

التصنيع النانوي الموجه للتطبيقات الطبية الحيوية

التقنيات - والأدوات - والتطبيقات - والتأثير

الجزء الثاني

تحرير

تشالا إس. إس. آر. كومار، جوزيف هورميس، كارولا لوشينر

ترجمة

الدكتور ناصر محمد عبدالسلام عمر الدكتور طارق ضيف عبدالفتاح السرنجاوي

أستاذ الكيمياء المساعد أستاذ الهندسة الطبية المشارك

كلية المجتمع بالرياض - جامعة الملك سعود جامعة الأمير سلطان



ح) جامعة الملك سعود، ١٤٣٥ هـ (٢٠١٣ م)

هذه ترجمة عربية مصرح بها من قبل مركز الترجمة بالجامعة لكتاب :

Nanofabrication Towards Biomedical Applications

Techniques, Tools, Applications, and Impact

Challa S.S.R. Kumar, Josef Hormes, Carola Leuschner (Editors)

© WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2005

فهرسة مكتبة الملك فهد الوطنية أثناء النشر

كومار، تشالا إس. إس. آر.

التصنيع النانوي الموجه للتطبيقات الطبية الحيوية : والأدوات والتطبيقات

والتأثير. / تشالا إس. إس. آر. كومار؛ جوزيف هورميس وكارولا لوشينر؛

ناصر محمد عمر؛ طارق ضيف السرنجاوي - الرياض، ١٤٣٤ هـ.

٤١٧ ص، ١٧×٢٤ سم. ٢ مج.

ردمك: ٩٧٨-٦٠٣-٥٠٧-١٨٢-٦ (مجموعة)

٩٧٨-٦٠٣-٥٠٧-١٨٤-٠ (ج ٢)

١- تقنية النانو أ. لوشيز، هوماس وسي (مؤلف مشارك) ب. عمر، ناصر محمد

(مترجم) ج. السرنجاوي، طارق ضيف (مترجم) د. العنوان

١٤٣٤/٩٣٦٧

ديوي ٦٢٠,٠٥

رقم الإيداع: ١٤٣٤/٩٣٦٧

ردمك: ٩٧٨-٦٠٣-٥٠٧-١٨٢-٦ (مجموعة)

٩٧٨-٦٠٣-٥٠٧-١٨٤-٠ (ج ٢)

حكمت هذا الكتاب لجنة متخصصة، شكلها المجلس العلمي بالجامعة، وقد وافق المجلس

العلمي على نشره بعد اطلاعه على تقارير المحكمين - في اجتماعه العشرين للعام الدراسي

١٤٣٣/١٤٣٤ هـ، المعقود بتاريخ ١٦/٧/١٤٣٤ هـ، الموافق ٢٦/٥/٢٠١٣ م.

النشر العلمي والمطابع ١٤٣٥ هـ



مقدمة المترجمين

يعتبر كتاب "التصنيع النانوي الموجه للتطبيقات الطبية الحيوية" من أهم الكتب التي ظهرت في الفترة الأخيرة في هذا المجال نظراً لما يحتويه من معلومات ثرية وحديثة عن المواد النانوية، وطرائق تشييدها، وخصائصها المختلفة وتطبيقاتها في المجالات العملية وخاصة في المجال الطبي، وعلى سبيل المثال، استخدام الجسيمات المغناطيسية النانوية لعلاج السرطان والأورام. كذلك هناك بالطبع تطبيقات قد تصبح حقيقة في المستقبل البعيد مثل زرع مضخات بحجم الجزيء توصل الأدوية بجرعات دقيقة حيثما تدعو الحاجة، أو إمكانية إزالة الجزء التالف من الخلية واستبداله بآلة حيوية.

لقد قام بتأليف هذا الكتاب مجموعة من الخبراء في هذا المجال، ويلخص المؤلفون الحالة الراهنة لتأثير تقنية النانو في مجال علم الأحياء، والتقنية الحيوية، والطب، والتعليم والاقتصاد، والمجتمع، والصناعة. وقد تم تجميع فصول هذا الكتاب بحكمة بالغة، لتغطي الجوانب الفنية للمجالات المختلفة مثل علم الأحياء النانوي، والطب النانوي، والتأثير الاجتماعي والتعليمي للتقنيات الجديدة الصاعدة. وهكذا، يقدم الكتاب نظرة عامة لغير المتخصصين من خلال توفير أحدث استعراض للأدبيات الموجودة، بالإضافة إلى تقديم رؤى جديدة للعلماء المهتمين بالأمر، وإعطاء انطلاقة للبدء في هذا المجال البحثي الصاعد.

ونظراً لافتقار المكتبة العربية إلى وجود مثل هذه المراجع في مجال تقنية النانو وخاصة في مجال الطب الحيوي النانوي، فقد رأينا أنه من الواجب أن نقوم بترجمة هذا

الكتاب ليكون مرجعاً مفيداً لكل المهتمين بهذا المجال الجديد من الدراسة سواءً لطلاب مرحلة البكالوريوس أو طلاب الدراسات العليا أو الباحثين في المجالات العلمية المختلفة. كما نأمل أن يحفز هذا الكتاب العديد من العلماء والباحثين لبدء البحث في هذه الاتجاهات المثيرة والمهمة.

وأخيراً، لا يسعنا إلا أن نوجه خالص الشكر إلى مركز الترجمة بجامعة الملك سعود على تشجيعه المتواصل للقيام بترجمة الكتب العلمية. والله من وراء القصد وهو الهادي إلى سواء السبيل،

المترجمان

مقدمة

تقنية النانو الحيوية: عنوان أحد فصول هذا الكتاب "الدعاية والأمل والشيء الصغير القادم". ويشير هذا العنوان إلى أن تطبيقات تقنية النانو في علم الأحياء والطب مازالت لحد ما في مستقبل مجهول، إلا أن العكس صحيح كذلك: فهناك بالفعل العديد من المنتجات المتوافرة في السوق، مثل جسيمات أكسيد الزنك النانوية المستخدمة في الكريمات المضادة للشمس أو الفضة النانوية الداخلة ضمن مادة طلاء الأجهزة المنزلية لتدمير البكتيريا ومنعها من الانتشار. والتطبيقات الأخرى الأكثر إثارة قيد مرحلة الاختبار الآن، على سبيل المثال، استخدام الجسيمات المغناطيسية النانوية لعلاج سرطان الدماغ عن طريق الحرارة المفرطة. كذلك هناك بالطبع تطبيقات قد تصبح حقيقة في المستقبل البعيد - رغم أن هناك دائما مفاجآت محتملة في تقنية النانو - على سبيل المثال، زرع مضخات بحجم الجزيء توصل الأدوية بجرعات دقيقة حيثما تدعو الحاجة، أو إمكانية إزالة الجزء التالف من الخلية واستبداله بآلة حيوية. وهذه التطبيقات هي بعض من الأهداف المعلنة في خارطة طريق المعهد الوطني للصحة والطب النانوي، والذي تأسس في ربيع عام ٢٠٠٣م. مرة ثانية هذه المبادرة جزء من المبادرة القومية لتقنية النانو الأمريكية الأكبر (NNN)، التي ستوفر فيها ميزانية الرئاسة نحو مليار دولار لعام ٢٠٠٥ م بالنسبة للمشاريع المنسقة من قبل عشر وكالات اتحادية مختلفة على الأقل.

لقد تم عنونة الكتاب بمجدارة وبشكل مناسب جداً "التصنيع النانوي الموجه للتطبيقات الطبية الحيوية" وقام بتأليف هذه الكتاب مجموعة من الخبراء في هذا المجال، وهو يلخص الحالة الراهنة لتأثير تقنية النانو في مجال علم الأحياء، والتقنية الحيوية، والطب، والتعليم والاقتصاد، والمجتمع، والصناعة. وأنا معجب جداً بالتجميع الحكيم لفصول هذا الكتاب والتي تغطي الجوانب الفنية للمجالات المختلفة مثل علم الأحياء النانوي، والطب النانوي من تشييد وتوصيف الأنظمة النانوية إلى التطبيقات العملية، والتأثير الاجتماعي والتعليمي للتقنيات الجديدة الصاعدة. وهكذا، يقدم الكتاب نظرة عامة لغير المتخصصين من خلال توفير أحدث استعراض للأدبيات الموجودة، بالإضافة إلى تقديم رؤى جديدة للعلماء المهتمين بالأمر، وإعطاء انطلاقة للبدء في هذا المجال البحثي الصاعد. آمل أن يحفز هذا الكتاب العديد من العلماء لبدء البحث في هذه الاتجاهات المثيرة والمهمة. وإنني لمسرور على وجه الخصوص بالتعرف على الجهود التي يبذلها مركز التراكيب الدقيقة والأجهزة المتقدمة (CAMD) ومركز بنينجتون للبحوث الطبية الحيوية (PBRC) في اتخاذ زمام المبادرة لنشر تأثير تقنية النانو الطبية الحيوية، كما أنني مقتنع بأن هذا الكتاب سيكون أداة قيمة في أيدي جميع المهتمين باكتشاف طرق وفرص جديدة في هذا المجال الجديد الساحر.

ويليام ل. جنكينز

رئيس جامعة ولاية لويزيانا

تمهيد

لقد تطورت تقنية النانو خلال فترة زمنية قصيرة - عشر سنوات - لتصبح تقنية متعددة التخصصات حقاً تلامس كل نظام علمي تقليدي. وكان تأثير تقنية النانو على مجالات الطب الحيوي أبطأ نوعاً ما وهو مجرد بداية لاكتساب الأهمية ويتضح ذلك عند عمل بحث حديث على المنشورات البحثية في هذا المجال. فهناك نسبة ١٠٪ فقط من البحوث المتعلقة بعلوم الطب الحيوي من المجموع الكلي لعدد البحوث المنشورة في تقنية النانو وهو حوالي ٢٥٠٠ بحث في الفترة من عام ٢٠٠٢ - ٢٠٠٤م. وبالرغم من أن تأثير تقنية النانو على مجال الطب الحيوي بطيء، إلا أنه من المتوقع أن يكتسب زخماً في السنوات القادمة نظراً لأن جميع الأنظمة البيولوجية تجسد مبادئ التقنية النانوية. وببطء ولكن بخطى ثابتة، يجري تطوير المواد والأجهزة النانوية التي تمتلك مزايا التصميم على نطاق جزيئي ولها قدرة على التفاعل مباشرة مع الخلايا والجزيئات الضخمة. ومن المرجح أن تحقق الأدوات العلمية النانوية المفهومة جيداً حالياً وتلك التي سيتم تطويرها في المستقبل تأثيراً هائلاً على علم الأحياء، والتقنية الحيوية والطب. وبالمثل، سيتمكن فهم علم الأحياء بمساعدة التقنية النانوية من إنتاج مواد المحاكاة الحيوية ببنية نانومترية. ويسهل مقياس الحجم المقارب للمواد النانوية والبيولوجية - مثل الأجسام المضادة، والبروتينات - استخدام هذه المواد في التطبيقات البيولوجية والطبية. كذلك، في السنوات الأخيرة، اكتشف مجتمع الطب الحيوي أن الخصائص الفيزيائية والخواص

الجديدة للجسيمات النانوية مثل مساحتها السطحية العالية جداً نسبة إلى الحجم، و الانبعاث الضوئي الانضباطي، والسلوك المغناطيسي وغيرها من الخواص يمكن استغلالها في استخدامات تتراوح بين توصيل العقار إلى الحساسات الحيوية.

ومن وجهة نظر الباحثين في الطب الحيوي، أنه من الصعب جداً فهم الأدبيات ذات الصلة والمعلومات المناسبة على أدوات التقنية النانوية التي ستكون ذات تأثير عميق على البحوث الطبية الحيوية لأن معظم الأدبيات يتم نشرها في المجلات الفيزيائية والكيميائية. ومسعانا هو دعم مجتمع الطب الحيوي من خلال توفير المعلومات المطلوبة عن تقنية النانو تحت مظلة واحدة. ويسرنا أن نقدم لقرائنا الكتاب الذي يغطي الجوانب المختلفة للتصنيع النانوي والذي نأمل أن يساعد متخصصي علم الأحياء والباحثين في مجال الطب. وهذا الكتاب لا يغطي الجوانب العلمية لأدوات التصنيع النانوي للبحوث الطبية الحيوية فقط ولكنه يغطي أيضاً الآثار المترتبة على هذا المجال الجديد من الأبحاث في مجال التعليم، والصناعة، والمجتمع بشكل عام. وهدفنا هو تقديم وجهة نظر شمولية بقدر الإمكان لقرائنا المهتمين بالتعلم، ومزاولة تدريس أدوات التقنية النانوية في المجالات الطبية الحيوية. ولذلك، تم تقسيم محتويات الكتاب من الستة عشر فصلاً إلى أربعة أجزاء رئيسية وهي: (١) الجوانب التشييدية للمواد النانوية، (٢) تقنيات توصيف المواد النانوية (٣) تطبيق أدوات التقنية النانوية في مجال الطب الحيوي و(٤) الآثار المجتمعية والتعليمية والاقتصادية.

يقدم الجزء الأول من الكتاب معلومات عن أدوات التصنيع للمواد النانوية. وقد أصبح الآن تصنيع المواد النانوية مجالاً متطوراً جداً للبحث ومن المستحيل أن يغطي جميع الجوانب. تقليدياً، تم تقسيم الأساليب التشييدية للمواد النانوية إلى فئتين: "من أعلى لأسفل" و "من أسفل لأعلى". ويحاول باحثون "من أعلى لأسفل" شد التقنية

الحالية لهندسة أجهزة بميزات تصميم دائمة أصغر. أما باحثون "من أسفل لأعلى" فإنهم يحاولون بناء المواد النانوية والأجهزة مجزئاً أو بذرة واحدة في كل مرة، وبنفس الطريقة التي تُشيد بها الكائنات الحية الجزيئات الضخمة. لذا، حاولنا في هذا المجلد استكشاف الطرائق الكيميائية الرطبة لتصنيع الجسيمات الفلزية النانوية، والأساليب التشييدية لأنابيب الكربون النانوية، والأساليب لبناء مواد نانوية التركيب من لبنات بناء صغيرة الأبعاد. وقد تم تناول عرض رائع لأساليب المحاكاة الحيوية لمواد البناء من التراكيب النانوية في فصلين - "محاكي الكولاجين بالتركيب النانوي في هندسة الأنسجة" و"المحاكاة الحيوية الجزيئية: الطريق الطبيعي لمواد البناء، جزئياً واحد في كل مرة". ونتمنى تغطية الجوانب التشييدية الأخرى في مجلدات لاحقة.

إن الجزء الثاني من الكتاب يغطي الأدوات المتوافرة حالياً لتوصيف المواد النانوية ويتوقع أن توفر الفرصة للباحثين في الطب الحيوي للتعلم، ليس فقط أساسيات بعض التقنيات الهامة جداً مثل مطيافية امتصاص الأشعة السينية وحيود الأشعة السينية، والمجهر الإلكتروني النفاذ، أو الحيود الإلكتروني، ولكن أيضاً المساعدة في تنمية فهم كيف يمكن أن تستخدم هذه التقنيات لتعزيز بحوثهم الخاصة. كما أدرج في هذا الجزء فصل بعنوان "كشف ومعالجة الجزيء الوحيد في تقنية النانو وعلم الأحياء" والذي نتمنى أن يوفر لقارئنا أحدث المعلومات حول الفرص الموجودة في الوقت الراهن والآفاق المستقبلية عن الأدوات اللازمة لتصوير العالم في المستوى الجزيئي والنانوسكوبي. و"التقنيات النانوية للتصوير الخلوي والجزيئي بالرنين المغناطيسي MRI" وهو أحد الفصول الذي من المتوقع أن يوفر لقارئنا فكرة عن التشخيص وتوصيف لويحات تصلب الشرايين. وفي هذا الجزء مرة أخرى، هناك المزيد من أدوات التوصيف وطرائق الكشف المبتكرة التي تُركت عمداً لتكون مشمولة في مجلدات لاحقة.

يعرض الجزء الثالث أمثلة عن كيفية استخدام أدوات تقنية النانو في البحوث الطبية الحيوية. بينما يقدم الفصل المعنون بـ "الجسيمات النانوية لتوصيل عقاقير السرطان" أحدث المعلومات عن الأنواع المختلفة للجسيمات النانوية الموجودة حالياً قيد التطوير لعلاج السرطان، وتم وصف أسلوب أكثر تحديداً باستخدام الأصداف الفلزية النانوية في فصل - التطبيقات التشخيصية والعلاجية للأصداف الفلزية النانوية. ويقدم هذا الجزء الخاص لقراءنا مجالات أخرى هامة من البحوث الطبية الحيوية مثل توصيل الجينات، وإزالة تلوث العامل البيولوجي والذي تأثر إيجابياً بتقنية النانو. ونذكر أن هناك العديد من التطبيقات، وأن أكثر المناطق عرضة في مجالات البحوث الطبية الحيوية لا تزال تتأثر بتقنية النانو، وإنه من المستحيل تغطيتها جميعاً في كتاب واحد، ولكننا نتمنى أن نكون قادرين على تغطية أكبر عدد ممكن من الأمثلة من خلال تتابع مجلدات أخرى مخصصة للتصنيع النانوي في التطبيقات الطبية الحيوية، والتي يجري التخطيط لها حالياً.

في الجزء الأخير والأهم في رأينا يبرز تأثير تقنية النانو الطبية الحيوية على التعليم، والمجتمع، والصناعة. وليس هناك شك في أن تقنية النانو ستؤثر بشكل كبير على هذه الجوانب المهمة من حياتنا، ومهمتنا هي ضمان أن الباحثين العاملين في مجال تقنية النانو الطبية الحيوية أصبحوا مدركين لهذه الآثار. بينما الفصل "أصغر من أن يُرى" يزيد من وعي القراء حول كيفية محاولة المدرسين الأكاديميين التعامل مع هذا الوضع لتعليم الجيل الجديد تقنية النانو، وتم عنوانه الفصل باقتدار بـ "التقنية الطبية الحيوية النانوية: التحديات المالية والقانونية والسريية والسياسية، والأخلاقية، والاجتماعية لتطبيقها" يقدم للقارئ التحديات العالمية المختلفة لتطبيق هذه التقنية الجديدة. وتسلسل كتاب بهذا الحجم أمر مستحيل بدون دعم ثابت من المؤلفين الذين

أخذوا وقت طويلاً من مشاغلهم الكثيرة لتقديم مخطوطاتهم في الوقت المناسب، ونحن مدينون لهم بالشكر والتقدير. ولا يسعنا إلا أن نقدم الشكر والامتنان للدعم المقدم من ويلي Wiley VCH، وبشكل خاص إلى مارتن أوتمار Martin Ottmar، الذي عمل معنا مباشرة لجعل المجلد الأول هذا من سلسلة الكتب الموجودة بالفعل. كما نعز ونقدر الدعم والتشجيع المقدم من مركز الأجهزة والتراكيب الدقيقة المتقدمة ومركز بينينجتون Pennington للبحوث الطبية الحيوية وهما مؤسستان فريدتان من نوعهما في ولاية لويزيانا بالولايات المتحدة الأمريكية، واللذان وفرتا فرصاً لا تعد ولا تحصى لموظفيهما نحو التفوق.

وأخيراً، نحن مدينون لعائلاتنا لثقتهم ودعمهم، بالإضافة إلى تحملهم غيابنا الطويل عن أعمالنا العائلية الرتيبة.

باتون روج Baton Rouge ، نوفمبر ٢٠٠٤

شالا كومار Challa Kumar، جوزيف هورميس Josef Hormes،

كارولا لوشينر Carola Leuschner

قائمة المشاركين

List of Contributors

Pulickel M. Ajayan
Rensselaer Polytechnic Institute
Department of Materials Science and
Engineering
Troy, NY 12180
USA

Jennifer Barton
Electrical and Computer Engineering
University of Arizona
1230 Speedway Blvd.
Tucson, AZ 85721
USA

Carl A. Batt
Cornell University
Food Science Department
312 Stocking Hall
Ithaca, NY 14853
USA

Helmut Bönemann
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Heterogene Katalyse
Kaiser-Wilhelm-Platz 1
D-45470 Mülheim an der Ruhr
Germany

Shelton D. Caruthers
Washington University
School of Medicine
660 S. Euclid Avenue
St. Louis, MO 63110
USA
and
Philips Medical Systems
Cleveland, Ohio
USA

Alex Chen
Rutgers, The State University of New
Jersey
Department of Chemistry
73 Warren Street
Newark, NJ 07102
USA

Daniel T. Chiu
University of Washington
Department of Chemistry
P.O. Box 351700
Seattle, WA 98195-1700
USA

Rebekah Drezek
Rice University
Department of Bioengineering
Houston, TX 77005
USA

Steven A. Edwards S.A. Edwards and Associates Christiana, TN 37037 USA	Maria P. Gil Department of Chemical & Biomolecular Engineering 300 Lindy Boggs Center Tulane University New Orleans, LA 70118 USA
Naomi Halas Rice University Departments of Electrical and Computer Engineering Houston, TX 77005 USA	Jeffrey D. Hartgerink Departments of Chemistry and Bioengineering Rice University 6100 Main St. Houston, TX 77005 USA
Huixin He Rutgers, The State University of New Jersey Department of Chemistry Newark, NJ 07102 USA Leon Hirsch Rice University Department of Bioengineering Houston, TX 77005 USA	Gavin D.M. Jeffries University of Washington Department of Chemistry P.O. Box 351700 Seattle, WA 98195-1700 USA
Michael D. Kaminski Nanoscale Engineering Group Chemical Engineering Division Argonne National Laboratory 9700 South Cass Avenue Argonne, IL 60439 USA	Kenneth J. Klabunde Department of Chemistry Kansas State University 111 Willard Hall Manhattan, KS 66505 USA
Challa Kumar Center for Advanced Microstructures and Devices Louisiana State University 6980 Jefferson Hwy. Baton Rouge, LA 70806 USA	Christopher L. Kuyper University of Washington Department of Chemistry P.O. Box 351700 Seattle, WA 98195-1700 USA

Gregory M. Lanza School of Medicine Washington University 660 S. Euclid Avenue St. Louis, MO 63110 USA	Min-Ho Lee Rice University Department of Bioengineering Houston, TX 77005 USA
Carola Leuschner Pennington Biomedical Research Center 6400 Perkins Road Baton Rouge, LA 70808 USA	Alex Lin Rice University Department of Bioengineering Houston, TX 77005 USA
Christopher Loo Baylor College of Medicine Rice University Department of Bioengineering Houston, TX 77005 USA	Robert M. Lorenz University of Washington Department of Chemistry P.O. Box 351700 Seattle, WA 98195-1700 USA
Guang Lu Department of Chemical & Biomolecular Engineering 300 Lindy Boggs Center Tulane University New Orleans, LA 70118 USA	Yunfeng Lu Department of Chemical & Biomolecular Engineering 300 Lindy Boggs Center Tulane University New Orleans, LA 70118 USA
Hartwig Modrow Physikalisches Institut der Rheinischen Friedrich-Wilhelms- Universität Bonn Nüßallee 12 53115 Bonn Germany	Sergey E. Paramonov Departments of Chemistry and Bioengineering Rice University 6100 Main St. Houston, TX 77005 USA
C. K. S. Pillai Regional Research Laboratory Polymer Division Thiruvananthapuram 695019 India	Ryan M. Richards International University Bremen Campus-Ring 8, Res III, 116 28759 Bremen Germany
Axel J. Rosengart Departments of Neurology and Neurosurgery The University of Chicago and Pritzker	Latha M. Santhakumaran University of Medicine and Dentistry of New Jersey Robert Wood Johnson Medical School

School of Medicine
and
Neuroscience Critical Care
Bioengineering
Argonne National Laboratory
5841 South Maryland Ave, MC 2030
Chicago, IL, 60637
USA

Department of Medicine
125 Paterson Street, CAB 7090
New Brunswick, NJ 08903
USA

Mehmet Sarikaya
Materials Science & Engineering
University of Washington
Seattle, WA 98195
USA
and
Molecular Biology and Genetics
Istanbul Technical University
Maslak, Istanbul
Turkey

Keith Sheppard
Columbia University
Teachers College
525 West 120th Street, Box 210
New York City, NY 10027
USA

Douglas Spencer
Edu, Inc.
6900-29 Daniels Parkway
Fort Meyers, FL 33912
Florida, 33901
USA

Peter K. Stoimenov
Department of Chemistry,
Kansas State University
111 Willard Hall
Manhattan, KS 66505
USA
Current address:
University of California at
Santa Barbara
Department of Chemistry and
Biochemistry
Santa Barbara, CA 93106
USA

Candan Tamerler
Materials Science & Engineering
University of Washington
Seattle, WA 98195
USA
and
Molecular Biology and Genetics
Istanbul Technical University
Maslak, Istanbul
Turkey

Thresia Thomas
University of Medicine and Dentistry of
New Jersey
Robert Wood Johnson Medical School
Department of Environmental and
Occupational Medicine
125 Paterson Street, CAB 7090
New Brunswick, NJ 08903
USA

قائمة المشاركين

ق

T. J. Thomas
University of Medicine and Dentistry of
New Jersey
Robert Wood Johnson Medical School
Department of Medicine
125 Paterson Street, CAB 7090
New Brunswick, NJ 08903
USA

Robert Vajtai
Rensselaer Polytechnic Institute
Rensselaer Nanotechnology Center
Troy, NY 12180
USA

Anna M. Waldron
Cornell University
Nanobiotechnology Center
350 Duffield Hall
Ithaca, NY 14853
USA

Donghai Wang
Department of Chemical & Biomolecular
Engineering
300 Lindy Boggs Center
Tulane University
New Orleans, LA 70118
USA

Bingqing Wei
Louisiana State University
Department of Electrical and
Computer Engineering and Center for
Computation and Technology
EE Building, South Campus Drive
Baton Rouge, LA 70803
USA

Jennifer West
Rice University
Department of Bioengineering
Houston, TX 77005
USA

Samuel A. Wickline
School of Medicine
Washington University
St. Louis, MO 63110
USA

Patrick M. Winter
Washington University
School of Medicine
St. Louis, MO 63110
USA

Jian Min (Jim) Zuo
Department of Material Science and
Engineering and F. Seitz Materials
Research Laboratory
University of Illinois at Urbana-
Champaign
1304 West Green Street
Urbana, IL 61801
USA

المحتويات

الصفحة

مقدمة المترجمين	هـ
مقدمة	ز
تمهيد	ط
قائمة المشاركين	س

الجزء الأول

الباب الأول: صناعة المواد النانوية

الفصل الأول: الأساليب التشييدية للمواد النانوية الفلزية	٣
١,١ المقدمة	٣
١,٢ التحضيرات الكيميائية الرطبة	٥
١,٣ عوامل الاختزال	١٠
١,٤ التشييد الكهروكيميائي	٢٢
١,٥ تفكك معقدات الفلزات الانتقالية منخفضة التكافؤ	٢٧
١,٦ فصل الجسيمات حسب الحجم	٢٩
١,٧ التطبيقات المحتملة في علم المواد	٣٢
المراجع	٣٨
الفصل الثاني: الأساليب التشييدية للأنابيب الكربونية النانوية	٥٣

٥٣	٢,١ المقدمة
٥٤	٢,١,١ تركيب المواد الكربونية النانوية
٥٥	٢,١,٢ مدى واسع من الخواص
٥٧	٢,٢ عائلة المواد الكربونية النانوية
٥٧	٢,٢,١ الفوليرينات
٦٠	٢,٢,٢ الكربون بصلي الشكل (الفوليرينات المتداخلة)
٦٢	٢,٢,٣ الألياف الكربونية النانوية
٦٤	٢,٢,٤ الأنابيب الكربونية النانوية
٦٦	٢,٢,٥ اللامس النانومتري وكربون يشبه اللامس
٦٨	٢,٢,٦ الكربون المسامي النانوي المنشط
٦٩	٢,٣ تشييد الأنابيب الكربونية النانوية
٧٠	٢,٣,١ نمو الأنابيب النانوية بطريقة تفريغ القوس الكهربائي
٧١	٢,٣,٢ إنتاج الأنابيب الكربونية النانوية عن طريق التذرية بالليزر
٧٣	٢,٣,٣ ترسيب البخار الكيميائي كأداة لإنتاج الأنابيب الكربونية النانوية
٧٤	٢,٤ التحكم في تشييد بُنى الأنابيب الكربونية النانوية
٧٥	٢,٤,١ نمو موقع الركيزة الانتقائي
٧٦	٢,٤,٢ بُنى الأنابيب النانوية ثلاثية الأبعاد
٧٨	٢,٤,٣ جدائل الأنابيب النانوية أحادية الجدار فائقة الطول
٨٠	٢,٥ نظرة على التطبيقات الطبية الحيوية
٨٠	٢,٥,١ التصوير والتشخيص
٨٣	٢,٥,٢ الحساسات الحيوية
٨٦	٢,٦ الخلاصة
٨٧	الاختصارات
٨٧	المراجع

٩١	الفصل الثالث: أنظمة نانوية التركيب من كتل بناء منخفضة الأبعاد
٩١	٣,١ المقدمة
٩٣	٣,٢ نظام ذو تركيب نانوي بالتجميع الذاتي
٩٣	٣,٢,١ تجمعات الجسيمات النانوية
٩٤	٣,٢,١,١ دور جزيئات التغطية
٩٦	٣,٢,١,٢ التجميع متعدد المكونات
٩٨	٣,٢,٢ تجمعات التركيب النانوي أحادي البعد
١٠١	٣,٣ تجميع التمييز الجزيئي الحيوي والمحاكي الحيوي
١٠١	٣,٣,١ تجميع بالتمييز الجزيئي الحيوي
١٠١	٣,٣,١,١ تجميع بمساعدة الحمض النووي
١٠٣	٣,٣,١,٢ تجمعات بمساعدة البروتين
١٠٤	٣,٣,١,٣ تجمعات بمساعدة الفيروس
١٠٥	٣,٣,٢ عملية تجميع المحاكي الحيوي
١٠٨	٣,٤ التجميع والتكامل بمساعدة القلب
١٠٨	٣,٤,١ التجميع الذاتي بمساعدة القلب
١٠٩	٣,٤,١,١ القولية بالتراكيب البارزة (الناتئة)
١١٢	٣,٤,١,٢ القولية بالأسطح المنمطة الوظيفية
١١٣	٣,٤,٢ تنميط تجمعات المكونات نانوية الحجم
١١٤	٣,٥ التجميع المستحث بالمجال الخارجي
١١٤	٣,٥,١ التجميع الموجه بالتدفق
١١٥	٣,٥,٢ التجميع المستحث بمجال كهربائي
١١٦	٣,٥,٣ التجميع بالاستشهاد
١١٧	٣,٥,٤ التجميع باستخدام تقنيات لاجمورير - بلودجيت
١١٨	٣,٦ التشييد المباشر لتراكيب نانوية ثنائية/ثلاثية الأبعاد

١١٩	٣,٦,١ التشييد بالقالب
١٢٠	٣,٦,١,١ التشييد بقالب السيليكا متوسط المسام
١٢٥	٣,٦,١,٢ التشييد المباشر للتراكيب النانوية باستخدام القوالب اللينة
١٢٧	٣,٦,٢ التشييد المباشر لمصفوفات التراكيب النانوية أحادية البعد الموجهة
١٢٩	٣,٦,٢,١ المصفوفات الموجهة بترسيب البخار الكيميائي
١٣١	٣,٦,٢,٢ نمو المحلول البذري
١٣٤	٣,٧ التطبيقات
١٣٤	٣,٧,١ تطبيقات الاستشعار البيولوجي والكيميائي
١٣٥	٣,٧,١,١ الاستشعار المستند على الأنابيب الكربونية النانوية
١٣٦	٣,٧,١,٢ الاستشعار المستند على السلك النانوي شبه الموصل
١٣٨	٣,٧,١,٣ الاستشعار المستند على السلك النانوي الفلزي
١٣٩	٣,٧,٢ التطبيقات الأخرى لتجمعات المكوّنات المتكاملة نانوية الحجم
١٤١	٣,٨ الملاحظات الختامية
١٤٢	المراجع
١٥٥	الفصل الرابع: محاكيات الكولاجين نانوية التركيب في هندسة الأنسجة
١٥٥	٤,١ المقدمة
١٥٨	٤,٢ التدرج التركيبي للكولاجين
١٦٠	٤,٣ تسلسل الأحماض الأمينية والتركيب الثانوي
١٦٢	٤,٤ الملاحظة التجريبية من لولب الكولاجين الثلاثي
١٦٦	٤,٥ حركية الطي (اللف)
١٦٨	٤,٦ تحقيق الاستقرار من خلال اختيار التسلسل
١٧٢	٤,٧ تحقيق الاستقرار عن طريق هيدروكسي البرولين: تجعد حلقة البيروليدين
١٧٥	٤,٨ استقرار اللولب الثلاثي من خلال التكسد القسري
١٧٩	٤,٩ مصفوفة خارج الخلية ومحاكيات الكولاجين في هندسة الأنسجة

٤,١٠	"الأطراف اللزجة" والبلمرة فوق الجزيئية	١٨٢
٤,١١	الخلاصة	١٨٩
	الاختصارات	١٨٩
	المراجع	١٩٠
الفصل الخامس: المحاكيات الحيوية الجزيئية: بناء المواد بطريقة الطبيعة، جزيء بعد جزيء		
٥,١	المقدمة	١٩٥
٥,٢	ببتيدات الارتباط غير العضوي عن طريق البيولوجيا التوافقية	١٩٦
٥,٣	الخصوصية الفيزيائية والنمذجة الجزيئية	١٩٩
٥,٤	تطبيقات البولي بببتيدات المهندسة كقوائم جزيئية	٢٠٤
٥,٤,١	التجميع الذاتي لبولي بببتيدات الارتباط غير العضوي كطبقات أحادية	٢٠٦
٥,٤,٢	التشكل الحيوي للجسيمات النانوية غير العضوية عن طريق البروتينات المهندسة	٢٠٧
	جينياً لغير العضويات	٢٠٩
٥,٤,٣	تجميع الجسيمات غير العضوية النانوية عن طريق البروتينات المهندسة جينياً	
	لغير العضويات	٢١١
٥,٥	الآفاق المستقبلية والتطبيقات المحتملة في تقنية النانو	٢١٣
	الاختصارات	٢١٧
	المراجع	٢١٧

الباب الثاني: أدوات التوصيف للمواد النانوية والأنظمة النانوية

الفصل السادس: تقنيات المجهر الإلكتروني لتوصيف المواد النانوية		
٦,١	المقدمة	٢٢٣
٦,٢	المهندسة والحيود الإلكتروني	٢٢٥
٦,٢,١	الحيود الإلكتروني من المساحة المختارة	٢٢٧

٢٢٨	٦,٢,٢ الحيود الإلكتروني من المساحة النانوية.....
٢٣٠	٦,٢,٣ الحيود الإلكتروني من الشعاع المتقارب.....
٢٣٢	٦,٣ نظرية الحيود الإلكتروني.....
٢٣٣	٦,٣,١ الحيود الإلكتروني الحركي والتشتت الذري الإلكتروني.....
٢٣٥	٦,٣,٢ الحيود الإلكتروني الحركي من تجمع الذرات.....
٢٤٠	٦,٤ المجهر الإلكتروني عالي الوضوح.....
٢٤٥	٦,٥ التحليل التحريبي.....
٢٤٥	٦,٥,١ تسجيل نمط الحيود التحريبي.....
٢٤٧	٦,٥,٢ مشكلة الطور والانقلاب.....
٢٤٩	٦,٥,٣ فرط عينة الحيود الإلكتروني واسترداد الطور للمواد النانوية.....
٢٥٤	٦,٦ التطبيقات.....
٢٥٤	٦,٦,١ تحديد تركيب الأنايب الكربونية النانوية أحادية الجدار.....
٢٥٨	٦,٦,٢ تركيب العناقيد النانوية الصغيرة المدعمة والتناضد.....
٢٦١	٦,٧ الاستنتاجات والمنظورات المستقبلية.....
٢٦١	الاختصارات.....
٢٦٣	المراجع.....
٢٦٥	الفصل السابع : طرائق الأشعة السينية لتوصيف الجسيمات النانوية.....
٢٦٥	٧,١ المقدمة.....
٢٦٧	٧,٢ حيود الأشعة السينية: التعرف على ترتيب الذرات.....
٢٧٥	٧,٣ تشتت الأشعة السينية صغير الزاوية: تعلّم مورفولوجيا وشكل الجسيمات.....
٢٨١	٧,٤ امتصاص الأشعة السينية: استكشاف التركيب الكيميائي والتركيب الموضعي.....
٢٨٧	٧,٥ التطبيقات.....
٢٨٧	٧,٥,١ جسيمات الكوبالت النانوية بأصداف (بأغلفة) حماية مختلفة.....
٢٩٣	٧,٥,٢ جسيمات PdxPty النانوية.....

المحتويات

ظ

٢٩٨	تشكيل جسيمات البلاطين النانوية
٣٠٢	الملخص والاستنتاجات
٣٠٤	ملحق: الوصف الرسمي لتفاعل الأشعة السينية مع المادة
٣٠٤	A.1 الأسلوب العام
٣٠٦	A.2 حيود الأشعة السينية
٣٠٨	A.3 التشتت صغير الزاوية
٣٠٩	A.4 امتصاص الأشعة السينية
٣١٣	المتغيرات
٣١٥	المراجع
٣١٩	الفصل الثامن: كشف ومعالجة الجزيء الوحيد في تقنية النانو والبيولوجيا
٣١٩	٨,١ المقدمة
٣٢٠	٨,٢ الكشف البصري عن الجزيئات الوحيدة
٣٢٠	٨,٢,١ الكشف عن الجزيئات الوحيدة بمجهر التآلق متحد البؤرة
٣٢٤	٨,٢,٢ إظهار (رؤية) الجزيئات الوحيدة بكشف التآلق الخارجي
٣٢٦	٨,٢,٣ مجهر تآلق الانعكاس الداخلي الكلي (TIRF)
٣٢٩	٨,٢,٤ مطيافية رامان الرنينية معززة السطح لجزيء وحيد
٣٣١	٨,٣ معالجات الجزيء الوحيد باستخدام مصائد بصرية
٣٣١	٨,٣,١ دراسات القوة باستخدام مصائد الخدار (ميل) الشعاع الوحيد
٣٣٤	٨,٣,٢ الحصر (الأسر) الدوامي البصري
٣٣٦	٨,٣,٣ الصفوف البصرية
٣٣٧	٨,٤ التطبيقات في مطيافية الجزيء الوحيد
٣٣٧	٨,٤,١ ديناميكية الشكل الجزيئي لجزيئات الحمض النووي DNA الوحيدة في المحلول
٣٤٠	٨,٤,٢ تقصي حركية جزيئات الإنزيم الوحيدة
٣٤٥	٨,٤,٣ كشف وفرز وتسلسل جزيء وحيد للحمض النووي DNA

٣٤٨	٨,٤,٤ تصوير الجزيء الوحيد في الخلايا الحية
٣٥٠	٨,٥ كشف الجزيء الوحيد بالأنواع الفلورية الالامعة
٣٥٠	٨,٥,١ المسار البصري
٣٥٢	٨,٥,٢ النقاط الكمية
٣٥٣	٨,٦ الكيمياء النانوية بالحوصلات والقطرات الدقيقة
٣٥٥	٨,٧ وجهات النظر
٣٥٦	المراجع
٣٦٩	الفصل التاسع: تقنيات النانو للتصوير الخلوي والجزيئي بالرنين المغناطيسي
٣٦٩	٩,١ المقدمة
٣٧٢	٩,٢ أمراض الأوعية القلبية
٣٧٦	٩,٣ التصوير الخلوي والجزيئي
٣٧٩	٩,٤ التصوير الخلوي بأكاسيد الحديد
٣٨٢	٩,٥ التصوير الجزيئي بجسيمات بارامغناطيسية نانوية
٣٨٤	٩,٥,١ تحقيق الأمثلة لكيمياء الصياغة
٣٩٢	٩,٥,٢ تحقيق الأمثلة لتقنيات التصوير بالرنين المغناطيسي
٣٩٦	٩,٥,٣ التصوير الجزيئي لنمو (لتكون) الأوعية الدموية الجديدة داخل الجسم
٤٠٠	٩,٦ الاستنتاجات
٤٠١	المراجع

الجزء الثاني

الباب الثالث: تطبيق تقنية النانو في مجال البحث الطبي الحيوي

٤١١	الفصل العاشر: تقنية النانو في توصيل الجين الالافيروسى
٤١١	الملخص
٤١٢	١٠,١ مقدمة

١٠,٢	العوامل التي تُثير تشكيل جسيمات الحمض النووي DNA النانوية	٤١٥
١٠,٢,١	البولي أمينات (متعدد الأمينات)	٤١٥
١٠,٢,٢	الدهون الكاتيونية	٤٢٠
١٠,٢,٣	البولي إيثيلين إيمين	٤٢٣
١٠,٢,٤	الدينديمرات (البوليمرات الشجرية)	٤٢٥
١٠,٢,٥	البروتينات والبولي بيتيدات	٤٢٩
١٠,٢,٦	البوليمرات	٤٣٣
١٠,٣	توصيف جسيمات الحمض النووي DNA النانوية	٤٣٤
١٠,٣,١	تشتت ضوء الليزر	٤٣٤
١٠,٣,٢	المجهر الإلكتروني	٤٣٦
١٠,٣,٣	مجهر القوة الذرية	٤٤٠
١٠,٣,٣,١	دراسات جسيمات الحمض النووي النانوية بمجهر القوة الذرية	٤٤٢
١٠,٣,٣,٢	قيود تقنية مجهر القوة الذرية	٤٤٧
١٠,٤	الاعتبارات الآلية في تشكيل جسيم الحمض النووي DNA النانوي	٤٥٠
١٠,٥	تطبيقات العلاج الجيني المنهجي	٤٥٥
١٠,٦	التوجهات المستقبلية	٤٥٧
٤٥٩	الاختصارات	
٤٦٠	المراجع	
٤٧١	الفصل الحادي عشر: الجسيمات النانوية لتوصيل عقاقير السرطان	
١١,١	المقدمة	٤٧١
١١,٢	السرطان: مرض فتاك والأساليب الحالية لعلاج	٤٧٢
١١,٣	خصائص أنسجة الورم	٤٧٧
١١,٤	توصيل العقاقير إلى الأورام	٤٧٩
١١,٥	الخواص الفيزيوكيميائية للجسيمات النانوية في علاج السرطان	٤٨١

١١,٥,١	مسارات سريان الجسيمات النانوية داخل الجسم	٤٨٤
١١,٥,٢	معالجة سطح أو تغليف الجسيمات النانوية	٤٨٧
١١,٥,٣	بوليمرات للكبسلة (للتغليف)	٤٨٨
١١,٦	توصيل عوامل العلاج الكيميائي لموقع محدد باستخدام الجسيمات النانوية	٤٨٩
١١,٦,١	الاستهداف السلبي	٤٩٠
١١,٦,١,١	استهداف الغدد الليمفاوية بالجسيمات النانوية	٤٩١
١١,٦,١,٢	زيادة التوافر الحيوي للمركب	٤٩٢
١١,٦,٢	الاستهداف الفعال	٤٩٩
١١,٦,٢,١	الاستهداف الموجه مغناطيسياً إلى نسيج الورم [FettU]	٤٩٩
١١,٦,٢,٢	استهداف فعال موجه بالليجاند	٥٠٥
١,٦,٢,٣	توصيل عقاقير مستهدفة باستخدام التوجيه المغناطيسي	٥٠٦
١١,٧	العلاج الجيني اللا فيروسي بالجسيمات النانوية	٥٠٧
١١,٨	الحرارة المفرطة	٥١١
١١,٩	التوصيل المحكوم لعقاقير العلاج الكيميائي باستخدام الجسيمات النانوية	٥١٦
١١,١٠	جسيمات نانوية لتحليل على مقاومة العقاقير المتعددة	٥٢٠
١١,١١	المشاكل المحتملة في استخدام الجسيمات النانوية لعلاج السرطان	٥٢٢
١١,١٢	النظرة المستقبلية	٥٢٣
٥٢٤	الاختصارات	
٥٢٥	المراجع	
٥٤١	الفصل الثاني عشر: التطبيقات التشخيصية والعلاجية للقذائف النانوية الفلزية	
٥٤١	المخلص	
١٢,١	المقدمة	٥٤٢
١٢,٢	المنهجية	٥٤٩
٤٤٩	تصنيع الصدفية الذهبية النانوية	

المحتويات

ج ج

٥٥٠	ترافق الجسم المضاد
٥٥١	زراعة الخلية
٥٥١	التصوير الجزيئي، والسمية الخلوية، وصيغ الفضة
٥٥٢	التصوير الشعاعي الطبقي المترابط بصرياً (OCT)
٥٥٣	العلاج الحراري الضوئي بالصدفة النانوية خارج الجسم
٥٥٤	١٢,٣ النتائج والمناقشة
٥٦٣	١٢,٤ الاستنتاجات
٥٦٥	المراجع
	الفصل الثالث عشر: تفكيك وإزالة المخاطر الحيوية باستخدام أنظمة النواقل
٥٦٧	المغناطيسية النانوية تنصل
٥٦٨	١٣,١ مقدمة
٥٧١	١٣,٢ الحاجة التقنية
٥٧٥	١٣,٣ الأساس التقني
٥٧٥	١٣,٣,١ الاختلاف بين عزل وتوصيل العقاقير باستخدام الكرات النانوية والميكروية
٥٧٧	١٣,٣,٢ سلامة الأوعية الدموية من الكرات النانوية
٥٧٨	١٣,٣,٣ سمية المكوّنات
٥٨٠	١٣,٣,٤ الترشيح المغناطيسي للكرات النانوية من الدورة الدموية
٥٨٢	١٣,٤ المواصفات التقنية
٥٨٢	١٣,٤,١ تطوير الكرات النانوية المغناطيسية المستقرة حيوياً
٥٨٣	١٣,٤,١,١ حجم الكرة النانوية
٥٨٦	١٣,٤,١,٢ خواص السطح
٥٨٧	١٣,٤,١,٣ التحلل الحيوي
٥٨٨	١٣,٤,١,٤ المستقبلات السطحية
٥٩٣	١٣,٤,٢ الترشيح المغناطيسي للكرات النانوية المغناطيسية المرتبطة بالسم

١٣,٥	التقدم التقني	٥٩٦
٦٠١	المراجع	
٦٠٥	الفصل الرابع عشر: تقنية النانو في إزالة تلوث (تطهير) العامل البيولوجي	
١٤,١	المقدمة	٦٠٥
١٤,٢	الطرق القياسية لإزالة التلوث الكيميائي للعوامل البيولوجية	٦٠٦
١٤,٣	المواد النانوية لإزالة التلوث	٦٠٨
١٤,٤	أكسيد المغنيسيوم	٦١٠
١٤,٥	آلية العمل	٦١٢
١٤,٦	ثاني أكسيد التيتانيوم	٦١٦
١٤,٧	الملخص	٦١٦
٦١٧	المراجع	

الباب الرابع: تأثير تقنية النانو الطبية الحيوية على الصناعة والمجتمع والتعليم

الفصل الخامس عشر: أصغر من أن يرى: تعليم الجيل القادم علوم وهندسة المقياس

٦٢١	النانوي	
١٥,١	المقدمة	٦٢١
١٥,٢	تقنية النانو كمحفز لجذب الطلاب	٦٢٢
١٥,٣	المقياس النانومتري	٦٢٥
١٥,٣,١	أصغر من أن يرى	٦٢٥
١٥,٣,٢	كيف نرى أشياء أصغر من أن ترى؟	٦٢٦
١٥,٣,٣	كيف نجعل الأشياء أصغر من أن ترى؟	٦٢٩
١٥,٤	فهم أشياء أصغر من أن ترى	٦٣٣
١٥,٤,١	ماذا يعرفون؟	٦٣٣
١٥,٤,٢	نظرية الجسيم	٦٣٥

المحتويات

هـ

١٥,٥	تصميم أنشطة تعلم علمية عملية لجذب الذهن	٦٣٨
١٥,٦	الأشياء التي تخيفنا	٦٤١
١٥,١٦,١	المخاوف المجتمعية من تقنية النانو	٦٤١
١٥,٦,٢	الجيل القادم	٦٤٣
١٥,٧	الطريق إلى الأمام	٦٤٥
١٥,٦	المراجع	٦٤٦
الفصل السادس عشر: التقنية الطبية الحيوية النانوية: التحديات المالية، والقانونية،		
والسريرية، والسياسية، والأخلاقية، والاجتماعية التي تواجه تطبيقها .. ٦٤٩		
١٦,١	المقدمة	٦٤٩
١٦,٢	دريكسلر والمُجمّع العالمي المخيف	٦٥٤
١٦,٣	النواحي المالية	٦٥٧
١٦,٤	النواحي القانونية والتنظيمية	٦٦١
١٦,٤,١	التشخيص	٦٦٥
١٦,٤,٢	اللائحة الأوروبية والكندية	٦٦٦
١٦,٤,٣	اللائحة العامة لتقنية النانو	٦٦٧
١٦,٥	النواحي التشغيلية	٦٧١
١٦,٦	النواحي السريرية	٦٧٣
١٦,٧	التحديات الاجتماعية والأخلاقية والسياسية	٦٧٥
١٦,٧,١	سيناريو الجو جرای	٦٨١
١٦,٧,٢	سيناريو الجو جرين	٦٨١
١٦,٧,٣	الكارثة البيئية بسبب استنشاق أو ابتلاع الجسيمات النانوية	٦٨٣
١٦,٧,٤	نهاية الاقتصاد القائم على نقص الاحتياجات	٦٨٤
١٦,٧,٥	"سيعيش الناس للأبد، مما يؤدي إلى الانفجار السكاني"	٦٨٥
١٦,٧,٦	"سيعيش الأغنياء فقط للأبد": ستعود فوائد التقنية النانوية فقط على أولئك	

٦٨٨	القادرين عليها مادياً
٦٨٩	١٦,٧,٧ "ستحولنا تقنية النانو إلى "سايورغات"
٦٩٠	١٦,٧,٨ "يمكن أن تستخدم تقنية النانو لصنع أسلحة الدمار الشامل المدهشة"
٦٩١	١٦,٨ الملخص
٦٩٣	الاختصارات
٦٩٣	المراجع
٦٩٥	ثبت المصطلحات
٦٩٥	أولاً: عربي-إنجليزي
٧٥٥	ثانياً: إنجليزي-عربي
٨١٥	كشف الموضوعات

الباب الثالث

**تطبيق تقنية النانو في مجال البحث
الطبي الحيوي**

**Application of Nanotechnology in Biomedical
Research**

تقنية النانو في توصيل الجين اللافيروسي Nanotechnology in Nonviral Gene Delivery

لاثا م. سانثاكومران، واليكس تشن، سي.ك.أس.بيلاي، وثريزيا توماس، وهويكسين هي،
وت. ج. توماس

Latha M. Santhakumaran, Alex Chen, C. K. S. Pillai, Thresia Thomas, Huixin He,
and T. J. Thomas

الملخص Abstract

يعتمد العلاج الجيني على كفاءة انتقال الأليغونيوكلوتيدات وحمض نووي DNA البلازميد خلال غشاء الخلية، بالآليات التي لم تحدّد جيداً في الوقت الحاضر. وتتقدم الأبحاث الخاصة بناقلات توصيل الجين الفيروسي واللافيروسي بخطوات متسارعة في المجالات الأكاديمية والصناعية، وذلك للاستفادة من المقومات الكاملة للمعرفة المكتسبة، من خلال جهد تسلسل الجينوم البشري، ويتم محاصرة الناقلات الفيروسية بالآثار الجانبية السامة على الجهاز المناعي. وقد تكون ناقلات توصيل الجين اللافيروسي مجردة من هذا التأثير المناوئ. وعلى أية حال، فمعظم ناقلات توصيل الجين اللافيروسي غير فعالة بشكل كافٍ للاستخدام في الأحوال السريرية. إن العقبة الرئيسية في تطوير ناقلات توصيل الجين الفعالة، بما في ذلك ناقلات توصيل الأليغونيوكلوتيدات، هي قلة فهمنا لخواص الحمض النووي DNA الفيزيائية، في

وجود ناقلات التوصيل. لقد أوضحت عدة تحقيقات، بما فيها تلك الناشئة من مختبراتنا، أن تشكيل جسيمات الحمض النووي النانوية، هي المرحلة الأولى الحرجة في امتصاص الأليغونيوكلوتيدات، وحمض نووي DNA البلازميد في الخلايا السرطانية. وسنقوم في هذا الفصل بوصف العوامل التي تثير تشكيل جزيئات الحمض النووي، والتوصيف الفيزيائي لجسيمات الحمض النووي النانوية، والآليات المشاركة في تشكيل الجسيم النانوي، وتطبيقات العلاج الجيني.

١٠,١ مقدمة Introduction

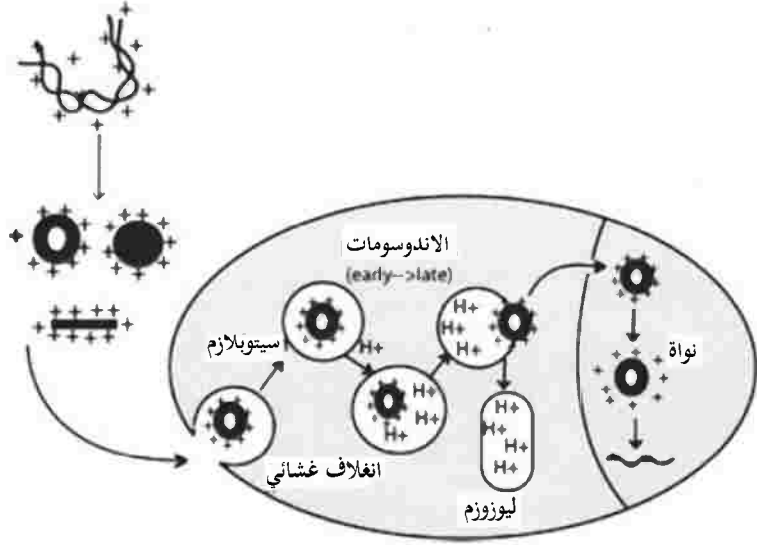
إن التعرف على الجينات المتعلقة بالمرض، وتتابع النيوكليوتيد الكامل لها خلال مشروع الجينوم البشري، يعطينا فرصة مذهشة لمحاربة عدد كبير من الأمراض بجينات مصممة، إما على شكل أليغونيوكلوتيدات علاجية أو بلازميدات تحمل تسلسلات جينية. ويعتمد العلاج الجيني على الانتقال الفعال للحمض النووي DNA/ أليغونيوكلوتيدات (ODNs) خلال غشاء الخلية. وهذه العملية ليست فعالة بالمرّة، والآلية أو الآليات الأساسية غير واضحة في الوقت الحاضر [1, 2]. ومن المثير للانتباه، أن الفيروسات اتقنت تقنية الاختراق خلال غشاء الخلية؛ بسبب تركيب جسيماتها النانوية، و/ أو طبيعة البروتينات الموجودة على الغلاف الفيروسي [3, 4]. ولذلك فقد تم استخدام أنواع مختلفة من الفيروسات، من ضمنها الفيروسات الانقلابية (الفهقرية) retroviruses، والفيروسات الغدية adenoviruses، والفيروسات الغدية المرتبطة (AVV) adeno-associated viruses، كناقلات توصيل جين من قبل العديد من الباحثين [5]. وبالإضافة إلى قدراتها على نقل الجينات، تتداخل الجسيمات الفيروسية مع الجهاز المناعي، عن طريق إطلاق إنتاج الأجسام المضادة والبروتينات الأخرى [6, 7]. ولقد سبب إنتاج البروتينات غير المرغوبة في العديد من الحالات أعراضاً جانبية خطيرة، من

ضمنها الوفاة في التجارب السريرية [7]. ولذلك تشترك عدة مختبرات أكاديمية وصناعية في العمل على تطوير ناقلات توصيل الجين اللافيروسي.

يتضمن تطوير ناقلات توصيل الجين اللافيروسي تفاعل مجموعات فوسفات الحمض النووي DNA المشحونة سالبا مع العوامل التي تحمل مجموعات متعددة الشحنة الموجبة، و/ أو السلاسل البوليمرية. وكانت هذه العملية، المعروفة بتكثيف الحمض النووي DNA، موضوع بحث مكثف خلال العقود الثلاث الماضية [1, 8-12]. وفي العديد من الحالات، يتم اشتقاق الجزيئات الكاتيونية من التراكيب الكيميائية للبولي أمينات الطبيعية، مثل بترسين $\text{putrescine (H}_2\text{N(CH}_2\text{)}_4\text{NH}_2\text{)}$ ، وسبرميدين $\text{spermidine (H}_2\text{N(CH}_2\text{)}_3\text{NH(CH}_2\text{)}_4\text{NH}_2\text{)}$ ، وسبرمين $\text{spermine (H}_2\text{N(CH}_2\text{)}_3\text{NH(CH}_2\text{)}_4\text{NH(CH}_2\text{)}_3\text{NH}_2\text{)}$. وتحت الظروف الأيونية والرقم الهيدروجيني pH الفسيولوجي، يتم شحن هذه الجزيئات إيجابياً، ومن ثم تكون القوة المهيمنة في تفاعلاتها مع الحمض النووي DNA إلكتروستاتيكية، على الرغم من أن التفاعلات محددة الموقع، تستخدم أيضاً للقيام بدور ثانوي [13-15]. ولقد استخدم أيضاً الكاتيون اللاعضوي، هكسامين الكوبالت $\text{(Co(NH}_3\text{)}_6^{3+})$ من قبل العديد من الباحثين، لدراسة آلية تكثيف الحمض النووي DNA [9, 14-16]. وعموماً، يؤدي تكثيف الحمض النووي إلى جسيمات حمض نووي DNA نانوية متميزة مورفولوجياً، كما هو مثبت بتقنيات مجهرية القوى الذرية والإلكترونية [17, 18]. وعلى أية حال، تكون معقدات الحمض النووي DNA المشكلة مع هذه الجزيئات الكاتيونية الصغيرة غير مستقرة، وعرضة للتفكك تحت الظروف الأيونية الفسيولوجية؛ ولذلك تم تشييد بولي أمينات ذات تكافؤ أعلى ومشتقات سبرمين، وسبرميدين كناقلات توصيل جين [1, 19]. إن متعدد الكاتيونات (بولي كاتيونات) المشيد، يُكثف الحمض النووي DNA في جسيمات نانوية، ويُسهّل نفاذها الخلوي. ويمكن أن تُثير البوليمرات والبولي أمينات

الكاتيونية تكثيف جزيئات الحمض النووي الكبيرة إلى جسيمات مدمجة (مضغوطة)، بما يسمح باندماج مناطق تنظيم الجين [20]. وكذلك تكون الناقلات (المتجهات) اللافيروسية مرنة لدمج مجموعات وظيفية؛ لكي تُسهّل التوضع النووي، واستهداف محدد الخلية [21]. إن ناقلات توصيل الجين المستقرة وغير السامة، والقابلة للتحلل الحيوي، مع القدرة على حماية الحمض النووي DNA من التفكك، تكون ذات أهمية قصوى [20-22]. وبالإضافة إلى ذلك، فقد تُسهّل هذه الناقلات الامتصاص الخلوي من خلال مستقبلات الغشاء، وتسمح بإطلاق دخلولي (فجوة ابتلاع داخلية) endosomal من الحمض النووي DNA [23-26].

إن الخطوة الأولى في الانتقال الخلوي لجسيمات الحمض النووي DNA النانوية عبارة عن تفاعل إلكتروستاتيكي بين الحامل / معقد الحمض النووي DNA، وغشاء البلازما الأنيوني [1, 27, 28]. ويؤدي تشكيل المعقد بين الحمض النووي DNA والجزيئات الكاتيونية إلى جسيمات نانوية موجبة الشحنة، كما هي مقاسة بجهد زيتا - potential. والتركيب موجب الشحنة، يُسهّل عملية الالتصاق إلى مستقبلات سطح الخلية سالبة الشحنة والالتقام الخلوي endocytosis. وكمية الشحنات السالبة على سطح الخلية وحجم الحامل / معقد الحمض النووي DNA، يبدوان كمحددات لتوصيل الجين الناجح [29]. واعتماداً على حجم حامل / معقد الحمض النووي DNA، قد يحدث التقام خلوي يتوسطه مستقبل، والتهام خلوي pinocytosis أو بلعمة phagocytosis. وفي السيتوبلازم تكون الإندوسومات غير مستقرة؛ مما يؤدي إلى إطلاق الحمض النووي DNA. والرسم التخطيطي لامتصاص الحمض النووي DNA في الخلايا موضح في الشكل رقم (١٠، ١) [1]. والعوامل الشائعة المستخدمة في تكثيف الحمض النووي DNA، وتطبيقات توصيل الجين مدونة أدناه.



الشكل رقم (١٠, ١). امتصاص الحمض النووي DNA بخلايا الثدييات. يتم ضغط الحمض النووي DNA في وجود بولي كاتيونات إلى تراكيب منظمة، مثل حلقات أو حلزونات، وقضبان، وكرويات أو شبه كروية. تتفاعل هذه الجسيمات مع البروتيوجلايكانات الأنيونية proteoglycans على سطح الخلية، ويتم انتقالها من خلال الالتقام الحيوي. وتتراكم هذه العوامل الكاتيونية في الحويصلات الحمضية، ويرفع الرقم الهيدروجيني pH للإندوسومات، يتم تثبيط تحليل الحمض النووي DNA بإنزيمات ليوزومية lysosomal. إنها أيضاً تدعم التدفق البروتيني، والتي تزعزع استقرار الإندوسوم، وتطلق الحمض النووي DNA. ويتم بعد ذلك انتقال الحمض النووي DNA إلى النواة، إما من خلال مسام نووية، وإما بمساعدة إشارات التوضع النووية، وإزالة التكثيف بعد الانفصال عن حاملة التوصيل الكاتيونية (تم إعادة طبعها بإذن من المرجع [1]).

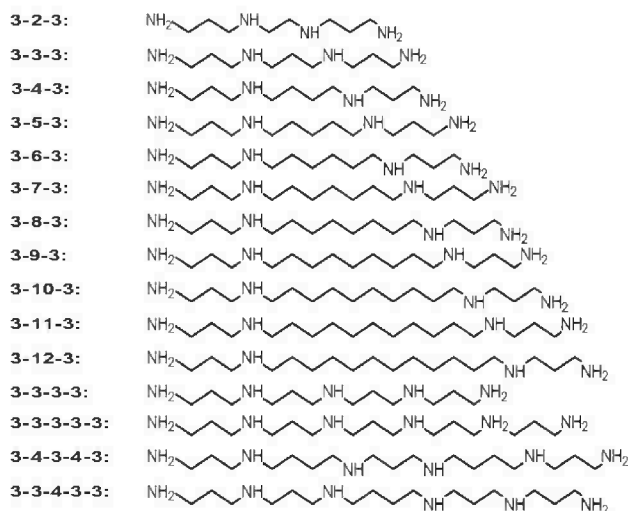
١٠, ٢ العوامل التي تُثير تشكيل جسيمات الحمض النووي DNA النانوية

Agents That Provoke DNA Nanoparticle Formation

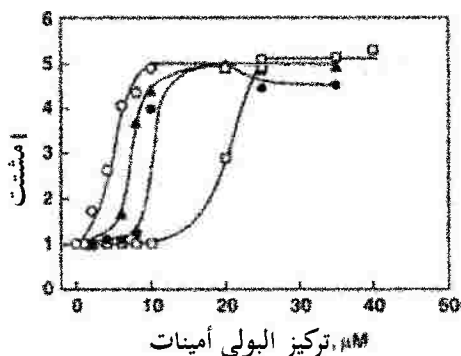
١٠, ٢, ١ البولي أمينات (متعدد الأمينات) Polyamines

إن البولي أمينات، وسبرميدين، وسبرمين ونظائرها المشيدة مُعززة وممتازة لتشكيل جسيم الحمض النووي DNA النانوي [8, 9, 14, 18, 30-33]. وقد تم دراسة

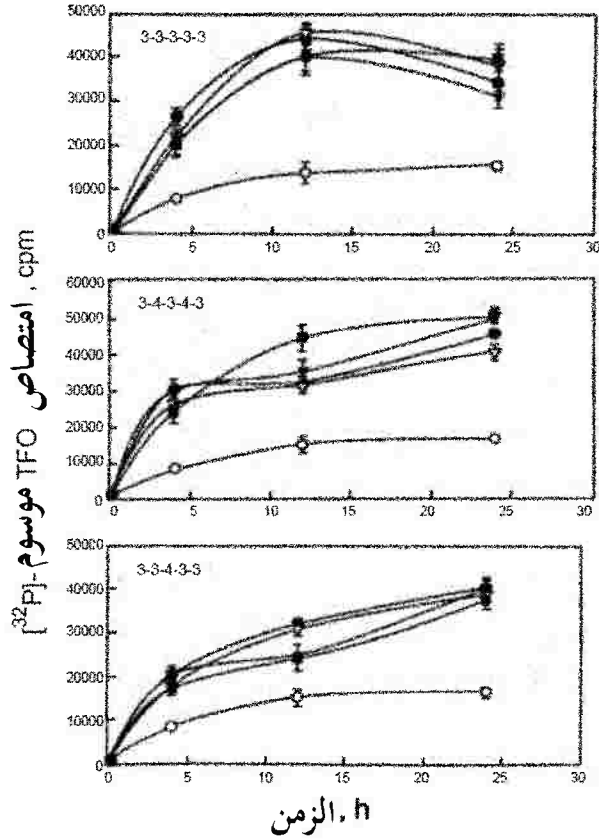
قدرة البولي أمينات ونظائرها (الشكل رقم ١٠،٢) على دمج الحمض النووي DNA من قبل عدة باحثين ، كنظام نموذجي لفهم آلية ضغط الحمض النووي DNA في رأس العاثية phage [8,9]. ولقد استخدم بلومفيلد Bloomfield وزملاؤه [8, 9, 13, 14, 32] نظرية تكثيف الأيون المضاد المطورة من قبل مانينج Manning [34] ، وريكورد Record وآخرين [35]، لحساب معادلة شحنة الحمض النووي، في وجود سبرميدين وسبرمين، ووجدوا أنه يحدث طي الحمض النووي عند معادلة شحنة بنسبة أكبر $< 89\%$. ويعد العمل السابق البولي أمينات الكاتيونية كشحنات نقطية بدون أي تركيب معرف، ولكن هناك اثنان من الكاتيونات ثلاثية التكافؤ، هما هكسامين الكوبالت ثلاثي التكافؤ $\text{Cobalt hexamine}^{3+}$ وسبرميدين ثلاثي التكافؤ spermidine^{3+} ، حيث تختلف قدرتهما على تكثيف الحمض النووي DNA؛ مما يشير إلى أهمية التفاعلات محددة الموقع، بالإضافة إلى التفاعلات الإلكتروستاتيكية الأهم [14]. وقد أظهرت دراسات حديثة على سلسلة من متشابهات سبرمين متساوية التكافؤ، أهمية تركيب البولي أمين في تكثيف الحمض النووي DNA (الشكل رقم ١٠،٣) [30]. وهناك أيضاً اختلافات كبيرة في الألفة النسبية لهذه المتشابهات نحو الحمض النووي DNA، كما تم قياسها بتجربة إزاحة بروميد الإثديوم (الجدول ١٠،١). وعلى الرغم من أن البولي أمينات رباعية التكافؤ، ليست فعالة جداً في نقل الحمض النووي DNA في الخلايا، إلا أن نظائرها ذات التكافؤ الأعلى، بما ذلك الهكسامينات؛ تسهل عملية نقل أليغونيوكليوتيد ٣٧-نيوكليوتيد (nt) داخل خلايا الثدي السرطانية (الشكل رقم ١٠،٤) [19]. وتستطيع الهكسامينات تكثيف حمض نووي DNA البلازميد إلى جسيمات نانوية حلقية، كما هو مقاس بمجهر القوى الذرية (AFM) (الشكل رقم ١٠،٥ والجدول رقم ١٠،٢).



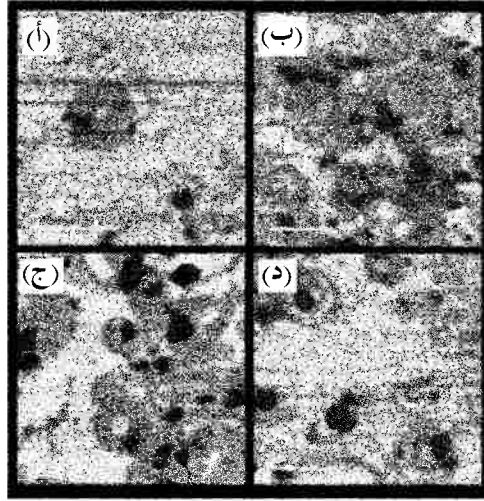
الشكل رقم (٢، ١٠). التركيب الكيميائي للبولي أمين الطبيعي، سرمين (3-4-3) ونظائره. إن نظائر البولي أمين مختصرة بنظام رقمي، يمثل عدد مجموعات تجسير الميثيلين بين مجموعات الأمين الأولي والثانوي.



الشكل رقم (٣، ١٠). رسم نموذجي للشدة النسبية من الضوء المشتت عند ٩٠°، مرسومة مقابل تراكيز السبرمين (○)، 3-10-3 (▲) و 3-11-3 (●) و 3-12-3 (□). محلول الحمض النووي λ-DNA بتركيز فوسفات الحمض النووي DNA ١,٥ ميكرو مول، ذائبة في محلول صا د برقم هيدروجيني ٤,٧ pH من كاكوديالات الصوديوم، بتركيز ١٠ ملي مول (أعيد طبعها بتصريح من المرجع [30]).



الشكل رقم (٤, ١٠). مسار زمن الامتصاص لأليغونوكليوتيد تشكيل ثلاثي 37-nt (TFO) 37-nt. تم وضع خلايا سرطان الثدي MCF-7 في ستة أطباق حوضية، وتركزت لمدة ٢٤ ساعة للالتصاق. وتم معالجة الأحواض الثلاثية بمستوى 250.000 cpm من الـ TFO المرقوم بفسفور ^{32}P ، في وسط مدفأ سابقاً ٠,٥ مل بدرجة حرارة ٣٧ مئوية. وتم حصاد الخلايا في النقاط الزمنية المشار إليها. وتم تحضير خلية لايسات lysate، وتحديد نشاطها الإشعاعي باستخدام حساب الوميض. وتم استخدام تراكيز الهكسامينات التالية: (○) ٠، (◆) ٠,٢٥، (■) ٠,٥، (∇) ١، و (●) ٢,٥ ميكرومول. البيانات المعروضة بانحراف معياري متوسط $\pm \text{SD}$ من تجارب مكررة ثلاث مرات. (أعيد طبعها بتصريح من المرجع [19]).



الشكل رقم (١٠,٥). صورة مجهر القوة الذرية، تعرض التراكيب الحلقية لحمض نووي البلازميد pGL3 المتشكل بالتحضين مع (أ) ٢٥ ميكرومول سبرمين، (ب) ٥ ميكرومول 3-3-3، (ج) ٢ ميكرومول 3-4-3-3، و(د) حلقات متشكلة جزئياً رعدت في وجود 3-3-4-3-3. وتوفر الصورة (د) دليلاً على التفاف الحمض النووي لتشكيل الحلقات. مقياس الرسم ٢٠٠ نانومتر. (أعيد طبعها بتصريح من: Nucleic Acids Press Research 2004, 32, 127-134. Copyright 2004 Oxford University المرجع [19]).

الجدول رقم (١٠,١). ثوابت الترابط النسبية لنظائر البولي أمين لحمض نووي الغدة التوتية في العجل، تم قياسها بطريقة تنافس بروميد الإثيديوم.

ثابت الترابط النسبي ^أ	متشابه البولي أمين
0.4	3-2-3
0.6	3-3-3
1.0	3-4-3(spermine)
1.3	35-3
1.1	3-6-3
1.0	3-7-3
0.7	3-8-3
0.5	3-9-3
0.5	3-10-3
0.4	3-11-3

^أ تم حساب ثوابت الترابط كمعكوس لـ ٥٠٪ من تركيز نظائر البولي أمين المطلوب، ليحل محل ٥٠٪ من بروميد الإثيديوم المرتبط إلى λ-DNA. إمكانية الإعادة مع هذه النتائج، كانت ضمن حدود ٣٪ في القياسات المتكررة. يتم تطبيق (معايرة) النتائج بالنسبة إلى السبرمين (أعيد طبعه بإذن من المرجع [30]).

الجدول رقم (٢، ١٠). قياس مجهر القوة الذرية للقطر الخارجي، وارتفاع جسيمات الحمض النووي النانوية الحلقية المتشكلة في وجود نظائر البولي أمين.

البولي أمين	القطر الخارجي (نانومتر)	متوسط الارتفاع (نانومتر) ^أ
3-4-3(spermine)	191±12 ^أ	2.61±0.77 ^ب
3-3-3-3-3	168±5.4	
3-3-3-3-3	117±8.8	
3-4-3-4-3	118±10.8	

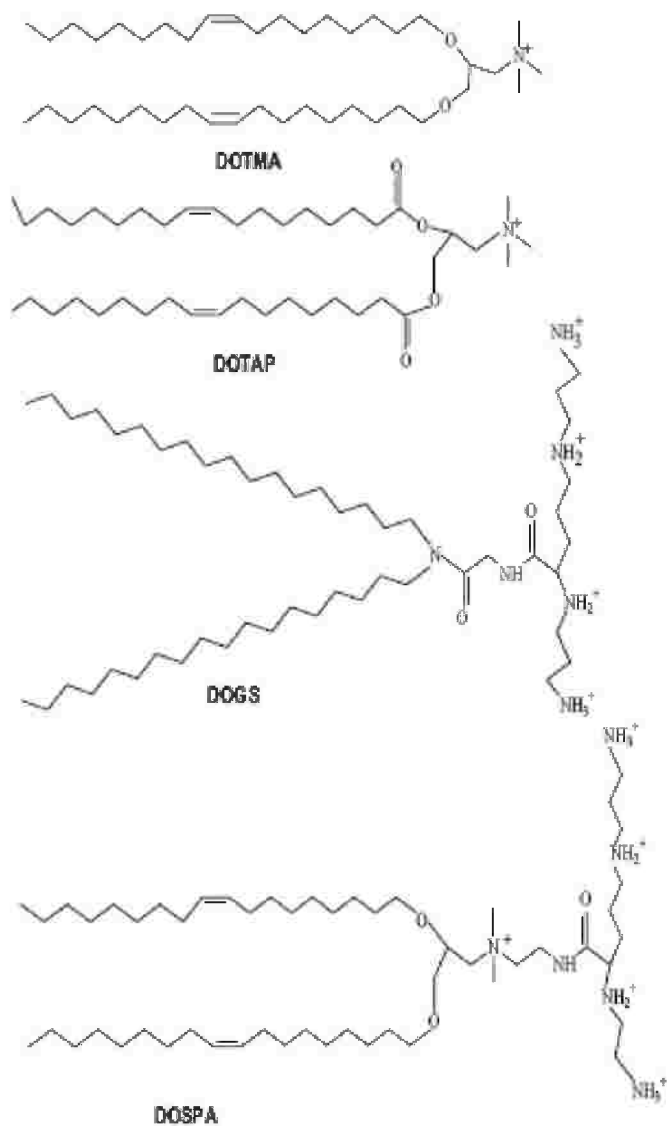
^أ متوسط $\pm$ S.E.M. للحلقات المقاسة ٥-٧ في كل حالة.

^ب ارتفاع الحلقة المعطى هنا، هو القيمة المتوسطة لـ ٢٨ حلقة، تشكلت في وجود البولي أمينات الموضحة في العمود ١ من هذا الجدول. (أعيد طبعه بإذن من المرجع [33]).

١٠، ٢، ٢ Cationic Lipids الدهون الكاتيونية

إن مجموعة من الجزيئات الكاتيونية التي حازت اهتماما كبيرا في تجارب العلاج الجيني السريري وقبل السريري، هي الدهون الكاتيونية [26, 27, 36, 37]. وتمتلك هذه الجزيئات مجموعة كارهة للماء ومجموعة قطبية (الشكل رقم ١٠، ٦). ولقد تم تطوير عدد كبير من الدهون لتعداء (تعداء: عملية إدخال الحمض النووي في الخلية، عن طريق إحداث ثقب في الغشاء البلازمي) الحمض النووي DNA، والأكثر شهرة، هي: (N-١، ٣، ٢-ثنائي أوليلوكسي) بروبيل-N,N,N- ثلاثي ميثيل أمونيوم إيثيل الكبريتات (DOTAP (N-1-(2,3-dioleoyloxy)propyl)-N,N,N- trimethylammoniummethyl sulfate، و (N-١، ٣، ٢-ثنائي أوليلوكسي) بروبيل-N,N,N- ثلاثي ميثيل أمونيوم إيثيل الكلوريد (DOTMA (N-1-(2,3-dioleoyloxy) (propyl)-N, N, N-trimethylammonium chloride، وثنائي أتاديكيل اميدوجليكيل سبرمين-٤-رباعي فلورو حمض الخل (DOGS (diotadecylamidoglycylspermine-4- trifluoroacetic acid، و (N-٢، ٣، ٢-ثنائي أوليلوكسي) بروبيل-N-٢- (سبرمين كربوكسو أميدو) -إيثيل-N,N,N- ثنائي ميثيل - بروبان-١- أمونيوم ثلاثي فلورو الخلات)

(2,3-dioleoyloxy-N-[2-(spermincarboxamido)-ethyl]N,N-dimethyl- DOSPA propan-1-aminium trifluoroacetate). وتتوفر هذه المركبات كعوامل تعذاء الحمض النووي التجارية. وهذه العوامل يمكن أن تُشكل جسيمات الحمض النووي DNA النانوية، عن طريق التفاعل الإلكتروستاتيكي بين مجموعات الرأس القطبية موجبة الشحنة للدهن، ومجموعات الفوسفات سالبة الشحنة للحمض النووي DNA [36]. وزيادة عدد المجموعات الأминية لكل جزيء والمسافة بين المجموعة الأминية والمجموعة الكارهة للماء، تساند كفاءة تعذاء الدهون الكاتيونية. إن تشكيل الجسيمات النانوية بالتعقيد (بالتراكب) مع الدهون، لا تحسن فقط انتقال الحمض النووي DNA من خلال الحواجز الخلوية، ولكنها تحميه أيضاً من التحلل الإنزيمي في أوساط زراعة الخلية [38-41]، ويتراوح حجم الجسيمات في المدى من ٥٠ إلى ١٠٠٠ نانومتر. وتم إيجاد الجسيمات الكبيرة من معقدات الحمض النووي DNA / ليبوسوم لتعذاء الخلايا خارج الجسم. ويتم امتصاص معقدات الحمض النووي DNA / ليبوسوم من خلال الالتقام، وبعد الاستيعاب، يُفرز الحمض النووي DNA من العربة الالتقامية، تاركاً خلفه الليبوسوم [42]. وعلى أية حالة، تعد كفاءة التعذاء لمعقدات الحمض النووي DNA / الليبوسوم منخفضة نسبياً داخل الجسم. وبالإضافة إلى ذلك، فقد ذكر أن العديد من الدهون الكاتيونية تكون سامة [43]. ولقد أظهرت الدراسات على الفئران وقرود المكاك macaques، أن التعرض لجرعات عالية أو متكررة، يؤدي إلى الأمراض المجهرية، وأمراض الرئة الإجمالية.



الشكل رقم (١٠,٦). التراكيب الكيميائية للدهون الكاتيونية المستخدمة عموماً. تم تعريف المختصرات في النص.

١٠,٢,٣ البولي إيثيلين إيمين Polyethylenimine

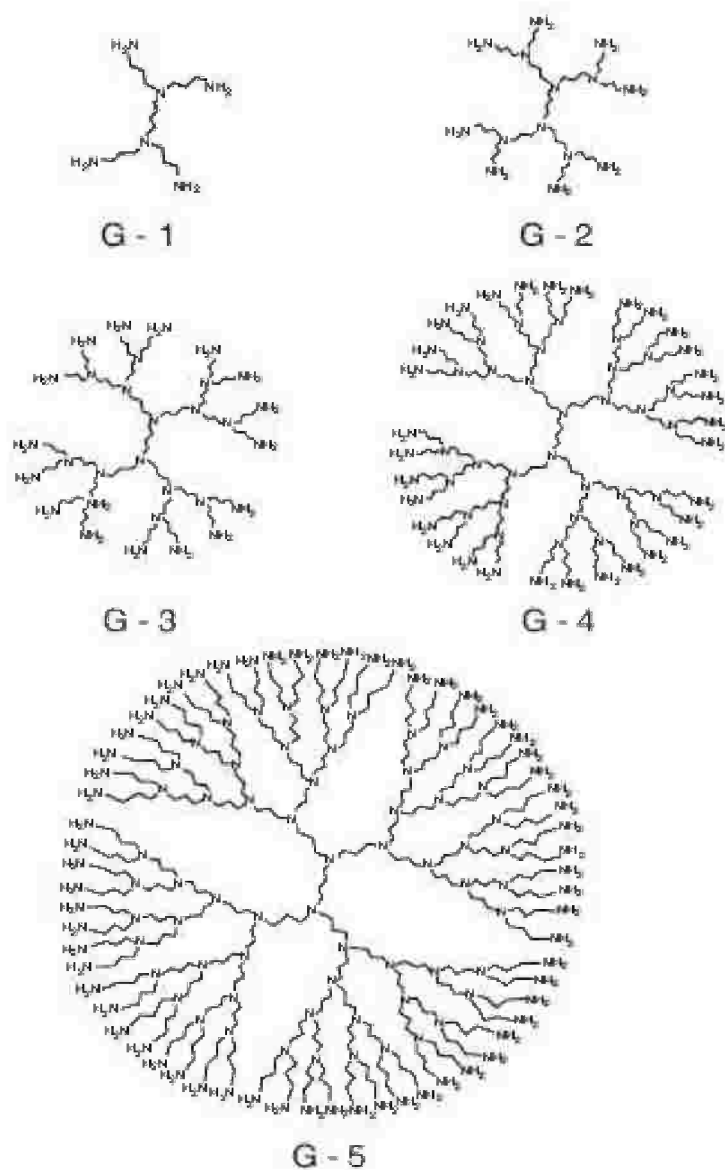
إن البولي إيثيلين إيمين (PEI) polyethylenimine عبارة عن مجموعة من البوليمرات المشيدة (الاصطناعية)، المعروفة بكفاءتها في نقل أليغونوكليوتيدات حمض نووي DNA البلازميد في تشكيلة متنوعة من أنواع الخلايا، والنماذج الحيوانية [44]. ويستطيع البولي إيثيلين إيمين PEI الخطي والمتفرع (الشكل رقم ١٠,٧) حث تكثيف الحمض النووي DNA إلى الجسيمات النانوية. إن الطبيعة الخطية والمتفرعة للبولي إيثيلين إيمين PEI، بالإضافة إلى وزنه الجزيئي تؤدي أدواراً مهمة في تكثيف الحمض النووي DNA، وكفاءة التعداد [45]. ويحتوي البولي إيثيلين إيمين PEI المتفرع على مجموعات أمينية أولية، وثانوية، وثلاثية، كما يعمل كأسفنج بروتوني في الرقم الهيدروجيني pH للدخول (لفجوة الابتلاع الداخلية) endosome [1, 23]. ومن المعتقد أن تساهم السعة الصادة (المنظمة) للبولي إيثيلين إيمين PEI في قدرته على توصيل الحمض النووي DNA داخل الخلايا بدون تحلل. وخلافاً للبوليمرات الأخرى، يمتلك البولي إيثيلين إيمين PEI نشاطاً ابتلاعياً داخلياً ذاتياً، ولا يحتاج إلى أي عامل ابتلاع داخلي للهروب من فجوة الابتلاع الداخلية [23, 45, 46]. وأظهر الفحص المجهرى متحد البؤرة، حدوث نقل معقد الحمض النووي مع البولي إيثيلين إيمين PEI DNA بدون تفكك للمعقد [47]. إن الذوبانية الضعيفة لمعقد الحمض النووي / البولي إيثيلين إيمين PEI/DNA، في الرقم الهيدروجيني الفسيولوجي pH، وسمية البولي إيثيلين إيمين PEI في دراسات النموذج الحيواني، هي القيود الرئيسة في استعمال هذا البوليمر كحامل جيني. وذكرت الدراسات أن مشتقا من البولي إيثيلين إيمين PEI مع البولي إيثيلين جليكول (polyethylene glycol (PEG)، يُزيد الذوبانية، ويخفض سمية البولي إيثيلين إيمين PEI [47-50]. إن عملية الربط مع البولي إيثيلين جليكول PEGylation، تُحسن من استقرار الجسيمات النانوية، وتزيد زمن دورانها (مكوئها) داخل الجسم.

[illegible]*NCCNC(=O)OCCOCC(*)

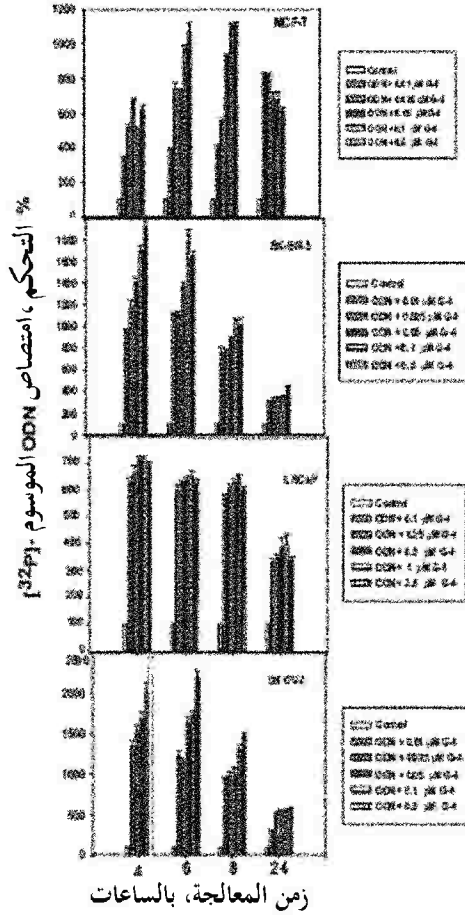
الشكل رقم (٧، ١٠). التراكيب الكيميائية الخطية والمتفرعة لبولي إيثيلين إيمين PEI، مشتق من البولي إيثيلين جليكول PEG.

١٠, ٢, ٤ الدندريمرات (البوليمرات الشجرية) Dendrimers

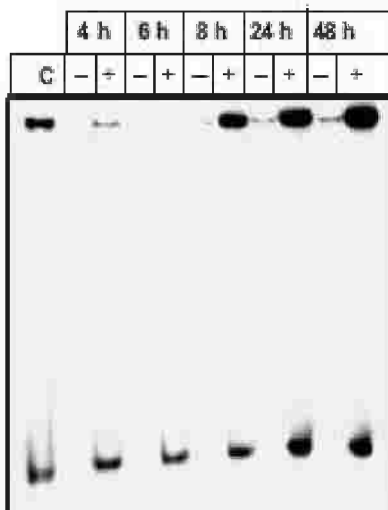
لقد تم دراسة ديندريمرات البولي أميدو أمين (PAMAM) polyamidoamine ، والبولي بروبيلين إيمين (PPI) polypropylenimine (الشكل رقم ١٠.٨) لقدرتها على حث تشكيل جسيمات الحمض النووي DNA النانوية ، وتسهيل نقل الحمض النووي DNA [52-57]. وقد ذكر تومالايا Tomalia وآخرون [52] تحضير أول سلسلة كاملة من الدندريمرات ، تمتلك مراكز متفرعة ثلاثية التماثل أساسها $2N > 1$. وبالمقارنة إلى البوليمرات الخطية والمتفرعة ، أحادية التشتت (الانتشار) ، وإمكانية التحكم في وظيفتها السطحية ، تجعل الدندريمرات الفئة المثيرة للاهتمام من ناقلات التوصيل الجيني. وكان هانسليسر Haensler وسزوكا Szöka [53] أول من أظهر أن ديندريمرات البولي أميدو أمين PAMAM عوامل نقل جينات كفاء لتشكيلة متنوعة من خلايا الثدييات المستزرعة. وقد تبين أن الأجيال ٢ ، و ٣ من ديندريمرات البولي بروبيلين إيمين PPI ، تكون فعالة في تعداد حمض نووي DNA البلازميد في الخلايا A431 [54]. ولقد وجدنا أن كل الأجيال الخمس من ديندريمرات البولي بروبيلين إيمين PPI ، تستطيع أن تُسهّل نقل أوليغونوكليوتيد التشكيل الثلاثي 31-nt في خطوط الخلايا السرطانية في الثدي ، والبروستاتا ، والمبيض (الشكل رقم ١٠.٩) [56]. وتتملك الجسيمات النانوية المتكونة بأوليغونوكليوتيد أنصاف أقطار هيدرو ديناميكية ، تتراوح من ١٠٠ إلى ٢٠٠ نانومتر (الجدول رقم ١٠.٣). إن جسيمات الأوليغونوكليوتيد النانوية ، تكون محمية من الهضم الإنزيمي داخل الخلايا لمدة تصل إلى ٤٨ ساعة من العلاج (الشكل رقم ١٠.١٠). وبيّنت دراسات حيود الأشعة السينية السنكروترونية ، أن المعقد المتكون من جيل الدندريمر ٤ ، والحمض النووي DNA ، يكون في حالة بلورية سائلة [58] ، مشابهة للتراكيب البلورية السائلة المرصودة بمعقدات البولي أمين/الحمض النووي DNA [59].



الشكل رقم (٨، ١٠). التراكيب الكيميائية لخمس أجيال من ديندريمرات البولي بروبيلين إيمين PPI. يتم تمثيل تعقيد الديندريمرات بأرقام الجيل (G1 إلى G2).



الشكل رقم (٩، ١٠). الامتصاص الخلوي لأوليغونوكليوتيد 31-nt (ODN) مرقوم- ^{31}P في وجود دينديمرات الجيل 4 (G-4) من البولي بروبيلين إيمين PPI. وتم معالجة خطوط الخلايا المختلفة (سرطان الثدي SK-MCF-7 و BR-3، وسرطان البروستاتا LNCaP، وسرطان المبيض SK-OV-3) بمستوى 250,000 cpm من أوليغونوكليوتيد 31-nt مرقوم- ^{31}P بعد التعقيد مع دينديمر الجيل 4 في ستة أطباق حوضية. وفي الأزمنة المشار إليها، تم إزالة الوسط، وغسل الخلايا بملح فوسفات صاعد بارد ثلاث مرات، وتم تقدير الخلايا المتحلل والمرتبطة بالنشاط الإشعاعي عن طريق حساب الوميض. ويشير التحكم control إلى استخدام الـ ODN المرقوم في غياب الدينديمر. ويتم حساب زيادة النسبة المئوية في الامتصاص بالرجوع إلى مجموعة التحكم. والنتائج الموضحة، هي متوسط لثلاثة قياسات ثلاثية منفصلة. وترمز الـ S.E.M إلى مقياس الخطأ. (أعيد طبعها بإذن من المرجع [56]).



الشكل رقم (١٠، ١٠). يتم استقرار الحمض النووي DNA بتشكيل الجسيم النانوي، مع ديندريمير الجيل الرابع G-4 من البولي بروبيلين إيمين PPI. وتم معالجة خلايا سرطان الثدي MDA-MB-231 بأوليغونيوكلوتيد ODN 31-nt مرقوم- ^{31}P بمفرده، أو بمعقد أوليغونيوكلوتيد 31-nt مرقوم- ^{31}P /ديندريمير الجيل الرابع G-4 لنقاط الزمن المشار إليها. وتم غسل الخلايا بمحلول ملحي لفوسفات صاد و DNaseI (٣٠٠ وحدة مل $^{-1}$)؛ لإزالة ال ODN المرتبط بسطح الخلية. وتم بعد ذلك استخلاص ال ODN المرقوم- ^{31}P من الخلايا، وتمييزه باستشراد هلام البولي أكريلاميد ٢٠%. وتعرض الطرائق ٢، ٤، ٦، ٨ و ١٠ ال ODN مرقوم- ^{31}P المستخلص من خلايا عولجت ب ODN مرقوم- ^{31}P بمفرده. وتعرض الطرائق ٣، ٥، ٧، ٩ و ١١ ال ODN المرقوم- ^{31}P المستخلص من خلايا عولجت بمعقد ODN/G-4 مرقوم- ^{31}P . والطريقة ١، هو ODN مرقوم- ^{31}P في ماء معقم، يستخدم كعلامة لهجرة ال ODN المرقوم- ^{31}P السليم في الهلام. ولجسيمات ODN/G-4 النانوية استقرار كبير رائع داخل الخلايا. (أعيد طبعها بإذن من المرجع [56]).

الجدول رقم (١٠,٣). نصف القطر الهيدروديناميكي للجسيمات النانوية المكونة من أوليغونوكليوتيد 31-nt في وجود ديندريمرات البولي بروبيلين إيمين^١.

تركيز الديندريمر (ميكرومول)	نصف القطر الهيدروديناميكي (نانومتر)				
	G-1	G-2	G-3	G-4	G-5
1	-	-	240±11	172±1	196±2
2.5	-	-	181±12	143±10	160±8
5	279±9	193±16	166±1	156±1	163±8
10	235±4	233±15	137±9	137±3	158±4

^١ تم عمل جميع القياسات باستخدام جهاز تشتت ضوء الليزر الديناميكي، وأجريت القياسات في محلول صاد، يحتوي على تركيز فسيولوجي من الكاتيونات تقريباً (١٢٠ ملي مول كلوريد البوتاسيوم، ١٠ ملي مول كلوريد الصوديوم، ٢ ملي مول كلوريد الماغنسيوم ٠.١ ملي مول كلوريد الكالسيوم) في درجة حرارة ٢٢ مئوية. وكان تركيز أوليغونوكليوتيد المستخدم في هذه التجارب، هو ٠.١ ميكرومول أوليغمر.

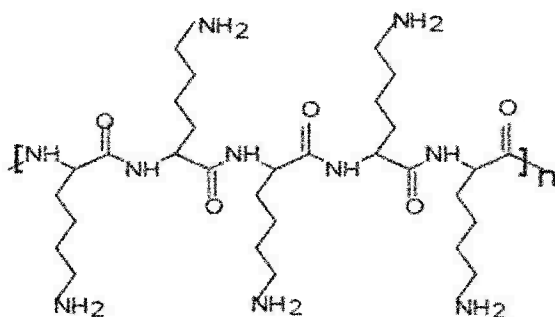
^٣ يشير الشرط إلى عدم تشكل الجسيمات. (أعيد طباعته بإذن من المرجع [56]).

١٠,٢,٥ البروتينات والبولي ببتيدات Proteins and Polypeptides

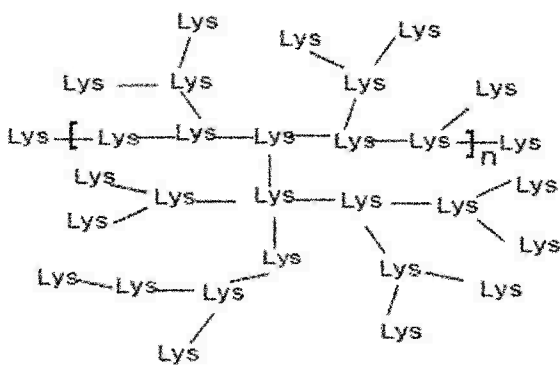
يتم تحقيق تشكيل جسيمات الحمض النووي DNA النانوية داخل الخلية بشكل رئيسي، عن طريق تفاعل الحمض النووي DNA مع البروتينات الكاتيونية أو الببتيدات، مثل الهيستونات والبروتامينات. ويتم تكثيف الحمض النووي DNA في الحيوان المنوي وبعض الفيروسات بالبروتامين، الذي يحتوي على نطاقات غنية بالأرجينين، الذي يستطيع أن يرتبط مع العمود الفقري لثنائي أستر الفوسفور phosphodiester للحمض النووي DNA. وتكثيف الحمض النووي DNA وسيط البروتامين، يسبب بقايا أرجينين مجاورة لتشابك كل من جديليتي الحمض النووي DNA الحلزوني؛ مما يجعله غير نشط استنساخياً (من ناحية الاستنساخ) [60,61]. وهناك عدة دراسات تستخدم البروتامين والبروتينات ذات الصلة لحث ولتحقيق استقرار جسيمات الحمض النووي DNA النانوية لتوصيل الجين.

يحتوي البولوي ببتيد الكاتيوني بولي-L-لايسين (PLL) poly-L-lysine (الشكل رقم ١٠، ١١) على مجموعات أمين بروتونية، يمكنها أن تتفاعل مع الحمض النووي DNA، وتثير تشكيل الجسيم النانوي [63, 62, 18, 17]. وهكذا يعتمد حجم الجسيمات النانوية على طبيعة البولوي-L-لايسين PLL (خطي مقابل متفرع، بالإضافة إلى الظروف الأيونية للوسط) (الشكل رقم ١٠، ١٢) [17]. وبالرغم من أن البولوي-L-لايسين PLL ليس عاملاً فعالاً جداً لتعداء الحمض النووي DNA في الخلايا، إلا أن اقترانه بالمستقبل، يعزز قدرته كعربة توصيل جيني [64-67]. إن تكوين المعقد بين الحمض النووي DNA وبولي-L-لايسين PLL، يمكن أن يحمي أيضاً الحمض النووي DNA من التحلل الإنزيمي داخل البيئة الخلوية [68].

كما ذكر أن الببتيدات ذات الوزن الجزيئي المنخفض، تعمل على تكثيف الحمض النووي DNA إلى جسيمات نانوية، ولكن كفاءة هذه المعقدات داخل الجسم لتوصيل الجين، تكون ضعيفة بسبب الألفة المنخفضة من الببتيدات للحمض النووي DNA. ومن أجل تحسين كفاءة التعداء، وارتباط الحمض النووي DNA، تم إدخال روابط عرضية مستقرة إلى المتكثفات، باستخدام عوامل ثنائية الوظيفة، كمجموعات جلوتارالدهيد glutaraldehyde أو سلفهيدريل sulfhydryl [9, 69-71]. وتمتلك الببتيدات القصيرة بقايا سيستين cysteine متعددة، تشكل روابط ثنائي الكبريتيد بين الببتيد، عندما يرتبط بالحمض النووي DNA وبعد الاستيعاب. ويتم تمديد عمر النصف للحمض النووي DNA في كبد الفأر بصياغة نظام توصيل جيني مرتبط بالسلفهيدريل [72].



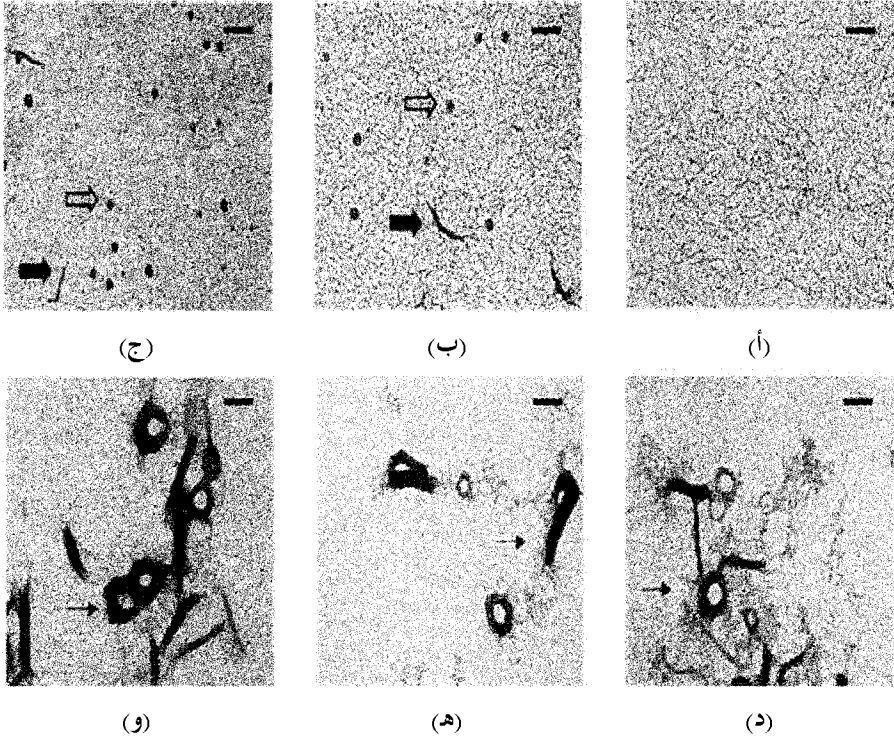
البولي-L-لايسين (الخطي)



Poly-L-lysine (branched)

البولي-L-لايسين (المتفرع)

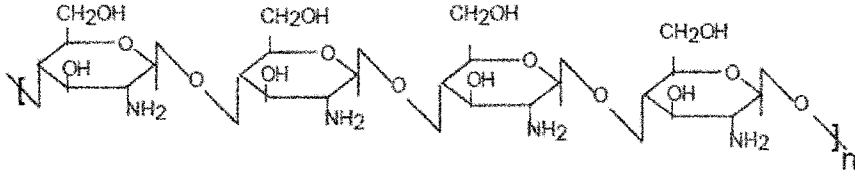
الشكل رقم (١٠، ١١). التراكيب الكيميائية الخطية والمتفرعة للبولي L-لايسين poly-L-lysine.



الشكل رقم (١٢، ١٠). صور المجهر الإلكتروني لتراكيب معقدات الحمض النووي DNA مكثفة محضرة عند قوى أيونية مختلفة، ونسب حمض نووي/ بولي L-- لايسين مختلفة. صور المجهر الإلكتروني لمعقدات الحمض النووي المصبوغة بخلات اليورانيل ٤%، حُضِرَتْ باستخدام بلازميدات pCMV-Luc و GalPLL256 [17]. وتم صيغ العينات لمدة ٣٠ دقيقة بعد تحضيرها. (أ-ج) عينات حمض نووي محضرة في ١ مول كلوريد الصوديوم مع GalPLL256. (د-و) عينات حمض نووي محضرة في صفر مول كلوريد الصوديوم مع GalPLL256. وتكون قيم r (بولي L-- لايسين إلى نسبة الحمض النووي DNA) على النحو التالي (أ، د) ٢٥،٠؛ (ب، هـ) ٥،٠؛ (ج، و) ٧٥،٠. ولم يكن هناك أي ضبط لتركيز الملح قبل معالجة العينات. وتشير الأسهم المفتوحة للمعقدات الكروية؛ الأسهم المصمتة لمعقدات تشبه القضيب (غالبية الأقطار ١٠٠ نانومتر)؛ الأسهم الرفيعة للتركيب المتكسد مشتمل على قضبان كبيرة ومعقدات حلقية. مقياس الرسم في كل الصور يمثل ١٠٠ نانومتر. (أعيد طبعها بإذن من المرجع [17]).

١٠,٢,٦ البوليمرات Polymers

الشيتوزان Chitosan عبارة عن بوليمر طبيعي ، يتكون من وحدتين فرعيتين من D-جلوكوزامين D-glucosamine و N-أسيتيل D-جلوكوزامين N-acetyl-D-glucosamine مرتبطتين معاً بروابط جلوكوزية glycosidic (الشكل رقم ١٠,١٣). إنها غير سامة نسبياً ، ولديها كفاءة تعداء عالية بعد تشكيل الجسيم النانوي [73-77]. إن التعديل الكيميائي مُجدٍ في هذا النظام ؛ بسبب توفر عدد كبير من المجموعات الوظيفية السطحية. وتم إيجاد الشيتوزان ومشتقاته لتكون ناقلات واعدة للتوصيل الجيني [73].



الشكل رقم (١٠,١٣). التركيب الكيميائي للشيتوزان.

إن البوليمرات المتعادلة ، مثل البولي إيثيلين جليكول PEG ، وبولي (أكسيد الإيثيلين) ؛ تسبب تكثيف الحمض النووي DNA في القوة الأيونية العالية [78]. وتعمل هذه البوليمرات المرنة غير المشحونة كعوامل حشد ، وتثير تكثيف الحمض النووي DNA من خلال آلية الحجم المستبعد. ويستخدم البولي إيثيلين جليكول PEG كجزء من البوليمرات المطعمة بالتزامن مع البولي إيثيلين إيمين PEI ، ومستقبلات الفولات (ملح حمض الفوليك) ، والبولي لايسين ؛ لتحسين استقرار متكثف الحمض النووي DNA وكفاءة التعداء [79-81].

باختصار ، إن عددا كبيرا من العوامل التي تستطيع التفاعل مع الحمض النووي DNA ، وتثير تشكيل الجسيم النانوي قيد الدراسة حالياً في الأماكن الأكاديمية والصناعية ، من أجل تطوير ناقلات توصيل الجين اللافيروسية.

١٠,٣ توصيف جسيمات الحمض النووي DNA النانوية

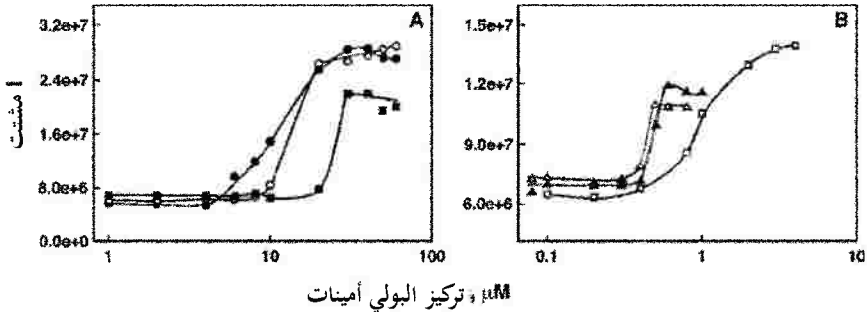
Characterization of DNA Nanoparticles

إن الطرائق الثلاث التالية تستخدم عموماً لتوصيف جسيمات الحمض النووي DNA النانوية في تطبيقات العلاج الجيني: (i) تشتت ضوء الليزر. (ii) المجهر الإلكتروني. (iii) مجهر القوة الذرية.

١٠,٣,١ تشتت ضوء الليزر Laser Light Scattering

لقد كان لبومفيلد Bloomfield وزملائه [8, 14, 82] الريادة في تطبيق تشتت ضوء الليزر، لدراسة تكثيف الحمض النووي DNA. وتركيب الحمض النووي DNA الممتد في المحلول، يكون على شكل يشبه الدودة، وتكون مساحة السطح غير كافية لتشتت الضوء. ولذلك لا تختلف كثيراً شدة الضوء المشتت بواسطة محلول مخفف من الحمض النووي DNA (~ ١ ميكرومول)، عن المحلول الصاد الذي يُذاب فيه الحمض النووي DNA. وعلى أية حال، تحدث زيادة ملحوظة في شدة الضوء المشتت عند تركيز خرج من عامل التكثيف؛ مما يدل على ضغط الحمض النووي DNA في تراكيب ذات مساحة سطح عالية، مثل الأجسام شبه الكروية، والملفات الحلقية. وتعتمد الزيادة في شدة الضوء المشتت على تركيز عامل التكثيف إلى حد ما، ومن ثم تستوي عند التراكيز الأعلى (الشكل رقم ١٠,١٤) [33]. ويمكن أن تحدد فعالية عوامل التكثيف كميّاً من خلال تعيين القيمة EC_{50} ، وهي عبارة عن تركيز عامل التكثيف عند منتصف تكثيف الحمض النووي DNA. وفي محلول صاد يحتوي على ١٠ ملي مول كاكوديولات الصوديوم Na cacodylate (رقم هيدروجيني pH ٧,٤)، فإن القيمة EC_{50} بالنسبة للسبرمين (3-4-3)، ونورسبرمين (3-3-3)، وبتامين (3-3-3-3)، واثنين من الهكسامين (3-3-3-3-3 و 3-4-3-4-3)، هي ١١,٣، ١٠,٦، ١,٥، ٠,٤٩ و ٠,٥٢ على الترتيب [33]. وتدل النتائج على أن البتامين ونظائره الهكسامين، هما الأكثر فعالية من السبرمين في تكثيف البلازميد pGL3.

يوفر تشتت الضوء الديناميكي قياسات سريعة ودقيقة لحجم الجسيم، وتوزيع حجم الجسيم لجسيمات الحمض النووي DNA النانوية في المحلول. وتسبب الجزيئات التي تخضع لحركة بروائية Brownian تقلبات في شدة الضوء المشتت [82]. ولدى شدة الضوء المشتت هذه مقياس زمني، يرتبط بعلاقة مع سرعة حركة الجزيئات، ومن ثم إلى حجمها. وفي الإعداد التجريبي، يمر شعاع الليزر من خلال خلية كوارتز صغيرة تحتوي على العينة (خليط من البولي أمين / الحمض النووي DNA)، ويتم تجميع الضوء المشتت عند زاوية ٩٠°، بالنسبة لمسار الشعاع، ويحوّل إلى نبضات كهربائية، يمكن معالجتها وتحليلها بواسطة سلسلة من برامج الحاسوب؛ لاستخراج معلومات عن حجم الجسيم، ومعامل الانتشار، وبارامترات أخرى. وعلى سبيل المثال، فتجميع الفوتونات في نوافذ زمنية أو قنوات، والتحليل اللاحق (ارتباط ذاتي) لهذه البيانات، يعطي معامل الانتشار الانتقالي D_t . وبالنسبة للجسيمات أحادية التشتت الأصغر بكثير من الشعاع الساقط، تعطي دالة الارتباط الذاتي $g^{(1)}(\tau)$ بالمعادلة التالية [82]:



الشكل رقم (١٤، ١٠). رسوم مثالية للشدة النسبية للضوء المشتت عند زاوية ٩٠°، مرسومة مقابل تراكيز السبرمين ونظائره. كان تركيز محلول حمض نووي DNA البلازميد لوسيفيريز pGL-3 luciferase ١,٥ ميكرومول فوسفات الحمض النووي DNA، ذائب في ١٠ ملي مول محلول صاكاكوديلات الصوديوم، pH ٧,٢. والرموز موضحة على النحو التالي: (أ) 3-3-3 (●)، 3-4-3 (○)، 3-2-3 (■)؛ و(ب) 3-3-3-3 (Δ)، 3-4-3-4-3 (▲)، 3-4-3-4-3-4-3 (○). (أعيد طبعها بإذن Nucleic Acids Research 2004, 32, 127-134. حقوق طبع ٢٠٠٤، مطابع جامعة أكسفورد من المرجع [33]).

$$(1) \quad g^l(\tau) = \exp(-Dq^2(\tau)),$$

حيث إن (τ) زمن الاضمحلال ، و $q = 4\pi n/\lambda_0 \sin \theta/2$ متجه التشتت ، الذي يكون دالة في معامل انكسار المذيب n ، الطول الموجي للشعاع الساقط λ_0 ، زاوية التشتت θ ، ومعامل الانتشار D . ويتم حساب نصف القطر الهيدروديناميكي (R_h) من معامل الانتشار ، باستخدام معادلة ستوكس - آينشتاين Stokes-Einstein التالية :

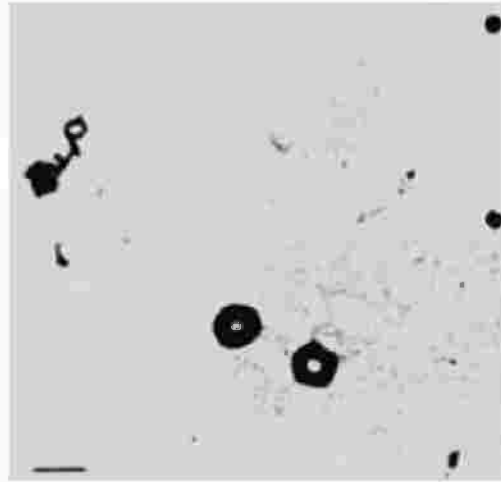
$$(2) \quad R_h = kT/6\pi\eta D$$

حيث إن k ثابت بولتزمان Boltzmann ، T درجة الحرارة المطلقة ، و η لزوجة المذيب. قد تكون نتائج تجارب تشتت الضوء معقدة في حالة وجود غبار أو جسيمات أخرى في العينة. ويمكن التحايل على هذا بترشح المحلول خلال مرشحات غشائية ، بمسام حجمها 0.45 ميكرومتر ، وعملية طرد مركزي للعينة لمدة 30 دقيقة ، عند سرعة $500 \times$ جم. ومدى الحجم الذي يمكن قياسه بأجهزة تشتت الضوء الديناميكية التجارية ، هو $1-100$ نانومتر.

