۸۵۸ :۴.

۵۶. Zhang XD, D Wu, X Shen, PX Liu, N Yang, et al. Size-Dependent in Vivo Toxicity of Peg-Coated Gold Nanopartcles. Int J Nanomedicine. :۶ ;۲۰۱۱ ۲۰۸۱-۲۰۷۱.

۵۷. Coradeghini R, S Gioria, CP García, P Natvo, F Franchini, et al. Size-Dependent Toxicity and Cell Interacton Mechanisms of Gold Nanopartcles on Mouse Fibroblasts. Toxicology leters. ۲۱۶-۲۰۵ :۲۱۷ ;۲۰۱۳.

۵۸. J. F. Hainfeld, D. N. Slatkin, H. M. Smilowitz, The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice, Phys Med Biol, ۲۰۰۴) ۴۹) N۳۱۵-۳۰۹.

۵۹. R. Shukla, V. Bansal, M. Chaudhary, A. Basu, R. R. Bhonde, M. Sastry, Biocompatibility of gold nanoparticles and their endocytotic fate inside the cellular compartment: a microscopic overview, Langmuir, ۱۰۶۵۴-۱۰۶۴۴ (۲۰۰۵) ۲۱.

۶۰. N. Lewinski, V. Colvin, R. Drezek, Cytotoxicity of nanoparticles, Small, ۴۹-۲۶ (۲۰۰۸) ۴.

فرضیه ی ارتباط بین واکسن سرخک اوریون و سرخجه

فرزاد رمضانی

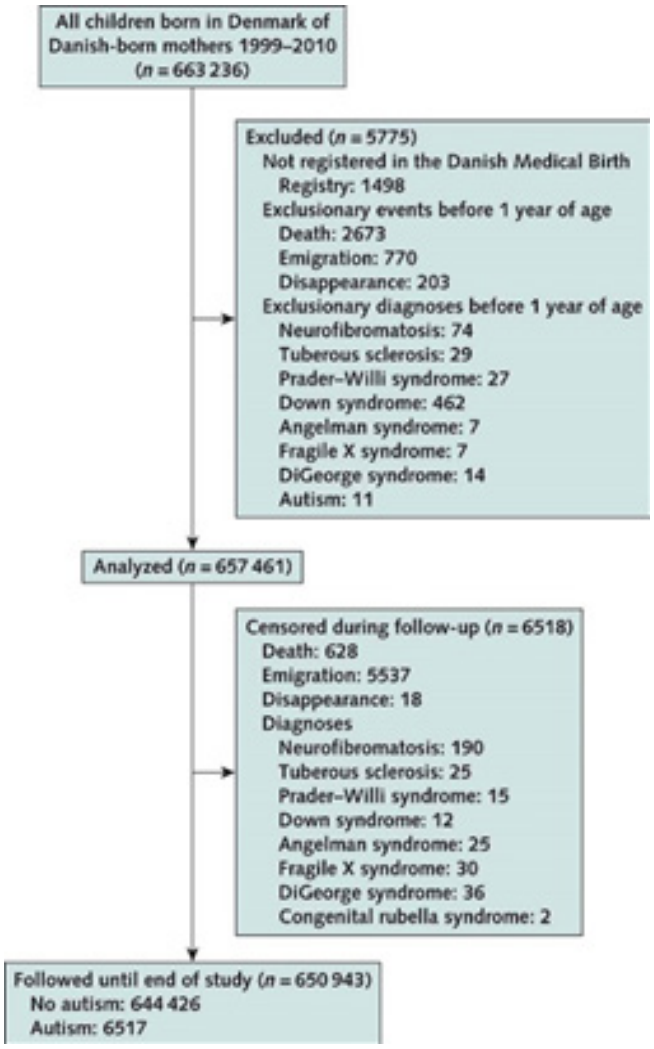
کارشناسی میکروبیولوژی
دانشگاه شهید بهشتی

فرضیه ی ارتباط بین واکسن سرخک ، اوریون و سرخجه (MMR) با اوتیسم تقریبا به مدت دو دهه ، بحث برانگیز و منجر به نگرانی در گیرندگان واکسن شد ، با این وجود مطالعات مشاهده ای قادر به شناسایی افزایش خطر اوتیسم بعد از واکسن MMR نشده بودند . طی متاآنالیز در سال ۲۰۱۴ ، ۱۰ مطالعه ی مشاهده ای بر واکسیناسیون کودکان شناسایی شد ، ۵ مطالعه ی گروهی و پنج مطالعه ی فردی ، از این مطالعات ، ۲ مطالعه ی گروهی و ۴ مطالعه ی فردی صریحا به ارتباط بین MMR و اوتیسم پرداخته بودند که همگی هیچ رابطه ای بین این دو را تایید نکرده بودند که با مطالعات اخیر در این مورد مطابقت دارد . در مطالعات گروهی که از بین ۳۰۳۵۳۷ کودک دانمارکی با ۷۳۸ مورد از اختلالات اوتیسم انجام شد ، واکسیناسیون MMR با اختلالات اوتیستیک ارتباطی نداشت . تعداد زیادی از والدین مانع از واکسیناسیون کودکان خود می‌شوند. این روند به‌صورتی است که کارشناسان سلامت عمومی هشدار می‌دهند پیشرفت‌هایی که در نتیجه‌ی تلاش ماموران بهداشتی حاصل شده و در سال ۲۰۰۰ سرخک در آمریکا ریشه‌کن شده بود، در حال خنثی شدن هستند. درماه‌های ژانویه و فوریه، ۲۰۶ مورد سرخک در ۱۱ ایالت آمریکا تأیید شد؛ بیش از تعداد

مواردی که در کل سال ۲۰۱۷ دیده شد.
در این مطالعه هدف ما ارزیابی دوباره ارتباط در یک گروه تازه و غیرقابل انطباق کودکان دانمارکی که دارای قدرت آماری بالاتری نسبت به کودکانی که قبلا روی آن ها مطالعه انجام شده بود ، نمونه های بیشتر و پیگیری طولانی تر بود . انتقاد وارد بر مطالعات قبلی و دیگر مشاهدات این بود که این مساله را مطرح نکرده بودند که واکسیناسیون MMR قادر به ایجاد اوتیسم در گروه های خاصی از کودکان که احتمالا حساس تر هستند در مقایسه با همه ی کودکان می شود . مطالعه ی حاضر به صورت دقیق و با جزئیات به این مساله پرداخته است . ما ریسک اوتیسم پس از واکسیناسیون MMR را در زیرگروه های کودکان تعریف شده بر اساس فاکتور های خطر خانوادگی و محیطی را تخمین زدیم . انتقاد دیگر این بود که MMR با فرم عود کننده ی اوتیسم در ارتباط است که منجر به دسته بندی موارد به شروع ناگهانی پس از واکسیناسیون MMR شد . ما ریسک ابتلا به اوتیسم پس از واکسیناسیون MMR در دوره های خاصی را با جزییات تخمین زدیم .

روش ها

ما در یک مطالعه ی همگانی در سراسر کشور ، تمام کودکان از مادران دانمارکی که از ۱ ژانویه ۱۹۹۹ تا ۳۱ دسامبر ۲۰۱۰ که در دانمارک متولد شده بودند را مورد بررسی قرار دادیم . منبع مطالعه ی گروهی ما از سیستم ثبت شهروندی دانمارک بود که به هر شخص که در دانمارک زندگی می کند یک شماره شناسایی



منحصر به فرد اختصاص می دهد و اطلاعات آماری هر فرد را مورد بررسی قرار می دهد . این شناسه ی منحصر به فرد در تمامی دیگر نهاد های ملی ثبت می شود و اجازه می دهد که اطلاعات فردی در رابطه با اطلاعات مربوط به سلامت شامل واکسیناسیون و تشخیص اوتیسم مورد پیگیری قرار داده شود .
MMR و دیگر واکسیناسیون های کودکی
برنامه ی واکسیناسیون کودکان در دانمارک ، داوطلبانه و رایگان است . پایه های اولیه ی برنامه ی واکسیناسیون در دانمارک ، واکسن MMR و دیفتری ، کزاز ، سیاه سرفه ی بدون سلول ، فلج اطفال غیر فعال شده و هموفیلوس آنفلوانزای تیپ b (DTaP-IPV/Hib) است . اولین دز از واکسن MMR در سن ۱۵ ماهگی تزریق می شود (MMR۱) و دز دوم (MMR۲) در سن ۱۲ سالگی تزریق میشود از سال ۲۰۰۸ در سن ۴ سالگی تزریق می شود . واکسن DTaP-IPV/Hib در سه دز در ۳ ، ۵ و ۱۲ ماهگی تزریق می شود و یاد آور ها بعدا در کودکی تزریق می شوند . پزشکان عمومی واکسیناسیون کودکان را انجام می دهند و گزارش آن را به هیات ملی بهداشت می دهند و این گزارشات در سامانه ی ملی سلامت ثبت می شوند .
ما اطلاعات فردی از واکسیناسیون MMR۱ و MMR۲ و دیگر واکسن های کودکان را در سال اول به دست آوردیم . واکسن های مورد استفاده در این دوره حاوی هیچ گونه از مواد بلوری نبودند و واکسن MMR حاوی سویه های زیر بود : Schwarz (سرخک ، ۲۰۰۰ تا ۲۰۰۷) یا Ender›s Edmonton (سرخک ،۲۰۰۸ تا ۲۰۱۳) ، Jeryl Lynn (اوریون) و Wistar RA ۳/۲۷ (سرخجه) است .

اوتیسم

اطلاعات در مورد طیف اختلالات اوتیسم در این مطالعه از مرکز روانپزشکی دانمارک به دست امده است . که شامل اطلاعات تشخیصی و تعیین کد های تشخیصی برای این بیماری است که حاوی اطلاعاتی است که از بیمارستان های روانپزشکی و بخش های روانی (بیماران بستری و مرخص شده در طی دوره مطالعه) جمع آوری شده است . دسته بندی بر اساس کد در طی دوره ی مطالعه ، براساس طبقه بندی بین المللی بیماری ها است . ما از کد های F۸۴,۰ (اختلال اوتیسم) ، F۸۴,۱ (اوتیسم غیرمعمول) ، F۸۴,۵ (سندرم آسپرگر) ، F۸۴,۸ (دیگر اختلالات پیشرفته فراگیر) و F۸۴,۹ (اختلال رشد ناگهانی مشخص نشده) استفاده می کنیم . ما نتیجه ی اصلی مطالعه ی خود در مورد اوتیسم را به عنوان نشانه ی تشخیصی در هر مورد از این اختلالات طیف اوتیسم تعریف کرده ایم .
در ثبت اطلاعات ملی بیماران دانمارکی شامل تشخیص همه ی بیماری های جسمی ، ما اطلاعاتی را راجع به چندین سندروم (سندروم X شکننده ، tuberous sclerosis ، سندروم Angelman ، سندروم داون ، سندروم دی جرج ، نوروفیبروما ، سندروم Prader-Willi و سندروم سرخجه ی مادرزادی) وشرایطی که باعث افزایش فاکتور های خطر برای اوتیسم می شود را بدست آوردیم . کودکان با هرکدام از این شرایط در صورتی که بیماری آن ها قبل از یک سالگی تشخیص داده شود یا هنگامی که تاریخ تشخیص بیماری در کودک بیش از یک سال باشد ، از مطالعه کنار گذاشته شدند .

Table. Study Population Characteristics*

Characteristic	Overall (*n* = 657 461)†	Vaccinated Children (*n* = 625 842)‡	Unvaccinated Children (*n* = 31 619)‡
Sex			
Male	336 949 (0.51)	320 038 (0.95)	16 911 (0.05)
Female	320 512 (0.49)	305 804 (0.95)	14 708 (0.05)
Birth cohort			
1999-2001	168 350 (0.26)	162 513 (0.97)	5837 (0.03)
2002-2004	163 478 (0.25)	153 439 (0.94)	10 039 (0.06)
2005-2007	165 064 (0.25)	159 059 (0.96)	6005 (0.04)
2008-2010	160 569 (0.24)	150 831 (0.94)	9738 (0.06)
Other early childhood vaccines§			
None	11 571 (0.02)	6842 (0.59)	4729 (0.41)
1 DTaP-IPV/Hib	60 306 (0.09)	54 686 (0.91)	5620 (0.09)
≥2	585 584 (0.89)	564 314 (0.96)	21 270 (0.04)
Autism risk score			
Very low risk	191 261 (0.29)	183 671 (0.96)	7590 (0.04)
Low risk	203 219 (0.31)	194 384 (0.96)	8835 (0.04)
Moderate risk	197 220 (0.30)	186 491 (0.95)	10 729 (0.05)
High risk	65 761 (0.10)	61 296 (0.93)	4465 (0.07)
Autism history in siblings§			
No siblings	319 936 (0.49)	306 642 (0.96)	13 294 (0.04)
No siblings with autism	331 994 (0.50)	314 362 (0.95)	17 632 (0.05)
Siblings with autism	838 (0.001)	759 (0.91)	79 (0.09)
Father unknown	4693 (0.007)	4079 (0.87)	614 (0.13)

DTaP-IPV/Hib = diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus, and *Haemophilus influenzae* type b vaccine.
* Data are numbers (percentages).
† Column proportions are in parentheses. Proportions may not sum to 1 due to rounding.
‡ Status at end of follow-up. Row proportions are in parentheses. Proportions may not sum to 1 due to rounding.
§ Status at study entry.

فاکتور های خطر اوتیسم

ما بسیاری از فاکتور های خطر برای اوتیسم را در نظر گرفتیم که طبقه بندی صحیحی داشته باشیم ، که براساس اطلاعات ما در مورد عوامل محیطی و در دسترس بودن داده های ثبت شده باشد . این عوامل شامل سن مادر ، سن والدین ، سیگار کشیدن در زمان حاملگی ، نوع زایمان ، زایمان زودرس ، نمره ی ۵ دقیقه ی Apgar ، وزن کم در زمان تولد و اندازه ی دور سر می شود . برای متغیر هایی که مقادیر مشخصی ندارند ، ما یک بخش را در آنالیز ها در نظر گرفتیم . جدول یک به عنوان یک مکمل ، لیست کاملی از متغیر ها با دسته بندی را ارائه می کند . این متغیر ها از سازمان ثبت تولد های دانمارک به دست آمده اند که شامل اطلاعاتی از والدین و نوزادان ، حاملگی ، تاریخ تولد ، چند قلویی ، سن بارداری و دیگر اطلاعات حیاتی و فیزیکی نوزاد هستند .

از سیستم ثبت اطلاعات شهروندی دانمارک ، ما پیوند بین والدین را برای شناسایی خواهران و برادران (پدر و مادر یکسان) برای هرگروه از کودکان را شناسایی کردیم .

تحلیل آماری

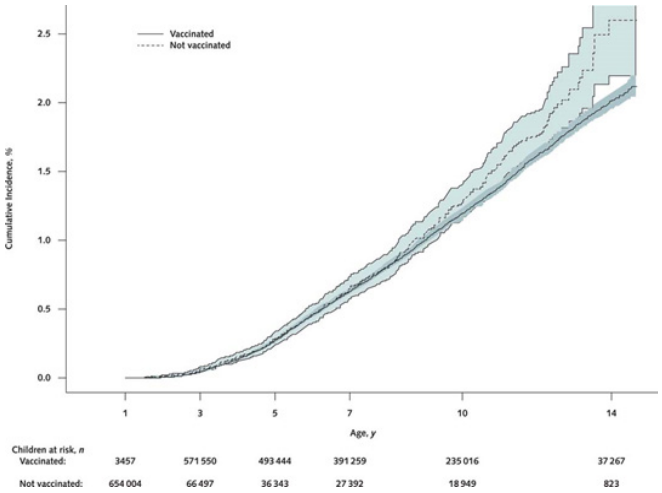
هدف اصلی استراتژی مدل سازی ما این بود که ارزیابی کند ایا واکسن MMR باعث ریسک ابتلا به اوتیسم در زیر گروه های کودکان و بازه های زمانی پس از واکسیناسیون می شود ؟ ما زیر گروه ها را براساس تاریخچه ی اوتیسم در خواهران و برادران (استعداد ژنتیکی) ، جنسیت ، گروه تولد و واکسیناسیون قبلی در اولین سال تولد و یک شاخص خلاصه ی تخمینی از مدل ریسک بیماری شامل فاکتور های ریسک محیطی دسته بندی کردیم .

محرک برای شاخص خلاصه ترکیب چندین فاکتور که هر عامل تنها با افزایش ریسک ابتلا به اوتیسم مرتبط است که پتانسیل ابتلا به اوتیسم را در کودکان در معرض خطر بالاتر را از طبق عوامل متعددی بر خلاف تحلیل هایی که تنها یک فاکتور را در نظر می گیرند با شناسایی می کند .

ما مطالعه ی گروهی را براساس آنالیز های بقا انجام دادیم . کودکان در مطالعه ی گروهی به صورت تکی از سن یک سالگی تا زمان اولین تشخیص برای اوتیسم ، مرگ ، مهاجرت ، ناپدید شدن غیرقابل توجیه از منبع ثبت ، شناسایی شرایط مرتبط با اوتیسم یا سندروم ها تا آخر مطالعه در ۳۱ آگوست ۲۰۱۳ مورد بررسی قرار گرفتند .

وضعیت واکسیناسیون با MMR به عنوان یک متغیر وابسته به زمان در نظر گرفته شده است ، در مطالعه ی ما کودکان بر اساس زمان به دو دسته ی واکسینه شده و واکسینه نشده تقسیم شده اند . بااستفاده از موارد اوتیسم در بین خواهران و برادران ما یک متغیر زمان گذرا ایجاد کردیم که سابقه ی کودک مبتلا به اوتیسم را با وضعیت « هیچ یک از خواهران و برادران » یا «خواهران و برادران بدون اوتیسم » یا «خواهران و برادران با حداقل از یک مورد اوتیسم » دسته بندی کردیم . یک دسته ی مفقود کودکانی بودند که پدر شناخته شده ای نداشتند . ما از پیشینه ی خواهران و برادران در این مطالعه استفاده کردیم مگر اینکه خلاف آن ثابت شود .

بر اساس تجزیه و تحلیل اولیه شامل سن مادر ، سن والدین ، سیگار کشیدن در زمان حاملگی ، نوع زایمان ، زایمان زودرس ، نمره ی ۵ دقیقه ی Apgar ، وزن کم در زمان تولد و اندازه ی دور سر ما امتیازی (به نام نمره ی خطر ریسک اوتیسم) را برای ریسک ابتلا به اوتیسم برای هر کودک در مطالعه تعیین کردیم . نمره ی خطر اوتیسم مشتق از مطالعه ی گروهی با استفاده از مدل خطرات ابتلا به اوتیسم با در نظر گرفتن سن به عنوان یکی از



متغیر های پیشنهادی است . برای هر کودک نمره ای (به فرم نسبت خطر [HR] مرتبط با کودک با مقادیر مرجع) به دست آمد که به عنوان نشانگر تخمینی از ضرایب رگرسیون برآورد شده از خصوصیات کودک است . نمره بر این اساس به ۴ گروه در معرض خطر دسته بندی شد : خیلی کم (دهک اول تا سوم) ، کم (دهک چهارم تا ششم) متوسط (دهک هفتم تا نهم) یا زیاد (دهک دهم) .

زمان بقا پس از آن با استفاده از رگرسیون Cox بر اساس سن بر حسب زمان مورد بررسی قرار گرفت که نسبت خطر بر اساس واکسیناسیون را نشان می دهد . فاکتور های اساسی خطر بر اساس سال تولد ، جنسیت ، دیگر واکسن های دریافت شده و سابقه ی اوتیسم در خواهران و برادران و نمره ی خطر اوتیسم (در دهک ها) طبقه بندی شدند . ما فرض خطر را بر اساس آنالیز های اصلی مرتبط با تست تخمین زدیم و با یک آزمون مشترک که اجازه ی تاثیر واکسیناسیون بر طبق سن از یک تا سه سال ، سه تا پنج سال ، پنج تا هفت سال ، هفت تا ده سال و بیشتر از ده سال را می داد را بررسی کردیم .

ما نسبت خطر ابتلا به اوتیسم را بر طبق وضعیت واکسیناسیون MMR (بله یا خیر) را به طور کلی در گروه ها و آنالیز هایی تخمین زدیم : چهار آنالیز که هرکدام زمان ریسک برای بقا را در سنین ۳ ،۵ ،۷ و یا ۱۰ سالگی دسته بندی کرده بودند . در زیر گروه ها توسط جنسیت ، گروه تولد ، ، دیگر واکسن های دریافت شده ، نمره ی خطر اوتیسم و سابقه ی اوتیسم در خواهران و برادران طبقه بندی شدند و در دوره های خاصی بعد از واکسیناسیون مقایسه ی میزان خطر اوتیسم در اولین ، دومین ، سومین و سپس چهارمین سال پس از واکسیناسیون به ترتیب در مقایسه با میزان کودکان واکسینه نشده مورد بررسی قرار گرفتند.

ما چندین آنالیز برای حساسیت انجام دادیم . برای افزایش اعتبار شناسایی موارد اوتیسم ، ما تحلیل اصلی را بر پایه ی حداقل دو مورد تشخیصی برای تشخیص اوتیسم در نظر گرفتیم . ما با انجام تحلیل های اختصاصی ، اختلال اصلی اوتیسم را از سایر بیماری های اوتیستیک و طیف های دیگر اوتیسم جدا کردیم . ما آنالیز های وابسته به دوز واکسن MMR را با تخمین زدن افزایش نسبت خطر HR در طی هر واکسیناسیون را انجام دادیم . به جای اینکه ما سال تولد ، جنسیت ، دیگر واکسن های دریافت شده در کودکی ، سابقه ی خواهران و برادران و نمره ی خطر ابتلا به اوتیسم را بعنوان مشخصه ی اصلی در نظر بگیریم ، بعنوان متغیر در نظر گرفتیم و درنهایت نمره ی خطر ابتلا به اوتیسم را در مدل قبلی با ۸ متغیر که بر آن اساس بود جایگزین کردیم .

نتایج

ما ۶۶۳ ۲۳۶ کودک را که از مادران دانمارکی متولد شده بودند را از ۱ ژانویه ۱۹۹۹ تا ۳۱ دسامبر ۲۰۱۰ شناسایی کردیم . ما ۵۷۷۵ کودک را حذف کردیم و ۱۴۹۸ کودک هیچ اطلاعاتی در مرکز ملی ثبت دانمارک نداشتند و ۴۲۷۷ برای پیگیری مطالعه به علت مرگ و مهاجرت در دسترس نبودند . در طی پیگیری ۶۵۱۷ کودک با اختلال اوتیسم تشخیص داده شدند . سپس ما کودکان واکسینه شده با MMR و واکسینه نشده را در زیرگروه هایی بر اساس جنسیت ، نوع تولد و واکسن هایی که در کودکی دریافت کرده بودند را مقایسه کردیم . در کودکانی که واکسینه شده بودند ، هیچ افزایش چشمگیری در ابتلا به اوتیسم مشاهده نشد و ما هیچ ارتباط معنی داری را بین واکسیناسیون و افزایش خطر ابتلا به اوتیسم را پیدا نکردیم و این مطالعه درستی دو مطالعه ی قبلی را که در این زمینه انجام شده بود را اثبات کرد . پژوهشگران همچنین نتیجه گرفتند که واکسیناسیون موجب آغاز اختلالات توسعه‌ای در جمعیت‌های حساس نمی‌شود و با افزایش شیوع بیماری‌ها پس از واکسیناسیون ارتباطی ندارد.

نانوفلوئیدیک علم بررسی رفتار

کوشا ایرانی

دانشجوی کارشناسی ارشد بیوفیزیک
دانشگاه تربیت مدرس

دستکاری و کنترل جریان در ساختارهای در ابعاد نانومتر است. جریان ها در نانوساختارها خواص فیزیکی از خود نشان میدهند که قابل بررسی در ابعاد بزرگتر نیست زیرا ابعاد این خواص مانند شعاع هیدرودینامیک به ابعاد نانوساختارهای ما بسیار نزدیک است. این دانش در دهه های اخیر با توجه به پیشرفت در طراحی و تثبیت در ابعاد کوچک بسیار مورد توجه قرار گرفته است ولی قدمت آن بسیار بیشتر است و در فرآیندهای طبیعی مانند عبور یون ها از کانال های پروتئینی غشا نیز دیده می شود.

چیپ های نانوفلوئیدیک با ایجاد کانال ها بر روی سیلیکون ، ویفر شیشه ای و پلیمرهایی مثل PDMS بوسیله ی تکنیک هایی مثل نانولیتوگرافی و میکروالکترومکانیکال ساخته می شوند. اصول کلی لیتوگرافی نوری شبیه فرآیند عکاسی است. در این روش از یک پرتو نور برای انتقال یک الگوی هندسی از ماسک به یک ماده مقاوم در برابر نور یا لایه محافظ که روی یک ویفر پوشش داده شده، استفاده می‌شود. پس از آن یک مجموعه فرآیندهای شیمیایی باعث انتقال الگو به ویفر می‌شوند. در این روش کنترل مناسبی بر شکل و اندازه الگوهای ایجاد شده وجود دارد و الگو به صورت همزمان در تمام سطح ویفر چاپ می‌شود. این فرآیند باید در محیط بسیار پاکیزه انجام شود و تنها قابلیت ایجاد الگو بر ویفرهای مسطح وجود دارد.

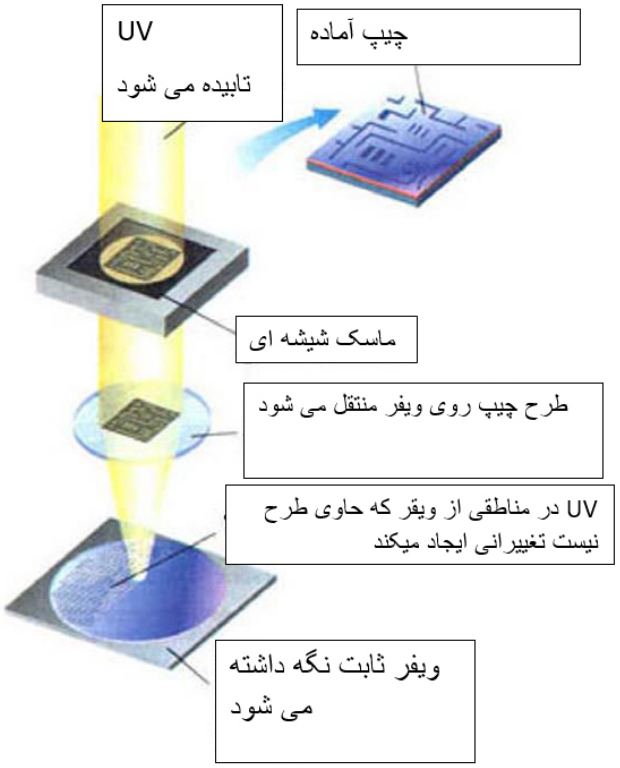
یکی از خصوصیت این ساختار ها امکان تولید در زمان کوتاه ، تعداد زیاد و قیمت ارزان است. به خاطر سایز کوچک از مقدار بسیار کمی نمونه استفاده می شود و به ما امکان آنالیز و جداسازی مولکول های زیستی مثل پروتئین و دی ان ای را می دهد که این جداسازی می تواند بر اساس سایز ، بار الکتریکی ، خاصیت مغناطیسی و اتصال آنتی بادی یا پرایمر به ذره ی مورد نظر ما باشد که می توان از آن در توالی یابی دی ان ای ، آنالیز اپی ژنتیک ، ژن تراپی ، دارو رسانی و آنالیز سمیت استفاده کرد.

