

# زیست‌بوی

دوفصلنامه علمی تخصصی انجمن علمی دانشجویی بیوفیزیک دانشگاه تربیت مدرس - سال دوم / شماره چهارم / پاییز و زمستان ۱۳۹۹

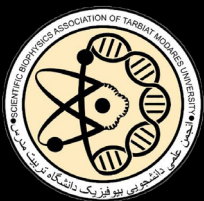
• گفتگوی اختصاصی با **دکتر سید جواد مولی** نایب رئیس انجمن ژنتیک ایران

• نشست صمیمی با **دکتر محسن نیکخواه** مدیرعامل شرکت دانش بنیان کیمیاژیم

• نانو ذرات مغناطیسی آهن انواع، روش‌های سنتز و کاربرد آن‌ها در زیست - پزشکی

• سلول‌های بنیادی منابع دورریز در پزشکی بازساختی

• **ره‌نشان** رویداد مسئله محور



بخشی از بیانیه رهبرانقلاب  
به مناسبت چهل سالگی  
پیروزی انقلاب اسلامی ایران

# دستاورد چهل ساله مبارزه با بی عدالتی غیر قابل مقایسه با گذشته است

عید همای  
- رهبرانقلاب اسلامی  
۲۲ بهمن ۱۳۹۷

# زیست‌نوین

## هیئت تحریریه

صنم صادقی محمدی (دکتری نانوبیوتکنولوژی)  
محمد توحیدلو (پژوهشگر مرکز تحقیقات و توسعه زیست‌فناوری)  
رضا مهدویان (کارشناسی ارشد بیوفیزیک)  
محمد عزتی (کارشناسی ارشد بیوشیمی)  
امید توحیدلو (کارشناسی زیست‌شناسی)  
مرضیه دهقانی (دکتری بیوفیزیک)  
محمد خالدی (دکتری بیوشیمی)  
علی داداشی (کارشناسی زیست‌فناوری)  
مهرانه زیوردار (کارشناسی زیست‌فناوری)  
باقر دوائیل (دکتری بیوفیزیک)  
محدثه ترابیان (کارشناسی هوشبری)  
سیده نسیم میربهراری (کارشناسی ارشد ژنتیک پزشکی)  
سپیده عیسی‌زائی (دکتری ژنتیک)  
شکیبا حدادی (کارشناسی زیست‌فناوری)  
زهرا قاسمی (کارشناسی زیست‌فناوری)  
زهرا یوسفی باصری (کارشناسی زیست‌فناوری)  
زهرا خدیوی خانقاه (کارشناسی ارشد بیوفیزیک)  
فاطمه حاجی حسنی (کارشناسی ارشد ژنتیک)  
مهسا تیرمومنین (کارشناسی ارشد بیوشیمی)  
زهرا شهاب موحد (دکتری زیست‌شناسی سلولی و مولکولی)

## اساتید همکار

دکتر پرویز عبدالمالکی (مشاور انجمن)، دکتر رضا حسن ساجدی،  
دکتر سید جواد مولی، دکتر محسن نیکخواه، دکتر محمد ستاری،  
دکتر رحیم احمدی، دکتر فرنگیس عطائی، دکتر شهلا انصاری  
دماوندی، دکتر محمد صادق فلاح

**ویراستار:** محمد عزتی و مرضیه دهقانی  
**طراحی و صفحه‌آرایی:** امید توحیدلو و محمد خالدی

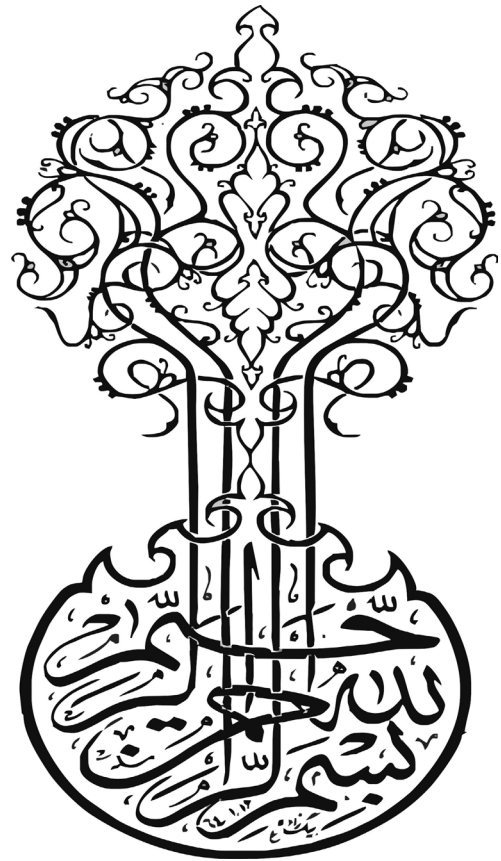
کلیه علاقه‌مندان فعالیت به‌عنوان همکار در دوفصل نامه‌ی زیست نوین، صاحب‌نظران، محققین و اساتید محترم می‌توانند با ارسال مطالب و پیشنهادهای خود به آدرس ایمیل این نشریه و یا با تماس با انجمن علمی دانشجویی بیوفیزیک دانشگاه تربیت مدرس نسبت به طرح مطالب خود در هیات تحریریه نشریه زیست نوین اقدام نمایند.

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 ۲۵ / ۹ / ۱۳۹۷ از معاونت دانشجویی و فرهنگی و اجتماعی دانشگاه تربیت مدرس است.



نشریه علمی تخصصی زیست نوین

**انجمن علمی دانشجویی بیوفیزیک دانشگاه تربیت مدرس**

تیراژ ۲۰۰ نسخه چاپی + انتشار الکترونیک / قیمت ۱۵۰۰۰ تومان

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

**سر دبیر: صنم صادقی محمدی**

**مدیر مسئول: رضا مهدویان**

**مدیر داخلی: محمد توحیدلو**

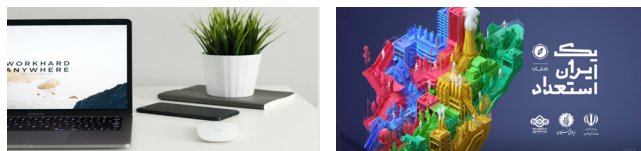
**مدیر مالی: امید توحیدلو**



# فهرست

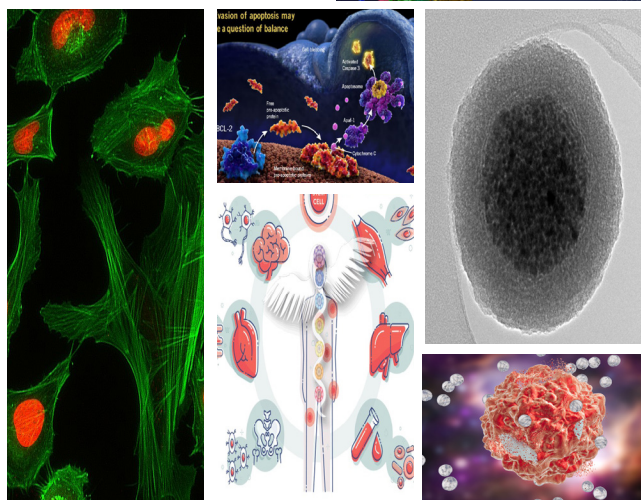
## عمومی

- ۵  
۳۹
- سفن سردبیر**  
**ره‌نشان: رویداد مسئله محور**



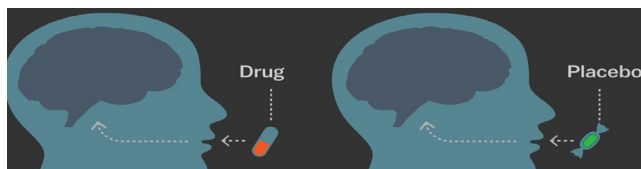
## مقالات

- ۷  
۱۷  
۳۴  
۴۷  
۷۴  
۷۹  
۷۴
- دینامیک سیالات زیستی: پویایی درون سلول**  
**نانو ذرات مغناطیسی آهن: انواع، روش‌های سنتز و کاربرد آن‌ها در زیست پزشکی**  
**سلول‌های بنیادی منابع دورریز در پزشکی بازساختی**  
**تونل زنی کوانتومی**  
**نانوذرات، امیدی برای نجات از سرطان**  
**ارتباط آپوپتوز و سرطان**  
**روش تعیین توالی نسل جدید NGS و بررسی مولکولی ژن‌های عامل کم خونی اسفروسیتوز ارثی**



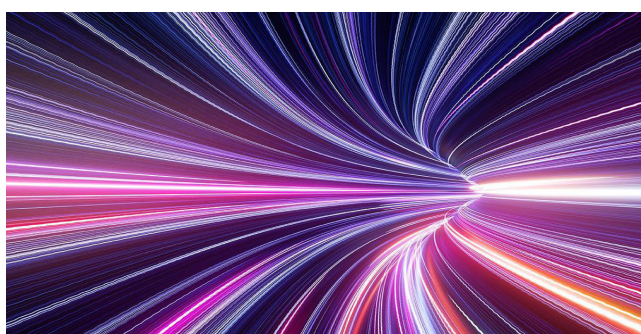
## گزارشات

- ۱۲  
۲۸
- مکانیسم عمل کرونا ویروس**  
**چگونه پلاسیبو مغز و ژن بیمار را تغییر می‌دهد؟**



## مصاحبه و افتخارات

- ۱۴۴  
۷۱
- گفت‌وگوی اختصاصی با جناب آقای دکتر مولی**  
**نشست مصیبه با دکتر محسن نیکخواه مدیرعامل شرکت دانش‌بنیان کیمیاژیم**



WORKHARD  
ANYWHERE

IMAGE BY ALEX RODRIGUEZ

MacBook Pro

وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا  
پدر دگر ابر علم من بیفز  
(سوره طه آیه ۱۱۴)

فرصتی دوباره دست داد تا به بهانه انتشار مجدد نشریه زیست نوین با خوانندگان خود به گفتگو پردازم. پیش از هر چیز خدای مهربان را سپاس می‌گوییم که ما را در این راه یاری نموده تا با مشارکت شما خوانندگان گرنامه شماره دیگری بر این نشریه بیافزاییم. استقبال شما و ارسال مقالات نغز و پرمایه باعث شکوفائی این نشریه خواهد گردید. انتظار داریم مثل همیشه با ارسال مقالاتی که حاصل فعالیت‌های پژوهشی شماست بر غنای علمی نشریه بیافزائید. لازم می‌دانم از همکاران عزیزم که در راه اندازی و انتشار مجدد نشریه تلاش نمودند قدردانی نمایم. نشریه زیست نوین بنا بر ماهیت دانشجویی خود طیف وسیعی از مقالات با موضوعات گستره را برای چاپ مورد بررسی قرار می‌دهد. چاپ مقالات با موضوعات متنوع و بعضاً غیرمرتبط با هم، این امکان را فراهم می‌آورد که طیف وسیعی از دانشجویان و محققین در رشته‌های مختلف علوم زیستی مخاطب این نشریه باشند.

صنم صادقی محمدی





# دینامیک سیالات زیستی: پویایی درون سلول

علی داداشی<sup>۱</sup>، مهرانه زیوردار<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup>دانشجوی کارشناسی زیست فناوری، دانشگاه ملایر

## چکیده

با یک نگاه آمیخته با تفکر به دنیای زنده می‌توان دریافت که سیالات در زندگی موجودات از میکروارگانیسم‌ها گرفته تا موجودات تکامل یافته‌تر، نقشی حیاتی ایفا می‌کنند. پرنده‌ای که پرواز می‌کند، کوسه‌ای که شنا می‌کند و آمیبی که در حرکت است همه و همه نمونه‌هایی از رفتارهای حرکتی موجودات مختلف در بستری از سیالات هستند اما آنچه امروزه با پیشرفت زیست‌شناسی مولکولی بیشتر مورد توجه محققان قرار گرفته پویایی و حرکت در بعد سلول است که در این مقاله به آن اشاره خواهد شد. پژوهشگران مدل‌های مختلفی را برای حرکات سلولی ارائه داده‌اند که از میان آن‌ها می‌توان به مدل‌های موتور اسمزی و هیدرواستاتیک حباب‌ها، تئوری ژل فعال و جریان اکتومیوزینی، جریان دوفازی و نظریه‌ی الاستیک-متخلخل اشاره کرد. در این مقاله هر کدام از این مدل‌ها تا حد امکان بررسی شده و نهایتاً رئولوژی صحیح سلول در بحث پویایی سلولی مورد بررسی قرار گرفته است.

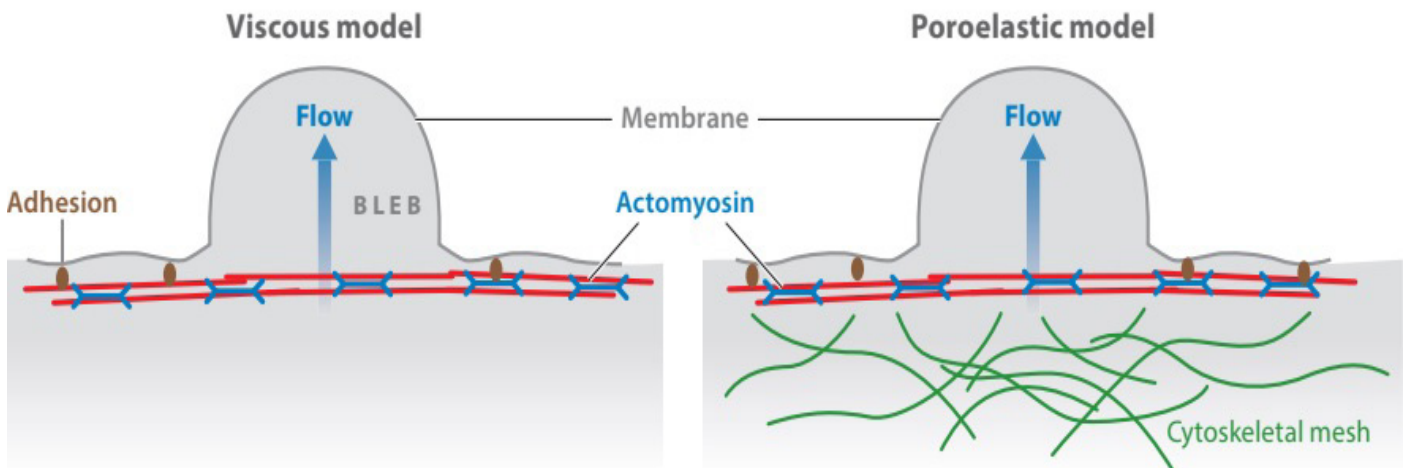
کلمات کلیدی: دینامیک سیالات، سیالات بیولوژیکی، مدل حباب و موتور اسمزی، اسکلت سلولی، مدل ویسکوز متخلخل دوفازی، مدل الاستیک متخلخل

نیروهای فیزیکی توانسته‌اند مدل‌های مختلف ریاضیاتی و محاسباتی را برای توجیه پویایی سلول ارائه کنند.

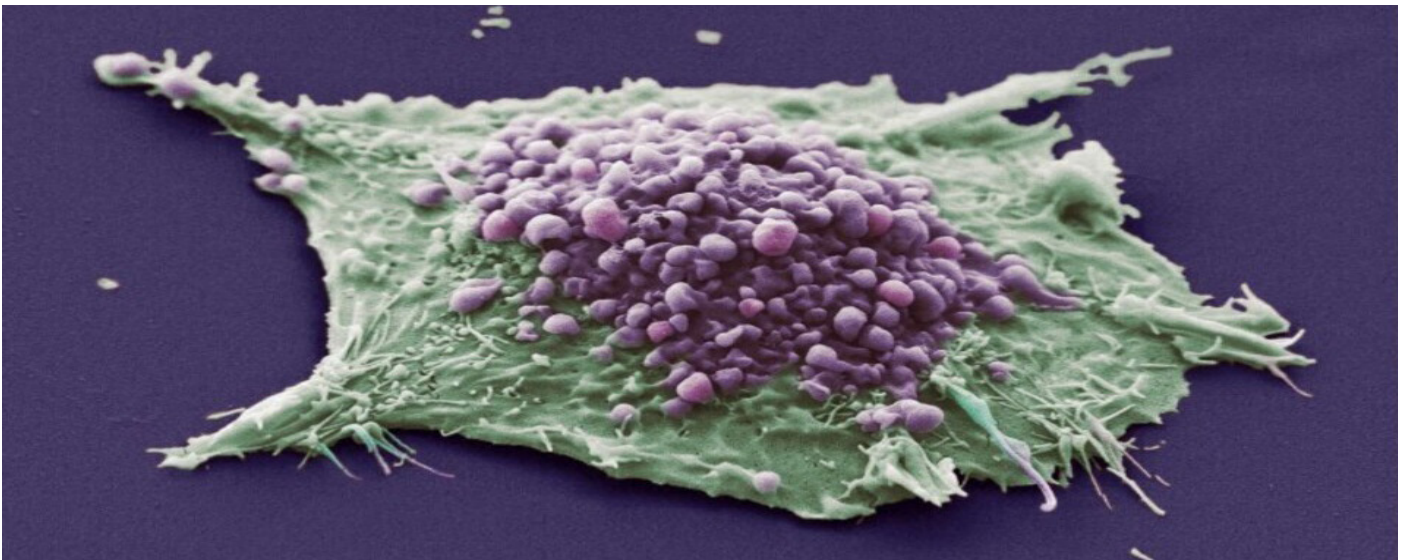
## ۲. مدل حباب و مدل موتور اسمزی

فشارهای هیدرواستاتیکی و جریان‌های سیتوپلاسمی می‌توانند در سلول پویایی ایجاد کنند؛ بر همین اساس، مدلی به نام مدل حباب (شکل ۱) ارائه شده است که به بررسی آن می‌پردازیم. Sheetz و Dai در سال ۱۹۹۹ یک سری برآمدگی نیمکره مانند در سطح غشای سلول را به وسیله انبرک لیزری مورد بررسی قرار دادند؛ این برآمدگی‌ها کوچک، متحرک و نیمکره مانند بودند [۲،۳]. جالب است بدانید پیش‌از این برای این برآمدگی‌ها عملکردی تعریف نشده بود اما پژوهش‌های اخیر نقش این برآمدگی‌ها در پویایی سلول را تصدیق می‌کنند [۴،۵]. می‌دانیم که غشا به وسیله پروتئین‌هایی به قشر اکتومیوزینی اسکلت سلولی (کورتکس) در زیر خود متصل است؛ اگر غشا در موضعی خاص اتصال خود با کورتکس را از دست بدهد بر اثر فشارهای اسمزی و هیدرواستاتیکی حاصل، سیتوزول به آن موضع هجوم می‌برد و تشکیل یک برآمدگی حباب مانند (موسوم به حباب) می‌دهد. تشکیل این حباب توسط سیگنال‌های حاصل از خمش غشا کنترل می‌گردد بعد از رسیدن به یک تعادل مکانیکی مختصر، بازهم لایه‌ی اکتومیوزینی در محل برآمدگی مجتمع می‌شود و با انقباض خود باعث جمع شدن حباب می‌شود. از طرفی چون لایه‌ی به وجود آمده درون حباب قابل انقباض نیست، حباب به یک برآمدگی پایدار در سطح سلول تبدیل می‌شود [۴،۵]. جالب است بدانید سلول می‌تواند در غیاب اسکلت سلولی، به وسیله‌ی برخی کانال‌های خود نوعی حرکت خزنده داشته باشد [۶]. با توجه به اینکه غشای سلولی نسبت به آب نفوذناپذیر است، سلول کانال‌های خاصی برای

مکانیسم‌های عملکردی سیالات همیشه برای زیست‌شناسان حائز اهمیت بوده است؛ چراکه طیف گسترده‌ای از رفتارهای زیستی چه در بعد ماکرو (مانند پرواز پرنده‌گان) و چه در بعد میکرو (پویایی سلول‌ها) در یک بستر سیالی و گاهی توسط یک سیال اتفاق می‌افتد. تبادلات یونی که اساس بسیاری از واکنش‌های سلولی است، حرکت سلول‌ها، تقسیم سلولی، حرکت اندامک‌ها درون سلول، انتقالات مختلف درون سلولی و بین سلولی و... همگی در بستری از سیالات و با کمک سیالات اتفاق می‌افتند؛ از همین رو باید برای مطالعه دقیق‌تر سلول با قوانین حاکم بر سیالات آشنا شویم تا بهتر بتوانیم دنیای زنده را کاوش کنیم. امروزه تصور می‌شود که سلول یک ماشین مکانیکی باقابلیت تغییر شکل است که توانایی تولید انواع نیروها را در خود دارد که نتیجه‌ی این امر، پویایی سلول خواهد بود [۱]. در این مقاله ما برای اشاره به بخش سیال سیتوپلاسم از واژه‌ی سیتوزول استفاده می‌کنیم؛ از پیش می‌دانیم که واژه سیتوپلاسم به بخش سیال اسکلت سلولی اشاره دارد. برای درک بهتر پویایی سلول باید نقش سیتوزول و نقش اسکلت سلولی در دینامیک سلول بررسی شود؛ همچنین تأثیر سیتوزول و اسکلت سلولی بر یکدیگر در راستای ایجاد حرکت در سلول نیز از مواردی است که باید مورد پژوهش قرار گیرد. علاوه بر این، نباید از بررسی فضای بین سلولی، پراکنش محلول‌های مختلف و نحوه توزیع آب در اطراف سلول غافل شویم؛ زیرا تبادلاتی که بین سلول و محیط اطرافش صورت می‌گیرد نقشی حیاتی در پویایی آن دارد. لازم به ذکر است که اساس این حرکات و تبادلات و امثال آن‌ها، یکسری نیروهای فیزیکی هستند که بررسی آن‌ها در کنار عوامل شیمیایی و زیستی دیگر ضروری است. دانشمندان با استفاده از مقادیر کمی این



شکل ۱. مدل حباب. تشکیل حباب با اختلال در چسبندگی (قهوه‌ای) بین قشر اکتومیوزینی، با اکتین در قرمز و میوزین در آبی تیره و غشاء (خاکستری) آغاز می‌شود. در مدل چسبناک (سمت چپ)، سیتوپلاسم به عنوان یک مایع چسبناک ساده رفتار می‌کند، در حالی که در مدل poroelastic (سمت راست)، شبکه اسکلتی به عنوان یک فاز جداگانه (الاستیک) عمل می‌کند [۹].



**شکل ۲.** تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی سلول کارسینوم اپیتلیال ریه. ناحیه بنفش حباب‌هایی را نشان می‌دهد که برآمدگی‌های نامنظمی در غشای پلاسمایی سلول است که در اثر جداسازی موضعی اسکلت سلولی از غشای پلاسمایی ایجاد می‌شود. منطقه سبز ناحیه‌ای از سلول را نشان می‌دهد که در آن حباب اتفاق نمی‌افتد یا قابل مشاهده نیست.

اکتومیوزینی حاوی هسته‌های میوزینی است که انقباض این هسته‌ها موجب تغییر شکل غشای سلول خواهد شد. از این نوع مدل‌سازی برای بررسی نقش سیتوزول به‌عنوان یک سیال نیوتونی در ایجاد برآمدگی‌های حباب مانند استفاده شده است [۱۰، ۱۱]. Strychalski و Guy فرض کردند کورتکس یک قشر نفوذپذیر است که هنگام حرکت سیتوپلاسم متحمل کشش می‌شود. در این مدل، منشأ کشش درون سلول، اصطکاک بین کورتکس و سیتوزول و ایجاد شکاف در سیتوزول می‌باشد. همچنین در این مدل، تشکیل برآمدگی حباب مانند با از بین رفتن اتصالات چسبنده میان غشا و کورتکس، به‌طور موضعی، آغاز می‌گردد. این امر باعث یک افت گذرا در فشار هیدرواستاتیکی شده که نهایتاً منجر به هجوم سیتوزول در آن نقطه و تورم حباب می‌شود [۱۰، ۱۱].

اگرچه در مشاهدات تجربی مشخص شد جهت تصدیق این مدل باید ضریب کشش بین سیتوزول و کورتکس بسیار بالا باشد و این با ضریب واقعی کشش بین سیتوزول و کورتکس در سلول همخوانی نداشت. نهایتاً مدل سیال ویسکوز یادشده جهت توجیه پویایی سلول مردود شد [۹]. پس از آنکه تأثیر حباب‌ها در تحرکات سلولی به‌طور تجربی مشاهده گردید، Lim و همکارانش در سال ۲۰۱۳ مدلی شبیه به مدل Strychalski و Guy ارائه دادند تا فرایند تشکیل حباب را توجیه کنند. طبق این مدل، سلول بین دیواره‌های یک کانال فشرده شده و حالت استوانه‌ای پیدا می‌کند؛ درحالی‌که جلو و عقب آن حالت کروی شکل پیدا کرده‌اند [۱۲]. در این مدل هم با شکسته شدن پروتئین‌های چسباننده غشا و کورتکس به‌طور موضعی، غشا به سمت بیرون تغییر شکل می‌دهد و با یورش سیتوزول به همان ناحیه، حباب متورم می‌شود که منجر به تحریک کورتکس می‌شود؛ به‌طوری‌که عقب سلول

انتقال مولکول‌های آب موسوم به «آکوپورین» در غشا ایجاد می‌کند که تا حد چشمگیری میزان نفوذپذیری غشای پلاسمایی نسبت به مولکول‌های آب را افزایش می‌دهد [۷]. طبق مدل موتور اسمزی آرایش خاص آکوپورین‌ها و کانال‌های تبادل یونی سبب قطبیت در سلول می‌شود؛ به این صورت که برخی یون‌ها در عقب و برخی دیگر در جلوی سلول تجمع می‌یابند و در آخر شیب غلظت و نتیجتاً شیب فشار اسمزی در جلو و عقب سلول پدید می‌آید [۶]. با حل معادلات ساده جریان استوکس می‌توان دریافت که این شیب فشار باعث مکش آب از یک سو و دفع آن از سوی دیگر سلول خواهد شد و همین دفع و مکش باعث تحرک سلول می‌شود [۶]. البته در سال ۲۰۱۴ یک مدل کیفی مرتبط با مدل موتور اسمزی ارائه گردید. طبق این مدل که مدل پیستون هسته‌ای نام دارد، انقباض رشته‌های اکتومیوزینی هسته را به لبه سلول می‌راند و به سیتوزول در لبه سلول فشار وارد می‌شود؛ نهایتاً این فشار باعث ایجاد برآمدگی در لبه سلول شده و سبب پویایی خواهد شد (در این مدل سلول باید در یک ماتریکس چگال قرار داشته باشد [۸]).

### ۳. اسکلت سلولی چگونه باعث ایجاد جریانات سیتوپلاسمی می‌شود؟

حجم اصلی اسکلت سلولی در کورتکس مجتمع شده است. حرکات اکتین و فیبرهای میکروتوبولی در کورتکس و/یا مونومرهای مولکولی موجود روی این فیبرها، یک جریان سیتوپلاسمی را در سلول به راه می‌اندازد [۹]. در مدل‌های مینی بر اسکلت سلولی، غشا یک مرز کشسان در نظر گرفته می‌شود که به‌وسیله انواعی از پروتئین‌ها به قشر اکتومیوزینی زیر خود متصل شده است؛ این قشر



منقبض شده و باعث حرکت سلول روبه جلو می شود. برای خاتمه دادن به این چرخه پویا، پروتئین های چسباننده میان کورتکس و غشا پدیدار شده و سلول آماده یک فرایند مشابه جدید می شود [۱۲].

#### ۴. مدل ویسکوز - متخلخل دوفازی چیست؟

داده های آزمایشگاهی زیادی نشان داده اند که سیتوزول از میان شبکه اسکلت سلولی جریان می یابد و به آن نمی چسبید؛ بنابراین، بررسی مکانیکی سلول در دو سطح انجام می گیرد: ۱- توضیح تغییر شکل اسکلت سلولی ۲- توصیف پویایی سیتوزول [۹]. Keren و همکارانش در سال ۲۰۰۹ پای لایه ی کراتوسیت ماهی را که صاف و بادبزنی شکل است بررسی کردند؛ پیش بینی آن ها این بود که انقباض اکتومیوزین در عقب سلول یک فشار شدید هیدرواستاتیکی ایجاد می کند [۷]. آن ها همچنین با حل معادله ی جریان دارسی برای سیال سیتوزولی که به شکل خزنده از میان شبکه اکتینی جریان پیدا می کند دریافتند که اگر غشا در لبه ی پیش برنده ی سلول نفوذپذیری بیشتری داشته باشد، فشاری که در عقب توسط میوزین ایجاد شده، یک جریان سیالی از عقب به جلوی سلول راه می اندازد [۷]. همان طور که از قبل گفته شد آکوپورین ها نفوذپذیری غشا نسبت به آب را بسیار افزایش می دهند؛ جالب اینجاست که برخی گزارش ها خبر از تمرکز آکوپورین ها در مناطق مهم و عملکردی سطح سلول می دهند [۱۳].

از آنجایی که نمی توان جریان سیال در اسکلت سلولی را مستقیماً مورد بررسی قرار داد (چون مارکرهای فلئورسنت آن قدری کوچک نیستند که از منافذ شبکه اسکلت سلولی عبور کنند)، Keren و همکارانش در سال ۲۰۰۹ یک معادله ی واکنش - انتشار - جریان برای ذرات بی اثر موجود در پای لایه نوشتند؛ بدین صورت که ذرات فلئورسنت کوانتومی مانند ذرات بی اثر پای لایه با یک جریان آهسته که منشأ آن جریان سیتوزولی بود شروع به حرکت کرده و توزیع فضایی خاصی پیدا کردند [۷]. آن ها پراکنش این ذرات کوانتومی را تحلیل کرده و اطلاعات آن را با پراکنش هایی که از قبل پیش بینی کرده بودند تطبیق دادند؛ اطلاعات به دست آمده به خوبی با پیش بینی های قبلی همخوانی داشت [۷].

شواهد تجربی حاکی از آن اند که در برخی سلول ها، جریان همرفتی مونومر های اکتین را به جلو می راند [۱۴]. به طور کلی تأثیر جریان سیال روی اسکلت سلولی غیرقابل چشم پوشی است و با توجه به آنکه شبکه اکتومیوزینی در یک بازه زمانی نسبتاً طولانی، به صورت سیال قلمداد می شود، منطقی ترین روش برای تدوین و فرمول بندی مسئله مکانیک سلول این است که از نظریه جریان دوفازی (ویسکوز - متخلخل) استفاده کنیم [۹].

Segel و Drew اولین فرمول بندی مربوطه را در سال ۱۹۷۷ ارائه دادند [۱۵]؛ اگرچه اعتبار عملی و توسعه کاربردی این تدوین توسط Micah Dembo اثبات گردید. Dembo و همکارانش مفاهیم انقباض فعال، تحریکات تورمزا و کشش غیرفعال میان اسکلت سلولی و سوبسترا را در معادلات استاندارد نیرو، به همان ظرافت که اصطلاحات واکنش های شیمیایی در معادلات پایستگی جرم موجودند، گنجانده اند [۱۶]. Dembo و Harlow در سال ۱۹۸۹ با حل معادلات نظریه ویسکوز - متخلخل نشان دادند که انقباضات اسکلت سلولی در عقب و جنب سلول، به آرامی سیتوزول را به عقب می کشد و سپس سیال به سرعت به جلو جریان پیدا می کند که این جریان در امتداد مرکز سلول شبیه به یک فواره است؛ این نوع پویایی قبلاً در نوعی کپک قارچی به نام *Pbysarum* مشاهده شده بود [۱۷].

البته نظریه ویسکوز - متخلخل محدود به اساس اکتینی نمی شود؛ سلول های اسپرم نامتود از پروتئین دیگری به نام Major Sperm Protein موسوم به MSP به جای اکتین استفاده می کنند و جالب اینجاست به جز این پروتئین هیچ موتور مولکولی دیگری برای ایجاد حرکات خزنده در این سلول ها وجود ندارد. Zajac و همکارانش همچنین معادلات نظری ویسکوز - متخلخل را هم برای انقباض ژل MSP و هم برای توجیه مکانیک سیتوزول حل کردند [۱۸]. آن ها فرض کردند که غشای سلول نسبت به آب نفوذپذیر است؛ با این حساب، حل معادلات مذکور نشان داد که در چارچوب سلول، اسکلت سلولی به عقب می رود و سیتوزول را به دنبال خود می کشد؛ در نتیجه از لبه پیش برنده سلول آب به سلول تراوش می کند و از عقب سلول خارج می شود که این امر موجب به وجود آمدن یک فشار هیدرواستاتیکی زیاد در جلوی سلول می شود [۱۸]. با توجه به پیش بینی Zajac و همکارانش این فشار به اندازه ای هست که نیمی از نیروی انقباض را فراهم کند؛ نیم دیگر توسط پلیمریزاسیون MSP تأمین می شود [۱۸]. این نظریه توانست تقسیم خودبه خودی و تحرک سلول را پیش بینی کند؛ مدل دوفازی متخلخل همچنین در مکانیسم هایی نظیر سیتوکینز در سلول نیز مورد بهره برداری قرار گرفت [۱۹-۲۱].

#### ۵. مدل الاستیک - متخلخل؛ مدل صحیح پویایی سلول

در بازه های زمانی بلندمدت رفتار مکانیکی اسکلت سلولی به وسیله جریان ویسکوز کنترل می شود ولی مشخص نیست آن بازه های زمانی که در آن پاسخ ها و رفتارهای الاستیک کوتاه مدت شکل می گیرند چگونه سپری می شود و درک آن بستگی به این دارد که سیستم را چگونه در نظر بگیریم [۹]. شبکه اکتینی یک ترکیب از

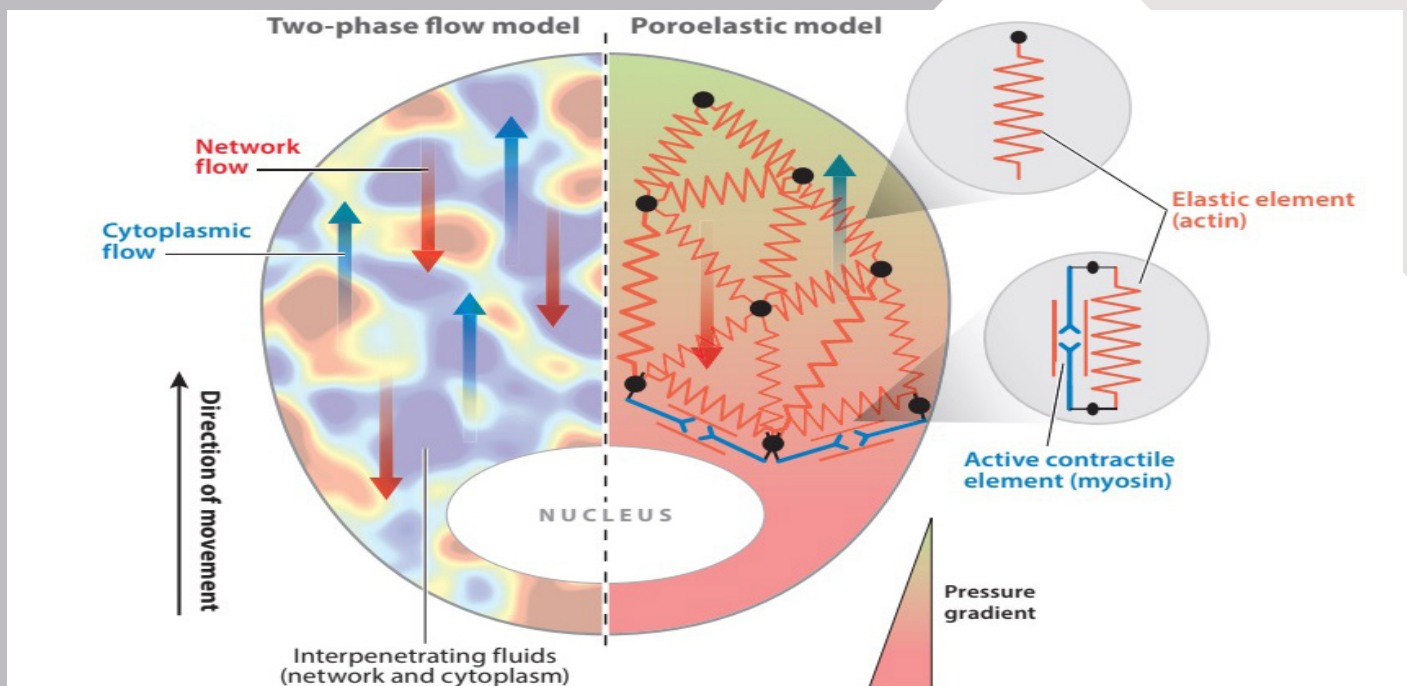
موج‌های انقباضی و تغییرات دوره‌ای در قدرت عوامل چسباننده، کلید اصلی حرکت است [۲۵]. کارهای نظری و تجربی روی مدل حباب، هیجان‌انگیزترین پیشرفت اخیر در رابطه با نظریه‌ی الاستیک-متخلخل است [۲۶، ۲۷]. در این پژوهش‌های پیشگام، کاربرد موضعی داروهای مهارکننده‌ی میوزین مورد استفاده قرار گرفت تا نشان دهد که فشار هیدرواستاتیکی ایجادشده به واسطه‌ی انقباض، در واقع حباب موضعی ایجاد می‌کند؛ علت این امر آن است که فشار در بازه‌های زمانی و طولی مربوط به تحرک، تعادل پیدا نمی‌کند [۲۶، ۲۷].

در واقع مدل پیشنهادی آن بود که اسکلت سلولی، یک اسفنج الاستیک و مملو از سیال است که فشار هیدرواستاتیکی در آن فوراً پخش نمی‌شود [۲۶، ۲۷]. Rusenbeluth و همکاران در سال ۲۰۰۸ این نظریه را به صورت تجربی مورد آزمایش قرار دادند: آن‌ها با استفاده از یک میکروسکوپ اتمی موجب آماس سلول شدند و سپس جابجایی‌های حاصل را اندازه گرفتند [۲۸]. چیزی که آن‌ها مشاهده کردند یک پاسخ فوری بود که تعادل کندتری را با گذشت زمان و افزایش فاصله از محل آشفتگی در پی داشت؛ این تعادل وابسته به فاصله، می‌تواند با اختلال در شبکه اکتینی از بین برود [۲۸]. در واقع مدل‌سازی‌ها نشان دادند که نتایج آزمایشگاهی با مدل‌های سنتی مانند ویسکوالاستیک قابل توجیه نیستند؛ اما مطابق پیش‌بینی‌های توصیف الاستیک-

ساختارهای مختلف است که بعضی از آن‌ها تقریباً چند ثانیه و بعضی دیگر تقریباً چند دقیقه در فاز ویسکوزی قرار می‌گیرند؛ اگرچه مقیاس ثانیه‌ای مذکور، مربوط به برخی پدیده‌های سریع در بحث تحرک سلولی است مانند تشکیل حباب [۹]. با این تفاسیر مکانیسم‌های الاستیک یا الاستوویسکوز شبکه اسکلت سلولی باید مورد بررسی قرار بگیرند.

حدود ۳۲ سال پیش در یک پژوهش نوآورانه Zhu و Shalak مدلی برای پای کاذب متحرک پیشنهاد دادند که در آن، پای کاذب را به عنوان یک شبکه متخلخل و جامد اکتینی در نظر گرفتند که منافذ متعددش با محلول آبی (سیال) پر شده است [۲۲]. بر طبق این فرضیه، نیروهای به وجود آورنده‌ی بازشدگی و کشش در سلول، توسط پلیمریزاسیون اکتین و ایجاد یک افت فشار در فاز سیالی موجود در رأس پای کاذب فراهم می‌شود (شکل ۳) [۲۲]. شیب فشار حاصل در امتداد پای کاذب منجر به حرکت فیلتراسیونی سیال از طریق ژل (با توجه به قانون داریسی) و همچنین مونومرهای اکتین به سمت لبه‌ی پیش برنده می‌شود [۲۲].

در چند سال اخیر پژوهش‌هایی جهت ارتقا مدل مرز غوطه‌ور برای مطالعه تحرک سلولی در چارچوب الاستیک - متخلخل صورت گرفته است [۲۳-۲۵]. Guy و همکارانش از این مدل برای شبیه‌سازی حرکت *Physarum* استفاده کردند؛ شبیه‌سازی‌ها آشکار کردند که تغییر فاز بین



**شکل ۳.** جریان‌های ویسکوز-متخلخل و الاستیک-متخلخل در پویایی سلول. در مدل جریان دوفازی (چپ)، هر دو فاز اسکلت سلولی (قرمز) و سیتوزولی (آبی) سیال‌هایی در نظر گرفته شده‌اند که در هم نفوذ کرده‌اند (سایه پس‌زمینه)؛ اما به طور کلی آن‌ها در خلاف جهت هم جریان دارند (پیکان‌های آبی و قرمز). در مدل الاستیک-متخلخل (راست)، شبکه اسکلت سلولی به عنوان یک شبکه گسترده از عناصر فبری کشسان در نظر گرفته شده است؛ به همراه اکتین (قرمز) و عناصر انقباض فعال به همراه میوزین (آبی تیره). سایه‌ی پس‌زمینه شیب فشار موجود در سیال اسکلت سلولی را نشان می‌دهد (قرمز فشار بالا و سبز فشار پایین) که باعث می‌شود اجزای سیال به سمت جلو جریان پیدا کنند (پیکان آبی)؛ در حالی که خود شبکه به سمت عقب جریان دارد (پیکان قرمز) [۹].

متخلخل بودند [۹]. لازم به یادآوری است که در توصیف الاستیک-متخلخل، هم شاهد انتشار سریع استرس از طریق فاز جامد (اسکلت سلولی) بودیم و هم شاهد پخش شدن بسیار کندتر تعادل فشار هیدرواستاتیکی در فاز سیال (سیتوزول) [۲۸].

## ۶. نتیجه گیری

تقریباً از دهه هفتاد میلادی، پدیده‌ی پویایی و تحرک در سلول‌های جانداران و همین‌طور بررسی نحوه‌ی تبادلات مختلف سلول‌های جانوران با محیط بین سلولی‌شان، مورد پژوهش و بررسی گسترده دانشمندان قرار گرفته که در این مطالعه‌ی مروری تا حد ممکن به موارد برجسته‌ی آن‌ها در ابعاد سلولی اشاره شد. در رابطه با مکانیک‌های درون سلولی هنوز هم با قطعیت نمی‌توان راجع به رفتارهای اسکلت سلولی، سیال سیتوزولی و برهم‌کنش میان آن‌ها نظر داد؛ چون آن‌ها رفتارهای بسیار گوناگونی از خود بروز داده‌اند که هنوز از نظر ریاضیاتی و محاسباتی مدل‌سازی نشده‌اند و مقوله‌ی پویایی و تحرک سلول را در حاله‌ای از ابهام قرار داده‌اند.

بالین‌همه، پیش‌بینی‌های مربوط به مدل الاستیک-متخلخل نسبت به دیگر مدل‌های ارائه‌شده، به مشاهدات آزمایشگاهی نزدیک‌تر بوده است و منطقی‌ترین توجیه را در رابطه پویایی ارائه داده است. اگرچه، هنوز نحوه عملکرد برخی موتورهای مولکولی موجود در شبکه اسکلت سلولی به‌طور کامل مشخص نیست؛ مثلاً مکانیسم رفتار چسبنده-لغزنده‌ی آن بخش از شبکه اسکلت سلولی که با لبه پیش‌برنده‌ی سلول در تماس است هنوز به‌طور کامل بررسی نشده است. به‌عنوان مثال در سال ۲۰۱۴ در یک مقاله از شبکه اسکلت سلولی به‌عنوان یک پلی‌الکترولیت نام‌برده شد [۲۹] که هنوز پژوهش‌های زیادی در این رابطه صورت نگرفته است. به‌طور کلی، مدل‌های ارائه‌شده برای توجیه مکانیک سلول لازم هستند اما کافی نیستند.

در کل می‌توان گفت فهم دینامیک سیالات بدن در زمینه‌های گوناگون از جمله موارد پزشکی دارویی از اهمیت بسیاری برخوردار است.

- [1] Iskratsch T, Wolfenson H, Sheetz MP. 2014. Appreciating force and shape: the rise of mechanotransduction in cell biology. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 15(12):825–33.
- [2] Tinevez JY, Schulze U, Salbreux G, Roensch J, Joanny JF, Paluch E. 2009. Role of cortical tension in bleb growth. *PNAS* 106(44):18581–86.
- [3] Charras GT, Yarrow JC, Horton MA, Mahadevan L, Mitchison TJ. 2005. Nonequilibrium of hydrostatic pressure in blebbing cells. *Nature* 435(7040):365–69.
- [4] Paluch EK, Raz E. 2013. The role and regulation of blebs in cell migration. *Curr. Opin. Cell Biol.* 25(5):582–90.
- [5] Bergert M, Chandross SD, Desai RA, Paluch E. 2012. Cell mechanics control rapid transitions between blebs and lamellipodia during migration. *PNAS* 109(36):14434–39.
- [6] Stroka KM, Jiang H, Chen SH, Tong Z, Wirtz D, et al. 2014. Water permeation drives tumor cell migration in confined microenvironments. *Cell* 157(3):611–23.
- [7] Keren K, Yam PT, Kinkhabwala A, Mogilner A, Theriot JA. 2009. Intracellular fluid flow in rapidly moving cells. *Nat. Cell Biol.* 11(10):1219–2.
- [8] Petrie RJ, Koo H, Yamada KM. 2014. Generation of compartmentalized pressure by a nuclear piston governs cell motility in a 3D matrix. *Science* 345(6200):1062–65.
- [9] Mogilner & Manhart 2016. Intracellular Fluid Mechanics: Coupling Cytoplasmic Flow with Active Cytoskeletal Gel. FL50CH14-Mogilner ARI.
- [10] Strychalski W, Guy RD. 2012. A computational model of bleb formation. *Math. Med. Biol.* 30(2):115–30.
- [11] Lim FY, Chiam KH, Mahadevan L. 2012. The size, shape, and dynamics of cellular blebs. *Europhys. Lett* 100(2):28004.
- [12] Lim FY, Koon YL, Chiam KH. 2013. A computational model of amoeboid cell migration. *Comput. Methods Biomech. Biomed. Eng.* 16(10):1085–95.
- [13] Hu J, Verkman AS. 2006. Increased migration and metastatic potential of tumor cells expressing aquaporin water channels. *FASEB J.* 20(11):1892–94.
- [14] Zicha D, Dobbie IM, Holt MR, Monypenny J, Soong DY, et al. 2003. Rapid actin transport during cell protrusion. *Science* 300(5616):142–45.
- [15] Cogan NG, Guy RD. 2010. Multiphase flow models of biogels from crawling cells to bacterial biofilms. *HFSP J.* 4(1):11–25.
- [16] Dembo M, Harlow F. 1986. Cell motion, contractile networks, and the physics of interpenetrating reactive flow. *Biophys. J.* 50(1):109–21.
- [17] Allen RD, Allen NS. 1978. Cytoplasmic streaming in amoeboid movement. *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.* 7(1):469–95.
- [18] Zajac M, Dacanay B, Mohler WA, Wolgemuth CW. 2008. Depolymerization-driven flow in nematode spermatozoa relates crawling speed to size and shape. *Biophys. J.* 94(10):3810–23.
- [19] Callan-Jones AC, Julicher F. 2011. Hydrodynamics of active permeating gels. *New J. Phys.* 13(9):093027.
- [20] Giomi L, DeSimone A. 2014. Spontaneous division and motility in active nematic droplets. *Phys. Rev. Lett.* 112(14):147802.
- [21] He X, Dembo M. 1997. On the mechanics of the first cleavage division of the sea urchin egg. *Exp. Cell Res.* 233(2):252–73.
- [22] Zhu CH, Skalak RI. 1988. A continuum model of protrusion of pseudopod in leukocytes. *Biophys. J.* 54(6):1115–37.
- [23] Lewis OL, Zhang S, Guy RD, del Amo JC. 2015. Coordination of contractility, adhesion and flow in migrating *Physarum amoebae*. *J. R. Soc. Interface* 12(106):20141359.
- [24] Strychalski W, Copos CA, Lewis OL, Guy RD. 2015. A poroelastic immersed boundary method with applications to cell biology. *J. Comput. Phys.* 282:77–97.
- [25] Guy RD, Nakagaki T, Wright GB. 2011. Flow-induced channel formation in the cytoplasm of motile cells. *Phys. Rev. E* 84(1):016310.
- [26] Charras GT, Coughlin M, Mitchison TJ, Mahadevan L. 2008. Life and times of a cellular bleb. *Biophys. J.* 94(5):1836–53.
- [27] Mitchison TJ, Charras GT, Mahadevan L. 2008. Implications of a poroelastic cytoplasm for the dynamics of animal cell shape. *Semin. Cell Dev. Biol.* 19(3):215–23.
- [28] Rosenbluth MJ, Crow A, Shaevitz JW, Fletcher DA. 2008. Slow stress propagation in adherent cells. *Biophys. J.* 95(12):6052–59.
- [29] Janmey PA, Slochow DR, Wang YH, Wen Q, Ebers A. 2014. Polyelectrolyte properties of filamentous biopolymers and their consequences in biological fluids. *Soft Matter* 10(10):1439–49.



# مکانیسم عمل کرونا ویروس

باقر دوائیل

دانشجوی دکتری بیوفیزیک، مرکز تحقیقات بیوشیمی و بیوفیزیک دانشگاه تهران

## ۱. مقدمه

دیگر از جمله بریتانیا و فرانسه منتقل شد. هر دو گونه یادشده ویروس کرونا جهش‌های متعددی را به خصوص در بخش سنبله پروتئینی پشت سر گذاشته‌اند، که این امر سبب می‌شود با سرعت بیشتر جذب گیرنده‌های سلولی شوند و سلول‌های بیشتری را درگیر کنند.

جدیدترین جهش اتفاق افتاده برای ویروس، کرونای هندی است که حاوی ۱۱ جهش است که همزمانی دو جهش ژنتیکی از بین آن‌ها مخصوص این واریانت است که سبب تغییر پروتئین S ساختار ژنومی ویروس شده و این موضوع موجب شده تا ویروس به احتمال فراوان بتواند سیستم ایمنی بدن را دور بزند.

سویه هندی ویروس کرونا شامل ۲ موتاسیون همزمان است که یک جهش سبب سرعت انتشار ویروس شده و موتاسیون دوم موجب مقاومت بیشتر و فرار از سیستم ایمنی بدن شده است.

## ۳. مکانیسم عمل کووید-۱۹

بیماری کووید-۱۹ یک عفونت ویروسی است که می‌تواند از طریق استنشاق یا بلعیدن قطرات ویروسی در نتیجه سرفه و عطسه و لمس سطوح آلوده به ویروس منتقل شود.

ژنوم کروناویروس متشکل از ۳۰۰۰۰ نوکلئوتید می‌باشد. ساختمان کرونا ویروس متشکل از چهار نوع پروتئین، پروتئین نوکلئوکپسید (N)، پروتئین‌های غشایی (M)، پروتئین‌های اسپایک (S) و پوشش پروتئینی (E) به همراه تعدادی پروتئین غیرساختاری (nsP) می‌باشد (شکل ۱). کپسید پوسته پروتئینی می‌باشد، در داخل کپسید نوکلئوکپسید یا پروتئین N قرار دارد که به RNA تک رشته‌ای مثبت متصل است که به ویروس اجازه اتصال به سلول انسانی و تبدیل آن به کارخانه تکثیر ویروس را می‌دهد. پروتئین N ژنوم RNA ویروس را پوشانده و نقش مهمی در تکثیر و رونویسی آن دارد. این پروتئین از انتهای آمینی خود (N ترمینال) به ژنوم ویروس متصل بوده و فرایند رونویسی و همانندسازی ژنوم ویروس را پردازش می‌کند. این فرایند یکی از ابهامات اصلی محققین در طراحی و توسعه داروهای موثری است که می‌توانند با مانعیت از اتصال انتهای آمینی پروتئین N با تک رشته RNA رونویسی و تکثیر ویروس را متوقف کنند. سارما و همکاران (۲۰۲۰) گزارش داده‌اند که ترکیبات دارویی تیوفیلین و پیریمیدون می‌توانند به عنوان مهارکننده‌ای برای اتصال انتهای آمینی پروتئین N با تک رشته RNA کرونا ویروس عمل کرده و بدین ترتیب آزمایشات راستی آزمایی جدیدی را آغاز کرده‌اند. پروتئین M در سطح ویروس فراوان است و اعتقاد بر این است که سازمان دهنده اصلی تجمعات کروناویروس می‌باشد. پروتئین S به

ویروس‌های کرونا از خانواده Coronaviridae و متعلق به راسته Nidovirales هستند. کرونا نشان‌دهنده سنبله‌های تاج مانند در سطح خارجی ویروس است. بنابراین، این ویروس‌ها را به خاطر داشتن تاج‌هایی در سطح خارجی خود (coron) کرونا ویروس نامگذاری کردند. این ویروس به شکل ذرات ریز کروی به قطر ۱۰۰ تا ۱۵۰ نانومتر هستند که در داخل ویروس، ژنوم آن که یک RNA تک رشته‌ای مثبت است، قرار دارد. مقصود از مثبت بودن RNA این است که قادر است به تنهایی عفونت‌زایی داشته باشد. اولین مرحله در آلوده کردن سلول میزبان، چسبیدن ویروس به سلول است. این مرحله بسیار مهم بوده و تعیین کننده تروپیسیم و شروع عفونت‌زایی ویروس است. پس از اتصال ویروس توسط پروتئین اسپایک S به سطح سلول، پوشش ویروس با غشا سطح سلول ادغام می‌شود که در نتیجه آن انتقال ژنوم RNA ویروس به سیتوپلاسم سلول میزبان اتفاق می‌افتد. ویروس کرونا به علت داشتن پوشش لیپیدی نسبت به ترکیب‌های آلی مانند اتر، کلروفرم، استن، بنزن، صابون و پاک‌کننده‌ها حساس است و این مواد باعث حل کردن و پارگی پوشش لیپیدی ویروس و جلوگیری از عفونت‌زایی آن می‌شوند. الکل نیز با دناتور و غیرفعال کردن پروتئین‌های سطح ویروس باعث مهار ویروس می‌شود.

## ۲. گونه‌های جدید ویروس

همه ویروس‌ها جهش می‌یابند و این جهش هنگام تکثیر و با هدف سازگار شدن با محیط، روی می‌دهد. دانشمندان تاکنون جهش‌های متعددی را در نوع جدید ویروس کرونا مشاهده کرده‌اند که اغلب تبعاتی در شیوه مقابله با آن‌ها به همراه نداشته است؛ به عبارت دیگر اکثر این جهش‌ها قدرت و قابلیت انتشار ویروس را تغییر نمی‌دهند و جهش خنثی محسوب می‌شوند. این در حالی است که برخی از این جهش‌ها ممکن است مزیت‌های خاص و ویژه‌ای را برای زنده ماندن بیشتر نصیب ویروس کند، که از جمله آن‌ها بالابردن سرعت انتشار و انتقال است.

این ویژگی اواخر ماه سپتامبر سال ۲۰۲۰ در نوع جهش‌یافته‌ای از ویروس کرونا در جنوب شرق انگلستان مشاهده شد؛ کالج امپریال لندن این جهش را از نوع B117 ارزیابی کرده است که قابلیت انتشار بسیار بالایی دارد و پس از شناسایی در جنوب انگلیس به سرعت در سراسر انگلستان گسترش یافت و هم اکنون در ده‌ها کشور در سراسر جهان نیز شناسایی شده است.

