علوم نانو

کاربردهایی در
نانوبیوتکنولوژی و نانوبیولوژی

مترجم: دکتر مهدی محمدزاده
عضو هیات علمی دانشگاه ارومیه

ویراستار علمی: دکتر مهدی ایمانی
عضو هیات علمی دانشگاه ارومیه

ویراستار ادبی: دکتر کرمعلی قدمیاری
عضو هیات علمی دانشگاه ارومیه

انتشارات دانشگاه ارومیه
سال ۹۳

بوئاسیو ، پاتریک.

علوم نانو: کاربردهایی در نانوبیوتکنولوژی و نانوبیولوژی / تالیف پاتریک بوئاسیو و فیلیپ اودی و مارسل لامانی، ترجمه مهدی محمدزاده، ارومیه : دانشگاه ارومیه ، ۱۳۹۳

۲۲۰ص. : مصور، جدول ، نمودار. - (انتشارات دانشگاه ارومیه: ۱۶۷)

شابک : ۹-۵۶-۶۶۴۸-۶۰۰-۹۷۸

۱- نانوتکنولوژی . ۲. تکنولوژی زیستی. الف- اودی ، فیلیپ ، ویراستار همکار. ب.

. محمدزاده، مهدی ج- فروست.

کتابخانه ملی ۳۶۸۸۴۰۸م TP،۲۴۸/۲۵، /ع۸، ۱۳۹۳

---------- دانشگاه ارومیه ----------

عنوان: علوم نانو: کاربردهایی در نانوبیوتکنولوژی و نانوبیولوژی

ترجمه : مهدی محمدزاده

ناشر: دانشگاه ارومیه

سال نشر: ۱۳۹۳

سری انتشارات: ۱۶۷

شمارگان: ۱۰۰۰

شابک:۹-۵۶-۶۵۴۴-۹۶۴-۹۷۸

فهرست مطالب

پیشگفتار.....۵

فصل ۱ مواد زیست‌یکپارچه‌شونده.....۷

۱-۱ مهندسی بافت و سلول ۸

۱-۲ تغییر سطوح ماده ۱۰

۱-۲-۱ استفاده از نانوذرات برای انتقال اجزای فعال ۱۰

۱-۲-۲ فعال‌سازی سطوح زیست‌ماده در مقیاس‌های بالا.....۱۳

۱-۲-۳ ارتباط نانوتوپوشیمی تحت کنترل و نانودومین‌ها**Error! Bookmark not defined.**

۱-۳کاربردهای مواد زیست‌یکپارچه‌شونده**Error! Bookmark not defined.**

۱-۳-۱ کاربردها برای بافت استخوان**Error! Bookmark not defined.**

۱-۳-۲ کاربرد در سیستم عروقی ... **Error! Bookmark not defined.**

۱-۴ ارزیابی محصولات مهندسی بافت در بدن موجود زنده**Error! Bookmark not defined.**

۱-۴-۱ مدل‌های جانوری ..... **Error! Bookmark not defined.**

۲-۴-۱ کدام مدل حیوانی برای کدام کاربرد؟**Error! Bookmark not defined.**
۳-۴-۱ روش‌های استاندارد برای ارزیابی محصولات مهندسی بافت در بدن موجود زنده **Error! Bookmark not defined.**
۵-۱ روش‌های تحقیقی مربوط به مهندسی بافت**Error! Bookmark not defined.**
فصل ۲ وکتورهای ویروسی برای انتقال ژن در بدن موجود زنده.Error! Bookmark not defined.
۱-۲ مقدمه ..... **Error! Bookmark not defined.**
۱-۱-۲ انتقال ژن به صورت In Vivo**Error! Bookmark not defined.**
۲-۱-۲ وکتورهای ویروسی..... **Error! Bookmark not defined.**
۲-۲ انواع اصلی وکتورهای ویروسی **Error! Bookmark not defined.**
۱-۲-۲ وکتورهای رتروویروسی و لنتی ویروسی**Error! Bookmark not defined.**
۲-۲-۲ وکتورهای آدنوویروسی ..... **Error! Bookmark not defined.**
۳-۲ وکتورهای همراه آدنو (آدنو-اسوشیتد وکتورها)**Error! Bookmark not defined.**
۱-۳-۲ ژن درمانی ..... **Error! Bookmark not defined.**
۲-۳-۲ مدل‌های حیوانی برای بیماری‌زایی‌های انسانی**Error! Bookmark not defined.**
۴-۲ کنترل و تصویرسازی بیان عامل تراریختی**Error! Bookmark not defined.**
۱-۴-۲ کنترل بیان عامل تراریخت شده**Error! Bookmark not defined.**
۲-۴-۲ تصویرسازی بیان عامل تراریختی**Error! Bookmark not defined.**
۵-۲ چشم اندازها ..... **Error! Bookmark not defined.**
فصل ۳ کاربردهای دارویی حاملین نانوذره.Error! Bookmark not defined.
۱-۳ مقدمه‌ای بر انتقال دارو در داروشناسی**Error! Bookmark not defined.**
۲-۳ حامل‌های نانوذره..... **Error! Bookmark not defined.**
۱-۲-۳ حامل‌های نانوذره اصلی .... **Error! Bookmark not defined.**
۲-۲-۳ ویژگی‌های حامل ..... **Error! Bookmark not defined.**
۳-۳ توسعه حامل‌ها برای کاربردهای دارویی**Error! Bookmark not defined.**
۱-۳-۳ لیپوزوم‌های حساس به دما و حساس به pH (فوزوژنیک)**Error! Bookmark not defined.**
۲-۳-۳ تغییر سطح حامل..... **Error! Bookmark not defined.**
۴-۳ کاربردهای حامل‌ها..... **Error! Bookmark not defined.**
۱-۴-۳ انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی پزشکی**Error! Bookmark not defined.**
۲-۴-۳ چشم پزشکی..... **Error! Bookmark not defined.**
۳-۴-۳ بیماری‌های مسری..... **Error! Bookmark not defined.**
۴-۴-۳ سرطان‌شناسی ..... **Error! Bookmark not defined.**

