



obeikandi.com

التصنيع النانوي الموجه للتطبيقات الطبية الحيوية التقنيات - والأدوات - والتطبيقات - والتأثير

الجزء الأول

تحرير

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

ترجمة

الدكتور ناصر محمد عبدالسلام عمر الدكتور طارق ضيف عبدالفتاح السرنجاوي

أستاذ الهندسة الطبية المشارك

أستاذ الكيمياء المساعد

جامعة الأمير سلطان

كلية المجتمع بالرياض - جامعة الملك سعود

النشر العلمي والمطابع - جامعة الملك سعود

ص.ب ٦٨٩٥٣ - الرياض ١١٥٣٧ - المملكة العربية السعودية



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.

٤٠٨ ص، ١٧×٢٤ سم. ٢ مج.

ردمك: ٦-١٨٢-١٨٣-٣-٥٠٧-٦٠٣-٩٧٨ (مجموعة)

٣-١٨٣-٣-٥٠٧-٦٠٣-٩٧٨ (ج ١)

١- تقنية النانو أ. لوشينز، 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: ٦-١٨٢-١٨٣-٣-٥٠٧-٦٠٣-٩٧٨ (مجموعة)

٣-١٨٣-٣-٥٠٧-٦٠٣-٩٧٨ (ج ١)

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 عنوانة 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. أمل 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

توهيد

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 المتقارب 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 المجالات الفيزيائية والكيميائية. ومسعانا هو دعم مجتمع الطب الحيوي من خلال توفير المعلومات المطلوبة عن تقنية النانو تحت مظلة واحدة. ويسرنا أن نقدم لقارئنا 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 لقارئنا المهتمين بالتعلم، ومزاولة تدريس أدوات التقنية النانوية في المجالات الطبية الحيوية. ولذلك، تم تقسيم محتويات الكتاب من الستة عشر فصلاً إلى أربعة أجزاء رئيسة 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"المحاكيات 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 الجزئ الوحد في تقنية النانو وعلم الأحياء" والذي نتمنى أن يوفر لقرائنا 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 لقرائنا 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. وندرك 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 عنونة 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 وييلي 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

obeikandi.com

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

Gavin D.M. Jeffries
University of Washington
Department of Chemistry
P.O. Box 351700
Seattle, WA 98195-1700
USA

Leon Hirsch
Rice University
Department of Bioengineering
Houston, TX 77005
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

ف

قائمة المشاركين

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
Nußallee 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

ق

قائمة المشاركين

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

obeikandi.com

المحتويات

الصفحة

هـ	مقدمة المترجمين
ز	مقدمة
ط	تمهيد
س	قائمة المشاركين

الجزء الأول

الباب الأول: صناعة المواد النانوية

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

٥٣	المقدمة. ٢,١
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 الالماس النانومتري وكربون يشبه الالماس
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

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

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

١٨٢	٤,١٠ "الأطراف اللزجة" والبلمرة فوق الجزيئية
١٨٩	٤,١١ الخلاصة
١٨٩	الاختصارات
١٩٠	المراجع
الفصل الخامس: المحاكيات الحيوية الجزيئية: بناء المواد بطريقة الطبيعة، جزيء بعد جزيء.	
١٩٥	٥,١ المقدمة
١٩٦	٥,٢ بتيدات الارتباط غير العضوي عن طريق البيولوجيا التوافقية
١٩٩	٥,٣ الخصوصية الفيزيائية والنمذجة الجزيئية
٢٠٤	٥,٤ تطبيقات البولي بتيدات المهندسة كقوائم جزيئية
٢٠٦	٥,٤,١ التجميع الذاتي لبولي بتيدات الارتباط غير العضوي كطبقات أحادية
٢٠٧	٥,٤,٢ التشكل الحيوي للجسيمات النانوية غير العضوية عن طريق البروتينات المهندسة 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

الباب الثاني: أدوات التوصيف للمواد النانوية والأنظمة النانوية

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

٢٢٨	٦,٢,٢	الحیود الإلكتروني من المساحة النانوية.
٢٣٠	٦,٢,٣	الحیود الإلكتروني من الشعاع المتقارب
٢٣٢	٦,٣	نظرية الحیود الإلكتروني
٢٣٣	٦,٣,١	الحیود الإلكتروني الحركي والتشتت الذري الإلكتروني
٢٣٥	٦,٣,٢	الحیود الإلكتروني الحركي من تجمع الذرات
٢٤٠	٦,٤	المجهر الإلكتروني عالي الوضوح
٢٤٥	٦,٥	التحليل التحريبي
٢٤٥	٦,٥,١	تسجيل نمط الحیود التحريبي
٢٤٧	٦,٥,٢	مشكلة الطور والانقلاب
٢٤٩	٦,٥,٣	فرط عينة الحیود الإلكتروني واسترداد الطور للمواد النانوية
٢٥٤	٦,٦	التطبيقات
٢٥٤	٦,٦,١	تحديد تركيب الأنابيب 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	حیود الأشعة السينية: التعرف على ترتيب الذرات
٢٧٥	٧,٣	تشتت الأشعة السينية صغير الزاوية: تعلم 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 Pd _x Pt _y النانوية

المحتويات

ظ

٢٩٨	٧,٥,٣ تشكيل جسيمات البلاطين النانوية
٣٠٢	٧,٦ 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 الجزئي الوحيد في الخلايا الحية
٣٥٠	٨,٥ كشف الجزئي الوحيد بالأنواع الفلورية اللامعة
٣٥٠	٨,٥,١ المسابر البصرية
٣٥٢	٨,٥,٢ النقاط الكميّة
٣٥٣	٨,٦ الكيمياء النانوية بالحوصلات والقطيرات الدقيقة
٣٥٥	٨,٧ وجهات النظر
٣٥٦	المراجع
٣٦٩	الفصل التاسع: تقنيات النانو للتصوير الخلوي والجزئي بالرنين المغناطيسي
٣٦٩	٩,١ المقدمة
٣٧٢	٩,٢ أمراض الأوعية القلبية
٣٧٦	٩,٣ التصوير الخلوي والجزئي
٣٧٩	٩,٤ التصوير الخلوي بأكاسيد الحديد
٣٨٢	٩,٥ التصوير الجزئي بجسيمات بارامغناطيسية نانوية
٣٨٤	٩,٥,١ تحقيق الأمثلة لكيمياء الصباغة
٣٩٢	٩,٥,٢ تحقيق الأمثلة لتقنيات التصوير بالرنين المغناطيسي
٣٩٦	٩,٥,٣ التصوير الجزئي لنمو (لتكوّن) 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 اللافيروسي
٤١١	الملخص
٤١٢	١٠,١ مقدمة

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

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

المحتويات

جج

٥٥٠	ترافق الجسم المضاد
٥٥١	زراعة الخلية
٥٥١	التصوير الجزئي، والسمية الخلوية، وصنع 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 بالسّم

٥٩٦	١٣,٥	التقدم التقني
٦٠١		المراجع
٦٠٥		الفصل الرابع عشر: تقنية النانو في إزالة تلوث (تطهير) العامل البيولوجي
٦٠٥	١٤,١	المقدمة
٦٠٦	١٤,٢	الطرق القياسية لإزالة التلوث الكيميائي للعوامل البيولوجية
٦٠٨	١٤,٣	المواد النانوية لإزالة التلوث
٦١٠	١٤,٤	أكسيد المغنيسيوم
٦١٢	١٤,٥	آلية العمل
٦١٦	١٤,٦	ثاني أكسيد التيتانيوم
٦١٦	١٤,٧	الملخص
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
٦٢١	١٥,١	المقدمة
٦٢٢	١٥,٢	تقنية النانو كمحفز لجذب الطلاب
٦٢٥	١٥,٣	المقياس النانومتري
٦٢٥	١٥,٣,١	أصغر من أن يرى
٦٢٦	١٥,٣,٢	كيف نرى أشياء أصغر من أن ترى؟
٦٢٩	١٥,٣,٣	كيف نجعل الأشياء أصغر من أن ترى؟
٦٣٣	١٥,٤	فهم أشياء أصغر من أن ترى
٦٣٣	١٥,٤,١	ماذا يعرفون؟
٦٣٥	١٥,٤,٢	نظرية الجسيم

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

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

الباب الأول

صناعة المواد النانوية
Fabrication of Nanomaterials

obeikandi.com

الأساليب النشيدية للمواد النانوية الفلزية Synthetic Approaches to Metallic Nanomaterials

رايان ريتشارد وهيلموت بونيمان Ryan Richards and Helmut Bönemann

١,١ المقدمة Introduction

لقد وُلدت البحوث الخاصة بالجسيمات النانوية والمواد النانومترية في السنوات الأخيرة الكثير من اهتمام العلماء والمهندسين، في جميع التخصصات تقريباً. ولقد نتج هذا الاهتمام في جزء كبير من التقارير، التي تتضمن عدداً من الخواص الفيزيائية، مثل الخواص الضوئية، والمغناطيسية، والحرارة النوعية، ونقاط الانصهار، والفعاليات السطحية التي تعتمد على الحجم. ومن المعتقد على نطاق واسع، أن هذه الخواص المعتمدة على الحجم، تكون نتيجة النسبة العالية بين ذرات السطح إلى الذرات الظاهرية، بالإضافة إلى حالة التجسير التي تمثلها بين المواد الذرية، ومواد الحجم الضخم. في نظام الحجم النانوي، يمكن اعتبار المواد - خاصة الفلزات والأكاسيد الفلزية - على أنها ليست قطعاً ذرية والتي يمكن تمثيلها بمدارات جزيئية واضحة المعالم، ولا اعتبارها كمواد حجمية قياسية، والتي يمكن تمثيلها بتراكيب ذات نطاقات إلكترونية، ولكن يمكن تمثيلها بحالات طاقة عريضة معتمدة على الحجم. ولأن الجسيمات الفلزية تعد ذات أهمية كبيرة صناعياً، فإن فهم خواصها من العناقد

الصغيرة، إلى المواد الحجمية يكون أمراً ضرورياً. وعلى الرغم من أن هذه الفلزات الغروية النانوية، هي موضع اهتمام العلماء في العديد من التخصصات، إلا أن طرائق تحضيرها وتطبيقاتها الكيميائية، هي في المقام الأول بؤرة اهتمام الكيميائيين.

لقد ولدت الفلزات الغروية الاهتمام الأول، وكانت تسمى أصلاً محاليل غروية (صولات) sols ذهبية؛ بسبب ألوانها الكثيفة، والتي مكنتها من الاستخدام كأصباغ للزجاج والسيراميك. وتعرف دقائق الغرويات الفلزية النانوية عموماً، بأنها جسيمات منعزلة بأحجام، تتراوح بين ١ إلى ٥٠ نانومتر، وهي محمية من التكتل عن طريق أغلفة الحماية. واعتماداً على غلاف الحماية المستخدم، تستطيع تلك الجسيمات أن تُعيد انتشارها في الماء ("محاليل غروية مائية" "hydrosols")، أو المذيبات العضوية ("محاليل غروية عضوية" "organosols").

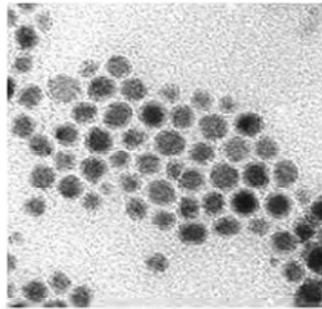
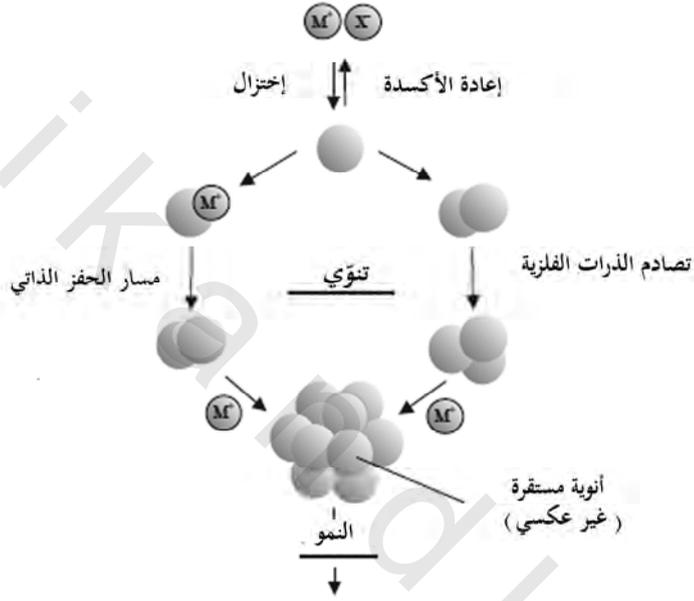
إن عدد التطبيقات المحتملة لتلك الجسيمات الغروية يتزايد بسرعة؛ بسبب التركيب الإلكتروني الفريد للجسيمات الفلزية نانوية الحجم، ومساحتها السطحية الكبيرة للغاية. ولقد اكتسب قدرٌ كبيرٌ من المعرفة عن تلك المواد خلال العقود القليلة الماضية، ويمكن للقارئ الرجوع إلى العديد من الكتب والمقالات الاستعراضية، في البحوث التي تغطي هذه المواضيع بالتفصيل [1-12, 19-26]. وسوف تتركز هذه المساهمة في تقديم نظرة عامة عن طرائق التشييد المستخدمة لتحضير المواد الفلزية النانوية، والعوامل المؤثرة في الحجم والشكل، ومسح (استقصاء) التطبيقات المحتملة في علم المواد وعلم الأحياء. وبالرغم من عدم تغطيته هنا، إلا أن مجال التشييد الحيوي الموجه، هو أحد المجالات الناشئة ذات الأهمية القصوى [13-18].

١,٢ التحضيرات الكيميائية الرطبة

Wet Chemical Preparations

لقد تم الحصول على الغرويات الفلزية النانوية بكلتا الطريقتين المسميتين "من أعلى لأسفل" "top down" ، و "من أسفل لأعلى" "bottom up". وعلى سبيل المثال ، تتضمن طريقة "من أعلى لأسفل" النموذجية طحنًا ميكانيكيًا لفلزات الحجم الضخم ، وتحقيق الاستقرار اللاحق للجسيمات الفلزية ذات الحجم النانوي ، وذلك بإضافة عوامل حماية غروية [27, 28]. لقد ساهمت تقنيات بخار الفلز أيضاً بتزويد الكيميائيين بطريقة متنوعة تماماً لإنتاج تشكيلة واسعة من الغرويات الفلزية ذات التركيب النانوي ، على نطاق تحضيرى معملي [29-34]. إن استخدام تقنيات بخار الفلز يعتبر محدوداً ؛ وذلك لأنه يتطلب تشغيل الجهاز ، إضافة إلى صعوبة الحصول على توزيع جسيمي حجمي صغير. تعتمد طريقة "من أسفل لأعلى" ، للتحضير الكيميائي الرطب للجسيم النانوي على الاختزال الكيميائي للأملاح الفلزية ، والمسارات الكهروكيميائية ، أو التفكك المحكوم للمركبات العضو فلزية شبه المستقرة metastable. وتستخدم تشكيلة كبيرة متنوعة من المثبتات ، ومثال ذلك : الليجانادات المانحة ، والبوليمرات ، وخافضات التوتر السطحي ؛ وذلك للتحكم في نمو العناقيد النانوية المتشكلة أولاً ، ومنعها من التكتل. وكان النشر لأول مرة عن الاختزال الكيميائي للأملاح الفلزات الانتقالية في وجود عوامل تثبيت ؛ لتوليد الغرويات الفلزية صفرية التكافؤ في الوسط المائي أو العضوي قد تم في عام ١٨٧٥م من قبل فاراداي Faraday [35] ، وأصبح هذا الأسلوب أحد أكثر طرائق التشييد شيوعاً وقوة في هذا المجال [10, 11, 36]. ولقد قام تركيفيتش Turkevich بتأسيس أول وصفات قياسية قابلة للإنتاج لتحضير الغرويات الفلزية ، مثل (غروي الذهب بحجم ٢٠ نانومتر، عن طريق اختزال أيون رابع كلوريد الذهب $[AuCl_4^-]$ ، مع سترات الصوديوم) [1-3]. واستناداً على التنوي ، والنمو ،

والتكتل ، اقترح تركيبيتش أيضاً آلية للتشكيل التدريجي للعناقيد النانوية ، التي مازالت في جوهرها صالحة للاستعمال. وتم استخدام بيانات من التقنيات التحليلية الحديثة ، ونتائج الحركية kinetic والديناميكية الحرارية thermodynamic الأكثر حداثة ؛ لتحسين هذا النموذج ، كما هو موضح في الشكل رقم (١، ١) [31-38].



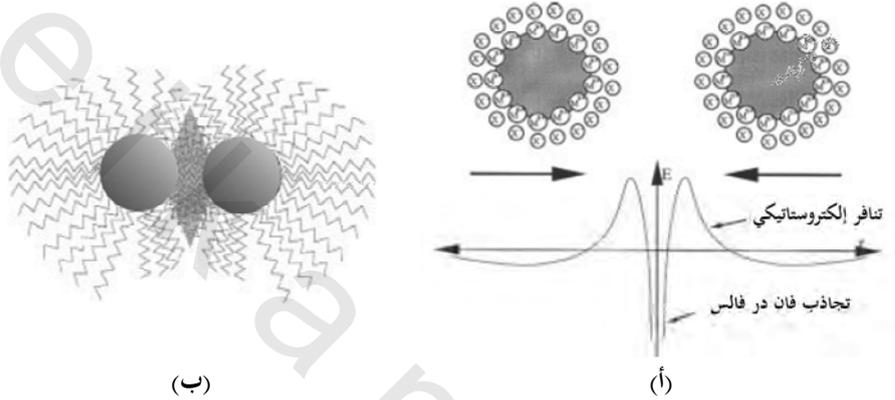
غروي فلز نانوي التركيب
(صورة بالمجهر الإلكتروني النفاذ)

الشكل رقم (١، ١). تشكيل غرويات فلزية ذات التركيب النانوي بطريقة "إختزال الملح". (مقتبس من المرجع [4]).

يتم اختزال الملح الفلزي، ليعطي ذرات فلز صفري التكافؤ في المرحلة البدائية (أو الجينية) من التنوي [37]. هذه الذرات يمكن أن تصطدم بالأيونات الفلزية الأخرى، والذرات الفلزية، أو العناقيد الموجودة في المحلول؛ لتشكيل "بذرة" غير عكسية من النوى الفلزية المستقرة. واعتماداً على فرق جهود الأكسدة والاختزال بين ملح الفلز وعامل الاختزال المطبق، والقوة لروابط الفلز-الفلز، يمكن أن يكون قطر نوى "البذرة" أقل بكثير من ١ نانومتر.

إن الفلزات الغروية النانوية، تتطلب عوامل حماية لتحقيق الاستقرار ومنع التكتل. والنمطان الأساسيان المتميزان لتحقيق الاستقرار، هما النمط الإلكترونياتيكى والفراغى (الشكل رقم ١,٢) [36]. ويتضمن الاستقرار الإلكترونياتيكى (انظر الشكل رقم ١,٢ (أ)) التنافر الكولومى بين الجسيمات الناجمة عن الطبقة المزدوجة الكهربائية، المتشكلة عن طريق الأيونات الممتزة على سطح الجسيمات، مثل (سيترات الصوديوم)، والأيونات المضادة المناظرة. وكمثال على ذلك، يتم تحضير المحاليل الغروية الذهبية باختزال أيون رابع كلوريد الذهب $[AuCl_4^-]$ مع سيترات الصوديوم [1-3]. ومن خلال التنسيق الفراغى بين الجزيئات العضوية التي تعمل كدروع وقائية على السطح الفلزي، يتحقق الاستقرار الفراغى (الشكل رقم ١,٢ (ب)). وبهذه الطريقة يتم عزل القلوب (النوى) الفلزية النانوية عن بعضها بعضاً، ويتم منع التكتل. إن الأصناف الرئيسة لمجموعات الحماية المختارة من الأدبيات، هي: البوليمرات وكتل البوليمرات المشتركة [45-48]، والمالحات P، N، S، مثل (الفوسفينات، والأمينات، والثيواثيرات) [6، 65-90]، والمذيبات، مثل رباعي هيدروفيوران [6، 91]، ورباعي هيدروفيوران/ميثانول THF/MeOH [92]، أو كربونات البروبيلين [93]، والكحوليات طويلة السلسلة [49-64، 94]، وخافضات التوتر السطحي [6، 7، 9، 21، 22]، والفلزات العضوية [107-110]. وعموماً، تعطي عوامل الحماية المحبة

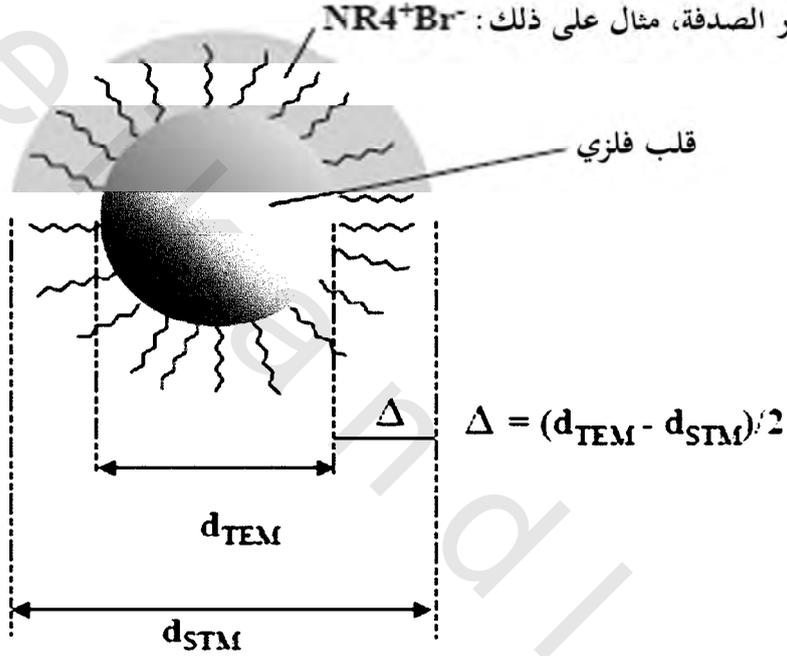
للدھون غرويات فلزية، تذوب في الأوساط العضوية ("محاليل غروية عضوية")، بينما تُنتج العوامل المحبة للماء غرويات تذوب في الماء ("محاليل غروية مائية"). وفي محاليل غروية البالاديوم العضوية المستقرة بهاليدات رباعي ألكيل الأمونيوم، يكون القلب محميا بطبقة أحادية من غلاف خافض التوتر السطحي (الشكل رقم ١،٣) [111].



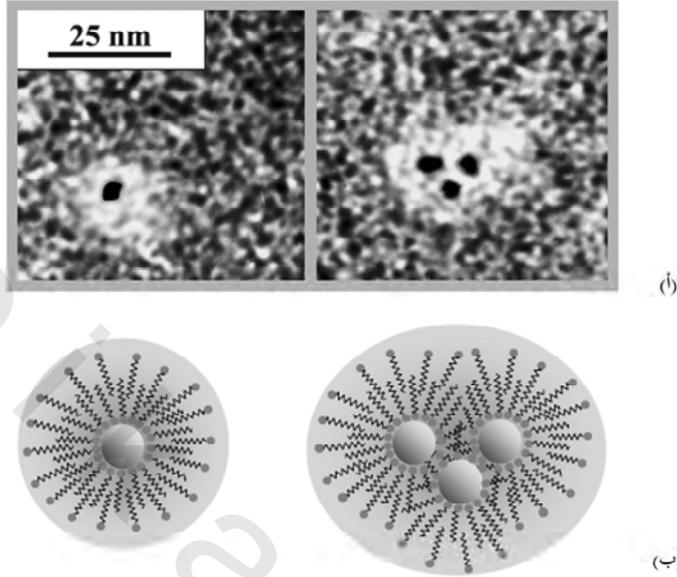
الشكل رقم (١،٢). (أ) تحقيق الاستقرار الإلكتروستاتيكي للغرويات الفلزية النانوية. (مقتبس من مخطط المرجع [36]). (ب) الاستقرار الفراغي للغرويات الفلزية النانوية. (مقتبس من المرجع [36]).

وعلى النقيض من ذلك، تكون المحاليل غروية الفلزية المائية، مستقرة بخافضات توتر سطحي أيونية أمفوتيرية zwitterionic قادرة على التجمع الذاتي، ومغلقة في طبقات مزدوجة عضوية. وبعد استخدام خلايا اليورانيل كعامل تباين، أظهرت صور المجهر الإلكتروني النفاذ، أن جسيمات البلاتين الغروية (متوسط الحجم = ٢,٨ نانومتر)، تكون محاطة بنطاق مزدوج الطبقة من كربوكسي البيتين الأيوني الأمفوتيري (٣-٥ نانومتر). وتتفاعل مجموعة رأس البيتين المحبة للماء، مع سطح الفلز المشحون، ويرتبط الذيل المحب للدهون مع ذيل جزيء ثانٍ لخافض التوتر السطحي؛ مما يؤدي إلى تشكيل المجال الخارجي المحب للماء (انظر الشكل رقم ١،٤) [112]. ويمكن

أن تكون جسيمات البلاتين أو البلاتين/الذهب مستضافة (نزيلة) في فجوات كارهة للماء من خافضات التوتر السطحي غير الأيونية، مثل: البولي إيثيلين أحادي ليورات polyethylene monolaurate [113, 114].



الشكل رقم (٣، ١). أظهرت دراسة محاليل غروية البالاديوم العضوية باستخدام المجهر الإلكتروني النفاذ التفاضلي/ المجهر الإلكتروني النفاذ الماسح (TEM/STEM)، أن القلب الفلزي (الحجم = d_{TEM}) يكون محاطا بطبقة أحادية من خافض التوتر السطحي (السلك $\Delta = (d_{TEM} - d_{STM}) / 2$). (مقتبس من المرجع [9]).



الشكل رقم (٤، ١). (أ) صور المجهر الإلكتروني النفاذ لجسيمات البلاتين الغروية (منفردة ومتجمعة، وبحجم قلب متوسط = ٢,٨ نانومتر)، المستقرة بكاربوكسي البيتين ١٢ (٣-٥ نانومتر، متباينة بخلاصات اليورانيل ضد الركيزة الكربونية). (ب) نموذج تخطيطي لتحقيق استقرار المحلول الغروي المائي مزدوج الطبقة من كاربوكسي البيتين الأيوني الأمفوتري ١٢ (= سلسلة ألكيل محبة للدهون؛ $\text{O} \sim \sim \sim$) = مجموعة رأس أيونية أمفوتريّة، محب للماء). (مقتبس من المرجع [4]).

١,٣ عوامل الاختزال

Reducing Agents

لقد وُجد أن نوع عامل الاختزال المستخدم، يؤثر بشكل كبير علي الجسيمات الناتجة، وقد تم التحقق من ذلك تجريبياً في حالة الفضة، فعوامل الاختزال القوية تنتج نوى أصغر في "البذرة" [37]. وخلال ما تسمى بعملية "النضوج" "ripening"، تنمو تلك النوى لإنتاج الجسيمات الفلزية الغروية في نطاق الحجم من ١٠-٥٠ نانومتر، والتي

لها توزيع حجمي محدود. وكان من المفترض أن تكون آلية تشكيل الجسيمات، هي تكتل النوى صفرية التكافؤ في "البذرة"، أو - بشكل بديل - اصطدام النوى المشكل بالفعل مع ذرات الفلز المختزلة. وقد تم تتبع التشكيل الاختزالي المتدرج لعناقيد Ag_3^+ و Ag_4^+ بالطرائق الطيفية من قبل مجموعة هينجلين Henglein البحثية [38]. وتشير نتائجها بقوة إلى مشاركة مسار الحفز الذاتي في أي أيونات فلزية ممتزة، واختزالها بشكل متوالٍ على سطح العنقود صفرى التكافؤ. وقد تم فحص تشكيل نحاس غروي محمي بخافضات التوتر السطحي الكاتيونية (NR_4^+) باستخدام مطيافية امتصاص الأشعة السينية في موقعه الأصلي، والتي برهنت على تشكيل حالة وسيطة من النحاس (Cu^+) أحادي التكافؤ قبل تنوي الجسيمات [41]. ومن المقبول عموماً الآن، أن يتم تحديد حجم الجسيم الغروي الفلزي الناتج بالمعدلات النسبية للتنوي ونمو الجسيمات، بالرغم من أن العمليات التي تحدث خلال عملية التنوي ونمو الجسيمات، لا يمكن تحليلها بشكل منفصل.

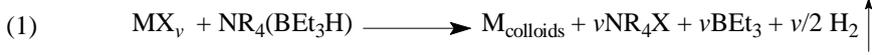
والميزة الرئيسة لطريقة اختزال الملح، هي أنها في الطور السائل تكون قابلة للتكرار، وتسمح بتحضير جسيمات نانوية غروية، ذات توزيع حجمي ضيق وبمقياس متعدد الجرامات. إن طريقة فاراداي التقليدية باختزال أيون رابع كلوريد الذهب $[AuCl_4^-]$ مع سيترات الصوديوم - على سبيل المثال - مازالت تستخدم لتحضير محاليل الذهب الغروية، بحجم ٢٠ نانومتر، لتطبيقات الصبغ (التصنيع) النسيجي [1, 115]. وقد تم تطبيق طرائق الاختزال الكيميائية الرطبة في حدود السنوات العشرين الأخيرة عملياً؛ لجمع كل الفلزات الانتقالية مع أنواع مختلفة من المثبتات، وقد تم تطبيق مجموعة كاملة من عوامل الاختزال الكيميائية بنجاح. وفي عام ١٩٨١م، أسس شميد Schmid وآخرون "ثنائي البوران" B_2H_6 ، كطريق مختزل "لتشييد" $Au_{55}(PPh_3)_{12}Cl_6$ (١،٤ نانومتر)، كصدفة كاملة ("العدد السحري") عنقودية نانوية مستقرة بليجانادات

الفوسفين [57-72]. وتم تشكيل عناقيد الذهب Au_{55} بشكل متجانس ، عندما أُدخل بجذر تيار من الـ B_2H_6 في محلول أيون الذهب ثلاثي التكافؤ Au^{III} . واستُعرض حديثاً "طريق ثنائي البوران"؛ لتصنيع عناقيد نانوية من $M_{55}L_{12}Cl_n$ من قبل فينك Finke وآخرين [11]. وقد تم توصيف العناقيد النانوية ثنائية الفلز، المصنوعة بسهولة خلال هذه الطريقة بدقة تامة [65-80]. ويمكن مبادلة ليجاندات الفوسفين في عناقيد الـ Au_{55} النانوية كيميائياً، وذلك باستخدام السيليسيس كوبكسنتات ($RSiO_{3/2}$) silsesquioxanes، والتي تسبب تغييرات مهمة في السلوك الفيزيائي والكيميائي لعناقيد الذهب [80]. وقد وُضعت تفاصيل التشييد والكيمياء العامة لجسيمات الفلز المغلفة بالسيليكا نانوية الحجم من قبل ملفيني Mulvaney وآخرين [80]. وقام هيراي Hirai وتوشيما Toshima وآخرون بوصف "عملية اختزال الكحول" [10, 45-48]، وهي قابلة للتطبيق على نطاق واسع في تحضير الفلزات الثمينة الغروية المستقرة بالبوليمرات العضوية، مثل بولي (فينيل البيروليدين) (PVP)، وبولي (كحول الفينيل) (PVA)، وبولي (أثير ميثيل الفينيل). ويتم أكسدة الكحوليات المحتوية على ذرات هيدروجين في الموضع - ألفا α - hydrogen، إلى المركب الكربونيلي المقابل، مثل (الميثانول إلى فورمالدهيد) أثناء اختزال الملح. وقد قُيِّمت طريقة تحضير الجسيمات النانوية ثنائية الفلز، وذلك عن طريق اختزال مشترك لأيونات مختلطة في بحث استعراضى حديث [10]. وثبت حديثاً أنه من خلال الاختيار المناسب لدرجة حرارة الاختزال، وتركيز أيون الخلات، فإن جسيمات الروثينيوم النانوية المحضرة عن طريق اختزال كلوريد الروثينيوم $RuCl_3$ في بولي أول (كحوليات متعددة الهيدروكسيل) polyol السائل، يمكن أن تكون محضرة بشكل أحادي التشتت، وبأحجام تتراوح من 1-6 نانومتر [116]. واستُخدم الهيدروجين كعامل اختزال فعال، لتحضير محاليل الفلز الغروية المستقرة إلكتروستاتيكيّاً، والمحاليل الغروية المائية المستقرة بالبوليمر لكل من: Ir، Rh، Pt، Pd، و

[117-121]. وكذلك تم تحضير عنقود البالاديوم العملاق لموسيف Moiseev [الشكل رقم ١,٥ (أ)] [81-86]، وعناقيد الفلزات الانتقالية المستقرة رباعي بيوتيل الأمونيوم، والبولي أكسوانيون لفينك Finke [الشكل رقم ١,٥ (ب)] [11, 40, 122-126]، بطريقة اختزال الهيدروجين.

