

واژه‌های کلیدی:

هیدروژل
ژلاتین متاکریلات
ژلما
نانوکامپوزیت
زیست پزشکی

نانوکامپوزیت‌های بر پایه ژلما در پزشکی

کاوه رحیمی ممقانی^۱، سید مرتضی نقیب^{۱*}، علی ملکی^۲

۱ تهران، دانشگاه علم و صنعت، گروه نانو فناوری

۲ تهران، دانشگاه علم و صنعت، گروه شیمی

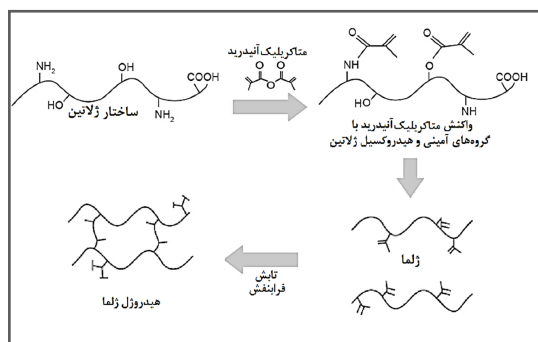
چکیده ...

ژلاتین متاکریلات یا ژلما حاصل واکنش پلیمر طبیعی ژلاتین و متاکریلات انیدرید است. در این واکنش، ژلاتین توسط متاکریلات عامل دار می‌شود. هیدروژل ژلاتین عامل دار شده با متاکریلات در سال‌های اخیر با توجه به خواص زیستی و فیزیکی مناسب آن به طور وسیع برای کاربردهای مختلف پزشکی استفاده شده است. هیدروژل ژلما به طور گسترده‌ای در مهندسی بافت از جمله مهندسی بافت استخوان، غضروف، قلب و عروق، به کار می‌رود. این پلیمر در تحقیقات سلول‌های بنیادی، نشانه‌گذاری سلولی، دارورسانی و انتقال ژن و زیست‌سازگاری جایگاه ویژه‌ای دارد. سامانه‌های هیدروژل ترکیبی همچنین می‌توانند با مخلوط کردن ژلما با نانوذراتی مانند نانولوله‌های کربنی و اکسیدگرافن و پلیمرهای دیگر برای ایجاد شبکه‌هایی با خواص خاص در کاربردهای زیستی مورد استفاده قرار گیرند. به بیان دیگر، در کنار خاصیت زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری این ماده، با استفاده از نانوکامپوزیت‌ها می‌توان به خواص مطلوب دیگر مانند رسانایی و خواص مکانیکی دست یافت. به کارگیری نانوکامپوزیت‌های هیدروژلی بر پایه ژلما به دلیل خواص منحصر به فرد، آینده امیدوارکننده‌ای را در کاربرد این مواد در مهندسی پزشکی نوید می‌دهد.

*پست الکترونیکی مسئول مکاتبات:

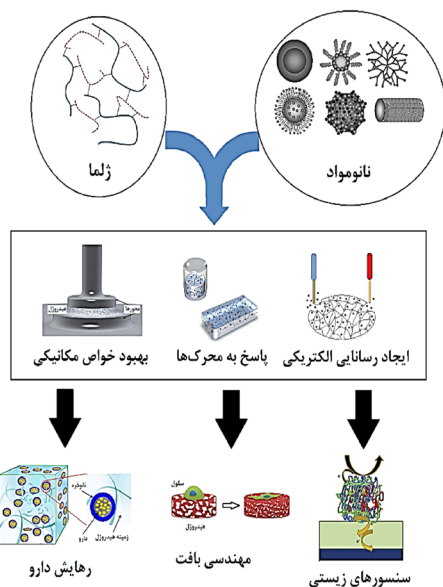
naghib@iust.ac.ir

۱ مقدمه



شکل ۱ مراحل تشکیل هیدروژل ژلما [۱].

جدول ۱ چندین مثال از نانوکامپوزیت‌های هیدروژل‌های ترکیبی بر پایه ژلما و خواص موردنظر آن‌ها را خلاصه کرده است [۵]. این نانوکامپوزیت‌ها را می‌توان بر اساس نوع نانوماده افزودنی به دو گروه آلی (عموماً شامل گرافن و اکسیدگرافن و نانولوله‌های کربنی) و غیرآلی (عموماً نانوذرات فلزی همچون نانوذرات طلا) طبقه‌بندی کرد. در ادامه به بررسی خواص و عوامل بهبود یافته در این نوع نانوکامپوزیت‌ها پرداخته می‌شود.



شکل ۲ خواص عمده و کاربردهای نانوکامپوزیت‌های پلیمری [۵].

