

بررسی اثر نانوذرات نقره بر بیماری‌های ویروسی و کووید-۱۹

مریم نوری^۱، الهام زندی^۱، فریبا جمشیدی^{۲*}، سوسن صمدی^۱، آرزو کساوندی^۳

۱- گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه یادگار امام شهر ری، تهران، ایران

۲- گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه رازی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۳- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهر قدس، تهران، ایران

چکیده

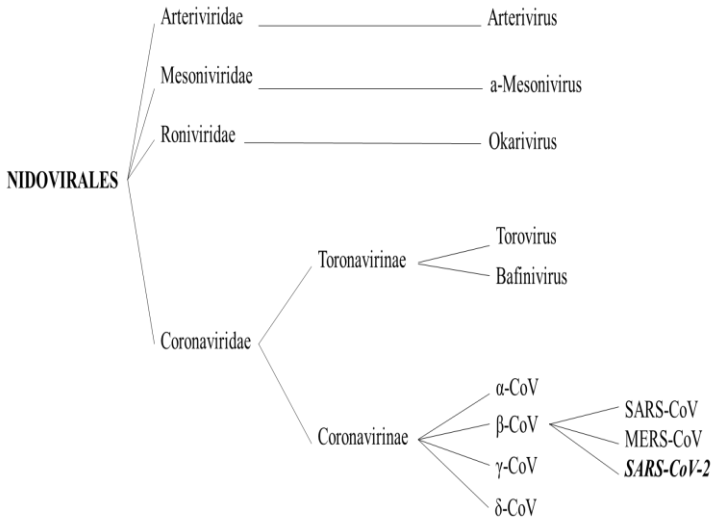
نانوذرات نقره AgNPs به علت اندازه فوق العاده کوچک خود، امکان نفوذ بالایی به درون غشای سلولی پاتوژن‌ها را دارند و می‌توانند به عنوان عوامل ضد سرطان و ضد ویروس در بیماری‌هایی مانند سرطان خون، سرطان پستان، سرطان سلول‌های خارجی، سرطان ریه، سرطان پوست و یا سرطان دهان، همچنین عوامل ضد ویروس در کروناویروس‌ها به کار روند. با توجه به مطالعات پیشین جهت بررسی تاثیر این نانوذرات بر کروناویروس‌ها و شباهت‌های ویروس جدید کووید-۱۹ به ویروس‌های مورد مطالعه، می‌توان انتظار نتیجه‌ی مشابه و تا حدودی مهار بیماری را داشت.

کلمات کلیدی: کروناویروس‌ها، کووید-۱۹، نانوذرات فلزی، نانوذرات نقره

۱- مقدمه

کروناویروس‌ها (Coronaviruses) خانواده بزرگی از ویروس‌ها و زیر مجموعهٔ کروناویروسه‌ها هستند که از ویروس سرماخوردگی معمولی تا عامل بیماری‌های شدیدتری همچون سارس، مرس و کووید-۱۹ را شامل می‌شوند. کروناویروس‌ها در دههٔ ۱۹۶۰ کشف شدند و مطالعه بر روی آن‌ها به‌طور مداوم تا اواسط دهه‌ی ۱۹۸۰ ادامه داشت. این ویروس به‌طور طبیعی در بستانداران و پرندگان شیوع پیدا می‌کند، با این حال تاکنون هفت کروناویروس منتقل شده به انسان، کشف شده است. آخرین نوع آن‌ها، کروناویروس سندروم حاد تنفسی ۲ (SARS-CoV-2)، در دسامبر ۲۰۱۹ در شهر ووهان چین با همه‌گیری در انسان شیوع پیدا کرد [۱].

بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ یا کووید-۱۹ (COVID-19) بیماری‌ای عفونی و در ارتباط نزدیک با کروناویروس سارس است. این کروناویروس از لحاظ فیلوژنتیکی به همان جنسی تعلق دارد که ویروس سارس در آن واقع است [۲]. همانند کروناویروس‌های شناخته شده دیگر از جمله ویروس مرس و سارس، این ویروس نیز باعث التهاب دستگاه تنفسی فوقانی شده و سپس دستگاه تنفسی تحتانی را تحت تأثیر قرار می‌دهند که در بیشتر موارد منجر به آسیب ریوی کشنده و مرگ می‌شود. علائم ویروس کرونا شامل اختلالات تنفسی، آبریزش بینی، سرفه خشک، سرگیجه، کاهش حس بویایی، گلودرد و بدن درد و در مواردی تهوع و اسهال خونی است که می‌تواند با سردرد و تب نیز همراه باشد و تا چند روز به طول می‌انجامد [۳]. علائم کرونا ویروس سارس ۲ که منجر به بیماری کووید-۱۹ می‌شود، معمولاً چند روز پس از آلوده شدن فرد به ویروس شروع می‌شود. برخی از افراد هیچ علامتی ندارند، یا فقط علائم خفیف دارند. اما در افراد دیگر، کووید-۱۹ می‌تواند منجر به مشکلات جدی مانند سینه‌پهلو، عدم دریافت اکسیژن کافی و حتی مرگ شود. این نشانه‌ها بیشتر در افرادی که مشکلات زمینه‌ای دیگری مانند نقص ایمنی بدن، بیماری‌های ریوی، دیابت و ... دارند، دیده می‌شود. متوسط دوره کمون بیماری، یعنی حداقل زمانی بین مواجهه شخص با ویروس عفونی تا شروع علائم بین صفر تا چهارده روز است [۴]. در نمودار زیر طبقه بندی کروناویروس‌ها نشان داده شده است [۵].



