J. Adv. Mater. Eng., 2025;44(2)19-35. https://doi.org/10.47176/jame.44.2.1097

Journal of ADVANCED MATERIALS IN ENGINEERING

Journal of Advanced Materials in Engineering

Journal homepage: https://jame.iut.ac.ir/?lang=en

ISSN: 2251-600X EISSN: 2423-5733

Research Article

Fabrication and Characterization of Modified Silk Fibroin/Zinc-Based Metal-Organic Framework Composite Hydrogel Using Fenton Reaction for Medical Applications

Mohammad Kian Vojdanpak*, Kiana Mohagheghian and Mahshid Kharaziha

Department of Materials Engineering, Isfahan University of Technology, Isfahan, Iran
* Corresponding author, Email: Kianvojdanpak@gmail.com

(Received: 7 December 2024; Revised: 31 December 2024; Accepted: 1 January 2025; Available online: 5 March 2025)

ABSTRACT

Introduction and Objectives: Hydrogels, as three-dimensional hydrophilic scaffolds, play a crucial role in absorbing biological fluids and providing mechanical stability in the tissue regeneration process. This study aims to design and synthesize novel composite hydrogels based on thiol-modified silk fibroin and a zinc-containing bio-metal-organic framework (Zn-Bio MOF) with an adenine ligand to enhance mechanical and biological properties for tissue engineering applications.

Materials and Methods: Pure silk fibroin was extracted and modified with thiol groups via L-cysteine conjugation. Fourier-transform infrared (FTIR) spectroscopy was conducted to confirm these modifications. The Zn-Bio MOF was synthesized through a hydrothermal process using zinc (II) ions and an adenine ligand. Three types of composite hydrogels were prepared: (1) hydrogel based on thiol-modified silk fibroin, (2) hydrogel based on thiol-modified silk fibroin crosslinked via the Fenton reaction, and (3) composite hydrogel containing Zn-Bio MOF at various concentrations. Material characterization was performed using scanning electron microscopy (SEM) and X-ray diffraction (XRD).

Results: FTIR spectroscopy confirmed the reduction in peak intensities at 1650 cm^{-1} and 3300 cm^{-1} and the appearance of new peaks corresponding to S-S and S-H bonds. The average particle size of Zn-Bio MOF was 0.39 ± 0.12 nm, with a specific surface area of 1138.3 m^2/g. Swelling and degradation analyses indicated that Zn-Bio MOF-containing hydrogels exhibited improved mechanical properties, including higher compressive modulus and toughness, approximately 30% weight loss over 72 hours, and controlled swelling behavior.

Conclusion: The findings of this study suggest that Zn-Bio MOF composite hydrogels, due to their enhanced mechanical properties and controlled swelling behavior, hold significant potential for tissue engineering and biomedical applications.

Keywords: Silk, Metal-organic framework, Zinc, Fenton reaction, Hydrogel.

How to Cite: Vojdanpak MK, Mohagheghian K, Kharaziha M. Fabrication and characterization of modified silk fibroin/zinc-based metal-organic framework composite hydrogel using fenton reaction for medical applications. J Adv Mater Eng. 2025;44(2):19–35. https://doi.org/10.47176/jame.44.2.1097

Copyright © 2025 Isfahan University of Technology, Published by IUT press.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Noncommercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

مواد پیشرفته در مهندسی ۱۴۰۴؛۴۴(۲):۳۵-۱۹. https://doi.org/10.47176/jame.44.2.1097

مواد پیشرفته در مهندسی

صفحه خانگی فصلنامه: https://jame.iut.ac.ir/

شاپا: ۶۰۰X-۲۲۵۱ شاپا الکترونیکی: ۵۷۳۳-۲۴۲۳

مقاله پژوهشی

ساخت و مشخصه‌یابی هیدروژل کامپوزیتی فیبروئین ابریشم اصلاح شده/ چارچوب فلزی- آلی مبتنی بر روی با استفاده از واکنش فنتون برای کاربردهای پزشکی

محمد کیان وجدان‌پاک*، کیانا محققیان و مهشید خرازیها

دانشکده مهندسی مواد، دانشگاه صنعتی اصفهان، اصفهان، ایران

*** نویسنده مسئول، پست الکترونیکی: Kianvojdanpak@gmail.com**

(دریافت: ۱۴۰۳/۹/۱۷، بازنگری: ۱۴۰۳/۱۰/۱۱، پذیرش: ۱۴۰۳/۱۰/۱۲، انتشار: ۱۴۰۳/۱۲/۱۵)

چکیده

مقدمه و اهداف: هیدروژل‌ها به‌عنوان داربست‌های سه‌بعدی آب‌دوست، نقش مهمی در جذب مایعات زیستی و ایجاد پایداری مکانیکی در فرآیند بازسازی بافت ایفا می‌کنند. هدف این پژوهش، طراحی و سنتز هیدروژل‌های کامپوزیتی جدیدی بر پایه فیبروئین ابریشم اصلاح‌شده با گروه‌های تیول و چارچوب فلزی-آلی (Zn-Bio MOF) حاوی یون روی و لیگاند آدنین، به‌منظور بهبود خواص مکانیکی و زیستی برای کاربردهای مهندسی بافت است.

مواد و روش‌ها: فیبروئین ابریشم خالص استخراج و با افزودن گروه‌های تیول از طریق اتصال ال-سیستئین اصلاح شد. برای تأیید این اصلاحات، طیف‌سنجی مادون‌قرمز تبدیل فوریه انجام شد. Zn-Bio MOF نیز از طریق فرآیند هیدروترمال با یون روی (II) و لیگاند آدنین سنتز شد. سه نوع هیدروژل کامپوزیتی تهیه شد: (۱) هیدروژل بر پایه فیبروئین ابریشم اصلاح‌شده، (۲) هیدروژل بر پایه فیبروئین ابریشم اصلاح‌شده ژل‌شده با واکنش فنتون و (۳) هیدروژل کامپوزیتی حاوی Zn-Bio MOF در غلظت‌های مختلف. برای مشخصه‌یابی، از میکروسکوپ الکترونی روبشی و پراش پرتو ایکس استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج طیف‌سنجی مادون‌قرمز تبدیل فوریه کاهش شدت پیک‌های ۱۶۵۰ cm^{-1} و ۳۳۰۰ cm^{-1} و ظهور پیک‌های جدید مربوط به پیوندهای S-S و S-H را تأیید کرد. میانگین قطر نانوذرات Zn-Bio MOF برابر با ۰/۱۲±۰/۳۹ نانومتر و مساحت سطح ویژه آن ۱۱۳۸/۳ مترمربع بر گرم بود. بررسی خواص تورم و تخریب نشان داد که هیدروژل‌های حاوی نانوذرات Zn-Bio MOF دارای مدول فشاری و چقرمگی بالاتر، کاهش وزن حدود ۳۰ درصد طی ۷۲ ساعت، و رفتار تورمی کنترل‌شده بودند.

نتیجه‌گیری: نتایج این پژوهش نشان می‌دهد که هیدروژل‌های کامپوزیتی Zn-Bio MOF به دلیل بهبود خواص مکانیکی و کنترل تورم، پتانسیل بالایی برای استفاده در مهندسی بافت و کاربردهای زیستی دارند.

واژه‌های کلیدی: ابریشم، چارچوب فلزی- آلی، روی، واکنش فنتون، هیدروژل.

حق انتشار این مستند، متعلق به دانشگاه صنعتی اصفهان است. ۱۴۰۴ ©.

این مقاله تحت گواهی زیر منتشر شده و هر نوع استفاده غیرتجاری از آن مشروط بر استناد صحیح به مقاله و با رعایت شرایط مندرج در آدرس زیر مجاز است:

Creative Commons Attribution-Noncommercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

۱- مقدمه

هیدروژل‌ها، پلیمرهای آب‌دوستی با ساختار سه‌بعدی و پیوندهای عرضی هستند که می‌توانند مقادیر زیادی آب یا مایعات زیستی جذب کنند (۱). به‌دلیل ویژگی‌هایی مانند زیست‌سازگاری، محتوای آب بالا و خواص مکانیکی مشابه بافت‌های بدن، از دهه ۱۹۶۰ در کاربردهای پزشکی استفاده می‌شوند. این مواد می‌توانند با ایجاد پیوندهای فیزیکی یا شیمیایی شبکه‌هایی را تشکیل دهند که بسته به نوع پیوند، ویژگی‌هایی مانند پاسخ‌دهی به تغییرات محیطی یا پایداری بالا را از خود نشان می‌دهند (۲).

فیبروئین ابریشم[1]، پلیمر زیستی طبیعی با زیست‌سازگاری بالا، تجزیه زیستی کنترل‌شده و استحکام مکانیکی خوب، به‌دلیل ویژگی‌های منحصر به فردی که دارد، مورد توجه قرار گرفته است. هیدروژل‌های مبتنی بر فیبروئین، محدودیت‌های هیدروژل‌های مصنوعی را رفع می‌کنند، اما ساختار ساده آن‌ها چالش‌هایی در کاربردهای پیچیده ایجاد می‌کند (۳). اصلاح شیمیایی فیبروئین با گروه‌های عملکردی مختلف به بهبود سازگاری و عملکرد این هیدروژل‌ها کمک می‌کند (۴).

یکی از روش‌های بهبود خواص فیبروئین ابریشم، اصلاح آن با افزودن گروه‌های شیمیایی مانند گوگرد است. این اصلاحات باعث ایجاد پل‌های دی‌سولفیدی، بهبود حلالیت در آب، پایداری ساختاری و اتصال به سطوح مختلف می‌شود. این تغییرات ویژگی‌هایی مانند تقویت ضدمیکروبی، کاهش نفوذپذیری داروها و امکان استفاده مجدد از مواد را ایجاد می‌کند و در کاربردهای مهندسی بافت، مانند حمایت از رشد و تثبیت سلول‌ها و بافت‌ها، نقش مهمی دارد (۵). لیانگ و همکاران (۶)، هیدروژلی طراحی کردند که در آن پلی (اتیلن گلیکول) دی‌آکریلات و فیبروئین ابریشم از طریق واکنش کلیک تیول-آلکین تحت نور فرابنفش[2] ۴۰۵ نانومتر به هم متصل شدند. نتایج نشان داد که هیدروژل تولیدشده تأثیر منفی بر رشد سلول‌های HEK۲۹۳ نداشته و هیچ نشانه‌ای از التهاب یا مشکل جدی در محل کاشت مشاهده نشد. این اصلاحات می‌توانند محدودیت‌های هیدروژل‌های سنتزی را کاهش داده و کاربردهای وسیع‌تری در مهندسی بافت ایجاد کنند.

