

ساخت، ساختارشناسی و خواص نوری نقاط کوانتومی گرافن و بررسی امکان استفاده از آن به عنوان یک حساس کننده نوری در درمان سرطان به روش فوتوداینامیک تراپی

خلاصه

اهداف: هدف از این مطالعه، تهیه نانوساختارهای نقاط کوانتومی گرافن آلاییده شده با نیتروژن با استفاده از روش ساده و مقرون به صرفه است که توانایی تولید گونه های اکسیژن فعال تحت تابش نور را داشته باشد تا بتوان از آن به عنوان یک حساس کننده نوری کارآمد در درمان فوتوداینامیکی استفاده کرد.

مقدمه: درمان فوتوداینامیکی به بررسی روش هایی برای بهبود درمان در پزشکی می پردازد. تاکنون مواد مختلفی برای استفاده در درمان فوتوداینامیکی پیشنهاد شده اند. این مطالعه به بررسی امکان سنجی نقاط کوانتومی گرافن آلاییده شده با نیتروژن به عنوان یک حساس کننده نوری در درمان سرطان به روش فوتوداینامیک تراپی می پردازد.

مواد و روش ها: نقاط کوانتومی گرافن آلاییده شده با نیتروژن به روش هیدروترمال و با استفاده از مواد ارزان قیمت (اسید سیتریک و اوره) تهیه شد. تولید گونه های اکسیژن فعال از جمله اکسیژن یگانه و رادیکال هیدروکسیل توسط نقاط کوانتومی تحت تابش نور مرئی با استفاده از آنتراسن و متیلن بلو به ترتیب به عنوان معرف های شیمیایی برای شناسایی اکسیژن یگانه و رادیکال هیدروکسیل مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها: نتایج نشان داد که کاهش شدت جذب متیلن بلو و آنتراسن در حضور نقاط کوانتومی گرافن آلاییده شده با نیتروژن تحت تابش نور مرئی، بیشتر از میزان اندازه گیری شده برای نقاط کوانتومی گرافن بدون آلایش با نیتروژن بود که نشان دهنده افزایش تولید اکسیژن یگانه و رادیکال هیدروکسیل با آلایش نیتروژن در نقاط کوانتومی گرافن است. با این حال، هیچ کاهشی در شدت جذب معرف های آنتراسن و متیلن بلو در حضور نقاط کوانتومی گرافن آلاییده شده با نیتروژن و بدون تابش نور مشاهده نشد که نشان دهنده عدم تولید گونه های اکسیژن فعال به واسطه نانوساختار نقاط کوانتومی گرافن آلاییده شده با نیتروژن (بدون پرتو دهی) است که می تواند در کاربردهای پزشکی مهم باشد.

نتیجه گیری: نقاط کوانتومی گرافن آلاییده شده با نیتروژن با توانایی تولید گونه های اکسیژن

مؤگان رستمی^۱

احسان صادقی^{۲،۱}

مصطفی زاهدی فر^{۲،۱}

۱. پژوهشکده علوم و فناوری نانو، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران

۲. دانشکده فیزیک، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران

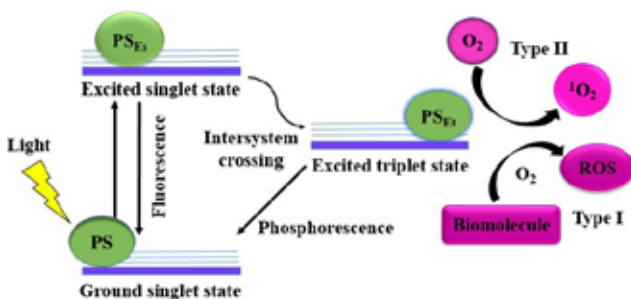
فعال و عدم سمیت در تاریکی می‌تواند به‌عنوان حساس‌کننده نوری کارآمد در درمان سرطان با استفاده از روش فوتوداینامیک تراپی استفاده شوند.

واژه‌های کلیدی: فوتوداینامیک تراپی؛ نانو ساختار؛ گونه‌های اکسیژن فعال؛ فوتولومینسانس؛ نقاط کوانتومی گرافن؛ حساس‌کننده نوری

نویسنده مسئول: احسان صادقی
sdgh@kashanu.ac.ir
پست الکترونیک:

مقدمه

علاوه بر این، GQDs در مقایسه با پروتوپورفیرین IX (یک حساس‌کننده به نور کلاسیک) و نقاط کوانتومی CdTe (نقاط کوانتومی نیمه‌هادی مرسوم) پایداری نوری بهتری نشان می‌دهند و همچنین از پایداری pH خوبی نیز برخوردارند که برای کاربردهای زیست‌پزشکی ضروری است [۱۱-۱۳]. علاوه بر این گزارش شده که آلاینش GQDs با اتم‌های نیتروژن منجر به افزایش تولید اکسیژن یگانه، فعالیت کاتالیزوری بیشتر و پایداری خوب GQDs می‌شود [۱۴ و ۱۵]. تحقیقات نشان داده است که GQDs تحت تابش فرابنفش می‌تواند سلول‌های سرطانی را از بین ببرد. با این وجود شکاف انرژی وسیع آن‌ها باعث باز ترکیب جفت الکترون-حفره‌های نوری تولید شده و کاهش فعالیت فوتوکاتالیستی می‌شود [۱۶]. بدین‌منظور در این مطالعه برای غلبه بر این مشکل از آلاینش GQDs با اتم‌های نیتروژن استفاده شد که منجر به کاهش شکاف انرژی، افزایش شدت جذب نور در ناحیه مرئی و مادون قرمز نزدیک، کاهش باز ترکیب جفت الکترون-حفره و افزایش تولید ROS می‌شود. این گونه‌ها نقش کلیدی در درمان فوتوداینامیکی دارند و افزایش تولید آن‌ها منجر به افزایش کارایی درمان می‌شود. به این ترتیب در این مطالعه نقاط کوانتومی گرافن آلاینش شده با نیتروژن (N-GQDs) به‌عنوان ماده حساس‌به‌نور در درمان سرطان معرفی می‌شود که دارای ویژگی‌هایی از جمله هزینه تولید پایین، سمیت کم و توانایی تولید ROS بالا است که به‌معنای کاربرد عملی آن در زمینه زیست‌پزشکی است.



