

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 مواد، دانشگاه صنعتی اصفهان، اصفهان، ایران

چکیده: هیدروژل‌ها به‌عنوان داربست‌های سه‌بعدی آب‌دوست، نقش مهمی در جذب مایعات زیستی و فراهم کردن پایداری مکانیکی برای بازسازی بافت دارند. در این پژوهش، هیدروژل‌های کامپوزیتی جدیدی بر پایه فیبروئین ابریشم اصلاح شده با گروه‌های تیول و چارچوب فلزی-آلی (Zn-Bio MOF) حاوی یون روی و لیگاند آدنین، برای کاربردهای مهندسی بافت طراحی و سنتز شدند. فیبروئین ابریشم خالص استخراج و با افزودن گروه تیول از طریق اتصال ال-سیستئین اصلاح شد. تغییرات در طیف‌سنجی مادون‌قرمز تبدیل فوریه شامل کاهش شدت پیک‌های جذب در 1650 و 3300 سانتی‌متر⁻¹ و ظهور پیک‌های جدید مرتبط با پیوندهای S-H و S-S، تأییدکننده این اصلاحات بود. چارچوب فلزی-آلی (Zn-Bio MOF) با یون روی (II) و لیگاند آدنین از طریق فرایند هیدروترمال سنتز شد که میانگین قطر نانوذرات آن برابر با $12/1 \pm 0.39$ نانومتر و مساحت سطح ویژه $1138/3$ مترمربع بر گرم بود. سه نوع هیدروژل کامپوزیتی شامل هیدروژل بر پایه فیبروئین ابریشم اصلاح شده، هیدروژل بر پایه فیبروئین ابریشم اصلاح شده ژل شده با واکنش فنتون و هیدروژل کامپوزیتی حاوی Zn-Bio MOF در غلظت‌های مختلف تهیه شد. مشخصه‌یابی مواد با روش‌های میکروسکوپ الکترونی روبشی و پراش پرتو ایکس انجام شد. بررسی خواص تورم و تخریب نشان داد که هیدروژل‌های حاوی نانوذرات Zn-Bio MOF رفتار مکانیکی بهتری با افزایش مدول فشردگی و چقرمگی، کاهش وزن (حدود 30% طی 72 ساعت) و تورم کنترل‌شده‌ای از خود نشان دادند. این نتایج نشان می‌دهد که هیدروژل‌های کامپوزیتی Zn-Bio MOF پتانسیل بالایی برای استفاده در مهندسی بافت و کاربردهای زیستی دارند.

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

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

M.K. Vojdanpak¹, K. Mohagheghian¹ and M. Kharaziha¹

Department of Materials Engineering, Isfahan University of Technology, Isfahan, Iran

ABSTRACT

Hydrogels, as hydrophilic 3D scaffolds, play an important role in absorbing biological fluids and providing mechanical stability for tissue regeneration. In this study, novel composite hydrogels based on silk fibroin modified with thiol groups and metal-organic framework (Zn-Bio MOF) containing zinc ion and adenine ligand were designed and synthesized for tissue engineering applications. Pure silk fibroin was extracted and modified by adding thiol groups via L-cysteine linkage. Changes in Fourier transform infrared spectroscopy included a decrease in the intensity of absorption peaks at 1650 and 3300 cm^{-1} and the appearance of new peaks associated with S-S and S-H bonds, confirming these modifications. Metal-organic framework (Zn-Bio MOF) was synthesized with zinc (II) ion and adenine ligand through hydrothermal process, with an average diameter of 0.39 ± 0.12 nm and a specific surface area of 1138.3 m^2/g . Three types of composite hydrogels including modified silk fibroin-based hydrogel, modified silk fibroin-based hydrogel gelled by Fenton reaction and composite hydrogel containing Zn-Bio MOF at different concentrations were prepared. Material characterization was performed by scanning electron microscopy and X-ray diffraction. Investigation of swelling and degradation properties showed that hydrogels containing Zn-Bio MOF nanoparticles showed better mechanical behavior with increased compressive modulus and toughness, weight loss (about 30% within 72 hours) and controlled swelling. These results indicate that Zn-Bio MOF composite hydrogels have great potential for use in tissue engineering and biological applications.

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

۱- مقدمه

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 ضد میکروبی، 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 همکارانش (۶) هیدروژلی طراحی کردند که در آن پلی (اتیلن گلیکول) دی‌آکریلات و فیبروئین ابریشم از طریق واکنش کلیک نیول-آلکین تحت نور فرابنفش 405 نانومتر به هم متصل شدند. نتایج نشان داد که هیدروژل تولیدشده تأثیر منفی بر رشد

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

فیبروئین ابریشم، بیوپلیمر طبیعی با زیست‌سازگاری بالا، تجزیه زیستی کنترل‌شده و استحکام مکانیکی خوب، به دلیل ویژگی‌های منحصر به فردش مورد توجه قرار گرفته است. هیدروژل‌های مبتنی بر فیبروئین محدودیت‌های هیدروژل‌های مصنوعی را رفع می‌کنند، اما ساختار ساده آن‌ها چالش‌هایی در

سلول‌های HEK293 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 (MOFs) به دلیل ساختار متخلخل، سطح ویژه بالا و زیست‌سازگاری، به‌طور گسترده در ترکیب با هیدروژل‌ها برای بهبود کاربردهای زیست‌پزشکی استفاده می‌شوند (۷). ترکیب MOFها 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 ضد میکروبی 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 به دلیل سمیت کم و خواص ضد میکروبی و ضد التهابی، در ساخت چارچوب‌های فلزی-آلی زیست‌پزشکی (bio-MOFs) کاربرد زیادی دارد (۹). در سال ۲۰۱۹، پنگ دونگ^۲ (۱۱) یک چارچوب فلزی-آلی دوبعدی مبتنی بر روی موفقیت 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-فلوئورواوراسیل (FU-5) 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 ایوبیروفن را با مقادیر بالا بارگذاری کرده و رهایش آن را به‌طور مؤثری کنترل نمایند. این ویژگی‌ها باعث می‌شود که MOFها گزینه‌ای مناسب برای درمان‌های هدفمند و کاهش عوارض جانبی داروها باشند (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 این حال، 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 اعطاف‌پذیری دارند (۱۷). همچنین، مواد مورد نیاز برای واکنش فنتون ارزان و در دسترس هستند، که این روش را مقرون به صرفه می‌سازد (۱۶).