ولقد استعرض فينك وآخرون مؤخراً توصيف عناقيد البالاديوم الكاتيونية "العملاقة" لموسيف [81-86] [الشكل رقم ١,٥ (أ)] [الصيغة المثالية، هي $Pd_{\approx 561}L_{\approx 60}(OAc)_{\approx 180}$ = L) فيناترولين phenanthroline، وبيبردين]، وخواصها الحفزية [11]. وقد نوقشت أيضاً باهتمام مؤخراً، نتائج لمجموعة طرائق التحاليل الآلية الحديثة المطبقة على عناقيد فينك النانوية [11].

لقد تم الحصول على البلاتين الغروي في الماء، باستخدام أول أكسيد الكربون CO، وحمض الفورميك أو فورمات الصوديوم، والفورمالدهيد، والبنزالدهيد كعوامل اختزال [2, 127, 128]. وتم إيجاد السيلانات Silanes لتكون فعالة لتحضير اختزالي لمحاليل الذهب الغروية [129, 130]، في حين قام دوف Duff، وجونسون Johnson، وبيكر Baiker وآخرون بإدخال تتراكس (هيدروكسي ميثيل) فوسفونيوم كلوريد (THPC) بنجاح كعامل اختزل، والذي يسمح بتشبيد انتقائي لحجم ومورفولوجيا الجسيمات النانوية لكل من الذهب، والبلاتين، والنحاس، والفضة من أملاحها الفلزية المناظرة [131-136]. وعلاوة على ذلك، تم استخدام الهيدرازين [137]، وهيدروكسيل الأمين [138]، والإلكترونات المحصورة - مثلاً - في $K^+[(crown)_2K]^-$ [139]، بنجاح كعوامل اختزال. وبالإضافة إلى ذلك، تم تحضير أيون البروهيدريد BH_4^- ، ليكون عاملاً قوياً وفعالاً لطريقة اختزال الملح. وعلى أية حال، هناك عيب يتمثل في أن بروهيدريدات الفلزات الانتقالية في أغلب الأحيان، توجد جنباً إلى جنب مع جسيمات الفلز النانوية [140, 141]. وتوفر مركبات

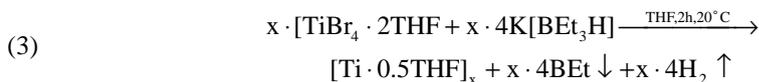


حيث إن M = فلزات المجموعات من السادسة - الحادية عشر؛ X = كلور Cl، البروم Br؛ v = ١، ٢، ٣؛ و R = ألكيل، C₆-C₂₀. كما شُيِّدت غرويات "خام" الفلز المستقرة بـ NR₄⁺، وتحتوي في الحالة النموذجية على ٦-١٢٪ بالوزن من الفلز. ويتم الحصول على غرويات الفلزات الانتقالية "منقاة"، وتحتوي حسابياً على ٧٠-٨٥٪ بالوزن من الفلز، بالعمل مع الإيثانول أو الأثير، وإعادة الترسيب لاحقاً بمذيب مختلف القطبية (انظر الجدول رقم ٩ في المرجع [6]). وعندما يقترن الـ NR₄X مع ملح الفلز قبل خطوة الاختزال، فإنه يمكن تفادي التحضير الأولي لـ [NR₄⁺BEt₃H]. كما يمكن الحصول أيضاً على جسيمات الفلز الانتقالي النانوية المستقرة بـ NR₄⁺X⁻ من الأملاح مزدوجة الفلز الانتقالي لـ NR₄X. ويتم تطبيق عدد من عوامل الاختزال التقليدية؛ نظراً لارتفاع التركيز الموضعي لمجموعة الحماية، بما فيه الكفاية لإعطاء المعادلة (٢) [7, 21].



حيث إن M = الفلزات؛ Red = H₂، HCOOH، K، Zn، LiH، LiBEt₃H، NaBEt₃H، KBEt₃H؛ X = Y = Cl، Br؛ v = w = ١-٣ و R = ألكيل، C₆-C₁₂.

وتم تقييم مجال هذه الطريقة وقيودها في بحث استعراضي حديث [11]. ولقد حُصِّرت الغرويات الفلزية، القابلة للفصل من الفلزات الانتقالية، صفرية التكافؤ، والمستقرة فقط رباعي الهيدروفيوران، عن طريق اختزال [BEt₃H]⁻ من مركبات جمعية (إضافة) adduct لرباعي هيدروفيوران، المشكلة من رباعي بروميد التيتانيوم TiBr₄، ورباعي بروميد الزركونيوم [المعادلة رقم (٣)]، وثلاثي بروميد الفانديوم VBr₃، ورباعي كلوريد النيوبيوم NbCl₄ وثنائي بروميد المنجنيز MnBr₂ [المعادلة رقم (٣)].

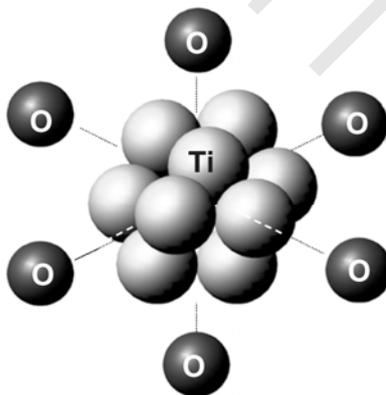


وقد لُحِصَت النتائج في جدول رقم (١,١).

الجدول رقم (١,١). المحاليل الغروية العضوية المستقرة برياعي الهيدروفيوران لفلزات انتقالية مبكرة.

الناتج	المادة البادئة	عامل الاختزال	T (°C)	T (h)	محتوى الفلز (%)	الحجم (nm)
[Ti·0.5THF]	TiBr ₄ ·2THF	K[BEt ₃ H]	rt	6	43.5	(<0.8)
[Zr·0.4THF]	ZrBr ₄ ·2THF	K[BEt ₃ H]	rt	6	42	-
[V·0.3THF]	VBr ₄ ·3THF	K[BEt ₃ H]	rt	2	51	-
[Nb·0.3THF]	NbCl ₄ ·2THF	K[BEt ₃ H]	rt	4	48	-
[Mn·0.3THF]	MnBr ₂ ·2THF	K[BEt ₃ H]	50	3	70	1-2.5

وقد بينت دراسات مفصلة تتناول الـ [Ti·0.5 THF] [91]، أنه يتكون من عناقيد مكونة من ثلاث عشرة ذرة من ذرات التيتانيوم الـ Ti₁₃، في حالة التكافؤ الصفري، ومستقرة بستة جزيئات من THF السليمة (الشكل رقم ١,٦).



الشكل رقم (١,٦). عنقود Ti₁₃ مستقر بست ذرات THF-O في شكل ثماني الأوجه [7].

وبالمثل، تم تحضير جسيمات $[Mn \cdot 0.3THF]$ ، بحجم (١-٥، ٢ نانومتر) [143]، وقد درست خواصها الفيزيائية [144] في حالة المحاليل الغروية العضوية لكل من المنجنيز Mn، والبالاديوم Pd والبلاتين Pt، وتم فيها استبدال رباعي الهيدروفيوران THF برباعي الهيدروثيوفين THT بنجاح، في المعادلة رقم (٣)، ولكن المحاولات لتحقيق استقرار التيتانيوم Ti والفانديوم V بهذه الطريقة أدت إلى التفكك (الشكل رقم ١،٧) [7].



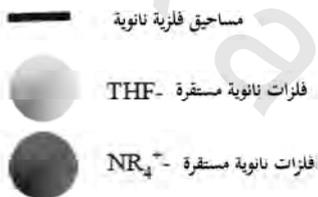
الشكل رقم (١،٧). محاليل غروية عضوية مستقرة برباعي الهيدروثيوفين. بالنسبة $Ti = M$ ، V : تفكك. وبالنسبة $M = Pd, Pt$: غرويات مستقرة.

يعطي الشكل رقم (١،٨) نظرة عامة للطريقة $[BEt_3H^-]$. ويمكن تلخيص مزايا هذه الطريقة على النحو التالي:

- يمكن تطبيق هذه الطريقة عموماً على أملاح فلزات المجموعات من الرابعة إلى الحادية عشر في الجدول الدوري.
- تنتج غرويات فلزية مستقرة جداً، والتي يسهل فصلها كمساحيق جافة.

- توزيع حجم الجسيم بتشتت أحادي تقريباً.
- يمكن الحصول بسهولة على غرويات ثنائية الفلز، بالاختزال المشترك للأملاح فلزية مختلفة.

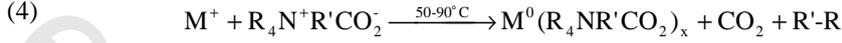
Ti -0.8	V	Cr 3.0	Mn 1-2.5	Fe 3.0	Co 2.8	Ni 2.8	Cu 8.3
Zr	Nb	Mo 2-3		Ru 1.3	Rh 2.1	Pd 2.5	Ag 2-13
			Re	Os	Ir 1.5	Pt 2.8	Au 10



الشكل رقم (١،٨). مساحيق نانوية وغرويات فلزية ذات تراكيب نانوية، سهلة المنال، عبر طريقة الاختزال $[BEt_3H]$ ، (بما في ذلك أحجام الجسيمات المتوسطة المتحصل عليها). (مقتبس من المرجع [17]).

- إن التشييد مناسب لتحضير جرامات متعددة، وسهل لزيادة الكميات. تكمن إحدى عوائق هذه الطريقة - على أية حال - في أن حجم جسيمات المحاليل غروية النانجة، لا يمكن أن يتغير بتعديل ظروف التفاعل. إن استخدام البيتين، بدلاً من أملاح NR_4^+ ، كمجموعة حماية في المعادلة رقم (١)؛ أدى إلى سهولة إنتاج محاليل غروية مائية عالية الذوبان بالماء، وخاصة الفلزات الثمينة صفيرية التكافؤ. ويمكن استخدام تشكيلة متنوعة من خافضات التوتر السطحي المحبة للماء في المعادلة رقم (٢) [7, 21, 96]. ولقد ذكر ريتز Reetz وماسي Maase وآخرون طريقة جديدة لتحضير

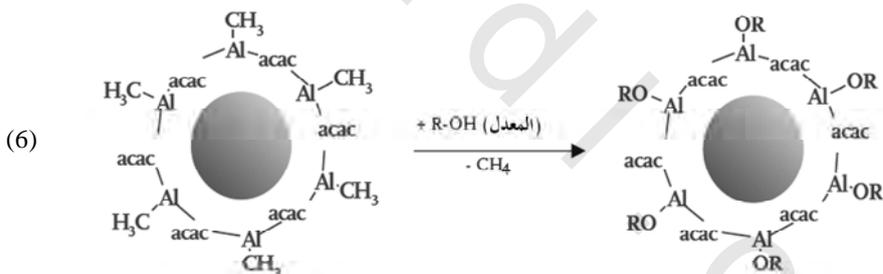
انتقائي للشكل (للمورفولوجيا) والحجم من الغرويات الفلزية، باستخدام كربوكسيلات رباعي ألكيل الأمونيوم من النوع $NR_4^+R'CO_2^-$ (R= أوكثيل، $R'=R'$ ألكيل، آريل، هيدروجين)، وهما يعدان عامل اختزال ومثبت [المعادلة رقم (٤)] [145-147].



حيث $R=$ أوكثيل، $R'=R'$ ألكيل، آريل، هيدروجين. ووجد أن أحجام الجسيمات الناتجة ذات علاقة بطبيعة المجموعة R' في الكربوكسيلات. إن مانحات الإلكترونات تُنتج عناقيد نانوية صغيرة، بينما تنتج المستبدلات الساحبة للإلكترونات $R'-$ في المقابل - جسيمات أكبر حجماً. وعلى سبيل المثال، فقد عُثر على جزيئات من البالاديوم، بحجم ٢,٢ نانومتر، عندما تم معالجة نترات البالاديوم الثنائية $Pd(NO_3)_2$ بفائض من كربوكسيلات رباعي (n -أوكثيل) الأمونيوم، يحمل $R'= (CH_3)_3CCO_2^-$ ، كمجموعة مستبدلة. ووجد أن حجم الجسيمات يكون ٥,٤ نانومتر مع المجموعة $R'= Cl_2CHCO_2$ (مستبدلة ساحبة للإلكترونات). وتم الحصول على الغرويات ثنائية الفلز التالية مع فورمات رباعي (n -أوكثيل) الأمونيوم كعامل اختزال: Pd/pt (٢,٢ نانومتر)، Pd/Sn (٤,٤ نانومتر)، Pd/Au (٣,٣ نانومتر)، و Pd/Rh (١,٨ نانومتر) و Pd/Ru (١,٧ نانومتر)، و Pd/Cu (٢,٢ نانومتر). ووجد أيضاً أن شكل الجسيمات يعتمد على عامل الاختزال، فقد اكتشفت كمية كبيرة من الجسيمات الثلاثية في غروي Pd، الناتج من اختزال $Pd(NO_3)_2$ بجليكولات رباعي (n -أوكثيل) الأمونيوم. وقد بين العمل الأخير لمجموعتنا البحثية، أنه يمكن استخدام مركبات الألومنيوم العضوية من أجل "تحقيق الاستقرار الاختزالي" للجسيمات النانوية أحادية وثنائية الفلز [انظر المعادلة رقم (٥)]، والجدول رقم (١,٢) [107-108].

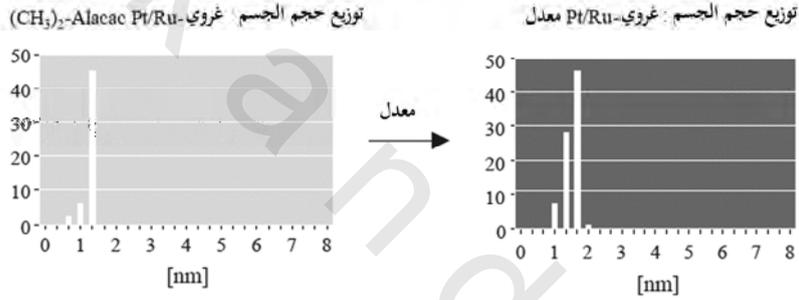
يمكن تحضير غرويات من عناصر مجموعات الجدول الدوري من السادسة إلى الحادية، صفرية التكافؤ، (وكذلك من القصدير)، وفقاً للمعادلة رقم (٥)، في شكل محاليل غروية عضوية قابلة للفصل ومستقرة. وتشير البيانات التحليلية المتوافرة إلى أن طبقة من نوع الألمونيوم العضوي المكثفة، تحمي قلب الفلز الانتقالي ضد التجمع، كما هي موضحة في المعادلة رقم (٥). إن الطبيعة الدقيقة "لأساس" عامل حماية الألمونيوم العضوي الغروي، لم تتأسس بعد بالكامل.

كشفت تجارب التحليل البروتوني الكمي عن وجود مجموعات من الألمونيوم العضوي غير المتفاعلة، مثل (Al-CH₃، Al-C₂H₅) من المادة البادئة التي تظل موجودة في المثبت. وقد استخدمت روابط الألمونيوم- الكربون Al-C النشطة تلك للتحكم في التحلل البروتوني بكحوليات السلسلة الطويلة، أو الأحماض العضوية ("المعدلات")؛ لإعطاء مجموعات ألكوكسيد الألمونيوم في المثبت [معادلة رقم (٦)].



المعدلات Modifiers: الكحوليات، وأحماض الكربونيك، والسيلانولات (كحول السيليل)، والسكريات، ومتعدد الكحول، وبولي فينيل البيروليدون، وخافضات التوتر السطحي، والسيليكا، والألومينا، إلخ.

يمكن تكييف خواص تشتت المحلول الغروي (الصول) الأصلي بهذا "التعديل" [المعادلة رقم (٦)]، لغلاف حماية الألومنيوم العضوي. وبهذه الطريقة تم تحقيق تشكيلة واسعة من الذوبانية للفلزات الغروية في الأوساط المحبة والكارهة للماء، (بما في ذلك الماء). كما يمكن أن تتفاعل روابط Al-C النشطة في غلاف حماية الغروي مع الأسطح غير العضوية، الحاملة لمجموعة الهيدوركسيل -OH، والتي تفتح طرائق جديدة لتحضير الحافز غير المتجانس. ولم يتغير حجم جسيم القلب الفلزي أثناء عملية التعديل (الشكل رقم ١،٩) [109].

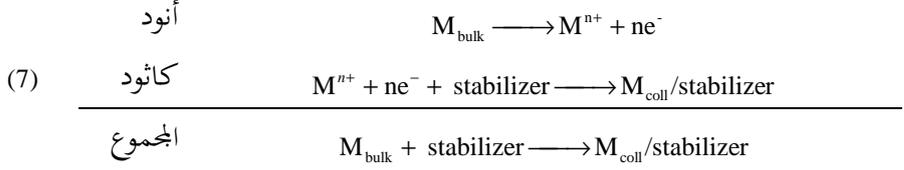


الشكل رقم (١،٩). حفظ حجم جسيمات Pt/Ru الغروية أثناء التعديل المائي لغلاف حماية -(CH₃)_n Alacac، باستخدام بولي إيثيلين حليكول-أثير الدوديكيول،

٤، ١ التشييد الكهروكيميائي

Electrochemical Synthesis

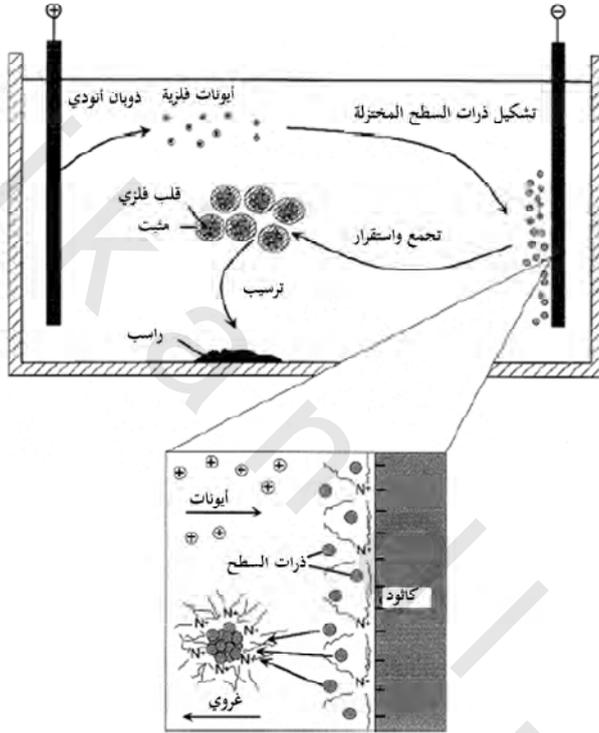
قام ريتز Reetz ومجموعته البحثية منذ عام ١٩٩٤ بتطوير طريقة متعددة الاستعمال للغاية؛ لتحضير غرويات أحادية وثنائية الفلز، ذات تركيب نانوي [8, 98, 99]. ويمكن أن تقسم العملية الشاملة للتشييد الكهروكيميائي [معادلة رقم (٧)] إلى ست خطوات أولية (انظر الشكل رقم ١،١٠).



- ١- تذويب (الخلال) مؤكسد لفلز الأنود Met_{bulk} الضخم الذواب $sacrificial$.
- ٢- هجرة أيونات الفلز Met^{n+} إلى الكاثود.
- ٣- تشكيل اختزالي لذرات الفلز صفري التكافؤ عند الكاثود.
- ٤- تشكيل جسيمات فلزية بالنتوي والنمو.
- ٥- إيقاف عملية النمو، واستقرار الجسيمات عن طريق عوامل الحماية الغروية، مثل أيونات رباعي ألكيل الأمونيوم.
- ٦- ترسيب الغرويات الفلزية ذات التركيب النانوي.

إن مزايا استخدام الطريقة الكهروكيميائية، هي تجنب التلوث بالنواتج الجانبية الناتجة من عوامل الاختزال الكيميائية، ويتم فصل المنتجات بسهولة من الراسب. كما توفر الطريقة الكهروكيميائية أيضاً خاصية تشكيل الجسم بحجم انتقائي. وتشير التجارب التي تستخدم البالاديوم Pd كأنود ذواب في الخلية الكهروكيميائية، لإعطاء جسيمات البالاديوم صفري التكافؤ $Pd^{(0)}$ المستقرة بـ $(C_8H_{17})_4N^+Br^-$ ؛ إلى أن حجم الجسيمات يعتمد على كثافة التيار المطبق، فيؤدي استخدام تيارات عالية الكثافة إلى إنتاج جسيمات بالاديوم Pd صغيرة (١.٤ نانومتر)، وعلى عكس ذلك، فاستخدام تيارات منخفضة الكثافة، تعطي جسيمات أكبر (٤.٨ نانومتر) [98]. وكما رأينا في التحليل الدقيق للبالاديوم Pd، المستقر برباعي ألكيل الأمونيوم والنيكل Ni باستخدام مجموعة من المجهر الإلكتروني النفاذ (TEM)، وتشتت الأشعة السينية صغير الزاوية (SAXS)، أن التحكم في حجم الجسم، لا يعتمد فقط على عامل واحد، بل يمكن التحكم فيه وتعديله من خلال تغيير العوامل التالية:

- المسافة بين الأقطاب.
- زمن حرارة التفاعل ودرجته.
- قطبية المذيب.



الشكل رقم (١٠، ١). تشكيل كهروكيميائي لفلز نانوي مستقر بـ NR_4^+Cl^- . (مقتبس من المرجع [9]).

ومن خلال استخدام التشييد الكهروكيميائي، يمكن الحصول علي جسيمات البالاديوم صفرية التكافؤ $\text{Pd}^{(0)}$ ، أحادية التشتت تقريباً، بأحجام تتراوح بين ١ و ٦ نانومتر. كما تبين أيضاً أن حجم جسيمات النيكل صفرية التكافؤ $\text{Ni}^{(0)}$ المستقرة بـ NR_4^+ [100]، يمكن تعديلها حسب الرغبة. ولقد طُبِّقت الطريقة الكهروكيميائية [98-105]

المعادلة رقم (٧) بنجاح؛ لتحضير عدد من المحاليل غروية العضوية والمائية أحادية الفلز، على سبيل المثال: البالاديوم Pd، والنيكل Ni، والكوبالت Co، والحديد Fe، والتيتانيوم Ti، والفضة Ag، والذهب Au، بمقياس عدة مئات من الملي جرامات (بمحصول $< 95\%$). كما تم الحصول أيضاً على جسيمات بلاديوم (كربونات البروبيلين) مستقرة بالمذيب (٨-١٠ نانومتر)، باستخدام الطريقة الكهروكيميائية [93]. وإذا تم استخدام اثنين من أنودات الفلز Met_{bulk} الذوابة في خلية تحلل كهربائي واحدة، فإنه يمكن الحصول بسهولة على غرويات ثنائية الفلز نانوية (Fe/Ni، Fe/Co، Pd/Ni) [103]. وفي حالة البلاتين Pt، والراديوم Rh، والرثينيوم Ru، والمولبدنيوم Mo، والتي تكون أقل سهولة في الذوبان أنودياً، فإن أملاح تلك الفلزات تُختزل كيميائياً عند الكاثود (انظر الجزء السفلي من الشكل رقم ١،١٠، والجدول ١،٣).

الجدول رقم (١،٣). غرويات فلزية محضرة كهروكيميائياً.

تحليل العنصر	القطر (نانومتر)	ملح الفلز
51.21% Pt	2.5 [~]	PtCl ₂
59.71% Pt	5.0 ^ε	PtCl ₂
26.35% Rh	2.5	RhCl ₃ ·xH ₂ O
38.55% Ru	3.5	RuCl ₃ ·xH ₂ O
37.88% Os	2.0	OsCl ₃
54.40% Pd	2.5	Pd(OAc) ₂
36.97% Mo	5.0	Mo ₂ (OAc) ₄
41.79% Pt + 23.63% Rh ^δ	2.5	PtCl ₂ +RuCl ₃ ·xH ₂ O

(أ) استناداً على المادة المحتوية على المثبت.

(ب) كثافة التيار : ٥,٠٠ ملي أمبير سم^{-٢}.

(ج) كثافة التيار : ٠,٠٥ ملي أمبير سم^{-٢}.

(د) عنقود ثنائي الفلز Pt-Ru.

واستُخدمت خلايا رباعي ألكيل الأمونيوم، كإلكتروليت داعم وكمثبت في تحليل كهربائي كولبي Kolbe عند الأنود [انظر المعادلة رقم (٨)] [104].



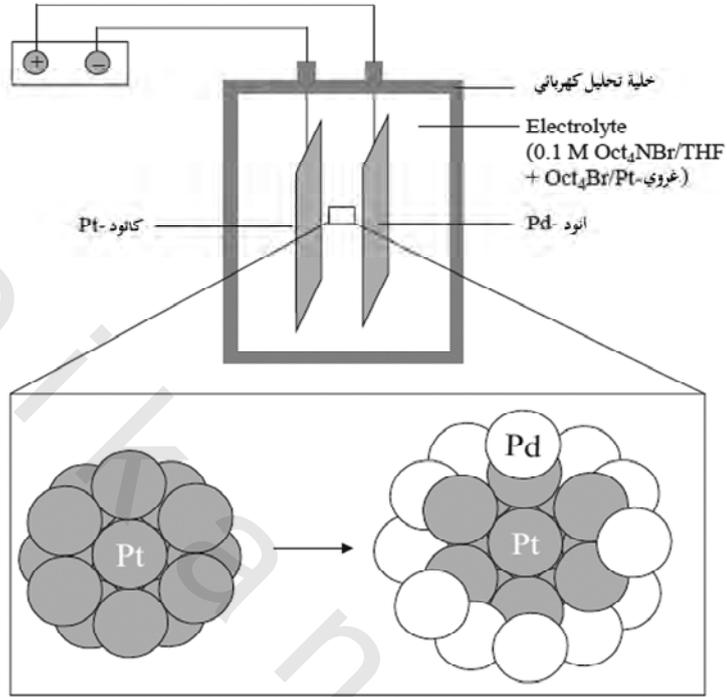
ويمكن تحضير الغرويات ثنائية الفلز النانوية، وذلك من خلال دمج الطرائق الكهروكيميائية الموصوفة في المعادلات رقم (٧) و(٨) (انظر الجدول رقم ١،٤) [104].

الجدول رقم (١،٤). غرويات ثنائية الفلز محضرة كهروكيميائياً.

التحليل نسب الذرات بالأشعة السينية مُشتت الطاقة	القطر (نانومتر)	ملح الفلز	الأنود
Pt ₅₀ Sn ₅₀	3.0	PtCl ₂	Sn
Cu ₄₄ Pd ₅₆	2.5	Pd(OAc) ₂ ¹	Cu
Pd ₅₀ Pt ₅₀	3.5	PtCl ₂	Pd

(أ) الإلكتروليت: 0.1M [(n-octyl)₄N]OAc/THF بتركيز ٠,١ مولار.

بتعديل الطريقة الكهروكيميائية، تم تشييد غرويات نانوية ثنائية الفلز، ذات طبقات، مثل (Pt/Pd) [100, 105]. وقد تحلل كهربائياً قلب الغروي البلاتيني Pt المستقر بـ (Oct)₄NBr، المتشكل سابقاً (٣,٨ نانومتر الحجم) في محلول من (Oct)₄NBr/THF، بتركيز ٠,١ مولار مع البالاديوم Pd، بمثابة الأنود الذواب (الشكل رقم ١,١١).



الشكل رقم (١١، ١). خلية تحليل كهربائي معدلة لتحضير غرويات نانوية ثنائية الفلز Pt/Pd ذات طبقات. (مقتبس من المرجع [100]).

ويمكن اعتبار قلب الغروي البلاتيني Pt المتشكل سابقاً، مثل "بوليمر فلزي حي"، والذي تترسب عليه ذرات البالاديوم Pd؛ لإعطاء جسيمات نانوية ثنائية الفلز من النوع البصلي " (٥ نانومتر).

١,٥ تفكك معقدات الفلزات الانتقالية منخفضة التكافؤ

Decomposition of Low-Valency Transition Metal Complexes

تتشكل جسيمات التنويّ قصيرة العمر للفلزات صفرية التكافؤ في المحلول، والتي قد تكون مستقرة من قبل عوامل الحماية الغروية، عن طريق تفكك معقدات

عضوفلززية منخفضة التكافؤ، والعديد من المشتقات العضوية للفلزات الانتقالية، تحت تأثير الحرارة والضوء، أو الموجات فوق الصوتية. ويؤدي التحلل الحراري [148-153]- على سبيل المثال- إلى تحلل سريع لكربونيلات الكوبالت Co ؛ لإعطاء غروي الكوبالت Co في المحاليل العضوية [148, 149]. أما التحلل الحراري لأملاح الفلزات الثمينة، غير المستقرة في غياب المثبتات، فينتج غرويات البالاديوم Pd ، والبلاتين Pt ، وجسيمات نانوية ثنائية الفلز من Pd/Cu [150]، بتوزيع حجم واسع النطاق. وفي حالة وجود البوليمرات المثبتة، مثل البولي فينيل بيروليدون PVP، فإن هذه النتائج تتحسن كثيراً [151]. وحديثاً، تم اقتراح التسخين في فرن الميكروويف المنزلي البسيط، لتحضير جسيمات وغرويات فلزية بحجم نانوي [152, 153]. إن الموجات الكهرومغناطيسية تسخن الركيزة بشكل موحد؛ مما يؤدي إلى تنوي متجانس أكثر، وزمن تجمع أقصر.

لقد تم تطوير طرائق التفكك الكيميائي الصوتي sonochemical بنجاح من قبل كل من: سسليك Suslick وآخرين [154]، وجدانكن Gedanken وآخرين [155-57]، وأنتجت جسيمات نانوية من الحديد Fe، وكرييد الموليبدنوم Mo₂C، والنيكل Ni، والبالاديوم Pd و الفضة Ag، في بيئات استقرار مختلفة.

يمكن تحضير نواتج قابلة للفصل من المنتج الغروي بكميات متعددة الجرامات، وذلك بالتحكم في عملية التفكك الكيميائي لمعقدات الفلزات الانتقالية صفرية التكافؤ، بإضافة غاز أول أكسيد الكربون CO أو الهيدروجين H₂، في وجود المثبتات المناسبة [87-90, 158-168]. لقد شرح برادلي Bradley وشودريت Chaudret وآخرون [87-90, 159-165] استخدام معقدات أوليفين الفلزات الانتقالية، منخفضة التكافؤ، كمصدر نظيف جداً لتحضير غرويات أحادية وثنائية الفلز، نانوية التركيب. كما استخدمت بنجاح أيضاً طرائق الكبسلة (أو التغليف)، المذيلات (الغرويات) micelles والمذيلات العكسية؛ لتحضير غرويات نانوية الجسيمات [38, 39, 94]. ومن

الجدير بالذكر أيضاً- بالرغم من أنه خارج اهتمام الكتاب- أن عدد من أنظمة أكسيد الفلز، نانوية الجسيمات، تم تطويرها بنجاح [7, 167-172].

تمت دراسة التشييد بالتحلل الإشعاعي radiolytic لمحاليل خليط من الـ Au(III)/Pd(II)، عند معدلات جرعة مختلفة من الإشعاع [173]. ووجد أنه في معدلات الجرعة المنخفضة، يكون العنقود ثنائي الطبقة بقلب من الذهب Au، وغلاف من البالاديوم Pd، هو السائد بسبب انتقال إلكترون بين الفلز من ذرات البالاديوم Pd، إلى أيونات الذهب Au؛ مما يؤدي أولاً إلى اختزال الأخير (الذهب Au)؛ ليشكل قلب الجسيم، ومن ثم اختزال أيون البالاديوم Pd، ليشكل الغلاف. وعلى أية حال، ففي معدلات الجرعة العالية، عندما يكون اختزال الأيون أسرع من احتمال انتقال الإلكترون بين الفلز؛ تتشكل عناقيد سبائك حقيقية.

