



دانشگاه سوادکوه

کاربرد نانوکربنها در پزشکی

دکتر مریم سوری

امروز کتابخوانی و علم‌آموزی نه تنها یک وظیفه‌ی ملی، که یک واجب دینی است.^۱

مقام معظم رهبری

در عصر حاضر یکی از شاخصه‌های ارزیابی رشد، توسعه و پیشرفت فرهنگی هر کشوری میزان تولید کتاب، مطالعه و کتابخوانی مردم آن مرز و بوم است. ایران اسلامی نیز از دیرباز تاکنون با داشتن تمدنی چندهزارساله و مراکز متعدد علمی، فرهنگی، کتابخانه‌های معتبر، علما و دانشمندان بزرگ با آثار ارزشمند تاریخی، سرآمد دولت‌ها و ملت‌های دیگر بوده و در عرصه فرهنگ و تمدن جهانی به‌سان خورشیدی تابناک همچنان می‌درخشد و با فرزندان نیک‌نهاد خویش هنرنمایی می‌کند. چه کسی است که در دنیا با دانشمندان فرزانه و نام‌آور ایرانی همچون ابوعلی سینا، ابوریحان بیرونی، فارابی، خوارزمی و ... همچنین شاعران برجسته‌ای نظیر فردوسی، سعدی، مولوی، حافظ و ... آشنا نباشد و در مقابل عظمت آنها سر تعظیم فرود نیاورد. تمامی این افتخارات ارزشمند، برگرفته از میزان عشق و علاقه فراوان ملت ما به فراگیری علم و دانش از طریق خواندن و مطالعه منابع و کتاب‌های گوناگون است. به شکرانه الهی، تاریخ و گذشته ما، همیشه درخشان و پر بار است. ولی اکنون در این زمینه در چه جایگاهی قرار داریم؟ آمار و ارقام ارائه‌شده از سوی مجامع و سازمان‌های فرهنگی در مورد سرانه مطالعه هر ایرانی، برایمان چندان امیدوارکننده نمی‌باشد.

کتاب، دروازه‌ای به سوی گستره دانش و معرفت است و کتاب خوب، یکی از بهترین ابزارهای کمال بشری است. همه دستاوردهای بشر در سراسر عمر جهان، تا آنجا که قابل کتابت بوده است، در میان دست‌نوشته‌هایی است که انسان‌ها پدید آورده و می‌آورند. در این مجموعه بی‌نظیر، تعالیم الهی، درس‌های پیامبران به بشر، و همچنین علوم مختلفی است که سعادت بشر بدون آگاهی از آنها امکان‌پذیر نیست. کسی که با دنیای زیبا و زندگی‌بخش کتاب ارتباط ندارد بی‌شک از مهم‌ترین دستاورد انسانی و نیز از بیشترین معارف الهی و بشری محروم است. با این دیدگاه، به‌روشنی می‌توان ارزش و مفهوم رمزی عمیق در این حقیقت تاریخی را دریافت که اولین خطاب خداوند متعال به پیامبر گرامی اسلام (ص) این است که «بخوان!» و در اولین سوره‌ای که بر آن فرستاده عظیم‌الشأن خداوند، فرود آمده، نام «قلم» به تجلیل یاد

1. <https://farsi.khamenei.ir/message-content?id=2696>

شده است: «إِقْرَأْ وَ رَبُّكَ الْأَكْرَمُ. الَّذِي عَلَّمَ بِالْقَلَمِ» در اهمیت عنصر کتاب برای تکامل جامعه انسانی، همین بس که تمامی ادیان آسمانی و رجال بزرگ تاریخ بشری، از طریق کتاب جاودانه مانده اند.

دانشگاه پیام نور با گستره جغرافیایی ایران شمول خود با هدف آموزش برای همه، همه جا و همه وقت، به عنوان دانشگاهی کتاب محور در نظام آموزش عالی کشورمان، افتخار دارد جایگاه اندیشه سازی و خردورزی بخش عظیمی از جوانان جویای علم این مرز و بوم باشد. تلاش فراوانی در ایام طولانی فعالیت این دانشگاه انجام پذیرفته تا با بهره گیری از تجربه های گرانقدر استادان و صاحب نظران برجسته کشورمان، کتاب ها و منابع آموزشی درسی شاخص و خودآموز تولید شود. در آینده هم، این مهم با هدف ارتقای سطح علمی، روزآمدی و توجه بیشتر به نیازهای مخاطبان دانشگاه پیام نور با جدیت ادامه خواهد داشت. به طور قطع استفاده از نظرات استادان، صاحب نظران و دانشجویان محترم، ما را در انجام این وظیفه مهم و خطیر یاری رسان خواهد بود. پیشاپیش از تمامی عزیزانی که با نقد، تصحیح و پیشنهادهای خود ما را در انجام این وظیفه خطیر یاری می رسانند، سپاسگزاری می نمایم. لازم است از تمامی اندیشمندانی که تاکنون دانشگاه پیام نور را منزلگاه اندیشه سازی خود دانسته و ما را در تولید کتاب و محتوای آموزشی درسی یاری نموده اند، صمیمانه قدردانی گردد. موفقیت و بهروزی تمامی دانشجویان و دانش پژوهان عزیز آرزوی همیشگی ما است.