به‌تازگی، باروس^۴ و همکارانش (۱۸) تهیه هیدروژل‌های پلی (N-وینیل-۲-پیرولیدون) (PVP) 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^۵ و همکارانش (۱۹) با استفاده از واکنش فنتون اصلاح‌شده با سیترات، موفق به پیوند عرضی رزبلین نوترکیب شدند. اخیراً، سون^۶ و همکاران (۲۰) از این واکنش برای تولید هیدروژل‌های N-(۲-هیدروکسی اتیل) آکریل آمید

(HEAA)/پلی(اتیلن گلاکول) دی آکریلات (PEGDA) 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. به منظور بهبود ویژگی‌های عملکردی این هیدروژل، فیبروئین ابریشم ابتدا با استفاده از ال-سیستئین اصلاح شد. سپس، به منظور ایجاد پیوند عرضی در ساختار فیبروئین، از واکنش فنتون به عنوان یک روش نوآورانه بهره‌برداری شد. علاوه بر این، یک چارچوب فلزی-آلی مبتنی بر روی به طور نوآورانه سنتز گردید. ترکیب هیدروژل‌های کامپوزیتی فیبروئین ابریشم اصلاح‌شده و چارچوب‌های فلزی-آلی، با بهره‌گیری از ویژگی‌های منحصر به فرد 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، پيله ابریشم از شرکت نوغان، لیتیم برمید (LiBr) از سیگما آلدريج، سدیم کربنات از مرک، کیسه دیالیز از Analab خریداری شد. برای اصلاح کردن ابریشم ۱-اتیل-۳-(۳-دی‌متیل‌امینوپروپیل) کربودی‌ایمید هیدروکلراید (EDC)، ان هیدروکسی سوکسینیمید (NHS)، ال-سیستئین (L-CYC) از سیگما آلدريج و هیدروکلریک‌اسید (HCl) از مرک تهیه شد. برای سنتز نانوذره، آدنین (C₅H₅N₅) و ۳-دی‌تی پروپیونیک‌اسید (3,3-dithiopropionic acid) از سیگما آلدريج و دی‌هیدرات استات روی (ZnC₄H₆O₄.2H₂O)، اسید نیتریک (HNO₃)، N,N-دی‌متیل فرامید (DMF) از مرک خریداری شد. برای سنتز ژل با روش فنتون، کلرید آهن (III) هگزا هیدرات (FeCl₂.4H₂O)، هیدروژن پراکسید (H₂O₂)، آسکوربیک 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) ۴۰۰۰-۶۰۰ به دست آمد. الگوهای پراش اشعه ایکس^۷ (XRD) در دمای اتاق با استفاده از پراش‌سنج در محدوده ۳-۵۰ درجه، با تابش Cu K α ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) اندازه‌گیری شد. تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی گسیل میدانی^۸ (FESEM) مدل QUANTA FEG-450 به دست آمد. تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی گسیل میدانی (FESEM) با استفاده از مدل QUANTA FEG-450 و ولتاژ ۲۵ کیلوولت به دست آمد. مورفولوژی سطحی مواد نیز با میکروسکوپ الکترونی روبشی^۹ (SEM) 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^{۱۰} (PVD) روی نمونه‌ها اعمال شد. ولتاژ و جریان مورد استفاده برای اجرای آزمون به ترتیب ۱۰ کیلوولت و ۱۰۰ میکروآمپر تنظیم شد. سطح ویژه پودرهای سنتز شده از طریق جذب و واجذب گاز نیتروژن (N₂) در دمای ۷۷ درجه کلین با روش بی‌ای تی^{۱۱} (BET) تعیین شد. برای این منظور، قبل از اندازه‌گیری سطح ویژه و جهت آماده‌سازی و خشک کردن مواد قبل از اندازه‌گیری ۰/۱ گرم از نمونه‌ها به مدت ۲ 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 ۲ میلی‌متر بر دقیقه تحت نیرو ۲۰۰ نیوتون انجام شد. از نمودارهای تنش-کرنش رسم شده، مدول فشاری با استفاده از شیب خط بین دو کرنش ۴۵-۶۵ درصد محاسبه شد.

۲-۲- استخراج فیبروئین ابریشم

فرایند استخراج پلیمر فیبروئین از پيله ابریشم، با استفاده از روش ارائه شده توسط تیموری و همکارانش (۲۱) انجام شد. به این صورت که ابتدا پيله‌ها توسط قیچی به دو قسمت تقسیم

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

فیبروئین ابریشم به آرامی به محلول فیبروئین ابریشم افزوده شد. مخلوط به دست آمده به مدت ۴ ساعت در صفر درجه سلسیوس داخل حمام یخ و سپس یک شبانه روز در دمای چهار درجه سلسیوس در محیط نیتروژن هم زده شد. پس از واکنش، فیبروئین ابریشم در کیسه دیالیز قرار داده شد. گاز نیتروژن (N₂) 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 سانتیفریوژ به دست آمد. غلظت وزنی محلول فیبروئین ابریشم اصلاح شده اندازه گیری و در دمای ۴ درجه سلسیوس برای استفاده های بعدی نگهداری شد.

۲-۴- آماده سازی چارچوب فلزی- آلی (MOFs)

۰/۶۵ گرم دی هیدرات استات روی، ۰/۴۲ گرم ۳⁺دی تی پروپیونیک اسید در ۰/۵ میلی لیتر اسید نیتریک، ۸ میلی لیتر آب و ۱۰۸ میلی لیتر DMF حل شدند و سپس به اتوکلاو تفلون شده اضافه شدند و در دمای ۱۳۰ درجه سانتی گراد به مدت ۲۴ ساعت حرارت داده شد و سپس به طور طبیعی تا دمای اتاق خنک شد. مواد جمع آوری شده، با DMF (۵ میلی لیتر × ۳) شسته شد و در آن خلاء (۲۴ ساعت) خشک شد.

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

محلول فیبروئین ابریشم اصلاح شده با غلظت (wt) ۲٪ به دست آمد و سپس pH محلول با استفاده از سدیم هیدروکسید به ۵ رسید. محلول H₂O₂ با غلظت (μm) ۱۳/۳، محلول H₂O₂ با غلظت (μm) ۳۳۷ و محلول آسکوربیک اسید با غلظت (μm) ۸/۵ به دست آمد. علاوه بر این چارچوب فلزی- آلی