٢,٣, ١٠ المجهر الإلكتروني Electron Microscopy

لقد تم استخدام المجهر الإلكتروني (EM) لرؤية جسيمات الحمض النووي DNA النانوية المتشكلة في وجود كاتيونات متعددة التكافؤ (الشكل رقم ١٥, ١٠). ويمكن أن يستخدم المجهر الإلكتروني EM لتحديد حجم ، وشكل ، وأبعاد جسيمات الحمض النووي DNA. وقد استخدم هود Hud وزملاؤه [83, 84] هذه التقنية في تحديد التراص السداسي للحمض النووي DNA في ملفات حلقية ، باستخدام مجهر تثبيت الأنسجة وقطعها بالتجميد freeze-fracture. والإجراء التجريبي في المختبر بسيط نسبياً بالوصول إلى سهولة المجهر الإلكتروني الجيدة. ويتم وضع محاليل جسيمات الحمض النووي DNA النانوية (المكونة بخلط وتحضين الحمض النووي DNA مع عامل

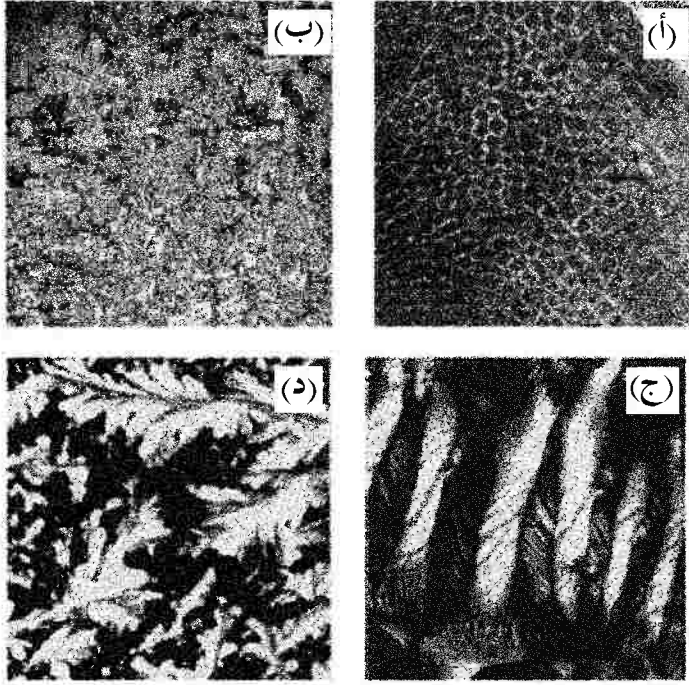
التكثيف) على شبكات فورمفار Formvar مغلفة [31, 83, 84]. وبعد مرور فترة زمنية ٣-٥ دقائق، يُجفف (يُصفى) المحلول بورقة ترشيح، وتصبغ الشبكات بنقطة من خلات اليورانيل ١٪ وزن/حجم. ويتم رصد العينات في المجهر الإلكتروني بالتكبير الملائم. ويكمن مصدر الخطأ الرئيس في المجهر الإلكتروني الماسح في تحضير العينة، وتشويهاة أو عدم انتظام الصورة. وقد يؤدي فصل الجسيمات أثناء تحضير العينة إلى ترسيب غير متجانس. والعينة (أخذ العينات) الإحصائية السيئة الناتجة من حساب عدد صغير فقط من الجسيمات، تكون بمثابة قيد آخر. ويمكن قياس جسيمات مدى الحجم الكبير (٥-٥٠٠٠٠٠ نانومتر) باستخدام المجهر الإلكتروني.



الشكل رقم (١٥، ١٠). صورة المجهر الإلكتروني لجسيمات الحمض النووي DNA النانوية، المشكلة في وجود سبريميدين. تم وضع محلول Poly(dA-dT).poly(dA-dT) (٣ ميكرومول فوسفات الحمض النووي DNA) في ١٠ ملي مول من كلوريد الصوديوم، ١ ملي مول من كاكوديالات الصوديوم و ٢٠٠ ميكرومول من السبريميدين على شبكة مغلفة بالكربون، وتم صبغها بخلات اليورانيل ١٪. شريط القياس ١٠٠ نانومتر.

ويمكن استكمال المجهر الإلكتروني بمجهر الاستقطاب لتحديد التراكيب البلورية السائلة للحمض النووي DNA ، في وجود عوامل التكثيف [59]. ولهذه الدراسات ، يتم ترسيب المتكثفات بين الشريحة ، وشريحة التغطية الزجاجية.

لإحكام الغلق تختم شرائح التغطية بمحلول البوليسترين ومُلدّن في الزايلين ؛ لمنع الجفاف. وتسمح التراكيب بتحقيق الاستقرار خلال فترة ، تتراوح من بضعة دقائق إلى بضعة ساعات. وتشير الدراسات الحديثة إلى تكوين نوعين من الطور البلوري السائل : طور كوليسترولي cholesteric phase ، وطور سداسي في الحمض النووي DNA المعالج بالبولي أمين الطبيعي (الشكل رقم ١٠، ١٦) [59]. ويمكن تحديد الاستقرار الترموديناميكي (الديناميكي الحراري) thermodynamic stability للأطوار الكوليسترولية المتشكلة من الحمض النووي DNA بمراقبة الأطوار المختلفة تحت المجهر كدالة في الحرارة ، وتركيز الملح ، وتخفيف الحمض النووي DNA. ومن المهم دراسة ما إذا كانت قدرة الحمض النووي DNA على تشكيل أطوار بلورية سائلة مختلفة ، تتعلق بكفاءة العوامل المختلفة ؛ لتسهيل الانتقال الخلوي للحمض النووي DNA والأوليغونوكليوتيدات أم لا.



الشكل رقم (١٦، ١٠). تأثيرات السبرمين و N^1 -أستيل سبرمين على انتقالات الطور البلوري السائل لحمض نووي DNA الغدة التوتية للعجل. (أ) تم خلط الحمض النووي DNA (٢٥ ميكرومول في محلول صاد كاكوديولات الصوديوم)، مع ١ ملي مول سبرمين، وحضنت الشريحة الزجاجية في درجة حرارة ٢٢ مئوية لمدة ١٥ دقيقة (١٠٠×). وتم ملاحظة طور كولسترولي مستوي بشبكة ثلاثية الأبعاد. (ب) تم تحضين الشريحة الزجاجية في (أ) لمدة ١٢ ساعة في درجة حرارة ٣٧ مئوية، وشوهت من خلال لوح تحت أقطاب متقاطعة (٢٠٠×). وتم العثور على بنية البصمة بحدود الحبة المتوازية ومضادة الاتجاه. (ج) ولوحظ طور كولسترولي كبير الدرجة، عندما تم تحضين الشريحة الزجاجية لمدة ٢٤ ساعة، في درجة حرارة ٣٧ مئوية (١٨٠×). (د) تم خلط الحمض النووي DNA مع N^1 -أستيل سبرمين، وحضن لمدة ٤٨ ساعة في درجة حرارة ٣٧ مئوية (٤٥×). وتم الحصول على الطور البلوري. (أعيد طبعها بإذن من المرجع [59]).

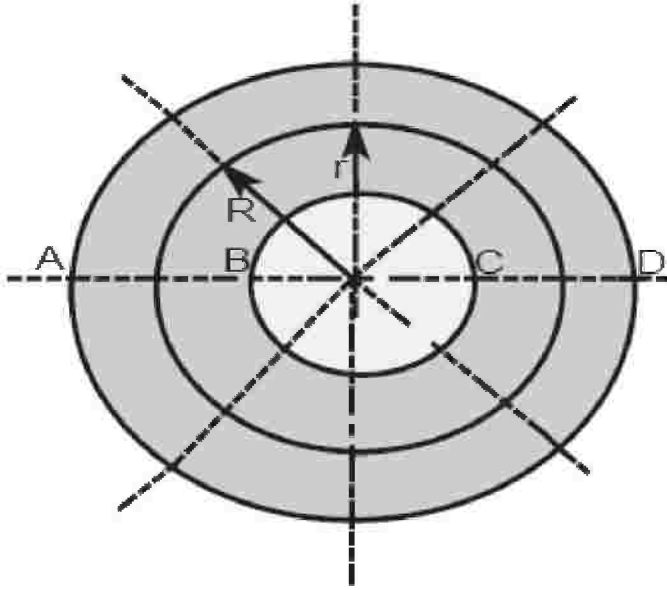
١٠,٣,٣ مجهر القوة الذرية Atomic Force Microscopy

إن مجهر القوة الذرية (AFM)، هو التقنية المفضلة لرؤية جسيمات الحمض النووي DNA النانوية، ويقوم مجهر القوة الذرية بعمل قياسات كمية ثلاثية الأبعاد. وقد أدى مجهر القوة الذرية AFM- الذي اخترع في عام ١٩٨٦م- إلى زيادة مجال تطبيق مجهر التنفق الماسح إلى العينات البيولوجية الحية، وغير الموصلة، واللينة [85-88]. ولمجهر القوة الذرية AFM إمكانيات عديدة، تشمل تصوير التفاصيل الطوبوغرافية للأسطح من المستوى تحت الجزيئي إلى المستوى الخلوي [89]، ومراقبة العمليات الديناميكية للجزيئات الوحيدة في المحاليل ذات الصلة فسيولوجياً [90]، وقياس التفاعلات الجزيئية [90]، وتمييز الخواص الميكانيكية للجزيئات الوحيدة أو للتراكيب النانوية الوحيدة [92]. وعموماً، فإن خلط الحمض النووي DNA مع عامل تكثيف في محلول، يُشكّل جسيمات الحمض النووي DNA النانوية. وعلى أية حال، لقد تم تحضير جسيمات نانوية أيضاً على السطح الصلب للتصوير. وعندما تتشكل الجسيمات النانوية في محلول، فإنه يمكن تثبيتها على سطح ميكامشقوق حديثاً، ويتم إجراء التصوير بمجهر القوة الذرية AFM، إما في الهواء، وإما في المحلول. وعموماً، فالتصوير في الهواء أسهل بكثير من التصوير تحت شروط المحلول، ويمكنه توفير معلومات مورفولوجية وتركيبية قيمة عن جسيمات الحمض النووي DNA النانوية في ثلاثة أبعاد. وعلى سبيل المثال، يمكن الحصول بسهولة على الحجم، والارتفاع، والشكل، وحجم الجسيم للتراكيب الكروية أو شبيهة القضيب، بعد الحصول على صور مجهر القوة الذرية AFM. أما بالنسبة للتراكيب الحلقية، التي تتشكل عادة أثناء تكثيف الحمض النووي DNA، فيمكن تحديد نصف القطر الحلقى والحجم عن طريق برمجيات مجهر القوة الذرية AFM، كما هو موصوف من قبل راكستراو Rackstraw وآخرين (الشكل رقم ١٠,١٧) [92]. ويمكن أخذ مقاطع عرضية لجسيمات شبيهة الحلقة عند

فواصل بزاوية ٤٥° ، ويتم تحديد أنصاف الأقطار الحلقية من المقاطع العرضية عند ارتفاع النصف الأقصى ، من أجل تقليل تأثيرات التواء الرأس للحد الأدنى. ويمكن حساب حجم الجسم النانوي الوحيد باستخدام المعادلة التالية :

$$(3) \quad Volum = 2\pi^2 r^2 R$$

حيث إن قيم r و R ، كما عرفت في مفتاح مصطلحات الشكل رقم (١٧، ١٠).



الشكل رقم (١٧، ١٠). تمثيل التركيب الحلقي المستخدم لحساب حجم المتكثف باستخدام المعادلة رقم (٣). في هذا الشكل: $r = \{(A-D)(B-C)\}/4$ و $R = \{(B-C)/2\} + r$.

وفي الحالة الثانية، يمكن أن تُشكّل المتكثفات مباشرة على الركيزة، ويتم تصويرها بمجهر القوة الذرية AFM مباشرة، إما في الهواء، وإما تحت محلول. وهناك العديد من الملامح الجذابة للتصوير تحت المحلول، والأكثر وضوحاً، هي القدرة على تتبع عملية التكثيف الديناميكي في محاليل صادة ذات الصلة فسيولوجياً في الزمن

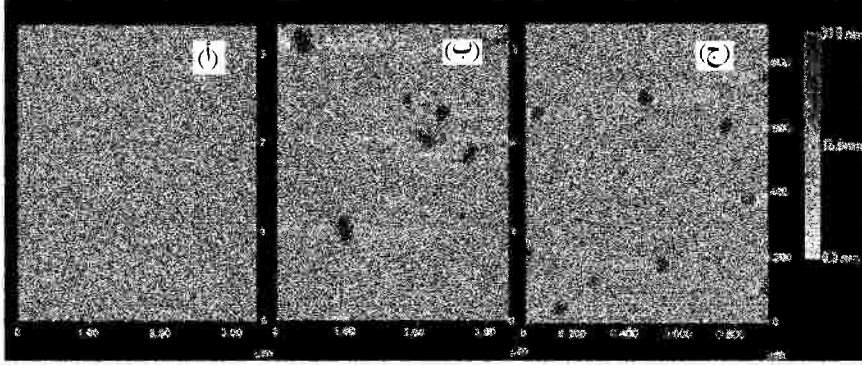
الحقيقي. وبالمقارنة مع المجهر الإلكتروني، فإن القدرة على التصوير في محلول تحت ظروف طبيعية، هي الملمح الأكثر تميزاً لمجهر القوة الذرية AFM. ويمكن تشغيل مجهر القوة الذرية AFM في كل من نمط النقر، ونمط الاتصال لتصوير جزيئات الحمض النووي DNA النانوية. ونمط النقر هو الأكثر استخداماً عموماً؛ لأن التأثير التدميري لرأس مجهر القوة الذرية AFM على جسيمات الحمض النووي DNA النانوية (التي تكون لينة عادة)، يكون أقل بكثير في التصوير بنمط النقر عنه في التصوير بنمط الاتصال.

١٠,٣,٣,١ دراسات جسيمات الحمض النووي النانوية بمجهر القوة

الذرية DNA Nanoparticle Studies by AFM

تم عرض أمثلة لتشكيل جسيم الحمض النووي DNA النانوي في وجود ديندرير البولي برويلين إيمين PPI (الجيل 4)، وسبرميدين كما في الشكل رقم (١٠, ١٨). ويتغير تدريجياً تركيب الحمض النووي DNA من تراكيب بلازميد غير مكثفة تماماً إلى تراكيب شبيهة الزهرة متكتفة جزئياً، في وجود ٢,٥ ميكرومول من ديندرير البولي برويلين إيمين PPI. وفي وجود ١٠ ميكرومول من السبرميدين، تلاحظ جسيمات نانوية متكتفة بالكامل ومضغوطة. وباستخدام مجهر القوة الذرية، لاحظ إواتاكي Iwataki وآخرون [93] منافسة بين ضغط السلاسل الوحيدة، وحزم السلاسل المتعددة في جزيئات الحمض النووي DNA العملاقة، مع وجود السبرميدين كعامل تكثيف. وعندما كان تركيز الحمض النووي DNA > 1 ميكرومول في وحدات مزدوجة القاعدة، تكثفت جزيئات الحمض النووي DNA الفردية في تركيب مضغوط، بينما حدث تجمع شبيه بليف سميكة من السلاسل المتعددة، عندما زاد تركيز الحمض النووي DNA إلى ١٠ ميكرومول. وفي دراسات أخرى، تم ملاحظة مورفولوجيات مختلفة، بما في ذلك تراكيب شبه متفرعة، وملفات حلقية، وأقراص، وزهور بمجهر

القوة الذرية AFM، عند مراحل مختلفة من تكثيف الحمض النووي DNA، أو تحت شروط تكثيف مختلفة [94-96].



الشكل رقم (١٨، ١٠). صور مجهر القوة الذرية لتشكيل جسيم حمض نووي نانوي لبلازميد pGL3 في وجود ديندريمير PPI وسبرميدين. (أ) حمض نووي البلازميد على سطح ميكا. (ب) حمض نووي البلازميد مكثف جزئياً، في وجود ٢,٥ ميكرومول من ديندريمير PPI الجيل 4- . (ج) حمض نووي البلازميد مكثف جزئياً في وجود ١٠ ميكرومول سبرميدين.

لقد تم دراسة تشكيل جسيم الحمض النووي النانوي في وجود البولي -L- لايسين (PLL)، والبولي -L- لايسين المعدل، وسبرميدين، والبولي إيثيلين إيمين PEI على نطاق واسع، باستخدام مجهر القوة الذرية [18, 96 - 101]. واستخدم هانزما Hansma ومعاونوه [18, 96, 101] مجهر القوة الذرية لدراسة مدى تكثيف الحمض النووي في ١٠٠ معقد من المعقدات المختلفة تقريباً للحمض النووي، مع البولي -L- لايسين أو البولي -L- لايسين المرتبط بروتينات سكرية، و(ASOR) asialoorosomucoid أو orosomucoid. وقد وجدوا أن تكثيف الحمض النووي يكون فعالاً مع ١٠ كليو دالتون بولي -L- لايسين، المرتبط تساهمياً بـ ASOR عند نسبة لايسين: نيوكليوتيد (lys:nt) ٥ : ١، أو بنسبة أعلى من ذلك. وتحت هذه الشروط،

يتم إنتاج أعداد كبيرة من الملفات الحلقية والقضبان القصيرة بأطوال كنتورية من ٣٠٠-٤٠٠ نانومتر. وعلاوة على ذلك، فقد وجدوا أن معقد الـ PLL-ASOR عزز التعديل الجيني في كبد الفأر من ١٠ إلى ٥٠ ضعفاً تقريباً بالمقارنة بالبولي -L- لايسين بمفرده. وأظهرت الدراسة التي أعدها والفيرت Wolfert وسيمور Seymour [99] عن تأثير الوزن الجزيئي للبولي -L- لايسين على حجم جسيمات الحمض النووي النانوية، أن البولي -L- لايسين الأصغر (وزن جزيئي: ٣٩٧٠)، ينتج معقدات أكثر تجانساً، بأقطار تتراوح من ٢٠ إلى ٣٠ نانومتر، مقارنة بالمعقدات الكبيرة (١٢٠-٣٠٠ نانومتر)، المشكلة في وجود البولي -L- لايسين، مرتفع الوزن الجزيئي (وزن جزيئي: ٢٢٤٥٠٠). إن جسيمات الحمض النووي النانوية المشكلة مع البولي -L- لايسين، منخفض الوزن الجزيئي لها سمية خلوية منخفضة جداً، بالمقارنة مع تلك المشكلة مع البولي -L- لايسين، مرتفع الوزن الجزيئي. ومن المثير للاهتمام، أن البولي إيثيلين إيمين أكثر كفاءة من البولي -L- لايسين لتشكيل الجسيم النانوي، بالنسبة لتطبيقات توصيل الجين [45, 94, 100, 101]. وتظهر دراسات مجهر القوة الذرية تجمع الحمض النووي وجسيمات نانوية متكتفة جزئياً في وجود البولي -L- لايسين PLL، بينما يستطيع البولي إيثيلين إيمين PEI حث الجسيمات النانوية من ٣٠-٦٠ نانومتر. وقد وجدت حلقات، وتراكيب خطية ممتدة، وملفات حلقية، وقضبان، ووسيطات أخرى في دراسات مجهر القوة الذرية AFM للجسيمات النانوية المستحثة بمتراقات بوليمر البولي -L- لايسين.

عرض هان Han وآخرون [102] تكتيف حمض نووي DNA البلازميد بواسطة بوليمر دهني، يذوب في الماء إلى جسيمات كروية، بقطر ٥٠ نانومتر تقريباً. وأثبت ليم Lim وآخرون [103] بمجهر القوة الذرية AFM تشكيل معقدات قابلة للتحلل الحيوي، تتجمع ذاتياً بين الحمض النووي، وحامل الجين البوليمري غير

السام ، وهو بولي α -(٤-أمينوبوتيل)-L-حمض الجليكوليك [poly(α -(4-aminobutyl)-L-glycolic acid)].

بالإضافة إلى عوامل تكثيف الحمض النووي الكاتيونية، فقد أظهرت أيضاً محبات الدهون والماء المتعادلة التي لديها وحدة تميز حمض نووي جزيئية بمنطقة كارهة للماء، ووحدة بولي إيثيلين جليكول PEG، قدرة على تكثيف حمض نووي البلازميد بنجاح [78, 79]. وتعرض دراسات مجهر القوة الذرية مدى الحالات مطوية من طي جزئي للتراكيب الحلقية فوق الجزيئية المكثفة، والتي لها قطر خارجي وداخلي حوالي ١٠٠ نانومتر و ٢ نانومتر (مدى 11 ± 21 نانومتر) على الترتيب. وتمثل محبات الدهون والماء هذه، الخطوة الأولى نحو تحديد متطلبات التصميم لعامل تكثيف / الحمض النووي الانتقائي. ولقد درس أيزوب Isobe وآخرون [104] تكثيف حمض نووي البلازميد، مع فوليرينات وظيفية بمجهر القوة الذرية. وقد قام جالياموف Gallyamov وآخرون [105] بفحص عملية ضغط الحمض النووي T4DNA ذي الوزن الجزيئي المرتفع مباشرة في خلية سائل مجهر القوة الذرية. كما تم الحصول على صور مجهر القوة الذرية للكريات المتشكلة بضغط الحمض النووي في بيئات الكحول- الماء، في تركيز أيزوبروبانول مرتفع (٨٠٪). وباستخدام تقنية إزالة الالتواء (الالتفاف) من صور مجهر القوة الذرية، فإنه يتبين أن الكرية تحتوي فقط على جزيء حمض نووي واحد معبأ (مكتظ) بإحكام. وثبتت دراستنا الحديثة تشكيلا حلقيا لحمض نووي البلازميد، في وجود نظائر البولي أمين (الشكل رقم ١٠.٥) [33].

كما تم دراسة تكثيف الحمض النووي الحادث على الأسطح [106-111]. واستخدم ديمترياديس Dimitriadis وآخرون [106] مجهر القوة الذرية لدراسة الشكل الجزيئي للحمض النووي الممتز من محاليل مائية، تحتوي على كاتيونات أحادية التكافؤ (Na^+)، وثنائية التكافؤ (Ca^{2+})، وثلاثية التكافؤ ($spermidine^{3+}$) على ركائز صلبة مختلفة

(سطوح محبة للماء، ومحبة للماء متوسطة، وكارهة للماء). وقد تبين أن تفاعل الحمض النووي / الحمض النووي، توسط طاقة سطح الركيزة؛ مما أدى إلى تشكيل مجموعة متنوعة من التراكيب. كما تبين أن تراكيب الحمض النووي المكثف، يتم تشكيلها على الأسطح الكارهة للماء، حتى في غياب الكاتيونات متعددة التكافؤ. وأظهرت الدراسة التي أجراها آلن Allen وآخرون [108] على معقدات البروتامين - الحمض النووي المرتبط بالميكما بمجهر القوة الذرية، أن مورفولوجيا التراكيب تتنوع اعتماداً على طريقة تحضير العينة. وعلى سبيل المثال، يتم ملاحظة الجذيلة البينية، والتحزم الجنب الجنب من الحمض النووي، والتراكيب شبه الحلقية بالنسبة للمعقدات المتكونة في المحلول، بعد خلط الحمض النووي والبروتامين مباشرة. كما تلاحظ من حين لآخر، تجمعات كبيرة من الحمض النووي. وعلى أية حال، فإذا ارتبط الحمض النووي أولاً بسطح الميكما، قبل إضافة البروتامين، فإنه تتشكل تراكيب حلقية محددة جيداً فقط، دون تحزم أو تجمع الحمض النووي. والقطر المتوسط للحلقات، هو ٣٩.٤ نانومتر. وتدل التراكيب على أن الحمض النووي المكثف، يتكدس رأسياً بأربعة إلى خمسة أدوار، بكل حلزون يحتوي على أقل قدر ٣٦٠ - ٣٧٠ زوج قاعدة من الحمض النووي ذي الشكل-B. وقد عرض فانج Fang وآخرون [110,111] التكتيف ثنائي الأبعاد لجزيئات الحمض النووي، على غشاء دهني كاتيوني بمجهر القوة الذرية. ولقد وجد أن سيولة الغشاء الكاتيوني، عززت التراص المحكم لكل من جزيئات الحمض النووي الخطية والدائرية، دون الاعتماد على طول الحمض النووي. إن متوسط المسافة الحلزونية البينية للحمض النووي المكتظ بإحكام، يكون أكثر من ضعف متوسط قطر الحمض النووي.

من الجدير بالملاحظة أن تراكيب الجسيمات النانوية المختلفة المشكلة مع الحمض النووي، تعتمد على ما إذا كان يتم تنفيذ عملية التكتيف في محلول أو على

سطح صلب. وعلى سبيل المثال ، عرض آلين وآخرون [108] تراكيب حلقيّة متميزة ، عندما يُضاف البروتامين إلى الحمض النووي على سطح الميكا. وعلى أية حال ، عندما يتم خلط وتحضين الحمض النووي والبروتامين في محلول قبل النقل إلى سطح الميكا ، تجد شبكة من الحمض النووي ببضعة حلقات رفيعة. وأعلن فانج وآخرون [110] عن نتائج مماثلة ، عندما استخدموا السيلانات silanes كعوامل تكثيف. وعندما يتم تحضين مسبق للسيلانات والحمض النووي في محلول ، تلاحظ وجود تراكيب حلقيّة (حلزونية) looped ، بما في ذلك أشكال السجق والزهرة. بينما على سطح السيلكون ، فإن السيلانات تُكثف الحمض النووي إلى حلقات مستقلة متميزة ، والتي يعتمد حجمها على طول الحمض النووي.

١٠,٣,٣,٢ قيود تقنية مجهر القوة الذرية Limitation of AFM Technique

بالمقارنة إلى المجهر الإلكتروني النفاذ ، فإن مجهر القوة الذرية ، لا يوفر فقط صوراً ثلاثية الأبعاد مباشرة لجسيمات الحمض النووية النانوية ، ولكنه لديه القدرة أيضاً على العمل في المحلول ، وبالتالي يقدم سيلاً جديداً لتحديد تراكيب العينات البيولوجية بدرجة وضوح عالية ، في ظروف أيونية ذات الصلة فسيولوجياً ، والرقم الهيدروجيني pH. وعلى أية حال ، مثل أي تقنية فيزيائية ، فإن مجهر القوة الذرية AFM ليس كاملاً ، وله قيود تستند على طريقة تحضير العينة. وكما نُوقش سابقاً ، يتم تحضير معظم جسيمات الحمض النووي النانوية ؛ لتوصيل الجين اللافيروسي في المحلول. ولكي يتم تصوير هذه الجسيمات النانوية بمجهر القوة الذرية ، يجب أن يتم نقلها أولاً وتثبيتها على ركيزة ، والتي تكون الميكا في معظم الحالات ، ومن ثم تُثبت الركيزة على جهاز مجهر القوة الذرية. ويتبع تحضير العينة الشائع إجراء من خطوتين :

١- ترسب متكامل لمحلول جسيمات الحمض النووي النانوية على سطح ميكا مشقوق حديثاً (معدّل أو غير معدّل).

٢- شطف العينة وتجفيفها بنفخ هواء على سطح الميكا، بعد فترة الحضانة المحددة سلفاً.

وإن كان هذا هو الإجراء الأساسي المتبع، إلا أن تفاصيل تحضير العينة تختلف من مختبر إلى آخر. وعلى سبيل المثال، استخدم صن Sun وآخرون [112] ورق ترشيح لإزالة المحلول المتبقي، بعد ترسيب محلول التكتيف على سطح الميكا بفترة حضانة لمدة دقيقة. وقد تتداخل هذه الطريقة قليلاً مع تثبيت متكثفات الحمض النووي على السطح، عن طريق الشطف بالماء، والذي يمكنه، إما جرف متكثفات الحمض النووي، وإما حث إزالة التكتيف. ووجد فانج وآخرون [111] أن الشطف بالماء قبل تجفيف سطح الميكا يفشل؛ بسبب إزالة التكتيف السريع للمتكثفات condensates. ولتجنب إزالة التكتيف، قاموا بتجفيف العينات بهواء مضغوط بعد فترة حضانة لمدة خمس دقائق، وبعد ذلك يتم التصوير بمجهر القوة الذرية بدون شطف. ويستطيع هذا الإجراء منع إزالة التكتيف للمتكثفات على سطح الميكا، مع التأكيد بأن تركيزاً عالياً من عوامل التكتيف، قد يتداخل مع التصوير بمجهر القوة الذرية. وفي معظم الحالات، يكون تثبيت متكثفات الحمض النووي بشكل رئيس، نتيجة للتفاعل الإلكتروستاتيكي بين متكثفات الحمض النووي وسطح الميكا. ولذلك فعندما تكون متكثفات الحمض النووي موجبة الشحنة إجمالاً، فإن المتكثفات يمكنها عادة أن تُمتر وتلتصق بالميكا غير المعدلة بشحنة سالبة إجمالية. وعلى أية حال، فعندما تكون متكثفات الحمض النووي سالبة الشحنة إجمالاً، أو التفاعل بين متكثفات الحمض النووي موجبة الشحنة، وسطح الميكا غير المعدل ضعيف جداً على تثبيت متكثفات الحمض النووي، يجب تبني إجراء مناسب؛ للحصول على تثبيت ناجح. ويتم استخدام إجراء شائع لتعديل سطح الميكا. وعلى سبيل المثال، لقد قام دونلاب Dunlap وآخرون [94] بتعديل الميكا لتكون موجبة الشحنة (ميكا مغطاة بالبولي-L-اورنيثين) (poly-L-ornithine)؛ لتثبيت

المتكثفات غير المكتملة بشحنة سالبة إجمالاً، بينما تستخدم ميكا مكشوفة بشحنة سالبة؛ لتثبيت متكثفات مشبعة تماماً، والتي تكون موجبة الشحنة. وعلاوة على ذلك، استخدم دونلاب وآخرون [94] إجراء آخر لتحسين التصاق بعض المتكثفات إلى السطح، حيث يتم فيه تغطيس ركيزة الميكا المحضرة أولاً في المحلول المتكثف المخفف، ويتم عمل طرد مركزي لمدة ١٥ دقيقة، ومن ثم تشطف الركيزة للتصوير. وبهذا الإجراء يتم إجبار سطح الركيزة والمتكثفات، ليكونا في اتصال وثيق مع بعضهم بعضاً؛ مما يؤدي إلى التفاعل الأقوى.

ويتضح من الأمثلة أعلاه، أن التطوير للإجراء المناسب لتحضير متكثفات الحمض النووي على سطح الميكا للتصوير، هو مفتاح نجاح التصوير بمجهر القوة الذرية. وبدون تثبيت ناجح لمتكثفات الحمض النووي على سطح ميكا، يكون مضللاً لاستنتاج عدم تكون متكثفات، واستناداً على نتيجة عدم رصد متكثفات بمجهر القوة الذرية. وقد يكون من الخطأ أيضاً، استنتاج أن بعض المتكثفات تتكون في المحلول فقط، استناداً على نتائج مجهر القوة الذرية. وكما نوقش سابقاً، فإن الحمض النووي غير المكثف أو المكثف جزئياً، قد يصبح مكثفاً بالكامل على سطح الميكا [104-108].

ويمكن استخدام مجهر القوة الذرية لتوصيف جسيمات بمدى حجم واسع من ١ إلى ٨٠٠٠ نانومتر. كما تسمح هذه التقنية بتفريق (بانحلال) جزيئات الحمض النووي مزدوج الجديلة الوحيدة على سطح الميكا.

٤, ١٠ الاعتبارات الآلية في تشكيل جسيم الحمض النووي DNA النانوي

Mechanistic Considerations in DNA Nanoparticle Formation

إن الحمض النووي يكون إلى حد كبير عبارة عن جزيء مشحون في المحلول، ويتفاعل مع المذيب والمواد المذابة على مدى مسافة طويلة فعلاً. وتتناثر مجموعات الفوسفات المشحونة سالباً من جزيء الحمض النووي في المحلول مع بعضها بعضاً؛ مما

يؤدي إلى سلسلة دودية الشكل بطول مستمر، يصل إلى ٥٠ نانومتر تقريباً [113]. ويعتمد شكل الحمض النووي في المحلول على تفاعل البوليمر والمذيب، وعلى التفاعل بين الأجزاء المختلفة للبوليمر. ويحدث التكثيف نتيجة لتفاعل القوى التفاعلية المختلفة، في وجود عامل تكثيف، ففي وجود الجزيئات الكاتيونية، يكون تكثيف الحمض النووي في الغالب محكوماً بتفاعل إلكتروستاتيكي بين الكاتيونات، ومجموعات الفوسفات المشحونة سالباً. ويمكن تحقيق تكثيف الحمض النووي في محلول خارج الجسم، بإضافة بسيطة من الكاتيونات متعددة التكافؤ، والبوليمرات الكاتيونية، أو جزيئات الاحتشاد المتعادلة [9].

إن النظريات المستندة على التفاعل الإليكتروستاتيكي للأيونات موجبة الشحنة مع الحمض النووي، تطرح فرضية التنافس الأيوني، وبالتالي تشتق القوة الدافعة لربط أيون متعدد التكافؤ بالحمض النووي من صافي الكسب في الأنثروبي، بإطلاق الأيونات أحادية التكافؤ، المرتبطة بالحمض النووي، مثل أيون Na^+ في المحلول:



وعندما يزداد تركيز أيون Na^+ الكلي في الوسط، يقل صافي الكسب في الأنثروبي عن إطلاق أيون Na^+ المرتبط إلى المحلول؛ مما يستلزم زيادة تركيز الأيونات متعددة التكافؤ؛ للتنافس مع أيون Na^+ ؛ لكي يتم طي الحمض النووي في تراكيب مضغوطة، مثل الحلقات.

وعادة يتم تمثيل اعتماد قيمة الـ EC_{50} (تركيز عامل تكثيف عند ٥٠٪ من تكثيف الحمض النووي) لأيونات متعددة التكافؤ، على تركيز أيون Na^+ ، عن طريق رسم $\ln[\text{EC}_{50}]$ ، مقابل $\ln[\text{Na}^+]$ بيانياً. ويكون ميل هذا الرسم مقياساً لألفة الترابط من

الأيونات المضادة مع الحمض النووي ، وفقاً لنظرية تكثيف الأيون المضاد
: (8, 30, 32, 34, 35, 114)

$$(4) \quad 1 + \ln(1000\Theta_1 / c_1\nu_{p1}) = -2z_1\xi(1 - z_1\Theta_1 - z_2\Theta_2) \ln(1 - e^{-kb})$$

$$(5) \quad \ln(\Theta_2 / c_2) = \ln(\nu_{p2} / 1000e) + (z_2 / z_1) \ln(10000\Theta_1 e / c_1\nu_{p1})$$

حيث إن c_1 ، و c_2 ، هما تركيز الأيونات المضادة بشحنات z_1 ، و z_2 ، المساهمة في معادلة الشحنة الجزئية Θ_1 ، و Θ_2 ، ويشغلان حجمي ν_{p1} ، و ν_{p2} على الترتيب ، وعندما ترتبط بالحمض النووي ، و k هو بارامتر حجب ديبي Debye. $\xi = q_p^2 / \epsilon k T b$ ، حيث q_p شحنة البروتون ، ϵ ثابت العزل الكهربائي الكلي ، و b متوسط فاصل الشحنة المحوري للبولي إلكتروليت ، في غياب أي أيونات مرتبطة. وبصيغة أخرى ، يُعطي البارامتر ξ بالنسبة بين طول بيجروم Bjerrum ، ومتوسط فاصل الشحنة المحوري ، الذي يكون عبارة عن ناتج قسمة طول الكنتور (المحيط) على عدد مجموعات الشحنة. وبالنسبة للحمض النووي B-DNA مزدوج الحلزون ، يكون $\xi = 4.2$ ، بينما للحمض النووي DNA وحيد الجديلة ، يكون $\xi = 1.8$. لقد قام كل من مانينج [34] وريكورد [35] بحساب هذه القيم ، في حين قدم أولسون Olson ومانينج [115] تفسيراً شكلياً لهذه النتيجة. ويتم الحصول على قيمة k بالمعادلة التالية :

$$(6) \quad k = 3.92 z^{1/2} c^{1/2} (nm^{-1})$$

باستخدام هذه القيمة لـ k ، في المعادلة رقم (٤) ، وإدخال الحد الأول من المعادلة رقم (٤) في المعادلة رقم (٥) ، يمكن أن تشتق المعادلة التالية بعد إعادة الترتيب :

$$(7) \quad \ln c_2 = [\ln \Theta_1 - \ln(\nu_{p2} / 1000e) + 2z_2\xi(1 - r) \ln(3.29b\xi^{1/2})] + z_2\xi(1 - r) \ln c_1$$

في المعادلة رقم (٧)، $r = z_1\Theta_1 + z_2\Theta_2$ ، وقد تم إدخال التقريب $kb \sim (1 - e^{-kb})$ في المعادلة رقم (٤). وتم حساب المدى الأقصى لمعادلة شحنة الحمض النووي، بدمج أيون Na^+ ، وأيون متعدد التكافؤ، وكان $\sim 91\%$ [8]. واستبدال هذه القيمة لـ r ، ويمكن حساب الميل من رسم $\ln c_2$ ، مقابل $\ln c_1$ ، وكان ١.٥ من المعادلة رقم (٧). وقيم الميل المحددة تجريبياً قريبة جداً من هذه القيمة للبولي أمينات ثلاثية ورباعية التكافؤ. وعلى أية حال، تفشل هذه النظرية عند دراسة أيونات مضادة بشحنات موجبة أكبر من أربعة؛ بسبب الألفة العالية من هذه الأيونات للحمض النووي في التركيز المنخفض لأيون Na^+ [33]. ولم تظهر بعد أي نظرية لحساب معادلة الشحنة للحمض النووي بالكاتيونات المتعددة، مثل PEI و PLL.

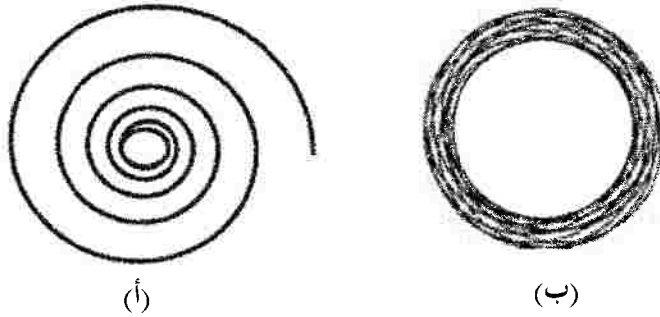
تؤدي قوى الإماهة (التميو)، وتقلبات الأيون المضاد دوراً مهماً في تكثيف الحمض النووي. وقد يؤدي التقلب الحراري في كثافة شحنة الأيون المضاد المكثف على طول سلسلة الحمض النووي إلى عدم الانتظامية. ويمكن أن يؤدي التفاعل مع بولي إلكتروليت موجب، إلى عكس توزيع الشحنة على الحمض النووي [116]. وفي القوة الأيونية العالية، يسبب زيادة حجب التنافر بين الشحنات ترتيب الحمض النووي، الذي يكون مضغوطاً أكثر. ولقد درس فينلي Fenley وآخرون [117] تكثيف الأيونات المضادة على أشكال مختلفة من سلاسل الحمض النووي، في الحمض النووي الخطي، ودوائر الحمض النووي، وترتيب حمض نووي ملفوف جداً دائري مغلق، ووجدوا أن تكثيف الأيون المضاد، يكون ذا علاقة بشكل الحمض النووي. إن الحمض النووي المضغوط أكثر، يُكثف الأيونات المضادة أكثر.

إن إعادة ترتيب جزيئات الماء بين مزدوجات الحمض النووي، في وجود عوامل تكثيف، يكون أيضاً سمة مهمة لتكثيف الحمض النووي. وقد درس كانكيا

Kankia وآخرون [118] تأثير التميؤ في تكثيف الحمض النووي ، في وجود $\text{Co}(\text{NH}_3)_6^{3+}$ ، باستخدام تقنيات قياس الكثافة البصرية والموجات فوق الصوتية. ووجد أن الترابط كان مصحوباً بإزالة الماء من أغلفة تميؤ الحمض النووي و $\text{Co}(\text{NH}_3)_6^{3+}$ ، طبقاً للاتصال المباشر بين الجزيئات. وقد لوحظ تغير الشكل الجزيئي في تركيب الحمض النووي نحو الشكل $\text{C}-$ ، في وجود أيونات Mn^{2+} ، خلال دراسات ازدواج اللون الدائري ، والاهتزازية ، والإلكترونية [119]. وقدرة الـ Mn^{2+} على تشويش تركيب الحمض النووي ، قد تكون من خلال زعزعة استقرار طبقات التميؤ على الحلزون المزدوج ، وكسر جزئي للروابط الهيدروجينية بين أزواج القاعدة [120,121].

لقد تم طرح نظريتين رئيسيتين ، لتوضيح تشكيل التراكيب الحلقية أثناء تكثيف الحمض النووي (الشكل رقم ١٩، ١٠). واللف المحيطي للحمض النووي لتشكيل حلزونات ، تم دراسته لتشكيل الحلزون في الدراسات السابقة [9, 32, 33, 120, 121]. ودعمت بعض دراسات المجهر الإلكتروني ومجهر القوة الذرية هذا النموذج. واقترح هود وآخرون [122] الآلية الحركية التي يكون جزيء الحمض النووي في المحلول ملفوفاً فيها بنصف قطر ثابت ، إلى سلسلة من الحلقات متساوية الحجم ، والتي تُشكل حلزونات في وجود عوامل التكثيف ، ويتفق جيداً هذا النموذج مع ملاحظات عديدة في الدراسات السابقة. ووفقاً لهذا النموذج ، يوفر التشكيل التلقائي لحلقات الحمض النووي ، في وجود عوامل تكثيف حدوث تنوي لتشكيل الحلزون أو الحلقة. وهذا هو المفضل حركياً ؛ بسبب تقلب البوليمر العشوائي. ومن المقترح أن يكون حجم الحلقة الابتدائية عاملاً في تحديد حجم المتكثف [122]. وأثناء تشكيل حلزون الحمض النووي ، يستمر نمو الحلقة داخلياً وخارجياً على حد سواء ؛ مما يحفظ قطر الحلزون مساوياً تماماً لحلقة التنوي. إن القطر الأكثر احتمالاً للحلقة التي تتشكل تلقائياً من جزيء الحمض النووي ، تم حسابه ليكون ٥٠ نانومتر ، تحت ظروف تكون القوة

الأيونية للوسط فيها أكبر من ١ ملي مول. وقد قارن كونويل Conwell وآخرون [83] المتكثفات المتكونة في قوة أيونية منخفضة، وفي وجود ملح إضافي، ووضح أن سمك الحلزون يعتمد على تركيز الملح، ففي وجود الملح الإضافي، يحدث نمو ثانوي للحلزون نحو الخارج؛ مما يسبب زيادة حجم الحلزون عن قطر الحلقة الابتدائية.



الشكل رقم (١٩، ١٠) تمثيل تخطيطي لـ (أ) لف محيطي و(ب) نماذج الحلقة الثابتة؛ لتشكيل الجسيمات النانوية الحلقية للحمض النووي.

كما تم اقتراح آلية بديلة لتحويل كرية الحلزون كسبب للتكثيف [123, 33]. وتستند النظرية على أن تحول الحلزون إلى كرية لبوليمر مرن في مذيبات ضعيفة، يكون صحيحاً فقط في تراكيز الحمض النووي المنخفضة [124, 125]. ونظراً لأن تركيز الحمض النووي يكون عالياً جداً داخل المتكثفات، فإن هذه النظرية لا تستطيع تفسير العملية الفعلية للتكثيف. وفي الحالة المكثفة، يتواجد الحمض النووي كبلورات سائلة، بتباعدات (بفواصل) شبكية قريبة من بلورات سائل الحمض النووي الكلي في نفس الضغط الأسموزي [123, 59]. ويمكن اعتبار المتكثفات، مثل بلورات سائلة صغيرة، بطاقة حرة مساهمة من الجزء الكلي، وبسبب الحجم المحدود [126]. والمساهمة من

الحجم المحدود، تتضمن الطاقة السطحية وطاقة المرونة. ويقترح التوفيق بين هذه الطاقات ؛ لتكون عاملا في تحديد شكل المتكثف.

يحدث تكثيف الحمض النووي مستحث الاحتشاد، في وجود بوليمرات متعادلة، مثل بولي إيثيلين جليكول، وبولي أكسيد الإثيلين. وقد ذكر أن الحمض النووي المضغوط في الخلايا البكتيرية، كان مستحث الاحتشاد [126]. وهذا الشكل من التكثيف، هو المفضل في القوة الأيونية العالية، حيث يكون التنافر الإلكترونيستاتيكي على طول السلسلة محجوبا لصالح التكثيف. ويعرض اعتماد القوة الأيونية لتكثيف الحمض النووي مستحث الاحتشاد وجود حالتين. في القوة الأيونية العالية، يكون تركيز عامل التكثيف اللازم للتكثيف مستقلا عن القوة الأيونية. ومع ذلك، وفي القوة الأيونية المنخفضة، يكون التركيز الحرج لعامل التكثيف حساسا للقوة الأيونية [127].

١٠,٥ تطبيقات العلاج الجيني المنهجي

Systemic Gene Therapy Applications

على الرغم من أن تطوير معظم ناقلات توصيل الجين اللافيروسي، يجري باستخدام نماذج زراعة الخلايا خارج الجسم، إلا أن التوصيل الجيني المنهجي يواجه تحديات عديدة. إن التغلب على تحلل مصل وسيط إنزيم الإندونوكليز endonucleas لحمض نووي البلازميد، ومنع تجمع الجسيمات النانوية، في وجود بروتينات المصل، والحاجة لاستهداف نسيج معين، هي المتطلبات الرئيسة لإدارة تراكيب البلازميد لأغراض علاجية [128]. وبالإضافة إلى استخدام الليبوزومات، والدهون الكاتيونية، والبوليمرات والبيتيدات/البروتينات، فقد بذلت محاولات لصنع حمض نووي كاره للماء، وتجميعه في جسيمات بحجم نانوي أو ميكروني، مع تحسين جوهري في التحوير

الجيني [129]. إن كبسلة (تغليف) حمض نووي البلازميد في غلاف دهني وطلاءه بطبقة خارجية من البولي إيثيلين جليكول PEG، يسمح بدوران ممتد بعد التعاطي في الوريد، ويؤدي إلى تراكم ١٠٪ من الجرعة المحقونة في الورم البعيد [130]. ويصف شينازاي Chenasy وآخرون [131] كبسلة حمض نووي البلازميد في دهون كاتيونية، وترسيخ استقرارها بالبولي إيثيلين جليكول PEG بنقصان كبير في تصفية البلازما. ولقد أعلن كل من كوي Cui وممبير Mumper [132] عن حصر حمض نووي البلازميد، باستخدام شمع استحلاب ومخفض توتر سطحي كاتيوني. وتم إنتاج جسيمات نانوية مستقرة ومتماثلة (١٠٠-١٦٠ نانومتر)، ومغطاة بحمض نووي البلازميد على سطح تلك الجزيئات النانوية الكاتيونية المكونة، أو المحصورة داخلها. ويظهر حقن وريد الذيل في الفئران، أن ٤٠٪ من حمض نووي البلازميد المحصور تبقى في الدوران، مقارنة بـ ١٦٪ للحمض النووي المكشوف، لمدة ٣٠ دقيقة بعد الحقن.

والمثال على العربة اللافيروسية الناجحة المستخدمة في العلاج الجيني، هو اللوفيكيتين leuvectin [133]. واللوفيكيتين عبارة عن معقد من حمض نووي البلازميد/والدهن، متكون من ناقل بروتين الشفرة البشرية أنترلوكين-٢ interleukin-2 (IL-2) في عربة تحتوي على نسبة كتلية ٥ : ١ من دهني DOPE/DMRIE (٢،١- دايميربستيل أو كسوبرويل-٣-ثنائي ميثيل هيدروكسي أثيل أمونيوم بروميد)/(ثنائي أوليل فوسفاتيل أيثانول أمين). ويؤدي تعداء معقد DMRIE/DOPE، وحمض نووي البلازميد IL-2 خارج الجسم إلى تعديل مستويات المداومة لـ IL-2 النشاط بيولوجياً [134]. وفي نموذج سرطان الخلايا الكلوية للفئران، أدى حقن المعقد DMRIE/DOPE وحمض نووي البلازميد IL-2 داخل الورم إلى تراجع الورم بالكامل في معظم الفئران. ولقد تم اختبار اللوفيكيتين في المرحلة الأولى والثانية من التجارب السريرية [135]. وتشير نتائج هذه الدراسات إلى إمكانية استخدامه في سرطان البروستاتا، وسرطان الخلايا

الكلوية، ومرضى ورم ملاني (سرطان الجلد) melanoma. وتم استخدام ناقلات واعدة أخرى تتضمن DOTAP : لبيوزوم كاتيوني كولوسيتروني، لتوصيل الجينات p53، وFHIT إلى سرطان الرئة الابتدائي والنقيلي [136].

إن صياغات الإيروسول المستندة على PEI للعلاج الجيني مبشرة بالنسبة للخلل الوظيفي الرئوي، مثل التكيف الكيسي، ونقص α_1 -مضاد التريسين α_1 -antitrypsin، وارتفاع ضغط الدم الرئوي، والربو، وسرطان الرئة [137]. إن الأيروسول المستند على PEI مستقر أثناء التذرية (أو الرش)، يؤدي إلى تعداد عالي الكفاءة، واستجابة علاجية في العديد من نماذج ورم الرئة الحيوانية، بالاقتران مع الجينات p53 وIL-12. وعلى أية حال، فتنشيط الجهاز المناعي والالتهابي، هو المشكلة الحقيقية في إدارة الناقلات اللافيروسية إلى الرئة [138]. وتتركز البحوث الحالية على تحسين التوصيل والتعديل الجيني، عن طريق تعديل ناقلات التوصيل، بالإضافة إلى التقنيات الفيزيائية، مثل التثقيب الكهربائي (عملية إدخال كروموسومات إلى الخلية بالنبض الكهربائي) electroporation، والموجات فوق الصوتية [139, 140].

٦, ١٠ التوجهات المستقبلية Future Directions

إن تقنية النانو مجال متعدد التخصصات، ويشهد توسعا مع التعهد بتطورات جديدة في الطب، وعلم الجينات، والاتصالات وعلم الإنسان الآلي. وفي المقياس النانومتري، تبدو قوى الترتيب الذاتي وخواص المواد مختلفة تماماً عن تلك في المقياس الكبير. ومن الضروري إتقان الفهم النظري لخواص الحمض النووي في المقياس النانومتري، ولتقنيات توصيل الحمض النووي كجسيمات نانوية إلى أنواع خلايا محددة والحالات المرضية. وقيد التطوير أيضاً أفكار مبتكرة، مثل التجمع الذاتي لحمض نووي على جسيمات كربونات معدنية نانوية، وإذابة الكربونات المعدنية بالأحماض؛

لتكوين كبسولات حمض نووي دقيقة [141]. ويتم استكشاف المعلومات الطبوغرافية بشكل رئيس في دراسات مجهر القوة الذرية الحالية ؛ لتكثيف الحمض النووي ، بالرغم من أن مجموعة متنوعة من المعلومات ، بما فيها الخواص الميكانيكية ، والخواص المغناطيسية ، والمعلومات الثيرموديناميكية ، يمكن الحصول عليها من مجهر القوة الذرية. والتجارب التي تتضمن سحباً على جزيئات الحمض النووي الوحيدة ، وعوامل التكثيف ، وقياسات المرونة بمجهر القوة الذرية ، يمكن أن تقدم رؤى قيمة للتغيرات الديناميكية في مورفولوجيا الحمض النووي تحت الشروط المختلفة. ويمكن تحقيق التخطيط ثنائي الأبعاد لمرونة العينة بتسجيل منحنيات القوة ، حينما يقوم رأس مجهر القوة الذرية بمسح العينة من جانب إلى آخر [142]. ومن المستغرب أن التقارير عن الخواص الميكانيكية لمتكثفات الحمض النووي ، مثل المرونة والصلابة ، شحيحة جداً في الأبحاث. ومن المقبول انتقال الحمض النووي المكثف إلى الخلايا بالالتقام الخلوي ، ثم يهرب داخل السيتوبلازم من خلال الإندوسومات (فجوات الابتلاع الداخلية). ويعتقد أن الانتقال التالي من السيتوبلازم إلى النواة ، هو الحاجز الحرج ؛ لأن المتكثفات في أغلب الأحيان تُغير تركيبها بعد الالتقام الخلوي. وسيكون من القيم فحص الخواص الميكانيكية والمورفولوجية لمتكثفات الحمض النووي ، فيما يتعلق باستقرار المتكثفات بعد الالتقام الخلوي ، وأخيراً فيما يتعلق بكفاءة التعداء الجيني.

شكر وتقدير Acknowledgments

لقد تم دعم هذا العمل بالمنح CA042439 NIH و CA073058 و CA080163 من معهد السرطان الوطني ، ومنحة من مؤسسة سوزان ج. كومن Susan G. Komen للأبحاث سرطان الثدي.

الاختصارات Abbreviations

AAV	adeno-associated virus	فيروس مرتبط - غددي
AFM	atomic force microscopy	مجهر القوة الذرية
DMRIE	1,2-dimyristyloxypropyl-3-dimethylhydroxyethyl ammonium bromide	٢,١-داميريسيتيل أوكسوبروبيل-٣-ثنائي ميثيل هيدروكسي أثيل أمونيوم بروميد
DOGS	dioctadecylamidoglycylspermine-4-trifluoroacetic acid	وثنائي أتاديكيل اميدوجليكيل سبرمين - ٤-رباعي فلورو حمض الخل
DOPE	dioleoylphosphatidyl ethanolamine	ثنائي أولييل فوسفواتيل إيثانول أمين
DOSPA	2,3-dioleoyloxy-N-[2-(sperminecarboxamido)-ethyl]N,N-dimethyl-propan-1-aminium trifluoroacetate	٣,٢-ثنائي أولييلوكسي (N-[2-(سبرمين كربوكسوأميدو) - إيثيل]N,N-ثنائي ميثيل - بروبان-١ - أمونيوم ثلاثي فلورو الخللات
DOTAP	N-1-(2,3-dioleoyloxy) propyl)-N, N, N-trimethylammoniummethyl sulphate	N-(1-(2,3-ثنائي أولييلوكسي) بروبيل)-N,N,N-ثلاثي ميثيل أمونيوم إيثيل الكبريتات
DOTMA	N-1-(2,3-dioleoyloxy) propyl)-N, N, N-trimethylammonium chloride	N-(1-(2,3-ثنائي أولييلوكسي) بروبيل)-N,N,N-ثلاثي ميثيل أمونيوم إيثيل الكلوريد
EM	electron microscope	المجهر الإلكتروني
ODN	oligodeoxyribonucleotide	أوليغوديوكسي ريبونوكليوتيد
PAMAM	polyamidoamine	بولي أميدوأمين
PEG	polyethylene glycol	بولي إيثيلين جليكول
PEI	polyethylenimine	بولي إيثيلين إيمين
PLL	poly-L-lysine	بولي L-لايسين
PPI	polypropylenimine	بولي بروبيلين إيمين

المراجع References

- 1 Vijayanathan, V., Thomas, T., Thomas, T. J. (2002) DNA nanoparticles and development of DNA delivery vehicles for gene therapy. *Biochemistry* 41, 14085–14094.
- 2 Huang, L., Hung, M.-C., Wagner, E. (1999) *Nonviral Vectors for Gene Therapy*. Academic Press, San Diego, CA.
- 3 Varmus, H. (1988) Retroviruses. *Science* 240, 1427–1435.
- 4 Bukrinsky, M. I., Haggerty, S., Dempsey, M. P., Sharova, N., Adzhubel, A., Spitz, L., Lewis, P., Goldfarb, D., Emerman, M., Stevenson, M. (1993) A nuclear localization signal within HIV-1 matrix protein that governs infection of non-dividing cells. *Nature* 365, 666–669.
- 5 Amalfitano, A. (2003) Use of multiply deleted adenovirus vectors to probe adenovirus vector performance and toxicities. *Curr. Opin. Mol. Ther.* 5, 362–366.
- 6 Chuah, M. K., Collen, D., Van den Driessche, T. (2003) Biosafety of adenoviral vectors. *Curr. Gene Ther.* 3, 527–543.
- 7 Reid, T., Warren, R., Kirn, D. (2002) Intravascular adenoviral agents in cancer patients: lessons from clinical trials. *Cancer Gene Ther.* 9, 979–986.
- 8 Wilson, R. W., Bloomfield, V. A. (1979) Counterion-induced condensation of deoxyribonucleic acid. A light scattering study. *Biochemistry* 18, 2192–2196.
- 9 Bloomfield, V. A. (1996) DNA condensation, *Curr. Opin. Struct. Biol.* 6, 334–341.
- 10 Blessing, T., Remy, J. S., Behr, J. P. (1998) Monomolecular collapse of plasmid DNA into stable virus-like particles, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 95, 1427–1431.
- 11 Montign, W. J., Houchens, C. R., Illenye, S., Gilbert, J., Coonrod, E., Chang, Y. C., Heintz, N. H. (2001) Condensation by DNA looping facilitates transfer of large DNA molecules into mammalian cells. *Nucleic Acids Res* 29, 1982–1988.
- 12 Blagbrough, I. S., Geall, A. J., Neal, A. P. (2003) Polyamines and novel polyamine conjugates interact with DNA in ways that can be exploited in non-viral gene therapy. *Biochem. Soc. Trans* 31, 397–406.
- 13 Bloomfield, V.A. (1991) Condensation of DNA by multivalent cations: considerations on mechanism. *Biopolymers* 31, 1471–1481.
- 14 Thomas, T. J., Bloomfield, V. A. (1983) Collapse of DNA caused by trivalent cations: pH and ionic specificity effects. *Biopolymers* 22, 1097–1106.
- 15 Widom, J., Baldwin, R. L. (1983) Monomolecular condensation of k-DNA induced by cobalt hexamine. *Biopolymers* 22, 1595–1620.
- 16 Thomas, T. J., Bloomfield, V. A. (1985) Quasielastic laser light scattering and electron microscopy studies of the conformational transitions and condensation of poly(dA-dT).poly (dA-dT). *Biopolymers* 24, 2185–2194.
- 17 Liu, G., Molas, M., Grossmann, G. A., Pasumarthy, M., Perales, J. C., Cooper, M. J., Hanson, R. W. (2001) Biological properties of poly-*l*-lysine-DNA complexes generated by cooperative binding of the polycation. *J. Biol. Chem.* 276, 34379–34387.

- 18 Golan, R., Pietrasanta, L. I., Hsieh, W., Hansma, H. G. (1999) DNA toroids: stages in condensation. *Biochemistry* 38, 14069–14076.
- 19 Thomas, R. M., Thomas, T., Wada, M., Sigal, L. H., Shirahata, A., Thomas, T. J. (1999) Facilitation of the cellular uptake of a triplex-forming oligonucleotide by novel polyamine analogues: structure-activity relationships, *Biochemistry* 38, 13328–13337.
- 20 Wu, C. H., Wilson, J. M., Wu, G. Y. (1989) Targeting genes: delivery and persistent expression of a foreign gene driven by mammalian regulatory elements in vivo. *J. Biol. Chem.* 264, 16985–16987.
- 21 Zauner, W., Ogris, M., Wagner, E. (1998) Polylysine-based transfection systems utilizing receptor-mediated delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev* 30, 97–113.
- 22 Lim, Y. B., Choi, Y. H., Park, J. S. (1999) A self-destroying polycationic polymer: biodegradable poly(4-hydroxy-L-proline ester). *J. Am. Chem. Soc.* 121, 5633–5639.
- 23 Zuber, G., Dauty, E., Nothisen, M., Belguise, P., Behr, J. P. (2001) Towards synthetic viruses, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 52, 245–253.
- 24 Luo, D., Aaltzman, W.M. (2000) Synthetic DNA delivery systems. *Nat. Biotechnol.* 18, 33–37.
- 25 Rudolph, C., Muller, R. H., Rosenecker, J. (2002) Jet nebulization of PEI/DNA polyplexes: physical stability and in vitro gene delivery efficiency. *J. Gene Med.* 4, 66–74.
- 26 Wagner, E., Zenke, M., Cotten, M., Beug, H., Birnstiel, M. L. (1990) Transferrin-polycation conjugates as carriers for DNA uptake into cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 78, 3410–3414.
- 27 Felgner, P. L., Gadek, T. R., Holm, M., Roman, R., Chan, H. W., Wenz, M., Northrop, J. P., Ringold, G. M., Danielsen, M. (1987) Lipofection: a highly efficient, lipidmediated DNA-transfection procedure. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 84, 7413–7417.
- 28 Kumar, V. V., Singh, R. S., Chaudhuri, A. (2003) Cationic transfection lipids in gene therapy: successes, set-backs, challenges and promises. *Curr. Med. Chem.* 10, 1297–306.
- 29 Matsui, H., Johnson, L. G., Randell, S. H., Boucher, R. C. (1997) Loss of binding and entry of liposome-DNA complexes decreases transfection efficiency in differentiated airway epithelial cells. *J. Biol. Chem.* 272, 1117–1126.
- 30 Vijayanathan, V., Thomas, T., Shirahata, A., Thomas, T. J. (2001) DNA condensation by polyamines: a laser light scattering study of structural effects. *Biochemistry* 40, 13644–13651.
- 31 B_tcher, C., Endisch, C., Fuhrhop, J. H., Catterall, C., Eaton, M. (1998) High yield preparation of oligomeric C-type DNA toroids and their characterization by cryoelectron microscopy. *J. Am. Chem. Soc* 120, 12–17.
- 32 Bloomfield, V. A. (1997) DNA condensation by multivalent cations. *Biopolymers* 44, 269–282.
- 33 Vijayanathan, V., Thomas, T., Antony, T., Shirahata, A., Thomas, T.J. (2004) Formation of DNA nanoparticles in the presence of novel polyamine analogues:

- a laser light scattering and atomic force microscopic study. *Nucleic Acids Res* 32, 127–134.
- 34 Manning, G. S. (1978) The molecular theory of polyelectrolyte solutions with applications to the electrostatic properties of polynucleotides. *Q. Rev. Biophys* 11, 179–246.
 - 35 Record, M. T. Jr., Anderson, C. F., Lohman, T. M. (1978) Thermodynamic analysis of ion effects on the binding and conformational equilibria of proteins and nucleic acids: the roles of ion association or release, screening, and ion effects on water activity. *Q. Rev. Biophys.* 11, 103–178.
 - 36 Pedroso de Lima, M. C., Simoes, S., Pires, P., Faneca, H., Duzgunes, N. (2001) Cationic lipid-DNA complexes in gene delivery: from biophysics to biological applications. *Adv. Drug Deliv. Rev* 47, 277–294.
 - 37 Sugiyama, M., Matsuura, M., Takeuchi, Y., Kosaka, J., Nango, M., Oku, N. (2004) Possible mechanism of polycation liposome (PCL)-mediated gene transfer. *Biochim. Biophys. Acta* 1660, 24–30.
 - 38 Brown, M. D., Schatzlein, A. G., Uchegbu, I. F. (2001) Gene delivery with synthetic (non viral) carriers. *Int. J. Pharm.* 229, 1–21.
 - 39 Templeton, N. S., Lasic, D. D., Frederik, P. M., Stray, H. H., Roberts, D. D., Pavlakis, G. N. (1997) Improved DNA: liposome complexes for increased systemic delivery and gene expression, *Nat. Biotechnol.* 15, 647–652.
 - 40 Juliano R. L., Akhtar, S. (1992) Liposomes as a drug delivery system for antisense oligonucleotides. *Antisense Res. Dev* 2, 165–176.
 - 41 Zelphati, O., Szoka, Jr., F. C. (1996) Mechanism of oligonucleotide release from cationic liposomes, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 93, 11493–11498.
 - 42 Simoes, S., Moreira, J. N., Fonseca, C., Duzgunes, N., De Lima Pedroso, M. C. (2004) On the formulation of pH-sensitive liposomes with long circulation times. *Adv. Drug Deliv. Rev* 56, 947–965.
 - 43 Filion, M.C., Philip, N. C. (1998) Major limitations in the use of cationic liposomes for DNA delivery. *Int. J. Pharm.* 162, 159–170.
 - 44 Boussif, O., Lezoualch, F., Zanta, M.A., Mergny, M.D., Scherman, D., Demeneix, B., Behr, J.P. (1995) A versatile vector for gene and oligonucleotide transfer into cells in culture and in-vivo-polyethylenimine. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 92, 7297–7301.
 - 45 Kichler, A., Leborgne, C., Coeytaux, E., Danos, O. (2001) Polyethylenimine-mediated gene delivery: a mechanistic study. *J. Gene Med.* 3, 135–144.
 - 46 Klemm, A. R., Young, D., Lloyd, J. B. (1998) Effects of polyethyleneimine on endocytosis and lysosome stability. *Biochem. Pharmacol.* 56, 41–46.
 - 47 Godbey, W. T., Wu, K. K., Mikos, A. G. (1999) Tracking the intracellular path of poly(ethylenimine)/ DNA complexes for gene delivery. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 96, 5177–5181.
 - 48 Kircheis, R., Wightman, L., Wagner, E. (2001) Design and gene delivery activity of modified polyethylenimines. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 53, 341–358.
 - 49 Ogris, M., Brunner, S., Schuller, S., Kircheis, R., Wagner, E. (1999) Pegylated DNA/transferrin-PEI complexes: reduced interaction with blood components,

- extended circulation in blood and potential for systemic gene delivery. *Gene Ther.* 6, 595–605.
- 50 Petersen, H., Fechner, P. M., Martin, A. L., Kunath, K., Stolnik, S., Roberts, C. J., Fischer, D., Davies, M. C., Kissel, T. (2002) Polyethylenimine-graft-poly(ethylene glycol) copolymers: influence of copolymer block structure on DNA complexation and biological activities as gene delivery system. *Biocor.jug. Chem.* 13, 845–854.
 - 51 Oupicky, D., Ogris, M., Howard, K. A., Dash, P. R., Ulbrich, K., Seymour, L. W. (2002) Importance of lateral and steric stabilization of polyelectrolyte gene delivery vectors for extended systemic circulation. *Mol. Ther.* 5, 463–472.
 - 52 Tomalia, D. A., Baker, H., Dewald, J., Hall, M., Kallos, G., Martin, S., Roeck, J., Ryder, J., Smith, P. (1985) A new class of polymers: starburst-dendritic macromolecules. *Polym. J. (Tokyo)* 17, 117–132.
 - 53 Haensler, J., Sz_ka, F. (1993) Polyamidoamine cascade polymers mediate efficient transfection of cells in culture. *Biocor.jug. Chem* 4, 372–379.
 - 54 Zinselmeyer, B. H., Mackay, S. P., Schatzlein, A. G., Uchegbu, I. F. (2002) The lower generation poly(propylenimine) dendrimers are effective gene transfer agents. *Pharm. Res.* 19, 960–967.
 - 55 Choi, Y., Mecke, A., Orr, B. G., Holl, M. M. B., Baker, J. R., Jr. (2004) DNA-directed synthesis of generation 7 and 5PMAM dendrimer nanoclusters. *Nano Lett* 4, 391–397.
 - 56 Santhakumaran, L. M., Thomas, T., Thomas, T. J. (2004) Enhanced cellular uptake of a triplex forming oligonucleotide by nanoparticle formation in the presence of polypropylenimine dendrimers. *Nucleic Acids Res* 32, 2102–2112.
 - 57 Bielinska, A., Kukowska-Latallo, J. F., Johnson, J., Tomalia, D. A., Baker, J. R. Jr. (1996) Regulation of in vitro gene expression using antisense oligonucleotides or antisense expression plasmids transfected using starburst PAMAM dendrimers. *Nucleic Acids Res* 24, 2176–2182.
 - 58 Evans, H. M., Ahmad, A., Ewert, K., Pfohl, T., Martin-Herranz, A., Bruinsma, R. F., Safinya, C. R. (2003) Structural polymorphism of DNA-dendrimer complexes. *Phys. Rev. Lett.* 91, 075501.
 - 59 Saminathan, M., Thomas, T., Shirahata, A., Pillai, C. K., Thomas, T. (2002) Polyamine structural effects on the induction and stabilization of liquid crystalline DNA: potential applications to DNA packaging, gene therapy and polyamine therapeutics. *Nucleic Acids Res* 30, 3722–3731.
 - 60 Brewer, L., Corzett, M., Balhorn, R. (1999) Protamine-induced condensation and decondensation of the same DNA molecule. *Science* 286, 120–123.
 - 61 Balhorn, R., Brewer, L., Corzett, M. (2000) DNA condensation by protamine and arginine- rich peptides: analysis of toroid stability using single DNA molecules. *Mol. Reprod. Dev.* 56, 230–234.
 - 62 Sparrow, J. T., Edwards, V. V., Tung, C., Logan, M. J., Wadhwa, M. S., Duguid, J., Smith, L. C. (1998) Synthetic peptide-based DNA complexes for nonviral gene delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev* 30, 115–131.

- 63 Brown, M. D., Gray, I.E., Tetley, L., Santovena, A., Rene, J.,Schatzlein, A. G., Uchegbu, I. F. (2003) In vitro and in vivo gene transfer with poly(amino acid) vesicles. *J. Control. Release* 93, 193–211.
- 64 Wagner, E., Cotton, M., Mechtler, K., Kirlappos, H., Birnstiel, M. L. (1991) DNA binding transferrin conjugates as functional gene-delivery agents: synthesis by linkage of polylysine or ethidium homodimer to the transferrin carbohydrate moiety. *Biocor.jug. Chem* 2, 226–231.
- 65 Midoux, P., Monsigny, M., (1999) Efficient gene transfer by histidylated polylysine/ pDNA complexes. *Biocor.jug. Chem* 10, 406–411.
- 66 Hansma, H. G. (2001) Surface biology of DNA by atomic force microscopy. *Annu. Rev. Phys. Chem* 52, 71–92.
- 67 Schaffer, D. V., Lauffenburger, D. A. (1998) Optimization of cell surface binding enhances efficiency and specificity of molecular conjugate gene delivery. *J. Biol. Chem.* 273, 28004–28009.
- 68 Chiou, H. C., Tanco, M. V., Levine, S. M., Robertson, D., Kormis, K., Wu, C. H., Wu, G. Y. (1994) Enhanced resistance to nuclease degradation of nucleic acids complexed to asialoglycoprotein-polylysine carriers. *Nucl. Acids Res* 22, 5349–5446.
- 69 Adami, R. C., Rice, K. G. (1999) Metabolic stability of glutaraldehyde cross-linked peptide DNA condensate. *J. Pharm. Sci.* 8, 739–746.
- 70 Ouyang, M., Remy, J., Sz_ka, F. C. (2000) Controlled template-assisted assembly of plasmid DNA into nanometric particles with high DNA concentration. *Biocor.jug. Chem* 11, 104–112.
- 71 McKenzie, D. L., Kwok, K. Y., Rice, K. G. (2000) A potent new class of reductively activated peptide gene delivery agents. *J. Biol. Chem.* 275, 9970–9977.
- 72 Kwok, K. Y., Park, Y., Yang, Y., McKenzie, D. L., Liu, Y., Rice, K. G. (2003) In vivo gene transfer using sulfhydryl cross-linked PEG-peptide/ glycopeptide DNA co-condensates. *J. Pharm. Sci.* 92, 1174–1185.
- 73 Borchard, G. (2001) Chitosans for gene delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev* 52, 145–150.
- 74 Aral, C., Akbuga, J. (2003) Preparation and in vitro transfection efficiency of chitosan microspheres containing plasmid DNA:poly(Lysine) complexes. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 6, 321–326.
- 75 Mansouri, S., Lavigne, P., Corsi, K., Benderdour, M., Beaumont, E., Fernandes, J. C. (2004) Chitosan-DNA nanoparticles as non-viral vectors in gene therapy: strategies to improve transfection efficacy. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 57, 1–8.
- 76 Richardson, S. C., Kolbe, H. V., Duncan, R. (1999) Potential of low molecular mass chitosan as a DNA delivery system: biocompatibility, body distribution and ability to complex and protect DNA. *Int. J. Pharm.* 178, 231–243.
- 77 Erbacher, P., Zou, S., Bettinger, T., Steffan, A. M., Remy, J. S. (1998) Chitosan based vector/DNA complexes for gene delivery: biophysical characteristics and transfection ability. *Pharm. Res.* 15, 1332–1339.

- 78 Vasilevskaya, W., Khokhlov, A. R., Matsuzawa, Y., Yoshikawa, K. (1995) Collapse of single DNA molecule in poly(ethylene glycol) solutions. *J. Chem. Phys.* 102, 6595–6602.
- 79 Petersen, H., Fechner, P. M., Martin, A. L., Kunath, K., Stolnik, S., Roberts, C. J., Fischer, D., Davies, M. C., Kissel, T. (2002) Polyethylenimine-graft-poly(ethylene glycol) copolymers: influence of copolymer block structure on DNA complexation and biological activities as gene delivery system. *Biocor.jug. Chem.* 13, 845–854.
- 80 Bennis, J. M., Maheshwari, A., Furgeson, D. Y., Mahato, R. I., Kim, S. W. (2001) Folate-PEGfolate- graft-poly ethylenimine-based gene delivery. *J. Drug Target.* 9, 123–139.
- 81 Faraasen, S., Voros, J., Csucs, G., Textor, M., Merkle, H. P., Walter, E. (2003) Ligand-specific targeting of microspheres to phagocytes by surface modification with poly(L-lysine)-grafted poly(ethylene glycol) conjugate. *Pharm. Res.* 20, 237–246.
- 82 Bloomfield, V. A. (1981) Quasi-elastic light scattering applications in biochemistry and biology. *Annu. Rev. Biophys. Bioeng* 10, 421–450.
- 83 Conwell, C. C., Vilfan, I. D., Hud, N. V. (2003) Controlling the size of nanoscale toroidal DNA condensates with static curvature and ionic strength. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 100, 9296–9301.
- 84 Hud, N. V., Downing, K. H. (2001) Cryoelectron microscopy of lambda phage DNA condensates in vitreous ice: the fine structure of DNA toroids. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 98, 14925–14930.
- 85 Binnig, G., Quate, C. F., Gerber, C. (1986) Atomic force microscope. *Phys. Rev. Lett.* 56, 930–933.
- 86 Hansma, P. K., Elings, V. B., Marti, O., Bracker, C. E. (1988) Scanning tunneling microscopy and atomic force microscopy: application to biology and technology. *Science* 242, 209–216.
- 87 Marti, O., Elings, V., Haugan, M., Bracker, C. E., Schneir, J., Drake, B., Gould, S. A., Gurley, J., Helleman, L., Shaw, K. (1988) Scanning probe microscopy of biological samples and other surfaces. *J. Microsc.* 152, 803–809.
- 88 Radmacher, M., Tillamnn, R. W., Fritz, M., Gaub, H. E. (1992) From molecules to cells: imaging soft samples with the atomic force microscope. *Science* 257, 1900–1905.
- 89 Engel, A., Muller, D. J. (2000) Observing single biomolecules at work with the atomic force microscope. *Nat. Struct. Biol.* 7, 715–718.
- 90 Zlatanova, J., Lindsay, S. M., Leuba, S. H. (2000) Single molecule force spectroscopy in biology using the atomic force microscope. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 74, 37–61.
- 91 Florin E. L., Moy, V. T., Gaub H. E. (1994) Adhesion forces between individual ligandreceptor pairs. *Science* 264, 415–417.
- 92 Rackstraw, B. J., Martin, A. L., Stolnik, S., Roberts, C. J., Garnett, M. C., Davies, M. C., Tendler, S. J. B. (2001) Microscopic Investigations into PEG-cationic polymer-induced DNA condensation. *Langmuir* 17, 3185–3193.

- 93 Iwataki, T., Kidoaki, S., Sakaue, T., Yoshikawa, K., Abramchuk, S. S. (2004) Competition between compaction of single chains and bundling of multiple chains in giant DNA molecule. *J. Chem. Phys.* 120, 4004–4011.
- 94 Dunlap, D. D., Maggi, A., Soria, M. R., Monaco, L. (1997) Nanoscopic structure of DNA condensed for gene delivery. *Nucleic Acids Res* 25, 3095–3101.
- 95 Fang, Y., Hoh, J. H., (1998) Early intermediates in spermidine-induced DNA condensation on the surface of mica. *J. Am. Chem. Soc* 120, 8903–8909.
- 96 Hansma, H. G., Golan, R., Hsieh, W., Lollo, C. P., Mullen-Ley, P., Kwoh, D. (1998) DNA condensation for gene therapy as monitored by atomic force microscopy. *Nucleic Acids Res* 26, 2481–2487.
- 97 Lin, Z. Wang, C., Feng, X., Liu, M., Li, J., Bai, C. (1998) The observation of the local ordering characteristics of spermidine-condensed DNA: atomic force microscopy and polarizing microscopy studies. *Nucleic Acids Res* 26, 3228–3234.
- 98 Maurstad, G., Danielsen, S., Stokke, B. T. (2003) Analysis of compacted semiflexible polyanions visualized by atomic force microscopy: influence of chain stiffness on the morphologies of polyelectrolyte complexes. *J. Phys. Chem.* 107, 8172–8180.
- 99 Wolfert, M. A., Seymour, L. W. (1996) Atomic force microscopic analysis of the influence of the molecular weight of poly-*l*-lysine on the size of polyelectrolyte complexes formed with DNA. *Gene Ther.* 3, 269–273.
- 100 Marschall, P. Malik, N., Larin, Z. (1999) Transfer of YACs up to 2.3Mb intact into human cells with polyethylenimine. *Gene Ther.* 6, 1634–1637.
- 101 Sitko, J. C., Mateescu, E. M., Hansma, H. G. (2003) Sequence-dependent DNA condensation and the electrostatic zipper. *Biophys. J.* 84, 419–431.
- 102 Han, S. Mahato, R. I., Kim, S. W. (2001) Water-soluble lipopolymer for gene delivery. *Biocor.jug. Chem* 12, 337–345.
- 103 Lim, Y.-B. Han, S.-O., Kong, H.-U., Lee, Y., Park, J.-S., Jeong, B. K., Sung, W. (2000) Biodegradable polyester, poly[-(4-aminobutyl)- l-glycolic acid], as a non-toxic gene carrier. *Pharm. Res.* 17, 811–816.
- 104 Isobe, H., Sugiyama, S., Fukui, K., Iwasawa, Y., Nakamura, E. (2001) Atomicforce microscope studies on condensation of plasmid DNA with functionalized fullerenes. *Angew. Chem (Int. Ed.)* 40, 3364–3367.
- 105 Gallyamov, M. O., Pyshkina, O. A., Sergeyev, V. G., Yaminsky, I. V. (2000) T4DNA condensation in water-alcohol media. *Poverkhnost* 7, 88–91.
- 106 Dimitriadis, E. K., Pascual, J., Horkay, F. (2004) Morphology of DNA adsorbed from solutions on hydrophobic surfaces. 227th ACS National Meeting, Anaheim, CA.
- 107 Koltover, I., Wagner K., Safinya, CR. (2001) DNA condensation in two dimensions. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 97, 14046–14051.
- 108 Allen, M. J., Bradbury, E. M., Balhorn, R. (1997) AFM analysis of DNA-protamine complexes bound to mica. *Nucleic Acids Res* 25, 2221–2226.
- 109 Martin, A. L., Davies, M.C., Rackstraw, B. J., Roberts, C. J., Stolnik, S., Tendler, S. J. B., Williams, P. M. (2000) Observation of DNApolymer

- condensate formation in real time at a molecular level. *FEBS Lett* 480, 106–112.
- 110 Fang, Y., Yang, J. (1997) Two-dimensional condensation of DNA molecules on cationic lipid membranes. *J. Phys. Chem.* 101, 441–449.
- 111 Fang, Y., Spisz, T. S., Hoh, J. H. (1999) Ethanol-induced structural transitions of DNA on mica. *Nucleic Acid Res.* 27, 1943–1949.
- 112 Sun, X.-G., Cao, E.-H., Zhang, X.-Y., Liu, D., Bai, C., (2002) The divalent cation-induced DNA condensation studied by atomic force microscopy and spectra analysis. *Inorg. Chem. Commun.* 5, 181–186.
- 113 Bloomfield, V. A., Crothers, D. M., Tinoco, I. Jr. (1999) *Nucleic Acids Structures, Properties, and Functions*. University Science Books, Sausalito, CA.
- 114 Manning, G. S., Ray, J (1998) Counterion condensation revisited. *J. Biomol. Struct. Dyn.* 16, 461–476.
- 115 Olson, W. K., Manning, G. S. (1976) A configurational interpretation of the axial phosphate spacing in polynucleotide helices and random coils. *Biopolymers* 15, 2391–2405.
- 116 Nguyen, T. T., Shklovskii, B. I. (2002) Model of inversion of DNA charge by a positive polymer: fractionalization of the polymer charge. *Phys. Rev. Lett.* 89, 018101.
- 117 Fenley, M. O., Manning, G. S., Marky, N. L., Olson, W. K. (1998) Excess counterion binding and ionic stability of kinked and branched DNA. *Biophys. Chem.* 74, 135–152.
- 118 Kankia, B. I., Buckin, V., Bloomfield, V. A. (2001) Hexamine cobalt(III)-induced condensation of calf thymus DNA: circular dichroism and hydration measurements. *Nucleic Acids Res.* 29, 2795–2801.
- 119 Polyanchiko, A. M., Andrushchenko, V. V., Chikhirzhina, E. V., Vorob'ev, V. I., Wieser, H. (2004) The effect of manganese (II) on DNA structure: electronic and vibrational circular dichroism studies. *Nucleic Acids Res* 32, 989–996.
- 120 Marx, K. A., Reynolds, T. C. (1983) Ion competition and micrococcal nuclease digestion studies of spermidine-condensed calf thymus DNA. Evidence for torus organization by circumferential DNA wrapping. *Biochim. Biophys. Acta* 741, 279–287.
- 121 Kornyshev, A. A., Leikin, S. (1998) Symmetry laws for interaction between helical macromolecules. *Biophys. J* 75, 2513–2519.
- 122 Hud, N. V., Downing, K. H., Balhorn, R. (1995) A constant radius of curvature model for the organization of DNA in toroidal condensates. *Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A.* 92, 3581–3585.
- 123 Pelta, J. Jr., Durand, D., Doucet, J., Livolant, F. (1996) DNA mesophases induced by spermidine: structural properties and biological implications. *Biophys. J.* 71, 48–63.
- 124 Yoshikawa, K., Takahashi, M., Vasilevskaya, V. V., Khokhlov, A. R. (1996) Large discrete transition in a single DNA molecule appears continuous in the ensemble. *Phys. Rev. Lett* 76, 3029–3031.

- 125 Ubbink, J., Odijk, T. (1995) Polymer- and saltinduced toroids of hexagonal DNA. *Biophys. J.* 68, 54–61.
- 126 Cunha, S., Woldringh, C. L., Odijk T. (2001) Polymer-mediated compaction and internal dynamics of isolated Escherichia coli nucleoids. *J. Struct. Biol.* 136, 53–66.
- 127 de Vries R. (2001) Flexible polymer-induced condensation and bundle formation of DNA and F-actin filaments. *Biophys. J.* 80, 1186–1194.
- 128 Chesnoy, S., Huang, L. (2000) Structure and function of lipid-DNA complexes for gene delivery. *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* 29, 27–47.
- 129 Hara, T., Tan, Y., Huang, L. (1997) In vivo gene delivery to the liver using reconstituted chylomicron remnants as a novel nonviral vector. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 94, 14547–14552.
- 130 Monck, M. A., Mori, A., Lee, D., Tam, P., Wheeler, J. J., Cullis, P. R., Scherrer, P. (2000) Stabilized plasmid-lipid particles: pharmacokinetics and plasmid delivery to distal tumors following intravenous injection. *J. Drug Target.* 7, 439–452.
- 131 Chesnoy, S., Durand, D., Doucet, J., Stolz, D. B., Huang, L. (2001) Improved DNA/emulsion complex stabilized by poly (ethylene glycol) conjugated phospholipid. *Pharm. Res.* 18, 1480–1484.
- 132 Cui, Z., Mumper, R. J. (2002) Plasmid DNA entrapped nanoparticles engineered from microemulsion precursors: in vitro and in vivo evaluation. *Bioconjug. Chem* 13, 1319–1327.
- 133 Kaushik, A. (2001) Leuvectin Vical Inc. *Curr. Opin. Investig. Drugs.* 2, 976–981.
- 134 Hoffman, D. M., Figlin, R. A. (2000) Intratumoral interleukin 2 for renal-cell carcinoma by direct gene transfer of a plasmid DNA/DMRIE/DOPE lipid complex. *World J. Urol.* 18, 152–156.
- 135 Galanis, E., Hersh, E. M., Stopeck, A. T., Gonzalez, R., Burch, P., Spier, C., Akporiaye, E. T., Rinehart, J. J., Edmonson, J., Sobol, R. E., Forscher, C., Sondak, V. K., Lewis, B. D., Unger, E. C., O'Driscoll, M., Selk, L., Rubin, J. (1999) Immunotherapy of advanced malignancy by direct gene transfer of an interleukin-2DNA/DMRIE/DOPE lipid complex: phase I/II experience. *J. Clin. Oncol.* 17, 3313–3323.
- 136 Ramesh, R., Saeki, T., Templeton, N. S., Ji, L., Stephens, L. C., Ito, I., Wilson, D. R., Wu, Z., Branch, C. D., Minna, J. D., Roth, J. A. (2001) Successful treatment of primary and disseminated human lung cancers by systemic delivery of tumor suppressor genes using an improved liposome vector. *Mol. Ther.* 3, 337–50.
- 137 Densmore, C. L. (2003) Polyethyleneiminebased gene therapy by inhalation. *Expert Opin. Biol. Ther.* 3, 1083–1092.
- 138 Ferrari, S., Griesenbach, U., Geddes, D. M., Alton, E. (2003) Immunological hurdles to lung gene therapy. *Clin. Exp. Immunol* 132, 1–8.
- 139 Fratantoni, J. C., Dzekunov, S., Singh, V., and Liu, L. N. (2003) A non-viral gene delivery system designed for clinical use. *Cytotherapy* 5, 208–210.

- 140 Hosseinkhani, H., Tabata, Y. (2004) PEGylation enhances tumor targeting of plasmid DNA by an artificial cationized protein with repeated RGD sequences, Pronectin(R). *J. Control. Release* 97, 157–171.
- 141 Shchukin, D. G., Patel, A. A., Sukhorukov, G. B., Lvov, Y. M. (2004) Nanoassembly of biodegradable microcapsules for DNA encasing. *J. Am. Chem. Soc.* 126, 3374–3375.
- 142 Thompson, J. B., Hansma, H. G., Hansma, P. K., Plaxco, K. W. (2002) The backbone conformational entropy of protein folding: experimental measures from atomic force microscopy. *J. Mol. Biol.* 322, 645–652.

الجسيمات النانوية لتوصيل عقاقير السرطان Nanoparticles for Cancer Drug Delivery

كارولا ليوشنير، وتشالا كومار Carola Leuschner and Challa Kumar

١١,١ المقدمة Introduction

تتضمن تقنية النانو المواد والأنظمة ذات المقياس ما بين ١ و ١٠٠ نانومتر، في بعد واحد على الأقل. وتشكل المواد النانوية جسراً بين عالم الذرات، والجزيئات الفردية، والعالم الكبير (المacro). إن الجسيمات النانوية تكون أصغر من أن تمثل للفيزياء الكلاسيكية ببساطة، وأكبر من أن توصف بالتطبيق المباشر لميكانيكا الكم. إنها تُظهر خواص غير متوقعة في أغلب الأحيان، ويمكن تعديل هذه الخواص في كثير من الأحيان من خلال تغيير "فقط" حجم الجسيمات. ولقد استفادت الطبيعة من التراكيب النانوية للمليارات السنين. وهاتان الخاصيتان اللتان جعلتا الجسيمات النانوية جذابة للتطبيقات الطبية هما: (i) كون الحجم "مثالياً" للأجسام البيولوجية. (ii) إمكانية تعديل خواصها بتغيير حجمها.

ولقد فتحت التطورات المذهلة في مجال تقنية النانو (الجسيمات النانوية، والأغشية النانوية، والأنابيب النانوية،... إلخ) على مدى السنوات الماضية الآفاق نحو تغييرات جذرية في أسلوب الأجهزة، والمواد والأنظمة المصنعة. ومن المتوقع أن تغطي

هذه الظاهرة الجديدة مختلف فروع العلم، بما في ذلك الكيمياء، والفيزياء، وعلم الأحياء، والطب، والهندسة لتحسين نوعية الحياة بعدة رتب عظيمة [1]. ومن بين الأشكال المختلفة للمواد النانوية، هناك إمكانية هائلة لتطبيق الجسيمات النانوية في مجال الطب الحيوي، كما وصفت ذلك العديد من البحوث المنشورة على مدى السنوات القليلة الماضية. وبعض التطبيقات الطبية الحيوية للجسيمات النانوية الوظيفية التي هي الآن قيد الدراسة المكثفة من قبل عدة مجموعات بحثية، هي: (i) حساسات للكشف عن التفاعلات الجزيئية الحيوية [2]. (ii) علاج السرطان باستخدام العقاقير المغناطيسية المستهدفة [3]. (iii) عوامل التباين في التصوير بالرنين المغناطيسي [4]. (iv) ناقلات مغناطيسية لفصل الخلية، وتثبيت الإنزيمات، وتقييد الدم خارج الجسم [5]. وتُشكل الجسيمات النانوية المغناطيسية القاعدة لكل هذه التطبيقات، ويعتمد النوع الآخر من التطبيق على توظيف الجسيمات النانوية.

لقد بين استقصاء شامل للدراسات البحثية السابقة، عدم وجود استعراض بحثي كامل للأبحاث الموجودة حسب علم المؤلفين، على الرغم من توافر العديد من المنشورات البحثية بشأن تطبيق الجسيمات النانوية في علاج السرطان والتشخيص. ويركز هذا الاستعراض على كيفية استخدام الجسيمات النانوية كناقلات في العلاج الكيماوي للسرطان. والدراسات البحثية المتعلقة باستخدام اللايوسومات، والغرويات، أو الدينديمرات، تكون خارج نطاق هذا الاستعراض، مثلما يكون تطبيق الجسيمات النانوية في تشخيص مرض السرطان [FettU].

١١,٢ السرطان: المرض الفتاك والأساليب الحالية لعلاج

Cancer: A Fatal Disease and Current Approaches to Its Cure

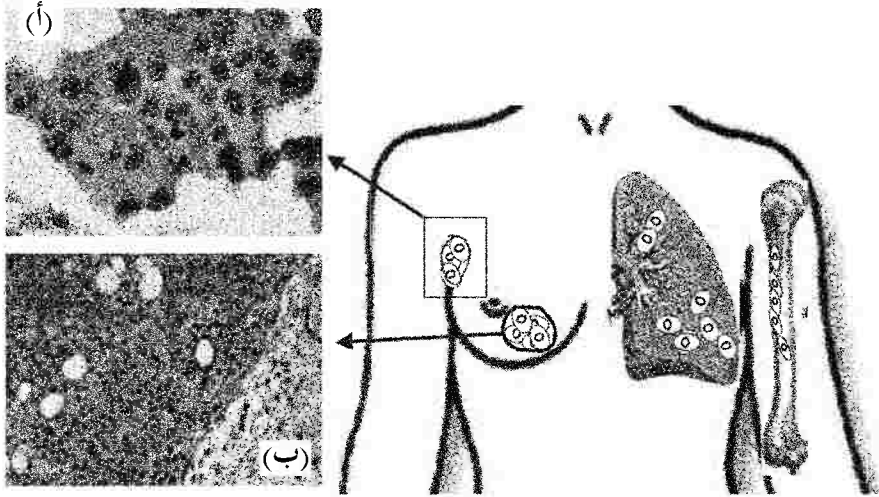
إن السرطان يعد السبب الرئيس الثاني للوفاة في الولايات المتحدة >> ١، يحصد ما مجموعه ٥٥٣.٧٦٨ روحاً في السنة. وعلى الرغم من الاكتشافات الجديدة

للعقاقير ولتركيبات علاج السرطان، إلا أن معدل الوفيات لم يتغير خلال السنوات الثلاث والخمسين الماضية. ومع ذلك، فقد ارتفع معدل البقاء العام على قيد الحياة بنسبة ١٣٪ منذ عام ١٩٧٤، وذلك بسبب تقنيات التشخيص الأكثر حساسية، وطرائق الكشف المبكر. ومن المتوقع أن يتم تشخيص عدد المصابين بالسرطان على النحو التالي ٦٩٩,٥٦٠ من الرجال و ٦٦٨,٤٧٠ من النساء بحلول عام ٢٠٠٤، ومن المتوقع أن تبقى على قيد الحياة نسبة ٦٤٪ [6].

والسبب الثاني المؤدي للوفاة بالسرطان، هو سرطان غدة البروستاتا في الرجال، وسرطان الثدي في النساء. كل من هذين السرطانين يُنميان مجموعات مختلطة من الخلايا المعتمدة على هرمون (الأستروجين/ الأندروجين estrogen/ androgen)، والخلايا المستقلة عن الهرمون، والتي تكون ضعيفة للتمييز (للتفريق) بشكل جيد، ولها معدلات انتشار متغيرة. وفي حالات أمراض العضو المحصور، فإن العلاج المفضل، هو استئصال البروستاتا الجذري لدى الرجال، واستئصال الثدي لدى النساء. وبدايةً، يتم معالجة المرضى بالإشعاع و/أو العلاج الكيماوي (سيكلوفوسفاميد cyclophosphamide، دوكسوروبيسين doxorubicin، ٥- فلورويوراسيل 5-fluorouracil، [7, 8]، بالإضافة إلى اجتثاث الهرمون. وعلى الرغم من أن اجتثاث الأندروجين في مرضى سرطان البروستاتا (منبهات LHRH، وليوبروليد leuprolide [9])، يؤدي إلى الحد من الورم الرئيس وتراجعته الجزئي، إلا أن المرض يعاود الظهور مرة أخرى خلال عامين في صورة سيئة ومستقلة عن هرمون الأندروجين، وبعدها لا يتوفر علاج لإطالة حياة المريض [10]. ويتم تحقيق اجتثاث الأستروجين في مرضى سرطان الثدي، عن طريق العلاج بدواء التاموكسيفين tamoxifen [11]، أو باستئصال المبيض. والإزالة الجراحية للورم الأساس، تكون اجتياحية (منتشرة)، ولها آثار جانبية اعتماداً على منطقة الاستئصال والورم، (سواء كانت مغلقة أو منتشرة). وفي أغلب

الأحيان، قد تؤدي إزالة الورم الأساس إلى زيادة انتشار النقائل (انتقال خلايا السرطانية من عضو إلى آخر) metastases، والخلايا الثقيلة الوحيدة، والخلايا السرطانية الساكنة (في طور السبات).

وفي وقت التشخيص، يكون النقائل غامضا بنسبة تصل إلى ٧٠٪ في مرضى سرطان البروستاتا [12]، و ٤٠٪ في مرضى سرطان الثدي [13]. ويحدث نقائل العظام والعقد الليمفاوية بنسبة ٢٦٪ من مرضى سرطان البروستاتا [14]، ونسبة ٢٣٪ من مريضات سرطان الثدي [13]. وأكثر من ٧٠٪ من المرضى يموتون بسبب نقائل الهيكل العظمي [15] (الشكل رقم ١١،١).



الشكل رقم (١١،١). يؤدي زرع خلية وحيدة لأورام أولية إلى نقائل العقدة الليمفاوية والعظام. مقطع نسيجي من (أ) نقائل العقدة الليمفاوية من ورم سرطان الثدي الأولي. (ب) ورم سرطان الثدي الرئيس.

إن العلاجات الحالية يمكنها فقط إطالة حياة المرضى، ولكنها لا تعالج المرض. وبسبب السمية العالية، وضعف تخصصية الأدوية المستخدمة حالياً، فإنه من غير

الممكن زيادة جرعات العلاج الكيماوي. في أغلب الأحيان، لا يستجيب المرضى للعلاج الكيماوي في حالة الانتكاسة؛ بسبب مقاومة العقاقير المكتسبة، والتي تقلل من فاعلية العلاج الكيماوي. ولا يمكن استهداف المرض النقلي الساكن بالعلاج الكيماوي، وانتشار خلايا سرطان الثدي الغامضة في نخاع العظام، هو المسؤول عن انتكاس ما لا يقل عن ثلث المرضى [13, 16, 17].

إن عقاقير العلاج الكيماوي المستخدمة حالياً نشطة نظامياً، ولا تستطيع استهداف الخلايا السرطانية الساكنة بمفردها، والأورام، أو الأورام بطيئة النمو [13, 16, 18]، كما أن معظم عقاقير العلاج الكيماوي ليست انتقائية لخلايا السرطان؛ لذلك تلزم جرعات نظامية عالية للوصول إلى التركيز العلاجي الفعال في موقع الورم، والتي تسبب في إحداث آثار جانبية حادة، وتدمر الأنسجة المحيطة. ومن بين هذه الآثار الجانبية تدمير خلايا نخاع العظام (التي تضعف إنتاج الكريات الحمراء)، والتسمم القلبي cardiotoxicity، والتسمم الكلوي nephrotoxicity، وتسمم الكبد hepatotoxicity، وأمراض تسمم الدم hematotoxicity. إن خلايا نخاع العظام تنتج كريات الدم الحمراء لنقل الأوكسجين، لذلك يصاب المرضى بفقر الدم (بالأنيميا)، نتيجة لتدمير نخاع العظام. وتشمل أمراض تسمم الدم، تدمير الصفائح الدموية اللازمة لتجلط (تخثر) الدم، والكريات البيضاء اللازمة لمقاومة الالتهابات. وتتضمن الآثار الجانبية الفورية الغثيان، وداء الثعلبة، والإعياء. أما الآثار طويلة الأمد، فهي زيادة القابلية للعدوى بسهولة، والتي تستمر حتى يتعافى الجهاز المناعي من العلاج الكيماوي (٤-٦ أسابيع).

تتداخل معظم عقاقير العلاج الكيماوي مع آلية انتشار الخلايا السرطانية. فالسيكلوفوسفاميد (سايتوكسان Cytosan)- على سبيل المثال - يدمر المادة الجينية التي تتحكم في نمو الخلايا السرطانية. وتتداخل مضادات الأيض، مثل الميثوتريكسات و٥-

فلورويوراسيل (5FU) مع انقسام الخلايا السرطانية. كما تمنع الكواشف المضادة للأنبيبات الدقيقة انقسام الخلايا، من خلال العمل على الأنبيبات الدقيقة microtubules، ومن بين تلك المضادات: باكليتاكسيل (تاكسول) (Taxol)، paclitaxel، ودوكيتاكسيل (تاكسوتير) (Taxotere)، docetaxel، وفينكريستين (أونكوفين) vincristine (Oncovin)، وفينبلاستين (فيلبان) (Velban) vinblastine. والدوكسوروبيسين (أدرميسين) (Adriamycin) Doxorubicin هو مضاد حيوي للورم. ولكي تكون هذه العقاقير فعالة، فإنها تحتاج لأن تتراكم داخل الخلايا السرطانية.

إن جرعة عالية من العلاج الكيماوي، لا تعني بالضرورة علاج المريض، فالعديد من المرضى يعانون حالات الانتكاس. ويحدث ظهور للسرطان من جديد بعد جرعة عالية من العلاج الكيماوي، وغالباً ما تظهر عدم استجابة لمزيد من العلاج الكيماوي، والذي يؤدي بدوره إلى مرض نهائي، حتى بعد عدة سنوات من الشفاء الظاهري من المرض. وهذه الظاهرة معروفة باسم مقاومة العقاقير المتعددة، وتنسب إلى آليات متعددة [19, 20].

معظم أنواع السرطان، مثل سرطان القولون، والكلية، وسرطان الثدي، والمبيض، والبروستاتا، وسرطان الرئة؛ تُنتج بإفراط جين بارا-جليكوبروتين p-glycoprotein، والمعروف أيضاً باسم جين مقاومة العقاقير المتعددة). ومنتج جينه هو بارا-جليكوبروتين Pgp البروتين، الذي يوجد في الأغشية، والجهاز الجولي Golgi apparatus، والنواة [21, 22]. والبارا-جليكوبروتين (Pgp) يعد مضخة دفع (دفع) عبر الأغشية التي تفرز بفعالية العقاقير السامة للخلايا من التركيب الجزيئي المختلف، من خلال آلية إنزيم تحلل ثلاثي فوسفات الأدينوسين (ATP) [23]، مخفضة بذلك تراكيز العقار داخل الخلايا. وقد تم الإعلان عن مُغيرات (مُعدلات) لمضخات البارا-جليكوبروتين Pgp تشمل الفيراباميل verapamil، وهو مركب يتنافس

مع مضخة دفع العقار. وأثناء التفاضل (التمييز) والتقدم، قد تكتسب الخلايا السرطانية القدرة على إزالة العقاقير المدارة من خلال هذه الآلية للمضخة. وتتضمن الآليات الأخرى تعديل الفعاليات الإنزيمية، مثل إنزيم درجة تحلزن الحمض النووي topoisomerase، أو نشاط إنزيم اختزال S-جلوتاثيون glutathione S-reductase، وتنظيم موت الخلايا المبرمج المعدل، ونقل معدل، أو تغيير توزيع العقار داخل الخلايا؛ نتيجة لزيادة عزل الحويصلات السيترولازمية [24].

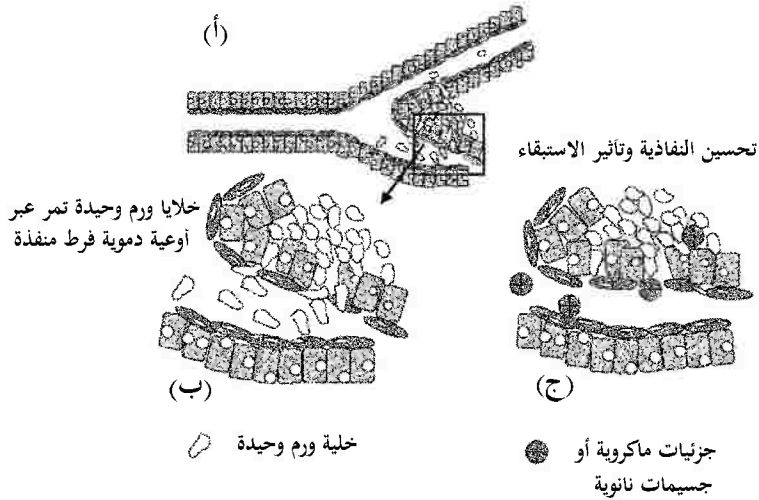
إن خطورة شدة الآثار الجانبية للعقاقير خلال تعاطي العلاج الكيماوي، هي حدوث مقاومة العقاقير المتعددة، والتي تظهر كمرض لا يستجيب أو مقاوم لعقاقير العلاج الكيماوي.

١١,٣ خصائص أنسجة الورم

Characteristics of Tumor Tissues

يتكون نسيج الورم من تراكيب مختلفة ومناطق يمكن أن تشغل فيها الخلايا السرطانية الفعلية أقل من ٥٠٪، والأوعية الدموية ١-١٠٪، ويتكون التركيب الباقي من مصفوفة كولاجين غنية. وقد كشف التقييم النسيجي للأورام المستأصلة عن مناطق تنمو بسرعة تتخللها مناطق نخرية [25]. وتنمي الأورام شبكة شعرية ملتوية فوضوية، يمكن تمييزها عن الأوعية الدموية الطبيعية التي تتبع نمط تفرع هرمي [26]. وغالباً ما تكون الأوعية الدموية الشعرية في الأورام مصحوبة بانسداد ناجم عن التكاثر السريع للخلايا السرطانية. ويسبب ضغط الأوعية الدموية [27] نقص الأكسجة hypoxia، وفي نهاية المطاف نخر الخلايا السرطانية القابلة للتكاثر، وعلى عكس الأنسجة الطبيعية، غالباً ما تفتقر الأورام إلى جهاز ليمفاوي وظيفي. وبالإضافة إلى ارتفاع نسبة انتشار الخلايا البطانية (الغشائية)، يُظهر ورم الأوعية الدموية أغشية الطبقة التحتية الشاذة، وتختلف أوعية الورم الدموية عن الأوعية الدموية الطبيعية في كونها أكثر نفاذية، بنسبة

تصل إلى ٣-١٠ مرات [28]، وذلك لمواجهة متطلبات التغذية والأكسجين المرتفعة للورم سريع النمو [29] الشكل رقم (١١،٢). ويتم نقل الجزيئات الضخمة والعقاقير إلى الخلايا السرطانية من خلال وصلات بطانية بينية، وعضيات حويصلية بثرية vesicular vacuolar organelles وثقوب. وقد أعلن عن مدى حجم قطع المسام في نسيج الورم فيما بين ١٠٠ و ٧٨٠ نانومتر [30, 31]. وأكد هذا المدى بالقياسات التي أجريت داخل الجسم من خلال مجهر التآلق (التفلور) [32]. ويمكن زيادة حجم المسام إلى حدود ٨٠٠ نانومتر عن طرق الرش بجرعات منخفضة (١٠ ميكروجرام /مل)، من عامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGF) في أورام القولون البشري [33].



الشكل رقم (١١،٢). (أ) أوعية دموية طبيعية مع جزء من نسيج سرطاني (مربع). (ب) خلايا ورم واحد تمر من خلال الأوعية الدموية فرط منفذة. (ج) تحسين النفاذية وتأثير الاستبقاء. الدوائر الرمادية تمثل جسيمات نانوية أو جزيئات ماكروية.

وفي نموذج الفأر الذي يحمل طعم سرطان القولون البشري، تم فحص الانصباب الدموي (التناضح) من الليبوسومات المستقرة بالبولي إيثيلين جليكول بأقطار من ١٠٠ و ٤٠٠ نانومتر. إن رش عامل نمو بطانة الأوعية (VEGF)، يزيد تردد المسام ٤٠٠ نانومتر في أوعية الورم الدموية، ويزيد عدد مسارات الأوعية الناقلة، والوصلات المفتوحة، والثقبوب (الفتحات). وللمقارنة، يكون قطر بطانة الأوعية الدموية الطبيعية أقل من ٢ نانومتر، وفي وريادات ما بعد الأوعية الشعرية ٦ نانومتر، ومن ٤٠ - ٦٠ نانومتر في كيببات الكلى، و ١٥٠ نانومتر في ظاهرة جيبيية من الكبد والطحال.

١١,٤ توصيل العقاقير إلى الأورام

Drug Delivery to Tumors

تحتوي المنطقة الخلالية للورم على شبكة من الكولاجين والألياف المرنة، والمغموسة (أو المغمورة) في هياالورونات hyaluronate، وسائل يحتوي على بروتيوغلايكان proteoglycan. إن الضغط الخلالي داخل نسيج الورم مرتفع نتيجة للافتقار إلى جهاز تصريف ليمفاوي [34, 35]. ويعتقد أن زيادة الضغط الخلالي ونمو الخلايا الشاذة السريع، هما المسؤولان عن انسداد الأوعية الدموية والليمفاوية في الأورام الصلبة وضغطها [25]، وإعاقة الانصبابات الدمية، وتراكم الأدوية في نسيج الورم.

يعتمد نقل العقار داخل منطقة الورم على الضغط الخلالي، وكذلك على تكوينها، وشحنتها، وخصائص العقار (عدم الألفة المائية، الحجم) [36]. ويكون الضغط الخلالي أعلى بكثير من الضغط داخل الأوعية الدموية [37]، بالإضافة إلى أن التراص الكثيف للخلايا السرطانية يقيد حركة الجزيئات من الوعاء الدموي إلى المنطقة

الخلالية [38]. وعلى سبيل المثال، فجسيمات غروية بحجم أكبر من ٥٠ كيلو دالتون (kDa)، تدخل المنطقة الخلالية من خلال رشح الأوعية الدموية والتراكم في نسيج الورم. ويطلق على هذه الظاهرة اسم تأثير الاستبقاء والنفذية المحسنة (EPR). ويتميز تأثير الاستبقاء والنفذية المحسنة (EPR) بتراكم العقار في النسيج الخلالي interstitium، متجاوزاً تركيز العقار في البلازما [39, 40]، ومن ثم يُعيق بدوره انتشار العقار داخل المنطقة الخلالية.

عدم استجابة الورم للعقار (مقاومة العقاقير المتعددة)، قد تكون نتيجة لضعف مناطق الورم الوعائية، وقلة تراكم العقار في خلايا الورم بتركيز فعال علاجياً. وتفاعل الجزيئات الكبيرة (العقار) مع البلازما، يمكن أن يُخمد العقار بالتحلل أو بالتميو (بالحمأة). وتستطيع كذلك البيئة الحمضية للورم أن تُخمد جزيئات قاعدية عن طريق التآين، وبالتالي تمنع انتشارها عبر غشاء الخلية، وتستطيع العقاقير المعدلة أن تطلق فعاليتها العلاجية. ولا يمكن تجنب هذا بزيادة جرعة العقار المدار للوصول إلى تركيز البلازما العلاجي الفعال؛ لأن معظم العلاجات الكيميائية عالية السمية، وتؤدي إلى الآثار الجانبية الشاملة الحادة.

من الواضح أن تركيز العقار العلاجي الفعال اللازم في أنسجة الورم من الصعب تحقيقه والمحافظة عليه؛ بسبب خصائص الأوعية الدموية والليمفاوية لنسيج الورم. إن دمج العلاجات الكيميائية وتقنية الجسيم النانوي، يمكن أن يقلل بعض المشاكل المرصودة حالياً، والتي يتم مواجهتها بأنظمة المعالجة المنهجية، مثل حماية العقار من التحلل، وزيادة ذوبانية العقاقير المحبة للدهون، وزيادة التخصصية للعقاقير، والتحليل على مقاومة العقاقير المتعددة.