در این میان، چارچوب‌های فلزی-آلی[3] به دلیل ساختار متخلخل، سطح ویژه بالا و زیست‌سازگاری، به‌طور گسترده در ترکیب با هیدروژل‌ها برای بهبود کاربردهای زیست‌پزشکی استفاده می‌شوند (۷). ترکیب MOFs با داربست‌های زیستی موجب بهبود چسبندگی و پاسخ سلولی می‌شود. استفاده از فلزات زیست‌فعال مانند روی (Zn) در این چارچوب‌ها، علاوه بر افزایش زیست‌سازگاری، خواص ضدمیکروبی و تنظیم انتشار یون‌های زیستی را فراهم می‌آورد و پتانسیل بالایی برای بازسازی بافت و دارورسانی هدفمند ایجاد می‌کند (۸). طراحی چارچوب‌های فلزی-آلی با استفاده از فلزات زیست‌فعال نظیر روی (Zn)، مس (Cu) و آهن (Fe) علاوه بر بهبود زیست‌سازگاری، خواصی مانند انتقال لیگاندها پس از تخریب چارچوب را فراهم می‌کند. روی به‌دلیل سمیّت کم و خواص ضدمیکروبی و ضدالتهابی، در ساخت چارچوب‌های فلزی-آلی زیست‌پزشکی[4] کاربرد زیادی دارد (۱۰و۹). در سال ۲۰۱۹، پنگ دونگ (۱۱)، یک چارچوب فلزی-آلی دوبعدی مبتنی بر فلز روی تحت شرایط هیدروترمال سنتز کردند. این ماده نشان داد که می‌تواند به‌طور کارآمد به‌عنوان فوتوکاتالیست عمل کند و رنگ‌های آلی را بدون نیاز به استفاده از حساس‌کننده نوری یا کوکاتالیست تخریب کند. یکی از کاربردهای عملی چارچوب‌های فلزی-آلی در پزشکی، استفاده از آن‌ها به‌عنوان سیستم‌های دارورسانی است. به‌ویژه، چارچوب ZIF-8 برای دارورسانی هدفمند به سلول‌های تومور به‌کار می‌رود و داروی ضدسرطان ۵-فلوئوروراوراسیل (5-FU) را با ظرفیت بارگیری بالا تحویل می‌دهد. این سیستم با اصلاح ZIF-8، رشد سلول‌های تومور را مهار کرده و عوارض جانبی شیمی‌درمانی را کاهش می‌دهد. همچنین، این طراحی امکان تصویربرداری فلورسانس برای نظارت بر اثربخشی درمانی را فراهم می‌کند (۱۲). به‌عنوان نمونه، چارچوب‌های فلزی-آلی مانند MIL-100 و MIL-101 نشان داده‌اند که می‌توانند ایبوبروفن را با مقادیر بالا بارگذاری کرده و رهایش آن را به‌طور مؤثری کنترل نمایند. این ویژگی‌ها

باعث می‌شود که MOFs گزینه‌ای مناسب برای درمان‌های هدفمند و کاهش عوارض جانبی داروها باشند (۱۴ و ۱۳).

واکنش فنتون که از رادیکال‌های آزاد برای ایجاد پیوندهای عرضی میان پلیمرها استفاده می‌کند، به‌عنوان روشی مؤثر برای تهیه هیدروژل‌های پیشرفته شناخته می‌شود. این واکنش بر اساس جفت ردوکس یون آهن و پراکسید هیدروژن انجام می‌گیرد و در سیستم‌های پلیمری مختلف به‌کار رفته است. با این‌حال، کاربرد آن در هیدروژل‌های فیبروئین ابریشم و چارچوب‌های فلزی-آلی هنوز نیازمند بررسی بیشتر است (۱۵). واکنش فنتون نسبت به روش‌های سنتی مزایای زیادی دارد، از جمله ژل شدن سریع فیبروئین در حدود ۳۰ ثانیه، بدون نیاز به آنزیم و امکان کنترل دقیق خواص هیدروژل با تنظیم pH و غلظت واکنش‌دهنده. هیدروژل‌های تولیدشده با این روش سازگار با سلول‌ها بوده و خواص مکانیکی بهتری مانند الاستیسیته و انعطاف‌پذیری دارند (۱۶). همچنین، مواد مورد نیاز برای واکنش فنتون ارزان و در دسترس هستند که این روش را مقرون‌به‌صرفه می‌سازد (۱۷).

به‌تازگی، باروس و همکاران (۱۸)، تهیه هیدروژل‌های پلی(N-وینیل-۲-پیرولیدون) [5] را با استفاده از واکنش فنتون گزارش کرده‌اند. در این فرآیند، عواملی مانند غلظت PVP، نسبت مولی $[H_2O_2]/[Fe(II)]$ و pH نقش مهمی در تشکیل هیدروژل‌ها ایفا کرده‌اند. نتایج نشان داد که این هیدروژل‌ها فاقد اثرات سمی بر سلول‌های بافت زیرملتحمه موش و تحریکات پوستی در خرگوش‌های آلبینو بودند. همچنین، جین و همکاران (۱۹)، با استفاده از واکنش فنتون اصلاح‌شده با سیترات، موفق به پیوند عرضی رزیلین نوترکیب شدند. اخیراً، سون و همکاران (۲۰)، از این واکنش برای تولید هیدروژل‌های N-(۲-هیدروکسی‌اتیل) آکریل‌آمید[6] پلی(اتیلن گلایکول) دی‌آکریلات[7] بهره بردند. این هیدروژل‌ها با محصورسازی سلول‌های بنیادی استرومال مغز استخوان خرگوش و سلول‌های L929، فعالیت زیستی مطلوبی را نشان دادند.

هدف این مطالعه، توسعه یک سیستم هیدروژل کامپوزیتی مبتنی بر فیبروئین ابریشم برای کاربردهای پزشکی است. به‌منظور بهبود ویژگی‌های عملکردی این هیدروژل، فیبروئین ابریشم ابتدا با استفاده از ال-سیستئین اصلاح شد. سپس، به‌منظور ایجاد پیوند عرضی در ساختار فیبروئین، از واکنش فنتون به‌عنوان یک روش نوآورانه بهره‌برداری شد. علاوه بر این، یک چارچوب فلزی-آلی مبتنی بر روی به‌طور نوآورانه سنتز گردید. ترکیب هیدروژل‌های کامپوزیتی فیبروئین ابریشم اصلاح‌شده و چارچوب‌های فلزی-آلی، با بهره‌گیری از ویژگی‌های منحصر به‌فرد هر دو ماده، هیدروژلی با پتانسیل بالا برای بهبود عملکرد در کاربردهای زیست‌پزشکی نظیر مهندسی بافت تولید کرد.

۲- مواد و روش‌ها

۲-۱- مواد و اندازه‌گیری

برای استخراج فیبروئین ابریشم، پیله ابریشم از شرکت نوغان، لیتیم برمید (LiBr) از سیگما آلدریچ، سدیم کربنات از مرک، کیسه دیالیز از Analab خریداری شد. برای اصلاح‌کردن ابریشم ۱-اتیل-۳- (۳-دی‌متیلامینوپروپیل) کربودیایمید هیدروکلراید (EDC)، ان هیدروکسی سوکسینیمید (NHS)، ال-سیستئین (L-CYC) از سیگما آلدریچ و هیدروکلریک‌اسید (HCl) از مرک تهیه شد. برای سنتز نانوذره، آدنین ($C_5H_5N_5$) و ۳'۳- دی تی پروپیونیک‌اسید (3'3-dithipropionic acid) از سیگما آلدریچ و دی‌هیدرات استات روی ($ZnC_4H_6O_4.2H_2O$)، اسید نیتریک (HNO_3)، N,N- دی متیل فرمامید (DMF) از مرک خریداری شد. برای سنتز ژل با روش فنتون، کلرید آهن (III) هگزا هیدرات ($FeCl_2.4H_2O$)، هیدروژن پراکسید (H_2O_2)، آسکوروبیک اسید از مرک تهیه شد. آب دو بار تقطیر از زلال خریداری شد. طیف‌سنجی مادون‌قرمز تبدیل فوریه (FTIR) مدل Tensor۲۷ ساخت شرکت Bruker کشور آلمان در محدوده (cm^{-1}) ۶۰۰-۴۰۰۰ به‌دست آمد. الگوهای پراش اشعه ایکس[8] در دمای اتاق با استفاده از پراش‌سنج در محدوده ۵۰-۳ درجه، با تابش Cu Kα (λ =۱/۵۴۱۸ Å) اندازه گام ۰/۰۴ درجه

جدول ۱- شرایط مختلف استفاده شده در حین سنتز

نام نمونه	غلظت سیستئین (wt/.)	غلظت EDC (wt/.)	غلظت NHS (wt/.)	شرایط دیالیز
TS	۰/۰۶	۵	۲/۵	-
TSP	۰/۰۶	۵	۲/۵	محیط نیتروژن
TSD	۰/۵۳	۰/۲	۰/۱	محیط نیتروژن

به‌دست آمد. تصاویر میکروسکوپی الکترونی روبشی گسیل میدانی[9] مدل QUANTA FEG-450 به‌دست آمد. تصاویر میکروسکوپی الکترونی روبشی گسیل میدانی (FESEM) با استفاده از مدل QUANTA FEG-450 و ولتاژ ۲۵ کیلوولت به‌دست آمد. مورفولوژی سطحی مواد نیز با میکروسکوپ الکترونی روبشی[10] مدل Philips XL30 بررسی شد. به این منظور، هیدروژل‌ها ابتدا بر روی چسب کربنی قرار گرفتند و سپس روی پایه نگهدارنده نصب شدند. پس از آن، پوشش طلا با استفاده از سیستم رسوب فیزیکی بخار[11]، روی نمونه‌ها اعمال شد. ولتاژ و جریان مورداستفاده برای اجرای آزمون، به‌ترتیب ۱۰ کیلوولت و ۱۰۰ پیکو آمپر تنظیم شد. سطح ویژه پودرهای سنتز شده از طریق جذب و واجذب گاز نیتروژن (N_2) در دمای ۷۷ درجه کلوین با روش BET[12] تعیین شد. برای این منظور، قبل از اندازه‌گیری سطح ویژه و جهت آماده‌سازی و خشک‌کردن مواد قبل از اندازه‌گیری ۰/۱ گرم از نمونه‌ها به مدت دو ساعت در دمای ۱۲۰ درجه سانتی‌گراد تحت عملیات حرارتی گاززدایی قرار گرفت. آزمون فشار با استفاده از دستگاه Hounsfield H25KS تا کرنش ۹۰ درصد با سرعت دو میلی‌متر بر دقیقه تحت نیرو ۲۰۰ نیوتون انجام شد. از نمودارهای تنش-کرنش رسم شده، مدول فشاری با استفاده از شیب‌خط بین دو کرنش ۴۵-۶۵ درصد محاسبه شد.