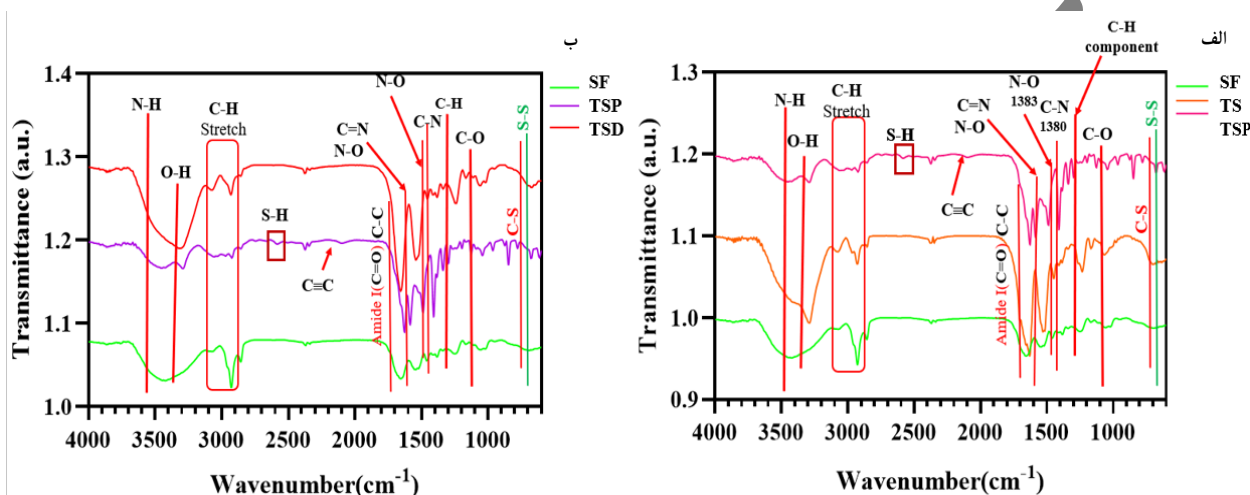
شدند و پس از پاکسازی کامل در آب دوبار تقطیر در حال جوش حاوی ۰/۰۲ مولار کربنات سدیم به مدت یک سه ساعت جوشانده شدند. سپس، سه مرتبه با آب دوبار تقطیر شستشو داده شده و به مدت ۴۸ ساعت زیر هود کاملاً خشک شدند. در ادامه، پیله های خشک شده در محلول ۹/۳ مولار لیتیم بروماید ریخته شد و در دمای ۶۰ درجه سانتی گراد به مدت چهار ساعت داخل آن قرار گرفت تا به خوبی حل شود. پس از آن محلول به دست آمده، داخل کیسه دیالیز با کاتاف ۱۲۰۰۰ دالتون ریخته شد و به مدت ۳ روز داخل آب دوبار تقطیر تحت دیالیز قرار گرفت. لازم به ذکر است که آب مقطر هر ۲۴ ساعت به منظور خارج کردن یون ها و ناخالصی ها کاملاً تعویض شد. در انتهای دیالیز، محلول به دست آمده دوبار متوالی تحت سانتیفریوژ با سرعت ۶۰۰۰ دور بر دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه قرار گرفت. در مرحله بعدی، پس از خارج کردن کامل ناخالصی های به دست آمده، محلول های فیبروئین به دست آمد.

۲-۳- اصلاح زنجیره پلیمری فیبروئین ابریشم

محلول فیبروئین ابریشم آماده شده در بخش ۲.۲ به غلظت ۳۰ میلی گرم بر میلی لیتر در آب دو بار تقطیر حل شد و در حمام یخ با دمای ۱-۲ درجه سلسیوس خنک گردید. در همین حال، آن هیدروکسی سوکسینیمید و ۱-اتیل-۳- (۳-دی متیل آمینو پروپیل) کربودی ایمید هیدروکلراید با غلظت های مشخص با توجه به 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 غلظت های مشخص با توجه به جدول (۱) نسبت به

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	۶۳	۱۲۶	۶۳	۳۱.۵	۶۳	۶۳	-
H ₂ O ₂ (μl)	-	۶۳	۶۳	۶۳	۱۲۶	۶۳	۶۳	-	-	۶۳
MOF (μl)	-	-	-	-	-	-	۳۱.۵	۶۳	۱۲۶	۲۵۲
Ascorbic acid (μl)	-	-	-	-	-	۶۳	-	-	-	-



شکل ۱- طیف مادون قرمز با تبدیل فوریه (FTIR) از فیروئین و فیروئین ابریشم اصلاح شده:

الف) بررسی تأثیر محیط نیتروژن در حین دیالیز، ب) تأثیر غلظت‌های مختلف مواد اولیه

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^{۱۱} و همکارانش (۲۳)، حضور محیط نیتروژن منجر به افزایش پیک‌های مرتبط با تثبیت ال-سیستئین در نواحی 3300 cm^{-1} و

مبتنی بر روی در آب با غلظت $13/3 (\mu\text{m})$ تهیه شد. سپس باتوجه به جدول (۲)، هر ژل با ترکیبات ملاحظه شده ترکیب شد و به مدت ۱ دقیقه هم زده شد و سپس در دمای 37 درجه سانتی‌گراد نگهداری شد تا ژل شوند.

۳- نتایج و بحث

در شکل (۱-الف و ب)، طیف مادون قرمز با تبدیل فوریه ابریشم اصلاح نشده (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 اصلاح نشده (SF)، کشش کربونیل آمید در cm^{-1} 1620 مشاهده شد که با مقادیر گزارش شده در منابع برای