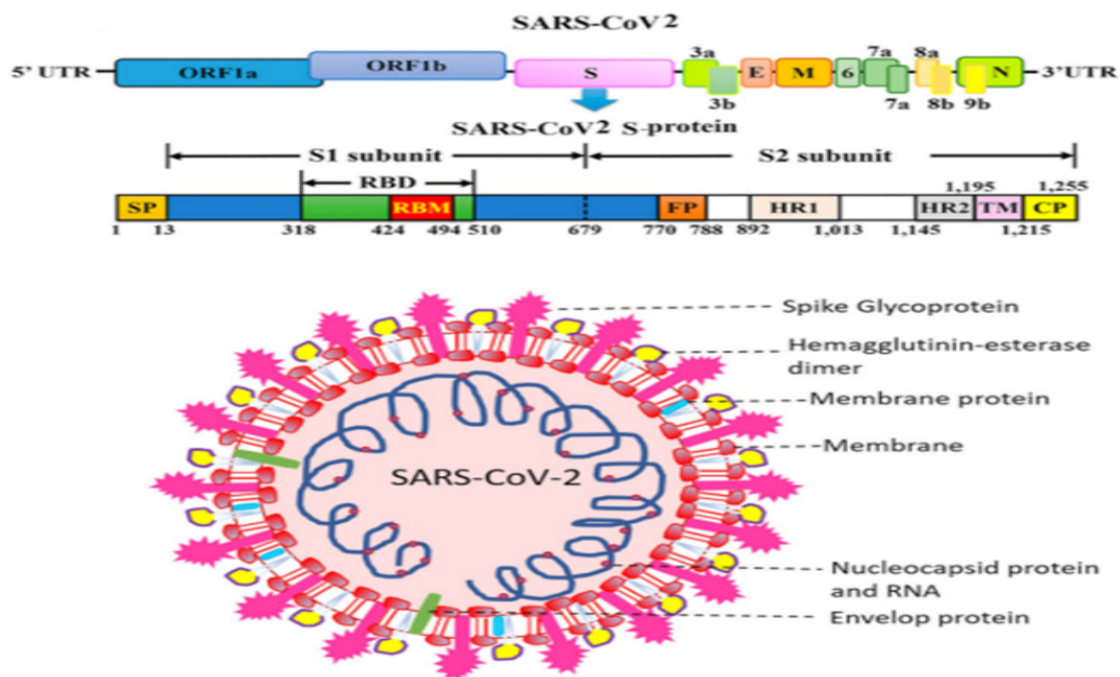
نوع دیگر از ویروس جهش‌یافته کرونا که شناسایی شده V2.501 نام دارد. این ویروس برای نخستین بار ماه اکتبر در آفریقای جنوبی شناسایی شد و پس از آن به چند کشور

در شکل ۲ مکانیسم ورود ویروس، بسته‌بندی RNA و تکثیر ویروس در سلول انسان نشان داده شده است. پروتئین اسپایک کروناویروس به گیرنده‌های آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین ۲ در سطح سلول‌های انسانی و بویژه سلول‌های بافت ریه متصل شده و امکان ورود ویروس به سلول میزبان را فراهم می‌کند. پروتئین S کروناویروس در دو محل واقع در مرز بین زیر واحدهای S1 و S2 توسط پروتئین‌های میزبان در معرض شکافتگی یا برش پروتئولیتیک قرار می‌گیرد. این عمل برای آزادسازی پپتید همجوشی لازم است. این رویدادها منجر به فعال شدن مکانیسم همجوشی غشایی می‌شود. یافتن آنتی‌بادی‌هایی که می‌توانند به ACE2 متصل شوند یک روش درمانی برای این بیماری می‌باشد که با ممانعت اتصال ویروس به میزبان از ورود ژنوم ویروس به درون سلول میزبان و در نتیجه تکثیر ویروس جلوگیری کرده باشد. به طور کلی پیشنهاد شده است که بعد از اندوسیتوز ویروس به داخل سلول انسانی و به محض ورود ویروس به سیتوپلاسم میزبان، کروناویروس از یک روش سه مرحله‌ای منحصر به فرد برای همجوشی غشا استفاده می‌کند که شامل: اتصال گیرنده‌ها و القای تغییرات کنفورماسیونی در گلیکوپروتئین اسپایک و به دنبال آن پروتئولیز کاتپسین L توسط پروتئین‌های داخل سلولی و در نهایت فعال شدن

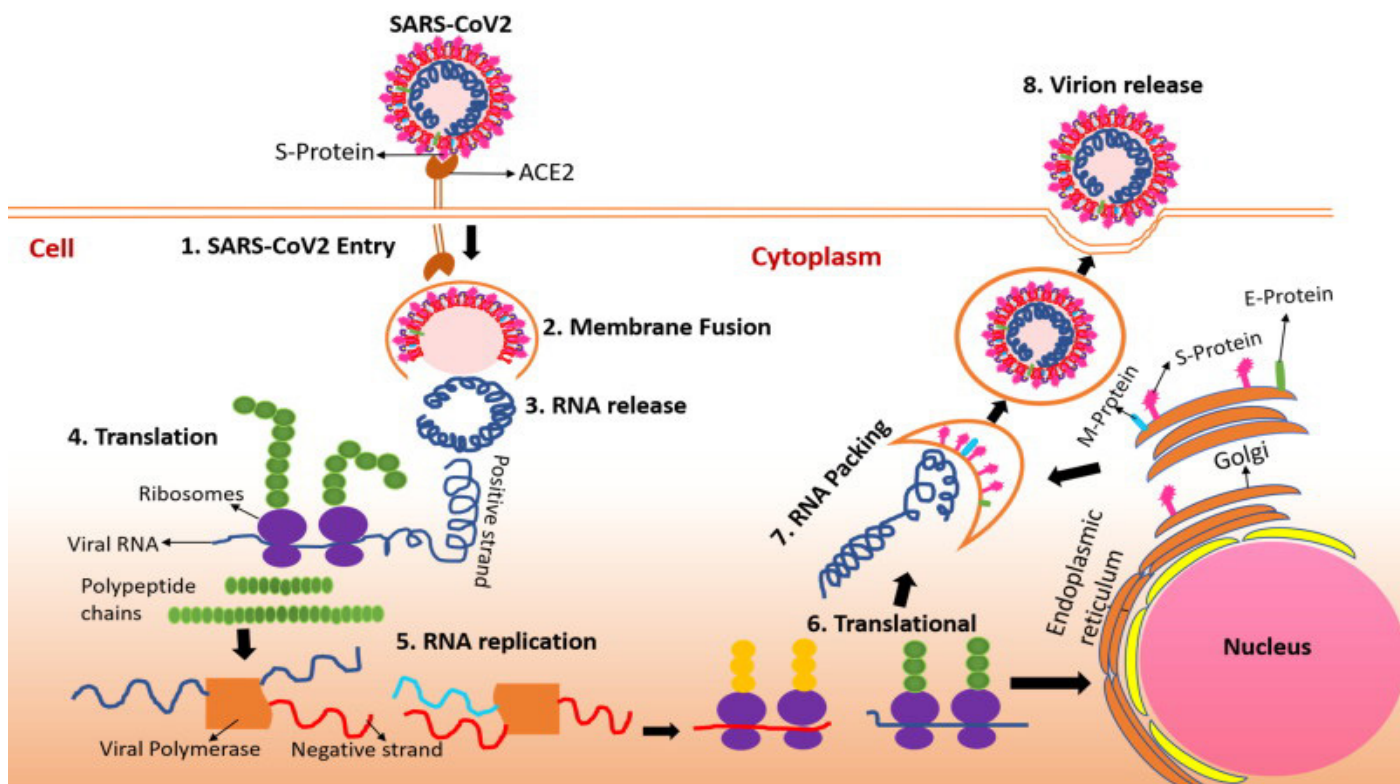
صورت یکپارچه در تمامی سطح ویروس حضور داشته و واسطه اتصال ویروس به گیرنده‌های سطح سلول میزبان و همجوشی بین غشای سلول ویروسی و میزبان است تا ورود ویروس به سلول میزبان را تسهیل کند.

پروتئین E یک پروتئین غشایی کوچک است که تقریباً از ۷۶ تا ۱۰۹ اسید آمینه است که نقش مهمی در فرایندهای تجمع ویروس، نفوذپذیری غشاء سلول میزبان و تعامل ویروس با سلول میزبان بر عهده دارد. یک پوشش چربی مواد ژنتیکی را محصور می‌کند. هم‌اگلوتینین استراز دایمر (HE) در سطح ویروس واقع شده است. پروتئین HE ممکن است در ورود ویروس نقش داشته باشد، اما برای همانندسازی نیازی به آن نیست علاوه بر این به نظر می‌رسد این پروتئین برای آلوده‌سازی سلول میزبان مهم است.

آزمایش‌های پیشرفته Cryo-EM ساختار کامل پروتئین اسپایک را نشان داده است. این گلیکوپروتئین از سه نوع زنجیره مشابه با ۱۲۷۳ اسید آمینه تشکیل شده است که با دو زیر واحد پروتئینی تعریف شده است، زیر واحد S1 و S2 که به ترتیب به شناسایی سلول و همجوشی غشای ویروسی و سلولی مرتبط هستند. فرآیند دوم از طریق تغییرات کنفورماسیونی پروتئین‌های مختلف رخ می‌دهد که هنوز مشخص نشده است.



**شکل ۱. الف)** نمایش شماتیک سازمان ژنوم و حوزه‌های عملکردی پروتئین S برای کووید-۱۹. از ترجمه RNA تک رشته‌ای کووید-۱۹ دو ژن بزرگ ORF1a و ORF1b ایجاد می‌شود که منجر به بیان ۱۶ پروتئین غیرساختاری (nsp1-nsp16) در ساختمان ویروس می‌شود. ژن‌های ساختاری منجر به بیان پروتئین‌های ساختاری نظیر نوکلئوکپسید (N)، پروتئین‌های غشایی (M)، پروتئین‌های اسپایک (S) و پوشش پروتئینی (E) می‌شوند. ژن‌های کمکی با سایه سبز رنگ مشخص شده است. پروتئین S از دو زیر واحد S1 و S2 تشکیل شده است که خود از بخش‌های دومین سیتوپلاسمی (CP)، پپتید همجوشی (FP)، ناحیه heptad repeat (HR)، ناحیه receptor-binding domain (RBD)، پپتید سیگنال دهنده (SP) و دومین ترانس ممبران (TM) تشکیل شده‌اند. ب) پروتئین‌های سطحی ویروس شامل نوکلئوکپسید، پروتئین‌های غشایی، پروتئین‌های Spike و پوشش پروتئینی در داخلی غشای دولایه قرار گرفته‌اند و RNA تک رشته‌ای به همراه نوکلئوکپسید در درون ویروس قرار دارد [۱].



شکل ۲. شکل شماتیک از نحوه ورود کروناویروس به سلول میزبان و رونویسی و همانندسازی آن [۷].

## منابع

- [1] Boopathi, S., A.B. Poma, and P. Kolandaivel, Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 2021. 39(9): p. 3409-3418.
- [2] Shereen, M.A., et al., COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of advanced research*, 2020. 24: p. 91.

مکانیسم همجوشی غشا در اندوزوم‌ها می‌باشد. یک مکانیسم دو مرحله‌ای متفاوت هم پیشنهاد شده است که در آن ویریون از طریق زیرواحد S1 به گیرنده‌های سطح سلول میزبان متصل شده و پروتئین اسپایک توسط پرتازهای میزبان شکسته می‌شود، سپس انتظار می‌رود همجوشی در pH پایین بین غشای هدف ویروس و میزبان از طریق زیر واحد S2 انجام شود. نهایتاً ماده ژنتیکی ویروس به طور کامل در سیتوپلاسم میزبان آزاد می‌شود و فرایندهای رونویسی و همانندسازی انجام می‌شود.

اعتقاد بر این است که کمپلکس رونویسی/همانندسازی تشکیل غشای دولایه را در درون سیتوپلاسم سلول میزبان القا می‌کند. به دنبال آن ژنوم RNA جهت تولید پروتئین‌های رپلیکاز از روی ژن‌های ORF 1a/b ترجمه می‌شود. این پروتئین‌ها از ژنوم به عنوان الگویی برای تولید RNA استفاده می‌کنند. پروتئین‌های ساختاری ویروس شامل پروتئین‌های S، M و E در سیتوپلاسم میزبان تولید شده و سپس وارد شبکه آندوپلاسمی شده و نهایتاً به دستگاه گلژی می‌رسند.

با تکمیل سایر بخش‌های ویروس و ایجاد یک ویروس کامل، سرانجام ویروس‌های جدید توسط فرایند آگروسیتوز به خارج از سلول میزبان منتقل می‌شوند که می‌توانند میزبان‌های جدیدی را درگیر کرده و روند تکثیر کروناویروس ادامه داشته باشد.



# نانو ذرات مغناطیسی آهن: انواع، روش‌های سنتز و کاربرد آن‌ها در زیست پزشکی

مرضیه دهقانی

دانشجوی دکتری بیوفیزیک، دانشگاه تربیت مدرس

## چکیده

فناوری نانو علمی گسترده است که با روش‌های متفاوت آن‌ها را دست‌کاری می‌کند، تا به درک صحیحی از توسعه مواد برای حل بسیاری از مشکلات پزشکی، کشاورزی، مهندسی، زیستی و شیمیایی دست پیدا کند. نانو یک میلیاردم متر است. نانو ذرات گروه بزرگی از نانومواد هستند که چندین سال است مورد توجه محققان قرار گرفته‌اند. نانو ذرات مغناطیسی معمولاً از عناصر مغناطیسی مانند آهن، نیکل، کبالت و اکسید آن‌ها تشکیل شده‌اند. انواع مختلف نانو ذرات مغناطیسی آهن شامل اکسیدهای آهن، فلزات خالص، فریت‌ها و آلیاژها می‌باشند. از این نانو ذرات در تحویل ژن، ترمیم بافت، ردیابی سلول‌ها، هایپر ترمی مغناطیسی، تحویل هدفمند دارو، تصویربرداری رزونانس مغناطیسی و ترانوستیک (علم کاربرد نانوسیستم‌ها در درمان هدفمند و تصویربرداری هم‌زمان بیماری‌ها) استفاده می‌شود. در این مقاله مروری به بررسی انواع نانو ذرات آهن، روش‌های سنتز، انواع پوشش‌های سطحی نانو ذرات و کاربردهای آن‌ها در زیست-پزشکی پرداخته شده است.

کلمات کلیدی: نانو ذرات مغناطیسی، هایپر ترمی، تحویل هدفمند دارو، تحویل ژن، ترانوستیک



نانوذرات مواد معدنی یا آلی در مقیاس نانو می‌باشند که قطر آن‌ها از ۱ تا ۱۰۰ نانومتر است. نانوذرات در مقایسه با مواد توده‌ای دارای ویژگی‌های منحصر به فردی هستند که آن‌ها را برای کاربردهای مختلف صنعتی و پزشکی جالب توجه می‌کند [۱]. نانوذرات مغناطیسی (MNPs)، گروهی از نانوذرات می‌باشند که می‌توانند تحت تأثیر یک میدان مغناطیسی خارجی قرار بگیرند. نانوذرات مغناطیسی، معمولاً از عناصر مغناطیسی مانند آهن، نیکل، کبالت و اکسیدهای آن‌ها تشکیل شده‌اند. به این دلیل که می‌توان نانوذرات مغناطیسی را تحت یک میدان مغناطیسی خارجی هدایت کرد از آن‌ها در تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI)، تحویل هدفمند دارو، تحویل ژن و مهندسی بافت بسیار استفاده می‌شوند [۲]. هنگامی که نانوذرات مغناطیسی با داروها و عوامل فعال زیستی، مانند پپتیدها و اسیدهای نوکلئیک کاربردی می‌شوند؛ سیستم‌های متمایزی را تشکیل خواهند داد که به موانع سلولی و بافتی نفوذ کرده و روش‌های درمانی و تشخیصی خاص را ارائه می‌دهند [۳]. به‌طور کلی، چالش برانگیزترین مسئله در استفاده از نانوذرات مغناطیسی انتخاب مواد و روش مناسب برای سنتز آن‌ها با ویژگی‌های شیمیایی و فیزیکی قابل تنظیم است. به‌منظور بهبود خصوصیات شیمیایی و فیزیکی نانوذرات مغناطیسی و مناسب ساختن آن‌ها برای کاربردهای مختلف، روش‌های مختلفی برای سنتز آن‌ها ایجاد شده است. خواص مختلف نانوذرات مغناطیسی مانند ترکیب، اندازه، شکل و شیمی سطح را می‌توان با استفاده از روش‌های سنتزی مناسب تعدیل کرد [۴]. به‌منظور استفاده از نانوذرات مغناطیسی در کاربردهای زیست‌پزشکی، باید این نانوذرات از مواد غیر سمی تولید شوند. همچنین، این نانوذرات باید به‌اندازه کافی کوچک باشند تا بتوانند از طریق سیستم‌های مویرگی بافت‌ها عبور کنند. برای کنترل ویژگی‌های دینامیکی نانوذرات مغناطیسی در رگ‌های خونی با میدان مغناطیسی خارجی، این نانوذرات باید از مغناطش بالایی برخوردار باشند [۵]. در این مقاله مروری به بررسی انواع نانوذرات مغناطیسی، روش‌های سنتز، انواع پوشش‌های سطح نانوذرات و کاربردهای آن‌ها در زیست‌پزشکی پرداخته شده است.

## ۲. انواع نانوذرات مغناطیسی آهن

### ۲.۱. نانوذرات فلزی

از نانوذرات فلزی می‌توان به نانوذرات خالص آهن [۶] اشاره کرد. سمیت نانوذرات آهن و همچنین اکسید آهن بسیار کم است؛ اما تمایل به اکسید شدن نانوذرات آهن، کاربردهای این نانوذرات را در زیست‌پزشکی محدود می‌کند [۸، ۹]. برای حل این مشکل، نانوذرات آهن را با

### ۲.۲. اکسیدها

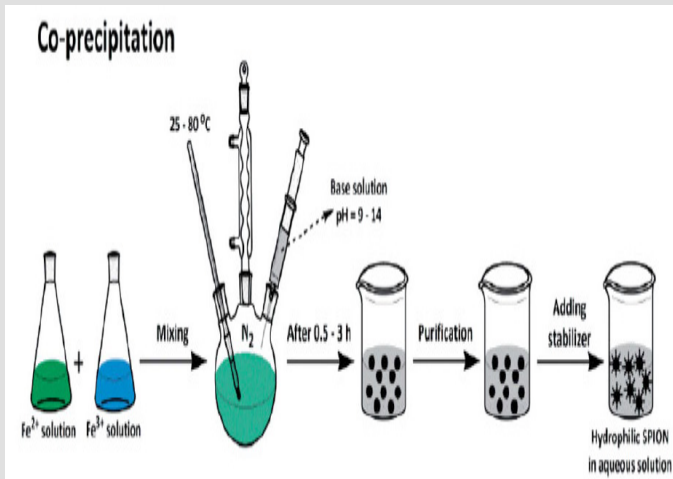
نانوذرات اکسید آهن (IONPs)، ترکیبات شیمیایی هستند که به شکل‌های مگهمیت ( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ )، مگنتیت ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )، هماتیت ( $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ) و وستیت (FeO) موجود می‌باشند [۱۱]. نانوذرات ابر پارامغناطیس اکسید آهن (SPION) مثل مگهمیت  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  یا مگنتیت ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) به دلیل سمیت کم، سازگاری زیستی بالا، سنتز ساده و کم‌هزینه و همچنین خاصیت ابر پارامغناطیس، در پژوهش‌های زیست‌پزشکی بسیار مورد استفاده قرار می‌گیرند [۱۲]. به‌طور کلی، مواد در مقیاس نانو، دارای خصوصیات نوری، مغناطیسی و الکتریکی جالبی می‌باشند که این خصوصیات را نمی‌توان در مواد توده‌ای یافت. این پدیده را می‌توان به‌عنوان اثر اندازه کوانتومی توصیف کرد. به همین علت است که نانوذرات اکسید آهن خصوصیات نوری، مغناطیسی و الکتریکی منحصر به فردی دارند. به‌عنوان مثال، نانوذرات  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  با اندازه در حدود ۲۰ نانومتر، دارای خاصیت ابر پارامغناطیس هستند [۱۳]. اگر اندازه این نانوذرات از ۲۰ نانومتر کمتر شود؛ ممکن است این خاصیت به سمت پارامغناطیس تمایل پیدا کند؛ بنابراین، کاهش اندازه نانوذرات باعث افزایش رفتار ابر مغناطیسی و کاهش رفتار فرو مغناطیسی خواهد شد [۱۴]. به‌طور کلی نانوذرات اکسید آهن، کاربردهای فراوانی در الکترونیک، پزشکی، انرژی، کشاورزی و بیوتکنولوژی دارند [۲۵-۱۵].

### ۲.۳. فریت‌ها

به‌طور کلی، واژه فریت برای توضیح گروهی از اکسیدهای مغناطیسی استفاده می‌شود که اکسید آهن ماده اصلی تشکیل‌دهنده آن‌ها است. فریت‌ها از نظر ظاهری سیاه یا خاکستری تیره و از نظر فیزیکی شکننده و سخت هستند [۲۶]. اولین فریت طبیعی شناخته‌شده برای مردم باستان مگنتیت  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  یا سنگ آهن ربا بود [۲۷]. فرمول کلی فریت‌ها  $M\text{Fe}_2\text{O}_4$  می‌باشد که M فلز دو ظرفیتی مانند: Cu، Zn، Mn، Co، Mg و Ni است [۲۸]. به‌طور کلی، نانوذرات فریت (FNPs) به گروه گسترده‌ای از نانوذرات مغناطیسی (MNPs) تعلق دارند و به دلیل کاربردهای گسترده‌ای که در زمینه‌های مختلف دارند از زیست‌پزشکی تا صنعت، بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند [۲۹].

نانوذرات کبالت فریت  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ ، به دلیل خواص فیزیکی، شیمیایی و مغناطیسی خود به یک ماده امیدوارکننده در نانوپزشکی تبدیل شده است. هنگامی که اندازه نانوذرات کبالت فریت از ۱۰ نانومتر کوچک‌تر شود؛ رفتار ابر پارامغناطیس را از خود بروز می‌دهند. از نانوذرات کبالت فریت در تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI)، تحویل

حلال می‌توانند؛ تأثیرات مهمی بر شکل، ترکیب و اندازه نانو ذرات داشته باشند [۳۸، ۳۹]. به‌عنوان مثال به‌منظور دستیابی به نانو ذرات  $Fe_3O_4$  خالص، مقدار  $pH=14$  و نسبت  $Fe^{2+}/Fe^{3+}$  باید ۱:۲ باشد [۴۰]. درست است که این روش بسیار ساده و کارآمد می‌باشد؛ اما معمولاً نانو ذرات حاصل‌شده در این روش مونودیسپرس (دارای توزیع اندازه ذره‌ای یکسان) نیستند. شکل ۱، مراحل روش هم رسوبی را نشان می‌دهد [۴۱].



شکل ۱. روش هم رسوبی در سنتز نانو ذرات اکسید آهن [۴۱].

### ۲.۳. روش تخریب حرارتی

نانو ذرات اکسید آهن با کنترل زیاد بر اندازه، شکل و میزان تبلور را می‌توان از طریق تخریب حرارتی پیش‌سازهای آهن در حلال‌های آلی با نقطه‌جوش بالا در حضور سورفاکتانت‌های تثبیت‌کننده تهیه کرد [۴۲]. در این روش از سورفاکتانت‌های آمفی‌فیلک مثل اسیداولئیک، اسیدهای چرب، هگزا دسیل آمین و اولیل آمین استفاده می‌شود. از یک‌طرف، دمای بالای واکنش و وجود سورفاکتانت در محیط منجر به نمونه‌های باکیفیت بالا از نظر پراکندگی اندازه و تبلور می‌شود.

از طرف دیگر، به دلیل استفاده از مواد شیمیایی سمی، مانند کلروفرم، هگزان و پنتاکربنیل آهن، این روش سازگار با محیط‌زیست نیست. به‌علاوه، به دلیل وجود یک پوشش آب‌گریز بر روی سطح نانو ذرات مغناطیسی، یک مرحله اضافی اصلاح سطح برای به دست آوردن نانو ذرات زیست‌سازگار و قابل پخش در آب، برای کاربردهای زیست‌پزشکی موردنیاز است.

هنگام استفاده از روش تخریب حرارتی برای سنتز نانو ذرات ابر پارامغناطیس اکسید آهن، کنترل شکل و اندازه نانو ذرات به شدت به زمان واکنش، دمای واکنش و نسبت پیش ماده به سورفاکتانت بستگی دارد. شکل ۲، مراحل روش تخریب حرارتی در سنتز نانو ذرات اکسید آهن را نشان می‌دهد [۴۱].

هدفمند دارو، تشخیص پزشکی و هایپرترمی مغناطیسی استفاده می‌شود [۳۰].

نانوذرات نیکل فریت نیز دارای خاصیت ابر پارامغناطیس می‌باشند. نانوذرات زینک فریت ( $ZnFe_2O_4$ )، به دلیل سمیت پایین یون روی، کاربردهای فراوانی در پژوهش‌های زیست‌پزشکی دارند [۳۱]. علاوه بر فریت‌های ساده، فریت‌های مختلفی وجود دارد که در آن‌ها، بیش از یک عنصر به آهن افزوده شده است که به این نوع فریت‌ها، فریت‌های مختلط می‌گویند. به‌عنوان مثال، نانوذرات  $CoCuFe_2O_4$  یک نوع فریت مختلط می‌باشند که شکل نامنظمی دارند. این نانوذرات دارای خواص ضد میکروبی قوی می‌باشند [۳۲]. نانو ذرات Mg-Mn Ferrites نیز نوع دیگری از فریت مختلط می‌باشند که خاصیت ابر پارامغناطیس دارند و در درمان سرطان‌ها کاربرد فراوانی خواهند داشت [۳۳].

### ۲.۴. آلیاژها

گروه بعدی آلیاژهای فرو مغناطیسی مثل  $FeNi$ ،  $FePt$  و  $FeCo$  می‌باشند. از این نوع نانوذرات در زیست-پزشکی استفاده نمی‌شود. چون این نانوذرات تمایل به تجمع دارند و در نتیجه خطر آمبولی عروق در بیمار را افزایش می‌دهند. همچنین به دلیل سمی بودن نانو آلیاژهای حاوی  $Co$  و  $Ni$  از این نانو آلیاژها نمی‌توان در پژوهش‌های زیست‌پزشکی استفاده کرد [۳۴-۳۶].

### ۳. روش‌های سنتز نانوذرات مغناطیسی آهن

همان‌طور که اشاره شد؛ انواع مختلف نانوذرات مغناطیسی آهن شامل اکسیدهای آهن، فلزات خالص، فریت‌ها و آلیاژها می‌باشد. در دهه‌های گذشته، تحقیقات زیادی در مورد سنتز نانوذرات مغناطیسی انجام شده است. به‌ویژه در طول چند سال گذشته، بسیاری از نشریات به بررسی مسیریهای کارآمد، به‌منظور سنتز کنترل‌شده نانوذرات مغناطیسی پرداخته‌اند. امروزه، از روش‌های پلی ال، میکروامولسیون، هم رسوبی، تخریب حرارتی، هیدروترمال و سولوترمال، سونولیز، سل-ژل و زیستی به‌منظور سنتز نانو ذرات مغناطیسی استفاده می‌شود [۳۷].

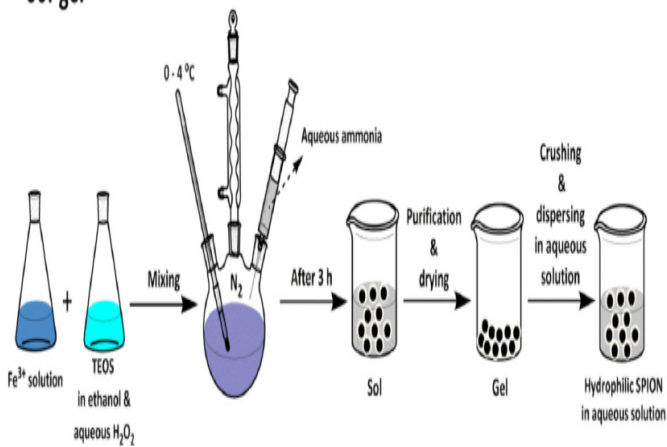
### ۳.۱. روش هم رسوبی

روش هم رسوبی، ساده‌ترین و کارآمدترین روش برای سنتز نانو ذرات اکسید آهن ( $Fe_3O_4$  و  $\gamma-Fe_2O_3$ ) می‌باشد. به‌طورکلی، در این روش از محلول‌های نمکی  $Fe^{2+}/Fe^{3+}$  استفاده می‌شود. همچنین در این روش از یک ماده رسوب‌دهنده نیز استفاده می‌شود. ماده رسوب‌دهنده، معمولاً محلول آبی آمونیاک، هیدروکسید یا کربنات سدیم است. نسبت  $Fe^{2+}/Fe^{3+}$ ، مقدار  $pH$ ، دما و ماهیت

### ۴.۳. روش سل-ژل

معمولاً از روش سل-ژل، برای سنتز نانوذرات ابر پارامغناطیس اکسید آهن پوشش داده شده با سیلیکا استفاده می‌شود. بر این اساس، سل‌های کلوئیدی با استفاده از هیدرولیز و تغلیظ تترا اتیل ارتوسیلیکات در اتانول و محلول آبی  $H_2O_2$  ۳۰ درصد با محلول‌های  $Fe^{3+}$  حاصل می‌شود. سپس سل با واکنش شیمیایی یا حذف حلال تبدیل به ژل می‌شود تا شبکه سه‌بعدی اکسید آهن به دست آید. برای به دست آوردن نانو ذرات اکسید آهن، ژل تشکیل شده پس از خشک شدن و حذف حلال به یک مرحله خرد کردن اضافی نیاز دارد. افزودن سورفکتانت قبل از ژل شدن منجر به کاهش انرژی آزاد سیستم شده و در نتیجه منجر به تشکیل اکسیدهای آهن در اندازه نانو، بدون تشکیل شبکه سه‌بعدی می‌شود. با استفاده از روش سل-ژل می‌توان نانو ذرات مونودیسپرس را با بازده بالا و به‌سادگی سنتز کرد. باین حال، از آنجاکه روش سل-ژل در دمای اتاق انجام می‌شود؛ برای دستیابی به ساختارهای بلوری موردنظر، عملیات حرارتی بیشتری لازم است. دما، pH حلال مورد استفاده و غلظت مورد استفاده از پیش سازهای نمک، پارامترهایی هستند که ساختار و خصوصیات ژل را تحت تأثیر قرار می‌دهند. ضخامت پوشش سیلیکا به‌طور معمول با کنترل مقدار تترا اتیل ارتوسیلیکات و آمونیاک تنظیم می‌شود [۴۵]. شکل ۴، روش سل-ژل در سنتز نانو ذرات اکسید آهن را نشان می‌دهد [۴۱].

### Sol-gel

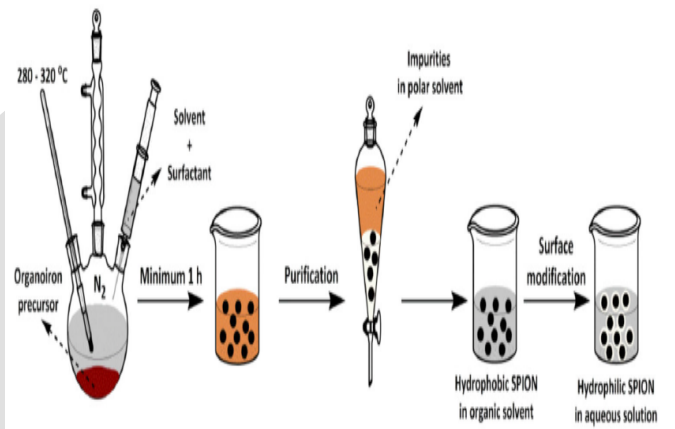


شکل ۴. روش سل-ژل در سنتز نانو ذرات اکسید آهن [۴۱].

### ۴.۵. روش هیدروترمال و سولوترمال

سنتز به روش هیدروترمال، به‌عنوان روشی بر اساس شکل‌گیری و رشد بلورها در اثر واکنش‌های شیمیایی و تغییرات قابلیت انحلال مواد معدنی در یک محلول آبی تحت دما و فشار بالا شناخته می‌شود [۴۶]. روش سولوترمال با روش هیدروترمال تفاوت دارد. بدین ترتیب که در روش سولوترمال به‌جای آب به‌عنوان حلال، از حلال‌های آلی

### Thermal decomposition

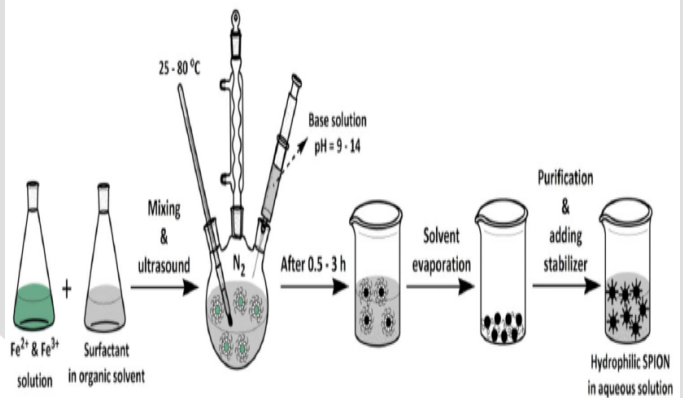


شکل ۲. روش تخریب حرارتی در سنتز نانو ذرات اکسید آهن [۴۱].

### ۳.۳. روش میکرومولسیون

روش میکرومولسیون شامل مخلوط کردن دو محلول، شامل سورفکتانت در حلال آلی و محلول آبی نمک‌های آهن می‌باشد. انواع مختلفی از سورفکتانت‌های آمفی‌فیلیک، مانند دی-اکتیل سدیم سولفوسوسینات، ستیل تری متیل آمونیوم برومید، سدیم دودسیل سولفات و پلی اتوکسیلات‌ها برای تشکیل سیستم‌های میکرومولسیونی میسار استفاده می‌شود [۴۳]. مزیت اصلی استفاده از روش میکرومولسیون برای تهیه نانوذرات ابر پارامغناطیس اکسید آهن این است که می‌توان با تغییر اندازه میسل‌ها، اندازه نانو ذرات را کنترل کرد. اشکال در سنتز نانو ذرات اکسید آهن با روش میکرومولسیون شامل این واقعیت است که دمای محدود واکنش منجر به ایجاد نانو ذرات با میزان تبلور و کارایی پایین خواهد شد. مشکلات مربوط به تأثیرات نامطلوب سورفکتانت‌های باقیمانده بر روی خواص نانو ذرات اکسید آهن از دیگر معایب روش میکرومولسیون می‌باشد [۴۴]. شکل ۳، روش میکرومولسیون در سنتز نانو ذرات اکسید آهن را نشان می‌دهد [۴۱].

### Microemulsion

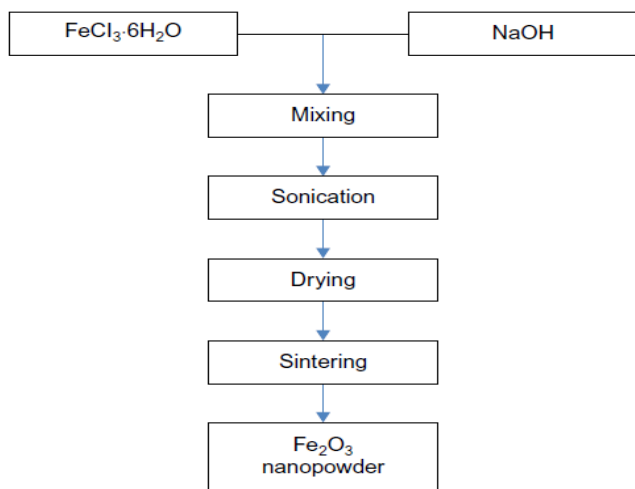


شکل ۳. روش میکرومولسیون در سنتز نانو ذرات اکسید آهن [۴۱].

بلوری و تقریباً یکدست در اندازه با هیدرولیز استات آهن در دی اتیلن گلیکول سنتز می‌شوند [۵۰].

### ۷.۳. روش سونولیز

اکسید آهن را می‌توان با تجزیه / سونولیز پیش‌سازهای فلزی سنتز کرد. در این روش، از پلیمرها و عوامل پوشش‌دهنده آلی به‌منظور محدود کردن رشد نانو ذرات استفاده می‌شود [۵۱]. تابش اولتراسونیک عمدتاً باعث ایجاد حفره در یک محیط آبی می‌شود؛ جایی که تشکیل، رشد و فروپاشی میکرو حباب‌ها اتفاق می‌افتد [۵۲]. به‌طور کلی، در روش سونولیز از امواج فراصوت برای انجام واکنش‌های شیمیایی استفاده می‌شود. اساس به وجود آمدن این روش بر پایه فرآیندی به نام حفره‌زایی است که موجب ایجاد دما و فشار موضعی خیلی زیاد (فشاری معادل ۱۸۰۰ kpa و دمای موضعی حدود ۵۰۰۰ درجه سانتی‌گراد) در محیط واکنش خواهد شد [۵۳]. القای حرارتی عمدتاً موجب سنتز نانو ذرات بلوری می‌شود؛ درحالی‌که القای فراصوت باعث سنتز نانو ذرات آمورف خواهد شد [۵۴]. شکل ۵، مراحل کلی سنتز نانو ذرات اکسید آهن را با روش سونولیز نشان می‌دهد [۵۲].



**شکل ۵.** مراحل کلی سنتز نانو ذرات اکسید آهن با روش سونولیز [۵۲].

**جدول ۱.** مقایسه روش‌های سنتزی پرکاربرد در سنتز نانو ذرات آهن [۳۷].

روش سنتز	ویژگی روش	دمای واکنش [°C]	زمان واکنش	نوع حلال	پوشش دهی نانوذرات	توزیع اندازه	کنترل شکل	بازده روش
هم رسوبی	خیلی ساده	۲۰-۹۰	دقیقه	آب	نیاز است. در طول یا بعد از واکنش اضافه می‌شود.	تقریباً محدود	خوب نیست	زیاد
تخریب حرارتی	پیچیده	۱۰۰-۲۲۰	چند ساعت روز	ترکیبات آلی	نیاز است. در طول واکنش اضافه می‌شود.	خیلی محدود	خیلی خوب	زیاد
میکروامولسیون	پیچیده	۲۰-۵۰	چند ساعت	ترکیبات آلی	نیاز است. در طول واکنش اضافه می‌شود.	تقریباً محدود	خوب	کم
هیدروترمال	ساده، در دما و فشار بالا	۲۲۰	چند ساعت حدود چند روز	آب- اتانول	نیاز است. در طول واکنش اضافه می‌شود.	خیلی محدود	خیلی خوب	متوسط

استفاده می‌شود. در این روش‌ها از اتوکلاو به‌منظور ایجاد و حفظ دما (۲۵۰-۱۳۰ درجه سانتی‌گراد) و فشار بالا (۴-۰/۳ مگاپاسکال) استفاده می‌شود. در این روش‌ها، پیش‌ماده‌ها آهن دو ظرفیتی (فروس) و آهن سه ظرفیتی (فریک) هستند. به‌عنوان رسوب‌دهنده از محلول‌های هیدروکسید سدیم، هیدروکسید تتراامیل آمونیوم و هیدرازین استفاده می‌شود. علاوه بر این، می‌توان از اشعه ماکروویو به‌منظور گرم کردن مخلوط استفاده کرد. در این صورت به این روش‌ها، روش ماکروویو هیدروترمال و یا ماکروویو سولوترمال می‌گویند. به‌طورمعمول، شکل، اندازه و توزیع اندازه ذرات به غلظت پیش‌ماده‌ها، دما و زمان فرآیند بستگی دارد. اندازه نانو ذرات حاصل شده با این روش معمولاً بین ۱۰ تا ۵۰ نانومتر است. زمان کوتاه اتوکلاو، دستیابی به نانو ذرات مونودیسپرس (دارای توزیع اندازه ذره‌ای یکسان) را ممکن می‌سازد [۴۷].

### ۶.۳. روش پلی ال

سنتز نانو ذرات به روش پلی ال، روشی است که در آن از الکل‌ها یا مخلوطی از الکل‌ها به‌عنوان حلال استفاده می‌شود. در سنتز نانو ذرات ابر پارامغناطیس اکسید آهن به روش پلی ال، از پلی اتیلن گلیکول استفاده می‌شود. پلی اتیلن گلیکول بانمک فریک برهمکنش می‌دهد. در این روش پلی اتیلن گلیکول نقش حلال، عامل رسوب‌دهنده و عامل پایدارکننده را نیز دارد. اندازه و ساختار نانو ذرات حاصل شده را می‌توان توسط شرایط واکنش یا حلال‌های استفاده‌شده، تنظیم کرد [۴۸]. سنتز نانو ذرات مگنتیت آب‌دوست را می‌توان با ترمولیز آهن ۳ استیل استونات در چهار پلی ال مایع انجام داد. این چهار پلی ال شامل دی اتیلن گلیکول، تری اتیلن گلیکول، تترا اتیلن گلیکول و پلی اتیلن گلیکول می‌باشد. اندازه متوسط ذرات بستگی به پلی ال مورد استفاده دارد. اندازه متوسط نانو ذرات از ۷ تا ۱۵ نانومتر متغیر است [۴۹]. نانو ذرات مغناطیسی با اندازه متوسط ۱۱ نانومتر، تقریباً کروی، کاملاً

### ۳.۸. روش زیستی

با استفاده از روش سنتز زیستی می‌توان نانو ذرات را به آسانی سنتز کرد. این نوع سنتزی زیست سازگار، غیر سمی، ساده و مقرون به صرفه است. از آنجاکه حفاظت از محیط زیست یک موضوع بسیار مهم است؛ سنتز نانو ذرات با روش سازگار با محیط زیست بسیار با اهمیت می‌باشد. اخیراً پیشرفت‌های زیادی در سنتز نانو ذرات فلزی با استفاده از عصاره گیاهان، میکروارگانیسم‌ها و منابع زیستی (بیوسنتز) حاصل شده است.

روش سنتز زیستی نانو ذرات آهن بسیار سازگار با محیط زیست است؛ اثرات سمی ندارد و همچنین به مواد شیمیایی گران قیمت نیز احتیاج ندارد؛ بنابراین سنتز نانو ذرات با استفاده از یک منبع زیستی (باکتری‌ها، قارچ‌ها و گیاهان) بسیار مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است [۵۵]. تاکنون از عصاره گیاهان مختلف به منظور سنتز نانو ذرات آهن استفاده شده است. به عنوان مثال از عصاره چای سبز *Camellia sinensis* برای سنتز نانو ذرات اکسید آهن استفاده شده است. پلی فنول‌های موجود در عصاره‌های گیاهی به عنوان منبع غنی از آنتی اکسیدان عمل می‌کنند که روند سنتز را کاتالیز خواهند کرد. نانو ذرات اکسید آهن سنتز شده با عصاره چای سبز توانایی تخریب رنگ‌های متیلن آبی و متیلن نارنجی را دارند.

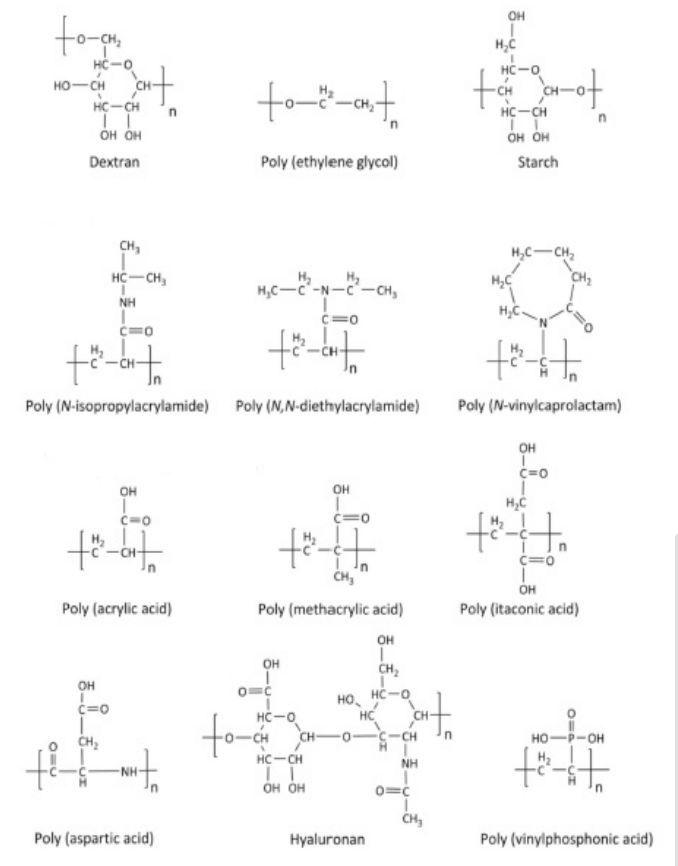
همچنین نانو ذرات اکسید آهن سنتز شده با استفاده از عصاره برگ *Dodonaea Viscosa* فعالیت ضد میکروبی در برابر سویه‌های مختلف بیماری‌زا را نشان می‌دهند [۵۶]. از میان روش‌های سنتزی ذکر شده؛ روش‌های تخریب حرارتی، هم رسوبی، میکروامولسیون و هیدروترمال بیش تر استفاده می‌شوند که در جدول ۱ این روش‌ها با یکدیگر مقایسه شده‌اند.

### ۴. انواع پوشش‌های سطح نانو ذرات آهن

نانو ذرات اکسید آهن با سطح بدون پوشش به دلیل جاذبه مغناطیسی قوی در میان ذرات و نیروهای واندروالس تمایل به تجمع دارند [۵۸]. به طور کلی، سطح نانو ذرات اکسید آهن، یا در حین آماده سازی یا پس از آن، با یک پوشش زیست سازگار اصلاح می‌شود. این کار برای تثبیت نانو ذرات اکسید آهن در محیط‌های بیولوژیکی، جلوگیری از اکسیداسیون احتمالی آن‌ها، بهبود سازگاری زیستی آن‌ها و اتصال مولکول‌های عملکردی مانند لیگاندها یا داروها انجام می‌شود. از پلیمرها [۵۹-۶۱]، اسیدهای چرب (اسید اولئیک، اسید استئاریک، اسید لوریک و دودسیل فسفونیک اسید) [۶۲-۶۶]، اسیدهای آمینه (مانند فیل آلانین، تیروزین، آرژنین، لیزین و سیستین) [۶۷-۶۹]، فلزات (مانند طلا، نقره و کادولینیوم) [۷۰-۷۲] و اکسیدها (مانند سیلیس و  $\text{TiO}_2$ ) [۷۳-۷۵] به منظور پوشش دهی نانو ذرات اکسید

آهن استفاده می‌شود. در بین این مواد، بدون شک پلیمرها محبوب‌ترین مواد برای پوشش دهی نانو ذرات اکسید آهن می‌باشند. در چند سال اخیر از چندین پلیمر طبیعی و مصنوعی مانند دکستران، ژلاتین، آلژینات، کیتوزان، نشاسته، آلبومین، کازئین، پلی اتیلن گلیکول، پلی وینیل پیرولیدون، پلی وینیل الکل، پلی دوپامین، پلی لاکتیک کواگلیکولیک اسید و دندیرمها به منظور پوشش دهی نانو ذرات اکسید آهن استفاده شده است [۷۶-۸۸].

در بین پوشش‌های مختلف پلیمری، پلی اتیلن گلیکول و دکستران بیشترین استفاده را دارند؛ احتمالاً به دلیل اینکه ماده‌ای بی خطر هستند و همچنین به دلیل اینکه به صورت داخل وریدی خیلی سریع توسط ماکروفاژهای کبد و طحال شناخته نمی‌شوند. چند نمونه از پوشش‌های پلیمری در شکل ۶ ارائه شده است [۴۱].

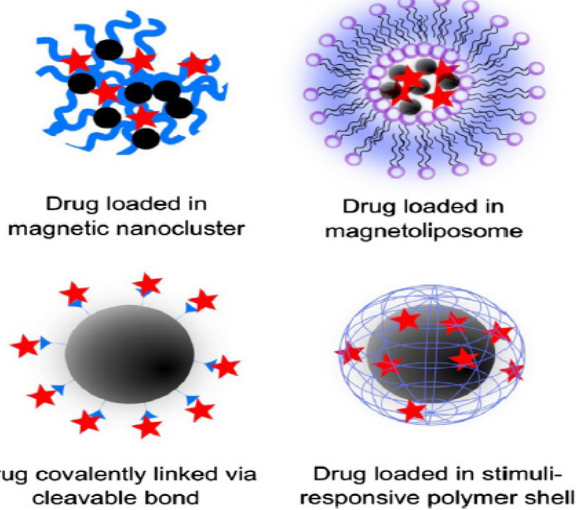


**شکل ۶.** نمونه‌هایی از پلیمرها که به عنوان پوشش سطحی نانو ذرات اکسید آهن استفاده می‌شوند [۴۱].

### ۵. کاربرد نانو ذرات مغناطیسی در زیست پزشکی

امروزه از فناوری نانو، به عنوان یک ابزار امیدوارکننده، برای تولید مواد جدید با خواص بهبودیافته و کاربردهای بالقوه در درمان سرطان استفاده می‌شود. به طور کلی، فناوری نانو در بسیاری از زمینه‌های علمی مانند شیمی، مهندسی، زیست‌شناسی و پزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرد و از نظر توانایی تشخیص سریع، تشخیص

بافت‌های سالم وارد می‌کنند؛ بنابراین، دارورسانی هدفمند، نسبت به درمان‌های قدیمی شیمی‌درمانی مزایای زیادی دارد. در واقع از نانو ذرات مغناطیسی برای غلبه بر این مشکلات استفاده می‌شود. به‌عنوان مثال، نانو ذرات ابر پارامغناطیس اکسید آهن  $\gamma$ - $Fe_2O_3$  و  $Fe_3O_4$ ، زیست سازگار، زیست‌تخریب‌پذیر و غیر سمی هستند. به دلیل این‌که نانو ذرات مغناطیسی، تحت تأثیر میدان مغناطیسی خارجی می‌باشند؛ می‌توان آن‌ها را در گردش خون، توسط اعمال یک میدان مغناطیسی خارجی کنترل و در نهایت می‌توان آن‌ها را به‌منظور رساندن دارو به یک ناحیه خاص در بدن بیمار هدایت کرد [۹۳]. تحویل هدفمند دارو به همان راحتی که به نظر می‌رسد ساده نیست. عوامل مختلفی از جمله زیست سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری، اندازه نانو ذرات، قدرت میدان مغناطیسی خارجی، خون‌رسانی و جریان خون عروقی، بر دارورسانی هدفمند تأثیر دارند. انواع مختلف نانو ذرات مغناطیسی که با داروهای مختلف بارگیری می‌شوند در شکل ۸ نشان داده شده است [۹۴].

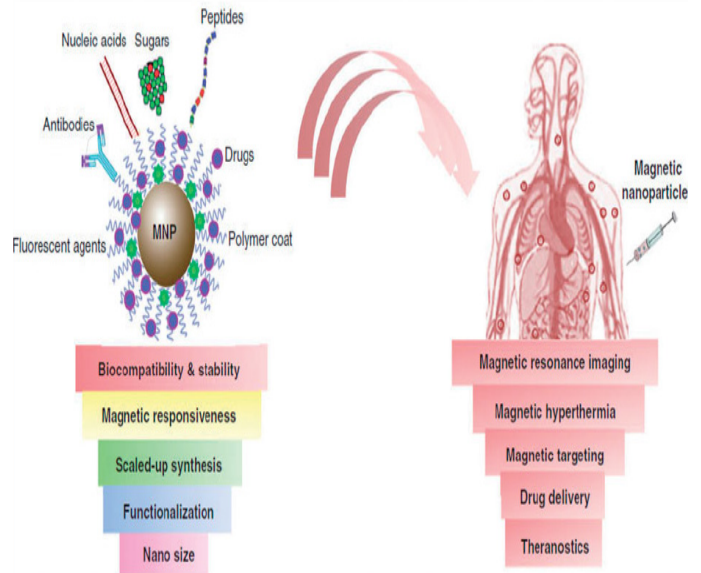


**شکل ۸.** نانو ذرات اکسید آهن و انواع مختلف آن‌ها که برای دارورسانی هدفمند استفاده می‌شود [۹۴].

## ۵.۲. هایپرترمی

هایپرترمی یا گرما درمانی، روشی است که در آن از گرما برای درمان سرطان استفاده می‌شود [۹۵]. اساس هایپرترمی مبتنی بر این واقعیت است که سلول‌ها (سرطانی و سالم) هنگام گرم شدن در محدوده ۴۱-۴۵ درجه سانتی‌گراد علائم آپوپتوز را نشان می‌دهند و در صورت گرم شدن بیش از ۵۰ درجه سانتی‌گراد نکروز دارند [۹۶]. علاوه بر این، سلول‌های تومور به دلیل میزان بالای متابولیسم، به گرما حساس‌تر می‌باشند که باعث می‌شود هایپرترمی به‌عنوان یک درمان امیدوارکننده سرطان در نظر گرفته شود. هایپرترمی را می‌توان با فرکانس رادیویی، امواج ماکروویو و لیزر ایجاد کرد؛ اما به دلایل زیر گرمایش مبتنی بر نانو ذرات مغناطیسی برتر است:

دقیق و درمان سرطان دارای پتانسیل بسیار خوبی است [۸۹]. ویژگی‌های نانو ذرات مغناطیسی شامل پایداری، زیست سازگاری و اندازه نانومتری می‌باشد؛ بنابراین از این نانو ذرات در هایپرترمی مغناطیسی، تحویل هدفمند دارو، تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) و ترانوستیک استفاده می‌شود. شکل ۷ خصوصیات منحصربه‌فرد نانو ذرات مغناطیسی اکسید آهن و کاربردهای آن‌ها در زیست پزشکی را نشان می‌دهد [۹۰].



**شکل ۷.** خصوصیات ویژه نانو ذرات مغناطیسی و کاربردهای آن‌ها در زیست-پزشکی [۹۰].

## ۵.۱. تحویل هدفمند دارو

ایده تحویل هدفمند دارو در اواخر سال ۱۹۷۰ مطرح شد [۹۱]. دو نوع دارورسانی هدفمند وجود دارد که شامل هدف‌گیری فعال و هدف‌گیری غیرفعال می‌باشد. در هدف‌گیری فعال، عامل درمانی یا حامل به بافت یا سلول مشخصی متصل می‌شود؛ ولی در هدف‌گیری غیرفعال عامل دارویی به همراه حامل به صورت غیرفعال به سلول و یا بافت هدف می‌رسد. به این ترتیب که در هدف‌گیری فعال آپتامرها، آنتی بادی‌ها و لیگاندها به سطح نانوذره متصل می‌باشند. به همین ترتیب، تحویل موضعی می‌تواند از طریق تزریق نانو ذرات مملو از دارو به‌طور مستقیم به ناحیه تومور حاصل شود [۹۲]. علاوه بر این، تحویل هدفمند دارو، یک روش درمانی جایگزین برای درمان چندین بیماری انسانی می‌باشد. داروهای شیمی‌درمانی از طریق سیستم گردش خون به ناحیه تومور منتقل می‌شوند. به محض ورود داروهای شیمی‌درمانی به سیستم زنده، سیستم بدن مکانیزمی را برای از بین بردن این داروها از طریق سیستم کلیوی آغاز می‌کند؛ بنابراین، دوز خاص دارو قادر به رسیدن به هدف (محل تومور) نیست؛ در نتیجه درمان بیماری دشوار می‌شود. همچنین داروهای شیمی‌درمانی آسیب‌های جدی به

الف) روشی غیرتهاجمی برای افزایش درجه حرارت سلول فراهم می‌کند.

ب) نانو ذرات مغناطیسی را می‌توان با استفاده از MRI ردیابی کرد، بنابراین، ترکیبی از رویکردهای تشخیصی و درمانی را می‌توان هم‌زمان باهم داشت (ترانوستیک).

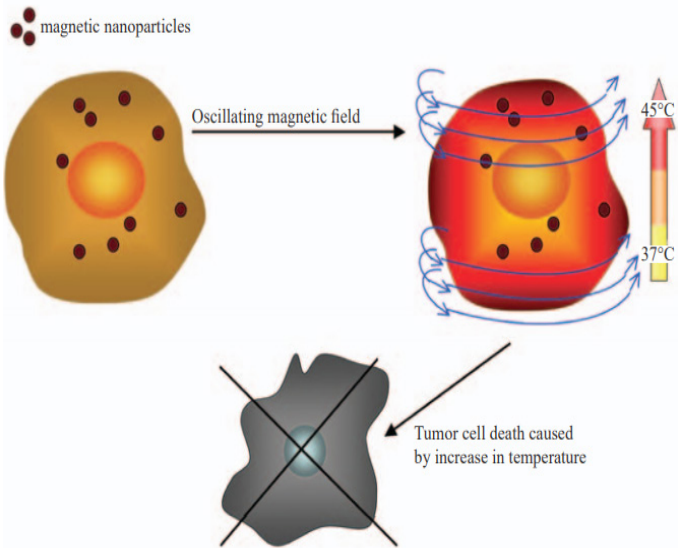
ج) نانو ذرات مغناطیسی می‌توانند عملکردی شوند و با انواع داروهای شیمی‌درمانی ترکیب شوند.