۲-۲- استخراج فیبروئین ابریشم

فرایند استخراج پلیمر فیبروئین از پیله ابریشم، با استفاده از روش ارائه شده توسط تیموری و همکارانش (۲۱) انجام شد. به این صورت که ابتدا پیله‌ها توسط قیچی به دو قسمت تقسیم شدند و پس از پاک‌سازی کامل در آب دوبار تقطیر در حال جوش حاوی ۰/۰۲ مولار کربنات سدیم به مدت یک ساعت جوشانده شدند. سپس، سه مرتبه با آب دوبار تقطیر شستشو داده شده و به مدت ۴۸ ساعت زیر هود کاملاً خشک شدند. در ادامه، پیله‌های خشک شده در محلول ۹/۳ مولار لیتیم بروماید ریخته شد و در دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت چهار ساعت داخل آون قرار گرفت تا به‌خوبی حل شود. پس از آن محلول به‌دست آمده، داخل کیسه دیالیز با کاتاف ۱۲۰۰۰ دالتون ریخته شد و به مدت سه روز داخل آب دوبار تقطیر تحت دیالیز قرار گرفت. لازم به ذکر است که آب مقطر هر ۲۴ ساعت به‌منظور خارج کردن یون‌ها و ناخالصی‌ها کاملاً تعویض شد. در انتهای دیالیز، محلول به‌دست آمده دوبار متوالی تحت سانتریفیوژ با سرعت ۶۰۰۰ دور بر دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه قرار گرفت. در مرحله بعدی، پس از خارج کردن کامل ناخالصی‌های به‌دست آمده، محلول‌های فیبرویین به‌دست آمد.

۲-۳- اصلاح زنجیره پلیمری فیبروئین ابریشم

محلول فیبروئین ابریشم آماده‌شده در بخش ۲-۲، به غلظت ۳۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر در آب دوبار تقطیر حل شد و در حمام یخ با دمای ۲-۱ درجه سانتی‌گراد خنک گردید. در همین حال، ان هیدروکسی سوکسینیمید و ۱-اتیل-۳- (۳-دی‌متیلامینوپروپیل) کربودی ایمید هیدروکلراید با غلظت‌های مشخص باتوجه‌به جدول (۱)، نسبت به غلظت فیبروئین ابریشم اضافه شدند و از محلول ۰/۱ مولار سدیم هیدروکسید برای تثبیت pH محلول به ۵/۵ استفاده شد. پس از نیم ساعت، ال-سیستئین با غلظت‌های مشخص باتوجه‌به جدول (۱)، نسبت به فیبروئین ابریشم

جدول ۲- غلظت‌های مختلف محلول‌های مورد نظر برای هر ژل

نام هیدروژل	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰
TSF	۵۳۰	۵۳۰	۵۳۰	۵۳۰	۵۳۰	۵۳۰	۵۳۰	۵۳۰	۵۳۰	۵۳۰
$FeCl_2$(µl)	–	۶۳	۶۳	۱۲۶	۶۳	۳۱/۵	۶۳	۶۳	۶۳	–
H_2O_2(µl)	–	۶۳	۱۲۶	۱۲۶	۶۳	۶۳	۶۳	–	–	۶۳
MOF (µl)	–	–	–	–	–	۳۱/۵	۶۳	۶۳	۱۲۶	۲۵۲
Ascorbic acid (µl)	–	–	–	–	۶۳	–	–	–	–	–

به‌آرامی به محلول فیبروئین ابریشم افزوده شد. مخلوط به‌دست‌آمده به مدت چهار ساعت در صفر درجه سلسیوس داخل حمام یخ و سپس یک شبانه‌روز در دمای چهار درجه سلسیوس در محیط نیتروژن هم زده شد. پس از واکنش، فیبروئین ابریشم در کیسه دیالیز قرار داده شد. گاز نیتروژن (N_2) جهت محافظت از محیط دیالیز تزریق شد و فرایند دیالیز به مدت سه روز تکرار شد. پس از دیالیز، محلول فیبروئین ابریشم اصلاح شده با سانتریفیوژ به‌دست آمد. غلظت وزنی محلول فیبروئین ابریشم اصلاح شده اندازه‌گیری و در دمای چهار درجه سلسیوس برای استفاده‌های بعدی نگهداری شد.

۲-۴- آماده‌سازی چارچوب فلزی- آلی (MOFs)

۰/۶۵ گرم دی هیدرات استات روی، ۰/۴۲ گرم ۳،۳'- دی تی پروپیونیک اسید در ۰/۵ میلی‌لیتر اسید نیتریک، ۸ میلی‌لیتر آب و ۱۰۸ میلی‌لیتر دی متیل فرمامید[۱۳] حل شدند و سپس به اتوکلاو تفلون شده اضافه شدند و در دمای ۱۳۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۴ ساعت حرارت داده شد و سپس به‌طور طبیعی تا دمای اتاق خنک شد. مواد جمع‌آوری شده، سه مرتبه با پنج میلی‌لیر DMF شسته شد و در آون خلاء (۲۴ ساعت) خشک شد.

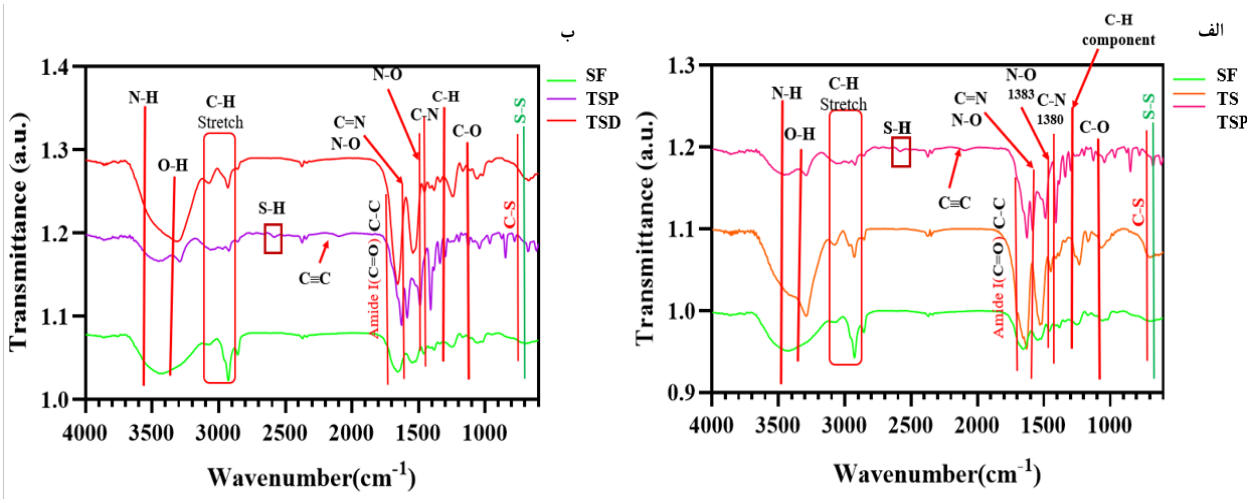
۲-۵- سنتز ژل کامپوزیتی با استفاده از واکنش فنتون

محلول فیبروئین ابریشم اصلاح شده با غلظت دو درصد وزنی به‌دست آمد و سپس pH محلول با استفاده از سدیم هیدروکسید به پنج رسید. محلول $FeCl_2.4H_2O$ با غلظت ۱۳/۳µM، محلول H_2O_2 با غلظت ۳۳۷µM و محلول آسکوروبیک اسید با غلظت ۸/۵µM به‌دست آمد. علاوه بر این چارچوب فلزی- آلی مبتنی بر روی در آب با غلظت ۱۳/۳µM تهیه شد. سپس باتوجه به جدول (۲)، هر ژل با ترکیبات ملاحظه شده ترکیب شد و به مدت یک دقیقه هم زده شد و سپس در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد تا ژل شوند.

۳- نتایج و بحث

در شکل (۱-الف و ب)، طیف مادون قرمز تبدیل فوریه ابریشم (SF) نشان داده شده است. ساختار ثانویه ابریشم با بررسی باندهای آمید I (کشش C=O)، آمید II (خمیدگی N-H) و آمید III (خمیدگی CN) قابل تعیین است. برای ابریشم (SF)، کشش کربونیل آمید در $1620cm^{-1}$ مشاهده شد که با مقادیر گزارش شده در منابع برای ساختارهایی از ابریشم که محتوای بالایی از β-sheet دارند، همخوانی دارد. در مقابل، کشش آمیدی محلول خشک‌شده با انجماد (لیوفیلیزه) در $1637\ cm^{-1}$ مشاهده شد که با ساختار تصادفی و غیر منظم که برای شکل محلول پروتئین انتظار می‌رود، همخوانی دارد (۲۲).

شکل (۱-الف) تأثیر محیط نیتروژن در حین سنتز را نشان می‌دهد. در حین سنتز، نمونه TS تحت اتمسفر و نمونه TSP در محیط نیتروژن قرار گرفت (اطلاعات دقیق در جدول ۱ قابل مشاهده است). هر دو نمونه TS و TSP اتصال ال-سیستئین به سطح ابریشم (SF) را تأیید کردند. مشابه با تحقیق نوگیرا و

