

شبکه های فلزی فنولی به عنوان یک سکوی همه کاره برای مهندسی نانومواد و واسطه های زیستی

اکرم حسینیان^{۱*}، آریتا طاهری^۱، احسان زمانی ابیانه^۲

۱- دانشکده علوم مهندسی، پردیس دانشکده های فنی، دانشگاه تهران

۲- دانشکده مهندسی شیمی، پردیس دانشکده های فنی، دانشگاه تهران

چکیده

اصلاح سطح برای اعطای کاربردپذیری های جدید به اشیاء و رابطها بسیار مهم است. با این حال، از آنجایی که تعامل شیمیایی بین اصلاح کننده های سطحی و زیرلایه ها لازم است در یک مبنای مورد به مورد تنظیم شود، استراتژی های ساده و در عین حال همه کاره برای اصلاح سطحی چندین دسته نانومواد، از جمله واسطه های زیستی نادر و کمیاب می باشند. شبکه های فلزی فنولی (MPN ها) به عنوان اصلاح کننده سطحی چندکاره بر اساس خواص به صورت جهانی پذیرفته شده مولکولهای فنولی، یعنی گروه های حاوی گالول و کاتکول نمودار گردیده اند. علاوه بر این، تعاملات پویا بین یون های فلزی و مولکول های فنولی کاربردها و عملکردهای اضافی را برای MPN ها، از جمله عکس العمل های تحریک کننده ارائه می دهند. با توجه به علاقه به MPN ها برای مهندسی نانومواد و واسطه های زیستی، این بررسی قصد ارائه یک مرور کلی از روند مونتاژ و روی هم گذاری، خواص فیزیکی-شیمیایی و کاربردهای پوشش های MPN را دارد.

واژه های کلیدی: شبکه های فنولی فلزی، پلی فنل ها، مواد هیبریدی ارگانیک-غیرارگانیک، خود گردآوری.

ایمیل نویسنده مسئول: hoseinian@ut.ac.ir

۱- مقدمه

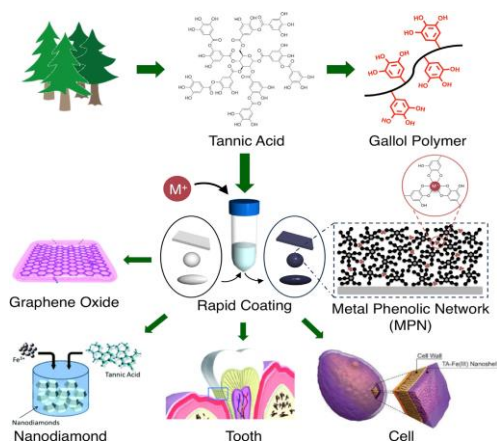
پوشش ها برای طراحی ویژگی های خاص و دلخواه برای مواد مفید می باشند. علاوه بر این، پوشش نوری اشیاء نانومواد از هرچیزی مهمتر است، زیرا فناوری نانو با استفاده از زمینه های مختلف علمی به کار گرفته می شود. به عنوان نمونه، شیمی تیول [۱] معمولاً برای طراحی خواص سطحی و ظاهری طلا (AuNPs) استفاده می شود که به موجب آن، توزیع دارویی-جنبشی و اندام/بافت در طی مدت تحویل داروی مورد نظر و درمان فتوترمال (نوری-حرارتی) سرطان را کنترل می کند [۲]. به ویژه پلیمرهای تیولیت دار از نظر زیستی سازگار (پلی اتیلن گلیکول) (PEG) می توانند به AuNP ها متصل شوند تا از سمی بودن سلولی بکاهند، پایداری و ثبات خود در محیط آزمایشگاه را بهبود بخشیده و طول عمر گردش سیستماتیک و منظم آن ها را بهبود بخشند [۳]. برای لایه های ختم شده به هیدروکسی، از جمله سیلیکون و شیشه، عوامل اتصال سیلان (به عنوان مثال R-Si(OH)₃) به طور گسترده ای برای اصلاح سطح استفاده می شوند [۴]. اسیدهای فسفونی (به عنوان مثال R-PO₃H₂) همچنین به راحتی با طیف وسیعی از اکسیدهای فلزی واکنش نشان می دهند تا یک پوشش متراکم بر روی سطح ایجاد کنند و اسید فسفونی گاهی اوقات به دلیل قوی تر بودن پیوندهای فلزی

OP نسبت به پیوندهای OSi برتر از سیلان ها می باشند [۵]. پوشش میانی فسفونیک اسید از انتشار اکسیژن به سمت سطوح فلزی جلوگیری می نماید و در نتیجه، موجب حفاظت مواد روکش دار در برابر خوردگی می شود [۶]. با این حال، این فناوری ها به ندرت برای انواع مختلفی از زیرلایه ها قابل استفاده هستند، زیرا آن ها به تعامل خاص با زیرلایه نیاز دارند [۷].

تکنیک های پوششی آسان باید مستقل از زیرلایه باشند و از این رو، برای یک زیرلایه بدون در نظر گرفتن ترکیب شیمیایی، اندازه، شکل یا سختی آن قابل استفاده است. برای بسط و گسترش چنین پوشش هایی، تعاملات غیرکوالانسی مبتنی بر محلول (به عنوان مثال: تعامل الکتروستاتیک، پیوند هیدروژنی، جذب آب و تعامل واندروالسی) مورد بهره برداری قرار می گیرند، زیرا این تعاملات تقریباً در همه نوع سطحی رخ می دهند. علاوه بر این، همانطور که بیشتر واکنش های غیرکوالانسی انفرادی به اندازه کافی قوی نیستند تا پوشش را به سطح پایدار بچسبانند، واحدهای چسبنده به طور کلی به پیوندهای پلیمری مرتبط می باشند تا چند ظرفیتی ها را ایجاد نمایند [۷]. به عنوان مثال مونتاژ و روی هم گذاری لایه به لایه (LbL) می تواند برای ساخت غشاء های نازک پلیمری در طیف گسترده ای از سطوح از طریق جذب متوالی

زیرلایه‌ها با هم مخلوط می‌شوند. رسوب غشاء به علت جذب پلی‌فنل‌ها و اتصال همزمان TA با $Fe(III)$ رخ می‌دهد. گروه‌های هیدروکسیل مجاور TA، سایت‌های کی‌لیت‌ساز را برای یون‌های $Fe(III)$ فراهم می‌کنند و تعداد زیادی از گروه‌های گالول در TA اتصال متقابل کنترل‌شده با هماهنگی موثر و کارآمد را تسهیل می‌بخشند و به موجب آن، شبکه‌های فلزی فنولی سه‌بعدی تثبیت و محکم شده در شبکه‌های فلزی-فنولی را نتیجه می‌دهد. علاوه بر این، رسوب‌گذاری غشاء در عرض چند دقیقه تکمیل می‌شود و TA و $Fe(III)$ به آسانی موجود و در دسترس بوده و ارزان می‌باشند.

از آن جایی که آن‌ها برای نخستین بار در سال ۲۰۱۳ گزارش شده‌اند، پوشش‌های MPN در آرایه وسیعی از زیرلایه‌ها (شکل ۱) به غیر روکش‌های کاربردی راحت تبدیل شده‌اند. انتخاب لیگاندهای فنل و یون‌های فلزی مورد استفاده برای مونتاژ و همگذاری غشاء گسترش یافته است، به طوری که اجازه تولید غشاءهای متنوع برای انواع کاربردها را می‌دهد. در این پژوهش، ما پیشرفت‌های تحقیقاتی اخیر در مجموعه‌ی MPN‌ها در مورد نانومواد و واسطه‌های زیستی را خلاصه می‌کنیم. نخست، فرآیند مونتاژ و همگذاری و مکانیزم‌های شکل‌دهی MPN توصیف می‌شود. سپس نمونه‌های خاصی از پوشش‌های MPN در نانومواد و واسطه‌های زیستی را معرفی می‌کنیم. ما سپس با چشم‌انداز آینده در خصوص پوشش MPN نتیجه‌گیری می‌کنیم.



شکل ۱. بررسی شبکه‌های فلزی-فنولی (MPNs) به عنوان یک سکوی پوشش همه‌کاره برای مهندسی نانومواد و واسطه‌های زیستی. اسیدتانیک (TA) لیگاند فنلی در این شک می‌باشد. اصلاح شده از روی مرجع [۱۷-۲۱] با مجوز انجمن آمریکایی برای پیشرفت علم، انجمن‌های صاحب PCCP، انجمن سلطنتی شیمی، گروه نشر nature جان وایلی.

پلی‌آنیون و پلی‌کاتیون‌ها استفاده شود [۸،۹]. برخلاف پوشش چرخشی و رسوب بخار شیمیایی، مونتاژ و همگذاری LbL می‌تواند برای پوشش دادن هر دو لایه مسطح و ذره‌ای استفاده شود. این ماهیت متعارف مستقل توپولوژی اجازه رسوب پوشش‌های همگن بر روی مواد کلئیدی ترکیبات مختلف (به عنوان مثال: پلیمر، غیرارگانیک، قطرات مایع، حباب‌های گاز) و هندسه (به عنوان مثال: گوی‌ها، میله‌ها و الیاف) را می‌دهد [۱۰].

با وجود پیشرفت قابل ملاحظه، فرآیند لایه‌بندی چندلایه مورد نیاز مونتاژ و روی همگذاری LbL اغلب کار سخت و وقتگیر است. به منظور کاهش اقدامات دستی و سرعت بخشیدن به زمان مونتاژ، تعدادی از پژوهش‌ها بر روی سرعت بخشیدن به سینتیک رسوب‌گیری و بهینه سازی مراحل کار فشرده با ماشین‌های غوطه‌وری رباتیک متمرکز شده‌اند [۹]. به جای استفاده از چندین مرحله، خود پلیمریزاسیون دوپامین یک روش تک مرحله‌ای برای تولید یک روکش چسبنده بر روی تنوعی از سطوح می‌باشد. دوپامین در محلول‌های قلیایی به ۵،۶-دی هیدروکسی اندول اکسید می‌شوند و بیشتر پلیمری می‌شوند تا شبکه‌های سه بعدی متصل به هم را تشکیل دهند، اگرچه مقدار قابل توجهی از دوپامین و ۵،۶-دی هیدروکسی اندول نیز در داخل شبکه باقی می‌مانند [۱۲].