شکل ۱. طرح‌واره سازوکار تولید اکسیژن یگانه توسط ماده حساس‌به‌نور

4. Nitrogen-doped graphene quantum dots

درمان فوتوداینامیکی تومورها ترکیبی از یک منبع نور و تجویز موضعی یک عامل حساس‌به‌نور^۱ است که ترجیحاً داخل تومور قرار می‌گیرد و برای درمان موضعی بافت غیرطبیعی مانند سرطان استفاده می‌شود. حساس‌به‌نور فعال شده توسط نور با انتقال انرژی به اکسیژن مولکولی، گونه‌های اکسیژن فعال^۲ (ROS) تولید می‌کند (شکل ۱) که ماکرومولکول‌های اصلی سلولی را اکسید می‌کند و منجر به تخریب سلول‌های تومور می‌شود [۱-۳]. علاوه بر این درمان فوتوداینامیکی به دلیل مزایایی همچون ماهیت غیرتهاجمی، سمیت ناچیز و عوارض جانبی کمتر نسبت به روش‌های مرسوم درمان سرطان (رادیوتراپی، جراحی و شیمی‌درمانی) برتری دارد [۴ و ۵]. علیرغم اینکه این روش از نظر بالینی برای برخی درمان‌های سرطان تأیید شده است، عوامل حساس‌به‌نور همچنان با مسائل چالش برانگیز مختلفی از جمله هزینه بالا، اندازه ذرات بزرگ و پایداری نوری ضعیف مواجه هستند [۶ و ۷]. تاکنون، مواد مختلفی به‌عنوان حساس‌به‌نور توسعه یافته‌اند، از جمله عوامل حساس‌به‌نور آلی (فتالوسیانین‌ها و پورفیرین) که کاربردهای فعلی آنها عمدتاً به دلیل معایب آن‌ها مانند پایداری نوری ضعیف و پراکندگی ضعیف در آب ضعیف محدود شده است [۸]. با این حال، نقاط کوانتومی نیمه‌هادی جایگزین از نظر قابلیت پراکندگی در آب و پایداری نوری نسبت به عوامل حساس‌به‌نور آلی برتر هستند، اما کاربردهای بالینی آن‌ها نیز به دلیل راندمان پایین تولید ROS و سمیت سلولی محدود شده است [۹]. در همین حال، نقاط کوانتومی گرافن^۳ (GQDs) به دلیل خواص مطلوب خود مانند لومینسانس وابسته به طول موج و اندازه، سهولت تولید، انحلال پذیری خوب در آب، پایداری نوری بالا، سمیت کم و زیست‌سازگاری بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند و دارای طیف گسترده‌ای از کاربردها در زمینه‌های زیست‌پزشکی، تصویربرداری زیستی و حسگرهای زیستی هستند. بر این اساس، GQDs در حال حاضر به‌عنوان جایگزینی برای نقاط کوانتومی نیمه‌هادی مرسوم در نظر گرفته می‌شوند [۱۰].

1. Photosensitizer
2. Reactive oxygen species
3. Graphene quantum dots

مواد و روش‌ها

مواد

اسید سیتریک ($C_6H_8O_7 \cdot H_2O$)، پودر اوره ($CO(NH_2)_2$)، اتانول (C_2H_6O) و آنتراسن ($C_{14}H_{10}$) از شرکت Merck آلمان تهیه شد. متیلن بلو نیز از شرکت Sigma-Aldrich تهیه شد. علاوه بر این، از آب دیونیزه در تمام مراحل شستشو و تهیه محلول‌های آبی استفاده شد.

ساخت نقاط کوانتومی گرافن آلاییده شده با نیتروژن

برای تهیه نقاط کوانتومی گرافن آلاییده شده با نیتروژن از اوره و اسید سیتریک به ترتیب به عنوان منابع نیتروژن و کربن استفاده شد. ابتدا 0.18 g گرم اوره و 0.15 g گرم اسید سیتریک در 12 mL میلی لیتر آب دیونیزه در دمای اتاق و به مدت 10 دقیقه توسط همزن مغناطیسی حل شد. سپس محلول حاصل درون یک اتوکلاو ریخته شد و به مدت 8 ساعت در دمای 160°C درجه سانتی گراد، در یک آون الکتریکی حرارت داده شد. پس از اینکه محلول به دمای اتاق رسید، 10 میلی لیتر اتانول به آن اضافه شد و به مدت 20 دقیقه سانتریفیوژ (10000 rpm) شد. در نهایت مایع رویی محلول که حاوی نقاط کوانتومی گرافن است در یک آون الکتریکی در دمای 60°C خشک شد. به منظور بهینه سازی مقدار نیتروژن در دست یابی به بیشترین مقدار تولید ROS، در هنگام تهیه نقاط کوانتومی مقدار اوره را از 0.18 g تا 0.1 g گرم تغییر کرد. طرحواره ای از مراحل ساخت در شکل ۲ نشان داده شده است.

دستگاه‌های مورد استفاده

الگوی پراش اشعه ایکس^۵ (XRD) توسط دستگاه X'PertPro (Panalytical, Holland) با استفاده از پرتونگاری CuK_{α} و تحت شرایط کاری 40 کیلوولت و 30 میلی آمپر ثبت شد. طیف‌سنجی تبدیل فوریه مادون قرمز^۶ (FTIR) توسط طیف‌سنج Magna-550 (Nicolet, USA) با روش قرص KBr انجام شد. طیف جذب فرابنفش- مرئی^۷ (UV-vis) با استفاده از طیف‌سنج UV-2450 (Shimadzu, Japan) به دست آمد. مطالعه طیف‌سنجی فوتولومینسانس^۸ با استفاده از طیف‌سنج Perkin-Elmer (مدل: LS55) تحت تحریک با لامپ زنون انجام شد. علاوه بر این، میکروسکوپ الکترونی روبشی گسیل میدانی^۹ (FESEM)، (مدل: Mira3 TESCAN) با ولتاژ شتاب دهنده 25 کیلوولت برای بررسی مورفولوژی سطح و توزیع اندازه N-GQDs استفاده شد.

