

ویژه نامه کرونا

زیست نوین

دو فصلنامه علمی تخصصی انجمن علمی دانشجویی بیوفیزیک دانشگاه تربیت مدرس - سال دوم شماره سوم بهار و تابستان ۹۹

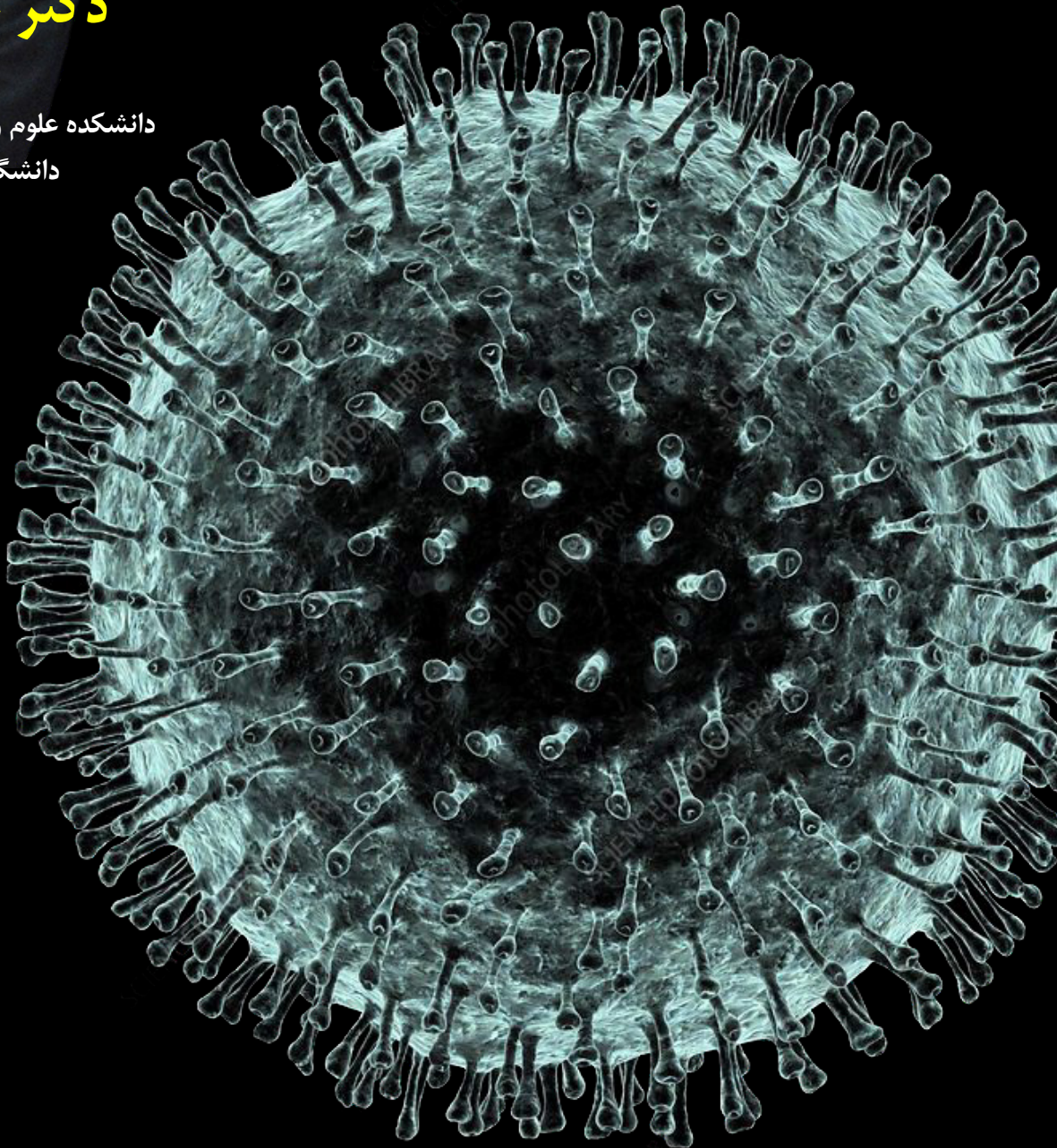
گفت و گوی اختصاصی با

دکتر حسینخانی

ریاست

دانشکده علوم و فناوری های بین رشته ای

دانشگاه تربیت مدرس



- گفت و گوی صمیمی با مدیرعامل شرکت تولیدی و بازرگانی دکتر پیکری
- مروری بر کاربرد نانومواد در تشخیص و مهار ویروس های کرونا
- فایزر اولین تولید کننده انبوه واکسن کووید-۱۹
- اثرات ابتلا به کووید-۱۹ در ناباروری مردان
- مفاهیم اپی ژنتیکی در ابتلا و درمان کرونا



غیرتمندی جوانان

ما من از غیرتمندی شما جوانان
برومند و از شجاعت و شهمتتان
احساس غرور و سرفرازی می
کنم. امید من در این نهضت
اسلامی شما جوانان برومند
خارج و داخل هستید.

امام خمینی (ره) - ۲۳ آبان ۱۳۵۷


EMAM.COM
@EMAM.COM

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

زیست نوین

نشریه علمی تخصصی زیست نوین-انجمن علمی بیوفیزیک
دانشگاه تربیت مدرس

تیراژ ۲۰۰ نسخه چاپی + انتشار الکترونیک / قیمت ۱۵۰۰۰ تومان
صاحب امتیاز: انجمن علمی دانشجویی بیوفیزیک دانشگاه تربیت
مدرس (معاونت فرهنگی و اجتماعی)

مدیرمسئول: رضا مهدویان
سردبیر: صنم صادقی محمدی

مدیر داخلی: محمد توحیدلو مدیر مالی: امید توحیدلو

هیئت تحریریه

صنم صادقی محمدی (دکتری نانویوتکنولوژی)
محمد توحیدلو (کارشناسی ارشد بیوفیزیک)
رضا مهدویان (کارشناسی ارشد بیوفیزیک)
سحر خانجانی (کارشناسی ارشد زیست شناسی/سیستماتیک گیاهی)
هومن محمودی ازناوه (دکتری نانویوتکنولوژی)
عطیه بهزادی (کارشناسی ارشد بیوتکنولوژی)
محمد عزتی (کارشناسی ارشد بیوشیمی)
لعیا استادآسیابی (کارشناسی ارشد اقتصاد کشاورزی)
سیده نسیم میربهراری (کارشناس ارشد ژنتیک پزشکی)
سارا صادقی محمدی (کارشناسی ارشد پرستاری مراقبت ویژه)
حامد شهریارپور (کارشناسی ارشد بیوفیزیک)
زهرا طاهر شمسی (کارشناسی ارشد بیوفیزیک)
مژده اماندادی (دکتری بیوشیمی)
زینب محمدی (دکتری بیوشیمی بالینی)
زهرا پورداد (دکتری بیوشیمی)
مرضیه دهقانی (دکتری بیوفیزیک)
نسرین سیدپور (کارشناسی ارشد فیزیک پزشکی)
جلیل پرچگانی جوزکی (دکتری بیوفیزیک)
شاهین شکیبا (دکتری سلولی و تکوین)
علیرضا اژدری (کارشناسی ارشد مهندسی کامپیوتر/نرم افزار)
محدثه ترابیان (کارشناسی بیوتکنولوژی)
محیا اسلامی (کارشناسی ارشد بیوشیمی بالینی)

اساتید همکار

دکتر پرویز عبدالمالکی (مشاور انجمن)، دکتر سامان حسینخانی
دکتر رضا خدارحمی، دکتر پریناز قدم
دکتر نسیم حیاتی رودباری، دکتر امیرحسین احمدی، دکتر علیرضا نادری سهی
دکتر محمد ستاری، دکتر رحیم احمدی، دکتر ماریه سقائیان جزی
دکتر علی پیکری، دکتر زهرا واعظی

ویراستار: محمد خالدی
طراحی و صفحه آرایی: امید توحیدلو
زینب محمدی
محمد خالدی

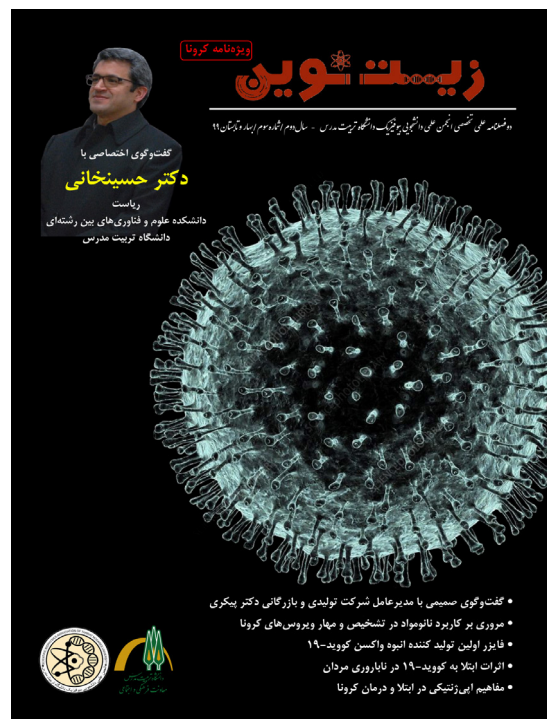
کلیه علاقه مندان فعالیت به عنوان همکار در دوفصل نامه‌ی زیست نوین، صاحب نظران، محققین و اساتید محترم می‌توانند با ارسال مطالب و پیشنهادهای خود به آدرس ایمیل این نشریه و یا با تماس با انجمن علمی دانشجویی بیوفیزیک دانشگاه تربیت مدرس نسبت به طرح مطالب خود در هیات تحریریه نشریه زیست نوین اقدام نمایند.

آدرس: تهران، بزرگراه جلال آل احمد، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم زیستی ۱۵۴-۱۴۱۱۰

Email: modaresbiophysic@gmail.com

Tmubiophysics@

این نشریه دارای مجوز شماره ۴۳۸۴۱/د/۱۹۳ در تاریخ ۲۵/۹/۱۳۹۷ از معاونت فرهنگی و اجتماعی دانشگاه تربیت مدرس است.



فهرست

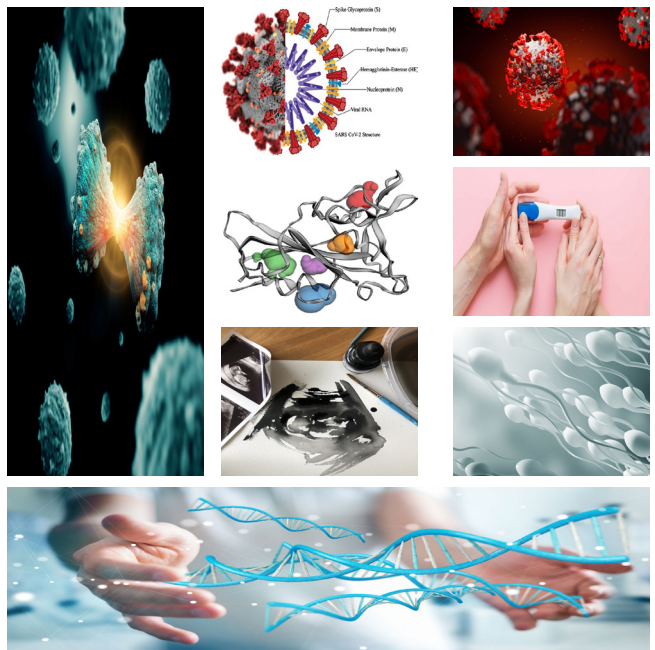
عمومی

- ۵ سخن سردبیر
 ۶ روزهای کرونایی دانشکده علوم زیستی دانشگاه تربیت مدرس



مقالات

- ۸ نانوفناوری علیه کرونا
 ۱۷ ساختار، مکانیسم بیماری‌زایی و رویکردهای درمانی ویروس کرونا
 ۲۵ تأثیر کرونا بر تولید مثل زنان
 ۳۰ ان-استیل سیستین استراتژی احتمالی برای مبارزه با کووید-۱۹
 ۳۹ اثرات ابتلا به کووید-۱۹ در نابرابری مردان
 ۴۸ مروری بر کاربرد نانومواد در تشخیص و مهار ویروس‌های کرونا
 ۵۷ انتقال ویروس کرونا از مادر به نوزاد
 ۶۳ مفاهیم اپی‌ژنتیکی در ابتلا و درمان کرونا



گزارشات

- ۱۵ آرتمیسیا آنوا موثر در درمان کرونا
 ۲۲ اثر همه‌گیری ویروس کرونا بر اقتصاد جهانی
 ۲۸ کاربرد مجدد دارو در درمان کووید-۱۹
 ۴۴ فایزر تولید کننده انبوه واکسن کووید-۱۹
 ۵۵ ارتقاء سبک زندگی کودکان و نوجوانان در دوران کووید-۱۹
 ۶۰ ویروس کرونا عاملی برای گسترش و پیشرفت هوش مصنوعی.....
 ۶۷ اثرات کمبود ویتامین دی بر بیماری کووید-۱۹ و شبیه‌سازی ساختار...



مصاحبه و افتخارات

- ۳۶ گفتگوی اختصاصی با دکتر حسین‌خانن....
 ۷۰ مصاحبه با مدیرعامل شرکت تولیدی و بازرگانی دکتر پیکری
 ۷۴ افتخارات



سخن سردبیر



أَعْظَمُ النِّعْمَةِ الْعَافِيَةُ فَاغْتَمِمْوْهَا لِلدُّنْيَا وَ الْآخِرَةِ.
بزرگترین نعمت، عافیت و تندرستی است. آن را برای دنیا و آخرت خود غنیمت بشمارید.
(تحف العقول، ص ۱۴۶)

ویروس کووید-۱۹ در دسامبر ۲۰۱۹ در شهر ووهان چین شناسایی و در مدت کوتاهی به یک بحران جهانی تبدیل گردید. هرچند پیامدهای شیوع این بیماری پیش‌بینی شده بود اما پس از تأیید رسمی ورود بیماری به ایران از سوی وزارت بهداشت در اواخر بهمن‌ماه، تأثیرات اجتماعی، اقتصادی و روانی این بیماری بیشتر نمایان شد. واقعیت‌های ناشی از بحران همه‌گیری کرونا نشان از این حقیقت دارد که باوجود همه پیشرفت‌های حاصل‌شده، بشر هنوز در بسیاری از زمینه‌های نوظهور علمی، راه طولانی در پیش دارد. تاریخ همواره بیانگر این واقعیت است که توسعه علم در سایه تجربیات بشر در بحران‌های بزرگ شکل‌گرفته است و بحران‌ها از مهم‌ترین عوامل رشد و توسعه مسیرهای علم و فناوری به شمار می‌آید. از دیدگاه پژوهشی، این بحران نشان داد که حوزه سلامت پیش‌نیاز سایر بخش‌هاست و بیش‌ازپیش مستلزم توجه، سرمایه‌گذاری و پشتیبانی است. بنابراین بدیهی است که در چنین شرایطی، حائز اهمیت‌ترین موضوعی که یاری طیف وسیعی از پژوهشگران حوزه‌های مختلف را می‌طلبد، حوزه پژوهشی کروناست. برای مقابله با این بحران، اطلاعات علمی همانند خونی در رگ‌های پژوهش است که می‌تواند آن را به سرمنزل مقصود برساند. در این ایام پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر بین‌المللی بدون در نظر گرفتن هیچ مرزی، منابع علمی ارزشمند مرتبط با کرونا را به روی پژوهشگران بین‌المللی گشوده‌اند. در این شرایط خطیر که تمامی حوزه‌های مرتبط علوم زیستی دوش‌به‌دوش یکدیگر برای مقابله با این بحران گام برمی‌دارند، ما را بر آن داشت تا همپای سایر ابعاد زندگی، رویه خود را برای نشریه "زیست نوین" تغییر دهیم و این شماره را به جنبه‌های زیست‌شناسی ویروس کرونا، پروتکل‌های مورد‌استفاده و راهکارهای مقابله اختصاص دهیم. از تمام همراهانی که برای این ویژه‌نامه مطالب ارزنده ارسال کردند سپاسگزار می‌کنم و از درگاه خدای متعال توفیق روزافزون مسئلت می‌نمایم. با توجه به استقبال شما همراهان بازه زمانی ارسال مقالات برای این ویژه‌نامه تا اواسط آبان ماه بود لذا آمار و ارقام ارائه‌شده در مقالات و گزارش‌ها قابل‌اغماض است. به امید آنکه هرچه سریع‌تر بتوانیم بر این همه‌گیری فائق آییم.

صنم صادقی محمدی



روزهای کرونایی دانشکده علوم زیستی

دانشگاه تربیت مدرس

سحر خان جانی

کارشناسی ارشد زیست‌شناسی / سیستماتیک گیاهی، دانشگاه تربیت مدرس



اسفند ۱۳۹۸ بود که همه غافلگیر شدیم. پدیده‌ای شروع شد. پدیده‌ای به نام کرونا! دانشگاه تعطیل شد. دانشجویان خوابگاهی به شهرهایشان بازگشتند. شاید اغلب ما فکر می‌کردیم تعطیلی دانشگاه تا پایان تعطیلات نوروز تمام خواهد شد، ولی نشد. کم‌کم با شرایط کرونایی دانشگاه کنار آمدیم. با پدیده‌ای به نام آموزش مجازی آشنا شدیم. سعی کردیم عطش آموختن را از راه دور سیراب کنیم، ایده‌هایمان را در خارج از دانشگاه پرورش دهیم و بیشتر تلاش کنیم... بیشتر از همیشه! نیم سال دوم تحصیلی با تمام کم‌وکاستی‌ها و فرازوفرودها به پایان رسید. رفته‌رفته آموزش مجازی جایگاه خودش را پیدا کرد. برای اساتید و دانشجویان آشناتر شد؛ اما این نوع آموزش هم مشکلات خودش را داشت، از تهیه ابزار الکترونیکی گران‌قیمت موردنیاز گرفته تا دسترسی به اینترنت باکیفیت.

کلاس‌های درس دانشکده، صندلی و تخته وایت برد کلاس جای خودشان را به LMS، BBB، اسکایپ، اسکای روم، زوم، ادوبی کانکت، گوگل میت و حتی واتساپ و لایو اینستاگرام دادند. هم‌کلاسی‌ها و دوستانمان با ارتباطات مجازی جایگزین شدند. حتی شرکت در جلسات گروه، جلسات دفاع از پروپوزال، پایان‌نامه‌ها و رساله‌ها، راهنمایی و مشاوره دانشجویان به‌صورت غیرحضور و از طریق همین سامانه‌ها انجام شد. البته بود روزهایی که برخی جلسات دفاع به‌صورت حضوری و با رعایت پروتکل‌های بهداشتی برگزار شد و ما را برد به روزهای شیرین و پرهیجان دفاع دوستان صمیمی‌مان!

با جدی‌تر شدن شیوع ویروس کرونا، دانشگاه تصمیم گرفت فعالیت‌های پژوهشی را هم محدود کند. این برای ما زیست‌شناس‌ها یعنی شروع مشکلات.

اغلب خوابگاه‌ها تخلیه شد که البته از ابتدای تابستان و پیگیری مجدد پژوهش در دانشگاه برخی از دانشجویان که فعالیت حضوری‌شان الزامی بود با اخذ نامه معاونت پژوهش و مجوز حضور توانستند همچنان در خوابگاه‌های خود مستقر بمانند یا خوابگاه جدید اخذ کنند. هرچند مدت این حضور در برخی موارد مشروط و محدود بوده است و اخیراً خبرهایی شنیده شده است

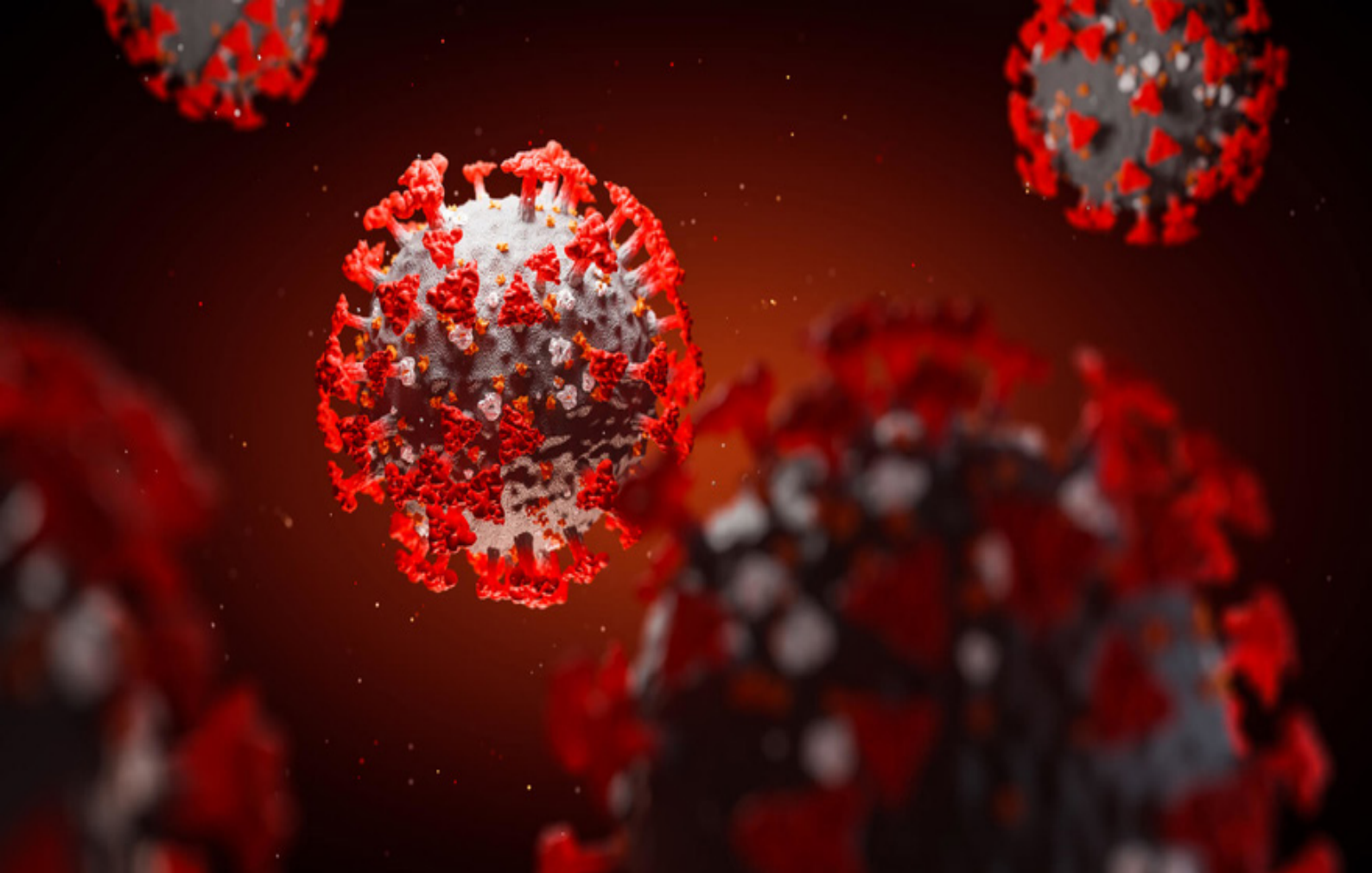


که خوابگاه‌ها به صورت کامل تخلیه می‌شوند که صحت اجرایی شدن این خبر را تنها گذر زمان مشخص می‌کند. آزمایشگاه‌های دانشکده که روزی شلوغ‌ترین و پرجنب‌وجوش‌ترین محیط دانشکده بودند بسیار ساکت و آرام شدند. رفت‌وآمد به دانشگاه با سختگیری‌هایی همراه شد. فعالیت‌های پژوهشی اولویت‌بندی شد. تعداد دانشجویان هر آزمایشگاه محدود شد. حضور کارمندان هم کم‌رنگ شد و تا آن‌ها هم به صورت غیرحضور به وظایف خود رسیدگی کنند. درنهایت دانشکده علوم زیستی که روزی جزء شلوغ‌ترین مکان‌های دانشگاه بود به ساکت‌ترین و آرام‌ترین حالت خود تبدیل شد. چهره دانشکده تغییر کرد، از نصب شدن مواد ضدعفونی‌کننده در راهروها تا جعبه‌ی تکه‌های کاغذ جلو آسانسور. دیگر استشمام بوی مواد ضدعفونی‌کننده در آزمایشگاه‌ها عادی بود. علاوه بر دانشکده چهره دانشجویان هم تغییر کرد. ماسک زدن در تمام طول روز علاوه بر سختی‌های خود، باعث شد پس از چند ماه کم‌کم چهره‌ی بدون ماسک دوستانمان را فراموش کنیم.

دیگر خبری از جشن ورودی‌ها و یا فارغ‌التحصیلی نبود، تقریباً همه اجتماعات به صورت مجازی برگزار شد و یا به تعویق افتاد. آرامش و حس خوب مطالعه و بودن در کنار کتاب‌ها با محدود شدن ساعت فعالیت کتابخانه کم شد ولی از بین نرفت. تعطیلی بوفه دانشگاه یکی از بزرگ‌ترین لذت‌های ما یعنی دورهم بودن را از ما گرفت. سلف دانشگاه هم که روزی مکان گپ و گفت نیمروزی بود به صورت بیرون بر به فعالیت خود ادامه داد. اگرچه نمی‌دانم چرا وعده صبحانه ما را هم حذف کردند؟! در کنار همه‌ی این محدودیت‌ها، کاهش سرویس‌های رفت‌وبرگشت به دانشگاه نیز مشکلاتی برای بخری از ما پیش آورد.

اما همه‌ی این اتفاقات باعث نشد هدف و وظیفه خودمان را فراموش کنیم. شاید این ویروس باعث شد کمی کاربردی‌تر و به‌روزتر به پایان‌نامه‌ها نگاه کنیم. سعی کردیم ویروس کرونا، دلیل این مشکلات را بهتر بشناسیم و به دنبال راهی برای مقابله با آن پیدا کنیم. تلاش کردیم کیت‌های تشخیص کرونا بسازیم، انواع ضدعفونی‌کننده‌های نانو و گیاهی تولید کنیم و در این اندیشه هستیم که این بیماری را درمان کنیم.

و امروز با وجود گذشت روزهای سخت، امیدوار به آینده و منتظر برگشت روزهای بدون کرونا هستیم تا دوباره شاهد پویایی دانشکده علوم زیستی، رفت‌وآمدهای بین راهروهای دانشکده و شلوغی آزمایشگاه‌ها و تجمع جلوی در کلاس‌های درس باشیم...



نانوفناوری علیه کرونا

هومن محمودی ازناوه^۱، عطیه بهزادی^۲

^۱ دانشجوی دکتری نانوبیوتکنولوژی، دانشگاه تربیت مدرس

^۲ کارشناسی ارشد بیوتکنولوژی، دانشگاه شهرکرد



چکیده

در طی دهه‌های گذشته شیوع بیماری‌های ویروسی با سرعتی نگران‌کننده رو به افزایش بوده و جدیدترین آن‌ها کوروناست. اگرچه نسبت مرگ‌ومیر کرونا در مقایسه با سایر بیماری‌های ویروسی دیگر کمتر است اما متأسفانه وقوع این پاندمی محدودیت‌های سیستم بهداشتی را نشان داد. حال از فناوری نانو برای تولید مواد ضد عفونی‌کننده، تجهیزات محافظت شخصی، سیستم‌های تشخیصی و نانوحامل‌ها برای درمان و تولید واکسن می‌توان استفاده نمود. ویروس کرونا به زیر خانواده Coronavirina تعلق داشته، ویروس کروی پوشش‌دار و ژنومی از جنس RNA تک‌رشته‌ای مثبت است. شیوع آن احتمالاً از بازارهای غذای دریایی ووهان چین آغاز شده است. ژنوم آن ۹۶/۲ درصد شبیه SARS-COV2 و ۷۹/۵ درصد شبیه SARS-COV است. انتقال انسان به انسان آن نسبت به سارس سریع‌تر بوده و در تاریخ ۱۱ مارس ۲۰۲۰ به‌عنوان یک بیماری همه‌گیر در سطح دنیا توسط سازمان بهداشت جهانی اعلام شد. در این مقاله سعی شده است تا کمک‌هایی که فناوری نانو به حوزه‌ی مقابله با پاندمی کرونا کرده است ذکر شود.

کلمات کلیدی: کرونا ویروس، کرونا ویروس جدید ۲۰۱۹، نانوتکنولوژی، نانوذرات، نانوسنسور، نانو واکسن

۲- استراتژی فناوری نانو برای گندزدایی از سطوح و تجهیزات حفاظت شخصی (PPE)^۴

کرونا ویروس جدید ۲۰۱۹ بسیار مسری بوده و انتقال آن از طریق میکرو قطره‌هایی از فرد به فرد یا لمس سطوح امکان‌پذیر است. توانایی ماندگاری سه ساعت به فرم آئروسول را داشته و بسته به نوع سطح می‌تواند تا ۹ روز در دمای بالای ۳۰ درجه زنده بماند [۱۲،۱۳]. در این شرایط استفاده از تجهیزات محافظت شخصی و ضدعفونی‌کننده‌ها بسیار مهم است. سازمان بهداشت جهانی استفاده از عوامل فیزیکی همانند ماسک و عوامل شیمیایی مثل هیپوکلریت سدیم، الکل، صابون و سورفاکتانت‌ها را برای کاهش آلودگی توصیه کرده است. ضدعفونی‌کننده‌های آب و الکل به دلیل فرار بودن الکل و پایداری پایین برای طولانی‌مدت مناسب نیستند بنابراین لازم است ضدعفونی‌کننده‌های تولید شود که علاوه بر ماندگاری بالا و داشتن خواص غیر سمی در برابر شستشوی مداوم و اصطکاک مقاوم باشند [۱۴].

۱-۲- نانو مواد ضدعفونی‌کننده‌ی سطوح

این سیستم‌ها (سیستم‌های ضدعفونی‌کننده) می‌توانند فعالیت ضد میکروبی داشته باشند و یا ضدعفونی‌کننده‌های شیمیایی را به آرامی آزاد کنند و باعث افزایش زمان اثر آن‌ها شوند. همچنین، این‌گونه نانو مواد می‌توانند به صورت هوشمند عمل کرده و مواد فعال را در پاسخ به محرک‌های مختلف مانند نور، حرارت، فشار مکانیکی و غیره آزاد نمایند. ضدعفونی‌کننده‌های نانو بر اساس نانو ساختارهای مهندسی‌شده بر پایه آب^۵ از طریق الکترواسپری و یونیزاسیون تعلیق آبی^۶ مواد مختلف فعال



تولید شده‌اند که باعث کاهش قابل توجهی از غلظت پاتوژن‌ها شده‌اند و مزیت آن‌ها این است که غلظت دوز فعال ماده ضدعفونی‌کننده کمتر از حد معمول است که این خود علاوه بر کاهش قیمت می‌تواند از آلودگی‌های محیط زیستی جلوگیری کند. ضدعفونی‌کننده‌هایی بر پایه اکسید تیتانیوم و نانوذرات نقره برای سطوح خود تمیزشونده در ساختمان‌هایی در میلان مورد استفاده قرار گرفته است. چالش‌های این روش قبل از ارائه به بازار شامل مقیاس‌پذیری و هزینه تولید، اثرات زیست محیطی و مسائل مربوط به سمیت بالقوه نانو مواد است [۱۵].

۲-۲- توسعه نانو مواد برای تجهیزات حفاظت شخصی

چون عامل اصلی گسترش بیماری، انتقال این ویروس از فرد به فرد است

بیشتر داروهای موجود برای این‌گونه بیماری‌ها درمان‌های ضد ویروسی، درمان‌های ایمنی، درمان‌های ضد التهابی و داروهای گیاهی است. اثربخشی درمان‌های متداول ویروسی به دلیل جهش‌های موجود در ساختار ویروس‌ها سریع از بین می‌روند و اخیراً داروهای ضد ویروسی مورد توجه همگان قرار گرفته است زیرا این داروها کمتر مستعد مقاومت بوده و می‌توانند در برابر چندین ویروس و سویه‌های مختلف استفاده شود. باین حال تولید داروهای جدید زمان‌بر است، زیرا می‌بایست یک فرآیند طولانی برای اثبات کارایی و ایمنی لازم را پشت سر بگذارند. برای غلبه بر محدودیت‌ها و بهبود درمان‌های ضد ویروسی علوم و فناوری‌های گوناگون باهدف قرار دادن فازهای مختلف چرخه تکثیر ویروس، بر این محدودیت‌ها غلبه کردند؛ در این راستا فناوری نانو توجه خاصی را به خود جلب کرده است [۱-۳].

در زمینه‌ی پزشکی کاربرد فناوری نانو به عنوان نانوپزشکی^۱ شناخته می‌شود که شامل استفاده از نانو مواد برای تشخیص، درمان، کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها است. در طول دهه‌های مختلف، نانوذرات به دلیل خواص منحصر به فرد خود از جمله اندازه کوچک، حساسیت بالا، انطباق‌پذیری سطحی و چندمنظوره بودن، مورد استفاده قرار گرفتند و در کاربرد نانوذرات برای درمان‌های دارویی بهتر و ایمن‌تر، درمان هدفمند بافت‌ها، پزشکی شخصی^۲ و تشخیص زودهنگام به پیشگیری از بیماری‌ها به ما کمک کرده است.

بنابراین به نظر می‌رسد که رویکردهای مبتنی بر فناوری نانو در آینده نزدیک چنان خواهد بود که اولین انتخاب برای توسعه و مؤثرترین روش برای درمان طیف وسیعی از بیماری‌ها باشد. این احتمال وجود دارد که فناوری نانو پتانسیل زیادی در تشخیص، درمان و پیشگیری از کرونا داشته باشد؛ بنابراین می‌تواند از روش‌های مختلف از قبیل جلوگیری از آلودگی ویروسی، پوشش دهی سطوح با نانوذرات به منظور غیرفعال کردن ویروس و جلوگیری از گسترش آن، طراحی حسگرهای مبتنی بر نانو برای شناسایی سریع عفونت یا پاسخ‌های ایمنولوژیکی، تولید داروهای جدید با رویکرد افزایش فعالیت کاهش سمیت و انتشار مداوم و همچنین داروهای اختصاصی بافت مثل ریه و تولید واکسن‌های مبتنی بر نانو جهت تقویت پاسخ‌های ایمنی سلولی و همورال، به روند درمان و کنترل گسترش ویروس کمک کند.

تلاش‌های زیادی برای بررسی فعالیت ضد ویروسی ترکیبات طبیعی مانند متابولیت‌های گیاهی انجام شده است اما به دلیل حلالیت کم این متابولیت‌ها در آب و همچنین دشواری تهیه آن‌ها [۴،۵]، استفاده از این ترکیبات را در حوزه درمان‌های ویروسی با مشکل مواجه کرده است. به منظور رفع این نقیصه و افزایش حلالیت این دسته از مواد از نانوحامل‌ها استفاده می‌گردد. حسگرهای زیستی مبتنی بر فناوری نانو^۳ در تشخیص عفونت‌های ویروسی با ویژگی و حساسیت بالا استفاده می‌شود [۶،۷]. واکسن‌های نسل جدید مبتنی بر نانو با بهبود پایداری آنتی‌ژن‌ها [۸،۹]، آزادسازی کنترل‌شده به سمت بافت هدف اختصاصی مورد استفاده قرار می‌گیرند و سرانجام با استفاده از نشانگرهای مبتنی بر نانوذرات مکانیسم عفونت‌زایی ویروس قابل مطالعه خواهد بود [۱۰،۱۱]. مطالعات نشان می‌دهند نانو پوشش‌ها می‌توانند از عفونت‌ها پیشگیری کنند که این موضوع جهت حمایت از کادر درمان بسیار مناسب است؛ فناوری‌های ضد میکروبی را می‌توان در تجهیزات محافظت شخصی برای افزایش حمایت از کارکنان مراقبت بهداشتی گنجاند.

4- Personal Protective Equipment

5- Engineered water nanostructure

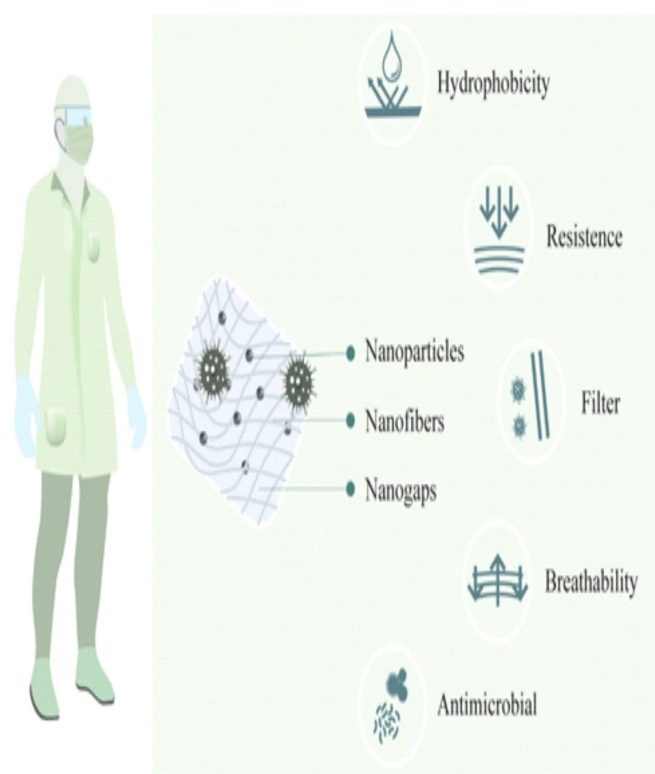
6- Aqueous Suspension Ionization

1- Nano-medicine

2- Personalize Medicine

3- Nano-biosensors

در این زمینه، پروب‌های مبتنی بر فناوری نانو به‌طور گسترده‌ای برای تولید حسگرهای زیستی مورد استفاده قرار گرفته‌اند؛ که در آن استفاده از نانو مواد پاسخ حسگرها را بهبود می‌بخشند یا از طریق افزایش خصوصیات الکتریکی، نوری یا کاتالیزوری، باعث ایجاد حساسیت تحلیلی بیشتر برای تشخیص بیماری می‌شوند. نانوذرات طلا به دلیل ویژگی‌های فوتونیک، الکتریکی و کاتالیزوری خود به‌عنوان اولین نانوبیوسنسورهای در این حوزه معرفی شده‌اند. در نانوبیوسنسوری که برای تشخیص MERS-CoV طراحی شده است و اساس تشخیص رنگ‌سنجی است، پروب از طریق پیوند داتیو Au-S به سطح نانوذرات متصل شده است و از طریق پیوندهای دی سولفیدی با مولکول RNA هدف پیوند تشکیل می‌دهد. سایر آزمایش‌ها شامل نانوذرات طلا همراه با آنتی‌بادی علیه SARS-CoV-2 IgG / IgM، امکان غربالگری سریع علامتی و بدون علامت برای COVID-19 را نشان داده است [۲۳].



شکل ۱- استفاده از نانومواد در تجهیزات حفاظت شخصی [۲۲]

فناوری نانو در زمینه‌ی استخراج RNA نیز وارد شده است و از این طریق می‌تواند در حوزه‌ی کرونا ویروس مؤثر واقع گردد. تحقیقات نشان داده است که می‌توان از نانوذرات مغناطیسی پوشانده شده با سیلیس برای استخراج سریع RNA استفاده کرد و مواد ژنتیکی استخراج شده برای RT-PCR مورد بهره‌برداری قرار گیرند. این مکانیسم موجب کاهش زمان استخراج و نیز افزایش دقت در این فرآیند می‌شود. همچنین می‌توان با ترکیب مولکول‌های زیستی مشتق شده از ویروس‌ها با نانوذرات برای توسعه حسگرها استفاده نمود [۲۴، ۲۵].

سیستم ترکیبی دیگری که می‌توان با چشم غیرمسلح حضور ویروس را تشخیص داد بدین صورت است که از نانوذرات طلا پوشیده شده با الیگونوکلیوتیدهای اصلاح شده با تیول و بر اساس رزونانس پلاسمون سطحی جایگزیده می‌توان حضور RNA ویروس را تشخیص داد. مثال دیگر، نانوبیوسنسور مبتنی بر گرافن است، این سنسور با استفاده از نانو ورقه‌های گرافن تعبیه شده با یک آنتی‌بادی خاص علیه پروتئین S، تولید شده است. مزیت این روش این است که علاوه بر حساسیت بالا، به پیش‌تیمار نمونه‌ها نیاز ندارد، زیرا سنسور قادر به شناسایی پروتئین آنتی‌ژن اسپایک SARS-CoV-2 حتی در محیط حمل‌ونقل جهانی است.

استفاده از تجهیزات حفاظت شخصی مناسب مثل ماسک و دستکش برای مقابله با شیوع این ویروس بسیار مهم به نظر می‌رسد. فناوری نانو زمینه‌ی تولید ماسک‌هایی با پوشش‌های آب‌گریز و فعالیت ضد میکروبی بدون تأثیر بر بافت فراهم آورده است. این‌گونه پوشش‌های آب‌گریز می‌توانند به‌تنهایی مانع مؤثری در برابر ایجاد قطره‌های منتقل شده در هوا هنگام عطسه و سرفه باشد. سطوح آب‌گریز را می‌توان با استفاده از فناوری نانو از قبیل ساخت سطوح سه‌بعدی پوشش دهی سطوح با نانوذرات آب‌گریز، استفاده از فیبرهای نانویی در صنعت نساجی به‌منظور افزایش کشش سطحی، افزایش داد. از نانو مواد با خاصیت ضد میکروبی در منسوجات مورد استفاده در تجهیزات حفاظت شخصی، جهت جلوگیری از رشد میکروارگانیسم‌ها و افزایش ایمنی شخصی این تجهیزات استفاده می‌شود. سطوح اصلاح شده توسط مواد نانومقیاس، مانند آمونوم کواترتز، پلیمرها یا پپتیدها نیز می‌توانند میکروارگانیسم‌ها رو از طریق اکسیداسیون غشای میکروبی کنترل کنند [۱۶، ۱۷].

ماسک‌هایی که به‌طور سنتی ساخته می‌شود مابین الیاف‌شان فاصله ۳ تا ۱۰ میکرومتری وجود دارد که برای جلوگیری از عبور ویروس‌ها کافی نیست از طرفی کاهش این فاصله، تنفس را برای کاربر سخت می‌کند، همچنین بسیاری از کادر درمان به دلیل استفاده مداوم از ماسک دچار آسیب پوستی شده‌اند. استفاده از نانو الیاف در ماسک‌ها علیرغم کاهش فشار هوا و مقاومت تنفس، از عبور ذرات کوچک در محدوده اندازه ۸ - ۱۰ نانومتر ممانعت به عمل می‌آورد و این در صورتی است که ماسک‌های N95 از ورود ذرات ۱۰۰ تا ۳۰۰ نانومتری محافظت می‌نمایند [۱۸]. استراتژی دیگر اصلاح سطوح پارچه با نانوذراتی همانند مس و نقره است که خاصیت ضد میکروبی دارند، اگر از نانوذرات نقره به‌صورت کامپوزیت شده با ترکیب سیلیس در فیلترها یا غشاهای استفاده گردد، می‌تواند به دلیل برهمکنش با غشای ویروس، ویروس را غیرفعال کند. همچنین فناوری مبتنی بر ترکیب مس یک ظرفیتی و یا نانوذرات ید که برای محصولات نساجی فعالیت ضد میکروبی دارد، گزارش شده است که آنفولانزا را غیرفعال کرده و در برابر ویروس‌های سارس و کرونا نیز پتانسیل استفاده دارد [۱۹-۲۱].

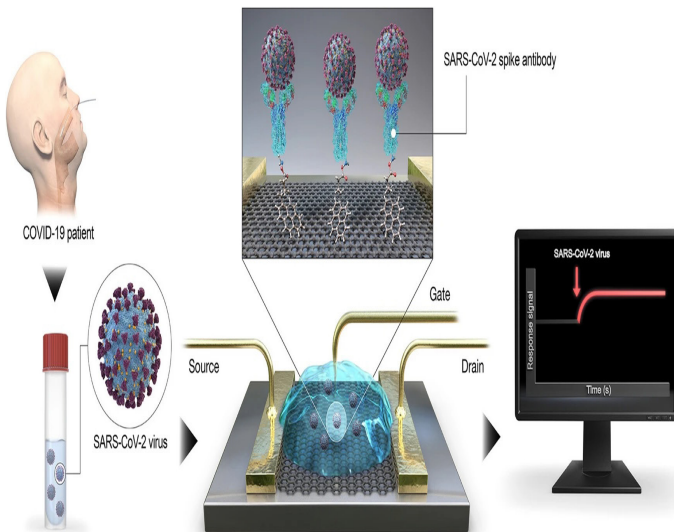
ماسک‌هایی که در تولید آن‌ها نانوذرات به‌کاررفته است، نسبت به دیگر ماسک‌ها دو مزیت دارند: ۱- این ماسک‌ها علاوه بر عملکرد فیلترینگ خاصیت میکروبی‌کشی هم دارند که این ویژگی منجر به مسدودسازی و غیرفعال شدن و از بین رفتن عوامل بیماری‌زا می‌شود. ۲- دفع و معدوم‌سازی ماسک‌های نانویی به خاطر از بین رفتن عوامل بیماری‌زا ایمن‌تر است و احتمال پخش آلودگی کاهش می‌یابد. با تمام این توضیحات باید استفاده از نانوذرات در تجهیزات حفاظت شخصی ارزیابی شود که اثر سو همانند آلرژی با تحریک پوستی یا اثرات سمی نداشته باشد. از طرف دیگر نانوذرات در حین شستشو از روی لباس آزاد شده و در نهایت به‌صورت زباله به طبیعت برمی‌گردند که ممکن است به یک منبع بالقوه آلودگی مبدل شوند؛ بنابراین بازیافت صحیح نکته‌ی بسیار کلیدی در استفاده از فناوری نانو جهت جلوگیری از اثرات مخرب زیست‌محیطی است.

۳- راهکارهایی با استفاده از فناوری نانو برای تشخیص ویروس

و تشخیص بیماری

کرونا ویروس جدید ۲۰۱۹ ابعاد ساختاری در محدوده نانومتر دارد و چرخه زندگی آن به‌صورت درون سلولی است که اغلب تشخیص آن دشوار بوده و جداسازی و شناسایی آن‌ها با میکروسکوپ نوری معمولی انجام نمی‌گیرد. همه ویروس‌ها به تست‌های ساده با پاسخ‌های سریع نیازمندند تا سریع‌تر آن‌ها را تشخیص داده و اقدامی برای انزوا، کنترل، ردیابی بیماری و عفونت حاصله انجام شود. آزمایش‌های تشخیص کووید-۱۹ بر اساس اسید نوکلئیک و پروتئین‌های اختصاصی آن صورت می‌پذیرد.

احتمالی می‌کند. برخی شواهد از تجزیه و تحلیل نمونه‌های بیمار مبنی بر جهش SARS-CoV-2 وجود دارد که ممکن است داروهای موجود را بی‌اثر کند. علاوه بر این، برخی از داروها فقط در غلظت‌های بالا مؤثر هستند که می‌تواند باعث مسمومیت سلول‌های میزبان و در نتیجه عوارض جانبی شود. داروهای ضد ویروسی چون محلول در آب نیستند اغلب عوارض جانبی دارند که به دلیل تجمع آن‌ها در اندام‌های خارج از بافت هدف ایجاد می‌شود. به این ترتیب، رویکردهایی که می‌توانند انتقال دارو به اندام مورد نظر را هدف قرار دهند و یا سمیت این داروها را کاهش دهند، برای بهبود اثربخشی درمان ضد ویروسی بسیار امیدوارکننده هستند. قبلاً مشخص شده است که نانوحامل‌ها قادرند پارامترهای فارماکوکینتیک داروی کپسوله شده را تغییر داده و غلظت دارویی مورد نیاز برای اثربخشی مؤثر را به دلیل انتشار مداوم و یا کنترل شده کاهش دهند.



شکل ۲- نمودار شماتیک روش عملکرد سنسور COVID-19 FET. گراف به‌عنوان ماده حسگر انتخاب می‌شود و آنتی‌بادی اسپایک SARS-CoV-2 از طریق ۱-pyrenebutyric acid N-hydroxysuccinimide ester که یک مولکول رابط و به‌عنوان پیونددهنده پروب است، بر روی صفحه گرافن متصل می‌شود [۲۷].

علاوه بر این، استفاده از لیگاند‌های هدف بر روی سطح نانوحامل‌ها برای شناسایی اجزای مولکولی بافت یا ارگان مورد نظر، یک رویکرد بسیار امیدوارکننده برای تقویت اثرات ضد ویروسی است. به‌طور خلاصه، به نظر می‌رسد ارتباط داروهای مورد تأیید FDA با حامل‌های مبتنی بر نانو، بر ایجاد فرمول‌های ضد ویروسی بسیار مؤثر و کاهش عوارض جانبی و سمیت در درمان‌های متداول عفونت‌های ویروسی تأکید دارد. یکی از تأثیرات داروهای مبتنی بر فناوری نانو مقابله با طوفان سایتوکاینی است که یکی از عوارض بالینی COVID-19 است. این رخداد شامل تولید شدید سایتوکاین‌های پیش التهابی است که منجر به اختلال عملکرد چندین اندام و وخیم شدن حال بالینی بیمار می‌شود [۲۸، ۲۹].

RNA تداخل کننده کوچک (siRNA) محصور شده در نانوذرات لیپیدی جهت خاموش‌سازی گیرنده کموکاین CCR2 به‌کاررفته است. تخریب کافی RNA پیام‌رسان CCR2 در منوسیت‌ها از تجمع آن در مکان‌های التهابی جلوگیری کرده و به این ترتیب، وجود کنترل نشده منوسیت‌ها در فرآیندهای التهابی، با نتایج امیدوارکننده‌ای در آزمایش‌ها حیوانی همراه بود. قبلاً مشخص شده است که برخی از داروهای موجود در بازار، مانند توسیلیزوماب و مهارکننده استراز C1، نتایج مثبتی در کنترل طوفان سایتوکاینی نشان داده‌اند. با این حال، داروهای بسیار گران‌قیمتی هستند و تولید آن‌ها به راحتی امکان‌پذیر نیست. به‌منظور کاهش هزینه‌های درمان و ساده‌سازی تولید، استفاده از پلاسמידها به‌عنوان وکتورهای مهندسی شده برای تولید IL-10 در داخل سلول‌ها حاوی فرآیند التهابی پیشنهاد شده است [۳۰].

Samples	Analytical data	Viruses	Sensor type
Oropharynx swab	LOD: 12 copies Sensitivity: 100% (33/33) Specificity: 100% (96/96)	SARS-CoV-2	Polymeric nanoparticles coated with streptavidin dye
Blood serum	Was used to test seven samples that were positive by RT-PCR and 12 that were negative Results of this assay: 8 positive and 11 negative	SARS-CoV-2	Lanthanide-doped polystyrene nanoparticles
Pseudovirus samples diluted in foetal calf serum	LOD: 10 copies Linear range: 10-105 copies	SARS-CoV-2	Poly (amino ester) with carboxyl groups coated magnetic nanoparticles (pcMNP)
Venous blood and finger prick	Sensitivity: 88.66% (352/397) Specificity: 90.63% (116/128)	SARS-CoV-2	Gold nanoparticles
Synthetic oligonucleotide	LOD: 0.22 pmol/L Linear range: 0.1 pmol/L-1 umol/L Recovery rate: 26/5000 96% in mixing sample.	SARS-CoV-2	Gold nanoparticles
		SARS-CoV-2	Zinc ferrite nanoparticles
Oropharyngeal swabs	LOD: 10 copies Linear range: 10-3000 copies Specificity: 100% (5/5)	SARS-CoV-2 and other respiratory viruses simultaneously	Nanopore target sequencing (NTS)
Pseudovirus diluted in bovine serum albumin (BSA)	Linear range: 103 virus particle/mL-106 virus particle/mL LOD: 750 vp/mL	SARS-CoV-2	Spike (S) protein specific nanoplasmonic resonance sensor

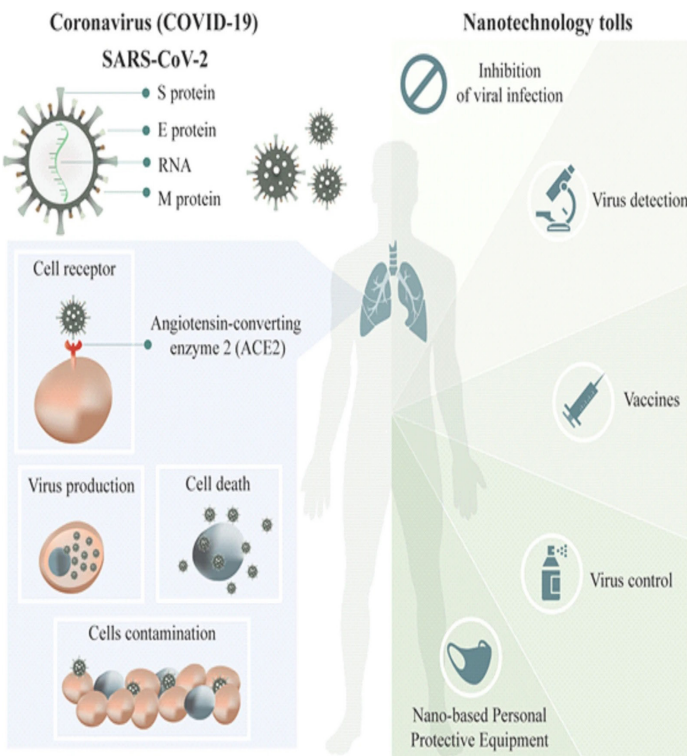
در میان بیماری‌های همه‌گیر، ما شاهد پیشرفت سریع در تولید کیت‌های مختلف تشخیصی برای COVID-19 هستیم. در این میان نانو حسگرها به‌عنوان بخش جدایی‌ناپذیر از این فرایند در جستجوی راه‌حل‌های جدید هستند و به روند ترجمه سیستم‌های *in vitro* به سیستم‌های *in vivo* کمک قابل توجهی کرده‌اند. جدول ۱ مروری بر سنسورهای تولید شده برای تشخیص SARS-CoV-2، عامل COVID-19 است.

۴- سیستم انتقال دارو

برای کنترل عفونت ویروسی با همه‌گیری ناشی از SARS-CoV-2، جستجوی راهکارهایی برای مهار این عفونت جدید و کشنده انسانی ضروری است. چندین داروی مورد استفاده در درمان بیماری‌های دیگر به‌عنوان مهارکننده‌های احتمالی SARS-CoV-2 پیشنهاد شده است. با این حال، برخی از آن‌ها می‌توانند عوارض جانبی جدی ایجاد کنند یا هنوز در مرحله آزمایش هستند و تاکنون هیچ‌یک از آن‌ها با اثبات نشده‌اند. مواد ضد ویروسی در نظر گرفته شده حاوی SARS-CoV-2، به‌عنوان مکانیسم عملکرد بالقوه خود، یک هدف برای تغییر یا غیرفعال کردن پروتئین‌های سطح ویروسی، مانند گلیکوپروتئین اسپایک که مسئول اتصال و ورود آن‌ها به سلول‌ها است یا در مهار تکثیر ویروس عمل می‌کند. اگرچه تحقیقات در مورد اثربخشی این داروها و سایر داروها در حال انجام است، توجه به این نکته مهم است که بسیاری از این مواد ویژگی‌هایی دارند که آن‌ها را مستعد از دست دادن اثر در نتیجه جهش‌های ویروسی و مقاومت

شوند و همچنین دوره در معرض قرارگیری آنتیژن و جذب توسط سلول‌های ارائه‌دهنده آنتیژن (APC) را افزایش دهند. علاوه بر این، نانوذرات قادر به تعامل با سیستم مولکولی ایمنی بدن هستند و باعث ایجاد پاسخ‌های ایمنی سلولی و همورال می‌شوند. مطالعات نشان داده است [۳۶]. که نانوذراتی که اندازه آن‌ها بین ۲۰ تا ۲۰۰ نانومتر است، ترجیحاً توسط آندوسیتوز به وارد سلول‌های ارائه‌دهنده آنتیژن می‌شوند و در نتیجه پاسخ سلول T ایجاد می‌نمایند، درحالی‌که ذرات بزرگ (۵/۵ - ۵ میکرومتر) معمولاً فاگوسیت شده و القای پاسخ ایمنی همورال را به عهده‌دارند [۳۷].

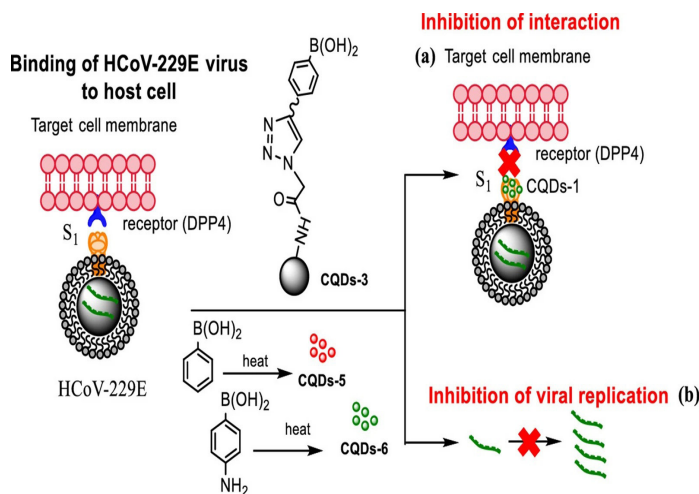
نانوذرات ساخته‌شده با استفاده از پلی اتیلن ایمین با توجه به انتقال پایدار اینترلوکین‌ها به‌منظور روشی برای ایمونوتراپی برای انواع مختلف بیماری‌ها، با موفقیت مورد مطالعه قرار گرفته‌اند که این یافته‌ها می‌تواند در ایجاد نانوذرات کارآمد در مقابله با طوفان سایتوکاینی در بیماران مبتلا به COVID-19 مفید باشد. نانوذرات کورکومین نیز که یک داروی مبتنی بر گیاه هستند، فعالیت ضد ویروسی ثابت شده‌ای دارند که قادرند غشای ویروس را از بین ببرند؛ بنابراین، استفاده از فرمولاسیون‌های مبتنی بر نانو نشان‌دهنده یک پتانسیل بزرگ برای کنترل عفونت‌های ویروسی است. از یک سو نانوذرات می‌توانند اثربخشی داروی ضد ویروسی را افزایش و سمیت آن را کاهش دهند و از طرف دیگر تولید نانو موادی همانند نانوذله‌ها می‌توانند ذرات زنده ویروس، RNA یا پروتئین‌های ویروسی را جذب کنند. هدف اصلی تحقیقات آینده در زمینه‌ی درمان‌های ضد ویروسی مبتنی بر نانو، ایجاد فرمولاسیون‌هایی است که بتواند با موفقیت سایت‌های دقیق عفونت ویروسی را هدف قرار دهد (به‌عنوان مثال سیستم تنفسی در مورد COVID-19)، سمیت دارویی را در سایر بافت‌ها کاهش دهد و به‌طور بالقوه فعالیت ضد ویروسی ذاتی خود را بروز دهد [۳۱، ۳۲].



۵- طراحی نانوذرات برای مهار ویروس

نانو مواد در محدوده نانومتر ممکن است با مواد ضد ویروسی فعال ترکیب شوند تا زیست‌فراهمی و تعامل دومی را با ذرات ویروسی بهبود بخشند. فعالیت برخی از نانو مواد (به‌عنوان مثال نانوذرات نقره و طلا) نیز ممکن است به عملکرد کلی ضد ویروسی کمک کند. می‌توان انتظار داشت که در یک ترکیب دارویی ضد ویروسی، نانوذره با طراحی مناسب بتواند اثر ترکیبات را از چند طریق افزایش دهد به‌عنوان مثال تسهیل تعامل با ذرات ویروسی، تداخل در ورود آن‌ها به سلول‌ها، افزایش فراهمی زیستی و پایداری فرمولاسیون و آزادسازی عوامل ضد ویروسی به شیوه‌ای کنترل شده [۳۳، ۳۴].