دانشگاه پیام نور

فهرست مطالب

پیشگفتار ۱

فصل اول. نانولوله‌های کربنی ۱

مقدمه ۱

۱-۱ روش‌های تهیه نانولوله‌های کربنی ۲

۲-۱ عامل‌دار کردن نانولوله‌های کربنی ۴

۳-۱ اصلاح نانولوله‌های کربنی با مولکول‌های زیستی ۵

۴-۱ مشخصه‌یابی نانولوله‌های کربنی ۶

۵-۱ انتقال نانولوله‌های کربنی به داخل سلول ۶

۶-۱ سمیت نانولوله‌های کربنی ۹

۷-۱ کاربرد نانولوله‌های کربنی ۱۴

۱-۷-۱ کاربرد نانولوله‌های کربنی در درمان سرطان ۱۴

۲-۷-۱ کاربرد نانولوله‌های کربنی در ژن‌درمانی ۱۶

۳-۷-۱ کاربرد نانولوله‌های کربنی در تحویل واکسن ۱۷

۴-۷-۱ کاربرد نانولوله‌های کربنی در درمان ضدباکتریایی و ضد قارچی ۱۷

۵-۷-۱ کاربرد نانولوله‌های کربنی در تصویربرداری تشخیصی ۱۸

۶-۷-۱ کاربرد نانولوله‌های کربنی در درمان فوتوترمال ۱۹

۷-۷-۱ کاربرد نانولوله‌های کربنی در مهندسی بافت ۲۰

۸-۷-۱ کاربرد نانولوله‌های کربنی در حسگرهای زیستی ۲۱

۹-۷-۱ کاربرد نانولوله‌های کربنی در توسعه سیستم‌های تحویل دارو ۲۲

فصل دوم. نقاط کوانتومی کربنی ۲۵

مقدمه ۲۵

۲-۱	سنتز نقاط کوانتومی کربنی از زیست‌توده.....	۲۶
۲-۲	خواص نوری نقاط کوانتومی کربنی.....	۳۰
۲-۳	انواع نشر فلورسانس در نقاط کوانتومی کربنی.....	۳۳
۲-۴	سمیت نقاط کوانتومی کربنی.....	۳۸
۲-۵	کاربردهای نقاط کوانتومی کربنی در زیست پزشکی.....	۳۹
۲-۵-۱	کاربرد نقاط کوانتومی کربنی در تصویربرداری زیستی.....	۴۰
۲-۵-۲	کاربرد نقاط کوانتومی کربنی در فوتوتراپی.....	۴۵
۲-۵-۳	کاربرد نقاط کوانتومی کربنی در درمان فوتودینامیک (PDT).....	۴۶
۲-۵-۴	کاربرد نقاط کوانتومی کربنی در درمان فوتوترمال (PTT).....	۴۸
۲-۵-۵	کاربرد نقاط کوانتومی کربنی در تحویل دارو و ژن.....	۵۰
۲-۵-۶	کاربرد نقاط کوانتومی کربنی در ساخت حسگرهای شیمیایی و زیستی.....	۵۲

فصل سوم. فولرن..... ۵۵

مقدمه..... ۵۵

۳-۱ سنتز فولرن C₆₀..... ۵۷

۳-۲ عامل دار کردن فولرن‌ها..... ۶۰

۳-۳ فولرن‌های اندوهدرال..... ۶۲

۳-۴ سنتز فولرن‌های اندوهدرال..... ۶۲

۳-۵ نانومواد مبتنی بر فولرن..... ۶۴

۳-۶ سمیت و زیست سازگاری فولرن و مشتقات آن..... ۶۵

۳-۷ کاربرد فولرن‌ها در زیست پزشکی..... ۷۱

۳-۷-۱ فعالیت آنتی‌اکسیدانی فولرن‌ها و پاک‌سازی رادیکال‌ها توسط آن‌ها..... ۷۱

۳-۷-۲ کاربرد فولرن‌ها در درمان فتودینامیک سرطان..... ۷۲

۳-۷-۳ کاربرد فولرن‌ها در تهیه داروهای ضد آج آی وی..... ۷۵

۳-۷-۴ کاربرد فولرن‌ها در دارورسانی..... ۷۵

۳-۷-۵ کاربرد فولرن‌ها در حسگرهای زیستی..... ۷۶

۳-۷-۶ فعالیت ضد میکروبی فولرن‌ها..... ۷۷

۳-۷-۷ کاربرد فولرن‌ها به عنوان عوامل محافظت‌کننده عصبی..... ۷۸

۳-۷-۸ کاربرد فولرن‌ها به عنوان عامل کنتراست در MRI..... ۷۹

۳-۷-۹ کاربرد فولرن‌ها در لوازم آرایشی - بهداشتی..... ۸۰

۳-۷-۱۰ کاربرد فولرن‌ها به عنوان داروی ضد ویروس ابولا..... ۸۰

فصل چهارم. نانوالماس..... ۸۳

مقدمه..... ۸۳

۴-۱ سنتز نانوالماس‌ها..... ۸۴

۴-۲ خالص‌سازی نانوالماس‌ها..... ۸۷

۳-۴	تفکیک نانوالماس ها.....	۸۸
۴-۴	اصلاح سطح نانوالماس ها برای کاربردهای زیست- پزشکی.....	۹۲
۵-۴	سمیت و زیست سازگاری نانوالماس ها در شرایط برون تنی و درون تنی.....	۹۷
۶-۴	کاربرد نانوالماس ها در زیست پزشکی.....	۱۰۰
۱-۶-۴	کاربرد نانوالماس ها در انتقال ژن.....	۱۰۰
۲-۶-۴	معرف های ضد میکروبی مبتنی بر نانوالماس.....	۱۰۳
۳-۶-۴	کاربرد نانوالماس ها در ایمپلنت های استخوان و بافت.....	۱۰۵
۴-۶-۴	کاربرد نانوالماس ها در برچسب گذاری و تصویربرداری زیستی.....	۱۰۷
۵-۶-۴	کاربرد نانوالماس ها برای تحویل دارو.....	۱۱۰
۶-۶-۴	کاربرد نانوالماس ها در دفع سموم.....	۱۱۲

فصل پنجم. گرافن.....		۱۱۵
مقدمه.....		۱۱۵
۱-۵	سنتز گرافن و مشتقات آن.....	۱۱۷
۱-۱-۵	رویکردهای بالا به پایین برای سنتز گرافن و مشتقات آن.....	۱۱۷
۲-۱-۵	رویکردهای پایین به بالا برای سنتز گرافن و مشتقات آن.....	۱۱۹
۲-۵	سمیت و زیست سازگاری نانومواد مبتنی بر گرافن.....	۱۲۰
۳-۵	کاربردهای زیستی گرافن و مشتقات آن.....	۱۲۱
۱-۳-۵	کاربرد گرافن در مهندسی و بازسازی بافت قلب.....	۱۲۱
۲-۳-۵	کاربرد گرافن در بازسازی عضلات اسکلتی.....	۱۲۲
۳-۳-۵	کاربرد گرافن در بازسازی اعصاب.....	۱۲۲
۴-۳-۵	کاربرد گرافن در بازسازی استخوان.....	۱۲۳
۵-۳-۵	کاربرد گرافن در بازسازی غضروف.....	۱۲۴
۶-۳-۵	کاربرد گرافن در دندانپزشکی.....	۱۲۵
۷-۳-۵	کاربرد گرافن در دارورسانی.....	۱۲۵
۸-۳-۵	کاربرد گرافن در تحویل ژن.....	۱۲۷
۹-۳-۵	کاربرد گرافن در درمان فتودینامیک.....	۱۲۸