5. X-Ray Diffraction
6. Fourier Transforms Infrared
7. Ultraviolet-Visible Spectroscopy
8. Photoluminescence
9. Field Emission Scanning Electron Microscope

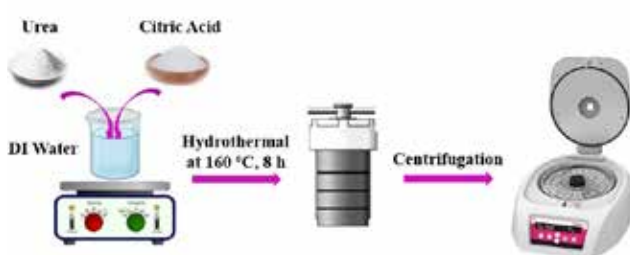
یافته‌ها

آنالیز نوری

به منظور بررسی خواص نوری نمونه‌ها، طیف‌سنجی جذب فرابنفش- مرئی (UV-vis) و فوتولومینسانس انجام شد.

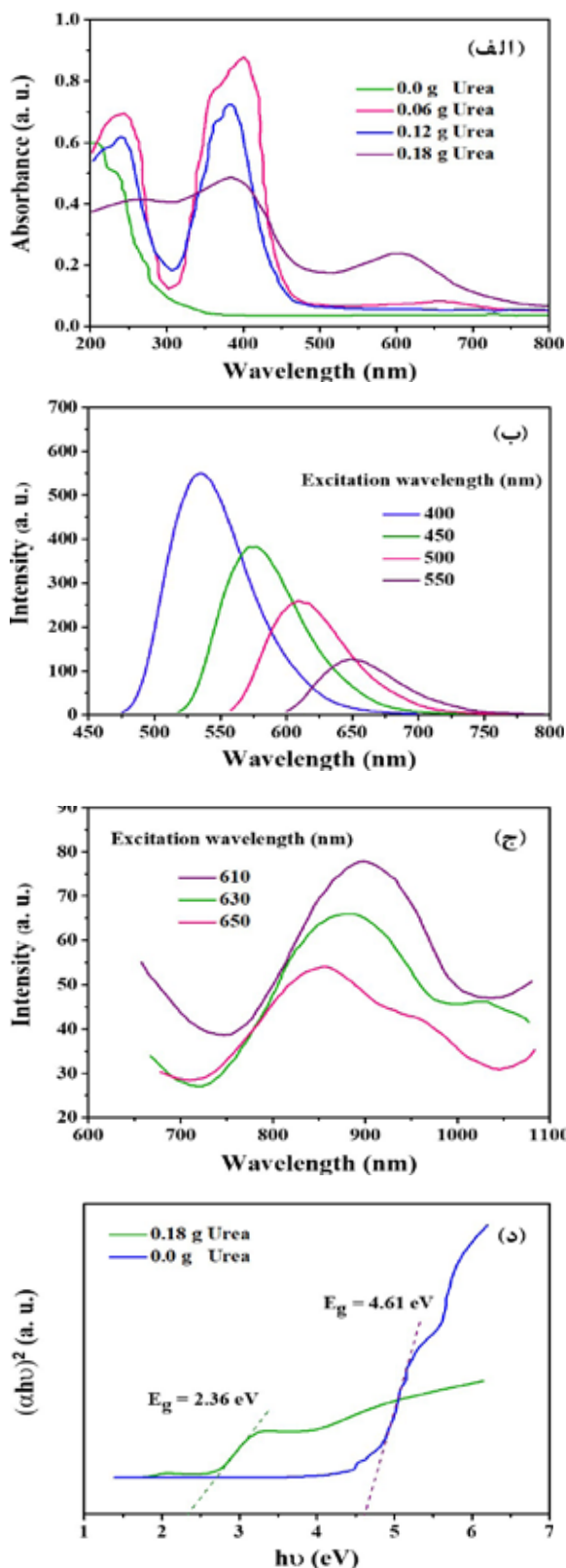
شکل ۳ الف) طیف جذب UV-vis محلول نقاط کوانتومی گرافن آلاییده شده با نیتروژن با مقادیر مختلف اوره را نشان می‌دهد. مشاهده می‌شود که آرایش با نیتروژن (افزودن اوره) منجر به پیدایش قله‌های جدید و افزایش شدت جذب در ناحیه مرئی و مادون قرمز نزدیک^{۱۰} (NIR) شده است. حضور قله‌ها در طول موج‌های 241 و 380 نانومتر به ترتیب به گذار $\pi-\pi^*$ پیوند آروماتیک $C=C$ و گذار $n-\pi^*$ پیوند $C-N$ یا $C=O$ مربوط می‌شود [۱۷]. جذب ناحیه NIR و قله ظاهر شده در طول موج 610 نانومتر به تشکیل الکترون‌های π مزدوج جزئی در N-GQDs با آرایش زیاد نیتروژن ارتباط دارد. رابطه بین الکترون‌های π و حوزه‌های^{۱۱} ماکرومولکولی بزرگ با سازوکار جذب NIR در اکسید گرافن گزارش شده است [۱۸ و ۱۹]. این قله‌ها می‌توانند منجر به سرعت بالاتر فعالیت فوتوکاتالیستی N-GQDs شوند. همچنین همان‌طور که شکل ۳ الف) نشان می‌دهد نمونه با بیشترین مقدار اوره، شدت قله بالاتری در ناحیه مرئی داشت، مقادیر بیشتر اوره (بیش از 0.18 g گرم) نیز تهیه شد که ترکیب ماده را مختل کرد و منجر به تشکیل ذراتی شد که نقطه کوانتومی نبودند. هدف از این تحقیق افزایش جذب ساختار نقاط کوانتومی گرافن در ناحیه مرئی بود که با آرایش نیتروژن بررسی شد. به این ترتیب می‌توان تحریک را با فوتون‌های با انرژی کمتر انجام داد و تا حد امکان از نور مرئی در کاربردهای فوتودینامیکی استفاده کرد و در نتیجه از اثرات مخرب سایر طول موج‌ها (فرابنفش، ایکس) اجتناب ورزید. بنابراین نمونه با بیشترین میزان شدت جذب در ناحیه مرئی به عنوان نمونه بهینه انتخاب و آنالیزهای بعدی با استفاده از آن انجام شد.