شکل ۳- تأثیر CQDs، تهیه‌شده توسط کربن‌اسیون گرمایی، اتصال مجدد ویروس HCoV-



229E به سلول‌ها: a مهار تعامل گیرنده‌های پروتئین S و b مهار تکثیر ژنوم RNA ویروسی

[۳۵]

شکل ۴- نمایش شماتیک عفونت SARS-CoV-2 و ابزارهای فناوری نانو برای جلوگیری و کنترل COVID-19. ویروس که توسط گیرنده آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (ACE2) وارد سلول می‌شود و از دستگاه سلول میزبان برای تولید مثل و آلودگی سلول‌های میزبان جدید استفاده می‌کند. مواد مبتنی بر نانو می‌تواند به موارد زیر کمک کند: (۱) سرعت و حساسیت تشخیص ویروس را افزایش می‌دهد. (۲) کمک به توسعه درمان‌های مؤثر و ایمن‌تر و واکسن‌ها و (۳) بهبود ایمنی کارکنان مراقبت‌های بهداشتی از طریق توسعه تجهیزات حفاظت شخصی مبتنی بر نانو (PPE) [۳۲].

با درک متقابل بین نانوذرات و سیستم ایمنی بدن، می‌توان انتظار داشت که فناوری نانو از نظر ارائه واکسن‌های سریع‌تر، ایمن و مؤثرتر در مقایسه با واکسن‌های تولیدشده بهتر عمل کند. جدول ۲ کاندیداهای واکسن مبتنی بر نانو برای جلوگیری از عفونت COVID-19 است. نانوذرات در مقیاس ویروس‌ها بوده و می‌توانند برای آزادسازی یک ترکیب در یک هدف خاص طراحی شوند. این واقعیت که می‌توان این سیستم‌ها را برای عبور از غشای سلولی و هدف قرار دادن مکان‌های خاص در سلول توسعه داد، پتانسیل واکسن‌های مبتنی بر نانو را افزایش داده است. برای این منظور می‌توان از مواد مختلفی برای تولید نانوحامل‌ها مانند لیپیدها، پلیمرها و پلی‌ساکاریدها استفاده نمود. به‌عنوان مثال، نانوذرات لیپیدی با کپسوله‌سازی مواد ژنتیکی باعث افزایش پاسخ ایمنی به واکسن می‌شود، هنگامی‌که سیستم نانوحامل بتواند از DNA یا RNA در برابر تخریب آنزیمی محافظت کرده و جذب سلول را افزایش دهد، باعث آزاد شدن ماده ژنتیکی در سلول‌های هدف می‌شود. آنتیژن‌ها را می‌توان درون نانوحامل‌ها کپسول کرد یا به سطح نانوذره متصل (کانژوگه) نمود و همراه با مواد کمکی به هدف ارسال کرد. تا به امروز، انواع زیادی از سیستم‌های انتقال، مانند نانوذرات پلیمری، نانوذرات لیپیدی، ذرات شبیه ویروس، ویروزوم‌ها، لیپوزوم‌ها، امولسیون‌ها، پروتئین‌ها و کمپلکس‌های

۶- واکسن

اخیراً، نانوذرات به‌عنوان رویکرد امیدوارکننده‌ای برای تولید واکسن‌های نسل جدید مورد توجه قرار گرفته‌اند، زیرا این‌گونه از مواد هم می‌توانند به‌عنوان ناقل آنتیژن عمل کنند و هم در بسیاری از موارد به‌عنوان ادجوانت رفتار می‌کنند. علاوه بر این، واکسن‌های مبتنی بر نانو می‌توانند از آنتیژن‌ها در برابر تخریب زودرس محافظت کرده و باعث ایجاد رهایش مداوم، افزایش پایداری آنتیژن و تحویل هدفمند ایمونوژن

منابع

- Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Bio Medica Atenei Parmensis*. 2020;91:157-60.
- Strasfeld L, Chou S. Antiviral drug resistance: mechanisms and clinical implications. *Infect Dis Clin N Am*. 2010;24:413-37.
- Jackman JA, Lee J, Cho N-J. Nanomedicine for infectious disease applications: innovation towards broad-spectrum treatment of viral infections. *Small*. 2016;12:1133-9.
- Gera M, Sharma N, Ghosh M, Huynh DL, Lee SJ, Min T, et al. Nanoformulations of curcumin: an emerging paradigm for improved remedial application. *Oncotarget*. 2017;8:66680-98.
- Watkins R, Wu L, Zhang C, Davis RM, Xu B. Natural product-based nanomedicine: recent advances and issues. *Int J Nanomedicine*. 2015;10:6055-74.
- Mokhtarzadeh A, Eivazzadeh-Keihan R, Pashazadeh P, Hejazi M, Gharaatfar N, Hasanzadeh M, et al. Nanomaterial-based biosensors for detection of pathogenic virus. *Trends Anal Chem*. 2017;97:445-57.
- Kizek R, Krejčová L, Michálek P, Merlos Rodrigo M, Heger Z, Krizkova S, et al. Nanoscale virus biosensors: state of the art. *NDD*. 2015;4:47-66.
- Al-Halifa S, Gauthier L, Arpin D, Bourgault S, Archambault D. Nanoparticle-based vaccines against respiratory viruses. *Front Immunol*. 2019;10:22.
- Vijayan V, Mohapatra A, Uthaman S, Park IK. Recent advances in nanovaccines using biomimetic immunomodulatory materials. *Pharmaceutics*. 2019;11:534.
- Luo R, Fang L, Jin H, Wang D, An K, Xu N, et al. Label-free quantitative phosphoproteomic analysis reveals differentially regulated proteins and pathway in PRRSV-Infected Pulmonary Alveolar Macrophages. *J Proteome Res*. 2014;13:1270-80.
- Zhang Y, Ke X, Zheng Z, Zhang C, Zhang Z, Zhang F, et al. Encapsulating quantum dots into enveloped virus in living cells for tracking virus infection. *ACS Nano*. 2013;7:3896-904.
- Kampf G. Potential role of inanimate surfaces for the spread of coronaviruses and their inactivation with disinfectant agents. *Infect Prev Pract*. 2020;2:100044.
- Chang A, Schnell AH, Law R, Bronstein AC, Marraffa JM, Spiller HA, et al. Cleaning and disinfectant chemical exposures and temporal associations with COVID-19—National Poison Data System, United States, January 1, 2020–March 31, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:496-8.
- CDC. Coronavirus disease 2019 (COVID-19)—transmission. Centers for Disease Control and Prevention. 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-covid-spreads.html>. Accessed 11 Aug 2020.
- StatNano. Coronavirus: nanotech surface sanitizes milan with nanomaterials remaining self-sterilized for years | STATNANO. 2020. <https://statnano.com/news/67531/Coronavirus-Nanotech-Surface-Sanitizes-Milan-with-Nanomaterials-Remaining-Self-Sterilized-for-Years>. Accessed 28 Apr 2020.
- Yetisen AK, Qu H, Manbachi A, Butt H, Dokmeci MR, Hinesstroza JP, et al. Nanotechnology in textiles. *ACS Nano*. 2016;10:3042-68.
- Mansi A, Bocconi F, Iavicoli S. Nanomaterials as a new opportunity for protecting workers from biological risk. *Ind Health*. 2019;57:668-75.
- Herron JBT, Hay-David AGC, Gilliam AD, Brennan PA. Personal protective equipment and Covid 19—a risk to healthcare staff? *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2020;58(5):500-2.
- El-Nahhal IM, Salem J, Anbar R, Kodeh FS, Elmanama A. Preparation and antimicrobial activity of ZnO-NPs coated cotton/starch and their functionalized ZnO-Ag/cotton and Zn(II) curcumin/cotton materials. *Sci Rep*. 2020;10:5410.
- Kanovsky M. Antimicrobial fabric materials for use in safety masks and personal protection clothing. 2016. <https://patents.google.com/patent/WO2016125173A1/no>. Accessed 27 Apr 2020.
- Clement S. Kupfer(II)enthaltende Formmasse aus Polyester, ihre Herstellung und Verwendung. 2008. <https://patents.google.com/patent/DE10200703649A1/de>. Accessed 10 Aug 2020.
- Campos, Estefânia VR, et al. «How can nanotechnology help to combat COVID-19? Opportunities and urgent need.» *Journal of Nanobiotechnology* 18.1 (2020): 1-23.
- Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol*. 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.25727>.
- Zhao Z, Cui H, Song W, Ru X, Zhou W, Yu X. A simple magnetic nanoparticles-based viral RNA extraction method for efficient detection of SARS-CoV-2. *Mol Biol*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.22.961268>.
- Brazilchuck N. From thousands of tiny magnetic balls to 150,000 COVID-19 tests per week. *Norwegian SciTech News*. 2020. <https://norwegianscietcenews.com/2020/04/from-thousands-of-tiny-magnetic-balls-to-150000-covid-19-tests-per-week/>. Accessed 10 Aug 2020.
- Seo G, Lee G, Kim MJ, Baek S-H, Choi M, Ku KB, et al. Rapid detection of

محرك سیستم ایمنی، به‌عنوان حامل‌های آنتی‌ژن بررسی‌شده‌اند. کارایی واکسن‌ها ممکن است از طریق اصلاحات هدفمند در خواص آنتی‌ژنیک نانوذرات برای دستیابی به سطح مطلوب پاسخ ایمنی افزایش یابد. از بین این خصوصیات، اندازه، شکل و بار سطحی نانوذرات را می‌توان کنترل کرد [۳۸،۳۹].

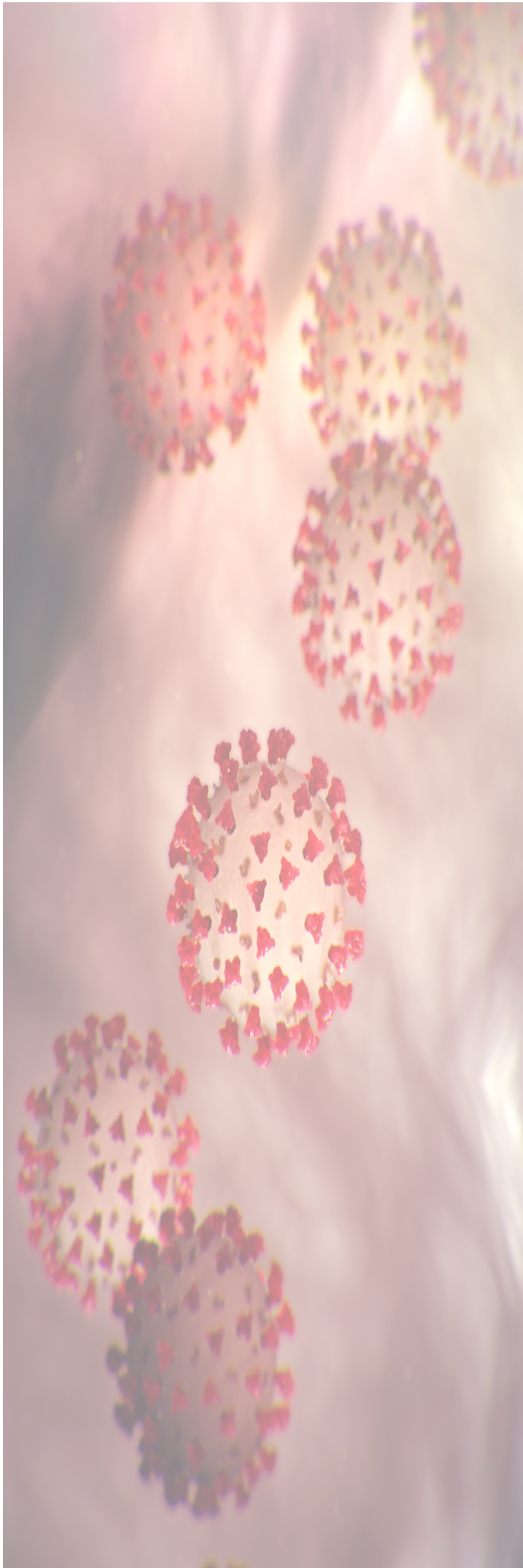
جدول ۲- نانو واکسن‌های کاندید برای عفونت کرونا ویروس جدید ۲۰۱۹ [۲۲]

Name	Method/platform
Moderna coronavirus vaccine	mRNA-based vaccine, which encodes the full-length of the spike (S) protein encapsulated in lipid nanoparticles
NVX-CoV2373	Virus-like nanoparticle, which contains SARS-CoV-2 S protein combined with adjuvant matrix -M
Ad5-nCoV	Adenovirus 5 vector, which contains SARS-CoV-2 S nanoparticles produced in the baculovirus insect cell expression system
COVID-19 vaccine candidate	Lipid-based nanoparticles (LNPs) combined with mRNA.
COVID-19 vaccine candidate	UQ'S molecular clamp technology, which locks the S protein conformation to mimic the protein found on the live virus
COVID-19 vaccine candidate	Virus-like particle with features of SARS-CoV-2 S protein protruding from a protein nanoparticle scaffold
COVID-19 vaccine candidate	Recombinant vaccine using AdVac® technology, which is based on the development and production of adenovirus vectors (gene carriers) combined with the PER.C6® cell line
COVID-19 vaccine candidate	LNPs loading mRNA encoding functional proteins from SARS-CoV-2
DPX-COVID-19	LNPs formulated with DPX platform, containing peptides epitopes from SARS-CoV-2 S protein

۷- نتیجه‌گیری

متأسفانه اطلاعات کمی درباره کرونا شناخته‌شده و سؤالات بیشتر از پاسخ‌هاست و ما به تحقیقات بیشتری در این زمینه نیاز داریم تا بتوانیم اقدامی کنترلی برای مقابله با این اپیدمی جهانی انجام دهیم. تحقیقات اخیر در مورد نانوذرات فلزی به‌عنوان عوامل ضد میکروبی می‌تواند راه‌حلی برای ضد عفونی سطوح و افزایش کارایی محصولات حفاظت شخصی ارائه دهد. فناوری نانو قبلاً در تشخیص و درمان بیماری‌های ویروسی به کار گرفته شده است. ممکن است شروع تازه‌ای برای آزمایش‌ها داروهای قبلی و درمان ضد کرونا با پرداختن به مسائل سمیت، پایداری کم و فراهم زیستی پایین باشد. علاوه بر این داروهای مبتنی بر نانو ممکن است مسئله مقاومت ضد ویروسی را کاهش دهد و با هدف قرار دادن یک بافت خاص و انتشار کنترل‌شده باعث افزایش کارایی داروها شده و از طرفی سبب کاهش درمان و دوز مصرفی داروها برای کنترل ویروس‌ها شوند. در نتیجه می‌تواند درمان بیماری‌های عفونی را ساده کند. با این وجود فناوری نانو، چالش‌هایی دارد که باید به آن‌ها پاسخ داد. برای مثال مهم‌ترین چالش آن ایمنی است که آیا دلیل فعل و انفعالات چندوجهی بین نانو مواد و سیستم‌های بیولوژیکی بعد از ورود به گردش خون رویکرد و رفتار آنها همانند محیط آزمایشگاه هست یا خیر؟ بنابراین برای درک بهتر رفتار سمیت نانوذرات در بدن به‌ویژه برای قرار گرفتن در مدت طولانی به مدل‌های قابل اطمینان نیاز است. تولید در مقیاس بزرگ، مانع دیگری است که باید برای تجارت گسترده‌تر مبتنی بر فناوری نانو برطرف شود.

در نتیجه همان‌طور که بررسی شد فناوری نانو پتانسیل بالایی در تشخیص روش‌های درمانی عفونت‌های ویروسی دارد از این‌رو یک فرصت مناسبی برای تحقیق و توسعه بیشتر در مبارزه با کرونا و سایر بیماری‌های ویروسی است.



- COVID-19 causative virus (SARS-CoV-2) in Human nasopharyngeal swab specimens using field-effect transistor-based biosensor. *ACS Nano*. 2020;14:5135–42.
27. Seo G, Lee G, Kim MJ, Baek S-H, Choi M, Ku KB, et al. Rapid detection of COVID-19 causative virus (SARS-CoV-2) in Human nasopharyngeal swab specimens using field-effect transistor-based biosensor. *ACS Nano*. 2020;14:5135–42.
28. Sun X, Wang T, Cai D, Hu Z, Chen J, Liao H, et al. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;53:38–42.
29. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020;80:607–13.
30. Testori A. The "perfect cytokine storm" of covid-19. *Mayo Clin Proc*. 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7256537/>.
31. Sun X, Wang T, Cai D, Hu Z, Chen J, Liao H, et al. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;53:38–42.
32. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020;80:607–13.
33. Dey P, Bergmann T, Cuellar-Camacho JL, Ehrmann S, Chowdhury MS, Zhang M, et al. Multivalent flexible nanogels exhibit broad-spectrum antiviral activity by blocking virus entry. *ACS Nano*. 2018;12:6429–42.
34. Hendricks GL, Weirich KL, Viswanathan K, Li J, Shriver ZH, Ashour J, et al. Sialylneolacto-N-tetraose c (LSTc)-bearing liposomal decoys capture influenza A virus. *J Biol Chem*. 2013;288:8061–73.
35. Loczechin A, Séron K, Barras A, Giovanelli E, Belouzard S, Chen Y-T, et al. Functional carbon quantum dots as medical countermeasures to human coronavirus. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2019;11:42964–74.
36. Kim CG, Kye Y-C, Yun C-H. The role of nanovaccine in cross-presentation of antigen-presenting cells for the activation of CD8+ T cell responses. *Pharmaceutics*. 2019;11:612.
37. Xiang SD, Scholzen A, Minigo G, David C, Apostolopoulos V, Mottram PL, et al. Pathogen recognition and development of particulate vaccines: does size matter? *Methods*. 2006;40:1–9.
38. Vijayan V, Mohapatra A, Uthaman S, Park IK. Recent advances in nanovaccines using biomimetic immunomodulatory materials. *Pharmaceutics*. 2019;11:534.



آرته‌میسیا آنوا موثر در درمان کرونا

سارا صادقی محمدی

کارشناسی ارشد پرستاری مراقبت ویژه، دانشگاه علوم پزشکی زنجان



خواص ضد ویروسی قابل توجهی نیز دارد و باعث کاهش تکثیر ویروس هپاتیت B، هپاتیت C و ویروس نقص ایمنی انسانی می شود [۳]. در سال ۲۰۰۳، لی و همکاران آرتمیسینین را به عنوان کاندید درمان کرونا ویروس سندرم حاد تنفسی (SARS-CoV) معرفی کردند که با مهار همانندسازی ویروس فعالیت ضد ویروسی را در برابر SARS-CoV با غلظت موثر میانی (EC_{50}) ۳۴ میکروگرم در میلی لیتر، غلظت سیتوتوکسیک ۵۰ درصد (CC_{50}) ۱۰۵۳ میکروگرم در میلی لیتر و شاخص انتخابی (SI) بالای ۳۱ به عنوان دارویی برای مهار ویروس کرونا می باشد [۴]. در حال حاضر، هیچ درمان موثر یا واکسنی بر علیه کووید-۱۹ وجود ندارد. با توجه به اینکه در شیوع کرونا ویروس (MERS-CoV) در سال ۲۰۱۲، SARS-CoV) در سال ۲۰۱۳ یا در اپیدمی های فصلی ناشی از ویروس های آنفلوانزا و ویروس تب دنگی داروهای گیاهی ضد ویروسی مورد استفاده قرار گرفته اند، گیاه آرته‌میسیا آنوا ممکن است انتخاب خوبی باشد. زیرا سندرم تنفسی حاد کرونا ویروس 2 (SARS-CoV-2) بسیار شبیه کرونا ویروس (SARS-CoV) است. انتظار می رود این گیاه با مکانیسم مهار فعالیت آنزیمی اندوپپتیداز سی ۳۰ (3CLpro) که توسط SARS-CoV-2 در طی عفونت تولید می شود و همچنین تنظیم تولید سیتوکین های پیش التهابی مانند

کرونا ویروس ۲۰۱۹ (کووید-۱۹) یک بیماری عفونی ناشی از سندرم حاد تنفسی کرونا ویروس ۲ (SARS-CoV-2) است که تا نوامبر ۲۰۲۰، حدود ۶۱ میلیون مورد ابتلا و ۱،۵ میلیون مورد مرگ تأیید شده در سراسر جهان برای آن گزارش شده است. آمار اعلام شده توسط سازمان بهداشت جهانی نشان دهنده شیوع کمتر از حد انتظار این بیماری در آفریقا دارد. چندین فرضیه این تأخیر در ظهور و شیوع بیماری در آفریقا را توضیح می دهد، مانند تأخیر در تشخیص سیستماتیک بیماری، نظارت اپیدمیولوژیکی مناسب، اجرای سریع اقدامات قرنطینه ای، فاصله گذاری اجتماعی، افزایش بهداشت، محدودیتهای مسافرت هوایی بین المللی، شرایط آب و هوایی، شرایط جمعیتی (تعداد کمتر افراد بالای ۶۵ سال)، پلی مورفیسم ژنتیکی گیرنده سلولی (ACE-2) برای SARS-CoV-2 و ایمنی متقابل به SARS-CoV-2 [۱]. فرضیه دیگری که ممکن است ظهور دیرتر بیماری آفریقا، به ویژه در مناطق بومی مالاریا را توضیح دهد، استفاده از داروهای ضد مالاریا و استفاده از درمان ترکیبی مبتنی بر آرتمیسینین است [۲]. آرتمیسینین مهمترین ماده فعال زیستی در گیاه آرته‌میسیا آنوا و یک لاکتون سس کوئی ترین با فرمول شیمیایی $C_{15}H_{22}O_5$ و وزن مولکولی ۲۸۲،۳۳۲ گرم/مول است. آرتمیسینین و مشتقات آن علاوه بر خاصیت ضد مالاریایی قوی،



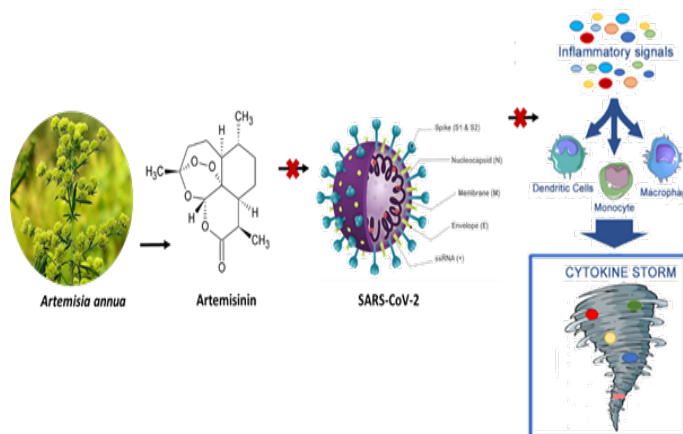
مفیدی بر سیستم ایمنی بدن، فعالیت ضد التهابی، آنتی اکسیدانی، آنتی بیوتیکی و ضد ویروسی دارند. مهمترین مانع جلوگیری از استفاده بالینی این مواد زیست فعال، حلالیت پایین آن‌ها در آب و عدم جذب موثر در بدن است. ArtemiC با فناوری نوآورانه ای میسل ارائه شده توسط شرکت Swiss PharmaCan بر مشکل حلالیت غلبه می کند و جذب کارآمد این مواد زیست فعال را در بدن تا حدی که به درمان موثر کمک کند، امکان پذیر می سازد. طبق نظرسنجی مؤسسه گالوپ در ایالات متحده، یک سوم آمریکایی ها از واکسیناسیون در برابر کووید-۱۹ خودداری خواهند کرد و بسیاری از آنها به واکسنی که به سرعت ساخته شده اعتمادی ندارند. واضح است که این دسته از افراد ترجیح می دهند از مکمل های طبیعی استفاده کنند که اثرات مفید آنها پیش تر اثبات شده است. لذا استفاده از ترکیبات گیاهی به صورت همزمان نوید بخش ارائه درمان موثر برای بیماران کووید-۱۹ می باشد با این حال، مطالعات و آزمایشات بیشتری برای حمایت از شواهد از جمله ایمنی و اثربخشی این ترکیبات در مبارزه با کووید-۱۹ باید انجام گیرد.

پروستاگلاندین IL-10، IL-6، E2 و TNF آلفا، باعث ایمنی اکتسابی و تعدیل پاسخ التهابی گردد [5]. در عفونت کووید-۱۹، ایمنی اکتسابی سلولی در درجه اول اهمیت قرار دارد، لنفوسیت های CD4 و CD8 مسئول تحریک تولید آنتی بادی علیه ویروس کرونا در بدن می باشند. پیدایش CD4، CD8، و اینترفرون گاما در حضور مواد معدنی (روی، کالیم و سلنیوم) و بیومولکول های موجود در گیاهان (فلاونوئیدها، پلی فنلها، تری ترپن ها، استرولها، ساپونینها، پلی ساکاریدها، آرتمیسینین و مشتقات آن) افزایش می یابد که همان اصل درمان های ترکیبی مبتنی بر آرتمیسینین است. بنابراین استفاده ترکیبی بیومولکولها و مصرف گیاه آرتمیسیا آنوا می تواند ایمنی اکتسابی را بهبود بخشیده و شدت پاسخ التهابی هنگام عفونت کووید-۱۹ را تعدیل کند، همانطور که این گیاه قبلاً در سایر عفونت های ویروسی و انگلی درمان های موفقی را نشان داده است.

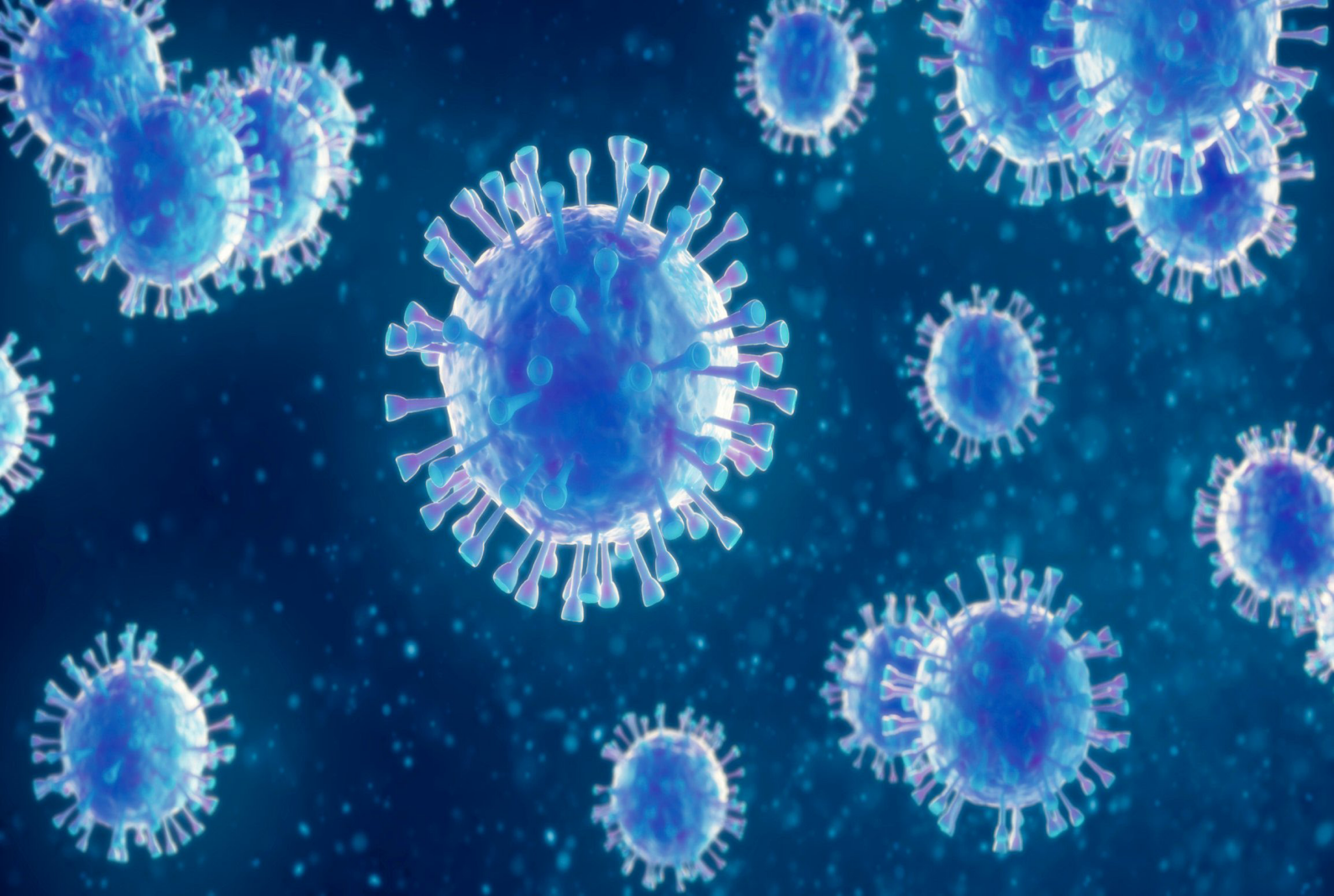
منابع

1. Gendrot, M., et al., Antimalarial artemisinin-based combination therapies (ACT) and COVID-19 in Africa: In vitro inhibition of SARS-CoV-2 replication by mefloquine-artesunate. International journal of infectious diseases, 2020. 99: p. 437-440.
2. Fan, H.-H., et al., Repurposing of clinically approved drugs for treatment of coronavirus disease 2019 in a 2019-novel coronavirus-related coronavirus model. Chinese medical journal, 2020.
3. De Ridder, S., F. Van der Kooy, and R. Verpoorte. Artemisia annua as a self-reliant treatment for malaria in developing countries. Journal of ethnopharmacology, 2008. 120(3): p. 302-314.
4. Li, S.-y., et al., Identification of natural compounds with antiviral activities against SARS-associated coronavirus. Antiviral research, 2005. 67(1): p. 18-23.
5. <https://lavieerbelle.org/action-de-l-artemisia-annua-sur-l?lang=en>.

Curcumin, 20 mg/ml
Boswellia serrata, 15 mg/ml
Vitamin C (Ascorbic acid), 60 mg/ml



داروسازی MGC Pharma یک شرکت بیوفارما با استراتژی «طبیعت به دارو» در خط مقدم بازار نوظهور فیتوکانابینوئیدها و داروهای گیاهی در بازارهای پزشکی اروپا، آمریکای شمالی و استرالیا است. این شرکت فاز دوم مطالعات بالینی داروی گیاهی ضد ویروسی برای بیماران کووید-۱۹ با عنوان ArtemiC را آغاز کرده است که شامل آرتمیسینین، ویتامین C، کورکومین و بوسولیا سراتا است. نتایج موفق آزمایش بالینی فاز دوم، بر روی بیماران مبتلا به کووید-۱۹ نشان می دهد بیمارانی که این مکمل غذایی را مصرف کرده اند کمتر از عوارض بیماری مانند درد و آسیب های جسمی رنج می برند و همچنین مواد مختلف موجود در ArtemiC تأثیر



ساختار، مکانیسم بیماری‌زایی و رویکردهای درمانی ویروس کرونا

محمد عزتی

دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی، دانشگاه تربیت مدرس



چکیده

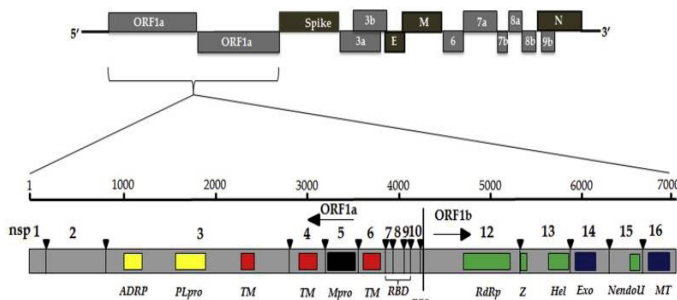
پس از همه‌گیری آنفولانزای اسپانیایی در سال ۱۹۱۸ ناشی از ویروس H1N1، شیوع و همه‌گیری ویروس جدید کرونا (کووید-۱۹) تهدیدی جهانی با تلفات قابل‌توجه انسانی و خسارات شدید اقتصادی به دنبال داشته است. با توجه به تنوع ژنتیکی بالا و نوترکیبی مکرر در کروناویروس سرعت انتقال بین گونه‌ای و درون گونه‌ای آن بسیار بالا است. از این رو نیاز مبرم به درک بیشتر ساختار و مکانیسم بیماری‌زایی و توسعه رویکردهای درمانی جهت مهار گسترش شدید این ویروس وجود دارد. اگرچه هیچ روش درمان قطعی اثبات شده‌ای علیه کووید-۱۹ وجود ندارد اما فناوری تشخیص سریع همراه با یکسری داروهای عمومی ضدویروسی، ضد باکتریایی و ضدانگلی تا حدی انتقال شدید این ویروس را کاهش داده است. در این مطالعه مروری به بررسی جزئیات جامعی از ساختار، مکانیسم عفونت مورد استفاده توسط کووید-۱۹ و همچنین اطلاعات به‌روز داروهای درمانی یا رژیم‌های دارویی مورد استفاده جهت درمان بیماران مبتلابه کووید-۱۹ همراه با مکانیسم عملکرد این داروها و اهداف آن‌ها ارائه می‌دهیم.

کلمات کلیدی: کووید-۱۹، کروناویروس‌ها، سارس کووید-۲، بیماری‌زایی، چرخه تکثیر، دارو

۱-مقدمه

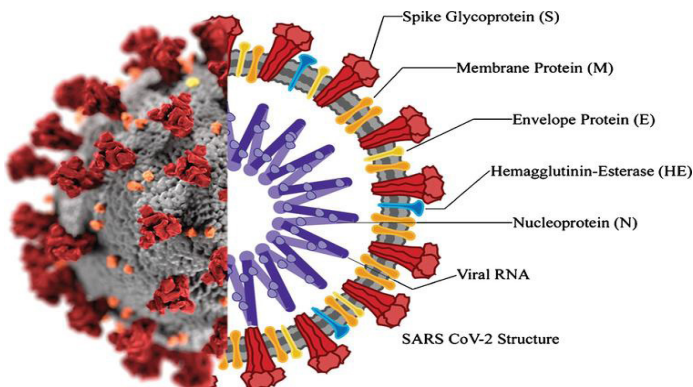
و pp1ab (۷۴۰-۸۱۰ کیلوالتون) را کد می‌کنند. pp1a از ORF1a ترجمه می‌شود در حالی که pp1ab از ORF1a / ORF1b با استفاده از یک مکانیسم تغییر فریم ریبوزومی 1- که در نزدیکی انتهای 3' ORF1a رخ می‌دهد در ORF1b فرایند ترجمه ادامه و خاتمه پیدا می‌کند.

pp1a و pp1ab منشأ همه پروتئین‌های غیرساختاری می‌باشند پروتئین‌های Nsp به عنوان پروتئین‌های عملکردی مهم در SARS-CoV-2 شناخته شده‌اند که در رونویسی RNA، ترجمه، سنتز پروتئین، پردازش و اصلاح، تکثیر ویروس و عفونت میزبان نقش دارند. مانند سرین پروتئاز Mpro Nsp5 و پروتئاز شبه پاپائین PLpro که با برش در پلی پروتئین اولیه دیگر Nspها را آزادسازی می‌کنند. پروتئین RdRp که با نام Nsp12 هم شناخته شده است یک آنزیم سازنده RNA از روی الگوی RNA است. Nsp12 یک پروتئین حفاظت‌شده در کروناویروس‌ها و آنزیمی حیاتی در کمپلکس همانندسازی/رونویسی (RTCs) است [۸].



شکل ۱- ساختار ژنومی سندرم شدید تنفسی کروناویروس ۲ [۸].

ORF های انتهای 3'RNA ژنومی کروناویروس پروتئین‌های ساختاری و جانبی را رمزگذاری می‌کنند. پروتئین‌های ساختاری شامل پروتئین‌های اسپایک (S)، پاکت (E)، نوکلئوکپسید (N) و غشا (M) است (شکل ۱). که بیشتر آن‌ها پروتئین‌های E، S، M در سطح ویروس قرار دارند در حالی که پروتئین‌های N در هسته متصل به RNA ژنومی می‌باشند. پروتئین اسپایک بصورت برجستگی‌های چماقک شکل در سطح ویروس از طریق هم‌جوشی غشای ویروس و غشای سلول میزبان در ورود ویروس کرونا به سلول میزبان نقش دارد. پروتئین S با توجه به گونه کروناویروس به آنزیم‌های سطح سلولی متفاوتی اتصال می‌یابد. در کروناویروس‌های SARS-CoV، SARS-CoV-2 و NL63 به آنزیم مبدل آنژیوتانسین 2 (ACE2) در کروناویروس MERS-CoV و سایر آلفاکروناویروس‌ها همچون کروناویروس گوارشی انتقال‌پذیر خوکی (TGEV) به آمینوپپتیداز N و آنزیم دی پپتیدیل پپتیداز 4 (DPP4) متصل می‌شوند. پروتئین‌های ساختاری دیگر طیف گسترده‌ای از عملکردها از جمله محافظت از ژنوم ویروس، موتاژ ویروس، آزادسازی ویروس از سلول آلوده و مهار سیستم ایمنی ذاتی سلول را انجام می‌دهند (شکل ۲) [۹].



شکل ۲- ساختار سندرم شدید تنفسی کروناویروس ۲ [۱۰].

بیماری کووید-۱۹ نوعی ذات‌الریه ویروسی است که توسط کروناویروس جدید معروف به سندرم شدید تنفسی کروناویروس ۲ (SARS-CoV-2) ایجاد می‌شود. که اولین بار در دسامبر سال ۲۰۱۹ در دستگاه تنفسی بیماران مبتلا به ذات‌الریه در شهر ووهان واقع در استان هوبئی چین شناسایی شد. و توسط سازمان بهداشت جهانی (WHO) در ۱۱ مارس سال ۲۰۲۰ به عنوان یک بیماری همه‌گیر شناخته شد [۱]. کروناویروس‌ها (CoVs) کروی شکل، دارای پوشش و RNA تک رشته‌ای مثبت (sense) هستند. که به چهار جنس آلفا، بتا، گاما و دلتا تقسیم می‌شوند. خانواده‌های گاما و دلتا پرندگان را و خانواده‌های آلفا و بتا گونه‌های پستانداران از جمله انسان را آلوده می‌کنند [۲]. امروزه هفت کروناویروس که می‌توانند انسان (HCoVs) را آلوده کنند: شامل E229 و NL63 متعلق به جنس آلفا کروناویروس SARS-CoV، MERS-CoV، HKU1، OC43، SARS-CoV-2 متعلق به جنس بتا کروناویروس است. پس از دهه ۲۰۰۰ میلادی دو کروناویروس، سندرم حاد شدید تنفسی کروناویروس یا SARS-CoV در سال ۲۰۰۳ با میزان مرگ‌ومیر ۱۰ درصد در پنج قاره دنیا و سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS) در شبه‌جزیره عربستان در سال ۲۰۱۲ با نرخ مرگ‌ومیر ۳۵ درصد گزارش شدند. و در سال ۲۰۱۹، پس از اولین گزارش بیماری ذات‌الریه جدید (COVID-19) در ووهان چین بعنوان هفتمین HCoV شناخته شد [۳].

سرعت انتقال بین گونه‌ای و درون گونه‌ای کروناویروس بعلاوه تنوع ژنتیکی بالا و نوترکیبی مکرر بسیار بالا بوده و رایج‌ترین راه انتقال این ویروس تماس مستقیم و قطرات تنفسی می‌باشد. دوره نهفتگی ویروس جدید کرونا چیزی بین ۲ تا ۱۴ روز بعد از قرار گرفتن در معرض ویروس است. از شایع‌ترین علائم بالینی عفونت کووید-۱۹ می‌توان به تب، سرفه خشک، خستگی، اسهال و استفراغ اشاره کرد. اما برخی از بیماران علائمی چون گلودرد، سردرد و لرز نیز تجربه می‌کنند. سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS) حدوداً ۹ روز پس از شروع عفونت بروز می‌کند. ناقلین بدون علائم نقش بسزایی در انتقال فرد به فرد بیماری ایفا می‌کنند. درصد قابل توجهی از این ناقلین را به کودکان می‌توان اختصاص داد. بهترین روش تشخیص ناقلین بدون علائم بالینی تست Real-Time PCR است چون تصویربرداری CT کمک چندانی نمی‌کند و این افراد تصویر CT نرمال دارند [۴]. این ویروس علاوه بر ریه به سایر بافت‌ها از جمله قلب، کلیه، کبد، چشم و سیستم عصبی نیز آسیب می‌زند. فراموشی، گیجی، ضعف، از دست دادن قدرت چشایی و بویایی، تشنج و سکنه مغزی از جمله علائم عصبی این ویروس می‌باشند که مربوط به کمبود اکسیژن خون و التهاب مغز است. میزان مرگ‌ومیر این ویروس در افراد مسن و مبتلایان به بیماری‌های زمینه‌ای در مقایسه با افراد سالم بصورت قابل چشمگیری بالاتر است. گروه‌های پرخطر برای این بیماری شامل مبتلایان به فشار خون بالا، دیابت، بیماری‌های قلبی، بیماری‌های تنفسی، بیماری‌های عروقی مغزی، اختلالات سیستم غدد درون‌ریز، اختلالات دستگاه گوارش و سرطان‌ها هستند [۵، ۶].

۲-ساختار SARS-CoV-2

تصویربرداری میکروسکوپ الکترونی از ویروس‌های SARS-CoV-2 نشان می‌دهد که آن‌ها کروی شکل با قطرهای مختلف از ۶۰ تا ۱۴۰ نانومتر هستند. و در سطح خود دارای تاج‌های برجسته ۹ تا ۱۲ نانومتری می‌باشند به همین جهت "ویروس کرونا" نامگذاری شده‌اند [۷].

ژنوم کروناویروس بصورت RNA تک رشته‌ای مثبت با اندازه تقریباً ۳۰۰۰۰ جفت‌باز است. که دارای ساختار CAP در انتهای 5' و توالی PolyA در انتهای 3' می‌باشد. RNA ژنومی این ویروس (gRNA) از قالب‌های خواندن باز (ORFs) متغیری تشکیل شده که پیش‌بینی می‌شود: ۱۶ پروتئین غیرساختاری (Nsp)، ۴ پروتئین ساختاری و چندین پروتئین جانبی را کد می‌کند. ORF1a و ORF1b دو پلی‌پروتئین pp1a (۵۰۰-۴۴۰ کیلوالتون)

۴-۱- فاوی پیراویر^۱

برای اولین بار داروی فاوی پیراویر بعنوان داروی ضد آنفلانزا در ژاپن مجوز گرفت. که از ویژگی‌های منحصر بفرد این دارو با نام تجاری آویگان می‌توان به فعالیت گسترده آن علیه RNA ویروس و ویروس آنفلانزا، راینوویروس و ویروس سین‌سیشیال تنفسی اشاره کرد. طی مطالعات انجام شده داروی فاوی پیراویر در درمان عفونت‌های ایجاد شده با ویروس ابولا، لاسا و هاری و همچنین تب شدید ناشی از سندروم ترومبوسیتوپنی موثر است. اما هیچ اثری علیه DNA ویروس ندارد. این دارو با مهار آنزیم RdRp در نتیجه مهار سنتز RNA ویروس از تکثیر ویروس جلوگیری می‌کند [۱۴].

۴-۲- رم‌دیسیور^۲

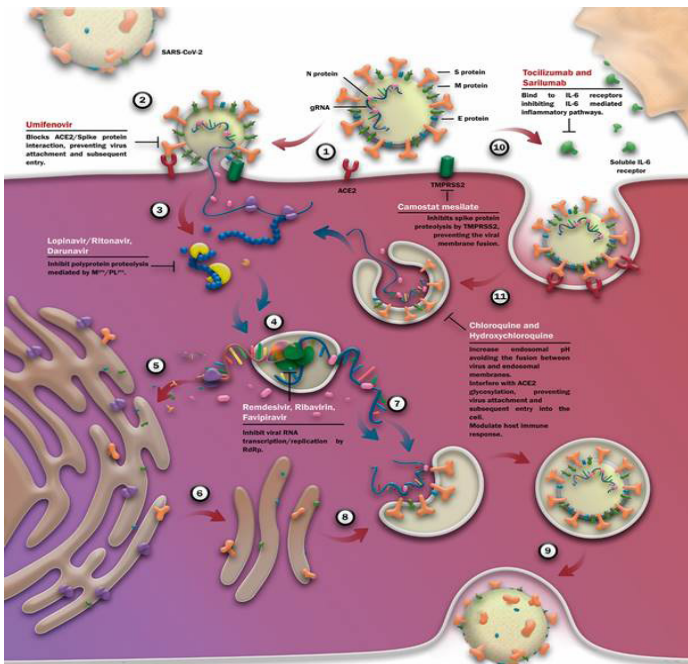
رم‌دیسیور نوعی آنالوگ نوکلئوتید است که بری درمان عفونت‌های ناشی از ویروس ابولا و ویروس ماریوگ استفاده می‌شود. اما به تدریج مشخص گردید که خاصیت ضد ویروسی علیه سایر ویروس‌های تکرشته‌ای RNA نظیر ویروس سین‌سیشیال تنفسی، ویروس جونین، ویروس تب لاسا، ویروس نیپا، ویروس هندرا و خانواده کروناویروس‌ها (شامل MERS-CoV و SARS-CoV) هم دارد. این دارو نیز همچون فاوی پیراویر با مهار سنتز RNA ویروس از تکثیر ویروس جلوگیری می‌کند. و یکی از ترکیبات برای درمان COVID-19 است [۱۵].

از آنجایی که ویروس‌ها برای تکثیر خود به سیستم حیاتی یک سلول زنده نیاز دارند، بنابراین یافتن یک میزبان مناسب و ورود به آن مهم‌ترین مرحله یک عفونت ویروسی است. مکانیسم عفونت ویروس SARS-CoV-2 با اتصال گلیکوپروتئین ساختاری اسپایک در سطح غشای ویروس به گیرنده آنزیمی به نام آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین ۲ (ACE2) شروع می‌شود. مطالعه‌ای نشان داده که ۸۳ درصد بیان ACE2 سلول‌ها مربوط به سلول‌های اپی تلیال آلوئول نوع II در ریه بودند بنابراین ویروس SARS-CoV-2 تأثیرات مخربی بر دستگاه تنفسی دارد. همچنین گیرنده ACE2 در بسیاری از بافت‌های غیر ریوی مانند قلب، کلیه و روده نیز یافت می‌شود که توزیع ACE2 در سایر ارگان‌ها می‌تواند عملکرد تخریب چند عضوی طی این بیماری را توجیه کند [۱۱]. پس از اتصال ویروس به گیرنده خود دو مسیر برای ورود ویروس به درون سلول میزبان پیشنهاد می‌شود: ۱- از طریق غشای پلازما (مسیر زودهنگام) ۲- از طریق اندوزوم (مسیر دیرهنگام). در مسیر زود هنگام پروتئین S توسط پروتئین‌های غشای پلازما سلول میزبان همچون (TMPRSS2) شکسته می‌شود و با همجوشی غشای ویروس به میزبان RNA ژنومی ویروس به درون سلول میزبان وارد می‌شود. در حالی که در مسیر دیرهنگام ورود ویروس به سلول میزبان از طریق پروتئین‌های اندوزومی همچون (کاتپسین L) انجام می‌شود. بنظر می‌رسد که مسیر ورود ویروس به درون سلول میزبان به دسترس بودن این پروتئین‌ها بستگی دارد. هنگامی که ژنوم کروناویروس درون سیستم پلاسم سلول میزبان قرار گرفت بلافاصله به پلی‌پروتئین‌های pp1a و pp1ab ترجمه می‌شود که پس از تجزیه پروتئولیتیک تمامی پروتئین‌های غیرساختاری تولید می‌شود. پروتئین‌های غیرساختاری مجموعه‌های همانندسازی/رونویسی را تشکیل می‌دهند که در آن RNA ژنومی کروناویروس همانندسازی و سپس رونویسی می‌شود. در نهایت توالی رونویسی شده در سیتوزول به پروتئین‌های ساختاری و جانبی ترجمه می‌شود. همراه با ترجمه، پروتئین‌های ساختاری E، M و S به شبکه آندوپلاسمی و سپس مسیر ترشحی آندوپلاسمی/گلژی هدایت می‌شوند و تغییرات پس از ترجمه همچون پروتئولیز و N-گلیکوزیلاسیون در پروتئین S انجام می‌شود. در سیتوپلاسم بطور همزمان با اتصال یک نسخه RNA ژنومی به پروتئین N نوکلئوکپسید تشکیل شده و همراه با سایر پروتئین‌های ویروس بصورت یک ویروس کامل سرهم می‌شود و توسط فرایند اگزوسیتوز از سلول آلوده خارج می‌شود (شکل ۳) [۱۲].

گسترش ویروس کووید-۱۹ در بدن باعث عفونت شدید ریوی، نارسایی تنفسی، همراه با آسیب و اختلال در عملکرد سایر اندام‌های بدن می‌شود. با افزایش آلوده شدن سلول‌های بدن به این ویروس و به دنبال پاسخ‌های شدید و مکرر سیستم ایمنی، طوفان سایتوکاینی از طریق افزایش سطح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی همچون IL-33، TNF-a، TGF، IL-6، IL-1a، IFN-a، IL-12، IL-18 و کموکاین‌هایی چون CCL3، CCL5، CXCL8، CXCL9، CXCL10، CCL2 به وجود می‌آید که نتیجه آن ایجاد التهاب حاد ریه و تخریب ساختار بافت ریه و سایر بافت‌های بدن است [۱۳]. این ویروس همچنین از طریق ایجاد ترمبوز در شریان‌ها و وریدها، عوارض قلبی-عروقی نیز ایجاد می‌کند. مکانیسم ایجاد ترمبوز در این بیماری، التهاب، فعال شدن پلاکت‌ها، اختلال در عملکرد عروق و گرفتگی عروق است. و تجویز داروهای ضد ترمبوز در بیماران نیز بر این اساس صورت می‌گیرد.

۴-۳- رویکردهای درمانی علیه SARS-CoV-2

در حال حاضر هیچ درمان تأیید شده‌ای برای ویروس SARS-CoV-2 پیدا نشده است. بر این اساس می‌توان از رویکرد درمانی علیه دیگر اعضای کروناویروس همچون SARS-CoV یا MERS-CoV همچنین در برخی مواقع می‌توان از روش‌های درمانی عمومی ضد ویروسی استفاده کرد.



شکل ۳- چرخه تکثیر سندرم شدید تنفسی کروناویروس ۲ [۲].

۴-۳- اومیفنوویر^۲

اومیفنوویر با نام تجاری آریبدول یک مولکول کوچک مشتق از ایندول است که در ابتدا بعنوان داروی ضد ویروس در روسیه برای درمان ویروس آنفلانزا و ویروس هپاتیت C استفاده می‌شود. این دارو با مهار همجوشی غشای ویروس با غشای سلول میزبان از ورود ویروس به درون سلول میزبان جلوگیری می‌کند [۱۶].

- 1- Favipiravir
- 2- Remdesivir
- 3- Umifenovir

۴-۴- اینترفرون بتا-۱b

پاسخ ایمنی ذاتی مؤثر در برابر عفونت‌های ویروسی به شدت به پاسخ‌های اینترفرون نوع I و آبشار پایین دست آن وابسته است که با کاهش متابولیسم سلولی و ترشح سایتوکین‌ها در کنترل تکثیر ویروسی و القای پاسخ ایمنی اکتسابی نقش دارند. اینترفرون بتا زیر گروهی از اینترفرون نوع I است که بعنوان اولین سایتوکین‌ها بدن‌بال ورود ویروس به بدن توسط لنفوسیت‌ها ترشح می‌شود. که پس از اتصال به گیرنده‌های خود در سطح غشای پلاسمایی و راه‌اندازی سیگنالینگ یکسری از ژن‌ها (ISGs) را فعال می‌کنند که این ژن‌ها اثرات ضد ویروسی را کنترل می‌کنند. کروناویروس با دور زدن سلول‌های ترشح کننده اینترفرون تا حدی تولید آن را بعنوان یکی از مهمترین فاکتورهای ضدویروسی از کار می‌اندازد. از اینرو استفاده از اینترفرون بتا-۱b امیدي جهت درمان این بیماری است [۱۷].

۴-۵- توسیلیزومب^۴

توسیلیزومب با نام تجاری اکتورا یک داروی از نوع آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی سرکوب کننده سیستم ایمنی بدن است. که عمدتاً برای درمان آرتریت روماتوئید و آرتریت ایدیوپاتییک نوجوانان استفاده می‌شود. از آنجایی که اینترفرون ۶ یکی از انواع سایتوکین‌هاست که نقش حیاتی و مهمی در سیستم ایمنی بدن انسان در مقابل بیماری‌زایی ویروسی ایفا می‌کند. این دارو بصورت انتخابی و رقابتی به گیرنده‌های اینترفرون ۶ متصل شده و سیگنالینگ ناشی از آن را قطع می‌کنند در نتیجه نقش مؤثری در جلوگیری از پاسخ‌های شدید سیستم ایمنی موسوم به (طوفان سایتوکین) در بدن برخی از بیماران بسیار بدحال ایفا کرده، و از وخامت حال بیماران و حتی مرگ آنها نیز جلوگیری به عمل آورده است [۱۸].

۴-۶- باریسیتینیب^۵

باریسیتینیب با نام تجاری Olumiant دارویی است که برای درمان آرتریت روماتوئید در بزرگسالان استفاده می‌شود. این دارو جزء ترکیبات مهارکننده جانوس کیناز (JAK) بوده و آنزیم‌های JAK1 و JAK2 را مهار می‌کند. در نتیجه سیگنال‌دهی سایتوکین‌ها قطع کرده و حجم مولکول اینترفرون ۶ را که شاخصی برای مرگ ناشی از بیماری‌های تنفسی ناشی از کووید-۱۹ است، کاهش می‌دهد [۱۹].

۴-۷- لوپیناویر / ریتوناویر^۶

لوپیناویر/ریتوناویر یک داروی ضد ویروس است که با مهار پروتئاز دخیل در چرخه تکثیر ویروس باعث تولید قطعات ویروسی ناقص و غیرعفونی می‌شود و جهت درمان ایدز مورد استفاده قرار می‌گیرد. این دارو در اصل ترکیبی از لوپیناویر و ریتوناویر است. در مبتلایان شدید به کووید-۱۹ اثر درمانی قابل توجهی از این دارو دیده نشده است [۲۰].

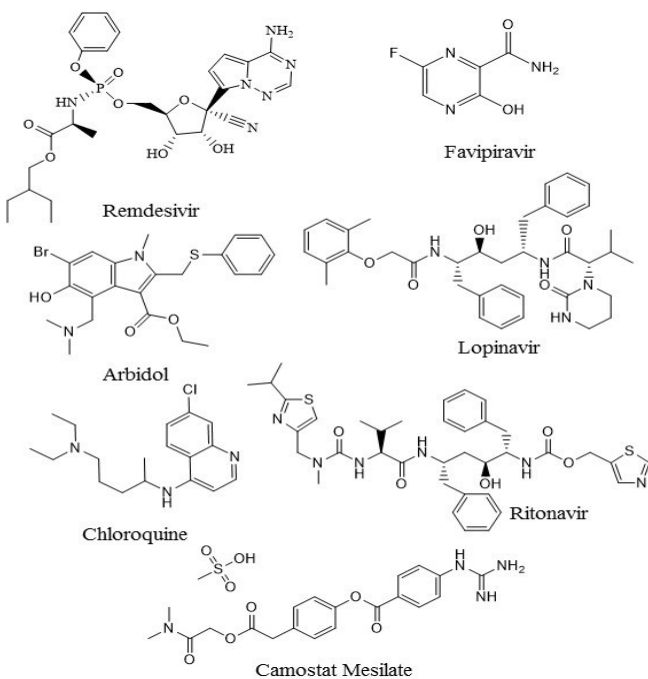
۴-۸- کلروکین فسفات^۷

کلروکین فسفات از سال ۱۹۳۴ بعنوان داروی ضد مالاریا استفاده می‌شود. این دارو با افزایش pH در اندامک‌های داخل سلولی همچون اندوزوم و لیزوزوم سبب اختلال در تکثیر ویروس‌ها می‌شود. و با توجه به سازگاری آن با سایر فعالیت‌های ایمنی بدن بعنوان دارویی ایمن در درمان کووید-۱۹ در حال استفاده است. کلروکین همچنین با تغییر در گلیکوزیلاسیون ACE2 از اتصال پروتئین S به گیرنده‌های ACE2 جلوگیری می‌کند در نتیجه مانع از ورود ویروس به سلول میزان می‌شود [۲۱].

۴-۹- کاموستات مسیلات^۸

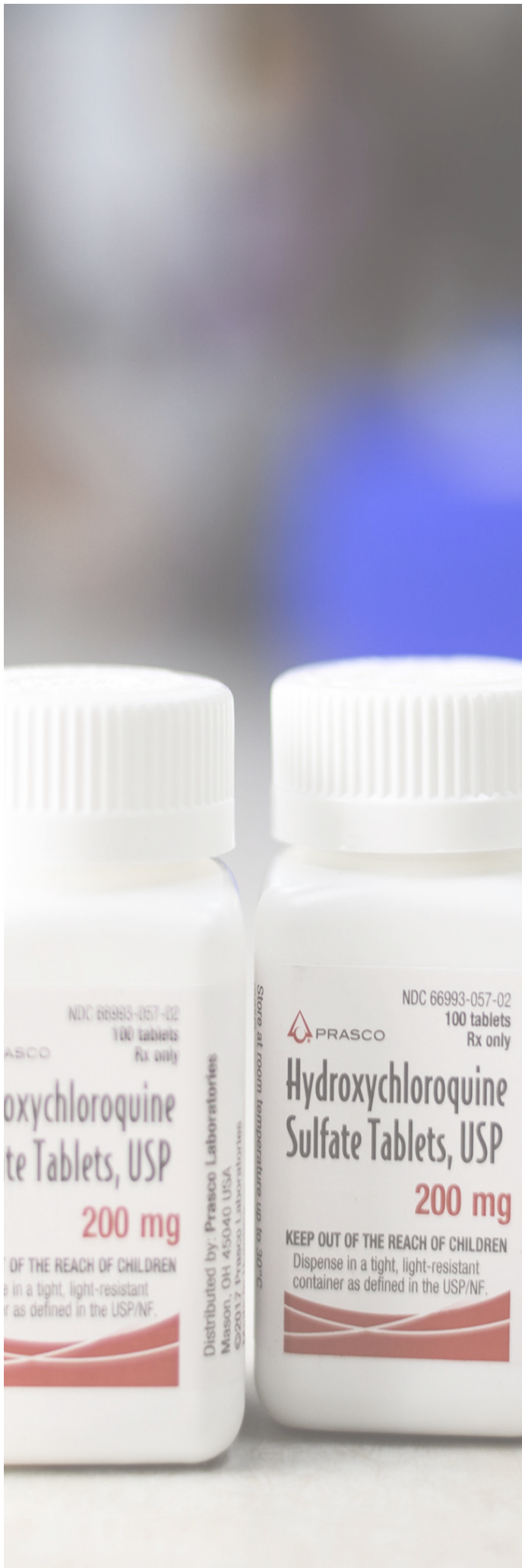
پروتئین اسپایک با پروتئازهای غشایی در سلول میزبان مانند TMPRSS2 برش خورده و دو بخش S1 و S2 را به وجود می‌آورد. عملکرد اصلی S1 اتصال به گیرنده‌های سطح سلول میزبان است و زیرواحد S2 موجب هم‌جوشی غشای ویروس و غشای سلول میزبان می‌شود. مهارکننده‌های سرین پروتئازها مانند کاموستات مسیلات با مهار فعالیت آنزیم TM-PRSS2 مانع ورود کروناویروس‌ها به سلول‌های میزبان در نتیجه از تکثیر ویروس جلوگیری می‌کند [۲۲].