منابع.....	۱۳۳
------------	-----

پیشگفتار

نانوفناوری در نوآوری‌های علمی دهه‌های اخیر نقش کلیدی ایفا می‌کند. امروزه در بسیاری از حوزه‌های علمی و فنی رویکرد نانو جایگاه ویژه‌ای دارد. کاربرد نانو مواد در صنایع مختلف تحولات و پیشرفت‌های شگرفی را رقم زده است. در این میان، نانومواد کربنی به دلیل مزایای ذاتی بسیار، به‌عنوان جایگزینی برای سایر نانومواد شناخته شده‌اند. کشف اشکال جدید کربن درهای جدیدی را به روی فناوری‌های پیشرفته باز کرده است. نانوکربن‌ها امیدوارکننده‌ترین مواد آینده هستند و کاربردهای بالقوه‌ای در بسیاری زمینه‌ها به‌خصوص پزشکی دارند.

چندشکلی‌های کربن در مقیاس نانو شامل فولرن‌ها، نقاط کوانتومی کربنی، نانولوله‌های کربنی، گرافن و نانوالماس موضوع بسیاری از پژوهش‌های کاربردی در حوزه زیست پزشکی هستند. ویژگی‌های نوری و الکترونیکی قابل تنظیم نانومواد کربنی، روش‌های سنتز ساده و سهولت عامل‌دار کردن آن‌ها با لیگاندها و مولکول‌های زیستی مختلف، این نانوذرات را برای بسیاری از کاربردهای پزشکی، خصوصاً تصویربرداری زیستی، تحویل دارو، درمان بیماری‌های صعب‌العلاج و حسگرهای زیستی قابل استفاده نموده است. در سال‌های اخیر پژوهش‌های فراوانی در این حوزه‌ها انجام شده است و نتایج به‌دست آمده نویدبخش آینده‌ای روشن و موفقیت‌های بزرگ در مواجهه با بزرگ‌ترین چالش‌های زیست پزشکی است.

در این کتاب تلاش شده است ضمن بررسی ویژگی‌های هر یک از آلتروپ‌های
نوظهور کربن، شیوه‌های مختلف تهیه و انواع کاربردهای آن‌ها در حوزه‌های مرتبط با
زیست پزشکی مورد بررسی قرار گیرد.

مریم سوری

فصل اول

نانولوله‌های کربنی

مقدمه

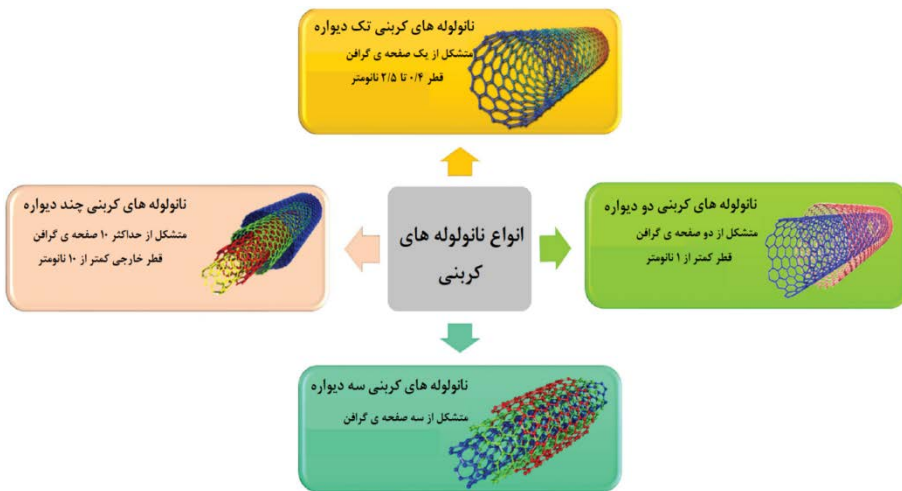
نانولوله‌های کربنی، به واسطهٔ آرایش منحصربه‌فرد اتم‌های کربن از سایر نانوکربن‌ها متمایز هستند. هیبریداسیون sp^2 اتم‌های کربن سبب پدید آمدن ساختار استوانه‌ای با طول پیوند C-C برابر با $1/42$ آنگستروم و فاصلهٔ بین‌لایه‌ای $3/4$ آنگستروم می‌شود. نانولوله‌های کربنی از دستهٔ آلوتروپ‌های سنتزی کربن هستند. این نانوذرات به‌راحتی تهیه می‌شوند و به دلیل ویژگی‌های الکتریکی، حرارتی، نوری، مکانیکی و زیستی متمایز، برای دارورسانی، تحویل ژن، تحویل واکسن و سایر کاربردهای زیست‌پزشکی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. محفظهٔ توخالی و بزرگ نانولوله‌های کربنی آن‌ها را برای تحویل دارو از طریق تشکیل کمپلکس داخلی مناسب می‌کند. آبگریزی این نانوساختارها امکان تحویل بیومولکول‌هایی مانند DNA، RNA، پروتئین و ... را افزایش می‌دهد.

به دلیل خواص نوری منحصربه‌فرد نانولوله‌های کربنی، استفاده از آن‌ها به‌همراه عامل تابین^۱، در درمان فوتودینامیک و هم‌زمان تصویربرداری فوتوآکوستیک امکان‌پذیر است. همچنین، رسانایی الکتریکی بالای این دسته از نانومواد، استفاده از آن‌ها در انواع مختلف حسگرهای زیستی (حسگرهای آنزیمی، حسگرهای ژنی، حسگرهای سرطانی، حسگرهای زیستی آلودگی هوا) را امکان‌پذیر می‌کند.