شکل ۳ ب و ج) طیف فوتولومینسانس N-GQDs با طول موج‌های تحریک مختلف را نشان می‌دهد. همان‌طور که مشاهده می‌شود طیف فوتولومینسانس نشان‌دهنده انتشار وابسته به تحریک است. تحریک



شکل ۲. طرحواره ای از مراحل ساخت نقاط کوانتومی گرافن آلاییده شده با نیتروژن

10. Near-Infrared
11. Domains



شکل ۳. الف. طیف جذب UV-vis نقاط کوانتومی گرافن آلاییده شده با نیتروژن با مقادیر مختلف اوره، ب و ج. طیف نشر فوتولومینسانس N-GQDs تهیه شده با ۰/۱۸ گرم اوره با طول موج‌های تحریک مختلف، د. محاسبه شکاف انرژی نقاط کوانتومی گرافن آلاییده شده با نیتروژن با ۰/۱۸ گرم اوره و بدون آلایش با نیتروژن

با طول موج‌های ۴۰۰-۵۵۰ نانومتر منجر به انتشار فوتولومینسانس با طول موج‌های بین ۵۲۰-۶۵۰ نانومتر شد (شکل ۳ ب) و تحریک با طول موج‌های ۶۱۰-۶۵۰ نانومتر به نشر فوتولومینسانس در طول موج حدود ۸۷۰ نانومتر انجامید (شکل ۳ ج) که به آلایش نیتروژن نسبت داده می‌شود و سطوح انرژی جدیدی را در میان شکاف انرژی N-GQDs ایجاد می‌کند. به‌طور کلی، جذب نور مرئی در ساختار N-GQDs، منجر به انتشار فوتولومینسانس مرئی ناشی از آرامش ارتعاش و انتقال بین نوار الکترون‌های برانگیخته می‌شود و انتشار فوتولومینسانس NIR مربوط به پیوندهای جدید π ایجاد شده بین کربن و نیتروژن است، زیرا الکترون‌های π برای برانگیختگی به انرژی کمتری نیاز دارند. در نمای ساختار نواری، حضور نیتروژن منجر به ایجاد حالت‌های انرژی جدید برای زوج‌های الکترون-حفره می‌شود. این حالات انرژی جدید می‌توانند احتمال باز ترکیب الکترون-حفره را تغییر دهند. بنابراین فوتون‌های ساطع شده طیف وسیع‌تری از طول موج‌ها را پوشش خواهند داد.

همچنین برای بررسی تأثیر آلایش نیتروژن بر شکاف انرژی نقاط کوانتومی گرافن، شکاف انرژی با استفاده از رابطه تانوک [۲۰] محاسبه شد (شکل ۳ د). مقادیر شکاف انرژی برای نقاط کوانتومی گرافن آلاییده شده با نیتروژن و بدون آلایش به ترتیب ۲/۳۶ و ۴/۶۱ الکترون-ولت محاسبه شد که نشان می‌دهد آلایش با نیتروژن منجر به کاهش شکاف انرژی نقاط کوانتومی گرافن می‌شود. در واقع کاهش شکاف انرژی منجر به افزایش جذب نور و گسترش دامنه پاسخ نوری N-GQDs می‌شود. این نتایج ارتباط بین آلایش نیتروژن و انتقال قرمز قله جذب در شکل ۳ الف را نیز تأیید می‌کند.

شناسایی و اندازه‌گیری ROS تحت تابش نور مرئی

ROS، مولکول‌های حاوی اتم‌های اکسیژن است که به دلیل غلظت‌های پایین و طول عمر کوتاه در محلول‌های آبی، به راحتی با روش‌های مستقیم قابل شناسایی نیستند. به دلیل نقش ROS (از جمله اکسیژن یگانه $^1\text{O}_2$) و رادیکال هیدروکسیل $^{\bullet}\text{OH}$) در نابودی سلول‌های سرطانی و همچنین در اثربخشی فوتوداینامیک تراپی، شناسایی و اندازه‌گیری آن از اهمیت بالایی برخوردار است. استفاده از روش‌های غیرمستقیم منجر به واکنش یک ROS خاص با یک شناساگر شیمیایی، به منظور تولید یک آنالیت با عمر طولانی‌تر می‌شود. هنگامی که ماده حساس به نور، $^1\text{O}_2$ تولید می‌کند، آنتراسن (به عنوان یک شناساگر شیمیایی) با $^1\text{O}_2$ واکنش می‌دهد و به آنتراکینون تبدیل می‌شود. از آنجایی که نشر و جذب آنتراکینون با آنتراسن متفاوت است، مصرف آنتراسن منجر به کاهش شدت جذب یا نشر می‌شود و در نتیجه ابزاری برای تخمین میزان تولید $^1\text{O}_2$ فراهم می‌شود [۲۱]. بدین ترتیب کاهش شدت جذب یا نشر آنتراسن در حضور ماده حساس به نور، نشان‌دهنده توانایی تولید $^1\text{O}_2$ حساس کننده تحت تابش نور

12. Singlet oxygen
13. Hydroxyl radical

به تولید بیشترین میزان O_2 و $OH^\bullet$ در بین N-GQDs تهیه شده با مقادیر مختلف اوره شد که در اینجا بررسی شده است.

