

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

کاربرد فناوری‌های نوین تشخیص ملکولی در علوم پزشکی

تألیف

دکتر محمد ربیعی

دانشیار دانشگاه صنعتی امیرکبیر

دکتر محمد حسین صنعتی

دانشیار پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری

مهندس عاطفه پورجاهد

پاییز ۱۳۹۱

توجه

این کتاب مشمول قانون حمایت از حقوق مؤلفان و مصنفان است. تکثیر کتاب به هر روش اعم از فتوکپی، ریسوگرافی، تهیه فایل‌های pdf، لوح فشرده، بازنویسی در وبلاگ‌ها، سایت‌ها، مجله‌ها و کتاب، بدون اجازه کتبی ناشر مجاز نیست و موجب پیگرد قانونی می‌شود.



انتشارات دانشگاه تهران

شماره ۳۳۴۱

شماره مسلسل ۷۴۲۳

سرشناسه	: رییمی، محمد، ۱۳۴۱-
عنوان و نام پدیدآور	: کاربرد فناوری‌های نوین تشخیص ملکولی در علوم پزشکی / مؤلفین محمد رییمی، محمد حسین صنعتی، عاقله پورجاهد.
مشخصات نشر	: تهران: دانشگاه تهران، مؤسسه انتشارات، ۱۳۹۱.
مشخصات ظاهری	: ۱۵۰ ص. : جدول، نمودار..
فروست	: انتشارات دانشگاه تهران؛ شماره ۳۳۴۱.
شابک	: 978-964-03-6427-7
وضعیت فهرست‌نویسی	: فیا.
یادداشت	: کتابنامه
موضوع	: تشخیص مولکولی - نوآوری.
موضوع	: نانوتکنولوژی. تکنولوژی زیستی. صنعتی.
شناسه افزوده	: محمد حسین، ۱۳۳۷-
شناسه افزوده	: پورجاهد، عاقله.
شناسه افزوده	: دانشگاه تهران، مؤسسه انتشارات.
رده‌بندی کنگره	: ۲ ک ۲ ر ۱۱۲ / QH
رده‌بندی دیویی	: ۶۱۷۰۴۲
شماره کتابشناسی ملی	: ۲۹۷۱۴۶۲

ISBN: 978-964-03-6427-7



9 789640 364277

عنوان: کاربرد فناوری‌های نوین تشخیص ملکولی در علوم پزشکی
تألیف: دکتر محمد رییمی - دکتر محمدحسین صنعتی - مهندس عاقله پورجاهد
نویت چاپ: اول
تاریخ انتشار: ۱۳۹۱
شمارگان: ۱۰۰۰ نسخه
ناشر: مؤسسه انتشارات دانشگاه تهران
چاپ و صحافی: مؤسسه انتشارات دانشگاه تهران

«مسئولیت صحت مطالب کتاب با مؤلفان است»

«کلیه حقوق برای ناشر محفوظ است»

بها: ۵۵۰۰۰ ریال

خیابان کارگر شمالی - خیابان شهید فرش مقدم - مؤسسه انتشارات دانشگاه تهران
پست الکترونیک: press@ut.ac.ir - سایت: <http://press.ut.ac.ir>
پخش و فروش: تلفکس ۸۸۰۱۲۰۷۸