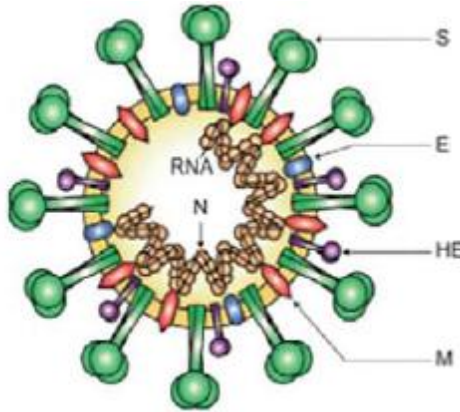
شکل ۱- طبقه بندی ویروس‌ها

۲- ویروس شناسی کروناویروس‌ها

ویروس یک عامل بیولوژیکی است که در سلول‌های میزبان زنده تولید مثل می‌کند. برخلاف اکثر موجودات زنده، ویروس‌ها توانایی تقسیم شدن ندارند. هنگام آلودگی با ویروس، سلول میزبان مجبور می‌شود هزاران نسخهٔ مشابه از ویروس اصلی را با سرعت زیاد تولید کند. ویروس‌های جدید در سلول میزبان آلوده جمع می‌شوند اما برخلاف عوامل عفونی ساده تر، ویروس‌ها دارای ژن‌هایی هستند که به آنها توانایی جهش و تکامل را می‌دهند [6]. تا کنون بیش از ۵۰۰۰ گونه ویروس کشف شده است. منشأ ویروس‌ها مشخص نیست. بعضی از آنها ممکن است از پلاسمید (قطعات دی ان ای که می‌توانند بین سلول‌های مختلف جابجا شوند) تکامل یافته باشند، در حالی که برخی دیگر ممکن است از باکتری‌ها تکامل یافته باشند [۷]. ویروس‌ها از راه‌های مختلفی گسترش می‌یابند. بسیاری از ویروس‌ها برای گونه‌ی میزبان یا بافتی که به آن حمله می‌کنند اختصاص یافته‌اند. هر گونه ویروس برای تکثیر به یک روش خاص متکی است. ویروس‌های گیاهی اغلب توسط حشرات و ارگانسیم‌های دیگر، که به عنوان

ناقل شناخته می‌شوند، از گیاهی به گیاهی دیگر پخش می‌شوند. برخی از ویروس‌های حیوانی از جمله ویروس‌های انسانی با فرار گرفتن میزبان در معرض مایعات آلوده بدن گسترش می‌یابند. ویروس‌هایی مانند آنفلوآنزا هنگام سرفه یا عطسه، توسط قطرات رطوبت از طریق هوا پخش می‌شوند. ویروس‌هایی مانند نوروویروس از طریق چرخه‌ی مدفوعی دهانی که شامل آلودگی دست، غذا و آب است، منتقل می‌شوند. روتاویروس اغلب از طریق تماس مستقیم با کودکان آلوده منتقل می‌شود. ویروس نقص ایمنی انسانی (اچ آی وی) توسط مایعات بدن منتقل شده و مثلاً در طول رابطه جنسی منتقل می‌شود. برخی دیگر، مانند ویروس تب دنگی، توسط حشرات خون‌خوار پخش می‌شوند.

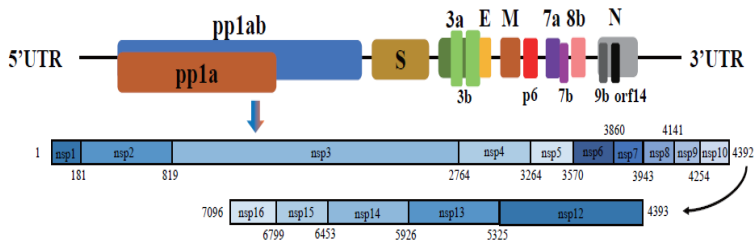
بر طبق نتایج تحقیقات اخیر، مسیر اصلی انتقال این ویروس از طریق استنشاق قطرات تنفسی آلوده، تماس نزدیک با فرد مبتلا یا تماس با ترشحات فرد بیمار می‌باشد. تاکنون انتقال هوابرد (Airborne) این ویروس به اثبات نرسیده است. قطرات تنفسی آلوده از طریق عطسه یا سرفه‌ی فرد مبتلا در محیط منتشر شده و در دهان یا بینی افرادی که در نزدیکی فرد بیمار قرار دارند فرود آمده و سپس به داخل ریه آنها منتقل می‌شود [8]. احتمال ابتلای فرد به کروناویروس COVID-19 از طریق لمس شیء یا سطحی آلوده نیز وجود دارد. بدین صورت که فرد پس از تماس با سطح آلوده و سپس لمس دهان، بینی و چشم‌ها با دست آلوده، ویروس را وارد بدن خود می‌کند. بیشترین مقدار سرایت ویروس زمانی است که فرد دارای علائم بالینی باشد. با این حال برخی از بیماران قبل از ظهور علائم بالینی قادر به انتقال عفونت خود به دیگران هستند. اگرچه در مواردی، حضور ویروس در مدفوع بیمار نیز شناسایی شده است [9]. با این حال این‌که بیماری COVID-19 از طریق مدفوعی-انی قابل انتقال هست یا خیر مشخص نیست و موضوع در حال بررسی می‌باشد. تاکنون هیچ شاهد محکمی مبنی بر انتقال داخل رحمی این عفونت وجود ندارد [10]. یک ذره‌ی ویروس که به عنوان ویریون هم شناخته می‌شود، از ژن‌های ساخته شده از دی‌ان‌ای یا آر‌ان‌ای تشکیل شده است که توسط یک لایه محافظ پروتئینی به نام کپسید احاطه شده است. این کپسید از تعداد زیادی از مولکول‌های یکسان پروتئینی کوچک‌تر ساخته شده است که به آن‌ها کپسومر گفته می‌شود. یک پوسته داخلی در اطراف دی‌ان‌ای یا آر‌ان‌ای به نام نوکلئوکپسید وجود دارد که توسط پروتئین‌ها تشکیل می‌شود [11]. در شکل ۲ ساختار یک کروناویروس نشان داده شده است [5].



