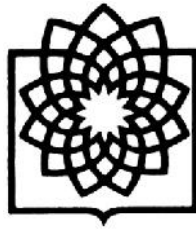


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی

دانشکده پزشکی

پایان نامه برای اخذ درجه کارشناسی ارشد (MSc)

بررسی تحلیلی تابش بیوفوتون ها و امکان تشخیص زودهنگام بیماری به کمک

ویژگی های آماری آنها

استاد راهنما:

جناب آقای پروفسور هاشم رفیعی تبار

نگارنده:

ندا رفیعی الحسینی

گروه مهندسی و فیزیک پزشکی

سال تحصیلی: ۹۴-۹۳

شماره پایان نامه: ۲۴۰

بدین وسیلہ اعلام می‌نمایم کہ این پایان‌نامہ حاصل کار تحقیقاتی اینجانب ندا رفیعی الحسینی، دانشجوی مقطع کارشناسی ارشد رشته مهندسی پزشکی در گروہ مهندسی و فیزیک پزشکی دانشکدہ پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بہشتی (تہران، ایران) می‌باشد و در ہیچ دانشگاه یا مرکز تحقیقاتی و آموزشی دیگری برای دریافت مدرک علمی ارایہ نگردیدہ است.

اطلاعات علمی کہ از نتایج تحقیقات چاپ شدہ یا چاپ‌نشده دیگران اخذ شدہ است، با ذکر منبع، در متن پایان‌نامہ و در فہرست منابع آورده شدہ است.

کلیہ حقوق اعم از چاپ، تکثیر، نسخہ‌برداری، ترجمہ، اقتباس و ... از نتایج این پایان‌نامہ، برای دانشگاه علوم پزشکی شهید بہشتی محفوظ است. استناد بہ مطالب یا نقد آن‌ہا، با ذکر مأخذ بلامانع است.

ندا رفیعی الحسینی

۱۳۹۴/۰۲/۲۰



تقدیم بہ پدر و مادر

کہ از نگاہشان صلابت،

از رفتارشان محبت

و

از صبرشان ایستادگی را آموختم.

پاس بی کران پروردگار یکتا را که هستی مان بخشید

و به طریق علم و دانش را، نمونه‌ان شد

و به بهشتی رحروان علم و دانش متفخران نمود

و خوشه چینی از علم و معرفت را روزیان ساخت.

و با پاس بی پایان از زحمات استادشایسته و عالی قدردم جناب آقای پروفیسور رفیعی تبار که همواره بر کتاهای و دشتی

من، قلم عفو کشیده و در کمال سعه صدر، با حسن خلق و فروتنی، از هیچ کجی در این عرصه بر من دریغ ننمودند و زحمت

را بهائی این رساله را بر عهده گرفتند.

و با پاس فراوان از پدرم که بی نیازیم آموخت و مادرم که به من درس محبت داد.

مراتب پاس صمیمانه خود را از خواهر و برادر و مهربانانم دارم که در تمام مراحل تحصیل همواره مشوق و پشتیبان برانیم بوده و

با رهنمودهای ارزنده خود را هکشی اینجانب بوده‌اند.

ببخشید بر خود لازم می‌دانم پاس گزار تمام عزیزانی باشم که در برابر سختی‌ها و ناملایات روزگار یاریم نمودند.

عنوان پایان نامه:

بررسی تحلیلی تابش بیوفوتون ها و امکان تشخیص زودهنگام بیماری به کمک ویژگی های آماری آنها

استاد راهنما: جناب آقای پروفسور هاشم رفیعی تبار

درجه علمی: استاد

محل کار: گروه فیزیک و مهندسی پزشکی- دانشکده پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی- تهران-

ایران- کد پستی: ۱۹۸۵۷۱۷۴۴۳ - تلفن: ۰۲۱-۲۳۸۷۲۵۶۶

پست الکترونیک: rafii-tabar@nano.ipm.ac.ir

نگارنده: ندا رفیعی الحسینی

چکیده

۱- سابقه و هدف: تمام نمونه های زیستی به صورت خود به خود و بدون تحریک خارجی، تابش های فوتونی بسیار ضعیفی ساطع می کنند. این تابش ها نوع جدیدی از سیگنال های زیستی می باشند و به نام های بیوفوتون، لومینسانس شیمیایی و بیولومینسانس ضعیف نیز شناخته می شوند. همبستگی بین حالت فیزیولوژیکی با تابش های مذکور، امکان به کارگیری آنها در تشخیص غیرتهاجمی را فراهم می سازد. بنابراین، در این پژوهش سعی داریم ویژگی های آماری بیوفوتون ها را به عنوان پارامترهایی برای ایجاد تمایز بین حالات فیزیولوژیکی مختلف بررسی نماییم.

۲- روش بررسی: به منظور بررسی ویژگی های آماری تابش های ساطع شده از جوانه های در حال رشد، ابتدا ایستایی سیگنال ها را ارزیابی نمودیم. سپس به توزیع های آماری آنها، تابع دوجمله ای منفی برازش کردیم و پارامترهای این توزیع را برای تابش های ثبت شده در روزهای مختلف به دست آوردیم. همچنین، اثر گذشت زمان و افزودن ساکارز بر تابش بیوفوتون ها را به روش مدل های خطی تعمیم یافته بررسی نمودیم.

۳- یافته ها: طبق نتایج به دست آمده، تمام سیگنال های ثبت شده ایستا بودند. همچنین، توزیع های شمارش فوتونی با توزیع دوجمله ای منفی مطابقت داشتند. اثر متقابل ساکارز و زمان بر افزایش شدت بیوفوتون ها نیز

از نظر آماری معنی‌دار بود. همچنین دریافتیم که در فرایند رشد، میانگین شدت بیوفوتون‌ها افزایش یافته و توزیع‌های آماری آن‌ها به توزیع پواسون نزدیک‌تر شده است.

۴- بحث و نتیجه‌گیری: بین شدت بیوفوتون‌ها و فرایند رشد همبستگی وجود دارد. بنابراین، بیوفوتون‌ها را می‌توان به عنوان روشی غیرتهاجمی، بلادرنگ و به‌صرفه برای نظارت بر مراحل رشد به کار برد. با ثبت بیوفوتون‌ها می‌توان فرایندهای متابولیک را در سایر نمونه‌های زیستی نیز مطالعه نمود.

واژگان کلیدی: تابش‌های فوتونی بسیار ضعیف، توزیع آماری شمارش فوتونی، بیوفوتون، همدوسی، ایستایی، همبستگی

فهرست مندرجات

عنوان	صفحه
فصل اول - معرفی	
۱-۱) مقدمه	۱
۱-۲) بیان مساله	۲
۱-۲-۱) مفهوم کلاسیکی و کوانتومی همدوسی	۵
۱-۲-۲) سایر حالت‌های کوانتومی و کلاسیکی نور	۶
۱-۲-۳) بیوفوتون‌ها در کدام حالت قرار دارند؟	۶
۱-۲-۴) بیوفوتون‌ها بیانگر حالات فیزیولوژیکی	۷
۱-۳) اهداف، فرضیات و متغیرها	۸
۱-۴) بازنگری منابع و اطلاعات موجود	۹
۱-۴-۱) توزیع شمارش فوتونی	۱۱
۱-۴-۲) منشأ بیوفوتون‌ها	۱۳
۱-۴-۳) بیوفوتون‌ها و سرطان	۱۹
۱-۴-۴) مدل‌های فیزیکی ارائه شده برای تابش بیوفوتون‌ها	۲۰
۱-۵) وجه تمایز پژوهش با سایر پژوهش‌های انجام شده	۲۷
فصل دوم - روش بررسی	
۲-۱) مواد و تجهیزات	۳۰
۲-۲) سیستم ثبت بیو فوتون‌ها	۳۰
۲-۳) پروتکل اندازه‌گیری	۳۱
۲-۴) روش تجزیه و تحلیل آماری	۳۲
۲-۵) محدودیت‌های پژوهش	۳۳

فصل سوم - یافته‌ها

یافته‌های پژوهش ۳۵

فصل چهارم- بحث، نتیجه گیری و پیشنهادات ۴۲

فهرست منابع ۴۵

پیوست‌ها

پیوست ۱ خلاصه مقاله چاپ شده در یازدهمین کنفرانس فیزیک پزشکی ایران، ۱۵ و ۱۶ آبان ماه ۱۳۹۳

پیوست ۲ برنامه‌های نوشته شده در نرم افزار MATLAB

فهرست جداول

جدول ۱-۱ مقادیر پاسخ‌های معادله‌ی مربوط به مدل DNA ۲۶

جدول ۳-۱ نتایج آزمون آماری و برآورد ضرایب ۳۷

فهرست شکل‌ها

- شکل ۱-۱ آزمایش گرویج ۱۰
- شکل ۱-۲ اولین مدل فیزیکی پیشنهاد شده برای تابش‌های DNA ۲۱
- شکل ۱-۳ مدل تابش‌های همدوس DNA برای یک سیستم چهارسطحی ۲۴
- شکل ۱-۴ شدت بیوفوتون‌ها بر حسب زمان ۲۶
- شکل ۲-۱ بازده کوانتومی فوتومالتی‌پلایرتیوب به کاررفته در این مطالعه ۳۱
- شکل ۳-۱ فاکتور F و میانگین تابش‌های فوتونی ضعیف در طول شش روز ۳۵
- شکل ۳-۲ رشد جوانه‌های ماش در طول شش روز ۳۸
- شکل ۳-۳ توزیع‌های شمارش فوتونی در طول زمان ۳۹
- شکل ۳-۴ توزیع احتمال نويز دستگاه فوتومالتی‌پلایرتیوب و توزیع احتمال تابش‌های زمینه ۳۹
- شکل ۳-۵ پارامترهای توزیع دوجمله‌ای منفی برای دوگروه مورد آزمایش ۴۰
- شکل ۳-۶ تغییر شکل توزیع با تغییر در اندازه‌ی بازه‌ی زمانی ثبت فوتون‌ها ۴۰
- شکل ۳-۷ وزن جوانه و طول ریشه ۴۱

فهرست کوتاه‌نوشت‌ها

ANOVA (Analysis of Variance) تحلیل واریانس

PCS (Photocount Statistics) توزیع آماری شمارش فوتونی

PMT (Photomultiplier Tube) فوتو مالتی‌پلایر تیوب

UPE (Ultra-weak Photon Emission) تابش فوتونی بسیار ضعیف

تعریف واژه‌ها

واژه‌ها	تعریف علمی	تعریف عملی
تابش‌های فوتونی بسیار ضعیف	تابش‌های فوتونی با شدت بسیار کم (با تعداد کمتر از صد هزار فوتون در ثانیه)، تابش‌های فوتونی بسیار ضعیف نامیده می‌شوند.	تابش‌های فوتونی بسیار ضعیف، به پدیده‌ی لومینسانس شیمیایی ذاتی گفته می‌شود که بدون نیاز به تحریک خارجی از تمام نمونه‌های زیستی ساطع می‌گردد.
توزیع آماری شمارش فوتونی	نموداری که احتمال ثبت تعداد فوتون‌ها در بازه‌ی زمانی محدود t را بر حسب زمان نشان می‌دهد، توزیع آماری شمارش فوتونی نامیده می‌شود.	نموداری که احتمال ثبت تعداد بیوفوتون‌ها در بازه‌ی زمانی محدود t را بر حسب زمان نشان می‌دهد، توزیع آماری شمارش فوتونی نامیده می‌شود.
همدوسی (Coherence)	از نظر فیزیکی، همدوسی نوعی خصوصیت ایده آل امواج است که امکان ایجاد تداخلات سازنده را فراهم می‌کند.	در این پژوهش، منظور از همدوسی، تزویج فازها و ایجاد همبستگی فاز دوربرد می‌باشد.
ایستایی (Stationarity)	از نظر آماری، یک فرایند تصادفی که توزیع توام آن در طول زمان تغییر نکند و ویژگی‌های آماری آن نظیر میانگین، واریانس و ... ثابت باشند، فرایند ایستا نام دارد.	در این پژوهش، در صورتی که توزیع و ویژگی‌های آماری یک سیگنال (میانگین، واریانس و ...) به طور تقریبی ثابت باشند، آن سیگنال را ایستا می‌نامیم.
همبستگی (Correlation)	هر نوع ارتباط آماری بین دو یا چند سری داده	وجود ارتباط آماری بین سیگنال‌های مربوط به شدت تابش بیوفوتون‌ها از نظر زمانی

فصل اول

معرفی

موجودات زنده از طریق مکانیزم‌های مختلف و در سطوح گوناگون با یکدیگر و با محیط اطراف خود ارتباط برقرار می‌کنند (۱). انتقال اطلاعات در سلول‌های عصبی از طریق ارسال سیگنال‌های الکتریکی و شیمیایی (نوروترنسمیترها) انجام می‌گیرد. به منظور مطالعه‌ی رفتار این سلول‌ها مدل‌های محاسباتی متعددی ارائه شده است. از بهترین مدل‌های ارائه شده، می‌توان به مدل پیشنهادی هاچکین و هاکسلی (۱۹۵۲) اشاره کرد که نه تنها در زمان خودش منحصر به فرد بود، بلکه مبنای بسیاری از مدل‌های ارائه شده‌ی بعدی نیز قرار گرفت. با توجه به آزمایشات هاچکین و هاکسلی درمی‌یابیم که تمامی آن‌ها در محیط آزمایشگاه (خارج از بدن^۱) انجام گرفته‌اند. این به معنای چشم‌پوشی از تعاملات یک سلول با سایر سلول‌های جاندار می‌باشد. لازم به ذکر است که تفاوت سیستم‌های ساخته‌ی دست بشر با سیستم‌های زنده در همین تعاملات است که در مدل‌های الکتریکی ارائه شده نادیده گرفته شده‌اند. بنابراین، مدلی که با صرف نظر از تعاملات سلول با محیط اطراف، شبیه ساختن آن با سیستم‌های مصنوعی و ساده‌سازی‌های مکرر به دست آمده باشد، نمی‌تواند رفتارهای متنوع موجود در یک سیستم زنده را پیش‌بینی نماید.

اگر سری به سایر شاخه‌های علم بزنیم، می‌بینیم که در زمانی نه چندان دور، در فیزیک کلاسیک نیز دید جهانی جدانگری به وجود آمده بود. در نیمه‌ی اول قرن بیستم تحولی در علم به وجود آمد و پیشگامان فیزیک کوانتوم در راه کشف ریزترین اجزای سازنده‌ی مواد گام نهادند. آن‌ها دریافتند که کوچک‌ترین اجزای سازنده‌ی مواد از جنس ماده نیستند؛ بلکه کاملاً نامرئی و از جنس انرژی می‌باشند. نکته‌ی مهم دیگر این که اجزای زیر اتمی به عنوان ذرات جدا از هم و به تنهایی فاقد ارزش و اهمیت بوده و تنها در ارتباط با یکدیگر معنا و مفهوم می‌یابند. بنابراین جهان هستی در حقیقت یک واحد پویای متشکل از تعاملاتی است که به طور مستقیم قابل مشاهده نیستند؛ بلکه به عنوان رفتار احتمالی سیستم‌ها توصیف می‌گردند (۲).

در بیوفیزیک مدرن نیز چشم‌انداز اتمی-مولکولی مواد و فلسفه‌ی ساده‌سازی پس از درک حقیقی نظریه‌ی کوانتوم، از نظر علمی جایز نیست (۳، ۴). توصیف واقعیت بر مبنای سیستم‌های مجزا و مستقل از

¹ In vitro

فضای اطراف (مانند کوآرک، الکترون، اتم و یا مولکول) تنها تحت شرایط آزمایشگاهی خاصی مجاز است و این اجزا به هیچ وجه نباید به عنوان زیربنای سازنده‌ی واقعیت در نظر گرفته شوند (۵).

۲-۱) بیان مساله و دلایل انتخاب موضوع

سلول‌ها برای برقراری ارتباط با یکدیگر علاوه بر روش‌های شیمیایی (نوروترانسمیترها) و الکتریکی (پتانسیل عمل) از امواج الکترومغناطیسی نیز بهره می‌برند. طبق آزمایشات انجام گرفته در این زمینه، سلول‌ها نه تنها به این امواج پاسخ می‌دهند بلکه قادر به تولید آن‌ها نیز هستند. تا کنون بسیاری از اجزای درون سلولی نظیر میکروتوبول‌ها، پروتئین‌های موجود در عرض غشا و DNA به عنوان منشا این امواج معرفی شده‌اند. این امواج در محدوده‌ی فروسرخ، مرئی و ابتدای ناحیه‌ی فرابنفش از طیف امواج الکترومغناطیسی تابش می‌شوند و فوتون^۱ نام دارند. تمام سیستم‌های زیستی فوتون‌هایی با شدت بسیار ضعیف تابش می‌کنند (۶). این فوتون‌ها عمدتاً در محدوده‌ی مرئی طیف امواج الکترومغناطیس تابش می‌شوند و به نام تابش‌های فوتونی ضعیف^۲، لومینسانس ضعیف^۳ و بیوفوتون شناخته می‌شوند. پیشوند «بیو» نشان‌دهنده‌ی ماهیت زیستی آن‌هاست. تابش بیوفوتون‌ها به صورت خودبه‌خودی و بدون نیاز به تحریک خارجی می‌باشد (۷). بنابر ادعای برخی محققان، تابش‌های فوتونی ضعیف، فرایندهای زیست-شیمیایی سلول‌ها را کنترل می‌کنند و در فازهای مختلف چرخه‌ی سلولی شدت‌های متفاوتی دارند؛ مثلاً شدت آن‌ها در هنگام میتوز افزایش می‌یابد.

بیوفوتون‌ها دارای ویژگی‌های خاصی می‌باشند که آن‌ها را از لومینسانس شیمیایی^۴، لومینسانس و غیره متمایز می‌سازد. از جمله‌ی این خواص می‌توان به کاهش غیرنمایی^۵ پس از تحریک با نور خارجی اشاره کرد (۸).

بیوفوتون‌ها در محدوده‌ی فرکانسی وسیعی (از فروسرخ تا فرابنفش، با طول موج بین 260 تا 800 nm) تابش می‌شوند و شدت آن‌ها در تمام فرکانس‌های این ناحیه تقریباً برابر است. توزیع طیفی آن‌ها نسبتاً هموار

^۱ فوتون در فیزیک، یک ذره بنیادی است که به عنوان واحد کوانتومی نور و یا هر نوع تابش الکترومغناطیسی محسوب می‌شود.

^۲ Ultra-weak photon emissions (UPE)

^۳ Low-level luminescence

^۴ chemiluminescence

^۵ Bioluminescence

^۶ Non-exponential decay

و متفاوت از توزیع بولتزمن^۱ می‌باشد. این نکته تاییدی است بر این که سیستم‌های زیستی دور از تعادل ترمودینامیکی قرار دارند (۹).

بیوفوتون‌ها ارتباط نزدیکی با تابش لومینسانس تاخیری^۲ (تابش فوتون بر اثر تحریک سیستم زیستی با نور خارجی) از بافت‌های زنده دارند. در طیف‌های مربوط به هر دو نوع تابش، جفت شدن مد^۳ مشاهده می‌شود و هر دو دارای توزیع پواسون می‌باشند.

از دید بیوشیمی‌دان‌ها بیوفوتون‌ها فراورده‌ی زائد واکنش‌های شیمیایی‌اند، اما وابستگی بیوفوتون‌ها به دما و نیز همبستگی چندگانه‌ی آن‌ها با عملکرد زیستی و فیزیولوژیکی نظیر مصرف اکسیژن، استرس، تکثیر و تمایز سلولی، ریتم‌های زیستی و حتی ساخت DNA نشان‌دهنده‌ی نقش تنظیم‌کنندگی آن‌ها در سیستم‌های زیستی می‌باشد (۱۰). بنابراین بیوفوتون‌ها چیزی فراتر از فرآورده‌های جانبی متابولیسم سلولی‌اند (۱۱). از منظر بیوشیمی، فرایندهای زیستی مولد بیوفوتون‌ها، شامل واکنش‌های شیمیایی (گونه‌های اکسیژن فعال یا رادیکال‌های آزاد) هستند.

