Phage display technology and development of its application in the preparation of antivenoms and other biological products

Reza Yekani[1], Maedeh Samianifard [2,3], Ali Nazari [3*]

1-Department of Biochemistry and Biophysics, Faculty of Modern Sciences and Technologies, Islamic Azad University, Tehran Medical Sciences Unit, Tehran, Iran.

2- Department of Phytochemistry, Research Institute of Medicinal Plants and Raw Materials, Shahid Beheshti University, Evin, Tehran, Iran

3- purification Laboratory, Research and Development Management, Razi Vaccine and Serum Research Institute, Agricultural Research, Education and Extension Organization, Karaj, Iran.

Abstract:

Phage display technology is an advanced method in biotechnology that enables the identification and selection of target molecules through the display of peptides or proteins on the surface of bacteriophages. This technology plays a pivotal role in various biological fields, including protein engineering, drug discovery, diagnostic tool development, and the design of advanced therapies. One of its significant applications is in the production of effective antitoxins, offering an efficient alternative to traditional methods by identifying and neutralizing antibodies against toxins. Additionally, in cancer research, phage display has opened new avenues for the development of targeted and personalized therapies by identifying specific ligands and antibodies. This technology has made remarkable contributions to improving antibody-based therapies, targeted drug delivery systems, and precise disease diagnosis, enabling reduced side effects and enhanced efficiency. Other achievements include aiding in the identification of protein epitopes, the development of recombinant vaccines, and the screening of biological molecules. Comprehensive studies reveal that phage display, as a powerful tool, has significantly advanced biological and medical sciences. Its integration with technologies like artificial intelligence holds the potential for even greater breakthroughs. Given the versatility and efficiency of this method, phage display is expected to be increasingly utilized in emerging fields such as the treatment of chronic and infectious diseases, driving transformative progress in biological and medical research.

Keywords: Phage Display, Protein Engineering, Drug Discovery, Targeted Therapies, Neutralizing Antibodies, Disease Diagnosis, Recombinant Vaccines.

Corresponding author:
purification Laboratory, Research and Development Management, Razi Vaccine and Serum Research Institute, Agricultural Research, Education and Extension Organization, Karaj, Iran
Email: anshirvan@gmail.com

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-05-30]

فناوری نمایشِ فاژی و توسعهٔ کاربرد آن در تهیهٔ پادزهرها و دیگر فراورده‌های بیولوژیک

رضا یکانی [۱]، مائده سمیعانی فرد [۲،۳]، علی نظری [۳،*]

۱-گروه بیوشیمی و بیوفیزیک، دانشکده علوم و فناوری های نوین ، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۲-گروه فیتوشیمی ، پژوهشکده گیاهان و مواد اولیه دارویی، دانشگاه شهید بهشتی، اوین، تهران، ایران.
۳- بخش تحقیق و توسعه موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی، سازمان تحقیقات، ترویج و آموزش کشاورزی، کرج، ایران.

چکیده

فناوریِ نمایشِ فاژ یک روش پیشرفته در زیست‌فناوری است که با استفاده از نمایش پپتیدها یا پروتئین‌ها بر سطحِ باکتریوفاژها، امکان شناسایی و انتخابِ مولکول‌های هدف را فراهم می‌کند. این فناوری نقشِ کلیدی در حوزه‌های مختلف زیستی مانند مهندسی پروتئین، کشف دارو، توسعهٔ ابزارهای تشخیصی و طراحی درمان‌های پیشرفته ایفا می‌کند. یکی از کاربردهای مهم این فناوری در تولید پادزهرهای مؤثر است که با شناسایی آنتی‌بادی‌های خنثی‌کنندهٔ سموم، جایگزینی کارآمد برای روش‌های سنتی ارائه می‌دهد. همچنین، در پژوهش‌های سرطان، نمایش فاژ با شناساییِ لیگاندها و آنتی‌بادی‌های اختصاصی، مسیر جدیدی برای توسعهٔ درمان‌های هدفمند و شخصی‌سازی‌شده گشوده است. این فناوری در بهبود درمان‌های مبتنی‌بر آنتی‌بادی، سیستم‌های دارورسانی هدفمند، و تشخیص دقیق بیماری‌ها، نقش چشمگیری داشته و امکان کاهش عوارضِ جانبی و افزایشِ کارایی را فراهم کرده است. از دیگر دستاوردهای این فناوری می‌توان به کمک در شناسایی اپی‌توپ‌های پروتئینی، توسعهٔ واکسن‌های نوترکیب، و غربالگری مولکول‌های زیستی اشاره نمود. بررسی‌های جامع نشان می‌دهند که نمایشِ فاژ، به‌عنوان ابزاری توانمند، در پیشرفت علوم زیستی و پزشکی سهم بسزایی دارد و قابلیت ادغام با فناوری‌هایی نظیرِ هوش مصنوعی می‌تواند زمینه‌ساز دستاوردهای بیشتر شود. با توجه به تنوع و کارایی این روش، انتظار می‌رود نمایش فاژ در آینده به‌طور گسترده‌تری در حوزه‌های نوظهوری مانند درمان بیماری‌های مزمن و عفونی استفاده شود و تحولاتی اساسی در پژوهش‌های زیستی و پزشکی ایجاد کند.

واژگان کلیدی: نمایش فاژ، زیست‌فناوری، مهندسی پروتئین، کشف دارو، درمان‌های هدفمند، آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده، تشخیص بیماری، واکسن‌های نوترکیب.

نویسنده مسئول: بخش تحقیق و توسعه موسسه تحقیقات واکسن
و سرم سازی رازی، سازمان تحقیقات، ترویج و آموزش کشاورزی، کرج، ایران.
پست الکترونیکی: **anshirvan@gmail.com**

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۱/۳۰

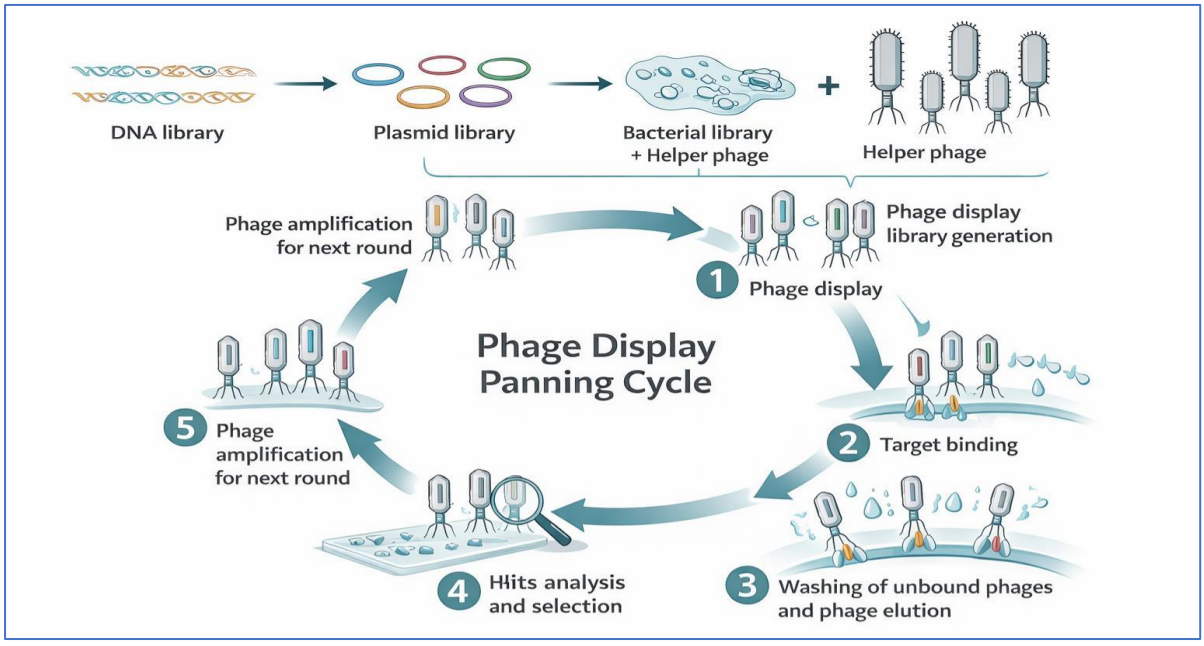
تاریخ پذیرش:۱۴۰۳/۱۲/۲۱

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-05-30]

۱- مقدمه

فناوری نمایش فاژ[1] یکی از پیشرفته‌ترین و پرکاربردترین ابزارها در زیست‌فناوری و زیست‌شناسیِ مولکولی به‌شمار می‌رود. این تکنیک امکانِ شناسایی و انتخابِ دقیق پپتیدها[2] یا پروتئین‌هایی با ویژگی‌های خاص را از کتابخانه‌های فاژهای[3] اصلاح‌شدهٔ ژنتیکی فراهم می‌کند. فاژها، ویروس‌هایی هستند که باکتری‌ها را آلوده می‌کنند، به‌عنوان حامل‌هایی برای نمایش مولکول‌های هدف روی سطحِ خارجیِ خود عمل می‌کنند. این ویژگی، آن‌ها را به ابزاری قدرتمند برای پژوهش‌های زیستی تبدیل کرده است.

قابلیت تنوع و انعطاف‌پذیریِ بالای این فناوری، آن را به یک روش کلیدی در حوزه‌هایی مانند مهندسیِ پروتئین، کشف دارو، توسعهٔ آنتی‌بادی‌های درمانی، تولید واکسن و شناسایی لیگاندهای[4] پپتیدی برای گیرنده‌ها و آنزیم‌ها تبدیل کرده است. پژوهشگران از این روش برای بررسیِ طیف وسیعی از توالی‌های پپتیدی و پروتئینی استفاده می‌کنند تا مولکول‌های موردنظر خود را شناسایی کنند [۱]. خلاصه‌ای از مطالعه‌های انجام‌شده در این زمینه در جدول ۱ ارائه شده و نتایج این پژوهش‌ها به تفصیل موردبحث قرار گرفته است. این فناوری برای اولین بار در سال ۱۹۸۵ توسط George P. Smith معرفی شد و به‌دلیل تأثیر عمیق آن در پیشرفت علوم زیستی، جایزهٔ نوبل شیمی در سال ۲۰۱۸ به وی اعطا شد [۲]. یکی از تکنیک‌های اصلیِ مرتبط با نمایشِ فاژ، بیوپنینگ[5] است که یک فرایند چندمرحله‌ای برای انتخاب و غربالگری مولکول‌هایی با تعامل قوی نسبت به اهدافِ زیستی محسوب می‌شود. این فرایند معمولاً در پنج مرحله انجام می‌گیرد و طی آن پپتیدها یا آنتی‌بادی‌های دارای ویژگی‌های زیستیِ مطلوب شناسایی و به‌صورت تدریجی غنی‌سازی می‌شوند (شکل ۱) [۳].



شکل ۱- چرخهٔ پنینگ نمایش فاژ برای انتخاب لیگاندها. نمای شماتیک از فرایند نمایش فاژ که در آن کتابخانهٔ نمایش فاژ از کتابخانهٔ DNA از طریق ساخت پلاسمید و انتقال به باکتری در حضور فاژ کمکی تولید می‌شود. چرخهٔ پنینگ شامل پنج مرحلهٔ اصلی است: (۱) تولید کتابخانهٔ نمایش فاژ، (۲) اتصال لیگاندهای نمایش‌داده‌شده به هدف تثبیت‌شده، (۳) شست‌وشوی فاژهای متصل‌نشده و واجذب فاژهای متصل، (۴) تحلیل و انتخاب کلون‌های غنی‌شده و (۵) تکثیر فاژهای انتخاب‌شده برای دورهای بعدیِ پنینگ. تکرار این چرخه موجب غنی‌سازیِ لیگاندهای با میل اتصال بالا و اختصاصیّت بیشتر نسبت به هدف می‌شود [۲].

همان‌طور که در شکل ۱ نشان داده شده است، فرایند نمایش فاژ با تولید کتابخانهٔ نمایش فاژ آغاز می‌شود که از کتابخانه‌های DNA با تنوع بسیار بالا، از طریق ناقل‌های پلاسمیدی و در حضور فاژ کمکی ایجاد می‌گردد. این

[1] Phage Display Technology
[2] Peptide
[3] Phage
[4] Ligand
[5] Biopanning

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-05-30]

کتابخانه‌ها شامل میلیون‌ها تا میلیاردها توالیِ مختلف هستند که پروتئین‌ها یا پپتیدهای تصادفی را بر سطحِ فاژ نمایش می‌دهند. در مرحلهٔ نخست، ذرات فاژ حامل این لیگاندهای متنوع تولید می‌شوند. در مرحلهٔ دوم، فاژها با هدفِ زیستیِ تثبیت‌شده انکوبه شده و لیگاندهای دارای میل اتصالِ مناسب به هدف متصل می‌شوند. در مرحهٔ سوم، فاژهای غیرمتصل طی مراحل شست‌وشو حذف شده و فاژهای متصل به‌طور انتخابی واجذب می‌گردند. در مرحلهٔ چهارم، کلون‌های غنی‌شده موردتحلیل و انتخاب قرار می‌گیرند و در نهایت، در مرحلهٔ پنجم، فاژهای منتخب تکثیر شده و برای دورهای بعدی پنینگ مورداستفاده قرار می‌گیرند. تکرار این چرخه منجر به غنی‌سازیِ تدریجیِ لیگاندهایی با میل اتصال و اختصاصیت بالاتر نسبت به هدف می‌شود [۲، ۴].