به‌طور کلی، اقدامات انجام‌شده برای هایپرترمی نانو ذرات مغناطیسی شامل انتقال نانو ذرات به تومورها و گرم شدن ناحیه تومور با استفاده از میدان‌های مغناطیسی متناوب برای دستیابی به دمای مطلوب است [۹۷]. مکانیسم گرمایشی نانو ذرات مغناطیسی بر اساس آسایش براونی (به علت چرخش فیزیکی خود ذرات است) و آسایش نیل (به علت چرخش ممان مغناطیسی در داخل ذرات است) می‌باشد [۹۸]. لازم به ذکر است که این مکانیزم حرارتی محدود به نانو ذرات مغناطیسی نیست؛ بلکه برای سایر مواد باقابلیت جذب مادون قرمز نزدیک، مانند نانو ذرات طلا یا نانولوله‌های کربنی نیز قابل استفاده است [۹۹].

به‌طور کلی، هایپرترمی سیال مغناطیسی، شامل تزریق مستقیم مایعات حاوی نانو ذرات مغناطیسی به تومورها است. نانو ذرات مغناطیسی هنگامی که در یک میدان مغناطیسی متناوب قرار می‌گیرند، گرما را پراکنده می‌کنند و تومورها را از بین می‌برند (شکل ۹) [۱۰۰].

شکل ۱۰. نانو ذرات اکسید آهن موجب افزایش تضاد در تصاویر MRI می‌شوند [۱۰۲].

شکل ۹. نمایش شماتیک هایپرترمی سیال مغناطیسی [۱۰۰].



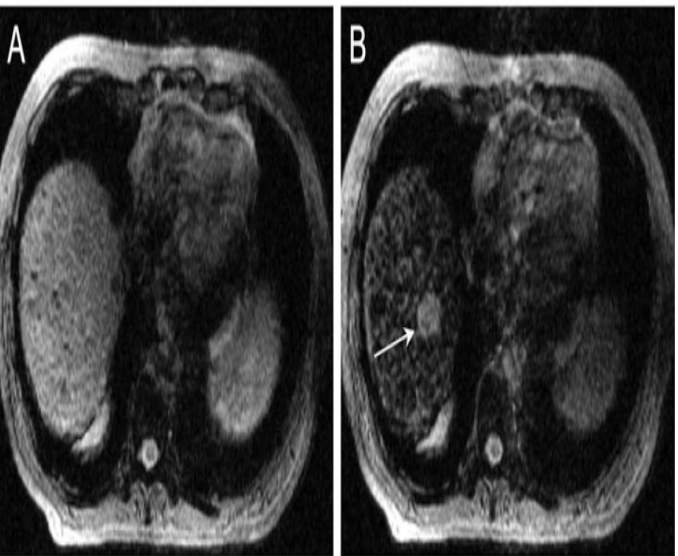
شکل ۹. نمایش شماتیک هایپرترمی سیال مغناطیسی [۱۰۰].

### ۵.۳. تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI)

تصویربرداری رزونانس مغناطیسی، یکی از پرکاربردترین و قدرتمندترین ابزارهای تشخیص بالینی غیرتهاجمی می‌باشد. در این روش، تصاویر بدون استفاده از پرتوهای یونیزان به دست می‌آیند؛ در نتیجه این روش باعث ایجاد عوارض جانبی مضر و ناخواسته نخواهد شد. تحقیقات

قابل توجهی در تصویربرداری رزونانس مغناطیسی، متمرکز بر ایجاد تضاد است که می‌تواند در ترسیم بین بافت سالم و بیمار تفاوت زیادی قائل شود. در چند سال اخیر، نانو ذرات ابر پارامغناطیس اکسید آهن به‌عنوان عوامل ایجاد کننده تضاد در MRI به‌طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. تضاد MRI در بافت های نرم به علت تفاوت در دانسیته پروتون، زمان آسایش اسپین-شبکه ( $T_1$ ) و زمان آسایش اسپین-اسپین ( $T_2$ ) پروتون ایجاد می‌شود. نانو ذرات ابر پارامغناطیس اکسید آهن با کاهش زمان  $T_2$  منجر به افزایش تضاد در MRI خواهند شد [۱۰۱].

شکل ۱۰. MRI کبد فرد مشکوک به کارسینوما را نشان می‌دهد. همان‌طور که اشاره شد؛ نانو ذرات ابر پارامغناطیس اکسید آهن موجب افزایش تضاد در تصاویر MRI می‌شوند. تصویر A قبل و تصویر B بعد از تزریق نانو ذرات اکسید آهن می‌باشد. ضایعه (که با پیکان نشان داده شده است) بعد از تزریق نانو ذرات اکسید آهن به‌وضوح قابل مشاهده است؛ این در حالی است که قبل از تزریق نانو ذرات اکسید آهن ضایعه اصلاً مشخص نیست [۱۰۲].



شکل ۱۰. نانو ذرات اکسید آهن موجب افزایش تضاد در تصاویر MRI می‌شوند [۱۰۲].

### ۵.۴. تحویل ژن

تحویل ژن به دلایل درمانی از طریق وکتورهای ویروسی یا غیر ویروسی حاصل می‌شود. وکتورهای ویروسی معمولاً به دلیل سمیت و پاسخ شدید سیستم ایمنی ترجیح داده نمی‌شوند. سیستم‌های غیر ویروسی، مانند تفنگ ژنی انتقال هیدرودینامیکی ژن الکتروپوریشن و سونوپوریشن برای انتقال ژن‌ها به‌اندازه کافی کارآمد نمی‌باشند [۱۰۳].

تاکنون از ژن درمانی به‌منظور درمان بیماری‌های ژنتیکی از جمله بیماری‌های نورودژنراتیو مثل هانتینگتون، پارکینسون و بیماری‌های نقص ایمنی مثل گرانولوماتوز مزمن و برخی

در روش دیگر، نانو ذرات اکسید آهن، در داربست‌های پلیمری ادغام شده‌اند تا خصوصیات مغناطیسی را تأمین و همچنین داربست‌هایی با خواص مکانیکی و زیستی بهبود یافته برای ترمیم و بازسازی بافت را ایجاد کنند [۱۱۲].

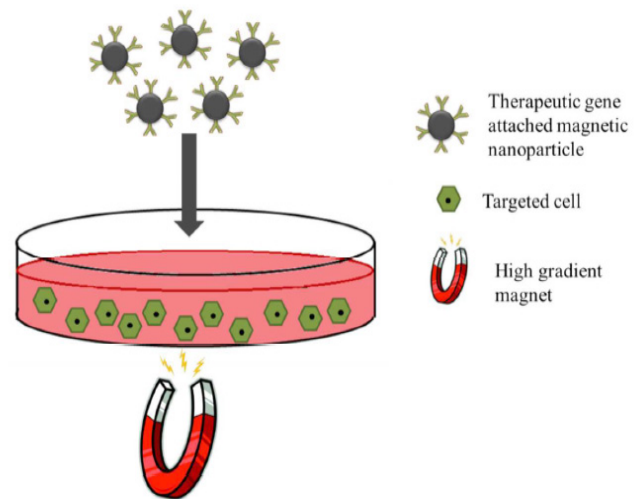
## ۵.۶. ردیابی سلول

یکی دیگر از کاربردهای نانو ذرات اکسید آهن مربوط به ردیابی سلول خاص می‌باشد. برای برچسب‌گذاری و ردیابی سلول‌ها در داخل بدن، باید مقدار کافی نانو ذرات مغناطیسی به داخل سلول وارد شود. در این حالت، ردیابی سلول می‌تواند با رزولوشن نزدیک به اندازه سلول حاصل شود.

به منظور افزایش جذب نانو ذرات اکسید آهن به داخل سلول، این نانو ذرات با برخی از پپتیدهای خاص عملکردی خواهند شد و یا این که با دندیرمها پوشانده می‌شوند. این فناوری معمولاً برای ردیابی سلول‌های بنیادی مورد استفاده قرار می‌گیرد و اخیراً برای ردیابی سلول‌های ایمنی و لنفوسیت‌های T نیز مورد استفاده قرار گرفته است [۱۱۳]. شکل ۱۲ مکانیسم ردیابی سلول را نشان می‌دهد. بدین ترتیب که سلول‌های بنیادی ابتدا با نانو ذرات اکسید آهن (در شرایط آزمایشگاهی) برچسب‌گذاری شده و سپس در یک میزبان مناسب وارد می‌شوند. در مرحله بعد با استفاده از MRI به صورت غیرتهاجمی تصویربرداری انجام می‌شود. منطقه حاوی سلول‌های برچسب‌گذاری شده (به عنوان مثال کلیه راست) به دلیل افزایش کنتراست منفی ناشی از تغییر در زمان آسایش پروتون‌های اطراف که ناشی از حضور نانو ذرات اکسید آهن است؛ قابل تشخیص می‌باشد [۱۱۴].

از سرطان‌ها، استفاده شده است [۱۰۴]. هدف از تحویل ژن شامل جایگزینی یا خاموش کردن ژن معیوب عامل بیماری می‌باشد [۱۰۵]. اخیراً از نانو ذرات مغناطیسی برای تحویل ژن استفاده شده است که به این روش ژن‌رسانی با میدان مغناطیسی می‌گویند. در این روش جدید، ژن‌درمانی با اتصال ژن‌های درمانگر به نانو ذرات مغناطیسی انجام می‌شود. به این صورت که نانو ذرات مغناطیسی از طریق آهن‌رباهای خارجی تحت میدان مغناطیسی بالا به سمت مکان‌های خاص قرار می‌گیرند (شکل ۱۱) [۱۰۵].

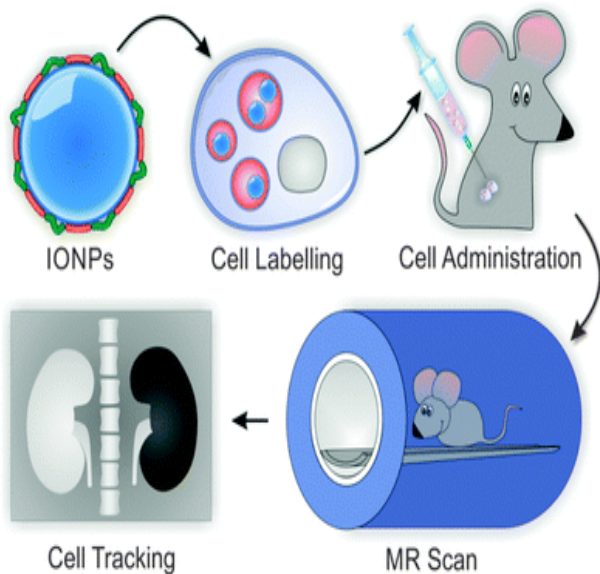
رها سازی ژن‌ها از نانو ذرات مغناطیسی می‌تواند از طریق تجزیه آنزیمی یا هیدرولیز پوشش پلیمری اطراف نانو ذرات انجام شود. در واقع نانو ذرات اکسید آهن به ابزاری نوید بخش برای انتقال ژن‌ها در مکان‌های هدف از طریق القای مغناطیسی با آهن‌ربا خارجی، تبدیل شده‌اند [۱۰۶].



شکل ۱۱. نمایش شماتیک تحویل ژن با واسطه نانو ذرات مغناطیسی در شرایط آزمایشگاهی [۱۰۸].

## ۵.۵. ترمیم بافت

برای التیام زخم خاص در بدن، باید بافت‌های محل آسیب دیده به هم متصل شوند و در اثر دمای بیش از ۵۵ درجه سانتی‌گراد، اتحاد بافت ایجاد شود [۱۰۹]. برای گرم کردن بافت‌ها، در حال حاضر از سیستم‌های لیزر استفاده می‌شود. با این وجود اشعه لیزر منجر به نکروز بافتی در ناحیه مورد استفاده خواهد شد [۱۱۰]. برای کاهش آسیب بافتی، می‌توان از لیزرهای کم توان استفاده کرد [۱۱۱]. به استفاده از نانو ذرات اکسید آهن در ترمیم بافت، Welding یا Soldering می‌گویند. در این روش، دو سطح بافتی به هم نزدیک شده و سپس به منظور ادغام بافت‌ها، نانو ذرات اکسید آهن در بین این دو سطح قرار می‌گیرند و مقدار گرمای مورد نیاز به سیستم شامل نانو ذرات - بافت اعمال می‌شود. در ترمیم بافت با نانو ذرات، استفاده از پوشش‌های طلا یا سیلیس به دلیل جذب زیاد نور، مطلوب می‌باشد. به این ترتیب، می‌توان از طول موج‌هایی که حداقل آسیب را به بافت‌ها می‌زنند و از لیزرهای کم توان استفاده کرد.



شکل ۱۲. ردیابی سلول‌های بنیادی با استفاده از نانو ذرات اکسید آهن و MRI [۱۱۴].



## ۶. نتیجه گیری

امروزه، نانوذرات آهن به دلیل ویژگی‌های منحصر به فرد خود بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند. انواع مختلف نانوذرات مغناطیسی آهن، شامل اکسیدهای آهن، فلزات خالص، فریت‌ها و آلیاژها می‌باشند. در میان انواع نانوذرات آهن، نانوذرات ابر پارامغناطیس اکسید آهن به دلیل داشتن خصوصیات ابر پارامغناطیسی، نسبت سطح به حجم بالا سمیت کم و زیست سازگاری اهمیت ویژه‌ای در پژوهش‌های زیست-پزشکی پیدا کرده‌اند.

از نانوذرات ابر پارامغناطیس اکسید آهن در ردیابی سلول، ترمیم بافت، تحویل ژن، هایپرترمی مغناطیسی، تحویل هدفمند دارو، تصویربرداری رزونانس مغناطیسی و ترانسستیک استفاده می‌شود. بدین ترتیب که می‌توان به منظور ردیابی سلول‌ها و به‌ویژه سلول‌های بنیادی و سلول‌های ایمنی از این نانوذرات استفاده کرد.

همچنین این نانو ذرات به ابزاری امیدبخش در تشخیص و درمان بیماری‌ها از جمله سرطان‌ها تبدیل شده‌اند. بدین ترتیب که استفاده از این نانو ذرات در تصویربرداری رزونانس مغناطیسی موجب کوتاه‌تر شدن زمان آسایش  $T_2$  خواهد شد؛ از این رو تضاد در تصویربرداری افزایش یافته و کیفیت تصاویر بهبود پیدا خواهد کرد.

درمان سرطان‌ها با روش‌های پرتومی سیال مغناطیسی نیز روش درمانی جدید و نویدبخشی است که شامل تزریق مستقیم مایعات حاوی نانو ذرات مغناطیسی به تومورها است. این نانو ذرات مغناطیسی هنگامی که در یک میدان مغناطیسی متناوب قرار می‌گیرند؛ با پراکنده کردن گرما، موجب از بین رفتن تومورها می‌شوند. به منظور استفاده از نانو ذرات مغناطیسی در پژوهش‌های زیست-پزشکی، نوع و اندازه نانوذره، روش سنتز و پوشش آن اهمیت بسیار زیادی دارد. به طوری که سه دهه گذشته یک دوره هیجان‌انگیز در سنتز نانو ذرات مغناطیسی با خواص فیزیکی جالب برای استفاده در کاربردهای زیست-پزشکی بوده است. تاکنون از بسیاری از این روش‌ها مانند هم‌رسوبی، تخریب حرارتی، میکروامولسیون، سل-ژل، هیدروترمال و سولوترمال، پلی‌ال، سونولیز و زیستی به منظور سنتز نانو ذرات اکسید آهن استفاده شده است. این روش‌های سنتزی نسبت به هم معایب و مزایایی دارند. به عنوان مثال، می‌توان با روش هم‌رسوبی بسیار ساده و سریع نانو ذرات اکسید آهن را سنتز کرد؛ اما این روش دو اشکال دارد؛ اول این که نانو ذرات سنتز شده با این روش ماهیت بلوری خوبی ندارند و دوم این که در این روش نمی‌توان اندازه نانو ذرات را کنترل کرد. روش تخریب حرارتی نسبت به روش هم‌رسوبی پیچیده‌تر می‌باشد؛ اما می‌توان با این روش نانو ذرات اکسید آهن با کنترل زیاد بر اندازه، شکل و میزان تبلور را سنتز کرد. همچنین، در چند سال گذشته پژوهش‌های

زیادی به منظور تغییر شیمی سطح نانو ذرات اکسید آهن انجام شده است تا سطح این نانو ذرات با مواد آبدوست و زیست سازگار پوشانده شود. این پوشش آبدوست و زیست سازگار موجب عملکرد بهتر نانو ذرات اکسید آهن در شرایط مختلف خواهد شد.

## منابع

- [1] LaConte, L., Nitin, N., Bao, G., "Magnetic nanoparticle probes", *Materials Today*, vol. 8(5), pp. 32-38, 2005.
- [2] Gupta, A.K., Gupta, M., "Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications", *Biomaterials*, vol. 26 (18), pp. 3995-4021, 2005.
- [3] McCarthy, J.R., Kelly, K.A., Sun, E.Y., Weissleder, R., "Targeted delivery of multifunctional magnetic nanoparticles", *Nanomed.* vol.2 (2), pp. 153-167, 2007.
- [4] Lai, H., Xu, F., Wang, L., "A review of the preparation and application of magnetic nanoparticles for surface-enhanced Raman scattering", *Journal of Materials Science*, vol. 53, pp. 8677-8698, 2018.
- [5] Thorek, D.J., Chen, A.K., Czupryna, J., Tsurkas, A., "Superparamagnetic iron oxide nanoparticle probes for molecular imaging", *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 34, pp. 23-38, 2006.
- [6] Kaur, M., Chopra, D.S., "Green Synthesis of Iron Nanoparticles for Biomedical Applications", *J. Nanomed*, vol. 4, pp. 68-77, 2018.
- [7] Zhang, D., Kong, Y.Y., Sun, J.H., Huo, S.J., Zhou, M., Gui, Y.L., Mu, X., Chen, H., Yu, S.H.Q., Xu, Q., "Co-delivery nanoparticles with characteristics of intracellular precision release drugs for overcoming multidrug resistance", *Int. J. Nanomed*, vol. 16, 2081-2108, 2017.
- [8] Srinivasan, S.Y., Paknikar, K.M., Bodas, D., Gajbhiye, V., "Applications of cobalt ferrite nanoparticles in biomedical nanotechnology", *Nanomedicine* vol. 13, pp. 1221-1238, 2018.
- [9] McBain, S.C., You, H.H.P., Dobson, J., "Magnetic nanoparticles for gene and drug delivery", *Int. J. Nanomed*, vol. 3, pp. 169-180, 2008.
- [10] Ding, X., "Magnetic properties of nano zerovalent iron particles coated with biopolymers", *Adv. Mater. Res. vol.* 912-914, pp. 32-35, 2014.
- [11] Roca, A.G., Gutiérrez, L., Gavilán, H., Fortes Brollo, M.E., Veintemillas-Verdaguer, S., del Puerto Morales, M., "Design strategies for shape-controlled magnetic iron oxide nanoparticles", *Adv. Drug Deliv. Rev.* vol.138, pp. 68-104, 2019.
- [12] Noqta, O.A., Aziz, A.A., Usman, I.A., Bououdina, M., "Recent Advances in Iron Oxide Nanoparticles (IONPs): Synthesis and Surface Modification for Biomedical Applications", *J. Supercond. Nov. Magn.* Vol. 32, pp. 779-795, 2019.
- [13] Iriarte-Mesa, C., López, Y.C., Matos-Peralta, Y., de la Vega-Hernández, K., Antuch, M., "Gold, Silver and Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis and Bionanoconjugation Strategies Aimed at Electrochemical Applications", Springer International Publishing: Berlin/Heidelberg, Germany, vol. 378, pp. 1-40.
- [14] Sun, Y., Gray, S.K., Peng, S., "Surface chemistry: A non-negligible parameter in determining optical properties of small colloidal metal nanoparticles", *Phys. Chem. Chem. Phys.* vol. 13, pp. 11814-11826, 2011.
- [15] Mohapatra, M., Anand, S., "Synthesis and applications of nano-structured iron oxides/hydroxides—A review", *Int. J. Eng. Sci. Technol.* vol. 2, pp. 127-146, 2011.
- [16] Fang, S., Bresser, D., Passerini, S., "Transition Metal Oxide Anodes for Electrochemical Energy Storage in Lithium- and Sodium-Ion Batteries", *Adv. Energy Mater.* vol. 10, pp. 1-21, 2020.
- [17] Magro, M., Baratella, D., de Bonaiuto, E.A., Roger, J., Vianello, F., "New Perspectives on Biomedical Applications of Iron Oxide Nanoparticles", *Curr. Med. Chem.* vol. 25, pp. 540-555, 2018.
- [18] Andrade, R.G.D., Veloso, S.R.S., Castanheira, E.M.S., "Shape anisotropic iron oxide-based magnetic nanoparticles: Synthesis and biomedical applications", *Int. J. Mol. Sci.* vol. 21(7), 2455, 2020.
- [19] Arakha, M., Pal, S., Samantarrai, D., Panigrahi, T.K., Mallick, B.C., Pramanik, K., Mallick, B., Jha, S., "Antimicrobial activity of iron oxide nanoparticle upon modulation of nanoparticle-bacteria interface", *Sci. Rep.* vol 5, 14813, 2020.
- [20] Kostyantyn, T., Turek, Z., Zanaška, M., Kudrna, P., Tichý, M., "Iron Oxide and Iron Sulfide Films Prepared for Dye-Sensitized Solar Cells", *Materials*, 13, 1797, 2020.
- [21] Wang, Q., Ma, Y., Liu, L., Yao, S., Wu, W., Wang, Z., Lv, P., Zheng, J., Yu, K., Wei, W., "Plasma enabled Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nano-aggregates anchored on nitrogen-doped graphene as anode for sodium-ion batteries", *Nanomaterials*, 10, 782, 2020.

- Nanoparticles for Biomedical Purposes: Modern Trends and Prospects “, *Magnetochemistry* 6, 30; doi:10.3390/magnetochemistry, 2020.
- [48] Hugouenq, P., Levy, M., Alloyeau, D., Lartigue, L., Dubois, E., Cabuil, V., Ricolleau, C., Roux, S., Wilhelm, C., Gazeau, F., “Iron Oxide Monocrystalline Nanoflowers for Highly Efficient Magnetic Hyperthermia”, *J. Phys. Chem. C* .vol 116, pp.15702–15712,2012.
- [49] Maity, D., Chandrasekharan, P., Si-Shen, F., Xue, J.-M., Ding, J., “Polyol-based synthesis of hydrophilic magnetite nanoparticles”, *J. Appl. Phys.* 107, 09B310,2010.
- [50] Galindo-Gonzalez, C., Gantz, S., Ourry, L., Mammeri, F., Ammar-Merah, S., Ponton, A., “Elaboration and Rheological Investigation of Magnetic Sensitive Nanocomposite Biopolymer Networks”, *Macromolecules* ,vol. 47, pp. 3136–3144,2014.
- [51] Hassanjani-Roshan, A., Reza, Vaezi M., Shokuhfar, A., Rajabali, Z., “Synthesis of iron oxide nanoparticles via sonochemical method and their characterization” ,*Particuology*, vol 9(1),pp. 95–99,2011.
- [52] Ashokkumar, M., Lee, J., Kentish, S., Grieser, F., “Bubbles in an acoustic field: an overview”, *Ultrason Sonochem*, vol. 14(4),pp. 470–475,2007.
- [53] Wang, X.K., Chen, G.H., Guo, W.L., “Sonochemical degradation kinetics of methyl violet in aqueous solutions” , *Molecules*,vol. 8(1),pp. 40–44,2003.
- [54] Pinkas, J., Reichlova, V., Zboril, R., Moravec, Z., Bezdicka, P., Matejkova, J., “Sonochemical synthesis of amorphous nanoscopic iron(III) oxide from Fe(acac)<sup>3</sup>”, *Ultrason Sonochem*, vol. 15(3), pp. 257–264,2008.
- [55] Khatami, M., Alijani, H.Q., Fakheri, B., Mobasser, M.M., Heydarpour, M., Farahani, Z.K., Ullah Khan, A., “Super-paramagnetic Iron Oxide Nanoparticles (SPIONs): Greener synthesis using Stevia plant and evaluation of its antioxidant properties” , *Journal of Cleaner Production*,2018.
- [56] Hoag, G.E., Collins, J.B., Holcomb, J.L., “Degradation of bromothymol blue by “greener” nano-scale zero-valent iron synthesized using tea polyphenols” , *J Mater Chem*, vol. 19(45),pp. 8671–8677,2009.
- [57] Kiruba Daniel, S.C.G., Vinothini, G., Subramanian, N., “Biosynthesis of Cu, ZVI and Ag nanoparticles using *Dodonaea viscosa* extract for antibacterial activity against human pathogens” , *J Nanopart Res* ,vol. 15(1),pp. 1–10,2013.
- [58] Xia, T., Wang, J., Wu, C., “Novel complex-coprecipitation route to form high quality triethanolamine-coated Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanocrystals: their high saturation magnetizations and excellent water treatment properties” , *CrystEngComm* ,vol. 14(18),pp. 5741–5744, 2012.
- [59] Hasany, S., Ahmed, I., Rajan, J., Rehman, A., “Systematic review of the preparation techniques of iron oxide magnetic nanoparticles”, *J Nanosci Nanotechnol*, vol. 2,pp. 148–158,2012.
- [60] Sodipo, B.K., Aziz, A.A., “One minute synthesis of amino-silane functionalized superparamagnetic iron oxide nanoparticles by sonochemical method”, *Ultrason Sonochem*, vol. 40, pp. 837–840,2018.
- [61] Oh, J.K., Park, J.M., “Iron oxide-based superparamagnetic polymeric nanomaterials: design, preparation, and biomedical application” ,*Prog Polym Sci*,vol. 36,pp. 168–189,2011.
- [62] Li, L., Mak, K., Leung, C., Chan, K., Chan, W., Zhong, W., Pong, P., “Effect of synthesis conditions on the properties of citric-acid coated iron oxide nanoparticles” *Microelectron Eng*, vol. 110 ,pp. 329–334,2013.
- [63] Răuciu, M., Creangă, D., Airinei, A., “Citric-acid-coated magnetite nanoparticles for biological applications”, *Eur Phys J E*, vol. 21, pp. 117–121,2006.
- [64] Bloemen, M., Brullot, W., Luong, T.T., Geukens, N., Gils, A., Verbiest, T., “Improved functionalization of oleic acid-coated iron oxide nanoparticles for biomedical applications”, *Nanoparticle Res*, 14:1100,2012.
- [65] Zhang, L., He, R., Gu, H.-C., “Oleic acid coating on the monodisperse magnetite nanoparticles”, *Appl Surf Sci* .vol. 253,pp. 2611–2617,2006.
- [66] Mamani, J., Costa-Filho, A., Cornejo, D., Vieira, E., Gamarra, L., “Synthesis and characterization of magnetite nanoparticles coated with lauric acid”, *Mater Charact* ,vol. 81,pp. 28–36,2013.
- [67] Ebrahiminezhad, A., Ghasemi, Y., Rasoul-Amini, S., Barar, J., Davaran, S., “Impact of amino-acid coating on the synthesis and characteristics of iron-oxide nanoparticles (IONs)B”, *ulletin of the Korean Chemical Society*, vol. 33,pp. 3957–3962,2012.
- [68] Ahmadi, R., Ranjbarodeh, E., Gu, N., “Synthesizing cysteine-coated magnetite nanoparticles as MRI contrast agent: Effect of pH and cysteine addition on particles size distribution”, *Materials Science-Poland*, vol. 30,pp. 382–389,2012.
- [69] Nosrati, H., Hamzehei, H., Afroogh, S., Ashabi, S.F., Attari, E., Manjili, H.K., “Phenyl alanine & Tyrosine Amino acids Coated Magnetic Nanoparticles: Preparation and Toxicity study. Drug research. 2018.
- [70] Mahmoudi, M., Serpooshan, V., “Silver-coated engineered magnetic nanoparticles are promising for the success in the fight against antibacterial resistance threat” *ACS Nano*, vol. 6,pp. 2656–2664,2012.
- [71] Silva, S.M., Tavaallaie, R., Sandiford, L., Tilley, R.D., Gooding, J.J., “Gold coated magnetic nanoparticles: from preparation to surface modification for analytical and biomedical applications”, *ChemComm*, Vol.52,pp. 7528–7540,2016.
- [72] Szpak, A., Fiejdasz, S., Prendota, W., Strczek, T., Kapusta, C., Szmyd, J., Nowakowska, M., Zapotoczny, S., “T1–T2 dual-modal MRI contrast agents
- [22] Cichello, S.A., “Oxygen absorbers in food preservation: A review”, *J. Food Sci. Technol*,vol. 52, p.p. 1889–1895,2015.
- [23] Rui, M., Ma, C., Hao, Y., Guo, J., Rui, Y., Tang, X., Zhao, Q., Fan, X., Zhang, Z., Hou, T., “Iron oxide nanoparticles as a potential iron fertilizer for peanut (*Arachis hypogaea*)” , *Front. Plant Sci*, 7, 815,2016.
- [24] Durfey, C.L., Swistek, S.E., Liao, S.F., Crenshaw, M.A., Clemente, H.J., Thirumalai, R.V.K.G., Steadman, C.S., Ryan, P.L., Willard, S.T., Feuang, J.M., “Nanotechnology-based approach for safer enrichment of semen with best spermatozoa” , *J. Anim. Sci. Biotechnol*, vol. 10,pp. 1–12,2019.
- [25] Magdanz, V., Gebauer, J., Sharan, P., Eltoukhy, S., Voigt, D., Simmchen, J., “Sperm–Particle Interactions and Their Prospects for Charge Mapping”, *Adv. Biosyst*, vol. 3, pp. 1–23,2019.
- [26] Gubin, S.P., *Magnetic nanoparticles*, Wiley Publishing, 2009.
- [27] Maaza, k., Mumtaza,a., Hasanaina, s.k., Ceylan, a., “Synthesis and magnetic properties of cobalt ferrite (CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) nanoparticles prepared by wet chemical route”,*J Magn Magn Mater*, vol. 308(2), pp.289–295,2007.
- [28] Pardavi-Horvath, M., “Microwave applications of soft ferrites”, *J Magn Magn Mater*,vol. 215 ,pp.171– 183,2000.
- [29] Harris, V.G., “Modern microwave ferrites”, *IEEE Trans Magn*,vol. 48(3),pp. 1075–1104,2012.
- [30] Franco, A., Silva F.c., “High temperature magnetic properties of cobalt ferrite nanoparticles”, *Appl Phys Lett* 96(17):172505,2010.
- [31] Kanagesan, S., Hashim, M., AB Aziz, S., Ismail, I., Tamilselvan, S., Alitheen, N., Purna Chandra Rao, B., “Evaluation of Antioxidant and Cytotoxicity Activities of Copper Ferrite (CuFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) and Zinc Ferrite (ZnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) Nanoparticles Synthesized by Sol-Gel Self-Combustion Method” , *Appl. Sci.* 2016, 6, 184,2016.
- [32] Sanpo, N., Wang, J., Berndt, C.C., Sol-gel synthesized copper-substituted cobalt ferrite nanoparticles for biomedical applications. In *Journal of nano research*, Trans Tech Publication, vol.22, pp. 95–106,2013.
- [33] De-León-Prado, L.E., Cortés-Hernández, D.A., Almanza-Robles, J.M., Escobedo-Bocardo, J.C., Sánchez, J., Reyes-Rdza, P.Y., Jasso-Terána, R.A., Hurtado-López, G.F., “Synthesis and characterization of nanosized Mg<sub>1-x</sub>Fe<sub>x</sub>O<sub>4</sub> ferrites by both sol-gel and thermal decomposition methods”, *J Magn Magn Mater* ,vol. 427, pp. 230–234, 2017.
- [34] Lee, J.G., Li, P., Dong, X.L., Choi, C.J., “Fabrication of Ferromagnetic Mn-Al Alloy Nanoparticles Using a Plasma Arc-discharge Process”, *Korean J. Met. Mater*, vol. 48, pp. 357–362,2010.
- [35] Wang, C.H., Meyer, J., Teichert, N., Auge, A., Rausch, E., Balke, B., Hutten, A., Fecher, G.H., Felser, C., “Heusler Nanoparticles for Spintronics and Ferromagnetic Shape Memory Alloys “, *J. Vac. Sci. Technol. B*, 32,2014.
- [36] White, C.W., Withrow, S.P., Sorge, K.D., Meldrum, A., Budai, J.D., Thompson, J.R., Boatner, L.A., “Oriented Ferromagnetic Fe-Pt Alloy Nanoparticles Produced in Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> by Ion-Beam Synthesis”, *J. Appl. Phys*, 93, 5656–5669,2003.
- [37] An-Hui Lu, E. L., Salabas, F., Ferdi, S., “Magnetic Nanoparticles: Synthesis, Protection, Functionalization, and Application” *Angew. Chem. Int. Ed*,vol. 46,pp. 1222 – 1244,2007.
- [38] Peng, S.H., Wang, C.H., Xie, J., Sun, S.H., “Synthesis and Stabilization of Monodisperse Fe Nanoparticles”, *Am. Chem. Soc*, vol. 128 ,pp. 10676–10677,2006.
- [39] Iglesias, G.R., Lopez, M.T., “Dynamic characterization of extremely bidisperse magnetorheological fluids”, *Journal of Colloid and Interface Science*, vol. 377(1),pp.153–159,2012.
- [40] Jolivet, J.P., Chanéac, C., Tronc, E., “Iron oxide chemistry. From molecular clusters to extended solid networks”, *Chem Commun (Camb)*, Mar,vol 7;(5),pp.481–7, 2004.
- [41] Dadfar, S.M., Roemhild, K., Drude, N.I., Stillfried, S.V., Knüchel, R., Kiessling, F., Lammers, T., “Iron Oxide Nanoparticles: Diagnostic, Therapeutic and Theranostic Applications”, *Adv Drug Deliv Rev*, January 01,vol. 138,pp. 302–325,2019.
- [42] Sharifi, I., Shokrollahi, H., Amiri, S., “Ferrite-based magnetic nanofluids used in hyperthermia applications”, *J Magn Magn Mater*,vol. 324,pp.903–915,2012.
- [43] Remya, N., Syama, S., Sabareeswaran, A., Mohanan, P., “Toxicity, toxicokinetics and biodistribution of dextran stabilized Iron oxide Nanoparticles for biomedical applications “, *Int J Pharm*, vol.511,pp. 586–598,2016.
- [44] Lee, Y., Lee, J., Bae, C.J., Park, J.G., Noh, H.J., Park, J.H., Hyeon, T., “Large-scale synthesis of uniform and crystalline magnetite nanoparticles using reverse micelles as nanoreactors under reflux conditions”, *Advanced functional materials*,vol. 15,pp.503–509,2005.
- [45] Fernandes, M.T.C., Garcia, R.B.R., Leite, C.A.P., Kawachi, E.Y., “The competing effect of ammonia in the synthesis of iron oxide/silica nanoparticles in microemulsion/sol–gel system”, *Colloids Surf A*, vol. 422, pp. 136–142,2013.
- [46] Daou, T.J., Pourroy, G., Bgin-Colin, S., Grenche, J., Ulhaq-Bouillet, C., Legar, P., Bernhardt, P., Leuvre, C., Rogez, G., Begin-Colin, S., “Hydrothermal synthesis of monodisperse magnetite nanoparticles hydrothermal synthesis of monodisperse magnetite nanoparticles”, *Chem. Mater*, vol. 18, pp.4399–4404,2006.
- [47] Shabatina, T.I., Vernaya, O.I., Shabatina, V.P., Melnikov, M.Y., “Magnetic

- netic nanoparticles in biomedicine” *J. Phys. D: Appl. Phys.*, vol. 36, pp. R167–R181, 2003.
- [98] Cherukuri, P., Glazer, E.S., Curley, S.A., “Targeted hyperthermia using metal nanoparticles”, *Adv. Drug Delivery Rev.*, vol. 62, pp. 339–345, 2010.
- [99] Kam, N.W., Connell, M.O., Wisdom, J.A., Dai, H., “Carbon nanotubes as multifunctional biological transporters and near-infrared agents for selective cancer cell destruction”, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 102, pp. 11600–11605, 2005.
- [100] Latorre, M., Rinaldi, C., “Applications of Magnetic Nanoparticles in Medicine: Magnetic Fluid Hyperthermia”, *PRHSJ* Vol. 28 No. 3 September, 2009.
- [101] Stephen, Z.R., Kievit, F.M., Zhang, M., “Magnetite Nanoparticles for Medical MR Imaging”, *Mater Today (Kidlington)*, vol. 14(7-8), pp. 330–338, 2011.
- [102] Hofmann-Amtentbrinka, M., Hofmann, H., Montec, X., “Superparamagnetic nanoparticles – a tool for early diagnostics”, *Swiss Med Wkly*, 140:w13081, 2010.
- [103] Tsunoda, S., Mazda, O., Oda, Y., Iida, Y., Akabane, S., Kishida, T., Shin-Ya, M., Asada, H., Gojo, S., Imanishi, J., Matsubara, H., Yoshikawa, T., “Biochemical and Biophysical Research Communications”, vol. 336, pp. 118–127, 2005.
- [104] Dinauer, M.C., Gifford, M.A., Pech, N., “Variable correction of host defense following gene transfer and bone marrow transplantation in murine X-linked chronic granulomatous disease”, *Emshwiller, Blood*, vol. 97, pp. 3738–3745, 2001.
- [105] Huschka, R., Barhoumi, A., Liu, Q., Roth, J.A., Ji, L., Halas, N.J., “Gene Silencing by Gold Nanoshell-Mediated Delivery and Laser-Triggered Release of Antisense Oligonucleotide and siRNA”, *ACS nano*, 6, 7681–7691, 2012.
- [106] Plank, C., Schillinger, U., Scherer, F., Bergemann, C., Remy, J.S., Krotz, F., Anton, M., Lausier, J., Rosenecker, J., “The magnetofection method: using magnetic force to enhance gene delivery”, *Biological chemistry*, vol. 384, pp. 737–747, 2003.
- [107] Dobson, J., *Gene therapy*, vol. 13, pp. 283–287, 2006.
- [108] Gozde, S., Demirera, Aysu C., Okur, B., Seda Kizile., “Synthesis and Design of Biologically Inspired Biocompatible Iron Oxide Nanoparticles for Biomedical Applications”, *J. Mater. Chem. B*, 1-3, 2015.
- [109] Lobel, B., Eyal, O., Kariv, N., Katzir, A., “Temperature controlled CO<sub>2</sub> laser welding of soft tissues: Urinary bladder welding in different animal models (rats, rabbits, and cats)”, *Lasers in Surgery and Medicine*, vol. 26, pp. 4–12, 2000.
- [110] Dew, D., Supik, L., Darrow, C., Price, G., “Arthroscopic Laser Surgery”, *Orthopedics*, vol. 16, 581–587, 1993.
- [111] Gupta, A.K., Gupta, M., “Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications *Biomaterials*”, vol. 26, pp. 3995–4021, 2005.
- [112] Kim, J.J., Singh, R.K., Seo, S.J., Kim, T.H., Kim, J.H., Lee, E.J., Kim, H.W., “Magnetic scaffolds of polycaprolactone with functionalized magnetite nanoparticles: physicochemical, mechanical, and biological properties effective for bone regeneration”, *RSC Advances*, vol. 4, pp. 17325–17336, 2014.
- [113] Bulte, J.W.M., Kraitchman, D.L., “Iron oxide MR contrast agents for molecular and cellular imaging”, *NMR IN BIOMEDICINE*, vol. 17, pp. 484–499, 2004.
- [114] Barrow, M., Taylor, A., Murray, P., Rosseinsky, M.J., Adams, D.J., “Design considerations for the synthesis of polymer coated iron oxide nanoparticles for stem cell labelling and tracking using MRI”, *Chem. Soc. Rev.*, vol. 44, pp. 6733–6748, 2015.
- based on superparamagnetic iron oxide nanoparticles with surface attached gadolinium complexes”, *J Nanoparticle Res*, vol. 16, pp. 2678, 2014.
- [73] Alwi, R., Telenkov, S., Mandelis, A., Leshuk, T., Gu, F., Oladepo, S., Michaelian, K., “Silica-coated superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPION) as biocompatible contrast agent in biomedical photoacoustics”, *Opt Express*, vol. 3, pp. 2500–2509, 2012.
- [74] Ye, F., Laurent, S., Fornara, A., Astolfi, L., Qin, J., Roch, A., Martini, A., Toprak, M.S., Muller, R.N., Muhammed, M., “Uniform mesoporous silica coated iron oxide nanoparticles as a highly efficient, nontoxic MRI T<sub>2</sub> contrast agent with tunable proton relaxivities”, *Contrast Media Mol Imaging*, vol. 7, pp. 460–468, 2012.
- [75] Stefan, M., Pana, O., Leostean, C., Bele, C., Silipas, D., Senila, M., Gautron, E., “Synthesis and characterization of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-TiO<sub>2</sub> core-shell nanoparticles”, *J. Appl. Phys.*, 116, 2014.
- [76] Ayala, V., Herrera, A.P., Latorre-Esteves, M., Torres-Lugo, M., Rinaldi, C., “Effect of surface charge on the colloidal stability and in vitro uptake of carboxymethyl dextran-coated iron oxide nanoparticles”, *J Nanoparticle Res*, vol. 15, pp. 1874, 2013.
- [77] Gaihre, B., Khil, M.S., Lee, D.R., Kim, H.Y., “Gelatin-coated magnetic iron oxide nanoparticles as carrier system: drug loading and in vitro drug release study”, *Int J Pharm*, vol. 365, pp. 180–189, 2009.
- [78] Ma, H.-I., Qi, X.-r., Maitani, Y., Nagai, T., “Preparation and characterization of superparamagnetic iron oxide nanoparticles stabilized by alginate”, *Int J Pharm*, vol. 333, pp. 177–186, 2007.
- [79] Castelló, J., Gallardo, M., Busquets, M.A., Estelrich, J., “Chitosan (or alginate)-coated iron oxide nanoparticles: a comparative study”, *Colloids Surf A*, vol. 468, pp. 151–158, 2015.
- [80] Cole, A.J., David, A.E., Wang, J., Galbán, C.J., Hill, H.L., Yang, V.C., “Polyethylene glycol modified, cross-linked starch-coated iron oxide nanoparticles for enhanced magnetic tumor targeting”, *Biomaterials*, vol. 32, pp. 2183–2193, 2011.
- [81] Vismara, E., Bongio, C., Coletti, A., Edelman, R., Serafini, A., Mauri, M., Simonutti, R., Bertini, S., Urso, E., Assaraf, Y.G., “Albumin and Hyaluronic Acid-Coated Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles Loaded with Paclitaxel for Biomedical Applications”, *Molecules*, 22:1030, 2017.
- [82] Huang, J., Wang, L., Lin, R., Wang, A.Y., Yang, L., Kuang, M., Qian, W., Mao, H., “Casein-coated iron oxide nanoparticles for high MRI contrast enhancement and efficient cell targeting”, *ACS Appl Mater Interfaces*, 2013; 5:4632–4639, 2013.
- [83] Garcia-Jimeno, S., Estelrich, J., “Ferofluid based on polyethylene glycol-coated iron oxide nanoparticles: characterization and properties”, *Colloids Surf A*, vol. 420, pp. 74–81, 2013.
- [84] Huang, J., Bu, L., Xie, J., Chen, K., Cheng, Z., Li, X., Chen, X., “Effects of nanoparticle size on cellular uptake and liver MRI with polyvinylpyrrolidone-coated iron oxide nanoparticles”, *ACS Nano*, vol. 4, pp. 7151–7160, 2010.
- [85] Kayal, S., Ramanujan, R., “Doxorubicin loaded PVA coated iron oxide nanoparticles for targeted drug delivery”, *Mater Sci Eng C*, vol. 30, pp. 484–490, 2010.
- [86] Wu, M., Zhang, D., Zeng, Y., Wu, L., Liu, X., Liu, J., “Nanocluster of superparamagnetic iron oxide nanoparticles coated with poly (dopamine) for magnetic field-targeting, highly sensitive MRI and photothermal cancer therapy”, *Nanotechnology*, vol. 26, pp. 102–115, 2015.
- [87] Schleich, N., Sibret, P., Danhier, P., Ucakar, B., Laurent, S., Muller, R.N., Jérôme, C., Gallez, B., Preat, V., Danhier, F., “Dual anticancer drug/superparamagnetic iron oxide-loaded PLGA-based nanoparticles for cancer therapy and magnetic resonance imaging”, *Int J Pharm*, vol. 447, pp. 94–101, 2013.
- [88] Sun, W., Mignani, S., Shen, M., Shi, X., “Dendrimer-based magnetic iron oxide nanoparticles: their synthesis and biomedical applications”, *Drug Discov Today*, vol. 21, pp. 1873–1885, 2016.
- [89] Cai, W., Hsu, A., Li, Z.B., Chen, X., “Are quantum dots ready for in vivo imaging in human subjects?”, *Nanoscale Res Lett*, vol. 2(6), pp. 265–281, 2007.
- [90] El-Boubbou, K., “Magnetic iron oxide nanoparticles as drug carriers: clinical relevance”, *Nanomedicine*, vol. 13(8), pp. 953–971, 2018.
- [91] Senyei, A., Widder, K., Czerlinski, G., “Magnetic guidance of drug-carrying microspheres”, *J. Appl. Phys.*, vol. 49, pp. 3578–3583, 1987.
- [92] Sahoo, S.K., Misra, R., Parveen, S., “Nanoparticles: a boon to drug delivery, therapeutics, diagnostics and imaging”, *Nanomomed. Cancer*, 73\_124, 2017.
- [93] Mcnamara, K., Tofail, S.A., “Nanosystems: the use of nanoalloys, metallic, bimetallic, and magnetic nanoparticles in biomedical applications”, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, vol. 17, pp. 27981–27995, 2015.
- [94] Hola, K., Markova, Z., Zoppellaro, G., Tucek, J., Zboril, R., “Tailored functionalization of iron oxide nanoparticles for MRI, drug delivery, magnetic separation and immobilization of bio substances”, *Bio technol. Adv.*, vol. 33, pp. 1162–1176, 2015.
- [95] P. Wust, B. Hildebrandt, G. Sreenivasa, B., Rau, J., Gellermann, H., Riess, R., “Hyperthermia in combined treatment of cancer”, *Felix and P. M. Schlag, Lancet Oncol*, vol. 3, pp. 487–497, 2002.
- [96] Milleron, r., Bratton, s., “Heated’ debates in apoptosis”, *Cell. Mol. Life Sci.*, vol. 64, pp. 2329–2333, 2007.
- [97] Pankhurst, Q.A., Connolly, J., Jones S.K., Dobson, “Applications of mag-



Drug

Placebo

# چگونه پلاسیبو مغز و ژن بیمار را تغییر می دهد؟

محدثه ترابیان

دانشجوی کارشناسی هوشبری، دانشگاه علوم پزشکی ایران



## ۱. آیا پلاسیبو یا داروی فاقد تأثیر دارویی باعث درمان می‌شود؟

در این مطالعه به پیشرفت‌های اخیر در زمینه تأثیرات رفتاری، عصبی زیست‌شناختی و ژنتیکی دارونما بر روند درمان بیماری‌ها می‌پردازیم. مطالعات اخیر نوروفیزیولوژی عصبی، مسیرهای انتقال‌دهنده عصبی را نشان می‌دهد که بر اثر دارونما به وجود آمده‌اند [۱] و همچنین تغییرات ژنتیکی می‌توانند این مسیرهای به وجود آمده را بر اثر دارونما را اصلاح کنند، با استفاده از غربالگری ژنتیکی می‌توان پاسخ دارونما را شناسایی کرد، در نتیجه باعث افزایش اثر کار آزمایشی تصادفی کنترل شده (RCT) و بهبود مراقبت‌های درمانی می‌شود. بعلاوه، احتمال تأثیر متقابل دارونما و مسیرهای مولکولی دارو، با در نظر گرفتن طرح RCT امکان‌پذیر می‌باشد. مطالعه اثرات ژنومی بر پاسخ دارونما در مراحل ابتدایی است [۲].

در این مطالعه، ما شواهد حاصل از مطالعات دارونما و RCT را بررسی می‌کنیم تا ژن‌های مربوطه به دارونما را شناسایی کنیم [۳]. با استفاده از مطالعات تصویربرداری عصبی می‌توان الگوی رفتاری و مناطق اصلی مغز و مکانیسم‌های تعدیل‌کننده اثرات دارونما را شناسایی کرد. در نتیجه، ترکیبی از مطالعات اخیر ژنتیک را در مورد اثر دارونما را در این مطالعه ارائه می‌دهیم تا یک رابطه امیدوارکننده بین انواع مسیرهای ژنتیکی در دوپامین، مواد افیونی، سروتونین و اندوکannabinoids و پاسخ دارونما را بیابیم. درک بیشتر تأثیرات رفتاری، عصبی و ژنتیکی اثر دارونما برای ارزیابی مداخلات پزشکی بسیار مهم است و به متخصصان بهداشت این اجازه را می‌دهد تا برای به حداکثر رساندن نتایج درمانی در شرایط بالینی، مداخلات را تنظیم و شخصی‌سازی کنند [۴، ۵].

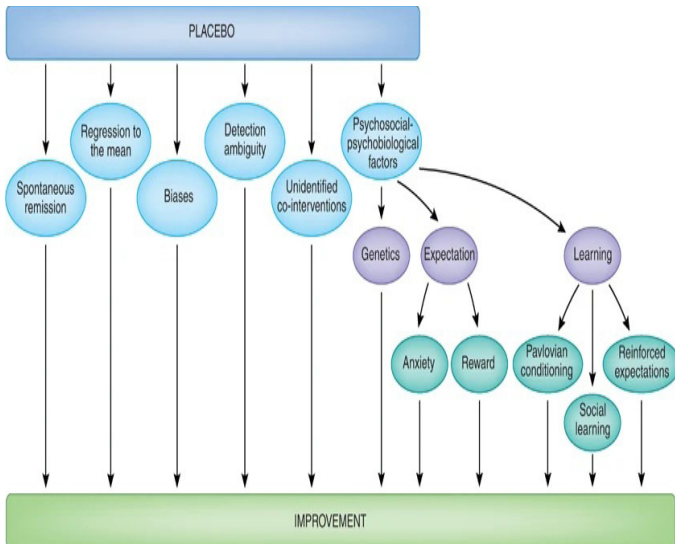
در این مطالعه، ما برخی از مهم‌ترین مطالعات پیشگام در مورد اثر دارونما را که تا به امروز انجام شده است، نشان می‌دهیم که طیف گسترده‌ای از اثرات مداخلات دارونما و ارتباط بالینی آن‌ها را نشان می‌دهد [۶، ۷]. این‌ها شواهدی مبنی بر اثرات دارونما برای نتایج درمانی در حیطه جراحی است (شکل ۱).

**نتایج نشان می‌دهد، دارونما می‌تواند به همان اندازه جراحی واقعی مؤثر باشد!**

اثرات دارونما حتی بدون فریب نیز ممکن است رخ دهد و استفاده از آن برای درمان یکی از محوری‌ترین یافته‌ها برای نشان دادن ارتباط بالینی آن است. اکنون مشخص شده است که گرایش روان‌شناختی، عوامل زمینه‌ای و بیولوژیکی به‌طور چشمگیری در حساسیت فرد به اثر دارونما تأثیر می‌گذارد. اثر دارونما به انتظاراتی بستگی دارد که می‌تواند با شیوه‌های مختلفی اصلاح شود، از جمله شرطی‌سازی از طریق آموخته صریح یا ضمنی. بر این اساس می‌توانیم

پاسخ دوپامینرژیک در بیماری پارکینسون پیش‌بینی کنیم، در این مطالعه می‌توان اثر دارونما را مشابه انتظار پاداش دانست؛ زیرا مسیرهای دوپامینرژیک در پاسخ دارونما در درد و افسردگی نقش دارند [۸].

به‌عبارت‌دیگر، فرایندهای مختلفی ممکن است در شرایط مختلف در مغز بیمار باهم کار کنند. بعضی اوقات این اضطراب است که باعث تأثیر می‌شود و یا ممکن است حتی مکانیسم‌های پاداش هم درگیر شوند، در برخی شرایط ممکن است انواع مختلف یادگیری و حتی انواع مختلف ژنتیک، در پاسخ‌دهی دارونما تأثیر بگذارند [۹].



شکل ۱. دلایل بهبود بالینی پس از تجویز دارونما [۲۱].

## ۲. پیامدهای بالینی چگونگی اثر دارونما

الف) از آنجاکه اثر دارونما اساساً یک اثر زمینه روان‌شناختی است، این داده‌ها ممکن است تحت اثر محرک‌های مختلف اجتماعی، مانند کلمات و آیین‌های عمل درمانی، مدار مغز بیمار را تغییر دهند.

ب) مکانیسم‌هایی که توسط دارونما فعال می‌شوند همان مکانیسم‌هایی هستند که توسط داروها فعال می‌شوند که تداخل شناختی و عاطفی را در عملکرد دارو نشان می‌دهد. ج) اگر عملکرد لوب پیشانی مغز مختل شود، همان‌طور که در بیماری زوال عقل از نوع آلزایمر هم رخ می‌دهد، پاسخ‌های دارونما کاهش می‌یابد یا کاملاً از بین می‌رود. مولدترین مدل برای درک بهتر نوروبیولوژی اثر دارونما، بیماری پارکینسون و درد است. در این مدل، شبکه‌های عصبی درگیر شناسایی شده‌اند؛ یعنی شبکه تعدیل‌کننده مواد مخدر - سیستم کینرژیک - دوپامینرژیک در درد و بخشی از مدار گانگلیون پایه در بیماری پارکینسون (شکل ۲).

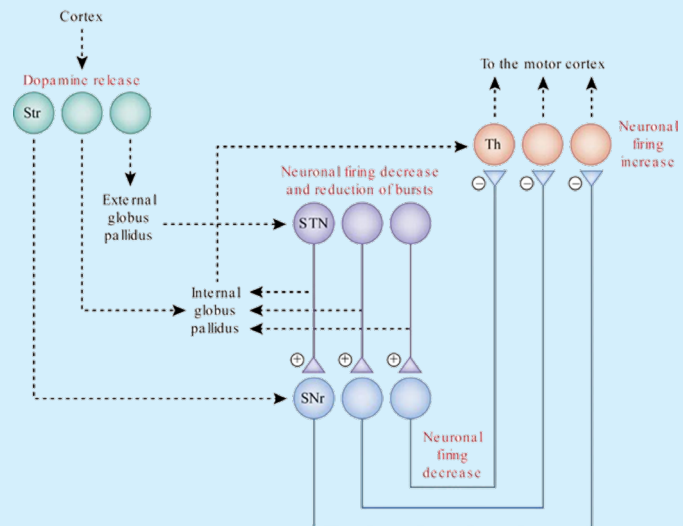
یکی از تأثیرگذارترین تحقیق در زمینه اثر دارونما، توسط بیچر انجام شد. بیچر داده‌های گروه‌های دارونما را در ۱۵ مورد بیماری‌های مختلف از جمله درد، بیماری دریایی، سرفه و اضطراب محاسبه کرد و متوجه شد به‌طور میانگین، دارونما منجر به بهبودی ۳۵ درصدی علائم شد [۱۰].

بهبودی خود به خودی بیماری ۲۳/۸۷ درصد، اثر مثبت دارونما ۵۰/۹۷ درصد و اثر دارو فقط ۲۵/۱۶ درصد می‌باشد؛ بنابراین، در آزمایش‌های بالینی در روند افسردگی، یک چهارم تأثیر بهبودی بیماری فقط از عملکرد داروی فعال است [۱۲]، [۱۳].