حلالیت و قابلیت پراکندگی نانولوله‌های کربنی در نانوماشین‌های آلی و آبی، نگرانی اصلی در دارورسانی است؛ زیرا تجمع نانولوله‌های کربنی بر خواص آن‌ها تأثیر

می‌گذارد. البته پراکندگی نانولوله‌ها را می‌توان با روش‌های ساده بهبود بخشید. عامل‌دار کردن نانولوله‌های کربنی باعث بهبود پراکندگی آن‌ها در محیط‌های آبی و آلی می‌شود. بسته به نیاز، عامل‌دار کردن می‌تواند به‌صورت کووالانسی (جذب شیمیایی از طریق تشکیل پیوند شیمیایی) یا غیرکووالانسی (جذب فیزیکی) انجام شود. علاوه بر این، سطح فوق‌العاده زیاد، خلوص شیمیایی و الکترون‌های آزاد π نانولوله‌های کربنی را به گزینه‌ای گریزناپذیر برای دارورسانی تبدیل می‌کند. خواص بی‌نظیر مکانیکی، الکتریکی و ساختاری، استحکام، قابلیت کشش و هدایت الکتریکی نانولوله‌های کربنی در کاربردهایی همچون سنجش زیستی، تشخیص و درمان بیماری کارگشا خواهد بود.

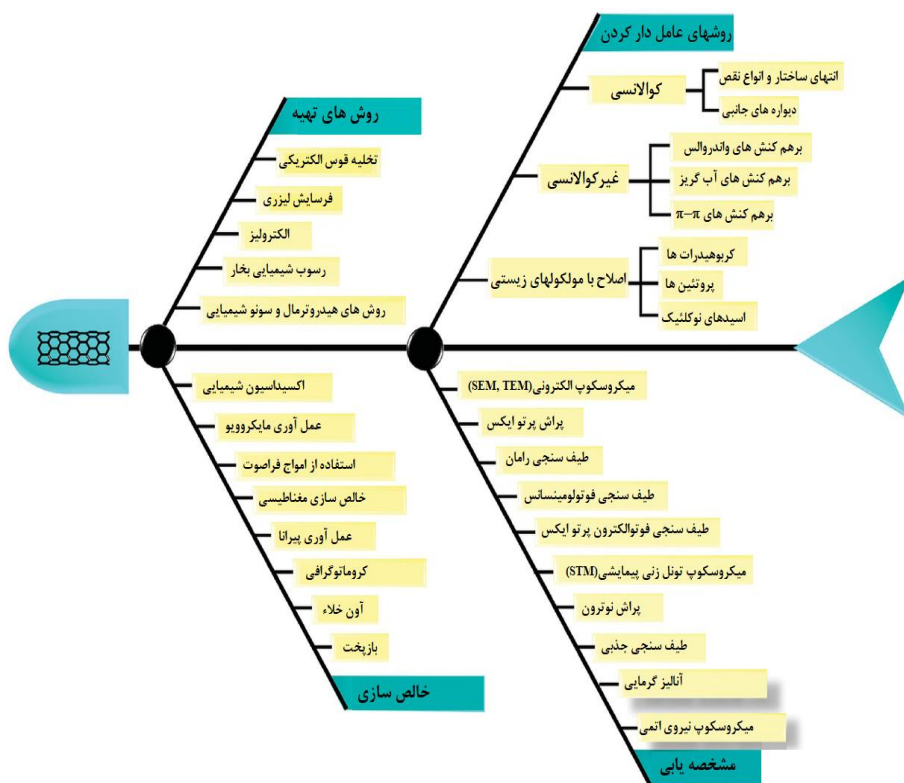
به‌طور کلی نانولوله‌های کربنی بر اساس قطر، طول و تعداد دیواره‌ها به چهار نوع تقسیم می‌شوند: نانولوله‌های کربنی تک دیواره، دو دیواره، سه دیواره و چند دیواره. اطلاعات بیشتری در خصوص ویژگی این نانوساختارها در شکل ۱-۱ نشان داده شده است.



شکل ۱-۱. انواع نانولوله‌های کربنی

۱-۱ روش‌های تهیه نانولوله‌های کربنی

خواص نانولوله‌های کربنی متأثر از شیوه فراوری آن‌هاست. تکنیک‌های مختلفی برای سنتز نانولوله‌های کربنی ابداع شده است. روش‌های سنتز، خالص‌سازی، عامل‌دار کردن و مشخصه‌یابی نانولوله‌های کربنی در نمودار استخوان ماهی ایشیکاوا (شکل ۲-۱) نشان داده شده‌اند.



شکل ۱-۲. نمودار استخوان ماهی ایشیکاوا، روش‌های سنتز، خالص‌سازی، عامل‌دار کردن و مشخصه‌یابی نانولوله‌های کربنی

پرکاربردترین روش‌های سنتز نانولوله‌های کربنی عبارت‌اند از: روش تخلیه قوس الکتریکی، فرسایش لیزری و رسوب‌دهی شیمیایی بخار.

به کمک روش تخلیه قوس الکتریکی انواع نانولوله‌های کربنی تک دیواره^۱ (SWCN) و چنددیواره^۲ (MWCN) با میزان ناچیزی نقص ساختاری سنتز می‌شوند. در این روش برای سنتز نانولوله‌های کربنی به دمای بالایی (حدود ۱۷۰۰ درجه سانتی‌گراد) نیاز است. ابتدا دو میله گرافیتی که در فاصله چند میلی‌متری قرار گرفته‌اند به منبع تغذیه متصل می‌شوند و جریان ۵۰ تا ۱۰۰ آمپری از بین الکترودها عبور می‌کند. کربن به پلاسما تبخیر می‌شود و روی کاتدی که حاوی نانولوله‌های کربنی است، رسوب

1. Single-Wall Carbon Nanotubes (SWCN)
2. Multi-Wall Carbon Nanotubes (MWCN)

می‌کند. روش تخلیه قوس، SWCN‌هایی با قطر ۰/۶ تا ۱/۴ نانومتر تولید می‌کند؛ درحالی‌که MWCN‌هایی که به این روش تولید می‌شوند قطر داخلی ۱ تا ۳ نانومتر و قطر بیرونی حدود ۱۰ نانومتر دارند.