ژلاتین متاکریلات یا ژلما پلیمری بر پایه ژلاتین است که اخیراً با توجه به خاصیت زیست‌سازگاری و تخریب پذیری مناسبی که از خود نشان داده است، به‌طور گسترده‌ای در کاربردهای مهندسی پزشکی از جمله مهندسی بافت و ساخت داربست‌ها، رهایش دارو و حسگرهای زیستی مطرح شده است. ژلما را می‌توان از واکنش ژلاتین و متاکریلیک آنیدرید در محیطی خنثی با دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد تهیه کرد. ژلما بعد از رقیق کردن و دیالیز، در نهایت منجمد و خشک می‌شود. برای ایجاد هیدروژل و برقراری اتصالات عرضی نیاز به حضور آغازگر و تابش فرابنفش است. از آغازگر یا شروع‌کننده‌های مرسوم می‌توان به ۲-هیدروکسی-۱- (۴-۲-هیدروکسیاتوکسی) فنیل-۲-متیل-۱-پروپانول [۱۰] و نمک لیتیوم آسیل فسفینات [۳] اشاره کرد. غلظت ژلما و آغازگر در محلول و میزان تابش فرابنفش عامل‌های اصلی در تنظیم خواص هیدروژل حاصل هستند [۴]. به منظور درک کامل واکنش، طرح‌واره فرایند سنتز ژلما، در شکل ۱ نشان داده شده است.

گروه عاملی متاکریلیک به گروه‌های عاملی آمینی و هیدروکسیل ژلاتین متصل شده، ژلما را تشکیل می‌دهد؛ سپس تابش فرابنفش با ایجاد اتصالات عرضی، ساختار را شبکه‌ای کرده، هیدروژل ژلما را تشکیل می‌دهد. هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی می‌توانند با افزودن نانوذرات قبل، حین یا پس از پلیمری شدن سنتز شوند. هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی دسته مهمی از مواد زیستی هستند که می‌توانند در کاربردهای پزشکی مانند انتقال دارو، حسگرهای زیستی و مهندسی بافت به کار روند. بارگذاری نانوذرات درون ماتریس هیدروژل می‌تواند خواص منحصر به فرد همچون تحریک از راه دور را در کنار بهبود مقاومت مکانیکی و رسانایی الکتریکی ایجاد کند. با توجه به این که محققان هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی را به عنوان مواد زیستی قابل کاشت پیشنهاد کرده‌اند، تجزیه و تحلیل و درک پاسخ بدن به این مواد جدید مهم است. ژلما ماده‌ای پلیمری با واکنش سلولی مناسب و خواص قابل تنظیم در طیف وسیعی است. طراحی‌های مختلف با به‌کارگیری مواد گوناگون می‌تواند روش مناسبی برای بهبود بعضی از مشخصه‌های ژلما در کاربردهای موردنظر باشد. خواص عمده و کاربردهای اساسی نانوکامپوزیت‌های هیدروژل ژلما در شکل ۲ نشان داده شده است.

جدول ۱ نمونه‌هایی از هیدروژل‌های ترکیبی بر اساس ژلما.

مرجع	بافت	نوع سلول	هدف	ترکیبات افزودنی	دسته
[۶]	بافت همبند	فیبروبلاست‌های NIH-3T3، سلول‌های بنیادی مزانشیمی انسان	تقویت هیدروژل ژلما	نانولوله‌های کربنی	نانولوله‌های کربنی
[۷]	قلب	بطن قلب موش نوزاد	تقویت و افزایش هدایت الکتریکی		
[۸]	قلب	مایو بلاست‌های C2C12	تنظیم خواص الکتریکی و مکانیکی		
[۹]	ماهیچه	سلول‌های ماهیچه C2C12	تقویت و افزایش هدایت الکتریکی	نانولوله‌های کربنی چندجداره تراز شده	
[۱۰]	بافت همبند	فیبروبلاست‌های NIH-3T3	تقویت ژلما بدون تأثیر در سختی	اکسید گرافن و مگو (اکسید گرافن متاکریلات)	اکسید گرافن
[۱۱]	قلب	بطن موش H9C2، بند ناف انسان	کنترل بردارها انتقال ژن از نظر میزان و مکان	اکسید گرافن	
[۱۲]	استخوان	بدون آزمایش با سلول	افزایش روند ادغام کاشتنی	هیدروکسی آپاتیت و تیتانیوم	غیر آلی
[۱۳]	استخوان	بدون آزمایش با سلول	ترویج اتصالات استخوانی	مواد معدنی	
[۱۴]	استخوان	سلول‌های بنیادی پرتوان محرک انسانی	القای تمایز استئوژنیک (استخوان)	مواد معدنی A6ACA و پگدا	
[۱۵]	استخوان	سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی	ترویج استخوان سازی	نانو ذرات طلا	
[۱۶]	قلب	جمعیت جانبی قلب	محافظت از سلول‌های کشت شده در هیدروژل	هیدروژل سیلیکا	

در ابعاد سه بعدی از این تغییر متأثر خواهند شد. بر اساس نتایج، توسعه هیدروژل‌های ترکیبی بر پایه ژلما به عنوان گزینه‌ای برای افزایش استحکام مکانیکی داربست‌های مناسب از این ماده مطرح است برای رشد سلول‌ها هستند، به کارگرفته شده‌اند [۱۷ و ۱۸]. شکل ۳ ساختار متخلخل با خواص مکانیکی و رسانایی بهبود یافته‌ی ژلمای پوشش داده شده با نانولوله‌های کربنی را نشان می‌دهد که در آن نانولوله‌ها با پلیمر اولیه ژلما مخلوط و با استفاده از اشعه فرا بنفش به هم متصل شده‌اند [۱۵].