اثر دارونما یک پدیده روان‌شناختی است که پس از تجویز یک ماده بی‌اثر یا یک درمان فیزیکی ساختگی مانند جراحی ساختگی، همراه با تلقینات شفاهی (هر نشانه دیگری) در مغز بیمار اتفاق می‌افتد. بنابراین، تأثیری که به دنبال تجویز دارونما ایجاد می‌شود، نمی‌تواند به تنهایی مربوط به ماده بی‌اثر باشد، زیرا محلول‌های نمکی یا قرص‌های قند هرگز خاصیت درمانی ندارند. در عوض، این اثر به دلیل زمینه روانی اجتماعی است که ماده بی‌اثر و بیمار را احاطه کرده است. از این لحاظ، از نظر متخصص مغز و اعصاب، اصطلاح اثر دارونما معانی مختلفی دارد (شکل ۳) [۱۴].

لوپین و همکارانش در سال ۱۹۸۴ برای تسکین درد بعد از جراحی دندان تجویز دارونما را با حضور یک پرستار با تجویز پنهان دارونما و مسکن‌ها (بدون اطلاع بیمار) آزمایش کردند. آن‌ها دریافتند که تجویز دارونما با حضور یک پرستار باعث تسکین درد معادل ۶-۸ میلی‌گرم مورفین در برابر تجویز پنهانی و بدون اطلاع بیمار می‌شود و بیان کردند که یک مؤلفه قابل توجهی از پاسخ‌های درمانی را می‌توان به اثر دارونما نسبت داد [۱۵].

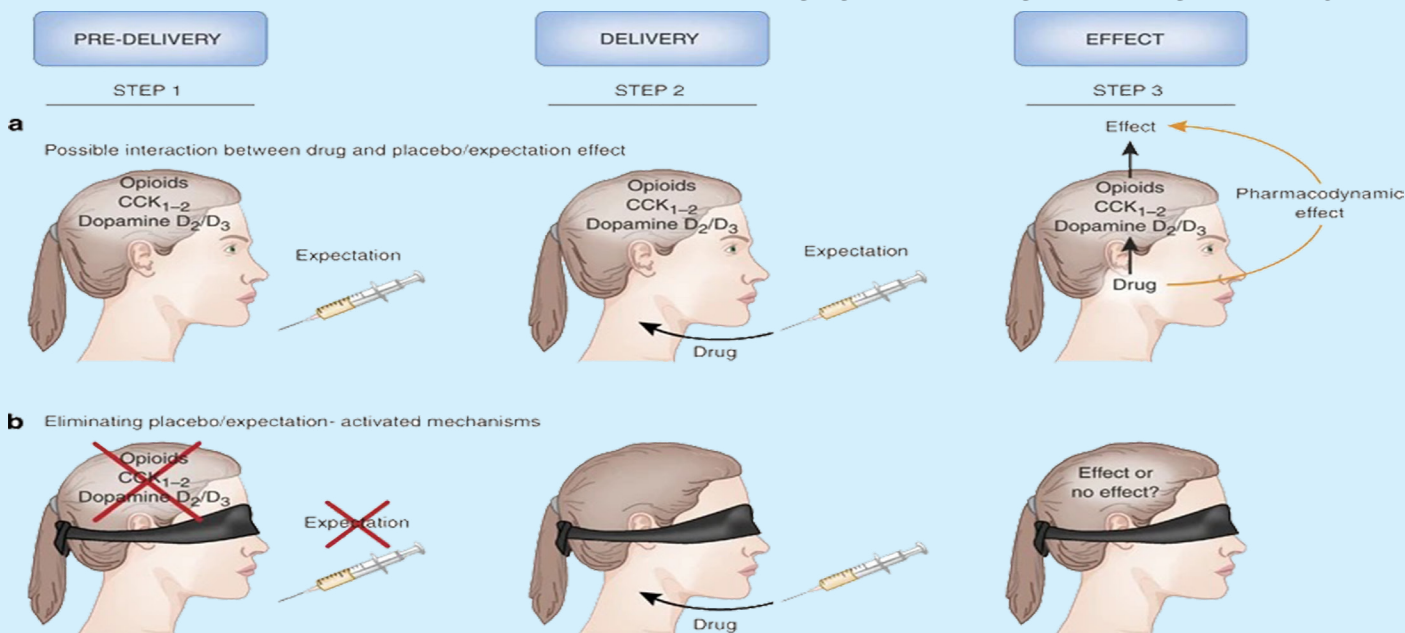
اثرات دارونما برای جراحی نیز وجود دارد. در یکی از مطالعات، کوب و همکاران (۱۹۵۹) بستن شریان داخلی پستان را با



**شکل ۲.** در این شکل مدار عصبی درگیر در پاسخ دارونما در بیماری پارکینسون نشان می‌دهد. تغییرات مشاهده‌شده در این مدار قبل و بعد از استفاده از داروی آپومورین به‌دست‌آمده است که یادگیری برای وقوع این تغییرات مهم است. ترشح دوپامین در جسم مخطط شکمی و پشتی اتفاق می‌افتد [۲۱].

دارونما می‌تواند نتایج بدی نیز ایجاد کند که به آن اثر نوسیبو گفته می‌شود که به‌اندازه پلاسیبو قدرتمند است ولی در طول تاریخ تحقیقات کمتری در مورد اثرات نوسیبو انجام شده است. بیچر در سال ۱۹۵۵ عوارض جانبی به دنبال درمان با دارونما را ارزیابی کرد و دریافت که درمان دارونما منجر به تعداد قابل توجهی از عوارض جانبی از جمله سردرد (۲۵ درصد)، خستگی (۱۸ درصد) و حالت تهوع (۱۰ درصد) می‌شود [۱۱].

آزمایش‌های بالینی ضدافسردگی در افراد نشان می‌دهد:



**شکل ۳.** تداخل بین اثرات دارونما / انتظار و عملکرد دارو. (الف) وقتی سرنگ یا هر وسیله پزشکی دیگری استفاده می‌شود، مغز بیمار شروع به فعال‌سازی مکانیسم‌های دارونما مانند ترشح مواد مخدر، دوپامین و کولیسیتوکین (CCK) می‌کند (مرحله ۱). سپس دارو تزریق می‌شود (مرحله ۲). اثر آن ممکن است به دلیل عمل فارماکودینامیکی خاص خود و یا به دلیل تداخل در مکانیسم‌های فعال‌شده توسط انتظار باشد (مرحله ۳). در این شرایط هیچ راهی وجود ندارد که بگوییم کدام‌یک از این دو مکانیسم اتفاق می‌افتد. (ب) اگر مکانیسم‌های دارونما با استفاده از یک داروی دیگر به‌طور غیرمنتظره از بین بروند، هر اثر مشاهده‌شده احتمالاً به دلیل عملکرد خاص فارماکودینامیکی دارو است، زیرا هیچ مکانیسم دیگری مربوط به عملکرد دارو دیگر وجود ندارد [۲۱].



فعال‌سازی پاسخ دارونما ممکن است همیشه منجر به بهبود یک وضعیت بالینی خاص نشود و برعکس، می‌توان فعال شدن دارونما را در زیرمجموعه‌ای بزرگ از بیماری‌ها دانست. ژن‌های دانه‌دار مانند با COMT با بیماری‌های بی‌شماری از جمله سرطان، پره اکلامپسی، بیماری پارکینسون، CVD و اختلالات روان‌پزشکی همراه است (جدول ۲) [۲۰].

**جدول ۱.** مجاورت شبکه بین ماژول پلاسبوم و ماژول بیماری در تعامل انسانی.

Diseases	Placebo response (S: strong, W: weak)	Placebome seeds		Placebome module	
		Proximity	P	Proximity	P
Schizophrenia	S	0.11	$3.4 \times 10^{-22}$	0.35	$2.4 \times 10^{-22}$
Anxiety disorders	S	0.25	$8.5 \times 10^{-29}$	0.54	$4.2 \times 10^{-27}$
Alcoholism	S	0.29	$3.5 \times 10^{-26}$	0.46	$1.4 \times 10^{-28}$
Depression	S	0.39	$1.3 \times 10^{-21}$	0.57	$3.9 \times 10^{-22}$
Parkinson disease	S	0.50	$7.5 \times 10^{-18}$	0.67	$1.3 \times 10^{-18}$
Eating disorders	S	0.54	$3.8 \times 10^{-20}$	0.65	$5.7 \times 10^{-26}$
Migraine disorders	S	0.79	$6.8 \times 10^{-18}$	0.87	$1.1 \times 10^{-18}$
Asthma	S	0.96	$7.3 \times 10^{-7}$	0.89	$1.8 \times 10^{-4}$
Epilepsy	S	0.96	$1.6 \times 10^{-9}$	1.04	$1.2 \times 10^{-4}$
Fibromyalgia	S	1.14	$2.6 \times 10^{-11}$	1.11	$1.9 \times 10^{-12}$
Irritable bowel syndrome	S	1.11	$5.3 \times 10^{-9}$	1.07	$4.6 \times 10^{-12}$
Restless leg syndrome	S	1.32	$1.6 \times 10^{-7}$	1.24	$1.4 \times 10^{-4}$
Diabetic neuropathies	S	1.50	$2.1 \times 10^{-3}$	1.41	$5.1 \times 10^{-4}$
Crohn's disease	S	1.50	0.68	1.39	0.52
Ulcerative colitis	S	1.68	1.00	1.48	1.00
Duodenal ulcer	S	1.71	0.25	1.63	0.48
Osteoarthritis	S	1.75	1.00	1.61	1.00
Pancreatitis, chronic	S	1.79	0.67	1.78	1.00
Infertility	W	1.25	$2.6 \times 10^{-3}$	1.09	$1.2 \times 10^{-4}$
Bacterial infections	W	1.32	0.22	1.17	0.022
Carcinoma, hepatocellular	W	1.50	0.52	1.28	0.019
Carcinoma, renal cell	W	1.68	0.46	1.44	$4.8 \times 10^{-3}$
Viremia	W	1.75	1.00	1.57	0.64
Uremia	W	2.04	1.00	2.00	1.00
Pneumothorax	W	2.32	1.00	2.04	0.21

P values were adjusted using the Bonferroni procedure.

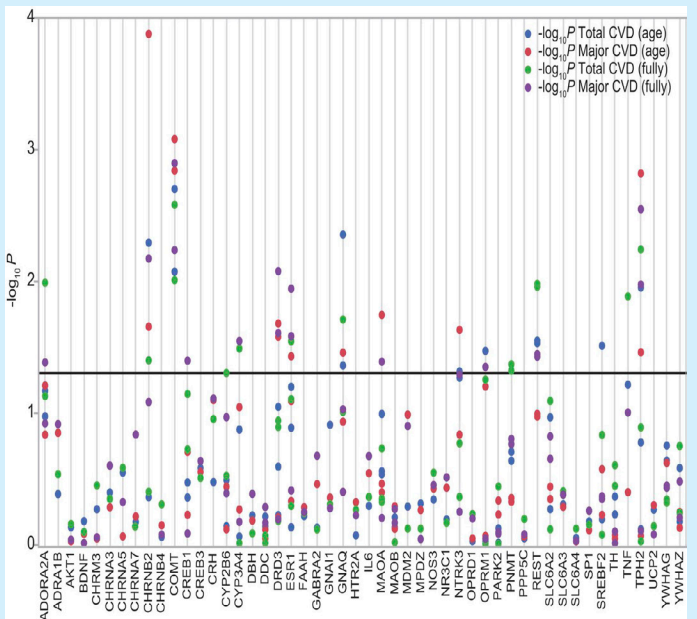
**جدول ۲.** دسته‌های هدف دارویی که به‌طور قابل توجهی با ماژول دارونما در تعامل انسانی نزدیک هستند.

Drug categories	Size of the targets	Placebome module	
		Proximity	P
Analgesics, non-narcotic	142	0.96	$3.5 \times 10^{-10}$
Appetite depressants	88	1.04	$1.78 \times 10^{-12}$
Antidepressive agents	262	1.04	$8.6 \times 10^{-6}$
Sympathomimetics	165	1.07	$2.6 \times 10^{-6}$
Antiparkinson agents	179	1.07	$6.0 \times 10^{-6}$
Cardiotonic agents	72	1.09	$1.2 \times 10^{-11}$
Serotonin uptake inhibitors	140	1.11	$6.5 \times 10^{-7}$
Central nervous system depressants	78	1.13	$6.1 \times 10^{-9}$
Antioxidants	116	1.19	$1.4 \times 10^{-5}$
Dopamine agents	78	1.22	$6.5 \times 10^{-7}$
Excitatory amino acid antagonists	99	1.22	$1.5 \times 10^{-5}$
Dopamine uptake inhibitors	74	1.30	$1.7 \times 10^{-5}$
Adrenergic $\alpha$ -agonists	126	1.30	$9.1 \times 10^{-3}$
Neuroprotective agents	43	1.31	$2.5 \times 10^{-7}$
Adrenergic $\beta$ -agonists	28	1.50	$3.1 \times 10^{-4}$

P values were adjusted using the Bonferroni procedure.

نوع ژنوم می‌تواند نقش دارونما را در مراقبت از بیمار و تحقیقات بالینی تحت تأثیر قرار دهد و در نهایت به محققان اجازه می‌دهد تا با اثربخشی بیشتری درمان‌ها را برای افراد اختصاصی کنند (شکل ۴) [۱۸].

در این مطالعه، هدف ما شناسایی شبکه‌ای از پروتئین‌هایی است که توسط مکانیسم دارونما به وجود آمده‌اند. برای این منظور، ما از شبکه‌ای که از پروتئین‌های دانه پلاسبوم استفاده کرده‌ایم. همان‌طور که در شکل نشان می‌دهد، شبکه ناشی از پروتئین‌های دانه پلاسبوم تصادفی نیست و دارای ویژگی‌های توپولوژیکی قابل توجه و متمایز است. ۱۲ پروتئین از ماژول پلاسبوم (از جمله ۷ اتصال دانه دارونما) مختص مغز هستند، نشان می‌دهد که ماژول پلاسبوم به‌طور قابل توجهی با پروتئین‌های خاص مغز غنی شده است. از آنجا که برخی از پروتئین‌های دانه پلاسبوم در مسیرهای انتقال‌دهنده عصبی هستند، ما در مرحله بعدی تجزیه و تحلیل کردیم که کل ماژول پلاسبوم غنی شده است [۱۹].



**شکل ۶.** ژن‌های ماژول دارونما و اهمیت SNP‌های آن‌ها در بیماری قلبی عروقی.

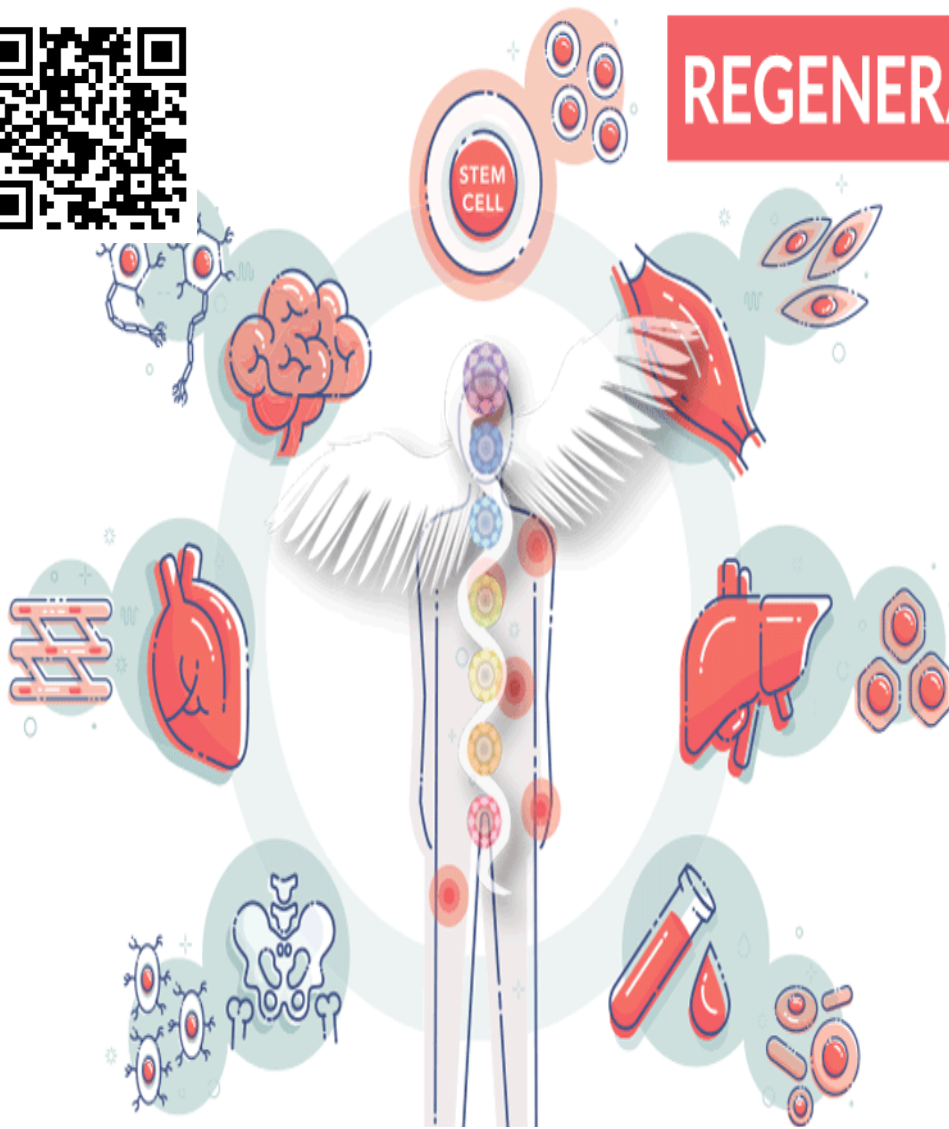
این نتایج از این فرضیه پشتیبانی می‌کنند که پلاسبوم ماژول یک شبکه است که به‌واسطه پاسخ‌های دارونما در آزمایش‌های بالینی است و همبستگی بین این شبکه و اثرات دارونما را نشان می‌دهد.

اثرات دارونما در بیماری‌های مختلف بسیار متفاوت است. برای ارزیابی اینکه آیا نزدیکی شبکه ماژول دارونما به ماژول‌های بیماری‌های خاص با قدرت اثرات دارونما ارتباط دارد؟ فهرستی از بیماری‌های معیار در جدول ۱ ذکر شده است.



اثر دارونما یک پدیده قوی و واقعی است که در بسیاری از بیماری‌ها تأثیر می‌گذارد. اثر دارونما به‌عنوان یک پاسخ آموخته‌شده است که از طریق انتظارات ناشی از نشانه‌های کلامی، زمینه‌ای و اجتماعی ایجاد می‌شود. پیشرفت در تصویربرداری عصبی درک ما را از نوروبیولوژی اثر دارونما افزایش داده است. به همین ترتیب، تحولات اخیر ژنتیک به محققان این امکان را داده است که تأثیرات ژنتیکی را بر روی اثر دارونما کشف کنند. این پیشرفت‌های قابل توجه به پزشکان این اجازه را می‌دهد که با در نظر گرفتن دقیق اثر دارونما هنگام تنظیم روش‌های درمانی برای هر فرد، نتایج درمانی را به حداکثر برسانند. با توجه به تحقیقات اخیر دارونما چندین موضوع نیاز به توضیحات بیشتری دارد و بسیاری از سؤالات هنوز بی‌پاسخ‌مانده است. اول‌ازهمه ما باید بدانیم که کجا، چه زمان و چگونه دارونما در بیماری‌های مختلف و مداخلات درمانی تأثیر می‌گذارد و همچنین آزمایش تأثیرات دارویی برای انواع مختلف داروها، مانند داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی و تحریک‌کننده هورمون، چگونه خواهد بود. علاوه بر این، باید درک بهتری از سهم انتظار و شرطی‌سازی در انواع مختلف پاسخ‌های دارونما داشته باشیم که این مطمئناً به تعیین عوامل اجتماعی، روان‌شناختی و عصب‌شناختی اثرات مختلف دارونما کمک می‌کند و در آخر باید به دنبال جواب این مسئله باشیم که چرا برخی از افراد به دارونما پاسخ می‌دهند، درحالی‌که سایر افراد این پاسخ را نمی‌دهند که احتمالاً این پاسخ با پیگیری تحقیقات بیشتر در مورد مکانیسم‌های یادگیری و ژنتیک در آینده روشن خواهد شد.

- [1] Raicek, J.E., B.H. Stone, and T.J. Kaptchuk, Placebos in 19th century medicine: a quantitative analysis of the BMJ. *Bmj*, 2012. 345.
- [2] Kaptchuk, T.J., Intentional ignorance: a history of blind assessment and placebo controls in medicine. *Bulletin of the History of Medicine*, 1998. 72(3): p. 389-433.
- [3] Atlas, L.Y. and T.D. Wager, A meta-analysis of brain mechanisms of placebo analgesia: consistent findings and unanswered questions, in *Placebo*. 2014, Springer. p. 37-69.
- [4] Benedetti, F., Placebo and the new physiology of the doctor-patient relationship. *Physiological reviews*, 2013. 93(3): p. 1207-1246.
- [5] Benedetti, F., Placebo effects: understanding the mechanisms in health and disease. *Z Med Psychol*, 2010. 19: p. 180-180.
- [6] Finniss, D.G. and F. Benedetti, Mechanisms of the placebo response and their impact on clinical trials and clinical practice. *Pain*, 2005. 114(1): p. 3-6.
- [7] Servick, K., Outsmarting the placebo effect. 2014, American Association for the Advancement of Science.
- [8] Finniss, D.G., et al., Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *The Lancet*, 2010. 375(9715): p. 686-695.
- [9] Zubieta, J.-K. and C.S. Stohler, Neurobiological mechanisms of placebo responses. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2009. 1156: p. 198.
- [10] Beecher, H.K., The powerful placebo. *Journal of the American Medical Association*, 1955. 159(17): p. 1602-1606.
- [11] Colloca, L., et al., How the number of learning trials affects placebo and nocebo responses. *Pain*, 2010. 151(2): p. 430-439.
- [12] Kong, J., et al., Brain activity associated with expectancy-enhanced placebo analgesia as measured by functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience*, 2006. 26(2): p. 381-388.
- [13] Kirsch, I., Response expectancy as a determinant of experience and behavior. *American Psychologist*, 1985. 40(11): p. 1189.
- [14] Price, D.D., D.G. Finniss, and F. Benedetti, A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought. *Annu. Rev. Psychol.*, 2008. 59: p. 565-590.
- [15] Levine, J.D. and N.C. Gordon, Influence of the method of drug administration on analgesic response. *Nature*, 1984. 312(5996): p. 755-756.
- [16] Cobb, L.A., et al., An evaluation of internal-mammary-artery ligation by a double-blind technic. *New England Journal of Medicine*, 1959. 260(22): p. 1115-1118.
- [17] Moseley, J.B., et al., A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *New England Journal of Medicine*, 2002. 347(2): p. 81-88.
- [18] Patel, S., et al., The placebo effect in irritable bowel syndrome trials: a meta-analysis I. *Neurogastroenterology & Motility*, 2005. 17(3): p. 332-340.
- [19] Chvetzoff, G. and I.F. Tannock, Placebo effects in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*, 2003. 95(1): p. 19-29.
- [20] Benedetti, F., et al., The catechol-O-methyltransferase Val (108/158) Met polymorphism affects antidepressant response to paroxetine in a naturalistic setting. *Psychopharmacology*, 2009. 203(1): p. 155-160.
- [21] Benedetti, F., et al., How Placebos Change the Patient's Brain. *Neuropsychopharmacology*, 2011. 36: p. 339-354.



The possibilities  
of mesenchymal  
stem cells

# سلول‌های بنیادی منابع دورریز در پزشکی بازساختی

سیده نسیم میربهراری

کارشناسی ارشد ژنتیک پزشکی، پژوهشگاه رویان

## چکیده

سلول‌های بنیادی سلول‌های ارزشمندی هستند که قابلیت تمایز به رده‌های سلولی مختلف را دارند. دستیابی به منبعی برای این سلول‌های ارزشمند، چالشی بوده که از ابتدای کشف سلول‌های بنیادی با آن همراه بوده است. برای مثال جداسازی سلول‌های مغز استخوان نیازمند جست‌وجو برای فرد اهداکننده و گرفتن رضایت‌نامه اخلاقی بوده و چه‌بسا فرد اهداکننده متحمل درد و اتلاف وقت طی پروسه‌ای اهدا می‌شود. پیدا کردن جایگزین مناسب برای استخراج سلول‌های بنیادی می‌تواند خاتمه‌ای برای این قبیل مشکلات باشد. در مطالعه‌ای موجود به بررسی بافت‌هایی از بدن پرداختیم که به‌طور طبیعی دور انداخته می‌شوند، مثل سلول‌های بند ناف، دندان شیری کودکان، پوست ختنه‌گاه و خون قاعدگی. بافت‌های ذکرشده نیز دارای سلول‌های بنیادی هستند که قابلیت تمایز به انواع بافت‌ها را دارند و می‌توانند جایگزین مناسبی برای روش‌های مرسوم‌تر باشند. این سلول‌ها با تمایز به انواع سلول‌ها می‌توانند کاربرد گسترده‌ای در پزشکی بازساختی داشته باشند. هرچند که به مطالعات بیشتری برای بررسی پتانسیل تمایزی سلول‌های بنیادی منابع بافتی دورریز، موردنیاز است.

کلمات کلیدی: سلول بنیادی، پزشکی بازساختی، بند ناف، دندان شیری، پوست ختنه‌گاه، خون قاعدگی

## ۱. مقدمه

سلول‌های بنیادی، سلول‌های تمایز نیافته‌ای هستند که قابلیت خود بازسازی و همچنین توانایی تمایز به انواع مختلف سلول‌های تخصص‌یافته را دارند. سلول‌های بنیادی همه توان<sup>۱</sup>، مثل سلول‌های بنیادی جنینی (ESC) یا سلول‌های بنیادی قدرتمند القایی (iPSC)<sup>۳</sup> می‌توانند به بافت رویانی و غیر رویانی متمایز شوند و از سلول تخم تا مرحله‌ی ۸ سلولی به دست می‌آیند [۱]. سلول‌های بنیادی پرتوان<sup>۴</sup>، مانند سلول‌های بنیادی خون‌ساز (HSC)<sup>۵</sup>، می‌توانند به سه لایه‌ی تولیدکننده‌ی جنین شامل اکتودرم، مزودرم و آندودرم تمایز یابند. سلول‌های بنیادی چند توان<sup>۶</sup>، تنها به یک رده‌ی سلولی مثلاً سلول‌های خونی مانند لنفوسیت، مونوسیت و نوتروفیل تبدیل می‌شوند. سلول‌های تک توان<sup>۷</sup> نیز تنها قابلیت بازسازی خودشان را دارند مثل سلول‌های کبدی [۲]. مثال‌های زیادی برای کاربردهای بالینی سلول‌های بنیادی وجود دارد. پیوند مغز استخوان از معروف‌ترین کاربردهای سلول‌های بنیادی در درمان بیماری لوسمی، کم‌خونی و یا نقص ایمنی می‌باشد که بیش از یک میلیون بیمار در سراسر جهان از این قابلیت بهره‌برده‌اند. همچنین تاکنون از سلول‌های بنیادی برای بهبود سوختگی‌های شدید و یا درمان قرینه آسیب‌دیده استفاده‌شده است [۳].

پزشکی بازساختی یا ترمیمی، علم جایگزینی یا بازسازی سلول، بافت و یا اندام آسیب‌دیده به‌منظور ایجاد عملکرد طبیعی می‌باشد. روش‌های مختلفی در پزشکی بازساختی وجود دارد که در این بین می‌توان به کاربرد سلول‌های بنیادی در ترمیم و نوسازی اشاره کرد [۴]. چالش استفاده از سلول‌های بنیادی، نحوه‌ی برداشت آن است که می‌تواند با درد و عوارض بالینی زیادی همراه باشد لذا در این مقاله بر آن شدیم که به معرفی منابعی از سلول‌های بنیادی پیردازیم که قابل دسترس‌تر بوده و برداشت آن‌ها عوارض بالینی نداشته و اصولاً به‌عنوان بافت دورریز تلقی می‌شوند. همچنین کاربرد این سلول‌ها را در ترمیم و نوسازی بافت‌های آسیب‌دیده را بررسی خواهیم کرد.

## ۲. سلول‌های بنیادی بند ناف

بند ناف یکی از شناخته‌شده‌ترین منابع استخراج سلول‌های بنیادی می‌باشد. این عضو در هفته‌ی پنج بارداری شروع به تکوین می‌کند و در زمان تولد به طول حدود ۵۰ سانتی‌متر می‌رسد. بند ناف انسان منبع غنی

1. Totipotent
2. Embryonic stem cell
3. Induced pluripotent stem cell
4. Pluripotent
5. Hematopoietic stem cell
6. Multipotent
7. Unipotent

برای استخراج سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌باشد. این سلول‌ها از نوع پرتوان هستند. سلول‌های بنیادی بند ناف در مقابل سلول‌های بنیادی مغز استخوان قابلیت جداسازی راحت‌تر و سرعت تمایز بالاتری دارند. پوشش اطراف بند ناف<sup>۸</sup>، بافت اطراف عروق و ژله‌ی وارتون منابع مهم استخراجی می‌باشند [۵]. بیشترین مطالعات مربوط به بند ناف، روی ژله‌ی وارتون صورت گرفته است. دو روش اصلی استخراج و هضم آنزیمی در برداشت سلول‌های بنیادی بند ناف وجود دارد که روش هضم آنزیمی، سلول‌های یکدست‌تری را حاصل می‌دهد [۶]. سلول‌های بنیادی مستخرج از ژله‌ی وارتون، در درمان پارکینسون مدل حیوانی مؤثر واقع شده‌اند [۷].

همچنین این سلول‌ها منجر به بهبود عملکرد سلول‌های بتا پانکراس در دیابت شیرین می‌شوند [۸]. سلول‌های بنیادی ژله‌ی وارتون در ترکیب با اسکافلدی از پرده آمینون دسلوله باعث ترمیم زخم‌های مزمن SCID می‌شود [۹]. پوشش اطراف بند ناف همچنین منبع غنی از سلول‌های بنیادی است که تنها در پاساژ اول، حدود ۲۰ میلیون سلول از آن استخراج می‌شود. سلول‌های استخراج‌شده از پوشش اطراف بند ناف، برای ترمیم زخم سوختگی و زخم دیابت مورد استفاده قرار گرفته‌اند. از آنجاکه مطالعات بالینی درمان موفقیت‌آمیز این بیماری‌ها را نشان می‌دهند، کاوش بیشتر در مورد سودمندی این سلول‌ها ضروری می‌باشد [۱۰]. سلول‌های بنیادی بند ناف نیز می‌تواند در کاهش علائم بیماری کرونا مؤثر واقع شود. سلول‌های بنیادی مزانشیمی با توجه به ویژگی‌های تعدیل سیستم ایمنی و بازسازی خود، در آزمایش‌های بالینی درمان کرونا توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند. طبق مطالعات با استفاده از پیوند داخل وریدی سلول‌های بنیادی مزانشیمی مستخرج از بند ناف، جمعیت قابل‌توجهی از سلول‌های بنیادی در ریه جمع می‌شود که در کنار اثر تعدیل سیستم ایمنی می‌توانند از سلول‌های اپیتلیال آلوئول محافظت کرده و همچنین ریز محیط ریه را بازبانی و اصلاح کنند. همچنین تجمع این سلول‌های بنیادی در ریه، می‌تواند از فیروز ریوی جلوگیری و اختلال عملکرد ریه را درمان کند [۱۱].

## ۳. سلول‌های بنیادی پالپ دندان

پالپ دندان تنها بافت همبند نرم در دندان می‌باشد. این بافت تا حدی قابلیت بازسازی خود را دارد ولی در مقابل عفونت آسیب‌پذیر است و می‌تواند میزبان باکتری‌های مختلف باشد [۱۲]. روش مرسوم درمان برای دندان‌های آلوده به عفونت شده، خارج کردن پالپ دندان و عصب یا اصطلاحاً عصب‌کشی می‌باشد. در این روش بعد از تخلیه‌ی پالپ، دندان با ماده‌ای غیر ارگانیک پر می‌شود

8. Cord lining

بیشتر و رگ‌زایی بیشتر در این بافت شد [۱۵]. گروهی دیگر از محققین در سال ۲۰۱۷ سلول‌های بنیادی پالپ دندان و سلول‌های بنیادی بند ناف را هم کشتی داده و در هیدروژل زنوژن حاوی ۵ درصد ژلاتین متاکریلات قرار دادند که این نوع هم کشتی باعث پیدایش عروق جدید شد [۱۶]. نوع دیگری از اسکافلدها شامل پالپ دندان‌گرفته‌شده از خوک بود که به کمک تریتون ۱۰۰-x دسلوله شده و روی آن سلول‌های بنیادی مستخرج از پالپ دندان‌گرفته‌شده قرار داده شده است. محصول این کشت به داخل دندان موش نود تزریق و منجر به ایجاد بافتی مشابه پالپ دندان شد [۱۷]. در مطالعه‌ای دیگر سلول‌های بنیادی پالپ دندان‌گرفته‌شده از اسکافلدهای ECM دسلوله به همراه کیتوزان و کلاژن قرار گرفتند و به دندان موش نود تزریق شدند که منجر به ایجاد بافت شبیه پالپ دندان و بیان سیالوپروتئین‌دنتین شدند [۱۸].

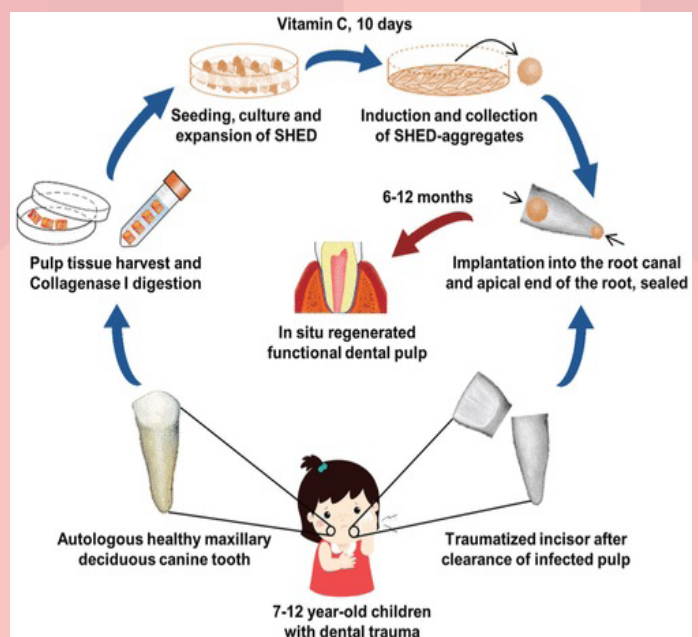
لذا اسکافلدها نقش برجسته‌ای را به‌عنوان پایه‌ای برای تمایز سلول‌های بنیادی پالپ دندان‌گرفته‌شده ایفا می‌کنند و نیاز است که در تحقیقات آتی موردتوجه بیشتری قرار بگیرند. در روش استخراج پالپ دندان‌گرفته‌شده، از کودکان ۷ تا ۱۲ ساله بافت‌های پالپ از دندان‌های شیری فک بالا و اتولوگ برداشت و پوسته را می‌توان با توجه به هضم کلاژناز I و گسترش کلنی جدا کرد. پس از القا توسط ویتامین C به مدت ۱۰ روز، سنگ‌دانه‌های دندان‌گرفته‌شده جمع می‌شوند. پس از پاک‌سازی بافت‌های اصلی پالپ، سنگ‌دانه‌ها از هر دو کانال ریشه و انتهای آپیکال جدا می‌شوند. سپس حفره‌های دسترسی مهر و موم شده و پس از ۶ تا ۱۲ ماه پالپ دندان‌گرفته‌شده در همان محل ایجاد می‌شود (شکل ۱) [۱۹]. هم‌اکنون بانک‌هایی برای ذخیره‌سازی دندان‌های شیری در ایران و جهان وجود دارد. با این وجود مطالعات بیشتری برای بهینه‌سازی روش‌های استخراج و مراحل بازسازی نیاز است.

#### ۴. سلول‌های بنیادی پوست ختنه‌گاه

ختنه به‌عنوان فرایند فرهنگی، پزشکی و مذهبی است که در آن پوست ختنه‌گاه به‌صورت جزئی یا کامل برداشته می‌شود. سلول‌های جداشده از بافت‌های ختنه‌گرفته‌شده به‌عنوان سلول‌های تغذیه‌کننده سلول‌های بنیادی جنینی شناخته می‌شوند. بافت‌های زائیدی که پس از ختنه جدا شدند، دارای خواص سلول‌بنیادی هستند. ولی تلاش‌های بسیار کمی برای آشکار کردن ویژگی‌های بنیادی این سلول‌ها تاکنون صورت گرفته است. در سال ۲۰۱۵ سزین و همکاران نشان دادند که سلول‌های فیبروبلاستی پوست ختنه‌گاه فرد مذکر تازه متولدشده قابلیت تبدیل به هر سه نوع سلول لایه مزودرم، اندودرم و اکتودرم را در شرایط *in vitro* دارد. سلول‌های بنیادی این بافت پس از تمایز،

که این روش در مواردی منجر به پوسیدگی مجدد دندان و فروریختن آن در گذر زمان می‌شود. روش دیگری که به‌تازگی توسط محققین پیشنهاد شده است، استفاده از روش‌های مبتنی بر سلول‌های بنیادی برای بازسازی کامل ساختار دندان‌گرفته‌شده می‌باشد. پالپ دندان‌گرفته‌شده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی است که در دوران جنینی همین بافت دندان کامل را تولید می‌کند. تحقیقات اخیر دانشمندان نشان می‌دهد که سلول‌های بنیادی مستخرج از این بافت، حتی در بزرگسالی توانایی بازسازی ساختمان دندان را دارند و همچنین دارای توانایی عصب‌زایی و رگ‌زایی در این ساختار جدید دندان‌گرفته‌شده وجود دارد. بهترین منبع برای استخراج این پالپ ارزشمند، دندان‌های شیری سالم کودکان می‌باشد. چراکه این دندان‌ها از عفونت به دور بوده و قابلیت استخراج کامل را دارند [۱۳].

برای ساخت بافت کامل دندان، وجود چارچوب و یا اسکافلدها به‌عنوان پایه‌ای برای این تمایز دارای اهمیت می‌باشد. اسکافلدها باعث اتصال مناسب سلول‌های تازه تمایز یافته می‌شود، اما این اسکافلدها باید به‌گونه‌ای انتخاب شود که سازگار با بافت زنده بوده و یا منجر به ایجاد سمیت و یا تحریک سیستم ایمنی نشود. در مطالعه‌ای سلول‌های بنیادی پالپ دندان‌گرفته‌شده را به همراه فاکتور مشتق از سلول‌های استرومایی SDF-1 و کلاژن به دندان‌گرفته‌شده پیوند زدند که قبلاً پالپ آن استخراج شده بود. این پیوند منجر به ایجاد بافت کامل دندان در داخل دهان سگ شد. پالپ جدید ایجادشده حاوی فاکتورهای رگ‌زایی و عصب‌گرایی بود [۱۴]. در مطالعه‌ای دیگر سلول‌های پالپ دندان‌گرفته‌شده با سلول‌های بنیادی مستخرج از بند ناف در داخل کپسول‌های سه‌بعدی پیورا ماتریکس هم کشتی داده‌شده و به موش پیوند زده شدند. این هم کشتی باعث تولید ECM

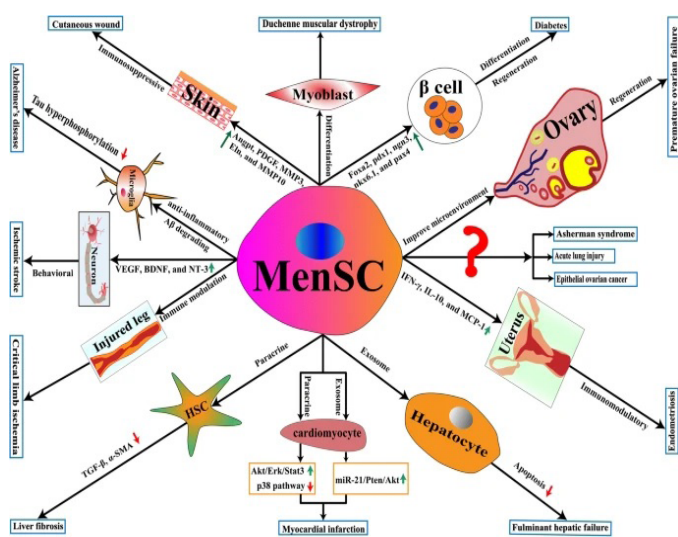


شکل ۱. روش استفاده از سنگ‌دانه‌های پوسته دندان‌گرفته‌شده برای بازسازی پالپ عملکردی در انسان [۱۹].

سلول‌های بنیادی است که می‌تواند به راحتی و بدون توجه به اخلاق، به‌طور غیرتهاجمی از اهداکننده داوطلب زن جدا شود. این سلول‌های بنیادی شبه مزانشیمی سرعت بالایی در تکثیر دارند و دارای قدرت تمایز هستند. در سال ۲۰۱۵ فرامرزی و همکاران ۵-۱۰ میلی‌لیتر خون قاعدگی زنان ۲۲ تا ۳۰ سال سالم مراجعه‌کننده به پژوهشگاه ابو سینا را به کمک کاپ قاعدگی جمع‌آوری کردند و در محیط کشت DMEM کشت دادند. سپس این گروه به هویت‌یابی سلول‌های چسبیده به کف پلیت پرداختند. این سلول‌ها مارکرهای اختصاصی سلول‌های بنیادی اعم از CD73، CD29، CD10 و CD105 را بیان می‌کردند. همچنین در محیط حاوی کراتینوسیت به سلول‌های اپیتلیال تمایز داده شدند [۲۸].

قرارگیری سلول‌های بنیادی مستخرج از خون قاعدگی در محیط‌های کشت حاوی مکمل‌های اختصاصی باعث تمایز این سلول‌ها به سلول‌های مدنظر می‌شود. برای مثال لای و همکاران با افزودن مایع فولیکولی به محیط کشت، سلول‌های بنیادی خون قاعدگی را به سلول‌های جنسی تمایز دادند [۲۹]. همچنین هیدا و همکاران سلول‌های بنیادی خون قاعدگی را در سیستم کشت اسکافلدر قرار داده و به سلول‌های قلبی تمایز دادند [۳۰].

تاکنون این سلول‌های بنیادی در درمان دیابت نوع ۱ موش مدل، سیروز کبدی، سکته مغزی ایسکمیک، اندومتريوز، آسیب‌های مزمن ریوی و زخم‌های پوستی موفق بوده‌اند [۳۱]. شکل ۲ تمایز سلول‌های بنیادی خون قاعدگی و کاربرد آن در درمان بیماری‌های مختلف را نشان می‌دهد.



**شکل ۲.** نمودار شماتیک کاربرد خون قاعدگی در درمان انواع بیماری‌ها، از جمله فیروز کبدی، نارسایی کامل کبدی، دیابت، سکته مغزی، دیستروفی عضلانی دوشن، سرطان تخمدان اپیتلیال، نارسایی زودرس تخمدان، سکته قلبی، سندرم آشرمن، بیماری آلزایمر، آسیب حاد ریه، پوستی زخم، اندومتريوز و بیماری‌های نورودژنراتیو [۳۱].

پتانسیل‌های مختلف درمانی را برای درمان آسیب‌های استخوانی، مشکلات غضروف، آسیب‌های عصبی، ضایعات نخاعی و سایر بیماری‌هایی که از ریشه‌های مزودرم، اندودرم و اکتودرمی ناشی می‌شوند را دارا می‌باشند.

با توجه به موقعیت این بافت در بدن و قابلیت تمایز آن، این نوع سلول را می‌توان به راحتی جداسازی کرد. علاوه بر این سلول‌های بنیادی ختنه‌گاه به دلیل به نمایش گذاشتن ویژگی‌های مشابه سلول‌های بنیادی جنینی، فاقد هرگونه مسائل اخلاقی و القای تراتوم هستند و گزینه‌ی مناسبی برای رویکردهای مهندسی بافت محسوب می‌شوند [۲۰]. همچنین نشان داده شده است که سلول‌های فیبروبلاست پوست ختنه‌گاه قادر به تمایز به استخوان، چربی و غضروف می‌باشند [۲۱]. جداسازی سلول‌های بنیادی مزانشیمی از پوست ختنه‌گاه درست مثل جداسازی این سلول‌ها از مغز استخوان است. این سلول‌های استرومایی قابلیت تمایز به بافت‌های اندوتلیالی را دارند بنابراین منبع سلولی نوینی برای مهندسی بافت و رگ‌زایی در بافت‌های مهندسی شده می‌باشد [۲۲].

روش‌های جداسازی سلول از بافت، تأثیر بسزایی در میزان خلوص جمعیت سلولی جدا شده دارد [۲۳]. به نظر می‌رسد آزیم‌های دیسپلازی روش مناسبی برای جداسازی سلول‌های بنیادی از پوست ختنه‌گاه باشند [۲۴]. این سلول‌های مزانشیمی قابلیت تکثیر زیادی دارند، لذا با توجه به دوز سنجی‌های مختلف پیشنهاد می‌شود  $10^6 \times 2$  سلول به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن جاندار تزریق شود [۲۵]. در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۶ سلول‌های بنیادی جدا شده از پوست ختنه‌گاه به رده‌های چربی، غضروفی، استخوانی تمایز داده شدند. ویژگی منحصر به فردی که در این سلول‌های بنیادی دیده شد، توانایی مهار تکثیر T-cell ها بود. این مهار باعث تعدیل پاسخ سیستم ایمنی می‌شود [۲۴]. در رابطه با مکانیسم این تعدیل مولکول‌ها و فاکتورهای زیادی معرفی شده است [۲۶]. احتمالاً این سلول‌های بنیادی باعث کنترل متابولیکی پاسخ ایمنی می‌شود. همچنین سلول‌های بنیادی جدا شده از پوست ختنه‌گاه سایتوکاین‌ها و مواد فعال بیولوژیکی را ترشح می‌کنند که توانایی تعدیل سیستم ایمنی را دارند [۲۷].

همچنین این سلول‌های بنیادی بسیاری از ژن‌های تنظیم ایمنی مثل COX1، COX2، Galectin1، TGFβ، IL10 و IL11 را بیان می‌کنند [۲۴]. لذا پوست ختنه‌گاه منبع مناسبی برای استخراج سلول‌های بنیادی است که به سبب خواص تعدیل ایمنی، پتانسیل درمانی بالایی دارند. با این وجود مطالعات بیشتری برای بهینه‌سازی روش‌های استخراج و تخلیص نیاز است.

## ۵. سلول‌های بنیادی خون قاعدگی

سلول‌های بنیادی مشتق از خون قاعدگی منبعی جدید از

سلول‌های بنیادی پتانسیل‌های درمانی بی‌شماری دارند ولی انتخاب منبعی که بتوان این سلول‌ها را استخراج کرد، نیاز به توجه زیادی دارد. بافت‌های دورریز همانند خون قاعدگی، پوست ختنه‌گاه، بند ناف می‌توانند منبع مناسبی این برای استخراج باشند. چرا که برای جداسازی سلول‌های بنیادی از این بافت‌ها نیاز به جراحی مجدد و عوارض جانبی برای بیمار ندارد. سلول‌های بنیادی مستخرج از بافت‌های دورریز بیمارستانی قابلیت تمایز به رده‌های چربی، استخوانی، غضروفی و خونی را دارند. لذا از این خاصیت تمایزی برای درمان ترمیم بافت‌ها و در پزشکی بازساختی استفاده کرد. علاوه بر ویژگی‌های تمایزی، نشان داده شده است که سلول‌های بنیادی مستخرج از این بافت‌ها دارای ویژگی‌های تعدیل سیستم ایمنی می‌باشند. سلول‌های بنیادی پوست ختنه‌گاه با مهار فعالیت T-cell ها می‌توانند باعث مهار التهاب شوند. همچنین سلول‌های بنیادی مستخرج از بند ناف توانایی ایجاد ریز محیطی را دارند که از بافت اپیتلیالی آلوپول محافظت می‌کند. با توجه به اینکه پزشکی بازساختی علمی روبه‌پیشرفت است، نیاز فزاینده‌ای به ویژگی‌های تمایزی سلول‌های بنیادی حس می‌شود. همچنین ویژگی تعدیل ایمنی این سلول‌ها می‌تواند پتانسیل بالایی برای روش‌های سلول درمانی باشد. لذا پیشنهاد می‌شود که به منابع دورریز بیمارستانی بیش‌ازپیش اهمیت داده شود. امید است که با تحقیقات بیشتر در این زمینه بتوان عموم مردم و همچنین پزشکان را قانع نمود که به ذخیره‌سازی و یا اهدای بافت‌های خود پس از جداسازی بپردازند.

## منابع

- umbilical cord lining membrane. *Cell Transplant*, 23(4-5): p. 497-503, 2014.
- [11] Atluri, S., L. Manchikanti, and J.A. Hirsch, Expanded Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (UC-MSCs) as a Therapeutic Strategy in Managing Critically COVID-19 Patients: The Case for Compassionate Use. *Pain Physician*, 23(2): p. E71-e83, 2020.
- [12] Yang, J., G. Yuan, and Z.J.F.i.p. Chen, Pulp regeneration: current approaches and future challenges, 7: p. 58, 2016.
- [13] Xuan, K., et al., Deciduous autologous tooth stem cells regenerate dental pulp after implantation into injured teeth. *Sci Transl Med*, 10(455), 2018.
- [14] Iohara, K., et al., Complete pulp regeneration after pulpectomy by transplantation of CD105+ stem cells with stromal cell-derived factor-1. *Tissue Eng Part A*, 17(15-16): p. 1911-20, 2011.
- [15] Dissanayaka, W.L., et al., The interplay of dental pulp stem cells and endothelial cells in an injectable peptide hydrogel on angiogenesis and pulp regeneration in vivo. *Tissue Eng Part A*, 21(3-4): p. 550-63, 2015.
- [16] Khayat, A., et al., GelMA-Encapsulated hDPSCs and HUVECs for Dental Pulp Regeneration. *J Dent Res*, 96(2): p. 192-199, 2017.
- [17] Hu, L., et al., Decellularized Swine Dental Pulp as a Bioscaffold for Pulp Regeneration. *Biomed Res Int*, p. 9342714, 2017.
- [18] Ravindran, S., et al., Odontogenic induction of dental stem cells by extracellular matrix-inspired three-dimensional scaffold. *Tissue Eng Part A*, 20(1-2): p. 92-102, 2014.
- [19] Sui, B., et al., Pulp Stem Cell-Mediated Functional Pulp Regeneration. *J Dent Res*, 98(1): p. 27-35, 2019.
- [20] Somuncu Ö, S., et al., Characterization and Differentiation of Stem Cells Isolated from Human Newborn Foreskin Tissue. *Appl Biochem Biotechnol*, 177(5): p. 1040-54, 2015.
- [21] Monterubbianesi, R., et al., A comparative in vitro study of the osteogenic and adipogenic potential of human dental pulp stem cells, gingival fibroblasts and foreskin fibroblasts. *Sci Rep*, 9(1): p. 1761, 2019.
- [22] Vishnubalaji, R., et al., In vitro differentiation of human skin-derived multipotent stromal cells into putative endothelial-like cells. *BMC Dev Biol*, 12: p. 7, 2012.
- [23] Salehinejad, P., et al., Comparison of different methods for the isolation of mesenchymal stem cells from human umbilical cord Wharton's jelly. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 48(2): p. 75-83, 2012.
- [24] Najar, M., et al., Mesenchymal stromal cells from the foreskin: Tissue isolation, cell characterization and immunobiological properties. *Cytotherapy*, 18(3): p. 320-35, 2016.
- [25] Wang, Y., et al., Plasticity of mesenchymal stem cells in immunomodulation: pathological and therapeutic implications. *Nat Immunol*, 15(11): p. 1009-16, 2014.
- [26] Hoogduijn, M.J., Are mesenchymal stromal cells immune cells? *Arthritis Res Ther*, 17(1): p. 88, 2015.
- [27] Kyurkchiev, D., et al., Secretion of immunoregulatory cytokines by mesenchymal stem cells. *World J Stem Cells*, 6(5): p. 552-70, 2014.
- [28] Faramarzi, H., et al., The Potential of Menstrual Blood-Derived Stem Cells in Differentiation to Epidermal Lineage: A Preliminary Report. *World J Plast Surg*, 5(1): p. 26-31, 2016.
- [29] Lai, D., et al., Differentiation of human menstrual blood-derived endometrial mesenchymal stem cells into oocyte-like cells. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 48(11): p. 998-1005, 2016.
- [30] Hida, N., et al., Novel cardiac precursor-like cells from human menstrual blood-derived mesenchymal cells. *Stem Cells*, 26(7): p. 1695-704, 2008.
- [31] Chen, L., J. Qu, and C. Xiang, The multi-functional roles of menstrual blood-derived stem cells in regenerative medicine. *Stem Cell Res Ther*, 10(1): p. 1, 2019.
- [1] Takahashi, K. and S.J.c. Yamanaka, Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors, 126(4): p. 663-676, 2006.
- [2] Bryder, D., D.J. Rossi, and I.L.J.T.A.j.o.p. Weissman, Hematopoietic stem cells: the paradigmatic tissue-specific stem cell, 169(2): p. 338-346, 2006.
- [3] Bianco, P.J.A.r.o.c. and d. biology, "Mesenchymal" stem cells, 30: p. 677-704, 2014.
- [4] Mason, C. and P. Dunnill, A brief definition of regenerative medicine. *Regen Med*, 3(1): p. 1-5, 2008.
- [5] Campard, D., et al., Native umbilical cord matrix stem cells express hepatic markers and differentiate into hepatocyte-like cells. *Gastroenterology*, 134(3): p. 833-48, 2008.
- [6] Salehinejad, P., et al., Comparison of different methods for the isolation of mesenchymal stem cells from human umbilical cord Wharton's jelly. *In Vitro Cellular & Developmental Biology. Animal*, 48(2): p. 75-83, 2012.
- [7] Retraction: Conversion of human umbilical cord mesenchymal stem cells in Wharton's jelly to dopamine neurons mediated by the Lmx1a and Neurturin In Vitro: Potential therapeutic application for Parkinson's disease in a rhesus monkey model. *PLoS One*, 15(11): p. e0242032, 2020.
- [8] Kamal, M.M. and D.H. Kassem, Therapeutic Potential of Wharton's Jelly Mesenchymal Stem Cells for Diabetes: Achievements and Challenges. *Front Cell Dev Biol*, 8: p. 16, 2020.
- [9] Sabapathy, V., B. Sundaram, and S. Kumar, Therapeutic Application of Human Wharton Jelly Mesenchymal Stem Cells in Skin Injury of SCID. *Methods Mol Biol*, 1553: p. 115-132, 2017.
- [10] Lim, I.J. and T.T. Phan, Epithelial and mesenchymal stem cells from the

گزارش



# یک ایران استعداد

ره‌نشان



## ره‌نشان: رویداد مسئله محور

محمد توحیدلو

پژوهشگر مرکز تحقیقات و توسعه زیست‌فناوری دانشگاه تربیت مدرس

# ره‌نشان

اولین مسابقه مسئله محور بنیاد ملی نخبگان

rahnesan.ir











شکل ۴. آمار ثبت نام کنندگان رهنشان.

اما با توجه به اهمیت ویژه داوری ارائه‌ها، علاوه بر راهبر پروژه، از اساتید و هیئت علمی دانشگاه‌های برتر که عضو کمیته علمی می‌باشند و تخصص لازم در زمینه پروژه را دارند؛ کمک گرفته می‌شود.