فهرست مطالب

فصل اول: مقدمه‌ای بر فناوری‌های نوین به منظور تشخیص زودهنگام بیماری‌ها	۱
۱-۱-۱ حسگرهای زیستی در آنالیزهای بالینی	۱
۱-۱-۱-۱ تاریخچه زیست حسگرها	۱
۱-۱-۲ اصول زیست حسگر	۴
۱-۱-۳ جزء زیستی در زیست حسگرها	۸
۱-۱-۴ انواع دریافت کننده‌های زیستی	۹
۱-۱-۴-۱ آنزیم‌ها	۹
اثر pH در فعالیت آنزیمی	۱۰
اثر دما بر واکنشهای آنزیمی	۱۰
سنجش کمی فعالیت آنزیم	۱۰
رقابت آنزیمی	۱۱
استخراج و تخلیص آنزیم‌ها	۱۱
۱-۱-۲-۴ میکروآرگانیزم‌ها	۱۲
۱-۱-۳-۴ بافت حیوان و گیاه	۱۲
۱-۱-۴-۴ اندامک‌ها	۱۲
۱-۱-۵ دریافت کننده‌های ایمنی	۱۳
آنتی‌بادی‌ها	۱۳
روند ترکیب آنتی‌بادی با آنتی‌ژن	۱۳
تشخیص واکنش میان آنتی‌ژن و آنتی‌بادی	۱۳
۱-۱-۴-۶ دریافت کننده‌های شیمیایی	۱۴
۱-۱-۵-۵ تثبیت دریافت کننده‌های زیستی	۱۴
۱-۱-۵-۱ جذب سطحی	۱۵
۱-۱-۵-۲ ایجاد اتصال عرضی	۱۵
۱-۱-۵-۳ روش غوطه‌وری	۱۶
۱-۱-۵-۴ روش اتصال مستقیم	۱۶
۱-۱-۵-۵ استفاده از ذرات پراکنده در هوا	۱۷
۱-۱-۵-۶ به تله انداختن فیزیکی	۱۸
۱-۱-۵-۷ ایجاد باند کووالانس	۱۸

۱۹	۱-۵-۸ جفت شدن از طریق بیوتین - آویدین
۱۹	۱-۵-۹ جذب شدن به یک لایه سطحی
۱۹	۲-۱ زیست‌حسگرهای بر پایه آنزیم
۱۹	۱-۲-۱ زیست‌حسگر جریان‌سنج
۲۰	۲-۲-۱ زیست‌حسگر کولن‌سنج
۲۱	۳-۲-۱ زیست‌حسگر پتانسیل‌سنج
۲۱	۴-۲-۱ زیست‌حسگر رسانایی‌سنج
۲۲	۵-۲-۱ زیست‌حسگرهای نوری
۲۳	۶-۲-۱ زیست‌حسگر حرارتی
۲۵	۷-۲-۱ مزایا و معایب حسگرهای آنزیمی
۲۶	۸-۲-۱ زیست‌حسگر بر پایه گداز اکسیداز (GOD)
۲۷	۹-۲-۱ زیست‌حسگر بر پایه کولین‌استرازها
۲۷	۱۰-۲-۱ زیست‌حسگر بر پایه سولفیت اکسیداز
۲۷	۱۱-۲-۱ زیست‌حسگر بر پایه لیزین اکسیداز
۲۸	۱۲-۲-۱ زیست‌حسگر بر پایه پلی‌فنول اکسیداز
۲۹	۳-۱ حسگرهای ایمنی
۲۹	۱-۳-۱ حسگرهای ایمنی جریان‌سنج
۳۰	۲-۳-۱ حسگرهای ایمنی پتانسیل‌سنج
۳۰	۳-۳-۱ حسگرهای ایمنی نوری
۳۰	۴-۳-۱ حسگرهای ایمنی پیزوالکتریک
۳۲	۴-۱ کاربردهای مختلف زیست‌حسگرها
۳۲	۱-۴-۱ پزشکی
۳۲	۲-۴-۱ صنایع غذایی
۳۳	۳-۴-۱ حفاظت محیط زیست
۳۳	۱-۳-۴-۱ سنجش آلودگی مواد آلی
۳۳	۲-۳-۴-۱ سنجش سمیت
۳۴	۴-۴-۱ دفاع
۳۴	۵-۱ فناوری میکرو و نانو در زیست‌حسگرها
۳۷	فصل دوم: تشخیص ملکولی
۳۷	۱-۲ پزشکی ملکولی
۳۸	۱-۱-۲ مطالعه خون

