مروری بر فعالیت سیتوتوکسیک، آنتی‌اکسیدانی و ضدمیکروبی نانو ذرات بیوسنتز شده توسط سیانوباکتری‌ها

بهاره نوروزی[1*]، ملیکا ایدلخانی[1]، امیر علی انوار[2]

چکیده

ویژگی‌های خاص نانو ذرات مانند نسبت سطح به حجم بالا، اندازه ذرات همگن، پایداری بالا و سهولت تولید، موجب کاربرد فراوان آن‌ها در حوزه‌های مختلف داروسازی، دندانپزشکی، پزشکی، زیست‌شناسی و مهندسی مواد شده است. درواقع وجود بسیاری از باکتری‌های بیماری‌زا که خطرات بسیاری را در صنایع مختلف ازجمله تجهیزات پزشکی، دندانپزشکی، تصفیه آب آشامیدنی و فاضلاب ایجاد کرده‌اند، دلیل دیگری برای استفاده از نانو ذرات در محافظت از سلامت بشر است. در این میان، سنتز سبز نانو ذرات توسط سویه‌های مختلف سیانوباکتری‌ها، منجر به تولید نانو ذرات سازگاربامحیط‌زیست با خواص گوناگون بیولوژیکی، فیزیکی و شیمیایی منحصربه‌فرد شده است. سیانوباکتری‌ها، همچنین دارای انواع ترکیبات زیست فعال مانند رنگدانه ها و آنزیم‌ها هستند که می‌توانند به‌عنوان عوامل احیاکننده و تثبیت‌کننده در فرایند تولید نانو ذرات، عمل کنند. علاوه بر آن با ترکیبات بیوشیمیایی منحصربه‌فرد خود که شامل چندین ترکیب فعال زیستی با فعالیت‌های دارو شناختی اثبات‌شده هستند و خواص آنتی باکتریال، ضد قارچ، ضد جلبک، ضدسرطان و فتوکاتالیستی بالقوه‌ای را نیز به همراه دارند. همین خواص باعث شده که سیانوباکتری‌ها، نه‌تنها به‌عنوان منابع طبیعی مفید قابل‌استفاده شوند، بلکه در پیشگیری و درمان بسیاری از بیماری‌ها نیز کارایی داشته باشند. اگرچه تاکنون پژوهش‌های زیادی درزمینه سنتز بیولوژیکی با استفاده از انواع میکروارگانیسم‌ها انجام‌شده است، مطالعات کم‌تری بر استفاده از سیانوباکتری‌ها در سنتز نانو ذرات متمرکزشده‌اند. مقاله حاضر به‌طور جامع، ویژگی‌ها و کاربردهای تجاری نانو ذرات سنتزشده توسط سیانوباکتری‌ها، در زمینه‌های مختلف و همچنین راهبردهای سمیت نانو ذرات در برابر سلول‌های زنده را موردبررسی قرار می‌دهد.

واژگان کلیدی: ***سنتز سبز نانو ذرات، سیانوباکتری‌ها، ترکیبات زیست فعال***

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۱/۸ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱/۲۸

مقدمه

جلبک‌های سبز آبی (سیانوباکتری‌ها) تنها پروکاریوت های تولیدکننده اکسیژن شناخته‌شده هستند. همه سیانوباکتری‌ها میکروسکوپی هستند و در محیط‌های آبی یا خشکی پراکنده هستند. اشکال آبزی بیشتر در آب‌های شیرین و تعداد کمی از آن‌ها دریایی هستند. سیانوباکتری‌ها حاوی اندامک‌های فاقد غشا شامل کلروپلاستها تیلاکوئیدها، رنگدانه های فیکوبیلی پروتئین و نشاسته سیانوفایسین و ماتریکس‌های پپتیدوگلیکانی هستند. علاوه براین، آن‌ها منبع غنی از مولکول‌های زیستی مانند پروتئین‌ها، آنزیم‌ها، آنتی‌اکسیدان‌ها، ویتامین‌ها و پلی‌ساکاریدها هستند (۱). اگرچه گزارش‌های زیادی در مورد سنتز بیولوژیکی میکروارگانیسم‌های مختلف، گیاهان، جلبک‌ها، باکتری‌ها و قارچ‌ها برای به دست آوردن نانو ذراتی با اندازه‌ها و شکل‌های مختلف وجود دارد، با این حال تحقیقات اندکی از سیانوباکتری‌ها به‌عنوان ماشین‌های بیولوژیکی برای ساخت نانو ذرات استفاده کرده اند. سیانوباکتری‌ها به دلیل سهولت کشت در دمای محیط و فشار اتمسفری، سرعت رشد بالا، ترکیبات زیستی متغیر درون سلول‌ها، ظرفیت سنتز نانو ذرات به روش‌های خارج سلولی یا درون‌سلولی و جذب یون‌های فلزات سنگین، به‌عنوان کارخانه‌های زیستی مهمی در نظر گرفته می‌شوند. مطالعات مختلف، ظرفیت سویه‌های سیانوباکتری مختلف را برای تشکیل انواع مختلف نانو ذرات، ازجمله نانو ذرات فلزی مانند نانو

* ۱- گروه بیوتکنولوژی، دانشکده علوم و فناوری های همگرا، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران bahareh.nowruzi@srbiau.ac.ir

۲ گروه بهداشت مواد غذائی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران، ایران.

ذرات نقره و نانو ذرات طلا و نانو ذرات اکسید فلزی مانند نانو ذرات اکسید روی، نانو ذرات اکسید روی همچنین دیگر نانو مواد مانند نانو آلیاژهای نقره–طلا و نانو ذرات نیمه‌هادی مانند نانو ذرات سولفید کادمیوم را موردبررسی قراردادند. با افزایش نگرانی‌ها در خصوص عفونت‌های باکتریایی، نیاز به تولید عوامل ضد باکتریایی جدید و قوی افزایش یافت. نانو ذرات در نگهداری از مواد غذایی، پانسمان‌های سوختگی، نگهداری از لوازم‌آرایشی دستگاه‌های پزشکی، تصفیه آب و طیف گسترده‌ای از محصولات دیگر استفاده می‌شوند. کاربرد زیستی گسترده نانو ذرات به فعالیت ضد باکتریایی بی‌نظیرشان علیه باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی منجر می‌شود. اثرات ضد باکتریایی نانو ذرات به‌اندازه، شکل، توزیع، مورفولوژی، گروه‌های عاملی سطحی و پایداری آن‌ها بستگی دارد (۲).

در بیشتر موارد، فعالیت ضدمیکروبی نانو مواد سنتزشده با روش‌های برآورد حداقل غلظت بازدارنده (Minimum inhibitory concentration (MIC))، حداقل غلظت ضد باکتری (Minimum bactericidal concentration (MBC))، آزمایش انتشار دیسک، آزمایش مهار رشد، روش شمارش کلنی، آزمون هاله، روش رقیق‌سازی آگار یا براث، سنجش کدورت یا روش رقیق‌سازی در مقیاس میکرو به‌طور کمی و کیفی علیه ارگانیسم‌های مدل بررسی می‌شود. معمولاً، فعالیت ضد باکتریایی نانو ذرات روی میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا ازجمله *Escherichia coli*، *Staphylococcus aureus*، *Pseudomonas aeruginosa*، *Listeria monocytogenes* و *Streptococcus mutans* بررسی می‌شود. این باکتری‌ها، عامل عفونت‌های متنوع و کاهش ایمنی در انسان هستند و خطرات بسیاری را در بسته‌بندی مواد غذایی، منسوجات مصنوعی، تجهیزات پزشکی، دندانپزشکی، تصفیه آب آشامیدنی و فاضلاب برای سلامت عمومی ایجاد می‌کنند. درنتیجه، ایجاد پوشش‌های ضدمیکروبی مؤثر سطحی مبتنی بر نانو ذرات در محافظت از سلامت بشر اهمیت بسیاری دارد (۳).