از مهم‌ترین ویژگی‌های بیوفوتون‌ها می‌توان به ماهیت کوانتومی آن‌ها اشاره کرد. البته نوع حالت کوانتومی آن‌ها را نمی‌توان تعیین نمود، زیرا این کار مستلزم اندازه‌گیری بسیاری از احتمالات و نیز فرضیاتی است که در رابطه با رفتار دینامیکی سیگنال وجود دارد. معمولاً فرض می‌شود که در حالت کوانتومی با استفاده از شمارش فوتونی، می‌توان احتمال ثبت تعداد مختلفی از فوتون‌ها را در بازه‌ی زمانی محدود t به دست آورد. اگرچه شمارش فوتونی از ابزارهای بسیار خوب برای توصیف آماری و ویژگی هم‌دوسی^۴ است و برای ثبت آن نیاز به ابزارهای پیچیده‌ای نمی‌باشد، یک توزیع شمارش فوتونی مشخص را نمی‌توان به حالت نوری خاصی نسبت داد، زیرا حالت‌های مختلف نور می‌توانند دارای توزیع‌های فوتونی یکسان یا مشابه باشند (۱۲). از آن‌جا که شمارش فوتونی سیگنال بیوفوتون‌ها از توزیع نرمال پیروی نمی‌کند، می‌توان گفت نوسانات موجود در این سیگنال به دلایل تصادفی ایجاد نشده‌اند. در چارچوب نیمه‌کلاسیکی، شکل سیگنال فوتون‌ها

¹ Boltzmann distribution

² Delayed luminescence

³ Mode coupling

⁴ Coherency

در اثر گذار احتمالی ساختارهای تابش کننده فوتون از سطوح انرژی بالاتر به سطوح انرژی پایین تر به وجود می آید. این گذارهای احتمالی به صورت نمایی میرا می شوند. ویژگی غیرنمایی سیگنال بیوفوتون ها ما را ناگزیر به رها کردن چارچوب نیمه کلاسیکی و جستجوی گزینه های دیگر می نماید (۷).

در مبحث تابش های فوتونی ضعیف، سه نوع از حالت های نور شامل حالت همدوس، حالت دمایی و حالت فشرده^۱ بیشتر مدنظر قرار گرفته اند. به عقیده ی برخی محققان، بیوفوتون ها از یک میدان فوتونی همدوس سرچشمه می گیرند و این همدوسی نقش مهمی را در الگوسازی این سیستم ها ایفا می نماید؛ زیرا آن ها معتقدند که تنها در این صورت امکان تداخل میدان های الکترومغناطیسی و تشکیل الگوهای زمانی مکانی پایدار به وجود می آید. برای نمونه، پوپ^۲ و گروهش به ارگانیزم به عنوان یک سیستم کوانتومی ماکروسکوپی (با دیدگاه کل نگر نه نگرش ذره ای) می نگرند. به عقیده ی آن ها، تمام مولکول های یک ارگانیزم به واسطه ی میدان تابشی همدوس، به گونه ای با یکدیگر جفت شده اند که یک واحد را تشکیل می دهند. از نظر آن ها، تابش های زیستی ضعیف یک مکانیزم لیزر زیستی^۳ را تشکیل می دهند و میدان زیستی ارگانیزم در یک سطح آستانه به حالت تعادل می رسد. در این آستانه امکان نوسان بین حالت همدوس و ناهمدوس^۴ به وجود می آید و نظم نور به صورت ناگهانی تغییر می کند که در حقیقت یک گذار فاز ناپایدار^۵ یا ساختار اتلافی^۶ می باشد. بالاتر از سطح آستانه، میدان فوتونی وارد الگوی تداخلی بسیار منظمی می شود که امواج در آن به صورت همدوس، هم پوشانی^۷ می کنند، منابع مختلف نور، رفتار هماهنگی را از خود نشان می دهند و مانند یک کل عمل می کنند؛ اما زیر سطح آستانه یعنی در قسمت آشوبناک، منابع نور جداگانه و به صورت مجزا عمل می کنند. در چنین حالتی جذب نور بر هم پوشانی امواج غلبه می کند (غلبه ی رفتار ذره ای بر رفتار موجی). وجود حالت های همدوس و آشوبناک^۸ برای ارگانیزم ضروری است، زیرا در بعضی موارد لازم است که که اجزا به صورت مستقل از یکدیگر کار کنند و گاهی رفتار هماهنگ مفیدتر است. به عقیده ی پوپ، ارگانیزم

¹ Squeezed

² Fritz-Albert Popp

³ Biological laser mechanism

⁴ Incoherent

⁵ Non-equilibrium phase transition

⁶ Dissipative structure

⁷ Superimposition

⁸ Chaotic

به کمک چنین مکانیزمی، می‌تواند خود را تنظیم کند. از این دیدگاه، می‌توان ارگانیزم را به شکل یک سیستم بسیار پیچیده و تشدیدکننده‌ی خودتنظیم از میدان‌های نوسان‌کننده‌ای در نظر گرفت که فاز آن‌ها به صورت غیرخطی با یکدیگر جفت^۱ شده‌اند (۱۳). در حالت کلی می‌توان گفت ویژگی همدوسی بیوفوتون‌ها در مقایسه با شدت تابش‌ها نقش مهم‌تری در انتقال اطلاعات ایفا می‌کند.

۱-۲-۱) مفهوم کلاسیکی و کوانتومی همدوسی

حالت همدوس اولین بار در سال ۱۹۲۶ توسط شرودینگر^۲ کشف شد (۱۲). همدوسی در فیزیک کلاسیک به چگونگی تجمیع شدت‌های دو موج برمی‌گردد. اگر شدت موج ترکیبی برابر با شدت مجموع دامنه‌های دو موج باشد (رابطه‌ی غیرخطی داشته باشند)، می‌گوییم امواج کاملاً همدوس هستند و اثر تداخلی بیشینه است. در صورتی که اگر شدت موج ترکیبی برابر با مجموع شدت‌های دو موج باشند (رابطه‌ی خطی داشته باشند)، امواج کاملاً ناهمدوس‌اند و تداخل نمی‌کنند. بر خلاف رویکرد کلاسیکی که برای توصیف میدان‌های نوری از توابع استفاده می‌کند، در رویکرد کوانتومی از عملگرها و حالات کوانتومی استفاده می‌شود. نقش عملگرهای میدان، از بین بردن یک نقطه از میدان یا یک فوتون (عملگر نابودی^۳) و یا ایجاد آن آن است (عملگر ایجاد^۴) (۱۲).

یک روش قابل اطمینان برای به دست آوردن زمان همدوسی و یا بُرد تابش‌ها، تداخل‌سنجی^۵ است. اگرچه این روش از جمله روش‌های استاندارد در کوانتوم اپتیک می‌باشد، مسائلی از جمله تعداد کم فوتون‌ها و غیرایستایی سیگنال‌های زیستی، به کارگیری این روش برای سامانه‌های زیستی را محدود ساخته است.

شمارش فوتونی یک سیستم همدوس از توزیع پواسون پیروی می‌کند. توزیع پواسون نشانه‌ای از میدان نوری کلاسیک است و میانگین و واریانس آن با هم برابرند. انحراف از توزیع پواسون توسط فاکتور F ^۶ و یا

^۱ Coupled

^۲ Schrödinger

^۳ Annihilation operator

^۴ Creation operator

^۵ Interferometry

^۶ Fano factor

پارامتر Q^1 بیان می‌شود ($Q=F-1$). اگر توزیع تعداد فوتون‌ها دارای $F > 1$ و $Q > 0$ باشد، آن توزیع را اَبَر-پواسونی^۲ (توزیعی که شکل آن پهن‌تر از توزیع پواسون است) و اگر دارای $F < 1$ و $Q < 0$ باشد آن را زیرپواسونی^۳ می‌نامند. توزیع فوق پواسونی می‌تواند دارای ماهیت کلاسیکی باشد، در حالی که توزیع زیرپواسونی ذاتا کوانتومی است؛ چراکه نمی‌توان آن را با یک توزیع احتمال مثبت بیان کرد (۱۲).

۱-۲-۲) سایر حالت‌های کوانتومی و کلاسیکی نور

حالت فشرده، از دیگر حالت‌های کوانتومی نور است که در مقایسه با حالت همدوس دارای نویز ذاتی کمتری می‌باشد. بازده این حالت برای انتقال اطلاعات بیشتر است. مشخصه‌ی حالت فشرده، کاهش پراکندگی یک متغیر به ازای افزایش پراکندگی متغیر دیگر است. در متون مربوط به تابش‌های فوتونی ضعیف، از حالت‌های فشرده‌ی متعددی نام برده شده‌است، اما رایج‌ترین آن‌ها حالت‌های همدوس دوفوتونی می‌باشند (۱۴). این حالت از جمله حالت‌های استاندارد در کوانتوم اپتیک با توزیع شمارش فوتونی شناخته شده می‌باشد (۱۵). در این حالت امکان حذف نویز از شمارش فوتونی مشاهده شده و دستیابی به توزیع واقعی وجود دارد.

حالت دمایی نیز از دیگر حالت‌های کلاسیکی نور محسوب می‌شود که در نتیجه‌ی فیلتر کردن بخشی از طیف تابشی جسم سیاه به دست می‌آید. این حالت بیانگر مدل نور تصادفی با همدوسی بسیار کم است. معمولا حالت دمایی حاصل تابش یک نوسانگر تنها نیست و در نتیجه‌ی تابش‌های چندین نوسانگر (چندین مُد یا درجه‌ی آزادی) ایجاد می‌شود (۱۲).

۱-۲-۳) بیوفوتون‌ها در کدام حالت قرار دارند؟

در پاسخ به این پرسش که بیوفوتون‌ها در کدام حالت کوانتومی قرار دارند (دمایی، همدوس و یا فشرده)، باید روش مناسبی را برای تمایز بین این حالت‌ها به کار برد. از آن‌جا که شمارش فوتونی مربوط به حالت دمایی با افزایش تعداد درجه‌های آزادی، مشابه با توزیع حالت همدوس می‌گردد، شمارش فوتونی ابزار

¹ Mandel parameter

² Supper-Poissonian

³ Sub-Poissonian

مناسبی جهت تشخیص حالت همدوس از حالت دمایی (با مدهای زیاد) نمی‌باشد (۱۲). از طرف دیگر، طبق مطالعات انجام شده دیودها نیز دارای شمارش فوتونی پواسونی (۱۶) (برای LED) و یا فوق پواسونی (۱۷) برای (فوتودیودها) می‌باشند. همچنین، لومینسانس شیمیایی یک واکنش شیمیایی استاندارد از توزیع پواسون پیروی می‌کند (۱۸). طبق این یافته‌ها، حتی شمارش فوتونی مربوط به نور تصادفی نیز می‌تواند دارای توزیع پواسون باشد. بنابراین، مشاهده‌ی توزیع فوتونی پواسونی شکل، الزاما بیانگر حالت همدوس نیست.

ویژگی‌های آماری بیوفوتون‌ها حاوی اطلاعات مفیدی درباره‌ی کمیت (شدت و انرژی نور ثبت شده) و نیز کیفیت (نظم و محتوای اطلاعاتی) آن‌هاست. به این ترتیب، می‌توان به خصوصیات از فوتون‌ها دست یافت که مانند اثر انگشت اختصاصی بوده و می‌توانند برای تشخیص مورد استفاده قرار گیرند. همچنین در رابطه با ماهیت فیزیکی نوری که از سیستم‌های زیستی ساطع می‌شود و روند تولید فوتون در آن‌ها می‌توان دید خوبی به دست آورد.

۴-۲-۱) بیوفوتون‌ها بیانگر حالات فیزیولوژیکی

طبق فرضیه‌های موجود، روابط زیر اتمی در وضعیت سلامتی، در حالت ایده‌آل خود قرار دارند؛ درحالی که در هنگام بیماری، این روابط به هم می‌ریزند و تابش بیوفوتون‌ها که بیانگر عملکرد فیزیولوژیک سلول‌ها می‌باشد، نیز به حالت آشوبناک در می‌آید. لازم به ذکر است که سرطان با تقسیم بی‌رویه‌ی سلول‌ها آغاز می‌شود. بنابراین با ثبت بیوفوتون‌ها با استفاده از آشکارسازهای^۱ مخصوص و همچنین بهره‌گیری از روش‌های تحلیلی مناسب، می‌توان این بیماری را در ابتدایی‌ترین مرحله‌ی شکل‌گیری (در مقیاس سلولی) تشخیص داد. چنین روشی بسیار جالب توجه خواهد بود؛ چراکه یک روش کاملاً غیرتهاجمی، کم‌هزینه و نسبتاً بلادرنگ^۲ می‌باشد (۱۹).

^۱ Detectors

^۲ Real-time

تحقیقات مربوط به تابش بیوفوتون‌ها نه تنها در پزشکی، بلکه در زمینه‌های زیست‌شناسی، کشاورزی و صنایع غذایی (برای تعیین کیفیت مواد غذایی) در حال انجام است. برای نمونه در کشاورزی، از تابش‌های فوتونی ضعیف برای شناسایی علف‌های هرز مقاوم به آفت‌کش‌ها از سایر علف‌های هرز استفاده شده است (۲۰). در یکی از مطالعات انجام گرفته در این زمینه، شدت تابش‌های ساطع شده از علف‌های هرز مقاوم به نوعی آفت‌کش (سولفونیل اوره) بیشتر از سایر علف‌های هرز گزارش شده است. بنابراین، می‌توان از این نکته برای تعیین مقاومت و یا عدم مقاومت سلول‌های سرطانی در برابر نوعی دارو بهره برد. به این ترتیب، قبل از مصرف طولانی مدت یک دارو توسط بیمار می‌توان به اثربخشی و یا عدم اثربخشی آن پی برد (۱۹).

۳-۱) اهداف، فرضیات و متغیرها

اهداف اصلی:

۱. بررسی ویژگی‌های آماری تابش بیوفوتون‌ها و امکان‌سنجی تشخیص زودهنگام بیماری به کمک آن‌ها
۲. بررسی نقش میدان‌های الکترومغناطیسی زیستی در تعاملات بین سلولی و امکان تشخیص زودهنگام بیماری به کمک آن‌ها

اهداف جزئی:

۱. تحلیل و بررسی نظریه‌های مطرح شده در زمینه‌ی تابش بیوفوتون‌ها
۲. تحلیل و بررسی رفتار بیوفوتون‌ها به کمک مدل‌های ریاضی

هدف کاربردی:

مطالعه و بررسی ویژگی‌های بیوفوتون‌ها در حالت‌های سلامت و بیماری به منظور تشخیص زودهنگام

بیماری‌ها به‌ویژه سرطان

فرضیات:

فرضیه‌ی کنونی این است که تابش‌های فوتونی ضعیف علاوه بر این که می‌توانند در تشخیص وضعیت سلامت از بیماری به کار گرفته شوند، امکان تبادل اطلاعات بین سلول‌ها را نیز فراهم می‌نمایند. اگرچه تاکنون نظرات گوناگونی در رابطه با منشا بیوفوتون‌ها مطرح شده است، فرضیه‌ی ایجاد تابش‌های همدوس به عنوان یک رفتار پیدایشی^۱ در سیستم‌های زیستی، محتمل‌تر به نظر می‌رسد.

متغیرهای تحقیق و مقیاس‌های سنجش آن‌ها:

۱. همدوسی (متغیر کیفی) که به معنای جفت شدن^۲ فازها در میدان تابشی می‌باشد. برای سنجش این متغیر از روش‌های آماری و یا روش‌های تحلیل سیستم‌های دینامیکی غیرخطی استفاده می‌شود.

۲. فرکانس تابش‌های بیوفوتونی (متغیر کمی) بر حسب هرتز

۳. شدت تابش‌های بیوفوتونی (متغیر کمی) بر حسب تعداد فوتون ثبت شده در هر ثانیه در یک سانتی-

متر مربع از سطح

۴. پارامترهای مربوط به حالت فشرده که از توزیع آماری تابش بیوفوتون‌ها به دست می‌آیند.

در این مطالعه، به دلایل ذکر شده در بخش محدودیت‌های پژوهش، امکان اندازه‌گیری فرکانس فراهم نشد. همچنین، بررسی اجمالی منابع مربوط به مبحث تابش‌های فوتونی ضعیف، نشان داد آن دسته از مطالعاتی که این تابش‌ها را در حالت فشرده در نظر گرفته و پارامترهای مربوطه را به دست آورده‌اند، فاقد صحت و اعتبار کافی می‌باشند. بدین ترتیب، از محاسبه‌ی پارامترهای مربوط به حالت فشرده نیز صرف نظر شد.

۴-۱) بازنگری منابع و اطلاعات موجود

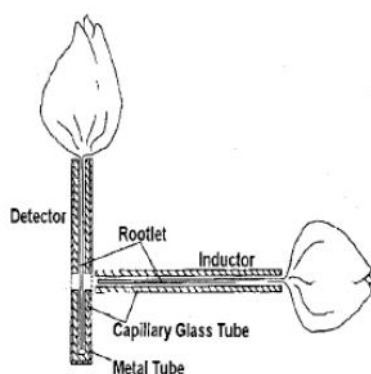
اولین تحقیقات در زمینه‌ی ارسال و دریافت امواج الکترومغناطیس توسط سلول‌ها، در سال ۱۹۲۳ توسط فردی روسی به نام الکساندر گروبیچ^۳ صورت گرفت. طبق فرضیه‌ی او، تمام سلول‌ها از خود نور ضعیفی تابش می‌کنند که در هنگام تقسیم سلولی شدت بیشتری می‌یابد و سبب افزایش میتوز در سلول‌های دیگر

¹ Emergent behavior

² Coupling

³ Alexander Gurwitsch

نیز می‌گردد. به همین علت، وی آن‌ها را تابش‌های میتوژنتیک^۱ نامید. شکل ۱-۱، نمونه‌ای از آزمایشات گرویچ را نشان می‌دهد. در این آزمایش، ریشه‌های پیاز هم به عنوان القاگر^۲ و هم به عنوان آشکارساز^۳ به کار رفته‌اند. بر اساس مشاهدات گرویچ، بعد از گذشت دو تا سه ساعت، تقسیم سلولی در ریشه‌هایی که به عنوان آشکارساز به کار رفته بودند، افزایش می‌یافت. از آن‌جا که در این آزمایش ریشه‌های پیاز در ظروف مجزا و سرپوشیده قرار داشتند، عواملی نظیر تماس فیزیکی و یا مواد شیمیایی نمی‌توانست عامل انتقال اطلاعات بین سلول‌ها باشد. بنابراین، فرضیه‌ی امکان ارسال و دریافت اطلاعات از طریق امواج الکترومغناطیس سلولی منطقی به نظر می‌رسید. گرویچ این آزمایش را چندین بار با ظروفی از جنس شیشه و کوارتز تکرار نمود. اثر القایی تنها در آزمایشاتی که با ظروف کوارتز انجام گرفته بود، مشاهده می‌شد. وی همچنین آزمایش خود را با سایر نمونه‌های زیستی از جمله سلول‌های مخمر تکرار نمود و به نتایج مشابه دست یافت (۶). بنابراین ادعا کرد سلول‌ها از طریق امواج الکترومغناطیس در محدوده‌ی فرابنفش با یکدیگر ارتباط برقرار می‌کنند (۲۱). البته در آن زمان به دلیل عدم وجود ابزارهای حساس برای آشکارسازی فوتون‌ها، اثبات چنین ادعایی ممکن نبود، تا این‌که با توسعه‌ی لامپ‌های تکثیرکننده‌ی فوتونی^۴ در دهه‌ی ۱۹۵۰، فرضیه‌ی تابش‌های فوتونی ضعیف از سیستم‌های زیستی به اثبات رسید (۲۲).



شکل ۱-۱ آزمایش گرویچ

¹ Mitogenetic radiation

² Inductor

³ Detector

⁴ Photomultiplier tubes

در سال ۱۹۷۰، پوپ طی آزمایشی تنها تفاوت بین ماده‌ی سرطان‌زای موجود در دود سیگار به نام بنزوآپیرن^۱ و ماده‌ی بی‌خطر بنزوآپیرن^۲ را در واکنش آن‌ها در مقابل امواج فرابنفش یافت. وی بیان نمود که ماده‌ی سرطان‌زا، امواج را جذب کرده و با فرکانسی متفاوت از فرکانس اولیه، تابش می‌کند در حالی که ماده-ی بی‌خطر، این امواج را از خود عبور می‌دهد. وی آزمایشاتش را بر روی ۳۷ ماده‌ی دیگر که بعضی سرطان‌زا و بعضی بی‌خطر بودند، تکرار کرد و دریافت که تمامی مواد سرطان‌زا امواج را جذب کرده و فرکانس آن‌ها را تغییر می‌دهند (۲). او در جستجوی علت این مسئله، به مطالعه‌ی تابش‌های ساطع شده از سلول‌ها پرداخت و آن‌ها را بیوفوتون^۳ نامید. او همچنین ادعا کرد که بیوفوتون‌ها هدایتگر فرایندهای زیست-شیمیایی بدن هستند.