۵-۳ نتیجه‌گیری ..... Error! Bookmark not defined.
فصل ۴ نانوذرات دارای قابلیت فعال‌شدن برای درمان سرطان: نانوبیوتیکس Error! Bookmark not defined.
۴-۱ مقدمه ..... Error! Bookmark not defined.
۴-۲ نانوداروها ..... Error! Bookmark not defined.
۴-۳ خانواده‌های مختلف نانوذرات.. Error! Bookmark not defined.
۴-۴ مکانیسم عمل نانودارو ..... Error! Bookmark not defined.
۴-۴-۱ نانومگ ..... Error! Bookmark not defined.
۴-۴-۲ نانو PDT ..... Error! Bookmark not defined.
۴-۴-۳ نانو اشعه‌ی ایکس ..... Error! Bookmark not defined.
۴-۴-۴ نانو (U) سونیک ..... Error! Bookmark not defined.
۴-۵ سنتز ذرات نانومگ..... Error! Bookmark not defined.
۴-۵-۱ ایجاد پوشش بر روی ذرات $Fe_۲O_۳$ با استفاده از $SiO_۲$ Error! Bookmark not defined.
۴-۵-۲ افزودن فاصله‌انداز ..... Error! Bookmark not defined.
۴-۵-۳ افزودن لیگاند..... Error! Bookmark not defined.
۴-۶ مزایای خانواده‌های نانودارویی Error! Bookmark not defined.
۴-۶-۱ نانومگ ..... Error! Bookmark not defined.
۴-۶-۲ نانوPDT..... Error! Bookmark not defined.
۴-۶-۳ نانو اشعه‌ی ایکس ..... Error! Bookmark not defined.
۴-۶-۴ نانو (U) سونیک ..... Error! Bookmark not defined.
۴-۷ نتایج (نانومگ) ..... Error! Bookmark not defined.
۴-۷-۱ آزمایش‌های در محیط آزمایشگاهی Error! Bookmark not defined.
۴-۷-۲ آزمایش‌های در محیط In Vivo Error! Bookmark not defined.
۴-۸ نتیجه‌گیری ..... Error! Bookmark not defined.
فصل ۵ بسته‌های پزشکی، اجتماعی، اقتصادی نانوبیوتکنولوژی Error! Bookmark not defined.
۵-۱ از کاربردهای کنونی تا کاربردهای آینده Error! Bookmark not defined.
۵-۱-۱ تشخیص و درمان ..... Error! Bookmark not defined.
۵-۱-۲ لوازم آرایشی..... Error! Bookmark not defined.
۵-۱-۳ کیفیت محصول و قابلیت ردیابی Error! Bookmark not defined.
۵-۱-۴ پیش‌گیری خطر و زیست محیطی(مترجم: پیش‌گیری از خطر آلاینده‌های زیست محیطی) Error! Bookmark not defined.

۵-۲ از نقش آفرینان انفرادی تا کلاسترها**Error! Bookmark not defined.**
۵-۲-۱ نقش آفرینان مختلف در گوشه کنار دنیا و جایگاه فرانسه**Error! Bookmark not defined.**
۵-۲-۲ خوشه‌ها و دیگر قطب‌های ایجاد رقابت**Error! Bookmark not defined.**
۵-۳ از سرمایه‌گذاری تا صنعتی شدن**Error! Bookmark not defined.**
۵-۳-۱ حق انحصاری اختراع ..... **Error! Bookmark not defined.**
۵-۳-۲ تأمین بودجه در فعالیت‌های نانوبیوتکنولوژی**Error! Bookmark not defined.**
۵-۳-۳ بازارها: بین خیال و واقعیت **Error! Bookmark not defined.**
۵-۴ از خطرها تا احتیاط‌ها ..... **Error! Bookmark not defined.**
۵-۴-۱ خطرهای جدید و ملاحظات اخلاقی**Error! Bookmark not defined.**
۵-۴-۲ علمی تخیلی یا واقعیت آینده؟**Error! Bookmark not defined.**
۵-۴-۳ تصویربرداری و ارتباطات ... **Error! Bookmark not defined.**
۵-۴-۴ همگرایی علوم نانو و علوم زیستی**Error! Bookmark not defined.**
۵-۵ ظهور نانوپزشکی ..... **Error! Bookmark not defined.**