برای انتقال جریان در کانال های چیپ احتیاج به یک نیروی پیشبرنده است که به دو دسته ی:

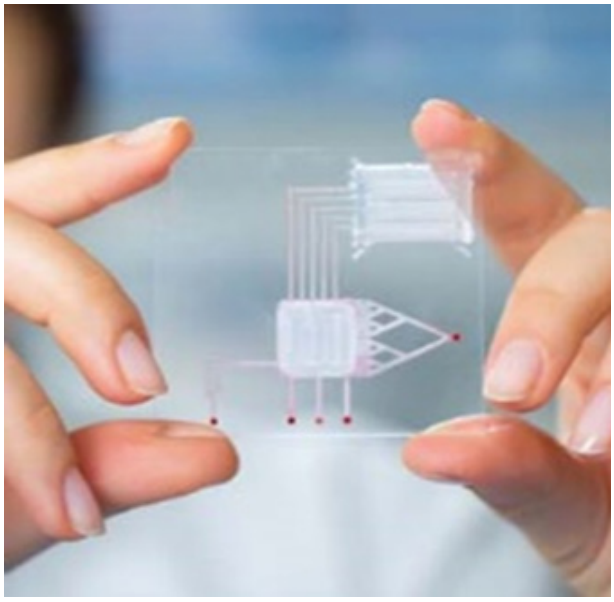
۱-انتقال فعال که از نیروهای خارجی مثل پمپ استفاده می شود .

۲- انتقال غیر فعال که از نیروهایی طبیعی مثل موبینگی استفاده می شود.

امروزه یکی از چالش های اساسی مسدود شدن کانال های چیپ بوسیله ی ذرات کوچک مثل لاشه ی سلول ، پروتئین aggregate شده و DNA فولد شده است که باعث توقف جریان می شود .



۱



مصاحبه با پروفسور حسین نادری منش

از شکل گیری دانشکده علوم زیستی دانشگاه تربیت مدرس تا نقطه نظر ایشان درمورد جایگاه علوم زیستی

مصاحبه کننده: مهوش ترسائی
دانشجوی کارشناسی ارشد بیوفیزیک
دانشگاه مالک اشتر

پس از تاسیس دانشگاه تربیت مدرس در سال ۱۳۶۱، فعالیت های آموزشی و پژوهشی مرتبط با علوم زیستی در دانشکده علوم پایه در دو گروه علوم گیاهی و ژنتیک با سه عضو هیئت علمی از سال ۱۳۶۶ آغاز گردید. در اوایل دهه ۱۳۷۰ گروه های بیوشیمی بیوفیزیک نیز به مجموعه اضافه گردید و پس از آن در سال ۱۳۷۲ یک بخش با عنوان بخش زیست شناسی شامل چهار گروه علوم گیاهی، ژنتیک، بیوشیمی و بیو فیزیک شکل گرفت. در سال ۱۳۸۶ رشته نانوبیوتکنولوژی نیز به این مجموعه اضافه شد. در ۱۳۸۸ بخش زیست شناسی به دانشکده علوم زیستی اضافه گردید. دکتر حسین نادری منش که دارای دکتری بیوفیزیک از دانشگاه کالیفرنیا در برکلی و دانشگاه پزشکی کالیفرنیا در سانفرانسیسکو است، سهم بسزایی در این زمینه دارد. به همین منظور و اطلاع از چگونگی فعالیتش با او به گفتگو نشستیم.

۱.برای سوال اول خلاصه ای از فعالیت های خود را بفرمایید؟

من در بهمن سال ۱۳۶۸ پس از اتمام تحصیلات خود به ایران آمدم و اردیبهشت سال ۶۹ وارد دانشگاه تربیت مدرس شدم. در توضیح نحوه ورودم به دانشگاه تربیت مدرس باید عرض کنم دکتر علی اکبر صالحی (مسئول انرژی اتمی حال حاضر) که در آن زمان رئیس دانشگاه شریف بود، دکتر فرهادی رئیس وقت دانشگاه تهران و آیت الله محفوظی نماینده‌امام در دانشگاه تهران با هدف جذب نیرو به امریکا آمدند. در جلسه ای که انجمن اسلامی فارسی زبانان در شهر برکلی ترتیب داده بود و بنده مجری آن جلسه بودم، آقای صالحی از تصمیم راه اندازی مهندسی ژنتیک در دانشگاه شریف خبر دادند و از من که بخش عمده ای از رساله دکتری را در کمپانی جنینتک (Geninteck) که اولین و معروفترین کمپانی بیوتک در شمال کالیفرنیا و شاید آمریکا بود انجام داده بودم، خواستند که در دانشگاه شریف مهندسی ژ نتیک ملکولی را راه اندازی کنم. با توجه به پیشنهاد دکتر صالحی وقتی به ایران آمدم به دانشگاه شریف رفتم ولی به علت اینکه رشته زیست شناسی نداشتند نظرم عوض شد. در همان زمان به توصیه آقای دکتر عارف که معاون وزیر علوم بود، به دانشگاه تربیت مدرس آمدم. در آن زمان تربیت مدرس یک گروه گیاهی با دو عضو (مرحوم فرحی و دکتر زارعی مایوان) داشت و یک گروه ژنتیک که هیچ عضوی نداشت و یک مدیر گروه به نام دکتر نوری دلویی که همه متقاضیان را فراری می‌داد، من هم نفر سوم که به مجموعه اضافه شدم. در ابتدا برای بیوفیزیک برنامه ریزی کردم اما متوجه شدم بیوشیمی آماده تر است، سر فصل ها و درخواست مجوزها برای رشته های بیوشیمی و بیوفیزیک را ارائه کردم که در فرآیند کار دانشگاه قرار گرفت و در نهایت به وزارتخانه رفت و من موفق به گرفتن مجوز بیوشیمی قبل از بیوفیزیک شدم. بنابراین اولین رشته ارشد بیوشیمی بود و بعد از مدتی ارشد بیوفیزیک مصوب شد. بعد از مدتی با همکاری دیگر افراد جوانی که به ما پیوستند دکتری بیوشیمی راه اندازی شد و به دلیل عدم شناخت دانشجویان نسبت به رشته بیوفیزیک با فراهم آوردن زمینه لازم برای معرفی بهتر این رشته یک درس مرتبط با دانشجویان سال ۳ و ۴ دانشکده علوم دانشگاه تهران ارائه میکردم و در نهایت موفق به جذب دانشجویان برتر در این رشته و دانشگاه شدم. در آن زمان همراه با تدریس، برای مدتی رئیس گروه بیوشیمی و بیوفیزیک بودم و همزمان معاون آموزشی علوم پایه و سپس در دوره ریاست دکتر سید اصفهانی و به اصرار نامبرده رئیس مرکز محاسبات تربیت مدرس شدم. بعد ها در دکتری ژنتیک، گیاهی، بیوتکنولوژی فنی-مهندسی و همچنین نانوبیوتکنولوژی هم به عنوان یکی از اعضای هیئت علمی و در هسته اولیه شان به عنوان یکی از بنیانگذاران بودم. البته در حال حاضر در گروه بیوفیزیک و در هسته گروه نانوبیوتکنولوژی فعالیت دارم.

بنابراین تمامی دوستان نسل اولی که در مجموعه حال حاضر هستند، تربیت یافته تربیت مدرس یا دانشگاه تهران هستند که بنده بسیاری را از دوران دانشجویی می شناسم.

۲.علوم زیستی چیست؟ اساسا نگاه علوم زیستی به دنیا چگونه است؟

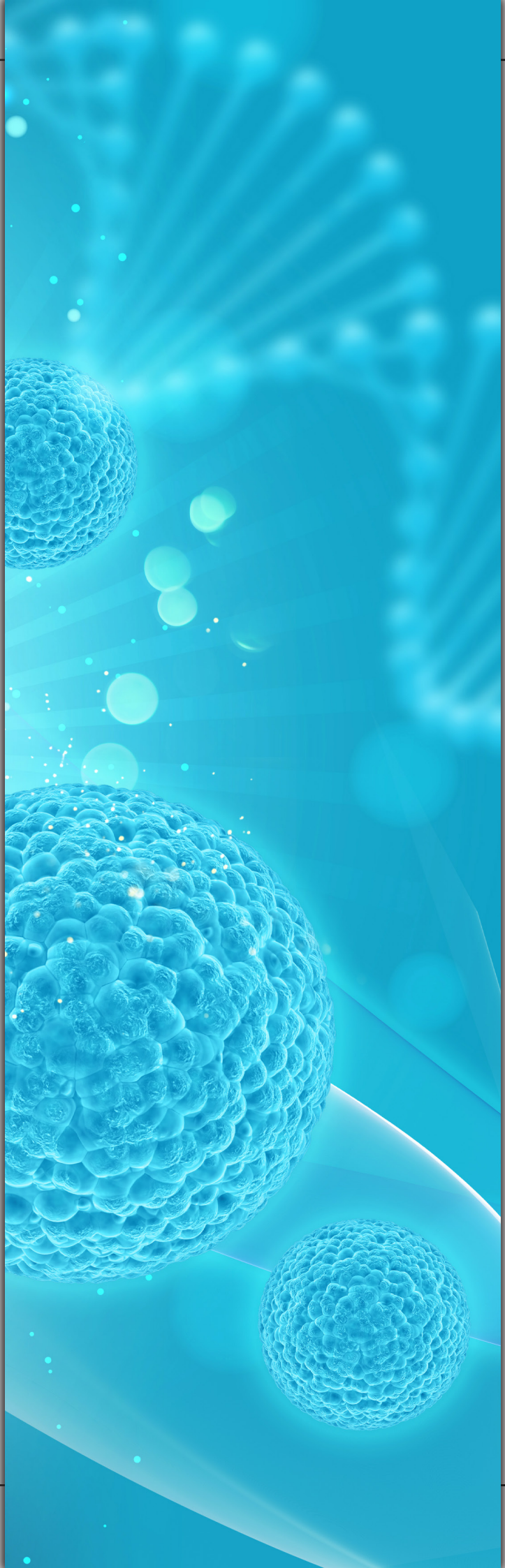
با توجه به روایات از قول ائمه علم به دو شاخه ادیان و ابدان تقسیم می شود. علم ادیان به علوم اعتقادی و معرفتی می پردازد و علم ابدان یعنی علم بدن. در واقع بدن هم بخشی از زیست است. برخی فکر می کنند علم ابدان یعنی علم پزشکی. نه اینطور نیست. پزشکی کاربردی از علوم زیستی است. شاید علم ابدان به معنی علم حیات باشد که همین زیست شناسی می شود.

علوم زیستی به موجودات زنده مربوط می شود و همان زیست شناسی است. در واقع علم زیست شناسی علمی است که از نظر مبنایی مربوط به هر موجود زنده می شود، چه موجود زنده مهره دار و چه بی مهره یا هر گونه تقسیم بندی جانوری، گیاهی و... که باشد، در زمره علوم زیستی قرار می گیرد. ولی به مرور زمان علوم زیستی به یکسری کاربردها تبدیل شد. کاربردهایی نظیر علم کشاورزی, علم پزشکی، علم دامپزشکی که از علوم زیستی جدا نیستند.علم کشاورزی روی گیاه و برخی از میکروب ها و حشرات و شته ها کار می کند، یعنی کشاورزی کاربرد علم گیاهی زیستی است. علم پزشکی روی انسان و میکروب ها کار می کند، در واقع پزشکی علم جانوری انسانی است و دامپزشکی علم جانوری غیر انسانی است.

بنابراین علوم زیستی علمی است که امروزه به دلیل رشد و عمق علمی شدیدا با نگاه مولکولی به حیات می نگرد و هدف آن شناخت موجودات زنده است. البته در محیط زیست هم بخشی از علوم زیستی دخالت دارد. به عبارت دیگر علم زیست شناسی یک علم کاملا وسیع است که به دلیل بزرگی به زمینه های مختلف تقسیم شده است و هزاره ی سوم را دوران طلایی علوم زیستی می نامند.

۳.فعالیت دانشکده علوم زیستی دانشگاه تربیت مدرس در چه زمینه ای بوده است؟ خروجی این فعالیت را بیان کنید. چشم انداز دانشکده برای آینده چیست؟

نخست، دانشکده علوم زیستی در رشته های بیوفیزیک، بیوشیمی، ژنتیک، علوم گیاهی و همچنین در نانوبیوتکنولوژی در مقاطع دکتری و ارشد و بیوانفورماتیک در مقطع ارشد فعال است. در این زمینه ها هم مهم ترین وظیفه دانشگاه تربیت مدرس، تربیت نیروی انسانی در حد کارشناس ارشد و دکتری است، که در این رشته ها افراد زیادی را تربیت کردیم و در حال حاضر بخش عمده آن ها اساتید دانشگاه های مختلف کشور هستند. پس وظیفه دانشکده علوم زیستی تربیت نیروی انسانی برای محیط های علمی و صنعتی است. مثلا برخی از دانش آموختگان ما در شرکت های داخلی و خارجی به عنوان نیروی زبده و برجسته فعالیت می کنند. در بخش دارویی هم برخی در دانشگاه های علوم پزشکی هستند.



دوم، تولید تحقیقات مختلف به صورت چاپ مقاله و ثبت اختراع است که دانشکده علوم زیستی یکی از دانشکده های موفق دانشگاه تربیت مدرس در تعداد مقاله های منتشر شده در مجلات با کیفیت بالا و بین المللی است . بخشی از فارغ التحصیلان ما استاد تمام هستند و به عنوان پژوهشگر برتر کشور انتخاب شدند و از اعضای برتر هیئت علمی دانشگاه های کشور هستند. پس نتیجه می گیریم وضع دانشکده ما به اندازه کافی خوب هست که ما در رشته های بیوفیزیک و بیوشیمی و نانوبیوتکنولوزی در آزمون های نیمه متمرکز وزارتخانه که سازمان سنجش برگزار می کند انتخاب اول یا دوم و رتبه های بالای آزمون ها هستیم و بین ما و دانشگاه های تهران رقابت جدی است. به عنوان مثال برخی دانش آموختگان مقاطع قبلی دانشگاه تهران ما را در مرحله بعد انتخاب می کنند. این نشان می دهد که دانشگاه و دانشکده موفق بوده و دانشکده به مراحل خوبی رسیده که می تواند در رتبه اول یا دوم کشور باشد، که این برای عمر کوتاه این دانشکده که عموم رشته ها از سال ۱۳۷۰ به بعد شکل گرفته، قابل توجه است.

۴.در مقایسه با کشورهای پیشرفته علوم زیستی کشور ما در چه جایگاهی قرار دارد؟

معمولا برای چنین مقایسه ای زیر ساخت ها، توانمندی نرم «اساتید و دانشجویان»، مقالات، ثبت اختراع ها و در نهایت بودجه های این مباحث را بررسی می کنند. با این حال، با توجه به اینکه همه اعداد و ارقام در دسترس نیست می توان به دو پارامتر استناد کرد و جایگاه علمی خود را در این زمینه مشخص کرد.

بر اساس آخرین آمار وبگاه Scimago که یکی از مجموعه های وابسته به (انتشارات Elsevier بزرگترین مجموعه ناشرین) است و همچنین Scopose به عنوان سایتی که دانشگاه ها، رشته ها، کشورها و افراد را طبق تولیدات مقالاتشان ارزیابی می کند، در حال حاضر کشور ما در بیوفیزیک بر اساس مقالات رتبه ۹ را در دنیا دارد. همچنین در بیوشیمی و بیوتکنولوژی به ترتیب دارای رتبه ۱۱ و ۱۳ هستیم که در سال های مختلف متغیر بوده است. در واقع در علوم زیستی بر اساس تعداد مقالات کشور رتبه زیر ۲۰ را دارا هستیم که جایگاه ارزنده ای است. مخصوصا با حجم افراد، جایگاه و بودجه، ما یک خروجی قابل توجه ای را به دست آوردیم چرا که بودجه کلی که در این زمینه در کشور ما در نظر گرفته می شود تنها با یکی از دانشگاه های اروپایی برابری می کند.

از بعد دیگر می توان به کیفیت اشاره کرد. کشور فرصت هایی را ایجاد کرد که بنده در برخی از آنها چه در سطح کمیته های برنامه ریزی، چه وزارت، و چه دانشگاهی نقش داشتم. فرصت حمایت از دانشجویان دکتری که بتوانند برای بهبود کیفیت یا ارزیابی دوره های ۶ ماهه را در خارج از کشور بگذرانند. اکثر دانشجویان ما پس از بازگشت اذعان می کنند که به لحاظ بحث آموزشی مشکلی نداریم، اما امکانات ممکن است مشکل داشته باشد که این هم به بحث بودجه و تحریم مربوط می شود. اما خوشبختانه بسیاری از دانشجویان دکتری که برای دوره ۶ ماهه می روند به اندازه ای خوب هستند که پیشنهاد پسا دکتری می گیرند. البته دانشجویان داخلی هم از این قاعده مستثنی نیستند و شرایط مشابهی با دانشجویان خارج

از کشور را دارند.
بنابراین اگر بخواهیم سرانه ای حساب کنیم با توجه به امکانات و شرایط، کیفیت کار ما بسیار عالی است اما اگر از نظر حجمی نگاه کنیم چون بودجه و امکانات کم بوده، هنور جای رشد جدی مخصوصا برای حل مسائل عمیق تر وجود دارد. در حال حاضر در مقالات Q۱ هستیم اما از آنجایی که کشورهای پیشرفته برای مقوله زیست شناسی بودجه زیادی در نظر می گیرند، نیاز داریم تا هم نوع نگاهمان را تغییر دهیم و هم بودجه و امکانات بیشتری را اختصاص دهیم، چرا که آنجا تیم های بزرگی روی موضوعات عمیق و زمان بر کار می کنند اما متاسفانه در کشور ما به تعداد مقالات به صورت کمی توجه می شود. این آفت هایی است که در سیستم ما وجود دارد و باید اصلاح شود. تفاوت جدی بین حجم پژوهش، نگارش و کیفیت کار بین رشته های مختلف میباشد که به دلیل عدم توجه و مقایسه هوشمندانه تا حدی افراد به طرف کارهای سطحی و کمی روی آورده اند و نگاه پژوهشی نگاه حل مسئله ای نمی باشد و چرخه کامل از ایده به دانش و دانش به ارزش شکل نگرفته که مشکل بودجه و مهمتر از آن اشتغال گریبان‌گیر مراکز علمی و دانش آموختگان می‌شود.

۵. با توجه به توضیحات شما تغییر نوع نگاه چطور اتفاق می افتد؟

ابتدا باید نگاه مسئولان و سیایت مداران ما به داخل کشور با محوریت تولید باشد. با توجه به این نکته در زمینه علوم زیستی که در حال حاضر دوران طلایی خود را سپری می کند باید بستری فراهم شود که دانش داخلی و تولیدات داخلی توسط شرکت های داخلی منجر به ارزش افزوده و سرمایه آور شود. بدین معنا که قوانین و سیاست ها بتواند در برابر واردات بی رویه، دلالی ها و واسطه گری ها بایستد تا سرمایه گذاران جهت سرمایه گذاری اولیه، تشویق شوند. حتی در برخی موارد با انتقال تکنولوژی به داخل گاهی پس از تحمل و صبر شرکت های مبتنی بر دانش های زیستی داخلی شکل گیرند. مثلا در بحث دارو برخی شرکت های دارویی با ده یا پانزده محصول گردش مالی سالیانه بالغ بر ۱۰۰۰ میلیون تومان دارند در حالی که مجموعه تولید داروهای شیمیایی سنتی با بیش از هزار محصول همین مقدار گردش مالی را دارا است، چون این دانش ارزش افزوده بیشتری برای آن شرکت ها ایجاد می کند.
برای مثال موردی که بنده به عنوان عضو هیأت مدیره در آن نقش دارم، داروی هموفیلی فاکتور۸ که زمانی ارز بسیار زیادی برای تامین آن از کشور خارج می شد (سالی بالغ بر ۵۰میلیون دلار)در حال حاضر به واسطه تحقیقات داخلی توسط شرکت دانش بنیانی وابسته به آستان قدس تولید می شود. قیمت این محصول در دنیا بین ۴۰۰ تا ۵۰۰ دلار و یورو است در حالیکه در ایران در حال حاضر حدود ۴۰ دلار فروخته می شود. این مسئله (قابل دسترس و ارزان بودن) فقط و فقط به دلیل تولید داخل بودن ان است. اگر این نگاه راهبردی شود جلوی بسیاری از این گونه خروج ارزها نیز گرفته می شود و شرکت های تولید کننده داخلی نیز تضعیف نمی شوند و مهمتر از همه محیط کار مناسب برای دانش آموختگان فراهم می شود.
بنابراین اولین گام در این زمینه اصلاح دیدگاه سیاست گذاران و قانون گذاران و دولتمردان است که متاسفانه بعد از دوران جنگ به طور جدی نگاه تولید محور به اقتصاد نداشته اند که همین مساله موجب تعطیلی بسیاری از تولیدکنندگان داخلی شده است و علیرغم اینکه در برنامه پنجم کشور قرار بر این شد که سهم پژوهش از کل بودجه از حدود ۰/۵ درصد به ۳ درصد افزایش یابد، متاسفانه فعلا که در وسط برنامه ششم هستیم حتی از ۰/۵ درصد هم کمتر شده است. بدست من گزارش سال ۲۰۱۹ وضعیت اشتغال بعضی از رشته های مرتبط در آمریکای شمالی را اعلام کنم که تفاوت و اهمیت آن را متوجه شوید.
در بین رشته های علوم با پرداخت بالا گزارش رسمی میانگین پرداخت فرد متخصص در محیط کار عبارت است از: شیمی دان ها حدود ۷۷ هزار دلار، هیدروتوژیست ها (علوم آب) ۷۹ هزار دلار، علوم پزشکی ۸۵ هزار دلار، زمین شناسان ۹۱ هزار دلار و بیوفیزیک وبیوشیمیست ها ۹۳ هزار دلار یعنی در راس هرم ویا در کشور کره جنوبی الان رتبه اول در درصد بودجه اختصاص داده شده در پژوهش با GDP ٪4.55 که البته طی سالهای اخیر افزایش داشته و بیش از ۷۰ میلیارد دلار می‌شود را داراست، حال در ایران حتی نغمه های «این رشته ها مقبولیت ندارد» توسط مدیران کم اطلاع به گوش میرسد.

معرفی کتاب

«تکنیک های بیوفیزیکی در طراحی دارو»

«گزارش»

رضا مهدویان

دانشجوی کارشناسی ارشد بیوفیزیک
دانشگاه تربیت مدرس

بر طبق آمار تا پایان سال ۲۰۱۷ صنعت داروسازی جهان به گردش مالی بی سابقه ی بیش از ۱,۱۱ تریلیون دلار دست یافته است. پیش‌بینی ها بیانگر این است که بزودی و تا پایان سال ۲۰۲۰ این عدد به ۱,۴۳ تریلیون دلار افزایش یابد. با ازدیاد تقاضا در بازارجهانی برای تولید داروهایی ویژه مانند انسولین، شرکت های داروسازی بی وقفه درتلاشند تا رویکردهای جدیدی را در صنعت خود معرفی نمایند. صنعت داروسازی، صنعتی تحقیقات محور است و سالانه حدود ۱۵۰ میلیارد دلار سرمایه صرف تحقیق و توسعه در پروژه های مختلف دارویی میشود.

رویکردهای دستیابی به داروهای جدید بطور گسترده ای در سرتاسر جهان درحال پیگیری اند و ازین میان در بین هزاران ترکیب تولید شده تنها درصد کمی توسط نهادهای قانونی مجوز توزیع و مصرف می گیرد. که نیاز به توجه هرچه بیشتر در مسیر انتخاب و بکارگیری این ترکیبات را نشان میدهد. تکنیک‌های بیوفیزیکی در بسیاری از مراحل کلیدی فرآیند طراحی دارو از جمله مرحله ی بررسی ظرفیت های لیگاند جدید برای یک گیرنده مشخص، مرحله ی مشخص نمودن مکانیسم اثر دارو و مرحله تایید اطلاعات حاصل شده از تست‌های بیوشیمیایی و سلولی مورد استفاده قرار می‌گیرند. در این کتاب با بکارگیری اطلاعات حاصل شده از هر دو بخش دانشگاه و صنعت، تکنیک‌های بیوفیزیکی استفاده شده در طراحی دارو در یک جلد به هم پیوند داده شده است. موضوعات پوشش داده شده شامل شناسایی پروتئین‌های انتگرال غشایی و برهمکنش های آن‌ها با دارو تا گیرنده‌های متصل به پروتئین G و پیشرفت‌های مهم در این زمینه از جمله بهبود در تفکیک میکروسکوپ الکترونی می‌شود.