شکل ۲- ساختار کروناویروس‌ها با پروتئین‌های ساختاری (N): پروتئین نوکلئوکپسید، S: پروتئین میله‌ای، M: پروتئین غشایی، HE: هموگلوبین-استرئید و E: پروتئین لفافی

کروناویروس COVID-19، یک ویروس پوشش‌دار با ژنومی از نوع ریبو نوکلئیک اسید به طول 29/8 کیلوباز می باشد [12]. ژنوم این ویروس دارای ۱۴ قالب خواندن باز (Open reading frame=ORF) می باشد که ۲۷ پروتئین را کد می کنند. ژن‌های orf1ab و orf1a که در انتهای ۵' ژنوم قرار دارند، پروتئینهای pp1a و pp1b را به ترتیب کد می‌کنند. این دو ژن با همدیگر ۱۵ پروتئین غیرساختمانی nsp1-nsp 10 و nsp12-nsp 16 را بیان می‌کنند. از سوی دیگر در انتهای ۳' ژنوم، چهار پروتئین ساختمانی شامل پروتئین سطحی اسپایک (S)، پروتئین پوششی (E)، پروتئین غشایی (M)، پروتئین نوکلئوکپسید (N) و هشت پروتئین فرعی شامل 3a، 3b، p6، 7a، 7b، 8b، 9b و orf14 کد می‌شود. ژنوم کروناویروس جدید در بعضی نواحی، تفاوت‌های قابل توجهی با ژنوم کروناویروس SARS دارد. به عنوان مثال، پروتئین 8a در کروناویروس SARS وجود دارد؛ در حالی که این پروتئین در کروناویروس جدید SARS-CoV-2 وجود ندارد. همچنین پروتئین 8b در کروناویروس SARS دارای ۸۴ اسید آمینه می‌باشد، در حالی که طول این پروتئین در کروناویروس جدید SARS-

CoV-2 بلندتر و ۱۲۱ اسید آمینه ای می باشد. از طرف دیگر، پروتئین 3b در کروناویروس SARS طولی برابر با ۱۵۴ اسید آمینه دارد، حال آن‌که طول این پروتئین در کروناویروس جدید SARS-CoV-2 کوتاه‌تر و ۲۲ اسید آمینه ای است (شکل ۳) [13].



شکل ۳- سازمان بندی ژنوم کروناویروس جدید SARS-CoV-2

آنالیز فیلوژنتیکی نشان داده است که کروناویروس جدید SARS-CoV-2 با دو کروناویروس شبه SARS خفاشی به نام‌های bat-SL-CoVZXC21 و bat-SL-CoVZC45 در ارتباط نزدیکی است (۸۲-۸۸ درصد شباهت)، اما با کروناویروس های SARS (با ۷۹ درصد) و MERS (تقریباً ۵۰ درصد) شباهت کمتری دارد. آنالیز فیلوژنتیکی همچنین نشان می‌دهد که کروناویروس جدید SARS-CoV-2 با کروناویروس در گردش در رینولوفوس (خفاش‌های نعل اسبی) مشابه است (۹۸/۷ درصد شباهت نوکلئوتیدی با ژن پلیمرز سویه کروناویروس خفاشی bat-SL-CoVZXC21 و BtCoV/4991) و (۸۷/۹ درصد شباهت نوکلئوتیدی با کروناویروس خفاشی سویه bat-SL-CoVZC45). این یافته‌ها نشان می‌دهد که این کروناویروس‌های خفاشی و کروناویروس جدید SARS-CoV-2 دارای یک جد مشترک می‌باشند [12].

آنالیز فیلوژنتیکی نشان داده است که کروناویروس جدید SARS-CoV-2 با دو کروناویروس شبه SARS خفاشی به نام‌های bat-SL-CoVZXC21 و bat-SL-CoVZC45 در ارتباط نزدیکی است (۸۲-۸۸ درصد شباهت)، اما با کروناویروس های SARS (با ۷۹ درصد) و MERS (تقریباً ۵۰ درصد) شباهت کمتری دارد. آنالیز فیلوژنتیکی همچنین نشان می‌دهد که کروناویروس جدید SARS-CoV-2 با کروناویروس در گردش در رینولوفوس (خفاش‌های نعل اسبی) مشابه است (۹۸/۷ درصد شباهت نوکلئوتیدی با ژن پلیمرز سویه کروناویروس خفاشی



BtCoV/4991 و (۸۷/۹) درصد شباهت نوکلئوتیدی با کروناویروس خفاشی سوپه -bat-SL-CoVZXC21 و CoVZC45. این یافته‌ها نشان می‌دهد که این کروناویروس‌های خفاشی و کروناویروس جدید SARS-CoV-2 دارای یک جد مشترک می‌باشند [12].