۱-۴-۱) توزیع شمارش فوتونی^۴

در بین مطالعات انجام گرفته بر روی شمارش فوتونی تابش‌های زیستی ضعیف، تنها تعداد محدودی از آن‌ها بدون اغراق به تحلیل نتایج پرداخته‌اند. در این بین، مطالعه‌ای که توسط Kobayashi در سال ۱۹۹۸ انجام شد نمونه‌ای از یک تحقیق دقیق و مفید در این زمینه می‌باشد. نویسندگان این مقاله لومینسانس تابشی از *photobacterium phosphoreum* را اندازه‌گیری کردند. فاکتور F به دست آمده در این مطالعه بزرگ‌تر از یک و نشانه‌ی یک توزیع فوق پواسونی بود. این محققان، نتایج به دست آمده را به حالت نوری خاصی (به ویژه حالت فشرده) نسبت ندادند، بلکه به صورت منبع آشوبناکی با حالت‌های برانگیخته و تابشی تفسیر نمودند.

Schirmacher در سال ۲۰۰۸ در رساله‌ی دکتری خود، با هدف کشف حالت‌های فشرده در تابش‌های فوتونی ضعیف، به اندازه‌گیری این تابش‌ها از گونه‌های زیستی مختلف و مقایسه‌ی آن‌ها با تابش‌های لیزر هلیوم-نئون پرداخت. وی تنها به وجود توزیع فوق پواسونی در تابش‌های زیستی اشاره کرد و هیچ دلیل قانع‌کننده‌ای برای رفتار کوانتومی نور نیافت (۲۳).

^۱ benzo[a]pyrene

^۲ benzo[e]pyrene

^۳ Biophoton

^۴ Photocount distribution

دانشمندان دیگری نیز در رابطه با ویژگی‌های آماری تابش‌های فوتونی ضعیف تحقیقات مفیدی انجام داده و نتایج به دست آمده را به طور دقیق گزارش کرده‌اند. برای نمونه Shen ویژگی‌های آماری تابش‌های فوتونی ضعیف ساطع شده از جوانه‌های خیار، جوانه‌های ماش (*rhizobium bacteroids*)، *autooxidized luminol* و نور لیزر را اندازه‌گیری کرد (۲۴). پارامتر Q برای نور لیزر هلیوم-نئون، جوانه‌های خیار، جوانه‌های ماش و *rhizobium bacteroids* نزدیک صفر به دست آمد که با توزیع پواسون مطابقت داشت. در حالی که این پارامتر برای نويز لامپ تکثیرکننده‌ی فوتونی و *autooxidized luminol* بزرگ‌تر از صفر و بیانگر توزیع فوق پواسونی بود. نویسندگان این مقاله هدف اصلی خود را تشخیص ویژگی‌های نور به کمک شمارش فوتونی آن معرفی کردند.

برخی دیگر از محققان، با دستیابی به شمارش فوتونی نمونه‌های مختلف و مقایسه‌ی آن‌ها با شمارش فوتونی مربوط به حالت فشرده، به پارامترهایی دست یافتند که می‌توان از آن‌ها برای تشخیص و تمایز نمونه‌های مختلف از یکدیگر استفاده کرد. این محققان راجع به حالت میدان نوری اندازه‌گیری شده (حالت فشرده یا غیره) هیچ ادعایی نکردند. برای مثال، Van Wijk و همکارانش برای تمایز بین تابش‌های فوتونی ضعیف نقاط مختلف بدن، به پارامترهای ویژه‌ی دست یافتند (۲۵).

پوپ از پیشگامان بررسی ویژگی‌های آماری تابش‌های فوتونی ضعیف از سیستم‌های زیستی بود و بسیاری از محققان را نیز به مطالعه در این زمینه تشویق نمود. با این حال، بسیاری از تفاسیر او از نتایج آزمایشگاهی در چارچوب استاندارد فیزیکی نبود و به همین علت مورد قبول جامعه علمی واقع نشد. بنابر فرضیه‌ی وی، منشا تابش‌های زیستی ضعیف، یک میدان فوتونی همدوس است که نقش تنظیم فرایندهای زیستی را بر عهده دارد (۲۶). وی با بررسی تابش‌های ساطع شده از بدن افراد مبتلا به سرطان، دریافت که ریتم پرریودیک طبیعی و همدوسی تابش‌ها در این افراد از بین رفته‌است. از طرف دیگر، بررسی بیماران مبتلا به MS^۱ نشان داد که بیوفوتون‌ها در این افراد، نظم فوق‌العاده‌ای دارند که مانع از انعطاف‌پذیری در عملکرد بدنشان شده‌است (۲۷). محققان دیگری نیز با اندازه‌گیری تابش‌های ساطع شده از بدن افراد مبتلا به سرطان، دریافته‌اند که ریتم طبیعی تابش‌ها و در حقیقت ارتباطات مغزی آن‌ها و ارتباط آن با محیط اطراف

¹ Multiple Sclerosis

دچار اختلال و آشوب شده است و در نتیجه فرایندهای بیوشیمیایی بدن که تحت هدایت و کنترل بیوفوتون-ها می باشند نیز مختل گردیده و در نهایت، علائم بالینی ظاهر شده اند (۲).

Cifra و همکارانش نیز در سال ۲۰۱۱ در مقاله ای توزیع های مربوط به شمارش فوتونی را از دیدگاه فراکتالی مورد بررسی قرار دادند (۲۸)، زیرا واکنش های شیمیایی دارای دینامیک پیچیده ی فراکتالی و آشوبگونه می باشند و بنابراین دور از انتظار نیست که تابش های ضعیف فوتونی از سیستم های زیستی نیز رفتار فراکتالی آشوبگونه و نوسانی نشان دهند (۱۲). آن ها شمارش فوتونی این تابش ها را به عنوان یک سری زمانی در نظر گرفتند و به بررسی تابش های فوتونی مربوط به سه گروه از جوانه های گندم (یک ظرف بدون سم و دو ظرف با دو سطح مسمومیت با پتاسیم دی کرومات) پرداختند. آن ها علاوه بر محاسبه ی میانگین، چولگی و برجستگی (پارامترهای خطی) سری های زمانی به دست آمده، پارامترهای چندفراکتالی آن ها را نیز به دست آوردند. طبق نتایج به دست آمده، پارامترهای چندفراکتالی بهتر از سایر پارامترها قادر به تفکیک سه گروه مورد مطالعه بودند.

۲-۴-۱) منشا بیوفوتون ها

تمام موجودات (حتی موجودات غیرزنده) به دلیل نوسانات دمایی ذرات باردارشان پیوسته در حال تابش امواج الکترومغناطیس می باشند. طیف حاصل توسط قانون پلانک و برای حالت ایده آل (برای جسم سیاه در تعادل دمایی) توصیف می شود. چنین میدانی ماهیتا تصادفی و ناهمدوس است و با تابش های ساطع شده از موجودات زنده متفاوت است؛ چراکه تابش های زیستی بخشی از فرایندی هدفمند می باشند (۱). به علاوه، مبحث تولید و تشخیص میدان های الکترومغناطیسی مختص سلول های تحریک پذیر نبوده و تقریباً در تمام انواع سلول های زنده وجود دارد. منشا تابش های فوتونی ضعیف را نمی توان لومینسانس شیمیایی و پدیده های از این قبیل دانست؛ چراکه واکنش های لومینسانس شیمیایی از قانون آرنیوس پیروی می کنند، در حالی که در تابش های فوتونی ضعیف، بین دما و شدت تابش رابطه ای خطی برقرار می باشد. برای مثال در محدوده ی دمایی $35-38^{\circ}\text{C}$ ، بین دما و شدت تابش فوتون ها از نمونه های خون تازه، رابطه ای خطی وجود

دارد، اما برای دماهای زیر 32°C و یا بالای 43°C ، صرف نظر از جهت تغییرات دما، شدت تابش‌ها کاهش می‌یابد (۲۹).

برای توصیف کلاسیکی تولید و رفتار میدان‌های الکترومغناطیسی از معادلات ماکسول استفاده می‌شود. به این ترتیب که یک ذره‌ی باردار ساکن در اطراف خود یک میدان الکتریکی ایستا ایجاد می‌کند. حال اگر این ذره با سرعت ثابت شروع به حرکت نماید، علاوه بر میدان الکتریکی، در اطرافش یک میدان مغناطیسی نیز به وجود می‌آید. اما میدان الکترومغناطیسی تنها زمانی ایجاد می‌گردد که حرکت ذره شتابدار شود. از آن‌جا که حرکت نوسانی نوعی حرکت شتابدار است، در اثر نوسان یک بار یا ذره‌ی باردار نیز میدان الکترومغناطیسی تابش می‌شود. اگر فرکانس نوسانات این ذره‌ی باردار زیاد باشد و به محدوده‌ی مرئی طیف نزدیک شود، امواج الکترومغناطیسی تولید شده «فوتون» نامیده می‌شود که در تعامل با ماده رفتار ذره‌ای از خود نشان می‌دهند. بسیاری از عملکردهای سلولی با حرکت بار در ساختار سلولی همراهند و می‌توانند میدان‌های الکترومغناطیسی تولید کنند. برای مثال دیپلاریزاسیون غشا، باعث نوسان بارهای الکتریکی و در نتیجه تولید میدان‌های الکترومغناطیسی با فرکانسی در حدود 10 kHz می‌شود. فرولیش^۱ در مقاله‌ای در سال ۱۹۶۸، بیان کرد که ساختارهای قطبی الکتریکی درون سیستم‌های زیستی در راستای طولی دارای ارتعاشات همدوس می‌باشند. طبق تعریف، این ساختارها دارای بارالکتریکی بوده و تحت شرایط خاصی قادر به ارتعاش و تولید میدان‌های الکترومغناطیسی می‌باشند. مثلاً جای تعجب نیست که بسیاری از مولکول‌های پروتئین دارای بار الکتریکی هستند. البته مدل پیشنهادی فرولیش کلی بود و محدود به اجزای سلولی خاصی نمی‌شد. در مدل او هنگامی که انرژی موجود در سیستم‌های زیستی (انرژی متابولیکی) از یک حد آستانه بیشتر شود، ساختارهای قطبی الکتریکی تحت تاثیر یک میدان الکتریکی قوی، شروع به ارتعاشات غیرخطی کرده و در این حالت انرژی به صورت بسیار منظم ذخیره می‌شود. این نظم به صورت همبستگی فاز دوربرد ظاهر شده و از نظر فیزیکی مشابه با ابررسانایی است؛ چراکه ذرات در این حالت دارای رفتار جمعی و غیر قابل تفکیک می‌باشند (۳۰). منبع انرژی در این مدل، همان انرژی متابولیک است و در اثر میدان الکتریکی ایستای قوی، ارتعاشات غیرخطی به وجود می‌آیند. فرولیش میدان الکتریکی قوی غشای سلول را به عنوان

¹ Fröhlich

منبع ارتعاشات نام برده در نظر گرفت. به گفته‌ی وی میدان‌های الکترومغناطیسی زیستی می‌توانند در تنظیم رشد سلول و یا بی‌نظمی آن موثر باشند (۳۱). به عقیده‌ی او و محققین دیگر از جمله Kremer, Cooper و Pokorný این فرایندها می‌توانند در پیشرفت تومور^۱ دخیل باشند (۳۲-۳۴). پس از فرولش، بسیاری از دانشمندان به تحقیقاتی در این زمینه روی آوردند و میدان الکترومغناطیسی سلول را در بازه‌ی 100-1000 GHz اندازه‌گیری کردند.

پس از کشف اجزای سلولی، میکروتوبول‌ها به عنوان کاندید دیگری برای تولید میدان‌های الکترومغناطیسی معرفی شدند (۱)، چراکه شرایط مدل فرولش را برآورده می‌کردند. به این ترتیب که اجزای سازنده‌ی میکروتوبول‌ها (توبولین هترودایمرها^۲) از نظر الکتریکی قطبی‌اند. همچنین میکروتوبول‌ها که به شکل لوله‌های توخالی هستند، دائماً در حال بسپارش^۳ و واپسپارش^۴ می‌باشند. همین ناپایداری دینامیکی سبب شارش انرژی به درون می‌شود (۳۵). میتوکندری نیز منبع اصلی تامین انرژی برای برانگیختن نوسانات میکروتوبول‌ها به شمار می‌آید. به علاوه، بخشی از این انرژی از طریق حرکت سازمان‌یافته‌ی میکروتوبول‌ها و موتورپروتئین‌ها و نیز انرژی اتلافی از میتوکندری تامین می‌شود (۳۶). همچنین میتوکندری به علت ایجاد یک گرادیان یونی هیدروژنی منبع یک میدان الکتریکی قوی (در محدوده‌ی 10^6 Hz) می‌باشد. میدان الکتریکی ایستای میتوکندری می‌تواند تا حدود چند میکرون به درون سیتوپلاسم نفوذ کند (۳۷). حضور میتوکندری در راستای طولی میکروتوبول‌ها منجر به غیرخطی شدن میدان آن‌ها می‌شود. علاوه بر این، میکروتوبول‌ها قادر به نوسان در محدوده‌ی kHz تا GHz هستند. برانگیختگی و نوسان میکروتوبول‌ها مبنای اصلی مدلی است که توسط Pokorný در سال ۱۹۹۷ ارائه شد (۳۸).

بعضی از محققان روسی نیز مکانیزم تغییر شکل و عدم تقارن غشای سلولی را عامل ایجاد امواج الکتریکی-صوتی می‌دانند که مولفه‌ی الکترومغناطیسی آن‌ها به انحراف از حالت سلامت وابسته است. به عبارت دیگر، تابش سلول‌ها و یا حساسیت آن‌ها به امواج الکترومغناطیسی، در حالت سلامت و هنگامی که در

¹ Neoplasias

² Tubulin heterodimer

³ Polymerization

⁴ Depolymerization

حال تقسیم نباشند، در کم‌ترین حد ممکن است. طول موج این امواج تولیدی در خلأ به میلی‌متر می‌رسد که ناشی از خصوصیات مکانیکی و هندسی غشای سلول می‌باشد.

به موازات مطالعاتی که برای کشف منشأ میدان‌های الکترومغناطیسی سلولی در ناحیه‌ی THz انجام گرفت، محققان دیگری نیز بر روی ناحیه‌ی مرئی طیف متمرکز شدند. این مطالعات از سال ۱۹۲۰ توسط گروبیچ آغاز شد. وی معتقد بود که تابش‌های میتوزنتیک در محدوده‌ی UV هستند. پس از چندی، دریافتند که سیستم‌های زیستی تحریک شده به صورت الکتریکی، قادر به تولید تابش‌های ضعیفی در ناحیه‌ی مرئی هستند. همین امر اساس بسیاری از آزمایشات لومینسانس شیمیایی قرار گرفت. این آزمایشات معمولاً برای تعیین گونه‌های اکسیژن فعال^۱ انجام می‌گیرند. بنابراین جای تعجب نیست که میتوکندری که منبع بزرگ تولید ROS در سلول می‌باشد، نقش مهمی در تولید تابش‌های فوتونی ضعیف داشته باشد (۳۹).

برخی دیگر از محققان مانند Voeikov، به نقش اساسی آب درون‌سلولی در تولید میدان‌های الکترومغناطیسی اشاره کرده‌اند (۴۰).

Slawinski در یک مقاله‌ی مروری به بررسی تابش‌های فوتونی ضعیف ناشی از فرایندهای لومینسانس فیزیکی-شیمیایی پرداخته است (۴۱). به عقیده‌ی وی این تابش‌ها، نتیجه‌ی تعاملات جمعی مولکول‌ها نظیر استراحت مولکول DNA، حرکت دیگر مولکول‌های زیستی و یا برانگیختگی جمعی در میدان الکتریکی غشاء می‌باشند.

از طرف دیگر، بنابر نتایج تجربی (۴۲، ۴۳) و حتی برخی دلایل نظری (۴۴)، درشت-مولکول‌های زیستی نظیر DNA که قادر به ذخیره و تغییر ویژگی‌های نور می‌باشند، منشأ اصلی تابش‌های الکترومغناطیسی همدوس هستند. پوپ نیز منشأ اصلی تابش‌های خود به خودی و یا تحریک‌شده‌ی همدوس را DNA موجود در هسته می‌داند. طبق تحقیقات انجام شده و بنابر مدل پیشنهادی فرولیش DNA می‌تواند چنین نقشی را ایفا نماید. زیرا واحدهای سازنده DNA یعنی نوکلئوتیدها از نظر الکتریکی قطبی‌اند و دارای خاصیت لومینسانس و رفتار جمعی هستند. انرژی مورد نیاز نیز از طریق فرایند متابولیسی سلول تامین می‌شود (۴۵).

¹ Reactive oxygen species (ROS)

به عقیده‌ی پوپ و همکارانش، انباشتگی بازهای DNA^۱ شرایط مناسبی را برای تابش‌های تحریک شده ایجاد می‌نماید (۴۶). به‌علاوه، ساختار فضایی DNA برای ذخیره‌سازی فوتون مناسب است (۴۷). بر مبنای این نظریه، باز شدن رشته‌های DNA در فرایند همانندسازی، باعث افزایش تابش‌ها می‌گردد. این ادعا در نتیجه‌ی آزمایشی که از اتیدیوم بروماید برای جداسازی رشته‌های DNA استفاده شد، مطرح گردید (۴۳). پوپ برای توجیه همدوسی در تابش‌های خودبه‌خودی از نظریه‌ی Dick استفاده کرد. این نظریه به بررسی چگونگی ایجاد تابش همبسته توسط دو مولکول که در فاصله‌ی همدوسی^۲ تابش‌هایشان از هم قرار دارند، می‌پردازد (۴۸).

در سطح مولکولی غیرمحمول و حتی غیرممکن است که یک میدان فوتونی همدوس از فرایندهای لومینسانس مجزا و ناهماهنگ سرچشمه گرفته باشد (۴۱). همان‌طور که می‌دانید تمام مولکول‌های برانگیخته هنگام بازگشت به حالت پایه (تراز اصلی^۳) نوری تابش می‌کنند که فرکانس آن بسته به نوع مولکول متفاوت است. از مطالعه‌ی طیف بیوفوتون‌ها می‌توان دریافت که این نور همواره در محدوده‌ی فرکانسی وسیعی (از فروسرخ تا فرابنفش) تابش می‌شود و تعداد فوتون‌های تابشی در سرتاسر این ناحیه تقریباً یکسان است. این ویژگی با توزیع بولتزمن^۴ (که مشخصه‌ی سیستم‌های واقع در تعادل ترمودینامیکی است) تفاوت زیادی دارد. توزیع طیفی بیوفوتون‌ها بسیار نزدیک به یک توزیع هموار بوده و به طول موج وابسته نیست. بنابراین، می‌توان دریافت که این نور از انواع مختلفی از مولکول‌های موجود در سرتاسر سلول تابش می‌شود. فوتون‌ها به صورت غیرمتمرکز درون سیستم ذخیره شده و تمام فرکانس‌ها برای ایجاد یک درجه‌ی آزادی واحد با هم جفت می‌شوند. در نتیجه‌ی جفت شدن فرکانس‌ها، مقدار بیشینه‌ی بی‌نظمی^۵ کاهش یافته و از لحاظ نظری حتی می‌تواند به صفر برسد (۹). بنابراین، مولکول‌های برانگیخته می‌توانند منشأ اصلی تابش‌های فوتونی ضعیف باشند که انرژی خود را در واکنش‌های شیمیایی (مانند ROS) به صورت فوتون آزاد می‌کنند. با این حال، ROS می‌تواند انرژی درشت‌مولکول‌ها (مانند پروتئین‌ها و اسیدهای

¹ DNA base stacking

^۲ در فیزیک، فاصله‌ی همدوسی به مسافتی گفته می‌شود که در آن یک موج همدوس در درجه‌ی همدوسی خاصی باقی بماند.

³ Ground state

⁴ Boltzmann distribution

⁵ Entropy

نوکلئیک) را فراهم کند. این ساختارهای درشت مولکولی قادر به ذخیره انرژی و آزادسازی آن به شکل همدوس می‌باشند. در حقیقت، درشت مولکول‌ها به واسطه‌ی ساختار منظمی که دارند، ویژگی‌های آماری نور را تغییر داده و آن را به صورت بیوفوتون ذخیره و تابش می‌کنند.

تأثیر نظم ساختاری سیستم‌های زیستی بر تابش‌های آن‌ها توسط برخی محققان بررسی شده است. طبق نتایج مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۵ انجام گرفت، تابش‌های ساطع شده از محلول‌های همگن‌شده‌ی سیتوپلاسم در مقایسه با سیتوپلاسم دست‌نخورده، دارای شمارش فوتونی متفاوت بودند (۴۹). این مطالعه نشان داد نوساناتی که در شدت لومینسانس تأخیری تابش شده پس از نوردهی به یک برگ کامل و دست‌نخورده مشاهده می‌شود، در تابش‌های مربوط به برگ همگن‌شده و یا کلروپلاست‌های مجزا وجود ندارد. Borodin و Budagovsky از درجه‌ی همدوسی مکانی موجود در تابش‌های برگ گیاهان مختلف برای تشخیص وضعیت سلامت گیاه استفاده کردند (۵۰، ۵۱). نتایج این تحقیقات نشان داد که نظم بر ویژگی‌های آماری و همدوسی تابش‌های تحریک‌شده، تأثیر می‌گذارد. منظور از این نظم، نظم مورفولوژیکی فضایی (نوسانات ذرات باردار) و یا نظم دینامیکی و زمانی است (مانند چرخه‌ی فعال‌سازی-غیرفعال‌سازی آنزیم‌ها که از نظر زمانی متناوب است).