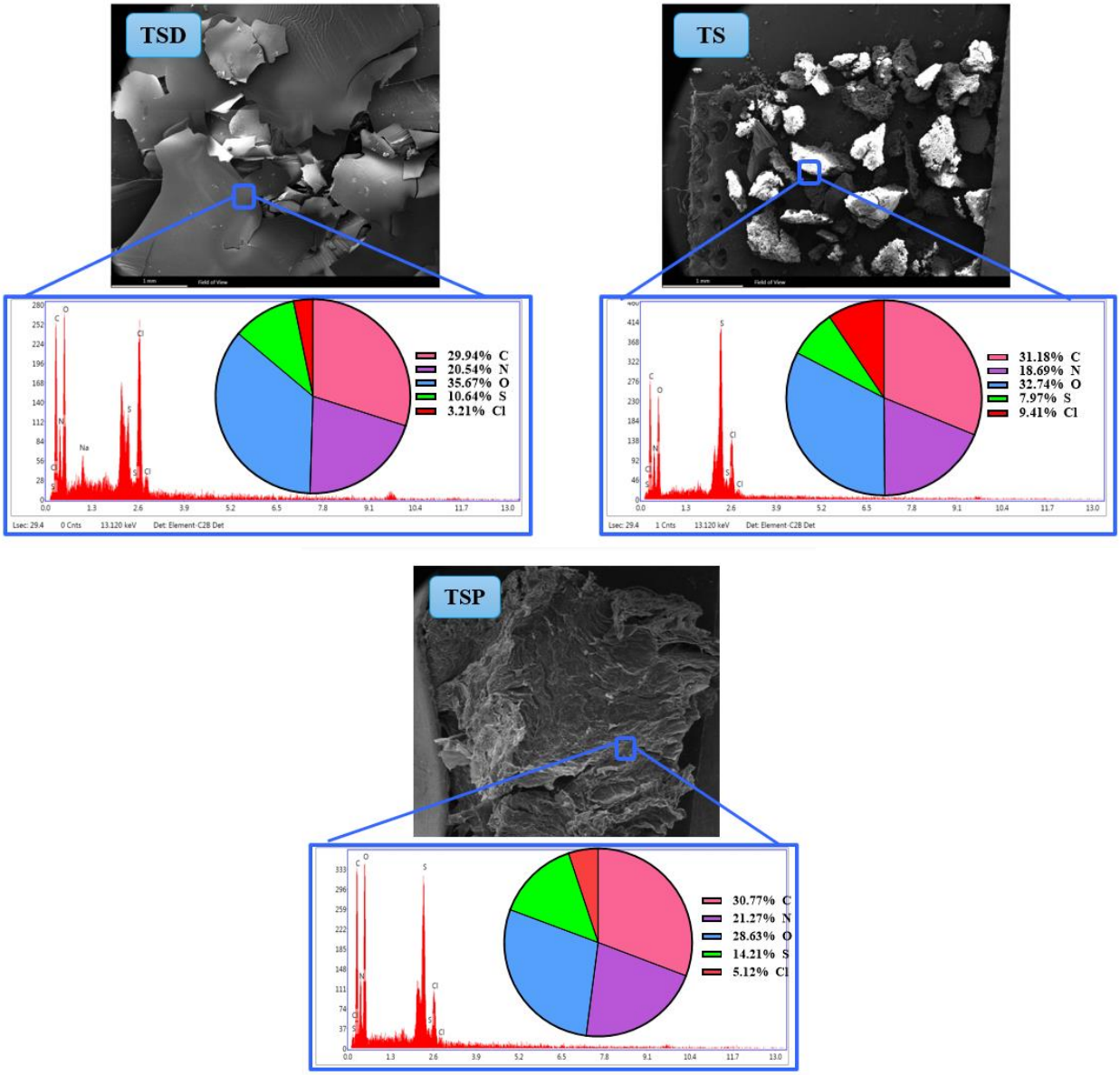


شکل ۱- طیف مادون قرمز تبدیل فوریه (FTIR) از فیبروئین و فیبروئین ابریشم اصلاح شده:
الف) بررسی تأثیر محیط نیتروژن در حین دیالیز، ب) تأثیر غلظت‌های مختلف مواد اولیه.

همکاران (۲۳)، حضور محیط نیتروژن منجر به افزایش پیک‌های مرتبط با تثبیت ال-سیستئین در نواحی ۳۳۰۰ cm^{-1} و ۱۶۵۰ شده است (۲۳). همچنین، پیک S-S که در نمونه‌های دیالیز شده در محیط نیتروژن به وضوح دیده می‌شود، تأییدی بر تأثیر این محیط در تقویت واکنش‌های شیمیایی مرتبط با اتصال عرضی ال-سیستئین به ابریشم است. علاوه‌براین، محیط نیتروژن کاهش شدت پیک‌های مربوط به آمید II (۱۵۲۰ cm^{-1}) را در مقایسه با نمونه‌های سنتز شده در اتمسفر معمولی نشان می‌دهد که حاکی از تغییرات در ساختار ثانویه پروتئین و افزایش میزان اتصالات عرضی است. همچنین، پیک در cm^{-1} ۳۳۰۰ به کشش OH مرتبط با OH آزاد در تیروزین آروماتیک SF نسبت داده می‌شود (۲۳). در نمونه دیالیزشده در محیط نیتروژن، پیک S-H به‌صورت ضعیف دیده می‌شود. افزایش پیک در حدود ۱۶۶۰ cm^{-1} در هر دو نمونه مشاهده می‌شود (۲۳).

شکل (۱-ب) غلظت‌های متفاوت مواد اولیه بر پیوندهای فیبروئین ابریشم اصلاح شده را نشان می‌دهد. به این صورت که نمونه TSD، غلظت ال-سیستئین نسبت به نمونه TSP غلظت بیش‌تری دارد و غلظت آن هیدروکسی سوکسینیمید و ۱-اتیل-۳-(۳-دی‌متیلامینوپروپیل) کربودی‌ایمید هیدروکلراید کاهش یافته است (اطلاعات دقیق غلظت‌ها در جدول ۱ قابل مشاهده است). همان‌طور که در تصویر قابل مشاهده است، پیک‌های ۱۶۵۰ cm^{-1} و ۳۳۰۰ افزایش یافته‌اند و در نمونه TSD، این افزایش پیک بیشتر است که ناشی از چسبیدن ال-سیستئین به ابریشم است. در نمونه TSD، پیک S-H به‌صورت ضعیف دیده می‌شود. انتقال پیک از حدود ۱۶۶۰ cm^{-1} به‌سمت ۱۶۳۰ cm^{-1} مشاهده می‌شود (۲۳).

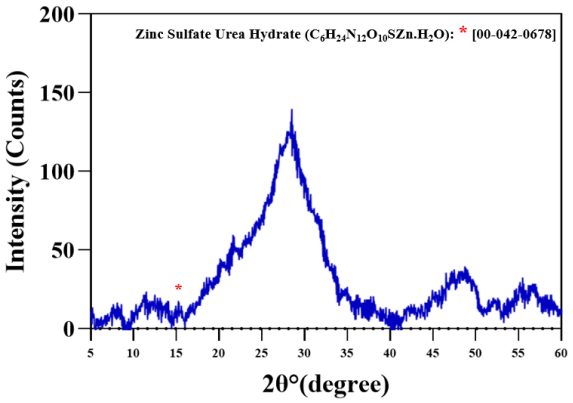
شکل (۲)، تصاویر میکروسوپی الکترونی روبشی از دو نمونه فیبروئین ابریشم اصلاح شده TS و TSP و TSD را نشان می‌دهد. TS و TSP به‌صورت کلوخه در آمده و TSD به‌صورت ورقه ورقه تشکیل شده‌اند. این تفاوت در مورفولوژی می‌تواند به عوامل مختلفی از جمله غلظت مواد اولیه، نوع محیط سنتز (هوا یا نیتروژن)، میزان و نوع اتصالات عرضی و نحوه تجمع یا توزیع ال-سیستئین روی سطح فیبروئین ابریشم مرتبط باشد (۲۴). در نمونه TSP، استفاده از محیط نیتروژن در حین سنتز نقش مهمی در کاهش اکسیداسیون ال-سیستئین ایفا کرده و به افزایش میزان و کیفیت اتصالات عرضی کمک کرده است. این شرایط باعث تشکیل کلوخه‌هایی با چگالی بالاتر و ساختاری پایدارتر شده است. در مقابل، در نمونه TS که تحت شرایط اتمسفر هوا سنتز شده است، به دلیل کنترل کمتر بر واکنش‌های



شکل ۲- تصویر میکروسکوپی الکترونی روبشی TS، TSP و TSD.

شیمیایی، اتصالات عرضی با کیفیت پایین‌تر و تجمع نامنظم‌تر مواد رخ داده است. ساختار ورقه‌ای در نمونه TSD احتمالاً ناشی از غلظت بالاتر ال-سیستئین و کاهش غلظت سایر مواد اولیه مانند انهیدروکسی سوکسینیمید و کربودی‌ایمید است. این شرایط به توزیع یکنواخت‌تر مواد اولیه و تشکیل ساختارهای گسترده‌تر و منظم‌تر کمک کرده است. علاوه بر این، میزان پایین‌تر اتصالات عرضی در مقایسه با نمونه TSP منجر به کاهش تجمع موضعی مواد شده و در نهایت ساختار ورقه‌ای را شکل داده است. طیف‌سنجی پراش پرتو ایکس نمونه TS، TSD و TSP به‌ترتیب حضور عنصر گوگرد با مقادیر ۱۰/۶۴، ۷/۶۹ و ۱۴/۲۱ درصد وزنی نشان داد. مطابق داده‌های طیف‌سنجی مادون قرمز تبدیل فوریه و میکروسکوپ الکترونی روبشی، نمونه TSP که میزان گوگرد بیش‌تری دارد به‌عنوان نمونه بهینه فیبروئین ابریشم اصلاح شده انتخاب شده و در ادامه پژوهش فقط از این نمونه استفاده شد.

در شکل (۳)، پراش پرتو ایکس چارچوب‌های فلزی-آلی



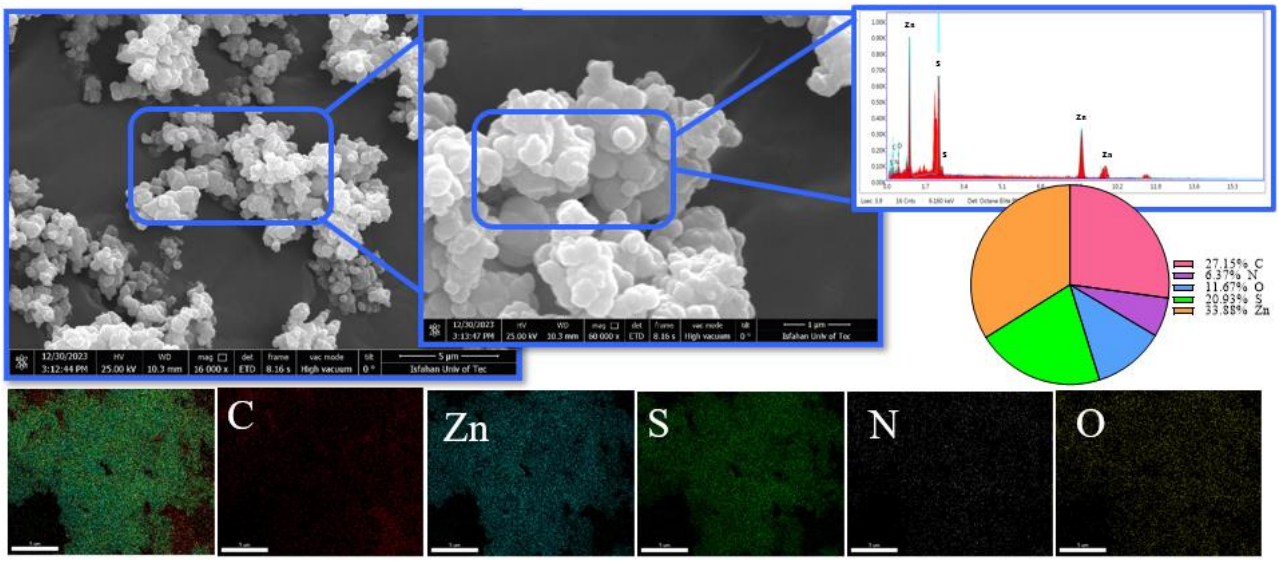
شکل ۳- الگوی پراش پرتو ایکس چارچوب فلزی- آلی.