پیشگفتار

کتاب علوم نانو (Nanoscience) تألیف P. Boisseau , P. Houdy, M. Lahmani از انتشارات موسسه-ی Springer در سال ۲۰۱۰ (آخرین چاپ) در زمینه‌ی نانوبیوتکنولوژی و نانوبیولوژی (با ۶۲۸ شکل و ۴۰ جدول) شامل ۲۶ فصل با سه بخش که بخش اول کلیاتی در مورد نانوبیوتکنولوژی، بخش دوم روش‌های نانوبیوتکنولوژی و بخش سوم کاربردهای نانوبیوتکنولوژی می‌باشد. مطالب این کتاب با سرفصل‌های ارائه شده توسط وزارت علوم، تحقیقات و فناوری و وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی همخوانی داشته، حاوی مطالب

اساسی و ضروری نانوبیوتکنولوژی پایه و پزشکی می‌باشد، لذا این مجموعه علاوه بر دانشجویان دوره‌های تحصیلات تکمیلی و داوطلبان آزمون کارشناسی ارشد و دکتری تخصصی (Ph.D) رشته‌ی نانوبیوتکنولوژی پایه و پزشکی، جهت تمامی دانش‌پژوهان و دانشجویان رشته‌های پزشکی، دندانپزشکی، داروسازی، علوم آزمایشگاهی، زیست‌شناسی، پرستاری و مامایی، علوم تغذیه، توانبخشی، فن‌آوری‌های نوین پزشکی و سایر رشته‌های مرتبط بسیار مناسب است.

خداوند را سپاسگزارم که توفیق ترجمه‌ی ۵ فصل (از فصل ۲۲ تا فصل ۲۶) این اثر را یافتم. در ضمن لازم می‌دانم از حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه، ریاست محترم و معاونت پژوهشی دانشکده علوم، داوران علمی، ویراستاران علمی و ادبی که امکان نشر این اثر را فراهم نموده‌اند، تشکر نمایم.

امید است با مطالعه این کتاب درک صحیحی از کاربردهای گسترده‌ی علوم نانو در زمینه‌ی نانوبیوتکنولوژی و نانوبیولوژی حاصل شود و روزی شما خواننده‌ی عزیز سهمی در پیشبرد این علم داشته باشید. امیدوارم مانند همیشه از راهنمایی خوانندگان محترم بهره‌مند گردم و بتوانم در ویرایش‌های بعدی، پیشنهادها و نظرات سازنده‌ی صاحب‌نظران را اعمال نمایم. در پایان، امیدوارم فرصت و توفیق ترجمه‌ی بخش‌های دیگر این اثر در آینده‌ی نزدیک حاصل شود، در ضمن برای همه‌ی دانش‌پژوهان در تمامی عرصه‌های علم و زندگی از خداوند طلب توفیق روزافزون می‌نمایم.

مترجم

عضو هیئت علمی دانشگاه ارومیه

آذر ماه ۱۳۹۳

فصل ۱

مواد زیست‌یکپارچه‌شونده

Biointegrating Materials

۱-۱ مهندسی بافت و سلول

افزایش چشم‌گیر طول عمر انسان نیاز روزافزون به جایگزینی اندام‌ها را نشان می‌دهد. علی‌رغم موفقیت قابل توجه در روش‌های متداول پیوند عضو (مرتبط با گسترش داروهای ضد رد پیوند و بهبود کنترل در تجویز آن‌ها) این روش‌ها دارای نقص‌هایی است. اول این‌که تعداد ناکافی از اندام‌ها برای جایگزینی در دسترس است. تعداد افراد داوطلب و متقاضی پیوند افزایش یافته است و مخالفت با اهدای عضو نیز درحال افزایش است. همچنین در سال‌های اخیر روشن شده است که پیوند عضو در برگیرندهٔ خطر بالایی برای انتقال عوامل بیماری‌زا می‌باشد. سرانجام مشکل اصلی نیاز به درمان مداوم با داروهای مهارکنندهٔ ایمنی است. به همین دلایل دانشمندان و پزشکان مدت‌ها است که درجستجوی راه‌های متفاوتی برای پیوند اندام‌های انسانی هستند.

براساس تعریفی که در سال ۱۹۸۶ در چستر[۱] و در کنفرانسی تحت نظارت انجمن اروپایی زیست‌مواد ارائه شد، این زیست‌مواد ترکیباتی غیرزنده هستند که در یک وسیلهٔ پزشکی به منظور میان‌کنش با سیستم‌های بیولوژیک استفاده می‌شود و بنابراین در دستگاه‌های تشخیصی یا جایگزینی یک اندام یا بافت نقش دارند یا در طراحی ابزاری به کار می‌روند که در پیوند یا کمک‌های عملکردی به اندام‌ها استفاده می‌شوند.

این زیست‌مواد در طیف گسترده‌ای از محصولات، از تجهیزات تک کاربرد در پزشکی تا کاشت دائمی پروتزها نقش دارند. بخش مواد زیستی شامل ۴۰۰۰ محصول متفاوتی است که اغلب حاصل مواد و روش‌هایی هستند که به منظور اهداف دیگر گسترش یافته‌اند و لازم به ذکر است که تعداد کمی از این مواد از تکنولوژی‌های اختصاصی برای کاربردهای زیست‌پزشکی تولید شده‌اند (۱). ویژگی مشترک تمامی این مواد زیست‌سازگاری آن-ها است، ولی دخالت چند پارامتر در تعیین زیست‌سازگاری، اندازه‌گیری و ارزیابی هدف‌دار این ویژگی‌ها را دشوار ساخته است.