١١,٥ الخواص الفيزيوكيميائية للجسيمات النانوية في علاج السرطان

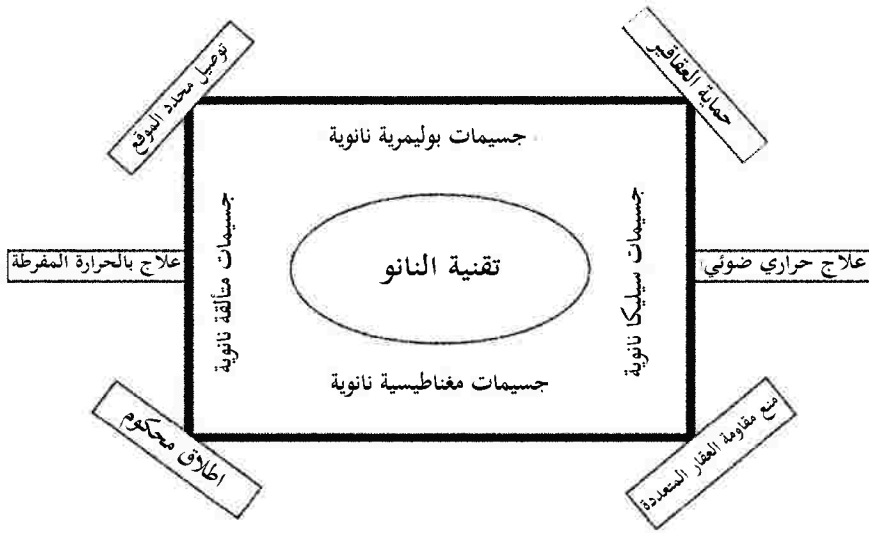
Physicochemical Properties of Nanoparticles in Cancer Therapy

إن الجسيمات النانوية تعد جسيمات كروية، سواء كانت مجردة أو وظيفية، بمقياس أقل من ١٠٠ نانومتر في بعد واحد على الأقل. وليس من المستغرب أن تكون لتلك الجسيمات النانوية تضمينات في الأنظمة البيولوجية بصفة عامة، وفي أنظمة توصيل العقاقير بصفة خاصة؛ نظراً لأن معظم الخلايا تكون ذات قطر يتراوح من ١٠,٠٠٠ - ٢٠,٠٠٠ نانومتر. كما تستطيع الجسيمات النانوية دخول الخلايا، حتى المناطق النووية، وتتفاعل مع الحمض النووي DNA والبروتينات الخلوية. ويمكن تصنيع الجسيمات النانوية بأحجام مختلفة، وبتعديلات سطحية تحدد خواصها في الأنظمة البيولوجية، فالجسيمات بحجم أقل من ١٠٠ نانومتر، تمتلك أزمدة دوران أطول، ومساحات سطح فعالة كبيرة، ومعدلات ترسب منخفضة، وتعرض إمكانية انتشار محسنة، ويتم استيعابها بسهولة في خلايا الورم من خلال مسام الغشاء، ويجب تجنب تكتل الجسيمات النانوية لمنع تجلط الدم [41]. وللجسيمات الصغيرة حرية الوصول إلى الشعيرات الدموية، وتكون أكثر مقاومة للامتصاص بواسطة الخلية البلعمية الكبيرة للجهاز الشبكي البطاني [42-44].

وتحتاج إمكانية تطبيق الجسيمات النانوية لعلاج السرطان إلى مواجهة التأثيرات المناوئة من الأساليب العلاجية الكيماوية الحالية الموصوفة في المقطع السابق. وعموماً، فلدى الجسيمات النانوية القدرة على تحسين توصيل عقار السرطان، وتوفير الأدوات اللازمة لـ:

- توصيل التركيز الدوائي المطلوب من العقار.
- زيادة تركيز العقار في الموقع المستهدف، من خلال الإطلاق الممتد أو المتحكم فيه.
- التغلب على مقاومة العقاقير المتعددة.

- القضاء على الآثار الجانبية للأعضاء الحيوية في الجسم ، وذلك بالحد من التعرض الشامل.
 - تجنب الاستجابة المناعية والسمية للدم.
 - تدمير الخلايا الخبيثة على وجه التحديد ، وتجنب الخلايا الطبيعية من الإصابة.
 - قتل الأورام الأولية التي لا يمكن الوصول إليها عن طريق الجراحة.
 - تدمير السرطان المصنف ، والخلايا الساكنة والنقائل.
 - حماية الدواء الفعال من التغيير والإخماد.
 - اكتشاف السرطان في مرحلة مبكرة.
- ويلخص الشكل رقم (١١,٣) أنواعاً مختلفة من جسيمات نانوية لديها القدرة على تحسين السمات المختلفة لعلاج السرطان. ويمكن تصنيف الجسيمات النانوية التي يجري تطويرها حالياً لعلاج السرطان إلى أربع مجموعات ، هي :
- جسيمات نانوية مغناطيسية.
 - جسيمات نانوية بوليمرية.
 - جسيمات نانوية متألقة (متفلورة) أو نقاط الكم.
 - جسيمات سيليكات.
- ويمكن تصنيف بعض العناصر المهمة لعلاج السرطان المتأثرة بالجسيمات النانوية على النحو التالي :
- توصيل محدد الموقع للعقاقير.
 - تحكم في إطلاق العقاقير.
 - حماية عوامل مضادات السرطان أو العقاقير.
 - علاج باستخدام الحرارة المفرطة (الحرارة الزائدة) hyperthermia .
 - منع مقاومة العقاقير المتعددة.



الشكل رقم (٣، ١١). تطبيقات تقنية النانو لمعالجة وتوصيل عقار السرطان.

- والعوامل المهمة لتطبيق الجسيمات النانوية داخل الجسم *in vivo*، والتي ينبغي أن تؤخذ بعين الاعتبار في اختيار المواد وتصنيع الجسيمات، هي:
- التوافقية الحيوية للجسيمات والأغلفة.
 - حجم الجسيمات.
 - الاستمناعية (محفزات المناعة) immunogenicity.
 - خواص السطح.
 - خواص التحلل (الانحلال).
 - ساعات التحميل والإطلاق للعقار.
 - استقرار العقار خلال التغليف (الكبسلة).
 - تخزين الجسيمات النانوية المصنعة واستخدامها.

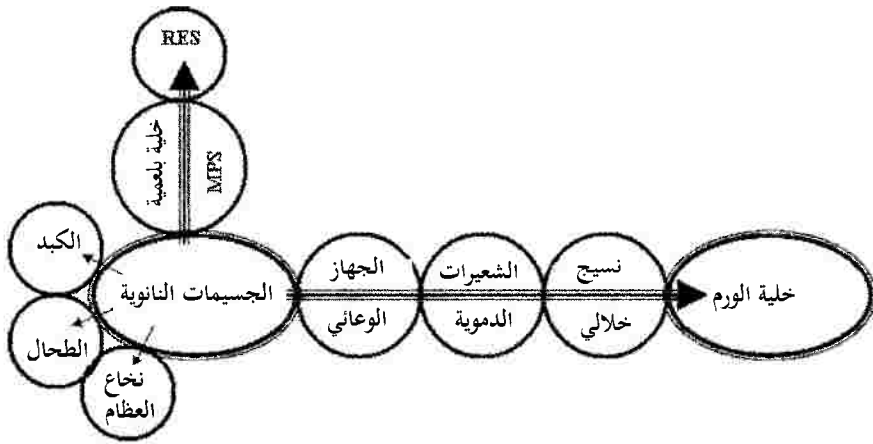
١١,٥,١ مسارات سريان الجسيمات النانوية داخل الجسم

In Vivo Circulation Pathways of Nanoparticles

يتم تغليف الجسيمات النانوية المحقونة في الأنظمة البيولوجية سريعاً ببروتينات البلازما، مثل الكريينات المناعية immunoglobulins، والفايبرونكتين fibronectin، وتجمعات (ركام) البنية. وتدعى هذه العملية تغليف (تغليف المادة لتسهيل بلعها) opsonization. ويتم تمييز الجسيمات المغلفة من قبل الجهاز الشبكي البطاني (RES)، أو نظام البلعميات مفردة النوى mononuclear phagocytic system (MPS)، والذي يشمل على خلايا بلعمية كبيرة مرتبطة بالكبد (خلايا كوبفير Kupffer cells)، والطحال، والغدد الليمفاوية (خلايا بلعمية كبيرة حول الأوعية)، والجهاز العصبي (خلايا عقدية دقيقة microglia)، والعظام (خلايا مدمرة للعظام osteoclasts) [45, 46]. والجهاز الشبكي البطاني (RES)، هو نظام دفاعي، يتضمن إلى حد كبير خلايا بلعمية مشتقة من نخاع العظام، وتنتقل هذه الخلايا في النظام الوعائي ككريات وحيدة، وتستقر في أنسجتها الخاصة.

تستوعب هذه الخلايا البلعمية الكبيرة [47] الجسيمات النانوية المغلفة خلال البلعمة، وتسلمها إلى الكبد، والطحال، والكليتين، والعقدة الليمفاوية، ونخاع العظام (الشكل رقم ١١,٤). وقد تحدث هذه الإزالة خلال فترة زمنية، تتراوح من ٠,٥ - ٥ دقائق [48]، وبذلك يتم إزالة الجسيمات النانوية النشطة من الدوران، ومنع وصولها إلى نسيج الورم. إن تغليف الجسيمات النانوية واختزال حجمها لأقل من ١٠٠ نانومتر، يمكن أن يخفيها، ولا يمكن تمييزها حينئذ من قبل نظام البلعميات مفردة النوى MPS، وتستمر في الدوران لفترة أطول [49]. وبدلاً من النسيج الطبيعي، فتدخل مثل هذه الجسيمات النانوية الأورام بشكل تفضيلي، وذلك من خلال أوعيتها الدموية المنفذة جداً [50]، والتي يمكن أن تنظم بجرعات منخفضة من عامل نمو بطانة الأوعية

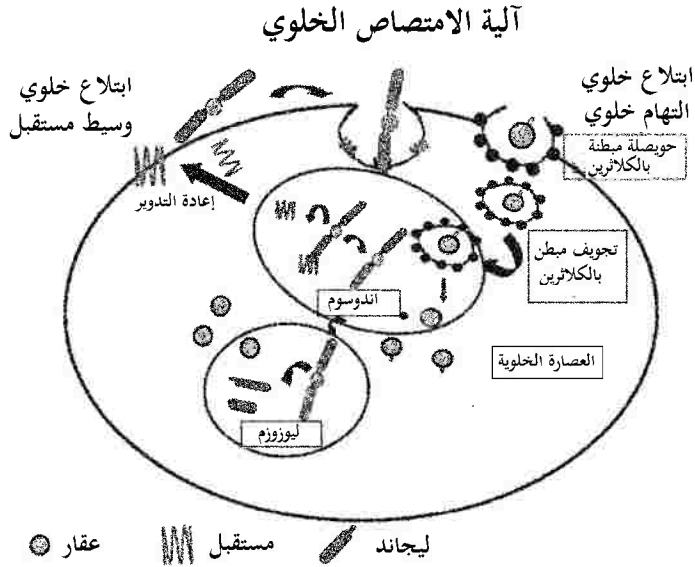
[33]، وتتراكم الجسيمات النانوية في المنطقة الخلالية للأورام. إن استبقاء الجسيمات النانوية، يرجع أساساً لنقص الإزالة الليمفاوية في نسيج الورم (تأثير EPR, 39, 40, [51]. وإذا كانت الجسيمات النانوية تتحلل حيويًا في النسيج الخلالي، فإن العقار يستطيع أن ينطلق (يتحرر)، ويدخل خلايا الورم من خلال الانتشار.



الشكل رقم (١١،٤). توزيع ومسالك الجسيمات النانوية بعد حقنها.

إن آليات الامتصاص الخلوي للجسيمات النانوية والجزيئات الكبيرة، هي الالتهام الخلوي pinocytosis [52]، والابتلاع الخلوي endocytosis [53]، وابتلاع خلوي وسيط مستقبل receptor-mediated endocytosis [55] (الشكل رقم ١١،٥). والجزيئات الكبيرة والحمض النووي DNA يكونان عرضة للتحلل الليزوزومي lysosomal، ويمكن توصيلهما بالجسيمات النانوية التي تغلت من التحلل الليزوزومي. ويتم نقل جسيمات حمض جليكوليك بولي لاكتيد Poly(lactide glycolic) (PLGA) acid بشكل غير متخصص إلى داخل الخلايا، وذلك عن طريق ابتلاع خلوي الطور السائل، وهي عملية وسيطة تجرى ببروتين كلاثرين clathrin (الشكل رقم ١١،٥). وفي

مدى الرقم الهيدروجيني pH من ٧-٧.٥ (الرقم الهيدروجيني الفسيولوجي)، يتم نقل جسيمات حمض جليكوليك بولي لاكتيد النانوية المشحونة سالبة إلى الإندوسومات (فجوات الابتلاع الداخلية) الابتدائية، وتصبح موجبة الشحنة، وتدخل الإندوسومات الثانوية الحمضية والليوزومات، ومنها تهرب الجسيمات النانوية إلى داخل مكونات سيتوبلازم الخلية (العصارة الخلوية) cytosol. والجسيمات النانوية المنتقلة إلى الإندوسومات مبكراً أو أولاً، تدخل الإندوسومات الثانوية، وتصبح كاتيونية، ويطلق التفاعل الموضعي مع الغشاء الجسيمات إلى السيتوبلازم، وتهرب من المنطقة الليوزومية [56].



الشكل رقم (١١.٥). آليات امتصاص الدواء في خلايا الورم: البلعمة، تجويف مغلف بالكلاثرين، والابتلاع الخلوي، وتوصيل مستهدف عن طريق ابتلاع وسيط مستقبل.

١١,٥,٢ معالجة سطح أو تغليف الجسيمات النانوية

Surface Treatment or Coating of Nanoparticles

خلال التغليف بمصفوفات قابلة للتحلل، تصبح الجسيمات النانوية "غير مرئية" للخلايا البلعية الكبيرة. واختيار مصفوفات محبة أو كارهة للماء بالنسبة للتغليف، يحدد مصير الجسيمات النانوية، فالتغليف المحب للماء، يمنع تفاعل الجسيمات النانوية مع الخلايا البلعية الكبيرة للجهاز الشبكي البطاني RES، ويخفض إزالتها من الدوران، ويزيد من عمر النصف لدورانها [57-59]. ويتم تطبيق التغليف الكاره للماء؛ لزيادة تغليف سهل البلع؛ مما يؤدي إلى تفاعل غزير بالخلايا البلعية الكبيرة، ولذلك يتم إزالة الجسيمات النانوية بسرعة من الدوران. ويتم تطبيق الأسلوب الأخير لتوصيل مستهدف من الجسيمات النانوية إلى الجهاز الشبكي البطاني RES للكبد والطحال.

إن الأغلفة المحبة للماء، هي ديكستران [60]، والبولي إيثيلين جلايكول [61]، وبولي إيثيلين أكسيد (PEO)، وبولوكساميرات poloxamers، وبولوكسامينات poloxamines [62]، والسيليكونات [59, 60, 63]. وتؤدي طلية البولي إيثيلين أكسيد (PEO) إلى فترة دوران محسنة للجسيمات [64]، وتغليف سهل البلع مخفض [65, 66]. لقد بين إشيواتا Ishiwata وزملاؤه أن طلية البولي إيثيلين جلايكول (PEG) أدت إلى إخماد تفاعل الخلية البلعية الكبيرة [67].

ويبدو مفهوم تغليف الجسيمات واعداء، بالرغم من حاجة التطبيقات داخل الجسم لأن تكون مثالية. واختيار بوليمر التغليف يمكن أن يطيل عمر النصف للجسيمات في الدوران. وقد أظهرت كرات البولي ميثيل ميثا أكريلات (PMMA) النانوية، المغلفة ببولي أكرامير 407 أو بولوكسامين 908 استبقاءً وتراكماً متزايداً في B16 وأورام متو Mtu في الفئران [68]. وعلى أية حال، فالبولي ميثيل ميثا أكريلات غير قابل للتحلل الحيوي، وليس له أي استعمال آخر في الجسم الحي.

وقد تم إقران البوليمرات المشتركة المحبة للماء والدهون، مثل حمض البولي لاكتيك، بولي إيبسون-كبرولاكتون ploy ϵ -caprolactone، والبولي سيانو أكريلات مع البولي إيثيلين جلايكول (PEG) [69-71]، ويبدو أن لديها ملامح دوران عالية، ولم يتم استخدامها لاستهداف الورم إلى الآن.

١١,٥,٣ بوليمرات للكبسلة (للتغليف) Polymers for Encapsulation

يمكن تحضير الجسيمات النانوية كحاملات للعقاقير في أسلوبيين مختلفين. أحدهما يكون بمثابة خزان للعقار، يتكون من قلب زيتي بمثابة ناقلة تحمل العقار، وطبقة أساسية خارجية بوليمرية بالغلاف. وتكون الناقلات عبارة عن زيوت نباتية ودهون ثلاثية، أو زيت بذرة القطن. وفي الأسلوب الثاني، تكون الجسيمات عبارة عن كرات (مجالات كروية) نانوية يُنشر (يُشتت) فيها العقار في مصفوفة بوليمرية. ويمكن تحضير الجسيمات النانوية والكرات النانوية من بوليمرات اصطناعية قابلة للتحلل الحيوي، مثل البولي فينيل بيروليدون (PVP) [72]، والشيتوزان [73]، أو البولي الكيل سيانو أكريلات والبولي لاكتيدات [74-77]، ومثل البولي أيزوهيكسل سيانو أكريلات (PIHCA)، والبولي إيثيل سيانو أكريلات، والبولي إيزوبيوتيل سيانو أكريلات (PIBCA). ويتحلل حمض جليكوليك بولي لاكتيد PLGA- الذي تم الموافقة عليه من قبل هيئة الغذاء والدواء للتطبيق البشري- ببطء ويطلق العقار، ولذلك يستخدم للإطلاق المتحكم فيه. ويتم أيض نواتج التحلل، وهي أحماض الجليكوليك واللاكتيك خلال دورة كريبس Krebs. والبولي ميثيل ميثا أكريلات PMMA، هو بوليمر غير قابل للتحلل الحيوي، ولذلك يكون غير مناسب للحقن في الجسم الحي. ولقد تم وصف تحضيرات الكبسولات النانوية وتوصيفها من قبل بويسياكس Puisieux، وكوفريير Couvreur وآخرين [75-77]. واعتماداً على طريقة التحضير، تم تحضير كبسولات نانوية بأحجام مختلفة. وتكمن فائدة البوليمرات الاصطناعية القابلة

للتحلل في حقيقة أن معدل التحلل يمكن توقعه ومعالجته باختيار تركيب البوليمر المشترك.

إحدى أهم خصائص الجسيمات النانوية قدرتها على تغليف (كبسلة) العقاقير، وهذه الميزة يمكن أن تخفض التعرض الشامل، وتنقل تراكيز فعالة علاجياً من الدواء إلى منطقة الهدف. نموذجياً، تُدار العقاقير المضادة للسرطان نظامياً في جرعات عالية لضمان الوصول للتركيز الفعال علاجياً في موقع الورم. وعموماً، تكون جرعات من العلاجات الكيميائية في مدى ١٠٠ ميكروجرام؛ وأحياناً تصل إلى ١ جرام في اليوم. لقد تم تطوير عدد من أجهزة توصيل العقار خلال السنوات الثلاثين الماضية، والتي تتراوح ما بين حجم كبير (١م)، وحجم ميكروي (١٠٠ - ٠,١ ميكرومتر)، وحجم نانوي [78, 79].

قد تتغير الجزيئات الضخمة أو العقاقير أثناء التعرض للبلازما، وهكذا تفقد فعاليتها، ويؤدي التعرض المنهجي إلى آثار جانبية حادة، بينما تدمر العقاقير أنسجة غير خبيثة. وتقدم كبسلة العقاقير الحل لحماية العقار، وقد تُحسن كبسلة العقار في بيئة محبة للدهون ذوبانية العقار المحب للدهون، وتخفف الآثار الجانبية الحادة الشاملة. وقد تم اختبار الليبوزومات أو الجسيمات النانوية البوليمرية أو الكبسولات النانوية خارج الجسم وداخله؛ لقدرتها على احتواء العقار أو الحمض النووي DNA، كما تم فحص قدرتها على توصيل العقاقير.

١١,٦ توصيل عوامل العلاج الكيميائي لموقع محدد باستخدام الجسيمات النانوية

Site-Specific Delivery of Chemotherapeutic Agents Using Nanoparticles

إن استخدام الجسيمات النانوية لتوصيل العقاقير إلى الأورام، توفر إمكانية جذابة لتفادي العقبات التي تحدث أثناء التعاطي النظامي التقليدي للعقار. ومع ذلك، تدخل عقبات جديدة لحيز التنفيذ، عندما يتم إدخال الجسيمات النانوية في النظام. إن

طريقة التعاطي، وحجم الجسيمات، والأغلفة القابلة للتحلل، والأغلفة المقبولة بيولوجياً، وخواص الابتلاع الخلوية، وتكوين الجسيمات، والاستقرار في الملوحة الفسيولوجية؛ كلها تُحدد مصير الجسيمات النانوية. كما ينبغي ألا تتكثل الجسيمات النانوية المحقونة في الأنظمة البيولوجية، من أجل تفادي تجلط الدم، وامتصاص الخلية البلعمية الكبيرة. ويمكن تحقيق تحسين تراكم الجسيمات النانوية على الهدف، عن طريق ربط ليجاندات إلى سطح الجسيمات النانوية، أو في حالة الجسيمات النانوية المغناطيسية، باستخدام مجال مغناطيسي خارجي لتركيزها في منطقة الأورام.

ويمكن أن توجه الجسيمات النانوية إلى الأورام بالاستهداف الفعال أو السلبي. ويتضمن الاستهداف السلبي معالجة بارعة للحجم، و/ أو عدم الألفة المائية، أو غيرها من الخصائص الفيزيائية الكيميائية، ويمكن تطبيقها لتستهدف الجهاز الشبكي البطاني RES؛ ويتضمن الاستهداف النشط توجيه الجزيئات المغناطيسية باستخدام حقل مغناطيسي خارجي، أو باستخدام جسيمات نانوية مترافقة لليجاند. وتقدم الخلاصة التالية أمثلة للتطبيق داخل الجسم من الجسيمات النانوية بأغلفة ومواد مختلفة. ولم يتم مناقشة غرويات (مذيلات) البوليمر المعقدة (المترابطة) في هذا الاستعراض.

١١,٦,١ الاستهداف السلبي Passive Targeting

لقد تم تطوير أنظمة الجسيمات النانوية القابلة للتحلل الحيوي؛ لاستهداف الجهاز الليمفاوي، ويمكن استغلال هذا لتوصيل العقاقير إلى العقد الليمفاوية، وتدمير نقائل العقدة الليمفاوية، ومنع حدوث المزيد من التقدم النقيلي. ويمكن تحقيق استهداف الأنظمة الليمفاوية؛ (لتجنب تحلل العقار الكبدي)، باستخدام طرائق مختلفة للتعاطي، منها: داخل العضلة، وتحت الجلد، وداخل البريتون (الصفاق)، أو عن طريق الفم. إن تغليف الجسيمات النانوية مفيد لتحسين زمن دورانها، وتجنب التعرف عليها من قبل نظام العمليات مفردة النوى MPS؛ مما يؤدي إلى زيادة امتصاصها

وتراكمها في الورم؛ ولذلك يمكن أن تصل الجسيمات النانوية طويلة الدوران إلى أهداف خارج نظام البعثيات مفردة النوى MPS [80]. ويتم الإشارة إلى أهمية مواد التغليف المختلفة وتأثيراتها في الاستهداف السلبي في الأمثلة التالية.

١,١,٦,١١ استهداف الغدد الليمفاوية بالجسيمات النانوية

Targeting Lymph Nodes with Nanoparticles

إن التغليف الكاره للماء يُحسّن تراكم العقدة الليمفاوية أكثر؛ لأنه يتم إدراج الجسيمات النانوية بنظام البعثيات مفردة النوى MPS، وتوصيلها إلى العقد الليمفاوية. وتم تعاطي جسيمات البولي أكريل سيانو أكريلات المحملة بالأنسولين عن طريق الفم للجرذان، وتم إدراجها في النظام الليمفاوي عن طريق بقع باير Peyer في بطانة الأمعاء [81].

لقد تم مقارنة السلوك والتوزيع الحيوي للجسيمات النانوية ومستحلبات فوسفاتيديل-كولين (EPC) البيض أو الفسفوليبيد (PL) كحامل للعقار، وكشفت أن فوسفاتيديل-كولين EPC، والفسفوليبيد PL قد تم إزالتها أسرع من موقع الحقن، وكان زمن الاستبقاء الليمفاوي من ١٧-٢٤ ساعة، مقارنة إلى ١٣١ ساعة في حالة الكبسولات النانوية. وكانت الكبسولات النانوية المغلفة بـ PIBCA أكثر استقراراً في البلازما من جسيمات المستحلب؛ لأن الجسيمات النانوية كانت محمية من التحلل الدهني. وتم إدراج جسيمات الـ PIBCA النانوية إلى حد كبير في الخلايا اللمفية، بينما تم اكتشاف نسبة صغيرة فقط من جسيمات المستحلب في الخلايا الليمفاوية [82].

كما يمكن أن تؤدي الجسيمات النانوية من مواد مختلفة إلى توزيع حيوي مختلف للعقار، ولذلك تُعدل كفاءات العقاقير. وتم تطوير جسيمات حمض البولي لاكتيك BE كوكوربيتين Cucurbitacin BE النانوية (٤٧-١٢٠ نانومتر)؛ لتوصيلها إلى

العقد الليمفاوية العنقية (لعنق الرحم)، وتم تحميل الجسيمات النانوية بنسبة ٢٣٪ من العقار. ونظراً لأن حمض البولي لأكتيك قابل للتحلل الحيوي، فإن إطلاقه داخل الجسم كان بطيئاً، واختزل السمية الحادة للـ cucurbitacin بنسبة ٥٠٪ [82, 83].

١,٢,٦,١١ زيادة التوافر الحيوي للمركب

Increasing Bioavailability of a Compound

يتم إفراز المركبات عالية المحبة للماء سريعاً خارج الورم بعد الحقن النظامي؛ ويمكن أن تقلص فعاليتها، وقد تفقد حتى قدرتها.

إن العلاج بأسر (أو محصر) نيوترون الجادولينيوم (GdNCT) يمثل علاجاً إشعاعياً على خطوتين. يُصدر الجادولينيوم Gd-157 أشعة جاما نتيجة لتفاعل أسر نيوترونه من مصدر نيوتروني خارجي، والذي يثبط نسيج الورم. والصيغ المتوفرة تجارياً من الجادولينيوم Gd، مثل الماغنيسيست [®]Magnevist - محلول مائي ثنائي ميجلومين جادوبنتيتات dimeglumine gadopentetate - تكون عالية المحبة للماء، وضعيفة الاستبقاء في الأورام، ويتم إفرازها سريعاً، حتى بعد الحقن داخل الورم. ولكي تكون فعالة، يجب أن يتم إيصال الجادولينيوم Gd واستبقاؤه في موقع الورم بتركيز عالية. وتم تصنيع الجسيمات النانوية المحملة بخماسي حمض خل الجادولينيوم gadopentaacetic من شيتوزان بولي لبيتا-(١-٤)-٢-أمينو-٢-ديوكسي-D-جليوكوبيرانوز [poly[β-(1-4)-2-amino-2-deoxy-D-glucopyranose]]. ومثلما يحدث لمتعدد السكريات طبيعياً، يكون الشيتوزان قابلاً للتحلل الحيوي، والالتصاق الحيوي، ومتوافقاً حيوياً. ويتم تصنيع الـ Gd-CP النانوي (حيث CP = حمض بنتاتيك الجادولينيوم Gadoliniumpentetic) في جسيمات الشيتوزان النانوية بتقنية التحام قطيرة المستحلب مع جسيم بحجم ٤٢٦ نانومتر، ويحتوي على ٩,٣٪ جادولينيوم Gd. وتدخل جسيمات الـ Gd-CP النانوية إلى خلايا الورم من خلال الابتلاع الخلوي.

وبالمقارنة إلى الماجنيفيست Magnevist ، فإنه تحسّن كثيراً تراكم الجادولينيوم Gd واستبقاؤه، بعامل يصل إلى ٢٠٠ في خلايا سرطان الجلد B16F10 ، وسرطان الخلايا الحشرية خارج الجسم (في المختبر) SCC-VII [84]. وتم حقن الفئران الحاملة لسرطان الجلد B16F10 تحت الجلد بجسيمات الـ Gd-CPD النانوية، المحتوية على ١٢٠٠ ميكروجرام جادولينيوم طبيعي داخل الورم. وبعد إجراء التشعيع النيوتروني الحراري في موقع الورم، تم إخماد نمو الورم في المجموعة المدارة بالجسيمات النانوية بدرجة كبيرة، مقارنة بما كان عليه في المجموعة المدارة بمحلول الجادوبنتيتات gadopentetate. وعلى أية حال، لم تتحقق المعالجة التامة بسبب التوزيع متفاوت للجادولينيوم Gd في نسيج الورم. وقد أظهرت هذه الدراسة أن الفائدة المحتملة من Gd-NCT، تكون عن طريق استخدام جسيمات نانوية محملة بالجادولينيوم Gd [85]. وقد قام واتاناب Watanabe وآخرون باختبار مستحلبات دهن الجادولينيوم (Gd-LE) النانوية المشيدة من كولين فوسفاتيديل مهدرج، وجادولينيوم حمض ثنائي إيثيلين رباعي أمين خماسي الخل diethylenetetraaminepentaacetic (Gd-DTPA)، والتي تم معالجتها بالبولي أوكسي إيثيلين polyoxyethylene؛ لتوليد جزء (شطر) محب للماء. وتم حقن مستحلب دهني الجادولينيوم النانوي Gd-LE؛ وجسيمات مستحلب دهني EL (بحجم يتراوح من ٧٠-٩٠ نانومتر) في الوريد والغشاء البريتوني في جرذان الهامستر، الحاملة لسرطان الجلد (١.٥ ملجم لكل مل جادولينيوم Gd). وكان الحقن في الوريد مفيداً أكثر من الحقن داخل البريتون (الصفاق)، فيما يتعلق بالتوافر الحيوي، والاستبقاء في الورم والتراكم. وعندما تم الحقن في الغشاء البريتوني، انخفض التوافر الحيوي إلى ٥٧٪، مقارنة بالحقن في الوريد. وكان التراكم في الورم ٤٩.٧ ميكروجرام جادولينيوم لكل جرام من الورم في ٢٤ ساعة، مقارنة بـ ٢١ ميكروجرام جادولينيوم لكل جرام من الورم في ١٢ ساعة في المجموعات المعالجة عن طريق الغشاء البريتوني. ومع ذلك، فقد أدى التعاطي

الوريدي إلى زيادة تراكم الجادولينيوم في الكبد، والطحال، والرئة، والكلية مقارنة بالمجموعات المحقونة في الغشاء البريتوني. وقد أدى الحقن المتكرر بصيغة غنية بضعفين إلى تراكم ١٠٠ ميكروجرام جادولينيوم لكل جرام نسيج [86]. وكانت زيادة الفعالية بسبب الدوران المطول من الجزيئات، وانخفاض التفاعل بالجهاز الشبكي البطاني RES، وانخفاض إفراز مركب الجادولينيوم، وزيادة الاستبقاء في نسيج الورم.

لقد حُضرت الجسيمات النانوية البوليمرية من خلال تشكيل معقد الفلز-البوليمر بين سيس-البلاتين (CDDP) وبوليمرات مشتركة وحدة البناء، مثل بولي (إثيلين جلايكول)-بولي (حمض الجلوتاميك)، حيث تم اختبار كفاءتها في توصيل سيس-البلاتين للأورام. وكان حجم الجسيمات النانوية (CDDP/m) ٢٨ نانومتر، وأظهرت إطلاقاً مستداماً خارج الجسم. وتم حقن الفئران الحاملة لسرطان رئة لويس في الوريد بـ CDDP الحر، أو الـ CDDP/m ٤ ملجرام لكل كلجم. وكان للـ CDDP/m زمن دوران أطول في الدم، وتراكم في الأورام بمعدل ٢٠ ضعفاً، مقارنة بـ CDDP الحر، بينما تم تخفيض تراكمه في الأنسجة الطبيعية. وتم ملاحظة انحسار الورم تماماً فقط في الفئران التي عولجت بـ CDDP/m، ولم يحدث أي تغيير في وزن الجسم خلال فترة العلاج. وقد سببت المعالجة بـ CDDP الحر وبالجرعة نفسها، فقدان ٢٠٪ من وزن الجسم، واحتفظت ببقاء الورم [87]. وتظهر هذه البيانات بوضوح مزايا تغليف الأدوية فيما يتعلق بزيادة التوافر الحيوي، وزيادة التراكم المستهدف، وخفض التراكم في الأعضاء الطبيعية.

وقد تراكمت كرات PIBCA النانوية المحتوية على ميتوكسانترون، والمغللفة بالبولي أمين [88] في أورام الفئران الحاملة لسرطان الجلد، عندما تم حقنها في الوريد. وتبين هذه الدراسة أن التغليف بالميتوكسانترون لم يغير التوزيع الحيوي للعقار، مقارنة بالميتوكسانترون الحر. وكان تركيز دوكسوروبيسين doxorubicin البلازما في الجرذان

المحقونة وريدياً بجسيمات PIBCA النانوية، المغلفة بالبولي سوربات- ٨٠، والمحملة بالدوكسوروبيسين، هو ٠.١ ميكروجرام لكل جم، مقارنة بـ ٦ ميكروجرام لكل جم في الدماغ، خلال فترة تتراوح من ٢-٤ ساعة بعد الحقن في الوريد. وكانت الجسيمات النانوية قادرة على اجتياز حاجز الدم في الدماغ، وهو أمر ممكن من خلال امتزاز البروتين الدهني E، ونقل وسيط مستقبل البروتين الدهني منخفض الكثافة [89, 90]. وقد تراكمت جسيمات هكساديكل سيانو أكريلات المغلفة بال PEG بنسبة تصل إلى ثلاثة أضعاف، مقارنة بالجسيمات غير المغلفة في دماغ الجرذان [91].

وتم تغليف عقار إرينوتيكان irinotecan في جسيمات بولي لاكتيك نانوية من بوليمرات مشتركة الوحدات PEG-PPG-PEG. وكان محتوى العقار في الجسيمات النانوية ٤.٥٪، وتوزيع الحجم ٨٠-٢١٠ نانومتر، وتم حقن هذه الجسيمات في الفئران والجرذان الحاملة للسرcoma (ورم خبيث ينشأ في النسيج الرابط) sarcoma. وكان الإرينوتيكان مضاداً للورم فقط في شكله المغلف، عندما يحقن وريدياً أو تحت الجلد. وقد زاد تركيز البلازما من الإرينوتيكان في حقن الجسيمات النانوية مقارنة بالإرينوتيكان الحر (CPT 11) [92]. إن حجم الجسيمات الصغير يزيد من امتصاص الورم، وبالتالي يُحسن العلاج الكيميائي.

إن التاكسول toxal أحد أكثر العقاقير المضادة للأورام فعالية، ومع ذلك فتأثيره العلاجي محدود؛ بسبب ذوبانيته الضعيفة. ولقد تم اختبار الاستهداف السلبي باختيار الحجم داخل الجسم على فئران حاملة لسرطان الجلد B16F10، والتي تم حقنها وريدياً بكرات PVP نانوية (٦٠ نانومتر)، تحتوي على باكليتاكسيل (تاكسول). وأدى الحقن المتكرر إلى زيادة البقاء على قيد الحياة، واختزال كتلة الورم مقارنة للمعالجة بالباكليتاكسيل الحر [72]. وهذا الأسلوب مفيد برغم أن الباكليتاكسيل يُظهر ذوبانية مائية ضعيفة، وبناء على ذلك يستلزم تركيز علاجي لمدة طويلة؛ لتحقيق

الفعالية السريرية. إن جسيمات الـ PLGA النانوية المحملة بالباكليتاكسيل بأغلفة البوليمر، تكون قابلة للتحلل الحيوي. وعندما حقنت وريدياً تم إطلاق العقار في نمط ثنائي مرحلي، بإطلاق سريع ابتدائي، يتبعه إطلاق مستمر أبطأ. وقد يكون الإطلاق السريع بسبب انتشار ذوبان العقار والحصص الضعيف، بينما يمكن أن يُعزى الإطلاق الأبطأ للانتشار خلال قلب الـ PLGA. كما تم تحسين السمية خارج الجسم بعشرة أضعاف في أسلوب جسيم الـ PLGA، مقارنة بالباكليتاكسيل الحر في بطانة خلية سرطان رئة خلية صغيرة بشرية. ونظراً لأن الباكلتاكسيل كان أكثر نشاطاً مع الخلايا في دورة الخلية G2/M، فإن أزمدة حضانة أطول تكون أكثر فعالية. وقد أدى استخدام بوليمرات مشتركة مختلفة في تحضير الجسيمات النانوية إلى إطالة فترة الإطلاق، وزيادة كفاءة المعالجة [93].

لقد تم تغليف الباكلتاكسيل في جسيمات جيلاتينية نانوية ذات قطر في مدى يتراوح من ٦٠٠-١٠٠٠ نانومتر. وتم اختيار الحجم الكبير؛ لضمان مكوث الجسيمات في المثانة البولية، حيث تم زرعها، وأطلقت العقار المغلف بسرعة. وكانت الـ IC₅₀ مماثلة لتلك من الباكلتاكسيل الحر [94]. ومنع هذا الأسلوب تعرض العقار النظامي، وبذلك تم منع الآثار الجانبية.

الصيغة المتوفرة تجارياً للتعاطي الوريدي، هي صيغة الباكلتاكسيل في كريموفور Cremophor LE والكحول (٥٠:٥٠). ولا يتوافق المذيب مع أنابيب التشريب (إدخال سائل في الوريد) infusion، المصنوعة من بولي كلوريد الفينيل PVC، ويسبب آثاراً جانبية خطيرة، كالتسمم الكلوي والتسمم القلبي، ويمكن أن تدار فقط بعد المداواة الأولية بمضاد الهستامين والستيرويد [95-97]. وكان التعاطي لفترة طويلة، يتطلب زمن تشريب يصل إلى ثلاث ساعات.

في أسلوب جديد تم استبدال الكريموفور بجسيمات PLGA نانوية قابلة للتحلل الحيوي، تحتوي على سكسينات α -d ١٠٠٠-تكوفيريل بولي إيثيلين جليكول (TPGS) d- α -tocopheryl polyethyleneglycol 1000 succinate كمُستحلب/ومُثبت لإذابة الباكليتاكسيل للتناول عن طريق الفم. وكانت كفاءة تغليف العقار، وإمكانية التحكم في حركية الإطلاق ١٠٠٪. ويتنوع حجم الجسيم من ٣٠٠ إلى ١٠٠٠ نانومتر [98].

لقد تم اختبار التوكوسول Tocosol، وهو مستحلب باكليتاكسيل مستند على فيتامين E، في المرحلة الثانية II من التجارب السريرية. وتلقى مرضى تاكسين البسطاء Texane-naïve المصابون بسرطان المبيض، وسرطان المثانة، وسرطان القولون والمستقيم، أو سرطان الرئة كبير الخلية تشريباً (ضخاً) لمدة ١٥ دقيقة من التوكوسول مرة في الأسبوع، وكان تحمل المعالجة جيداً، ولم تتطلب فترة أطول للمعالجة الأولية بالستيرويد. وتم رصد الاستجابة بنسبة تتراوح من ٤-٢٦٪ من المرضى؛ وكان المرض مستقراً لدى نصف المرضى [99].

في المرحلة الأولى I من التجارب السريرية باستخدام ABI-007، وهو عبارة عن صيغة جسيمات الزلال (الألبومين) النانوية، كان يدار الباكليتاكسيل المغلف بشكل وريدي إلى المرضى. وتم زيادة معدل التشريب بستة أضعاف، ولم يكن هناك حاجة للمعالجة الأولية، وتحققت أعلى جرعة متحملة قصوى (MTD) خلال التغليف، مقارنة بالعقار الحر [100]. وغابت تفاعلات فرط الحساسية، وكان هناك انخفاض في حالات الإصابة بالإخماد النخاعي myelosuppression، ولوحظت سمية دموية معتدلة مقارنة بالعقار الحر. واعتباراً من عام ٢٠٠٣م، دخل الـ ABI-007 في المرحلة الثالثة III من التجارب السريرية لسرطان الثدي النقيلي.

كما تم اختبار ABI-007 للتوصيل الرئوي في الجرذان من خلال التعاطي داخل القصبة الهوائية intratracheal. وكانت الجرعة المدارة ٥ ملجم باكليتاكسيل لكل كجم

من وزن الجسم، وتم تحديد التوزيع الحيوي باستخدام باكليتاكسيل تريتيوم-موسوم/ABI-007. وتحقق تركيز العقار الأقصى في غضون ٥ دقائق بعد تناوله، وكان متوسط امتصاص عمر النصف ٠.٠١ ساعة، وزمن الإزالة ٤.٧ ساعة. وبعد عشر دقائق، تم اكتشاف ٢٨٪ من العقار في الرئتين، واكتشف أقل من ١٪ في الأنسجة الأخرى [101].

واختُبر تناول ABI-007 عن طريق الفم في الجرذان، ونتج عنه تراكم بنسبة ٤٥٪، وزادت نسبة هذا التراكم إلى ١٠٠٪ في وجود السيكلوسبورين A/cyclosporin. وتم الوصول إلى التركيز الأقصى من باكليتاكسيل/سيكلوسبورين ABI007/A، بشكل أسرع، حيث كان ست مرات (في غضون ٣٠ دقيقة)، مقارنة بالباكليتاكسيل الحر. ومن المثير للانتباه، أنه لم يتحقق التشبع خلال التناول عن طريق الفم. والامتصاص عن طريق الفم السريع، والتوافر الحيوي المتزايد (١٠٠٪ مقابل ٣٨٪)، يقترحان آلية جديدة لامتصاص العقار عن طريق الفم [102].

إن تركيز العقار الفعال عقاقيرياً في الورم، هو شرط للمعالجة الناجحة، وما زال من الصعب تحقيقه في المعالجات المنهجية (النظامية). وأجري توصيل التاموكسيفين لمستقبلات هرمون الإستروجين الموجبة لخلايا سرطان الثدي بواسطة جسيمات بولي-ε-كابرولاكتون النانوية. وخارج الجسم تم العثور على التوزيع الخلوي للتاموكسيفين، المحتوي على جسيمات بولي-ε-كابرولاكتون النانوية في المنطقة المحيطة بالنواة في خلايا MCV-7، بعد مرور ساعة واحدة، وقد تشبع تركيز الخلايا من التاموكسيفين [103].

تم تغليف مضاد الإستروجين RU 58668 في كبسولات نانوية قابلة للتحلل الحيوي (١١٠ نانومتر)، وكرات نانوية (٢٥٠ نانومتر)، تتكون من جسيمات حمض البولي لاكتيك النانوية المغلفة بـ PEG. وتم حقن هذه الجسيمات وريدياً في الفئران الحاملة لطعم هجين الـ MCF-7. إن التغليف بالـ PEG أطال فاعلية مضاد الإستروجين

RU 58668 ، مقارنة بالجسيمات النانوية غير المغلفة. وكانت فعالية مضاد الورم للعقار المغلف بكبسولات PEG نانوية أقوى من صيغة الكرة النانوية. وتراكمت الجسيمات في الكبد والطحال ، والأورام [104].

١١,٦,٢ الاستهداف الفعال Active Targeting

١١,٦,٢,١ الاستهداف الموجه مغناطيسياً إلى نسيج الورم [FettU]

Magnetically Directed Targeting to Tumor Tissue [FettU]

لقد كان أول إعلان عن الجسيمات النانوية المغناطيسية في عام ١٩٥٧م من قبل جيلكريست Gilchrist وآخرين. لقد درس هؤلاء العلماء التأثير الحراري المفرط من التعرض لمجال مغناطيسي (١,٢ ميغاهرتز) على أنسجة مغمورة في سوائل حديدية من $(\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3)$ ، بحجم يتراوح من ٢٠-١٠٠ نانومتر [105]. ويمكن أن تتكون الجسيمات النانوية المغناطيسية من أكسيد الحديد ، والمغنيتيت (أكسيد الحديد الأسود) ، أو النيكل والكوبالت ، أو خليط من أكاسيد البورون والنيوديميوم والحديد. وكل هذه الجسيمات تكون مغناطيسية أو فائقة البارامغناطيسية ، ويتراوح حجمها بين ١٠ و ٢٠٠ نانومتر. ويستخدم بشكل تفضيلي المغنيتيت (Fe_3O_4) ، والماجيميت (أكسيد الحديد المتبلور) ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) ؛ لأنها متوافقة حيويًا وغير سامة للبشر. وعلى الرغم من المغناطيسية المرتفعة جداً للنيكل والكوبالت ، إلا أنهما غير مناسبين للتعاطي إلى البشر بسبب سميتهما [106].

إن أكسيد الحديد غير قابل للتحلل بسهولة ، ولذلك يكون مفيداً للتطبيقات داخل الجسم ، كما أن الجسيمات الحديدية النانوية آمنة بيولوجياً. ويتم توظيفها (أيضها) إلى عنصر الحديد والأكسجين بإنزيمات الحلمأة ، وينضم الحديد إلى مخازن الجسم الطبيعية ، ويندمج بعد ذلك في الهيموجلوبين. ويتم التحكم في توازن الحديد عن طريق الامتصاص ، والإفراز ، والتخزين. ولم تلاحظ السمية الحادة ، وتم إفراز

الحديد المُدار في الجرذان على مدى ٤ أسابيع، كما لم تلاحظ السمية في التجارب الإكلينيكية على البشر [107]. وظلت وظيفة الكلى، والبارامترات الكبدية، والكتروليتات المصل، والدهيدروجينيز (إنزيم نزع الهيدروجين) لاكتات؛ بدون تغيير عن البارامترات الأساسية بعد المعالجة بالسوائل الحديدية [107]. واستمر ارتفاع مستويات الحديد في مصل الدم، حتى الحد الأقصى لمدة ٤٨ ساعة، ولم يسبب أي أعراض. وتم حقن جسيمات الحديد (٢٥٠ ملجم لكل كلجم) وريدياً في الجرذان بدون أي آثار جانبية [108]. وبلغت الجرعة في المرضى ٢,٦ ملجم من جسيمات الحديد، دون أي آثار جانبية [109].

إن العديد من الدراسات مستمرة لاستهداف الأورام داخل الجسم الحي للتطبيقات العلاجية، مثل توصيل الدواء، والتدمير الحراري المفرط للورم. وتسعى دراسات أخرى لاستخدام الجسيمات النانوية في التطبيقات التشخيصية، مثل استخدامها كعوامل تباين في الرنين المغناطيسي NMR، والتصوير بالرنين المغناطيسي MRI. وبناءً على تطبيق المجال المغناطيسي الخارجي (EMF)، يمكن توجيه الجسيمات إلى نسيج الورم، وينبغي أن تكون مثبتة عند إزالة المجال المغناطيسي الخارجي. إن تغليف سطح الجسيمات النانوية المغناطيسية، يزيد زمن دورانها، ويُسهّل عملية ترابط الليجاندات أو الجزيئات الأخرى على السطح للاستهداف والابتلاع الخلوي لوسيط المستقبل.

تعتمد فعالية العلاج المغناطيسي على قوة المجال المطبق، بالإضافة إلى الخواص المغناطيسية والحجمية للجسيمات، كما يجب أن تستوفي الجسيمات النانوية المغناطيسية المتطلبات التالية: مغنطة عالية يمكن التحكم فيها بمجال مغناطيسي خارجي، وتتجاوز معدلات تدفق الدم الخطية الـ ١٠ سم لكل ثانية في الشرايين، و ٠,٥ سم لكل ثانية في الشعيرات الدموية، وأن تكون متوافقة حيويًا، إضافة إلى زمن دوران طويل،

وحجم أقل من ٢٠٠ نانومتر، ويجب عدم تكتلها. إن المجال المغناطيسي بـ ٠,٨ تسلا كافٍ لتجاوز معدلات تدفق الدم الخطية في ناقلات، تحتوي على ٢٠٪ مغنيتيت (أكسيد الحديد المغناطيسي) [110]. وبالنسبة لمعظم الناقلات، يجب أن تكون كثافات الفيض المغناطيسي ٠,٢ تسلا، مع انحدارات مجال ٨ تسلا لكل متر من الشرايين الفخذية. وقد تم ملاحظة اختراق عمق النسيج لمدى يتراوح من ٨-١٢ سم [111]. كلما زاد عمق النسيج، انخفضت فعالية الاستهداف المغناطيسي. والاستهداف المغناطيسي والتوصيل غير قابلين للتطبيق بسهولة على الأورام الواقعة بشكل عميق في الجسم.

لقد تم اختبار الاستهداف الفعال بالعقاقير المضادة للسرطان في العديد من الدراسات داخل الجسم على الحيوانات والبشر. وللأدرياميسين adriamycin تطبيق محدود على البشر، بسبب ارتفاع سميته القلبية. والأسلوب لتفادي السمية المرتفعة في الأعضاء الحيوية داخل الجسم، يتمثل في توجيه عقاقير حاملة لجسيمات مغناطيسية إلى الأورام.

وقام لويب Luebbe وآخرون بتصنيع سوائل حديدية مغلفة بجلوكوز لامائي، وترتبط عكسياً إلى ٤-إبيروبيسين 4-epirubicin. وتم حقن هذه الجسيمات - بحجم ١٠٠ نانومتر - وريدياً في الجرذان والفئران الحاملة للورم. وعند التعرض لمجال مغناطيسي بقوة تتراوح من ٠,٢ - ٠,٥ تسلا، تراكم معقد سائل حديد الإبيروبيسين في منطقة الورم. وتم اكتشاف الغالبية من السوائل الحديدية في الكبد والطحال، ووصلت إلى مستويات معتدلة بعد ١٨ يوماً، بينما حدث ترسب حديدي قليل فقط في الرئة والكلى والقلب [112]. ويحدث تخفيض للورم فقط، إذا تم تطبيق حقل مغناطيسي خارجي بعد الحقن بسائل معقد ٤-إبيروبيسين الحديدي. وعلى النقيض من ذلك، لم تكن هناك استجابة من الورم عقب المعالجة بالإبيروبيسين الحر، وقد أدت الجرعات العالية فقط

من الإيرويسين إلى استجابة الورم، ولكن تلك الجرعات كانت سامة جداً، بل قاتلة، وكان معقد ٤-إيرويسين السائل الحديدي بمفرده في التراكيز الأعلى ساماً، مثل الإيرويسين بمفرده [112].

تم نشر المرحلة الأولى I من التجارب السريرية في عام ١٩٩٦م من قبل لويب وآخرين [107]، حيث ربط ٤-إيرويسين عكسياً إلى سوائيل حديدية مغناطيسية بجسيم حجمه ١٠٠ نانومتر، وتم حقنها وريدياً في ١٤ مريضاً مصابين بسرطان الخلايا الحشرية للصدر أو الرأس والرقبة. ويوضح الجدول رقم (١١،١) خصائص السوائيل الحديدية المستخدمة في هذه الدراسة. وتراوح الجرعات من ٦ ملجم مل^{-٢} في حجوم تشريب ٢٠-٧٠ مل، وتم نقل الجرعات إلى ٥-١٠٠ ملجم م^{-٢} من السائل المغناطيسي. وخلال فترة التشريب، تم تطبيق المجال المغناطيسي (٠,٥-٠,٨ تسلا) لمدة تراوحت من ٦٠-١٢٠ دقيقة في منطقة الورم. وتراكم معقد السوائيل الحديدية ٤-إيرويسين في منطقة الورم في ستة مرضى، وكان التحمل جيداً، وانخفض تأثير ٤-إيرويسين النظامي خلال ٦٠ دقيقة بعد الحقن، ولوحظ تعافي المرضى من السمية الدموية، مثل نقص الكريات البيضاء leukopenia، أو نقص الصفائح الدموية thrombocytopenia، خلال ٢١ يوماً، وكانت أقل من حالة المعالجة بـ ٤-إيرويسين بمفرده. وظلت مستويات حديد المصل العابرة مرتفعة لمدة تتراوح من ٢٤-٤٨ ساعة، ولم تلاحظ أية تغييرات في الوظيفة الكلوية أو البارامترات الكبدية، كما كان امتصاص الحديد في الأورام مرئياً بتغير لون منطقة الورم. ولم يمكن تحديد كمية الجسيمات الواصلة إلى الكبد أو الطحال [107]. وبوضوح أظهر المرضى المصابون بأورام قريبة من الجلد استجابة أكبر في تراكم جسيمات الحديد في موقع الورم. وتكون هذه نتيجة صغر عمق النسيج الذي سيتم اختراقه من قبل المجال المغناطيسي.

الجدول رقم (١١،١). خصائص السوائل المغناطيسية (من المرجع [112]).

حجم الجسيم	١٠٠ نانومتر
مغنيثيت	١,٥٪ من الوزن الكلي
محتوى الحديد (وزن/وزن)	٦٠٪
الرقم الهيدروجيني pH	٧,٤
اللون	أسود
الرائحة	طبيعية
محتوى الحديد	٦ ملجم/مل
محتوى الكربوهيدرات	٥ ملجم/مل
عدد الجسيمات	١٠ ^٨ /مل
الوزن/الحجم	١٠ ملجم/مل
امتزاز إيروبسيسين خلال ٣٠ دقيقة	

يعتمد توزيع الجسيمات المغناطيسية على مسار التعاطي، وقد تمت مقارنة مسارات مختلفة، عندما حُقنت سوائل حديدية مرتبطة بالميوكسانترون (١٠٠ نانومتر) وريدياً وشرانياً في أرناب محملة بخلايا سرطانية حرشفية، مع تعريضها لمجال مغناطيسي خارجي (١,٧ تسلا)، كما تم مقارنة كفاءات المعالجة فيما يتعلق بالاستهداف المغناطيسي للأورام. وفي هذا النموذج، تحقق انحسار الورم بعد ١٢ يوماً فقط مع الحقن في الشريان. أما الحقن في الوريد، فكان يثبط الخلايا؛ مما يشير إلى أن التعاطي في الشرايين كان أكثر نجاحاً من التعاطي في الوريد. وكان تعاطي الميوكسانترون الحر (داخل الشرايين) أقل فعالية؛ مما سبب داء الثعلبة، مع مشاهدة انحسار الورم بعد ٢٤ يوماً. وقد أدى التعاطي الشرياني إلى زيادة تركيز العقار في موقع الورم، وأظهر الفحص النسيجي لنسيج الورم أن السوائل الحديدية تركزت في الفضاء داخل التجويف، وترسبت في البطانة، والنسيج الخلالي للورم والأنسجة المحيطة به. ولم تلاحظ أية تغييرات مرضية (باثولوجية) في الكبد، والكلى، والطحال، والرئة،

أو الدماغ. وتشير هذه الدراسة إلى أن الحقن الوريدي، قد يكون أقل فعالية كطريق لاستهداف الأنسجة خلال الاستهداف المغناطيسي؛ لأن النظام الشبكي البطاني (RES) يُزيل الجسيمات النانوية المحقونة من النظام أثناء المرور الكبدي. وتقوم الخلايا البعلمية الكبيرة للنظام الشبكي البطاني RES بنقل الجسيمات المبلعمة إلى الكبد، والطحال، ونخاع العظام، والعقد الليمفاوية. وتبدو هذه الأعضاء هدفاً أكثر ملاءمة لهذا الأسلوب. وعلى أية حال، فقد كان الحقن الشرياني ناجحاً في نقل الجسيمات النانوية إلى الأورام الواقعة في الساق الخلفية للأرانب، من خلال تفادي المرور الكبدي [113].

وكان تطبيق القوة المغناطيسية ضرورياً في تركيز السوائل الحديدية في موقع الورم. وأدى خفض ارتباط الميتوكسانترون بالسوائل الحديدية إلى تركيز دوران الميتوكسانترون بحوالي ٥٠-٨٠٪، مقارنة إلى الميتوكسانترون الحر عندما تم إعطاؤه [114].

عندما تم حقن جسيمات أكسيد الحديد المغلفة بالدكستران طويلة الدوران وريدياً في نموذج ورم سرcoma دقيقي القوارض، تراكمت الجسيمات في نسيج الورم، وتم اكتشافه عن طريق التصوير بالرنين المغناطيسي. وكان توزيع الجسيمات في الورم ١٩٪ خلائياً، و٤٩٪ خلويّاً في خلايا الورم الدقيقي، و٢١٪ أدرجت في الخلايا البعلمية الكبيرة المرتبطة بالورم، كما عبرت الجسيمات النانوية حاجز الدم في الدماغ [115].

لقد أُجري توصيل الدوكسوروبيسين بالجسيمات النانوية المغناطيسية في الخنازير [116, 117]، والأرانب [113]، والجردان [118, 119]. وفي كل الحالات، أمكن تخفيض تركيز الدوكسوروبيسين الفعال بعامل يساوي ١٠، وتم استخدام مغناطيسات مزروعة في منطقة الورم؛ لتوجيه المغنيتيت المحتوي على جسيمات الدوكسوروبيسين/

الليبوزوم إلى نسيج الورم. وقد أدى ذلك إلى زيادة فعالية مضاد الورم، مقارنة بالدوكسوروبيسين المحقون وريدياً، وتم إزالة الآثار الجانبية [120, 121].

١١,٦,٢,٢ استهداف فعال موجه بالليجاند

Ligand-Directed Active Targeting

إن توظيف الجسيمات النانوية بعوامل استهداف، مثل الليجاندات أو الأجسام المضادة، والتي تُربط إلى المستقبلات على أغشية خلايا الورم، وتعمل على تسهيل الامتصاص النوعي في الخلايا المستهدفة وزيادته، من خلال ابتلاع الوسيط المستقبل، وبالتالي يمكن أن تزيد من تخصصية (نوعية) العقار داخل الجسم الحي. وتم دراسة تراكم جسيمات الوسيط المستقبل النانوية خارج الجسم.

لقد صنعت جسيمات نانوية محتوية على هكسانديون الجادولينيوم من البولي إيثيلين جليكول PEG 400 (بحجم أقل من ١٢٥ نانومتر). وتم ربط ليجاند الفولات folate إلى الجسيمات النانوية عن طريق ربط حمض الفوليك إلى ديستارويل فوسفاتيديل إيثانول الأمين distearoylphospha-tidylethanolamine، عبر فاصل البولي إيثيلين جليكول PEG. واستهدفت الجسيمات النانوية المغلفة بالفولات بشكل محدد مستقبل الفولات، الذي يُجسّد (أو يعكس) خلايا سرطان البشرة الأنفية البلعومية البشرية KB، وعملت خلايا الـ MCF-7 كمتحكم سلبي في مستقبل الفولات. وقد أدرجت الجسيمات النانوية المغلفة بالفولات في خلايا سرطان البشرة الأنفية البلعومية البشرية KB عن طريق ابتلاع الوسيط المستقبل، وكان تركيزها أعلى بمقدار ١٠ أضعاف، بالمقارنة مع الجسيمات غير المغلفة. وحدث موت الخلية خلال علاج أسر نيوترونات الجادولينيوم [122] في خلايا سرطان البشرة الأنفية البلعومية البشرية KB، ولم يحدث في خلايا الـ MCF-7 سالبة المستقبل. ولم يلاحظ موت الخلية إلا بعد أن تراكمت الجسيمات النانوية لفولات الجادولينيوم في خلايا سرطان البشرة الأنفية

البلعومية البشرية KB [122]. وتم الحصول على نتائج ماثلة، عندما حضنت خلايا سرطان الثدي موجبة مستقبل الفولات والخلايا البلعومية الكبيرة مع جسيمات الفولات النانوية فائقة البارامغناطيسية المنسقة. ولم تستطع الخلايا البلعومية الكبيرة أن تكسب جسيمات الفولات المنسقة [123]، وتظهر هذه النتائج تخصصية عالية لعملية الوسيط المستقبل.

تظهر مستقبلات فيتامين هـ بشكل مفرط في الخلايا السرطانية، مقارنة إلى الخلايا الطبيعية. وكانت خلايا البولولان (PA) pullulan acetate وفيتامين هـ، تتجمع ذاتياً لتشكيل جسيمات بقطر ٨٠-١٢٥ نانومتر، وكانت محملة بالدوكسوروبيسين (أدرياميسين) (doxorubicin (Adriamycin). وتم اختبار استخدام هذه الجسيمات النانوية، واستهداف الورم، والاستيعاب، وإطلاق العقار المتحكم فيه على خلايا HepG2. وانخفضت كفاءة التحميل مع ارتفاع محتوى فيتامين هـ؛ مما يشير إلى إمكانية التوصيل المتحكم فيه عملياً. وأظهرت جسيمات فيتامين هـ النانوية المنسقة تفاعلاً قوياً مع خلايا HepG2، بينما أظهرت جسيمات خلايا البولولان (PA) بمفردها تفاعلاً ضعيفاً؛ مما يشير إلى ابتلاع الوسيط المستقبل. وتم إطلاق الدوكسوروبيسين القابل للتشبع خلال ٦٠ دقيقة، واعتمد على سعة التحميل للجسيمات النانوية. ويمكن التحكم في إطلاق الدوكسوروبيسين من خلال محتوى فيتامين هـ للجسيمات خلايا البولولان PA النانوية [124].

١١,٦,٢,٣ توصيل عقاقير مستهدفة باستخدام التوجيه المغناطيسي

Targeted Drug Delivery Using Magnetic Guidance

تستطيع العقاقير أو الليجاندات الارتباط تساهمياً إلى الجسيمات النانوية المغناطيسية نفسها، أو إلى غلافها البوليمري، نتيجة المساحة السطحية الكبيرة للجسيمات النانوية. والتعرض إلى مجال كهربائي متناوب يكسب الجسيمات في النسيج

المستهدف. وعندما تتجاوز قوى المجال المغناطيسي معدل تدفق الدم الخطي (0.05 سم^{-1} في الشعيرات الدموية)، فإنه يتم الاحتفاظ بالجسيمات المغناطيسية في المنطقة الخلالية من خلال تأثير الاستبقاء والنفاذية المحسنة EPR. ويمكن استيعاب الجسيمات في الأورام عن طريق الابتلاع الخلوي للجناد المتحكم فيه أو الانتشار، ويمكن توصيل العقار بالتركيز المطلوب للعلاج. وحديثاً تم تشييد كرات تامة مغناطيسية مغلفة بالسيليكا [125] [126] ، بحجم متوسط ١٥٠ نانومتر. وقد تم تصميم ناقلات على شكل قلوب جسيمات مغناطيسية مغلفة ببوليمرات أو ببوليمر مسامي ، والتي تكون فيها الجسيمات النانوية المغناطيسية واقعة داخل المسام [127].

١١,٧ العلاج الجيني اللا فيروسي بالجسيمات النانوية

Nonviral Gene Therapy with Nanoparticles

إن ما يقرب من ٧٠٪ من التجارب السريرية الأوروبية، تستخدم العلاج الجيني الفيروسي. وكثيراً ما تمتلك خلايا الورم طفرات أو تعديلاً مفرطاً للجينات، التي تنظم موت الخلايا المبرمج apoptosis ومسارات انتشارها، وهذه التعديلات في الجينوم تسبب نمو خلايا الورم باطراد. إن تعديلاً مفرطاً لبروتينات معينة، مثل Bcl-2 في الخلايا السرطانية، يمنع موت الخلايا المبرمج، ويؤدي إلى المقاومة الكيميائية. والأهداف الأخرى للعلاج الجيني تتمثل في نقل الجين p53 (تخميد الورم)، c-myc، والسيتوكينات (بروتينات تنشط الخلايا المناعية) cytokines، مثل IL-12؛ لتحسين فعالية مضاد الورم. إن إدخال أوليغونوكليوتيدات مضادة للإحساس في الخلايا السرطانية، يمكن أن يمنع تعديل فرط للبروتينات الخاصة، التي تمنع خلايا الورم من الموت المبرمج؛ مما يؤدي إلى مقاومة كيميائية.

يواجه العلاج الجيني الفيروسي المشاكل التي يمكن أن تحد من تعداد ومعدل استنساخ الجين/ الحمض النووي DNA. وينخفض معدل تعداد الحمض النووي DNA؛ لأن بيئة خلية الورم المشحونة سالباً، تعوق امتصاص الحمض النووي DNA المضاد للإحساس المشحون سالباً. والعقبات الأخرى هي تحلل الحمض النووي الفيروسي في الدورة الدموية، وبعد التعداء بإنزيمات تحلل النوى (نيوكلياز) الخارجية/الداخلية endo-/exo-nucleases، الناجمة من التحلل الليزوزومي. ويستطيع العلاج الفيروسي بدء الاستجابة المناعية في المريض. إن تصنيع تركيبات الحمض النووي الفيروسي مكلف للغاية، ويتطلب اتخاذ إجراءات سلامة وتدابير وقائية عالية [128-130].

يمكن تجنب العديد من المشاكل التي تُصادف توصيل الجين الفيروسي بتغليف الحمض النووي في جسيمات نانوية، والتي تفتح عصراً جديداً في العلاج الجيني [131]. إن التوصيل الجيني اللافيروسي يحمي الحمض النووي من التحلل النووي الخارجي/والداخلي، ويتفادى الاستجابة المناعية المبدوءة فيروسيّاً. وبناءً على ذلك، فتوصيل جسيمات نانوية من الحمض النووي، يزيد من معدل التعداء، كما أن له مزايا رئيسة بالنسبة لأسباب الأمان والتصنيع [128-130]. ولتحسين معدلات التعداء، يجب أن تلبى الجسيمات النانوية لتوصيل الحمض النووي إلى خلايا الورم المتطلبات التالية: حزم حمض نووي صغير الحجم (أقل من ٢٥ نانومتر)؛ لتسهيل توصيل الحمض النووي إلى النواة؛ والحماية من مصل أنزيمات تحلل النوى الداخلية/الخارجية، وتحقيق الاستقرار أثناء عملية الامتصاص، ويجب عليها كذلك تجاوز مسار الابتلاع الخلوي/والتحلل الليزوزومي [132]. ويتم تحلل الجزيئات الكبيرة، التي تدخل المنطقة الخلوية خلال الابتلاع الخلوي بفعل الليزوزومات، ومن ثم تصبح مشبعة (مخمدة). وتم

توضيح الهروب من التحلل الليوزوزمي الداخلي للجسيمات PLGA النانوية، وأُطلق الحمض النووي المغلف ببطء؛ مما أدى إلى تغيير جيني مستمر [133].

عندما تم تعداء الخلايا غير المنقسمة، وورم الخلايا العصبية neuroblastoma مكبوح النمو، وخلايا الورم الكبدي بمخاليط لبيوزومات الحمض النووي DNA، زاد التعداء بحوالي ٧٠٠٠ ضعف، مقارنة بالحمض النووي المجرد. وكان حد حجم الليوزومات للتعداء، هو ٢٥ نانومتر، والذي يساوي حجم المسام النووية. وقد أظهرت الجسيمات بحجم أكبر من ٢٥ نانومتر قدرة تعداء منخفضة. إن توصيل الجينات من خلال ناقلات فيروسية، مرتبطة إلى سطح الغلاف المغناطيسي؛ يكون قيد التطوير للعلاج بالجينات. وميزة هذا الأسلوب هي الاتصال الممتد للنقل الفيروسي مع خلية الهدف، وزيادة معدل التعداء، ومعدل التعديل للجين المولج (المُحم) [134, 135].

لقد تجلّى توصيل الجين المستهدفة لمنع تكوين الأوعية الدموية في نسيج الورم. وكانت جسيمات نانوية مستندة على دهون مُبلّرة كاتيونية (٤٠-٥٠ نانومتر)، مقترنة تساهمياً مع ليجاندات $\alpha_v\beta_3$ الإنتجرين؛ هي التي تستهدف الأوعية الدموية الوعائية [136]. وخارج الجسم، قد وصلت هذه الجسيمات جين تشفير- بروتين التفلور الأخضر (GFP) بشكل محدد إلى خلايا سرطان الجلد البشري، مُظهراً مستقبل الإنتجرين. وتم إقران البلازميدات على سطح الجسم عن طريق التجاذب الإلكتروستاتيكي. والأهم من ذلك، أن الجسيمات النانوية بدون ليجاندات-

$\alpha_v\beta_3$ الإنتجرين لم تدرج في الخلايا، ومن ثم لم يتم توصيل بروتين التفلور الأخضر (GFP). وتم اختبار هذا الأسلوب داخل الجسم على فئران حاملة طعم هجين لسرطان الجلد البشري، وتم حقن الفئران وريدياً بجسيمات نانوية محتوية على جين لوسيفيريز وليجاند $\alpha_v\beta_3$ -NP $\alpha_v\beta_3$ -NP - لوسيفيريز $\alpha_v\beta_3$ -NP-luciferase؛ لتحديد ما إذا كان الـ $\alpha_v\beta_3$ يستطيع توصيل الجينات إلى الأوعية الدموية المرتبطة بالورم الوعائي أم لا. وتم

الكشف عن فعالية إنزيم اللوسيفيريز القسوى في منطقة الورم بعد ٢٤ ساعة، ولم يكتشف شيء في أوعية الرئة، والكبد، والدماغ، والكلى، أو العضلة الهيكلية. وتم استهداف الأوعية الدموية المرتبطة بالورم على وجه التحديد، كما تم منع توصيل الجين في وجود المثبط $\alpha_v\beta_3$ [136].

تم حقن الفئران الحاملة للورم الملانني (سرطان الجلد) تحت الجلد M21-L (سلبي - $\alpha_v\beta_3$) وريدياً بـ $\alpha_v\beta_3$ -NP-Raf(-)؛ لمنع إرسال إشارة بطانية، وتكوين الأوعية الدموية. وقد أدت المعالجة إلى موت الخلايا المبرمج للبطانية المصاحبة للورم؛ مما أدى إلى انحسار موت خلايا الورم المبرمج للورم الابتدائي والنقائل بعد ٦ أيام [136].

معظم تركيبات توصيل الحمض النووي DNA تربط الحمض النووي DNA إلى سطح الجسيمات. ويُحسّن التوصيل النظامي داخل الجسم من p53 بمعقد ترانسفيرين-Lip-p53 Transferrin-Lip-p53 معدل التعداء، مقارنة بتركيب غير مستهدف. وقد لوحظ انحسار الورم تماماً لطعم هجين سرطان بروتاتا بشري DU145 في الفئران التي تم معالجتها بالإشعاع [137].

توصيل الحمض النووي DNA خلال أساليب تقنية النانو له تطبيقات مستقبلية

مهمة في معالجة الأمراض من أي نوع؛ لأنها تسهل:

- زيادة معدلات الاستنساخ والتعداء.
- استنساخ مستدام من خلال الإطلاق البطيء.
- انخفاض الخطر الحيوي في الإنتاج والتطبيق.
- انخفاض الاستجابة المناعية لدى المريض.
- حماية الحمض النووي والنظام الحيوي.
- استهداف نوعي.

قد يتفوق التوصيل الجيني اللافيروسي على التوصيل الجيني الفيروسي في المستقبل.

١١,٨ الحرارة المفرطة Hyperthermia

إن خلايا الورم تكون أكثر حساسية إلى درجات الحرارة فوق ٤٢°م من الخلايا الطبيعية [138, 139]، ويمكن تدميرها عن طريق زيادة درجة الحرارة الموضعية إلى ٤١-٤٢°م لمدة ٣٠ دقيقة [140-143]. وتولد الجسيمات المغناطيسية الحرارة تحت مجال مغناطيسي متناوب (AMF) من خلال فقدان التخلقية [143, 144]. يحدث إنتاج الحرارة أثناء الفقدان الحراري، الناتج عن إعادة توجيه مغناطيسية المادة المغناطيسية ذات الموصلية الكهربائية المنخفضة [144]. وترتبط إمكانية التسخين مباشرة بحجم الجسيم المغناطيسي، الذي يمكن التحكم فيه من خلال طرائق التشييد المناسبة. وعلى سبيل المثال، تتطلب الجسيمات النانوية قدرة تيار متردد AC أقل من الجسيمات الدقيقة، كما تتطلب زيادة تشتت الجسيمات النانوية قدرة تيار متردد أقل [145, 146]. وقد حُدِّت معدلات قدرة الامتصاص النوعي Specific SARs absorption power rates في معلقات جسيمات المغنيتيت النانوية لحجم وغلاف مختلف. وكانت معدلات قدرة الامتصاص النوعي SARs لفريت الدكستران (أو حديدات عديد السكر) dextran ferrites من ١٨٠-٢١٠ وات جم^{-١} حديد (١٢٠ نانومتر)، ولفريت الدكستران الذي تم تعريضه لموجات صوتية sonicated، تراوحت من ١٢ إلى ٢٤٠ وات جم^{-١} حديد، ولمستحلب الحديد غير المغلف من صفر إلى ٤٥ وات جم^{-١} حديد (٦-١٠ نانومتر). فقد أدى التعرض لموجات صوتية فائقة (صوتنة فائقة) Ultrasonification، إلى تشتيت الجسيمات المتكتلة، التي يمكنها تدمير جزء من غلاف الدكستران. وتمتلك جسيمات مغنيتيت كربوكسي ميثيل الدكستران (١٣٠ نانومتر)

معدل قدرة امتصاص نوعي SAR ٩٠ وات جم^{-١} Fe. وتسمح بيانات معدل قدرة الامتصاص النوعي SAR بتقدير كمية الجسيمات اللازمة لتسخين الأنسجة البشرية [147, 148].

لاختبار كفاءة المعالجة بالحرارة المفرطة، تم حقن سوائل مغناطيسية بحجم جسيم ٣ نانومتر مغلف بالديكستران في أورام ثديية C3H للفئران. وبعد ٣٠ دقيقة تم تعريض الأجسام الكاملة للفئران لمجال مغناطيسي متناوب AMF من ٦-١٢ كيلو أمبير م^{-١}، عند ٥٢٠ كيلوهرتز لمدة ٣٠ دقيقة. وارتفعت درجة الحرارة داخل الورم إلى ٤٦°م، وزاد تراكم السائل الحديدي في نسيج الورم من ١٥٪ إلى ٤٥٪. وحقن السائل الحديدي بمفرده لم يغير البنية النسيجية للورم. وقد لوحظ نخر الورم في الفئران مع السائل الحديدي، والتعرض إلى مجال مغناطيسي متناوب AMF. وعلى أية حال، كان نمو الورم بعد العلاج غير متجانس، مع استجابة ٤٤٪؛ مما يدل على أن تجانس الورم يتزامن مع توزيع السائل الحديدي [148].

وبعد الحقن الوريدي بـ ١٠٠ ملجم مغنتيت دكستران (٤٠٠ ملجم كلجم^{-١}) في الجرذان، لوحظ تراكم الجسيمات النانوية في أورام الثدي. وأدى التعرض لمجال مغناطيسي متناوب AMF (لمدة ١٢ دقيقة، ٤٥٠ كيلوهرتز) إلى تقلص نسيج الورم ونخره، وتحتثر في الأوعية الدموية [149]. وفي الفئران زاد تركيز الحديد في الكبد والطحال بعد الحقن الوريدي؛ بسبب امتصاص الجهاز الشبكي البطاني RES. وبدايةً كانت محتويات الحديد في الأورام ١٥٪، وانخفضت إلى ٢٪ بعد مرور ٥٢ ساعة. وقد أدى تطبيق المجال المغناطيسي المتناوب AMF إلى زيادة بمقدار ضعفين ونصف (٢.٥ ضعف) من الحديد، خاصةً في نسيج الورم خلال فترة زمنية قدرها ٣٠ دقيقة. وباستثناء المنطقة المحيطة بالورم، لم تحدث تدفئة شاملة؛ مما يدل على أن محتوى الحديد في الأورام كان كافياً لإحداث ارتفاع الحرارة. ومن أجل تدمير الأورام بفعالية خلال

ارتفاع الحرارة، تم اقتراح الكمية المطلوبة من الحديد داخل نسيج الورم؛ لتكون ٥-١٠ ملجم سم^{-٣} [150].

ويتم إقران ليبوسومات مغناطيسية (ML) مع الجسم المضاد الذي يُميز خلايا الورم الكلوي، حتى يزداد تراكم محتوى الحديد أكثر في الأورام. وتم حقن فئران حاملة لأورام كلوي مزروعة بـ G250F-ML.

وكان إدراج الحديد في أورام الكلوي أعلى بمقدار ٢٧ ضعفا عند الحقن بالـ G250F-ML، مقارنة إلى جسيمات الليوسومات المغناطيسية ML بمفردها. والتعرض لمجال مغناطيسي متناوب AMF (٥ كيلووات، ١١٨ و كيلوهرتز، ٣٠,٦ كيلوأمبير م^{-١})، كبح نمو الورم في غضون أسبوعين [151]. وقد لوحظ النخر في الأورام فقط، ولم يلاحظ في الأكباد بعد التعرض لمجال مغناطيسي متناوب AMF، على الرغم من تراكم الليوسومات المغناطيسية ML في الكبد. ولقد تحقق التدمير الكامل لنسيج الورم بعد التعرض لمجال مغناطيسي متناوب AMF ثلاث مرات؛ مما يدل على أن التعرض المتكرر يكون فعالاً. وكانت نسبة توزيع الحديد ٥٠٪ في الورم، و ٣٥٪ في الكبد، و ٣٣٪ في الدم.

وأدى حقن الجسيمات النانوية المغناطيسية داخل الورم في فئران حاملة لسرطان الثدي البشري، إلى إطلاق جزئي للجسيمات من الأورام، وتراكمت في الكبد والطحال والرئة. وقد تتضرر هذه الأعضاء عند تعرض الجسم لمجال مغناطيسي متناوب AMF [145].

وقد اقترح أسلوب علاج بالحرارة المفرطة مدمج لطعم هجين U251-SP في الفئران العارية؛ لزيادة كفاءة المعالجة. وتم قيادة العلاج الجيني TNF- α بدمج معزز للحرارة مستحث بارتفاع الحرارة، يستخدم ليبوسومات كاتيونية مغناطيسية. وعندما حقنت الفئران داخل الورم بالليبوسومات الكاتيونية المغناطيسية، وعُرضت لمجال

مغناطيسي متناوب AMF (١١٨ كيلوهرتز، ٣٠,٦ كيلوأمبير م^{-١})، تم حث موت خلية الورم في غضون ثلاث دقائق. وقد زاد التعديل الجيني TNF- α بثلاثة أضعاف أثناء حث حرارة المجال المغناطيسي المتناوب AMF، حتى في المناطق الطرفية (الخارجية) التي لم تتأثر بارتفاع الحرارة [152].

وقد أظهر الاستهداف النوعي للخلايا السرطانية، وإدراج الجسيمات النانوية المغناطيسية المترافقة في هرمون إطلاق هرمون انبثاق البويضة (LHRH) - luteinizing hormone-releasing hormone خارج الجسم؛ تراكم الجسيمات النانوية المغناطيسية خلال ابتلاع خلوي الوسيط المستقبل. وتم تحضين خلايا سرطان الثدي البشري MCF-7، الممثلة لمستقبل هرمون إطلاق هرمون انبثاق البويضة LHRH بجسيمات نانوية مغناطيسية لهرمون إطلاق هرمون انبثاق البويضة LHRH، مغلفة بسيليكا وبمجم جسيم نهائي من ٢٠-٥٠ نانومتر. وهذه الجسيمات المتراكمة على السطح، وداخل الخلايا الممثلة لمستقبل هرمون إطلاق هرمون انبثاق البويضة LHRH، تعتمد على ساعات مستقبلات هرمون إطلاق هرمون انبثاق البويضة LHRH، ولكن ليس في خلايا UCI 107، التي لا تمثل مستقبل هرمون إطلاق هرمون انبثاق البويضة LHRH [153]. وكانت فعالية جسيمات هرمون إطلاق هرمون انبثاق البويضة LHRH النانوية المنسقة أكثر بثمان مرات في تدمير خلايا MCF-7. وكان عدد الخلايا المتحللة يعتمد خطياً على زمن التعرض للمجال المغناطيسي، وتركيز الجسيمات النانوية. ولم تتحلل خلايا UCI 107 تحت الشروط نفسها. وتشير هذه النتائج إلى أن الاستهداف النوعي، يمكن أن يزيد من فعالية علاج الحرارة المفرطة، وتحفظ الأعضاء الأخرى بدون تأثير.

لقد استعرض ضوء الأشعة تحت الحمراء القريبة (NIR) كبديل للتعرض لمجال مغناطيسي متناوب AFM المتعلق بالتدمير الحراري لنسيج الورم. وتتكون أصداف الذهب النانوية المصنعة من سيليكا كجسيمات قلب محاطة بصدف ذهب رقيقة مغلفة

بيولي إيثيلين جليكول PEG، وتمتلك مثل هذه الجسيمات رنين بلازمون انضباطي خلال التعرض للضوء. ويمكن التحكم في السمك النسبي للقلب وطبقات الصدفية؛ مما يؤدي إلى امتصاص ضوئي متنوع من منطقة الأشعة فوق البنفسجية القريبة إلى منتصف منطقة الأشعة تحت الحمراء. وقد عرض ضوء الأشعة تحت الحمراء القريبة NIR أدنى امتصاص في النسيج بالاختراق الأمثل. وتم حقن الأصداف النانوية في أورام الفئران الحاملة للطعم الهجين، وعُرضت لضوء الأشعة تحت الحمراء القريبة (٨٢٠ نانومتر، ٤ وات سم^{-٢}). وفي غضون من ٤-٦ دقائق، حدثت زيادة في درجة الحرارة ٣٧°م في منطقة الورم [154]؛، مما أدى إلى حدوث نخر. وتعرض جسيمات سيليكات صدفية الذهب النانوية أطيا امتصاص مختلفة، تعتمد على سمك الصدفية، الجسيمات بنصف قطر قلب ٦٠ نانومتر، مع صدفية بسمك ٢٠ نانومتر، لها أقصى امتصاص عند طول موجي $\lambda = 680$ نانومتر، مقابل صدفية بسمك ٥ نانومتر، والتي تعطي أقصى امتصاص عند طول موجي $\lambda = 1000$ نانومتر [155]، وتعد هذه الجسيمات المصنعة فريدة من نوعها، حيث إنها جسيمات انضباطية؛ لأنه يمكن تصميم خواص امتصاصها أثناء عملية التصنيع؛ مما يجعلها مناسبة جداً للتصوير (تشتت الضوء في المقام الأول)، أو علاج أساسه حراري ضوئي (الامتصاص في المقام الأول). وقد أدى تعرض خلايا السرطان خارج الجسم لجسيمات سيليكات الذهب النانوية الماصة للأشعة تحت الحمراء القريبة NIR، متبوعة بتشيع ليزر الأشعة تحت الحمراء القريبة، إلى التدمير الحراري الضوئي للخلايا. أما داخل الجسم، فعندما حقنت الأصداف النانوية داخل الورم (خلايا TVT الكلبيية)، وتم التشيع بضوء الأشعة تحت الحمراء القريبة NIR لمدة ٦ دقائق (٨٢٠ نانومتر، ٤ وات سم^{-٢})، فقد أدى ذلك إلى نخر خلية الورم خلال فترة من ٤-٦ دقائق، عبر امتداد منطقة التلف الحراري ٤ ملم. وحدث التسخين على مرحلتين: الأولى تسخين سريع، والثانية تسخين تدريجي. وانتشرت الأصداف

النانوية في كافة أنحاء نسيج الورم والنسيج المجاور، وسببت تجلط الدم، وتقلص الخلية في المناطق المجاورة، التي تم اختراقها من قبل الأصداغ النانوية. وعلاوة على ذلك، بقيت الأنسجة المحيطة سليمة [154].

في أسلوب آخر، تم استخدام جسيمات فلزية نانومترية لاستهداف أنسجة وتراكيب بيولوجية محددة، وذلك من خلال التحكم في عملية التحلل المستحثة بالليزر. حتى الآن لم تكن هناك أي تقارير عن تطبيق ناجح للمعالجة بالحرارة المفرطة في البشر، على الرغم من أن المعالجة كانت فعالة جداً في الدراسات الحيوانية. وفي البشر يكون من الصعب الحصول على كميات كافية من الجسيمات النانوية المغناطيسية في الأنسجة المستهدفة، دون تجاوز الكمية المسموح بها، نظراً لأنه في البشر، يجب أن يكون تطبيق المجال المغناطيسي الخارجي أقوى من قوة المجال المسموح. كما يتم مقاومة تسخين الأنسجة من قبل الدورة الدموية؛ مما يخلق تأثير التبريد. إن حجم نسيج الورم الذي يحتاج لأن يكون ساخناً، هو عامل محدد، ويجب ألا يتجاوز ٣٠٠ ملم^٣ [150، 156]. وقد تم الإعلان عن الجرعة القصوى المسموح بها للبشر، لتكون $H \times f = 4.85 \times 10^8 \text{ Am}^{-1} \text{ s}^{-1}$ [157]، وبالإضافة إلى ذلك، يسبب عمق النسيج فقدان قوة المجال. وتم تحقيق عمق مستهدف ٨-١٢ سم مع حجم الجسيم، الذي يتراوح من ٠.٥-٥ ميكرومتر في نموذج الخنزير [116].

١١,٩ التوصيل المحكوم لعقاقير العلاج الكيميائي باستخدام الجسيمات النانوية

Controlled Delivery of Chemotherapeutic Drugs Using Nanoparticles

إن أنظمة الإطلاق المتحكم فيه مازالت تجتذب اهتمام العديد من المجموعات البحثية؛ بسبب تطبيقها في مدى عريض من المجالات، مثل توصيل الأدوية، والورق، والمبيدات الحشرية، والطباعة، ومستحضرات التجميل، وهلم جرا [158، 159]. لقد

تركز معظم العمل حتى الآن على تحقيق الإطلاق المحكوم للمكونات النشطة، المغلفة في مصفوفات بوليمرية بالاستجابة لمحفزات محددة [159-161] أو على استخدام تقنية التصنيع الدقيق [162]. وقد أدى التقدم في تقنية الأنظمة الكهروميكانيكية الدقيقة (MEMS) إلى إدخال المزيد من التحسينات في أنظمة توصيل العقاقير القائمة على زرع رقاقة دقيقة [136, 158, 163]. ولطريقة التوصيل تأثير كبير على الكفاءة العلاجية في مجال توصيل العقاقير [159, 164]. كما يجري الآن تصميم أنظمة توصيل أكثر تعقيداً؛ لتوصيل مستهدف الجينات باستخدام ناقلات فيروسية، وليبوسومات، وجسيمات نانوية كاتيونية [164].

من الأساليب المذكورة، تبدو الرقائق الدقيقة والبوليمرات المتجاوبة (سريعة الاستجابة)؛ لتكون الطرائق الأكثر تنوعاً لإطلاق العقاقير المحكوم. إن أنظمة توصيل العقاقير المستندة على بوليمرات لإطلاق محكوم معروفة جيداً، وكانت رائجة لتوصيل تشكيلة متنوعة من العقاقير [165-167]. كما تم تصميمها للاستجابة لمحفزات محددة، مثل الموجات فوق الصوتية، والضوء، والإنزيمات، ودرجة الحرارة، والرقم الهيدروجيني pH، والمجالات الكهربائية والمغناطيسية [164]. ومن هذه المحفزات، المحفز المغناطيسي، وهو جذاب خاصة إذا كان الأسلوب هادئاً. وقد تجلّى التنظيم القابل للإنتاج من إطلاق العقار من البوليمرات في الحالات، التي طُمرت (دفنت) فيها الكرات المغناطيسية الصغيرة أو المغناطيسات الأسطوانية في مصفوفة بوليمرية تحتوي على العقار [168, 169].

والغالبية من أنظمة التوصيل المحكومة للعقاقير، يجري تطويرها للتطبيقات السريرية، حيث المرغوب فيه هو التعرض النظامي وإطلاق العقار. والبعض من هذه، هي: توصيل الأنسولين [165, 166]، ومضاد عدم اتساق ضربات القلب antiarrhythmics [166]، ومثبطات حمض المعدة [170]، وموانع الحمل [171, 172]،

وبديل هرمون عام [174, 173]، والتحصين (التمنيع) [175]. ومؤخراً فقط، كان هناك اهتمام متنامٍ بتطوير أنظمة توصيل عقار محكومة لعلاج السرطان الكيماوي [176, 177]. ويمكن تصنيف الأساليب بشكل أوسع في الأصناف التالية:

- إطلاق مستديم من خلال تحلل البوليمر.
- إطلاق متحكم فيه إنزيمياً.
- إطلاق متحكم فيه من خلال استخدام البوليمرات الحساسة للحرارة.
- إطلاق متحكم فيه كيميائياً ضوئياً.
- أنظمة إطلاق حساسة (متجاوبة) للرقم الهيدروجيني pH .
- تحلل مستحث بالليزر (LIB).
- إطلاق وسيط الموجات فوق الصوتية.

الإطلاق المستديم الذي يستخدم الجسيمات النانوية البوليمرية القابلة للتحلل الحيوي، هو أحد أكثر الأساليب شيوعاً؛ لإطلاق محكوم لعوامل علاج السرطان الكيميائية. ويعتمد الإطلاق المستديم على الطبيعة الكيميائية للبوليمر [182-178]، وطريقة التحضير [184, 183, 98]، وتعديل (تعديلات) سطح من جسيمات الدواء النانوية- البوليمر [185]. وفي دراسة مثيرة للاهتمام من قبل يو وبارك Yoo and Park، تم اقتران الدوكسوروبيسين كيميائياً بمجموعة نهاية الطرف الـ PLGA، عن طريق ترابط الأستر. وقد تم صياغة مقترن الـ PLGA بالدوكسوروبيسين والدوكسوروبيسين في جسيمات نانوية، وقد لوحظت ملامح الإطلاق المستديم (على فترة ١ شهر) بالحد الأدنى من دفعات أولية [186]. وعلى النقيض من ذلك، عندما كان الدوكسوروبيسين حراً غير مقترن، ومدججاً في جسيمات نانوية، كانت الدفعة الأولية غائبة، وتم إطلاق كامل العقار في غضون ٥ أيام. لقد أدى اقتران العقاقير المضادة للسرطان بالجسيمات النانوية البوليمرية إلى أشكال إطلاق العقار الخطية على فترة ممتدة [188, 187].

لقد ذكرت أمثلة عن الأساليب التي أُخذت فيها الخواص الفسيولوجية للخلايا السرطانية بعين الاعتبار عند تصميم أنظمة إطلاق متحكم فيه لعوامل مضادة للسرطان، مثل الأوعية الدموية، وهي خاصية فسيولوجية محددة للخلايا السرطانية. وقد ثبت وجود نظام إطلاق محكوم لعقار مضاد للسرطان، ترانس- حمض الريتينويك (all-trans-retinoic acid (atRA، استنادا على التحلل الأنزيمي [189]. وفي هذه الدراسة، أطلقت جسيمات الجيلاتين المرتبطة ببولي إيثيلين جلايكول PEGylated النانوية الحاملة حمض آل-ترانس- الريتينويك atRA العقار المضاد للسرطان بشكل حساس جداً، بفعل إنزيم كولا جيناز IV، وهو أحد إنزيمات البروتياز الفلزية الرئيسة المشاركة في تكوين الأوعية الدموية. وبالمثل فإن قيم الرقم الهيدروجيني pH في النسيج الخلالي للورم، تكون أقل من تلك القيم في الخلايا الطبيعية، ويمكن استغلال هذا الفرق لتطوير الجسيمات النانوية البوليمرية الحساسة للرقم الهيدروجيني pH ؛ لإطلاق محكوم للعوامل المضادة للسرطان. وهناك فئة جديدة من البوليمرات الحساسة للرقم الهيدروجيني تحمل الدوكسوروبيسين (أدرياميسين) العامل المضاد للسرطان، وقد تم تحضيرها باستخدام سلفا ثنائي الميثوكسين sulfadimethoxine ، وخلات بولولان سكسينيلات. وتبين أن الجسيمات النانوية كانت مستقرة جداً في الرقم الهيدروجيني الفسيولوجي pH 7.4، لكنها أظهرت تحللاً للدوكسوروبيسين المتحرر عند رقم هيدروجيني، يقترب من الرقم الهيدروجيني الفسيولوجي للخلايا السرطانية [190].

لقد فُحص الأسلوب الآخر لإطلاق محكوم لعلاجات السرطان الكيماوية، مستفيداً من الخواص الحرارية والكيميائية الضوئية للجسيمات النانوية البوليمرية. وقد أعلن يوشينوبو Yoshinobu وآخرون [191]، عن تصميم جسيمات نانوية مركبة من الأكريليك، مبتكرة بقلب كاره للماء، وصدفة قابلة للانتفاش (للاتفاخ) بشكل حساس للحرارة، تُظهر نمطاً حرارياً حساساً لإطلاق العقار. وقد أظهرت الكبسولات

الدقيقة استجابة سريعة جداً وبشكل استثنائي لإطلاق العقار بطريقة حساسة للحررة. وقد وصف سيرشين Sershen وآخرون [192] أيضاً توصيل عقار منظم حرارياً ضوئياً باستخدام أصداف الذهب النانوية.

١١,١٠ جسيمات نانوية للتحايل على مقاومة العقاقير المتعددة

Nanoparticles to Circumvent MDR

تم تعريف عدم الاستجابة للعلاج الكيميائي بمقاومة العقاقير المتعددة (MDR) multidrug resistance ، التي تتضمن آلية لتجنب العلاج الكيميائي. إن الـ Pgp يتعرف على العقاقير، عندما تكون واقعة على غشاء البلازما، ولكنه لا يستطيع التعرف عليها في العصارة الخلوية من المنطقة الليزوزومية [193, 194]. وقد أظهر الدوكسوروبيسين، وهو ركيزة لـ Pgp ؛ لكي يتم تصديره من العصارة الخلوية في بطانات خلايا سرطانية المقاومة للعقاقير المتعددة. ويجب أن تدخل الجسيمات النانوية التي تتحايل على مقاومة العقاقير المتعددة عن طريق آلية الـ Pgp في خلايا الورم ؛ لكي تكون فعالة. وقد أعلن عن أسلوبين يستخدمان كرات نانوية محملة بالدوكسوروبيسين PIBCA والـ PIHCA، في محاولة لتجنب مقاومة العقاقير المتعددة. وفي حالة كرات الدوكسوروبيسين PIHCA النانوية، كان تركيز الدوكسوروبيسين الخلوي أقل في خلايا ورم أرومي دبقي مقاوم الدوكسوروبيسين، مقارنة لتلك المرصودة بالدوكسوروبيسين الحر [194]. وكانت كرات الدوكسوبيسين النانوية فعالة فقط في حالة ما إذا كانت مقاومة العقاقير المتعددة مستندة على الـ Pgp. وعندما تم استخدام بوليمر سريع التحلل لتغليف الدوكسوبيسين في بطانة خلية سرطان دم الفئران، مقاوم الدوكسوبيسين الممثلة بفطر عن الـ Pgp، كان تركيز الدوكسوبيسين الخلوي مرتفعاً، وكان ضخ الدوكسوبيسين ممثلاً لذلك، الذي شوهد مع مجموعة الدوكسوبيسين الحرة.

لقد تحللت كرات الـ PIBCA النانوية قبل دخولها المنطقة الخلوية [195]. وهكذا ارتبط الدوكسوروبيسين عند التركيز العالي بغشاء خلية الورم، كونه خارج الأوعية من خلال مضخة دفع الـ Pgp. وقد أدى اقتران الدوكسوروبيسين مع بولي ميثاكريلات polymethacrylate إلى استيعاب الجسيمات خلال الابتلاع الحيوي في خلايا سرطانية شبيهة بخلية وحيدة مقاومة الدوكسوروبيسين U937. وأظهرت هذه الجسيمات إطلاق دوكسوروبيسين بطيء مستديم؛ مما أدى إلى سمية خلوية كبيرة أعلى من الدوكسوروبيسين الحر [196].

لقد أُجريت محاولات أخرى عديدة؛ لزيادة توصيل الدوكسوروبيسين إلى الخلايا السرطانية المقاومة. ولقد أظهر الدوكسوروبيسين المدمج في كرات جيلاتين نانوية سمية خلوية منخفضة في فأر مطعم بسرطان قولون؛ حتى لوحظت زيادة السمية القلبية. وكان من المنتظر أن تسبب التأثيرات المختلفة نتيجة بطء تفكك معقدات دوكسوروبيسين الكرات النانوية، وبطء معدل الانتشار عبر غشاء الخلية، وفشل دخول المعقد إلى الخلايا، وارتفاع إطلاق العقار في غشاء الخلية. ويمكن تجنب مقاومة العقاقير المتعددة فقط، عندما يتحقق الاتصال المباشر بالبولي سيانو أكريلات [197].

وقد أدى امتصاص وسيط مستقبل الفولات من ليبوسومات فسفاتيديل إيثانول أمين ثنائي استرارييل بولي إيثيلين جليكول (٧٠-١٠٠ نانومتر) المحملة بدوكسوروبيسين؛ إلى امتصاص العصارة الخلوية، وإطلاق الدوكسوروبيسين في السيتوبلازم. وكان إطلاق الدواء خلال ساعتين خارج الجسم في الخلايا السرطانية المقاومة للعقاقير المتعددة M109-HiFR. لقد ارتفع امتصاص عقار الليبوسوم مستهدف حمض الفولات بعشرة أضعاف، مقارنة إلى الدوكسوروبيسين الحر، وكان أكثر سمية داخل الجسم من الدوكسوروبيسين الحر [198].

إن إيصال الدوكسوروبيسين بليبوسومات مستهدفة الفولات لم يتفاد نظام دفع الـ Pgp، والذي تم تفسيره بشكل تجمع الدوكسوروبيسين في جسيمات ليبوسومية نانوية تستهدف الفولات، وقد اقترح أن الدوكسوروبيسين المغلف يكون ثنائي الوحدة [199]. وتم حقن الدوكسوروبيسين المحمل في كرات نانوية (٣٠٠ نانومتر)، تتكون من بولي سيانوأكريلات في خلايا اللوكيميا (سرطان الدم) (P388ADR-) للغشاء البروتيني لفئران حاملة لطعم هجيني. وقد أطالت المعالجة بقاء الفئران على قيد الحياة، مقارنة بتعاطي الدوكسوروبيسين الحر، والذي كان غير مؤثر. وعلى أية حال، لم يتم الحصول على أي معالجة، سواء كانت المدارة بالدوكسوروبيسين الحر، أو بالجسيمات النانوية. وكان نصف التركيز المثبط الأقصى IC50 خارج الجسم، هو ٤.٣ ميكرو مول للدوكسوروبيسين الحر، مقابل ٠.٠٨ ميكرو مول للكرات النانوية المحملة بالدوكسوروبيسين. وكانت بطانات الخلايا المقاومة للعقاقير المتعددة أكثر حساسية من ٣٠ إلى ٢٥٠ ضعفا للكرات النانوية المحملة بالدوكسوروبيسين من الدوكسوروبيسين الحر، وحتى الانحسار الكامل من المقاومة للعقاقير المتعددة، تم ملاحظته في بعض بطانات الخلايا. وكانت الكرات النانوية PIHCA المحملة بالدوكسوروبيسين قابلة للتحلل الحيوي؛ ودخلت الكرات النانوية بحجم ٢٠٠ نانومتر الخلايا عن طريق الابتلاع الخلوي، وتم إيصال الدوكسوروبيسين إلى الليوسومات. ولم يتم التعرف على كرات نانوية محملة بالدوكسوروبيسين من قبل الـ Pgp، وبذلك تم التحايل على مقاومة العقاقير المتعددة.

١١,١١ المشاكل المحتملة في استخدام الجسيمات النانوية لعلاج السرطان

Potential Problems in Using Nanoparticles for Cancer Treatment

تتضمن المشاكل المحتملة المرتبطة باستخدام الجسيمات النانوية داخل الجسم مخاطر تجلط الدم خلال تكتل الجسيمات أو نواتج تحللها. وقد أجريت معظم التجارب

على القوارض ، ويكون من الصعب رفعها إلى البشر ، فيما يتعلق بالأبعاد والحجم في الدوران ، وكثافات النسيج ، وكمية الجسيمات المطلوبة. ومن الضروري أن تؤخذ هذه المشكلة في الحسبان ، إذا كان إطلاق العقار لا يمكن التحكم فيه بالمجال المغناطيسي. وهناك دائماً السمية المحتملة من الناقل المغناطيسي ، أو بوليمرات التغليف ونواتج تحليلها ، والتي قد تحدث بعد التعرض لفترة طويلة أو الحقن. كما يمكن أن يؤدي تطبيق المجال المغناطيسي الخارجي ، إلى عدم انتظام ضربات القلب وتحفيز العضلات ، والنوبات المرضية ، والتي تستلزم المراقبة عن كثب ، وبعض المرضى قد لا يكونون مؤهلين لهذه التطبيقات الخاصة.

١١, ١٢ النظرة المستقبلية Future Outlook

يتطلب البحث والتطوير بمجال تقنية النانو في تطبيقات - مثل الطب الحيوي - الفهم والتفاعل بين الخبراء في علوم الفيزياء ، والرياضيات ، والعلوم الطبية الحيوية ، والكيميائيين ، والعاملين في المجال الطبي. إن الإمكانية لاستخدام الجسيمات النانوية في مهمة توصيل العقاقير ، وكشف المرض كبيرة ، وقد تُغير الطريقة المستخدمة حالياً من أنظمة توصيل العقار. وتقدم الجسيمات النانوية إمكانية التطبيق الواسع ، وتمثل المرونة الكافية لتصميم مخصص لنظام المعالجة في المستقبل.

وسيتم التركيز في المستقبل على كشف النقائل والعلاج ، بهدف استئصال السرطان في نهاية المطاف كمرض.

شكر وتقدير Acknowledgements

يود المؤلفون أن يشكروا جانيس كينر Janice Keener ، وأريك جويليو Eric Guilbeau من مركز بننجتون للأبحاث الحيوية Pennington Biomedical Research Center ؛ لمساعدتهم في إعداد المتن وبعض الأشكال.

الاختصارات Abbreviations

مجال مغناطيسي متناوب	AMF
البروتين الدهني (بروتين يرتبط بالدهون) E	Apo E
إرينوتيكان	CPT
الحمض النووي (حمض ديسوكسي ريبونوكليك)	DNA
مجال مغناطيسي خارجي	EMF
فسفاتيديل كولين البيض	EPC
الاستبقاء والنفاذية محسنة	EPR
٥- فلورويوراسيل	5 FU
جادرولينوم- ثنائي إيثيلين رباعي أمين خماسي حمض الخليك	GD-DTPA
علاج بأسر نيوترون الجادرولينوم	GdNCT
بروتين متفلور أخضر	GFP
نصف التركيز المثبط الأقصى	IC50
هرمون إطلاق هرمون انبثاق البويضة	LHRH
مقاومة العقاقير المتعددة	MDR
نظام البلعمة وحيد النوى	MPS
الجرعة القصوى المحتملة	MTD
الأشعة تحت الحمراء القريبة	NIR
جسيمات نانوية	NP
كرات نانوية	NS
خلات البولولان	PA

بولي كبرولاكتون	PCL
بولي إيثيلين جلايكول	PEG
البولي إيثيلين أكسيد	PEO
p-جليكوبروتين (بروتين سكري)	Pgp
فوسفوليبيد	PL
بولي ايزوبيوتيل سيانو اكريلات	PIBCA
بولي ايزوهكسيل سيانو أكريلات	PIHCA
حمض الجليكوليك بولي لاكتيد	PLGA
البولي (ميثيل ميثا أكريلات)	PMMA
بولي فينيل بيروليدين	PVP
الجهاز الشبكي البطاني	RES
معدل قدرة الامتصاص النوعي	SAR
عامل نخر الورم ألفا- α	TNF- α
عامل نمو بطانة الأوعية الدموية	VEGF

المراجع References

- 1 NSF report on "Societal implications of Nanoscience and Nanotechnology", March 2001.
- 2 J. M. Nam, S. Park, C. A. Mirkin, Bio-barcode based on oligonucleotide-modified nanoparticles, *J. Am. Chem. Soc* 2002, 124, 3820–3821.
- 3 A. S. Lubbe, C. Alexiou, C. Bergemann, Clinical applications of magnetic drug targeting, *J. Surg. Res.* 2001, 95, 200–206.
- 4 L. Illum, A. E. Church, M. D. Butterworth, A. Arien, J. Whetstone, S. S. Davis, Development of systems for targeting the regional lymph nodes for diagnostic imaging: in vivo behavior of colloidal PEG-coated magnetite nanospheres in the rat following interstitial administration, *Pharm. Res.* 2001, 18, 640–645
- 5 L. K. Komissarova, A. A. Kuznetsov, N. P. Gluchoedov, M. V. Kutushov, M. A. Pluzan, Absorptive capacity of iron-based magnetic carriers for blood detoxification, *J. Magn. Magn. Mater.* 2001, 225, 197–201

- 6 Cancer Statistics, American Cancer Society, 2004.
- 7 M. De Lena, C. Brambilla, A. Morabito, G. Bonadonna, Adriamycin plus vincristine compared to and combined with cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil for advanced breast cancer, *Cancer* 1975, 35, 1108–1115.
- 8 J. M. Bull, D. C. Tormey, S. H. Li, P. P. Carbone, G. Falkson, J. Blom, E. Perlin, R. Simon, A randomized comparative trial of adriamycin versus methotrexate in combination drug therapy, *Cancer* 1978, 41, 1649–1657.
- 9 R. J. Santen, Endocrine treatment of prostate cancer, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992, 75, 685–689.
- 10 J. L. Emmet, L. F. Greene, A. Papantoniou, Endocrine therapy in carcinoma of the prostate gland: 10-year survival studies, *J. Urol.* 1960, 83, 471–484.
- 11 R. M. O'Regan, V. C. Jordan, Tamoxifen to raloxifene and beyond, *Semin Oncol* 2001, 28, 260–273.
- 12 S. A. Eccles, G. Box, W. Court, J. Sandle, C. J. Dean, Preclinical models for the evaluation of targeted therapies of metastatic disease, *Cell Biophys.* 1994, 24–25, 279–291.
- 13 K. Pantel, M. Otte, Occult micrometastasis: enrichment, identification and characterization of single disseminated tumour cells, *Semin. Cancer Biol.* 2001, 11, 327–337.
- 14 C. J. Mettlin, G. P. Murphy, R. Ho, H. R. Menck, The National Cancer Database report on longitudinal observations on prostate cancer, *Cancer* 1996, 77, 2162–2166.
- 15 C. S. B. Galasko, “The anatomy and pathways of skeletal metastases”, in L. Weiss, A. H. Gilbert (eds.) Bone metastases, Boston, GK Hall, 1981, pp. 49–63.
- 16 K. Pantel, R. J. Cote, O. Fodstad, Detection and clinical importance of micrometastatic disease, *J. Nat. Cancer Inst.* 1999, 91, 1113–1124.
- 17 S. Honig, Hormonal therapy and chemotherapy, in J. R. Harris, M. E. Lippman, M. Morrow, S. Hellman (eds.) Diseases of the breast, Philadelphia, Lippincott–Raven Publishers, 1996, pp. 669–734.
- 18 S. Braun, and K. Pantel, Biological characteristics in micrometastatic cancer cells in bone marrow, *Cancer Metastasis Rev.* 1999, 18, 75–90.
- 19 M. Kavallaris, D. Y. Kuo, C. A. Burkhardt, D. L. Regl, M. D. Norris, M. Haber, S. B. Horwitz, Taxol-resistant epithelial ovarian tumors are associated with altered expression of specific beta-tubulin isotypes, *J. Clin. Invest.* 1997, 100, 1282–1293.
- 20 M. Lehnert, S. Emerson, W. S. Dalton, R. de Giuli, S. E. Salmon, In vitro evaluation of chemosensitizers for clinical reversal of P-glycoprotein-associated Taxol resistance, *J. Natl. Cancer Inst. Mongr.* 1993, 15, 63–67.
- 21 N. Baldini, K. Scotlandi, M. Serra, T. Shikita, N. Zini, A. Ognibene, S. Santi, R. Ferracini, N. M. Maraldi, Nuclear immunolocalization of P-glycoprotein in multidrug-resistant cell lines showing similar mechanisms of doxorubicin distribution, *Eur. J. Cell Biol.* 1995, 68, 226–239.

- 22 A. Molinari, A. Calcabrini, S. Meschini, A. Stringaro, D. Del Bufalo, M. Cianfriglia, G. Arancia, Detection of P-glycoprotein in the Golgi apparatus of drug-untreated human melanoma cells, *Int. J. Cancer* 1998, 75, 885–893.
- 23 J. Hamada, T. Tsuruo, Characterization of the ATPase activity of the 170 to 180 kilodalton membrane glycoprotein associated with multidrug resistance: the 170 to 180 kilodalton membrane glycoprotein is an ATPase, *J.Biol. Chem.* 1988, 263, 1454–1458.
- 24 R. Krishna, L. D. Mayer, Multidrug resistance (MDR) in cancer – mechanisms reversal using modulators of MDR and the role of MDR modulators in influencing the pharmacokinetics of anticancer drugs, *Eur. J. Cancer Sci.* 2000, 11, 265–283.
- 25 J. C. Murray, J. Carmichael, Targeting solid tumours: challenges, disappointments and opportunities, *Adv. Drug. Del. Rev* 1995, 17, 117–127.
- 26 R. K. Jain, Molecular regulation of vessel maturation, *Nat. Med.* 2003, 9, 685–93.
- 27 T. P. Padera, B. R. Stoll, J. B. Tooredman, D. Capen, E. di Tomaso, R. K. Jain, Pathology: cancer cells compress intratumour vessels, *Nature* 2004, 427, 695.
- 28 K. Weindel, J. R. Moringlane, D. Marme, H. A. Weich, Detection and quantification of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor in brain tumor tissue and cyst fluid: the key to angiogenesis? *Neurosurgery* 1994, 35, 439–449.
- 29 S. P. Olesen, Rapid increase in blood brain barrier permeability during severe hypoxia and metabolic inhibition, *Brain Res.* 1986, 368, 24–29.
- 30 S. K. Hobbs, W. L. Monsky, F. Yuan, W. G. Roberts, L. Griffith, V. P. Torchilin, R. K. Jain, Regulation of transport pathways in tumor vessels: role of tumor type and microenvironment, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998, 95, 4607–4612.
- 31 F. Yuan, M. Dellian, D. Fukumura, M. Leunig, D. A. Berk, V. P. Torchilin, R. K. Jain, Vascular permeability in human tumor xenograft: molecular size dependence and cut-off size, *Cancer Res.* 1995, 55, 3752–3756.
- 32 S. Unezaki, K. Maruyama, J. I. Hosoda, I. Nagae, Y. Koyanagi, M. Nakata, O. Ishida, M. Iwatsuru, S. Tsuchiya, Direct measurement of the extravasation of polyethyleneglycol-coated liposomes into solid tumor tissue by in vivo fluorescence microscopy, *Int. J. Pharm.* 1996, 144, 11–17.
- 33 W. L. Monsky, D. Fukumura, T. Gohongi, M. Ancukiewicz, H. A. Weich, V. P. Torchilin, R. K. Jain, Augmentation of transvascular transport of macromolecules and nanoparticles in tumors using vascular endothelial growth factor, *Cancer Res.* 1999, 59, 4129–4135.
- 34 Y. Boucher, M. Leunig, R. K. Jain, Tumor angiogenesis and interstitial hypertension, *Cancer Res.* 1996, 56, 4264–4266.
- 35 G. Helmlinger, P. A. Netti, H. C. Lichtenbeld, R. J. Melder, R. K. Jain, Solid stress inhibits the growth of multicellular tumor spheroids, *Nat. Biotechnol.* 1997, 15, 778–783.
- 36 R. K. Jain, Transport of molecules in the tumor interstitium: a review, *Cancer Res.* 1987, 47, 3039–3051.
- 37 R. K. Jain, Barriers to drug delivery in solid tumors, *Sci. Am* 1994, 271, 58–65.