۳۹	۲-۲ آنالیز ژنوم و پروتئوم
۳۹	۱-۲-۲ مطالعه پروتئین‌ها (پروتئومیکس)
۴۰	۲-۲-۲ مطالعه ژن‌ها (ژنومیکس)
۴۱	۳-۲ تشخیص شخصی
۴۲	۴-۲ مطالعه موردی برای شناخت نشانگرهای ملکولی
۴۲	۱-۴-۲ تحقیقات پزشکی ملکولی برای تشخیص بیماری‌های قلبی - عروقی
۴۳	۲-۴-۲ تحقیقات پزشکی ملکولی برای تشخیص سرطان
۴۸	۳-۴-۲ تحقیقات پزشکی ملکولی برای تشخیص مالتیپل اسکلروسیس
۵۱	فصل سوم: ابزارهای میکروالکترومکانیکی زیستی (BioMEMs)
۵۱	۱-۳ معرفی ابزارهای میکروالکترومکانیکی
۵۱	۲-۳ معرفی ابزارهای میکروالکترومکانیکی زیستی
۵۲	۱-۲-۳ ساخت ابزارهای میکروالکترومکانیکی زیستی
۵۲	۱-۱-۲-۳ طراحی
۵۲	۲-۱-۲-۳ انتخاب مواد
۵۳	۳-۱-۲-۳ ساخت
۵۳	۲-۲-۳ کاربرد ابزارهای میکروالکترومکانیکی زیستی
۵۳	۳-۲-۳ استفاده از ابزارهای میکروالکترومکانیکی زیستی در تشخیص بیماری‌ها
۵۵	۴-۲-۳ معرفی ابزارهای میکروالکترومکانیکی زیستی بر پایه تکنولوژی تشخیص
۵۵	۱-۴-۲-۳ روش تشخیص مکانیکی در ابزارهای میکروالکترومکانیکی زیستی
۵۹	۲-۴-۲-۳ روش تشخیص الکتریکی در ابزارهای میکروالکترومکانیکی زیستی
۶۴	۳-۴-۲-۳ روش تشخیص نوری در ابزارهای میکروالکترومکانیکی زیستی
۶۷	فصل چهارم: میکروآرایه‌های DNA
۶۷	۱-۴ اصول تکنولوژی میکروآرایه
۶۸	۲-۴ انواع میکروآرایه‌های ژنتیکی
۶۹	۱-۲-۴ میکروآرایه‌های انطباقی
۶۹	۱-۱-۲-۴ میکروآرایه‌های cDNA
۶۹	۲-۱-۲-۴ میکروآرایه‌های اولیگونوکلئوتید
۷۰	۲-۲-۴ میکروآرایه‌های تجاری با چگالی بالا
۷۱	۳-۴ تکنولوژی‌های ساخت میکروآرایه‌های DNA
۷۱	۱-۳-۴ روش‌های ساخت میکروآرایه‌های cDNA

۷۲	۱-۳-۴ روش ریزنقطه‌گذاری تماسی
۷۲	۲-۱-۳-۴ روش ریزنقطه‌گذاری غیرتماسی
۷۴	۲-۳-۴ روش ساخت میکروآرایه‌های اولیگونوکلئوتید
۷۵	۴-۴ سطح جامد حمایت کننده
۷۵	۵-۴ نشان‌گذاری ملکول هدف
۷۶	۱-۵-۴ نشان‌گذاری فلورسنت
۷۶	۲-۵-۴ نشان‌گذاری رادیواکتیو
۷۶	۶-۴ هیبریداسیون
۷۷	۷-۴ آنالیز داده‌های میکروآرایه
۷۸	۸-۴ کاربردهای میکروآرایه‌های DNA
۷۸	۱-۸-۴ بررسی بیان ژن
۷۸	۲-۸-۴ تعیین عملکرد یک ژن
۷۸	۳-۸-۴ اتصال مسیرهای سلولی
۷۹	۴-۸-۴ تعیین موتاسیون‌ها و پلی‌مورفیسم
۷۹	۵-۸-۴ استفاده از پروفایل بیان ژن به عنوان یک اثر انگشت از فنوتیپ سلولی یا بیماری
۷۹	۶-۸-۴ کشف داروهای جدید و پیگیری اثر درمان‌های دارویی
۸۱	فصل پنجم: میکروآرایه‌های پروتئین
۸۲	۱-۵ میکروآرایه‌های پروتئینی و پروتئوم
۸۳	۲-۵ انواع میکروآرایه‌های پروتئینی
۸۳	۱-۲-۵ میکروآرایه‌های بر پایه پپتید
۸۴	۲-۲-۵ میکروآرایه‌های بر پایه پروتئین
۸۴	۱-۲-۲-۵ میکروآرایه‌های آنتی‌بادی و آنتی‌ژن
۸۵	۲-۲-۵ میکروآرایه‌های عملکردی
۸۵	۳-۲-۵ میکروآرایه‌های ربایشی
۸۵	۴-۲-۵ میکروآرایه‌های محلول
۸۵	۳-۵ ساخت میکروآرایه‌های پروتئینی
۸۵	۱-۳-۵ فعال سازی سطحی
۸۶	۱-۱-۳-۵ فعال سازی سطحی بر اساس جذب
۸۷	۲-۱-۳-۵ فعال سازی سطحی بر اساس میل ترکیبی
۸۷	۳-۱-۳-۵ فعال سازی سطحی بر اساس پیوند کووالانسی
۹۰	۲-۳-۵ بستره حمایت کننده