اصول و مکانیسم روش فرسایش لیزری مشابه روش قبلی است. با این تفاوت که روش لیزری به‌جای الکتریسیته به پالس‌های لیزری شدید نیاز دارد. در این روش ماده اولیه گرافیتی با استفاده از یک لیزر پالسی تبخیر می‌شود. با تراکم شدن کربن، نانولوله‌ها روی سطوح خنک‌تر راکتور رشد می‌کنند. این روش به فرایند رسوب لیزر پالسی^۱ (PLD) نیز معروف است. این روش پیشرفته برای سنتز SWCN‌هایی با کیفیت و خلوص بالا و با اندازه‌های بین ۵ تا ۲۰ میلی‌متر و قطر ۱ تا ۲ نانومتر به‌کار می‌رود. همچنین امکان تولید MWCN‌هایی با روش فرسایش لیزری وجود دارد؛ اما این روش به دلیل استفاده از لیزر با توان بالا روش پرهزینه‌ای محسوب می‌شود.

در روش رسوب‌دهی شیمیایی بخار^۲ (CVD)، تجزیه کاتالیستی مونوکسید کربن یا هیدروکربن با استفاده از کاتالیزورهای فلزی رخ می‌دهد. در این روش، بستر و هیدروکربن‌ها (اتان، متان، بنزن، تولوئن و غیره) در کوره قرار می‌گیرد. پرتو الکترونی به‌عنوان منبع انرژی استفاده می‌شود. با تجزیه گاز، اتم کربن آزاد می‌شود و طی بازپخت حرارتی، اتم‌ها دوباره ترکیب می‌شوند و نانولوله‌های کربنی را تشکیل می‌دهند. با این روش SWCN‌هایی با قطر ۰/۶ تا ۴ نانومتر و MWCN‌هایی با قطر ۱۰ تا ۲۴۰ نانومتر تولید می‌شود. روش رسوب‌دهی شیمیایی بخار قابلیت پیاده‌سازی در مقیاس صنعتی را داراست. محصولات حاصل از این روش عموماً از خلوص قابل توجهی برخوردارند.

۱-۲ عامل‌دار کردن نانولوله‌های کربنی

کاربرد نانولوله‌های کربنی در برخی زمینه‌ها به دلیل نامحلول بودن آن‌ها در حلال‌های مختلف و پراکندگی ضعیف محدود شده است. نانولوله‌های کربنی به دلیل انرژی سطحی بالا و برهم‌کنش‌های بی‌شمار $\pi-\pi$ بین الکترون‌های داخل نانولوله در محلول‌های قطبی تجمع پیدا می‌کنند. برای بهبود عملکرد نانولوله‌های کربنی در کاربردهای مختلف عامل‌دار کردن کارساز است. با استفاده از روش‌های مکانیکی و

شیمیایی می‌توان بر تجمع نانولوله‌های کربنی غلبه کرد. روش‌های مکانیکی مانند فراصوت برای جداسازی نانولوله‌ها زمان‌بر و کم‌اثر هستند؛ بنابراین استفاده از آن‌ها محدود است؛ اما روش‌های شیمیایی ویژگی‌تر شدن یا چسبندگی و پایداری جذب نانولوله‌های کربنی را بهبود می‌بخشد.

نانولوله‌های کربنی را می‌توان به صورت کووالانسی، غیرکووالانسی یا به روش اصلاح با مولکول‌های زیستی عامل‌دار کرد.

عامل‌دار کردن کووالانسی: در روش کووالانسی، چندین راهبرد شیمیایی برای تشکیل انواع پیوندهای شیمیایی بر روی سطح نانولوله‌های کربنی چه در دیواره‌های جانبی و چه در انتهای آن به کار می‌رود و پیوند کووالانسی بین گروه‌های عاملی و اسکلت کربنی تشکیل می‌شود. هدف از این کار افزایش پراکندگی نانولوله‌های کربنی و تقویت ویژگی‌تر شونده‌گی یا چسبندگی است. عامل‌دار کردن با مواد شیمیایی شامل آمیددار کردن، اکسیداسیون، هالوژناسیون (بروماسیون، کلرزی، و فلوئوراسیون)، هیدروژناسیون، تیول‌دار کردن، افزودن رادیکال‌ها و غیره است. عامل‌دار کردن کووالانسی نانولوله‌های کربنی، باعث تغییر هیبریداسیون اتم‌های کربن به sp^3 و کاهش الکترون‌های π و انتقالات ناشی از آن‌ها می‌شود.

برهم‌کنش‌های غیرکووالانسی: روش غیرکووالانسی برای جذب درشت‌مولکول‌ها یا عامل‌دار کردن نانولوله‌های کربنی با مواد فعال سطحی دوگانه دوست، مولکول‌های زیستی و پلیمرهایی با نیروهای جذب متفاوت (مانند پیوندهای هیدروژنی، نیروهای واندروالس و نیروهای الکترواستاتیکی) استفاده شود. اگرچه این رویکرد سبب افزایش حلالیت و پراکندگی نانولوله‌های کربنی می‌شود، اما به دلیل ضعف نیروهای واندروالس، محصولات چنین برهم‌کنش‌هایی برای دارورسانی مطلوب نیستند.

۱-۳ اصلاح نانولوله‌های کربنی با مولکول‌های زیستی

مولکول‌های زیستی پتانسیل زیادی در بهبود خواص نانولوله‌های کربنی نشان داده‌اند. مولکول‌های زیستی مانند اسید نوکلئیک، پروتئین و پپتیدها برای عامل‌دار کردن نانولوله‌های کربنی با موفقیت به کار رفته‌اند. لیزین یکی از اسیدآمین‌های ضروری بدن

انسان است. این اسیدآمین به جذب یون‌های حیاتی، تولید آنزیم‌ها، آنتی‌بادی‌ها و هورمون‌ها و تقویت سیستم ایمنی نقش اساسی دارد. پژوهشگران فعالیت ضد میکروبی MWCN‌ها را به وسیله اصلاح با لیزین تحت تابش مایکروویو بهبود بخشیده‌اند. مقایسه حداقل غلظت مهاري^۱ (MIC) در این گونه‌ها نشان می‌دهد که MWCN عامل دار شده عملکرد ضد میکروبی بهتری نسبت به MWCN اولیه دارند.