تکنیک‌های بیوفیزیکی در بسیاری از مراحل کلیدی فرآیند طراحی دارو از جمله در تشخیص لیگاند های جدید، در توصیف مکانیسم‌های دارویی و در اعتبارسنجی داده‌های آنالایزهای تخصصی مورد استفاده قرار می‌گیرند. این کتاب ، مروری کلی بر روش‌های بیوفیزیکی به کار رفته در فرایند طراحی دارو، از جمله تکنیک‌های سنتی و متد های توسعه یافته ی جدید را فراهم آورده است. دیدگاه‌های حاصله از محیط آکادمیک و صنعتی در طیفی از تکنیک‌های بکاربرده شده که با هم در این تک جلد آورده شده نقاط قوت و محدودیت‌های هر تکنیک را

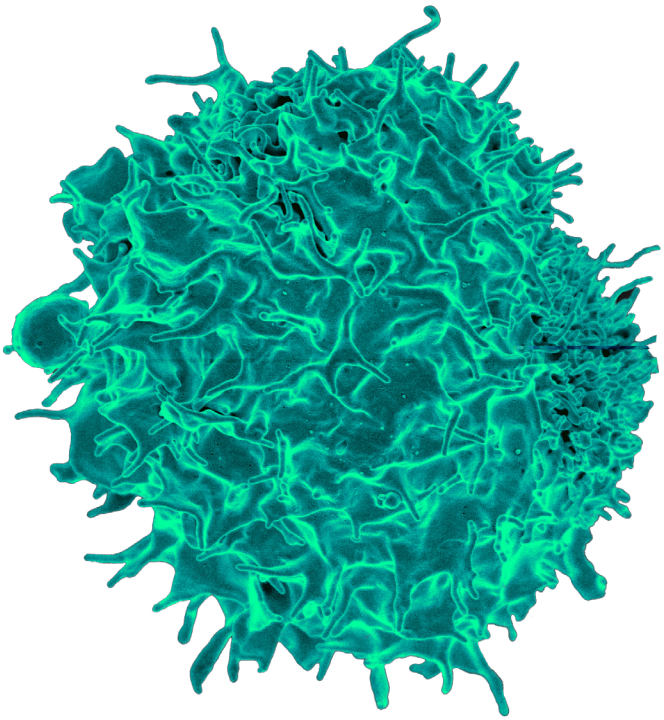
آشکار میسازد . در این کتاب مطالعات موردی، کاربرد هر تکنیک را در مثال‌های علمی واقعی نشان می‌دهند. در نهایت، این کتاب پیشرفت‌های اخیر در زمینه‌هایی مانند میکروسکوپ الکترونی با بحث تاثیر احتمالی آن بر آینده ی طراحی دارو را پوشش می‌دهد.

این کتاب یک جلد استنادی مورد استفاده برای بیوفیزیست ها ، شیمی آنالیزدان‌ها و دانشمندان شیمی دارویی است که نمایی گسترده از تکنیک‌های مورد علاقه ی روز در طراحی دارو را شامل میشود. روش‌هایی که در این کتاب برجسته شده‌اند با مقدمه‌ی نظری مختصری معرفی می‌شوند که خواننده را برای مثال‌های روشنگر بعدی که از مقالات و مطبوعات حاصل گشته اند، آماده کنند. در کتاب اطلاعات نظری و روش‌شناختی نسبتا محدود است، اما خواننده به منابع مفید برای خواندن بیشتر راهنمایی شده است. این کتاب برای شیمی دان های دارویی، مصنوعی و بیوفیزیکی مفید خواهد بود و مجموعه‌ای از ابزارها را برای پروژه‌های خاص کشف دارو، به ویژه برای کسانی که نمی‌خواهند در جزئیات نظری غرق شوند، فراهم می‌کند.

با وجود اینکه بیشتر فصل‌های این کتاب به گونه‌ای نوشته شده‌اند که برای مخاطبان با آگاهی از علوم بیوفیزیک مناسب است، با اینحال فصل اول کتاب مطالعه مقدماتی خوبی برای دانشجویان تحصیلات تکمیلی بیوشیمی و شیمی دارویی نیز هست، چرا که یک چشم‌انداز تاریخی و مروری را بر تکنیک‌های بیوفیزیکی مورد استفاده در فازهای مختلف روند طراحی دارو یعنی تولید گزینه های مستعد، اعتبارسنجی و بهینه‌سازی ساختار دارو فراهم می‌کند.

ایمونوتراپی سرطان به روش CAR T cell

سلول های T تغییر شکل یافته ای می باشند که به روش مهندسی ژنتیک دست کاری شده اند



حمید اخباریون

دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی

دانشگاه تربیت مدرس

محمدخالدی

دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی

دانشگاه تربیت مدرس

ایمونوتراپی سرطان به روش CAR T cell

مقدمه

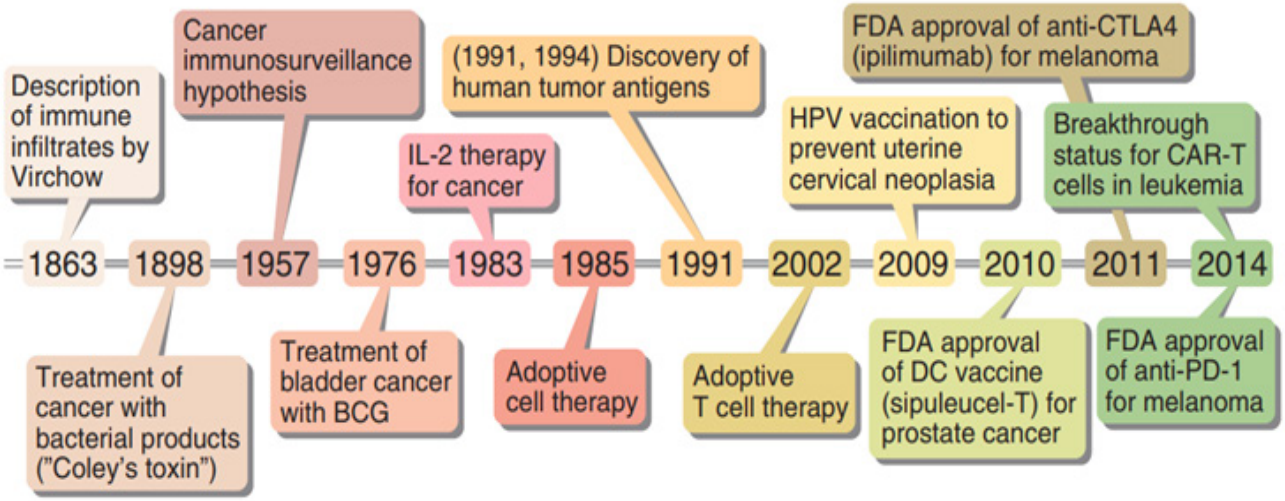
یکی از مهم ترین موضوعات مورد مطالعه محققین در سال های اخیر درمان سرطان با روش هایی با عوارض کم می باشد. ایده درمان سرطان به وسیله سیستم ایمنی که به اختصار ایمونوتراپی سرطان نامیده می شود از سال ۱۹۵۰ با فرضیه دکتر مک فارلن برنت شکل گرفت که بیان می کرد: (عملکرد فیزیولوژیک سیستم ایمنی این است که کلون های تغییر شکل یافته را قبل از آنکه رشد کرده شناسایی نموده، نابود کند و پس از شکل گیری تومورها آنها را از بین ببرد).
این فرضیه بعدها توسط آزمایشاتی به اثبات رسید و باعث تغییر نگرش آنکولوژیست ها نسبت به درمان سرطان شد. روش های متداول درمان شامل شیمی درمانی و رادیوتراپی و... با ممانعت از تکثیر سلولی و یا کشتن سلول های در حال تقسیم اعمال خود را انجام میدهند که این اثرات بر روی سلول های نرمال در حال تقسیم هم اعمال می شود که نتایج مضری برای بیمار دارد. [۱]
به صورت تئوری این راه حل فقط بر روی سلول های سرطانی اثر می کند و عوارض جانبی ندارد که این عاملی برای این تغییر نگرش بود. ولی در مجموع اختصاصی روش درمان سرطان ایمونوتراپی می باشد. در شکل زیر روش های مورد استفاده برای سرطان در حوزه ایمونوتراپی به اختصار بیان شده است که در این مقاله به یکی از جدیدترین روش های آن می پردازیم.

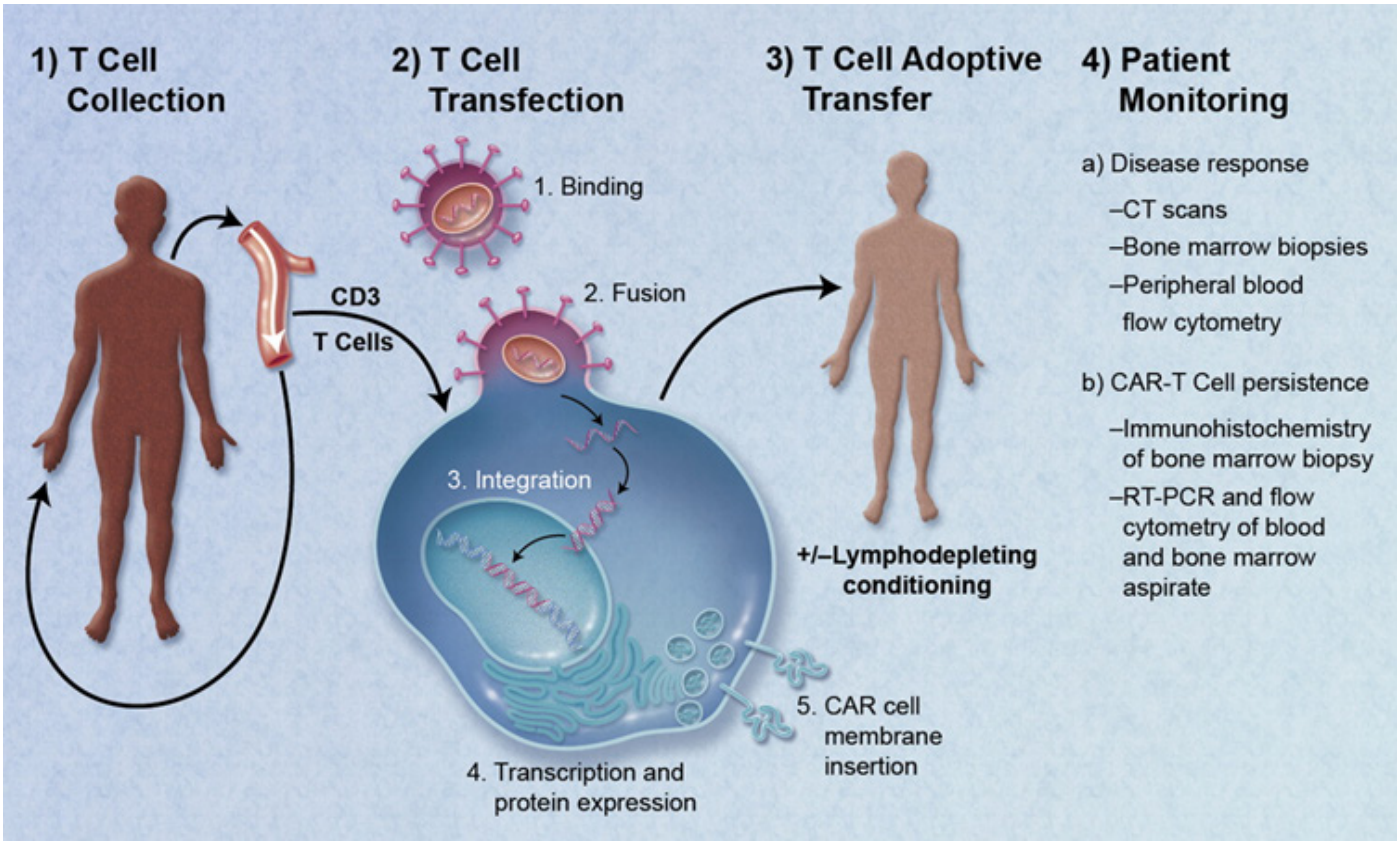
CAR-T cell درمانی

سلول های T دارای آنتی ژن کایمریک یا به اختصار CAR T Cell (Chimeric Antigen Receptors) ، سلول های T تغییر شکل یافته ای می باشند که به روش مهندسی ژنتیک دست کاری شده اند. در این روش ژن ناحیه متغیر آنتی بادی ضد آنتی ژن های سلول توموری به همراه ژن ناحیه سیتوپلاسمی و سیگنالینگ گیرنده سلول T (T Cell Receptor) به هم متصل شده و وارد سلول T استخراج شده از بدن بیمار می شود.
با این روش سلول CAR با شناسایی آنتی ژن سرطانی به وسیله ناحیه متغیر ایمونوگلوبولینی خود و سپس فعال کردن ناحیه سیتوپلاسمی خود سلول را فعال و آماده واکنش به سلول توموری می کند. مزیت این روش عدم نیاز سلول T به شناسایی آنتی ژن به همراه مولکول های MHC است که این مزیت، نیاز سلول T به سلول های حد واسط ارائه کننده آنتی ژن (APC cells) را از بین می برد و سلول CAR مستقیم سلول سرطانی را می شناسد و فعال می شود.[۲]

تولید CAR-T cell

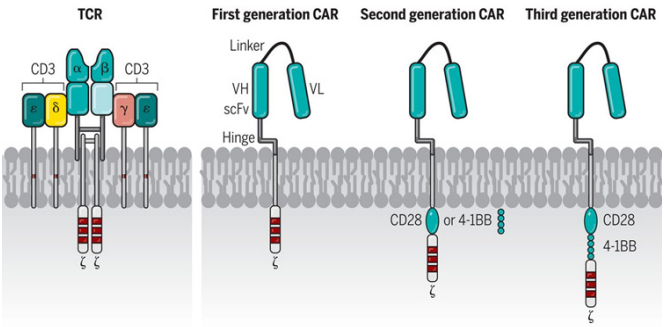
در پروتوکل های موجود، سلول های T خون محیطی یک بیمار جدا می شود و سپس با anti-CD۳ و یا anti-CD۲۸ (ناحیه های کمک کننده گیرنده سلول T جهت شناسایی و فعال سازی سلول) تحریک می شوند و برای انتقال وکتورهای رمزکننده CAR که معمولا لنتی ویروس و یا رتروویروس هستند، گزینش می شوند. سپس سلول های T بروزدهنده CAR در شرایط in vitro تکثیر یافته و به بیمار تزریق می شوند. این سلول ها در پاسخ به شناسایی آنتی ژن، دچار تکثیر بیشتری می گردند. کشتن تومور با هر دو ساز و کار مستقیم سمیت سلولی و میانجی گری سایتوکاین حاصل می گردد.[۳] بیماران مبتلا به بدخیمی های سلول B مانند لوسمی لنفوسیتی مزمن (CLL) و لوسمی لنفوسیتی حاد (ALL) به طور کارآمدی با سلول های T بروزدهنده CAR که برای CD۱۹ اختصاصی می باشند (یک شاخص عمومی سلول B که در سطح سلول های توموری نیز بروز می یابد) ، درمان شده اند. اگرچه سلول های B طبیعی مجاور هم کشته می شوند اما بیماران می توانند این امر را تحمل کنند، زیرا سلول های تولیدکننده آنتی بادی با طول عمربالا (پلاسماسل های درون مغز استخوان) CD۱۹ را بروز نمی کنند. بنابراین کشته نمی شوند و به تولید آنتی بادی ادامه می دهند.[۴] درمان به وسیله سلول های CAR در حال حاضر در مراکز درمانی متعددی در سراسر جهان برای درمان بدخیمی های سلول های B استفاده می شود. شکل زیر مراحل تولید و فعالیت سلول CAR را به اختصار بیان می کند.





مکانیسم عمل CAR-T cell

سلول های دارای TCR تغییر یافته پتانسیل خوبی در ایمونوتراپی دارند ولی آنها دارای یک مجموعه آنتی ژن هدف محدود می باشند که نیازمند پردازش آنتی ژنی و عرضه با MHC هستند. از سوی دیگر، CAR ها طیفی از آنتی ژن ها را در یک بستر بدون نیاز به MHC شناسایی می کنند که این موجب افزایش کاربرد بالینی آنها در مقایسه با سلول های دارای TCR تغییر یافته می شود. CAR ها از یک ناحیه ی اختصاصی آنتی ژن، به نام قطعه SCFV، از یک



Ab فیوژن شده با زنجیره های ناقل پیام مجموعه TCR تشکیل شده اند.

از بین رفتن تومور هم با مکانیسم‌های مستقیم سیتوتوکسیک (cytotoxic lymphocyte-associated protein ۴) و هم با مکانیسم های وابسته به سیتوکاین انجام می‌گیرد. سلول‌های خاطره CAR-T ممکن است برای حداقل چند ماه در بیماران درمان شده باقی بمانند، به طوری که مراقبت علیه عود تومور حفظ می‌شود.[۵] این ها از جمله روش های عادی مبارزه سلول های T با سلول های بیگانه می باشد که با این روش درمانی، سلول های خودی که اکنون به شکل سرطانی درآمده اند هم بیگانه شناخته می شوند و بدون نیاز به سلول های عرضه کننده آنتی ژن (Antigen Presenting Cells) فعال می شوند.

این روش درمانی با توجه به روش درمان در حال حاضر هزینه بسیار زیادی دارد و پژوهشگران بسیاری از دانشگاه های معتبر دنیا در تلاشند تا راهی برای کاهش هزینه آن بیابند که در این صورت می توان موفقیت بسیار بزرگی در درمان سرطان به صورت جهانی بدست آورد.

منابع

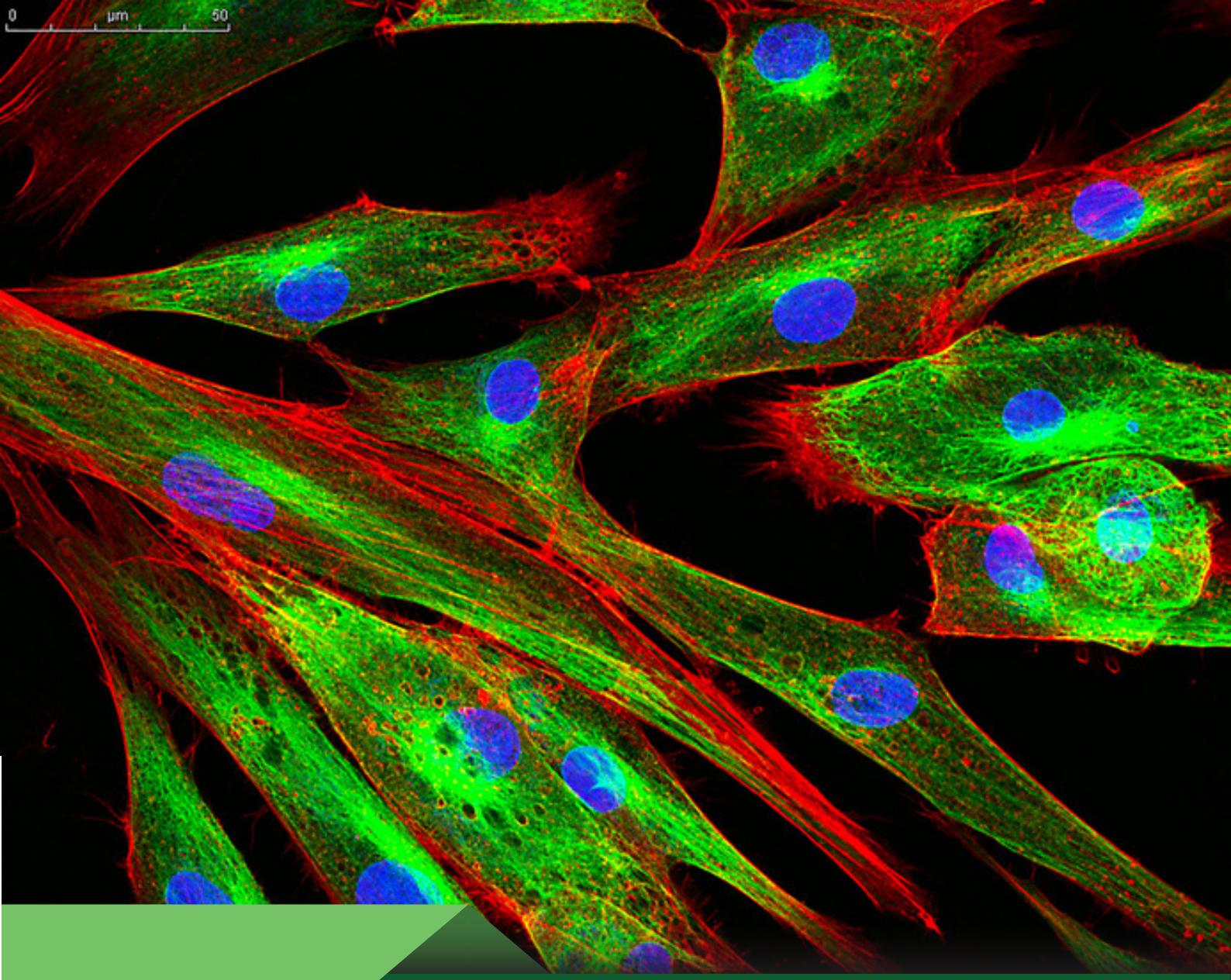
۱.Abbas, A.K., A.H. Lichtman, and S. Pillai, Cellular and molecular immunology E-book. ۲۰۱۴: Elsevier Health Sciences.

۲.Pettitt, D., et al., CAR-T cells: a systematic review and mixed methods analysis of the clinical trial landscape. Molecular Therapy, ۲)۲۶ .۲۰۱۸): p. ۳۵۳-۳۴۲.

۳.Holzinger, A., M. Barden, and H. Abken, The growing world of CAR T cell trials: a systematic review. Cancer Immunology, Immunotherapy, ۱۲)۶۵ .۲۰۱۶): p. ۱۴۵۰-۱۴۳۳.

۴.Gilham, D.E., et al., CAR–T cells and solid tumors: tuning T cells to challenge an inveterate foe. Trends in molecular medicine, ۷)۱۸ .۲۰۱۲): p. ۳۸۴-۳۷۷.

۵.Wang, X. and I. Rivière, Clinical manufacturing of CAR T cells: foundation of a promising therapy. Molecular Therapy-Oncolytics, .۲۰۱۶ ۳: p. ۱۶۰۱۵.



مکانوبایولوژی

علی ولیخانی

دانشجوی کارشناسی ارشد بیوفیزیک
دانشگاه تربیت مدرس

یک نیاز اساسی برای هر ارگانیسم این است می تواند نیروهای فیزیکی اطراف خود را حفظ کند، تشخیص دهد و با آن ارتباط برقرار کند. این نیاز برای زندگی و بقای آن بسیار مهم است، زیرا این یک سنگ بنای طراحی سیستم های بیولوژیکی است. به عنوان مثال، اسکلت یک حمایت ساختاری را در برابر نیروی جاذبه فراهم می کند. پوست یک سد محافظتی است که در برابر کشش های خارجی نگهداری می کند و مانع از حمله باکتری ها و میکروب های بیماری‌زا می شود. حتی ساده ترین عملکرد های فیزیولوژیکی مانند تنفس وگردش خون، نیروهای لازم برای نفس کشیدن و پمپاژ خون به اطراف بدن را نیاز دارند. اینها تنها چند نمونه اساسی از چگونگی تولید، حفظ و شناسایی نیروهای فیزیکی است که جزء جدایی ناپذیر زندگی روزمره است (4). بسیاری از دانشمندان علوم زیست پزشکی دریافتند که سلول‌ها نه تنها

قادرند نشانه‌های بیوشیمیایی را درک کنند، بلکه عوامل فیزیکی مانند نیرو، فشار و الاستیسیته را نیز می توانند درک کنند و نقش حیاتی در عملکرد، مورفولوژی، بازسازی، فیزیولوژی و پاتولوژی سلول و بافت دارند. مکانوبایولوژی مطالعه نقش های حیاتی است که این عوامل فیزیکی دارند و می توانند از طریق فرایند انتقال مکانیکی انجام شود. در واقع، توانایی سلول‌ها برای حس نیرو ومحیط فیزیکی و اثراتی که آنها روی سازمان اسکلت سلولی میگذارند که باعث شکل و حرکت آنها می شود. در نتیجه، این تغییرات روی عملکرد سلول و بافت تاثیر می گذارند. اگرچه توصیف کمی این نیروها از نظر اندازه و جهت می تواند در درک و پیش‌بینی وقایع فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی در سطوح بافت و اندام استفاده بشود، بنابراین درک ما در سطوح سلولی، مولکولی و بافتی مکانوبایولوژی، دانش و فهم جدیدی در تحقیقات علوم زیست پزشکی ایجاد می کند(3). مکانیسم هایی که نیروهای مکانوبایولوژی واکنش های زیستی را متعهد می‌سازد، به طورکلی به تغییرهای مکانیکی‌شیمیایی یک مرحله ای که در چسبندگی ماتریکس خارج سلولی (ECM)، چسبندگی سلول- سلول، غشای پلاسمایی و هسته قرار دارند، مربوط می شود. به طور مشابه با اتصال گیرنده لیگاند، فعال سازی تغییر مکانیکی‌شیمیایی باعث ایجاد یک آبشار سیگنالینگ از طبیعت بیوشیمیایی خالص می شود که هیچ نقشی در زمینهٔ مکانیک نداشته باشد(5). در تحقیقات مکانوبایولوژی سه هدف اصلی را مورد بررسی قرار می دهیم، حس کردن مکانیکی (mechanosensation)، انتقال مکانیکی (mechanotransduction) و پاسخ مکانیکی (mechanorespanse). حس کردن مکانیکی فرآیندی است که بواسطه آن محرک های مکانیکی به ایمپالس های عصبی ترجمه می شود. این پایه فیزیولوژیکی برای تجربه‌های حسی مانند لمس کردن، شنوایی و تعادل است. انتقال مکانیکی به فرآیند هایی اشاره دارد که از طریق آن سلول‌هایی که پیام-های مکانیکی را حس می کنند آنها را به سیگنال‌های بیوشیمیایی تبدیل می کنند و به هسته منتقل می کنند. هسته هم طی فرآیند پاسخ مکانیکی، با توجه به نوع علائم مکانیکی پاسخ مناسبی را صادر می کند. یک مدل که کانگ و همکاران (2015) ارائه دادند، نشان می دهد که سلول این سه فرایند را از طریق ادغام تعامل‌های بیوشیمیایی و ساختاری انجام می دهد. این مدل شامل یک شبکه گسسته از فیلامنت‌های اکتین و پروتئین هایی مرتبط است که به کشش از طریق آرام سازی هندسی پاسخ می دهند(1).