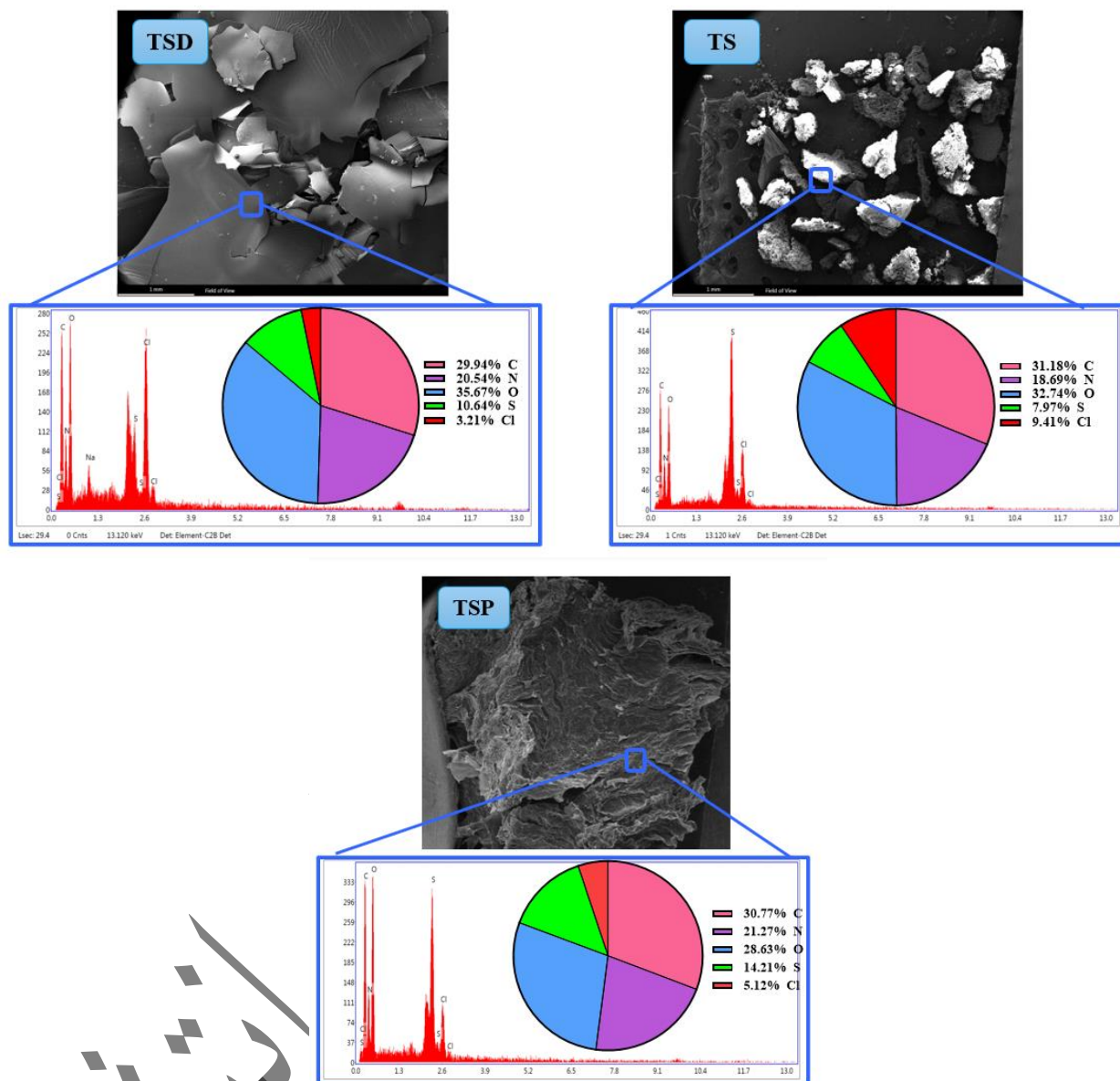
۱۶۵۰ شده است (۲۳). همچنین، پیک S-S که در نمونه‌های دیالیز شده در محیط نیتروژن به وضوح دیده می‌شود، تأییدی بر تأثیر این محیط در تقویت واکنش‌های شیمیایی مرتبط با اتصال عرضی ال-سیستئین به ابریشم است. علاوه بر این، محیط نیتروژن کاهش شدت پیک‌های مربوط به آمید II (1520 cm^{-1}) را در مقایسه با نمونه‌های سنتز 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 دیالیز شده در محیط نیتروژن، پیک S-H به صورت ضعیف دیده می‌شود. افزایش پیک در حدود 1660 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) کربودی‌امید هیدروکلراید کاهش یافته است (اطلاعات دقیق غلظت‌ها در جدول ۱ قابل مشاهده است). همان‌طور که در تصویر قابل مشاهده است، پیک‌های 1650 cm^{-1} و 3300 cm^{-1} 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 به صورت ضعیف دیده می‌شود. انتقال پیک از حدود 1660 cm^{-1} به سمت 1630 cm^{-1} مشاهده می‌شود (۲۳).

شکل (۲) تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از دو نمونه فیبروئین ابریشم اصلاح شده TS و TSP و TSD نشان می‌دهد. TS و TSP به صورت کلوخه در آمده و TSD به صورت 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

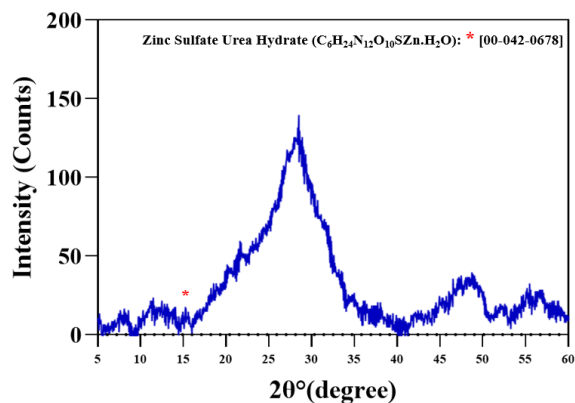
(۲۴). در نمونه TSP، استفاده از محیط نیتروژن در حین سنتز نقش مهمی در کاهش اکسیداسیون ال-سیستئین ایفا کرده و به افزایش میزان و کیفیت اتصالات عرضی کمک کرده است. این شرایط باعث تشکیل کلوخه‌هایی با چگالی بالاتر و ساختاری پایدارتر شده است. در مقابل، در نمونه TS که تحت شرایط اتمسفر هوا سنتز شده است، به دلیل کنترل کمتر بر واکنش‌های 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 آن‌هیدروکسی سوکسینیمید و کربودی‌امید 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 به ترتیب حضور عنصر گوگرد با مقادیر ۱۰/۶۴، ۷/۶۹ و ۱۴/۲۱ درصد وزنی نشان داد. مطابق داده‌های طیف‌سنجی مادون فرمز 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 قابل مشاهده است. تأثیر ماده 3^3 -دی تی پروپیونیک اسید ($3,3$ -dithioproponic acid) 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 MOFها، از حالت کریستالی به حالت آمورف تبدیل شود و بدین ترتیب ویژگی‌های مزومخلخل این مواد را تحت تأثیر قرار دهد (۲۵). شکل (۴) نشان می‌دهد افزودن 3^3 -دی تی پروپیونیک اسید می‌تواند باعث شود که MOFها از حالت کریستالی به حالت آمورف تبدیل شوند. این تغییر به دلیل تعاملات شیمیایی بین 3^3 -دی تی پروپیونیک