فناوریِ نمایشِ فاژ کاربردهای گسترده‌ای در حوزه‌های مختلفِ زیست‌فناوری و پزشکی دارد. این روش نه‌تنها در مهندسیِ پروتئین و کشفِ دارو نقش مهمی ایفا می‌کند، بلکه در توسعهٔ آنتی‌بادی‌های درمانی، شناساییِ اپی‌توپ‌ها و مطالعهٔ تعامل‌های آنتی‌ژن–آنتی‌بادی نیز بسیار مؤثر است. یکی از کاربردهای برجستهٔ این فناوری، تولید پادزهر برای درمانِ مسمومیت‌های ناشی از سموم است. برخلاف روش‌های سنتیِ مبتنی‌بر استفاده از حیواناتِ آزمایشگاهی که با چالش‌هایی مانند هزینهٔ بالا و مسائلِ ایمنی همراه هستند، نمایشِ فاژ امکان شناساییِ آنتی‌بادی‌های اختصاصی علیه سموم را فراهم کرده و به بهینه‌سازی و ایمن‌سازی این فرایندها کمک می‌کند [۵].

علاوه‌بر این، نمایش فاژ در پژوهش‌های سرطان نیز اهمیت زیادی دارد. این فناوری برای شناساییِ اهدافِ توموری و طراحیِ درمان‌های هدفمند، شامل داروهای اختصاصی تومور و مداخله‌های ایمنی، مورداستفاده قرار می‌گیرد. در نهایت، نمایشِ فاژ به‌عنوان ابزاری نوآورانه در توسعهٔ درمان‌های شخصی‌سازی‌شدهٔ سرطان و سایر حوزه‌های زیست‌شناسی و پزشکی، نقش بی‌بدیلی ایفا می‌کند.

۲- مواد و روش‌ها

برای تهیهٔ این مرور سیستماتیک، جست‌وجو در پایگاه‌های دادهٔ علمی شامل PubMed، Scopus، Web of Science و Google Scholar انجام شد. در مجموع ۹۵ مقالهٔ مرتبط با فناوری نمایش فاژ بررسی گردید. واژگان کلیدی مورداستفاده شامل: "Antibody ،Phage Display" "Peptide ،"Therapeutic Antibodies" ،Discovery" "Drug Development،Library"" بودند. مقاله‌های انتخاب‌شده مربوط به بازهٔ زمانیِ ۱۹۸۵ تا ۲۰۲۳ بوده و شامل تحقیق‌های اصلی، مرورهای سیستماتیک و مطالعه‌های کاربردی در زمینهٔ توسعهٔ آنتی‌بادی، واکسن و پادزهر بودند.

۲-۱- کتابخانهٔ نمایش فاژی

کتابخانه‌های نمایش فاژ ابزار قدرتمندی هستند که در بیولوژیِ مولکولی و بیوشیمی برای مطالعهٔ برهم‌کُنش‌های پروتئین-لیگاند در زمینهٔ مهندسیِ پروتئین و کشف آنتی‌بادی استفاده می‌شوند. این کتابخانه‌ها شامل باکتریوفاژ[1]هایی هستند که پپتیدها یا قطعه‌های پروتئینی را بر سطحِ خود نمایش می‌دهند و امکان شناساییِ مولکول‌هایی با اتصالِ اختصاصی به اهدافِ زیستی را فراهم می‌کنند. این روش در مهندسیِ پروتئین، کشفِ دارو، توسعهٔ واکسن و مطالعهٔ تعامل‌های مولکولی کاربرد وسیعی دارد [۶]. این کتابخانه‌ها قابلیت غربالگری برای اهدافِ مختلف از جمله پروتئین‌ها، پپتیدها، مولکول‌های کوچک و حتی اهداف پیچیدهٔ سلولی را دارند. نوع‌های مختلفی از کتابخانه‌های نمایش فاژ وجود دارند که شامل کتابخانه‌های پپتیدیِ تصادفی، پپتید محدود و کتابخانه‌های آنتی‌بادی هستند که برای کاربردهای مختلف قابل‌استفاده هستند [۷].

ساخت یک کتابخانهٔ نمایش فاژ شامل مراحل زیر است:

۱- تولید یک کتابخانهٔ DNA: ایجاد یک مجموعهٔ متنوع از قطعه‌های DNA که پپتیدها یا پروتئین‌های تصادفی را کُد می‌کند؛ که می‌توان با تصادفی‌سازیِ مناطقِ خاصی از توالیِ DNA یا با استفاده از الیگونوکلئوتیدهای مصنوعی با کدون‌های منحط به‌دست آورد [۸].

۳- بسته‌بندی و عفونت: ناقلِ فاژ حاملِ کتابخانهٔ DNA از طریق فرایندی به‌نام الکتروپوراسیون[2] به باکتریِ میزبان (معمولاً *Escherichia coli*) وارد می‌شود. باکتری‌های آلوده ذرات فاژ را تولید می‌کنند که پروتئین‌ها/پپتیدهای کُدگذاری‌شده را روی سطح خود نشان می‌دهند [۱۰].

[1] Bacteriophage

[2] Electroporation

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-05-30]

۴- انتخاب و غربالگری: کتابخانهٔ نمایش فاژ تحت چندین دور انتخاب قرار می‌گیرد تا فاژهایی که به یک هدفِ خاص موردعلاقه متصل می‌شوند غنی شود. این هدف به‌طور معمول با استفاده از روشی به‌نام بایوپَنینگ انجام می‌شود، که در آن جمع‌آوریِ اطلاعات تحت‌نظر مولکول موردنظر قرار می‌گیرد، که بر روی یک پایهٔ پایدار بی‌حرکت است [۱۱].

۵- تقویت و بازیابی: فاژهای انتخاب‌شده از تکیه‌گاهِ جامد بازیابی می‌شوند و برای آلوده کردن باکتری‌ها برای تکثیر استفاده می‌شوند. این فرایند برای دورهای متعدد تکرار می‌شود تا غنی‌سازیِ فاژهای اتصال هدف افزایش یابد [۱۲].

۲-۲- کتابخانه‌های آنتی‌بادیِ فاژ

کتابخانه‌های آنتی‌بادیِ فاژی، مجموعه‌هایی از باکتریوفاژهای مهندسی‌شده هستند که توالی‌های آنتی‌بادی‌های مختلف را روی سطحِ خود نشان می‌دهند. در تحقیق‌های جدید، از فاژ به‌عنوان جایگزینی برای فناوری هیبریدوم[۱] در جداسازیِ آنتی‌بادی‌های مختلف استفاده می‌شود. این فرایند شامل ایجاد کتابخانه‌های ترکیبی از ژن‌های دامنهٔ متغیرِ زنجیرهٔ سنگین (VH[۲]) و دامنهٔ متغیرِ زنجیرهٔ سبک (VL[۳]) است که بر روی سطحِ فاژ بیان می‌شوند [۱۳]. محل اتصال آنتی‌ژن در یک آنتی‌بادی شامل شش ناحیهٔ تعیین‌کنندهٔ مکمل (CDRs[۴]) است که سه ناحیه در هر حوزهٔ V زنجیره‌های سبک و سنگین وجود دارد [۱۴-۱۶]. به‌طور مشابه، شبیه‌سازیِ ژن‌های VL و VH که توسط یک ژن پپتیدِ پیوندیِ انعطاف‌پذیر متصل شده‌اند، منجر به تولید scFv می‌شود که با پروتئینِ پوششیِ فاژ ترکیب می‌گردد [۱۷-۱۹]. با توجه به منبعِ توالی‌های کتابخانه‌ای، کتابخانه‌های آنتی‌بادیِ نمایشِ فاژ به چهار دستهٔ اصلی شامل کتابخانه‌های بکر، ایمنی، نیمه‌سنتتیک و سنتتیک تقسیم می‌شوند که نمای شماتیک و تفاوت‌های مفهومی آن‌ها در شکل ۲ نشان داده شده است.

۲-۲-۱- کتابخانه‌های بکر[۵]

کتابخانه‌های بکر از یک منبعِ طبیعی، مانند سلول‌های B اولیهٔ اهداکنندگان غیرایمن‌شده تقویت می‌شوند. ژن‌های ناحیهٔ متغیر برای ساختِ مجموعه‌های بزرگ[۱۱] تا ۱۰عضو استفاده شده‌اند. کتابخانه‌ها برای تولید آنتی‌بادی‌ها درمقابل آنتی‌ژن‌های متنوع، از جمله سموم و آنتی‌ژن‌های خود، مورداستفاده قرار می‌گیرند (شکل ۲). یکی از این کتابخانه‌ها به‌نام CAT1.0[۶] است که ابتدا به‌صورت کتابخانهٔ بزرگ نمایشِ فاژِ آنتی‌بادیِ ساده طراحی شده است[۲۰].

۲-۲-۲- کتابخانه‌های ایمن[۷]

کتابخانه‌های ایمن از مجموعهٔ آنتی‌بادیِ مشتق‌شده از سلول B از اهداکنندگان ایمن‌شده تولید می‌شوند و دارای پانل محدودی از آنتی‌ژن‌ها هستند. به این دلیل، اندازهٔ آن‌ها به‌طور معمول نسبتاً کوچک است (شکل۲). بااین‌حال برخلاف کتابخانه‌های بکر، کتابخانه‌های ایمن برای تعیین قطعه‌های آنتی‌بادی که طیفِ وسیعی از آنتی‌ژن‌ها را هدف قرار می‌دهند، به‌ویژه خود آنتی‌ژن‌ها نامناسب هستند [۲۱].

۲-۲-۳- کتابخانه‌های نیمه‌سنتزی[۸]

کتابخانه‌های نیمه‌سنتزی شامل هر دو CDR از منابع طبیعی و همچنین در طراحیِ سیلیکونیِ قطعه‌های تعریف‌شده است. اولین کتابخانه‌های نیمه‌سنتزی از انواع ژن‌های چارچوبِ مختلف برای بالا نگه داشتن تنوع استفاده کردند. در سال ۱۹۹۲ Hogenboom & Winter کتابخانه‌های نیمه‌سنتزیِ نمایشِ فاژِ آنتی‌بادی[۹] scFv را توصیف کردند که شامل ۴۹ توالیِ VH خط سنگین و یک زنجیرهٔ سبک V_lambda3 بود (شکل۲) [۲۲].

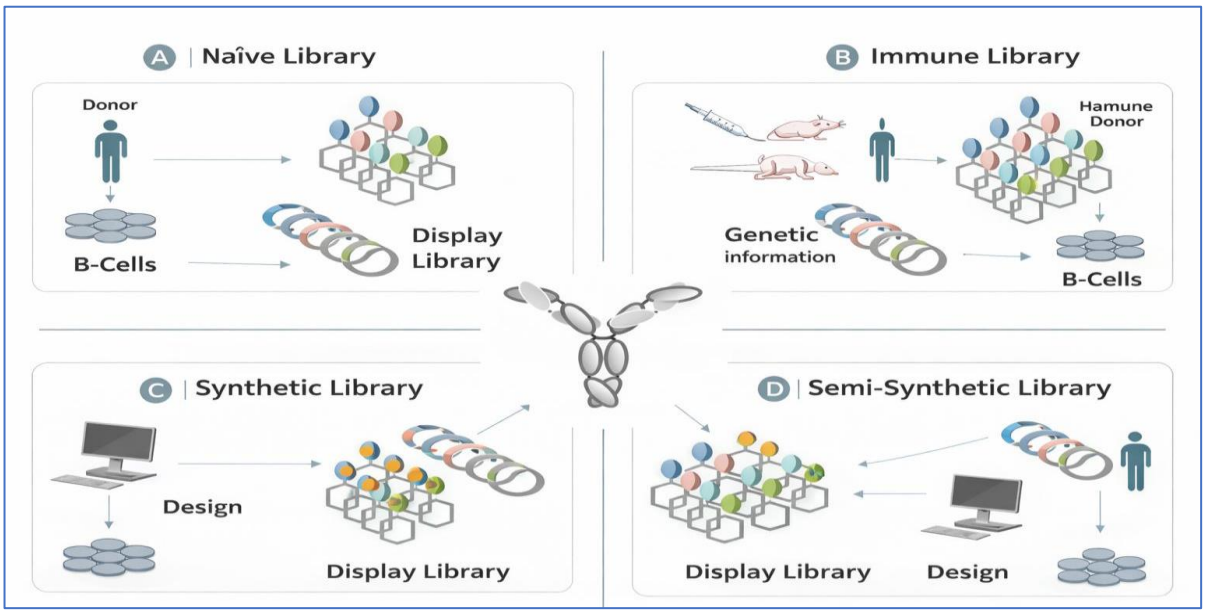
۲-۲-۴- کتابخانه‌های سنتزی[۱۰]

کتابخانه‌های سنتزی مبتنی‌بر محاسبات در طراحیِ سیلیکو[۱۱] و سنتز ژن هستند. طراحی و ترکیبِ CDR دقیقاً تعریف و کنترل‌شده است. HuCAL[۱۲] (کتابخانهٔ آنتی‌بادیِ ترکیبیِ انسانی) یک کتابخانهٔ سنتزی از آنتی‌بادی‌های Fab[۱۳] انسانی با اندازهٔ $۴/۵\times۱۰^{۱۰}$ است (این عدد به‌معنای اندازهٔ کتابخانهٔ

[1] Hybridum
[2] Variable Heavy Chain
[3] Variable Light Chain
[4] Complementarity Determining Regions
[5] Naive
[6] Cambridge Antibody Technology
[7] Immune Libraries
[8] Semi-Synthetic Libraries
[9] Single-Chain Variable Fragments
[10] Synthetic Libraries
[11] In Silico Design
[12] Human Combinatorial Antibody Library
[13] Fragment Antigen-Binding

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-05-30]

HuCAL می‌باشد (شکل۲). رقم «10^{10}» به‌معنای تعداد آنتی‌بادی‌های مختلف در این کتابخانه است. عدد «۴/۵» نشان‌دهندهٔ تنوع داخلِ هر آنتی‌بادی Fab به‌کار رفته در این کتابخانه است. یعنی هر آنتی‌بادی دارای تنوعی معادل $4/5\times10^{10}$ توالیِ متفاوتِ CDR می‌باشد، بنابراین به‌تنوع بالای این کتابخانهٔ سنتزی نیز اشاره شده است) [۲۳].