سازمان بین‌المللی استاندارد (ISO)، قوانین تنظیم‌کننده اقدامات ضدمیکروبی را تدوین کرده و روش‌هایی را برای ارزیابی فعالیت ضد باکتری مواد مختلف مشخص کرده است. برای مثال، ISO 20743، روش‌هایی را برای آزمایش کمی مشخص می‌کند که برای تعیین فعالیت ضد باکتری محصولات نساجی استفاده می‌شوند. ISO 22196، روشی را برای ارزیابی فعالیت ضد باکتری پلاستیک‌های فراوری‌شده با مواد ضد باکتری و سایر سطوح غیرمتخلخل محصولات مشخص می‌کند. ISO 27447، نیز روشی را برای تعیین فعالیت ضد باکتری مواد کاتالیزور نوری تعیین می‌کند. علیرغم پیشرفت‌های اخیر زیاد در درمان سرطان، بدخیمی سرطان همچنان دلیل اساسی مرگ در سراسر جهان است. بر اساس موسسه بین‌المللی سرطان، تومورها سالانه از هر ۱۰۰۰۰۰ نفر ۱۷۱/۲ نفر را می‌کشند. سرطان یکی از مهلک‌ترین و شایع‌ترین بیماری‌هایی است که عمدتاً به دلیل دشواری درمان آن درنهایت موجب مرگ فرد می‌شود. دلیل اصلی این مشکل آن است که سرطان از تکثیر کنترل نشده سلول‌های طبیعی انسان که به شکلی نامحسوس تغییریافته‌اند ایجاد می‌شود (٤).

در بازار جهانی کنونی انواعی از داروهای ضدسرطان در رنج قیمتی وسیعی در دسترس همگان قرار دارند. در مقایسه باقیمت ۱۰ داروی پرفروش ضدسرطان بین آمریکا و نروژ، تفاوت‌های فاحشی هم ازنظر قیمت و هم ازنظر مقرون‌به‌صرفه بودن این داروها مشاهده‌شده است. شیوه های معمول درمان سرطان شامل جراحی، رادیوتراپی و شیمی‌درمانی است که عمدتاً برپایه عوامل آلکیله‌کننده و آنتی‌متابولیت‌ها هستند که از سنتز DNA جلوگیری می‌کنند. ترکیبات متعددی که از ریز جلبک‌ها مشتق شدند به شکلی

نظام‌مند ازنظر پتانسیل‌های زیست پزشکی و درمانی در برابر سرطان مورد آزمایش قرارگرفته‌اند. اجزای طبیعی برپایه ریز جلبک‌ها بستر گسترده‌ای را برای درمان سرطان‌ها فراهم کرده و پژوهش‌های زیادی بر روی اجزای ضدسرطان برپایه جلبک انجام‌شده‌اند. علیرغم دشواری‌های جمع‌آوری نمونه‌های دریایی، تعداد فراوانی از این نمونه‌ها برای استفاده در بازار دارویی به‌عنوان مکمل‌های سودمند برای سلامت انسان تأیید شدند. طی چند سال گذشته، تلاش‌های زیادی با همکاری گروه‌های دارویی و تحقیقاتی مختلف برای جداسازی و شناسایی مولکول‌های زیست فعال جدید از سیانوباکتری‌ها، صورت پذیرفته است. علیرغم چنین تلاشی، هنوز تعداد زیادی از سویه‌های سیانوباکتری‌ها ناشناخته مانده‌اند. درواقع تعداد زیادی از داروی ضدسرطان که برپایه ترکیبات طبیعی کشف‌شده‌اند، حلالیت کمی در آب‌دارند که فرموله کردن آن‌ها را دشوار و حتی غیرممکن می‌کند. به همین دلیل است که نانوتکنولوژی می‌تواند روش جدیدی برای غلبه بر محلولیت پایین داروهای دریایی آب‌گریز طبیعی ایجاد کند و با تهیه فرمولاسیون‌هایی برای نانو داروهای جدید و تحویل داروهای درمانی به تومورها یا محل‌های سرطان، به پیشرفت‌های فراوانی دست یابد (۵). همین امر موجب شده است تا به‌منظور دسترسی به ترکیبات ضدسرطان و داروهای تجاری، ترکیبات زیست فعال مبتنی بر ریز جلبک‌ها بیشتر مورد کاوش قرار گیرند و راهبردهای جدیدی را برای توسعه نانو فرمولاسیون‌های ضدسرطان زیست فعال برپایه ریز جلبک‌ها به همراه پلیمریزاسیون جهت گسترش و تجاری‌سازی داروهای ضدسرطان مقرون‌به‌صرفه، پایدار و اثربخش به‌عنوان یک جایگزین برای روش‌های درمانی گران‌قیمت سرطان ارائه شود. پیشرفت‌های بالینی و راهبردی که بیمار از پیش انتخاب می‌کند کمک خواهند کرد این رویکردهای مؤثر از طریق تجویز خوراکی و یا وریدی به‌درستی به بیماران برسد. تاکنون، تنها چند مقاله مروری منتشر شدند که به توصیف ساخت و کاربرد زیستی نانو ذرات بیوسنتز شده توسط سیانوباکتری‌ها پرداختند. به همین دلیل در این مقاله به کاربرد نانو ذرات در زمینه‌های مختلف و همچنین راهبردهای سمیت نانو ذرات در برابر سلول‌های زنده پرداخته‌شده است.

کاربردهای نانو ذرات سنتزشده توسط سیانوباکتری‌ها

بسیاری از مطالعات فعالیت زیست فعال نانو ذرات سنتزشده توسط سویه‌های مختلف سیانوباکتری‌ها را نشان دادند. این فعالیت‌های زیستی شامل فعالیت‌های ضد سرطانی، ضدمیکروبی، آنتی‌اکسیدانی هستند.

فعالیت ضد تومور

سرطان یکی از علل اصلی مرگ‌ومیر در انسان است. بروز سرطان به دلیل عوامل مختلفی ازجمله افزایش سن، افزایش جمعیت و شیوه زندگی است که افراد را مستعد ابتلا به این بیماری می‌کند. پیشرفت در علم نانو منجر به روش‌های جدیدی برای جلوگیری از پیشرفت تومور و متاستازشده است. به‌عنوان‌مثال، نانو ذرات اکسید آهن، تصویربرداری سلولی را با افزایش کیفیت و سرعت فرآیند تشخیصی بهبود دادند. تزریق داخل وریدی نانو ذرات آهن می‌تواند با رادیوتراپی (اشعه ایکس) میزان بقای موش‌های مورد آزمایش را تا ۸۶ درصد در مقایسه با موش‌هایی که تنها با اشعه ایکس درمان شده‌اند (۲۰ درصد)، افزایش دهد. گزارش‌های زیادی از سنتز بیولوژیکی نانو ذرات با استفاده از سیانوباکتری‌ها و فعالیت آن‌ها در مقابل رده‌های مختلف سلولی سرطانی وجود دارد (۶).