تنها این سوال باقی می‌ماند که آیا بین نظریه‌هایی که وجود میدان‌های الکترومغناطیسی در ناحیه‌ی kHz و GHz را بیان می‌کنند و نظریه‌های توصیف‌کننده‌ی فوتون می‌توان مصالحه ایجاد کرد؟ در حقیقت، نظریه‌هایی که وجود میدان‌های الکترومغناطیسی فرکانس پایین را توجیه می‌کنند از ارتعاش ذرات باردار صحبت می‌کنند، در حالی که تولید فوتون ریشه در تحریک الکتریکی مولکول‌ها دارد. با این حال، دانشمندانی نظیر Swain و پوپ معتقدند که بین نواحی مختلف طیف امواج الکترومغناطیس ارتباط وجود دارد و در صورت برآورده شدن شرایط خاصی، تجمع انرژی^۱ رخ می‌دهد. به این ترتیب، فوتون‌های پراثری در محدوده‌ی مرئی تابش می‌شوند (۵۲).

¹ Upconversion

به عقیده‌ی برخی دیگر از محققان، مکانیزم اکسیداسیون در سلول‌ها سبب برانگیختگی مولکول‌های فلورسانس و تابش بیوفوتون‌ها می‌گردد. در بافت نرمال، گونه‌های اکسیژن فعال تولید شده، بلافاصله توسط مکانیزم دفاعی حذف می‌شوند. اما در بافت ناسالم، تعادل بین تولید و حذف این گونه‌ها از بین رفته است. رشد نسبتاً سریع تومورهای بدخیم نیز باعث تولید گونه‌های اکسیژن فعال شده و شدت تابش بیوفوتون‌ها را افزایش می‌دهد.

۳-۴-۱) بیوفوتون‌ها و سرطان

سرطان یکی از عوامل اصلی مرگ و میر است که تاکنون روش‌های بسیاری برای تشخیص آن معرفی شده‌اند. طبق مطالعات انجام گرفته، با افزایش متابولیسم در بیماران، شدت بیوفوتون‌ها افزایش می‌یابد. بنابراین طبعاً با اندازه‌گیری بیوفوتون‌ها از سلول‌های سرطانی می‌توان به اطلاعات دقیق‌تری در رابطه با آسیب‌شناسی سرطان دست یافت.

در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۶۹ انجام گرفت، تابش‌های نوری ضعیف از انواع سلول‌های سرطانی و سلول‌های نرمال ثبت شدند، اما از آن‌جا که نمونه‌های سلولی مورد استفاده در حال رشد نبود (در حالت ایستا قرار داشت)، نتایج حاصل امکان یافتن رابطه‌ای بین تابش بیوفوتون‌ها و تغییرات فیزیولوژیکی را فراهم نمی‌ساخت (۵۳).

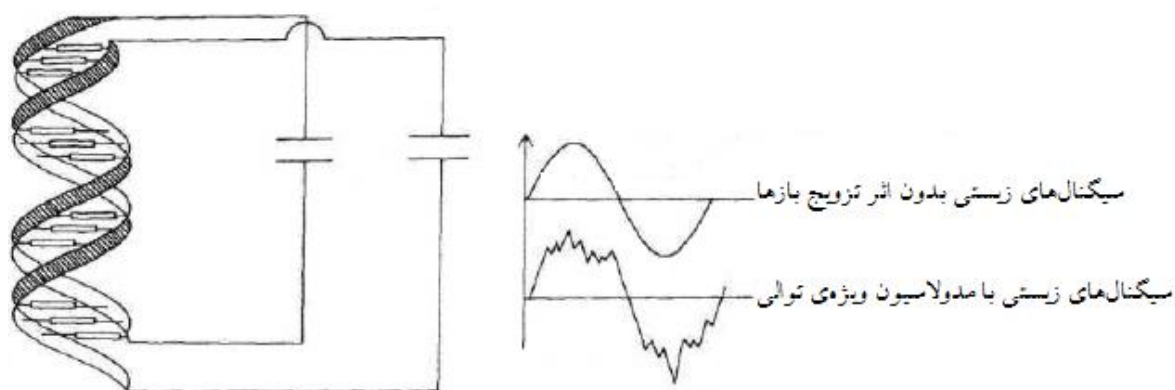
در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۱ Van Wijk و همکارانش بیوفوتون‌های ساطع شده از سلول‌های سالم و سرطانی کبد را در حالت ایستا (بدون رشد) بررسی کردند. طبق نتایج به دست آمده، شدت بیوفوتون‌های هر دو گروه یکسان بود؛ درحالی که، شدت تابش‌های تحریک شده با نور سفید در سلول‌های سرطانی نسبت به سلول‌های نرمال بیشتر بود (۵۴).

همچنین به گزارش Bustamante و همکارانش در سال ۱۹۹۱، شدت بیوفوتون‌ها در فازهای مختلف تکثیر سلول‌های سرطانی پوست، متفاوت بود. با این حال، آزمایشات آن‌ها روی سلول‌های پوستِ جدا شده از بدن (که در شرایط غیرفیزیولوژیکی قرار داشته‌اند)، انجام گرفته‌است (۵۵).

در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۸ انجام شد، از شدت بیوفوتون‌ها برای دستیابی به اطلاعاتی در مورد پیشرفت سرطان (که یکی از عوامل تعیین‌کننده‌ی بدخیمی است) و پاسخ یا مقاومت سلول‌های سرطانی به داروهای ضدسرطان استفاده شد. در این مطالعه برای اولین بار تابش بیوفوتون‌ها از یک کشت سلولی پیوسته ثبت گردید. در مطالعه‌ی مذکور، بیوفوتون‌های ساطع شده از سلول‌های سرطانی مری (TE9) مورد بررسی قرار گرفتند. طبق نتایج به دست آمده، سلول‌های TE9 در مقایسه با سلول‌های سالم، از شدت تابش بیشتری در بازه‌ی 400-850 nm برخوردار بودند. این مقایسه ارتباط نزدیک بین تعداد سلول‌ها و شدت تابش‌ها را نشان می‌دهد. بنابراین، اندازه‌گیری پیوسته‌ی فوتون‌ها می‌تواند به عنوان یک روش نوین غیرتهاجمی برای بررسی تکثیر سلول‌ها به کار رود. همچنین به نظر می‌رسد از طریق مقایسه‌ی کینتیک تابش‌های مربوط به سلول‌های مختلف، بتوان نوع سلول‌ها را نیز تعیین کرد (۵۶). مطالعه‌ی دیگری که در سال ۲۰۰۴ صورت گرفت، به بررسی رابطه‌ی بین شدت بیوفوتون‌ها و اندازه‌ی تومور پرداخت. به این منظور، از چند نوع تومور مختلف به صورت هفتگی و با استفاده از دستگاه‌های تصویربرداری (دوربین CCD) بسیار حساس و با نویز پایین تصویر گرفته شد و این روند تا دو الی سه هفته ادامه یافت. به منظور یافتن رابطه‌ی بین گسترش تومور و تصویر دوبعدی تابش بیوفوتون‌ها، نتایج حاصل با نتایج بافت‌شناسی تومور مقایسه شد. ضریب همبستگی بین شدت بیوفوتون‌ها و اندازه‌ی تومور در هفته‌ی اول 0.73 به دست آمد. در نتیجه می‌توان گفت بیوفوتون‌ها اطلاعات مفیدی راجع به آسیب‌شناسی تومور در اختیار می‌گذارند. کارایی این روش در تشخیص تومورهای بسیار کوچک که قابل لمس و مشاهده نیستند، نمایان می‌شود. تصویربرداری به این روش حدود ۱ ساعت به طول می‌انجامد، اما با به‌کارگیری فناوری‌های جدید می‌توان این زمان را به کمتر از 30 دقیقه کاهش داد. تصاویر به دست آمده از تومور به کمک بیوفوتون‌ها، ویژگی‌هایی از جمله فعال بودن یا عدم فعالیت تومور، سرعت رشد آن و امکان زیست‌پذیری آن (حتی با وجود نکروز شدن پوست آن) را تعیین می‌کند (۵۷).

۴-۴-۱) مدل های فیزیکی ارائه شده برای تابش بیوفوتون‌ها

اولین مدل فیزیکی کلاسیکی برای تابش‌های DNA در سال ۱۹۷۶ توسط پوپ ارائه شد (۵۸). در این مدل، اسیدهای نوکلئیک به کویل‌هایی مانند شده‌اند و همراه با خازن‌هایی که نماینده‌ی غشای سلول هستند، یک مدار رزونانس را تشکیل داده‌اند. با صرف نظر از جفت شدن بازها، پاسخ چنین سیستمی پریودیک خواهد بود. در حالی که اگر جفت شدن بازها به حساب آورده شوند، اطلاعات بر روی این موج پریودیک مدوله می‌گردد. شکل ۱-۲ این مدل را نشان می‌دهد.



شکل ۱-۲ اولین مدل فیزیکی پیشنهاد شده برای تابش‌های DNA

محدوده‌ی انرژی این مدار رزونانس حدود 2-6 eV تخمین زده شده است که با تابش‌های میتوزنتیک مطابقت دارد. همچنین در این مطالعه برای رشد سلول یک سیکل کنترلی پیشنهاد شده است که اختلالات برگشت‌ناپذیر در این حلقه‌ی کنترلی، می‌تواند زمینه‌ای برای ایجاد سرطان باشد.

پوپ و همکارانش در سال ۱۹۳۸ در مقاله‌ای که در کتاب «برانگیختگی‌های همدوس در سیستم‌های زیستی»^۱ به چاپ رسید، یک مدل لیزر چهارسطحی را برای تابش‌های DNA پیشنهاد کردند (۳۳). معادلات زیر که به معادلات نرخ^۲ معروفند، این مدل را توصیف می‌کنند:

^۱ Coherent excitation in biological systems

^۲ Rate equations

$$\begin{aligned}\dot{n}_4 &= \frac{1}{2} P n_1 n_1^* - k_4 n_4 \\ \dot{n}_3 &= k_4 n_4 - (A + r B) n_3 + \frac{1}{2} r B n_2 \\ \dot{n}_2 &= 2(A + r B) n_3 - k_2 n_2 - r B n_2 \\ \dot{n}_1 &= k_2 n_2 - P n_1 n_1^*\end{aligned}$$

P نشان دهنده‌ی ضریب پمپینگ انرژی از منبع خارجی است که در نتیجه‌ی برخورد n_1 تک‌پار^۱ برانگیخته نشده با n_1^* تک‌پار برانگیخته ایجاد می‌شود (۵۹). با استفاده از روش کاهش مرتبه‌ی Haken، معادلات فوق به دو معادله (یک دستگاه معادلات مرتبه ۲) تقلیل می‌یابد. این دستگاه معادلات با معادلات مربوط به لیزر که توسط O'Shea مطرح شده‌است، هم‌خوانی دارد.

$$\begin{aligned}\dot{s} &= g(s_0 - s) - 2Brs \\ \dot{r} &= 2Brs - Kr\end{aligned}$$

در نهایت، با اعمال شرط $n_1 + n_1^* + n_2 + n_3 + n_4 = N = \text{const.}$ و با بسط ρ حول ρ_0 معادله‌ی زیر به- دست آمده است:

$$n_3 = C_0 n + C_1 n_3 + C_2 n_3^2$$

به عقیده‌ی نویسندگان این مقاله، پدیده‌های زیستی بسیاری از جمله تمایز سلول و تنظیم رشد، فعالیت آنزیم‌ها، وابستگی دمایی عملکردهای فیزیولوژیک، انتقال فعال و شناسایی الگو (مانند پاسخ سیستم ایمنی) را می‌توان به کمک این مدل توصیف کرد.

پوپ و همکارانش در سال ۱۹۸۴، شواهدی مبنی بر همدوسی تابش‌های زیستی مطرح کردند. این شواهد بر اساس شمارش فوتونی تابش‌ها، توزیع طیفی آن‌ها، میرایی آن‌ها پس از تحریک با نور خارجی و عبور آن‌ها از اجسام ضخیم کدر، بیان شد. این مطالعه همچنین به معرفی ویژگی‌های فیزیکی تابش‌های فوتونی ضعیف و ارائه‌ی مدلی فیزیکی برای تابش‌های همدوس DNA پرداخته است (۶۰).

¹ Monomer

پوپ طی آزمایشی، جوانه‌های خیار و لوبیای سویا را در محیط آزمایشگاه کشت داد و آن‌ها را در اتاقک-های تاریک قرار داد. وی همچنین برای ثبت تابش‌های این نمونه‌ها از لامپ تکثیرکننده‌ی فوتونی استفاده کرد. دستگاه مورد استفاده دارای حساسیت بالایی برای ثبت تابش‌ها در محدوده‌ی 200 nm تا 800 nm بود. تعداد فوتون‌ها در بازه‌ی زمانی معینی شمارش و محاسبات مربوطه توسط کامپیوتر انجام گرفت. پوپ برای بررسی صحت این فرضیه که DNA یکی از منابع تابش‌های زیستی است، به تمام نمونه‌های سویا ماده‌ی اتیدیوم بروماید اضافه نمود. این ماده سبب باز شدن دو رشته‌ی DNA می‌گردد؛ بدون اینکه با سایر مولکو-های زیستی واکنش شیمیایی دهد (۳۳). نتایج به دست آمده از این آزمایش نشان داد که اندکی پس از افزودن اتیدیوم بروماید شدت تابش‌ها افزایش می‌یابد. در نتیجه، پوپ DNA را به عنوان منبع اصلی این تابش‌ها معرفی کرد. همچنین در این مقاله نشان داده شده است که تابش‌های زیستی از قانون بولتزمن تبعیت نمی‌کنند و بنابراین در تعادل دمایی قرار ندارند، بلکه در معرض گذار فاز بین حالت‌های آشوبگونه^۱ و منظم^۲ بوده و دور از تعادل دمایی قرار گرفته‌اند. بنابراین، به عقیده‌ی پوپ تابش‌های زیستی می‌بایست حداقل به صورت جزئی همدوس باشند. بنابراین، هرچند بین شدت تابش‌ها و واکنش‌های زیست-شیمیایی ارتباط وجود دارد، منشأ این تابش‌ها نمی‌تواند لومینسانس شیمیایی ساطع شده از تنها یک مولکول باشد.

به‌علاوه، به دلیل شدت ضعیف تابش‌های زیستی، برای بررسی ویژگی‌های آن‌ها نمی‌توان از روش تداخل‌سنجی^۳ معمولی استفاده کرد. به همین منظور، در مطالعه‌ی مذکور و بسیاری مطالعات دیگر از شمارش فوتونی و نیز توزیع طیفی استفاده شده‌است. همدوسی نیز به عنوان کمترین میزان نوسانات شدت تابش‌ها حول مقدار میانگین آن‌ها معرفی و حالت ایستا به عنوان همدوس‌ترین حالت در نظر گرفته شده-است. در حالت همدوس، احتمال (p) ثبت n فوتون در بازه‌ی زمانی Δt از توزیع پواسون پیروی می‌کند. در حالی که حالت کاملاً آشوبگونه (حالت دمایی) دارای توزیع هندسی می‌باشد.

$$p(n)_{coherent} = m^n \cdot \exp(-m) / n!$$

$$p(n)_{chaotic} = m^n / (1+m)^{n+1}$$

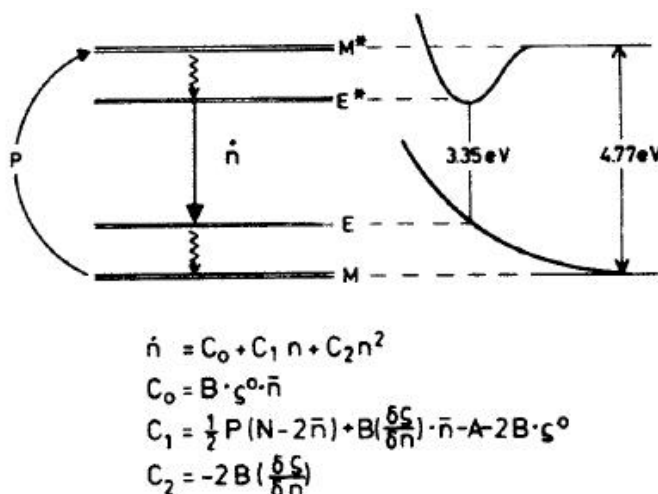
¹ Chaotic state

² Ordered state

³ Interferometry

m مقدار میانگین تعداد فوتون‌های ثبت شده در بازه‌ی زمانی Δt می‌باشد.

به اعتقاد پوپ، حالت‌های برانگیخته‌ی اسیدهای نوکلئیک نه تنها تعیین کننده‌ی ویژگی‌های فیزیکی-شیمیایی و فرایندهای نور-شیمیایی مربوط به کل DNA هستند، بلکه پایداری آن‌ها را نیز معین می‌کنند. از این دیدگاه، مهمترین ویژگی DNA در مقایسه با واحدهای سازنده‌اش، جفت شدن و انباشتگی بازها در آن است که موجب برانگیختگی الکتریکی و تشکیل اگزایمر^۱ می‌گردد. اگرچه نظریه‌ی حالت‌های برانگیخته برای هیدروکربن‌های آروماتیک مطرح شد، اصول پایه‌ای آن را می‌توان برای بازهای DNA نیز به کار برد. شکل ۱-۳ دیاگرام انرژی مربوط به یک لیزر^۲ چهارسطحی را نشان می‌دهد و بیانگر این مدل است.



شکل ۱-۳ مدل تابش‌های همدوس DNA به شکل دیاگرام انرژی مربوط به یک سیستم چهارسطحی. K_4 نشان دهنده‌ی نرخ گذار بدون تابش از سطح ۴ به سطح ۳ است، K_2 نشان دهنده‌ی گذار از سطح ۲ به ۱ است. A و B به ترتیب ضرایب اینشتین برای گذار خودبه‌خودی و تحریک‌شده هستند. n_i عدد اشغالی مربوط به سطح انرژی iام است. p بیان گر چگالی انرژی میدان تابشی است که در اثر گذار بین سطوح ۲ و ۳ ایجاد می‌شود.

نتیجه‌ی محاسبات به شرح زیر است:

$$\dot{n}_3 = C_0 + C_1 n_3 + C_2 n_3^2$$

¹ Excimer

² Excimer laser

$$C_0 = B \cdot r^0 \cdot n$$

$$C_1 = \left(\frac{1}{2}\right) P (N - 2n) - A - 2B r^0 + B r' n$$

$$C_2 = -2B r'$$

پوپ این مدل را بر اساس نتایج آزمایش خود پیشنهاد نمود.

معادله‌ی غیرخطی فوق با ضرایب وابسته به زمان، بیان‌گر رفتار دینامیکی ترکیبات برانگیخته است و $\dot{n}_3$

نشان‌دهنده‌ی تابش دائمی فوتونهاست.

در مقاله‌ای که توسط پوپ و همکارانش در سال ۱۹۸۸ به چاپ رسید، مدل فیزیکی دیگری برای تابش-

های DNA (یک سیستم لیزری دوسطحی) پیشنهاد شد (۴۱). معادله‌ی زیر که چگالی تابش در سیستم را

به دست می‌دهد، بیان‌گر این مدل است:

$$\dot{Q} = \frac{b}{2 + \frac{1}{f}} \left(1 + \left(1 - \frac{1}{f} \right) \frac{1}{\exp(x) - 1} \right)$$

$\dot{Q}$ معیاری از شدت تابش فوتونهاست. A ضریب تابش خودبه‌خودی $x = \frac{C_2 - m}{KT}$ ، $b = \frac{hc}{l} \cdot N_0 \cdot A$

اینستین، $C_2 = hc/l$ و $f = \frac{N_2}{N_1}$ می‌باشد. انرژی hc/l مربوط به گذار ترکیبات برانگیخته است. μ بیان‌گر

پتانسیل شیمیایی، N_2 تعداد ترکیبات برانگیخته، N_1 تعداد ترکیبات برانگیخته نشده و N_0 نشان‌دهنده‌ی

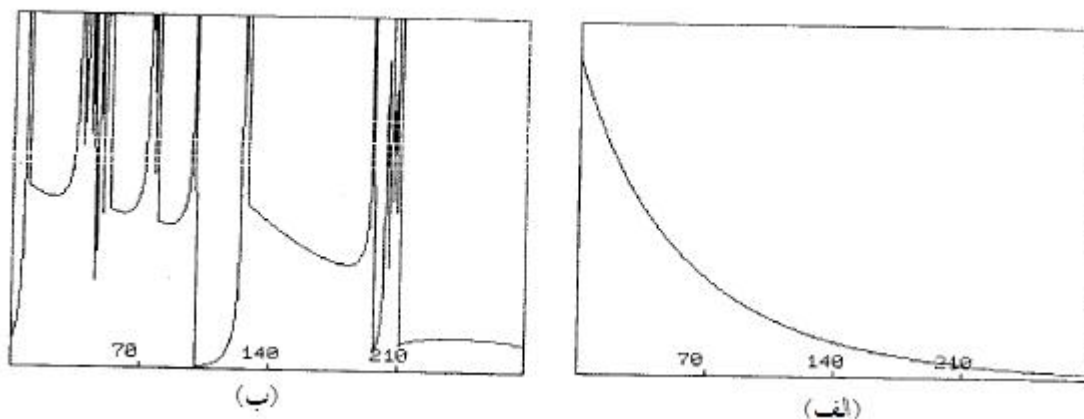
کل تعداد واحدهای پلیمری (مثلاً زوج بازهای DNA) می‌باشد. پاسخ‌های مختلف معادله‌ی بالا در جدول

۱-۱ نشان داده شده‌اند.