۳- پیشگیری و درمان

در حال حاضر درمان مشخصی برای این ویروس در دست نیست اما تحقیقات در مورد ایجاد واکسن، توسط سازمان‌های مختلف انجام شده‌است. عملیات قبلی در مورد سارس-کاو مورد استفاده قرار می‌گیرد، زیرا سارس-کاو ۲ و سارس-کاو، هر دو از آنزیم ACE2 برای حمله به سلول‌های انسانی استفاده می‌کنند [14]. سه راهکار واکسیناسیون در حال بررسی است. در راهکار نخست، محققان امید به ساخت یک واکسن کامل ویروس را دارند. استفاده از چنین ویروسی به صورت غیرفعال یا مرده، به منظور رسیدن به یک واکنش ایمنی سریع بدن انسان، در برابر عفونت جدید با کووید ۱۹ است. راهکار دوم، واکسن زیر واحد، به منظور ایجاد واکسینی است که سیستم ایمنی بدن را در برابر برخی از زیر واحدهای ویروس حساس می‌کند. در مورد سارس-کاو ۲، چنین تحقیقاتی بر روی پروتئین اسپایک تمرکز دارد که به ویروس کمک می‌کند تا به آنزیم ACE2 نفوذ کند. راهکار سوم، واکسن‌های اسید نوکلئیک (واکسن‌های دی‌ان‌ای یا آر‌ان‌ای، روشی جدید برای ایجاد واکسیناسیون) است. واکسن‌های تجربی که بواسطه هر یک از این راهکارها ایجاد می‌شوند، باید از نظر ایمنی و اثربخشی مورد آزمایش قرار بگیرند [15]

بر اساس چند مطالعه‌ی اکولوژیک امید تازه‌ای برای پیشگیری از ابتلا به کووید-۱۹ بر اساس تحریک سیستم ایمنی افراد با استفاده از واکسن سل گاوی ضعیف شده یا BCG ایجاد شده است [16]. در جریان پاندمی اخیر، یک مطالعه منتشر شده در وب سایت ویژه مقالات داوری نشده، نشان داده است تفاوت چشم گیری در میزان مرگ و میر ناشی از کووید-۱۹ در کشورهایی که برنامه واکسیناسیون همگانی BCG دارند و کشورهایی که سالهاست این برنامه را حذف کرده اند یا تزریق BCG را فقط برای افراد در معرض خطر انجام می دهند (برنامه واکسیناسیون سراسری ندارند) وجود دارد [17].

تا ژانویه ۲۰۲۱ تعداد شصت و نه واکسن پیشنهادی در مرحله کارآزمایی بالینی هستند که شامل ۴۳ واکسن در فازهای یک و دو و بیست و شش واکسن در فازهای دو و سه هستند. در فاز سه چندین واکسن پیشنهادی دارای تأثیری ۹۵ درصدی در جلوگیری از ابتلا به کووید-

۱۹ گزارش شده‌اند. تا آوریل ۲۰۲۱ تعداد هفده واکسن، حداقل از یک کشور مجوز استفاده درمانی برای تزریق و استفاده‌ی عمومی را دریافت کرده‌اند. این واکسن‌ها شامل دو واکسن RNA (واکسن کووید-۱۹ فایزر و واکسن کووید-۱۹ مدرنا)، هشت واکسن ویروس غیرفعال (کروناواک، کوواکسین، کووایران‌برکت، کووی‌واک، QazVac، Minhai-Kangtai و WIBP-CorV و بی‌بی‌آی‌بی‌پی‌کرووی)، شش واکسن ناقل ویروسی (اسپوتنیک V، اسپوتنیک لایت، جانسون اند جانسون، Convidecia و آکسفورد-آسترانکا) و دو واکسن پپتیدی (EpiVacCorona و RBD-Dimer) هستند [18].

در حال حاضر یکی از روش‌های نجات افراد مبتلا به کووید ۱۹، استفاده از پلاسما‌ی خون کسانی است که از این بیماری شفا یافته‌اند. در یک طرح درمانی-تحقیقی که توسط FDA مجاز شده‌است، این روش مورد استفاده قرار گرفته و طی آن پزشکان امیدوارند با انتقال پلاسما‌ی بیماران بهبودیافته از کووید ۱۹ به بیمارانی که حالشان همچنان وخیم است، از سپر دفاعی که سیستم ایمنی بدن بهبودیافتگان در برابر ویروس کرونا تولید کرده برای کمک به بهبودی بیماران فعلی استفاده کنند [19].

طی بررسی‌های علمی و پزشکی، دانشمندان و محققان چینی و ژاپنی به این نتیجه رسیدند که داروهای مقابله با ویروس ایدز نظیر لوپیناویر، ریتوناویر [20] و اینترفرون بتا برای درمان و جلوگیری از پیشروی کروناویروس و حتی درمان این بیماری توانسته مفید باشد و تاکنون بسیاری از بیماران از طریق استفاده از این داروها نجات یافته‌اند و در مجموع شواهد نشان داده که داروهای ضد عفونت ویروسی توانسته جان بسیاری از مبتلایان به کروناویروس را نجات بخشد [21] [22] [23]. مطالعات پیش بالینی (remdesivir (GS5734 که یک بازدارنده RNA پلیمرز با فعالیت *in vitro* در برابر ویروس‌های RNA چندگانه مانند ابولا است می‌تواند برای هم پیشگیری و هم درمان عفونت‌های HCoVس موثر باشند [24].