تولید ROS یک نیاز ضروری برای عوامل حساس به نور مورد استفاده در درمان فوتوداینامیکی است، به طوری که افزایش تولید آن‌ها توسط عوامل حساس به نور، منجر به افزایش کارایی درمان فوتوداینامیکی می‌شود. توانایی تولید ROS بالاتر N-GQDs تهیه شده با مقدار ۰/۱۸ گرم اوره را می‌توان به جذب گسترده، کاهش شکاف انرژی و کاهش باز ترکیب الکترون-حفره در آن نسبت داد. در واقع آرایش با نیتروژن، سطوح انرژی را افزایش می‌دهد و با تشکیل پیوندهای جدید با کربن، حالت‌های غیرمحملی^{۱۴} ایجاد می‌کند [۲۴]. سطوح جدید ایجاد شده توسط نیتروژن، شکاف انرژی را کوچک تر می‌کند و به فوتون‌های با انرژی کمتر کمک می‌کند تا در این فرآیند شرکت کنند، بنابراین منجر به ایجاد حفره‌های بیشتری می‌شود که می‌توانند الکترون‌های متیلن‌بلو را به دام ببندازند.

به طور کلی، الکترون‌های تولید شده می‌توانند مولکول‌های O_2 را به دام ببندازند و O_2 تولید کنند. از طرف دیگر، حفره‌ها می‌توانند به طور کامل در فرآیند اکسیداسیون مولکول‌های آب درگیر شوند که منجر به تولید $OH^\bullet$ بیشتر می‌شود [۲۱].

از سوی دیگر طیف جذب آنتراسن و متیلن‌بلو در حضور N-GQDs تهیه شده با مقدار ۰/۱۸ گرم اوره، پس از ۲ ساعت قرار گرفتن در تاریکی (بدون تابش نور) نیز اندازه‌گیری شد (شکل ۴ ج و د). همان‌طور که شکل نشان می‌دهد هیچ کاهشی در شدت جذب آنتراسن و متیلن‌بلو، بدون تابش نور مشاهده نشد که نشان می‌دهد N-GQDs قادر به تولید O_2 و $OH^\bullet$ بدون تابش نور نیست. این نتیجه عدم سمیت N-GQDs (عدم تولید گونه‌های فعال بدون نوردهی) تهیه شده را تأیید می‌کند. بدین ترتیب با توجه به توانایی تولید ROS بالا و عدم سمیت در تاریکی N-GQDs، می‌توان از آن به عنوان حساس‌کننده نوری در درمان فوتوداینامیکی استفاده کرد.

خواص ساختاری، شیمیایی، ترکیبی و مورفولوژیکی

ساختار بلوری نقاط کوانتومی گرافن آلانیده‌شده با نیتروژن توسط الگوی XRD مورد بررسی قرار گرفت (شکل ۵ الف). قله وسیع متمرکز در $2\theta \sim 26^\circ$ (مربوط به صفحه بلوری (۰۰۲)) است که با آرایش صفحات گرافن مانند ارتباط دارد و ساختار گرافیتی N-GQDs را تأیید می‌کند. است [۲۵]. برای بررسی گروه‌های عاملی و نوع پیوندهای شیمیایی نیز از طیف‌سنجی تبدیل فوریه مادون قرمز (FTIR) استفاده شد (شکل ۵ ب). در این طیف، نوار جذب گسترده در 3418 cm^{-1} به دلیل ارتعاش کششی O-H است. همچنین، نوار جذب واقع در 2910 cm^{-1} به ارتعاش کششی C-H مربوط می‌شود و یک نوار جذب ارتعاشی در 1658 cm^{-1}

است [۲۲]. برای تعیین بهینه مقدار آرایش نقاط کوانتومی با نیتروژن، ابتدا مقادیر مختلفی از اوره در فرایند ساخت به کار گرفته شد و پس از آنالیز مربوط به میزان تولید O_2 و $OH^\bullet$ ، سایر آنالیزهای ساختارشناسی بر روی نمونه‌های ساخته شده با بهینه مقدار اوره انجام گرفت.

در اینجا، توانایی تولید O_2 توسط N-GQDs تحت تابش نور مرئی (توسط یک دیود ساطع‌کننده نور سفید (LED) با توان ۱۰ وات) مورد بررسی قرار گرفت. بدین منظور، ۰/۹ میلی‌لیتر از هر یک از محلول‌های آبی N-GQDs با مقادیر مختلف اوره به طور جداگانه با ۰/۲ میلی‌لیتر محلول آنتراسن در اتانول ترکیب شدند (pH تمامی محلول‌ها با افزودن NaOH حدود ۷/۴ تنظیم شد) و سپس به مدت ۳۰ دقیقه در معرض نور مرئی قرار گرفتند. پس از تابش، جذب محلول آنتراسن در حضور N-GQDs با ثبت طیف UV-vis اندازه‌گیری شد (شکل ۴ الف). کاهش شدت جذب آنتراسن پس از ۳۰ دقیقه تابش در حضور N-GQDs با ۰/۰۶، ۰/۱۲، ۰/۱۸ و ۰/۱۸ گرم اوره، با محاسبه مساحت زیر نمودارهای UV-vis قبل و بعد از تابش نور، به ترتیب حدود ۸، ۱۲، ۱۸ و ۳۷ درصد اندازه‌گیری شد. همان‌طور که شکل نشان می‌دهد میزان کاهش شدت جذب آنتراسن با افزایش مقدار اوره (آرایش نیتروژن) افزایش می‌یابد و برای N-GQDs با ۰/۱۸ گرم اوره بیشترین میزان کاهش شدت جذب (که متناسب با بیشترین میزان تولید O_2 می‌باشد) مشاهده می‌شود. نتایج به دست آمده توانایی بیشتر نقاط کوانتومی گرافن آلانیده‌شده با نیتروژن در تولید O_2 در مقایسه با نقاط کوانتومی گرافن بدون آرایش با نیتروژن تحت تابش نور مرئی را نشان می‌دهد.