M	f	$\dot{Q}$	Case
≈ 0	$\ll 1$	$\rightarrow 0$	Quasi-thermal
	≈ 1	> 0	Quasi-coherent
$\leq C_2$	≤ 1	$\ll 0$	Pumping
	≥ 1	$\gg 0$	Coherent emission
$> C_2$	≥ 1	$\ll 0$	Storage
	≤ 1	$\gg 0$	degradation
$\pm\infty$	---	> 0	Quasi-crystalline

جدول ۱-۱ مقادیر پاسخ‌های معادله‌ی مربوط به مدل DNA

پاسخ قطعی معادله‌ی داده شده با تعیین شرایط اولیه برای f و Q و نیز مقدار C_0/KT و تکرار معادلات به دست می‌آید. این مقاله با بهره‌گیری از «آشوب معین»^۱ به تفکیک نواحی آشوبناک از نواحی منظم پرداخته و گذار از حالت پایدار به حالت آشوبناک (به ازای تغییر در مقدار اولیه‌ی C_0/KT) را نشان می‌دهد (شکل ۴-۱).



شکل ۴-۱ شدت بیوفوتون‌ها بر حسب زمان. (الف) $Q = 1.1A/B$ $N_2/N_1=1.1$ $h\nu \cdot N_0 \cdot B \Delta t = 10^{-2}$ $C_0/KT = 1.1$

$$. (ب) \quad C_0/KT = 0.99 \quad h\nu \cdot N_0 \cdot B \Delta t = 10^{-2} \quad N_2/N_1 = 1.1 \quad Q = 1.1A/B$$

در سال ۱۹۹۰ لی و پوپ در مقاله‌ای مدل لیزری چهار سطحی برای تابش‌های DNA را مجدداً معرفی کرده و به بررسی معادلات نرخ (که در سال ۱۹۸۳ نیز بیان شده بود) پرداختند (۶۱). در این مقاله با توجه به این که k_2 و k_4 فرایندهای بسار سریعی را توصیف می‌کنند و از ثابت‌های مربوط به فرایندهای تشعشعی

¹ Deterministic

خیلی بزرگتراند، معادلات اول و آخر بر اساس روش کاهش مرتبه‌ی Haken، به عنوان حرکات فوق میراشده در نظر گرفته شده‌اند. سپس با مساوی صفر قرار دادن $\dot{n}_1$ و $\dot{n}_4$ ، نتایج زیر به دست آمده است:

$$n_3 + \frac{1}{2}n_2 = n = \text{const.}$$

$$\dot{n}_3 - \frac{1}{2}\dot{n}_2 = Pn_1n_1^* - 2(A + rB)n_3 + rBn_2$$

با استفاده از تعاریف $S \equiv n_3 - \frac{1}{2}n_2$ و $g(S_0 - S) \equiv Pn_1n_1^* - 2An_3$ ، همان معادلات لیزری ارائه شده توسط O'Shea به دست می‌آید:

$$\dot{S} = g(S_0 - S) - 2Brs$$

$$\dot{r} = 2Brs - Kr$$

به عقیده‌ی نویسندگان این مقاله، دستگاه معادلات فوق پاسخ معین ندارد، اما به کمک روش کاهش مرتبه، می‌توان به ویژگی‌های پایداری و بایفورکیشن پاسخ‌ها دست یافت. نهایتاً با یک مرحله کاهش مرتبه‌ی دیگر ($S = 0$)، بسط S و جایگذاری مقدار به دست آمده در معادله‌ی دوم، معادله‌ی زیر به دست آمده است:

$$\dot{r} = (2BS_0 - K)r - 4B^2S_0r^2/g$$

عبارت $2BS_0 - K$ بیانگر رقابت بین بهره و تلفات در محیط لیزر است. اگر $S_0 < 0$ (مرتبط با توزیع نرمال) باشد، نقطه‌ی $r = 0$ یک نقطه‌ی پایدار است؛ درحالی‌که اگر $S_0 > 0$ و $2BS_0 < k$ باشد، بهره کمتر از تلفات شده و میدان پایدار می‌ماند. تنها در صورتی که $S_0 > 0$ و $2BS_0 > k$ باشد، فوتون‌های القایی همدوس بر میدان تابشی غالب می‌شوند.

۵-۱) وجه تمایز پژوهش با سایر پژوهش‌های انجام شده

اغلب پژوهش‌هایی که تاکنون در زمینه‌ی بیوفوتون‌ها انجام گرفته‌اند، از نوع کیفی بوده و تنها تعداد محدودی از مطالعات اخیر، بیوفوتون‌ها را به طور کمی مورد بررسی قرار داده‌اند. برای مثال، می‌توان به

مطالعه‌ای که توسط Bajpai و همکارانش انجام شد، اشاره کرد. با توجه به این که اندازه‌گیری توزیع طیفی و طول موج این تابش‌ها بسیار دشوار می‌باشد، در مطالعه‌ی مذکور، شدت (تعداد) فوتون‌های تابش شده (که در بازه‌های اندازه‌گیری با سائزهای مختلف ثبت شده‌اند) مورد استفاده قرار گرفته‌است. از آن‌جا که شدت این تابش‌ها بسیار ضعیف و نزدیک به شدت نویز دستگاه می‌باشد، باید قبل از محاسبه‌ی پارامترهای مربوطه، داده‌های واقعی (بدون نویز) را از داده‌های ثبت شده (کانولوشن داده‌های واقعی با نویز) استخراج نمود. نویسندگان مقاله‌ی مذکور، با استفاده از نویز دستگاه (که به طور جداگانه ثبت شده‌است) و نیز یک توزیع شمارش فوتونی فرضی، توزیع شمارش فوتونی داده‌های واقعی را به دست آوردند. همچنین، آن‌ها تعداد زیادی از حالات کوانتومی را به این روش بررسی کرده و تنها پارامترهای به دست آمده برای حالت فشرده را نسبت به تغییر سائز بازه‌های زمانی، ثابت و تغییرناپذیر معرفی کردند. طبق نتایج حاصل، از بین ۹ پارامتر به دست آمده برای حالت فشرده، مقادیر مربوط به ۳ پارامتر، همواره عدد مشخصی به دست آمده که وجه تمایز تابش‌های زیستی از غیرزیستی و نشانه‌ی حیات معرفی شده‌است. این در حالی است که مقادیر سایر پارامترها برای سیگنال‌های مختلف، متفاوت بوده و به عنوان وجه تمایز بین تابش‌های مربوط به نمونه‌های زیستی مختلف (مثلاً تفکیک سالم از ناسالم) مطرح شده‌است. هرچند مطالعه‌ی انجام شده از نظر روش اجرایی بدون اشکال به نظر می‌رسد، نتایج گزارش شده قابل تعمیم نبوده و از صحت کافی برخوردار نمی‌باشند. پیش از انجام پژوهش حاضر، به منظور ارزیابی روش فوق، پارامترهای مربوط به حالت فشرده را یکبار برای تابش‌های ثبت شده از یک نمونه‌ی گیاهی و بار دیگر برای تابش‌های ثبت شده از یک LED به دست آوردیم. مقادیر عددی مربوط به ۳ پارامتر مذکور برای هر دو نوع تابش زیستی، یکسان بودند و این مساله، نتایج گزارش شده توسط Bajpai و همکارانش را نقض می‌کرد.

بنابراین، در این پژوهش در نظر داریم ویژگی‌های آماری بیوفوتون‌ها را به عنوان پارامترهایی برای ایجاد تمایز بین حالات فیزیولوژیکی مختلف بررسی نموده و برای تحقق این هدف، از روشی استفاده نماییم که نسبت به نویز دستگاه حساسیت کمتری داشته باشد. به علاوه، نشان می‌دهیم که توزیع شمارش فوتونی سیگنال بیوفوتون‌ها بیش از آن‌که به توزیع پواسون شباهت داشته باشد، از توزیع دوجمله‌ای منفی پیروی می‌نماید.

فصل دوم

روش بررسی

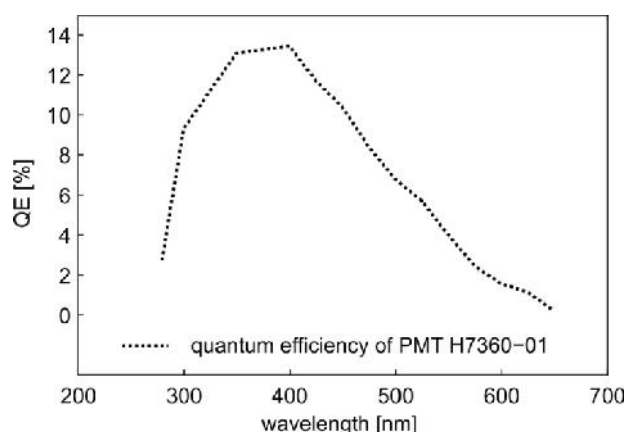
۲-۱) مواد و تجهیزات

در این مطالعه، جوانه‌ی ماش (*Vigna radiata*, BIO Mung, CZ-BIO-001) به عنوان نمونه‌ی زیستی مورد استفاده قرار گرفت. نمونه‌ها توسط تیم تحقیقاتی الکترودینامیک^۱ به سرپرستی دکتر Cifra (موسسه فوتونیک و الکترونیک، آکادمی علوم جمهوری چک) تهیه شد و آزمایشات مربوطه در ماه سپتامبر سال ۲۰۱۴ میلادی انجام گرفت. روز قبل از آزمایش، سطح دانه‌ها ضدعفونی شد. به این ترتیب که ابتدا محلول 70% اتانول به دانه‌ها اضافه گردید. پس از گذشت ۱ دقیقه محلول اتانول خارج و محلول ضدعفونی‌کننده‌ی SAVO 50% اضافه شد. پس از گذشت ۱۰ دقیقه، دانه‌ها شش مرتبه با آب مقطر آبکشی و به مدت شش ساعت خیسانده شد (در این مدت ظروف حاوی دانه‌ها هر نیم‌ساعت یکبار تکان داده می‌شد). پس از انجام مراحل آماده‌سازی، دانه‌های ماش در ظروف مخصوص حاوی آب بسیار خالص و در تاریکی قرار گرفتند تا برای جوانه‌زنی آماده شوند.

۲-۲) سیستم ثبت بیوفوتون‌ها

در حال حاضر برای ثبت شدت بیوفوتون‌ها عمدتاً از فوتومالتی‌پلایر تیوب (برای ثبت یک‌بعدی سیگنال) و یا دوربین‌های CCD (برای ثبت دوبعدی سیگنال) استفاده می‌شود. در این پژوهش برای ثبت تعداد فوتون‌ها از یک فوتومالتی‌پلایر تیوب (Hamamatsu Photonics H7360-01 module (PMT) (Deutschland, DE) با نویز بسیار پایین استفاده شد ($\text{Dark count typ. } 15 \text{ s}^{-1}$). بازدهی کوانتومی این دستگاه در شکل ۲-۱ نشان داده شده‌است. فاصله‌ی بین پنجره‌ی ورودی این دستگاه و ظرف نمونه حدود ۲ سانتی‌متر بود.

¹ Electrodynamics research team



شکل ۱-۲ بازدهی کوانتومی فوتومالتی پلایرتیوب مورد استفاده در این مطالعه. بیشترین مقدار بازدهی کوانتومی این دستگاه در طول موج ۴۰۰ نانومتر می باشد (بر اساس کتاب راهنمای دستگاه).

۲-۳ پروتکل اندازه گیری

یک روز پس از آماده سازی دانه ها، ۷۲ دانه ی ماش که دارای رشد مشابه بودند برای مطالعه انتخاب شدند. این دانه ها در ۶ ظرف مخصوص با قطر ۵ سانتی متر به طور مساوی تقسیم شدند. سه ظرف اول (A,B,C) حاوی آب فوق خالص و سه ظرف دوم (D,E,F) حاوی محلول ساکارز 1% بودند. تابش های ساطع شده از تمام نمونه ها، تابش های زمینه (از ظرف حاوی آب فوق خالص و ظرف حاوی محلول ساکارز 1%) و تابش های ناشی از دستگاه فوتومالتی پلایرتیوب (نویز دستگاه) به مدت شش روز ثبت شدند. علاوه بر این، به منظور مقایسه ی نور LED با تابش های زیستی، تابش های یک LED آبی (مدل 3751LB7D، ساخت کمپانی (Hebei IT(Shanghai) نیز با همان فوتومالتی پلایرتیوب ثبت گردید. ترتیب ثبت کردن تابش ها از ظروف مربوطه در روزهای مختلف متفاوت بود و به صورت تصادفی انتخاب می شد. هر سری داده شامل یک سری زمانی از تعداد فوتون های ثبت شده توسط دستگاه در بازه های 0.05 ثانیه و طول هر سری داده حدود ۵۰۰ ثانیه است. برای ممانعت از تداخل اثر تابش Delayed luminescence در این مطالعه، نمونه ها در فواصل بین اندازه گیری ها در تاریکی قرار داده می شدند، پوست سبز آن ها قبل از اولین اندازه گیری جدا شد و از به کار بردن فیلتر کاغذی بر روی سطح دانه ها خودداری گردید، زیرا این نوع فیلتر long delayed luminiscence تولید می کند. همچنین دانه ها در دمای اتاق رشد یافتند و تمام اندازه گیری ها نیز در همین

¹ Petri dishes

دما انجام می‌گرفت. تصاویر مشاهده شده در شکل ۲-۳ نیز به طور روزانه و پس از اندازه‌گیری‌ها تهیه شده‌اند و این تنها زمانی بود که دانه‌ها در معرض تابش نور مرئی قرار داشتند. برای بررسی میزان رشد جوانه‌ها به کمک بیوفوتون‌ها و امکان ارزیابی نتایج حاصل، سایر پارامترهای رشد نظیر وزن جوانه‌ها در روز اول و آخر و طول ریشه‌ها در روز آخر اندازه‌گیری شدند.

۴-۲) روش تجزیه و تحلیل داده‌ها

در ابتدا توزیع شمارش فوتونی برای هر یک از سیگنال‌های مربوط به تابش‌های فوتونی ضعیف، محاسبه شد. سپس، به منظور یافتن بهترین مدل نظری برای توزیع‌های مربوطه و با استفاده از نرم افزار MATLAB، توزیع‌های مختلف از جمله پواسون، گوسین و دوجمله‌ای منفی برازش شدند. برازش برای تمام سیگنال‌های فوتونی و برای بازه‌های زمانی ثبت با اندازه‌های مختلف (۵۰ میلی ثانیه تا ۵۰۰ میلی ثانیه) انجام گرفت. علاوه براین، به منظور ارزیابی ایستایی تمام سیگنال‌ها، توزیع‌های مربوط به بخش‌های مختلف یک سیگنال نیز با هم مقایسه شدند. طبق تعریف، در صورتی که توزیع شمارش فوتونی یک سیگنال در طول زمان تغییر نکند، آن سیگنال ایستا می‌باشد. بدین منظور، هر سیگنال به ۱۰ سیگنال کوچکتر که هر کدام شامل ۱۰۰۰ داده بود، تقسیم شد. سپس، توزیع‌های شمارش فوتونی مربوط به بخش‌های مختلف با استفاده از تست کای دو^۱ مقایسه شدند. نتایج به دست آمده با استفاده از تست کروسکال-والیس نیز تایید شد. این تست یک آزمون تحلیل واریانس یک-طرفه است و در مواردی که داده‌ها از توزیع نرمال پیروی نکنند، به جای تست ANOVA به کار می‌رود. در واقع این تست یک آزمون ناپارامتری است و برای تعیین اینکه دو نمونه دارای یک توزیع مشابه می‌باشند یا خیر، مورد استفاده قرار می‌گیرد. از آنجا که در این پژوهش، داده‌ها دارای بیش-پراکندگی^۲ بودند، برای بررسی رابطه‌ی بین رشد و شدت تابش‌های فوتونی ضعیف و نیز بررسی تاثیر ساکارز بر شدت تابش بیوفوتون‌ها، از روش رگرسیون دوجمله‌ای منفی و مدل‌های خطی تعمیم یافته^۳ استفاده گردید. توزیع دوجمله‌ای منفی دارای پارامتر اضافه‌ای برای مدل کردن بیش‌پراکندگی است و همین نکته،

¹ Chi2-test

² Overdispersion

³ Generalized Linear Models

هنگامی که تغییرات بیش از مقدار مورد انتظار است، بیش پراکندگی نامیده می‌شود.

مزیت استفاده از رگرسیون دوجمله‌ای منفی بر رگرسیون پواسون در این مطالعه می‌باشد. مقادیر میانگین و فاکتور F^1 نیز برای تابش‌های ثبت شده از تمام ظروف در روزهای مختلف به دست آمد. فاکتور F به صورت نسبت واریانس به میانگین ($F = \frac{S_w^2}{m_w}$) در پنجره زمانی W تعریف می‌شود. همچنین، همبستگی زمانی موجود در یک سیگنال و نیز همبستگی بین سیگنال‌های مختلف، به ترتیب با استفاده از توابع خودهمبستگی و همبستگی متقابل بررسی شد؛ اما هیچ‌گونه همبستگی خطی مشاهده نگردید.

۵-۲) محدودیت‌های پژوهش

این بررسی نیز همانند اغلب پژوهش‌ها با محدودیت‌هایی مواجه بوده است که عمده‌ترین آن‌ها عبارتند از:

- ۱) عدم دسترسی به محیط آزمایشگاهی مناسب و تجهیزات موردنیاز برای ثبت تابش‌های فوتونی بسیار ضعیف.
- ۲) شدت بسیار کم تابش‌های فوتونی که مانع از به کارگیری روش تداخل سنجی و تعیین حالت نوری این تابش‌ها می‌شود.
- ۳) دقت پایین دستگاه‌های اندازه‌گیری موجود، که علت اصلی ناشناخته ماندن مقادیر طول موج و فرکانس این تابش‌ها (نه تنها در این پژوهش، بلکه در تمام پژوهش‌های انجام شده تاکنون) می‌باشد.

¹ Fano factor

فصل سوم

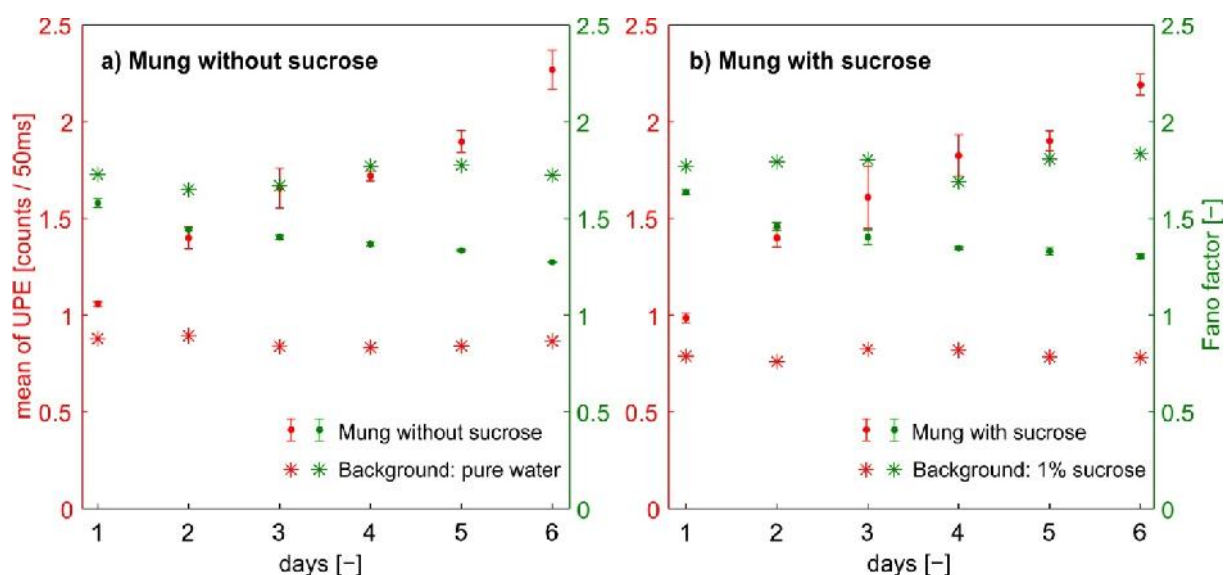
یافته ها

یافته‌های پژوهش

با مشاهده‌ی چشمی نمودار شمارش فوتونی بر حسب زمان، هیچ روند بارز و آشکاری قابل تشخیص نمی‌باشد. به همین دلیل، در این مطالعه بر روی توزیع آماری شمارش فوتونی تمرکز کردیم. چراکه یافته‌ها حاکی از آنند که این توزیع‌ها برای حالت‌های مختلف متفاوت اند.