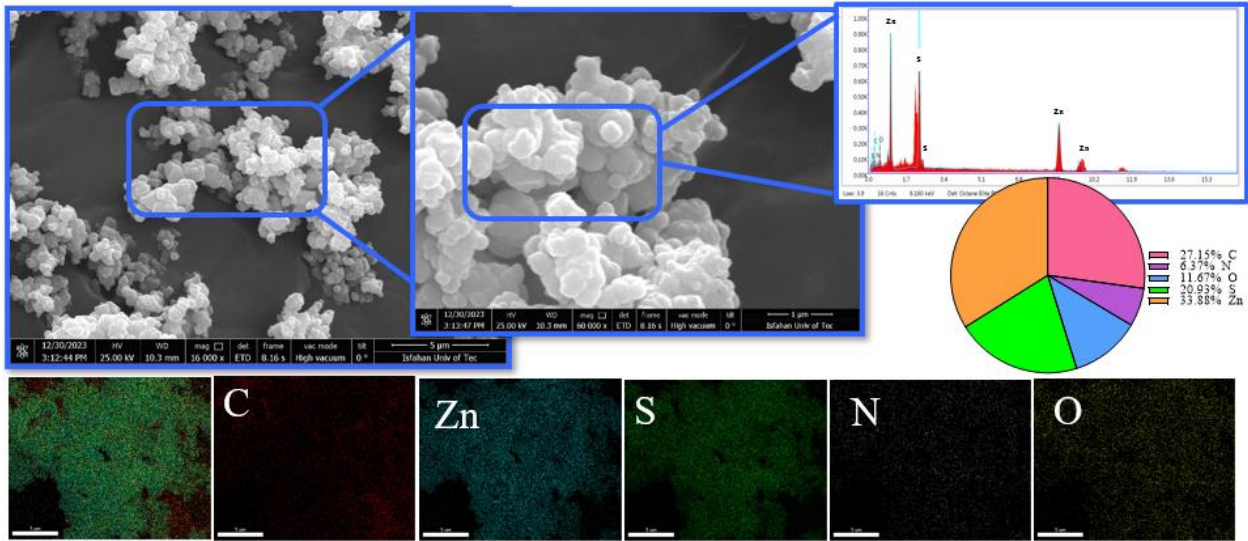


شکل ۲- تصویر میکروسکوپی الکترونی روبشی TS، TSD و TSP

اسید و اجزای MOF ها رخ می دهد که نظم بلندمدت ساختار کریستالی را مختل می کند. به عنوان مثال، ذرات ممکن است از حالت گوشه دار به شکل کروی تغییر کنند. (۲۵). لوسنا^۹ و همکارانش (۲۶) در سال ۲۰۱۸ یک چارچوب فلزی آلی-آدینات روی به عنوان یک حامل برای داروی دیکلوفناک سدیم (DS)، سنتز کردند. نتایج نشان داد، این چارچوب به عنوان یک سیستم دارورسانی مؤثر عمل می کند. پراش به دست آمده برای مواد سنتز شده با مدل های شبیه سازی شده bio-MOF-۱۰۰ و



شکل ۳- الگوی پراش پرتو ایکس چارچوب فلزی-آلی

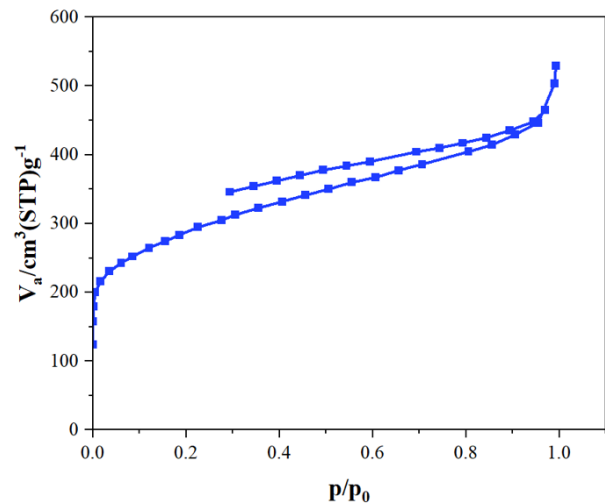


شکل ۴- تصویر میکروسکوپی الکترونی روبشی گسیل میدانی چارچوب فلزی-آل

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 ضد میکروبی را فراهم کند (۲۷). این تغییرات در شکل ذرات می‌تواند به بهبود خواص فیزیکی و شیمیایی MOFها 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 IUPAC^{۱۲} مربوط به ایزوترم‌های نوع IV(a) است که نشان‌دهنده مزوحفره بودن سطح نانوذرات است (۲۹). مساحت سطح ویژه به دست آمده به ترتیب ۳/۱۱۳۸ مترمربع بر گرم و قطر متوسط حفرات آن‌ها به ترتیب ۱۰۰۸/۳ نانومتر است.

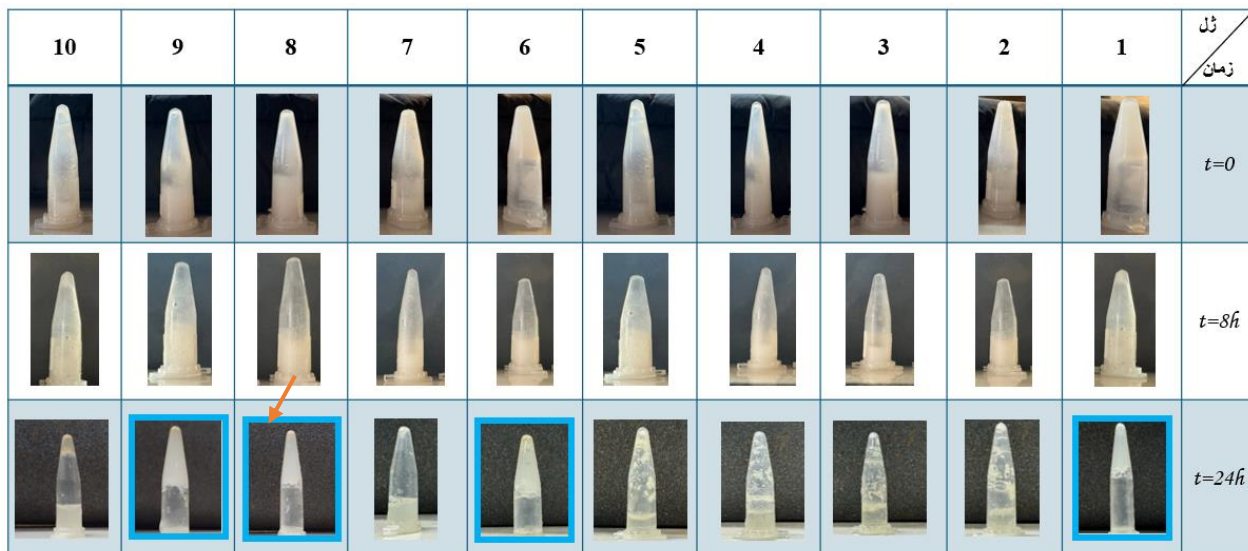
زمان ژل شدن هیدروژل‌ها در شکل (۶) قابل مشاهده است. تفاوت هیدروژل‌ها در جدول (۲) نشان داده شده است. این تفاوت به مقادیر مختلف موادی مانند H_2O_2 ، $FeCl_2$ ، چارچوب فلزی-آلی و آسکوربیک اسید مربوط می‌شود. ژل‌ها در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد در حمام بن ماری نگهداری شدند. پس از



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

bio-MOF-۱ مقایسه شد. مقایسه مدل شبیه‌سازی شده با نمونه تأیید می‌کند که فاز کریستالی به دست آمده است.

واکنش دی‌هیدرات استات روی و آدنین در حلال DMF منجر به تشکیل پودر میکروکریستالی قهوه‌ای رنگ 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



شکل ۶- امکان ژل شدن و زمان ژل شدن هیدروژل کامپوزیتی در زمان‌های ۰، ۸ و ۲۴ ساعت پس از مخلوط کردن

گذشت ۸ ساعت ساختار ژل‌ها تغییر نکرد. پس از گذشت ۲۴ ساعت نمونه‌های 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 (شکل ۷) 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. دو رادیکال تیروزیل با هم جفت شده و پیوندهای دی‌تیروزین را تشکیل می‌دهند. محصولات واکنش همچنین می‌توانند شامل ۳،۴-دی‌هیدروکسی‌فنیل‌آلانین (DOPA) باشند که از اتصال یک رادیکال $\bullet OH$ به یک رادیکال تیروزیل حاصل می‌شود (۳۰).