- 38 P. E. Thorpe, F. J. Burrows, Antibody-directed targeting of the vasculature of solid tumors, *Breast Cancer Res. Treat.* 1995, 36, 237–251.
- 39 H. Maeda, The enhanced permeability and retention effect in tumor vasculature, the key role of tumor sensitive macromolecular drug targeting, *Adv. Enzyme Regul.* 2001, 41, 189–207.
- 40 H. Maeda, Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: a review, *J. Control. Release* 2000, 65, 271–284.
- 41 P. Tartaj, M. Morales, S. Veintemillas Verdaguier, T. Gonzalez-Carreno, C. J. Serna, The preparation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine, *J. Phys. D Appl. Phys.* 2003, 36, R182–183
- 42 R. Gref, Y. Minamitake, M. T. Peracchia, V. Trubetskoy, V. Torchilin, R. Langer, Biodegradable long-circulating polymeric nanospheres, *Science* 1994, 263, 1600–1603.
- 43 S. M. Moghimi, A. C. Hunter, J. C. Murray, Long circulating and target specific nanoparticles: theory to practice, *Pharm. Rev.* 2001, 53, 283–218.
- 44 G. Storm, S. O. Belliot, T. Daemen, D. D. Lasic, Surface modification of nanoparticles to oppose uptake by the mononuclear phagocyte system, *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 1995, 17, 31–48.
- 45 J. Kreuter, Drug targeting with nanoparticles, *Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet.* b, 19, 253–256.
- 46 L. Araujo, R. Lobenberg, and J. Kreuter, Influence of the surfactant concentration of the body distribution of nanoparticles, *J. Drug. Target* 1999, 6, 373–385.
- 47 V. Lenaerts, J. F. Nagelkerke, T. J. Van Berkel, P. Couvreur, L. Grislain, M. Roland, P. Speiser, In vivo uptake of polyisobutyl cyanoacrylate nanoparticles by rat liver Kupffer, endothelial, and parenchymal cells, *J. Pharm. Sci.* 1984, 73, 980–982.
- 48 P. Couvreur, B. Kante, V. Lenaerts, V. Scailteur, M. Roland, P. Speiser, Tissue distribution of antitumor drugs associated with polyalkylcyanoacrylate nanoparticles, *J. Pharm. Sci.* 1980, 69, 199–202.
- 49 A. Chonn, S. C. Semple, P. R. Cullis, Separation of large unilamellar liposomes from blood components by a spin column procedure: towards identifying plasma proteins which mediate liposome clearance in vivo, *Biochim. Biophys. Acta* 1991, 1070, 215–222.
- 50 F. Yuan, Transvascular drug delivery in solid tumors, *Semin. Radiat. Oncol.* 1998, 8, 164–175, 1998.
- 51 Y. Noguchi, J. Wu, R. Duncan, J. Strohalm, K. Ulbrich, T. Akaike, H. Maeda, Early phase tumor accumulation of macromolecules: a great difference in clearance rate between tumor and normal tissues, *Jpn. J. Cancer Res.* 1998, 89, 307–314.
- 52 R. Weissleder, H. C. Cheng, A. Bogdanova, A. Bogdanov Jr., Magnetically labeled cells can be detected by MR imaging, *J. Magn. Reson. Imaging* 1997, 7, 258–263.
- 53 T. C. Yeh, W. Zhang, S. T. Ildstad, C. Ho, Intracellular labeling of T-cells with superparamagnetic contrast agents, *Magn. Reson. Med.* 1993, 30, 617–625.

- 54 U. Schoepf, E. M. Marecos, R. J. Melder, R. K. Jain, R. Weissleder, Intracellular magnetic labeling of lymphocytes for in vivo trafficking studies, *Biotechniques* 1998, 24, 642–646, 648–651.
- 55 A. Moore, J. P. Basilion, E. A. Chiocca, R. Weissleder, Measuring transferrin receptor gene expression by NMR imaging, *Biochim. Biophys. Acta* 1998, 1402, 239–249.
- 56 J. Panyam, W. Z. Zhou, S. Prabha, S. K. Sahoo, V. Labhasetwar, Rapid endolysosomal escape of poly(DL-lactide-co-glycolide) nanoparticles: implications for drug and gene delivery, *FASEB J.* 2002, 16, 1217–26.
- 57 T. T. Shen, A. Bodganov, A. Bogdanov, K. Poss, T. J. Brady, R. Weissleder, Magnetically labeled secretin retains receptor affinity to pancreas acinar cells, *Biocor.jug. Chem* 1996, 7, 311–316.
- 58 D. Portet, B. Denizot, E. Rump, J. J. Lejeune, P. Jallet, Nonpolymeric coatings of iron oxide colloids for biological use as magnetic resonance imaging contrast agents, *J. Coll. Interface Sci.* 2001, 238, 37–42.
- 59 I. Brigger, C. Dubernet, P. Couvreur, Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis, *Adv. Drug. Del. Rev* 2002, 54, 631–651.
- 60 L. M. Lacava, Z. G. Lacava, M. F. Da Silva, O. Silva, S. B. Chaves, R. B. Azevedo, F. Pelegrini, C. Gansau, N. Buske, D. Sabolobic, P. C. Morais, Magnetic resonance of a dextran coated magnetic fluid intravenously administered in mice, *Biophys. J.* 2001, 80, 2483–2486.
- 61 A. E. Hawley, L. Illum, S. S. Davis, Preparation of biodegradable, surface engineered PLGA nanospheres with enhanced lymphatic drainage and lymph node uptake, *Pharm. Res.* 1997, 14, 657–661.
- 62 A. E. Hawley, L. Illum, S. S. Davis, Lymph node localisation of biodegradable nanospheres surface modified with poloxamer and poloxamine block copolymers, *FEBS Lett.* 1997, 400, 319–323.
- 63 G. Schwab, C. Chavney, Antisense oligonucleotides adsorbed to polyalkylecyanoacrylate nanoparticles specifically inhibit mutated HA-RAS-mediated cell-proliferation and tumoricenicity in nude mice, *PNAS* 1994, 91, 10460–10464.
- 64 G. Blume, G. Cevc, Liposomes for the sustained drug release in vivo, *Biochim. Biophys. Acta* 1990, 1029, 91–97.
- 65 R. L. Hong, C. J. Huang, Y. L. Tseng, V. F. Pang, S. T. Chen, J. J. Liu, F. H. Chang, Direct comparison of liposomal doxorubicin with or without polyethylene glycol coating in C-26 tumor bearing mice: Is surface coating with polyethylene glycol beneficial? *Clin. Cancer Res.*, 1999, 5, 3645–3652.
- 66 K. Moribe, K. Maruyama, M. Iwatsuru, Estimation of surface state of poly(ethylene glycol)-coated liposomes using an aqueous two phase partitioning technique, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* 1997, 45, 1683–1687.
- 67 H. Ishiwata, S. B. Sato, S. Kobayashi, M. Oku, A. Vertut-Doi, K. Miyajima, Poly(ethylene glycol) derivative of cholesterol reduces binding step of liposome uptake by murine macrophage-like cell line J774 and human hepatoma cell line HepG2, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* 1998, 46, 1907–1913.

- 68 J. Lode, I. Fichtner, J. Kreuter, A. Berndt, J. E. Diederichs, R. Reszka, Influence of surface- modifying surfactants on the pharmacokinetic behavior of 14C-polymethylmethacrylate nanoparticles in experimental tumor models, *Pharm. Res.* 2001, 18, 1613–1619.
- 69 D. Bazile, C. Prud'homme, M. T. Bassoulet, M. Marlard, G. Spenlehauer, M. Veillard, Stealth Me PEG-PLA nanoparticles avoid uptake by mononuclear phagocyte system, *J. Pharm. Sci.* 1995, 84, 493–498.
- 70 M. T. Peracchia, C. Vauthier, Puisieux, P. Couvreur, Development of sterically stabilized poly isobutyl 2 cyano acrylate nanoparticles by chemical coupling of poly ethylene glycol, *J. Biomed. Mater. Res.* 1997, 34, 317–326.
- 71 M. T. Peracchia, C. Vauthier, D. Desmaele, A. Gulik, J. C. Dedieu, M. Demoy, J. d'Angelo, P. Couvreur, Pegylated nanoparticles from a novel methoxypolyethylene glycol cyanoacrylate hexadecyl cyanoacrylate amphiphilic copolymer, *Pharm. Res.* 1998, 15, 550–556.
- 72 D. Sharma, T. P. Chelvi, J. Kaur, K. Chakravorty, T. K. De, A. Maitra, R. Ralhan, Novel taxol formulation: polyvinyl-pyrrolidone nanoparticles encapsulated taxol for drug delivery in cancer therapy, *Oncol. Res.* 1996, 8, 281–286.
- 73 S. Mitra, U. Gaur, P. C. Gosh, A. N. Maitra, Tumor targeted delivery of encapsulated dextra- doxorubicin conjugate using chitosan nanoparticles as carrier, *J. Control Release* 2001, 74, 317–323.
- 74 C. Verdun, F. Brasseur, H. Vranckx, P. Couvreur, M. Roland, Tissue distribution of doxorubicin associated with polyheyl cyanoacrylate nanoparticles, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1990, 26, 13–18.
- 75 P. Couvreur, B. Kante, V. Lenaerts, V. Scailteur, M. Roland, P. Speiser, Tissue distribution of antitumor drugs associated with polyalkylcyanoacrylate nanoparticles, *J. Pharm. Sci.* 1980, 69, 199–202.
- 76 S. Gibaud, J. P. Andreux, C. Weingarten, M. Renard, P. Couvreur, Increased bone marrow toxicity of doxorubicin bound to nanoparticles, *Eur. J. Cancer A* 1994, 30, 820–826.
- 77 P. Couvreur, G. Couarraze, J. P. Devissaguet, F. Puisieux, Nanoparticles: preparation and characterization, in Benita S (ed) *Microencapsulation: methods and industrial application*, Marcel Dekker, New York, 1996, pp. 183–211.
- 78 D. A. LaVan, T. McGuire, R. Langer, Small scale systems for in vivo drug delivery, *Nature Biotech.* 2003, 21, 1184–1191.
- 79 S. M. Moghimi, A. C. Hunter, J. C. Murray, Long circulating and target specific nanoparticles: theory to practice, *Pharm. Rev.* 2001, 53, 283–218.
- 80 C. Damge, C. Mitchel, M. Aprahamian, P. Couvreur, J. P. Devissaguet, Nanocapsules as carriers for oral peptide delivery, *J. Control Release* 1990, 13, 233–239.
- 81 Y. Nishioka, H. Yoshino, Lymphatic targeting with nanoparticulate system, *Adv. Drug. Delivery Rev.* 2001, 47, 55–64.

- 82 K. Yang, Y. Wen, L. Li, C. Wang, S. Hou, C. Li, Preparation of cucurbitacinBE polylactic acid nano-particles for targeting cervical lymph nodes, *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 2001, 19, 347–50.
- 83 K. Yang, Y. Wen, L. Li, C. Wang, X. Wang, Acute toxicity and local stimulate test of cucurbitacinBE polylactic acid nano-particles of targeting cervical lymph nodes, *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zh* 2001, 19, 380–382.
- 84 F. Shikata, H. Tokumitsu, H. Ichikawa, Y. Fukumori, In vitro cellular accumulation of gadolinium incorporated into chitosan nanoparticles designed for neutron-capture therapy of cancer, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2002, 53, 57–63.
- 85 H. Tokumitsu, J. Hiratsuka, Y. Sakurai, T. Kobayashi, H. Ichikawa, Y. Fukumori, Gadolinium neutron-capture therapy using novel gadopentetic acid–chitosan complex nanoparticles: in vivo growth suppression of experimental melanoma solid tumor, *Cancer Lett.* 2000, 150, 177–82.
- 86 T. Watanabe, H. Ichikawa, M. Fukumori, Tumor accumulation of gadolinium in lipid nanoparticles intravenously injected for neutron capture therapy in cancer, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2002, 54, 119–124.
- 87 N. Nishiyama, S. Okazaki, H. Cabral, M. Miyamoto, Y. Kato, Y. Sugiyama, K. Nishio, Y. Matsumura, K. Kataoka, Novel cisplatinincorporated polymeric micelles can eradicate solid tumors in mice, *Cancer Res.* 2003, 63, 8977–8983.
- 88 R. Reszka, P. Beck, I. Fichtner, M. Hentschel, L. Richter, J. Kreuter, Body distribution of free, liposomal and nanoparticles associated mitoxantrone in B16 melanoma bearing mice, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997, 280, 232–237.
- 89 A. E. Gulyaev, S. E. Gelperina, I. N. Skidan, A. S. Antropov, G. Y. Kivman, J. Kreuter, Significant transport of doxorubicin into the brain with polysorbate 80-coated nanoparticles, *Pharm. Res.* 1999, 16, 1564–1569.
- 90 J. Kreuter, Nanoparticulate systems for brain delivery of drugs, *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2000, 47, 65–81.
- 91 I. Brigger, J. Morizet, G. Aubert, H. Chacun, M. J. Terrier-Lacombe, P. Couvreur, G. Vassal, Poly(ethylene glycol)-coated hexadecylcyanoacrylate nanospheres display a combined effect for brain tumor targeting, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002, 303, 928–936.
- 92 H. Onishi, Y. Machida, Y. Machida, Antitumor properties of irinotecan containing nanoparticles prepared using poly(DL–lactic) acid and poly(ethylene glycol)–block-poly(propylene glycol)–block-poly(ethylene glycol), *Biol. Pharm. Bull.* 2003, 26, 116–119.
- 93 C. Fonseca, S. Simoes, R. Gaspar, Paclitaxel loaded PLGA nanoparticles: preparation, physicochemical characterization and in vitro anti-tumoral activity, *J. Control Release* 2002, 83, 273–286.
- 94 Z. Lu, T. H. Yeh, M. Tsai, J. Au, G. M. Wientjes, Paclitaxel loaded gelatin nanoparticles for intravesical bladder cancer therapy, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 2003, 44, 3675.

- 95 E. Tatou, C. Mossiat, V. Maupoil, F. Gabrielle, M. David, L. Rochette, Effects of cyclosporine and cremophor on working rat heart and incidence of myocardial lipid peroxidation, *Pharmacology* 1996, 52, 1–7.
- 96 R. T. Dorr, Pharmacology and toxicology of Cremophor EL diluent, *Ann. Pharmacother.* 1994, 28, S11–S14. 97 P. Mankad, J. Spatenka, Z. Slavik, G. Oneil, A. Chester, M. Yacoub, Acute effects of cyclosporine and cremophor EL on endothelial function and vascular smooth muscle in the isolated rat-heart, *Cardiovasc. Drug. Ther.* 1992, 6, 77–83.
- 98 L. Mu, S. S. Feng, A novel controlled release formulation for the anticancer drug paclitaxel (Taxol): PLGA nanoparticles containing vitamin E TPGS, *J. Control Release* 2003, 86, 33–48.
- 99 P. L. Weiden, J. Pratt, G. Brand, Tocosol paclitaxel (vitamin E paclitaxel emulsion): multicenter phase 2A studies with weekly dosing in non small cell lung, bladder, ovarian and colorectal cancers, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 2003, 44, # R 3665.
- 100 N. K. Ibrahim, N. Desai, S. Legha, P. Soon-Shiong, R. L. Theriault, E. Rivera, B. Esmaeli, S. E. Ring, A. Bedikian, G. N. Hortobagyi, J. A. Ellerhorst, Phase I and pharmacokinetic study of ABI-007, a cremophor free protein stabilized nanoparticles formulation of paclitaxel, *Clin. Cancer Res.* 2002, 8, 1038–1044.
- 101 N. Desai, T. De, A. Yang, B. Beals, P. Soon-Shiong, Pulmonary delivery of a novel cremophor free proteinbased nanoparticle preparation of paclitaxel, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 2003, 44, # 3672.
- 102 N. Desai, T. De, A. Yang, B. Beals, V. Trieu, P. Soon-Shiong, Pulmonary delivery of a novel cremophor free proteinbased nanoparticle preparation of paclitaxel, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 2003, 44, # 3673.
- 103 J. S. Chawla, M. M. Amiji, Biodegradable poly(e-caprolactone) nanoparticles for tumor targeted delivery of tamoxifen, *Internat. J. Pharmaceutics* 2002, 249, 27–138.
- 104 T. Ameller, V. Marsaud, P. Legrand, R. Gref, J. M. Renoir, In vitro and in vivo biologic evaluation of long-circulating biodegradable drug carriers loaded with the pure antiestrogen RU 58668, *Int. J. Cancer* 2003, 106, 446–454.
- 105 R. K. Gilchrist, R. Medal, W. Shorey, R. C. Hanselman, J. C. Parrott, C. B. Taylor, Selective inductive heating of lymph nodes, *Ann. Surg.* 1957, 146, 596–606.
- 106 A. E. Merbach, E. Toth, The chemistry of contrast agents, in: Medical magnetic resonance imaging, Chichester, Wiley, 2001.
- 107 A. S. Luebbe, C. Bergeman, H. Riess, F. Schriever, P. Reichardt, K. Possinger, M. Matthia, B. Doerken, F. Herrmann, R. Guertler, P. Hohenberger, N. Haas, R. Sohr, B. Sander, A. Lemke, D. Ohlendorf, W. Huhnt, D. Huhn, Clinical experiences with magnetic drug targeting: A Phase I study with 4-epidoxorubicin in 14 patients with advanced solid tumors, *Cancer Res.* 1996, 56, 4686–4693.
- 108 B. R. Bacon, D. D. Stark, C. H. Park, S. Saini, E. V. Groman, P. F. Hahn, C. C. Compton, J. T. Ferrucci Jr., Ferrite particles: a new magnetic resonance imaging

- contrast agent. Lack of acute or chronic hepatotoxicity after intravenous administration, *J. Lab. Clin. Med.* 1987, 110, 164–171.
- 109 M. G. Harisinghani, J. Barentsz, P. F. Hahn, W. M. Deserno, S. Tabatabaei, C. H. van de Kaa, J. de la Rosette, R. Weissleder, Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer, *N. Engl. J. Med.* 2003, 348, 2491–2499.
- 110 A. Senyei, K. Widder, C. Czerlinski, Magnetic guidance of drug carrying microspheres, *J. Appl. Phys.* 1978, 49, 3578–3583.
- 111 P. A. Voltairas, D. I. Fotiadis, L. K. Michalis, Hydrodynamics of magnetic drug targeting, *J. Biomech.* 2002, 35, 813–821.
- 112 A. S. Luebbe, C. Bergemann, W. Huhnt, T. Fricke, H. Riess, J. W. Brock, D. Huhn, Preclinical experiences with magnetic drug targeting: tolerance and efficacy, *Cancer Res.* 1996, 56, 4694–4701.
- 113 C. Alexiou, W. Arnold, R. J. Klein, F. G. Parak, P. Huhn, C. Bergemann, W. Erhardt, S. Wagenpfeil, A. S. Luebbe, Locoregional cancer treatment with magnetic drug targeting, *Cancer Res.* 2000, 60, 6641–6648.
- 114 C. Alexiou, R. Jurgons, R. J. Schmid, C. Bergemann, J. Henke, W. Erhardt, E. Huenges, F. Parak, Magnetic drug targeting– biodistribution of the magnetic carrier and the chemotherapeutic agent mitoxantrone after locoregional cancer treatment, *J. Drug Target* 2003, 11, 139–149.
- 115 A. Moore, E. Marecos, A. Bogdanow, R. Weissleder, Tumoral distribution of long circulating dextran coated iron oxide nanoparticles in anrodent model, *Radiology* 2000, 214, 568–574.
- 116 S. Goodwin, C. Peterson, C. Hob, C. Bittner, Targeting and retention of magnetic targeted carrier (MTC) enhancing intra arterial chemotherapy, *J. Magn. Mater.* 1999, 194, 132–139.
- 117 S. Goodwin, C. A. Bittner, C. L. Peterson, G. Wong, Single dose toxicity study of hepatic intra arterial infusion of doxorubicin coupled to a novel magnetically targeted drug carrier, *Toxicol. Sci* 2001, 60, 177–183.
- 118 A. S. Luebbe, C. Bergemann, J. Brock, and D. G. McClure, Physiological aspects in magnetic drug targeting, *J. Magn. Mater.* 1999, 194, 149–155.
- 119 S. K. Pulfer, S. L. Ciccotto, J. M. Gallo, Distribution of small magnetic particles in brain tumor bearing rats, *J. Neurol. Oncol.* 1999, 41, 99–105.
- 120 T. Kubo, T. Sugita, S. Shimose, Y. Nitta, Y. Ikuta, T. Murakami, Targeted delivery of anticancer drugs with intravenously administered magnetic liposomes in osteosarcoma bearing hamsters, *Int. J. Oncol.* 2000, 17, 309–315.
- 121 T. Kubo, T. Sugita, S. Shimose, Y. Nitta, Y. Ikuta, T. Murakami, Targeted systemic chemotherapy using magnetic liposomes with incorporated adriamycin for osteosarcoma in hamsters, *Int. J. Oncol.* 2001, 18, 121–126.
- 122 M. O. Oyewumi, R. J. Mumper, Engineering tumor-targeted gadolinium hexanedione nanoparticles for potential application in neutron capture therapy, *Biocor. jug. Chem* 2002, 13, 1328–1335.
- 123 Y. Zhang, N. Kohler, M. Zhang, Surface modification of superparamagnetite nanoparticles and their intracellular uptake, *Biomaterials* 2002, 23, 1553–1561.

- 124 K. Na, T. Bum Lee, K. H. Park, E. K. Shin, Y. B. Lee, H. K. Choi, Self-assembled nanoparticles of hydrophobically-modified polysaccharide bearing vitamin H as a targeted anticancer drug delivery system, *Eur. J. Pharm. Sci.* 2003, 18, 165–173.
- 125 Y. Rabin, Is intracellular hyperthermia superior to extracellular hyperthermia in the thermal sense? *Int. J. Hyperthermia* 2002, 18, 194–202.
- 126 A. M. Granov, O. V. Muratov, V. F. Frolov, Problems in the local hyperthermia of inductively heated embolized tissues, *Theoretical Foundations of Chem. Engin.* 2002, 36, 63–66.
- 127 W. J. Atkinson, I. A. Brezpvich, D. P. Chakraborty, Usable frequencies in hyperthermia with thermal seeds, *IEEE Trans. Biomed. Eng. BME* 1984, 31, 70–75.
- 128 E. Fattal, C. Vauthier, I. Aynie, Y. Nakada, G. Lambert, C. Malvy, P. Couvreur, Biodegradable polyalkylcyanoacrylate nanoparticles for the delivery of oligonucleotides, *J. Control Release* 1998, 53, 137–143.
- 129 I. Aynie, C. Vauthier, H. Chacun, E. Fattal, P. Couvreur, Sponglike alginate nanoparticles as a new potential system for the delivery of antisense oligonucleotides. *Antisense, Nucleic Acid Drug Dev* 1999, 9301–9312.
- 130 G. Lambert, E. Fattal, H. Pinto-Alphandary, A. Gulik, P. Couvreur, Polyisobutylcyanoacrylate nanocapsules containing an aqueous core as a novel colloidal carrier for the delivery of oligonucleotides, *Pharm. Res.* 2000, 17, 707–714.
- 131 G. Liu, D. Li, M. K. Pasumathy, T. H. Kowalczyk, C. R. Gedeon, S. L. Hyatt, J. M. Payne, T. J. Miller, P. Brunovskis, T. L. Fink, O. Muhammad, R. C. Moen, R. W. Hanson, M. J. Cooper, Nanoparticles of compacted DNA transfect postmitotic cells, *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 32578–32586.
- 132 D. M. Lynn, D. G. Anderson, D. Putnam, R. Langer, Accelerated discovery of synthetic transfection vectors: parallel synthesis and screening of a degradable polymer library, *J. Am. Chem. Soc* 2001, 123, 8155–8156.
- 133 J. Panyam, W. Z. Zhou, S. Prabha, S. K. Sahoo, V. Labhasetwar, Rapid endo-lysosomal escape of poly(DL-lactide-co-glycolide) nanoparticles: implications for drug and gene delivery, *FASEB J* 2002, 16, 1217–1226.
- 134 C. Mah, I. Zolotukhin, T. J. Fraites, J. Dobson, C. Batich, B. J. Byrne, Microsphere mediated delivery of recombinant AAV vectors in vitro and in vivo, *Mol. Ther.* 2000, 1S, 239.
- 135 C. Mah, T. J. Fraites, I. Zolotukhin, S. Song, T. R. Flotte, J. Dobson, C. Batich, B. Byrne, Improved method of recombinant AAV2 delivery for systemic targeted gene therapy, *Mol. Ther.* 2002, 6, 106–112.
- 136 J. D. Hood, M. Bednarski, R. Frausto, S. Guccione, R. A. Reisfeld, R. Xiang, D. A Cheresch, Tumor regression by targeted gene delivery to the neovasculature, *Science* 2002, 296, 2404–2407.
- 137 L. Xu, P. Frederik, K. Pirollo, W. H. Tang, A. Rait, L. M. Xiang, W. Huang, I. Cruz, Y. Yin, E. Chang, Self-assembly of a virusmimicking nanostructure

- system for efficient tumor targeted gene delivery, *Human Gene Ther.* 2002, 13, 469–481.
- 138 M. Hiraoka, S. Jo, K. Akuta, Y. Nishimura, M. Takahashi, M. Abe, Radiofrequency capacitive hyperthermia for deep-seated tumors. II. Effects of thermoradiotherapy, *Cancer* 1987, 60, 128–135.
 - 139 R. Cavaliere, E. C. Ciocatto, B. C. Giovanella, C. Heidelberger, R. O. Johnson, M. Margottini, B. Mondovi, G. Moricca, A. Rossi-Fanelli, Selective heat sensitivity of cancer cells. Biochemical and clinical studies, *Cancer* 1967, 20, 1351–1381.
 - 140 P. Wust, B. Hildebrandt, G. Sreenivasa, B. Rau, J. Gellermann, H. Riess, R. Felix, P. M. Schlag, Hyperthermia in combined treatment of cancer, *Lancet Oncol.* 2002, 3, 487–497.
 - 141 A. Jordan, R. Scholz, P. Wust, H. Faehling, R. Felix, Magnetic fluid hyperthermia (MFH): cancer treatment with AC magnetic field induced excitation of biocompatible superparamagnetic nanoparticles, *J. Magn. Magn. Mater.* 1999, 201, 413–419.
 - 142 I. Hilger, R. Hergt, W. A. Kaiser, Effects of magnetic thermoablation in muscle tissue using iron oxide particles: an in vitro study, *Invest. Radiol.* 2000, 35, 170–179.
 - 143 M. Shinkai, M. Matsui, T. Kobayashi, Heat properties of magnetoliposomes for local hyperthermia, *Jpn. J. Hypertherm. Oncol.* 1994, 10, 168–177.
 - 144 R. Hiergeist, W. Andrae, N. Buske, R. Hergt, I. Hilger, U. Richter, W. Kaiser, Application of magnetite ferrofluids for hyperthermia, *J. Magn. Magn. Mater.* 1999, 201, 420–422.
 - 145 I. Hilger, K. Fruhauf, W. Andra, R. Hiergeist, R. Hergt, W. A. Kaiser, Heating potential of iron oxides for therapeutic purposes in interventional radiology, *Acad. Radiol.* 2002, 9, 198–202.
 - 146 R. E. Rosenzweig, Heating magnetic fluid with alternating magnetic field, *J. Magn. Magn. Mater.* 2002, 252, 370–374.
 - 147 A. V. Brusentsov, V. V. Gogosov, T. N. Buntsova, A. V. Sergeev, N. Y. Jurchenko, A. Kuznetsow, O. Kuznetsow, L. I. Shumakov, Evaluation of ferromagnetic fluids and suspensions for the site-specific radiofrequencyinduced hyperthermia of MX11 sarcoma cells in vitro, *J. Magn. Magn. Mater.* 2001, 225, 113–119.
 - 148 A. Jordan, R. Scholz, P. Wust, H. Fahling, J. Krause, W. Wlodarczyk, B. Sander, T. Vogl, R. Felix, Effects of magnetic fluid hyperthermia (MFH) on C3H mammary carcinoma in vivo, *Int. J. Hypertherm.* 1997, 13, 587–605.
 - 149 R. T. Gordon, J. R. Hines, D. Gordon, Intracellular hyperthermia. A biophysical approach to cancer treatment via intracellular temperature and biophysical alterations, *Med. Hypoth.* 1979, 5, 83–102.
 - 150 Q. A. Pankhurst, J. Connolly, S. K. Jones, J. Dobson, Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine, *J. Phys. D Appl. Phys.* 2003, 36, R167–R181.
 - 151 M. Shinkai, B. Le, H. Honda, K. Yoshikawa, K. Shimizu, S. Saga, T. Wakabayashi, J. Yoshida, T. Kobayashi, Targeting hyperthermia for renal cell

- carcinoma using human MN antigen-specific magnetoliposomes, *Jpn. J. Cancer Res.* 2001, 92, 1138–1145.
- 152 A. Ito, M. Shinkai, H. Honda, T. Kobayashi, Heat-inducible TNF-alpha gene therapy combined with hyperthermia using magnetic nanoparticles as a novel tumor-targeted therapy, *Cancer Gene Ther.* 2001, 8, 649–654.
- 153 E. J. Bergey, L. Levy, X. Wang, L. J. Krebs, M. Lal, K. S. Kim, S. Pakatchi, C. Liebow, P. N. Prasad, DC magnetic field induced magnetocytolysis of cancer cells targeted by LH-RH magnetic nanoparticles in vitro, *Biomed. Microdevices.* 2002, 4, 293–299.
- 154 L. R. Hirsch, R. J. Stafford, J. A. Bankson, S. R. Sershen, B. Rivera, R. E. Price, J. D. Hazle, N. J. Halas, J. L. West, Nanoshellmediated near-infrared thermal therapy of tumors under magnetic resonance guidance, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003, 100, 13549–13554.
- 155 C. Loo, A. Lin, L. Hirsch, M. H. Lee, J. Barton, N. Halas, J. West, R. Drezek, Nanoshellenabled photonics-based imaging and therapy of cancer, *Technol. Cancer Res. Treat.* 2004, 3, 33–40.
- 156 A. M. Granov, O. V. Muratov, V. F. Frolov, Problems in the local hyperthermia of inductively heated embolized tissues, *Theoretical Foundations of Chem. Engin.* 2002, 36, 63–66.
- 157 W. J. Atkinson, I. A. Brezpvich, D. P. Chakraborty, Usable frequencies in hyperthermia with thermal seeds, *IEEE Trans. Biomed. Eng. BME* 1984, 31, 70–75.
- 158 J. T. Santini Jr., A. C. Richards, R. Scheidt, M. J. Cima, R. Langer, Microchips as controlled drug-delivery devices, *Angew. Chem. Int. Ed* 2000, 39, 2396–2407.
- 159 J. Kost, R. Langer, Responsive polymeric delivery systems, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 1991, 6, 19–50.
- 160 J. T. Santini Jr., M. J. Cima, R. Langer, A controlled- release microchip, *Nature* 1999, 397, 335–338.
- 161 R. Scheidt, A. Richards, A. Rosenberg, A. Johnson, G. Voskerician, J. Anderson, R. Langer, M. J. Cima, MEMS-based microdelivery of drugs. Proceedings, 28th international symposium on controlled release of bioactive materials and 4th consumer and diversified products conference, *San Diego*, 2002, 1, 59–60.
- 162 E. E. Bakken, K. Heruth, Temporal control of drugs: an engineering perspective, *Ann. NY Acad. Sci* 1991, 618, 422–427.
- 163 R. Langer, Drug delivery: drugs on target, *Science* 2001, 293, 58–59.
- 164 E. R. Edelman, J. Kost, H. Bobeck, R. Langer, Regulation of drug release from polymer matrixes by oscillating magnetic fields, *J. Bio. Med. Res.* 1985, 19, 67–83.
- 165 M. Shalaby, W. Shalaby, Implantable insulin controlled release systems for treating diabetes mellitus, *Absorb. Biodegrad. Polymers* 2004, 205–226.
- 166 G. M. Steil, A. E. Panteleon, K. Rebrin, Closed-loop insulin delivery – the path to physiological glucose control, *Adv. Drug. Deliv. Rev* 2004, 56, 125–144.

- 167 C. Zion Todd, Y. Ying Jackie, Glucose-responsive nanoparticles for controlled insulin delivery. *AIChE Annual Meeting, Conference Proceedings, San Francisco*, 2003, pp. 112–119.
- 168 A. J. Coury, C. M. Philbrook, K. C. Skinner, Controlled release of antiarrhythmic agents from polymer hydrogels, *PCT Int. Appl* 2004, 56 pp. CODEN: PIXXD2 WO 2004002449 A1 20040108 CAN 140:82260 AN 2004:20465 CAPLUS.
- 169 K. K. Midha, M. Hirsh, W. Lo, Oral pharmaceutical dosage forms for pulsatile delivery of an antiarrhythmic agent, *US Pat. Appl. Publ.* 2002, 19 pp. Cont.-in-part of US Ser. No. 639,584.
- 170 A. Juppo, Novel modified-release formulation containing amphiphilic lipids as a hydrophobic matrix former. *PCT Int. Appl.* 2002. 31 pp. CODEN: PIXXD2 WO 2002064121 A1 20020822 CAN 137:190729 AN 2002:637506 CAPLUS.
- 171 V. C. Stevens, J. E. Powell, A. E. Lee, P. T. P. Kaumaya, D. H. Lewis, M. Rickey, T. J. Atkins, Development of a delivery system for a birth control vaccine using biodegradable microspheres, *Proc. 19th Int. Symp. Controlled Release Bioact. Mater.* 1992, 112–113.
- 172 E. D. B. Johansson, R. Sitruk-Ware, New delivery systems in contraception: vaginal rings, *Am. J. Obstet Gynecol* 2004, 190, S54–S59.
- 173 D. Ausiello, J. T. Santini Jr., S. J. Herman, J. H. Prescott, Method and device for the controlled delivery of parathyroid hormone, *PCT Int. Appl* 2004, 42 pp. CODEN: PIXXD2 WO 2004022033 A1 20040318 CAN 140:259115 AN 2004:220183 CAPLUS.
- 174 T. Chien, Polymer-based transdermal hormone delivery systems, *US Pat. Appl. Publ.* 2004, 18 pp., Cont.-in-part of US Ser. No. 130,913. CODEN: USXXCO US 2004053901 A1 20040318 CAN 140:259104 AN 2004:220034 CAPLUS.
- 175 D. L. Wise, D. J. Trantolo, D. D. Hile, S. A. Doherty, Bioadhesive mucosal delivery system for vaccines to induce mucosal immunity to pathogenic microorganisms, *PCT Int. Appl.* 2004, 40 pp. CODEN: PIXXD2 WO 2004004654 A2 20040115 CAN 140:117356 AN 2004:41223 CAPLUS.
- 176 S. S. Feng, L. Mu, K. Y. Win, G. Huang, Nanoparticles of biodegradable polymers for clinical administration of paclitaxel, *Curr. Med. Chem.* 2004, 11, 413–424.
- 177 C.-K. Kim, S.-J. Lim, Recent progress in drug delivery systems for anticancer agents, *Arch. Pharm. Res.* 2002, 25, 229–239.
- 178 A. Mauro, A. Miglietta, R. Cavalli, C. Bocca, M. Guido, A. Di Sapio, L. Pradotto, D. Schiffer, M. R. Gasco, Enhanced cytotoxicity of paclitaxel incorporated in solid lipid nanoparticles against human glioma cells, *Proc. 27th Int. Symp. Controlled Release of Bioactive Mater* 2000, 377–378.
- 179 R. H. Muller, K. Mader, and S. Gohla, Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery – a review of the state of the art, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2000, 50, 161–177.

- 180 I. Oh, K. Lee, H.-Y. Kwon, Y.-B. Lee, S.-C. Shin, C.-S. Cho, C.-K. Kim, Release of adriamycin from poly(ϵ -benzyl-L-glutamate)/poly(ethylene oxide) nanoparticles, *Int. J. Pharm.* 1999, 181 (1), 107–115.
- 181 J. S. Chawla, M. M. Amiji, Affinity scale between a carrier and a drug in DPI studied by atomic force microscopy, *Int. J. Pharm.* 2002, 249, 127–138.
- 182 D. Putnam, J. Kopecek, Polymer conjugates with anticancer activity, *J. Adv. Poly. Sci.* 1995, 122, (Biopolymers II): 55–123.
- 183 C. Verdun, P. Couvreur, H. Vranckx, V. Lenaerts, M. Roland, Development of a nanoparticle controlled release formulation for human use, *J. Control Release* 1986, 3, 205–210.
- 184 K. Na, K.-H. Park, S. W. Kim, Y. H. Bae, Selfassembled hydrogel nanoparticles from curdlan derivatives: characterization, anti-cancer drug release and interaction with a hepatoma cell line (HepG2), *J. Control Release* 2000, 69, 225–236.
- 185 S. Choi, W.-S. Kim, J.-H. Jim, Surface modification of functional nanoparticles for controlled drug delivery, *J. Disp. Sci. Techn.* 2003, 24, 475–487.
- 186 H. S. Yoo, T. G. Park, In vitro and in vivo antitumor activities of nanoparticles based on doxorubicin–PLGA conjugate. Book of abstracts, *219th ACS National Meeting, San Francisco*, March 26–30, Poly–514, 2000.
- 187 T. Park, “Bioconjugation of Biodegradable Poly(lactic/glycolic acid) to Protein, Peptide, and Anti-Cancer Drug: An Alternative Pathway for Achieving Controlled Release from Micro- and Nanoparticles,” in the book “Polymeric drugs and drug delivery systems” Edited by R. M. Ottenbrite and S. W. Kim, 2001, 101–114.
- 188 H. S. Yoo, J. E. Oh, K. H. Lee, and T. G. Park, Biodegradable nanoparticles containing doxorubicin–PLGA conjugate for sustained release, *Pharm. Res.* 1999, 16, 1114–1118.
- 189 K. J. Kim and Y. Byun, Controlled release of all-trans-retinoic acid from PEGylated gelatin nanoparticles by enzymatic degradation, *Biotechn. Bioeng. Eng.* 1999, 4 (3), 215–218.
- 190 N. Kun, B. You Han, Self-assembled hydrogel nanoparticles responsive to tumor extracellular pH from pullulan derivative/sulfonamide conjugate: characterization, aggregation, and adriamycin release in vitro, *Pharma Res.* 2002, 19, 681–688.
- 191 F. Yoshinobu, I. Hideki, T. Hiroyuki, S. Futoshi, M. Masahito, W. Testuya, *2nd Proc Int Conf Process Mater Properties*, San Francisco, 2000.
- 192 S. Sershen, S. Westcott, N. Halas, J. West, Temperature-sensitive polymer-nanoshell composites for photothermally modulated drug delivery, *27th Proc. Int. Symp. Control Release Bio. Mater.* 2000, pp. 201–202.
- 193 A. K. Larsen, A. E. Escargueil, A. Skladanowski, Resistance mechanisms associated with altered intracellular distribution of anticancer agents, *Pharmacol. Ther.* 2000, 88, 217–229.

- 194 S. Bennis, C. Chapey, P. Couvreur, J. Robert, Enhanced cytotoxicity of doxorubicin encapsulated in polyisohexylcyanoacrylate nanospheres against multidrug-resistant tumour cells in culture, *Eur. J. Cancer A* 1994, 30, 89–93.
- 195 A. Colin de Verdiere, C. Dubernet, F. Nemati, M. F. Poupon, F. Puisieux, P. Couvreur, Uptake of doxorubicin from loaded nanoparticles in multidrug-resistant leukemic murine cells, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1994, 33, 504–508.
- 196 A. Astier, B. Doat, M. J. Ferrer, G. Benoit, J. Fleury, A. Rolland, R. Leverge, Enhancement of adriamycin antitumor activity by its binding with an intracellular sustained-release form, polymethacrylate nanospheres, in U-937 cells, *Cancer Res.* 1988, 48, 1835–1841.
- 197 A. C. de Verdiere, C. Dubernet, F. Nemati, E. Soma, M. Appel, J. Ferte, S. Bernard, F. Puisieux, P. Couvreur, Reversion of multidrug resistance with polyalkylcyanoacrylate nanoparticles: towards a mechanism of action, *Br. J. Cancer* 1997, 76, 198–205.
- 198 D. Goren, A. T. Horowitz, D. Tzemach, M. Tarshish, S. Zalipsky, A. Gabizon, Nuclear delivery of doxorubicin via folate-targeted liposomes with bypass of multidrug-resistance efflux pump, *Clin. Cancer Res.* 2000, 6, 1949–1957.
- 199 C. Cuvrie, Doxorubicin loaded nanospheres bypass tumor cell multi-drug resistance, *Biochem. Pharm.* 1992, 44, 509–517.

التطبيقات التشخيصية والعلاجية

للقدائف النانوية الفلزية

Diagnostic and Therapeutic Applications of Metal Nanoshells

كريستوفر لو، واليكس لين، وليون هيرش، مين-هو لي، وجنيفر بارتون، ونومي هلس،
جنيفر وست، وريبيكا دريزك

Christopher Loo, Alex Lin, Leon Hirsch, Min-Ho Lee, Jennifer Barton, Naomi Halas, Jennifer West, and Rebekah Drezek

المخلص Abstract

إن الأصداف النانوية الفلزية، هي نوع مبتكر من جسيمات نانوية كروية مركبة، تتكون من قلب عازل من السيليكا مغطى بصدفة (بقشرة) فلزية رقيقة، وتكون من الذهب في الحالة النموذجية. وتملك الأصداف النانوية خواص بصرية وكيميائية مناسبة جداً للتصوير الطبي الحيوي والتطبيقات العلاجية. ويمكن تغيير الرنين البصري لهذه الجسيمات النانوية بدقة وبشكل نظامي على منطقة واسعة من الطول الموجي للأشعة فوق البنفسجية القريبة، إلى منتصف الأشعة تحت الحمراء، عن طريق تغيير الأبعاد النسبية للقلب والصدفة. ويتضمن هذا المدى منطقة الأشعة تحت الحمراء القريبة (NIR)، حيث قمم النفاذية النسيجية. بالإضافة إلى الانضباطية الطيفية، توفر

الأصداف النانوية مزايا أخرى مقارنة بعوامل تصوير الصبغة العضوية التقليدية، تشمل الخواص البصرية المحسنة، وثباتاً عالياً لخواصها الكيميائية/الحرارية الطبيعية. وعلاوة على ذلك، يتم تعديل البروتوكولات المترافقة المستخدمة نفسها؛ لربط الجزيئات الحيوية إلى غروي الذهب بسهولة للأصداف النانوية. وفي هذه المقالة، نستعرض أولاً تشييد أصداف الذهب النانوية، ونوضح كيف تؤثر نسبة القلب/الصدفة، والحجم الكلي للأصداف النانوية على خواص الامتصاص والانتشار (التشتت). ثم نوضح عدة أمثلة للأساليب العلاجية والتشخيصية المستندة على الأصداف النانوية، والتي تتضمن تطوير مترافقات أصداف نانوية حيوية للتصوير الجزيئي، واستخدام انتشار الأصداف النانوية كمعامل تباين للتصوير الشعاعي الطبقي المترابط بصرياً (OCT)، واستخدام امتصاص الأصداف النانوية في العلاج الحراري بالأشعة تحت الحمراء القريبة NIR للأورام.

١٢،١ المقدمة Introduction

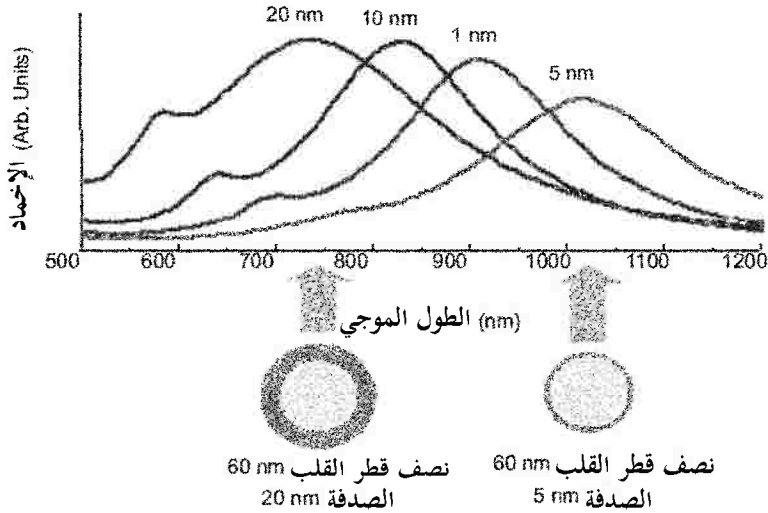
هناك حاجة سريرية مهمة لوجود طرائق مبتكرة لاكتشاف السرطان وعلاجه، بحيث يكون لها حساسية محسنة، وتخصصية، وتكلفة مناسبة. في السنوات الأخيرة، أثبت عدد من المجموعات البحثية أن التقنية المستندة على الفوتونيات (علم الفوتونات) photonics القيمة المناسبة في معالجة هذا الاحتياج [14-17]. وتبشر التقنيات البصرية بدرجة وضوح عالية، وتصوير وظيفي موسع للنسيج، وبكلفة تنافسية. ومع ذلك، وفي العديد من الحالات، تكون هذه التقنيات محدودة من قبل الإشارات البصرية الضعيفة أصلاً من حاملات الألوان ذاتية المنشأ، والفروق الطيفية بالغة الصغر بين النسيج الطبيعي والمريض.

وعلى مدى السنوات العديدة الماضية، كان هناك اهتمام متزايد بدمج التقنيات البصرية المستحدثة، مع تطوير وتصميم عوامل تباين خارجية جديدة؛ لتقصي المؤشرات (أو الإشارات) النوعية الجزيئية للسرطان؛ ولتحسين حدود الكشف والفعالية السريرية من التصوير البصري. وعلى سبيل المثال، عرض سوكولوف Sokolov وآخرون [1] مؤخراً استخدام غروي الذهب المترافق للأجسام المضادة لمستقبل receptor عامل نمو البشرة (EGFR)، كعوامل تباين للتشتت للتصوير البصري الجزيئي الحيوي لخلايا سرطانية عنقية وعينات نسيجية. وبالإضافة إلى ذلك، تم وصف تطبيقات التصوير البصري لمترافقات البلورة النانوية الحيوية من قبل مجموعات بحثية متعددة، تشمل بروتشيز Bruchez وآخرين [2]، وتشان ونه Chan and Nie [3]، وأكيرمان Akerman وآخرين [4]. وحديثاً جداً، حدث تطور مهم في خلق تقنيات أنظمة تشغيل، أساسها تقنية النانو، التي قرنت إستراتيجيات الكشف الجزيئي النوعي المبكر مع التدخل العلاجي الملائم، وقدرات الرصد (المراقبة).

إن الأصداف النانوية الفلزية نوع جديد من الجسيمات النانوية، تتكون من قلب عازل، مثل السيليكا، مغطاة بطبقة فلزية فائقة الرقة، عادة الذهب. وتمتلك أصداف الذهب النانوية خواص فيزيائية مشابهة لخواص غروي الذهب، وعلى وجه الخصوص، امتصاص بصري قوي؛ نتيجة للاستجابة الإلكترونية الجماعية من الفلز للضوء. ويُعطي الامتصاص البصري لغروي الذهب لونا أحمر لامعا، والذي كان له استخدام كبير في المنتجات الطبية المتعلقة بالمستهلك، مثل اختبارات الحمل المنزلية. وعلى النقيض من ذلك، تعتمد الاستجابة البصرية للأصداف الذهبية النانوية بشكل كبير على الحجم النسبي لقلب الجسيمات النانوية، وسمك القشرة الذهبية. ومن خلال تغيير حجم القلب النسبي وسمك القشرة، يمكن تغيير الاستجابة البصرية لأصداف

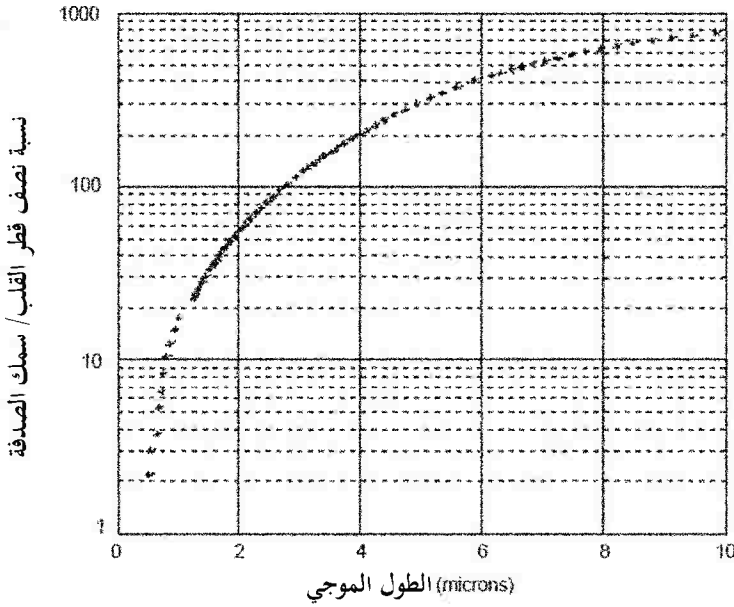
الذهب النانوية عبر مدى عريض من الطيف البصري، يمتد عبر منطقتي طيف الأشعة تحت الحمراء القريبة NIR والمنطقة المرئية [5,6].

يمكن أن تُصنع الأصداف النانوية الذهبية، إما لأن تمتص أو تشتت الضوء بشكل تفضيلي، وذلك من خلال تغيير حجم الجسيمات، نسبة إلى طول موجة الضوء عند رنينها البصري. ويعرض الشكل الرقم (١٢,١) رسم تشتت مي Mie؛ لإزاحة طول موجة رنين بلازمون للصدفة النانوية، كدالة في تكوينها، لحالة صدف نانوية سيليك/ذهب بقلب ٦٠ نانومتر. وفي هذا الشكل، يتم عرض القلب والصدفة من الجسيمات النانوية إلى المقياس النسبي مباشرة تحت رنينها البصري المطابق.



الشكل رقم (١٢,١). رسم تشتت مي Mie للرنين البصري لأصداف نانوية (بقلب سيليك/وصدفة ذهبية) كدالة لنسبة صدفتها/ إلى قلبها. وتوافق الأطياف الخاصة مع الجسيمات النانوية المصورة أسفل الشكل.

ويعرض الشكل رقم (١٢،٢) رسم نسبة الصدفية/ للقلب مقابل طول موجي الرنين لجسيمات نانوية صدفية/ذهبية/ بقلب سيليكيا [6]. و"الانضباطية (التناغمية)" "tunability" السريعة جداً من الرنين البصري، هي خاصية فريدة من نوعها للأصداف النانوية. في أي تركيب جسيم نانوي أو جزيئي آخر، يمكن لرنين خواص الامتصاص البصرية أن يكون "مصمماً" بشكل منظم جداً.



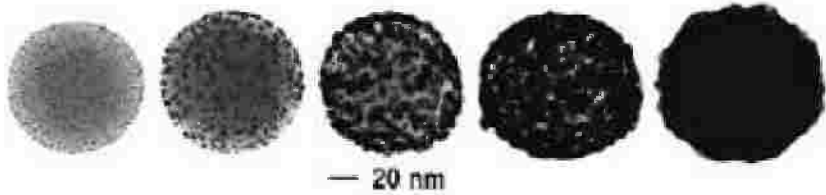
الشكل رقم (١٢،٢). نسبة القلب/للصدفية كدالة لطول موجي رنين الأصداف النانوية (سيليكيا/ ذهب).

لقد أكمل هالاس Halas وزملاؤه دراسة شاملة في الخواص البصرية للأصداف النانوية الفلزية [7]، وتوصلوا إلى ملاءمة كمية بين نظرية تشتت مي، والخواص الرنانة البصرية المرصودة تجريباً. واستناداً على هذا النجاح، يكون من الممكن الآن تصميم أصداف ذهبية نانوية بشكل تنبؤي بالخواص الرنانة البصرية المطلوبة، وذلك لصناعة

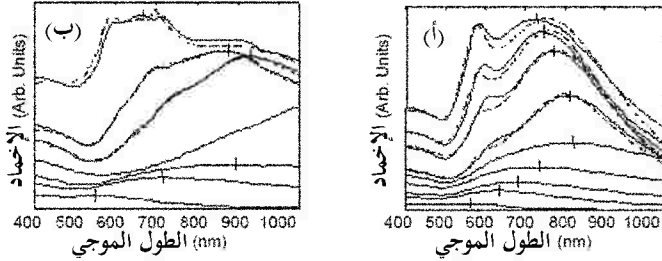
صدفة نانوية بأبعاد ودرجات التفاوت النانومترية اللازمة لتحقيق هذه الخواص [6]. إن بروتوكول التشييد المطور لتصنيع أصداف الذهب النانوية بسيط جداً في المفهوم:

- ١-إنماء أو الحصول على جسيمات السيليكا النانوية مشتتة في المحلول.
- ٢-ربط غروي فلز صغيرة جداً "بذور" (بحجم ١-٢ نانومتر)، بسطح الجسيمات النانوية عبر الروابط الجزيئية، وتقوم هذه الغرويات البذرية بتغطية سطوح الجسيمات النانوية العازلة بطبقة غروية فلزية متقطعة.
- ٣-إنماء فلزي إضافي على مميزات غروي الفلز "البذري" عبر الاختزال الكيميائي في المحلول.

وقد استُخدم هذا الأسلوب بنجاح لإنماء كل من أصداف الذهب والفضة الفلزية على جسيمات السيليكا النانوية. المراحل المختلفة لنمو الصدفة الذهبية الفلزية على جسيمات السيليكا النانوية الوظيفية مبينة في الشكل رقم (١٢,٣)، كما يعرض الشكل الرقم (١٢,٤) الإشارة البصرية من التحام الصدفة النانوية، ومن نمو قطرين من أقطار قلبي صدفتين نانويتين مختلفتين.



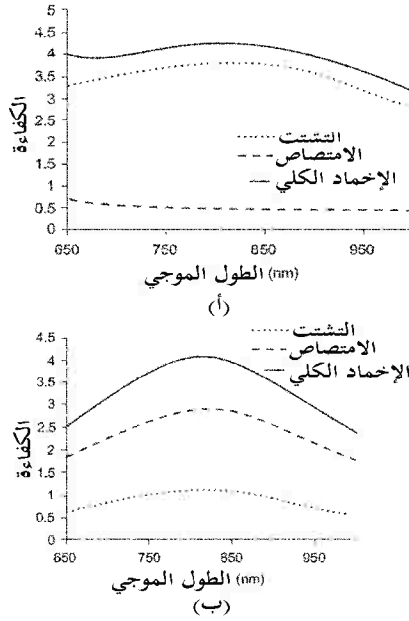
الشكل رقم (١٢,٣). صور المجهر الإلكتروني النفاذ لأصداف السيليكا/ الذهب النانوية أثناء نمو الصدفة.



الشكل رقم (١٢،٤). (أ) نمو صدف الذهب على جسيمات السيليكا النانوية بقطر ١٢٠ نانومتر. المنحنيات الطيفية الأقل، تتبع تصاعد الامتصاص البصري كالتحام تقدم طبقة الذهب. وبمجرد اكتمال الصدف، يتم إزاحة قمة الامتصاص إلى أطوال موجية أقصر. ويتم رسم القمم النظرية المناظرة بالخطوط المتقطعة. (ب) نمو صدف الذهب على جسيمات السيليكا النانوية بقطر ٣٤٠ نانومتر. وإزاحات القمة هنا أكثر وضوحاً مع كنف المنحنى الأوسط فقط، المرئي في مدى جهازنا.

على أساس نسب الصدف/للقلب، والتي يمكن تحقيقها بهذا البروتوكول، يمكن الآن تصنيع أصداف ذهب نانوية برنين بصري، يمتد من المنطقة المرئية إلى ما يقرب من ٣ ميكرومتر في منطقة الأشعة تحت الحمراء. وهذه المنطقة الطيفية تتضمن المنطقة من ٨٠٠-١٣٠٠ نانومتر "نافذة للمياه"، من الأشعة تحت الحمراء القريبة، وهي المنطقة ذات النفاذية الفسيولوجية العالية، والتي وُصفت على أنها المنطقة الطيفية الأنسب للتصوير الحيوي البصري، ولتطبيقات الاستشعار الحيوي [18]. وعندما تقترن الخواص البصرية لأصداف الذهب النانوية هذه، مع توافقها الحيوي وسهولة اقترانها الحيوي؛ تصبح هذه الجسيمات النانوية مناسبة جداً للتصوير الحيوي الموجّه (المستهدف)، ولتطبيقات العلاج. وبالتحكم في البارامترات الفيزيائية للأصداف النانوية، يكون من الممكن هندسة الأصداف النانوية التي تشتت الضوء أولاً، مثلما ستكون مرغوبة للعديد من تطبيقات التصوير، أو بدلاً من ذلك، لتصميم الأصداف النانوية التي تكون ماصات قوية، والسماح لتطبيقات علاج أساسها يكون حرارياً

بصرياً. ويتم شرح محاكاة التشتت والامتصاص عبر الأقسام في الشكل رقم (١٢,٥)، والذي يعرض أطيف العينة لاثنتين من أشكال الصدفية النانوية، أحدهما مصمم لتشتت الضوء، والآخر لامتصاص الضوء بشكل تفضيلي.



الشكل رقم (١٢,٥). قد تكون الأصداف النانوية مصممة؛ لكي تمتص أو تشتت الضوء في الغالب عن طريق تكييف القلب، ومواد تصنيع الصدفية. ولشرح هذا المفهوم، تم توضيح كفاءة التشتت المتوقعة، وكفاءة الامتصاص، والإخماد لصدفتين من الأصداف النانوية: (أ) شكل التشتت (نصف قطر القلب = ٤٠ نانومتر؛ سمك الصدفية = ٢٠ نانومتر). (ب) شكل الامتصاص (دائرة نصف القلب = ٥٠ نانومتر؛ سمك الصدفية = ١٠ نانومتر).

لأنه يتم إنشاء الطبقة الفلزية للأصداف الذهبية النانوية باستخدام التفاعل الكيميائي نفسه، كتنشيد غروي الذهب، فإن سطوح الأصداف الذهبية النانوية، تكون تقريباً مماثلة كيميائياً لأسطح الجسيمات الذهبية النانوية المستخدمة عالمياً في مجال

التطبيقات الحيوية المقترنة. لقد بدأ استخدام غروي الذهب في التطبيقات البيولوجية منذ عام ١٩٧١م، عندما اخترع فولك وتايلور Faulk and Taylor طريقة صبغ المناعة الذهبية. ومنذ ذلك الحين، فإن التوسيم (التمييز) للجزيئات المستهدفة، خصوصاً البروتينات، بجزيئات ذهبية قد أحدث ثورة في تصوير المكونات الخلوية أو النسيجية بالمجهر الإلكتروني. وقد وفرت نوعيات (خاصيات) تباين الشعاع الإلكتروني والبصري لغروي الذهب صفات الكشف الممتازة لمثل هذه التقنيات كصبغ مناعي immunoblotting، وقياس التدفق الخلوي flow cytometry، وفحوصات التهجين hybridization assays [8]. وتوجد بروتوكولات ترافق لتوسيم تشكيلة واسعة من الجزيئات الحيوية بغروي الذهب، مثل البروتين أ، والأفيدين، وستربتافيدين، وإنزيم أوكسيداز الجلوكوز، وإنزيم بيروكسيداز الفجل، و IgG. وقد سبق شرح كيفية نجاح ترافق الأصداغ الذهبية النانوية مع الإنزيمات والأجسام المضادة [13]. وفي هذه المقالة، نقدم بيانات تعرض إمكانيات الأصداغ النانوية لعدة تطبيقات طبية حيوية، بما في ذلك استخدام أصداغ المترافقات الحيوية النانوية، كعلامات بيولوجية للتصوير البصري، وتطوير عوامل تباين تشتت أساسها صدف نانوية للتصوير الشعاعي المقطعي المترابط بصرياً، واستخدام أصداغ الامتصاص النانوية للعلاج الحراري البصري للأورام.

١٢,٢ المنهجية Methodology

تصنيع الصدف الذهبية النانوية Gold nanoshell fabrication

تم صنع قلب جسيمات السيليكا النانوية حسب الطريقة الموصوفة من قبل ستوبر Stober وآخرين [9]، والتي تم فيها اختزال رباعي أثيل أورثو سيليكات tetraethylorthosilicate في هيدروكسيد الأمونيا NH_4OH في الإيثانول. وتم تحديد حجم الجسيمات باستخدام المجهر الإلكتروني الماسح من نوع فيليبس XL30. ويُعدُّ التشتت

المتعدد بنسبة أقل من ١٠٪ مقبولا. وبعد ذلك، تم إضافة مجموعة أمين لسطح السيليكا، بالتفاعل مع أمينوبروبيل ثلاثي إيثوكسي سيلان aminopropyltriethoxysilane في الإيثانول. وتم إخماء الأصداف الذهبية باستخدام طريقة دوف وآخرين [10]. ولفترة وجيزة، تم امتزاز غروي الذهب الصغير (١-٣ نانومتر) على سطح جسيمات السيليكا النانوية الأمانية. ومن ثم اختزل المزيد من الذهب على مواقع التنوي الغروية هذه، باستخدام كربونات البوتاسيوم و HAuCl_4 ، في وجود الفورمالدهيد. وجرى تقييم تشكيل وأبعاد الصدفة الذهبية النانوية بمقياس طيف الأشعة فوق البنفسجية والمرئية، والمجهر الإلكتروني الماسح (SEM). ولقد وصفت الأصداف النانوية المستخدمة في دراسات تصوير تشنت المجال المظلم المكونة من قلب سيليكا بنصف قطر ١٢٠ نانومتر، وبصدفة ذهب بسماك ٣٥ نانومتر، تتألف من الأصداف النانوية المستخدمة في التصوير الشعاعي الطبقي المترابط بصرياً (OCT) من قلب، بنصف قطر ١٠٠ نانومتر، وصدفة بسماك ٢٠ نانومتر. ووصفت الأصداف النانوية المستعملة في تطبيقات العلاج بقلب نصف قطره ٦٠ نانومتر، وصدفة سمكها ١٠ نانومتر، والتي تمتص الضوء بقمة امتصاص في حدود ~ ٨١٥ نانومتر. ونوصي القارئ بالرجوع إلى المرجع رقم [6]؛ للحصول على مزيد من الوصف التفصيلي لطرائق تشييد الأصداف النانوية.

ترافق الجسم المضاد Antibody conjugation

لقد استخدم بوليمر البولي أنيلين جلايكول أرثو-بيريديل-ثنائي كبريتيد-n-هيدروكسي سكسيناميد (OPSSPEG-NHS، ووزنه الجزيئي = ٢٠٠٠) Ortho-pyridyl-disulfide-n-hydroxysuccinimide polyethylene glycol؛ لربط الأجسام المضادة على أسطح الأصداف الذهبية النانوية. وعن طريق استخدام بيكربونات الصوديوم NaHCO_3 (١٠٠ ملي مول، ورقم هيدروجيني $\text{pH} = ٨.٥$)، تم تعليق ال-OPSSPEG-

NHS إلى حجم مكافئ لذلك من الأجسام المضادة، إما إلى HER2 (نوعية)، أو IgG (غير نوعية). وفي هذا التركيز، كان تركيز البوليمر المولي زائداً عن كمية الأجسام المضادة IgG أو HER2 المستخدمة، وترك التفاعل في الثلج ليكتمل خلال الليل. ويتم إزالة البوليمر غير المرتبط الزائد بغشاء الديليزة (بمسام فصل وزن جزيئي = 10,000)، ويتم إضافة جسم مضاد مرتبط بالبولي أثيلين جلايكول (PEGylated 0.67 ملجم مل⁻¹) إلى الأصداغ النانوية (~10⁹ أصداغ نانوية مل⁻¹) لمدة ساعة واحدة؛ لتسهيل الاستهداف. ويتم إزالة الأجسام المضادة غير المرتبطة بواسطة الطرد المركزي في 650 g، والإزالة الطافية، وإعادة تكوين المعلق في كربونات البوتاسيوم (2 ملي مول). وبعد ترافق الجسم المضاد، تم تعديل أسطح الأصداغ النانوية أكثر مع ثيول-PEG (1 ميكرومول، وزن جزيئي = 5000)؛ لحجب مواقع الامتصاص غير النوعية، وتحسين التوافق الحيوي.

زراعة الخلية Cell culture

كانت زراعة خلايا سرطان غدة الثدي البشري SKBR3 موجبة-HER2 في وسط معدل مكوي McCoy's 5A مستكمل بـ 10% FBS ومضادات حيوية. وتم حفظ الخلايا في درجة حرارة 37° م، وثنائي أكسيد الكربون 5%.

التصوير الجزيئي، والسمية الخلوية، وصبغ الفضة

Molecular imaging, cytotoxicity, and silver staining

تم تعريض خلايا الـ SKBR3 إلى 8 ميكروجرام مل⁻¹ من أصداغ مترافقة حيوية نانوية لمدة ساعة واحدة، وغسلها بمحلول ملحي الفوسفات الصاد، وتم مشاهدتها تحت مجهر المجال المظلم، وهو شكل من أشكال المجاهر الحساسة للضوء المشتت فقط. وتم استخدام صبغة الكلسين-AM الحوية (مسابر جزيئية، 1 ميكرومول)؛ لتقييم قابلية الحياة والنمو للخلية بعد استهداف الصدف النانوية. واستخدمت

صبغة تعزيز الفضة (أمرشام فارماسيا Amersham Pharmacia)، وهي صبغة نوعية قادرة على اكتشاف وجود الذهب على أسطح الخلية، لتقييم ترابط الصدف النانوية الخلوي. وتم تثبيت الخلايا المحضنة مع أصداف نانوية مستهدفة بـ ٢.٥٪ جلوتارالدهيد، وعرضت إلى صبغة الفضة لمدة ١٥ دقيقة. وقد تم مراقبة نمو الفضة تحت تباين الطور، مع منع مزيد من تعزيز الفضة بالغمر في ثيوكبريتات الصوديوم ٢.٥٪. والتقطت صورة صبغة الفضة والمجال المظلم بمجهر من نوع Zeiss Axioskop 2 plus ، مزود بكاميرا بجهاز مزدوج الشحنة CCD أبيض وأسود. وقد التقطت جميع الصور بتكبير ٤٠ مرة تحت ظروف الإضاءة نفسها.

التصوير الشعاعي الطبقي المترابط بصرياً (Optical coherence tomography (OCT)

إن التصوير الشعاعي الطبقي المترابط بصرياً (OCT)، هو أحدث طراز من تقنيات التصوير، والذي يعطي درجة وضوح عالية الدقة (نموذجياً ١٠-١٥ ميكرومتر)، وصور مقطعية فورية خلال الأنسجة البيولوجية، وغالباً ما يتم وصف الطريقة كنظير بصري للموجات فوق الصوتية. ويكشف التصوير الشعاعي الطبقي المترابط بصرياً OCT الانعكاسات من مصدر الضوء منخفض الترابط، الموجهة إلى الأنسجة، ويُحدد عند أي عمق حدثت الانعكاسات. وباستخدام نظام كشف بصري مختلط الترددات، يكون التصوير الشعاعي الطبقي المترابط بصرياً OCT قادراً على كشف انعكاسات ضعيفة جداً، نسبة للقوة الساقطة والواصلة للنسيج. وفي مجال التصوير الشعاعي الطبقي المترابط بصرياً OCT، يتم رفض الضوء الخارج من البؤرة بقوة؛ بسبب اختيار جزء من موجة مترابطة ملازم لهذا الأسلوب. ويسمح هذا بتصوير أعمق باستخدام التصوير الشعاعي الطبقي المترابط بصرياً OCT، عما هو ممكن باستخدام الطرائق البديلة، مثل المجهر متحد بؤرة الانعكاس، حيث تحقيق رفض الضوء الخارج من البؤرة، يكون أقل بكثير. ويعتمد عمق التصوير الشعاعي الطبقي

المترباط بصرياً OCT على نوع النسيج ، ولكن عادة ما يصل إلى عدة ملليمترات. وفي تجارب التصوير الشعاعي الطبقي المترباط بصرياً OCT ، الموصوفة في هذا البحث ، استُخدم نظام التصوير الشعاعي الطبقي المترباط بصرياً OCT التقليدي بديود فائق الإضاءة ٨٣٠ نانومتر؛ للحصول على مسح-m لوعاء العينة أو للكوفيت (صور مع الزمن كمحور-x ، والعمق كمحور-y). ودرجة الوضوح المحورية والجانبية من نظام التصوير الشعاعي الطبقي المترباط بصرياً OCT ، كانت ١٦ ميكرومتر، و ١٢ ميكرومتر على التوالي. وتطلبت كل صورة حوالي ٢٠ ثانية حتى يتم التقاطها، وظلت بارامترات النظام دون تغيير في كافة مراحل التجربة.

العلاج الحراري الضوئي بالصدفة النانوية خارج الجسم

In vitro photothermal nanoshell therapy

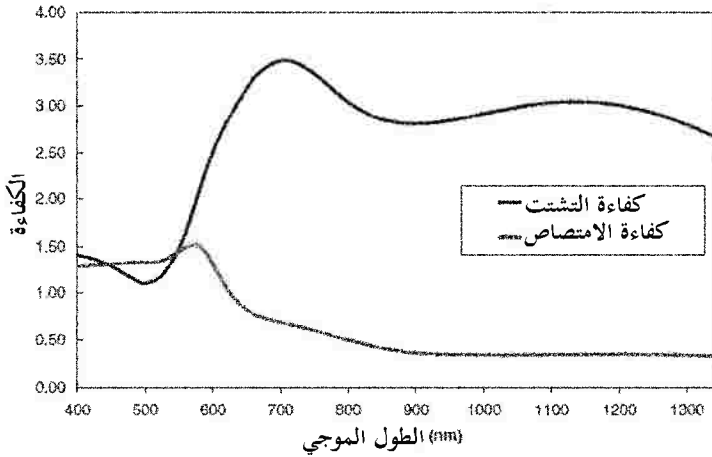
تم زراعة خلايا سرطان الثدي SKBR3 في أطباق جيدة-٢٤ ، حتى دُمجت تماماً ، ثم قُسمت الخلايا إلى مجموعتي معالجة ، وهما: المعالجة بأصداف نانوية + ليزر الأشعة تحت الحمراء القريبة ، والليزر بمفرده. وتم تعريض الخلايا إلى أصداف نانوية بمفردها ، أو خلايا لا تستقبل الأصداف النانوية ولا الليزر ، استخدمت كمتحكمات في النمو. وتم تحضير أصداف نانوية في وسط خالٍ من الـ FBS (٢×١٠^٩ أصداف نانوية مل^{-١}). وبعد ذلك شُععت الخلايا تحت ضوء انبعاث الليزر عند ٨٢٠ نانومتر، بشدة طاقة حوالي ~ ٣٥ وات سم^{-٢} لمدة ٧ دقائق، مع الأصداف النانوية أو بدونها. وبعد التعرض لضوء الأشعة تحت الحمراء القريبة NIR ، زودت الخلايا بأوساط تحتوي على الـ FBS ، وتم تحضينها لمدة ساعة إضافية في درجة حرارة ٣٧°م. ومن ثم عرضت الخلايا لصبغة الكلسين-AM الحيوية ، لمدة ٤٥ دقيقة من أجل قياس قابلية الحياة والنمو للخلية ، وتسبب صبغة الكلسين خلايا فعالة للتألق الأخضر. وتم تصوير التألق (التفلور) بواسطة مجهر تفلور من نوع Axiovert Zeiss Axiovert 135 ، مجهزة بمجموعة

مرشحات محددة لأطوال موجات الإثارة والانبعث عند ٤٨٠ و ٥٣٥ نانومتر، على الترتيب. وقُيِّم التلف الغشائي باستخدام صبغة دكستران فلوريسين الألدheid القابلة للتثبيت، وتم تحضين الخلايا لمدة ٣٠ دقيقة مع دكستران الفلوريسنت، ثم شطفها وتثبيتها على الفور بجلوتارالدهيد ٥٪. ويعزى التدمير الحراري البصري للخلايا إلى الحرارة المفرطة المستحثة عن طريق امتصاص الصدفية النانوية لضوء الأشعة تحت الحمراء القريبة.

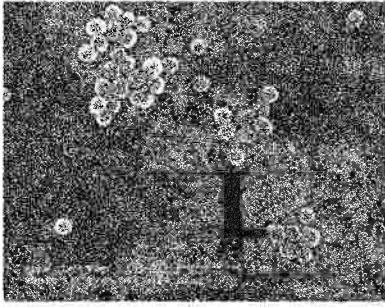
١٢,٣ النتائج والمناقشة Results and Discussion

كاستعراض أولي لإمكانات الأصداف النانوية في تصوير السرطان والعلاج، لقد صممنا وصنعنا أصدافاً نانوية مناسبة لكل من التطبيقات الفوتونية المستندة على الامتصاص والتشتت. ولإثبات صحة دراسات التصوير من حيث المبدأ، صنعنا أصدافاً نانوية بنصف قطر ١٢٠ نانومتر، وسمك صدفية ٣٥ نانومتر. كما تجدر الإشارة إلى أنه يمكن صنع أصداف نانوية على مدى واسع من الحجم؛ لتطبيقات التصوير المستند على التشتت. ويعرض الشكل رقم (١٢,٦) أطياف الامتصاص والتشتت المتوقعة من هذه الأصداف النانوية المتحصل عليها، باستخدام برمجيات تؤكد صحتها على نطاق واسع ضد نظرية مي، التي تحسب الأطياف البصرية عددياً لأصداف الذهب النانوية. كما يوضح الشكل رقم (١٢,٦) أن هذه الأصداف النانوية تُشتت الضوء بقوة في كافة أنحاء مناطق الأشعة تحت الحمراء القريبة والمرئية. ويسمح هذا بأن تُستعمل الأصداف النانوية نفسها في دراسات المجهر المستند على الضوء، والتي تستخدم الكاميرات بجهاز مزدوج الشحنة CCDs السيلكون، وفي دراسات تصوير النسيج بالأشعة تحت الحمراء القريبة NIR، باستخدام مجهر متحد بؤرة الانعكاس والتصوير الشعاعي الطبقي المترابط بصرياً OCT. كما صنعنا أصدافاً نانوية بنصف قطر

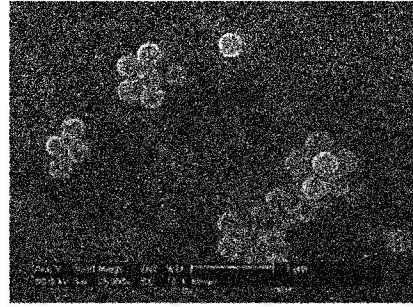
١٠٠ نانومتر، وسمك الصدفية ٢٠ نانومتر؛ للتصوير الشعاعي الطبقي المترابط بصرياً OCT. ولهذه الأصداف النانوية أطيايف امتصاص وتشتت مشابهة بصورة كبيرة للأصداف النانوية الأكبر، ومع ذلك، تكون مقاطع الامتصاص والتشتت العرضية أصغر، ويعود ذلك بشكل كبير إلى حجم الجسيمات الأصغر. وبالإضافة إلى ذلك، صُنعت أصداف نانوية بنصف قطر أصغر من ٦٠ نانومتر، وسمك صدفية ١٠ نانومتر؛ لتطبيقات العلاج الحراري الضوئي. ويعرض الشكل الرقم (١٢،٧) صور المجهر الإلكتروني الماسح SEM لأصداف نانوية مصنعة في كل الحجم الثلاث.



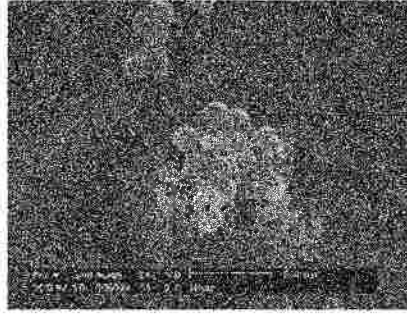
الشكل رقم (١٢،٦). خواص الامتصاص والتشتت لأصداف نانوية بقلب سيليكاً نصف قطره ١٢٠ نانومتر، وصدفية ذهبية بسمك ٣٥ نانومتر، والمتوقعة تحليلياً. أقصى تشتت (٧٠٥-٧١٠ نانومتر)، يكون أكبر بمرتين ونصف من حد الامتصاص الأقصى (٥٧٠ نانومتر)، ويمتد إلى منطقة الأشعة تحت الحمراء القريبة NIR. وقد قيمت أبعاد الصدفية النانوية باستخدام المجهر الإلكتروني الماسح (SEM). وأثبت رياضياً سمك الصدفية بمطابقة القياسات التجريبية إلى نظرية التشتت، وأكّدت بالمجهر الإلكتروني الماسح SEM.



(ب)



(أ)

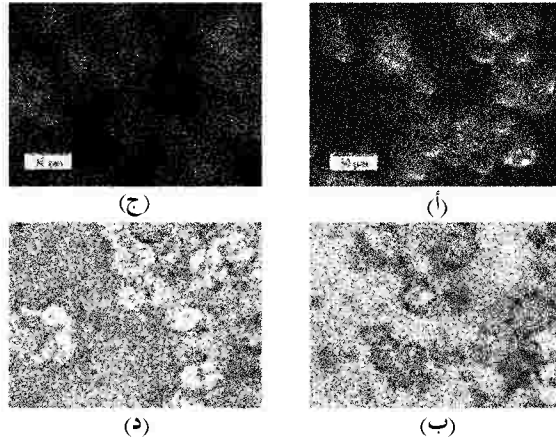


(ج)

الشكل رقم (١٢,٧). صور المجهر الإلكتروني الماسح لأصداف نانوية مستخدمة في الدراسات الموصوفة. (أ) الأصداف النانوية ذات القطر الأكبر المستخدمة في تجارب تصوير المجال المظلم. (ب) الأصداف النانوية المستخدمة في تجارب التصوير الشعاعي الطبقي المترابط بصرياً OCT. (ج) الأصداف النانوية ذات القطر الأصغر المستخدمة في تطبيقات العلاج الحراري الضوئي. شريط المقياس في (أ) و (ب) ١ ميكرومتر بينما شريط المقياس في (ج) هو ٥٠٠ نانومتر.

كاستعراض أولي لإمكانية التصوير الجزيئي لمرافقات الصدف النانوية الحيوي، صورنا خلايا السرطان التي تنتج الـ HER2 بكثرة، وهي دليل جزيئي مهم سريراً لسرطان الثدي. وتحت مجهر المجال المظلم - شكل من أشكال المجهر الحساس فقط للضوء المشتت - حدثت زيادة كبيرة في التباين البصري نتيجة لتعديل الـ HER2 الملاحظ في خلايا سرطان الثدي SKBR3 موجبة الـ HER2 - المستهدفة بأصداف نانوية

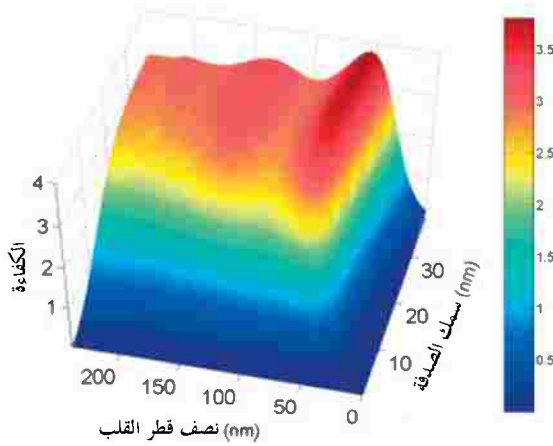
موسومة بـ HER2 ، مقارنة إلى الخلايا المستهدفة بأصداف نانوية مسومة بشكل غير محدد بـ IgG (الشكل رقم ١٢,٨). وبالإضافة إلى ذلك ، تم رؤية كثافة صبغ الفضة أكبر في الخلايا المعرضة لأصداف نانوية مستهدفة HER2- عن الخلايا المعرضة لأصداف نانوية مستهدفة الـ IgG ؛ مما يوفر دليلاً إضافياً على أن التباين المتزايد الملاحظ تحت المجال المظلم ، يمكن أن ينسب بشكل محدد إلى استهداف الأصداف النانوية لمستقبل الـ HER2. ولم يتم رصد أي اختلافات تحت المجال المظلم ، أو صبغة الفضة في الـ HER2 ، وأصداف نانوية مستهدفة الـ IgG ، باستخدام بطانة خلية سرطان الثدي MCF7 سالبة الـ HER2 (البيانات ليست معروضة). وأوصاف أكثر شمولاً لتجارب التصوير باستخدام مترافقات الصدف النانوية الحيوية الموصوفة في المرجع رقم [11].



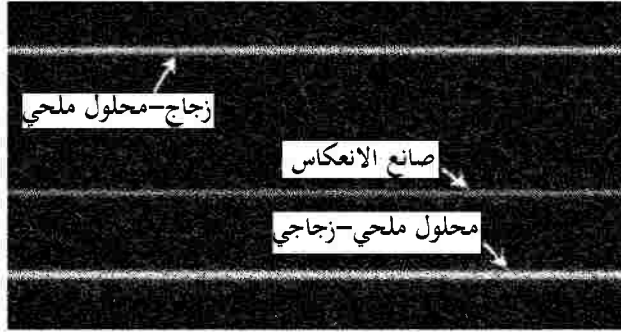
الشكل رقم (١٢,٨). صور المجال المظلم (أ، ج) وصبغ الفضة (ب، د) لخلايا سرطان الثدي SKBR3- موجب الـ HER2 ، عرضت لأصداف نانوية مترافقة، إما مع أجسام مضادة (نوعية) -HER2 (أ، ب) أو (لا نوعية) IgG- (ج، د). وكما هو معروض هنا، من الممكن استغلال الخواص البصرية لأصداف نانوية متشتتة والممثلة على الصورة الـ HER2 ، المنتج بكثرة في الخلايا الحية. وقد لوحظت شدة تشتت مماثلة عند مقارنة خلايا تعرضت لأصداف نانوية مستهدفة الـ IgG ، وخلايا لم تتعرض لمترافقات أصداف نانوية حيوية.

وعلى الرغم من أن مجهر المجال المظلم مناسب لتجارب التصوير على مستوى الخلية خارج الجسم، إلا أن تطبيقات التصوير داخل الجسم، ستتطلب استخدام تقنيات التصوير المناسبة المستندة على التشتت، مثل التصوير الشعاعي الطبقي المترابط بصرياً OCT. ولتقييم مدى ملائمة الأصناف النانوية لتطبيقات التصوير الشعاعي الطبقي المترابط بصرياً OCT، حسبنا كفاءات التشتت للأصناف الذهبية النانوية (في محلول ملحي)، على مدى من أنصاف أقطار القلب، وسمك الصدفية عند ٨٣٠ نانومتر، كما هو مبين في الشكل رقم (١٢،٩). وتم حساب مقاطع التشتت العرضية الواعدة (تقريباً عدة مرات من المقاطع الهندسية العرضية) لأصناف نانوية، استناداً على البارامترات الفيزيائية التي يمكن أن تصنع بسهولة دراسة تجريبية أخرى مُشجعة. ولتوفير قاعدة لمقارنة كفاءات التشتت، فإن كفاءة التشتت لكرة بولي سترين، بقطر ١٥٠ نانومتر في محلول ملحي عند ٨٣٠ نانومتر، تكون ٠,٠٠٩؛ أما كفاءة التشتت بالنسبة لكرة بولي سترين بقطر ٣٠٠ نانومتر، تكون ٠,٠٩. كدليل مرئي لإمكانات الأصناف النانوية لتطبيقات التصوير الشعاعي الطبقي المترابط بصرياً OCT. وقد صورنا كوفيت (وعاء عينة)، بمسار طوله ١ ملم، وتحتوي على أحد المحاليل الثلاثة: الملحي، ومحلول تشتت أساسه كرات دقيقة، أو محلول لأصناف تشتت نانوية في الماء (الشكل رقم ١٢،١٠). وكان خليط الكرات الدقيقة ٠,١٪ مواد صلبة بالحجم من كرات بولي سترين ٢ ميكرومتر في محلول ملحي عند التركيز، الذي يوفر معامل التشتت $\mu_s = 16 \text{ سم}^{-1}$ ، وعامل تباين الخواص anisotropy، $g = 0.96$. وكان تركيز الصدفية النانوية (نصف قطرها ١٠٠ نانومتر، وسمك الصدفية ٢٠ نانومتر) تقريباً 10^9 مل^{-1} . ويعرض الشكل رقم (١٢،١٠) صور التصوير الشعاعي الطبقي المترابط بصرياً OCT للكوفيت بالكرات الدقيقة والأصناف النانوية الملحية. وتتكون الصور من ١٠٠ مسح في الموقع الجانبي نفسه. وتم حساب قيمة التدرج الرمادي grayscale المتوسطة داخل

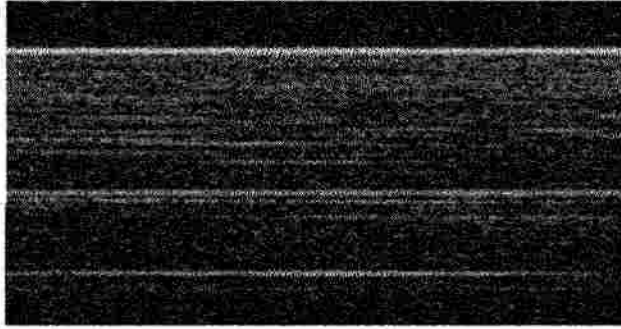
جدران الكوفيت ، باستخدام برنامج تحليل صورة المعهد القومي للصحة. وتستند كثافة التصوير الشعاعي الطبقي المترابط بصرياً OCT على مقياس السجل ، حيث الأسود (٢٥٥) يقابل حداً أدنى من الضجيج -١٠٠ ديسيبيل والأبيض (٠) إلى -٤٠ ديسيبيل. ولتوفير مقارنة تقريبية للشدة المشتتة المقاسة ، كانت شدة التدرج الرمادي المتوسطة للمحلول الملحي ٢٤٧ ، بينما كانت الشدة المتوسطة داخل جدران الكوفيت المحتوي على أصداًف نانوية ، هي ١٦٠. والعمل الحالي يستكشف بعناية أكثر إمكانيات الأصداًف النانوية كعوامل تباين للتصوير الشعاعي الطبقي المترابط بصرياً OCT ، خلال دراسات التصوير داخل الجسم للفئران ، بعد الحقن المباشر بأصداًف التشتت النانوية في الأوعية الدموية عن طريق قسطرة وريد الذيل [12].



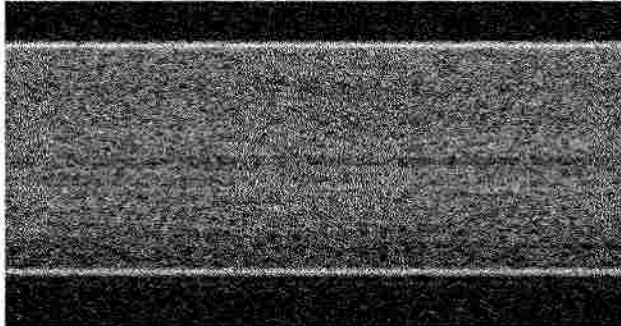
الشكل رقم (٩، ١٢). كفاءة تشتت محسوبة لأصداًف نانوية، كدالة في نصف قطر القلب، وسمك الصدف عند ٨٣٠ نانومتر، وطول موجي مستخدم عموماً في تطبيقات التصوير الشعاعي الطبقي المترابط بصرياً.



(أ)



(ب)

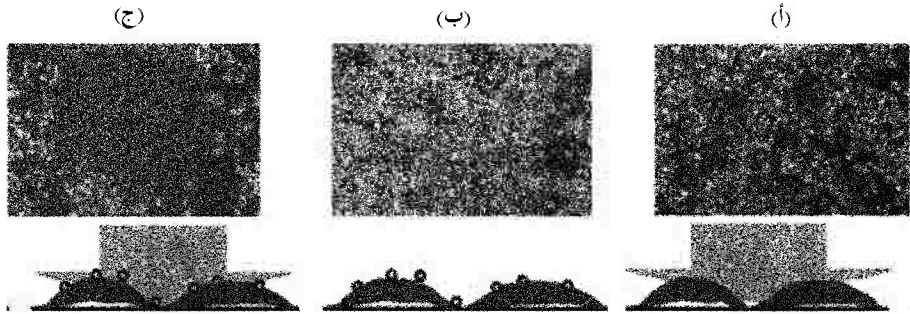


(ج)

الشكل رقم (١٠، ١٢). صور التصوير الشعاعي الطبقي المترابط بصرياً OCT (٨٣٠ نانومتر) لكوفيت مليئة بمحلول ملحي (أ)، وكوفيت تحتوي على كرات دقيقة لتقريب معامل التشتت لـ ١٦ سم^{-١} (ب)، وكوفيت تحتوي أصداً نانوية في تركيز ١٠ مل^{-١} (ج).

وسيتم توجيه الجهود في المستقبل نحو إقران تقنيات التصوير الجزيئي، والذي يكون أساسه الصدفية مع شكل من أشكال التدخل العلاجي القابل للتنفيذ. وقد أعدت الدراسات الحديثة أسلوباً جديداً لعلاج السرطان، يستند على استخدام أصداف الفلز النانوية، كماصات للأشعة تحت الحمراء القريبة NIR [13]. وفي النسيج البيولوجي، تكون نفاذية النسيج أعلى في المدى الطيفي للأشعة تحت الحمراء القريبة NIR؛ بسبب انخفاض التشتت المتأصل، وخواص الامتصاص ضمن المنطقة. ويبرهن الشكل رقم (١٢،٦) على أنه يمكن تطوير الأصداف النانوية للوصول إلى تشتت أعلى ضمن هذه المنطقة الطيفية، وبدلاً من ذلك، يمكن أن تُهندس الأصداف النانوية لتعمل كماصات للأشعة تحت الحمراء القريبة NIR الفعالة جداً أيضاً. وكمثال على الامتصاص الكثيف (الحاد)، الممكن باستخدام الأصداف النانوية، فصبغة أخضر الأندوسيانين indocyanine لها مقطع امتصاص عرضي للأشعة تحت الحمراء القريبة NIR من 10^{-2} م^٢ عند $800 \sim$ نانومتر، بينما المقطع العرضي للأصداف النانوية الماصة الموصوفة في هذه المقالة، هو 4×10^{-14} م^٢، أي بزيادة مليون مرة تقريباً في مقطع الامتصاص العرضي [13]. ومن خلال دمج الأصداف النانوية الماصة للأشعة تحت الحمراء القريبة NIR مع مصدر الضوء المناسب؛ يكون من الممكن حث التدمير الحراري الضوئي انتقائياً للخلايا، والأورام التي تمت معالجتها بأصداف الذهب النانوية. إن التدمير الحراري الضوئي لصدفة نانوية وسيطة لخلايا السرطان موصوف في الشكل رقم (١٢،١١). وبعد تعريض الليزر بقوة ٣٥ وات سم^{-٢} لمدة ٧ دقائق، خضعت كل الخلايا ضمن موضع الليزر للتدمير الحراري الضوئي، كما تم تقييم استخدام صبغ حيوي الكلسين-AM، ولم يلاحظ هذا التأثير في الخلايا التي عرضت، إما لأصداف نانوية بمفردها، أو لضوء الأشعة تحت الحمراء القريبة NMR بمفردها. وبالإضافة إلى ذلك، لوحظ دليل على تلف غشاء الخلية غير العكسي، في الخلايا

الواقعة ضمن بقعة الليزر، وذلك عن طريق تصوير صبغة الدكستران الفلورية (البيانات غير معروضة)، ولا تنفذ هذه الصبغة عادة إلى الخلايا السليمة. واكتشفت الصبغة في الفضاء الخلوي للخلايا المعرضة لكل من أصداف نانوية الأشعة تحت الحمراء القريبة NIR والليزر معاً، ولكن لم يلاحظ هذا التأثير في الخلايا التي عرضت، إما لأصداف نانوية بمفردها، وإما لضوء الأشعة تحت الحمراء القريبة NMR أو لليزر بمفردها. ويمكن استخدام صبغة الكلسين AM، وصبغة الدكستران الفلورية؛ للدلالة على أن الخلايا غير فعالة، وأن تلف الغشاء قد حدث، ولكن لا تحدد السبب الكامن وراء موت الخلية.



الشكل رقم (١١، ١٢). صبغ كلسين AM للخلايا (بدل التفلور الأخضر على الحيوية الخلوية). (أ) الخلايا بعد التعرض لليزر فقط (بدون أصداف نانوية). (ب) خلايا حُضنت بأصداف نانوية خلايا النانو، ولكن لم تعرض لضوء الليزر. (ج) خلية حُضنت بأصداف نانوية بعد التعرض لليزر. الدائرة المظلمة المشاهدة في (ج) تناظر المنطقة الميتة من الخلية الناجمة عن التعرض لضوء الليزر بعد الحضانة بالأصداف النانوية.

وفي الدراسة المنفذة على الحيوانات المذكورة في المرجع [13]، تم حقن الأصداف النانوية الماصة (10^9 مل⁻¹، ٢٠-٥٠ ميكرو لتر) بشكل خلالي (~ ٥ ملم) في الأورام الصلبة (~ ١ سم) في أنثى فئران ال-SCID. وفي غضون ٣٠ دقيقة من الحقن،

تم تعريض مواقع الورم لضوء الأشعة تحت الحمراء القريبة NIR (820 ± 10 نانومتر، ٤ وات سم^{-٢}، قطر البقعة ٥ مم، ولمدة أقل من ٦ دقائق). وتم مراقبة درجات الحرارة عن طريق التصوير بالرنين المغناطيسي MRI لصدى انحدار المرحلة التالفة والمرحلة الحساسة. وأظهر تصوير درجة حرارة الرنين المغناطيسي (MRTI)، أن الأورام قد وصلت لدرجات الحرارة التي سببت تلف الورم غير العكسي ($\Delta T = 34.4 \pm 6.6^\circ\text{C}$) في غضون من ٤-٦ دقائق. وقد واجهت التنظيمات التي عرضت لحقن ملحي، بدلاً من الأصناف النانوية درجات حرارة متوسطة منخفضة جداً، وذلك بعد التعرض لنفس مستويات ضوء الأشعة تحت الحمراء القريبة ($\Delta T = 10^\circ\text{C}$). وتم الحصول على درجات الحرارة المتوسطة هذه على عمق ~ 2.5 ملم، تحت سطح الجلد. وأظهرت نتائج تصوير درجة حرارة الرنين المغناطيسي MRTI توافقاً جيداً مع مؤشرات الباثولوجيا (علم الأمراض) الإجمالية من تلف النسيج. وتم ملاحظة مؤشرات نسيجية (هستولوجية) من التلف الحراري، بما في ذلك التخرثر، وتقلص الخلايا، وفقدان الصبغ النووي في الأورام المعالجة بالصدفة النانوية؛ ولا توجد مثل هذه التغيرات في النسيج المراقب. وقدّم صبغ تعزيز الفضة دليلاً آخر من الأصناف النانوية في المناطق بالتلف الحراري.

ووصف العمل الأولي هنا الصدفة النانوية المؤسّسة، وجرعات الليزر التي وفرت العلاج الحراري الضوئي لوسيط الصدفة النانوية الفعال. واستناداً على البارامترات المعرفة خلال هذه التحقيقات الأولية، تجرى الآن دراسات البقاء على قيد الحياة. وسيعيد العمل المستقبلي الأصناف النانوية المترافقة إلى علامات السطح المنتجة داخل الأورام بكثرة.

١٢,٤ الاستنتاجات Conclusions

يُوفّر الجمع بين التقدم في الفوتونيات الحيوية وتقنية النانو الفرصة لدفع الإستراتيجيات المستقبلية بشكل كبير نحو الكشف وعلاج السرطان. واليوم يتم

تشخيص السرطان عادة بعد نموه بسنوات عديدة، أما بعد اكتشاف كتلة واضحة عادة أو على أساس تصوير منخفض الوضوح نسبياً للكتلة الأصغر، ولكن تظل الكتلة مهمة. وفي المستقبل، يكون من المرجح أن تستهدف عوامل التباين العلامات الجزيئية من المرض؛ لتوفر بشكل روتيني المعلومات الجزيئية القادرة على توصيف القابلية للمرض قبل فترة طويلة من حدوث التغيرات الباثولوجية على المستوى التشريحي. وحالياً تكون قدرتنا على تطوير عوامل التباين الجزيئية محدودة أحياناً بالقصور في فهمنا للمؤشرات الجزيئية المبكرة من أمراض سرطان معينة. وعلى الرغم من أن عملية تمييز الأهداف المناسبة للكشف والعلاج مازالت جارية، إلا أن هناك حاجة قوية لتطوير التقنيات، التي تتيح لنا تصوير هذه الأهداف الجزيئية داخل الجسم الحي وتوضيحها. وفي هذه المقالة، وصفنا الخواص البصرية، والعديد من التطبيقات السريرية الناشئة من الأصداغ النانوية، وفئة واحدة من التراكيب النانوية، التي قد تقدم مرشحا جذابا للتصوير النوعي داخل الجسم وتطبيقات العلاج. ولقد استعرضنا عملنا الأولي الموجه لتطوير مترافقات الصدف النانوية الحيوية لتطبيقات التصوير الجزيئي، ووصفنا أسلوبا جديدا مهما لعلاج السرطان الحراري الضوئي. ويجري حالياً المزيد من الدراسات الشاملة داخل جسم الحيوانات لكل من تصوير السرطان، وتطبيقات العلاج من أجل فحص أكثر شمولاً لكل من حدود وإمكانيات تقنيات الصدف النانوية. والدراسات الإضافية مستمرة لتقييم أكثر دقة للتوزيع الحيوي، والتوافق الحيوي للأصداغ النانوية المستخدمة في التصوير داخل الجسم، وتطبيقات العلاج. ونعتقد أن هناك إمكانية هائلة للتآزر بين المجالات المتطورة سريعاً من الفوتونيات الحيوية وتقنية النانو. وقد يوفر الجمع بين الأدوات من كلا الحقلين - سوياً مع أحدث التطورات في فهم الأصول الجزيئية للسرطان - أسلوباً جديداً تماماً لاكتشاف السرطان وعلاجه، حيث إن هذا المرض أصبح مسؤولاً عن أكثر من رُبع الوفيات في الولايات المتحدة اليوم.

شكر وتقدير Acknowledgments

لقد تم تمويل هذا المشروع من قبل المؤسسة القومية للعلوم (BES 022-1544)، ومركز تقنية النانو البيولوجية والبيئية بالمؤسسة القومية للعلوم (EEC-0118007)، وبرنامج البحوث الطبية الموجه من الكونغرس بوزارة الدفاع (DAMD17-03-1-0384).

المراجع References

- 1 Sokolov, K., Follen, M., Aaron, J., Pavlova, I., Malpica, A., Lotan, R., Richards-Kortum, R., Real-time vital optical imaging of precancer using anti-epidermal growth factor receptor antibodies conjugated to gold nanoparticles. *Cancer Res.* 2003, 63, 1999–2004.
- 2 Bruchez, M., Moronne, M., Gin, P., Weiss, S., Alivisatos, A. P., Semiconductor labels as fluorescent biological labels. *Science* 1998, 281, 2013–2016.
- 3 Chan, W. C. W., Nie, S., Quantum dot bioconjugates for ultrasensitive nonisotopic detection. *Science* 1998, 281, 2016–2018.
- 4 Akerman, M. E., Chan, W., Laakkonen, P., Bhatia, S. N., Ruoslahti, E., Nanocrystal targeting in vivo. *PNAS* 2002, 99, 12617–12621.
- 5 Brongersma, M. L., Nanoshells: gifts in a gold wrapper. *Nat. Mater.* 2003, 2, 296–297.
- 6 Oldenburg, S. J., Averitt, R. D., Westcott, S. L., Halas, N. J., Nanoengineering of optical resonances. *Chem. Phys. Lett* 1998, 288, 243–247.
- 7 Averitt R. D., Sarkar D., Halas N. J., Plasmon resonance shifts of Au-coated Au₂S nano-shells: insights into multicomponent nanoparticles growth. *Phys. Rev. Lett* 1997, 78, 4217–4220.
- 8 Faulk, W. T., Taylor G., An immunocolloid method for the electron microscope. *Immunochemistry* 1971, 8, 1081–1083.
- 9 Stober, W., Fink, A., Bohn, E., Controlled growth of monodisperse silica spheres in the micron size range. *J. Colloid Interface Sci.* 1968, 26, 62–69.
- 10 Duff, D. G., Baiker, A., Edwards, P. P., A new hydrosol of gold clusters. 1. Formation and particle size variation. *Langmuir* 1993, 9, 2301–2309.
- 11 Loo, C. H., Hirsch, L. R., West, J. L., Halas, N. J., Drezek, R. A. Molecular imaging in living cells using nanoshell bioconjugates. *Optics Letters* 2004 (in review).
- 12 Barton, J., Romanowski, M., Halas, N., Drezek, R., Nano-shells as an OCT contrast agent. *Proc SPIE* 5316, 2004 (in press).
- 13 Hirsch, L. R., Stafford, R. J., Bankson, J. A., Sershen, S. R., Rivera, B., Price, R. E., Hazle, J. D., Halas, N. J., West, J. L., Nanoshell-mediated near-infrared thermal therapy of tumors under magnetic resonance guidance. *PNAS* 2003, 100, 13549–13554.

- 14 Cerussi, A. E., Jakubowski, D., Shah, N., et al., Spectroscopy enhances the information content of optical mammography. *J. Biomed. Optics* 2002, 7, 60–71.
- 15 Ntziachristos, V., Chance, B., Probing physiology and molecular function using optical imaging: applications to breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2001, 3, 41–46.
- 16 Shah, N., Cerussi, A., Eker, C., et al., Noninvasive functional optical spectroscopy of human breast tissue. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 2001, 98, 4420–4425.
- 17 Tromberg, B. J., Shah, N., Lanning, R., et al., Non-invasive in vivo characterization of breast tumors using photon migration spectroscopy. *Neoplasia* 2000, 2, 26–40.
- 18 Richards-Kortum, R., Sevick-Muraca, E., Quantitative optical spectroscopy for tissue diagnosis. *Annu. Rev. Phys. Chem.* 1996, 47, 555–606.

تفكيك وإزالة المخاطر الحيوية باستخدام أنظمة

النواقل المغناطيسية النانوية

Decorporation of Biohazards Utilizing Nanoscale Magnetic Carrier Systems

أكسل ج. روزنغارت، ومايكل د. كامنسكي

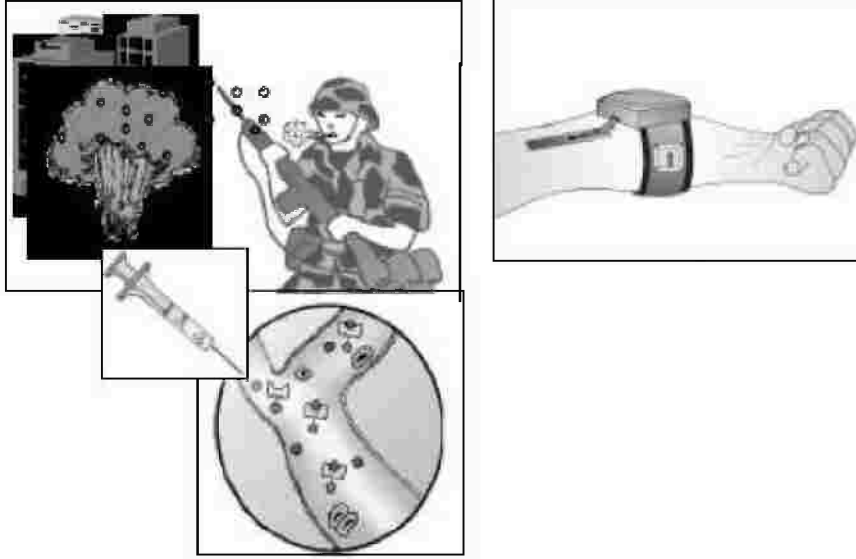
Axel J. Rosengart and Michael D. Kaminski

تنصل Disclaimer

لقد أُعد هذا التقرير كبيان برعاية إحدى وكالات حكومة الولايات المتحدة. ولا توجد أي ضمانات صريحة أو ضمنية، ولا أي مسؤولية، أو مسؤولية قانونية من حكومة الولايات المتحدة، ولا أي من وكالاتها، ولا من جامعة شيكاغو، ولا أي من موظفيها أو ضباطها عن دقة واكتمال، أو فائدة أي معلومات، وأجهزة، ومنتجات، أو عملية كُشفت، أو تُصرح بأن استخدامها لا ينتهك حقوق الملكية الخاصة. والإشارة هنا إلى أي منتج تجاري معين، أو عملية، أو منتج، أو خدمة باسم تجاري، وعلامة تجارية، ومُصنَّع أو غير ذلك، لا تشكل بالضرورة، أو تدل على إقراره، أو التوصية به أو تفضيله من جانب حكومة الولايات المتحدة، أو أية وكالة تابعة لها. إن وجهات نظر وآراء مؤلفي الكتاب الموضحة هنا، لا تعكس بالضرورة وجهة نظر حكومة الولايات المتحدة، أو أي من وكالاتها، أو مختبر أرجون Argonne الوطني، أو جامعة شيكاغو.

١٣,١ مقدمة introduction

إننا نعمل على تطوير نظام متكامل ومبتكر، يستند على كرات نانوية فائقة البارامغناطيسية، متوافقة حيويًا؛ لتفكيك وإزالة المخاطر الحيوية المشعة والكيميائية والبيولوجية عن البشر بشكل سريع وانتقائي، ويستخدم النظام كرات نانوية مغناطيسية أساسها بوليمر، يتم حقنها مباشرة في مجرى الدم للبشر المعرضين للخطر الحيوي. إن تكوين الكرات النانوية المحقونة عبارة عن بوليمرات قابلة للتحلل الحيوي من حمض اللاكتيك أو جليكوليد-لاكتيد lactide-glycolide. ونظرًا لأنه من المعروف جيدًا، أن الحقن النظامي من كرات البوليمر المجرد، سيؤدي إلى إزالة (تصفية) حيوية سريعة من قبل الجهاز الشبكي البطاني، فيجب أن يكون السطح مقترنًا بسلاسل طويلة من بولي إيثيلين جلايكول، كما يجب أن تكون البلورات النانوية لأكسيد الحديد المغناطيسي مغلفة ضمن البوليمر. وترتبط المستقبلات طرفيًا إلى البولي إيثيلين جلايكول، أو تغلف داخل كرة البوليمر، اعتمادًا على التطبيق. وإجمالًا، فالمكونات الكيميائية للكرات تمنحها لاسمية وتوافقًا حيويًا، وتجنب إزالة حيوية سريعة، واستقرارًا حيويًا بشكل مؤقت. وحينما تحقن، تسري الكرات بحرية خلال مجرى الدم، وتأسر (تُحصر) انتقائيًا سموما يحملها الدم إلى مستقبلات محددة (انظر الشكل رقم ١٣,١). وبعد انقضاء فترة من الوقت مناسبة، (ربما أقل من ساعة)، تتم إزالة الكرات النانوية الحاملة للسموم من مجرى الدم البشري، باستخدام نظام أنابيب حلقي مغلق خارج الجسم، متصل بجهاز فاصل مغناطيسي مضغوط. وهذا الجهاز المحمول باليد، يُمرر الدم خلال قنوات مصممة؛ لتفادي تجلط الدم، ولتحسين ظروف التدفق الطبقي المناسب. والمغناطيس الدائم المحتوي ضمن الجهاز، يفصل الكرات مغناطيسيًا من تيار الدم، وبعدئذ يتم إرجاع الدم المزال سميته في الجسم، ويتم تخزين جسيمات السموم المقيدة (المرتبطة) داخل الجهاز للتجربة الحيوية، والأدلة الجنائية الحيوية، أو التخلص منها.



الشكل رقم (١، ١٣). الأداء التصوري لتقنية إزالة سموم السم الحيوي المقترحة. جندي مكشوف يتعاطى بنفسه جسيمات نانوية، وقام بربط شريط وحدة ترشيح مغناطيسية إلى الأوعية الدموية بذراعه لإزالة السم.

إذا نجح تطوير مثل هذا النظام، فسوف يقدم مجموعة المزايا الإستراتيجية التالية :

١- التميز والتحسين العلاجي: إن النظام مبتكر جداً، وسيقدم لأول مرة طريقة إزالة انتقائية وفعالة لمجموعة متنوعة من السموم الحيوية من البشر، مع الملوثات الداخلية. إن عملية إزالة السموم - لا ترتبط فقط بسموم الدم بمفرده - هي الأكثر أهمية أساساً؛ لأن (i) المخاطر الحيوية كثيرة، فعلى سبيل المثال، لا يتم معادلة المواد الكيميائية والمشعة بفعالية عن طريق ترابط بسيط للسم، ومضاد التسمم داخل الجسم الحي. (ii) بقاء معقدات السم ومضاد التسمم داخل الجسم، قد يستحث أمراضاً ثانوية، ومثال على ذلك: الفشل الكلوي من ترسب معقد مناعي، وارتداد تسمم الدم مرة، يكون من إطلاق التفكك والترسب في النسيج.

٢- التوافق الحيوي: كرات نانوية قابلة للتحلل الحيوي وغير سامة، تتكون من مغنيتيت (أو غيره من المواد المغناطيسية)، مغلفة ضمن بوليمر متوافق حيويًا؛ ولذلك لن يُشكّل حقن الكرات المغناطيسية النانوية أي ضرر لهذا الجسم، مع وجود إزالة ناقصة لاحقة، أو عدم وجود إزالة.

٣- التنوع والتكرارية: إن التنوع العلاجي يكمن في عدد كبير من مضادات السموم الموجودة بالفعل والمصممة حديثاً، والأجسام المضادة، والليجانيدات التي يمكن ربطها إلى جسيمات مغناطيسية نانوية متوافقة حيويًا. ويمكن علاج حالات التعرض المزمن أو التعرض بالدم المنخفض، إلا أن تراكيز سموم النسيج العالية، يمكن أن تعالج بالحقن المتكرر، وإزالة الجسيمات الحاملة للسم.

٤- قابلية حمل النظام وإدماجه: من المتوقع أن يكون إجمالي الكرات النانوية المحقونة للارتباط بالسم أقل من ٢ ملجم لكل كيلوجرام من وزن الجسم، ويمكن هندسة محقونات مضادة للتسمم مختلفة، وجهاز إزالة مغناطيسية فعلية؛ لكي يحمل باليد، ويُستخدم لمرة واحدة، ويكون معقماً مسبقاً، وتكون هذه الوحدة قابلة للاستخدام الشخصي أو بمساعدة شخص آخر.