شکل ۲- انواع کتابخانه‌های نمایشِ فاژِ آنتی‌بادی. نمای شماتیک از چهار نوع کتابخانهٔ نمایش فاژ شامل: (A) کتابخانهٔ طبیعی که از سلول‌های B افراد غیرایمن‌شده به‌دست می‌آید، (B) کتابخانهٔ ایمنیِ حاصل از سلول‌های B اهداکنندگان یا حیوانات ایمن‌شده درمقابل آنتی‌ژنِ خاص، (C) کتابخانهٔ سنتتیک مبتنی‌بر طراحیِ درون‌محاسباتیِ توالی‌های آنتی‌بادی و (D) کتابخانهٔ نیمه‌سنتتیک که ترکیبی از چارچوب‌های طبیعی و نواحیِ متغیرِ طراحی‌شده را شامل می‌شود [۲۱، ۲۲].

۲-۳- کتابخانهٔ فاژیِ پپتید[1]

کتابخانه‌های پپتیدِ فاژ ابزارهای قدرتمندی هستند که برای شناساییِ توالی‌های پپتیدی متصل به یک مولکولِ هدف استفاده می‌شوند. این کتابخانه‌ها شامل باکتریوفاژهای مهندسی‌شده با توالی‌های پپتیدیِ مختلف هستند و با غربالگری، پپتیدهای متصل به هدف را شناسایی می‌کنند. این ابزارها در کشفِ دارو، توسعهٔ واکسن‌ها و مطالعهٔ برهم‌کُنش‌های پروتئین-پروتئین مورداستفاده قرار می‌گیرند. کتابخانه‌های پپتیدِ فاژ به دو نوع خطی و حلقوی تقسیم می‌شوند و از باکتریوفاژهای مهندسی‌شده با توالی‌های پپتیدی منحصربه‌فرد تشکیل می‌شوند. استفاده از این کتابخانه‌ها در شناساییِ پپتیدهای متصل به گیرنده‌های مولکولیِ خاص به‌منظور کشفِ دارو یا توسعهٔ واکسن‌ها بسیار مفید است. سیستم نمایشِ فاژ M13 به‌عنوان یکی از کتابخانه‌های پپتیدِ فاژ، می‌تواند توالی‌های پپتیدیِ مختلف را نشان داده و با ترکیبی که به هدف موردنظر متصل می‌شود، مطالعه و غربالگری انجام دهد [۲۴، ۲۵].

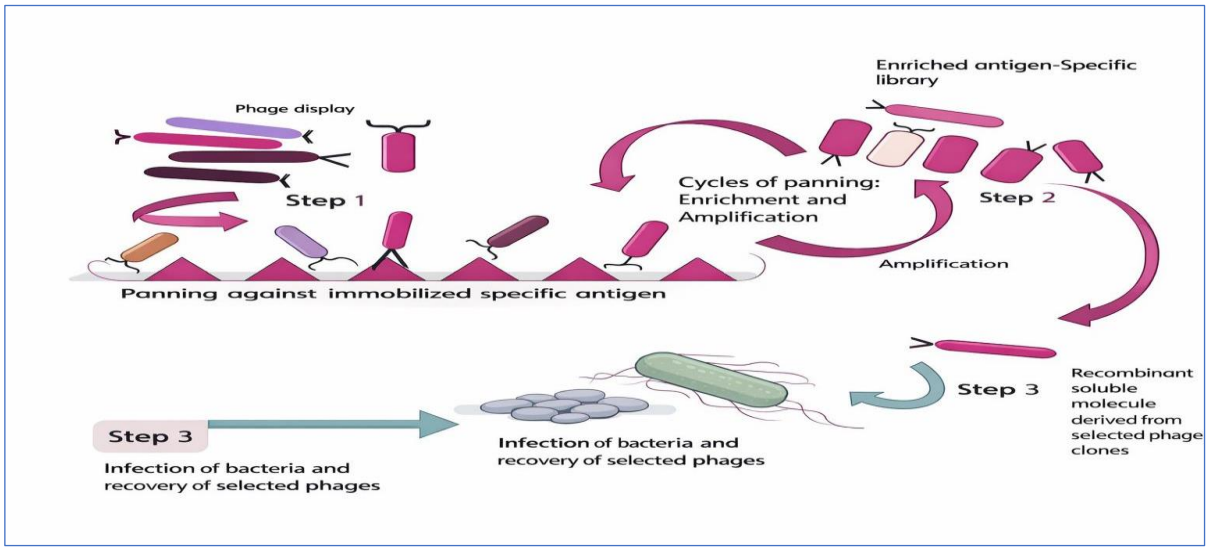
۲-۴- کاربردهای نمایشِ فاژی

فناوری نمایشِ فاژ، در تولید مواد ضدزهر مورداستفاده قرار می‌گیرد که نقش مهمی در درمان نیشِ حیوانات سمی ایفا می‌کند. استفاده از تکنیک نمایشِ فاژ شامل ساخت کتابخانه‌ای از فاژهای مختلف است که هرکدام یک پپتید یا پروتئین منحصربه‌فرد را روی سطح خود نمایش می‌دهند. با قرار دادن کتابخانهٔ فاژ در معرضِ سم، فاژها، پپتیدها یا پروتئین‌هایی را نشان می‌دهند که می‌توانند به اجزای سم متصل شوند، یا زنده می‌مانند و می‌توانند جدا شوند. پس از جداسازی، پپتیدها یا پروتئین‌های نمایش‌داده‌شده روی فاژ را می‌توان بیشتر مشخص کرد. در این فناوری، فاژ به‌عنوان وِکتور بیانی استفاده می‌شود که قابلیت ارائهٔ توالی‌های آمینواسیدیِ خارجی برای اتصال به آنتی‌بادی را دارد. جنبهٔ اساسیِ فناوریِ نمایشِ فاژ ارتباط ژنوتیپ

[1] Phage Peptide Library

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-05-30]

با فنوتیپ است، که امکان غنی‌سازیِ فاژهای خاص را فراهم می‌کند. فاژهایی که تواناییِ نمایشِ لیگاندِ مرتبط را دارند در نتیجه نگهداری می‌شوند، درحالی‌که فاژهای غیرمتصل شسته می‌شوند. فاژهای نگهداری‌شده به باکتری‌ها تزریق می‌شوند و برای غنی کردن کلون‌های بازیابی‌شده از کتابخانه تکثیر می‌شوند. سیستم‌های مختلفی مانند سیستم‌های فاژ T4[1]، لامبدا[2] و M13[3] برای ساخت کتابخانهٔ فاژ استفاده می‌شوند. فاژ M13 که در سم‌شناسی نیز پژوهش‌های زیادی انجام‌شده است، به‌عنوان وکتورِ اصلی استفاده می‌شود. برای ایجاد یک کتابخانه، باکتریوفاژ M13 به‌کار می‌رود و قطعاتی از آنتی‌بادی‌ها روی پروتئینِ پوششی pIII فاژِ M13 نمایش داده می‌شوند، درحالی‌که ژن رمزگذاریِ قطعاتِ آنتی‌بادی در DNA فاژ جای می‌گیرد [۲۶، ۲۷]. دستورالعمل‌های سازمان بهداشت جهانی (WHO) برای تولید و کنترل ایمونوگلوبولین‌های ضد زهرِ مار، اثرهای ناخواستهٔ پادزهرها را به دو دستهٔ واکنش‌های زودرس و دیررس تقسیم می‌کند. واکنش‌های زودرس ممکن است در ۲۴ ساعت اولِ تجویزِ پادزهر ظاهر شوند و می‌توانند براساس مکانیسم‌هایی مانند واکنش‌های تب‌زاییِ ناشی از اندوتوکسین‌ها[4] و واکنش‌های غیرIgE[5] طبقه‌بندی شوند. واکنش‌های دیررس ممکن است بین ۵ تا ۲۴ روز پس از تجویزِ پادزهر رخ دهند و توسط کمپلکس‌های ایمنیِ ایجادشده توسط ایمونوگلوبولین‌های بیمار مقابلِ آنتی‌بادی‌های هترولوگ[6] یا پروتئین‌های زهر ایجاد می‌شوند. این واکنش‌ها به‌عنوان بیماریِ سرمی شناخته می‌شوند که نشانه‌هایی مانند تب، میالژی[7]، آرترالژی[8]، آرتریت[9]، کهیر و اختلالاتِ گوارشی را ایجاد می‌کنند. برای کاهش این اثرها، از آنتی‌بادی‌های کایمریک[10] با ایمونوگلوبولین[11] منشا انسانی استفاده می‌شود. فناوریِ نمایشِ فاژ توسط محققان توسعه داده‌شده و پپتیدها و یا دامنه‌های ایمونوگلوبولین را بر روی سطح فاژهای رشته‌ای ارائه می‌دهد (شکل۳) [۲۸-۳۰]. این تکنیک به کاهش اثرهای ناشی از پادزهرها و امکان تولید آنتی‌بادی‌های خاص به‌طور انحصاری کمک می‌کند. همچنین، استفاده از روش‌های پروتئومیک[12] نیز به تشخیص و انتخابِ مولکول‌های مفیدتر جهت تولید آنتی‌بادی‌های مؤثرتر در مقابلِ سمومِ حیوانی کمک می‌کند [۳۱-۳۳].



شکل۳- فرایند انتخاب و غنی‌سازیِ فاژهای اختصاصی در فناوریِ نمایشِ فاژ. نمای شماتیک از مراحلِ اصلیِ نمایش فاژ شامل: (مرحلهٔ ۱) انکوباسیون کتابخانهٔ نمایشِ فاژ با آنتی‌ژنِ اختصاصیِ تثبیت‌شده و انتخابِ اولیهٔ فاژهای متصل، (مرحلهٔ ۲) تکرار مراحلِ انتخابِ همراه با غنی‌سازی و تکثیر فاژهای دارای میل اتصال بالاتر و (مرحلهٔ ۳) آلودگیِ باکتری‌ها و بازیابیِ فاژهای منتخب. درنهایت، کلون‌های انتخاب‌شده برای تولیدِ مولکولِ نوترکیب محلول با ویژگیِ اتصالِ اختصاصی مورداستفاده قرار می‌گیرند [۳۰].

[1] T4 Bacteriophage
[2] Lambada
[3] M13 Bacteriophage
[4] Endotoxin
[5] Immunoglobulin E
[6] Heterologous
[7] Myalgia
[8] Arthralgia
[9] Arthritis
[10] Chimeric
[11] Immunoglobulin
[12] Proteomics

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-05-30]