قابل مشاهده است. تأثیر ماده ۳،۳-دی تی پروپیونیک اسید (dithipropionic acid -۳,۳) بر چارچوب‌های فلزی-آلی (MOFs)، به بهبود خواص آنتی‌اکسیدانی و همچنین کاهش اندازه ذرات این ساختارها منجر می‌شود. این ترکیب می‌تواند با وارد شدن به ساختار MOFs، از حالت کریستالی به حالت آمورف تبدیل شود و بدین ترتیب ویژگی‌های مزومتخلخل این مواد را تحت تأثیر قرار دهد (۲۵). شکل (۴)، نشان می‌دهد افزودن ۳،۳-دی تی پروپیونیک اسید می‌تواند باعث شود که MOFs از حالت کریستالی به حالت آمورف تبدیل شوند. این تغییر به دلیل تعاملات شیمیایی بین ۳،۳-دی تی پروپیونیک اسید و اجزای MOFs رخ می‌دهد که نظم بلندمدت ساختار کریستالی را مختل می‌کند. به‌عنوان مثال، ذرات ممکن است از حالت گوشه‌دار به شکل کروی تغییر کنند. (۲۵). لوسنا و همکاران (۲۶) در سال ۲۰۱۸، یک چارچوب فلزی آلی- آدنینات روی به‌عنوان یک حامل برای داروی دیکلوفناک سدیم، سنتز کردند. نتایج نشان داد، این چارچوب به‌عنوان یک سیستم دارورسانی مؤثر عمل می‌کند. پراش به‌دست آمده برای مواد سنتز شده با مدل‌های شبیه‌سازی شده bio-MOF-100 و bio-MOF-1 مقایسه شد. مقایسه مدل شبیه‌سازی شده با نمونه تأیید می‌کند که فاز کریستالی به‌دست آمده است.

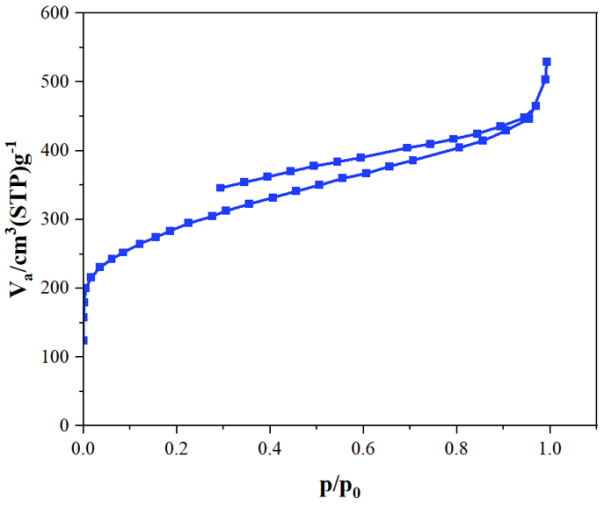
واکنش دی‌هیدرات استات روی و آدنین در حلال DMF منجر به تشکیل پودر میکروکریستالی قهوه‌ای‌رنگ bio-MOF شد. تصاویر میکروسکوپی الکترونی روبشی گسیل میدانی چارچوب‌های فلزی-آلی در شکل (۴) قابل مشاهده است. نتایج نشان می‌دهد که شکل و مورفولوژی ذرات شکل نسبتاً کروی دارند. مورفولوژی کروی یا نسبتاً کروی منجر به افزایش سطح مؤثر برای تعاملات شیمیایی می‌شود. ذرات کروی نسبت به اشکال نامنظم دارای توزیع تنش یکنواخت‌تری هستند که این امر می‌تواند پایداری ساختار را در کاربردهای زیستی افزایش دهد و در نتیجه بهبود عملکرد زیستی و خواص ضدمیکروبی را فراهم کند (۲۷). این تغییرات در شکل ذرات می‌تواند به بهبود خواص فیزیکی و شیمیایی MOFs منجر شود (۲۸).

چارچوب فلزی - آلی تحت آزمون BET قرار گرفتند. نمودار جذب و واجذب این نمونه‌ها که در شکل (۵) نمایش داده شده است، مطابق دسته‌بندی IUPAC۱۴ مربوط به ایزوترم‌های نوع IV(a) است که نشان‌دهنده مزوحفره بودن سطح نانوذرات است (۲۹). مساحت سطح ویژه به‌دست‌آمده به‌ترتیب ۳/۱۱۳۸ مترمربع بر گرم و قطر متوسط حفرات آن‌ها به‌ترتیب ۱۰۰۸/۳ نانومتر است.

زمان ژل شدن هیدروژل‌ها در شکل (۶) قابل مشاهده است. تفاوت هیدروژل‌ها در جدول (۲) نشان داده شده است. این تفاوت به مقادیر مختلف موادی مانند $FeCl_2$، H_2O_2، چارچوب فلزی-آلی و آسکوربیک اسید مربوط می‌شود. ژل‌ها در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد در حمام بن ماری نگه‌داری شدند. پس از گذشت ۸ ساعت ساختار ژل‌ها تغییر نکرد. پس از گذشت ۲۴ ساعت نمونه ۱،۶،۸ و ۹ ژل شدند. نمونه‌های ۱،۶،۸ و ۹ به‌عنوان نمونه بهینه انتخاب شدند و در ادامه به بررسی بیشتر این نمونه‌ها پرداخته شد. در واکنش کلاسیک فنتون (رابطه ۱)، یون Fe(II) با H_2O_2 واکنش داده و یون Fe(III) و رادیکال اکسیدکننده $^{\bullet}OH$ را تولید می‌کند. هیدروژل‌های ابریشم که از طریق واکنش فنتون، کدر بودند که رنگ قهوه‌ای مایل به زرد آن‌ها به اکسیداسیون باقی‌مانده‌های تیروزین در حضور یون‌های Fe(III) نسبت داده می‌شود. مکانیزم کلی پیوند متقاطع دی‌تیروزین از طریق واکنش فنتون شامل تولید رادیکال‌های $^{\bullet}OH$ و سپس اکسیداسیون باقی‌مانده‌های تیروزین برای تشکیل رادیکال‌های تیروزیل است.



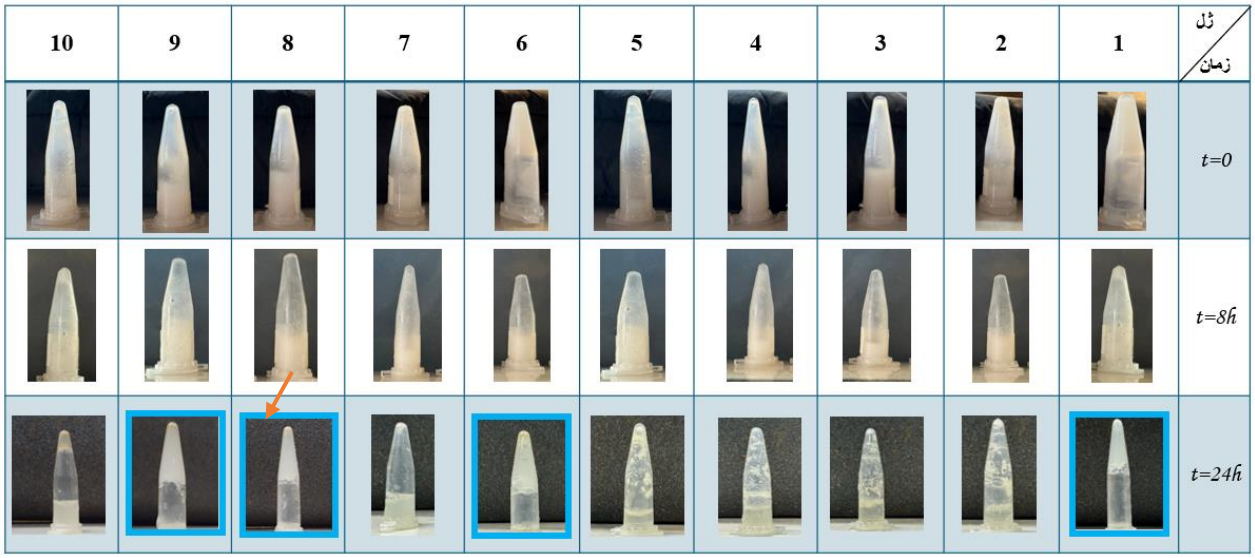
شکل ۴- تصویر میکروسکوپی الکترونی روبشی گسیل میدانی چارچوب فلزی– آلی.



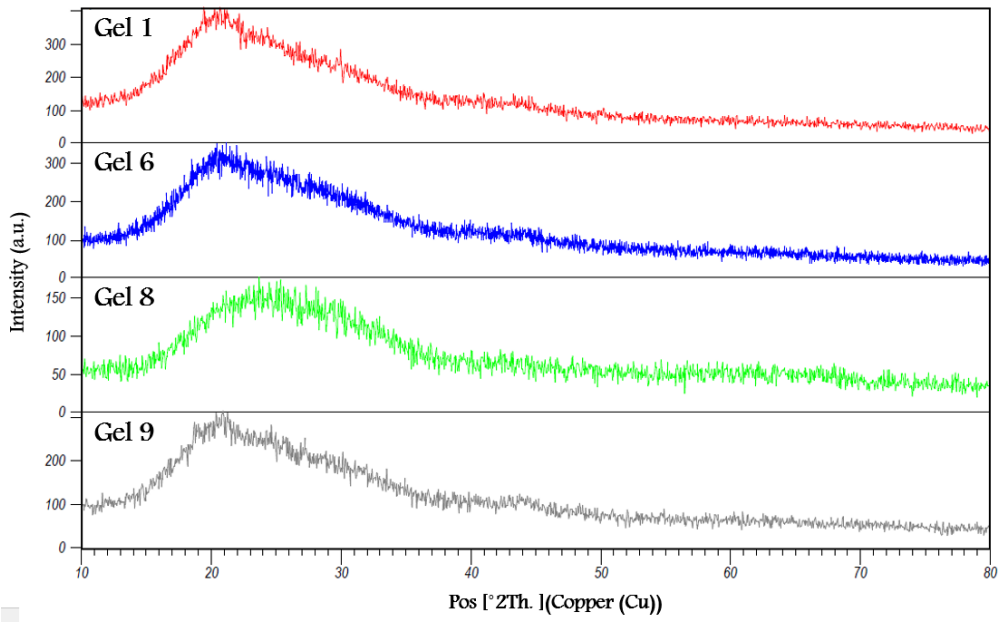
شکل ۵- ایزوترم های جذب و واجذب نیتروژن برای چارچوب فلزی– آلی.

دو رادیکال تیروزیل با هم جفت شده و پیوندهای دی‌تیروزین را تشکیل می‌دهند. محصولات واکنش همچنین می‌توانند شامل ۳،۴-دی‌هیدروکسی‌فنیل‌آلانین باشند که از اتصال یک رادیکال $^{\bullet}OH$ به یک رادیکال تیروزیل حاصل می‌شود (۳۰).