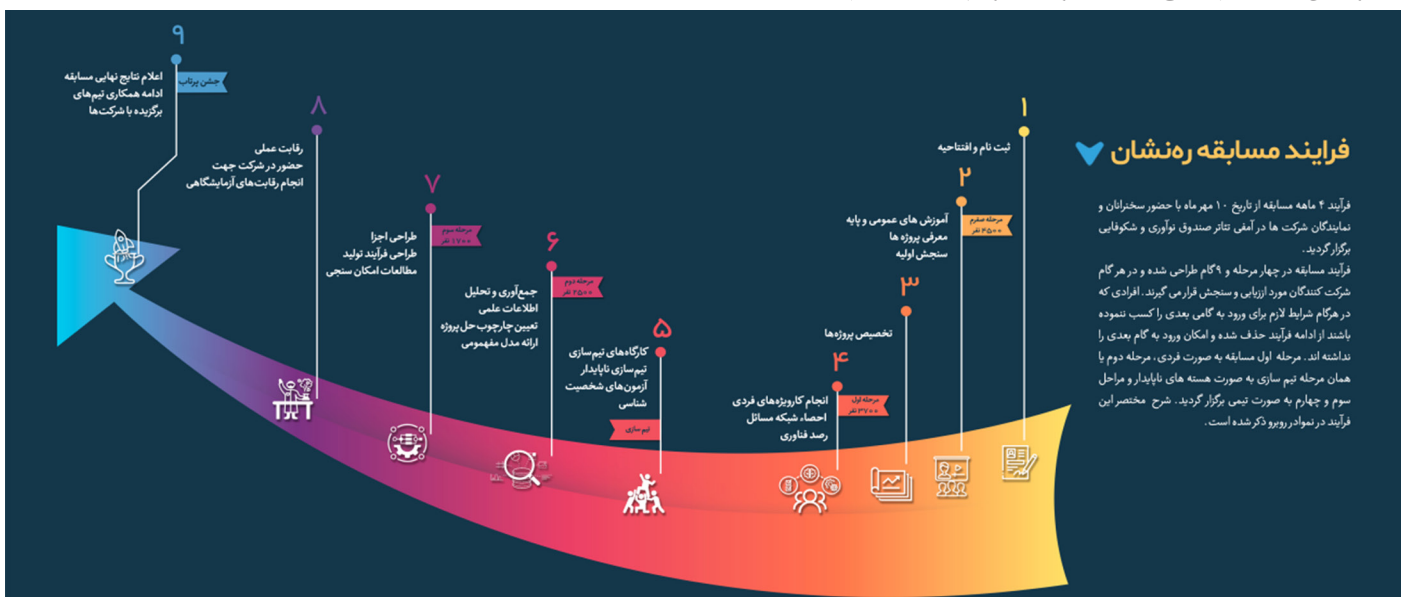
## ۸. ارزیابی نهایی و معرفی تیم‌های برتر

در پایان پس از بررسی و ارزیابی دقیق، در مراسم اختتامیه تیم‌های برتر معرفی می‌شوند و با اعطای جوایز نقدی و امتیاز نخبگی از آن‌ها تقدیر به عمل خواهد آمد. همچنین پس از پایان مسابقه تیم‌های برگزیده در شرکت‌ها مشغول به کار می‌شوند. علاوه بر این شرکت‌های همکار در طرح رهنشان در صورت دستیابی به تفاهم می‌توانند از مزایا و امکاناتی مانند تشکیل هسته نخبگانی حول پروژه، پرداختی به اعضای هسته، برگزاری دوره‌های آموزش عمومی و تخصصی، اعطای تا ۱۰۰ امتیاز به شرکت‌کنندگان از سمت بنیاد ملی نخبگان، مکان استقرار و ... که بنیاد ویژه طرح

## ۷. فرایند داوری

فرایند داوری مسابقه رهنشان شامل دو بخش کلی داوری کار ویژه‌ها و داوری ارائه‌ها می‌باشد. داوری کار ویژه‌ها توسط افراد متخصص که در زمینه پروژه فعالیت داشته‌اند و یا از لحاظ تئوری در سطح دانشی بالایی هستند، صورت می‌گیرد. مدت زمان تقریبی داوری هر مرحله تقریباً یک هفته می‌باشد که با توجه به نوع پروژه و تعداد تیم‌های تشکیل شده برای هر پروژه، تعداد داوران مشخص می‌شود. داوری این بخش شامل هفت مرحله می‌باشد که در ادامه به توضیح در مورد هر کارویژه پرداخته خواهد شد.

داوری ارائه‌ها در مراحل پایانی مسابقه توسط راهبر معرفی شده از طرف شرکت انجام می‌پذیرد. راهبران پروژه، افراد مسئول و متخصص فنی شرکت هستند که اطلاعات کاملی در زمینه پروژه تعریف شده دارند و می‌توانند محل رجوعی برای پاسخ به سوالات و ابهامات تیم‌ها باشند.



شکل ۵. فرایند و زمان‌بندی مسابقه رهنشان.

شهید روشن فراهم آورده است استفاده نمایند.

حل تئوری		شناخت				
کارویژه هفتم	کارویژه ششم	کارویژه پنجم	کارویژه چهارم	کارویژه سوم	کارویژه دوم	کارویژه اول
طراحی اجزا و دقیق مسیر تعیین شده در مرحله ششم	پیدا کردن راه حل و مسیری که باید طی شود	جمع بندی سه کارویژه قبل	بررسی بازار	مشخصات کمی و کیفی	اهمیت موضوع	آشنایی با موضوع
تیم پایدار		تیم شبه پایدار	تیم سازی ناپایدار			فردی



## ۹. چشم انداز

مسابقات دوره‌ی جدید ره نشان از آبان ماه ۱۴۰۰ و در ۵ حیطه‌ی انرژی، حمل و نقل، معدن و مواد، سلامت، اقتصاد دیجیتال و هوشمندسازی آغاز خواهد شد. فرآیند دوره‌ی جدید مسابقات شامل شناسایی کلان مسائل کشور، مذاکره و تعامل با شرکت‌ها، ثبت نام شرکت در مسابقات، تعریف پروژه‌های صنعتی واقعی، معرفی پروژه‌ها به شرکت کنندگان، تخصیص پروژه، تیم‌سازی به روش هسته‌های ناپایدار، شروع کارگاه‌های آموزشی و فرآیند تیم‌سازی، پیش برد پروژه توسط تیم‌های پایدار شکل گرفته، ارزیابی تیم‌ها و معرفی تیم برتر و در نهایت تقدیر از تیم‌های برتر و اختتامیه است. حل پروژه‌ها با توجه به موضوع به ۴ قسمت مجزا تقسیم می‌شوند و در قالب ۴ کارویژه و زیر نظر راهبران صنعتی شاغل در شرکت‌ها انجام خواهد شد. هر کارویژه برحسب قسمتی از پروژه متمرکز بوده و شرکت کنندگان موظف اند در بازه زمانی مشخص، کارویژه را تحویل بدهند. کارویژه‌های اول، دوم، سوم و چهارم به ترتیب شناخت مسئله، آشنایی با ابعاد پروژه، ارائه راه حل، طراحی جزء به جزء می‌باشد.

هدف مسابقات ملی ره نشان این است که شرکت کنندگان بتوانند توانایی‌های خودشان را محک بزنند، تیم خودشان را بسازند، مهارت‌های زیادی کسب کنند، تجربه‌ی یک کار واقعی را بدست آورند و همچنین با توجه به نتیجه‌ی مسابقات از امتیاز نخبگی و اتصال به شرکت‌های فعال دانش بنیان و مراکز فناور کشور بهره‌مند شوند.



گفت‌وگویی اختصاصی با

## جناب آقای دکتر سید جواد مولی نائب رئیس انجمن ژنتیک ایران

مصاحبه‌کننده  
سپیده عیسی‌زائی

دانشجوی دکتری ژنتیک، دانشگاه سیستان و بلوچستان

در مورد مسئولیت‌های اجرایی خارج از دانشگاه، در دو دوره اخیر عضویت انجمن ژنتیک ایران را داشته‌ام و به عنوان دبیر علمی مسئولیت اجرا کنگره بین‌المللی سوم و کنگره ملی پانزدهم و همچنین کنگره بین‌المللی چهارم و ملی شانزدهم را به عهده داشته‌ام. کنگره بین‌المللی سوم به صورت مشترک با انجمن ژنتیک آلمان و کنگره بین‌المللی چهارم مشترک با انجمن سلولی-مولکولی ایتالیا برگزار شد. در دانشگاه هم در دو دوره در سمت مدیر گروه بودم و چند سالی هست که به عنوان رئیس امور هیئت‌علمی در دانشگاه مشغول به فعالیت و همکاری هستم. در حال حاضر به دلیل همکاری مشترکی که در برگزاری چهارمین کنگره بین‌المللی ژنتیک داشتیم از طرف انجمن SIBBM ایتالیا به عضویت افتخاری این انجمن درآمده‌ام که علاوه بر این امیدواریم در آینده بتوانیم تعاملات بین‌المللی بیشتری داشته باشیم.

زمینه تحقیقاتی هم در طی این چند سال اخیر به خاطر نیازهای کشور مشتری محور و مأموریت محور بوده است. مثلاً اخیراً از طرف سازمان میراث فرهنگی در بحث DNA باستانی از ما درخواست همکاری شده بود که اولین همکاری را با این سازمان داشتیم و توانستیم از

**جناب آقای دکتر مولی ضمن عرض سلام و تشکر از شما به خاطر فرصتی که در اختیار ما گذاشتید، به عنوان اولین سؤال، خواهش می‌کنم خودتان را برای خوانندگان نشریه معرفی بفرمایید.**

دکتر سید جواد مولی هستم. در حال حاضر دانشیار و به عنوان رئیس گروه ژنتیک مولکولی در دانشگاه تربیت مدرس فعالیت دارم. دوره کارشناسی را در سال ۱۳۶۲ در دانشگاه فردوسی مشهد و دوره کارشناسی ارشد را در سال ۱۳۶۷ در رشته بافت‌شناسی و جنین‌شناسی دانشگاه تربیت مدرس به اتمام رساندم و پس از آن به عنوان مربی استخدام شدم. مدرک دکتری را از انستیتو نوروساینس مک‌گیل، مونترال، کانادا در رشته نوروساینس و نوروسرجری گرفتم و یک دوره پست دکتری را هم در انستیتو تحقیقات کلینیکی مونترال گذراندم که در مجموع حدود ۸ سال طول کشید و بعد از آن به ایران برگشتم و در دانشگاه تربیت مدرس شروع به کار کردم.

**از فعالیت‌های اجرایی و پژوهشی خود برای ما بگویید؟**



اولین نمونه‌ها که متعلق به ۴۲۰۰ سال پیش در مسجد کبود بوده است، استخراج DNA داشته باشیم و توانستیم همانند این طرح را با انستیتو ماکس پلانک آلمان هم روی نمونه‌های انسانی، جانوری و گیاهی در طرح مشترک به انجام برسانیم. جدا از این طرح‌ها بیشترین زمینه تحقیقات ما در زمینه سرطان و سلول‌های بنیادی (Cancer Stem Cells) بوده است و تحقیقاتی که حال حاضر انجام می‌دهیم در حیطه شناسایی بیومارکرهایی هست که در تشخیص، پیش‌آگهی و درمان سرطان به ویژه سرطان پستان و ... بتوانیم از آن‌ها استفاده کنیم.

## چه عاملی باعث شد رشته ژنتیک را انتخاب کنید؟

در واقع من ژنتیک را انتخاب نکردم و به نوعی ژنتیک من را انتخاب کرد چرا که رشته من نوروساینس بود و به خاطر بحث‌های مولکولی موقع برگشت به ایران در دپارتمان ژنتیک مشغول به کار شدم و به این صورت توانستم مسیر تحقیقاتی خودم را پیدا کنم و در این مسیر توانستم فعالیت داشته باشم.

## وضعیت فعلی ژنتیک کشور و پیشرفت‌های صورت گرفته در این رشته طی سال‌های اخیر را چطور ارزیابی می‌کنید؟ و دورنمای این رشته را چطور می‌بینید؟

به نظر من وضعیت ژنتیک در این چند سال رشد خیلی خوبی کرده و ما در انجمن ژنتیک ایران چندین اقدام به منظور رشد بیشتر رشته ژنتیک انجام دادیم. ما تقریباً در تمام استان‌ها یک سری رابطین استانی تعیین کردیم که این رابطین توانستند شبکه خیلی گسترده‌ای را در داخل کشور تشکیل دهند و برای اولین بار در کنگره سوم این رابطین کار خود را آغاز کردند. از طریق شبکه‌های اجتماعی و لینک‌هایی که خود رابطین در استان‌ها تشکیل دادند، توانستیم حضور استان‌ها را در تصمیم‌گیری‌ها و فعالیت‌های انجمن گسترش بدهیم. همچنین ما برای توسعه دانش ژنتیک در کنگره اخیر برای اولین بار جشنواره دانش‌آموزی را داشتیم و تلاش شد با جذب دانش‌آموزان بتوانیم بسترسازی مناسبی داشته باشیم از نسل آینده‌ایی که قرار است وارد عرصه علم شوند و فعالیت‌ها را محدود به دانشگاه نکنیم و این تجربه‌ایی بود که با نتیجه مطلوب و استقبال خوبی همراه بود. مدارس و دانش‌آموزانی که در **جشنواره دانش‌آموزی کنگره GC2020** شرکت کرده بودند واقعاً شور و اشتیاق خاصی داشتند که ما مصمم‌تر از گذشته شدیم که در کنگره‌های آتی فضا و سهم بیشتری به جشنواره دانش‌آموزی اختصاص دهیم.

همچنین در کنگره اخیر برای اولین بار جشنواره تجاری‌سازی ایده‌ها و محصولات ژنتیکی را داشتیم و سعی

کردیم در کنار بحث علمی بحث تجاری‌سازی را هم وارد این عرصه کنیم و توانستیم در بستر مناسبی شرکت‌هایی که مشغول این فعالیت‌ها هستند را در جشنواره بیاوریم که این بخش طولانی‌ترین بعد کنگره اخیر بود. برگزاری جشنواره در مدت زمان تقریباً یک هفته با همکاری صندوق نوآوری و شکوفایی معاونت ریاست جمهوری برگزار شد و توانستیم مثلی شکل بدیم از شرکت‌ها مسئولین به ویژه ستادهای مرتبط و اساتید دانشگاه که در یک بستر مشترک چالش‌ها و ایده‌ها را ببینیم. از شرکت‌هایی که در فناوری‌های جدید توفیقاتی حاصل کرده بودند دعوت کردیم که تجارب خود را با دیگران به اشتراک بگذارند که بسیار مورد استقبال واقع شد و سعی کردیم این مفهوم را به مخاطبین انتقال بدهیم که هدف نهایی علم به خصوص ژنتیک ارتقا سطح سلامت بشر و تولید ثروت هست و باید کمک کنیم که شرکت‌هایی که وارد این مسیر می‌شوند جدا از بدنه دانشگاه و بستر علمی نباشند و بتوانیم به صورت هم‌راستا در فعالیت‌ها و در بحث‌ها و سیاست‌گذاری‌هایی که برای برنامه‌های آتی خواهیم داشت از این شرکت‌ها هم به حد نیاز کمک بگیریم.

## استراتژی آتی شما در حوزه فعالیت‌های آموزشی و پژوهشی چیست؟

خوشبختانه در این مدتی که در دانشگاه بوده‌ام با توجه به اینکه دانشجویان ورودی در رشته ژنتیک جز بهترین دانشجویان کشور هستند کارهای بسیار خوبی از نظر مقالات و ثبت پتنت در این زمینه انجام شده و توفیقات خوبی داشته ایم. در حقیقت می‌توان گفت بالاترین H-Index دانشکده را داریم و بیش از ۱۳۰ یا ۱۴۰ مقاله داریم که هر کدام حداقل ۱۰ سایشن H-Index حدود ۴۱ دارند که نشان می‌دهد زمینه تحقیقاتی که داشته‌ایم در مسیر درست و صحیحی پیش رفته است. با این وجود هدف اصلی این هست که بتوانیم این تحقیقات را به سمت تجاری‌سازی سوق دهیم. اکنون بحث‌هایی که داریم بیشتر در جهت تجاری‌سازی یافته‌های ما است اینکه بتوانیم کیت‌های تشخیصی برای سرطان‌هایی مثل سرطان پستان، سرطان ریه، مثانه و پروستات داشته باشیم و شرکتی تحت عنوان **کارما در پارک علم و فناوری دانشگاه تربیت مدرس** راه‌اندازی کردیم که تعدادی از دانشجویان و فارغ‌التحصیلان در آن شرکت مشغول به کار هستند. امیدواریم در آینده نزدیک اولین کیت‌های تشخیصی بر پایه small molecular مثل miRNA و piRNA را داشته باشیم و در واقع اکثر تحقیقات ما ثبت اختراع شده و مارکرهایی داریم که از نظر حساسیت و دقت با قابلیت صددرصدی می‌توانند زیر جمعیت‌های مختلف سرطان را تشخیص دهند؛ که این زیر جمعیت‌ها از نظر کلینیکی و نوع درمان دارویی که باید دریافت کنند با یکدیگر متفاوت هستند و بسیار مهم است که هر چه

سریع‌تر این کیت‌ها وارد بازار شوند.

ما در تحقیقات خود دو جهت‌گیری داریم یکی اینکه تحقیقات را به سمت بین‌المللی پیش ببریم که در دپارتمان ژنتیک تلاش‌هایی انجام شده است که بتوانیم اساتیدی از خارج کشور به عنوان اساتید وابسته به این مجموعه اضافه کنیم که فضا را به سطح بین‌الملل نزدیک‌تر کنیم و می‌توانیم تبادل دانشجو و استاد را داشته باشیم که اکثراً از این فرصت ۶ ماهه برای دانشجویان دکتری استفاده کردیم که تجربه حضور در دانشگاه‌های خارج از کشور را هم داشته باشند؛ و در کنار آن دید تجاری‌سازی را دنبال می‌کنیم یعنی خروجی کار پروژه‌های ما ضمن اینکه باید دارای نوآوری و خلاقیت باشند باید بتوانیم به ایده‌ها و محصولات برسی که قابلیت تجاری‌سازی را نیز داشته باشند و به دانشجویان کمک کنند که مسیر خود را در بعد تجاری‌سازی امتحان کنند.

## شرایط کنونی جهان و پاندمی کرونا را چگونه ارزیابی می‌کنید؟ علم ژنتیک چه کمکی به مادر این خصوص خواهد کرد؟

سهمی که ژنتیک دارد که علاوه بر ژنتیک شامل بحث‌های بیولوژی مولکولی نیز می‌باشد در حال حاضر نوک پیکان تحقیقات جهانی است. اکنون بیشترین سرمایه‌گذاری‌ها در این حیطه انجام می‌شود و بیشترین کاربری‌ها هم در این زمینه است یعنی حوزه کاری اکثر شرکت‌هایی که در حال رشد و شکوفایی هستند و درآمدزایی‌های میلیاردی دارند همین حوزه‌های مربوط به ژنتیک و بیولوژی مولکولی می‌باشد به‌ویژه پس از داستان انتشار ژنوم انسان که کمک کرد جهش خوبی در ابعاد اقتصادی ایجاد شود. اکنون سهمی که این رشته در تجارت‌های تک دارد می‌توان گفت بدون رقیب است و اکثر شرکت‌های قدر مولتی میلیاردی اکثراً در این حیطه فعالیت دارند. شرکت‌هایی مثل فایزر که در بحث سرطان فعال بودند وارد بحث‌های کووید ۱۹ شدند و توانستند در مدت زمان کوتاهی واکسن‌های مورد نیاز بر علیه ویروس را بسازند. جدا از اینکه گردش مالی زیاد و بازار مصرف گسترده‌ای که داشتند ولی می‌توان گفت که علت اصلی موفقیت آن‌ها در این بوده است که در گذشته زیرساخت‌های چنین تحولاتی را فراهم کردند. اینکه در مدت زمان کوتاهی توانستند واکسن‌های نسل جدید RNA بیس را تولید کنند واقعاً شگفت‌انگیز است؛ و در بحث کووید ۱۹ در داخل کشور هم ملاحظه کردید که محققین با چه سرعتی توانستند کیت‌های تشخیصی را طراحی کنند و در حال حاضر در چندین مسیر دنبال تولید واکسن هستند. تا چند سال پیش واقعاً اعتماد به نفس کافی برای ورود به چنین فضاهایی را نداشتند اما اکنون شرکت‌های قدری شدند و حتی محصولات را به خارج از

کشور هم صادر می‌کنند.

## توصیه شما به دانشجویان و البته دانشجویان ژنتیک چیست؟

رشته ژنتیک رشته پویایی شده است و با افزایش اطلاعات در این رشته با انفجار وسیعی از اطلاعات روبرو هستیم. توالی‌های جدید از گونه‌های جدید، اطلاعات ژنومی جمعیت‌ها که به بانک داده‌ها افزوده شده که در بحث‌های ترانسکریپتوم هم در حال افزایش است، برخلاف گذشته که دنبال اطلاعات بودیم اکنون با انبوهی از اطلاعات روبرو هستیم برای استفاده بهینه از این اطلاعات باید علم ریاضی و کامپیوتر هم به ژنتیک کمک کنند که حاصل این ادغام علم بیوانفورماتیک است. توصیه من به دانشجویان علم ژنتیک این است که اگر واقعاً قصد موفقیت در این علم را دارند به دنبال داشتن بک‌گراند قوی در زمینه بیوانفورماتیک باشند و اینکه برای رساله و پایان‌نامه دانشجویان تحصیلات تکمیلی موضوعاتی تعریف شود که ضمن اینکه می‌تواند مرز دانش باشد بلکه نیم‌نگاهی بر این باشد که کلیدی باشد که راه را به سمت دستاوردهای تجاری‌سازی فراهم کند.

## ضمن سپاس فراوان به جهت حضور جنابعالی در این مصاحبه، منتظر شنیدن صحبت پایانی شما هستیم!

طبق پیش‌بینی من خوشبختانه به زودی مشکلات در تعاملات بین‌المللی رفع خواهد شد و زمینه و بستر خیلی خوبی برای شکوفایی به وجود خواهد آمد و مطمئنم رشته ژنتیک جز رشته‌هایی است که فعالیت‌های آن می‌تواند هم در سطح داخل و هم به سمت خارج از کشور توسعه پیدا کند. خوشبختانه نگاه کشور و دانشگاه‌ها به سمت کیفی‌سازی و تجاری‌سازی رفته یعنی صرفاً چاپ مقالات مثل سابق نمی‌تواند در رفع نیازهای علمی در دانشگاه کمک کند. در همین راستا در دفتر امور هیئت علمی ساختار ترفیع را تغییر دادیم و در دو جدول نزدیک به ۳۰ آیتیم داریم که به شیوه‌نامه ترفیع سالیانه دو مقوله کارآفرینی و فعالیت‌های بین‌المللی افزوده شده است که اعضای هیئت علمی باید حداقل در یکی از این مقوله‌ها ورود پیدا کنند؛ و اساتید دانشگاه تربیت مدرس موظف هستند که راهکاری نشان دهند که اول اینکه تحقیقات آن‌ها جنبه بین‌المللی پیدا کرده و دوم اینکه به سمت تجاری‌سازی پیش می‌رود.



# تونل زنی کوانتومی

شکیبا حدادی<sup>۱</sup>، زهرا قاسمی<sup>۱</sup>، زهرا یوسفی باصری<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup>دانشجوی کارشناسی زیست فناوری، دانشگاه ملایر

## چکیده

زیست‌شناسی کوانتومی، علمی نوظهور و میان رشته‌ای است که برای کشف ارتباط میان دنیای زنده و قوانین جهان غیرزنده پدیدار شد. تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که قوانین مکانیک کوانتوم از طریق زیرشاخه‌هایی چون درهم تنیدگی، انسجام، تونل کوانتومی و دیگر حوزه‌ها، می‌تواند نقشی اساسی در فرایندهای بیولوژیکی مانند تنفس، فتوسنتز، عملکرد آنزیم، بویایی، جهت‌یابی مغناطیسی پرندگان، جهش و حتی طرز تفکر ما داشته باشد؛ این در حالی است که فیزیک و شیمی کلاسیک پیش از این نتوانسته بودند توضیحی قانع کننده در خصوص برخی رخداد‌های بیولوژیکی ارائه کنند. تلاش ما برای درک اساسی فیزیکی این آنزیم‌های کاتالیزوری که دارای کاربردهای مختلفی در فرایندهای زیست‌پزشکی و بیوتکنولوژی دارند چالش برانگیز است. به ویژه نقش تونل زنی مکانیکی کوانتوم در هیدروژن در آنزیم‌ها که باعث انتقال کوانتومی می‌شود، مورد توجه است. در این مقاله نقش پدیده تونل کوانتومی را در عملکرد آنزیم‌های کاتالیزوری یون  $H^+$  را بررسی می‌کنیم؛ ابتدا تعریفی جداگانه از تونل زنی در مکانیک کوانتوم ارائه داده و سپس به بررسی نقش آن در آنزیم‌های پروتئینی کاتالیزکننده و انتقال دهنده کاتیون هیدروژن می‌پردازیم و در انتها چشم اندازی از آینده بحث برانگیز ترسیم می‌کنیم.

کلمات کلیدی: بیولوژی کوانتومی، مکانیک کوانتوم، تونل زنی کوانتومی، نشانگذاری دیراک، براکت، آنزیم، KIE، TET، یون هیدروژن، کینتیک، دینامیک آنزیم

که فرآیندهای حیاتی شیمیایی و فیزیکی مربوط به منشا و تکامل، مستقیماً به اثرات تونل‌زنی کوانتومی برمی‌گردند [۴].

## ۲. تونل‌زنی کوانتومی

تونل‌زنی کوانتومی پدیده‌ای است که در تمام مکانیسم‌های کوانتومی اتفاق می‌افتد. بطور خلاصه در این پدیده یک ذره کوانتومی از سد پتانسیل (فارغ از پهنای آن) که انرژی آن بالاتر از انرژی خود ذره است، عبور می‌کند. این فرآیند در مقیاس اتمی و زیراتمی مشاهده شد که از منظر علوم کلاسیک نوعی تناقض به شمار می‌آید، چراکه در این دیدگاه گذر از این سد بدون حضور انرژی کافی برای پرش از مانع، ممکن نبود.

برای توضیح دقیق زیرشاخه‌های مکانیک کوانتوم، ناچار به استفاده از محاسبات و فرمول‌های ریاضی هستیم. البته در این مقاله تحقیقات خود را روی موارد عملی متمرکز کردیم و هیچ تلاشی برای کامل شدن و افزایش ریاضیات نداریم؛ فقط تا جایی که برای توضیح بهتر مفهوم نیاز داریم، معادلات را معرفی می‌کنیم.

مکانیک کوانتوم توسط شرودینگر و هایزنبرگ به دو روش مختلف فرموله شد: مکانیک موج شرودینگر در سیستم‌های پایه پیوسته و مکانیک ماتریس هایزنبرگ در سیستم‌های پایه گسسته.

هر کدام از این دو معادله نقاط ضعف و قوت برای این منظور ما نیازمند ریاضیات برا-کت و عملگرهایی در مبانی گسسته و پیوسته هستیم [۵]. برای این منظور به توضیح کوتاهی در مورد نشان‌گذاری برا-کت اکتفا می‌کنیم.

پیش از به رسمیت شناختن زیست‌شناسی کوانتومی، تلاش‌هایی در راستای کشف رابطه‌ی میان ارگانسیم زنده و قوانین شیمی و فیزیک کلاسیک انجام گرفت که گاه‌ثمربخش بود؛ اما عدم توانایی روش‌های سنتی شیمی و فیزیک در پاسخ‌دهی به مسائل اساسی این ارتباط و توضیح دقیق فرآیندهای زیست‌شناختی موجب شد که عده‌ای از دانشمندان اذعان دارند لازم است در دیدگاه‌مان به مسائل زیستی تجدیدنظر کرده، و موضوعات حل‌نشده را نه با فیزیک کلاسیک، که با فیزیک کوانتوم مرتبط بدانیم.

دهه سوم قرن بیستم میلادی را می‌توان دهه طلایی مکانیک کوانتوم دانست؛ دوره‌ای که منجر به پیشرفتی عظیم در این حوزه شد. یکی از چشمگیرترین و مهم‌ترین اکتشافات این دوره، پدیده تونل‌زنی کوانتومی، یعنی نفوذ امواج ماده و انتقال ذرات از پهنای یک سد پتانسیل بالا بود. این پدیده با مطالعاتی در حوزه رادیواکتیویته توسعه پیدا کرد. درنهایت، پنج جایزه نوبل فیزیک به پژوهش‌هایی در حوزه ادغام تونل‌زنی و نیمه‌رسانا و ابررساناها تعلق گرفت که منجر به اختراع میکروسکوپ تونل‌زنی روبشی شده بود. در ابتدا تصور می‌شد که این روند عجیب، فقط در اثرات فیزیکی خاصی چون دیود تونل، میکروسکوپ تونل‌زنی روبشی (تونل الکترونی) یا میکروسکوپ نوری میدانی نزدیک - که در حالت تونل فوتونی کار می‌کند - مشاهده می‌شود.

اما تحقیقات امروز نشان می‌دهند که اهمیت این پدیده فراتر از صرفاً اثری در مقیاس نانو و ابعاد اتمی و زیراتمی است و مشاهدات صورت گرفته اذعان می‌دارند





## ۲.۱. نشان گذاری برا-کت دیراک

فوق العاده‌ای در کمک به توسعه یک تئوری دارد.

و در نهایت نشانه گذاری برا-کت، نتیجه رشد طولانی مدت این پژوهش‌ها بود. این نشان گذاری برای مشخص کردن موقعیت جسم در مکانیک کوانتوم بکار می‌رود و برای نشان دادن آن از کمانک زاویه دار و خط عمودی استفاده می‌شود [۶، ۷].

### کت‌ها: عناصر یک فضای برداری

دیراک موقعیت بردار کت را با سمبل  $|\psi\rangle$  نشان داد و آن را بردار کت یا به طور خلاصه کت نامید. کت‌ها به فضا (بردار) هیلبرت یا به اختصار به فضای کت تعلق دارند.

### برا‌ها: عناصر یک فضای دوگانه

با توجه به جبر خطی، یک فضای دوگانه را می‌توان با هر فضای برداری مرتبط دانست. دیراک عناصر فضای دوگانه را با سمبل  $\langle\phi|$  نمایش داد و آن را بردار برا نامید.

### براکت: نشانه گذاری دیراک برای محصول اسکالر

دیراک برای محصولات اسکالر علامت  $\langle| \rangle$  را در نظر گرفت. برای مثال برای محصول اسکالر  $\langle\phi|\psi\rangle$  می‌نویسیم:  $\langle\phi|\psi\rangle$ .

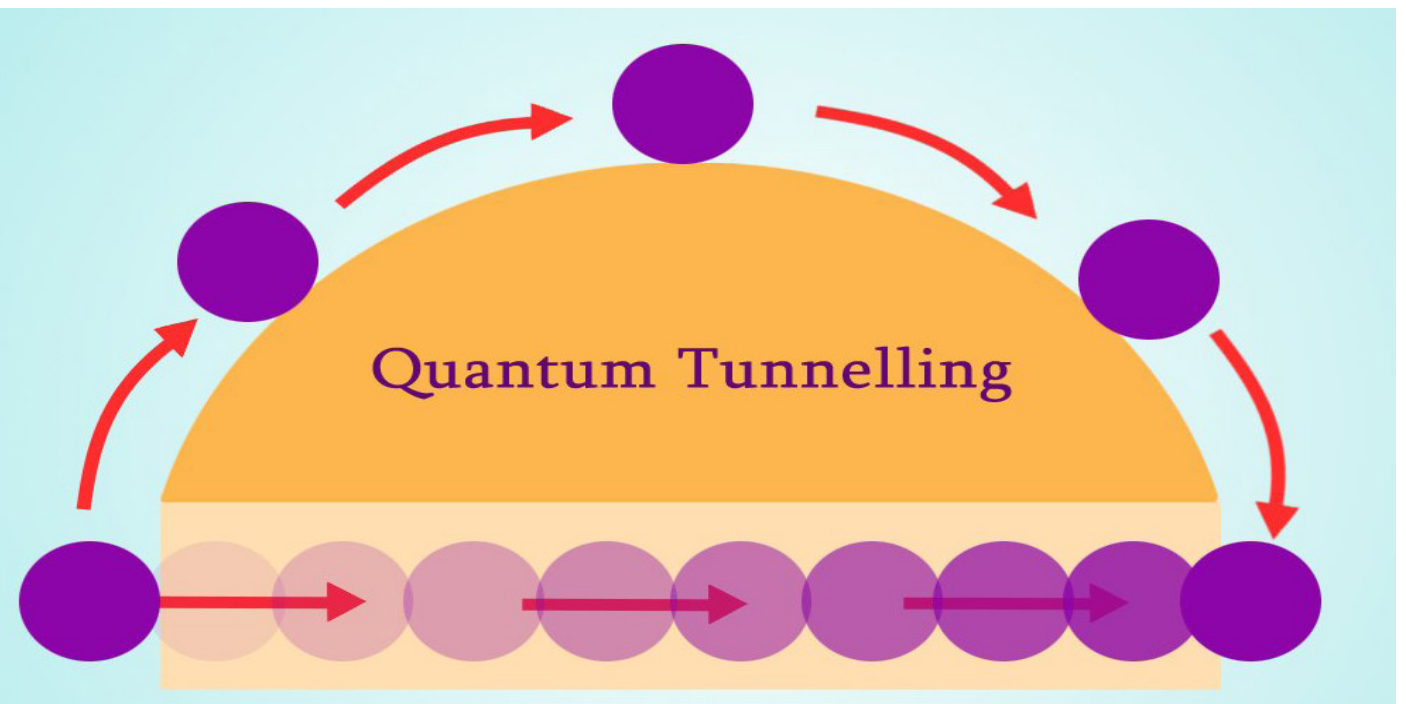
توجه کنید؛ در مکانیک موج، ما با تابع موج  $\psi(r^+, t)$  سروکار داریم اما در فرمالیسم عمومی تر از مکانیک کوانتوم مطلقاً با کت‌ها درگیریم. تابع موج، همانند کت‌ها، عناصری از فضای هیلبرت هستند. لازم است اشاره کنیم که کت، همانند تابع موج، یک سیستم را به طور کامل معرفی می‌کند و از این رو دانستن  $|\psi\rangle$ ، به معنای اطلاع از تمام دامنه‌های آن در تمام نمایش‌های ممکن است.

حالت فیزیکی یک سیستم در مکانیک کوانتوم توسط عناصر یک فضای هیلبرت نشان داده می‌شود؛ به این عناصر بردار حالت گفته می‌شود. ما می‌توانیم بردارهای حالت را در پایگاه‌های مختلف با استفاده از گسترش عملکرد نشان دهیم؛ درست مانند تعیین یک بردار معمولی (اقلیدسی) توسط اجزای آن در سیستم‌های مختصات مختلف. به عنوان مثال، ما می‌توانیم یک بردار را توسط اجزای آن در یک سیستم مختصات دکارتی، در یک سیستم مختصات کروی، یا در یک سیستم مختصات استوانه‌ای نشان دهیم. البته منظور ما از بردار، مستقل از سیستم مختصاتی که برای نمایش اجزای آن انتخاب شده است می‌باشد.

به طور مشابه، یک سیستم میکروسکوپی نیز معنایی مستقل از مبانی گسترش یافته در آن دارد. برای جدا کردن بردارهای حالت از معنای مختصات، دیراک آنچه که قرار بود به عنوان یک نشانه گذاری ارزشمند در مکانیک کوانتوم تبدیل شود، را معرفی کرد. مفهومی که به فرد اجازه می‌دهد فرمالیسم مکانیک کوانتوم را با سهولت و شفافیت دستکاری کند. او مفاهیم کت، برا و بر-کت‌ها را معرفی کرد [۵، ۸].

دیراک در سال ۱۹۳۹ مقاله ای به نام "تفسیر فیزیکی کوانتوم پویا" منتشر کرد که آن را صرفاً به معرفی مفهومی تحت عنوان "علامت گذاری جدیدی برای مکانیک کوانتوم" اختصاص داد و بیان کرد:

[...] یک نشانه گذاری خوب آن است که نوشتن کمیت‌ها و ترکیب مقادیر مهم را ساده، و نوشتن کمیت‌های غیر مهم را سخت و یا غیرممکن کند. این موضوع ارزش



$$\begin{aligned}
 -\langle a_1 \phi_1 + a_2 \phi_2 | \psi \rangle &= a_1 \langle \phi_1 | \psi \rangle + a_2 \langle \phi_2 | \psi \rangle \\
 \langle a_1 \phi_1 + a_2 \phi_2 | b_1 \psi_1 + b_2 \psi_2 \rangle &= \\
 -a_1^* b_1 \langle \phi_1 | \psi_1 \rangle + a_1^* b_2 \langle \phi_1 | \psi_2 \rangle + & \\
 a_2^* b_1 \langle \phi_2 | \psi_1 \rangle + a_2^* b_2 \langle \phi_2 | \psi_2 \rangle &
 \end{aligned}$$

### ۲.۳.۱. قاعده، مثبت و حقیقی بودن است

برای هر بردار حالت  $|\psi\rangle$  فضای هیلبرت، نرم نرمال  $\langle \psi | \psi \rangle$  حقیقی و مثبت است.  $\langle \psi | \psi \rangle$  تنها زمانی برابر با صفر است که  $|\psi\rangle = 0$  جایی که  $O$  بردار صفر است. اگر حالت  $|\psi\rangle$  نرمال باشد،  $\langle \psi | \psi \rangle = 1$  می‌شود.

### ۲.۳.۲. نابرابری شوارتز

برای هر کدام از دو حالت  $|\psi\rangle$  و  $|\phi\rangle$  در فضای هیلبرت، می‌توانیم نشان دهیم:

$$|\langle \psi | \phi \rangle|^2 \leq \langle \psi | \psi \rangle \langle \phi | \phi \rangle$$

اگر  $|\psi\rangle$  و  $|\phi\rangle$  وابسته خطی باشند (یعنی متناسب و به صورت باشد که اسکالر است) این رابطه به یک تساوی تبدیل می‌شود. نابرابری شوارتز مشابه رابطه زیر از فضای اقلیدسی واقعی است:

$$|A^* \cdot B^*|^2 \leq |A^*|^2 |B^*|^2$$

### ۲.۳.۳. نابرابری مثلث

$$\sqrt{\langle \psi + \phi | \psi + \phi \rangle} \leq \sqrt{\langle \psi | \psi \rangle} + \sqrt{\langle \phi | \phi \rangle}$$

اگر  $|\psi\rangle$  و  $|\phi\rangle$  وابسته خطی باشند (یعنی متناسب و به صورت  $|\psi\rangle = \alpha |\phi\rangle$  باشد که  $\alpha$  اسکالر مثبت و حقیقی است) نابرابری مثلث به یک تساوی تبدیل می‌شود. همتای این نابرابری در فضای اقلیدسی را مشاهده کنید:

$$|A^* + B^*| \leq |A^*| + |B^*|$$

### ۲.۳.۴. حالت‌های قائم

دو کت  $|\psi\rangle$  و  $|\phi\rangle$  زمانی که یک فرآورده اسکالر ناپدید شده داشته باشند، قائم گفته می‌شوند:

$$\langle \psi | \phi \rangle = 0$$

### ۲.۳.۵. حالت‌های غیر طبیعی

دو کت  $|\psi\rangle$  و  $|\phi\rangle$  زمانی که قائم هستند و هر کدام یک واحد معیار دارند، اورتونرمال (غیر طبیعی) گفته می‌شوند:

$$\langle \psi | \phi \rangle = 0, \langle \psi | \psi \rangle = 1, \langle \phi | \phi \rangle = 1$$

همان‌طور که در بالا ذکر شد، کت‌ها از هر نمایش خاصی مستقل هستند. هیچ دلیلی وجود ندارد که یک مبنای بازنمایی خاص مانند نمایش در فضای موقعیت را جدا کنید. البته، اگر می‌خواهیم احتمال یافتن ذره را در موقعیتی از فضا بدانیم، باید فرمالیسم را در معرفی مختصات بررسی کنیم. موقعیت بردار یک ذره در زمان  $t$  توسط عملکرد موج مکانی داده می‌شود. در معرفی مختصاتی  $\langle \phi | \psi \rangle$  به صورت زیر داده می‌شود:

$$\langle \phi | \psi \rangle = \int \phi(r^-, t) \psi(r^-, t) d^3 r$$

به طرز مشابه، در مورد مقدار حرکت سه بعدی ذرات، کت  $|\psi\rangle$  باید در فضای حرکت بیان شود. در این مورد موقعیت ذره توسط تابع موج  $\psi(p^-, t)$  مشخص خواهد شد؛ بطوریکه  $p^+$  اندازه حرکت ذره خواهد بود.

### ۲.۲. خواص کت، برا و برا-کت

#### هر "کت" یک "برا"ی متناظر دارد

هر کت  $|\psi\rangle$  دارای یک برای منحصر بفرد است و برعکس:  $\langle \psi | \leftrightarrow |\psi\rangle$  تناظر آن‌ها از نوع یک به یک است:

$$a|\psi\rangle + b|\phi\rangle = a^* \langle \psi | + b^* \langle \phi |$$

درجایی که  $a$  و  $b$  اعداد مختلط هستند، مورد زیر یک علامت رایج است:

$$a|\psi\rangle = |a\psi\rangle, a^* \langle \psi | = \langle a\psi |$$

### ۲.۳. خصوصیات محصول اسکالر

در مکانیک کوانتوم، زمانیکه محصول اسکالر یک عدد مختلط است، ترتیب آن بسیار اهمیت دارد و باید دقت کنیم که یک محصول اسکالر را از مزدوج مختلطش تمایز دهیم. بطور خلاصه  $\langle \phi | \psi \rangle$  همان  $\langle \psi | \phi \rangle$  نیست یا:

$$\langle \phi | \psi \rangle^* = \langle \psi | \phi \rangle$$

با افزودن خاصیت انتگرالی زیر، این موضوع واضح تر می‌شود:

$$\begin{aligned}
 \langle \phi | \psi \rangle^* &= \left( \int \phi^*(r^-, t) \psi(r^-, t) d^3 r \right) = \\
 \int \psi^*(r^-, t) \phi(r^-, t) d^3 r &= \langle \psi | \phi \rangle.
 \end{aligned}$$

اما بهر حال زمانی که مقادیر برا و کت حقیقی هستند،  $\langle \phi | \psi \rangle$  همان  $\langle \psi | \phi \rangle$  است.

بیا باید بعضی از خصوصیات اضافی محصولات اسکالر را لیست کنیم:

$$-\langle \psi | a_1 \psi_1 + a_2 \psi_2 \rangle = a_1 \langle \psi | \psi_1 \rangle + a_2 \langle \psi | \psi_2 \rangle$$

اكتفا می‌کنیم تا مفهوم تونلینگ را واضح‌تر در بایم.

## ۲.۳.۶. کمیت‌های ممنوع

اگر کت‌های  $|\psi\rangle$  و  $|\phi\rangle$  به یک فضای هیلبرت (برداری) تعلق داشته باشند، نتایجی از نوع  $|\psi\rangle|\phi\rangle$  ویا  $|\phi\rangle|\psi\rangle$ ، تا زمانیکه نه کت و نه برا هستند ممنوع و بی معنی می‌باشد. در صورتیکه  $|\psi\rangle$  و  $|\phi\rangle$  به هر حال، متعلق به دو فضای برداری متفاوت باشند (به عنوان مثال  $|\psi\rangle$  برای فضای برداری چرخشی و  $|\phi\rangle$  برای فضای حرکت زاویه ای مداری باشد) حاصل  $|\psi\rangle|\phi\rangle$  به صورت  $|\psi\rangle \otimes |\phi\rangle$  نوشته می‌شود که نشان دهنده یک محصول تنسور از  $|\psi\rangle$  و  $|\phi\rangle$  است. فقط در این موارد معمول چنین محصولاتی معنی‌دار هستند.

## ۲.۵. $E < V_0$ تونل زنی کوانتومی

از منظر کلاسیک، انتظار بازتاب ذره را داریم؛ چرا که هر ذره ای به سد برسد ( $X=0$ ) منعکس خواهد شد؛ هیچ ذره‌ای نمی‌تواند از مانع عبور کند چرا که در آنجا انرژی جنبشی ذره منفی می‌شود.

اکنون می‌خواهیم نشان دهیم که پیش‌بینی‌های مکانیک کوانتوم به شدت با نوع کلاسیک آن متفاوت است چرا که تابع موج در پشت سد صفر نیست.

در اینجا توابع موج را از حل معادله شرودینگر به دست می‌آوریم (شبیبه به معادلاتی که در حالت  $E > V_0$  بدست می‌آیند؛ با این تفاوت که از معادله فوق حذف می‌کنیم) تابع موج کلی برای تشریح مسئله سد پتانسیل با شرط  $E < V_0$  به صورت زیر نتیجه می‌شود:

$$\Psi(x) = \begin{cases} \psi_1(x) = Ae^{ik_1x} + Be^{-ik_1x} & x \leq 0, \\ \psi_2(x) = Ce^{k_2x} + De^{-k_2x} & 0 < x < a, \\ \psi_3(x) = Ee^{ik_1x} & x \geq a. \end{cases}$$

$$k_1^2 = \frac{2mE}{\hbar^2}$$

$$k_2^2 = \frac{2m(V_0 - E)}{\hbar^2}$$

دقت داشته باشید که در محدوده سد پتانسیل ( $0 < X < a$ ) تابع موج مولفه  $i = \sqrt{-1}$  نداشته و حقیقی است. متناسب با معادله بالا انتظار می‌رود که چگالی احتمال در دو ناحیه ( $X < 0$  و  $X > 0$ ) به صورت نوسانی و در ناحیه سد ( $0 < X < a$ ) به صورت نمایی کاهش پیدا کند.

حال می‌خواهیم ضرایب بازتاب (R) و انتقال (T) را بدست آوریم:

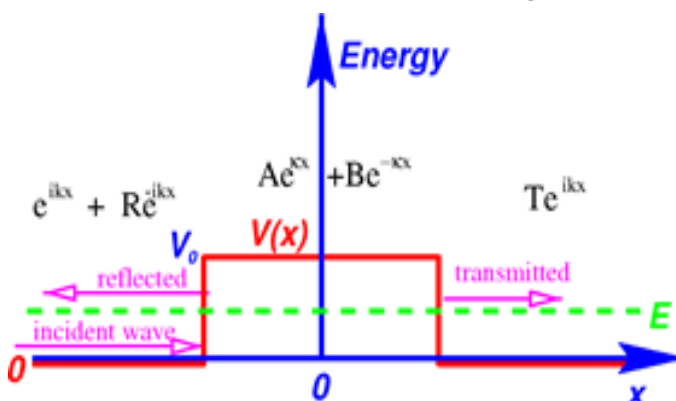
$$R = \frac{|B|^2}{|A|^2} \quad T = \frac{|E|^2}{|A|^2}$$

در اینجا پارامترهای E و B را بر حسب A ایجاد می‌کنیم.

در اینجا نیز با استفاده از دو شرط مرزی پیوستگی تابع موج و مشتق آن، می‌توانیم ضرایب معادله را تعیین کنیم. با استفاده از دو شرط مرزی مذکور خواهیم داشت:

## ۲.۴. سد پتانسیل

یکی دیگر از مهم‌ترین مسائلی که در فیزیک کوانتومی بررسی می‌شود، مسئله سد پتانسیل است. این مسئله به بررسی ذره‌ای (غالباً الکترون) می‌پردازد که در تمامی فضا آزاد ولی در بازه‌ای خاص یکباره با پتانسیل  $V_0$  روبه‌رو می‌شود. شماییک مرتبط با این مسئله را می‌توان در شکل ۱ نشان داد.



شکل ۱. سد پتانسیل.

پرتویی از یک ذره با جرم m را در نظر بگیرید که با سرعت یکنواخت V از سمت چپ به سد پتانسیل تابش می‌کند. ابتدا انرژی سد را به زبان ریاضی تعریف می‌کنیم:

$$V(x) = \begin{cases} 0, & x < 0 \\ V_0, & 0 \leq x \leq a \\ 0, & x > a \end{cases}$$

این پتانسیل که دافعه است، از هیچ حالت محدودی پشتیبانی نمی‌کند. ما در اینجا با یک مشکل پراکندگی یک بعدی درگیر هستیم. در این میان با دو حالت کلی مواجه هستیم: زمانی که انرژی ذره بیشتر از مانع احتمالی است و زمانی که کمتر از آن می‌باشد.

ما در این مقاله فقط به بررسی حالت دوم، یعنی حالتی که انرژی ذره گسیل شده کمتر از انرژی سد پتانسیل است

اجسام مکانیکی کوانتوم می توانند از طریق موانع کلاسیک غیر قابل نفوذ عبور کنند.

به بیان ساده، برای اجسام کوانتومی نظیر یک فوتون یا الکترون، این احتمال وجود دارد که از یک دیوار آجری عبور کنند، این در حالی است که ذرات بزرگ نظیر یک توپ تنیس از دیوار عبور نکرده و به هنگام برخورد از آن بازتاب می‌شوند. این پدیده نشان می‌دهد که اجرام می‌توانند خصوصیات موجی داشته باشند.

اثر نفوذ مانع در شاخه‌های مختلف فیزیک مدرن از فیزیک ذرات و هسته گرفته تا دستگاه‌های نیمه هادی کاربردهای مهمی دارد. به عنوان مثال، پوسیدگی رادیواکتیو و انتقال بار در دستگاه‌های الکترونیکی نمونه‌های معمولی اثر تونل زنی هستند.

با توجه به تعریف دو عدد موج  $k_1$  و  $k_2$  که از حل معادله شرودینگر بدست آمد، می‌توانیم ضرایب عبور  $T$  و بازتاب  $R$  را بر حسب انرژی  $E$  و  $V_0$  بنویسیم:

$$\left(\frac{k_1^2 + k_2^2}{k_1 k_2}\right)^2 = \left(\frac{V_0}{\sqrt{E(V_0 - E)}}\right)^2 = \frac{V_0^2}{E(V_0 - E)},$$

و با جای گذاری در معادلات  $R$  و  $T$  داریم:

$$R = \frac{1}{4} \frac{V_0^2 T}{E(V_0 - E)} \sinh^2\left(\frac{a}{\hbar} \sqrt{2m(V_0 - E)}\right),$$

$$T = \left[1 + \frac{1}{4} \frac{V_0^2}{E(V_0 - E)} \sinh^2\left(\frac{a}{\hbar} \sqrt{2m(V_0 - E)}\right)\right]^{-1},$$

همچنین با دو نمادگذاری  $\lambda = a\sqrt{2mV_0}/\hbar^2$  و  $\varepsilon = \frac{E}{V_0}$  می‌نویسیم [۶،۷]:

$$R = \frac{T}{4\varepsilon(1 - \varepsilon)} \sinh^2(\lambda\sqrt{1 - \varepsilon}),$$

$$T = \left[1 + \frac{1}{4\varepsilon(1 - \varepsilon)} \sinh^2(\lambda\sqrt{1 - \varepsilon})\right]^{-1}$$

در ادامه این بحث، محاسبه احتمال عبور ذره از مانع پتانسیل بیان می‌شود (مشخصاً بسیار کم است) که بحث ما بر این مسئله تمرکز ندارد و از توضیح آن صرف نظر می‌کنیم.

### ۳. آنزیم

آنزیم‌ها پروتئین‌هایی هستند که غالباً به عنوان اسب‌های کار مولکولی سلول‌های زنده توصیف می‌شوند.

$$A + B = C + D,$$

$$ik_1(A - B) = k_2(C - D),$$

$$Ce^{k_2 a} + De^{-k_2 a} = Ee^{ik_1 a},$$

$$k_2(Ce^{k_2 a} - De^{-k_2 a}) = ik_1 Ee^{ik_1 a}.$$

$$C = \frac{E}{2} \left(1 + i\frac{k_1}{k_2}\right) e^{i(k_1 - k_2)a}, \quad D = \frac{E}{2} \left(1 - i\frac{k_1}{k_2}\right) e^{i(k_1 + k_2)a}.$$

با کمی عملیات ریاضی ساده و ترکیب معادله فوق با معادلات بالا داریم:

$$1 + \frac{B}{A} = \frac{E}{A} e^{ik_1 a} \left[ \cosh(k_2 a) - i\frac{k_1}{k_2} \sinh(k_2 a) \right],$$

$$1 - \frac{B}{A} = \frac{E}{A} e^{ik_1 a} \left[ \cosh(k_2 a) + i\frac{k_2}{k_1} \sinh(k_2 a) \right].$$

حال به سادگی می‌توانیم نسبت  $\frac{|B|^2}{|A|^2}$  و  $\frac{|E|^2}{|A|^2}$  را جهت محاسبه  $R$  و  $T$  بدست آوریم:

$$\frac{B}{A} = -i\frac{k_1^2 + k_2^2}{k_1 k_2} \sinh(k_2 a) \left[ 2\cosh(k_2 a) + i\frac{k_2^2 - k_1^2}{k_1 k_2} \sinh(k_2 a) \right]^{-1},$$

$$\frac{E}{A} = 2e^{-ik_1 a} \left[ 2\cosh(k_2 a) + i\frac{k_2^2 - k_1^2}{k_1 k_2} \sinh(k_2 a) \right]^{-1}.$$

Thus, the coefficients  $R$  and  $T$  become

$$R = \left(\frac{k_1^2 + k_2^2}{k_1 k_2}\right)^2 \sinh^2(k_2 a) \left[ 4\cosh^2(k_2 a) + \left(\frac{k_2^2 - k_1^2}{k_1 k_2}\right)^2 \sinh^2(k_2 a) \right]^{-1}$$

$$T = \frac{|E|^2}{|A|^2} = 4 \left[ 4\cosh^2(k_2 a) + \left(\frac{k_2^2 - k_1^2}{k_1 k_2}\right)^2 \sinh^2(k_2 a) \right]^{-1}.$$

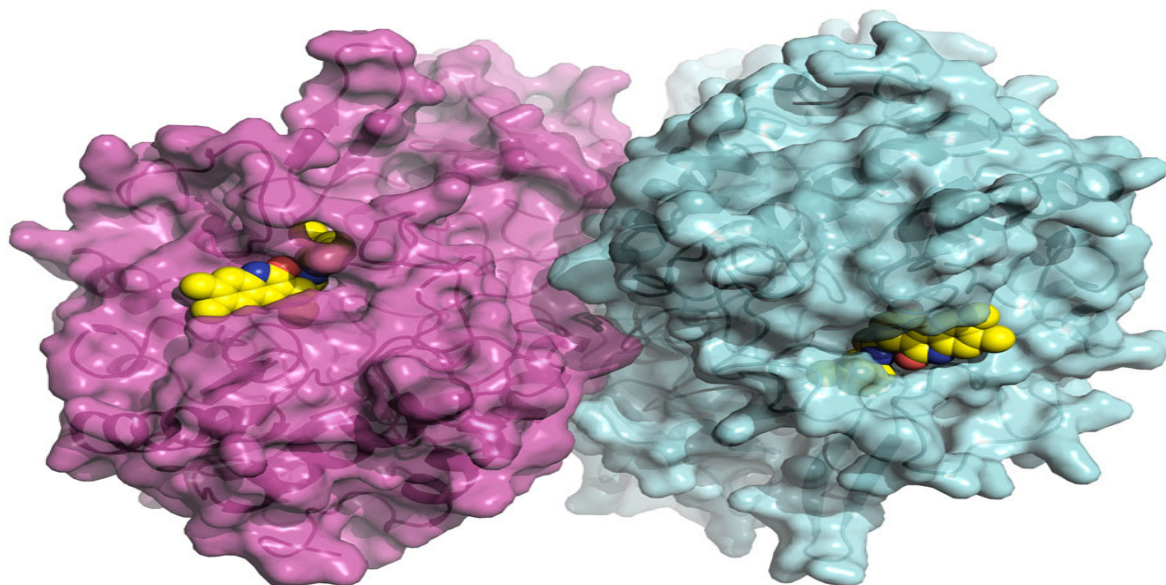
We can rewrite  $R$  in terms of  $T$  as

$$R = \frac{1}{4} T \left(\frac{k_1^2 + k_2^2}{k_1 k_2}\right)^2 \sinh^2(k_2 a).$$

Since  $\cosh^2(k_2 a) = 1 + \sinh^2(k_2 a)$  we can reduce (4.60) to

$$T = \left[1 + \frac{1}{4} \left(\frac{k_1^2 + k_2^2}{k_1 k_2}\right)^2 \sinh^2(k_2 a)\right]^{-1}.$$

با توجه به رابطه‌ای که در آن  $T$  را بدست آوردیم، نتیجه می‌شود که ضریب عبور  $T$  متناهی است. این امر بدین معنی است که احتمال حضور ذره در نقاط  $0 < X < a$  صفر نیست. این در حالی است که فیزیک کلاسیک بیان می‌کند، ذره به هیچ عنوان نمی‌تواند در ناحیه‌های  $X > 0$  وجود داشته باشد. از دیدگاه فیزیک کلاسیک نقاط  $X > 0$  برای ذره با انرژی  $E < V_0$  ناحیه ممنوعه به حساب می‌آید. این اثر مکانیکی کاملاً کوانتومی است که به دلیل جنبه موجی اجسام میکروسکوپی است و آنرا به عنوان اثر تونل زنی می‌شناسیم:



آن‌ها مسئول کلیه فرایندهای بیوسنتز و کاتابولیک هستند و همچنین در تمام فرایندهای دینامیکی مانند همانند سازی DNA نقش دارند. آن‌ها کاتالیزور هستند، اما قادر به تسریع واکنش‌های شیمیایی با عوامل بسیار بیشتر از کاتالیزورهای غیر آلی هستند. در میان واکنش‌های کاتالیز شده توسط آنزیم‌ها، از مهم‌ترین آن‌ها می‌توان به واکنش‌های انتقال هیدروژن (انتقال H) اشاره کرد. از جمله انتقال پروتون، اتم H و هیدرید.