هنگامی که زیست‌مواد قابل پیوند بکار برده می‌شوند، سطح زیست سازگاری مورد نیاز آن‌ها براساس نوع وسیله متغیر است. پارامترهای مربوطه شامل مدت زمان کلی این مواد در تماس با اندام بیمار است و جایگاه آناتومیک و سطح مورد تماس با بافت بیولوژیک می‌باشد. زیست‌سازگاری یک عضو جایگزین در حدی است که توسط بافت میزبان پذیرفته شود و در واقع بعداً با آن تلفیق و یکپارچه گردد و از این‌رو کلمهٔ "زیست‌یکپارچه-شونده"[۲] که معمولاً به کار می‌رود، به نتیجهٔ ایده‌آلی اشاره دارد که تعداد کمی (حتی هیچ‌یک) از زیست‌مواد سنتزی قابلیت دست‌یابی به آن را ندارند.

واضح است که نتایج مورد مشاهده ناشی از گسترش واکنش التهابی حاصل از پیوند و یا به علت رفتار سلول-های بافت اطراف اندام پیوندی می‌باشد. مواد باید دارای ویژگی‌های ساختاری مناسب و در نتیجه خواص سطحی

---

[۱]- Chester

[۲] Biointegration

و عملکردی ایده‌ال باشد تا میان‌کنش‌های مثبت مطمئن بین بافت‌های بدن و این مواد تضمین شود. براساس نوع ماده، ساختار و ویژگی‌های فیزیکی سطح و میکرومورفولوژی آن، سلول‌ها قابلیت اتصال، انتشار، مهاجرت، تکثیر، سنتز و ترشح ترکیبات مربوط به یک ماتریکس خارج سلولی جدید را خواهند داشت تا در ساخت یک بافت جدیدی دخیل باشند که عضو پیوندی به طور کامل با آن یکی گردد. این یکپارچه‌سازی ممکن است که با تحلیل عضو ایمپلنتی همراه شود.

با هدف ارائه مواد مناسب برای یکی شدن با بافت‌های میزبان، ایدهٔ مهندسی بافت بر این اساس است که اجزای مصنوعی دارای منشأ طبیعی یا سنتزی (از یک یا چند زیست‌ماده عملکردی‌شده فعال ساخته شده باشند) هستند و یک جزء سلولی یا بافتی مربوط به منشأ اتولوگ (یک یا چند نوع سلول)، برای شرکت در تشکیل بافت‌های پیوندی، یا ترمیم یا اطمینان از عملکرد یک اندام، به پیوند مناسب‌تر نیازمند هستند. در حقیقت این شاخه‌های جدید تحقیقاتی و پیشرفته در بیوتکنولوژی، رشته‌های مختلف پزشکی و زیست‌شناسی، از جمله زیست‌شناسی سلولی و زیست‌شناسی مولکولی، علوم مواد و مهندسی مواد را تلفیق کرده تا بتواند بافت-های بیمار یا آسیب دیده را بازتولید یا جایگزین نماید. مهندسی بافت شاخه‌ای از علوم با رشد سریع و بین‌رشته-ای است که تلفیقی از رشته‌های علوم زیستی و مهندسی و برمبنای کاربرد شبیه‌سازی و تقلید زیستی است. بنابراین آنچه بر پیشرفت متخصصین در بیولوژی سلولی و نمو (امکان تمایز کشت‌های سلولی) اثر دارد، در پیشرفت متخصصین در رشته زیست‌مواد و مهندسی فرآیند نیز نقش دارد. پس از اینکه انتخاب حامی و پایه و انتخاب و پیوند مواد سلولی تثبیت شد، گسترش استراتژی‌های این‌چنینی باید به انواع جدیدی از محصولات، در کنار داروها، وسایل پزشکی و پیوندهای بافت و اندام‌هایی منجر شود (آن‌هایی که محدودیت‌ها و خطراتشان به خوبی درک شده است) که پزشکان و جراحان را قادر خواهد ساخت تا با کاربرد آن‌ها روی بیماران در بهبود زندگی آن‌ها یاری رسانند.

مهندسی بافت بی‌شک نسل جدیدی از زیست‌مواد و مواد قابل ایمپلنت را ارائه می‌کند. درمان بیماری‌ها یا آسیب‌های پوست، غضروف، استخوان، دریچه‌های قلبی و رگ‌های عروقی از کاربردهای مورد انتظار در حوزه پزشکی بازتولیدی[۳] است. با درنظر گرفتن این، مهندسی بافت دارای سه هدف زیر است:

- گسترش و توسعهٔ بازیابی بافت‌ها یا فرآیندهای ترمیم، به دنبال القا از طریق سلول‌های اختصاصی یا فاکتورهای فعال از نظر زیستی و مناسب (روش سلول درمانی). لازم به ذکر است که این فاکتورها قابلیت به کارگیری با روشی خود کنترل شونده را از طریق مواد هوشمند یا سلول‌هایی دارا هستند که لزوماً در بازسازی بافت نقشی ندارند.
- خلق و تولید طرح اولیه و آزمایشگاهی از اندام یا اجزای بافتی (برای پیوند)، در ترکیب با یک چارچوب بافتی و سلول‌ها (معمولاً دارای منشأ اتولوگ).

[۳] regenerative medicine

- تولید و خلق معادل‌های مصنوعی زیستی از اندام‌ها و بافت‌هایی که به منظور استفاده در مدل‌های مطالعاتی مرتبط با صنایع داروسازی یا آرایشی طراحی شده‌اند.