١,٦ فصل الجسيمات حسب الحجم

Particle Size Separations

عندما يكون الانحراف في حجم الجسيمات بنسبة أقل من ١٥٪ من قيمة المتوسط، تُوصف محاليل غروية الفلز الغروية عموماً، بأنها "أحادية التشتت". وتوضح الرسومات البيانية (أو الإحصائية)، أن الانحراف المعياري σ عن حجم الجسيم المتوسط، تقريباً ٢٠٪، كما تعرض "توزيع حجم ضيق". ولا يمكن ملاحظة حركية تنوي الجسيم من الوحدات الذرية وعملية النمو اللاحقة مباشرة بالطرائق الفيزيائية. وتتوافر أدواتان أساسيتان للكيميائي التحضيري، للتحكم في حجم الجسيم في الممارسة العملية، وهما فصل انتقائي الحجم [51, 174, 175]، وتشبيد انتقائي الحجم [41-56, 90, 135-137, 165-181].

وقد طور بيليني Pileni غالباً الطريقة المسماة بترسيب انتقائي الحجم (SPP) [50]. وتم ترسيب جسيمات الفضة أحادية التشتت (٢,٣ نانومتر، وانحراف معياري $\sigma = 15\%$)، من محلول غروي الفضة متعددة التشتت في الهكسان، بإضافة البيريدين في ثلاث خطوات متكررة. وقد أعلن مؤخراً شميد Schmid وآخرون عن "تبلور" ثنائي الأبعاد لعناقيد الذهب Au_{55} ، أحادية التشتت حقاً [174]. ولقد ثبت فشل طرائق الفصل الكروماتوجرافية حتى الآن؛ لأن الغروي يتفكك بعد نزع غلاف الحماية الغروي [145]. ولقد طور كولفن Cölfen وبوك Pauck طريقة فصل بالطرد المركزي، فائقة السرعة، انتقائية لحجم غرويات البلاتين Pt [175]. على أية حال، وبالرغم من أن طريقة الفصل الرائعة هذه، تعطي غرويات فلزية أحادية التشتت حقيقية، إلا أنها لا توفر سوى عينات في نطاق الملي جرام. وكان تيركفيتش Turkevich وآخرون أول من وصف طريقة تشييد الغروي انتقائي الحجم [1, 2]، حيث إنهم كانوا قادرين على تغيير حجم جسيم البالاديوم الغروي Pd بين ٠,٥٥ و ٤,٥ نانومتر، باستخدام طريقة اختزال الملح. وكانت البارامترات الحرجة في تلك العملية، كمية عامل الاختزال المستخدم، وقيمة الرقم الهيدروجيني pH. ووفقاً للأدبيات عن عملية التئوي ونمو الجسيم، فإن العوامل الأساسية التي تتحكم في حجم الجسيم، هي: قوة الرابطة بين الفلز-الفلز [48]، والنسبة المولية للملح الفلزي، والمثبت الغروي، وعامل الاختزال [1, 128, 135, 176-193]، ومدى التحويل أو زمن التفاعل [128]، ودرجة الحرارة المطبقة [1, 177, 189]، والضغط [177]. إن تحضير الغرويات الفلزية، نانوية التركيب أحادية التشتت تقريباً، باستخدام مسار اختزال الملح، موثق جيداً في الأدبيات. و"التحكم في" أي اختلاف أحجام الجسيم (والأشكال)، في الممارسة العملية للتشييد الكيميائي الرطب للغرويات يُترك إلى حدس الكيميائي. ويتم تقديم الطريقة الأكثر عقلانية، لاختيار حجم الجسيمات في الوقت الحاضر، وذلك من خلال التشييد الكهروكيميائي

لريتز Reetz وزملائه في العمل. ولقد حصل المؤلفون على عينات أحادية التشتت تقريباً من غروي البالاديوم Pd والنيكل Ni ، وبأحجام تتراوح بين ١ و ٦ نانومتر، باستخدام كثافات تيار متغيرة ، وبالتعديل المناسب للبارامترات الأساسية الأخرى [98-105]. ويعتمد حجم الجسيم الناتج في طريقة التفكك الحراري على مصدر الحرارة (انظر الجدول رقم ١.٥) [154]. وقد تم الإعلان عن التحكم في حجم الجسيم الناتج بطريقة التفكك الكيميائي الصوتي ، والتحلل الإشعاعي الجامي - γ [173, 194, 195].

الجدول رقم (١،٥). غرويات بلاطين محضرة بطرائق التفكك الحراري (من المرجع [153]).

الانحراف المعياري النسبي	الانحراف المعياري (نانومتر)	القطر المتوسط (نانومتر)	\bar{p} NaOH	\bar{p} PVP	العدد
0.15	0.57	3.8	0	10	1
0.16	0.56	3.4	0	20	2
0.17	0.50	3.0	0	50	3
0.16	0.47	2.9	0	100	4
0.16	0.49	3.0	2	50	5
0.18	0.48	2.6	4	50	6
0.17	0.33	1.9	6	50	7
0.16	0.32	2.0	8	50	8
0.19	0.40	2.1	10	50	9
0.35	1.08	3.1	0	50	10
0.31	0.55	1.8	8	50	11
0.27	0.74	2.7	0	50	12
0.28	0.31	1.1	8	50	13

أ) تم تحضير العينات من ١-٩ ، بتسخين ميكروويف عازل بدون تحريك ، وحُضرت العينات ١٠ و ١١ بدون تحريك ، وحُضرت العينات ١٢ و ١٣ ، مع التحريك بالتسخين في حمام زيت.

ب) تشير البيانات إلى النسب المولية من PVP (كوحدة مونومورية أو جزيء صغير) ، وهيدروكسيد الصوديوم إلى البلاطين Pt على التوالي.

إن مجال طرائق التحضير باستخدام بيئات مقيدة التحكم يوفر تحكماً في شكل الجسيم الفلزي ، عن طريق التشكيل المسبق لحجم ومورفولوجيا النواتج في غرف (وحدات) التفاعل النانوية [49-64]. وقد تم الإعلان حديثاً عن الحصول على حجم

مستحث بدرجة حرارة محكومة، وشكل معالجة من الجسيمات الذهبية Au، بأحجام تتراوح من ٢-٦ نانومتر، مغلفة بطبقات أحادية من ثيولات الألكان alkanethiolate [62]. ولقد أحدث استخدام ضوء ليزر الأشعة تحت الحمراء القريبة، زيادة هائلة في حجم الجسيمات الذهبية Au المخمدة بالثيول؛ ليصل إلى ٢٠٠ نانومتر [62]. كما تم بنجاح تطبيق برنامج محاكاة تشتت أيون متوسط الطاقة جديد (MEIS)، وذلك لتحليل تركيب وحجم الجسيم المتوسط لمركب Pt-Rh/ α -Al₂O₃ [63].

١,٧ التطبيقات المحتملة في علم المواد

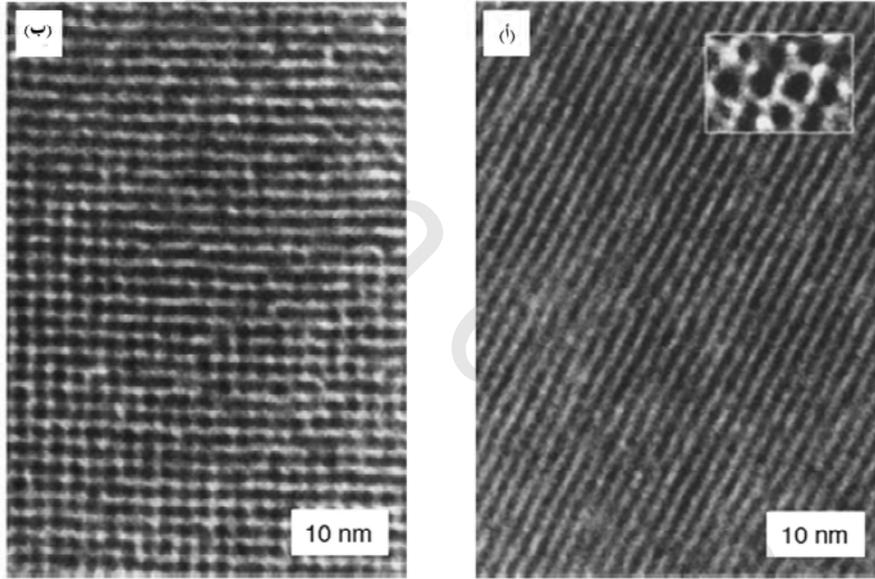
Potential Applications in Materials Science

من المتوقع أن الجسيمات النانوية الفلزية وتجمعاتها، سيكون لها تطبيقات عديدة في علم المواد. وقد ثبت أن الخواص الفيزيائية، بما في ذلك الخواص المغناطيسية والبصرية، ونقاط الانصهار، والحرارة النوعية، والتفاعليات السطحية؛ تعتمد على الحجم. وترتبط تأثيرات الحجم الكمية بـ "أبعاد" النظام في المدى النانومتري، وربما تظل الجسيمات الفلزية "صفرية البعد"، محتوية على مئات الذرات. إن ترتيبات الجسيم النانوي، أحادية البعد (أسلاك عنقودية)، هي ذات فائدة عملية محتملة، كمسارات نانوية شبه موصلة للتطبيقات في الإلكترونيات النانوية. وقد تستحث ترتيبات الجسيم أحادية البعد من خلال قوالب المضيف. وباستخدام طرائق الاستشهاد (الرحلان الكهربائي) electrophoretic أو الخلخلة، تمكّن شميد وآخرون [196-198] من ملء قنوات متوازية لأغشية ألومينا، ذات مسام نانوية بسلاسل/صفوف من جسيمات الذهب Au، بحجم ١,٤ نانومتر، معطياً "أسلاك كمية" أحادية البعد، تتكون من عناقيد الذهب Au₅₅، من ٢٠ إلى ١٠٠، معزولة في ترتيب أو صف حلزوني. ويمكن التحكم في قطر السلك النانوي من خلال تغيير حجم المسام.

ومن المثير للاهتمام، أنه وُجدت جسيمات من الذهب Au، بحجم ١,٤ نانومتر، ترتب نفسها في صف خطي، عندما تربط إلى أليغونيوكلوتيدات الحمض النووي DNA وحيد الجديلة [199, 200]. ومدفوعاً بالأهمية التقنية المرتبطة بمثل هذه البنيات الهندسية، فقد تم بنجاح تصنيع مصفوفات جسيمات نانوية ثنائية الأبعاد، مرتبة من قِبل العديد من المجموعات البحثية، التي تم استعراض عملها مؤخراً [201]. كما تسمح المصفوفات المستوية للجسيمات النانوية الفلزية المتجانسة، بتصميم "حاسبات فائقة" جديدة بسعة تخزين بيانات متفوقة جداً. وكثيراً ما تم دراسة أغشية لانجموير- بلودجيت Langmuir-Blodgett من الأنظمة الفلزية النانوية في هذا المجال. وبدءاً بجسيمات نانوية محددة أو معرفة النوى (عدد الذرات الفلزية) nuclearity، تم صنع شبكيات lattices ثنائية الأبعاد من المحتوية على مجموعة ثيول thiolized الـ Au₅₅، Pd₅₆₁، و Pd₁₄₁₅ [202]. تم الإعلان عن أول عملية تحضير ناجحة لشبكيات مكعبة سداسية ثنائية الأبعاد، من جسيمات الذهب Au₅₅ النانوية، عن طريق التجمع الذاتي على أغشية البوليمر [174]. وببساطة فإن تغطيس أسطح بولي إيثيلين الإيمين المعدلة في محاليل مائية لعنقود الذهب Au₅₅، ذات وظيفة حمضية، يولد طبقات أحادية من الذهب Au₅₅، كما هو موضح في الشكل رقم (١,١٢).

وكما يتضح، فإن التفاعلات بين الجسيمات النانوية والسطح قوية جداً، بما فيه الكفاية؛ لمنع إزالتها ميكانيكياً. بينما الشكل السداسي الموضح في الشكل رقم (١,١٢ أ)، هو شكل طبيعي لطبقة أحادية مرتبة، حيث إن التوجيه المكعبي المرئي في الشكل رقم (١,١٢ ب)، لم يسبق له مثيل. وتتركز معظم الأعمال المنشورة على تراكيب الفلزات النانوية المنظمة على جسيمات الذهب، والمجموعات المحتوية على الكبريت في الليجانادات المختلفة [203-208]. ولقد حقق شيفرين Schiffrin وآخرون التنظيم الذاتي للجسيمات الذهبية النانوية، باستخدام خافضات التوتر السطحي الـ

وأعلن حديثاً راموس Ramos وآخرون عن تبلور ثنائي الأبعاد، بخافض توتر سطحي متوسط للبلورات الغروية [210]. وهناك طريقة جديد محتملة للتجميع الذاتي لتراكيب غروية مرتبة، تكون من خلال استخدام التفاعلات الكولومية الجاذبة بين التراكيب الغروية والتراكيب السطحية. إن عناقيد البالاديوم نانوية التركيب، والمستقرة بغطاء أحادي الجزيء من خافضات التوتر السطحي هاليد ربااعي ألكيل الأمونيوم، تتجمع ذاتياً على أسطح الكربون بطريقة مرتبة مع تشكيل تراكيب محكمة التراص سداسية (hcp) [211-215].



الشكل رقم (١٢، ١). طبقات أحادية من الذهب Au₅₅ تعرض (أ) تركيب سداسي (ب) تركيب مكعبي. المدرج في (أ) يبين عناقيد وحيدة في شكل سداسي. (مقتبس من المرجع [174]).

وتم دراسة التنظيم الذاتي لجسيمات الكوبالت المغناطيسية، نانوية الحجم من قبل مجموعة بيليني Pileni البحثية [126, 127]. وتدلل مقارنة الخواص المغناطيسية

لجسيمات الكوبالت النانوية، المترسبة مع تلك الجسيمات المعلقة في المذيب، على انقلاب جماعي لمغنطة الجسيمات المتجاورة عندما تتجمع ذاتياً. وقد أوضح ملفني Mulvaney وآخرون في مقالة استعراضية حديثة، عن تجمعات ثنائية وثلاثية الأبعاد، من جسيمات نانوية بغلاف سيليكاً وقلب فلزي [218]. وتلخص المقالة الميزة لبالاش Balazs وآخرين [219]، كيف يمكن أن تستخدم الإضافات الصلبة لتكييف مورفولوجيا المخاليط الثنائية، المحتوية على جسيمات نانوية، وبالتالي التحكم في الخواص العيانية، مثل (الكالمية الميكانيكية) للمركبات. وبالإضافة إلى ذلك، فقد تم استخدام التصميم بمساعدة الحاسب، لمعرفة كيف يمكن حث التراكيب النانوية المتجمعة ذاتياً، لتشكيل تصاميم وظيفية اعتباطية على الأسطح [220]. واستخدمت جزيئات فاصلة ثنائية الوظيفة، مثل الأمينات الثنائية في محاولات لربط جسيمات نانوية ثلاثية الأبعاد [221]. وتم بنجاح ترسيب متعدد الطبقة من مصفوفات الجسيم على الذهب، عن طريق الامتزاز المتتابع لثنائي الثيول، وفلز نانوي أحادي النشت تقريباً، أو جسيمات كبريتيد الكاديوم CdS.

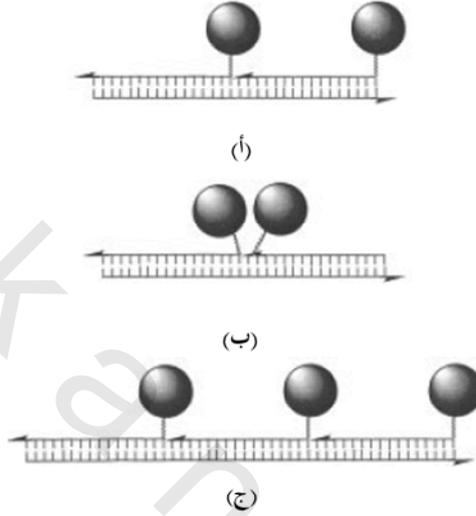
وقد تم تحضير عدة شبكات فائقة أحادية الفلز، وثنائية الفلز، وفلز شبه موصل من خلال تغطيس ركيزة الذهب في محاليل خاصة، بخطوات وسيطة تشمل الغسيل والتجفيف [222]. كما تم الإعلان أيضاً عن تجمع ثلاثي الأبعاد متدرج، لجسيمات الذهب النانوية ذات طبقات، في مصفوفات السيليكاً المسامية [223].

لقد نشأ مجال مختلف من الاهتمام التقني نابعا عن كثافة الغزل العالي للفلزات المغناطيسية، نانوية التركيب لسلسلة الحديد Fe، والكوبالت Co والنيكل [224-225]. وتم وصف جسيمات المنجنيز، صفري التكافؤ $Mn^{(0)}$ المستقرة رباعي هيدروالفيوران، التي تُظهر بارامغناطيسية فائقة تحت درجة حرارة أقل من ٢٠ كلفن، كما في المثال الأول لغروي الفلز مضاد الفرومغناطيسية [226].

لقد مكنت الإستراتيجيات الجديدة، التي تستخدم الحمض النووي DNA كمادة بناء لتوليد التراكيب النانوية الفلزية الحيوية، من تطوير "أجهزة تقنية النانو" أكبر (>١٠٠ نانومتر)؛ لتطبيقات الطباعة الليثوغرافية الضوئية الإلكترونية الدقيقة. ويعد الحمض النووي DNA، بمثابة مادة بناء واعدة لتحديد الموضع الانتقائي للأجهزة الجزيئية، بسبب قدرات تمييزه، واستقراره الكيميائي الفيزيائي، والصلابة الميكانيكية. وكان سيمان Seeman أول من اقترح الحمض النووي DNA للترتيب المكاني الدقيق للشبكات ثلاثية الأبعاد [227]. ولقد حُضرت مؤخراً تجمعات من غرويات الذهب، مشتقة من الحمض النووي DNA، عن طريق مسار التنظيم الذاتي المستند على تهجين الحمض النووي DNA، والترتيبات المحددة الناتجة لجسيمات الفلز النانوية، والتي لها تطبيقات حقيقية في تقنية الليزر [228-231]. وعلى سبيل المثال، حصل اليفيساتوس Alivisatos وآخرون [199] على مركبات جمعية أحادية محددة من عناقيد الذهب ١,٤ نانومتر متوافرة تجارياً، حيث يتم ربط مجموعة واحدة فعالة من المالميدو maleimido بكل جسيم. واقترنت هذه بأليغونيوكلوتيدات، مضافة إليها ١٨ وحدة ثيول، من أجل إضافة تسلسل "شيفرة ثلاثية للحمض النووي" "codon" فردي. وعندما تم إضافة قالب (أو طبعة) حمض نووي DNA مجدول وحيد، يحتوي على شيفرات ثلاثية للحمض النووي تكميلية، تم ملاحظة تجمع ذاتي للجزيئات البلورية النانوية (الشكل رقم ١,١٣) [199, 232]. وقد كان هذا العمل موضوع لاستعراضات حديثة [232-334]. ولقد أعلن نيماير Niemeyer وآخرون [233] حديثاً، اقتران جزيئات فلزية تحمل مستبدل البيوتين، مع هجين سترتتايفيدين الحمض النووي DNA. وتم إنجاز نمو سلك موصل من الفضة بطول ١٢ ميكرومتر، وعرض ١٠٠ نانومتر، باستخدام جزيء حمض نووي DNA، مشدود بين إلكترودين من الذهب كقالب [235].

وننتظر لنرى كيف ستتطور التطبيقات العملية لهذه المواد على مدى السنوات

القليلة المقبلة.



الشكل رقم (١٣، ١). التنظيم الذاتي لمتراقات الجسيمات الذهبية (الكرات المظلمة)، وشفرات الأليغونيوكليوتيد لتجمعات جزيئية فائقة، بإضافة جديدة قالب. إن اشتقاق الأليغونيوكليوتيدات في الموضع 3' أو 5' ، يسمح بالتحكم في النمط: (أ) الرأس إلى الرأس. (ب) أو الرأس إلى الذيل لبوليمرات ثنائية الوحدة (للديمرات) متجانسة. ويتم تشكيل البوليمر ثلاثي الوحدة (ترايمر). (ج) باستخدام التسلسل التكميلي في ثلاث نسخ. (مقتبس من المرجع [232]).

المراجع References

- 1 J. Turkevich, P. C. Stevenson, J. Hillier, The nucleation and growth processes in the synthesis of colloidal gold (or is it coagulation of colloidal gold?), *Disc. Faraday Soc.* 1951, 11, 55–75.
- 2 J. Turkevich, G. Kim, Palladium: preparation and catalytic properties of particles of uniform size, *Science* 1970, 169, 873.
- 3 J. Turkevich, Colloidal gold. Part I. Historical and preparative aspects, morphology and structure, *Gold Bulletin* 1985, 18, 86–91.
- 4 H. Bönemann, R. Richards, Nanoscopic metal particles–synthetic methods and potential applications, *Eur. J. Inorg. Chem.* 2001, 2455–2480.
- 5 G. Schmid (ed.), *Clusters and Colloids*, VCH, Weinheim, 1994.
- 6 H. Bönemann, W. Brijoux, R. Brinkmann, et al., Preparation, characterization, and application of fine metal particles and metal colloids using hydrotrioorganoborates, *J. Mol. Catal.* 1994, 86, 129–177.
- 7 H. Bönemann, G. Braun, W. Brijoux, et al., Nanoscale colloidal metals and alloys stabilized by solvents and surfactants. Preparation and use as catalyst precursors, *J. Organometallic Chem.* 1996, 520, 143–162.
- 8 M. T. Reetz, W. Helbig, S. A. Quaiser, *Electrochemical methods in the synthesis of nanostructured transition metal clusters*, in *Active Metals*, ed. A. Fürstner, VCH, Weinheim, 1996, 279–297.
- 9 H. Bönemann, R. Richards, *Nanomaterials as precursors for electrocatalysis*, in *Catalysis and Electrocatalysis at Nanoparticle Surfaces*, eds. A. Wieckowski, E. Sarinova, C. Vayenas, Marcel Dekker, New York, 2003.
- 10 N. Toshima, T. Yonezawa, Bimetallic nanoparticles–novel materials for chemical and physical applications, *New J. Chem.* 1998, 1179–1201.
- 11 J. D. Aiken III, R. G. Finke, A review of modern transition-metal nanoclusters: their synthesis, characterization, and applications in catalysis, *J. Mol. Catal. A* 1999, 145, 1–44.
- 12 K. Klabunde (ed.), *Nanoscale Materials in Chemistry*, Wiley Interscience, New York, 2001.
- 13 E. Dujardin, S. Mann, Bio-inspired materials chemistry, *Adv. Mater.* 2002, 14, 775–788.
- 14 M. Knez, A. Bittner, F. Boes, et al., Biotemplate synthesis of 3-nm nickel and cobalt nanowires, *Nano Lett.* 2003, 3(8), 1079–1082.
- 15 E. Dujardin, C. Peet, G. Stubbs, et al., Organization of metallic nanoparticles using tobacco mosaic virus templates, *Nano Lett.* 2003, 3(3), 413–417.
- 16 M. Reches, E. Gazit, Casting metal nanowires within discrete self-assembled peptide nanotubes, *Science* 2003, 300, 625–627.
- 17 S. Behrens, K. Rahn, W. Habicht, et al., Nanoscale particle arrays induced by highly ordered protein assemblies, *Adv. Mater.* 2002, 14, 1621–1625.
- 18 W. Shenton, T. Douglas, M. Young, et al., Inorganic-organic nanotube composites from template mineralization of tobacco mosaic virus, *Adv. Mater.* 1999, 11, 253–256.

- 19 G. Schmid, in *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, eds. B. Cornils, W. A. Herrmann, Wiley-VCH, Weinheim, 1996, 636–644, Vol. 2.
- 20 W. A. Herrmann, B. Cornils, in *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, eds. B. Cornils, W. A. Herrmann, Wiley-VCH, Weinheim, 1996, 1171–1172, Vol. 2.
- 21 H. Bönemann, W. Brijoux, *Surfactant-stabilized nanosized colloidal metals and alloys as catalyst precursors*, in *Advanced Catalysts and Nanostructured Materials*, ed. W. Moser, Academic Press, San Diego, 1996, 165–196.
- 22 H. Bönemann, W. Brijoux, *Potential applications of nanostructured metal colloids*, in *Metal Clusters in Chemistry*, eds. P. Braunstein, L. A. Oro, P. R. Raithby, Wiley-VCH, Weinheim, 1999, 913–931, Vol. 2.
- 23 T. J. Schmidt, M. Noeske, H. A. Gasteiger, et al., *Electrocatalytic activity of PtRu alloy colloids for CO and CO/H₂ electrooxidation: stripping voltammetry and rotating disk measurements*, *Langmuir* 1997, 13, 2591–2595.
- 24 E. Auer, W. Behl, T. Lehmann, U. Stenke (to A. G. Degussa), CO tolerant anode catalyst for PEM fuel cells and method for its production, EP 09 24 784 A1 (June 23, 1999).
- 25 M. G_{tz}, H. Wendt, Binary and ternary anode catalyst formulations including the elements W, Sn and Mo for PEMFCs operated on methanol or reformat gas, *Electrochim. Acta* 1998, 43, 3637–3644.
- 26 T. J. Schmidt, M. Noeske, H. A. Gasteiger, et al., PtRu alloy colloids as precursors for fuel cell catalysts. A combined XPS, AFM, HRTEM, and RDE study, *J. Electrochem. Soc.* 1998, 145, 925–931.
- 27 E. Gaffet, M. Tachikart, O. El Kedim, R. Rahouadj, Nanostructural materials formation by mechanical alloying: morphologic analysis based on transmission and scanning electron microscopic observations, *Mater. Charact.* 1996, 36, 185–190.
- 28 A. Amulyavichus, A. Daugvila, R. Davidonis, C. Sipavichus, Study of chemical composition of nanostructural materials prepared by laser cutting of metals, *Fizika Metallov I Metallovedenie* 1998, 85, 111–117.
- 29 A. Schalnikoff, R. Roginsky, Eine neue Methode der Herstellung kolloider Lösungen, *Z. Kolloid.* 1927, 43, 67–70.
- 30 J. R. Blackborrow, D. Young, *Metal Vapor Synthesis*, Springer-Verlag, New York, 1979.
- 31 K. J. Klabunde, *Free Atoms and Particles*, Academic Press, New York, 1980.
- 32 K. J. Klabunde, Y.-X. Li, B.-J. Tan, Solvated metal atom dispersed catalysts, *Chem. Mater.* 1991, 3, 30–39.
- 33 J. S. Bradley, in *Clusters and Colloids*, ed. G. Schmid, VCH, Weinheim, 1994, p. 477f.
- 34 K. J. Klabunde, G. C. Cardenas-Trivino, in *Active Metals*, ed. A. Fürstner, VCH, Weinheim, 1996, 237–278.
- 35 M. Faraday, The Bakerian lecture: experimental relations of gold (and other metals) to light, *Philos. Trans. R. Soc. London* 1857, 147, 145–153.

- 36 J. S. Bradley, in *Clusters and Colloids*, ed. G. Schmid, VCH, Weinheim, 1994, 469–473.
- 37 T. Leisner, C. Rosche, S. Wolf, et al., The catalytic role of small-coinage clusters in photography, *Surf. Rev. Lett.* 1996, 3, 1105–1108.
- 38 R. Tausch-Treml, A. Henglein, J. Lilie, Reactivity of silver in aqueous solution-2. pulse radiolysis study, *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* 1978, 82, 1335–1343.
- 39 M. Michaelis, A. Henglein, Reduction of Pd(II) in aqueous solution-stabilization and reactions of an intermediate cluster and Pd colloid formation, *J. Phys. Chem.* 1992, 96, 4719–4724.
- 40 M. A. Watzky, R. G. Finke, Transition metal nanocluster formation kinetic and mechanistic studies. A new mechanism when hydrogen is the reductant: slow, continuous nucleation and fast autocatalytic surface growth, *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 10382–10400.
- 41 J. Rothe, J. Hormes, H. B. Nnemann, et al., In situ X-ray absorption spectroscopy investigation during the formation of colloidal copper, *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 6019–6023.
- 42 A.I. Kirkland, P.P. Edwards, D.A. Jefferson, D.G. Duff, in *Annual Reports on the Progress of Chemistry C*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1990, 247–305, Vol. 87.
- 43 S. Ozkar, R. Finke, Transition-metal nanocluster stabilization fundamental studies: hydrogen phosphate as a simple, effective, readily available, robust, and previously unappreciated stabilizer for well-formed, isolable, and redissolvable Ir(0) and other transition-metal nanoclusters, *Langmuir* 2003, 19, 6247–6260.
- 44 B. Hornstein, R. Finke, Transition-metal nanocluster kinetic and mechanistic studies emphasizing nanocluster agglomeration: demonstration of a kinetic method that allows monitoring of all three phases of nanocluster formation and aging, *Chem. Mater.* 2004, 16, 139–150.
- 45 H. Hirai, Y. Nakao, N. Toshima, K. Adachi, Colloidal rhodium in polyvinylalcohol as hydrogenation catalyst of olefins, *Chem Lett.* 1976, 9, 905.
- 46 H. Hirai, Y. Nakao, N. Toshima, Colloidal rhodium in poly(vinylpyrrolidone) as hydrogenation catalysts for internal olefins, *Chem. Lett.* 1978, 5, 545.
- 47 H. Hirai, Y. Nakao, N. Toshima, Preparation of colloidal rhodium in polyvinyl alcohol by reduction with methanol, *J. Macromol. Sci. Chem.* 1978, A12, 1117.
- 48 H. Hirai, Y. Nakao, N. Toshima, Preparation of colloidal transition metals in polymers by reduction with alcohols or ethers, *J. Macromol. Sci. Chem.* 1979, A13, 727.
- 49 J. Tanori, M.P. Pileni, Control of the shape of copper metallic particles by using a colloidal system as template, *Langmuir* 1997, 13, 639–646.
- 50 M. P. Pileni, Nanosized particles made in colloidal assemblies, *Langmuir* 1997, 13, 3266–3276.
- 51 M. Antonietti, C. G. Iltner, Superstructures of functional colloids: chemistry on the nanometer scale, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1997, 36, 911–928.
- 52 M. P. Pileni, Colloidal self-assemblies used as templates to control size, shape and selforganization of nanoparticles, *Supramol. Sci.* 1998, 5, 321–329.

- 53 M. P. Pileni, Self-organization of magnetic nanosized cobalt particles, *Adv. Mater.* 1998, 10, 259–261.
- 54 M. Antonietti, Functional colloids: structure formation and chemistry on a nanometer scale, *Chem.-Ing. Tech.* 1996, 68, 518–523.
- 55 S. F. Ruster, Ber. *Bunsen-Ges.* 1997, 101, 1671–1678.
- 56 J. J. Storhoff, R. C. Mucic, C. A. Mirkin, Strategies for organizing nanoparticles into aggregate structures and functional materials, *J. Cluster Sci.* 1997, 8, 179–216.
- 57 M. Müller, J. P. Spatz, Mineralization of nanoparticles in block copolymer micelles, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* 1997, 2, 177–187.
- 58 G.B. Sergeev, M.A. Petrukchina, Encapsulation of small metal particles in solid organic matrixes, *Prog. Solid State Chem.* 1997, 24, 183–211.
- 59 J.P. Wilcoxon, P. Provencio, Use of surfactant micelles to control the structural phase of nanosize iron clusters, *J. Phys. Chem. B* 1999, 103, 9809–9812.
- 60 T. Miyao, N. Toyozumi, S. Okuda, et al., Preparation of Pt/SiO₂ ultrafine particles in reversed micelles and their catalytic activity, *Chem. Lett.* 1999, 10, 1125–26.
- 61 S. T. Selvan, M. Nogami, A. Nakamura, Y. Hamanaka, A facile sol-gel method for the encapsulation of gold nanoclusters in silica gels and their optical properties, *J. Non-Crystalline Solids* 1999, 255, 254–258.
- 62 M. M. Maye, W. Theng, F. L. Leibowitz, et al., Heating-induced evolution of thiolate-encapsulated gold nanoparticles: A strategy for size and shape manipulations, *Langmuir* 2000, 16, 490–497.
- 63 Y. Niidome, A. Hori, T. Sato, S. Yamada, Enormous size growth of thiol-passivated gold nanoparticles induced by near-IR laser light, *Chem. Lett.* 2000, 4, 310–311.
- 64 I. Konomi, S. Hyodo, T. Motohiro, Simulation of MEIS spectra for quantitative understanding of average size, composition, and size distribution of Pt-Rh alloy nanoparticles, *J. Catal.* 2000, 192, 11–17.
- 65 G. Schmid, R. Pfeil, R. Boese, et al., Au₅₅[P(C₆H₅)₃]₁₂C₁₆ a gold cluster of exceptional size, *Chem. Ber.* 1981, 114, 3634–3642.
- 66 G. Schmid, Metal clusters and cluster metals, *Polyhedron* 1988, 7, 2321–2329.
- 67 L. J. de Jongh, J. A. O. de Aguiar, H. B. Brom, et al., Physical properties of high nuclearity metal cluster compounds, *Z. Phys. D. At. Mol. Clusters* 1989, 12, 445–450.
- 68 G. Schmid, B. Morum, J. Malm, Pt-309 a 4 shell platinum cluster, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1989, 28, 778–780.
- 69 G. Schmid, N. Klein, L. Korste, Large transition metal clusters, ligand exchange reactions on Au₅₅(PPh₃)₁₂C₁₆ formation of a water soluble Au₅₅ cluster, *Polyhedron* 1988, 7, 605–608.
- 70 T. Tominaga, S. Tenma, H. Watanabe, et al., Tracer diffusion of a ligand-stabilized twoshell gold cluster, *Chem. Lett.* 1996, 12, 1033.
- 71 G. Schmid, Large clusters and colloids-metals in the embryonic state, *Chem. Rev.* 1992, 92, 1709–1727.