محققان برای افزایش سختی، نانولوله‌های کربنی را به داخل هیدروژل‌های ژلما (بدون کاهش تخلخل یا جلوگیری از رشد سلولی سه بعدی) اضافه کردند

۲ نانوکامپوزیت هیدروژل ژلما

۲-۱ نانوکامپوزیت هیدروژل ژلما حاوی ترکیبات

نانوکربنی

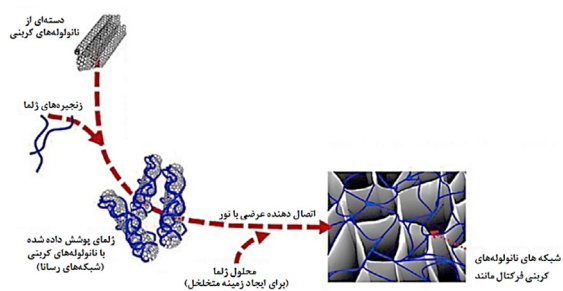
۲-۱-۱ نانولوله‌های کربنی

برخی از کاربردهای مهندسی بافت نیازمند ماتریس با استحکام مکانیکی بالاتر از زمینه‌های معمولی به دست آمده از هیدروژل‌های ژلما (بیش از ۳۰ کیلو پاسکال در مدول فشاری) است. استفاده از محلول‌های پلیمر اولیه ژلما با غلظت‌های بالای پلیمری (بیش از ۱۵ درصد) می‌تواند منجر به خواص مکانیکی بالاتر هیدروژل‌های ژلما شود؛ شایان گفتن است که خواص مرتبط دیگر همچون تخریب پذیری، تخلخل و گسترش و رشد سلولی

(Dielectrophoresis) یا نیروی‌های ذرات در مایع تحت میدان الکتریکی هم‌راستا سازی کردند [۲۱]. در ولتاژ ثابت، جریان برقرار شده در هیدروژل‌های ژلما حاوی ۰/۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر نانولوله‌های کربنی، به میزان دو برابر افزایش می‌یابد. همچنین هم‌راستایی ثانویه نانولوله‌های کربنی می‌تواند رسانایی هیدروژل را به میزان سه برابر بیشتر کند. هیدروژل‌های ترکیبی ژلما- نانولوله‌های کربنی با رسانایی بهبود یافته می‌تواند برای کنترل رشد سلولی و بهبود عملکرد پروتئین بکار برده شود. رشد سلول‌های ماهیچه‌ای روی هیدروژل‌های ژلما حاوی نانولوله‌های کربنی هم‌راستا شده برای ایجاد مایوایلف‌های کاربردی، بازدهی بیشتری را در مقایسه با سلول‌های کشت شده روی نانولوله‌های کربنی با توزیع تصادفی را نشان می‌دهد. این مورد با افزایش عملکرد ژن‌های مایوژنتیک نیز تأیید می‌شود چرا که حداقل افزایش دوبرابری در عملکرد ژن‌های مایوژنین (Myogenin)، آلفا اکتینین (α -Actinin) و MRF4 مشاهده می‌شود [۸]. وقتی که شبیه‌سازی الکتریکی در راستای نانولوله‌های کربنی اعمال شود، این بهبود می‌تواند بیشتر تقویت شود؛ که ناشی از جهت ترجیحی رسانایی در هیدروژل‌های ژلما-نانولوله‌های کربنی هم‌راستا شده است [۸].

۲-۱-۲ اکسید گرافن و گرافن

اکسیدگرافن به عنوان افزودنی موثر برای افزایش خواص مکانیکی هیدروژل‌های ژلما به کار گرفته می‌شود. دانشمندان نشان دادند که ترکیبات ژلما-اکسیدگرافن می‌تواند گسترش و هم‌راستا سازی سلولی را تسهیل و زیست‌پذیری را بهبود و تکثیر در میکرومحیط‌های سه بعدی را بهتر سازد که احتمالاً ناشی از برهم‌کنش بین سلول‌ها و نانوساختارهای اکسیدگرافن در داخل کامپوزیت است [۲۲]. روش‌های ریزکردن و پراکنش اکسیدگرافن با رویکرد ایجاد نانومواد چندلایه برای تسهیل ایجاد ساختمان‌های پیچیده بافت‌های مصنوعی با پایداری مکانیکی و زیست‌پذیری سلولی مطلوب مطرح بوده است. هیدروژل‌های ترکیبی ژلما-اکسیدگرافن ظرفیت کنترل دقیق خواص مکانیکی و الکتریکی را بدون در نظر گرفتن فرایندپذیری برای میکروساخت‌ها (Microfabrication) دارند. ساختارهای پرسلول (Cell-ladan) می‌توانند از ژل‌های ژلما-اکسیدگرافن در غلظت بالاتر اکسیدگرافن



شکل ۳ طرح‌واره آماده‌سازی نانوکامپوزیت ژلما-حاوی نانولوله‌های کربنی [۱۵].

[۱۹]. فیروبولاست‌های 3T3 رشد رضایت‌بخشی را در هیدروژل‌های ژلما شامل نانولوله‌های کربنی در بازه غلظت ۰/۱ تا ۰/۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر نشان دادند [۱۷]. هیدروژل‌های ژلما نانولوله‌های کربنی مدول فشاری $31 \pm 2/4$ کیلوپاسکال برای ۵ درصد وزنی به حجم ژلما در غلظت ۰/۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر از نانولوله‌های کربنی از خود نشان دادند که بسیار بیشتر از آنچه در هیدروژل‌های ژلما پنج درصد وزنی به حجم خالص ($10/5 \pm 50$ کیلوپاسکال) مشاهده شده بود؛ است [۱۸]. نتایج تجربی کشت سلولی سه بعدی، به‌طور آماری، زیست‌پذیری مشابه بین ۸۵ تا ۱۰۰ درصد با آنچه در ژلما بدون افزودن نانولوله‌های کربنی بعد از ۲۴ تا ۴۸ ساعت تغذیه در شرایط کنترل شده مشاهده شد، را نشان داد.