آن‌ها مسائل کلیه فرایندهای بیوسنتز و کاتابولیک هستند و همچنین در تمام فرایندهای دینامیکی مانند همانند سازی DNA نقش دارند. آن‌ها کاتالیزور هستند، اما قادر به تسریع واکنش‌های شیمیایی با عوامل بسیار بیشتر از کاتالیزورهای غیر آلی هستند. در میان واکنش‌های کاتالیز شده توسط آنزیم‌ها، از مهم‌ترین آن‌ها می‌توان به واکنش‌های انتقال هیدروژن (انتقال H) اشاره کرد. از جمله انتقال پروتون، اتم H و هیدرید.

طی سال‌های اخیر، با مطالعات تجربی که روی آنزیم‌ها داشتیم با توجه به دو عامل دما (حرارت) و وابستگی اثرات ایزوتوپ جنبشی KIE به مفهوم تازه‌ای دست پیدا کردیم. برای این واکنش‌ها از طیف وسیعی از آنزیم‌ها مثل آنزیم‌های وابسته به تریتوفیل کبیون از نوع تریتوفان مثل آمین دهیدروژناز، آمین دهیدروژناز معطر و فلاو آنزیم‌ها مثل مورفینون ردوکتاز، پنتراتیریتول و تترا نیترات ردوکتاز استفاده می‌کنیم. در این آنزیم‌ها واکنش‌هایی دیده شده که با مدل ساده همخوانی ندارد، ولی می‌توانیم آن‌ها را با مدل‌های مختلف دیگری توضیح دهیم. با این وجود داده‌هایی مثل وابستگی به دما، وابستگی به درجه حرارت متغیر و وابستگی به اثرات ایزوتوپ جنبشی KIE وجود دارند که با آن‌ها مدل‌های مختلف را ارائه می‌دهیم.

### ۲.۳. دینامیک آنزیم‌ها

از آنجا که آنزیم‌ها باهم متفاوت هستند و محصولات نهایی متفاوتی را به ما می‌دهند، باید دو نوع انعطاف‌پذیری را بررسی کنیم:

۱. انعطاف‌پذیری اولیه که آنزیم را توانا می‌سازد که محدوده‌ای برای خود انتخاب کند.
۲. اتصال و تنظیمات ثانویه که جایگاه آنزیم را به ما می‌دهد (واکنش دهند، واسطه، TS و محصول) [۱۵، ۱۶، ۱۷].

حرکات آنزیم‌ها و پروتئین‌ها از نظر آماری می‌تواند توزیع شود یا به طور کامل با تجزیه پیوند همراه شوند. در فرایندهایی که از پروتئین یا آنزیم به طور تصادفی نمونه‌برداری می‌کنیم، برای اتصال مستقیم طولانی

طی سال‌های اخیر، با مطالعات تجربی که روی آنزیم‌ها داشتیم با توجه به دو عامل دما (حرارت) و وابستگی اثرات ایزوتوپ جنبشی KIE به مفهوم تازه‌ای دست پیدا کردیم. برای این واکنش‌ها از طیف وسیعی از آنزیم‌ها مثل آنزیم‌های وابسته به تریتوفیل کبیون از نوع تریتوفان مثل آمین دهیدروژناز، آمین دهیدروژناز معطر و فلاو آنزیم‌ها مثل مورفینون ردوکتاز، پنتراتیریتول و تترا نیترات ردوکتاز استفاده می‌کنیم. در این آنزیم‌ها واکنش‌هایی دیده شده که با مدل ساده همخوانی ندارد، ولی می‌توانیم آن‌ها را با مدل‌های مختلف دیگری توضیح دهیم. با این وجود داده‌هایی مثل وابستگی به دما، وابستگی به درجه حرارت متغیر و وابستگی به اثرات ایزوتوپ جنبشی KIE وجود دارند که با آن‌ها مدل‌های مختلف را ارائه می‌دهیم.

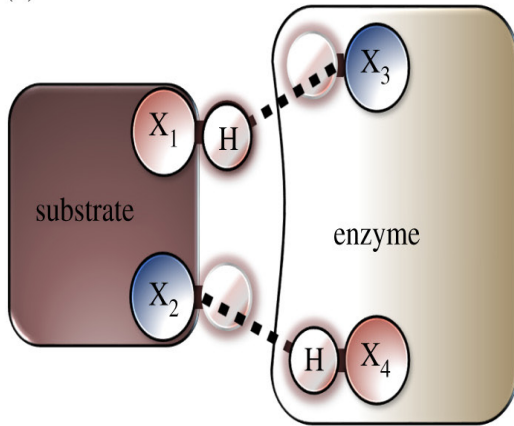
۵۰ درصد از کل واکنش‌ها بیولوژیکی و زیست‌شناسی توسط شکستن پیوند C-H رخ می‌دهد و در انگلستان پذیرفته شده که تمام این واکنش‌ها احتمالاً تا حدودی دارای تونل‌زنی هستند که انتظار داریم رفتار غیر کلاسیک نوری را منتقل کند.

۵۰ درصد از کل واکنش‌ها بیولوژیکی و زیست‌شناسی توسط شکستن پیوند C-H رخ می‌دهد و در انگلستان پذیرفته شده که تمام این واکنش‌ها احتمالاً تا حدودی دارای تونل‌زنی هستند که انتظار داریم رفتار غیر کلاسیک نوری را منتقل کند.

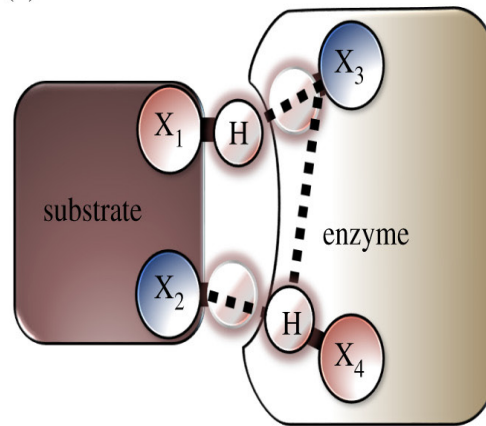
### ۱.۳. آزمایش‌هایی در خصوص آنزیم‌ها و نتایج آن

نمونه‌های اولیه که در تونل‌زنی پروتون مورد آزمایش و اندازه‌گیری KIE قرار گرفت شامل آنزیم‌های کینوپروتئین

(a)



(b)



**شکل ۲.** مدل برازش القایی عمومی. (a) برهمکنش فرضی که در آن دو پیوند H بین مولکولی بین آنزیم و سوبسترا تشکیل می‌شود. (b) تغییرات در محل اتصال آنزیم مطابق با مدل برازش القایی رخ می‌دهد.

جایگاه دوم آن‌ها اشاره کنیم. قدرت جذب تغییرات مربوط به اکسیداسیون فلاوین به ما یک سیگنال می‌دهد که از آن برای تعریف نیم واکنش آنزیم‌ها استفاده می‌کنیم. چگونگی انتقال H به جایگاه اکسید کننده و توانایی هر نیم واکنش را با تجزیه و تحلیل روش جریان متوقف کننده متوجه می‌شویم.

ما این آنزیم‌ها را که انتقال H دارند را با استفاده از KIE مطالعات مربوط به عنوان پروب آنزیمی در اهداف جذب قرار می‌دهیم.

### ۲.۳. ارتباط تونل زنی و عملکرد آنزیم‌ها

اهمیت تونل گذاری کوانتومی هسته‌ای در این واکنش‌ها چندین دهه است که به شدت مورد بحث قرار گرفته است. اما کاملاً ثابت شده است که واکنش‌های انتقال H - چه آنزیمی و چه غیر کاتالیزوری - به دلیل جرم کوچک و عدم قطعیت موضعی پروتون، شامل درجاتی از تونل زنی H می‌شوند. آنزیم‌ها ممکن است از تونل کوانتومی برای انتقال الکترون‌ها در مسافت‌های طولانی استفاده کنند. این امکان وجود دارد که معماری کواترنر پروتیین‌ها به گونه‌ای تکامل یافته باشد تا انسجام و پیوستگی کوانتومی پایدار را فعال کند. به طور خاص تر، آنها می‌توانند درصد واکنشی را که از طریق تونل سازی هیدروژن ایجاد می‌شود، افزایش دهند. تونل زنی به توانایی یک ذره انبوه کوچک برای عبور از موانع انرژی اشاره دارد. این توانایی به دلیل اصل تکمیل است، که معتقد است اشیاء خاص دارای جفت خواص هستند که بدون تغییر نتیجه اندازه گیری نمی‌توانند به طور جداگانه اندازه گیری شوند. الکترون‌ها دارای دو خاصیت موج و ذره هستند، بنابراین آن‌ها می‌توانند از موانع فیزیکی به عنوان یک موج بدون نقض قوانین فیزیک عبور کنند. مطالعات نشان می‌دهد که انتقال طولانی الکترون میان مراکز ردوکس از طریق تونل کوانتومی نقش مهمی در

مدت، شبکه‌ی آنزیمی یا پروتئینی را با مختصات محدود می‌کنیم [۱۵، ۱۸، ۱۹].

تجزیه و تحلیل نتایج بدست آمده از حالت پایدار به حالت گذار یا TST به ما برای توصیف کار آنزیم کمک می‌کند. اغلب به خاطر وجود موانع متعدد برای اتصال آنزیم به جایگاه و عدم توانایی برای تمرکز روی یک مرحله شیمیایی واکنش ما با فهمیدن هر یک از این موانع می‌توانیم به نرخ کلی کاتالیزوری پی ببریم. و هریک از این موانع می‌تواند روی مراحل شیمیایی تاثیرگذار باشد. لازم است اشاره کنیم که حرکات کند نمی‌توانند جز موانع محاسباتی باشند چرا که بیشتر آنزیم‌ها با سرعت به جایگاه خود متصل می‌شود مقیاس‌های زمانی در حد میلی ثانیه اتفاق می‌افتد؛ ما در تجزیه و تحلیل مولکول‌های تک آنزیمی مقیاس‌های زمانی سریع‌تر از میلی ثانیه هم داریم [۱۵، ۲۰، ۲۱] مثلاً تونل زنی H کوئینوپروتئین‌ها و فلاوآنزیم کینوپروتئین و فلاوپروتئین که در حالت ایده‌آل قرار دارند و مناسب برای مطالعات انتقال و تونل زنی پروتون در اتصال جایگاه (بستر) هستند.

با استفاده از روش جریان متوقف شده می‌توانیم مراحل شیمیایی را جدا کرده و کینتیک شکستن پیوند C-H را بدون عوارض ناشی از تاثیرات وقایع دیگر در توالی کاتالیزوری تعیین کنیم. کینتیک شکستن پیوند به راحتی توسط اسپکتروفتومتر جذبی بدست می‌آید. این واکنش همزمان با کاهش مرکز ردوکس است. بنابراین حالت‌های اکسایش دیگری در ردوکس فلاوین و مراکز کینوپروتئین و مشخصات آن را به راحتی می‌توانیم ارائه کنیم. از پروب تروسکوپی برای فهمیدن و پیشروی کینتیک (سینتیک، سرعت واکنش) پیوند C-H و نیم واکنش اکسیداسیون که در گیر انتقال الکترون از راه دور به آنزیم یا پروتئین‌های پذیرنده مثل سیتوکروم‌ها و پروتئین‌های متیل یا سایر فلاوپروتئین‌ها، استفاده می‌کنیم.

در فلاوپروتئین‌ها می‌توانیم به درگیر شدن و انتقال H در

حالت انتقال عمومی (TST؛ معادله ۱) توصیف می‌شود، آنزیم‌ها انرژی مورد نیاز برای غلبه بر سد بین واکنش دهنده‌ها و محصولات را کاهش می‌دهند، که منجر به افزایش نرخ می‌شود. این درمان سدی بیش از مانع، معروف به تئوری حالت گذار (TST)، برای نشان دادن واکنش‌های آنالیز شده - کاتالیزوری طی ۵۰ سال گذشته استفاده شده است [۳۲]. جایی که سرعت در یک دمای مشخص T به صورت نمایی به ارتفاع مانع بستگی دارد،  $\Delta G^\ddagger$  TST (انرژی آزاد حالت گذار نسبت به حالت پایه)، بطور خطی در اصطلاح فرکانس قبل از نماد A، که شامل عباراتی مانند تلاقی و ضریب انتقال می‌شود [۳۱، ۳۳، ۳۴].

$$kTST(T) = A \exp(-\Delta G^\ddagger TST / RT)$$

جایی که R ثابت بولتزمن است. تجزیه و تحلیل آنزیم در درجه اول با کاهش در ارتفاع مانع  $\Delta G^\ddagger$  TST نسبت به واکنش غیر کاتالیزوری هدایت می‌شود، که به نوبه خود تصور می‌شود عمدتاً از اثرات الکترواستاتیک ناشی می‌شود [۳۵، ۳۶]. در TST نیمه کلاسیک،  $\Delta G^\ddagger$  TST به دلیل تفاوت در انرژی در نقطه صفر برای ایزوتوپ‌های مختلف، به ایزوتوپ وابسته است. برای واکنش‌های مربوط به تونل زنی، A پیش نمایی با ضریب تصحیح تونل زنی،  $k(T)$  ضرب می‌شود.

این اصطلاح افزایش سرعت ناشی از تونل سازی مکانیکی کوانتوم را توصیف می‌کند و به طور معمول  $1 <$  است. در دماهای بسیار پایین، جایی که فعال شدن حرارتی ناچیز می‌شود، سرعت توسط  $A \times k(T)$  تعیین می‌شود.

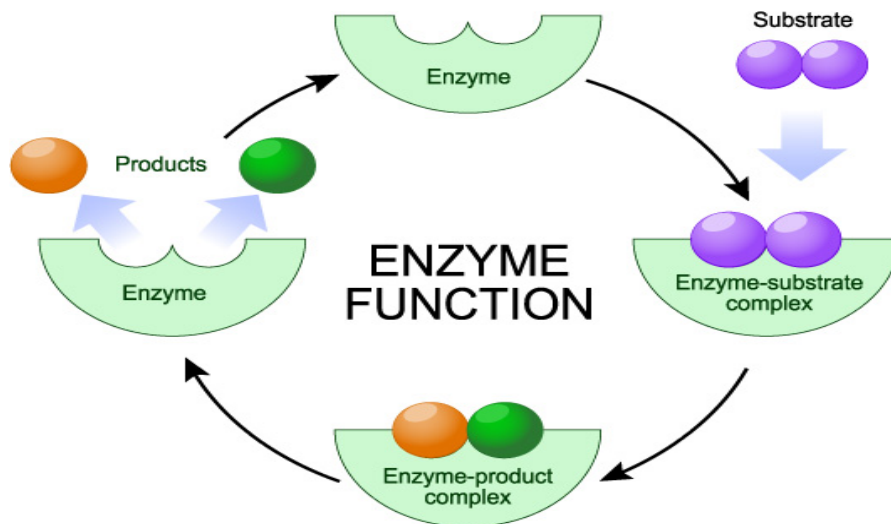
از آنجا که هر دو  $k(T)$  و  $\Delta G^\ddagger$  TST به ایزوتوپ حساس هستند، مشخص نیست که آیا KIE اندازه‌گیری شده آزمایشی می‌تواند مستقیماً از میزان تونل زنی خبر دهد. برای یک واکنش کاملاً نیمه کلاسیک و بدون تونل زدن،

فعالیت آنزیمی تنفس سلولی ایفا می‌کند. به عنوان مثال، مطالعات نشان می‌دهد که تونل سازی الکترونی با برد طولانی به ترتیب ۱۵-۳۰ آنگستروم در واکنش ردوکس در آنزیم‌های تنفس سلولی نقش دارد. بدون تونل کوانتومی، موجودات زنده قادر به تبدیل انرژی به اندازه کافی سریع برای حفظ رشد نیستند. این نشان دهنده توانایی الکترون‌ها در تونل زنی در شرایط فیزیولوژیکی است. پژوهش‌های بیشتری لازم است تا مشخص شود آیا این تونل زنی خاص نیز منسجم است یا خیر. در این بخش، ما به سهم تونل زنی در انتقال H در طی تجزیه آنزیم توجه داریم، اما باید به اهمیت تونل سازی کوانتومی در انتقال بیولوژیکی H در حین تبدیل انرژی زیستی از نور خورشید به پتانسیل‌های پروتون در غشای سلول و میتوکندری نیز اشاره کنیم [۲۶].

درجه تونل زدن در هنگام واکنش انتقال H به مانعی که از طریق آن تونل سازی رخ می‌دهد بسیار حساس است و بنابراین به واکنشی خاص بستگی دارد. هیچ اندازه‌گیری آزمایشی مستقیمی برای میزان تونل سازی کوانتومی در طی یک واکنش وجود ندارد، اما به نظر می‌رسد اندازه اثر ایزوتوپ جنبشی اولیه (KIE) یک تقریب اولیه معقول باشد [۲۷، ۲۸، ۲۹]. اثر ایزوتوپ جنبشی (KIE) ساختار حالت گذار یک واکنش ابتدایی را نشان می‌دهد و می‌توان آن را با محاسبه شیمی کوانتومی پیش‌بینی کرد [۳۰]. KIE نسبت ثابت سرعت برای انتقال یک ایزوتوپ سبک‌تر به ایزوتوپ سنگین‌تر است (به عنوان مثال  $KIE = kH/kD$  برای هیدروژن و دوتریم) و به دلیل تفاوت جرم بین ایزوتوپ‌های هیدروژن، این‌ها می‌توانند به طور قابل توجهی در احتمال تونل زدن متفاوت باشند.

وابستگی به درجه حرارت اثرات ایزوتوپ جنبشی (KIE) به عنوان توصیف کننده "استاندارد طلا" این واکنش‌ها پدیدار شده است [۳۱].

واکنش‌های شیمیایی به طور کلی در چارچوب تئوری



شکل ۳. تصویر شماتیک مکانیسم عملکرد آنزیم.

### ۳.۳. آنزیم‌های وابسته به دما و نقش پویایی سریع

علامت مشخص آزمایشی تونل زنی، ثابت بودن سرعت مستقل از دما در دمای پایین (برودتی) است، جایی که احتمال انتقال کلاسیک بیش از حد مانع (قسمت نمایشی معادله (۱)) ناچیز است. به عنوان مثال، چنین آزمایشاتی منجر به اولین شواهد از تونل شدن الکترون در پروتئین‌ها می‌شود [۴۸].

با این حال، جدا از مشکلات عملی در انجام آزمایشات روی آنزیم‌ها در دماهای برودتی که فرآیندهایی مانند اتصال بستر مهار می‌شوند، بیشتر به مطالعه کمک‌های تونل زنی به واکنش‌های بیولوژیکی در دمای فیزیولوژیک مربوط می‌شود.

وابستگی به دما از واکنش‌های آنزیمی برای استخراج پارامترهای حرکتی مربوطه مانند آنتالپی فعال سازی ( $\Delta H$ ) و آنتروپی ( $\Delta S$ ) استفاده می‌شود و برای واکنش‌های تونل زنی پروتون یک متریک بسیار مفید وابستگی به دما KIE است. به طور معمول به عنوان تفاوت در انرژی فعال سازی  $\Delta E_a$  یا آنتالپی فعال سازی  $\Delta H$  بین ایزوتوپ‌ها اندازه‌گیری می‌شود (شکل ۲).

وابستگی دمایی غیرطبیعی KIEs اغلب با استناد به حرکت سریع برای تسهیل انتقال H منطقی می‌شود، اما هنوز شواهد مستقیم برای حرکت همراه وجود ندارد. فرضیه حرکات سریع که زیربنای وابستگی دما به KIE است، بر اساس استنباط است [۳۱].

از آنجا که احتمال تونل زنی و از این رو KIE، به شدت به فاصله تونل زنی بستگی دارد، می‌توان این تفاوت را از طریق تفاوت در نمونه‌برداری از فاصله گیرنده-گیرنده در پیکربندی آماده تونل زنی (TRC) محاسبه کرد [۴۹، ۵۰]. پیکربندی مولکولی است که به محض دستیابی به محیط الکترواستاتیک مناسب برای تونل زنی از طریق سازماندهی مجدد کلاسیک بدست می‌آید، در آن زمان احتمال تونل زنی را می‌توان با فشرده‌سازی در حالت‌های ارتعاشی همراه با محور اهدا کننده-پذیرنده در بازه زمانی بسیار سریع‌تر از عبور از مانع افزایش داد ( $\sim ps$ ). از آنجا که درجه فشرده‌سازی دهنده-پذیرنده از این حالت‌ها با افزایش دما افزایش می‌یابد، این امر منجر به افزایش احتمال تونل زنی و کاهش KIE با دما می‌شود مانند شکل ۲. این نوسانات دهنده-پذیرنده اغلب به عنوان ارتعاش ارتقا دهنده، یک حالت هارمونیک منفرد نشان داده می‌شود که نشان دهنده نوسانات کلی دهنده-پذیرنده در طول مختصات H است.

وابستگی به درجه حرارت KIE با برچسب زدن ایزوتوپ

KIE فقط از اختلاف انرژی نقطه صفر ناشی می‌شود، که حد بالای نظری KIE را در دمای  $\sim 7$  اتاق تحمیل می‌کند [۳۷]. برای برخی از آنزیم‌ها، جایی که KIE بسیار بزرگتر از این حد است، تونل زنی پروتون به طور واضح یک مسیر واکنش غالب است. اما در مورد مسیر واکنش اکثر آنزیم‌های انتقال دهنده H که KIE آن‌ها زیر این حد است چه می‌توان گفت؟

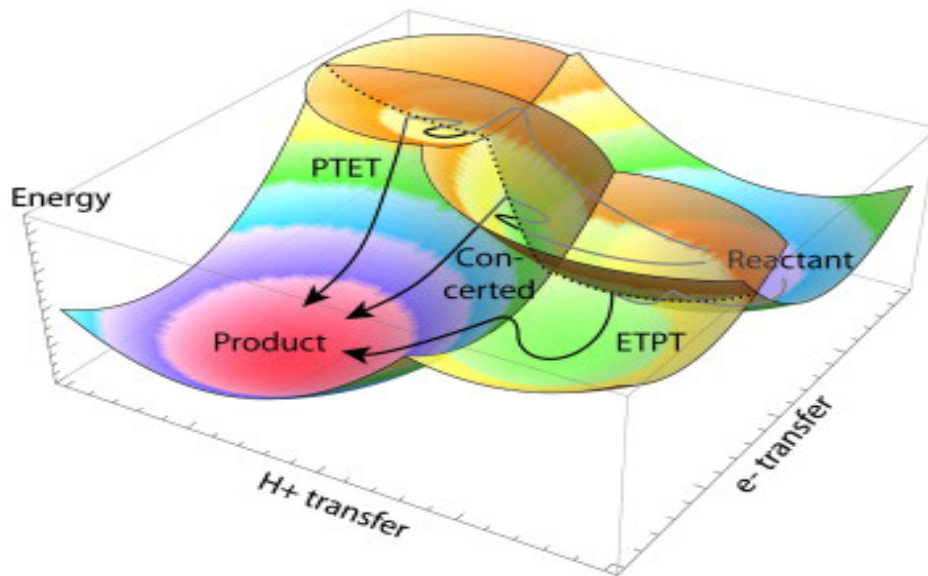
طیف وسیعی از رویکردهای محاسباتی برای مدل‌سازی واکنش‌های مربوط به تونل‌سازی کوانتومی هسته‌ای، مانند نظریه حالت تغییر متغیر گروه با اصلاحات چند بعدی سازی تونل  $EA - VTST / (EA - VTST / MT)$  [۳۸، ۳۹]. MT یک روش بسیار محبوب است و در بسیاری از انتقال‌های H آنزیمی با KIE استفاده شده است [۴۰، ۲۲، ۲۳، ۲۴]. برای آن نمونه‌هایی که هم افزایش سرعت ناشی از تونل زنی و هم ارتعاشات کوانتیزه شده (انرژی نقطه صفر) محاسبه شده است، بین این دو پارامتر ارتباط زیادی وجود دارد [۲۹]. این تعجب آور نیست، زیرا این تأثیرات هر دو از طبیعت کوانتومی ذره انتقال دهنده نشأت می‌گیرند، بنابراین افزایش سهم مکانیکی کوانتوم هم در واکنش تونل زنی و هم سهم انرژی نقطه صفر را افزایش می‌دهد.

با توجه به اینکه KIE از میزان تونل زنی اطلاع می‌دهد، مقایسه KIE واکنش آنزیمی تونل زنی پروتون با همان واکنش غیر کاتالیزوری باید در مورد سهم تونل زنی در تجزیه و تحلیل اطلاع دهد. با این حال، یافتن واکنش مرجع مناسب معمولاً بسیار دشوار است و تنها تعداد محدودی از نمونه‌ها وجود دارد که داده‌های تجربی برای هر دو واکنش در دسترس باشد [۴۱-۴۳].

در این نمونه‌ها، KIE انتقال H کاتالیز شده و غیر کاتالیز شده مشابه است، که نشان دهنده درجه مشابهی از تونل زدن است. این همچنین از اکثر مقایسه‌های محاسباتی نتیجه‌گیری می‌شود، جایی که مدل سازی واکنش مرجع در آب نسبتاً پیش پا افتاده است [۴۳-۴۵]، بنابراین نشان می‌دهد که تونل زدن فاکتور مهمی در اثر کاتالیزوری نیست.

از طرف دیگر، کاملاً ثابت شده است که درجه تونل زنی و از این رو KIE با ارتفاع مانع به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد (با کاهش احتمال انتقال بیش از حد مانع)، بنابراین انتظار می‌رود KIE به طور قابل توجه پایین‌تری در آنزیم ایجاد شود. حال واکنش کاتالیزوری به همین ترتیب، همولوگ‌های دی‌هیدروفولات ردوکتاز (DHFR) از ارگانوسم‌های مزوفیل (EcDHFR) [۴۶] گرمادوست (BsDHFR) [۴۷] و هایپرترموفیلیک [۴۷] (TmDHFR) با وجود دامنه وسیع در انرژی‌های فعال‌سازی، KIE‌های بسیار مشابهی دارند.





شکل ۳. تصویر شماتیک سطوح انرژی احتمالی یک واکنش تونل زنی الکترون غیر آدیباتیک همراه با یک واکنش شیمیایی آدیباتیک.

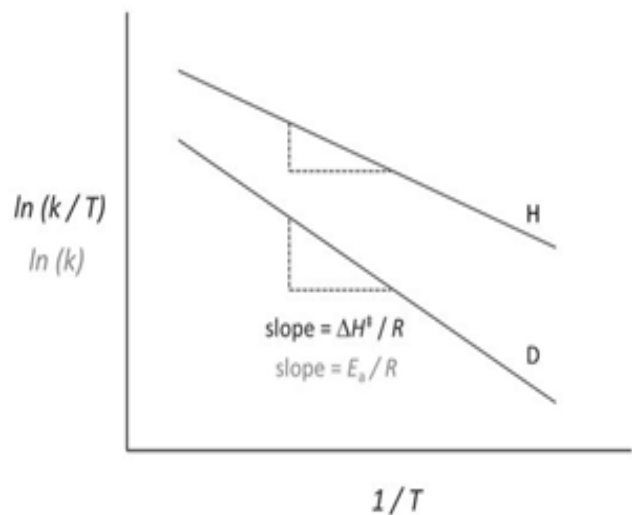
تغییر نمی‌کند [۶۰،۶۱]. در حالی که نوسانات گیرنده-دهنده می‌تواند تحت تأثیر قرار گیرد، که وابسته به فشار KIE نشانگر تونل کوانتومی است [۶۲،۶۳].

متأسفانه، هیچ روند ساده‌ای بین فشار و وابستگی دما به KIEها ظهور نکرده است [۶۴]. به عنوان مثال، مشخص شد که KIE ردوکتاز مورفینون (MR) با فشار افزایش می‌یابد در حالی که  $\Delta\Delta H^\ddagger$  ثابت باقی می‌ماند و همچنین هم KIE و هم  $\Delta\Delta H$  با فشار آمین دهیدروژناز آروماتیک (AADH) کاهش می‌یابد. این مجموعه داده‌های ظاهراً ناسازگار با استفاده از بینش اتمی از داده‌های ساختاری و شبیه سازی دینامیک مولکولی با موفقیت مدل سازی شدند. مشخص شد که فشار به طور متفاوتی بر روی هر دو آنزیم تأثیر می‌گذارد: در MR، لرزش محکم‌تر می‌شود (فرکانس بالاتر) زیرا گروه‌های اهدا کننده و گیرنده با هم فشار داده می‌شوند [۶۰،۶۵]، در حالی که ارتعاش ارتقا دهنده در AADH نرم‌تر می‌شود (فرکانس پایین‌تر) علیرغم عدم تغییر قابل توجه در ساختار جایگاه فعال [۶۰]. اثرات فشار به راحتی قابل پیش‌بینی نیستند، زیرا فشار بر روی ساختار آنزیم از نظر ناهمسان‌گرد عمل می‌کند [۶۶]. با این وجود، این آزمایشات شواهد بیشتری در مورد رابطه بین تونل زنی و حالت‌های فشاری اهدا کننده-پذیرنده ارائه می‌دهند.

در حالی که تأثیر آن بر KIE و وابستگی به دما به خوبی اثبات شده است، اما بحث برانگیزتر از نقش ارتعاشات سریع پذیرنده دهنده از نظر تکاملی و سهم آن‌ها در اثر کاتالیزوری است. گفته شده است که حالت‌های ارتعاشی از نظر کاتالیزوری در هر دو واکنش کاتالیز نشده در محلول و واکنش کاتالیزوری آنزیمی یکی هستند [۶۵]. این فرایند جایگاه‌های فعال بسیار از پیش سازماندهی شده را مورد نیاز قرار می‌دهد که در آن فقط به درجه کمی از فشرده‌سازی اهدا کننده برای دستیابی به تونل زنی نیاز

سنگین آشفته می‌شود و این نشان دهنده ارتباط مستقیم بین ارتعاشات (تقویت کننده) پروتئین و KIE مشاهده شده است [۳۱].

به این ترتیب، می‌توان وابستگی به دما KIE را با استفاده از مدل‌های عددی، به اصطلاح ویبرونیک یا ارتعاشی [۵۱،۵۲]، که مستقیماً تونل زنی را به فاصله تونل زنی مرتبط می‌کنند، مدل کرد. این‌ها برای مدل سازی اثر تغییرات ساختاری بین انواع آنزیم [۵۳-۵۵] و نقش ارتقا ارتعاشات محاسبه شده از شبیه‌سازی‌های MD [۵۸-۵۶] استفاده شده است.



شکل ۴. KIE وابستگی به درجه حرارت،  $(\Delta\Delta H^\ddagger$  یا  $E_a\Delta$ ) مربوط به تفاوت آنتالپی فعال سازی  $(\Delta H^\ddagger)$  یا انرژی فعال سازی  $(E_a)$  بین دو ایزوتوپولوگ است که از یک طرح آیرینگ استخراج می‌شود ( $\ln(k/T)$  در مقابل  $T/1$ ) یا یک طرح آرنیوس ( $\ln(k)$  در مقابل  $T/1$ ).

بینش دیگری درباره نقش پویایی در تونل زنی آنزیمی از آزمایشات مربوط به تأثیر فشار هیدرواستاتیک حاصل شده است [۵۸،۵۹]. از آنجا که انرژی نقطه صفر، که از فرکانس کشش پرانرژی پیوند شکستن ناشی می‌شود، تا حد زیادی با فشار (منظور بیش از محدوده آزمایش است)

است [۶۷-۶۹]. با این حال، از آنجا که برای انتقال H، حتی در مکان‌های فعال بسیار از پیش سازمان یافته، درجه‌ای از فشردگی مورد نیاز است (این برای واکنش‌های کلاسیک و همچنین تونل‌سازی درست است)، به نظر می‌رسد که تکامل عمل کرده است، نه برای حداکثر رساندن سهم دینامیک در تونل‌زنی پروتونی، بلکه برای بهینه‌سازی کارایی چنین حالت‌هایی.

که این ممکن است با استفاده از حالت‌های ارتعاشی باقی مانده‌های جایگاه فعال، با مهار بستر در یک ترکیب که حالت‌های خاص را ترجیح می‌دهد، یا اتصال ساده بسترها به گونه‌ای که حالت‌های طبیعی ذاتی با مختصات H منطبق شوند [۵۸،۷۰،۷۱]. تونل‌سازی هیدروژن دینامیک پروتئین را به تجزیه آنزیم پیوند می‌دهد [۷۲].

رابطه بین دینامیک و عملکرد پروتئین موضوع قابل توجهی است. اگرچه حرکات پروتئینی به طور مکرر در طی مراحل اتصال و آزادسازی لیگاند مشاهده می‌شود، بررسی و تأیید سهم حرکت‌های پروتئینی در تجزیه و تحلیل فرآیندهای ساخت / شکستن پیوند دشوارتر است.

یافته‌های تجربی از سلسله مراتب حرکات متعادل ترمودینامیکی پشتیبانی می‌کند که فاصله دهنده، دهنده و گیرنده H و الکترواستاتیک سایت فعال را کنترل می‌کند و مجموعه‌ای از ترکیبات مناسب برای تونل‌زنی پروتون را ایجاد می‌کند.

گسترش احتمالی این دیدگاه به انتقال متیل و سایر واکنش‌های کاتالیز شده نیز ارائه شده است.

تأثیر درک این پویایی بر چارچوب مفهومی فعالیت آنزیم، طراحی بازدارنده / دارو و طراحی کاتالیزور بیومیمیک احتمالاً قابل توجه است.

### ۳.۴. تونل‌سازی هیدروژن و حرکت پروتئین در واکنش‌های آنزیمی

دیدگاه‌های نظری در واکنش‌های انتقال هیدروژن در آنزیم‌ها ارائه شده است. واکنش انتقال الکترون با پروتون همراه با لیپوکسیژناز سویا و واکنش انتقال هیدرید توسط دی‌هیدروفولات ردوکتاز کاتالیز می‌شود.

اولین واکنش غیرآدیباتیک است و شامل دو حالت الکترونیکی مشخص است، در حالی که واکنش دوم عمدتاً آدیباتیک است و در حالت پایه الکترونیکی رخ می‌دهد. مطالعات نظری نشان می‌دهد که تونل‌سازی هیدروژن و حرکت پروتئین در هر دو واکنش نقش مهمی دارند (شکل ۳).

در هر دو مورد، فاصله پذیرنده دهنده پروتون نسبت به مقدار تعادل آن کاهش می‌یابد تا تونل‌زنی هیدروژن کارآمد فراهم شود.

حرکات حرارتی تعادلی پروتئین منجر به تغییرات ساختاری می‌شود که انتقال هیدروژن را تسهیل می‌کند، اما جنبه‌های دینامیکی عدم تعادل این حرکات تأثیر ناچیزی دارند.

تونل‌زنی پروتون توسط پویایی ناشی از حرارت آنزیم هدایت می‌شود. در برخی از آنزیم‌هایی که پیوندهای C-H پایدار را می‌شکنند، واکنش صرفاً با تونل کوانتومی، بدون نیاز به بالا رفتن جزئی از مانع، ادامه می‌یابد.

مطالعات در مورد چگونگی تکامل آنزیم‌ها برای پشتیبانی از آن پویایی کارآمد در مقیاس‌های زمانی مختلف هنوز در مراحل ابتدایی است و آزمایشات و محاسبات بیشتر برای آشکار کردن این پدیده‌ها در هر دو آنزیم و واکنش‌های غیر کاتالیزوری مورد نیاز است [۳۲،۷۳].

### ۴. نتیجه‌گیری

تا به امروز، اطلاعات زیادی در مورد نقش تونل‌زنی و پویایی سریع در واکنش آنزیمی انتقال H از مطالعات وابستگی دما به میزان مشاهده شده و KIE بدست آمده است. اهمیت تونل‌زنی از منظر تکاملی و نقش پویایی در ارتقا و انتقال H همچنان بحث برانگیز است و وابستگی به دما KIE ها، به خودی خود، نشان‌دهنده میزان پروتئین یا حلال درگیر نیست. از این رو، روش‌های جایگزین برای بررسی واکنش‌های تونل‌زنی و نقش پویایی سریع پروتئین در حال جستجو هستند.

یک خلاصه احتمالی از مطالعات فعلی می‌تواند این باشد که آنزیم، سوسترا و دینامیک حلال به چندین روش در واکنش‌های کاتالیز شده آنزیم نقش دارند؛ به عنوان مثال از طریق جستجوی حرارتی فضای ساختاری واکنش را به سوی حالت انتقال سوق می‌دهند (TS) و حتی موجب رویداد نادر عبور از مانع به سمت محصولات می‌شوند، که احتمالاً در مقیاس‌های زمانی سریع‌تر از تصور ماست. سرانجام از طریق پویایی مرتبط با ترشح محصولات، که برای بسیاری از واکنش‌های آنزیمی محدود کننده سرعت است، کار خود را تکمیل می‌کنند.

از دیدگاه شیمیایی، نزدیک به TS، سیستم‌های آنزیمی سفت می‌شوند، حرکت‌های متعادل به مختصات شیمیایی را محدود می‌کنند و باعث می‌شوند پویایی در امتداد مختصات واکنش به صورت انتخابی رخ دهد. مطالعات در مورد چگونگی تکامل آنزیم‌ها برای پشتیبانی از آن پویایی کارآمد در مقیاس‌های زمانی مختلف هنوز در مراحل ابتدایی است و آزمایشات و محاسبات بیشتر برای آشکار کردن این پدیده‌ها در هر دو آنزیم و واکنش‌های غیر کاتالیزوری مورد نیاز است [۷۳،۲۵].

- [13] T. Jonsson, D. E. Edmondson, and J. P. Klinman, "Hydrogen tunneling in the flavoenzyme monoamine oxidase B," *Biochemistry*, vol. 33, no. 49, pp. 14871–14878, Dec. 2002.
- [14] R. Wolfenden, "Degrees of Difficulty of Water-Consuming Reactions in the Absence of Enzymes," *Chem. Rev.*, vol. 106, no. 8, pp. 3379–3396, Aug. 2006.
- [15] J. P. Klinman and A. Kohen, "Hydrogen Tunneling Links Protein Dynamics to Enzyme Catalysis," *vol. 82*, pp. 471–496, Jun. 2013.
- [16] D. D. Boehr, H. J. Dyson, and P. E. Wright, "Conformational Relaxation following Hydride Transfer Plays a Limiting Role in Dihydrofolate Reductase Catalysis," *Biochemistry*, vol. 47, no. 35, pp. 9227–9233, Sep. 2008.
- [17] J. C. Williams and A. E. McDermott, "Dynamics of the Flexible Loop of Triose-Phosphate Isomerase: The Loop Motion Is Not Ligand Gated," *Biochemistry*, vol. 34, no. 26, pp. 8309–8319, 2002.
- [18] S. Hay and N. S. Scrutton, "Good vibrations in enzyme-catalysed reactions," *Nat. Chem.* 2012 43, vol. 4, no. 3, pp. 161–168, Jan. 2012.
- [19] S. D. Schwartz, "Vibrationally enhanced tunneling and kinetic isotope effects in enzymatic reactions," *Isot. Eff. Chem. Biol.*, pp. 475–498, Jan. 2005.
- [20] "H. Peter Lu Science 20 Jan 2012: See all authors and affiliations Vol. 335, Issue 6066, pp. 300-301.
- [21] Y.-W. Tan and H. Yang, "Seeing the forest for the trees: fluorescence studies of single enzymes in the context of ensemble experiments," *Phys. Chem. Chem. Phys.*, vol. 13, no. 5, pp. 1709–1721, Jan. 2011.
- [22] H. B. Gray and J. R. Winkler, "Electron tunneling through proteins," *Q. Rev. Biophys.*, vol. 36, no. 3, pp. 341–372, Aug. 2003.
- [23] Zachary D Nagel, Judith P Klinman. Tunneling and Dynamics in Enzymatic Hydride Transfer 2006 American Chemical Society Publication Date: August 9, 2006 View Author Information *Chem. Rev.* 2006, 106, 8, 3095–3118.
- [24] N. Lambert, Y.-N. Chen, Y.-C. Cheng, C.-M. Li, G.-Y. Chen, and F. Nori, "Quantum biology," *Nat. Phys.* 2012 91, vol. 9, no. 1, pp. 10–18, Dec. 2012.
- [25] Y. Kim et al., "Quantum Biology: An Update and Perspective," *Quantum Reports* 2021, Vol. 3, Pages 80-126, vol. 3, no. 1, pp. 80–126, Jan. 2021.
- [26] B. J. Bahnson, T. D. Colby, J. K. Chin, B. M. Goldstein, and J. P. Klinman, "A link between protein structure and enzyme catalyzed hydrogen tunneling," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 94, no. 24, pp. 12797–12802, Nov. 1997.
- [27] Cristóbal Alhambra, José Corchado, María Luz Sánchez, Mireia Garcia-Viloca, and Jiali Gao, and D. G. Truhlar, "Canonical Variational Theory for Enzyme Kinetics with the Protein Mean Force and Multidimensional Quantum Mechanical Tunneling Dynamics. Theory and Application to Liver Alcohol Dehydrogenase," *J. Phys. Chem. B*, vol. 105, no. 45, pp. 11326–11340, Nov. 2001.
- [28] Salomon R. Billeter, Simon P. Webb, Pratul K. Agarwal, and Tzvetelin Iordanov, and S. Hammes-Schiffer, "Hydride Transfer in Liver Alcohol Dehydrogenase: Quantum Dynamics, Kinetic Isotope Effects, and Role of Enzyme Motion," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 123, no. 45, pp. 11262–11272, Nov. 2001.
- [29] M. J. Knapp and J. P. Klinman, "Environmentally coupled hydrogen tunneling," *Eur. J. Biochem.*, vol. 269, no. 13, pp. 3113–3121, Jul. 2002.
- [30] Y. He, Y. Zhang, S. Zhang, and Y. Liu, "Predicting nitrogen and oxygen kinetic isotope effects of nitrate reduction by periplasmic dissimilatory nitrate reductase," *Geochim. Cosmochim. Acta*, vol. 293, pp. 224–239, Jan. 2021.
- [31] C. R. Pudney et al., "Fast Protein Motions Are Coupled to Enzyme H-Transfer Reactions," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 135, no. 7, pp. 2512–2517, Feb. 2013.
- [32] M. J. Sutcliffe and N. S. Scrutton, "A new conceptual framework for enzyme catalysis," *Eur. J. Biochem.*, vol. 269, no. 13, pp. 3096–3102, Jul. 2002.
- [33] G. M., R. K. Allemann, "Evidence for Environmentally Coupled Hydrogen Tunneling during Dihydrofolate Reductase Catalysis," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 125, no. 44, pp. 13372–13373, Nov. 2003.
- [34] M. Garcia-Viloca, J. Gao, M. Karplus, and D. G. Truhlar, "How Enzymes Work: Analysis by Modern Rate Theory and Computer Simulations," *Science* (80-. ), vol. 303, no. 5655, pp. 186–195, Jan. 2004.
- [35] Z. X. Liang and J. P. Klinman, "Structural bases of hydrogen tunneling in enzymes: progress and puzzles," *Curr. Opin. Struct. Biol.*, vol. 14, no. 6, pp. 648–655, Dec. 2004.
- [36] Z.-X. Liang, T. Lee, K. A. Resing, N. G. Ahn, and J. P. Klinman, "Thermal-activated protein mobility and its correlation with catalysis in thermophilic alcohol dehydrogenase," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 101, no. 26, pp. 9556–9561, Jun. 2004.
- [37] L. Masgrau et al., "Atomic Description of an Enzyme Reaction Dominated by Proton Tunneling," *Science* (80-. ), vol. 312, no. 5771, pp. 237–241, Apr. 2006.
- [38] Z. D. N. and J. P. Klinman, "Tunneling and Dynamics in Enzymatic Hydride Transfer," 2006.
- [39] Mats H. M. Olsson, William W. Parson, and Arieh Warshel, "Dynamical Contributions to Enzyme Catalysis: Critical Tests of A Popular Hypothesis," *Chem. Rev.*, vol. 106, no. 5, pp. 1737–1756, May 2006.
- [40] S. Hay, M. J. Sutcliffe, and N. S. Scrutton, "Promoting motions in enzyme catalysis probed by pressure studies of kinetic isotope effects," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 104, no. 2, pp. 507–512, Jan. 2007.

## ۵. چشم اندازهای آینده

مطالعات اخیر اهمیت تونل‌زنی پروتونی در تجزیه آنزیم را ثابت کرده است. در سه سال گذشته، تونل‌زنی خالص (به عنوان مثال بدون صعود مانع جزئی) که توسط حرکت پروتئین هدایت می‌شود، به عنوان مکانیزمی برای شکست آنزیمی پیوندهای C-H ایجاد شده است. این ممکن است یک استراتژی کلی برای این واکنش‌های دشوار از نظر انرژی باشد.

درک فعلی ما از چگونگی اتصال حرکت پروتئین به مختصات واکنش بسیار اندک است و گره‌گشایی از این مسئله یک چالش اساسی برای آینده محسوب می‌شود. با به دست آوردن این درک، می‌توان از تونل H به عنوان ابزاری برای افزایش کارایی کاتالیزوری آنزیم‌ها در صنعت بیوتکنولوژی (با افزایش اتصال دینامیک به مختصات واکنش) و تولید موثرتر مهارکننده‌های آنزیم در صنعت داروسازی (با کاهش دادن آن ارتعاشات همراه با مختصات واکنش) استفاده کرد.

چنین پیشرفت‌هایی پیامدهای گسترده‌تری دارند، زیرا به نقش پویایی در هدایت واکنش‌های مانع کلاسیک کمک می‌کنند؛ همچنین در تنظیم عملکرد آنزیم در شرایط نامساعد (به عنوان مثال دمای بالا / پایین) تأثیر می‌گذارد.

بنابراین، چالش اصلی برای آینده، روشن کردن رابطه جدایی‌ناپذیر بین پویایی پروتئین و مکانیسم‌های آنزیم کلاسیک / کوانتومی است.

## منابع

- [1] M. J. Sutcliffe et al., "Hydrogen tunnelling in enzyme-catalysed H-transfer reactions: Flavoprotein and quinoprotein systems," in *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, Aug. 2006, vol. 361, no. 1472, pp. 1375–1386.
- [2] W. R. Cannon and S. J. Benkovic, "Solvation, Reorganization Energy, and Biological Catalysis". *J. Biol. Chem.*, vol. 273, no. 41, pp. 26257–26260, Oct. 1998.
- [3] D. Antoniou, S. Caratzoulas, C. Kalyanaraman, J. S. Mincer, and S. D. Schwartz, "Barrier passage and protein dynamics in enzymatically catalyzed reactions," *Eur. J. Biochem.*, vol. 269, no. 13, pp. 3103–3112, Jul. 2002.
- [4] M. Razavy, "Quantum theory of tunneling," *Quantum Theory of Tunneling*, pp. 1–767, Jan. 2013.
- [5] "what is life book by erwin schrödinger" <https://www.google.com/>.
- [6] N. Zettili, "Quantum Mechanics: Concepts and Applications," *Am. J. Phys.*, vol. 71, no. 1, p. 93, Dec. 2002.
- [7] "An Introduction to Hilbert Space and Quantum Logic - David W. Cohen - Google Books." <https://books.google.com/books>.
- [8] "Richard Fitzpatrick quantum mechanics A graduate level course- <https://scholar.google.com/>.
- [9] "The Principles of Quantum Mechanics - Paul Adrien Maurice Dirac - Google Books." <https://books.google.com/books>.
- [10] K. L. Grant and J. P. Klinman, "Evidence that both protium and deuterium undergo significant tunneling in the reaction catalyzed by bovine serum amine oxidase," *Biochemistry*, vol. 28, no. 16, pp. 6597–6605, Aug. 2002.
- [11] Y. Cha, C. Murray, and J. Klinman, "Hydrogen tunneling in enzyme reactions," *Science* (80-. ), vol. 243, no. 4896, pp. 1325–1330, Mar. 1989.
- [12] B. J. Bahnson, D. H. Park, K. Kim, B. V. Plapp, and J. P. Klinman, "Unmasking of hydrogen tunneling in the horse liver alcohol dehydrogenase reaction by site-directed mutagenesis," *Biochemistry*, vol. 32, no. 21, pp. 5503–

- Electron Transfer from Phenols: A Theoretical Analysis with Modeling of Experimental Data," *J. Phys. Chem. B*, vol. 113, no. 50, pp. 16214–16225, Dec. 2009.
- [67] Elizabeth Hatcher, and Alexander Soudackov, and S. Hammes-Schiffer\*, "Nonadiabatic Proton-Coupled Electron Transfer Reactions: Impact of Donor–Acceptor Vibrations, Reorganization Energies, and Couplings on Dynamics and Rates," *J. Phys. Chem. B*, vol. 109, no. 39, pp. 18565–18574, Oct. 2005.
- [68] M. P. Meyer, D. R. Tomchick, and J. P. Klinman, "Enzyme structure and dynamics affect hydrogen tunneling: The impact of a remote side chain (I553) in soybean lipoxygenase-1," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 105, no. 4, pp. 1146–1151, Jan. 2008.
- [69] C. R. Pudney, L. O. Johannissen, M. J. Sutcliffe, S. Hay, and N. S. Scrutton, "Direct Analysis of Donor–Acceptor Distance and Relationship to Isotope Effects and the Force Constant for Barrier Compression in Enzymatic H-Tunneling Reactions," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 132, no. 32, pp. 11329–11335, Aug. 2010.
- [70] Elizabeth Hatcher, and Alexander V. Soudackov, and S. Hammes-Schiffer, "Proton-Coupled Electron Transfer in Soybean Lipoxygenase: Dynamical Behavior and Temperature Dependence of Kinetic Isotope Effects," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 129, no. 1, pp. 187–196, Jan. 2006.
- [71] Linus O. Johannissen, Sam Hay, and Nigel S. Scrutton, and Michael J. Sutcliffe, "Proton Tunneling in Aromatic Amine Dehydrogenase is Driven by a Short-Range Sub-Picosecond Promoting Vibration: Consistency of Simulation and Theory with Experiment," *J. Phys. Chem. B*, vol. 111, no. 10, pp. 2631–2638, Mar. 2007.
- [72] J. P. Klinman and A. Kohen, "Hydrogen Tunneling Links Protein Dynamics to Enzyme Catalysis," <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-biochem-051710-133623>, vol. 82, pp. 471–496, Jun. 2013.
- [73] A. Kohen, "Role of Dynamics in Enzyme Catalysis: Substantial versus Semantic Controversies," *Acc. Chem. Res.*, vol. 48, no. 2, pp. 466–473, Feb. 2014.
- [41] A. Y. Smirnov, L. G. Mourkh, and F. Nori, "Kinetics of proton pumping in cytochrome c oxidase," *J. Chem. Phys.*, vol. 130, no. 23, p. 235105, Jun. 2009.
- [42] A. Y. Smirnov, S. E. Savel'ev, and F. Nori, "Diffusion-controlled generation of a proton-motive force across a biomembrane," *Phys. Rev. E*, vol. 80, no. 1, p. 011916, Jul. 2009.
- [43] S. Hay, L. O. Johannissen, M. J. Sutcliffe, and N. S. Scrutton, "Barrier Compression and Its Contribution to Both Classical and Quantum Mechanical Aspects of Enzyme Catalysis," *Biophys. J.*, vol. 98, no. 1, pp. 121–128, Jan. 2010.
- [44] L. O. Johannissen, Sam Hay, and N. S. Scrutton, "Nuclear quantum tunnelling in enzymatic reactions – an enzymologist's perspective," *Phys. Chem. Chem. Phys.*, vol. 17, no. 46, pp. 30775–30782, Nov. 2015.
- [45] L. O. Johannissen, A. I. Iorgu, N. S. Scrutton, and S. Hay, "What are the signatures of tunnelling in enzyme-catalysed reactions?," *Faraday Discuss.*, vol. 221, no. 0, pp. 367–378, Dec. 2019.
- [46] H. Eyring and A. E. Stearn, "The Application of the Theory of Absolute Reaction Rates to Proteins," *Chem. Rev.*, vol. 24, no. 2, pp. 253–270, Apr. 2002.
- [47] D. G. Truhlar, B. C. Garrett, and S. J. Klippenstein, "Current Status of Transition-State Theory," *J. Phys. Chem.*, vol. 100, no. 31, pp. 12771–12800, Aug. 1996.
- [48] Arieh Warshel, Pankaj K. Sharma, Mitsunori Kato, Yun Xiang, and Hanbin Liu, and M. H. M. Olsson, "Electrostatic Basis for Enzyme Catalysis," *Chem. Rev.*, vol. 106, no. 8, pp. 3210–3235, Aug. 2006.
- [49] G. Tresadern, J. P. McNamara, M. Mohr, H. Wang, N. A. Burton, and I. H. Hillier, "Calculations of hydrogen tunnelling and enzyme catalysis: a comparison of liver alcohol dehydrogenase, methylamine dehydrogenase and soybean lipoxygenase," *Chem. Phys. Lett.*, vol. 358, no. 5–6, pp. 489–494, Jun. 2002.
- [50] "Transition States of Biochemical Processes - Google Books." <https://books.google.com/books>.
- [51] M. Garcia-Viloca, C. Alhambra, D. G. Truhlar, and J. Gao, "Hydride transfer catalyzed by xylose isomerase: Mechanism and quantum effects," *J. Comput. Chem.*, vol. 24, no. 2, pp. 177–190, Jan. 2003.
- [52] I. Feierberg, V. Luzhkov, and J. qvist, "Computer Simulation of Primary Kinetic Isotope Effects in the Proposed Rate-limiting Step of the Glyoxalase I Catalyzed Reaction," *J. Biol. Chem.*, vol. 275, no. 30, pp. 22657–22662, Jul. 2000.
- [53] Kenneth M. Doll, and Bruce R. Bender, and R. G. Finke, "The First Experimental Test of the Hypothesis that Enzymes Have Evolved To Enhance Hydrogen Tunneling," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 125, no. 36, pp. 10877–10884, Sep. 2003.
- [54] I. H. Williams, "Quantum catalysis? A comment on tunnelling contributions for catalysed and uncatalysed reactions," *J. Phys. Org. Chem.*, vol. 23, no. 7, pp. 685–689, Jul. 2010.
- [55] M. H. Olsson, J. Mavri, and A. Warshel, "Transition state theory can be used in studies of enzyme catalysis: lessons from simulations of tunnelling and dynamical effects in lipoxygenase and other systems," *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.*, vol. 361, no. 1472, pp. 1417–1432, Aug. 2006.
- [56] R. Steven Sikorski, Lin Wang, Kelli A. Markham, P. T. Ravi Rajagopalan, and Stephen J. Benkovic, and Amnon Kohen, "Tunneling and Coupled Motion in the Escherichia coli Dihydrofolate Reductase Catalysis," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 126, no. 15, pp. 4778–4779, Apr. 2004.
- [57] "Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology: Protein Evolution - Google Books." <https://books.google.com/books>.
- [58] D. DEVAULT, J. H. PARKES, and B. CHANCE, "Electron Tunnelling in Cytochromes," *Nat.* 1967 2155101, vol. 215, no. 5101, pp. 642–644, 1967.
- [59] J. P. Klinman and A. R. Offenbacher, "Understanding Biological Hydrogen Transfer Through the Lens of Temperature Dependent Kinetic Isotope Effects," *Acc. Chem. Res.*, vol. 51, no. 9, pp. 1966–1974, Sep. 2018.
- [60] H. L. and A. Warshel, "Origin of the Temperature Dependence of Isotope Effects in Enzymatic Reactions: The Case of Dihydrofolate Reductase," *J. Phys. Chem. B*, vol. 111, no. 27, pp. 7852–7861, Jul. 2007.
- [61] A. Kohen, "Dihydrofolate reductase as a model for studies of enzyme dynamics and catalysis," *F1000Research*, vol. 4, 2015.
- [62] S. Hu, A. V. Soudackov, S. Hammes-Schiffer, and J. P. Klinman, "Enhanced Rigidity within a Double Mutant of Soybean Lipoxygenase Provides Experimental Support for Vibronically Nonadiabatic Proton-Coupled Electron Transfer Models," *ACS Catal.*, vol. 7, no. 5, pp. 3569–3574, May 2017.
- [63] B. Sussman, P. Corkum, A. Blais, D. Cory, and A. Damascelli, "Quantum Canada," *Quantum Sci. Technol.*, vol. 4, no. 2, p. 020503, Feb. 2019.
- [64] Michael J. Knapp, and Keith Rickert, and J. P. Klinman, "Temperature-Dependent Isotope Effects in Soybean Lipoxygenase-1: Correlating Hydrogen Tunneling with Protein Dynamics," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 124, no. 15, pp. 3865–3874, Apr. 2002.
- [65] S. Hammes-Schiffer, "Hydrogen Tunneling and Protein Motion in Enzyme Reactions," *Acc. Chem. Res.*, vol. 39, no. 2, pp. 93–100, Feb. 2005.
- [66] L. O. Johannissen, T. Irebo, M. Sjödin, O. Johansson, and L. Hammarström, "The Kinetic Effect of Internal Hydrogen Bonds on Proton-Coupled



نشست صمیمی با

## دکتر محسن نیکخواه مدیر عامل شرکت دانش بنیان کیمیاژیم

مصاحبه کننده  
زهرا خدیوی خانقاه

کارشناسی ارشد بیوفیزیک، دانشگاه تربیت مدرس

### لطفاً خودتان را معرفی بفرمایید.

اینجناب محسن نیکخواه، دکتری تغذیه، مدیرعامل شرکت دانش بنیان بهان کیمیا آنژیم با نام تجاری کیمیاژیم نزدیک به ۱۵ سال سابقه فعالیت در حوزه مشاوره بازاریابی دارم و از سال ۱۳۹۳ در حوزه فرایندهای بیوتیک، پری بیوتیکها، پست بیوتیکها و طعم دهندهها در صنعت دامپروری و اخیراً صنایع غذایی فعالیت می کنم.