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

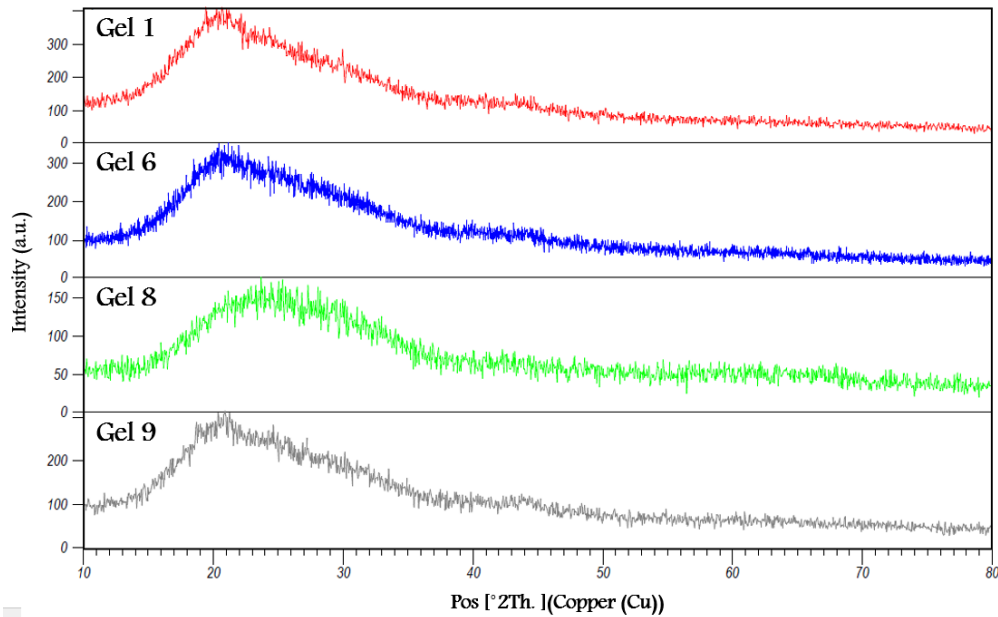
واکنش فنتون:



شکل ۷- واکنش فنتون

در شکل (۸)، الگوی پراش پرتو ایکس هیدروژل‌ها مشاهده می‌شود که کاملاً آمورف هستند. ژانگ^{۱۵} و همکارانش در سال ۲۰۱۹، فیلم‌های فیبروئین ابریشم توسط واکنش شیمیایی با گلوکاتایون اصلاح شدند تا گروه‌های تیول را روی سطوح خود معرفی کنند. این اصلاح ساختار پلیمر با استفاده از واکنش کربودییمید به‌دست آمد که امکان جفت کووالانسی گلوکاتایون را با فیبروئین ابریشم فراهم می‌کند. نتایج پراش پرتوی ایکس ساختار را به‌صورت آمورف نشان داد و پیک وسیعی در محدوده ۱۵-۲۵ درجه را نشان دادند.

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

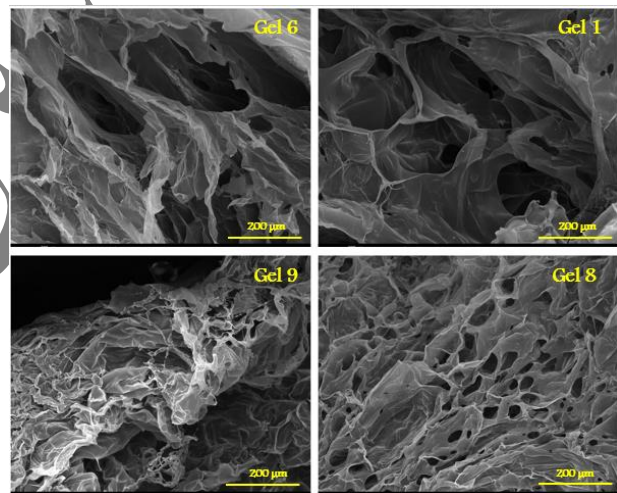


شکل ۸- الگوی پراش پرتو ایکس هیدروژل‌ها

یافته و حتی ممکن است به طور کامل از بین بروند. درحالی‌که MOFها 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 (۳۳).

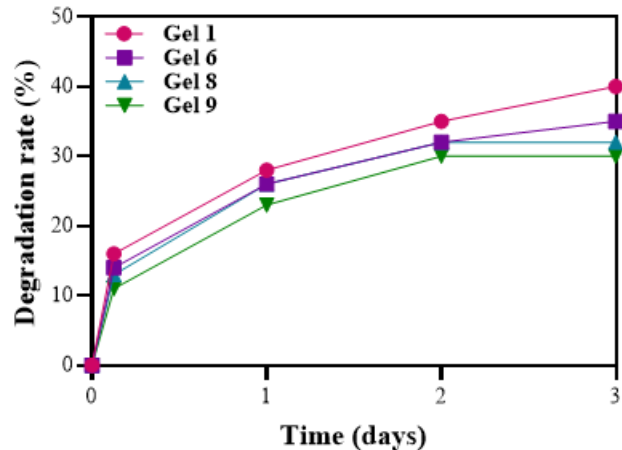
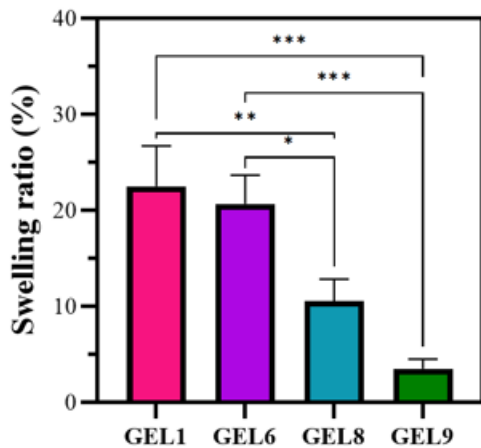
تصاویر میکروسکوپی الکترونی روبشی در شکل (۹) تغییرات مورفولوژی، از جمله یکپارچگی ساختاری و توزیع حفره‌ها، را به وضوح نشان می‌دهند. این ویژگی‌ها می‌توانند بر تعامل هیدروژل با بافت‌ها یا مایعات اطراف تأثیر بگذارند. به عنوان مثال، ساختارهای متراکم‌تر ممکن است خواص مکانیکی بهتری ارائه دهند اما تبادل مواد مغذی را محدود کنند (۳۴). 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).