ترکیب نانولوله‌های کربنی هم‌چنین می‌تواند کنترل دقیق رسانایی الکتریکی هیدروژل‌های حاصل را میسر سازد [۱۸ و ۲۰]؛ که مشخصه مهمی در کاربردهای مهندسی بافت عصب و قلب است. در عوض سلول‌های قلب کشت شده روی هیدروژل‌های ژلما نانولوله‌های کربنی به ضخامت ۵۰ میکرومتر، رفتار چیدمان و هم‌ترازی بهتر، سرعت‌های ضربه زدن هم‌زمان سه برابر بیشتر و آستانه تحریک ۸۰ درصد کمتر، در مقایسه با سلول‌های کشت شده روی سطح هیدروژل‌های ژلما خالص را نشان می‌دهد [۱۸].

علائم الکتریکی برای هم‌راستا کردن نانولوله‌های کربنی در داخل ماتریس ژلما به کار برده شد و توانست معماری‌های ترکیبی معلوم را به سمت رشد سلولی هدایت کند. به عنوان نمونه، رامون آزکون (Ramón-Azcón) و همکارانش هیدروژل‌های نانوساختار ژلما- نانولوله‌های کربنی را با استفاده از نیروهای دی‌الکتروفورز

قابل توجه در چگالی مویرگ مایوکاردیال در محل سخته تزریق شده، کاهش در گسترش جای زخم در مقایسه با حیوانات درمان شده با هیدروژل‌های ژلما-اکسیدگرافن بدون دی‌ان‌ای و هیدروژل‌های ژلما با دی‌ان‌ای فاکتور رشد اندوتریال اما بدون عامل دار شدن با صفحات نانو اکسیدگرافن یا هیدروژل‌های ژلما خالص نشان داد [۱۱].

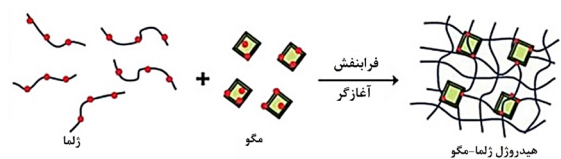
احدیان (Ahadian) و همکارانش روشی سبز و آسان برای تولید و پراکندگی گرافن و ترکیبات آن در داخل هیدروژل ژلما، به منظور افزایش سختی (مدول یانگ) از $۳۳/۵ \pm ۶/۸$ کیلوپاسکال در ژلما خالص به $۴۵/۸ \pm ۹/۹$ کیلوپاسکال در هیدروژل‌های اکسیدگرافن-ژلما شامل $۰/۱$ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر اکسیدگرافن) و رسانایی (افزایش بیش از دو برابر در مقایسه با هیدروژل‌های ژلما خالص) به دست آوردند [۲۴]. افزودن نانومواد کربنی مانند نانولوله‌های کربنی و اکسیدگرافن به داخل هیدروژل‌های ژلما نه تنها خواص مکانیکی آن را بهبود می‌بخشد، بلکه خواص رسانایی و الکتریکی هیدروژل‌های ترکیبی را افزایش می‌دهد که راهبردی ساده برای تولید داربست‌ها برای مطالعات سلولی در محیط آزمایشگاهی است که در آن احتمالاً نیاز به محرک الکتریکی خارجی باشد (مثلاً در مهندسی بافت‌های قلب و بافت‌های اسکلتی ماهیچه).

۲-۲ نانوکامپوزیت هیدروژل ژلما حاوی نانوذرات غیر آلی

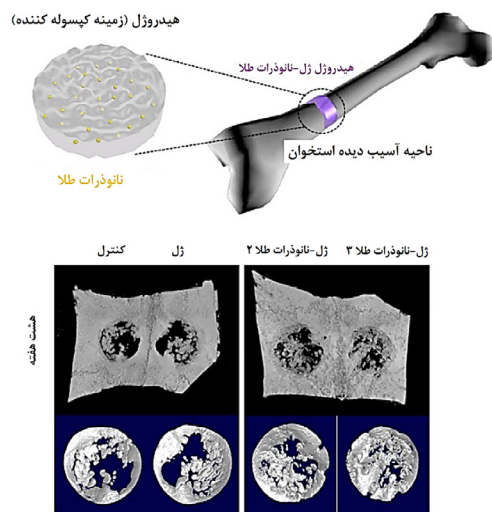
افزودن طلا [۱۵ و ۲۵] و سایر ذرات غیر آلی [۱۶ و ۱۴] به منظور بهبود استحکام مکانیکی [۱۳]، رسانایی [۲۵]، پاسخ به محرک مغناطیسی یا حرارتی و عامل دار کردن زیستی هیدروژل‌های ژلما [۱۵] به کار برده شده است. برای تهیه نانوذره‌ها روش‌های مختلفی وجود دارد که از این طریق می‌توان ذره‌هایی با ویژگی‌های خاص تولید کرد. هر چند نانوذرات فلزی برای ریزجان‌داران، سمی هستند؛ نانوذرات نقره با اتصال به دی‌ان‌ای میکروبی باعث جلوگیری از تکثیر باکتریایی و غیرفعال‌سازی این عوامل می‌شود. روش‌های مختلفی برای بارگذاری نانوذرات نقره در درون هیدروژل‌ها وجود دارد. نانوکامپوزیت‌ها می‌توانند با واردسازی نانوذرات قبل از پلیمری شدن یا در خلال آن و حتی پس از پلیمری شدن هیدروژل‌ها تهیه شوند. واردسازی نانوذرات پس از پلیمری شدن معمولاً شامل سنتز سامانه‌های هیدروژلی و ژل‌های جاذب در نمک نقره و به دنبال آن کاهش نمک برای تولید نانوذرات در داخل ماتریس است. در واقع فعالیت