۴-۱ مشخصه‌یابی نانولوله‌های کربنی

روش‌های مختلفی که مورد بحث قرار گرفت، نانولوله‌های کربنی با ریخت‌شناسی^۲، نقص‌ها و ناخالصی‌های متفاوت تولید می‌کنند. برای جلوگیری از اثر سمیت و بهبود کیفیت و فرمولاسیون واحد نانولوله‌های کربنی در کاربردهای زیست پزشکی شناسایی دقیق این نانوساختارها اهمیت زیادی دارد. روش‌های طیف‌سنجی مختلف، روش‌های پراش، تکنیک‌های حرارتی و جداسازی برای تعیین ماهیت فیزیکی و شیمیایی نانولوله‌های کربنی مورد استفاده قرار می‌گیرند. هر یک از این تکنیک‌ها اطلاعات خاصی را در مورد ساختار و خواص نانومواد به دست می‌دهد. تکنیک‌های مورد استفاده در مشخصه‌یابی نانولوله‌ها و ویژگی‌های قابل استخراج از آن‌ها در جدول ۱-۱ آمده است.

۵-۱ انتقال نانولوله‌های کربنی به داخل سلول

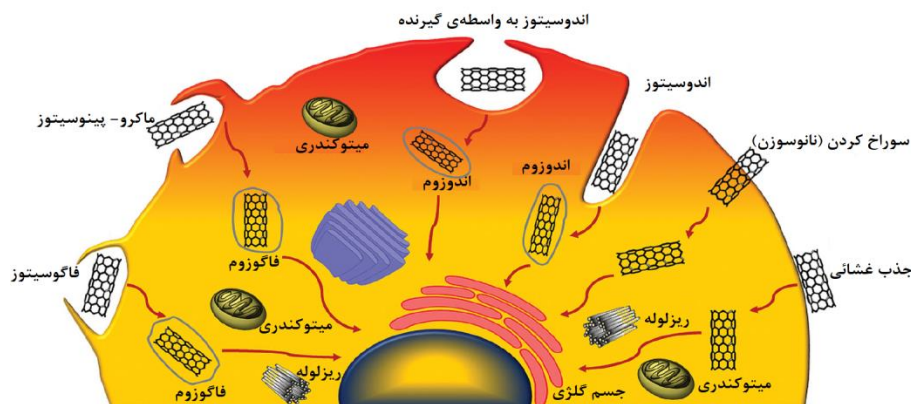
نانولوله‌های کربنی بسته به گروه‌های عاملی سطح خود و نقش آن‌ها در فرایندهای مختلف از جمله اندوسیتوز، فاگوسیتوز، پینوسیتوز و جذب غشایی به شکل‌های مختلفی وارد سلول می‌شوند (شکل ۱-۳). اندازه ذرات و توده‌ای که از طریق کلاثرین انتقال پیدا می‌کنند حدود ۲۰۰ نانومتر است. در مورد اندازه بیش از ۵۰۰ نانومتر، بسته‌های نانولوله‌های کربنی از طریق سلول‌های غیر فاگوسیتیک درونی می‌شوند. نانولوله‌هایی که اندازه آن‌ها ۳۰۰ تا ۴۰۰ نانومتر است، ممکن است از طریق جابه‌جایی سیتوپلاسمی وارد سلول شوند. سرنوشت درونی سازی به ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی مانند شیمی سطح یا نوع گروه‌های عاملی، ناخالصی‌های فلزی و مکانیسم‌هایی مانند تجمع،

1. Minimal Inhibitory Concentration (MIC)

2. Morphology

جدول ۱-۱. تکنیک‌های مشخصه یابی نانولوله‌های کربنی

ردیف	نام تکنیک	ویژگی‌های قابل تعیین
۱	میکروسکوپ نیروی اتمی ^۱ (AFM)	ساختار داخلی، قطر، تعداد و فاصله بین لایه‌ها
۲	میکروسکوپ الکترونی عبوری ^۲ (TEM)	ساختار داخلی، قطر، تعداد و فاصله بین لایه‌ها
۳	میکروسکوپ الکترونی روبشی ^۳ (SEM)	تجمع، قطر و طول
۴	پراش پرتو ایکس ^۴ (XRD)	فاصله بین لایه‌ها، ساختار بلوری و ناخالصی‌ها
۵	طیف‌سنجی رامان	موقعیت، عرض، شدت نسبی قله‌ها، ساختار الکترونیکی و خلوص
۶	طیف‌سنجی فوتولومینسانس	خواص نوری و الکترونیکی
۷	طیف‌سنجی فوتوالکترون پرتو ایکس ^۵ (XPS)	ساختار شیمیایی، گروه‌های عاملی
۸	طیف‌سنجی پراش انرژی ^۶ (EDS)	ترکیب عنصری
۹	میکروسکوپ تونل زنی پیمایشی ^۷ (STM)	ساختار اتمی
۱۰	پراش نوترون	طول پیوند و انحراف احتمالی شبکه از شش ضلعی
۱۱	آنالیز گرماسنجی حرارتی ^۸ (TGA) و گرماسنجی حرارتی دیفرانسیلی ^۹ (DTG)	پایداری حرارتی و خلوص سیستم
۱۲	طیف‌سنجی UV-vis	اندازه‌گیری خلوص نسبی
۱۳	طیف‌سنجی IR و FTIR	ناخالصی‌های باقی‌مانده پس از سنتز و گروه عاملی پس از اصلاح سطح
۱۴	طیف‌سنجی فلورسانس	ظرفیت پراکندگی، اندازه و کایرالیته
۱۵	کروماتوگرافی	تصفیه و جداسازی بر اساس اندازه



شکل ۳-۱. مکانیسم‌های متفاوت برای ورود نانولوله‌های کربنی به داخل سلول

1. Atomic Force Microscopy (AFM)
2. Transmission Electron Microscopy (TEM)
3. Scanning Electron Microscopy (SEM)
4. X-Ray Diffraction (XRD)
5. X-Ray Photoelectron Spectroscopy (XPS)
6. Energy Dispersive Spectroscopy (EDS)
7. Scanning Tunneling Microscopy (STM)
8. Thermal Gravimetric Analysis (TGA)
9. Differential Thermogravimetry (DTG)

فرایندهای سلولی، توزیع زیستی و سینتیک تخریب بستگی دارد. برهم‌کنش مواد با غشا تا حد زیادی به خواص سطحی (اندازه، ابعاد و رفتار کلئیدی) نانولوله‌های کربنی وابسته است.