در دهه‌های ۱۹۸۰ و ۱۹۹۰، پژوهشگران گام‌های اولیه را در توسعهٔ فناوریِ نمایشِ فاژ برداشتند. یکی از اولین مطالعه‌های برجسته در این حوزه توسط Smith و همکاران در سال ۱۹۸۵ انجام شد که این فناوری را به‌عنوان روشی نوآورانه برای نمایشِ پروتئین‌ها معرفی کردند [۳۴]. جدول ۱ اطلاعات کلیدیِ مطالعه‌های مرتبط شامل نویسندگان، سال مطالعه، اهداف پژوهش و نتایج حاصل را خلاصه می‌کند. از زمانِ معرفیِ این فناوری در سال ۱۹۸۵، پژوهش‌های گسترده‌ای در زمینه‌هایی نظیر تولید آنتی‌بادی‌ها، شناساییِ پپتیدها و توسعهٔ پادزهرها انجام شده است. جست‌وجوهای انجام‌شده در پایگاه‌های PubMed و Google Scholar با استفاده از کلیدواژه‌های «نمایش فاژ» و «زهر» تا تاریخ ۹ سپتامبر ۲۰۱۴ منجر به شناساییِ ۳۹ مقالهٔ تحقیقاتی شد [۳۵، ۳۶]. نخستین مطالعه در این زمینه نشان داد که آنتی‌بادی‌های مشتق‌شده از نمایشِ فاژ به سال ۱۹۹۵ بازمی‌گردند؛ در این سال Tim Meng و همکارانش کتابخانه‌ای از آنتی‌بادی‌هایِ ترکیبی را از سلول‌های B طحال موش، غنی‌شده با کروتوکسین[1] ایجاد کردند [۳۷]. در این دوره، تمرکز اصلی پژوهش‌ها بر استفاده از نمایشِ فاژ برای تولیدِ ایمونوژن‌ها به‌منظور ساخت سرم‌هایِ درمانی یا واکسن‌ها بود. برای مثال، Ghazarian و Hernandez در سال ۲۰۰۲ از میموتوپ‌های سمی برای تولید ایمونوژن‌های[2] کارآمد استفاده کردند [۳۶]. در ادامه Ladner و همکاران در سال ۲۰۰۴ نشان دادند که پپتیدهای حاصل از کتابخانه‌های نمایشِ فاژی می‌توانند به‌عنوان جایگزین‌های بالقوهٔ آنتی‌بادی‌ها در درمان‌های سم‌زدایی و توسعهٔ ایمونوژن‌های اختصاصی مورداستفاده قرار گیرند. این رویکرد امکان طراحیِ ایمن‌تر و هدفمند پادزهرها را فراهم ساخت [۳۸]. همچنین، Cardoso و همکاران در سال ۲۰۰۰ با استفاده از کتابخانهٔ فاژ scFv انسانی، ۱۴ کلون آنتی‌بادیِ اختصاصیِ درمقابلِ کروتوکسین تولید کردند [۳۹]. Bradbury & Marks در سال ۲۰۰۴ با استفاده از فناوریِ نمایشِ فاژ، آنتی‌بادی‌هایی با میلِ ترکیبیِ بالا شناسایی کردند که کاربرد بالقوه در درمان‌ها داشتند. این مطالعه نقطهٔ عطفی در بهره‌برداریِ درمانی از فناوریِ نمایشِ فاژ بود [۳]. Oliveira و همکاران در سال ۲۰۰۹، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال scFv را برای مهار اثرهای کشندهٔ سمِ خامِ کروتالوس دوریسوس تریفیکوس[3] (مار زنگی جنوب غربی) و کروتوکسین توسعه دادند. این آنتی‌بادی‌ها توانستند زمان بقای حیوانات را پس از تزریق آنتی‌ژنِ کروتوکسین افزایش دهند؛ زیرا آن‌ها درمقابل PLA2[4] موجود در سم کروتوکسین مؤثر بودند [۳۵]. در مسیر توسعهٔ Roncolato و همکاران در سال ۲۰۱۵ درمقابل سم مار بوتروپس جاراراکوسو[5]، نمونه‌های فاژ scFv انسانی تولید کردند که کاهش سمیّت زهر را نشان دادند [۲۶، ۴۰]. همچنین، Tamarouzi در همان سال کلون‌های فاژ-scFv با توانِ بازدارندگیِ مشابه شناسایی کرد [۴۱]. کاربردهای فناوریِ نمایشِ فاژ تنها به سم‌شناسی محدود نماند. Zhang و همکاران در سال ۲۰۱۴، پپتیدهایی را شناسایی کردند که به‌طور اختصاصی به سلول‌های سرطانِ مری متصل می‌شوند و قابلیت استفاده به‌عنوان بیومارکر تشخیصی یا ابزار هدف‌گیریِ درمانی را دارند [۴۲]. شکل ۴ جدولِ زمانیِ پیشرفت‌های مرتبط با تولید قطعه‌های آنتی‌بادی با استفاده از فناوریِ نمایشِ فاژ و ارتباط آن با سموم مختلف را نمایش می‌دهد [۴۱]. Liu و همکاران در سال ۲۰۱۶، آنتی‌بادی‌های scFv متصل‌شونده به بیومارکر متابولیکِ PKM2 در سرطانِ کبد را معرفی کردند که کاربردِ بالقوّه‌ای در تشخیص زودهنگام و هدف‌گیریِ درمانی داشتند [۴۳]. در همان سال، Guo و همکاران کتابخانهٔ فاژ ۱۲ مرحله‌ای را درمقابل سم D. Acutus[6] طراحی کردند که توانایی محافظتِ حیوانات در برابر اثرهای خون‌ریزی سم را نشان داد [۴۴]. Titus و همکاران در سال ۲۰۱۷ با استفاده از این فناوری، یک مهارکنندهٔ جدید برای فعالیتِ PLA2 از مارِ آبیِ غربی (آگکیسترودون پیسیووروس اس پی[7]) توسعه دادند و دریافتند که پپتیدهای منتخب قادر به مهار فعالیتِ PLA2 سم مار در محیط آزمایشگاهی هستند. همچنین، آن‌ها تأکید کردند که فاژهای M13 که پپتیدهای ۷ مرحله‌ایِ دایره‌ای یا ۱۲ مرحله‌ایِ خطی را نمایش می‌دهند می‌توانند راهکاری نوین برای تولید موادِ ضدزهر ارائه کنند (شکل ۵) [۲۶]. Laustsen و همکاران (۲۰۱۸) با استفاده از فناوریِ نمایشِ فاژ، آنتی‌بادی‌های انسانی چندکُلنی درمقابل سمِ مارِ

[1] Crotoxin
[2] Immunogen
[3] Crotalus Dorisus Trificus
[4] Phospholipase A2
[5] Bothrops Jararaca Su
[6] Deinagkistrodon Acutus
[7] Agkistrodon Pisivorus Sp

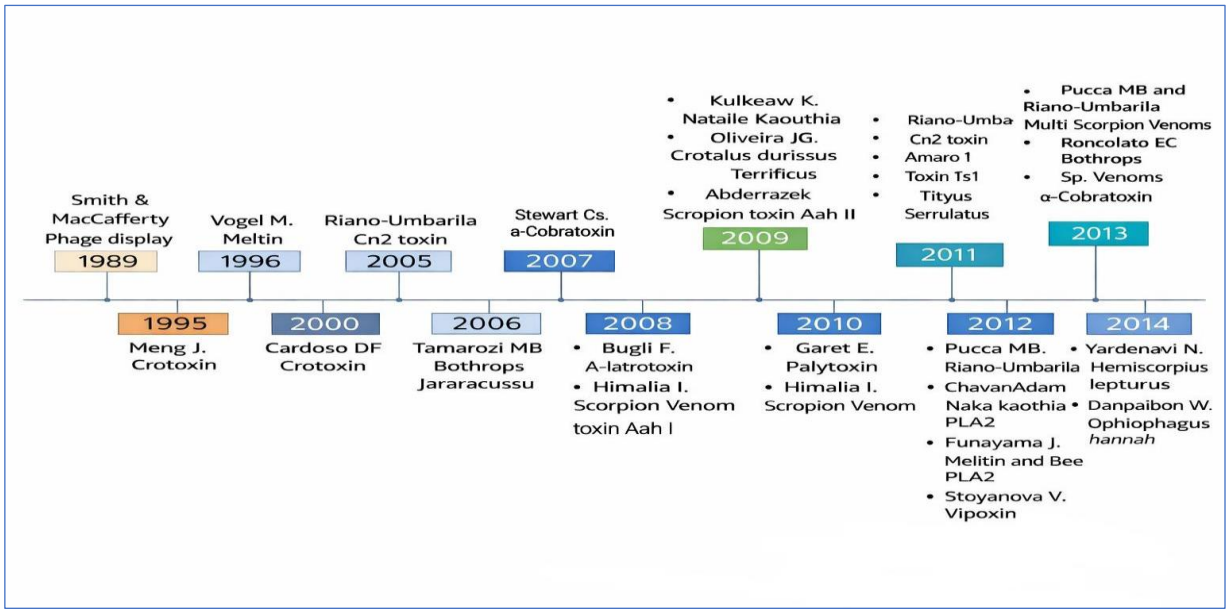
[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-05-30]

سیاه تولید کردند. نتایج نشان دادند که این پادزهرها در مدل حیوانی قادر به خنثی‌سازیِ اثرهای سمی و نجات جان حیوانات بودند و نمونه‌ای موفق از کاربردِ نمایشِ فاژ در تولید پادزهرهای نوین است (جدول ۱) [۴۵-۴۷]. Vanopadeth و همکاران دریافتند که با وجود مشکلات موجود در تولید سنتیِ پادزهرها، فناوریِ نمایشِ فاژ می‌تواند برای تولید آنتی‌بادی‌های تک‌نوکلئوتیدی درمقابلِ سمومِ مار مؤثر باشد [۴۸]. همچنین، Ledesgaard و همکاران در همان سال آنتی‌بادیِ مونوکلونالِ انسانی با قابلیتِ خنثی‌سازیِ گسترده در برابر آلفا-نوروتوکسین‌های طولانیِ مارها شناسایی و بهینه‌سازی کردند. این آنتی‌بادی، توانایی خنثی‌سازیِ گستردهٔ این گروه از سموم را داشت و بهینه‌سازی‌های صورت‌گرفته کارایی آن را بهبود بخشید [۴۹]. Sorensen و همکاران در سال ۲۰۲۳ روندهای انتخابِ آنتی‌بادی‌های scFv درمقابلِ سمومِ مارها را با استفاده از استراتژی‌های نوین بررسی کردند و نشان دادند این روش‌ها امکان انتخاب آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده برای گروه‌های مختلفِ سموم مارها را فراهم می‌کنند [۵۰]. Charlotte Rimbaud و همکارانش در همان سال فناوریِ نمایشِ فاژ را برای انتخاب واحدهای متصل به اپی‌توپ‌های ساختاری از توکسین[1] مارها به‌کار گرفتند و نتایج نشان دادند که این روش سریع و کارآمد است و می‌تواند در تشخیص و درمان عفونت‌های مرتبط با سموم مارها مؤثر باشد [۵۱]. در مطالعه‌ای دیگر، Nazari و همکاران در سال ۲۰۲۱ با استفاده از این فناوری، آنتی‌بادی‌های بازترکیب درمقابلِ سم مارِ کبرای ایرانی ناجا اکسیانا[2] تولید کردند که نشان‌دهندهٔ اثربخشیِ بالای این روش و پتانسیلِ آن برای توسعه به‌عنوان مولکول‌های درمانی جدید بود (جدول ۱) [۵۲]. تحقیق‌های اولیه عمدتاً بر تولید ایمونوژن‌ها و پادزهرهای ضدسموم متمرکز بودند و معمولاً به سمومِ خاصی همچون کروتوکسین پرداخته می‌شد. بااین‌حال، در سال‌های اخیر، فناوریِ نمایشِ فاژ به‌طور فزاینده‌ای در شناسایی بیومارکرهای سرطانی و تولید آنتی‌بادی‌های مونوکلونال برای مقابله با سمومِ حیوانات مختلف به‌کار گرفته شده است. به‌طور مشابه، Yekani و همکاران (۲۰۲۵) با بهره‌گیری از کتابخانه‌های scFv انسانی و فرایند بیوپَنینگ، آنتی‌بادی‌های بازترکیب با تمایلِ اتصال بالا درمقابلِ توکسوئید کُزاز جداسازی کردند که بیانگر کاراییِ این فناوری در توسعهٔ ابزارهای تشخیصی و گزینه‌های درمانیِ هدفمند درمقابلِ توکسین‌های باکتریایی است. این تحول‌ها نشان می‌دهند که فناوریِ نمایشِ فاژ نه‌تنها ابزاری مؤثر در تولید درمان‌های هدفمند و پادزهرهای تخصصی است، بلکه نقشِ مهمی در توسعهٔ روش‌های تشخیصیِ حساس و سریع و تشخیص زودهنگامِ بیماری‌ها نیز ایفا می‌کند [۵۳]. به‌طور کلی، فناوریِ نمایشِ فاژ در طول دهه‌ها تحولاتِ چشمگیری را تجربه کرده است. از آغاز معرفیِ این فناوری به‌عنوان ابزاری برای نمایشِ پروتئین‌ها، اکنون به یکی از ابزارهای اساسی در شناساییِ بیومارکرها، تولیدِ پادزهرها و درمانِ بیماری‌ها تبدیل شده است. پیشرفت‌های اخیر در زمینهٔ تولیدِ آنتی‌بادی‌های مونوکلونال و پادزهرهای تخصصی، این فناوری را به ابزاری مؤثر در درمانِ بیماری‌های ناشی از سمومِ حیوانات و همچنین تشخیص و درمانِ سرطان‌ها بدل کرده است.

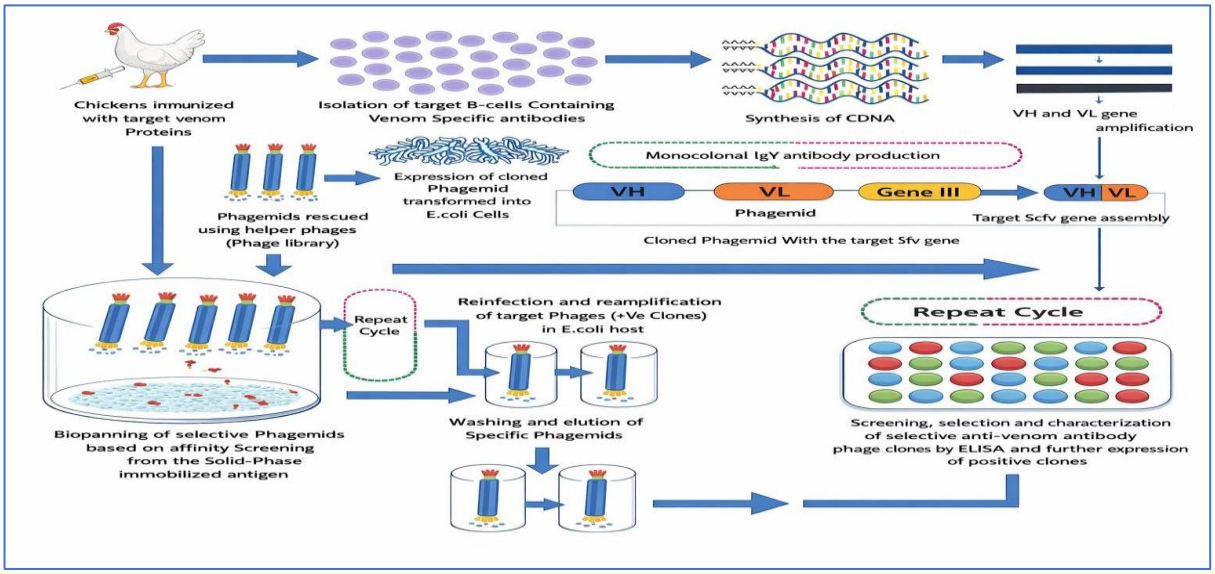
[1] Toxin

[2] Naja Oxiana

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-05-30]



شکل۴- سیر زمانیِ پژوهش‌های انجام‌شده بر روی سموم جانوری و توکسین‌ها از سال ۱۹۸۹ تا ۲۰۱۴، شامل مطالعه‌های شاخص بر روی کروتوکسین، ملاتین، α-کبراتوکسین و سم عقرب توسط پژوهشگران مختلف [۴۱].