(تا دو میلی‌گرم بر میلی‌لیتر)، که در آن ژل‌های ژلما-اکسیدگرافن بدون تأثیر بر چگالی اتصالات عرضی هستند؛ ساخته شوند [۱۸].

واکنش اکسیدگرافن با پروپیل متاکریلات متاکسیسیل-۳ (Trimethoxysilyl) Propyl Methacrylate) 3- اکسیدگرافن متاکریلیت یا مگو (MeGo) را به عنوان جایگزینی برای بهبود پایداری ذرات اکسیدگرافن در داخل ماتریس هیدروژل معرفی کرد [۱۰]. چا (Cha) و همکارانش گزارش داده‌اند که هیدروژل‌های ترکیبی ژلما-مگو (اکسیدگرافن عامل دار شده) چقرمگی عالی و مقاومت بیشتری در برابر شکست در مقایسه با ژلما-اکسیدگرافن و هیدروژل‌های خالص ژلما دارند [۱۸]. طرح‌واره آماده‌سازی هیدروژل نانوکامپوزیتی ژلما-مگو در شکل ۴ نشان داده شده است؛ نقاط روشن گروه‌های تعویض متاکریویل دارای اتصالات عرضی با نور را نشان می‌دهد. هیدروژل‌های ژلما-مگو (دارای سه میلی‌گرم بر میلی‌لیتر اکسیدگرافن عامل دار شده) افزایش یازده برابری در تنش سیلان در مقایسه با مشابه‌های ژلما-مگو نشان می‌دهد. میزان تکثیر فیروبلاست‌ها در هیدروژل‌های ژلما-مگو قابل مقایسه با نتایج مشابه ژلما-اکسیدگرافن است؛ افزایش قابل توجه حداقل ۶۰ درصدی را در مقایسه با هیدروژل‌های ژلما خالص نشان می‌دهد [۱۰]. ژلما اشباع شده با پلی‌اتیلن‌ایمین (Polyethylenimine) عامل دار شده با نانوصفات اکسیدگرافن برای دست‌یابی به محل مخصوص ژن‌رسانی برای بافت سخته قلبی در مدل موش صحرائی به کار رفته است [۲۳]. در موردی خاص، پول (Paul) و همکارانش فرمول‌بندی قابل تزریق هیدروژل ترکیبی ژلما-اکسیدگرافن حامل دی‌ان‌ای پلاسמיד فاکتور رشد اندوتریال رگ انسانی با رگ‌زایی اولیه پیوند داده شده با اکسیدگرافن را برای تسهیل رگ‌زایی مایوکاردیال (مایو قلبی) موضعی در محل تزریق طراحی کردند. سلول‌های انتقال یافته فعالیت میتوزی قابل توجهی را نشان دادند. به علاوه این ژن‌درمانی افزایش



شکل ۴ طرح‌واره آماده‌سازی هیدروژل نانوکامپوزیت ژلما-مگو [۱۰].



شکل ۵ طرح‌واره هیبرید نانوذرات طلا و ژلاتین متاکریلات به همراه نمونه‌ای از کاربرد آن به عنوان داربست برای بازسازی استخوان [۱۵].

شکل‌گیری لایه هیدروکسی‌آپاتیت و ژلما می‌شود [۱۲]. اخیراً خاویبر (Xavier) و همکارانش شکل‌گیری هیدروژل‌های ترکیبی بر پایه ژلما که شامل نانوسیلیکات‌های دوبعدی است را گزارش کرده‌اند [۲۶]. ترکیبات غیرآلی، ناهمسانگردی بالا و مساحت سطحی زیاد نانوسیلیکات‌ها [۲۷] موجب افزایش برهم‌کنش بین هیدروژل ژلما و سلول‌های حبس شده می‌شود. علاوه بر این، افزایش چهار برابری در مدول فشاری، افزایش در اندازه تخلخل‌ها (از $0.2-0.9$ میکرومتر تا $0.3-1.5$ میکرومتر) برای هیدروژل‌های ترکیبی در مقایسه با هیدروژل ژلما خالص مشاهده شد. همچنین در کشت سلولی سلول‌های اولیه اوستوبلاست NIH MC3T3 در محیط آزمایشگاهی مشاهده شد که هیدروژل‌های ترکیبی می‌توانند استخوان‌سازی را حتی در عدم حضور فاکتورهای رشد القاکننده‌ی استخوان‌سازی در محیط، انجام دهند. بر اساس نتایج، افزایش سه برابری در فعالیت فسفاتاز قلیایی و افزایش چهار برابری در شکل‌گیری ماتریس معدنی مشاهده می‌شود. این نتایج، امکان استفاده از رویکرد فاکتور رشد آزاد (Factor-Free Growth) برای مهندسی بافت استخوان را پیشنهاد می‌دهد [۲۶ و ۲۸].