کووید-۱۹ یک بیماری عفونی جدی و خطرناک است که علائم آن به صورت تب، سرفه و خستگی می‌باشد. این بیماری بیشتر از طریق قطرات تنفسی و تماس نزدیک منتقل می‌شود. این بیماری تهدید بزرگی برای بهداشت و ایمنی جهان محسوب می‌شود و باید به سرعت از شیوع و گسترش آن جلوگیری کرد. شیوع و گسترش این بیماری به تعامل بین ویروس و سیستم ایمنی فرد بستگی دارد. فاکتورهای مربوط به ویروس شامل نوع ویروس، جهش و تعداد ویروس است. و فاکتورهای سیستم ایمنی فرد نیز تحت تأثیر ژنتیک (مثل ژن HLA)، سن، جنسیت، وضعیت تغذیه‌ای، هموستاز بین سیستم ایمنی، عصبی و غدد درون‌ریز و وضعیت جسمی است. تمام این عوامل در ابتلای فرد، مدت و شدت بیماری و برگشت بیماری نقش دارند. از آنجاکه مکانیسم دقیق بروز بیماری توسط این ویروس کاملاً مشخص نشده و تاکنون هیچ داروی اختصاصی یا واکسنی برای آن طراحی نشده است. در حال حاضر مهم‌ترین کار، قطع چرخه انتقال و تکثیر ویروس در نتیجه کاهش تلفات در سراسر جهان است.



شکل ۴- ساختار شیمیایی ترکیبات دارویی علیه سندرم شدید تنفسی کروناویروس ۲

- 4- Tocilizumab
- 5- Baricitinib
- 6- Lopinavir/Ritonavir
- 7- Chloroquine Phosphate



1. Kumar P, Supratik O, Jillella K, Krishna G, Roy K, Leszczynski J. Therapeutics for COVID - 19 : from computation to practices — where we are , where we are heading to Internet. Molecular Diversity. Springer International Publishing; 2020. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11030-020-10134-x>
2. Senger MR, Evangelista TCS, Dantas RF, Santana MV da S, Gonçalves LCS, Neto LR de S, et al. COVID-19: Molecular targets, drug repurposing and new avenues for drug discovery. Vol. 115, Memorias do Instituto Oswaldo Cruz. 2020. 1–32 p.
3. Li Y, Bai W, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS - CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. J Med Virol. 2020;(February):552–5.
4. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. N Engl J Med. 2020;3154(01):18–27.
5. Shahriarirad R, Khodamoradi Z, Erfani A, Hosseinpour H, Ranjbar K, Emami Y, et al. Epidemiological and clinical features of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in the South of Iran. BMC Infect Dis. 2020;<https://doi.org/10.1186/s12875-020-1121-2>
6. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet Internet. 2020;395(10223):507–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
7. Chhikara BS, Rathi B. Corona virus SARS-CoV-2 disease COVID-19 : Infection , prevention and clinical advances of the prospective chemical drug therapeutics. Chem Biol. 2020;(April):63–72.
8. Indwiani Astuti* Y. Diabetes & Metabolic Syndrome : Clinical Research & Reviews Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev. 2020;14:407–12.
9. Kandeel M, Ibrahim A, Fayez M, Nazawi M Al. From SARS and MERS CoVs to SARS-CoV-2 : Moving toward more biased codon usage in viral structural and nonstructural genes. J Med Virol. 2020;(February).
10. Yamamoto V, Bolanos JF, Fiallos J, Strand SE, Morris K, Shahrokhinia S, et al. COVID-19: Review of a 21st Century Pandemic from Etiology to Neuro-psychiatric Implications. J Alzheimer's Dis. 2020;77(2):459–504.
11. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin - converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS - CoV - 2 receptor : molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive Care Med Internet. 2020;2. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>
12. Subramanian B, B PA, Ponmalai K. Novel 2019 coronavirus structure , mechanism of action , antiviral drug promises and rule out against its treatment. J Biomol Struct Dyn Internet. 2020;0(0):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1758788>
13. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptors system. Cytokine Growth Factor Rev. 2020;(January).
14. Shiraki K, Daikoku T. Pharmacology & Therapeutics Favipiravir , an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. Pharmacol Ther Internet. 2020;209:107512. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107512>
15. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Matthias Götte. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. J Biol Chem. 2020;(February):1–14.
16. Boriskin YS, Leneva I. , Pécheur E-I, Polyak S. . Arbidol : A Broad-Spectrum Antiviral Compound that Blocks Viral Fusion. Curr Med Chem. 2008;Vol. 15, N:1–9.
17. Sallard E, Lescure FX, Yazdanpanah Y, Mentre F, Peiffer-Smadja N. Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19. Antiviral Res. 2020;178(January).
18. Samaee H, Mohsenzadegan M, Ala S, Maroufi SS, Moradimajid P. Tocilizumab for treatment patients with COVID-19: Recommended medication for novel disease. Int Immunopharmacol. 2020;89(September).
19. Cingolani A, Tummolo AM, Montemurro G, Gremese E, Larosa L, Cipriani MC, et al. Baricitinib as rescue therapy in a patient with COVID-19 with no complete response to sarilumab. Infection. 2020;48(5):767–71.
20. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. new engl J Med Orig. 2020;(March 18):1–13.
21. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Personal view Antiviral effects of chloroquine Effects of chloroquine on viral infections : an old drug against today 's diseases ? LANCET Infect Dis. 2003;3099(December).
22. Hoffmann M, Kleine-weber H, Schroeder S, Mu MA, Drosten C, Po S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Article SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell.2020;(April 16):271–80.

اثر همه‌گیری ویروس کرونا بر اقتصاد جهانی

لعیا استادآسیابی

کارشناسی ارشد اقتصاد کشاورزی، دانشگاه تربیت مدرس



مقدمه

با پدیدار شدن ویروس کرونا (کووید-۱۹) در ژانویه ۲۰۲۰ در شهر ووهان چین در عرض چند ماه افزون بر ۱۱۰ هزار نفر در حداقل ۱۱۰ کشور جهان آلوده شده و داده ها فوت بالغ بر ۴۰ هزار نفر از موارد مبتلابه این ویروس را نشان می‌داد. از دیدگاه اقتصادی، بحران اساسی تنها تعداد موارد مبتلابه کووید-۱۹ نیست، بلکه ضرر اقتصادی پیش رو در مناطق درگیر است. اگر در آن اندازه که چین قرنطینه‌های گسترده برای برخی مناطق درگیر با ویروس کرونا انجام داد صورت گیرد، بیم و ضعف اقتصادی بیشتری در آینده به دنبال بازارهای اقتصادی خواهد بود.

با شیوع و فراگیری این ویروس در سطح جهانی، به‌خصوص در کشورهایی همچون ایتالیا، ایران و کره جنوبی دیگر کشورهای اروپایی مانند فرانسه، آلمان و اسپانیا و درگیر شدن آمریکا به‌عنوان ابر اقتصاد جهانی اعلام وضعیت اضطراری از سوی سازمان بهداشت جهانی و قرنطینه در بیشتر کشورهای آلوده و وحشت و ترس ایجاد شده در مردم، ویروس کووید-۱۹ به یکی از بزرگ‌ترین تهدیدکننده‌های بازارهای مالی و اقتصاد جهانی تبدیل شده است و بی‌شک این ویروس بر اقتصاد جهانی در سال ۲۰۲۰ آثار اقتصادی منفی گذاشته است و هم‌اکنون شاهد رکود اقتصاد جهانی و همچنین کاهش تقاضا برای برخی شغل‌ها و بیکاری مطلق در برخی دیگر بوده‌ایم. باگذشت حدود یک سال، به‌سختی می‌توان آمار دقیقی از بعد دقیق این فاجعه و آثارش را گزارش داد و سطح عدم اطمینان بسیار بالایی در تخمین‌ها وجود دارد.

China: economic impact of the 2003 SARS outbreak
(%)



Source: CaixaBank Research.

اقتصاد چین و اثر آن بر اقتصاد جهانی

چین به‌عنوان دومین قدرت اقتصادی جهان و اولین کشور درگیر با این ویروس در مواجهه با این ویروس و برای خروج از این بحران در همان ابتدا شهرها را قرنطینه کرده و عملیات میلیون‌ها تجارت مشکوک را محدود کرد. با شروع قرنطینه در چین آثار منفی بر اقتصاد جهانی پدیدار شد. با محدود شدن رفت‌وآمد به اماکن عمومی مصرف خانوار کاهش قابل‌توجهی خواهد داشت



عمومی می‌تواند در یک شوک اقتصادی ظاهر شود. گرچه کارخانه‌های چین هنوز محصولات نسبتاً ساده و کم‌ارزشی مانند لباس و کالاهای پلاستیکی تولید و عرضه می‌کنند، اما مدت‌هاست که در تولیدات پیشرفته‌تر و پرسودتری مانند تلفن‌های هوشمند، رایانه‌ها و قطعات اتومبیل تسلط دارند و به بخش اساسی زنجیره تأمین جهانی تبدیل شده و اجزای موردنیاز کارخانه‌ها از مکزیک تا مالزی را تولید می‌کنند. همچنین جمعیت ۱,۴ میلیاردی چین یک بازارهای اصلی مصرف‌کننده رو به رشد جهان را برای وسایل الکترونیکی، مد و فشن، همچنین سفر به سرزمین دیزنی داراست. شیوع ویروس و رکورد اقتصاد چین، در سطح بین‌المللی با کاهش صادرات چین، کاهش گردشگران به چین و بالعکس و اختلال در زنجیره های عرضه جهانی اصلی‌ترین کانال‌هایی هستند که از طریق آن می‌توانند اقتصاد جهانی را متضرر کنند.

طبق پیش‌بینی محافظ کارانه اقتصاد آکسفورد رشد اقتصادی چین تا ۵,۶ درصد کاهش خواهد یابد (در سال ۲۰۱۹ رشد اقتصادی چین ۶,۱ درصد بوده است). همچنین پیش‌بینی می‌شود میزان رشد تولید ناخالص داخلی کشور چین در سال ۲۰۲۰ بین ۰,۴- و ۲ استناد دارد قدرت خرید به ازای هر نفر و اثر آن بر اقتصاد جهانی بین ۰,۲ و ۱ باشد. این به‌نوبه خود رشد اقتصادی جهانی را به ۰,۲ درصد نسبت به نرخ ۲,۳ درصد در سال کاهش می‌دهد، که کمترین نرخ رشد از زمان بحران مالی جهانی در یک دهه قبل است.

در ابتدا به نظر می‌آمد قرنطینه گسترده در چین باعث کند شدن حرکت اقتصاد در این کشور و به طبع آن اقتصاد جهانی خواهد شد، اما به دلیل تصمیمات به هنگام دولت چین در قرنطینه کردن شهرهای آلوده و بازگشایی مجدد فعالیت کشور وقتی دیگر کشورها درگیر با پدیده کرونا در کشورشان بودند، رشد اقتصادی چین تا به اینجا صعودی و مثبت بوده است.

غیرقابل‌پیش‌بینی و کنترل بودن این ویروس همچنین واکنش‌های در مقابله با آنچه در ابتدای اپیدمی شدن کووید-۱۹ در سطح جهانی افتاد و چه اکنون بعد از گذشت حدود یک سال و پیدا شدن واکسن آن نشان داد پیش‌بینی روندهای اقتصادی با محاسبات ریسک قابل تخمین نبود و این

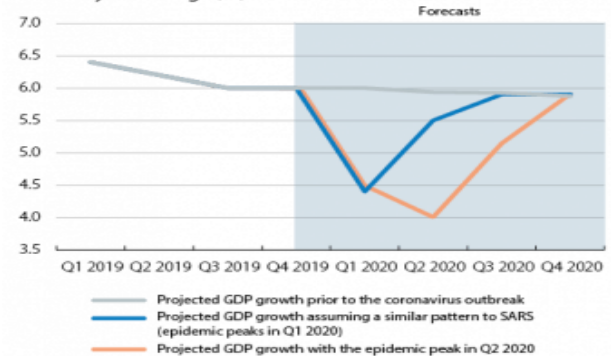
به‌منظور پیش‌بینی و مقایسه بهتر اثر اقتصادی کووید-۱۹ در چند ماه اولیه در زمانی که چین در قرنطینه به سر می‌برد، آن را با اپیدمی ویروس سارس که در سال ۲۰۰۳ اتفاق افتاد، مقایسه کرده‌اند. در این مدت در مدت سه ماه فروش خرده‌فروشی‌ها به‌شدت تحت تأثیر قرار گرفت و بازار شاهد افت ۵ درصدی در فروش سالانه آن‌ها بوده است. به‌موازات محدودیت رفت‌وآمد، افزایش غیبت نیروی کار و فعالیت اقتصادی پایین می‌تواند اقتصاد را از بین ببرد. در حقیقت این اختلالات که از قبل هم در اقتصاد وجود داشته است با محدودیت‌هایی در زمینه گردشگری، طولانی شدن سال نو چینی (لونار)، تعطیل شدن مغازه‌ها و مشکلات در تولید برخی کالاها (به دلیل کمبود نیروی کار و منابع) شدت می‌یابد.

اثر ویروس کرونا بر اقتصاد چین

با بازگشت از تعطیلات طولانی سال نو چینی برای اولین بار پس از علنی شدن تهدید ویروس کرونا، سرمایه‌گذاران چینی سهام خود را در چین تا حدود ۸ درصد کاهش دادند. بازارهای سهام در سراسر جهان در روزهای اخیر افت کرده‌اند، زیرا این احساس وجود دارد که بحران بهداشت

China: potential impact of the coronavirus outbreak

Year-on-year change (%)



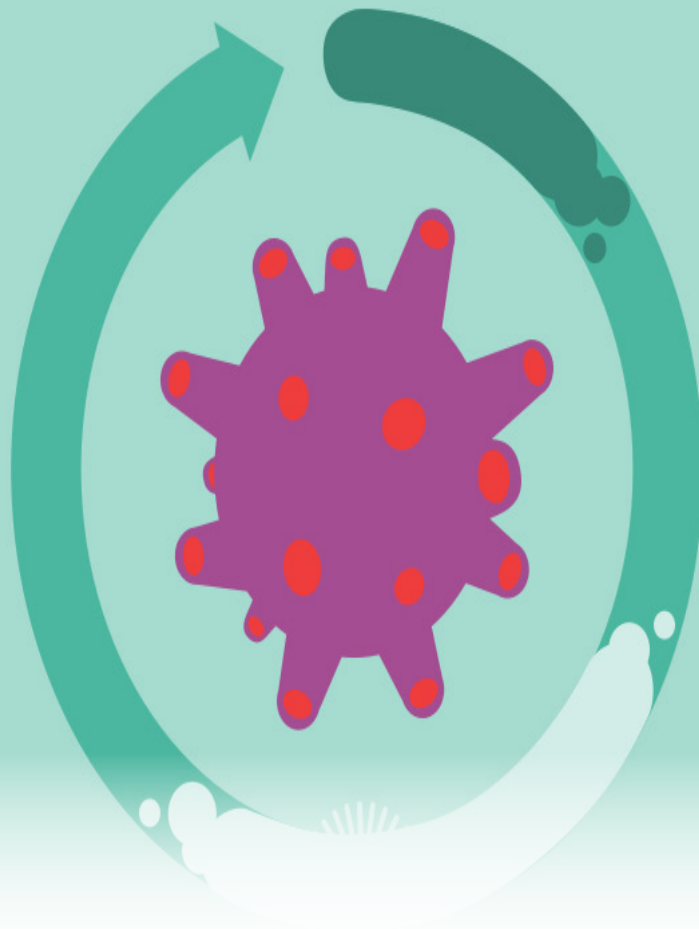
Source: CaixaBank Research.

کارها در این موقعیت کمکی نمی کنند. به عنوان مثال، برآورد اجماع برای مطالبات اولیه بیکاری در ایالات متحده در این هفته حدود ۱,۶ میلیون نفر بود، اما این رقم به ۳,۲۸ میلیون نفر رسید، رقم تاریخی بی سابقه ای که تقریباً پنج برابر بیشتر از زمان بزرگترین بحران مالی جهانی است. از نظر کلاسیک، بحران های مالی سمت عرضه اقتصاد را فلج می کند. چنین بحران هایی تاریخچه های طولانی دارند و سیاست گذاران در مواجهه با آنها چیزهای زیادی آموخته اند؛ اما ویروس کرونا مشکلات نقدینگی و سرمایه را به اقتصاد گسترش و این کار را در مقیاس بی سابقه ای انجام می دهد. اگرچه هم زمانی شوک های نقدینگی مالی و حقیقی کافی نیست، اما آنها به هم پیوسته اند و ریسک را بالا می برند. ریسک های مالی و اقتصادی از دو طریق به هم مرتبط هستند: اول، یک بحران طولانی کووید-۱۹ می تواند تعداد ورشکستگی های اقتصاد واقعی را افزایش دهد که در این شرایط مدیریت سیستم مالی سخت تر می شود و در همین حال، یک بحران مالی اقتصاد واقعی را گرسنه اعتبار می کند به عبارت دیگر ناپایداری سیستم های اقتصادی و مالی باعث از بین رفتن اعتبار کسب و کارهای بزرگ نیز می شود.

در آخر باید در نظر داشت که هیچ دو کشوری تجربه یکسان اقتصادی را چه در دوره مواجهه با ویروس کرونا و چه پس از آن را نخواهند داشت. اقتصاد علمی اجتماعی بوده و تحت تأثیر عوامل مختلف، عمل و عکس العمل های انتخاب ها و تصمیم گیری های سیاست مداران و مردم می تواند نتایج قابل تأملی در مواجهه با این بحران رقم زند.

این مطلب اقتباسی از آمارهای سایت جهانی بهداشت (WHO) و پیش بینی های اقتصادی Ben Way، مدیر تحقیقات اقتصاد جهانی در دانشکده اقتصاد دانشگاه آکسفورد و همچنین سایت رسمی <https://www.caixabankresearch.com/en> می باشد.





تأثیر کرونا بر تولید مثل زنان

سیده نسیم میربھاری

کارشناسی ارشد ژنتیک پزشکی، پژوهشگاه رویان



چکیده

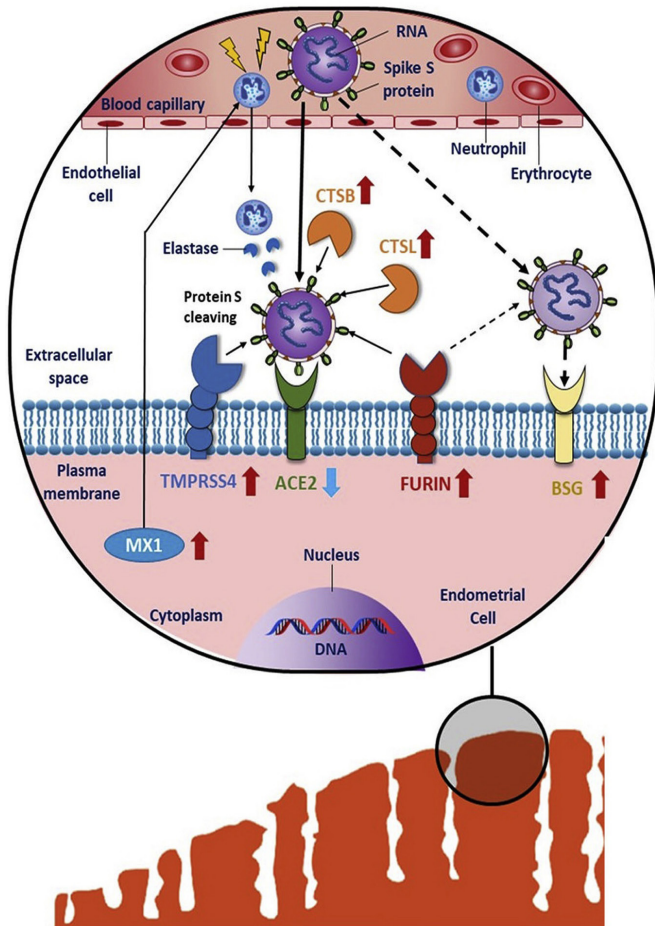
ویروس کووید-۱۹ در اواخر سال ۲۰۱۹ در جهان شناخته شد و تا زمان نگارش این مقاله نیز در وضعیت پاندمی قرار دارد و مردمان زیادی را در سراسر دنیا درگیر کرده است. تأثیر ویروس کووید-۱۹ بر باروری، مسئله‌ای مهم در دوران کرونا و پسا کرونا محسوب می‌شود لذا در این مطالعه به‌مرور تأثیر ویروس کرونا بر باروری زنان، زایمان، سقط‌جنین و درمان ناباروری پرداختیم. گیرنده‌ی ویروس کرونا پروتئین ACE2 هست که این گیرنده در بافت تخمدان بیان وابسته به گنادوتروپین دارد و همچنین در بافت رحم، اندومتر، سلول‌های اپیتلیال رحم و نیز سلول‌های گرانولوزا بیان می‌شود. بیان این گیرنده در بافت‌های مذکور در طول چرخه‌ی قاعدگی در زنان متفاوت بوده و در فاز ترشحی بیان بیشتری نسبت به فاز تکثیری دارد. در طول دوران حاملگی امکان ابتلای مادر به ویروس کرونا به دلیل افزایش حجم تنفسی افزایش می‌یابد. تاکنون گزارشی مبنی بر انتقال عمودی ویروس کرونا از مادر به فرزند، قبل از تولد گزارش نشده است. با این وجود موارد متعددی از ابتلا نوزاد به بیماری کرونا بعد از تولد از مادر گزارش شده است. در نتیجه به زوجین پیشنهاد می‌شود که تا در صورت امکان سه ماه بعد از مثبت شدن تست کرونا اقدام به بارداری نکنند و در طول دوران بارداری پروتکل‌های سازمان بهداشت جهانی را مراعات کنند و در صورت شروع فرایند درمان ناباروری از منفی شدن تست کرونا اطمینان حاصل کرده و حداقل امکان تا سفید اعلام شدن شرایط می‌توانند سلول‌های جنسی خود را فریز کنند.

کلمات کلیدی: کرونا، کووید-۱۹، گیرنده ACE2، سیستم تولیدمثلی زنان، بارداری

۱- مقدمه

است. بیان ACE2 در این سلولها توسط گنادوتروپین ها تنظیم می‌شود [۱۱]. طبق این گزارشات احتمال حمله ویروس کووید-۱۹ به بافت تخمدان، سلولهای گرانولوزا و بافت اپیتلیال اندومتر در نتیجه کاهش کیفیت تخمک، تأثیر منفی روی لانه گزینی و نهایتاً کاهش قدرت باروری زنانه را نشان می‌دهد (شکل ۱). در بیماری سارس، گزارش‌های زیادی مبنی بر زایمان زودرس، سقط جنین و محدود شدن رشد داخل رحمی در زنان حامله مبتلا به بیماری وجود داشت [۱۲]. به دلیل شباهت ۸۵ درصد ژنوم و گیرنده‌های دو ویروس سارس و کووید-۱۹، در بیماری کرونا نیز احتمال آسیب جنین وجود دارد، هرچند که تاکنون گزارشی مبنی بر ابتلا قبل از تولد داده نشده است.

طبق مشاهدات احتمال وجود ویروس کرونا در سیستم تولیدمثلی زنانه وجود دارد ولی آثار این ویروس بر این بافتها و ناهنجاری که این ویروس می‌تواند برای خود زن ایجاد کند به خوبی شناخته شده نیست. لذا برای زنان بدون قصد بارداری و زنان غیر حامله همان توصیه‌های موجود برای افراد عادی و توصیه‌های سازمان بهداشت جهانی قابل‌ارائه می‌باشد. ولی برای زنانی که تصمیم به بارداری دارند و یا زنان حامله توصیه‌های بیشتری ارائه می‌شود که در قسمت‌های آتی به آن‌ها می‌پردازیم.



شکل ۱- طرح شماتیک مولکولی عفونت آندومتر توسط ویروس SARS-CoV-2

۳- سقط جنین

بر طبق گزارشات احتمال مرگ مادر مبتلا و مرگ جنین در حاملگی‌های همراه با کووید-۱۹ وجود دارد و همچنین عوارض زیادی در طول زایمان مادر و جنین را تهدید می‌کند؛ که این عوارض تحت تأثیر عارضه‌های بارداری تشدید می‌شود. با وجود کم بودن گزارشات مبنی بر سقط جنین از مادر مبتلا به کرونا، به دلیل وجود عوارض داروهای تجویزی کرونا بر جنین پیشنهاد می‌شود که در این دوران از اقدام به بارداری صرف‌نظر شود. بسیاری از زنان در سال ۲۰۱۹ اقدام به بارداری کردند و در اواخر

اواخر سال ۲۰۱۹ خبر از وجود بیماری کرونا در ووهان چین در صدر اخبار دنیا قرار گرفت. واگیر زیاد و ماندگاری بالای این ویروس روی سطوح باعث شیوع این بیماری در دنیا گشت، به طوری که در ۱۱ مارس ۲۰۲۰ کرونا ویروس جدید (COVID-19) به‌عنوان یک پاندمی جهانی مطرح شد. کووید-۱۹ علائم شایعی مثل تب، سرفه، تنگی نفس دارد و در بعضی بیماران علائمی مانند اسهال و آسیب کبدی بروز می‌کند [۱]. ویروس کرونا ویروسی بزرگ، با RNA تک رشته ۳۲ کیلو بازی حاوی پوشش می‌باشد [۲]. پوشش این ویروس از لیپید و ۳ نوع پروتئین غشایی، پوششی و پروتئین اسپایک تشکیل شده است و ظاهر تاجی شکل این ویروس زیر میکروسکوپ الکترونی همین پروتئین‌های اسپایک می‌باشد [۳]. این ویروس از ویروس‌های حاد ناحیه فوقانی دستگاه تنفسی است. گیرنده‌ی این ویروس پروتئینی به نام ACE2 می‌باشد که به‌طور غالب در ناحیه‌ی فوقانی دستگاه تنفسی موجود است. این گیرنده همچنین از گیرنده‌های ویروس سارس می‌باشد. ویروس کرونا دارای ۸۵ درصد همولوگی در سکانس ژن و ۷۶ درصد تشابه سکانس آمینواسیدی با ویروس سارس است. ویروس سارس در سال ۲۰۰۳ اپیدمی شده بود [۴]. شباهت این دو ویروس، این ایده را مطرح می‌کند که کووید-۱۹ از الگوی مشابه سارس برای ورود به سلول استفاده می‌کند ولی احتمالاً اتصال محکم‌تر و افینیتی بالاتر دارد. آسیب ناشی از ویروس در ارگان‌های مختلف بستگی به میزان بیان ACE2 در آن‌ها دارد. ACE2 متعلق به خانواده مبدل آنژیوتانسین از دی پپتیدیل کربوکسی دی پپتیدازها است که همولوگ آنزیم ACE1 می‌باشد [۵]. در گذشته از ACE2 به‌عنوان مارکری برای سنجش فشارخون و ناهنجاری‌های قلبی استفاده می‌شد ولی امروزه از این پروتئین به‌عنوان مارکری برای تعیین میزان آسیب‌پذیری بافت‌های مختلف و همچنین افراد مختلف در مقابل کووید-۱۹ استفاده می‌شود [۶].

این بیماری ا فشار مختلف جامعه را نگران کرد، خصوصاً زنان بارداری را که طبق معمول، باید برای پایش سلامت جنین خود به کلینیک زنان و زایمان مراجعه کنند چراکه این مراجعه مکرر می‌تواند باعث افزایش احتمال ابتلا والدین به این بیماری فراگیر شود. شرایط قرنطینه نیز باعث تنش‌های روانی می‌شود که علاوه بر زنان حامله و سلامت جنین، می‌تواند باعث آسیب رسیدن به باروری زنان و مردان شود. همچنین تولد نوزاد در بیمارستان سؤالات زیادی را در بردارد، چراکه اطلاعات کادر پزشکی از نحوه انتقال بیماری به جنین بسیار محدود بود. لذا برای پاسخ به این سؤالات بران شدید که به بررسی تأثیر ویروس کرونا از لقاح تا تولد بپردازیم.

۲- سیستم تولیدمثلی زن

وجود و فعالیت ACE2 در سیستم تولیدمثلی مردان بارزتر از سیستم تولیدمثلی زنان است با این وجود در تخمدان زنان بیان وابسته به گنادوتروپین ACE2 مشاهده شده است [۷]. مطالعه‌ی بیوانفورماتیکی با استفاده از پایگاه ژنی GEO^۲ و همچنین آنالیز توالی RNA تک‌سلول رحم نشان داد که ACE2 در رحم و جفت بیان بالایی دارد [۸، ۹]. همچنین وجود مارکر های ACE2 در اندومتر و سلول‌های اپیتلیال رحم در گزارشات دیگر تأیید شده است. جالب‌توجه آن‌که بیان ACE2 در طی چرخه‌ی قاعدگی زنانه تغییر می‌کند و بیان آن در فاز ترشحی بیشتر از فاز تکثیری می‌باشد. دلیل این تغییر می‌تواند به علت هموستازی آنژیوتانسین-II و تنظیمات اندومتریال می‌باشد. احتمالاً این تغییر بیان، منجر به تغییر آسیب‌پذیری سیستم تولیدمثلی زنان در طول ماه می‌شود [۱۰]. مطالعات قبلی بیان ACE2 را در سلول‌های گرانولوزای موشی و گاوی تأیید کرده

1- Angiotensin Converting Enzyme2 (ACE2)

2- Gene Expression Omnibus (GEO)

گزارش‌های تک‌گیر از اطراف دنیا احتمال این را که ویروس بتواند به دستگاه تولیدمثلی راه پیدا کند را می‌دهد. ورود ویروس به دستگاه تولیدمثلی مردان و زنان علاوه بر آسیب به خود افراد می‌تواند سلامت نسل بعدی‌شان را تهدید کند. لذا به زوجین پیشنهاد می‌شود که در این شرایط از اقدام به بارداری پرهیز کنند. چراکه به دلیل وجود شرایط پاندمیک بیماری کرونا احتمال ابتلای زوجین در طول بارداری از زمان لقاح تا زمان تولد فرزند وجود دارد. گیرنده‌های ویروس کرونا در رویان و جنین نیز فرصت حمله را به ویروس می‌دهند و سلامت وی را تهدید می‌کنند. حتی اگر خود بیماری باعث ایجاد ناهنجاری برای دستگاه تولیدمثلی نشود عوارض ناشی از آن مثل تب و نفس‌تنگی می‌تواند باعث ایجاد مشکل برای مادر و جنین بشود.

همچنین به افرادی که دوره درمان ناباروری خود را شروع کرده‌اند پیشنهاد می‌شود با سرماداری گامت‌های خود منتظر عادی شدن شرایط بمانند. افراد حامله می‌بایستی که بیش از سایر افراد نکات بهداشتی تأکید شده توسط سازمان جهانی بهداشت را رعایت کنند تا کمتر در معرض ابتلا به ویروس قرار گیرند.

از نکات ضعف تحقیق ما این است که مقالات و داده‌های مرتبط با کرونا به‌طور چشمگیری در حال افزایش است لذا این احتمال وجود دارد که داده‌های جدید پس از اتمام نگارش این مقاله در پایگاه داده‌ها قرار گرفته باشد و ما نتوانسته باشیم آن‌ها را وارد مقاله کنیم.

دانسته‌ها در مورد ویروس کرونا هرچند کم نیست ولی در مقابل سؤالات و ندانسته‌هایمان همانند نوک کوه یخی می‌باشد. لذا نیاز ویژه‌ای به گزارش مورد از طرف پزشکان و جمع‌آوری اطلاعات و تحقیق از طرف پژوهشگران وجود دارد تا بتوانیم چهره‌ی واقعی‌تری از ویروس کرونا را ببینیم و به مردم ارائه دهیم.

منابع

1. Chai, X., et al., Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection. 2020. p. 2020.02.03.931766.
2. Ortega JT, S.M., Pujol FH, Rangel HR. Role of changes in SARS-CoV-2 spike protein in the interaction with the human ACE2 receptor: An in silico analysis. EXCLI J 2020;19:410-7.
3. Li F. Structure, F., and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. Annu Rev Virol 2016;3:237-61.
4. Rong Li , T.Y., Fang Fang , Qin Li , Jiao Chen ,, et al., Potential risks of SARS-Cov2 infection on reproductive health, 2020.
5. Fan, C., Li, K., Ding, Y., Lu, L.W., Wang, J. . medRxiv, ACE2 expression in kidney and testis may cause kidney and testis damage after 2019-nCoV infection. medRxiv, 2020.
6. Ciaglia, E., C. Vecchione, and A.A. Puca, COVID-19 Infection and Circulating ACE2 Levels: Protective Role in Women and Children. Frontiers in Pediatrics, 2020. 8.
7. Pan PP, Z.Q., Le F, Zheng YM, Jin F. Angiotensin-converting enzymes play a dominant role in fertility. Int J Mol Sci 2013;14:286-1017
8. la Peña Sol, D., et al., Changes in trophoblasts gene expression in response to perchlorate exposition. Toxicology in vitro : an international journal published in association with BIBRA, 2018. 50: p. 328-335.
9. Zhang, J., et al., Bioinformatic analysis reveals that the reproductive system is potentially at risk from 2019-nCoV. 2020.
10. Vaz-Silva, J., et al., The Vasoactive Peptide Angiotensin-(1-7), Its Receptor Mas and the Angiotensin-converting Enzyme Type 2 are Expressed in the Human Endometrium. Reproductive Sciences, 2009. 16(3): p. 247-256.
11. Tonello dos Santos, J., et al., Molecular characterization and regulation of the angiotensin-converting enzyme type 2/angiotensin-(1-7)/MAS receptor axis during the ovulation process in cattle. Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system: JRAAS, 2012. 13(1): p. 91-98.
12. Wong SF, C.K., Leung TN, Shek CC, et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome, American Journal of obstetrics gynecology 2004. 191:292-7.
13. Segars, J., et al., Prior and Novel Coronaviruses, COVID-19, and Human Reproduction: What Is Known? Fertility and Sterility, 2020.

۲۰۱۹ و اوایل ۲۰۲۰ با پاندمی کووید-۱۹ مواجه شدند. امکان سقط درمانی یا خاتمه به بارداری برای این زنان وجود ندارد، ولی با استفاده از روش‌های جایگزین می‌توان مشکلات احتمالی را به حداقل رساند. لذا به این زنان باردار طی این دوران توصیه می‌شود که حفظ نکات بهداشتی را بیشتر از سایر افراد رعایت کنند؛ و همچنین به متخصصان زنان توصیه می‌شود در صورت نیاز به عمل جراحی جنین از روش‌های کم خطر مثل نمونه برداری از پرزهای کوریونی^۳ (CVS) استفاده کنند.

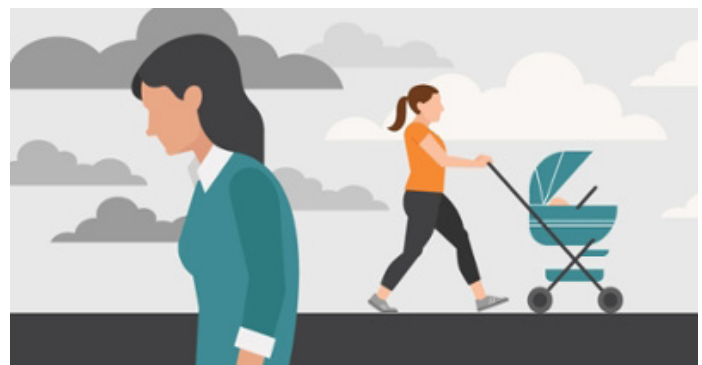
۴-زایمان

همان‌طور که قبلاً گفته شد تاکنون هیچ RNA ویروسی در مایع آمنیوتیک و نمونه‌ی واژینال یافت نشده است. ولی در نمونه‌ی رکتال مادر ویروس یافت شد. لذا عبور نوزاد از کانال زایمان به‌خودی‌خود می‌تواند باعث ابتلا به کرونا شود. عوارض کرونا در دوران بارداری می‌تواند منجر به زایمان پرخطر شود. تقریباً تمام موارد ابتلای شدید مادر مجبور به زایمان زودرس و سزارین بودند که تجویز سزارین به علت کاهش ریسک ابتلای نوزاد گزارش شد. عمل سزارین مضرات خود را دارد و می‌تواند باعث کاهش ایمنی جنین به علت عدم عبور از کانال زایمان و در نتیجه عدم ایمنی در برابر سایر عفونت‌ها شود [۱۳].

لذا به متخصصان زنان و زایمان توصیه می‌شود، زایمان سزارین را به بیماران خود پیشنهاد دهند. نکته‌ی دیگر آن‌که به علت وجود ویروس در مدفوع در زایمان طبیعی احتمال تماس مستقیم یا غیرمستقیم نوزاد با مدفوع مادر وجود دارد. لذا زایمان طبیعی برای مادران مبتلا یا مادرانی که در طول دوران بارداری خود با ویروس مواجه شدند، می‌تواند گزینه‌ی مناسبی نباشد.

۵-درمان ناباروری

سرماداری گامت برای افراد مبتلا به سرطان که قصد شروع شیمی‌درمانی دارند و در افرادی که نزدیک به سن یائسگی خود هستند و می‌خواهند بعد از شرایط پاندمی باردار شوند، از موارد اورژانس جنین‌شناسی می‌باشد. همچنین به مادران حامله توصیه می‌شود که بند ناف نوزادان خود را در بانک‌های بند ناف ذخیره نمایند. چراکه در صورت ابتلای خود یا فرزندشان به کرونا خواص بند ناف می‌تواند اثرات درمانی داشته باشد و یا حتی آسیب‌های احتمالی ناشی از کرونا روی بافت‌های مختلف از جمله ریه و کبد را پس از بهبودی از کرونا جبران کند. همچنین خوب است که مراکز ذخیره و سرماداری برای نمونه‌ها از زمان شیوع کرونا در کشور خود از بانک‌های جداگانه‌ای استفاده کنند تا نمونه‌ای سال‌های گذشته آلوده نشوند.



۶-نتیجه‌گیری

وجود ویروس کرونا در دستگاه تولیدمثلی مرد و زن تاکنون تأیید نشده است ولی وجود گیرنده‌های این ویروس در این اندام‌ها و همچنین

کاربرد مجدد دارو در درمان کووید-۱۹

محمد توحیدلو

کارشناسی ارشد بیوفیزیک، دانشگاه تربیت مدرس



شیوع بیماری ویروسی کووید-۱۹ استراتژی درمان احتمالی با استفاده از داروهای موجود در بازار را می‌طلبد. کاربرد مجدد دارو^۱ یعنی استفاده از داروی تأیید شده برای موارد متعدد، گزینه‌ای مقرون به صرفه از نظر زمان و هزینه، که روش‌های درمانی جدید را در اختیار بیماران قرار می‌دهد. از تجزیه و تحلیل سیستماتیک تعامل دارو-هدف (DTI)^۲ و دارو-دارو (DDI)^۳ می‌توان برای کاربرد مجدد دارو استفاده کرد. بر اساس بررسی‌های انجام شده در مورد DTI های جمع‌آوری شده توسط پایگاه داده دارویی به طور متوسط هر دارو ۳ هدف دارویی دارد و هر هدف دارویی ۴٫۷ دارو دارد. پلی فارماکولوژی یک پدیده شایع است و شناسایی DTI های بالقوه برای داروهای مورد تأیید و کاندیداهای دارویی بسیار مهم است و به عنوان پایه داروهای مورد استفاده در کاربرد مجدد و انتخاب اهداف دارویی بدون DTI عمل می‌کند. پلی فارماکولوژی راهکار جدیدی برای طراحی منطقی نسل جدید داروهای مؤثر با سمیت کمتر ایجاد می‌کند. طراحی دارو با کمک رایانه (CADD)^۴ نقش اساسی در کشف و توسعه داروهای جدید دارد. برای ایجاد تعادل بین کارایی و دقت محاسباتی، یک استراتژی سلسله مراتبی با استفاده از انواع مختلف توابع امتیازدهی در هر دو مرحله شناسایی و بهینه‌سازی داروی هدف استفاده می‌شود. توابع امتیازدهی داکینگ (مانند توابع برنامه داکینگ Glide) برای نمایش کتابخانه بزرگ کارآمد است اما دقیق نیست. از طرف دیگر، توابع امتیازدهی بر اساس میدان نیروی مکانیکی مولکولی (MMFF)^۵ دقیق هستند اما کارآمد نیستند. با افزایش روزافزون قدرت رایانه‌ها، روش‌های محاسبه انرژی آزاد مبتنی بر

MMFF، مانند روش MM-PBSA^۶ و MM-GBSA^۷ و روش‌های

There are **66 programs** working on **3 different approaches**:

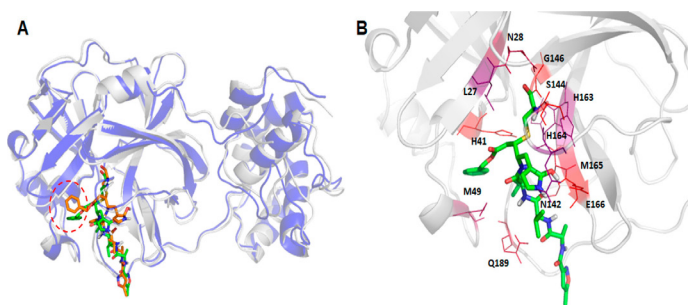
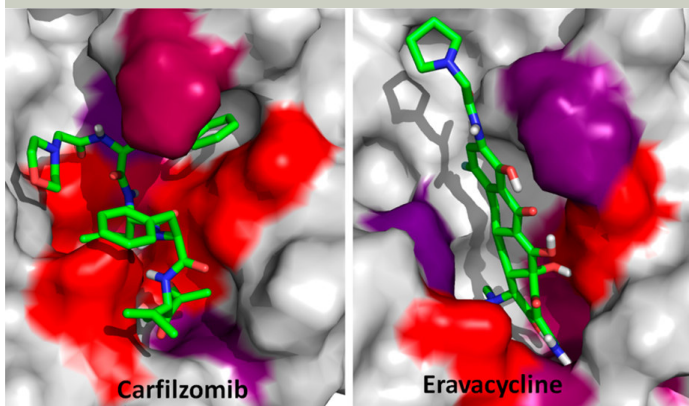


- 1- Drug repurposing
- 2- drug-drug target interaction (DTI)
- 3- drug-drug interaction (DDI)
- 4- Computer-aided drug design (CADD)
- 5- molecular mechanical force field (MMFF)
- 6- MM-PBSA (molecular mechanics Poisson-Boltzmann surface area)
- 7- MM-GBSA (molecular mechanics generalized Born surface area)

منابع

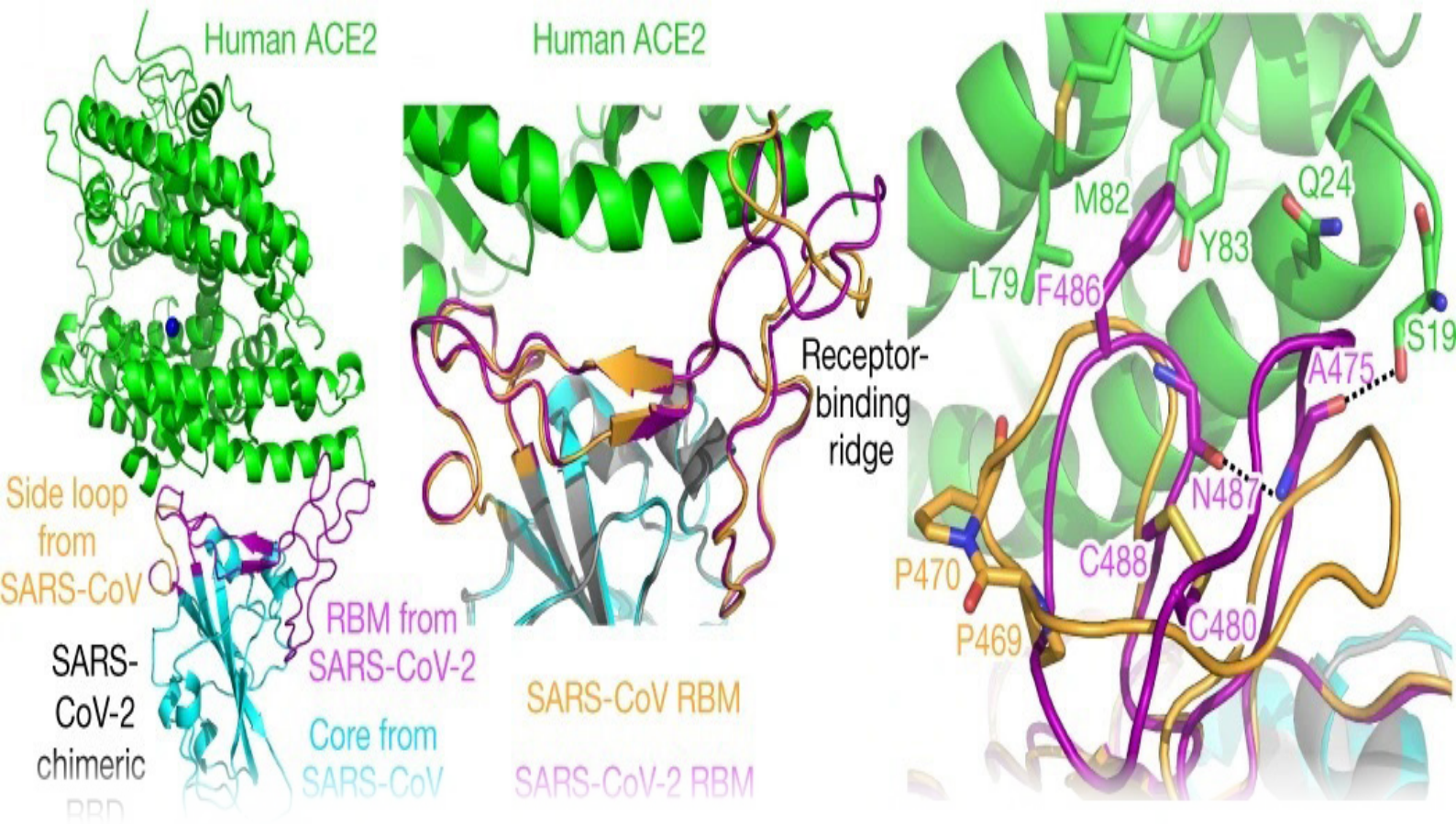
1. Liu, X., et al., The crystal structure of COVID-19 main protease in complex with an inhibitor N3. Protein DataBank, 2020.
2. Wang, E., et al., End-point binding free energy calculation with MM/PBSA and MM/GBSA: strategies and applications in drug design. Chemical reviews, 2019. 119(16): p. 9478-9508.
3. Wang, J., T. Hou, and X. Xu, Recent advances in free energy calculations with a combination of molecular mechanics and continuum models. Current Computer-Aided Drug Design, 2006. 2(3): p. 287-306.
4. Wang, J. and T. Hou, Develop and test a solvent accessible surface area-based model in conformational entropy calculations. Journal of chemical information and modeling, 2012. 52(5): p. 1199-1212.
5. Friesner, R.A., et al., Glide: a new approach for rapid, accurate docking and scoring. 1. Method and assessment of docking accuracy. Journal of medicinal chemistry, 2004. 47(7): p. 1739-1749.
6. Wang, J., et al., Use of MM-PBSA in reproducing the binding free energies to HIV-1 RT of TIBO derivatives and predicting the binding mode to HIV-1 RT of efavirenz by docking and MM-PBSA. Journal of the American Chemical Society, 2001. 123(22): p. 5221-5230.
7. Zhang, L., et al., Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved a-ketoamide inhibitors. Science, 2020. 368(6489): p. 409-412.

ادغام ترمودینامیکی (TI)^۸ و آشفتنی انرژی آزاد (FEP)^۹، به‌طور گسترده در پروژه‌های کشف دارو مبتنی بر ساختار استفاده می‌شود. برای ایجاد تعادل بین کارایی و دقت و بهبود میزان موفقیت در کاربرد مجدد دارو غربالگری مجازی سلسله مراتبی (HVS)^{۱۰} الزامی است. ویروس ایجادکننده کووید ۱۹ (SARS-CoV-2) است. ساختار کریستالی پروتئاز اصلی SARS-CoV-2 پایه ساختاری برای شناسایی داروهایی است که ممکن است با این هدف پروتئینی تداخل داشته باشند. روش‌های مدل‌سازی چند مقیاسی برای شناسایی داروهایی که ممکن است پروتئاز اصلی SARS-CoV-2 را هدف قرار دهند مورد استفاده قرار می‌گیرد. برای بهبود کارایی و دقت HVS در شناسایی بازدارنده‌ها برای پروتئاز اصلی SARS-CoV-2، از فیلترهایی مانند داکینگ انعطاف‌پذیر و MM-PBSA مساحت سطح قابل‌دسترس حلال (WSAS)^{۱۱} استفاده می‌شود. در مقایسه با روش‌های تجربی، روش‌های مبتنی بر CADD در ارائه راه‌حل‌های درمانی ممکن برای شیوع بیماری‌های اپیدمی مانند کووید-۱۹ کارآمدتر هستند. پروفایل تعامل لیگاند و زیر واحد و همچنین تجزیه انرژی آزاد اتصال به اجزای مختلف، بینشی در طراحی مهارکننده‌های قوی و انتخابی پروتئاز اصلی SARS-CoV-2 فراهم می‌کند. MM-GBSA و محاسبه انرژی آزاد اتصال برای شناسایی زیر واحدهای هات اسپات به شناسایی اتصال پروتئین-لیگاند کمک قابل‌توجهی می‌کند و هات اسپات‌های شناسایی‌شده می‌توانند ما را قادر به طراحی منطقی بازدارنده‌های قوی و انتخاب اهداف دارویی کنند. زیر واحدهای هات اسپات برای پروتئین ویروس کووید-۱۹ در بیشتر لیگاندها His41, Met49, Asn142, His164, Met165, Glu166, و Gln189 است (شکل ۱). از جمله داروی شناخته‌شده امیدوارکننده به‌عنوان مهارکننده‌های بالقوه پروتئاز اصلی SARS-CoV-2 می‌توان به کارفیلزومیب (ضد سرطان مهارکننده پروتئازوم)، ارواسایکلین (آنتی‌بیوتیک دسته تتراسایکلین هالوزنه‌شده)، والروپیسین (ضد سرطان متانه)، لوپیناویر (ضد ویروس ایدز) و الباسویر (ضد ویروس هپاتیت C) اشاره داشت که با تکنیک کاربرد مجدد دارو پیشنهاد می‌شود. وینسنت مونستر، رئیس واحد بوم‌شناسی ویروس انستیتوهای ملی بهداشت ایالات متحده در فوریه سال ۲۰۲۰ در ژورنال Nature Biotechnology به استفاده از کاربرد مجدد دارو اشاره داشت و به دلیل شباهت ویروس‌های SARS، MERS، و SARS-CoV-2، آزمایش داروهایی که قسمت‌های نسبتاً عمومی این ویروس‌های کرونا را هدف قرار می‌دهند را یک مرحله منطقی دانست.



شکل ۱- ساختار MD پروتئاز اصلی SARS-CoV-2 در دو نمای متفاوت و در حالت اتصال به لیگاند N3.

- 8- thermodynamic integration (TI)
- 9- free energy perturbation (FEP)
- 10- hierarchical virtual screening (HVS)
- 11- weighted solvent-accessible surface area (WSAS)



ان-استیل سیستئین استراتژی احتمالی برای مبارزه با کووید-۱۹

حامد شهریارپور^۱، زهرا طاهرشمسی^۱

^۱ دانشجوی کارشناسی ارشد بیوفیزیک، دانشگاه تربیت مدرس

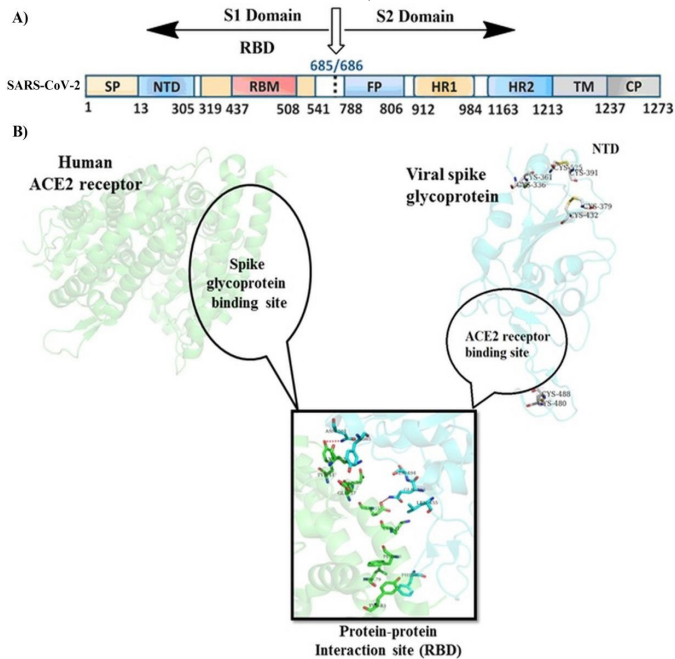


چکیده

عفونت ناشی از سندروم تنفسی حاد کرونا ویروس-۲ (SARS-CoV-2) منجر به یک بیماری همه‌گیر در سراسر جهان با تعداد زیادی قربانی شده است. علائم ناشی از SARS-CoV-2 تاحدی شبیه به علائم SARS-CoV-1 است که در اوایل قرن ۱۹ ظاهر شد، اما به نظر می‌رسد عفونت ناشی از SARS-CoV-2 بسیار شدیدتر است. این ویروس از طریق پروتئین اسپایک خود به سلول‌های اپیتلیال انسانی می‌چسبد. اخیراً ساختار کریستالی کمپلکس اسپایک SARS-CoV-2 با پروتئین مبدل آنژیوتانسین ۲ (ACE2) انسانی نشان داده که ویروس با قدرت بسیاری به سلول میزبان متصل می‌شود. در این مقاله فرض شده است که اختلال در ساختار فعال پروتئین اسپایک از طریق کاهش پیوند دی‌سولفید در دسترس حلال (سیستئین ۳۹۱-سیستئین ۵۲۵)، که باعث شکل‌گیری این ساختار می‌شود، می‌تواند یک استراتژی عملی برای منع اتصال پروتئین اسپایک به پروتئین ACE2 و در نتیجه جلوگیری از عفونت باشد. با استفاده از پلت‌فرم‌های *in silico* مانند شبیه‌سازی دینامیک مولکولی و داکینگ مولکولی نشان داده شده است که ان-استیل سیستئین (NAC) در مجاورت پیوند دی‌سولفید ذکر شده متصل می‌شود. حذف پیوند دی‌سولفید از طریق تعویض تیول/دی‌سولفید و به دنبال آن تشکیل پیوند کوالانسی با NAC جهت‌گیری فضایی خاص را در رزجوه‌های کلیدی پروتئین اسپایک مختل می‌کند. این امر منجر به کاهش سه برابری میل اتصال پروتئین اسپایک با گیرنده ACE2 می‌شود. این پژوهش راه‌هایی را برای کشف اثر NAC در شرایط *in vitro*، *ex vivo* و *in vivo* به علت مشاهده‌ی موفقیت‌آمیز اثر مشابه در مطالعات *in silico* باز می‌کند.

کلمات کلیدی: SARS-CoV-2، پروتئین اسپایک، پیوند دی‌سولفید، ان-استیل سیستئین، داکینگ مولکولی، شبیه‌سازی دینامیک مولکولی، انزیم مبدل آنژیوتانسین ۲

طی مطالعات داکینگ مولکولی^۷ در مجاورت در دسترس ترین پیوند دی سولفید یعنی سیستئین ۳۹۱-سیستئین ۵۲۵ در NTD پروتئین اسپایک انجام شده است (PDB ID: 6LZG). پس از آن شبیه سازی دینامیک مولکولی^۸ (MD) طی ۱۰۰ نانوثانیه برای آنالیز پایداری ساختار کمپلکس پروتئین اسپایک و NAC انجام گشته و پس از اتصال کووالانسی NAC با سیستئین ۵۲۵ یک مقایسه با آنالیز in silico برای پیش بینی جهت گیری فضایی خاص از رزیجوی تعامل یافته در RBD پروتئین اسپایک با ACE2 در NAC متصل به پروتئین اسپایک انجام شده است.



شکل ۱- (A) نشان دهنده موقعیت جایگاه RBD در دومین S1 در SARS-CoV-2 (B) مکانهای مهم اتصال میانکنش پروتئین - پروتئین ACE2 (رنگ سبز) و پروتئین اسپایک ویروسی (رنگ فیروزه ای) انتخاب شده است. NTD دوامین N-terminal را نشان میدهد که سه پیوند دی سولفید (-S-S-) در رزیجوی سیستئین قرار دارد. (Cys336-Cys361; Cys379-Cys432; Cys391-Cys525) پیوند دی سولفید دیگر -Cys480-Cys488) در نزدیکی محل اتصال گیرنده های ACE2 قرار می‌گیرد.

۲- روش کار

۲-۱- آنالیز دسترسی به حلال بر اساس رزیجوی سیستئین

برای آنالیز قابلیت دسترسی به حلال در رزیجوی سیستئین درگیر در پیوند دی سولفیدی، پروتئین اسپایک از ساختار کریستالی کمپلکس پروتئین اسپایک-ACE2 (گونه انسانی) استخراج شد (PDB ID: 6LZG).^[۶] پس از انتخاب پروتئین، VEGAZZ بر اساس آنالیز پاکت برای ۸ رزیجوی سیستئین که با استفاده از پارامترهای پیش فرض که در پروتئین اسپایک موجود است انجام شد.^[۷]

۲-۲- شناسایی پاکت و دینامیک مولکولی

برای شناسایی پاکت‌های احتمالی لیگاند پروتئین اسپایک آزاد، از وب سرور CASTp با کراهی در نظر گرفتن حلال پروب به قطر ۱٫۴ آنگستروم استفاده شد. آنالیز شناسایی پاکت بر اساس نتایج نظری و الگوریتمی اخیر هندسه محاسباتی است که شامل مثلث بندی دلونی، شکل آلفا و جریان گسسته است.^[۸] بعد از انتخاب جایگاه پاکت، مطالعه داکینگ در 4.2 AUTODOCK انجام شد.^[۹] مختصات پروتئین اسپایک از کمپلکس کریستال پروتئین اسپایک و گیرنده ACE2 (انسانی) (PDB code: 6LZG) برای بررسی حالت اتصال NAC استفاده شد.^[۱۰] برای مطالعه داکینگ پروتئین در Sybyl-X 1.3 با همان روش که برای مولکول انجام گرفته بود، بررسی شد. پروتئین اسپایک آماده شده و مولکول مربوط به

۱- مقدمه

بیماری کرونا ویروس ۲۰۱۹ (COVID-19) توسط ویروس بسیار بیماری‌زای RNA دار، SARS-CoV-2 ایجاد می‌شود.^[۱] مشابه SARS-CoV-1 و ویروس کرونای مرتبط با سندروم تنفسی خاورمیانه (MERS-CoV)،^۱ عفونت ناشی از SARS-CoV-2 طیف وسیعی از علائم مانند سرفه خشک، تب، سردرد، تنگی نفس و ذات الریه را نشان می‌دهد. با این حال، سرعت زیاد انتقال عفونت ناشی از SARS-CoV-2 با میزان مرگ و میر ۵-۳٪ منجر به همه گیری در سراسر جهان شده است.^[۲] مشخص شده که ویروس کرونای خفاش RatTG1۳ نزدیکترین خویشاوند SARS-CoV-2 است.^[۲] آنالیز فیلوژنتیک ژنوم ویروس کرونا نشان داد که SARS-CoV-2 متعلق به جنس بتا کرونا ویروس‌ها است. ژنوم SARS-CoV-2 یک RNA تک رشته‌ای است که از حدود ۳۰ کیلوباز نوکلئوتید تشکیل شده است.^[۳] ژنوم SARS-CoV-2 چهار پروتئین ساختاری اصلی، یعنی پروتئین اسپایک (S)،^۲ پروتئین غشایی (M)،^۲ پروتئین پوششی (E)،^۲ و پروتئین نوکلئوکپسید (N)^۲ را کدگذاری می‌کند.