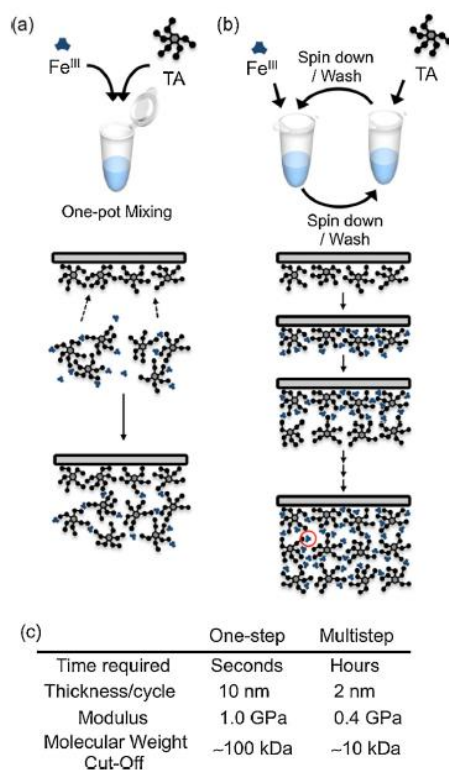
دوپامین دارای گروه‌های کتکول و آمین می‌باشد که مشابه پروتئین‌های چسبنده ترشح شده توسط موش‌های دریایی مانند موتیتوس ادوتیس (Mytilus edulis) ترشح می‌شود که پروتئین‌های اصلی و اولیه بسیار چسبنده حاوی مقادیر زیاد از لیزین و پسماندهای ۳،۴-دی هیدروکسی فنیل آلانین را ترشح می‌کند [۱۳]. آمین‌ها در تعامل الکتروستاتیک پروتئین‌ها سهیم می‌باشند و همچنین به حذف لایه‌های نمکی هیدرات در سطوح کمک می‌کنند تا اجازه اتصال کاتیکول را بدهد [۱۴]. کاتیکول‌ها می‌توانند واسطه تعاملات هماهنگ با پیوند هیدروژن در سطوح اکسید فلزی باشند [۱۵]. اگرچه رسوب پوشش‌های پلی‌دوپامین یک فرآیند تک مرحله‌ای است، میزان رسوب‌گذاری غشاء در زمانی که غلظت ماده اولیه دوپامین افزایش می‌یابد و می‌تواند ۱۰ ساعت طول بکشد که به ضخامت ۲۰ نانومتر برسد، کاهش می‌یابد [۱۶]. اخیراً ما یک روش سریع و کم‌هزینه را برای پوشش‌های نوری زیرساخت‌های مختلف، از جمله مواد حجیم و متراکم، نانومواد و واسطه‌های زیستی گزارش کردیم [۱۷].

در این روش پلی‌فنول، اسید تانیک (TA) و یون‌های فلزی (به عنوان مثال یون‌های $Fe(III)$) به صورت یکپارچه در حضور

۲-MPN ها چه هستند؟

۲-۱- راه‌های تولید MPN ها : یک مرحله‌ای در مقابل چندمرحله‌ای

MPN ها متشکل از TA و Fe(III) می‌توانند در مسیرهای یک مرحله‌ای [۱۷،۲۵] یا چندمرحله‌ای [۷۷-۷۵،۲۲]، از طریق تعاملات هماهنگی، مونتاژ شوند. به سادگی مخلوط کردن Fe(III) و TA به صورت همزمان در یک ظرف (شکل ۲(a))، یک مرحله یا در عوض با فروبردن لایه در محلول‌های Fe(III) و TA (شکل ۲(b))، چند مرحله‌ای) هردو باعث تشکیل MPN در سطح زیرلایه‌ای می‌شود. تفاوت‌های اساسی به هنگام مقایسه MPN های تهیه شده از طریق مونتاژ یک مرحله‌ای یا چندمرحله‌ای، هم از نظر ماهیت پیچیدگی و نیز خواص فیزیکی و شیمیایی MPN ها، مانند نفوذپذیری و سختی مشاهده می‌شود (شکل ۲(c)). این نتایج برخی از بینش‌ها را در مورد مکانیزم‌های مونتاژ ارائه می‌دهد و نشان می‌دهد که چگونه انتخاب معقول و محتاطانه روش مونتاژ، حتی به هنگام استفاده از اجزای یکسان مواد (به عنوان مثال TA و Fe(III))، می‌تواند برای تنظیم ویژگی‌های خاص به کار برده شود.



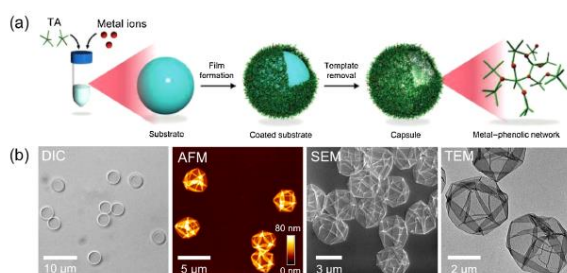
شکل ۲. مونتاژ MPN ها، یک مرحله‌ای (a) و چندمرحله‌ای (b). مدت زمان لازم برای پوشش‌دهی تقریباً ۱۰ نانومتر ضخامت در هر یک چرخه و خواص فیزیکی و شیمیایی MPN ها (نفوذپذیری و سختی) در (c) خلاصه شده است.

MPN ها ساختارهای شبکه‌های سوپرمولکولی هستند که از یون‌های فلزی هماهنگ شده به لیگاندهای فنلی تشکیل شده‌اند. این‌ها نامزدهای ایده‌آل برای دسترسی به ویژگی‌های عملکردی جدید در پوشش‌های واکنش‌دهنده‌های تحریک‌کننده هستند، زیرا آن‌ها توابع خاص ساخته شده توسط یون‌های فلزی با جذب بالا از فنول‌ها را با طیف وسیعی از سطوح ترکیب می‌کنند. پلیمرهای سازگار متخلخل بلورین (PCPs) یا چارچوب‌های فلزات ارگانیک (MOFs) که شامل لیگاندهای فنلی با یون‌های فلزی [۵۶،۵۷] هستند نیز در دسته MPN ها قرار می‌گیرند، اما در این بررسی پوشش داده نشده‌اند. این بازبینی عمدتاً بر روی شکل‌گیری بین فازهای ساختار شبکه‌های غیرفعال متشکل از ترکیبات فنلی با یون‌های فلزی تمرکز می‌کند. به عنوان یک لیگاند فنلی، TA دارای جذابیت خاصی است، زیرا در حال حاضر توسط اداره‌ی غذا و داروی ایالات متحده (FDA) تایید شده است، با این وجود لیگاندهای فنلی دیگر برای ساختن MPN ها مورد استفاده قرار گرفته‌اند. TA یک پلی‌فنل دندریتیک است که حاوی پنج گروه استریدگالویل است که به طور کوالانسی به هسته گلوکز مرکزی متصل می‌شوند (شکل ۱). TA خواص آنتی‌اکسیدانی [۵۸]، ضدباکتریایی [۵۹]، ضدجهش‌زایی [۶۰] و ضد سرطان‌زایی [۶۱] از خود نشان می‌دهد. علاوه بر این، TA می‌تواند جایی که به عنوان یک لیگاند پلی‌دنتات برای هماهنگی یون‌های فلزی عمل می‌کند فلزات را کلات کند. همانطور که TA تنها یکی از چندین پلی‌فنل‌هایی است که به طور طبیعی رخ می‌دهد، این روش پوشش می‌تواند یک مسیر سبز جدید برای ساخت مواد پیشرفته کاربردی ارائه دهد [۶۲].

پلی‌فنل‌ها متابولیت‌های ثانویه گیاهان هستند و نقش اساسی و متنوعی در فیزیولوژی گیاهان نظیر دفاع در برابر اشعه ماوراءبنفش، پاتوژن‌های گیاهی، میکروارگانیسم‌ها و حشرات ایفا می‌کنند [۶۳]. در چند دهه گذشته، افزایش علاقه به مزایای بالقوه سلامت آنتی‌اکسیدان‌ها، در مواردی که مصرف منظم میوه‌ها و سبزیجات حاوی پلی‌فنل‌ها باعث کاهش خطر ابتلا به بیماری‌های مزمن و فاسدکننده می‌شود، دیده شده است هرچند این موضوع هنوز تحت بررسی علمی است [۶۳]. علاوه بر این، پلی‌فنل‌ها توجه قابل ملاحظه‌ای از دانشمندان مواد [۷۴-۶۴] را به خود جلب کرده‌اند که شاید تا حدی به علت تقاضای اجتماعی و زیست‌محیطی در سراسر جهان برای جایگزینی مواد مشتق‌شده از نفت با گیاهان تجدیدپذیر است.

گروه‌های گالول) بیشتر با Fe(III) در طی چندمرحله مونتاژ اشغال می‌شوند، زیرا مقدار TA بر روی سطح زیرلایه بسیار کمتر از مقدار Fe(III) در محلول جامد است، که منجر به اشباع Fe(III) در سایت‌های شستشو در TA می‌گردد. با این حال برای مونتاژ یک مرحله‌ای، TA و Fe(III) به طور همزمان مخلوط می‌شوند، تشکیل کمپلکس‌های کوچک در محلول می‌دهند که پس از آن به سطح جذب می‌شوند و بنابراین محل‌های کلردایی TA باقی می‌مانند. اگرچه MPN‌های ساخته شده از طریق مونتاژ چند مرحله‌ای حاوی محتوای Fe(III) بالاتر (۵۰٪ مول) نسبت به موارد ساخته شده از طریق یک مرحله هستند (۲۵٪ مول)، MPST‌های چند مرحله‌ای دارای مدول یانگ پایین هستند [۲۲]. این به دلیل درصد پایین‌تر مولکول‌های TA متقاطع است، زیرا Fe(III) به ایجاد ثبات MPN‌ها در مونتاژهای چندمرحله‌ای کمک می‌کند.

محتوای Fe(III) که به اتصال متقابل عرضی بستگی دارد، حدود ۱۰ درصد مول برای مونتاژ چندمرحله‌ای [۲۲] و حدود ۵۰ درصد مول برای مونتاژ یک مرحله‌ای تخمین زده شد [۱۷، ۷۶]. همانطور که به وسیله Fe-O دکانولوشن شده (2.531eV) و پیک‌های Fe-OH (0.533eV) تعیین می‌شود که می‌تواند به سازگاری TA/Fe(III) و کمپلکس‌های آبی هیدروگز و Fe(III) اختصاص داده شود.



شکل ۳. تولید قالب کپسول (MPN)، (a) مونتاژ TA و یون‌های فلزی برای ساخت یک نوار MPN بر روی یک قالب ذرات قربانی، همراه با حذف قالب. (b) میکروسکوپی کنتراست تضاد متمایز DIC، میکروسکوپ نیروی اتمی (AFM)، میکروسکوپ الکترونی اسکن (SEM) و تصاویر میکروسکوپی انتقال الکترونی (TEM) از کپسول‌های MPN. اقتباس شده از مرجع [۱۷، ۲۵] با اجازه انجمن آمریکایی برای پیشرفت علم و نشر جان وایلی.