شکل ۵- شماتیک جامع روشِ نمایشِ فاژ برای تولیدِ پادزهر. فرایند با ایمن‌سازی مرغ‌ها با پروتئین‌های سم هدف آغاز می‌شود و شامل جداسازیِ سلول‌های B هدف حاویِ آنتی‌بادی‌های اختصاصی و استخراج mRNA[1] آن‌ها است. پس از سنتزِ cDNA و تقویت ژن‌های VH و VL، تولیدِ آنتی‌بادیِ مونوکلونال IgY[2] انجام می‌شود و فاژمیدهای ScFv کلون‌شده در سلول‌های *Escherichia coli* بیان می‌گردند. فاژمیدهای خاص با استفاده از فاژهای کمکی نجات می‌یابند و پس از عفونتِ مجدد و تکثیر در میزبان، از طریق بیوپنینگ مبتنی‌بر غربالگری، میلِ ترکیبی با آنتی‌ژنِ بی‌حرکتِ فازِ جامد غنی‌سازی می‌شوند. در نهایت، فاژمیدهای خاص شسته و بازیابی[3] می‌شوند و کلون‌های[4] مثبت با الایزا[5] غربالگری و شناسایی می‌شوند تا آنتی‌بادی‌های ضدزهر منتخب برای بیان و توسعهٔ بیشتر انتخاب شوند [۲۶].

[1] Messenger RNA
[2] Immunoglobulin Y
[3] Elution
[4] Clone
[5] Elisa

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-05-30]

جدول ۱- خلاصه‌ای از مطالعه‌های انجام‌شده دربارهٔ کاربردهای فناوری نمایش فاژ.

نتایج کلیدی	هدف مطالعه	سال	منبع
توسعهٔ روش بیوپنینگ و به‌کارگیریِ فاژ در نمایش پروتئین‌ها	معرفیِ فناوریِ نمایشِ فاژ	۱۹۸۵	[۱]
ایجاد کتابخانهٔ آنتی‌بادی از سلول‌های B غنی‌شدهٔ طحالِ موش درمقابلِ کروتوکسین	تولید آنتی‌بادی با استفاده از نمایشِ فاژ	۱۹۹۵	[۳۷]
توسعهٔ ۱۴ کلونِ آنتی‌بادیِ scFv فاژِ انسانی با خنثی‌سازیِ کروتوکسین	تولید آنتی‌بادیِ ضدکروتوکسین	۲۰۰۰	[۳۹]
تولید ایمونوژن‌هایی که پاسخ ایمنیِ اختصاصی و مؤثر درمقابل سم‌ها ایجاد می‌کنند	انتخاب و شناساییِ میموتوپ‌های سمی از کتابخانه‌های پپتیدی به‌منظور تولید ایمونوژن‌های ایمن و مؤثر	۲۰۰۲	[۳۶]
انتخاب پپتیدهای با اتصال بالا و اختصاصی به اهداف پروتئینی، با قابلیت استفادهٔ درمانی مشابه آنتی‌بادی‌ها	بررسیِ پتانسیلِ پپتیدهای به‌دست‌آمده از نمایشِ فاژی به‌عنوان جایگزینِ آنتی‌بادی‌ها برای درمان‌های هدفمند	۲۰۰۴	[۳۸]
به‌کارگیری نمایشِ فاژ برای جداسازی و کشفِ آنتی‌بادی‌های با میلِ ترکیبیِ بالا	کاربرد نمایشِ فاژ در کشفِ آنتی‌بادی‌ها	۲۰۰۴	[۳]
توسعهٔ آنتی‌بادی‌های فاژیِ خاص که می‌توانند سمیّت زهرِ مار را کاهش دهند	تولید آنتی‌بادیِ ضدِ زهرِ کروتوکسین	۲۰۰۹	[۳۵]
توسعهٔ scFv انسانی که توانایی کاهشِ سمیّت سمِ مارِ بوتریس جاراراکوسو را داشتند	تولید آنتی‌بادی درمقابل سم بوتریس جاراراکوسو	۲۰۱۳	[۴۰]
انتخاب کلون‌های scFv با فعالیت بازدارندگی در برابرِ سمِ مارِ بوتریس جاراراکوسو	انتخاب آنتی‌بادی‌های فاژی برای سمِ مار	۲۰۱۳	[۴۱]
پپتیدها به‌طور خاص به سلول‌های سرطانی متصل شدند و پتانسیلِ بیومارکرِ تشخیصی و هدف‌گیریِ درمانی را داشتند	شناساییِ پپتیدهای اختصاصی برای سلول‌های سرطانِ مری از طریقِ نمایشِ فاژ	۲۰۱۴	[۴۲]
آنتی‌بادی‌ها اختصاصی بودند، سلول‌های سرطانی هیپوکسی را شناسایی کردند و قابلیتِ استفاده در تشخیص و هدف‌گیریِ دارویی را داشتند	شناساییِ آنتی‌بادیِ scFv برای بیومارکرِ PKM2 در سرطانِ کبد با استفاده از نمایشِ فاژ	۲۰۱۶	[۴۳]
تولید آنتی‌بادی‌های محافظت‌کننده در برابر اثرهای خون‌ریزیِ سمِ D. Acutus	تولید کتابخانهٔ فاژ برای سم D. Acutus	۲۰۱۶	[۴۴]
تولید پپتیدهای بازدارندهٔ PLA2 با استفاده از فاژِ M13 برای خنثی‌سازیِ سم	مهارکنندهٔ فعالیتِ PLA2 سمِ مارِ آبیِ غربی	۲۰۱۷	[۴۵]
این پادزهرها در مدلِ حیوانی توانستند اثرهای سمیِ سم را مهار کنند و جانِ حیوانات را نجات دهند	تولیدِ آنتی‌بادی‌های چندکُلنیِ انسانی با استفاده از نمایشِ فاژ برای خنثی‌سازیِ سمِ مارِ سیاه	۲۰۱۸	[۴۷]
تولیدِ آنتی‌بادی‌های بازترکیب که توانایی خنثی‌سازیِ سمِ مارِ کبرای ایرانی را دارند	تولیدِ آنتی‌بادی درمقابلِ سمِ مارِ کبرای ایرانی	۲۰۲۱	[۵۲]
شناساییِ آنتی‌بادی‌های تک‌نوکلئوتیدیِ مؤثر برای تولیدِ پادزهر با استفاده از نمایشِ فاژ	بهینه‌سازیِ آنتی‌بادی درمقابلِ سموم مارها در هند	۲۰۲۳	[۴۸]
کشفِ آنتی‌بادیِ مونوکلونالِ انسانی با قابلیتِ خنثی‌سازیِ گستردهٔ نوروتوکسین‌های مارها	خنثی‌سازیِ نوروتوکسین‌های مارها	۲۰۲۳	[۴۹]
شناساییِ آنتی‌بادی‌هایی با خاصیتِ خنثی‌سازیِ طیفِ وسیعی از سمومِ مارها	تولیدِ آنتی‌بادی‌های scFv درمقابلِ سمومِ مارها	۲۰۲۳	[۵۰]
توسعهٔ scFv با قابلیت اتصالِ مؤثر به اپی‌توپ‌های ساختاری از سم مار	انتخابِ آنتی‌بادی درمقابلِ اپی‌توپ‌های سمِ مار	۲۰۲۳	[۵۱]

۲-۴-۲- عملکرد فناوریِ نمایشِ فاژی در توسعهٔ پادزهرها

استفاده از فناوریِ نمایشِ فاژ در پیشرفت پادزهرها مزایای متعددی به‌همراه دارد. در درجهٔ اول، این فناوری امکان تولیدِ آنتی‌بادی‌هایی در برابرِ سموم با ایمن‌سازیِ ضعیف مانند سمومِ زنبور عسل را فراهم می‌کند. از طریق غربالگری فاژ، محققان قادرند آنتی‌بادی‌هایی را که به‌طور خاص این سموم را هدف قرار می‌دهند شناسایی و جدا کنند و در نتیجه درمان‌های هدفمند و مؤثر برای سموم ایجاد کنند.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-05-30]

علاوه‌بر این، فناوریِ نمایش فاژ به پروتکل‌های ایمن‌سازی و غربالگریِ جامعی نیاز دارد که معمولاً در تولید پادزهرها به‌کار می‌رود؛ به همین دلیل، تأمین پایدار و قابل‌اعتماد آنتی‌بادی‌ها برای تولیدِ پادزهر تضمین می‌شود و تغییرپذیری که ممکن است در روش‌های حیوانی ایجاد شود، کاهش می‌یابد [۴۵، ۵۴]. این آنتی‌بادی‌ها را می‌توان با استفاده از فناوریِ نمایشِ فاژ انتخاب و اصلاح کرد و بدین ترتیب کاراییِ آن‌ها در خنثی‌سازیِ سموم افزایش می‌یابد.

بااین‌حال، قابل‌توجه است که فناوریِ نمایشِ فاژ در توسعهٔ پادزهرها هنوز یک رویکرد نسبتاً نوپا است و برای پیاده‌سازیِ آن در مقیاسِ بزرگ‌تر و در تولید پادزهرهای مؤثر برای طیفِ گسترده‌ای از سموم، نیاز به تحقیق‌ها و بهینه‌سازیِ بیشتر دارد [۲۷].

در نتیجه، استفاده از فناوریِ نمایشِ فاژ در پیشرفتِ پادزهرها دارای مزایای متعددی است که شامل تولیدِ آنتی‌بادی‌ها در برابر سموم با ایمن‌سازیِ ضعیف، ساده‌سازیِ فرایندهای تولید، تقویت پروفایل‌های ایمنی و بهینه‌سازیِ آنتی‌بادی‌های بسیار مؤثر است. این فناوری پتانسیل ایجاد انقلابی در تولید پادزهرها و ایجاد درمان‌های مؤثرتر و ایمن‌تر برای سموم را در خود جای داده است. علاوه‌بر این، تولید کنترل‌شده و قابل تکرار آنتی‌بادی‌ها با استفاده از فناوریِ نمایشِ فاژ، تأمین بی‌وقفهٔ پادزهرها با پروفایل‌های ایمنیِ پیشرفته را تضمین می‌کند [۵۵]. همچنین، این فناوری امکان توسعهٔ پادزهرهایی که به‌طور هم‌زمان سموم متعدد را هدف قرار می‌دهند، فراهم می‌آورد که در نتیجه یک اثر بازدارندهٔ طیف گسترده‌ای ایجاد می‌کند. این رویکرد می‌تواند پادزهرهایی ایجاد کند که قادر به محافظت در برابر طیف وسیعی از سموم باشند و در نتیجه کاربرد و کاراییِ آن‌ها را افزایش دهند [۵۶].

۲-۴-۳- مقایسهٔ روش حیوانی و نمایشِ فاژی در پادزهرها

روشِ معمولِ استفاده از حیوانات شاملِ تزریقِ سم به حیوانات است، با این فرض که آن‌ها مقاومتِ کافی در برابر اثرهای سمی دارند. به‌طور معمول، این حیوانات شامل میمون، اسب یا گاو هستند. پس از آن، آنتی‌سرم از خون این حیوانات جمع‌آوری می‌شود که سپس به‌منظور به‌دست آوردن پادزهر تحت فراوری و تصفیه قرار می‌گیرند. این روشِ خاص می‌تواند زمان‌بَر، پرهزینه و مملو از معضلِ اخلاقی باشد. برعکس، روشِ نمایشِ فاژ از کتابخانه‌های نمایشِ فاژ به‌عنوان واسطه به‌منظور شناساییِ آنتی‌بادی‌های خاص مرتبط با سمومِ حیوانی استفاده می‌کند. به‌این‌ترتیب، پپتیدها یا قطعه‌های کوچک‌تر از سمومِ حیوانی به فاژها متصل می‌شوند، که متعاقباً با آنتی‌بادی‌ها یا سلول‌های ایمنی ارتباط برقرار می‌کنند. این امر شناساییِ آنتی‌بادی‌های خاصی را که واکنش به سمومِ حیوانی نشان می‌دهند تسهیل می‌کند. سپس این آنتی‌بادی‌های خاص می‌توانند جدا شوند و به‌عنوان پادزهر مورداستفاده قرار گیرند. با استفاده از روشِ نمایشِ فاژ، می‌توان از مزایای مختلفی از جمله سرعتِ سریع، کنترلِ مستقیم بر سمومِ هدف و همچنین تواناییِ شناساییِ آنتی‌بادی‌های خاص بهره برد. علاوه‌بر این، ضرورت استفاده از حیواناتِ زنده را از بین برده و در نتیجه هزینه‌ها و مسائلِ اخلاقیِ مرتبط با آزمایش حیوانات کاهش داده می‌شود. در کل، فناوریِ نمایشِ فاژ یک جایگزینِ بالقوّه برای تکنیک‌های سنتیِ تولیدِ پادزهر ارائه می‌دهد، به‌ویژه در شرایطی که پادزهرهای خاص ممکن است در دسترس نباشند [۵۷، ۵۸].