عفونت ویروس کرونا با اتصال ذرات ویروسی به سلول‌های میزبان شروع می‌شود. ورود SARS-CoV-2 به سلول‌های انسانی با پروتئین‌های اسپایک غشا که تریمرهایی را شکل می‌دهند، که از سطح ویروس بیرون زده‌اند، شروع می‌شود.^[۳،۴] SARS-CoV-2 از receptor-binding domain (RBD) پروتئین اسپایک استفاده می‌کند تا به شکل قوی با ACE2 متصل شود و با ثابت تعادل تفکیک (Kd) حدود ۱۵ نانومولار وارد سلول انسانی می‌شود.^[۱،۴] ACE2 یک پروتئین غشایی نوع ۱ است که در اندام‌های مختلفی مانند ریه‌ها، قلب، کلیه‌ها و روده بیان می‌شود.^[۱] نقش اصلی فیزیولوژیکی آن در بلوغ آنژیوتانسین (Ang) است، هورمونی پپتیدی که کنترل انقباض عروقی و فشار خون را کنترل می‌کند. گزارش شده است که کاهش ACE2 با بیماری‌های قلبی عروقی مرتبط است.^[۱]

بنابراین، شناسایی گیرنده توسط پروتئین اسپایک برای ایجاد COVID-19 بسیار مهم است. ساختار کریستالی کمپلکس ACE2 و پروتئین اسپایک نشان داده است که سیزده پیوند هیدروژنی و دو پل نمکی بین RBD SARS-CoV-2 و ACE2 وجود دارد.^[۲] جهت‌گیری‌های فضایی خاصی از تعامل رزیجوهای پروتئین اسپایک ایجاد می‌شود جایی که ۴ پیوند دی‌سولفید درون مولکولی بین ۸ رزیجوی سیستئین وجود دارد. از میان این چهار پیوند دی‌سولفید در دُمین انتهایی NTD پروتئین یعنی (سیستئین ۳۳۶-سیستئین ۳۶۱، سیستئین ۳۷۹-سیستئین ۴۳۲، سیستئین ۳۹۱-سیستئین ۵۲۵) وجود دارد که ساختار صفحات بتا را تثبیت می‌کند. چهارمین پیوند دی‌سولفید یعنی (سیستئین ۴۸۰-سیستئین ۴۸۸) هم به حلقه‌ی انتهایی دیستال موتیف اتصالی گیرنده که متعلق به دُمین انتهایی کربوکسیل CTD پروتئین اسپایک است متصل می‌شود.^[۵]

در این مقاله این فرضیه مطرح شده است که کنفورماسیون فعال عملکردی پروتئین اسپایک می‌تواند از طریق حذف پیوند دی‌سولفید قابل دسترس حلال، مختل و غیر فعال شود. بنابراین بر اساس مکانیسم تعویض تیول/دی سولفید بین رزیجوهای سیستئین پروتئین اسپایک و NAC ممکن است پیوند دی سولفید در دسترس حلال یعنی سیستئین ۳۹۱-سیستئین ۵۲۵ را حذف کند که همین مسئله ممکن است باعث تغییر ساختاری در RBD پروتئین اسپایک شود. یک بررسی رزیجوی سیستئین را به همراه NAC

- 1- Middle East Respiratory Syndrome-CoronaVirus
- 2- spike protein
- 3- membrane protein
- 4- envelope protein
- 5- nucleocapsid protein
- 6- human angiotensin-converting enzyme 2

7- Molecular Docking

8- Molecular Dynamics (MD) simulation

ریزجوی سیستئین پس از مطالعه شبیه‌سازی MD اجرا شد. این آزمایش برای بررسی تفاوت در میل اتصال با گیرنده ACE2 به وسیله یک شبیه سازی داکینگ پروتئین-پروتئین انجام شد [۲۲].

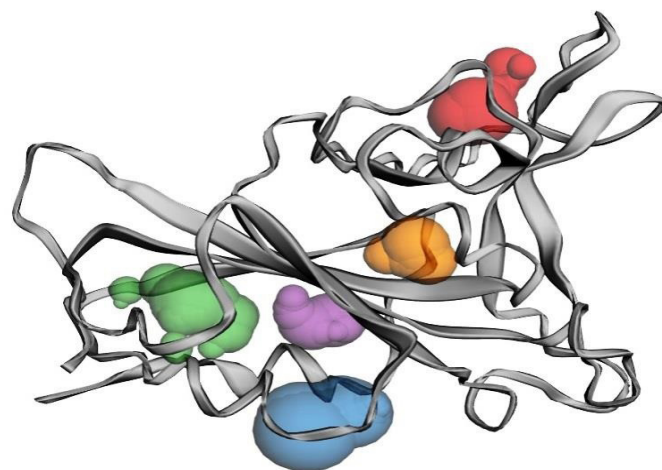
۳- نتیجه و بحث

تلاش برای ایجاد اختلال در اتصال پروتئین اسپایک SARS-CoV-2 با گیرنده ACE2 انسانی می‌تواند یک استراتژی عملی برای مهار عفونت ویروس کرونا باشد. در مطالعه حاضر، ما از طریق اختلال در ساختار عملکردی فعال پروتئین اسپایک با کاهش یک پل دی سولفید که کنفورماسیون ساختاری پروتئین اسپایک را فراهم می‌کند، به این مسئله پرداختیم. ما مشاهده کردیم که کاهش یک پل دی سولفید واقع در یک سایت دور از محل اتصال بین پروتئین اسپایک و گیرنده ACE2، و به دنبال آن ایجاد پیوند کووالانسی بین ان-استیل سیستئین با سیستئین ۵۲۵ منجر به یک اختلال قابل توجهی در ساختار پروتئین اسپایک می‌شود، ممکن است منجر به مهار اتصال آن با گیرنده ACE2 شود.

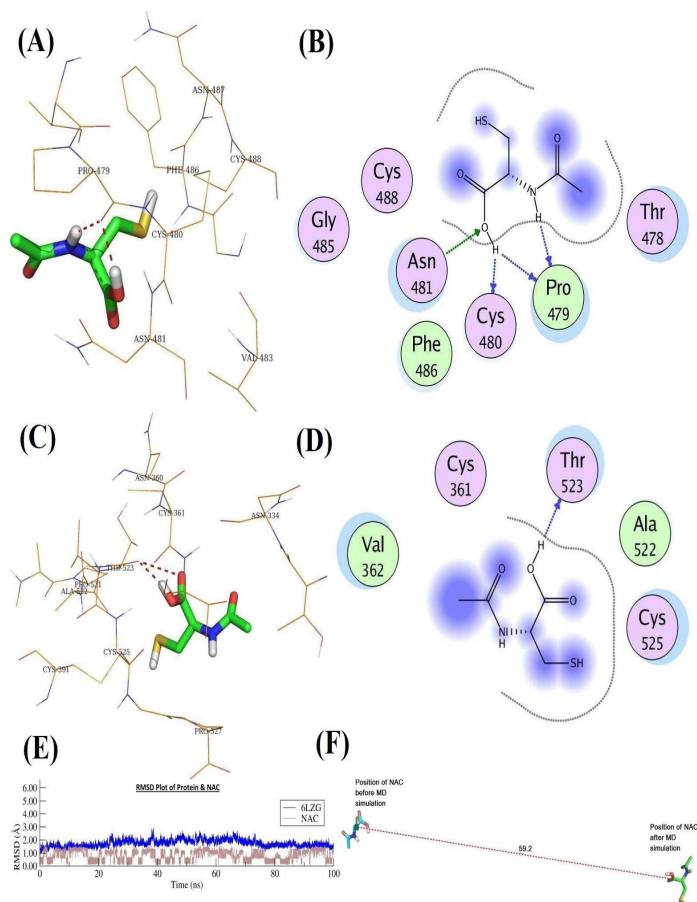
آن در AUTODOCK برای مطالعات داکینگ مورد استفاده قرار گرفتند. از الگوریتم ژنتیکی لامارک برای داکینگ مولکولی استفاده شد. داکینگ ۱۰۰ مرتبه انجام شد. اتصال‌ها از جمعیت ۱۵۰ نمونه از ۲,۵ میلیون ارزیابی انرژی جمع آوری شده‌اند. به همراه نرم افزار AUTODOCK از نرم افزارهای Pymol و MOE نیز برای تجسم بصری استفاده شدند [۱۱-۱۳].

۳-۲- شبیه‌سازی دینامیک مولکولی (MDS)

در NAMD۲,۷ شبیه‌سازی MD برای بررسی پایداری و پویایی تعاملات مولکولی بین پروتئین اسپایک و NAC استفاده شد [۱۴]. برای انجام این کار از ریزجوی پروتونه شده هیستیدین در pH فیزیولوژیک (7.4 pH) با استفاده از وب‌سرور ++H استفاده شد [۱۵]. برای پارامتر سازی پروتئین از force Field در حالت CHARMM22 (به همراه اصلاح CMAP) استفاده شد. شبیه‌سازی MD به صورت مرزی دوره‌ای با استفاده از پروتئین محلول (جعبه آب) انجام شد [۱۶]. سیستم آماده شده لیگاند-پروتئین با استفاده از بسته NAMD چند هسته‌ای و پشتیبانی شده از CUDA به مدت ۱۰۰ نانوثانیه اجرا شد. تکنیک NPT (فشار ۱ اتمسفر؛ دما ۳۱۰K) با ۱۲ آنگستروم به عنوان برش برای تعاملات اتم غیرپیوندی، الگوریتم Particle Mesh Ewald برای نیروهای الکترواستاتیک دوربرد و مرحله ۲) در MD استفاده شد. مسیرهای شبیه‌سازی در فواصل ۱۰۰۰ مرحله (۲ پیکوثانیه) ثبت شد. سیستم برای ۷۰ پیکوثانیه به حداقل انرژی می‌رسد و پس از آن برای ۱۰۰ نانوثانیه اجرا می‌شود. تجسم و ارزیابی مسیرها در VMD 1.9.3 انجام شد. با استفاده از اسکریپت‌های استاندارد tcl و Rg مسیرهای پروتئینی مربوطه مورد آنالیز قرار گرفت [۱۷-۲۰].



شکل ۲- پیش‌بینی pocket اتصال پروتئین اسپایک. رنگ متفاوت موقعیت های اتصال به همراه حجم pocket و سطح آن را برای قابلیت دسترسی مناسب نشان می‌دهد.



شکل ۳- شکل‌های مختلف مکانهای اتصال NAC قبل و بعد از شبیه‌سازی (A) و (B) نشان دهنده وضعیت متصل به NAC قبل از شبیه‌سازی MD است. (A) نمای سه بعدی NAC متصل به همراه ریزجوه‌های اتصال آنها در نزدیکی حوزه اتصال گیرنده ACE2 را نشان می‌دهد. خط نقطه‌ای قرمز (---) اثر متقابل پیوند H قوی NAC با Cys 480 را نشان می‌دهد. (B) نمای دو بعدی NAC متصل به همراه ریزجوه‌های اطراف آن را نشان می‌دهد. رنگ سبز جایگاه اتصال برهم کنش واندرالس را نشان می‌دهد در حالی که رنگ بنفش به برهم کنش قطبی اشاره دارد. حد فاصل مجاورت روی هر یک از اتم‌های مولکول NAC در معرض لیگاند قرار گرفته را نشان می‌دهد. به طور مشابه شکل‌های (C) و (D) پس از شبیه‌سازی MD، محل اتصال NAC را نشان می‌دهند. شکل (E) آنالیز طرح پروتئین (آبی) و لیگاند (قهوه ای) است. شکل (F) به فاصله موقعیتی (59.2Å) بین سانترئیدهای مولکولهای NAC قبل (فیروزه ای) و بعد از (سبز) شبیه‌سازی MD اشاره کرده‌است.

پروتئین اسپایک از طریق دُمین C-terminal CTD خود با گیرنده ACE2 ارتباط برقرار می‌کند. ریزجوه‌های اصلی برهم‌کنش به شرح زیر هستند: لوسین ۴۵۵، تیروزین ۴۷۳، تیروزین ۴۸۹، گلوتامین ۴۹۳، آسپارژین ۵۰۱، تیروزین ۵۰۵ (شکل ۱). ساختار کریستالی پروتئین اسپایک (PDB ID: 6LZG) نشان می‌دهد که از ۹ ریزجوی سیستئین موجود در ساختار آن، هشت ریزجوی سیستئین به طور کووالانسی توسط چهار پل دی سولفیدی

۴-۲- داکینگ پروتئین-پروتئین

مطالعه داکینگ پروتئین-پروتئین از طریق سرور HDock انجام شد. این تمرین برای ساختار کریستالی بدون لیگاند پروتئین اسپایک با کمپلکس گیرنده ACE2 و همچنین کمپلکس پروتئین اسپایک داک شده با NAC با گیرنده ACE2 شبیه‌سازی شده برای درک تفاوت در میل اتصال آن‌ها به گیرنده ACE2 انجام شد [۲۱]. این مطالعه بر اساس الگوریتم ترکیبی مدل سازی مبتنی بر template-based modeling و ab initio free docking انجام گرفت. از سرور Prodigy برای تعیین مقادیر ΔG و Kd از تماس‌های متقابل پروتئین و پروتئین پیش‌بینی شده استفاده شد. از نرم افزار Pymol برای تجسم تعاملات بین دو پروتئین استفاده شد. علاوه بر این، مولکول NAC با کاهش بیشترین حلال پیوند دی سولفید (سیستئین ۳۹۱-سیستئین ۵۲۵) به صورت دستی با گروه تیول آزاد ریزجوی سیستئین ۵۲۵ ترکیب شد و یک پیوند دی سولفیدی جدید بین سیستئین ۵۲۵ و NAC ایجاد کرد. این عملیات بر اساس آنالیز ماتریس فاصله در بین NAC و

گذشته برای افزایش سطح GSH در سلولها تجویز می شود، زیرا یکی از آمینو اسیدهای سازنده GSH، سیستین، را از طریق نفوذ در غشای سلول و به دنبال آن استیله شدن آن با آنزیم داستیلاز، را فراهم می کند [۲۴]. تمرکز اصلی مطالعه حاضر کشف مکانیسم عملکرد NAC از طریق اتصال در پروتئین اسپایک و به دنبال آن کاهش پیوند دی سولفید در مجاورت آن بود که در نهایت ممکن است منجر به آنفولد شدن پروتئین اسپایک شود. برای انجام این آزمایش از کمپلکس پروتئین اسپایک-ACE2، پروتئین اسپایک استخراج و چهار پیوند دی سولفید فوق الذکر در آن شناسایی شد.

قبل از مطالعه داکینگ SASA، NAC و آنالیز شناسایی پاکت برای یافتن مناسبترین محل اتصال مولکول NAC در پروتئین اسپایک انجام شد. مشاهده شد که SASAی بالای در نزدیکی دو پیوند دی سولفید رزیجوهای سیستین وجود دارد: یکی در نزدیکی سایت RBD (سیستین ۴۸۰، ۱۷،۲۹ آنگستروم) و دیگری در NTD (سیستین ۳۹۱، ۵۷ آنگستروم) (جدول ۱). علاوه بر این، مطالعه شناسایی سایت پاکت، پنج محل اتصال احتمالی با حجم متنوع پاکت و همچنین سطح پاکت را نشان داد (جدول ۲، شکل ۲).

جدول ۲- شناسایی و تحلیل جایگاه اتصال pocket

Pocket_ID	Pocket color	Solvent accessible Pocket volume area (Å²)	Solvent accessible Pocket surface area (Å²)	Pocket residues
Pocket_۱	قرمز	۳۲،۵۲۱	۷۴،۰۹۱	Arg۴۵۴، Phe۴۵۶، Arg۴۵۷، Lys۴۵۸، Asp۴۶۷، Ser۴۶۹، Glu۴۷۱، Ile۴۷۲، Tyr۴۷۳، Gln۴۷۴، Pro۴۹۱.
Pocket_۲	آبی	۳۰،۰۱۵	۴۰،۷۷۴	Phe۳۴۲، Asn۳۴۳، Ser۳۷۱، Ser۳۷۳، Phe۳۷۴، Trp۴۳۶.
Pocket_۳	سبز	۲۷،۱۴۱	۸۹،۱۸۶	Tyr۳۶۵، Ser۳۶۶، Leu۳۶۸، Tyr۳۶۹، Phe۳۷۷، Cys۳۷۹، Val۳۸۲، Ser۳۸۳، Pro۳۸۴، Lys۳۸۶، Leu۳۸۷، Asn۳۸۸، Leu۳۹۰، Phe۳۹۲، Cys۳۹۲، Leu۵۱۳، Phe۵۱۵، Val۵۲۴، Cys۵۲۵.
Pocket_۴	بنفش	۱۳،۲۴۷	۳۵،۳۵۱	Glu۳۴۰، Val۳۴۱، Ala۳۴۴، Arg۳۴۶، Phe۳۴۷، Ala۳۴۸، Asn۳۵۴، Lys۳۵۶، Ala۳۹۷، Ser۳۹۹.
Pocket_۵	نارنجی	۹،۷۷۷	۲۸،۰۹۴	Thr۳۷۶، Lys۳۷۸، Tyr۳۸۰، Val۴۰۷، Arg۴۰۸، Ile۴۱۰، Ala۴۱۱، Val۴۳۳.

آنالیز مقایسه حجم پاکت به وضوح نشان داد که منطقه قابل دسترسی با حلال پاکت نزدیک به سایت RBD کمتر از سایت NTD بود. با این حال، در طول مطالعه داکینگ، پاکت دوم برای اتصال NAC در نظر گرفته شد، زیرا به سایت RBD نزدیکتر بود. فاصله مرکز RBD و سایت دوم حدود ۱۵ آنگستروم بود، در حالی که سایت برتر نسبتاً دورتر از سایت RBD با فاصله حدود ۴۰ آنگستروم بود. برای اجرای مطالعه داکینگ، سیستین و سایر رزیجوهای نزدیک پاکت تولید شد. مطالعه داکینگ نشان داد که NAC موقعیتی را در پاکت اتصال با میل اتصال قابل توجهی اشغال می کند ($\Delta G = -7.32 \text{ Kcal.mol}^{-1}$). جایگاه اتصال نشان دهنده یک پیوند هیدروژنی قوی بین NAC و دو رزیجوی پرولین ۴۷۹ و آسپارژین ۴۸۱ در پاکت اتصال است (جدول ۳، شکل ۳). با این حال، به دلیل عدم وجود هر گروه آروماتیک در بخش NAC، هیچ تعامل $\pi-\pi$ با هر رزیجوی اسید آمینه آروماتیک موجود در محل اتصال وجود ندارد. فقط تعاملات قطبی و آبگریز بین NAC و رزیجوهای مجاور از جمله فنیل آلانین ۴۸۶،

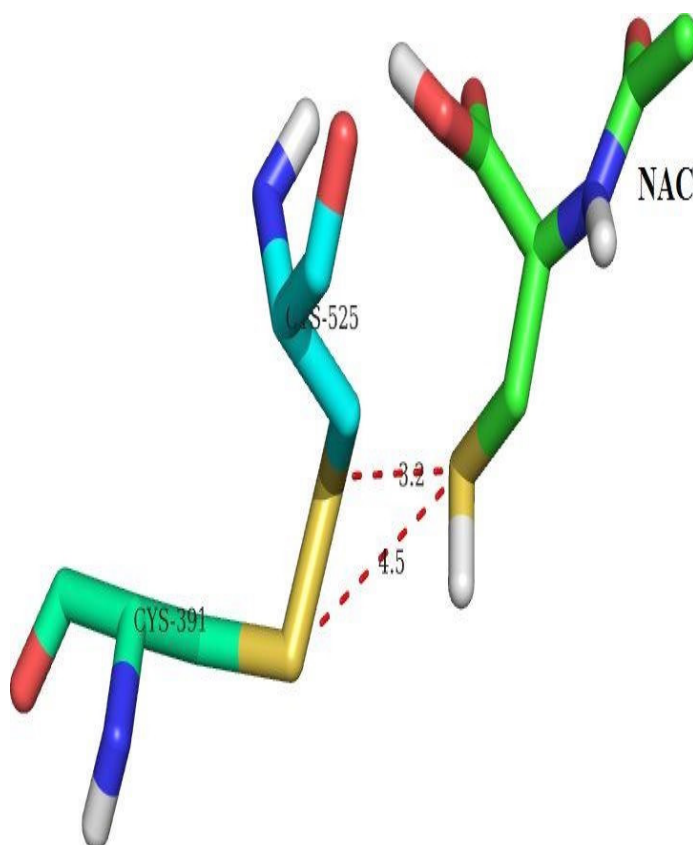
(سیستین ۳۳۶-سیستین ۳۶۱، سیستین ۳۷۹-سیستین ۴۳۲، سیستین ۳۹۱-سیستین ۵۲۵ و سیستین ۴۸۰-سیستین ۴۸۸) به هم متصل می شوند. پیوند دی سولفید بین سیستین ۴۸۰ و سیستین ۴۸۸ در CTD پروتئینهای اسپایک قرار دارد و سه پیوند دی سولفید دیگر بین رزیجوها متعلق به NTD پروتئین است. ساختار کریستالی کمپلکس پروتئینی اسپایک-ACE2 نشان می دهد که پیوند دی سولفید سیستین ۴۸۰-سیستین ۴۸۸ پروتئین اسپایک در نزدیکی رزیجوهای متقابل گیرنده ACE2 در کمپلکس قرار دارد، در حالی که سایر پیوندهای دی سولفید در فاصله ای دور از محل اتصال در کمپلکس هستند. جدول ۱ سطح قابل دسترسی به حلال (SASA) از رزیجوهای مختلف سیستین در ساختار بلوری را نشان می دهد. آنالیز SASA نشان داد که در میان چهار پیوند دی سولفید موجود در پروتئین اسپایک، پیوند بین سیستین ۳۹۱ و سیستین ۵۲۵ در دسترس ترین برای مولکولهای حلال در محلول است.

جدول ۱- تجزیه و تحلیل های در دسترس حلال بودن برای رزیجوی سیستین در پروتئین

اسپایک با استفاده از ساختار کریستالی

$\Delta S G (\text{Kcal.mol}^{-1})$	ASA(Å²)a,b	Residue-position
-۰،۱۳	۱۲،۳۰	Cys۳۳۶
۰،۰۵	۱۱،۱۰	Cys۳۶۱
-۰،۲۸	۲۵،۵۳	Cys۳۷۹
۱،۵۵	۵۷،۱۲	Cys۳۹۱
۰،۲۷	۶،۶۱	Cys۴۳۲
۰،۰۵	۱۷،۲۹	Cys۴۸۰
۰،۲۷	۷،۹۱	Cys۴۸۸
۱،۲۷	۴۴،۷۴	Cys۵۲۵

یکی از راهکارهای کاهش پیوند دی سولفید در یک مولکول پروتئین از طریق مکانیسم تعویض تیول/دی سولفید است که از طریق گروه تیول آزاد (SH-) از یک عامل احیاء کننده مانند گلووتاتیون احیاء شده (GSH)، یک آنتی اکسیدان طبیعی در بدن)، ان-استیل سیستین (یک آنتی اکسیدان و عامل موکولیتیک (هیدرولیز کننده گلیکوآمینوگلیکانها)) و انجام می شود. GSH یک تری پتید است و از لحاظ اندازه در مقایسه با NAC بزرگتر است [۵،۲۳]. در حقیقت، NAC به عنوان دارویی در چند دهه

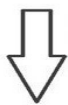
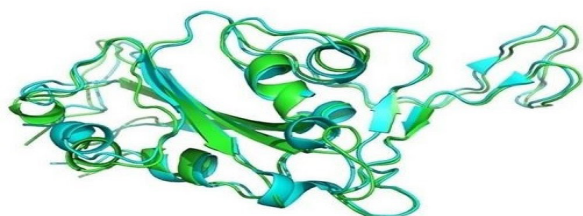


جدول ۲- تجزیه و تحلیل جایگاه اتصال pocket در NAC

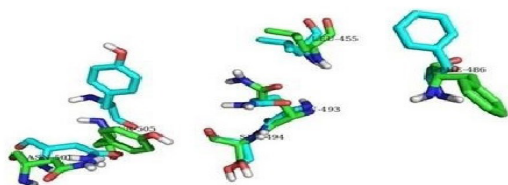
NAC binding pocket study after docking			NAC binding pocket study after MD simulation		
Pocket residues	H-bond interaction site	Hydrophobic interaction sites	Pocket residues	H-bond interaction site	Hydrophobic interaction sites
Cys48A, Gly48B, Thr48A, Phe48A, Pro48A, Cys48B, Asn48A, Val48A	Pro47A, Cys48B, Asn48A	Phe48A, Pro47A	Asn33A, Val33A, Cys33A, Cys39A, Thr52A, Ala52A, Pro52A, Cys50A	Thr52A	Val33A, Ala52A

۴- نتیجه گیری

در مطالعه حاضر، آنالیزهای داکینگ NAC و به دنبال آن شبیه سازی MD نشان داد که اتصال NAC با پروتئین اسپایک از نظر ترمودینامیکی در پاکتی قرار می‌گیرد که در نزدیکی دسترسی به پیوندهای دی سولفید بین رزیجوهای سیستئین ۳۹۱ و سیستئین ۵۲۵ پروتئین اسپایک قرار دارد. با حذف این پیوند دی سولفید از طریق مکانیزم تعویض دی سولفید تیول با گروه سولفیدریل آزاد NAC و به دنبال آن ایجاد پیوند کووالانسی NAC با سیستئین ۵۲۵ منجر به ایجاد اختلال در کنفورماسیون فعال عملکردی پروتئین اسپایک می‌شود که در آن جهت گیری فضایی رزیجوهای اصلی شرکت کننده در اتصال پروتئین اسپایک با گیرنده ACE2 به طور قابل توجهی پیچانده شدند. این منجر به کاهش سه برابری میل اتصال پروتئین اسپایک با گیرنده ACE2 می‌شود که ممکن است به منظور مهار عفونت ناشی از SARS-CoV-2 تفسیر شود. بنابراین، عملکرد فوق الذکر NAC ممکن است به صورت متوالی در شرایط *in vivo*، *ex vivo* و *in vitro* مورد بررسی قرار گیرد و با مشاهده موفقیت آمیز نتایج NAC، *in silico* ممکن است به عنوان دارو در مهار عفونت ناشی از SARS-CoV-2 استفاده شود.

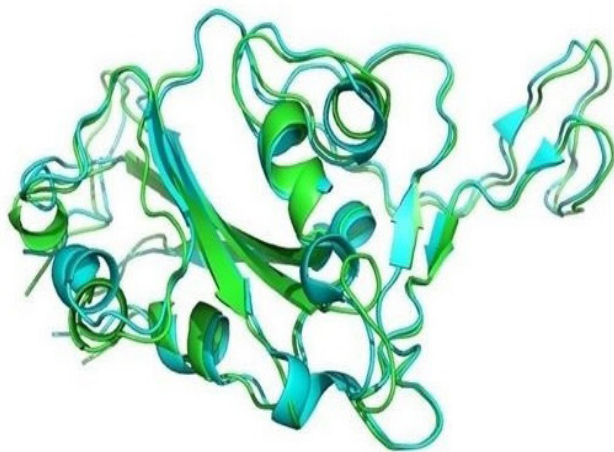


Positional changes in RBD

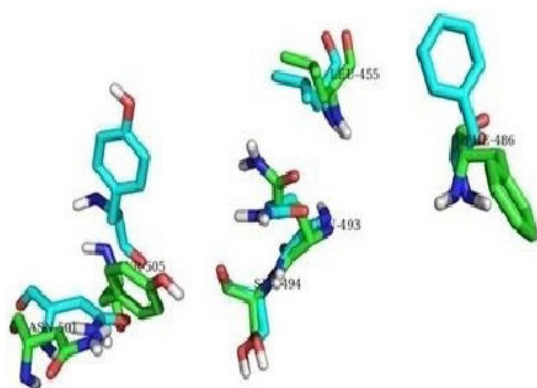


شکل ۴- تیول: (A) تعامل بین اشکال کریستالی رسپتور ACE2 و پروتئین اسپایک آزاد NAC را نشان می‌دهد در حالی که شکل (B) میانکشن پروتئین-پروتئین گیرنده ACE2 و پروتئین اسپایک در تعامل با NAC به صورت *in silico* نشان داده شده است.

آسپارژین ۴۸۱، سیستئین ۴۸۰ و پرولین ۴۷۹ مشاهده شد (جدول ۳). فاصله بین مرکز NAC و سیستئین ۴۸۰، ۶ آنگستروم بود در حالی که فاصله از رزیجوی سیستئین ۴۸۸، ۴،۲ آنگستروم بود. پس از آن، برای بررسی پایداری کمپلکس پروتئین اسپایک-NAC، مطالعه شبیه سازی MD برای ۱۰۰ نانوثانیه انجام شد. مطالعه شبیه سازی MD نشان داد که مسیرهای پروتئین و NAC به دلیل تغییر مکان NAC از جایگاه اتصال NTD پروتئین اسپایک، زیاد به یکدیگر نزدیک نیستند. RGها تأیید کردند که این سیستم-ها در طول دینامیک از یک چرخش هماهنگ پیروی می‌کنند. پس از شبیه سازی MD، مختصات مهمترین اسیدهای آمینه متقابل ACE2 تغییر کردند. جالب اینجاست که NAC پس از ۳ نانوثانیه اجرای شبیه سازی MD از سایت متصل شده، جدا شده و از طریق سیستم حلال عبور می‌کند. سرانجام، به جایگاه NTD پروتئین اسپایک متصل شد. فاصله بین موقعیت‌های اولیه و نهایی NAC ۵۹،۲ آنگستروم بود. محل جدید NAC نزدیک به پیوند دی سولفید بین رزیجوی سیستئین ۳۹۱ و سیستئین ۵۲۵ بود (جدول ۳، شکل ۳). میل اتصال NAC با پروتئین اسپایک توسط دو پیوند هیدروژنی با رزیجوی ترئونین ۵۲۳ پاکت بهبود یافت. علاوه بر این، اثر تعامل آبگریز با دیگر رزیجوهای پاکت، مانند والین ۳۶۲ و آلانین ۵۲۲ را نشان داد. از آخرین مسیر مطالعه شبیه سازی MD، فاصله مرکز NAC با سیستئین ۳۹۱ و سیستئین ۵۲۵ به ترتیب ۴،۴ آنگستروم و ۳،۲ آنگستروم مشاهده شد. بنابراین، احتمال تبادل تیول/دی سولفید بین گروه تیول آزاد NAC و پیوند دی سولفید سیستئین ۳۹۱-سیستئین ۵۲۵ را بهبود بخشید. مقادیر ثابت تعادل تفکیک پیش بینی شده، Kd تعامل پروتئین-پروتئین به وضوح نشان داد که با اتصال NAC با سیستئین ۵۲۵، میل اتصال پروتئین اسپایک با ACE2 در اثر کاهش انرژی آزاد به مقدار ۵ کیلو کالری، سه برابر کاهش می‌یابد. تغییر در تعداد تعاملات قطبی-قطبی و همچنین قطبی-غیر قطبی در رابط بین دو پروتئین به وضوح بیانگر بینش‌های مولکولی وابستگی های اتصال افتراقی مرتبط با ترکیب NAC است. مطالعه شبیه سازی MD هیچ محدودیتی برای شکست پیوند دی سولفید و تشکیل یک پیوند دی سولفید جدید با یک لیگاند ندارد. بنابراین، حذف پیوند سیستئین ۳۹۱-سیستئین ۵۲۵ و ترکیب بعدی بین NAC با سیستئین ۵۲۵، نزدیکترین رزیجو، با حفظ مختصات پروتئین به صورت دستی انجام شد (شکل ۴). با حذف پیوند دی سولفید، پروتئین اسپایک تا حد قابل توجهی آنفولد شد. با این حال هیچ نوع مشابهی از رویداد آنفولد برای سه پیوند دیگر دی سولفید پروتئین اسپایک مشاهده نشد (اطلاعات پشتیبانی شده). بنابراین، به وضوح نشان داد که پیوند دی سولفید سیستئین ۳۹۱-سیستئین ۵۲۵ به طور قابل توجهی در یکپارچگی ساختاری پروتئین اسپایک نقش دارد. به منظور جلوگیری از اتصال پروتئین اسپایک با گیرنده ACE2، اطلاعات فوق ورودی‌های مهمی در تجزیه پیوند دی سولفید بین رزیجوهای سیستئین ۳۹۱ و سیستئین ۵۲۵ با عمل NAC فراهم می‌کند. پس از ترکیب NAC با سیستئین ۵۲۵، به حداقل رساندن پروتئین انجام شد. تغییر ساختاری پروتئین اسپایک نشان داد که باز شدن پروتئین اسپایک منجر به افزایش فاصله بین انتهای C و انتهای N پروتئین اسپایک از ۹،۹ آنگستروم، طبق ساختار بلوری کمپلکس، به ۱۳،۰،۲ آنگستروم می‌شود (شکل ۴). این منجر به اختلال قابل توجهی در جهت گیری خاص رزیجوهای متقابل در RBD پروتئین اسپایک با گیرنده‌های ACE2 می‌شود که در نهایت در کاهش میل اتصال پروتئین اسپایک با گیرنده ACE2 آشکار می‌شود.



**Positional
changes in
RBD**



1. Renhong, Y.; Yuanyuan, Z.; Li, Y.; Lu, X.; Yingying G.; Qiang, Z. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, 2020, 367: 1444–1448.
2. Jun, L.; Jiwan, G.; Jinfang, Y.; Sisi, S.; Huan, Z.; Shilong, Fan.; Qi, Z.; Xuanling, S.; Qisheng, W.; Linqi, Z.; Xinquan, W. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*, 2020, 581, 215–220.
3. Junwen, L.; Yue, L.; Xiaolu, J.; Leiliang, Z. Spike protein recognition of mammalian ACE2 predicts the host range and an optimized ACE2 for SARS-CoV-2 infection. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020, 21, 526(1), 165–169.
4. Alexandra C, W.; Young-Jun Park, M.; Alejandra, T.; Abigail, W.; Andrew, T.; McGuire, D. V. Structure, Function, and Antigenicity of the SARSCoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*, 2020, 180, 1–12.
5. Aldinia, G.; Altomare, A.; Baron, G.; Vistoli, G.; Carini, M.; Borsani, L.; Sergio, F. NAcetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why? *Free Radical Research*. 2018, 52, 751–762.
6. Wang, Q.; Zhang, Y.; Wu, L.; Niu, S.; Song, C.; Zhang, Z.; Lu, G.; Qiao, C.; Hu, Y.; Yuen, K.Y.; Wang, Q.; Zhou, H.; Yan, J.; Qi, J. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell*, 2020, 181, 894-904.e9.
7. Pedretti A.; Villa L.; Vistoli G. VEGA - An open platform to develop chemo-bio-informatics applications, using plug-in architecture and script programming. *J Comput Aided Mol Des.*, 2004, 18, 167-173.
8. Binkowski, T. A.; Naghibzadeh, S.; Liang, J. CASTp: Computed Atlas of Surface Topography of Proteins. *Nucleic Acids Res*. 2003, 31, 3352–3355.
9. Morris, G.M.; Huey R, Lindstrom, W.; Sanner, M.F.; Belew, R.K.; Goodsell, D.S.; Olson, A.J. AutoDock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility. *J Comput Chem*. 2009, 30, 2785–2789.
10. Sybyl-X 1.3, St. Louis, 2010. <http://www.tripos.com>.
11. Debnath, U.; Kumar, P.; Agarwal, A.; Kesharwani, A.; Gupta, S.K.; Katti, S.B. N-hydroxysubstituted 2-aryl acetamide analogs: A novel class of HIV-1 integrase inhibitors. *Chem Biol Drug Des*. 2017, 90, 527–534.
12. Seeliger, D.; de Groot, B.L. Ligand docking and binding site analysis with PyMOL and Autodock/Vina. *J Comput Aided Mol Des*. 2010, 24, 417–422.
13. MOE; The Molecular Operating Environment from Chemical Computing Group Inc., Montreal, Quebec, Canada; <http://www.chemcomp.com>.
14. Phillips, J. C.; Braun, R.; Wang, W.; Gumbart, J.; Tajkhorshid, E.; Villa, E.; Chipot, C.; Skeel, R. D.; Kale, L.; Schulten, K. Scalable Molecular Dynamics with AMD. *J. Comput. Chem*. 2005, 26, 1781– 1802.
15. Gordon, J. C.; Myers, J. B.; Folta, T.; Shoja, V.; Heath, L. S.; & Onufriev, A. H++: A server for estimating pKas and adding missing hydrogens to macromolecules. *Nucleic Acids Res*. 2005, 33(Web Server), W368–371.
16. Brooks, B. R.; Bruccoleri, R. E.; Olafson, B. D.; States, D. J.; Swaminathan, S.; & Karplus, M. CHARMM: A program for macromolecular energy, minimization, and dynamics calculations. *J. Comput. Chem.*, 1983, 4(2), 187–217. <https://www.paramchem.org/>
17. Dewaker, V.; Srivastava, P.N.; Verma, S.; Prabhakar, Y.S. Molecular dynamics study of HDAC8-largazole analogues co-crystals for designing potential anticancer compounds. *J Biomol Struct Dyn*. 2019, 38, 1197-1213.
18. Li, Y.; Cong, Y.; Feng, G.; Zhong, S.; Zhang, J. Z. H.; Sun, H.; Duan, L. The impact of interior dielectric constant and entropic change on HIV-1 complex binding free energy prediction. *Structural Dynamics (Melville, N.Y.)*, 2018, 5(6), 064101.
19. Humphrey, W.; Dalke, A.; Schulten, K. VMD: Visual molecular dynamics. *J Mol Graph Model*. 1996, 14(1), 33–38.
20. Yan, Y.; Zhang, D.; Zhou, P.; Li, B.; Huang S.Y. HDOCK: a web server for protein-protein and protein -DNA/RNA docking based on a hybrid strategy. *Nucleic Acids Res*. 2017, 45, W365- 373.
21. Xue, L. C.; Rodrigues, J. P.; Kastritis, P. L.; Bonvin, A. M.; Vangone, A. PRODIGY: a web server for predicting the binding affinity of protein-protein complexes. *Bioinformatics*, 2016, 32(23), 3676-3678.
22. Srivastava, D; Sarma, GRK; Kukkuta, D'Souza, D; Muralidharan, M; Srinivasan, K; Mandal, AK; Characterization of residue-specific glutathionylation of CSF proteins in multiple sclerosis - A MS-based approach; *Analytical Biochemistry*, 2019, 564-565, 108-115
23. Bürger, M; Choryl, J; Structural and chemical biology of deacetylases for carbohydrates, proteins, small molecules and histones. *Commun Biol*. 2018, 217, 1-11.



گفت‌وگویی اختصاصی با دکتر حسین‌خانی

ریاست دانشکده علوم و فناوری‌های بین‌رشته‌ای دانشگاه تربیت مدرس

مصاحبه کننده

مژده اماندادی

دانشجوی دکتری بیوشیمی، دانشگاه تربیت مدرس



کلونینگ و بیان ژن‌های موردنظر انجام شد. بعد از آن بنده به کاربردهای آنزیم لوسیفراز علاقه‌مند شدم. یکی از کاربردهای این آنزیم استفاده از آن در *in vivo imaging* است. به همین دلیل سعی کردیم لوسیفرازهایی که نور قرمز دارند را گسترش بدهیم. برای دستیابی به لوسیفرازهای با نور قرمز تمرکز خود را به سمت مهندسی آنزیم لوسیفراز بردیم. دلیل استفاده از نور قرمز در *in vivo imaging* این است که فرایند تصویربرداری درون‌سلولی یا درون بافتی در بدن موجودات زنده نیازمند استفاده از نشر نور قرمز می‌باشد و دلیل این امر هم این است که طول‌موج‌های کوتاه‌تر از نور قرمز به دلیل حضور هموگلوبین نمی‌توانند از بافت‌های بدن عبور کنند و در نتیجه به‌وسیله هموگلوبین و یا رنگیزه‌هایی مثل ملانین خاموش می‌شوند؛ بنابراین ما به سراغ گسترش لوسیفرازهایی که نشر نور قرمز داشتند رفتیم. در این راستا چند خاطره خیلی خوب هم داشتیم. وقتی که برای اولین بار آنزیم لوسیفراز را در باکتری کلون کردیم و باکتری‌ها را به‌منظور بررسی تولید نور به تاریک‌خانه بردیم مشاهده نور در باکتری‌ها یکی از زیباترین خاطرات علمی بود که در این دانشگاه برای ما رقم خورد. در پروژه دیگری برای اولین بار با ایجاد یک جهش جایگزینی در اسیدآمین لیزین دریکی از لوپ‌های سطحی آنزیم لوسیفراز موفق شدیم به‌طور کامل نور سبز را به نور قرمز تبدیل کنیم و وقتی که باکتری‌ها را در تاریک‌خانه مشاهده کردیم و دیدیم که همه باکتری قرمز شده‌اند این اتفاق برای من بسیار خاطره‌انگیز بود. این خاطره از این نظر برای من شیرین بود که می‌توانستم تغییرات Structure به Function را عملاً با چشم ببینم. خوشبختانه در آن زمان که هنوز فعالیت‌های علمی گسترش پیدا نکرده بود مقاله مربوط به این کار هم در مجله Journal of biological chemistry (JBC) که یکی از مجلات معتبر در بیوشیمی است

۱. لطفاً مختصری در مورد بیوگرافی و فعالیت‌های خودتان ارائه بفرمایید.

در مورد بیوگرافی خودم اگر بخواهم توضیحی بدهم؛ من متولد کرمان هستم. پس از اتمام دوره دبیرستان در سال ۱۳۶۹ در رشته علوم سلولی-مولکولی وارد دانشگاه شیراز شدم. سال ۱۳۷۳ وارد دوره کارشناسی ارشد و سال ۱۳۷۵ هم وارد دوره دکتری شدم. در سال ۱۳۸۱ دکترای بیوشیمی از دانشگاه تهران را اخذ نمودم و از همان سال در دانشگاه تربیت مدرس مشغول به خدمت شدم. در حال حاضر به‌عنوان استاد بیوشیمی در دانشکده علوم زیستی دانشگاه تربیت مدرس مشغول خدمت هستم و همچنین چند سالی است که مسئولیت دانشکده علوم و فناوری‌های بین‌رشته‌ای دانشگاه تربیت مدرس را بر عهده دارم.

۲. فعالیت‌های تحقیقاتی جنابعالی هم‌اکنون در چه بخشی از گستره عظیم علوم زیستی متمرکز یافته و در این زمینه بهترین و شیرین‌ترین دستاورد و خاطره شما چه بوده است؟

با توجه به علاقه و سبقه‌ای که بنده نسبت به آنزیم لوسیفراز داشتم، در سال ۱۳۸۱ که کار خود را با دانشجویهای ارشد در دانشگاه تربیت مدرس شروع کردیم، تمرکز ما بر روی جداسازی ژن گزارشگر لوسیفراز از حشرات شب‌تاب در شمال ایران بود. در آن زمان هنوز کارهای بیولوژی مولکولی به‌صورت جدی در دانشگاه راه نیفتاده بود اما با تلاش و همکاری دانشجویان، ما موفق به جداسازی آنزیم لوسیفراز از دو گونه حشره شب‌تاب در شمال ایران شدیم. در واقع ابتدا mRNA مربوط به آنزیم لوسیفراز این حشرات استخراج شد و پس از سنتز cDNA، در نهایت

دانشکده علوم زیستی دانشگاه تربیت مدرس یکی از دانشکده‌های موفق در سطح کشور است که در حوزه‌های مختلفی از جمله تولید پروتئین‌های نوترکیب، شناسایی بیماری‌های ژنتیکی، حوزه سنسورها و بیوسنسورها و همچنین شناسایی ساختار پروتئین‌ها و ماکرو مولکول‌ها کارهای خوبی انجام داده است و واقعاً یکی از دانشکده‌های سرآمد در ایران است که با توجه به مقالات، کتاب‌ها، ثبت اختراعات و محصولات تولیدشده از گروه‌های مختلف این دانشکده می‌توان به این امر پی برد. البته هنوز هم جای کار دارد و هنوز هم می‌تواند از نظر کیفی غنای بیشتری پیدا کند.

۴. وضعیت فعلی علوم زیستی کشور و پیشرفت‌های صورت گرفته در این زمینه طی سال‌های اخیر را چطور ارزیابی می‌کنید؟

من همیشه در کلاس‌های درس هم می‌گویم که ما در حال حاضر در دوره طلایی علوم زیستی هستیم؛ یعنی اگر به تاریخچه علوم زیستی نگاهی بیندازیم تا قبل از سال ۱۹۷۰ میلادی مطالعات حوزه زیست‌شناسی عمدتاً به موضوعات سیستماتیک و فیلوژنی جانوران و گیاهان و در نهایت مطالعات فیزیولوژیک اندکی در رابطه با عملکرد اندام‌ها مربوط می‌شد؛ اما از سال ۱۹۷۵ که انقلاب مهندسی ژنتیک و کلونینگ اتفاق افتاد، این شرایط فراهم شد که دست‌ورزی‌های ژنتیکی به‌منظور بررسی عملکرد سلول‌ها و اندام‌ها و شناسایی مسیرهای سیگنالینگ انجام شود. از طرف دیگر تولید پروتئین‌ها و محصولات نوترکیب به‌منظور استفاده از آن‌ها، شناسایی عملکرد و ساختار ماکرو مولکول‌ها و در نهایت عرصه‌های جدیدی از جمله بیوتکنولوژی و نانو بیوتکنولوژی که برگرفته از گسترش علوم زیستی در دنیا است و همچنین مباحث کلی بیولوژی مولکولی و مهندسی ژنتیک که امروزه از متحول‌کننده ترین عرصه‌های دانش بشری است امیدهای بسیار زیادی را برای ایجاد آینده‌ای بهتر برای دنیا فراهم می‌آورد. در رابطه با اینکه موقعیت ما در دنیا در این زمینه در چه جایگاهی قرار دارد من دید خوبی دارم. حدود ۲۵ سال پیش زمانی که من در دانشگاه تهران دانشجو بودم و کارهای کلونینگ و بیولوژی مولکولی تازه در ایران شروع شده بود دسترسی به یک آنزیم محدودکننده و یا یک آنزیم پلیمرز وجود نداشت و گاهی مدت زیادی طول می‌کشید تا این مواد در دسترس ما قرار بگیرد؛ اما امروز خوشبختانه می‌بینیم که شرکت‌های دانش‌بنیانی که برآمده از رشد و شکوفایی علمی ما در این عرصه است بسیاری از نیازهای ما را تأمین می‌کنند. این امر باعث خوشحالی و امیدواری است که ما می‌توانیم تحول علوم زیستی و همچنین شکل‌گیری دانش‌های جدید مبتنی بر پایه علوم زیستی را در کشور ببینیم.

۵. با توجه به بروز پاندمی کووید-۱۹ تحقیقات علوم زیستی در کشور به چه سمتی رفته است و در آینده چه استراتژی‌هایی در این زمینه لحاظ خواهد شد؟

انشاءالله که به‌زودی این مشکل از جامعه بشری رفع شود و رخت بر بندد. در حوزه تحقیقات علوم زیستی در کشور ما امروز می‌بینیم که در بحث شناسایی بیماری از تکنیک‌هایی مثل RT-PCR و کیت‌های مبتنی بر آنتی‌بادی برای سنجش آنتی‌بادی‌های تولیدشده علیه ویروس استفاده می‌شود. علاوه بر این، در بخش پیشگیری که بخشی از آن تولید واکسن می‌باشد و همچنین درمان که شامل طراحی داروهای جدید مؤثر در از بین بردن میانکنش ویروس با سلول‌های هدف می‌باشد کارهای تحقیقاتی زیادی انجام شده است. هم در دنیا و هم در ایران محققین بسیاری در این زمینه مشغول به فعالیت هستند و این امر نشان می‌دهد که دانشمندان و محققین ما رسالتی را در برابر جامعه و رفع مشکلات بشر بر عهده دارند؛ بنابراین علاوه بر اینکه بخشی از تحقیقات ما به این سمت خواهد رفت، از طرف دیگر این امر توانایی و آمادگی علمی گروه‌های

به چاپ رسید. در ادامه‌ی این کار ما بیش از ۱۰۰ عدد موتاسیون را در ژن لوسیفراز طراحی و ایجاد کردیم که تمامی این ژن‌ها می‌توانند به‌عنوان ژن‌های گزارشگر با نور قرمز و همچنین Thermostable در *in vivo imaging* کاربرد داشته باشند. تقریباً از یک دهه قبل ما کم‌کم به سراغ استفاده از لوسیفرازهای طراحی‌شده در مطالعات درون‌سلولی و به‌خصوص مباحث مرتبط با Protein-Protein interaction ها و مسیرهای سیگنالینگ رفتیم. یکی از اهدافی که در این زمینه داشتیم و داریم استفاده از ژن‌های گزارشگر لوسیفراز برای شناسایی کمپلکس‌های بزرگی است که در فرایندهای مرگ سلولی دخیل هستند. مهم‌ترین کمپلکس‌هایی که در این زمینه وجود دارد کمپلکس‌های آپوپتوزوم، نکروزوم و اینفلاموزوم می‌باشند. در رابطه با این موضوع بیش از یک دهه است که فعالیت‌های خود را آغاز کرده‌ایم تا بتوانیم با استفاده از لوسیفراز و ژن‌های گزارشگر شبیه به آن Protein-protein interactionها را در مسیرهای سیگنالینگ داخل سلولی که مرتبط با فرایندهای مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده سلولی هست را رصد کنیم و در نهایت موفق به Imaging این فرایندها شویم. در حال حاضر تمرکز عمده ما بر روی کمپلکس‌های آپوپتوزوم، نکروزوم و اینفلاموزوم است که خوشبختانه این پروژه در حال انجام است و همچنان ادامه دارد. البته این فرایند منجر به یک کار مشترک بین‌المللی هم شده است و در این مسیر موفق شده‌ایم که دو طرح مصوب در اتحادیه اروپا در قالب برنامه Horizon ۲۰۲۰ به ثبت برسانیم. امید می‌رود با کارهای بیشتری که در این زمینه انجام می‌دهیم و به‌خصوص طراحی روش‌هایی که قابلیت سنجش ترکیبات مهارکننده و فعال‌کننده کمپلکس‌های دخیل در فرایندهای مرگ سلولی را دارند، زمینه‌ای را فراهم کنیم که در آینده موفق شویم داروهای جدیدی را که می‌توانند مهارکننده یا فعال‌کننده مرگ‌های سلولی باشند را شناسایی کنیم. اهمیت این قضیه به این دلیل است که پدیده مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی نقش مهمی در بسیاری از بیماری‌ها دارد. به‌عنوان مثال در رابطه با سرطان هدف این است که ما بتوانیم سلول‌های سرطانی را از بین ببریم؛ بنابراین باید این سلول‌ها را به سمت مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی هدایت کنیم و یا برعکس در رابطه با بیماری‌هایی از جمله بیماری‌های نورودژنراتیو یا بیماری‌های تحلیل برنده سیستم عصبی هدف این است که جلوی تخریب سلول‌های عصبی گرفته شود؛ بنابراین شناخت و هدف قرار دادن کمپلکس‌های بزرگ دخیل در مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلول ارزش کاربردی بسیاری در بحث شناسایی داروهای مرتبط با این فرایندها در آینده خواهد داشت.

۳. فعالیت دانشکده علوم زیستی دانشگاه تربیت مدرس در چه زمینه‌هایی است و خروجی و چشم‌انداز این فعالیت‌ها چه بوده است؟



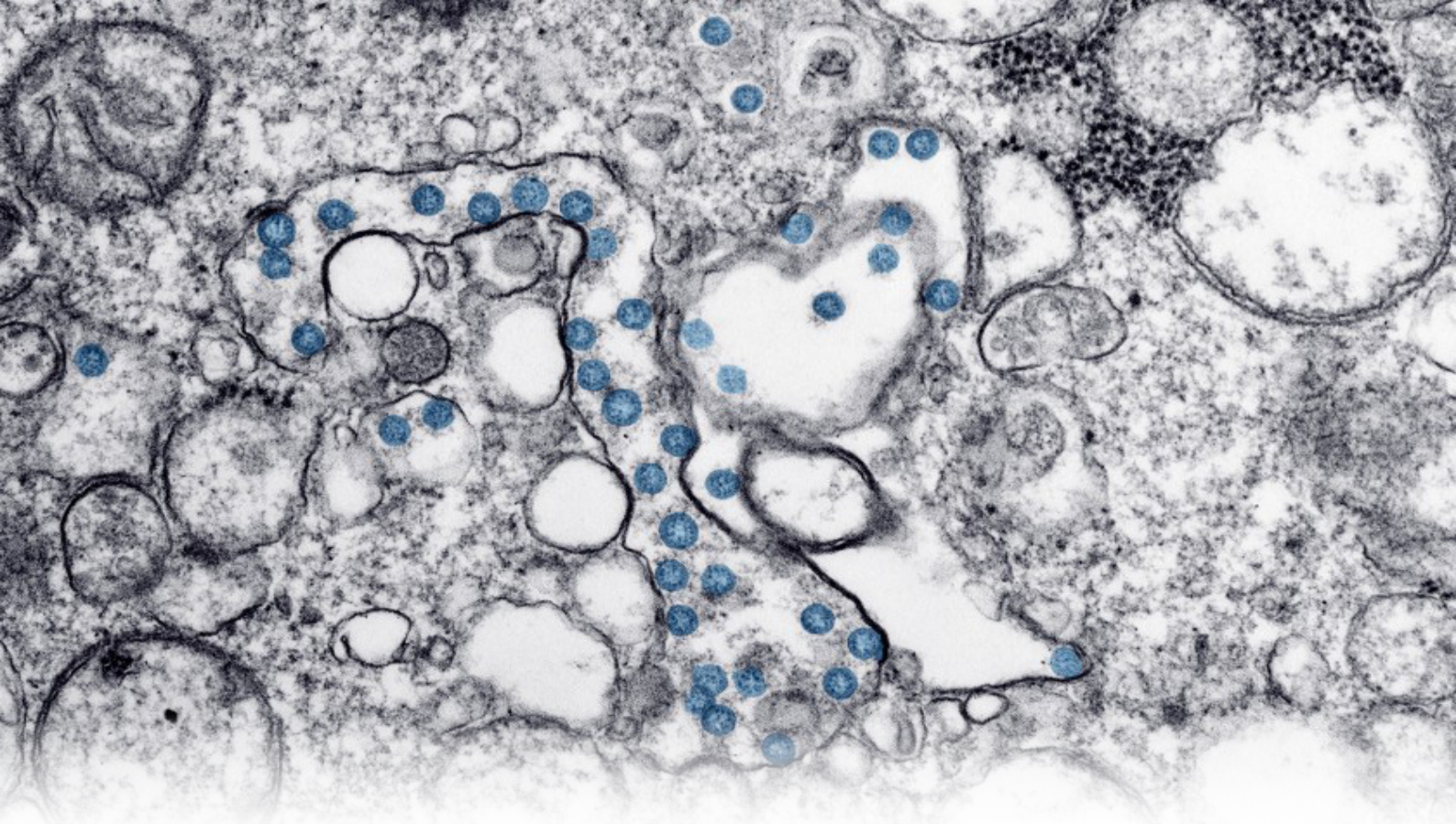
جدیدی را کسب کنند اما یادتان باشد که خانواده شما که کشور شما هست امروز به شما نیاز دارد. من برای همه دانشجویان و همکاران عزیز در دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم زیستی، آرزوی توفیق دارم و امیدوارم که در آینده شاهد شکوفایی این عزیزان در جهت پیشبرد چرخ‌های علمی کشور باشیم. موفق و پیروز باشید.

مختلف ما را در رویارویی با شرایطی مشابه افزایش می‌دهد و در واقع یک نوع رزمایش محسوب می‌شود. این شرایط به‌خودی‌خود می‌تواند تحول‌آفرین هم باشد. به‌عنوان مثال تجهیز شدن ما به کلاس‌های آنلاین و افزایش زیرساخت‌های آموزش الکترونیک، در بسیاری از کنفرانس‌ها باید هزینه‌های زیادی صرف شود تا یک سخنران از جای دیگری در دنیا به کشور ما بیاید. همین وبینارها و کنگره‌هایی که به‌صورت آنلاین برگزار می‌شود می‌تواند تهرینی برای آینده باشد تا با هزینه‌های خیلی کمتری بتوانیم مرزهای آموزش و همچنین پژوهش را از طریق راهنمایی‌ها و سخنرانی‌های اساتید بین‌المللی گسترش دهیم و زمینه ارتباطات بین‌المللی را خیلی بیشتر کنیم علی‌رغم اینکه رفت‌وآمدها را کاهش می‌دهیم. در واقع این مزایا جزء میراث کرونا برای دوره‌های بعد از کروناست. این امر یکی از دغدغه‌های زیست‌محیطی نیز هست. امروزه ما می‌دانیم که تقریباً یک‌سوم از حشرات موجود در دنیا از بین رفته‌اند و یک فرضیه علمی خیلی قوی می‌گوید که اگر روزی کل حشرات روی کره زمین از بین بروند بعد از چند سال کم‌کم گیاهان از بین می‌روند و در پی آن جانورانی که از آن‌ها تغذیه می‌کنند از بین می‌روند و نسل کل موجودات زنده منقرض خواهد شد. مهم‌ترین عامل از بین رفتن حشرات زندگی صنعتی، آلوده شدن محیط‌زیست و حرکت هواپیماها، ماشین‌ها و ... می‌باشد. شرایط ناشی از کرونا اگر کمک کند که حمل‌ونقل‌ها و فعالیت‌های صنعتی در دنیا کم شود می‌تواند به کاهش آلودگی محیط‌زیست و حفظ و بقاء موجودات زنده در آینده کمک کند.