إن الإدراك الطبي الحيوي المستقبلي لهذه التقنية، سيوسع النظام القابل للتطبيق أيضاً إلى (i) تشخيص الأمراض، ومثال على ذلك، تجربة حيوية سريعة لفحص كميات بالمليجرام من سموم مركزة مرتبطة بالكرات النانوية. (ii) معالجة الأمراض في البشر المعرضين لخطر حيوي، ومثال على ذلك، عزل تشكيلة واسعة من السموم المحمولة بالدم، والمخاطر الحيوية داخل الجسم، مع الإزالة اللاحقة من الجسم. ونظراً لأن الجسيمات النانوية ستكون مستقرة ضد التغليف لتسهيل البلع opsonization، وابتلاع الخلية البلعمية الكبيرة، فإنها تستطيع السريان داخل مجرى الدم لفترات ممتدة، وتسهّل استخدامها في الميدان، ومثال على ذلك، عناصر الجيش وأفراد

الاستجابة الأولى، أو تطبيقه كأداة فحص شاملة في إعداد الفرز (النخب) triage. والأهم من ذلك، إذا تم نجاح نظام إزالة السموم هذا، فسوف تقدم تقنية النانو خطة فريدة لمعالجة الأمراض الطبية الأخرى، مثل أمراض المناعة الذاتية، وتعاطي جرعات زائدة من الدواء، التي فيها مستقبلات أمراض معينة (الليجانندات، والخالبات chelators) التي تم تطويرها بالفعل، إلا أن الإزالة اللاحقة للمركب السام من مجرى الدم ليست ممكنة بعد.

سيقدم هذا الفصل استعراضاً موجزاً لتعريف القارئ بخلفية عن الهندسة الطبية الحيوية، والمواد الكيميائية ذات الصلة، وملخصاً لجهودنا المتسلسلة والمتوازية الجارية حالياً لتأسيس نظام الإزالة هذا بنجاح. وفي مناقشتنا، سنركز على التشييد والاختبار داخل الجسم لكرات نانوية مغناطيسية قابلة للتحلل الحيوي ومستقرة حيوياً، وإدماج الليجانندات المرتبطة بالسم في الكرات النانوية المغناطيسية، وتطوير نموذج نظام عزل مغناطيسي أولي.

١٣,٢ الحاجة التقنية Technological Need

تتوفر حالياً عدة طرائق لإزالة سموم الدم، ويمكن تلخيص تلك الطرائق الأكثر أهمية من الناحية السريرية على النحو التالي.

ديليزة الدم وترشيح الدم Hemodialysis and hemotiltration: تطبق طريقة الانحدار التناضحي (الأسموزي) عبر غشاء شبه منفذ لديليزة / ترشيح المواد المحبة للماء خارج الدم. والقيود الرئيسة هي طول مدة الإجراء والسريان خارج الجسم لكميات الدم الكبيرة، والتي تتطلب منفذا شريانياً كبير الثقب، وإزالة مادة غير انتقائية، وفعالية محدودة للمواد المحبة للماء، ذات الوزن الجزيئي الأقل. ويقتصر استخدام هذه

الطريقة في الغالب على مرضى الفشل الكلوي ، وفي بعض حالات التسمم المتعلقة بالأدوية.

فصادة البلازما Plasmapheresis: تستخدم تبادل غير محدد من البلازما ، (وهي عبارة عن دم خالٍ من الخلية) بالألبومين أو المحاليل الملحية خارج الجسم. وهذه الطريقة تزيل معظم طور سائل الدم ؛ ولذا لا يمكن استخدامها إلا لفترة زمنية محدودة ، وفي حالات سريرية خاصة ، حيث تكون المادة السامة موجودة بتركيز وفير. وتقتصر منفعتها عموماً على أمراض المناعة الذاتية.

الامتصاص المناعي خارج الجسم Extracorporeal immunoabsorption: هو شكل مختلف لديزلة الدم ، يتم فيه تعريض الدم المدار خارج الجسم لسطح تبادل أكبر مشبع بمواد ماصة مناعية ، مثل (الأجسام المضادة). إنها طريقة إزالة أكثر تخصصية ، إلا أنها أقل فعالية ، وتتطلب دوران كميات دم كبيرة ، وتقتصر على تفاعلات بين المستضد وجسم مضاد معين.

ويمكننا تنفيذ الحقن المباشر للخالبات والأجسام المضادة ، التي فيها - على سبيل المثال - الأجسام المضادة المحقونة ، تُعادل بعض أعمال المستضد المدار ، مثل (الدواء أو تفاعلات سم بكتيرية). ومع ذلك ، فلا يمكن في أغلب الأحيان تحقيق ربط المستضد بالكامل ، كما يتطلب أيضاً جرعات عالية نسبياً من الأجسام المضادة ؛ مما يزيد من خطر الحساسية (الحساسية المفرطة) ، والآثار الجانبية الشاملة (الفشل الكلوي ، .. إلخ). وعلاوة على ذلك ، لا يتم إزالة معقد السم والجسم المضاد من الدم ، ويستطيع السم المتبقي التفكك ؛ مما يؤدي إلى ارتداد التسمم.

ومن الواضح ، عدم وجود أي نظام كافٍ حالياً لإزالة السموم ، ولا توجد أي علاجات ، باستثناء الإجراءات المساعدة بالنسبة لغالبية حالات التعرض للخطر الحيوي. وفي توافق مع نظام إزالة السموم الحادة والمزمنة الأكثر نجاحاً سريرياً - ديلزة

الدم- نفترض أن نظام إزالة سموم متعدد الاستعمال مبتكر، يجب أن يزيل عامل (عوامل) الضرر من تيار الدم. إن عزل خطر الدم الحيوي البسيط داخل تيار الدم، مثلما تحقق عن طريق ترابط الليجاند والسم، أو المستضد والجسم المضاد؛ سيحمي البشر بشكل غير كافٍ من التعرض للسموم الضارة. ويتمثل هذا بوضوح في (i) مناهج معالجة تستند فقط على ترابط المستضد والجسم المضاد داخل الجسم، والتي تكون فيها المعالجة الآمنة للجسم المضاد صعبة؛ بسبب انخفاض ألفة الجسم المضاد، والآثار الجانبية الشاملة، (أي أمراض المعقد الوسيط المستضد، والجسم المضاد، والفشل الكلوي... إلخ)، وإنتاج مضاد للأجسام المضادة، وكل القيود المتأصلة، إذا كانت هناك حاجة لحقن أجسام مضادة أعلى أو متكررة. (ii) حالات التعرض لسموم كيميائية ومشعة، حيث لا يغير ارتباط الليجاند بالسم من الفعالية السمية، ومسار المرض الطبيعي المستحث بعوامل الضرر.

وعلى أية حال، وخلافاً لدليزة الدم التقليدية وغيرها، وأنظمة إزالة السموم الأقل شيوعاً، فإن النظام المستند على الكرات النانوية له مزايا مهمة، مثل:

- التخصصية: سيتم فقط إزالة المواد المرتبطة على وجه الخصوص إلى سطح الليجاند والجسيم النانوي.
- الإزالة: توجد عدة مزايا مهمة:

- يصبح تفكك معقدات مضاد التسمم والسم المتكونة بالفعل أقل أهمية، كما تتم إزالة المركبات باستمرار من الجسم.
- تتم إزالة مخازن الدم السامة الفعالة بشكل دائم، وبالتالي، يتم إطلاق سموم مرتبطة بالغشاء، والنسيج، والبروتين الإضافي، باستمرار كسم حر داخل تيار الدم، وترتبط في نهاية المطاف بالكرات النانوية (مخازن الجسم السمية متناقصة).

- يسمح التحديد الكمي (تكيم) للسموم المزالة بـ (i) تقدير مباشر لكفاءة إزالة السم. (ii) تقدير واضح لمدة العلاج المطلوبة. (iii) تعريف (تمييز) مخبري أكثر لأصل الخطر الحيوي (الأدلة الجنائية). (iv) تحسين تصميم مضاد التسمم... إلخ.

- **الترابط الكمي:** يتم تسهيل ترابط السم الكمي بواسطة سعة ترابط مضاد التسمم والجسيمات النانوية الكبيرة، ويصبح هذا مفيداً بشكل خاص، عندما تتوفر فقط ألفة منخفضة لمضادات التسمم.
- **السمية:** يتم أيضاً الجسيمات النانوية المتبقية داخل الجسم فسيولوجياً دون تأثيرات مناوئة.
- **كفاءة الإزالة:** ستسمح انحدارات المجال المغناطيسي القوية بإزالة محصول عالٍ من مركبات السم، ومضاد التسمم من أول تقريره.
- **ملاءمة الاستخدام:** خطوات إزالة السموم، مبسطة للاستخدام الشامل من قبل الدليل المرئي لا الشفهي. حقن الكرات النانوية متبوعاً بإدخال الإبرة البسيط من وحدة الترشيح؛ وتصاميم أساسها مستشفى كبيرة المقياس أو محمولة مصغرة.
- **أمان الاستخدام:** لا يوجد خطر انتقال المرض، (كما في العلاج بالأجسام المضادة، ونقل الدم... إلخ)، ولا يوجد فقدان للدم؛ ولا حلقة مغلقة، ولا تمييع دم مسبق (بإعطاء دواء الهيبارين المميع للدم)، ولا تعقيم مسبق، ونظام يُستخدم لمرة واحدة يتفادى تلوث الدم، ويسمح بالاستخدام الشخصي، أو من قبل شخص مساعد بواسطة موظفين غير طبيين، وحفظ سم العينة.
- **التكرارية:** يمكن بسهولة معالجة تكرار التعرض للمخاطر الحيوية، أو إعادة تراكم السم من مخازن نسيج الجسم بجلوسات إزالة السموم المتكررة.

وإذا نجح مثل هذا النظام، فإن التقدم الأكثر وضوحاً وإثارة، هو تقديم نظام معالجة وكشف حيوي محمول يدوياً قوي، والذي يمكن أن يوفر متعدد التحليلات multianalyte، مركز لفحص حيوي عال الحساسية. وعلى هذا النحو، يكون من الممكن تحديد وجود أعراض مسبقة داخل الجسم لمسببات الأمراض، وذلك من خلال عزل انتقائي عال، وفصل مساعد مغناطيسياً بدون آثار جانبية ضارة على الخلايا والأنسجة السليمة المحيطة.

إن التقنية مبتكرة بشكل جذري، ولكن المكونات لها بعض أعمال سابقة، كما وصف أعلاه. ونسعى لمكاملة (لدمج) التقنية المعروفة بالتطورات ووضع إستراتيجيات تصميم مبتكرة في مختبراتنا لهندسة نظام إزالة سموم قوي. وحتى في أبسط أشكاله، فإن نظام إزالة السموم داخل الجسم باستخدام الكرات النانوية المستقرة حيوياً، سيمتلك مقياساً من التطبيقات المتنوعة؛ مما يجعله جذاباً للعديد من التطبيقات العسكرية أو المدنية.

١٣,٣ الأساس التقني Technical Basis

تظهر عدة أسئلة عند أول استقصاء لمفهوم التقنية عن مدى جدواها وقابليتها للتطبيق، ويتم معالجة هذه الأمور أدناه مباشرة.

١٣,٣,١ الاختلاف بين عزل وتوصيل العقاقير باستخدام الكرات النانوية والميكروية

Difference Between Drug Sequestration and Drug Delivery Using Nanospheres and Microspheres

هناك العديد من الأمثلة للبحث والتطوير في أنظمة الكرات النانوية والميكروية؛ لتحقيق هدف توصيل العقاقير، ونوجه نظر القارئ إلى مراجع: ديفيز Davis [1]، ودوجلاس Douglas وآخرين [2]، وبحث هافلي Häfeli [3]، ولوبي Lübbe وآخرين [4]. في بادئ الأمر، يُعد استقصاء توصيل العقاقير وإزالتها باستخدام

الجسيمات النانوية بحثاً موازياً. وعلى أية حال، فهناك اختلافات مهمة في تطوير هذين النظامين (الجدول رقم ١٣،١). أولاً: يجب أن تُحسَّن أنظمة توصيل العقاقير التغليف لمادة العقار ضمن الجسيم النانوي. وعلى هذا النحو، فأفضل تركيب للاستخدام، هو جسيمات بمساحة سطح أعلى إلى الحجم. وتتطلب إزالة العقاقير العكس - نسب الحجم إلى مساحة السطح عالية - من أجل زيادة الوظيفة السطحية (السعة) للكرات النانوية لإزالة السم. أيضاً لا تتطلب أنظمة توصيل العقاقير غالباً أزمنة سريان طويلة في الجسم، وبالتالي قد لا تستلزم خواص سطحية قوية لتفادي التغليف لتسهيل البلعمة. وفي عملية إزالة السموم وإزالة العقاقير، سيتطلب دوران الكرات النانوية في تيار الدم عدة دورات من أجل زيادة أسر (حصر) السموم لأقصى حد، والسماح بإزالتها. وبعد ذلك يمكن أن يترافق السطح بحرية؛ لأن العقار يكون مغلفاً داخل مصفوفة الكرات الميكروية لأنظمة توصيل العقاقير. وفي المقابل ستطلب الكرات النانوية لإزالة السم أن يكون السطح متوافقاً بليجانداً تثبيت (تحقيق الاستقرار)، وليجانداً لعزل السموم. والسبب في ذلك، هو تحقيق أقصى قدر من الحركية لإزالة السم، والمعروف بالتأثير السطحي. وأخيراً، فأنظمة توصيل العقاقير في أغلب الأحيان ليست مغناطيسية، ويتم الاعتماد بدلاً من ذلك على ليجانداً سطحية؛ للربط إلى مواقع النسيج. ويجب أن تزيد الأنظمة المغناطيسية العزم المغناطيسي للجسيمات إلى أقصى حد؛ من أجل تخفيض الانحدار، والمجال المغناطيسي المطبق خارجياً إلى أدنى حد. وبالنسبة لإزالة العقاقير، فيكون المكون المغناطيسي، هو المهم للترشيح، ولكن يمكن تعديله اعتماداً على تصميم نظام الترشيح المغناطيسي؛ ولذلك يمكن أن تصنع غرفة ترشيح بنسبة طول إلى عرض (بنسبة باعية) عالية؛ لإنتاج معدلات تدفق الدم، التي تتراوح بين $1 > \text{سم ث}^{-1}$ إلى $100 < \text{سم ث}^{-1}$ ، اعتماداً على كفاءات الأسر (الحصر) الفعلية. وبسبب تعددية الاستعمال في تصميم نظام الترشيح، نتصور أن يكون العزم

المغناطيسي للجزيئات أقل بكثير مما هو مطلوب بأنظمة توصيل العقاقير المغناطيسية (> 10 وحدة إلكترومغناطيسية (emu) جم⁻¹، في مقابل < 30 وحدة إلكترومغناطيسية جم⁻¹ في أنظمة توصيل العقاقير).

الجدول رقم (١٣، ١). المقارنة بين نظام توصيل العقاقير وإزالة السموم المفترض، المستند على الجسيمات المغناطيسية النانوية.

الخاصية	توصيل العقاقير	إزالة السموم
الحجم	مساحة سطح إلى حجم عالية	الحجم إلى مساحة السطح عال
العزم المغناطيسي	< 30 وحدة إلكترومغناطيسية/جم	> 10 وحدة إلكترومغناطيسية/جم
الوظيفة السطحية	ليس ضرورياً	مستقر ضد التغليف لتسهيل البلعمة، مضاد السموم مثبت على السطح
زمن الدوران (السرطان)	دقائق	< 1 ساعة

emu: وحدة إلكترومغناطيسية.

١٣، ٣، ٢ سلامة الأوعية الدموية من الكرات النانوية

Vascular Survival of Nanospheres

لقد كان هناك عمل أولي يدرس حركية عقاقير الجسيمات ضمن مجموعتنا، ومن قبل الآخرين. يتم إزالة الجسيمات بدون خصائص السطح المناسبة فوراً (خلال دقائق) من قبل النظام الشبكي البطاني (الكبد والطحال... إلخ) [5]، وسوف تسبب الجزيئات الكبيرة جداً انسداد الشعيرات الدموية، وتسبب في آثار سلبية خطيرة، والموت بعد الحقن النظامي في الحيوان [6]. لم يتم نشر البيانات المتحصل عليها في تجاربنا على قرد باستخدام كرات ميكروية أساسها سليولوز متوافرة تجارياً. ومع ذلك، فإن النجاح في أنظمة الجسيمات النانوية والليبوسوم يُحدد (بميز) أهمية مشتقات البولي إيثيلين جليكول (PEG) المحبة للماء في إطالة البقاء داخل الأوعية [7، 8]. إن الجسيمات

المغلقة بسلاسل البولي إيثيلين جليكول PEG، تعرض استقرار شحنة وفراغي (قرب التعادل)، وتمنع تكوين الجسم المضاد، والتغليف لتسهيل البلعمة، والبلعمة [8, 9]. وقد كشفت التحقيقات عن أن أزمدة دوران الدم للجسيمات، تزداد كلما ازداد الوزن الجزيئي للبولي إيثيلين جليكول PEG المرتبط تساهمياً. وبعد مرور خمس ساعات من الحقن النظامي، تم احتجاز الثلث فقط من الكرات النانوية (١٤٠ نانومتر) لبولي (حمض جليكوليك-مشارك-اللاكتيك)، المترافق بالبولي إيثيلين جليكول-PEG ٢٠ كيلو دالتون في الكبد، بالمقارنة إلى الجزيئات غير المغلفة [8]. ولقد لُحِصَت إطالة مماثلة من قبل آلن Allen وآخرين [10,11]، وتم وصفها من قبل لي Li وآخرين [7]، ودان Dunn وآخرين [12]. وعلى أية حال، فالآليات المضبوطة لتجنب الخلية البلعية الكبيرة (البلعم) غير معلومة، وتوجد تناقضات فيما يتعلق بأفضل طول للبولي إيثيلين جليكول PEG أو المشتق. وقد أثبتت الأدلة الأكثر حداثة، أن عمر النصف ٢٠ ساعة للدوران، يجسد التقدم الكبير الذي أحرزه العلماء في هذا المجال [13].

٣,٣,١٣ سمية المكونات Toxicity of Components

لقد تم وصف الكرات الميكروية والنانوية البوليمرية غير السامة في البحوث، وتشمل فئة من البوليمرات الحيوية الطبيعية والمشيده. ولا تقتصر البوليمرات الحيوية على بولي (حمض اللاكتيك)، وبولي (حمض الجليكوليك-مشارك-اللاكتيك)، وبولي (إيثيلين جلايكول)، وبولي (كابرولاكتون)، والألبومين، والديكستران فقط. وتحلل البوليمرات الحيوية كيميائياً بمعدلات تعتمد على حجم الجسيم، وخواص السطح، وكثافة الترابط العرضي، والوزن الجزيئي للبوليمر [14]. وقد قُيِّمت السمية الحادة لعدة بوليمرات حيوية [15]، ولم تشر إلى أي آثار مرضية بسبب البوليمرات. وبدلاً من ذلك، يتم تحلل وأيض البوليمرات إلى شظايا غير ضارة [16]. وتم الموافقة على البولي (حمض اللاكتيك)، وبولي (حمض الجليكوليك-مشارك-اللاكتيك)،

وبولي (الكابرو ولاكتون) من قبل إدارة الأغذية والعقاقير FDA للحقن في عدة أشكال. ومن عملنا الخاص، لم تحدد أي تغييرات سمية مبكراً (التغيرات النسيجية، والتخثر، والاستنزاف) من فحوص نسيجية للرئة، والكبد، والدماغ، والطحال لسلسلة من القردة والجرذان، التي عرضت إلى حقن نظامية من الجسيمات المغناطيسية، كما لم تلاحظ أي عوائق شعرية في أعضاء الحيوان المفحوص بعد تعديل حجم الجسيم، وطريقة الحقن.

إن وجود الجسيمات المغناطيسية مدمجة ضمن المصفوفة البوليمرية، يقدم مصدراً ثانياً للسمية المحتملة. ومع ذلك، فلقد أظهرت الدراسات [17, 18] أنه على المدى الطويل، يتم أيضاً بلورات المغنيتيت جزئياً، وتزايد مخازن بروتين الفريتين ferritin الكبدي والطحالي، وتدمج جزئياً في خلايا الدم الحمراء. وهكذا بشرط أن تكون الجرعة المحقونة من الحديد المغناطيسي دون عتبة الجرعة السامة، أي أنها آمنة (عتبة الجرعة السامة تكون ١٠ ملجم كجم^{-١} من وزن الجسم، أو ٧٥٠ ملج في الرجل القياسي [16]). وكذلك تكون مستويات المصل الطبيعية في الدم ٨٠-١٨٠ ميكروجرام دي سي لتر^{-١}، ومستويات العمل < ٥٠٠ ميكروجرام دي سي لتر^{-١}). وتشير تقديراتنا إلى أنه سيتم حقن حوالي ١٠٠ ملجم من الجسيمات النانوية؛ لعلاج جسم معرض لخطر حيوي نموذجي، وجزء منها سيكون متكوناً من الحديد، (إذا تم تحميل ٥٠٪ من الجسيمات النانوية بحديد عنصري، إذاً قد يتعرض المريض إلى ٥٠ ملجم من الحديد غير المرتبط أو الحر). وليس هذا فقط، وإنما الكمية من المغنيتيت المحقونة أصغر بكثير من الجرعة المؤدية إلى تأثيرات الحديد السامة، ولكن الأكثر أهمية أن نظامنا لإزالة السموم، سيتخلص من معظم المغنيتيت المحقون كجزء من عملية إزالة السموم؛ ولذلك سيكون تخزين الجسم مقتصرًا فقط على طريق ترسيب بسيط. وتمت الموافقة على أكسيد الحديد فائق البارامغناطيسية من قبل إدارة الأغذية والعقاقير للحقن.

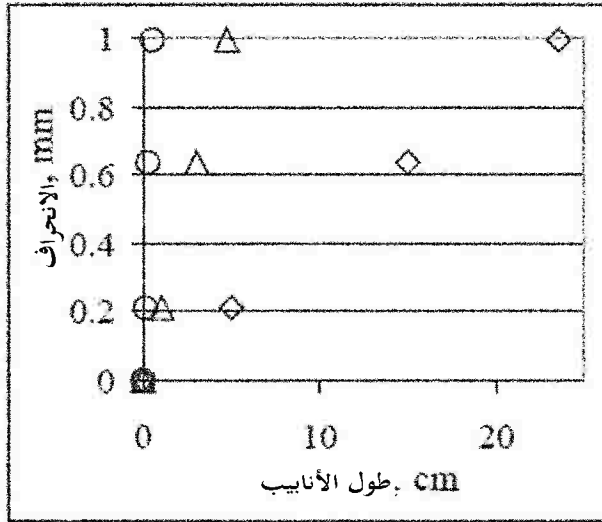
١٣,٣,٤ الترشيح المغناطيسي للكرات النانوية من الدورة الدموية

Magnetic Filtration of Nanospheres from Circulation

إن الوحدات الفاصلة المغناطيسية للاستخدام الصناعي متوافرة تجارياً، واستخدمت لبحوث متنوعة تتعلق بالفصل المناعي [19-23]. ومع ذلك فلم يتم تصميم فاصل مغناطيسي مناسب لتطبيقنا إزالة الكرات النانوية من مجرى الدم. واستناداً على أداء الفواصل التجارية وتحقيقاتنا التمهيديّة، سنقوم بتطبيق هندسة بسيطة من الناحية الفنية، لتصميم أول نموذج بدائي لفواصل طبية حيوية. يستخدم نظام "ترشيحنا" المقترح مغنطيسات دائمة صغيرة مرتبطة بجسم نظام قسطة حلقي مغلق متخصص. إن التصميم الفعلي للجهاز، هو جزء من البحث المقترح، مثل عدة خيارات معقولة، تحقق شروطاً محددة مسبقاً. والشائع عند كل خيارات التصميم، أنه سيتم تحويل الدم من الجسم إلى مصفوفة من أنابيب التدفق الصغيرة جداً (قطرها ببضعة مئات من الميكرومترات). وستغطس الأنابيب في انحدار مجال مغناطيسي؛ مما يسبب انحراف الكرات النانوية المغناطيسية وتجمعها نحو جدار الأنبوب. وسيتم تعريف الهندسة الميكروية لنظام الأنابيب (من حيث الحجم، والمادة، والطلاء، والطول، والشكل... إلخ)، في بحثنا لتقليل التفاعلات مع نخر الدم (أي: الجلطة)، وخلايا الدم (أي: التدمير). وبالإضافة إلى ذلك، ستحدد تحليلاتنا إستراتيجيات التصميم المختلفة لأنماط العملية المختلفة، (مثال على ذلك، في الميدان مقابل وحدة قائمة)، ومستوى تدريب المستخدم، (مثال على ذلك: مُستخدم مساعد مقابل استخدام شخصي).

ويمكن أن يُوضح الفصل المغناطيسي بتجربتنا البسيطة التالية. تم احتواء معلق من الكرات النانوية أحادية التشتت (الانتشار)، بقطر ٤٠٠ نانومتر (العزم المقاس ٥٠ وحدة إلكترومغناطيسية جم^{-١}، $\rho = ١.٤$ جم سم^{-٣})، في محلول ملحي ٠.٩٪، في قينة قطرها ٠.٦ سم. ووضع مغناطيس متوفر تجارياً محمول يدوياً (٠.٤ تسلا عند السطح)، مقابل الجدار الخارجي للقينة، وانحرفت كل الجسيمات سريعاً إلى الجدار

الداخلي القريب من سطح المغناطيس في غضون ٣ ثوان. وبافتراض أن سرعة الجسم ثابتة (هنا ٠.٦ سم لكل ٣ ثوان) داخل السائل المحتوى، نرسم مسارات الجسيمات تحت شروط التدفق (الشكل رقم ١٣.٢). ويقدر الرسم طول الأنابيب اللازم؛ لكي يحرف الجسيمات المتدفقة في سرعات ٥٠، و ١٠ و ١ سم ث^{-١} في أنابيب قطرها ١ ملم. أما بالنسبة لسرعات التدفق السريعة، فسيطلب أنبوب بطول < ٢٠ سم مغموس في المجال المغناطيسي لفصل الجسيمات من التدفق. وعلى أية حال، تم تحقيق ذلك بسهولة مع تصميمات أنابيب التدفق الميكروية بالنسبة لمعدلات التدفق ١٠ سم ث^{-١}، وكان طول الأنابيب الضروري، هو ٥ سم فقط تقريباً. وفي تصميمنا، ستستخدم أنابيب تدفق متعددة لتعويض الانخفاض في معدلات تدفق الدم الحجمية لكل أنبوب، وتخفض هبوط الضغط عبر الجهاز. وستسهل الأنابيب ذات القطر الأصغر عملية الفصل، وتحتزل كثيراً طول الأنبوب اللازم للفصل الفعال.



الشكل رقم (١٣، ٢). يعرض النموذج المبسط مسار الجسيم النانوي، بسرعات تدفق متنوعة (◇ = ٥٠ سم ث^{-١}، Δ = ١٠ سم ث^{-١}، ○ = ١ سم ث^{-١}). يجب أن تنحرف الجسيمات ١ ملم، لتصل إلى جدار الوعاء.

١٣,٤ المواصفات التقنية Technology Specifications

إن البؤر الرئيسية ، هي : (i) تطوير الكرات النانوية المغناطيسية المستقرة حيويًا ، التي تدور (تسري) بحرية في تيار الدم. (ii) تصميم نموذج الكرات النانوية المقترنة بمضاد التسمم القابل للتحلل الحيوي. (iii) البرهنة على عزل السم داخل الجسم وخارجه باستخدام نموذج ، وزوج مستقبل - هدف بيولوجي. (iv) التصميم ، والتصنيع ، ووصف الدمج (الاكتناز) ، وجهاز خارج الجسم لفصل الكرات النانوية مغناطيسياً من الدم بسرعة.

توفر أحدث الكرات النانوية المغناطيسية المتوافقة حيويًا ، وأجهزة الفصل المغناطيسية بالفعل بيانات أولية واعدة عن التقنيات الأساسية اللازمة لتحقيق مكونات نظام إزالة السموم. ومع ذلك يجب التغلب على تحديات علمية كبيرة ؛ لتحديد وظيفة وكفاءة نظامنا لإزالة السموم السريعة. وسنقوم بوصف الخلفية والمتطلبات الواسعة لكل إنجاز من الإنجازات التقنية الأربعة الضرورية المذكورة أعلاه.

١٣,٤,١ تطوير الكرات النانوية المغناطيسية المستقرة حيويًا

Development of Biostabilized, Magnetic Nanospheres

يتم استخدام كرات ميكروية ونانوية أساسها بوليمري أساساً كناقلات عقاقير للهدف ، أو لتوصيل عقار مستديم. وقد تم تكريس عدة مقالات لتلخيص تطبيق الكرات المحملة بالعقار [24-27] ، وتقنية الناقل المغناطيسي [28] ، وحالة تقنية بالاستهداف المغناطيسي من ناقلات مغناطيسية [29]. وفي الحقيقة ، يتم عقد مؤتمر دولي بصفة منتظمة لمناقشة التقدم في مجال التطبيقات الطبية للناقلات المغناطيسية [http://www.magneticmicrosphere.com] ، وقد تزايد عدد الحاضرين لهذا المؤتمر سريعاً.

ولتقنية إزالة السموم، نحتاج لتشبيد الكرات النانوية مع (i) حجم مثالي لتجنب عرقلة تدفق الدم الشعري وإزالة وعائية فورية. (ii) انتظام حجم كافٍ لتسهيل النمذجة، ومراقبة وضمان الجودة. (iii) خواص سطحية مثالية لإطالة الدوران في الأوعية الدموية. وبشكل محدد، يجب أن تكون الكرات النانوية أجزاءً وحيدة، ما بين ١٠٠ و ٥٠٠٠ نانومتر. وإذا كانت الأجزاء ثنائية النموذج أو متعددة النموذج مشيدة، إذاً يجب أن تكون أقطار الأجزاء الوحيدة مختلفة بما فيه الكفاية؛ للسماح لطريقة فصل فيزيائية ما، مثل (الترشيح). كما يجب أن تكون شحنة السطح متعادلة أو سلبية طفيفاً (أقل من ١٠ ملي فولت، مقاسة بجهد زيتا)؛ نتيجة لربط البولي إثيلين جلايكول بالسطح؛ من أجل زيادة زمن دوران الدم، وتقليل الإزالة الحيوية عن طريق التغليف لتسهيل البلعمة والبلعمة.

١,١,٤,١٣ حجم الكرة النانوية Nanosphere Size

تقدم البحوث مقالات عديدة تصف التشبيد لكرات ميكروية ونانوية، مكونة من بوليمرات طبيعية ومشيدة (اصطناعية). ولقد تم فحص العديد من أنواع البوليمرات للتطبيقات المحتملة داخل الجسم. والبوليمرات الأكثر مناقشة إلى حد بعيد، هي بولي (حمض اللاكتيك)، والمونومرات الكبيرة بولي (حمض الجليكوليك) - مشترك - اللاكتيك). وهناك وفرة من الأدب أكثر بكثير من أن نعددها، تصف طرائق التشبيد، وتغليف (كبسلة) العقار، وحركية الإطلاق، والاستقرار الحيوي، والخواص داخل الجسم، مثل ابتلاع الخلية البلعية الكبيرة، والتحلل الحيوي، وتخلص العضو منها. وتحتوي مجلة الإطلاق المتحكم فيه *Journal of Controlled Release* على العديد من البحوث كل عام فيما يتعلق بمادة البحث.

إن طريقة تشكيل الكرات النانوية واضحة ومباشرة، حيث يُذاب البوليمر في مذيبات عضوية متطايرة، وتضاف إلى محلول مائي، وتحرك (تُقلب) بشدة، حتى

يتكوّن مستحلب من القطرات الزيتية. وتُعزز خافضات التوتر السطحي في المحلول من استقرار المستحلب، حتى يذوب المذيب العضوي المتطاير في المحلول ويتبخر، تاركاً كرة متصلبة (متماسكة) من البوليمر. وتحتوي الكرات المغناطيسية على مساحيق مغناطيسية إضافية في المحلول العضوي، ويعتمد حجم الكرات على بارامترات العملية. وقد تم تلخيص بعض بارامترات في الجدول رقم (١٣،٢).

هناك نوع شائع لتركيّب البوليمر، هو البولي سترين، وتم تشكيل كرات البولي سترين بطريقة مختلفة تماماً، تسمى البلمرة في مستحلب [30]، ولن نذكر المزيد إلا القول بأنها موحدة في الحجم مع الكيمياء السطحية والوظيفية المشهورة. إن هذه الطريقة غير مناسبة للاستخدام داخل الجسم؛ نظراً لسمية البولي سترين، ولكن خواصها الموحدة، تجعلها أنظمة نموذجية جذابة أثناء دراسات إمكانية التنفيذ.

ويكون وضع الحدود بالإزالة الفيزيائية لجسيمات متدفقة في الدم واسعاً نوعاً ما. ولزيادة كثافة المستقبل السطحي لأقصى حد، نسعى لعمل جسيمات بنسب مساحة سطحية عالية بما فيه الكافية إلى الحجم، على أن تناقش في المقطع التالي. إن كرات نانوية بنسبة مساحة سطحية عالية إلى الحجم، تعني إمكانية استخدام جسيم أصغر أو ذاك الأقل > ١٠٠ نانومتر. وعلى أية حال، فكلما خُفّض حجم الكرة النانوية، أصبح الحفاظ على محتوى المغنيتيت أو العزم المغناطيسي أكثر صعوبة. وبعبارة أخرى، يهبط العزم المغناطيسي بمعدل أسرع مما هو متوقع، استناداً على التخفيض في حجم الجسيم، كما خُفّض القطر. لقد حققنا نجاحاً في فصل جسيمات البولي سترين النانوية المغناطيسية بحجم ٤٠٠ نانومتر من الدم (مغنطة نوعية = ٥٠ وحدة إلكترونات مغناطيسية جم^{-١})، وبالتالي فإننا نفترض أن الجسيم النانوي بحجم من ١٠٠-٤٠٠ نانومتر، سيكون الأمثل في هذا البرنامج. وهناك متطلب مواز بأن حجم الجسيم، لا يكون موزعاً على نطاق واسع (متعدد التشتت عالٍ). والسبب في ذلك يكون لتسهيل نمذجة

النظام ، ولضمان القدرة على التنبؤ بخواص الجسم ، مثل العزم المغناطيسي ، ومساحة السطح ، وكثافة المستقبل لكل حجم دفعة ، وشحنة السطح.... إلخ.

الجدول رقم (١٣, ٢). بعض البارامترات العملية في تشييد الكرات الميكروية والنانوية المغناطيسية.

البوليمرات	بولي (D-لاكتيد) ، وبولي (L-لاكتيد) ، وبولي (D,L-لاكتيد) ، بولي (حمض جليكوليك-مشارك-لاكتيك) ، وبوليمرات وبوليمرات مشتركة مرتبطة إلى بولي إيثيلين جلايكول ، بولي (كابرولاكتون)
مخفضات التوتر السطحي	بولي (كحول الفينيل) ، بولوكسامير ، بولي إيثيلين جلايكول ، توكوفيرول بولي إيثيلين جلايكول سكسينات ، كبريتات دوديكل الصوديوم
المواد العضوية المتطايرة	ثنائي كلورو الميثان ، والكلوروفورم ، والأسيتون ، وخلات الإثيل
سرعة الخلط	١٠٠٠ - ٢٠٠٠٠ دورة في الدقيقة ، ١٥ - ٩٥ وات في الصوتنة (تعريض لموجات فوق صوتية)
طريقة الخلط	عملية تجانس (مجانسة) عالية السرعة ، تعريض للموجات فوق الصوتية بموجات فوق صوتية ، ريشة أو محرك خلط ، قضيب تحريك مغناطيسي
البوليمر/نسبة المذيب	١-٠٪
العضوي	
الزيت/نسبة الماء	١-١٠٪
زمن الخلط	من عدة ثوان إلى دقائق اعتماداً على طريقة تشكيل المستحلب الأولي ، عدة ساعات لتصلب
الوزن الجزيئي للبوليمر	٢-٣٠٠ كيلو دالتون
الوزن الجزيئي لمخفض التوتر السطحي	PVA (بولي كحول الفينيل) ١٠-١٥٠ كيلو دالتون
تركيز مخفض التوتر السطحي	١٠-٠,١ ٪ بولي (كحول الفينيل) PVA
الطور المغناطيسي	مغنيتيت Fe_2O_3 ، ماجيميت $\gamma-Fe_2O_3$ ، حديد مثبط ، وكوبالت مثبط
درجة الحرارة	مجهول ، قد تخفض

١,٢,٤,١٣ خواص السطح Surface Properties

أصبح الارتباط التساهمي من المركبات النشطة بيولوجياً إلى البوليمرات والكرات البوليمرية أحد طرائق التعديل والتحكم في التوزيع الحيوي، وحركية العقار، وسمية هذه المركبات في كثير من الأحيان [31]. وإحدى المواد البوليمرية الأكثر شيوعاً المستخدمة لهذا الغرض، هي البولي إيثيلين جلايكول (PEG). إنها تمتلك مجموعة من الخواص المثالية التالية: الذوبانية الممتازة في المحاليل المائية [32]، كما أنها ذات استمناع (استمناعية) واستتداد منخفض للغاية [33]، وتتميز أيضاً بأنها غير سامة، ومصدقة من قبل إدارة الأغذية والعقاقير للاستخدام الداخلي في البشر [34]. ويقدم جريف Gref [27] مناقشة ممتازة على كيمياء البولي إيثيلين جلايكول PEG الحيوية وتفاعل البروتين.

وقد اقترح جيون واندرادي Jeon and Andrade [35] نموذجاً رياضياً يأخذ في الحسبان أربعة أنواع من التفاعلات بين البروتين وركيزة كارهة للماء. وقد ذكروا بأن أفضل الظروف التي عثروا عليها لتنافر البروتين، كانت طول سلسلة البولي إيثيلين جلايكول PEG الطويلة، وكثافة السطح. وإذا كانت D، هي المسافة من مكان التثبيت (المرسى) إلى الركيزة لسلسلتين من سلاسل البولي إيثيلين جلايكول PEG، المرتبطة (المرفقة) طرفياً، فينبغي أن تكون المسافة D حوالي ١ نانومتر في حالة البروتينات الصغيرة (قطرها حوالي ٤ نانومتر)، بينما يجب أن تكون المسافة D، حوالي ١.٥ نانومتر في حالة البروتينات الأكبر (٦-٨ نانومتر)، [35].

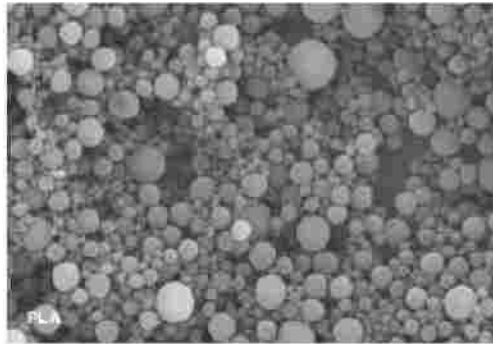
يتمثل التحدي لبرنامجنا في تحديد طول سلسلة البولي إيثيلين جلايكول PEG الصحيح، وتغطية السطح لزيادة عمر النصف للدوران؛ لكي يسمح بالترايط إلى السم داخل الجسم، وبإزالة الكرات النانوية المحملة بالسم. ويأتي البولي إيثيلين جلايكول PEG في أشكال متنوعة، كذلك يمكن أن يصنع بشكل خطي أو متفرع، وبوزن جزيئي

مختلف (طول السلسلة)، واستبدال جزئي، مثل (بوليمرات الوحدة المشتركة من البولي إيثيلين جلايكول- البولي بروبيلين جلايكول). ويحتوي الأدب على تناقضات فيما يتعلق بالاختيار الأفضل لطول السلسلة، كما تشير نماذج الكمبيوتر [35-38] إلى فروق غير ملحوظة، ولكنها مهمة فعلاً لتوضيح سلوك البولي إيثيلين جلايكول PEG نحو امتصاص البروتين. ودراسة واحدة [8] تستنتج أن كرات البولي سترين النانوية بسلاسل البولي إيثيلين جلايكول PEG أطول، تلك الأكبر من ١٠٠٠٠ دالتون، تبقى لمدة أطول في الجردان، ولكنها لا تظهر دليلاً مباشراً على تغطية السطح. وقد ركزت دراسة أخرى [12] على عرض أهمية كثافة تغطية السطح، ولكن لم يتم مقارنة هذه النتائج مع تلك، كدالة في طول البولي إيثيلين جلايكول PEG. والأهم من ذلك، فإن سلسلة البولي إيثيلين جلايكول PEG الطويلة فراغياً، قد تتداخل مع بعضها بعضاً أثناء إجراء الربط السطحي، أو أثناء البلمرة المشتركة. وبالتالي قد لا يستطيع السطح استيعاب سلسلة البولي إيثيلين جلايكول PEG الطويلة؛ لتغطية السطح ١٠٠٪، واللازمة لتجنب التغليف لتسهيل البلعمة. وتُشير دراسة أخرى [39] إلى أنه لم يتم تحسين البقاء الوعائي عن طريق إقران سلاسل أطول من ٥٠٠٠ دالتون، إلا أن ياموака Yamoaka وآخرين [13] فندوا هذا النقص المقترح للتبعية. وتستلزم هذه التناقضات دراسات تأكيدية وتكميلية.

١٣,٤,١,٣ التحلل الحيوي Biodegradability

إننا نكيف البارامترات الموجودة لإطالة البقاء الوعائي لجسيمات نانوية نموذجية أساسها البولي سترين (طول سلسلة البولي إيثيلين جلايكول PEG، وكثافة سطح البولي إيثيلين جلايكول PEG، وكثافة موقع المستقبل، والحركية الحيوية)، إلى كرات مغناطيسية نانوية قابلة للتحلل الحيوي. وهناك العديد من البوليمرات الحيوية يمكن الاختيار من بينها؛ لتشييد الجسيمات النانوية. وهناك مجموعة كبيرة من البيانات

على بولي (حمض اللاكتيك) (PLA)، وبوليمرات بولي (حمض الجليكوليك- مشترك- اللاكتيك) (PLGA). وقد وصف جريف وآخرون [40] كيفية تشييد الجسيمات النانوية من PLGA-PEG > ١٥٠ نانومتر باستخدام تقنية تبخير مذيب الزيت في الماء، ووصف لي وآخرون [7] طريقة مماثلة. ووصف هافلي وآخرون [3] طريقة الزيت في الماء؛ لتشيد كرات بولي حمض اللاكتيك PLA الميكروية < ٣ ميكرومتر، وقد بين عملنا أن هذه الطريقة يمكن أن تُنتج كرات نانوية بتشتت متعدد، أقل من ٩٠٠ نانومتر إلى ٣٠٠٠ نانومتر (الشكل رقم ١٣,٣). ووصف موسكيرا Mosqueira وآخرون [41] تحضير جسيمات الـ PLA-PEG النانوية، بطول سلسلة ومحتوى من الـ PEG متغير. وقد وصف هافلي وآخرون [3] دمج المغنيتيت في جسيمات الـ PLA أو الـ PLGA فقط؛ لذا يجب علينا أن نفهم كيف يؤثر المغنيتيت على الحجم والكيمياء للكرات القابلة للتحلل الحيوي، وخاصة الكرات الأقل من الميكرون.



الشكل رقم (١٣,٣). كرات بولي (حمض اللاكتيك) الميكروية. لاحظ التفاوت في قطر الكرة.

١٣,٤,١,٤ المستقبلات السطحية Surface Receptors

يجب أن تمتلك الكرات النانوية (i) مساحة سطحية كبيرة، ومواقع وظيفية سطحية لربط المستقبلات السطحية، مثل (الأجسام المضادة، وعوامل التخالب

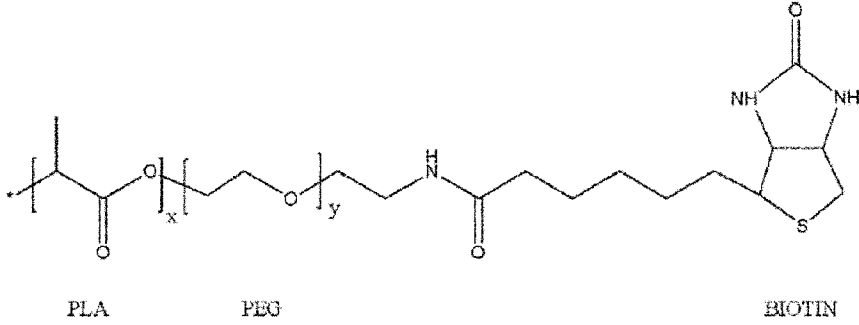
للنويدات المشعة، أو ليجاندات للسموم الكيميائية) بعدد كافٍ؛ لتخفيض أو لإزالة تركيز السموم تماماً من الدم. (ii) تحديد موضع مثل هذه المستقبلات السطحية، حيث يمكنها التفاعل بسهولة مع الدم، ولكن لا تُسهّل امتصاص البروتين على سطح الجسيمات. يرتبط المعيار الأول بتصميم حجم الكرة النانوية؛ نظراً لارتباط قطر الجسيم أساساً بالمساحة السطحية. ونقدم مثلاً عاماً على تقدير كثافة موقع مستقبل الهدف. ولحاكاة عامل التعرض لعصيات الجمرة الخبيثة الفئة A، نحقن ٠.٦ ميكروجرام من العامل القاتل (LF) في الجرذان (٣٠٠ جرام وزن، ٢٥ مل حجم الدم)، والذي يؤدي إلى تركيز الدم LF من ٢٤ نانوجراما مل^{-١} أو ٧.٥ بيكومول pmol لكل جرد (وزن جزيئي ٨٠-٩٠ كيلو دالتون). واستخدمنا في مختبرنا كرات نانوية لها سعة مستقبل سطح على الأقل ١ ميكرومكافئ ملجم^{-١} أو ١ ميكرومول ملجم^{-١} لليجاندات أحادية التكافؤ، ومن ثم فإن الحقن المتوقع لـ ١٠ ملجم من جزيئات النانوية في الجرذان، سيكون لديها سعة لمنع إعاقه فراغية ١٠ ميكرومول. وهذه القيمة تكون في حدود مليون (١٠^٦) مرة أكبر من السعة النظرية الضرورية اللازمة لربط السم LF كميّاً في الدم. وبافتراض أن الإعاقه الفراغية المقدمة بالبروتين LF ٨٠ إلى ٩٠ كيلو دالتون (صور مسقطه قطرها ١٥ نانومتر) على جسيمات نانوية مغناطيسية بحجم ٤٠٠ نانومتر (حقن ١٠ ملجم)، فيمكننا أن نتوقع سعة ترابط لبروتين LF، تساوي ٠.٧ نانومول- ما زال العامل ١٠٠ أكبر من اللازم للإزالة الكمية لـ LF من الدم؛ ولذلك يكون الهدف الحفاظ على هذا النظام من كثافة موقع المستقبل (١ ميكرومكافئ ملجم^{-١}) أثناء تشييد الكرات النانوية القابلة للتحلل من بوليمرات مشتركة أساسها ال-PEG.

وهناك خياران لربط الأجسام المضادة أو الليجاندات المخيلية إلى السطح:

- (i) ربطها مباشرة إلى سطح الجسيم باستخدام مجموعات وظيفية قصيرة السلسلة، مثل جسور الكربوكسيل والأيبوكسي. (ii) ربطها إلى البولي إيثيلين جلايكول PEG، أو

سلاسل مشتقات البولي إيثيلين جلايكول PEG الممتدة على سطح الجسيم. إن أوجه القصور في الإجراء الأول، هي أن مجموعات المستقبل قد تكون معاقة فراغياً من مواجهة السموم الموجودة في المحلول؛ نتيجة لتجاوز سلاسل البولي إيثيلين جلايكول PEG الطويلة. كذلك وبما أن المستقبلات ستكون مرتبطة مباشرة إلى السطح، فإنها ستتنافس مع بوليمرات الإيثيلين جلايكول PEGs لتغطية السطح. ويحدد هذا الشرط أصلاً الكثافة السطحية للبولي إيثيلين جلايكول PEG، ويسهل عملية التغليف؛ لتسهيل البلعمة والإزالة البلعية للكرات النانوية داخل الجسم؛ ولذا يبدو الخيار (ii) الاختيار الأكثر ملاءمة. ولقد ثبت من خلال أبحاثنا وأبحاث الآخرين، أن المجموعات الطرفية لسلاسل البولي إيثيلين جلايكول PEG، يمكننا تنشيطها وربطها تساهمياً إلى مجموعات وظيفية أخرى. وقد أظهرت أبحاثنا أننا يمكننا أن نربط الأسترتايفدين بالمجموعات الطرفية للبولي إيثيلين جلايكول PEG (٣٠٠ و ٢٠٠٠ دالتون). وعلى أية حال، نعتقد أنه قد يكون من الصعب سد النهايات النشطة للبولي إيثيلين جلايكول PEG تماماً أثناء خطوة الارتباط بالمستقبل. وقد يؤدي هذا إلى سطح مشحون ومغلف؛ وزيادة تسهيل البلعمة. وبدلاً من ذلك، تتبع الطريقة التي استخدمت بوليمر مشترك الوحدة لصنع كرات نانوية، مثل (البولي إيثيلين جلايكول-البولي حمض اللاكتيك PLA-PEG)، التي تحتوي على مجموعة طرفية مناسبة للارتباط المباشر بالمستقبل. وعلى سبيل المثال، شيدنا البوليمر المشترك بيوتين-بولي إيثيلين جلايكول PEG-بولي حمض اللاكتيك-PLA (الشكل رقم ١٣،٤)، اعتماداً على طريقة سالم Salem وآخرين [42]. وتم ربط الأسترتايفدين بعد التحضين في محلول صاد [43]، وبالمثل يمكن ربط الأجسام المضادة ذات البيوتين مباشرة إلى الأسترتايفدين [44]، أو أثناء تشييد بوليمر مشترك الوحدة، من خلال استبدال الجسم المضاد ذي البيوتين للبيوتين. وعلى الرغم من أن الدراسات الأولية واعدة، فما تزال هناك قيود

تحتاج إلى معالجة، بما في ذلك كفاءة ترافق الأجسام المضادة، وتأثير ترافق بوليمرات الإيثيلين جلايكول PEGs على دوران الكرات النانوية داخل الجسم.



الشكل رقم (٤، ١٣). بوليمر مشترك الوحدة قابل للتحلل الحيوي بمجموعة طرفية ذات بيوتين.

إن النظام النموذجي الذي شرحناه في التجارب الأولية، هو زوج الأستريتايفدين- البيوتين. وعلى أية حال، يوفر هذا النظام الحد الأدنى في تحديد أزمته المكوث اللازمة لتدفق الكرات النانوية، (أي مقدار الزمن، أو حجوم الدم التي يجب أن تُعرض للكرات النانوية؛ لضمان إزالة السموم). وسيركز نظام المتابعة في البحث اللاحق على الأنظمة الأكثر واقعية، التي تعرض ثوابت ترابط أضعف. وستقدم أنظمة جسم مضاد- مستضد هذه توقعاً واقعياً لهذا النظام، اعتماداً على كثافات موقع المستقبل المُتممة والبقاء الوعائي؛ ولذلك فإن الهدف، هو تحديد ما إذا كان من الممكن تمييز الجسيمات النانوية المغناطيسية المرشحة (المنتخبة) وظيفياً بأجسام مرشحها المضادة الخاصة أم لا، وتبقى كفاءة أسر (احتجاز) الجسم المضاد- المستضد مستقرة عند تطبيقها على ظروف الحيوانات الحية، وهذا من شأنه ضمان إمكانية إزالة السموم والمستضد من دم الحيوان.

إن الأمر المتأصل مع التحدي البحثي لكثافة موقع المستقبل، يتمثل في تحديد مدى ملائمة الأجسام المضادة الحالية لتحقيق أقصى قدر من الكثافة السطحية.

والأجسام المضادة عبارة عن جزيئات كبيرة جداً (من عشرات إلى مئات الكيلو دالتون)، ولكن مكوناتها النشطة يمكن أن تكون صغيرة جداً. وبالتالي يكون من المهم التقييم كمياً ما إذا كانت شظايا الأجسام المضادة يمكنها تحسين كثافة موقع المستقبل القابلة للتحقيق (نتيجة للتأثيرات الفراغية)، مع المحافظة على خصوصيته واستقراره. وبعبارة أخرى، فإن تطوير تقنية يمكن الاعتماد عليها لتطوير مستقبلات للتطبيق المستقبلي؛ لتقنية الجسيمات النانوية يعد أمراً بالغ الأهمية، وشرطاً إلزامياً لتحقيق الأمثلية لكثافة المستقبل (أي تحقيق أقصى حد لسعة المستقبل، مع تقليل التغليف لتسهيل البلعمة، وخطر الابتلاع لأدنى حد). والأهم، فمن المحتمل أن تكون تلك المحاولة لتحسين سعة المستقبل بالأجسام المضادة التقليدية غير مفيدة؛ نظراً لعدم إمكانية صنع النظام بالأجسام المضادة التقليدية. ومن المعقول أن التخفيض في حجم الجسم المضاد أو الشظية اللازمة لتحقيق الترابط الانتقائي بالسّم، يُحسن ناتج تصنيع الأجسام المضادة.

السمة المهمة من التقنية المقترحة، هي إمكانية الارتباط العام لتشكيلة من مضادات السموم إلى ركيزة الجسيمات النانوية. وعلى سبيل المثال، فمن خلال اقتران الاسترنتايفدين إلى مجموعات طرفية من بوليمرات الإثيلين جلايكول PEGs، يمتلك المرء طريقة عامة لربط الأجسام المضادة ذوات البيوتين إلى سطح الجسيمات النانوية. ونسعى لوصف طرائق ارتباط عام للجسيمات المضادة ذوات البيوتين، وسيتّم نقل التصميم ونركز بدايةً على مستقبل الاسترنتايفدين لأهداف ذوات البيوتين. وسيتّم نقل التصميم الناجحة من نظام عزل بروتين ذي البيوتين - الاسترنتايفدين إلى نظام مستضد، الجسم المضاد ذو البيوتين الأكثر واقعية؛ لتحديد حركية الربط داخل الجسم وخارجه. وإذا تم الحصول على نتائج مشجعة، فسوف نختبر قدرة الكرات النانوية المغناطيسية على استنفاد المستضدات في المخاليط المعقدة، مثل دم الجرذان. والنتائج الإيجابية تعمل

كمقدمة لتطوير نماذج حيوانية، كجزء من الاختبار اللاحق. ونلاحظ نجاح شكاكار Sakhalkar وآخرين [44] في ربط انتقائي لأهداف داخل الجسم، مع تركيب كرات نانوية مماثلة.

١٣,٤,٢ الترشيح المغناطيسي للكرات النانوية المغناطيسية المرتبطة بالسم

Magnetic Filtration of Toxin-Bound Magnetic Nanospheres

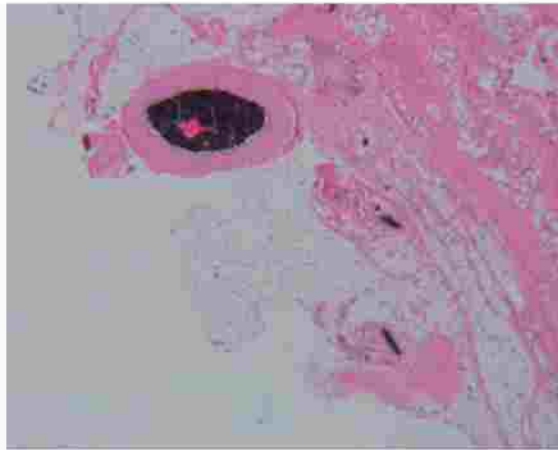
لقد صممنا وحدة ترشيح مغناطيسي خارج الجسم- نظام قسرة خارجي صغير- والتي (i) تسمح بدوران الدم يشبه الدليزة خلال أنابيب محددة جيداً، أو نظام قنوات ميكروية، حتى لا تولد جلطات دم أو تحدث تخثراً. (ii) ستسمح بالإزالة الكمية للكرات النانوية المرتبطة بالسموم من الدورة الدموية بحرية، عن طريق تطبيق المغناطيسات الدائمة المحمولة باليد. (iii) يمكن حملها بسهولة وتطبيقها في الميدان، (أي الجهاز بكامل محمول باليد). (iv) مصمم للتشغيل من قبل أفراد غير طبيين أو مساعدي طبيب متدربين، (وسيتم تطوير كل التصميم).

إن المعرفة الحالية لأجهزة نضح الدم وتدفعه كافية لتطوير مثل جهاز الترشيح هذا بدون اكتشاف علمي إضافي. ويقدم بحثنا الخاص دليلاً على ترشيح الجسيم في تيار دم عالي السرعة، باستخدام مغناطيس دائم صغير (الشكل رقم ١٣,٥). وبالتالي فلسلسلة من التجارب المدبرة بعناية تستخدم التقنية الحالية، يجب أن تكون ناجحة لإنتاج الجهاز. ومن المتوقع أن يعتمد الجهاز على:

- ١- القدرة على فصل الجسيمات بنجاح من الدم. ويتطلب هذا مجالا مغناطيسيا كافياً؛ لسحب الجسيمات نحو الجدار، واحتجازها هناك تحت تدفق القص.
- ٢- ستكون هناك حاجة لمعدل تدفق على الأقل ١٠٠-٢٠٠ مل دقيقة^{-١}؛ لتطهير الجسم الكلي. ويمكن الحصول بسهولة على معدلات تدفق أقل من ثقب كبير وريدي في مستوى منتصف الذراع، وأي مضخة سيفون (محص) يدوية بسيطة،

ستتضمن معدل تدفق مضبوط (مناسب). ويتم تحقيق معدلات التدفق الأعلى من إجراء ثقب شرياني فحذي عموماً بإبرة ثنائية الثقب [تجويف ثنائي (مصب ومخرج التدفق)، يتفادى قسطرة تثقب الأوعية الدموية مرة ثانية]. وينبغي أن يكون الشخص الفني المدرب قادراً على تنفيذ مثل هذا الإجراء.

٣- منع تخثر الدم موضعياً في غرفة النضح، بإذابة الهيبارين من جدران الأنابيب في السوائل المتدفقة، والتي ينبغي أن تتيح منع تخثر الدم موضعياً بشكل كافٍ، وبدون حثه نظامياً. وستبقى معدلات القص والإجهاد (التوتر) في المستويات المتوافقة بتقليل كل من تشكيل الجلطة وتخثر الدم في تصميم المجال المغناطيسي، بحيث تكون إزالة الجسيمات أو "الترشيح" كمية وعالية الكفاءة، وتصغير طول الجهاز وحجمه ووزنه. وستتضمن التصميم جهازاً لترشيح الجلطة عند منفذ عودة الدم.



الشكل رقم (١٣،٥). باثولوجيا (علم أمراض) الجسيمات المغناطيسية (الأسود، حجم القمة = ١٠٥ سم ث^١) باستخدام مغناطيس دائم ٢٠ ملم موضوع على بعد ٨-١٠ ملم من الشريان.

تعتمد سمات التصميم الأخرى على الدراسات المستقبلية، باستخدام نموذج غرفة المجال المغناطيسي الأولي. وبالتأكيد ستختلف الخواص الفيزيائية المتأصلة كل الاختلاف عن جهاز الترشيح المغناطيسي اللازم لاستيعاب مختلف التطبيقات الطبية الحيوية وتطبيقات المستخدم ولا يمكن توقع خصائص التصميم هذه مسبقاً على أساس نظري بحت. ومع ذلك ستصبح النمذجة الواقعية لإستراتيجيات التصميم المستقبلية المتنوعة ممكنة، إذا تم توصيف النموذج الأولي لجهاز الفصل، واختبار أدائه في الحيوانات الحية والمتطوعين الأصحاء. ومن ثم يمكن الإجابة على الأسئلة الإستراتيجية المهمة عن التصميم بشكل كافٍ، والأمثلة على ذلك كما يلي:

١- ما أساليب النفوذ الوعائية الأكثر جدوى (شرياني، ثنائي وريدي، وريدي؟) والموقع: (المرفقية، العضدية، الفخذية؟) لاستخدام سهل وسريع (ذاتي مقابل مساعد؟)

٢- ما القسطرة المثلى (وحيد مقابل التجويف الثنائي، حجم إدخال القنية (الإقناء؟) ونظام أنابيب (التغليف، والمرونة، ونظام المرشح، التفرع؟)؛ لسريان الدم دون عائق، ولفاداي تجلط الدم؟

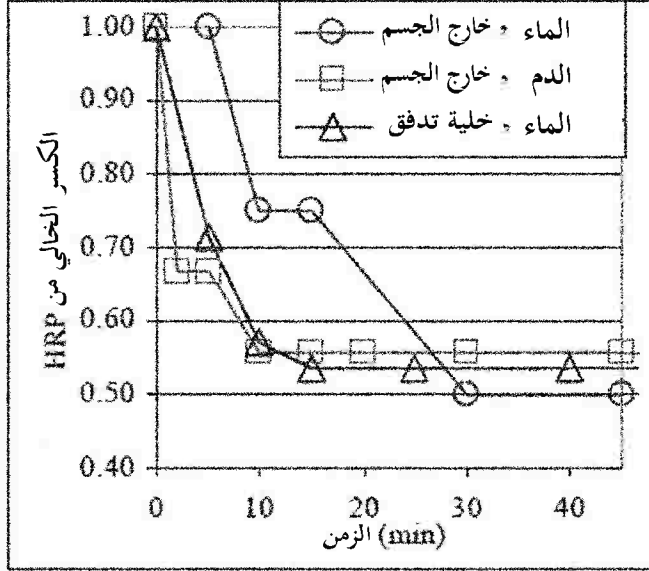
٣- ما تصميم الجهاز المغناطيسي الأكثر ملاءمة (مغناطيس واحد/ وحدة قسطرة أو "الأداة الإضافية على" تصميم الأنابيب؟)، والذي يسمح بثبيت وقابلية نقل سهلة؟

وسيتم تصميم نموذجنا الأول لنظام إزالة السموم لاستعمال منفذ وريدي آمن وعلمي في مناطق منتصف الذراع الداخلية (المرفقية)، لإنسان معرض عن طريق إدخال إبرة ثنائية التجويف (تطبيق شخصي أو بمساعد) عيار ١٤ gauge-14، التي يمكن أن يؤديها بسهولة من قبل أفراد متدربين غير طبيين. وباستخدام هذا المنهج، وتقدير دقيق لمعدلات تدفق الدم العملية المنخفضة في حوالي ٤٠ مل دقيقة^١،

سيسمح بدوران دم الجسم الكلي (المقدر بـ ٦ لتر) ، مع إزالة السموم في حوالي ١٥٠ دقيقة. وستسمح تغييرات (اختلافات) هذا المنهج بإزالة أسرع للسموم - على سبيل المثال - يمكن أن يخفض منفذ إبرة شريان فخذي تطبيقي مساعد في موقع الأربية groin زمن الإزالة بمعامل من ٨-١٠ ، وترسيخ تصفية (تطهير) الدم خلال ١٥ دقيقة تقريباً. ويمكن أن تفرض إستراتيجيات تصميم الجهاز والمنفذ الوعائي الأكثر تعقيداً ، عندما يتم التعامل مع البشر المعرضين في الوحدات الطبية أو المستشفيات.

١٣,٥ التقدم التقني Technical Progress

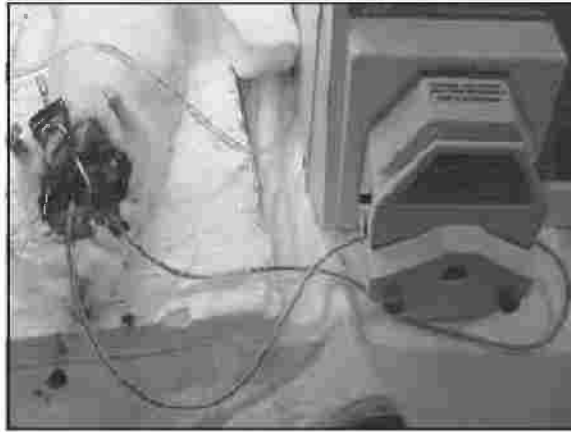
هذا البرنامج في مراحله الأولى ، ونحن نسعى لإثبات صحة مبدأ التجارب. ويجرى عزل الإنزيم ذي البيوتين خارج الجسم من سوائل بسيطة ودم الجرذان الكامل تحت ظروف التدفق الديناميكي (الدينامي) والساكن. وكانت الجسيمات مكونة من ماجيميت بلوري نانوي ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) ، مغلفة في كرات البولي سترين النانوية. وتم اختبار العديد من التغيرات ، بما في ذلك أطوال البولي إيثيلين جلايكول PEG المتنوعة (بوزن جزيئي من ٣٣٠-٦٠٠٠) ، وحجوم الجسيم (٢٥٠-٣٠٠٠ نانومتر). وكان المستقبل النموذجي الأستربتافيدين ، إما مرتبطاً بمجموعة طرفية كربوكسيلية للبولي إيثيلين جلايكول PEG وإما مرتبطاً مباشرة بسطح الجسيم النانوي. واستخدم بيروكسيديز الفجل (HRP) ذي البيوتين كنموذج "للسم". وتشير النتائج (الشكل رقم ١٣,٦) إلى تخفيض الإنزيم الحر إلى مستويات بحد أقصى ٥٠٪ تقريباً في الدم في كل الاختبارات ، وتم الوصول إلى حالة الاتزان في غضون ٢٠-٣٠ دقيقة. ولقد حققنا مؤخراً فصل بيروكسيديز الفجل HRP ذي البيوتين بنسبة ٧٢٪ من محلول ملحي في دم جرد كامل ، تم تمييعه مسبقاً [43].



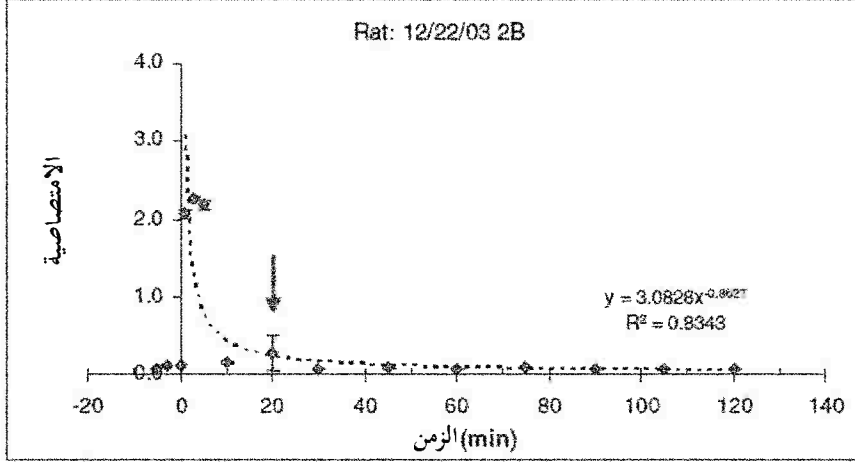
الشكل رقم (٦، ١٣). مستويات "سم" بيروكسيد الفجل (HRP) في الماء والدم بعد حقن بيروكسيد الفجل HRP والكرات النانوية.

لقد شيدنا كرات أستربتافيدين-بيوتين-بولي إيثيلين جلايكول PEG-بولي حمض اللاكتيك PLA ميكروية ونانوية قابلة للتحلل الحيوي، وحققنا فصل بيروكسيد الفجل HRP ذي البيوتين، بنسبة تصل إلى ٤٢٪ من محلول ملحي طبيعي (٠,٢٥ ملجم كرات نانوية لكل مل من دم الجرذ المُمِيع مسبقاً، ٠,٣٧٥ ميكروجرام بيروكسيد الفجل HRP مل^{-١} دم [43]). إن شحنة السطح تكون متعادلة في الرقم الهيدروجيني من ٤ إلى ٩؛ مما يجعلها من الرتبة الأولى، ومناسبة للتجارب داخل الجسم. وقد غلفنا الرودامين-B rhodamine-B، وقمنا بقياس حدود الكشف في دم الجرذ الكامل، فوجدنا أن مستويات الإشارة إلى الضوضاء مناسبة للتكميم.

تتضمن التجارب داخل الجسم المؤداة على فئران مولدة منعزلة (متقاعدة) (i) تصميم حلقة مغلقة، ووحدة إعادة دوران للدم قابلة لضبط التدفق، تسمح بدوران الدم والعينة (أخذ العينات) على مدى عدة ساعات في الحيوان الحي. (ii) الدراسات الحركية لعدة كرات نانوية مغناطيسية مرشحة، والسموم. (iii) تجارب الترشيح المغناطيسية الأولى. وفي التحقيقات الأخيرة، تم تحقيق دوران دم خارج الجسم مستمر عن طريق إقناء الشريان السباتي - الوداجي، ودعم المضخة الخارجية بترشيح الكرات النانوية المغناطيسية، باستخدام أنابيب حلقة مغلقة بقطر ١ ملم، ومغناطيس NdFeB وحيد (٠,٤ تسلا عند السطح، وقطر ١٨ مم) (الشكل رقم ١٣,٧). ورصدت تجارب النموذج الإجرائي عمر النصف ($t_{1/2}$) لدوران بيروكسيدز الفجل HRP ذي البيوتين في نموذج الجرذ (الشكل رقم ١٣,٨)، وتبين انخفاض مستويات بيروكسيدز الفجل HRP على الفور ($t_{1/2} = ١٥ - ٢٠$ دقيقة)، وأن أي علامة دوران أطول ستكون مفيدة. وما تزال النتائج التجريبية على عزل السموم وعلم أمراض الجرذان معلقة.



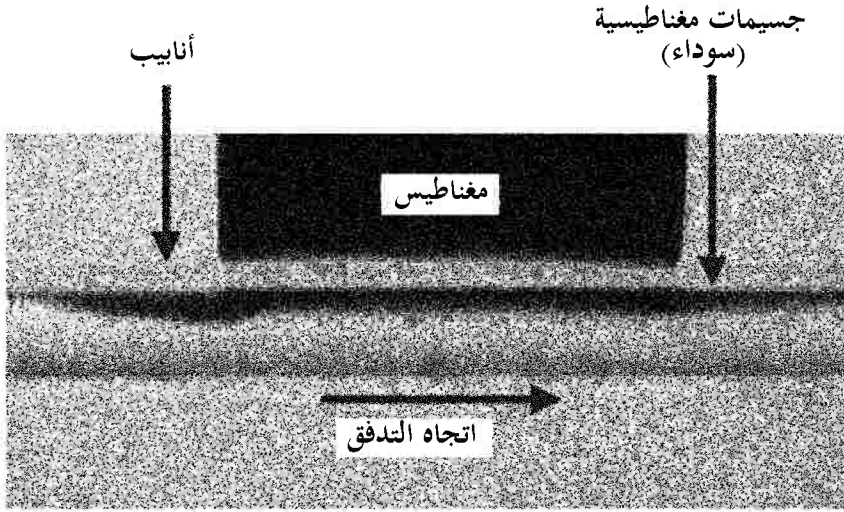
الشكل رقم (١٣,٧). دوران الدم المستمر خارج الجسم في الجرذ.



الشكل رقم (٨، ١٣). إزالة بيروكسيد الفجل HRP ذي البيوتين في نموذج الجرذ خلال الدوران الطبيعي [34].

ومن أجل تطوير المرشح المغناطيسي، استخدمنا ديناميكا الموائع الحاسوبية، ونماذج المجال المغناطيسي الحاسوبية المطورة من قبل وزارة الطاقة للتنبؤ بكفاءة أسر (احتجاز) الجسيمات الميكروية المغناطيسية المارة خلال منحني المجال المغناطيسي البسيط. ويوفر هذا التصميم الحالة الأبسط لتصميم مرشح (الشكل رقم ٩، ١٣)، وتوضح أن الكرات الميكروية بقطر متوسط ٧ ميكرومتر (مغنطة نوعية = ٢٠ وحدة إلكترون/مغناطيسية / جم)، يمكن أن تفصل بكفاءة تصل إلى ٥٠٪، بتمرير (باجتياز) واحد في قناة ٢×٢ ملم. ويتنبأ النموذج أيضاً بأن تغيير ١ ميكرومتر في قطر الجسيم، يعطي تغييراً في كفاءة الأسر يصل إلى ١٠٪. وإذا افترضنا بأننا لا نستطيع تحقيق زيادة كبيرة في المجال المغناطيسي المحيط، وانحدارات المجال عبر مقطع صغير من الأنبوب، إذاً يجب علينا تصميم مرشح ذي ثلاثة اعتبارات من أجل تحقيق أسر < ٩٩٪ من الكرات النانوية الدوارة (قطر ١٠٠-٢٠٠ نانومتر) بتمرير واحد. أولاً: يجب تخفيض قطر

الأنبوب لتقليل طول المسار النصف قطري (المسار الشعاعي) (بفرض أنابيب مستديرة)، والذي يجب أن تجتازه الكرات للوصول إلى جدار الأنبوب. إن قطر الأنبوب المخفض، ينتج زيادة مصاحبة في سرعة التدفق. ولتخفيض سرعة التدفق، يجب علينا زيادة عدد الأنابيب ثنائية في المرشح؛ لخلق حزمة من الأنابيب الصغيرة. وأخيراً، نستطيع تصميم مثل هذا المرشح، الذي تمر فيه الأنابيب مرات متعددة خلال المجال المغناطيسي. وسيتم نمذجة (صياغة) مميزات التصميم هذا ومقارنتها إلى التجارب.



الشكل رقم (٩، ١٣). أسر مغناطيسي لجسيمات مغناطيسية ميكروية في أنبوب تحت التدفق الطبقي (الصفحي) (مغناطيس NdFeB، ٠.٤ تسلا عند السطح، وسرعة السائل الملحي = ٤٠ سم ث^{-١}).

المراجع References

- 1 S. S. Davis, Biomedical applications of nanotechnology—implications for drug targeting and gene therapy, *Trends in Biotechnology* 1997, 15, 217–224.
- 2 S. J. Douglas, S. S. Davis, L. Illum, Nano-particles in drug delivery, *CRC Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1987, 3, 233–261.
- 3 U. O. Häfeli, S. M. Sweeney, B. A. Beresford, E. H. Sim, R. M. Macklis, Magnetically directed poly(lactic acid) 90Y-microcapsules: novel agents for targeted intracavitary radiotherapy, *Journal of Biomedical Materials Research*, 1994, 28, 901–908.
- 4 A.S. Lübke, C. Bergemann, W. Huhnt, T. Fricke, H. Riess, J. W. Brock, D. Huhn, Clinical experiences with magnetic drug targeting: a phase I study with 4'-epidoxorubicin in 14 patients with advanced solid tumors, *Cancer Research*, 1996, 56, 4694–4701.
- 5 H. Yoshioka, Surface modification of haemoglobin- containing liposomes with polyethylene glycol prevents liposome aggregation in blood plasma, *Biomaterials*, 1991, 12, 861–864.
- 6 J.D. Slack, M. Kanke, G. H. Simmons, P. P. DeLuca, Acute hemodynamic effects and blood pool kinetics of polystyrene microspheres following intravenous administration, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1981, 70, 660–664.
- 7 Y.-P. Li, Y. Y. Pei, X. Y. Zhang, Z. H. Gu, Z. H. Zhou, W. F. Yuan, J. J. Zhou, J. H. Zhu, X. J. Gao, PEGylated PLGA nanoparticles as protein carriers: synthesis, preparation and biodistribution in rats, *Journal of Controlled Release*, 2001, 71, 203–211.
- 8 R. Gref, Y. Minamitake, T. M. Peracchia, V. Trubetskoy, V. Torchilin, R. Langer, Biodegradable long-circulating polymeric nanospheres, *Science*, 1994, 263, 1600–1603.
- 9 S.K. Huang, E. Mayhew, S. Gilani, D. D. Lasic, F. J. Martin, D. Papahadjopoulos, Pharmacokinetics and therapeutics of sterically stabilized liposomes in mice bearing C-26 colon carcinoma, *Cancer Research*, 1992, 52, 6774–6781.
- 10 T. M. Allen, C. B. Hansen, D. E. L. Demenezes, Pharmacokinetics of long-circulating liposomes, *Advanced Drug Delivery Reviews* 1995, 16, 267–284.
- 11 T. M. Allen, E. H. Moase, Therapeutic opportunities for targeted liposomal drug delivery, *Advanced Drug Delivery Reviews* 1996, 21, 117–133.
- 12 S. E. Dunn, A. Brindley, S. S. Davis, M. C. Davies, L. Illum, Polystyrene-poly(ethylene glycol) (PS-PEG2000) particles as model systems for site specific drug delivery. 2. The effect of PEG surface density on the in vitro cell interaction and in vivo biodistribution, *Pharmaceutical Research*, 1994, 11, 1016–1022.
- 13 T. Yamaoka, Y. Tabata, Y. Ikada, Comparison of body distribution of poly(vinyl alcohol) with other water-soluble polymers after intravenous administration, *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1995, 47, 479.
- 14 R. Arshady and M. Monshipouri, Targeted delivery of microparticulate carriers, in R. Arshady (ed.) *Microspheres microcapsules and liposomes*, vol. 2, London, Citus Books, 1999, pp. 403–432.

- 15 U. O. Häfeli and G. J. Pauer, In vitro and in vivo toxicity of magnetic microspheres, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 1999, 194, 76–82.
- 16 B. Erbas, M. T. Ercan, B. Caner, Biodistribution and localization of radiolabeled microparticles, in R. Arshady (ed.) *Microspheres Microcapsules and Liposomes Series*, vol. 3, London, Citus Books, 2001, pp. 249–280.
- 17 E. Okon, D. Pouliquen, P. Okon, Z. V. Kovaleva, T. P. Stepanova, S. G. Lavit, B. N. Kudryavtsev, P. Jallet, Biodegradation of magnetite dextran nanoparticles in the rat – a histologic and biophysical study, *Laboratory Investigation*, 1994, 71, 895–903.
- 18 D. Pouliquen, J. J. Le Jeune, R. Perdrisot, A. Ermias, P. Jallet, Iron oxide nanoparticles for use as an MRI contrast agent: pharmacokinetics and metabolism, *Magnetic Resonance Imaging*, 1991, 9, 275–283.
- 19 Z. Tang, H. T. Karnes, Heterogeneous postcolumn immunoreaction detection using magnetized beads and a laboratory-constructed electromagnetic separator, *Biomedical Chromatography*, 2003, 17, 118–125.
- 20 G. A. Martin-Henao, M. Picon, B. Amill, S. Querol, J. R. Gonzalez, C. Martinez, R. Martino, C. Ferra, S. Brunet, A. Granena, J. Sierra, J. Garcia, Isolation of CD34+ progenitor cells from peripheral blood by use of an automated immunomagnetic selection system: factors affecting the results, *Transfusion*, 2000, 40, 35–43.
- 21 M. Berger, J. Castelino, R. Huang, M. Shah, R. H. Austin, Design of a microfabricated magnetic cell separator, *Electrophoresis*, 2001, 22, 3883–3892.
- 22 L. Sun, M. Zborowski, L. R. Moore, J. J. Chalmers, Continuous, flow-through immunomagnetic cell sorting in a quadrupole field, *Cytometry*, 1998, 33, 469–475.
- 23 A. J. Richards, O. S. Roath, R. J. Smith, J. H. Watson, High purity, recovery, and selection of human blood cells with a novel high gradient magnetic separator, *Journal of Hematotherapy*, 1996, 5, 415–426.
- 24 M. Downbrow (ed.), *Microcapsules and nano-particles in medicine and pharmacy*, Boca Raton, CRC Press, 1992.
- 25 R. Arshady (ed.), *Microspheres, microcapsules, and liposomes*, Vol. 1–3, London, Citus Books, 1999.
- 26 U. Edlund, A. C. Albertsson, Degradable polymer microsphere for controlled drug delivery, *Advances in Polymer Science*, 2002, 157, 67–112.
- 27 R. Gref, Surface-engineered nano-particles as drug carriers, in M.-I. Baraton (ed.) *Synthesis, functionalization and surface treatment of nano-particles*, Stevenson Ranch, CA, *American Scientific Publishers*, 2003, 234–257.
- 28 U. O. Häfeli, W. Schutt, J. Teller, and M. Zborowski, *Scientific and clinical applications of magnetic carriers*, New York, Plenum Press, 1997.
- 29 M. D. Kaminski, A. Ghebremeskel, L. Nunez, K. Kasza, F. Chang, T. Chien, P. Fischer, J. Eastman, A. J. Rosengart, R. L. McDonald, Y. Xie, L. M. Johns, P. Pytel, U. O. Häfeli, Magnetically responsive microparticles for targeted drug and radionuclide delivery: a review of recent progress and future challenges, Argonne National Laboratory Report ANL-03/28, 2003.

- 30 A. Brindley, M. C. Davies, R. A. P. Lynn, S. S. Davis, J. Hearn, J. F. Watts, The surface characterization of model charged and sterically stabilized polymer colloids by SSIMS and XPS, *Polymer*, 1992, 33, 1112–1115.
- 31 R. Duncan and J. Kopecek, Soluble synthetic polymers as potential drug carriers, *Advances in Polymer Science*, 1984, 57, 51–101.
- 32 S. N. J. Pang, Final report on the safety assessment of polyethylene glycols (PEGs)-6, -8, -32, -75, -150, 14M, -20M, *Journal of the American College of Toxicology*, 1993, 12, 429–457.
- 33 S. Dreborg, and E. B. Akerblom, Immunotherapy with monomethoxypolyethylene glycol modified allergens, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1990, 6, 315–365.
- 34 J. Harris, Laboratory synthesis of polyethylene glycol derivatives, *Journal of Macromolecular Science, Part C-Reviews in Macromolecular Chemistry and Physics*, 1985, C25, 325–373.
- 35 S. I. Jeon and J. D. Andrade, Protein-surface interactions in the presence of polyethylene oxide: II. Effect of protein size, *Journal of Colloid and Interface Science*, 1991, 142, 159–166.
- 36 V. P. Torchilin and V. S. Trubetskoy, Which polymers can make nanoparticulate drug carriers long-circulating?, *Advanced Drug Delivery Reviews* 1995, 16, 141–155.
- 37 V. P. Torchilin, V. G. Omelyanenko, M. I. Papisov, A. A. Bogbanov Jr., V. S. Trubetskoy, J. N. Herron, C. A. Gentry, Poly(ethylene glycol) on the liposome surface: on the mechanism of polymer-coated liposome longevity, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1994, 1195, 11–20.
- 38 I. Szleifer, Protein adsorption on surfaces with grafted polymers: a theoretical approach, *Biophysical Journal*, 1997, 72, 595–612.
- 39 T. M. Allen, C. Hansen, F. Martin, C. Redemann, A. Yau-Young, Liposomes containing synthetic lipid derivatives of poly(ethylene glycol) show prolonged circulation half-lives in vivo, *Biochimica et Biophysica Acta* 1991, 1066, 29–36.
- 40 R. Gref, A. Domb, P. Quellec, T. Blunk, R. H. Muller, J. M. Verbavatz, R. Langer, The controlled intravenous delivery of drugs using PEG-coated sterically stabilized nano-spheres, *Advanced Drug Delivery Reviews* 1995, 16, 215–233.
- 41 V. C. F. Mosqueira, P. Legrand, J. L. Morgat, M. Vert, E. Mysiakine, R. Gref, J. P. Devissagnet, G. Barratt, Biodistribution of long-circulating PEG-grafted nanocapsules in mice: effects of PEG chain length and density, *Pharmaceutical Research*, 2001, 18, 1411–1419.
- 42 A. K. Salem, S. M. Cannizzaro, M. C. Davies, S. J. B. Tendler, C. J. Roberts, P. M. Williams, K. M. Shakesheff, Synthesis and characterization of a degradable poly(lactic acid)-poly(ethylene glycol) copolymer with biotinylated dend groups, *Biomacromolecules*, 2001, 2, 575–580.
- 43 C. J. Mertz, M. D. Kaminski, Y. Xie, M. R. Finck, S. G. Guy, A. J. Rosengart, In vitro studies of functionalized magnetic nano-spheres for selective removal of a

stimulant biotoxin, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, accepted August 2004.

- 44 H. S. Sakhalkar, M. K. Dalal, A. K. Salem, R. Ansari, J. Fu, M. F. Kiani, D. T. Kurjiaka, J. Hanes, K. M. Shakesheff, D. J. Goetz, Leukocyte-inspired biodegradable particles that selectively and avidly adhere to inflamed endothelium in vitro and in vivo, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2003, 100, 15895–15900.

تقنية النانو في إزالة تلوث (تطهير)

العامل البيولوجي

Nanotechnology in Biological Agent Decontamination

بيتر ك. ستويمينوف، وكينيث ج. كلابند

Peter K. Stoimenov and Kenneth J. Klabunde

١٤,١ المقدمة Introduction

إن إزالة التلوث من الكائنات البيولوجية الخطرة يعد موضوعاً مهماً كثيراً، ليس فقط من أجل إزالة خطر عوامل الحرب البيولوجية المحتملة على ساحة المعركة، ولكن أيضاً في حالات الحوادث الصناعية، والهجمات الإرهابية.... إلخ، ويمكن أن تكون العوامل البيولوجية من عدة أنواع مختلفة، مثل البكتيريا، والفطريات، والفيروسات، والسموم. إن إمكانية تطوير إزالة تلوث عالمي بعيدة الاحتمال جداً؛ نظراً لأن العوامل الخطرة بيولوجياً متنوعة جداً في تركيبها؛ مما يؤدي إلى قدرة بقاء مختلفة عند المعالجة بعامل معين. وعلى سبيل المثال، فإن قتل خلايا بوغ أصعب بكثير من قتل الجراثيم موجبة وسالبة الجرام المنتظمة؛ بسبب جدار خلية الأقوى والأكثر سمكاً. وبعض أنواع البكتيريا تولد الأغشية الحيوية التي تكون مطمورة فيها، وتمنعها من الاتصال مع عامل التطهير. وفي بعض الحالات، يكون التطهير من التهديد البيولوجي غير كافٍ؛

لأن بعض خلايا الكائنات الدقيقة تحتوي على كمية كبيرة من السموم التي تبقى نشطة، حتى لو كانت الخلايا المولدة ليست حية.

إن الأسلوب التقليدي للتطهير، هو استخدام سوائل مطهرة، ومحاليل، أو غازات. وتطبيق المواد الصلبة كمزيلات تلوث (كمطهرات) للعوامل البيولوجية محدود جداً غالباً؛ بسبب التفاعل الناقص للمواد الصلبة مع العوامل البيولوجية. وعموماً، لا يمكن أن تستعمل المواد الصلبة التقليدية لإزالة التلوث البيولوجي الشامل، حتى لو كانت فعالة جداً؛ لأن هذه المواد الصلبة تتكون في الغالب من جسيمات كبيرة جداً. وهناك احتمالية عالية بأن الجسيم الكبير أو المتجمع (المتكدس)، لن يتصل مع الجسيمات الفيروسية أو البكتيرية الأصغر بكثير. ووجود عدم انتظامية في الأسطح، والشقوق، والفتحات.... إلخ، تخفض من احتمالية الاتصال؛ مما يجعل إمكانية تطبيق المواد الصلبة للتطهير مشكوك فيها بدرجة أكبر.

وعلى أية حال، فيمكن أن تُخفف كل هذه العيوب بشكل ملحوظ، مع تطوير حجم المواد الصلبة في الحجم النانومتري. وتكون الجسيمات النانوية أصغر بكثير من الخلايا البكتيرية، وبالتالي أصغر من جسيمات الفيروس. ويمكنها اختراق الأسطح غير المنتظمة، والشقوق... إلخ. وتستطيع الجسيمات النانوية أن تنتشر بسهولة في تيار غاز أو سائل، وتستغل قدرات الاختراق لهذه الأوساط، كما توفر مزايا المواد الصلبة في الوقت نفسه، مثل تنظيف أسهل وتلف أقل للسطوح المتصلة.

٢, ١٤ الطرق القياسية لإزالة التلوث الكيميائي للعوامل البيولوجية

Standard Methods for Chemical Decontamination of Biological Agents

هناك العديد من الأساليب التي تُستخدم عموماً لإزالة التلوث الكيميائي للعوامل البيولوجية. والأكثر استخداماً، هو عندما يتم تطبيق العامل المطهر كسائل أو محلول. والأمثلة على مثل هذه المطهرات، هي محاليل التبييض، ومحاليل الكلور،

والكلور أمين تي T، ومحاليل الجلوتارالدهيد، والمحاليل الفينولية، ومخاليط الماء/ الإيثانول. ولهذا الأسلوب ميزة ؛ حيث إنه سريع نسبياً، وفعال جداً للعديد من البكتيريا والفيروسات. والبعض من تراكيب التطهير، مثل مادة التبييض، تكون قادرة على إزالة سموم بعض عوامل الحرب الكيميائية أيضاً، مثل (غاز الخردل). والعيب الرئيس لهذا الأسلوب، أن تلك المحاليل تسبب تلفاً لمعظم الأسطح في الواقع بسرعة. وعلى الرغم من أن مادة التبييض مناسبة تماماً للحالات التي تتطلب تطهيراً متكرراً، مثل المستشفيات والأماكن العامة، وغيرها، إلا أنها غير مفيدة جداً لحالات معينة، مثل حالات الانسكاب الصناعية، أو الهجمات الإرهابية، حيث يتعرض بشكل آني العديد من أنواع الأسطح، بالإضافة إلى الماء والهواء للعامل البيولوجي. واستخدام المحاليل أو السوائل غير مرغوب في حالة الأسطح الحساسة، مثل جهاز نقل الحركة الإلكتروني، والوثائق الورقية... إلخ. والبقايا من المحاليل تكون أكالة عادة للعديد من الأسطح، ويصعب إزالتها بمجرد انتهاء عملية التطهير. والمشكلة المهمة الأخرى لهذا الأسلوب، هي الحاجة لاستخدام محاليل مركزة نسبياً؛ لتطهير خلايا البوغ. والقضية الخطيرة التي غالباً ما يتم تجاهلها، هي تقادم (تعتيق) هذه المحاليل، حيث تقل فعالية معظم محاليل التطهير بشدة مع مرور الزمن [1, 2]. ويمكن أن يؤدي هذا في النهاية إلى المبالغة في تقدير كفاءة التطهير.

إن تطوير ما يسمى بالمستحلبات النانوية، هي الميزة في تقنية أساسها السائل، والتي تم تطويرها من قبل باكر Baker Jr وآخرين [3-5]. وتستند المستحلبات النانوية على قطرات الزيت الصغيرة المستقرة في الماء بواسطة خافض التوتر السطحي (برتبة قطر من مئات النانومترات). ولديها ميزة على المعالجات السائلة القياسية في قدرتها على حث انتشار البوغ (الجراثيم)، والموت اللاحق من الخلايا النباتية المولدة؛ مما يجعل هذه المستحلبات النانوية أكثر فعالية ضد البوغ الذي يشكل الكائنات الحية

الدقيقة [4]. وبالرغم من أن هذا الأسلوب يُحسّن كفاءة المبيد الحيوي، ويستند على مواد كيميائية غير ضارة، إلا أن إمكانية تطبيقه ما زالت محدودة إلى نوع الأسطح. ولا يمكن استخدام المستحلبات النانوية لتنظيف الهواء، وسيكون من الصعب إزالتها مرة واحدة بمجرد انتهاء التطهير.

كذلك يمكن تحقيق التطهير بالغازات، مثل الكلور أو ثاني أكسيد الكلور. والغازات ملائمة للبيئات المغلقة فقط، كما أنها أكالة جداً لجميع الأسطح عملياً، وعادة ما تُتلف الغازات مواد حساسة وأسطح مثل تلك الإلكترونيات، والتحف الفنية، والوثائق الورقية، وغيرها الكثير. كما يتطلب تطبيقها أفراداً مدربين بشكل خاص، وبيئة متحكم فيها بشكل جيد (درجة الحرارة، والرطوبة... إلخ)؛ لكي يكون التطهير ناجحاً.

وعموماً فالطرائق "التقليدية" للتطهير ليست مناسبة لإزالة تلوث كل من العوامل البيولوجية والكيميائية. وفي هذه الحالات يجب أن تستخدم معالجة منفصلة لكل تهديد محتمل يعرض قضايا عدم التوافق الكيميائي.

١٤,٣ المواد النانوية لإزالة التلوث

Nanomaterials for Decontamination

إن العيب الأخطر للمواد الصلبة الشائعة كمزيلات تلوث بيولوجية، هو عدم وجود الاتصال الجيد مع العامل البيولوجي، سواء كانت جسيمات فيروسية أو خلايا بكتيرية. وتستطيع المواد النانوية أن تعدّل هذا العيب؛ نظراً لأنه يمكن تصنيعها وتشبيتها كجسيمات أو تجمعات صغيرة جداً. وبالإضافة إلى ذلك، يمكن أن تُشتت المواد النانوية الصلبة، إما في سائل، وإما على شكل رذاذ (أيروسول) مستقر نسبياً؛ مما يزيد من اتصالها مع المخاطر البيولوجية المحتملة. وعلاوة على تخفيف مشكلة الاتصال، تُقدم المواد النانوية فعالية بيولوجية وكيميائية أعلى بكثير.

إن سطح المواد الصلبة عامل مهم جداً يتعلق بفعاليتها الكيميائية العامة، وعندما يتم تكسير المادة إلى جسيمات أصغر وأصغر، فإنه يتم كشف المزيد والمزيد من عناصر البناء على السطح. ولهذه الجزيئات المكشوفة طاقة أعلى بكثير من تلك الموجودة داخل البلورة، وهو ما يترجم إلى التفاعلية الكيميائية الأعلى. إن نشاط مورفولوجيات البلورة النوعية، مثل الحواف، والأركان (الزوايا)، والعيوب، ومستويات الانكسار العالية، تكون أعلى من ذلك بكثير. وهذا واضح في حالة المواد النانوية، حيث تركز هذه المواقع النشطة جداً أعلى بكثير، مقارنة إلى المادة الضخمة المناظرة. وترجم التفاعلية السطحية الأعلى إلى مقدرة المواد النانوية على امتزاز المزيد من الجزيئات لكل وحدة مساحة سطح، وتستطيع ربطها بقوة أكبر من المادة الصلبة الاعتيادية. وعلاوة على التفاعلية الكيميائية الأعلى بكثير، يمكن أن تُشتت المواد النانوية في شكل أدق كثيراً لكجسيمات محمولة في الهواء (رذاذ)، أو منتشرة في سائل (صول أو محلول مائي غروي) [من المواد الصلبة الأخرى؛ مما يحسّن تطبيقاتها وكفاءتها بشكل ملحوظ.

إن المساحة السطحية العالية والتفاعلية الكيميائية الأعلى المتأصلتين في الجسيمات النانوية، تجعلها مناسبة كثنائية الغرض. وبالإضافة إلى أدائها الدور كعامل إزالة للتلوث البيولوجي، فإنها تستطيع العمل كميزات ممتازة للمواد الكيميائية السامة، وعوامل الحرب الكيماوية، وتحويلها إلى مركبات حميدة عن طريق كسر الرابطة المتغيرة (غير المستقرة) المسؤولة عن سميتها [6-12]. ويتم احتجاز السموم الأخرى عن طريق الامتزاز الفيزيائي فقط [13].

الشرط المهم للمادة الصلبة، هو أنها يجب أن تكون غير سامة عملياً، وبسبب صغر حجم جسيمها، فإن الجسيمات النانوية وتجمعاتها، تستطيع تجاوز أنظمة جمع الرذاذ في الكائن الحي واختراق الرئتين، إذا تم استخدامها على هيئة رذاذ. ومن الأمثلة

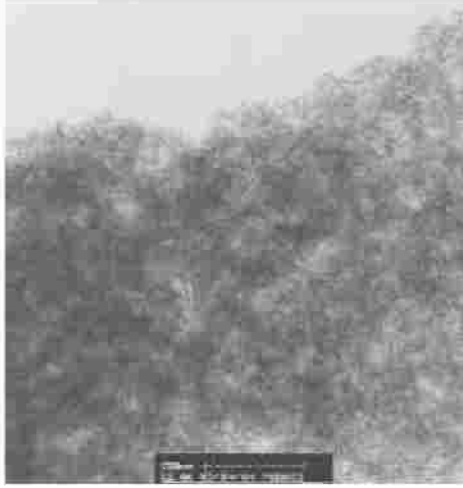
على المواد غير الضارة الأسبستوس والسُّخام (السنّاج)، والتي تصبح خطرة فقط، عندما تكون على شكل جسيمات رذاذ صغيرة جداً. ويُقيد هذا اختيار المواد النانوية كمطهرات إلى عدد قليل جداً من المركبات. ويركز هذا الاستعراض على اثنين لهما الإمكانية العظمى، حيث كانت تُبحث معظم جسيماتها النانوية في شكل أكسيد المغنيسيوم، وثاني أكسيد التيتانيوم.

١٤،٤ أكسيد المغنيسيوم Magnesium Oxide

إن أكسيد المغنيسيوم مركب أيوني بدرجة عالية جداً، وذا طاقة شبكية عالية. ويعني هذا أن لدى أكسيد المغنيسيوم قوة دافعة قوية للتبلور، وأن الحالة غير المتبلورة المحتملة ستكون غير مستقرة. وعلى أية حال، فإن أكسيد المغنيسيوم "ثابت" في الشكل البلوري النانوي، حيث إن جسيمات أكسيد المغنيسيوم MgO النانوية مستقرة، ويمكنها تحمل التسخين حتى درجات حرارة تصل إلى ٥٥٠°م بدون تلبد (تكلس) كبير. ويتميز أكسيد المغنيسيوم بأنه حميد للكائنات الحية، بالإضافة إلى أنه غير ضار عملياً لمعظم الأسطح. وإحدى مزاياه الرئيسية، هي أنه عندما يُترك في اتصال بالجو، فإنه يتحول إلى كربونات المغنيسيوم غير الضارة.

يمكن تحضير بلورات أكسيد المغنيسيوم النانوية في حجوم من الرتبة ٤ نانومتر، ومساحة سطحية عالية جداً (تزيد عن ٥٠٠ م^٢ جرام^{-١}) [14]. وترتب الجسيمات نفسها في شكل شبكة ضخمة مصنوعة من جسيمات نانوية منفصلة (الشكل رقم ١٤،١). للمقارنة، فالمساحة السطحية لأكسيد المغنيسيوم المتوفر تجارياً (يتضمن بذوراً بلورية كبيرة بحجم الميكرومتر)، تكون في المدى من ٥-١٨٠ م^٢ جم^{-١}. إن صغر حجم الجسيمات والتجمعات المسامية مهم لتحقيق استقرار الرذاذ. ومثل هذا الرذاذ من جسيمات أكسيد المغنيسيوم النانوية، يكون مستقرًا لوقت طويل حوالي ١ ساعة [11, 15].

ويسمح هذا باستخدام مواد الجسيمات النانوية على هيئة رذاذات ؛ لإزالة تلوث الهواء ، جنباً إلى جنب مع إزالة تلوث السطح.



الشكل رقم (١، ١٤). صورة المجهر الإلكتروني النفاذ TEM لجسيمات أكسيد المغنيسيوم النانوية. تترايط الجسيمات النانوية في شبكة مسامية تماماً.

إن أكسيد المغنيسيوم على شكل جسيمات نانوية ، يمثل عامل قتل بكتيري جيداً [15, 16] ، قادر على قتل أكثر من ٩٠٪ من البكتيريا موجبة الجرام (*B. cereus*) ، والبكتيريا سالبة الجرام (*E. coli*) ، والأبواغ (الجراثيم) (*B. globigii*) في دقائق. ويتناقض هذا مع حقيقة أن أكسيد المغنيسيوم "الطبيعي" المشتمل على جسيمات بحجم الميكرومتر ، لا يُظهر نشاطاً مبيداً للجراثيم يمكن تقديره. وسوف توصف آلية نشاط مبيد الجراثيم لاحقاً.

لقد تم استخدام زيادة المساحة السطحية لامتزاز مطهرات قوية ، مثل الكلور والبروم ، أو المركبات بين الهالوجينية. والمواد الصلبة الناتجة (MgO/X_2) ، حيث $(I, Br, Cl = X)$ لها خواص مبيدة للأبواغ والجراثيم ممتازة [17] ، إلا أنها في الوقت

نفسه ليست قاسية (شديدة) على الأسطح، مثل معظم المطهرات. وتحتوي تراكيب الجسيمات النانوية المحملة بالهالوجين هذه على كميات كبيرة من الهالوجين الفعال جداً، (تصل إلى ٤٣٪ بالوزن في حالة IBr)، بينما في الوقت نفسه يتم "تنشيط" الهالوجين مقارنة إلى حالته الحرة؛ مما يُحسِّن فعالية مبيده الحيوي [17].

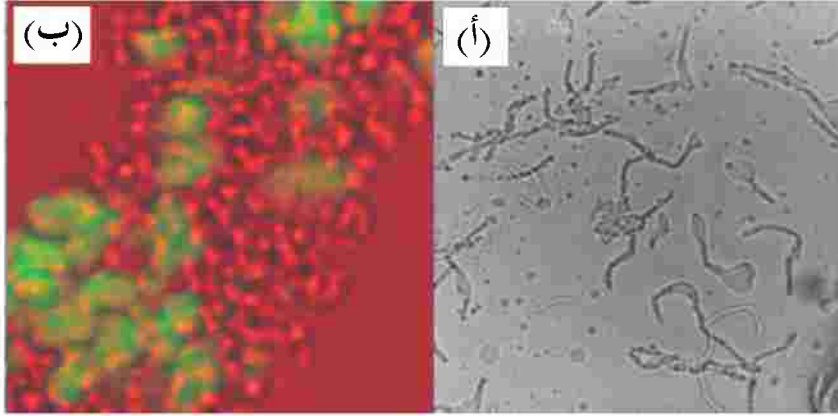
لقد نُجحت جسيمات أكسيد المغنيسيوم النانوية في إزالة آثار السموم من المحلول، مثل الأفلاتوكسين aflatoxins عند مستويات أجزاء في المليون [15]. وتم رصد هذه القدرة في وقت سابق لكل من الجسيمات الميكروية والنانوية، ويتوقع أن يكون ذلك بسبب الامتزاز الفيزيائي. ومع ذلك، فمن المتوقع أن تكون سعة الاحتفاظ بالجزئيات السمية أعلى للجسيمات النانوية؛ بسبب مساحتها السطحية الأعلى وسطح نشاطها الأعلى.

١٤,٥ آلية العمل Mechanism of Action

تعد آلية العمل، فضلاً عن الاهتمام العملي، بمثابة الأساس لفهم آلية نشاط مبيد الجراثيم من الجسيمات النانوية.

ولعل أهم العيوب - كما تأكد سابقاً - لاستخدام المواد الصلبة كمطهرات، هو قضية الاتصال، فبعض الخلايا لا تلامس الجسيمات، وتنجو من المعالجة. والتفاعل الكهروستاتيكي هو البارامتر المهم لكيفية تفاعل الجسيمات الغروية، مثل جسيمات نانوية مع جسيمات غروية أخرى (خلايا البكتيريا أو الفيروسات). ويتم وصفه في المحلول المائي من قبل الجهد- ζ potential. وتتحول جسيمات أكسيد المغنيسيوم النانوية في الماء ببطء إلى هيدروكسيد المغنيسيوم، وعند تفكك أنيونات الهيدروكسيد، تصبح الجسيمات النانوية مشحونة إيجابياً. وكما هو محدد بقياس الجهد- ζ ، تكون كل جسيمات المغنيسيوم النانوية المركبة (MgO/X_2) مشحونة إيجابياً. وهذا

هو المناسب للتفاعل مع الخلايا البكتيرية، كما أنها تكون مشحونة سلبياً في قيم الرقم الهيدروجيني pH البيولوجي [18]. وقد بينت دراسات المجهر البصري و متحد البؤر، أن خلط جسيمات أكسيد المغنيسيوم النانوية في المستحلب والخلايا البكتيرية، تسبب تخثراً تلقائياً لتجمعات كبيرة مكونة من تجمعات الجسيمات النانوية والخلايا البكتيرية. وتم رصد هذه الظاهرة مع كل أنواع الكائنات الحية الدقيقة المختبرة [16] (الشكل رقم ١٤،٢). لقد تم مشاهدة تأثير الالتصاق بمجهر القوة الذرية، وتبين أنه عند الاتصال عانت الخلايا البكتيرية من تلف كبير في جدار الخلية [13]. ويمكن أن تتفكك تجمعات الجسيمات النانوية عند الاتصال مع الخلايا البكتيرية إلى تجمعات أصغر [16].



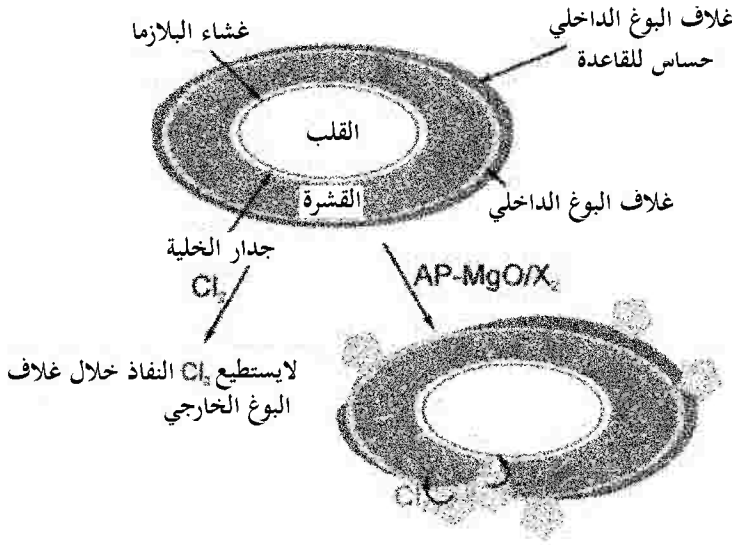
الشكل رقم (١٤،٢). (أ) صورة المجهر البصري (تكبير ١٠٠٠ مرة) لمزرعة بكتريا *B. megaterium* مختلطة مع جسيمات أكسيد المغنيسيوم MgO النانوية في مستحلب (زمن الاتصال ٥ دقائق). لتلتصق تجمعات الجسيمات إلى البكتيريا والبعض منها ينفجر إلى قطع؛ بسبب تلف جدار الخلية. (ب) صورة مجهر تألق متحد البؤر (تكبير ٦٣٠ مرة) لمزرعة بكتريا *E. coli* مختلطة مع مستحلب جسيمات أكسيد المغنيسيوم النانوية MgO / فلوريسين (زمن الاتصال ٥ دقائق). وتخثر تجمعات جسيمات نانوية متألقة (الخضراء) مع الخلايا البكتيرية (الحمراء).

ويمكن توضيح عدة تأثيرات أخرى ذات أهمية لنشاط مبيد الجراثيم من الجسيمات النانوية في الحالة الجافة أو كمستحلب، كالتالي: تجاذب شحنتها مع البكتيريا، وفعلها الكاشط (الحاك) المحسن، وقدرتها على الأكسدة (في الحالات التي يوجد فيها هالوجين أو هالوجينات بينية)، وقاعديتها.

لم يقتصر نشاط مبيد الجراثيم من الجسيمات النانوية على المستحلب، بل هناك أيضاً مبيد للجراثيم في الحالة الجافة. ويتم تفسير العوامل المهمة للنشاط في الحالات الجافة من قبل الخواص الكاشطة للجسيمات، التي يمكن أن تُتلف الخلايا ميكانيكياً. ونظراً لأن الجسيمات النانوية تتمز كميات كبيرة نسبياً من الماء، فإنها تعد مجففات (في محيط الجسيمات)، وتولد رقما هيدروجينيا pH عالياً. ويعد كل من العاملين مسؤولين عن نشاط مبيد الجراثيم من الجسيمات النانوية ضد الخلايا البكتيرية الخضرية.

يدعم هذا بحقيقة عدم تأثر الأبواغ spores، التي تمتلك جدران خلايا أقوى من الناحية الميكانيكية، كما أنها غير حساسة لكمية الماء، أو الرقم الهيدروجيني pH العالي بشكل ملحوظ مع جسيمات أكسيد المغنيسيوم النانوية. ومع ذلك، فقد تم لوحظ أن الجسيمات النانوية المحملة بالهالوجين (تم تحضير تراكيب الجسيمات النانوية بامتزاز الهالوجينات الحرة على جسيمات أكسيد المغنيسيوم MgO النانوية، MgO/X_2 ، $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) لها نشاط مبيد للأبواغ ممتاز. ويكمن تفسير هذه الحقيقة في الدمج التعاوني لعاملين، هما: قاعدية الجسيمات النانوية، ووجود الهالوجين. وتعد الهالوجينات عموماً مبيدات أبواغ ضعيفة؛ لأن غلاف البوغ الخارجي مقاوم للهالوجينات [19]. ومن ناحية أخرى، فغلاف البوغ الخارجي يكون حساساً للقاعدة، وهو ما يعني أن الجسيمات النانوية التي تولد محيط رقم هيدروجيني pH موضعي عال، تستطيع إذابة هذا الغلاف جزئياً أو كلياً [20, 21]. وهذا ما تؤكد الملاحظة في

البحوث بأن الأبواغ المعالجة مسبقاً بهيدروكسيد الصوديوم، تكون أكثر حساسية لمادة الكلور من أن يكون متحكم فيه [20, 21]. وفي حالة الجسيمات النانوية المحملة بالهالوجين، يتواجد العاملان معاً: البيئة القاعدية جداً، والتركيز الموضعي العالي للهالوجين النشط. ووجد عامل آخر ذو أهمية، ألا وهو النشاط الأعلى للهالوجين، مقارنة للهالوجين الطور الغازي الحر [17]، جنباً إلى جنب مع تركيز الهالوجين الموضعي العالي. ونشاط مبيد الأبواغ من الجسيمات النانوية المحملة بالهالوجين موضح تخطيطياً في الشكل رقم (١٤،٣).



الشكل رقم (١٤،٣). الآلية لنشاط مبيد الأبواغ من جسيمات أكسيد المغنيسيوم النانوية المحملة بالكلور MgO/Cl_2 . وتحفز جسيمات أكسيد المغنيسيوم MgO النانوية خلية البوغ، وتسمح للكلور بمزيد من إتلاف الخلية.

إن ميزة المطهر الصلب واضحة في هذا المثال، حيث يجلب الجسيم النانوي إلى خلية البوغ تركيز عالياً من الهالوجين النشط الممتاز، ويتم تعزيز نشاطها المؤكسد بنقل الجسيم النانوي، الذي يزيل معظم الطبقة المقاومة لحماية البوغ. وفي الوقت نفسه،

يكون التركيز الكلي للهالوجين في البيئة منخفضاً، ويتم إطلاق الهالوجين أولاً عند الاتصال بالخلية، وبشكل ثانوي نتيجة للمج.

١٤,٦ ثاني أكسيد التيتانيوم Titanium Dioxide

إن ثاني أكسيد التيتانيوم (تيتانيا)، هو الأكسيد المعدني غير السام الآخر المهم. إنه يصبح حفاز أكسدة ضوئياً قوياً جداً، عندما يتم إضاءته بضوء الأشعة فوق البنفسجية. وتم إيجاد جسيمات التيتانيا النانوية، لتكون مبيداً نشطاً للجراثيم في مستحلبات الماء. ومقارنة إلى أكسيد المغنيسيوم، فإن نشاط مبيدها الحيوي، هو الأمثل فقط في وجود ضوء الأشعة فوق البنفسجية [22, 23]. وتم إيجاد أغشية لثاني أكسيد التيتانيوم لديها قدرات على إزالة السموم، عن طريق أكسدة السموم البيولوجية، مثل سم داخلي إي.كولاي *E. coli*، تحت ضوء الأشعة فوق البنفسجية في المحاليل المائية [24]. ويوضح الاستنتاج من تقارير البحوث أن جسيمات التيتانيا النانوية، تكون بمثابة حفاز ضوئي قوي جداً، يُحفز الأكسدة بالحفز، ويدمر جدار الخلية عن طريق توليد تراكيز عالية من شقوق غير عضوية نشطة جداً [22]. ولوحظ أن أداء الجسيمات الأصغر ومحتوى الانتاز (خام أكسيد التيتانيوم المعدني) anatase الأعلى، أفضل من مركبات جسيمات التيتانيا النانوية الأخرى [23]. وميزة الجسيمات النانوية مقابل التيتانيا الضخمة، هي سهولة تشتتها مرة أخرى، ونشاط مبيدها الحيوي الأعلى.