- 72 H. A. Wicrenga, L. Soethout, I. W. Gerritsen, et al., Direct imaging of $\text{Pd}_{561}(\text{phen})_{38+/-2}\text{ON}$ and $\text{Au}_{55}(\text{PPh}_3)_{12}\text{C}_{16}$ clusters using scanning tunnelling microscopy, *Adv. Mater.* 1990, 2, 482.
- 73 R. Houbertz, T. Feigen span, F. Mielke, et al., STM investigations on compact Au_{55} cluster pellets, *Europhys. Lett.*, 1994, 28, 641.
- 74 G. Schmid, A. Lehnert, The complexation of gold colloids, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1989, 28, 780–781.
- 75 G. Schmid, V. Maihack, F. Lantermann, S. Peschel, Ligand stabilized metal clusters and colloids: properties and applications, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1996, 589–595.
- 76 G. Schmid, H. West, J.-O. Malm, et al., Catalytic properties of layered gold-palladium colloids, *Chem. Eur. J.* 1996, 2, 1099.
- 77 U. Simon, R. Flesch, H. Wiggers, et al., Chemical tailoring of the charging energy in metal cluster arrangements by use of bifunctional spacer molecules, *J. Mater. Chem.* 1998, 8, 517–518.
- 78 G. Schmid, S. Peschel, Preparation and scanning probe microscopic characterization of monolayers of ligand-stabilized transition metal clusters and colloids, *New J. Chem.* 1998, 22, 669–675.
- 79 G. Schmid, R. Pugin, J.-O. Malm, J.-O. Bovin, Silsesquioxanes as ligands for gold clusters, *Eur. J. Inorg. Chem.* 1998, 6, 813–817.
- 80 M. Giersig, L. M. Liz-Tarzan, T. Ung, et al., Chemistry of nanosized silica-coated metal particles em study, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* 1997, 101, 1617–1620.
- 81 M. N. Vargaftik, V. P. Zargorodnikov, I. P. Stolarov, et al., Giant palladium clusters as catalysts of oxidative reactions of olefins and alcohols, *J. Mol. Catal.* 1989, 53, 315–349.
- 82 M. N. Vargaftik, V. P. Zargorodnikov, I. P. Stolyarov, et al., A novel giant palladium cluster, *Chem. Commun.* 1985, 14, 937–939.
- 83 V. V. Volkov, G. Van Tendeloo, G. A. Tsirkov, et al., Long- and short-distance ordering of the metal cores of giant Pd clusters, *J. Cryst. Growth* 1996, 163, 377.
- 84 I. I. Moiseev, M. N. Vargaftik, V. V. Volkov, et al., Palladium 561 giant clusters –chemical aspects of self-organization on a nano level, *Mend. Commun.* 1995, 3, 87–89.
- 85 V. Oleshko, V. Volkov, W. Jacob, et al., High resolution electron microscopy and energy electron loss spectroscopy of giant palladium clusters, *Z. Phys. D* 1995, 34, 283.
- 86 I. I. Moiseev, M. N. Vargaftik, T. V. Chernysheva, et al., Catalysis with a palladium giant cluster: phenol oxidative carbonylation to diphenyl carbonate conjugated with reductive nitrobenzene conversion, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 1996, 108, 77.
- 87 C. Amiens, D. de Caro, B. Chaudret, J. S. Bradley, Selected synthesis, characterization and spectroscopic studies on a novel class of reduced platinum and palladium particles stabilized by carbonyl and phosphine ligands, *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 11638–11939.

- 88 D. deCaro, H. Wally, C. Amiens, B. Chaudret, Synthesis and spectroscopic properties of a novel class of copper particles stabilized by triphenylphosphine, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 1994, 16, 1891–1892.
- 89 A. Rodriguez, C. Amiens, B. Chaudret, et al., Synthesis and isolation of cuboctahedral and icosahedral platinum nanoparticles. Liganddependent structures, *Chem. Mater.* 1996, 8, 1978–1986.
- 90 M. Bardaji, O. Vidoni, A. Rodriguez, et al., Synthesis of platinum nanoparticles stabilized by CO and tetrahydrothiophene. Facile conversion to molecular species, *New J. Chem.* 1997, 21, 1243–1249.
- 91 R. Franke, J. Rothe, J. Pollmann, et al., A study of the electronic and geometric structure of colloidal Ti_{0.05}THF, *J. Amer. Chem. Soc.* 1996, 118, 12090–12097.
- 92 O. Vidoni, K. Philippot, C. Amiens, et al., Broadening the aldolase catalytic antibody repertoire by combining reactive immunization and transition state theory: new enantioand diastereoselectivities, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1999, 38, 3736–3738.
- 93 M. T. Reetz, G. Lohmer, Propylene carbonate stabilized nanostructured palladium clusters as catalysts in Heck reactions, *Chem. Commun.* (Cambridge), 1996, 1921–1922.
- 94 D. Mandler, I. Willner, Photohydrogenation of acetylenes in water oil 2-phase systems application of novel metal colloids and mechanistic aspects of the process, *J. Phys. Chem.* 1987, 91, 3600–3605.
- 95 U.S. Pat. 5,580,492 (Aug. 26, 1993), H. Bönemann, W. Brijoux, T. Jousen (to Studiengesellschaft Kohle mbH).
- 96 H. Bönemann, W. Brijoux, R. Brinkmann, et al., Production of colloidal transition metals in organic phase and their use as catalysts, *Angew. Chem. Int. Ed.* 1991, 30, 1344–1346.
- 97 U.S. Pat. 849,482 (Aug. 29, 1997), H. Bönemann, W. Brijoux, R. Brinkmann, J. Richter (to Studiengesellschaft Kohle mbH).
- 98 M. T. Reetz, W. Helbig, Size selective synthesis of nanostructured transition metal clusters, *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 7401–7402.
- 99 U.S. Pat. 5,620,564 (Apr. 15, 1997) and U.S. Pat. 5,925,463 (Jul. 20, 1999), (M. T. Reetz, W. Helbig, S. Quaiser (to Studiengesellschaft Kohle).
- 100 M. A. Winter, PhD Thesis, 1998, Verlag Mainz, Aachen, ISBN 3–89653–355.
- 101 J. A. Becker, R. Schfer, W. Festag, et al., Electrochemical growth of superparamagnetic cobalt clusters, *J. Chem. Phys.* 1995, 103, 2520–2527.
- 102 M. T. Reetz, S. A. Quaiser, C. Merk, Electrochemical preparation of nanostructured titanium clusters: Characterization and use in McMurry type coupling reactions, *Chem. Ber.* 1996, 129, 741–743.
- 103 M. T. Reetz, W. Helbig, S. A. Quaiser, Electrochemical preparation of nanostructural bimetallic clusters, *Chem. Mater.* 1995, 7, 2227–2228.
- 104 M. T. Reetz, S. A. Quaiser, *Angew. Chem.* 1995, 107, 2461–2463; A new method for the preparation of nanostructured metal clusters, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1995, 34, 2240.

- 105 U. Kolb, S. A. Quaiser, M. Winter, M. T. Reetz, Investigation of tetraalkylammonium bromide stabilized palladium/platinum bimetallic clusters using extended X-ray absorption fine structure spectroscopy, *Chem. Mater.* 1996, 8, 1889–1894.
- 106 J. Kiwi, M. Grätzel, Protection, size factors and reaction dynamics of colloidal redox catalysts mediating light induced hydrogen evolution from water, *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 7214–7217.
- 107 H. Bönemann, W. Brijoux, R. Brinkmann, et al., The reductive stabilization of nanometal colloids by organo-aluminum compounds, *Rev. Roum. Chim.* 1999, 44, 1003–1010.
- 108 J. Sinzig, L. J. De Jongh, H. Bönemann, et al., Antiferromagnetism of colloidal [MN_{0.0.3}THF]_x, *Appl. Organomet. Chem.*, 1998, 12, 387–391.
- 109 WO 99/59713 (November 25, 1999), H. Bönemann, W. Brijoux, R. Brinkmann (to Studiengesellschaft Kohle).
- 110 J. S. Bradley, E. W. Hill, M. E. Leonowicz, H. Witzke, Clusters, colloids and catalysis, *J. Mol. Catal.* 1987, 41, 59–74.
- 111 M. T. Reetz, W. Helbig, S. A. Quaiser, et al., Visualization of surfactants on nanostructured palladium clusters by a combination of STM and high-resolution TEM, *Science* 1995, 267, 367–369.
- 112 A. Schulze Tilling, Bimetallische Edelmetallkolloid als Precursor für Kohlenhydratoxidationskatalysatoren, PhD Thesis, RWTH Aachen, 1996.
- 113 T. Yonezawa, N. Toshima, Polymer protected and micelle protected gold platinum bimetallic systems, *J. Mol. Catal.* 1993, 83, 167–181.
- 114 N. Toshima, T. Takahashi, H. Hirai, Colloidal platinum catalysts prepared by hydrogen reduction and photoreduction in the presence of surfactant, *Chem. Lett.* 1985, 8, 1245–1248.
- 115 J. S. Bradley, in *Clusters and Colloids*, ed. G. Schmid, VCH, Weinheim, 1994, 471.
- 116 G. Viau, R. Brayner, L. Poul, et al., Ruthenium nanoparticles: Size, shape, and selfassemblies, *Chem. Mater.* 2003, 15, 486–494.
- 117 L. D. Rampino, F. F. Nord, Preparation of palladium and platinum synthetic high polymer catalysts and the relationship between particle size and rate of hydrogenation, *J. Am. Chem. Soc.* 1941, 63, 2745–2749.
- 118 L. D. Rampino, F. F. Nord, Applicability of palladium synthetic high polymer catalysts, *J. Am. Chem. Soc.* 1941, 63, 3268.
- 119 L. D. Rampino, F. F. Nord, Systematic studies on palladium high synthetic polymer catalysts, *J. Am. Chem. Soc.* 1943, 65, 2121–2125.
- 120 L. Hernandez, F. F. Nord, Interpretation of the mechanism of catalytic reductions with colloidal rhodium in the liquid phase, *J. Colloid. Sci.* 1948, 3, 363–375.
- 121 W. P. Dunsworth, F. F. Nord, Investigations on the mechanism of catalytic hydrogenations XV. Studies with colloidal iridium *J. Am. Chem. Soc.* 1950, 72, 4197–4198.

- 122 Y. Lin, R. G. Finke, Novel polyoxoanion- and Bu_4N^+ -stabilized, isolable, and redissolvable, 20–30-.ANG. Ir300–900 nanoclusters: The kinetically controlled synthesis, characterization, and mechanism of formation of organic solvent-soluble, reproducible size, and reproducible catalytic activity metal nanoclusters, *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 8335–8353.
- 123 Y. Lin, R. G. Finke, A more general approach to distinguishing homogeneous from heterogeneous catalysis: discovery of polyoxoanion and Bu_4N^+ stabilized, isolable and redissolvable, high reactivity Ir approx 190–450 nanocluster catalysts *Inorg. Chem.* 1994, 33, 4891–4910.
- 124 T. Nagata, M. Pohl, H. Weiner, R. G. Finke, Polyoxoanion-supported organometallic complexes: Carbonyls of rhenium(I), iridium(I), and rhodium(I) that are soluble analogs of solid-oxide-supported $\text{M}(\text{CO})_n^+$ and that exhibit novel $\text{M}(\text{CO})_n^+$ mobility, *Inorg. Chem.* 1997, 36, 1366.
- 125 J. D. Aiken III, R. G. Finke, Nanocluster formation synthetic, kinetic, and mechanistic studies. The detection of, and then methods to avoid, hydrogen mass-transfer limitations in the synthesis of polyoxoanion- and tetrabutylammonium- stabilized, near-monodisperse 40+6 .ANG. Rh(0) nanoclusters, *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 9545–9554.
- 126 J. D. Aiken III, R. G. Finke, Polyoxoanion and tetrabutylammonium-stabilized, nearmonodisperse, 40 +/- 6 Rh(0) similar to (1500) to Rh(0) similar to (3700) nanoclusters: Synthesis, characterization, and hydrogenation catalysis, *Chem. Mater.* 1999, 11, 1035–1047.
- 127 M. R. Mucalo, R. P. Cooney, FTIR spectra of carbon monoxide adsorbed on platinum sols, *Chem. Commun.* 1989, 2, 94–95.
- 128 K. Meguro, M. Torizuka, K. Esumi, The preparation of organo colloidal precious metal particles, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1988, 61, 341–345.
- 129 L. N. Lewis, N. Lewis, Platinum-catalyzed hydrosilylation – colloid formation as the essential step, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, 108, 7228–7231.
- 130 L. N. Lewis, R. Uriarte, N. Lewis, Metal colloid morphology and catalytic activity –further proof of the intermediacy of colloids in the platinum catalyzed hydrosilation reaction, *J. Catal.* 1991, 1, 67–74.
- 131 A. C. Curtis, D. G. Duff, P. P. Edwards, et al., The morphology and microstructure of colloidal silver and gold, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1987, 26, 676.
- 132 D. G. Duff, A. C. Curtis, P. P. Edwards, et al., The microstructure of colloidal silver- evidence of a tetrahedral growth sequence, *Chem. Commun.*, 1987, 16, 1264.
- 133 A. C. Curtis, D. G. Duff, P. P. Edwards, et al., A morphology-selective copper organosol, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1988, 27, 1530.
- 134 D. G. Duff, P. P. Edwards, J. Evans, et al., A joint structural characterization of colloidal platinum by EXAFS and high-resolution electron microscopy, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1989, 28, 590.
- 135 D. G. Duff, A. Baiker, P. P. Edwards, A new hydrosol of gold clusters. 1. Formation and particle size variation, *Langmuir* 1993, 9, 2301–2309.

- 136 W. Vogel, D. G. Duff, A. Baiker, X-ray structure of a new hydrosol of gold clusters, *Langmuir* 1995, 11, 401–404.
- 137 P. R. van Rheenen, M. J. McKelvey, W. S. Glaunsinger, Synthesis and characterization of small platinum particles formed by the chemical reduction of chloroplatinic acid, *J. Solid State Chem.* 1987, 67, 151–169.
- 138 D. G. Duff, A. Baiker, in *Preparation of Catalysts VI*, ed. G. Poncelet, J. Martens, B. Delmon, P. A. Jacobs, P. Grange, Elsevier Science, Amsterdam, 1995, 505–512.
- 139 K. L. Tsai, J. L. Dye, Synthesis, properties, and characterization of nanometer-size metal particles of homogeneous reduction with alkalides and electrides in aprotic solvents, *Chem. Mater.* 1993, 5, 540–546.
- 140 J. van Wousterghem, S. Mørup, C. J. W. Koch, et al., Formation of ultra-fine amorphous alloy particles by reduction in aqueous-solution, *Nature*, 322, 1986, 622.
- 141 G. N. Glavee, K. J. Klabunde, C. M. Sorensen, G. C. Hadjipanayis, Sodium-borohydride reduction of cobalt ions in non-aqueous media – formation of ultra-fine particles (nanoscale) of cobalt metal, *Inorg. Chem.* 1993, 32, 474–477.
- 142 H. Modrow, S. Bucher, J. Hormes, et al., Model for chainlength-dependent core-surfactant interaction in N(Alkyl)₄Cl-stabilized colloidal metal particles obtained from X-ray absorption spectroscopy, *J. Phys. Chem. B* 2003, 107, 3684–3689.
- 143 R. Franke, J. Rothe, R. Becker, et al., A x-ray photoelectron and x-ray absorption spectroscopic study of colloidal [Mn_{0.0.3}THF]_x, *Adv. Mater.* 1998, 10, 126–132.
- 144 J. Sinzig, L. J. de Jongh, H. B. Nnemann, et al., Antiferromagnetism of colloidal [Mn_{0.0.3}THF]_x, *Appl. Organomet. Chem.* 1998, 12, 387–391.
- 145 M. Maase, Neue Methoden zur Größen- und formselektiven Darstellung von Metallkolloiden, PhD Thesis, Verlag Mainz, Aachen, 1999, ISBN 3-89653-463-7.
- 146 M. T. Reetz, M. Maase, Redox-controlled sizeselective fabrication of nanostructured transition metal colloids, *Adv. Mater.* 1999, 11, 773–777.
- 147 J. S. Bradley, B. Tesche, W. Busser, et al., Surface spectroscopic study of the stabilization mechanism for shape-selectively synthesized nanostructured transition metal colloids, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 4631–4636.
- 148 P. H. Hess, P. H. Parker, Polymers for stabilization of colloidal cobalt particles, *J. Appl. Polymer. Sci.* 1966, 10, 1915–1927.
- 149 J.R. Thomas, preparation and magnetic properties of colloidal cobalt particles, *J. Appl. Phys.* 1966, 37, 2914–2915.
- 150 K. Esumi, T. Tano, K. Torigue, K. Meguro, Preparation and characterization of bimetallic Pd-Cu colloids by thermal decomposition of their acetate compounds in organic-solvents, *Chem. Mater.* 1990, 2, 564.
- 151 J. S. Bradley, E. W. Hill, C. Klein, et al., Synthesis of monodispersed bimetallic palladium copper nanoscale colloids, *Chem. Mater.* 5, 1993, 254–256.

- 152 Y. Wada, H. Kuramoto, T. Sakata, et al., Preparation of nano-sized nickel metal particles by microwave irradiation, *Chem. Lett.* 1999, 7, 607–608.
- 153 W. Yu, W. Tu, H. Liu, Synthesis of nanoscale platinum colloids by microwave dielectric heating, *Langmuir* 1999, 15, 6–9.
- 154 K. S. Suslick, T. Hyeon, M. Fang, A. Cichowlas, in *Advanced Catalysts and Nanostructured Materials*, Chapter 8, ed. W. Moser, Academic Press, San Diego, 1996, 197–212.
- 155 A. Dhas, A. Gedanken, Sonochemical preparation and properties of nano-structured palladium metallic clusters, *J. Mater. Chem.* 1998, 8, 445–450.
- 156 Y. Koltypin, A. Fernandez, C. Rojas, et al., Encapsulation of nickel nanoparticles in carbon obtained by the sonochemical decomposition of $\text{Ni}(\text{C}_8\text{H}_{12})_2$, *Chem. Mater.* 1999, 11, 1331–1335.
- 157 R. A. Salkar, P. Jeevanandam, S. T. Aruna, et al., The sonochemical preparation of amorphous silver nanoparticles, *J. Mater. Chem.* 1999, 9, 1333–1335.
- 158 F. Ciardelli, P. Pertici, Structure and reactivity of aromatic polymers ruthenium catalysts, *Z. Naturforsch. B* 1985, 40, 133–140.
- 159 J. S. Bradley, E. W. Hill, S. Behal, et al., Preparation and characterization of organosols of monodispersed nanoscale palladium – particle-size effects in the binding geometry of adsorbed carbon-monoxide, *Chem. Mater.* 1992, 4, 1234–1239.
- 160 A. Duteil, R. Qu_au, B. Chaudret, et al., Preparation of organic solutions or solid films of small particles of ruthenium, palladium, and platinum from organometallic precursors in the presence of cellulose derivatives, *Chem. Mater.* 1993, 5, 341–347.
- 161 D. deCaro, V. Agelou, A. Duteil, et al., Preparation from organometallic precursors, characterization and some reactivity of copper and gold colloids sterically protected by nitrocellulose, poly(vinylpyrrolidone) or poly(dimethylphenylene oxide), *New J. Chem.* 1995, 19, 1265–1274.
- 162 F. Dassenoy, K. Philippot, T. Ould Ely, et al., Platinum nanoparticles stabilized by CO and octanethiol ligands or polymers: FT-IR, NMR, HREM and WAXS studies, *New J. Chem.* 1998, 19, 703–711.
- 163 J. Osuna, D. deCaro, C. Amiens, et al., Synthesis, characterization, and magnetic properties of cobalt nanoparticles from an organometallic precursor, *J. Phys. Chem.* 1996, 100, 14571–14574.
- 164 T. Ould-Ely, C. Amiens, B. Chaudret, et al., Synthesis of nickel nanoparticles. Influence of aggregation induced by modification of poly(vinylpyrrolidone) chain length on their magnetic properties, *Chem. Mater.* 1999, 11, 526–529.
- 165 J. S. Bradley, E. W. Hill, B. Chaudret, A. Duteil, Surface chemistry on colloidal metals. Reversible adsorbate-induced surface composition changes in colloidal palladiumcopper alloys, *Langmuir* 1995, 11, 693–695.
- 166 F. Dassenoy, M.-J. Casanove, P. Lecante, et al., Experimental evidence of structural evolution in ultrafine cobalt particles stabilized in different polymers –from a polytetrahedral arrangement to the hexagonal structure, *J. Chem. Phys.*, 2000, 112, 8137–8145.

- 167 M. T. Reetz, S. Quaiser, M. Winter, et al., Nanostructured metal oxide clusters by oxidation of stabilized metal clusters with air, *Angew. Chem. Int. Ed.* 1996, 35, 2092–2094.
- 168 M. Verelst, T. Ould Ely, C. Amiens, et al., Synthesis and characterization of CoO, Co₃O₄, and mixed Co/CoO nanoparticles, *Chem. Mater.* 1999, 11, 2702–2708.
- 169 C.-B. Wang, C.-T. Yeh, Effects of particle size on the progressive oxidation of nanometer platinum, *J. Catal.* 1998, 178, 450–456.
- 170 M. T. Reetz, M. Koch (to Studiengesellschaft Kohle mbH), Water soluble nanostructured metal oxide colloids and method for preparing the same, PCT/EP 99/08594 (November 9, 1999)
- 171 M. T. Reetz, M. Koch, Water-soluble colloidal Adams catalyst: preparation and use in catalysis, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 7933–7934.
- 172 M. Koch, Wasserl_sliche metall- und metalloxide-kolloids: Synthese, Charakterisierung und katalytische Anwendungen, PhD Thesis, Verlag Mainz, Aachen, 1999, ISBN 3-89653-514-5.
- 173 H. Remita, A. Etcheberry, J. Belloni, Dose rate effect on bimetallic gold-palladium cluster structure, *J. Phys. Chem. B* 2003, 107, 31–36.
- 174 G. Schmid, M. Bäumle, N. Beyer, Ordered two-dimensional monolayers of Au₅₅ clusters, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 181–183.
- 175 H. Cölfen, T. Pauck, Determination of particle size distributions with angstrom resolution, *Colloid Polym. Sci.* 1997, 275, 175–180.
- 176 T. Teranishi, M. Miyake, Size control of palladium nanoparticles and their crystal structures, *Chem. Mater.* 1998, 10, 594–600.
- 177 E. Papirer, P. Horny, H. Balard, et al., The preparation of a ferrofluid by decomposition of dicobalt octacarbonyl 2. Nucleation and growth of particles, *J. Colloid Interface Sci.* 1983, 94, 220–228.
- 178 T. Teranishi, M. Hosoe, M. Miyake, Formation of monodispersed ultrafine platinum particles and their electrophoretic deposition on electrodes, *Adv. Mater.* 1997, 9, 65–67.
- 179 T. Teranishi, I. Kiyokawa, M. Miyake, Synthesis of monodisperse gold nanoparticles using linear polymers as protective agents, *Adv. Mater.* 1998, 10, 596–599.
- 180 K. Esumi, H. Ishizuka, S. Masayoshi, et al., Preparation of bimetallic Pd-Pt colloids in organic solvent by solvent-extraction reduction, *Langmuir* 1991, 7, 457–459.
- 181 R. G. DiScipio, Preparation of colloidal gold particles of various sizes using sodium borohydride and sodium cyanoborohydride, *Anal. Biochem.* 1996, 236, 168–170.
- 182 M. A. Watzky, R.G. Finke, Nanocluster size control and “magic number” investigations. Experimental tests of the “living-metal polymer” concept and of mechanism-based sizecontrol predictions leading to the syntheses of iridium(0) nanoclusters centering about four sequential magic numbers, *Chem. Mater.* 1997, 9, 3083–3095.

- 183 T. Yonezawa, M. Sutoh, T. Kunitake, Practical preparation of size-controlled gold nanoparticles in water, *Chem. Lett.* 1997, 7, 619–620.
- 184 G. Frens, Interacting particles in contact, *Faraday Discussion* 1990, 90, 143–151.
- 185 X. Zhai, E. Efrima, Silver colloids and interfacial colloids-adsorption of alizarin yellow 2G and its effect on colloidal nucleation, *Langmuir* 1997, 13, 420–425.
- 186 D. V. Leff, P. C. Ohara, J. R. Heath, W. Gelbart, Thermodynamic control of gold nanocrystal size: experiment and theory, *J. Phys. Chem.* 1995, 99, 7036–7041.
- 187 C. H. Chew, J. F. Deng, H. H. Huang, et al., Photochemical formation of silver nanoparticles in poly(N-vinylpyrrolidone), *Langmuir* 1996, 12, 909–912.
- 188 G. Braun, H. B. nnemann, Enantioselective hydrogenations on platinum colloids, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1996, 35, 1992–1994.
- 189 M. B. Mohamed, Zhong L. Wang, M. A. El-Sayed, Temperature-dependent size controlled nucleation and growth of gold nanoclusters, *J. Phys. Chem. A* 1999, 103, 10255–10259.
- 190 T. Teranishi, M. Miyake, Novel synthesis of monodispersed Pd/Ni nanoparticles, *Chem. Mater.* 1999, 11, 3414–3416.
- 191 G. W. Busser, J. G. van Ommen, J. A. Lercher, in: *Advanced Catalysts and Nanostructured Materials*, ed. W. Moser, Academic Press, San Diego, 1996, 231–230.
- 192 M. Antonietti, F. Gr_hn, J. Hartmann, L. Bronstein, Nonclassical shapes of noble metal colloids by synthesis in microgel nanoreactors, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1997, 36, 2080.
- 193 K. Torigoe, K. Esumi, Preparation of bimetallic Ag-Pd colloids form silver(I) bis(oxalate)- palladate(II), *Langmuir* 1993, 9, 1664–1667.
- 194 J.-S. Jeon, C.-S. Yeh, Studies of silver nanoparticles by laser ablation method, *J. Chin. Chem. Soc.* 1998, 45, 721–726.
- 195 J. Bosbach, D. Martin, F. Stietz, et al., Laser induced manipulation of the size and shape of small metal particles: Towards monodisperse clusters on surfaces, *Eur. Phys. J. D* 1999, 9, 613–617.
- 196 G. Hornyak, M. Kr_ll, R. Pugin, et al., Gold clusters and colloids in alumina nanotubes, *Chem. Eur. J.* 1997, 3, 1951.
- 197 T. Hanaoka, H.-P. Kormann, M. Kr_ll, et al., Three- dimensional assemblies of gold colloids in nanoporous alumina membranes, *Eur. J. Inorg. Chem.* 1998, 6, 807–812.
- 198 G. Schmid, The role of big metal clusters in nanoscience, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1998, 7, 1077–1082.
- 199 A. P. Alivisatos, K. P. Johnson, X. Peng, et al., Organization of _nanocrystal molecules' using DNA, *Nature*, 1996, 382, 609.
- 200 A. Freund, T. Lehmann, K.-A. Starz, G. Heinz, R. Schwarz (to Degussa AG), Platinum-aluminium alloy containing catalysts for fuel cell and process for their preparation, EP 0 743 092 A1 (November 20, 1996)

- 201 S. Chen, Two-dimensional crosslinked nanoparticles networks, *Adv. Mater.* 2000, 12, 186–189.
- 202 C. N. R. Rao, G. U. Kulkarni, P. J. Thomas, Metal nanoparticles and their assemblies, *Chem. Soc. Rev.*, 2000, 29, 27–35.
- 203 M. Sastry, A. Gole, S. R. Sainkar, Formation of patterned, heterocolloidal nanoparticles thin films, *Langmuir* 2000, 16, 3553–3556.
- 204 T. Teranishi, M. Haga, Y. Shiozawa, M. Miyake, Self-organization of Au nanoparticles protected by 2,6-bis(1'-(8-thiooctyl)benzimidazol-2-yl)pyridine, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 4237–4238.
- 205 C.-C. Hsueh, M.-T. Lee, M. S. Freund, G. S. Ferguson, Electrochemically directed self-assembly on gold, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000, 39, 1228–1230.
- 206 H. X. He, H. Zhang, Q. G. Li, Z. F. Liu, Fabrication of designed architectures of Au nanoparticles on solid substrate with printed self-assembled monolayers as templates, *Langmuir* 2000, 16, 3846–3851.
- 207 A. K. Boal, F. Illhan, J. E. DeRouchey, et al., Self-assembly of nanoparticles into structured spherical and network aggregates, *Nature*, 2000, 404, 746.
- 208 G. Schmid, W. Meyer-Zaika, R. Pugin, et al., Naked Au₅₅ clusters: dramatic effect of a thiol-terminated dendrimer, *Chem. Eur. J.* 2000, 6, 1693.
- 209 J. Fink, C. J. Kiely, D. Bethell, D. J. Schiffrin, Self-organization of nanosized gold particles, *Chem. Mater.* 1998, 10, 922–926.
- 210 L. Ramos, T. Lubensky, N. Dan, et al., Surfactant-mediated two-dimensional crystallization of colloidal crystals, *Science* 1999, 286, 2325–2328.
- 211 J. Eversole, H. P. Broida, Size and shape effects in light scattering from small silver, copper and gold particles, *Phys. Rev.* 1977, B15, 1644–1655.
- 212 J. Eversole, H. Broida, Electron microscopy of size distribution and growth of small zinc crystals formed by homogeneous nucleation in a flowing inert gas system, *J. Appl. Phys.* 1974, 45, 596.
- 213 N. Wada, Preparation of fine metal particles by means of evaporation in helium gas, *Jpn. J. Appl. Phys.* 1967, 6, 553.
- 214 S. Kasukate, S. Yatsuga, R. Uyeda, Ultrafine metal particles formed by gas evaporation technique, *Jpn. J. Appl. Phys.* 1974, 13, 1714.
- 215 S. Mochizuki, R. Rupp, Optical spectra of free silver clusters and microcrystals produced by the gas evaporation technique—transition from atom to microcrystal, *J. Phys. Cond. Mater.* 1993, 5, 135.
- 216 C. Petit, A. Taleb, M.-P. Pileni, Self-organization of magnetic nanosized cobalt particles, *Adv. Mater.* 1998, 10, 259.
- 217 C. Petit, T. Cren, D. Roditchev, et al., Single electron tunneling through nanosized cobalt particles, *Adv. Mater.* 1999, 11, 1198.
- 218 P. Mulvaney, L. Liz-Marzan, M. Giersig, T. Ung, Silica encapsulation of quantum dots and metal clusters, *J. Mater. Chem.* 2000, 10, 1259–1270.
- 219 A. C. Balazs, V. V. Ginzburg, F. Qiu, et al., Multi-scale model for binary mixtures containing nanoscopic particles, *J. Phys. Chem. B.* 2000, 104, 3411–3422.