روش‌های پلیمری شدن کنترل شده امروزی و ماهیت متنوع نانومواد در دسترس، فرصت‌های نامحدودی

ضدباکتریایی این نانوکامپوزیت‌ها با کاهش اندازه نانوذرات و ازدیاد مقدار آن‌ها در نانوکامپوزیت افزایش می‌یابد. با توجه به فعالیت بالای نانوذرات طلا و تمایل آن‌ها به اتصال با زیست‌مولکول‌ها و درشت‌مولکول‌ها، از نانوذرات طلای متصل شده به پپتیدها، می‌توان به منظور ردیابی مسیر آن‌ها در درون سلول‌ها بهره برد که روشی مفید و مهم برای تصاویر سلولی، دارورسانی و شناسایی زیست‌مولکول‌هاست. استفاده از نانوذرات طلا باعث بهبود کیفیت تشخیص و شناسایی بیماری‌ها و درمان شده است. برای مثال هو (Heo) و همکارانش نانوذرات طلا را به عنوان افزودنی در هیدروژل‌های ژلما برای کاربردهای مهندسی بافت استخوان استفاده کردند. مشابه آنچه در شکل ۵ نشان داده شده است، افزودن نانوذرات طلا افزایش بهبود استخوان در مدل حیوانی را در پی داشت. پس از هشت هفته درمان، نقص استخوان خرگوش در هیدروژل‌هایی با 0.071 و 0.2 میکروگرم بر میلی‌لیتر نانوذرات طلا (به ترتیب ژل-نانوذرات طلا ۲ و ژل-نانوذرات طلا ۳ در شکل) نسبت به هیدروژل ژلما خالص (ژل) زودتر بهبود یافت [۸].

آن‌ها نشان دادند که هیدروژل‌های ژلما-نانوذرات طلا موجب ترقی، تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی مشتق شده از بافت چربی انسان (Human Adipose-Derived Stem Cells) در داخل سلول‌های استوبلاست می‌شود که حاصل افزایش سطوح فعالیت فسفاتاز قلیایی (Alkaline Phosphatase) برای بیش از ۸۵ درصد در چهارده روز و افزایش قابل توجه عملکرد از سه ژن مرتبط به تمایز استخوانی به نام‌های سیالوپروتئین استخوان (Bone Sialoprotein)، استوکالین و فاکتور دوم نسخه نویسی مربوط به گاو ماده کوچک (Runt-Related Transcription Factor 2) است [۱۵].

هیبریدهای ژلما و هیدروکسی‌آپاتیت همچنین به منظور پوشش برای سطوح تیتانیوم که موجب بهبود یکپارچگی بین تیتانیوم و کاشتنی‌های استخوان می‌شود؛ پیشنهاد شد [۱۲]. در این کاربرد، ابتدا سطوح تیتانیومی توسط عملیات قلیایی، هیدروکسیل دار شده (فرایند شیمیایی گروه هیدروکسیل -OH- با ترکیب آلی) و سپس به صورت کووالانسی با فیلم ژلما پوشش داده می‌شود. غوطه‌وری ساختمان‌های تیتانیوم پوشش داده شده با ژلما در داخل محلول که مقلد پلاسمای غلیظ انسانی (2x) برای سه روز است کانی‌سازی را القا کرده، موجب

مواد مانند ذرات غیرآلی، مواد کربن، پلیمرهای زیستی و پلیمرهای مصنوعی به دست می‌آیند. این رویکرد می‌تواند مواد کامپوزیتی را تولید کند که ترکیب خواص مفید سایر ترکیبات همچون خواص مکانیکی و الکتریکی فوق‌العاده با زیست‌فعالی ژلما را به ارمغان بیاورد. استفاده از نانوکامپوزیت‌های نیز در همین راستا است. مواد زیستی بر پایه ژلما گزینه مناسبی در بسیاری از کاربردهای پزشکی است و البته نیاز به گسترش دارد. هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی شاخه جدیدی از مواد زیستی هستند که توجه بسیاری را در حیطه داروسازی و پزشکی به خود جلب کرده‌اند. این هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی برای بسیاری از کاربردهای زیستی مثل انتقال دارو، مهندسی بافت، مواد ضد میکروبی و گرمادرمانی مورد استفاده قرار می‌گیرند. طراحی کامپوزیت‌های هوشمند هیدروژل بر پایه ژلما با توانایی بازدارندگی از آسیب‌های جراحی (یا حتی ترمیم)، رهایش اکسیژن (به همراه سایر مواد مغزی) یا حبس و حذف سلول بازدارنده توسط تولید، استفاده از خواص نانوساختار و ایجاد

برای رسیدن به خواص موردنظر در هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی با مخلوط کردن ژلما و نانوذرات به وجود آورده است. مهم‌تر از آن، مخلوط کردن نانوذرات و ژلما می‌تواند به وسیله مخلوط کردن مستقیم آن‌ها به عنوان محلول پلیمری اولیه صورت پذیرد، یا با ترکیب نانومواد به داخل زمینه هیدروژل ژلما، مانند نانو الیاف‌های جاسازی شده در هیدروژل ژلما، به عنوان الیاف تقویت‌کننده صورت پذیرد [۲۹]. این امکانات کاربردهای آینده هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی ژلما را در زمینه زیست پزشکی گسترش می‌دهد.