١٤,٧ الملخص Summary

إن المواد النانوية تمتلك خواص تختلف عن تلك للمواد الضخمة المقابلة المصنوعة منها، كما أن لديها خواص كيميائية وفيزيائية مختلفة، وخواص تظهر أحياناً لا تشاهد في المادة الضخمة. وأحد الاتجاهات الذي مازال يخفي العديد من المجاهيل،

هو كيف يمكن للتغيير في حجم المواد النانوية وخواصها أن يؤثر على نشاطها البيولوجي. وقد تم إيجاد بعض المواد النانوية، كتلك التي تم مناقشتها في هذا الفصل، للتفاعل مع المواد البيولوجية بطريقة مختلفة عن المواد الضخمة. ويمكن أن يوضع هذا السلوك والخواص الجديدة، في الأنظمة البيولوجية؛ لاستخدامها الجيد كخط جديد للدفاع ضد التهديدات البيولوجية.

المراجع References

- 1 Sagripanti, J., Bonifacino, A. Bacterial spores survive treatment with commercial sterilants and disinfectants, *Appl. Environ. Microbiol.* 1999, 65, 4255–4260.
- 2 Sagripanti, J., Bonifacino, A. Comparative sporicidal effects of liquid chemical agents, *Appl. Env. Microbiol* 1996, 62, 545–551.
- 3 Hamouda, T., Myc, A., Donovan, B., Shih, A., Reuter, J., Baker Jr, J. A novel surfactant nanoemulsion with a unique non-irritant topical antimicrobial activity against bacteria, enveloped viruses and fungi, *Microbiol. Res.* 2001, 156, 1–7.
- 4 Hamouda, T., Hayes, M., Cao, Z., Tonda, R., Johnson, K., Craig, W., Brisker, J. A novel surfactant nanoemulsion with broad band sporicidal activity against *Bacillus* species, *J. Infect. Dis.* 1999, 180, 1939–1949.
- 5 Hamouda, T., Baker Jr., J. Antimicrobial mechanism of action of surfactant lipid preparations in enteric Gram-negative bacilli, *J. Appl. Microbiol.* 2000, 89, 397–403.
- 6 Rajagopalan, S., Koper, O., Decker, S., Klabunde, K. J. Nanocrystalline metal oxides as destructive adsorbents for organophosphorous compounds at ambient temperatures, *Eur. J. Chem.* 2002, 8, 2602–2607.
- 7 Wagner, G. W., Koper, O., Lucas, E., Decker, S., Klabunde, K. J. Reactions of VX, GD, and HD with nanosize CaO: autocatalytic dehydrohalogenation of HD, *J. Phys. Chem. B* 2000, 104, 5118–5123.
- 8 Wagner, G., Procel, L. R., O'Connor, R. J., Munavalli, S., Carnes, C. L., Kapoor, P. N., Klabunde, K. J. Reactions of VX, GB, GD, and HD with nanosize Al₂O₃. Formation of aluminophosphonates, *J. Am. Chem. Soc* 2001, 123, 1636–1644.
- 9 Wagner G., Bartam, P. W., Koper, O., Klabunde, K. J. Reactions of VX, GD, and HD with nanosize MgO, *J. Phys. Chem. B* 1999, 103, 3225–3228.
- 10 Koper, O., Klabunde, K. J. Nano-particles for the destructive sorption of biological and chemical contaminants, US patent 6,057,488.
- 11 Koper, O., Klabunde, K. J. Reactive nano-particles as destructive adsorbents for biological and chemical contamination, US patent 6,417,421 B1.

- 12 Narske, R. M., Klabunde, K. J., Fultz, S. Solvent effects of the heterogenous adsorption and reactions of (2-chloroethyl)ethyl sulfide on nanocrystalline magnesium oxide, *Langmuir* 2002, 18, 4819–4825.
- 13 Ecker, E. E., Weed, L. A. Studies of the adsorption of diphtheria toxin to nad elution from magnesium hydroxide, *J. Immunol.* 1932, 22, 61–66.
- 14 Utampanya, S., Klabunde, K., Schlup, J. Nanoscale metal oxide particles/clusters as chemical reagents. Synthesis and properties of ultrahigh surface area magnesium hydroxide and magnesium oxide, *Chem. Mater.* 1991, 3, 175–181.
- 15 Koper, O., Klabunde, K. J., Marchin, G. L., Klabunde, K. J., Stoimenov, P., Bohra, L. Nanoscale powder and formulations with biocidal activity toward spores and vegetative cells of *Bacillus* species, viruses, and toxins, *Curr. Microbiol.* 2002, 44, 49–55.
- 16 Stoimenov, P. K., Klinger, R. L., Marchin, G. L., Klabunde, K. J. Metal oxide nano-particles as bactericidal agents, *Langmuir* 2002, 18, 6679–6686.
- 17 Stoimenov, P. K., Zaikovski, V., Klabunde, K. J. Novel halogen and interhalogen adducts of nanoscale magnesium oxide, *J. Am. Chem. Soc* 2003, 125, 12907–12913.
- 18 Busscher, H. J. B. R., van der Mei, H. C., Handley, P. S., eds., *Physical Chemistry of Biological Interfaces*, MarcelDekker, NewYork, 2000.
- 19 Block, S. S., ed. *Disinfection, Sterilization, and Preservation*, Lea & Febiger, Philadelphia, London, 1991.
- 20 Bloomfield, S. F., Arthur, M. Interaction of *Bacillus subtilis* spores with sodium hypochlorite, sodium dichloroisocyanurate and chloramines T, *J. Appl. Bacteriol.* 1992, 72, 166–172.
- 21 Bloomfield, S. F., Arthur, M. Effect of chlorine-releasing agents on *Bacillus subtilis* vegetative cells and spores, *Lett. Appl. Microbiol* 1989, 8, 101–104.
- 22 Lu, Z.X. et al., Cell damage induced by photocatalysis of TiO₂ thin films, *Langmuir* 2003, 19, 8765–8768.
- 23 Jang, H. D., Kim, S. K., Kim, S. J. Effect of particle size and phase composition of titanium dioxide nano-particles on the photocatalytic properties, *J. Nanopart. Res.* 2001, 3, 141–147.
- 24 Sunada, K., Kikuchi, Y., Hashimoto, K., Fujishima, A. Bactericidal and detoxification effects of TiO₂ thin film photocatalysts, *Env. Sci. Technol* 1998, 32, 726–728.

الباب الرابع

**تأثير تقنية النانو الطبية الحيوية
على الصناعة والمجتمع والتعليم**

**Impact of Biomedical Nanotechnology on Industry,
Society, and Education**

أصغر من أن يرى: تعليم الجيل القادم

علوم وهندسة المقياس النانوي

Too Small to See: Educating the Next Generation in Nanoscale Science and Engineering

آنا م. والدرون، وكيث شيبارد، ودوجلاس سبينسر، وكارل أ. بات

Anna M. Waldron, Keith Sheppard, Douglas Spencer, and Carl A. Batt

١٥,١ المقدمة Introduction

إن تحديات تعليم الجيل الجديد مجالات علوم وهندسة المقياس النانومتري، والتي تعد بمثابة الأساس لتحسين هذه المفاهيم في عقول الطلاب، لا يمكن أن تؤسس بسهولة، دون فهم العالم الأصغر من أن يُرى. وعلى أية حال، يقدم مجالا علوم وهندسة المقياس النانومتري فرصا لتحفيز الطلاب في مجالات الفيزياء، والكيمياء، وعلوم الحياة. وأساس فهم العالم الأصغر من أن يرى معقد، ولكنه هو الأساس الذي يحتاجه المربون للبناء. ويمكن أن يُثير عالم النانو حماس الطلاب الشباب، ويمكن نقل هذا الحماس إلى مراحل طلاب الدراسات العليا. ولكي يتم تأسيس الطلاب الشباب في عالم علوم وهندسة المقياس النانومتري، يستلزم بداية فهم الحجم، والمقياس، والحجم النسبي للأجسام المجهرية والعيانية والنانوية. إلا أن هذا الفهم يجب أن يبدأ في

العالم المرئي (أي الملموس)، ثم يتم التقدم إلى الأبعاد الأصغر فالأصغر، (أي النظري أو التجريدي). وتلتحم المفاهيم في مجالي علوم وهندسة المقياس النانومتري مع الأفكار الأكثر اتساعاً لكيفية تعلم الطلاب للعالم الفيزيائي، والأجزاء تحت المجهرية للمادة. ومعالجة علوم النانو والتعليم الهندسي هو المهم؛ لأن هذه التقنية تؤثر على عامة الناس، وغالباً ما يخشى على مستقبل هذه التقنية.

يشير المقطع التالي إلى فرص استخدام تقنية النانو كمحفز للطلاب، وللتحديات المرتبطة بالعالم الأصغر من أن يُرى. وتبدأ بفكرة الاحتياج إلى جذب الطلاب الذين لديهم إدراك راسخ للحجم والمقياس، وهو شرط أساسي لأي تحقيق آخر في مجال علوم وهندسة المقياس النانومتري. ويستند الكثير من هذا على ملاحظات المؤلفين خلال السنوات القليلة الماضية، وتعكس المحاولات لتقديم هذه المفاهيم في أماكن تعليم العلوم الرسمية وغير الرسمية.

١٥,٢ تقنية النانو كمحفز لجذب الطلاب

Nanotechnology as a Motivator for Engaging Students

إن الأثر الذي تركته تقنية النانو الآن على الصناعات الحالية والجديدة مذهل، ولكن إمكانياته للمستقبل هائلة جداً، فمن المقدر أن يصل تأثير تقنية النانو على الاقتصاد العالمي إلى واحد تريليون دولار في العقد القادم، والتحديات هي لتأكيد معرفة وإدراك عامة الشعب لهذه الإمكانيات. ويمكن أن تؤدي الأخطاء الناتجة عن الفشل في الترويج لفهم العامة إلى الرفض التام للتقنية [1]. الصناعات الحالية، بما فيها تلك غير المتميزة نموذجياً كتقنية عالية high-tech، سترى خطوط إنتاجها بالإضافة إلى تأثير طريق تصنيعها بمعرفتنا المتنامية في تقنية النانو. وعلاوة على ذلك، ستساعد سمات تقنية النانو في دفع الشركات الصغيرة التي لديها منتجات متطورة نحو مناطق السوق

المتخصصة، مثل الحساسات، وأجهزة التحليل الكيميائية والحيوية، ومكونات وكيمائيات البوتيك (الدكان). وليس من المرجح أن تحتاج هذه التقنيات إلى استثمارات تصل لعدة مليارات الدولارات، والتي يجب تغطيتها من شريحة المنتجين. وبناء عليه سيكون التقدم سريعاً بدرجة أكبر، بحيث سيكون الخطر النسبي للاستثمار في تقنية النانو أقل. وعلى الرغم من هذا، فإن الوضع يستلزم استثماراً كبيراً في الأبحاث والتطوير، وخاصة في القطاع الأكاديمي.

ستصدر تقنية النانو عصر النهضة في مجال التصنيع في أكثر المناطق الريفية المهجورة من قبل التصنيع التقليدي خلال الخمسين عاماً الماضية. إن تقنية النانو قادرة على إنعاش المجتمعات العمالية المنزلية من العمال المهرة، الذين ساهموا في الثورة الصناعية الأخيرة، بينما ساهم التصنيع التقليدي في النمو الاقتصادي في عدد مختار من المناطق الإقليمية، فسيكون لتقنية النانو، وخاصة تطبيقاتها الحيوية تأثير جغرافي أكثر انتشاراً.

"إن تأثير تقنية النانو على الصحة، والثروة، وحياة البشر سيكون على الأقل مكافئاً لتأثير علم الإلكترونيات الدقيقة، والتصوير الطبي، والهندسة بمساعدة الحاسوب، والبوليمرات المصنعة والمطورة من قبل الإنسان في هذا القرن" [2].

وهناك ثلاثة أسباب تقنية حتمية للتنبؤ بأنه سيكون لتقنية النانو الحيوية تأثير على المستقبل :

- تطوير الأجهزة المحمولة، والأكثر متانة التي يمكن نشرها في الموقع. ويمكن أن تطور وتنشر الحساسات التي ستكون صغيرة بما فيه الكفاية، لكي توزع وتجمع البيانات من منطقة واسعة. ومع وجود حالة الفن في التصنيع الميكروي والنانوي، يمكن

أن تنتج حساسات صغيرة بحجم مثل حجم حبة الغبار. وتكمن التحديات في إمداد هذه الأجهزة بالطاقة، والمسافة المؤثرة اللازمة لبث إشاراتها.

• إنتاج أجهزة تحليلية مبتكرة قادرة على إرسال إشارة *interrogating* جزيئات وحيدة. ستمتلك هذه الأجهزة حساسية وتخصيصية غير مسبوقة من خلال قدرتها على عزل جزيئات وحيدة بحجم صغير جداً. والمناهج المبتكرة لمخططات إرسال الإشارة البصرية والكهرومغناطيسية، ستكون عاملاً أساسياً. سوف تستلزم الجهود في هذا المجال استخدام التقنيات المتطورة جداً؛ لفهم مثل هذه الظواهر الأساسية ككيفية لف البروتينات أو طيها. والتقدم في هذا المجال سيترجم ذخيرة المعلومات الهائلة من علم الجينات إلى البصائر الحيوية، التي توضح علاقات التركيب: الوظيفة في الطبيعة. وقد بُذلت جهود أخرى للسعي نحو فهم كيفية اتصال هذه الأنظمة البيولوجية وتفاعلها.

• تصنيع وحدات الفصل التي تضغط الجزيئات في بيئات محصورة. ويمكن أن تتحقق تأثيرات الفصل الفريدة، والتي تسمح بفصل أكثر سرعة وأحياناً أكثر دقة، استناداً على سلوك الجزيئات في بيئة مائعة دقيقة.

إن تقنية النانو محفز قوي للطلاب، وهناك إمكانية لاستخدام هذا الحماس لجذبهم في مجالات أكثر كلاسيكية، مثل الفيزياء والكيمياء وعلوم الحياة. والتحدي هو الحفاظ على الدقة في المفاهيم الأساسية التي تعد مهمة لهذه المجالات، ولا تتذبذب كثيراً بالحماس. وصور "الروبوتات النانوية" *nanobots* تعد صورة ضاغطة لجذب الطلاب، ولكن عليهم أن يفهموا أنها ببساطة لن تكون مجزية. وهناك عوائق أساسية لحركة "الروبوتات النانوية"، وهي وظيفة حجمهم الصغير [3].

١٥,٣ المقياس النانومتري The Nanometer Scale

١٥,٣,١ أصغر من أن يرى Too Small to See

إن قدرتنا على توضيح عالم أصغر من أن يرى معقدة، ويمكننا رؤية صعوبة استنباط ما بعد (ما وراء) حجم الشيء الأصغر، حتى بالنسبة لعالم متدرب. إن ألس في رواية الكاتب لويس كارول Lewis Carroll "مغامرات ألس في بلاد العجائب"، قد شرحت تجربتها في تقنية النانو بعد شربها لشراب غريب جعلها تنكمش، وعندما وُجّهت بفكرة الانكماش لطول أصغر من عشر بوصات:

"ولكنها في البداية قد انتظرت لدقائق قليلة، لكي ترى إذا كانت سوف تنكمش أكثر. إنها كانت تشعر بالعصبية قليلاً بسبب ذلك؛ "لأنه قد تنتهي، كما تعلمين" قالت أليس لنفسها": إلى حالة انتهاء كلية كالشمعة. وتساءلت ماذا سوف أصبح إذا؟ [4].

إن الفكرة بأنك عندما تكون أصغر من أن ترى، ستذهب "خارجاً"، وتختفي من الوجود. ومن الصعب فهم أشياء أصغر من أن ترى؛ لأن "الرؤية" ببساطة، هي جزء أساسي من قدرتنا على التصديق (الاعتقاد) في معظم الأشياء التي توجد خارج عالمنا الروحي.

لقد تم دراسة العالم الأصغر من أن يرى باستخدام أدوات المراقبة (الرصد) نفسها تقريباً، والتي يعود تاريخها للعصر الحجري. إننا نلاحظ، ونرى، وحينما نعجز عن فهم واستيعاب العديد من هذه الملاحظات، نكون أكثر حيرة تجاه الأشياء التي لا يمكن أن نراها. إن الحجم والمقياس مجموعة معقدة من المفاهيم للأطفال، وأصغر شيء يمكن أن يفكروا فيه، هو بالطبع أصغر شيء يمكن أن يروه. وبدون أساس لفهم هذا العالم المجهرى، لا يمكن تمييزه بسهولة عن أي عالم آخر، بما في ذلك العالم الخيالي.

١٥,٣,٢ كيف نرى أشياء أصغر من أن نرى؟

How Do We See Things Too Small to See?

يمكن أن يُعرّف العالم المجهرى والنانوي جزئياً بالطول الموجي للضوء. نستطيع بعيننا المجردة، (والتي تتفاوت بالطبع باختلاف البشر والعمر)، أن نرى تقريباً ١٠٠ ميكرومتر أو عرض شعرة. ويستطيع المجهر البصري توضيح ملامح (مواصفات) تصل لأقل من ٠,٧ ميكرومتر (٧٠٠ نانومتر) تقريباً، أو حول الطول الموجي للضوء المرئي. ولكي نرى العالم النانوي، نحتاج لمجاهر أكثر قوة، وهي التي تستخدم الإلكترونات لإضاءة السطح. وإحدى الطرائق الوحيدة لرؤية الأشياء على المقياس الذري، تكون من خلال استخدام مجهر القوة الذرية.

لقد أزاحت المجاهر الأولية البسيطة الستار عن عالم كان من قبل أصغر من أن يرى [5]. وكانت خاصية درجة الوضوح في هذه المجاهر البسيطة، ذات العدسة الوحيدة مذهلة إلى حد ما، وأمكن رؤية الأجسام بيضعة ميكرونات. وكانت الصور الأولى للعالم المجهرى من الأجسام التي يمكننا رؤيتها بالعين المجردة، ولكن تم الكشف عن تفاصيلها باستخدام المجهر. وإحدى الصور في كتاب "ميكروجرافيا" لروبرت هوك Robert Hooke's Micrographia، الذي نُشر في عام ١٦٦٥، كانت عبارة عن إعادة لصورة مجهرية من "نقطة"، وهي دورة، وعلامة مشهورة مطبوعة على قطعة من الورق. وتفاصيل هذه "النقطة" على مقياس مجهرى تبدو مذهلة جداً. ولقد قوبلت هذه الأوصاف الأولى من العالم المجهرى ببعض السخرية "سوت Sot"، التي أنفقت ٢٠٠٠ جنيه إسترليني £ على المجاهر لاكتشاف طبيعة الأنقليس Eels في الخل، والعثة Mites في الجبن، واللون الأزرق في البرقوق، والتي توصلت בזكاء إلى أنها مخلوقات حية".

ولمعظم الطلاب الشباب، كان أول كشف عن العالم الصغير جداً باستخدام الزجاج المكبر البسيط. وعلى الرغم من أن تشغيل الزجاج المكبر سهل نسبياً، فقد أظهر

بحث أجري على ٦٠٠ طفل ، تتراوح أعمارهم ما بين ٥-٨ أعوام ، أن معظمهم يعرفون أو يمكنهم معرفة كيفية استخدام الزجاج المكبر بطريقة صحيحة. وعلى أية حال ، ما يقرب من ٦٠٪ من أطفال الحضانة ، وأطفال الصف الأول الابتدائي خلطوا بين المجهر والتلسكوب (المنظار). ونسبة أصغر ولكن لا يستهان بها من طلاب الصف الثاني والصف الثالث الابتدائي ، يعلمون أن المجهر أداة للتكبير ، ولكن لا يعلمون اسمه ، أو كيفية تشغيله. ورغم ذلك ، فإن إنجاز أفضل انتقال من العالم المرئي إلى العالم المجهرى ، يكون من خلال عملية مستمرة ، حيث يستطيع الطفل أن يرى الجسم بالكاد ، وبعد ذلك يظهر الجسم بشكل أفضل من خلال استخدام الزجاج المكبر. ولا يُقدّم المجهر البصري (اعتماداً على المدرسة ومصادر تمويلها) حتى الصفوف من ٢-٤ أو حتى بعد ذلك. وفي ولاية نيويورك ، استخدام المجهر المركب غير مطلوب ، حتى في تقييم طلاب الصف الثامن ، والمهارات المطلوبة ، هي كما يلي [6]: "سيكون الطالب قادراً على :

١-تحريك المجهر المركب لرؤية الأجسام المجهرية.

٢-تحديد حجم الجسم المجهرى باستخدام المجهر المركب.

٣-تحضير شريحة تثبيت رطبة (مبللة).

٤-استخدام تقنيات صبغ ملائمة.

وبدون أساس في العالم الصغير جداً ، فإن الفرص لمكاملة فعالة للأنشطة التعليمية في علوم وهندسة المقياس النانوي في أسلوب طلاب ما قبل الصف الثامن سيكون صعباً. وعلى الرغم من أن الطلاب يمكنهم أن يقدروا العالم الصغير جداً بالمعنى المجرد ، إلا أن الفصل بين الحقيقة والخيال العلمي ، يكون صعباً بدون معلومات أساسية قوية في العالمين المجهرى والنانوي. إن المجاهر البصرية تساعد الطلاب على فهم هذا الصدد ؛ مما يعطيهم الصلة بين شيء يستطيعون أن يروه بالكاد والعالم المجهرى.

لا يمكن أن تُرى بوضوح الأجسام الأقل من ٥٠٠-٧٠٠ نانومتر تقريباً بالمجهر البصري ، بينما تكشف المجاهر الإلكترونية ومجاهر القوة الذرية عن ذلك العالم النانوي. وكل من هذين الجهازين يمثلان تحدياً أكثر صعوبة في تعليم الطلاب. أولاً: لغلاء ثمنهما الذي يفوق قدرة معظم المدارس ، وحتى بعض الجامعات للحصول عليهما للاستخدام التعليمي. ثانياً: وكما قلنا من قبل ، بالنسبة للطلاب الأصغر سناً، يكون هناك فصل بين العينة والصورة المرئية من قبلهم ؛ بسبب طبيعة تشغيل المجهر الإلكتروني ، ومجهر القوة الذرية. ومعظم المجاهر الإلكترونية الحديثة ، وجميع مجاهر القوة الذرية متصلة بحاسوب ، ويتم عرض الصورة على الشاشة. وبدون فهم كيفية تشغيل المجهر الإلكتروني ومجهر القوة الذرية ، يكون الطالب مواجهها بعد ذلك بصورة على شاشة الحاسوب. إن ما يربك قدرة المشاهد على إدراك طبيعة الصور في العالم النانوي ، هو عدم وجود اللون. والذرات والجزيئات الفردية ليس لها لون ، حيث إن اللون خاصية عيانية تعتمد على الفعل التجمعي للذرات [7]. ويتم فقدان جميع الألوان عند حوالي ٤٠٠ نانومتر، والألوان الأخيرة، هي الزرقاء والبنفسجية. ويستخدم العلماء تحسين اللون لصور مجهر القوة الذرية والإلكترونية ؛ لتسليط الضوء على خواص معينة ، أو ببساطة لجعل الصور أكثر جاذبية بصرية. وعلى الرغم من إنارة هذه النسخ الملونة ، إلا أنه يمكن أن تشوش فهم مُشاهد مقياس الجسم قيد الدراسة.

يتم استخدام مجهر القوة الذرية لرؤية الأجسام الأصغر ، وقد تم الحصول على درجات وضوح حتى لأجزاء من النانومتر. وتعود الأصول التاريخية لمجهر القوة الذرية إلى العشرينيات ، عندما تم تطوير تشكيلات إبرة التسجيل stylus profilers أولاً. في الثمانينيات صنع علماء في IBM بعض مجاهر المسبار الماسح الأولى ، التي كانت لديها القدرة على الرؤية من خلال التفاعل فيزيائياً مع السطح ، ومن ثم أدت هذه إلى ظهور الجيل الحالي من مجاهر القوة الذرية. وفي درجة الوضوح هذه ، يمكن رؤية اللولب

المزدوج للحمض النووي DNA ، عبر ٢ نانومتر فقط [8]. إن المنظور إلى العالم الذري المقدم من خلال مجهر القوة الذرية مفيد ؛ لأنه يمد الطلاب بالصور التي تظهر الطبيعة الجزيئية للذرات ، والعلاقة بين التفاعلات الفيزيائية والصيغة الكيميائية. ومعظم المجاهر عالية الوضوح بعيدة عن متناول الطلاب الجامعيين ، وتقريباً كل مختبرات المدارس الثانوية ، باستثناء بعضها ، التي تكون للعرض فقط. وهناك عدد من الجهود المبذولة للسماح برؤية مجاهر القوة الذرية على مستوى العالم ، وتمتد هذه الطلاب بواجهة تخطيطية للأجهزة [9]. وإذا كانت هذه الجهود قد بُذلت لوضع مجاهر القوة الذرية "على الخط" "on-line" بتغيرات العينة المتكررة ، وإتاحة الفرصة للتحكم في الجهاز ، فإن هذه المظاهر محدودة وغير متصلة بالشكل الأمثل. إن انتقال مكون الإحساس من الرؤية في كل من المجهر الإلكتروني ومجهر القوة الذرية ، مفهوم من الصعب على الطلاب فهمه. ومع ذلك ، فإن أنشطة التعلم المعتمدة على زيارة الطلاب لمختبرات البحوث تظهر لتقديم المفاهيم الأساسية [10].

٣,٣,١٥ كيف نجعل الأشياء أصغر من أن ترى؟

How Do We Make Things Too Small to See?

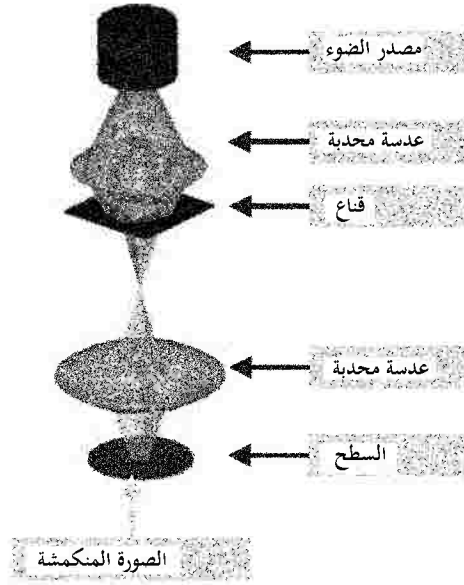
إن جعل الأشياء صغيرة ، هو الحل لكثير من التحديات التي نواجهها. وباستثناء بعض السيارات وأنفسنا ، فقد حاولنا أن نجعل معظم الأشياء أصغر. وجاء تحدٍ واحد مقبول في عام ١٩٥٩ على شكل السؤال التالي : "لماذا لا نستطيع كتابة كامل مجلدات موسوعة بريتانيكا Britanica الأربعة والعشرين على رأس دبوس؟" [11]. وتوقع فاينمان Feynman الكثير من الأحداث الحالية في تقنية النانو. ومن الغريب ، أنه في حديثه المؤثر "هناك مكان كبير في القاع" ، لم يستخدم مطلقاً فاينمان كلمة "تقنية النانو".

يمكن توجيه شعاع مركز من الضوء أو الإلكترونات في المجهر لإجراء التفاعلات الكيميائية مع درجة عالية من الوضوح. وبالإضافة إلى ذلك، يمكن استخدام مجاهر القوة الذرية لتحريك الأجسام فيزيائياً بالدقة الذرية، بما في ذلك تحريك الذرات المنفردة. وبعبارة أخرى، لا تستخدم المجاهر "الرؤية" فقط، ولكن يمكن استخدامها أيضاً "لصنع" أشياء أصغر من أن ترى. ولقد ثبت أن الصور الأبقونية المنتجة من قبل علماء في IBM مذهشة، وتوضح قوة التقنية. ومن الشعارات الأولى الموضحة بذرات الزينون المنفردة، إلى الأشكال العصوية الناتجة من جزيئات أول أكسيد الكربون الفردية، فقد عرضت هذه الجهود الأمل في تقنية النانو. وعلى أية حال، ينبغي أن نتذكر أنه بالرغم من أن تحدي تحريك الذرات الوحيدة بسهولة قد تم مواجهتها، وتبقى مسألة جعلها عملياً [12].

يتم تصنيع معظم الدوائر الإلكترونية المتكاملة الصغيرة جداً باستخدام عملية تسمى الطباعة الليثوغرافية الضوئية. والطباعة الليثوغرافية الضوئية تدمج البصريات والكيمياء لإنتاج تراكيب ثلاثية الأبعاد. ويعدُّ الويس سينفيلدر Alois Senefelder هو أول من اخترع الطباعة الليثوغرافية lithography في عام ١٧٩٨ م، باستغلال ملاحظة أن المواد الزيتية لا يمكن أن تبلل بالماء. وتضمّن العرض الأول للطباعة الليثوغرافية رسم جسم على سطح باستخدام قلم تلوين شمعي، وبعد ذلك وضع الحبر لإنتاج قالب الطباعة. ومن الغريب، أن الأسطح الأولى التي قام بتجربتها كانت من الحجر الجيري. وما زالت تستخدم الطباعة الليثوغرافية حتى اليوم، كشكل من أشكال الفن أكثر منه شكلاً من أشكال التقنية لإنتاج الصور. وفي الطباعة الليثوغرافية، التي تعني حرفياً باللغة اليونانية كتابة الحجر الخفيف *light-stone-writing*، يمكن إنتاج الصورة على سطح من خلال الرسم بالضوء أو بالإلكترونات، وبالطريقة نفسها تقريباً التي قد نتخذها بها سطح لوح صلصال (رسم) بقلم تلوين.

إن عملية الطباعة الليثوغرافية الحديثة تتضمن كيمائيات حساسة للضوء، تسمى مقاومات ضوئية photoresists، والضوء (نموذجياً في المنطقة فوق البنفسجية العميقة ~ ١٨٠ نانومتر) والبصريات. وتستخدم العدسات لتصغير النمط، وبالنسبة للطلاب فهناك فرصة لتعزيز المفاهيم في البصريات، بما فيها الطول البؤري وحسابات بسيطة نسبياً لتحديد تخفيض الطية في الصورة. وقد تم إنتاج النمط عن طريق الطباعة الليثوغرافية الضوئية ثنائية الأبعاد أساساً، وتم كتابته أولاً على قناع يشبه الإستنسل stencil (الشكل رقم ١٥.١). وتتضمن الطباعة الليثوغرافية الضوئية استخدام الطاقة، مثل (الضوء أو الإلكترونات)؛ لتغيير ذوبانية المقاومة الضوئية. إن المقاومة الضوئية تحمي المادة التحتية (الأساسية) من الحفر أو النمش، عندما يتم إضافة مادة كيميائية كاوية؛ لذلك يتم تآكل أو حفر المادة غير المحمية، وهي عملية يمكن التحكم فيها؛ لتحقيق عمق معين من الحفر. ومن خلال سلسلة من الخطوات، يمكن ترسيب طبقة فوق طبقة من المواد، منمطة (منقوشة)، ومحفورة لتوليد تركيب متعدد الطبقات. ويحتوي الجيل الحالي من رقائق البنتيوم Pentium chips على ما يقرب من ٤٠ طبقة، وملايين من الترانزستورات الفردية.

واليوم، تحمل رقاقة الحاسوب المتوسطة سلسلة من الدوائر الكهربائية الصغيرة جداً، لدرجة أن الآلاف منها يمكن أن تُجهز على رأس دبوس. والمعالجات الدقيقة الحديثة في حاسبات الجيل الخامس من شركة آبل Apple's G-5 تدفع الحدود البصرية للطباعة الليثوغرافية الضوئية. إن التقدم في تقنية النانو الآن، يسمح ببناء الأسلاك التي يكون عرضها في الحقيقة لا يتعدى بضعة ذرات. وسيتم إنشاء دوائر عملية في نهاية المطاف باستخدام سلسلة من الذرات الفردية متصلة مع بعضها بعضاً بخطط واحد مثل الخرز، تعمل كمفاتيح وأجهزة تخزين للمعلومات.



الشكل رقم (١٥، ١). الطباعة الليثوغرافية الضوئية الحديثة.

إن جعل الأشياء أصغر من أن ترى، هو التحدي التقني الكبير، فالعقبات كثيرة بالنسبة للطلاب المهتمين بفهم كيفية صنع هذه الأشياء، ناهيك عن رؤيتها. وليس من السهل نقل القضايا التقنية الأساسية إلى المقياس الكبير، وتستخدم نماذج للمساعدة في توصيل المفاهيم. ويمكننا - على سبيل المثال - أن نشرح بنماذج الكرات والعصي كيف تتجمع الجزيئات، ولكن هذه الكرات والعصي لا تحتاج لأن تتوافق مع القواعد الأساسية للكيمياء. وقد تشكل الروابط عن طريق استخدام طالب لنموذج ممنوع بشدة بموجب المتفاعلات. ويمكن أن تتجمع اللبنة الفردية في مجموعة ليجوس Legos إلى تراكيب أكبر، ولكنها لا تقدم الحدود الموجودة فعلياً في عالم مقياس النانو. ويمكن أن تقدم القيود - على سبيل المثال - كرة تمثل ذرة الكربون، يمكن أن يوجد بها أربعة ثقوب؛ مما يحدد للطالب إمكانية ربط أربع ذرات أخرى [5]. وعلى الرغم من

إمكانية تمثيل التكافؤ بشكل صحيح إلى حد ما، إلا أنه لا يمكن تمثيل الظواهر الكيميائية والفيزيائية الأخرى؛ لذلك ليس من السهل نقل التنافر والتجاذب الإلكترونيستاتيكي اللذين يؤديان دوراً مهماً في سلوك مقياس النانو، إلى المقياس الكبير. وأخيراً، فإن خواص المادة للنماذج لا تعكس دائماً خواص المادة للمواد الفعلية. وفي الحقيقة، فإن خواص المادة دالة في مقياس الحجم بسلوك بسيط، مثل تدفق السائل، والذي يختلف جذرياً عندما تقترب الأبعاد من مقياس النانو.

إن النماذج تقوم بدور حاسم، يجعل العالم الصغير جداً ملموساً من ناحية الإدراك الحسي للطلاب. والنماذج المادية قادرة على تمثيل ملء الفراغ بدقة أكثر من النماذج على شاشة الحاسوب. ومن الناحية الأخرى، قد تكون النماذج المولدة بالحاسوب أكثر تعقيداً، وبالتأكيد مشاركة أكثر سهولة من النماذج المادية. ونظراً لأن النموذج غير ملتزم تماماً بالخضوع لقوانين الترابط الكيميائي وحدود أخرى في تجمعها، فقد يكون مضللاً للغاية. وترمي أعداد متزايدة من الصور المولدة بالحاسوب لإظهار أجهزة ذات تجمع جزئي، والتي تكون تراكيبها مجرد نتيجة لرسومات الحاسوب ببساطة. وما زالت تحديات التشييد الميكانيكي mechanosynthesis هائلة، (مصطلح ابتدعه إريك ديكسلر Eric Dexler)، وبدون طريق واضح للنجاح.

١٥,٤ فهم أشياء أصغر من أن ترى

Understanding Things Too Small to See

١٥,٤,١ ماذا يعرفون What They Know

ينبغي تقديم علوم وهندسة مقياس النانو لأي طالب ضمن سياق ما يعرفونه، وإلا فإن المفاهيم المجردة حقاً، وقدرة الطالب على التمييز ما بين الحقيقة والخيال العلمي، ستكون مقيدة. ولذا فهم ما يعرف الطلاب يعد عنصراً حاسماً، وليس هناك عموميات يمكن أن تستنتج بسهولة. وعلى نطاق أوسع، وبإحساس

تأملني، كيف نصل إلى "المعرفة"؟ إنها قضية متعددة الأوجه، وتختلف باختلاف البشر [13]. وفي واقع الأمر، لم يتعرض الطلاب لتقنية النانو في الصفوف من الحضانة إلى الثاني عشر، وفي استقصاء حديث أجريناه على ٥٠ طفلاً تقريباً، قابلناهم في المتاحف العلمية في نيويورك وأريزونا، كانت إجابة ٧٥٪ منهم بـ "لا"، عندما سئلوا: "هل سمعت عن تقنية النانو؟" [14]. وأظهرت دراسة محلية أجرتها شركة تعليم Edu. Inc. في عام ٢٠٠٣ م، على ١٠٠٠ شاب، تتراوح أعمارهم ما بين ١٦-١٨ عاماً بأن نسبة ٨٠٪ منهم لم يسمعوها عن تقنية النانو. ونسبة ١٨٪ قد سمعوا عن تقنية النانو، وأظهروا مفاهيم خاطئة وخطيرة، ونسبة ٢٪ فقط تمكنوا من إعطاء مثال دقيق على تقنية النانو. وفي استقصاء ذي صلة، كانت نسبة ٩٠٪ من أصل ٢٥٠ من البالغين الذين شملهم الاستقصاء، لم تكن على اطلاع بتقنية النانو [15]. وفي عام ٢٠٠٤ م قابلت شركة تعليم (Edu. Inc.) ١٠٠ شاب في سن، يتراوح من ١٢-١٨ عاماً، وقد أبدى جميع الشباب اهتماماً، وأحياناً اهتماماً شديداً، في تعلم المزيد عن تقنية النانو، عندما تم شرحها لهم. ومن الواضح أن هناك حاجة لطرح علوم وهندسة مقياس النانو في القاعات الدراسية، وسيؤثر هذا على فهم العامة بطريقة مباشر وغير مباشر.

ولا تقتصر ندرة فهم علوم وهندسة مقياس النانو بين الطلاب على الصفوف من الحضانة إلى الثاني عشر فقط، فخلال السنوات الأربع الماضية، قام المؤلفون باستقصاء ١٨٤ طالبا جامعيًا وخريجًا مسجلين في مقرر بعنوان "التقنية الحيوية النانوية" في جامعة كورنيل Cornell. إن المقرر تفاعلي تماماً، والجهد جماعي. وتُعطى المحاضرات من قبل أعضاء هيئة التدريس في المعاهد المعنية، ومن "الفرق" المتجمعة في تلك المعاهد، إضافة إلى المعاهد بين بعضها بعضاً. وتعمل الفرق على مشروع تصميم لبناء جهاز لاستكشاف مشكلة بيولوجية. وإحدى النتائج الأساسية للطلاب، هي اكتساب خبرة العمل كجزء من فريق متعدد التخصصات. وتجمع استقصاءات ما قبل دراسة

المقرر لتقرير خلفية الطلاب، ومن ثم تجمع من الفرق لتحقيق توازن في الخلفية والخبرة للطلاب [16]. وعندما طرحت السؤال في بداية الفصل الدراسي: "ماذا تتصور عندما تسمع كلمة التقنية الحيوية النانوية؟" لقد أظهر العديد من الطلاب مفاهيم خاطئة واضحة في وصف ماكينات صغيرة جداً، والروبوتات النانوية، أو تقديرات خيالية ماثلة من التقنية. وشملت الردود "روبوتات صغيرة في مجرى الدم"، و"رجال صغار يدخلون في البشر لإصلاح الأشياء". وأعطت نسبة ساحقة ٩٢٪ من الطلاب الجامعيين والخريجين ردوداً ليست صحيحة ولا خاطئة، ولكنها لا تُثبت معرفة المجال. ونسبة ٨٪ فقط من الطلاب أعطت تعريفاً مقنعاً للتقنية الحيوية النانوية. وفي بيانات الاستقصاء البعدي، الذي تم جمعه في نهاية المقرر، حققت نسبة ٧٨٪ من الطلاب مستوى من المعرفة، يُمكنهم من وصف المجال بدقة. ومن الواضح، أن هذا المقرر يضع الطلاب عملياً في الطبيعة الحقيقية للتقنية الحيوية النانوية، ويصحح المفاهيم الخاطئة الأولية لدى العديد من الطلاب.

٢, ٤, ١٥ نظرية الجسيم Particle Theory

إن التحدي الأساسي الأول للطلاب الشباب، هو فهم أن هناك عالماً مجهرياً ونانوياً لا يمكنهم رؤيته، وأن تلك الأحداث في هذا العالم لها تأثير كبير على عالمهم. وعلى سبيل المثال، تنتقل جسيمات الغبار الصغيرة جداً حول نصف العالم بتيارات الرياح العالمية، والجسيمات الصغيرة جداً هي المسؤولة عن مرض الحساسية. إن فكرة وجود أشياء لا نستطيع رؤيتها، قد تكون بسيطة بالنسبة للعلماء والمهندسين، وفي لحظة ما أصبحنا نفهم نحن هذا الارتباط. وكشفت الاستقصاءات المنفذة من قبل المؤلفين، كجزء من التقدير التكويني لجهد تعليم العلوم غير الرسمي (إنه عالم النانو www.itsananoworld.org) عن نقص ملحوظ في الوعي والإدراك للعالم الصغير جداً [17]. وحتى عمر ثماني سنوات تقريباً، لا يفهم الأطفال بأن هناك عالماً أصغر من

أن يرى ، و"أصغر شيء يمكن أن يفكروا فيه" ، هو شيء تقليدي يمكن رؤيته بالعين المجردة. ويعكس هذا الكثير من الأبحاث التعليمية التي أجريت حول وجهة نظر الطلاب للمادة [15]. وعندما تم تشجيعهم لاستخدام خيالهم للتفكير في أصغر شيء ممكن ، تقدم أطفال الصف الأول بإنجاز عالٍ نحو الدخول في عمق العالم الكبير: "الخنفساء (بقعة السيدة) bug ، وبقعة على الخنفساء ، ولسان الخنفساء ، وبروز في لسان الخنفساء". وقد اتضح أثناء المقابلات التي أجريت لطلاب الصف الثاني والثالث الذين فهموا الحياة ، ويستطيعون توضيح وظيفة الخلايا أنهم ما زالوا يرسمون الأجسام الكبيرة ، مثل الغبار ، والأوساخ ، والحشرات على أنها أصغر الأشياء التي يعرفونها. وسمحت رؤية الأشياء المجهرية للطلاب ، باعتبار حقيقة العالم المجهرى. وعلى أية حال ، فالتقدير والثقة لهذه الحقيقة كانت محدودة بالتطور المعرفي.

إن المفتاح لعملية التعلم ، هو الاستطلاع فيما تعلمه الطلاب في الصفوف ، من السابع إلى السادس عشر عن الأشياء التي تكون أصغر من أن ترى. ويكمن مثل هذا التعلم في أفكار أكثر اتساعاً لكيفية تعلم الطلاب العالم المادي بشكل عام. وقد أوضحت بحوث تربوية سابقة كثيرة أن الطلاب يأتون إلى التعليم الرسمي بأفكار وبمعرفة مسبقة عن كيفية عمل العالم [18]. وفي أغلب الأحيان ، تتداخل المعرفة المسبقة للطلاب مع تعلمهم اللاحق. وغالباً ما يُنظر للتعليمات المأخوذة بدون ملاحظة هذه المعرفة بأنها غير مجدية ، ولا يبني الطلاب إدراكهم على أساس ما يعرفونه بالفعل ، ولكنهم بدلاً من ذلك يحفظون ببساطة ما يُقال لهم. وهذه الأفكار حول تعلم الطلاب ، والحاجة لتعلم أساسه طرح أسئلة أكثر مبنية بشكل واضح في معايير تعليم العلوم الوطني National Science Education Standards ، ومعايير الرياضيات NYS ، والعلوم والتقنية.

تبدأ الدراسات المحتواة في هذا البحث التربوي بمعالجة كيف يرى الطلاب المادة، وكيف تُعالج على المستوى الجزيئي أو تحت المجهرى. ولدى العديد من الطلاب وجهة نظر عبر مجموعة واسعة من الصفوف وفئات القدرات، بأن المادة ليست جسيمات [19]. وبالنسبة لهؤلاء الطلاب، والمواد على المستوى الذري أو الجزيئي، فهي ببساطة نسخ منكمشة من مظاهر عالمهم الحقيقي، وتحفظ تلك الذرات / الجزيئات بخواص المواد العيانية [7]. وتأثير مثل هذه الآراء على التعلم اللاحق عميق، ففهم الكثير من الكيمياء التمهيديّة - على سبيل المثال - يحتاج إلى فهم قوي للطبيعة الجسيمية للمادة، والقدرة على الربط بين العالمين: العياني وتحت المجهرى [20]. ويتنقل العلماء (الخبراء) بحرية بين هذين العالمين، بينما الطلاب (المبتدئون) غالباً ما ينحصرون فقط فيما يستطيعون رؤيته، ويصبح التعلم اللاحق في فصول العلوم الأكثر تقدماً ضحلاً وخوارزمية (لوغاريتمية)، بدلاً من تصوري وعميق. وعلى الرغم من أن الكتب العلمية قد بدأت مؤخراً في معالجة هذه القضية عن طريق تقديم صور مجهرية في نصوصها، فما زال هناك الكثير الذي يجب عمله.

لكي تدرج بفعالية تقنية النانو في القاعات الدراسية، نحتاج لمعالجة بعض هذه القضايا، بتحري الأعمار والمستويات التطويرية المناسبة لتقديم الأفكار والمفاهيم حول الذرات والجزيئات وتفاعلاتها، ومعالجة قضايا أخرى، مثل المقياس، والحجم، وكيفية تأثير الأحداث النانوية على علوم الفيزياء والحياة. كما لاحظ فوجل Vogel أن تصاميم فعالة لأشياء كبيرة، غالباً ما تعمل بشكل سيئ لأشياء صغيرة، والعكس صحيح، وبمعنى آخر: "قضايا الحجم" [21]. وعلى سبيل المثال، ظاهرة الانتشار الجزيئي مهمة بالنسبة للمسافات الصغيرة، لكنها غير مهمة للمسافات الكبيرة، وبناء عليه تحتاج الكائنات الحية الأكبر إلى أنظمة نقل؛ لتزويد أنفسها بالطعام والأكسجين [22]. وتتضمن الأسئلة التي يجب التصدي لها التالي: ما الأنشطة (مثلاً: محاكاة

بالحاسوب ، استخدام النماذج... إلخ) المناسبة لتطوير فهم الأشياء التي لا يمكن رؤيتها؟ وفي أي عمر يمكن أن تقدم هذه بفعالية أكثر؟ هل هناك تسلسل مفاهيمي تنموي مناسب لتعلم الظواهر النانوية؟ وكيف يمكن أن يكون هذا التنسيق عبر التخصصات العلمية المختلفة ، حسبما هي موجودة الآن؟ وعلى سبيل المثال ، غالباً ما تدرس للطلاب النظرية الحركية الجزيئية في فصول الكيمياء ، بعد دراستهم المسبقة لمثل هذه المفاهيم ، كالانتشار والتناضح في فصول الأحياء.

١٥,٥ تصميم أنشطة تعلم علمية عملية لجذب الذهن

Creating Hands-On Science Learning Activities to Engage the Mind

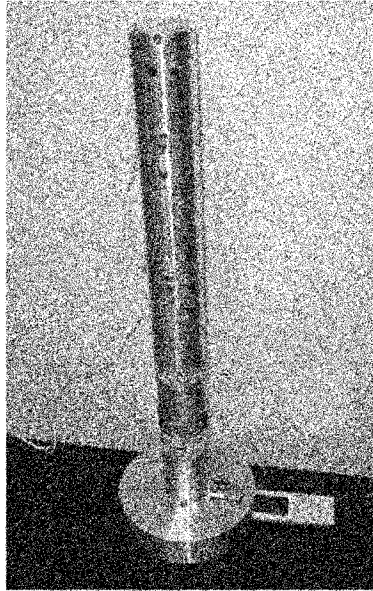
إن أنشطة التعلم التي تعتمد على الذهن (على العملي) ، تساعد الطلاب على اكتساب مزيد من التبصر في المفاهيم الأساسية للعلوم [23,24] ، كما تساعد أنشطة التعلم هذه على جذب الطلاب وتحفيزهم ، من خلال الأسلوب الذي أصبح معروفاً بـ "النشاط قبل المحتوى". ومن أجل مساعدة الأطفال وحتى البالغين على فهم تقنية النانو ، يجب علينا إقامة جسر بين معرفتهم "ما هو صغير" ، والأدوات المستخدمة لرؤية الأشياء ، وجعلها أصغر من أن تُرى. كما يجب عليهم أولاً أن يتعلموا عن العالم المجهرى ، والمقياس الذي يمكن من خلاله أن تتفاعل تقنية النانو مع هذا العالم. وحينما يتوطد لديهم مقياس نسبي للمقياس الدقيق والنانوي ، حينئذ يمكنهم البدء في فهم التقنيات المستخدمة لرؤية وصنع الأجسام الصغيرة جداً. واستخدام الأنشطة التي لا تعلمهم فقط ، ولكن تجذبهم أيضاً يعد أمراً بالغ الأهمية ، وتشكل الأنشطة المعتمدة على العقل جزءاً مهماً في التجربة التعليمية ، والتحدي هو تطوير أنشطة تحتوي على أجسام أصغر من أن تُرى. ورؤية شيء معروف في مستوى مجهرى ، يساعد الأطفال على خلق جسر ذهني من الكبير macro إلى الدقيق micro. وقد لاحظ سبنسر Spencer

ذلك أثناء بحث يفحص تصور أطفال الصفوف من الحضانة إلى الصف الثالث للأجسام المجهرية، والأطفال الذين حددوا "البعوضة" بأصغر شيء يعرفونه، نظروا إلى شرائح مجهزة لبعوضة من خلال المجهر. وخلال عرض الشرائح عند مستويات تكبير تتزايد ببطء، كان الأطفال قادرين على رؤية دليل مباشر للتقدم من بعوضة مكبرة للغاية، يمكن تمييزها بسهولة، ولكن على المستوى الخلوي. واستناداً على التأثير والتعليقات أثناء النشاط والمقابلات بعد النشاط، يبدو أن الأطفال واجهوا تجربة تحول من نوع ما. فلقد علقت طفلة في الصف الثالث بقولها: "لم أكن أعرف أبداً أن البعوض له هذا الشكل عن قرب". وقال ولد متحمس عمره ثماني سنوات "انظروا، ها هي الخلايا، هناك حقاً، يمكنك أن تراها!".

إن استعمال المجهر ورؤية العالم الصغير جداً، جزء مهم من ذخيرتنا الفنية من الأنشطة العلمية المعتمدة على العقول. وتقدم المجاهر فرصة لجذب الطلاب الشباب، كما أن أجزاء المجهر، وخاصة العدسات توفر الدراجة (سيجواي) segway للطباعة الليثوغرافية الضوئية. إن مفهوم التكبير، هو نفسه تماماً مثل التخفيض البصري المستخدم، لجعل الأشياء أصغر من أن ترى. وتوفر الدروس المحتوية على قياس الطول البؤري لعدسة الأساس للعدسات المركبة وانكماش النمط. وعلى الطرف الآخر من الطيف، نستخدم أنشطة لقياس الطول البؤري للعدسة، كأساس للدروس الخاصة على التليسكوبات.

وربما أحد أفضل الأمثلة لجهود المؤلفين المبذولة في تطوير أنشطة علمية ذهنية فريدة على تقنية النانو، هو تصميم وتصنيع نظام التصغير البصري (بقوة خمس مرات) 5X، المحمول الذي يستطيع الطلاب استخدامه لأداء الطباعة الليثوغرافية الضوئية (الشكل رقم ١٥.٢). والجهاز الذي تم بناؤه بتحالف للتقنيات الطبية النانوية Alliance for Nanomedical Technologies (وكان بات Batt قائد للمشروع)، يسمح

للطالب بصنع دائرة إلكترونية دقيقة بحجم مميزة، تصل إلى أقل من ١٠٠ ميكرومتر. وقد شمل فريق التصميم طلابا خريجين، ومساعدتي أبحاث، وطلابا جامعيين انضموا كأعضاء بتحالف التقنيات الطبية النانوية. والجهاز له نظام بصري؛ لتحقيق تصغير بمقدار خمسة أضعاف، وقد أدت الجهود الإضافية إلى تطوير المقاومة الضوئية، وعملية الحفر الآمن للاستخدام في القاعات الدراسية في المدارس المتوسطة والثانوية. ويقوم الطلاب بتصميم دائرة، وطبعها على لوح شفاف (الذي يستخدم كقناع)، ثم يقومون بعد ذلك بنقل النمط إلى الألومونيوم الذي تم طلاؤه على شريحة المجهر القياسي. وعندئذ يمكنهم اختبار الدائرة باستخدام البطاريات وثنائيات الانبعاث الضوئية LEDs. ولقد قمنا باختبار هذا النشاط مع طلاب صغار لا تتجاوز أعمارهم من ١١-١٢ عاما بنجاح.



الشكل رقم (٢، ١٥): نظام تصغير بصري (بقوة خمس مرات) 5X محمول، يستطيع الطلاب استخدامه لإجراء الطباعة الليثوغرافية الضوئية.

١٥,٦ الأشياء التي تخيفنا Things That Scare Us

١٥,١٦,١ المخاوف المجتمعية من تقنية النانو

The Societal Concerns of Nanotechnology

سوف تثير التقنية الجديدة مخاوف الجمهور دائماً، خاصة عندما لا يكون لدى مجتمعاتنا العلمي الوقت والصبر الكافي لتوضيح هذا المجال. وتوضح الاستطلاعات بأن الجمهور العام يرى أن تقنية النانو تحمل أملاً عظيماً، وأنه لا يوجد حالياً خوف شائع من هذه التقنية [1]. ومن يسقط في الفراغ الذي نخلقه ببقائنا منعزلين داخل مختبراتنا، هم النقاد والعلماء المزيفون pseudoscientists الذين تكون مهمتهم في أحسن الأحوال الإغراء، وفي أسوأ الأحوال إشاعة الخوف. إن هذا صالح لصنع روايات عظيمة، وصالح أكثر لصنع أغشية أفضل، ولكن العتبة (البداية) إلى الخيال العلمي، تكون مظلمة. ولن تفرض تقنية النانو كتقنية تهديد جديد على المجتمع. ويبين التاريخ أن معظم المخاطر التي يتعرض لها المجتمع، تنتج عن سوء استخدام التقنية، ولا تنشأ عن أحدث التقنيات، بل من التقنيات الأكثر دنيوية والموضوعة في أيدي الانتهازيين. ولقد رأينا في السنوات العشرين الأخيرة أفعالا شنيعة، نُفذت من قبل أشخاص ومجموعات لديها بعض التقنيات البسيطة جداً.

لقد حدث خطأ كبير في إحدى التجارب في صحراء نيفادا Nevada، فقد تسربت سحابة من الجسيمات النانوية- والروبوتات الدقيقة من المختبر. وهذه السحابة مكتفية ذاتياً، وقادرة على الاستنساخ (التكاثر) ذاتياً، وهي ذكية وتتعلم من التجربة، إنها حية بالنسبة لجميع الأغراض العملية، ولقد تم برمجتها كحيوان مفترس. إنها تتطور بسرعة لتصبح أكثر فتكاً مع كل ساعة تمر، وقد باءت كل محاولات تدميرها بالفشل، ونحن الفريسة [25].

هناك بالتأكيد مخاوف أخلاقية يجب أن توضع في الاعتبار مع كل تقنية حديثة. وتوقع هروب التقنية، كما تم وصفه في كتاب مايكل كريشتون Michael Crichton "الفريسة" ستكون نتيجة محزنة، ولكن وضع تقنية النانو الحديثة الحالية، لا تسمح بأي حال من الأحوال في الوصول إلى هذه النتيجة. ولن يمكن بناء روما النانوية Nano-Rome اليوم:

هناك مخاطر حقيقية في العالم، والتي تقلقنا الآن، هي تقنيات عمرها ٥٠ عاماً قاتلة في أيدي أشخاص ومؤسسات يمكن أن تختار استخدامها [26]. إن التقنية الموصوفة في هذه الرواية الخيالية ليست قريبة حتى للحقيقة، ولا توجد تقنية على الساحة أو في الأفق قادرة على أن تفسر المخلوقات الخيالية الموصوفة في هذه الرواية. وبرغم ذلك، فإنها تلقى الكثير من التغطية الإعلامية، ومن خلال وسائل الإعلام المتنوعة، وبالأخص الإنترنت، وانتشرت توقعات خيالية للفناء. ولسوء الحظ، فإن الحاجز بين العلم والخيال العلمي، هو فقط كارتفاع خيال روائي موهوب أو رسام كرتون. وتكثر الصور على الإنترنت لروبوتات نانوية وأشياء أخرى خيالية، والبعض منا الذين اختاروا أن يكونوا مشغولين بالجمهور، حيث يقضون قدراً كبيراً من الوقت يعرضون فحوصاً حقيقية للطلاب والجمهور العام. وحتى بعض الزملاء المحترفين يميلون فوق الخط أحياناً، بسبب إغراء الدعاية والإعلان، والإمكانية بأن هذه السمعة السيئة تأتي في شكل تمويل وفرص أخرى. ورغم ذلك، فالحقيقة العملية لبناء ماكينات مستقلة تتجمع ذاتياً أصغر من بكتيريا وحيدة، يمكنها أن تنطلق مثل البراغيث ما زالت مجرد نتاج خيال الفنان. وما ينبغي أن نقلق منه، هو التقنية الأكثر دنيوية، والأسباب الجذرية للرغبة المتنامية لاستخدامها. والتعليم هو المفتاح.

١٥,٦,٢ الجيل القادم The Next Generation

لقد اخترنا أن نركز اهتمامنا على الجيل القادم من العلماء (العلميين) والمهندسين الواعدين. ونقوم بجذب الشباب الذين لا ينظرون غالباً إلى العلوم على أنها فرصة تعليمية، ناهيك عن أن تكون مهنة لهم، كما أنهم لا يرون أنفسهم علماء (كعلميين)، وذلك يشكل حاجزا كبيرا نسعى للتغلب عليه. ونعمل بالتنسيق مع معلميه، والاعتراف بأن هذه الشراكة ستحدث فقط، إذا فهمنا عالمهم. وبوجود مناهج أكثر صلاحية، يجب علينا أن نلبي حاجات المدارس، بدلاً من الاستمرار في عرض المحتوى الذي ليس له علاقة ببقية التجربة التربوية، ففي الوقت الحاضر، ندير ثلاثة نوادي علوم للمدارس المتوسطة للبنات، في محاولة لمواجهة التحدي المتمثل في تشجيع الشابات لاعتبار (لنظر) المهن في مجال العلوم. وفي استطلاع حديث أجري على ٣٨ فتاة من الفتيات اللاتي التحقن بالنادي، نسبة ٧٤٪ منهن لم يعددن أنفسهن علميين [27]. واستضفنا أيضاً ثلاثة نوادي علوم بعد المدرسة للأقليات الممثلة في مدرسة بيفيرلي ج. مارتن Beverly J. Martin (إثيكا، نيويورك) Beverly J. Martin (Ithaca, NY School، ومدرسة أمة أونونداجا Onondaga Nation School، ومدرسة شي المتوسطة (سيراكوس، نيويورك) Shea Middle School (Syracuse, NY)، وممارسة اعتقادنا بأن هؤلاء الطلاب الشباب لديهم كل الإمكانيات في العالم. وعلاوة على ذلك، نقدم مناسبات لعامة الناس، وفي كل صيف نقوم بجذب أكثر من ٣٠٠٠ شخص في معرض ولاية نيويورك الكبير Great New York State Fair الخاص بعجائب العالم النانوي. وأخيراً، وفي أبريل عام ٢٠٠٣م، ظهر لأول مرة معرض المتحف المتنقل "إنه عالم النانو"، والذي تم تطويره بالتزامن مع شركائنا من مركز العلوم والكون المطلي Painted Universe في إثيكا. ونعتقد بأن المعرض سيقوم بزيارته أكثر من مليون شخص أثناء جولته في الولايات المتحدة الأمريكية.

وبالمساعدة على التعلم ، وربما الأهم من ذلك ، هو إلهام هؤلاء الطلاب الشباب ، كما نأمل رفع الوعي العام لدى قطاع عريض من العامة عن مفهوم تقنية النانو. وسيكون لهذه التقنية - وبصفة عامة معظم التقنيات - تأثير إيجابي قوي على حياتنا. ولقد صاغ لنا هذا الجهد التوعوية المعروفة بـ "علوم الشارع الرئيسة" Main "Street Science" ، ونأمل حصر المكتشفات العلمية المثيرة خلال السنوات الخمس القادمة في مركزنا والمراكز الأخرى ، ومن ثم نقوم بترجمتها إلى المفاهيم العلمية والمقبولة لدى الطلاب والجمهور العام. وفي علوم الشارع الرئيسة ، سيصبح في وسعنا تسخير طاقة طلابنا الجامعيين والخريجين لتطوير الأنشطة العملية ، ومنحهم الخبرة العملية في علوم المجتمع.

ما الاكتشافات العلمية التي نأمل أن يشاركنا فيها الطلاب الشباب؟ على سبيل المثال ، هناك بضعة طلاب فقط على مستوى المرحلة الثانوية يفهمون معنى مصطلح "النانو" في سياقه الأكمل. إنهم يفهمون أن النانو ثانية سريعة جداً ، ولكنهم لا يدركون أن العصفور المغرد يرفرف بأجنحته حوالي من ١٠٠-٢٠٠ مرة في الثانية. وهذه الرفرفة لا تدركها العين البشرية عملياً ، فهي أسرع من ومضة لمبة الفلورسنت. وعلى الرغم من هذا ، فإن تشغيل الحاسبات ، يكون أسرع بمليون مرة. وإنهم يعرفون أيضاً أن النانومتر صغير جداً ، ولكنهم لا يدركون أن المسافة بين الذرات ، تكون حسب درجات (رتب) من النانومترات. ولذا ، فبالنسبة للأطفال الأصغر سناً نعدده تحدياً لهم لفهمهم ، ببساطة ما البليون ، ونحاول بدايةً أن نطلعهم على المفهوم باستخدام آلاف من مكعبات الليجو البلاستيكية الصغيرة. وبإيجاز ، نقوم ببذل جهد صادق لجذب الأطفال على أمل جعلهم يبدؤون باعتقاد أن العلوم شيء جيد ، وأن تعلم العلوم يمكن أن يكون شيقاً. وبغض النظر عما إذا كان هؤلاء الأطفال سيمضون قدماً لنيل درجة الدكتوراه في تقنية النانو أم لا ، فمن المهم أن نجعلهم يؤمنون بأنهم يستطيعون القيام بذلك.

إن الطريق الأكيد لتخفيف المخاوف التي تصاحب العديد من الثورات العلمية، هو الجمهور المثقف علمياً أكثر. ويكتظ التاريخ بأمثلة عن مكتشفات علمية قوبلت في البداية بالتحديات العامة، ولم نترك، نحن المجتمع العلمي، مختبراتنا إلا بعد ردود فعل كبيرة وعنيفة، وبدأنا بجذب الجمهور بفعالية. وبالتالي ليس من المستغرب أن المؤسسة الوطنية للعلوم - ومما يحسب لها - وضعت في مقدمة التحدي إشراك الجمهور، كأحد المعايير المهمة للنظر في برامجها البحثية المدعومة.

١٥,٧ الطريق إلى الأمام The Road Ahead

إن الطريق إلى الأمام، هو أحد الوعود العظيمة المليء بالأمل والتحديات المحتملة. ولا يكفي ببساطة أن نعرف كيف يقوم الطلاب بفهم الأفكار والمفاهيم، فمن المهم أن نعرف كيف يمكنهم أن يتعلموا مثل هذه الأشياء بفعالية أكثر، فالعديد من معلمي العلوم أنفسهم تعلموا العلوم بشكل سلبي كحكمة منزلة. وإذا أردنا تغيير تعلم الطلاب لكي يكون فعالاً، فإن المعلمين في حاجة لمعرفة المزيد ليس فقط حول كيفية تعلم الطلاب، ولكن أيضاً حول ما التقنيات والإستراتيجيات التربوية الفعالة لمعالجة معرفة الطلاب المسبقة. وفي أغلب الأحيان، يمضي المعلمون والكتب الدراسية قدماً بدون مثل هذه المعرفة. وباختصار، لكي يحدث تعليم عالي الجودة، فيكون المطلوب تدريس عالي الجودة.

تعد تقنية النانو مجالاً منبثقا من الهندسة، ولكن ستجد جذورها ممتدة في مجالات مختلفة من ضمنها الفيزياء، والكيمياء، وعلم المواد. إن تأثيرها الجديد الرئيس، سيكون بشكل واضح في علوم الحياة، وتمثل تحدياً لتنظيم مجموعات متعددة التخصصات، يمكنها التواصل والعمل بفعالية معاً. وهذه ليست مهمة بسيطة، حيث توجد حدود كبيرة في اللغة والثقافة. ولكن وعلاوة على ذلك، سيتم حجب التقدم في

هذا المجال، إذا كان هناك فشل في جذب الجمهور العام، ووضع الأساس لتوضيح كيف سيكون للتقدم في هذا المجال تأثير إيجابي على حياتهم.

شكر وتقدير Acknowledgement

لقد استندت مادة هذا الفصل على العمل المدعوم من قبل برنامج STC للمؤسسة الوطنية للعلوم تحت اتفاقية رقم ECS-9876771، من خلال مركز كورنيل للتقنية الحيوية النانوية. Cornell

المراجع References

- 1 Bainbridge, W. S., Public attitudes toward nanotechnology. *J. Nanoparticle Res.* 2002, 4, 561–570.
- 2 Smalley, R., *Prepared Statements for House Science Committee, Subcommittee on Basic Research, June 22, 1999.* 1999.
- 3 Purcell, E. M., Life at low Reynolds number. *Am. J. Phys* 1977, 45, 3–11.
- 4 Carroll, L., *Alice's Adventures in Wonderland* 1865.
- 5 Hitt, A., Townsend, J. S., Models that matter. *Sci. Teacher* 2004, 29–31.
- 6 New York State, *New York State Standards* 2004.
- 7 Ben-Zvi, R., Eylon, B., Silberstein, J., Is an atom of copper malleable? *J. Chem. Edu.* 1986, 63, 64–66.
- 8 Binnig, G., Quate C. F., Geber, Ch., Atomicforce microscope. *Phys. Rev. Lett.* 1986, 56, 930.
- 9 Bade, N., Amresh, A., Ramakrishna, B., Ong, E., Sun, J., Razdan, A., Remote control and visualization of scanning probe microscopes via the Web. *WebNet Journal: Internet Technologies, Applications & Issues* 2001, 3, 20–26.
- 10 Margel, H., E. B-S, Z. Scherz, We actually saw atoms with our own eyes. *J. Chem. Edu.* 2004, 81, 558–566.
- 11 Feynman, R. P., There's Plenty of Room at the Bottom. *Caltech Engineering and Science*, 1960, 23, 22–26.
- 12 Eigler, D. M., Schweizer, E. K., Positioning single atoms with a scanning tunneling microscope. *Nature* 1990, 344, 524–526.
- 13 Kuhn, D., How Do People Know? *Psychol. Sci.* 2001, 12, 18.
- 14 Waldron, A. M., Batt, C. A., Trautmann, C., *Nanotechnology Awareness at Three Science Museums.* 2004, unpublished data.
- 15 Spencer, D., *Evaluating Public Readiness for and Interest in Learning New Science.* 2003, unpublished data.
- 16 Waldron, A. M., Batt, C. A., *Nanobiotechnology Graduate Course.* 2004, unpublished data.

- 17 Waldron, A. M., Batt, C. A., Spencer, D., *It's a NanoWorld formative evaluation*. 2001, unpublished data.
- 18 Gabel, D. L., *Handbook of Research on Science Teaching and Learning*. 1994, New York, Macmillan.
- 19 Driver, R., Squires, A., Rushworth, P., Wood-Robinson, V., *Making Sense of Secondary Science: Research into Children's Ideas*. 1994, London, Routledge.
- 20 Nakhleh, M. B., Why some students don't learn chemistry. chemical misconceptions. *J. Chem. Edu.* 1992, 69, 191–196.
- 21 Vogel, S., *Cats' Paws and Catapults* . 1998, New York, Norton.
- 22 Barnes, G., Physics and size in biological systems. *Phys. Teacher* 1989, 27, 234–253.
- 23 Flick, L. B., The meanings of hands-on science. *J. Sci. Teacher Edu.* 1993, 4, 1–8.
- 24 Welch, W. W., Twenty years of science curriculum development: a look back. *Rev. Res. Edu* 1979, 7, 282–306.
- 25 Crichton, M., *Prey*. 2002, New York, Harper Collins.
- 26 Batt, C.A., *Prepared Testimony for House Science Committee HR766, March 19, 2003*. 2003.
- 27 Waldron, A. M., Batt, C. A., Kong, E., *Science Club for Middle School Girls* 2004, unpublished data.

التقنية الطبية الحيوية النانوية: التحديات المالية، والقانونية، والسريية، والسياسية، والأخلاقية، والاجتماعية التي تواجه تطبيقها

Nanobiomedical Technology: Financial, Legal, Clinical, Political, Ethical, and Societal Challenges to Implementation

ستيفين أ. إدواردز Steven A. Edwards

١٦,١ المقدمة Introduction

ما العقبات التي تحول دون تطبيق "الطب الحيوي النانوي"؟ هل هناك حواجز معينة تمثل تهديداً كبيراً لتنمية هذا المجال، والتي يصفها الكثيرون بأنها "تحويل" للتقنية، والتي من شأنها أن تُغير إلى الأبد الطريقة التي نصنع بها الأشياء، وربما حتى الطريقة التي ننظر بها لأنفسنا؟ أم أنها قضية الطب الحيوي النانوي الذي سيتفوق بشكل كبير على الصناعات التقليدية بصناعات أكثر رسوخاً، مثل التقنية الحيوية، وصناعة الأجهزة الطبية التي يمكن زراعتها؟

بعد تقديم مفهوم الطب الحيوي النانوي لأول مرة، بشكله الحالي والذي يصف لماذا أصبحت تقنية النانو جذابة للكثير من الاستخدامات، فإن هذه المقالة ستصف تبعاً للتحديات المالية، والقانونية، والتنظيمية، والتشغيلية، والسريية التي

تواجه تطبيق الطب الحيوي النانوي، متبوعة بالتحديات السياسية، والأخلاقية، والاجتماعية، باعتبارها مجموعة واحدة، نظراً لعدم إمكانية فصل هذه المجموعة بسهولة.

أولاً: دعونا نشترط أنه قد تم اتخاذ بعض الخطوات الصغيرة بالفعل، وتمت الموافقة على عقاقير مصاغة على شكل بلورات نانوية، مثل رابامون وإميند Rapamune and Emend [1] وهما الآن على الرفوف. كما تمت الموافقة على عقار الجسيم النانوي المسمى بالإستراسورب Estrasorb من شركة نوفافاكس NovaVax، والذي يوصل هرمون الأستروجين عبر الجلد. وتم بالفعل حقن نقاط الكم الفلورية التي تعد نوعاً من الجسيمات النانوية في بعض المرضى، كوسيلة مساعدة تجريبية للجراحين للتعرف على الغدد الليمفاوية [2]. وبالفعل تم إدخال الاختبارات التشخيصية التي تستخدم الأجهزة النانوية والموائع النانوية في عملية اكتشاف العقاقير [3]. ولم تكن هناك أي احتجاجات سياسية أو اضطرابات اجتماعية حدثت، فيما يتعلق بهذه التطورات الخاصة بتقنية النانو. وفي الحقيقة، لقد تطورت تقنية النانو كثيراً وبشكل سريع غير ملحوظ، ومن الصعب فعلاً حمل الناس على الاعتقاد بأن تقنية النانو ليست مجرد تقنية للمستقبل، ولكنها تقنية يجري استخدامها بالفعل.

ماذا نعني عندما نقول: "الطب الحيوي النانوي؟" نحن سنقبل التعريف العام لتقنية النانو كهندسة وتصنيع الأجسام بمقياس من ١ حتى ١٠٠ نانومتر، وهو مقياس يتضمن جزيئات وتراكيب فوق جزيئية، مثل الريوسومات أو الفيروسات. والطب الحيوي النانوي يستخدم أي شيء من تقنية النانو في الممارسات الطبية الحيوية التقليدية. يوضح الجدول رقم (١٦،١) أن الأجسام المصنعة حالياً، تقع ضمن مقياس الجزيئات الحيوية والتراكيب الجزيئية البيولوجية. وعلى سبيل المثال، يعد بوكمنستر فوليرين buckminsterfullerene الجسم الأيقوني لتقنية النانو بقطر ١ نانومتر. والجزيء

المؤسس للتقنية الحيوية، هو الحمض النووي DNA الذي قطره ٢ نانومتر. كما يتراوح قطر نقاط الكم المستخدمة بالفعل في تشكيلة واسعة من الاختبارات البيولوجية، والتي يتم تصنيعها كجسيمات من ٢-١٠ نانومتر. ويصل قطر الحمض النووي إلى ٢ نانومتر، بينما يكون قطر الأنبوب النانوي أحادي الجدار أكبر قليلاً من ذلك. ويتراوح قطر البروتينات عموماً من ٥-٥٠ نانومتراً. وتقع الديندريمرات، والتي تسمى أحياناً بـ"البروتينات الاصطناعية"، في مدى الحجم نفسه، على الرغم من أنها قد تتجمع ذاتياً إلى أجسام أكبر من ذلك بكثير. كما تكون الفيروسات مماثلة في الحجم لجسيمات نانوية من صنع الإنسان.

الجدول رقم (١٦, ١). مقاسات الأجسام النانوية- الطبيعية مقابل الصناعية.

الكائن	القطر
ذرة الهيدروجين	٠,١ نانومتر
بكمينستر الفولرين (C60)	١ نانومتر
ست ذرات كربون مصطفة	١ نانومتر
الحمض النووي DNA	٢ نانومتر
أنبوب نانوي	٣-٣٠ نانومتر
البروتينات	٥-٥٠ نانومتر
نقطة الكم CdSe	٢-١٠ نانومتر
سمات ليثوغرافية بتغطية القلم النانوية	١٠-١٥ نانومتر
دينديرير Dendrimer	١٠-٢٠ نانومتر
أنابيب (أنبوب دقيق)	٢٥ نانومتر
ريبوسوم	٢٥ نانومتر
فيروس	٧٥-١٠٠ نانومتر
جسيمات نانوية	٢-١٠٠ نانومتر
سمات شريحة أشباه الموصلات	٩٠ نانومتراً أو أكثر

تابع الجدول رقم (١٦,١).

الكائن	القطر
حويصلة إفرازية	١٠٠-١٠٠٠ نانومتر
الميتوكوندريا	٥٠٠-١٠٠٠ نانومتر
البكتيريا	١٠٠٠-١٠٠٠٠ نانومتر
شعيرة (قطر)	٨٠٠٠ نانومتر
خلية الدم البيضاء	١٠٠٠٠ نانومتر

ما هي التطبيقات الطبية الحيوية داخل المؤسسات التي نعتقد بأنها ستتأثر بتقنية النانو؟ لقد كانت هناك محاولات عديدة لتحديد ذلك، ولقد قام ريتشارد فريتاس Richard Freitas في عمله التطلعي بتأليف ثلاثة مجلدات في الطب النانوي [4]، وقد ركز بشكل كبير على "التصنيع الجزيئي"، والذي كان يعني شيئاً مشابهاً لرؤية إريك دريكسلر Eric Drexler الأصلية لتقنية النانو، كما وصفها في كتابه *محركات الإبداع Engines of Creation*. وامتلاً عمل فريتاس بالإشارات إلى الخلايا الاصطناعية والآلات النانوية المعقدة، التي لم توجد حتى الآن.

وقام نيل جوردون Neil Gordon وأوري ساجمان Uri Sagman بمحاولة أكثر واقعية بعض الشيء لتعريف "علم تصنيف الطب النانوي" [5] في وثيقة أعدت لمؤتمر تحالف الأعمال النانوية الكندي، والذي يركز على تطبيقات قيد التطوير حالياً. وقدم أس. أ. إدواردز S. A. Edwards [6] تقريراً لشركة اتصالات الأعمال BCC حول تطبيقات أجهزة النانو في المجالات الطبية الحيوية، والتي وضعت بشكل مستقل الخطوط العريضة لتطورها من الاستخدامات الطبية لتقنية النانو بطريقة مشابهة لطريقة جوردون وساجمان، ولكنها تختلف في تسمية فئات وأقسام منها (الجدول رقم ٦,٢). وكانت فئات جوردون وساجمان، هي: *الصيدلانيات الحيوية biopharmaceutics*: التي تشمل العقاقير، وتوصيل العقاقير، واكتشاف العقاقير؛ *المواد القابلة للزرع*

implantable materials، والتي تشمل إصلاح الأنسجة واستبدالها، وتركيبات تجديد الأنسجة، ومواد زراعة هيكليّة أو تركيبية؛ والأجهزة القابلة للزرع في الجسم *implantable devices*، والتي تتضمن الحساسات، وزرع شبكية العين، وزراعة القوقعة، والوسائل المساعدة الجراحية *surgical aids*، بما في ذلك الأدوات الذكية والروبوتات الجراحية، والأدوات التشخيصية *diagnostic tools*؛ وتشمل التصوير، والفحص الجيني؛ وفهم العمليات الحيوية الأساسية *understanding basic life processes*؛ وتتضمن تطبيق تقنية النانو على البحوث الأساسية. ولقد شمل تصنيف إدواردز معظم فئات جوردون وساجمان، ولكنه قسمها بشكل مختلف نوعاً ما. وتسمى الصيدلانيات الحيوية بالعقاقير وتوصيل العقاقير، ولكن تم طي اكتشاف العقار ضمن التشخيص الموضوعي العام والتحليلات. وأعطى التصوير - الذي قام جوردون وساجمان بوضعه في نفس فئة أدوات التشخيص - العنوان المنفصل "التصوير والأدوات النانوية". وقام إدواردز أيضاً بشمل موضوع النمذجة الجزيئية، والذي يمكن التفكير به كأدوات للبرمجيات النانوية، كما استبدل مصطلح "الأجهزة الاصطناعية" بالأجهزة القابلة للزرع.

الجدول رقم (١٦،٢) ما الطب الحيوي النانوي؟

جوردون وساجمان [5]	إدواردز [6]
الصيدلة الحيوية	العقاقير وتوصيل العقاقير
الأجهزة القابلة للزرع في الجسم	الأعضاء الاصطناعية
أدوات التشخيص	التشخيص والتحليلات
المواد القابلة للزرع في الجسم	المواد الحيوية
المساعدات الجراحية	تقنية النانو الحيوية العامة
فهم العمليات الحيوية الأساسية	التصوير والأدوات النانوية
	النمذجة الجزيئية

وبمطالعة القوائم في الجدول رقم (١٦.٢)، نجد أن تطبيقات تقنية النانو في الطب الحيوي مشابهة من حيث الغرض مع غيرها من التقنيات المطبقة في الطب الحيوي. إن أهداف الطب لا تتغير عموماً بتطبيق التقنية الجديدة. وعلى أية حال، فهناك مناقشات أخلاقية سيتم مناقشتها لاحقاً في هذه الدراسة، والتقنية النانوية قد تجعلها أكثر حدة، مثل الفرق بين الطب "المعياري" والطب في الممارسة؛ لتحقيق أداء أكبر من الأداء الطبيعي.

وإذا لم تتغير أهداف الطب كثيراً باستخدام تقنية النانو، فلماذا نقلق كثيراً إذاً حول التحديات السياسية، والاجتماعية، والقانونية، والأخلاقية لممارسة الطب النانوي؟ ولعل هذا يرجع جزئياً للأصل الخاص لتقنية النانو فيما يتعلق بتوعية الجمهور.

١٦.٢ دريكسلر والمُجمّع العالمي المخيف

Drexler and the Dreaded Universal Assembler

لقد حاز مصطلح "تقنية النانو" اهتماماً واسع النطاق، بعد نشر كتاب إريك دريكسلر، "محركات الإبداع" [7]، في عام ١٩٨٦ م. وكان الهدف الرئيس لتقنية النانو من وجهة نظر دريكسلر في ذلك الوقت، إنشاء المُجمّع، وهو جهاز مبني على نطاق جزئي يستطيع أن يجمع الأجهزة الأخرى، جزئياً بجزئياً. وبالبرمجة المناسبة، يستطيع المجمع أيضاً وبشكل افتراضي أن ينسخ نفسه. إن مزايا مثل هذا الجهاز واضحة وبديهية، ولكن المشكلة التي حيرت دريكسلر، هي كيفية السيطرة عليه. وقد فحص ما يسمى بسيناريو "جو جراي" "gray goo"، الذي تستطيع فيه المُجمّعات أن تنسخ نفسها بشكل خارج عن السيطرة كشكل من أشكال الحياة الجديدة. وما زالت هذه الفرصة واردة في المستقبل، لكن على الرغم من هذا، فهي المسؤولة عن بعض من الانبهار بتقنية النانو من قبل الصحافة والجمهور. ويعد مثل هذا المنسوخ الهارب أيضاً

فرضية من إحدى روايات الخيال العلمي لمايكل كريشتون Michael Crichton، والتي صدرت في الآونة الأخيرة بعنوان الفريسة Prey [8].

وعلى الرغم من أننا سنتجنب عموماً مناقشة السيناريوهات الأكثر احتمالاً، فنحن نرغب في مناقشة المجمع - جهاز افتراضي قادر على التصنيع الجزيئي - مثلما حازه الرائد في مجال تقنية النانو رالف ميركيل Ralph Merkle بالتقاط الجزيئات سوياً بطريقة عمل كتل ليغو Lego. وبرغم أن مثل هذا الجهاز لم يُخصص بالضرورة للتطبيقات الطبية الحيوية، إلا أنه قد يكون مفيداً بالتأكيد في تصنيع الآلات الطبية الحيوية النانوية، وقد يؤدي إلى تصنيع الأجهزة التي ستكون باهظة الثمن للغاية، وغير عملية في حالة استخدام طريقة أخرى لتصنيعها.

إن عالم الرياضيات جون فون نيومان John von Neumann، هو الأكثر شهرة نتيجة إسهاماته بالأفكار المبكرة في مجال الحوسبة ونظرية الألعاب، وكان مسؤولاً كذلك عن التصورات المبكرة للمجمع. ويتألف المجمع الخاص به من عنصرين مركزيين: حاسوب شامل، وبنّاء شامل. ويقوم الحاسوب الشامل بتوجيه سلوك البنّاء الشامل، في حين يستعمل البنّاء الشامل بدوره لتصنيع كل من الحاسوب والبنّاء الشامل الآخر. ويتم نسخ شفرة البرنامج الموجود في الحاسوب الشامل الأصلي وتنفيذها على الحاسوب الشامل الجديد.

"إن التجميع الذاتي والنسخ أو التكرار، ونماذج علم الأحياء الجزيئية والخلوية، ينظر إليها بشكل متزايد كأهداف مرغوبة للهندسة"، نقلاً عن فيليب بول Phillip Ball [6] الصحفي لمجلة الطبيعة Nature. "وما زال البديل لذلك - تصنيع يدوي شاق لتراكيب فردية - طريقة تصنيع الأجهزة الإلكترونية والميكانيكية الدقيقة المستخدمة حالياً من خلال سلسلة من الترسيب، والزخرفة والحفر، أو المعالجة الميكانيكية التي تصبح أصعب دائماً، كلما تقلص الحجم، وزادت كثافة الجهاز المساحية".

إن التجمع الذاتي خاصية محددة أو مميزة، ولعلها الخاصية المميزة للحياة. والزيادة المستمرة في تعقيد التجمع الذاتي، تشبه سمات التطور. وبالتأكيد لم يتم تصور الطريقة الباروكية baroque للاستنساخ المستخدمة من قبل البشر في الزمن الذي بدأ فيه تكاثر الخلايا البدائية الأولى في الرواسب الطينية الأساسية، منذ ما يقرب من أربع مليارات سنة مضت. وكما سيخبرك أي أحيائي جزئي أن أي بكتيريا، وأي خلية حقيقية النواة، وأي كائن حي، حتى الإنسان، هو في الأصل آلة رائعة متناغمة. وحتى القدرة على قراءة هذه الكلمات، هي نتيجة لأجزاء متحركة صغيرة وجزيئات البروتين والتيارات الكهربائية والموائع النانوية.

إن مجمع إريك دريكسلر حالة خاصة من الهندسة المعمارية الشاملة لفون نيومان، ولكنها متخصصة للتعامل مع الأنظمة المصنوعة من الذرات. مع التأكيد هنا (بعكس اقتراح فون نيومان) على الحجم الصغير. وقد تم تقليص الحاسوب والبناء إلى المستوى الجزيئي. كما يجب أن يكون البناء قادراً على التعامل مع التراكيب الجزيئية بالدقة الذرية. وللبناء الجزيئي قدرة موضوعية، ونوع من الكيمياء الديناميكية في طرف ذراعه، ويكون قادرين على التعامل مع الذرات الفردية، وبعبارة أخرى ذراع ويد. والخاصية الضرورية الأخرى، هي وجود بعض الوسائل لبرمجة المجمع. كما سيكون من المستحسن وجود واجهة عيانية للمشغل البشري، وبموجبها يستجيب المجمع لأوامر المشغل، أو يبلغه احتياجاته.

"كيف سنرى قريباً الروبوتات النانوية التي تصورها إريك دريكسلر وغيره من تقنيي تقنية النانو الجزيئية؟" سؤال طرحه الحائز على جائزة نوبل ريتشارد سمالي Richard Smalley بشكل بليغ [9] في مقالة شهيرة بالعلوم الأمريكية الآن. وقال: إنه يحتفظ بالجواب أبداً. إنه يزعم أن هناك مشكلتين أساسيتين، ويشير إليهما مثل "أصابع ذهنية" و"أصابع لزجة". ويزعم سمالي أن الروبوت لن يكون قادراً على التعامل مع

الجزيئات داخل المسافات الجزيئية؛ لأنه لا يمكن بناء الملاقط بالأبعاد المطلوبة، نظراً لأنه يجب أن تكون مصنوعة أيضاً من الجزيئات. كما يزعم أن الروبوتات النانوية ستكون قادرة على ربط أصابعها إلى جزيء معين من خلال أحد أنواع الكيمياء بشكل افتراضي، ولكنها لن تكون قادرة بالضرورة على ترك الجزيء؛ مما يجعل عملية التجمع مستحيلة. وأن المطلوب لصنع المجمع الشامل، هو حقاً "أصابع سحرية"، وفقاً لزعيم سمالي.

وسواء تم بناء المجمع الشامل أم لا، فإن تقنية النانو موجودة بالفعل لبقى عدد من تطبيقات المواد النانوية، والأدوات النانوية، وحتى التجارب الحيوية، موجودا بالفعل في السوق. وعلى أية حال، قد يتأخر تطبيق تقنية النانو المتقدمة في مجال الطب الحيوي بعدد من العوامل: قلة رأس المال المغامر، والمشاكل الفنية غير المتوقعة، ونقص العمالة الماهرة، ومقاومة من قبل الجمهور، أو الإفراط في القوانين من قبل الحكومة على الأبحاث والمشاريع. وفيما يلي سرد لبعض العوامل التي نعتقد بأنها ذات صلة بالتطوير المستمر لتقنية النانو.

١٦,٣ النواحي المالية Financial

"إن تقنية النانو تعدّ تصميمًا لمنصات صغيرة جداً، والتي تُستغل لجمع مبالغ طائلة"، وفقاً لتعريف مفضل من قبل ليتا نيلسون Lita Nelson، رئيس مكتب ترخيص تقنية MIT's Technology Licensing Office MIT.

إن شركات تقنية النانو، وتقنية النانو الحيوية معظمها شركات تجارية صغيرة، لا تستطيع دعم أنفسها، وتعتمد على العائدات الجارية إلى الآن. ويأتي تمويلها من كل من المنح الحكومية، ورأس المال المغامر. ولقد كانت وكالة بحوث الدفاع المتقدمة (DARPA) نشيطة جداً في تمويل بعض الاستخدامات الأكثر مضاربة من تقنية النانو.

ولكن بشكل عام، تستخدم وكالة بحوث الدفاع المتقدمة DARPA منحاً محددة المدة، لا يمكن تجديدها. وستذهب معظم المليارات الخارجة من مبادرة تقنية النانو الوطنية، والتي وصلت إلى ٣.٧ مليار دولار في عام ٢٠٠٤م إلى بناء البنية التحتية، أو لدعم البحوث الأكاديمية. وسيمر القليل نسبياً إلى أيدي الشركات الصغيرة، والتي تكافح حالياً من أجل تسويق تقنية النانو.

وعلى الرغم من كونها صغيرة جداً، إلا أن تقنية النانو ليست رخيصة التكلفة. "حتى في حالة تعاملك مع شركة في مرحلة بدائية جداً في تقنية النانو، تجد أن الميزانية لعمل حقوق الملكية الفكرية، والميزانية السنوية، قد تتراوح ما بين ٢٥٠,٠٠٠ إلى ٢ مليون دولار سنوياً، وتعد كبيرة بالنسبة لشركة ناشئة"، من وجهة نظر هاريس تشارلز، الرئيس التنفيذي لشركة هاريس، وهاريس للاستثمار المغامر [10].

لقد تبذرت بعض رؤوس الأموال المغامرة بانهيار الإنترنت وفضائح الشركات، وتم إيقاف الكثير من الشركات؛ بسبب الدعاية المفرطة من قبل المروجين لتقنية النانو. وكانت المبالغة في الدعاية لتقنية النانو مخزية بأي معيار من المعايير. وعلى سبيل المثال، فالجملة التالية من إعلان تم نشره لشركة تحظى بالاحترام:

"هناك إثارة لعملاق التقنية تجري على قدم وساق... إذا كنت تريد أن تجني الأرباح المستقبلية، يجب عليك كتابة هذا الاسم الآن، وتذكر أنك قرأته هنا أولاً: تقنية النانو".

وتوجه الإعلان إلى القول بأن تقنية النانو، كانت على وشك أن تجعل تقنيات التصنيع الحالية تقنيات قد عفا عليها الزمن.

ومن الغريب أن بعضاً من هذه الدعاية تأتي من مصادر حكومية، مثل التقدير المقتبس غالباً من قبل المؤسسة الوطنية للعلوم، أن تقنية النانو ستأخذ في الحسبان سلعا تبلغ قيمتها تريليون دولار خلال عقد من الزمن. وبناء على طلب من المجلس الوطني

للعلوم والتقنية، والمؤسسة الوطنية للعلوم، وقسم التجارة، صدر مؤخراً تقرير بعنوان: *تضافر التقنيات لتحسين الأداء البشري* [11]، وبالنسبة للجزء الأكبر من التقرير، فإنه ينتمي إلى فئة الخيال العلمي، على الرغم من حقيقة أنه تم تمثيل عدد من الباحثين المحترمين في هذا التقرير. وقد تمثل المطالبة المفرطة لتقنية النانو نوعاً من جهد الكسب من جانب مسؤولي الوكالة، والذي يهدف إلى اجتذاب الجوانب العسكرية لإدارة بوش. وفي الواقع، فإن تقنية النانو تباع بالطريقة القومية نفسها التي يبيع بها برنامج الفضاء في أوائل الستينيات. وأضاف: "إذا لم نفعل ذلك، فسوف يقوم بذلك الصينيون أو اليابانيون، أو الأوروبيون أو الإسرائيليون..."؛ مما يؤدي - بطبيعة الحال - إلى فقدان هيمنة التقنية الأمريكية. وبالطبع يمكن أيضاً أن تسمع الخطاب القومي الشديد نفسه في أوروبا؛ دفاعاً عن تقنية النانو الأوروبية، أو في اليابان؛ دفاعاً عن تقنية النانو اليابانية. وقد ساهمت أوروبا والولايات المتحدة، واليابان بما يقرب من ٦٠٠-٨٠٠ مليون دولار في دعم بحوث تقنية النانو في عام ٢٠٠٣ م.

وعلى الجانب الأمريكي من المحيط الأطلسي، فإن جهد الكسب من قبل المؤسسة الوطنية للعلوم وغيرها، مثل تحالف أعمال النانو، أثبت نجاحاً كبيراً لتمريره مشروع قانون تقنية النانو في عام ٢٠٠٤ م. ولعل الجانب السلبي، هو أن التخييلات السايبورغانية (السايبورغ: cybor) عبارة عن كائن حي مزروع فيه أجهزة إلكترونية (cyborgian)، المنبثقة عن المؤسسة الوطنية للعلوم قد تخيف رأس المال الخاص من أي شيء مسمى تقنية النانو، والتي تعاني بالفعل من هالة الخيال العلمي.

ولقد أصيبت الشركات الريادية في مجال تقنية النانو بانفصام فيما يتعلق بتبني، أو نفي الادعاءات المبالغ فيها. ولقد قامت بعض الشركات بإعادة تعريف مشاريعها الجارية، والخاصة بتقنية النانو، وذلك من أجل الاستفادة من اهتمام الجمهور؛ لأنهم يرون التطوير في هذه الكلمة المشهورة خاصة. وأصبحت كلمة النانو بادئة جذابة

لربطها بأسماء الشركات: Nanogen ، Nanophase ، Nanosphere ، NanoInk ، Nanomet ، Nanobio ، NanoSciences ، Bioforce ، Nanospectra Biosciences ، NanoProprietary ، و Altair Nanomaterials إلخ. وهناك شركات أخرى قد تحت كلمة تقنية النانو من مفرداتها اللغوية ، على الرغم من أنها تعمل في مشاريع نانوية. وعلى الرغم من أن العديد من شركات رأس المال المضاربة خائفة ، إلا أن هناك عددا قليلا من الشركات لا تركز على أي شيء تقريباً ، سوى تقنية النانو ، بما في ذلك شركة كابيتال لوكس Lux Capital ، وشركة هاريس وهاريس ، وغيرهما ، مثل أريديستا Ardesta ، وبولاريس Polaris ، ودراپر Draper ، وفيشر Fisher ، وجوفيستون Jurvetson ، حيث إن لها تركيزاً قوياً على التقنية النانوية في محافظهم الاستثمارية. وابتداءً من مارس ٢٠٠٤م ، تبدو الاقتصاديات العالمية والأمريكية في مرحلة انتعاش ، واستعادت أسواق الأسهم المالية نموها إلى ٢٠٠٣م ، وتبدو أنها ستكون على الأقل مستقرة في عام ٢٠٠٤م. إن طرح الاكتتاب العام الأولي (IOP) في السوق ضروري جداً من أجل التعزيز ، والحفاظ على رأس المال المغامر المتوفر للمشاريع المضاربة ، التي لم تتعافَ تماماً من كارثة انهيار التجارة الإلكترونية في مطلع الألفية وفضائح الشركات. وخاصةً أنه لم يتم إلى الآن طرح الاكتتاب العام الأولي من الشركات التي تركز على تقنية النانو. وحتى يتم فتح عملية الاكتتاب ، فليس لدى المستثمرين المغامرين إستراتيجية خروج سهلة من الأزمات المالية ، وسيستمرون في تمويلهم لشركات تقنية النانو بشكل محافظ.

وقد تُؤخر القيود المالية تطبيق الطب الحيوي النانوي على مستوى التمويل الخاص ، ولكن ليس من المرجح أن تمنعها لفترة طويلة. وبافتراض أن العقوبات الأخرى لا تجهض ثورة تقنية النانو ، فإن الحكومات تواصل دعمها ، وتدفع المكافآت المغرية المحتملة ؛ لكي تواصل تقنية النانو صعودها. ويقدر تشارلز هاريس أن عدد شركات

"التقنية الصغيرة جداً" (الذي يتضمن بعض شركات المقياس الدقيق، التي تعمل في مجال الأنظمة الإلكترونية ميكانيكية الدقيقة)، يبلغ حوالي ٦٥٠ شركة في جميع أنحاء العالم. وقد أجاب هاريس وهاريس على ٥٠ استفساراً من تلك الشركات في الثلاثة أشهر الأولى من عام ٢٠٠٤ وحده.

١٦,٤ النواحي القانونية والتنظيمية Legal and Regulatory

لقد ذكر هاريس في مقابلة مع ميريل لينش Merrill Lynch، "أن ما يعده المرء مشروعاً رأسمالياً مغامراً، هو عندما يفكر في العقاقير النانوية، وبعد أن تقوم بالعناية الواجبة بهذا المشروع، فإنك لا تفكر حقاً في تقنية النانو. إنك تفكر في شأن شركة التقنية الحيوية النموذجية. إن الاقتصاد والقرارات التجارية، هي المعيار للتعامل مع شركات التقنية الحيوية". ويمكن أن يقال الشيء نفسه عن الجوانب القانونية والتنظيمية للتعامل مع الطب الحيوي النانوي؛ لذلك سنقوم بوصف القواعد العامة للتعامل مع الأدوية أدناه، والتشخيص، والأجهزة الطبية، والتي ربما تمثل التحدي الأكبر على المدى القريب لتطبيق الطب الحيوي النانوي. كما سنصف بعض المحاولات الأولية لتنظيم صناعة تقنية النانو عموماً.

إن إدارة الغذاء والعقاقير في الولايات المتحدة تصنف المنتجات الطبية التي تحقق الغرض المقصود منها، بدون أن تتم عملية الأيض، وبدون إجراء التأثير الكيميائي على الجسم، مثل "الأجهزة". وتعد المنتجات الأخرى إما "عقاقير" أو "مواد بيولوجية"، كما تتضمن الفئات الأخيرة منتجات العلاج الجيني، والخلايا التي تم معالجتها خارج الجسم الحي، بالإضافة إلى الصيدلانيات البروتينية.

إن العديد من الأجهزة النانوية تقع تحت فئة الأجهزة الطبية، ومع ذلك، فهناك الكثير من الأجهزة ذات الطبيعة البحثية، كأجهزة الفحوصات المستخدمة في

اكتشاف العقاقير، والتي لا تقع تحت تنظيم إدارة الغذاء والعقاقير. ويجب أن تصدق أولاً إدارة الغذاء والعقاقير على الأجهزة التي يتم إعدادها للتشخيص أو للزراعة في الجسم قبل تسويقها. وسيتم تنظيم أجهزة توصيل العقاقير، مثل الجسيمات النانوية التي يتم بلعها أو حقنها كجزء من صياغة العقار؛ لذلك يتم تصنيفها كعقاقير. وبعض جسيمات الفوليرين الجزيئية الكبيرة النانوية، مثل تلك التي يجري تطويرها من قبل شركة تقنية النانو الحيوية C-60، هي في الحقيقة ذات طبيعة أيضية نشطة، وبالتالي تُصنف كعقاقير. ويمكن اعتبار البروتينات المصممة والمستخدمة لأغراض علاجية- مثل الأجسام المضادة- مواد بيولوجية، حتى إذا كانت معدلة جوهرياً بالخروج عن ما يمكن رؤيته في الطبيعة.

هناك مساران من إجراءات مراجعة إدارة الغذاء والعقاقير FDA للأجهزة الطبية، حيث يتطلب أي جهاز جديد، إما بند إخطار قبل التسويق (510(K)، أو طلب الموافقة قبل التسويق (PMA). ويتطلب "510K" أن يقوم مسوّق الجهاز بإثبات أن الجهاز مكافئ إلى حد كبير لجهاز تم تسويقه قبل ٢٨ مايو ١٩٧٦م، أو أن الجهاز يعادل جهازاً آخر تم تسويقه بعد ذلك التاريخ، وتم تصنيفه بالفعل من الفئة الأولى I أو الثانية II. ويتم تعريف الفئة الثالثة III للأجهزة، مثل تلك التي تقع ضمن أجهزة إدامة الحياة أو دعم الحياة، تلك التي قد تمنع الضعف الشديد في الصحة، أو قد تشكل مخاطر المرض أو إصابات خطيرة. ولهذا يكون يُطلب الموافقة قبل التسويق (PMA). وتندرج معظم الأجهزة الإلكترونية الدقيقة المزروعة بالإنسان تحت هذه الفئة.

وعادة ما تتطلب الموافقة قبل التسويق (PMA) إثبات الكفاءة السريرية لعمل الجهاز، مع توافر شروط السلامة به، وشرح مقنع لمعايير التصنيع الجيدة الجارية (cGMP) ومعايير الجودة. وتتطلب الدراسات السريرية إثبات أمان وفعالية الجهاز من الفئة الثالثة III أولاً، ويكون ذلك بتعبئة نموذج طلب فحص واستثناء الجهاز (IDE).

وينبغي أن يتضمن نموذج طلب الفحص والاستثناء نتائج الاختبارات قبل السريية، والبروتوكولات السريية، ونماذج الموافقة، ومعلومات عن التوافق الحيوي، ومعلومات عن طرائق التصنيع ومراقبة الجودة. وقد يتطلب إجراء المزيد من الاختبارات السريية على الجهاز، حتى بعد تسليم الموافقة قبل التسويق PMA، كنتيجة من النتائج السريية غير المتوقعة، أو يكون من الطلبات التي تحتاجها اللجنة الاستشارية لإدارة الغذاء والعقاقير FDA. وستمنح إدارة الغذاء والعقاقير FDA الموافقة على تسويق الجهاز، عندما ترضى تماماً عن الفاعلية السريية والأمان للجهاز، وأنه قد استوفى كافة معايير الأداء والتصنيع. وأي تغيير في تصميم الجهاز، سيتطلب موافقة منفصلة على نموذج ملحق من قبل قسم الموافقة قبل التسويق PMA. ومن المرجح اعتبار الأجهزة النانوية المشاركة في توصيل العقاقير جزءاً من صياغة العقاقير من قبل إدارة الغذاء والعقاقير، أكثر من كونها أجهزة منفصلة، والتي يمكن استخدامها مع أية عقاقير بطريقة المزج والملاءمة.

إن عملية الموافقة على العقاقير والمواد البيولوجية عملية شاقة ومعقدة؛ حيث تستغرق في المتوسط ١٢ عاماً، ليخرج العقار من الدراسات البحثية قبل السريية إلى مرحلة الإنتاج، بالرغم من أن تقنيات اكتشاف العقاقير الجديدة من المرجح أن تُقصر هذه الفترة. ويتم الموافقة فقط على منتج واحد من كل خمسة منتجات تدخل التجارب السريية.

وحتى قبل العيادة، فهناك أطواق يجب القفز من خلالها، ويجب أن تجرى التجارب قبل السريية على الحيوانات؛ لإثبات تأثير محتمل من المنتج بدون أخطار لا داعي لها على البشر. ويجب تعبئة نموذج طلب فحص عقار جديد، ويتضمن مثل هذا الطلب معلومات عن الباحثين، ومعلومات عن الكيمياء، والتكوين، وعلم العقاقير، وعلم السموم للمنتج، وعن أي اختبارات بشرية سابقة، تم إجراؤها باستخدام المنتج.

ويجب تقديم البروتوكول والتصميم السريري، جنباً إلى جنب مع الاتفاقيات المبرمة بين الأطراف المعنية، وخطاب الموافقة من مجالس المراجعة للمؤسسات المشاركة في تلك الدراسات.

وعادة ما يتطلب ذلك ثلاثة مراحل من التجارب السريرية، فالمرحلة الأولى I تكون في المقام الأول لاختبار الأمان، ودرجة التحمل البشري للمنتج على عدد صغير من المتطوعين، على الرغم من أنه قد يمكن جمع المعلومات عن الفعالية والجرعة. وتعتبر المرحلة الثانية II من التجارب فعالية المنتج، باستخدام عدد أكبر من المواضيع، وتم تصميم دراسات لتحديد الجرعة المثلى. وتتكون المرحلة الثالثة III من التجارب السريرية من اختبار إضافي للفعالية، وعادة ما تتم في مراكز متعددة. وتتطلب تعبئة طلب عقار جديد IND منفصل لكل دراسة سريرية منفصلة. وعادة ما تثير اختبارات المرحلة الثالثة III مخاوف جديدة لإدارة الغذاء والعقاقير FDA التي قد تتطلب اختباراً إضافياً.

وبعد إكمال المرحلة الثالثة III من التجارب، فإما أن يتم تعبئة طلب عقار جديد، أو تعبئة طلب ترخيص التأسيس، وطلب ترخيص المنتج بالنسبة للمواد البيولوجية. وبالنسبة لبعض المواد البيولوجية، فإنه يمكن الجمع بين هذه الطلبات في طلب الترخيص البيولوجي (BLA). وتتطلب جميع أنواع الطلبات بيانات عن الأمان، والفعالية، والحركية الدوائية البشرية للمنتج، ومعلومات المريض، ومعلومات الملصقات، ومعلومات عن التصنيع، والكيمياء، ومراقبة الجودة، بالإضافة إلى عينات من المنتج موضع الاختبار. وقد يتطلب كذلك بيانات عن التأثير البيئي المتعلق بالتصنيع أو بنقل المنتج. وبعد أن تجري إدارة الغذاء والعقاقير FDA مراجعتها، فعادة ما يتم استدعاء لجنة مستقلة من خبراء الطب؛ لمراجعة جميع البيانات ذات العلاقة. وقرارات اللجان الاستشارية غير ملزمة لإدارة الغذاء والعقاقير FDA. وإذا نجح مقدم الطلب في

حل جميع المسائل المتعلقة بالأمان والفعالية بشكل يرضي إدارة الغذاء والعقاقير، فسوف تتم الموافقة على تسويق المنتج.

وحتى بعد الحصول على الموافقة، يجب على الشركات تقديم تقارير دورية لإدارة الغذاء والعقاقير عن الآثار الجانبية، أو ردود الأفعال المعاكسة، كما يجب الاحتفاظ بسجلات مراقبة الجودة. وفي بعض الحالات، ستطلب إدارة الغذاء والعقاقير دراسات المرحلة الرابعة IV، بعد الموافقة على اختبار التأثيرات طويلة المدى للعقار أو المادة البيولوجية.

١٦,٤,١ التشخيص Diagnostics

من حيث المبدأ، موافقة إدارة الغذاء والعقاقير FDA ضرورية من أجل تسويق اختبار يدعي تشخيص الأمراض البشرية. وكما هو الحال مع الأجهزة الطبية، يجب إجراء التجارب السريرية، والسعي في الحصول على موافقة قبل التسويق PMA، أو بند إخطار قبل التسويق 510(K). وعلى أية حال، فمنذ عام ١٩٩٧م، سمحت إدارة الغذاء والعقاقير ببيع "كواشف محددة الخلية" (ASRs) "analyte specific reagents"، مثل الأجسام المضادة أحادية السلالة أو أليغونوكليوتيدات معينة، وهي مكونات الأدوات التشخيصية FDA. ويجب أن تُصنَّع كواشف محددة الخلية ASRs بممارسات تصنيع جيدة، ولكن ما عدا ذلك، فقد تكون مسوقة عموماً بدون الحصول على موافقة إدارة الغذاء والعقاقير. وكانت النتيجة أن العديد من المصنعين، ولا سيما فيما يتعلق بتشخيص الحمض النووي DNA، قد تخطوا إدارة الغذاء والعقاقير FDA، وباعوا مكونات كواشف محددة الخلية ASRs، كما سمحوا للطبيب أو فني المختبر بوضعها معاً. والخيار الآخر هو طرح الأداة أولاً، وذلك من خلال الكواشف محددة الخلية ASRs، وبعدها يتقدم بطلب للحصول على موافقة إدارة الغذاء والعقاقير FDA للأداة التشخيصية في وقت ما في المستقبل، وبشكل فعال يتم اختبار الأداة عملياً في

الوقت نفسه. وقد يتوقع المرء أن موافقة إدارة الغذاء والعقاقير ستكون نقطة بيع جيدة، ولكن يتم أخذ السعر أيضاً بعين الاعتبار. وتفضل بعض شركات التأمين أن تدفع سعراً أقل للاختبارات التي تجرى بأداة الكواشف محددة الحليلة ASRs، بدلاً من دفع مبالغ كبيرة للحصول على موافقة إدارة الغذاء والعقاقير لأداة التشخيص.

٢, ٤, ١٦ اللائحة الأوروبية والكندية European and Canadian Regulation

بشكل عام، عمليات الموافقة في البلدان الأخرى تعد أقل صرامة مما هو عليه في الولايات المتحدة، وخاصة بالنسبة للأجهزة. ورغم أن هذه الأسواق أصغر وأقل ربحاً، إلا أنها توفر فرصة لاكتساب الخبرة السريرية الإضافية مع المنتج قبل مراجعته من قبل إدارة الغذاء والعقاقير FDA. ونموذجياً، سيتم تسويق منتجات الزرع الجديدة - على سبيل المثال - في أوروبا وكندا بمدة تتراوح من ٢-٣ سنوات، قبل حصولها على موافقة التسويق في الولايات المتحدة.

لقد أسس الاتحاد الأوروبي (EU) لجنة للمنتجات الطبية الامتلاكية (الملكية) Committee for Proprietary Medical Products، التي تنظم معظم الأجهزة الطبية. ويتم تصنيف الأجهزة الطبية تحت توجيهاتها (اتجاهاتها) كفئة أولى I، وفئة ثانية (أ) IIa، وفئة ثانية (ب) IIb، وفئة ثالثة III، أو أجهزة طبية قابلة للزرع حديثة، حسب درجة زيادة الخطر. إن "هيئات الإبلاغ" داخل كل بلد قد تتجاوز الحكم على جهاز معين. إن الاعتبارات الرئيسة لهيئة الإبلاغ، هي عما إذا كان الجهاز مُصنَّعاً وفقاً للمعايير المعمول بها (عادة معايير الأيزو ISO)، وعما إذا كان المنتج فعالاً وآمناً. ولدى اللجنة نظرياً فترة مراجعة قصوى ٢١٠ أيام، وخلال تلك الفترة تقوم اللجنة بتوجيه أية أسئلة بخصوص سلامة المنتج أو كفاءته، ومن ثم تمتلك الشركة الحق في وضع "علامة CE" على منتجاتها، والتي تسمح بتسويقها في كافة أنحاء الاتحاد الأوروبي، (وبعض البلدان غير الأعضاء في الاتحاد الأوروبي، مثل سويسرا، والتي تُقدر علامة

الجودة CE). وبعد حصول المنتج على علامة CE، توجد هناك استعمالات للمنتج "خارج العلامة"، بتنظيم أقل شدة من تلك المستخدمة في الولايات المتحدة الأمريكية. وفي أوروبا عموماً، يجب إثبات أن المنتج آمن، ويؤدي وظيفته كما هو معلن عنها. وإن معايير التنظيم الأوروبية تكره أن تخبر الأطباء عن كيفية ممارسة فنهم، والتأكيد على مبدأ السلامة أكثر من الكفاءة.

ومثل إدارة الغذاء والعقاقير FDA، وضعت المفوضية الأوروبية المبادئ الإرشادية التي تتطلب الإعلان عن الأحداث المناوئة المتعلقة بجهاز طبي. وتشمل الحوادث الناتجة عن أي خلل أو تدهور للجهاز، بالإضافة إلى أوجه القصور في وضع العلامات، أو التعليمات التي قد تؤدي إلى الموت، أو الضرر البالغ على صحة المستخدم، أو ربما أدت إلى الوفاة أو الإصابة الخطيرة. وخلافاً لإدارة الغذاء والعقاقير FDA، فإن السلطات الأوروبية لا تسمح بالتقييمات ذات الأثر الرجعي لدعم تطبيق موجود بالفعل.