### خلاصه از فعالیت های علمی، پژوهشی خود را بفرمایید.

سابقه کاری بنده تا قبل از سال ۱۳۹۳ در زمینه فنی فروش بود. در آن زمان مدرک کارشناسی ارشد تغذیه داشتم. با توجه به تجربه شغلی و آگاهی از فضای کسب و کار، مقطع دکتری را به صورت هدفمند آغاز کردم تا بستری فراهم کنم که در آن علم را از حالت تئوری خارج نموده و در صنعت ترویج دهم. عمده فعالیت های من متمرکز بر استفاده از یافته های جدید علمی به منظور کاهش هزینه ها، بهبود بهره وری و یا راندمان تولید و از همه مهم تر انتقال دانش و نوآوری به مصرف کننده ها بوده است. در حقیقت، در زمینه کاهش مصرف آنتی بیوتیکها، ترویج مبحث پری بیوتیکها و مسائل مربوط به جایگزین های طبیعی آن بیشترین فعالیت را داشته ام.

### مختصری راجع به شرکت و فعالیت های آن توضیح دهید.

من و جناب آقای دکتر ساجدی استاد بیوشیمی دانشگاه تربیت مدرس بنیان گذاران این شرکت هستیم. آقای دکتر ساجدی یکی از پایه گذاران اصلی این شرکت در حوزه فنی و تحقیق و توسعه بودند. مسئولیت بررسی ایده ها و استراتژی هایی که نیاز بازار بود برعهده من و بررسی مسائل بنیادین حوزه پری بیوتیکها از نقطه نظر علمی برعهده آقای دکتر بود و برای اولین بار در کشور این حوزه را ایجاد کردیم. از سال ۱۳۹۳ تا سال ۱۳۹۶ عمده فعالیت های ما تحقیقاتی، آزمایشگاهی و دانشگاهی بود و از سال ۱۳۹۷ وارد صنعت شدیم. امروز در صنعت پرورش حیوانات در بخش های مختلف از جمله گاو شیری، طیور، آبزیان و زنبور عسل فعالیت داریم و اخیراً نیز استفاده از ترکیبات طعم دهنده بر پایه مخمر را به عنوان جایگزین نمک و بهبود طعم در محصولات غذایی، وارد صنایع غذایی کردیم.



## چشم‌انداز مجموعه‌ی شما در آینده چیست؟

باید بپذیریم که در زمینه‌ی محصولات زیست‌فناوری، در حوزه‌ی دارو، پیشرفت‌های بسیار خوبی به‌ویژه در طی ده سال گذشته داشته‌ایم، که قابل قیاس با سال‌های پیش‌تر از آن نیست. از آنجاکه در طی ده سال گذشته بیشتر در زمینه‌ی دارو، داروهای زیستی و نو ترکیب و داروهایی که عمدتاً وارداتی بوده متمرکز بوده‌ایم، طبیعتاً جهش خوبی را شاهد هستیم. اما فکر می‌کنم لازم است در حوزه فناوری‌های زیستی برای صنایع مختلف نیز سرمایه‌گذاری شود. این حوزه اغلب شامل افزودنی‌های صنایع حیوانات، صنایع غذایی و لبنی و حتی مصارف صنعتی است که می‌تواند از طریق مسیرهای تخمیر، هیدرولیز، جداسازی و سایر فرآیندهای زیستی به دست آید. به عقیده‌ی من در این زمینه از کشورهای پیشرفته فاصله داشته، در ابتدای راه هستیم و نیاز به حرکت جدی‌تری داریم.

### اصلی‌ترین چالش‌هایی که در این مسیر تجربه کردید، چه مواردی بوده است؟

در شرایطی که ثبات اقتصادی به‌واسطه‌ی مسائل سیاسی و مسائل مرتبط با تورم دچار چالش می‌شود، نقدینگی یک معضل اساسی برای شرکت‌ها خواهد بود. اما به‌طور کلی یک ایده از زمان شکل‌گیری تا رسیدن به مرحله‌ی رشد با چالش‌های متفاوتی روبروست. اولین چالشی که یک ایده برای تبدیل شدن به یک محصول دارد، این است که فرد یا گروه ارائه‌دهنده‌ی ایده باید در حیطه‌ی روابط انسانی و همکاری، توانمند بوده و صبر و تلاشی مضاعف داشته باشند. عمده‌ی چالش‌ها در مرحله‌ی شکل‌گیری اولیه‌ی ایده، ارتباط ایده با صاحبان آن، ارتباطی که آن‌ها با بازار ایجاد می‌کنند، نیاز بازار و هزینه‌های تولید است. این موارد، محاسبات اولیه‌ای است که اگر در حین شکل‌گیری ایده مورد توجه قرار نگیرد، بعدها به مشکل تبدیل خواهد شد. اما وقتی یک شرکت در مسیر رشد قرار می‌گیرد، توسعه‌ی بازار آن در وهله‌ی اول درگرو نیروی انسانی و بعد از آن مسائل زیرساختی است که هر کدام در هر

با توجه به اهمیت و نقش سلامتی و بهبود کیفیت زندگی و طول عمر، امروزه در کل دنیا به‌ویژه در کشورهایی که سرانه‌ی مطالعه و شاخص علمی و فنی بالایی دارند که ایران نیز از این قضایه مستثنی نیست، کاهش مصرف آنتی‌بیوتیک به‌عنوان یک دغدغه‌ی جدی مطرح است. متأسفانه کشور ما یکی از کشورهای پرمصرف در زمینه‌ی آنتی‌بیوتیک است که دلیل آن، مصرف بی‌رویه‌ی آنتی‌بیوتیک‌ها بدون تجویز پزشک و به‌صورت خریدهای مستقیم از داروخانه است. بنابراین اگر ما بتوانیم پری‌بیوتیک‌ها و ترکیبات طبیعی را جایگزین مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها کنیم، نقش خوبی را در بهبود کیفیت زندگی مردم و همچنین توسعه‌ی شرکت ایفا خواهیم کرد.

### راجع به امکانات و توانمندی‌های مجموعه خود بگویید.

در حال حاضر عمده‌ی بخش پرسنلی این شرکت از کارشناسان متخصص در مقطع ارشد و دکتری علوم مختلف نظیر بیوشیمی، میکروبیولوژی، مهندسی شیمی و تغذیه تشکیل شده که در بخش‌های مختلف تغذیه‌ی دام، تغذیه‌ی طیور و صنایع غذایی فعالیت می‌کنند. در این مجموعه‌ی دانش‌بنیان بیشترین توانایی و ظرفیتی که دارایی شرکت محسوب می‌شود، نیروی انسانی متخصصی است که بر اساس نیاز بازار در طی این چند سال آموزش دیده‌اند. به لحاظ امکانات، بخشی از خدمات مورد نیاز آزمایشگاهی را از دانشگاه تربیت مدرس دریافت می‌کنیم و کارهای فنی مرتبط با حوزه فعالیت‌مان را نیز در مجموعه پارک علم و فناوری دانشگاه تربیت مدرس انجام می‌دهیم. فعالیت‌های جاری مورد نیاز نیز در آزمایشگاه کارخانه‌ای که در اختیار داریم انجام می‌شود.

### به نظر شما در این صنعت توانمندی کشورمان در مقایسه با کشورهای پیشرفته



مرتبط با فعالیتهای تیمی دچار ضعفهای جدی هستند و هنوز کار گروهی را به طور شایسته نیاموخته‌اند. توقعات، انتظارات و احساسات در مسیر تشکیل یک ایده و یک گروه بسیار تاثیرگذار است، بنابراین چون در زمینه‌ی کار تیمی ضعیف عمل می‌کنند، با اولین چالش‌های احساسی یا بی‌تجربگی‌هایی که اتفاق می‌افتد یک ایده‌ی درست را به انحراف می‌کشانند. یکی از موانع جدی موفقیت یک ایده برای صاحبان کسب و کار که عموماً دانشجویان، فارغ‌التحصیلان یا کارآفرینان هستند، بی‌تجربگی در انجام کار گروهی است. چه بسا ایده‌های ناب‌ی که به دلیل اختلاف بین افراد گروه، از مسیر رشدش خارج می‌شود یا به دلیل تاخیر در مسیر رشد ارزش آن ایده از بین رفته و با اینکه در زمان خود پروژه‌ی خوبی بوده اما با تاخیر در ورود به بازار، آن پروژه غیراقتصادی و عملاً ورشکسته شده است.

### **• اگر نکاتی در جهت تکمیل صحبت‌هایتان باقی مانده، بفرمایید.**

من فکر می‌کنم مهم‌ترین مسئله در حوزه استارت‌آپ‌ها و کارآفرینی که امروزه در کشور باید جدی‌تر دنبال شود، این است که فضا و فرهنگ‌سازی عمومی که اغلب دولت و قانون‌گذاران مسئولیت آن را بر عهده دارند نیاز به یک بازبینی جدی دارد. ما تاکنون در زمینه‌ی شرکت‌های دانش‌بنیان تجارب تازه‌ای کسب کرده‌ایم و طی ده سال اخیر با پیشرفت‌هایی که صورت گرفته نقاط ضعف و قوت قوانین و نیز مشکلات مسیر مشخص شده است. بنابراین انتظار می‌رود در حیطه‌ی قانون‌گذاری، حمایت‌ها جدی‌تر، واقعی‌تر و با سرعت بالاتری انجام شود. اما در حیطه‌ی فردی به دانشجویان توصیه می‌کنم با مطالعه راجع به بازار کار و کارآموزی در شرکت‌هایی که مرتبط با رشته تحصیلی‌شان است دید خود را نسبت به کارآفرینی گسترش دهند. در این صورت کمتر شاهد مشکلاتی خواهیم بود که منجر به شکست شرکت‌های دانش‌بنیان می‌شود.

مرحله از رشد چالش‌های مختلفی ایجاد خواهند کرد. من فکر می‌کنم که چالش‌های پیش رو از مرحله ایده‌پردازی تا بلوغ یک شرکت را باید در دوره‌های مختلف بر اساس میزان رشد، دسته‌بندی و بررسی کنیم.

### **• چه توصیه‌ای به دانشجویان علاقه‌مند به فعالیتهای استارت‌آپ و تأسیس شرکت‌های دانش‌بنیان دارید؟ و آیا از سوی نهادهای دولتی از این افراد حمایت صورت می‌گیرد؟**

خوشبختانه مسائل مرتبط با شرکت‌های دانش‌بنیان در طی چند سال اخیر بیش‌ازپیش موردتوجه قرار گرفته است. نکته‌ی اولی که وجود دارد این است که ایده‌ها باید بر اساس نیاز بازار شکل گرفته باشند تا موردحمایت قرار گیرند. باید در نظر داشت که حدود ۷۰ الی ۹۰ درصد شرکت‌های دانش‌بنیان در سه سال اول تأسیس خود از چرخه خارج می‌شوند. درواقع در مرحله‌ی ایده تا رسیدن به نمونه‌ی اولیه‌ی محصول به هر دلیلی به مشکل برمی‌خورند. قوانین و حمایت‌ها تا حدودی در این زمینه کمک‌کننده هستند، اما چالش اصلی به نظر من خود ایده است که شکل‌گیری آن نیازمند پاسخگویی به چند سؤال است. یک سؤال اساسی این است که آیا می‌توان با امکانات، شرایط و زیرساخت‌های موجود، ایده را به محصول تبدیل کرد. سؤال دوم این است که آیا در حال حاضر واقعاً نیاز به این محصول وجود دارد یا خیر. سؤال سوم اینکه ما با چه هزینه‌ای می‌توانیم این محصول را تولید کنیم. اگر دانشجویان یا افراد علاقه‌مند به حوزه استارت‌آپ بتوانند در هر مرحله از تشکیل ایده تا رسیدن به محصول همواره این سؤالات را در نظر داشته باشند، بخش زیادی از شکست‌ها قابل‌پیشگیری خواهد بود.

نکته دوم این است، همان طور که افراد در حوزه‌ی کار تخصصی ملزم به شرکت در دوره‌ها و کلاس‌های آموزشی هستند، نیاز است در حوزه‌ی کار تیمی نیز بیشتر آموزش ببینند. حقیقت این است که بسیاری از افراد در مسائل



# نانوذرات، امیدی برای نجات از سرطان

فاطمه حاجی حسنی

کارشناسی ارشد ژنتیک، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات

## چکیده

امروزه سرطان یکی از دلایل اصلی مرگ و میر در جهان می‌باشد. مشکلات کنونی در معالجه سرطان شامل حذف شدن سریع دارو، تأثیر کوتاه مدت آن، تجزیه بیولوژیکی و هدفمندی محدود است. درمان‌های فعلی ممکن است شامل شیمی درمانی، پرتودرمانی و جراحی باشد، اما اثر این روش‌ها ممکن است نه تنها به بافت تومور بلکه به بافت طبیعی آسیب برساند. نانوپزشکی را می‌توان به عنوان فناوری نانو یا استفاده از مواد بین ۱ تا ۱۰۰ نانومتر تعریف کرد که برای درمان و دارو کاربرد دارد. خواص نانوذرات از جمله اندازه‌های نانو مقیاس آن‌ها و نسبت سطح به حجم زیاد باعث می‌شود آن‌ها بتوانند به بافت تومور مورد نظر دسترسی پیدا کرده و در یک روش پایدار و کنترل شده داروها را آزاد کنند. اینجا انواع مختلف نانوذرات شامل نانوذرات پروتئینی کونژوگه شده با مواد دارویی، نانوذرات مبتنی بر لیپوزوم و نانوذرات دندریمری معرفی شده‌اند. تکنولوژی ترانوسستیک و هدفگیری فعال دارو معرفی شده‌اند و نیز بعنوان مثال سنتز، مشخصه‌یابی و بررسی اثرات نانوذره‌های حامل کورکومین بر سرطان سینه تشریح شده است.

کلمات کلیدی: سرطان سینه، نانوذرات، دارو، نانوپزشکی، کورکومین



## ۱. مقدمه

آبگریز اضافه می‌شود بلافاصله ایجاد می‌شوند و کره‌هایی تقریباً بین ۵۰ تا ۵۰۰ نانومتر شکل می‌گیرد. این روش امکان محصور کردن مولکول‌های دارویی آبدوست را به سادگی با حل کردن دارو در مایع مورد استفاده برای تشکیل نانوذرات فراهم می‌کند. نانوذرات پلیمری از پلیمرهای مصنوعی تشکیل شده است که امکان سفارشی سازی بسیاری از خصوصیات اصلی مانند وزن مولکولی، تجزیه پذیری و آبگریزی را فراهم می‌آورد.

ج) نانوذرات دندریمری: از دندریمرها تشکیل شده‌اند که ماکرومولکول‌های کروی با شاخه‌های زیادی هستند که از یک نقطه مرکزی منشأ گرفته‌اند. این نانوذرات به صورت لایه به لایه ایجاد می‌شوند. هسته اولیه دندریمر قبل از تشکیل شاخه‌ها بر روی لایه قبلی قرار گرفته است. با برنامه‌ریزی دقیق طرح هسته‌ها و واحدهای شاخه‌ای، می‌توان وزن مولکولی، اندازه، تراکم شاخه، انعطاف‌پذیری و حالیت آب را مشخص کرد [۴].

## ۲.۲. تکنولوژی ترانوستیک

اتحاد و یکپارچگی میان درمان و تشخیص به نام ترانوستیک شناخته شده و برای درمان سرطان استفاده می‌شود. ترانوستیک‌ها به عنوان یکی از جدیدترین نگرش‌ها در حوزه نانو مطرح شده که عمل شناسایی، درمان و حتی ردیابی پس از درمان همزمان صورت می‌گیرد. پس نوعی راهبرد درمانی مناسب برای پزشکی شخصی، فارماکوژنومیک و تصویربرداری مولکولی است تا بتوان راهی در جهت توسعه درمان‌های نوین بدست آورد. با پیشرفت نانوپزشکی و سیستم طراحی دارو تعداد بیشتری پروسه‌های درمانی پیشنهاد شده و گروه جدیدی از داروها یافت شد که برای یک منطقه خاص عملکرد داشته باشد در نتیجه این انتقال هدفمند میزان سمیت داروها را در سلول‌های سالم از بین برده و سلول‌های سالم در امان خواهند بود [۵].

## ۲.۳. محرک‌های نانوذرات

سیستم‌های پاسخگو به محرک ممکن است مواجهه غیر اختصاصی با داروهای شیمی درمانی را کاهش دهد هر دو محرک داخلی و خارجی می‌توانند در نانوذرات، باعث آزادسازی داروها شوند. تغییر در pH، استحکام یونی و استرس در بافت‌های هدف نمونه‌هایی از محرک‌های داخلی است. تفاوت در pH خون و اندامک‌های درون سلول ممکن است به نانوذرات اجازه دهد که داروها را بطور خاص هنگام رسیدن به بافت تومور آزاد کنند. محرک‌های خارجی (فیزیکی) شامل دما، نور، امواج صوت، نیروی مغناطیسی و میدان‌های الکتریکی می‌باشد. گرماافزایی یا هیپرترمیا، تغییر دما با دامنه بین ۳۷ تا ۴۲ درجه سانتی‌گراد، ممکن است باعث افزایش نفوذپذیری رگ‌های خونی و افزایش تحویل نانوذرات شود. زمینه‌های مغناطیسی و الکتریکی ممکن است نانوذرات را در مکان‌های خاص جمع کند که

نانومواد موجود برای تحقیقات سرطان می‌تواند در اندازه، شکل و خصوصیات سطح برای شخصی سازی برای درمان تومورهای خاص اصلاح شود. اندازه برای حرکت از طریق جریان خون و تحویل نانوذرات به بافت تومور بسیار مهم است. در حالی که نانوذرات کوچکتر می‌توانند راحت‌تر در رگ‌های خونی تومورها جمع شوند، از طرف دیگر، نانوذرات بزرگ‌تر نمی‌توانند به آسانی در بین رگ‌ها عبور کنند و بنابراین توزیع آن‌ها در جریان خون بسیار متغیر است. بهینه‌سازی اندازه نانوذرات به بهبود جذب خاص بافت تومور کمک کند. بار سطحی نانوذرات همچنین ممکن است بر پایداری و توزیع آن‌ها در خون تأثیر بگذارد [۱،۲].

## ۲. داروها

داروهایی که حالیت ضعیف در آب دارند ممکن است قبل از رسیدن به بافت تومور از جریان خون حذف شوند. استفاده از نانوذرات آبدوست برای کپسوله کردن این داروها ممکن است حالیت آن‌ها را بهبود بخشد، به نوبه خود بهبود دسترسی زیستی آن‌ها در داخل بدن و در نتیجه امکان تحویل مؤثرتر را فراهم می‌آورد. فرایند اویسوزیاسیون (مولکول‌هایی به آنتی‌ژن اتصال پیدا می‌کنند که باعث شناسایی آن توسط آنتی‌بادی می‌شود و به نام اویسوزین شناخته می‌شوند که به این واکنش اتصال اویسوزیاسیون می‌گویند) مولکول‌های آب‌گریز می‌تواند توانایی آن‌ها در رسیدن به بافت تومور را کاهش داده و باعث التهاب به دنبال ترشح سایتوکاین‌ها از سلول‌های فاگوسیتیک شود. نانوذرات پگیله شده (مولکول‌ها و ماکروساختارهایی مانند یک دارو، وزیکول و پروتئین درمانی) از آبگریزی آن‌ها جلوگیری می‌کنند و بنابراین می‌توانند گردش آن‌ها در خون را طولانی‌تر کنند تا زمان کافی برای رسیدن به بافت تومور فراهم شود این موضوع نه تنها نیمه عمر نانوذرات را افزایش می‌دهد بلکه دسترسی زیستی آن‌ها را نیز بهبود می‌بخشد. این امر به شما امکان می‌دهد تا دارو برای مدت طولانی‌تری در خون در حرکت باشد و از تخریب جلوگیری می‌کند [۳].

## ۲.۱. انواع نانوذرات

الف) نانوذرات پروتئینی کوئزوگه شده با مواد دارویی: شامل پروتئین‌هایی هستند که به طور مستقیم به مولکول‌های دارو کوئزوگه می‌شوند. این سیستم امکان تحویل دقیق‌تر و کنترل شده‌تر از راهم می‌کند و اثرات سمی درمان بر روی بدن را کاهش می‌دهد. اخیراً پروتئین‌های آنتی‌بادی به نانوذرات کوئزوگه شده با پروتئین و دارو افزوده شده و باعث بهبود توانایی هدف‌گیری آن‌ها می‌شوند.

ب) نانوذرات مبتنی بر لیپوزوم: نانوذرات کروی هستند که با استفاده از لایه‌های چربی ایجاد می‌شوند. این نانوذرات زمانی که آب به لیپید دوگانه دوست یا مایعات دیگر

می‌تواند باعث درمان هدفمند شود [۶].

## ۲.۴. هدف‌گیری فعال

مرگ‌ومیر در جهان است. در دهه‌های اخیر برای تشخیص زودرس این بیماری روش‌های درمانی متعددی ارائه شده است که تا حدودی توانسته این میزان بالای مرگ را متعادل کند. اگرچه که سرطان‌های مقاوم به پاسخ به دارو نیازمند روش‌های درمانی با داروهای بسیار کارآمد می‌باشد اما مطالعات گسترده‌ای برای شناسایی مسیرهای سیگنالینگ این سلول‌ها که شامل رشد و تکثیر، آپوپتوز و آنژیوژنز را به خود اختصاص داده است.

در این سناریو در واقع کورکومین یکی از کاندیدهای امیدبخش و مؤثر برای داروهای ضد سرطان که به‌تنهایی یا به‌صورت ترکیبی با داروهای دیگر استفاده شود، می‌باشد [۷]. این ماده می‌تواند روی مسیرهای مختلف سیگنالینگ و هدف‌های مولکولی سرطان‌های مختلف تأثیر بگذارد. مولکول‌های مختلفی از قبیل فاکتورهای رونویسی ERG-1، ERE، STAT، شماره ۱، ۳، ۴ و ۵، Notch-1، NF- $\kappa$ B، PPAR نوع گاما، WTG-1 و بتا کانتین مؤثر باشد. در مورد فاکتورهای رشد می‌تواند بر روی فاکتورهای FGF، VEGF، TGF از نوع بتا-۱، TF، CTGF و EGF مؤثر باشد. در مورد سایتوکاین‌های التهابی می‌تواند بر روی پروستاگلاندین‌ها، TNF، IFN، اینترلوکین‌ها، COX-2، MCP-1 و MaIP مؤثر باشد. این ماده روی پروتئین‌های آپوپتوتیک مانند سیتوکروم C، PARP، کاسپازهای شماره ۳، ۶، ۸ و ۱۰ نیز مؤثر باشد. پروتئین‌های تکثیری که در رشد سلول‌ها نقش دارند نیز می‌توانند مورد هدف این ماده قرار گیرند از قبیل پروتئین‌های survivin، Mcl-1، PCNA، cMyc و سایکلین D (شکل ۱) [۸].

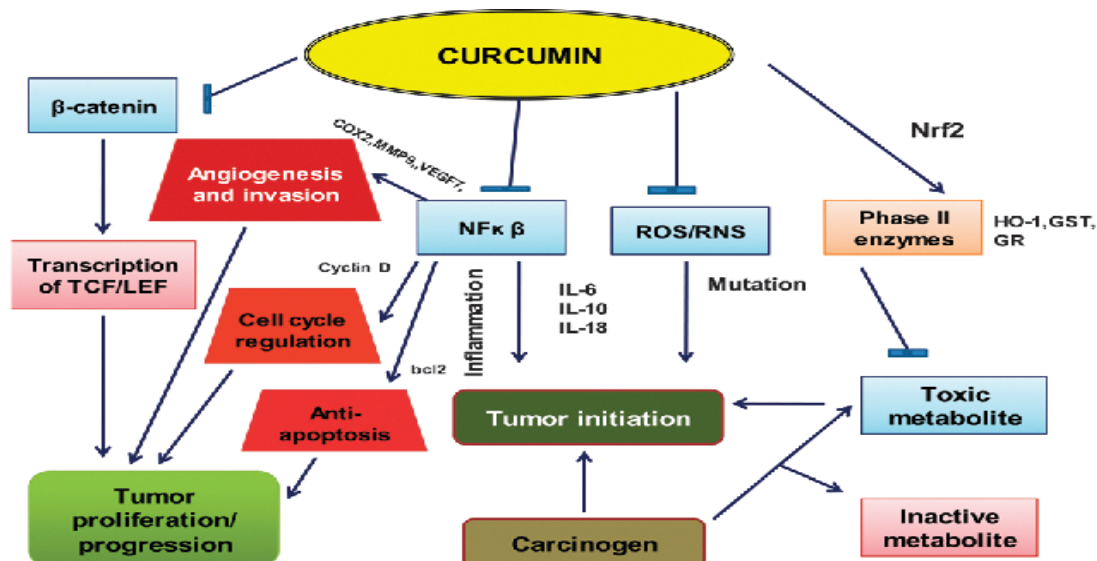
## ۲.۶. تأثیر کورکومین بر روی سرطان سینه

این روزها سرطان سینه از جمله تومورهای بدخیمی است که در جمعیت زنان بالغ شایع می‌باشد که علت مرگ تعداد زیادی از زنان نیز می‌باشد [۹]. اگرچه بهترین پیشنهاد برای سرطان سینه نیازمند تشخیص زودهنگام

از دیگر استراتژی‌های هدف‌گیری تومورها بایستی به هدف‌گیری فعال اشاره کرد که با اتصال لیگاند‌های مختلف مثل آنتی‌بادی مونوکلونال، ترانسفرین، پپتیدهای مختلف، فولات، آپتامر که الیگونوکلوئوتیدهای تک رشته هستند و برخی قندهای خاص روی سطوح آن‌ها به این هدف دست یافت. یک مثال بارز از هدف‌گیری‌ها لیپوزوم‌های دارای دوکسوروبیسین است که دارای آنتی‌بادی‌های اختصاصی گیرنده اپیدرمی انسان شماره ۲ (HER2) با نام SKBR3 در موش هدف‌گیری شد. مورد دوم آنتی‌بادی‌مونوکلونال مختص نوکلئوزوم به نام mAb2C5 که انواع مختلف از سلول‌های سرطانی را هدف‌گیری می‌کند و منجر به بهبود هدف‌گیری لیپوزوم‌های حاوی دوکسوروبیسین به سمت سلول‌های سرطانی در مدل‌های موشی شد. نمونه دیگر نانوحامل‌های طلا که با آنتی‌بادی F19 کانژوگه شده به عنوان هدف‌گیری بافت سرطانی پانکراس انسانی [۵،۶].

## ۲.۵. درمان با نانوذرات حامل کورکومین زردچوبه

کورکومین یک پلی فنول است که از گیاه زردچوبه با نام *Curcuma Longa* در سال ۱۸۱۵ برای اولین بار استخراج شد. این ماده توجه محققان سراسر جهان بخصوص زیست‌شناسان را به خود جلب کرد که دلیل آن فعالیت آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی، ضدباکتریایی و ضدویروسی بود. در این میان توانایی و پتانسیل ضد سرطانی آن بیشترین توجه را به خود جلب کرد که از گذشته تاکنون نیز بر روی این خاصیت مطالعات زیادی صورت گرفته است. بیشترین میزان پلی فنول از ریزوم‌های این گیاه استخراج می‌شود که تأثیرات بسزایی دارد. سرطان یکی از شایع‌ترین علل



شکل ۱. اهداف بالقوه مرتبط با فعالیت ضد سرطانی کورکومین. کورکومین با هدف قرار دادن مسیرهای مختلفی که با شروع و پیشرفت تومور مرتبط هستند، واکنش شیمیایی و درمانی را در برابر سرطان پستان نشان می‌دهد [۱۴].

برای تضمین تیمار هدفمند کافی نیست. در نهایت، برخی از داروها به صورت غیر هدفمند، سلول‌های غیر سرطانی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. انتخاب یک نشانگر سطحی مناسب برای معالجه هدفمند برای کار ضروری است. حدود ۲۰ جهش بنیادی در ایجاد سلول سرطانی و در هر نقطه بین ۱۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰۰ جهش نقطه‌ای در سرطان‌های فردی مشاهده می‌شود. درمان ممکن است تعداد این جهش‌ها را بیشتر کند. ذخیره‌سازی این نانو حامل‌ها در شرایط مناسب نیز بسیار مهم است زیرا عدم ثبات آن‌ها می‌تواند عملکرد آن‌ها را در داخل بدن تغییر دهد. غلبه بر چالش‌های موجود در این راه ممکن است نیاز به تلاش زیادی داشته باشد، اما غیرممکن نیست. یک مسئله پیچیده نیاز به یک‌راه حل پیچیده دارد.

## منابع

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RG, Barzi A, Jemal A (2017) Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 67(3):177-193.
- [2] Behdokht B, Mohammad H, et al. Nanoparticles and target drug delivery in cancer therapy. *Immunology letters* 190 (2017) 64\_83.
- [3] Berihun S, Solomon A, et al. Cancer nanotheranostics: A new paradigm of simultaneous diagnosis and therapy. 2014. Solomon et al *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*; 2014, 4(5),79-86.
- [4] Stephanie T, Peter J, et al. Cancer nanomedicine; A review of recent success in drug delivery. 2017. *Clin Trans Med* 6:44.
- [5] Stephanie T, Peter J, et al. Cancer nanomedicine; A review of recent success in drug delivery. 2017. Springer.
- [6] Udagawa, T.; Wood, M. Tumor-stromal cell interactions and opportunities for therapeutic intervention. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2010, 10, 369-374.
- [7] Antonio Giordano 1 and Giuseppina Tommonaro. Curcumin and Cancer. *Nutrients*.(2019). , 11, 2376; doi:10.3390/nu11102376.
- [8] Akram, M.; Iqbal, M.; Daniyal, M.; Khan, A.U. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol. Res.* 2017, 50, 33.
- [9] Liu, Q.; Loo, W.T.Y.; Sze, S.C.W.; Tong, Y. Curcumin inhibits cell proliferation of MDA-MB-231 and BT-483 breast cancer cells mediated by down-regulation of NFκB, cyclinD and MMP-1 transcription. *Phytomedicine* 2009, 16, 916-922.
- [10] Klapper, L.N.; Kirschbaum, M.H.; Sela, M.; Yarden, Y. Biochemical and clinical implications of the ErbB/HER signaling network of growth factor receptors. *Adv. Cancer Res.* 2000, 77, 25-79.
- [11] Starok, M.; Preira, P.; Vayssade, M.; Haupt, K.; Salome', L.; Rossi, C. EGFR inhibition by curcumin in cancer cells: A dual mode of action. *Biomacromolecules* 2015, 16, 1634-1642.
- [12] Chen, B.; Zhang, Y.; Wang, Y.; Rao, J.; Jiang, X.; Xu, Z. Curcumin inhibits proliferation of breast cancer cells through Nrf2-mediated down-regulation of Fen1 expression. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2014, 143, 11-18.
- [13] Kunati, S.R.; Yang, S.M.; William, B.M.; Xu, Y. An LC-MS/MS method for simultaneous determination of curcumin, curcumin glucuronide and curcumin sulfate in a phase II clinical trial. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2018, 156, 189-198.
- [14] G. Nagaraju, S. Aliya, B. El-Rayes. The impact of curcumin on breast cancer. *Integrative Biology.* 2012, 4(9), 996-1007.

می‌باشد، نشان می‌دهد بیش از ۷۰ درصد سرطان سینه به دلیل استروژن رسپتورهای مثبت می‌باشد؛ که یکی از روش‌های درمانی آن است که آنتی استروژن درمانی صورت بگیرد اما در کنار مزیت‌های این روش درمانی مضراتی نیز وجود دارد. در مسیر تکثیر سلول‌های سرطانی سینه، فاکتور رونویسی NF-kB نقش کلیدی را ایفا می‌کند. به‌طور دقیق بیش از ۵۰۰ ژن مختلف بیان می‌شوند که حاصل بیان آن‌ها پروتئین‌هایی است که در مسیرهای سیگنالینگ مولکولی سرطان نقش دارند. کورکومین توانایی این را دارد که روی NF-kB‌ها تأثیرگذار بوده و مسیر آن را متعادل کند [۱۰].

یکی دیگر از هدف‌های کورکومین در سرطان سینه می‌تواند گیرنده فاکتور رشد HER2 باشد که یک تیروزین کیناز می‌باشد و از گیرنده‌های خانواده EGFR است. HER2 از کاندیدهای مهم برای هدف دارو برای درمان سرطان می‌باشد. کورکومین به‌تنهایی یا به‌صورت ترکیبی با آنالوگ‌هایی ممکن است از سلول‌های سرطانی که میزان بالای بیان HER2-TK هستند جلوگیری به عمل آورد که می‌توان با بارگذاری در ایمونولیپوزوم‌ها هدف‌گیری را به‌صورت هدفمند انجام داد تا دارو تنها به این نقاط منتقل شود و کارایی درمان به بالاترین سطح ممکن برسد [۱۱]. همچنین کورکومین می‌تواند در مسیر سیگنالینگ EGFR نیز مداخله کند که یک خانواده از رسپتورهای تیروزین کینازی بوده و با تکثیر سلولی، چسبندگی سلولی، مهاجرت به بافت‌های دیگر و تمایز سلول‌های سرطانی نقش دارد. کورکومین در اینجا می‌تواند رشد و تکثیر سلول سرطانی سینه را با متعادل کردن مسیر سیگنالینگ EGFR که از کنترل خارج شده بود و کاهش میزان این فاکتور به درمان سرطان کمک شایانی کند. توانایی ضد رشدی کورکومین نیز می‌تواند بر روی گیرنده‌های استروژنی که طی سرطانی شدن سلول به فرم مثبت در آمده اند، نیز مؤثر باشد یعنی می‌تواند میزان بیان بالای رسپتورهای استروژنی را سرکوب کرده و میزان بیان آن را متعادل کند در نتیجه میزان این رسپتورها کاهش می‌یابد [۱۲]. کورکومین باعث می‌شود روی بیان ژن‌های miRNA ای که سرکوبگر تومور هستند، مؤثر باشد از جمله این miRNA ها می‌توان به miR-15a، miR-16، miR34a، miR146b-5p و miR-181b در سرطان سینه اشاره کرد [۱۳].

## ۳. نتیجه‌گیری

با این حال، باید به خاطر داشته باشید که درمان‌های مبتنی بر نانو ذرات علاج معجزه‌آسایی نیستند. آن‌ها هم دارای نقص و هم چالش‌هایی برای غلبه بر آن‌ها هستند. هدفمندی انتخابی، اگرچه به‌عنوان بهبود داروهای غیر کپسوله شده معرفی می‌شود، برای خود یک چالش است. درحالی‌که بسیاری از سرطان‌ها پروتئین‌های سطحی سلول‌های عادی را به مقدار زیادتر از حالت نرمال بیان می‌کنند، بیان بیش‌ازحد یک پروتئین خاص،



Cell blebbing

Activated  
Caspase 3

Apoptosome

## ارتباط آپتوز و سرطان

### مهسا تیر مومنین

دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی، دانشگاه تربیت مدرس

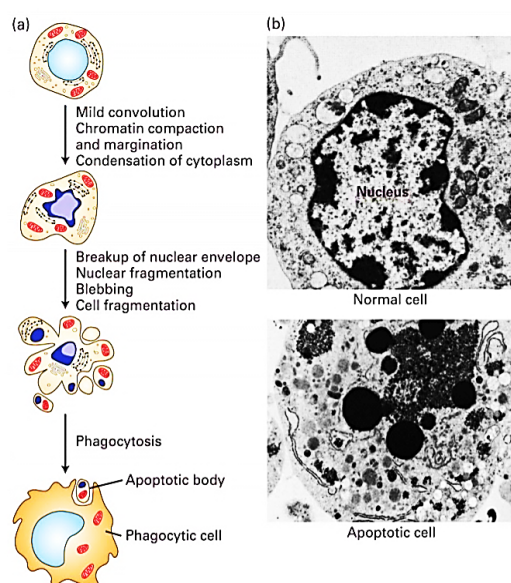
Cytochrome C

#### چکیده

فرایند آپتوز یا مرگ برنامه ریزی شده سلول به عنوان روشی حفاظت شده، تحت کنترل ژن‌هاست که به منظور حذف سلول‌های ناخواسته یا غیرضروری در موجودات زنده به کار می‌رود و در بسیاری از مکانیسم‌های سیستم ایمنی یا بیماری‌ها مداخله می‌کند. آپتوز در فرآیندهای مهم زیست‌شناختی مانند تکامل طبیعی، همئوستاز بافتی، حذف سلول‌های تخریب شده یا آلوده به ویروس و حذف سلول‌های ایمنی فعال شده علیه آنتی‌ژن‌های خودی نقش بسیار حیاتی را بر عهده دارد. این فرایند در تنظیم میزان رشد، تکثیر سلول‌ها، تکامل و سلامت بدن بسیار مهم بوده و بروز بسیاری از بیماری‌های خودایمنی، سرطان‌ها و عفونت‌های ویروسی نتیجه عملکرد ضعیف یا مهار شدن پدیده مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی است. بنابراین هدف مطالعات آپتوزی، تمرکز بر روی شناخت اجزای مولکولی و مکانیسم‌های تنظیمی به خصوص خانواده IAP به عنوان مهمترین خانواده پروتئین‌های مهارکننده آپتوز است. این اطلاعات کمک می‌کند تا با به کارگیری عوامل درمانی که بر فرایند موثر است، درمان بیماری سرطان دور از ذهن نباشد.

کلمات کلیدی: آپتوز، پروتئین p53، سرطان، میتوکندری، IAP

اغلب به این قطعات اجسام آپوپتوتیک می‌گویند که سریعاً توسط سلول‌های مجاور درون بافت یا ماکروفاژهای در حال گردش بلعیده می‌شوند. این فاگوسیتوز توسط ماکروفاژها وابسته به یک سیگنال تخصصی در سطح سلول‌هایی است که باید فاگوسیت شوند. در حقیقت در سلول‌های نرمال، فسفاتیدیل سرین (PS) در سطح درونی دو لایه لیپیدی تشکیل دهنده غشای پلاسمایی قرار دارد، ولی در طول آپوپتوز این تقارن بهم می‌خورد و PS به سطح خارجی این دو لایه لیپیدی منتقل شده و توسط گیرنده‌های آنکسین خاصی که در سطح ماکروفاژها قرار دارند شناسایی شده و در نهایت سلول آپوپتوتیک فاگوسیت می‌شود [۱].



شکل ۱. (a) فرآیند آپوپتوز (b) تفاوت بین سلول نرمال و سلول در حال آپوپتوز [۱].

آپوپتوز واژه‌ای یونانی به معنی جدا شدن و افتادن مثل ریزش برگ از درخت است که اولین بار در سال ۱۹۷۲ توسط Kerr و همکارانش بکار گرفته شد و به نوع جدیدی از مرگ سلولی که در کبد مشاهده شده بود دلالت می‌کرد و خصوصیتی متمایز از سایر انواع مرگ سلولی را دارا بود. موجودات پرسیلولی تمایل به حذف سلول‌های معیوب یا دارای عملکرد نامناسب از بافت‌های خود دارند. این موجودات در پاسخ به این نیاز دارای یک نگهبان وفادار درون سلول خود هستند و تقریباً در همه سلول‌های پستانداران، p53 نقش مهمی در این مورد ایفا می‌کند.

اگر p53 اطلاعاتی درباره اختلال متابولیک یا آسیب ژنتیکی سلول دریافت کند، ممکن است باعث مهار چرخه رشد و تکثیر سلولی شده و همزمان پاسخ‌هایی را به راه اندازد که باعث تسهیل ترمیم آسیب می‌شوند. اگر p53 دریابد که اختلال متابولیک یا آسیب به ژنوم به قدری شدید است که قابل ترمیم نیست، ممکن است سیگنال‌هایی را منتشر کند که باعث فعال شدن برنامه خودکشی سلول (آپوپتوز) می‌شوند. نتیجه این فعال شدن مرگ سریع سلول است. برنامه آپوپتوتیک ممکن است توسط p53 فعال شود. آپوپتوز متشکل از یک سری تغییرات متمایز سلولی است که باعث حذف یک سلول در طول یک ساعت می‌شود.

وجود یک سیستم آپوپتوتیک غیرفعال ولی سالم یک تهدید جدی برای سلول سرطانی اولیه محسوب می‌شود، چرا که این سیستم باعث حذف سلول‌هایی می‌شود که در مسیر تبدیل شدن به حالت نئوپلاستیک هستند. به همین دلیل است که کلون‌های پیش بدخیم سلولی قبل از این که درون بافت پایدار شوند باید عملکرد p53 را از بین ببرند. بدون داشتن توصیف روشنی از عملکرد p53 و آپوپتوز، نمی‌توان جزء اصلی فرآیندی را که منجر به ایجاد تمام انواع تومورهای انسانی می‌شود، درک کرد [۱].

## ۱.۲ مسیرهای آپوپتوز

در سلول دو مسیر اصلی وجود دارد که به آپوپتوز منجر می‌شود: مسیر داخلی یا ذاتی و مسیر خارجی.

## ۲. p53 عامل القای آپوپتوز

p53 تحت شرایط خاصی می‌تواند باعث القای پاسخی شود که به مراتب شدیدتر از توقف برگشت‌پذیر چرخه سلولی است. p53 در پاسخ به آسیب‌های بزرگ و غیرقابل ترمیم ژنوم، آنوکسی (کمبود اکسیژن) یا عدم تعادل شدید سیگنالینگ باعث القای آپوپتوز می‌شود. تغییرات سلولی که برنامه آپوپتوزی را تشکیل می‌دهد، طبق یک برنامه هماهنگ پیش می‌رود. همانطور که در شکل ۱ دیده می‌شود قسمت‌هایی از غشای پلاسمایی در سطح سلول در عرض چند دقیقه برآمده شده و ساختارهایی به نام blebها را تشکیل می‌دهند، در واقع به گونه‌ای به نظر می‌رسد که سطح سلول‌ها در حال جوشیدن هستند. هسته سلول‌ها به ساختارهای متراکمی به نام پیگنوسیس تبدیل می‌شود و DNA کروموزومی به قطعات کوچکی شکسته می‌شود (شکل ۱). در نهایت در عرض چند ساعت سلول آپوپتوتیک به قطعات کوچکی شکسته می‌شود که

### ۱.۱.۲ مسیر داخلی یا ذاتی

در مسیر داخلی، غشای خارجی میتوکندری یک دریچه مهمی به نام Bax/Bak ایجاد می‌کند که تعیین کننده بقا یا مرگ سلولی است که سیگنال‌های ضد آپوپتوزی مختلف سعی می‌کنند که این کانال‌های موجود در غشای خارجی میتوکندری را بسته نگه دارند، درحالی که سیگنال‌های مرگ پروآپوپتوتیک سعی در باز کردن این کانال‌ها دارند.

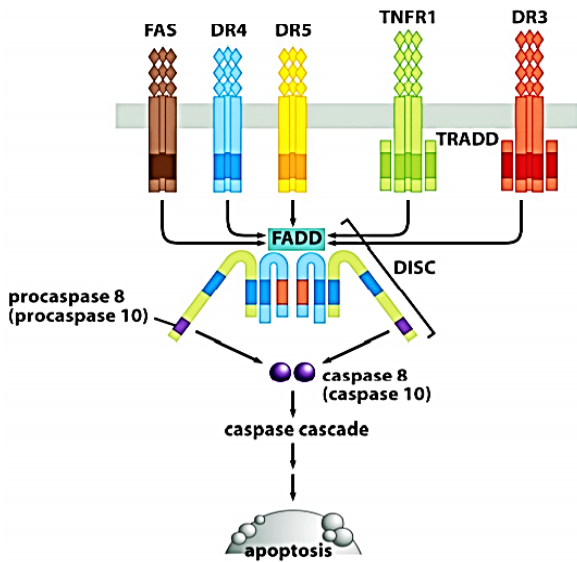
همان‌طور که در شکل ۲ مشاهده می‌شود، از مهمترین مولکول‌هایی که از میتوکندری خارج می‌شوند عبارتند از:

سیتوکروم C و Smac/DIABLO، که مولکول‌های سیتوکروم C با Apaf1 ترکیب شده و یک آپوپتوزوم هفت پره‌ای را

تشکیل می‌دهند. آپوپتوزوم نیز با جذب پروکاسپاز ۹ را به فرم فعال کاسپاز ۹ تبدیل می‌کند، که این کاسپاز نیز با برش پروکاسپازهای ۳، ۶، ۷ و فعال کردنشان آن‌ها را به کاسپازهای اجرایی تبدیل می‌کنند، این کاسپازها در ادامه نیز با برش سوسترهای مرگ مختلف باعث مرگ سلول می‌شود.

به طور معمول، تعدادی از مهارکننده‌های آپوپتوز IAPها به کاسپازها متصل شده و آن‌ها را غیرفعال می‌کنند. با این حال Smac/DIABLO که از میتوکندری آزاد می‌شود، می‌تواند IAPها را مهار کند و بدین ترتیب باعث حفاظت از کاسپازها می‌شوند (شکل ۲) [۲، ۱].

محسوب می‌شود. این مسیر توسط لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک و سلول‌های کشته‌ی طبیعی NK Cells که مسئول کشتن سلول هدف شده‌اند، صورت می‌گیرد. این دو نوع سلول‌های کشته می‌توانند گیرنده‌های مرگ مانند FAS را که در سطح سلول‌هایی که برای مرگ انتخاب شده‌اند را فعال کنند. همچنین این سلول‌های کشته می‌توانند به سطح هدف متصل شده و پروتئازی به نام granzyme-B را وارد آن کنند، این آنزیم پس از ورود به سلول باعث برش و فعالسازی پروکاسپاز ۳ و ۸ می‌شود (شکل ۳) [۱، ۲].



شکل ۳. مسیر خارجی آپوپتوز [۱].

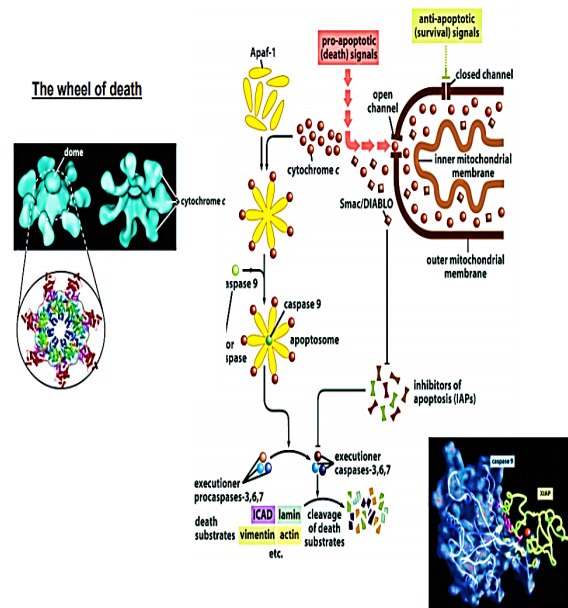


Figure 9.29 The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

شکل ۲. آپوپتوز در مسیر داخلی [۱].

## ۲.۲. ارتباط آپوپتوز و سرطان

مرحله اول در تشکیل یک سلول سرطانی ممکن است فعال شدن یک آنکوژن توسط جهش باشد. این فعال شدن آنکوژن ممکن است سلول را در معرض آپوپتوز توسط p53 قرار دهد. در مراحل بعدی پیشرفت تومور، جمعیت در حال رشد سلول‌های توموری ممکن است دچار آنوکسی شوند چرا که فاقد شبکه کافی از عروق برای دستیابی به اکسیژن خون هستند. با این که سلول‌های نرمال معمولاً تحت چنین شرایطی از بین می‌روند ولی سلول‌های توموری به دلیل غیرفعال کردن p53 خود در مراحل اولیه پیشرفت تومور، زنده باقی می‌مانند. عدم وجود پاسخ p53 به آسیب‌های ژنتیکی در طول این فرآیند چند مرحله‌ای و طولانی مدت پروسه پیشرفت تومور باعث می‌شود که سلول‌های دارای تعداد بالای جهش همچنان بقا داشته باشند. این افزایش جهش‌پذیری باعث افزایش میزان فعال شدن آنکوژن‌ها و غیرفعال شدن ژن‌های سرکوبگر تومور می‌شود بنابراین سرعت تبدیل سلول‌های پیش بدخیم به حالت بدخیم نیز افزایش می‌یابد [۱].

## ۳. میتوکندری

Kerr و همکارانش در مقاله‌ی اصلی خود اظهار داشتند

## ۲.۱.۲. مسیر خارجی آپوپتوز

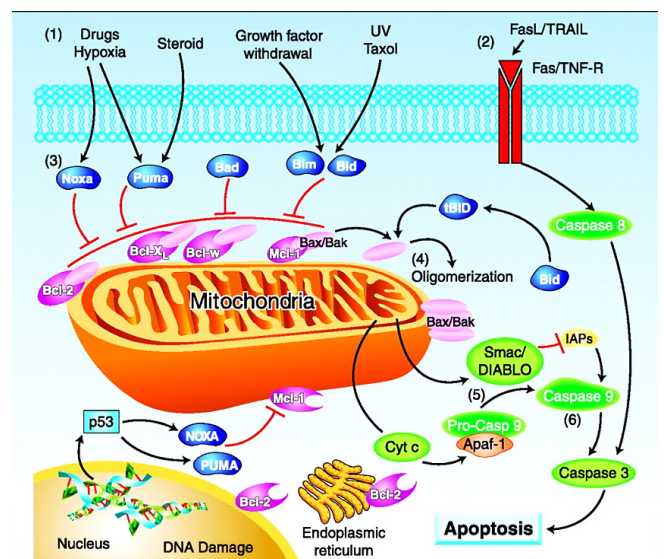
مسیر خارجی منشأ خارج سلولی دارد که در آن گیرنده‌های پروآپوپتوتیک سطح سلولی فعال می‌شوند. این گیرنده‌ها پروتئین‌های درون غشایی هستند که غالباً گیرنده‌های مرگ نامیده می‌شوند. پس از این که این گیرنده‌ها به لیگاند مربوط به خود در خارج سلول متصل و باعث فعال شدن این گیرنده‌ها شدند، دومین مرگ این گیرنده‌ها به پروتئینی به نام FADD در سیتوپلاسم متصل شده و آن را فعال می‌کنند.

کمپلکس حاصل از DISC می‌نامند که پروآنزیم‌های غیرفعال کاسپاز ۸ و به میزان کمتر کاسپاز ۱۰ را جذب می‌کند. سپس DISC با برش این کاسپازها باعث تبدیل آن‌ها به پروتئاز فعال می‌شوند و بدین ترتیب با مسیر آپوپتوتیک درونی همگرا می‌شوند. علاوه بر این، کاسپاز ۳ می‌تواند در سیتوپلاسم باعث برش و فعال شدن یک پروتئین مرتبط با Bcl-2 به نام Bid شود. این پروتئین پس از فعال شدن به سمت کانال‌های میتوکندریایی رفته و آن‌ها را باز می‌کند. همچنین یک مسیر سومی هم برای القای آپوپتوز وجود دارد که یک مسیر خارجی

که میتوکنندری در طول آپوپتوز طبیعی به نظر می رسد. بنابراین، در ابتدا تصور می شد که خودکشی سلول در سطح هسته کنترل می شود. با این حال، به زودی مشخص شد که ترجمه و رونویسی *de novo* در اکثر مدل های آپوپتوز قابل استفاده نیست. علاوه بر این، آپوپتوز به طور معمول در سلول های هسته دار اتفاق می افتاد، به این معنی که آپوپتوز باید در سطح سیتوپلاسمی تنظیم شود. اولین اشاره ای که ممکن است آپوپتوز در سطح میتوکنندری تنظیم شود، زمانی رخ داد که گزارش شد Bcl-2 در غشای داخلی میتوکنندری قرار دارد (در واقع روی غشای خارجی) و فقدان دومین غشای C-terminal توانایی Bcl-2 را برای مهار آپوپتوز کاهش می دهد. به زودی، انتقال نفوذ پذیری میتوکنندری (PT) گزارش شد که یک رویداد مهم آپوپتوز به عنوان نقطه بدون بازگشت است. در همان سال، مشخص شد که Cyt-c برای فعال سازی کاسپاز ضروری است. تنها یک سال بعد، مقالات متوالی نشان دادند که انتشار Cyt-c از میتوکنندری، یک بخش اصلی برای تنظیم Bcl-2 آپوپتوز است، که به طور جدی نقش فعال کردن میتوکنندری را در آپوپتوز ایجاد می کند [۳].