علاوه بر این، توانایی تولید $OH^\bullet$ توسط N-GQDs تحت تابش نور مرئی با استفاده از متیلن‌بلو مورد بررسی قرار گرفت. متیلن‌بلو به عنوان یک معرف برای به دام انداختن رادیکال $OH^\bullet$ استفاده شد، به طوری که کاهش شدت جذب متیلن‌بلو در حضور N-GQDs پس از پرتو دهی به عنوان شاخص تولید رادیکال $OH^\bullet$ در نظر گرفته شد [۲۳]. بدین منظور، ۱/۲ میلی‌لیتر از هر یک از محلول‌های آبی N-GQDs با مقادیر مختلف اوره به طور جداگانه به ۰/۶ میلی‌لیتر محلول آبی متیلن‌بلو اضافه شد (pH تمامی محلول‌ها با افزودن NaOH حدود ۷/۴ تنظیم شد)، سپس به مدت ۳۰ دقیقه با نور مرئی تحت تابش قرار گرفت و در نهایت، جذب محلول متیلن‌بلو در حضور N-GQDs اندازه‌گیری شد. کاهش شدت جذب متیلن‌بلو پس از ۳۰ دقیقه تابش در حضور N-GQDs با ۰/۰۶، ۰/۱۲، ۰/۱۸ و ۰/۱۸ گرم اوره، به ترتیب حدود ۹، ۱۹، ۲۸ و ۴۶ درصد اندازه‌گیری شد. همان‌طور که شکل ۴ ب) نشان می‌دهد در این مورد نیز، کاهش شدت جذب متیلن‌بلو به میزان آرایش با نیتروژن (مقدار اوره) بستگی دارد و N-GQDs با بیشترین مقدار اوره (۰/۱۸ گرم) بیشترین میزان کاهش شدت جذب را نشان می‌دهد. این نتیجه بیانگر این است که توانایی تولید $OH^\bullet$ مربوط به N-GQDs به مقدار اوره مورد استفاده در هنگام تهیه N-GQDs وابسته است. بدین ترتیب با توجه به نتایج حاصل مقدار بهینه اوره برای تهیه N-GQDs، ۰/۱۸ گرم به دست آمد که منجر

وجود دارد که به پیوند C=O در گروه کربوکسیل تعلق دارد، درحالی که نوارهای مشاهده شده در 1572 cm^{-1} و 1289 cm^{-1} به ترتیب به ارتعاشات خمشی C=C و C-O نسبت داده می شوند. علاوه بر این حضور نوارهای جذب در 1380 cm^{-1} و 3211 cm^{-1} که به ترتیب مربوط به ارتعاشات خمشی C-N و N-H است، آرایش موفق نیتروژن در شبکه نقاط کوانتومی گرافن را تأیید می کند [۲۶].

تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی گسیل میدانی (FESEM) و توزیع اندازه مربوطه در شکل ۵ ج) نشان داده شده است. نانوذرات کروی شکل دارای توزیع اندازه در محدوده ۸-۱۶ نانومتر و متوسط اندازه ۱۲ نانومتر هستند. تصویر میکروسکوپ الکترونی عبوری^{۱۵} (TEM) نیز نشان می دهد که N-GQDs دارای اندازه در محدوده ۴-۱۴ نانومتر و متوسط اندازه ۹ نانومتر هستند (شکل ۵ د). N-GQDs همچنین مورفولوژی مشابهی با تصویر FESEM به دست آمده نشان می دهند. علاوه بر این، ترکیب عنصری N-GQDs توسط طیف سنجی تفکیک انرژی پرتو ایکس^{۱۶} (EDX) بررسی شد. (شکل ۵ ه)، حضور عناصر C، O و N را در ترکیب N-GQDs نشان می دهد. نتایج نشان دهنده حضور ۲۰/۲۷ درصد نیتروژن در نمونه است که ساخت موفقیت آمیز نقاط کوانتومی گرافن آلائیده شده با نیتروژن را تأیید می کند.

نتیجه گیری

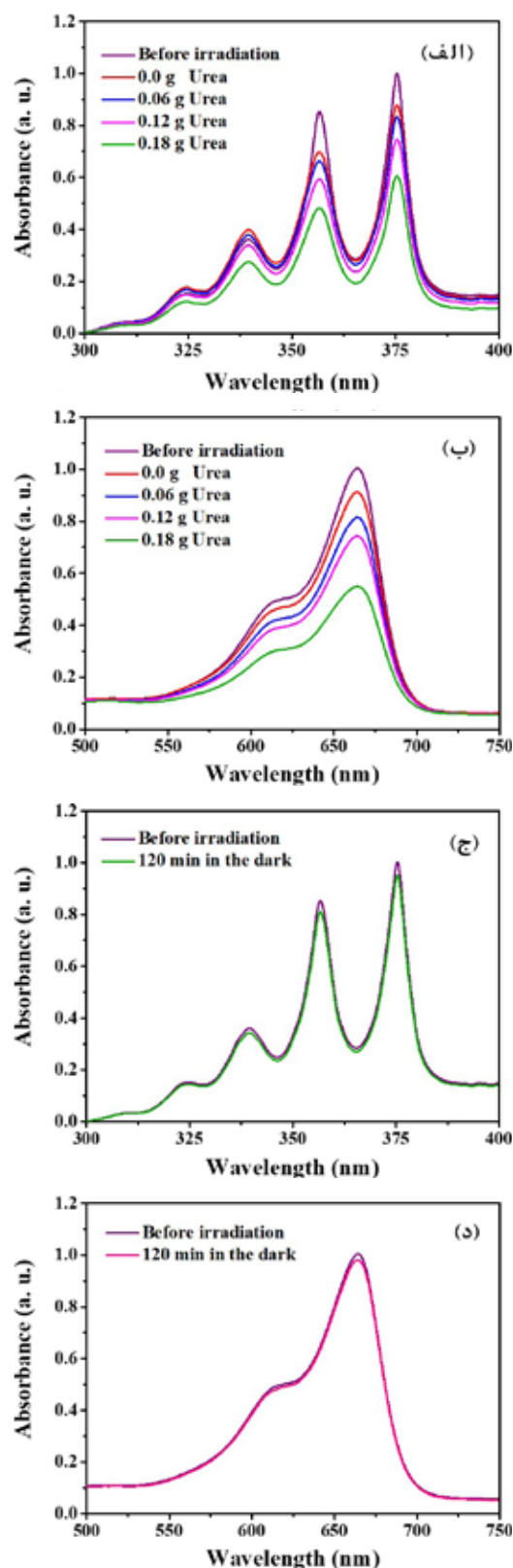
نقاط کوانتومی گرافن آلائیده شده با نیتروژن با استفاده از اسید سیتریک و اوره توسط روش هیدروترمال تهیه شد. نتایج نشان داد که آرایش نقاط کوانتومی گرافن با نیتروژن، منجر به افزایش تولید $\text{O}_2^{\cdot -}$ و $\text{OH}^{\cdot}$ می شود که می توان آن را به جذب گسترده، کاهش شکاف انرژی و کاهش بازترکیب الکترون-حفره های نوری تولید شده در N-GQDs نسبت داد. بنابراین، با توجه به توانایی تولید ROS بالا و عدم سمیت در تاریکی N-GQDs، می توان از آن به عنوان حساس کننده نوری کارآمد در درمان سلول های سرطانی در درمان فوتوداینامیکی استفاده کرد.