- 220 H. Fan, Y. Lu, A. Stump, et al., Rapid prototyping of patterned functional nanostructures, *Nature* 2000, 405, 55–60.
- 221 G. Schmid, M. B. umle, M. Geerkens, et al., Current and future applications of nanoclusters, *Chem. Soc. Rev.* 1999, 28, 179–185.
- 222 K. V. Sarathy, P. J. Thomas, G. U. Kulkarni, C. N. R. Rao, Superlattices of metal and metal-semiconductor quantum dots obtained by layer-by-layer deposition of nanoparticle, *J. Phys. Chem. B.* 1999, 103, 399.
- 223 H. Fan, Y. Zhou, G. P. Lopez, Stepwise assembly in three dimensions. Preparation and characterization of layered gold nanoparticles in porous silica matrixes, *Adv. Mater.* 1997, 9, 728–731.
- 224 J. L. Dormann, D. Fiorani, eds., Magnetic Properties of Fine Particles, North Holland, Amsterdam, 1992.
- 225 L. J. deJongh, D. A. van Leeuwen, J. M. van Ruitenbeek, *J. Sinzig, Nato Aso Ser. C*, 1996, 484, 615–643.
- 226 L. J. de Jongh, J. Sinzig, H. Bönnemann, et al., Antiferromagnetism of colloidal $[MN_{0.0.3}THF]_x$, *Appl. Organomet. Chem.*, 1998, 12, 387–391.
- 227 N. C. Seeman, Nucleic-acid junctions and lattices, *J. Theor. Biol.* 1982, 99, 237.
- 228 C. A. Mirkin, R. L. Letsinger, R. C. Mucic, J. J. Storhoff, A DNA-based method for rationally assembling nanoparticles into macroscopic materials, *Nature* 1996, 382, 607–609.
- 229 J. J. Storhoff, R. C. Mucic, C. A. Mirkin, Programmed materials synthesis with DNA, *Chem. Rev.* 1999, 99, 1849–1862.
- 230 J. J. Storhoff, A. A. Lazarides, R. C. Mucic, et al., What controls the optical properties of DNA-linked gold nanoparticle assemblies?, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 4640–4650.
- 231 C. A. Mirkin, Programming the assembly of two- and three-dimensional architectures with DNA and nanoscale inorganic building blocks, *Inorg. Chem.*, 2000, 39, 2258–2272.
- 232 C. M. Niemeyer, DNA as a material for nanotechnology, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1997, 36, 585–587.
- 233 C. M. Niemeyer, W. Bürger, J. Peplies, Covalent DNA-streptavidin conjugates as building blocks for novel biometallic nanostructures, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1998, 37, 2265–2268.
- 234 C. M. Niemeyer, Progress in “engineering up” nanotechnology devices utilizing DNA as a construction material, *Appl. Phys. A* 1999, 68, 119–124.
- 235 E. Braun, Y. Eichen, U. Sivan, G. Ben-Yoseph, DNA-templated assembly and electrode attachment of a conducting silver wire, *Nature*, 1998, 391, 775–778.

obeikandi.com

الأساليب التخليقية للأنابيب الكربونية النانوية Synthetic Approaches for Carbon Nanotubes

بنجكينج وي، وروبرت فاجتي، وبوليكيل م. أجايان

Bingqing Wei, Robert Vajtai, and Pulickel M. Ajayan

يُقدّم هذا الفصل بإيجاز أنواعاً مختلفة من التراكيب الكربونية النانومترية، مثل الفوليرينات، والأنابيب الكربونية النانوية، والبصل (حلقات) الكربوني (أو الكربون بصلي الشكل) النانوي، والألياف الكربونية النانوية، والألماسات النانوية، والكربون المنشط المسامي النانوي، بالإضافة لأساليب تشييدها، وسيتم - على وجه الخصوص - وصف الأساليب التخليقية لإنتاج الأنابيب الكربونية. وإنه لمن المهم في أي استعراض من هذا القبيل، مناقشة التطبيقات المتنوعة للأنابيب النانوية. وبالنظر في نطاق هذا الكتاب، سنقدم مجرد موجز على أحد التطبيقات المستقبلية الرئيسة للأنابيب النانوية، وهي الطب الحيوي، وذلك بعد مناقشة الطرائق التخليقية لإنتاج تراكيب نانوية مبتكرة أساسها الكربون.

٢,١ المقدمة Introduction

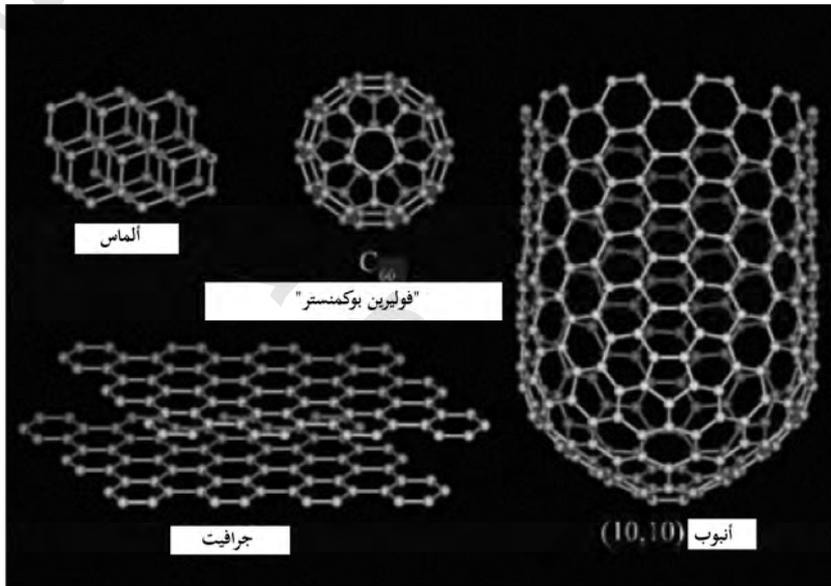
الكربون أحد أهم العناصر الموجودة في الطبيعة، وفي جسم الإنسان، كما يتواجد في العديد من التراكيب المختلفة بخواص مختلفة تماماً، مثل الجرافيت والألماس،

والكربون غير المتبلور. ويعد الجرافيت والألماس من التراكيب البلورية المتشاكلة isomorphic المختلفة للكربون، ولكن تغيرت وجهة النظر هذه عند اكتشاف الفوليرينات والأنابيب النانوية، والتي انبثق منها اكتشاف مجموعة كاملة مختلفة من تشييدات الكربون الهندسية المختلفة طوبولوجياً بأبعاد نانومترية. ومن الجدير أولاً التمييز بين تلك الاختلافات التركيبية لمختلف التراكيب الكربونية، ثم بعدئذٍ سنعرض في المقاطع التالية أحدث الإنجازات في صنع هذه التراكيب الكربونية.

٢,١,١ تركيب المواد الكربونية النانوية Structure of Carbon Nanomaterials

إن ذرات الكربون في الجرافيت والألماس، والفوليرينات (C_{60})، تتماسك سويلاً بروابط تساهمية قوية. وكما هو موضح في الشكل رقم (٢,١)، يكون ترتيب شبكية الذرات ونوع الترابط، هما اللذان يميزان هذه الأشكال للكربون العنصري. إن فهم كيفية ترتيب ذرات الكربون في كل نوع من المواد، يسمح بفهم أفضل لسبب امتلاك هذه المركبات لخواص مختلفة. وبالنظر إلى الجرافيت - على سبيل المثال - نجد أنه عبارة عن صفائح سداسية كبيرة من شبكية قرص العسل (نحروبية)، وتكون الروابط قوية في هذه المستويات. تتفاعل تلك الصفائح مع بعضها، ولكنها تتباعد عن بعضها بمسافة (~ 3.35 أنجستروم)، وتتم هذه التفاعلات عن طريق قوى فان دير فالس Van der Waals الضعيفة. ولأن طبقات الحلقات الكربونية، يمكن أن تنزلق فوق بعضها بعضاً، فإن الجرافيت يعد من مواد التشحيم الجيدة. وعلى أية حال، ترتبط كل ذرة كربون في الألماس مع أربع ذرات كربون أخرى في ترتيب رباعي السطوح. ويمكن أن يُشَقَّ (يفلق) الألماس على طول محاوره (مستوياته)، ولكن لا يمكن تقشيريه على حدة إلى طبقات، بسبب هذا الترتيب الرباعي السطوح للذرات الكربون. إن الـ C_{60} أهم عضو في عائلة الفوليرين، ويكون على شكل كرة القدم، وغالباً ما تسمى بوكي بول buckyball، وهو يشبه القباب الجيوديسية geodesic المستقرة التي بُنيت من قِبَل المهندس

المعماري بوكمنستر فولر Buckminster Fuller. ولعل الاختلاف الأكبر للفوليرينات، بالمقارنة إلى نظرائها من الألماس والجرافيت البلوري، هو أن الفوليرينات جزيئات ذات أعداد محددة بالضبط (٦٠، ٧٠، ٨٢، ... إلخ) من ذرات الكربون. والفوليرينات كيانات منفصلة، ولكن يمكن أن تُستخدم كلبنة لبناء للشبكات. والأنابيب الكربونية النانوية، هي امتدادات لتركيب الفوليرين، كما سنناقشها لاحقاً في هذا الفصل.

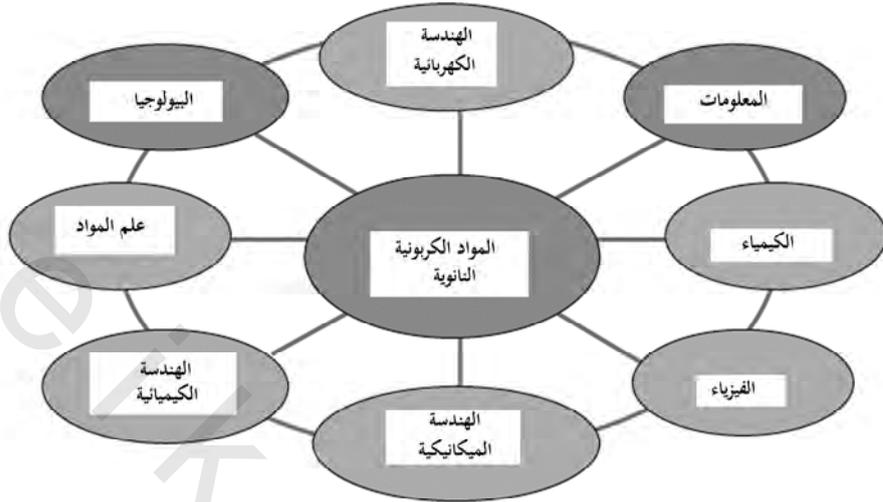


الشكل رقم (٢،١). التراكيب الكربونية البلورية المختلفة [1].

٢،١،٢ مدى واسع من الخواص Wide Range of Properties

لقد أدت الفوليرينات ومشتقاتها، الأنابيب الكربونية النانوية، إلى وجود بحوث واسعة وجذابة، وتبشر بأن تكون إحدى المواد الرئيسة في تقنية النانو. وعلى خلاف المواد الموجودة الأخرى، فقد وجدت مواد الكربون النانوية العديد من التطبيقات التقنية والعلمية في مجالات متنوعة، كما هو موضح في الشكل رقم (٢،٢).

وبسبب التشكيلة الواسعة من الخواص الممتازة المتأصلة في التراكيب الكربونية النانوية (ميكانيكية، وكهربائية وحرارية)، وتحديدًا الأنابيب النانوية، ونتيجة لبساطة تراكيبها؛ (جعلتها أنظمة نموذجية جيدة لدراسة فيزياء المواد في مقياس نانوي)؛ فإنها تؤدي دوراً مهماً في التوسع السريع الحالي للدراسات الأساسية على التراكيب النانوية، وإمكانية استخدامها في تقنية النانو. واستناداً على أبعادها، وتراكيبها الإلكترونية المبتكرة، ووظيفتها الكيميائية المتحكم فيها؛ فمن المتوقع أن تستخدم أنابيب الكربون النانوية، ومواد الكربون النانوية الأخرى في عدة تطبيقات، بما في ذلك المجالات الطبية والطبية الحيوية، مثل توصيل العقاقير، والأجهزة التشخيصية. وفي هذا الفصل، سوف نلقي نظرة على الطرائق المختلفة لتشييد تراكيب الكربون النانوية، مع التركيز على الأنابيب النانوية، ومناقشة القيود في هذه الإجراءات بإيجاز. ومن هنا نبدأ بمقدمة عن الأعضاء في عائلة مواد الكربون النانوية، بما في ذلك الفوليرينات، والبصل النانوي nano-onions، والألياف النانوية، والأنابيب النانوية، والألماس بمقياس النانو، والكربون شبيه الألماس، والكربون المسامي النانوي المنشط (المقطع ٢.٢). وبعد ملخص موجز في المقطع (٢.٣) عن الأساليب الرئيسة لتشييد الأنابيب الكربونية النانوية، وهي التفريغ بالقوس الكهربائي، والتذرية (الاستئصال) بالليزر، وترسيب البخار الكيميائي (CVD)؛ سنركز جهودنا الأخيرة على التحكم في نمو بنى الأنابيب النانوية، استناداً على نمو انتقائي موقع الركيزة، بتقنية ترسيب البخار الكيميائي (CVD)، كما هو ملخص في المقطع (٢.٤). وكما سيتم أيضاً تقديم منظور الأنابيب النانوية في التطبيقات الطبية والطبية الحيوية في المقطع (٢.٥)، قبل الاستنتاج.



الشكل رقم (٢، ٢). المجالات التقنية والعلمية لبحوث المواد الكربونية النانوية ذات الصلة.

٢، ٢ عائلة المواد الكربونية النانوية

Family of Carbon Nanomaterials

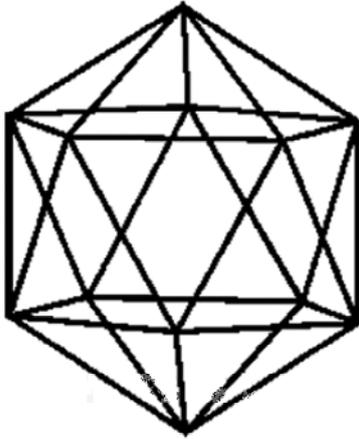
وكما ذكر بإيجاز في بداية هذا الفصل ، فإن الشكل المكتشف الأكثر حداثة من الكربون البلوري ، هو عائلة الفوليرين. وتم اكتشاف الفوليرينات في عام ١٩٨٥ [2] ، وقد أدى اكتشاف الـ C_{60} ، إلى اكتشاف الأنابيب الكربونية النانوية في عام ١٩٩١ [3]. ومنذ ذلك الحين ، يقوم الباحثون في جميع أنحاء العالم باستكشاف كل من العلوم الأساسية والتطبيقات المحتملة لهذه المواد المتكثرة. وفي هذا المقطع ، سيتم تقديم التراكيب وتقنيات التشييد لعدة مواد كربون نانوية مهمة.

٢، ٢، ١ الفوليرينات Fullerenes

إن C_{60} - بوكمنستر فوليرين أو بوكي بول تتكون من ٦٠ ذرة كربون ، في شكل بنية (تركيب) كرة القدم. ويتم ترتيب ذرات الكربون في الـ C_{60} ، في قشرة تتكون من ٢٠ شكلا سداسيا ، و١٢ شكلا خماسيا. وهذا مطلوب من قِبَل نظرية اويلر Euler's

theorem، حيث يتطلب ١٢ شكلاً خماسياً؛ لجعل تركيب صدفة مغلقة من شبكية قرص العسل سداسية مستوية. وللفلويرينات الأكبر: (C_{70} ، C_{82} ،... إلخ) تراكيب متماثلة، تحتوي بالضبط على ١٢ شكلاً خماسياً ضرورية للإغلاق، ولكن بأعداد مختلفة من الأشكال السداسية.

إن تركيب البلورة المقترح لـ C_{60} ، هو ذو العشرين وجهاً مقطوعاً، ويكون مشتقاً من ذي العشرين وجهاً بإجراء عملية قص، تقطع كل واحدة من الزوايا (القمم) الاثنتي عشرة ١٢ (انظر الشكل رقم ٢،٣). ويتم استبدال كل زاوية بحلقة خماسية الأضلاع (حلقة خماسية)، شكل خماسي. وعملية القص هذه تحول أيضاً كل الوجوه المثلثية الأصلية العشرين إلى حلقات سداسية الأضلاع، أشكال سداسية. وفي التركيب المقترح، تكون كل زاوية من زوايا ذي العشرين وجهاً مشغولة بذرة كربون، وكل ذرة كربون متناسقة بثلاثي الطية، مشابهة للتناسق في الجرافيت، فيما عدا الإنحاء (التقوس) المحدث بالأشكال الخماسية في الشبكية.



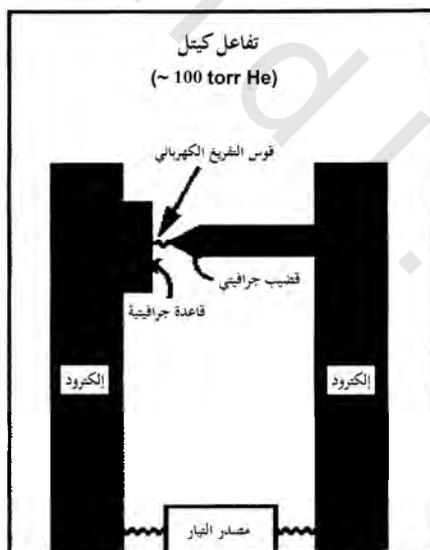
(أ)



(ب)

الشكل رقم (٢،٣). (أ) الشكل ذو العشرين وجهاً، (ب) الشكل ذو العشرين وجهاً المقطوع - C_{60} .

ويتم تشييد C_{60} عادة ، كما هو موضح في الشكل رقم (٢،٤) ، بالاستخلاص الكهربائي من السخام الناتج في تفريغ القوس الكهربائي بين إلكترودين من الجرافيت. إن سخام الكربون الأسود، الذي يمكن أن يستخلص منه C_{60} والفوليرينات الأخرى، يحتوي على أجزاء صغيرة جداً فقط من الفوليرينات. وتتم عملية الاستخلاص باستخدام المذيبات العضوية، التي تذوب فيها الفوليرينات. وفي الوقت الحاضر لا توجد استخدامات عملية للفوليرينات؛ ومع ذلك، تُظهر البحوث المنجزة مؤخراً على الفوليرينات بعض فرص استخدامها للأغراض الطبية، مثل تثبيط فيروس نقص المناعة البشرية (الإيدز)، وذلك بربط الفوليرينات إلى الفيروس، وهكذا يُمنع استنساخ الفيروس [4]. ويمكن أن تؤدي التعديلات الكيميائية على الفوليرينات لمعقدات ومركبات جمعية متنوعة في نهاية المطاف إلى استخدامها في مجالات الكيمياء الحيوية والصيدلانية.

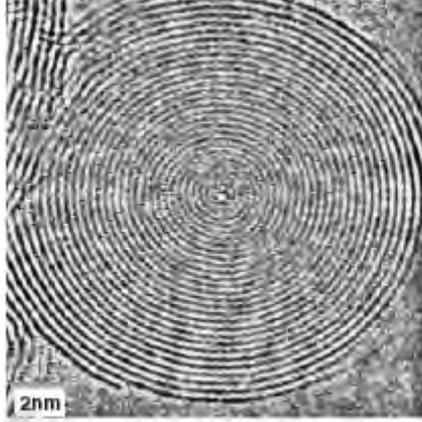


الشكل رقم (٢،٤). جهاز اتصال قوس كهربائي، يستخدم لصناعة الكميات العيانية من C_{60} .

٢,٢,٢ الكربون بصلي الشكل (الفوليرينات المتداخلة)

Carbon Onions (Nested Fullerenes)

إن أوغارتي Ugarte، هو أول من اكتشف تراكيب الفوليرين المتداخلة شبه الكروية [5]. ولقد أُجري الكثير من البحوث المكثفة لإنتاج تراكيب الفوليرين المتداخلة وتصويرها (الشكل رقم ٢.٥) [6]. يؤدي التشعيع الإلكتروني المكثف لعينات من الكربون غير المتبلور أو الجرافيت في المجهر الإلكتروني، إلى جرفته (معالجة بالجرافيت) graphitization (عندما يتم تشعيع بادرة غير متبلورة)، ثم تععيد مستويات الجرافين graphene وأخيراً، فالإغلاق، يؤدي إلى جرافيت بصلي الشكل متراکز (متحد مركز) القشرة الكروية تماماً. وعندما يتم إجراء مثل تجربة التشعيع هذه، عند درجات حرارة العينة فوق ٤٠٠°م، لا يحدث تراكم الخلل (العيب)، ويتكون الشكل البصلي بشكل متماسك تماماً. يكشف الفحص الدقيق لذلك الشكل البصلي عن خاصية فريدة للضغط الذاتي خلال التشعيع. ويتجلى هذا نفسه من جانب تخفيض المسافات الفاصلة، (أو التباعد) بين القشور تحت الطبقة الفاصلة العادية للجرافيت البلوري (٠,٣٣٥ نانومتر). ويمكن تفسير هذه الظاهرة بالفقد الدائم للذرات من القشور الخارجية، كنتيجة للرش (أو إزالة غير حرارية للذرات) sputtering بشعاع الإلكترون. وفي حالة فقد ذرتي كربون متجاورتين في قشرة الكربون بصلي الشكل (مكانيين شاغرين)، فإنه يتم إغلاق هذه القشرة مرة ثانية، بتخفيض عدد الأوجه. إن إعادة الترتيب بواسطة تحويل ستون- ويلز Stone-Wales، سيؤدي إلى تكوين أشكال خماسية وسباعية [7]؛ ويضمن الدمج المناسب لكلا الشكلين الخماسي والسباعي، انحناء كروياً منتظماً للصلة. ويُولد التقلص (الانكماش) للقشور توترا سطحيا بها؛ مما يجعل الجسم كروياً، ويُولد ضغطاً داخل الصلة.



الشكل رقم (٢,٥). صورة
المجهر الإلكتروني النفاذ
عالي التباين HRTEM
لكربون بصلي الشكل.
(بتصريح من المرجع [6]).

وحديثاً تم تسجيل طريقة بسيطة لإنتاج البصل الكربوني النانوي الكروي عالي الجودة بكميات كبيرة، بدون استخدام أجهزة تفريغ باهظة الثمن [8]. وقد تم توليد الجسيمات البصلية النانوية المتداخلة، من خلال تفريغ القوس الكهربائي بين إلكترودي الجرافيت، مماثلة لتلك المستخدمة لإنتاج C_{60} ، لكن مغمورة في ماء منزوع الأيونات، أي في بيئة غير مخلخلة الهواء. بعد عملية التفريغ الكهربائي، يبقى البصل النانوي طافياً على سطح الماء، بينما تهبط بقية تراكيب الكربون المنتجة إلى قاع الكأس، وتعطي مادة عالية النقاء. إن متوسط القطر للبصل النانوي، هو ٢٥-٣٠ نانومتر (المدى من ٥-٤٠ نانومتر)، وهو مدى حجم مفيد للعديد من تطبيقات التشحيم. وقد استخدم البصل النانوي بنجاح كحفاز فعال في تفاعل صناعي مهم، لتحويل أثيل البنزين إلى الستايرين [9]. إن تشييد الستايرين، يعد أحد أهم عشر عمليات كيميائية صناعية، وتجرى عادة باستخدام حفاز أكسيد الحديد المعزز بالبوتاسيوم (K-Fe)، وذلك لإحداث نزع هيدروجين مؤكسد لأثيل البنزين. وتكون هذه العملية محدودة ثرموديناميكياً (دينامياً حرارياً) إلى محصول بحد أقصى ٥٠٪. وعلى النقيض من ذلك، يُنتج بصل الكربون الستايرين بمحصول يصل إلى ٦٢٪ في

هذه التجارب التمهيدية ، ويتوقع الباحثون المزيد من التحسين ، كما يعتقد الباحثون أن المفتاح لحافز أكثر نشاطاً ، ما زال يكمن في التوزيع الأمثل للمواقع النشطة على سطح بصل الكربون النانوي.

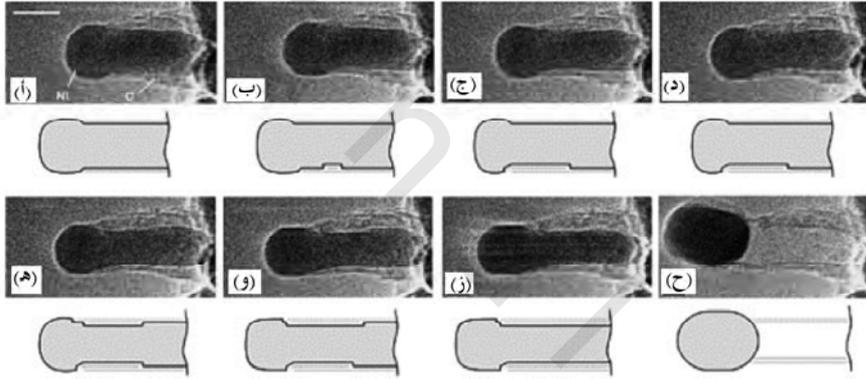
٢,٢,٣ الألياف الكربونية النانوية Carbon Nanofibers

إن مصطلح "الألياف الكربونية النانوية" يعبر عن عائلة كبيرة من الكربون النانوي الخيطي (ألفيلي) المختلف. وتتعلق الألياف الكربونية النانوية ، مثل الأنابيب الكربونية النانوية أساساً بتراكيب الجرافيت ، وقد تم فحص تلك التراكيب جيداً على مدار الخمسين عاماً الماضية ، أو على نحو ذلك [10-12].

لقد كانت الألياف الكربونية (تراكيب بحجم ميكروني) موجودة منذ عدة عقود ، وهي مواد مهمة تجارياً ، ويمكن تصنيعها بطرائق متنوعة ، مثلاً باستخدام البوليمرات العضوية ، مثل البولي أكريلونيتريل ، أو بترسب الطور البخاري ، بمساعدة جسيمات الحفاز (ألياف كربونية نامية من البخار أو VGCFs) [13, 14]. والأخيرة تكون في تركيب ، ومورفولوجيا ودرجة جرفته أقرب إلى الألياف الكربونية النانوية.

تفترض النماذج المقترحة لنمو الليف الكربوني ، بأن العملية تتكون عادة من خطوتين: الأولى: تنمية شعيرات أساسية بنسبة الطول إلى القطر عالية ، بنمو طور البخار بمساعدة الحفاز ، وبعد ذلك (في بعض الأحيان جزئياً فقط) ، يؤدي ترسيب الكربون المجرف إلى زيادة سمك تركيب القالب إلى الأبعاد النهائية [15-17]. إن مرحلة النمو الابتدائية مرحلة صعبة الفهم. وحديثاً جداً ، قدمت أجهزة المجهر الإلكتروني النفاذ الحديثة إمكانية تتبع المراحل المبكرة من نمو الليف النانوي ، وبدقة تحليل زمني ومكاني كافٍ [18, 19]. وكما هو معروض في الشكل رقم (٢,٦) ، يتحول شكل التوازن الابتدائي لجسيم الحفاز (هنا جسيم النيكل Ni) ، إلى شكل مطول للغاية. ويبدو أن استطالة جسيم النيكل Ni متلازم بتشكيل صفائح الجرافين عند السطح الفاصل بين

الجرافين-النيكل Ni، بمستوياتها الأساسية (002)، الموجهة بشكل متوازٍ إلى سطح الـ Ni. ولذلك، فإن إعادة تشكيل عنقود النيكل Ni النانوي، يساعد على اصطفاف طبقات الجرافين في تركيب أنبوبي. وتستمر استطالة بلورة النيكل Ni النانوية، حتى تصل إلى نسبة طول للعرض عالية، قبل أن تتقلص فجأة إلى شكل كروي، في غضون أقل من ٠,٥ ثانية [الشكل رقم ٢,٦ (ح)]. ويُعزى هذا الانكماش إلى حقيقة، أن الزيادة في طاقة سطح النيكل Ni، لا يمكن تعويضها بالطاقة الناتجة من ترابط الليف الجرافيتي إلى سطح النيكل. إن سيناريو الانكماش / الاستطالة، يستمر بطريقة دورية كنمو الليف النانوي.



الشكل رقم (٢,٦). صور سريعة توضح تسلسل عملية تنامي الليف الكربوني النانوي. (مقتبس من المرجع [19]).

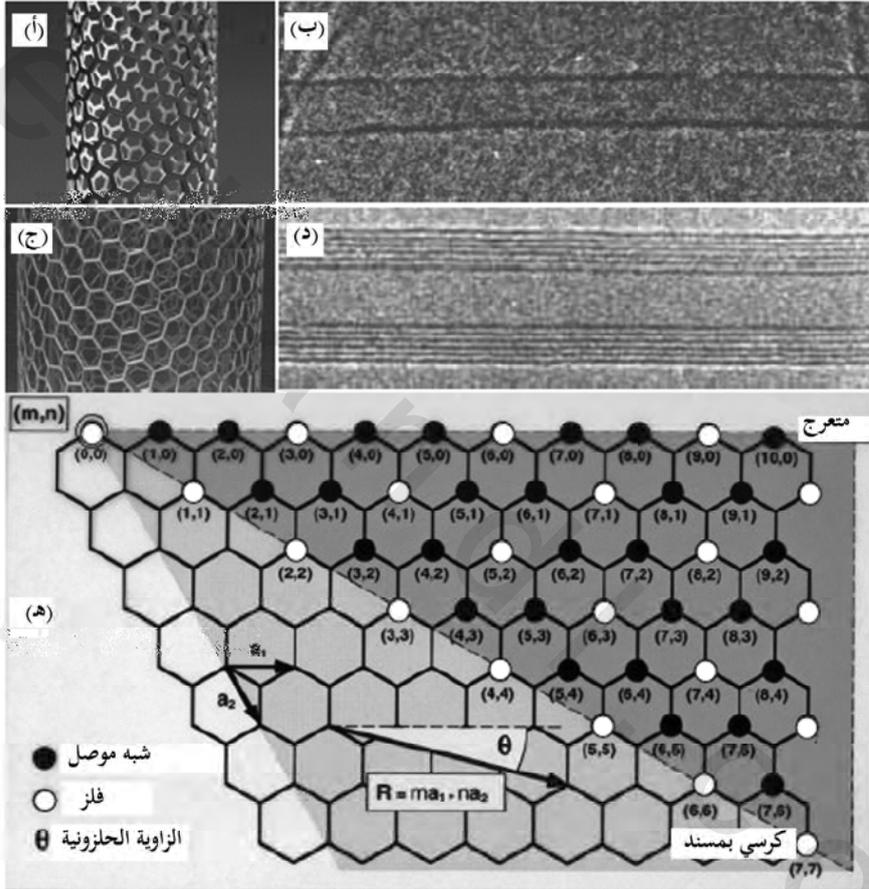
للألياف الكربونية النانوية تطبيقات مختلفة، وتستخدم عادة كحشوات (كمالئات)؛ لتحسين الخواص الميكانيكية والحرارية للمواد المركبة [20]. وتشمل التطبيقات الأخرى استخداماتها كحشوات توصيل كهربائية، وكداعم حفاز في الأجهزة الإلكترونية النانوية، وكعضلات اصطناعية، وكبواغث مجال، وأيضا في

مصنوعات تخزين الطاقة الغازية والكهروكيميائية. إن إنتاج الألياف الكربونية النانوية تعد عملية تقنية ناضجة ، وتوجد بالفعل وحدة تصنيع تجارية في اليابان ، تنتج ٤٠ طناً سنوياً من الألياف الكربونية النانوية النامية بالبخر [21].

٤, ٢, ٢ الأنابيب الكربونية النانوية Carbon Nanotubes

شُيدت الأنابيب الكربونية النانوية ، والأسطوانات النانوية من روابط الكربون المهجنة sp^2 ، على شكل شبكية قرص العسل السداسية ، كما في الجرافيت. يتم اشتقاق الأنابيب الكربونية النانوية ذات التجويف المركزي من صفائح الجرافين الملفوفة على شكل أنابيب ، عديمة الشقوق [22, 23]. تنتهي الأنابيب النانوية بغطاء من الفوليرين ، بستة أشكال خماسية على كلا الطرفين. ترتبط الخواص الميكانيكية والكهربائية الفريدة للأنابيب الكربونية النانوية بعلاقة مباشرة بخصائص روابط الكربون وتنظيمها في شبكية الأنبوب. ويمكن أن تميّز الأنابيب النانوية بعدد الطبقات التي تصنع جدرانها الأسطوانية: الأنابيب النانوية أحادية الجدار (SWNTs) ، والأنابيب النانوية متعددة الجدار (MWNTs). ويعرض الشكل رقم (٢.٧) نماذج وصور المجهر الإلكتروني النفاذ عالي الوضوح (HRTEM) لأنابيب نانوية أحادية الجدار (SWNTs) ، ولأنابيب نانوية متعددة الجدار (MWNTs). وعلى طول محور الأنبوب ، تُظهر الأنابيب الكربونية النانوية خواص ميكانيكية ممتازة؛ بسبب طبيعة رابطة الكربون-الكربون القوية ، والتركيب عديم الشقوق. إن الخاصية الأكثر إثارة للاهتمام في أنابيب الكربون النانوية ، تأتي من التركيب الإلكتروني الفريد. واعتماداً على القطر والكيرالية (الكيرالية: عدم التماثل أو التناظر المرأوي) chirality ، يمكن أن تكون الأنابيب الكربونية النانوية ، إما أسلاكاً معدنية نانوية بخاصية النقل الكمي ، وإما مواد شبه موصلة نانوية بفجوات نطاق متفاوتة. وتُظهر الأنابيب الكربونية النانوية أيضاً موصليّة كهربائية وحرارية جيدة واستقراراً كيميائياً ، وقوة ميكانيكية عالية. وبسبب هذه

الخواص، تعد الأنايب الكربونية النانوية مادة واعدة للتطبيقات المتنوعة (الأمثلة، انظر المقطع ٢.٥) [22-24]. وسوف يُقدّم وصف تفصيلي لتشييد الأنايب الكربونية النانوية في المقطعين رقمي: (٢,٣) و (٢,٤).