از طرف دیگر، مطالعه‌ی توزیع آماری یک سیگنال در صورتی معنی‌دار است که سیگنال مورد نظر ایستا باشد، یعنی ویژگی‌های آماری آن (شامل میانگین، واریانس، چولگی و برجستگی و نیز نوع توزیع آماری) در طول زمان تغییر نکند. بنابراین، قبل از به دست آوردن توزیع های آماری، تمام سیگنال‌های مربوط به تابش‌های فوتونی ضعیف و نیز سیگنال‌های مربوط به نویز دستگاه فوتومالتی‌پلایرتیوب، از نظر ایستایی مورد بررسی قرار گرفتند. برای انجام این تست، از روش گفته شده در فصل قبل استفاده شد. نتایج به دست آمده نشان دادند که تمام سیگنال‌های ثبت شده ایستا هستند.

شکل توزیع‌های شمارش فوتونی به دست آمده از تابش‌های فوتونی ضعیف غالباً به توزیع پواسون شباهت دارند؛ اگرچه نسبت به توزیع پواسون دارای انحراف مشخصی می‌باشند. در حقیقت، مقدار فاکتور F برای این نوع توزیع‌ها بزرگتر از یک است که همین امر نشان دهنده‌ی انحراف به سمت توزیع فوق پواسونی می‌باشد (به شکل ۱-۳ توجه کنید). بنابراین، برای توصیف تابش‌های فوتونی ضعیف، بهتر است به دنبال توزیع کلی‌تری باشیم که قابلیت مدل کردن توزیع فوق پواسونی با بیش‌پراکندگی را داشته باشد.



شکل ۱-۳ فاکتور F و میانگین تابش‌های فوتونی ضعیف در طول شش روز. مقادیر میانگین مربوطه در طی شش روز روندی افزایشی داشته است؛ در حالی که فاکتور F در طول زمان روندی کاهشی را طی کرده و به سمت یک میل می‌نماید. این امر حاکی از آن است که در دوره‌ی رشد، توزیع شمارش فوتونی تدریجاً به توزیع پواسون نزدیک می‌شود. مقدار فاکتور F برای توزیع پواسون برابر با یک است. در این شکل، خطای استاندارد از مقدار میانگین^۱ نیز نمایش داده شده است.

پس از آزمودن توزیع‌های مختلف (گوسین، پواسون و دوجمله‌ای منفی)، دریافتیم که توزیع دوجمله‌ای منفی بهتر از سایر توزیع‌ها به تابش‌های فوتونی ساطع شده از جوانه‌های ماش برازش می‌شود. درواقع می‌توان رگرسیون دوجمله‌ای منفی را برای داده‌های شمارشی دارای بیش‌پراکندگی (هنگامی که واریانس مشروط بیشتر از مقدار میانگین مشروط باشد) به کار برد. این روش، یک حالت کلی‌تر از رگرسیون پواسون است، زیرا دارای ساختار مشابه با رگرسیون پواسون می‌باشد، اما یک پارامتر اضافه‌تر برای مدل کردن بیش‌پراکندگی دارد.

$$F(x) = \binom{r+x-1}{x} p^r (1-p)^x = \frac{\Gamma(r+x)}{\Gamma(r)\Gamma(x+1)} p^r (1-p)^x$$

معادله‌ی فوق تابع توزیع احتمال دوجمله‌ای منفی را نشان می‌دهد. از نقطه نظر ریاضیات، P بیانگر احتمال موفقیت، (1-P) بیانگر احتمال شکست، r نشان دهنده‌ی تعداد موفقیت و x نشان دهنده‌ی تعداد شکست‌ها تا رسیدن به r آمین موفقیت است. علاوه بر این، r+x بیانگر کل تعداد دفعات انجام آزمایش تا رسیدن به r موفقیت می‌باشد.

در این پژوهش، شمارش فوتونی تابش‌های فوتونی ضعیف را به عنوان متغیر پاسخی با توزیع دوجمله‌ای منفی در نظر گرفتیم. اثر گذشت زمان (به عنوان یک متغیر پیوسته) و افزودن ساکارز (به عنوان یک عامل دوسطحی) را نیز به عنوان متغیرهای مستقل در نظر گرفتیم که بر شمارش فوتونی تاثیر می‌گذارند. نتایج حاصل از رگرسیون در جدول ۱-۳ آورده شده‌اند.

¹ Standard error of mean (SE)

	SPSS				Matlab
Source	β	Wald χ^2	df	p-value	β
time	0.134	11698.26	1	0	0.132
sucrose	-0.031	9.547	1	0.002	-0.0265
sucrose*time	0.006	5.455	1	0.02	0.0046

* اثر متقابل

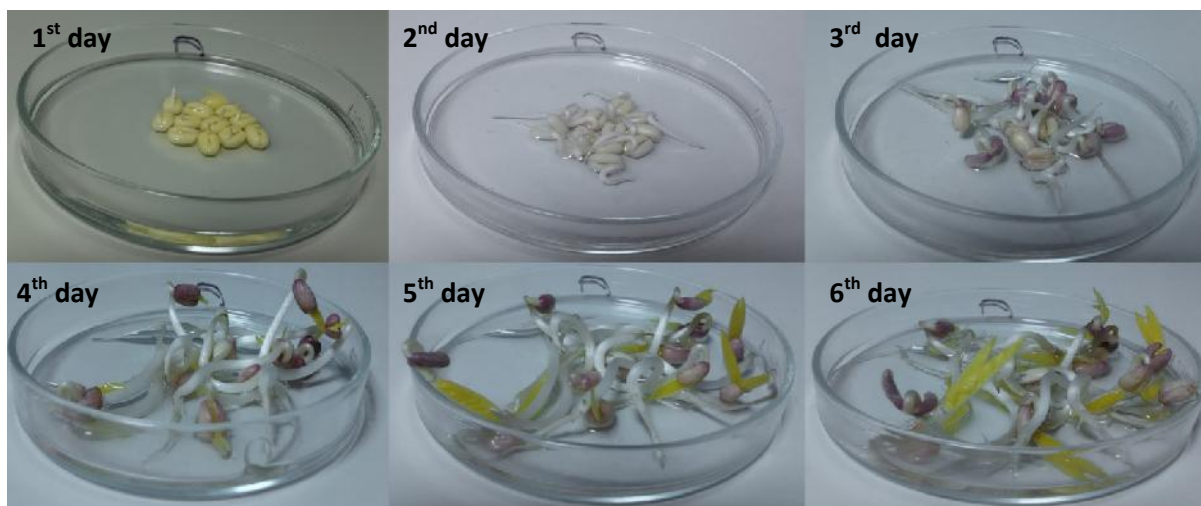
جدول ۱-۳ نتایج آزمون آماری و برآورد ضرایب

طبق نتایج به دست آمده، تاثیر متقابل افزودن ساکارز و گذر زمان بر شدت تابش فوتون‌ها از نظر آماری معنی‌دار بوده اند (با سطح معنی‌داری 0.05). بنابراین، بررسی اثر هر یک از عامل‌ها به طور جداگانه (فقط افزودن ساکارز یا فقط گذر زمان) در این مورد جایز نیست. از بررسی نتایج اثر متقابل ساکارز و زمان در مقایسه با گروه کنترل (فاقد ساکارز) درمی‌یابیم که افزودن ساکارز باعث افزایش شدت تابش‌ها در طول زمان شده است. با این حال، افزودن ساکارز هیچ گونه اثر معنی‌داری بر روی طول ریشه یا وزن دانه‌های ماش نداشت. این نتیجه بیانگر آنست که مقدار 1% ساکارز کمتر از مقدار لازم برای تاثیرگذاری بر روی ویژگی‌های ماکروسکوپیکِ جوانه‌ی ماش بوده است و تنها توانسته ویژگی‌های میکروسکوپیک آن (تابش‌های فوتونی ضعیف) را تحت تاثیر قرار دهد. طبق این یافته، می‌توان از تابش‌های فوتونی ضعیف برای تشخیص زودهنگام استفاده نمود.

از آن‌جا که مدل به کار رفته در این مطالعه، میانگین سیگنال‌های مشاهده شده (کانولوشن سیگنال مربوط به تابش‌های فوتونی ضعیف با نویز دستگاه) را مقایسه می‌کند و نیز میانگین سیگنال‌های مربوط به تابش‌های فوتونی ضعیف در طی شش روز افزایش داشته اما نویز دستگاه فوتومالیتی‌پلایر تیوب در این دوره تقریباً ثابت بوده است، نتیجه می‌گیریم که نویز دستگاه در روش مورد استفاده‌ی ما تاثیر چندانی نداشته و تجمیع آن با سیگنال تابش‌های فوتونی ضعیف، در نتایج رگرسیون انجام شده اثر قابل توجهی ایجاد نکرده است.

به علاوه، مقادیر میانگین و فاکتور F برای تمام سیگنال‌های مربوط به تابش‌های فوتونی ضعیف به دست آمد (شکل ۲ را ببینید). طبق شکل ۲، مقادیر میانگین در طول شش روز افزایش یافته در حالی که فاکتور F در طول این دوره کاهش یافته و نهایتاً به یک نزدیک شده است. به عبارت دیگر، در روزهای پایانی، توزیع

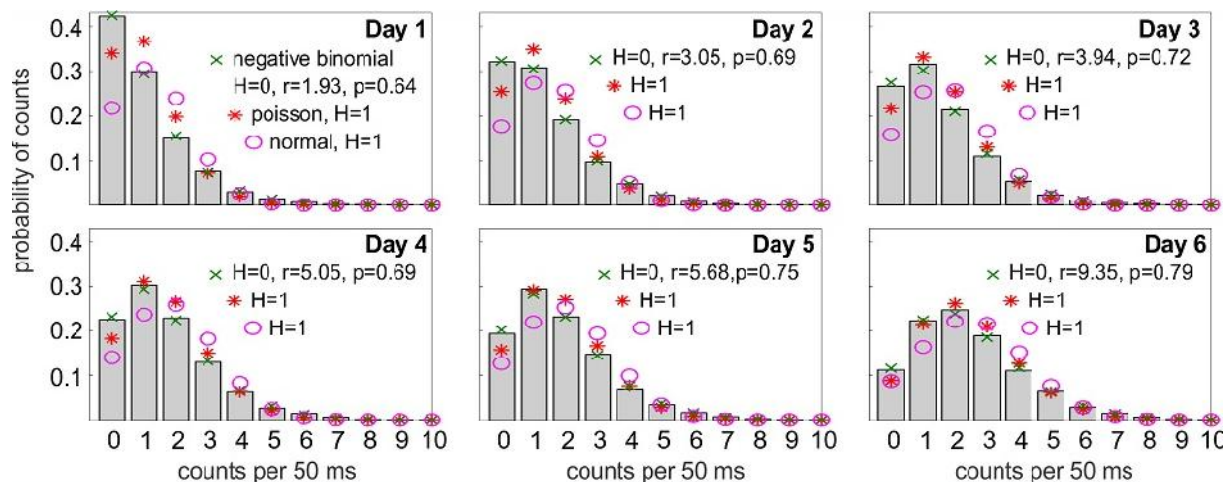
تابش‌های فوتونی به توزیع پواسون میل کرده است. کل فرایند رشد در طول شش روز در تصاویر نشان داده شده در شکل ۲-۳ توصیف شده‌اند. در این پژوهش، افزایش تابش‌های فوتونی ضعیف را به افزایش حجم و تعداد جوانه‌های ماش درگیر در فرایند سوخت و ساز و نیز افزایش میزان تابولیسیم نسبت دادیم.



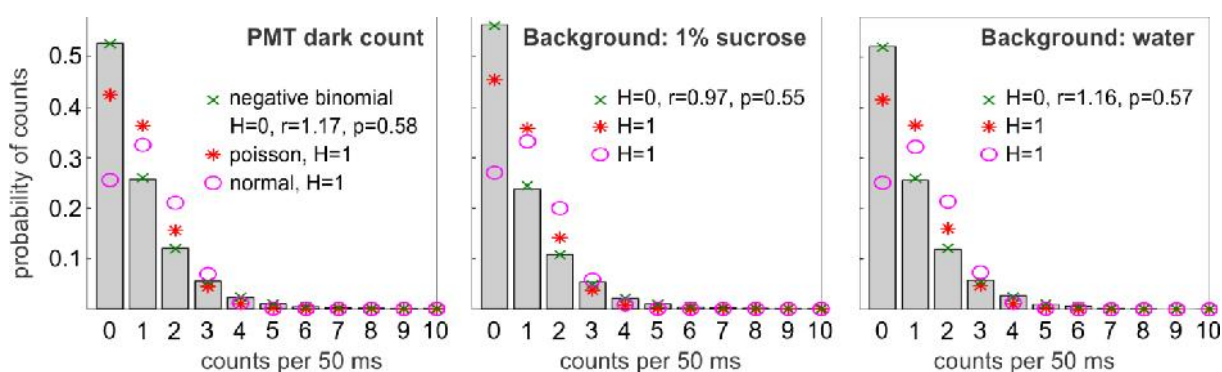
شکل ۲-۳ رشد جوانه‌های ماش در طول شش روز

به منظور بررسی دقیق‌تر تغییر در توزیع تابش‌های فوتونی با زمان، توزیع آماری سیگنال‌های ثبت شده در هر روز را محاسبه نمودیم. شکل ۳-۳ تغییر در توزیع آماری تابش‌های فوتونی ضعیف که به طور تدریجی و همزمان با رشد اتفاق می‌افتد را نشان می‌دهد. همچنین اثبات کردیم که توزیع فوق پواسونی اولیه تدریجاً تغییر یافته و به توزیع پواسون متمایل می‌گردد. البته در تمام موارد، توزیع دوجمله‌ای منفی به توزیع‌های به دست آمده به خوبی برازش می‌شود؛ در حالی که نتیجه‌ی برازش سایر توزیع‌ها مثل پواسون و گوسین رضایت بخش نیست. به احتمال زیاد، شکل توزیع شمارش فوتونی به دست آمده ناشی از کانولوشن سیگنال نویز دستگاه فوتومالیتی‌پلایرتیوب با تابش‌های فوتونی ضعیف می‌باشد. همان‌طور که در شکل ۴-۳ نشان داده شده است، نویز دستگاه اندازه‌گیری از توزیع دوجمله‌ای منفی پیروی می‌کند و پارامترهای این توزیع به پارامترهای به دست آمده برای جوانه‌های ماش در اولین روز اندازه‌گیری بسیار نزدیک است. هنگامی که شدت تابش‌های مربوط به جوانه‌های ماش بر نویز دستگاه غلبه می‌کند (روزهای پایانی آزمایش)، توزیع شمارش فوتونی آن به توزیع پواسون نزدیک می‌شود. نمو پارامترهای توزیع دوجمله‌ای منفی به دست آمده برای توزیع آماری تابش‌های فوتونی ضعیف از جوانه‌های ماش در شکل ۵-۳ نشان داده شده است. علاوه بر

این، توزیع شمارش فوتونی برای بازه‌های زمانی ثبت فوتون با اندازه‌های مختلف نیز به دست آمد (شکل ۶-۳). به منظور تایید فرضیه‌ی پیروی توزیع‌های شمارش فوتونی به دست آمده از توزیع دوجمله‌ای منفی، از آزمون‌های آماری هم‌توزیعی دو نمونه‌ی کای دو^۱ و نیز آزمون کروسکال-والیس^۲ استفاده شد.



شکل ۳-۳ توزیع‌های شمارش فوتونی در طول زمان تغییر کرده و به سمت توزیع پواسون متمایل می‌شود. در این تصویر، سیگنال‌های ثبت شده از ظرف A مورد بررسی قرار گرفته‌اند. برای بررسی هم‌توزیعی دو نمونه، از آزمون دونمونه‌ای کای دو استفاده شده است. مقدار H نتیجه‌ی آزمون را برای فرض صفر نشان می‌دهد. در این جا فرض صفر، پیروی از یک توزیع مشخص می‌باشد. اگر $H=1$ شود، یعنی فرض صفر در سطح معنی‌داری 0.05 رد شده و نمونه‌ها دارای توزیع مورد نظر نمی‌باشند و در غیر اینصورت، نمونه‌ها از توزیع مورد نظر پیروی می‌کنند. r و p نیز پارامترهای توزیع دوجمله‌ای منفی برازش شده هستند.

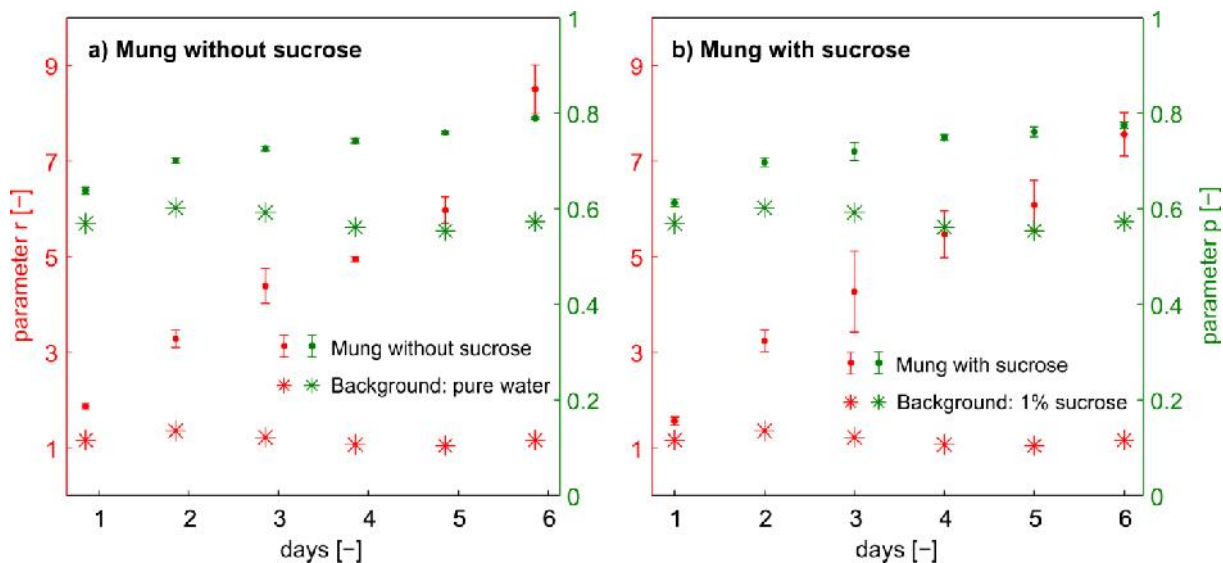


شکل ۳-۴ توزیع احتمال نويز دستگاه فوتومالتي پلايرتيوب و توزيع احتمال تابش‌های زمینه^۳ (آب و محلول 1% ساکارز به تنهایی) نیز از توزیع دوجمله‌ای منفی پیروی می‌کند.