دو پروژه اصلی برای گرفتن سلول‌ها به منظور شناسایی زیست‌مواد در مقیاس‌های مولکولی وجود دارد. اولین پروژه به زیست‌مواد فعالیت زیستی اعطا می‌کند، خصوصیتی که به مولکول‌های به کار رفتهٔ محلول و فعال از نظر زیستی نظیر فاکتورهای رشد، آنتی‌بادی‌ها و مانند آن در سوبستراها مربوط می‌باشد تا سرانجام آزادسازی نهایی این مولکول‌ها باعث القا و تعدیل شکل‌گیری بافت جدید گردد. پروژهٔ دیگر شرکت پیش‌سازهای پپتیدی چسبنده در زیست‌مواد از طریق تغییرات شیمیایی یا فیزیکی در حین بهبودهای مرکز یا سطح این مواد است(۲).

۲-۱ تغییر سطوح ماده

۱-۲-۱ استفاده از نانوذرات برای انتقال اجزای فعال

هدف کلی این است تا ابزاری قابل پیوند و دارای قابلیت مقابله با پیشرفت و گسترش عفونت‌ها و یا فرآیندهای التهابی بعد از پیوند آن‌ها تهیه گردد. امروزه، به منظور کاهش این اثرات، معمولاً داروهایی برای تمام اندام‌ها تجویز می‌شود یا آنتی‌بیوتیک‌ها به صورت موضعی با جراحی استخوان تجویز می‌گردد:

- هنگامی که یک دارو به صورت عمومی برای کل بدن تجویز می‌گردد، باید دوز تجویزی به اندازه کافی بالا باشد تا این دارو بین اندام‌ها توزیع شده، غلظت آن در جایگاه مورد هدف نظیر محل دارای عفونت، التهاب یا فرآیند نئوپلاستیک بیش از آستانهٔ کارایی باشد ولی بیمار را در معرض اثرات جانبی قرار ندهد. مواد تجویز شده به صورت خوراکی، اغلب دارای نیمه‌عمر بیش از حد کوتاهی هستند تا این اثر موضعی مورد نظر را فراهم کنند و یا خطر بالای سمیت به وجود آید.
- از سال ۱۹۷۰، چسبی از آنتی‌بیوتیک‌ها در جراحی پروتز مفاصل استفاده شده است. ده سال پس از معرفی آن‌ها (۳)، مطالعه‌ای در سوئد نشان داد که در ۱۶۸۸ بیمار با پیوند کامل، تنها چسب‌های محتوی جنتامایسین دارای اثر کافی در ممانعت از پس زدن زیستی بودند.

چسب آغشته به آنتی‌بیوتیک‌ها به طور گسترده‌ای در اروپا استفاده شده است (۴). در فرانسه، دو فرآورده با استفاده از جنتامایسین یا مجموعی از اریترومایسین و کولیمایسین به صورت تجاری در آمده است. همچنین یک چسب آنتی‌بیوتیکی قابل تولید با وانکومایسین قابلیت به کارگیری در شرایط غیراستاندارد را داراست. عامل محدودکننده با این روش آزادسازی غیرکنترل شده (از نظر غلظت و مدت زمان) به اجزای فعال مربوط است. برای کاهش این مشکلات، سیستم‌های انتقال دارو (DDS)[۴] گسترش یافته‌اند. برمبنای این ایده، مواد فعال از

[۴] drug delivery systems

نظر دارویی به صورت درجا[۵] در یک سرعت پایدار و به مدت‌های طولانی و درمقادیر کافی بدون اثرات سمی انتقال می‌یابند.

روش‌ها و محصولات موجود تأمین‌کنندهٔ این نیازها چه محدودیت‌هایی دارند؟

- هیچ کنترلی در ارتباط با سرعت آزادسازی اجزای فعال وجود ندارد، زیرا راهی نیست که در تنظیم سرعت آزادسازی قابل استفاده باشد و از این‌رو عملکرد آن طی برخی دوره‌های از پیش تعیین شده تداوم دارد.
- به علت به دام افتادن برخی از اجزای فعال در عمق چسب، آزادسازی آن‌ها رخ نمی‌دهد.

پلیمرهای حساس به محرک با فعالیت‌های واکنشی که از طریق احاطه شدن یا جذب اجزای فعال به طور مستقیم در میان مواد یا درون دانه‌ها به دست می‌آیند و خودشان در این مواد تلفیق می‌شوند، هم - اکنون تشریح شده‌اند (۶، ۵). هر چند، آزادسازی کنترل شده اجزای فعال با جذب سطحی میسر نمی‌گردد. در ارتباط با احاطه‌سازی[۶]، اگرچه این فرآیند امکان آزادسازی کنترل شود اجزای فعال را فراهم می‌سازد ولی برای کاربرد طولانی و یا حالاتی که مواد در معرض فشار بالایی هستند، نظیر جریان، اصطکاک و غیره مناسب نیست.

به منظور انتقال موضعی مؤثر داروها در انسان، چالش‌های اصلی عبارتند از: ۱) انتخاب اجزای فعال ۲) ارزیابی دوزها در کل بدن جانوران که قبلاً تأثیر موضعی آن‌ها اثبات شده است. ۳) شناسایی حامل‌های دارای زیست‌سازگاری که قابلیت انتقال این اجزای فعال را داشته باشند.