در مورد مونتاژ یک مرحله‌ای (شکل ۲(a)) رنگ امولسیون بلافاصله پس از اضافه کردن TA و Fe(III) آبی‌رنگ می‌شود. از آن جایی که TA و Fe(III) در حضور لایه‌ها به سرعت در یک ظرف مخلوط می‌شوند، کمپلکس‌های Fe(III)-TA در محلول تشکیل می‌شوند و متعاقب آن به سطح لایه علاوه بر جذب TA آزاد بر روی لایه متصل می‌شوند. تک لایه‌ها با ضخامت $2 \pm$ نانومتر، فقط با استفاده از TA بر روی سطوح تشکیل می‌شوند، اما پوشش یک مرحله‌ای MPN‌ها یک نوار با ضخامت تقریباً ۱۰ نانومتر ایجاد می‌کند [۱۷، ۷۶]. پس از پوشش با TA، پتانسیل زتا از سطح، مستقل از بار سطح از بستر لخت منفی می‌شود [۱۷]. FT-IR [۲۵] و طیف رامان [۲۱] می‌توانند برای تایید شکل‌گیری پوشش‌های Fe(III)/TA استفاده شوند، در حالی که طیف‌سنجی فوتوالکترون اشعه ایکس (XPS) سیگنال $\text{Fe } 2p_{3/2}$ را در 713eV با تقسیم پیک $2p$ بر 13eV سازگار با حضور گونه‌های Fe(III) در نوارهای MPN نشان می‌دهد. در ناحیه $\text{O } 1s$ از طیف XPS، گروه HO-C از TA از 529eV به یک انرژی اتصال دهنده بالاتر از 532eV پس از کلات Fe(III) تغییر می‌کند که حاکی از انتقال الکترون از TA به Fe(III) می‌باشد. با تغییر دادن غلظت‌های خوراکی TA و Fe(III) ، استوکیومتری حاصل در نوارها می‌تواند بین $1:2$ تا $1:4$ TA:Fe(III) تغییر یابد [۱۷]. مونتاژ چندمرحله‌ای (شکل ۲(b))، که در آن زیرلایه‌ها به صورت متوالی در محلول‌های جداگانه از TA یا Fe(III) مازاد، انکوباتور می‌شوند، منجر به ویژگی‌های منحصربفرد در نوار MPN می‌گردد. TA یا FEM غیرقابل جذب در بین مراحل انکوباسیون با چند مرحله شستشو حذف می‌شوند. از این رو، از تشکیل ترکیبات کوچک TA-FEM در محلول در مونتاژ یا تولید چندمرحله‌ای جلوگیری به عمل می‌آید.

بنابراین آرایش و مرتب‌سازی لایه‌ای دقیق و متراکم از یک تک‌لایه‌ی TA (ضخامت $2 \pm$ نانومتر) در هر چرخه امکان‌پذیر است. ساخت چند مرحله‌ای از MPN‌ها می‌تواند از طریق اسپکتروفتومتری US-vis و با استفاده از یک میکروبالانس کریستال کوآرتز (QCM) انجام شود.

سرعت رشد مونتاژ چندمرحله‌ای وابسته به pH است و مقدار مواد رسوب شده با افزایش pH، به علت همبستگی ثابت‌تر بین TA و Fe(III) در pH بالاتر افزایش می‌یابد. مسیر مونتاژ نیز به طور قابل ملاحظه‌ای روی حالت هماهنگی MPN‌های به دست‌آمده تأثیر می‌گذارد. به طور خاص، سایت‌های شستشو (TA)

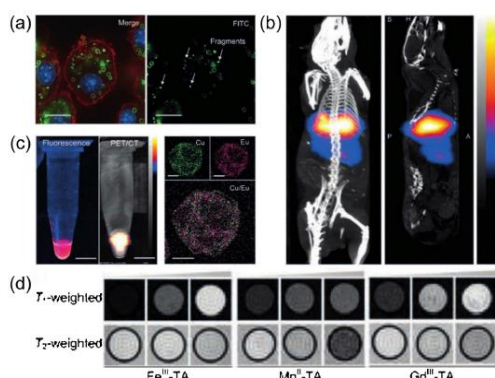
۲- پوشش‌های MPN کاربردی برای ساخت کپسول متشکل از قالب

هر دو اشیاء مسطح و ذرات را می‌توان با MPN پوشش داد، و کپسول‌های توخالی MPN را می‌توان به راحتی با پوشش ذرات قالب بندی به دست آورده و پس از آن از جداسازی نمونه‌ها [۱۷، ۷۸] به دست آورد. با توجه به ماهیت انطباق MPN‌ها، قالب‌های کروی مختلف ($D=50\text{nm}-10\mu\text{m}$) و قالب‌های بیضوی می‌توانند برای ساخت کپسول‌های MPN با اندازه‌های مشابه و شکل به صورت قالب مورد استفاده قرار گیرند [۱۷]. پوشش MPN نسبتاً نازک است و پس از خشک شدن، کپسول‌ها سقوط می‌کنند و به غیر از سینتیک جداسازی، فلزات نیز می‌توانند برای انتقال ویژگی‌های دیگر به کپسول‌های MPN مورد استفاده قرار گیرند. برای مثال، کپسول‌های رادیواکتیو Cu(II) ^{64}TA برای ردیابی توزیع انتشاردهنده زیستی حامل MPN مفید هستند، زیرا $^{64}\text{Cu(II)}$ یک پروب برای تصویربرداری توموگرافی انتشار پوزیترون (PET) (شکل ۴(b)) است.

تصاویر PET جذب عمده کپسول‌ها در کبد و کبود و حداقل جذب در طحال را به عنوان یک نتیجه از سیستم رتیکولاندوتلیال که ذرات میکرو را در جریان خون پردازش می‌کند نشان دادند. برای تعیین خواص فیزیکی و شیمیایی بهینه برای گردش طولانی مدت کپسول MPN باید اثرات اندازه، شکل و شیمیایی سطحی بر توزیع زیستی مورد بررسی قرار گیرند. دیگر فلزات موجود در کپسول MPN، از جمله کپسول‌های Fe(III)-TA ، Mn (II) و Gd(III)-TA به عنوان مواد کنتراست رزونانس مغناطیسی (MRI) عمل می‌کنند (شکل ۴(d)). در میان این سه کپسول، کپسول‌های Mn(II)-TA بالاترین مقدار آرامش بخش r_2 را نشان داده اند که از ترتیب $60\text{ mM}^{-1}\text{ s}^{-1}$ است و به طور کلی برای استفاده در داخل بدن کافی است. کپسول دوگانه فلزی می‌تواند برای بهبود عملکرد از نظر تصویربرداری بیومدیکال تهیه شود. به عنوان مثال، سیگنال‌های توزیع شده از Cu(II) و Eu(III) توسط تجزیه و تحلیل نقشه برداری اسپکتروسکوپی اشعه ایکس پراش (EDX) (شکل ۴(c)) تشخیص داده شده است، در حالی که کپسول‌های دوگانه فلزی دارای قابلیت چندبعدی برای هردو تصویربرداری PET و فلوئورسنس هستند.

به جای یون‌های فلزی برای تشکیل کپسول MPN می‌توان از مولکول‌های حاوی فلزات (بور) استفاده کرد. به عنوان مثال Guo و همکاران، کپسول‌های دوگانه واکنش‌دهنده PH و کیسیدول را از اسید فنیل بورونیک و TA ساختند [۷۹]. انتشار داروهای

ضدسرطان از کپسول‌ها می‌تواند با کاهش PH و یا اضافه کردن کیسیدول‌ها کنترل شود. کپسول‌ها در پلاسمای خون انسان ۱۲ ساعت حتی در حضور کربوهیدرات‌های رقابتی پایدار بودند، اما در حضور ۱۰۰ میلی‌لیتر مانیتول قادر به جداسازی بودند (شکل ۵(a)).



شکل ۴. کپسول‌های MPN چندمنظوره. (a) جذب و جداسازی کپسول‌های Al(III)-TA در سلول‌های JAWS II که توسط میکروسکوپ فلورسانس دی کانولوشن تصویربرداری شده است. (b) تصاویر PET از موش BALB/c تزریق شده با کپسول TA-MBq $^{64}\text{Cu(II)}$ از طریق یک ورید جانبی دم. (c) تصاویر شبه رنگی فلورسانس و PET و نقشه‌برداری عنصری EDX از کپسول MPN دوگانه فلزی. (d) تصاویر فانتوم MRI از کپسول‌های ثابت مانده در اگروز. تصاویر بازتابی تبدیل توزین شده T1 و تصاویر اکوچرخش T2 توزین شده از نمونه‌ها با سه غلظت فلزی مختلف نشان داده شده است. اقتباس شده از مرجع [۲۵] با اجازه John Wiley

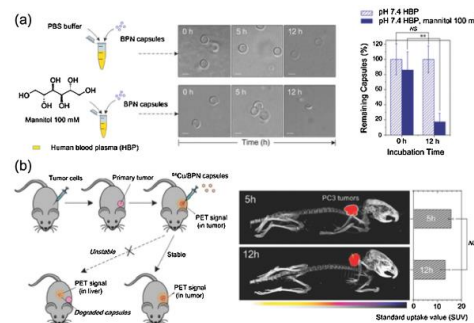
پلی فنل‌های ترکیبی نیز می‌توانند از طریق اصلاح پلیمرهای پلی‌دینتات (به عنوان مثال PEG چند بازو) با گروه‌های کاتچول تولید شوند که می‌توانند برای ساخت کپسول‌های MPN چندمنظوره استفاده شوند. به عنوان مثال، کپسول مبتنی بر PEG کاربردی کاتچول کاهش جذب پروتئین غیراختصاصی و ارتباط سلول در مقایسه با کپسول‌های MP مبتنی بر TA را نشان می‌دهد [۳۳]. پروتئین پنج برابر کمتر از MPN مبتنی بر PEG ($2.0 \pm 0.1\text{ ngmm}^{-2}$) نسبت به MPN مبتنی بر TA ($5.0 \pm 0.8\text{ ngmm}^{-2}$) جذب شده است، که توسط اندازه گیری QCM پس از انکوباسیون در ۱۰۰٪ سرم خون انسان ۱ ساعت در ۳۷ درجه سانتیگراد تعیین شده است. مانند کپسول‌های MPN مبتنی بر TA، کپسول‌های MPN مبتنی بر PEG می‌توانند محموله‌های محکم شده را در pH اسیدی (pH=۵) فیزیولوژیکی مرتبط تخلیه و آزاد کنند.