کلروکین (هر دوازده ساعت 500mgr) و هیدروکلروکین (هر دوازده ساعت 200mgr) نیز به عنوان یک روش درمانی ایمنولوژی پیشنهاد شده است [25]. هیدروکسی کلروکین با کاهش بار ویروسی تا ناپدید شدن ویروس همراه شده است و این اثر توسط آزیترومایسین تقویت شده است [26]. هرچند به مطالعات بیشتری برای پیشنهاد استفاده از آزیترومایسین به تنهایی و یا همراه با داروهایی مانند هیدروکسی کلروکین، بدون هیچ همپوشانی باکتریایی، نیاز است.



باز هم باید توجه شود که استفاده پیوسته از ترکیب هیدروکلروکین با آزیترومایسین می‌تواند منجر به خطر بالای QT interval prolongation و ضربان قلب نامرتب گردد [27]. کلروکین همچنین می‌تواند QT prolongation را کاهش دهد. در راستای همین نتایج، بررسی روش‌های مقابله با ویروس‌های مشابه منطقی به نظر می‌رسد.

در این مقاله با توجه به کاربردهای درمانی اخیر، روی نانوذرات نقره AgNPs به عنوان عوامل ضد ویروس تمرکز شده است. نانوذرات نقره به دلیل اندازه فوق العاده کوچک خود امکان نفوذ بسیار زیادی به درون غشای سلولی پاتوژن‌ها را دارند. از این رو کاربرد زیادی به عنوان عوامل ضد باکتری و ضد سرطان در بیماری‌هایی مانند سرطان خون، سرطان پستان، سرطان سلول‌های خارجی، سرطان ریه، سرطان پوست و یا سرطان دهان، همچنین عوامل ضد ویروس دارند. قدرت نفوذ نانوذرات نقره به درون ویروس، باکتری و قارچ‌ها به طور قابل ملاحظه‌ای تاثیر تخریبی آن‌ها را افزایش می‌دهد [28].

۴- استفاده از نانوذرات نقره به عنوان عوامل ضد ویروس

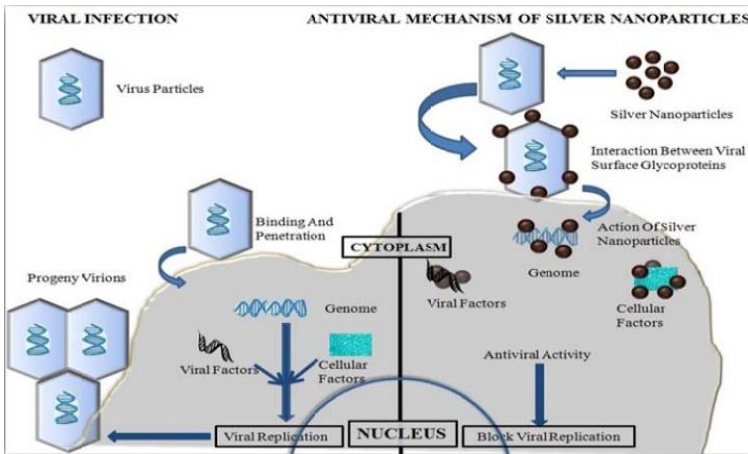
نانوذرات نقره:

امروزه با فن آوری نانو توانسته اند نقره فلزی را به شکل ذراتی با سایز کمتر از ۱۰۰ نانومتر به وجود آورند که حاوی حدود ۱۰۰۰۰ تا ۱۵۰۰۰ اتم‌های نقره است که آن‌ها را نانو ذرات نقره یا نانو نقره می‌نامند. نقره فلزی با روش‌های گوناگون فیزیکی، شیمیایی و بیولوژی مانند: تخلیه شارژ، احیاء شیمیایی، سونو شیمی، پرتو افکنی و سنتز کربوکمیکال روش‌های مبتنی بر شیمی سبز و روش‌های تالز به ذرات بسیار ریزی تا اندازه نانو تبدیل میشوند. در این میان بیشترین کاربرد را روش احیاء شیمیایی دارد که بر اساس نوع ماده احیا کننده و هم چنین نوع ماده پایدار کننده‌ای که مورد استفاده قرار گرفته، دارای تنوع بسیار زیادی می‌باشند. این ذرات خواص فیزیکوشیمیایی و فعالیت‌های بیولوژیکی ویژه‌ای از خود نشان می‌دهند هستند. نانوذرات نقره با قطر 5 تا 28 نانومتر می‌توانند تکثیر ویروس ایدز و ویروس آنفلوانزا را نیز مهار نمایند [29].