مثالی با جزئیات: طراحی و آماده‌سازی سطوح برای انتقال کنترل‌شده‌ی یک جزء فعال

در واقع، یک القا و کاشت باید قادر باشد تا یک جزء فعال انتخابی و دارای اتصال کووالانسی را در مدت زمانی قابل تنظیم در جایگاهی آزاد کند که زیست‌ماده پیوند شده است (شکل ۱-۱ را ببینید) (۸، ۷).

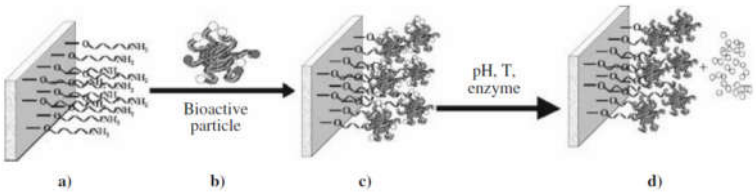
نانوذرات (شکل ۲-۱) بی‌شک محلول‌های کاملی را فراهم می‌سازد زیرا آن‌ها ناحیهٔ اختصاصی سطحی ماده را افزایش می‌دهند و غلظت‌های بالا و کافی از مولکول‌های دارای فعالیت زیستی را تضمین می‌کنند درحالی که به طور همزمان راه ساده‌ای را برای داخل کردن چندین فعالیت شیمیایی یا اجزای فعال در سطح زیست‌ماده تهیه می‌کنند (شکل ۱-۱).

نانوذرات در یک مرحله سنتز می‌گردند (۱۱-۹). این نانوذرات پلیمری عکس‌العمل نشان می‌دهند و دارای اسید، آمین، الکل، اسید کلراید و فعالیت‌های واکنشی دیگر در خارج خود هستند که به آن‌ها امکان می‌دهد تا به ناحیهٔ خاصی از سطح زیست‌ماده قبل از عملکرد خود متصل شوند (شکل ۳-۱). این ذرات به وسیلهٔ ROMP[۷]در یک محیط پراکنده (امولسیون، مینی و میکروامولسیون، پراکنده، معلق) از الوفین‌های حلقوی[۸] با ماکرومونومرهای α-ω- دارای فعالیت توسط ماهیتی قابل پلیمریزاسیون و فعالیت واکنشی (A)

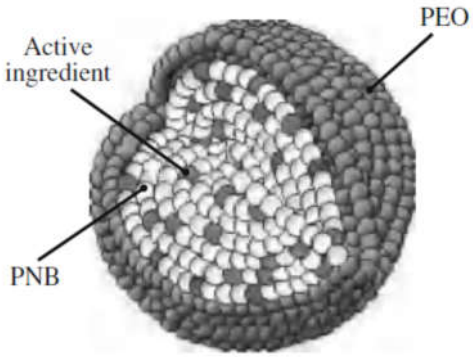
---

[۵] in situ
[۶] encapsulation
[۷]- ring-opening olefin metathesis polymerisation
[۸]- cyclic olefin

یا اجزای فعال (B) به دست می‌آیند (شکل ۳-۱ را ببینید). مونومر اصلی یک الوفین حلقوی نوربورنن[۹] است. فعالیت بالا در پلیمریزاسیون تبدیلی، تولید بالایی از پلیمرها را باعث می‌گردد. همچنین، پلی‌نوربورنن[۱۰] (PNB) یک پلیمر غیرسیتوتوکسیک بوده و در حال حاضر کاربرد آن‌ها در ساخت کاوشگرهای تراکتومی[۱۱] مورد بررسی قرار گرفته است. ماکرومونومرهای A و B اولیگومرهایی از اکسید پلی‌اتیلن (PEO) هستند. آن‌ها از یک طرف توسط واحدی از نوربورننیل[۱۲] (ترکیب انتخاب شده برای فعالیت بالا در پلیمریزاسیون تبدیلی) و از طرف دیگر به وسیلهٔ یک واکنش فعال اسیدی (A) یا جزء فعال (B) از طریق یک پیوند آمیدی قابل برش، فعال شده‌اند.



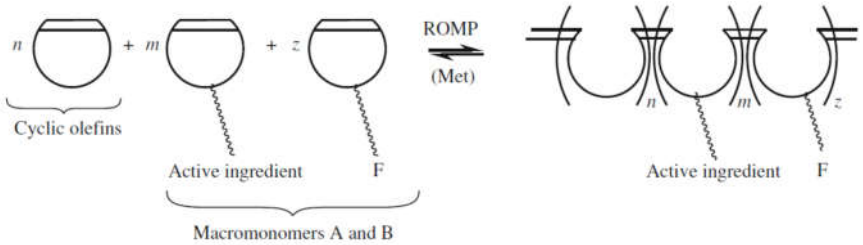
شکل۱-۱. نگاهی شماتیک از یک زیست‌ماده که برای انتقال اجزای فعال طراحی شده است. (**a**) فعال‌سازی[۱۳] یا پیوند[۱۴] زیست‌ماده. (**b**) سنتز نانوذرات عملکردی به وسیله اجزای فعال. (**c**) اتصال نانوذرات به زیست‌ماده (**d**) رهاسازی اجزای فعال.