وزن مولکولی بالاتر (۵۱، ۱۲۰ و یا ۲۳۰ kDa) باعث افزایش افزایش وابستگی کپسول به سلول‌های CD44+ شد و این افزایش وابستگی به طور قابل توجهی تحت تاثیر حضور پروتئین کرونا قرار گرفت. در مقابل تداخل غیراختصاصی کپسول‌ها با سلول‌های کمتر از CD44 (CD44-) در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد به وسیله حضور کرونا‌های پروتئینی به طور معنی‌داری کاهش یافت. بنابراین خصوصیات هدفگیری کپسول‌ها توسط پروتئین کرونا افزایش یافته است، زیرا تشکیل یک پروتئین کرونا باعث کاهش کاهش تعاملات غیراختصاصی با غشای سلولی می‌شود. این نتایج نشان می‌دهد که یک پروتئین کرونا همیشه آسیب پذیر نیست، اما می‌تواند، به ویژه از نظر خاصیت هدفگیری برخی از کپسول‌های MPN مفید باشد.

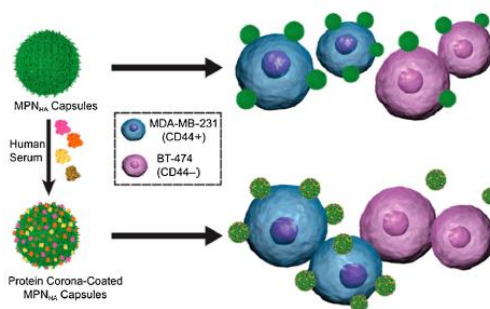
علاوه بر توانایی هدفگیری، سختی ذرات یکی دیگر از عوامل غالب در تعیین توزیع بیولوژیک و گردش خون در بدن می‌باشد [۸۰]. برای درک سختی کپسول MPN، خواص AFM مکانیکی [۸۱] مورد بررسی قرار گرفت. یک ذره سیلیس کلونیدی به یک چسب اپوکسی دو طرفه به یک سیلندر سیلیکون نیتريد، جایی که مقدار کمی از چسب بر روی یک اسلایس شیشه‌ای پخش می‌شد متصل شد. سپس پایه‌ی چسبیده بلافاصله برای انتخاب یک ذره سیلیس کلونیدی از یک محل دیگر بر روی اسلاید شیشه‌ای مورد استفاده قرار گرفت. کپسول‌های MPN با استفاده از این پروب کلونیدی، با استفاده از منحنی نیرو-فاصله با سرعت نزدیک به ۱۰۰ نانومتر بر ثانیه محاسبه شد. نظریه پوسته ریسنر [۸۲، ۸۳] برای تعیین مدول کپسول‌ها استفاده گردید، که در آن کپسول توسط یک پروب سفت و محکم در یک بار معینی از F فشرده می‌شود، سپس $F = k_{shell} \delta$ در یک دوره کوچک تغییر شکل قرار می‌گیرد، که در آن k_{shell} سفتی کپسول است و δ تغییر شکل است. k_{shell} همچنین می‌تواند بدین صورت نوشته شود:

$$k_{shell} = \frac{4E_s}{R\sqrt{3(1-\nu^2)}} h^2$$

که در آن شعاع کپسول R_c است، شعاع پروب R_p ، ضخامت پوسته h و ν نسبت پواسون به کپسول است. از این معادله، مدول یانگ کپسول (E_s) را می‌توان برآورد کرد. کپسول‌های MPN با افزایش دما (شکل ۷) کمی سفت‌تر می‌شوند، که می‌تواند برای کاربردهای منحصربه‌فرد امکان‌پذیر باشد. به طور خاص، k_{shell} از ۶۰ تا ۱۰۰ mNm^{-1} تغییر کرد و E_s مربوطه از ۸.۰ تا ۳.۱ GPa وقتی که درجه حرارت از دمای اتاق تا ۷۰ درجه



شکل ۵. پایداری کپسول اسید فنیل بورونیک اسید TA با دو پاسخ‌پذیری. (a) کپسول‌های انکوباسیون شده در محلول پلاسمای خون انسان با یا بدون مانیتول ۱۰۰ میلی‌لیتری در زمان‌های مختلف. (b) کپسول‌های تزریقی به موش‌های مبتلا به کمبود ایمنی تزریق می‌شود. اکتباس شده از مرجع [۷۹] با اجازه از John Wiley



شکل ۶. تصویر نمادین از کرونا پروتئین تشکیل شده بر روی کپسول‌های MPN در معرض سرم انسان و ارتباط کپسول MPN با کروم و یا بدون پوشش با سلول‌ها (CD44) (+CD44، آبی) و سلول‌های کم‌بیان (CD44) (-CD44، بنفش). اکتباس شده از مرجع [۳۵] با اجازه از انجمن شیمی آمریکا

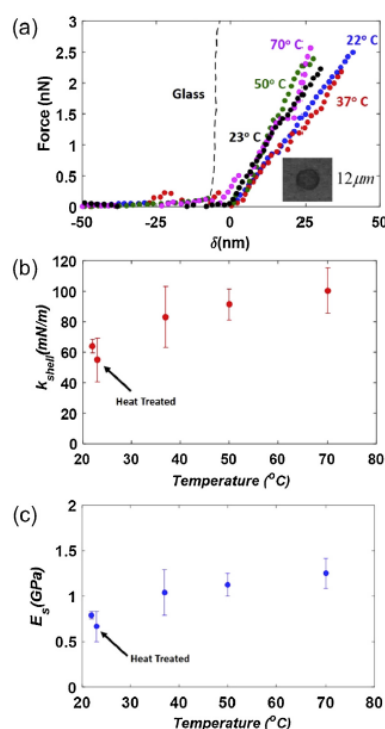
اسید هیالورونیک (HA) دارای اتصال بالایی نسبت به گیرنده‌های CD44 است که در غشای سلولی بسیاری از انواع سلول‌های سرطانی بیش از حد بیان می‌شود. بنابراین اتصال HA با کانتچول در کپسول‌های MPN مبتنی بر PEG به طور قابل توجهی ارتباط با سلول‌های سرطانی CD44 را بیش از حد افزایش داد [۳۴]. کپسول‌های MPN مبتنی بر HA نیز به کنترل لایه پروتئین، به نام “پروتئین‌های حلقه‌ای”، که در هنگام وارد شدن به جریان خون در ذرات شکل می‌گیرد، کمک می‌کند. جو و همکاران [۳۵]، اثر پروتئین کرونا بر توانایی هدفگیری کپسول MPN مبتنی بر HA بررسی کردند (شکل ۶). کپسول‌های MPN مبتنی بر HA در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد برای ۱ ساعت در سرم انسانی قرار گرفتند و برای حذف پروتئین‌های غیرمستقیم به طور گسترده‌ای شسته شدند و پروتئین نهایی پروتئین در تصاویر TEM کامل بود. ترکیب HA با

می‌کند. پوشش‌های MPN در مورد نانومواد مختلف به تازگی گزارش شده است و نمونه‌های نمایشی در زیر آمده است. تنوع MPN‌ها حتی برای پوشش مواد دو بعدی (2D)، مانند نانوصفحات گرافین اکسید (GO) بکار می‌رود (شکل ۸) [۱۸]. پس از پوشش، پتانسیل زتا از ورقه‌های نانویی از -36mV تا -44mV جابجا می‌شود و GO‌های پوشش داده شده با MPN هنوز هم بسیار قابل تجزیه و پایدار در آب هستند، و به همین دلیل رسیدگی و کنترل آن‌ها آسان است. اندازه‌گیری‌های انتشار نور پویا یک قطر هیدرودینامیکی کمتر پس از پوشش را نشان می‌دهد که پوشش MPN باعث کاهش ترکیبات می‌شود. کاهش شیمیایی GO با استفاده از بخار هیدرازین به طور مرتب برای حذف گروه اپوکسی و هیدورکسیل بر روی سطح GO انجام می‌شود و باعث کاهش GO (rGO) می‌شود. این فرآیند کاهش هنوز هم برای GO پوشش داده شده با MPN موثر است و باعث کاهش سطح بیرونی MPN نمی‌شود، در نتیجه یک سطح هیدرولیکی برای rGO پوشش داده شده با MPN ایجاد می‌شود، در حالی که rGO بدون پوشش دارای سطح هیدروفوبی فیزیکی بیشتری است. پوشش MPN و کاهش متعاقب GO یک روش موثر دو مرحله‌ای برای تهیه کامپوزیت‌های rGO/MPN و قابل انتشار در آب است.

سایر نانومواد مختلف نیز می‌توانند با MPN‌ها پوشش داده شوند. به عنوان مثال، فوتولومینسانس از نقایص تک نیتروژن خالی در الماس‌های نانو به وضوح توسط پوشش MPN افزایش یافته است [۱۹]. طول عمر فلوئورسانس نانوالماس‌های پوشش داده شده با MPN ($\tau = 5.5 \pm 1.5\text{nm}$) نسبت به نانولوله‌های نازک پوشش ($\tau = 8.3 \pm 1.1\text{nm}$) کوتاه‌تر می‌شود. مکانیسم قابل قبول برای این افزایش، کاهش اجزای غیر تابشی است که اغلب بر روی سطح نانوذرات وجود دارد. مهم است که عکسبرداری، سیگنال رزونانس مغناطیسی و طیف انتشاری تشخیصی نوری توسط پوشش MPN تأثیری نداشته باشد و انتقال انرژی رزونانس انفوزیون نیز بعید است زیرا MPN‌ها هیچ همپوشانی طیفی با انتشار نانوسیم‌های مرکزی نابجا ندارند.

نانوذرات به غیر از نانوذرات الماس نیز خواص بهبود یافته را پس از پوششش MPN نشان دادند. برای مثال، AuNP‌های پوشش داده شده با MPN [۱۷] عملکرد کاتالیزوری افزایش یافته را برای کاهش ۴-نیتروفنول و بهبود قابلیت استفاده مجدد در مقایسه با AuNP‌های پوشش داده شده [۲۴] (شکل ۹) نشان می‌دهند. زنگ و همکارانش عنوان کردند که فراوانی حلقه‌های معطر در ۴-نیتروفنول غنی شده از TA از مخلوط آبی با تعامل $T-T$

سانتیگراد افزایش پیدا کرد، تغییر کرد. این امر می‌تواند به ثابت‌های پایداری و یا ترازای مجدد از شبکه به منظور ساخت ساختارهای همگن بیشتر در دماهای بالاتر منجر شود. با این حال، k_{shell} و E_s از کپسول MPN عمل‌آوری شده با حرارت به مقادیر اولیه، در خطای آزمایشی، در دمای اتاق بازگشتند. همانطور که یک اثر درجه حرارت نسبتاً کوچک روی سفتی به محض بازگشت به دمای اتاق وجود دارد، کپسول MPN می‌تواند یک انتخاب مناسب باشد که در آن چرخه حرارتی و رفتار مستقل دما مورد توجه قرار می‌گیرد.