۶. وجود برخی مشکلات، تصویری را در اذهان دانشجویان به وجود می‌آورد. پاسخ جناب‌عالی به دانشجویانی که با شما پیرامون خروج از کشور مشاوره می‌کنند چیست؟

در رابطه با اینکه بنده به‌عنوان یک عضو کوچک جامعه علمی چه توصیه‌ای به دانشجویان محترمی که قصد خروج از کشور دارند، دارم در ابتدا باید بگویم این صحبتی که بنده می‌خواهم داشته باشم از سر تعصب نیست و واقعیتی است که می‌خواهم خدمت دوستان عرض کنم. امروز جوامع علمی دنیا از جمله دانشگاه‌های آمریکا، اروپا، ژاپن و سایر کشورهای پیشرفته با کمبود شدید نیروی علمی جوان مواجه هستند و بنابراین این فرصت برای کشورهای درحال توسعه مثل کشور ما که نیروهای بسیار زبده، خلاق و علمی دارد فراهم است که افراد بتوانند به این کشورها بروند، در آنجا تحصیل کنند و مشغول به کار شوند؛ اما بنده این کار را به‌هیچ‌وجه به دانش‌پژوهان عزیز توصیه نمی‌کنم. البته این‌که تعدادی از دانشجویان به این کشورها بروند، تجربه‌های جدیدی پیدا کنند و به کشور برگردند خیلی خوب است و باعث گسترش همکاری‌های ما و گسترش مرزهای جدید علمی می‌شود؛ اما در رابطه با اینکه برخی می‌گویند از این کشور باید رفت و این کشور جای زندگی نیست باکمال تأسف من این امر را به کار بسیار غیر متعهدانه نسبت به کشور و رسالتی که ما در قبال این مملکت داریم می‌دانم. من همیشه برای دانشجویان عزیزی که قصد دارند از ایران بروند یک مثال می‌زنم، اینکه کشور ما خانواده‌ی ماست. اگر روزی یکی از اعضای خانواده ما بیمار شود و یا مشکلی داشته باشد و ما او را به حال خود رها کنیم و بگوییم که ارتباطی به ما ندارد، این کار یک امر غیراخلاقی به حساب می‌آید. امروز، وضعیت کشور ما هم همین‌طور است. کشور ما امروز با مشکلات زیادی که بخشی از آن خارجی و بخشی از آن داخلی است روبه‌روست. اگر قرار باشد من و شما و تمام کسانی که این کشور باید بر روی دوش آن‌ها ساخته شود و پیشرفت کند از ایران برویم، چرخ‌های پیشرفت و توسعه کشورمان بر روی زمین می‌ماند. به همین دلیل من به همه عزیزانی که علاقه دارند شرایط زندگی جدید در کشورهای دیگر و گروه‌های علمی دیگر را تجربه کنند توصیه می‌کنم که اگر فرصتی پیش آمد حتماً بروند و تجربه‌های

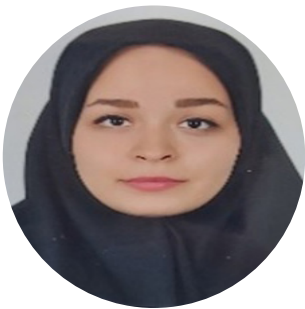




اثرات ابتلا به کووید-۱۹ در ناباروری مردان

زینب محمدی

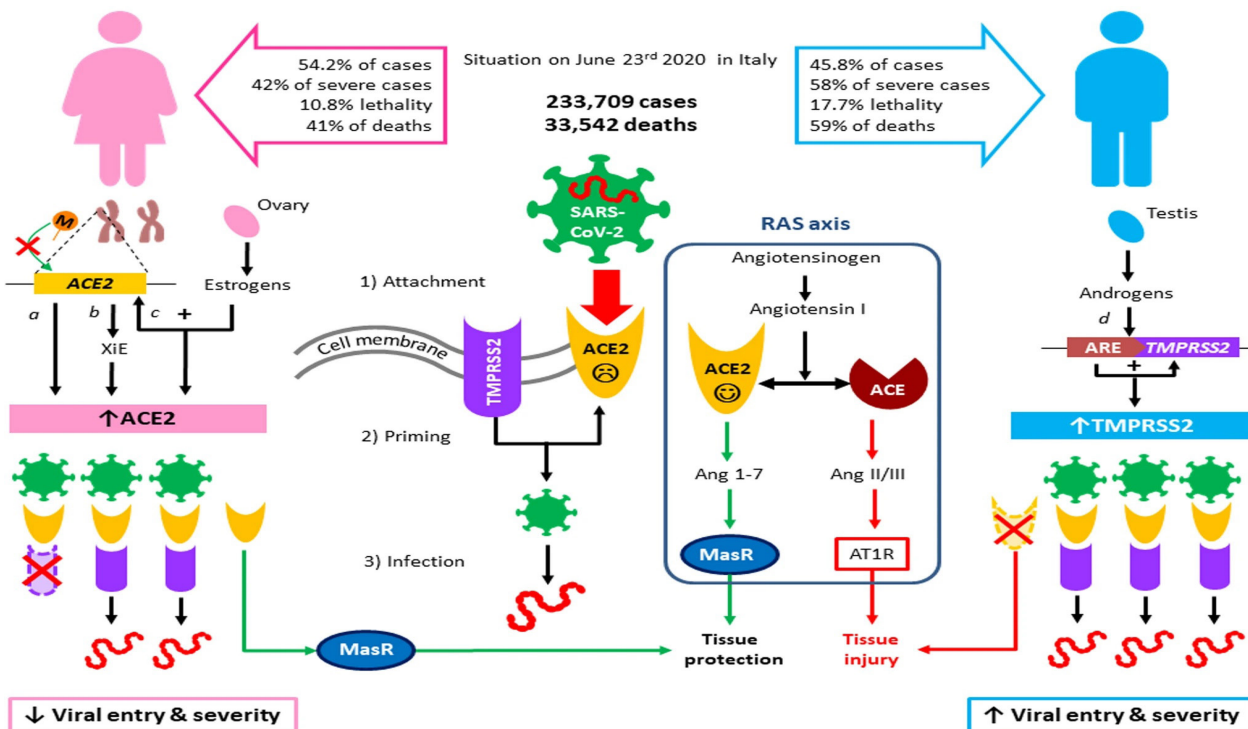
دانشجوی دکتری بیوشیمی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان



چکیده

از اواخر سپتامبر سال ۲۰۱۹ میلادی، ویروس نوظهور کرونا در ووهان چین شناسایی شد. شیوع بسیار بالای این ویروس منجر به گسترش سریع آن در سراسر جهان شد. سلول‌های هدف این ویروس حاوی گیرنده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ در بافت‌های مختلف بویژه ریه و بیضه‌هاست. عفونت‌زایی ویروس کرونای نوظهور بواسطه اتصال آن به گیرنده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ در سطح غشای سلول‌های پنوموسیت ریه سبب بروز سندروم شدید حاد تنفسی می‌شود. از سوی دیگر، اتصال ویروس کرونا به همین گیرنده‌ها در سطح سلول‌های بافت بیضه سبب آسیب‌هایی خواهد شد که احتمالاً می‌تواند در نهایت منجر به الیگواسپرمی، هیپوگنادیسم و ناباروری در مردان بهبود یافته از بیماری شود. با توجه به فرضیه احتمالی آسیب بیضه‌ها در اثر آلودگی با ویروس کرونا، در این ایحا قصد داریم به بررسی برخی علل احتمالی دخیل در پاتوژنز ویروس کرونا در ناباروری مردان بپردازیم. مطالعات متعدد موجود نشان می‌دهد آلودگی با ویروس کرونای نوظهور می‌تواند از طریق آسیب غشایی، تحریک بیش از حد پاسخ‌های ایمنی و تجمع سیتوکاین و نیز بواسطه تب بالا منجر به آسیب پارانشیم بیضه و در نهایت افزایش احتمال کاهش باروری در مردان بهبود یافته از بیماری شود.

کلمات کلیدی: ویروس کرونا، ناباروری مردان، تب، سایتوکاین، پاسخ ایمنی.



میدل آنژیوتانسین ۲ نسبت داده شده است؛ احتمالاً می‌تواند یک فرضیه مطرح در پاتوژنز افتراقی جنسیتی ویروس کرونا باشد. این ویروس از طریق گیرنده‌های آنزیم میدل آنژیوتانسین ۲ ماده ژنتیکی خود را به درون سلول وارد کرده و بواسطه پروتئین‌های درون سلولی همانندسازی می‌کند [۴]. گیرنده‌های آنزیم میدل آنژیوتانسین ۲ در غشای سلول‌های بافت‌های مختلف بدن از جمله سلول‌های قلبی-عروقی، گوارش، کلیه‌ها، ماکروفاژها، و بیضه در سطح سلول‌های پنموسیت نوع ۲ ریه و بیضه‌ها، به میزان بالاتری بیان می‌شود [۳]. از این‌رو، احتمالاً آن دسته از سلول‌ها که بیان بالاتری از آنزیم میدل آنژیوتانسین ۲ را داشته باشند، هدف ویژه‌ای جهت اتصال و عفونت‌زایی ویروس کرونا باشند [۴].

بدلیل آنکه mRNA آنزیم میدل آنژیوتانسین ۲ در چهار سلول اصلی بیضه از جمله سلول‌های سمینوفروس، سرتولی، لیدیک و اسپرماٹوگنیا نسبت به سلول‌های تخمدان بیان بیشتری دارد؛ این فرضیه مطرح است که احتمالاً ابتلا به ویروس کرونا در مردان می‌تواند سبب آسیب عملکردی بیشتر غدد جنسی نسبت به زنان باشد [۵-۷]. از این‌رو در این مطالعه سعی شده است تا به سؤالاتی پاسخ داد که به آشکار کردن بیشتر ماهیت اثر ویروس کرونا بر عملکرد سیستم تناسلی مردانه کمک نماید.

۲- ویروس کرونا و اثر مستقیم بر آسیب بیضه

بررسی‌های هیستوپاتولوژیکی نمونه‌های بافت بیضه بیماران مرد فوت شده بر اثر ابتلا به ویروس کرونا از همانندسازی ویروسی مستقیماً جهت شناسایی ضایعات سلولی بافت بیضه آسیب‌دیده استفاده شده است؛ با این حال این ضایعات منجر به مرگ و نکروز سلول‌های اسپرماٹوگونی شده است. احتمالاً ویروس کرونا نیز از طریق مکانیسم مشابه سایر عفونت‌های ویروسی باروری در مردان را مختل می‌سازد. ورود ماده ژنتیکی ویروس به درون سلول‌های اصلی بیضه از جمله سلول‌های سرتولی و همانندسازی آن در سلول میزبان منجر به اثرات سیتوپاتیک^۱ و برهم‌خوردن عملکرد بیضه‌ها شود [۸]. بنابراین وجود گیرنده‌های آنزیم میدل آنژیوتانسین ۲ بوسطه ایجاد تروپیسیم بافتی، تعیین‌کننده مهمی در عفونت‌زایی نهایی بواسطه همانندسازی ماده ژنتیکی ویروس در سلول

۱- مقدمه

کرونا ویروس نوظهور عضوی از خانواده ویروس‌های RNA دار کروناویروس‌ها است. علت نامگذاری ویژگی ظاهری شبه تاج مانند در سطح غشای اعضای این خانواده است. کرونا در زبان لاتین به معنای تاج است. اولین عضو خانواده کرونا ویروس در سال ۱۹۶۵ میلادی مورد شناسایی قرار گرفت. تا به امروز بیش از ۴۶ گونه از این خانواده در انسان و حیوانات از جمله خفاش، سگ، موش و شتر شناسایی شده است. این گروه از ویروس‌ها غالباً برای انسان پاتوژن محسوب و سبب بروز علائم تنفسی ملایم تا حاد می‌شوند [۱]. همچنین، در اواخر دسامبر سال ۲۰۱۹ میلادی در شهر ووهان چین گونه جدیدی از ویروس کرونا شناسایی شد. ویروس جدید، کرونا ویروس نوظهور-۲۰۱۹ (2019-nCoV) نامیده شد. همچنین بعلاوه ایجاد علائم سندروم شدید حاد تنفسی در بیماران، از سوی سازمان جهانی بهداشت، SARS-CoV-2 نامیده شد. ویروس کرونا ی نوظهور نسبت به سایر اعضای هم‌خانواده خود، عفونت‌زایی بالاتری دارد و سرعت در میان ۱۸ کشور جهان گسترش یافت؛ بطوریکه سازمان جهانی بهداشت در ۳۰ ژانویه ۲۰۲۰ گسترش جهانی ویروس کرونا را بعنوان فوریت سلامت جهانی اعلام نمود سازمان جهانی بهداشت در ۱۲ مارس سال جاری در ادامه عفونت‌زایی و شیوع بیشتر ویروس در تمام ۱۲۳ کشور جهان بیماری کرونا را پندمی اعلام کرد. اولین مورد عفونت‌زایی ویروس کرونا در نتیجه انتقال ویروس از حیوان به انسان گزارش شد در حالیکه ادامه روند عفونت‌زایی انتقال ویروس از طریق دراپلت‌های تنفسی بزاقی، بینی، یا تماس نزدیک با افراد مبتلا است. تظاهرات ناشی از آلودگی به ویروس طی بازه زمانی ۳ تا حداکثر ۱۵ روزه نمایان می‌شود [۲].

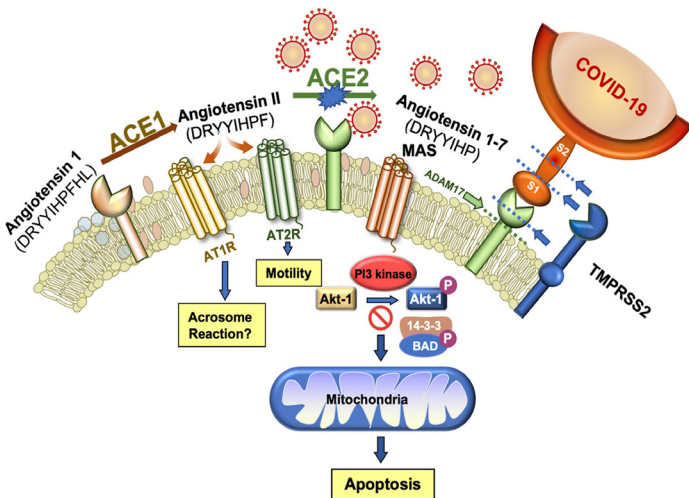
از جمله علائم دیگر ابتلا به بیماری کرونا سردرد، تب بالای ۳۸ درجه سانتی‌گراد، سرفه‌های خشک، گاستروانتریت از سایرین شناخته شده‌تر هستند. همچنین بر اساس مطالعات انجام شده، مردان در مقایسه با زنان درصد بالاتری از ابتلا به ویروس و مرگ‌ومیر ناشی از آن نشان داده‌اند. علت تفاوت در استعداد عفونت‌زایی بیشتر ویروس کرونا در جمعیت مردان نسبت به زنان همچنان ناشناخته باقی مانده است [۳]. از آنجا که نقش اصلی در بروز پاتوژن ویروس کرونا به گیرنده آنزیم

شدید حاد تنفسی و ۲ بیمار از ۲۳ بیمار بهبود یافته، حضور ویروس کرونا تایید شد [۱۵]. با این حال درمقابل نتایج تحقیقات لی و همکارانش، مطالعه نینگ و همکاران در همان سال از میان ۱۷ بیمار مراجعه‌کننده، در ارزیابی ویروس کرونا ۹ بیمار تست سواب گلو مثبت و ۸ بیمار منفی شد. در میان ۸ بیمار، ۳ بیمار با علائم شدید ابتلا به کرونا دچار اریکیدوپتوز (پتوزیس گنادهای جنسی مردانه) شدند. با این حال، در نتایج RT-PCR مایع منی هفده بیمار از نظر حضور ویروس منفی بود. با این حال به دلیل وجود عوامل مداخله‌گر و همچنین اهمیت بالای باروری، نیاز به پیگیری‌های طولانی مدت در بیماران مرد مبتلا و یا بهبود یافته از بیماری کرونا احساس می‌شود [۱۶]. از طرفی، آنالیز غنی سازی آنتولوژی ژن (GO)^۲، نشان می‌دهد در نواحی اتصالات بین سلولی سلول‌های لیدینگ و سرتولی حضور گیرنده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین مثبت است. از این رو، اتصالات سلولی نیز می‌توانند در انتقال ویروس کرونا از طریق جنسی می‌تواند نقش داشته باشند [۶]. بنابراین انتقال از طریق اتصالات سلول-سلول ویروس کرونا می‌تواند توضیحی بر ماهیت عفونت‌زایی بالای ویروس باشد و رفتارهای جنسی و تولیدمثلی را تحت تاثیر قرار می‌دهد [۱۴]. در اولین مطالعه مورد شاهدهی جهت ارزیابی انتقال ویروس کرونا از طریق جنسی که توسط سانگ و همکارانش در یک مرد ۳۱ ساله که تست بزاقی RT-PCR مثبت داشت نشان داد آنالیز مایع منی فاقد RNA ویروس کرونا است. آن‌ها نتیجه گرفتند که ویروس کرونا از طریق ارتباط جنسی قابل انتقال نیست [۱۷]. با این حال بدلیل کمی تعداد نمونه، تحقیقات بیشتری در این زمینه نیاز است. در مجموع، ارزیابی آزمایشگاهی عفونت ویروسی کرونا در مایع منی نیاز ضروری محسوب می‌شود. همچنین جهت ارزیابی عملکرد تولید مثلی در مردانی که پس از بهبودی از بیماری قصد فرزندآوری دارند نیز حائز اهمیت است. بنابراین، تفسیر نتایج آنالیز مایع منی از نظر حضور ویروس کرونا باید با دقت تفسیر شود [۶،۱۱].

علاوه بر گیرنده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ که در اتصال ویروس به سطح سلول‌های سرتولی نقش داشتند، گیرنده جایگزین Basigin BSG و کاتپسین L نیز جهت ورود ویروس کرونا به درون سلول‌های لیدینگ ضروری هستند. سلول‌های لیدینگ مسئول سنتز تستوسترون (هورمون ضروری جهت حمایت از اسپرم‌سازی، حفظ توانایی باروری و سد بیضه‌ای-خونی) در مردان است؛ که با تجمع و تکثیر ویروس، توانایی سنتز این هورمون کاهش می‌یابد. بنابراین، در نتیجه عفونت شدید ناشی از ویروس کرونا، که نوعی بیماری سیستماتیک در فرد مبتلا ایجاد می‌کند، بیمار مستعد هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک خواهد شد. هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک اختلالی است که طی آن عملکرد گنادهای جنسی کاهش می‌یابد. متعاقب کمبود تستوسترون، پارانشیم بیضه آتروفی و نیز لوله‌های سمینیفروس تخریب خواهد شد. بنابراین، کاهش هورمون تستوسترون در نتیجه عفونت با ویروس کرونا می‌تواند بر باروری و توانایی تولید مثل در مردان اثرات منفی بگذارد.

سلول‌های سرتولی تنها سلول‌های سوماتیکی که مستقیماً با سلول‌های اسپرماتوژنیک در ارتباط است. سلول‌های سرتولی از طریق کنترل هورمونی پاراکرین تمایز سلول‌های اسپرماتوگونی را کنترل می‌نماید. همچنین سلول‌های سرتولی نوعی پپتید به نام Inhibin B سنتز می‌کند. پپتید Inhibin B در مقایسه با دو هورمون LH و FSH در ارزیابی ناباروری مردان ارجحیت دارد. از طرف دیگر Inhibin B مارکر مناسب‌تری جهت بررسی اسپرماتوژن است [۱۱-۱۳]. با توجه به میل ترکیبی بالای ویروس کرونا به گیرنده آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲، نشان می‌دهد که ویروس ممکن است درون سلول‌های سرتولی تجمع پیدا کند. بنابراین میزان سنتز Inhibin B کاهش می‌یابد که به آسیب سلول‌های سرتولی نسبت داده شده است [۱۱].

بعلاوه، ویروس کرونا می‌تواند مستقیماً سبب برهم خوردن تعادل ریزمحیط محافظتی بیضه‌ها شود که از اسپرماتوژن حمایت می‌کند. عفونت‌زایی ویروس کرونا، بواسطه افزایش تولید سائتوکاین‌های التهابی و پیش التهابی، تخریب سد خونی-بیضه‌ای و ارتشاح سلول‌های ایمنی سبب تخریب محیط اطراف سلول‌های سرتولی، لوله‌های سمینیفروس و در نهایت نکروز و الیگواسپرمیا در دراز مدت خواهد شد. الیگواسپرمیا شرایطی است که در آن تعداد سلول‌ها در هر انزال کمتر از ۲۰ میلیون اسپرم باشد [۳]. علاوه بر این، از بین رفتن غشای پایه لوله‌های سمینیفروس یکی علت دیگر کاهش اسپرماتوژن ناشی از عفونت‌زایی ویروس کرونا در مردان موثر است. در مجموع، اینطور به نظر می‌رسد علل متعددی در آسیب مستقیم بیضه ناشی از ابتلا به ویروس کرونا بر هیپوگنادیسم مردان پس از بهبودی از بیماری موثر باشد. بنابراین، در بهبودیافتگان مرد، بررسی‌های آندرولوژی و ارزیابی‌های آزمایشگاهی هورمون‌های جنسی ضرورت دارد [۱۱].



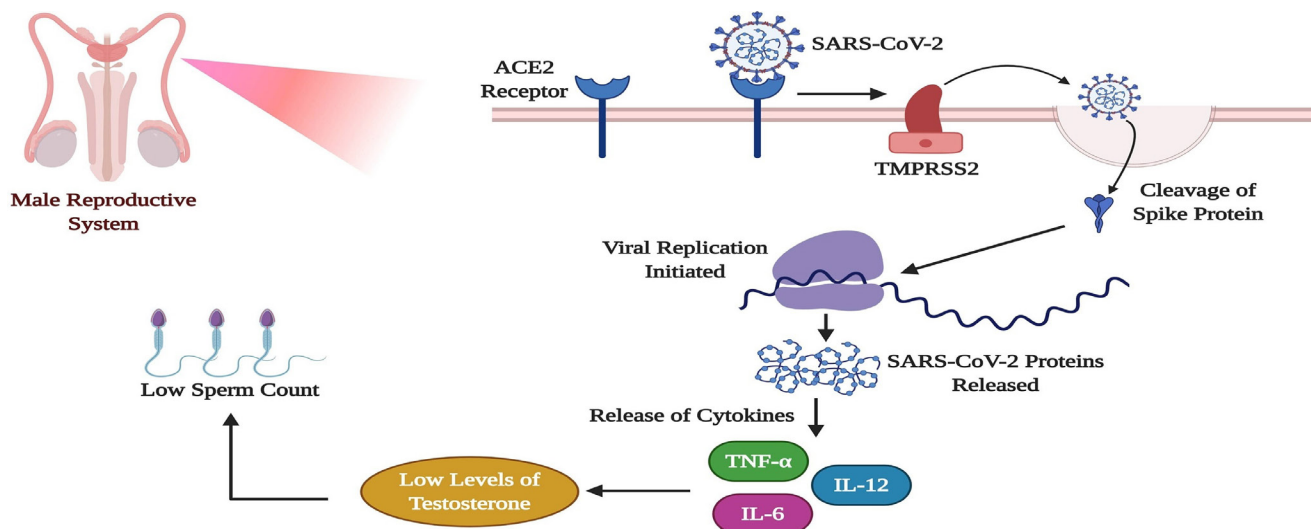
شکل ۱- سیستم آنژیوتانسین و نقش آن در بقا و عملکرد اسپرم انسان و آسیب پذیری در برابر حمله COVID-19

۳- ویروس کرونا و اختلال در اسپرماتوژن

بسیاری از ویروس‌ها را می‌توان در مایعات بدن از جمله مایع منی، مایع مغزی-نخاعی، آسیت، پلور و پریکارد ردیابی نمود. با اینکه ویروس کرونا بوسیله سواب‌های دستگاه تنفسی و رکتال جداسازی شده‌است، اما تشخیص ویروس کرونا در مایع منی نیازمند بررسی و مطالعه بیشتر است. آخرین اطلاعات بدست آمده از مطالعه توالی یابی scRNA ویروس کرونا در بیضه افراد بالغ، نشان از افزایش بیان هم‌زمان گیرنده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ و TMPRSS2 در سلول‌های اسپرماتوگونی، دارد. ژن‌های این دو پروتئین در دسته آنتولوژی ژن‌ها مرتبط با انتقال و تکثیر ویروس قرار دارند [۶]. بنابراین فرضیه حضور ویروس کرونا در مایع منی می‌تواند منطقی باشند. با این حال گزارشات کمی از شناسایی ویروس کرونا در مایع منی وجود دارد [۱۴]. در یک مطالعه کوهورت که توسط لی و همکارانش در می سال ۲۰۲۰ بر روی ۳۸ بیمار مبتلا به ویروس کرونا انجام شد، طی آنالیز RT-PCR مایع منی ۴ بیمار از ۱۵ بیمار با سندروم

۴- ویروس کرونا و اثر مستقیم بر آسیب اپیدیدیم

اپیدیدیم محل اصلی بلوغ و کسب توانایی حرکت اسپرم‌ها است. بنابراین هر نوع آسیب به این ناحیه سبب ناتوانی جنسی و ناباروری در مردان می‌شود. یکی از انواع آسیب‌های ناشی از عفونت‌زایی ویروس‌ها بر اپیدیدیم تشکیل سنگ اپیدیدیم است که منجر به آسیب‌های غشا و تخریب DNA سلولی و در نتیجه کاهش یا توقف اسپرم‌سازی، کاهش کیفیت و عدم تحرک اسپرم، اختلال در عملکرد آکروزوم، و در نهایت کاهش ظرفیت باروری اسپرم می‌شود. در مطالعه مارکا و همکاران بر روی یک فرد مبتلا به ویروس کرونا با درد شدید در ناحیه تناسلی، نتایج



شکل ۲ - تأثیر COVID-19 بر روی سیستم تولید مثل مردان.

اینترلوکین-۱a یافته رایج در بیماران مبتلا به کرونا است. با این حال افزایش بسیار سایتوکاین‌ها سبب آسیب شدید پارانشیم بیضه و عملکرد آن در تولید اسپرم است. احتمالاً، افزایش اینترلوکین-۱ سبب مهار فعالیت آنزیم C17 لیاز وابسته به سیتوکروم P450، کاهش تبدیل پروژستین به تستوسترون در سلول‌های لیدیک و متعاقباً کاهش تولید استرادیول، Inhibin B در سلول‌های سرتولی خواهد شد. متعاقباً محور هیپوتالاموس-هیپوفیزی-بیضه‌ای در پاسخ به سطح کاهش یافته/نرمال سرمی تستوسترون میزان آزادسازی گنادوتروپین‌های LH و FSH را افزایش خواهد داد [۱۱،۲۰]. در مطالعه پوزیلی و همکارانش کاهش واضح سطح سرمی هورمون تستوسترون در بیماران مبتلا به نوع شدید ویروس کروناپیش‌آگهی ضعیفی را برای این بیماران نشان می‌دهد [۲۱]. همچنین سایتوکاین‌های التهابی نظیر اینترلوکین-۶ سبب تخریب سد خونی-بیضه‌ای شده و پارانشیم بیضه مورد تهاجم مستقیم ویروس و التهاب ناشی از عفونت‌زایی آن قرار خواهد گرفت. بنابراین توصیه می‌شود در مردانی که نتیجه تست کووید-۱۹ آن‌ها مثبت است، ارزیابی سطح سرمی تستوسترون نیز صورت گیرد [۴،۱۱].

بررسی‌های اسکن رایانه‌ای توموگرافی^۲ افزایش منظم و متقارن بیضه را در بیمار نشان داد. بعلت اتصال ویروس کرونا به گیرنده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین^۲، در بیضه، منجر به التهاب بافت، و گسترش اورکیت (التهاب بیضه‌ها)-اپیدیدیمیت (التهاب مجاری داخل اسکروتوم) شده است. آن‌ها معتقدند که این وضعیت قادر به القای واژکولیت (التهاب جدار عروق) بویژه در مویرگ‌ها می‌شود. ایجاد واژکولیت می‌تواند علت دیگر اورکیت و آسیب بافت بیضه باشد [۱۸]. با این حال، هنوز اطلاعات کافی از آسیب‌های ناشی از پاتوژن ویروس کرونا بر اپیدیدیم در دسترس نیست، بنابراین بررسی آسیب اپیدیدیم در مردان بدلیل آلودگی به این ویروس اهمیت دارد.

۵- ویروس کرونا و اثرات غیر مستقیم سیستم ایمنی بر باروری مردان

همانطور که پیش‌تر اشاره شد، بیضه‌ها بواسطه وجود سد خونی-بیضه‌ای^۴ از ورود عوامل بیماری‌زا محافظت می‌شود. آنتی‌بادی‌های تولیدشده توسط سلول‌های ایمنی و نیز سیتوکاین‌های سنتز شده از سلول‌های غیرایمنی در حفظ تعادل ریزمحیط بیضه و سلامت باروری نقش دارند [۱۹]. وجود پاسخ‌های مناسب ایمنی به عفونت احتمالی در محل بیضه‌ها در حفظ عملکرد ساخت اسپرم‌های کارآمد بسیار اهمیت دارد. از سوی دیگر عوامل سیتوکاینی حاضر در محل با تنظیم توزیع و قرارگیری مناسب لوکوسیت‌ها در حذف عوامل عفونی بیضه‌ها مشارکت دارند. با این همه، طی عفونت‌های حاد شدید سد خونی-بیضه‌ای متحمل آسیب شده، و با برهم‌خوردن تعادل سیستم ایمنی و بروز پاسخ‌های ایمنی غیرقابل کنترل پارانشیم بیضه تخریب خواهد شد [۱۱].

۶- ویروس کرونا و اثر سیتوکاین‌ها بر ناباروری مردان

ارزیابی سیتوکاین‌های التهابی در سرم بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بستری در بخش مراقبت‌های ویژه، اثباتی بر اثرات گسترده ناشی از آلودگی با ویروس بر اکثر اندام‌ها است. التهاب ناشی از پاتوژن این ویروس و نیز طوفان سیتوکاینی در صورت عدم کنترل می‌تواند سبب تشدید عفونت و حتی مرگ بیمار شود (شکل ۱). بروز طوفان سیتوکاینی همراه با افزایش در پروفایل سیتوکاینی از جمله فاکتور نکروز تومور آلفا، اینترلوکین-۶،

۷- التهاب ناشی از عفونت ویروس کرونا و ناباروری در مردان

از آنچه تا کنون بیان شد، اینطور برمی‌آید که سد خونی-بیضه‌ای مانع محکمی در برابر بیماری‌های ویروسی سیستمیک یا موضعی نیست. بروز شرایط التهابی در ریز محیط بیضه‌ای منجر به افزایش تولید سایتوکاین‌های التهابی، فراخوانی و ارتشاح لوکوسیت‌ها به فضای میان بافتی پارانشیم بیضه و در نهایت منجر به اورکیت است. یکی از علل ناباروری مردان اورکیت است. نتایج حاصل از بررسی‌ها اورکیت ناشی از ارتشاح لنفوسیت‌های T را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ تایید شده است. پن و همکاران در مطالعه خود ۶ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ از اورکیت رنج می‌برند [۲۲]. بعلاوه اخیراً، مطالعه‌ای توسط یانگ و همکارانش بر روی ۱۲ بیمار متوفی مبتلا به COVID-19 وجود ویژگی‌های ارکیت ویروسی، با نفوذ لنفوسیت T را در پارانشیم بیضه، همراه با آسیب لوله‌ای مایع منی ساز نشان داد [۲۳]. نکته جالب توجه هم پوشانی بررسی‌های هیستوپاتولوژیکی بیضه‌ها در بیماران مبتلا به سارس و کووید-۱۹ است. در هر دو نتایج هیستوپاتولوژیکی ارتشاح لوکوسیت‌ها به درون بافت بیضه و نیز تخریب گسترده سلول‌های زایا بهمراه ضخیم شدن غشای پایه دیده شده است [۲۴]. این یافته‌ها از این فرضیه که پاسخ ایمنی تطبیقی ناشی از ویروس کرونا نقش حیاتی در روند آسیب بیضه دارد بر باروری مردان بهبودیافته اثرگذار است، حمایت می‌کند. همچنین تجمع ماکروفاژها در محل آسیب به وخیم‌تر شدن آسیب و آتروفی پارانشیم بیضه منتهی خواهد داشت. این یافته‌ها با نتایج حاصل از ارزیابی هیستوپاتولوژیکی بافت بیضه بیماران مبتلا به سارس همپوشانی دارد. با این حال، تایید

3- computed tomography scan

4- Blood-Testis Barrier

منابع

1. Su, S., Wong, G., Shi, W., Liu, J., Lai, A. C. K., Zhou, J., Gao, G. F., Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. Trends in Microbiology, 2016. 24: p. 490-502.
2. Puliatti, S., Eissa, A., Eissa, R., Amato, M., Mazzone, E., Dell'Oglio, P., Rocco, B., COVID-19 and urology: A comprehensive review of the literature. BJU International, 2020.
3. Mohammad Ali Khalili, K.L., Ahmad Majzoub, Renata Finelli, Manesh Kumar Panner Selvam, Ralf Henkel, Moshrefi Mojgan, Ashok Agarwal., Male Fertility and the COVID-19 Pandemic: Systematic Review of the Literature. the world journal of men's health, 2020: p. 506-520.
4. Sulagna Dutta, P.S., SARS-CoV-2 and Male Infertility: Possible Multifaceted Pathology. Reproductive Sciences, 2020.
5. Shen Q, X.X., Aierken A, LiaoM, Hua J. The, The ACE2 expression in Sertoli cells and germcells germcellsmay cause male reproductive disorder after SARS-CoV-2 infection. OSF Preprint., 2020.
6. Wang Z, X.X., scRNA-seq profiling of human testes reveals the presence of the ACE2 receptor, a target for SARS-CoV-2 infection in spermatogonia, Leydig and Sertoli cells. cells, 2020. 9: p. 920.
7. Fan C, L.K., Ding Y, LuWL, Wang J, ACE2 expression in kidney and testis may cause kidney and testis damage after 2019-nCoV infection. MedRxiv, 2020.
8. Puggioni G, P.D., Melzi E, et al., Testicular degeneration and infertility following arbovirus infection. J Virol, 2018. 92.
9. Shang J, Y.G., Shi K, et al., Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. Nature, 2020. 581.
10. Perlman S, N.J., Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. Nat Rev Microbiol, 2009.
11. Chuan Huang, X.J., Wenjun Zhou, Zhenghui Huang, Xiangjie Peng, Liqing Fan, Ge Lin, Wenbing Zhu, Coronavirus: A possible cause of reduced male fertility. andrology, 2020.
12. Anderson RA, I.D., Balfour C, Groome NP, Riley SC., Inhibin B in seminal plasma: testicular origin and relationship to spermatogenesis. Hum Reprod., 1998. 13.
13. Mahmoud AM, C.F., Depuydt CE., The clinical and biologic significance of serum inhibins in subfertile men. Reprod Toxicol., 1998.
14. Aversa A, J.E., COVID-19, or the triumph of monogamy? Minerva Endocrinol., 2020.
15. al, D.L.M.J.P.B.e., Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. Infectious Diseases, 2020.
16. Ning, J.L., W.; Ruan, Y.; Xia, Y.; Wu, X.; Hu, K.; Ding, X.; Wu, X.; Yu, L.; Zhou, J.; Mao, Z.; Xu, W.; Yu, W.; Cheng, F., Effects of 2019 Novel Coronavirus on Male Reproductive System: A Retrospective Study. Preprints 2020.
17. Ci Song, Y.W., Weiqin Li et.al, Absence of 2019 novel coronavirus in semen and testes of COVID-19 patients. Biol Reprod, 2020.
18. La Marca, A.e.a., Testicular pain as an unusual presentation of COVID-19: a brief review of SARS-CoV-2 and the testis. Reprod Biomed Online, 2020.
19. Loveland KL, K.B., Pueschl D, et al., Cytokines in male fertility and reproductive pathologies: immunoregulation and beyond. Front Endocrinol, 2017. 8.
20. Ester Illiano, E.T., Elisabetta Costantini, Could COVID-19 have an impact on male fertility? andrologia, 2020. 52: p. 1-3.
21. Pozzilli P, L.A., Commentary: Testosterone, a key hormone in the context of COVID-19 pandemic. Metabolism., 2020.
22. Pan F, X.X., Guo J, et al., No evidence of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. Fertil Steril, 2020.
23. Yang M, C.S., Huang B, et al, Pathological findings in the testes of COVID-19 patients: clinical implications. Europ Urol Focus, 2020. 6.
24. Xu J, Q.L., Chi X, et al., Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS). 2006.
25. Long QX, L.B., Deng HJ, et al., Antibody responses to SARSCoV-2 in patients with COVID-19. Nat Med, 2020. 26(845-848).

۸- آنتی بادی‌های حاصل از پاتوژنز ویروس کرونا و ناباروری

مردان

آزمایشات سرولوژی بیماران مبتلا به کرونا، افزایش قابل توجه ایمونوگلوبولین G تایید کرد. این پدیده در بررسی ایمونوهیستوشیمی بافت بیضه آلوده به ویروس سارس نیز تایید شده است. حضور ایمونوگلوبولین G در بافت بیضه سبب افزایش تخریب سلول‌های سرتولی است؛ همچنین با اورکیت خودایمن ارتباط دارد [۲۵]. در بیمار مبتلا به کوید-۱۹، میزان IgG مثبت به ۱۰۰٪ میرسد؛ بویژه افزایش آنتی فسفولیپید آنتی بادی‌ها که آنتی بادی‌های ضد اسپرم هستند. این آنتی بادی‌ها با تداخل در عملکرد اسپرم می‌توانند در لقاح تداخل ایجاد کنند [۱۱]. در مجموع، نه تنها برهم خوردن تعادل سیستم ایمنی بلکه میزان پاسخ ایمنی افراد مبتلا به ویروس کرونا و بروز طوفان سیتوکاینی متنوع است. بنابراین نمی‌توان انتظار آسیب بافت بیضه در مردان بهبود یافته با یکدیگر مشابه باشد. با این حال آزمایشات و ارزیابی‌های بالینی در مردان بهبود یافته از عفونت ویروسی کرونا ضروری است زیرا پاسخ ایمنی گسترده ناشی از ابتلا به ویروس کرونا در روند عفونت‌زایی ویروس نقش مهمی دارد [۱۱].

۹- تب ناشی از عفونت ویروس کرونا و ناباروری مردان

دمای طبیعی بدن ۳۷ درجه سانتی‌گراد است که برای تکثیر و تکامل اسپرم‌ها مضر است؛ از این‌رو، بیضه‌ها در کیسه اسکروتوم و در خارج از بدن قرار دارد. بنابراین، افزایش درجه حرارت بدن یک عامل مداخله‌گر منفی در تولید و تکامل اسپرم است. با توجه به اینکه یکی از ویژگی‌های اصلی ابتلا به ویروس کرونا در بیماران تب بالا است. بنابراین، احتمالاً تب بالا ناشی از ابتلا به ویروس کرونا نقش مهمی در اختلال عملکرد بیضه‌ها، تولید، تکثیر و تکامل اسپرم‌ها دارد.

۱۰- نتیجه‌گیری

شواهد بدست‌آمده از مطالعات و ارزیابی‌های آزمایشگاهی نشان می‌دهد بافت بیضه به دلیل بیان بالای گیرنده‌های ACE2 و TMPRSS2، هدف اتصالاتی مناسب ویروس کرونا، در مردان است. اتصال ویروس کرونا به گیرنده‌های خود در سطح این سلول‌ها منجر به افزایش پاسخ‌های ایمنی، تولید سایتوکاین‌ها و در نتیجه افزایش التهاب و ارتشاح نفوسیت، لوکوسیت و ماکروفاژها است. با تشدید روند عفونت‌زایی سد خونی-بیضه‌ای که نقش حفاظت از بیضه‌ها در برابر عوامل عفونی را دارد، شکسته شده و پارانشیم بیضه نکروز و تخریب خواهد شد. کاهش تستوسترون در نتیجه عفونت ویروسی کرونا در مردان می‌تواند منجر به هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروتیک شود. همچنین اتصال ویروس به سلول‌های سرتولی که ارتباط نزدیکی با سلول‌های اسپرماتوزنیز دارد سبب کاهش اسپرماتوژنز و آسیب سلول‌های اسپرماتوگونیاست. از سوی دیگر التهاب ایجاد شده در عروق ریز بیضه سبب وازکولیت، اپیدیدیمیت و اورکیت است. یکی از علل ناباروری در مردان نیز اورکیت است. همچنین تب بعنوان یک ویژگی بارز ابتلا به ویروس کرونا تأثیر بسزایی بر ایجاد اختلال در اسپرماتوژنز دارد. با توجه به احتمال وجود هیپوگنادیسم، اختلال عملکرد بیضه‌ها و ناباروری ضرورت تحقیقات، بررسی‌ها و ارزیابی‌های آزمایشگاهی و بالینی بیشتر در بیماران مرد بهبود یافته از عفونت ویروسی کرونا وجود دارد.

Pfizer



فایزر تولید کننده انبوه واکسن کووید-۱۹ زهرا پورداد

دانشجوی دکتری بیوشیمی، دانشگاه تربیت مدرس



با گذشت ماه‌ها از همه‌گیری کرونا در جهان، چشم‌امید تمام مردم به یافتن واکسنی مؤثر برای مقابله با این ویروس است. سازمان جهانی بهداشت اعلام کرده است هم‌اینک ۱۹۱ واکسن در کشورهای مختلف در حال توسعه است که از این میان، نزدیک به ۴۰ واکسن در مرحله آزمایش انسانی و ۱۰ واکسن در مرحله پایانی آزمایشات قرار دارند (جدول ۱). غول‌های داروسازی جهان ابراز امیدواری کرده‌اند بتوانند نسخه اولیه واکسن کرونا را اوایل سال ۲۰۲۱ به بازار عرضه کنند.

دانشمندان از انتشار اخباری که نتایج مثبت حاصل از آزمایش فاز سوم واکسن ویروس کرونا را اعلام کرده است، استقبال کرده‌اند. این، اولین گزارشی است که در مورد آخرین مرحله آزمایشات انسانی گزارش می‌شود. شرکت دارویی فایزر این خبر را در ۹ نوامبر ۲۰۲۰ منتشر کرد. این خبر شواهد قانع‌کننده‌ای را ارائه داد که نشان‌دهنده مهار کووید-۱۹ با کمک این واکسن امکان‌پذیر است. اما همچنان پاسخ سؤالاتی از قبیل اینکه آیا واکسن فایزر یا سایر موارد مشابه می‌تواند از شدیدترین نوع ویروس جلوگیری کند یا همه‌گیری ویروس را کاهش دهند، هنوز بی‌جواب مانده است. این واکسن که به‌طور هم‌زمان توسط شرکت بایوان تک نیز تولید می‌شود و شامل آران‌ای پیام‌رسان برای ساختن پروتئین اسپایک ویروس کرونا، به‌عنوان هدف اصلی سیستم ایمنی برای این نوع ویروس است. واکسن دو دوز در مطالعات حیوانی و آزمایش‌های بالینی در مراحل اولیه نتایج نویدبخشی را داشت. اما تنها راه دانستن اینکه آیا واکسن مؤثر است، ارائه واکسن به تعداد زیادی از افراد و سپس رصد آن‌ها را طی هفته‌ها یا ماه‌ها و مقایسه این نتایج با نتایج گروهی از شرکت‌کنندگان که داروفا دریافت می‌کنند، است. در بیانیه مطبوعاتی، فایزر و بایوان تک ادعا کردند که واکسن تولیدی بیش از ۹۰ درصد در پیشگیری از بیماری مؤثر بوده است.

اریک توپول، متخصص قلب و عروق و مدیر مؤسسه پژوهشی اسکریپس در لاهویای کالیفرنیا می‌گوید: اگرچه ممکن است واکسن پس از اتمام آزمایش و تجزیه و تحلیل داده‌ها کاملاً کارآمد نباشد، اما احتمالاً تا بالای ۵۰ درصد مؤثر باشد. این همان آستانه‌ای است که سازمان غذا و داروی آمریکا برای تأیید واکسن ویروس کرونا برای استفاده اضطراری ضروری می‌داند. توپول می‌گوید: من فکر می‌کنم حتی بدون در نظر گرفتن بسیاری از جزئیات، این‌یک موفقیت خارق‌العاده است، زیرا هیچ تضمینی در مورد اثر واکسن وجود نداشت.

مورد اثربخشی طولانی‌مدت واکسن در دست هست، اما بعید است که استفاده از آن متوقف شود. کریمر می‌گوید: درحال حاضر، ما به واکسنی نیاز داریم که مؤثر باشد، حتی اگر فقط چند ماه مؤثر باشد و انتقال بیماری را متوقف کند. این همان چیزی است که ما برای بازگشت به نیمه‌طبیعی حالت عادی زندگی نیاز داریم.

جدول ۱- امیدوارکننده‌ترین واکسن‌های در حال تولید

سازمان/ شرکت	کشور	نوع واکسن	مدت‌زمان آماده‌سازی
فایزر/بایون تک	آمریکا/آلمان	mRNA	تولید تعداد محدود تا پایان سال ۲۰۲۰
دانشگاه آکسفورد/آسترا	انگلیس	وکتور آدنووایروس	تولید تعداد محدود تا پایان سال ۲۰۲۰
مدرنا	آمریکا	mRNA	در سه‌ماهه اول سال ۲۰۲۱ به‌طور گسترده در دسترس باشد.
نووواکس	آمریکا	پروتئین و ادجونت	در نیمه دوم سال ۲۰۲۱ دوزهایی از واکسن در دسترس قرار بگیرد.
داروسازی جانسن	آمریکا	وکتور آدنووایروس	در نیمه دوم سال ۲۰۲۱ تحویل داده شود.
والنوا	فرانسه	ویروس غیرفعال	در نیمه دوم سال ۲۰۲۱ در دسترس خواهد بود.
سینوواک	چین	ویروس غیرفعال	در آزمایشات فاز ۳ در برزیل، اندونزی و ترکیه. داده‌های موقتی در ماه نوامبر پیش‌بینی می‌شود، به دلیل یک مسئله اثر جانبی اکنون متوقف شد. قبلاً برای واکسیناسیون اضطراری در شهر جیاکسینگ چین پیشنهاد شده است

سؤالات باقی‌مانده

توپول و دیگر دانشمندان معتقدند، آنچه در تولید این واکسن به آن توجه نشده است، جزئیات مربوط به ماهیت و شدت (خفیف، متوسط و شدید) عفونت‌هایی است که واکسن توانایی مهار آن را دارد. پاول اوفیت، دانشمند واکسن‌شناسی در بیمارستان کودکان فیلادفیا در پنسیلوانیا که در کمیته مشورتی سازمان غذا و داروی ایالات متحده قرار دارد و مسئولیت ارزیابی واکسن را برعهده دارد، می‌گوید: من می‌خواهم طیف بیماری را که واکسن از آن جلوگیری می‌کند بدانم. مشخص نیست که آیا این واکسن می‌تواند از انتشار ویروس کرونا در افرادی که علائم کووید-۱۹ را ندارند یا علائم بسیار خفیفی دارند، جلوگیری کند یا خیر. جیم کریمر می‌گوید، تعیین اینکه آیا واکسن فایزر یا سایر آزمایش‌ها در مراحل آخر می‌توانند به این هدف دست یابند دشوار خواهد بود، زیرا این امر نیازمند آزمایش‌های منظم شرکت‌کنندگان در آزمایش است و نمی‌توان با ۴۵۰۰۰ نفر این کار را انجام دهید.

یکی دیگر از موضوعاتی که به آن پرداخته نشده، چگونگی عملکرد واکسن در گروه‌های مختلف شرکت‌کنندگان در آزمایش است. کریمر می‌گوید: ما هنوز نمی‌دانیم که آیا در جمعیتی که بیشتر به آن نیاز دارند، یعنی سالمندان، جواب می‌دهد یا خیر. اوفیت می‌گوید به دلیل تعداد کم نمونه‌های مورد مطالعه، بعید است آزمایش فایزر به‌طور قاطع اثر واکسن را در گروه‌های خاص جمعیتی مانند افراد بالای ۶۵ سال یا جمعیت آفریقای آمریکاها تعیین کند. اما وی افزود که اگر در این آزمایش تعداد کافی شرکت‌کننده از این گروه‌ها ثبت‌نام شود، می‌توان اثر احتمالی واکسن را به‌کل جامعه تعمیم داد. در بیانیه مطبوعاتی، فایزر و بایون تک گزارش دادند که ۴۲ درصد از شرکت‌کنندگان تنوع نژادی و قومی داشتند.

مصونیت ماندگار؟

سؤال اصلی و بی‌پاسخ این است که اثر واکسن تا چه مدت ماندگار خواهد بود. رفیع احمد ایمونولوژیست دانشگاه اموری در آتلانتا، گفت: بر اساس زمان آغاز این آزمایش و داده‌های قبلاً منتشرشده در مورد پاسخ‌های ایمنی در آزمایش‌های مرحله اولیه، بسیاری از شرکت‌کنندگان در آزمایش هنوز هم دارای مقادیر بالایی از آنتی‌بادی محافظ در خون خود هستند. وی می‌گوید: سؤال اصلی این است که شش ماه یا حتی سه ماه بعد چه باید کرد؟ وی می‌گوید، اگر آزمایش چندین ماه دیگر ادامه یابد، فرصتی برای پاسخ به این سؤال وجود خواهد داشت که از طریق تجزیه و تحلیل پاسخ‌های ایمنی افرادی که در آزمایش‌های مرحله اولیه واکسن فایزر شرکت کرده‌اند، انجام شود که ممکن است شش ماه پیش به برخی از آن‌ها واکسن تزریق شده باشد. اگرچه اطلاعات کمی در

۶ سؤال کلیدی در مورد واکسن کووید-۱۹ محصول شرکت‌های

فایزر و بایون تک

۱- این واکسن چقدر ایمن است؟

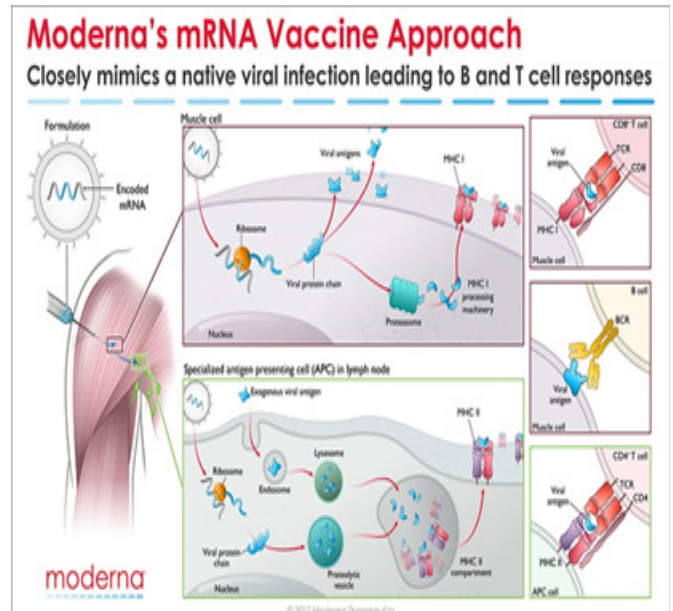
این شرکت اظهار داشته‌اند که تاکنون هیچ نگرانی جدی درباره ایمنی به وجود نیامده است، اما آن‌ها همچنان به جمع‌آوری داده‌ها ادامه می‌دهند. پل هانتز، استاد دانشگاه انگلیای شرقی خاطرنشان کرد: برخی از عوارض جانبی مانند جراحی باز یا تب ممکن است وجود داشته باشد که در واکسیناسیون کاملاً شایع است. وی گفت: با توجه به اینکه این واکسن یک نوع کاملاً جدید است (که از فناوری آران‌ای پیام‌رسان استفاده می‌کند و تاکنون برای استفاده در انسان مورد تأیید قرار نگرفته است) احتمال حساسیت و بروز آلرژی در آن وجود دارد.

۲- آیا این واکسن می‌تواند از بروز شدید بیماری جلوگیری کند؟

فایزر گفته است که این مطالعه برای تشخیص اینکه آیا این واکسن می‌تواند از بیماری شدید کووید-۱۹ محافظت کند یا خیر، طراحی شده است، اما هنوز داده‌ها به‌صورت عمومی اعلام نشده است. هانتز گفت: آنچه می‌توانیم بگوییم این است که واکسن، عفونت علامت‌دار را متوقف کرده است، اما در مورد عفونت بدون علامت هنوز اطمینان وجود ندارد. اما ما امیدواریم که هرچه جلو می‌رویم بیشتر در مورد آن اطلاعات کسب کنیم.

۳- آیا واکسن از انتقال بیماری جلوگیری می‌کند؟

هنوز مشخص نیست که آیا واکسن می‌تواند در برابر عفونت ویروس کرونا محافظت کند یا اینکه به‌محض آلوده شدن به‌سادگی از بروز علائم محافظت می‌کند. هانتز گفت: اگر این واکسن می‌تواند عفونت را متوقف کند، طبق تعریف، باید انتقال از یک فرد به دیگری را نیز متوقف کند. اگر به این عفونت مبتلا نشوید که ایمن شده‌اید، به‌هرحال من را آلوده نخواهید کرد. اما، اگر آنچه دریافت می‌کنید یک عفونت بدون علامت



ARS-CoV-2

Unprecedented efforts are being made to develop a safe and effective vaccine against SARS-CoV-2.

Currently, scientists around the world are exploring all the potential strategies to develop an efficient vaccine against SARS-CoV-2. These include 1) **live attenuated**, 2) **viral-vector based** (e.g. S protein expressing), 3) **recombinant protein-based** (e.g. S protein), 4) **DNA-based**, and 5) **mRNA-based** vaccines.

Previously, it has been shown that the SARS-CoV-2 spike (S) protein, is an ideal candidate for vaccine development, as this should block the attachment, and thus, clear the virus in the early stages of the infection. An ideal vaccine must produce specific and efficient neutralizing antibodies against SARS-CoV-2. However, vaccines can cause a number of unwanted immune 'enhancing' responses, such as antibody-dependent enhancement (ADE) of viral uptake, and Th2 immunopathology, due to a faulty T cell response triggering a damaging allergic inflammatory response.



Memory B cell

Plasma cell

Blocking of immune system

Increased viral uptake

FcγR

APC

OF VIRAL INFECTION

باشد، هنوز هم خطر ابتلا وجود دارد، اگرچه تقریباً بسیار کمتر از آن است که بیمار بالینی باشید.

۴- آیا واکسن در مورد افراد پیر و کودکان می‌تواند مؤثر باشد؟

پروفسور بیت کامپمن، از دانشکده بهداشت لندن، خاطرنشان کرد: کودکان بالای ۱۲ سال و بزرگسالان تا ۸۵ سال در این آزمایش قرار داده شدند، اما اطلاعات تجزیه‌شده بر اساس سن هنوز منتشر نشده است. هانتر خاطرنشان کرد: اکثر واکسن‌ها در افراد مسن مانند افراد جوان کارساز نیستند. البته این موضوع تعجب‌آور نیست زیرا افراد مسن همواره یک پاسخ ایمنی مؤثر به یک عفونت طبیعی ندارند.

۵- چرا واکسن در مورد ۱۰ درصد افراد مؤثر عمل نمی‌کند؟

دکتر استفان گریفین از دانشگاه لیدز گفت بدون شناخت دقیق بیماران دشوار است که بگوییم چرا این واکسن در آن بیماران مؤثر نبوده است. واکسن در افراد مختلف متفاوت عمل خواهد کرد. بنابراین شما اغلب در افراد مختلف پاسخ متفاوتی می‌گیرید. ممکن است همه آن‌ها سالخورده باشند، یا ممکن است از نژاد متفاوت باشند."

۶- اثر واکسن تا چه مدت باقی می‌ماند؟

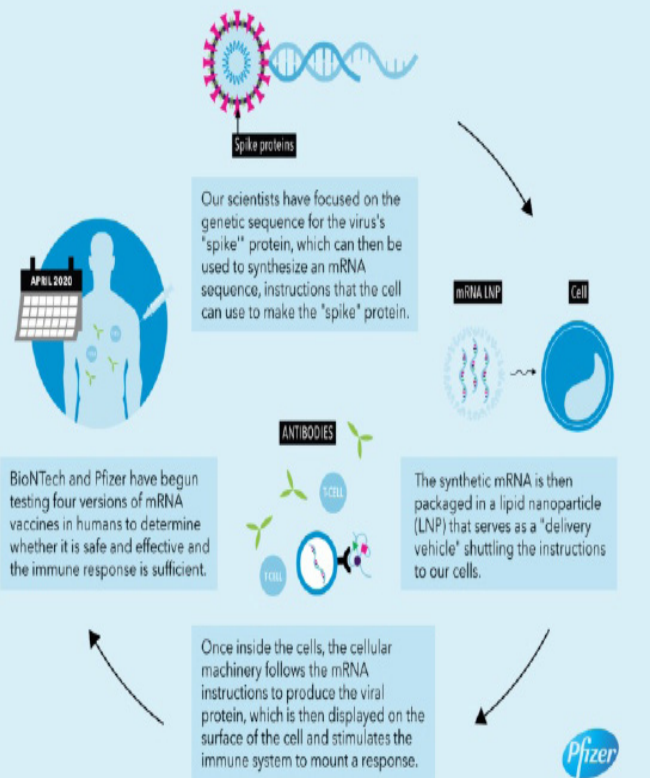
میزان اثربخشی ۹۰ درصد، هفت روز پس از تزریق دوم واکسن محاسبه شد، اما با جمع‌آوری داده‌ها در طولانی‌مدت، این نتایج تغییر می‌کند. به‌طورکلی، برای تعیین مدت‌زمان محافظت واکسن در برابر ویروس، مطالعات دقیق و دائمی برای تشخیص سطح هر دو نوع پاسخ ایمنی (آنتی‌بادی و سلول T) موردنیاز است

منبع

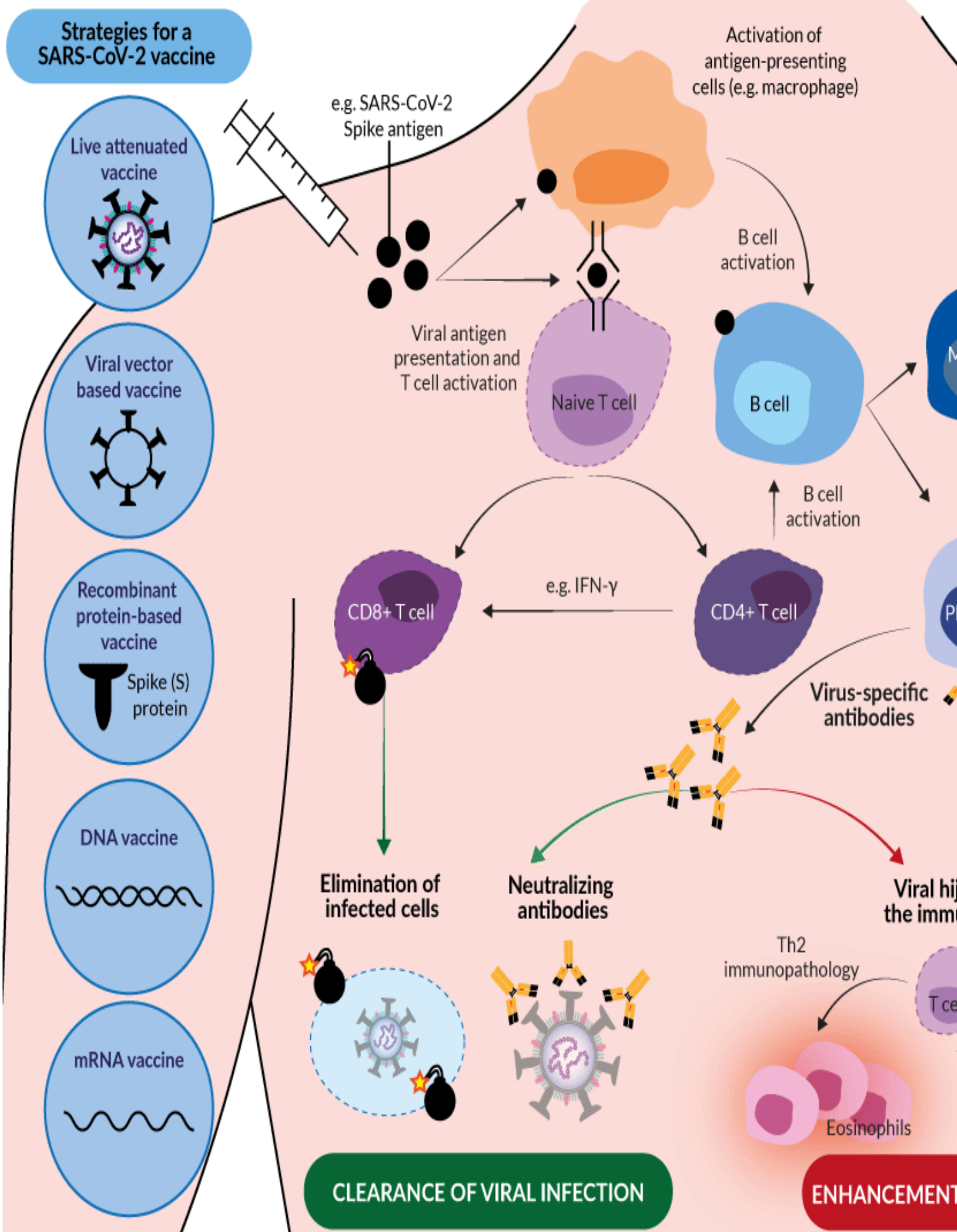
<https://www.theguardian.com/world/2020/nov/10/6-key-questions->

UNDERSTANDING mRNA VACCINES

To build an mRNA vaccine, scientists only need access to the genetic sequence of SARS-CoV-2, and not the actual virus.