تشکر و قدردانی

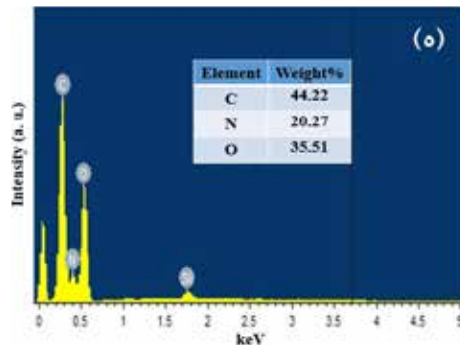
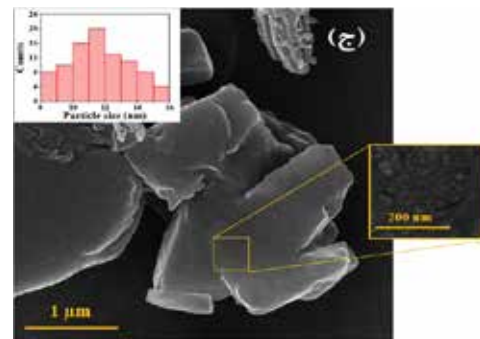
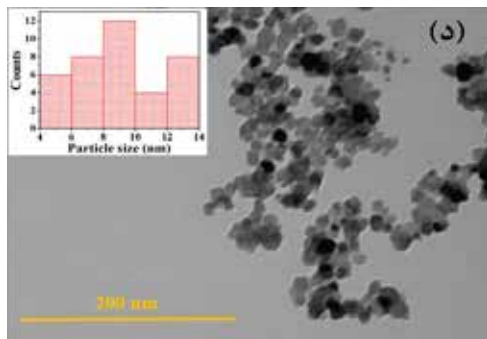
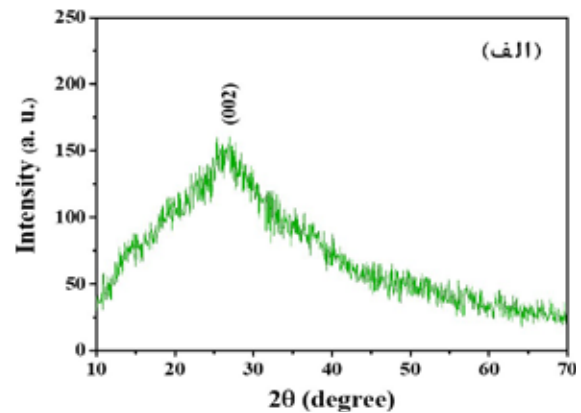
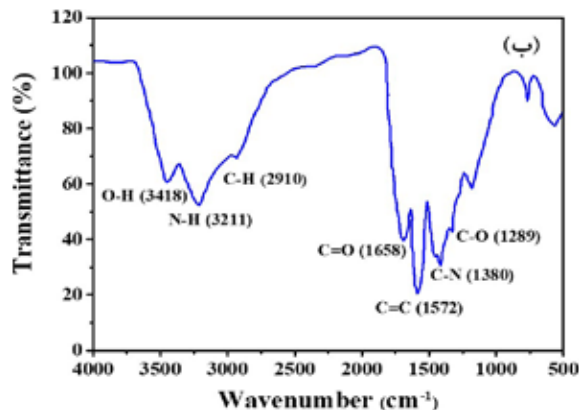
تشکر و سپاس فراوان از تمامی اساتید محترم دانشگاه کاشان که در انجام این تحقیق ما را همراهی کردند.

سهم نویسندگان

همه نویسندگان در طراحی و تحلیل نتایج این مطالعه مشارکت داشتند و نسخه نهایی مقاله توسط کلیه نویسندگان مورد تأیید قرار گرفته است.



شکل ۴. طیف جذب محلول N-GQDs تهیه شده با مقادیر مختلف اوره تحت تابش نور مرئی به مدت ۳۰ دقیقه در حضور الف. آنتراسن، ب. متیلن بلو، ج. طیف جذب محلول N-GQDs تهیه شده با ۰/۱۸ گرم اوره بعد از ۱۲۰ دقیقه قرار گرفتن در تاریکی (بدون تابش نور) در حضور آنتراسن و د. متیلن بلو.



شکل ۵. الف. الگوی XRD، ب. طیف‌سنجی FTIR، ج. تصویر FESEM، د. تصویر TEM، ه. طیف‌سنجی EDX نقاط کوانتومی گرافن آلاییده شده با نیتروژن با ۰/۱۸ گرم اوره.

25. Wei, B., Dong, F., Yang, W., Luo, C., Dong, Q., Zhou, Z., ... & Sheng, L. (2020). Synthesis of carbon-dots, SiO₂, TiO₂ nanoplatfor for photothermal imaging induced multimodal synergistic antitumor. *Journal of Advanced Research*, 23, 13-23.

26. Van Tam, T., Trung, N. B., Kim, H. R., Chung, J. S., & Choi, W. M. (2014). One-pot synthesis of N-doped graphene quantum dots as a fluorescent sensing platform for Fe³⁺ ions detection. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 202, 568-573.