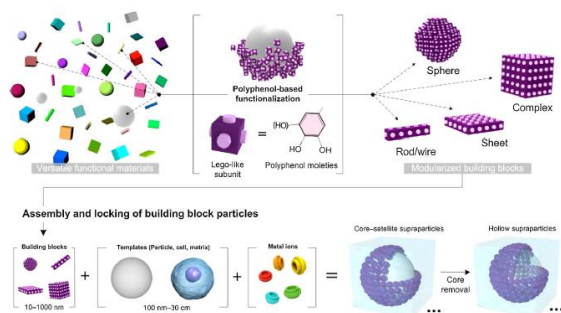


شکل ۷. مشخصات مکانیکی کپسول‌های MPN به‌وسیله تست‌های فشرده‌سازی AFM. (a) منحنی‌های نیرو-تغییر شکل، (b) سختی کپسول و (c) مدول یانگ از کپسول‌های MPN پر شده از آب در درجه حرارت‌های مختلف. اقتباس شده از مرجع [۸۱] با اجازه از Elsevier

۳-۲- پوشش‌های MPN روی مواد نانو
انباشت نوارهای متداول و یکنواخت روی نانومواد، یک کار مهم و حتی یک چالش است. پوشش‌های متناوب مهم هستند، زیرا عملکرد سطحی و پراکندگی مواد نانو می‌تواند با انتخاب محتاطانه مواد پوششی کنترل شود. MPN‌ها به خوبی برای پوشش دادن نانومواد مناسب هستند، زیرا گروه‌های گالول در TA به عنوان گروه‌های بسیار جذب‌کننده و غیرقابل نفوذ در آب عمل می‌کنند [۵۵]. علاوه بر این، فرآیند پوشش MPN از گرما، حلال‌های آلی، ابزارهای ویژه و مواد شیمیایی افزودنی اجتناب

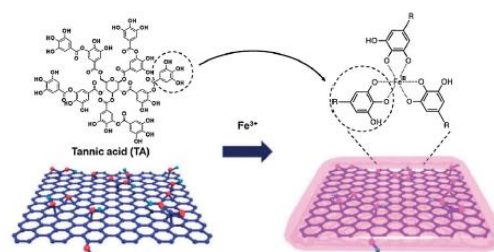
۴-۲- پوشش MPN در محیط‌های بیرونی

TA برای برنامه‌های کاربردی بیولوژیک مفید است، زیرا معمولاً توسط FDA به عنوان بی‌خطر (GRAS) شناخته شده است و معمولاً به عنوان افزودنی مواد غذایی در بسیاری از نقاط جهان استفاده می‌شود. به طور خاص، مصرف روزانه قابل تحمل انسان از TA ۶۰۱۳ گرم به ۶۰ کیلوگرم است [۸۴]. با توجه به این سازگاری با کیفیت بالا، MPN‌ها یک انتخاب مناسب برای پوشش‌های مختلف برای محیط‌های مختلف است. به عنوان مثال، سطوح باکتری، مخمر، سلول‌های حیوانی، ویروس‌ها و حتی دندان‌ها با MPN پوشیده شده‌اند. هدف از این پوشش‌ها از درمان حساسیت بالای دندان‌ها [۲۰، ۴۱] به حفاظت از سیتو [۲۱] و عملکردسازی سلولی است [۳۹]. جزئیات هر نمونه در زیر شرح داده شده است. پوشش MPN به عنوان یک روش سریع، موثر و کاربرپسند برای کاهش حساسیت دندان‌ها توسط هووان و همکاران [۲۰، ۴۱] استفاده شد. دندان‌های انسانی عمدتاً متشکل از مینا حاوی هیدروکسی آپاتیت (HA) و دنتین حاوی HA با کانال‌های دندان (شکل ۱۱) هستند. بزرگسالان می‌توانند دردهای شدید تند (بالا بودن حساسیت دندان) را از جریان مایع زمانی که که توبول‌های دندان‌ها ایجاد می‌کنند، تجربه کنند. در کلینک‌ها، یک پلیمریزاسیون متشکل از گلوکارالدهیدها و (هیدروکسی اتیل) متاکریلات به طور گسترده‌ای برای غلبه بر لوله‌های درشتی دندان‌ها و جلوگیری از درد استفاده می‌شود اما این تنها می‌تواند پس از توصیه دکتر از نظر سمیت گلوکارالدهید انجام شود. بنابراین، MPN‌ها به عنوان یک سیلانت ایمن و جایگزین دندانپزشکی مورد بررسی قرار گرفتند. رسوب انتخابی از دیدگاه آرایشی مطلوب است و پس از فرورفتن دندان‌ها به حلال MPN تنها ۴ دقیقه، رنگ دنتین به بنفش تغییر می‌کند (شکل ۱۱ (c)) که رنگ معمولی مجموعه TA - Fe(III) است.



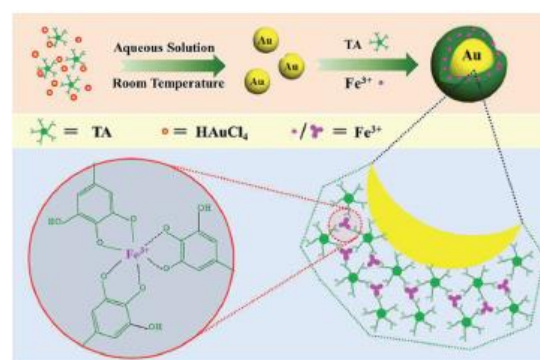
شکل ۱۰. الگوی شبیه‌سازی الگوریتم بلوک‌های ساختمانی از طریق پوشش MPN و شکل‌گیری ساختار فوقانی آن. اقتباس شده از مرجع [۵۵] با اجازه از گروه انتشارات nature.

جلوگیری می‌کند و در نتیجه باعث افزایش غلظت بالای ۴- نیتروفنول و در نتیجه فعالیت کاتالیزوری بالاتر می‌شود.



شکل ۸. شکل نمادین از پوشش MPN از اکسید گرافن (GO) اقتباس شده از مرجع [۱۸] با اجازه از انجمن مالکین PCCP.

AuNP پوشش داده شده توسط MPN می‌تواند به راحتی از سانتیفریوژ از مخلوط واکنش جدا شده و سپس در چرخه کاتالیز بعدی استفاده شود. تصاویر TEM مورفولوژی بدون تغییر AuNP‌های پوشش داده شده MPN را پس از چرخه‌های کاتالیزوری متعدد بیان کرد. با توجه به تنوع و سادگی پوشش‌های MPN، این رویکرد باید به سیستم‌های نانوذراتی غیر از GO، نانوماس‌ها و AuNP‌ها اعمال شود. پوشش یکنواخت از MPN‌ها اجازه می‌دهد تا مجموعه‌های پیچیده براساس ظرفیت پاسخ‌دهی TA ساخته شود. به عنوان مثال، پوشش MPN می‌تواند طیف گسترده‌ای از اشیاء، از جمله میکرو/نانوذرات، نانوسیم‌ها، نانوسایل، نانوکوب‌ها و حتی سلول‌ها را به آجرهای مدولار برای بازپروری تبدیل کند [۵۵] (شکل ۱۰).

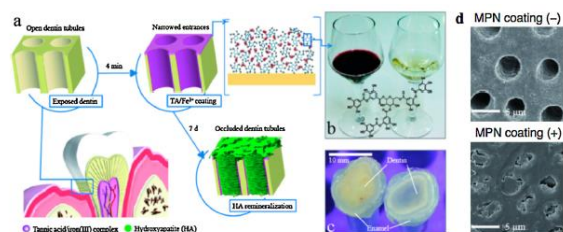


شکل ۹. شبیه‌سازی یک پوشش MPN روی نانوذرات طلا. اقتباس شده از مرجع [۲۴] با اجازه از انجمن رویال شیمی

این نشان می‌دهد که MPN‌ها نه تنها به عنوان یک بلوک ساختمانی از مواد کاربردی قابل استفاده هستند، بلکه می‌توانند برای تبدیل اشیاء متنوع به بلوک‌های ساختمانی مورد استفاده قرار گیرند.

پوسته MPN نه تنها به عنوان یک لایه اولیه برای کارکرد سطح عمل می‌کند، بلکه تقسیم سلولی مخمر را در یک روش مشابه با فرآیند اسپورالیزه طبیعی سرکوب می‌کند. تعداد واحدهای تشکیل‌دهنده کلنی (CFU) را می‌توان با انتشار سلول‌های مخمر پوشش داده شده و بدون پوشش مخلوط شده بر روی صفحات آگار، که در آن مقادیر 0.3×10^4 و 3.1×10^7 CFU/mL برای مخمر پوشش داده شده با MPN و بدون پوشش مشاهده شده است محاسبه کرد [۲۱]. این یعنی تقریباً سه مرتبه کاهش شدید در فعالیت تقسیم سلولی در مقایسه با سلول‌های بدون پوشش. به طور مشابه، میزان تقسیم به عنوان نقطه زمانی که $\ln OD_{600}$ به ۲- می‌رسد تعریف می‌شود، و زمانی که مخمر در محلول کشت شده بود، از ۹ ساعت (مخمر بدون پوشش) تا ۲۶ ساعت تاخیر داشت. کاهش حمل مواد مغذی همراه با استحکام پوسته MPN می‌تواند باعث عقب ماندن از تقسیم سلولی شود. در نهایت سلول‌های پوشش داده شده با MPN توسط تجزیه لایه‌ای اطراف MPN تقسیم شدند [۳۹]. هرچه متوقف سازی در درجه تقسیم در کشت فاز جامد بزرگتر از کشت فاز حلال باشد، به نظر می‌رسد که پوشش MPN به عنوان یک مانع فیزیکی برای جلوگیری از تماس با سلول‌های پوشش داده شده MPN از مواد مغذی حالت جامد از صفحه کشت عمل کند.

کو و همکاران [۳۹]، نیز نشان داده‌اند که یک پوشش MPN سلول‌ها را در حالت خاموش قرار می‌دهد و در نتیجه طول عمر آن را افزایش می‌دهد. به عنوان مثال، هنگامی که سلول‌های مخمر تولید نشده در آب ذخیره می‌شدند، در ۱۵ روز، زنده ماندن خود را از دست دادند، در حالی که تقریباً ۷۰٪ از سلول‌های پوشش داده شده با MPN هنوز در همان زمان (یعنی ۱۵ روز) زنده بودند.