سنتز سبز نانو ذرات نقره سنتزشده توسط *Desertifilum* sp. منجر به از بین رفتن سلول‌های سرطانی در کبد، رده‌های سلولی سرطان سینه و کولون باارزش‌های IC50 به ترتیب

۳۲، ۵۸ و ۹۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر می شود. محققان دیگر گزارش کردند که نانو ذرات نقره تولیدشده توسط *Nostoc* منجر به کاهش زنده ماندن سلول‌ها تا ۵۰ درصد و IC50 ۱۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر می‌شوند. محققان اشاره کردند که نانو ذرات نقره تولیدشده توسط *Nostoc*، منجر به تغییرات مورفولوژیکی ازجمله انقباض سلولی می‌شوند. آن‌ها حدس زدند که اثر سیتوتوکسیک نانو ذرات نقره تولیدشده توسط *Nostoc* نسبت به سلول‌های سرطانی ناشی از برهمکنش نانو ذرات نقره تولیدشده توسط *Nostoc* با اندامک‌های مختلف مانند میتوکندری و شبکه آندوپلاسمی و همچنین مولکول‌های زیستی مانند DNA و پروتئین‌ها است. به‌طور مشابه، مطالعه فعالیت ضد سرطانی و زیست سازگار نانو ذرات نقره تشکیل‌شده توسط *Nostoc* در برابر سلول‌های طبیعی و توموری نشان داد که نانو ذرات نقره، تکثیر سلول‌های سرطانی را هفت برابر بیشتر از سلول‌های نرمال انسانی کاهش می‌دهند. محققان دیگر دریافتند که غلظت ۵۰ میکروگرم در میلی‌لیتر از نانو ذرات اکسید روی ۵۰ درصد از رده سلولی سرطانی سرطان ریه A549را از بین می‌برد، درحالی‌که همین غلظت کمتر از ۵۰ درصد از سلول‌های طبیعی را از بین می‌برد (۷).

فعالیت آنتی‌اکسیدانی

ترکیب های فعال زیستی موجود در سیانوباکتری ها، محدوده‌ٔ وسیعی از فعالیت های زیستی مانند فعالیت های آنتی اکسیدانی دارند. آنتی اکسیدان ها موادی هستند که از اکسیداسیون سلولی مواد قابل اکسید، جلوگیری می کنند یا آن را به تاخیر می اندازند یا و کیفیت غذاها را از زوال اکسیداتیو لیپیدها حفظ می کنند. این ترکیبات، اثراتشان را توسط از بین بردن گونه های فعال اکسیژن Reactive (oxygen species (ROS)) اعمال می کنند و فعال کننده پروتین های سمیت زدا هستند یا از تولید ROS ها جلوگیری می کنند. ROS شامل رادیکال آنیون سوپر اکساید، رادیکال هیدروکسیل، رادیکال نیتریک اکسید و پر اکسید هیدروژن، متابولیت های فیزیولوژیکی هستند. میزان های کوچکی از ROS موجب تغییرات زیان آوری بر عملکرد سلول می شوند از آن جمله می توان به پراکسیداسیون لیپیدها، غیر فعال سازی آنزیم ها و تخریب اکسیداتیو DNA اشاره کرد. تخریب اکسیداتیو ایجاد شده توسط رادیکال های آزاد ممکن است با افزایش سن و بیماری هایی از قبیل تصلب شرایین، دیابت، سرطان و بیماری های کبدی مرتبط باشد. مکانیسم های دفاع آنتی اکسیدانی مختلف، نقش مهمی در حذف ROS و پراکسیداسیون لیپیدها دارند و بنابر این سلول ها را در مقابل اثرات سمی ROS ها و پرا کسیداسیون لیپیدها محافظت می کنند. به این منظور، تاکنون آنتی اکسیدان های مصنوعی و سنتزی زیادی روانه بازار شده است. محققان سمیت نانو ذرات اکسید روی زیستی ساخته‌شده توسط عصاره سلولی *Anabaena* strain L31 را آزمایش کردند. نتایج نشان داد که با استفاده از میکروسکوپ فلورسانس، بیشترین فعالیت ROS در مقایسه با کنترل بعد از دوازده ساعت انکوباسیون با نانو ذرات اکسید روی است. محققان دیگر نشان دادند که نانو ذرات طلای سنتزشده توسط *Phormidium* sp. خواص آنتی‌اکسیدانی قوی‌تری نسبت به اسیدسیتریک نشان داد. آن‌ها همچنین دریافتند که افزایش غلظت نانو ذرات طلا باعث افزایش فعالیت مهاری آن‌ها می‌شود (۸).

فعالیت ضدمیکروبی

نانو ذرات به دلیل نسبت سطح به حجم بالا برای کاربردهای پزشکی و دامپزشکی بسیار جذاب هستند (۹). نانو ذرات کوچک‌تر دارای سطح بزرگی هستند که برهمکنش بین نانو ذرات و سلول‌های باکتریایی هدف را افزایش می‌دهد. نانو ذرات طلای سنتزشده توسط *Synechococcus* sp. خواص ضد باکتریایی در برابر

گونه‌های مختلف باکتریایی ازجمله *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* و *Escherichia coli* دارند، در این میان *B. subtilis* حساس‌ترین در مقابل نانو ذرات نقره بیوژنیک بود. محققان دیگر دریافتند که ۱/۵٤ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر از نانو ذرات نقره سنتزشده توسط *Desertifilum* sp. (D-SNPs)، فعالیت ضد باکتریایی قابل‌توجهی در برابر پنج سویه باکتری بالینی گرم منفی و گرم مثبت *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus cereus*, *B. subtilis*, *Shigella flexneri* و *Salmonella enterica* داشتند. در این میان *S. flexneri*، بیشترین پاسخ را به نانو ذرات نقره تولیدشده با قطر منطقه ممانعت از رشد ± 22.7 0.3 نشان داد. در مطالعه دیگری، *E. coli*, *Salmonella typhimurium*، *Klebsiella pneumonia* مقاوم به چندین دارو، *Streptococcus mutans* و *S. aureus* مقاوم به متی سیلین با ۱/۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر از محلول آبی نانو ذرات نقره سنتزشده توسط *Desertifilum* sp. تیمار شدند. نتایج نشان داد که نانو ذرات نقره تولیدشده، خواص ضد باکتریایی بیشتری نسبت به نیترات نقره در مقابل باکتری‌ها داشتند. تیمار نانو ذرات و باکتری‌ها منجر به تغییرات فراساختار زیادی شد، به این معنی که با تخریب غشای باکتری‌ها، نشت سیتوپلاسم و آتروفی سلول‌ها که منجر به مرگ سلولی باکتری می‌شوند. محققان پیشنهاد می‌کنند که مکانیسم بالقوه نانو ذرات نقره سنتزشده توسط *Desertifilum* sp. در مقابل باکتری‌های مقاوم به چندین دارو، از طریق برهمکنش مستقیم بین نانو ذرات و مولکول‌های زیستی مانند پروتئین‌ها، آنزیم‌ها، آنتی‌اکسیدان‌ها و اسیدهای نوکلئیک و همین‌طور برهمکنش غیرمستقیم از طریق افزایش تولید ROS است که درنهایت منجر به مرگ باکتری‌ها می‌شود. نانو ذرات نقره (۵ میلی مولار) سنتزشده توسط *N. linckia*، فعالیت ممانعت کنندگی قابل مشخصی را در مقابل سویه‌های باکتریایی پاتوژنیک متنوع شامل *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli* و *K. pneumonia* دارند. بیشترین قطر ممانعت کنندگی (ده میلی‌متر) در *P. aeruginosa* و *E. coli*، یافت شد، درحالی‌که قطر ممانعت کنندگی *K. pneumonia* و *S. aureus* نه میلی‌متر بود. علاوه بر آن اسماعیل و همکاران در سال ۲۰۲۱ گزارش کردند که نانو ذرات نقره تولیدشده توسط *N. linckia* توانایی سرکوب باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی را دارد. در یک مطالعه، فعالیت ممانعت کنندگی نانو ذرات نقره سنتزشده توسط *Nostoc* sp. در مقابل *K. pneumonia* مقاوم به دارو ارزیابی شد. نتایج برای اولین بار روابط بین نانو ذرات نقره بیوژنیک و ژن‌های مرتبط با سیستم ترشح باکتری (*hns*, *hcp-1*, *VgrG-1* و *VgrG-3*) را نشان داد (۱۰).