روش‌های مختلفی برای سنتز هیدروژل‌ها وجود دارد که هر کدام ویژگی‌ها و مزایای خاص خود را دارند. به‌عنوان مثال، روش اتصال عرضی شیمیایی شامل تشکیل پیوندهای کووالانسی بین زنجیره‌های پلیمری است و معمولاً به تولید هیدروژل‌های با استحکام بالا کمک می‌کند، اما به زمان طولانی‌تری برای ژل شدن نیاز دارد (۳۱). در میان آن‌ها، واکنش فنتون دارای مزایای خاصی است، از جمله زمان ژل شدن کوتاه‌تر و تولید رادیکال‌های هیدروکسیل که به افزایش چگالی پیوند در هیدروژل کمک می‌کند. همچنین این روش به دلیل استفاده از مواد غیر سمی مانند آهن و پراکسید هیدروژن، روشی دوست‌دار محیط زیست محسوب می‌شود. انتخاب بهترین روش به نیازهای کاربردی خاص از جمله خواص



شکل ۶- امکان ژل شدن و زمان ژل‌شدن هیدروژل کامپوزیتی در زمان‌های ۰، ۸ و ۲۴ ساعت پس از مخلوط کردن (مطابق جدول ۲).

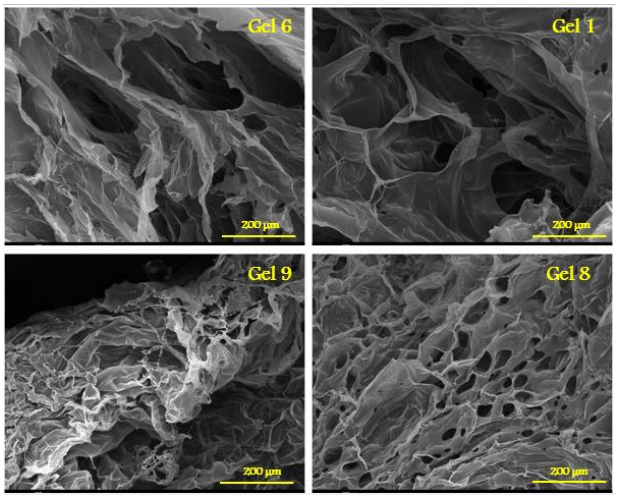


شکل ۷- الگوی پراش پرتو ایکس هیدروژل‌ها.

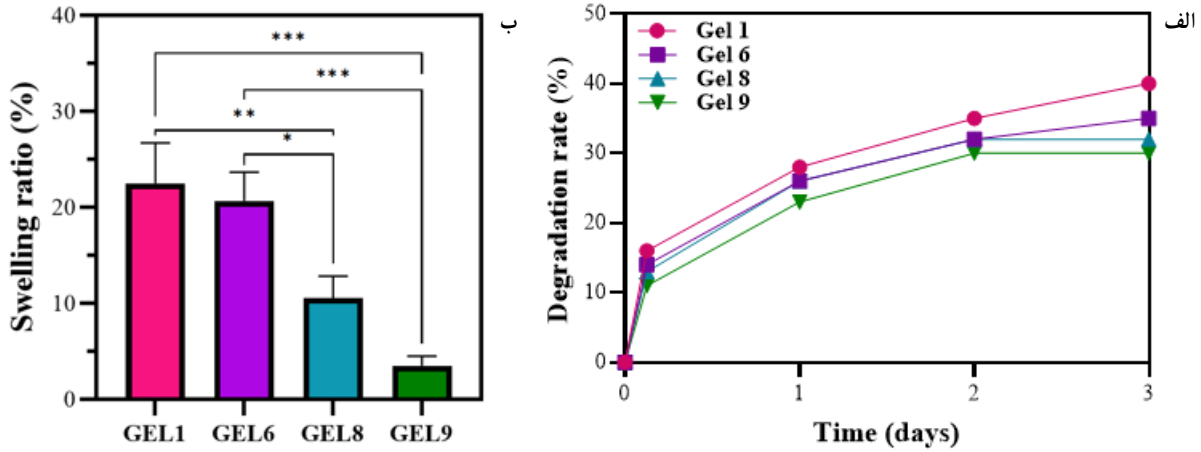
مکانیکی، سرعت تخریب و زیست سازگاری هیدروژل تولید شده بستگی دارد (۳۰).

$$Fe^{2+}+H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+}+{}^{\bullet}OH+OH^{-} \quad (۱)$$

در شکل (۷)، الگوی پراش پرتو ایکس هیدروژل‌ها مشاهده می‌شود که کاملاً آمورف هستند. ژانگ و همکاران (۳۲) در سال ۲۰۱۹، فیلم‌های فیبروئین ابریشم توسط واکنش شیمیایی با گلوتاتیون اصلاح شدند تا گروه‌های تیول را روی سطوح خود معرفی کنند. این اصلاح ساختار پلیمر با استفاده از واکنش کربودیمید به‌دست آمد که امکان جفت کووالانسی گلوتاتیون را با فیبروئین ابریشم فراهم می‌کند. نتایج پراش پرتوی ایکس ساختار را به‌صورت آمورف نشان داد و پیک وسیعی در محدوده ۲۵-۱۵ درجه را نشان دادند.



شکل ۸- تصویر میکروسکوپی الکترونی روبشی هیدروژل‌ها.



شکل ۹- پایداری فیزیولوژیکی هیدروژل‌ها: الف) کاهش وزن هیدروژل‌های نانوهیبریدی طی ۷۲ ساعت غوطه‌ور شدن در PBS، ب) میزان آب در حالت تعادل هیدروژل‌ها پس از گذشت ۸ ساعت غوطه‌ور شدن در محلول PBS در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد

همان‌طور که در شکل (۸) مشاهده می‌شود، افزودن H_2O_2 به هیدروژل ۶ باعث کاهش جزئی تخلخل نسبت به ژل ۱ شده است. این تغییر می‌تواند بر توانایی هیدروژل برای جذب آب و مایعات زیستی تأثیر بگذارد، زیرا تخلخل بالاتر معمولاً ظرفیت نگهداری مایعات را افزایش می‌دهد؛ ویژگی‌ای که برای کاربردهایی مانند داورسانی و مهندسی بافت اهمیت دارد (۳۳). همچنین، مقایسه ژل‌های ۸ و ۹ نشان می‌دهد که با افزایش میزان چارچوب فلزی-آلی (MOF)، تخلخل‌ها کاهش یافته و حتی ممکن است به‌طور کامل از بین بروند. درحالی‌که MOFs می‌توانند خواصی مانند استحکام مکانیکی و پایداری را بهبود بخشند، ممکن است حرکت مایعات در ماتریس هیدروژل را محدود کنند. این تعادل باید در طراحی هیدروژل‌ها برای کاربردهای خاص مدنظر قرار گیرد (۳۴).

تصاویر میکروسکوپی الکترونی روبشی در شکل (۹) تغییرات مورفولوژی، از جمله یکپارچگی ساختاری و توزیع حفره‌ها، را به‌وضوح نشان می‌دهند. این ویژگی‌ها می‌توانند بر تعامل هیدروژل با بافت‌ها یا مایعات اطراف تأثیر بگذارند. به‌عنوان مثال، ساختارهای متراکم‌تر ممکن است خواص

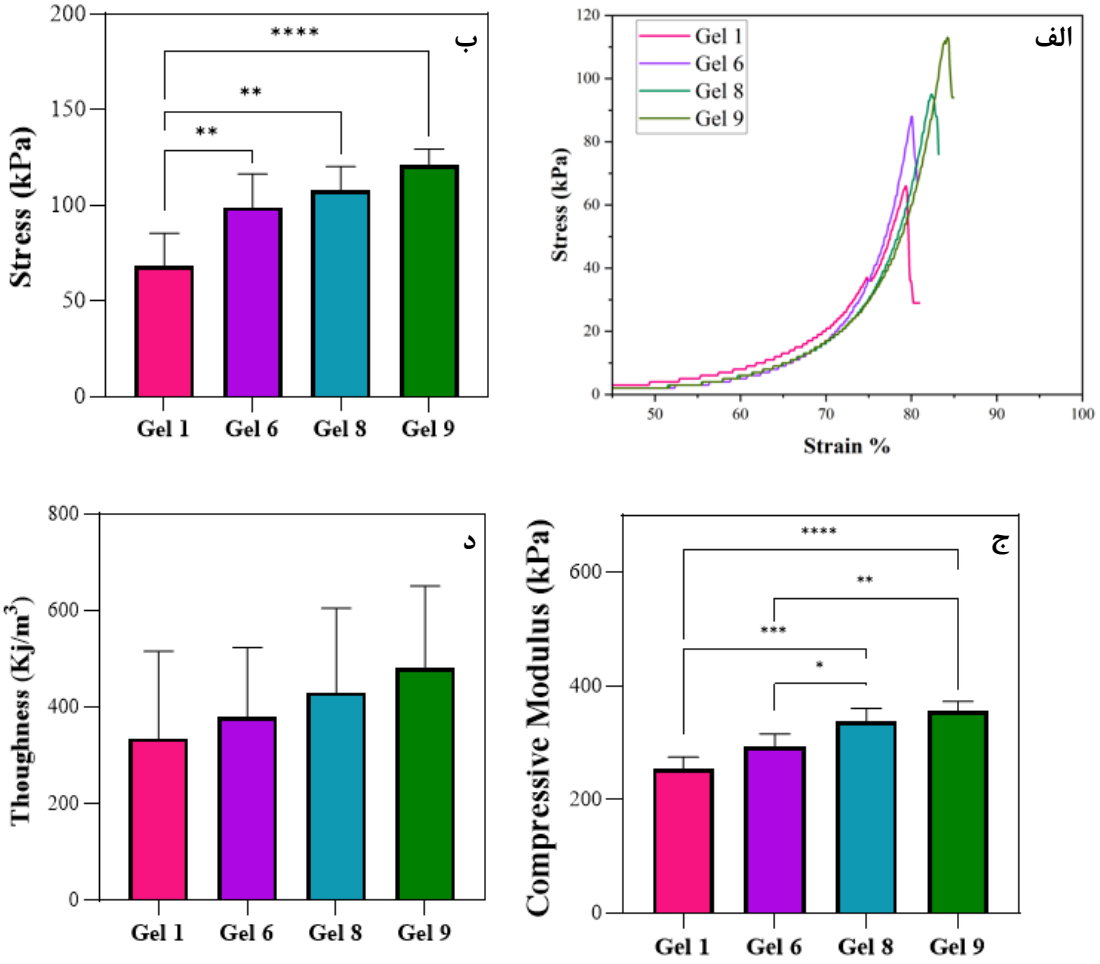
مکانیکی بهتری ارائه دهند اما تبادل مواد مغذی را محدود کنند (۳۵). مورفولوژی هیدروژل مستقیماً بر خواص مکانیکی مانند مقاومت کششی و الاستیسیته تأثیر می‌گذارد. هیدروژل‌های متخلخل با حفره‌های بزرگ‌تر معمولاً پاسخ مکانیکی متفاوتی تحت فشار نسبت به هیدروژل‌های متراکم‌تر نشان می‌دهند؛ موضوعی که برای کاربردهایی نظیر داربست‌های مهندسی بافت اهمیت دارد (۲).