۳ نتیجه گیری

در این تحقیق، چندین جنبه مهم از کاربرد سامانه‌های نانوکامپوزیتی هیدروژل‌ها بر پایه ژلما و نانو ساختارها در مهندسی پزشکی بررسی شد. ژلما از پلیمر طبیعی به نام ژلاتین با یک مرحله اصلاح شیمیایی تشکیل شده است. زمینه مهم دیگر در طراحی، هیدروژل‌های کامپوزیتی هستند که با مخلوط کردن ژلما با سایر

مراجع

- Nichol J.W., Koshy S.T., Bae H., Hwang C.M., Yamanlar S. and Khademhosseini A., Cell-laden Microengineered Gelatin Methacrylate Hydrogels, *Biomaterials*, 31, 5536-5544, **2010**.
- Benton J.A., DeForest C.A., Vivekanandan V. and Anseth K.S., Photocrosslinking of Gelatin Macromers to Synthesize Pon, *Tissue Eng. Part A*, 15, 3221-3230, **2009**.
- Fairbanks B.D., Schwartz M.P., Bowman C.N. and Anseth K.S., Photoinitiated Polymerization of PEG-diacrylate with lithium phenyl-2, 4, 6-trimethylbenzoylphosphinate: Polymerization rate and Cytocompatibility, *Biomaterials*, 30, 6702-6707, **2009**.
- Bulcke A.I.V.D., Bogdanov B., Rooze N.D., Schacht E.H., Cornelissen M. and Berghmans H., Structural and Rheological Properties of Methacrylamide Modified Gelatin Hydrogels, *Biomacromolecules*, 1, 31-38, **2000**.
- Annabi N., Tamayol A., Uquillas J.A., Akbari M., Bertassoni L.E., Cha C., Camci Unal G., Dokmeci M.R., Peppas N.A. and Khademhosseini A., 25th Anniversary Article: Rational Design and Applications of Hydrogels in Regenerative Medicine, *Adv. Mater.*, 26, 85-124, **2014**.
- Akbari M., Tamayol A., Laforte V., Annabi N., Najafabadi A.H., Khademhosseini A. and Juncker D., Composite Living Fibers for Creating Tissue Constructs Using Textile Techniques, *Adv. Funct. Mater.*, 24, 4060-4067, **2014**.
- Shin S.R., Jung S.M., Zalabany M., Kim K., Zorlutuna P., bok Kim S., Nikkhah M., Khabiry M., Azize M., Kong J. and Wan K.T., Carbon-nanotube-embedded Hydrogel Sheets for Engineering Cardiac Constructs and Bioactuators, *ACS nano*, 7, 2369-2380, **2013**.
- Ahadian S., Ramón-Azcón J., Estili M., Liang X., Ostrovidov S., Shiku H., Ramalingam M., Nakajima K., Sakka Y., Bae H. and Matsue T., Hybrid Hydrogels Containing Vertically Aligned Carbon Nanotubes with Anisotropic Electrical Conductivity for Muscle Myofiber Fabrication, *Sci. Rep.*, 4, 4271, **2014**.
- Ramón Azcón J., Ahadian S., Estili M., Liang X., Ostrovidov S., Kaji H., Shiku H., Ramalingam M., Nakajima K., Sakka Y. and Khademhosseini A., Dielectrophoretically Aligned Carbon Nanotubes to Control Electrical and Mechanical Properties of Hydrogels to Fabricate Contractile Muscle Myofibers, *Adv. Mater.*, 25, 4028-4034, **2013**.
- Cha C., Shin S.R., Gao X., Annabi N., Dokmeci M.R., Tang X.S. and Khademhosseini A., Controlling Mechanical Properties of Cell Laden Hydrogels by Covalent Incorporation of Graphene Oxide, *Small*, 10, 514-523, **2014**.
- Paul A., Hasan A., Al Kindi H., Gaharwar A.K., Rao V.T., Nikkhah M., Shin S.R., Krafft D., Dokmeci M.R., Shum-Tim D. and Khademhosseini A., Injectable Graphene Oxide/hydrogel-based Angiogenic Gene Delivery System for Vasculogenesis and Cardiac Repair, *ACS Nano*, 8, 8050-8062, **2014**.
- Tan G., Zhou L., Ning C., Tan Y., Ni G., Liao J., Yu P. and Chen X., Biomimetically-mineralized Composite Coatings on Titanium Functionalized with Gelatin Methacrylate Hydrogels, *Appl. Surf. Sci.*, 279, 293-299, **2013**.
- Zhou L., Tan G., Tan Y., Wang H., Liao J. and Ning C., Biomimetic Mineralization of Anionic Gelatin Hydrogels: Effect of Degree of Methacrylation, *Rsc Adv.*, 4, 21997-22008, **2014**.
- Kang H., Shih Y.R.V., Hwang Y., Wen C., Rao V., Seo T. and Varghese S., Mineralized Gelatin Methacrylate-based Matrices Induce Osteogenic Differentiation of Human Induced Pluripotent Stem Cells, *Acta biomater.*, 10, 4961-4970, **2014**.
- Heo D.N., Ko W.K., Bae M.S., Lee J.B., Lee D.W., Byun W., Lee C.H., Kim E.C., Jung B.Y. and Kwon I.K., Enhanced Bone Regeneration with a Gold Nanoparticle-hydrogel Complex, *J. Mater. Chem. B*, 2, 1584-1593, **2014**.
- Cha C., Oh J., Kim K., Qiu Y., Joh M., Shin S.R., Wang X., Camci-Unal G., Wan K.T., Liao R. and Khademhosseini A., Microfluidics-Assisted Fabrication of Gelatin-Silica Core-shell Microgels for Injectable Tissue Constructs, *Biomacromolecules*, 15, 283-290, **2014**.
- Shin S.R., Bae H., Cha J.M., Mun J.Y., Chen Y.C., Tekin H., Shin H., Farshchi S., Dokmeci M.R., Tang S. and Khademhosseini A., CNT Reinforced Hybrid Microgels as Scaffold Materials for Cell Encapsulation, *ACS nano*, 6, 362-372, **2012**.
- Shin S.R., Aghaei Ghareh Bolagh B., Dang T.T., Topkaya S.N., Gao X., Yang S.Y., Jung S.M., Oh J.H., Dokmeci M.R., Tang X.S. and Khademhosseini, A., Cell Laden Microengineered and Mechanically Tunable Hybrid Hydrogels of Gelatin and Graphene Oxide, *Adv. Mater.*, 25, 6385-6391, **2013**.
- Sun H., Tang J., Mou Y., Zhou J., Qu L., Duval K., Huang Z., Lin N., Dai R., Liang C. and Chen Z., Carbon Nanotube-composite Hydrogels Promote Intercalated Disc Assembly in Engineered Cardiac Tissues Through β 1-integrin Mediated FAK and RhoA Pathway, *Acta Biomater.*, 48, 88-99, **2017**.
- Shin S.R., Zihlmann C., Akbari M., Assawes P., Cheung L., Zhang K., Manoharan V., Zhang Y.S., Yükksekaya M., Wan K.T. and Nikkhah M., Reduced Graphene Oxide GelMA Hy-