٣، ٤، ١٦ اللائحة العامة لتقنية النانو General Regulation of Nanotechnology

لقد استفادت تقنية النانو بشكل معاكس من بعض نقادها في فهم أنها تقنية متقدمة جداً، وأنها نوع من تقنية الخيال العلمي، وما زال الطريق متسعاً أمامها إلى ما وراء الأفق، وهذا ليس صحيحاً بالضرورة. ومن حيث حجم الأموال أو الدولارات - على سبيل المثال - فإن أكبر استخدام للجسيمات النانو يكون في الكريم المضاد للشمس. وإن صانع مستحضرات التجميل لوريال L'Oreal يعد من بين أكبر أصحاب براءات الاختراع في تقنية النانو.

وكان هناك فعلاً رد فعل بين بعض اختصاصي حماية البيئة، واختصاصي الأخلاقيات البيولوجية bioethicists، واختصاصي علوم المستقبل futurologists فيما يتعلق بالقدرة التدميرية لتقنية النانو. وبينما نشعر أن الخوف من النسخ المتماثلة

(المنسوخات) الهاربة سابق لأوانه، ومبالغ فيه، فهناك في الواقع مشاكل محتملة أخرى لها أساس أكبر، فعلى سبيل المثال، فإن أجساماً أساسها الفوليرين، تكون أصلب من الماس وأقوى من الفولاذ، وخاملة كيميائياً، وغير قابلة للتدمير تقريباً. بينما نجد أن أنابيب الفوليرين النانوية، وجسيمات الماس النانوية -كما تبين سابقاً- تعد منتجات طبيعية موجودة في منتجات النفط الخام، وترسبات الأبخرة الكيميائية. والآثار البيئية لإنتاج كميات كبيرة من هذه المواد لم تحسب بعد. ويتم استخدام الأنابيب النانوية بالفعل في عدد صغير من الأجهزة التجارية، وسيكون على الأرجح لها تطبيق عام في مجال الإلكترونيات، ولذلك قد يتحول التخلص من هذه المواد إلى مشكلة خطيرة.

لقد بدأت الوكالات التنظيمية الحكومية الآن بالتركيز على تقنية النانو. وقد حقق بالفعل فريق عمل اللوائح الأفضل، الذي يقدم المشورة لحكومة المملكة المتحدة، بعض التوصيات العامة. ووفقاً لفريق العمل هذا، ينبغي على الحكومة تنفيذ الآتي:

- تمكين الجمهور من خلال المناقشة الواعية، لاعتبار المخاطر على أنفسهم، ومساعدتهم على اتخاذ قراراتهم الخاصة بأنفسهم، وذلك من خلال توفير المعلومات المناسبة.

- الانفتاح على كيفية اتخاذ القرارات، ومعرفة أين توجد الشكوك (نقاط عدم التأكد).

- التواصل مع الجمهور، والعمل على إشراكه بقدر الإمكان في عملية صنع القرار.

- التأكد من أنه يطور قنوات الاتصال في اتجاهين.

- أخذ زمام المبادرة القوية في معالجة أي قضايا للخطر، وخاصة بند المعلومات وتنفيذ السياسات.

ورغم أن توصيات السياسة العامة معتدلة بما فيه الكفاية، إلا أن اعتبار تقنية النانو من قبل فريق العمل، يضعها في فئة العلوم نفسها، مثل الخلايا الجذعية والهندسة الوراثية لكائنات الغذاء الحية، وهي المجالات التي عانت بالفعل بشدة على أيدي صانعي السياسات، والسياسيين، ومجموعات المصالح العامة.

لقد كتب جلين هارلان رينولدز Glenn Harlan Reynolds، أستاذ القانون بولاية تينيسي Tennessee مقالا استعراضيا لمعهد بحوث المحيط الهادي [12]، يسمى للأمام نحو المستقبل *Forward to the Future*: تقنية النانو والسياسة التنظيمية، ولعله أول نظرة جدية غير تحريضية في هذه القضية في الولايات المتحدة. وفي هذا المقال الاستعراضى، يطرح رينولدز ثلاثة سيناريوهات محتملة لتنظيم تقنية النانو في الولايات المتحدة: (أ) الحظر (المنع). (ب) تقييد للجيش. (ج) تنظيم معتدل للاستخدام العام. ويرى أن الحظر غير عملي؛ لأن بذور هذه التقنية تم توزيعها بالفعل على نطاق واسع، كما أنها متوافرة. وسيكون الحظر مبددا للفوائد التي تعود على المجتمع، والذي يجب عليه أن يتخلى عنها. ويعد رينولدز الاحتكار العسكري خطيرا جداً، خاصة في تلك الإصدارات العسكرية من تقنية النانو، التي ستضمن على الأرجح أنظمة أسلحة قوية، وستكون تحت سيطرة بيروقراطي وزارة الدفاع الأمريكية (البنجاجون)، الذين يشكلون قوة في حد ذاتهم. إنه يراه نظاما أكثر فائدة، مع التأكيد على التنظيم المتواضع للبحوث الميدانية والمسؤولية المهنية.

و"مع كل التقنيات الجديدة التي تدخل نطاق ملف التصنيع، يجب على المرء أن يقيم، ويحاول التنبؤ بتأثيرها على البيئة والبشر، ويحدد سبلا لمنع تلوث الحقول السمراء، أو الماء والهواء"، حسب قول كيلى كيركباتريك Kelly Kirkpatrick [10]، وهو مستشار رأس المال المغامر، وأحد واضعي مبادرة تقنية النانو الوطنية (NNE). و"حتى مع مبادرة تقنية النانو الوطنية، فقد كانت هناك جهود من المبكر جداً أن تنظر

إلى الجوانب الأخلاقية والقانونية والاجتماعية لتقنية النانو، وما الآثار المحتملة في المستقبل. وسيكون الهدف تخفيف بعض المشاكل المحتملة في المستقبل، وتبسيط الضوء على بعض المناهج التي قد يهتم بها علماء الاجتماع، والبيئيون وعلماء البيئة، وكذلك لإعطاء علماء وفيزيائيين وكيميائيين المواد فرصة لتطوير الأجهزة، أو العمليات التي تستخدم مواد حميدة، ذات تأثير ضار قليل على الأرض".

وعلى أية حال، لقد أشار روبن فريتويل ويلسون Robin Fretwell Wilson، من كلية الحقوق - جامعة كارولينا الجنوبية South Carolina، إلى أن وكالة حماية البيئة (EPA) تأسست كوكالة تفاعلية، بدلاً من أن تكون وكالة استباقية. فوكالة حماية البيئة موجودة لتنفيذ تشريعات بيئية صدّق عليها الكونغرس، ويتم تمرير مثل هذه القوانين عادة فقط، بعد أن يتم التعرف على مشاكل خطيرة في البيئة، مثل أزمة الـ "دي دي تي" DDT، أو المشاكل الصحية في أعقاب تلوث قناة لاف Love Canal. ولقد ركزت وكالة حماية البيئة في الآونة الأخيرة فقط على تقنية النانو كصناعة منفصلة عن الكيمياء. وقامت بعقد اجتماعات في عام ٢٠٠٣ م مع قادة صناعة تقنية النانو؛ للتعود على أنواع التنظيمات التي قد تكون مطلوبة في المستقبل.

إن رأيي الشخصي يتطابق مع الرأي المعبر عنه مؤخراً من قبل أريك دريكسلر (مقتبس في المرجع [6]): "الأدوات اللازمة لتطوير تقنيات النانو عادة ما تكون صغيرة ومخفية. وإن وتيرة الأبحاث تتسارع في جميع أنحاء العالم. ويقترح بعضهم إيقافها، ولكن من الصعب أن نتخيل كيف. وهكذا يبدو أن هذه التقنية بكل ما فيها من تحديات وفرص جزء مستحيل تجنبه من مستقبلنا".

١٦,٥ النواحي التشغيلية Operational

إن الحكومات سواء هنا أو في الخارج، تدعم تقنية النانو بسخاء، والأبحاث الأكاديمية في هذا المجال متعافية جداً. وعلى أية حال، فهناك نقص في هذا النوع من المهارات متعددة التخصصات المطلوبة للانتقال من التقنية إلى التطوير الطبي الحيوي العملي في الوقت الحاضر. ووفقاً لتقرير صدر مؤخراً عن المفوضية الأوروبية (مقتبس في المرجع [6]) "هناك ندرة في الخبراء القادرين على إدارة ومكاملة مختلف التخصصات المشاركة في الوسط الفاصل، من مفهوم وتطوير منتجات التقنية الحيوية الطبية، إلى الممارسة السريرية. وهذا صحيح بالنسبة لكل الجوانب الأكثر علمية، وعلى سبيل المثال التعامل مع الجزيئات غير المستقرة، مثل (البروتينات) وتوصيلها، أو مع الأعضاء والأنسجة المعقدة، فضلاً عن المكونات التقنية والإدارية المشاركة في التطوير، والاختبار والتنظيم". وكما يقول لوري بريسمن Laurie Pressman، مستشار رأس المال المغامر [10]: "مثالاً، تحتاج لأن يكون لديك الكثير من الأشخاص متعددي اللغات، وأشخاص تتحدث في الفيزياء والكيمياء وعلم الأحياء، وكذلك أشخاص يتحدثون في العلوم والأعمال والقانون؛ لكي يدركوا إمكانية هذه الاختراعات بالكامل".

إن الوضع معضل خصوصاً في حالة الأجهزة الطبية النانوية، التي تتطلب موافقة من السلطات الرقابية، مثل إدارة الغذاء والعقاقير FDA الأمريكية. وبصرف النظر عن أفضل المقاصد، فلدى إدارة الغذاء والعقاقير FDA نقص في الأيدي العاملة والتمويل فيما يتعلق بمهمتها، ولديها ما يكفي من مشاكل مواكبة صناعة الأدوية والابتكارات الحديثة، مثل العلاج بالخلايا الجذعية. وتقنية النانو هي المجال الذي لم يكن لدى الوكالة الوقت الكافي لتطوير أي خبرة فيه، ومن المرجح حدوث تأخير في عملية الموافقة، كما ستخطئ إدارة الغذاء والعقاقير من جانب الحذر.

وتمثل قلة الخبراء معضلة خاصة في مكتب براءات الاختراع الأمريكي، وهي الوكالة الحاسمة لتطوير الطب الحيوي النانوي. وقد رفضت هذه الوكالة إنشاء وحدة واحدة للتعامل مع تقنية النانو، مدعية أن هذا المصطلح فضفاض، حيث يشمل جميع التقنيات عملياً، على الرغم من أن لديهم الوحدات التي تتعامل بشكل محدد مع براءات التقنية الحيوية، على سبيل المثال.

إن التصنيف عمل صعب، وبالفعل تم إصدار أكثر من ١٠٠٠ براءة اختراع تتعامل مع الديندرميرات، وهو جزيء تقنية النانو الأيقوني. وعلى أية حال، تعود براءات الاختراع الأقدم في هذا المجال إلى الثمانينيات، قبل أن يُنظر لتقنية النانو بشكل بسيط، كمجال في حد ذاته.

ويجب أن تستند مطالبات الملكية الفكرية PI لتقنية النانو على خصائص جديدة، أو حل مشاكل جديدة باستخدام المواد القديمة. وعلى أساس "الوضوح"، فمجرد جعل بنية المادة أصغر، لا يعد براءة اختراع، وأنابيب الكربون النانوية مثال جيد على ذلك. إن الصيغة الكيميائية لأنابيب الكربون النانوية، هي $C_{(n)}$ فقط، تماماً مثل الجرافيت. وبالتالي للدعاء بأنها مادة جديدة، يجب على المرء أن يقدم خواص جديدة من هذا الشكل الكربوني الجديد. وبالطبع، فلأنابيب النانوية العديد من الخواص غير العادية، من حيث التركيب، والتوصيل الكهربائي، والقوة، والصلابة... إلخ، التي لا يستطيع المرء أن يجدها في الجرافيت، ولكن هناك حالات أخرى قد لا تكون واضحة المعالم كذلك.

وقد أشار تيموثي هسية Timothy Hsieh - وهو شريك في شركة مين وهسية وهاك Min, Hsieh, and Hack LLP - إلى أن وضع التقنية النانوية الآن، كما كانت عليه التقنية الحيوية في أوائل الثمانينيات وذلك فيما يتعلق بمكتب براءات الاختراع. وكما هو الحال مع التقنية الحيوية، فقد تكون براءات الاختراع المعطاة في وقت مبكر موسعة

بشكل مفرط، ولا تواجه التحدي الحالي. و"إن الطبيعة المتأصلة في التقنية النانوية" كما قال: "ستثير بعض القضايا التقنية والقانونية الجديدة التي يلزم على المخترعين أن يعوها وسيؤول أي نظام براءة إلى الحل في نهاية المطاف". وهذه معضلة بالنسبة لشركات التقنية النانوية الصغيرة، التي تنفق نسبة كبيرة من رأس مالها للحصول الملكية الفكرية، والقيمة، وقابلية الدفاع عنها والتي لم تتأسس بعد.

١٦,٦ النواحي السريية Clinical

إن المواد النانوية ليست تقنية صغيرة بقدر ما يتعلق الأمر بالطب، فالجزيئات الصغيرة، كالأيونات الوحيدة تستخدم بالفعل طبيًا، وكذلك الجزيئات الحيوية الكبيرة، مثل الكربين المناعي (الجلوبولين المناعي) حوالي ١٥٠٠٠٠ دالتون. ومن حيث مقياس الحجم، تقطن الأجهزة والمواد النانوية المنطقة بين الكربين المناعي، والليبوسومات تحت الميكرونية، والتراكيب الغروية (المذيلات)، التي تُستخدم بالفعل كأجهزة لتوصيل العقاقير. وكما هو مناقش سابقاً في المقطع (١٦,٤)، فسوف تطبق الإجراءات التي تمت بالفعل في إدارة الغذاء والعقاقير على الأدوية النانوية أو الأجهزة الجديدة، وليس من الضروري وضع إجراءات جديدة لمعالجة الطب النانوي في حد ذاته. وبالفعل، فهناك أنواع معينة من الديندريمرات والنقاط الكمية تم اعتمادها في المرحلة الأولى I، وكما هو مذكور، فالجسيمات النانوية موجودة بالفعل في السوق كأجهزة توصيل للعقاقير.

إن الشروط الأكثر أهمية بخصوص المواد النانوية، فيما يتعلق بالطب النانوي، هي عما إذا كانت هذه المواد الجديدة متوافقة حيويًا أم لا. وتكون الأجهزة النانوية في المدى الذي يمكن للمرء أن يتوقع رد الفعل المناعي، فقد يرى الجسم هذه الأجهزة كغزاة، وتبعاً لذلك يكون رد الفعل. وفي حالة الإخفاق في إزالة المواد بالهجوم

المناعي والخلايا البلعمية ، فإن الجسم قد يكبس encyst الجهاز ، ويمنع عمله ، أو يسبب مشاكل طبية أخرى. كما تميل تجمعات المواد الغريبة إلى التجمع في شبكة عمل دقيقة داخل الجسم ، مثل الحويصلات الهوائية في الرئتين ، أو الكبيبات في الكلى ، حيث يمكن أن تصبح مصدر خطر على الحياة.

وهناك بالطبع تاريخ طويل لأبحاث المواد المرتبطة بتأسيس المواد المختلفة ، كالتوافق الحيوي. ويراعى أن تصنع أجهزة الزرع الطبي - مثل أجهزة تنظيم نبضات القلب ، أو المفاصل الاصطناعية - من مواد مثل التيتانيوم أو التفلون ، والتي تكون خاملة من حيث عملية الأيض. كما يجب إجراء عمل علم السموم قبل السريري على المواد النانوية الجديدة ، مثلما يحدث مع أي دواء جديد. وقد يثبت أن أجهزة الفوليرين تمثل إشكالية ، كما يجب أن يفرق المرء بين كرات بوكي buckyballs المختلفة (C_{60} , C_{70}) ، وأنابيب الكربون النانوية. وعلى أساس عمل بدائي جداً ، تبدو كرات بوكي خاملة من حيث عملية الأيض ، ومخفية عن جهاز المناعة ، وغير ضارة على الجسم ، بينما قد تتجمع أنابيب الكربون النانوية داخل الجسم ، وخصوصاً في الرئتين ، وتسبب ضرراً بالغاً.

تُصنع حالياً النقاط الكمية المتوافرة تجارياً من سيلينيد الكاديوم ، وهي مادة ضارة بشكل مضاعف ؛ لأنها سامة جداً ، وعديمة الذوبان في الأوساط المائية ؛ ولذلك تتصدى الشركات المصنعة لهذه المشكلة عن طريق طلاء نقاط الكم بكبريتات الزنك ، وذلك لمنع ذوبان بلورات سيلينيد الكاديوم ، ومن ثم تُغلف ببوليمر محب للماء. وللغلاف الأخير ميزة أنه يمكن ربط الجزيئات الحيوية الوظيفية به.

لقد تم تطوير نوع آخر من الجزيئات النانوية من قبل شركة كيروس Kereos ، واستبدل مذيل الدهون/البيرفلوروكربون بجادولينيوم محلي وليجانادات استهداف لاستخدامها كعامل تباين في التصوير بالرنين المغناطيسي MRI. كما تم تطوير مذيل

البيرفلوروكربون أصلاً من جانب الصيدلانيات المتحالفة في منتج بديل الدم، ومصّدق على استخدام الجادولينيوم المخلي حالياً للاستعمال في عوامل تباين التصوير بالرنين المغناطيسي. وقد تكون ليجاندات الاستهداف أجساماً مضادة أحادية السلسلة، أو ليجاندات هرمونية النوع. وتجمع الجزيئات النانوية عدداً من العناصر المستخدمة بالفعل في الطب، والمعروفة أصلاً في علم السموم، وتتكرر الجزيئات النانوية بسرعة. ويُفرز الجادولينيوم المخلي في البول، ويغادر البيرفلوروكربون الجسم عن طريق الرئتين، ويتم إعادة تدوير الدهون كدهون خلوية. ورغم أن هذه قطعة من تقنية النانو، إلا أنها تستخدم بالفعل عناصر معروفة جيداً في الطب.

وخلاصة القول: ليس هناك سبب إلى الآن لاعتبار الأدوية الحيوية النانوية نوعاً مختلفاً عن الأدوية الأخرى. وحتى نبدأ بالحديث عن الأجهزة الذكية الذاتية أو ذاتية الاستنساخ (وهذا المؤلف ليس على استعداد للقيام بذلك)، فإن الأدوية الحيوية النانوية، لا تشكل تحديات سريية فريدة من نوعها.

١٦,٧ التحديات الاجتماعية والأخلاقية والسياسية

Political, Ethical and Social Challenges

لقد كان إريك دريكسلر Eric Drexler [7] أول من حذر من إمكانية فقدان السيطرة على تقنية النانو، على الرغم من أنه كان من الداعمين المتحمسين. وفي محركات الخلق (الإبداع)، أشار إلى بعض الإمكانيات البائسة بوضوح:

"فأوراق النباتات" ليست أكثر كفاءة من الخلايا الشمسية، التي قد تكون اليوم خارج منافسة النباتات الحقيقية، وتزاحم المحيط الحيوي بخضرة (أي أوراق شجر) غير صالحة للأكل. وقد تكون البكتيريا القارئة (المقتاتة بالمواد الحيوانية والنباتية معاً) omnivorous القوية، خارج منافسة البكتيريا الحقيقية،

فهي تستطيع الانتشار مثل حبوب اللقاح الهبوب ، وتتكاثر بسرعة شديدة ، وتحول المحيط الحيوي إلى غبار في ظرف أيام.

لقد كتب بيل جوي Bill Joy - رئيس تقنية المعلومات في حاسبات صن ، وهو واحد آخر من الذين تتنباهم المخاوف - مقالة في مجلة ويرد Wired بعنوان: "لماذا لا يحتاج لنا المستقبل؟" [14]:

إن تقنيات القرن الحادي والعشرين - علم الوراثة ، وتقنية النانو ، وعلم الروبوتات (GMR) - قوية جداً ، بحيث يمكنها أن تفرخ أصنافاً جديدة كاملة من الحوادث والانتهاكات. والأكثر خطورة وللمرة الأولى أن هذه الحوادث والانتهاكات تكون على نطاق واسع في متناول أفراد أو مجموعات صغيرة ، وأنهم لن يحتاجوا لمنشآت كبيرة أو مواد خام نادرة ، فالمعرفة بمفردها ستمكنهم من استخدامها. وهكذا لدينا الإمكانية ، ليس فقط من أسلحة الدمار الشامل ، ولكن لدينا المعرفة التي تمكنا من التدمير الشامل (KMD) ، وتتضخم هذه القوة التدميرية بشكل هائل عن طريق مقدرة الاستنساخ الذاتي.

"... ولقد أفرغتني قراءتي مرة ثانية لعمل دريكسلر ، بعد مرور أكثر من عشر سنوات ، لأدرك كم كان قليلاً ، فلقد تذكرت ذلك المقطع الطويل "الأخطار والآمال" "Dangers and Hopes" ، بما في ذلك مناقشة كيف تصبح تقنيات النانو "محركات للدمار". وفي الحقيقة و خلال إعادة قراءتي لهذه المادة التحذيرية اليوم ، أذهلني كيف غرني بعض من تظاهر مقترحات حماية دريكسلر ، وكيف عظمّت حكمي على المخاطر ، لتبدو أكثر مما كانت عليه في ذلك الحين.

ومن المهم التذكير بأن دريكسلر وجوي لم ينشرا دعاية تحطيم مجموعات الهيبيز المتراجعة، بل على العكس تماماً، فهما من بين القادة في المجالات الرئيسة للتقنية، فضلاً عن أنهم أناس أذكياء جداً. وهكذا، فإن الأخطار التي تعرضها التقنية، وخاصة عندما تندمج بالعلوم الحيوية، ينبغي أن تؤخذ على محمل الجد. ويشير راي كورزويل Ray Kurzweil، مؤلف كتاب "عصر الآلات الروحية" The Age of Spiritual Machines [15]، ومؤيد تقنية النانو عامة، إلى إمكانية سوء الاستخدام المتعمد لتقنية النانو:

"...إن الخطر الأكبر، هو الاستخدام العدائي المتعمد لتقنية النانو، فحينما تتوفر التقنية الأساسية، لن يكون من الصعب تهيئتها كأداة للحرب أو للإرهاب.... فالأسلحة النووية بكل إمكانياتها التدميرية، على الأقل تأثيرها محلي نسبياً. وطبيعة الاستنساخ الذاتي لتقنية النانو، تجعلها خطراً أعظم من ذلك بكثير".

وليس أقل من قوة نفوذ مجلة أخبار الأمن الدولي جين Jane's International Security News، التي رددت مخاوف كورزويل.

ولقد ظهر قلق آخر أكثر إلحاحاً، وهو التأثيرات البيئية المحتملة من إنتاج المواد النانوية على نطاق كبير. وطرحت باربرة كارن Barbara Karn -المسؤولة عن توجيه أبحاث تقنية النانو في وكالة حماية البيئة EPA- سؤالاً على الباحثين مؤخراً، عن إمكانية أن تسبب الجسيمات النانوية ضرراً للبيئة. ووفقاً لما قاله مارك ويسنير Mark Wiesner -أستاذ الهندسة المدنية والبيئية في جامعة رايس Rice University- لقد أظهرت التجربة أن الجسيمات النانوية تخرق الخلايا الحية، وتتراكم في كبد حيوانات التجارب. إنه يشعر بالقلق خصوصاً بشأن مشتقات الفوليرين، مثل أنابيب الكربون النانوية المستقرة للغاية؛ ولذا يمكن التوقع بأن تتراكم في البيئة مع مرور الزمن، بينما تستعد

شركات مثل شركة كربون فرونتير Frontier Carbon Corp ، ومعهد أبحاث تقنية نانو الكربون لصنع أطنان من الأنابيب النانوية.

ولقد أشارت مراراً وتكراراً فيكي ل. كولفين Vicki L. Colvin - المديرة التنفيذية لمركز تقنية النانو البيولوجية والبيئية في جامعة رايس (مركز قوة التقنية النانوية) - إلى أنه لا يوجد هناك تقريباً أي بحث في مجال علم السموم المحتمل عن الجسيمات النانوية. وعلى أية حال ، وبدون أدنى شك فإن كولفين من المؤيدين لهذه الصناعة. وفي شهادتها أمام مجلس النواب ، ناقشت المخاوف الأخيرة حول تقنية النانو ، وذكرت رواية مايكل كريستون "الفريسة" [8] ، والتي توضح قولها : " إن رد الفعل الذي يمكن أن يركع صناعة تقنية النانو المتنامية على ركبتيها : هو الخوف. والتصور بأن تقنية النانو ستسبب دماراً بيئياً أو أمراضاً بشرية ، يمكن بنفسه تحويل حلم صناعة التريليون دولار إلى كابوس من رد فعل الجمهور".

ودعا تقرير صادر عن عبد الله دار Abdallah Daar ، وبيتر سينجر Peter Singer - من جامعة تورنتو Toronto ، المركز المشترك لأخلاقيات علم الأحياء - إلى فرض حظر شامل على انتشار المواد النانوية ، على أساس أن الآثار الأخلاقية والقانونية والاقتصادية والبيئية المترتبة على تقنية النانو ، لم يتم أخذها على محمل الجد ، ولم تتابع على نطاق كبير بما فيه الكفاية إلى الآن.

إن مجموعة ال Etc (تُلفظ et cetera) ، هي لجنة من لجان رقابة التقنية المنظمة ، والتي برزت في الكفاح ضد الكائنات المعدلة وراثياً والتقنيات الناشئة ، وقد وضعت بصرها الآن على تقنية النانو. ولقد نشرت تقريراً يحتوي على ٨٤ صفحة [16] بعنوان : "الهبوط الكبير- تقنية الذرة" "The Big Down - Atomtech" : التقنيات التي تتلاقى في مقياس النانو. وليس من المستغرب ، أنهم وجدوا تقنية النانو مزعجة :

"إن الدعاية المحيطة بتقنيات مقياس النانو اليوم، تشبه بشكل مخيف سلسلة الوعود المبكرة للتقنية الحيوية. وقالوا لنا هذه المرة: إن تقنية النانو ستستأصل الفقر من خلال توفير السلع المادية (خالية من التلوث!) لجميع شعوب العالم، وعلاج المرض، ووقف الاحتباس الحراري العالمي، وتمديد فترات الحياة، وحل أزمة الطاقة. وتطبيقات تقنيات الذرة لتتحدث مجموعة ال Etc عن التقنية النانوية] الحالية والمستقبلية بأنها مفيدة فعلاً وجذابة اجتماعياً. ولكن حتى أكبر المتحمسين لتقنية الذرة يحذرون من أن العجائب الصغيرة، قد تعني مشاكل هائلة. ومجاهيل تقنية الذرة، بدءاً من المخاطر الصحية والبيئية من تلوث الجسيمات النانوية، إلى الجو جراي Gray Goo والسايبورغات، إلى تضخيم أسلحة الدمار الشامل؛ تشكل أخطاراً لا حصر لها.

تقدم مجموعة ال Etc كمفهوم إرشادي في مبدأها الوقائي، للعلم: "ينص المبدأ الوقائي على أن الحكومات تتحمل مسؤولية اتخاذ الإجراء الوقائي؛ لتفادي وقوع ضرر على صحة الإنسان أو البيئة، وحتى قبل ثبوت اليقين العلمي من الضرر. وفي إطار المبدأ الوقائي، تكون مناصرة للتقنية الجديدة، بدلاً من الجمهور الذي يتحمل عبء البرهان". وتريد ال Etc تعليقا فوريا للإنتاج التجاري من المواد النانوية الجديدة. وتقول المجموعة: إن التصنيع الجزيئي يشكل "مخاطر بيئية واجتماعية هائلة، ويجب عدم الاستمرار- حتى في المختبر- في غياب الفهم والتقييم الاجتماعي الواسع".

لا يمكن تجاهل ال Etc ومجموعات مثلها؛ لأنهم أظهروا فقط القدرة على التأثير في الرأي العام. وفي إطار تجسيده السابق، حيث تم منح أعضاء مجموعة ال Etc، وال RAFI ائتماناً لوضع حد لمونسانتو Monsanto، ما يسمى بـ "بالتقنية المنهية أو القاطعة"، وهي طريقة الهندسة الوراثية لحماية حقوق براءات اختراع التقنية الزراعية،

من خلال جعل الجيل الثاني من البذور عقيماً. ولقد رجحت الـ Etc متحولاً قوياً مؤخراً، هو الأمير تشارلز- من إنجلترا، في مفارقة تاريخية حية- والذي شن هجوماً حاداً من قبل على أهوال الهندسة المعمارية الحديثة، وكذلك "أطعمة فرانكن" "Frankenfoods". ويمكن أن يأخذ الرأي السياسي العام أهمية كبيرة جداً، ولقد تعلمت شركات الخلايا الجذعية والتقنية الزراعية من خلال التجربة المبررة.

إن السيناريو المرعب للمستثمرين في تقنية النانو، هو أن- كما هو الحال مع الأطعمة المهندسة وراثياً- الجمهور سيأتي متأخراً لتقدير تهديدات حقيقية أو متخيلة، ويطلب تشريعاً، وتعليقاً، أو حظراً تاماً لتقنيات النانو، أو تقنيات النانو ذات صلة معينة. وهكذا بعد عشرات السنوات، وعشرات أو مئات الملايين من تكاليف التطوير، قد تجد الشركة نفسها غير قادرة على تصنيع المنتج أو تسويقه.

يسرد الجدول رقم (١٦،٣) بعض المخاوف المعرب عنها عموماً حول تطوير تقنية النانو. وهناك مبالغة بعض الشيء في المخاوف لأغراض المناقشة، ومع هذا يعكس الجدول رقم (١٦،٣) بدقة مضمون المناقشة بين النسبة المئوية الصغيرة لعامة السكان الذين يدركون تقنية النانو. وتتعلق معظم هذه المخاوف إلى حد ما بتطوير الطب الحيوي النانوي.

الجدول رقم (١٦،٣). المخاوف السياسية، والاجتماعية أو الأخلاقية المتعلقة بتطوير تقنية النانو.

١. سيناريو الجو جراي- كارثة بيئية نتيجة للاستنساخ الذاتي.
٢. سيناريو الجو جرين- سيطرة الكائنات المعدلة وراثياً GMO على أنحاء العالم.
٣. كارثة بيئية بسبب استنشاق الجسيمات النانوية أو هضمها.
٤. نهاية الاقتصاديات القائمة على الاحتكار (النقص).
٥. "الناس سيعيشون للأبد؛ مما أدى للانفجار السكاني".
٦. "سيعيش الأغنياء فقط للأبد": تعود فوائد التقنية النانوية فقط على أولئك القادرين عليها مادياً.
٧. "تقنية النانو ستحولنا إلى سايبورغات (كائنات مميكنة معدلة)".
٨. "يمكن استخدام تقنية النانو لصنع أسلحة دمار شامل مدهشة".

١٦,٧,١ سيناريو الجو جراي The Gray Goo Scenario

إن سيناريو الجو جراي- قد نوقش بالفعل- وهو الافتراض القائل بأن عامل تقنية النانو المصمم بشكل ذكي بخواص الاستنساخ الذاتي المتماثل، قد يهرب إلى البيئة العامة، ويبيد المحيط الحيوي، وذلك من خلال عزل بعض العناصر أو المواد الضرورية، وجعلها لنفسها مدى الحياة. وتم مناقشة هذا كثيراً من قبل الآخرين، سواءً من جانب أنصار تقنية النانو أو المعارضين لها. وأفضل سبب لتصديق هذا السيناريو المستبعد، هو أن المحيط الحيوي بالفعل مليء بالعوامل ذاتية الاستنساخ، على مدى بلايين السنين من التطور، وهذه الكائنات الحية استحوذية جداً فيما يتعلق بمواد إدامة الحياة. وهناك الكثير من الجدل حول هذا التصميم الذكي، والذي قد يكون ضد نظرة الأمل هذه. وعلى أية حال، فأنا عازم على مواصلة النقاش الجاد بشكل دقيق لهذا الاحتمال، مشيراً بأن سيناريو الجو جراي، ليس له أي علاقة بالطب الحيوي النانوي كأحد فروع تقنية النانو.

١٦,٧,٢ سيناريو الجو جرين The Green Goo Scenario

إن سيناريو الجو جرين- إلى حد ما هو الأرجح، وذلك لأنه أكثر سهولة في الوصول إلى تحقيقه- يقترح بأن الكائن الحي الاصطناعي المعتمد على الحمض النووي، قد يهرب من المختبر، ويتسبب في أضرار بيئية هائلة. وبالطبع، فالكائنات الحية المعدلة جينياً موجودة منذ السبعينيات. ومنذ وقت مبكر، عرّف الأحيائيون (علماء الأحياء) الخطر، ووضعوا قيوداً للحفاظ على الكائنات الحية من الهرب، والتي من المحتمل أن تكون خطرة، مثل مسببات الأمراض المعدلة. وفي الآونة الأخيرة، تم إعادة تعريف التقنية الحيوية من قبل البعض بأنها "تقنية النانو الرطبة" "wet nanotechnology"، التي هي بالتأكيد على أساس فئة الحجم؛ لأن علم الأحياء الجزيئي كان دائماً حول الأحداث والتراكيب على المقياس النانوي.

في العقد الماضي، اهتم عدد من الناس "بالجينوم الاصطناعي"، وكانت الفكرة في ذلك، هي خلق كائن حي يحتوي على العدد الأدنى من الجينات القياسية الضرورية للحياة. وعندئذ يمكن التعديل فيه بناء على الرغبة لخلق كائن حي لأغراض محددة. وكانت عبقرية كريج فنتر Craig Venter وراء الجهود الخاصة الناجحة إلى تسلسل الجينوم البشري، وهو مهتم بخلق مثل هذا الكائن؛ لتقليل اعتمادنا على مصادر الطاقة الهيدروكربونية. وستكون الاستخدامات الأخرى الممكنة لمثل هذا الكائن الحي في تصنيع الأدوية الحيوية بشكل أكثر كفاءة من البكتيريا، أو الخميرة المعدلة المستخدمة في الوقت الحاضر.

وقد تنشأ معضلة أخلاقية، إذا تم حقن مثل هذه الكائنات المشيدة في شخص، بحيث يتم توصيل الأدوية الحيوية التي تقوم بتصنيعها بسهولة أكثر للمكان المحتاج إليها. ويستطيع مثل هذا الكائن - من حيث المبدأ - أن يغزو الخلايا الجرثومية، ويتطور بالاشتراك مع الكائن البشري، مثل (الطريقة التي تطورت بها الميتوكوندريا، بالاشتراك مع حقيقيات النوى eukaryotes)؛ مما يؤدي إلى "الإنسان السوبر" بخصائص البقاء المتزايدة. أو بدلاً من ذلك، قد يقوم الكائن بالتكامل مع الجينوم البشري داخل الخلايا الجرثومية، ويضيف جينات جديدة لتكملة الإنسان، وبالطريقة نفسها التي دخلت بها جينات الفيروسات الانقلابية بالفعل في جينوم عدد من أنواع الثدييات، بما في ذلك البشر.

هل هذا السيناريو مستبعد؟ قد تُفاجأ حينما تعلم أن فيروسات الخلايا البكتيرية السامة المعدلة جينياً، تُستخدم تجريبياً بالفعل لقتل الخلايا السرطانية. ويتم استخدام ناقلات مماثلة لنقل الجينات؛ لتصحيح عيوب وراثية في التجارب السريرية البشرية. وبشكل عام، يتم أخذ الحذر الشديد؛ للتأكد من أن هذه الجينات لا يمكن أن تنتقل أفقياً عن طريق العدوى. ولكن حتى الآن كان هناك فكرة صغيرة نسبياً، أعطت

إمكانية الانتقال عمودياً خلال الجينوم، وذلك عن طريق العبث (التلاعب) الجيني العلاجي. وإن كان هذا بالتأكيد حدث غير محتمل، إلا أن وجود جينات الفيروس الانقلابية في الجينوم البشري، هو برهان على أن مثل هذا الانتقال العمودي ممكن. وإذا كنت تعاني من السرطان أو مرض وراثي، فإن آخر شيء يدور في بالك بالتأكيد، هو ما إذا كان هذا الفيروس قد ينتهي في خلاياك الجرثومية. وبشكل خاص، فإن هذا يعد نقطة خلافية. ولكن كمجتمع، هل هذا شيء ينبغي أن يقلقنا؟ وقد يؤثر هذا النقاش الأخلاقي على بعض مجالات الطب الحيوي النانوي.

١٦,٧,٣ الكارثة البيئية بسبب استنشاق أو ابتلاع الجسيمات النانوية

Environmental Disaster Due to Inhalable or Ingestible Nanoparticles

لقد سبق أن أشرنا إلى الحقيقة بأن دراسات علم السموم التي أجريت فيما يتعلق بالجسيمات النانوية قليلة. وفي ظاهر الأمر، فهذه مشكلة خاصة بأنابيب الكربون النانوية، برغم استعداد الصناعة بالفعل لإنتاج كميات متعددة الأطنان منها. والاستخدامات المتوقعة -على سبيل المثال- ستكون في مجال الإلكترونيات، وأجهزة انبعاث المجال لأنابيب أشعة الكاثود. والخوف هو أن الأنابيب النانوية أو غيرها من الجسيمات النانوية، ستلوث الهواء أو الممرات المائية؛ مما يؤدي إلى أضرار بيئية على نطاق واسع. ويتم عمل مقارنات بين مرض الرئة السوداء لعمال المناجم من قطران الفحم، وسرطان الرئة الناجم عن تدخين السجائر، أو ورم المتوسطة (نوع من السرطان يصيب الظهارة المتوسطة) mesothelioma، الناجم عن ألياف الأسبستوس. ولا يمكن استبعاد هذه المخاوف بسهولة، فأنابيب الكربون النانوية -على سبيل المثال- تخترق الخلايا بسهولة، إنها أصلب من الماس، وأقوى من الفولاذ، وغير قابلة للتحلل الحيوي.

إن الجسيمات النانوية موجودة بالفعل بكميات كبيرة في البيئة على شكل أسود الكربون، والمعروف أيضاً بأسود الأستيلين، وأسود القناة (السخام)، وأسود الفرن، وأسود المصباح (السنّاج)، وأسود الحراري. ويستخدم كل ما سبق في الإطارات، والأحبار، والورنيشات (الطلاءات)، وفرش الكربون، والموصلات الكهربائية، والمواد العازلة. ونموذجياً، تقع جسيمات الكربون الأسود ضمن حجم يتراوح من ١٠ - ٤٠ نانومتر للكربون العنصري، بمواد كيميائية مختلفة متمزة على السطح. وقد يتعرض العمال في مصانع الإطارات لامتزاز هذه الجسيمات النانوية في جلدتهم، وعلى ملابسهم المبلل بعرقهم، حتى بعد مغادرتهم عملهم لعدة أسابيع؛ ولذا فالجسيمات النانوية ليست شيئاً جديداً حقاً. لقد كانت جسيمات الكربون النانوية هنا وهناك كنتاج للاحتراق غير الكامل، منذ أن جلب بروميثيوس Prometheus النار للبشرية.

ونحن سنتعامل على الأرجح مع الأخطار البيئية لتقنية النانو بالطريقة نفسها التي اعتدنا عليها دائماً، بإهمالها حتى تصبح كارثية على نحو واضح. وحتى تطوير مستوى الرقابة، سيكون على أساس كل حالة على حدة. ولا يحتمل أن يكون الطب الحيوي النانوي بطبيعته سبباً رئيساً للأضرار البيئية، حيث سيتم استخدام الجسيمات النانوية والأجهزة النانومترية بشكل مقتصد، مقارنة بالاستخدامات الأخرى - صناعة الإطارات كمثال واضح.

١٦,٧,٤ نهاية الاقتصاد القائم على نقص الاحتياجات

End of Shortage-Based Economics

وإحدى إدعاءات المتحمسين لتقنية النانو الأكثر مثالية، أننا سنكون قادرين على التحكم في هذه المادة بالشكل المناسب، وستكون الكائنات المنشودة "في شكل مثالي"، وذلك باستخدام مجتمعات التقنية النانوية لسحب المادة من البيئة. وتدعي نظريات الكارثة لتقنية النانو أن هذه الميزة الواضحة، هي في الواقع علة أو جرثومة، وسوف تعني نهاية الاقتصاد كما نعرفه، وبالتالي نهاية النظام الرأسمالي، أو ما شابه ذلك.

وهذه ليست المشكلة التي تجعلني أقلق منها، فالعالم اليوم ينتج وفرة كبيرة من الغذاء، ورغم ذلك يشعر الناس بالجوع، حتى في الدول الغنية جداً، ولذلك فمن المحتمل أن تكون الاقتصاديات القائمة على الاحتكار آمنة تماماً لفترة قصيرة.

١٦,٧,٥ "سيعيش الناس للأبد؛ مما يؤدي إلى الانفجار السكاني"

"People Will Live for Ever, Leading to Overpopulation"

هذا ميزة أخرى مقابل انقسام العلة (الجرثومة). ويعتقد البعض أن الطب النانوي سيتقدم إلى النقطة التي نستطيع بها إصلاح كافة أمراض الشيخوخة، حتى أن الناس سيعمرون لفترة طويلة ويرفضون الموت. وفي تلك الأثناء، سيُصارع جيل الشباب كثيراً، وسيصبح العالم مزدحماً بالمعمرين، ولكنهم سيظلون أصحاء.

لقد كان الانفجار السكاني على ما يبدو معنا منذ أن قام توماس مالثوس Thomas Malthus [17] باختراع هذا المفهوم في عام ١٧٩٨م. وتبين أن الانفجار السكاني مفهوم نسبي، فسكان الهند يقاومون منع الإنجاب (التعقيم) sterilization الإجمالي بنجاح، وكذلك التدابير القهرية من جانب الدولة للسيطرة على السكان. وهذه الأمة المزدحمة بالفعل على الطريق الصحيح، لتضيف ٥٠٪ إلى سكانها بحلول عام ٢٠٥٠، وفقاً لتقرير صادر عن مكتب الإحصاء الأمريكي. ومن ناحية أخرى، لقد خفض الأوروبيون معدلات الإنجاب، لدرجة أن بعض الدول الآن أقل بكثير من قيم الإحلال البشري، فإيطاليا على سبيل المثال - المشهورة فيما مضى بالعائلات الكبيرة السعيدة - هي الآن من بين أدنى المعدلات في العالم فيما يتعلق بمعدلات الإنجاب.

إن لدى الناس الآن قلقاً شديداً من حدوث انهيار في البشرية، ويبدو أن مثل هذا الانهيار مستمر بشكل جيد في جنوب الصحراء الأفريقية، حيث متوسط العمر المتوقع ينخفض إلى ما دون ٤٠ عاماً، وهو انعكاس لا يصدق بسبب وباء الإيدز.

ولعل تلك الزيادة السكانية مهددة بالأوبئة الجديدة، بسبب فيروس نيباه Nipah، أو فيروس سارس SARS، أو الأمراض التي لم تكتشف بعد، والمعلن عنها باستمرار في عناوين الصحف.

وإذا نحننا المخاوف السكانية جانباً، فإن السؤال الأكثر أهمية، هو ما إذا كان الطب الحيوي النانوي يستطيع تحقيق التوقعات بإضافة خاصية طول للعمر إلى حد كبير أم لا. ومع ذلك، فلقد أضاف الطب الحديث لهذه النقطة بشكل كبير من خلال زيادة متوسط العمر المتوقع في الدول الصناعية، ولكن أضاف القليل جداً للعمر المتوقع لأي فرد. ولقد تم إزاحة منحني الجرس، ولكن حدوده الخارجية بقيت دون تغيير. ويمكن أن يعيش الناس حياة منتجة حتى سبعين سنة، ويمكنهم أن يكونوا نشيطين في عمر الثمانين، ولكن ما زالت قلة محظوظة فقط تصل إلى ذلك العمر المقارب للقرن. وفي الحقيقة قد يساهم الطب الحيوي النانوي في طول العمر الأطول بكثير، بالدمج مع التقنيات الأخرى، مثل الاستنساخ العلاجي الذي يبدو أن لديه حتى إمكانية حالية أكبر، بهذا الخصوص.

لقد أحدث الاستنساخ العلاجي بالفعل عاصفة نارية من الجدل السياسي. ظاهرياً، كان هذا حول ضرورة تدمير "الأجنة" المستعملة لخلق خلايا جذعية جنينية مخصصة لمريض محدد. وفي الحقيقة، تنتج هذه الأجنة من وضع نواة من المريض في بيئة من سيتوبلازم البويضة، ولا يوجد تخصيب متضمن بين الحيوانات المنوية وخلية البويضة، وبالتالي ليس هناك خلق فرد جديد. ولكن البعض يرى تدمير الجنين - بغض النظر عن أنه عبارة عن كرة من الخلايا فقط - بمثابة عملية قتل.

حتى لو كنت لا توافق على وجهة النظر شديدة التحفظ هذه، فإنه من الصحيح أن تلك العملية لديها القدرة على انتهاك ما اصطلح على تسميته "بالطب المعياري". ويسعى الطب المعياري لإعادة المريض من حالة المرض إلى حالته الصحية

"طبيعية". وفي نظر بعض المراقبين، إن إضافة سمات أو أداء، يتجاوز ما يمكن اعتباره طبيعياً لا يعد طبياً.

وبطبيعة الحال، فالطب كما هو ممارس مليء بانتهاكات الطب المعياري، بعضها بسيط إلى حد ما، مثل الجراحة التجميلية لإزالة علامات الشيخوخة، والبعض الآخر جذرية بالفعل، مثل جراحة تغيير الجنس، على سبيل المثال. ومعظم الجراحة التجميلية - على مستوى ما - تشكل خطراً في الواقع على صحة المريض لتحقيق نهاية تجميلية. إن جراحة تغيير الجنس، هي محاولة لتجاوز حدود الطبيعة. وبالمثل، فإن المحافظين يقولون: إن الاستنساخ لأغراض علاجية، يسعى إلى تجاوز حواجز الطبيعة فيما يتعلق بالشيخوخة. وإذا كان ممكناً - على سبيل المثال - إحلال أنسجة القلب بأنسجة قلب جنينية جديدة، والتي تتصرف كما لو أنها حديثة الولادة، فإذا لم يعد هذا طبياً معيارياً. ونحن نسعى إلى خلق شيء لم يكن موجوداً من قبل، وهو إنسان معمر بقلب وليد.

إن الطب الحيوي النانوي - كما هو مشكل في الوقت الحالي - حميد من الناحية الأخلاقية مقارنة بهندسة الأنسجة، والاستنساخ العلاجي. وعلى أية حال، فمن المرجح أنه كلما سيطرنا على المادة بزيادة مستوى المقياس النانوي، فإن قدرتنا على إصلاح أنسجة الشيخوخة ستزيد أيضاً، فقد مكنت تقنية النانو شبكية العين الاصطناعية - تعد أداة بدائية إلى الآن - من أن تجعل الناس يرون في نطاق الأشعة تحت الحمراء أو الأشعة فوق البنفسجية، على سبيل المثال. وقد يكون لهذا الفرد مزايا معينة، كجندي في ساحة المعركة، على سبيل المثال. وهكذا، فإن القدرات التي يقدمها الطب الحيوي النانوي، ستؤثر في نهاية المطاف على النقاش الدائر حول الطب "المعياري" كمثالية أخلاقية.

١٦,٧,٦ "سيعش الأغنياء فقط للأبد": ستعود فوائد التقنية النانوية فقط على أولئك

القادرين عليها مادياً

"Only Rich people will live forever": Nanotech Benefits Accrue only to those in Charge

بالتأكيد سيستفيد الأغنياء أولاً بالطب الحيوي النانوي، وهذه هي الطريقة المتبعة في هذا العالم.

ويعد هذا جزءاً من نقاش أكبر حول من يجب عليه تولى السيطرة على فوائد تقنية النانو. ويدعي البعض أنه منذ أن تم تمويل بحوث تقنية النانو من قبل دافعي الضرائب، فينبغي أن تكون هناك آلية ما لنشر فوائد تقنية النانو بطريقة عادلة. والفجوة في هذا المنطق - حتى الآن - هي أن الفوائد الأكثر وضوحاً من تقنية النانو، كانت في الحقيقية نتيجة استثمارات القطاع الخاص. إن مجهر القوة الذرية، هو نتيجة للجهود التي تمت في مختبر زيورخ IBM. وكانت أنابيب الكربون النانوية نتيجة ملاحظة عرضية من قبل باحث في شركة كهرباء نيبون، كما جاءت الدندريمرات نتيجة سنوات من البحث في شركة داو Dow للكيمائيات.

لقد استفاد الأغنياء أولاً من التطورات الحديثة في الطب، فأجهزة تنظيم ضربات القلب القابلة للزرع داخل الجسم - للاستشهاد بها كمثال حديث - هي من العناصر باهظة التكاليف جداً، وخاصة عندما نأخذ في الاعتبار نفقات العمليات الجراحية. لا الرعاية الطبية، ولا معظم شركات التأمين ستدفع النفقات لزرعها لكل من يمكنه الاستفادة فعلاً منها، ولن يدفعوا ثمن معظم النماذج الأكثر تقدماً لتلك الأجهزة. ومع ذلك، ستدفع الرعاية الصحية التكاليف لزرع هذه الأجهزة في بعض المرضى، الأشخاص الذين لديهم عدم انتظام في ضربات القلب، والذين عانوا بالفعل من أزمة قلبية، على الأقل بعض المرضى الذين لا يستطيعون تحمل نفقات هذه الأجهزة من مواردهم الخاصة، يمكن منحهم فوائد هذه التقنية. ومثلما تتحسن التقنية،

ستصبح الأجراس والصفارات في الأجهزة المتقدمة في نهاية المطاف قياسية في كل النماذج. إن نهج "التنقيط أو التقطر" "trickle-down" هذا لتوزيع الخدمات الطبية ليس مثالياً، ولكنه هو النظام المطبق حالياً.

ومن الناحية المثالية، ينبغي أن تعود التقنية بالفائدة على جميع الذين يمكنهم الاستفادة منها. وعلى أية حال، فعدم وجود آلية اجتماعية لضمان مثل هذا التوزيع، لا ينبغي اعتباره تحدياً لتطوير التقنية في المقام الأول، فأخصائيو تقنية النانو لا يتحملون أي مسؤولية خاصة لتنظيم المجتمع.

١٦،٧،٧ "ستحولنا تقنية النانو إلى سايبورغات"

"Nanotech Will Turn Us Into Cyborg"

يمكننا إعادة صياغة هذا الاعتراض للقراءة، "إن تقنية النانو ستعجل الاتجاهات لتحويلنا جميعاً إلى سايبورغات ("سايبورغ" كان في الأصل اختصار لكلمة "الكائن المعرفي" "cybernetic organism"، ولكننا سنأخذ معناه الممتد أكثر في حلقات مسلسل ستار تريك Star Trek، ككائن حي ميكانيكي جزئياً)". ومنذ أن قام جورج واشنطن بتركيب أسنان خشبية، أصبح لدينا بشر على نحو متزايد مكونون من جزء ميكانيكي وجزء عضوي. كما في أفواهنا حشوات، وتيجان، وقبعات، وجسور، أو أسنان اصطناعية. ومن أجل الرؤية لدينا النظارات أو العدسات اللاصقة، أو جراحة الليزر التي تبدل من شكل مقل عيوننا. ولسمع أفضل، لدينا سماعات الأذن، أو قوقعات السمع المزروعة. وبالفعل، فهناك أشخاص يتجولون حولنا لديهم شبكية مزروعة تمنحهم القليل من الرؤية، وإلا سيكونون مكفوفين بشكل كامل. ولدينا أيضاً أكتاف، وأوراك، ومرافق، ومفاصل الأصابع، ومرافق وركب اصطناعية، وأقراص فقرية اصطناعية. ويحتاج بعض الناس لزراعة مضخات الأنسولين؛ للحفاظ على مستويات السكر في الدم، أو مضخات المورفين للحد من آلام السرطان. كما حلت ماكينات غسيل الكلى محل الكلى الطبيعية لعدد قليل من المرضى مع الأسف.

أما على المستوى الخارجي للكائن الحي (أي الجسم الخارجي)، فقد أصبح الكثير- إن لم يكن الأغلب- منا مرتبطاً بالحاسوب أو الهاتف على الأقل لإنجاز المهام اليومية. وكان البعض منا يدور حول ساحة انتظار السيارات لمدة ٣٠ دقيقة لتجنب المشي مئة ياردة إضافية، لاستبدال الأقدام بالسيارة. ويحتاج العديد من الناس إلى كراسي متحركة للتحرك بسبب الشلل النصفى paraplegia، وصعوبة التنفس، أو الوزن الزائد.

ولقد قام الطب الحيوي النانوي في الواقع بتسريع هذا الاتجاه السايبورغي، والمقاومة غير مجدية لمواجهة ذلك، فالقليل منا سيرفض زرع شبكية العين الممكنة بتقنية النانو، عندما يواجهون بالبديل العمى. وكذلك القليل منا سيهتم بأننا أصبحنا نعتمد على هذه الماكينات النانوية، إذا ما تبين أنها فعالة في إبعاد السرطان. وليس من الصعب تصور مستقبل العالم الذي ما زلنا نولد فيه عراة، ولكننا نتزود بأجزاء أكثر وأكثر من الأجزاء الإلكترونية والميكانيكية كلما تقدم بنا العمر، حتى نصل إلى نقطة يتم فيها التخلي تماماً عن أصولنا العضوية الأصلية، عند مرحلة ما.

١٦,٧,٨ "يمكن أن تستخدم تقنية النانو لصنع أسلحة الدمار الشامل المدهشة"

"Nanotechnology Can Be Used to Create Incredible Weapons of Mass Destruction"

بعيداً عن فريسة مايكل كريشتون، فهناك معرض وحوش الخيال العلمي sci-fi menagerie للعوامل التدميرية المحتملة التي يمكن إنشاؤها باستخدام تقنية النانو. وتستطيع المخلوقات الميكانيكية الصغيرة أن تميز بعض الناس على أساس المستضدات التوافقية النسيجية، وتمضي (تمتد) نحو جذع دماغهم، وتسيطر على وظائفهم العصبية- لخلق فرضية لحظية للرواية. وعلى أية حال، ينبغي ألا نكون مزيجين (سطحيين) حول هذه المخاوف.

وليس من المستحيل إنتاج أسلحة دمار شامل أصغر من أن ترى في نهاية المطاف، (القوة الخبيثة مع ذوي الخبرة في تقنية النانو).

كما أنه ليس من المستحيل أن تستطيع قوة مماثلة خبيثة مسلحة بالتقنية الحيوية، أن تُعيد مرض الجدري مرة أخرى، أو تنتج عامل إرهاب حيوي جديد، استناداً على الفيروسات أو البكتيريا الحالية، لقتل الملايين من الناس. وفي الحقيقة، فإن قسم الأمن الداخلي يخشى مثل هذه الأحداث، ويضع الكثير من المال والجهد في محاولة منع ذلك.

وبناء على ذلك، ليس من المستحيل أن تتمكن مجموعة قوية بما فيه الكفاية، مسلحة بالتقنية النووية من تدمير معظم العالم المعروف حالياً. وعندما كنت طفلاً، علمونا الاعتقاد بأن مثل هذا السيناريو محتمل الحدوث.

ليس هناك نهاية لعدد السيناريوهات الكارثية التي يمكن أن تحدث. وكما يقال: اليقظة الأبدية، هي ثمن الحرية، والأمر متروك لنا ولؤوساتنا الحكومية لمنع سوء استخدام هذه التقنية. وسيكون من الخطأ- على أية حال- التخلي تماماً عن تقنية معينة؛ بسبب مثل هذا الخوف. كما أنه ليس من المستحيل أن تخترع هذه التقنية من أجل مصلحة الطب الحيوي النانوي. وعلى سبيل المثال، سنستعجل اليوم عندما ستستعمل القوة الخبيثة التقنية نفسها بشكل مدمر. ومن ناحية أخرى، فإذا لم نقم بتطوير هذه التقنية كمجتمع، فإن قوى غير مجتمعية، قد تكون هي الوحيدة لفهم مثل هذه التقنية واستخدامها. وعند هذه النقطة سنكون عاجزين تماماً.

١٦,٨ الملخص Summary

الطب الحيوي النانوي- لدى صغير- موجود بالفعل في شكل الجسيمات النانوية المستخدمة لتوصيل العقاقير، والأجهزة النانوية المستخدمة لأغراض

التشخيص. والتقنية الحيوية التي صنعت بالفعل مساهمة كبيرة للطب على شكل عقاقير، أساسها بروتين وتقنيات التشخيص، وقد تم وصفها على أنها "تقنية النانو الرطبة".

إن اللوائح والسياسات الحالية التي تحكم تقديم العقاقير والأجهزة الطبية، تُطبق أيضاً على منتجات الأجهزة الطبية النانوية.

كما أن العوائق الرئيسية لمزيد من التطوير في الطب الحيوي النانوي عند هذه النقطة، هي الناحية المالية والتشغيلية. ولقد ظهرت القيود المالية للشركات التجارية الصغيرة وتطورت؛ بسبب النقص في رأس المال المغامر. وكان هذا في المقام الأول؛ بسبب تأثير متخلف من انهيار الإنترنت - dot.com، ولكن مضاربي رأس المال المغامر، يخافون أيضاً من بعض الادعاءات المفرطة الموجودة لتقنية النانو. ومن الناحية التشغيلية، يوجد نقص في الأشخاص الذين يستطيعون قيادة (اجتياز) كل التخصصات المختلفة المطلوبة بنجاح؛ لوضع منتجات الأجهزة الطبية النانوية سوياً. وتؤدي الوكالات الفيدرالية في الولايات المتحدة دوراً في تطبيق الطب الحيوي النانوي، مثل إدارة الغذاء والعقاقير، ووكالة حماية البيئة، ومكتب براءات الاختراع الأمريكي، ومعظم هذا الإدارات تشعر بالنقص الحاد في تلك الناحية.

لقد ظهرت بعض المخاوف الاجتماعية والأخلاقية المتعلقة بتطوير تقنية النانو غير ناضجة، وسابقة لأوانها، ولا تنطبق بالضرورة على الطب الحيوي النانوي بشكل خاص. وعلى أية حال، فإنه من المرجح على المدى الطويل، أن يساهم الطب الحيوي النانوي في إطالة الأعمار الوظيفية للبشر؛ مما يؤدي إلى الإجهاد المجتمعي. وهناك أيضاً منتجات حيوية نانوية معينة، قد تكون مكروهة على أساس أخلاقي. وأخيراً - مثل أي تقنية متقدمة - فهناك إمكانية لسوء استخدام الطب الحيوي النانوي من قبل الإرهابيين

أو المتذمرين الآخرين. ويجب على المؤسسات السياسية أن تُطوّر طرائق الحماية من مثل هذه الاستخدامات السيئة.

الاختصارات Abbreviations

ASR - كاشف مُحدد الحليّة.

BCC - شركة اتصالات الأعمال.

CEO - المدير التنفيذي للمكتب.

DNA - الحمض النووي (حمض ديوكسي ريبونوكليك).

DARPA - وكالة الدفاع لمشاريع البحوث المتقدمة.

EPA - وكالة حماية البيئة.

FDA - إدارة الغذاء والدواء.

IDE - إعفاء (استثناء) فحص جهاز.

IND - فحص دواء جديد.

IP - الملكية الفكرية.

IPO - طرح (عرض) عام أولي.

MIT - معهد ماساتشوستس للتقنية.

NSF - المؤسسة الوطنية للعلوم.

PMA - الموافقة قبل التسويق.

المراجع References

- 1 Perkel, J. M., Nanoscience is out of the bottle, *Scientist* 17, 15, 2003.
- 2 Personal communication, A. Watson, Quantum Dot Corp.; also *Technology Review, Emerging Technologies* Wednesday update, May 12, 2004.
- 3 Personal communication, R. Ellson, Picoliter, Inc., 2003.

- 4 Freitas, R., *Nanomedicine: Basic Capabilities*, Landes Biosciences, Georgetown, TX, USA, 1999.
- 5 Gordon, N., Sagman, U., Nanomedicine Taxonomy, Canadian Nanobusiness Alliance, [www.regenerativemedicine.ca/nanomed/Nanomedicine Taxonomy](http://www.regenerativemedicine.ca/nanomed/Nanomedicine%20Taxonomy) (Feb 2003). PDF, 2003.
- 6 Edwards, S. A., *Biomedical Applications of Nanoscale Devices*, BCC, Inc., Norwalk, CT, 2003.
- 7 Drexler, K. E., *Engines of Creation: The Coming Era of Nanotechnology*, Anchor Books, New York, NY, 1986.
- 8 Crichton, M., *Prey*, Harper Collins, New York, 2002.
- 9 Smalley, R., *Of Chemistry, Love, and Nanobots*, *Sci. Am* 2001, Sep, 285 (3), 78–83.
- 10 Interview by John Roy from Merrill Lynch, February 2, 2004.
- 11 Rocco, M., Bainbridge, W., eds., *Converging Technologies for Improving Human Performance*. National Science Foundation report, [www.technology.gov/reports/2002/NBIC/ Part1.pdf](http://www.technology.gov/reports/2002/NBIC/Part1.pdf), 2002.
- 12 Reynolds, G. H., *Forward to the Future: Nanotechnology and Regulatory Policy*, Pacific Research Institute, www.pacificresearch.org/pub/sab/techno/forward_to_nanotech.pdf, 2002.
- 14 Hsieh, T., *Emerging IP Issues in Nanotechnology*, Presented at the NanoBiotech IP Landscape Conference, July, Boston, MA, USA, 2003.
- 15 Joy, W., *Why the Future Doesn't Need Us*, *Wired* 8.04, April 2000.
- 16 Kurzweil, R., *The Age of Spiritual Machines*, Penguin Books, Harmondsworth, 1999.
- 17 *The Big Down-Atomtech Technologies Converging at the Nanoscale*, Etc Group, www.etcgroup.org/documents/TheBigDown.pdf.
- 18 Malthus, T., *An Essay on the Principle of Population*. Printed for J. Johnson in St. Paul's Churchyard, London, 1798.

ثبت المصطلحات

أولاً: (عربي - إنجليزي)

أ

aptamers	ابتامرات: جزيئات حمض النووي أو الببتيد
receptor-mediated endocytosis	ابتلاع مستقبل وسيط
engulfment	ابتلاع، غمر
endosomolytic	ابتلاعي داخلي
double-bore needle	إبرة ثنائية الثقب
stylus	إبرة، إبرة التسجيل
architectures	أبنية، بُنى، تشييدات هندسية
orthogonal directions	اتجاهات متعامدة
adventitial vasa vasorum	أوعية العروق (الأوعية) البرانية
combination	اتحاد، دمج، مزج، تركيب، مجموعة، توافق
hormone ablation	اجتثاث الهرمون، استئصال جراحي الهرمون
avidity	اجتذاب
invasive	اجتياحي، انتشاري، غزوي
iterative phasing procedure	إجراء ضبط الطور التكراري
monoclonal antibodies	أجسام مضادة أحادية سلالة
embryos	أجنة

defibrillators	أجهزة تنظيم ضربات القلب
monoclinic	أحادي الميل
unimodal	أحادي النمط ، موحد النمط
monolaurate	أحادي ليورات
the state-of-the-art	أحدث
nanobelts	أحزمة نانوية ، شرائط نانوية
biologist	أحيائي ، متخصص أحياء
atomic grooves	أخاديد ذرية
direct tensile test	اختبار قابلية الشد المباشر
gating	اختيار جزء من الموجة
stacking faults	أخطاء متراكمة ، عيوب مكدسة
extinction	إخماد
myelosuppression	إخماد نخاعي ، إزالة نخاعي : كبت نقي العظم
mass-screening tool	أداة الفحص الشامل
administration	إدارة ، إعطاء الدواء ، تناول
bioforensics	أدلة جنائية حيوية ، الطب الشرعي الحيوي ، العلم الجنائي الحيوي
groin	أربية أصل الفخذ ، أربية
surface relaxation	ارتخاء سطحي ، استرخاء سطحي
arginine	أرجينين
interrogating	إرسال إشارة ، استجواب ، استنطاق
deconvolution	إزالة الالتواء ، فض الالتفاف
discoloration	إزالة اللون ، نصول اللون

decontamination	إزالة الملوث
bioclearance	إزالة حيوية
supernatant removal	إزالة طافية : مادة طافية فوق سائل رائق
sputtering	إزالة غير حرارية للذرات
incubation times	أزمنة الحضانة ، أزمنة التحضين
paramount	أساسي
underlying	أساسي ، كامن
prostatectomy	استئصال البروستاتا
mastectomy	استئصال الثدي
ovariectomy	استئصال المبيض
ablation	استئصال ، إزالة ، تذرية
collective electronic response	استجابة إلكترونية تجميعية
intrinsic transverse relaxation	استرخاء مستعرض ذاتي
estrogen	استروجين
gel electrophoresis	استشراد هلامي
electrophoresis	استشراد ، رحلان : هجرة الجزيئات أو الشحنات المعلقة في مجال كهربائي
antigenicity	استضداد
electrostatic stabilization	استقرار إلكتروستاتيكي
immunogenicity	استمناع ، محفزات مناعة ، استمناعية
cloning	استنساخ
transcription	استنساخ
transcriptionally	استنساخي ، بشكل استنساخي

internalization	استيعاب ، تدويل
capture	أسر ، حصر ، احتجاز
pristine Si surfaces	أسطح السيليكون الأصلي
mica surfaces	أسطح ميكا ، أسطح البلق
bursts	إشارات ، دفعات
metalloids	أشباه الفلزات
convergent beams	أشعة متقاربة أو متجمعة ، حزم متقاربة
motifs	أشكال
stick figures	أشكال عصبوية
weighted addition	إضافة مرجحة ، إضافة موزونة
blunter	اضطراب ، تخبط
decay	اضمحلال ، تداعي
nematic and smectic liquid crystalline phases	أطوار بلورية سائلة منظمة في خطوط متوازية وطبقية (في طبقات)
reconformation	إعادة التشكل ، إعادة الهيئة
recombining	إعادة توحيد
triage setting	إعداد الفرز أو النخب
monoliths	أعمدة منفصلة ، بلورات وحيدة
fatigue	إعياء ، تعب
track-etched polycarbonate membranes	أغشية بولي كربونات محفورة (منمشة) بالمسار
Langmuir–Blodgett films	أفلام لانجموير - بلودجيت
interparticle conjugation	اقتران بين الجسيمات
cannulation	إقناء ؛ إدخال القنية ، إدخال القصبة

corrosive	آكال، حات، مادة آكالة
coalescence	التحام، اندماج
spooling	التفاف
endocytosis	التقام خلوي، ابتلاع خلوي
pinocytosis	التهام خلوي
alginate	الغينات (مادة هلامية مستخرجة من أعشاب بحرية)
electron affinity	ألفة إلكترونية
electrolyte	إلكتروليت
electron volts	إلكترون فولت : وحدة قياس للطاقة
chimera	الكيميرا (كائن هجين ذو نوعين أو أكثر من الخلايا المختلفة جينياً) وهو كائن خيالي
circumferential winding	اللف المحيطي
anodized alumina	ألومينا أنودية (تغليف الأنود بطبقة من الألومينا)
alumina	ألومينا، أكسيد الألمونيوم
cellular uptake mechanisms	آليات امتصاص خلوي
hollow fibers	ألياف مجوفة
oligonucleotides	أليغونوكليوتيدات : سلسلة قصيرة من الروابط الجزيئية تحتوي تقريبا على ٢٠ أو أقل من أزواج قاعدية
public areas	أماكن عامة
propagation	امتداد، تكاثر، انتشار، تنامي
nitrogen pressure swing adsorption	امتزاز تأرجح ضغط النيتروجين، امتزاز تردد ضغط النيتروجين

ab initio	امتصاص مبدئي
extracorporeal immunoabsorption	امتصاص مناعي خارج الجسم
prominent surface plasmon band absorption	امتصاص نطاق بلازمون سطحي بارز
autoimmune diseases	أمراض المناعة الذاتية
hematotoxicity	أمراض تسمم الدم
secondary illnesses	أمراض ثانوية
intestine	أمعاء
reproducibility	إمكانية الاستعادة بنتائج متطابقة
anisotropic polarizability	إمكانية الاستقطاب متباين الخواص
amelogenins	أميلوجينينات (بروتينات مكونة لمينا الأسنان)
metastases	انبثاث، نقائل مفردتها نقيلة (انتقال الخلايا السرطانية من عضو إلى آخر)
gel extrusion	انبثاق، بثق، إخراج هلام
overexpress	إنتاج فرط من مادة جينية للخلايا السرطانية
dispersion	انتشار، تشتت، تفريق
uniformity	انتظام، تجانس، اتساق
intermetal electron transfer	انتقال الإلكترون بين الفلز أو داخل الفلز
oblique inclinations	انحرافات مائلة
pyrolysis	انحلال حراري، تحلل حراري
screw dislocation	انخلاع لولبي، إزاحة لولبية
individual dislocations	انخلاعات فردية، عمليات إزاحة فردية
annihilation	اندثار، فناء
endosomes	إندوسومات: فجوات الابتلاع الداخلية

endosomal	إندوسومي ، دخلولي ، دخول (فجوة الابتلاع الداخلية)
λ -exonuclease	إنزيم أكسونيوكلياز : إنزيم قاطع لحمض نووي من نهايته
topoisomerase	إنزيم درجة تحلزن الحمض النووي
ATPase	إنزيم تحلل ثلاثي فوسفات الأدينوسين
alkaline phosphatase	إنزيم الفوسفاتيز القلوي
endonuclease	إنزيم اندونوكليز : إنزيم كسر رابطة فوسفو ثنائي الأستر داخل البولي نيوكليوتيد
glucose oxidase	إنزيم أوكسيديز الجلوكوز
polymerase	إنزيم بوليمريز
horseradish peroxidase	إنزيم بيروكسيديز الفجل
collagenase	إنزيم كولا جيناز
luciferase	إنزيم لوسيفيريز
metalloproteases	إنزيمات البروتياز المعدنية
metalloproteinases	إنزيمات تحلل البروتينات المعدنية
ATPase	إنزيمات تفكك ATP إلى ADP
hydrolytic enzymes	إنزيمات حلمأة ، تميؤ ، تحلل مائي
occlusion	انسداد
capillary occlusion	انسداد الشعيرات الدموية ، انسداد شعري
trickle-down	انسياب ، تقطر ، تنقيط
Minds-on activities	أنشطة ذهنية ، أنشطة عقلية
hands-on activities	أنشطة عملية

extravasation	انصباب دمى ، تناضح : ارتشاح الدم من الوعاء الدموي إلى النسيج المجاور
tunability	انضباطية ، تنغامية
nanocrystal-labeled systems	أنظمة بلورية نانوية مرقومة
subsystems	أنظمة فرعية
very faint reflections	انعكاسات ضعيفة جداً
collapse	انهيار ، تحطيم ، طي
reflectivity	انعكاسية
Eels	أنقليس ، جريث (سمك) ثعبان الماء
specular patterns	أنماط براقية ، أنماط منظارية ، أنماط مرآوية
sacrificial anod	أنود ذوَّاب
microtubules	إنسيبيات دقيقة
neuroendocrine tumors	أورام الغدد الصماء العصبية
excised tumors	أورام مستأصلة
Oe	أورستد : وحدة شدة المجال المغناطيسي
vasa vasorum	أوعية العروق
transvascular	أوعية ناقلة
Tumor vasculature	أوعية دموية الورم
aerosol	ايروسول (ذريات صلبة أو سائلة يحملها الهواء) ، هباء جوي
isoleucine	أيزوليوسين (حمض أميني)
deliver	إيصال
arrest	إيقاف

counterion	أيون معاكس ، أيون مضاد (أيون خارج من عالق)
zwitterionic	أيونية أمفوتيرية : أيون مزدوج الشحنة سالب وموجب

ب

polyoxometalates	بولي أكسوميتالات (مجموعة من الأيونات متعددة الذرات المعدنية)
pathology	باثولوجي ، علم الأمراض
amorphous precursor	بادة غير متبلورة
propeptide	بادة ببتيدي ، ببتيدي غير فعال
p-glycoprotein	بارا - جليكوبروتين (بروتين سكري)
Debye screening parameter	بارامتر حجب ديبي
hepatic parameters	بارامترات الكبدية
endo-/exo-nucleases	بإنزيمات تحلل النوى (نيوكليز)
	الخارجية / الداخلية
poly(prolyl-hydroxyprolyl-glycyl)	بولي (برولايل - هيدروكسي برويل - جلايسيل)
nonpeptide	ببتيدي نانوي ، نانو ببتيدي
oligopeptides	ببتيديات أوليغمرية
magnetotactic bacterium	بكتريا مولدات مغناطيسية
more complicated hierarchical structures	بتراكيب هرمية (أو تدرجية) أكثر تعقيداً
Coulomb potential	بجهد كولوم
general hormone replacement	بديل هورمون عام
crystallite	بذرة بلورية ، بلورة صغيرة

genetics protocols	بروتوكولات ، اتفاقيات علم الوراثة
proteomics	بروتوميات ، دراسة خواص البروتينات
proteases	بروتياز : إنزيمات بروتينية
green fluorescence protein (GFP)	بروتين التفلور الأخضر
ferritin	بروتين الفريتين
kinesin	بروتين الكاينيسين
integrin	بروتين إنتجرين
apolipoprotein E	بروتين دهني (بروتين يرتبط بالدهون)
fibronectin	بروتين فايبرونكتين
clathrin	بروتين كلاثرين
endothelial integrins	بروتينات الانتجرين الغشائية
cellular proteins	بروتينات خلوية
porogens	بروجينات : مواد لتشكيل أفلام مسامية عازلة
phosphatidyl serine	بسيرين الفسفاتيديل
unfolding	بسط ، إزالة طي ، فض التواء
naïve	بسيط ، ساذج
straightforward	بسيط ، صريح ، دقيق ، مباشر
interstitially	بشكل خلالي ، خلاليًا
lung cancer cell line	بطانة خلية سرطان رئة
endothelial	بطانة ، غشائية : الغشاء المبطن للأوعية الدموية
postsynthesis	بعد التشييد
post-column	بعد العمود ، عمود بعدي ، ما بعد العمود
interresidue	بقايا بينية

mottle	بقع ، برقشة
spot	بقعة ، موضع ، نقطة
plasmon	بلازمون : تجميع لبروتوبلازم الخلية
plasmid	بلازميد
plasmids	بلازميدات
phagocytosis	بلعمة ، بالعات
emulsion polymerization	بلمرة مستحلبة ، بلمرة بالاستحلاب
Man-made diamond crystals	بلورات ألماس الصناعية
isomorphic crystals	بلورات متشاكلية ، بلورات آيزومرية : تشابه في الأجزاء مع اختلاف الأصل
monodispersed nanocrystals	بلورات نانوية أحادي الانتشار
hydroxyapatite crystallites	بلورات هيدروكسيد الكالسيوم المائي
constructor	بناء ، منشأ ، مُشيد
nanoscale architecture	بنى نانوية ، أبنية نانوية
textures	بنيات ، تراكيب ، نسيج
field emitters	بواعث مجال
buckminsterfullerene	بوكمنستر فوليرين (مركب متعدد الكربون)
buckyball	بوكي بول ، كرة بوكي
Pullulan	بولولان : متعدد السكريات وحدات المالتوتيروز يصنع من النشا
poly(furfuryl alcohol)	بولي (كحول الفرفريل) ، متعدد (كحول الفرفريل)
polyethylcyanoacrylate	بولي إثيل سيانو أكريلات

polyethylene oxide (PEO)	بولي إيثيلين أكسيد
polyethylene glycol (PEG)	بولي إيثيلين جلايكول
polyalkylcyanoacrylates	بولي الكيل سيانوأكريلات
poly ε-caprolactone	بولي إيسون - كبرولاكتون
polyisobutylcyanoacrylate (PIBCA)	بولي ايزوبوتيل سيانوأكريلات
polyisohexylcyanoacrylate (PIHCA)	بولي أيزوهيكسل سيانوأكريلات
polycyanoacrylate	بولي سيانوأكريلات
polyvinylpyrrolidone	بولي فينيل بيروليدون
polylactides	بولي لاکتيدات ، متعدد اللاكتيدات
polymethylmethacrylate (PMMA)	بولي ميثيل ميثاأكريلات
terpolymer	بوليمر ثلاثي
trimer	بوليمر ثلاثي الوحدة ، ترايمر
lipopolymer	بوليمر دهني
naked polymer	بوليمر مجرد
copolymer	بوليمر مشترك
hybrid polymer	بوليمر هجين
homodimers	بوليمرات ثنائية الوحدة (ديمرات) متجانسة
thermosensitive polymers	بوليمرات حساسة للحرارة ، بوليمرات حرارية حساسة
responsive polymers	بوليمرات متجاوبة ، بوليمرات سريعة الاستجابة
polyol	بوليول (كحولات متعددة مجموعة الهيدروكسيل)
biological milieu	بيئة بيولوجية
pmol	بيكومول

interchain

بين السلاسل

ن

sticking effect

تأثير الالتصاق

hangover effect

تأثير متخلف من الماضي

anomalous scattering effects

تأثيرات تشتت غير منتظمة أو شاذة

signaling

تشوير: إرسال الإشارة، إشارة

fluctuations

تأرجحات، تقلبات، ترددات

synergy

تآزر، تعاون

epifluorescence

تألق خارجي

photoluminescence

تألقية ضوئية، ضيائية ضوئية

variance

تباين

diffraction contrast

تباين الحيود

anisotropy

تباين الخواص، متباين الخواص

polycrystallinity

تبلور متعدد، متعدد التبلور

crystallization

تبلور، بلورة

time resolution

تبيين الزمن

abruptly contracts

تقلص فجأة

cytostatic

تثبيط الخلايا

inhibiting the human
immunodeficiency virus (HIV)

تثبيط فيروس نقص المناعة البشرية (الإيدز)

electroporation

تنقيب كهربائي (إدخال كروموسومات إلى الخلية
بالنبض الكهربائي)

fenestrations

تنقيب، ثقب

electrostatic attraction

تجاذب إلكتروستاتيكي، تجاذب إلكتروستاتي

aging experiment	تجربة معاصرة
degrading	تجريد، تخفيض
pucker	تجعد، تغضن
curling	تجعيد، تمويج، لوي
blood clotting	تجلط (تخثر) الدم
thrombosis	تجلط الدم، تخثر الدم
aggregate	تجمع، تكدس، ركام
porous aggregates	تجمعات مسامية
concrete close-packed nanoscale component assemblies	تجمعات مكون نانومتري مكتظة (متراصة بإحكام) متصلبة
double-lumen	تجويف ثنائي
luminal	تجويفي
underfocusing	تحت تركيز بؤري
sizing	تحجيم، تقدير الحجم
selective positioning	تحديد موضع انتقائي، موضع انتقائي
numerically computes	تحسب، تحصى، تقدر عددياً
immunization	تحصين، تمنيع
biomimetic	تحكم في عمليات حيوية، محاكي حيوي، محاكاة حيوية
radiolysis	تحلل إشعاعي
protonolysis	تحلل بروتوني
thermolysis	تحلل حراري
lipolysis	تحلل دهني

electrolysis	تحلل كهربائي
endonuclear/exonuclear degradation	تحلل نووي خارجي / نووي داخلي
resolving	تحليل
angular resolution	تحليل (تبين) زاوي
cumulant analysis	تحليل تراكمي
denature	تحول الصفات الطبيعية ، تحول طبيعة
transduce	تحول ، تبدل
denaturation	تحويل الصفات الطبيعية
Fourier transform	تحول فورييه
assignment	تخصيص ، تحديد
disposition	تخلص من ، ترتيب ، تنسيق ، طبع ، ترسب
tumor suppressor	تخميد الورم
damping	تخميد ، تثبيط
speculative	تخمين ، مضاربة
destructive interference	تداخل هدام
intervention	تدخل
grayscale	تدرج الرمادي
triggerable therapeutic intervention	تدخل علاجي قابل للإطلاق
shear flow	تدفق القص
laminar flow	تدفق طبقي ، صفائحي
overhanging	تدلي ، بروز ، نتوء
photothermal destruction	تدمير حراري ضوئي
electronically dope	تدعيم ، تنقيح ، إشابة إلكترونية

relatively strong equatorial oscillation	تذبذب استوائي قوي نسبياً
laser ablation (pulsed laser vaporization)	تذرية ليزر (تبخير ليزر نبضي)
dissolution	تذويب، إذابة
cross-linking	ترابط عرضي
packing	تراص
random alignment	تراصف عشوائي، اصطفااف عشوائي
superposition	تراكب
defect clustering	تراكم (احتشاد) خلل، تراكم عيب
isomorphic crystalline structures	تراكيب بلورية متشاكلة أو آيزومرية
mesoscale structures	تراكيب بمقياس متوسطة
relief structures	تراكيب بنقش بارز
looped structures	تراكيب حلقية. تراكيب حلزونية
form swirling structures	تراكيب دوامية، تراكيب التفافية الشكل
micellar structures	تراكيب غروية، تراكيب مذيلات
super structures	تراكيب فائقة
mesostructures	تراكيب متوسطة الحجم
trans	ترانس
Transferrin-Lip-p53	ترانسفيرين - Lip-p53
quadratic	تربيعي، من الدرجة الثانية
precise spatial arrangement	ترتيب مكاني دقيق
epitaxy	تنضيد، تناضد: طريقة ترسيب طبقة <u>متبلورة</u>
	منتظمة على ركيزة متبلورة
molecular beam epitaxy	تنضيد، تناضد حزمة جزيئية

rough structure	تركيب تقريبي
nanoscale structure	تركيب نانومتري
scaffolds	تركيبات ، سقالات ، دعامات
Isochromaticity	تساوي في درجة الألوان ، تساوي لوني
toxicemia	تسمم الدم
hepatotoxicity	تسمم الكبد ، السمية الكبدية
scatter	تشتت
monodispersity	تشتت أحادي ، أحادي التشتية
(anomalous) small-angle x-ray scattering [(A)SAXS]	تشتت الأشعة السينية صغير الزاوية (غير منتظم) [(A)SAXS]
diffuse scattering	تشتت انتشاري
radial scattering	تشتت شعاعي
Electron multiple scattering	تشتت متعدد الإلكترونات
polydispersity	تشتية متعددة
scattering	تشتيت ، انتشار ، نثر ، تفريق
lubrication	تشحيم ، تزييق ، تزييت
infusion	تشريب : إدخال سائل في الوريد ، صب ، سكب ، نقع
encoding gene	تشفير الجين ، جين مشفر
morphogenesis	تشكل حيوي ، تخلق حيوي : العملية الحيوية التي تسبب تطور شكل المتعضية
stylus profilers	تشكيلات إبرة التسجيل
disturb	تشويش ، إزعاج
templated synthesis	تشبيد بال قالب

Radiolytic synthesis	تشبيد بتحليل إشعاعي
demagnification	تصغير، إزالة التكبير
clearance	تصفية، خلوص، جلاء، وضوح، رائق
atherosclerosis	تصلب الشرايين
tomographic	تصوير شعاعي طبقي
optical coherent tomography (OCT)	تصوير شعاعي طبقي متماسك ضوئي، تصوير مقطعي متماسك ضوئي
biomedical imaging	تصوير طبي حيوي
optical coherence tomography	تصوير مقطعي التماسك الضوئي (OCT)
modulation	تضمين، تعديل، تنعيم
stenotic	تضيقي، انسدادى
immunoblotting	تطبيع مناعي، طبع مناعي
diagnostic applications	تطبيقات تشخيصية
bioconjugate applications	تطبيقات حيوية مترافقة
xenograft	تطعيم تهجينى، تطعيم خلطي
disinfection	تطهير
aging	تعتيق، تقادم، تأثر بمرور الزمن، شيخوخة،
transfection	تعداء: عملية إدخال الحمض النووي في الخلية عن طريق إحداث ثقب في الغشاء البلازمي
overexpression	تعديل فرط للكائن الحي، تعديل مفرط
gene expression	تعديل جيني
transgene expression	تعديل جيني، أو تحوير جيني، تعديل عبر الجين
posttranslational modifications	تعديلات انتقالية تالية

Mineralization	تعددين ، معدنة ، تمعدن : إدخال معدن
opsonization	تغليف لتسهيل البلع ، تغليف الجراثيم لتسهيل بلعمتها
pathological changes	تغييرات مرضية ، تغييرات باثولوجية
topographic details	تفاصيل طبوغرافية
chain reaction	تفاعل متسلسل
interplay	تفاعل ، تأثير متبادل
lysosomal degradation	تفكك ليزوزومي ، انحلال ليزوزومي
first – order approximation	تقريب الرتبة الأولى
weak-phase-object approximation	تقريب جسم الطور الضعيف
objective lens current fluctuations	تقلبات تيار العدسة الشيئية
shrinkage	تقلص ، انكماش
vacuum techniques	تقنيات التفريغ ، تقنيات الحواء ، تقنيات الخلخلة
nanoimprinting techniques	تقنيات الطباعة النانوية
nano-tech-related	تقنيات النانو ذات الصلة
densitometric techniques	تقنيات قياس الكثافة البصرية ، قياس كثافة الصورة
emulsion droplet coalescence technique	تقنية التحام قطيرة المستحلب
lift-up soft lithography technique	تقنية الطباعة الليثوغرافية (الحجرية) الناعمة بالنزع (الصعود لأعلى)
template technique	تقنية بطبعة ، تقنية بقالب معايرة
refinement technique	تقنية تصفية ، تقنية تكرير ، تقنية تحسين
agglomeration	تكتل ، تكدس

iteratively	تكرار التعويض
replication	تكرار، استنساخ
quantification	تكميم، تحديد كمي، قياس كمي
technetium	تكنيتيوم، تكنيوم
stack	تكوم، تكدس
speciation	انتواع: تشكل تطوري لنوع بيولوجي جديد
tailoring	تكييف، حياكة
annealing	تلدين
photodamage	تلف ضوئي، تدمير ضوئي
deteriorate	تلف، تدهور، فساد
damage	تلف، ضرر، أذى، تدمير
dichroism	تلونية ثنائية، تلون ثنائي، ازدواج اللون
isomerization	تماكب، آيزومرية، تشاكل
localized	متموضع، موضعي
contradistinction	تمييز بالتغاير
preheparinized	تميع دم سابق: الهيبارين دواء يعمل على تميع الدم
four-fold coordination	تناسق رباعي الطية
electroosmotic	تناضح كهربائي
electrostatic repulsion	تنافر إلكتروستاتيكي
proliferate	تنشر بكثرة، غزير، فرط
preorganization	تنظيم سابق، تنظيم مسبق
extracorporeal blood purification	تنقية الدم خارج الجسم

structure refinement	تنقيح التركيب ، تحسين التركيب
decoration	تنميق ، تزيين ، تنسيق
genotyping	تنميط جيني ، تحديد النمط الجيني
diversity and repeatability	تنوعية (تغايرية) وتكرارية
nucleation	تنوية ، تنوي
biological threat	تهديد بيولوجي
homeostasis	توازن ، ثبات
bioavailability	توافر حيوي
Biocompatibility	توافق حيوي
narrow monomodal lognormal particle size distribution	توزيع حجم جسيم طبيعي لوغاريتمي أحادي النموذج ضيق
biodistribution	توزيع حيوي
averaging	توسيط
labeling	توسيم
delivery	توصيل ، تسليم
predictability	توقعية ، قدرة على التنبؤ
galvanostatic current	تيار الاستقطاب
dark current	تيار مظلم

ث

dielectric constant	ثابت العزل الكهربائي
Planck constant	ثابت بلانك
mammalian	ثدييات
fenestrae	ثقب ، فتحة

trigonal/rhombohedral	ثلاثي الأضلاع /معيبي
trigonal	ثلاثي التماثل
three-fold	ثلاثي الطية
triclinic	ثلاثي الميل
cubo-octahedral	ثماني السطوح - مكعبي
phosphodiester	ثنائي أستر الفوسفور
diborane	ثنائي البوران
heterodimeric	ثنائي الجزيء غير متجانس
dihedral	ثنائي السطح ، ثنائي الأوجه

ج

gadopentetate	جادوبنتيتات ، بنتات الجادولينيوم
interstrand	جديلة بينية
strand	جديلة ، جبل ، ضفيرة
brainstem	جذع الدماغ
tolerated dosage	جرعة متحملة ، مسموحة
graphitization	جرفته ، معالجة بالجرافيت
inflammatory lesions	جروح التهابية ، ندب التهابية
moiety	جزء ، شطر
molecular "tinker-toy"	جزيء "شديد الصغر متعدد الحرف أو متجول"
DNA triple crossover molecules	جزيئات الحمض النووي DNA ثلاثية التحول (التعابر)
macromolecules	جزيئات ضخمة
reporter molecules	جزيئات مراسلة

submolecular	جزيئي فرعي ، تحت جزيئي
point object	جسم نقطي
bacterial particles	جسيمات بكتيرية
bimetallic particles	جسيمات ثنائية الفلز
viral particles	جسيمات فيروسية
phagocytosed particles	جسيمات مبلعمة
airborne particles	جسيمات محمولة بالهواء ، جسيمات عالقة في الهواء
lipid emulsionparticles	جسيمات مستحلب دهني
microparticles	جسيمات ميكروية ، جسيمات دقيقة
thromboembolism	جلطات دموية
thrombi	جلطات ، تجلط
glutaraldehyde	جلوتارالدهيد
anhydroglucose	جلوكوز لامائي
Adduct	جمعي ، مركب جمعي (مركب ينتج عن تفاعل إضافة)
Golgi apparatus	جهاز جولجي : عبارة عن عضوية تتواجد في خلايا الكائنات ذات التركيب الخلوي المعقد حيث تنظم المواد الوراثية على هيئة غشاء محيط بنواة الخلية
reticuloendothelial system	جهاز شبكي بطاني RES
functional lymphatic system	جهاز لمفاوي وظيفي
electronic gear	جهاز نقل الحركة الإلكتروني

asymmetric double-well potential	جهد بئر مزدوج لا متماثل
ζ -potential	جهد - زيتا
G pa	جيجا باسكال
phage genome	جينوم العائية
genomics	جينوميّات، علم الجينيات

أ

epitope	حاكمة: (ج: حواتم) الجزء المستضد الذي يتم التعرف عليه بواسطة الجهاز المناعي
strong moiré fringe	حافة مورير المظلمة القوية
stimulus	حافز، تحفيز
the case of constructive interference	حالة تداخل بناء
limiting case	حالة حدية
poor entrapment	حالة حصر ضعيفة
amorphous state	حالة غير متبلورة ، حالة لا شكلية
bound unoccupied states	حالات مقيدة أو مرتبطة شاغرة
vehicles	حاملات ، ناقلات: عبارة عن سوائل تذوب فيها الأدوية
endogenous chromophores	حاملات الألوان ذاتية المنشأ
fluorophores	حاملات التألق أو الفلور
endocytic vehicle	حاملة التقامية
ropes of nanotubes	حبال الأنابيب النانوية
ultra-small grains	حببيات فائقة الصغر، حببيات صغيرة جداً
grain	حببية ، حبة

provoke	حث ، إثارة ، استفز
the ellipsoidal detection volume	حجم الكشف الأهليلجي ، حجم الكشف البيضاوي
entropic penalty	حد الأنثروبي
atomically abrupt grain boundaries	حدود حبيبة حادة ذرياً
photothermal	حراري ضوئي
pharmacokinetics	حركية دوائية : علم تحديد مصير المواد التي تدار من خارج الكائن الحي
hydrothermal	حرمائي ، حراري مائي
scintillation counting	حساب الوميض
thermosensitively	حساسية للحرارة ، بشكل حساس للحرارة
blood pool	حشد الدم ، بركة الدم ، كمية سيلان الدم
filler	حشو ، مالئ
optical trapping	حصر بصري ، صيد بصري
prohibition	حظر ، منع ، تحريم
synergistic	حفاز معاون
autocatalytic	حفز ذاتي
subcutaneous injection	حقن تحت الجلد
intramuscular injection	حقن داخل العضلة
intraperitoneally injection	حقن داخل الغشاء البريتوني
intratumoral injection	حقن داخل الورم
intraperitoneal injection	حقن داخل غشاء البريتون ، حقن داخل الصفاق
injectants	حقن ، محقونات

eukaryotes	حقيقيات النوى : هي مجموعة من الكائنات الحية ذات بنية خلوية معقدة ، تتميز بأن المادة الجينية فيها تكون محصورة ضمن النواة المغلفة بغشاء
toroidal	حلقي ، حلقات غير متداخلة ، ملف حلقي
multianalyte	حليلة متعددة : الحليلة هي المادة المراد تحليلها
all-trans-retinoic acid (atRA)	ترانس - حمض الريتينويك
polylactic acid	حمض البولي لكتيك
folic acid	حمض الفوليك
payload	حمولة
alveoli	حويصلات
vacuolar	حويصلي ، فريغة
x-ray diffraction (XRD)	حيود الأشعة السينية (XRD)
kinematical electron diffraction	حيود إلكتروني حركي
overlapping coherent electron diffraction	حيود إلكتروني متماسك متداخل أو متراب
Bragg diffraction	حيود براغ
electron dynamic diffraction	حيود ديناميكي إلكتروني
diffractive	حيودية ، انحرافية

ف

extracorporeal	خارج الجسم
quotient	خارج القسمة
out-of-	خارج نطاق
C _γ -exo	خارجي - C ^γ

road map	خارطة طريق
surfactants	خافضات التوتر السطحي
chelators	خالبات ، مستخلبات
stamp	ختم ، طابع ، طبعة أو شكل بالكبس
thromboembolism thrombus	خثرة انسداد ثانوي
thrombus	خثرة ، جلطة
grazing	خدش ، كشط ، ملامسة
misregistration	خطأ التسجيل
platform	خطة ، برنامج ، رصيف ، منصة ، نظام أساسي
diffuse streaks	خطوط ، حزوز ، أخاديد انتشارية
canine TVT cells	خلايا TVT الكلبيّة
fibroblasts	خلايا الليفيّة
hepatoma cells	خلايا الورم الكبدي
vegetative bacterial cells	خلايا بكتيرية خضرية
germ cells	خلايا جرثومية
nasopharyngeal epidermal carcinoma cells	خلايا سرطان البشرة الأنفية البلعومية
melanoma cells	خلايا سرطان الجلد
microglia	خلايا عقدية دقيقة
photovoltaics	خلايا كهروضوئية
lymphocytes	خلايا لمفية
lysed cells	خلايا متحللة
osteoclasts	خلايا مدمرة للعظام
metastatic cells	خلايا نقيلة (انتقال الخلايا السرطانية من عضو إلى آخر)

disorder	خلل ، فوضى
macrophage	خلية بلعمية كبيرة ، بلعم (ضامة)
unit cell	خلية وحدة التركيب
monocyte	خلية وحيدة ، كرية وحيدة
pentagons	خماسي
endocytotic properties	خواص الابتلاع الخلوي
chimeric	خيالية ، وهمية
nematic	خيطي ، سلكي ، حبلي
filamentous	خيطي ، فتيلي ، شعيري



alopecia	داء الثعلبة
intraluminal	داخل التجويف الأنبوبي
<i>in vivo</i>	داخل الجسم
intracellular	داخل الخلية
intratracheal	داخل القصبة
Cy-endo	داخلي - Cy
envelope function	دالة الموجة التضمينية ، دالة منحنى التغير في ذروة الإشارة المرسل
Gaussian pair distribution function	دالة توزيع زوج جاوس
sinus function	دالة جيبيية
driver function	دالة مضخم حافز ، دالة مشغل
contrast transfer function	دالة نقل التباين CTF
Radial distribution function	دالة توزيع نصف قطرية (أو شعاعية)

dimers	دايمرات ، ثنائيات الجزيء ، بوليمرات ثنائية الجزيئات
LEDs	ثنائيات (صمامات ثنائية) الانبعاث الضوئي
avalanche photo-diodes	ثنائيات أو صمامات ثنائية ضوئية انهيارية
segway	دراجة كهربائية : دراجة صغيرة (مثل الأسكوتر) تعمل بالشحن وتسير لمسافة ١٧ ميل
tolerances	درجات تفاوت ، درجات خلوص ، درجات تسامح
crossover temperature	درجة حرارة الانتقال ، درجة حرارة التحول
transition temperature	درجة حرارة التحول
protective shields	دروع وقائية ، دروع حماية
throughput	دفق
Miller indices	دلالات ميلر
fluorescent indicator	دليل فلوري ، مبین فلوري
system compactness and portability	دمج (اكتناز) وقابلية حمل النظام
synergistic combination	دمج تعاوني ، دمج حفاز معاون
triglycerides	دهون ثلاثية
dehydrogenase	دهيدروجينيز : إنزيم نزع الهيدروجين
biopanning cycles	دورات فصل بالغسل الحيوي
circulation	دورة دموية ، دوران ، سريان ، انتشار
Krebs cycle	دورة كريبس
distearoylphosphatidylethanolamine	ديستارويل فوسفاتيديل إيثانول أمين
dextran	ديكستران

Hemodialysis	ديليزة الدم: فرز الدم بالانتشار الغشائي
thermodynamics	ديناميكا حرارية، ثرموديناميك
pharmacodynamics	ديناميكية دوائية: علم تأثير الأدوية على الخلايا
dendrimers	ديندريمرات: بوليمرات شجرية الشكل ثلاثية الأبعاد
superluminescent diode	دايود فائق الإضاءة

ذ

bulk atoms	ذرات ظاهرية، ذرات الحجم
icosahedron	ذو العشرين وجهاً
sacrificial	ذوآب

ر

labile bond	رابطة متغيرة، رابطة غير مستقرة
rad	راد: وحدة قياس الجرعة الإشعاعية
tetragonal	رباعي الأضلاع
tether	ربط
avalanche	رذاذ جسيمات، انهيار
restriction mapping	رسم خريطة تقييد، رسم خريطة تحديد
histograms	رسوم بيانية، رسوم إحصائية
medicare	رعاية طبية
microchips	رقائق ميكروية، رقائق دقيقة
lamellar	رقائقي
silicon wafer	رقاقة سليكون
physiological pH	رقم هيدروجيني فسيولوجي

probe substrates	ركائز المسبار
patterned substrate	ركيزة قالب مسبوك ، ركيزة منمطة
resonant	رنان
tunable plasmon resonance	رنين بلازمون انضباطي

ز

wedge angle	زاوية إسفينية ، زاوية وتدنية
threshold angle	زاوية العتبة
tilting angle	زاوية إمالة
beam convergence angle	زاوية تقارب الشعاع
solid angle	زاوية مجسمة
vasculature	زراعة الأوعية الدموية
Cell culture	زراعة الخلية ، استنبات الخلية
chromatic aberration	زيغ لوني
aberration	زيغ ، انحراف

س

presymptomatic	سابق للأعراض
dormant	ساكن ، خامد ، في طور السبات
electronegativity	سالبية كهربية ، كهروسالبية
cyborg	سايبورغ (عبارة عن كائن حي مزروع فيه أجهزة إلكترونية)
spinel	سباينل : خام بلوري معدني
styrene	ستايرين
streptavidin	ستربتافيدين

steroid	ستيرويد
sausage	سجق، نقانق
soot	سخام، سناج
mammary carcinoma	سرطان الثدي، كاركينوما
squamous cell carcinoma in vitro	سرطان الخلايا الحشرية خارج الجسم
leukemia	سرطان الدم، اللوكيميا
colorectal cancer	سرطان القولون والمستقيم
Lewis lung carcinoma	سرطان رئة لويس
non-small cell lung cancer	سرطان الرئة كبير الخلية
prostatic adenocarcinoma	سرطان غدة البروستاتا، أدينوكاركينوما
sarcoma	سرcoma: ورم لحمي، أو عضلي خبيث
meniscus	سطح محدب
amplitude of the original wave	سعة الموجة الأصلية
stroke	سكتة دماغية
clones	سلالات، مستعمرات خلوية
cascade	سلسلة، تعاقب
sulphydryl	سلفهيدريل
conductive silver wire	سلك فضي موصل
iron silicide	سليسيد الحديد
bacterial toxin	سم بكتيري
multiple thicknesses	سمكات متعددة، سموك متعددة
cytotoxicity	سمية خلوية، سمية الخلية
hematologic toxicity	سمية دموية

cardiotoxicity	سمية قلبية ، تسمم قلبي
nephrotoxicity	سمية كلوية ، تسمم كلوي
ferrofluids	سوائل مغناطيسية ، سوائل الحديدوز
flagella	سوط ، سوطي ، سياط
somatostatin	سوماتوستاتين
silanols	سيانولات (كحول السيليل أو السيليكون)
cytokines	سيتوكينات (بروتينات تنشط الخلايا المناعية)
cis	سيس
linkers silane	سيلان رابطات أو رابط أو وصلة
silanes	سيلانات : سلسلة متشاكله من هيدريدات السيلكون
silsesquioxanes	سيلسيس كويكسنان (RSiO _{3/2})
mesoporous silica	سيليكه بمسام متوسطه
Dormancy	سبات ، خمول ، هجوع

ش

generic	شامل ، عام ، جنسي
nanomeshes	شبيكات نانويه
voluminous network	شبيكه ضخمة
large length scale 3D binary superlattices	شبيكيات فائقة ثنائيه وثلاثيه الأبعاد 3D بمقياس طولي كبير
raster	شبيكه ، شبيكه كهربائيه
lattice	شبيكيه
retinal	شبيكيه (العين)

hexagonal honeycomb lattice	شبكة نخرية (قرص العسل) سداسية
quasi-spherically	شبه الكروية
metastable	شبه المستقرة
chlorotic	شحوب يخضوري : اصفرار غير سوي في النبات بسبب نقص حديد التربة
stress	شد ، إجهاد
iliac arteries	شرايين حرقفية
emoral arteries	شرايين فخذية
carotid-jugular	شريان سباتي - وداجي
intraarterially	شرياني ، داخل الشريان
glass coverslip	شريحة تغطية زجاجية
harmless fragments	شظايا غير ضارة ، أجزاء غير ضارة
cleave	شق ، فلق
cracks	شقوق ، تشققات ، تصدعات
conformational	شكل جزيئي
asymptotic form	شكل مقارب
spicular	شويكي ، أبر صغير من السيليكات تدعم تركيب الرخويات
objective	شيئي ، عدسة شيئية
Chitosan	شيتوزان
codon	شيفرة ثلاثية الأحماض النووية ، شفرة الحمض النووي ، شفرة

ص

calcein AM viability staining	صبغ حيوي الكلسين - AM ، تلوين حيوي الكلسين
staining	صبغ ، تلوين
fluorescent dextran dye	صبغة دكستران الفلورية
colocalized histological staining	صبغ نسيجي موضعي مختلط
new solvatochromic dye	صبغة كرومية تذاوبية جديدة (يتغير لونها تبعاً لقطبية المذيب)
platelets	صفائح دموية
qualities	صفات ، خاصيات ، نوعيات
mechanical rigidity	صلابة ميكانيكية
sonication	صوتنة
ultrasonification	صوتنة فائقة
back-projected aperture image	صورة فتحة مسقطة خلفية
micrograph	صورة مجهر
sol	صول : محلول غروي
Scherrer formula	صيغة شيرر

ض

hydrodynamic pressure	ضغط هيدرودينامي ، ضغط هيدروديناميكي
readout noise	ضوضاء المقرئ : أداة تبرز بالأرقام معلومات محسوبة أو مسجلة
vulnerable	ضعيف

ط

microcontact printing	طباعة بالتلامس الدقيق
dip-pen lithography	طباعة ليشوغرافية بتغطيس القلم ، طباعة حجرية بتغطيس القلم
photolithography	طباعة ليشوغرافية ضوئية : الطباعة بصفائح معدة فوتوغرافياً
scanning probe microscopy lithography	طباعة ليشوغرافية مجهرية بمسبار ماسح
soft lithography	طباعة ليشوغرافية ناعمة
lithography	طباعة ليشوغرافية ، طباعة حجرية ، نقش
packed beds	طبقات معبأة
fragile neovascular beds	طبقات وعائية جديدة هشة
native oxide layer	طبقة أكسيد طبيعية
spleen	طحال
scanning probe microscope tip	طرف (أو رأس) مجهر المسبار الماسح
termini	طرف ، نهاية
modalities	طرق ، أشكال
arc-discharge method	طريقة التفريغ القوسي (القوس الكهربائي)
injection modus	طريقة الحقن
electrostatically gate	طريقة إلكتروستاتيكية ، بوابة إلكتروستاتيكية
baroque method	طريقة باروكية (متسمة بالتغيير)
immunogold staining procedure	طريقة صبغ المناعة الذهبية ، طريقة تلوين المناعة الذهبية ،
procedure	طريقة ، أسلوب ، إجراء

mutant	طفرة، تحول
actual mutations	طفرات فعلية
hermetic coatings	طلاءات كتيمة، طلاءات غير منفذة
anti-fouling surface coatings	طلاءات مضادة لوسخ السطح
hydrophilic coatings	طليات (طلاءات) محبة للماء
blurring	طمس، غشاوة
topology	طوبولوجيا، طوبولوجي، الهندسة اللاكمية : علم دراسة الخصائص الهندسية التي لا تتأثر بتغير الحجم أو الشكل
nematic liquid-crystal phase	طور بلوري سائل خيطي الشكل
cholesteric phase	طور كوليسترولي
focal length	طول بؤري
Folding	طي، لف، ثني

ظ

bulk	ظاهري، حجم، ضخمة، معظم
sinusoidal epithelium	ظهارة جيبيّة

ع

drawback	عائق، عيب
bacteriophage	عائيات الجراثيم
phage	عائية: عبارة عن فيروسات، تتكون العائية من قفيفة بروتينية تحمي المادة الوراثية
macroworld	عالم كبير، عالم ماكروي
bioterror agent	عامل إرهاب حيوي (بيولوجي)

strain factor measurement	عامل الإجهاد
reductant	عامل الاختزال، مُختزل
offending agent	عامل الأذى، الضرر
disinfecting agent	عامل التطهير (تعقيم)
class A agent Bacillus anthracis exposure	عامل التعرض لعصيات الجمره الخبيثة الفئة A
form factor	عامل الشكل
Debye – Waller factor	عامل ديبياي - والر
lethal factor	عامل قاتل
epidermal growth factor	عامل نمو البشرة EGFR
ionization threshold	عتبة التأين
toxic dose threshold	عتبة الجرعة السامة
mites	عثه، سوس
counts	عدد التحليلات النبضية، معدودات
post specimen lenses	عدسات العينة البعدية
objective lens	عدسة شيئية
ultra-twin objective lens	عدسة شيئية مزدوجة (توأمية) فائقة
minilens	عدسة مصغرة
instability	عدم استقرار
hydrophobicity	عدم الألفة المائية
irregularities	عدم انتظاميات، اضطرابات، شذوذ
ribosome display (SD)	عرض الريبوسوم
phage display PD	عرض العائية
cell surface display CSD	عرض سطح الخلية

promote	عزز، شجع، ترقى
segregation	عزل، انعزال، فصل
indiscriminately	عشوائياً، دون تمييز
femoral	عضدية
artificial muscles	عضلات اصطناعية
vesicular vacuolar organelles	عضيات حويصلية بشرية
nanopharma	عقاقير نانوية
cervical lymph nodes	عقد ليمفاوية عنقية (لعنق الرحم)
calcific nodule	عقد متكلسة
Gadolinium neutron capture therapy	علاج أسر (حصر) نيوترون الجادولينيوم
biological labels	علامات بيولوجية
tags	علامات، وسم
tribology	علم الاحتكاك
combinatorial biology	علم الأحياء التوافقي
enzymology	علم الإنزيمات
Robotics	علم الإنسان الآلي
histology	علم الأنسجة
proteomics	علم البروتينات
pharmogenetics	علم الجينات الصيدلانية، علم الوراثة الصيدلانية
microfluidics	علم الموائع الدقيقة
Nanomedicine taxonomy	علم تصنيف الطب النانوي
pseudoscientists	علماء مزيفين
biotinylation	عملية ربط البيوتين إلى البروتين تساهمياً

columnar	عمودي ، طولي
catalytic clusters	عناقيد حفازة
diffractive optical element	عنصر بصري انحرافي أو حيودي (DOE)
coupling agents	عوامل اقتران ، عوامل ازدواج
contrast agents	عوامل التباين
chelating agents	عوامل التخالب
biological warfare agents	عوامل الحرب الحيوية
chemical warfare agents	عوامل الحرب الكيميائية
crowding agents	عوامل حشد
caliber	عيار ، قطر داخلي

نم

mustard gas	غاز الخردل
calf thymus	غدة توتية العجل
reaction chambers	غرف التفاعل ، وحدات التفاعل
spheroidal micelles	غرويات كروية ، مذيلات كروية
nanoshell	غلاف نانوي ، قشرة نانوية ، صدفة نانوية ، قذيفة نانوية
shell	غلاف ، صدفة ، قشرة ، قذيفة
Gray Goo	غو جراي ، غو الرمادي : سيناريو افتراضي عن نهاية العالم تستهلك فيها الروبوتات ذاتية الاستنساخ التي لا يمكن السيطرة عليها كل صور المادة على الكرة الأرضية
incompatible	غير متوافق

unforeseen	غير متوقع ، مفاجئ
seamless	غير ملحوم ، بدون لحام درزي
noninvasive	غير منتشر
noninvasively	غير منتشر ، غير متفشي
anomalous	غير منتظم

ف

murine	فئران
retired breeder rats	فئران مولدة منعزلة ، استيلاد فئران منعزلة
superparamagnetic	فائقة البارامغناطيسية
ultrathin	فائقة الرقة
nude mouse	فأر عاري ، فأر منزوع التوتة
spacing	فاصل ، مسافة بينية ، مباعدة
FASTA	فاستا هي مجموعة برامج لبحث تراصف وتسلسل البروتين
endosome	فجوة الابتلاع الداخلية ، إندوسوم ، دخول
histological biopsy	فحص عينة نسيجية
hybridization assays	فحوصات التهجين ، اختبارات التهجين ، تجارب التهجين
brachial	فخذ
voids	فراغات
stereoelectronic	فراغية إلكترونية
prospects	فرص ، إمكانيات ، توقعات
hyperthermia	فرط الحرارة ، ارتفاع الحرارة

anaphylactic	فرط الحساسية
hypersensitivity	فرط الحساسية
Electron Diffraction Oversampling	فرط عينة حيود إلكتروني ، فرط أخذ عينات حيود إلكتروني
subtle spectral differences	فروق طيفية دقيقة
dextran ferrites	فريتات أو حديدات الدكستران
interdisciplinary team	فريق متعدد التخصصات
plasmapheresis	فصادة البلازما : إزالة ومعالجة بلازما الدم خارج الجسم
decoupling	فصل
ultracentrifuge separation	فصل بالطرد المركزي فائق السرعة
panning	فصل بالغسل
bio-panning	فصل بالغسل الحيوي
immunoseparation	فصل مناعي
sequestration	فصل ، عزل ، تنحية
decouples	فض الاقتران ، فصل
chaotic	فضوي ، مشوش
viable	فعال ، ذو حيوية ، قادر على النمو ، قابل للحياة
potency	فعالية ، قدرة
lasing action	فعل يصدر إشعاعات منتظمة مثل أشعة الليزر
abrasive action	فعلها الكاشط ، الحاك
hysteresis loss	فقد التخلفية
defocus	فقدان البؤرة ، إزالة البؤرة

dedifferentiate	فقدان التخصص في الشكل أو الوظيفة (التردي من خلية متخصصة أو نسيج إلى شكل غير متخصص جنيني أكثر وأبسط)
uncoiling	فك ، حل ، فض
fluorescent	فلوري
photonics	فوتونيات ، ضوئيات
wurtzite	فورتسيت : كبريتيد الزنك
hydroxyapatite	فوسفات الكالسيوم المائي ، هيدروكسي أباتيت
gate voltage	فولطية الصمام أو الباعث
fullerenes	فوليرينات : مركبات تحتوي على ٦٠ ذرة كربون
<i>in situ</i>	في الموقع الأصلي
fibrin	فيبرين
cowpea chlorotic mottle virus (CCMV)	فيروس البقع الصفراء (البقع اليخضورية) للوبيا (CCMV)
adenoviruses	فيروسات غدية
adeno-associated viruses	فيروسات غدية مرتبطة (AVV)
tobacco mosaic viruses	فيروسات فسيفساء التبغ
retroviruses	فيروسات قهقرية ، فيروسات انقلابية