علاوه بر این، مورفولوژی بر تعاملات زیستی، مانند چسبندگی سلولی، نیز تأثیر می‌گذارد. ساختارهای حفره‌ای



شکل ۹- تصویر میکروسکوپی الکترونی روبشی هیدروژل‌ها

همان‌طور که در شکل (۹) 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 دارورسانی و مهندسی بافت اهمیت دارد (۳۲). همچنین، مقایسه ژل‌های ۸ و ۹ نشان می‌دهد که با افزایش میزان چارچوب فلزی-آلی (MOF)، تخلخل‌ها کاهش



شکل ۱۰- 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

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 (۳۷).

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 بر این، برهم‌کنش‌های سطحی نانوذرات با مولکول‌های آب موجب کاهش فضای خالی و توانایی جذب آب در ساختار هیدروژل می‌شود (۳۸). در نمونه ۹ نسبت به نمونه ۸، افزایش میزان نانوذرات موجب کاهش اندازه منافذ (مطابق مشاهدات SEM)

می‌توانند نفوذ سلول‌ها و تبادل مواد مغذی را تسهیل کنند (۳۵). 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 (۳۶).

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 (۱۰) ارائه شده است. برای بررسی رفتار تخریب هیدروژل‌ها، کاهش وزن آن‌ها طی یک دوره ۷۲ ساعته مورد ارزیابی قرار گرفت (شکل ۱۰-الف). نتایج نشان داد که هیدروژل‌ها در طی ۳ ساعت اول کاهش وزن قابل‌توجهی داشتند و در نهایت، $2 \pm 40\%$ 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 $3 \pm 30\%$ درصد وزنی کاهش وزن داشتند که نشان‌دهنده افزایش قابل‌توجه پایداری آن‌ها است. افزایش پایداری فیزیولوژیکی هیدروژل‌های حاوی نانوذرات می‌تواند به

و در نتیجه کاهش نسبت تورم شده است. مطالعات مشابه نیز نتایج این تحقیق را تأیید می‌کنند. برای مثال، دیهان و همکارانش (۳۹) 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 قابل توجهی کاهش یافت.

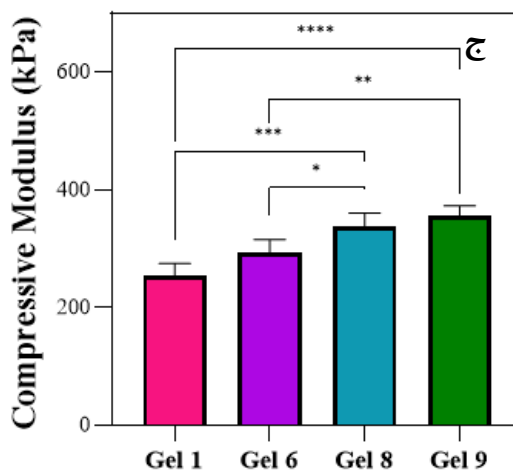
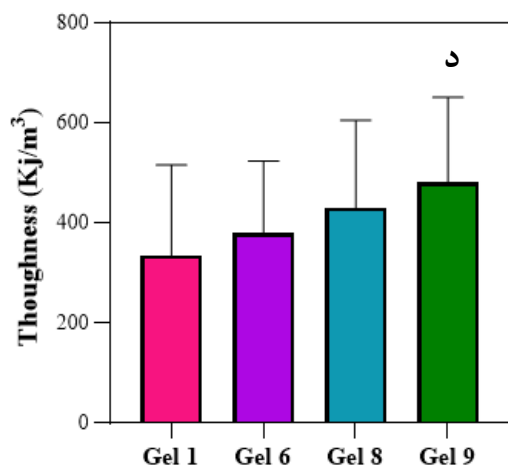
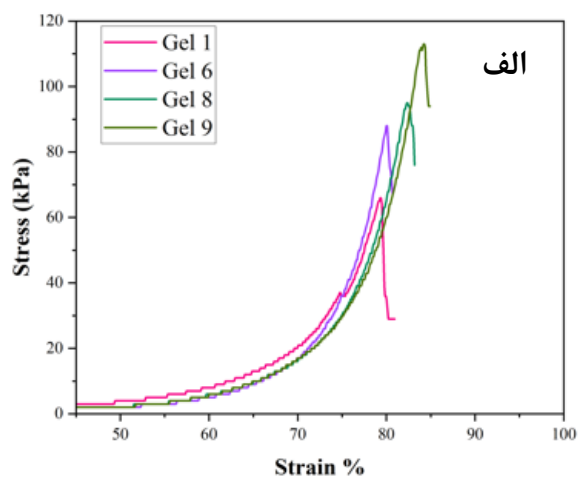
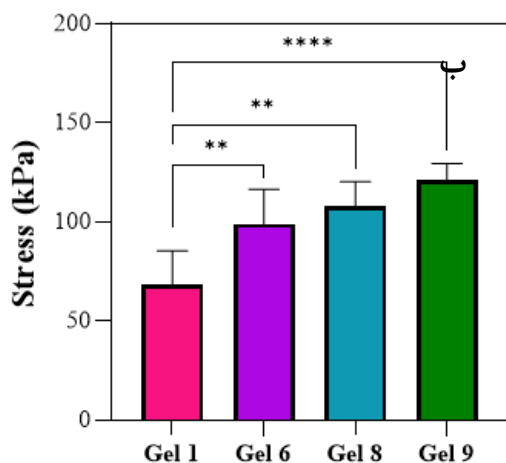
خواص مکانیکی هیدروژل‌ها با انجام آزمون مکانیکی فشاری بررسی شد. در شکل (۱۱-الف)، نمودار تنش-کرنش فشاری تا کرنش ۹۰ درصد مشاهده می‌شود. بر اساس این نمودار، غلظت نانوذرات در ساختار هیدروژل به‌طور محسوسی بر خواص مکانیکی تأثیر می‌گذارد. برای مثال، هیدروژل ۹ که دارای غلظت بیش‌تری از چارچوب فلزی-آلی است، استحکام فشاری بالاتری نسبت به هیدروژل ۸ نشان می‌دهد. همان‌طور که در تصاویر میکروسکوپ 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 ۱۱-ب) و مدول فشاری (شکل ۱۱-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 ۱۱-ج). علاوه بر این، 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 ۱۱-د).

خواص مکانیکی هیدروژل‌های فیبروئین ابریشم را می‌توان از طریق تکنیک‌های مختلف پیوند متقابل به‌طور قابل توجهی

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 (۴۰) 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، به‌طور معمول، استحکام کششی و چقرمگی را افزایش می‌دهد، در حالی که 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.