- brid Hydrogels as Scaffolds for Cardiac Tissue Engineering, *Small*, 12, 3677-3689, **2016**.
21. Ramón Azcón J., Ahadian S., Eštili M., Liang X., Oštrovidov S., Kaji H., Shiku H., Ramalingam M., Nakajima K., Sakka Y. and Khademhosseini A., Dielectrophoretically Aligned Carbon Nanotubes to Control Electrical and Mechanical Properties of Hydrogels to Fabricate Contractile Muscle Myofibers, *Adv. Mater.*, 25, 4028-4034, **2013**.
22. Van Vlierberghe S., Dubruel P. and Schacht E., Effect of Cryogenic Treatment on the Rheological Properties of Gelatin Hydrogels, *J. Bioact. Compat. Polym.*, 25, 498-512, **2010**.
23. Shi X., Oštrovidov S., Zhao Y., Liang X., Kasuya M., Kurihara K., Nakajima K., Bae H., Wu H. and Khademhosseini A., Microfluidic Spinning of Cell Responsive Grooved Microfibers, *Adv. Funct. Mater.*, 25, 2250-2259, **2015**.
24. Ahadian S., Eštili M., Surya V.J., Ramón-Azcón J., Liang X., Shiku H., Ramalingam M., Matsue T., Sakka Y., Bae H. and Nakajima K., Facile and Green Production of Aqueous Graphene Dispersions for Biomedical Applications, *Nanoscale*, 7, 6436-6443, **2015**.
25. Ahadian S., Ramón-Azcón J., Eštili M., Obregón R., Shiku H. and Matsue T., Facile and Rapid Generation of 3D Chemical Gradients Within Hydrogels for High-throughput Drug Screening Applications, *Biosens. Bioelectron.*, 59, 166-173, **2014**.
26. Xavier J.R., Thakur T., Desai P., Jaiswal M.K., Sears N., Cosgriff-Hernandez E., Kaunas R. and Gaharwar A.K., Bioactive Nanoengineered Hydrogels for Bone Tissue Engineering: a Growth-factor-free Approach, *ACS Nano*, 9, 3109-3118, **2015**.
27. Gaharwar A.K., Mihaila S.M., Swami A., Patel A., Sant S., Reis R.L., Marques A.P., Gomes M.E. and Khademhosseini A., Bioactive Silicate Nanoplatelets for Osteogenic Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells, *Adv. Mater.*, 25, 3329-3336, **2013**.
28. Thakur T., Xavier J.R., Cross L., Jaiswal M.K., Mondragon E., Kaunas R. and Gaharwar A.K., Photocrosslinkable and Elastomeric Hydrogels for Bone Regeneration, *J. Biomed. Mater. Res. A*, 104, 879-888, **2016**.
29. Eslami M., Vrana N.E., Zorlutuna P., Sant S., Jung S., Masoumi N., Khavari-Nejad R.A., Javadi G. and Khademhosseini A., Fiber-reinforced Hydrogel Scaffolds for Heart Valve Tissue Engineering, *J. Biomater. Appl.*, 29, 399-410, **2014**.