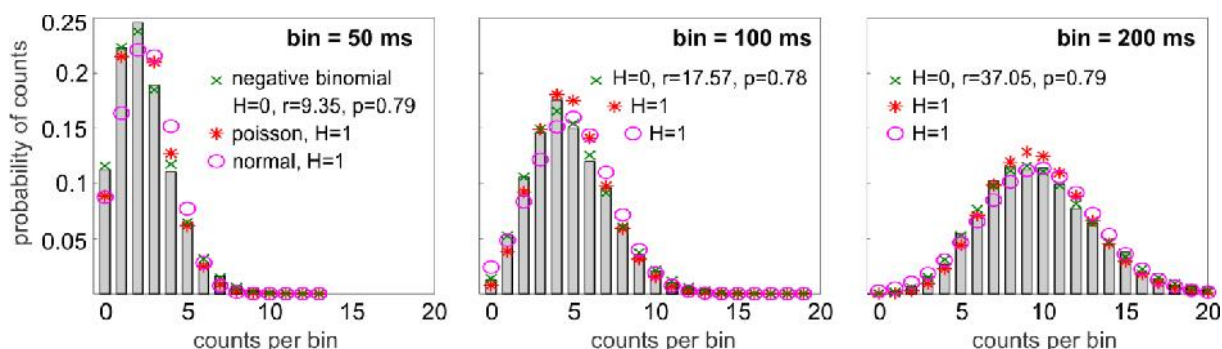
¹ Two-sample Chi2- test

² Kruskal-Wallis test

³ Background

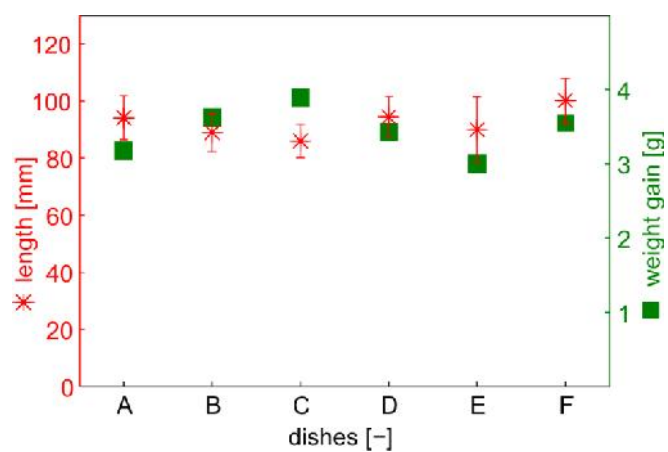


شکل ۳-۵ پارامترهای توزیع دوجمله‌ای منفی برای جوانه‌های ماش موجود در محلول ساکارز و جوانه‌های موجود در آب خالص. این پارامترها روند مشخصی را در طول ۶ روز نشان می‌دهند. خطای استاندارد میانگین نیز محاسبه و رسم شده است.



شکل ۳-۶ تغییر در اندازه‌ی بازه‌ی زمانی ثبت فوتون‌ها سبب تغییر توزیع‌های شمارش فوتونی می‌گردد. سیگنال‌های ثبت شده از ظرف A در آخرین روز اندازه‌گیری برای رسم تصاویر فوق مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

پارامترهای مربوط به تابش‌های فوتونی ضعیف را می‌توان با سایر پارامترها نظیر میزان افزایش وزن دانه‌ها و یا طول ریشه‌ها در آخرین روز آزمایش مقایسه نمود (شکل ۳-۷). طبق نتایج به دست آمده، تغییر در وزن جوانه‌ها در طول ۶ روز با تغییر در شدت تابش‌های فوتونی همبستگی داشت.



شکل ۳-۷ وزن جوانه و طول ریشه. تغییر در وزن جوانه‌ها از اولین تا آخرین روز آزمایش و طول ریشه‌ها در آخرین روز آزمایش با استفاده از مقادیر میانگین و انحراف معیار مربوطه نشان داده شده است.

فصل چهارم

بحث، نتیجه‌گیری و پیشنهادات

در این پژوهش ابتدا به بررسی مطالعات انجام شده در زمینه‌ی میدان‌های الکترومغناطیسی زیستی و تابش‌های فوتونی ضعیف پرداختیم و سپس سیگنال‌های مربوط به تابش‌های ثبت شده از جوانه‌های ماش را تحلیل نمودیم. به این ترتیب که در ابتدا ایستایی این سیگنال‌ها را بررسی کرده و سپس توزیع آماری آن‌ها را به دست آوردیم. آنگاه توزیع دوجمله‌ای منفی را به عنوان بهترین برازش برای توزیع آماری سیگنال بیوفوتون‌ها معرفی کرده و با استفاده از روش مدل‌های خطی تعمیم‌یافته، به بررسی تاثیر عوامل مختلف بر تابش‌های مذکور پرداختیم. براساس نتایج به دست آمده، نشان دادیم که پارامترهای سیگنال‌های مربوط به تابش‌های فوتونی ضعیف، با رشد جوانه‌های ماش همبستگی دارند. به‌ویژه، شدت این تابش‌ها در طول فرایند رشد افزایش می‌یابد. به احتمال زیاد، این پدیده ناشی از افزایش حجم و جرم بافت درگیر در متابولیسم می‌باشد. همچنین دریافتیم که توزیع شمارش فوتونی تابش‌های ضعیف جوانه‌های ماش، از نوع توزیع دوجمله‌ای منفی است و پارامترهای این توزیع (μ و σ)، همراه با رشد جوانه‌ها تغییر می‌یابند. توجه به این نکته امکان بهره‌گیری از پارامترهای سیگنال مربوط به تابش‌های فوتونی بسیار ضعیف را به عنوان یک اثرانگشت و ابزاری برای ارزیابی وضعیت رشد فراهم می‌نماید. در برخی مطالعات مشابه، توزیع شمارش فوتونی تابش‌های زیستی، پواسون و در برخی موارد فوق پواسون معرفی شده و نویز دستگاه ثبت کننده، عامل اصلی انحراف از توزیع پواسون شناخته شده است. نکته قابل توجه این است که تاکنون در هیچ یک از مطالعات انجام گرفته در زمینه‌ی بیوفوتون‌ها، به توزیع دوجمله‌ای منفی اشاره‌ای نشده بود.

علیرغم کارهای انجام گرفته در زمینه‌ی ارتباط الکترومغناطیسی سلول‌ها، این موضوع هنوز هم بسیار بحث برانگیز است. به جز مباحث الکتروفیزیولوژی و لومینسانس خودبه‌خودی¹، در مورد سایر فعالیت‌های الکترومغناطیسی سلول‌ها داده‌ی تجربی در دسترس نمی‌باشد. با این که نظریه‌های زیادی راجع به تولید و نقش میدان‌های الکترومغناطیسی در محدوده‌ی فرکانسی بین چندصد هرتز تا چند تراهرتز وجود دارد، حتی نشانه‌ای از تولید این میدان‌ها توسط سلول‌ها (به جز نویز حرارتی) موجود نیست. از طرف دیگر، نظریه‌هایی که بر پایه‌ی مکانیزم‌های فیزیکی مورد قبول بنا شده‌اند، شدت چنین میدان‌هایی را بسیار کم ارزیابی می‌کنند، به طوری که به سرعت کاهش یافته و میزان این کاهش با فاصله از منبع تولیدکننده‌ی میدان

¹ Auto-luminescence

متناسب است. بنابراین، حتی اگر تاثیر چنین میدانی بر فرایندهای زیستی پذیرفته شود، این اثر تنها به ناحیه‌ی بسیار کوچکی در اطراف منبع محدود می‌باشد. با این حال، می‌توان از طریق تغییر این میدان (مثلاً توسط یک میدان خارجی) در فرایندهای فیزیولوژیک تغییر ایجاد نمود. این امر می‌تواند برای کاربردهای درمانی مدنظر قرار گیرد.

مطالعات بسیاری نیز در زمینه‌ی اپتیک کوانتومی انجام گرفته‌اند که تابش‌های فوتونی ضعیف را به صورت یک میدان نوری آشوبگونه تحلیل می‌کنند. در مقابل، مطالب بسیاری در مورد حالت‌های همدوس یا فشرده مطرح شده‌اند. اگرچه برای اثبات چنین ادعاهایی، تحلیل‌های صحیح و کاملی ارائه نشده است. بنابراین، می‌توان گفت با وجود اینکه پدیده‌ی تابش‌های فوتونی ضعیف از نظر تجربی به اثبات رسیده است، در رابطه با غیرکلاسیکی بودن این تابش‌ها و یا ویژگی همدوسی آن‌ها تاکنون دلیل قاطعی ارائه نشده است. به نظر می‌رسد مفهوم همدوسی به این دلیل در اذهان نقش بسته است که چون یک ارگانیزم در حالت دمایی قرار ندارد، پس باید در یک حالت همدوس باشد. در پاسخ به چنین ابهامی باید گفت نظمی که لازمه‌ی ادامه‌ی حیات است دلیل بر همدوس بودن تابش‌های زیستی نیست. علاوه بر این، حالت همدوس و حالت دمایی در دو انتهای یک طیف وسیع قرار دارند و حالات بینابین نیز باید مدنظر قرار گیرند. البته از آن‌جا که نمی‌توان نقش فرایندهای همدوس را در زیست‌شناسی نادیده گرفت، می‌بایست از طریق روش‌های استاندارد اپتیک کوانتومی، زمان همدوسی و طول همدوسی را اندازه‌گیری کرد. تنها مانعی که بر سر این راه وجود دارد، شدت بسیار کم بیوفوتون‌هاست. به همین علت این ویژگی تاکنون به طور قابل قبول و بر مبنای تعاریف فیزیکی اثبات نشده است.

علیرغم ابهامات موجود در زمینه‌ی بیوفوتون‌ها، کاربرد این تابش‌ها در حوزه‌های گوناگون شناخته شده است. در آینده‌ای نه چندان دور می‌توان از سیگنال‌های مربوط به تابش‌های فوتونی بسیار ضعیف نه تنها در کاربردهای زیست‌شناسی و کشاورزی، بلکه در امور پزشکی به منظور تشخیص و یا حتی نظارت بر مراحل رشد استفاده نمود. یکی از کاربردهای بسیار ارزشمند این سیگنال‌ها تشخیص سرطان‌هاست. چرا که رشد

تومور و زیست‌پذیری آن اغلب با افزایش در شدت تابش‌های زیستی ضعیف همراه است. البته لازمی این امر، توسعه‌ی دستگاه‌های ثبت‌کننده‌ی بیوفوتون‌ها با دقت بالا و نویز بسیار پایین می‌باشد.

1. Cifra M, Fields JZ, Farhadi A. Electromagnetic cellular interactions. Progress in biophysics and molecular biology. 2011;105(3):223-46.
2. Niggli H. Zero point energy and bioresonance — Subatomic communication in the biophoton field of cells. REGUMED Institut für Regulative Medizin,; 2005. p. 5 -61.
3. Primas H. Biologie ist mehr als Molekularbiologie. Die Frage nach dem Leben. 1990:63-91.
4. Atmanspacher H, Aman A. Müller-Herold, editors (1999). On Quanta, Mind and Matter: Har Primas in Context. Dordrecht: Kluwer.
5. Popp F-A, Belousov LV. Integrative biophysics: biophotonics: Springer; 200 .
6. Popp F-A. Properties of biophotons and their theoretical implications. Indian journal of experimental biology. 2003;41(5):391-402.
7. Bajpai R. Biophoton emission in a squeezed state from a sample of *Parmelia tinctorum*. Physics Letters A. 2004;322(1):13 -6.
8. Li K-h, Popp F-A. Non-exponential decay law of radiation systems with coherent rescattering. Physics Letters A. 1983;93(5):26 -6.
9. Ho M-W, Popp F-A ,editors. Gaia and the Evolution of Coherence. 3rd Camelford Conference on the Implications of the Gaia Thesis: Symbiosis, Cooperativity and Coherence Wadebridge Ecological Centre Camelford, Cornwall.
10. Popp F-A. On the coherence of ultraweak photonemission from living tissues. Disequilibrium and self-organisation: Springer; 1986. p. 20 -30.
11. Pokorný J, Jandová A, Nedbalová M, Jelínek F, Cifra M, Kučera O, et al. Mitochondrial metabolism-neglected link of cancer transformation and treatment. Prague Medical Report. 2012;113(2):81-94.
12. Cifra M, Brouder C, Nerudová M, Kučera O. Biophotons, coherence and photocount statistics: a critical review. Journal of Luminescence. 2015;164:38-51.
13. Bischof M. BLOPHOTONS—THE LIGHT IN OUR CELLS. Journal of Optometric Phototherapy. 2005.
14. Yuen HP. Two-photon coherent states of the radiation field. Physical Review A. 1976;13(6):2226.
15. Mandel L, Wolf E. Optical coherence and quantum optics: Cambridge university press; 199 .
16. Kobayashi M, Devaraj B, Inaba H. Observation of super-Poisson statistics of bacterial (*Photobacterium phosphoreum*) bioluminescence during the early stage of cell proliferation. Physical Review E. 1998;57(2):2129.
17. Huang T, Shao J, Wang X, Xiao L, Jia S. Photon emission characteristics of avalanche photodiodes. Optical Engineering. 2005;44(7):07400 --4.
18. Collinson MM, Wightman RM. Observation of individual chemical reactions in solution. Science. 1995;268(5219):1883-5.
19. Cifra M, Pospíšil P. Ultra-weak photon emission from biological samples: definition, mechanisms, properties, detection and applications. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology. 2014;139:2-10.
20. Inagaki H, Ishida Y, Uchino A, Kato K, Kageyama C, Iyozumi H, et al. Difference in ultraweak photon emissions between sulfonylurea-resistant and sulfonylurea-susceptible biotypes of *Scirpus juncoides* following the application of a sulfonylurea herbicide. Weed Biology and Management. 2008;8(2):78-84.
21. Rahn O. Invisible radiation of organisms 936.
22. Popp F. Emission of visible and ultraviolet radiation by active biological system. Collective Phenomena. 1981;3:187-214.
23. Schirmacher E. Untersuchung des Lichts biologischer Proben hinsichtlich nichtklassischer Zustände 2008.
24. Shen X, Liu F ,Li X. Experimental study on photocount statistics of the ultraweak photon emission from some living organisms. Experientia. 1993;49(4):29 -5.

25. Van Wijk R, Van Wijk E, Bajpai RP. Photocount distribution of photons emitted from three sites of a human body. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2006;84(1):46-55.
26. Popp F, Ruth B. Untersuchungen zur ultraschwachen Lumineszenz aus biologischen Systemen unter Berücksichtigung der Bedeutung für die Arzneimittelforschung. *Drug Res*. 1977;27:933-40.
27. Eden D. Are humans really beings of light? Available from: <http://www.viewzone.com/dnax.html>
28. Scholkmann F, Cifra M, Moraes TA, de Mello Gallep C, editors. Using multifractal analysis of ultra-weak photon emission from germinating wheat seedlings to differentiate between two grades of intoxication with potassium dichromate. *Journal of Physics: Conference Series*; 2011: IOP Publishing.
29. Voeikov V, Asfaramov R, Bouravleva E, Novikov C, Vilenskaya N. Biophoton research in blood reveals its holistic properties. *Indian journal of experimental biology*. 2003;41(5):473-82.
30. Fröhlich H. Bose condensation of strongly excited longitudinal electric modes. *Physics Letters A*. 1968;26(9):402-3.
31. Fröhlich H. The biological effects of microwaves and related questions. *Advances in electronics and electron physics*. 1980;53:85-152.
32. Cooper MS. Coherent polarization waves in cell division and cancer. *Collective Phenomena*. 1981;3(3-4):273.
33. Fröhlich H, Kremer F. Coherent excitations in biological systems. 1981.
34. Pokorný J. Biophysical cancer transformation pathway. *Electromagnetic biology and medicine*. 2009;28(2):105-23.
35. Caplow M, Shanks J. Evidence that a single monolayer tubulin-GTP cap is both necessary and sufficient to stabilize microtubules. *Molecular biology of the cell*. 1996;7(4):663-75.
36. Pokorný J, Hašek J, Vaniš J, Jelínek F. Biophysical aspects of cancer—Electromagnetic mechanism. *Indian Journal of Experimental Biology*. 2008;46:310-21.
37. Tyner KM, Kopelman R, Philbert MA. "Nanosized voltmeter" enables cellular-wide electric field mapping. *Biophysical journal*. 2007;93(4):1163-74.
38. Pokorný J, Jelínek F, Trkal V, Lamprecht I, Hölzel R. Vibrations in microtubules. *Journal of Biological Physics*. 1997;23(3):171-9.
39. Van Wijk R, Van Wijk EP, Wiegant FA, Ives J. Free radicals and low-level photon emission in human pathogenesis: state of the art. *Indian journal of experimental biology*. 2008;46(5):273.
40. Voeikov V. Biological oxidation: over a century of hardship for the concept of active oxygen. *Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France)*. 2005;51(7):663-75.
41. Popp F-A, Li K, Mei W, Galle M, Neurohr R. Physical aspects of biophotons. *Experientia*. 1988;44(7):576-85.
42. Chwirot W. New indication of possible role of DNA in ultraweak photon emission from biological systems. *Journal of plant physiology*. 1986;122(1):81-6.
43. Rattemeyer M, Popp F-A, Nagl W. Evidence of photon emission from DNA in living systems. *Naturwissenschaften*. 1981;68(11):57 -3.
44. Li K. Bioluminescence and stimulated coherent radiation. *Laser Elektro-Optik*. 1981;3:3 .
45. Popp FA, Li K-h, Gu Q. Recent advances in biophoton research and its applications: *World Scientific*; 199 .
46. Warnke U. Information Transmission by Means of Electrical Biofields *Electromagnetic Bio-Information*, FA Popp, U. Urban 8t Schwarzenberg, München, Wien Baltimore. 1989:74-101.
47. Popp FA, Becker Gn. *Electromagnetic bio-information*. 1981 .
48. Dicke R. Coherence in spontaneous radiation processes. *Physical Review*. 1954;93(1):99.
49. Yan Y, Popp F-A, Sigrist S, Schlesinger D, Dolf A, Yan Z, et al. Further analysis of delayed luminescence of plants. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2005;78(3):235-44.
50. Budagovsky A, Budagovskaya O, Lenz F, Keutgen A, Alkayed K. Analysis of the functional state of cultivated plants by means of interference of scattered light and chlorophyll fluorescence. *Journal of applied botany*. 2002;76(3-4):115-20.
51. Borodin I, Budagovskii A, Budagovskaya O, Budagovskii I, Sudnik YA. Using the effect of photoinduced variability of optical properties of chlorophyll-containing tissues for diagnosing the functional state of plants. *Russian Agricultural Sciences*. 2008;34(5):35 -9.

52. Swain J. On the possibility of large upconversions and mode coupling between frohlich states and visible photons in biological systems. arXiv preprint physics/0603137. 2006.
53. Mamedov T, Popov G, Konev V. Ultraweak luminescence of various organisms. BIOPHYSICS-USSR. 1969;14(6):1102-8.
54. Van Wijk R, Van Aken H. Light-induced photon emission by rat hepatocytes and hepatoma cells. Cell biophysics. 1991;18(1):15-29.
55. Bustamante J, Guerra L, Bredeston L, Mordoh J, Boveris A. Melanin content and hydroperoxide metabolism in human melanoma cells. Experimental cell research. 1991;196(2):172-6.
56. Takeda M, Tanno Y, Kobayashi M, Usa M, Ohuchi N, Satomi S, et al. A novel method of assessing carcinoma cell proliferation by biophoton emission. Cancer letters. 1998;127(1):1-60.
57. Takeda M, Kobayashi M, Takayama M, Suzuki S, Ishida T, Ohnuki K, et al. Biophoton detection as a novel technique for cancer imaging. Cancer science. 2004;95(8):656-61.
58. Popp FA. Molecular aspects of carcinogenesis. Molecular Base of Malignancy; Stuttgart: Georg Thieme Publishers; 1976. p. 47-55.
59. Birks J. Excimers. Reports on progress in physics. 1975;38(8):903.
60. Popp FA, Nagl W, Li K, Scholz W, Weingärtner O, Wolf R. Biophoton emission. Cell Biophysics. 1984;6(1):33-52.
61. Li K, Popp F. Dynamics of DNA excited states. Molecular and Biological Physics of Living Systems: Springer; 1990. p. 31-52.

پیوست‌ها

جنبه‌های محاسباتی بیوفوتون‌ها و ویژگی‌های آن‌ها

ندا رفیعی‌الحسینی^{۱*}، هاشم رفیعی‌تبار^۲

۱-گروه مهندسی و فیزیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی، تهران، ایران، ۲-گروه علوم و فناوری نانو، پژوهشگاه دانش‌های بنیادی، تهران، ایران

(^{*} ne.rafiie@gmail.com)

چکیده

مقدمه: سلول‌ها برای تبادل اطلاعات علاوه بر روش‌های الکتریکی (انتشار پتانسیل عمل) و شیمیایی (توروترنس‌میترها) از امواج الکترومغناطیسی نیز بهره می‌برند و نه تنها به این امواج پاسخ می‌دهند بلکه قادر به تولید آن‌ها هستند. بسیاری از اجزای درون سلولی نظیر میکروتوبول‌ها، پروتئین‌های موجود در غشاء و DNA کاندیدهای مناسبی برای تولید این امواج هستند. امواج ساطع شده از سلول‌ها که در ناحیه‌ی مرئی طیف الکترومغناطیس باشند را بیوفوتون می‌نامند. بیوفوتون‌ها هدایتگر فرایندهای زیست-شیمیایی بدن هستند. همچنین بین فوتون‌های ساطع شده از یک سیستم زیستی و عملکرد فیزیولوژیک آن ارتباطی غیرخطی وجود دارد. ویژگی آشکار بیوفوتون‌ها در حالت سلامتی، همدوسی آن‌هاست که در حالت بیماری از بین رفته و جای خود را به حالت آشوبناک می‌دهد. بنابراین، منشأ بیوفوتون‌ها باید علاوه بر توانایی ذخیره‌سازی و تابش فوتون، به گونه‌ای سازمان یافته باشد که بتواند درجه‌ای از همدوسی را ایجاد کند. در میان اجزای سلولی، تنها ساختار DNA به گونه‌ای است که می‌تواند چنین نقشی را ایفا نماید و در ناحیه‌ی مرئی تابش کند. به منظور بررسی دقیق‌تر عملکرد بیوفوتون‌ها، مدل چهارسطحی سیستم لیزر پیشنهاد شده است.