شکل۲-۱. طرح شماتیک از ساختار مربوط به نانوذرات دارای عملکرد به وسیله یک جزء فعال.

---

[۹] norbornene
[۱۰] polynorbornene
[۱۱] tracheotomy
[۱۲] norbornenyl
[۱۳] *functionalisation*
[۱۴] *grafting*



شکل۳-۱. سنتز نانوذرات دارای دو عملکرد.

ذرات از طریق ادغام دو گروه فعال، یکی مربوط به ماده و دیگری مربوط به ذارت، به صورت کووالانسی به ماده متصل می‌شوند. مثال‌ها شامل جفت‌هایی از اسید/آمین، اسید/الکل، اسید/اسیدکلراید و غیره می‌باشد. قبل از این اتصال لازم است تا سطح ماده به منظور اتصال فعالیت‌های مورد نظر به سطح، تغییر کند. فعال‌سازی، گروه‌های شیمیایی فعالی را در سطح سوبسترا ایجاد می‌کند، همانند فعالیت‌هایی که برای اتصال کووالانسی مولکول دیگر قابل استفاده می‌باشد (بخش ۲-۲-۱)(۲۱-۱۲).

یک واکنش برش پیوند بین ذره و جزء فعال (درارتباط بین ماده و محیط فیزیولوژیک نقش دارد)، تغییری در pH یا یک تغییر موضعی در دما ممکن است شکل طبیعی از مولکول‌های فعال زیستی را به صورت کنترل-شده آزاد نماید (شکل ۱-۱ را ببینید).

۲-۲-۱ فعال‌سازی سطوح زیست‌ماده در مقیاس‌های بالا

طی چند دهه اخیر، دانشمندان علم مواد، مهندسی سطح، شیمی، فیزیک، زیست‌شناسی، بیوشیمی و پزشکی بر روی مسئله فعال‌سازی مواد با نگرشی به میان‌کنش‌های به دست آمدهٔ اختصاصی ماده- سلول کار کرده‌اند. در میان روش‌های مورد استفاده، یک گروه مربوط به فعال‌سازی بر مبنای تغییرات شیمیایی غیراختصاصی می‌باشد. این مورد زمانی است که پلاسما درحضور اتمسفرهای مختلف استفاده می‌شود و این شرایط باعث تغییراتی می‌گردد. همچنین این مورد زمانی است که سطحی با پرتوزایی الکترومغناطیسی یونیزان (اشعه‌های β یا γ) یا بمباران ذرات یونیزان (به وسیله الکترون‌ها یا یون‌ها) فعال شده است. در نتیجه کنترل و عملکرد چندگانه اغلب دشوار است. وارد کردن نقش کربوکسیلیک اسید یا آمینواسید، گروه‌های فلوردار و غیره استاندارد است و در صنعت استفاده می‌شود (۲۳،۲۲). تغییرات حاصل چسبندگی سلولی را می‌تواند بهبود بخشد و سلول‌ها یا پروتئین‌ها را براساس گروه‌های عملکردی وارد شده دفع نماید. برای مثال، یک توالی Arg-Gly-Asp (RGD) برای اتصال سلول‌ها دارای ویژگی زیستی مناسب است (۲۴)، ولی PEG میان‌کنش با پروتئین‌ها و پلاکت‌ها را کاهش می‌دهد (۲۵).

فعال‌سازی اختصاصی‌تر با استفاده از جفت‌شدن شیمیایی گروه‌های فعال زمانی قابل دستیابی است که در ابتدا به عنوان حدواسط‌هایی برای سنتز معرفی شده باشند. برای مثال، حضور کربوکسیلیک اسید یا گروه‌های آمینی اولیه با کمک به جفت شدن عواملی نظیر دی سیکلوکربودی‌ایمید یا DCC، به ترتیب به جفت شدن با

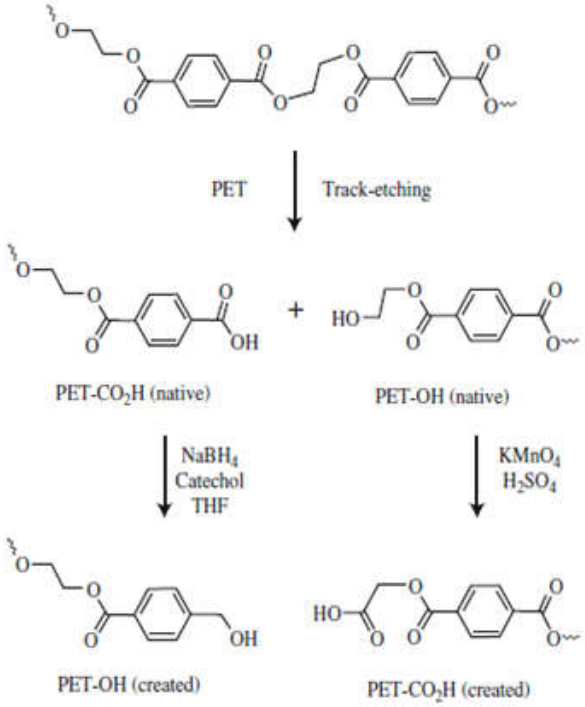
ترکیبات آمینی اولیه یا ثانویه یا کربوکسیلیک اسید منجر می‌شود. در مقالات، مثال‌های فراوانی از جفت شدن پپتیدهای دخیل (بویژه پپتیدهای دارای توالی RGD)، پروتئین‌های آنزیمی، هورمون‌های پپتیدی، آنتی‌بادی‌ها و مانند آن وجود دارد.