اصول مکانیک در مکانوبایولوژی

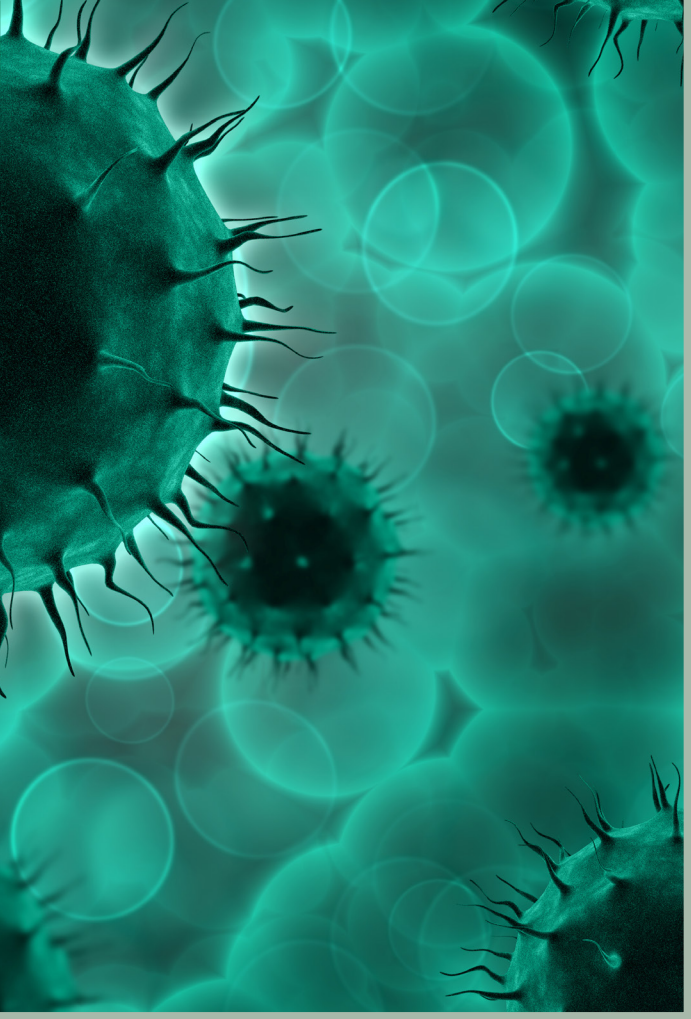
این که چگونه یک ماده به محرک های مکانیکی پاسخ می دهد؟ با یک سری از ویژگی های گسترده تحت عنوان "خواص مکانیکی" مواد تعریف می شود (شکل 1). این اصطلاحات توضیح می دهند که چگونه یک ماده در پاسخ به تنش تغییر شکل می دهد و این تغییرات در طول زمان چگونه است. مقایسه بین تنش و کشش یک ماده جامد ثابتی که مدول یانگ نامیده می شود. مدول یانگ (که اغلب به عنوان الاستیسیته مواد با واحد پاسکال شناخته می شود)، یکی از ویژگی‌های اساسی جامدات است که توانایی آنها برای حفظ تغییر شکل در برابر تنش مکانیکی را تعیین می کند (شکل 1 (a)). در مقایسه با جامدات الاستیک، مایعات در اثر تنش جریان می یابند و قادر به ذخیره انرژی الاستیک نیستند. نرخی که یک سیال تحت تنش جریان می یابد، توسط ویسکوزیته آن (در واحد پاسکال-ثانیه) اندازه گیری می شود(شکل 1 (b)). با این حال، بسیاری از مواد دارای خاصیت الاستیک و چسبناک هستند و به عنوان ویسکوالاستیک نامیده می شوند. سلول‌ها تحت شرایط فیزیولوژیکی به طور ذاتی ویسکوالاستیک هستند، زیرا آنها هر دو حالت الاستیک و تغییر شکل وابسته به زمان را نشان می دهند. با تاکید بر اثر متقابل تنش، کشش و نرخ جریان، از اندازه گیری‌های رئولوژیک برای بررسی نحوه جریان سلول‌ها به جای تغییر شکل کاملا الاستیک در پاسخ به نیروهای اعمال شده، استفاده می شود. برای مواد نرم از جمله سلول ها، به طور معمول تنش متناسب با کشش تغییراتش کم است، اما تحت تغییرات بزرگتر رابطه تنش-کشش غیر خطی است (شکل 1 (c)). بسیاری از اندازه گیری‌های اولیه مکانیک سلولی ارتباط بین افزایش انعطاف پذیری سلولی و ساختارهای زیر سلولی مانند فیبرهای تنشی و تغییرات در خواص الاستیک و ویسکوز سلولی تحت تیمارهای مختلف را نشان می دهد. همان طور که در شکل 2 نشان داده شده است مقادیر مشخصی برای مدول الاستیسیته سلولی از چند صد پاسکال تا ده کیلو پاسکال و ویسکوزیته سلولی در حدود چند صد پاسکال-ثانیه است(4).

ابزارهای اندازه گیری نیروهای مکانیکی در زیست شناسی

ابزارهای مختلفی برای اندازه گیری نیروهای مکانیکی سلول وجود دارد، از جمله میکروسکوپ نیروی اتمی (atomic force microscopy ,AFM)، انبرک نوری (Optical Tweezers)، سیتومتری چرخش مغناطیسی (magnetic twisting cytometry MTC)، میکرورئولوژی ردیابی ذرات (particle-tracking microrheology, PTM)، رئومتری صفحه موازی (parallel-plate rheometry)،رئولوژی تک لایه سلولی(cell monolayer rheology, CMR) و کشش نوری (optical stretching ,OS)، میکروسکوپ نیروی کششی (Traction Force Microscopy (TFM)) (6). در اینجا ما چهار تا از تکنولوژی های فوق را که در تحقیقات مکانیک سلول بیشتر استفاده می شود را به طور مختصر توضیح می دهیم.

1) میکروسکوپ نیروی اتمی (atomic force microscopy ,AFM)

میکروسکوپ نیروی اتمی در سال 1986 توسط کوئیت ، بنیگ و گربر اختراع شد. با معرفی AFM گشایشی برای تصویربرداری و دستکاری مواد در مقیاس اتمی، مولکولی و سلولی داشت و با انقلاب فناوری نانو متمرکز بود. AFM از اهمیت ویژه‌ای برای توصیف سیستم‌های بیولوژیکی برخوردار است و همچنین می تواند در محیط‌های آبی و دمای فیزیولوژیکی کار کند. در این میکروسکوپ نوکی به عنوان پراب روی کانتی لیور (اهرم) وجود دارد که بر روی سطح نمونه مورد بررسی حرکت می کند، در اثر نیروی بین سطح نمونه و پراب ، اهرم خم می شود. با این عمل انعکاس نور لیزر بر روی آشکارساز نوری جابجا می شود. بدین ترتیب می توان جابجایی نوک پراب رو اندازه گیری کرد. از انجایی که اهرم در جابجایی های کوچک از قانون هوک پیروی می کند، از روی جابجایی اهرم می توان نیروی برهمکنش بین پراب و سطح نمونه را بدست آورد. و از روی نیروی بین اتم‌های سطح نمونه و پراب، می توان فاصله بین پراب وسطح نمونه، یا همان ارتفاع ان قسمت از نمونه را بدست آورد. حرکت پراب بر روی نمونه توسط دستگاه موقعیت یاب بسیار دقیقی انجام می شود که از سرامیک های پیزوالکتریک ساخته می شود. این پویشگر توانایی حرکت در مقیاس زیر آنگستروم را دارد (شکل 3 (A))(4). پارامترهای مکانیکی که توسط AFM مشخص می شوند عبارتند از نیرو، فشار، تنش، چسبندگی، اصطکاک، الاستیسیته، ویسکوزیته و اتلاف انرژی(2).



2) انبرک نوری (Optical Tweezers)

استفاده از تکنیک‌های نوری برای تصویربرداری از سلول‌ها پس از چند دهه به خوبی شکل گرفته است. به تازگی، با توجه به علاقه مندی به مکانیک سلول، روشهای متعددی ساخته شده است که با استفاده از تله نوری برای دستکاری بخشی از یک سلول یا کشیدن کل سلول انجام می دهند. این تکنیک ها به این مفهوم تکیه دارند که نور با ورود از یک محیط به محیط دیگر با ضریب شکست متفاوت تغییر مسیر می دهد. حفظ مومنتوم (حرکت) به این معنی است که یک نیروی بازسازی ایجاد شده توسط نور عبوری از مواد، که در برابر سطوح انکسار بالاتر مقاومت می کند. این بدین معنی ست که یک سلول یا گوی می تواند به صورت اپتیکی به دام بی افتد و یا تغییر شکل دهد و با یک منبع نور تعدیل کننده دستکاری شود. با توجه به حساسیت بالا این تکنیک‌های نوری (رزولوشن پیکو نیوتن) و دقت فضا-زمانی بالا، آنها برای مطالعات زیر سلولی مانند کشیدن تیترهای غشایی مناسب می باشند. در این آزمایشات یک ذره کوچک متصل به غشاء سلولی از طریق انبرک نوری (optical Tweezers)از سلول خارج می شود و یک ساختار لوله مانند به نام تسمه غشایی ایجاد می شود. اندازه گیری‌های اولیه با استفاده از این روش، تعداد زیادی از غشاء بیش از حد در سطح سلولی را نشان داد که به عنوان تسمه وارد جریان می شود. این روش برای مطالعه قدرت چسبندگی غشاء پلاسما به قشر اکتین و همچنین نقش پروتئین‌های غشایی مانند PIP2 در تنظیم این انرژی چسبندگی کاربرد دارد. اخیرا خواص کششی غشاء سلول‌های سیستم عصبی مرکزی با استفاده از انبرک نوری برای انجام آزمایش‌های استخراج tether گزارش شده است. اگرچه optical tweezers یک ابزار باارزش با دقت بالا برای اندازه گیری نیروهای کوچک است، اما در مقدار نیرویی که در این روشها می تواند به طور عملی استفاده شود، دارای یک محدودیت ذاتی است. به ویژه با افزایش قدرت لیزر، نیروی نوری افزایش می یابد در نتیجه‌ی گرمای موضعی سلول ممکن است ساختار سلول آسیب ببیند و روی خصوصیات مکانیکی آن تاثیر بگذارد. برای افزایش مقدار نیروی نوری ، حذف حداقل آسیب نوری ، نوع دیگراز تکنیک دستکاری نوری ، شامل اتصال نور لیزر به فیبر نوری دیگر که امکان به دام انداختن و کشش کل سلول را فراهم می کند. با ترکیب کردن این تکنیک نوری بسط یافته با یک پلت فرم میکروفلوئیدیک ، شاخصه های مکانیکی با کارایی بالا سلول‌های سالم و بیمار در سوسپانسیون گزارش شده است(4).

3) میکرورئولوژی ردیابی ذرات ((Particle Tracking Microrheology (PTM)

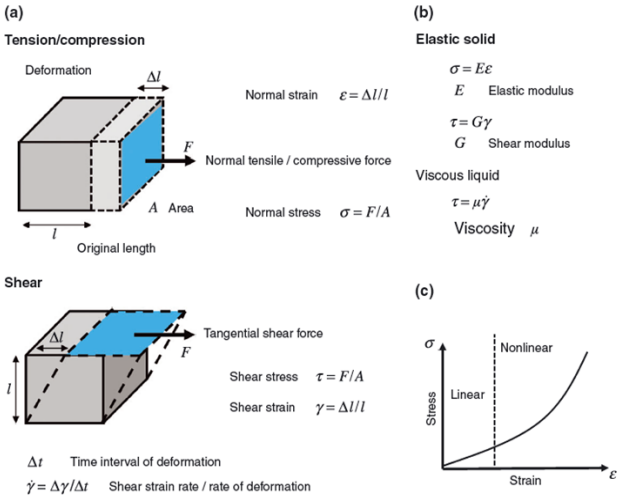
یکی از کمبودهای بسیاری از تکنیک های رئولوژیکی سلولی از جمله AFM ، این است که آنها به مداخلات خارجی و اندازه گیری واکنش ترکیبی ساختارهای زیر سلولی (مانند غشای سلولی، سیتوپلاسمی و هسته) با استفاده از نیروهای خارجی به طور مستقیم بر روی سطح سلول نیاز دارند (شکل3 (A)). با این حال، در PTM(شکل 3 (C))، اندازه گیری‌های مکانیکی داخلی درداخل سیتوپلاسم می تواند با ردیابی حرکت حرارتی ذرات جاسازی شده و بدون نیاز به تماس مستقیم بین سلول و پراب خارجی انجام می شود. علاوه بر این، با استفاده از PTM امکان مطالعه مکانیک سلول‌های تعبیه شده در یک ماتریس سه بعدی (یک شرایط فیزیولوژیکی مرتبط تر) وجود دارد، در حالی که بسیار سخت است که سلول ها را در سه بعد با سایر تکنیک‌های مکانیکی مورد بررسی قرار دهیم. آنالیز میکرورئولوژیک حرکت ذرات در سلول نشان دهنده نوسانات غیر براونی است. در حقیقت حرکت ذرات درون سلول برای هردوی مقاومت های ویسکوز و الاستیسیته آشفته می شود. تعامل ذرات به دام افتاده در داخل سلول با شبکه سلولی الاستیک می تواند یکی از منابع اصلی نوسانات غیر براونی باشد. به طور کلی، آزمایشات PTM روی سلول های لخت یک پاسخ الاستیک غالب در مقیاس زمانی کوتاه و رفتار ویسکوز بیشتر در دوره های طولانی نشان می دهد. به طور کلی، میزان و زمانبندی واکنش‌های ویسکوالاستیکی برای انواع سلول‌های مختلف تحت تیمار فارماکولوژیکی و شرایط فیزیولوژیک متفاوت است(4).

4) میکروسکوپ نیروی کششی ((Traction Force Microscopy (TFM)

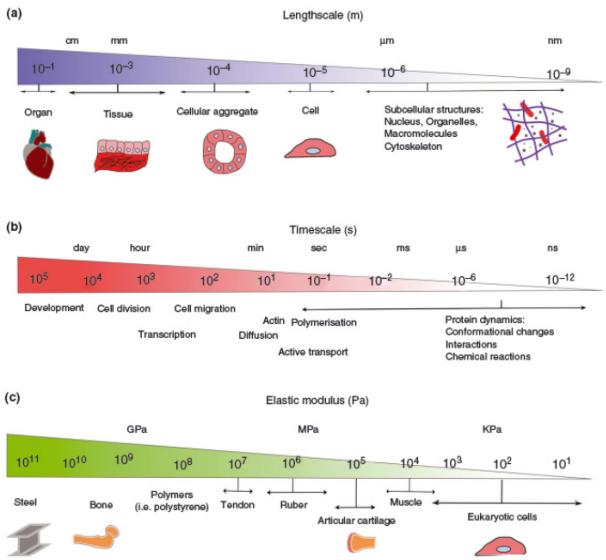
تکنیک های سنجش نیرو ابزارهای دیگری هستند که درک ما را در پیشرفت مکانیک انتقال و تعاملات مدلسازی کمی سلولی با ECM بهبود بخشیده است.این تکنیک ها نیروهای کشش تولید شده توسط سلول را در محیط اطراف با استفاده از مکانیزم‌های مختلف مانند آرایه‌های میکروپیلار یا گوی‌های تعبیه شده در ژل های نرم تشخیص داده می شوند (شکل 3(D)).نیروهای کشش موجب گسترش و مهاجرت سلول در جریان فرآیندهای معمولی سلول مانند مورفوژنز، بهبود زخم و متاستاز تومور می شود(4).

نتیجه گیری و چشم انداز

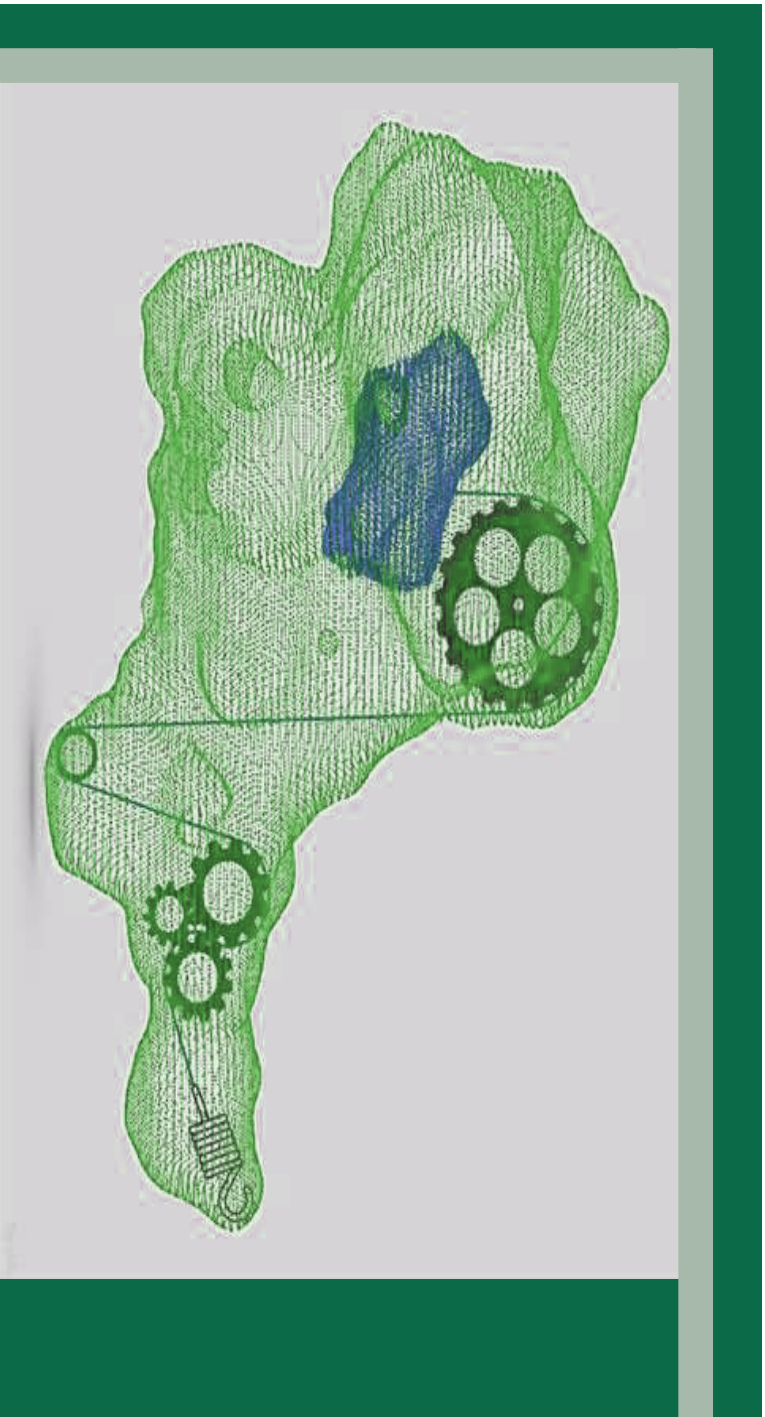
مکانوبایولوژی یک علم بین رشته ای و نوظهور است، طی چند سال اخیر تحقیقات گسترده در این زمینه انجام شده است. تلاش های مضاعفی برای مطالعه مکانوبایولوژی در دامنه گسترده ای از ارگانیسم ها شامل ویروس ها، باکتری‌ها، مخمر، گیاهان، حشرات، حیوانات و انسان‌ها صورت گرفته است. همچنین تحقیقات برای علت برخی بیماری‌ها به لحاظ مکانوبایولوژی مثل سرطان، بیماری‌های تحلیل عصبی (پارکینسون) و ... نیز انجام شده است. این مطالعات فهم ما را در مورد چگونگی تاثیر فرایندهای مکانیکی روی زندگی را بالا می برند. چالش های پیش رو در مکانوبایولوژی این است که چگونه سیستم های زیستی علائم مکانیکی را حس، انتقال و پاسخ می دهند؟



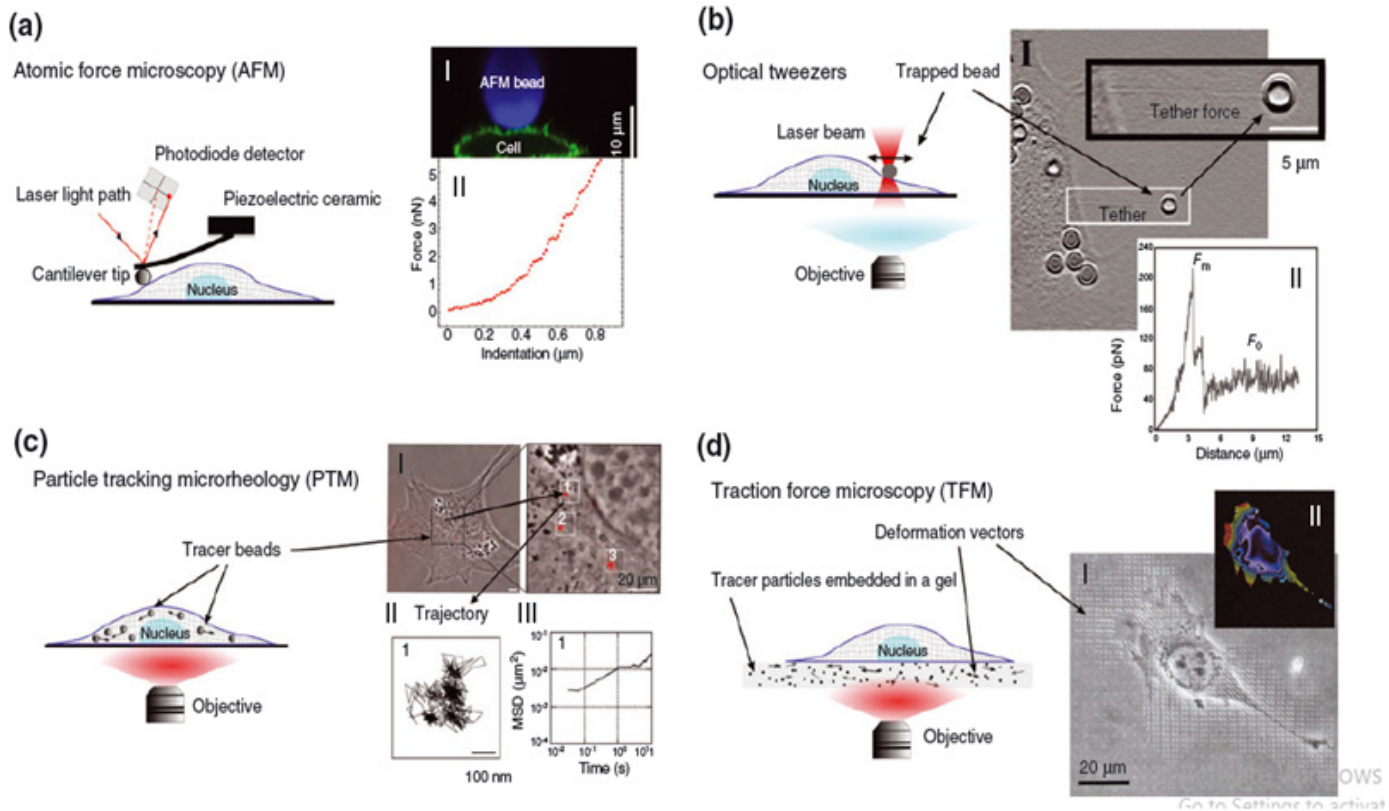
شکل 1 . اصول کمی در برآورد شاخصه‌های مکانیکی یک ماده. (a) تنش و کشش به ترتیب به صورت نیرو بر واحد سطح و تغییر شکل در واحد طول تعریف می شود، اینها مقادیر اساسی هستند که می توانند شاخصه‌های مکانیکی مواد را نشان دهند. مواد تحت نیروهای مختلف فشار، تنش و کشش تغییر شکل می دهند. (b) رابطه بین تنش و کشش خواص استاتیک مکانیکی مواد را مشخص می کند. برای مواد الاستیک ساده و کاملا ویسکوز یک رابطه خطی ساده بین تنش ونرخ تنش/ کشش خواص مکانیکی ماده را تعیین می کند. مدول الاستیک و برشی برای اندازه گیری انعطاف پذیری مواد است و تمایل ماده به تغییر شکل به طور عادی و تحت نیروهای برشی را توصیف می کند. ویسکوزیته به عنوان مقاومت مواد در برابر جاری شدن تحت نیروی اعمال شده است و بصورت نسبت نرخ تنش برشی به کشش برشی تعریف می شود. (c) رابطه بین تنش و کشش در مقادیر کم خطی است اما در مقادیر بیشتراین رابطه به صورت غیر خطی می شود(4).



الاستیسیته نمونه) دارد. برآورد مناسب این سه عامل نشان می دهد که کدام تکنیک مناسب ترین روش برای مطالعه مکانیکی یک نمونه خاص است(4).



شکل ۲ . پارامترهای اصلی در انتخاب ابزارهای اندازه گیری مکانیکی. انتخاب ابزار های تجربی نیاز به بررسی (a) مقیاس طولی، (b) مقیاس زمان اندازه گیری و (c) سطح نیروها(یا

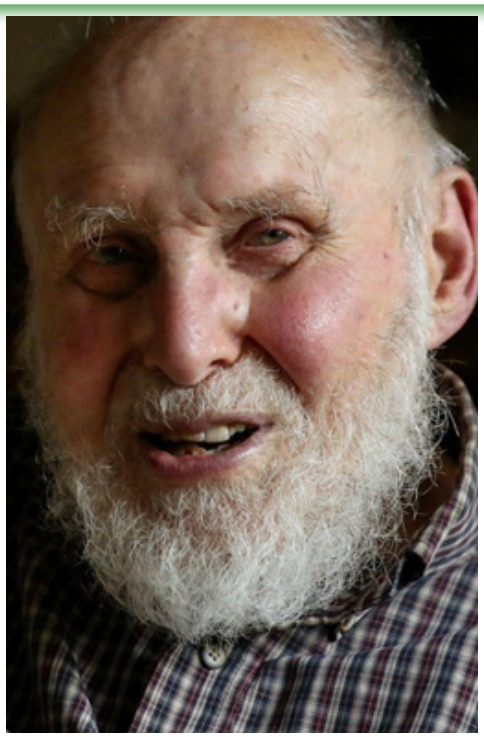


3 چهار تکنیک اندازه گیری مکانیک سلول.