علاوه‌براین، مورفولوژی بر تعاملات زیستی، مانند چسبندگی سلولی، نیز تأثیر می‌گذارد. ساختارهای حفره‌ای می‌توانند نفوذ سلول‌ها و تبادل مواد مغذی را تسهیل کنند (۳۶). هیدروژل‌ها اغلب برای پاسخ‌دهی به محرک‌های محیطی مانند pH و دما طراحی می‌شوند و مورفولوژی آن‌ها می‌تواند بر سرعت و کارایی این پاسخ‌ها اثر بگذارد. به‌عنوان مثال، هیدروژل‌های با تخلخل بزرگ‌تر ممکن است سریع‌تر از نمونه‌های با حفره‌های کوچک‌تر متورم شوند (۳۷).

یکی از مزایای کلیدی استفاده از هیدروژل‌ها در مهندسی بافت، توانایی جذب آب و تخریب کنترل‌شده آن‌ها در محیط‌های زیستی است. نسبت تورم و کاهش وزن هیدروژل‌ها در شکل (۹) ارائه شده است. برای بررسی رفتار تخریب هیدروژل‌ها، کاهش وزن آن‌ها طی یک دوره ۷۲ ساعته مورد ارزیابی قرار گرفت (شکل ۹-الف). نتایج نشان داد که هیدروژل‌ها طی سه ساعت اول، کاهش وزن قابل‌توجهی داشتند و در نهایت، ۲ ±۴۰ درصد وزنی از هیدروژل TSF طی ۷۲ ساعت تخریب شد. با این‌حال، افزودن نانوذرات به ساختار هیدروژل موجب افزایش پایداری آن‌ها در محیط زیستی شد. هیدروژل‌های حاوی نانوذرات پس از ۷۲ ساعت غوطه‌وری در محلول PBS حدود ۳±۳۰ درصد وزنی کاهش وزن داشتند که نشان‌دهنده افزایش قابل‌توجه پایداری آن‌ها است. افزایش پایداری فیزیولوژیکی هیدروژل‌های حاوی نانوذرات می‌تواند به دلیل نقش نانوذرات به‌عنوان موانعی در برابر نفوذ عوامل تخریبی باشد. این نانوذرات با ایجاد پیوندهای قوی‌تر بین زنجیره‌های پلیمری، ساختاری پایدارتر ایجاد می‌کنند که به کاهش سرعت تخریب در محیط زیستی منجر می‌شود. برای مثال، نانوذرات سیلیس با عملکرد به‌عنوان اتصال‌دهنده، چگالی شبکه هیدروژل را افزایش داده و تخلخل را کاهش می‌دهند که این امر موجب محدود شدن جذب و نگهداری آب می‌شود (۳۸).

یافته‌های این پژوهش نشان می‌دهد که افزودن نانوذرات موجب بهبود توانایی نگهداری آب و افزایش پایداری فیزیولوژیکی هیدروژل‌ها نسبت به هیدروژل خالص می‌شود. حضور نانوذرات در ساختار هیدروژل به‌طور قابل‌توجهی تخلخل و در نتیجه نسبت تورم را کاهش می‌دهد. کاهش تخلخل به دلیل تراکم شبکه پلیمری ناشی از حضور نانوذرات است که به‌عنوان عوامل پیونددهنده عمل کرده و فاصله بین زنجیره‌های پلیمری را کاهش می‌دهند. علاوه براین، برهم‌کنش‌های سطحی نانوذرات با مولکول‌های آب موجب کاهش فضای خالی و توانایی جذب آب در ساختار هیدروژل می‌شود (۳۹). در نمونه ۹ نسبت به نمونه ۸، افزایش میزان نانوذرات موجب کاهش اندازه منافذ (مطابق مشاهدات SEM) و در نتیجه کاهش نسبت تورم شده است. مطالعات مشابه نیز نتایج این تحقیق را تأیید می‌کنند. برای مثال، سو و همکاران (۴۰)، هیدروژل هیبریدی تزریقی متشکل از نانوالیاف ابریشم (SF) و نانوصفحات لاپونیت تهیه کردند. ترکیب این دو ماده موجب بهبود عملکرد هیدروژل در ترمیم عیوب نامنظم استخوان شد. نتایج آن‌ها نشان داد که با افزایش میزان نانوصفحات لاپونیت، میزان تورم و تخریب هیدروژل به‌طور قابل‌توجهی کاهش یافت.

خواص مکانیکی هیدروژل‌ها با انجام آزمون مکانیکی فشاری بررسی شد. در شکل (۱۰-الف)، نمودار تنش-کرنش فشاری تا کرنش ۹۰ درصد مشاهده می‌شود. بر اساس این نمودار، غلظت نانوذرات در ساختار هیدروژل به‌طور محسوسی بر خواص مکانیکی تأثیر می‌گذارد. برای مثال، هیدروژل ۹ که دارای غلظت بیش‌تری از چارچوب فلزی-آلی است، استحکام فشاری بالاتری نسبت به هیدروژل ۸ نشان می‌دهد. همان‌طور



شکل ۱۰- الف) نمودار تنش-کرنش فشاری تا کرنش، ب) استحکام فشاری هیدروژل‌ها، ج) مدول فشاری حاصل از شیب نمودار تنش- کرنش، د) چقرمگی شکست هیدروژل‌ها.

که در تصاویر میکروسکوپی الکترونی روبشی نیز مشاهده شد، با افزایش چارچوب‌های فلزی-آلی (MOFs)، حفرات کاهش یافته و این موضوع استحکام مکانیکی هیدروژل‌ها را بهبود می‌بخشد. بر اساس نمودارهای تنش-کرنش، خواص مکانیکی هیدروژل‌ها، از جمله استحکام فشاری (شکل ۱۰-ب) و مدول فشاری (شکل ۱۰-ج)، محاسبه شد. نتایج نشان می‌دهد که افزودن چارچوب فلزی-آلی به ساختار هیدروژل باعث تغییر در استحکام فشاری می‌شود. همچنین، دو برابر شدن مقدار چارچوب فلزی-آلی در هیدروژل، مدول فشاری را افزایش می‌دهد (شکل ۱۰-ج). علاوه‌براین، همان‌طور که در بخش‌های قبلی توضیح داده شد، افزایش غلظت نانوذرات موجب کاهش تخلخل و کاهش تورم هیدروژل می‌شود که نتیجه آن افزایش استحکام شبکه هیدروژلی است. نتایج نشان می‌دهد افزودن چارچوب فلزی-آلی تا غلظت یک درصد، چقرمگی هیدروژل را نیز افزایش می‌دهد (شکل ۱۰-د).

خواص مکانیکی هیدروژل‌های فیبروئین ابریشم را می‌توان از طریق تکنیک‌های مختلف پیوند متقابل به‌طور قابل‌توجهی بهبود بخشید. به‌عنوان مثال، در ساختارهای شبکه دوگانه، ابتدا یک شبکه اولیه و سپس شبکه دوم تشکیل می‌شود که استحکام و اتلاف انرژی را افزایش می‌دهد (۴). افزودن نانوذرات به هیدروژل‌های فیبروئین ابریشم نیز عملکرد مکانیکی آن‌ها را بهبود می‌بخشد. پراکندگی یکنواخت نانوذرات، برهم‌کنش‌های

سطحی و توزیع تنش را در سراسر هیدروژل بهبود داده و به خواص مکانیکی برتری منجر می‌شود (۴). این روش به‌ویژه در برابر تنش‌های خارجی، تقویت بهتری را فراهم می‌کند. مطالعه حقیقت‌طلب و همکاران (۴۱)، نشان داده است که با افزایش غلظت نانوذرات اکسید آهن در هیدروژل، استحکام فشاری هیدروژل بهبود می‌یابد. تغییرات در بلورینگی فیبروئین ابریشم نیز بر رفتار مکانیکی آن تأثیرگذار است. بلورینگی بالاتر، به‌طورمعمول، استحکام کششی و چقرمگی را افزایش می‌دهد، درحالی‌که بلورینگی کمتر می‌تواند موجب شکنندگی شود (۳). تبدیل ساختارهای سیم‌پیچ تصادفی به پیکربندی‌های ورق β در طول فرآیند ژل‌شدن، برای افزایش پایداری مکانیکی ضروری است.

۴- نتیجه‌گیری

اتصال ال-سیستئین به فیبروئین ابریشم در حضور نیتروژن و با غلظت‌های مختلف، موجب تغییر ساختار ثانویه پروتئین، تشکیل پیوندهای S-S افزایش پیک‌های مرتبط با گروه‌های هیدروکسیل و آمید شد. افزودن ۳،۳'-دی تی پروپیونیک‌اسید به MOF باعث کاهش اندازه ذرات و تبدیل ساختار از حالت کریستالی به آمورف شد. این ساختارهای فلزی-آلی اندازه ذره (۰/۱۲ ± ۰/۳۹) نانومتر را دارا هستند. هیدروژل‌های ابریشم تهیه‌شده با واکنش فنتون، پس از ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد ژل شدند و از طریق تشکیل پیوندهای دی‌تیروزین ساختاری پایدار ایجاد کردند. افزودن نانوذرات به هیدروژل‌ها باعث کاهش تخلخل، نسبت تورم و تخریب وزنی و افزایش استحکام فشاری شد. به دلیل ساختار پایدار و خواص مکانیکی بهبودیافته، این هیدروژل‌ها برای کاربردهای پزشکی، به‌ویژه در مهندسی بافت، مناسب هستند.

تشکر و سپاسگزاری

این تحقیق حمایت خاصی از مؤسسات عمومی، صنعتی و غیرانتفاعی دریافت نکرده است.

تضاد منافع

نویسندگان مقاله اذعان دارند هیچ نوع تضاد منافعی با شخص، شرکت یا سازمانی برای این پژوهش ندارند.

سهم نویسندگان

محمدکیان وجدان‌پاک: جمع آوری داده‌ها، نوشتن مقاله. **کیانا محققیان:** تحلیل و تفسیر داده‌ها، مدیریت منابع. **مهشید خرازیها:** راهنمایی پروژه، طراحی و ایده‌پردازی مطالعه، اعتبارسنجی نتایج.

واژه‌نامه

1. ultraviolet (UV)
2. silk fibroin (SF)
3. metal-organic frameworks (MOFs)
4. bio- metal-organic frameworks (bio-MOFs)
5. polyvinylpyrrolidone (PVP)
6. N-(2-hydroxyethel) acrylamide (HEAA)
7. poly(ethylene glycol) diacrylate (PEGDA)
8. X-ray diffraction (XRD)
9. field emission scanning electron microscope (FESEM)
10. scanning electron microscopy (SEM)
11. physical vapor deposition (PVD)
12. Brunauer-Emmett-Teller (BET)
13. dimethylformamide (DMF)
14. international union of pure and applied chemistry (IUPAC)

مراجع

1. Kaur H, Gogoi B, Sharma I, Das DK, Azad MA, Pramanik D Das, et al. Hydrogels as a Potential Biomaterial for Multimodal Therapeutic Applications. Mol Pharm. 2024;21(10):4827–48. https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.4c00595
2. Wagh P, Nawani DN, Vaidya DV. Hydrogels: a versatile biomaterial revolutionizing science and applications. In: Futuristic trends in biotechnology.