نتیجه‌گیری

اتصال ال-سیستین به فیبروئین ابریشم در حضور نیترژن و با غلظت‌های مختلف، موجب تغییر ساختار ثانویه پروتئین، تشکیل پیوندهای S-S افزایش پیک‌های مرتبط با گروه‌های OH و امید شد. افزودن ۳-دی تی پروپینیک اسید به MOF باعث کاهش اندازه ذرات، و تبدیل ساختار از حالت کریستالی به آمورف شد. این ساختارهای فلزی-آلی اندازه ذره $0/12 \pm$ (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.



شکل ۱۱- الف) نمودار تنش- کرنش فشاری تا کرنش، ب) استحکام فشاری هیدروژلها، ج) مدول فشاری حاصل از شیب نمودار تنش- کرنش، د) چقرمگی شکست هیدروژلها

تضاد منافع

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

تشکر و سپاسگزاری

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

واژه‌نامه

1. Ultraviolet
2. Peng Dong
3. Simvastation
4. Barros
5. Qin
6. Sun
7. X-ray Diffraction

8. Field emission scanning electron microscope
9. Scanning Electron Microscopy
10. Physical Vapor Deposition
11. Brunauer-Emmett-Teller
12. Nogueira
13. Lucena
14. International Union of Pure and Applied Chemistry

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* [Internet]. 2024 Oct 7;21(10):4827–48. Available from: <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, Selfpage Developers Pvt Ltd; 2024. p. 27–35. Available from: <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* [Internet]. 2023;21:4868–86. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2001037023003689>
4. Zheng H, Zuo B. Functional silk fibroin hydrogels: preparation, properties and applications. *J Mater Chem B* [Internet]. 2021;9(5):1238–58. Available from: <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* [Internet]. 2023 Jul;242:124684. Available from: <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)* [Internet]. 2019 Dec 14;11(12):2102. Available from: <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;
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 Jul 3;51(3):356–77. Available from: <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.
10. Moharramnejad M, Ehsani A, Salmani S, Shahi M, Malekshah RE, Robotjazi ZS, et al. Zinc-based metal-organic frameworks: synthesis and recent progress in biomedical application. *J Inorg Organomet Polym Mater* [Internet]. 2022 Sep 18;32(9):3339–54. Available from: <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(II) metal–organic framework for photocatalytic degradation of organic dyes in water. *Dalt Trans* [Internet]. 2019;48(47):17626–32. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C9DT03727F>
12. Saboorizadeh B, Zare-Dorabei R, Safavi M, Safarifarid V. Applications of Metal–Organic Frameworks (MOFs) in Drug Delivery, Biosensing, and Therapy: A Comprehensive Review. *Langmuir* [Internet]. 2024 Oct 29;40(43):22477–503. Available from: <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 Sep;14(41):30201–29.
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* [Internet]. 2022 Apr;434:134583. Available from: <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* [Internet]. 2024 May;487:150545. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1385894724020321>
16. Choi J, McGill M, Raia NR, Hasturk O, Kaplan DL. Silk Hydrogels Crosslinked by the Fenton Reaction. *Adv Healthc Mater*. 2019 Sep;8(17):e1900644.
17. Choi J, Hasturk 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 Jan 6;22.
18. Barros JAG, Fechine GJM, Alcantara MR, Catalani LH. Poly(N-vinyl-2-pyrrolidone) hydrogels produced by Fenton reaction. *Polymer (Guildf)* [Internet]. 2006 Dec;47(26):8414–9. Available from: <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* [Internet]. 2011 Dec;32(35):9231–43. Available from: <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* [Internet]. 2013;1(32):3932. Available from: <https://xlink.rsc.org/?DOI=c3tb20553c>
 21. Teimouri A, Ghorbanian L, Najafi Chermahini A, Emadi R. Fabrication and characterization of silk/forsterite composites for tissue engineering applications. *Ceram Int* [Internet]. 2014 Jun;40(5):6405–11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272884213016672>
 22. Talusig JM, Murphy AR. Synthesis and Characterization of Highly Thiolated Silk Fibroin. *Macromol Chem Phys* [Internet]. 2023 Nov 27; Available from: <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* [Internet]. 2016 Feb;364:552–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169433215031797>
 24. Florczyk A, Jastrzebska K, Bialas W, Mackiewicz A, Dams-Kozłowska H. Optimization of spider silk sphere formation processing conditions to obtain carriers with controlled characteristics. *J Biomed Mater Res A*. 2018 Dec;106(12):3211–21.
 25. Yang Q, Xu Q, Jiang HL. Metal–organic frameworks meet metal nanoparticles: synergistic effect for enhanced catalysis. *Chem Soc Rev* [Internet]. 2017;46(15):4774–808. Available from: <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* [Internet]. 2018;260:67–72. Available from: <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* [Internet]. 2020;1(7):2182–201. Available from: <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* [Internet]. 2015;5(31):24758–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1039/C5RA01890K>
 29. Mikšik F, Miyazaki T, Thu K. Adsorption Isotherm Modelling of Water on Nano-Tailored Mesoporous Silica Based on Distribution Function. *Energies* [Internet]. 2020 Aug 17;13(16):4247. Available from: <https://www.mdpi.com/1996-1073/13/16/4247>
 30. Yamada T. Iron-Catalyzed C–H Alkylamination of Tyrosine Derivatives. *Org Lett* [Internet]. 2024 Jun 28;26(25):5358–63. Available from: <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* [Internet]. 2021 Jun 14;33(25). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/adma.202006362>
 32. 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* [Internet]. 2024 Jan 22;25(1):17. Available from: <https://link.springer.com/10.1208/s12249-024-02731-y>
 33. 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* [Internet]. 2016;6(74):70174–85. Available from: <https://xlink.rsc.org/?DOI=C6RA14591D>
 34. Collins MN, Birkinshaw C. Morphology of crosslinked hyaluronic acid porous hydrogels. *J Appl Polym Sci* [Internet]. 2011 Apr 15;120(2):1040–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/app.33241>
 35. Song J, Gerecht S. Hydrogels to Recapture Extracellular Matrix Cues That Regulate Vascularization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2023 Aug;43(8). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.122.318235>
 36. Li Q, Ma W, Ma H, Shang H, Qiao N, Sun X. Synthesis and Characterization of Temperature-/pH-Responsive Hydrogels for Drug Delivery. *ChemistrySelect* [Internet]. 2023 Jan 23;8(3). Available from: <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/slct.202204270>

37. 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* [Internet]. 2024 Apr 17;1–11. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01932691.2024.2342434>
38. Wang Q, Zhang Y, Ma Y, Wang M, Pan G. Nano-crosslinked dynamic hydrogels for biomedical applications. *Mater Today Bio* [Internet]. 2023 Jun;20:100640. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S259000642300100X>
39. 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.
40. Haghigattalab 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* [Internet]. 2022 Jul 15;10. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2022.891166/full>

نسخه
پیش
از انتشار