(AFM (a : یک اشعه لیزر از پشت اهرم بازتاب می شود و به وسیله فوتودیودها جمع آوری می شود. اثرهای متقابل بین نمونه و پراب باعث خمیدگی اهرم می شود و در نتیجه مسیر بازتاب اشعه لیزر دقیقاً توسط فوتودیودها اندازه گیری می شود. خمیدگی اهرم با استفاده از نیروی ثابت فنر تبدیل می شود. (A-I) عکس میکروسکوپ کونفوکال قسمت سبز رنگ (سلول) وقسمت آبی رنگ (زبانه کروی) را نشان می دهد که پراب به اهرم AFM متصل است. (A-II) منحنی نیرو- تورفتگی روی سلول در یک AFM معمولی را نشان می دهد. این منحنی را می توان با مدل تورفتگی(indentation model) برای تخمین الاستیسیته سلول فیت کرد. (B) انبرک نوری: یک ذره کوچک که به وسیله یک اشعه لیزر با فوکس بالا به طور یکنواخت محدود شده است. این موقعیت نوری ذره محدود شده می تواند به وسیله حرکت تله و نیروی کوچک کنترل شود و می توان از تغییرات جابجایی ذره از مرکز تله تخمین زده شود. (b-I, II) آزمایش درگیر در خمیدگی تله نوری ازغشای سلولی اقتباسی شده است. (b-II) منحنی فاصله-نیرو از آزمایش‌های روی سلول میکروگلیال اقتباس شده است.(PTM) C) : پراکندگی گوی های میکرونی یا ساب میکرونی به دنبال تزریق در سیتوپلاسم سلول‌های زنده. با استفاده از بزرگنمایی بالا و حرکات خودبه خودی و تصادفی گوی ها، با وضوع فضایی و زمانی بالا بدست می آید. . (c-I) گوی های فلوروسنت 100 نانومتری به سیتوپلاسم فیبروبلاست 3T3 تزریق شد. (c- III،II) ثبت مسیرهای وابسته به زمان گوی ها (c-II) برای محاسبه میانگین مربعات جابجایی آنها (c-III) استفاده می شود. که ماهیت نفوذ داخل سلولی و خواص میکروسکوپی ویسکوالاستیک محیط سلولی را می توان مورد مطالعه قرار داد. (TFM) D : سلول‌ها روی (یا درون) ژل پلیمریک حاوی گوی کشت می شود. انقباضات سلولی باعث تغیرشکل ژل می شود و برای ژل یک مدول الاستیک شناخته شده، که می توان نیروهای کشش سلولی را از طریق جابجایی گوی‌ها محاسبه کرد. (D- I,II) بردارهای تغییر شکل و میدان تنش کششی فیبروبلاستی که بر روی ژل پلی آکریل آمید کشت شده‌اند، با نظارت بر جابجایی گوی‌های فلورسنت تعبیه شده در ژل محاسبه شده است(4).

Gerd binnig

تولد 20 جولای 1947 (سال71)
برنده جایزه نوبل فیزیک سال 1986 برای ساخت AFM



Arthur ashkin

تولد 2 سپتامبر 1922 (96 سال)
برنده جایزه نوبل فیزیک سال 2018
برای ساخت optical tweezers

منابع

1. Kang John, Kathleen M. Puskar, Allen J. Ehrlicher, Philip R. LeDuc & Russell S. Schwartz.(2015) Structurally Governed Cell Mechanotransduction through Multiscale Modeling. Nature SCIENTIFIC REPORTS|DOI: 10.1038/srep08622.

2. Krieg Michael, GottholdFläschner, DavidAlsteens, BenjaminM.Gaub, WouterH.Roos, GijsJ.L.Wuite, HermannE.Gaub, ChristophGerber, YvesF.Dufrêne and DanielJ.Müller.(2019). Atomic force microscopy-based mechanobiology. NATuRe RevIeWS | PHySICS. doi.org/10.1038/s7-0001-018-42254.

3. Lim,Chwee Teck, Alexander Bershadsky and Michael P. Sheetz(2010). Introduction Mechanobiology. J. R. Interface (7 (2010, S291–S293, doi:10.1098/rsif.2010.0150.focus.

4. Moeendarbary, Emad and Andrew R. Harris. (2014).Cell mechanics: principles, practices, and prospects ,WIREs Syst Biol Med 2014. doi: 10.1002/wsbm.1275.

5. Pere Roca-Cusachs , Vito Conte and Xavier Trepat. (2017). Quantifying forces in cell biology. NATURE CELL BIOLOGY. DOI: 10.1038/ncb3564.

6. Wu Pei-Hsun, Dikla Raz-Ben Aroush, Atef Asnacios, Wei-Chiang Chen, Maxim E. Dokukin, Bryant L. Doss, Pauline Durand-Smet, Andrew Ekpenyong, Jochen Guck, Nataliia V. Guz , Paul A. Janmey, Jerry S. H. Lee, Nicole M. Moore, Albrecht Ott, Yeh-Chuin Poh, Robert Ros, Mathias Sander, Igor Sokolov , Jack R. Staunton, Ning Wang , Graeme Whyte and Denis Wirtz.(2018). A comparison of methods to assess cell mechanical properties. Nature Meth. doi.org/10.1038/s-41592 1-0015-018.

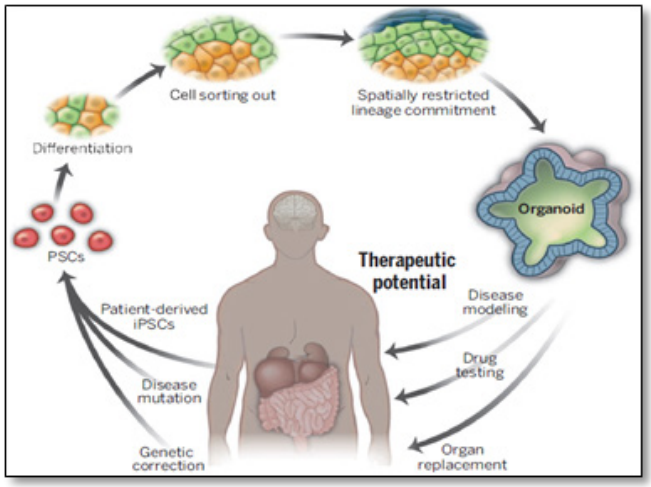
تحقیقات در زمینه پیشرفت و پتانسیل ارگانوئیدها

سپیده عیسی زایی

دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک
دانشگاه سیستان و بلوچستان

مقدمه:

مطالعه زیستی بافت و اندام در پستانداران به ویژه در انسان بسیار چالش بر انگیز بوده است و امکان دسترسی به نمونه و نگرانی های اخلاقی مانع پیشرفت در این زمینه شده است. با این حال، پیشرفت در زمینه کشت سلول (۱) های بنیادی این امکان را فراهم اورده است که بافت های به نام ارگانوئید (۲) درمحیط کشت ۳ بعدی in vitro (اشتقاق یافته از سلول های بنیادی) ساخته شود که دارای برخی از ویژگی های کلیدی ساختارهای چندسلولی، اناتومیکی و حتی نشانه های عملکردی از اندام واقعی در مقیاس میکرومتری به مقیاس میلیمتری باشد. مطالعات اخیر نشان داده است که ارگانوئیدها می توانند جهت مدل سازی اندام و بررسی بیماری مورد استفاده قرار گیرند و همچنین دارای طیف گسترده ای از کاربردها در زمینه تحقیقات پایه ای، کشف



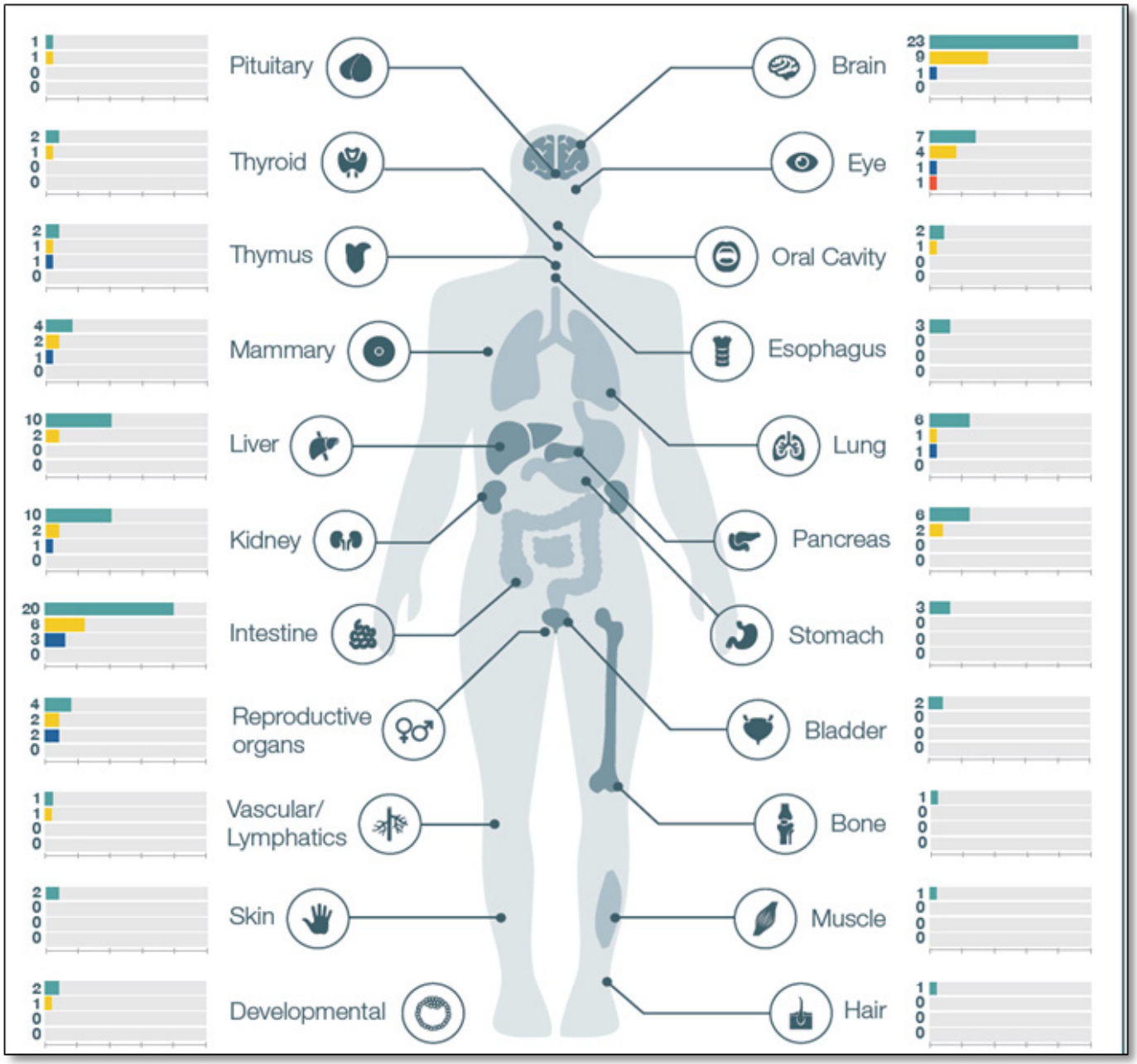
شکل ۱: تولید ارگانوئید و پتانسیل درمانی(۱)

1 Cell culture
2 Organoid
3 Regenerative medicine
4 Bioengineering

دارو و پزشکی بازساختی (۳) هستند. محققان در حال حاضر شروع به الهام گرفتن از زمینه های دیگر مانند مهندسی علوم زیستی (۴)، جهت ساخت ارگانوئیدهایی که از لحاظ فیزیولوژیکی مناسب تر و قابل انطباق با برنامه های کاربردی واقعی هست، می باشند (شکل ۱).

سیر تکاملی تکنولوژی فوق پیشرفته

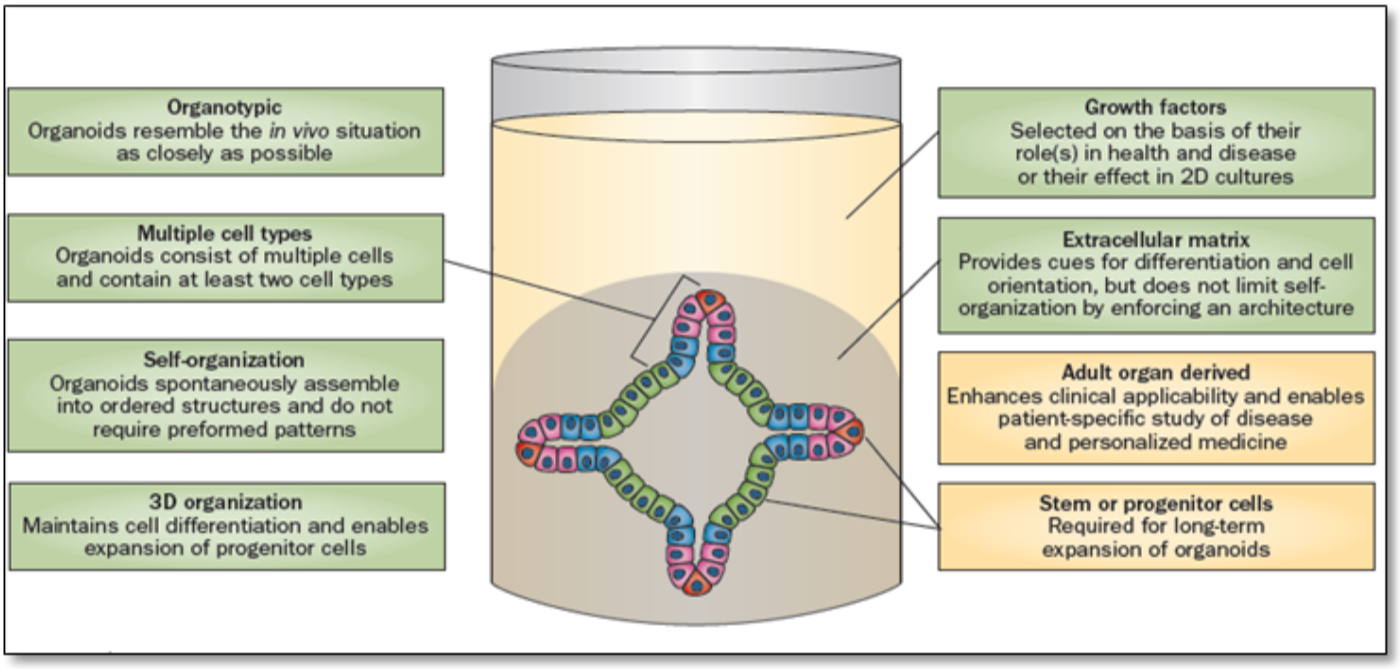
می توانند برای بازسازی اندام در شرایط ازمایشگاهی مورد استفاده قرار گیرند، در واقع، در دهه گذشته تغییر قابل توجهی در جهت استفاده از ارگانوئیدها به منظور مطالعه بیولوژی بافت و اندام دیده شده است. با این وجود، تاریخچه ارگانوئید به سال ۱۹۷۰ هنگامی که هاوارد گرین و همکارانش نشان دادند که محیط کشت مشترک کراتینوسیت های اولیه انسانی و فیبروبلاست های ۳T۳ به شکل کلنی های اپی



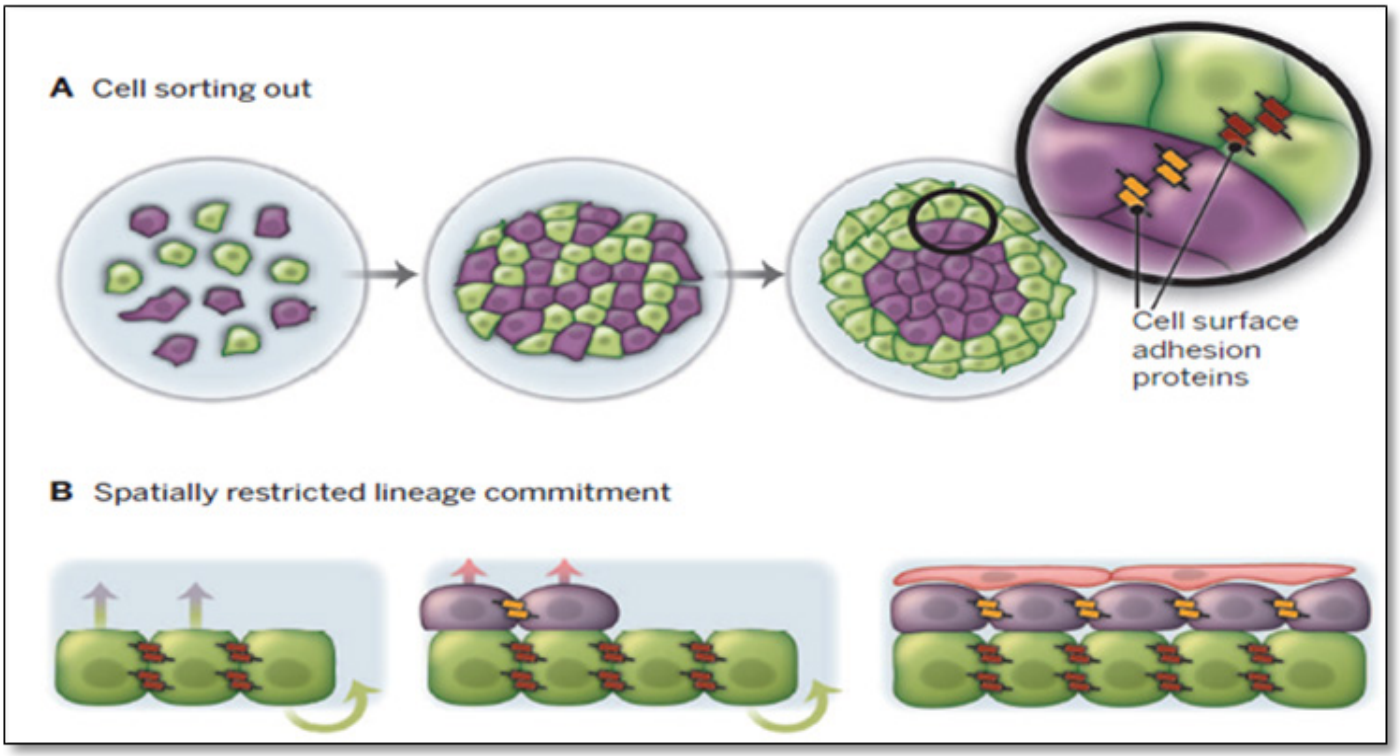
شکل ۲:

پیشرفت تکنولوژی ارگانوئید طی سال های اخیر (۲۰۱۲-۲۰۱۸)

طی چند دهه گذشته، حجم وسیعی از کار توسط زیست شناسان در حیطه تکاملی و سلول های بنیادی انجام شده است که درک گسترده ای از چگونگی کنترل رفتار سلول های بنیادی و پروژنیتور مانند خود نوسازی و تمایز در امتداد لاین بافت خاص در سطح مولکولی فراهم اورده است. در همین زمان، محققان در زمینه پزشکی باز ساختی نشان دادند که اندام ها می توانند توسط سلول های بنیادی مجزا شده که به یک یا چند نوع سلول بالغ مورد نیازتمایز می یابند، بازسازی شوند. در کنار هم این تحولات به رشد این ایده کمک کرد که سلول های بنیادی



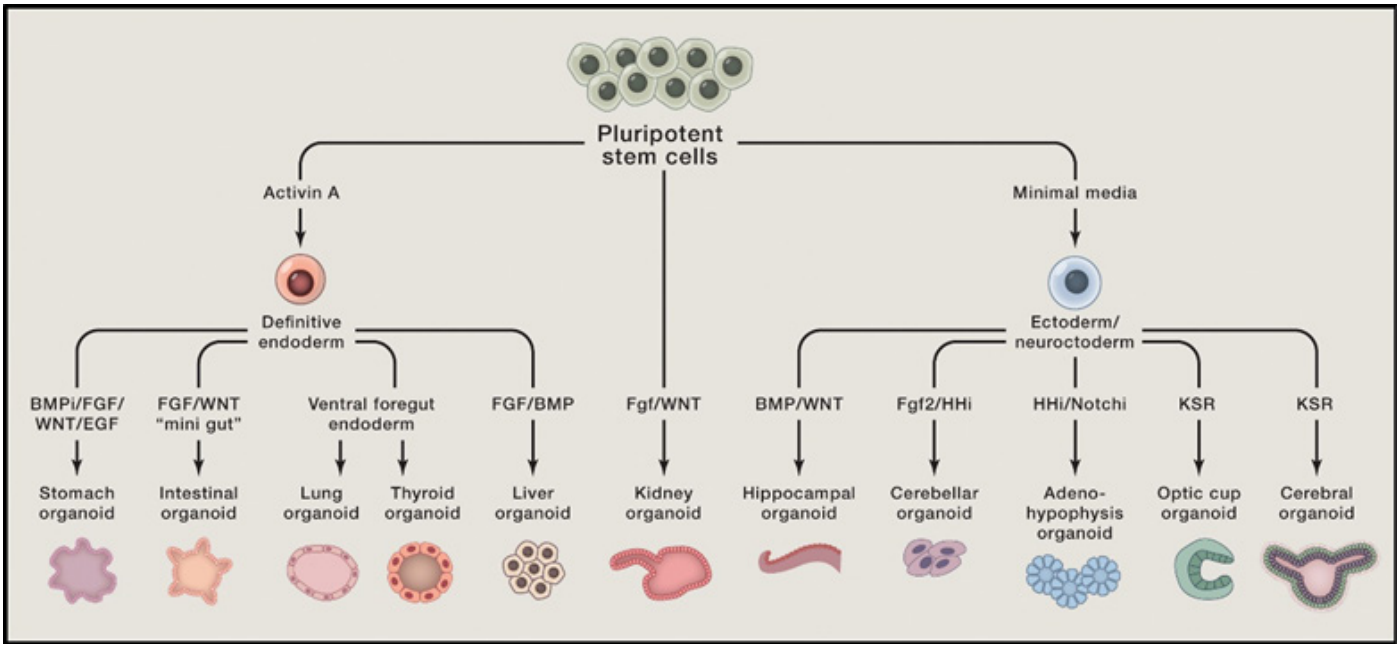
شکل۳: سیستم کشت سلول های بنیادی بالغ یا سلول های پروژنیتور. اگرچه اکثر سیستم کشت ارگانوئیدها دارای ویژگی های متعددی هستند (جعبه سبز) برخی از ویژگی ها محیط کشت به نوع ارگان وابسته است (جعبه زرد) . به عنوان مثال، همه محیط های کشت ارگانوئیدها ۳ بعدی هستند، اما ارگانوئیدها می توانند هم از سلول های جنینی و هم از سلول های بنیادی افراد بالغ مشتق شوند.(۳)



شکل ۴: اصول خود سازماندهی

A. مرتب سازی سلول، حرکت سلول به دومین های مختلف راتوصیف می کند. انواع سلول های متفاوت (بنفش یا سبز) خود را به علت ویژگی های چسبندگی متفاوت که ناشی از بیان مولکول های ادهرین سلولی متمایز هستند طبقه بندی می کنند

.B: محدودیت های فضایی اعمال شده در تصمیمات سلولی جهت خودهمانندسازی در in vivo و ارگانوئید مشارکت دارد(۱)



شکل ۵: شکل شماتیک از ارگانوئیدهای متنوعی که از PSCs اشتقاق یافته و سیگنال های رشدی که در این فرایند دخیل هستند.(۱)

تلیال طبقه بندی شده مشابه اپیدرم انسان با تکثیر در لایه بازال و کراتینیزاسیون (۵) در لایه های بالاتر می باشد، بر می گردد(۴).
ارگانوئید (اندام واره) مجموعه ای از انواع سلول های خاص بافت که از سلول های بنیادی یا سلول ها ی پروژنیتور توسعه می یابند و از طریق مرتب سازی سلول (۶) و تعیین محدودیت فضایی سلولی(۷) مشابه مکانیزم in vivo خود سازمان دهی می کنند (شکل ۲). محیط کشت ارگانوئید و واژه کشت ارگانوئید برای مجموعه گسترده ای از سیستم های کشت مانند اکسپلنت های بافتی (۸) و سیستم اندام روی تراشه(۹) استفاده می شود این در حالی است که همه محیط های کشت ارگانوئید دارای ویژگی های متنوع و منحصر به فردی هستند(۱) (شکل ۳)
ارگانوئیدهای اشتقاق یافته از سلول های پلوری پوتنت انسان (HPSCs) (۱۰) تا کنون از اندام های معده، کلیه، مغز و شبکیه و بسیاری از اندام های دیگر ساخته شده است. شکل گیری یک ارگانوئید خاص به درجات مختلفی از تامین سیگنال های درون سلولی (۱۱) و برون سلولی (۱۲) وابسته است. به عنوان مثال: شکل گیری ارگانوئید جام بینایی (۱۳) موش به سیگنال های درون سلولی وابسته است. تشکیل ارگانوئید کلیه در ابتدا به سیگنال های برون سلولی که باعث ایجاد اپی تلیوم مجرای ادرار (۱۴) و مزانشیم متانفریک (MM) (۱۵) از سلول های بنیادی پلوری پوتنت انسان می شود، متکی است و در مرحله بعدی خود سازمان دهی به سیگنال های برون سلولی وابسته است. تامین سیگنال های برون سلولی خاصی برای تشکیل ارگانوئید معده اشتقاق یافته از سلول های پلوری پوتنت انسان مورد نیاز است، ضرورت استفاده از سیگنال های خارج سلولی احتمالا به این دلیل است که می تواند جایگزین مناسبی برای انواع سلول هایی که مسئول ایجاد این سیگنال ها طی ارگانوژنز در in vivo هستند، باشد(۱, ۴). (شکل ۵)

کاربردهای کلیدی ارگانوئیدها

-مطالعه بیولوژی بافت
- مدل سازی بیماری
- پزشکی بازساختی

پیشرفت های اخیر پلتفرم اندام روی تراشه

مدل های کشت in vitro به عنوان ابزار امیدوار کننده به منظور درک رشد و توسعه انسان، پیشرفت بیماری ظهور کردند و نتایج قابل اعتماد، سریع و مقرون به صرفه در جهت بهبود روش های درمانی و دارویی فراهم کردند. در سال های اخیر، تعداد بسیار زیادی از مدل های کشت in vitro با سازمانی پیچیده و محیط کنترل شده با تقلید از ساختار و عملکرد اندام در شرایط in vivo توسعه یافته است. پلتفرم اندام روی تراشه میکروفلوئید می تواند تبادل موادمغذی، گاز را تسهیل کرده و معماری و فیزیولوژی بهتری از بافت را در محیط کشت ۳ بعدی فراهم اورد. این پلتفرم ها این توانایی را دارند که چشم انداز توسعه و ازمایش داروها را تغییر دهند (۵).