۵- مکانیزم احتمالی عملکرد نانوذرات نقره روی ویروس

اکثر ویروس‌ها دارای سازگاری ژنتیکی فوق العاده ای هستند که آن‌ها را قادر می‌سازند از مهار ضد ویروسی فرار کنند و در موارد خاص از طریق جهش زایی که باعث ایجاد سویه های ویروسی جدید با مقاومت بالا می‌شوند در برابر بسیاری از ترکیبات ضد ویروسی مقاوم شده و باز هم از مزیت سلول میزبان استفاده می‌کنند [30]. تمام ویروس‌ها به دلیل سنتز پروتئین به سلول میزبان وابسته‌اند. ابتدا اتصال به ویروس میزبان صورت می‌گیرد، سپس ژنوم ویروس وارد سیتوپلاسم می‌شود، این ژنوم از کپسید آزاد شده و در سیتوپلاسم رونویسی می‌شود. هسته‌ی MRNA و پروتئین ویروسی سنتز می‌شوند و در مرحله‌ی تکثیر ژنوم ویروسی رخ می‌دهد و مونتاژ ویروس‌های حاصل از ویروس با کمک پروتئین‌های ساختاری ویروسی که از سلول آزاد می‌شوند، رخ می‌دهد. برای درمان هدف گذاری مرحله‌ی اول خیلی مؤثر است، چون محل فعالیت خارج از سلول است و در دسترس است اما کار دشواری است. باید دارو با هدف‌های متعدد و به طور همزمان برای به دست آوردن یک ترکیب درمانی مؤثرتر جفت شود [28]. نقره‌ی فلزی در حالت فلزی ایستاست، اما با رطوبت موجود در پوست و مایعات و زخم، واکنش نشان داده و یونیزه می‌شود. نقره‌ی یونی بسیار واکنش‌پذیر است، چون به پروتئین‌های بافتی متصل می‌شود و تغییرات ساختاری در دیواره‌ی سلولی باکتری‌ها و غشای هسته‌ای به وجود می‌آورد که منجر به مرگ سلول می‌شود [31]. مکانیزم نقره در سلول، با تعامل آن با گروه تیول همراه است. گروه تیول به عنوان یک گروه کاربردی در آنزیم‌های تنفسی سلول‌های ویروس‌ها و باکتری‌ها یافت می‌شود. نقره به دیواره‌ی سلولی و غشای سلول متصل می‌شود و سپس فرآیند تنفس را کنترل می‌کند [32]. وقتی در حالت پایدار است DNA توانایی تکثیر شدن دارد ولی وقتی تغلیظ می‌شود، امکان تکثیر شدن ندارد. بنابراین وقتی نقره داخل سلول نفوذ پیدا می‌کند، مولکول DNA به صورت چگالیده شده تغلیظ و کاهش می‌یابد و توانایی تکثیر آن منجر به مرگ سلول می‌شود. همچنین برخی فلزات سنگین با اتصال به گروه تیول با پروتئین‌ها واکنش می‌دهد و آن‌ها را غیر فعال می‌کند [33]. نانوذرات با پروتئین‌های حاوی گوگرد موجود در غشای سلولی و نیز با فسفرحاوی ترکیباتی مانند DNA در تعامل اند. هنگام ورود نانوذرات نقره داخل یک سلول ویروس، یک منطقه با وزن مولکولی کم در مرکز ویروس‌ها ایجاد شده و به همین دلیل باکتری‌ها جمع می‌شوند. بنابراین یون‌های نقره از DNA محافظت کرده و از تکثیر جلوگیری می‌کند. نانوذرات به زنجیره‌ی تنفسی حمله کرده و تقسیم سلولی را به پایان می‌رساند و منجر به مرگ سلول می‌شود [33-36].

برای فعالیت ضد ویروسی از دو نوع نانو ذره فلزی استفاده می‌شود، نانوذرات نقره و نانوذرات طلا. از نانوذرات نقره به طور عمده برای فعالیت ضد ویروسی ویروس‌هایی مانند HIV-1 [37,38]، هپاتیت B [39]، ویروس آبله میمون [40]، ویروس Tacaribe [41]، ویروس آنفلوانزا [42]، تبخال سیمپلکس [43] و ویروس همگان سازی تنفسی [44] استفاده می‌شود. در شکل ۵ تعامل مستقیم بین نانوذرات نقره با پروتئین‌های سطح ویروس نشان داده شده است [28].



شکل ۵- شکل یک سلول آلوده به ویروس و مکانیزم ضد ویروسی نانوذرات نقره

نکته قابل توجه دیگر این که اندازه‌ی نانوذرات اهمیت زیادی دارد، به طوری که هرچه اندازه‌ی نانوذره کمتر باشد، برهمکنش بهتری نشان خواهد داد. برای مثال نانوذرات منحصراً در محدوده‌ی ۱۰-۱ نانومتر می‌توانند به ویروس ایدز متصل شوند [31].

همچنین نانوذرات با شکل‌های مختلف، اثرات متفاوتی روی ویروس می‌گذارند. جدول ۱ شکل و مقدار نانوذرات نقره را نشان می‌دهد.

جدول ۱- شکل و مقدار نانوذرات نقره

شکل نانوذره	مقدار نانوذره
-------------	---------------

مثلی	۱ میکروگرم
کروی	۱۲/۵ میکروگرم
میله ای	۵۰-۱۰۰ میکروگرم

نانوذرات کوچک‌تر وارد سلول میزبان می‌شوند، سپس فاکتورهای ویروسی یا بردارهای ویروسی که به تکثیر ویروس کمک می‌کنند مسدود شده و ممکن است به ژنوم میردسی متصل شوند تا هیچ عمل پلیمری شدنی صورت نگیرد و ویروس نمی‌تواند تغییر شکل دهد. مواد پوششی مثل پلی ساکاریدها، پلیمرها و سورفکتانت‌ها، می‌توانند با نانوذرات طلا و نقره واکنش داده و سبب افزایش کارایی نانوذرات شوند. از نانوذرات پوشش داده شده با PVP برای مهار ویروس HIV استفاده شده است. PVP یک پلیمر خطی است که با استفاده از حلقه‌ی پیرولیدین اتصال پیدا کرده و سطح نانوذرات را تثبیت می‌کند. نانوذرات نقره با آلبومین سرم گاوی (BSA) زنجیره‌ی پلی پپتیدی متشکل از ۵۸۳ اسید آمینه باقی مانده ترکیب شده است. باقی مانده‌های موجود در BSA مانند نیتروژن و گوگرد، گرده‌های دارای اکسیژن نانوذرات نقره را تثبیت می‌کند. در HIV مهمترین سایت برای تعامل نانوذرات ویروسی ۹ تا لایه دی سولفید مختلف است. نانوذرات در محل‌های خاصی قرار گرفته و همبستگی منظم فضایی ایجاد می‌کنند [28]. در جدول ۲ برهمکنش نانوذرات با ویروس‌های مختلف و مکانیسم‌های احتمال آن‌ها نمایش داده شده است.