Volume 3, Book 10 [Internet]. Iterative International Publisher, Selfypage Developers Pvt Ltd; 2024. p. 27–35. https://www.iipseries.org/viewpaper.php?pid=1027&pt=hydrogels-a-versatile-biomaterial-revolutionizing-science-and-applications
3. Madappura AP, Madduri S. A comprehensive review of silk-fibroin hydrogels for cell and drug delivery applications in tissue engineering and regenerative medicine. Comput Struct Biotechnol J. 2023;21: 4868–86. https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2001037023003689
4. Zheng H, Zuo B. Functional silk fibroin hydrogels: preparation, properties and applications. J Mater Chem B. 2021;9(5):1238–58. http://xlink.rsc.org/?DOI=D0TB02099K
5. Qi Z, Tao X, Tan G, Tian B, Zhang L, Kundu SC, et al. Electro-responsive silk fibroin microneedles for controlled release of insulin. Int J Biol Macromol. 2023; 242: 124684. https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0141813023015787
6. Liang J, Zhang X, Chen Z, Li S, Yan C. Thiol–Ene Click Reaction Initiated Rapid Gelation of PEGDA/Silk Fibroin Hydrogels. Polymers (Basel). 2019;11(12): 2102. https://www.mdpi.com/2073-4360/11/12/2102
7. Zhang W, Liu C, Liu Z, Zhao C, Zhu J, Ren J, et al. A Cell Selective Fluoride-Activated MOF Biomimetic Platform for Prodrug Synthesis and Enhanced Synergistic Cancer Therapy. 2022;16(12): 20975–20984. https://doi.org/10.1021/acsnano.2c08604
8. Bahrani S, Hashemi SA, Mousavi SM, Azhdari R. Zinc-based metal–organic frameworks as nontoxic and biodegradable platforms for biomedical applications: review study. Drug Metab Rev [Internet]. 2019;51(3): 356–77. https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03602532.2019.1632887
9. Jasim SA, Amin HIM, Rajabizadeh A, Nobre MAL, Borhani F, Jalil AT, et al. Synthesis characterization of Zn-based MOF and their application in degradation of water contaminants. Water Sci Technol. 2022; 86(9): 2303–35. https://doi.org/10.2166/wst.2022.318
10. Moharramnejad M, Ehsani A, Salmani S, Shahi M, Malekshah RE, Robatjazi ZS, et al. Zinc-based metal-organic frameworks: synthesis and recent progress in biomedical application. J Inorg Organomet Polym Mater. 2022;32(9):3339–54. https://link.springer.com/10.1007/s10904-022-02385-y
11. Dong JP, Shi ZZ, Li B, Wang LY. Synthesis of a novel 2D zinc(<scp>ii</scp>) metal–organic framework for photocatalytic degradation of organic dyes in water. Dalt Trans. 2019;48(47):17626–32. https://doi.org/10.1039/C9DT03727F
12. Saboorizadeh B, Zare-Dorabei R, Safavi M, Safarifard V. Applications of Metal–Organic Frameworks (MOFs) in Drug Delivery, Biosensing, and Therapy: A Comprehensive Review. Langmuir. 2024;40(43):22477–503. https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.langmuir.4c02795
13. Khafaga DSR, El-Morsy MT, Faried H, Diab AH, Shehab S, Saleh AM, et al. Metal-organic frameworks in drug delivery: engineering versatile platforms for therapeutic applications. RSC Adv. 2024; 14(41):30201–29. https://doi.org/10.1039/D4RA04441J
14. Qiao M, Xu Z, Pei X, Liu Y, Wang J, Chen J, et al. Nano SIM@ZIF-8 modified injectable High-intensity biohydrogel with bidirectional regulation of osteogenesis and Anti-adipogenesis for bone repair. Chem Eng J. 2022;434:134583. https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1385894722000912
15. Li X, Meng Z, Guan L, Liu A, Li L, Nešić MD, et al. Glucose-Responsive hydrogel optimizing Fenton reaction to eradicate multidrug-resistant bacteria for infected diabetic wound healing. Chem Eng J. 2024; 487:150545. https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1385894724020321
16. Choi J, Hastürk O, Mu X, Sahoo JK, Kaplan D. Silk Hydrogels with Controllable Formation of Dityrosine, 3,4-Dihydroxyphenylalanine, and 3,4-Dihydroxyphenylalanine–Fe3+ Complexes through Chitosan Particle-Assisted Fenton Reactions. Biomacromolecules. 2021;22. https://doi.org/10.1021/acs.biomac.0c01539
17. Choi J, McGill M, Raia NR, Hasturk O, Kaplan DL. Silk Hydrogels Crosslinked by the Fenton Reaction. Adv Healthc Mater. 2019; 8(17):e1900644. https://doi.org/10.1002/adhm.201900644
18. Barros JAG, Fechine GJM, Alcantara MR, Catalani LH. Poly(N-vinyl-2-pyrrolidone) hydrogels produced by Fenton reaction. Polymer (Guildf). 2006;47(26): 8414–9. https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0032386106012134
19. Qin G, Rivkin A, Lapidot S, Hu X, Preis I, Arinus SB, et al. Recombinant exon-encoded resilins for elastomeric biomaterials. Biomaterials. 2011;32(35): 9231–43. https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0142961211006752
20. Sun L, Zhang S, Zhang J, Wang N, Liu W, Wang W. Fenton reaction-initiated formation of biocompatible injectable hydrogels for cell encapsulation. J Mater Chem B. 2013;1(32):3932. https://doi.org/10.1039/C3TB20553C
21. Teimouri A, Ghorbanian L, Najafi Chermahini A, Emadi R. Fabrication and characterization of silk/forsterite composites for tissue engineering

applications. Ceram Int. 2014;40(5):6405–11. https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272884213016672
22. Talusig JM, Murphy AR. Synthesis and Characterization of Highly Thiolated Silk Fibroin. Macromol Chem Phys. 2023;225(4): 2300340. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/macp.202300340
23. Nogueira F, Granadeiro L, Mouro C, Gouveia IC. Antimicrobial and antioxidant surface modification toward a new silk-fibroin (SF)-l-Cysteine material for skin disease management. Appl Surf Sci.2016; 364:552–9. https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169433215031797
24. Florczak A, Jastrzebska K, Bialas W, Mackiewicz A, Dams-Kozlowska H. Optimization of spider silk sphere formation processing conditions to obtain carriers with controlled characteristics. J Biomed Mater Res A. 2018;106(12):3211–21. https://doi.org/10.1002/jbm.a.36516
25. Yang Q, Xu Q, Jiang HL. Metal–organic frameworks meet metal nanoparticles: synergistic effect for enhanced catalysis. Chem Soc Rev. 2017;46(15): 4774–808. http://dx.doi.org/10.1039/C6CS00724D
26. Lucena GN, Alves RC, Abuçafy MP, Chiavacci LA, da Silva IC, Pavan FR, et al. Zn-based porous coordination solid as diclofenac sodium carrier. J Solid State Chem. 2018;260:67–72. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022459618300203
27. Lu H, Tian H, Wang C, Xu S. Designing and controlling the morphology of spherical molecularly imprinted polymers. Mater Adv. 2020;1(7):2182–201. https://xlink.rsc.org/?DOI=D0MA00415D
28. Khoshhal S, Ghoreyshi AA, Jahanshahi M, Mohammadi M. Study of the temperature and solvent content effects on the structure of Cu–BTC metal organic framework for hydrogen storage. RSC Adv. 2015;5(31):24758–68. http://dx.doi.org/10.1039/C5RA01890K
29. Mikšík F, Miyazaki T, Thu K. Adsorption Isotherm Modelling of Water on Nano-Tailored Mesoporous Silica Based on Distribution Function. Energies [Internet]. 2020;13(16):4247. https://www.mdpi.com/1996-1073/13/16/4247
30. Yamada T. Iron-Catalyzed C–H Alkylamination of Tyrosine Derivatives. Org Lett. 2024;26(25): 5358–63. https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.orglett.4c01764
31. Gao Y, Peng K, Mitragotri S. Covalently Crosslinked Hydrogels via Step-Growth Reactions: Crosslinking Chemistries, Polymers, and Clinical Impact. Adv Mater. 2021;33(25). https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/adma.202006362
32. Zhang X, Bao H, Donley C, Liang J, Yang S, Xu S. Thiolation and characterization of regenerated Bombyx mori silk fibroin films with reduced glutathione. BMC Chem. 2019;13(1):62. https://bmcchem.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13065-019-0583-x
33. Kohar R, Ghosh M, Sawale JA, Singh A, Rangra NK, Bhatia R. Insights into Translational and Biomedical Applications of Hydrogels as Versatile Drug Delivery Systems. AAPS PharmSciTech. 2024; 25(1):17. https://link.springer.com/10.1208/s12249-024-02731-y
34. Zirehpour A, Rahimpour A, Khoshhal S, Firouzjaei MD, Ghoreyshi AA. The impact of MOF feasibility to improve the desalination performance and antifouling properties of FO membranes. RSC Adv. 2016;6(74): 70174–85. https://xlink.rsc.org/?DOI=C6RA14591D
35. Collins MN, Birkinshaw C. Morphology of crosslinked hyaluronic acid porous hydrogels. J Appl Polym Sci. 2011;120(2):1040–9. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/app.33241
36. Song J, Gerecht S. Hydrogels to Recapture Extracellular Matrix Cues That Regulate Vascularization. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2023;43(8). https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.122.318235
37. Li Q, Ma W, Ma H, Shang H, Qiao N, Sun X. Synthesis and Characterization of Temperature-/pH-Responsive Hydrogels for Drug Delivery. ChemistrySelect. 2023; 8(3). https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/slct.202204270
38. Zareie C, Seifi A, Bahramian AR. Double networks hybrid hydrogels of silica nanoparticles/polyacrylamide: Network stiffness, viscoelastic, mechanical and adhesion properties. J Dispers Sci Technol. 2024;1–11. https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01932691.2024.2342434
39. Wang Q, Zhang Y, Ma Y, Wang M, Pan G. Nano-crosslinked dynamic hydrogels for biomedical applications. Mater Today Bio. 2023;20:100640. https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S259000642300100X
40. Su D, Jiang L, Chen X, Dong J, Shao Z. Enhancing the gelation and bioactivity of injectable silk fibroin hydrogel with laponite nanoplatelets. ACS Appl Mater Interfaces. 2016;8(15):9619–28. https://doi.org/10.1021/acsami.6b00891
41. Haghighattalab M, Kajbafzadeh A, Baghani M, Gharehnazifam Z, Jobani BM, Baniassadi M. Silk Fibroin Hydrogel Reinforced With Magnetic Nanoparticles as an Intelligent Drug Delivery System for Sustained Drug Release. Front Bioeng Biotechnol. 2022;10. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2022.891166/full