Developing a successful vaccine against S



مروری بر کاربرد نانومواد در تشخیص و مهار ویروس‌های کرونا مرضیه دهقانی

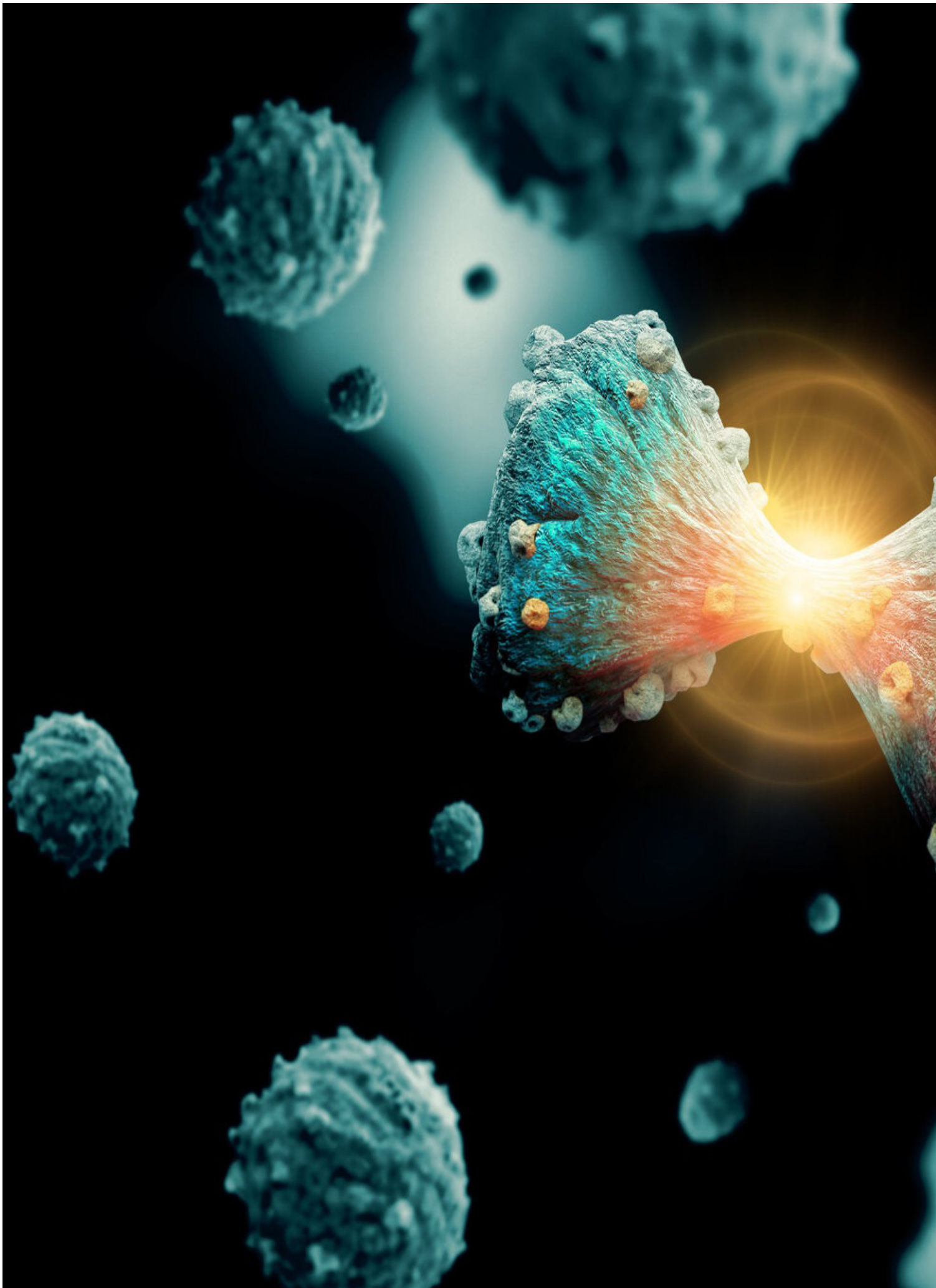
دانشجوی دکتری بیوفیزیک، دانشگاه تربیت مدرس



چکیده

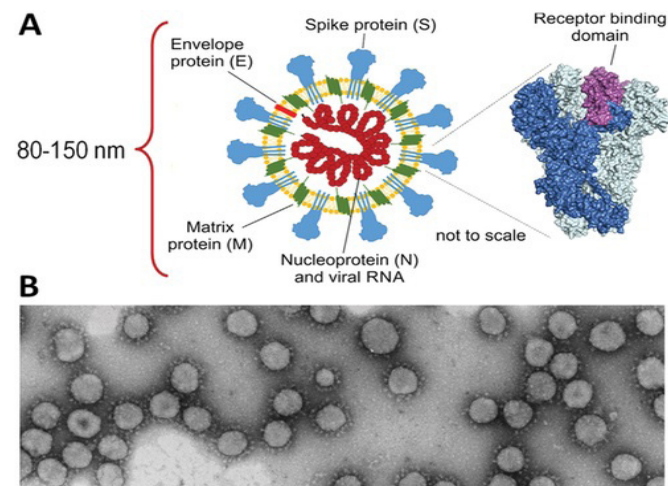
بیش از ۲۰ درصد از مرگ و میر در جهان به دلیل بیماری‌های عفونی می‌باشد و ویروس‌ها مسئول یک‌سوم آنها هستند. بیماری‌های ویروسی بسیار عفونی مانند سندروم تنفسی حاد یا سارس، سندروم تنفسی خاورمیانه یا مرس و کووید-۱۹ از جمله این ویروس‌ها می‌باشند. گسترش این ویروس‌ها در سراسر جهان تهدید جدی برای سلامت انسان و اقتصاد جهانی است. تاکنون هیچ واکسن یا داروی ضدویروسی خاصی برای پیشگیری یا درمان بیماری کرونا وجود ندارد از این رو، تسریع در تولید داروهای ضدویروسی و واکسن، به‌منظور کمک به کاهش این بیماری همه‌گیر ضروری می‌باشد. در این راستا، می‌توان از عوامل ضدویروسی غیرمتمعارف مثل نانو ذرات استفاده کرد. از نانو ذرات می‌توان در تشخیص و مهار ویروس کرونا بهره برد. در این مقاله مروری، مکانیسم ورود ویروس به داخل سلول میزبان و نقش نانو ذرات در تشخیص و مهار ویروس‌های کرونا بررسی شده است.

کلمات کلیدی: سندروم تنفسی حاد، سندروم تنفسی خاورمیانه، کووید-۱۹، نانو ذرات



۱- مقدمه

بیماری‌های عفونی، ناشی از میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا است که به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم از یک شخص به شخص دیگر گسترش می‌یابند [۱]. بیماری‌های عفونی تهدید جدی برای سلامت انسان و اقتصاد جهانی می‌باشند. تا به امروز، جامعه جهانی در رابطه با ۲۰۰ بیماری عفونی اطلاعات لازم را دارد. خوشبختانه، فقط تعداد انگشت‌شماری از این بیماری‌ها موجب مرگ انسان‌ها می‌شوند [۲]. در این میان، ویروس ایجادکننده نقص ایمنی انسانی/ سندرم نقص ایمنی اکتسابی، سل و مالاریا از بارزترین بیماری‌های عفونی در سرتاسر جهان هستند. بعلاوه، در چند سال اخیر، در سرتاسر جهان شاهد شیوع بیماری‌های عفونی از جمله ابولا، زیکا، آنفولانزای مرغی و همچنین بیماری‌های ویروس کرونا، مانند سندرم تنفسی حاد یا سارس (ناشی از SARS-COV)، سندرم تنفسی خاورمیانه یا مرس (ناشی از MERS-COV) و کووید-۱۹ (ناشی از SARS-COV-2) بوده‌ایم [۳،۴]. ویروس‌های کرونا خانواده بزرگی از RNA ویروس‌ها می‌باشند [۵]. ویروس‌های کرونا در درجه اول، دستگاه تنفسی فوقانی و دستگاه گوارش پستانداران و پرندگان را آلوده می‌کنند. علائم عمده عفونت در دستگاه تنفسی فوقانی شامل سرفه، تب و در موارد شدیدتر اختلال در تنفس و سخت شدن تنفس می‌باشد. علائم بالینی کووید-۱۹، از جمله اختلال تنفسی حاد، نشان می‌دهد که التهاب بیش‌ازحد، اکسیداسیون و پاسخ ایمنی بیش‌ازحد و اغراق‌آمیز، به‌احتمال زیاد در آسیب‌شناسی بیماری کووید-۱۹ نقش دارند. پاسخ ایمنی بیش‌از اندازه، می‌تواند منجر به طوفان سیتوکین، آسیب حاد ریه/ سندرم دیسترس تنفسی حاد و اغلب مرگ شود [۶]. کرونا ویروس‌ها (سارس، مرس و کووید-۱۹)، ویروس‌های پوشش‌داری هستند که ماده ژنتیکی آن‌ها یک RNA تک‌ رشته‌ای است. همان‌طور که در شکل ۱ نمایش داده شده است، کووید-۱۹ کروی شکل بوده و اندازه آن بین ۸۰-۱۵۰ نانومتر می‌باشد. در داخل ذره ویروسی، RNA ویروسی با ۲۹۸۱۱ نوکلئوتید توسط پروتئین نوکلئوکپسید (N)، پوشیده شده است. سه گلیکوپروتئین به نام‌های سنبله شکل (S)، غشا (M)، پوشش (E) در غشاء خارجی ویروس وجود دارد. پروتئین‌های سنبله هموتریم‌هایی را تشکیل می‌دهند که از پوشش چربی بیرون زده و "تاج" مشخص را تشکیل می‌دهند [۷].



شکل ۱- ساختار ویروس کووید-۱۹ [۷].

ویروس کووید-۱۹ از طریق گلیکوپروتئین سنبله شکل، به گیرنده ACE2 متصل و از این طریق وارد سلول‌های بدن انسان می‌شود [۸]. بیماری کووید-۱۹ با سارس و مرس متفاوت است که منجر به اثرات شدیدتر و انتشار سریع‌تر در انسان خواهد شد [۹]. بهترین روش برای جلوگیری از عفونت‌های ویروسی واکسیناسیون است. با این حال، تولید واکسن‌ها وقت‌گیر و گران است و به تجهیزات پیشرفته و پروتکل‌های اساسی

نیاز دارد [۱۰]. یک مطالعه آزمایشگاهی نشان داد که داروی ضدویروسی رمدسیویر و داروی ضد مالاریا کلروکین به‌طور بالقوه می‌توانند بیماری کووید-۱۹ را کنترل کنند. سال‌هاست که از کلروکین برای درمان مالاریا استفاده می‌شود. با این حال، مکانیسم عملکرد کلروکین در برابر عفونت‌های ویروسی هنوز ناشناخته است [۱۱]. Liu و همکاران، در سال ۲۰۲۰، تجزیه و تحلیل مقایسه‌ای بین هیدروکسی کلروکین و کلروکین در بیماران آلوده به کووید-۱۹ را انجام دادند. نتایج این پژوهش نشان داد که هیدروکسی کلروکین کمتر سمی است و تأثیر بیشتری در مهار عفونت کووید-۱۹ دارد [۱۲]. همچنین Matsuyama و همکاران، در سال ۲۰۲۰، پیشنهاد کردند که سیکلوزوناید کورتیکواستروئید می‌تواند همانندسازی RNA ژنومی کووید-۱۹ را با هدف قرار دادن اندونوکلتاز ویروسی NSP۱۵، مهار کند [۱۳].

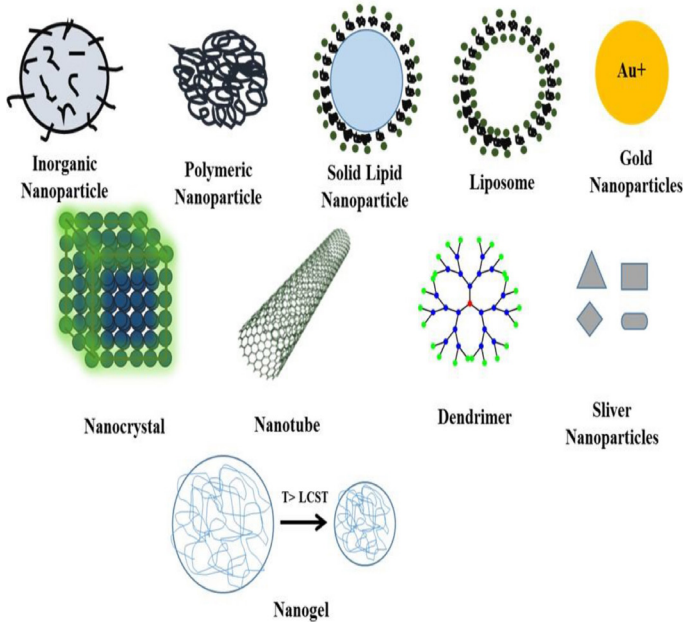
تجزیه و تحلیل بیوانفورماتیکی نیز نشان داد که مشتقات استری شده و غیراستری شده سیکلوزوناید توانایی تعامل با NSP۱۵ و در نتیجه توانایی جلوگیری از تکثیر RNA ژنومی ویروس کووید-۱۹ را دارند [۱۴]. به‌منظور مهار و تشخیص ویروس‌های کرونا می‌توان از عوامل ضدویروسی غیرمعتاد مثل نانو ذرات استفاده کرد. نانو ذرات در زیست-پزشکی کاربردهای فراوان دارند. به‌عنوان مثال از نانو ذرات در تحویل هدفمند دارو، تشخیص بیماری‌ها، تصویربرداری‌های پزشکی و غیره استفاده می‌شود [۱۵]. نتایج برخی پژوهش‌ها حاکی از آن است که می‌توان از برخی از نانو ذرات به‌عنوان ابزارهای مؤثر در تشخیص و مهار ویروس‌های کرونا استفاده کرد [۱۶،۱۷]. در این مقاله، در ابتدا به مکانیسم ورود ویروس به داخل سلول میزبان و سپس به نقش نانو ذرات در تشخیص و مهار ویروس‌های کرونا پرداخته خواهد شد.

۲- مکانیسم ورود ویروس‌ها به سلول‌های میزبان

در اواخر سال ۲۰۱۹، شیوع ویروس کرونا جدید (2019-nCoV) در ووهان، استان هوپئی، کشور چین گزارش شد [۱۸]. این شیوع به یک بیماری همه گیر جهانی تبدیل شده است. به نظر می‌رسد این ویروس بسیار مسری‌تر از ویروس‌های سندرم تنفسی حاد یا سارس و سندرم تنفسی خاورمیانه یا مرس می‌باشد. تعیین توالی کامل ژنوم ویروس کووید-۱۹ نشان داد که توالی آن ۷۹/۵ درصد شبیه به توالی سندرم تنفسی حاد یا سارس SARS-COV است. ویروس کووید-۱۹ و سارس هر دو از طریق گیرنده ACE2 وارد سلول میزبان می‌شوند [۱۹]؛ بنابراین، ویروس کووید-۱۹ به SARS-COV2 تغییر نام پیدا کرد. شکل ۲-a نشان می‌دهد که ACE2 به‌طور گسترده‌ای در ریه‌ها، سیستم قلب و عروق، کلیه‌ها، کبد، سیستم عصبی مرکزی، چشم‌ها، روده و بافت چربی بیان می‌شود. ساختمان ACE2 بدین ترتیب است که در بخش N-ترمینال این پروتئین، دمین پروتئاز (PD) و در بخش C-ترمینال، دمین شبه کالکترین واقع شده است. در بیماری کووید-۱۹، دمین اتصال به رسپتور (RBD) گلیکوپروتئین سنبله شکل ویروس، به دمین پروتئاز (PD) پروتئین ACE2 متصل شده و در نهایت کمپلکس RBD-PD تشکیل می‌شود. ساختمان ACE2 و نحوی تعامل SARS-COV2 با این گیرنده در شکل ۲-b نشان داده شده است [۲۰].

به‌طورکلی، ورود به سلول‌های میزبان اولین مرحله از عفونت ویروسی است. بر روی پوشش ویروس کووید-۱۹، یک گلیکوپروتئین سنبله شکل وجود دارد که ویروس از طریق این گلیکوپروتئین به گیرنده های ACE2 در غشاء سلول‌های میزبان متصل می‌شود [۲۱]. Zhou و همکاران، در سال ۲۰۲۰ تأیید کردند که ویروس کووید-۱۹ تنها به سلول‌هایی که گیرنده ACE2 را بیان می‌کنند، وارد می‌شود [۱۹]. مطالعات بیشتر نشان داد که میل اتصال گلیکو پروتئین سنبله شکل موجود بر روی پوشش ویروس کووید-۱۹ برای اتصال به گیرنده ACE2 موجود در سطح غشاء سلول‌های میزبان، ۱۰ تا ۲۰ برابر بیشتر از میل اتصال ویروس سارس می‌باشد [۲۲]. مکانیسم ورود ویروس کووید-۱۹ به درون سلول میزبان و عفونی کردن

عوامل ضد ویروسی مناسب، ایمن و زیست سازگار از شیوع عفونت‌های ویروسی جلوگیری می‌کند و خسارات اقتصادی را کاهش می‌دهد. به‌طور کلی، نانو مواد شامل نانو ذرات نقره، طلا، نقاط کوانتومی، نقاط کربنی، اکسید گرافن، مواد سیلیکونی، نانو ذرات پلیمری، نانولوله‌های کربنی، نانولیپوزوم و دندریمرها دارای فعالیت ضد میکروبی و ضد ویروسی قابل توجهی هستند. شکل ۴ انواع نانو مواد که دارای خواص ضد ویروسی هستند را نشان می‌دهد [۲۶].

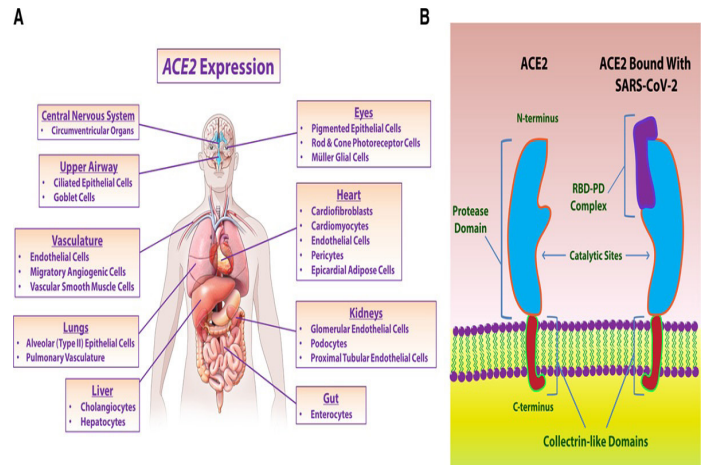


شکل ۴- انواع نانو مواد با خواص ضد ویروسی [۲۶]

در طی چند دهه گذشته، از نانو ذرات به‌طور گسترده‌ای در درمان ضد ویروسی استفاده شده است [۳۴]. به‌عنوان مثال، پژوهشی که Lei و همکاران در سال ۲۰۰۸ انجام دادند، نشان داد که نانو ذرات نقره از تکثیر ویروس هپاتیت B جلوگیری می‌کند [۳۵]. همچنین Sucipto و همکاران در سال ۲۰۱۷، از نانو ذرات کلرید مس برای مهار ویروس دنگی تیپ دو استفاده کردند [۳۶]. در سال ۲۰۱۰، Lara و همکاران از نانو ذرات نقره به منظور مهار تکثیر ویروس HIV-1 استفاده کردند [۳۷]. در سال ۲۰۱۴ نیز، Hu و همکاران از نانو ذرات نقره به منظور مهار ویروس هرپس سیمپلکس دو استفاده کردند [۳۸]. همچنین، پژوهش Sametband و همکاران در سال ۲۰۱۴ نشان داد که اکسید گرافن از اتصال ویروس هرپس سیمپلکس یک به سلول‌های بدن میزبان جلوگیری می‌کند [۳۹].

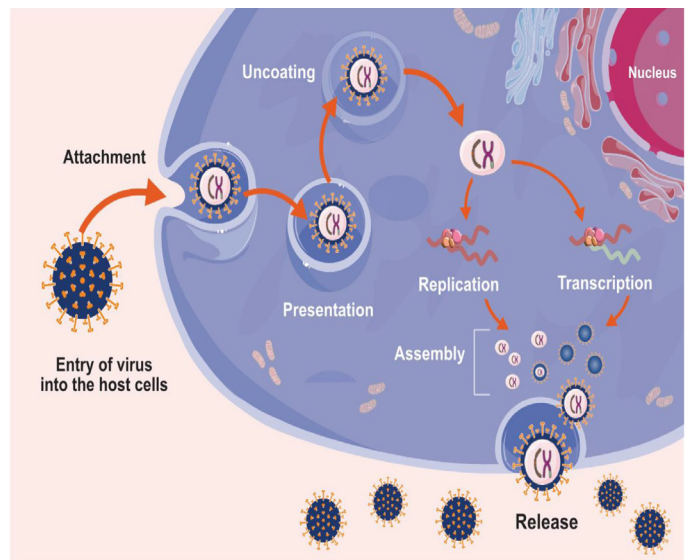
۳-۱ اثرات نانو ذرات بر مهار ویروس‌های کرونا

در طی دهه گذشته، از نانو ذرات، به دلیل اندازه، شکل و بار سطحی به‌عنوان حامل‌ها، عوامل شناسایی و عوامل مهارکننده مستقیم در برابر ویروس‌ها، میکروب‌ها و سلول‌های سرطانی استفاده شده است [۴۰]. خصوصیت مهم نانو ذرات، در رابطه با ویروس‌های کرونا، این است که آن‌ها می‌توانند از اتصال ویروس به گیرنده سطح سلول میزبان جلوگیری و یا در اتصال با آن‌ها رقابت کنند. همان‌طور که اشاره شد، گیرنده ACE2 نقش مهمی در ورود کرونا ویروس‌ها به خصوص SARS-COV-2 به سلول‌های میزبان دارد [۴۱]. از این رو، مسدود کردن یا کاهش سطح ACE2 می‌تواند در مبارزه با عفونت ویروسی کمک‌کننده باشد [۴۲]. کاملاً واضح است که جلوگیری از ورود کووید-۱۹ به درون سلول‌های میزبان، بسیار مؤثرتر از مبارزه با ویروس پس از عفونت است. از این رو، یک مکانیسم فرضی ضد ویروسی که شامل ACE2 پوشیده شده با نانو ذرات و یا کوانتوم دات‌ها است، در شکل ۵ ارائه می‌شود. هنگامی که



شکل ۳- a: گیرنده ACE2 در سیستم عصبی مرکزی، ریه‌ها، کبد، کلیه‌ها، روده، سیستم قلب و عروق و چشم‌ها بیان می‌شود. b: ساختمان ACE2 و نحوه تعامل SARS-COV2 با این گیرنده را نمایش می‌دهد [۲۰].

آن، در شکل ۳ نشان داده شده است. بدین ترتیب که ویروس از طریق گلیکوپروتئین سنبله شکل خود به گیرنده ACE2 موجود در غشاء سلول میزبان متصل می‌شود. در نتیجه این اتصال، همجوشی غشاء ویروس و سلول میزبان اتفاق می‌افتد و سپس RNA ویروس در سیتوپلاسم سلول میزبان آزاد می‌شود و در نهایت موجب عفونت ویروسی خواهد شد. در عفونت SARS-COV-2، گیرنده ACE2 به‌طور کامل و یا دمین‌های آن، همراه با ویروس داخل سیتوپلاسم می‌شود [۲۳]. در روند اتصال، جایگاه فعال ACE2 توسط گلیکوپروتئین سنبله شکل ویروس مسدود می‌شود [۲۴]. برخی از پروتئین‌های غشایی مثل TMPRSS2 و ADAM17 و همچنین برخی از پروتئین‌ها مثل ویمنتین و کلاترین در فرآیند اتصال ویروس به غشاء سلول میزبان و همجوشی دو غشاء نقش دارند. به‌عنوان مثال، TMPRSS2 می‌تواند، ACE2 را شکافته و باعث افزایش جذب ویروس شود [۲۵].



شکل ۳- مکانیسم ورود و تکثیر ویروس در سلول‌های میزبان [۲۶].

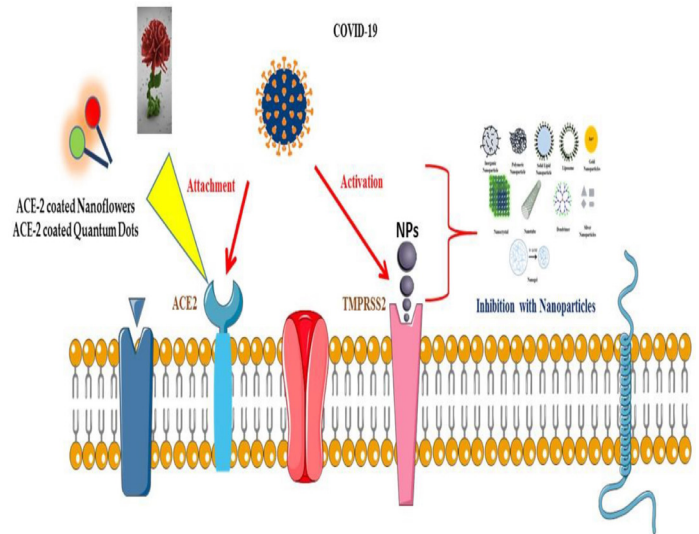
۳- بررسی کاربرد نانو مواد در تشخیص و مهار کرونا ویروس‌ها

امروزه، نانو فناوری در بسیاری از بخش‌های مختلف علوم پزشکی مانند انتقال ژن [۲۶، ۲۷]، دارورسانی هدفمند [۲۸]، تصویربرداری [۲۹]، ساخت ایمپلنت‌های مصنوعی [۳۰] و ساخت حسگرهای زیستی [۳۱] مورد استفاده قرار گرفته است. همچنین از نانو فناوری، می‌توان برای تشخیص و درمان سرطان [۳۲] و از بین بردن عفونت‌های ویروسی، باکتریایی و قارچی بهره برد. دلیل علاقه به استفاده از نانو فناوری در پزشکی، اندازه نانومتری، نانو مواد است که اجازه ورود آن‌ها را به سلول‌های بدن انسان می‌دهد [۳۳].

کم نمونه (۲۰-۱۰ میکرولیتر) نیاز است و معمولاً در کمتر از ۲۰ دقیقه نتیجه می‌دهد [۴۷،۴۸]. از ابتدای شیوع همه‌گیری کرونا، تعداد زیادی آزمایش سریع توسط گروه‌های تحقیقاتی و شرکت‌های تشخیص آزمایشگاهی برای تشخیص آنتی‌بادی IgM و IgG در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ ایجاد شده است. تحقیقات اساسی باهدف افزایش حساسیت و ویژگی این ابزارهای تشخیصی ادامه دارد [۴۹]. همان‌طور که در شکل ۶ نشان داده شده است، تشخیصی معمولی برای تشخیص آنتی‌بادی‌های IgG و IgM علیه کووید-۱۹ از اجزای زیر تشکیل شده است. ۱- پد نمونه: در ناحیه پد نمونه، نمونه و بافر اضافه می‌شود. ۲- پد کونژوگه: حاوی نانو ذرات طلا کلوییدی-آنتی‌بادی است که قطر این نانو ذرات طلا بین ۴۰-۲۰ نانومتر می‌باشد. ۳- نوار کروماتوگرافی: که یک غشاء پلیمری متخلخل است که در آن مولکول‌های زیستی در خط آزمایش بی‌حرکت می‌شوند و در خط کنترل نیز آنتی‌بادی مناسب قرار گرفته است. ۴- پد جاذب مایع.

نانو ذرات طلای نشان‌دار، به آنتی‌بادی‌های موجود در نمونه متصل می‌شوند و به سمت نوار کروماتوگرافی کشیده شده و به خطوط آزمایش و کنترل می‌رسند، در آنجا آن‌ها متمرکز شده و در نهایت خطوط رنگی را می‌توان با چشم غیرمسلح مشاهده کرد. آنتی‌ژن‌های مصنوعی کووید-۱۹ مثل M، S، و N پروتئین، در خط آزمایش متصل و بی‌حرکت شده‌اند و در واقع اگر در نمونه خون آنتی‌بادی‌های IgG و IgM موجود باشد، اتصال آنتی‌بادی به آنتی‌ژن اتفاق خواهد افتاد و خط آزمایش نمایان می‌شود؛ بنابراین، عدم وجود رنگ در خط آزمایش نشان‌دهنده عدم وجود آنتی‌بادی‌های هدف در نمونه خون است. پس فرد به ویروس کووید-۱۹ مبتلا نیست [۷].

ACE2 با نانو ذرات و یا کوانتوم دات‌ها پوشیده شده باشد، با مهار اتصال ویروس به سلول‌های میزبان، می‌توانیم از ورود کووید-۱۹ به درون سلول‌های میزبان جلوگیری کنیم. این امر موجب مهار فعال شدن TM-PRSS2 نیز می‌شود [۴۳].

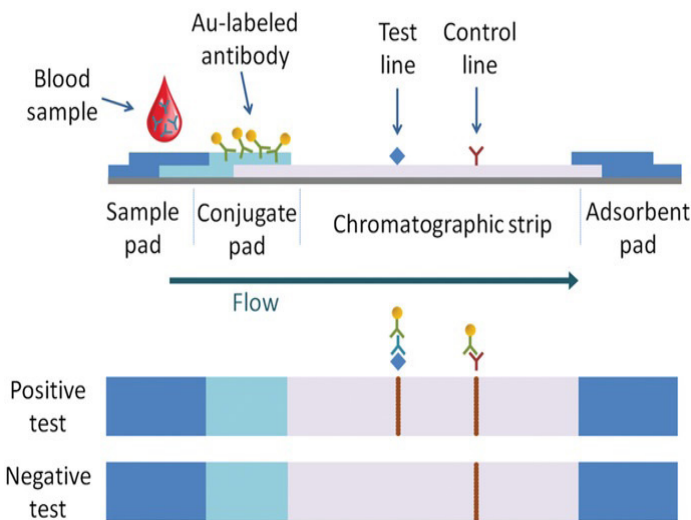


شکل ۵- مدل فرضی ورود SARS-CoV-2 به سلول میزبان و بیماری‌زایی آن را نشان می‌دهد. هنگامی که ACE2 با نانو ذرات و یا کوانتوم دات‌ها پوشیده شده باشد، اتصال ویروس به سلول‌های میزبان مهار خواهد شد [۲۶].

اکسید گرافن، ماده‌ای دوبعدی و تک اتمی نازک است و فعالیت ضدویروسی ذاتی علیه ویروس اسهال اپیدمی خونی و چندین ویروس دیگر دارد. فعالیت ضدویروسی اکسید گرافن بسیار بالاتر از پیش ساز آن یعنی اکسید گرافیت می‌باشد. در پژوهشی که توسط Chen و همکاران در سال ۲۰۱۶ انجام شد، مشخص گردید که اکسید گرافن تنها می‌تواند در حدود ۱۶ درصد موجب مهار گسترش ویروس کرونا گربه سانان (FCoV) شود؛ اما ترکیبی از اکسید گرافن و نانو ذرات نقره می‌تواند ۲۵ درصد موجب مهار عفونت این ویروس کرونا گردد [۴۴]. در سال ۲۰۱۹، Huang و همکاران از نانومیله‌های طلا برای مهار ویروس مرس (MERS-COV) استفاده کردند [۴۵]. در سال ۲۰۲۰، Jeremiah و همکاران نیز از نانو ذرات نقره به منظور مهار ویروس کووید-۱۹ (SARS-COV-2) استفاده کردند. آن‌ها در پژوهش خود به این نتیجه رسیدند که نانو ذرات نقره با قطر حدود ۱۰ نانومتر در مهار خارج سلولی SARS-CoV-2 در غلظت‌های بین ۱ تا ۱۰ ppm مؤثر بودند [۴۶].

۲-۳ تشخیص ویروس‌های کرونا با استفاده از نانو مواد

امروزه، از طیف گسترده‌ای از فناوری‌ها به‌منظور تشخیص کووید-۱۹ استفاده می‌شود. از جمله استفاده از واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR) و همچنین سنجش‌های سرولوژیک که می‌تواند آنتی‌بادی‌های تولید شده در طی عفونت تنفسی را تشخیص دهد. به‌طور کلی، با استفاده از روش واکنش زنجیره‌ای پلیمرز زمان واقعی (RT-PCR) می‌توان ژنوم ویروس را تشخیص داد و با استفاده از سنجش‌های سرولوژیک مثل آزمون ایمنونوکروماتوگرافی (ICT) می‌توان تعیین سطح ایمنوگلوبولین‌های IgG و IgM را در طی عفونت ویروسی تشخیص داد [۴۷]. در سال‌های اخیر، نانو مواد، در برخی از فناوری‌ها به یک جزء کلیدی و بسیار مهم تبدیل شده‌اند. به‌طور معمول، نانو ذرات از اجزای تشخیصی در ICT هستند؛ که این روش عمدتاً برای تشخیص آنتی‌ژن‌ها و آنتی‌بادی‌ها استفاده می‌شود. در واقع این روش سریع و آسان است و به تخصص زیادی نیازی ندارد. در این روش به مقادیر



شکل ۶- نمایش شماتیک از آزمایش ایمنونوکروماتوگرافی برای تشخیص آنتی‌بادی در نمونه خون یا سرم با استفاده از نانو ذرات طلا [۷].

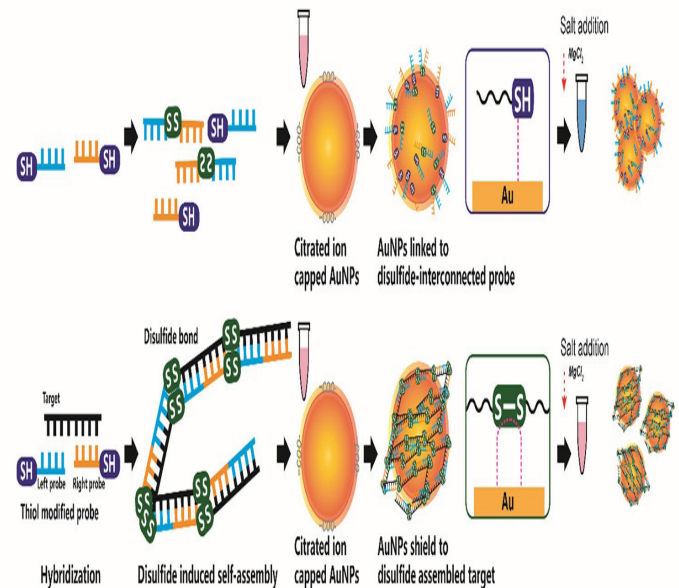
همچنین Li و همکاران در سال ۲۰۲۰، ICT جدیدی را با دو خط آزمایش گزارش کردند؛ که می‌تواند آنتی‌بادی‌های IgG و IgM را در یک آزمایش در مدت زمان ۱۵ دقیقه و با حساسیت ۸۸٪ درصد در نمونه خون تشخیص دهد [۵۰]. تا به امروز، چندین بیوسنسور به‌منظور تشخیص کووید-۱۹ طراحی و ساخته شده است. به‌عنوان مثال Seo و همکاران در سال ۲۰۲۰، یک بیوسنسور به‌منظور تشخیص کووید-۱۹ ساختند. این حسگر زیستی از نانو مواد گرافن به‌عنوان مبدل و یک آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن سنبله کووید-۱۹ تشکیل شده است؛ که این آنتی‌بادی، به‌عنوان بیومولکول گیرنده در لایه گرافن متصل و بی‌حرکت شده است [۵۱]. در سال ۲۰۲۰، Aminul islam و همکاران، نانوبیوسنسور مبتنی بر نانو ذرات مغناطیسی به‌منظور تشخیص گلیکوپروتئین سنبله شکل ویروس و ژنوم ویروس و ssRNA+ را طراحی کردند [۵۲]. همچنین حسگرهای زیستی رنگ‌سنج نیز می‌توانند به تشخیص افراد آلوده به ویروس کمک کند. به‌عنوان مثال

داد که استفاده از نانو ذرات به منظور تشخیص کرونا ویروس‌ها در مراحل اولیه، از حساسیت و سرعت بالایی برخوردار است.

منابع

- Lozano, R., Naghavi, M., Foreman, K., Lim, S., Shibuya, K., Aboyans, V., Abraham, J., Adair, T., Aggarwal, R., Ahn, S.Y., "Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010", *Lancet*, vol 380, pp. 2095-2128, 2012.
- Qasim, M., Lim, D.-J., Park, H., Na, D., "Nanotechnology for diagnosis and treatment of infectious disease", *Nanosci. Nanotechnol*, vol 14, pp.7374-7387, 2014.
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., "A novel coronavirus from patients with pneumonia in China", *N. Engl. J. Med*, vol 382, pp.727-733, 2019.
- Zhou, P., Yang, X.-L., Wang, X.G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H.R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C.L., "A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin", *Nature*, vol 579, pp. 270-273, 2020.
- Perlman, S., Netland, J., "Coronaviruses post-SARS: Update on replication and pathogenesis", *Nat. Microbiol*, vol 7, pp. 439-450, 2009.
- Zhang, B., Zhou, X., Zhu, C., Feng, F., Qiu, Y., Feng, J., Jia, Q., Song, Q., Zhu, B., Wang, J., "Immune phenotyping based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19", *medRxiv*, vol 7, pp.1-6, 2020.
- Ruiz-Hitzky, E., Darder, M., Wicklein, B., Ruiz-Garcia, C., Mart-Sampedro, R., del Real, G., Aranda, P., "Nanotechnology Responses to COVID-19", *Adv. Healthcare Mater*, vol 9, pp.1-26, 2020.
- Robba, C., Battaglini, D., Pelosi, P., Rocco, P.R.M., "Multiple organ dysfunction in SARS-CoV-2: MODS-CoV-2", *Expert Rev. Respir. Med*, pp. 1-4, 2020.
- Little, S.J., Holte, S., Routy, J.-P., Daar, E.S., Markowitz, M., Collier, A.C., Koup, R.A., Mellors, J.W., Connick, E., Conway, B., "Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV", *N. Engl. J. Med*, vol 347, pp.385-394, 2002.
- Lu, H., "Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV)", *Biosci. Trends*, vol 14, pp.69-71, 2020.
- Aguiar, A.C.C., Murce, E., Cortopassi, W.A., Pimentel, A.S., Almeida, M.M.F.S., Barros, D.C.S., Guedes, J.S., Meneghetti, M.R., Kretzli, A.U., "Chloroquine analogs as antimalarial candidates with potent in vitro and in vivo activity", *Int. J. Parasitol. Drugs Drug Resist*, vol 8, pp.459-464, 2018.
- Liu, J., Cao, R., Xu, M., Wang, X., Zhang, H., Hu, H., Li, Y., Hu, Z., Zhong, W., Wang, M., "Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro", *Cell Discov*, vol 6, pp.1-4, 2020.
- Matsuyama, S., Kawase, M., Nao, N., Shirato, K., Ujike, M., Kamitani, W., Shimajima, M., Fukushima, S., "The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15", *BioRxiv* 2020.
- Kimura, H., Kurusu, H., Sada, M., Kurai, D., Murakami, K., Kamitani, W., Tomita, H., Katayama, K., Ryo, A., "Molecular pharmacology of ciclesonide against SARS-CoV-2", *J. Allergy Clin. Immunol*, vol 146, pp.330-331, 2020.
- Farka, Z., Jurik, T., Kovar, D., Trnkova, L., Skladal, P., "Nanoparticle-Based Immunochemical Biosensors and Assays: Recent Advances and Challenges", *Chem. Rev*, vol 117, pp.9973-10042, 2017.
- Chen, L., Liang, J., "An Overview of Functional Nanoparticles as Novel Emerging Antiviral Therapeutic Agents", *Mater. Sci. Eng.*, vol 112, pp. 110924, 2020.
- Park, J.-E., Kim, K., Jung, Y., Kim, J.-H., Nam, J. M., "Metal Nanoparticles for Virus Detection", *ChemNanoMat*, vol 2, pp.927-936, 2016.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., "Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China", *Lancet*, vol 395, pp. 497-506, 2020.
- Zhou, P., Yang, X., Wang, X., Hu, B., Zhang, L., "A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin", *Nature*, vol 579, pp.270-3, 2020.
- Gheblawi, M., Wang, K., Viveiros, A., Nguyen, Q., Zhong, J., Turner, A., Raizada, M., Grant, M., Oudit, G., "Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System", *Circulation Research*, vol 126, pp. 1457-1475, 2020.
- Li, W., Moore, M., Vasilieva, N., Sui, J., Wong, S., Berne, M., "Angiotensin converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus", *Nature*, vol 426, pp.450-4, 2003.
- Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K., Goldsmith, J., Hsieh, C., Abiona, O. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation", *Science*, vol 367, pp.1260-3, 2020.
- Kuba, K., Imai, Y., Ohto-Nakanishi, T., Penninger, J., "Trilogy of ACE2: a peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters", *Pharmacol Ther*, vol 128, pp.119-28, 2010.
- Li, F., Li, W., Farzan, M., Harrison, S., "Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor", *Science*, vol 309, pp.1864-8, 2005.
- Jia, H., Look, D., Tan, P., Shi, L., Hickey, M., Gakhar, L., "Ectodomain shedding

در سال ۲۰۱۹، Kim و همکاران به منظور تشخیص ویروس مرس (SARS-COV) یک روش رنگ سنجی با استفاده از نانو ذرات طلا را ایجاد کردند. همان طور که در شکل ۷ نشان داده شده است، این سیستم قادر است وجود مولکول‌های ویروسی را از طریق تشدید پلاسمون سطحی منطقه‌ای و تغییر رنگ نانو ذرات طلا در محدوده طول موج UV-vis بررسی کند [۵۳].



شکل ۷- تشخیص رنگ سنجی ویروس مبتنی بر نانو ذرات. این شکل سازوکاری را نشان می‌دهد که ویروس باعث تجمع نانو ذرات خواهد شد و در نتیجه، منجر به تغییر رنگ از قرمز به بنفش می‌شود [۵۳].

۴- نتیجه‌گیری

عفونت‌های تنفسی از جمله شایع‌ترین دلایل مرگ‌ومیر در سراسر جهان هستند. در حال حاضر، شیوع عفونت‌های تنفسی ویروسی، به‌ویژه کووید-۱۹ به یک چالش بزرگ در سراسر جهان تبدیل شده است. تاکنون هیچ واکسن یا داروی ضد ویروسی خاصی برای پیشگیری یا درمان بیماری کرونا وجود ندارد. نانو فناوری و نانو پزشکی پتانسیل بسیار خوبی در مقابله با طیف وسیعی از مشکلات مختلف بهداشتی، از جمله ویروس‌ها دارند که به‌عنوان یک چالش جدی در علوم پزشکی در نظر گرفته می‌شوند؛ بنابراین، محققان در تلاش هستند تا علاوه بر رویکردهای متداول، داروهای مبتنی بر نانو و واکسن‌های نانو را شناسایی و تولید کنند. فناوری نانو هم در تشخیص بیماری‌های ویروسی و هم در مهار آن‌ها نقش مهمی دارد. نانو ذرات به دلیل ویژگی‌های منحصر به فردی که دارند مثل بار سطحی، نسبت سطح به حجم بالا، اندازه، شکل، خواص نوری، خواص الکتریکی و خواص زیستی، به ابزاری امیدبخش در تشخیص و مهار کرونا ویروس‌ها مبدل شده‌اند؛ بنابراین استفاده از نانو ذرات، رویکردی مقرون به صرفه، غیر سمی، زیست سازگار و یک استراتژی مناسب برای مقابله با انواع مختلف عفونت‌های ویروسی، به‌ویژه کووید-۱۹ است. در این مقاله مروری، در ابتدا به بررسی مکانیسم ورود کووید-۱۹ به درون سلول‌های میزبان و سپس به نقش نانو ذرات در مهار ورود کووید-۱۹ به درون سلول‌های میزبان پرداخته شد. بدین ترتیب که ویروس کووید-۱۹ به گیرنده‌ی ACE2 متصل و از این طریق وارد سلول‌های بدن انسان می‌شود، بنابراین، اگر ACE2 با نانو ذرات پوشیده شده باشد، اتصال ویروس به سلول‌های میزبان مهار خواهد شد، در نتیجه نانو ذرات به‌طور بالقوه باعث سرکوب عفونت ویروسی می‌شوند. سپس در این مقاله به بررسی تشخیص کرونا ویروس‌ها با نانوبیوسنسورها، روش ایمونوکروماتوگرافی و روش رنگ سنجی زیستی پرداخته شد. نتایج نشان

pp.1518-1524, 2020.

51. Seo, G., Lee, G., Kim, M.J., Baek, S-K., Choi, M., Ku, K.B., Lee, C.S., Jun, S., Park, D., Kim, H.G., Kim, S.J., Lee, J.O., Kim, B.T., Park, E.C., Kim, S.I., "Rapid Detection of COVID-19 Causative Virus (SARS-CoV-2) in Human Nasopharyngeal Swab Specimens Using Field-Effect Transistor Based Biosensor". ACS Nano, vol 14(4), pp.5135-5142, 2020.

52. Islam, A., Ahsan, Z., "Plausible Approach for Rapid Detection of SARS-CoV-2 Virus by Magnetic Nanoparticle Based Biosensors", American Journal of Nanosciences, vol 6(2), pp. 6-13, 2020.

53. Kim, H., Park, M., Hwang, J., Kim, J.H., Chung, D-R., Lee, K., Kang, M., "Development of label-free colorimetric assay for MERS-CoV using gold nanoparticles", ACS Sens, vol 4, pp. 1306-12, 2019.

of angiotensin converting enzyme 2 in human airway epithelia", Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. Vol 297, pp.84-96, 2009.

26. Gurunathan, S., Qasim, M., Choi, Y., Do, J-T., Park, C., Hong, K., Kim, J-H., Song, H., "Antiviral Potential of Nanoparticles—Can Nanoparticles Fight against Coronaviruses?", Nanomaterials, vol 10, pp. 16-45; 2020.

27. Riley, M., Vermerris, W., "Recent advances in nanomaterials for gene delivery—A review", Nanomaterials, vol 7(5), 94, pp.1-19, 2017.

28. Patra, J.K., Das, G., Fraceto, L.F., "Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects", J. Nanobiotechnology, vol 16: 71, pp.1-33, 2018.

29. Chan, W.C., "Quantum dot bioconjugates for ultrasensitive nonisotopic detection", Science, vol 281(5385), pp.2016-2018 1998.

30. Streicher, R.M., Schmidt, M., Fiorito, S., "Nanosurfaces and nanostructures for artificial orthopedic implants", Nanomedicine, vol 2(6), pp.861-874, 2007.

31. Kim, J.E., Choi, J.H., Colas, M., Kim, D.H., Lee, H., "Gold-based hybrid nanomaterials for biosensing and molecular diagnostic applications", Biosens. Bioelectron, vol 80, pp. 543-559, 2016.

32. Misra, R., Acharya, S., Sahoo, S.K., "Cancer nanotechnology: application of nanotechnology in cancer therapy", Drug Discov. Today, vol 15(19-20), pp. 842-850, 2010.

33. Wang, H., Zhu, W., Feng, L., "Nanoscale covalent organic polymers as a biodegradable nanomedicine for chemotherapy-enhanced photodynamic therapy of cancer", Nano Res, vol 11(6), pp. 3244-3257, 2018.

34. Szunerits, S., Barras, A., Khanal, M., Pagneux, Q., Boukherroub, R., "Nanostructures for the inhibition of viral infections", Molecules, vol 20, pp.14051-14081, 2015.

35. Lei, L., Sun, R.W.Y., Chen, R., Hui, C.K., Ho, C.M., Luk, J.M., Lau, G.K., Che, C.M., "Silver nanoparticles inhibit hepatitis B virus replication. Antivir", Ther, vol 13, pp.252-262, 2008.

36. Sucipto, T.H., Churrotin, S., Setyawati, H., Kotaki, T., Martak, F., Soegijanto, S., "Antiviral activity of copper(ii)chloride dihydrate against dengue virus type-2 in vero cell", Indones. J. Trop. Infect. Dis, vol 6, pp.84-87, 2017.

37. Lara, H.H., Ayala-Núñez, N.V., Ixtepan-Turrent, L., Rodríguez-Padilla, C., "Mode of antiviral action of silver nanoparticles against HIV-1", JNanobiotechnol, vol 8, pp.1-10, 2010.

38. Hu, R., Li, S., Kong, F., Hou, R., Guan, X., Guo, F., "Inhibition effect of silver nanoparticles on herpes simplex virus 2", Genet. Mol. Res, vol 13, pp.7022-7028, 2014.

39. Sametband, M., Kalt, I., Gedanken, A., Sarid, R., "Herpes simplex virus type-1 attachment inhibition by functionalized graphene oxideA", CS Appl. Mater. Interfaces, vol 6, pp.1228-1235, 2014.

40. Kingsley, J.D., Dou, H., Morehead, J., Rabinow, B., Gendelman, H.E., Destache, C.J., "Nanotechnology : A focus on nanoparticles as a drug delivery system", J. Neuroimmune Pharmacol, vol 1, pp.340-350, 2006.

41. Li, W., Hulswit, R.J.G., Kenney, S.P., Widjaja, I., Jung, K., Alhamo, M.A., van Dieren, B., van Kuppeveld, F.J.M., Saif, L. J., Bosch, B.J., "Broad receptor engagement of an emerging global coronavirus may potentiate its diverse cross-species transmissibility", Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol 115, pp.5135-5143, 2018.

42. Imai, Y., Kuba, K., Rao, S., Huan, Y., Guo, F., Guan, B., Yang, P., Sarao, R., Wada, T., Leong-Poi, H., "Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure", Nature, vol 436, pp. 112-116, 2005.

43. Al-Halifa, S., Gauthier, L., Arpin, D., Bourgault, S., Archambault, D., "Nanoparticle-based vaccines against respiratory viruses", Front. Immunol, vol 10, pp. 1-11, 2019.

44. Chen, Y-N., Hsueh, Y-H., Hsieh, C-H., Tzou, D., Chang, P-L., "Antiviral Activity of Graphene-Silver Nanocomposites against Non-Enveloped and Enveloped Viruses", Int. J. Environ. Res. Public Health, vol 13, pp.430, 2016.

45. Huang X. "Novel gold nanorod-based HRI peptide inhibitor for Middle East respiratory syndrome coronavirus". ACS Appl. Mater. Interfaces, vol 11, pp.19799-19807, 2019.

46. Jeremiah, S., Miyakawa, K., Morita, T., Yamaoka, Y., Ryo, A., "Potent antiviral effect of silver nanoparticles on SARS-CoV-2", Biochemical and Biophysical Research Communications, vol 533, pp. 195-200, 2020.

47. Yan, Y., Chang, L., Wang, L., "Laboratory testing of SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 (2019-nCoV): Current status, challenges, and countermeasures" Rev Med Virol. 30:e2106, pp.1-14, 2020.

48. Jamshaid, H., Zahid, F., Din, I., Zeb, A., Gon Choi, H., Majid Khan, G., Din, F-U., "Diagnostic and Treatment Strategies for COVID-19", AAPS PharmSciTech vol 21: 222, pp.1-14.

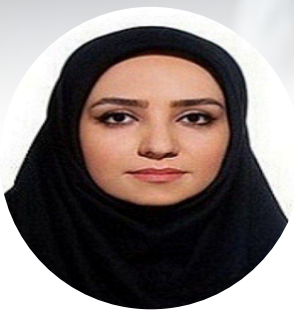
49. Feng, M., Chen, J., Xun, J., Dai, R., Zhao, W., Lu, H., Xu, J., Chen, L., Sui, G., Cheng, X., "Development of a Sensitive Immunochromatographic Method Using Lanthanide Fluorescent Microsphere for Rapid Serodiagnosis of COVID-19", ACS Sens., vol 5, pp.2331-2337, 2020.

50. Li, Z. Y., Yi, X., Luo, N., Xiong, Y., Liu, S., Li, R., Sun, Y., Wang, B., Hu, W., Chen, Y., Zhang, J., Wang, B., Huang, Y., Lin, J., Yang, W., Cai, X., Wang, J., Cheng, Z., Chen, K., Sun, W., Pan, Z., Zhan, L., "Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis", vol 92,

ارتقاء سبک زندگی کودکان و نوجوانان در دوران کووید-۱۹

نسرین سیدپور

دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران



محدودیت‌های اجتماعی مورد نیاز برای کاهش شیوع کووید-۱۹ چالش‌های جدیدی ایجاد کرده است. تعطیلی مدارس، فاصله گذاری اجتماعی و آموزش از راه دور بر فعالیت‌های زندگی حدود ۱,۵ میلیارد کودک (سن ۵-۱۲ سال) و نوجوانان (۱۷-۱۳ ساله) در طول ۲۴ ساعت تأثیر می‌گذارد. شواهد آشکار از نظر سنجی‌ها نشان می‌دهد که تعداد کودکان و نوجوانان که برای فعالیت بدنی و رفتار کم تحرک دستورالعمل‌هایی را رعایت می‌کنند در حال کاهش است [۱]. از طرفی کیفیت خواب پایین آمده و زمان خواب به بعد از ظهر منتقل شده است [۲,۳]. ممکن است چنین رفتارهایی در درازمدت به نتایج همچون ضعف کاردیومتابولیک و بهداشت روانشناختی در کودکان و نوجوانان تبدیل شود [۴]. این تغییرات در رفتارهای سبک زندگی که حداقل تا حدی ناشی از تغییر در محیط‌های فرهنگی اجتماعی و جسمی است، می‌تواند با استفاده از مدل اجتماعی - بوم شناختی زمینه‌سازی شود [۵]. با توجه به اینکه این بحران بهداشت جهانی احتمالاً تا سال ۲۰۲۱ ادامه خواهد یافت، استراتژی‌هایی برای رفتار پایدار توصیه شده است [۶].

RECOMMENDED

24-HOUR DAY FOR CHILDREN & ADOLESCENTS

DURING COVID-19

PHYSICAL ACTIVITY	SEDENTARY BEHAVIOR	SLEEP
<p>≥ 60 minutes of moderate-vigorous per day</p> <p>Aerobic full-body activity Bone loading & muscle strengthening 3 x per week</p> <p>Recommendations</p> <ul style="list-style-type: none"> Exercise outdoors (if safe) Family physical activities Walk your dog Activity trackers Social media challenges 	<p>≤ 2 hours of recreational screen time per day</p> <p>Several hours of light activity (walking/playing) to interrupt sedentary bouts</p> <p>Recommendations</p> <ul style="list-style-type: none"> Create schedule for breaks from sitting 60 sec dance parties every hour Set a timer to remember to move 	<p>9-11 hours uninterrupted sleep per night</p> <p>Bedtimes & waketimes should be established and not vary by more than 30 minutes from night to night</p> <p>Recommendations</p> <ul style="list-style-type: none"> Screen free bedroom/No use before sleep Reassure feelings of safety Set bed time and wake time

بر اهمیت اقداماتی به مانند شستشوی مداوم و کامل دست‌ها استفاده کنید. اطمینان یابید که در محیطی امن هستید و به کودک‌تان اجازه دهید آزادانه سخن بگوید.

• آهسته پیش روی کنید و فعالیت را با جلسات یادگیری کوتاه‌تر آغاز کنید و سپس به مرور زمان جلسات را افزایش دهید. اگر هدف، یک جلسه ۳۰ یا ۴۰ دقیقه‌ای است، کار را با جلسه ۱۰ دقیقه‌ای شروع کنید. در طول جلسه، زمان یادگیری آنلاین یا از روی صفحه نمایش را با فعالیت‌ها یا تمرین غیر آنلاین ترکیب کنید.

• از کودکان در فضای آنلاین مراقبت کنید پلت‌فرم‌های دیجیتال فرصتی برای کودکان پدید می‌آورند که یادگیری را ادامه دهند، بازی کنند و ارتباط با دوستان‌شان را ادامه دهند. اما دسترسی فزاینده به فضای آنلاین خطراتی را برای ایمنی، مراقبت و حریم خصوصی کودکان پدید می‌آورد. درباره اینترنت با کودک‌تان گفتگو کنید تا بدانند که چه نوع محیطی است، از چه چیز باید آگاه باشند و اینکه رفتار مناسب در پلت‌فرم‌هایی که استفاده می‌کنند، فراموش نکنید هیچ ضرورتی ندارد که کودکان یا افراد جوان تصاویر خود یا دیگر اطلاعات شخصی‌شان را برای دسترسی به یادگیری دیجیتال ارائه دهند.

• با مرکز آموزشی، معلم یا مدرسه کودک‌تان در ارتباط باشید تا اطلاعات لازم را کسب کنید و راهنمایی بگیرید. گروه‌های والدین یا گروه‌های محلی می‌توانند روش مناسبی برای حمایت از یکدیگر در زمان آموزش در خانه باشند [۷].



منابع

1. Guerrero, M.D.; Vanderloo, L.M.; Rhodes, R.E.; Faulkner, G.; Moore, S.A.; Tremblay, M.S. Canadian children's and youth's adherence to the 24-h movement guidelines during the COVID-19 pandemic: A decision tree analysis. *J. Sport Health Sci.* 2020, 9, 313–321. [CrossRef].
2. Is the Pandemic Having an Impact on the Way Children Sleep? Available online: <https://www.hopkinsallchildrens.org/ACH-News/General-News/Is-the-Pandemic-Having-an-Impact-on-the-Way-Childr>. (accessed on 15 September 2020).
3. Baranowski, T.; O'Connor, T.; Johnston, C.; Hughes, S.; Moreno, J.; Chen, T.-A.; Meltzer, L.; Baranowski, J. School year versus summer differences in child weight gain: A narrative review. *Child. Obes.* 2014, 10, 18–24. [CrossRef] [PubMed]
4. Carson, V.; Hunter, S.; Kuzik, N.; Gray, C.E.; Poitras, V.J.; Chaput, J.-P.; Saunders, T.J.; Katzmarzyk, P.T.; Okely, A.D.; Connor Gorber, S.; et al. Systematic review of sedentary behaviour and health indicators in school-aged children and youth: An update. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2016, 41, S240–S265. [CrossRef] [PubMed]
5. Healthy Campus 2020-Ecological Model. American College Health Association. Available online: https://www.acha.org/HealthyCampus/HealthyCampus/Ecological_Model.aspx (accessed on 20 July 2020).
6. Bates LC, Zieff G, Stanford K, Moore JB, Kerr ZY, Hanson ED, Barone Gibbs B, Kline CE, Stoner L. COVID-19 Impact on Behaviors across the 24-Hour Day in Children and Adolescents: Physical Activity, Sedentary Behavior, and Sleep. *Children.* 2020 Sep;7(9):138.
7. <https://www.unicef.org/coronavirus/keeping-worlds-children-learning-through-covid-19>

فعالیت فیزیکی

در درون فرد لذت یک عامل حیاتی است، بنابراین پیدا کردن روش‌های خلاقانه انجام فعالیت بدنی که کودکان/نوجوانان از آن لذت می‌برند مهم است. مدارس می‌توانند فعالیت‌های بدنی را با ارائه فیلم‌های تربیت بدنی از راه دور ارتقا دهند. از اشیاء داخل خانه می‌توان برای ایجاد موانع ورزشی استفاده کرد (به عنوان مثال، پله‌ها نوردی، پرش از روی اشیاء، تمرینات بدنی و غیره)، فعالیت‌های بدنی می‌توانند در درس گنجانده شوند. نوجوانان می‌توانند با تشویق سرپرست یا والدین از چالش‌های تناسب اندام آنلاین در رقابت با دوستان‌شان استفاده کنند.