References:

1. Sadeghi, E., Mahmoodian, Z., & Zahedifar, M. (2019). Synthesis of nanoparticles of ZnS: Ag-L-cysteine-protoporphyrin IX conjugates and investigation its potential of reactive oxygen species production. *Journal of fluorescence*, 29, 1089-1101.
2. Ge, J., Lan, M., Zhou, B., Liu, W., Guo, L., Wang, H., ... & Han, X. (2014). A graphene quantum dot photodynamic therapy agent with high singlet oxygen generation. *Nature communications*, 5(1), 4596.
3. Wu, F., Yue, L., Su, H., Wang, K., Yang, L., & Zhu, X. (2018). Carbon dots platinum porphyrin composite as theranostic nanoagent for efficient photodynamic cancer therapy. *Nanoscale research letters*, 13, 1-10.
4. Zahedifar, M., Sadeghi, E., Shanei, M. M., Sazgarnia, A., & Mehrabi, M. (2016). Afterglow properties of CaF₂: Tm nanoparticles and its potential application in photodynamic therapy. *Journal of Luminescence*, 171, 254-258.
5. Du, D., Wang, K., Wen, Y., Li, Y., & Li, Y. Y. (2016). Photodynamic graphene quantum dot: reduction condition regulated photoactivity and size dependent efficacy. *ACS applied materials & interfaces*, 8(5), 3287-3294.
6. Huis in 't Veld, R. V., Heuts, J., Ma, S., Cruz, L. J., Ossendorp, F. A., & Jager, M. J. (2023). Current challenges and opportunities of photodynamic therapy against cancer. *Pharmaceutics*, 15(2), 330.
7. Lucky, S. S., Soo, K. C., & Zhang, Y. (2015). Nanoparticles in photodynamic therapy. *Chemical reviews*, 115(4), 1990-2042.
8. Huang, Z. (2005). A review of progress in clinical photodynamic therapy. *Technology in cancer research & treatment*, 4(3), 283-293.
9. Saraiva, A. L., Vieira, T. N., Notário, A. F. O., Luiz, J. P. M., Silva, C. R., Goulart, L. R., ... & Espindola, F. S. (2022). CdSe magic-sized quantum dots attenuate reactive oxygen species generated by neutrophils and macrophages with implications in experimental arthritis. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 42, 102539.
10. Markovic, Z. M., Ristic, B. Z., Arskin, K. M., Klisic, D. G., Harhaji-Trajkovic, L. M., Todorovic-Markovic, B. M., ... & Trajkovic, V. S. (2012). Graphene quantum dots as autophagy-inducing photodynamic agents. *Biomaterials*, 33(29), 7084-7092.
11. Kumar, P., Dhand, C., Dwivedi, N., Singh, S., Khan, R., Verma, S., ... & Srivastava, A. K. (2022). Graphene quantum dots: A contemporary perspective on scope, opportunities, and sustainability. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 157, 111993.
12. Zhang, Z., Zhang, J., Chen, N., & Qu, L. (2012). Graphene quantum dots: an emerging material for energy-related applications and beyond. *Energy & Environmental Science*, 5(10), 8869-8890.
13. Li, L., Wu, G., Yang, G., Peng, J., Zhao, J., & Zhu, J. J. (2013). Focusing on luminescent graphene quantum dots: current status and future perspectives. *Nanoscale*, 5(10), 4015-4039.
14. Nozaki, T., Kakuda, T., Pottathara, Y. B., & Kawasaki, H. (2019). A nanocomposite of N-doped carbon dots with gold nanoparticles for visible light active photosensitisers. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 18, 1235-1241.
15. Li, L. L., Ji, J., Fei, R., Wang, C. Z., Lu, Q., Zhang, J. R., ... & Zhu, J. J. (2012). A facile microwave avenue to electrochemiluminescent two-color graphene quantum dots. *Advanced Functional Materials*, 22(14), 2971-2979.
16. Shafae, M., Goharshadi, E. K., Mashreghi, M., & Sadeghinia, M. (2018). TiO₂ nanoparticles and TiO₂ graphene quantum dots nanocomposites as effective visible/solar light photocatalysts. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 357, 90-102.
17. Sun, X., Li, H. J., Ou, N., Lyu, B., Gui, B., Tian, S., ... & Yang, J. (2019). Visible-light driven TiO₂ photocatalyst coated with graphene quantum dots of tunable nitrogen doping. *Molecules*, 24(2), 344.
18. Sun, X., Liu, Z., Welsher, K., Robinson, J. T., Goodwin, A., Zaric, S., & Dai, H. (2008). Nano-graphene oxide for cellular imaging and drug delivery. *Nano research*, 1, 203-212.
19. Luo, Z., Vora, P. M., Mele, E. J., Johnson, A. T., & Kikkawa, J. M. (2009). Photoluminescence and band gap modulation in graphene oxide. *Applied physics letters*, 94(11).
20. Peter, I. J., Rajamanickam, N., Vijaya, S., Anandan, S., Ramachandran, K., & Nithiananthi, P. (2020). TiO₂/Graphene Quantum Dots core-shell based photo anodes with TTIP treatment-A perspective way of enhancing the short circuit current. *Solar Energy Materials and Solar Cells*, 205, 110239.
21. Mojgan, R., Ehsan, S., & Mostafa, Z. (2024). High photoluminescence and afterglow emission of nitrogen-doped graphene quantum dots/TiO₂ nanocomposite for use as a photodynamic therapy photosensitizer. *Applied Physics A*, 130(3), 144.
22. Roefinfard, M., Zahedifar, M., Darroudi, M., Khorsand Zak, A., & Sadeghi, E. (2021). Synthesis of graphene quantum dots decorated with Se, Eu and Ag as photosensitizer and study of their potential to use in photodynamic therapy. *Journal of Fluorescence*, 31, 551-557.
23. Tavakkoli, F., Zahedifar, M., & Sadeghi, E. (2018). Effect of LaF₃: Ag fluorescent nanoparticles on photodynamic efficiency and cytotoxicity of Protoporphyrin IX photosensitizer. *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 21, 306-311.
24. Dejpasand, M. T., Saievar-Iranizad, E., Bayat, A., Montaghemi, A., & Ardekani, S. R. (2020). Tuning HOMO and LUMO of three region (UV, Vis and IR) photoluminescent nitrogen doped graphene quantum dots for photodegradation of methylene blue. *Materials Research Bulletin*, 128, 110886.