۲-۵- کاربرد نمایشِ فاژی در دیگر فراورده‌های بیولوژیک

فناوریِ نمایشِ فاژ نقش مهمی در ساختِ واکسن با امکان شناسایی و اهدافِ آنتی‌ژنی، تولید نامزدهای جدید واکسن و کشفِ اپی‌توپ‌های ایمنی ایفا می‌کند. با استفاده از کتابخانه‌های نمایشِ فاژ، می‌توان اهدافِ آنتی‌ژنی که می‌توانند پاسخِ ایمنی را برانگیزند شناسایی کرد [۵۹]. این فناوری همچنین می‌تواند برای نقشه‌برداری اپی‌توپ‌های شناسایی‌شده توسط آنتی‌بادی‌ها یا سلول‌های ایمنی استفاده شود. با نمایشِ قطعات یا پپتیدهای پاتوژنِ هدف بر روی فاژها، برهم‌کُنش‌های خاص با آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده یا گیرنده‌های ایمنی شناسایی می‌شود [۶۰]. نمایشِ فاژ توسعه و بهینه‌سازیِ واکسن‌های نامزد را امکان‌پذیر می‌کند. محققان می‌توانند از کتابخانه‌های نمایشِ فاژ برای شناسایی و انتخابِ آنتی‌ژن‌ها یا اپی‌توپ‌هایی که پاسخ‌های ایمنیِ قوی و خاص را ایجاد می‌کنند استفاده کنند [۶۱]. کتابخانه‌های نمایشِ فاژِ تولیدشده از مجموعهٔ ایمنیِ افرادِ واکسینه‌شده یا افراد با ایمنیِ طبیعی می‌توانند برای شناسایی اهدافِ آنتی‌ژنی و اپی‌توپ‌های شناسایی‌شده توسط پاسخ‌های ایمنیِ محافظتی استفاده شوند. این رویکرد

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-05-30]

به کشف اپی‌توپ‌های حفاظت‌شده و توسعهٔ واکسن‌های طیفِ وسیع درمقابلِ پاتوژن‌ها[1] با تنوع ژنتیکیِ بالا کمک می‌کند [۶۲]. نمایشِ فاژ می‌تواند شناسایی و بهینه‌سازیِ ادجوانت‌ها[2] را که موادی هستند که برای تقویتِ پاسخِ ایمنی به واکسن‌ها اضافه می‌شوند تسهیل کند [۶۳].

نمایشِ فاژ در پژوهش‌های پروتئین-پروتئینِ مورداستفاده قرار می‌گیرد و به شناساییِ باقی‌مانده‌هایی که در تشکیلِ اتصالِ پروتئین-پروتئین نقش دارند کمک می‌کند. از کتابخانه‌های پپتیدیِ تصادفیِ نمایشِ فاژ برای شناساییِ شرکای جدید پروتئین‌ها استفاده می‌شود، به‌عنوان مثال در مطالعهٔ تعامل بین پروتئین‌های انتقالِ غشاییِ TonB[3] و BtuF[4]. همچنین در ترسیمِ میان‌کُنش‌های درون‌سلولیِ پروتئین‌ها از دامنه‌های مختلف مانند SH3[5] و PDZ[6] استفاده می‌شود [۶۴-۶۸]. در آنزیم‌شناسی، نمایشِ فاژ برای تعیینِ ویژگی‌های سوبسترا و توسعهٔ تعدیل‌کننده‌های مکان‌های فعال و آلوستریک آنزیم‌ها استفاده می‌شود. این تکنیک جهت مطالعهٔ مکانیسمِ عملِ آنزیم‌ها و شناساییِ سوبستراهای مختلفِ پروتئازها اهمیت دارد [۶۹-۷۲]. نمایشِ فاژ یک روشِ سریع و ارزان برای ترسیمِ اپی‌توپِ آنتی‌ژنی است که در تعامل با آنتی‌بادی نقش دارد [۷۳، ۷۴]. نقشهٔ اپی‌توپ را همچنین، کتابخانه‌های قطعهٔ ژن برای اپی‌توپ‌های با طولِ بیشتر یا ساختارِ پیچیده مفید هستند. نمایشِ فاژ پپتید می‌تواند با میموتوپ‌های[7] انتخابیِ ترکیبی ترکیب شود تا ساختارهای اپی‌توپِ ناپیوسته را تقلید کند. این روش می‌تواند به شناساییِ اپی‌توپ‌های[8] مختلف، از جمله کربوهیدرات و لیپیدها با ویژگی‌های ایمنیِ پایین، کمک کند [۷۵-۷۷].

اهمیتِ نمایشِ فاژ در کاربردهای هماتولوژیک درحال افزایش است، به‌طوری‌که با استفاده از فاژها به‌عنوان سوبسترا، به شناساییِ آنتی‌بادی‌ها یا پروتئین‌های خاص کمک کرده و معرف‌های جدیدِ آنتی‌بادی برای تمایز زیرجمعیت‌های سلولی، درمان‌های هدفمند و تصویربرداری توسعه یافته‌اند [۷۸]. نمایشِ فاژ، فناوریِ مهمی در شبیه‌سازی و مطالعهٔ کتابخانه‌های ایمنیِ انسان است که به پژوهش‌های بیماری‌های خودایمنی کمک می‌کند، از جمله بررسیِ اختلالِ خونی AITP[9] و واکنش‌های آنتی‌ژن-خودآنتی‌بادی در بیماری‌های پورپورای ترومبوسیتوپنیک ترومبوتیک (TTP[10])، یووئیت حاد قدامی (AAU[11]) و سایر اختلالات التهابیِ چشمیِ خودایمنی [۷۹-۸۲]. نمایشِ فاژ در درمانِ اختلالاتِ عصبی از طریق قطعه‌های آنتی‌بادی درون‌سلولی، می‌تواند پروتئین‌های غیرطبیعیِ داخلِ سلول را تشخیص داده و آن‌ها را مهار کند، اما ممکن است در داخلِ سلول با مشکلاتی که وجود دارد، عملکرد این قطعه‌های آنتی‌بادی را تحت‌تأثیر قرار دهند [۸۳، ۸۴].

تواناییِ نمایشِ فاژ در پژوهش‌های سرطان برای شناساییِ نشانگرهای زیستی، درمانِ هدفمند و درکِ مکانیسم‌های زمینه‌ای سرطان و تولیدِ تعدادِ زیادی لیگاند با میل‌ترکیبیِ بالا، آن را به ابزاری مهم در مبارزه با سرطان تبدیل کرده است [۸۵]. نمایشِ فاژ با شناساییِ آنتی‌ژن‌های اختصاصی می‌تواند در تشخیصِ زودهنگام سرطان کمک کند که با شناساییِ بیومارکرهای[12] سرطانی مثل آنتی‌ژنِ غشایی پروستات[13] و مزوتلین[14] ، از آن‌ها برای توسعهٔ روش‌های تشخیصی و درمانی استفاده شوند [۸۶]. این فناوری در توسعهٔ درمان‌های هدفمند با شناساییِ پپتیدهایی که به سلول‌های سرطانی متصل می‌شوند، محققان می‌توانند داروهای هدفمندی تولید کنند که به‌طور خاص سلول‌های سرطانی را شناسایی کرده و از بین می‌برند [۸۷]. نمایشِ فاژ به توسعهٔ آنتی‌بادی‌های مونوکلونال برای هدف‌گذاری پروتئین‌های سرطانی کمک می‌کند [۸۸]. همچنین جهت بررسی و شناسایی مکانیسم‌های مولکولیِ سرطان برای توسعهٔ درمانِ هدفمند آن استفاده می‌شود، برای مثال پپتیدی به پروتئین مهم در تنظیم چرخهٔ سلولی متصل‌شده و موجب مهار رشد تومور و القای آپوپتوز[15] در سلول‌های سرطانی می‌شود [۸۹]. نمایشِ فاژ نیز برای شناساییِ

[1] Pathogen
[2] Adjuvant
[3] Tonb Protein
[4] B12-Transporting Atpase
[5] Src Homology 3
[6] Psd-95/Discs Large/Zona Occludens-1
[7] Mimotope
[8] Epitope
[9] Advanced Information Technology Professionals
[10] Thrombotic Thrombocytopenic Purpura
[11] Acute Anterior Uveitis
[12] Biomarker
[13] Prostate-Specific Membrane Antigen
[14] Mesotheline
[15] Apoptosis

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-05-30]

لیگاندها و تحویلِ دارو به سلول‌های سرطانی، مانند پپتیدی که به سلول‌های سرطانِ پروستات متصل می‌شود، به‌منظور کاهش سمیّت دارو در سلول‌های سالم به‌کار می‌رود [۹۰]. به‌علاوه نمایشِ فاژ جهتِ شناساییِ آنتی‌بادی‌ها در درمان و تشخیصِ سرطان استفاده می‌شود. به‌عنوان مثال، آنتی‌بادیِ تراستوزوماب[1] ضدHER2[2] و آنتی‌بادی ستوکسیماب[3] ضدEGFR[4] با استفاده از این فناوری به‌ترتیب برای درمانِ سرطانِ پستانِ HER2 مثبت و سرطانِ روده استفاده می‌شوند [۷، ۹۱].

۳- نتیجه‌گیری

در این مطالعه، فناوریِ نمایشِ فاژ از جنبه‌های مختلف موردبررسی قرار گرفت. مقاله‌های تحلیل‌شده نشان می‌دهند که این فناوری نه‌تنها در مهندسیِ پروتئین و کشفِ دارو نقشِ کلیدی دارد، بلکه در توسعهٔ آنتی‌بادی‌های درمانی و تولید پادزهرهای اختصاصی بسیار مؤثر بوده است. بررسی مطالعه‌های مرتبط نشان دادند که استفاده از نمایشِ فاژ در تحقیق‌های سرطان به شناساییِ اهداف درمانیِ جدید و تولیدِ آنتی‌بادی‌های اختصاصی منجر شده است. همچنین، ادغامِ نمایشِ فاژ با ابزارهای محاسباتی نظیر یادگیری ماشین، امکان بهینه‌سازی فرایندِ غربالگری را فراهم کرده و چشم‌اندازهای نوینی برای حل چالش‌های زیستیِ پیچیده و توسعهٔ درمان‌های نوین ایجاد کرده است [۸، ۹۲].

فناوریِ نمایشِ فاژ به‌عنوان یکی از ابزارهای پیشرفته در زیست‌فناوری، جایگاهِ ویژه‌ای در حوزه‌های مختلف زیست‌شناسی و پزشکی پیدا کرده است. این فناوری با استفاده از باکتریوفاژها به‌عنوان ناقل، امکان نمایشِ طیفِ گسترده‌ای از پپتیدها و پروتئین‌ها را بر روی سطحِ فاژها فراهم کرده و به ابزاری قدرتمند برای شناساییِ مولکول‌هایی با ویژگی‌های اتصالِ اختصاصی تبدیل شده است. این روش نقشِ اساسی در توسعهٔ آنتی‌بادی‌های درمانی، طراحی سیستم‌های دارورسانیِ هدفمند و تولیدِ ابزارهای تشخیصیِ نوین ایفا می‌کند [۵]. کتابخانه‌های فاژ با تنوع بی‌نظیرِ خود منابعی ارزشمند برای شناساییِ لیگاندها، پپتیدها و آنتی‌بادی‌هایی هستند که انتخاب‌پذیریِ بالایی نسبت به اهدافِ زیستی نشان می‌دهند. این ویژگی‌ها، نمایشِ فاژ را به یکی از اجزای اصلی در توسعهٔ داروهای جدید، تولید پادزهرها و درمان‌های مبتنی‌بر آنتی‌بادی تبدیل کرده است؛ به‌ویژه در حوزهٔ تولید پادزهر، که با شناساییِ آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای سموم، جایگزینی مؤثر برای روش‌های سنتی فراهم شده و کارایی این فرایند به‌طور قابل‌توجهی افزایش یافته است [۹۳].

از سوی دیگر، این فناوری تأثیر چشمگیری در پژوهش‌های مرتبط با سرطان داشته است. نمایشِ فاژ با شناساییِ لیگاندها و آنتی‌بادی‌هایی که به‌طور اختصاصی سلول‌های سرطانی را هدف قرار می‌دهند، مسیرهای جدیدی برای درمان‌های شخصی‌سازی‌شده و استراتژی‌های نوینِ مقابله با سرطان فراهم کرده است. غربالگری کتابخانه‌های فاژ درمقابلِ سلول‌ها و بافت‌های بدخیم، منجر به شناساییِ توالی‌های پپتیدیِ خاصی شده است که به نشانگرهای سطحیِ سلول‌های سرطانی متصل می‌شوند و امکان تشخیصِ زودهنگام و درمانِ مؤثرِ سرطان را فراهم می‌کنند [۹۴].