رشد ارگانوئیدهای جنینی در in vivo

شکست تقارن قدامی-خلفی در پستانداران در گاسترولاسیون رخ می دهد. بخش عمده ای از شبکه سیگنالینگ که در این فرایند دخیل است، در موش هم بیان می شود.با این حال شواهد مولکولی دقیقی از وقایعی که این فرایند را پیش می برند در انسان در دسترس نیست. در نتایج پژوهشی که در مجله Nature cell biology در جولای ۲۰۱۹ منتشر شد، دانشمندان عنوان کردند که چندین تکنیک (مهندسی زیستی، فیزیک و زیست شناسی توسعه ای) را ترکیب کردند و توانستند سیستم ۳ بعدی را ایجاد کنند که هم از اثر انگشت ژنتیکی جنین تقلید می کند و هم دارای ساختار و اندازه مشابه ای با جنین انسان است. (۶)

5 Keratinization
6 Cell sorting
7 Spatially restricted lineage commitment
8 Explant
9 Organ-on-chip
10-Humn Pluripotent stem cells
11- Endogenous
12 Exogenous
13 Optic cup
14 Ureteric epithelium
15 Metanephric mesenchyme

رشد بافت مغزی انسان در موش

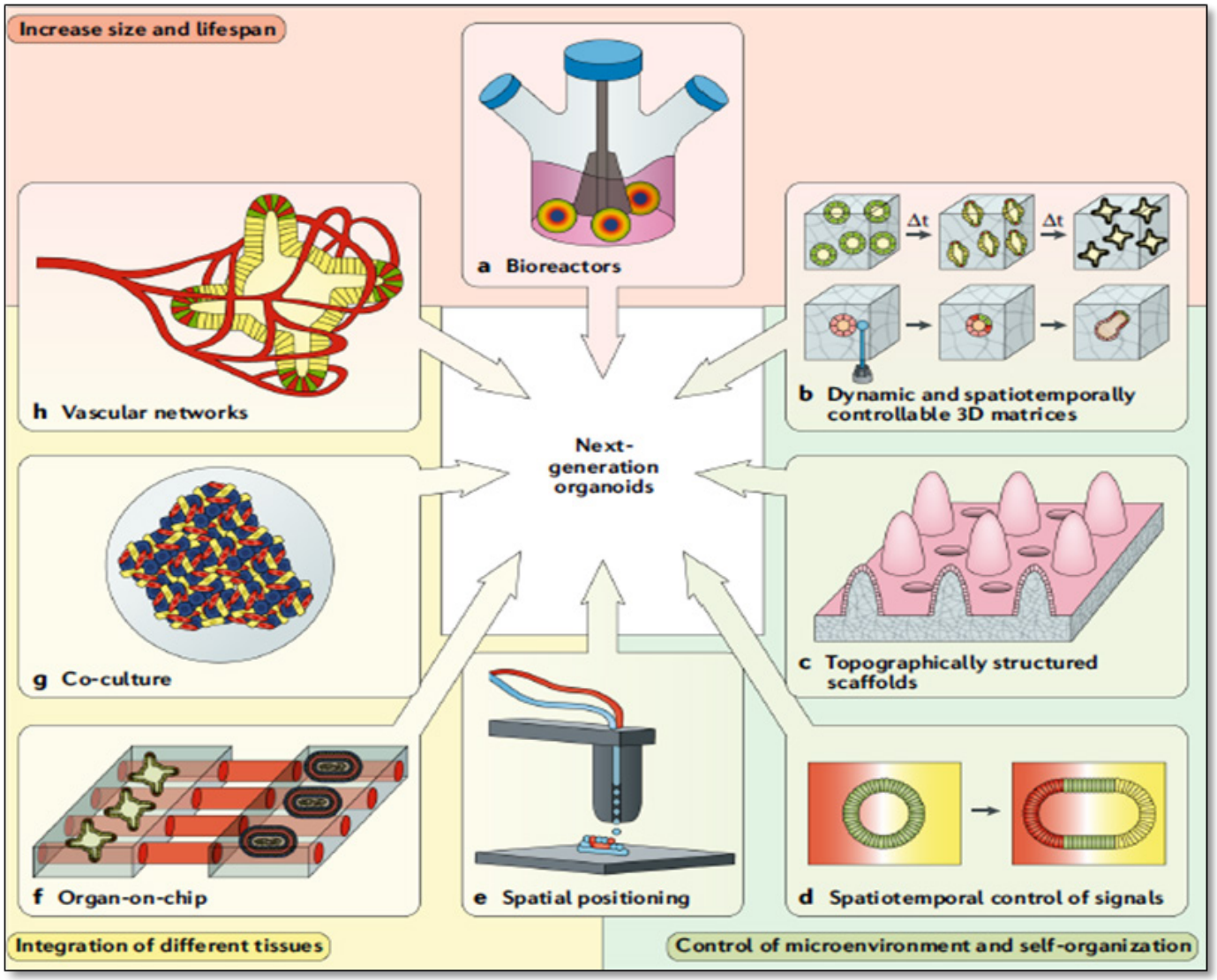
ارگانوئید مغز ساخته شده از سلول های بنیادی یک روش امیدوار کننده به منظور مطالعه مغز انسان است، اما دوام این ارگانوئید در محیط ازمایشگاه از ۵ هفته فراتر نمی رود. محققان موسسه Salk اخیرا ارگانوئید مغز به اندازه لوبیا را در بدن موش کاشته و روی ان را با دریچه شفاف پوشانده اند. این ماده قادر بود از موش خون را دریافت کند و به مدت ۲۳۳ روز زنده بماند و ویژگی ها و رشد مشابه نوزادان را داشته است. این پیشرفت بزرگی در تکنولوژی ارگانوئید است و می تواند به دانشمندان در جهت مطالعه و درمان بیماری های روانی و اسیب های مغزی کمک کند (۷).

منابع

۱. Clevers H. Modeling development and disease with organoids. Cell. ۹۷-۱۵۸۶:(۷)۱۶۵;۲۰۱۶.
۲. Nguyen A, McAleavey K, Lyall K. SnapShot: Advancing Organoid Technology. Cell stem cell. ۱۰۰۸:(۶)۲۴;۲۰۱۹.
۳. Rookmaaker MB, Schutgens F, Verhaar MC, Clevers H. Development and application of human adult stem or progenitor cell organoids. Nature Reviews Nephrology. ۵۴۶:(۹)۱۱;۲۰۱۵.
۴. Rossi G, Manfrin A, Lutolf MP. Progress and potential in organoid research. Nature Reviews Genetics. ۲۰۱۸:۱.

۵. Yu F, Hunziker W, Choudhury D. Engineering microfluidic organoid-on-a-chip platforms. Micromachines. ۱۶۵:(۳)۱۰;۲۰۱۹.

۶. Simunovic M, Metzger JJ, Etoc F, Yoney A, Ruzo A, Martyn I, et al. A ۳D model of a human epiblast reveals BMP-۴driven symmetry breaking. Nature cell biology. ۹۰۰:(۷)۲۱;۲۰۱۹.
۷ . https://www.engadget.com/۲۳/۰۴/۲۰۱۸/human-brain-organoids-in-mice/?sr_source=Twitter



شکل ۶: رویکردهای مهندسی علوم زیستی به منظور غلبه بر محدودیت های موجود ارگانوئیدها

a. بیوراکتورها مواد مغذی در دسترس را افزایش می دهند، که معمولا با توجه به اندازه ارگانوئید دارای محدودیت هایی هستند.

b. کنترل محیط خارج سلولی روش هایی جهت هدایت رشد ارگانوئید و خود سازماندهی به سمت یک معماری دلخواه را فراهم می کند.

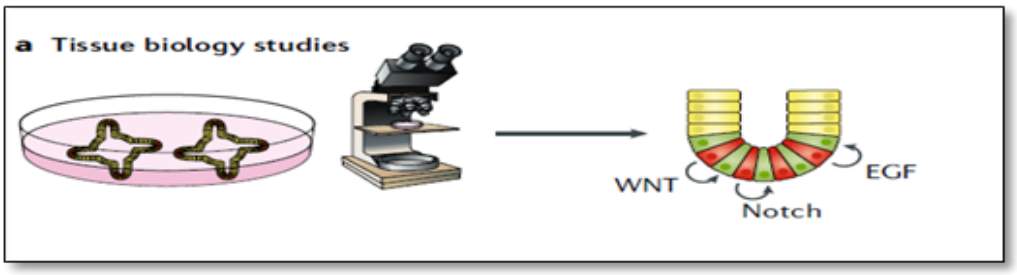
c. استفاده از داربست های کشت سلولی ریز ساختار یک روش کارامد برای بدست اوردن توپوگرافی بسیار مشابه به بافت هدف است.

d. با پیروی از اصول توسعه و رشد جنینی، کنترل تمایز سلولی از لحاظ فضایی و زمان می تواند با استفاده از مراکز سیگنال دهی و شیب غلظت مولکول های مرتبط در مسیر تکاملی جنین هدایت شود.

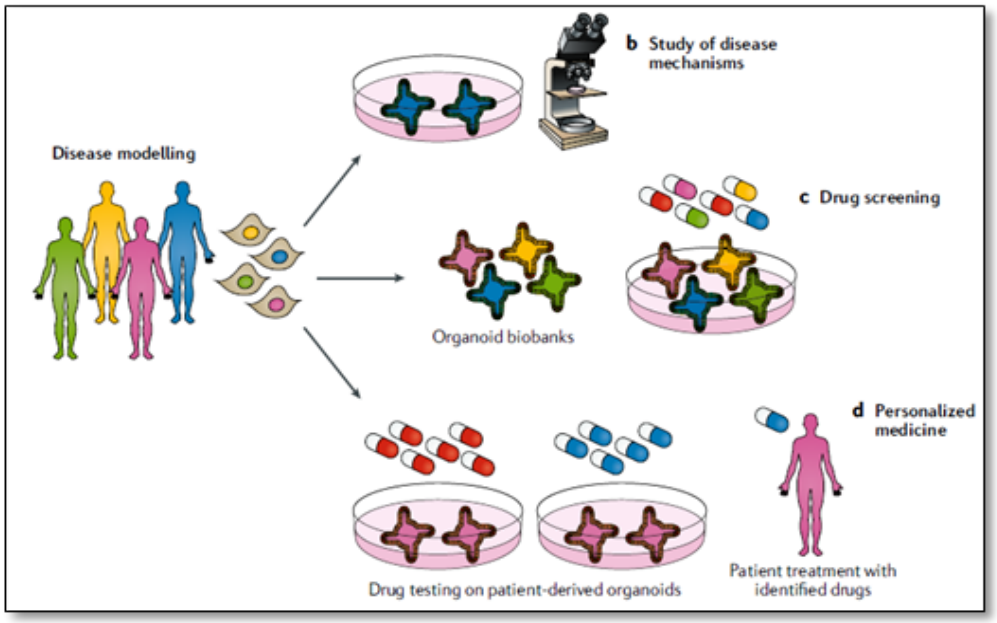
e. موقعیت مکانی کنترل شده سلول های بنیادی مختلف و یا سلول های پروژنیتور ممکن است بر اساس تعاملات بین سلولی متقابل، کنترل گسترش خود سازمان دهی سلول تعریف شود.

f. ارگانوئیدها می توانند با تکنولوژی سیستم اندام روی تراشه ادغام شوند، که این امر امکان اتصال و ارتباط بین چندین اندام یا ارگان پیش از تشکیل را فراهم می اورد.

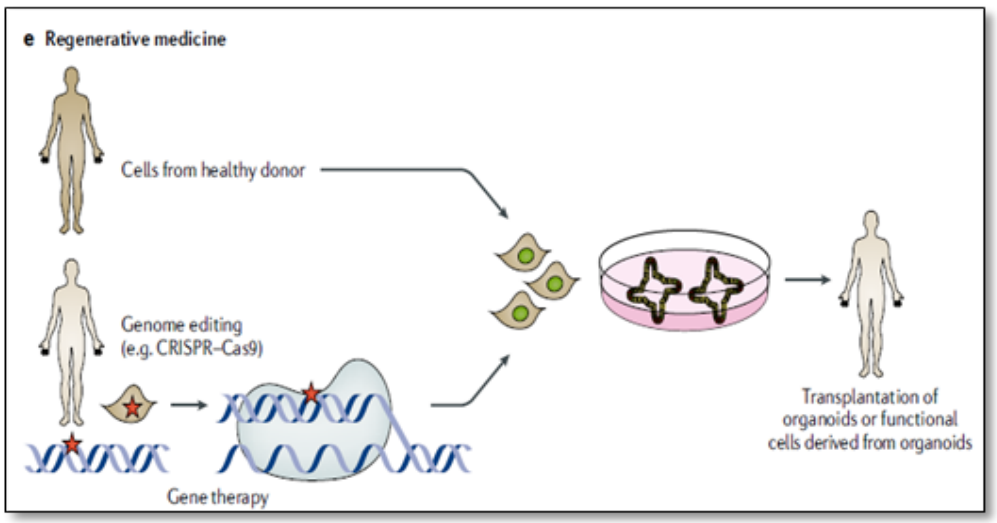
g. محیط کشت مشترک انواع سلول های مختلف می تواند امکانی برای شکل گیری و احتمالا خود سازمان دهی فضایی بافت های متنوع درون یک ارگانوئید واحد باشد.



شکل ۷ :a. در تحقیقات پایه ای، ارگانوئیدها می تواند به منظور درک اصول توسعه، هموستاز و ترمیم مورد استفاده قرار بگیرد.



b: . ارگانوئیدهای اشتقاق یافته از سلول های بنیادی نشان دهنده ابزار مفیدی جهت مطالعه مکانیسم های بیماری است چرا که با پیچیدگی فنوتیپ بیمار در in vitro تکثیر یافته در حالی که همچنان تطابق پذیری به این سیستم را حفظ می کنند. c. بیوبانک ارگانوئیدها می تواند برای شناسایی داروهای موثر علیه طیف وسیعی از فنوتیپ های بیماری مورد استفاده قرار بگیرد. d. در پزشکی شخصی، ارگانوئیدهای خاص بیمار به منظور شناسایی بهترین دارو برای هر بیمار می تواندکمک کننده باشد.



e: ارگانوئیدهای اشتقاق یافته از سلول های فرد دهنده سالم، و یا از بیماران پس از اصلاح ژنتیکی، می تواند به عنوان منبع سلول ها یا بافت ها برای اهداف پزشکی بازساختی یا ترمیمی مورد استفاده قرار گیرند.

روش های هدفمندسازی دارو بر میتوکندری سلول های سرطانی

محمد عزتی

دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی
دانشگاه تربیت مدرس

۱- چکیده

میتوکندری یکی از اندامک های اصلی در سلول می باشد، که در فرایندهای مختلف فیزیولوژیکی و بیوشیمیایی همچون چرخه تری کربوکسیلیک اسید، متابولیسم اسید چرب و فسفوریلاسیون اکسیداتیو نقش دارد. همچنین با تنظیم فرآیندهای مرگ سلولی از طریق مکانیسم های مختلف، تنظیم کننده کلیدی در آپوپتوز می باشد. از آنجایی که نقش مهمی در مرگ سلول دارد، استراتژی های مورد هدف قرار دادن میتوکندری می تواند برای درمان سرطان امیدوارکننده باشد. در این مطالعه ما بر مکانیسم های مختلف هدفمندسازی میتوکندری از جمله استفاده از کاتیونهای لیپوفیلی(۱) و توالی های هدف میتوکندری (MTS) (۲) و همچنین پپتید های نفوذ سلولی (CPP) (۳) متمرکز شده ایم. (2016 Chen et al)

۲- مقدمه

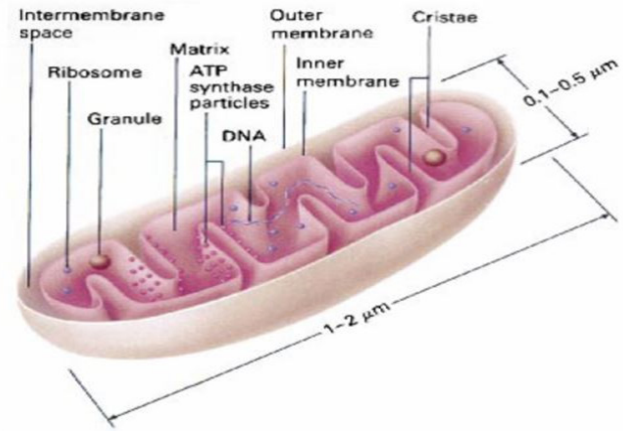
با هدفمندسازی داروها بر بافت ها یا سلول های بیمار می توان تاثیر دارو را بهبود بخشید. با پیشرفت علم پزشکی درخواست و تقاضا برای هدفمندسازی دارو افزایش یافته است، که نتایج آن اثرات درمانی خوب، عوارض جانبی کمتر و استفاده از دوز های پایینتری از دارو برای درمان می باشد. بنابراین هدفمندسازی اندامک ها برای دستیابی به حداکثر اثرات درمانی و حداقل عوارض جانبی بسیار حائز اهمیت می باشد.چنانچه بتوان داروها را بطور مستقیم بر روی اندامک ها همچون نوکلئیک اسید هسته، ترکیبات پرو آپوپتوزی در میتوکندری و ... اثر

1- lipophilic cations
2- mitochondrial targeting signal peptides
3- Cell penetrating peptides

داد در مقایسه با تصادفی بودن اثر دارو بسیار کارآمدتر می باشد بنابراین توسعه سیستم هدفمندسازی دارو بر اندامک های مورد نظر به یک زمینه تحقیقاتی بزرگ تبدیل شده است. (2016 Chen et al)
این مطالعه به منظور بررسی چندین راهبرد برای مورد هدف قرار دادن میتوکندری برای درمان سلول های سرطانی و تعیین مکانیسم های بالقوه هدفمندسازی میتوکندری طراحی شده است. و همچنین در مورد چالش ها و محدودیت های موجود در این زمینه بحث خواهد شد.

۳- ساختمان میتوکندری

میتوکندری از دو غشاء خارجی و داخلی تشکیل شده است .غشای خارجی به یون ها و مولکول های کوچک نفوذپذیر می‌باشد در حالیکه غشای داخلی نفوذناپذیر است و برای عبور مولکول های کوچک نیازمند سیستم های انتقالی می باشد. این دو غشاء، میتوکندری را به 4 قسمت غشای خارجی، فضای بین دو غشاء ، غشای داخلی و ماتریکس تقسیم می کنند .غشای داخلی چین خوردگی‌هایی به سمت داخل ماتریکس پیدا کرده است که برای افزایش سطح بسیار مهم می‌باشد. تمام کمپلکس های پروتئینی زنجیره انتقال الکترون و همینطور ATP سنتاز میتوکندری در این غشا قرار دارند که بعضی از آنها بعنوان پمپ H+ عمل می کند و H+ را از ماتریکس به فضای بین غشایی انتقال می دهد. ماتریکس میتوکندری حاوی آنزیم ها و کوآنزیم های بسیاری برای مسیرهای متابولیکی مختلف از جمله چرخه تری کربوکسیلیک اسید (TCA) اکسیداسیون اسید های چرب و اکسیداسیون پیروات می باشد.(مریم مهاجرانی 1390)



شکل 3-1 ساختمان میتوکندری (2007 Dasika)

٤- اعمال میتوکندری

میتوکندری اعمال مختلفی را درون سلول انجام می دهدکه مختصراً به شرح آن میپردازیم:

1-دخالت درمتابولیسم مواد:

یکی ازاعمال میتوکندری دخالت درمتابولیسم موادمی باشدکه شامل 3 گروه زیر می شود:

متابولیسم قندها:

با واکنش گلیکولیز درون سیتوپلاسم سلول آغازمیشود. محصول نهایی این واکنش استیل کوآنزیم A می باشد که وارد ماتریکس میتوکندری شده و توسط چرخه کربس متابولیزه می شود و درنهایت تولید انرژی در زنجیره انتقال الکترون صورت می گیرد.

متابولیسم لیپیدها:

واکنش بتا-اکسیداسیون درون سیتوپلاسم آغاز میشود. و استیل کوآنزیم A تولید میکند، بقیه مسیر مانند متابولیسم قندها در میتوکندری ادامه می یابد.

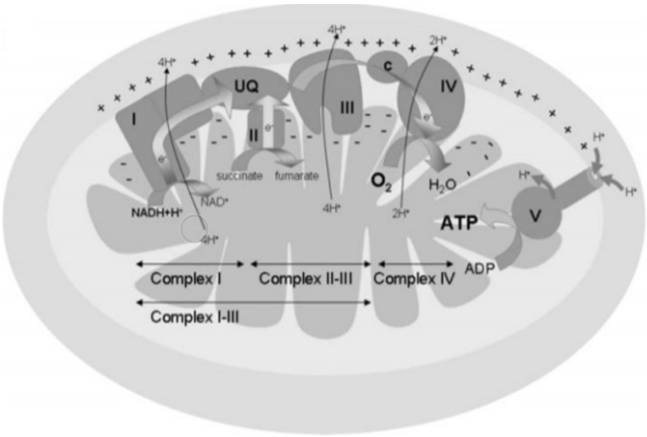
متابولیسم پروتئین ها : متابولیسم پروتئین ها هم تا مرحله تولید استیل کوآنزیم A درون سیتوپلاسم سلول انجام شده وسپس جهت انجام سیکل کربس برای متابولیسم نهایی به میتوکندری منتقل میشود ولی پروتئینها به دلیل اینکه مقدار زیادی استیل کوآنزیم A تولید نمی کنند در تولید انرژی زیاد موثر نیستند.

۲- دخالت درتجمع مواد:

یکی دیگر از اعمال میتوکندری جمع آوری مواد زائد و اضافی سیتوپلاسم میباشد .این مواد شامل لیپیدها و فسفولیپیدهای مازاد، پروتئین های اضافی، املاح معدنی زاید مثل املاح کلسیمی، فسفات و آهن وحتی آب اضافی سیتوپلاسم نیز می باشد.

۳-دخالت در تنفس هوازی سلولی:

این عمل مهمترین عمل میتوکندری می باشد که درون غشای داخلی میتوکندری انجام می شود. هدف نهایی این پروسه یعنی زنجیره تنفسی با کمک ۵ مجموعه آنزیمی در طی روند فسفریلاسیون اکسیداتیو (۳) تولید انرژی است که به ATP (۴) آزاد میشود. این زنجیره تنفسی بسیار پیچیده است واز زیر واحد های پروتئینی مختلفی تشکیل شده است که برخی توسط DNA میتوکندری و برخی هم توسط DNA هسته تولید می شوند.



شکل4-3-1 کمپلکس های زنجیره انتقال الکترون(Navarro et al 2007)

۴ داخالت در مرگ سلولی:

میتوکندری هم در حیات هم در مرگ سلولی نقش دارد. میتوکندری در پاسخ به سیگنال های مرگ سلولی از جمله استرس اکتیداتیو، شیمی

3- oxidative phosphorylation
4- adenosine triphosphate

درمانی و UV نفوذپذیری غشای خارجی میتوکندری سبب خارج شدن مولکولهای پروآپوپتوتیک از قبیل فاکتور القا کننده آپوپتوز (AIF) (۵)، سیتوکروم C ،آدنیلات کیناز ۲ و برخی از کاسپازها از فضای بین غشایی میتوکندری به سیتوزول می شود. با توجه به ارتباط بین میتوکندری و آپوپتوز سلول های سرطانی، هدفمندسازی داروها علیه میتوکندری بعنوان یکی از زمینه های فعال در حوزه درمان سرطان تبدیل شده است.(2000 Kroemer)

۵- مکانیسم های هدفمندسازی میتوکندری

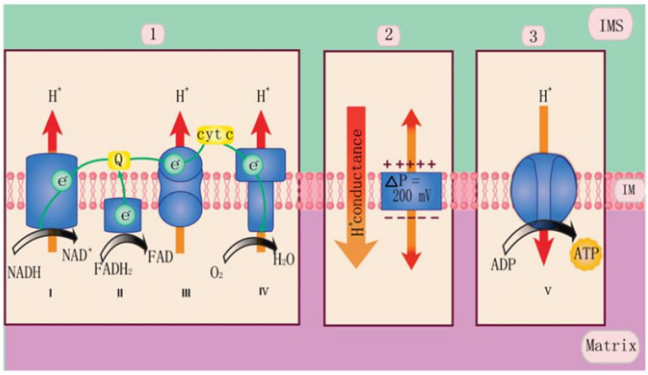
عملکرد اصلی میتوکندری در سلول های انسانی ساخت آدنوزین تری فسفات(ATP) با فسفریلاسیون اکسیداتیو است. با این حال میتوکندری نقش های زیادی از جمله مدولاسیون غلظت کلسیم داخل سلولی و تنظیم مرگ سلولی دارند. علاوه بر این زنجیره تنفسی میتوکندری منبع اکسیژن های واکنشگر (ROS) (۶) است.آسیب های ناشی از ROS شامل جهش های DNA میتوکندری و پر اکسیداسیون لیپید اکسیداسیون پروتئین تغییر عملکرد متابولیکی آنزیم ها در ماتریکس میتوکندری و در کل آسیب به سلول ها و ارگانیسم است.
سیستم هدفمندسازی ذارو علیه میتوکندری مبتنی بر ۲ ویژگی متمایز میتوکندری است:

۱-پتانسیل بالای غشای میتوکندری:

در بیشتر بافت های پستانداران ۸۰-۹۰٪ از ATP حاصل از فسفریلاسیون اکسایشی میتوکندری است. زنجیره انتقال الکترن بطور کلی برای اکسیداسیون NADH با اکسیژن بعنوان گیرنده نهایی الکترون عمل می کند. میتوکندری با اتقال الکترون های حاصل از اکسیداسیون مواد غذایی در زنجیره تنفسی واکنش با اکسیژن ATP می سازد. و از انرژی احیا برای انتقال پروتون در عرض غشای داخلی از ماتریکس به فضای بین غشایی میتوکندری استفاده می کند. و یک گرادیان پروتون در عرض غشا و پتانسیل الکتریکی منفی در قسمت داخلی غشای درونی میتوکندری ایجاد می شود. کاتیون های لیپوفیلی از طریق میانکنش های الکتروستاتیک جذب میتوکندری شده و در ماتریکس میتوکندری بخاطر پتانسیل منفی غشا جمع می شوند.