شکل ۱۱. دسنسیتیزور دنتین مبتنی بر MPN. (a) یک طرح ریزی از فرآیند غیرحساس سازی MPN برای بستن لوله‌های دنتینال روباز. (b) شراب دارای محتوای بالایی از TA است. (c) رنگ دنتین به یک رنگ بنفش روشن بعد از پوشش MPN تغییر می‌یابد. (d) تصاویر SEM از لوله‌های دندانی دندان‌های انسانی قبل و بعد از رسوب MPN. اقتباس شده از مرجع [۲۰] با مجوز انتشارات گروه Nature

این نشان می‌دهد که MPN عمدتاً در دنتین رسوب می‌کند که دارای محتوای پروتئین بالاتر از مینای دندان است و مشاهده SEM قطعه دندان نشان می‌دهد که ورودی‌های لوله پس از رسوب MPN تنگ شده و بسته شده اند (شکل ۱۱(d)). علاوه بر این، پوشش MPN به طور مکانیکی پایدار بوده و با استفاده از ۱۰۰۰ ضربه در ۲۰۰ گرم نیرو (۶۰ ضربه بر دقیقه) از مسواک زدن تأیید شد. پوشش MPN همچنین به بهبود دندان‌ها با القای دوباره سازی HA در لوله‌های کوچک با جذب Ca^{2+} به واسطه گلول در طی آنکوباسیون در بزاق مصنوعی به مدت ۷ روز کمک کرد.

مزایای متعددی از حساسیت سنجی مبتنی بر MPN در مورد سیلان‌های تجاری مبتنی بر گلو تارالدئید وجود دارد. پوشش MPN در انعقاد توپول‌ها به شکل کارآمد و سریع می‌باشد. علاوه بر این، آن‌ها سمیت سلولی کم و چسبندگی خوبی به سلول‌های رباط‌های پریدنتال انسانی دارند که باعث می‌شود دنتین بیشتر در معرض محیط بیرون قرار گیرد. روش پوشش MPN آسان است و به شدت به مهارت کاربر وابسته نیست. در نهایت، استحکام مکانیکی MPN‌ها دلگرم کننده است، زیرا محیط دهانی اغلب تحت تنش‌های مختلف مکانیکی مانند جویدن، مسواک زدن و فشار هوا تحت کنترل دما است. روی هم رفته، Hwang و همکاران [۲۰] اظهار داشتند که پوشش MPN می‌تواند یک محصول نویددهنده "نازک کننده در خانه" باشد که به راحتی به خمیر دندان و دهانشویه شبیه است. همانطور که پارک و همکاران [۲۱] پوشش *S. Cerevisiae* (مخمر) با MPN‌ها را برای حفاظت سیتو نشان دادند واسطه‌های زیستی غیرمعدنی می‌تواند توسط MPN پوشش داده شود (شکل ۱۲). لی و همکاران [۳۹] همچنین سلول‌های زنده شامل مخمر با MPN‌ها را برای مهندسی سطوح سلولی پوشش دادند. پوشش موفق MPN به وسیله طیف سنجی رامان، تغییرات پتانسیل زنا، SEM و TEM تأیید شد. فعالیت میتوکندری مخمر حاوی MPN تا 5.2 ± 98 درصد از مخمر بدون پوشش باقی ماند، که نشان‌دهنده سیتوپلاستی بی‌سابقه‌ای از کپسول MPN می‌باشد [۲۱]. سطوح مشابهی از ضرورت حیاتی (۹۵٪) نیز برای خمیر و *E. Coli* توسط لی و همکاران گزارش شده است [۳۹]. علاوه بر این، MPN‌ها می‌توانند به عنوان یک لایه اولیه برای اصلاح ثانویه با بهره‌گیری از واکنش پذیری همه فنل‌های تشکیل‌دهنده به هر دو تیول و آمین عمل کنند و سطوح سلولی پوشش داده شده با MPN را می‌توان با نانوذرات مغناطیسی، DNA و عوامل کنتراست MRI اصلاح کرد [۳۹].

از پوشش MPN. اقتباس شده از مرجع [۲۱] با اجازه John Wiley

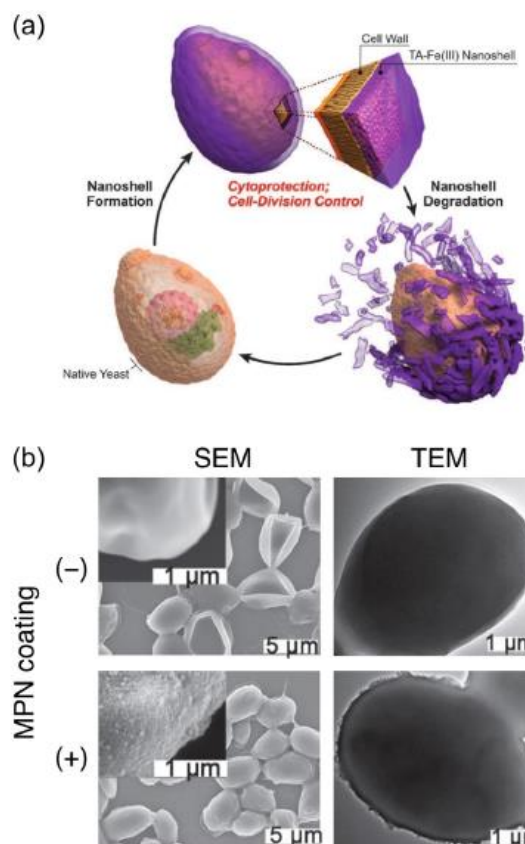
پوشش‌های MPN می‌توانند از بین بروند و میزان تقسیم سلولی به سطح بومی دیده شده با سلول‌های غیرپوشش داده شده به وسیله عمل‌آوری سلول‌های خمیری پوشیده شده با MPN با ۲۰ میلی‌مولار HCl [۲۱] یا محلول سالیین بافر شده با فسفات PBS حاوی ۵.۷ میلی‌مولار EDTA (اتیلن دی امین تتراسستیک) [۳۹] بازگردد. یکی دیگر از ویژگی‌های مهم که پوشش‌های مصنوعی اسپورالیزاسیون باید داشته باشند، حفاظت از محیط‌های ناملایم متنوع است. به عنوان مثال، هنگامی که سلول‌های مخمر با نور UV (۲۵۴ نانومتر) با ۸ J قدرت نوردر معرض اشعه ماوراء بنفش قرار می‌گیرند، تنها $1 \pm 8\%$ از مخمرهای پوشش داده نشده زنده می‌مانند، در حالی که $2 \pm 73\%$ سلول‌های پوشش داده شده با MPN باقی می‌مانند [۲۱].

علاوه بر این، پوشش MPN، تحمل مخمر را به آنزیم‌های کشنده لوزی و نانوذرات نقره افزایش می‌دهد [۲۱]. در نهایت، سطح سلولی موجود در گونه‌های اکسیژنی واکنشی (ROS) در سلول‌های مخمر پوشش داده شده با MPN پایین‌تر از سلول‌های غیرپوششی است، که توسط آزمون $2'$ و $7'$ -دی کلروفلورسنس دی استات [۳۹] نشان داده شده است.

دیواره سلولی مخمر عمدتاً از پلی‌ساکاریدهای سفت و سخت (منوپروتئین‌ها، β -گلوکان و کیتین) تشکیل شده است [۸۹]، در حالی که سلول‌های پستانداران در غشاهای دولایه لیپیدی که بسیار شکننده هستند قرار می‌گیرند. با این وجود، سلول‌های پستانداران که حاوی سلول‌های HeLa، NIH 3T3، Jurkat و PC12 هستند می‌توانند با MPN‌ها با موفقیت پوشش داده شوند [۳۸، ۳۹]. پایداری سلول‌های پستانداران وابسته به غلظت

Fe(III) است که در آن استفاده از این سلول‌ها بیش از ۸۰٪ بود. ارزش سلول‌های پوشش داده شده با MPN بالاتر از سلول‌های پوشش داده شده با سیلیکا است [۹۰]، دوباره نشان می‌دهد که MPN‌ها بسیار سازگار با سیتو هستند. علاوه بر این، پوشش MPN دوام مکانیکی را برای سلول‌ها فراهم می‌کند و سلول‌های HeLa، NIH 3T3 و Jurkat پوشش داده شده با MPN پوشش شکل کروی خود را در طول مشاهدات SEM حفظ می‌کنند، در حالی که سلول‌های غیرپوششی به علت کمبود آب در فشار کاهش می‌یابند. مانند آنچه که برای مخمر دیده می‌شود، پوشش MPN سلول‌های پستانداران را در برابر شرایط مضر مانند اشعه ماوراء بنفش و پلیمرهای کاتدی سیتوتوکسی مقاوم می‌کند. با عمل‌آوری سلول‌های HeLa پوشش داده شده با MPN با محیط کشت

در طول هاگ‌زایی طبیعی، یک پوسته قوی پروتئینی بر روی دیواره سلولی در حالی که فعالیت متابولیکی هم همزمان متوقف می‌شوند، تشکیل می‌شود، به طوری که ارگانیسم می‌تواند در شرایط تنش مانند تابش UV، خشک شدن، فشار اسمزی، نیروی برشی، محرومیت مواد مغذی، دمای افراطی و مواد شیمیایی سمی به بقای خود ادامه دهد [۸۵]. با الهام از این مکانیزم بقاء طبیعی، سلول‌های زنده سلول‌های مصنوعی که شامل تشکیل‌دهنده هاگ و تشکیل‌دهنده غیرهاگ هستند، مورد بررسی قرار گرفته‌اند (اسپورهای مصنوعی) [۸۶-۸۸]، با این حال، یک پوشش سازگار با سیتو که به طور کامل از فرآیند جوانه‌زنی تقلید می‌کند (به عنوان مثال، جداسازی هاگ براساس تقاضا) تا همین اواخر فاقد آن بوده است. هاگ‌های طبیعی می‌توانند هنگامی که غشاء داخلی هاگ پایان شرایط محیطی نامطلوب را احساس می‌کند در نتیجه، تکثیر سلولی (یعنی جوانه زدن) را از سر می‌گیرد. MPN‌ها از جداسازی رها شده دیده شده با اسپوراسیون طبیعی تقلید می‌کنند، چرا که MPN‌ها می‌توانند به تغییرات اندک pH واکنش نشان دهند و تحت شرایط سازگار با سیتو جدا شوند.