۹۰	۱-۲-۳-۵ میکروآرایه‌های بر پایه بستره‌های شیشه‌ای
۹۲	۲-۲-۳-۵ میکروآرایه‌های بر پایه بستره‌های طلا
۹۲	۳-۲-۳-۵ میکروآرایه‌های بر پایه بستره‌های پلیمری
۹۴	۳-۳-۵ روش‌های ساخت میکروآرایه‌های پروتئینی
۹۴	۱-۳-۳-۵ سنتز با روش فوتولیتوگرافی
۹۶	۲-۳-۳-۵ روش ساخت میکرونقطه‌گذاری
۹۷	۴-۵ دسته‌بندی استراژی تشخیص در میکروآرایه‌های پروتئینی
۹۷	۱-۴-۵ روش‌های بدون استفاده از نشان
۹۷	۱-۱-۴-۵ طیف‌نگاری جرمی
۹۸	۲-۱-۴-۵ آشکارسازی SPR
۹۸	۳-۱-۴-۵ میکروسکوپ نیروی اتمی
۹۸	۲-۴-۵ روش‌های نشان‌گذاری
۹۸	۱-۲-۴-۵ تشخیص بر پایه فلوروسنت
۱۰۰	۲-۲-۴-۵ تشخیص کروموزنیک
۱۰۰	۲-۲-۴-۵ تشخیص براساس تجزیه رادیواکتیو
۱۰۱	۵-۵ کاربرد میکروآرایه‌های پروتئینی
۱۰۱	۱-۵-۵ کاربرد میکروآرایه‌های بر پایه پتید
۱۰۲	۱-۱-۵-۵ تشخیص کینازها
۱۰۲	۲-۱-۵-۵ تشخیص پروتئین‌ها و سایر آنزیم‌های هیدرولیتیک
۱۰۳	۲-۵-۵ کاربرد میکروآرایه‌های بر پایه پروتئین
۱۰۳	۱-۲-۵-۵ تحقیقات پایه
۱۰۵	۲-۲-۵-۵ تشخیص بالینی
۱۰۶	۳-۲-۵-۵ کشف دارو
۱۰۷	فصل ششم: ابزارهای آزمایشگاه بر یک تراشه
۱۰۷	۱-۶ معرفی ابزارهای آزمایشگاه بر تراشه
۱۰۸	۱-۱-۶ مزایای ابزارهای LOC
۱۰۸	۲-۱-۶ مشکلات و محدودیت‌های ابزارهای LOC
۱۰۹	۲-۶ مراحل طراحی و ساخت ابزارهای LOC
۱۱۱	۱-۲-۶ مباحث تئوری در طراحی ابزارهای LOC
۱۱۲	۱-۱-۲-۶ جریان سیال
۱۱۲	۲-۱-۲-۶ انتقال