در مطالعه دیگری توسط قلی زاده و همکاران، اثرات ضدمیکروبی نانو ذرات نقره تولیدشده توسط سیانوباکتری نوستوک مورد ارزیابی قرار گرفت (۱۱). در مطالعه دیگری، محققان برهمکنش بین نانو ذرات نقره را با ارگانیسم‌های گرم مثبت (*B. subtilis* و *S. aureus*) با استفاده از TEM بررسی کردند. میکروگراف‌های TEM *B. subtilis* نشان داد که نانو ذرات نقره دیواره سلول‌های باکتری را تخریب می‌کنند و منجر به شکاف‌هایی در خارج سلول و تخریب غشای سلول می‌شود و درنتیجه منجر به تخریب عملکرد باکتری‌ها مانند تنفس و نفوذپذیری می‌شوند. در تحقیق دیگری فعالیت آنتی باکتریال نانو ذرات نقره تولیدشده *Oscillatoria* sp. در مقابل پاتوژن های *E. coli*, *Klebsiella* sp., *Salmonella* sp. و *Pseudomonas* sp. با استفاده از روش انتشار دیسک انجام شد. نتایج کمترین اثرات آنتی باکتریال را در مقابل ای کولای (ده میلی‌متر) نشان داد که شامل مقاومت به نانو ذرات نقره است. نانو ذرات نقره سنتزشده توسط *Anabaena* sp. فعالیت آنتی باکتریال قوی را در مقابل سه باکتری مقاوم به چندین دارو یعنی *K. pneumoniae*, *E. coli* و *S. aureus* جداشده از

بیماران دیابتی که زخم پا گرفته بودند، نشان دادند.

محققان دیگر فعالیت ممانعت کنندگی نانو ذرات نقره سنتزشده با استفاده از عصاره سیانوباکتری *Nostoc* sp. را در مقابل دو باکتری پاتوژنیک گیاهی *Ralstonia solanacearum* و *Xanthomonas campestris* مورد بررسی قرار دادند. نتایج نشان داد که نانو ذرات نقره (۵، ۱۰ و ۱۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر) منجر به سرکوب رشد دوسویه باکتری به ترتیب با رنج ممانعت کنندگی 4 ± 25, 4.5 ± 15, 5 ± 25 و 10 ± 23, 4 ± 23, 1.5 ± 18 به ترتیب می‌شوند.. محققان دریافتند که نانو ذرات نقره سنتزشده از گونه‌های مختلف سیانوباکتری، فعالیت آنتی باکتریال قابل‌توجهی را در مقابل *Bacillus megaterium, E. coli, B. subtilis, S. aureus, P. aeruginosa* و *Micrococcus luteus* دارند. آن‌ها همچنین گزارش کردند که همه باکتری‌های آزمون شده مقاومت مشخصی را در مقابل نانو ذرات نقره سنتزشده توسط *Limnothrix* sp. دارند، درحالی‌که نانو ذرات نقره سنتزشده توسط *Anabaena* sp. مهم‌ترین آن‌ها بودند و قطر ممانعت کنندگی ۲۲ میلی‌متر داشتند. محققان دیگر گزارش کردند که نانو ذرات نقره سنتزشده توسط *Spirulina* sp. و *Nostoc* sp. رشد باکتری‌هایی مانند (*S. aureus, Staphylococcus epididymis*، *K. pneumoniae, E. coli* و *P. aeruginosa*) را مهار می‌کنند و قدرت مهارکنندگی بالاتری نسبت به نیترات نقره دارند و اینکه *P. aeruginosa* نسبت به نانو ذرات نقره سنتزشده توسط دو ایزوله مقاوم است. محققان گزارش کردند که نانو ذرات نقره به‌شدت پایدار سنتزشده توسط *Lyngbya majuscule* فعالیت کشندگی مشخصی را در مقابل نانو ذرات نقره سنتزشده توسط *P. aeruginosa* داشتند. محققان *P. aeruginosa* را در معرض ۵۰ میکرولیتر از غلظت‌های مختلف نانو ذرات نقره شامل ۰/۵، ۱ و ۰/۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر برای ۲٤ ساعت در ۳۷ درجه سانتی‌گراد قراردادند. بیشترین میزان ممانعت کنندگی (۸ میلی‌متر) از تیمار *P. aeruginosa* با ۰/۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر نانوذره نقره به دست آمد. محققان یافتند که نانو ذرات نقره سنتزشده توسط *Nostoc* sp., *Scytonema* sp. و *Phormidium* sp. عوامل آنتی باکتریال بالقوه‌ای در مقابل پاتوژن های مختلف مانند *S. aureus*, MRSA, *P. aeruginosa*, *E. coli* بودند. هفتاد میکرولیتر از نانو ذرات نقره سنتزشده توسط *Nostoc* sp. و *Scytonema* sp. رشد باکتری‌ها را در همه آزمون‌های میکروبی با قطر ممانعت کنندگی (۲، ۹ و ۱۰ میلی‌متر)، (۷، ۹، ۹/۵ و ۱۲ میلی‌متر) و (۹، ۱۱، ۱۰ و ۸ میلی‌متر) به ترتیب مهار کردند (جدول یک).

فعالیت ضد جلبکی

بررسی های وسیع نشان می دهد که سیانوباکتری ها، طیف وسیعی از ترکیب های ضد جلبکی را نیز تولید می کنند که ممکن است برای کنترل بلوم های جلبکی و سیانوباکتری ها بسیار سودمند باشد. محققان ترکیب سیانوباکترین (Cyanobacterin) را از سیانوباکتری ریسه ای آب شیرین *Scytonema hofmanni* شناسایی کردند، که به طور ویژه بازدارنده رشد محدوده‌ٔ وسیعی از جلبک ها شامل سیانوباکتری ها و دیگر جلبک های سبز در غلظت های میکرومولار می شود، اما اثر کمی روی میکروب های غیر فتوسنتزی دارد. بررسی های دیگر نشان داد که سیانوباکترین ها، بازدارنده فتوسیستم II هستند. ترکیب هایی مانند سیانوباکترین های LU-1 و LU-2 که از *Nostoc linckia* جدا شدند، از نظر ساختمانی متفاوت با سیانوباکترین ها هستند و از انتقال الکترون ها در فتوسیتم II بازدارندگی می کنند. یافته های بیشتر نشان داد که LU-1، بازدارنده رشد سیانوباکتری ها و سایر جلبک ها است، اما تاثیری بر میکروب های فتوسنتز کننده دیگر ندارد، درحالی که LU-2 تنها بازدارنده رشد سیانوباکتری ها است. علاوه بر سیانوباکترین های LU-1 و LU-2 جنس *Nostoc*،

جدول یک: سنتز و فعالیت نانو ذرات نقره توسط سویه‌های مختلف سیانوباکتری. (–) خارج سلولی، (+)درون‌سلولی NM: ذکر نشده است، RT: دمای اتاق