با پیشرفت روزافزونِ فناوری‌های زیستی، انتظار می‌رود نمایشِ فاژ در حوزه‌های نوظهور نیز نقشِ گسترده‌تری ایفا کند؛ از جمله طراحی واکسن‌های نوترکیب که به‌صورت هدفمند سیستم ایمنی را تحریک می‌کنند و نیز کشف داروهای جدید برای بیماری‌های عفونی و مزمن. در آینده، ادغام این فناوری با ابزارهایی مانند هوش‌مصنوعی و یادگیریِ ماشین می‌تواند فرایند غربالگریِ مولکولی را سریع‌تر، دقیق‌تر و کارآمدتر سازد. علاوه‌بر این، توسعهٔ کتابخانه‌های متنوع‌تر و بهینه‌سازیِ روش‌های غربالگری، توانمندیِ نمایشِ فاژ را در حل چالش‌های پیچیدهٔ زیستی و پزشکی افزایش خواهد داد.

در مجموع، نمایشِ فاژ به‌عنوان ابزاری منعطف و قدرتمند، نقشِ بی‌بدیلی در پیشرفتِ زیست‌فناوری و ارائهٔ درمان‌های نوآورانه ایفا می‌کند. هم‌افزاییِ میانِ نوآوری‌های فناورانه، رویکردهای محاسباتی و توسعهٔ روش‌های پیشرفتهٔ غربالگری می‌تواند تحولات چشمگیری در پزشکیِ دقیق و درمان‌های شخصی‌سازی‌شده ایجاد کرده و مسیرِ دستیابی به پیشرفت‌های علمی و فناوریِ آینده را هموار سازد.

۴- ملاحظات اخلاقی

این مقاله یک مطالعهٔ مروری است و شامل مداخلهٔ مستقیم بر روی انسان یا حیوان نمی‌باشد. در تهیه و نگارشِ مقاله

[1] Trastuzumab
[2] Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
[3] Cetuximab
[4] Epidermal Growth Factor Receptor

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-05-30]

تمامیِ اصولِ اخلاقِ پژوهش، از جمله امانت‌داریِ علمی، استناددهی صحیح به منابع، اجتناب از سرقتِ ادبی، جعل یا دست‌کاریِ داده‌ها رعایت شده است.

۵- تشکر و قدردانی

از حمایت‌های علمی، راهنمایی‌ها و مشاوره‌های ارزشمند استادان، همکاران، دوستان و تمامیِ افرادی که به هر نحوی در تهیه، نگارش و بهبودِ کیفیتِ علمی این مقاله نقش داشته‌اند، تشکر و قدردانی می‌نمایند.

۶- تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ‌گونه تعارضِ منافعِ مالی، شخصی یا سازمانی در ارتباط با این مقالهٔ مروری وجود ندارد.

۷- سهم نویسندگان

رضا یکانی: طراحی ایدهٔ مقاله، جست‌وجوی منابع علمی و نگارش نسخهٔ اولیهٔ مقاله، ویرایشِ نهاییِ متن.

علی نظری شیروان (نویسندهٔ مسئول): طراحیِ ساختارِ مقاله، نظارتِ علمی، تحلیل‌وتفسیر مطالبِ علمی، بازبینیِ انتقادی و ویرایشِ نهاییِ متن.

مائده سمیعانی‌فرد: استخراج و خلاصه‌سازیِ داده‌ها و مشارکت در نگارشِ مقاله.

تمام نویسندگان، نسخهٔ نهاییِ مقاله را مطالعه و تأیید کرده‌اند و مسئولیتِ محتوای علمی آن را می‌پذیرند.

۸- ملاحظات اخلاقی

ندارد.

۹- فهرست لغات

۱. فناوری نمایش فاژ: روشی برای نمایشِ پپتیدها یا پروتئین‌ها روی سطحِ فاژها که برای انتخاب و شناسایی مولکول‌های هدف استفاده می‌شود.

۲. فاژ (باکتریوفاژ): ویروسی که باکتری‌ها را آلوده می‌کند و در فناوریِ نمایشِ فاژ به‌عنوان وسیله‌ای برای نمایشِ مولکول‌های بیولوژیکی استفاده می‌شود.

۳. کتابخانهٔ نمایشِ فاژ: مجموعه‌ای از فاژهای دست‌کاری‌شدهٔ ژنتیکی که هرکدام پپتیدها یا پروتئین‌های مختلفی را روی سطحِ خود نمایش می‌دهند.

۴. پپتید: زنجیره‌ای از اسیدهای آمینه که به‌عنوان قطعه‌های کوچکی از پروتئین‌ها شناخته می‌شوند و می‌توانند با مولکول‌های هدف تعامل کنند.

۵. پروتئین: مولکول‌های بزرگ بیولوژیکی که از زنجیره‌های اسیدآمینه تشکیل شده‌اند و برای عملکردهای مختلف در سلول‌ها ضروری هستند.

۶. بایوپنینگ (Biopanning): فرایندِ انتخابِ پپتیدها یا آنتی‌بادی‌های خاص از کتابخانهٔ نمایشِ فاژ که توانایی اتصال به یک مولکولِ هدف را دارند.

۷. کتابخانهٔ آنتی‌بادیِ فاژ: مجموعه‌ای از فاژهای دست‌کاری‌شده که توالی‌های آنتی‌بادی‌های مختلف را روی سطحِ خود نمایش می‌دهند و برای شناساییِ آنتی‌بادی‌های خاص استفاده می‌شوند.

۸. پادزهر (Antivenom): ماده‌ای که برای خنثی‌سازیِ سمومِ حیواناتِ سمی مانند مارها استفاده می‌شود.

۹. لیگاند: مولکولی که به یک مولکولِ دیگر مانند گیرنده یا آنزیم متصل می‌شود و باعث فعال‌سازی یا مهارِ عملکردِ آن می‌گردد.

۱۰. آنتی‌بادی: پروتئینی که توسط سیستم‌ایمنی برای شناسایی و خنثی‌سازیِ آنتی‌ژن‌ها، مانند ویروس‌ها و باکتری‌ها تولید می‌شود.

۱۱. اپی‌توپ: بخش خاصی از یک آنتی‌ژن که توسط سیستم‌ایمنی شناسایی می‌شود و با آنتی‌بادی یا گیرندهٔ سلولی، پیوند برقرار می‌کند.

۱۲. تومور: توده‌ای از سلول‌های غیرطبیعی که می‌تواند سرطانی باشد و به بافت‌های اطراف حمله کند.

۱۳. داروهای هدفمند: داروهایی که به‌طورِ خاص برای هدف قرار دادن مولکول‌ها یا سلول‌های خاص در بدن طراحی شده‌اند، مانند داروهای ضدسرطان که سلول‌های توموری را هدف قرار می‌دهند.

۱۴. سیستم تحویل دارو: روشی برای ارسال دارو به محل موردنظر در بدن به‌منظور افزایش اثربخشی و کاهش عوارض جانبی.

۱۵. تشخیص سرطان: فرایندی که به شناسایی وجود و نوعِ سرطان در بدن از طریق روش‌های مختلف، مانند استفاده از نشانگرهای زیستی و تست‌های آزمایشگاهی کمک می‌کند.

۱۶. نشانگرهای زیستی: مولکول‌هایی که حضور یا پیشرفت یک بیماری را نشان می‌دهند و می‌توانند برای تشخیص و نظارت بر درمان استفاده شوند.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-05-30]

۱۷. پروتئین‌های غشایی: پروتئین‌هایی که در غشای سلول‌ها قرار دارند و نقش‌های مختلفی مانند انتقالِ مواد یا دریافتِ سیگنال‌ها را ایفا می‌کنند.
۱۸. پروتئین‌های پوششیِ فاژ: پروتئین‌هایی که روی سطحِ فاژ قرار دارند و در فناوریِ نمایشِ فاژ به‌عنوان وسیله‌ای برای نمایش مولکول‌های موردنظر استفاده می‌شوند.
۱۹. پروتئومیک: مطالعهٔ وسیعِ پروتئین‌ها، به‌ویژه ساختارها و عملکردهای آن‌ها در یک ارگانیسم یا سیستمِ زیستی.
۲۰. لیپید: مولکول‌های چربی که در ساختارِ سلولی نقش دارند و برای عملکردِ سلولی ضروری هستند.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-05-30]

۱۰- منابع

1.Smith GP. Filamentous fusion phage: novel expression vectors that display cloned antigens on the virion surface. Science. 1985;228(4705):1315-7.
2.Tian L, Jackson K, Chan M, Saif A, He L, Didar TF, et al. Phage display for the detection, analysis, disinfection, and prevention of Staphylococcus aureus. Smart Med. 2022;1(1):e20220015.
3.Bradbury AR, Marks JD. Antibodies from phage antibody libraries. J Immunol Methods. 2004;290(1-2):29-49.
4.Omidfar K, Daneshpour M. Advances in phage display technology for drug discovery. Expert Opin Drug Discov. 2015;10(6):651-69.
5.Sidhu SS. Phage display in pharmaceutical biotechnology. Curr Opin Biotechnol. 2000;11(6):610-6.
6.Arap MA. Phage display technology: applications and innovations. Genetics and Molecular Biology. 2005;28:1-9.
7.Zhang Y. Evolution of phage display libraries for therapeutic antibody discovery. MAbs. 2023;15(1):2213793.
8.Aghebati-Maleki L, Bakhshinejad B, Baradaran B, Motallebnezhad M, Aghebati-Maleki A, Nickho H, et al. Phage display as a promising approach for vaccine development. J Biomed Sci. 2016;23(1):66.
9.Azzazy HM, Highsmith WE, Jr. Phage display technology: clinical applications and recent innovations. Clin Biochem. 2002;35(6):425-45.
10.Clackson T, Wells JA. In vitro selection from protein and peptide libraries. Trends Biotechnol. 1994;12(5):173-84.
11.Guellouz A, Valerio-Lepiniec M, Urvoas A, Chevrel A, Graille M, Fourati-Kammoun Z, et al. Selection of specific protein binders for pre-defined targets from an optimized library of artificial helicoidal repeat proteins (alphaRep). PLoS One. 2013;8(8):e71512.
12.Sidhu SS, Geyer CR. Phage display in biotechnology and drug discovery. Florida, United States: Boca Raton, Florida : CRC Press; 2015.
13.Pini A, Bracci L. Phage display of antibody fragments. Curr Protein Pept Sci. 2000;1(2):155-69.
14.Marks JD, Hoogenboom HR, Bonnert TP, McCafferty J, Griffiths AD, Winter G. By-passing immunization. Human antibodies from V-gene libraries displayed on phage. J Mol Biol. 1991;222(3):581-97.
15.Watkins NA, Ouwehand WH. Introduction to antibody engineering and phage display. Vox Sang. 2000;78(2):72-9.
16.Hoogenboom HR, Griffiths AD, Johnson KS, Chiswell DJ, Hudson P, Winter G. Multi-subunit proteins on the surface of filamentous phage: methodologies for displaying antibody (Fab) heavy and light chains. Nucleic Acids Res. 1991;19(15):4133-7.
17.Marks C, Marks JD. Phage libraries--a new route to clinically useful antibodies. N Engl J Med. 1996;335(10):730-3.
18.Barbas CF, 3rd, Kang AS, Lerner RA, Benkovic SJ. Assembly of combinatorial antibody libraries on phage surfaces: the gene III site. Proc Natl Acad Sci U S A. 1991;88(18):7978-82.
19.Engberg J, Andersen PS, Nielsen LK, Dziegiel M, Johansen LK, Albrechtsen B. Phage-display libraries of murine and human antibody Fab fragments. Mol Biotechnol. 1996;6(3):287-310.
20.Ponsel D, Neugebauer J, Ladetzki-Baehs K, Tissot K. High affinity, developability and functional size: the holy grail of combinatorial antibody library generation. Molecules. 2011;16(5):3675-700.
21.Burkovitz A, Ofran Y. Understanding differences between synthetic and natural antibodies can help improve antibody engineering. MAbs. 2016;8(2):278-87.
22.Hairul Bahara NH, Tye GJ, Choong YS, Ong EB, Ismail A, Lim TS. Phage display antibodies for diagnostic applications. Biologicals. 2013;41(4):209-16.
23.Hammers CM, Stanley JR. Antibody phage display: technique and applications. J Invest Dermatol. 2014;134(2):1-5.
24.Bongarzone S, Savickas V, Luzi F, Gee AD. Targeting the Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE): A Medicinal Chemistry Perspective. J Med Chem. 2017;60(17):7213-32.
25.Wec AZ, Wrapp D, Herbert AS, Maurer DP, Haslwanter D, Sakharkar M, et al. Broad neutralization of SARS-related viruses by human monoclonal antibodies. Science. 2020;369(6504):731-6.
26.Choraria A, Somasundaram R, Senniappan J, Rajendran S, Oukkache N, Michael A. Chicken egg yolk antibodies (IgY)-based antivenom for neutralization of snake venoms: a review. Toxin Reviews. 2021;41:1-12.
27.Pucca MB, Cerni FA, Oliveira IS, Jenkins TP, Argemí L, Sørensen CV, et al. Bee Updated: Current Knowledge on Bee Venom and Bee Envenoming Therapy. Front Immunol. 2019;10:2090.
28.Pope CG, Stevens MF. The action of proteolytic enzymes on the antitoxins and proteins in immune sera. III. Further studies on enzyme systems which split the antitoxin molecule. Br J Exp Pathol. 1951;32(4):314-24.
29.Hoogenboom HR. Selecting and screening recombinant antibody libraries. Nat Biotechnol. 2005;23(9):1105-16.
30.León G, Herrera M, Segura Á, Villalta M, Vargas M, Gutiérrez JM. Pathogenic mechanisms underlying adverse reactions induced by intravenous administration of snake antivenoms. Toxicon. 2013;76:63-76.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-05-30]