جدول ۲- برهمکنش نانوذرات و مکانیسم احتمال

Virus	Family	Metal Nanoparticles	Coating	Size	Mechanism of Action
Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)	Retroviridae	Silver Nanoparticles	PVP Coating	1-10 nm	Interaction with gp 120 Bind with viral envelope glycoprotein
		Gold Nanoparticles	Mercaptobenzoic acid coating	2-20 nm	Inhibition of TAK-779 receptor
		Polymeric Nanoparticles	Core-corona Polymer	50 nm	Interaction with gp 120
Herpes Simplex Virus type 1 (HSV-1)	Herpesviridae	Silver Nanoparticles/ Gold cell nanoparticles	MES coating	4 nm	Competition for the binding of the virus to the cell
Hepatitis B Virus (HBV)	Hepadnaviridae	Silver nanoparticles	-	10,50 nm	Interaction with double stranded DNA/ binding with viral particles
Monkey pox Virus	Poxviridae	Silver nanoparticles	Simple and Polysaccharide coating	10-80 nm	Block of virus host cell binding and penetration
Tacaribe virus (TCRV)	Arenaviridae	Silver Nanoparticles	Simple and polysaccharide coating	5-10 nm	Inactivation of virus particles before entry

Influenza virus	Orthomyxoviridae	Gold nanoparticles	Sialic acid functionalized	14 nm	Inhibition of virus binding to the plasma membrane
Respiratory syncytial virus	Paramyxoviridae	Silver Nanoparticles	PVP coating	69±3 nm	Interference with viral attachment

۸- نتیجه‌گیری

با توجه به شیوع گسترده‌ی اپیدمی کروناویروس جدید در مقایسه با کروناویروس‌های قبلی، پس از اجتناب از آلودگی به ویروس و جلوگیری از انتشار آن، باید در جست و جوی روشی جهت مهار ویروس بود. نانوذرات کلونیدی نقره، با اندازه بسیار کوچک، قابلیت نفوذ و کنترل ویروس‌هایی مانند آنفلوانزا، ایدز، آبله گاوی، هپاتیت B و ... را دارند. پس از بررسی مکانیزم عملکرد نانوذرات نقره در مهار ویروس‌ها، این امکان وجود دارد که در مورد ویروس کوید ۱۹ نیز پاسخ مطلوب و رضایت بخشی داشته باشیم.

۸- سپاسگزاری

در شرایطی که ویروس مرموز کرونا هر روز رویی از پیچیدگی‌های خود را نشان می‌دهد و همچنان علم بشر از کشف دارو و واکسن علیه آن عاجز مانده، مدافعان عرصه‌ی سلامت نیز هر روز نمایی از فداکاری و ایثار خود را در عرصه‌ی خدمت به کشور و نجات جان هم‌وطنانشان عیان می‌کنند. امروز مردم قدرشناس خدمات کادر درمانی بیمارستان‌ها هستند و ما نیز به‌نوبه‌ی خود از زحمات این عزیزان سپاسگزاری می‌کنیم و از خداوند متعال توفیق روز افزون را برایشان مسالت می‌نماییم.

منابع و ماخذ

- Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoui F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of

- novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;91:264-6.
2. Gralinski LE, Menachery VD. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*. 2020;12(2).
 3. Han X, Cao Y, Jiang N, Chen Y, Alwalid O, Zhang X, et al. Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19) Progression Course in 17 Discharged Patients: Comparison of Clinical and Thin-Section CT Features During Recovery. *Clin Infect Dis*. 2020.
 4. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Tropical medicine & international health : TM & IH*. 2020;25(3):278-80.
 5. Taskin Tok T, Tatar G. Structures and Functions of Coronavirus Proteins: Molecular Modeling of Viral Nucleoprotein. 2017.
 6. [6] Uzman A. *Molecular Cell Biology (4th edition). Biochemistry and Molecular Biology Education - BIOCHEM MOL BIOL EDUC*. 2001;29:126-8.
 7. Krupovic M, Dolja VV, Koonin EV. Origin of viruses: primordial replicators recruiting capsids from hosts. 2019;17(7):449-58.
 8. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*. .۵۰۶-۴۹۷:(۱۰۲۲۳)۳۹۵;۲۰۲۰
 9. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(10):929-36.
 10. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet*. 2020;395(10226):809-15.