شکل ۱۲. (a) نمایش نمادین یک پوشش MPN بر روی یک سلول مخمر مجزا. اقتباس شده از مرجع [۲۱] با اجازه انتشارات John Wiley. (b) تصاویر SEM و TEM از سلول‌های مخمر قبل و بعد

اصلاح شده Dulbecco حاوی ۵۰ میلی‌مولار EDTA، پوشش می‌تواند برداشته شود و میزان تکثیر سلول‌های HeLa به سلول‌های بدون پوشش بازگردانده می‌شوند [۳۸]. به تازگی، تقاضا برای کاربردهای مبتنی بر سلول (به عنوان مثال دستگاه‌های بیوالکترونیک، بیوکاتالیز، بیوتولید، بیوسنسورها و درمان‌ها) افزایش یافته است. از آن جایی که این فناوری‌های مبتنی بر سلول نیاز به زنده ماندن طولانی مدت سلول و عملکرد در محیط‌های غیردوستانه دارند، توجه به تکنیک‌های پوشش محافظتی با جذب تک‌سلولی بیشتر می‌شوند. در این راستا، پوشش‌های MPN دارای مزایای فراوانی هستند، زیرا آن‌ها می‌توانند سلول‌ها را محافظت و تنظیم کنند، در حالی که امکان جداسازی بر روی تقاضا را برای بازیابی خواص اولیه سلول‌ها فراهم می‌کنند. علاوه بر این، پوشش MPN می‌تواند به عنوان یک پوشش اولیه برای اصلاح ثانویه عمل کند، که به طور بالقوه این تکنیک را گسترش می‌دهد. بنابراین، انتظار می‌رود که اهمیت پوشش MPN در زمینه تکنولوژی مبتنی بر تک‌سلولی رشد کند.

۳- نتیجه‌گیری و چشم‌انداز

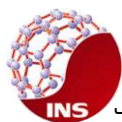
این بررسی برخی از پیشرفت‌های اخیر در پوشش MPN از مواد نانو و اینترفیس‌های زیستی را برجسته می‌کند. در حالی که این رویکرد تنها در اوایل دوران رشد خود است، مجموعه‌ای متنوع از اشیا (از جمله گرافن، مواد نانو، AuNP، مخمر، سلول‌های پستاندار، دندان‌ها) با MPN پوشش داده شده‌اند. با این حال، دامنه‌ی قابل توجهی برای بهبود و گسترش انتخاب لیگاندهای فنلی استفاده شده برای ساخت MPN وجود دارد. TA قابل دسترس از نظر تجاری درواقع ترکیبی از گالوتانین‌ها و گلوکوپیرانوزهای گالولیت است که از گیاهان استخراج شده است و سنتز کامل decalloylglucose که معمولا برای نشان دادن TA (ساختار شیمیایی نشان داده شده در شکل ۱) استفاده می‌شود، اخیرا تکمیل شده است [۹۱]. این سنتز کامل مولکول نشان‌دهنده TA باید تحقیقات دقیق‌تری در مورد استیوکیومتری‌های گروه‌های یون‌های فلزی و گالیل انجام دهد که ممکن است با توضیح ساختار MPN مبتنی بر TA پایدار شود. علاوه بر این پلیمر، پلی‌وینیل گالول، الهام گرفته از الماس گالول، نیز به تازگی [۹۲] توسط پلیمریزاسیون انتقال زنجیره تقسیم مجدد سنتز شده است. پلی‌وینیل‌گالول یک آنالوگ مصنوعی امیدبخش برای تهیه پروتئین MPN است و مولکول‌های مشابه سینتیک در آینده نزدیک برای تامین ویژگی‌های اضافی و برای اصلاح شیوه‌های منحصربه فرد پس از آن معرفی خواهند شد. تطبیق‌پذیری بالای پوشش‌های MPN را می‌توان در ارتباط با

رویکرد قربانی-الگو به منظور تولید کپسول پاسخگو چندمنظوره استفاده کرد که به عنوان مواد کاتالیزوری، مواد تصویربرداری و عوامل تحویل مواد زیست‌پزشکی مورد تاکید قرار می‌گیرد. تعامل غیرمتداول پلی‌فنل طبیعی با سیستم‌های بیولوژیکی [۹۳] می‌تواند تاثیر منفی بر روی برخی از کاربردهای زیست پزشکی مانند تزریق داخل وریدی داشته باشد، هرچند پولیپنول به طور منظم مصرف می‌شود و به همین علت امکان تحویل دارو به غیر از تحویل وریدی نیز امکان‌پذیر است.

با توجه به رویکرد مدولار مهندسی MPN، کاربردی کردن یا ساختن با اجزای مصنوعی کم‌پروتئین مثل PEG پلی‌فنل [۳۳]، ترتیب دادن ترشحات مانند HA-polyphenol یا آنتی‌بادی-پلی‌فنل، و حتی ترکیب داروهای فنلی مانند کورستین، باید مرسوم و متداول گردد و به برخی از کاربردهای بیومدیکال MPN پرداخته شود. برای کاربردهای دیگری مانند پوشش سلولی، ماهیت بسیار مخرب اکثر MPN‌ها مزیت منحصربفردی را نسبت به بسیاری از شیوه‌های مصنوعی ارائه می‌دهد که به دلیل کمبود اتصال همه جانبه آن‌ها به سطح پوشش پایین‌تر منجر می‌شود. بنابراین، تحقیق‌های آینده باید با استفاده از ویژگی‌های ذاتی MPN، مانند پوشش موجود در همه جا، مدولاسیون، سهولت عملکرد، و عملکرد فلزی و یا پلی‌فنل برای مهندسی پوشش برای برنامه‌های خاص هدایت شود. به طور خلاصه، پروتکل پوشش ساده MPN در ترکیب با ویژگی‌های مسمومیت کم و ویژگی‌های مونتاژ/جداسازی برگشت پذیر آن‌ها را برای استفاده بیولوژیکی بسیار مناسب می‌کند. ما انتظار داریم که توسعه بیشتر، پوشش MPN را به یک تکنولوژی پلتفرم برای تحقیقاتی مبتنی بر سلول و کاربردهای زیست‌پزشکی پیشرفته، و همچنین تولید و بازسازی مواد تبدیل کند.

منابع:

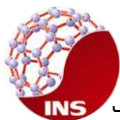
- [1] J.C. Love, L.A. Estroff, J.K. Kriebel, R.G. Nuzzo, G.M. Whitesides, Chem. Rev, 105, 1103–1170, (2005).
- [2] L. Dykman, N. Khlebtsov, Chem. Soc. Rev, 41, 2256–2282, (2012).
- [3] J.M. Harris, N.E. Martin, M. Modi, Clin. Pharmacokinet, 40, 539–551, (2001).
- [4] C. Haensch, S. Hoepfner, U.S. Schubert, Chem. Soc. Rev, 39, 2323–2334, (2010).
- [5] C. Queffelec, M. Petit, P. Janvier, D.A. Knight, B. Bujoli, Chem. Rev, 112, 3777–3807, (2012).
- [6] K.D. Demadis, M. Papadaki, R.G. Raptis, H. Zhao, Chem. Mater, 20, 4835–4846, (2008).



- Chem., 40, 781–788, (2016).
- [28] M.A. Rahim, K. Kempe, M. Müllner, H. Ejima, Y. Ju, M.P. van Koeverden, T. Suma, J.A. Braunger, M.G. Leeming, B.F. Abrahams, F. Caruso, Chem. Mater., 27, 5825–5832, (2015).
- [29] Y. Ping, J. Guo, H. Ejima, X. Chen, J.J. Richardson, H. Sun, F. Caruso, Small, 11, 2032–2036, (2015).
- [30] B. Li, L. Guan, K. Wang, D. Zhang, W. Wang, F. Liu, J. Appl. Polym. Sci., 132, 42865, (2016).
- [31] E.D. Bartzoka, H. Lange, K. Thiel, C. Crestini, ACS Sustain. Chem. Eng., 4, 5194–5203, (2016).
- [32] H. Liang, J. Li, Y. He, W. Xu, S. Liu, Y. Li, Y. Chen, B. Li, ACS Biomater. Sci. Eng., 2, 317–325, (2016).
- [33] Y. Ju, J. Cui, M. Müllner, T. Suma, M. Hu, F. Caruso, Biomacromolecules, 16, 807–814, (2015).
- [34] Y. Ju, J. Cui, H. Sun, M. Müllner, Y. Dai, J. Guo, N. Bertleff-Zieschang, T. Suma, J.J. Richardson, F. Caruso, Biomacromolecules, 17, 2268–2276, (2016).
- [35] Y. Ju, Q. Dai, J. Cui, Y. Dai, T. Suma, J.J. Richardson, F. Caruso, ACS Appl. Mater. Interfaces, 8, 22914–22922, (2016).
- [36] S. Kim, S. Philippot, S. Fontanay, R.E. Duval, E. Lamouroux, N. Canilho, A. Pasc, RSC Adv., 5, 90550–90558, (2015).
- [37] G. Shen, R. Xing, N. Zhang, C. Chen, G. Ma, X. Yan, ACS Nano, 10, 5720–5729, (2016).
- [38] J. Lee, H. Cho, J. Choi, D. Kim, D. Hong, J.H. Park, S.H. Yang, I.S. Choi, Nanoscale, 7, 18918–18922, (2015).
- [39] W. Li, W. Bing, S. Huang, J. Ren, X. Qu, Adv. Funct. Mater., 25, 3775–3784, (2015).
- [40] L. Delalande, I. Tsvetkova, C. Zeng, K. Bond, M. Jarrold, B. Dragnea, Nanoscale, 8, 16221–16228, (2016).
- [41] E. Prajatelista, S.W. Ju, N.D. Sanandya, S.H. Jun, J.S. Ahn, D.S. Hwang, Adv. Healthc. Mater., 5, 919–927, (2016).
- [42] P. Han, J. Shi, T. Nie, S. Zhang, X. Wang, P. Yang, H. Wu, Z. Jiang, ACS Appl. Mater. Interfaces, 8, 8076–8085, (2016).
- [43] C. Yang, H. Wu, J. Shi, X. Wang, J. Xie, Z. Jiang, Ind. Eng. Chem. Res., 53, 12665–12672, (2014).
- [44] Q. Song, W. Zhao, H. Yin, H. Lian, RSC Adv., 5, 63896–63902, (2015).
- [45] S. Kim, D.S. Kim, S.M. Kang, Bull. Korean Chem. Soc., 36, 9–10, (2015).
- [46] S. Kim, T. Gim, S.M. Kang, ACS Appl. Mater. Interfaces, 7, 6412–6416, (2015).
- [7] Q. Wei, R. Haag, Mater. Horiz., 2, 567–577, (2015).
- [8] K. Ariga, J.P. Hill, Q.M. Ji, Phys. Chem. Chem. Phys., 9, 2319–2340, (2007).
- [9] J.J. Richardson, M. Björnmalm, F. Caruso, Science, 348, aaa2491, (2015).
- [10] Y. Wang, A.S. Angelatos, F. Caruso, Chem. Mater., 20, 848–858, (2008).
- [11] H. Lee, S.M. Dellatore, W.M. Miller, P.B. Messersmith, Science, 318, 426–430, (2007).
- [12] S. Hong, Y.S. Na, S. Choi, I.T. Song, W.Y. Kim, H. Lee, Adv. Funct. Mater., 22, 4711–4717, (2012).
- [13] J.H. Waite, M.L. Tanzer, Science, 212, 1038–1040, (1981).
- [14] G.P. Maier, M.V. Rapp, J.H. Waite, J.N. Israelachvili, A. Butler, Science, 349, 628–632, (2015).
- [15] T.H. Anderson, J. Yu, A. Estrada, M.U. Hammer, J.H. Waite, J.N. Israelachvili, Adv. Funct. Mater., 20, 4196–4205, (2010).
- [16] V. Ball, D. Del Frari, V. Toniazzo, D. Ruch, J. Colloid Interfaces Sci., 386, 366–372, (2012).
- [17] H. Ejima, J.J. Richardson, K. Liang, J.P. Best, M.P. van Koeverden, G.K. Such, J. Cui, F. Caruso, Science, 341, 154–157, (2013).
- [18] H. Ozawa, M. Haga, Phys. Chem. Chem. Phys., 17, 8609–8613, (2015).
- [19] K. Bray, R. Prevedi, B.C. Gibson, O. Shimoni, I. Aharonovich, Nanoscale, 7, 4869–4874, (2015).
- [20] D.X. Oh, E. Prajatelista, S.W. Ju, H.J. Kim, S.J. Baek, H.J. Cha, S.H. Jun, J.S. Ahn, D.S. Hwang, Sci. Rep. 5 (2015).
- [21] J.H. Park, K. Kim, J. Lee, J.Y. Choi, D. Hong, S.H. Yang, F. Caruso, Y. Lee, I.S. Choi, Angew. Chem. Int. Ed., 53, 12420–12425, (2014).
- [22] M.A. Rahim, H. Ejima, K.L. Cho, K. Kempe, M. Müllner, J.P. Best, F. Caruso, Chem. Mater., 26, 1645–1653, (2014).
- [23] R. Liu, A. Xu, RSC Adv., 4, 40390–40395, (2014).
- [24] T. Zeng, X. Zhang, Y. Guo, H. Niu, Y. Cai, J. Mater. Chem. A, 2, 14807–14811, (2014).
- [25] J. Guo, Y. Ping, H. Ejima, K. Alt, M. Meissner, J.J. Richardson, Y. Yan, K. Peter, D. von Elverfeldt, C.E. Hagemeyer, Angew. Chem. Int. Ed., 53, 5546–5551, (2014).
- [26] C. Yang, H. Wu, X. Yang, J. Shi, X. Wang, S. Zhang, Z. Jiang, ACS Appl. Mater. Interfaces, 7, 9178–9184, (2015).
- [27] Y. Wang, Y. Zhang, C. Hou, F. He, M. Liu, New J.