رفتار کم تحرک

مدارس و مراکز اجتماعی می‌توانند والدین را در مورد اهمیت شکست رفتار کم تحرک آموزش دهند و می‌توانند معلمان را تعیین کنند که تایم‌هایی را تنظیم کنند تا به کل کلاس یادآوری کند که ۲ تا ۵ دقیقه هر ۲۰-۳۰ دقیقه استراحت کنند؛ و والدین یا سرپرستان باید محدودیت‌هایی را برای مدت زمان تماشای موبایل، کامپیوتر و ... (کمتر از ۲ ساعت در روز) تعیین کنند. در سطح فردی از بین بردن رفتار کم تحرک با کارهای لذت بخش (به عنوان مثال، باغبانی، پیاده روی با یکی از اعضای خانواده یا ورزش با موسیقی)، کارهای خانه (به عنوان مثال، پخت و پز یا تمیز کردن) می‌تواند همراه باشد. در سطح محیط فیزیکی قرار گرفتن در معرض نور خورشید در ساعات روز باید توسط والدین/سرپرستان تشویق شود، باید زمان خواب و بیداری تعیین شود. شکست دوره‌های بی‌تحرکی (هر ۳۰-۶۰ دقیقه) با فعالیت بدنی سبک (به عنوان مثال ایستادن یا پیاده روی) و حداقل ۶۰ دقیقه فعالیت بدنی متوسط تا شدید باید روزانه انجام شود.

خواب

اهمیت برنامه‌های خواب و کیفیت خواب برای کودکان و نوجوانان باید به صورت پیام‌های بهداشتی در تبلیغات رادیویی، پیام‌های تلویزیونی یا برنامه‌ها اطلاع رسانی شود. زمان خواب و بیداری باید مشخص باشد. ۳۰ دقیقه قبل خواب کلیه دستگاه‌های مثل موبایل و تبلت و ... از محل خواب دور شود. از طرفی والدین در ساعاتی از روز کودکان و نوجوانان را به قرار گرفتن در معرض نور خورشید تشویق نمایند. داستان‌های تلفنی برای تقویت احساس همبستگی برای کودکان می‌تواند مفید واقع شود. در سطح بین فردی روش‌های از جمله ضبط مدیتیشن، یوگا آرام، یا گوش دادن به موسیقی آرامش‌بخش قبل از خواب می‌تواند به ارتقا سلامت و کیفیت بهتر خواب کمک کند.

رئیس بخش آموزش در سازمان یونسف برای کمک به تداوم یادگیری کودکان در منزل دستورالعمل‌های را ارائه داده است که عبارتند از:

• تدوین برنامه منظم روزانه شامل برنامه‌های آموزشی بر اساس سن کودکان که بتوان آن را به صورت آنلاین، در تلویزیون یا از طریق رادیو دنبال کرد. همچنین زمان بازی و نیز خواندن کتاب را در این برنامه بگنجانید. از فعالیت‌های روزمره به عنوان فرصت‌های یادگیری برای کودکان استفاده کنید. فراموش نکنید که تا حد امکان این برنامه‌های روزانه را با یکدیگر ایجاد کنید.

• بی‌پرده و راحت گفتگو کنید و کودک را تشویق کنید که سؤال پرسیده و احساسات خود را بیان کنند. کودکان ممکن است واکنش‌های مختلفی به استرس نشان دهد، بنابراین صبور باشید و شرایط آنها را درک کنید. این کار را با دعوت از کودک برای گفتگو درباره مسأله آغاز کنید. ببینید که تا چه حد می‌داند و بگذارید او گفتگو را هدایت کند. درباره اقدامات بهداشتی مناسب صحبت کنید. می‌توانید از لحظات روزمره برای تأکید



انتقال ویروس کرونا از مادر به نوزاد

شاهین شکیبا

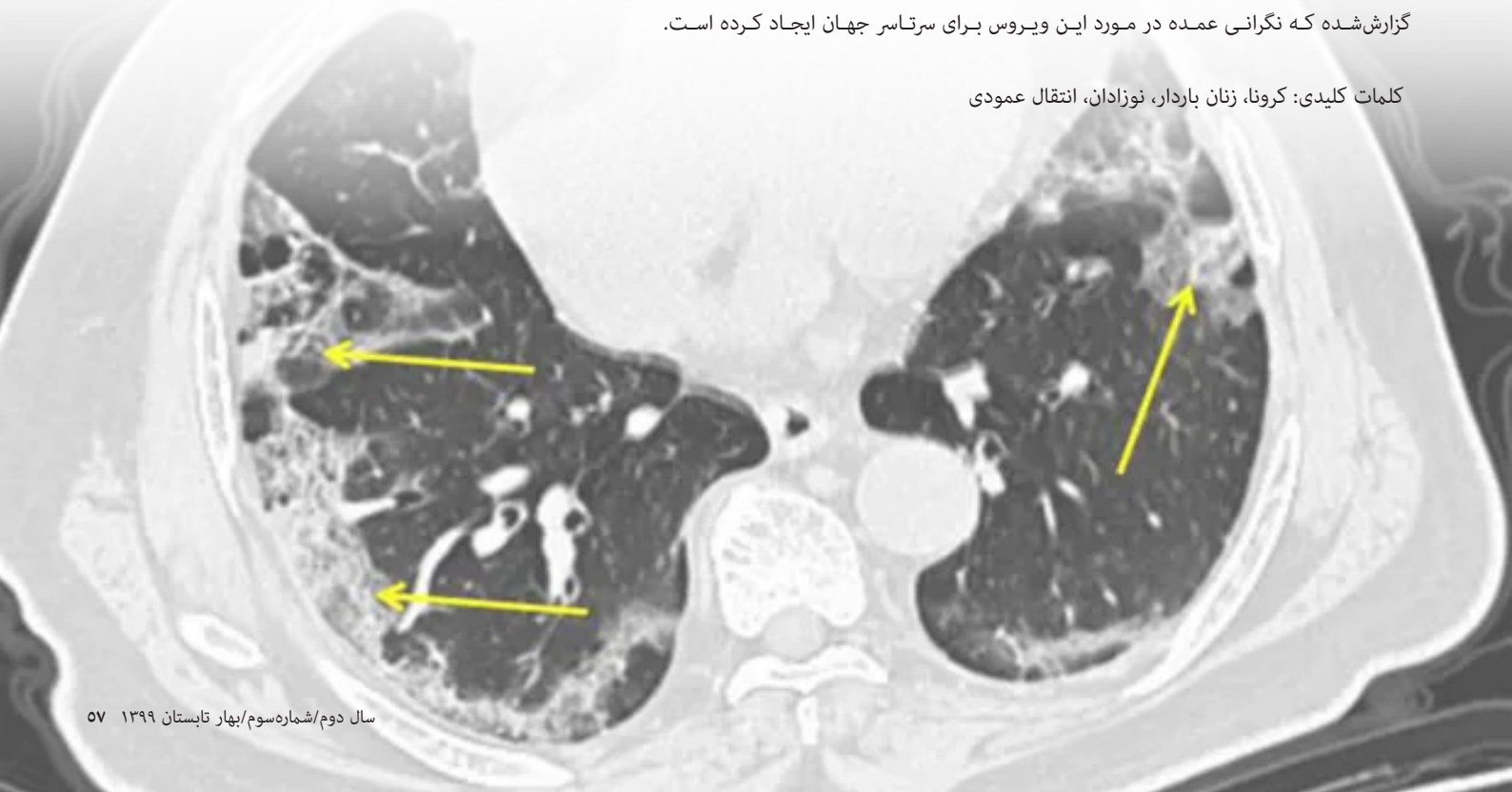
دانشجوی دکتری سلولی و تکوین، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات



چکیده

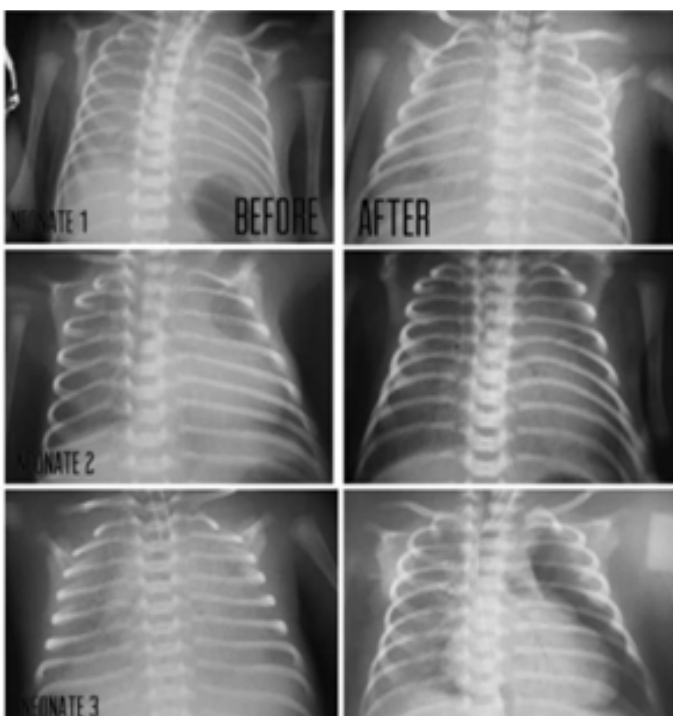
ویروس کرونا که تقریباً در حال گسترش در جهان است و تخمین زده شده تا ۱۱ ژوئیه سال ۲۰۲۰ حدود ۱۳ میلیون نفر را درگیر خواهد کرد. ویروس کرونا باعث عفونت تنفسی می‌شود و افراد مختلف را تحت تأثیر قرار می‌دهد. عفونت کووید-۱۹ شامل بسیاری از زنان باردار در سراسر جهان نیز می‌شود و انتقال ویروس از طریق مادر به جنین انجام می‌پذیرد که به همین علت بیماری بسیار نگران‌کننده‌ای می‌باشد. با این حال باید مطالعات بیشتری در این مورد صورت بگیرد. کرونا یک بیماری شدید تنفسی حاد هست که به نام کووید-۱۹ شناخته شده که همگی از نظر بهداشت جهانی در ایران از ۱۵ فوریه آغاز شد که توانست حدود ۲۵ هزار نفر را تا به این لحظه مبتلا و منجر به مرگ ۱۲ هزار و ۵۰۰ نفر شود. عفونت به‌طور عمده باعث مشکلات تنفسی می‌شود و گاه منجر به نارسایی تنفسی و در نهایت مرگ افراد می‌شود. مطالعات زیادی در مورد زنان بارداری که در جهان و ایران مبتلا به این ویروس شدن گزارش شده که نگرانی عمده در مورد این ویروس برای سرتاسر جهان ایجاد کرده است.

کلمات کلیدی: کرونا، زنان باردار، نوزادان، انتقال عمودی



۱- مقدمه

مراقبت ویژه نوزادان (NICU) منتقل شد ریه های او کاملاً سفید بود با فرض داشتن کووید-۱۹ دو دوز سورفاکتانت که برای سندرم دیسترس تنفسی هست دریافت کرد. باوجود پاسخ نسبی اولیه پس از سه روز به دلیل مشکلات تنفسی و خونریزی گوارشی در گذشت ولی آزمون PCR در روز سوم برای نوزاد منفی گزارش شد. نوزاد دوم (پسر) در اتاق عمل بعد از عمل احیا به بخش مراقبت ویژه نوزادان منتقل شد. دو دوز داروی سورفاکتانت دریافت کرد. تست کرونا او در روز سوم منفی شد ولی در روز ششم مثبت اعلام شد. ۲۳ روز تست کرونا مثبت اعلام شد و ریه های او کاملاً سفید بود. بعد از سی روز حمایت تنفسی و تحت درمان قرار گرفتن پنومونیا ریه او کاملاً پاک شد و تست کرونا بعد از ۳۱ روز منفی اعلام شد. بعد از ۳۷ روز درمان و مرخص شد. نوزاد سوم (دختر) همانند خواهر و برادرش پس از احیا در اتاق عمل و انتقال به بخش مراقبت ویژه نوزادان پاسخ متوسطی به سه دوز سورفاکتانت نشان داد و در نهایت بعد از ۱۶ روز در نتیجه اتساع شکم و آنتروکولیت نکروزان درگذشت. تست کرونا او در روزهای ۳ و ۶ منفی بود که خلاصه ای از نتایج آزمایشات و تصویربرداری قفسه سینه نوزادان در جدول ۱ و شکل ۱ نشان داده شده است. لازم به ذکر است که گروه خونی مادر B منفی بود و همه آزمایشات آن‌ها روی یک سواب نازوفارنکس انجام شد [۱۲].



شکل ۱- تصاویر ریه نوزادان ۱، ۲ و ۳ قبل و بعد از دریافت سورفاکتانت

۲-۳ تأثیر کرونا بر زنان باردار در چین

مطالعه ای ۱۰ نوزاد متولدشده از ۹ مادر مبتلا به SARS-CoV-2 در ۵ بیمارستان چین (۲۰ ژانویه تا ۵ فوریه ۲۰۲۰) نشان داد از این ۱۰ نوزاد، ۶ کودک نمره بیماری بحرانی کودکان (PCIS) کمتر از ۹۰ با علائمی از جمله تنگی نفس، تب، ترومبوسیتوپنی همراه با ضریان قلب سریع، عملکرد غیرطبیعی کبد، استفراغ و پنوموتوراکس بودند و در نهایت ۹ نوزاد معالجه و مرخص شدند، درحالی که ۱ نوزاد فوت کرد. نمونه‌های سواب این ۹ نوزاد در روزهای ۱ تا ۹ بعد از تولد نتایج منفی را برای ویروس SARS-CoV-2 نشان دادند که دلیلی بر عدم انتقال عمودی بیماری می باشد [۱۳].

۳-۳ تأثیر کرونا بر زنان باردار در جهان

مطالعه‌ای مروری با هدف انجام بررسی سیستماتیک ۵۱ بیمار باردار مبتلا به ویروس کرونا در سال ۲۰۱۹ در ایتالیا انجام شد که ۳ بارداری در

در ۱۲ مارس ۲۰۲۰، بر اساس بیش از ۲۰ هزار مورد تأیید شده و تقریباً هزار مورد مرگ در اروپا، سازمان بهداشت جهانی از شیوع ویروس کرونا در جهان خبر داد. در پایان دسامبر ۲۰۱۹، موارد متعددی از ذات‌الریه به علت نامشخص در ووهان، استان هوبئی، چین گزارش شد و در آغاز ژانویه ۲۰۲۰، ویروس جدید کرونا، به نام 2019-nCoV شناسایی و توسط مقامات چینی اعلام شد [۱]. کووید-۱۹ در سال ۲۰۱۹ به سرعت در سراسر جهان گسترش یافته است. این ویروس تا ۳ آوریل ۲۰۲۰، ۱,۰۰۲,۸۱۸ نفر در سراسر جهان آلوده کرده است و باعث مرگ ۵۲,۵۷۱ نفر شده است [۲]. سندرم تنفسی حاد یا سارس که متعلق به خانواده ویروسی کروناویروس و جنس بتاکروناویروس است و دارای اجداد مشترک با خفاش‌ها هستند ویروس کرونا ویروس HKU9-1 است [۳]. طبق آخرین گزارش‌ها، ویروس کووید-۱۹ عمدتاً بین افراد از طریق قطرات تنفسی و مسیره‌های تماسی منتقل می‌شود. SARS-CoV-2 یک ویروس جدید است و بنابراین مطالعات زیادی در مورد اثرات آن بر زنان باردار انجام نشده است [۴]. بر اساس بررسی کالج متخصصین زنان و زایمان آمریکا، هیچ اطلاعاتی در مورد کووید-۱۹ وجود ندارد که نشان دهد زنان باردار در مقایسه با زنان غیر باردار در معرض خطر ابتلا به ویروس هستند یا خیر. اعتقاد بر این است که هر دو گروه زنان باردار و غیر باردار در یک گروه سنی مشابه، در صورت آلوده شدن به SARS-CoV علائم مشابهی خواهند شد [۵]. با این حال، زنانی که باردار هستند در صورت ابتلا به عفونت‌های تنفسی در معرض خطر بیشتری قرار دارند. گزارش‌ها از مطالعات مختلف بیانگر این است که در دوران بارداری، احتمال مرگومیر بیشتری در مقایسه با یک زنان غیر باردار است [۷].

۲- اثرات عفونت‌های ویروسی بر بارداری

در دوران بارداری، زنان اغلب از نظر فیزیولوژیکی تغییری در سیستم ایمنی بدن آن‌ها انجام می‌شود تغییراتی مثل قلبی عروقی، سیستم تنفسی و یا ممکن است استرس ایجاد شده وضعیت را بدتر کند [۸]. مطالعات مختلف انجام شده نشان داده است که عفونت‌های ویروسی تنفسی در دوران بارداری مشکلاتی را مانند وزن کم نوزاد هنگام تولد و زایمان زودرس را ایجاد می‌کند. بعلاوه، تب شدید در اوایل بارداری ممکن است خطر برخی نقایص مادرزادی را افزایش دهد. بیماری‌های ویروسی تهدید جدی برای بارداری انتقال داخل رحمی به جنین ایجاد کرده است [۹، ۱۰]. در طی اپیدمی سارس، از ۱۲ زن باردار آلوده به SARS-CoV، سه نفر در دوران بارداری به کام مرگ کشیده شدند، ۲ نفر در سه ماهه دوم و سوم محدودیت رشد داخل رحمی داشتند، ۴ نفر در سه ماهه اول سقط جنین داشتند و در نهایت ۱ نفر زایمان طبیعی داشت و ۳ زایمان القایی انجام شد و هیچ مورد انتقال عمودی وجود نداشت [۷]. در طی اپیدمی MERS-CoV، ۱۱ زن باردار مبتلا شدند و ۹۱ درصد از آن‌ها پیامدهای بالینی نامطلوبی مانند زایمان زودرس و موجب مرگ مادر یا نوزاد در هنگام زایمان داشته است و یک مورد انتقال عمودی ویروس MERS شناسایی شد [۱۱].

۳- تأثیر کرونا بر زنان باردار در ایران و جهان

۱-۳ تأثیر کرونا بر زنان باردار در ایران

در ایران مطالعه موردی بر روی زن ۳۷ ساله سه‌قلو باردار (IVF) لجاج یافته) با کم‌کاری تیروئید، فشارخون و دیابت حاملگی صورت گرفته است. بیمار زیر نظر متخصص زنان تحت درمان با داروهای انسولین، انوکسپارین و آسپرین بوده است. ۳ روز قبل از زایمان علائم تب و سرفه و کرونا مثبت اعلام شده است. تحت درمان با هیدروکسی کلروکین و استامیپور قرار گرفته و بعد از سه روز علائم تب از بین رفته و بیمار تحت عمل سزارین قرار گرفته و یکسری موارد نارسایی جفت و مادر گزارش گردید. نوزاد اول (دختر) در هنگام تولد وضعیت وخیم داشته و بلافاصله به بخش

۵- نتیجه‌گیری

کووید-۱۹ از طریق قطرات تنفسی، تماس جسمی و ذرات معلق در هوا منتقل می‌شود که با آزمایش واکنش زنجیره‌ای پلیمرز رونویسی معکوس (RT-PCR) قابل تشخیص است. این بیماری بر همه گروه‌های سنی تأثیر می‌گذارد. که در این خصوص، زنان باردار ممکن است بیشتر مستعد ابتلا به کووید-۱۹ باشند؛ باید توجه داشت که کووید-۱۹ ممکن است پاسخ‌های ایمنی را در رابطه مادر و جنین تغییر دهد و بر رفاه مادران و نوزادان تأثیر بگذارد. زنان باردار مبتلا به بیماری‌های زمینه‌ای ممکن است خطر بیشتری برای ابتلا به بیماری کووید-۱۹ به میزان شدیدتر دارند. به نظر می‌رسد که دیابت بارداری، GDM، فشار خون بارداری HTN و چندقلوایی مادر را در معرض ویروس کرونا آسیب‌پذیرتر می‌کند. با توجه به بررسی انجام‌شده بر مادران باردار مبتلا به کووید-۱۹ نشان داد که عفونت ممکن است اثرات سوئی در نوزادان تازه متولدشده داشته باشد که منجر به پریشانی جنین، زایمان زودرس، ناراحتی تنفسی و حتی مرگ منجر شود. اگرچه انتقال عمودی سندرم ۲ عفونت تنفسی حاد ویروس کرونا تاکنون ثابت نشده است اما نتیجه آن برای مادران و نوزادان به‌طور کلی قابل تشخیص بوده است و میزان بالای زایمان زودرس با زایمان سزارین عمده دلیل نگرانی است. همچنین زایمان سزارین معمولاً انتخابی منطقی است برای زنان باردار برای خاتمه بارداری می‌باشد.

منابع

1. Wu, Y.C., Chen, C.S. and Chan, Y.J., 2020. Overview of the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV): the pathogen of severe specific contagious pneumonia (SSCP). J Chin Med Assoc, 83(3), pp.217-220.
2. Chibo, D. and Birch, C., 2006. Analysis of human coronavirus 229E spike and nucleoprotein genes demonstrates genetic drift between chronologically distinct strains. Journal of general virology, 87(5), pp.1203-1208.
3. Xu, X., Chen, P., Wang, J., Feng, J., Zhou, H., Li, X., Zhong, W. and Hao, P., 2020. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. Science China Life Sciences, 63(3), pp.457-460.
4. Lee, P.I. and Hsueh, P.R., 2020. Emerging threats from zoonotic coronaviruses-from SARS and MERS to 2019-nCoV. Journal of Microbiology, Immunology and Infection.
5. Chan, J.F.W., Yuan, S., Kok, K.H., To, K.K.W., Chu, H., Yang, J., Xing, F., Liu, J., Yip, C.C.Y., Poon, R.W.S. and Tsoi, H.W., 2020. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. The Lancet, 395(10223), pp.514-523.
6. Siston, A.M., Rasmussen, S.A., Honein, M.A., Fry, A.M., Seib, K., Callaghan, W.M., Louie, J., Doyle, T.J., Crockett, M., Lynfield, R. and Moore, Z., 2010. Pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. Jama, 303(15), pp.1517-1525.
7. Wong, S.F., Chow, K.M., Leung, T.N., Ng, W.F., Ng, T.K., Shek, C.C., Ng, P.C., Lam, P.W., Ho, L.C., To, W.W. and Lai, S.T., 2004. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. American journal of obstetrics and gynecology, 191(1), pp.292-297.
8. Yang, H., Wang, C. and Poon, L.C., 2020. Novel coronavirus infection and pregnancy. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 55(4), p.435
9. Rasmussen, S.A., Jamieson, D.J. and Uyeki, T.M., 2012. Effects of influenza on pregnant women and infants. American journal of obstetrics and gynecology, 207(3), pp.S3-S8.
10. Silasi, M., Cardenas, I., Kwon, J.Y., Racicot, K., Aldo, P. and Mor, G., 2015. Viral infections during pregnancy. American journal of reproductive immunology, 73(3), pp.199-213.
11. Alfaraj, S.H., Al-Tawfiq, J.A. and Memish, Z.A., 2019. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection during pregnancy: Report of two cases & review of the literature.
12. Farsi, Z., Taheri Derakhsh, N., Bassirnia, M., Ahmadi, L., Shiva, M. and Yousefzadegan, S., 2020. Coronavirus Disease-2019 Infection in Neonates of an Infected Pregnant Mother with Triplets. Iranian Journal of Neonatology IJN, 11(3), pp.120-122.
13. Zhu, H., Wang, L., Fang, C., Peng, S., Zhang, L., Chang, G., Xia, S. and Zhou, W., 2020. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. Translational pediatrics, 9(1), p.51.
14. Della Gatta, A.N., Rizzo, R., Pilu, G. and Simonazzi, G., Systematic Review ajog. Org.
15. Samji, P. and Manoj, K.R., 2020. Effect of COVID-19 on pregnancy and child-birth. Indian Journal of Obstetrics and Gynecology Research, 7(2), pp.296-299.

جریان مطالعه خاتمه داده شد و از ۴۸ بیمار باقی‌مانده، ۴۶ نفر با زایمان سزارین و ۲ نفر از طریق واژن زایمان کردند و یک مورد مرده زایی و یک مورد مرگ نوزاد گزارش شده است. اگرچه انتقال عمودی کووید-۱۹ تاکنون اثبات نشده است اما عمده دلیل نگرانی میزان بالای زایمان زودرس توسط زایمان سزارین است. ویروس کرونا در اواخر بارداری منجر به نارسایی تنفسی می‌شود و قطعاً یک سناریوی پیچیده بالینی را در زنان باردار ایجاد می‌کند [۱۴].

جدول ۱- نتایج آزمایش سه نوزاد

آزمایش	نوزاد ۱	نوزاد ۲	نوزاد ۳
Gender	دختر	پسر	دختر
PH	۷,۲۳	۷,۲۵	۷,۲۱
WBC	۸,۰۰۰	۸,۹۰۰	۱۴,۷۰۰
LYMPH	٪۸۹	٪۸۶	٪۹۱
HB	۱۵,۱	۱۵	۱۷,۵
PLT	۱۸۱,۰۰۰	۲۲۹,۰۰۰	۲۴۱,۰۰۰
CRP	۵	۵,۱	۱
CPK	۵۴۰	۷۰۰	۶۰۰
LDH	۱۶۴۰	۱۹۷۰	۲۲۶۹
BG	-B	-B	-O
PCR۱	منفی	منفی	منفی
PCR۲	-	مثبت	منفی
PCR۳	-	مثبت	-

۴- توصیه‌ها و اقدامات پیشگیرانه

کووید-۱۹ در بارداری یک مسئله پیچیده است و یک تیم متخصصان متشکل از متخصص زنان و زایمان، بیماری‌های عفونی، بیهوشی، مراقبت ویژه، اطفال، طب داخلی، کنترل عفونت بیمارستانی و البته روانشناسان موظفانند این موارد را در بیمارارن مدیریت و درمان کامل کنند. هیچ‌یک از کادر پزشکی نباید در طول کل دوره بارداری به عفونت کووید-۱۹ مبتلا شوند کل کارکنان باید برای انزوای دقیق آموزش ببینند و اقدامات محافظتی مانند بهداشت دست، استفاده از محافظ تجهیزات، مدیریت پسماند ایمن، تمیز کردن محیط زیست و امحا کردن تجهیزات پزشکی را آموزش ببینند. زایمان زنان باردار پس از پایان مدت حاملگی باید پس از دریافت مشاوره توسط تیم پزشکی متخصصین و با ملاحظات ایمنی انجام پذیرد. زایمان باید در یک اتاق جدا فشار منفی تعیین‌شده انجام شود و کل کادر پزشکی درگیر باید لباس محافظ از جمله روپوش، ماسک N-95، محافظت چشم و دستکش بپوشند. بر اساس راهنمای سازمان بهداشت جهانی به دلیل فقدان شواهد بالینی، استفاده از کورتیکواستروئیدها در دوران بارداری برای کووید-۱۹ توصیه نمی‌شود. فقط داروهای جایگزین که عوارض جانبی روی جنین ندارند باید استفاده شوند. آنتی‌بیوتیک‌ها می‌تواند فقط برای جلوگیری از عفونت‌های باکتریایی ثانویه بعد از عمل استفاده شود. مهم‌ترین نکته، نهایت دقت و احتیاط برای جلوگیری از هرگونه تماس احتمالی، در دست زدن به نوزاد جلوگیری می‌کند باید استفاده شود تا انتقال عفونت که شامل تماس، قطره و هوا است به حداقل برسد. شیردهی به دلیل نزدیک بودن می‌تواند کمی خطرناک باشد، بنابراین توصیه می‌شود هنگام تغذیه کودک از ماسک استفاده کنید. مادران در صورت ابتلا به کووید-۱۹، باید قرنطینه شوند، به‌طور منظم و به‌طور کامل برای هرگونه عارضه بررسی شوند و برای انجام این کار باید از یک تیم چند رشته‌ای برای زایمان مشاوره گرفته شود. نوزادان باید از نزدیک تحت نظارت قرار بگیرند و توصیه می‌گردد که این نوزادان باید در صورت امکان از مادران دارای کووید-۱۹ حداقل ۱۴ روز جدا باشند [۱۵].

ویروس کرونا عاملی برای گسترش و پیشرفت هوش مصنوعی در دنیای بیوانفورماتیک

علیرضا اژدری

کارشناسی ارشد مهندسی کامپیوتر / نرم افزار، دانشگاه تربیت مدرس



خودکار برای تشخیص و همچنین پزشکی دقیق که شامل در نظر گرفتن روش درمانی خاص با توجه به متغیرها، سبک زندگی و محیط پیرامون هر بیمار است، بشود.

قبل از ظهور الگوریتم‌های یادگیری ماشین، الگوریتم‌های بیوانفورماتیک باید به صورت دستی نوشته می‌شدند که برای مسائلی همچون پیش‌بینی ساختار پروتئینی، کار بسیار سختی بود.

۲- کاوش دنیای بیوانفورماتیک با هوش مصنوعی

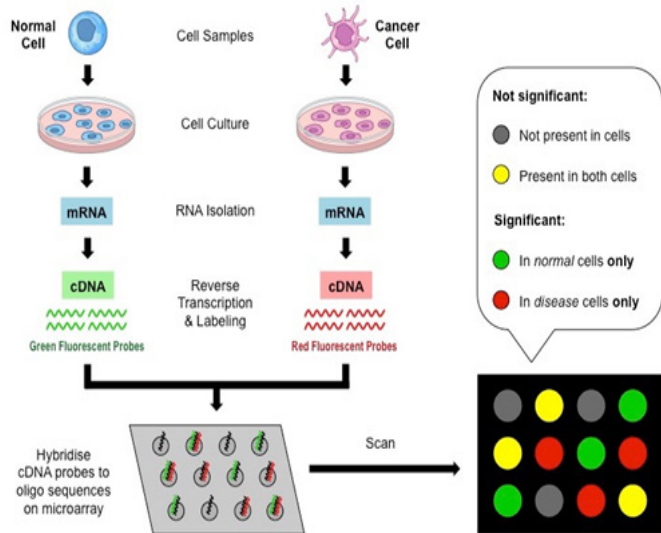
تکنیک‌های یادگیری ماشین همچون یادگیری عمیق (Deep Learning)، الگوریتم را قادر به استفاده از روش یادگیری ویژگی‌ها به صورت خودکار می‌کند، به این معنی که الگوریتم فقط با استفاده از دیتاست ورودی بتواند یاد بگیرد که چطور چند ویژگی را با هم برای بدست آوردن تعدادی ویژگی بهتر و خالص‌تر برای یادگیری، ترکیب کند. این روش چند لایه برای پیدا کردن الگوهای یادگیری در دیتاست ورودی، به سیستم‌ها اجازه تولید پیش‌بینی‌های نسبتاً پیچیده را بر روی دیتاست‌های بزرگ می‌دهد. در سال‌های اخیر، اندازه و تعداد دیتاست‌های بیولوژیکی به شدت افزایش پیدا کرده است که دانشمندان حوزه بیوانفورماتیک را قادر به استفاده از الگوریتم‌های یادگیری ماشین می‌سازد. یادگیری ماشین در ۶ حوزه بیولوژیکی پیاده شده است: ژنتیک، مطالعه پروتئین‌ها، میکرو آرایه‌ها، سیستم‌های بیولوژیکی، تشخیص سگته مغزی و کاوش متن.

۱- مقدمه

بیوانفورماتیک یک رشته علمی است که از علم کامپیوتر برای استخراج دانش از داده‌های بیولوژیکی استفاده می‌کند. این رشته شامل جمع‌آوری، ذخیره سازی، بازیابی، دستکاری و مدل سازی داده‌ها برای تجزیه و تحلیل، تجسم یا پیش‌بینی از طریق توسعه الگوریتم‌ها و نرم‌افزار است. به بیانی ساده تر "بیوانفورماتیک از رویکردهای محاسباتی و ریاضی برای درک و پردازش داده‌های بیولوژیکی استفاده می‌کند".

بیوانفورماتیک یک گرایش میان رشته ای است که در آن روشهای جدید محاسباتی برای تجزیه و تحلیل داده‌های بیولوژیکی و اکتشافات بیولوژیکی توسعه داده شده است. برای مثال، دو ماموریت همیشگی در ژنتیک و ژنومیک، فرآیند تعیین توالی و حاشیه نویسی از یک مجموعه کامل DNA است. در علوم اعصاب، روش‌های تصویربرداری عصبی، توموگرافی کامپیوتری (CT)، توموگرافی انتشار پوزیترون (PET)، تصویربرداری رزونانس مغناطیسی عملیاتی (fMRI) برای مطالعه مغز از داخل بدن و همچنین درک عملکرد درونی سیستم عصبی استفاده می‌شوند.

کاربرد هوش مصنوعی و یادگیری ماشین در داده‌های بیولوژیکی و تصویرهای عصبی، مرزهای جدیدی را بر روی بیوانفورماتیک باز می‌کند: افزایش درک ما از بیماری‌های پیچیده مانند سرطان یا ناهنجاری‌های عصبی. پیشرفت در این رشته می‌تواند نهایتاً منجر به تولید ابزارهای



۱-۲- ژنتیک

ژنتیک یک حوزه بین رشته‌ای است که تمرکز اصلی آن بر روی ساختار، عملکرد، تکامل، نگاشت و ویرایش ژنوم‌ها است. ژنوم، یک مجموعه کامل از DNA یک ارگان است، که شامل کل ژن‌هایش می‌شود. در حال حاضر نیاز به توسعه سیستم‌های یادگیری ماشین برای تشخیص خودکار مکان ژن‌های کد کننده پروتئین درون یک دنباله DNA مشخص، به شدت رو به افزایش است که این مسئله در بیولوژی تحت عنوان پیش‌بینی ژن شناخته می‌شود.

۲-۲- پروتئومیک

پروتئومیک، مطالعه پروتئوم‌ها است. پروتئوم یک مجموعه‌ای از پروتئین‌ها است که درون یک ارگان یا سیستم تولید شده است. پروتئین‌ها، رشته‌ای از آمینو اسیدها هستند که بیشتر کارایی‌شان را از تا خوردن آن‌ها که باعث تبدیل آن‌ها به یک ساختار سه بعدی می‌شود، بدست می‌آورند. این ساختار از چند لایه تا خورده، شامل ساختار اولیه (رشته‌ای تخت از آمینو اسیدها)، ساختار ثانویه (alpha helix و beta sheets)، ساختار سه‌تایی پروتئین و ساختار چهارتایی پروتئین، تشکیل می‌شود.

در این زیر رشته، تمرکز اصلی بر روی پیش‌بینی ساختار ثانویه پروتئین است. چرا که باقی ساختارها بر اساس ساختار ثانویه مشخص می‌شوند. بدست آوردن ساختار حقیقی یک پروتئین، پردازشی بسیار هزینه‌بر از لحاظ مالی و زمانی است، که نیاز به وجود سیستم‌هایی که با تجزیه و تحلیل مستقیم توالی آمینو اسیدها می‌توانند ساختار پروتئین را به طور دقیق پیش‌بینی کنند، پدید می‌آورد. پیش از یادگیری ماشین، محققین مجبور بودند تمام این پردازش‌ها را به صورت دستی انجام دهند.

جدیدترین روش در پیش‌بینی ساختار ثانویه از یک سیستم به نام Deep-convolutional neural fields (CNF) که دارای یک مدل شبکه عصبی با دقت تقریبی ۸۴ درصد برای دسته‌بندی آمینو اسیدهای یک دنباله پروتئین به سه دسته ساختاری (helix, sheet, or coil) استفاده می‌کند.

۳-۲- میکروآرایه‌ها

میکروآرایه‌ها برای جمع‌آوری خودکار داده درباره مقادیر زیاد مواد بیولوژیکی استفاده می‌شود. یادگیری ماشین می‌تواند در تحلیل این داده‌ها کمک کند و در شناسایی الگوی بیان، دسته‌بندی و القای شبکه ژنتیکی، پیاده سازی شده است.

این تکنولوژی در زمینه‌های مختلفی از جمله در نظارت بر نحوه بیان ژن‌ها در یک ژنوم، کمک به تشخیص انواع مختلف سرطان بر اساس اینکه کدام ژن بیان شده است، مفید است. یکی از مشکلات اصلی این رشته، تشخیص ژن‌های بیان شده بر اساس داده‌های موجود است.

یادگیری ماشین راه حل بالقوه‌ای را با متدهای مختلف دسته‌بندی برای تشخیص در این مسئله ارائه می‌دهد. از جمله متدهایی که بیشترین استفاده را دارند: radial basis function networks، یادگیری عمیق، دسته‌بندی بیزین، درخت تصمیم و random forest.

۴-۲- کاوش متن

افزایش مقالات علمی چاپ شده در حوزه بیولوژی، باعث سخت‌تر شدن جستجو و جمع‌آوری اطلاعات بهم مرتبط درباره یک موضوع خاص از منابع مختلف شده است. این کار تحت عنوان استخراج دانش شناخته می‌شود. این کار برای جمع‌آوری داده‌های بیولوژیکی حیاتی است چرا که بعد از آن می‌توان دوباره این داده‌ها را به الگوریتم‌های یادگیری ماشین برای تولید دانش بیولوژیکی جدید داد. یادگیری ماشین در استخراج دانش‌های این چنینی که در گزارش‌های تولید شده توسط انسان وجود دارند، از تکنیک‌هایی نظیر پردازش زبان طبیعی، استفاده می‌کند.

این روش در تحقیق درباره اهداف دارویی جدید استفاده شده است، چرا که در این کار نیاز به آزمایش اطلاعات ذخیره شده در پایگاه داده‌های بیولوژیکی و مجلات است. حاشیه نویسی پروتئین‌ها در پایگاه داده‌های پروتئینی، همیشه دانش شناخته شده‌ای درباره یک پروتئین را ارائه نمی‌دهند، پس اطلاعات اضافه‌ای باید از متون بیولوژیکی استخراج شوند. یادگیری ماشین در حاشیه‌نویسی خودکار عملکرد ژن‌ها و پروتئین‌ها، تعیین محلی سازی درون سلولی یک پروتئین، تحلیل آرایه‌های بیان یک DNA، تحلیل تعاملات پروتئین در مقیاس بزرگ و تحلیل تعاملات مولکولی استفاده می‌شود.

۳- ویروس کرونا عاملی برای پیشرفت و گسترش هوش مصنوعی

چیزی که برای انسان‌ها بد است، می‌تواند برای ماشین‌ها خوب باشد. چیزی که تا کنون درباره ویروس‌های مرگبار اتفاق نیفتاده است، استفاده از هوش مصنوعی برای مبارزه با آن‌ها است. بازه کاربرد هوش مصنوعی در این زمینه وسیع است:

۱-۳- نظارت

ویدئویی که در شبکه‌های اجتماعی در حال دست به دست شدن است، نشان می‌دهد که چگونه در چین یک پهباد یک پیرزن را تعقیب می‌کند و به او دستور می‌دهد که به خانه برود و از ماسک صورت استفاده کند. دوربین‌های تشخیص چهره در سرتاسر چین به صورت وسیعی وجود دارند. حدود ۳۵۰ میلیون دستگاه نظارتی در فرودگاه‌ها، ایستگاه‌های مترو و خیابان‌های چین وجود دارد. تکنولوژی‌های جدید، از جمله اسکنرهای دمای فرسوخ که برای جلوگیری از گسترش ویروس کرونا استفاده می‌شوند، به مسئولان این اجازه را می‌دهد که هم تاریخچه سفرها و هم شرایط پزشکی مردم را ردیابی، ذخیره و تحلیل کنند.

بعضی از اپلیکیشن‌های موبایل که داده‌های مربوط به سلامت و نقل و انتقال مردم را از مسئولان مربوطه می‌گیرند، می‌توانند لیستی از افرادی که در نزدیکی افراد بیمار یا افرادی که احتمالاً به زودی بیمار می‌شوند حضور دارند را تهیه کنند. مکان حضور خود را به این اپلیکیشن‌ها بدهید و ببینید چقدر احتمال ابتلا به این بیماری برای شما وجود دارد. در کره جنوبی مسئولان از اینگونه برنامه‌ها برای ردیابی و ضدعفونی کردن مناطقی که احتمال دارد مردم مبتلا به ویروس شوند، استفاده می‌کنند.

۲-۳- سیستم‌های پیش‌بینی

این روزها محققان و شرکت‌های زیادی سعی در استفاده از هوش مصنوعی

تست‌های بالینی نیست. همچنان ممکن است کارایی و اطمینان از یک دارو سال‌ها طول بکشد. پس مأموریت جدیدی برای طراحان داروهای مبتنی بر هوش مصنوعی بوجود می‌آید: تفکر جلوتر از زمان و پیش‌بینی ویروس‌هایی که می‌توانند نابودی جهان را در آینده رقم بزنند.

۴-۴- تقویت هوش مصنوعی و پرسش‌های اخلاقی

هنوز اجماعی در مورد تناسب رعایت حریم شخصی افراد و وظیفه دولت‌ها در جلوگیری از گسترش بیماری‌های مرگبار وجود ندارد. حجم عظیمی از داده که بخاطر نظارت و ردیابی دولت از تعداد زیادی اپلیکیشن وجود دارد، می‌تواند هوش مصنوعی را در توسعه روش‌های درمان و داروها با سرعتی که تقریباً قابل مقایسه با سرعت انتشار بیماری‌ها است، تغذیه کند.

با هوش مصنوعی می‌توان تمام منابع داده‌ای موجود را یکپارچه کرد. همچنین حجم عظیم داده به دانشمندان این اجازه را می‌دهد تا بتوانند مدل‌های خود را بسازند و آن‌ها را آزمایش کنند. این امید وجود دارد که در آینده، مدل‌های ساخته شده بتوانند بیماری‌های واگیردار را قبل از وقوع پیش‌بینی و به عدم گسترش آن‌ها و درمان سریعتر آن‌ها کمک کنند.

در جلوگیری از بیماری‌ها دارند. یک شرکت کانادایی به نام BlueDot، در حال حاضر موفق‌ترین شرکت در این زمینه است. براساس اطلاعات موجود، این شرکت از داده‌ها برای تخمین میزان در خطر بودن سلامت جامعه استفاده می‌کند. این کار با تحلیل صد هزار مقاله از ۶۵ زبان مختلف به صورت روزانه، برای پیگیری بیش از ۱۰۰ نوع بیماری عفونی با استفاده از پردازش زبان طبیعی و یادگیری ماشین، انجام می‌شود. آن‌ها پیش از مراکز کنترل و پیشگیری بیماری‌های واقع در آمریکا، در دسامبر ۲۰۱۹ به کاربران خود درباره بحران ویروس کرونا اخطار داده بودند. آن‌ها همچنین برای پیشگیری از گسترش بیماری‌ها، از داده‌های مربوط به برنامه‌های سفر، شبکه‌های اجتماعی و اخبار خبرگزاری‌ها استفاده می‌کنند. همچنین می‌توان از توییت برای جمع‌آوری اطلاعات لحظه‌ای درباره محل وقوع بیماری استفاده کرد، منتهی در این نوع از داده‌ها نویز زیادی وجود دارد و اعتبار و ربط همه داده‌ها را نمی‌توان به هیچ وجه تایید کرد.

از انواع دیگری از داده‌ها که برای پیش‌بینی گسترش بیماری‌ها استفاده می‌شوند می‌توان خرید در خرده‌فروشی‌ها، الگوهای جستجو در اینترنت و کلمات کلیدی در پیام‌های خصوصی را نام برد. بر خلاف پزشکان که فقط با علائم واقعی و بروز کرده می‌توانند بیماری‌ها را تشخیص دهند، ماشین‌ها می‌توانند نشانه‌هایی را بیابند که پنهان هستند و انسان قادر به پیدا کردن آن‌ها نیست. روش‌ها و داده‌های دیگری نیز وجود دارند. طبق گزارش TelegraphUK، طی یک تحقیق علمی مشخص شد که تحلیل وضعیت‌های کاربران در فیسبوک (status)، یک روش فوق‌العاده برای بررسی شرایط پزشکی افراد است. به طوری که استفاده از کلماتی همچون "احمق"، در پیش‌بینی استفاده از مواد مخدر کمک کننده بوده است. از آن عجیب‌تر، کلمات مذهبی همچون "خدا" و "دعا" در پیش‌بینی دیابت تأثیرگذار بودند. هنوز مشخص نیست کلمات تأثیرگذار در پیش‌بینی ویروس کرونا چیست، اما واضح است که یادگیری ماشین می‌تواند با تحلیل تعداد پست‌های مربوط به ویروس کرونا، به محققین در پیش‌بینی محل و زمان وقوع بحرانی که ممکن است بوجود بیاید، کمک کند.

۳-۳- خواندن اسکن و کشف دارو توسط هوش مصنوعی

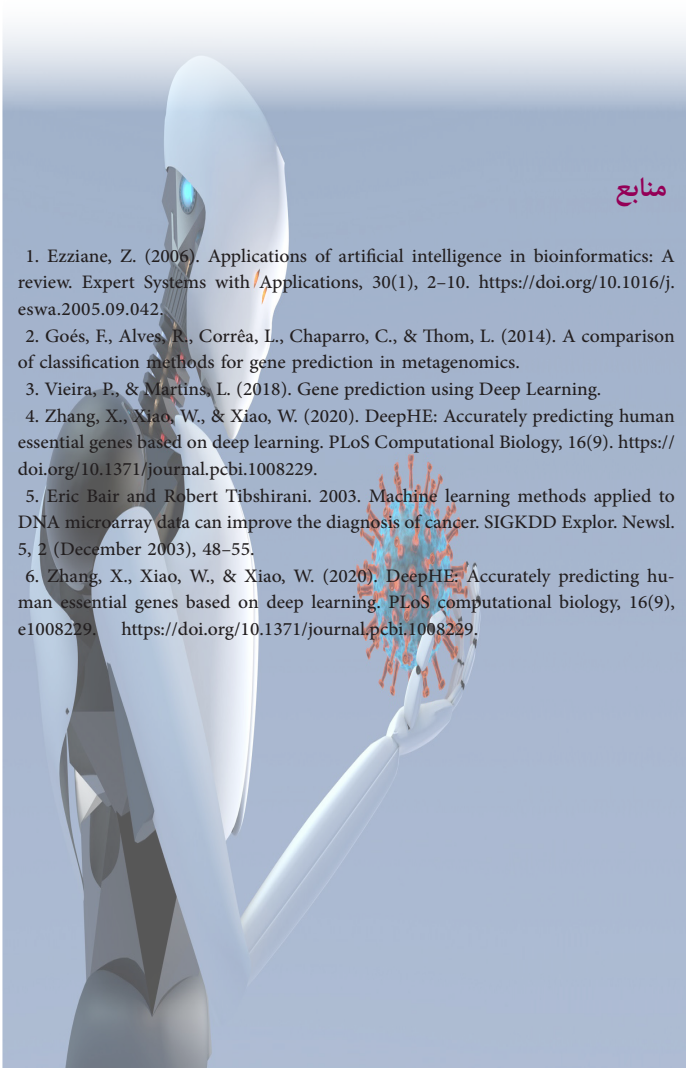
یادگیری عمیق، همان تکنولوژی‌ای که تشخیص چهره و رانندگی خودکار را قوی‌تر می‌کند، می‌تواند به تشخیص سریع‌تر بیماران مبتلا به ویروس کرونا کمک کند. یک آزمایشگاه در پکن از یادگیری عمیق برای تحلیل نتایج سی تی اسکن‌های خود استفاده می‌کند. معمولاً گرفتن نتیجه سی تی اسکن چند ساعت طول می‌کشد، اما هوش مصنوعی می‌تواند روند تشخیص را سریعتر و نظارت بر بیماری را بهینه‌تر و تأثیرگذارتر کند. البته پزشکان همچنان باید نتایج آزمایشگاهی را بررسی کنند، اما صرفه‌جویی در وقت هنگامی که یک بیماری به سرعت در حال گسترش است، امری کاملاً حیاتی است.

کاربرد دیگر هوش مصنوعی، استفاده در کشف دارو است که تا کنون تأثیر آن در این امر، ثابت شده است. در ویروس کرونا، محققان توانستند دنباله ژن مربوط به این بیماری را ظرف چند هفته پیدا کنند. اگر در گذشته ساخت دارو برای یک بیماری سال‌ها طول می‌کشید، اکنون با استفاده از الگوریتم‌ها این زمان به ۱۲ تا ۱۸ ماه کاهش پیدا کرده است. این زمان کم‌کم می‌تواند برای ویروس همه‌گیری همچون کرونا طولانی باشد، اما ارزش استفاده را دارد چرا که نهایتاً باید دارو ساخته شود و در حال حاضر این روش سریع‌ترین راه‌حل است.

استفاده دیگری که می‌توان از هوش مصنوعی کرد، پیدا کردن موارد جدید استفاده برای داروهای موجود است. از توانایی الگوریتم‌ها در ترکیب و پیش‌بینی داروهای جدید قطعا در شیوع بیماری‌ها در آینده استفاده خواهد شد. البته هنوز یک مشکل وجود دارد: هوش مصنوعی قادر به تسریع

منابع

1. Ezziane, Z. (2006). Applications of artificial intelligence in bioinformatics: A review. *Expert Systems with Applications*, 30(1), 2–10. <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2005.09.042>.
2. Goés, F., Alves, R., Corrêa, L., Chaparro, C., & Thom, L. (2014). A comparison of classification methods for gene prediction in metagenomics.
3. Vieira, P., & Martins, L. (2018). Gene prediction using Deep Learning.
4. Zhang, X., Xiao, W., & Xiao, W. (2020). DeepHE: Accurately predicting human essential genes based on deep learning. *PLoS Computational Biology*, 16(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008229>.
5. Eric Bair and Robert Tibshirani. 2003. Machine learning methods applied to DNA microarray data can improve the diagnosis of cancer. *SIGKDD Explor. NewsL*. 5, 2 (December 2003), 48–55.
6. Zhang, X., Xiao, W., & Xiao, W. (2020). DeepHE: Accurately predicting human essential genes based on deep learning. *PLoS computational biology*, 16(9), e1008229. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008229>.





مفاهیم اپی ژنتیکی در ابتلا و درمان کرونا هومن محمودی ازناوه^۱، محدثه ترابیان^۲



^۱ دانشجوی دکتری نانویوتکنولوژی، دانشگاه تربیت مدرس

^۲ دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی، دانشگاه علم و فرهنگ



چکیده

اپی ژنتیک رشته نسبتاً جدیدی از علوم است که به مطالعه و بررسی تغییرات فنوتیپی وراثتی که توسط عوامل محیطی و متابولیکی در میزبان به وجود می‌آیند می‌پردازد. رخدادهای اپی ژنتیکی می‌توانند از طریق یک سری اصلاحات اپی ژنتیکی برگشت پذیر، مانند متیلاسیون و استیلاسیون هیستون‌ها، متیلاسیون DNA/RNA، بازآرایی کروماتین و RNA های غیر کد کننده میزان بیان ژن‌های موجود را تغییر دهند. کووید-۱۹ یک عفونت ویروسی بسیار قابل انتقال و بیماری‌زا است که پیامدهای آن تا حد زیادی به سن بیمار و وضعیت سلامتی‌اش بستگی دارد. در این گزارش، به‌طور خلاصه و کلی به تغییراتی که کرونا ویروس قادر است در اپی ژنوم میزبان ایجاد کند پرداخته خواهد شد. از جمله محورهای مورد بررسی در این گزارش می‌توان به چگونگی تغییر اپی ژنوم میزبان توسط ویروس و نیز نقشی که ممکن است این دگرگونی‌های ژنی در بیماری‌های اپیدمیک از جمله کرونا ویروس جدید ۲۰۱۹ داشته باشند، اشاره نمود. اگرچه بسیاری از رویکردهای درمانی در حال مطالعه مربوط به عوارض بیماری ویروس کرونا است ولی باید تحقیقات بیشتری در این زمینه انجام گیرد تا به شناسایی واکسن یا داروهای شیمیایی مؤثر، از جمله داروهای اپی ژنتیکی کمک کند.

کلمات کلیدی: کرونا ویروس، اپی ژنتیک، نوکلئیک اسید، متابولیسم، بیماری‌های ویروسی

میزبان توسط ویروس‌ها اشاره دارد که با مداخله در این سیستم ویروس می‌تواند به ایجاد، گسترش و پایداری عفونت کمک می‌کند [5].

اکنون با ظهور و پیشرفت تکنولوژی‌های پربازده نگرش تازه‌ای به علم اپی ژنتیک و اهمیت بالای آن معطوف شده است. بر طبق تحقیقات مشخص شده است که برخی خانواده‌های ویروسی از طریق اعمال تغییرات اپی ژنتیکی عفونت ایجاد می‌کنند، در بدن میزبان تکثیر شده و با سیستم ایمنی مقابله می‌نمایند و بنا بر شواهد احتمالاً SARS CoV-2 نیز بدین‌صورت عمل می‌نماید. گزارش‌های متعددی وجود دارد که در آن چگونه ویروس‌ها از تغییر در سیستم اپی ژنتیکی علیه سیستم ایمنی استفاده می‌کنند که در ادامه به برخی از آن‌ها اشاره خواهد شد و نیز خلاصه ای از آن‌ها در جدول ۱ آورده شده است.

مارازی و همکارانش نشان داده‌اند که چگونه آنفلوآنزای بیماری‌زا H3N2 از شروع ایمنی ذاتی میزبان جلوگیری می‌کند و این ویروس این فرآیند را از طریق مداخله در پروفایل بیانی ژن‌هایی انجام می‌دهد که در ایجاد پاسخ ایمنی ذاتی اولیه دخیل هستند [6].

مطالعه دیگری که توسط شوfer و باریک انجام شده که نشان می‌دهد SARS-CoV و MERS-CoV می‌تواند باعث به تأخیر انداختن و یا شروع آسیب و سطح بیان ISG شوند که به‌وسیله رمزگذاری پروتئین‌های خاصی که از پاسخ سیگنال ایمنی جلوگیری می‌کنند، به وجود می‌آیند. هم‌چنین آن‌ها دریافتند که ویروس با تقلید از تغییرات شیمیایی که بر هیستون‌ها رخ می‌دهد می‌تواند پروفایل بیانی اینترفرون‌ها را تغییر داده و بدین‌صورت بر میزان عفونت‌زایی خود تأثیر گذارد. علاوه بر مداخله در فاکتورهای رونویسی و مسیرهای سیگنالینگ مشخص شده است که ویروس‌ها سبب مداخلاتی می‌شوند که سلول‌ها و مولکول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن را به نحوی دچار کاهش و نقص فعالیت می‌نمایند که این رخداد اغلب به‌وسیله فرآیند شناخته‌شده‌ی متیلاسیون DNA انجام می‌گیرد [7].

مکانیسم اپی ژنتیکی شناخته‌شده‌ی دیگری که ویروس‌های HIV-1 و هرپس از آن جهت کاهش پاسخ ایمنی بهره می‌برند کد کردن پروتئین‌ها و یژهای در ساختارشان است که می‌توانند از طریق کاهش سطح بیانی ژن‌های محرک اینترفرونی سبب عدم ایجاد و سرکوب پاسخ ایمنی شوند. با توجه به تحقیقات پیش‌بینی می‌شود که کرونا ویروس نیز می‌تواند با مکانیسمی مشابه از سیگنالینگ سیستم ایمنی جلوگیری کند. پرواضح است که اینترفرون‌ها واسطه و میانجی‌های ضروری در پاسخ‌های ضدویروسی و نیز آغازگرهای پاسخ ایمنی ناشی از پاتوژن هستند.

مشخص شده است ویروس‌های RNA دار همانند SARS-CoV نیز ارتباط قوی‌ای با تغییرات در سطح RNA دارند.

به‌عنوان مثال N6-methyladenosine و N6,2'-O-dimethyladenosine مشخص شده‌اند که در چرخه زندگی ویروسی نقش اساسی دارند؛ و به‌طور خاص، آن‌ها می‌توانند ساختار و پاسخ ایمنی ذاتی میزبان را تحت تأثیر قرار دهند. به‌طور ویژه این تغییرات می‌توانند بر ساختار و همانندسازی ویروس، پاسخ ایمنی ذاتی میزبان و برخی مسیرهای سیگنالینگ درونی تأثیرگذارند [۸،۹].

۳- مفاهیم اپی ژنتیک در عفونت و درمان SARS CoV-2

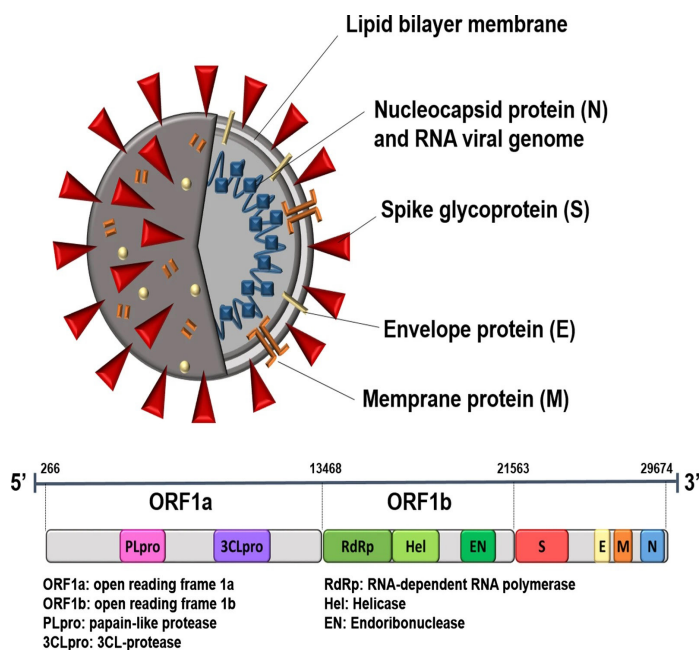
در پی پیشرفت‌های علم اپی ژنتیک در سالیان اخیر، این شاخه‌ی مهم از علم زیست‌شناسی به دست‌یابی دانش بهتر بشر در خصوص توابع توارث پذیری و مکانیسم حافظه و یادگیری کمک شایانی نموده است. مطالعات اخیر نشان‌دهنده‌ی تأثیر به‌سزای حوزه‌ی اپی ژنتیک در سرطان، ایمونولوژی و عفونت‌های ویروسی است و همان‌طور که بیان شد با توجه به شیوع پاندمی کرونا ویروس، مطالعات زیادی در این خصوص در حال انجام است و مشخص شده است که ویروس‌ها با در اختیار گرفتن کنترل داخلی سلول‌ها، از طریق مداخله در سیستم بیانی ژن‌ها و متابولیسم سلولی می‌توانند تغییرات اپی ژنتیکی را رقم بزنند [۱۱،۱۲]. علاوه بر این شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد با افزایش سن، تغییراتی در محتوای اپی ژنتیکی رخ می‌دهد که می‌تواند در پاسخ ایمنی

۱- مقدمه

۱-۱- کرونا ویروس جدید ۲۰۱۹

در زیر برخی از ویژگی‌های ساختاری کرونا ویروس جدید ۲۰۱۹ بیان شده است:

- کرونا ویروس‌ها متعلق به خانواده Coronaviridae هستند.
- اندازه‌ی نانومتری (۶۰-۱۲۵ نانومتر) دارند [۱].
- محتوای ژنتیکی آن‌ها همان‌طور که در شکل ۱ مشخص است به‌صورت RNA تکررشته‌ای مثبت است که در قالب ۱۰ قاب خوانش باز است.
- طول ژنوم آن‌ها حدود ۲۶ تا ۳۲ کیلو باز است.
- خانواده کرونا ویروس‌ها شامل زیرگروه‌های آلفا، بتا، گاما و دلتا هستند که SARS-CoV-2 متعلق به زیرگروه دلتا است [۲].