۲-سیستم انتقالی میتوکندری:

پروتئین هایی که داری توالی هدف(MTS) (۷) میتوکندری هستند از میان سیتوزول توسط چپرونها به کمپلکس ترانس لوکاز در غشای بیرونی میتوکندری (TOM) (۸) منتقل شده و بعد از عبور از غشای بیرونی به کمپلکس ترانس لوکاز در غشای درونی (TIM) (۹) می رسد که سبب انتقال پروتئین به ماتریکس میتوکندری می شود. در ماتریکس تولی هدف در یک یا دو مرحله پروتئولیتیک توسط پپتیداز جدا شده و با کمک چپرون های داخل میتوکندری مثل HSP70 پروتئین به شکل طبیعی خود تبدیل می شود.در میتوکندری بسیاری از پروتئین ها نقش حیاتی دارند. اختلال در عملکرد ای پروتئین ها ممکن است باعث مرگ سلولی و بیماری شود. بنابراین انتقال پروتئین ها یا داروها به میتوکندری از طریق سیستم انتقال پروتئین میتوکندری می تواند یک رویکرد موثر برای برخی بیماری های میتوکندری می باشد همانطور که در مورد تومور این یک گزینه کلیدی برای کشتن سلول های سرطانی با انتقال برخی از مولکول های درمانی به میتوکندری خواهد بود.



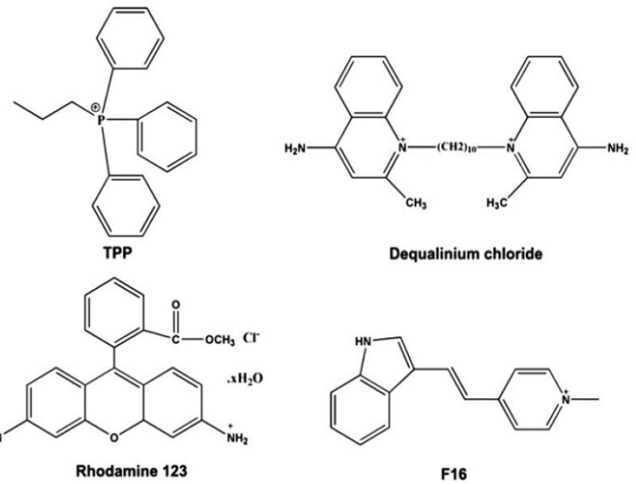
شکل 5-2-1 سیستم انتقال الکترون در میتوکندری (Chen et al (2016

۶-راهبرد های هدفمند سازی میتوکندری

۱-هدفمند سازی میتوکندری بر پایه کاتیون های لیپوفیلی: ماهیت لیپوفیلی ماده سبب انتقال از ۲ لایه غشا میتوکندری می شود در حالی که بار کاتیونی منجر به انباشت آن داخل میتوکندری بخاطر پتانسیل بار منفی غشا می شود با توجه به تحقیقاتی که بر روی بیش از ۲۰۰ رده سلولی از انواع بیماری هایی همچون ملانوم (۱۰) ، کارسینوما (۱۱)، آدنوکارسینوما (۱۲) و سلول های اپیتال طبیعی صورت گرفته نشان داد که میتوکندری سلول های سرطانی نسبت سلول های طبیعی دارای پتانسیل غشایی بالا تری است بنابراین DLC ها (۱۳) بیشتر در سلول های سرطانی انباشته می شوند. از این رو می توان داروها را به سلول های سرطانی تحویل داد و سلول های سالم کمتر دچار سمیت دارو شوند.

از رایج ترین DLC ها:

methyltriphenylphosphonium (TPP)-1
dequaliniumchloride (DQA)-2
(Rh123) Rhodamin123-3



5- apoptosis-inducing factor
6- reactive oxygen species
7- mitochondrial targeting signal peptide
8-translocases of the outer mitochondrial membrane
9-translocases of the inner mitochondrial membrane
10- melanoma
11-carcinoma
12-adenocarcinoma
13-Delocalized lipophilic cations

۱-۱-متیل تری فنیل فسفونیوم (TPP) : (۱۴)

یکی از کاتیون های لیپوفیلی که جهت هدفگیری میتوکندری مورد استفاده قرار میگیرد کاتیون متیل تری فنیل فسفونیوم می باشد این حامل کوچک دارای یک بار مثبت می باشد به منظور افزایش فعالیت درمانی داروهای شناخته شده برای عمل روی مکان خاصی از سلول TPP را به یک باقی مانده stearyl متصل کرده ویک مولکول آمفی فیلیک با توانایی گذر از دو لایه لیپیدی غشا به نام استریل تری فنیل فسفونیوم (STPP) (۱۵) تشکیل می شود. بنابراین با این مولکول می توان بطور ارآمد داروها را به میتوکندری انتقال داد و بطور قابل توجهی سرعت رشد تومور مهار کرد.

بر این اساس آقای Zhou و همکارانش مشتق جدیدی از TPP را بنام TPP-TPGS1000 (۱۶) بعنوان مولکولی هدفمند برای میتوکندری سنتز کردند که این مشتق را در سطح یک لیپوزوم حاوی دارو پاکلیتاکسول (PTX) برای درمان سرطان ریه مقاوم به دارو قرار دادند. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که لیپوزوم حاوی داروی پاکلیتاکسول (۱۷) و مشتق TPP-TPGS1000 بطور قابل توجهی میزان جذب سلولی را افزایش می دهد و بصورت انتخابی در میتوکندری سلول های سرطانی ریه انباشته می شوند و باعث آزاد شدن سیتوکروم C می گردند در نتیجه از طریق عمل روی مسیرهای سیگنالینگ میتوکندریایی میزان آپوپتوز را افزایش می دهند.

۱-۲-دی کوالینیوم کلراید (DQA) (۱۸)

دی کوالینیوم کلراید یک مولکول درمانی میتوکندری است از نظر ساختاری یک مولکول متقارن با دو بار مثبت در وسط آن که با یک فاصله ایی از هم جدا شده اند. تصاویر میکروسکوپ الکترونی نشان داده که دی کوالینیوم کلراید پس از سانتریفیوژ در محیط آبی بصورت یک توده با قطر بین 70-700nm رسوب کرده و توانایی خاصی در نفوذ به لیپید غشایی و سپس میتوکندری دارد.

آقای Wang و همکارانش ترکیبی به نام DSPE-DQA-PEG2000 (۱۹) بعنوان یک ترکیب درمانی میتوکندری سنتز کردن که برای غلبه بر مقاومت سلول های سرطانی آن را به لیپوزوم وصل کردند. این لیپوزوم ها بطور قابل توجهی جذب سلول ها را افزایش داده و بصورت کاملا انتخابی در میتوکندری تجمع یافته و باعث القا آپوپتوز در سلول های سرطانی می شود.

۲-هدفمند سازی میتوکندری با کمک پپتیدهای سیگنال هدفگیری میتوکندری:

پپتیدهای سیگنال هدفگیری میتوکندری (MTS) (۲۰) دارای پتانسیل تبدیل شدن به یک ابزار مفید برای انتخاب و تحویل موثر پروتئین های درمانی به میتوکندری ها در بیماران مبتلا به بیماری های میتوکندری می باشند. استفاده از MTS ها برای تحویل انواع مولکول ها، از جمله پروتئین، اسیدهای نوکلئیک و اندونوکلئاز به میتوکندری با موفقیت انجام شده است این رویکرد یک روش قدرتمند برای انتقال انواعی از بیومولکولها می باشد.

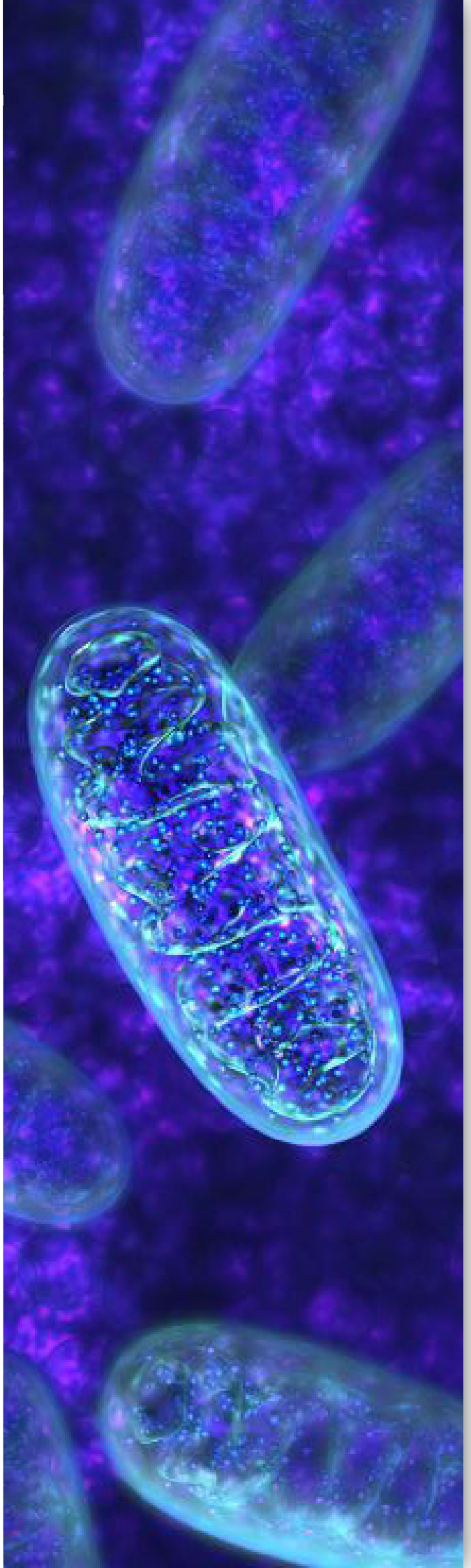
آقای Flierl و همکارانش گزارش دادند که الیگونوکلئوتیدها را می توان به میتوکندری سلول های زنده پستانداران از طریق اتصال آنها به اسیدهای نوکلئیک پپتید (PNA) (۲۱) که به پپتیدهای هدفگیری میتوکندری متصلند انتقال داد. به طور خلاصه،N -ترمینال پپتیدهای هدفگیری میتوکندری به صورت کووالان بهPNA متصل میشود واین پپتید هدفمند کانجوگه شده بهPNA از طریق یک توالی مشخص به الیگونوکلئوتیدها متصل میشود و در نهایت کمپلکس تشکیل شده ازطریق پلی کاتیون ها یا عبور از کانالهای غشایی وارد سلول می شوند. این روش به طور موثری الیگونوکلئوتید های برچسب شده را در شرایط in vitro و in vivo به ماتریکس میتوکندری انتقال میدهد.

آقای Shan و همکارانش یک تکنولوژی تحویل جدید براساس آرایههای نانوساختار سیلیکونی عمودی (SiNNs)برای انتقال مستقیم DNA سالم سه بعدی نانوساختار به سیتوپلاسم و بدون فرایند اندوسیتوز طراحی نمودند. آنها نشان دادند که این روش تحویل، بازدهی بالایی در جذب بالای سلولی همراه با افزایش پایداری وکاهش سمیت از DNA دست نخورده در درون سلول را به همراه دارد و همچنین آسیب کمی ازغشای سلولی در این روش مشاهده میشود. اگر چه استراتژی MTS امیدوار کننده است اما ممکن است درموارد خاص قابل اجرا باشد. انتقال میتوکندریایی با استفاده از استراتژی MTS به شدت توسط اندازه عوامل محدود می شود، بنابراین ماکرومولکول ها نمی توانند از طریق این مسیر انتقال داده شوند. ثانیا، به عنوان موثر ترین مولکول های MTS ترکیبات فیوژن می تواند چالش برانگیز باشد. علاوه بر این، حلالیت و نفوذپذیری سلولی این سازه ها عامل محدود کننده برای تحویل خارجی آنها میباشد، همانطور که بسیاری از این MTS ها دارای ساختار هیدروفوبیک میباشند. علاوه بر این، انواع فعلی MTS که می توانند مورد استفاده قرار گیرند برای حمل و نقل میتوکندری نسبتا محدود است، و قیمت MTS بسیار گران است.

۳-هدفمند سازی میتوکندری بر اساس پپتیدهای نفوذ سلولی (CPP) :

اگرچه انواعی از وکتورها به عنوان نامزد برای انتقال دارو انتخاب شده اند ، اما پپتیدهای نفوذ سلولی (CPP) یکی از محبوب ترین و کارآمدترین وکتورها برای دستیابی به جذب سلولی بالا میباشند. CPP ها یک کلاس از پپتیدهای متنوع معمولا با 5-30 اسید آمینه هستند، و بر خلاف اکثر پپتیدها، آنها می توانند به طور مستقیم از غشای سلولی عبور کنند. 20 سال از زمان کشف نخستین CPP و مفهوم انتقال پروتئین به سلول میگذرد که در سال 1988 توسط Frankel و Green ارائه شده است. از آن به بعد، فهرست CPP های موجود به سرعت افزایش یافته و برای انواع برنامه های کاربردی مورد استفاده قرار گرفته اند. CPP ها برای انتقال siRNA، اسیدهای نوکلئیک، عوامل درمانی مولکولی کوچک، پروتئین ها در شرایط in vitro و in vivo مورد استفاده قرار میگیرند. علاوه بر این، این سیستم حمل و نقل موثر سمیت کمتری در انواع مختلف از رده های سلولی در مقایسه با سایر روش های تحویل دارا میباشد. اگرچه CPP ها در جذب سلولی مولکول های مختلف به بیشتر سلول ها در شرایط in vitro بسیار موثر است ، اما استفاده in vivo از CPP ها به دلیل اختصاصی نبودنش

14- methyltriphenylphosphonium
15- stearyltriphenyl phosphonium
16- D-a-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate-triphenylphosphine
17- paclitaxel
18- dequaliniumchloride
19- dequalinium polyethylene glycol-distearoylphosphati-dylethanolamine
20- mitochondrial targeting signal peptides
21- peptide nucleic acids



بسیار پیچیده است. در واقع، CPP ها و مولکول های درمانی متصل به آنها، مستقل از نحوه تجویز آنها تقریبا در سراسر بدن پراکنده اند. برای درمان سرطان، چنین گسترشی از CPP ها در بدن عوارض جانبی زیادی را به ارمغان می آورد، بنابراین پتانسیل CPP را به عنوان یک رویکرد درمانی کاهش می دهد. تا به امروز، تلاش های زیادی برای بهبود جذب سلول های تومور انجام شده است. CPP ها به دلایل توانایی وارد شده به سلول و پتانسیل آنها برای طراحی تغییرات متنوع توجه زیادی را برای کاربرد های پزشکی به خود جلب کرده اند.

٤- راهبرد های جدید برای هدفمندسازی میتوکندری بصورت چند منظوره:

شکست در درمان سرطان اغلب ناشی از مقاومت در برابر مرگ سلولی توسط رادیو یا شیمی درمانی معمولی می باشد. پروتئین های ضد آپوپتوزی از خانواده Bcl-2 به بقای سلولی و مقاومت در برابر دارو از طریق مبارزه با سیگنال های مرگ فیزیولوژیک، القایی مرگ برنامه ریزی شده سلول، فعال شدن caspases کمک می کند. از اینرو مشتقی از 4H-chromene بنام (HA14-1) با استفاده از محاسبات کامپیوتری مبتنی بر ساختاری برای تعاملات مولکولی با پاکت هیدروفوب از Bcl-2 وجلوگیری از فعالیت آن شناسایی شد.

بر این اساس آقای Weyland و همکارانش یک نانوذره به نام (SV30-LNCs) را ساختند،که از نانوکپسولهای حاوی SV30 تشکیل شده است یک آنالوگ جدید از مولکول HA14-1 پروآپوپتوتیک میباشند. آنها دریافتند که خود SV30 نانوکپسولهای چربی (LNCs) به طور قابل توجهی هدفمند سازی میتوکندری را بهبود می بخشد. نتایج آنها نشان داد که SV30 به تنهایی یا در ترکیب با داروی پاکلیتاکسل ، اتوپوزید یا پرتو افشانی می تواند باعث مرگ سلولی مشابه به HA14-1 شود. این اثر همزمان با فعال شدن caspase-3 بود، بنابراین نشان می دهد که باید بتواند میتوکندری را هدف قرار دهد.

مطالعات میکروسکوپی نشان داد نانوذرات(LNCs-SV30) می تواند به طور چشمگیری در مقایسه با نانوذرات (LNCs)میتوکندری ها را هدف قرار میدهند، که همراه با کاهش پتانسیل غشای میتوکندری و در نهایت تسریع در آپوپتوز سلول می باشد.

8- منابع

کارول جین، کافی.1938. متابولیسم. ترجمۀ مریم مهاجرانی. 1390. انتشارات دانشگاه مازندران. صص 95-137.

Chen, Z.P., Li, M., Zhang, L.J., He, J.Y., Wu, L., .2016 ,.Xiao, Y.Y., Duan, J.A., Cai, T. and Li, W.D Mitochondria-targeted drug delivery system for ,cancer treatment. Journal of drug targeting .502-492.pp ,(6)24

The .2007 ,.Navarro, A. and Boveris, A mitochondrial energy transduction system and the aging process. American Journal of .C686-pp.C670 ,(2)292 ,Physiology-Cell Physiology

Mitochondrial .2000 ,.Kroemer, G. and Reed, J.C .513.p ,(5)6 ,control of cell death. Nature medicine

مروری بر عوامل ژنتیکی موثر بر سرطان کولورکتال

نوید نصیری

کارشناسی زیست شناسی عمومی

دانشگاه آزاد واحد تهران مرکز

فاطمه نجاتی

کارشناسی زیست شناسی سلولی مولکولی

دانشگاه آزاد واحد تهران مرکز

مروری بر عوامل ژنتیکی موثر بر سرطان کولورکتال

سرطان کلورکتال یکی از اصلی ترین دلایل مرگ و میر در سراسر دنیا محسوب می شود و از جمله شایع ترین بدخیمی های دستگاه گوارش است که چهارمین سرطان شایع در دنیا می باشد و از نظر مرگ و میر با توجه به نتایج بدست آمده پس از سرطان ریه و سینه رتبه سوم را در میان زنان و در مردان پس از سرطان ریه و پروستات قرار میگیرد (1). خطر ابتلا به این سرطان از 40 سالگی شروع شده و با افزایش سن شیوع آن نیز افزایش می یابد. افزایش سرطان کلورکتال در میان جمعیت ایرانی 40-60 سال پیش بینی شده و با وجود عدم بررسی های کافی در این خصوص داده ها حاکی از روند رو به گسترش سرطان کلورکتال در جمعیت جوان کشور می باشد(2) که در حدود 98 درصد از سرطان های کلورکتال به صورت آدنوکارسینوم هستند و اغلب پولیپ های آدنوماتوزی ایجاد می شود که توسط خارج سازی قابل درمان است.(3) عوامل محیطی از مهم ترین فاکتور های بروز جهش و ایجاد سرطان می باشند که شامل تغذیه نادرست ، احتمالا ناشی از تغییر عادات غذایی و گرایش ایرانیان به خصوص جوانان به فست فود ها و همچنین آلودگی های زیست محیطی مثل آلودگی هوا ، آب و افزایش رادیکال های آزاد در شهر ها و افزایش استعمال دخانیات در دهه های اخیر از جمله عوامل محیطی شناخته شده اند.(4)

از عوامل ژنتیکی می توان به وجود سابقه سرطان و جنسیت افراد اشاره کرد. دو عامل در بروز بیماری های ژنتیکی نقش دارند که شامل استعداد خانوادگی و بروز جهش فرد می باشد. به عنوان مثال فردی که سابقه بیماری ژنتیکی خاصی در خانواده خود داشته باشد ممکن است آن جهش خاص در افراد خانواده نیز بروز پیدا کند (5). همه ی بیماری های ژنتیکی وراثتی نیست و ممکن است تحت تاثیر عوامل محیطی جهش زا مانند افزایش مواد نگه دارنده ، افزودنی های غیر مجاز ، پرتو ها و... است. هدف ما در این تحقیق بررسی این رابطه با بروز بیماری در جامعه ی ایرانی می باشد. اگر بیماری سرطان در مراحل اولیه باشد قابل پیشگیری و درمان است تشخیص ژنتیکی زود هنگام به روند بیماری کمک شایانی می کند(6).

اهمیت و اهداف تحقیق:

بررسی ها نشان داده اند که میزان های بروز سرطان کولورکتال در کشورهایی که در حال تجربه گذار اقتصادی اند از قبیل اروپای شرقی، اغلب کشورهای آسیایی، خاورمیانه و شمال آفریقا و برخی کشورهای آمریکای جنوبی، بطور سریعی در حال افزایش است که خود نشان دهنده تغییر در الگوهای غذایی و تحرک فیزیکی در این کشورها است(7). پیشرفت سرطان کولورکتال پیچیده، تدریجی و فرآیندی چند مرحله ای است؛ که در آن بسیاری از عوامل مشخص شده نقش دارند. (8) سرطان کولورکتال تومور بدخیمی است که هر دو عامل ژنتیک و فاکتورهای محیطی نقش مهمی در ایجاد آن دارند. در کل کشور سالانه نزدیک به 7000 مورد سرطان کولورکتال گزارش می شود که نیمی از آن ها ظرف سه سال فوت می کنند. امروزه جهش های ژنتیکی متعددی که منجر سرطان می شوند کشف شده اند .از مهم ترین جهش های ژنتیکی بیماری زا ژن , HMPS1 , APC MUTYH , MSH2 را می توان اشاره کرد .جهش در ژنAPC که منجر به کم شدن بیان این ژن به عنوان سرکوب کننده تومور و همچنین جهش در ژن MUTYH که منجر به عدم اصلاح DNA که از اصلی ترین عوامل ایجاد کننده ی تومور و سرطان کولورکتال می باشند بررسی شده است(9) . انواع مختلفی از جهش های ژن های موثر در بروز سرطان کولورکتال در میان جمعیت های مختلف مشاهده شده است که ممکن است به دلیل در معرض قرار گرفتن با مواد جهش زا و یا فرآیندهای بیولوژیکی باشد.

خطر ابتلا به این سرطان از 41 سالگی شروع شده و با افزایش سن، شیوع آن نیز افزایش می یابد . پولیپ های روده عموما به سه نوع پولیپ های هیپر پلاستیک، پولیپ های آدنوما و سندروم های پولی پوزیز تقسیم می شوند که به اختصار توضیح داده خواهد شد (10)

پولیپ های هیپرپلاستیک:

این پولیپ های بسیار شایع هستند، کوچک می باشند وعموما قطر آنها کمتر از نیم سانتی متر است. این پولیپ ها عموما بی خطر و خوش خیم هستند و به ندرت سرطانی می شوند.(3)

پولیپ های آدنوما:

این پولیپ ها نیز بسیار شایع هستند.اغلب کوچک هستند و قطر آنها کمتر از یک سانتی متر می باشد، اما گاهی اوقات بزرگتر می شود. در موارد اندک، این پولیپ ها سرطانی می شوند. در صورتی که این پولیپ ها سرطانی شود، تغییر درعرض چندین سال حاصل می شود. اغلب

سرطان های روده از پولیپی نشات می گیرد که برای مدت 5 تا 15 سال در روده وجود داشته است. به عبارت دیگر، اگر اغلب این پولیپ ها سرطانی نیستند، اکثر سرطان های روده عموما ناشی از پولیپ آدنومایی است که برای چندین سال در روده وجود داشته است(6) .
به سختی می توان خطر سرطانی بودن یک پولیپ روده از نوع آدنوما را به طور دقیق تشخیص داد. براساس یک مطالعه، برای یک پولیپ آدنومای 1 سانتی متری خطر سرطانی شدن پس از ده سال در حدود 1 در 12 و پس از 20 سال در حدود 1 در 4 است. با این حال، خطر سرطانی بودن به عواملی از قبیل اندازه ادنوما و زیرنوع دقیق آن بستگی دارند. بعضی از زیرنوع بیشتر از زیر نوع های دیگر در معرض ابتلا به سرطان قرار دارند. (8)

سندروم های پولیپوزیز:

سندروم های پولیپوزیز گروهی از بیماری های موروثی به حساب می آیند. این بیماری ها شامل موارد زیر می باشند: پولیپوز آدنوماتوز فامیلیال (FAP)، سرطان روده بزرگ غیر پولیپی ارثی (HNPCC)، سندروم لینچ، سندروم گاردنر، سندروم تورت، سندروم پوتز جگرز، سندروم پولیپوز جوانان و پولیپوز هیپرپلاستیک. این سندروم بسیار نادر هستند و در جوان ها مشاهده می شود و اغلب باعث ایجاد تعداد زیادی پولیپ روده می شود که احتمال سرطانی شدن آنها زیاد است. (10)

در حدود 98 % سرطان های کولورکتال به صورت آدنوکارسینوم هستند و اغلب در پولیپ های آدنوماتوزی ایجاد می شوند که توسط خارج سازی قابل درمان هستند . افزایش شیوع سرطان کولورکتال در میان جمعیت ایرانی 41 تا61 سال پیش بینی شده و با وجود عدم انجام بررسی های کافی در این خصوص، داده ها حاکی از روند رو به گسترش سرطان کولورکتال در جمعیت جوان کشور می باشد که احتمالا ناشی از تغییر عادات غذایی وگرایش ایرانیان و به خصوص نسل جوان به فست فودها و نیز استعمال دخانیات می باشد.(3)
در مورد نوع و محل سرطان کولورکتال در ایران، آدنوکارسینوم شایع ترین نوع و رکتوم شایع ترین محل گزارش شده می باشند. بر اساس مطالعات انجام شده قبلی، میانگین سنی بیماران در ایران 25 نسبت به میانگین سنی ذکر شده در منابع غربی پایین تر است.
نتایج حاصل از مطالعه ای انجام گرفته در ایران نشان داده است که میزان شیوع سرطان کولورکتال در زنان و مردان زیر 45 سال تقریبا یکسان بوده ولی شیوع آن در مردان 45 سال و بالاتر کمی بیش از زنان است . بنابراین با توجه به مطالب فوق بایستی با برنامه ریزی های بهداشتی و درمانی در خصوص اقدامات پیش گیرانه جهت کاهش عوام خطرزای بیماری و آموزش وسیع جامعه و غربالگری مناسب و همچنین استفاده از پروتکل های درمانی در راستای کاهش شیوع ابتلا به سرطان کولورکتال و عوارض ناشی از آن در میان افراد کشور اقدامات اساسی انجام تا بدین ترتیب بار بیماری وعوارض ناشی از آن درسطح ملی کاهش یابد.(4)
کشف انواع مختلفی از کارسینوم های فامیلیال کولون، منجر به کشف بعضی از تغییرات ژنتیکی مرتبط با این تومورها شده است . امروزه عقیده برآنست که دو مسیر بیماریزایی مجزا در پیدایش سرطان کولون وجود دارد که در هردو مسیر چندین جهش ژنتیکی باید اتفاق بیفتد تا این سرطان به وجود بیاید. از مسیرهای اصلی ، مسیر APC/β Catenin است که در این مسیر ناپایداری کروموزومی سبب تجمع یک سری از جهش ها برروی انکوژن ها و ژن های سرکوبگر تومور می شود. بتا کاتنین، با پروتئین APC در ارتباط بوده و بیان E کادهرین و همراه است. این مسیررا توالی آدنوم کارسینوم می نامند. از تغییرات ژنتیکی ایجاد شده در این مسیر ناهنجاری در ژن سرکوبگر تومور APC را می توان نام برد که این مورد اولین رویداد در تشکیل آدنوم است. ناهنجاری در ژن APC به صورت حذف بازوی بلند کروموزوم شماره 5 و با 15 اگزون و 8538 نوکلئوتید، پروتئینی با 2843 اسید آمینه کد می کند که در سرطان کولون دیده می شود(9) .
مشخص شده است که وقوع جهش در یک ژن تعمیر خارج سلولی به نام MutY homologue ممکن است با یک فرم ارثی اتوزوم مغلوب پولیپوزیس با وجود آدنوماهای کولورکتال چندگانه و خطر بالای ا بتلا به CRC، همراه باشد. شایع ترین واریانت های پاتوژنیک ژن MutYH

جهش های هوموزیگوت یا هتروزیگوت Y165C و G382D است که تقریباً حدود 80 درصد همه واریانت های گزارش شده خصوصاً در اروپا را تشکیل می دهند. همچنین واریانت های پاتوژنیک ویژه جمعیت نیز در پاکستان (Y90X) و در هند (E466X) گزارش شده است.(6)
تغییرات ایجاد شده در توالی DNA همگی ثابت نیستند و عده کثیری از این تغییرات طی فعالیت سیستم ترمیم اصلاح می شوند. در اکثر موارد، جهش هایی که به علت عوامل داخل ارگانیسم یا سلول ایجاد می شوند با عمل ترمیم برطرف می شوند این در حالی است که، اکثر تغییرات پدید آمده توسط جهش زاها به شکل پایدار باقی مانده و در موجود ایجاد اختلال می کنند.