ق

controllable	قابل للتحكم
isolable	قابل للفصل ، قابل للعزل ، يمكن عزله
swellable	قابلة للانتفاش ، قابلة للانتفاخ
cell viability	قابلية الحياة والنمو للخلية ، حيوية الخلية

field mission guns	قاذفات (مطلقات) انبعاث المجال (FEG)
aliquot	قاسم، عدد كامل، متكامل
mold	قالب
Porods`s low	قانون بورودس
stable geodesic domes	قباب جيوديسية مستقرة
cap	قبة، تغلف، تغطي الطرف العلوي، غطاء
angular acceptance	قبول زاوي
expression	قدرة الجينات على تعديل الكائن الحي، تعديل جيني
resolving power	قدرة تحليلية
tile	قرميدة، بلاطة، آجرة
macaques	قرود المكاك
invasive x-ray catheterization	قسطرة الأشعة السينية الانتشارية
flake	قشرة، تقشير، قشيرة
slenderness	قضاقة، نحافة، نحالة
amphiphilic rods	قضبان محبة للماء والدهون
nanomeshes	قضبان نانوية
microdroplets	قطيرات دقيقة
leukopenia	قلة الكريات البيضاء
cores	قلوب، نوى، بذور، لب
vertex	قمة، رأس
vial	قنينة، قارورة
coercivities	قهريات، قسريات، قوى ممانعة

rectors	قوائم ، عضلات ناصبة
longitudinal force	قوة طولية
transverse force	قوة مستعرضة
colon	قولون
lateral capillary forces	قوى شعرية جانبية
relaxometry	قياس الاسترخاء ، مقياس الاسترخائية
flow cytometry	قياس التدفق الخلوي ، قياس الخلايا المناسبة
eigenvalues	قيم ذاتية ، معادلة متميزة لجدول

ك

cold cathode	كاثود بارد ، مهبط بارد
high-angle annular dark-field detector	كاشف المجال المظلم الحلقي عالي الزاوية (HAADF)
array detectors	كاشفات مصفوفة
charge-coupled device (CCD) cameras	كاميرات بجهاز مزدوج الشحنة
nanocapsules	كبسولات نانوية
glomeruli	كبيبات
kidney glomeruli	كبيبات الكلى
relativistic mass	كتلة نسبية
holospheres	كرات تامة ، مجالات كروية كاملة
nanospheres	كرات نانوية ، مجالات نانوية
carbonize	كربنة ، تفحيم
carboxybetaine	كربوكسي بيتين
carbonyl	كربونيل : مجموعة الكربونيل

soccer ball	كرة القدم
solidified sphere	كرة متصلبة، كرة متجمدة، مجال كروي متصلب
leukocytes	كريات بيضاء
erythrocytes	كريات حمراء
immunoglobulins	كربينات مناعية
highly selective colorimetric detection	كشف لوني عالي الانتقائية
mechanical integrity	كمالية ميكانيكية
macroscopic quantities	كميات عيانية
contour	كنتور، منحنى، محيط الشكل
procollagen	كولاجين ابتدائي، كولاجين أولي
molecular entities	كيانات جزيئية
chirality	كيرالية، عدم التماثلية، اللاتماثلية
Immunohistochemistry	كيمياء نسيجية مناعية
sonochemical	كيميائي صوتي، صوكيميائي

J

anharmonic	لا توافقية، غير توافقية
infinite	لا محدود، غير محدود، لا نهائي
eccentric	لا مركزي
perfusion devices	لأجهزة نضح
liposomes	ليبوسومات: كريات شحمية
lysate	لايسات
lysine	لايسين
building blocks	لبنات، كتل بناء

latex	لثي: لبن الشجر، لاتكس
polystyrene latexes	لثيات البوليستيرين
coil	لفيفة، ملف، حلزون، لي
shot	لقطة
round glass plate	لوح زجاج مسنفر أو مضبب
triple helix	لولب ثلاثي، حلزون ثلاثي
superhelix	لولب فوق
triple-helical	لولبي ثلاثي، حلزوني ثلاثي
magnetoliposomes	ليبوسومات مغناطيسية (ML)
folate	ليجاند الفولات (ملح حمض الفوليك)
univalent ligands	ليجاندا أحادية التكافؤ
homing ligands	ليجاندا موجهة العودة (قادرة على العودة لمكانها الأصلي)
lysosomes	ليزوزومات، جسيم حال
fiber	ليف
leucine	ليوسين: حمض أميني
amyloid-b-protofibrils	لييف (خيوط دقيقة أولية - b - نشوانية)
fibril	لُيفة، خيوط دقيقة
fibrillar	لُيفي

م

gross pathology indicators	مؤشرات الباثولوجيا أو علم الأمراض الإجمالية
signatures	مؤشرات، إشارات
oxidative	مؤكسدة

deionized water	ماء منزوع الأيونات
supercritical fluid	مائع فوق الحرج ، سائل فوق الحرج
maghemite	ماجيميت (أكسيد الحديد المتبلور)
nanocrystalline maghemite	ماجيميت بلوري نانوي
patch clamp	ماسك موضعي لقياس فولتية قنوات
absorber	ماص
contraception	مانع الحمل
myosin	مايوسين
growth-arrested	مبتور ، مكبوح النمو
vesicular	مبثر ، بشري ، إسفنجي ، حويصلي
precautionary principle	مبدأ وقائي
biocidal	مبيد حيوي ، قاتل حيوي
sporicides	مبيدات أبواغ
pesticide	مبيدات حشرية
time- resolved	مبين الزمن ، مبان الزمن
homomeric	متجانس الوحدة
expression vector	متجه حامل بروتين مصنع
vector	متجه ، متجه حامل ، ناقل ، موجه
reciprocal lattice vectors	متجهات الشبكية العكسية ، متجهات الشبكية المتبادلة
confocal	متحد البؤرة
mutants	متحوّلات ، متغيّرات ، ناتج طفرة
nested	متداخل
isovalent	متساوي التكافؤ

concatemer	متسلسل
isovalent spermine homologues	متشابهات ، متماثلات سبرمين متساوية التكافؤ
concrete	متصلب ، متكتل ، متحجر ، واقعية ، ملموسة
polydisperse	متعدد التشتت ،
polycation	متعدد الكاتيون ، بولي كاتيون
staggered	متعرج ، متداخل
tortuous	متعرج ، ملتوي
agglomerating	متكتل ، متجمع ، متكسد
isomer	متماكب ، ايزومر
phased = in phase	متوافق الطور
urinary bladder	مثانة بولية
stabilizers	مثبتات
inhibitor	مثبط ، مانع ، كابح
gastric acid inhibitors	مثبطات حمض المعدة
desorption	مخ ، عكس الامتصاص
prefield	مجال سابق
shearing, and pressure fields	مجالات الضغط والقص
conventional transmission electron microscopes	مجاهر إلكترونية نفاذة تقليدية (TEM)
scanning probe microscopies	مجاهر المسبار الماسح (SPM)
stranded	مجدول
House of Representatives	مجلس النواب
triplets	مجموعات ثلاثية
mixed populations	مجموعات مختلطة

ensembles	مجموعات منسجمة الأجزاء
omnivorous	قارت ، ملتهم : مقتات بالمواد الحيوانية والنباتية معاً
overdetermined set	مجموعة أكثر تحديداً ، مجموعة محددة أكثر من اللازم
scanning tunneling microscopy (STM)	مجهر التنفق الماسح
cryo-electron microscopy	مجهر إلكتروني منخفض الحرارة أو بالتبريد
transmission electron microscope	مجهر إلكتروني نفاذ
microscope of nominal resolution	مجهر الوضوح الاعتباري
total internal-reflection fluorescence (TIRF) microscopy	مجهر تألق الانعكاس الداخلي الكلي TIRF
freeze-fracture microscopy	مجهر تثبيت الأنسجة وقطعها بالتجميد
fluorescence microscopy	مجهرية التفلور ، التألق
dark field microscopy	مجهرية المجال المظلم ، فحص مجهري المجال المظلم
reflectance confocal microscopy	مجهرية متحدة بؤرة الانعكاس
aqueous polyacrylate solutions	محاليل البولي أكريلات المائية
bleach solutions	محاليل التبييض
chlorine solutions	محاليل الكلور
lipophilic	محب للدهون
amphiphile	محب للماء والدهون ، مزدوج الألفة : يألف الماء والدهون
lyotropic	محبة للمذيب ، بتركيز يحدد حالتها
finite	محدود
incubated	محضنة
immunogenic	محفز مناعي ، مستضد
stimuli	محفزات ، مؤثرات
electron probe microanalyzer	محلل مسبار الإلكترون الدقيق

plasmid carried	محمول بلازمي
biohazards	مخاطر حيوية
binary mixtures	مخاليط ثنائية
hologram	مخطط مجسم ، صورة ثلاثية الأبعاد
chelates	مخلبيات ، مواد مخلبية
educts	مخلفات انحلال ، مستخرجات
passivated	مخمّد الفعالية
premedication	مداواة ، معالجة أولية
embedded	مدفونة ، مدموجة
dichroic mirror	مرآة ثنائية اللون ، مزدوجة اللون
PEGylated	مرتبط ببولي إيثيلين جلايكول
nascency	مرحلة أولية من عملية تطوير ، بداية ، استهلال
embryonic stage	مرحلة جنينية ، مرحلة بدائية
band-pass filter	مرشح إمرار نطاقي
millipore filters	مرشحات غشائية
antecubital	مرفقية ، أمام المرفق
isomorphous compounds	مركبات متماثلة التبلور
pliant	مرنة ، طيعة
chronically	مزمن
facetious	مزوج ، سطحي ،
trajectories	مسار المقذوف
proliferation pathways	مسارات انتشار
ancillary	مساعد ، إضافي

MWCO	مسام فصل وزن جزيئي
collimation	مسامة، موازاة، تسديد
probe	مسبار، مجس
modified pathogens	مسيبات الأمراض المعدلة
pathogens	مسيبات الأمراض، عوامل مرضية
inducible	مستحث
cosmetics	مستحضرات التجميل
emulsifier	مُستحلب
emulsion	مستحلب، معلق، عالق
taper	مستدج، متدرج القطر، حز
histocompatibility antigens	مستضدات توافقية نسيجية
multivalent polymer receptors	مستقبلات بوليمر متعددة التكافؤ
plane	مستوى، مستو
index planes	مستويات انكسار
sustained levels	مستويات مداومة
phantom	مشابه، محاكي، وهمي، شبحي
scatterer	مُشتت
radioactive	مشع
optical traps	مصائد بصرية، فخاخ بصرية
elution buffers	مصدات فصل بالتصفية، تصفية تتابعية
synchrotron radiation (SR) source	مصدر الإشعاع السنكروتروني
susceptibility artifacts	مصطنعات الحساسية أو القابلية، صانعات الحساسية
scattering matrix	مصفوفة التشتت

manufacturer	مُصنَّع، مُنتِج، صانع
antisense	مضاد الإحساس
antiestrogenic	مضاد الإستروجين
antitrypsin	مضاد التريسين
antihistamine	مضاد الهستامين
antitumoral	مضاد الورم
antimicrotubule	مضاد إنبيوب
antiarrhythmics	مضاد عدم اتساق ضربات القلب
antitoxins	مضادات السموم
antimetabolites	مضادات للأبيض
photomultiplier	مضخم الضوئي، مضاعف ضوئي
decontaminant	مطهر، مزيل تلوث
spectroscopy	مطيافية
atomic force microscopy (AFM)	مطيافية (أو مجهر) القوة الذرية
Auger electron spectroscopy	مطيافية إلكترون أوجيه
x-ray absorption spectroscopy (XAS)	مطيافية امتصاص الأشعة السينية (XAS)
flight mass spectrometry	مطيافية انطلاق الكتلة
manipulation	معالجة، تلاعب
free propagator	معامل الانتشار الحر
moduli	معاملات
image acquisition rate	معدل التقاط الصورة
modifiers	معدلات، محولات، مبدلات
biomineralization	معدنة حيوية

DNA-branched motif complexes	معقدات متكررة من الحمض النووي DNA المتفرعة
presterilized	معقم سابقاً ، سابق التعقيم
applicable	معمول به
Rayleigh criterion	معيار رايلي
modularity	معيارية ، نمطية ، قابلية التركيب
orthorhombic	معيني مستقيم
opsonized	مغلقة
remnant magnetizations	مغنطيسيات دائمة أو باقية
magnetite	مغنيتيت
magnetite	مغنيتيت ، أكسيد الحديد المغناطيسي ، الحجر المغناطيسي
photoresists	مقاومات ضوئية
fight infections	مقاومة الالتهابات
corrosion resistance	مقاومة التآكل
magnetoresistive	مقاومة مغناطيسية ، مقاوم مغناطيسي
intercalator	مقحم ، مدرج
error bar	مقياس الخطأ
propensity scale	مقياس النزعة ، مقياس الميول
UV-VIS spectrophotometer	مقياس طيف الأشعة فوق البنفسجية والمرئية
aggressive	مكافح
anchorage	مكان التثبيت ، المرسى
phage display libraries	مكتبات عرض العاثية
close-packed	مكتظ ، متراص بإحكام

face centered cubic	مكعبي مركز الوجه
complementary	مكمل ، متمم
cytosol	مكونات سيتوبلازم الخلية ، العصارة الخلوية
convenience of usage	ملائمة الاستخدام
insert	ملحق ، أدرج ، ألقم
plasticizer	ملدن ، ملين
tweezers	ملقاط ، ملقط
excellent adsorbents	ممتازات ممتازة
phased	ممرجل ، منفذ على مراحل
heparinized	مميع مسبقاً
necrotic regions	مناطق نخرية
uniform	منتظم ، متسق
propagating	منتقل ، منتشر
consistent	منسجم ، خالي من التناقض
platform	منصة ، نظام أساسي ، رصيف
interstitial compartment	منطقة خلالية
vicinity	منطقة مجاورة
spatial light modulators	منغمات ، معدلات ضوئية مكانية
hyperpermeable	منفذ جداً ، فرط منفذ ، زائد المسامية
blood return port	منفذ عودة الدم
path-by-path approach	منهج المسار بالمسار
combined hyperthermia therapy approach	منهج علاج ارتفاع الحرارة الموحد
biology methodologies	منهجيات علم الأحياء

nucleators	منويات
sperm	مني ، نطفة ، حيوان منوي
microfluidic	موائع دقيقة أو ميكروية : متعلقة بسلوك المعالجة والتحكم الدقيق للسوائل التي تكون مقيدة هندسيا بمقاييس صغيرة
polycrystalline materials	مواد متعددة البلورات
colloid nucleation sites	مواقع التئوي الغروية
apoptosis	موت الخلية المبرمج
outgoing and scattered wave	موجة صادرة ومشتتة
broad bandwidth	موجة واسعة
isotopic	موحد الخواص
morphology	مورفولوجيا : علم تركيب وتشكل بلورة
labeled	موسوم ، معلم ، مميز
sonicated	موصتن
conductance	مواصلة ، توصيل
conductivity	موصلية
electrical conductivity	موصلية كهربائية
lateral location	موقع جانبي
synthesizer	مولف ، مشيد
chelate	متخالب
macromonomers	مونومرات كبيرة أو ضخمة
mitoxantrone is an anthracenedione	ميتوكسانترون (هي عبارة عن انثراسينديون) عبارة عن مضادات الأورام

mica	ميكا، بلق
micrographia	ميكروجرافيا

ن

pinning holographic diffuser	ناشر مجسم دوار
nanoscopic	نانوسكوبي، في مدى نانومتري
agonists	ناهضات، شادات، محرضات (مواد لها قدرة ارتباط بالمستقبل الحيوي ارتباطا نوعيا وإطلاق استجابة معينة من هذا المستقبل)
bone marrow	نخاع العظم
necrosis	فخر، تنكزز: موت موضعي يحلل بالنسيج الحي
lesion	ندبة، جرح، آفة
aspect ratio	نسبة الطول إلى العرض
high-aspect-ratio	نسبة الطول للعرض عالية، نسبة باعية عالية
interstitium	نسيج خلالي
nonmalignant tissue	نسيج غير خبيث
peripheral tissue	نسيج محيط، نسيج طرفي
Tumor tissue	نسيج الورم
web	نسيج، تشابك، شبكة عنكبوتية
radius of gyration	نصف قطر الدوران
domains	نطاقات، مجالات
mononuclear phagocytic system	نظام البلعميات مفردة النوى
closed-loop tubing system	نظام أنابيب حلقي مغلق

heterodyne optical detection scheme	نظام كشف بصري مختلط الترددات ، مخطط كشف بصري مختلط الترددات
perturbation theory	نظرية الاضطراب
molecular counterparts	نظيرات جزيئية ، مثيلات جزيئية
analogon	نظير ، العضو المتناظر
pundits	نقاد
hypoxia	نقص الأكسجة : نقص وصول الأكسجين إلى أنسجة الجسم
thrombocytopenia	نقص الصفيحات الدموية
osteogenesis imperfecta	تكوّن العظام الناقص ، خلل التكون العظمي
paradigms	نماذج
etching	نمّش ، حفر
tapping mode	نمط التنصت ، أسلوب النقر ، الدق
selected-area electron diffraction pattern	نمط حيود إلكترون المنطقة المختارة
phenotype	نمط ظاهري ، صفة ظاهرية
genotype	نمط وراثي ، نمط جيني
modality	نمطية ، طريقة
angiogenesis	نشوء (أو تكون) الأوعية الدموية جديدة
seeded growth	نمو بذري ، نمو مبذور
epitaxial growth	نمو طبقي فوق ، ترسيب مادة بلورية ، نمو بالتضيد
an icosahedral model	نموذج ذو العشرين وجهاً المنتظم
breakdown products	نواتج التحلل ، نواتج الانحلال

episodes	نوبات
seizures	نوبات مرضية
nuclearity	نوى ، أنوية : عدد الذرات الفلزية المركزية في مركب تناسقي

٨

exposing	هتك ، تعرّض
terrorist attacks	هجمات إرهابية
photo-destruction	هدم ضوئي
lutinizing hormone	هرمون انبثاق البويضة
hierarchical	هرمية ، تدرجية
gadolinium hexanedione	هكسانديون الجادولينيوم
agarose gel	هلام الأجاروز
hyaluronate	هياالورونات
hydroxylation	هيدروكسلة ، إضافة هيدروكسيل

٩

AIDS epidemic	وباء الأيدز
proteoglycan	وبروتيوجلايكان
facet	وجه بلورة
consensus	وحدة ، اتحاد ، توافق
recognition unit	وحدة تمييز
unitarity	وحدوية ، تحديد خطي
neuroblastoma	ورم خلايا عصبية
glioblastoma	ورم أرومي دقيقي

mesothelioma	ورم المتوسطة : نوع نادر من السرطانات يصيب الظهارة المتوسطة غالباً الجنبية وأحياناً الصفاق والتأمور والغلالة الغمدية ، وينتج ورم المتوسطة هذا غالباً من التعرض للأسبستوس.
glioma	ورم دقيقي
melanoma	ورم ملاني ، سرطان الجلد ، ورم جلدي
lacquers	ورنيشات ، دهانات ، طلاءات
post-capillary venules	وريدات ما بعد الأوعية الشعرية
anatomic description	وصف تشريحي
conspicuity	وضوح ، ظهور
renal function	وظيفة كلوية
heterofunctional	وظيفية غير متحانسة
cuvette	وعاء العينة ، كوفيت
angiogenic	وعائية
nascent	وليدة ، حديثة التولد
scintillation	وميض
wuestite	ويستيت

ي

sapphire	ياقوت ، زفير
fluctuates	يتقلب ، يتغير
disrupte	يتمزق
encyst	يُكَيِّس ، يتكيس

ثانياً: (إنجليزي - عربي)

A

(anomalous) small-angle x-ray scattering [(A)SAXS]	تشتت الأشعة السينية صغير الزاوية (غير منتظم) [(A)SAXS]
ab initio	الامتصاص المبدئي
aberration	زيغ، انحراف
ablation	استئصال، إزالة، تذرية
abrasive action	فعلها الكاشط، الحاك
abruptly contracts	تتقلص فجأة
absorber	ماص
actual mutations	طفرات فعلية
adduct	جمعي، مركب جمعي (مركب ينتج عن تفاعل إضافة)
adeno-associated viruses	الفيروسات الغدية المرتبطة (AVV)
adenoviruses	الفيروسات الغدية
adventitial vasa vasorum	أوعية العروق (الأوعية) البرانية
administration	إدارة، إعطاء الدواء، تعاطي، تناول
aerosol	ايروسول (ذريات صلبة أو سائلة يحملها الهواء)، هباء جوي
agarose gel	هلام الأجاروز
agglomerating	متكتل، متجمع، متكسد
agglomeration	تكتل، تكسد
aggregate	تجمع، تكسد، ركام

aggressive	مكافح
aging	تعتيق، تقادم، تأثر بمرور الزمن، شيخوخة،
aging experiment	تجربة معاصرة
agonists	ناهضات، شادات، محرضات (مواد لها قدرة ارتباط بالمستقبل الحيوي ارتباطاً نوعياً وإطلاق استجابة معينة من هذا المستقبل)
AIDS epidemic	وباء الأيدز
airborne particles	جسيمات محمولة بالهواء، جسيمات عالقة في الهواء
alginate	الغينات (مادة هلامية مستخرجة من أعشاب بحرية)
aliquot	قاسم، عدد كامل، متكامل
alkaline phosphatase	إنزيم الفوسفاتاز القلوي
all-trans-retinoic acid (atRA)	ترانس - حمض الريتينويك
alopecia	داء الثعلبة
alumina	ألومينا، أكسيد الألومنيوم
alveoli	حويصلات
amelogenins	أميلوجينينات (بروتينات مكونة لمينا الأسنان)
amorphous precursor	بادرة غير متبلورة
amorphous state	حالة غير متبلورة، حالة لا شكلية
amphiphile	محب للماء والدهون، مزدوج الألفة: يألف الماء والدهون
amphiphilic rods	قضبان محبة للماء والدهون

amplitude of the original wave	سعة الموجة الأصلية
amyloid-b-prototfibrils	لييف (خيوط دقيقة أولية - b - نشوانية)
analogon	نظير، العضو المتناظر
anaphylactic	فرط الحساسية
anatomic description	الوصف التشريحي
anchorage	مكان التثبيت، المرسى
ancillary	مساعد، إضافي
angiogenesis	نشوء (تكوّن) الأوعية الدموية جديدة
angiogenic	وعائية
angular acceptance	القبول الزاوي
angular resolution	تحليل (تبين) زاوي
anharmonic	لا توافقية، غير توافقية
anhydroglucose	جلوكوز لامائي
anisotropic polarizability	إمكانية الاستقطاب متباين الخواص
anisotropy	تباين الخواص، متباين الخواص
annealing	التلدين
annihilation	اندثار، فناء
anodized alumina	الألومينا الأنودية (تغليف الأنود بطبقة من الألومينا بالتحليل الكهربائي)
anomalous	غير منتظم
anomalous scattering effects	تأثيرات تشتت غير منتظمة أو شاذة
antecubital	المرفقية، أمام المرفق
antiarrhythmics	مضاد عدم اتساق ضربات القلب

antiestrogenic	مضاد الإستروجين
anti-fouling surface coatings	طلاءات مضادة لوسخ السطح
antigenicity	استتضاد
antihistamine	مضاد الهستامين
antimetabolites	مضادات للأيض
antimicrotubule	مضاد إنبيوب
antisense	مضاد الإحساس
antitoxins	مضادات السموم
antitrypsin	مضاد التريسين
antitumoral	مضاد الورم
apolipoprotein E	البروتين الدهني (بروتين يرتبط بالدهون)
apoptosis	موت الخلية المبرمج
applicable	المعمول بها
aptamers	ابتامرات : جزيئات حمض النووي أو الببتيد
aqueous polyacrylate solutions	محاليل البولي أكريلات المائية
arc-discharge method	طريقة التفريغ القوسي (القوس الكهربائي)
architectures	أبنية ، بُنى ، تشييدات هندسية
arginine	أرجينين
array detectors	كاشفات مصفوفة
arrest	إيقاف
artificial muscles	عضلات اصطناعية
aspect ratio	نسبة الطول إلى العرض
assignment	تخصيص ، تحديد

asymmetric double-well potential	جهد بئر مزدوج لا متماثل
asymptotic form	شكل مقارب
atherosclerosis	تصلب الشرايين
atomic force microscopy (AFM)	مطيافية (أو مجهر) القوة الذرية
atomic grooves	أخاديد ذرية
atomically abrupt grain boundaries	حدود حبيبة حادة ذرياً
ATPase	إنزيمات تفكك ATP إلى ADP
ATPase	إنزيم تحليل ثلاثي فوسفات الأدينوسين
Auger electron spectroscopy	مطيافية إلكترون أوجيه
autocatalytic	حفز ذاتي
autoimmune diseases	أمراض المناعة الذاتية
avalanche	رذاذ جسيمات، انهيار، جرف
avalanche photo-diodes	ثنائيات أو صمامات ثنائية ضوئية انهيارية
averaging	توسيط
avidity	اجتذاب

B

back-projected aperture image	صورة فتحة مسقطة خلفية
bacterial particles	جسيمات بكتيرية
bacterial toxin	سم بكتيري
bacteriophage	عاثيات الجراثيم
band-pass filter	مرشح إمرار نطاقي
baroque method	طريقة باروكية (متسمة بالتغيير)
beam convergence angle	زاوية تقارب الشعاع
bimetallic particles	جسيمات ثنائية الفلز

binary mixtures	مخاليط ثنائية
bioavailability	توافر حيوي
biocidal	مبيد حيوي ، قاتل حيوي
bioclearance	إزالة حيوية
Biocompatibility	توافق حيوي
bioconjugate applications	التطبيقات الحيوية المترافقة
biodistribution	توزيع حيوي
bioforensics	الأدلة الجنائية الحيوية ، الطب الشرعي الحيوي ، العلم الجنائي الحيوي
biohazards	مخاطر حيوية
biological labels	علامات بيولوجية
biological milieu	بيئة بيولوجية
biological threat	تهديد بيولوجي
biological warfare agents	عوامل الحرب الحيوية
biologist	أحيائي ، متخصص أحياء
biology methodologies	منهجيات علم الأحياء
biomedical imaging	تصوير طبي حيوي
biomimetic	التحكم في العمليات الحيوية ، محاكي حيوي ، محاكاة حيوية
biomineralization	المعدنة الحيوية
bio-panning	فصل بالغسل الحيوي
biopanning cycles	دورات فصل بالغسل الحيوي
bioterror agent	عامل إرهاب حيوي (بيولوجي)

biotinylation	عملية ربط البيوتين إلى البروتين تساهمياً
bleach solutions	محاليل التبييض
blood clotting	تجلط (تخثر) الدم
blood pool	حشد الدم ، بركة الدم ، كمية سيلان الدم
blood return port	منفذ عودة الدم
blunter	اضطراب ، تخط
blurring	طمس ، غشاوة
bone marrow	نخاع العظم
brachial	الفخذ
Bragg diffraction	حيود براغ
brainstem	جذع الدماغ
breakdown products	نواتج التحلل ، نواتج الانحلال
broad bandwidth	موجة واسعة
buckminsterfullerene	بوكمنستر فوليرين (مركب متعدد الكربون)
buckyball	بوكي بول ، كرة بوكي
building blocks	لبنيات ، كتل بناء
bulk	ظاهري ، حجم ، ضخمة ، معظم
bulk atoms	الذرات الظاهرية ، ذرات الحجم
bursts	إشارات ، دفعات

C

calcein AM viability staining	صبغ حيوي الكلسين - AM ، صبغ تلوين الكلسين - AM
calcific nodule	العقد المتكلسة
calf thymus	غدة توتية العجل

caliber	عيار، قطر داخلي
canine TVT cells	خلايا TVT الكلبيّة
cannulation	إقناء ؛ إدخال القنية ، إدخال القصبة
cap	قبة ، تغلف ، تغطي الطرف العلوي ، غطاء
capillary occlusion	انسداد الشعيرات الدموية ، انسداد شعري
capture	أسر ، حصر ، احتجاز
carbonize	كربنة ، تفحيم
carbonyl	كربونيل : مجموعة الكربونيل
carboxybetaine	كربوكسي بيتين
cardiotoxicity	السمية القلبية ، تسمم قلبي
carotid-jugular	الشريان السباتي - الوداجي
cascade	سلسلة ، تعاقب
catalytic clusters	عناقيد حفازة
cell culture	زراعة الخلية ، استنبات الخلية
cell surface display CSD	عرض سطح الخلية
cell viability	قابلية الحياة والنمو للخلية ، حيوية الخلية
cellular proteins	بروتينات خلوية
cellular uptake mechanisms	آليات الامتصاص الخلوي
contradistinction	تمييز بالتغاير
cervical lymph nodes	العقد الليمفاوية العنقية (لعنق الرحم)
chain reaction	تفاعل متسلسل
chaotic	فضوي ، مشوش
charge-coupled device (CCD) cameras	كاميرات بجهاز مزدوج الشحنة

chelate	متخالب
chelates	مخلبيات ، مواد مخلبية
chelating agents	عوامل التخالب
chelators	خالبات ، مستخلبات
chemical warfare agents	عوامل الحرب الكيميائية
chimera	الكميرا (كائن هجين ذو نوعين أو أكثر من الخلايا المختلفة جينياً) وهو كائن خيالي
chimeric	خيالية ، وهمية
chirality	الكيرالية ، عدم التماثلية ، اللاتماثلية
Chitosan	شيتوزان
chlorine solutions	محاليل الكلور
chlorotic	الشحوب اليخضوري : اصفرار غير سوي في النبات بسبب نقص حديد التربة
cholesteric phase	طور كولسترولي
chromatic aberration	زيغ لوني
chronically	مزمن
circulation	الدورة الدموية ، دوران ، سريان ، انتشار
circumferential winding	اللف المحيطي
cis	سيس
class A agent Bacillus anthracis exposure	عامل التعرض لعصيات الجمره الخبيثة الفئة A
clathrin	بروتين كلاثرين
clearance	تصفية ، خلوص ، جلاء ، وضوح ، رائق
cleave	شق ، فلق

clones	سلالات ، مستعمرات خلوية
cloning	استنساخ
closed-loop tubing system	نظام أنابيب حلقي مغلق
close-packed	مكتظ ، متراس بإحكام
coalescence	التحام ، اندماج
codon	شيفرة ثلاثية الأحماض النووية ، شفرة الحمض النووي ، شفرة
coercivities	قهریات ، قسريات ، قوى ممانعة
coil	لفيفة ، ملف ، حلزون ، لي
cold cathode	كاثود بارد ، مهبط بارد
collagenase	إنزيم كولاجيناز
collective electronic response	استجابة إلكترونية تجميعية
collimation	مسامة ، موازاة ، تسديد
colloid nucleation sites	مواقع التنوي الغروية
collapse	انهيار ، تحطيم ، طي
colocalized histological staining	صبغ نسيجي موضعي مختلط
colon	قولون
colorectal cancer	سرطان القولون والمستقيم
columnar	عمودي ، طولي
combination	اتحاد ، دمج ، مزج ، تركيب ، مجموعة ، توافق
combinatorial biology	علم الأحياء التوافقي
combined hyperthermia therapy approach	منهج علاج ارتفاع الحرارة الموحد
complementary	مكمل ، متمم

concatemer	متسلسل
consensus	وحدة، اتحاد، توافق
concrete	متصلب، متكتل، متحجر، واقعية، ملموسة
concrete close-packed nanoscale component assemblies	تجمعات مكون نانومتري مكتظة (متراصة بإحكام) متصلبة
conductive silver wire	سلك فضي موصل
conductance	مواصلة، توصيل
conductivity	موصلية
confocal	متحد البؤرة
conformational	الشكل الجزيئي
conformational	شكل جزيئي
conformation	شكل جزيئي، تشكل، تشكلات
consistent	منسجم، خالي من التناقض
conspicuity	وضوح، ظهور
constructor	بناء، منشأ، مُشيد
contour	كنتور
contraception	مانع الحمل
contrast agents	عوامل التباين
controllable	قابل للتحكم
convenience of usage	ملائمة الاستخدام
conventional transmission electron microscopes	المجاهر الإلكترونية النفاذة التقليدية (TEM)
convergent beams	الأشعة المتقاربة أو المتجمعة، حزم متقاربة
copolymer	بوليمر مشترك

cores	قلوب، نوى، بذور، لب
corrosion resistance	مقاومة التآكل
corrosive	آكالى، حات، مادة آكالة
cosmetics	مستحضرات التجميل
Coulomb potential	بجهد كولوم
counterion	أيون معاكس، أيون مضاد (أيون خارج من عالق)
counts	عدد التحليلات النبضية، معدودات
coupling agents	عوامل اقتران، عوامل ازدواج
cowpea chlorotic mottle virus (CCMV)	فيروس البقع الصفراء (البقع اليخضورية) للوبيا (CCMV)
cracks	شقوق، تشققات، تصدعات
cross-linking	الترابط العرضي
crossover temperature	درجة حرارة الانتقال، درجة حرارة التحول
crowding agents	عوامل حشد
cryo-electron microscopy	مجهر إلكتروني منخفض الحرارة أو بالتبريد
crystallite	بذرة بلورية، بلورة صغيرة
crystallization	تبلور، بلورة
cubo-octahedral	ثمانى السطوح - مكعبى
cumulant analysis	التحليل التراكمى
curling	تجعيد، تمويج، لوي
cuvette	وعاء العينة، كوفيت
cyborg	سايبورغ (عبارة عن كائن حي مزروع فيه أجهزة

إلكترونية)

cytokines	سيتوكينات (بروتينات تنشط الخلايا المناعية)
cytosol	مكونات سيتوبلازم الخلية، العصارة الخلوية
cytostatic	تثبيط الخلايا
cytotoxicity	سمية خلوية، سمية الخلية
C γ -endo	داخلي - C γ
C γ -exo	خارجي - C γ

D

damage	تلف، ضرر، أذى، تدمير
damping	تخميد، تثبيط
dark current	التيار المظلم
dark field microscopy	مجهرية المجال المظلم، فحص مجهري المجال المظلم
Debye – Waller factor	عامل ديبيي - والر
Debye screening parameter	بارامتر حجب ديبيي
decay	اضمحلال، تداعي
decontaminant	مطهر، مزيل تلوث
decontamination	إزالة الملوث
deconvolution	إزالة الالتواء، فض الالتفاف
decoration	تنسيق، تزيين، تنسيق
decouple	فض الاقتران، فصل
decoupling	فصل
	فقدان التخصص في الشكل أو الوظيفة (التردي
dedifferentiate	من خلية متخصصة أو نسيج إلى شكل غير متخصص جنيني أكثر وأبسط)

defect clustering	تراكم (احتشاد) خلل ، تراكم عيب
defibrillators	أجهزة تنظيم ضربات القلب
defocus	فقدان البؤرة ، إزالة البؤرة
degrading	تجريد ، تخفيض
dehydrogenase	دهيدروجينيز : إنزيم نزع الهيدروجين
deionized water	ماء منزوع الأيونات
deliver	إيصال
delivery	توصيل ، تسليم
demagnification	تصغير ، إزالة التكبير
denaturation	تحويل الصفات الطبيعية
denature	تحويل الصفات الطبيعية ، تحول طبيعة
dendrimers	الديندريمرات : بوليمرات شجرية الشكل ثلاثية الأبعاد
densitometric techniques	تقنيات قياس الكثافة البصرية ، قياس كثافة الصورة
desorption	مج ، عكس الامتصاص
destructive interference	تداخل هدام
deteriorate	تلف ، تتدهور ، فساد
dextran	ديكستران
dextran ferrites	فريتات أو حديدات الديكستران
diagnostic applications	تطبيقات تشخيصية
diborane	ثنائي البوران
dichroic mirror	مرآة ثنائية اللون ، مزدوجة اللون

dichroism	تلونية ثنائية، تلون ثنائي ، ازدواج اللون
dielectric constant	ثابت العزل الكهربائي
diffraction contrast	تباين الحيود
diffractive	حيودية، انحرافية
diffractive optical element	عنصر بصري انحرافي أو حيودي (DOE)
diffuse scattering	تشتت انتشاري
diffuse streaks	خطوط، حوز، أخاديد انتشارية
dihedral	ثنائي السطح، ثنائي الأوجه
dimers	دايمرات، ثنائيات الجزيء، بوليمرات ثنائية الجزيئات
dip-pen lithography	طباعة ليثوغرافية بتغطيس القلم، طباعة حجرية بتغطيس القلم
direct tensile test	اختبار قابلية الشد المباشر
discoloration	إزالة اللون، نصول اللون
disinfecting agent	عامل التطهير (تعقيم)
disinfection	تطهير
disorder	خلل، فوضى
dispersion	انتشار، تشتت، تفريق
disposition	تخلص من، ترتيب، تسيق، طبع، ترسب
disrupte	يتمزق
dissolution	تذويب، إذابة
distearoylphosphatidylethanolamine	ديستارويل فوسفاتيديل إيثانول أمين
disturb	تشويش، إزعاج

diversity and repeatability	تنوعية (تغايرية) وتكرارية
DNA triple crossover molecules	جزيئات الحمض النووي DNA ثلاثية التحول (التعابر)
DNA-branched motif complexes	معقدات متكررة من الحمض النووي DNA المتفرعة
domains	نطاقات، مجالات
dormant	ساكن، خامد، في طور السبات
double-bore needle	إبرة ثنائية الثقب
double-lumen	تجويف ثنائي
drawback	عائق، عيب
driver function	دالة مضخم حافز، دالة مشغل
Dormancy	سبات، خمول، هجوع

E

eccentric	لا مركزي
educts	مخلفات انحلال، مستخرجات
Eels	الأنقليس، الجريث (سمك) ثعبان الماء
reflectance confocal microscopy	مجهرية متحدة بؤرة الانعكاس
eigenvalues	قيم ذاتية، معادلة متميزة لجدول
electrolysis	تحلل كهربائي
electrical conductivity	موصلية كهربائية
electrolyte	إلكتروليت
electron affinity	الألفة الإلكترونية
Electron Diffraction Oversampling	فرط عيننة حيود إلكتروني، فرط أخذ عينات حيود إلكتروني

electron dynamic diffraction	الحيود الديناميكي الإلكتروني
electron multiple scattering	تشتت متعدد الإلكترونات
electron probe microanalyzer	محلل مسبار الإلكترون الدقيق
electron volts	إلكترون فولت : وحدة قياس للطاقة
electronic gear	جهاز نقل الحركة الإلكتروني
electronically dope	تدعيم ، تنقيح ، إشابة إلكترونياً
electroosmotic	تناضح كهربائي
electronegativity	سالبية كهربية ، كهروسالبية
electrophoresis	استشراد ، رحلان : هجرة الجزيئات أو الشحنات المعلقة في مجال كهربائي
electrophoretic	استشرادي ، رحلاني : هجرة الجزيئات أو الشحنات المعلقة في مجال كهربائي
electroporation	تثقيب كهربائي (إدخال كروموسومات إلى الخلية بالنبض الكهربائي)
electrostatic attraction	تجاذب إلكتروستاتيكي ، تجاذب إلكتروستاتي
electrostatic repulsion	تنافر إلكتروستاتيكي
electrostatic stabilization	استقرار إلكتروستاتيكي
electrostatically gate	طريقة إلكتروستاتيكية ، بوابة إلكتروستاتيكية
elution buffers	مصدات فصل بالتصفية أو تصفية تنابعية
embedded	مدموجة ، مدفونة
embryonic stage	مرحلة جنينية ، مرحلة بدائية
embryos	أجنة
emoral arteries	شرايين فخذية

emulsifier	مُسْتَحْلِب
emulsion	مستحلب، معلق، عالق
emulsion droplet coalescence technique	تقنية التحام قطيرة المستحلب
emulsion polymerization	بلمرة مستحلبة، بلمرة بالاستحلاب
encoding gene	تشفير الجين، جين مشفر
encyst	يُكَيِّس، يتكيس
endo-/exo-nucleases	بإنزيمات تحلل النوى (نيوكلياز)
	الخارجية/الداخلية
endocytic vehicle	حاملة إلتقامية
endocytosis	التقام خلوي، ابتلاع خلوي
endocytotic properties	خواص الابتلاع الخلوي
endogenous chromophores	حاملات الألوان ذاتية المنشأ
endoneucleas	إنزيم اندونيوكليز: إنزيم كسر رابطة فوسفو
	ثنائي الأستر داخل البولي نيوكليوتيد
endonuclear/exonuclear degradation	تحلل نووي خارجي / نووي داخلي
endosomal	إندوسومي، دخلولي
endosome	فجوة الابتلاع الداخلية، إندوسوم، دخول
endosomes	إندوسومات: فجوات الابتلاع الداخلية
endosomolytic	ابتلاعي داخلي
endothelial	بطانة، غشائية: الغشاء المبطن للأوعية الدموية
endothelial integrins	بروتينات الانتجرين الغشائية
engulfment	ابتلاع، غمر
ensembles	مجموعات منسجمة الأجزاء

entropic penalty	حد الأنتروبي
envelope function	دالة الموجة التضمينية ، دالة منحنى التغير في ذروة الإشارة المرسله
enzymology	علم الإنزيمات
epidermal growth factor	عامل نمو البشرة EGFR
epifluorescence	التألق الخارجي
episodes	نوبات
epitaxial growth	نمو طبقي فوقى ، ترسيب مادة بلورية ، نمو بالتنضيد
epitaxy	تنضيد ، تناضد : طريقة ترسيب طبقة <u>متبلورة</u> منتظمة على ركيزة متبلورة
epitope	حاتمة : الجزء المستضد الذي يتم التعرف عليه بواسطة الجهاز المناعي
error bar	مقياس الخطأ
erythrocytes	كريات حمراء
estrogen	استروجين
etching	نمش ، حفر
eukaryotes	حقيقيات النوى : هي مجموعة من الكائنات الحية ذات بنية خلوية معقدة ، تتميز بأن المادة الجينية فيها تكون محصورة ضمن النواة المغلفة بغشاء
excellent adsorbents	ممتازات ممتازة
excised tumors	أورام مستأصلة

exposing	هتك ، تعرّض
expression	قدرة الجينات على تعديل الكائن الحي ، تعديل جيني
expression vector	متجه حامل بروتين مصنع
extinction	إخماد
extracorporeal	خارج الجسم
extracorporeal blood purification	تنقية الدم خارج الجسم
extracorporeal immunoabsorption	الامتصاص المناعي خارج الجسم
extravasation	انصباب دمى ، تناضح : ارتشاح الدم من الوعاء الدموي إلى النسيج المجاور

F

face centered cubic	مكعبي ممرکز الوجه
facet	وجه بلورة
facetious	مزوج ، سطحي ،
fatigue	إعياء ، تعب
FASTA	فاستا هي مجموعة برامج لبحث تراصف وتسلسل البروتين
femoral	العضدية
fenestrae	ثقب ، فتحة
fenestrations	تثقيب ، ثقب
ferritin	بروتين الفريتين
ferrofluids	سوائل مغناطيسية ، سوائل الحديدوز
fiber	ليف
fibril	لُيفة ، خيوط دقيقة

fibrillar	لُيفي
fibrin	فيبرين
fibroblasts	خلايا الليفية
fibronectin	بروتين فايبرونكتين
field emitters	بواعث مجال
field mission guns	قاذفات (مطلقات) انبعاث المجال (FEG)
fight infections	مقاومة الالتهابات
filamentous	خيطي، فتيلي، شعيري
filler	حشو، مائل
finite	محدود
first – order approximation	تقريب الرتبة الأولى
flagella	سوط، سوطي، سياط
flake	قشرة، تقشير، قشيرة
flight mass spectrometry	مطيافية انطلاق الكتلة
flow cytometry	قياس التدفق الخلوي، قياس الخلايا المناسبة
fluctuates	يتقلب، يتغير
fluctuations	تأرجحات، تقلبات، ترددات
fluorescence microscopy	مجهرية التفلور، التألق
fluorescent	فلوري
fluorescent dextran dye	صبغة دكستران الفلورية
fluorescent indicator	دليل فلوري، مبین فلوري
fluorophores	حاملات التألق أو الفلور
focal length	الطول البؤري

folate	ليجانند الفولات (ملح حمض الفوليك)
Folding	طياً لفّ، ثني
folic acid	حمض الفوليك
form factor	عامل الشكل
form swirling structures	تراكييب دوامية، تراكييب التفافية الشكل
four-fold coordination	تناسق رباعي الطية
fragile neovascular beds	طبقات وعائية جديدة هشة
free propagator	معامل الانتشار الحر
freeze-fracture microscopy	مجهر تثبيت الأنسجة وقطعها بالتجميد
fullerenes	فوليرينات: مركبات تحتوي على ٦٠ ذرة كربون
functional lymphatic system	جهاز لمفاوي وظيفي
Fourier transform	تحول فورييه

G

G pa	جيغا باسكال
gadolinium hexanedione	هكسانديون الجادولينيوم
Gadolinium neutron capture therapy	علاج أسر (حصر) نيوترون الجادولينيوم
gadopentetate	الجادوبنتيتات، بنتات الجادولينيوم
galvanostatic current	تيار الاستقطاب
gastric acid inhibitors	مثبطات حمض المعدة
gate voltage	فولطية الصمام أو الباعث
gating	اختيار جزء من الموجة
Gaussian pair distribution function	دالة توزيع زوج جاوس
gel electrophoresis	استشراد هلامي
gel extrusion	انبثاق، بثق، إخراج هلام

gene expression	تعديل جيني
general hormone replacement	بديل هورمونٍ عامّ
generic	شامل ، عام ، جنسي
genetics protocols	بروتوكولات ، اتفاقيات علم الوراثة
genomics	الجينوميّات ، علم الجينات
genotype	نمط وراثي ، نمط جيني
genotyping	تنميط جيني ، تحديد النمط الجيني
germ cells	خلايا جرثومية
glass coverslip	شريحة تغطية زجاجية
glioblastoma	ورم أرومي دقيقي
glioma	ورم دقيقي
glomeruli	كبيبات
glucose oxidase	إنزيم أوكسيديز الجلوكوز
glutaraldehyde	جلوتارالدهيد
Golgi apparatus	جهاز جولجي : عبارة عن عضية تتواجد في خلايا الكائنات ذات التركيب الخلوي المعقد حيث تنتظم المواد الوراثية على هيئة غشاء محيط بنواة الخلية
grain	حبّية ، حبة
graphitization	جرفته ، معالجة بالجرافيت
Gray Goo	غو جراي ، غو الرمادي : سيناريو افتراضي عن نهاية العالم تستهلك فيها الروبوتات ذاتية الاستنساخ التي لا يمكن السيطرة عليها

كل صور المادة على الكرة الأرضية

grayscale	تدرج الرمادي
grazing	مخدش ، كشط ، ملامسة
green fluorescence protein (GFP)	بروتين التفلور الأخضر
groin	أربية أصل الفخذ ، اربية
gross pathology indicators	مؤشرات الباثولوجيا أو علم الأمراض الإجمالية
growth-arrested	مبتور ، مكبوح النمو

H

hands-on activities	أنشطة عملية
hangover effect	تأثير متخلف من الماضي
harmless fragments	شظايا غير ضارة ، أجزاء غير ضارة
hematologic toxicity	سمية دموية
hematotoxicity	أمراض تسمم الدم
Hemodialysis	ديليزة الدم : فرز الدم بالانتشار الغشائي
heparinized	مميع مسبقاً
hepatic parameters	بارامترات الكبدية
hepatoma cells	خلايا الورم الكبدي
hepatotoxicity	تسمم الكبد ، السمية الكبدية
hermetic coatings	طلاءات كتيمة ، طلاءات غير منفذة
heterodimeric	ثنائي الجزيء غير متجانس
heterodyne optical detection scheme	نظام كشف بصري مختلط الترددات ، مخطط كشف بصري مختلط الترددات
heterofunctional	وظيفية غير متحانسة

hexagonal honeycomb lattice	شبكة فخرية (قرص العسل) سداسية
hierarchical	هرمية ، تدرجية
high-angle annular dark-field detector	كاشف المجال المظلم الحلقي عالي الزاوية (HAADF)
high-aspect-ratio	نسبة الطول للعرض عالية ، نسبة باعية عالية
highly selective colorimetric detection	كشف لوني عالي الانتقائية
histocompatibility antigens	مستضدات توافقية نسيجية
histograms	رسوم بيانية ، رسوم إحصائية
histological biopsy	فحص عينة نسيجية
histology	علم الأنسجة
hollow fibers	ألياف مجوفة
hologram	مخطط مجسم ، صورة ثلاثية الأبعاد
holospheres	كرات كاملة ، مجالات كروية كاملة
homeostasis	توازن ، ثبات
homing ligands	ليجاندات موجهة العودة (قادرة على العودة لمكانها الأصلي)
homodimers	بوليمرات ثنائية الوحدة (ديمرات) متجانسة
homomeric	متجانس الوحدة
hormone ablation	اجتثاث الهرمون ، استئصال جراحي الهرمون
horseradish peroxidase	إنزيم بيروكسيداز الفجل
House of Representatives	مجلس النواب
hyaluronate	هياالورونات
hybrid polymer	بوليمر هجين

hybridization assays	فحوصات التهجين ، اختبارات التهجين ، تجارب التهجين
hydrodynamic pressure	ضغط هيدرودينامي ، ضغط هيدروديناميكي
hydrolytic enzymes	إنزيمات حلمأة ، تميؤ ، تحلل مائي
hydrophilic coatings	طلايات (طلاءات) محبة للماء
hydrophobicity	عدم الألفة المائية
hydrothermal	حرمائي ، حراري مائي
hydroxyapatite	فوسفات الكالسيوم المائي ، هيدروكسي أباتيت
hydroxyapatite crystallites	بلورات هيدروكسيد الكالسيوم المائي
hydroxylation	هيدروكسلة ، إضافة هيدروكسيل
hyperpermeable	منفذ جداً ، فرط منفذ ، زائد المسامية
hypersensitivity	فرط الحساسية
hyperthermia	فرط الحرارة ، ارتفاع الحرارة
hypoxia	نقص الأكسجة : نقص وصول الأكسجين إلى أنسجة الجسم
hysteresis loss	فقد التخلفية

I

icosahedron	ذو العشرين وجهاً
iliac arteries	الشرايين الحرقفية
image acquisition rate	معدل التقاط الصورة
immunization	تخصين ، تمنيع
immunoblotting	تطبيع مناعي ، طبع مناعي
immunogenic	محفز مناعي ، مستضد
immunogenicity	استمناع ، محفزات المناعة ، استمناعية

immunoglobulins	كريينات مناعية
immunogold staining procedure	طريقة صبغ المناعة الذهبية ، طريقة تلوين المناعة الذهبية
Immunohistochemistry	الكيمياء النسيجية المناعية
immunoseparation	فصل مناعي
<i>in situ</i>	في الموقع الأصلي
<i>in vivo</i>	داخل الجسم
incompatible	غير متوافق
icosahedral model	نموذج ذو العشرين وجهاً المنتظم
incubated	محصنة
incubation times	أزمنة الحضانة ، أزمنة التحضين
index planes	مستويات انكسار
indiscriminately	عشوائياً ، دون تمييز
individual dislocations	انخلاعات فردية ، عمليات إزاحة فردية
inducible	مستحث
infinite	اللا محدود ، غير محدود ، لا نهائي
inflammatory lesions	جروح التهابية ، نُدب التهابية
infusion	تشريب : إدخال سائل في الوريد ، صب ، سكب ، نقع
inhibiting the human immunodeficiency virus (HIV)	تثبيط فيروس نقص المناعة البشرية (الإيدز)
inhibitor	مثبط ، مانع ، كابح
injectants	حقن ، محقونات
injection modus	طريقة الحقن

insert	ملحق ، أدرج ، أقم
instability	عدم استقرار
integrin	بروتين إنتجرين
intercalator	مقحم ، مدرج
interchain	بين السلاسل
interdisciplinary team	فريق متعدد التخصصات
intermetal electron transfer	انتقال الإلكترون بين الفلز أو داخل الفلز
internalization	استيعاب ، تدويل
interparticle conjugation	اقتران بين الجسيمات
interplay	تفاعل ، تأثير متبادل
interresidue	بقايا بينية
interrogating	إرسال إشارة ، استجواب ، استنطاق
interstitial compartment	منطقة خلالية
interstitially	بشكل خلالي ، خلالياً
interstitium	نسيج خلالي
interstrand	الجديلة البينية
intervention	تدخل
intestine	أمعاء
intraarterially	شرياني ، داخل الشريان
intracellular	داخل الخلية
intraluminal	داخل التجويف الأنبوبي
intramuscular injection	حقن داخل العضلة
intraperitoneal injection	حقن داخل غشاء البريتون ، حقن داخل الصفاق

intraperitoneally injection	حقن داخل الغشاء البريتوني
intratracheal	داخل القصبة
intratumoral injection	حقن داخل الورم
intrinsic transverse relaxation	استرخاء مستعرض ذاتي
invasive	اجتياحي، انتشاري، غزوي
invasive x-ray catheterization	قسطرة الأشعة السينية الانتشارية
ionization threshold	عتبة التأين
iron silicide	سليسيد الحديد
irregularities	عدم انتظاميات، اضطرابات، شذوذ
isochromaticity	التساوي في درجة الألوان، التساوي اللوني
isolable	قابل للفصل، قابل للعزل، يمكن عزله
isoleucine	أيزوليوسين (حمض أميني)
isomer	متماكب، ايزومر
isomerization	تماكب، أيزومرية، تشاكل
isomorphic crystalline structures	التركييب البلورية المتشاكلة أو الأيزومرية
isomorphic crystals	بلورات متشاكلة، بلورات أيزومرية: تشابه في الأجزاء مع اختلاف الأصل
isomorphous compounds	مركبات متماثلة التبلور
isotopic	موحد الخواص
isovalent	متساوي التكافؤ
isovalent spermine homologues	متشابهات، تماثلات سبرمين متساوية التكافؤ
iterative phasing procedure	إجراء ضبط الطور التكراري
iteratively	تكرار التعويض

K

kidney glomeruli	كبيبات الكلى
kinematical electron diffraction	الحيود الإلكتروني الحركي
kinesin	بروتين الكاينيسين
Krebs cycle	دورة كريس

L

labeled	موسوم، معلم، مميز
labeling	توسيم
labile bond	رابطة متغيرة، رابطة غير مستقرة
lacquers	ورنيشات، دهانات، طلاءات
lamellar	رقائقي
laminar flow	تدفق طبقي، صفائحي
Langmuir-Blodgett films	أفلام لانجموير - بلودجيت
large length scale 3D binary superlattices	شبيكات فائقة ثنائية وثلاثية الأبعاد 3D بمقياس طولي كبير
laser ablation (pulsed laser vaporization)	تذرية ليزر (تبخير ليزر نبضي)
lasing action	فعل يصدر إشعاعات منتظمة مثل أشعة الليزر
lateral capillary forces	قوى شعرية جانبية
lateral location	موقع جانبي
latex	لثي: لبن الشجر، لاتكس
lattice	شبكة
LEDs	ثنائيات (صمامات ثنائية) الانبعاث الضوئي
lesion	ندبة، جرح، آفة
lethal factor	العامل القاتل

leucine	ليوسين : حمض أميني
leukemia	سرطان الدم ، اللوكيميا
leukocytes	كريات بيضاء
leukopenia	قلة الكريات البيضاء
Lewis lung carcinoma	سرطان رئة لويس
lift-up soft lithography technique	تقنية الطباعة الليثوغرافية (الحجرية) الناعمة بالنزع (الصعود لأعلى)
limiting case	حالة حدية
linkers silane	سيلان رابطات أو رابط أو وصلة
lipid emulsion particles	جسيمات مستحلب دهني
lipolysis	التحلل الدهني
lipophilic	محب للدهون
lipopolymer	بوليمر دهني
liposomes	ليبوسومات : كريات شحمية
lithography	طباعة ليثوغرافية ، طباعة حجرية ، نقش
localized	متموضع ، موضعي
longitudinal force	قوة طولية
looped structures	تراكيب حلقية. تراكيب حلزونية
lubrication	تشحيم ، تزليق ، تزييت
luciferase	إنزيم لوسيفيريز
luciferase	إنزيم لوسيفيريز
luminal	تجويفي
lung cancer cell line	بطانة خلية سرطان رئة

luteinizing hormone	هرمون انبثاق البويضة
lymphocytes	خلايا لمفية
lyotropic	محبة للمذيب ، بتركيز يحدد حالتها
lysate	لايسات
lysed cells	الخلايا المتحللة
lysine	لايسين
lysosomal degradation	تفكك ليزوزومي ، انحلال ليزوزومي
lysosomes	الليزوزومات ، جسيم حال

M

macaques	قرود المكاك
macromolecules	جزيئات ضخمة
macromonomers	مونومرات كبيرة أو ضخمة
macrophage	خلية بلعمية كبيرة ، بلعم (ضامة)
macroscopic quantities	الكميات العيانية
macroworld	العالم الكبير ، العالم الماكروي
maghemite	ماجيميت (أكسيد الحديد المتبلور)
magnetite	مغنتيت ، أكسيد الحديد المغناطيسي ، الحجر المغناطيسي
magnetite	مغنتيت
magnetoliposomes	ليبوسومات مغناطيسية (ML)
magnetoresistive	مقاومة مغناطيسية ، مقاوم مغناطيسي
magnetotactic bacterium	بيكتريا مولدات مغناطيسية
mammalian	ثدييات
mammary carcinoma	سرطان الثدي ، كاركينوما

manipulation	معالجة، تلاعب
man-made diamond crystals	بلورات الماس الصناعية
manufacturer	مُصنِّع، مُنتِج، صانع
mass-screening tool	أداة الفحص الشامل
mastectomy	استئصال الثدي
mcicrofluidic	الموائع الدقيقة أو الميكروية: متعلقة بسلوك المعالجة والتحكم الدقيق للسوائل التي تكون مقيدة هندسياً بمقاييس صغيرة
mechanical integrity	الكمالية الميكانيكية
mechanical rigidity	صلابة ميكانيكية
medicare	رعاية طبية
melanoma	ورم ملاني، سرطان الجلد، ورم جلدي
melanoma cells	خلايا سرطان الجلد
meniscus	سطح محدب
mesoporous silica	سيليكاً بمسام متوسطة
mesoscale structures	تراكيب بمقياس متوسطة
mesostructures	تراكيب متوسطة الحجم ورم المتوسطة: نوع نادر من السرطانات يصيب الظهارة المتوسطة غالباً الجنبية وأحياناً الصفاق والتأمور والغلالة الغمدية، وينتج ورم المتوسطة هذا غالباً من التعرض للأسبستوس.
mesothelioma	
metalloids	أشباه الفلزات

metalloproteases	إنزيمات البروتياز المعدنية
metalloproteinases	إنزيمات تحلل البروتينات المعدنية
metastable	شبه المستقرة
metastases	انبثاث ، نقائل مفردا نقيلة (انتقال خلايا السرطانية من عضو إلى آخر)
metastatic cells	خلايا نقيلة (انتقال الخلايا السرطانية من عضو إلى آخر)
mica	الميكاف ، البلق
mica surfaces	أسطح ميكاف ، أسطح البلق
micellar structures	تراكيب غروية ، تراكيب مذيلات
microchips	رقائق ميكروية ، رقائق دقيقة
microcontact printing	طباعة بالتلامس الدقيق
microdroplets	قطيرات دقيقة
microfluidics	علم الموائع الدقيقة
microglia	خلايا عقدية دقيقة
micrograph	صورة مجهر
micrographia	ميكروجرافيا
microparticles	جسيمات ميكروية ، جسيمات دقيقة
microscope of nominal resolution	مجهر الوضوح الاعتراري
microtubules	إنسيبيات دقيقة
Miller indices	دلالات ميلر
millipore filters	مرشحات غشائية
minds-on activities	أنشطة ذهنية ، أنشطة عقلية

mineralization	تعدين ، معدنة ، تمعدن : إدخال معدن
minilens	عدسة مصغرة
misregistration	خطأ التسجيل
mites	عثة ، سوس
mitoxantrone is an anthracenedione	ميتوكسانترون (هي عبارة عن انثراسينديون)
	عبارة عن مضادات الأورام
mixed populations	مجموعات مختلطة
modalities	طرق ، أشكال
modality	نمطية ، طريقة
modified pathogens	مسببات الأمراض المعدلة
modifiers	معدلات ، محولات ، مبدلات
modularity	معيارية ، نمطية ، قابلية التركيب
modulation	تضمين ، تعديل ، تنعيم
moduli	معاملات
moiety	جزء ، شطر
mold	قالب
molecular "tinker-toy"	جزيء "شديد الصغر متعدد الحرف أو متجول"
molecular beam epitaxy	تنضيد ، تناضد حزمة جزيئية
molecular counterparts	نظيرات جزيئية ، مثيلات جزيئية
molecular entities	كيانات جزيئية
monoclinic	أحادي الميل
monoclonal antibodies	أجسام مضادة أحادية سلالة
monocyte	خلية وحيدة ، كرية وحيدة

monodispersed nanocrystals	بلورات نانوية أحادي الانتشار
monodispersity	تشتت أحادي ، أحادي التشتية
monolaurate	أحادي ليورات
monoliths	أعمدة منفصلة ، بلورات وحيدة
mononuclear phagocytic system	نظام البلعميات مفردة النوى
more complicated hierarchical structures	بتراكيب هرمية (أو تدرجية) أكثر تعقيداً
morphogenesis	التشكل الحيوي ، التخلق الحيوي : العملية الحيوية التي تسبب تطور شكل المتعضية
morphology	مورفولوجيا : علم تركيب وتشكل بلورة
motifs	الأشكال
mottle	بقع ، برقشة
multianalyte	حليلة متعددة : الحليلة هي المادة المراد تحليلها
multiple thicknesses	سمكات متعددة ، سموك متعددة
multivalent polymer receptors	مستقبلات بوليمر متعددة التكافؤ
murine	فئران
mustard gas	غاز الخردل
mutant	طفرة ، تحوّل
mutants	متحوّلات ، متغيّرات ، ناتج طفرة
MWCO	مسام فصل وزن جزيئي
myelosuppression	إخماد نخاعي ، إزالة نخاعي : كبت نقي العظم
myosin	مايوسين

N

naked polymer	بوليمر مجرد
nanobelts	أحزمة نانوية ، شرائط نانوية

nanocapsules	كبسولات نانوية
nanocrystal-labeled systems	أنظمة بلورية نانوية مرقومة
nanocrystalline maghemite	ماجيميت بلوري نانوي
nanoimprinting techniques	تقنيات الطباعة النانوية
nanomeshes	شبكات نانوية
nanomeshes	قضبان نانوية
Nanomedicine taxonomy	علم تصنيف الطب النانوي
nanopharma	عقاقير نانوية
nanoscale architecture	بنى نانوية ، أبنية نانوية
nanoscale structure	تركيب نانومتري
nanoscopic	نانوسكوبي ، في مدى نانومتري
nanoshell	غلاف نانوي ، قشرة نانوية ، صدفة نانوية ، قذيفة نانوية
nanospheres	كرات نانوية ، مجالات كروية نانوية
nano-tech-related	تقنيات النانو ذات الصلة
narrow monomodal lognormal particle size distribution	توزيع حجم جسيم طبيعي لوغاريتمي أحادي النموذج ضيق
nascency	مرحلة أولية من عملية تطوير ، بداية ، استهلال
nascent	وليدة ، حديثة التولد
nasopharyngeal epidermal carcinoma cells	خلايا سرطان البشرة الأنفية البلعومية
native oxide layer	طبقة أكسيد طبيعية
naïve	بسيط ، ساذج
necrosis	نخر ، تنكزز: موت موضعي يحلل بالنسيج الحي

necrotic regions	مناطق فخرية
nematic	خيطي ، سلكي ، حيلي
nematic and smectic liquid crystalline phases	أطوار بلورية سائلة منظمة في خطوط متوازية وطبقية (في طبقات)
nematic liquid-crystal phase	طور بلوري سائل خيطي الشكل
nephrotoxicity	السمية الكلوية ، تسمم كلوي
nested	متداخل
neuroblastoma	ورم خلايا عصبية
neuroendocrine tumors	أورام الغدد الصماء العصبية
new solvatochromic dye	صبغة كرومية تذاويية جديدة (يتغير لونها تبعاً لقطبية المذيب)
nitrogen pressure swing adsorption	امتزاز تأرجح ضغط النيتروجين ، امتزاز تردد ضغط النيتروجين
noninvasive	غير منتشر
noninvasively	غير منتشر ، غير متفشي
nonmalignant tissue	نسيج غير خبيث
nonpeptide	ببتيد نانوي ، نانو ببتيدي
non-small cell lung cancer	سرطان الرئة كبير الخلية
nuclearity	النوى ، الأنوية : عدد الذرات الفلزية المركزية في مركب تناسقي
nucleation	تنوية ، تنوي
nucleators	منويات
nude mouse	فأر عاري ، فأر منزوع التوتة

numerically computes

تحسب، تحصى، تقدر عددياً

O

objective

شيئي، عدسة شيئية

objective lens

العدسة الشيئية

objective lens current fluctuations

تقلبات تيار العدسة الشيئية

oblique inclinations

وانحرافات مائلة

occlusion

انسداد

Oe

أورستد: وحدة شدة المجال المغناطيسي

offending agent

عامل الأذى، الضرر

oligonucleotides

أليغونيوكليوتيدات: سلسلة قصيرة من الروابط
الجزئية تحتوي تقريباً على ٢٠ أو أقل من

أزواج قاعدية

oligopeptides

ببتيدات أوليغمرية

contrast transfer function

دالة نقل التباين CTF

opsonization

تغليف لتسهيل البلع، تغليف الجراثيم لتسهيل
بلعمتها

opsonized

مغلقة

optical coherence tomography

تصوير مقطعي التماسك الضوئي (OCT)

optical coherent tomography (OCT)

التصوير الشعاعي الطبقي التماسك الضوئي،
التصوير المقطعي التماسك الضوئي

optical trapping

الحصر البصري، الصيد البصري

optical traps

مصائد بصرية، فخاخ بصرية

orthogonal directions

اتجاهات متعامدة

orthorhombic	معيني مستقيم
osteoclasts	خلايا مدمرة للعظام
osteogenesis imperfecta	تكوّن العظام الناقص ، خلل التكون العظمي
outgoing and scattered wave	الموجة الصادرة والمشتتة
out-of-	خارج نطاق
ovariectomy	استئصال المبيض
overdetermined set	مجموعة أكثر تحديداً ، مجموعة محددة أكثر من اللازم
overexpress	إنتاج فرط من مادة جينية للخلايا السرطانية
overexpression	تعديل فرط للكائن الحي ، تعديل مفرط
overhanging	تدلي ، بروز ، نتوء
omnivorous	قارت ، ملتهم : مقتات بالمواد الحيوانية والنباتية معاً
overlapping coherent electron diffraction	حيود إلكتروني متماسك متداخل أو متراكب
oxidative	مؤكسدة

P

packed beds	طبقات معبأة
packing	تراص
panning	الفصل بالغسل
paradigms	نماذج
paramount	أساسي
passivated	مخمّد الفعالية
patch clamp	ماسك موضعي لقياس فولتية قنوات
path-by-path approach	منهج المسار بالمسار

pathogens	مسببات الأمراض ، عوامل مرضية
pathological changes	تغييرات مرضية ، تغييرات باثولوجية
pathology	باثولوجي ، علم الأمراض
patterned substrate	ركيزة قالب مسبوك ، ركيزة منمطة
payload	حمولة
PEGylated	مرتبط ببولي إيثيلين جلايكول
pentagons	خماسي
perfusion devices	لأجهزة نضح
peripheral tissue	نسيج محيط ، نسيج طرفي
perturbation theory	نظرية الاضطراب
pesticide	مبيدات حشرية
p-glycoprotein	بارا- جليكوبروتين (بروتين سكري)
phage	عائية : عبارة عن فيروسات ، تتكون العائية من قفيفة بروتينية تحي المادة الوراثية
phage display libraries	مكتبات عرض العائية
phage display PD	عرض العائية
phage genome	جينوم العائية
phagocytosed particles	جسيمات مبلعمة
phagocytosis	بلعمة ، بالعات
phantom	مشابه ، محاكي ، وهمي ، شبحي
pharmacodynamics	الديناميكية الدوائية : علم تأثير الأدوية على الخلايا
pharmacokinetics	الحركية الدوائية : علم تحديد مصير المواد التي تدار من خارج الكائن الحي

pharmogenetics	علم الجينات الصيدلانية ، علم الوراثة الصيدلانية
phased	ممرجل ، منفذ على مراحل
phased = in phase	متوافق الطور
phenotype	نمط ظاهري ، صفة ظاهرية
phosphatidyl serine	بسيرين الفسفاتيديل
phosphodiester	ثنائي أستر الفوسفور
photodamage	تلف ضوئي ، تدمير ضوئي
photo-destruction	هدم ضوئي
photolithography	طباعة ليثوغرافية ضوئية : الطباعة بصفائح معدة فوتوغرافياً
photoluminescence	تألقية ضوئية ، ضيائية ضوئية
photomultiplier	مضخم الضوئي ، مضاعف ضوئي
photonics	فوتونيات ، ضوئيات
photoresists	مقاومات ضوئية
photothermal	حراري ضوئي
photothermal destruction	تدمير حراري ضوئي
photovoltaics	الخلايا الكهروضوئية
physiological pH	الرقم الهيدروجيني الفسيولوجي
pinning holographic diffuser	ناشر مجسم دوار
pinocytosis	الالتهام الخلوي
Planck constant	ثابت بلانك
plane	مستوى ، مستو

plasmapheresis	فصادة البلازما : إزالة ومعالجة بلازما الدم خارج الجسم
plasmid	بلازميد
plasmid carried	محمول بلازمي
plasmids	بلازميدات
plasmon	بلازمون : تجميع لبروتوبلازم الخلية
plasticizer	ملدن ، ملين
platelets	صفائح دموية
platform	خطة ، برنامج ، رصيف ، منصة
platform	منصة
pliant	مرنة ، طيعة
pmol	بيكومول
point object	جسم نقطي
poly ε-caprolactone	بولي إيبسون - كبرولاكتون
poly(furfuryl alcohol)	بولي (كحول الفرفريل) ، متعدد (كحول الفرفريل)
polyalkylcyanoacrylates	بولي الكيل سيانوأكريلات
polycation	متعدد الكاتيون ، بولي كاتيون
polycrystalline materials	مواد متعددة البلورات
polycrystallinity	تبلور متعدد ، متعدد التبلور
polycyanoacrylate	والبولي سيانو اكريلات
polydisperse	متعدد التشتت ،
polydispersity	تشتيته متعددة
polyethylcyanoacrylate	بولي إثيل سيانو أكريلات

polyethylene glycol (PEG)	بولي إيثيلين جلايكول
polyethylene oxide (PEO)	البولي إيثيلين أكسيد
poly(propyl-hydroxypropyl-glycol)	بولي (برولايل-هيدروكسي بروبيل-جلايسيل)
polyisobutylcyanoacrylate (PIBCA)	بولي ايزوبوتيل سيانو أكريلات
polyisohexylcyanoacrylate (PIHCA)	بولي أيزوهيكسل سيانو أكريلات
polylactic acid	حمض البولي لكتيك
polylactides	بولي لكتيدات ، متعدد اللاكتيدات
polymerase	إنزيم بوليمريز
polymethylmethacrylate (PMMA)	بولي ميثيل ميثا أكريلات
polyol	بوليول (كحولات متعددة مجموعة الهيدروكسيل)
polyoxometalates	بولي أكسوميتالات : مجموعة من أيونات متعددة الذرات المعدنية
polystyrene latexes	لثيات البوليستيرين
polyvinylpyrrolidone	بولي فينيل بيروليدون
poor entrapment	حالة حصر ضعيفة
Porods's law	قانون بورودس
porogens	بروجينات : مواد لتشكيل أفلام مسامية عازلة
porous aggregates	تجمعات مسامية
post specimen lenses	عدسات العينة البعدية
post-capillary venules	وريدات ما بعد الأوعية الشعرية
post-column	بعد العمود ، عمود بعدي ، ما بعد العمود
postsynthesis	بعد التشييد
posttranslational modifications	تعديلات انتقالية تالية

potency	فعالية ، قدرة
precautionary principle	مبدأ وقائي
precise spatial arrangement	ترتيب مكاني دقيق
predictability	التوقعية ، القدرة على التنبؤ
prefield	مجال سابق
preheparinized	تميع دم سابق : الهبارين دواء يعمل على تميع الدم
premedication	مداواة ، معالجة أولية
preorganization	تنظيم سابق ، تنظيم مسبق
presterilized	معقم سابقاً ، سابق التعقيم
presymptomatic	سابق للأعراض
pristine Si surfaces	أسطح السيليكون الأصلي
probe	مسبار ، مجس
probe substrates	ركائز المسبار
procedure	طريقة ، أسلوب ، إجراء
procollagen	كولاجين ابتدائي ، كولاجين أولي
prohibition	حظر ، منع ، تحريم
proliferate	تنشر بكثرة ، غزير ، فرط
proliferation pathways	مسارات انتشار
prominent surface plasmon band absorption	امتصاص نطاق بلازمون سطحي بارز
promote	عزز ، شجع ، ترقى
propagating	منتقل ، منتشر
propagation	امتداد ، تكاثر ، انتشار ، تنامي
propensity scale	مقياس النزعة ، مقياس الميل

propeptide	بادرة ببتيه ، ببتيه غير فعال
prospects	فرص ، إمكانيات ، توقعات
prostatectomy	استئصال البروستاتا
prostatic adenocarcinoma	سرطان غدة البروستاتا ، أدينوكاركيнома
proteases	بروتياز : إنزيمات بروتينية
protective shields	دروع وقائية ، دروع حماية
proteoglycan	وبروتيوجلايكان
proteomics	البروتيوميكس ، دراسة خواص البروتينات
proteomics	علم البروتينات
protonolysis	تحلل بروتوني
provoke	حث ، إثارة ، استفز
pseudoscientists	علماء مزيفين
public areas	أماكن عامة
pucker	تجعد ، تغضن
Pullulan	بولولان : متعدد السكريات وحدات المالتوتريوز
	يصنع من النشا
pundits	نقاد
pyrolysis	انحلال حراري ، تحلل حراري
Q	
quadratic	تربيعي ، من الدرجة الثانية
qualities	صفات ، خاصيات ، نوعيات
quantification	تكميم ، تحديد كمي ، قياس كمي
quasi-spherically	شبه الكروية
quotient	خارج القسمة

R

rad	راد: وحدة قياس الجرعة الإشعاعية
radial scattering	تشتت شعاعي، تشتت نصف قطري
radial distribution function	دالة توزيع نصف قطرية (أو شعاعية)
radioactive	مشع
radiolysis	تحلل إشعاعي
radiolytic synthesis	تشبيد بتحلل إشعاعي
radius of gyration	نصف قطر الدوران
random alignment	تراصف عشوائي، اصطفااف عشوائي
raster	شبكة، شبكة كهربائية
rayleigh criterion	معيار رايلي
reaction chambers	غرف التفاعل، وحدات التفاعل
readout noise	ضوضاء المقرئ: أداة تبرز بالأرقام معلومات محسوبة أو مسجلة
receptor-mediated endocytosis	ابتلاع مستقبل وسيط
reciprocal lattice vectors	متجهات الشبكية العكسية، متجهات الشبكية المتبادلة
recognition unit	وحدة تمييز
recombining	إعادة توحيد
reconformation	إعادة التشكل، إعادة الهيئة
rectors	قوائم، عضلات ناصبة
reductant	عامل الاختزال، مُختزل
refinement technique	تقنية تصفية، تقنية تكرير، تقنية تحسين
reflectivity	انعكاسية

relatively strong equatorial oscillation	تذبذب استوائي قوي نسبياً
relativistic mass	كتلة نسبية
relaxometry	قياس الاسترخاء ، مقياس الاسترخائية
relief structures	تراكيب بنقش بارز
remnant magnetizations	مغنطيسيات دائمة أو باقية
renal function	وظيفة كلوية
replication	تكرار ، استنساخ
reporter molecules	جزيئات مراسلة
reproducibility	إمكانية الاستعادة بنتائج متطابقة
resolveing	تحليل
resolving power	قدرة تحليلية
resonant	رنان
responsive polymers	بوليمرات متجاوبة ، بوليمرات سريعة الاستجابة
restriction mapping	رسم خريطة تقييد ، رسم خريطة تحديد
reticuloendothelial system	الجهاز الشبكي البطاني RES
retinal	شبكية (العين)
retired breeder rats	فئران مولدة (استيلاد) منعزلة (متقاعد)
retroviruses	فيروسات قهقرية ، فيروسات انقلابية
ribosome display (SD)	عرض الريبوسوم
road map	خارطة طريق
robotics	علم الإنسان الآلي
ropes of nanotubes	حبال الأنابيب النانوية
rough structure	تركيب تقريبي

round glass plate

لوح زجاج مسنفر أو مضبّب

S

sacrificial

ذوّاب

sacrificial anod

أنود ذوّاب

sapphire

ياقوت ، زفير

sarcoma

سرکوما : ورم لحمي ، أو عضلي خبيث

sausage

سجق ، نقانق

scaffolds

تركيبيات ، سقالات ، دعامات

scanning probe microscope tip

طرف (أو رأس) مجهر المسبار الماسح

scanning probe microscopies

مجاهر المسبار الماسح (SPM)

scanning probe microscopy
lithography

طباعة ليشوغرافية مجهرية بمسبار ماسح

scanning tunneling microscopy (STM)

مجهر التنفق الماسح

scatter

تشتت

scatterer

مُشتّت

scattering

تشتيت ، انتشار ، نثر ، تفريق

scattering matrix

مصفوفة التشتت

Scherrer formula

صيغة شيرير

scintillation

وميض

scintillation counting

حساب الوميض

screw dislocation

انخلاع لولبي ، إزاحة لولبية

seamless

غير ملحوم ، بدون لحام درزي

secondary illnesses

أمراض ثانوية

seeded growth

النمو البذري ، النمو المبذور

segregation	عزل ، انعزال ، فصل
segway	دراجة كهربائية: دراجة صغيرة (مثل الأسكوتر) تعمل بالشحن وتسير لمسافة ١٧ ميلاً
seizures	نوبات مرضية
selected-area electron diffraction pattern	نمط حيود إلكترون المنطقة المختارة
selective positioning	تحديد موضع انتقائي ، موضع انتقائي
sequestration	فصل ، عزل ، تنحية
shear flow	تدفق القص
shearing, and pressure fields	مجالات الضغط والقص
shell	غلاف ، صدفة ، قشرة ، قذيفة
shot	لقطة
shrinkage	تقلص ، انكماش
signaling	تشوير: إرسال الإشارة ، إشارة
signatures	مؤشرات ، إشارات
silanes	سيلانات: سلسلة متشاكلية من هيدريدات السيليكون
silanols	سيانولات (كحول السيليل أو السيليكون)
silicon wafer	رقاقة سليكون
silsesquioxanes	سيلسيس كويكسنات ($\text{RSiO}_3/2$)
sinus function	دالة جيبية
sinusoidal epithelium	ظهارة جيبية
sizing	تحجيم ، تقدير الحجم
slenderness	قضافة ، نحافة ، نحالة
soccer ball	كرة القدم

soft lithography	طباعة ليثوغرافية ناعمة
sol	صول: محلول غروي
solid angle	زاوية مجسمة
solidified sphere	كرة متصلبة، كرة متجمدة
somatostatin	السوماتوستاتين
sonicated	موصتن
sonication	صوتنة
sonochemical	كيميائي صوتي، صوكيميائي
soot	سخام، سناج
spacing	فاصل، مسافة بينية، مبادعة
spatial light modulators	منغمات، معدلات ضوئية مكانية
speciation	انتواع: تشكل تطوري لنوع بيولوجي جديد
spectroscopy	مطيافية
specular patterns	أنماط براقعة، أنماط منظارية، أنماط مرآوية
speculative	تخمين، مضاربة
sperm	مني، نطفة، حيوان منوي
spheroidal micelles	غرويات كروية، مذيلات كروية
spinel	سباينل: خام بلوري معدني
spicular	شويكي، أبر صغير من السيليكات تدعم تركيب الرخويات
spleen	طحال
spooling	التفاف
sporicides	مبيدات أبواغ

spot	بقعة ، موضع ، نقطة
sputtering	إزالة غير حرارية للذرات
squamous cell carcinoma in vitro	سرطان الخلايا الحشرية خارج الجسم
stabilizers	مثبتات
stable geodesic domes	قباب جيوديسية مستقرة
stack	تكوم ، تكدس
stacking faults	أخطاء متراكمة ، عيوب مكدسة
staggered	متعرج ، متداخل
staining	صبغ ، تلوين
stamp	ختم ، طابع ، طبعة أو شكل بالكبس
stenotic	تضيقي ، انسدادى
stereoelectronic	فراغية إلكترونية
steroid	ستيرويد
stick figures	أشكال عسوية
sticking effect	تأثير الالتصاق
stimuli	محفزات ، مؤثرات
stimulus	حافز ، تحفيز
straightforward	بسيط ، صريح ، دقيق ، مباشر
strain factor measurement	عامل الإجهاد
strand	جديلة ، حبل ، ضفيرة
stranded	مجدول
streptavidin	ستربتافيدين
stress	شد ، إجهاد

stroke	السكتة الدماغية
strong moiré fringe	حافة مورير المظلمة القوية
structure refinement	تنقيح التركيب ، تحسين التركيب
stylus	إبرة ، إبرة التسجيل
stylus profilers	تشكيلات إبرة التسجيل
styrene	ستايرين
subcutaneous injection	حقن تحت الجلد
submolecular	جزيئي فرعي ، تحت جزيئي
subsystems	أنظمة فرعية
subtle spectral differences	فروق طيفية دقيقة
sulfhydryl	سلفهيدريل
super structures	تراكيب فائقة
supercritical fluid	مائع فوق الحرج ، سائل فوق الحرج
superhelix	لولب فوق
superluminescent diode	ديود فائق الإضاءة
supernatant removal	إزالة طافية : مادة طافية فوق سائل رائق
superparamagnetic	فائقة البارامغناطيسية
superposition	التراكب
surface relaxation	الارتخاء السطحي ، الاسترخاء السطحي
surfactants	خافضات التوتر السطحي
susceptibility artifacts	مصطنعات الحساسية أو القابلية ، صانعات الحساسية
sustained levels	مستويات مداومة
swellable	قابلة للانتفاش ، قابلة للانتفاخ

synchrotron radiation (SR) source	مصدر الإشعاع السنكروتروني
synergistic	حفاز معاون
synergistic combination	دمج تعاوني، دمج حفاز معاون
synergy	تآزر، تعاون
synthesizer	مولف ، مشيد
system compactness and portability	دمج (اكتناز) وقابلية حمل النظام

T

tags	علامات ، وسم
tailoring	تكييف ، حياكة
taper	مستدج ، متدرج القطر ، حز
tapping mode	نمط التنصت ، أسلوب النقر ، الدق
technetium	تكنشيوم ، تكنشيوم
template technique	تقنية بطبعة ، تقنية بقالب معايرة
templated synthesis	تشيد بالقالب
termini	طرف ، نهاية
terpolymer	بوليمر ثلاثي
terrorist attacks	هجمات إرهابية
tether	ربط
tetragonal	رباعي الأضلاع
textures	بنيات ، تراكيب ، نسيج
the case of constructive interference	حالة تداخل بناء
the ellipsoidal detection volume	حجم الكشف الأهلبيجي ، حجم الكشف البيضاوي
thermodynamics	ديناميكا حرارية ، ثرموديناميك

thermolysis	تحلل حراري
thermosensitive polymers	بوليمرات حساسة للحرارة، بوليمرات حرارية حساسة
thermosensitively	حساسية للحرارة، بشكل حساس للحرارة
three-fold	ثلاثي الطية
threshold angle	زاوية العتبة
thrombi	جلطات، تجلط
thrombocytopenia	نقص الصفيحات الدموية
thromboembolism	جلطات دموية
thromboembolism thrombus	خثرة انسداد ثانوي
thrombosis	تجلط الدم، تخثر الدم
thrombus	خثرة، جلطة
throughput	دفع
tile	قرميدة، بلاطة، آجرة
tilting angle	زاوية إمالة
time resolution	تبيين الزمن
time- resolved	مبين الزمن، مبان الزمن
tobacco mosaic viruses	فيروسات فسيفساء التبغ
tolerances	درجات تفاوت، درجات خلوص، درجات تسامح
tolerated dosage	جرعة متحملة، مسموحة
tomographic	تصوير شعاعي طبقي
topographic details	تفاصيل طوبوغرافية
topology	طوبولوجيا، طوبولوجي، الهندسة اللاكمية : علم دراسة الخصائص الهندسية التي لا تتأثر بتغير

الحجم أو الشكل

toroidal	حلقي ، حلقات غيرمتداخل ، ملف حلقي
tortuous	متعرج ، ملتوي
total internal-reflection fluorescence (TIRF) microscopy	مجهر تألق الانعكاس الداخلي الكلي TIRF
toxic dose threshold	عتبة الجرعة السامة
toxicemia	تسمم الدم
track-etched polycarbonate membranes	أغشية بولي كربونات محفورة (منمشة) بالمسمار
trajectories	مسار المقذوف
trans	ترانس
transcription	استنساخ
transcriptionally	استنساخي ، بشكل استنساخي
transduce	تحول ، تبدل
transfection	تعداء : عملية إدخال الحمض النووي في الخلية عن طريق إحداث ثقب في الغشاء البلازمي
transferrin-Lip-p53	ترانسفيرين - Lip-p53
transgene expression	تعديل جيني ، أو تحوير جيني ، تعديل عبر الجين
transition temperature	درجة حرارة التحول
transmission electron microscope	المجهر الإلكتروني النفاذ
transvascular	أوعية ناقلة
transverse force	قوة مستعرضة
triage setting	إعداد الفرز أو النخب
tribology	علم الاحتكاك
trickle-down	انسياب ، تنقيط

triclinic	ثلاثي الميل
triggerable therapeutic intervention	تدخل علاجي قابل للإطلاق
triglycerides	دهون ثلاثية
trigonal	ثلاثي التماثل
trigonal/rhombohedral	ثلاثي الأضلاع /معيني
trimer	بوليمر ثلاثي الوحدة ، ترايمر
triple helix	لولب ثلاثي ، حلزون ثلاثي
triple-helical	لولبي ثلاثي ، حلزوني ثلاثي
triplets	مجموعات ثلاثية
topoisomerase	إنزيم درجة تحلزن الحمض النووي
tumor suppressor	تخميد الورم
tumor vasculature	أوعية دموية الورم
tumor tissue	نسيج الورم
tunability	انضباطية ، تنغامية
tunable plasmon resonance	رنين بلازمون انضباطي
tweezers	ملقاط ، ملقط

U

ultracentrifuge separation	فصل بالطرد المركزي فائق السرعة
ultra-small grains	حبيبات فائقة الصغر ، حبيبات صغيرة جداً
ultrasonification	صوتنة فائقة
ultrathin	فائقة الرقة
ultra-twin objective lens	عدسة شثية مزدوجة (توأمية) فائقة
uncoiling	فك ، حل ، فض
underfocusing	تحت تركيز بؤري

underlying	أساسي، كامن
unfolding	بسط، إزالة طي، فض التواء
unforeseen	غير متوقع، مفاجئ
uniform	منتظم، متسق
uniformity	انتظام، تجانس، اتساق
unimodal	أحادي النمط، موحد النمط
unit cell	خلية وحدة التركيب
unitarity	وحدوية، تحديد خطي
univalent ligands	ليجاندات أحادية التكافؤ
urinary bladder	المثانة البولية
UV-VIS spectrophotometer	مقياس طيف الأشعة فوق البنفسجية والمرئية

V

vacuolar	حويصلي، فريغة
vacuum techniques	تقنيات التفريغ، تقنيات الخواء، تقنيات الخلخلية
variance	تباين
vasa vasorum	أوعية العروق
vasculature	زراعة الأوعية الدموية
vector	متجه، متجه حامل، ناقل، موجه
vegetative bacterial cells	الخلايا البكتيرية الخضرية
vehicles	حاملات، ناقلات: عبارة عن سوائل تذوب فيها الأدوية
vertex	قمة، رأس
very faint reflections	انعكاسات ضعيفة جداً
vesicular	مبثر، بشري، إسفنجي، حويصلي

vesicular vacuolar organelles	عضيات حويصلية بشرية
viable	فعال، ذو حيوية، قادر على النمو، قابل للحياة
vial	قنينة، قارورة
vicinity	منطقة مجاورة
viral particles	جسيمات فيروسية
voids	فراغات
voluminous network	شبكة ضخمة
vulnerable	ضعيف

W

weak-phase-object approximation	تقريب جسم الطور الضعيف
web	نسيج، تشابك، شبكة عنكبوتية
wedge angle	زاوية إسفينية، زاوية وتدية
weighted addition	إضافة مرجحة، إضافة موزونة
wuestite	ويستيت
wurtzite	فورتسيت: كبريتيد الزنك

X

xenograft	تطعيم تهجينى، تطعيم خلطي
x-ray absorption spectroscopy (XAS)	مطيافية امتصاص الأشعة السينية (XAS)
x-ray diffraction (XRD)	حيود الأشعة السينية (XRD)

Z

zwitterionic	أيونية أمفوتيرية: أيون مزدوج الشحنة سالب وموجب
ζ-potential	الجهود - زيتا
λ-exonuclease	إنزيم أكسونوكلياز: إنزيم قاطع لحمض نووي من نهايته

كشاف الموضوعات

- البلاتين ٢٩٥
- كبريتيد الكادميو ٦٩٩
- الحالة الأرضية للمادة ٣٠٢
- لتفاعل الإشعاع - المادة ٣٠٢
- القدرة ٢٧٠
- لمجال الإشعاع ٣٠٢
- الكوبالت ٢٨٢
- مركز ٢٧٥
- آلية ٦١١ ، ٦١٢
- مرن ٢٦٥ ، ٣٠٣
- بويغات ٦١٢
- مصفوفة ٢٧٤
- حيود إلكترون شعاع متقارب ٢٢٤
- مضاعف ٢٨٠
- حيود إلكترون مساحة مختارة ٢٢٣
- مواد نانوية ٦٠٨
- حيود إلكترون مساحة نانوية (NED)
- موجه ، متجه ٢٦٥
- نظرية ٢٣٠
- شاذ أو غير منتظم ٢٧٤
- DNA بلوري سائل ٤٢٦
- شدة ٣١١
- ابتلاع (التقام) خلوي ٤١٥ ، ٤٨٦
- صدفه/غلاف - قلب ٢٨٨
- عامل ٢٦٦
- ابتلاع مستقبل وسيط ٤٨٦ ، ٥٠٠
- عملية ٣٠٢ ، ٣٠٣
- إبيرويسين ٣٩٨ ، ٣٩٩
- عوامل بيولوجية ٦٠٦
- آثار جانبية ٢٩١ ، ٢٩٤-٢٩٦ ، ٢٩٩
- كبريتيد الخارصين ٦٩٩
- ٤٩٥ ، ٥٠٠

- أجسام مضادة ٤١٢
 أحزمة (شرائط) نانوية ٩٨
 اختزال الكحول ١٢
 اختزال بصري أو ضوئي ٦٣٩
 اختزال بوروهيدر ١٣
 اختزال ملح فلزي ١٢
 أدرياميسين ٥٠١ ، ٥٠٦ ، ٥١٩
 أدينوفيروس ٤١١
 أرسنيد الجاليوم ٢٠٠
 إزالة التلوّث الكيميائي ٦٠٦
 إزالة السم ٥٦٩
 إزالة تلوّث ٦٠٦ ، ٦٠٧
 ازدواج اللون (تلون ثنائي) الدائري ١٦٢ ،
 ٤٥٤
 استثناء فحص جهاز ٦٦٢
 استرجاع طور ٢٤٦
 استرخاء ٣٧٨
 استشعار الغاز ١٣٥
 استشعار بيولوجي ١٣٤
 استشعار طبي حيوي ١٣٤
 استشعار كيميائي ١٣٤
 استشعار مستند على أنابيب الكربون
 النانوية ١٣٥
 استشعار مستند على سلك فلزي نانوي
 ١٣٨
 استشعار مستند على سلك نانوي شبه
 موصل ١٣٦
 استقرار اللولب الثلاثي ١٧١
 استقرار فراغي ٧
 استقرار كهروستاتيكي ٧
 استنساخ علاجي ٦٨٦
 استهداف سلبي (غير فعال) ٤٩٠
 استهداف نشط ٤٩٠ ، ٤٩٩ ، ٥٠٥
 استئصال (تذرية) ليزر ٥٦
 أسلاك كمّ فلزية ١٣٨
 أسلاك كمّية ٣٢
 أسلاك نانوية ٩١
 أشعة تحت الحمراء قريبة ٥٤١
 أصابع دهنية ٦٥٦
 أصابع لزجة (دبقة) ٦٥٦
 أصداف نانوية ٥٤١
 أكسيد خارصين ٢٠٠
 أكسيد مغنيسيوم ٦٠٨
 ألياف الكربون النانوية ٦٢
 امتصاص مناعي ٥٧٢
 أمراض تسمم الدم ٤٧٤ ، ٤٧٥

- أنابيب الكربون النانوية ٦٤
- أنابيب نانوية ٩٣
- أنابيب نانوية أحادية الجدار SWNT ٦٤
- أنابيب نانوية متعددة الجدران ٦٤
- انبثاث أو انتقال عقدة لمفاوية ٤٩٠
- انبثاث، نقيلة ٤٧٤
- أنظمة نانوية التركيب ٩٢
- أنماط الاستقرار ٥
- أوعية دموية الورم ٤٧٧ ، ٤٧٩
- أوليغونيوكلويتيد ١٠١ ، ١١١
- أيونات مضادة ٤١٦
- ب**
- بارا مغناطيسي ٣٧٨
- بارامترات التشييد ٥٨٥
- بارامغناطيسية فائقة ٣٩٣
- بروتين انتجرتين ٣٨٣
- بروتينات مضافة إليها بروتين ٩٤
- بروتينات مهندسة جينياً للاعضويات (GEPs) ١٩٩
- بروميد إثيديوم ٤١٦
- بقاء وعائي الجسيمات النانوية ٥٧٨
- بلاطين ٢٠١
- بلاديوم ٢٠١
- بلازمي ٤٢٠
- بلمرة جزيئية فائقة ١٨٣
- بلورات سائلة ١٠٥
- بنى (بنيات) أنابيب الكربون النانوية ٧٤
- بوتريسين ٤١٥
- بوكمنسترفوليرين ٦٥٠
- بولي إيثيل سيانو اكريلات ٤٨٨
- بولي إيثيلين إيمين ٤٢٣
- بولي إيثيلين جليكول ٤٢٤ ، ٤٨٨ ، ٥٦٨
- بولي أكسيد الإيثيلين ٤٨٨
- بولي إلكتروليت ٦٤
- بولي اميدو أمين ٤٢٥
- بولي أمين ٤١٣
- بولي أيزوهكسيل سيانو اكريلات ٤٨٨
- بولي فينيل بيروليدون ٤٨٨
- بولي لاليسين ٤٢٤
- بولي ميثيل ميثاكريلات ٤٨٨
- بوليكسامين ٤٨٨
- بوليمرات قابلة للتحلل الحيوي ٤٨٨ ،
- ٤٩٥
- بيرفلووروكربون ٦١٢
- البيئة الكيميائية ٣٧٨
- بيئة محلية ٢٨٢

ن

- تداخل، هدام ٢٨١
- تدرج الكولاجين التركيبي ١٥٨
- تدفق تناضح كهربائي ١١٤
- ترابط هيدروجيني ٩٣
- تراص سداسي ٤٣٦
- تراكيب فائقة (فوقية) ٩٣
- ترسيب بخار كيميائي ١١٦، ٤٥
- ترسيب طبقة بطبقة ٩٨
- ترسيب كهربائي ١٢١
- ترسيب متعدد الطبقات (اللاعب) ٣٥
- ترشيح جسيمات مغناطيسي نانوية ٣٤٤
- ترطيب ٤٥٤
- تركيب إلكتروني ٢٨٢، ٢٨٤، ٣٠٠
- تركيب أنابيب الكربون النانوية ٢٥٣
- تركيب ثانوي الكولاجين ١٦١
- تركيب سداسي وسط ١٢١
- تركيب متوسط رقائقي ١٢١
- تركيب مكعبي وسط ١٢١
- تركيب نانوي موجه ١١٦
- تركيب هرمي (متدرج) ٩٢
- ترنستور تأثير المجال ١٣٥
- ترنستورات فلم رقيق سلك نانوي ١٣٩
- تسلسل DNA ٢٠١
- تأثير النفاذية المحسنة ٢٩٣، ٢٨٢
- تأثيرات الحجم الكمي ٣٢
- تاكسول ٤٩٦، ٥٠١
- تباين الصورة ٣٧٨
- تنشيط العقار ٤١٩، ٤٨٢
- التجارب داخل الجسم ٥٩٨
- تجمع استشراد كهربائي ١١٦
- تجمع الحمض النووي DNA ٤٤٤
- تجمع بمساعدة DNA ١٠١
- تجمع بمساعدة فيروس ١٠٤
- تجمع بمساعدة قالب ١٠٨
- تجمع جسيم نانوي ٩٤
- تجمع ذاتي ٩٣، ٢٠٧، ٦٥٥
- تجمع متعدد المكون ٩٦
- تجمعات هالوجينة ٦١٢
- تحضيرات ثنائية الفلز ١٨
- تحضيرات ثنائية الفلز ميتا حيوية ٣٦
- تحضيرات كيميائية رطبة ٥
- تحلل حراري ٢٨
- تحليل كمي ٢٨٢
- تحول فورييه ٢٧٤، ٣٠٤، ٣٠٧
- تخزين معلومات عالي الكثافة ١٣٩

- تسلسل نبضي ٣٧٨
تشتت الأشعة السينية صغير الزاوية ٢٧٤ ،
٢٩٥ ، ٣٠١
التشتت الذري ٢٣٠
تشتت ضوء ليزر ٤٢٩
تشتت مضاعف كامل ٤٧٤
تشتية أحياة ٤٢٥
التشكل الحيوي ٢٠٩
تشديد أنابيب الكربون النانوية ٧٠
تشديد انتقاء الحجم ٢٩
تشديد بتحليل إشعاعي ٢٩
تشديد كهروكيميائي ٢٢
تشديد موجّه (تشديد متحكم فيه) ٧٤
تصنيع دقيق من أعلى لأسفل ١٠٨
تصنيف جسيم نانوي ٣٩٣ ، ٤٧٥
تصوير ٧٩
تصوير الرنين المغناطيسي ٣٦٩
تصوير جزيئي ٣٧٨
تصوير خلوي ٣٧٨
تصوير مقطعي بالتماسك الضوئي ٥٤١
تطبيق فحص عقار جديد ٦٦٢
تطبيق في المرض ٥٧٨
تطبيقات تشخيصية ٤٩٨
تطبيقات محتملة ٣٢
تطوير مسار ٢٧٤
تعداء ٤٢٠
تعلّم ٦٢٨ ، ٦٣٣ ، ٦٣٦
تعليم ٦٢١ ، ٦٣٦ ، ٦٤١
تغيير مادة كيميائية ٢٨٢
تفاعل غير تساهمي ٩٤
تفاعل فان دير فالس ٩٤
تفاعلات كاره للماء ٤٢٠
تفريغ قوسي ، قوس كهربائي ٧٠
تفكك كيميائي صوتي ٢٨
تفكك من معقدات الفلز ٢٨
تفكك ميكروويف ٢٨
تقريب جوينير ٢٧٦
تقنيات DNA ١٩٩
تقنيات طباعة تلامس دقيق ١١٠
تقنيات لانجموير بلودجيت ١١٦
تقنية النانو ١٩٦ ، ٦٣٤ ، ٦٤٢
تقنية حيوية نانوية ١٩٦ ، ٦٣٥ ، ٦٣٦
تقنية طباعة ليشوغرافية بتغطيس القلم
١١١
تكثيف DNA ٤١٥
تكميم ثاني ٣٠٢

- تكوين أنواع بيولوجية جديدة ٢٨٢
تكوين أوعية ٣٧٠
تعدن (معدنة) حيوي ١٩٦
تمييز بيوتين/ستربتافيدين ١٠١
تمييز جزيئي حيوي ١٠٠
تمييز مستضد - جسم مضاد ١٠١
تنظيم ذاتي ٣٥، ٩٨
تنوي ٤٥٢
تهديدات (مخاوف) حيوية ٦٠٥
توافق حيوي ٤٧٥، ٥٦٨
توزيع الشحنة ٣٠٣
توصيل DNA ٤٢٣
توصيل الجين ٤١١
توصيل عقاقير ١٩٦، ٤٩٧، ٥٧٤
توصيل موجّه ٤٨٨، ٤٩٠، ٥٠١
- ثاني أكسيد التيتانيوم ٦١٥
- جدائل ٧٧
جزيء التصاق ٣٨٣
الجزئيات المغطاة ٩٤
جسيمات مغناطيسية نانوية ٢٠٧، ٤٩٧، ٥٠٠
- جهاز لمفاوي ٤٨٢، ٤٩٠
جو جراي ٦٨٥
جو جرين ٦٨٥
- حافة الامتصاص ١٧٣، ٢٧٤
حالات التكافؤ ٢٨٢
حساسات حيوية ٨١
حلقات DNA ٤٥٢
حمض بولي لاكتيك ٤٨٨، ٤٩٠، ٤٩٥
حيود الأشعة السينية ٢٦٥، ٣٠٣
حيود الضوء الديناميكي ٤٢٩
حيود أنابيب الكربون النانوية ٢٥٣
- خطّ أبيض ٢٨٢
خلايا غشائية (بطانية) ٤٧٧
خلية بلعمية كبيرة ٤٧٩، ٤٨٢، ٤٨٨
خواص كيميائية فيزيائية ٤٧٩
- دالة ارتباط زوج ٢٧٥
دالة التداخل ٢٧٥
دالة توزيع نصف قطرية (شعاعية) ٢٧٤
دهون ٤٢٠
دهون كاتيونية ٤٢٠

- دوكسوروبيسين ٤٩٦ ، ٥٠٠ ، ٥٠١
ديكستران ٤٨٨ ، ٥٠٠ ، ٥٠٨
ديلزة الدم ٥٧٨
دينديرمات ٤٢٥ ، ٦٥١
- ذ**
ذرة ماصة ٢٨٢
ذهب ٢٠٠
- ر**
رابط غير محدد ٢٠٧
رنين بلازمون سطحي ٢١٥
الرنين المغناطيسي النووي ١٦٢
رنين شكل ١٧٣ ، ٢٨٢
- ز**
زاوية العتبة ٢٧٤
زاوية براغ ٢٦٥
زمن الدورة الدموية (السريان) ٤٧٩ ،
٤٨٢ ، ٤٨٨
زيوليت ٢٠١
- س**
سايبورغ ٦٥٨
سبات (خمول) ٤٧٤
سبرمدين ٤١٥
سبيرمين ٤١٥
- سخام (كربون اسود) ٦٨٠
سرطان تابع هورمون ٤٧٣ ، ٤٩٧
سرطان ثدي ٤١٦ ، ٥٠٩
سرطان مستقل الهرمون ٤٧٣
سعة التشتت ٣١١
سكريات متعددة ١٢٥
سليروز حيوي ١٢٥
السمية ٥٠١
سمية العقار ٤٧٥ ، ٤٩٠
سمية جسيمات مغناطيسية نانوية ٥٦٨
سوائل مغناطيسية ٤٩٨ ، ٤٩٩ ، ٥٠٨
سيليك ٢٠٠
سيليك متوسطة المسام ١٢١
سيليكون ٤٧٥ ، ٤٨٨
- ش**
شبكة عين اصطناعية ٦٨٦
شبكة فائقة ٩٤
شرط براغ ٢٦٤ ، ٢٦٦
شكل (هيئة) DNA ٤٥٤
شكل الجسم ٢٧٥
شيتوزان ٢٦٧ ، ٤٠٩
- ص**
صيغة شيرير ٢٧٠

ط

- طاقة التأين ٢٨٠
 طب حيوي نانوي ٦٥٠
 طباعة ليثوغرافية ١٠٨ ، ٦٣٤ ، ٦٣٩
 طباعة ليثوغرافية ناعمة ١٠٨
 طبقات (قوالب) DNA ٣٦
 طرائق تجمع جزيئية فائقة ٣٢
 طرائق قياسية ٦٠٦
 طريقة ريتفيلد ٢٧٠
 طريقة من أسفل لأعلى ٦ ، ١٠٨
 طريقة من أعلى لأسفل ٦
 طلب بعيد المدى ٢٨٢
 طور بلوري سائل ٩٨
 طور كولسترولي ٤٣٧
 طول إصرار ٤٥٦
 طول الكنتور ٤٥٢
 طبيّ الكولاجين ١٦٥

ظ

ظواهر الامتصاص ٣٠٢

ع

- عائيات الجراثيم ١٩٩
 عامل الأنسجة ٣٧٠
 عامل شكل ٢٧٤

- عامل غشائي وعائي ٤٧٧ ، ٤٨٦
 عتبة الامتصاص ٢٧٤ ، ٢٨٠
 عتبة التأين ٢٨٠
 عرض ريبوسوم ١٩٩
 عرض سطح الخلية (CSD) ١٩٩
 عرض عاثية ١٩٩
 عزل العقار مصادرة ٥٧٤
 علاج أسر نيوترون الجادولينيوم ٤٩٠ ، ٥٠٠
 علاج بالأشعاع ٤٠٩ ، ٤٩٥
 علاج بالجينات ٥٠١
 علاج حراري ضوئي ٥٥٣
 علامة CE ٦٦٥
 علم أحياء اندماجي ١٩٩
 علم التداوي أو العلاج ٥٧٨
 علم التشخيص ٧٩
 علم الجينات ٢٠٩
 علم المواد ٣٢
 علم تصنيف الطب النانوي ٦٥١
 عناقيد نانوية ٢٥٣
 عناقيد نانوية عدد سحري ١٢
 عوامل اختزال ١٠
 عوامل التباين ٣٧٨ ، ٥٦٣

ك

- كاربون مسامي منشط نانوي ٦٧
- كالسيت ٢٠١
- كبريتيد الحارصين ٢١٠
- كبريتيد الكادميوم ٢١٠
- كبسولات نانوية ٤٨٨ ، ٤٩٠ ، ٤٩٧
- كثافة إلكترون ٣٠١
- كرات نانوية ٤٨٨ ، ٤٩٥ ، ٤٩٦ ، ٤٩٧
- ٥١٤
- كربون ٥٣
- كربون بصلي الشكل ٦٠
- كريّات ٤٤٤
- كفاءة الامتصاص ٥٤٩
- كفاءة التشتت ٥٤٩
- كهروستاتيكي ٩٤
- كواشف محددة الحليلة ٦٦٣
- كوكيوربيتاسين ٤٩٠

ل

- لاعضويات نانوية ٢١١
- لبنات (كتل) بناء ٩٢
- لبنة بوليمر مشترك محب للماء والدهون
- ١٠٥
- لفّ محيطي ٤٥٢

عوامل بيولوجية ٦٠٦

غ

- غشاء الألومينا ١٠٥
- غشاء بولي كربونات ١٠٥

ف

- فايرونكتين ١٦٨
- فايرين ٣٧٠
- فصادة البلازما ٥٧٢
- فصل انتقاء الحجم ٢٩
- فصل حجم الجسيم ٢٩
- فضة ٢٠١
- فوليرينات ٥٣
- فوليرينات مُتداخلة ٥٩
- فيروس قهقري (عكسي) ٤١١
- فيروسات ١٠٤ ، ٦١١

ق

- قابلية التحلل الحيوي ٥٨٦
- قالب بتركيب نقش بارز ١٠٨
- قانون بورود ٢٧٥
- قضبان DNA ٤٥٢
- قضبان نانوية ٩٨
- القوة الشعرية ٩٤

- لويحة ضعيفة ٣٨٣
ليجانادات ٥٠٠
ليزوزومات ٤٨٦
- م
ماس بمقياس نانوي ٥٦
المبدأ الوقائي ٦٧٦
متعدد (حمض جليكوليك - مشترك -
لاكتيك) ٤٨٦ ، ٤٨٨ ، ٤٩٦ ، ٥٦٨
مثبتات ٧
مجمع ٦٥٣
مجموعات مركّب جزيئية ٢٠٧
مجموعة قطبية ٤٢٠
مجهر القوة الذرية ٢٠٩ ، ٦٣٤
مجهر إلكتروني ٤٣٦
مجهر إلكتروني عالي الوضوح ٢٥٥
مجهر إلكتروني نفاذ ١٨٠ ، ٤٤٧
مجهر المجال المظلم ٥٥١
مجهر متحد البؤرة ٤٢٤
مجهر مسبار ماسح ١٠٧
محاكاة مصفوفة خارج الخلية ١٨٦
محاكي حيوي ٩٤ ، ١٩٥
محاكيات حيوية جزيئية ١٩٥
محاولات بشرية ٤٩٦-٤٩٩
- محاولات سريرية (تجارب طبيّة) ٤٩٦-
٤٩٩
مسام الغشاء ٤٧٧
مُستقبلات سطحية ٥٨٧
مصفوفة خارج الخلية ١٥٥
مصفوفة نانوية التركيب ١١٦
مطياف ارتباط رشيح الكمّ المزدوج
١٦٤ (DQF-COSY)
مطيافية الارتباط الكليّ (TOCSY) ١٦٤
مطيافية امتصاص الأشعة السينية ٢٨٠
معادلُ ستوكس - ايششتاين ٤٣٦
معامل الانتشار الحرّ ٢٧٤
معامل انتشار ٤٣٦
مقاومة دواء متعدد ٥٠١ ، ٥١٤ ، ٥١٥
منخفض البعد ٩٢
منفذ خلوي (امتصاص خلوي) ٤١٥
مواد نانوية ٦٠٨
موافقة قبل التسويق ٦٢٢
موجة إلكترون ضوئي ٢٨٠
موجهات فيروسية ٤١١
- ن
نسبة الصدفه (الغلاف-القشرة) / القلب
٥٤١

- | | |
|-------------------------------|--------------------------|
| نسيج الورم ٤٧٧ | نقط التداخل ٢٨٠ ، ٢٨٢ |
| نصف القطر الهيدروديناميكي ٤٣٦ | نقط النقر (الدق) ٤٤٢ |
| نظام البعليات مفردة النوى ٤٣٦ | نمو انتقاء موقع ركيزة ٥٦ |
| نظام مناعة ٤١١ | نمو بلوري فوقي ١١٦ |
| نظرية تشتت مي ٥٦٣ | نمو مماثل ذاتي ٩٢ |
| نقاط كميّة ٦٥١ | ـ |
| نقل العقار ٤٧٧ ، ٤٨٦ | هكسامين الكوبالت ٤١٥ |
| نماذج ٦٣٤ ، ٦٣٥ | هندسة الأنسجة ١٩٦ |
| نقط اتصال ٤٣٧ | |