- .(2014).
- [67] C. Dhand, S. Harini, M. Venkatesh, N. Dwivedi, A. Ng, S. Liu, N.K. Verma, S. Ramakrishna, R.W. Beuerman, X.J. Loh, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 8, 1220–1232, (2016).
- [68] X.R. Song, S.X. Yu, G.X. Jin, X. Wang, J. Chen, J. Li, G. Liu, H.H. Yang, *Small*, 12, 1506–1513, (2016).
- [69] S. Huang, Y. Zhang, J. Shi, W. Huang, *ACS Sustain. Chem. Eng.*, 4, 676–681, (2016).
- [70] J. Li, S. Wu, C. Wu, L. Qiu, G. Zhu, C. Cui, Y. Liu, W. Hou, Y. Wang, L. Zhang, *Nanoscale*, 8, 8600–8606, (2016).
- [71] S. Ma, H. Lee, Y. Liang, F. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 55, 5793–5797, (2016).
- [72] H. Watanabe, A. Fujimoto, J. Nishida, T. Ohishi, A. Takahara, *Langmuir*, 32, 4619–4623, (2016).
- [73] M.J. Roman, E.A. Decker, J.M. Goddard, *Colloids Interface Sci. Commun.*, 13, 10–13, (2016).
- [74] Y. Guan, L. Shao, D. Dong, F. Wang, Y. Zhang, Y. Wang, *RSC Adv.*, 6, 69966–69972, (2016).
- [75] S. Kim, D.S. Kim, S.M. Kang, *Chem.-Asian J.*, 9, 63–66, (2014).
- [76] L. Yang, L. Han, J. Ren, H. Wei, L. Jia, *Colloids Surf. A: Physicochem. Eng. Aspects*, 484, 197–205, (2015).
- [77] C. Ringwald, V. Ball, *J. Colloid Interface Sci.*, 450, 119–126, (2015).
- [78] H. Ejima, J.J. Richardson, F. Caruso, *Polym. J.*, 46, 452–459, (2014).
- [79] J. Guo, H. Sun, K. Alt, B.L. Tardy, J.J. Richardson, T. Suma, H. Ejima, J. Cui, C.E. Hagemeyer, F. Caruso, *Adv. Healthc. Mater.*, 4, 1796–1801, (2015).
- [80] T.J. Merkel, S.W. Jones, K.P. Herlihy, F.R. Kersey, A.R. Shields, M. Napier, J.C. Luft, H. Wu, W.C. Zamboni, A.Z. Wang, J.E. Bear, J.M. DeSimone, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 108, 586–591, (2011).
- [81] S. Mettu, M. Zhou, B.L. Tardy, M. Ashokkumar, R.R. Dagastine, *Polymer*, 102, 333–341, (2016).
- [82] E. Reissner, *J. Math. Phys.*, 25, 80–85, (1946).
- [83] E. Reissner, *J. Math. Phys.*, 25, 279–300, (1946).
- [84] Y. Bian, A. Masuda, T. Matsuura, M. Ito, K. Okushin, A.G. Engel, K. Ohno, *Hum. Mol. Genet.*, 18, 1229–1237, (2009).
- [85] A.O. Henriques, C.P. Moran Jr., *Annu. Rev. Microbiol.*, 61, 555–588, (2007).
- [86] D. Hong, M. Park, S.H. Yang, J. Lee, Y.G. Kim, I.S. Choi, *Trends Biotechnol.*, 31, 442–447, (2013).
- [47] S. Kim, S. Kwak, S. Lee, W.K. Cho, J.K. Lee, S.M. Kang, *Chem. Commun.*, 51, 5340–5342, (2015).
- [48] S. C. akar, N. Güy, M. Özacar, F. Findik, *Electrochim. Acta*, 209, 407–422, (2016).
- [49] M. Hu, Y. Ju, K. Liang, T. Suma, J. Cui, F. Caruso, *Adv. Funct. Mater.*, 26, 5827–5834, (2016).
- [50] J. Wu, Z. Wang, W. Yan, Y. Wang, J. Wang, S. Wang, *J. Membr. Sci.*, 496, 58–69, (2015).
- [51] C. Dong, Z. Wang, J. Wu, Y. Wang, J. Wang, S. Wang, *Desalination*, 401, 32–41, (2017).
- [52] H.J. Kim, D.G. Kim, H. Yoon, Y.S. Choi, J. Yoon, J.C. Lee, *Adv. Mater. Interfaces*, 2, 1500298, (2015).
- [53] J. Wei, Y. Liang, Y. Hu, B. Kong, G.P. Simon, J. Zhang, S.P. Jiang, H. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 128, 1377–1381, (2016).
- [54] S. Huang, X. Li, Y. Jiao, J. Shi, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 54, 1842–1848, (2015).
- [55] J. Guo, B.L. Tardy, A.J. Christofferson, Y. Dai, J.J. Richardson, W. Zhu, M. Hu, Y. Ju, J. Cui, R.R. Dagastine, I. Yarovsky, F. Caruso, *Nat. Nanotechnol.*, 11, 1105–1111, (2016).
- [56] R.K. Feller, A.K. Cheetham, *Solid State Sci.*, 8, 1121–1125, (2006).
- [57] N.T.T. Nguyen, H. Furukawa, F. Gándara, C.A. Trickett, H.M. Jeong, K.E. Cordova, O.M. Yaghi, *J. Am. Chem. Soc.*, 137, 15394–15397, (2015).
- [58] T.J. Kim, J.L. Silva, M.K. Kim, Y.S. Jung, *Food Chem.*, 118, 740–746, (2010).
- [59] K.T. Chung, Z. Lu, M.W. Chou, *Food Chem. Toxicol.*, 36, 1053–1060, (1998).
- [60] H. Hayatsu, S. Arimoto, T. Negishi, *Mutat. Res.*, 202, 429–446, (1988).
- [61] H. Mukhtar, M. Das, W.A. Khan, Z.Y. Wang, D.P. Bik, D.R. Bickers, *Cancer Res.*, 48, 2361–2365, (1988).
- [62] W.E. Bentley, G.F. Payne, *Science*, 341, 136–137, (2013).
- [63] S. Quideau, D. Deffieux, C. Douat-Casassus, L. Pouysegu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 50, 586–621, (2011).
- [64] T.S. Sileika, D.G. Barrett, R. Zhang, K.H.A. Lau, P.B. Messersmith, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 52, 10766–10770, (2013).
- [65] S. Hong, J. Yeom, I.T. Song, S.M. Kang, H. Lee, H. Lee, *Adv. Mater. Interfaces*, 1, 1400113, (2014).
- [66] E.H. Jeong, J.H. Ryu, H. Jeong, B. Jang, H.Y. Lee, S. Hong, H. Lee, H. Lee, *Chem. Commun.*, 50, 13388–13390



- [87] S.H. Yang, D. Hong, J. Lee, E.H. Ko, I.S. Choi, *Small*, 9, 178–186, (2013).
- [88] J.H. Park, D. Hong, J. Lee, I.S. Choi, *Acc. Chem. Res.*, 49, 792–800, (2016).
- [89] Z. Hong, P. Mann, K.J. Shaw, B. Didomenico, *Yeast*, 10, 1083–1092, (1994).
- [90] J. Lee, J. Choi, J.H. Park, M.H. Kim, D. Hong, H. Cho, S.H. Yang, I.S. Choi, *Angew.Chem. Int. Ed.*, 53, 8056–8059, (2014).
- [91] T. Sylla, L. Pouységu, G. Da Costa, D. Deffieux, J.P. Monti, S. Quideau, *Angew.Chem. Int. Ed.*, 127, 8335–8339, (2015).
- [92] K. Zhan, H. Ejima, N. Yoshie, *ACS Sustain. Chem. Eng.*, 4, 3857–3863, (2016).
- [93] C.M. Spencer, Y. Cai, R. Martin, S.H. Gaffney, P.N. Goulding, D. Magnolato, T.H. Lilley, E. Haslam, *Phytochemistry*, 27, 2397–2409, (1988).