سویه‌ها	اندازه nm	شکل	روش سنتز	درجه (°C)	حرارت	PH	زمان	فعالیت	منابع
***Anabaena* sp. 66–2**	۲٤,۱۳	کروی	+ –	25		7	72h	عامل آنتی باکتریال	(۱۲)
Anabaena doliolum	۱۰–۵۰	کروی	–	25		NM	72h	ضد باکتری ضد تومور	(۱۲)
***Cylindrospermospsis* sp. 121–1**	NM	NM	+ –	25		7	72h	عامل آنتی باکتریال	(۱۳)
***Cylindrospermopsis* sp. USC CRB3**	NM	NM	+ –	25		7	72h	عامل آنتی باکتریال	(۱٤)
***Desertifilum* sp. IPPAS B-1220**	4-26	کروی	–	RT		NM	24h	ضدسرطان ضد باکتری	(۱٤)
***Lyngbya* sp.15–2**	NM	NM	+ –	25		7	24h	عامل آنتی باکتریال	(۱۵)
***Limnothrix* sp.37-2-**	3-86	دراز	+ –	25		7	72h	عامل آنتی باکتریال	(۱٦)
***Lyngbya majuscule* CUH/Al/ MW-150**	20-50	کروی	+	RT		4	72h	ضد لوسمی ضد باکتریال	
***Lyngbya* sp.**	-	–	+ –	RT		NM	72h	–	
Leptolyngbya valderianum	2-20	کروی	+	RT		3.86	24h	عامل آنتی باکتریال	
***Leptolyngbya* JSC-**	5-50	کروی	–	RT		NM	72h	ضدسرطان ضد باکتری	(۱۳)
***Microcoleus* sp**	40-80	کروی	+ –	RT		NM	24h	عامل آنتی باکتریال	
***Microchaete* NCCU-342**	60-80	کروی	–	60		5.5	1h	رنگ	
***Nostoc* sp**	NM	NM	+	25		NM	28 روز	قابلیت رنگ‌زدایی	(۱۵)
***Nostoc* Bahar M**	8.5-26.89	کروی	–	RT		NM	24h	عامل آنتی باکتریال	
Nostoc Lincki	7.1-26.68	کروی	–	RT		10	24h	ضدسرطان ضد باکتری	(۱۷)
Nostoc carneum	42	کروی	–	RT		10	24h	ضدسرطان ضد باکتری	(۱٦)
***Nostoc muscorum* NCCU-442**	51-100	کروی	–	30		NM	24h	ضدسرطان ضد باکتری	(۱۳)
***Nostoc* sp. strain HKAR-2**	15-54	کروی	–	25		7	120h	عامل ضد هموفیلیک	
***Nostoc* sp.**	80	کروی	+ –	25		7	24h	ضدسرطان ضد باکتری ضد قارچ	
***Oscillatoria* sp. NCCU-369**	3.30-17.97	کروی	–	30		NM	24h	ضد قارچ ضد باکتری	
Oscillatoria limnetica	100-200	شبه کروی	–	35		6.7	48h	عامل آنتی باکتریال	(۱۳)
***Oscillatoria* sp**	NM	–	+ –	RT		NM	24h	ضدسرطان ضد باکتری	(۱٤)
Oscillatoria pseudogeminata	-	کروی	–	NM		NM	72h	عامل آنتی باکتریال	
Phormidium tenue	-	–	–	RT		NM	72h	عامل آنتی باکتریال	(۱۳)
***Phormidium* sp.**	-	–	+ –	RT		NM	24h	عامل آنتی باکتریال	(۱۷)
***Phormidium* sp.**	5-10	کروی	–	30		NM	NM	عامل آنتی باکتریال	(۱۲)
***Scytonema* sp**	NM	کروی	–	30		NM	NM	عامل آنتی باکتریال	
Stigonema turfaceum	-	NM	–	NM		NM	72h	عامل آنتی باکتریال	
***Synechocystis* sp.48–3**	14.64	کروی	+ –	25		7	72h	عامل آنتی باکتریال	(۱٤)
Spirulina platensis	100	کروی	+	RT		7	2 هفته	عامل ضد جلبک	(۱۲)
Spirulina platensis	30-50	کروی	-	٦۰		4.7-5	10min	عامل آنتی باکتریال	(۱۷)
Spirulina platensis	10-200	کروی	-	۲۷		NM	NM	عامل ضدسرطان	(۱۷)
Spirulina platensis	11.6	کروی	_+	25		7	24h	عامل آنتی باکتریال	(۱۳)
Coleofasciculus	10-30	کروی	+	20		5	ساعت کمی	ضدسرطان ضد باکتری	(۱۷)

***chthonoplastes* BDU 61,001**								
***Cyanothece* sp.**	80-129	کروی غیر کروی	+	RT	NM	1h	ضدمیوکارد	(۱۲)
Lyngbya majuscula	20		+	NM	6	72h	آنتی باکتریال	(۱۵)
Lyngbya majuscule	41.7		+	23	NM	72h	ضدمیوکارد	(۱۶)
***Coleofasciculus chthonoplastes* BDU 61,001**	10-30	کروی	+	20	5	ساعت کمی	ضدسرطان ضد باکتری	(۱۶)
***Cyanothece* sp.**	80-129	کروی غیر کروی	+	RT	NM	1h	ضدمیوکارد	(۱٤)
Lyngbya majuscula	20		+	NM	6	72h	آنتی باکتریال	(۱۶)
Lyngbya majuscule	41.7		+	23	NM	72h	ضدمیوکارد	(۱۲)

چندین متابولیت دیگر با فعالیت جلبک کشی نیز مانند نوستوسیکلامید (Nostocyclamide)، نوستوسین A (Nostocine A)و نوستوکربولین (Nostocarboline)هم تاکنون یافت شدند. تحقیق بر ۲۰۰ سویه سیانوباکتریایی برای سنجش فعالیت جلبک کشی نشان داد که عمده فعالیت ضد جلبکی تنها محدود به چند جنس *Fischerella* ، *Anabaena* ،*Nostoc* ،*Calothrix* ،*Scytonema* ،*Fischerella* است که ترکیباتی مانند فیشرلین ها و هاپالیندول ها از آنها جداسازی و خالص سازی شدند و هر دو ترکیب، بازدارنده فتوسنتز و پلیمریزاسیون RNA هستند. محققان فعالیت ممانعت کنندگی نانو ذرات نقره سنتزشده توسط *S. platensis*، *Chlorella vulgaris* و *Scenedesmus obliquus* را در مقابل *Microcystis aeruginosa* موردبررسی قراردادند. *M. aeruginosa* ریز جلبک مضری است که توکسین هایی را ترشح می‌کند که منجر به سرطان روده می‌شود. نتایج نشان داد که نانو ذرات نقره به‌عنوان عامل ضد جلبکی برای کاهش اثرات مضر *M. aeruginosa* عمل می‌کنند. همین‌که غلظت نانو ذرات نقره تا ده میلی‌گرم بر لیتر افزایش می‌یابد، قابلیت زنده‌مانی سلول‌های *Microcystis* نودودو درصد در مقایسه با سی درصد کاهش در یک میلی‌گرم بر لیتر، کاهش می‌یابد (۱۸).

فعالیت فوتوکاتالیتیک

محققان گزارش کردند که نانو ذرات نقره تولیدشده توسط *Synechococcus* sp. فعالیت فوتوکاتالیتیک بالقوه دارند. نانو ذرات نقره منجر به تجزیه نوری آبی متیلن بعد از ٤ ساعت می‌شوند. به‌طور مشابه، نانو ذرات نقره تولیدشده توسط *Microchaete* sp. NCCU-342، رنگ قرمز متیل را تا ۸٤/٦۰ درصد در عرض دو ساعت به‌طور کارآمدی بیشتر از عصاره سیانوباکتریایی (٤۹/۸۰ درصد) تجزیه می‌کنند (۱۵).