31.McCafferty J, Griffiths AD, Winter G, Chiswell DJ. Phage antibodies: filamentous phage displaying antibody variable domains. Nature. 1990;348(6301):552-4.
32.Ménez A. Functional architectures of animal toxins: a clue to drug design? Toxicon. 1998;36(11):1557-72.
33.Pucca MB, Cerni FA, Peigneur S, Arantes EC, Tytgat J, Barbosa JE. Serrumab: a novel human single chain-fragment antibody with multiple scorpion toxin-neutralizing capacities. J Immunotoxicol. 2014;11(2):133-40.
34.Smith GP, Petrenko VA. Phage Display. Chem Rev. 1997;97(2):391-410.
35.Oliveira JG, Soares SG, Soares AM, Giglio JR, Teixeira JE, Barbosa JE. Expression of human recombinant antibody fragments capable of partially inhibiting the phospholypase activity of Crotalus durissus terrificus venom. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2009;105(2):84-91.
36.Hernández R, Gazarian TG, Hérion PS, Gazarian KG. Molecular localization and crossreactivity of two epitopes of noxiustoxin from scorpion Centruroides noxius, identified by a panel of monoclonal antibodies and peptide mimotopes. Immunol Lett. 2002;80(2):97-103.
37.Meng J, John TR, Kaiser, II. Specificity and binding affinity of an anti-crotoxin combinatorial antibody selected from a phage-displayed library. Biochem Pharmacol. 1995;50(12):1969-77.
38.Ladner RC, Sato AK, Gorzelany J, de Souza M. Phage display-derived peptides as therapeutic alternatives to antibodies. Drug Discov Today. 2004;9(12):525-9.
39.Cardoso DF, Nato F, England P, Ferreira ML, Vaughan TJ, Mota I, et al. Neutralizing human anti crotoxin scFv isolated from a nonimmunized phage library. Scand J Immunol. 2000;51(4):337-44.
40.Roncolato EC, Campos LB, Pessenda G, Costa e Silva L, Furtado GP, Barbosa JE. Phage display as a novel promising antivenom therapy: a review. Toxicon. 2015;93:79-84.
41.Tamarozzi MB, Soares SG, Marcussi S, Giglio JR, Barbosa JE. Expression of recombinant human antibody fragments capable of inhibiting the phospholipase and myotoxic activities of Bothrops jararacussu venom. Biochim Biophys Acta. 2006;1760(9):1450-7.
42.Zhang ZF, Shan X, Wang YX, Wang W, Feng SY, Cui YB. Screening and selection of peptides specific for esophageal cancer cells from a phage display peptide library. J Cardiothorac Surg. 2014;9:76.
43.Liu J, Zhang Q, Chen H, Gao Z, Li Y, Sun Z, et al. Phage display library selection of a hypoxia-binding scFv antibody for liver cancer metabolic marker discovery. Oncotarget. 2016;7(25):38105-21.
44.Guo G, Cao Y, Zhu G, Tian Z, Gou Y, Chen C, et al. Screening, tandem expression and immune activity appraisal of Deinagkistrodon acutus (pit viper) venom mimotopes from a phage display 12-mer peptide library. Biotechnol Lett. 2016;38(11):1867-73.
45.Titus JK, Kay MK, Glaser CJJ. Application of phage display for the development of a novel inhibitor of PLA(2) activity in Western cottonmouth venom. J Venom Res. 2017;8:19-24.
46.Gutiérrez JM, Solano G, Pla D, Herrera M, Segura Á, Villalta M, et al. Assessing the preclinical efficacy of antivenoms: from the lethality neutralization assay to antivenomics. Toxicon. 2013;69:168-79.
47.Laustsen AH, Karatt-Vellatt A, Masters EW, Arias AS, Pus U, Knudsen C, et al. In vivo neutralization of dendrotoxin-mediated neurotoxicity of black mamba venom by oligoclonal human IgG antibodies. Nat Commun. 2018;9(1):3928.
48.Vanuopadath M, Rajan K, Alangode A, Nair SS, Nair BG. The Need for Next-Generation Antivenom for Snakebite Envenomation in India. Toxins (Basel). 2023;15(8).
49.Ledsgaard L, Wade J, Jenkins TP, Boddum K, Oganesyan I, Harrison JA, et al. Discovery and optimization of a broadly-neutralizing human monoclonal antibody against long-chain α-neurotoxins from snakes. Nat Commun. 2023;14(1):682.
50.Sørensen CV, Ledsgaard L, Wildenauer HHK, Dahl CH, Ebersole TW, Bohn MF, et al. Cross-reactivity trends when selecting scFv antibodies against snake toxins using a phage display-based cross-panning strategy. Sci Rep. 2023;13(1):10181.
51.Rimbault C, Knudsen PD, Damsbo A, Boddum K, Ali H, Hackney CM, et al. A single-chain variable fragment selected against a conformational epitope of a recombinantly produced snake toxin using phage display. N Biotechnol. 2023;76:23-32.
52.Nazari A, Samianifard M, Rabie H, Mirakabadi AZ. Recombinant antibodies against Iranian cobra venom as a new emerging therapy by phage display technology. J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis. 2020;26:e20190099.
53.Yekani R, Nazari Shirvan A, Noofeli M, Samianifard M, Entezari M, Kiani M, et al. Phage display-based selection of high-affinity recombinant antibodies targeting tetanus toxoid. Cellular, Molecular and Biomedical Reports. 2025;5(4):277-88.
54.El-Shibiny A, El-Sahhar S. Bacteriophages: the possible solution to treat infections caused by pathogenic bacteria. Can J Microbiol. 2017;63(11):865-79.
55.Ledsgaard L, Laustsen AH, Pus U, Wade J, Villar P, Boddum K, et al. In vitro discovery of a human monoclonal antibody that neutralizes lethality of cobra snake venom. MAbs. 2022;14(1):2085536.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-05-30]

56.Funayama JC, Pucca MB, Roncolato EC, Bertolini TB, Campos LB, Barbosa JE. Production of human antibody fragments binding to melittin and phospholipase A2 in Africanised bee venom: minimising venom toxicity. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2012;110(3):290-7.
57.Ahmadi S, Knerr JM, Argemi L, Bordon KCF, Pucca MB, Cerni FA, et al. Scorpion Venom: Detriments and Benefits. Biomedicines. 2020;8(5).
58.Barbas CF. Phage display : a laboratory manual. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2001.
59.Almagro JC, Pedraza-Escalona M, Arrieta HI, Pérez-Tapia SM. Phage Display Libraries for Antibody Therapeutic Discovery and Development. Antibodies (Basel). 2019;8(3).
60.Chan CE, Lim AP, MacAry PA, Hanson BJ. The role of phage display in therapeutic antibody discovery. Int Immunol. 2014;26(12):649-57.
61.Hess KL, Jewell CM. Phage display as a tool for vaccine and immunotherapy development. Bioeng Transl Med. 2020;5(1):e10142.
62.Lim TS, Ch'Ng ACW. Phage Display-Derived Antibodies: Application of Recombinant Antibodies for Diagnostics. In: Saxena SK, editor. Proof and Concepts in Rapid Diagnostic Tests and Technologies. London: IntechOpen; 2016.
63.Berggård T, Linse S, James P. Methods for the detection and analysis of protein-protein interactions. Proteomics. 2007;7(16):2833-42.
64.Fuh G, Pisabarro MT, Li Y, Quan C, Lasky LA, Sidhu SS. Analysis of PDZ domain-ligand interactions using carboxyl-terminal phage display. J Biol Chem. 2000;275(28):21486-91.
65.Kiewitz A, Wolfes H. Mapping of protein-protein interactions between c-myb and its coactivator CBP by a new phage display technique. FEBS Lett. 1997;415(3):258-62.
66.James KJ, Hancock MA, Gagnon JN, Coulton JW. TonB interacts with BtuF, the *Escherichia coli* periplasmic binding protein for cyanocobalamin. Biochemistry. 2009;48(39):9212-20.
67.Hertveldt K, Beliën T, Volckaert G. General M13 phage display: M13 phage display in identification and characterization of protein-protein interactions. Methods Mol Biol. 2009;502:321-39.
68.Diamond SL. Methods for mapping protease specificity. Curr Opin Chem Biol. 2007;11(1):46-51.
69.Kehoe JW, Kay BK. Filamentous phage display in the new millennium. Chem Rev. 2005;105(11):4056-72.
70.Kay BK, Kasanov J, Yamabhai M. Screening phage-displayed combinatorial peptide libraries. Methods. 2001;24(3):240-6.
71.Benhar I. Biotechnological applications of phage and cell display. Biotechnol Adv. 2001;19(1):1-33.
72.Evans ER, Sutton JM, Gravett A, Shone CC. Analysis of the substrate recognition domain determinants of botulinum type B toxin using phage display. Toxicon. 2005;46(4):446-53.
73.Geysen HM, Mason TJ, Rodda SJ. Cognitive features of continuous antigenic determinants. J Mol Recognit. 1988;1(1):32-41.
74.Fack F, Hügle-Dörr B, Song D, Queitsch I, Petersen G, Bautz EK. Epitope mapping by phage display: random versus gene-fragment libraries. J Immunol Methods. 1997;206(1-2):43-52.
75.Mayrose I, Shlomi T, Rubinstein ND, Gershoni JM, Ruppin E, Sharan R, et al. Epitope mapping using combinatorial phage-display libraries: a graph-based algorithm. Nucleic Acids Res. 2007;35(1):69-78.
76.Huang J, Gutteridge A, Honda W, Kanehisa M. MIMOX: a web tool for phage display based epitope mapping. BMC Bioinformatics. 2006;7:451.
77.Förster-Waldl E, Riemer AB, Dehof AK, Neumann D, Brämswig K, Boltz-Nitulescu G, et al. Isolation and structural analysis of peptide mimotopes for the disialoganglioside GD2, a neuroblastoma tumor antigen. Mol Immunol. 2005;42(3):319-25.
78.Marks JD, Ouwehand WH, Bye JM, Finnern R, Gorick BD, Voak D, et al. Human antibody fragments specific for human blood group antigens from a phage display library. Biotechnology (N Y). 1993;11(10):1145-9.
79.Tsuruta LR, Tomioka Y, Hishinuma T, Kato Y, Itoh K, Suzuki T, et al. Characterization of 11-dehydro-thromboxane B2 recombinant antibody obtained by phage display technology. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2003;68(4):273-84.
80.Suggett S, Kirchhofer D, Hass P, Lipari T, Moran P, Nagel M, et al. Use of phage display for the generation of human antibodies that neutralize factor IXa function. Blood Coagul Fibrinolysis. 2000;11(1):27-42.
81.Kim Y, Caberoy NB, Alvarado G, Davis JL, Feuer WJ, Li W. Identification of Hnrph3 as an autoantigen for acute anterior uveitis. Clin Immunol. 2011;138(1):60-6.
82.Zhang Y, Davis JL, Li W. Identification of tribbles homolog 2 as an autoantigen in autoimmune uveitis by phage display. Mol Immunol. 2005;42(11):1275-81.
83.Tsai MK, Lin RH, Hsu BR, Lee PH. Lipofection of pcDNA3-CTLA4-Ig into B cells promotes allogeneic hyporesponsiveness. Transplant Proc. 2003;35(1):548-9.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-05-30]

84.Jazi MH, Dabaghian M, Tebianian M, Gharagozlou MJ, Ebrahimi SM. In vivo electroporation enhances immunogenicity and protection against influenza A virus challenge of an M2e-HSP70c DNA vaccine. Virus Res. 2012;167(2):219-25.
85.Yip YL, Ward RL. Application of phage display technology to cancer research. Curr Pharm Biotechnol. 2002;3(1):29-43.
86.Wang Y, Gao S, Lv J, Lin Y, Zhou L, Han L. Phage Display Technology and its Applications in Cancer Immunotherapy. Anticancer Agents Med Chem. 2019;19(2):229-35.
87.Saw PE, Song EW. Phage display screening of therapeutic peptide for cancer targeting and therapy. Protein Cell. 2019;10(11):787-807.
88.Zahavi D, Weiner L. Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy. Antibodies (Basel). 2020;9(3).
89.Deutscher SL. Phage display in molecular imaging and diagnosis of cancer. Chem Rev. 2010;110(5):3196-211.
90.Pung HS, Tye GJ, Leow CH, Ng WK, Lai NS. Generation of peptides using phage display technology for cancer diagnosis and molecular imaging. Mol Biol Rep. 2023;50(5):4653-64.
91.França RKA, Studart IC, Bezerra MRL, Pontes LQ, Barbosa AMA, Brigido MM, et al. Progress on Phage Display Technology: Tailoring Antibodies for Cancer Immunotherapy. Viruses. 2023;15(9).
92.Hudis CA. Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice. N Engl J Med. 2007;357(1):39-51.
93.Anand T, Virmani N, Bera BC, Vaid RK, Vashisth M, Bardajatya P, et al. Phage Display Technique as a Tool for Diagnosis and Antibody Selection for Coronaviruses. Curr Microbiol. 2021;78(4):1124-34.
94.Brown KC. Peptidic tumor targeting agents: the road from phage display peptide selections to clinical applications. Curr Pharm Des. 2010;16(9):1040-54.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-05-30]