شکل ۱- نمایش شماتیک ساختار SARS-CoV-2.

ژنوم تکررشته‌ای این ویروس شامل ۲۹۶۷۴ جفت باز است که ORF1a، ORF1b، گلیکوپروتئین S، پروتئین E، پروتئین M و پروتئین‌های نوکلئوکپسید را کد می‌کند.

۲-۱- اپی ژنتیک

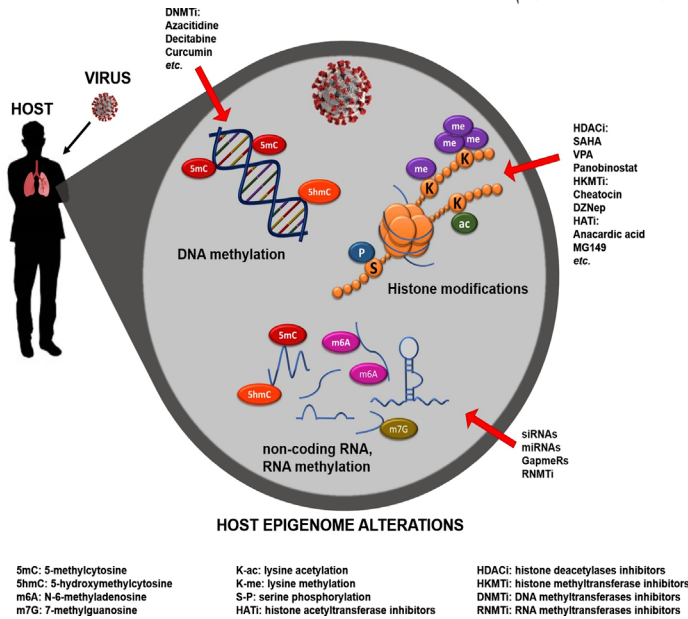
اپی ژنتیک حوزه‌ای از علوم زیستی است که به بررسی و مطالعه‌ی تغییرات فنوتیپی توارث پذیری می‌پردازد که ناشی از تغییرات ساختاری کروماتین است و نه مداخلات در سکانس نوکلئوتیدی ژنوم. تحقیقات نشان داده‌اند که در بسیاری از بیماری‌های شایع، به‌ویژه بیماری‌های وابسته به سن اپی ژنتیک نقش بسیار حیاتی را ایفا می‌نماید [۳].

۲- تغییرات اپی ژنتیکی می‌توانند توسط عفونت‌های ویروسی

ایجاد شوند

بررسی تغییرات اپی ژنتیکی ممکن است دریچه‌ی جدیدی را برای توسعه درمان‌های نوظهور باز نماید که از جمله‌ی آن‌ها می‌توان به امکان دست‌ورزی پاسخ سیستم ایمنی بدن اشاره نمود. اگرچه اغلب ویروس‌های متعلق به خانواده‌ی کرونا ویروس و آنفلوآنزا قادر به تغییر سکانس ژنتیکی میزبان نیستند [۴]. اما قادرند ویژگی‌های اپی ژنتیکی میزبان خود را تغییر دهند. تحقیقات اخیر نیز بر چگونگی به‌کارگیری ماشین اپی ژنتیکی

همراه با مطالعات EWAS و GWAS می‌توانند ابزارهایی فراهم کنند تا باعث تشخیص بسیاری از بیماری‌های شایع انسانی شوند. با توجه به اینکه این مطالعات نیز می‌توانند برای افراد هم به کار رود، می‌توانیم با استفاده از داده‌های اپی‌ژنومی، یا تغییرات اپی‌ژنتیکی هر فرد، به طراحی و ساخت داروهای تخصصی اقدام کنیم. همچنین برای اقدام به ساخت داروهای جدید نیز می‌توانیم از آزمون‌های مسئول در تغییرات اپی‌ژنتیکی نیز استفاده کنیم [۲۳،۲۴].



شکل ۲- تغییرات اپی‌ژنوم سلول میزبان آلوده به ویروس کرونا [۱۷]

ویروس‌ها از جمله ویروس‌های خانواده‌ی کروناویروس می‌توانند از طریق تأثیر بر اپی‌ژنوم، سبب تضعیف سیستم ایمنی و عفونت در میزبان شوند. پاسخ سیستم ایمنی به صورت چشمگیری از تغییرات اپی‌ژنتیکی تأثیر می‌پذیرد که از جمله‌ی این دگرگونی‌ها می‌توان به بازآرایی کروماتین، تغییرات هیستونی و متیلاسیون DNA و RNA اشاره نمود.

۴- نتیجه‌گیری

پاندمی COVID-19 یکی از جدی‌ترین موارد تهدید جهانی بهداشت در عصر حاضر است. طوفان سایتوکاینی ناشی از این ویروس منجر به تشدید حالات التهابی، آسیب به بافت‌های گوناگون و در نهایت مرگ می‌شود. همچنین این ویروس می‌تواند در ماشین اپی‌ژنتیکی سلول مداخله کرده و از طریق تغییر در پروفایل بیانی سایتوکاین‌های پیش التهابی از جمله IL-1، IL-6، IL-18، IFN- γ و TNF- α باعث دگرگونی در پاسخ ایمنی میزبان نسبت به عفونت‌های ویروسی شود. مطالعات اپی‌ژنتیکی ممکن است بتوانند از طریق ارزیابی و مشخصه‌یابی واسطه‌های دخیل در فرآیندهای اپی‌ژنتیکی خاص درجه‌ای جدید برای تولید داروهای ضد ویروسی را بکشایند. در واقع استفاده از این واسطه‌ها می‌تواند نوعی از درمان بر اساس کروماتین برای خانواده‌های مختلف ویروسی باشد.

سلول و دفاع آن در برابر ویروس‌ها دگرگونی ایجاد نماید که این خود می‌تواند به‌سان شمشیر دو لبه‌ای حوزه‌ی درمان باشد؛ از یک‌طرف ویروس می‌تواند با اتکا به این مکانیسم‌ها بیماری‌زایی خود را تشدید نماید و از طرف دیگر امکان درمان عفونت‌های ویروسی و بیماری‌ها با شناخت دقیق این سازوکارها امکان‌پذیر خواهد شد [۱۳،۱۴].

کرونا ویروس جدید ۲۰۱۹ نیز همانند MERS-CoV و SARS-CoV-1 از طریق تغییرات اپی‌ژنتیکی باعث مقابله با سیستم‌های ارائه‌دهنده‌ی آنتی‌ژن میزبانی و نیز تداخل در ژن‌های مؤثر در متابولیسم اینترفرون‌ها می‌شود [۱۵،۱۶]. بررسی تغییرات اپی‌ژنتیکی سلول‌های سیستم ایمنی و دیگر سلول‌های خونی قبل، در طول و بعد از عفونت می‌تواند میزان این مداخلات را به‌وضوح نشان دهد. همان‌طور که در شکل ۲ مشخص است تمامی این تغییرات و مداخلات از طریق میانکنش فیزیکی که در سطح سلول‌ها مابین پروتئین‌های گیرنده‌ی گلیکوپروتئینی میخی سطح ویروس و DPP4 رخ می‌دهد، انجام می‌پذیرد [۱۷]. اگرچه داروهای علیه این بیماری در حال پیشرفت هستند اما مطالعات و بررسی‌های اپی‌ژنتیکی می‌تواند وظیفه‌ی خطیر مقابله با این‌گونه بیماری‌های همه‌گیر را به نحو احسن تکمیل نماید.

جدول ۱- تغییرات اپی‌ژنتیکی ناشی از عفونت‌های ویروسی [۱۰]

H3K4	H3N2 influenza A	Histone methylation
H3K4me	SARS-CoV	
H3K4me3		
H3K4me	H1N1	
H3K27me3	MERS-CoV	
H3K4me3		
-	HSV	
H3K27me3	H5N1-Vn1203	
-	HIV-1	
H3K9ac	Adenovirus (Ad) E1A	Histone acetylation
H3K27ac		
-	SARS-CoV	DNA methylation
-	MERS-CoV	
-	HSV	
-	H5N1-Vn1203	
-	HIV-1	
-	HCV	
m6A/m6Am	KSHV	RNA methylation
5mC	SARS-CoV	
m6A	HBV	

سازمان غذا و داروی ایالات متحده آمریکا درمان ترکیبی داروهای اپی‌ژنتیکی ضد ویروسی را به‌عنوان دارو مفید برای درمان تأیید کرده است [۱۸]. طی مطالعات انجام‌شده برای افزایش ایمنی در بیماران COVID-19 استفاده از ویتامین‌ها و محصولات طبیعی به‌عنوان اصلاح‌کننده‌ی مکانیسم اپی‌ژنتیکی، مفید واقع شده است. به‌عنوان مثال، استفاده از ویتامین D و کوئرستین در بهبود روند بیماری SARS-Cov-2 مؤثر بوده است [۱۹،۲۰]. از دیگر ابزارهای اپی‌ژنتیکی، داروهای مبتنی بر RNA هستند که می‌توانند برای درمان عفونت‌های ویروسی مورد استفاده قرار گیرند [۲۱،۲۲].

به لطف بیوانفورماتیک، بشر اکنون قادر به تجسم و تفسیر داده‌های اپی‌ژنومیک است، با استفاده از دانش بیوانفورماتیک توانایی بررسی موارد ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی یک فرد فراهم است و می‌توان از آن برای ساخت داروهای جدید و اختصاصی به کار ببریم. در واقع، نقشه‌برداری اپی‌ژنوم،

14. Salimi S, Hamlyn JM. COVID-19 and crosstalk with the hallmarks of aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020. <https://doi.org/10.1093/geron/a/glaa149>.

15. Menachery VD, Einfeld AJ, Schäfer A, Josset L, Sims AC, Proll S, et al. Pathogenic influenza viruses and coronaviruses utilize similar and contrasting approaches to control interferon-stimulated gene responses. *MBio*. 2014;5:1-11.

16. Menachery VD, Schäfer A, Burnum-Johnson KE, Mitchell HD, Einfeld AJ, Walters KB, et al. MERS-CoV and H5N1 influenza virus antagonize antigen presentation by altering the epigenetic landscape. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115:E1012-21.

17. Vankadari N, Wilce JA. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9:601-4.

18. El Baba R, Herbein G. Management of epigenomic networks entailed in coronavirus infections and COVID-19. *Clin Epigenet*. 2020;12:118.

19. Singh V. Can vitamins, as epigenetic modifiers, enhance immunity in COVID-19 patients with non-communicable disease? *Curr Nutr Rep*. 2020;9:202-9.

20. Fang Y, Yang C, Yu Z, Li X, Mu Q, Liao G, et al. Natural products as LSD1 inhibitors for cancer therapy. *Acta Pharm Sin B*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.06.007>.

21. Wu C-J, Chan Y-L. Antiviral applications of RNAi for coronavirus. *Expert Opin Investig Drugs*. 2006;15:89-97.

22. Levanova A, Poranen MM. RNA interference as a prospective tool for the control of human viral infections. *Front Microbiol*. 2018. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02151>.

23. Thornbrough JM, Jha BK, Yount B, Goldstein SA, Li Y, Elliott R, et al. Middle east respiratory syndrome coronavirus. *Work Heal Saf*. 2016;64:184-6.

24. Rabouw HH, Langereis MA, Knaap RCM, Dalebout TJ, Canton J, Sola I, et al. Middle east respiratory coronavirus accessory protein 4a inhibits pkr-mediated antiviral stress responses. *PLoS Pathog*. 2016;12:1-26.

1. Zhou P, Yang X-L, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579:270-3.

2. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res*. 2020;24:91-8.

3. Berger SL, Kouzarides T, Shiekhattar R, Shilatifard A. An operational definition of epigenetics. *Genes Dev*. 2009;23:781-3.

4. Smale ST, Tarakhovskiy A, Natoli G. Chromatin contributions to the regulation of innate immunity. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:489-511.

5. Lieberman PM. Epigenetics and genetics of viral latency. *Cell Host Microbe*. 2016;19:619-28.

6. Marazzi I, Garcia-Sastre A. Interference of viral effector proteins with chromatin, transcription, and the epigenome. *Curr Opin Microbiol*. 2015;26:123-9.

7. Menachery VD, Einfeld AJ, Schäfer A, Josset L, Sims AC, Proll S, et al. Pathogenic influenza viruses and coronaviruses utilize similar and contrasting approaches to control interferon-stimulated gene responses. *MBio*. 2014;5:1-11.

8. Lichinchi G, Gao S, Saletore Y, Gonzalez GM, Bansal V, Wang Y, et al. Dynamics of the human and viral m(6)A RNA methylomes during HIV-1 infection of T cells. *Nat Microbiol*. 2016;1:16011.

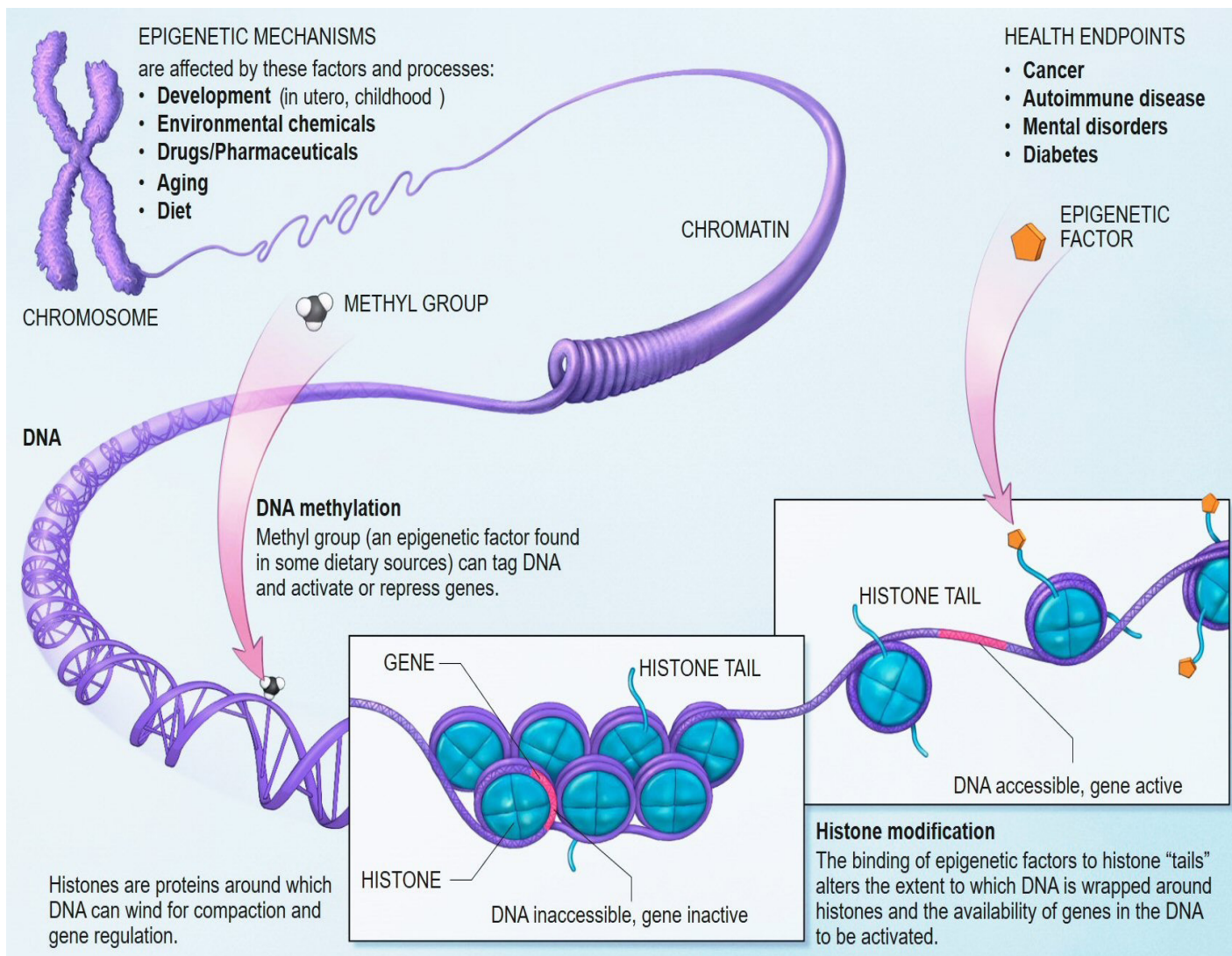
9. Kennedy EM, Bogerd HP, Kornepati AVR, Kang D, Ghoshal D, Marshall JB, et al. Posttranscriptional m6A editing of HIV-1 mRNAs enhances viral gene expression. *Cell Host Microbe*. 2016;19:675-85.

10. Atlante S, Mongelli A, Barbi V, et al. The epigenetic implication in coronavirus infection and therapy. *Clin Epigenet* 12, 156 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13148-020-00946-x>.

11. Portela A, Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. *Nat Biotechnol*. 2010;28:1057-68.

12. Obata Y, Furusawa Y, Hase K. Epigenetic modifications of the immune system in health and disease. *Immunol Cell Biol*. 2015;93:226-32.

13. Mueller AL, Mcnamara MS, Sinclair DA. Why does COVID-19 disproportionately affect older people? *Aging (Albany NY)*. 2020;12:9959-81.





اثرات کمبود ویتامین دی بر بیماری کووید-۱۹ و شبیه‌سازی ساختار ویروس

جلیل پرچکانی

دانشجوی دکتری بیوفیزیک، دانشگاه تربیت مدرس



است از طریق ترشحات حاصل از عطسه یا سرفه، دست دادن یا دست زدن به سطوح مختلف منتقل می‌شود. از زمانی که فرد در معرض تماس با ویروس کرونا قرار می‌گیرد تا زمانی که علائم و نشانه‌های ابتلا به این ویروس خودش را نشان می‌دهد معمولاً حدود ۵ تا ۶ روز طول می‌کشد که این دوران می‌تواند از ۲ تا ۱۴ روز متغیر باشد. به همین دلیل از افرادی که در تماس با افراد آلوده به ویروس کرونا بوده اند خواسته می‌شود به مدت ۱۴ روز خودشان را قرنطینه کنند. در اکثر موارد ویروس جدید کرونا از افرادی که دچار علائم و نشانه‌های ابتلا به این ویروس هستند منتشر می‌شود. درصد کمی از افراد قبل از شروع علائم و نشانه‌های ابتلا به ویروس کرونا قابلیت انتقال آن به دیگران را دارند.

شبیه‌سازی ساختار ویروس کرونا

مقاله ای تحت عنوان *Fighting COVID-19 Using Molecular Dynamics Simulations* در مجله ACS در اکتبر سال ۲۰۲۰ چاپ شده که به بررسی ساختار و گیرنده های ویروس خانواده کرونا پرداخت است. ویروس های خانواده ی کرونا مانند SARS-CoV و SARS-CoV-2 با تعامل با پروتئین سنبله ای به شدت گلیکوزیله شده وارد سلول میزبان می شوند، جایی که هر مونومر در هوموتریمر حاوی دو زیر واحد (S1 و S2) است که می تواند به سه حوزه سر، ساقه و دم سیتوپلاسمی تقسیم شود (شکل 1 A). S1 از یک حوزه انتهایی N و دامنه اتصال گیرنده (RBD) تشکیل شده است که حاوی محل اتصال گیرنده (RBM) است در حالی که با آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین ۲ (ACE2) تعامل دارد. این تعامل بین RBM و ACE2 گام اساسی در پاتوژنز عفونت است. مطالعات تجربی نشان داده است که جهش D614G در پروتئین SARS-CoV-2 باعث کاهش روند تجزیه پروتئولیتیک پروتئین S1 می‌شود در نتیجه باعث افزایش عفونت می‌شود. این امر نشان دهنده این موضوع است که S1 به عنوان هسته در مسیر عفونت است و در نتیجه سطوح آن به عنوان یک هدف بالقوه برای

ویروس کرونا

کرونا ویروس خانواده بزرگی از ویروس‌ها است که باعث بروز بیماری در انسان و همچنین حیواناتی مانند شتر، گربه و خفاش می‌شود. ویروس کرونای انسانی سبب سرما خوردگی معمولی می‌شود و به ندرت نوع حیوانی آن می‌تواند تکامل پیدا کند و باعث بروز عفونت شود و در نهایت به انسان سرایت کند. بیماری‌های شدیدی مانند سارس، سندروم اختلال تنفسی شدید، در سال ۲۰۰۲ به وجود آمد و یا سندروم اختلال تنفسی خاورمیانه که مرس نام دارد و در سال ۲۰۱۲ به وجود آمد را می‌توان جز این طبقه قرار داد. افرادی که به ویروس کرونا مبتلا می‌شوند با علائمی نظیر تب، سرفه خشک، آبریزش بینی و تنگی نفس مواجه می‌شوند. در موارد شدیدتر عفونت می‌تواند باعث بروز پنومونی و اختلال شدید در سیستم تنفسی شود.

ویروس کووید-۱۹

ویروس کووید-۱۹ یک زنجیره‌ای جدید از ویروس کرونا است که و برای اولین بار در وهوان چین تشخیص داده شده و به سرعت شیوع پیدا کرده و بخش بزرگی از چین را درگیر نمود. بیشترین مسائلی که در ارتباط با این نوع ویروس مطرح می‌شود نحوه انتشار آن و شدت بروز علائم مرتبط با این ویروس است. هنوز پزشکان به خوبی نمی‌دانند که طول عمر ویروس کرونا روی سطوح مختلف چقدر است اما به نظر می‌رسد که رفتار این ویروس جدید شبیه سایر انواع ویروس‌های کرونا است. تحقیقات نشان داده است که ویروس‌های کرونا از قبیل کووید-۱۹ می‌توانند از چند ساعت تا چند روز روی سطوح مختلف باقی بمانند، ماندگاری ویروس می‌تواند تحت شرایط خاص از قبیل نوع سطح و دما و رطوبت محیط متغیر باشد. ویروس کرونای انسانی از یک فرد آلوده به فردی که با او تماس داشته

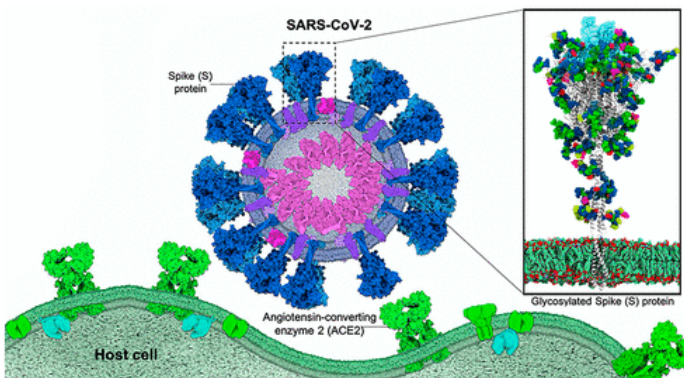
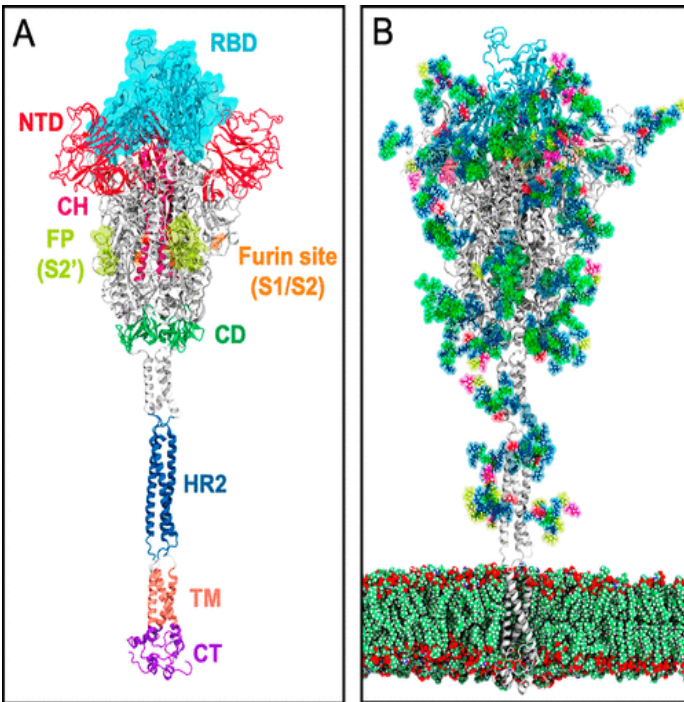
طراحی واکسن و عوامل درمانی است. مشابه سایر پروتئین های همجوشی ویروسی، سنبله های SARS-CoV-2 با پوشش قندی پوشانده می شوند، که به آن "سپر گلیکان" گفته می شود، که حاوی ۲۲-N-گلیکان در هر مونومر است (شکل ۱B). گرچه سپر گلیکان SARS-CoV-2 پروتئین سنبله در مقایسه با پروتئین HIV-1 Env چندان کارآمد نیست، اما همچنان یک استراتژی استتار مشابه را برای فرار از پاسخ ایمنی سلول میزبان به کار می گیرد.

ویروس کرونا و ارتباط آن با کمبود ویتامین دی

بر اساس یک پژوهش جدید بیماران مبتلا به کرونا که به اندازه کافی ویتامین دی مصرف کنند، خطر مرگ آن‌ها به میزان ۵۲ درصد به نسبت افرادی که از کمبود این ویتامین رنج می‌برند، کمتر خواهد بود. علاوه بر این، نتایج تحقیقی که در اسپانیا انجام گرفته و در مجله "Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism" نیز به چاپ رسید، ارتباط بین کمبود ویتامین دی و کووید-۱۹ را بار دیگر ثابت کرد. در ۸۰ درصد از بیماران کرونایی کمبود ویتامین دی مشاهده شده و دانشمندان تشخیص داده‌اند که یک رابطه قوی بین کمبود ویتامین دی و مرگ و میر ناشی از کووید-۱۹ وجود دارد. اختلاف نظرهایی در دنیا درباره پیامدهای کمبود ویتامین دی وجود دارد اما آنچه مسلم است، این است که در کشور ما با کمبود شدید ویتامین دی میان مردم به ویژه در بین زنان یائسه مواجه ایم و بنابر نتایج تحقیقات انجام شده اکثر ایرانی‌ها کمبود ویتامین دی دارند. همانطور که می‌دانیم نور خورشید غنی ترین منبع تامین این ویتامین می‌باشد که با توجه به شرایط پوشش زنان و دختران و همچنین در خانه ماندن برای پیشگیری از شیوع ویروس کرونا دریافت این ویتامین از طریق نور خورشید کاهش یافته است و بیشترین کمبود ویتامین در این قشر دیده می‌شود و به ناچار از طریق منابع دیگر بایستی این کمبود را جبران کرد. باتوجه به این موارد و به گفته وزارت بهداشت ۸۰ درصد زنان کشور کمبود ویتامین دارند و مصرف ماهیانه یک قرص مکمل ویتامین دی برای هر زن ایرانی ضروری است. در مطالعه جدید دانشمندان مشاهده کردند، افرادی که آلوده به ویروس کووید-۱۹ شدند، مقدار ویتامین دی در بدنشان بسیار کم است.

گزارش‌ها نشان می‌دهد که احتمالاً ویتامین دی به سیستم ایمنی بدن کمک می‌کند تا در برابر عفونت‌هایی مانند سرماخوردگی یا آنفولانزا مقابله کند. خوزه هرناندز، یکی از استادان دانشگاه کانتابریای اسپانیا معتقد است که: برای یافتن گروه‌های حساس و کاهش مبتلایان کرونایی، شناسایی و درمان افرادی که با کمبود ویتامین دی مواجه هستند، به خصوص سالمندان و افرادی که بیماری زمینه‌ای دارند، بسیار مهم است. استفاده از ویتامین دی می‌تواند یکی از روش‌های درمانی برای بیماران کرونایی باشد، زیرا این ویتامین علاوه بر تقویت سیستم ایمنی بدن، مقدار کلسیم و فسفات بدن را کنترل می‌کند. کلسیم و فسفات از جمله عناصر مهم برای سلامت استخوان‌ها، دندان‌ها و ماهیچه‌ها هستند. دانشمندان اسپانیایی با انجام تست خون ۲۱۶ بیمار کرونایی در اسپانیا توانستند به این نتایج پی ببرند، در این تحقیق مشخص شد در مردان بیشتر از زنان کمبود ویتامین دی محسوس است. ویتامین دی از جمله ویتامین‌های مهم بدن است که می‌توان آن را از تابش نور خورشید بر پوست کسب کرد و یا در غذاهایی مانند ماهی، گوشت قرمز و تخم مرغ این ویتامین را یافت.

گاهی اوقات از ویتامین دی تحت عنوان ویتامین نور خورشید یاد می‌شود زیرا هنگامی که پوست در معرض تماس با نور خورشید قرار می‌گیرد به تولید این ویتامین می‌پردازد. ویتامین دی یک نوع ویتامین محلول در چربی است و در خانواده ویتامین‌های D1، D2 و D3 قرار دارد. شکل ۲ ساختار ویتامین دی را نشان می‌دهد. شما می‌توانید با مصرف برخی غذاهای خاص و مکمل‌ها به دریافت این ویتامین بپردازید تا سطح



شکل ۱- (A) ساختار سه بعدی مدل تمام طول پروتئین سنبله (spike protein) در حالت کنفورماسیون باز. این مدل (بر اساس شناسه PDB: 6VSB) است. (B) پروتئین سنبله گلیکوزیله شده که در یک محیط غشایی واقع بینانه جاسازی شده است. همه مدل های ساختاری از <https://amarolab.ucsd.edu/covid19.php> اقتباس شدند. (C) ساختار ویروس SARS-CoV-2 در کنار گیرنده های آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین 2 (ACE2) دیده می‌شود.

آن در خون شما افزایش پیدا کند. ویتامین دی چندین عملکرد مهم در بدن دارد و شاید بتوان گفت که مهمترین وظیفه آن تنظیم میزان جذب کلسیم و فسفر است و باعث تقویت سیستم ایمنی بدن می‌شود. در صورتی که بدن شما نتواند به اندازه کافی ویتامین دی دریافت کند شما در معرض خطر برخی ناهنجاری‌ها از قبیل نرمی استخوان یا پوکی استخوان قرار خواهید گرفت.

متخصصین می‌گویند که ویروس کرونا یک نوع بیماری عفونی سیستم تنفسی است که علایم و نشانه‌های آن شبیه به آنفولانزا و سرما خوردگی می‌باشد. شاید برای‌تان عجیب باشد که بدانید این مسئله به کمبود ویتامین دی ارتباط دارد. مصرف ویتامین دی علاوه بر تقویت استخوان‌ها و حفظ سلامت آنها باعث می‌شود که سیستم ایمنی بدن شما نیز تقویت شود. در صورتی که سیستم ایمنی بدن قوی باشد می‌تواند با قدرت بیشتری با باکتری‌ها و ویروس‌های ایجاد کننده بیماری مبارزه کند. تحقیقات مختلف نشان داده که مصرف روزانه مکمل ویتامین دی باعث می‌شود که ریسک ابتلا به عفونت دستگاه تنفسی کاهش پیدا کند. در

بدن مشخص خواهد شد. سطح پیشنهادی ویتامین دی بدن به شرح زیر می‌باشد:

- ۶۰۰ واحد برای کودکان و نوجوانان
 - ۶۰۰ واحد برای افرادی که تا ۷۰ سال سن دارند.
 - ۸۰۰ واحد برای افرادی که ۷۰ سال به بالا سن دارند.
 - ۶۰۰ واحد برای زنان باردار و زنانی که در دوران شیردهی قرار دارند.
- پزشکان هشدار داده اند که مصرف بیش از حد ویتامین دی به مدت طولانی باعث تجمع کلسیم در بدن می‌شود که به این وضعیت هایپر کلسیم می‌گویند و این اختلال باعث می‌شود استخوان‌ها ضعیف شوند و قلب و کلیه آسیب ببینند.

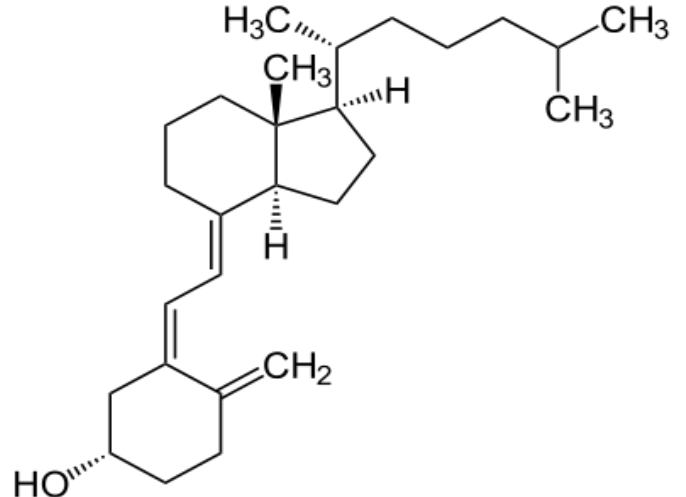
بهتر است ویتامین دی را به چه شکلی دریافت کنیم؟

گفته می‌شود بهترین و موثرترین راه برای بالا بردن سطح این ویتامین در بدن، قرار گرفتن در معرض نور خورشید به نحو سالم و بی‌خطر است. هر چه رنگ پوست شما تیره‌تر باشد، هر چه از استوا دورتر باشید و هر چه با فصل گرما فاصله داشته باشید احتمال دریافت ویتامین دی کافی از نور خورشید هم کمتر خواهد بود. در چنین مواقعی استفاده از مکمل ویتامین دی قابل قبول است، اما اکیدا توصیه می‌کنیم. هنگام استفاده از مکمل‌های حاوی ویتامین دی به طور منظم آزمایش خون بدهید تا مطمئن باشید از میزان مطلوبی برخوردار می‌شوید.

منابع

1. Chen G, Wu D, Guo W et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020;130:2620-9.
2. Johnstone J, Parsons R, Botelho F et al. Immune biomarkers predictive of respiratory viral infection in elderly nursing home residents. *PloS One* 2014;9:e108481.
3. Fisher SA, Rahimzadeh M, Brierley C et al. The role of vitamin D in increasing circulating T regulatory cell numbers and modulating T regulatory cell phenotypes in patients with inflammatory disease or in healthy volunteers: A systematic review. *PloS One* 2019;14:e0222313.
4. Prietl B, Treiber G, Mader JK et al. High-dose cholecalciferol supplementation significantly increases peripheral CD4+ Tregs in healthy adults without negatively affecting the frequency of other immune cells. *Eur J Nutrition* 2014;53:751-9.
5. Lu D, Zhang J, Ma C et al. Link between community-acquired pneumonia and vitamin D levels in older patients. *Z Gerontol Geriatr* 2018;51:435-9.
6. Science M, Maguire JL, Russell ML et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of upper respiratory tract infection in children and adolescents. *Clin Infect Dis* 2013;57:392-7.
7. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol* 2019;180:23-54.
8. Peterson CA, Heffernan ME. Serum tumor necrosis factor-alpha concentrations are negatively correlated with serum 25(OH)D concentrations in healthy women. *J Inflamm (London)* 2008;5:10.
9. Pablo R. Arantes, Aakash Saha, and Giulia PalermoGiulia Palermo, Fighting COVID-19 Using Molecular Dynamics Simulations.
10. Casalino, L.; Gaieb, Z.; Goldsmith, J. A.; Hjorth, C. K.; Dommer, A. C.; Harbison, A. M.; Fogarty, C. A.; Barros, E. P.; Taylor, B. C.; McLellan, J. S.; Fadda, E.; Amaro, R. E. Beyond Shielding: The Roles of Glycans in SARS-CoV-2 Spike Protein. *ACS Cent. Sci.* 2020, ASAP. DOI: 10.1021/acscentsci.0c01056.
11. Wrapp, D.; Wang, N.; Corbett, K. S.; Goldsmith, J. A.; Hsieh, C.-L.; Abiona, O.; Graham, B. S.; McLellan, J. S. Cryo-EM Structure of the 2019-nCoV Spike in the Prefusion Conformation. *Science* 2020, 367, 1260-1263.
12. Wang, Q.; Zhang, Y.; Wu, L.; Niu, S.; Song, C.; Zhang, Z.; Lu, G.; Qiao, C.; Hu, Y.; Yuen, K.-Y.; et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. *Cell* 2020, 181, 894-904.e9.
13. Korber, B.; Fischer, W. M.; Gnanakaran, S.; Yoon, H.; Theiler, J.; Abfalterer, W.; Hengartner, N.; Giorgi, E. E.; Bhattacharya, T.; Foley, B.; et al. Tracking changes in SARS-CoV-2 Spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. *Cell* 2020, 182, 812-827. e19.
14. Watanabe, Y.; Allen, J. D.; Wrapp, D.; McLellan, J. S.; Crispin, M. Site-specific glycan analysis of the SARS-CoV-2 spike. *Science* 2020, 369, 330-333

یک تحقیق دیگر به یک گروه از بیماران مبتلا به بیماری انسداد ریوی مزمن به مدت یک سال ویتامین دی داده شد و پس از گذشت یک سال محققان متوجه شدند افرادی که به شدت دچار کمبود ویتامین دی بودند



شکل ۲- ساختار ویتامین دی

با نتایج مثبتی مواجه شده اند. محققان متوجه شده اند که نژاد نیز در کمبود ویتامین دی نقش دارد به عنوان مثال مردم آسیا به اندازه کافی نور خورشید دریافت نمی‌کنند به همین دلیل دچار کمبود ویتامین دی می‌شوند. در صورتی که شما در این گروه‌های خطر قرار دارید می‌توانید در طول سال هر روز به مقدار ۱۰ میکروگرم ویتامین دی مصرف کنید. عوامل متعددی بر روی قابلیت بدن برای ساخت ویتامین دی به مقدار کافی توسط نور خورشید تاثیر می‌گذارند که برخی از این عوامل به شرح زیر می‌باشند:

- زندگی کردن در محیط‌های بسیار آلوده
- استفاده از کرم ضد آفتاب به صورت مداوم
- خارج نشدن از منزل
- زندگی در شهرهای بزرگ که آلاینده‌های سر به فلک کشیده مانع از ورود نور خورشید می‌شوند
- تیره بودن رنگ پوست زیر و بالا بودن سطح ملانین پوست باعث می‌شود که پوست شما کمتر به جذب ویتامین دی بپردازد.
- این عوامل باعث شده است که ریسک بروز کمبود ویتامین دی در تعداد زیادی از افراد مطرح شود به همین دلیل باید علاوه بر قرار گرفتن در مقابل نور خورشید از منابع دیگر این ویتامین استفاده کرد. علائم و نشانه‌های کمبود ویتامین دی در بزرگسالان به شرح زیر می‌باشد:
- خستگی و درد و بی حالی
- درد شدید استخوان یا عضله یا ضعف که باعث می‌شود بالا و پایین رفتن از پله یا بلند شدن از روی صندلی یا زمین داشته باشد و شما نتوانید درست راه بروید
- بروز شکستگی فشاری در ناحیه پا و لگن یا ران

به چه مقدار ویتامین دی نیاز داریم؟

نظرات مختلفی در ارتباط با مقدار ویتامین دی مورد نیاز برای عملکرد سالم بدن وجود دارد. به طور طبیعی سطح ویتامین دی خون باید بین ۵۰ تا ۱۰۰ میکروگرم در دسی لیتر باشد و مقدار ویتامین دی مورد نیاز شما بر اساس سطح آن در خون‌تان مشخص خواهد شد. پزشکان بر اساس واحدهای بین المللی مقدار مورد نیاز ویتامین دی در طول روز را مشخص می‌کنند. این مقیاس یک مقیاس استاندارد برای داروها و انواع ویتامین‌ها است. این مقیاس به پزشکان کمک می‌کند بتوانند دوز مناسب، دوز مسمومیت آن را مشخص کنند. برای همه ویتامین‌ها از یک مقیاس استفاده نمی‌شود بلکه این مقدار بر اساس سطح تولید آن ویتامین در



مصاحبه با مدیرعامل شرکت تولیدی و بازرگانی دکتر پیکری

مصاحبه کننده

محیا اسلامی

کارشناسی ارشد بیوشیمی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان



آرایشی بهداشتی دعوت نموده‌ایم تا از دانش این جمع جوان در محیط کاری بهره‌مند شویم.

۳. مهم‌ترین هدف شما از تأسیس چنین شرکت تولیدی بازرگانی چه بوده است؟

هدف اصلی من از تأسیس شرکت حاضر آن است که بتوانم به همراه دانشجویانی که در گذشته در زمینه آموزش همکاری داشته‌ایم، از این پس در زمینه صنعت با همان صمیمیت سابق همکاری نمایم، زیرا اطمینان دارم افرادی که در زمینه آموزش بسیار فعال و موفق هستند می‌توانند در فعالیت‌های وابسته به صنعت ورود کرده و تأثیرگذار باشند. تنها انگیزه من از ورود به صنعت این بوده است که بتوانم با گروه‌های مختلف دانشجویی فعالیت‌های گسترده‌تری داشته باشیم. به عقیده بنده رشته شیمی فضای گسترده‌ای جهت فعالیت‌های صنعتی دارد.

۴. از دیدگاه حضرت‌عالی، بازار کار رشته شیمی چگونه است و چطور می‌توان از آن استفاده کرد؟

تعریف من از بازار کار با بسیاری از تعاریفی که دانشجویان رشته شیمی ارائه می‌دهند متفاوت است. این تعریف از بازار کار به این صورت که درس بخوانیم، لیسانس و بعد از آن فوق‌لیسانس و دکترا بگیریم... و در آخر به سراغ اشتغال و بازار کار برویم و در کارخانه‌های مختلف مشغول باشیم تعریف اشتباهی است.

بنده این‌طور فکر می‌کنم که رشته شیمی به‌مانند یک دریا می‌ماند و حقیقتاً به این گفته خودبآور دارم زیرا بازار کار رشته شیمی به‌منزله یک

۱. جناب آقای دکتر پیکری سلام و عرض احترام. لطفاً برای آشنایی بیشتر مخاطبان با شما اندکی از بیوگرافی و فعالیت‌های خود بفرمایید؟

بنده علی پیکری، متولد و ساکن شهر تهران هستم. مدرک دکترای تخصصی شیمی آلی دارم و ۱۸ سال در دانشگاه و مؤسسات آموزشی عالی مشغول به تدریس در رشته شیمی آلی بودم؛ ۱۵ سال سابقه فعالیت در صنعت محصولات شیمیایی از جمله صنایع پلیمر، آرایشی و بهداشتی را داشته‌ام. همچنین سال‌های زیادی در همایش‌های انگیزشی و سمپوزیوم‌های علمی به‌عنوان سخنران دعوت شده‌ام. مؤلف چندین کتاب در زمینه شیمی آلی و عمومی و غیره بوده‌ام. عضو پیوسته انجمن شیمی ایران، انجمن پلیمر ایران و عضو انجمن خردگی فلزات ایران نیز هستم. در حال حاضر نیز به‌عنوان استاد در دانشگاه علوم پزشکی آزاد مشغول به خدمت هستم.

۲. آیا به عقیده حضرت‌عالی می‌توان در صنعت از حضور نیروی جوان تحصیل‌کرده، که حتی برخی از آن‌ها دانشجویان شما بوده‌اند، بهره‌مند شد؟

بله. بنده سال‌ها در این‌باره فکر کرده‌ام و همواره نسبت به آن تمایل داشته و دارم تا از گردهمایی افراد مستعد برای فعالیت در صنعت بهره‌مند شویم و از ایده‌های جدید و خلاقانه آنان استفاده نمایم. به همین منظور شرکتی تأسیس کرده و در آن از نیروهای جوان خلاق در حیطه صنایع



سرکار خانم‌ها مهدیه آقابالازاده از دانشگاه شهید بهشتی، آیلار محمودی پور و حانیه زاهد از دانشگاه تهران. آقایان محمدرضا میرغفوری از دانشگاه شریف، حسین طباطبایی از دانشگاه خواجه نصیر، و محمدرضا رحیمی راد از دانشگاه صنعتی شاهرود.

این مجموعه کار خود را با حضور دانشجویان فعال از دانشگاه‌های مختلف شروع کرده است و انشالله هریک از محصولات موردنظر با محوریت و *قابلیت* تولید محصول دانش‌بنیان مورد ارزیابی قرار گرفته

و پس‌از آن وارد فاز تولید خواهد شد. بنابراین، همانطور که مستحضر هستید ساختار تحقیق و توسعه شرکت را به گونه‌ای در نظر گرفته‌ایم تا بتوانیم از افراد با توجه به توانمندی و دانش تخصصی رشته تحصیلی بهره‌مند شویم.

۶. آیا به نظر شما کیفیت محصولات شما با

نمونه‌های خارجی قابل‌مقایسه است؟

بنده نه‌تنها معتقدم، بلکه ایمان دارم که

بسیاری از محصولاتی که امروزه در

کشور در حال تولید است، چه در

صنایع آرایشی بهداشتی، پلیمر،

شیمی و چه در سایر زمینه‌ها،

از نمونه‌های خارجی بهتر

هستند. بنده به این دیدگاه

کاملاً معتقد و پایبند هستم

به‌ویژه در زمینه‌های آرایشی

بهداشتی، بسیاری از محصولات

داخلی از نمونه‌های خارجی

کیفیت بالاتری دارند و جا دارد

تا کیفیت محصولات ارتقا نیز

یابند. بنابراین در فرایندی که ما

بتوانیم محصولات خود را تولید

نماییم و همچنین فعالیت گسترده

در زمینه آرایشی بهداشتی

داشته باشیم می‌تواند فرصت

خوبی برای فعالیت بسیار

باشد. بنده و گروه همکارانم

دریا است. زمانی که دانشجو از این رشته فارغ‌التحصیل می‌شود قطعاً می‌تواند برای خودش ایجاد شغل کند. رشته شیمی فضای بسیار مناسب شغلی دارد البته با داشتن این دیدگاه که دانشجویان و فارغ‌التحصیلان این رشته می‌توانند مستقلاً اشتغال‌زایی نمایند. از جمله زمینه‌های متعدد خود اشتغال‌زایی می‌توان به صنایع آرایشی بهداشتی، رنگ، پلیمر و بسیاری از دیگر صنایع اشاره نمود. فارغ‌التحصیل رشته شیمی می‌تواند وارد این حیطه شده و بسیاری از فرمولاسیون‌ها را به دست آورند و با تغییراتی در فرمولاسیون‌های موجود ترکیب بهینه‌سازی شده و حتی جدیدی را ارائه دهند؛ و یا در بسیاری از صنایع شیمی دستگاه‌هایی مربوطه وارد شوند. هرگز نباید فراموش کنیم که باید به رشته خود عشق ورزید تا با انگیزه بسیار رو به آینده حرکت نمود؛ بنده شخصاً قلبم برای این رشته می‌تپد و مطمئن هستم اگر بتوانیم شناخت صحیحی از رشته شیمی و بازار شغلی آن به دانشجویان یا فارغ‌التحصیلان ارائه دهیم تا از زمینه‌های فعالیتی گسترده مطلع شده و در آینده فعالیت خود را آغاز کنند، آن زمان است که بنده به هدف خود رسیده‌ام.

هدف اصلی من در حال حاضر آموزش به تشکلهای دانشجویی است که بدانند با شناخت صحیح و درست از توانمندی‌های خود می‌توانند در دریای بی‌کران رشته شیمی کارهای بسیار بزرگی انجام دهند.

کافی است کمی به اطراف خود با دقت بیشتری نگاه کنید. خواهید دید که بسیاری از مواردی که امروزه در مقابل ماست حاصل صنعت شیمی است. از انواع داروها تا صنایع رنگ، آرایشی بهداشتی، شوینده‌ها و مواد ضد عفونی‌کننده‌ها و ... پس دانشجویان شیمی باید یاد بگیرند که در آینده برای خودشان ایجاد شغل کنند نه اینکه به دنبال شغل بگردند. البته که اشتغال‌زایی امری بسیار مهم است.

۵. جناب آقای دکتر پیکری شما سابق در زمینه آرایشی بهداشتی فعالیت داشتید، آیا تا به حال به فکر تشکیل یک شرکت نو بنیان بوده‌اید؟

بله، درست است. اصل هدف من نیز از تأسیس شرکت تولیدی بازرگانی به همراه تعدادی از دانشجویانم تحقق این خواسته بوده است تا انشالله بتوانیم محصولاتی را تولید کنیم که قابلیت تبدیل شدن به یک محصول دانش‌بنیان را داشته باشند و برای گروه تولیدی بازرگانی ما رسیدن به این مرحله بسیار حائز اهمیت است.

در اینجا تمایل دارم تا گروه همکار خود در شرکت تولیدی بازرگانی دکتر پیکری را که همراهان آغازین و اصلی این مسیر هستند معرفی نمایم:



خود داشته باشد و می‌داند که باید در زمینه فعالیت خود بهترین عملکرد را داشته باشد. حصول این امر به نیاز به مدیریتی دارد که بتواند گروه همراه خود را مانند یک نخ تسبیح به هم متصل نماید و در سایه این مجموعه منسجم قطعاً نتیجه کلی به بهترین شکل ممکن حاصل می‌شود. من داشتن همه این موارد را در قالب فعالیت‌های تیمی می‌بینم و پیشنهادم به علاقه‌مندان این حوزه و نیز دانشجویان و فارغ‌التحصیلان محترم رشته شیمی و همه رشته‌ها این است که فعالیت خود را در قالب کار تیمی انجام دهند و مطمئن باشند که عملکرد بسیار بهتری خواهند داشت. البته با وجود تمام مزایای که کار تیمی، دارای نقاط ضعفی نیز هست که ممکن است خودتان آن را تجربه کرده باشید. از جمله آن‌ها این است که باید میان اعضای گروه همدلی وجود داشته باشد، اعضای گروه باید به خوبی هدایت شوند و یا اینکه هدایت‌کننده‌ها چه اشخاصی هستند. به چه اندازه فرد هدایت‌کننده در میان اعضای گروه دارای مقبولیت است و فرمان‌برداری افراد گروه از فرد موردنظر به چه میزانی است. بنابراین هر قدر سازمان‌دهی کارگروه‌ها بهتر انجام شود، قطعاً نتایج فعالیت تیمی ارزشمندتر و به هدف نزدیک‌تر خواهد بود.

۹. به‌عنوان سؤال آخر جناب آقای دکتر پیکری، با توجه به

پاندمی ویروس کرونا تحقیقات حوزه شیمی به چه سمتی

پیش می‌رود و در آینده چه استراتژی‌هایی لحاظ خواهد شد؟

سؤال خوب و بجایی پرسیدید. رشته شیمی به‌ویژه شیمی فضایی و استرئوشیمی در این زمینه بسیار فعال است. روند کار به این صورت است که با توجه به وجود تکنیک‌های پیشرفته غربالگری مجازی دارو با استفاده از نرم‌افزارهای قابل‌دسترس از میان داروهای دارای تأییدیه سازمان غذا و دارو آمریکا (Food and Drug Administration) تعداد زیادی دارو را انتخاب کرده و پس از امتیازدهی، داروهایی که دارای امتیاز بالاتری هستند را با ساختار فضایی آنتی ژن‌های اختصاصی سطح ویروس کرونا به‌طور فضایی متصل می‌کنند که به آن اصطلاحاً Docking گفته می‌شود. پس‌از آن، پروسه شبیه‌سازی را برای اتصال ایجادشده میان دارو و آنتی ژن اختصاصی سطح ویروس کرونا را در فضای مایع انجام می‌دهند و در نهایت بهترین دارو انتخاب می‌شوند. یکی از این داروهای موجود فاووپیراویر است. در حال حاضر غربالگری دارو بر مبنای داروهای موجود (drug repositioning) از زمینه‌های بسیار فعال تحقیقاتی در سطح جهان است.

سخن آخر جناب آقای دکتر پیکری

در آخر روی صحبت‌ام با دانشجویان تمامی رشته‌ها به‌ویژه شیمی است که با اتکا به دانش خود، امید به خداوند و انگیزه قوی می‌توانند بسترسازی لازم را جهت ارتقای شغلی آینده داشته باشند. برای تمامی دانشجویان و همکاران گرامی در دانشگاه تربیت مدرس آرزوی سلامت، سربلندی و توفیق روزافزون دارم و امیدوارم در آینده‌ای نزدیک شاهد به ثمر رسیدن میوه درخت دانش این عزیزان در تمامی زمینه‌های علمی، پژوهشی و صنعتی باشیم.

سرافراز و پیروز باشید.

مطمئن هستیم انشالله به‌زودی محصولات داخلی گروه تولیدی بازرگانی ما می‌تواند از نمونه‌های خارجی حتی گوی سبقت را برآید. البته توجه داشته باشید که بخشی از این پیشرفت وابسته به جلب اعتماد بازار داخلی است. ما باید بتوانیم محصولاتی باکیفیت بالا تولید نماییم تا بستر لازم برای اعتمادسازی در جامعه فراهم شود. از سوی دیگر اعضای جامعه مانند فروشندگان و خریداران نیز باید به این امر مهم معتقد باشند که محصولات داخلی می‌تواند از نمونه‌های خارجی موجود در بازار امروز برتر و باکیفیت بسیار بالاتری باشند. بنابراین کسب سطح قابل قبولی از اعتماد و جلب نظر بازار داخلی نسبت به تولیدات شرکت‌های دانش بنیان در دستیابی به هدف ارزشمندی همچون تولیدات ملی باکیفیت، نیازمند فرهنگ‌سازی است.

۷. آیا صحت دارد حضرت عالی پس از ۱۸ سال تدریس، آن را

به‌طور کامل کنار گذاشته‌اید؟

بله البته دلایل چنین تصمیمی بسیار است که فرصت ذکر همه آن‌ها در این مجال نیست. باین‌حال علت اصلی و عمده آن است که تدریس و آموزش در حال حاضر پس از ۱۸ سال فعالیت در این عرصه مهم و انسان‌ساز کافی است. من در طی ۱۸ سال تدریس به دانشجویانم این نکته را عرض کرده‌ام که در این رشته می‌توانید فعالیت‌های بسیار گسترده و خوبی انجام دهید و هرکسی می‌تواند برای خود اشتغال‌زایی نماید. از این‌رو تصمیم گرفتم گفته خود را در عمل اثبات نمایم تا به‌عین شاهد این باشم که ما به همراه دوستان بسیار مشغول به فعالیت‌های صنعتی شدیم و در حال حاضر وارد فاز تولید نیز شده‌ایم. در حقیقت قدم گذاشتن در مسیر تولید و صنعت برای بنده به‌نوعی محکمی است تا بدانم بعد از ۱۸ سال تدریس آیا توانایی ورود به مقوله صنعت و تولیدات محصولات متنوع آرایشی‌بهداشتی رادارم؟ که به یاری خدا و همراهی دوستان در این مسیر توانستیم چنین فعالیتی را آغاز کرده و با سربلندی این مسیر را با پستی‌ها و بلندی‌هایش ادامه دهیم. از این‌رو امیدواریم تا به گفته‌ای که در این سال‌ها ادعایش را کردیم بتوانیم جامه عمل بپوشانیم. باین‌حال، مجموعه ما دارای زمان‌بندی دقیق جهت دستیابی به آرمان‌ها و اهداف خود است. بدین منظور برنامه ۱۰ ساله‌ای را برای فعالیت‌ها و عملکرد گروه تولیدی بازرگانی حاضر تعریف کرده‌ام که به یاری خدا هر روز سعی بر آن خواهد بود که گام‌به‌گام به آن نزدیک‌تر شویم. امیدوارم باهمی بلند، یاری پروردگار در کنار خانواده بزرگ تولیدی بازرگانی پیکری پس از اتمام دوره ۱۰ ساله بودجه بندی شده، شاهد درخت پر بار و محصول آن باشیم.

۸. جناب آقای دکتر شما به‌عنوان مدیرعامل شرکت تولیدی

بازرگانی دکتر پیکری، رویکرد شما نسبت به فعالیت به‌صورت

گروهی و انفرادی چیست؟

بله، قطعاً فعالیت‌های تیمی را به فعالیت‌های فردی ترجیح می‌دهم. یقیناً وقتی ما می‌توانیم به یک هدف مشخص مشترک دست پیدا کنیم که با یک گروه مجرب وارد کار شویم و در کنار یکدیگر از افکار، ایده‌ها و نظرات یکدیگر بهره‌مند شویم. بنابراین، این حاصل نمی‌شود جز در سایه همکاری تیمی که نهایت آن دستیابی به نتایج بسیار بهتر خواهد بود. در دنیای امروز با پیشرفت سریع و هرروزه علم، ادعای دانش جامع در تمامی زمینه‌ها فکری عبث است. نیاز امروز ما افراد متخصص با دانش بروز در هر یک از رشته‌های تخصصی است. برای مثال ممکن است بنده در فرضاً رد مباحثی از رشته شیمی‌دانشی داشته باشم اما الزاماً در سایر علوم این‌گونه نباشد. از این‌رو، آنجا که نمی‌توان با دانش شخصی بر مسئله‌ای فائق آمد باید از افراد متخصص آن حوزه یاری گرفت و این در سایر زمینه‌ها نیز صدق می‌کند. از طرفی یکی از مزایای دیگر کار گروهی آن است که کار سریع‌تر پیشرفت می‌نماید، همچنین فردی که مسئولیت انجام یک کار مشخص را دارد، می‌تواند تمرکز بهتری بر روی حوزه عملیاتی



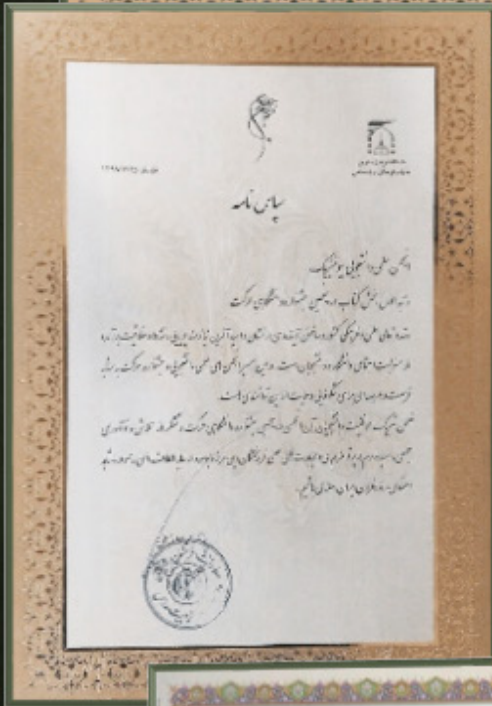


Dr. Peikari

PROTECT YOUR SKIN

coming soon...

افتخارات انجمن علمی دانشجویی بیوفیزیک دانشگاه تربیت مدرس





کروناویروس انسانی

کرونا ویروس‌ها در درجه اول دستگاه تنفسی فوقانی و دستگاه گوارش را آلوده می‌کنند و می‌توانند باعث سرماخوردگی، عفونت‌های گوارشی و سندرم حاد تنفسی شوند. کرونا ویروس‌ها به جهت تاج پروتئینی سطحی (نقاط بیرونی) نامگذاری شده‌اند که برای نفوذ به سلول میزبان استفاده می‌شوند. پس از ورود به داخل سلول، ذرات ویروسی از سلول استفاده می‌کنند. تصویر استفاده شده در جلد این اثر تصویر هنری رایانه‌ای یک ذره ویروس کرونا است و توسط Alfred Pasieka/Science Photo Library تهیه شده است.