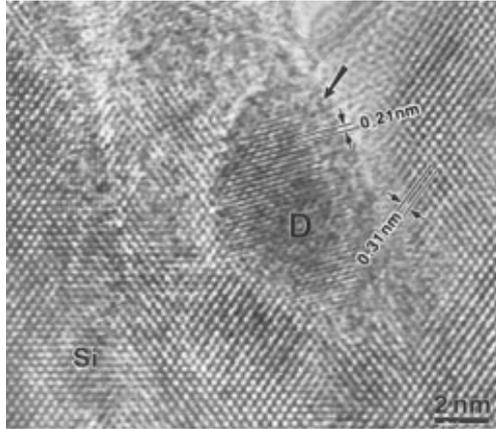


الشكل رقم (٢,٧). تراكيب الأنايب الكربونية النانوية. (أ) و(ب)، هما الأنايب النانوية أحادية الجدار SWNT و(ج) و(د)، هما الأنايب النانوية متعددة الجدار MWNT. مؤشرات (معاملات) بزوج من الأعداد الصحيحة (n, m)؛ لتصنيف تراكيب أنابيب: ترمز النقاط البيضاء إلى أنابيب معدنية نانوية، والنقاط السوداء إلى أنابيب شبه موصلة نانوية. (مقتبس من المرجع [23]).

٢,٢,٥ الألماس النانومتري وكربون يشبه الألماس

Nanoscale Diamonds and Diamond-Like Carbon

إن أغشية الألماس النانوية البلورية، هي مواد جديدة فريدة من نوعها، ولها الكثير من التطبيقات في مجالات متنوعة، مثل علم الاحتكاك والتآكل tribology، والكاثودات الباردة، والمواد مقاومة التآكل الكيميائي، والإلكترونيات الكهروكيميائية، وطلاءات امثالية على أجهزة الأنظمة الكهروميكانيكية الدقيقة (MEMS). لقد تم إنتاج بلورات الألماس الصناعية بنجاح في الخمسينيات، من خلال الضغط العالي، ودرجة الحرارة العالية. وهناك طريقة بديلة، وهي ترسيب البخار الكيميائي CVD للماس في ضغط منخفض (نموذجياً باستخدام خليط من غازي الهيدروجين/ الميثان CH_4/H_2 ، المثار على ركائز محفوظة في درجة حرارة من ٧٠٠ إلى ٨٠٠ م°)، وهي طريقة مستخدمة بنجاح خلال الفترة من ١٥ - ٢٠ سنة الماضية. وبمساعدة انحياز مزدوج، استخدم ترسيب البخار الكيميائي ساخن الفتيلة، لتشييد الألماس النانوي (الشكل رقم ٢.٨) [25].



الشكل رقم (٢,٨). صورة المجهر الإلكتروني النفاذ عالي الوضوح HRTEM لبلورات الألماس نمت مباشرة (قطرها ~ ٦ نانومتر)، على سطح السيلكون، بترافف (باصطفاف) عشوائي. (مقتبس من المرجع [25]).

لقد تم تشييد الألماس البلوري النانوي الفائق (UNCD)، بتعديل عملية ترسيب البخار الكيميائي ببلازما الميكروويف (MPCVD) [26]. ويتم تشييد أغشية الألماس البلوري النانوي الفائق UNCD الرقيقة باستخدام البلازما الغنية بالأرجون، بدلاً من البلازما الغنية بالهيدروجين، التي تستخدم عادة لترسيب ماس بلوري دقيق (بحجم حبيبة < 1 ميكرومتر). ويؤدي استخدام كميات صغيرة من غازات مصدر الكربون (C_2H_2 ، CH_4 ، C_{60}) مع الأرجون إلى تشكيل دايمرات C_2 (ثنائيات الوحدة dimers)، والتي تمثل أنواع النمو لكل أغشية الألماس البلوري النانوي الفائق UNCD الرقيقة. إن الألماس البلوري النانوي الفائق UNCD، الذي نما من بوادر الـ C_2 ، يتكون من حبيبات فائقة الصغر (٢-٥ نانومتر)، وحدود حبيبية حادة ذرياً. وهذه الأغشية متفوقة في العديد من الطرائق إلى أغشية الألماس البلورية الدقيقة التقليدية. إنها ناعمة، وكثيفة، وخالية من الثقوب، ونقية الطور، ويمكن أن تكون مغلفة بشكل امثالي حول تشكيلة كبيرة من المواد، وتراكيب بنسبة طول للعرض عالية. ويحظى الألماس البلوري النانوي الفائق UNCD بتشكيلة واسعة من التطبيقات الصناعية في الأنظمة الكهروميكانيكية الدقيقة (MEMS)، وطلاء الاحتكاك، وكمفاتيح فوتونية في وصلات متقاطعة ضوئية، وكاثودات انبعاث مجال، وإلكترونيات كهروكيميائية، وطلاءات كتيمة على الزراعات الحيوية [26]. وبالقدرة على محاكاة أو تكييف كل من تركيب الغشاء، والخواص الإلكترونية بشكل مستقل، يمكن أن يُحسن الألماس البلوري النانوي الفائق UNCD لعدة تطبيقات مهمة. إن القدرة على تطعيم (أشابة) المادة إلكترونياً لكلا النوعين n - p ، تفتح الباب بشكل مذهل أمام الجيل القادم من الإلكترونيات المتكبرة عالية السرعة، التي تتحمل درجات حرارة عالية والمتوافقة حيوياً. وبالإضافة إلى أغشية الألماس البلورية النانوية، فهناك شكل آخر جدير بالذكر

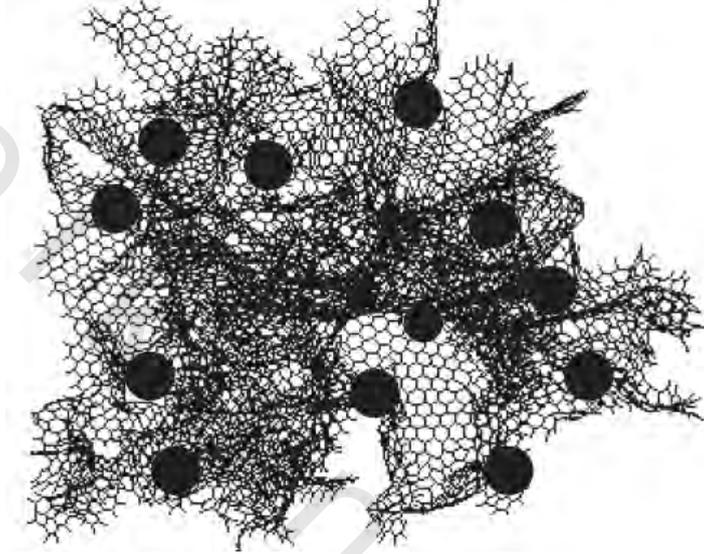
من أشكال مواد الكربون النانوية، مثل الكربون شبيه الألماس، الذي تم تقييمه كطلاء لتحسين التوافق الحيوي لزراعة العظام والقلب والأوعية الدموية [27].

٦,٢,٢ الكربون المسامي النانوي المنشط Nanoporous Activated Carbon

إن مساحة سطح الجسم الصلب تزداد عندما يصبح مسامياً نانوياً، ويؤدي ذلك إلى تحسين الحفز، والامتزاز، وخواص الامتزاز. إن الكربون المنشط مثال للمادة المسامية النانوية، مثل الزيوليتات، التي تم استخدامها لفترة طويلة. ويتكون الكربون المسامي النانوي من كربون ذي مساحة سطح عالية جداً، بتوزيع حجم مسام ضيق جداً ومتناغم. إنه مناسب في تطبيقات، مثل أنظمة تخزين الطاقة، والحفز، والممتازات النوعية، وفصل الغاز. ولقد طور بحث حديث تقنية القوالب (تقنية عمل القالب)، باستخدام جسيمات السيليكا النانوية، التي يمكن أن تنتج كربوناً منشطاً بأحجام مسام منتظمة، ٨ نانومتر و١٢ نانومتر. وتظهر المواد المنتجة امتزازاً بدرجة أكبر ١٠ مرات من الكربون المنشط التجاري [28]. إن مساحة السطح العالية للمواد الكربونية المسامية مثالية؛ لتثبيت (لاحتواء) جسيمات الحفاز المعدني المنتشرة، لاستخدامها في الحفز غير المتجانس (الشكل رقم ٢,٩).

لقد تم تحضير الأغشية الكربونية المسامية النانوية بالتحلل الحراري لبولي (كحول الفرفريل (furfuryl)، على أقراص فولاذ مقاوم للصدأ مسامية، وقد تم فحصها لفصل الغاز [30]. ويمكن أن تُحضر أغشية المنخل الكربوني المسامي النانوي الجزئي بحجم عالٍ جداً، وانتقائية للشكل. ويتيح هذا الفرصة لتوسيع نطاق التطبيق للأغشية الكربونية إلى ما بعد تدفق انتقائي سطحي. تستطيع المناخل الكربونية المسامية النانوية الجزئية تلك، بأحجام مسام أقل من ٥ أنجستروم، أن تفصل النيتروجين عن الأكسجين، وقد كانت معروفة لبعض الوقت، وهي الأساس لامتزاز تأرجح ضغط

النيتروجين. وتعتمد عملية الفصل المنفذة على طبقات رقيقة معبأة بالكربون المسامي النانوي على حركية الانتشار، بدلاً من الديناميكا الحرارية للامتزاز.



الشكل رقم (٢،٩). مخططات المستويات الذرية للتركيب الكربوني المسامي النانوي بحفاز محمل. (مقتبس من المرجع [29]).

٢،٣ تشييد الأنابيب الكربونية النانوية

Synthesis of Carbon Nanotubes

هناك العديد من طرائق التشييد، مثل القوس الكهربائي، وترسيب البخار الكيميائي، والتذرية بالليزر، والتحلل الحراري، والطرائق الكهروكيميائية، والتشييد المعتمد على القالب، والذهب، وهلم جرا، والتي استخدمت لتشييد الأنابيب الكربونية النانوية. وفي هذا المقطع، سيتم تقديم ثلاث تقنيات رئيسة لتشييد الأنابيب الكربونية النانوية، وكل من الأنابيب النانوية أحادية الجدار (SWNTs)، والأنابيب

النانوية متعددة الجدار (MWNTs). وهذه الطرائق هي: طريقة التفريغ القوسي، وتذرية بالليزر (تبخير الليزر النبضي)، وترسيب البخار الكيميائي.

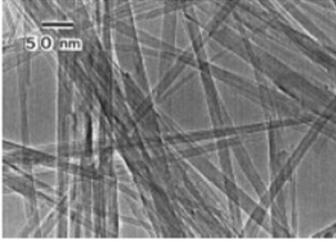
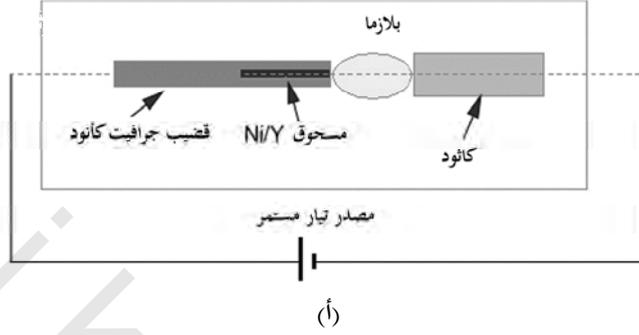
١,٣,٢ نمو الأنابيب النانوية بطريقة تفريغ القوس الكهربائي

Nanotube Growth via the Arc-Discharge Method

لقد كانت طريقة القوس الكهربائي، هي الطريقة الأولى المذكورة لإنتاج الأنابيب الكربونية النانوية [3]، وأيضاً تقنية الإنتاج الشامل الأولى [31]. ويتم استخدام إلكترودين من الجرافيت عالي النقاوة، لإنتاج أنابيب نانوية متعددة الجدار (MWNTs). وأثناء عملية النمو، تتشكل الأنابيب النانوية على الكاثود؛ ويتم استهلاك الأنود بشكل مستمر في هذه العملية.

إن تعديل هذه الطريقة بإدخال جسيمات حفاز معدنية مختلفة في إلكترود الكربون، تؤدي إلى إنتاج الأنابيب النانوية أحادية الجدار (SWNTs) [32, 33]. ولتنفيذ هذه التجربة، فإن الإعداد يكون مماثلاً لذلك المستخدم لتشديد الأنابيب النانوية متعددة الجدار MWNT، ولكن عن طريق حفر ثقوب صغيرة القطر في الأنود، معبأة بخليط حفاز معدني ومسحوق الجرافيت (الشكل رقم ٢,١٠). وقد تم تجربة عدة معادن ومزيج من المعادن؛ للحصول على نوعية ومحصول جيد من الأنابيب النانوية، والأفضل حتى الآن، هو خليط النيكل Ni مع اليتريوم Y [34]. وبعد مرور زمن نمو قصير (نموذجياً عدة دقائق)، قد تتجمع شبكة من مادة شبه نسيجية (متشابكة)، تحتوي على أنابيب نانوية أحادية الجدار SWNTs من غرفة التفاعل. وتكشف عمليات فحص العينة باستخدام المجهر الإلكتروني النفاذ عن وجود تراكيب منظمة من حبال الأنابيب النانوية، التي تتكون من عشرات الأنابيب النانوية أحادية الجدار (SWNTs). ومن عيوب هذه الطريقة، أن العينات تشتمل على كمية كبيرة من أنابيب الكربون اللانانوية الملوثة وبقايا الحفاز؛ ولذلك يستلزم إجراء تنقية متعدد الخطوات بعد

التشييد؛ للحصول على عينات نقية. إن آلية تشكيل أنبوب النانو في القوس الكهربائي لم يتم تأكيدها، على الرغم من اقتراح العديد من النماذج [35].



(ج)



(ب)

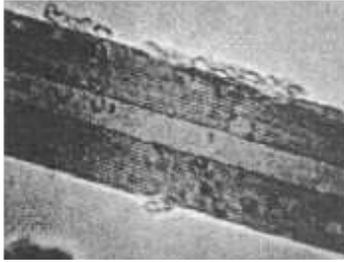
الشكل رقم (٢،١٠). (أ) جهاز لإنتاج الأنايب الكربونية النانوية بطريقة القوس الكهربائي. وإعداد الجهاز يُنتج أنابيب نانوية متعددة الجدار (MWNTs)، عندما يتم استعمال قضبان الكربون النقي كالكثرويدات، ويُنتج أنابيب نانوية أحادية الجدار (SWNTs)، عندما يتم خلط حفاز معدني بقلب الأنود. (ب) صور فوتوغرافية لترسيب الكاثود. (ج) صورة المجهر الإلكتروني النفاذ لأنابيب نانوية متعددة الجدار MWNTs.

٢،٣،٢ إنتاج الأنايب الكربونية النانوية عن طريق التذرية بالليزر

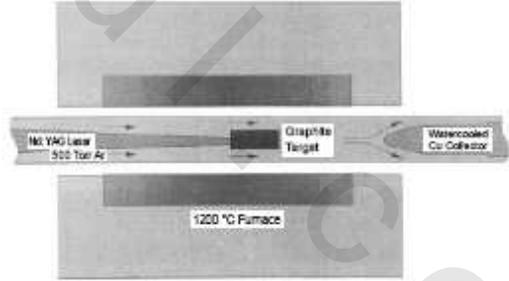
Carbon Nanotubes Produced by Laser Ablation

في تقنية التذرية بالليزر للمخطط انظر الشكل رقم ٢،١١ (أ)، يتم وضع هدف من الجرافيت في الفرن، ويتم تذريته بنبضة ليزر قوية في جو خامل. وفي بادئ

الأمر، تم استخدام إلكتروود كربون نقي، في درجة حرارة محيطية ١٢٠٠ م، في تيار من غاز الأرجون المتدفق. ويقوم غاز الأرجون الناقل بجمع النواتج، ويرسبها كسحام على ركيزة مبرده بالماء [36]. ويتكون السحام من أنابيب نانوية، بطبقات تتراوح من ٤ إلى ٢٤ طبقة [الشكل رقم ٢,١١ (ب)]، وبأطوال تصل إلى ٣٠٠ نانومتر، ومصحوبة بكميات قليلة من تراكيب شبه بصلية. وتم إنتاج الأنابيب النانوية أحادية الجدار (SWNTs) فقط مؤخراً، عندما تم خلط الأهداف (إلكتروودات الجرافيت)، بنسب مئوية صغيرة (أقل من ١٪ بالوزن)، من معدن حفاز، مثل (مسحوق النيكل-الكوبالت) [37]. وتحت الظروف المثلى، يُنتج هذا الأسلوب كمية كبيرة من أحبال الأنابيب النانوية، أحادية الجدار (SWNTs) "البلورية"، المتجمعة ذاتياً، بشبكية (مثلثية) ثابتة، بطول ١٧ أنجستروم تقريباً. ولإنتاج الأنابيب النانوية أحادية الجدار (SWNTs) على نطاق كبير، وبمعدلات كبيرة (١,٥ جرام/ساعة)، فقد تم استخدام ليزر الإلكترون الحر عالي الطاقة، (طاقة تصل إلى ٢٠٠ وات في التجربة).



(ب)



(أ)

الشكل رقم (٢,١١). (أ) أول جهاز تجريبي لإنتاج الأنابيب الكربونية بالتذرية بالليزر. (ب) الأنابيب النانوية متعددة الجدار MWNT المنتجة في تلك التجارب الأولى. (مقتبس من المرجع [36]).

وعلى الرغم من الجهود الناجحة في السنوات القليلة الماضية لإنتاج كميات كبيرة من الأنايب النانومترية بطريقتي النمو، ذات درجة الحرارة العالية، والمذكورتين أعلاه، إلا أنهما لم تكونا قابلتين للتطبيق بسهولة، لإنتاج كميات على المستوى الصناعي.

٢,٣,٣ ترسيب البخار الكيميائي كأداة لإنتاج الأنايب الكربونية النانوية

Chemical Vapor Deposition as a Tool for Carbon Nanotube Production

إن ترسيب البخار الكيميائي (CVD)، هو أيضاً طريق فعال لنمو الأنايب الكربونية النانوية، باستخدام جسيمات الفلزات الانتقالية، مثل الحديد، والكوبالت، والنيكل كحفازات، والهيدروكربونات كمواد للكربون. وخلافاً للأساليب تفرغ القوس الكهربائي وتذرية الليزر، فإن طريقة ترسيب البخار الكيميائي CVD، تنتج الأنايب الكربونية النانوية بشكل مستمر، ويمكن أن تكون قادرة على إنتاج كميات أكبر. وفي درجات حرارة محددة، على سبيل المثال، من ٦٥٠-١٠٠٠ م، تتفكك الهيدروكربونات، مثل الميثان CH_4 ، والأستيلين C_2H_2 ، والبنزين، والزيلين، والهكسان، وغيرها، وترسب على الركيزة، أو على أسطح الغرفة. وبهذه الطريقة، يمكن أن تنمو الأنايب الكربونية النانوية على سطح الركيزة بشكل عشوائي، أو بشكل متراسف (مصطف)، اعتماداً على ظروف النمو.

ويمكن تصنيف طريقة ترسيب البخار الكيميائي CVD كعمليات "جدار- ساخن"، أو "جدار- بارد". وتستخدم عادة عمليات الجدار الساخن، مثل ترسب بخار كيميائي حراري، وفرن الأنبوب عالي الحرارة، ويتم تحميل الركيزة داخل الأنبوب، وتسخين كامل الأنبوب بالفرن، من أجل تسخين الركيزة إلى درجة حرارة النمو. ويتم إدخال الهيدروكربون في الأنبوب، ويتفكك هناك. وعلى أية حال، يتم تسخين العينة فقط في عمليات الجدار البارد، مثل ترسيب بخار كيميائي محسن

بالبلازما، بالتحكم في درجة حرارة حامل العينة، وبذلك يترك كامل النظام عند درجة حرارة منخفضة نسبياً. وهناك عدة بارامترات تؤثر على نمو الأنابيب الكربونية النانوية، مثل درجة حرارة النمو، ومصدر الكربون، والركيزة، والحفاز، ونسبة الحفاز على الكربون، وغيرها.

ومن بين عمليات ترسيب البخار الكيميائي (CVD)، توجد عملية واحدة فريدة من نوعها، وهي عملية تحويل أول أكسيد الكربون عالي الضغط (HiPCO)؛ لتشييد الأنابيب النانوية أحادية الجدار SWNTs، وهي عملية تستحق الذكر [39]. وبدلاً من استخدام الهيدروكربون كبادرة، تُغذى هذه الطريقة بأول أكسيد الكربون عالي الضغط (٣٠-٥٠ ضغط جوي)، كمصدر للكربون. ويمكن الحصول على إنتاج واسع النطاق نسبياً (١٠ جرام في اليوم) من أنابيب نانوية أحادية الجدار SWNTs، عالية النقاوة، بتدفق غاز أول أكسيد الكربون عالي الضغط على عناقيد حفازة من الحديد، والتي تتشكل في موقعها الأصلي من تفكك الـ $Fe(CO)_5$ ، وتكثيف ذرات الحديد.

٢,٤ التحكم في تشييد بُنى الأنابيب الكربونية النانوية

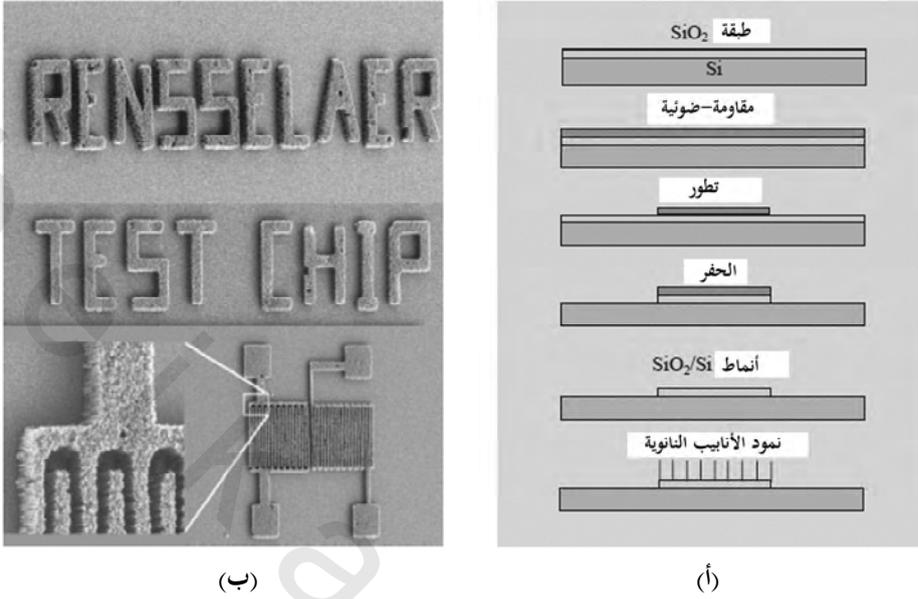
Controllable Synthesis of Carbon Nanotube Architectures

في هذا المقطع، نلخص بعض جهودنا الأخيرة، الموجهة نحو النمو المتحكم فيه، والتوصيف الكهربائي والتركيبى لتراصف الأنابيب النانوية على الركائز المستوية، بترسيب بخار كيميائي. إن نمو موقع الركيزة الانتقائي [40] للأنابيب النانوية، يُمكننا من إنشاء أنابيب نانوية متعددة الجدار MWNT، متراصفة بشكل جيد على سطح الركيزة. ويزيل هذا أي حفاز قبل خطوة الترسيب في عملية التصنيع. وقد يتحقق تصنيع الأجهزة الكهروميكانيكية الدقيقة والنانوية، المستند على هذه الأنواع، من الشبكات ثلاثية الأبعاد للأنابيب الكربونية النانوية في المستقبل من خلال هذا الأسلوب.

٢,٤,١ نمو موقع الركيزة الانتقائي Substrate-Site-Selective Growth

في عملية ترسيب البخار الكيميائي المحددة هذه، نضع أنماط سيليكون/أكسيد السيليكون SiO_2/Si المعروفة سلفاً (الشكل رقم ٢.١٢)، في فرن الأنبوب التقليدي. وقد تم إتمام الأنايب النانوية من خليط من الزييلين (C_8H_{10})، والفيروسين $[\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_5)_2]$. ويتم تسخين المفاعل مسبقاً بشكل تدريجي، حتى تصل درجة الحرارة إلى 800°C ، وبعدئذ يتم تسخين محلول (0.01 جرام مل $^{-1}$) من الفيروسين في الزييلين مسبقاً إلى 150°C ، ويتم تغذيته داخل المفاعل. ويكون الفيروسين في هذا التفاعل بادئ تنوي الأنبوب النانوي، والزييلين هو مصدر الكربون. وتؤدي مجموعة البوادر هذه، إلى نمو عالي الانتقاء من الأنايب النانوية متعددة الجدار MWNTs، بقطر من 20 إلى 30 نانومتر على أسطح أكسيد السيليكون، ولم يتم ملاحظة نمو الأنبوب النانوي على أسطح السيليكون الأصلي، أو على طبقة الأكسيد الطبيعية. ويتكون الغشاء من أنابيب نانوية متراصة عمودياً، بتباعد متوسط من المركز إلى المركز، يصل إلى 50 نانومتر [41].

وللكشف عن سبب انتقائية الركيزة القوية هذه، قمنا بالتحقيق في آلية تشكيل جسيم الحفاز على ركائز مختلفة. وتشكل الجسيمات وترسب على كل من أسطح السليكا والسيليكون، بحجم تقريبي $20-40$ نانومتر، في منطقة أكسيد السيليكون، وبحجم أكبر قليلاً في منطقة السيليكون. وقد أظهرت القياسات المجراة بواسطة محلل مسبار الإلكترون الدقيق، وبمطيافية إلكترون أوجيه Auger، أن الحديد والكربون منتشر على كل المناطق. وأظهرت مشاهد المجهر الإلكتروني النفاذ العرضية، أن الجسيمات على قمة أسطح أكسيد السيليكون، تكون عبارة عن حديد جاما نقي (fcc Fe)، وهو حفاز فعال لنمو الأنبوب الكربوني النانوي. وعلى أية حال، يتكون سيليسيد الحديد على سطح السيليكون من خلال تفاعلات جسيمات الركيزة، ولا تعد أطوار السيليسيد هذه حفازات فعالة [42].



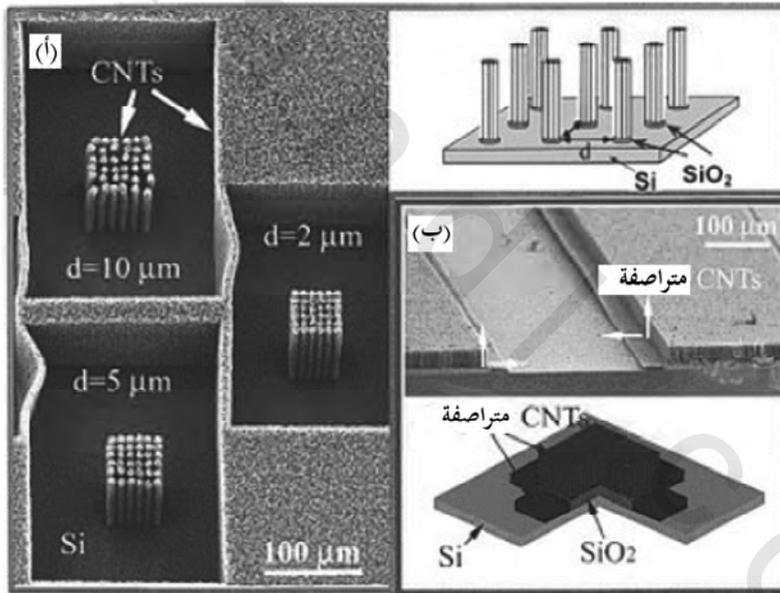
الشكل رقم (٢، ١٢). العملية المستخدمة لإنشاء أنماط السيليكا على ركيزة السيليكون. (أ) التسلسل من الأعلى إلى الأسفل: إنتاج طبقة أكسيد السيليكون على رقاقة السيليكون؛ طلاء مغزلي مقاوم للضوء، تعرّض ضوئي خلال القناع وتطور مادة المقاومة، نمش أكسيد السيليكون SiO₂، إزالة المقاومة الضوئية، ونمو الأنابيب النانوية على سطح أكسيد السيليكون SiO₂ المنمط. (ب) طبقات من أنابيب نانوية متعددة الجدار MWNT منمطة.

٢، ٤، ٢ بُنى الأنابيب النانوية ثلاثية الأبعاد

Three-Dimensional Nanotube Architectures

إن انتقائية الموقع من الحفاز العائم في طريقة ترسيب البخار الكيميائي، تعد أداة قوية لتصميم تراكيب متوسطة الحجم، مماثلة لتلك المستخدمة في أجهزة الأنظمة الكهروميكانيكية الدقيقة (MEMS). ولإيضاح هذه الإمكانية، نفذنا نمواً متعدد الاتجاهات بشكل متزامن، ونمو متعدد الطبقات من الأنابيب النانوية المرتبة [43, 44]. ولتوفير العمق للنمو الأفقي، يتم ترسيب طبقات السيليكا السميكة، بترسيب بخار

كيميائي محسّن بالبلازما (PECVD)؛ لإحداث مزايا السيليكا بنسبة طول إلى العرض عالية. وتم إنتاج أنماط السيليكون / أكسيد السيليكون Si/SiO_2 من الأشكال المختلفة بالطباعة الليثوغرافية الضوئية، متبوعة بمجموعة من عمليات النمش الجاف أو الرطب. ويتم محاكاة عملية نمو الأنابيب النانوية المعتمدة على ترسيب البخار الكيميائي بطريقة مشابهة لتلك الموصوفة أعلاه، باستخدام مخلوط الزييلين / الفيروسين (الشكل رقم ١٣، ٢). وبهذه الطريقة ينمو الأنبوب النانوي في اتجاهات متعامدة، بشكل متبادل وانحرافات مائلة، (وتلك الاتجاهات، لا متعامدة ولا مستوية، فيما يتعلق بمستوى الركيزة) [44].

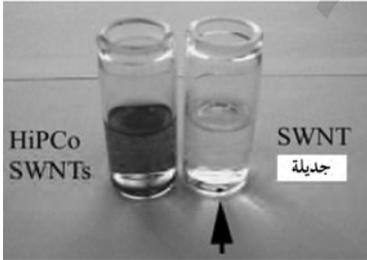


الشكل رقم (٢، ١٣). تراكيب الأنابيب الكربونية النانوية المترسبة على قوالب سيليكون/سيليكا، ثلاثية الأبعاد منمطة. طول الأنابيب النانوية في الاتجاهين الرأسي والأفقي حوالي ٦٠ ميكرومتر. وكان سمك طبقة أكسيد السيليكا SiO_2 ٨،٥ ميكرومتر في التجربة الموجودة. (مقتبس من المرجع [43]).