اندوسیتوز یک فرایند وابسته به انرژی برای درونی‌سازی نانولوله‌های کربنی از محیط خارجی است. این فرایند در دمای پایین یا در محیط عاری از آدنوزین تری فسفات (ATP) مهار می‌شود. انواع فرایند اندوسیتوز عبارت‌اند از: پینوسیتوز، فاگوسیتوز و اندوسیتوز به‌واسطه گیرنده^۱. اندوسیتوز توسط وزیکول‌های اندوزومی که حاوی مواد متصل به سلول هستند، ایجاد می‌شود. نانولوله‌های کربنی ابتدا از طریق وزیکول‌های اندوزومی اولیه وارد سلول‌ها می‌شوند. سپس لیگاندها به دلیل تغییر در pH از گیرنده جدا می‌شوند و گیرنده‌ها برای استفاده مجدد بازیافت می‌شوند.

در اندوسیتوز به‌واسطه گیرنده، ماکرومولکول‌های خارج سلولی (به‌عنوان مثال، لیگاندها) به گیرنده‌های خاصی که بیش از حد در سطح سلول بیان^۲ می‌شوند، اتصال پیدا می‌کنند. جذب سلولی نانولوله‌های کربنی نیز از طریق فرایند مستقل از انرژی که نفوذ نانویی نامیده می‌شود، رخ می‌دهد. در این فرایند نانولوله‌ها از طریق غشای سلولی مشابه فرایند غیرفعال سازی^۳ پخش می‌شوند.

در اندوسیتوز با واسطه کلاترین، ماکرومولکول به یک گیرنده سطح سلول متصل می‌شود و حفره‌های پوشیده شده با کلاترین را روی غشای سلولی تشکیل می‌دهد و به‌عنوان یک ترکیب گیرنده-لیگاند وارد سلول می‌شود. در پژوهشی نشان داده شده است که SWCNهایی با اندازه‌ای بین ۱۰۰ و ۲۰۰ نانومتر طی اندوسیتوز با واسطه کلاترین و SWCNهایی با اندازه‌ای بین ۵۰ تا ۱۰۰ نانومتر از طریق هر دو مسیر اندوسیتوز با واسطه کلاترین و اندوسیتوز با واسطه کایولین^۴ درونی می‌شوند. کمپلکس‌های پروتئینی (مانند AP-1، AP-2، AP-3، و AP-4) با برهم‌کنش با گیرنده متصل به غشای پلازما، واسطه تشکیل کلاترین می‌شوند. تشکیل حفره غشایی کایولا^۵ زمانی اتفاق می‌افتد که نانولوله کربنی به‌واسطه پروتئین کایولین وارد سلول

1. Receptormediated Endocytosis (RME)

۲. بیان ژن فرایندی است که در آن اطلاعات درون ژن استفاده می‌شود تا یک محصول کاربردی از آن به‌دست آید.

3. Passive Process

4. Caveolin

5. Caveolae

می‌شود. گیرنده‌هایی مانند فاکتور رشد اپیدرمی، اندوتلین و انسولین مکانیسم انتقال سلولی با تشکیل کاویولا را تسهیل می‌کنند.

در فاگوسیتوز، درونی سازی نانولوله کربنی با اتصال به گیرنده‌های سطح سلولی خاص اتفاق می‌افتد و وزیکول‌های اندوسیتی بزرگی به نام فاگوزوم تشکیل می‌شوند. سپس این فاگوزوم‌ها با لیزوزوم‌ها ترکیب و فاگولیزوزوم‌ها را تشکیل می‌دهند. این فرایند نهایتاً سبب آزاد شدن دارو از نانولوله کربنی می‌شود. در اندوسیتوز بدون واسطه گیرنده، نانولوله کربنی با همجوشی غشایی، انتشار، یا با انتقال منافذ درونی شوند. این فرایند گاهی اوقات مکانیسم نانوسوزن نامیده می‌شود.

نانولوله‌های کربنی هنگام تعامل با سیستم زنده ممکن است به‌طور پیش‌بینی نشده (ناشناخته) منجر به عوارض جانبی شوند. نانولوله‌های کربنی مواد خارجی هستند و توسط سیستم رتیکیلواندوتلیال^۱ جذب شده و خارج می‌شوند. نانولوله‌های کربنی همچنین ممکن است از طریق صفرا، مسیر کلیوی و مسیرهای لنفاوی از بدن خارج شوند. نانولوله‌های کربنی که توسط سیستم رتیکیلواندوتلیال شناسایی نمی‌شوند، سلول‌های التهابی (ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها) تولید می‌کنند که می‌توانند آن‌ها را از طریق استرس اکسیداتیو تجزیه کنند. برای جلوگیری از سمیت و عوارض جانبی سیستم‌های تحویل، تجزیه زیستی نانومواد از اهمیت بالایی برخوردار است. گزارش‌های مختلف سم‌شناسی سمیت ناشی از تجزیه‌ناپذیری نانولوله‌های کربنی را در سطح سلولی نشان می‌دهد. در یک مطالعه، مشاهده شد که SWCN‌های کریوکسیله در حضور آنزیم پراکسیداز (پراکسیداز ترب کوهی و میلوپراکسیداز انسانی) و پراکسید هیدروژن تحت تجزیه آنزیمی قرار می‌گیرند. آن‌ها همچنین ممکن است با سایر سلول‌های ایمنی مواجه شوند یا توسط ماکروفاژها جذب شوند.

۱-۶ سمیت نانولوله‌های کربنی

نانوتکنولوژی و نانوداروها به‌عنوان زمینه‌های نوظهور با چشم‌انداز کاربردهای مختلف توجه بسیاری محققان را به خود جلب کرده است. امروزه نانومواد که به‌صورت تجاری تولید شده‌اند، به‌طور گسترده‌ای در زمینه‌های مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرند. واکنش‌پذیری شیمیایی و فعالیت زیستی نانوذرات بسیار بیشتر از ذرات بزرگ‌تر است.