مواد و روش‌ها: در مطالعه‌ی حاضر، با استفاده از روش تحلیل معادلات دیفرانسیل غیرخطی در فضای فاز و به کمک نرم‌افزار MATLAB به بررسی معادلات غیرخطی مرتبه دوم مربوط به تابش‌های DNA پرداخته شده است. **نتایج:** پس از بررسی معادلات مربوط به تابش‌های لیزری DNA می‌توان دریافت که آن‌ها همان معادلات لوتکه-ولترا هستند. پاسخ این معادلات، یک عدد معین نبوده و به ازای محدوده‌ی مشخصی از پارامترها، دارای سیکل حدی می‌باشد که متناظر با رفتار متناوب در زمان است. از طرف دیگر، تاکنون سه نوع برانگیختگی همدوس شناخته شده است که یکی از آن‌ها منجر به ایجاد نوسانات لوتکه-ولترا و یا سیکل حدی می‌گردد. بنابراین از دیدگاه محاسباتی اثبات می‌شود که تابش‌های DNA ذاتا همدوس هستند.

بحث و نتیجه‌گیری: مشاهده‌ی رفتار دینامیکی مشابه بین معادلات حاکم بر تابش بیوفوتون‌ها و معادلات لوتکه-ولترا، اثباتی بر همدوس بودن این تابش‌هاست. همچنین می‌توان گفت شبیه‌سازی تابش‌های DNA با تابش‌های سیستم لیزر به واقعیت نزدیک بوده‌است؛ هرچند مدل ارائه شده قابلیت توصیف رفتارهای پیچیده‌تر بیوفوتون‌ها مانند حالات آشوبناک را نداشته و نیازمند گسترش بیشتر می‌باشد.

امواج الکترومغناطیس، بیوفوتون، همدوسی، سیکل حدی

کلمات کلیدی

% Program to compare histograms of data with Neg.Bin. distribution

```
clear all;clc;close all
load A;
load B;
load C;
load D;
load E;
load F;
load Noise22;
for i=1:6
    data=D(i,:);
    data=data';
    n=0:max(data);
    subplot(2,3,i)
    histogram=histc(data,n);
    bar(n,histogram/sum(histogram));
    %chi-square test of goodness of fit for distributions
    alpha=0.05;
    [h(i),R(i),p(i),K(i),Beta(i)]=chiTestNegBinomial(data',alpha);
end
R=R';
```

.....

% Function chiTestNegBinomial

```
function [H,R,p,k,Beta]=chiTestNegBinomial(sig,alpha)

bins = 0:max(sig);
his=histc(sig,bins);%histogram
par=fitdist(sig,'NegativeBinomial');
n = sum(his);
expected=n*pdf('nbin',0:max(sig),par.R,par.P);
pom01=find(expected==max(expected));
pom02=find(expected(1:pom01(1))<6);
pom03=find(expected(pom01(1):end)<6);
if isempty(pom02)
    expected2=expected;
    his2=his;
    pom02=0;
else
    expected2=[sum(expected(1:pom02(end))),expected(pom02(end)+1:end)];
    his2=[sum(his(1:pom02(end))),his(pom02(end)+1:end)];
end
if isempty(pom03)
else
    expected2=[expected2(1:pom03(1)-1+pom01(1)-
pom02(end)),sum(expected2(pom03(1)+pom01(1)-pom02(end):end))];
    his2=[his2(1:pom03(1)-1+pom01(1)-
pom02(end)),sum(his2(pom03(1)+pom01(1)-pom02(end):end))];
end
r=1;
df=length(his2);
k=df-r-1;
R=sum((his2-expected2).^2./expected2);
p=1-chi2cdf(R,k);
if p<=alpha
    H=1;
else
    H=0;
end
```

```
krit=chi2inv(1-alpha,k);
Beta=1-chi2cdf(abs(R-krit),df);
end
```

```
.....

% Program to plot data distributions for different bin sizes
clc;clear all;close all
load A;
data=A(6,:);
G=1;
data1=MyMerg(data,G);
subplot(2,2,1)
histogram1=histc(data1,0:max(data1));
plot(0:max(data1),histogram1, 'r*')
xlabel('Counts per Bin(50 ms)'),ylabel('Abundance of photons');
F50=var(data1)/mean(data1)

G=2;
data2=MyMerg(data,G);
subplot(2,2,2)
histogram2=histc(data2,0:max(data2));
plot(0:max(data2),histogram2, 'r*')
xlabel('Counts per Bin(100 ms)'),ylabel('Abundance of photons');
F100=var(data2)/mean(data2)

G=4;
data3=MyMerg(data,G);
subplot(2,2,3)
histogram3=histc(data3,0:max(data3));
plot(0:max(data3),histogram3, 'r*')
xlabel('Counts per Bin(200 ms)'),ylabel('Abundance of photons');
F200=var(data3)/mean(data3)

G=5;
data4=MyMerg(data,G);
subplot(2,2,4)
histogram4=histc(data4,0:max(data4));
plot(0:max(data4),histogram4, 'r*')
xlabel('Counts per Bin(250 ms)'),ylabel('Abundance of photons');
F250=var(data4)/mean(data4)

figure('Units','centimeter','Position',[1 1 25 15],'Color','w')
a=-0.5;
b=max(data4);
c=0;
d=0.3;
subplot(221)
bar(0:max(data1),histogram1/length(data1),'FaceColor',[0.8 0.8
0.8],'EdgeColor','k');xlabel('Counts per Bin(50 ms)'),ylabel('Abundance of
photons');
title('50 ms')
axis([a b c d])
subplot(222)
bar(0:max(data2),histogram2/length(data2),'FaceColor',[0.8 0.8
0.8],'EdgeColor','k');xlabel('Counts per Bin(100 ms)'),ylabel('Abundance of
photons');
title('100 ms')
axis([a b c d])
subplot(223)
```

```
bar(0:max(data3), histogram3/length(data3), 'FaceColor', [0.8 0.8
0.8], 'EdgeColor', 'k'); xlabel('Counts per Bin(200 ms)'), ylabel('Abundance of
photons');
title('200 ms')
axis([a b c d])
subplot(224)
bar(0:max(data4), histogram4/length(data4), 'FaceColor', [0.8 0.8
0.8], 'EdgeColor', 'k'); xlabel('Counts per Bin(250 ms)'), ylabel('Abundance of
photons');
title('250 ms')
axis([a b c d])
```

```
.....

% Function MyMerge for merging bins
function out=MyMerg(in,G)
T=length(in)/G;
mrgA=zeros(1,T);
mrgA(1,1)=sum(in(1:G));
for j=1:T-1
    for k=G*j+1:(j+1)*G
        mrgA(1,j+1)=in(1,k)+mrgA(1,j+1);
    end
end
out=mrgA;
end
```

```
.....

% Program to test stationarity of data
clc,clear all,close all
load A;
A6=A(6,:);
j=0;
for i=0:1000:9000
    j=j+1;
    seg(j,:)=A6(i+1:i+1000);
    hist(j,:)=histc(seg(j,:),0:max(A6));
    M(j)=mean(seg(j,:))
end
for i=0:3
    for j=i+2:5
        i+1
        j
        [H(i+1,j),R(i+1,j),p(i+1,j),df(i+1,j),Beta(i+1,j)]=chiTest2unknowFromDistr(
        hist(i+1,:),hist(j,:),0.05);
    end
end
figure()
imagesc([H(1,2:end),H(2,3:end),H(3,4:end),H(4,5)])
colorbar
set(gca, 'CLim', [0, 1]);
XTick = 1:10;
YTick=[0,1];
set(gca, 'xtick',XTick)
set(gca, 'xtickLabel', {'1-2', '1-3', '1-4', '1-5', '2-3', '2-4', '2-5', '3-4', '3-
5', '4-5'})
set(gca, 'ytick',YTick)
title('Result of hypothesis')
.....
```

```
% Negative Binomial Regression using Generalized Linear Models

function stats = nbreg( x, y, varargin )
% nbreg - Negative binomial regression
%
% References:
% [1] Hardin, J.W. and Hilbe, J.M. Generalized Linear Models and
% Extensions. 3rd Ed. p. 251-254.
%
% INPUT:
% x      = [n x p] Design matrix. Rows are observations, Columns are
%           variables. (required)*
% y      = [n x 1] Response matrix. Rows are observations. (required)
%
% The following inputs are optional. For optional inputs the function call
% should include the input name as a string and then the input itself.
% For example, nbreg(x, y, 'b', myStartingRegCoeffs)
%
% alpha = Scalar value. Starting estimate for dispersion parameter.
%           (optional, DEFAULT = 0.01)
% b      = [p x 1] starting vector of regression coefficients. (optional,
%           DEFAULT = estimated with poisson regression)
% offset = [n x 1] offset vector. (optional, default = 0)**
% trace  = logical value indicating if the algorithm's progress should be
%           printed to the screen. (optional, default = false)
% regularization = scalar specifying the amount of regularization (default
%           = 1e-4).
% distr   = Distribution to fit ['poisson' | 'negbin' (default)];
% estAlpha = Estimate alpha or use the alpha provided? [true (default) |
%           false]
%
% OUTPUT:
% stats.b      = [p x 1] vector of estimated regression coefficients.
% stats.alpha  = Estimated dispersion parameter.
% stats.logL   = Final model log-likelihood.
% stats.delta  = Objective change at convergence.
%
% NOTES:
% * Supply your own column of ones for an intercept term.
% ** Make sure you have taken the log of the offset vector if necessary.
% If one wants to include an offset to control for exposure time/fit a rate
% model, then typically the offset vector should log-ed before it's
% supplied as an input. The regression routine assumes that  $E[y|x] \sim X*b + \log(\text{offset})$ 

n = size(y,1);
p = size(x,2);
assert(n == size(x,1), 'Dimension mismatch between x and y');
df = n - p;
ALPHATHRESH = 1e-8;
%% Get variable arguments
% Offset.
offset = getVararg(varargin, 'offset');
if isempty(offset)
    offset = 0;
end

% Regression coefficients.
b = getVararg(varargin, 'b');
if isempty(b)
    mu = (y + mean(y))/2;
```

```

    eta = log(mu);
    b = Inf(size(x,2),1);
else
    eta = x*b + offset;
    mu = exp(eta);
end

% Alpha
alpha = getVararg(varargin, 'alpha');
if isempty(alpha)
    alpha = 0.01;
elseif alpha < ALPHATHRESH
    alpha = 0.01;
end

% Trace
trace = getVararg(varargin, 'trace');
if isempty(trace)
    trace = false;
end

% Regularization
reg = getVararg(varargin, 'regularization');
if isempty(reg)
    reg = 1e-4;
end

% Distribution
distr = getVararg(varargin, 'distr');
if isempty(distr)
    distr = 'negbin';
end

% Estimate alpha
estAlpha = getVararg(varargin, 'estAlpha');
if isempty(estAlpha)
    estAlpha = true;
end

if trace
    fprintf('Delta\t');
    fprintf('alpha\t');
    for i = 1 : p
        fprintf('b_%.0f\t', i)
    end
    fprintf('\n');
end

% Optimize
MAXIT = 50;
eps = 1e-4;
REG = reg*eye(p);
LSOPTS.SYM = true;
LSOPTS.POSDEF = true;
del = Inf;
itr = 1;
logL = -Inf;
objChange = Inf;

```

```

while itr < MAXIT && objChange > eps
    innerItr = 0;
    while any(del > eps) && innerItr < 1000
        if strcmpi(distr, 'negbin')
            w = repmat(mu./(1 + alpha*mu), 1, p)'; % Weight matrix
        elseif strcmpi(distr, 'poisson')
            w = repmat(mu, 1, p)';
        else
            error('Unknown distribution');
        end
        z = (eta + (y - mu)./mu) - offset; % Working response
        xtw = x'.*w; % X'*W
        bold = b;
        try
            b = linsolve(xtw*x + REG, xtw*z, LSOPTS); % Update
        catch
            b = linsolve(xtw*x + REG, xtw*z);
        end
        eta = x*b + offset; % Linear predictor
        mu = exp(eta); % Mean

        del = abs(bold - b);
        innerItr = innerItr + 1;
    end

    if strcmpi(distr, 'poisson')
        alpha = 0;
        break
    end

    if ~estAlpha
        objChange = nan;
        amu = alpha*mu;
        amup1 = 1 + amu;
        logL = sum( y.*log( amu./amup1 ) - (1/alpha)*log(amup1) + gammaln(y
+ 1/alpha) - gammaln(y + 1) - gammaln(1/alpha));
        break
    end

    alpha = alphaLineSearch(y, mu, alpha);

% Likelihood evaluation.
    amu = alpha*mu;
    amup1 = 1 + amu;
    plogL = logL;
    logL = sum( y.*log( amu./amup1 ) - (1/alpha)*log(amup1) + gammaln(y +
1/alpha) - gammaln(y + 1) - gammaln(1/alpha));
    objChange = (logL - plogL); if isnan(objChange); objChange = Inf; end

% Display an update if trace switch is on.
    if trace
        fprintf('%0.6f\t', [objChange, alpha, b]);
        fprintf('\n');
    end
    if alpha < ALPHATHRESH
        break
    end

    itr = itr + 1;
    del = Inf;

```

```

end

stats.alpha = alpha;
stats.b = b;
stats.logL = logL;
stats.delta = objChange;

function [ alpha ] = alphaLineSearch( y, mu, alpha, varargin )

    gridSize = getVararg(varargin, 'gridSize');
    if isempty(gridSize)
        gridSize = 0.1;
    end

    border = 1e-10;

    interval = [Inf, -Inf];
    gflank = [Inf, -Inf];

    g = updateWindow(alpha);
    sg = g;
    % Crudely follow the gradient by stepping in that direction until you
    % get to a point where it changes. At this point you know you have
    % bounded the domain value that maximizes the function. This is
    % assuming that the function being optimized is convex.
    while sign(sg) == sign(g)
        proposal = alpha + gridSize*sign(sg);

    % Ensure the proposal doesn't violate the constraint that alpha > 0.
        if proposal <= 0
    % Check left border to see if we're looking at a corner
    % solution. If it's a corner solution (gradient at border is
    % negative) then return the border and exit. Otherwise set the
    % left edge of the interval to the border.
            [~, g] = alphaML(y,mu,border);
            if g < 0
                alpha = border;
                return;
            else
                interval(1) = border;
                gflank(1) = g;
                break;
            end
        end

        alpha = proposal;
        sg = updateWindow(alpha);
    end

    % At this point the solution lies between interval(1) and interval(2).
    % note this means there is an interior point solution.
    while interval(2) - interval(1) > 1e-6
        %gt = sum(abs(gflank));
        %w = (gt - abs(gflank))/gt;
        alpha = mean(interval);
        updateWindow(alpha);
    end

    alpha = mean(interval);

```

```

function gr = updateWindow(a)
    [~, gr] = alphaML(y,mu,a);

    if sign(gr) > 0
        interval(1) = a;
        gflank(1) = gr;
    else
        interval(2) = a;
        gflank(2) = gr;
    end
end

end
function [ f, g, H ] = alphaML( y, mu, a )

    ainv = 1/a;
    amuq = a*mu;
    amup1q = amuq + 1;
    lnamup1q = log(amup1q);
    lnamuq = log(amuq);

    % Function value:
    f = sum( y.*(lnamuq - lnamup1q) - ainv*lnamup1q + gammaln(y + ainv)
- gammaln(ainv) );

    if nargout > 1
        % Gradient:
        g = (ainv^2)*sum( (lnamup1q - 1) + (a*y + 1)./(a*mu + 1) - psi(y +
ainv) + psi(ainv));
    end

    if nargout > 2
        % Hessian:
        H = sum( (ainv^3)*( (a*y + 1)./((amuq + 1).^2) - (2*a*y +
4)./(amuq + 1) - 2*lnamup1q - 3 ) ...
+ (ainv^2)*(psi(1, y + ainv) - psi(1, ainv)) );
    end
end

function a = getVararg(v, param)
    ind = find(strcmpi(v, param)) + 1;
    if isempty(ind)
        a = [];
    else
        a = v{ind};
    end
end
end
end

```

.....



صور تجلسه دفاع از پایان نامه

مقطع تحصیلی کارشناسی ارشد (MSc) در رشته مهندسی پزشکی

شماره ثبت پایان نامه: ۲۴۰

تاریخ ثبت پایان نامه: ۱۳۹۳/۰۵/۱۹

این پایان نامه با عنوان: "بررسی تحلیلی تابش بیوفوتون ها و امکان تشخیص زودهنگام بیماری به کمک ویژگی های آماری آن ها" توسط خانم ندا رفیعی الحسینی دانشجوی مقطع کارشناسی ارشد رشته مهندسی پزشکی، تدوین شد و در روز مورخ در هیأت محترم داوران مرکب از نامبردگان در ذیل، مطرح گردید و با نمره به تصویب رسید.

ردیف	نام	نام خانوادگی (به ترتیب الفبا)	مرتبه علمی	امضا
۱.				
۲.				
۳.				
۴.				
۵.				

دکتر سید حسن تنکابنی

معاون آموزشی دستیاری و تحصیلات تکمیلی دانشکده پزشکی

Analytical investigation of biophoton emission and possibility study of early diagnosis based on their statistical features

Supervisor: Professor Hashem Rafii Tabar

Academic degree: Professor

Department of Medical Physics and Biomedical Engineering, School of Medicine, ShahidBeheshti University of Medical Sciences, 1985717443, Tehran, Iran.

Mail address: rafii-tabar@nano.ipm.ac.ir

Tel: +98 21 23872566, Fax: +98 21 22439941

By: Neda Rafieiolhosseini

Abstract

Background and aim: All biological samples emit ultra-weak photon emissions without any external pre-illumination. Ultra-weak photon emission can be considered as a new type of biological signal: a photonic biosignal. It is also known as biophoton, low-level chemiluminescence, and ultra-weak bioluminescence, in the literature. Biophotons have many potential applications, ranging from agriculture to medicine. The correlation between biophotons and physiological states creates the possibility of using them as a completely non-invasive method for diagnosis. In this research, we want to investigate statistical properties of biophotons and use them to distinguish between different physiological states.

Materials & Methods: In this research, we detected UPE from germinating mung bean seedlings. We also found an appropriate distribution function which perfectly fits the photocount distribution. We also used generalized linear models to investigate the effect of time and sucrose on the UPE intensity.

Results: We have found that Negative binomial distribution can be used to perfectly fit the photocount distributions. Furthermore, we found that sucrose has statistically significant effect on the intensity of UPE from mung beans over time.

Conclusion: Measurement of UPE can be used as a non-invasive, real time and low operation cost method for growth monitoring. We believe that the UPE signal can also be used for non-invasive monitoring of oxidative metabolic processes not only in mung beans, but also in other biological samples.

Key words: Ultra weak photon emission, photocount statistics, biophoton, coherence, stationarity, correlation

Declaration

Hereby I declare that the present thesis is exclusively my own work, based on my research in the department of **medical physics and engineering** at the Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

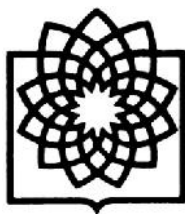
I also declare that no part of this thesis has been submitted in this form to any other University or Institution of higher education for an academic degree. Information delivered from the published or unpublished work of others has been acknowledged in the text and a list of references is given.

All the rights including printing, duplication, translation, adoption, etc., of the results of this thesis is reserved for the Shahid Beheshti University of Medical Sciences. Criticism by mentioning the source is allowed.

Neda Rafieiolhosseini

1394/02/20





Shahid Beheshti University of Medical Sciences

Faculty of Medicine

Tehran, Iran

In Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree (MSc)

Title:

**"Analytical investigation of biophoton emission and possibility
study of early diagnosis based on their statistical features"**

Supervisor:

Professor Hashem Rafii Tabar

By:

Neda Rafieiolohosseini

Department of Biomedical Engineering and Medical Physics

Registration Number: 240

Spring 2015