کاربرد تجاری نانو ذرات حاصل از سیانوباکتری ها در صنعت

انواعی از نانو ذرات حاصل از سیانوباکتری ها با پتانسیل تجاری و بیوشیمیایی قابل‌توجه در حال تولید شدن هستند، بااین‌حال تنها تعداد کمی از این ترکیبات در سطح تجاری تولید می‌شوند که از تولید اندک آن‌ها و دشواری جداسازی آن‌ها به شکل اقتصادی ناشی می‌گردد. تلاش‌های علمی در این زمینه جهت گزینش سویه‌های پر عملکرد، بهینه کردن کشت این سویه‌ها و استفاده از یک رویکرد مهندسی ژنتیک به‌منظور تغییر ژنتیکی سویه‌ها صورت گرفته است تا بتوان به نانو ذرات باارزش افزوده بالا دست‌یافت. بااینکه تاکنون پژوهش‌های متعددی درزمینه توسعه نانو فرمولاسیون‌های سیانوباکتری ها و آگاهی از آن‌ها در بخش‌های پزشکی متمرکزشده، اما هنوز فرمول‌های نانو داروی مرتبط با میکرو

جلبک‌ها به‌ویژه برای اهداف سرطان درمانی با کمبودهای زیادی مواجه‌اند. درواقع تنها برخی از انواع متابولیت‌های ثانویه ریز جلبک‌ها و سیانوباکتری‌ها و ترکیبات محافظ نوری در قالب کرم‌های ضد پیری، آنتی‌اکسیدان‌ها و کرم‌ها و داروی ضدالتهابی جداشده از این میکروارگانیسم‌های فتوسنتزی بکار رفته‌اند. ترکیبات مؤثر در برابر بیماری‌های انسان همچون سرطان که از گونه‌های ریز جلبک‌ها جدا شدند ازنظر استفاده در نانو داروها جهت تجاری‌سازی کارآمد مستلزم رسیدگی و اهمیت بیشتری است. نانو ذرات طلای سنتزشده توسط سیانوباکتری *L. majuscule*، ویژگی‌های ضد آنفارکتوس مشخصی دارند (۱۹).

همچنین نانو ذرات نقره سنتزشده توسط فیکوبیلی‌پروتئین‌های جداشده از *Nostoc* sp. فعالیت آنتی همولایتیک نشان دادند. علاوه بر آن، محققان از 2, 2′-azobis (2-amidinopropane) dihydrochloride (AAPH) برای القای کامل همولیز اریتروسیت ها تا صد درصد خون جداشده از موش‌ها استفاده کردند. آن‌ها مخلوط را با نانو ذرات نقره مخلوط کردند و مشاهده کردند که نانوذره نقره، فعالیت همولایتیک را تا ۹۶/٤ درصد (همولیز اریتروسیت ها تا ۳/٦ درصد کاهش یافت) مشابه عملکرد ویتامین C (۹٦ درصد) مهار می‌کنند. محققان مکانیسم احتمالی فعالیت آنتی همولایتیک نانو ذرات نقره را به‌واسطه ترکیبات سیانوباکتری *Nostoc* مانند (ترکیبات آمینو (-NH2)، فنل ها (Ar-OH) می‌دانند که منجر به فعالیت آنتی‌اکسیدانی و آنتی همولایتیک می‌شود. محققان نشان دادند که نانو ذرات سولفید کادمیوم حاصل از فیکواریترین C مستخرج از سیانوباکتری ها، می‌تواند به‌عنوان پربهای فلورسنس، با برچسب دار کردن زیستی منجر به کشف مافوق حساس DNA شوند. به‌طور مشابه، نانو ذرات طلای سنتزشده توسط سیانوباکتری های *Phormidium willei* و *Coelastrella* sp. به‌عنوان برچسب‌های زیستی توسط محققان معرفی شدند. نتایج نشان داد که غلظت‌های بالای نانو ذرات طلای سنتزشده توسط *Coelastrella* sp. به‌طور مؤثر با DNA باند می‌شود. برخی گونه‌های آبزی مانند *Dunaliella salina* (جلبک سبز)، *Ascophyllum nodosum* (جلبک قهوه‌ای)، *Chlorella vulgaris* (جلبک سبز)، *Chondrus crispus* (جلبک قرمز)، *Spirulina platensis* (جلبک سبز-آبی)، *Mastocarpus stellatus* (جلبک قرمز)، *Alaria esculenta* (جلبک قهوه‌ای) و *Nannochloropsis oculate* در حوزه درمان مشکلات پوستی همچون اختلالات سرطانی مرتبط باپوست موقعیت‌های شگرفی پیدا کردند اما تنها تعداد اندکی از نانو فرمولاسیون‌های جلبکی در بازار تجاری موجودند. طی چند سال گذشته، موارد سرطان پوست غیر ملانومایی (Non-melanoma skin cancer (NMSC)) افزایش‌یافته است و استفاده از کرم‌های ضد آفتاب نانوفرموله‌شده با نانو حامل‌های مؤثر، از طرف متخصصان مراقبت‌های بهداشتی مفید تلقی می‌شود. برای نمونه ترکیبات مؤثر ساخته‌شده از آمینواسیدهای مایکوسپورین Mycosporine-like amino acids (MAAs) و سایتونمین مستخرج از منبع سیانوباکتری‌ها مورد آزمایش قرارگرفته و به‌عنوان یک ترکیب ضد اشعه فرابنفش و بلوکه کننده اثرات مخرب این اشعه طبیعی جهت درمان و محافظت اختلالات پوستی در قالب نانو داروها بکار گرفته‌شده است. اثربخشی این MMA ها هم در ممانعت از آسیب تابش UV و هم از دیگر اختلالات پوستی مرتبط با سرطان پوست در مطالعات مورد تأیید قرارگرفته است. در یک پژوهش جدید محققان تنوع زیستی محصولات به‌دست‌آمده از منابع دریایی را بررسی کردند، هدف این تحقیق، کشف محصولات جدید برای درمان عفونت‌ها، التهاب و بیماری‌های تخریب‌کننده سیستم عصبی است. در حال حاضر، این‌ها حدوداً ۲٦ ترکیب طبیعی بوده و در فاز I به فاز III آزمایش‌های بالینی قرار دارند. ۲۳ ترکیب به‌عنوان عوامل ضدسرطان، دو

ترکیب برای شیزوفرنی و آلزایمر و یکی هم برای دردهای مزمن حاد معرفی شدند. به همین دلیل تولید ترکیبات حاصل از منابع ریز جلبکی، بسیار قابل‌توجه است و احتمال دارد تعدادی زیادی از این ترکیبات طی سال‌های آینده به بازار تجاری برسند.