11. Koonin EV. Viruses and mobile elements as drivers of evolutionary transitions. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 2016;371(1701).
12. Tavakoli A, Vahdat K, Keshavarz M. Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): An Emerging Infectious Disease in the 21st Century. *BPUMS*. 2020;22(6):432-50.
13. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell host & microbe*. 2020;27(3):325-8.
14. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020*.
15. Chen W-H, Strych U, Hotez PJ, Bottazzi ME. The SARS-CoV-2 Vaccine Pipeline: an Overview. *Current Tropical Medicine Reports*. 2020;7(2):61-4.
16. Pezeshki MZ, Shojaeefar E. The necessity of urgent low-cost epidemiological studies with short duration about the role of BCG vaccine in preventing and controlling of COVID-19 in Iran. *payeshj*. 2020;19(2):139-44.
17. Dayal D, Gupta S. Connecting BCG Vaccination and COVID-19: Additional Data. 2020.
18. Mullard A. How COVID vaccines are being divvied up around the world. *Nature*. 2020.
19. Ho M. Perspectives on the development of neutralizing antibodies against SARS-CoV-2. *Antibody Therapeutics*. 2020;3(2):109-14.
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 England Journal of Medicine*. 2020;382(19):1787-99.
21. Lim J, Jeon S. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea:

- the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. 2020;35(6):e79.
22. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004;59(3):252-6.
23. Arabi YM, Asiri AY, Assiri AM, Aziz Jokhdar HA, Allothman A, Balkhy HH, et al. Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir/ritonavir and interferon- β 1b (MIRACLE trial): statistical analysis plan for a recursive two-stage group sequential randomized controlled trial. *Trials*. 2020;21(1):8.
24. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Götte M. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *The Journal of biological chemistry*. 2020;295(15):4773-9.
25. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020:105949.
26. Zarogoulidis P, Papanas N, Kioumis I, Chatzaki E, Maltezos E, Zarogoulidis K. Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. *European journal of clinical pharmacology*. 2012;68(5):479-503.
27. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, McCoy CM, Zimetbaum PJ, et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020.

28. Khandelwal N, Kaur G, Kumar N, Tiwari A. Application of silver nanoparticles in viral inhibition: A new hope for antivirals. *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*. 2014;9:175-86.
29. Wei L, Lu J, Xu H, Patel A, Chen Z-S, Chen G. Silver nanoparticles: synthesis, properties, and therapeutic applications. *Drug Discov Today*. 2015;20(5):595-601.
30. Domingo E. Mechanisms of viral emergence. *Vet Res*. 2010;41.۳^۸:(۶)
31. Krithiga N, Rajalakshmi A, Jayachitra A. Green Synthesis of Silver Nanoparticles Using Leaf Extracts of *Clitoria ternatea* and *Solanum nigrum* and Study of Its Antibacterial Effect against Common Nosocomial Pathogens. *Journal of Nanoscience*. 2015;2015:928204.
32. Klasen HJ. Historical review of the use of silver in the treatment of burns. I. Early uses. *Burns*. 2000;26(2):117-30.
33. Feng QL, Wu J, Chen GQ, Cui FZ, Kim TN, Kim JO. A mechanistic study of the antibacterial effect of silver ions on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Journal of Biomedical Materials Research*. 2000;52(4):662-8.
34. Morones JR, Elechiguerra JL, Camacho A, Holt K, Kouri JB, Ramírez JT, et al. The bactericidal effect of silver nanoparticles. *Nanotechnology*. 2005;16(10):2346-53.
35. Rai M, Yadav A, Gade A. Silver Nanoparticles as a New Generation of Antimicrobials. *Biotechnology advances*. 2008;27:76-83.
36. Sondi I, Salopek-Sondi B. Silver nanoparticles as antimicrobial agent: a case study on *E. coli* as a model for Gram-negative bacteria. *Journal of colloid and interface science*. 2004;275(1):177-82.
37. Lara HH, Ayala-Núñez NV, Ixtapan-Turrent L, Rodríguez-Padilla C. Mode of antiviral action of silver

- nanoparticles against HIV-1. *Journal of Nanobiotechnology*. 2010;8(1):1.
38. Sun RW-Y, Chen R, Chung NPY, Ho C-M, Lin C-LS, Che C-M. Silver nanoparticles fabricated in Hepes buffer exhibit cytoprotective activities toward HIV-1 infected cells. *Chemical Communications*. 2005(40):5059-61.
39. tu L, Sun RW, Chen R, Hui CK, Ho CM, Luk JM, et al. Silver nanoparticles inhibit hepatitis B virus replication. *Antiviral therapy*. 2008;13(2):253-62.
40. Rogers JV, Parkinson CV, Choi YW, Speshock JL, Hussain SM. A Preliminary Assessment of Silver Nanoparticle Inhibition of Monkeypox Virus Plaque Formation. *Nanoscale Res Lett*. 2008;3(4):129-33.
41. Speshock JL, Murdock RC, Braydich-Stolle LK, Schrand AM, Hussain SM. Interaction of silver nanoparticles with Tacaribe virus. *Journal of Nanobiotechnology*. 2010;8(1):19.
42. Papp I, Sieben C, Ludwig K, Roskamp M, Böttcher C, Schlecht S, et al. Inhibition of influenza virus infection by multivalent sialic-acid-functionalized gold nanoparticles. *Small (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)*. 2010;6(24):2900-6.
43. Baram-Pinto D, Shukla S, Perkas N, Gedanken A, Sarid R. Inhibition of Herpes Simplex Virus Type 1 Infection by Silver Nanoparticles Capped with Mercaptoethane Sulfonate. *Bioconjugate Chemistry*. 2009;20(8):1497-502.
44. Sun L, Singh AK, Vig K, Pillai SR, Singh SR. Silver Nanoparticles Inhibit Replication of Respiratory Syncytial Virus. *Journal of Biomedical Nanotechnology*. 2008;4(2):149-58.