### ۳.۱. نقش میتوکنندری در برنامه ای آپوپتوزی

Cyt-c که نقش اصلی را در این پروسه دارد، بین غشای داخلی و خارجی میتوکنندری قرار دارد، جایی که به عنوان بخشی از پروسه فسفوریلاسیون اکسیداتیو نقش انتقال الکترون را بر عهده دارد. زمانی که سیگنال های خاصی باعث تحریک شروع آپوپتوز می شوند، کانال های موجود در غشای خارجی میتوکنندری باز شده و Cyt-c از میتوکنندری به سیتوزول منتقل می شود (شکل ۴). زمانی که Cyt-c وارد سیتوزول شد با پروتئین های دیگری همراه و باعث القای برنامه ای مرگ آپوپتوز می شود. بنابراین، میتوکنندری که برای تولید انرژی سلول استفاده می شود، برای انجام یک کار کاملاً غیرمرتبط دیگر نیز مورد استفاده قرار می گیرد و آن نگهداری و رها سازی پیک بیوشیمیایی است که باعث القای آپوپتوز و در نتیجه مرگ سلول می شود [۱، ۳].



شکل ۴. نقش میتوکنندری در برنامه ای آپوپتوزی [۴].

### ۳.۲. پروتئین Bcl-2

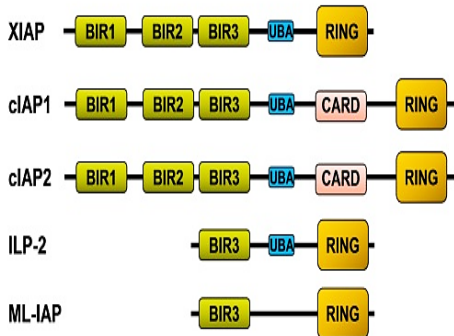
پروتئین Bcl-2 یک عضو از خانواده ی بزرگ پروتئین هاست، که در انتقال Cyt-c از کانال های تخصصی موجود در غشای خارجی میتوکنندری نقش دارد. این کانال ها آزاد شدن Cyt-c و چند پروتئین دیگر (که در فضای بین غشای داخلی و خارجی میتوکنندری حضور دارند) را از میتوکنندری به سیتوزول تنظیم می کنند. برخی از اعضای پروتئین های خانواده Bcl-2 (از جمله خود bcl-2 و BCL-XL) با بسته نگه داشتن این کانال ها باعث محصور ماندن Cyt-c در میتوکنندری می شوند. با این حال اعضای دیگر خانواده ی Bcl-2 مانند Bcl-2، Bax، Bad، Bak و Bid (شکل ۵) به صورت مخالف عمل کرده و سعی در باز کردن این کانال ها دارند. Bax یکی از ژن هایی است که رونویسی از آن توسط p53 تحریک می شود؛ عملکرد آن توضیح می دهد که چگونه p53 موفق به القای آپوپتوز می شود. Bad می تواند توسط Atk/PKB فسفوریله شود. با این فسفوریلاسیون توانایی Bad در باز نگه داشتن کانال های میتوکنندری کاهش می یابد؛ این عملکرد می تواند برخی ویژگی های ضد آپوپتوزی کیناز Atk/PKB را توضیح دهد. نکته ی جالبی که وجود دارد این می باشد که چندین عضو از پروتئین های آپوپتوزی و ضد آپوپتوزی می توانند با شبکه ی آندوپلاسمی ارتباط برقرار کرده و با این کار آزاد شدن یون های کلسیم را از این اندامک کنترل و روی تنظیم آپوپتوز تأثیر گذارند. با شروع آپوپتوز تعدادی از پروتئین های Bax و Bak در سطح میتوکنندری با هم جمع شده و باعث قطعه قطعه شدن این اندامک می شوند. به نظر می رسد که این حالت باعث رها سازی بیشتر پروتئین های آپوپتوزی به سیتوزول شده و ماشین سنتز ATP به کل تخریب می شود. در مجموع، ژنوم انسان حدود ۲۴ پروتئین مرتبط با Bcl-2 کد می کنند که ۶ عدد از آن ها نقش ضد آپوپتوزی و ۱۸ مورد باقیمانده نقش پروآپوپتوتیک دارند. سطح نسبی پروتئین های ضد آپوپتوزی و پروآپوپتوزی درون هر کانال تعیین می کند که آیا Cyt-c در میتوکنندری باقی بماند یا از آن خارج شود. به این ترتیب، کانال های غشای میتوکنندری تعیین می کنند که یک سلول زنده بماند و یا بمیرد [۱، ۴].

### ۳.۳. ویژگی خانواده ی Bcl-2

Bcl-2 عضوی از خانواده ی بزرگ پروتئین های است که هم در مهار آپوپتوز و هم در تحریک آن نقش دارد. همه ی پروتئین های این خانواده دارای یک دومین BH3 هستند و برخی نیز علاوه بر این دومین دارای دومین های BH1 و BH2 نیز هستند (مانند Bcl-2). برخی از این پروتئین ها دارای دومین غشا گذر (TM) نیز هستند، که باعث اتصال آن ها به غشا می شود. همچنین برخی دیگر دارای دومین BH4 هستند که می تواند با مهار آزاد شدن یون های کلسیم از شبکه آندوپلاسمی باعث مهار آپوپتوز شود. پروتئین های پروآپوپتوتیک به دو دسته ی Bax و BH3-

پروتئین بازدارنده آپوپتوز IAP باعث مهار کاسپازها در مسیر آپوپتوز می‌شوند. بیان نادرست و یا عملکردهای IAP در بسیاری از سرطان‌های انسانی دیده می‌شود که باعث ایجاد مقاومت در برابر روش‌های درمانی می‌شود. IAP‌ها ممکن است از مکانیسم‌های مختلف برای مهار کاسپازها استفاده کنند.

#### Class 1:



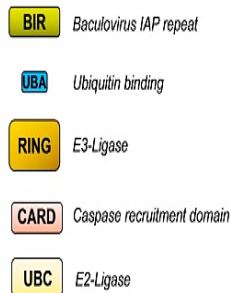
#### Class 2:



#### Class 3:



Survivin (BIR)



شکل ۶. شکل شماتیک از ساختار اعضای مهارکننده آپوپتوز انسانی [۸].

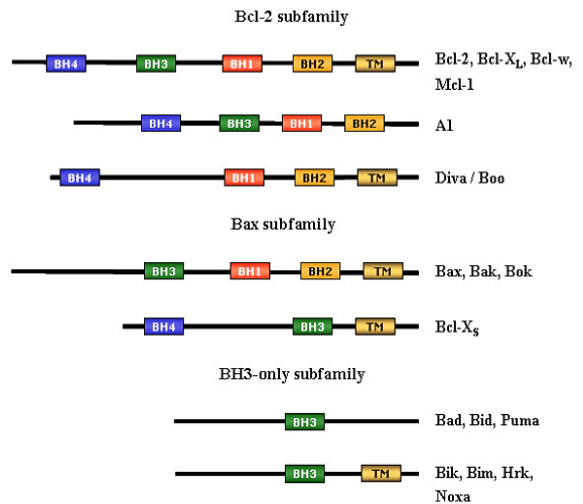
به عنوان مثال، XIAP، c-IAP1 و c-IAP2 به عنوان مهارکننده‌های کاسپازهای فعال کننده مانند caspase-3 و caspase-7 هستند. ویژگی ساختاری مشترک بین خانواده‌ی پروتئین‌های مهارکننده آپوپتوز وجود حداقل یک دومین BIR می‌باشد. پروتئین‌های این خانواده با افزایش بیان از خود خاصیت ضدآپوپتوزی نشان می‌دهند، به گونه‌ای که با اتصال این پروتئین‌ها بر روی کاسپازها می‌توانند در مهار آپوپتوز نقش مهمی ایفا کنند [۱، ۹].

### ۴.۳. عملکرد کلی خانواده مهارکننده آپوپتوز

در حالی که سیتوکروم C باعث فعال شدن کاسپازها می‌شود، Smac/DIABLO (پروتئین دیگری که همراه با سیتوکروم C از میتوکندری آزاد می‌شود) می‌تواند گروهی از پروتئین‌های ضدآپوپتوز به نام IAP‌ها را غیرفعال کند. این IAP‌ها معمولاً به دو روش می‌توانند کاسپازها را غیرفعال کنند:

(الف) به طور مستقیم به کاسپازها متصل شده عملکرد

only تقسیم می‌شوند، که گروه اول دارای چندین دومین هستند که همولوگ دومین Bcl-2 اند، در حالی که گروه دوم تنها دارای دومین BH3 اند. اعضای خانواده‌ی Bax به طور معمول در حالت غیرفعال در غشای خارجی میتوکندری و یا درون سیتوزول قرار دارند، در حالی که اعضای غیرفعال خانواده‌ی BH3-only به طور معمول فقط در سیتوزول یافت می‌شوند (شکل ۵) [۱، ۵].



شکل ۵. انواع اعضای خانواده Bcl-2 در آپوپتوز [۶].

### ۴.۴. خانواده پروتئین‌های مهارکننده آپوپتوز (IAPs)

پروتئین‌های مهارکننده آپوپتوز یک خانواده حفاظت شده‌ای از پروتئین‌هایی هستند، که برای اولین بار در باکولوویروس‌ها شناسایی شدند و بعدها دانشمندان متوجه شدند که در گونه‌های مختلف از جمله مخمر، نماتدها، ماهی‌ها، مگس‌ها و پستانداران وجود دارد. اعضای خانواده مهارکننده‌های آپوپتوز در پستانداران IAP‌ها شامل XIAP، cIAP1، cIAP2 هر کدام شامل سه دومین در ناحیه N-ترمینال خود می‌باشند. همچنین در بعضی از اعضای خانواده IAP‌ها دارای دومین UBA برای اتصال زنجیره‌های poly-ub بوده و همچنین در بعضی از دیگر اعضای این خانواده دومینی به نام RING وجود دارد که دارای فعالیت لیگاز E3 می‌باشند (شکل ۶) [۷].

### ۴.۴.۱. اعضای خانواده پروتئین‌های مهارکننده آپوپتوز (IAPs)

تاکنون هشت عضو انسانی از این خانواده کشف و شناسایی شده است، که به ترتیب شامل: XIAP، cIAP1، cIAP2، Survivin، ML-IAP، ILP-2، Apollon می‌باشند [۸].

### ۴.۴.۲. ویژگی ساختاری خانواده مهارکننده آپوپتوز



پروتئولیتیک کاسپازها را مهار کنند.

خطر افتادن پاسخ آپوپتوتیک در سطوح مختلفی می‌شوند از جمله اختلال در بیان گیرنده‌های مرگ، اختلال در فعال کردن کاسپازها و اختلال در فعالیت خود کاسپازها. یکی دیگر از اقدامات دفاعی که توسط سلول‌های سرطانی صورت می‌گیرد، به باز شدن کانال‌های غشای خارجی میتوکندری کمک می‌کند. این استراژدی‌های مختلف نشان دهنده‌ی این هستند که سیستم آپوپتوتیک نیز مانند همه‌ی سیستم‌هایی به خوبی تنظیم می‌شوند از طریق تعادل بین عملکرد عوامل آنتاگونیست عمل می‌کنند. سلول‌های سرطانی با افزایش سطح یا افزایش فعالیت اجزای ضد آپوپتوتیک از قبل موجود، باعث تغییر تعادل به سمت حالت ضد آپوپتوزی می‌شوند. این تغییرات در اجزای خاصی از سیستم آپوپتوتیک ممکن است با اثرات از دست رفتن p53 ترکیب شده و باعث افزایش مقاومت سلول‌های سرطانی به انواعی از سیگنال‌هایی شود که به طور معمول باعث القای مرگ سلولی می‌شوند.

## منابع

- [1] Weinberg RA. The biology of cancer: Garland science; 2013.
- [2] Pecina-Slaus N. Wnt signal transduction pathway and apoptosis: a review. *Cancer cell international*. 2010;10(1):1-5.
- [3] Wang C, Youle RJ. The role of mitochondria in apoptosis. *Annual review of genetics*. 2009;43:95-118.
- [4] Kang MH, Reynolds CP. Bcl-2 inhibitors: targeting mitochondrial apoptotic pathways in cancer therapy. *Clinical cancer research*. 2009;15(4):1126-32.
- [5] Sinha S, Levine B. The autophagy effector Beclin 1: a novel BH3-only protein. *Oncogene*. 2008;27(1):S137-S48.
- [6] Roset R, Ortet L, Gil-Gomez G. Role of Bcl-2 family members on apoptosis: what we have learned from knock-out mice. *Front Biosci*. 2007;12(20):4722-30.
- [7] Silke J, Meier P. Inhibitor of apoptosis (IAP) proteins—modulators of cell death and inflammation. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2013;5(2):a008730.
- [8] Obexer P, Ausserlechner MJ. X-linked inhibitor of apoptosis protein—a critical death resistance regulator and therapeutic target for personalized cancer therapy. *Frontiers in oncology*. 2014;4:197.
- [9] Tamm I, Wang Y, Sausville E, Scudiero DA, Vigna N, Oltersdorf T, et al. IAP-family protein survivin inhibits caspase activity and apoptosis induced by Fas (CD95), Bax, caspases, and anticancer drugs. *Cancer research*. 1998;58(23):5315-20.
- [10] Deveraux QL, Takahashi R, Salvesen GS, Reed JC. X-linked IAP is a direct inhibitor of cell-death proteases. *Nature*. 1997;388(6639):300-4.

## ۴.۴. XIAP (X-linked Inhibitor of apoptosis protein)

XIAP شناخته‌ترین عضو از اعضای خانواده IAP ها می‌باشد، که بیشترین مطالعات بیوشیمیایی درباره‌ی ساختار این پروتئین صورت گرفته است. پروتئین XIAP در ساختار خود دارای پنج دومین UBA، BIR1، BIR2، BIR3 و RING می‌باشد. وزن مولکولی این پروتئین ۵۷ کیلو دالتون است، که یکی از قوی‌ترین مهارکننده‌های آپوپتوز است زیرا این پروتئین می‌تواند از طریق دومین BIR2 خود کاسپازهای ۳ و ۷ و از طریق دومین BIR3 به کاسپاز ۹ متصل و آن‌ها را مهار کند. بر این اساس XIAP به عنوان یک هدف بالقوه برای فائق آمدن بر مقاومت دارویی شیمی درمانی در مواجهه‌ی سرطان شناخته می‌شود [۱۰].

## ۴.۵. Smac/DIABLO

Smac با توانایی خود در افزایش فعالسازی Caspase3 به واسطه Cyt-c مشخص شد. آزمایشگاه Vaux پروتئین DIABLO را از طریق co-IP با XIAP شناسایی کردند، که ظاهراً Smac/DIABLO با اتصال به XIAP فعالسازی کاسپاز را تسهیل می‌کند. از این رو، کاسپازها (Caspase3 و Caspase9) را از اثرات بازدارنده‌ی خانواده‌ی IAP ها رها می‌کند. مشخص شده است که پروتئین XIAP نمی‌تواند به پروکاسپاز ۹ متصل و آن را مهار کند، اما در عوض می‌تواند فرآیند پروتئولیتیک کاسپاز ۹ بالغ را جدا کرده و یا تحریک کند. بنابراین، Smac می‌تواند با کاسپاز ۹ بالغ برای اتصال با XIAP رقابت کند و منجر به آزادسازی کاسپاز ۹ بالغ از دست XIAP می‌شود.

از سوی دیگر، XIAP می‌تواند هم کاسپاز ۹ بالغ و هم Smac را poly-ubiquitination کند. همچنین در ابتدا مشخص شد که XIAP های جهش یافته که در مهار Caspase3 ناتوان هستند اما Smac را حفظ می‌کنند. سایر مطالعات نتایج مشابهی را همراه به IAP های مختلف گزارش داده‌اند، که نشان می‌دهد IAP ها می‌توانند مرگ سلولی را از طریق مهار کاسپاز و مهار Smac سرکوب کنند [۳].

## ۵. نتیجه‌گیری

غیرفعال کردن p53 تنها یکی از راه‌های متعددی است که سلول‌های سرطانی از آن‌ها برای حفاظت از خودشان در برابر خطر آپوپتوز استفاده می‌کنند. این اقدامات باعث به



# روش تعیین توالی نسل جدید و بررسی مولکولی ژن‌های عامل کم خونی اسفروسیتوز ارثی

زهرا شهاب موحد

دانشجوی دکتری زیست شناسی سلولی و مولکولی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال

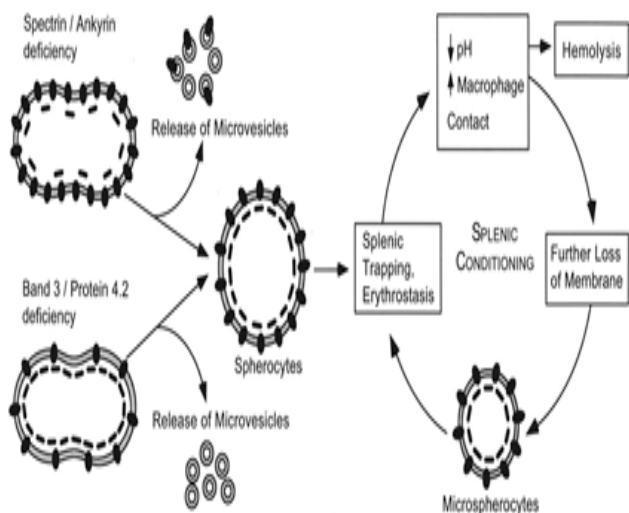
## چکیده

اسفروسیتوز ارثی شایع‌ترین نوع از کم خونی همولیتیک مادرزادی با تظاهرات بالینی بسیار متفاوت و از یک حالت بدون علامت تا همولیز شدید متفاوت است. اسفروسیتوز ارثی اختلال در پروتئین‌های غشای گلبول قرمز که در درجه اول با کم خونی، زردی، وجود قابل توجه اسفروسیت در اسمیر خون محیطی، بزرگ شدن طحال و دارای سابقه خانوادگی تشخیص داده می‌شود. ۵ ژن درگیر در این بیماری شامل EPB42 و SPTA1، SPTB، ANK1، SLC4A1 می‌باشد که در برهم کنش بین غشای گلبول‌های قرمز و لایه لیپیدها نقش دارند. در این مطالعه علل کم خونی در بیماران کم خونی اسفروسیتوز ارثی با تکنیک توالی‌یابی کل‌اگزوم مورد بررسی قرار گرفت. تکنیک توالی‌یابی کل‌اگزوم، یک روش تشخیصی مناسب برای بررسی جهش در بیماران کم خونی اسفروسیتوز ارثی می‌باشد.

کلمات کلیدی: کم خونی همولیتیک مادرزادی، پروتئین‌های غشای گلبول قرمز، توالی نسل جدید، کم خونی اسفروسیتوز ارثی

## ۱. کم خونی اسفروسیتوز ارثی

خونی می‌شود. پیشرفت بیماری با بزرگی طحال همراه شده و در نهایت، از دست دادن مستمر گلبول‌های قرمز موجب بوجود آمدن آنمی همولیتیک مزمن و علائم آن می‌گردد (شکل ۲).



شکل ۲. پاتوفیزیولوژی اسفروسیتوز ارثی [۱۶].

## ۱.۱. ژنتیک مولکولی اسفروسیتوز ارثی

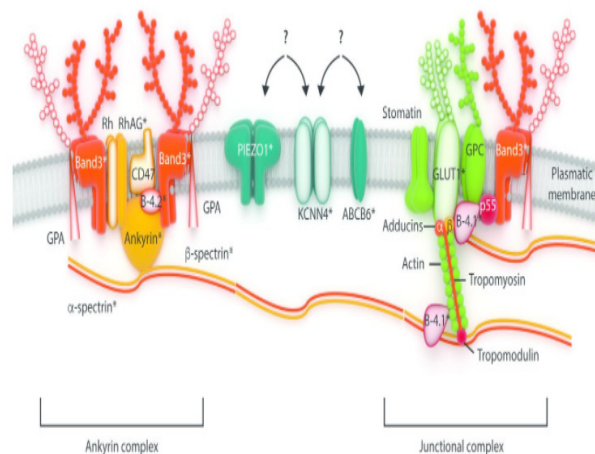
از نظر نحوه توارث، در ۷۵ درصد موارد به شکل اتوزوم غالب و در ۲۵ درصد موارد به شکل اتوزوم مغلوب بوده که در این حالت، هم مادر و هم پدر فرد بیمار، هر کدام یک نسخه از ژن معیوب را حمل می‌کنند ولی به طور معمول، از نظر بالینی فاقد علامت هستند. شکل غالب بیماری شایع تر ولی شکل مغلوب آن دارای شیوع کمی می‌باشد. نقص این بیماری در ژن ساخت پروتئین‌های موجود در غشای گلبول‌های قرمز است که وظیفه‌ی این پروتئین‌ها، انتقال برخی مواد، حفظ شکل، قدرت و انعطاف پذیری سلول می‌باشد که برای حرکت گلبول‌های قرمز و رد شدن شان از عروق با قطر کم، ضروری تلقی می‌شوند. علت ارثی این بیماری نقص‌های ژنتیکی مختلفی می‌باشد که بیشتر جهش‌های آنها از نوع جهش نقطه‌ای یا تغییر چارچوب می‌باشد. یک روش شناسایی نوع بیماری HS براساس وزن ملکولی پروتئین در تکنیک SDS-PAGE می‌باشد. در جدول زیر علاوه بر موقعیت ژنی، ژن‌های درگیر بیماری شامل ANK1, EPB42, SLC4A1, SPTA1, SPTB و تعداد آگزون‌های درگیر این ۵ ژن (حدود ۲۰۰ آگزون) را نشان می‌دهد (جدول ۱).

اسفروسیتوز ارثی (HS) یک گروه اختلالات هتروژنتیک است که با توجه به شدت بالینی، نقص پروتئین و نوع وراثت می‌باشد که در جمعیت قفقازی رایج است. دو پزشک بلژیکی Vanlair و Masius ویژگی مولکولی این اختلال را برای اولین بار در سال ۱۸۷۱ توصیف کردند. اسفروسیتوز ارثی شایعترین اختلال ارثی غشاء گلبول قرمز است که علت آن نقص اولیه در پروتئین‌های غشایی اریتروسیت می‌باشد (شکل ۱). معمولاً دارای یک سابقه خانوادگی، شرح بالینی و آزمایشگاهی شایع می‌باشند به طوری که اغلب به راحتی بدون آزمایش‌های آزمایشگاهی اضافی قابل تشخیص می‌باشند [۱، ۲].

علائم بالینی کلی در این بیماران شامل رنگ پریدگی، خستگی زودرس، تنگی نفس در زمان تحرک، یرقان یا زردی و بزرگی طحال است. به طور معمول بیماری با زردی، کم خونی، رتیکولوسیتوز، سلولهای اسفروسیت در اسمیر خون محیطی، تست شکنندگی مثبت با سابقه بیماری تشخیص داده می‌شود [۳].

زردی برجسته‌ترین عارضه در نوزادان با اسفروسیتوز ارثی است. کم خونی معمولاً در بیماری اسفروسیتوز ارثی در دوره نوزادی، حتی در صورت شدید بودن هم قابل توجه نیست.

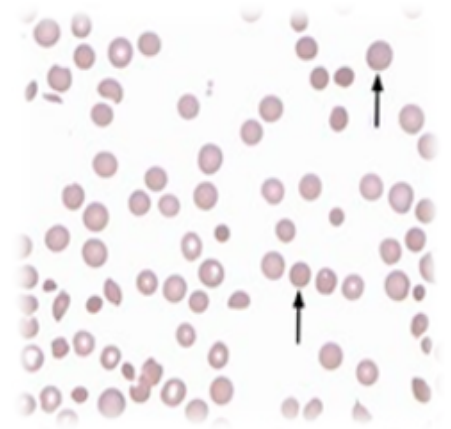
نقص‌های غشایی باعث بوجود آمدن انعطاف پذیری معیوب سلول‌ها، کاهش نسبت سطح به حجم و همچنین نفوذپذیری سلول به سدیم را افزایش می‌دهد. این موارد باعث تغییر شکل سلول و از دست دادن بخش‌هایی از غشا می‌گردد که توسط ماکروفاژهای طحال، بلعیده می‌شوند. همچنین گلبول‌های قرمز از حالت دیسک مقعرالطرفین به شکل کره درآیند و انعطاف خود را از دست بدهند. این گلبول‌ها در طناب‌های طحالی گیر کرده و می‌شکنند و به مرور زمان باعث افزایش اندازه‌ی طحال و بروز کم



شکل ۱. نمایش مقطعی از غشای گلبول قرمز [۴].

Parameter	Features
Clinical features	Splenomegaly almost always
Laboratory red cell indices	(↓ Hb, ↓ MCV, ↑ MCHC, ↑ % hyperdense cells ↑ RDW, ↑ reticulocyte count)
Blood film	Abnormal morphology - spherocytes
Direct antiglobulin test	Negative
Evidence of hemolysis	Raised bilirubin; reticulocytotic

MCV, mean cell volume; MCHC, mean cell Hb concentration; RDW, red cell distribution width.



شکل ۳. پارامترهای تشخیص بیماری اسفروسیتوز ارثی [۱].

جدول ۱. پروتئین غشایی مرتبط با سیتواسکلت اریتروسیت [۱۷].

protein	Band on gel	Mr(kD)	Gene	Chromosomal location	Number of exons
Spectrin	1	240	SPTA1	1q22-q23	52
Spectrin	2	220	SPTAB	14q23-q24.1	32
Ankyrin	2.1	210	ANK1	8p11.2	42
Band 3 (AE1)	3	90-100	AE1 (SLC4A1)	17q21-q23	20
Protein 4.1	4.1	80	EPB41	1p36.2-p34	
Protein 4.2	4.2	72	EPB42	15q15-q21	13
Glycophorin C	GPC	32	GYPC	2q14-q21	4

و ۹۱ درصد برای تست صورتی) است. بنابراین از روش اندازه گیری فلوسیتومتری که وابستگی سلول‌های قرمز با نشان کردن همراه با رنگ آمیزی ائوزین مالیماید (EMA) به عنوان آزمایش متناوب برای تشخیص HS استفاده شد [۹].

درمان شامل مراقبت‌های بالینی می‌باشد. مبتلایان باید به طور منظم درجه کم خونی و ایندکس‌های خونی را چک کنند. یک راه درمانی برای بیماران HS تجویز مکمل‌های فولات برای جلوگیری از کم خونی است ولی با این حال ممکن عوارضی داشته باشد که می‌بایست بررسی شود. یک راه درمان دیگر برای جلوگیری از افزایش کم خونی، برداشتن طحال می‌باشد که برخی با این عمل بدلیل این که از عوارض کم خونی جلوگیری می‌کند ولی این بیماران در خطر مبتلا شدن به عفونت‌های شدید از جمله پاراوایروس B19 هستند، موافق نیستند. عفونت‌های شدید پس از اسپلنکتومی (OPSI) معمولا از ارگان‌های کپسول دار ایجاد می‌شود که از عوارض خطرناک برداشتن طحال در سال‌های اولیه زندگی می‌باشد. واکسن‌های پنوموکی و آنتی‌بیوتیک‌ها کمک زیادی به این بیماران کرده است. یکی دیگر از عوارض پس از اسپلنکتومی، افزایش خطر بیماری قلبی و عروقی به خصوص ترومبوز و فشار خون ریوی می‌باشد [۱۰]. برای برداشتن طحال باید به مزایا و خطرات آن با توجه به سطح شدت بیماری، اعضای خانواده بیمار و سطح بهداشت توجه داشته و بعد اقدام کنند [۱۱].

## ۲. اهمیت و کاربرد تعیین توالی قیابی نسل جدید

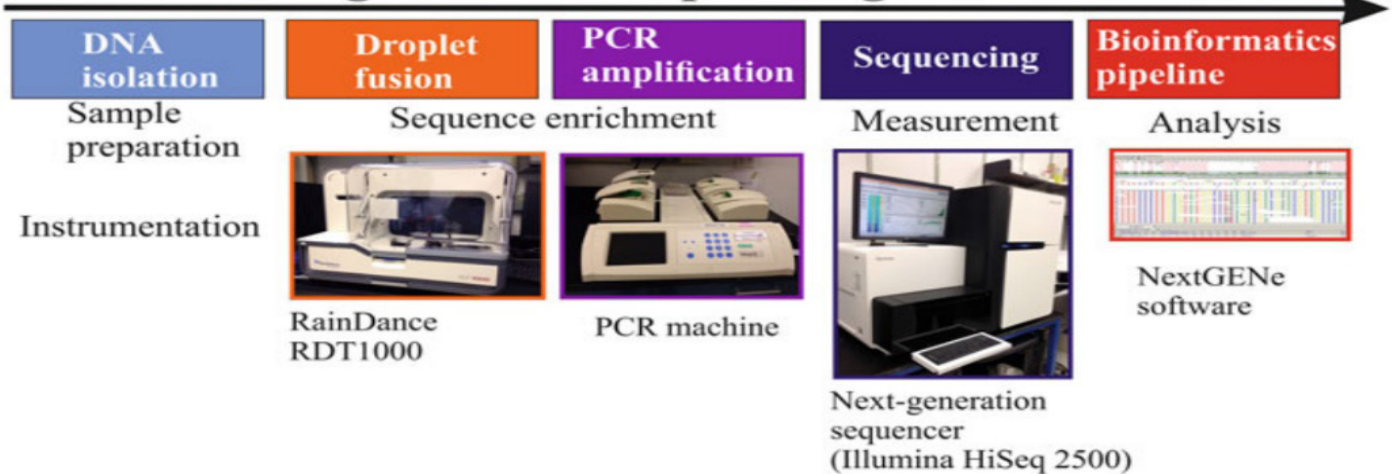
در دهه اخیر با ظهور تکنولوژی توالی یابی (ژن‌های خاص، مناطق بزرگ ژنومی، کل ژنوم)، این امکان که توالی یابی هزاران یا میلیون‌ها توالی به صورت همزمان می‌باشند تا علت بسیاری از اختلالات و ناهنجاری‌های ژنتیکی مادرزادی تشخیص داده شود، فراهم شده است.

بیماری HS شایع‌ترین بیماری همولیتیک غیر ایمنی، دارای طیف گسترده‌ای از بیماری است. شدت و شیوع آن در افراد اروپای شمالی ۱ از ۲۰۰۰ و در قومیت‌های دیگر بسیار کمتر است [۴، ۵]. بیماری در سراسر جهان در همه نژادها و گروه‌ها ایجاد می‌شود. درصدی بیشتری از بیماران اسفروسیتوز دارای کمبود در پروتئین انکرین-۱ می‌باشند. تحقیقات نشان داد که کمبود پروتئین انکرین-۱ در آمریکا و اروپا ۴۰ تا ۶۵ درصد شایع است [۶].

تشخیص شایع برپایه آزمایشات بالینی، شمارش ترکیبات خون و اندیس‌های خونی می‌باشد. هیچکدام از تست‌های آزمایشگاهی انواع اسفروسیتوز ارثی را مشخص نمی‌کند [۷]. شدت کم خونی به شدت همولیز و اندازه طحال در ارتباط می‌باشد. پس از بررسی ایندکس‌های خونی بیماران مبتلا، وجود MCHC بالا ۳۵ را یکی از راه‌های تشخیص بیماری اشاره شده است (شکل ۳) [۸].

برای تشخیص بیماری از آزمایش‌های تست شکنندگی، تجزیه گلیسرول و تست صورتی استفاده می‌شود. بهر حال حساسیت این تست‌ها برای تشخیص پایین (۶۸ درصد برای تست شکنندگی، ۶۱ درصد برای تست لیز گلیسرول

# Next-generation sequencing workflow



**شکل ۴.** شکل شماتیک از جریان کار توالی‌یابی نسل بعدی. به دنبال جداسازی DNA، توالی هدف به‌وسیله تکثیر (RainDance) یا روش‌های مبتنی بر ضبط مولکولی غنی‌سازی شده و توسط اسلوب توالی‌یابی نسل بعدی توالی‌یابی شده (HiSeq 2500) و توسط منبع باز یا بسته نرم‌افزار تجاری مانند NextGENe از Softgenetics آنالیز می‌شوند این آنالیز برای حصول واریانت‌ها انجام گرفته و سپس برای شناسایی ژن (های) سببی بالقوه با اولویت، عمل فیلترینگ انجام می‌شود.

مولکول‌های واحد DNA و جداسازی در محفظه‌های کوچک (فلوسل‌ها، فلوجیپ‌ها یا چاهک پیکوتیتر نامیده می‌شوند) توالی‌یابی موازی حجیم یکی از ویژگی‌های مشترکی است که تقریباً توسط تمام اسلوب‌های کنونی NGS به اشتراک گذاشته می‌شود. استثناً مورد Pacific Biosciences است که از تکنولوژی توالی‌یابی مولکول واحد بدون تکثیر کلونال استفاده می‌کند. در مقابل، توالی‌یابی سنگر ظرفیت بسیار کمی دارد و محصولات توالی‌یابی در واکنش‌های توالی‌یابی منحصربه‌فرد تولید می‌شوند. NGS نخستین بار به‌وسیله قطعه‌قطعه کردن DNA به قطعات کوچک معمولاً در محدوده بین ۳۰۰-۵۰۰ انجام شد. سپس آپتامرهای ویژه- اسلوب به انتهای قطعات DNA متصل شده و اتصال و توالی‌یابی آن‌ها را امکان‌پذیر می‌سازد. در روش NGS، نتایج توالی‌یابی از طریق خوانش سیگنال‌های نوری طی چرخه‌های تکراری از بسط نوکلئوتیدی به‌واسطه پلیمراز از طریق چهار رنگ فلورسنت مختلف (مثل سیستم Illumina's HiSeq) یا از چرخه‌های مکرر لیگاسیون الیگونوکلئوتید نشان‌دار با فلورسنت (مثل سیستم ABI SOLiD) یا با اصول توالی‌یابی پیرو (مثل سیستم توالی Roche454) حاصل می‌شوند. اخیراً توالی‌یابی غیر نوری DNA به‌وسیله آشکارسازی پروتون‌های تولیدی توسط سنتز DNA پلیمراز هدایت‌شده به الگو بر روی تراشه‌های یونی حسگر- نیمه‌رسانا نیز توسعه‌یافته است (شکل ۵). در چنین فرایند توالی‌یابی موازی حجیم، اسلوب‌های NGS حدود ۶۰۰ گیگا باز توالی نوکلئوتیدی را در یک اجرای منفرد تولید می‌کند (مثل Illumina's HiSeq 2000). قطعات توالی‌یابی شده «خوانش‌ها» نامیده می‌شوند که می‌تواند ۲۵-۱۰۰ bps از یک یا دو انتها باشد. ظرفیت عظیم NGS، توالی‌یابی بسیاری از قطعات DNA همپوشان اتفاقی را ممکن کرده است. بنابراین هر نوکلئوتید در نواحی

به دنبال پروژه ژنوم و نیز ابزار و امکانات بیوانفورماتیک آنالیز داده‌های با توان بالا، پیشرفت وسیعی در فن آوری تعیین توالی ایجاد و منجر به معرفی نسل جدیدی از روش‌های تعیین توالی شد که به NGS معروف شدند. در روش‌های نوین تعیین توالی NGS برخلاف روش‌های مستقیم، مجموعه وسیعی از نواحی ژنی و ژن‌های مختلف در یک واکنش تعیین توالی می‌شوند.

در بیماری‌های ژنتیکی با ژن‌های متعدد، روش توالی‌یابی به روش سنگر وقت گیر و پرهزینه خواهد بود و جوابگوی تحقیقات گسترده دانشمندان نبودند. در تعیین توالی نواحی کد کننده ژنوم علاوه بر نواحی کد کننده پروتئین، بقیه ژنوم از جمله نواحی تنظیمی و اینترونیک نیز تعیین توالی می‌گردد. هرچند به دلیل هزینه بالاتر و حجم بالای داده‌های تولید شده در این روش، موارد استفاده از آن محدود است.

هم اکنون بسیاری از اختلالات تک ژنی توسط روش توالی‌یابی نسل جدید از جمله انواع ناشنوایی، نابینایی، بیماری‌های ارثی پوست، بیماری‌های قلبی-عروقی و غیره شناسایی شدند. از کاربردهای دیگر این روش در فارماکوژنومیکس، می‌توان به اپی‌ژنتیک و شناسایی تنوعات ساختاری در ژنوم اشاره کرد.

## ۲.۱. نسل جدید تعیین توالی (NGS)

به‌طورمعمول NGS از چهار مرحله تشکیل شده است: جداسازی DNA، غنی‌سازی توالی‌های هدف، توالی‌یابی با اسلوب NGS و آنالیز بیوانفورماتیکی (شکل ۴). طی آنالیز، توالی قطعات هم‌تراز سازی شده و خوانش واریانت حاصلو به‌وسیله اعمال فیلترهای مختلف جهت شناسایی ژن (های) سببی بالقوه الویت بندی می‌شوند. به دنبال تکثیر کلونال

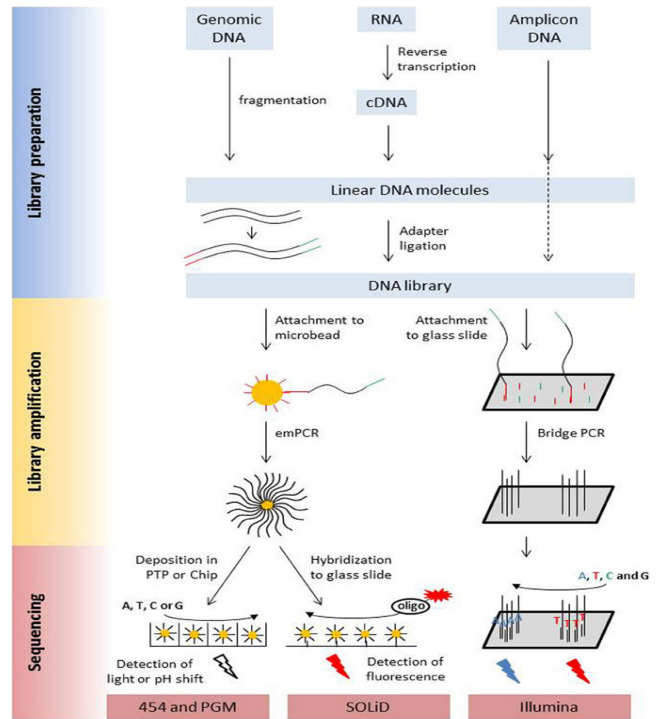
امروزه دو روش هلیکوس و ریل تایم نیز مطرح می شوند. اساس روش ایلومینا شامل چهار مرحله اصلی آماده سازی کتابخانه ژنی، ایجاد کلاستر ژنی، تعیین توالی و آنالیز داده‌ها می باشد. که در قطعات ایجاد شده ابتدا تکثیر و سپس خوانش می شوند و در ادامه قطعات خوانده شده با هم تطبیق داده شده و پس از مشخص شدن جایگاه آنها، در نهایت توالی خوانده می شوند. توالی نهایی بدست آمده برای هر نوکلئوتید در هر جایگاه چند بار خوانش وجود دارد که همه همدیگر را تایید کرده و معمولاً WES رایج بیش از  $30\times$  یعنی ۳۰ بار خوانش برای هر نقطه وجود دارد [۱۲، ۱۳].

## ۳. انواع روش‌های توالی یابی نسل جدید (NGS)

### ۳.۱. توالی یابی کل ژنوم (WGS)

این روش توالی کامل DNA انسان (نواحی کدکننده و غیرکدکننده) را مشخص می نماید که شامل DNA هسته و میتوکندری می باشد. این روش شناسایی کلیه جهش های نقطه ای، حذف و مضاعف شدگیها و بازآرایی های کروموزومی را امکانپذیر می سازد. روش WGS با پوشش دهی ۹۸/۵ درصدی توالی های کد کننده، یکی از موثرترین روش ها برای شناسایی جهش های ژنتیکی است. بسته به هدف در مواردی همه ژنوم و در برخی موارد تنها نواحی اگزونی (WES) یا برخی ژنهای خاص مورد خوانش قرار می گیرند که در این موارد ابتدا capturing انجام شده و سپس سکانس می شوند. وقتی ما با بیماری یا فنوتیپ‌هایی روبرو هستیم که ژنهای متعددی در آن دخیل اند یا در بررسی ژنهایی با تعدادی زیادی اگزون، بررسی مستقیم با روش‌های معمول سکونسینگ وقت گیر و پرهزینه خواهد بود. در این موارد به روش NGS، به صرفه می باشد. اگر به ژنهای خاصی شک داریم استفاده از پنل با یکسری از ژنهای مشخص توصیه می شود که از دقت و پوشش بیشتری برخوردار می باشد.

هدف احتمالاً در خوانش‌های زیادی گنجانده شده است که آنالیز تکراری را امکان پذیر کرده و پوشش عمیق توالی را فراهم می کند. معمولاً افزایش عمق پوشش توالی، دقت توالی یابی را بهبود می بخشد زیرا یک الگوریتم رأی گیری اجماع جهت تعیین توالی نوکلئوتیدی نهایی استفاده شده است.



شکل ۵. انواع روش‌های تکنیک NGS [۱۸].

به دنبال پروژه ژنوم و نیز ابزار و امکانات بیوانفورماتیک به آنالیز داده‌های با توان بالا، پیشرفت وسیعی در فن آوری تعیین توالی ایجاد و منجر به معرفی نسل جدیدی از روش‌های تعیین توالی شد که به NGS مرسوم شدند. در روش‌های نوین تعیین توالی NGS برخلاف روش‌های مستقیم، مجموعه وسیعی از نواحی ژنی و ژنهای مختلف در یک واکنش تعیین توالی می شوند.

سه روش اصلی مورد استفاده در تعیین توالی انبوه شامل روش ۴۵۴، ایلومینا و بیوسیستم سولید می باشد (شکل ۵).



## ۲.۲. توالی‌یابی اگزومی (WES)

قرار می‌گیرد و پوشش کامل همه نواحی کدینگ و اینترنتی نزدیک به اگزون‌ها با کمک تعیین توالی مستقیم تامین می‌گردد. در حال حاضر بررسی اختلالات ژنتیکی هتروژن مندلی با این روش قابل انجام است. در صورت عدم امکان استفاده از پانل اختصاصی برای یک بیماری، بررسی همه ژن‌ها و نواحی کد کننده با روش WES تعیین توالی همه اگزون‌ها و نواحی مجاور با پوشش بیش از ۲۰X کمک کننده می‌باشد.

## ۴. نتیجه‌گیری

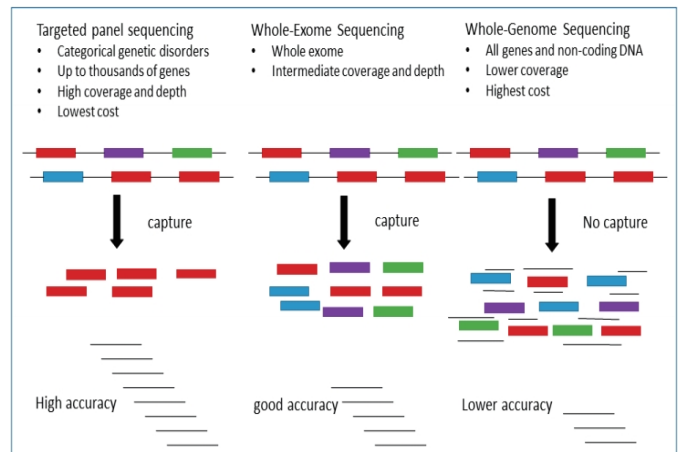
دستورالعمل‌ها برای تشخیص و مدیریت HS نشان می‌دهد که HS با استفاده از تشخیص مولکولی ژنهای مرتبط قابل تشخیص و نیاز به آزمایشات اضافی نیست. این روش ممکن است برای برخی از بیماران HS با علائم بالینی خفیف مناسب باشد و می‌تواند یک استاندارد جدید برای تشخیص HS در نظر گرفته شود.

تاکنون در کشور ما مطالعه‌ای در ارتباط با ژنتیک مولکولی و جهش‌های ژن‌های دخیل بیماری اسفروسیتوز ارثی صورت نگرفته است. البته گزارش‌هایی در خصوص رابطه زردی و بیماری وجود دارد که تشخیص محققین بیشتر تکیه بر بررسی ایندکس‌های خونی و مشاهدات بالینی و خانوادگی بوده است. روش‌های تشخیص مرجع بیماری HS برای تشخیص اسفروسیتوز ارثی متوسط و شدید مفید بوده ولی برای تشخیص اسفروسیتوز ارثی خفیف با بررسی اندیس‌های خونی و مشاهدات بالینی کافی نبوده و نیاز به روش‌های تشخیصی کامل‌تری است و از این رو تشخیص بسیار سخت می‌باشد.

بیماری تالاسمی در ایران شایع و مقالات بسیاری در این زمینه وجود دارد و تحقیقات وسیعی هم در حال انجام است، پیشنهاد می‌شود که تحقیقات وسیعی تری نسبت به فراوانی ژن‌های درگیر در بیماری اسفروسیتوز انجام شود تشخیص بیماران اسفروسیتوز با روش ملکولی WES پیشنهاد می‌شود که با توجه به اینکه بیماری کم خونی در سنین نوزادی به دلیل تغییر یافته‌های بالینی از طریق اسمیر و اندیس‌های خونی مشکل است و معمولاً نوزادان تازه متولد شده مبتلا به کم خونی و زردی هستند. از این رو تشخیص بیماری HS برای پزشکان به خصوص در نوزادان تازه متولد شده با مشکل روبرو است در این تحقیق با پیدا کردن جهش‌های شایع احتمالی در جمعیت مورد مطالعه، با تشخیص سریع بیماری و درمان به موقع از بروز مشکلات برای بیماران جلوگیری و بستری را برای تشخیص قبل از تولد برای این بیماری در کشور ایجاد کنیم.

در این روش تنها نواحی کد کننده ژنوم انسان مورد توالی‌یابی قرار می‌گیرد. این روش قادر به شناسایی جهش‌های نقطه‌ای، حذف و مضاعف شدگی‌های کوچک می‌باشد. در تعیین توالی نواحی کد کننده ژنوم با استفاده از روش‌های نسل جدید تعیین توالی (WES)، ژن‌هایی که تا کنون برای بیماری مورد نظر معرفی نشده اند نیز مورد بررسی قرار می‌گیرد. در مورد فنوتایپ هتروژن که جهش در ژن‌های متعدد به تظاهرات بالینی یکسان منجر می‌شود و همچنین فنوتایپ کاملاً نامشخص و یا مجموعه‌ای از علائم که تشخیص قطعی بیماری امکان پذیر نمی‌باشد، توصیه می‌شود.

در تعیین توالی کل ژنوم (WES)، علاوه بر نواحی کد کننده پروتئین، بقیه ژنوم از جمله نواحی تنظیمی و اینترونیک نیز تعیین توالی می‌گردد. این روش علاوه بر پوشش نواحی غیر کدینگ از نظر وجود واریانت‌های بیماری زا، به دلیل توزیع یکپارچه از شاخص‌های کیفی تعیین توالی و عدم وجود خطاهای مربوط به هیبریداسیون، PCR و Capturing برای بررسی واریانت‌های کدینگ نیز نسبت به روش WES ارجح می‌باشد.



شکل ۶. مقایسه‌ای از پوشش دو روش WES و WGS [۱۹].

هرچند به دلیل هزینه بالاتر و حجم بالای داده‌های تولید شده در این روش، موارد استفاده از آن محدود به بیمارانی است که پس از انجام WES، جهش بیماری زا در آنها پیدا نشده است. در این موارد با تعیین توالی کل ژنوم، میتوان جهش‌های بیماری زا در نواحی اینترونیک (خارج از پوشش WES) و یا موارد کدینگ که توسط WES تشخیص داده نشده است را نیز یافت (شکل ۶) [۱۴].

## ۳.۳. روش توالی‌یابی پانل‌های ژنی (PGS)

در این روش مجموعه‌ای از ژن‌های شناخته شده و مرتبط با بیماری و یا فنوتیپ خاص، به روش NGS مورد بررسی

- [1] Bolton-Maggs P, Stevens R, Dodd N, Lamont G, Tittensor P, King MJ, et al. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. *British journal of haematology*. 2004;126(4):455-74.
- [2] Agarwal AM, Nussenzveig RH, Reading NS, Patel JL, Sangle N, Salama ME, et al. Clinical utility of next-generation sequencing in the diagnosis of hereditary haemolytic anaemias. *British journal of haematology*. 2016;174(5):806-14.
- [3] Christensen RD, Yaish HM, Gallagher PG. A pediatrician's practical guide to diagnosing and treating hereditary spherocytosis in neonates. *Pediatrics*. 2015;135(6):1107-14. Epub 2015/05/27.
- [4] Andolfo I, Russo R, Gambale A, Iolascon A. New insights on hereditary erythrocyte membrane defects. *haematologica*. 2016;101(11):1284-94.
- [5] Han JH, Kim S, Jang H, Kim SW, Lee MG, Koh H, et al. Identification of a novel p. Q1772X ANK1 mutation in a Korean family with hereditary spherocytosis. *PLoS one*. 2015;10(6):e0131251.
- [6] Gallagher PG. Hematologically important mutations: ankyrin variants in hereditary spherocytosis. *Blood cells, molecules & diseases*. 2005;35(3):345-7. Epub 2005/10/15.
- [7] Manciu S, Matei E, Trandafir B. Hereditary spherocytosis-diagnosis, surgical treatment and outcomes. A literature review. *Chirurgia (Bucur)*. 2017;112(2):110-6.
- [8] Christensen RD, Yaish HM, Gallagher PG. A pediatrician's practical guide to diagnosing and treating hereditary spherocytosis in neonates. *Pediatrics*. 2015;135(6):1107-14.
- [9] Bianchi P, Fermo E, Vercellati C, Marcello AP, Porretti L, Cortelezzi A, et al. Diagnostic power of laboratory tests for hereditary spherocytosis: a comparison study in 150 patients grouped according to molecular and clinical characteristics. *haematologica*. 2012;97(4):516-23.
- [10] Palis J. Primitive and definitive erythropoiesis in mammals. *Frontiers in physiology*. 2014;5:3.
- [11] Casale M, Perrotta S. Splenectomy for hereditary spherocytosis: complete, partial or not at all? *Expert review of hematology*. 2011;4(6):627-35.
- [12] Quail MA, Swerdlow H, Turner DJ. Improved protocols for the illumina genome analyzer sequencing system. *Curr Protoc Hum Genet*. 2009; Chapter 18: Unit18.2
- [13] Bronner IF, Quail MA, Turner DJ, Swerdlow H. Improved protocols for illumina sequencing. *Curr Protoc Hum Genet*. 2014;80:18.2.1-42
- [14] Zhou X, Ren L, Meng Q, Li Y, Yu Y, Yu J. The next-generation sequencing technology and application. *Protein & cell*. 2010 Jun 1;1(6):520-36.
- [15] Pereira R, Oliveira J, Sousa M. Bioinformatics and computational tools for next-generation sequencing analysis in clinical genetics. *Journal of clinical medicine*. 2020 Jan;9(1):132.
- [16] Gallagher PG. Red cell membrane disorders. *ASH Education Program Book*. 2005;2005(1):13-8.
- [17] Bolton-Maggs PH, Stevens RF, Dodd NJ, Lamont G, Tittensor P, King MJ, General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis *British journal of haematology*. 2004 Aug;126(4):455-74.
- [18] Knief C. Analysis of plant-microbe interactions in the era of next generation sequencing technologies. *Frontiers in plant science*. 2014 May 21;5:216.
- [19] Han JY, Lee IG. Genetic tests by next-generation sequencing in children with developmental delay and/or intellectual disability. *Clinical and experimental pediatrics*. 2020 Jun;63(6):195.





# شرکت دانش بنیان کیمیازیم

تولید کننده نسل جدید افزودنی‌ها

هر آنچه برای **بهبود عملکرد و کاهش هزینه‌های پرورش** نیاز دارید:

## خانواده مخمر **Zy-MOS**

مقابله با اثرات تنش گرمایی و اسیدوز در گاوهای شیری

## خانواده پری بیوتیک **NutriYeast** و **KimiaMOS**

تقویت سیستم ایمنی و افزایش اثربخشی واکسیناسیون

## محافظ سیلاژ و خوراک **FreshCid**

ممافا پر قدرت در مقابل کپک زدگی و تخمیر نامطلوب

## خانواده توکسین بایندر **Actisorb**

جذب موثر سموم قارچی و حمایت از عملکرد کبد

## مولتی آنزیم و فیتاز **ScinoZyme**

افزایش هضم و جذب مواد مغذی

## اسیدیفایر **ScinoCid**

کاهش آلودگی خوراک و بهبود عملکرد

## پری بیوتیک زنبور عسل **Nutri-Bee**

تقویت کلنی و کاهش مصرف آنتی بیوتیک



**KimiaZyme**

Functional Feed for Better Food

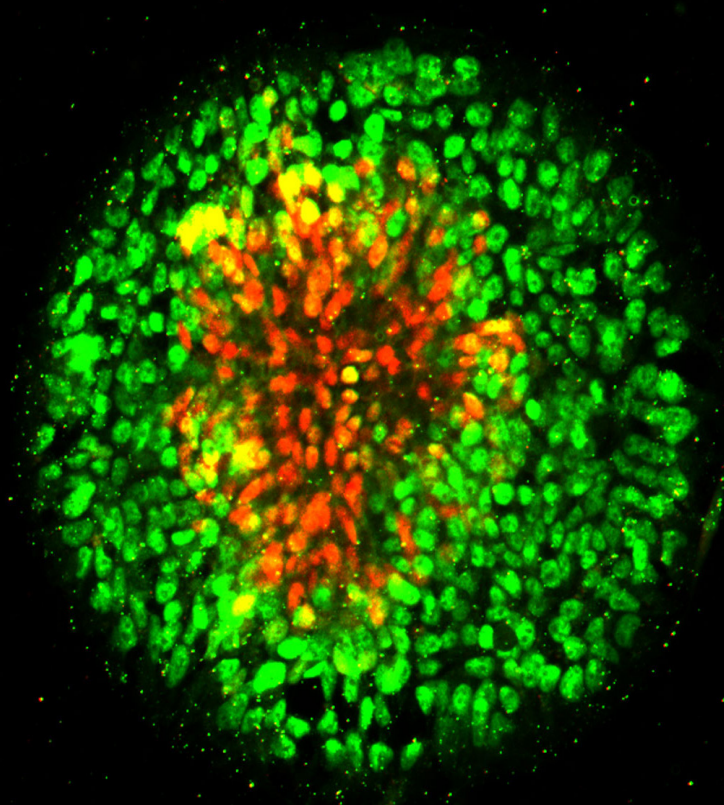
تلفن: ۰۲۱-۴۶۰۵۳۰۱۶

وبسایت: [www.kimiazyme.com](http://www.kimiazyme.com)

پست الکترونیک: [info@kimiazyme.com](mailto:info@kimiazyme.com)



# زیست‌نوین



مفهوم جدیدی که با گسترش روزافزون علم پزشکی و دانش زیست‌شناسی ایجاد گردید، "پزشکی بازساختی" یا "Regenerative Medicine" است که به عنوان پزشکی آینده از آن یاد می‌شود. کمتر از ۲۰ سال است که مفهوم پزشکی بازساختی وارد حیطه پزشکی شده و به یکی از حوزه‌های مورد علاقه دانشگاه‌ها، مراکز پژوهشی و شرکت‌های بیوتکنولوژی و دارویی تبدیل شده است. پزشکی بازساختی به دنبال یافتن شیوه‌های نوین پیشگیری، تشخیص و درمان بیماری‌هاست تا بتوان از پزشکی سنتی که حول محور تشخیص و درمان با داروهای شیمیایی و تا حدی بیوتکنولوژیکی کار می‌کند به سمت پزشکی فرد محور و حتی پزشکی دقیق حرکت نمود که بدین منظور فرآورده‌ها و داروهای بیولوژیک نقش حائز اهمیتی ایفا خواهند کرد. تصویر فوق توسط Xufeng Xue در آزمایشگاه مجتمع بیوسستم و بیومکانیک، دانشگاه میشیگان تهیه شده است. کلنی دیسکی شکل سلولی است که در آن سلول‌های بیرونی صفحه عصبی با برچسب‌های فلورسنت قرمز مشخص می‌شوند، در حالی که سلول‌های مرزی صفحه عصبی با رنگ سبز مشخص می‌شوند. این مطالعه نشان می‌دهد که سلول‌های بنیادی جنینی انسان بر اساس سیگنال‌های فیزیکی که هنگام تمایز دریافت می‌کنند، به سلول‌های صفحه عصبی یا سلول‌های مرزی صفحه عصبی تمایز می‌یابند.