پژوهش انجام‌شده در سال‌های اخیر دانشمندان ترکیبات مبتنی بر جلبک را به دستگاه‌های انتقال نانو داروی سرطان کش تبدیل کرده‌اند. آن‌ها یک سیستم نانو با پایه کربن را در ترکیب با ریز جلبک *Thalassiosira pseudonana* که یک جلبک فتوسنتز کننده ابتدایی است، ایجاد کردند و دریافتند این سیستم می‌تواند سلول‌های سرطانی هدفمند را به شکل مؤثری از بین ببرد بدون اینکه تأثیر نامطلوبی روی سلول‌های سالم و طبیعی داشته باشد. با تکیه‌بر اظهارات فوق و در نظر گرفتن وضعیت فعلی بیماری‌های متعدد مرتبط با سرطان می‌توان پیش‌بینی کرد که دستگاه‌های دارورسانی نانوفرموله‌شده برپایه ریز جلبک‌ها نیازمند تجاری‌سازی فوری است. اما تاکنون نانو فرمولاسیون‌های تجاری یا پایدار، فرمولاسیون‌های مؤثر داروهای برپایه ریز جلبک‌ها و کاربرد صحیح آن‌ها در روش‌های درمانی مبتنی بر نانو داروها با دقت موردبررسی و امتحان قرار نگرفته‌اند. تجربه استفاده از دیاتوم ها و دیگرگونه‌های ریز جلبک‌ها در نانو فرمولاسیون‌های تجاری‌سازی‌شده جهت درمان انواع سرطان بدون خطر داشتن هرگونه تأثیر جانبی می‌تواند جالب باشد. تحقیق در این بخش درهای جدیدی را به روی بهره‌برداری از پتانسیل ترکیبات طبیعی ریز جلبک‌های دریایی که خصوصیات دارویی نانوفرموله‌شده دارند، خواهد گشود. تعداد داروهای برپایه سیانوباکتری ها، که تجاری‌سازی‌شده و در بازار در دسترس همگان باشد زیاد نیست. بااین‌وجود، طبق مقالات منتشرشده اثرات ضد سرطانی آن‌ها مورد تأیید قرارگرفته است. تولید داروهای ضدسرطان برپایه سیانوباکتری ها کاملاً پویا است و تعداد ترکیبات مشتق‌شده دریایی که وارد آزمایش‌های بالینی می‌شوند رو به افزایش است، اگرچه پیشرفت برخی دیگر از این داروها بنا به دلایل مختلفی متوقف‌شده است. عمده دلایل توقف تأییدیه گرفتن این داروها از فاز I به فاز III عدم کارایی (۴۳٪) و سمیت (۳۳٪) آن‌ها است. علیرغم ترکیبات متعدد گزارش‌شده از سیانوباکتری‌ها با اثرات ضد سرطانی، تنها یک یا دو داروی موجود در بازار تجاری برپایه سیانوباکتری‌ها است.

راهبردهای نانو ذرات برای از بین بردن سلول‌های زنده

مکانیسم دقیق از بین بردن سلول‌های زنده سرطانی توسط نانو ذرات هنوز در دست بررسی است. بااین‌حال، چندین مطالعه اثر سمی نانو ذرات بر روی سلول‌ها را به دو راهبرد کلی تأثیر غیرمستقیم و مستقیم نسبت می‌دهند. در تأثیر غیرمستقیم، نانو ذرات با افزایش تولید ROS منجر به استرس اکسیداتیو شدید می‌شوند و درنهایت منجر به آسیب DNA، تخریب پروتئین و عدم تعادل در فعالیت‌های آنزیمی می‌شوند. در تأثیر مستقیم، نانو ذرات به‌طور مستقیم با ساختارهای سلولی (مانند مرزهای سلولی و اندامک‌ها) و همچنین اجزای سلولی (مانند پروتئین‌ها، آنزیم‌ها، آنتی‌اکسیدان‌ها، اسیدهای نوکلئیک و غیره) در تعامل هستند و منجر به فعال کردن مسیرهای مرگ سلولی می‌شوند. استرس اکسیداتیو کلید غالب آسیب سلولی ناشی از نانو ذرات است. عوامل مختلفی استرس اکسیداتیو ناشی از نانو ذرات را کنترل می‌کنند، ازجمله عوامل بدون سلولی (مانند اندازه ذرات، غلظت و مواد شیمیایی سطح آن‌ها) و پاسخ‌های سلولی (مانند تنفس میتوکندری، برهمکنش سلولی نانو ذرات و تحریک سلول‌های ایمنی) مسئول تخریب ایجادشده توسط ROS هستند. القای استرس اکسیداتیو توسط نانو ذرات، منجر به سمیت ژنتیکی، التهاب، دناتوره شدن پروتئین‌ها، اختلال عملکرد آنزیم‌ها و

آنتی‌اکسیدان‌ها می‌شود و با تحریک مسیرهای سیگنالینگ سلولی مرتبط باعث مرگ سلولی می‌شود. بسیاری از محققان نشان دادند که نانو ذرات تولید ROS را مانند آنیون سوپراکسید، آب‌اکسیژنه، رادیکال‌های هیدروکسیل و غیره تحریک می‌کنند. فراوانی گونه‌های اکسیژن فعال این پتانسیل را دارد که عملکرد سلولی را مختل کند و باعث استرس اکسیداتیو شود. این ناشی از عدم تعادل بین تولید ROSو ظرفیت سلول‌ها برای سم‌زدایی یا ترمیم آسیب ناشی از واسطه‌های رادیکال آزاد است. برای مثال، کاهش سطح GSH پس از قرار گرفتن سلول‌ها در معرض نانو ذرات منجر به تجمع ROS می‌شود که باعث استرس اکسیداتیو می‌شود. به‌طور مشابه، عدم تعادل در آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند GPx، سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و غیره منجر به استرس اکسیداتیو می‌شود که باعث اختلال در عملکرد سلولی می‌شود و منجر به مرگ سلولی می‌شود. از طرف دیگر، مطالعات دیگر پیشنهاد کردند که برهمکنش مستقیم بین نانو ذرات و عملکردهای سلولی (مانند تنفس میتوکندری، متابولیسم، التهاب و غیره) منجر به القای مستقیم استرس اکسیداتیو می‌شود.

در سلول‌های پروکاریوتی و یوکاریوتی، غشای سلولی سدهای محافظ در برابر استرس خارجی و کنترل انتقال مواد مغذی به داخل و خارج سلول‌ها هستند. هنگامی‌که نانو ذرات به سلول‌ها تزریق می‌شوند، این ذرات به غشای سلولی جذب می‌شوند، این جذب به دلیل بار نانو ذرات آن‌ها است. برهمکنش مستقیم بین نانو ذرات و غشاهای سلولی، منجر به غشاهای نامنظم، چین‌خورده و متخلخل می‌شود و گاهی اوقات باعث می‌شود غشاها کاملاً لیز شده و بر یکپارچگی و نفوذپذیری غشا تأثیر بگذارند و درنهایت باعث مرگ سلولی می‌شوند. میکروگراف های TEM نشان داد که نانو ذرات نقره سنتزشده توسط *Nostoc*، به غشای پلاسمایی *K. pneumonia* مقاوم به چندین دارو متصل می‌شوند. بعدازاینکه نانو ذرات نقره سنتزشده توسط *Nostoc* به‌خوبی داخل سلول‌ها شدند، منجر به انحلال سیتوپلاسمی و آسیب هسته‌ای ازجمله آگلومراسیون هسته، تراکم کروماتین و آسیب DNA می‌شوند.از سوی دیگر، نانو ذرات با مولکول‌های زیستی ازجمله آنزیم‌ها (مانند آدنوزین تری فسفاتاز، ATPase)، آنتی‌اکسیدان‌ها و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی (مانندGPx، GSH با القای استرس اکسیداتیو)، پروتئین‌ها (مانند پروتئین‌های غشایی که باعث دناتوره شدن پروتئین می‌شوند و بر فعالیت‌های بیولوژیکی تأثیر می‌گذارند) و اسیدهای نوکلئیک (مانند DNA که باعث آسیب DNA می‌شود) وارد واکنش شده و درنهایت با ایجاد مسمومیت متابولیکی، منجر به افزایش مسیرهای مرگ سلولی می‌شوند. در یک مطالعه برهمکنش مستقیم بین نانو ذرات و اندامک‌های سلولی مانند اندوزوم ها، میتوکندری ها و غیره را نشان داد. محققان نشان دادند که سلول‌های تیمار شده با نانو ذرات دی‌اکسید تیتانیوم، میتوکندری های متورم را با نفوذپذیری بیشتر را تولید می‌کنند. همچنین مشخص شد که نانو ذرات طلا، با افزایش تعداد میتوکندری ها، منجر به کاهش قطرات لیپید می‌شوند. این نتایج نشان می‌دهد سلول‌ها انرژی بیشتری را برای حذف استرس ناشی از نانو ذرات مصرف می‌کنند. علاوه براین، شیوع بالایی از واکوئل های اتوفاژیک، آندوزوم ها، واکوئل های سیتوپلاسمی پس از تیمار سلول‌های سرطانی با نانو ذرات نقره مشاهده شد. مطالعه دیگری نشان داد که نانو ذرات نقره و نانو ذرات مس منجر به افزایش قطرات لیپیدی می‌شوند که ممکن است فعالیت کاتابولیک لیپیدها را نیز مختل کند. نویسندگان همچنین گزارش کردند که حضور بالای پراکسی زوم‌ها و همچنین لیزوزومها و توزیع کم شبکه آندوپلاسمی نشان‌دهنده نکروز است (۲۰).