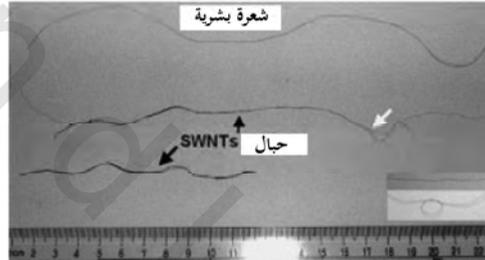
٣, ٤, ٢ جداول الأنابيب النانوية أحادية الجدار فائقة الطول

Super-Long SWNT Strands

يمكن أن تنمو أيضاً تراكيب متوسطة الحجم من الأنابيب النانوية، أحادية الجدار (SWNTs)، بتقنيات تشمل توصيل حفاز طور البخار، مماثلة لتلك المذكورة أعلاه. ولقد قمنا بتشيد جداول طويلة من الأنابيب النانوية، أحادية الجدار (SWNTs) المرتبة، (الشكل رقم ٢, ١٤)، بتقنية ترسيب بخار كيميائي (CVD)، بطريقة الحفاز العائم، لكن في فرن عمودي، باستخدام n -هكسان كمصدر للكربون [46,45]. ويتم إدخال محلول الـ n -هكسان، المحتوي على 0.018 جرام مل⁻¹، والثيوفين 0.4% بالوزن في المفاعل، بعد تسخين المفاعل إلى درجة حرارة التحلل الحراري (1100°C)، واستخدام الهيدروجين كغاز ناقل.



(ب)



(أ)

الشكل رقم (٢, ١٤). (أ) جديلة أنبوب نانوي مصنوعة من أنابيب نانوية أحادية الجدار SWNT، منتجة حتى الآن. (ب) مقارنة عينتين متماثلتي الكتلة (الجدائل الطويلة، وأول أكسيد الكربون عالي الضغط HiPCO)، واللذان تم معالجتهما بالموجات فوق الصوتية في محلول الإيثانول.

وفي هذه العملية تتشكل الأنابيب النانوية، أحادية الجدار SWNTs بوفرة، بمحصول $0.5 \sim$ جرام لكل ساعة. إن السمة الفريدة لعملية التعويم العمودي، هي تشكيل جداول من الأنابيب النانوية، أحادية الجدار SWNT طويلة جداً، وبكميات

كبيرة أيضاً (تقريباً ٢٠-٣٠٪ من الناتج). وتتكون جدائل الأنابيب النانوية، أحادي الجدار SWNT من جبال ذات أقطار صغيرة، والتي تبدو طويلة جداً أيضاً، وطالما الجديلة طويلة (تصل إلى عدة بوصات)، فيمكن التعامل معها يدوياً بسهولة تامة.

إن أطراف رامن المأخوذة من مناطق مختلفة على طول الجدائل، متشابهة جداً لبعضها بعضاً؛ مما يدل على وجود تجانس على طول الجدائل. ويتم تحديد قطر الأنابيب النانوية، أحادية الجدار SWNTs، من تردد أنماط التنفس الشعاعية، وهي في حدود ١,٧-١,١ نانومتر، مع هيمنة الأنابيب من ١,١ نانومتر، بموجب تحقيقاتنا باستخدام المجهر الإلكتروني النفاذ TEM. وقد أجريت قياسات مباشرة على هذه الجدائل، وهي اختبار قابلية الشد المباشر والقياسات الكهربائية. وكان تسجيل قياس الإجهاد في الجدائل على جدائل الأنابيب النانوية أحادية الجدار SWNTs الفردية ذات أطوال بالسنتيمترات، وأقطار من ٥-٢٠ ميكرومتراً. وكانت قيم المعامل التي تم الحصول عليها مباشرة من القياسات، تتراوح من ٤٩-٧٧ جيجا باسكال، وهي أصغر من المتوقع للأنابيب النانوية الفردية، ولكنها ما تزال كبيرة نسبياً، مقارنة إلى الألياف الموجودة. وتم قياس المقاومة الكهربائية العيانية لجدائل الأنابيب النانوية في مدى يتراوح من درجة حرارة الغرفة، حتى ٥ كلفن، باستخدام طريقة الأربعة مسبار. وتقع درجة حرارة الانتقال من الحالة الفلزية، إلى حالة أشباه الموصلات، عند حوالي ٩٠ كلفن. إن قيمة المقاومة الفلزية حوالي ستة أضعاف قيمة الحزم الوحيد المذكورة سابقاً، ولكنها أقل من قيمة أي من تراكيب الأنابيب النانوية أحادية الجدار SWNT العيانية الأخرى؛ مما يشير إلى استمرار مسارات التوصيل على طول الجدائل النانوية الطويلة.

لقد احتلت الأنابيب الكربونية النانوية، مزدوجة الجدار (DWNTs)، صدارة الأبحاث في السنوات الأخيرة في علم الأنابيب النانوية، ويرجع ذلك إلى حقيقة أنها في

الحدود بين الأنابيب النانوية، أحادية الجدار SWNTs، والأنابيب النانوية متعددة الجدار MWNTs؛ يمكن أن تمتلك كل المزايا. إنها تفتح إمكانية توظيف الجدار الخارجي؛ مما يضمن الاتصالات مع البيئة الخارجية، بينما تحتفظ بالخواص الميكانيكية والإلكترونية الرائعة للأنبوب النانوي الداخلي. وقد يثبت أن هذا مفيد جداً لدمجها (لتكاملها) في الأنظمة والمواد المركبة. وقد تم إنتاج الأنابيب الكربونية النانوية مزدوجة الجدار (DWNTs) لأول مرة بالتحلل الحراري لبادرة عضوية [47]، وتم تشييدها حديثاً باستخدام تفرغ القوس الكهربائي، وتقنيات ترسيب البخار الكيميائي [49].

٢,٥ نظرة على التطبيقات الطبية الحيوية

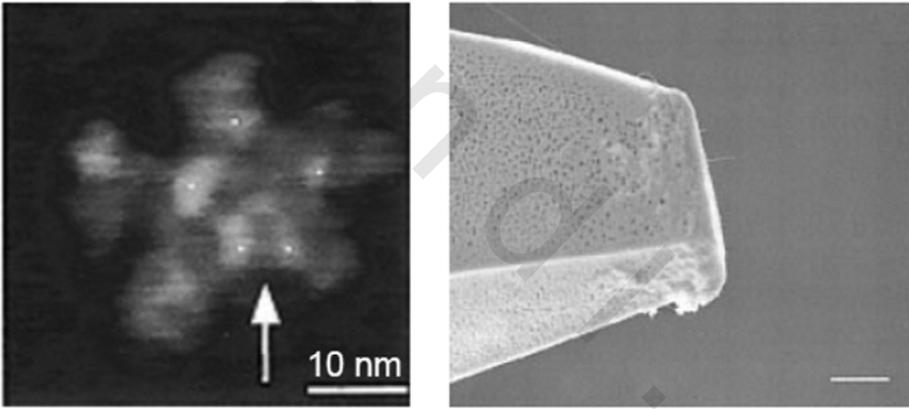
Perspective on Biomedical Applications

ونتيجة لحقيقة أن المواد الكربونية النانوية، وبشكل خاص الأنابيب الكربونية النانوية، لها تراكيب مبتكرة، وأبعاد صغيرة محددة جيداً، مقترنة بموصلية حرارية وكهربائية عالية جداً، ومرونة وقوة ميكانيكية عالية، كما نوقش سابقاً، فقد تم اقتراح الكثير من التطبيقات المتوقعة المختلفة للأنابيب النانوية، مثل الأجهزة الإلكترونية النانوية، وتخزين الطاقة، والمركبات النانوية، والحساسات النانوية، والكثير من التطبيقات الأخرى. ولمزيد من الاستعراض المفصل عن هذا الموضوع، يمكنك الاطلاع على المراجع [22-24]. وبالنظر في نطاق هذا الكتاب، فسوف نقدم لمحة موجزة عن الأنابيب النانوية في التطبيقات الطبية الحيوية، وهي إحدى مجالاتها المستقبلية الرئيسة للتطبيق.

٢,٥,١ التصوير والتشخيص Imaging and Diagnostics

والمثال المدهش المبين في الشكل رقم (٢,١٥)، يستخدم الأنابيب النانوية متعددة الجدار MWNT الفردية، المرتبطة بنهاية طرف مجهر المسبار، الأمامي لتصوير

الجزيئات الحيوية [50]. إن ميزة طرف الأنبوب النانوي، هي نحافته (نحوه) slenderness، وقدرته على تصوير معالم أشياء صغيرة جداً، مثل (الشقوق السطحية العميقة)، التي يكاد يكون من المستحيل تصويرها باستخدام مسبار السيليكون المحفور بسماكة أكبر أو أطراف معدنية. ويمكن تصوير الجزيئات البيولوجية، مثل الحمض النووي بسهولة، وبدرجة وضوح أعلى، باستخدام أطراف أنبوب نانوي من أطراف مجهر التنفق الأمامي التقليدي. ولقد استخدمت أطراف الأنايب النانوية، متعددة الجدار MWNT، وأحادية الجدار SWNT في نمط لولبي؛ لتصوير الجزيئات البيولوجية، مثل اللييفات الأولية-b-نشوانية amyloid-b-protofibrils (المرتبطة بمرض الزهايمر) بدرجة وضوح لم تتحقق قبل ذلك.



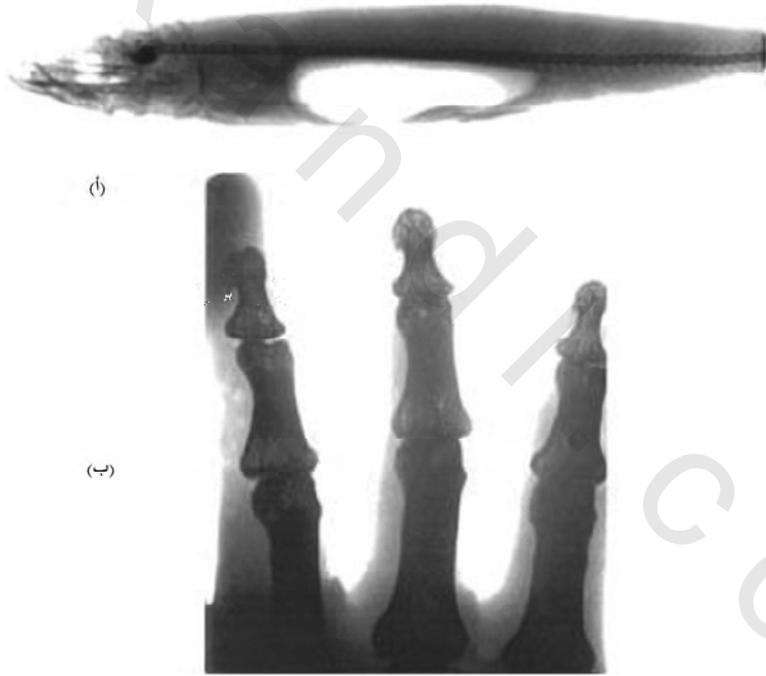
(ب)

(أ)

الشكل رقم (٢، ١٥). (أ) نمو أنابيب نانوية متعددة الجدار MWNT فردية مباشرة على طرف مجهر القوة الذرية AFM (ب) صورة تعرض وضوحها الجانبي (مقتبس من المرجع [50]).

المثال الآخر على التصوير التشخيصي الطبي، هو إشعاع الأشعة السينية، الصادر من أنبوب مصدر الأشعة السينية النانوي [51]. ولم يتغير التصميم الأساسي

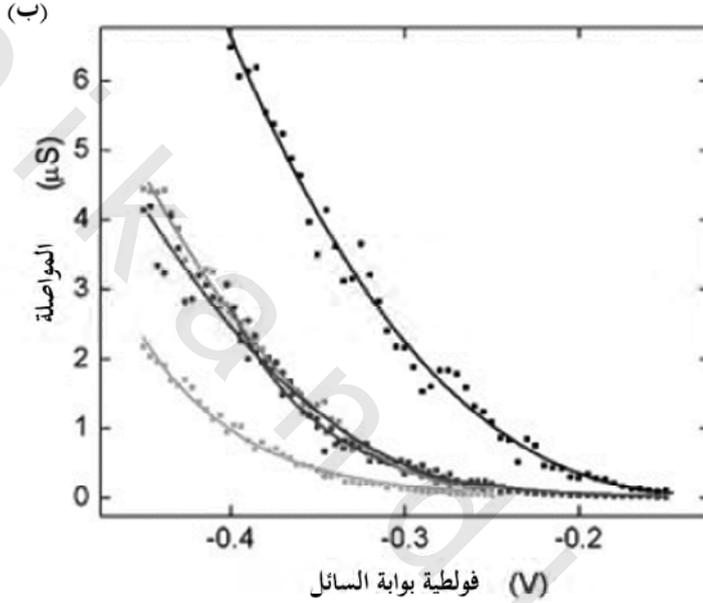
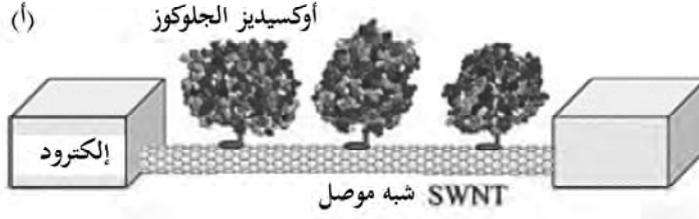
لأنبوب الأشعة السينية بشكل ملحوظ في القرن الأخير. إن كثافة الأشعة السينية المولدة باستخدام الأنبوب الكربوني النانوي CNT، المستندة على كاثود انبعاث المجال؛ تكون كافية لتصوير أطراف الإنسان (الشكل رقم ٢،١٦). ويستطيع الجهاز أن يُنتج بسهولة كلاً من الأشعة السينية النبضية والمستمرة، مع إمكانية برمجة شكل الموجة، ومعدل التكرار. ولقد أنجزت بسهولة الأشعة السينية النبضية، بمعدل تكرار أكبر من ١٠٠ كيلوهرتز، من خلال برمجة فولطية الصمام. ويمكن أن تؤدي تقنية أشعة سينية الكاثود البارد، المستندة على الأنبوب الكربوني النانوي CNT، إلى مصادر للأشعة السينية محمولة وصغيرة للتطبيقات الصناعية والطبية.



الشكل رقم (٢،١٦). (أ) صور بالأشعة السينية لسمكة و(ب) ليد إنسان التقطت باستخدام أنبوب مصدر الأشعة السينية النانوي. ويتم تمييز التراكيب العظمية المفصلة بشكل واضح. (مقتبس من المرجع [51]).

٢,٥,٢ الحساسات الحيوية Biosensor

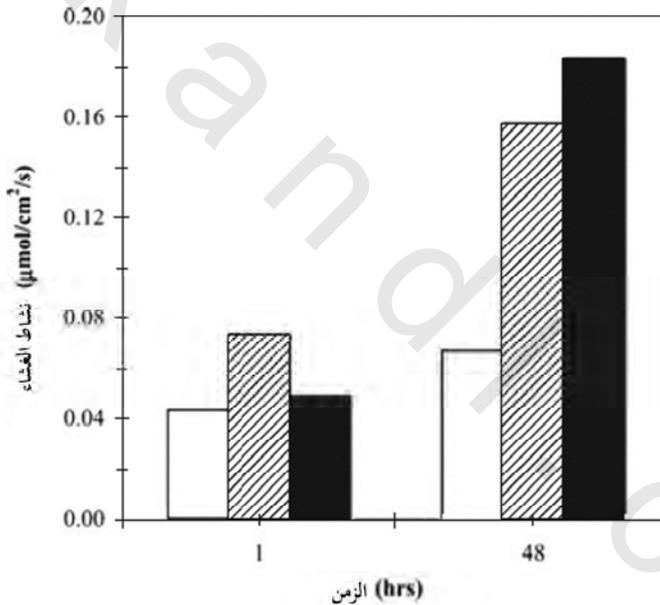
يمكن أن تستخدم الأنابيب الكربونية النانوية لمراقبة نشاط الإنزيم. وقد تم بالفعل عرض تثبيت بروتينات على جدار الأنابيب الكربونية النانوية من خلال ارتباط الجزئيء [52]. وتعتمد البروتينات الحاملة لمجموعات مشحونة على الرقم الهيدروجيني pH، والتي قد تكون ممرا (بابا) كهروستاتيكية للأنابيب نانوية، أحادية الجدار، شبه موصلة، تولد الإمكانية لبناء بروتين بحجم نانوي، و / أو حساس للرقم الهيدروجيني pH. وتتم إنزيمات الأكسدة والاختزال بدورة التفاعل الحفزي، حيث إن المجموعات في الإنزيم تغير حالة شحنتها بشكل مؤقت، وتحدث تغيرات بالشكل الجزئي في الإنزيم. ويمكن أن تراقب هذا النشاط الإنزيمي فعلاً بحساس أنبوب نانوي. ويوضح الشكل رقم (٢,١٧)، استخدام الأنابيب النانوية، أحادية الجدار SWNTs، شبه الموصلة الفردية، كحساسات حيوية متعددة الاستخدام [53]. وقد تم إنجاز الارتباط المتحكم فيه لإنزيم الأكسدة والاختزال، أو أكسيد الجلوكوز GOx، إلى جدار الأنبوب النانوي الجانبي، من خلال ربط الجزئيء، وقد تم إيجاد حث تغيير ملحوظ للموصلة الكهربائية. إن الأنبوب المغلف بالإنزيم، يعمل كحساس للرقم الهيدروجيني pH، بتغيرات كبيرة وقابلة للعكس في الموصلة، بناءً على التغيرات في الرقم لهيدروجيني pH. وبناء على إضافة الجلوكوز، فإنه يمكن رصد استجابة ركيزة أو أكسيد الجلوكوز GOx، مثل خطوة في الوقت الحقيقي؛ مما يدل على أن الحساس قادر على قياس النشاط الأنزيمي عند مستوى الأنبوب النانوي الوحيد. إن هذا العرض لهذه الحساسات الحيوية المستندة على الأنابيب النانوية، يوفر أداة جديدة للدراسات الأنزيمية، ويفتح الطريق للتشخيص الجزئيء الحيوي.



الشكل رقم (١٧، ٢). (أ) توصيل أنبوب أحادي الجدار شبه موصل SWNT بالإنزيمات، مع إنزيمات أوكسيديز الجلوكوز GOx المثبتة على سطحه. (ب) توصيل أنبوب أحادي الجدار شبه موصل SWNT كدالة لفولتية الصمام السائل في الماء. (I) البيانات هي لأنبوب أحادي الجدار SWNT بدون أي إضافات، (II) بعد ساعتين في ثنائي ميثيل فوراميد، مع/ بدون ربط الجزيء، (III) بعد تثبيت إنزيم أوكسيديز الجلوكوز GOx. (مقتبس من المرجع [53]).

ولقد تم اكتشاف أسلوب آخر باستخدام مركبات أنابيب نانوية أحادية الجدار SWNT-البوليمر، محتوية على إنزيم كمادة حفازة حيوية فريدة [54]. ويتم تحضير مركبات الحفز الحيوية بتعليق الأنابيب النانوية أحادية الجدار SWNT، وألفا-

كيموتريسين (CT) α -chymotrypsin مباشرة في محلول البولي (مثيل ميثاكريلات) في التولوين. وقد لوحظ أن نشاط أغشية أنابيب بوليمر ألفا- كيموتريسين (CT) النانوية، كانت أعلى من كل من أغشية بوليمر ألفا- كيموتريسين، وبوليمر جرافيت ألفا- كيموتريسين. وتُظهر المركبات المحتوية على أنابيب نانوية، أحادية الجدار SWNT نشاطا إنزيميا أعلى من التحضيرات غير المحتوية على أنابيب نانوية أحادية الجدار؛ مما يدل على إمكانية استخدام الأنابيب النانوية أحادية الجدار SWNTs؛ لتحسين أداء تشكيلة واسعة من مركبات الحفز الحيوية، لتطبيقات تتراوح من طلاءات مضادة لوسخ السطح، إلى عناصر الحساس.



الشكل رقم (١٨، ٢). مقارنة بين نشاطات غشاء الحفاز الحيوي لمركبات أنابيب كربونية أحادية الجدار SWNT-ألفا-كيموتريسين- بولي (مثيل ميثاكريلات). الشريط الأبيض، ١ ملجم من أنابيب كربونية أحادية الجدار؛ شريط مظل، ٢ ملجم من أنابيب كربونية أحادية الجدار؛ شريط أسود ٥ ملجم أنابيب كربونية أحادية الجدار؛ مع كل ١ ملجم من ألفا-كيموتريسين CT، ١ جم بولي (مثيل ميثاكريلات). (مقتبس من المرجع [25]).

٢,٦ الخلاصة Conclusion

نتيجة للنمو السريع في هذا المجال، نستطيع أن نلخص بإيجاز فقط إنجازات تشييد مواد الكربون النانوية. لقد قدمنا بعض النتائج المتعلقة بترسيب البخار الكيميائي للأنايب النانوية، بتشكيلة واسعة من العلاقات المتعلقة بيئة نموها. ولا تتطلب معظم التطبيقات فقط الأنايب النانوية نفسها، ولكن التعامل معها كأجزاء لأنظمة أكبر، تتكون في معظم الحالات من أعداد كبيرة من الأجسام النانوية، وعلى الوصلات بينها. إن القدرة على التحكم في نمو الأنايب النانوية في الأبعاد الثلاث، كانت متاحة في قوالب خاصة؛ مما أدى إلى تراكيب قابلة للاستخدام لاحقاً في الدوائر الإلكترونية، وأجهزة الأنظمة الكهروميكانيكية الدقيقة MEMS؛ لإنتاج أجهزة أساسها الأنايب النانوية، مثل (الثنائيات أو الصمامات الثنائية diodes والترانزستورات، وعناصر ذاكرة الوصول العشوائي)، بخواص محددة سلفاً، وبمحصول، وكثافة عالية في وسائل التشخيص الطبية الحيوية والتطبيقات الطبية. ومن الواضح أن للمواد النانوية الكثير من التطبيقات الطبية الحيوية الواعدة، وخاصة الأنايب الكربونية النانوية، كما تستخدم كمسابير نانوية في مجال تطبيقات التصوير عالي الوضوح والحساسات الحيوية.

شكر وتقدير Acknowledgements

يتقدم المؤلفون بجزيل الشكر والتقدير لكل المتعاونين في معهد رينسيلار Rensselaer للتقنيات المتعددة، وجامعة تسينغها Tsinghua. وكذلك شكر B.Q.W على الدعم المالي من مجلس جامعة ولاية لويزيانا للبحوث.

الاختصارات Abbreviations

CNT	أنايب كربونية نانوية
CT	ألفا- كيموتريسين
CVD	ترسيب بخار كيميائي
DWNT	أنايب كربونية مزدوجة الجدار
EPMA	محلل مسبار إلكتروني دقيق
GOx	أوكسيديز الجلوكوز
HiPCO	طريقة تحويل أول أكسيد الكربون عالي الضغط
HRTEM	مجهر إلكتروني نفاذ عالي الوضوح
MEMS	أنظمه كهروميكانيكية دقيقة
MPCVD	ترسب بخار كيميائي بميكروويف البلازما
MWNT	أنايب نانوية متعددة الجدار
PECVD	ترسب بخار كيميائي محسن البلازما
SWNT	أنايب نانوية أحادية الجدار
TEM	مجهر إلكتروني نفاذ
UNCD	ماس بلوري نانوي فائق
VGCF	ألياف كربون نامية من البخار

المراجع References

- 1 www.plaza.snu.ac.kr/~seongkim/cnt/
- 2 H. W. Kroto, J. R. Heath, S. C. O'Brien, et al., C60 – Buckminsterfullerene, *Nature* 1985, 318, 162–163.
- 3 S. Iijima, Helical microtubules of graphitic carbon, *Nature* 1991, 354, 56–58.
- 4 S. H. Friedman, D. L. Decamp, R. P. Sijbesma, et al., Inhibition of the HIV-1 protease by fullerene derivatives–model-building studies and experimental verification, *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 6506–6509.

- 5 D. Ugarte, Curling and closure of graphitic networks under electron-beam irradiation, *Nature* 1992, 359, 707–709.
- 6 F. Banhart, Irradiation effects in carbon nanostructures, *Reports Prog. Phys.* 1999, 62, 1181–1221.
- 7 A. J. Stone, D. J. Wales, Theoretical-studies of icosahedral C₆₀ and some related species, *Chem. Phys. Lett.* 1986, 128, 501–503.
- 8 N. Sano, H. Wang, M. Chhowalla, et al., Nanotechnology–synthesis of carbon onions' in water, *Nature* 2001, 414, 506–507.
- 9 N. Keller, N. I. Maksimova, V. V. Roddatis, et al., The catalytic use of onion-like carbon materials for styrene synthesis by oxidative dehydrogenation of ethylbenzene, *Angew. Chem. Intl. Edn.* 2002, 41, 1885–1888.
- 10 W. R. Davis, R. J. Slawson, G. R. Rigby, An unusual form of carbon, *Nature* 1953, 171, 756.
- 11 T. Baird, J. R. Fryer, B. Grant, Structure of fibrous carbon, *Nature* 1971, 233, 329–330.
- 12 Y. X. Zhao, C. W. Bowers, I. L. Spain, Graphitic nature of chemical vapor-deposited carbon filaments grown on silicon surfaces from acetylene, *Carbon* 1988, 26, 291–293.
- 13 M. Endo, Y. A. Kim, T. Matusita, T. Hayashi, From vapor-grown carbon fibers (VGCFs) to carbon nanotubes, in *Carbon Filaments and Nanotubes: Common Origins, Differing Applications?* eds. L. P. Biro, C. A. Bernardo, G. G. Tibbetts, Ph. Lambin, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London, 2000.
- 14 M. Bognitzki, W. Czado, T. Frese, et al., Nanostructured fibers via electrospinning, *Adv. Mater.* 2001, 13, 70–72.
- 15 G. G. Tibbetts, Nucleation and growth of carbon filaments and vapor grown carbon fibers, in *Carbon Filaments and Nanotubes: Common Origins, Differing Applications?* eds. L. P. Biro, C. A. Bernardo, G. G. Tibbetts, Ph. Lambin, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London, 2000.
- 16 R. T. K. Baker, P. S. Harris, *The formation of filamentous carbon*, in *Chemistry and Physics of Carbon*, eds. P. L. Walker, P. A. Thrower, Dekker, New York, 1978.
- 17 M. Endo, K. Takeuchi, K. Kobori, et al., Pyrolytic carbon nanotubes from vapor-grown carbon- fibers, *Carbon* 1995, 33, 873–881.
- 18 P. M. Ajayan, Nanotechnology – how does a nanofibre grow? *Nature* 2004, 427, 402–403.
- 19 S. Helveg, C. Lpez-Cartes, J. Sehested, et al., Atomic-scale imaging of carbon nanofibre growth, *Nature* 2004, 427, 426–429.
- 20 J. P. Issi, B. Nysten, Electrical and thermal transport properties in carbon fibers, in *Carbon Fibers*, eds. J. B. Donnet, S. Rebouillat, T. K. Wang, J. C. M. Peng, Marcel Dekker, New York, 1998.
- 21 www.japancorp.net/Article.Asp?Art_ID=5719
- 22 P. M. Ajayan, Nanotubes from carbon, *Chem. Rev.* 1999, 99, 1787–1799.
- 23 M. S. Dresselhaus, G. Dresselhaus, P. Avouris, *Carbon Nanotubes: Synthesis, Structure, Properties, and Applications*, Springer, Berlin, New York, 2001.

- 24 R. H. Baughman, A. A. Zakhidov, W. A. de Heer, Carbon nanotubes – the route toward applications, *Science* 2002, 297, 787–792.
- 25 S. T. Lee, H. Y. Peng, X. T. Zhou, et al., A nucleation site and mechanism leading to epitaxial growth of diamond films, *Science* 2000, 287, 104–106.
- 26 D. M. Gruen, Nanocrystalline diamond films, *Ann. Rev. Mater. Sci.* 1999, 29, 211–259.
- 27 A. Singh, G. Ehteshami, S. Massia, et al., Glial cell and fibroblast cytotoxicity study on plasma-deposited diamond-like carbon coatings, *Biomaterials* 2003, 24, 5083–5089.
- 28 S. J. Han, K. Sohn, T. Hyeon, Fabrication of new nanoporous carbons through silica templates and their application to the adsorption of bulky dyes, *Chem. Mater.* 2000, 12, 3337–3341.
- 29 P. M. Ajayan, I. S. Schadler, P. V. Braun, *Nanocomposite Science and Technology*, Wiley- VCH, Weinheim, Germany, 2003.
- 30 M. Acharya, H. C. Foley, Transport in nanoporous carbon membranes: experiments and analysis, *AIChE J.* 2000, 46, 911–922.
- 31 T. W. Ebbesen, P. M. Ajayan, Large-scale synthesis of carbon nanotubes, *Nature* 1992, 358, 220–221.
- 32 S. Iijima, T. Ichihashi, Single-shell carbon nanotubes of 1-nm diameter, *Nature* 1993, 363, 603–605.
- 33 D. S. Bethune, C. H. Kiang, M. S. de Vries, et al., Cobalt-catalyzed growth of carbon nanotubes with single-atomic-layer walls, *Nature* 1993, 363, 605–607.
- 34 C. Journet, W. K. Maser, P. Bernier, et al., Large-scale production of single-walled carbon nanotubes by the electric-arc technique, *Nature* 1997, 388, 756–758.
- 35 L. B. Kiss, R. Vajtai, P. M. Ajayan, Random walk in gas vortices and nanotube self-assembly, *Phys. Status Solidi (b)* 1999, 214(1), R3–R4.
- 36 T. Guo, P. Nikoleav, A. G. Rinzler, et al., Selfassembly of tubular fullerenes, *J. Phys. Chem.* 1995, 99, 10694–10697.
- 37 A. Thess, R. Lee, P. Nikolaev, et al., Crystalline ropes of metallic carbon nanotubes, *Science* 1996, 273, 483–487.
- 38 P. C. Eklund, B. K. Pradhan, U. J. Kim, et al., Large-scale production of single-walled carbon nanotubes using ultrafast pulses from a free electron laser, *Nano Lett.* 2002, 2, 561–566.
- 39 P. Nikolaev, M. J. Bronikowski, R. K. Bradley, et al., Gas-phase catalytic growth of single walled carbon nanotubes from carbon monoxide, *Chem. Phys. Lett.* 1999, 313, 91–97.
- 40 Z. J. Zhang, B. Q. Wei, G. Ramanath, P. M. Ajayan, Substrate-site selective growth of aligned carbon nanotubes, *Appl. Phys. Lett.* 2000, 77, 3764–3766.
- 41 J. T. Drotar, B. Q. Wei, Y. P. Zhao, et al., Reflection high-energy electron diffraction from carbon nanotubes, *Phys. Rev. B* 2001, 64, 125417.
- 42 Y. J. Jung, B. Q. Wei, R. Vajtai, et al., Mechanism of selective growth of carbon nanotubes on SiO₂/Si patterns, *Nano Lett.* 2003, 3, 561–564.

- 43 B. Q. Wei, R. Vajtai, Y. Jung, et al., Organized assembly of carbon nanotubes – cunning refinements help to customize the architecture of nanotube structures, *Nature*, 2002, 416, 495–496.
- 44 B. Q. Wei, R. Vajtai, Y. Jung, et al., Assembly of highly organized carbon nanotube architectures by chemical vapor deposition, *Chem. Mater.*, 2003, 15, 1598–1606.
- 45 H. W. Zhu, C. L. Xu, D. H. Wu, et al., Direct synthesis of long single-walled carbon nanotube strands, *Science* 2002, 296, 884–886.
- 46 B. Q. Wei, R. Vajtai, Y. Y. Choi, et al., Structural characterizations of long single-walled carbon nanotube strands, *Nano Lett.* 2002, 2, 1105–1107.
- 47 A. Sarkar, H. W. Kroto, M. Endo, Hemi-toroidal networks in pyrolytic carbon nanotubes, *Carbon* 1995, 33, 51–55.
- 48 J. L. Hutchison, N. A. Kiselev, E. P. Krinichnaya, et al., Double-walled carbon nanotubes fabricated by a hydrogen arc discharge method, *Carbon* 2001, 39, 761–770.
- 49 A. Peigney, P. Coquay, E. Flahaut, et al., A study of the formation of single- and double-walled carbon nanotubes by a CVD method, *J. Phys. Chem. B* 2001, 105, 9699–9710.
- 50 J. H. Hafner, C. L. Cheung, C. M. Lieber, Growth of nanotubes for probe microscopy tips, *Nature* 1999, 398, 761.
- 51 G. Z. Yue, Q. Qiu, B. Gao, et al., Generation of continuous and pulsed diagnostic imaging x-ray radiation using a carbon-nanotubebased field-emission cathode, *Appl. Phys. Lett.* 2002, 81, 355–357.
- 52 R. J. Chen, Y. Zhang, D. Wang, H. Dai, Noncovalent sidewall functionalization of single walled carbon nanotubes for protein immobilization, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 3838.
- 53 K. Besteman, J.O. Lee, F.G.M. Wiertz, et al., Enzyme-coated carbon nanotubes as single-molecule biosensors, *Nano Lett.* 2003, 3, 727–730.
- 54 K. Rege, N. R. Ravikiran, D. Y. Kim, et al., Enzyme-polymer-single walled carbon nanotube composites as biocatalytic films, *Nano Lett.* 2003, 3, 829–832.