- سیستم های تعمیر DNA به پنج گروه اصلی تقسیم می شوند:

1 ترمیم مستقیم(Direct Repair)
2 ترمیم استخراجی (Excision Repair)
3 تعمیر نوکلئوتیدهای ناهمخوان (Mismatch Repair)
4 تعمیر پس از همانندسازی (Post Replication Repair)
5 سیستم ترمیمی مستعد خطا (Error - Prone DNA Repair)

روش ترمیم با استخراج باز یک روش عمومی برای تعمیر اکثر بازهای آسیب دیده است. ابتداآنزیم گلیکوزیلاز اختصاصی هر باز، باز آسیب دیده را حذف می کنند. آنچه از فعالیت این آنزیم باقی می ماند قند و فسفات سالم در ستون فقرات DNA است که فاقد باز می باشد و به همین دلیل تحت عنوان جایگاه AP یا فاقد باز خوانده می شود. سپس آنزیم AP اندونوکلئاز، جایگاه AP را شناسایی کرده و در همان محل، اسکلت قند - فسفات را می برد و ناحیه مذکور به همراه چند نوکلئوتید مجاور توسط آنزیم های اندونوکلئاز حذف می شوند. ناحیه تک رشته

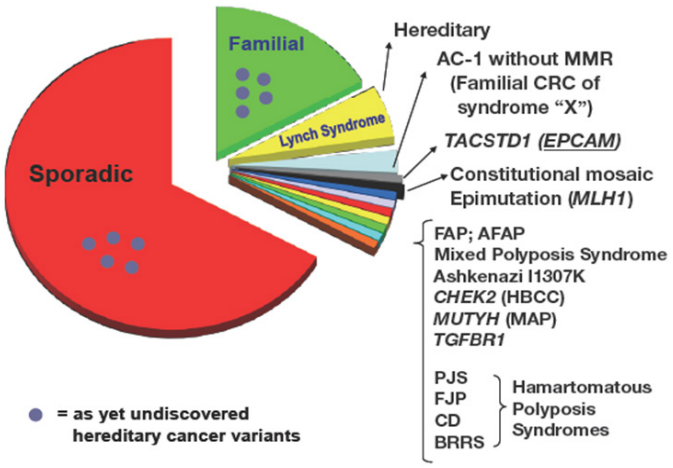
باقی مانده توسط آنزیم DNA پلیمرازI پر شده و اتصال نهایی توسط آنزیم DNA لیگاز برقرار می شود.(5)

نکته: چنانچه سیستم تعمیر استخراج باز (BER) به علت جهش در ژن MYH یکی از ژن های دخیل در این سیستم ترمیم دچار آسیب شود منجر به سرطان کلورکتال با توارث اتوزومال مغلوب می گردد. گاهی اوقات طی همانندسازی، بازهای غیر مکمل مقابل یکدیگر قرار می گیرند و تشکیل جفت بازهای ناهمخوان را می دهند. هرچند آنزیم های DNA پلیمراز مسئول همانندسازی، توانایی غلط گیری دارند اما به ازای هر 6 10تا 8 10 نوکلئوتید، امکان حضور یک باز ناهمخوان وجود دارد که منجر به تغییر در ساختار DNA می شود. نکته مهم در این قسمت این است که هر دو نوکلئوتید ناهمخوان، جزء نوکلئوتیدهای طبیعی هستند و سلول بایستی دارای سیستمی باشد تا بتواند رشته قدیمی را از رشته جدید تشخیص داده و نوکلئوتید ناهمخوان را از رشته جدید حذف نماید. شناسایی رشته قدیمی و رشته جدید با حضور گروه های متیل صورت می گیرد به طوری که رشته جدید نسبت به رشته قدیمی با کمی تاخیر دچار متیلاسیون می شود(6) .

نکته: در یوکاریوت ها سه ژن hMSH2 - hMLH1 و hMSH1 در فرایند ترمیم بازهای ناهمخوان دخیل هستند که نقص در این مسیر منجر به سرطان کلورکتال غیر پولیپی (HNPCC) می شود.

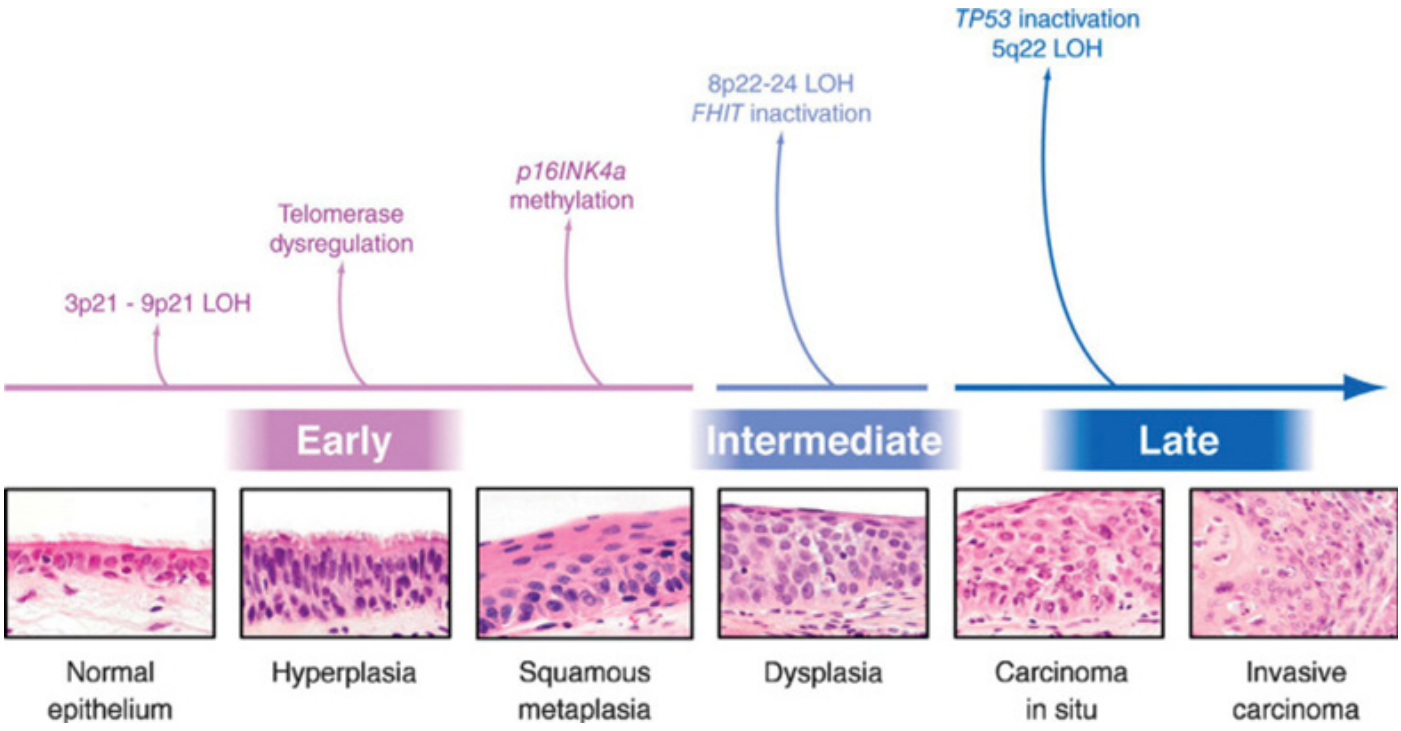
پولیپوز MYH:

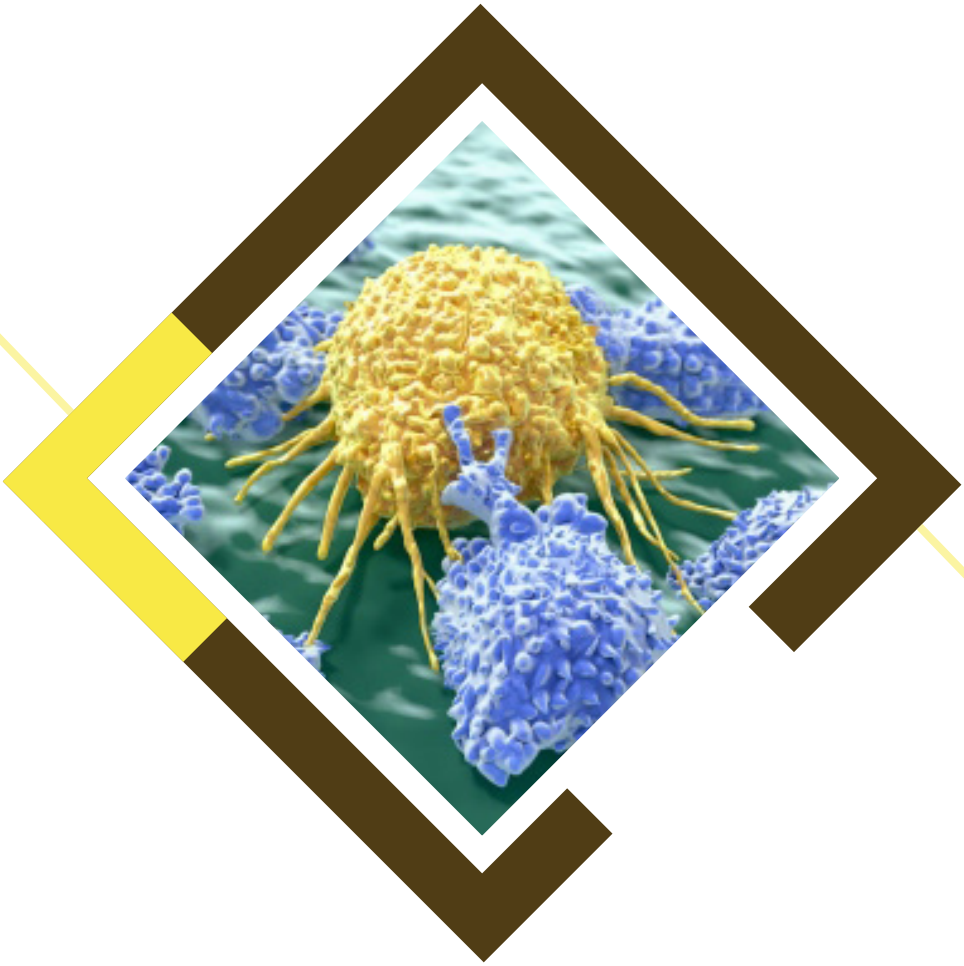
در یک مطالعه وسیعی که اخیراً انجام گرفته است در تقریباً 20% از موارد پولیپوز خانوادگی ، وراثت غالب و نیز شواهدی مبنی بر رخداد یک جهش در ژن APC، مشاهده نشده است . از بین این خانواده ها ، بیش از 20درصد آنها جهش هایی در ژن MYHداشته و مبتلایان هتروزیگوس های مرکب بوده اند . برخلاف دیگر وضعیت های پولیپوز، پولیپوز MYHیک صفت مغلوب اتوزومی است و از این به شکل برجسته یی مشاوره ژنتیک و نیز به غربالگری در خانواده ی گسترده تر را تحت تأثیر قرار می دهد . ژن ، در نوار کروموزومی p33واقع است . که با mutYدر کلی باسیل هومولوژی دارد . ترمیم جفت شدگی ناجور باکتریایی همراه با mutMبه منظور تصحیح جفت شدگی های ناجور A/Gو A/Cعمل می کند . در بررسی های انجام گرفته روی تومورها ، افزایشی در جایگزینی های ناهم جنسG:Cبه T:Aمشاهده شده است . بنابراین ، جهش هایی که به شکل مؤثر ژنMYHرا از کار می اندازد . به نواقصی در مسیر ترمیم بیرون سازی بازی منجر می شوند . این رخداد با آنکه شکلی از ترمیم جفت شدگی ناجور DNAاست ، اما به شکل غیرمعمول ، از الگوی وراثتی مغلوب اتوزومی پیروی می کند .(4)



شکل: انواع مختلف سرطان کولورکتال . شایع ترین فرم سرطان کولورکتال نوع اسپورادیک یا تک گیر است

شکل : نمایی شماتیک از حوادث هیستوپاتولوژیک همراه با تغییرات مولکولی. سرطان کولورکتال تک گیر به سه زیر گروه تقسیم می شود، ناپایداری کروموزومی: که تغییرات ژنومی در این مسیر منجر به آنیوپلوئیدی، از دست رفتن و یا بدست آوردن ناحیه ای از کروموزوم می شود. ناپایداری میکروساتلیتی که توسط نقص در ژن های دخیل در سیستم ترمیم Mismatch رخ می دهد .





منابع

1.Ansari R, Mahdavinia M, Sadjadi A, Nouraie M, Kamangar F, Bishehsari F, et al. Incidence and age distribution of colorectal cancer in Iran: results of a population-based cancer registry. Cancer Lett. 7-143:(1)240;2006.

2. Aoki, K. and M.M. Taketo, Adenomatous polyposis coli (APC): a multi-functional tumor suppressor gene. J Cell Sci, 19) 120 .2007): p. -3327 35.

3. Arnold, C.N., et al., APC promoter hypermethylation contributes to the loss of APC expression in colorectal cancers with allelic loss on q. Cancer Biol. Ther., 3 .2004: p. 964– 960.

4. Bienz ,Galiatsatos, P. and W.D. Foulkes, Familial adenomatous polyposis. AJOG, ,2000 398-385,(2)101.

5. Cabrera, C., M, and M. López-Nevot, A,, APC and chromosome instability in colorectal cancer. REVISTA ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES DIGESTIVAS, 97 .2005: p. 743-738.

6. Chang , Jun Yang, Wen Zhang, Paul M. Evans, Xi Chen, Xi He and Chunming Liu, Adenomatous Polyposis Coli (APC) Differentially Regulates β-Catenin Phosphorylation and Ubiquitination in Colon Cancer Cells. J. Biol. Chem. 17757-17751 (2) ,281 ,2008.

7. Cheadle JP, Sampson JR (October 2003). "Exposing the MYtH about base excision repair and human inherited disease". Human Molecular Genetics. 12 Spec No 90002) 2): R65–159. doi:10.1093/hmg/ddg259. PMID 12915454.

8. Croitoru ME, Cleary SP, Di Nicola N, Manno M, Selander T, Aronson M, Redston M, Cotterchio M, Knight J, Gryfe R, Gallinger S (November 2004). "Association between biallelic and monoallelic germline MYH gene mutations and colorectal cancer risk". Journal of the National Cancer Institute. 4–1631 :(21) 96. doi:10.1093/jnci/djh288. PMID 15523092.

9. Georgiades, I. B., et al. "Heterogeneity studies identify a subset of sporadic colorectal cancers without evidence for chromosomal or microsatellite instability." Oncogene 18.56 7933 :(1999).

10. Iacopetta, B., et al., APC gene methylation is inversely correlated with features of the CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. Int. J. Cancer, 119 .2006: p. 2278-2272.

مصاحبه با دکتر عرب مدیرعامل آزمایشگاه ژنیران

مصاحبه کننده: هاله اسداله سراج
دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک
دانشگاه خوارزمی

۱.لطفا خودتون رومعرفی کنید.

دکتر آیدا عرب هستم، فارغ التحصیل PHD ژنتیک مولکولی و مدیرعامل آزمایشگاه ژنیران

۲.توصیه ی شما به عنوان یک عضو فعال پیکره ی آزمایشگاهی در مورد توانمندی های لازم برای ورود دانش آموختگان زیست شناسی به بازار کار چیست؟

توانمندی عملی توأم با پایه قوی علمی، نیازمند تلاش و تکرار می باشد. یکی از روش های مطرح شده برای توانمندسازی فارغ التحصیلان و دانشجویان، شرکت در دوره های کارآموزی می باشد. کارآموزی نوعی از نظام آموزشی می باشد که در آن فرد متقاضی، مهارتی خاص را آموزش می بیند. تفاوت بین کارآموزی با گذراندن تحصیلات دانشگاهی، در مدت زمان و سرفصل های آموزشی هر یک می باشد. در دوره های تحصیلی علوم مختلف، افراد عموماً به شکل تئوری و با سرفصل های گسترده تر به یادگیری می پردازند. اما در دوره کارآموزی یک موضوع خاصی مشخص شده و فرد در دوره کوتاه تر و فشرده تر مهارت ها را به شکل تئوری و عملی یاد می گیرد. دوره های کارآموزی زیست شناسی با آموزش هدف محور تکنیک های مختلف، توانسته مشکل عدم مهارت کافی را در افراد متخصص مرتفع کند و همچنین فاصله‌ی بین فارغ التحصیلی تا بازارکار را حدالامکان کوتاه نماید.

۳. تلاش شما در مجموعه‌ی ژنیران جهت کمک به مهارت آموزی دانشجویان علوم زیستی چه بوده است؟

یکی از مسائل بسیار مهم که آزمایشگاه ژنیران موکداً به آن پرداخته است؛ از بین بردن خلاء تکنیکی و مهارتی دانشجویان رشته های مختلف زیست شناسی در دانشگاه ها می باشد؛ که دانشجویان اگرچه از نظر تئوری می توانند رشد و پیشرفت خوبی در دانشگاه داشته باشند ولی از نظر عملی و انجام تکنیک های مختلف مورد نیاز بازار کار، دچار مشکل می شوند. آزمایشگاه ژنیران بنابر رسالت خود با برگزاری دوره های کارآموزی بلند مدت، تلاش بر پر کردن این فاصله داشته و علاوه آموزش های تئوری لازم در هر زمینه، تکنیک ها را به شکل عملی آموزش داده و افراد از نظر زمانی فرصت مناسب جهت تمرین و یادگیری تکنیک ها را در دوره های کارآموزی خواهند داشت. امروزه آزمایشگاه ژنیران توانسته است با پرورش سالانه صد ها دانشجو، مشکل عدم مهارت را در دانشجویان زیست شناسی مرتفع نماید.

۴.حوزه فعالیت های آموزشی مجموعه شما دربرگیرنده ی چه بخش هاییست؟

این دوره‌ها در بخش های مختلف ژنتیک پزشکی، بیوتکنولوژی، کشت سلول و بافت، بیوانفورماتیک و همچنین میکروبیولوژی می باشد.

۵.اگر ممکن است بیشتر از امکانات و فعالیت های مرکز تحقیقاتی ژنیران بگویید.

در مرکز تحقیقاتی ژنیران با وجود امکانات و تجهیزات مناسب آزمایشگاهی به روز و نیز امکانات نرم افزاری و سخت افزاری، شرایط لازم برای انجام پروژه های مولکولی، سیتوژنتیک، کلونینگ و بیان ژن ها، مطالعات بیان کمی و کیفی ژن ها، اپی ژنتیک، فارماکوژنتیک، طراحی و تولید کیت های مولکولی آزمایشگاهی، مطالعات بیوانفورماتیک پایه و بالینی و همچنین مطالعات مرتبط با کشت سلول و بافت مهیا می باشد.

۶. در پایان اگر نکته ای جهت تکمیل باقی مانده است ذکر فرمایید.

یکی از موضوعات مهم، نیاز کشور به محققین جوان راه اندازی شرکت های دانش بنیان و استارت آپ ها است. در این راستا نیاز است دانش آموختگان رشته های مختلف برای تولید محصول فن آورانه از تجربیات کاری و علمی سایر آزمایشگاه ها استفاده کنند و خدمات مورد نیازی را که خود قادر به انجام آن نیستند، برون سپاری کنند. در همین راستا مر کز ژنیران تحت نظر شرکت تشخیص ژن پژوهش، با بهره گیری از پیشرفته‌ترین و به روزترین تجهیزات دنیا و همچنین نیروی متخصص آماده ارائه خدمات در زمینه های علمی و پژوهشی زیست فناوری و ژنتیک به شرکت های دانش بنیان که محصول محور باشند البته در چارچوب قوانین مالکیت فکری، استارت آپ ها و شرکت های نوپا جهت تولید اولیه محصولات می باشد.

GenIran Research Laboratory

Genetics,Biotechnology,Bioinformatics

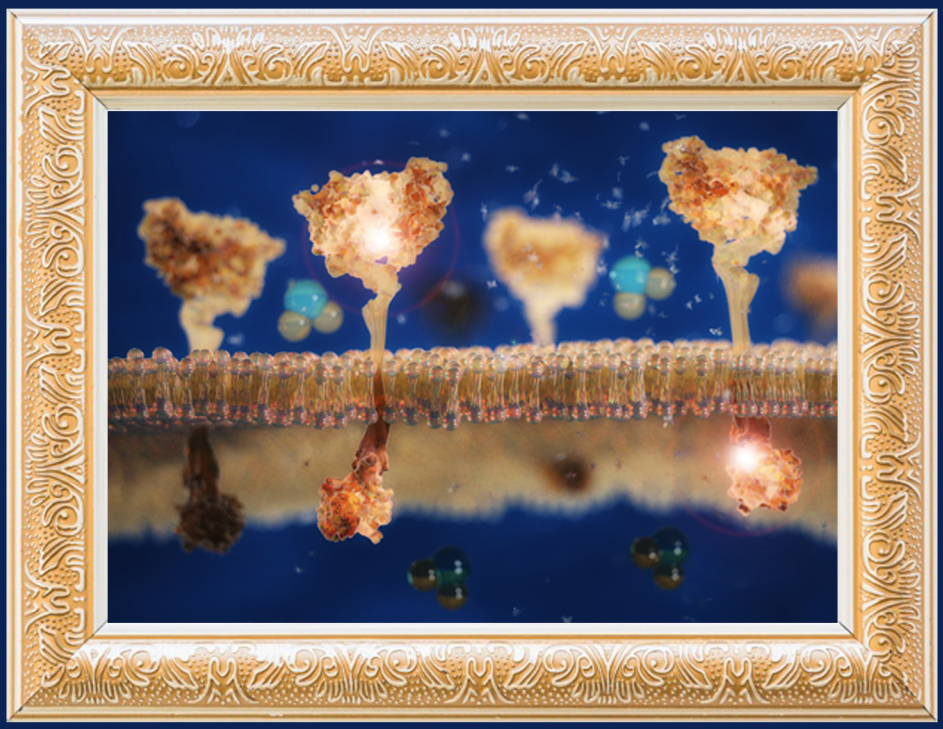
آزمایشگاه ژنیران، بابهره گیری از تجهیزات به روز در زمینه های مختلف زیست فناوری و ژنتیک، آماده ارائه خدمات آموزشی و پژوهشی می باشد.

برای کسب اطلاعات
بیشتر کلیک کنید

www.geniranlab.ir

021-86073470
021-86073491
genirann@gmail.com
info@geniranlab.ir.com
instagram.com/geniran
telegram.me/geniranlab

زیست‌وین



Lipid Bilayer by Matt Bell From Microcosm Medical Animation

نگاره مورد استفاده در جلد این اثر نشان دهنده ی غشای دولایه ی فسفولیپیدی سلولهای جانوری است که توسط مت بل از گروه انیمیشن پزشکی میکروکزم خلق شده است. غشای دولایه ی فسفولیپیدی ساختمانی پویا و پیچیده با ضخامتی در مرتبه ۱۰ نانومتر است که محدوده سلول را معین کرده و به عنوان سد انتخابی ، مبادله مواد بین سلول و محیط اطرافش را کنترل می‌کند. غشا از دو لایه فسفولیپیدی ساخته شده که در آن پروتئین‌ها بطور پراکنده حضور دارند. علاوه بر این پروتئینهای غشایی پروتئینهای دیگری که از نوع پروتئینهای حاشیه ای هستند، در غشای دو لایه و اغلب روی سطح داخلی قرار می‌گیرد. بنابراین غشا بسیار نامتقارن است. بخشی از عدم تقارن غشا نیز مربوط به زنجیره‌های الیگوساکاریدی می‌باشد که تنها به سطح خارجی غشا چسبیده‌اند. این غشا علاوه بر سیتوپلاسم سلول، سازنده ی عامل جداکننده ی اندامک های سلولی و کیسه های خارج سلولی مانند اگزوزوم ها نیز می باشد. علم بیوتکنولوژی با بکارگیری نوع مصنوعی آنها یعنی لیپوزوم ها بعنوان سیستم دارورسانی و نیز به عنوان سیستم شبیه سازی تعاملات سلولی-مولکولی بر اهمیت مطالعه ی آنها افزوده است. پروتئین های به نمایش گذاشته شده در این نگاره از نوع پروتئین های انتگرال هستند که کل عرض غشا را طی کرده اند و میتوانند به عنوان گیرنده، کانال، آنزیم و یا اتصال دهنده ایفای نقش کنند.