نتیجه‌گیری

استفاده از سیانوباکتری ها برای سنتز نانو ذرات، روشی ایمن سازگاربامحیط‌زیست و ارزان باصرفه جویی در منابع انرژی است که نانو ذراتی با اشکال و اندازه‌های متنوع تولید می‌کند. نانو ذرات تولیدشده باواسطه سیانوباکتری ها دارای ویژگی‌های بیولوژیکی، فیزیکی و شیمیایی مختلفی هستند که کاربردهای همه‌جانبه‌ای دارند. نانو ذرات تولیدشده می‌توانند به‌عنوان عوامل ضدمیکروبی، ضد سرطانی، فتوکاتالیستی و غیره عمل کنند. سویه‌های سیانوباکتری مانند *Desertifilum* sp. و *Nostoc* sp. برای ساخت نانو ذرات نقره با فعالیت ضد سرطانی قابل‌توجه در برابر رده‌های سلولی سرطانی مختلف مورداستفاده قرارگرفته‌اند. علاوه براین، نانو ذرات نقره و طلای ساخته‌شده توسط *Spirulina* sp. و *Anabaena* sp. فعالیت بازدارنده وسیعی را در برابر باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی نشان دادند. در کل توسعه فرآیندهای بیوسنتزی با استفاده از سویه‌های مختلف سیانوباکتری، ممکن است منجر به کشف نانو ذرات زیستی جدید با خواص منحصربه‌فرد شود که با درمان بسیاری از بیماری‌ها، افزایش قدرت اثربخشی و کاهش عوارض جانبی برخی داروهای شیمیایی، بسیار مثمر ثمر نیز باشد.

فهرست منابع

1. Al-Dhafri K, Ching CL. Phyto-synthesis of silver nanoparticles and its bioactivity response towards nosocomial bacterial pathogens. Biocatalysis and agricultural biotechnology. 2019;18:101075.
2. Nowruzi B, Sarvari G, Blanco S. The cosmetic application of cyanobacterial secondary metabolites. Algal Research. 2020;49:101959.
3. Bahareh N. Cyanobacteria Natural Products as Sources for Future Directions in Antibiotic Drug Discovery. In: Dr. Archana T, editor. Cyanobacteria - Recent Advances and New Perspectives. Rijeka: IntechOpen; 2022. p. Ch. 6.
4. Ghobashy RS, Elsheekh MM, Ismail GA, Gheda SF. Biosynthesis of metal nanoparticles using blue-green algae (Cyanobacteria) and their possible applications: Thesis Abstract. International Journal of Cancer and Biomedical Research. 2021;5:6-.
5. Hamida RS, Ali MA, Goda DA, Redhwan A. Anticandidal Potential of Two Cyanobacteria-Synthesized Silver Nanoparticles: Effects on Growth, Cell Morphology, and Key Virulence Attributes of Candida albicans. Pharmaceutics. 2021;13(10):1688.
6. Hanna AL, Hamouda HM, Goda HA, Sadik MW, Moghanm FS, Ghoneim AM, et al. Biosynthesis and Characterization of Silver Nanoparticles Produced by Phormidium ambiguum and Desertifilum tharense Cyanobacteria. Bioinorganic Chemistry and Applications. 2022;2022.
7. Ishiguro S, Gbore D, Calo G, Tamura M. A Potential Application of Algae as a Complementary/Integrative Therapy in Veterinary Medicine.
8. Kumarasamy R, Navyaka P, Haque E. Bioengineered Silver Nanoparticle from Spirulina platensis in attenuating biofilm mediated virulence in Vibrio parahemolyticus: An in vitro and in vivo Approach. International Journal of Pharmaceutical Investigation. 2020;10(4):486-91.
9. Mandhata CP, Sahoo CR, Padhy RN. Biomedical applications of biosynthesized gold nanoparticles from cyanobacteria: An overview. Biological Trace Element Research. 2022:1-21.
10. Ismail GA, El-Sheekh MM, Samy RM, Gheda SF. Antimicrobial, antioxidant, and antiviral activities of biosynthesized silver nanoparticles by phycobiliprotein crude extract of the cyanobacteria Spirulina

platensis and Nostoc linckia. Bionanoscience. 2021;11:355-70.
11. Golizadeh Z, Nowruzi B, Falsafi S. Study of antimicrobial activity of biosynthesized nanoparticles via two different methods by freshwater cyanobacteria Nostoc sp. Biological Journal of Microorganism. 2022.
12. Roychoudhury P, Ghosh S, Pal R. Cyanobacteria mediated green synthesis of gold-silver nanoalloy. Journal of plant biochemistry and biotechnology. 2016;25(1):73-8.
13. Aziz M, Zaki A, Ahamad I, Fatma T. Silver Nanoparticle Synthesis from Cyanobacteria: Environmental and Biomedical Applications. Emerging Technologies for Nanoparticle Manufacturing: Springer; 2021. p. 461-72.
14. Younis NS, Mohamed ME, El Semary NA. Green Synthesis of Silver Nanoparticles by the Cyanobacteria Synechocystis sp.: Characterization, Antimicrobial and Diabetic Wound-Healing Actions. Marine Drugs. 2022;20(1):56.
15. Hamida RS, Abdelmeguid NE, Ali MA, Bin-Meferij MM, Khalil MI. Synthesis of silver nanoparticles using a novel cyanobacteria Desertifilum sp. extract: their antibacterial and cytotoxicity effects. International journal of nanomedicine. 2020;15:49.
16. Husain S, Sardar M, Fatma T. Screening of cyanobacterial extracts for synthesis of silver nanoparticles. World Journal of Microbiology and Biotechnology. 2015;31(8):1279-83.
17. Bruna T, Maldonado-Bravo F, Jara P, Caro N. Silver nanoparticles and their antibacterial applications. International Journal of Molecular Sciences. 2021;22(13):7202.
18. Hamouda RA, Hussein MH, Abo-Elmagd RA, Bawazir SS. Synthesis and biological characterization of silver nanoparticles derived from the cyanobacterium Oscillatoria limnetica. Scientific reports. 2019;9(1):1-17.
19. Ardelean AV, Moroşanu A-M, Ardelean I, Moisescu C, Cornea CP. Gold nanoparticles synthesis by green microalgae and the cyanobacterium synechocystis pcc 6803 in light and in darkness, and pollutants degradation by these nanoparticles in vitro.
20. Rahman A, Ismail A, Jumbianti D, Magdalena S, Sudrajat H. Synthesis of copper oxide nano particles by using Phormidium cyanobacterium. Indonesian Journal of Chemistry. 2009;9(3):355-60.