مثالی با جزئیات: مواد فعال‌شده با پپتیدهای RGD

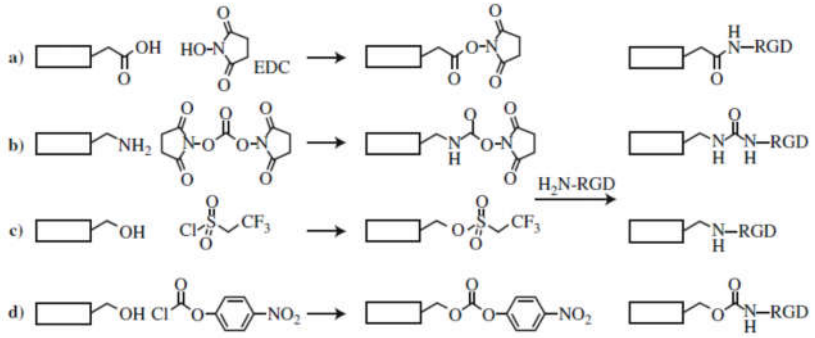
در سطح بنیادین و تجربی، طراحی اندام‌های مصنوعی هیبرید با یک سلول یا جزء بافتی و یک جزء ماتریکسی مصنوعی با منشأ طبیعی یا سنتزی مرتبط است که راهی را برای بهبود خصوصیات زیست‌یکپارچه-شونده این جایگزینی‌ها فراهم می‌سازد.

توالی Arg-Gly-Asp (RGD) مؤثرترین و پرکاربردترین توالی پپتیدی برای القای چسبندگی سلولی در سطح مواد است. از زمان کشف این‌که توالی پپتیدی در اتصال سلولی نقش دارد (۲۶)، بسیاری از دانشمندان از پپتیدهای دارای این توالی خاص در سطح زیست‌مواد استفاده کردند تا اتصال سلولی را افزایش دهند (۲۰-۱۸، ۳۱-۲۷). گیرنده‌های غشایی متعلق به ابرخانوادهٔ اینتگرین، این توالی RGD را شناسایی می‌کنند و به آن متصل می‌شوند. اینتگرین‌ها هترودیمرهایی متشکل از دو زیرواحد α و β بوده که دارای جایگاه‌های اتصالی اختصاصی در بخش خارج سلولی‌اند و فعالیت آن‌ها نیازمند حضور کلسیم می‌باشد و در شناسایی توالی حفظ شده تری پپتیدی Arg-Gly-Asp(RGD) نقش دارند. این موتیف ساختار مرکزی به لیگاندهای تمام اعضای خانواده اینتگرین‌ها مربوط است. توالی آمینواسیدی اطراف موتیف RGD در تعیین اختصاصیت هر پروتئین در ماتریکس برای یک یا چند اینتگرین نقش دارد. چسبندگی سلولی حاصل از اینتگرین‌ها شامل آبشاری از چهار رخداد است: اتصال سلولی، پخش شدن سلولی، سازماندهی اسکلت سلولی اکتینی و تشکیل ارتباطات مرکزی است.

اتصال قوی سلولی تنها زمانی ممکن است که پپتیدهای دارای RGD یک اتصال محکمی را با سطح داشته باشند. در واقع، اتصالات مرکزی تنها زمانی قابل تشکیل هستند که لیگاندها بتوانند در برابر نیروهای انقباضی سلول‌ها مقاومت کنند (۳۶-۳۴). صرفاً جذب پپتیدهای دارای RGD در سطح، فقط اتصالات سلولی بسیار ضعیفی را ایجاد می‌کند (۴۰-۳۷). همچنین، مقادیر نسبتاً زیاد از پروتئین‌ها/پپتیدها، احتمال رهاسازی ناخواستهٔ آن‌ها و یا انتشار مولکول‌های دارای فعالیت زیستی دورتر از حدفاصل کاشت بافت است که این مولکول‌های فعال زیستی مورد نیاز هستند و از نقص‌های همراه با تکنیک‌های جذب می‌باشند. در مقابل، تکنیک‌های جذب شدن می‌توانند عدم تحرک و جهت‌گیری مولکول‌های زیستی را القا نمایند. ازاین‌رو ممکن است تا پاسخ‌های فیزیولوژیک اختصاصی‌تر و سریع‌تر از طریق در معرض قرارگرفتن جایگاه‌های فعال مناسب به دست آید.



شکل ۴-۱. فعال‌سازی PET به وسیلهٔ نشاندارکردن مسیر و تیمارهای شیمیایی



شکل ۵-۱. پپتیدهای دارای RGD با گروه‌های مختلف حاضر در سطح ماده ازطریق گروه N- ترمینالی خود واکنش می‌دهند. (a) گروه‌های کربوکسیلیک از قبل با یک کربودی‌ایمید و NHS فعال می‌شود تا یک استر فعال تولید گردد. (b) گروه‌های آمیدی که از قبل با DSC فعال شده‌اند. (c) گروه‌های هیدروکسیل که از قبل برای تشکیل تریسیلات‌ها فعال شده‌اند. (c) گروه‌های هیدروکسیل که از قبل برای تشکیل p-نیتروفنیل کربونات فعال شده‌اند.