۱۱۵.....	۲-۲-۶ طراحی و پیاده سازی LOC.....
۱۱۵.....	۱-۲-۲-۶ مواد مورد استفاده به عنوان پایه.....
۱۱۵.....	۲-۲-۲-۶ روش‌های ساخت.....
۱۱۶.....	۳-۲-۶ مراحل آزمایشگاهی طراحی و ساخت LOC.....
۱۱۶.....	۱-۳-۲-۶ طراحی.....
۱۱۶.....	۲-۳-۲-۶ ساخت ماسک.....
۱۱۷.....	۲-۳-۲-۶ ساخت قالب.....
۱۱۸.....	۳-۳-۲-۶ قالب‌گیری میکرونی پایه.....
۱۱۸.....	۴-۳-۲-۶ آرایش نهایی، اتصال و فعال سازی.....
۱۱۸.....	۳-۶ کاربرد ابزارهای LOC.....
۱۱۹.....	۱-۲-۶ ابزارهای شناسایی سیال در مقیاس میکرونی.....
۱۲۱.....	فهرست منابع.....
۱۲۵.....	فهرست راهنما.....

پیشگفتار

سپاس بی‌کران پروردگار دانا و توانا را که به ما نعمت آموختن عطا فرمود و ما را یاری فرمود تا با انتشار این کتاب شاید بتوانیم گام بسیار کوچکی به سوی ارتقا دانش در کشور عزیزمان برداریم.

با توجه به این که علم پزشکی با گذشت زمان در زمینه تشخیص بیماری‌ها به سوی نشانگرهای ملکولی پیشرفت کرده است و درمان‌های بسیار اختصاصی بر اساس هدف‌ها در اندازه ملکولی پایه‌ریزی شده است، لزوم دستیابی به روش‌های تشخیص ملکول‌های زیستی با بازده و کارایی بالا، بیش از پیش احساس می‌شود. فناوری‌هایی که امکان تشخیص و تعیین مقدار بسیار کم نشانگرهای زیستی بیماری‌ها، مانند ژن‌ها و پروتئین‌ها را به صورت قابل اطمینان و سریع و با هزینه کم فراهم کنند، گام بزرگی برای پیشرفت پزشکی بالینی در زمینه بیماری‌های مزمن و بدخیم خواهد بود، زیرا تشخیص به‌هنگام و به دنبال آن درمان بیماری در مراحل اولیه با احتمال موفقیت بیشتری در بهبودی همراه است. به همین دلیل در سال‌های اخیر محققان بیولوژی ملکولی در کنار محققان علوم مهندسی سعی در دستیابی به راهکارهای جدیدتری داشته‌اند که به کمک آنها بتوان دقت و سرعت لازم را در زمینه تشخیص ملکولی فراهم آورد. از آنجا که مقیاس ساختمان سلولی بدن انسان در اندازه میکرو و نانو است، کوچک‌سازی فرآیندهای تشخیصی تا مقیاس میکرونی و نانویی می‌تواند موجب دستیابی به روش‌های پیشرفته‌تر و دقیق‌تر در تشخیص بیماری‌ها شود.

امروزه محققان کشور ما نیز در پی دستیابی به روش‌هایی تشخیصی هستند که علاوه بر دارا بودن سرعت و دقت، هزینه کم‌تری نیز برای بیمار ایجاد کند که این امر سبب شده است تا توجه آنها به روش‌های تشخیص در مقیاس میکرونی و نانو جلب شود. هدف از نگارش این کتاب فراهم آوردن مطالبی در زمینه ابزارهایی است که از روش‌های تشخیصی نوین در مقیاس میکرو و نانو استفاده می‌کنند تا بتواند راهنمایی ساده برای محققان علاقه‌مند در زمینه درک اصول و موارد کاربرد این ابزارها فراهم نماید. در فصل ابتدایی کتاب، به صورت خلاصه فناوری‌های در مقیاس کوچک، توضیح داده شده و در فصل دوم به معرفی مباحث کلیدی در تشخیص زودهنگام بیماری‌ها پرداخته شده است. در فصل‌های بعدی، انواع ابزارهای تشخیصی نوین، مبانی عملکرد و کاربرد آنها مورد بررسی قرار گرفته است. امید است که بتوانیم سهم کوچکی در گسترش و پیشرفت این مباحث پژوهشی نوین در کشور داشته باشیم.

محمد ربیعی

محمدحسین صنعتی

عاطفه پورجاهد