برای استفاده از نانومواد در کاربردهای زیستی لازم است که سمیت آن‌ها از جنبه‌های مختلف مورد بررسی قرار گیرد. مکانیسم اولیه سمیت نانولوله‌های کربنی به دلیل تولید گونه‌های اکسیژن فعال^۱ (ROS) و رادیکال‌های آزاد است که باعث استرس اکسیداتیو، التهاب، آسیب به پروتئین‌ها و DNA (آپتوز، اختلال در مواد ژنتیکی، اکسیداسیون اسیدآمین و غیرفعال شدن آنزیم‌ها) می‌شود. علاوه بر این عواملی همچون ناخالصی‌ها، شکل، طول، ترکیب شیمیایی، بار سطحی، ساختار سطح، تجمع‌پذیری، حلالیت، شیوه تماس با اندام‌های زیستی مانند، پوست، تزریق داخل وریدی، استنشاق بر میزان سمیت نانولوله‌های کربنی تأثیرگذار است. مشاهده شده است که اکسیدهای فلزی آزاد شده از نانولوله‌های کربنی در گردش خون نفوذ کرده و ریه‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهند. برای استفاده نانولوله‌های کربنی در زیست پزشکی بررسی سمیت باید شامل مطالعات سمیت ایمپلنت، سمیت سلولی، سرطان‌زایی و سمیت ژنی باشد.

عبور نانولوله‌های کربنی از غشاء دولایه لیپیدی سلول منجر به استرس اکسیداتیو و به دنبال آن التهاب و سمیت سلولی می‌شود. پاسخ بدن به جسم خارجی باعث آزاد شدن انواعی از مواد شیمیایی می‌شود که به حذف نانولوله‌های کربنی از سلول کمک می‌کند. فاکتورهای اصلی که به سیتوکین‌ها برای انتشار مواد شیمیایی سیگنال می‌دهند، پروتئین کیناز و فاکتور هسته‌ای کاپا B هستند. واکنش‌پذیری شیمیایی نانوذرات منجر به افزایش تولید گونه‌های اکسیژن فعال همراه با رادیکال‌های آزاد می‌شود. به دلیل وجود رادیکال‌های آزاد پروتئین‌ها و لیپیدها در سلول اکسید می‌شوند. مشخص شده است که نانولوله‌های کربنی به راحتی از بدن دفع نمی‌شوند و در اندام‌های مختلف مانند طحال، کلیه و ریه‌ها انباشته می‌شوند. دانشمندان سمیت درون‌تنی^۲ و برون‌تنی^۳ MWCN‌های عامل‌دار شده را روی سلول‌های اپیتلیال نایژه انسان (سلول‌های BEAS2B) ارزیابی کردند. نانولوله‌های کربنی عامل‌دار شده با COOH کاهش قابل توجهی در زنده ماندن سلول BEAS2B در بین سایر گروه‌های آزمایش شده نشان داده است. ترتیب زیر نشان‌دهنده مقایسه قابلیت MWCN‌های عامل‌دار برای ایجاد سمیت است:

بدون گروه عاملی $\text{NH}_2 > \text{O}^+ > \text{COOH}$

1. Reactive Oxygen Species (ROS)

2. In Vivo

3. In Vitro

سلول‌هایی که به مدت ۲۴ ساعت در معرض نانولوله‌های عامل‌دار شده با NH_2 ، COOH و O^+ با غلظت ۲۰ میلی‌گرم در لیتر قرار گرفتند سمیت ژنی (آسیب به DNA) قابل توجهی را در سلول‌های BEAS2B نشان دادند.

سمیت ریوی نانولوله‌های کربنی: ریه‌ها یکی از محل‌های ورود نانولوله‌های کربنی به بدن هستند. پژوهش‌ها نشان داده‌است که نانولوله‌های کربنی توانایی آسیب رساندن به ریه‌ها به صورت التهاب ریه، گرانولوما و فیبروز را دارند. اندازه کوچک، مساحت سطح بزرگ، درجه تجمع، بار سطحی و توانایی نانولوله‌های کربنی در تولید ROS در میزان آسیب ناشی از آن‌ها تأثیرگذار است. در پژوهشی اثر سمیت ریوی ناشی از SWCN‌های بلند و کوتاه مقایسه شده است. محلول‌هایی با غلظت ۰/۲ تا ۱/۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم SWCN‌های بلند و غلظت ۱/۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم SWCN‌های کوتاه به موش‌های صحرایی نر تزریق شد. در ۵۲ هفته پس از تزریق نانولوله‌های کوتاه، تغییرات التهابی، رسوب نانومواد، گیر افتادن نانومواد توسط ماکروفاژها و فیبروز دیواره کیسه‌های هوایی در ریه‌ها مشاهده شد.

در پژوهش دیگری سمیت نانولوله‌های کوتاه (CNT-1) و نانولوله‌های بلند (CNT-2) با استفاده از ماکروفاژهای کیسه‌های هوایی موش مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج نشان داده است CNT-1 باعث التهاب ریوی همراه با روند بهبود کند و CNT-2 باعث التهاب حاد ریه (و برخلاف CNT-1) مهار قابل توجه رشد سلولی و تولید ROS می‌شود. قرار گرفتن در معرض دوز بالایی از CNT-1 باعث التهاب مداوم در طول دوره و قرار گرفتن در معرض دوز بالا CNT-2 باعث التهاب حاد و بهبودی ۹۰ روز پس از تزریق شد. با قرار گرفتن در معرض CNT-2 چندین ژن در یک روز پس از تزریق، به‌طور قابل‌توجهی تنظیم یا کاهش یافتند. درحالی‌که، تعداد مشابه از ژن‌ها در گروه CNT-1 ۳ روز پس از تزریق فعال شدند.

سمیت نانولوله‌های کربنی در کبد: عملکرد متابولیک بدن توسط کبد انجام می‌شود؛ بنابراین، مطالعه سمیت نانولوله‌های کربنی بر روی کبد مهم است. مطالعات میکروسکوپ الکترونی مؤید تجمع نانولوله‌های کربنی در سلول‌های کبدی است. به گفته پژوهشگران، در موش‌هایی که به مدت ۹ هفته در معرض نانولوله‌های کربنی قرار می‌گیرند، تکثیر سلولی، التهاب و افزایش میزان تولید آنزیم مشاهده می‌شود. افزایش