أنظمة نانوية التركيب من كتل بناء منخفضة الأبعاد Nanostructured Systems from Low-Dimensional Building Blocks

دونغي وانج، وماريا بي. جل، وجوانج لو، وينفينج لو

Donghai Wang, Maria P. Gil, Guang Lu, and Yunfeng Lu

٣,١ المقدمة Introduction

تُظهر المواد ذات التركيب النانوي، مثل نقاط الكم، والبلورات النانوية، والقضبان النانوية، والأسلاك النانوية، والشرائط النانوية، والشبكات النانوية [1-3]، خواص ميكانيكية، وحرارية، وبصرية، ومغناطيسية، وإلكترونية جديدة، مقارنة إلى نظيرتها الجزيئية والضحمة، بسبب تأثيرات الكم؛ لذلك تحمل مثل هذه المواد الفريدة مستقبلاً واعداءً عظيماً لطائفة كبيرة من التطبيقات، مثل تخزين الطاقة وتحويلها، وتخزين المعلومات ومعالجتها، والتحويلات الكيميائية والتنقيتات، والاستشعار البيولوجي والكيميائي، واكتشافات العقاقير والغريلة (التصفية).

يتطلب تحقيق هذه الوعود المستقبلية، نقل خواص المكونات النانوية إلى أجهزة الأبعاد، حتى يمكن استخدامها. وإحدى أهم هذه الخطوات، هي التشييد المباشر لتراكيب نانوية، بتصميم شبكات ثنائية الأبعاد 2D، وشبكات ثلاثية الأبعاد

3D، أو بتراكيب هرمية أكثر تعقيداً، أو لتجميع كتل بناء نانوية مشكلة مسبقاً في مثل هذه التراكيب الصالحة للاستخدام.

يقدم هذا الفصل – أولاً – نظرة عامة عن صناعة أنظمة ذات تراكيب نانوية، تتضمن: (i) تشييد تراكيب نانوية ثنائية وثلاثية الأبعاد، من خلال التجميع الذاتي من كتل البناء المشكلة مسبقاً. (ii) تجمعات المحاكيات الحيوية، وتجمعات أساسها التمييز الجزيئي الحيوي. (iii) تجمعات بمساعدة القالب. (iv) تجمعات بمساعدة المجال الخارجي. (v) تراكيب نانوية ثنائية وثلاثية الأبعاد بالتشييد المباشر. ومن بين هذه الطرائق، تشييد أنظمة ذات تراكيب نانوية، باستخدام تفاعلات غير تساهمية بين كتل البناء والتي توفر طريقاً فعالاً وبسيطاً؛ نظراً لأن التشييدات لمثل كتل البناء هذه، تكون متطورة بشكل جيد جداً. وأبعد من ذلك، فإن تجمعات المحاكيات الحيوية، وتجمعات أساسها التمييز الحيوي، تستعمل تفاعلات غير تساهمية معينة؛ لتشكيل أنظمة ذات تراكيب نانوية، بتصميم وتحكم أفضل. إن أسلوب التجميع بمساعدة القالب، يدمج تقنيات تصنيع من أعلى إلى أسفل، بأساليب القاع إلى القمة؛ لصناعة أنظمة أكثر تعقيداً. ونتيجة لطبيعة التفاعلات غير التساهمية الضعيفة، فقد يلزم تجميع مستحث بمجال خارجي؛ لتجميع كتل البناء في الأنظمة الموجهة. ومقارنة بأساليب التجميع أعلاه، فإن التشييد المباشر لأنظمة ذات تراكيب نانوية، هو الهدف النهائي؛ لأنه يتفادى استخدام التفاعلات غير التساهمية الضعيفة، ويوفر أنظمة قوية باتصالات شبكة داخلية وبينية تتسم بالكفاءة، مثل (الشحنة، والحرارة، ونقل الكتلة). وبعد استعراض التشييد، سنعرض أيضاً تطبيقات الأنظمة ذات التركيب النانوي، علماً بأن التطبيقات الحالية أكثر بكثير مما يمكننا تلخيصها هنا. لذلك، سيتم تقديم تطبيقات تمثيلية فقط في هذا الفصل.

٣,٢ نظام ذو تركيب نانوي بالتجميع الذاتي

Nanostructured System by Self-Assembly

من بين أساليب التشييد المتنوعة ، (الطباعة الليثوغرافية lithography ، والطباعة الليثوغرافية بالشعاع الإلكتروني e-beam). وقد برز أسلوب التجميع الذاتي ، بوصفه أحد أكثر الطرائق الواعدة لتشييد مجموعة كبيرة متنوعة من التراكيب النانوية. ويستخدم هذا الأسلوب تفاعلات غير تساهمية ، مثل فان در فالس van der Waals ، والرابطة الهيدروجينية ، وإلكتروستاتيكية ، والقوة الشعرية ، وتفاعلات الرابطة باي-باي $\pi-\pi$ ؛ لتنظيم كتل مختلفة في تراكيب ثنائية وثلاثية الأبعاد ، أو هرمية أكثر تعقيداً. وتُميز كتل البناء هذه التراكيب النانوية ، (أي أن لديها على الأقل بعداً واحداً في نطاق 1-100 نانومتر). وعادة ما يتم تعريف كتل البناء النانوية على أنها صفرية الأبعاد 0D للجسيمات النانوية الكروية ، وأنها أحادية الأبعاد 1D للأسلاك النانوية ، والقضبان النانوية والشرائط النانوية ، والأنابيب النانوية ، وثنائية أو ثلاثية الأبعاد للتراكيب الهرمية النانوية. ويستعرض هذا المقطع تجمعات ثنائية وثلاثية الأبعاد باستخدام كتل بناء أحادية 1D ، وصفرية الأبعاد 0D.

٣,٢,١ تجمعات الجسيمات النانوية Nanoparticle Assemblies

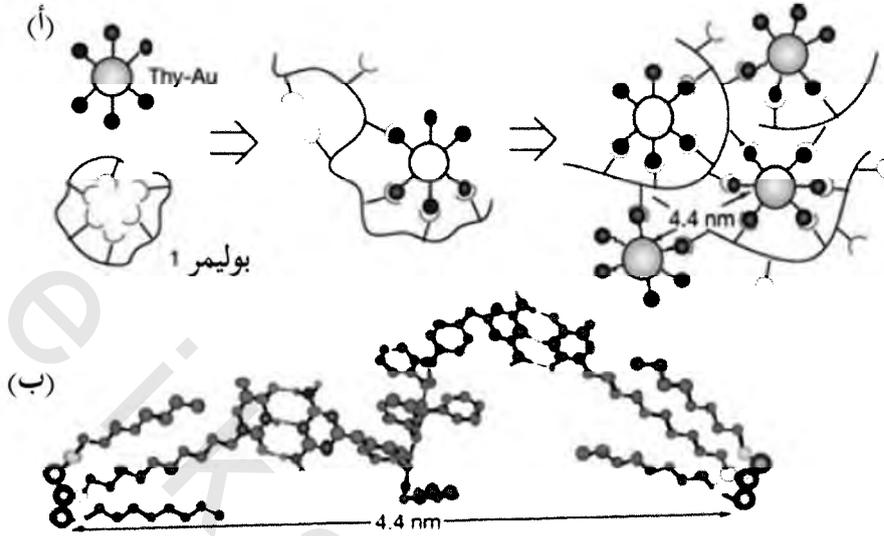
لقد مكنت البحوث الحديثة من عمل تشييدات متعددة الاستعمال لتشكيلات كبيرة من الفلز ، شبه الموصل ، وبلورات أكاسيد فلزية نانوية ، التي يمكن أن تتجمع ذاتياً في تراكيب فائقة خلال الروابط الهيدروجينية [11-13] ، والإلكتروستاتيكية [7-10] ، والكاره للماء [5, 6] ، وفان در فالس [4] ، ومن خلال تفاعلات الرابطة التساهمية [14, 15]. وتتضمن الأمثلة الممتازة تجميعاً ذاتياً لبلورات نانوية من : الذهب [4, 16, 17] Au ، الفضة Ag [18] ، الكوبالت Co [19] ، كبريتيد الفضة Ag_2S [20] ، كبريتيد الكادميوم CdS [21, 22] ، سيلينيد الكادميوم CdSe [23] ، وسييكة FePt [6] ،

وسبيكة $CoPt_3$ [24]. وعلى سبيل المثال، تُنظم جسيمات الذهب Au النانوية الثنائية نفسها في تراكيب فائقة ثنائية الأبعاد 2D، منتظمة من AB_2 أو AB ، اعتماداً على الكمية النسبية لكل صنف، ونسبة الأقطار الجزئية [16, 25]. ويؤدي خلط اثنين من محاليل غروية أحادية التشتت من بلورات $CoPt_3$ النانوية بأقطار مختلفة (قطر ٤.٥ و ٢.٦ نانومتر)، متبوعاً بتبخير بطيء للمذيب؛ إلى تشكيل شبكية فائقة ثلاثية الأبعاد 3D من نوع AB_5 [24]. وحتى الآن، تتركز معظم البحوث على التجميع الذاتي للبلورات النانوية في طبقات أحادية، وحلقات، وشبكات فائقة، وجسيمات، وأغشية رقيقة. وباستخدام إلكترونيات متعددة كوسيط، يمكن أن تتجمع أيضاً بلورات نانوية بطبقة طبقة في أغشية رقيقة، وذلك من خلال التفاعلات الإلكترونية-ستاتيكية.

١,٢,٣ دور جزيئات التغطية Role of Capping Molecules

إن سطح الجسيمات النانوية، غالباً ما يتم تحميله (تخميده) في المحاليل بجزيئات عضوية وظيفية؛ ولذلك قد تؤثر جزيئات تحقيق الاستقرار وطبيعة البلورات النانوية، مثل (التركيب البلوري، والتوجيه البلوري المفضل)؛ بدرجة كبيرة على عملية التجميع والتركيب الفائق الناتج. وعلى سبيل المثال، فالتجميع ثلاثي الأبعاد 3D، من بلورات Ag النانوية *fcc*، غالباً ما يحدث من خلال التفاعلات المفضلة من الوجوه البلورية [100]، والوجوه البلورية [111] [4]. وتشمل جزيئات الاستقرار المستخدمة جزيئات عضوية منتهية بالكيل، وحمض، وأمين [9]، وبيروليل pyrrolyl [14]، أو مجموعات ثنائي الثيول dithiol [15]، واليود [29]، والدينديمرات dendrimers [30]، والجزيئات الضخمة، مثل مستقبلات البوليمر متعددة التكافؤ [11,31]، والإلكترونيات المتعددة [26-28]، والجزيئات الحيوية [32, 33]. ومن بين هذه الجزيئات، ليجانداً بسلسلة منتهية بمجموعة كارهة للماء وهي جزيئات التغطية الأكثر استخداماً عموماً لتجميع المكونات النانوية، من خلال التفاعلات الكارهة

للماء أو تفاعلات فان در فالس. وبالإضافة إلى ذلك، فاستخدام جزيئات تغطية منتهية بمجموعات وظيفية، تُمكن من المعالجة اليدوية للتفاعلات الجزيئية، وبالتالي الحصول على تراكيب فائقة معدلة. وعلى سبيل المثال، عرض روتيلو Rotello وزملاؤه تجميع بلورات فلز نانوية مع بوليمر وظيفي في شبكات كروية منتظمة، من خلال ترابط هيدروجيني متعدد التكافؤ، ثنائي أمينو التريازين / الثايمين thymine (انظر الشكل رقم ٣، ١) [34]. وبإيجاز، كان أول تعديل لبلورات الذهب Au النانوية، باستخدام ثيول ألكان وظيفي الثايمين. إن خلط بلورات الذهب Au النانوية المعدلة ببولي سترين وظيفي ثنائي أمينو التريازين؛ يولد بلورة نانوية كروية / تجمعات شبكة بوليمر من خلال الرابطة الهيدروجينية. ويمكن أن يضبط حجم هذه الشبكات وتركيبها أكثر، عند درجات حرارة مختلفة. ولقد عرض ميركين Mirkin واليفيساتوس Alivisatos وآخرون تشكيل بلورات فلزية مجمعة باستخدام الحمض النووي DNA، كعنصر تمييز (تعرف) [35, 36]. والبلورات النانوية المكبسلة (المغلقة) باثنين من جدائل الحمض النووي DNA المكملة، تُميز كل منها الأخرى، وتتجمع في تجمعات على أساس التمييز الجزيئي للحمض النووي. ومثل هذا دفع بيولوجياً التجميع الذاتي للمكونات النانوية، وقد تم فحصه على نطاق واسع باستخدام التمييز الجزيئي الحيوي / الترابط، مثل (الحمض النووي، ومستضد- جسم مضاد،.... إلخ)، ليحل محل تفاعلات كارهة للماء، وإلكتروستاتيكية، أو الرابطة الهيدروجينية. وسوف يناقش هذا لاحقاً في المقطع ٣.٤.

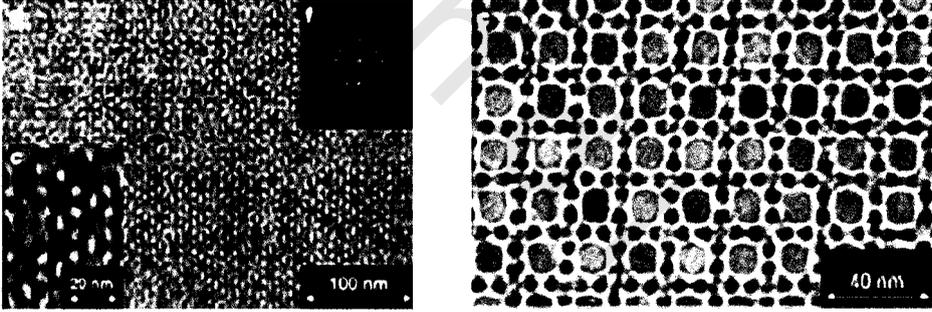


الشكل رقم (١، ٣). (أ) الآلية المقترحة (ب) تركيب التجميع الذاتي لبلورات الذهب Au النانوية، مع بوليمر وظيفي خلال تفاعلات الرابطة الهيدروجينية متعددة التكافؤ. (من المرجع [34]).

٢، ١، ٢، ٣ التجميع متعدد المكونات Multicomponent Assembly

توفر التجمعات من اثنين أو أكثر من البلورات النانوية المختلفة طريقاً جديداً؛ للتحكم في خواص التراكيب الفائقة، والبلورات النانوية. ويمكن تحقيق مثل هذه التجمعات متعددة المكونات، من خلال تحكم دقيق في الأحجام، وتوزيع حجم البلورات النانوية، بالإضافة إلى التحكم في شروط التجميع. وعلى سبيل المثال، فبلورات الفضة Ag، والذهب Au النانوية، أحادية الانتشار، بحجمي جسيم مختلفين؛ يمكن أن تتجمع ذاتياً في تراكيب فائقة AB، ثنائية الأبعاد 2D ومنتظمة [16, 25]. وقد قام موراي Murray وزملاؤه بتجميع أكسيد الحديد ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) المغناطيسي، وجسيمات (PbSe) النانوية شبه الموصلة في شبكيات فائقة، مزدوجة ثلاثية الأبعاد بمقياس طولي كبير، استناداً على تفاعلات فان در فالس وكارهة للماء [5]. وبضبط حجم الجسيم

والنسبة الحجمية، فإن الشبكيات الفائقة المتجمعة من بلورات نانوية مغناطيسية، ونقاط الكم شبه الموصلة، يمكن أن تمتلك تركيب شبكية فائقة من AB_2 و AB_{13} مرتبة بعيدة المدى. ويعرض الشكل رقم (٣،٢) صور المجهر الإلكتروني النفاذ (TEM)، لشبكيات فائقة من الجسيمات النانوية شبه الموصلة والمغناطيسية متجمعة ذاتياً. وقد تسمح هذه التجمعات البلورية النانوية متعددة المكون بهندسة مواد أكثر تعقيداً، والتي يمكن أن تظهر خواص تآزرية synergistic أو جديدة. وعلى سبيل المثال، فائتان من الجسيمات البلورية النانوية بمغناطيسيات دائمة وقسريات (أو قهريات) coercivities مختلفة، يمكن أن يتجمعا ذاتياً، ونحصل على مركب نانوي مثالي، بقسرية، أكبر ومغناطيسية دائمة أعلى من تلك لأي جسيم من الجسيمين بمفرده.



(ب)

(أ)

الشكل رقم (٣،٢). صور المجهر الإلكتروني النفاذ (TEM) لشبكيات فائقة متجمعة ذاتياً من جسيمات نانوية (PbSe) شبه موصلة، و (γ - Fe_2O_3) مغناطيسية. (أ) صور المجهر الإلكتروني النفاذ لمستوى [100] لشبكية فائقة من النوع AB_{13} . (ب) صور المجهر الإلكتروني النفاذ لمستوى [001] لشبكية فائقة من النوع AB_2 . تضم صور المجهر الإلكتروني النفاذ عالية الوضوح، وصور تحويل فورييه السريع (FFT) [من المرجع 5].

وقد تم أيضاً تطبيق التنظيم الذاتي ذي العلاقة بالإلكتروستاتيكية على التجميع الذاتي لمكونين، مثل أنظمة: [7] SiO₂-Au ، [8] SiO₂-CdSe ، [9] Au-CdS و [10] TiO₂-CdS. وغالباً ما تضمنت مثل هذه التجمعات توظيفاً لنوع واحد من كتل البناء الغروية بمشتق أميني، وكتلة بناء مثيلة، بمشتق حمض كربوكسيلي. ويؤدي خلط هذين المكونين إلى تشكيل تلقائي لتركيبات غروية مختلطة مرتبطة إلكتروناتياً. ويمكن التحكم في أشكال وأحجام هذه التجمعات، عن طريق تغيير أحجام ومكونات كتل البناء. ويمكن أن يتفكك هذا التنظيم الذاتي المستحث إلكتروناتياً، ويعاد تجميعه في رقم هيدروجيني pH مختلف، بغض النظر عن القلوب (المراكز) البلورية النانوية [8]. ويمكن أن تستخدم هذه العملية أيضاً لتشكيل أغشية مركبة، عن طريق الترسيب طبقة تلو الطبقة [10]. كما تم تطبيق الليجانادات ثنائية الوظيفة أيضاً في عملية تجميع الذهب-البلاتين [12] Pt-Au.

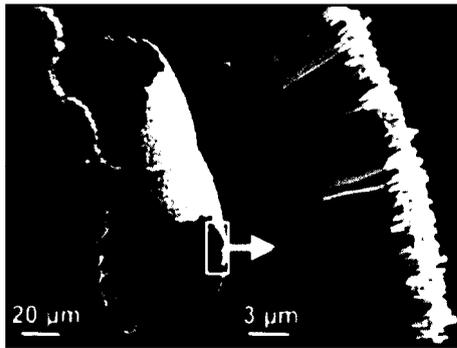
٣,٢,٢ تجمعات التركيب النانوي أحادي البعد 1D Nanostructure Assemblies

لقد تم دراسة التراكيب النانوية أحادية البعد 1D، مثل القضبان النانوية، والأسلاك النانوية، والأنابيب النانوية، والأحزمة النانوية بشكل موسع مؤخراً. وتتركز عمليات التجميع الذاتي حالياً، وبشكل رئيس على التراكيب النانوية أحادية البعد 1D للقضبان النانوية الوظيفية من: الكوبالت Co [38]، وأكسيد النحاس CuO [39]، الذهب Au [40]، سيلينيد الكادميوم CdSe [41]، كرومات الباريوم BaCrO₄ [42] وتنجستات الباريوم BaWO₄ [43]. وعلى سبيل المثال، يمكن أن تتراصف قضبان سيلينيد الكادميوم CdSe النانوية بشكل عياني في طور بلوري سائل خيطي الشكل [44]، [45]، ويتم تحديد التراكيب الشبكية الفائقة لتلك القضبان النانوية المتكونة بالترسيب فوق الركيزة، بالأطوار البلورية السائلة، التي تشكلت قبل تبخر المذيب بالكامل [46].

يستند تجميع التراكيب النانوية أحادية البعد ID أيضاً على التفاعلات غير التساهمية. وعلى سبيل المثال، فالسيد El-Sayed وآخرون، أفادوا بأن قضبان الذهب النانوية، بنسبة طول إلى العرض (بنسبة باعية) ٤,٦ والمغطاة باثنين من خافضات التوتر السطحي الكاتيونية المختلفة، يمكن أن تتجمع في تراكيب مرتبة طويلة المدى على الركيزة، اعتماداً على تبخر المذيب، والزيادة اللاحقة في التركيز [40]. ويمكن أن يكون هذا التراص المنتظم للقضبان النانوية على الركيزة، ناتجاً عن الضغط الهيدروديناميكي من تدفق (سريان) المذيب، والقوى الشعرية الجانبية. وكلما زاد تبخر المذيب، تناقص ضغط الغشاء الرقيق على الركيزة، مقارنة إلى الضغط في المعلق (مستحلب). ويؤدي المحدر (تدرج) الضغط هذا، إلى تدفق المعلق من المحلول الكلي نحو الغشاء الرقيق. ويحدث تدفق (فيض) المذيب تعادلاً للمذيب المُبخر من الغشاء، ويسبب تدفق الجسيم النانوي تراكم الجسيم، وتجمعاً كثيفاً له في ذلك المكان. وفي تفسير ميول (نزعة) القضبان النانوية للتراصف المتوازي لبعضها بعضاً، زعم السيد وزملاؤه أن هذا يعود إلى القوى الشعرية الجانبية العالية على امتداد طول القضبان النانوية، مقارنة إلى القوى على العرض. وقد درس مورفي Murphy وزملاؤه [33] التجميع الذاتي للقضبان الذهبية النانوية، بنسبة طول إلى عرض أعلى بنظام خافض سطحي واحد، وحصلوا على نتائج متوافقة مع ملاحظة السيد وزملائه.

وبوجود الأجزاء أو الكتل الوظيفية المختلفة على امتداد التراكيب النانوية أحادية البعد ID، يمكن أن يوجه التجميع الذاتي من خلال تفاعلات كتلة إلى كتلة بين مكونات نانوية أحادية البعد ID. واستناداً إلى كيمياء السطح المنفصل للأجزاء أو الكتل المختلفة، يمكن أن تربط أنواع مختلفة من الجزيئات بالكتل باستخدام طرائق راسخة، مثل [طبقات أحادية متجمعة ذاتياً (SAMs)]. وعلى سبيل المثال، فقد قام كل من كوفتيخوفا Kovtyukhova ومالوك Mallouk بتطوير توظيف انتقائي للأسلاك النانوية

من ذهب/بلاتين/ذهب Au/Pt/Au مستنداً على التفاعلية المختلفة للبلاتين Pt والذهب Au نحو الأيزوسيانيديات isocyanides والثيولات thiols [47]. ويمكن أن يُوسم (يعلم) جزء الذهب الحامل ميركابتوأميل الأمين mercaptoethylamine من الأسلاك النانوية بجزيئات دليل فلوري، لعكس صورة (لتصور) الطبقات الأحادية المتجمعة ذاتياً SAMs، المتمركزة مكانياً على امتداد طول الأسلاك النانوية. ووجد ميركين Mirkin وزملاؤه أيضاً أن القضبان متعددة المكوّن، تتكون من أجزاء محبة للماء غير عضوية (Au)، ونطاقات كارهة للماء عضوية (بولي بيرول متأكسد) متجمعة في تراكم فائقة، كما هو موضح في الشكل رقم (٣,٣) [48]. وبسبب الفروق التركيبية بين الأجزاء العضوية وغير العضوية، تميل نهايات (أطراف) الكتل أو الأجزاء إلى الدخول في طور العزل، بطريقة تؤدي إلى تراصف التراكم. يمكن أن تضبط التراكم الفائقة ثلاثية الأبعاد لتكون على شكل حزم، وأنايب وأواح، وذلك من خلال التحكم في نسبة الكتل وأعدادها.



(أ)

(ب)

الشكل رقم (٣,٣). (أ) صور المجهر الإلكتروني الماسح (SEM) لتجمعات من قضبان نانوية من بولي بيرول-الذهب Au-polypyrrole، بنسبة طول الكتلة ١:٤. (ب) منظر مكبر للمنطقة المحصورة (الصندوقية)، يكشف قضبان محبة للماء والدهون، متجهة إلى أعلى بشكل تام (من المرجع [48]).

وكتفاعل طويل المدى بديل للقوى الشعرية لتجميع القضيب النانوي، فإن التفاعلات المغناطيسية أيضاً، يمكن أن توجه وتحقق استقرار التجميع الذاتي لتراكيب القضيب النانوي ثلاثي الأبعاد 3D المرتبة. وقد وضع وايتسيدز Whitesides وزملاؤه أن القضبان النانوية الفلزية المحتوية على أجزاء متناوبة من مواد دايا مغناطيسية أو فرّومغناطيسية على طول القضبان النانوية، يمكن أن تتجمع ذاتياً في تراكيب ميكروية مستقرة [49]. وتؤدي مغنطة أجزاء شبه قرصية فرّومغناطيسية داخل قضبان فردية إلى استقطاب الأجزاء عمودياً على المحور الطبيعي (الفيزيائي) للقضبان، وتعزز التفاعلات الجانبية، التي توجه التجميع الذاتي للقضبان.

٣,٣ تجميع التمييز الجزيئي الحيوي والمحاكي الحيوي

Biomimetic and Biomolecular Recognition Assembly

يتم دفع الأنظمة المتجمعة ذاتياً أعلاه بالتفاعلات غير التساهمية وغير النوعية. وقد يوفر استخدام الجزيئات الحيوية، مثل الحمض النووي DNA، والأجسام المضادات، والفيروسات، والبروتينات المرتبطة ببيوتين [33, 35, 36, 50, 51]؛ تجمعات ذاتية بتمييز جزيئي للجزيء الحيوي، وتحكم تركيبه، واستجابة وظيفية أفضل.

٣,٣,١ تجميع بالتمييز الجزيئي الحيوي Assembly by Biomolecular Recognition

٣,٣,١,١ تجميع بمساعدة الحمض النووي DNA-Assisted Assembly

تستطيع الجزيئات الحيوية بالتمييز الذاتي، مثل الحمض النووي DNA، توجيه تجميع المكونات النانوية الملحقة. وقد أوضحت أعمال سابقة، قام بها كل من ميركين Mirkin واليفيساتوس Alivisatos وزملائهم، أن الأليغونوكليوتيدات من الحمض النووي المكتملة (المتمة)، يمكن أن تستخدم لتوجيه تجميع البلورات النانوية، مثل الذهب Au، وسليينيد الكادميوم CdSe [36, 35]. تستغل هذه الطريقة التمييز الجزيئي

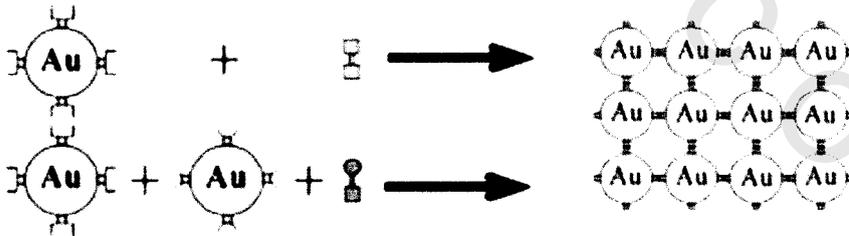
من الأليغونيوكلوتيدات المكتملة المرتكزة على بلورات نانوية. وعلى سبيل المثال، لا يحدث تمييز، عندما يتم خلط جديلتين غير مكملتين من حمض نووي DNA مرتبط (مرفق) مع البلورات النانوية معاً. وعلى أية حال، إضافة جديدة ثالثة من حمض نووي DNA نصف مكمل، لكل من التسلسلات المطعمة، تحث التهجين، وتدفع عملية التجميع الذاتي. وبالطريقة نفسها، فقد تم تحضير شبكات متجمعة بلورية نانوية ثنائية موجهة بالحمض النووي DNA، بتوظيف اثنين من الأليغونيوكلوتيدات المكتملة على بلورتين من البلورات النانوية المختلفة، (من حيث الشكل أو النوع) [52]. ومثل هذه الأنظمة البلورية النانوية المرقومة، تكون ذات أهمية كبيرة للكشف اللوني عالي الانتقاء عن الأليغونيوكلوتيدات. لقد تم توسيع هذه التقنية، لتشمل تجميع الأسلاك النانوية والقضبان النانوية. وعلى سبيل المثال، يمكن تحقيق تنظيم أحادي المحور واسع النطاق لقضبان الذهب النانوية، باستخدام تهجين حمض نووي DNA معين [32, 53]. كما تم تجميع أسلاك الفضة النانوية أيضاً من سلكين مجهزين مسبقاً [54].

إن جزيئات الحمض النووي DNA أحادي الجديدة في معقدات متكررة من الحمض النووي DNA المتفرعة تُكوّن ما يعرف بالقراميد (البلاط) tiles، حيث تحمل هذه القراميد نهايات لزجة، تضاهي (تلائم) النهايات اللزجة من القراميد الأخرى بشكل مفضل؛ مما يسهل تجميعها في شبكيات. واستخدم لي Li وآخرون مصفوفة خطية من جزيئات الحمض النووي DNA ثلاثية التحوّل (TX)، إلى قالب محكوم للتجميع الذاتي لمصفوفات الستربتافيدين الخطية خلال تفاعلات الستربتافيدين والبيوتين [55]. كانت شبكية الحمض النووي - ستربتافيدين المتجمعة ذاتياً هذه تستخدم، كسقالة لوضع جسيمات الذهب النانوية بدقة وبشكل دوري، داخل الشبكية للتطبيقات الإلكترونية النانوية المحتملة. ويمكن أن تتجمع أيضاً قراميد الحمض النووي DNA في صفائح شبكية ثنائية الأبعاد بتصميم صحيح للنهايات اللزجة. ويمكن

أن تستخدم هذه التراكيب أيضاً كقوالب لتشديد التراكيب الفائقة لمواد أخرى، مثل الأسلاك النانوية، والقضبان النانوية، وأنابيب الكربون النانوية.

٢, ١, ٣, ٣ تجمعات بمساعدة البروتين Protein-Assisted Assemblies

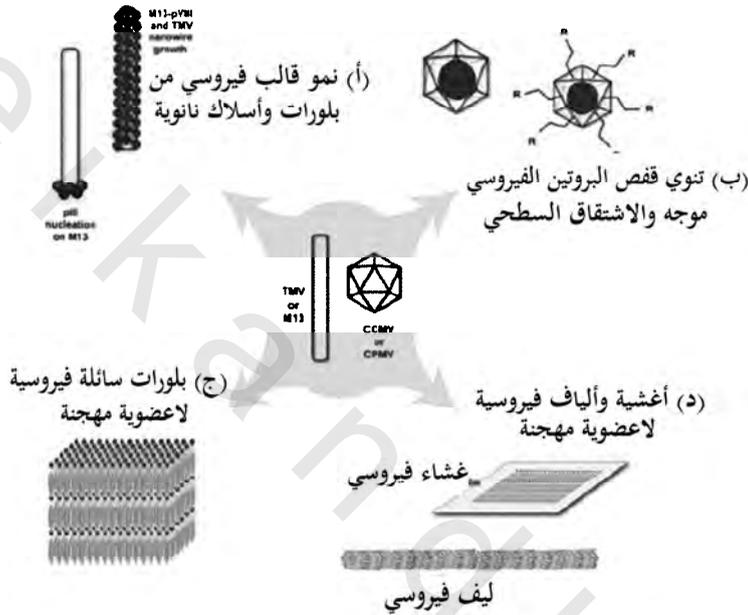
هناك عدد كبير من أنظمة البروتين الكاملة، توفر اتجاهًا جديدًا لتشديد التراكيب النانوية. وقد قام مان Mann وزملاؤه بتطوير تجميع تمييز بروتين موجه لبلورات الذهب Au النانوية، مثل الجسم المضاد/ المستضد، وأزواج تمييز البيوتين/ سترتيافيدين [33]. وبطريقة مشابهة لتجميع الحمض النووي DNA الموجه، تتجمع البلورات النانوية الوظيفية مع اثنين من البروتينات الكاملة، في تراكيب فائقة، استناداً على ترابط أو تمييز بروتين معين. وقد قام شنتون Shenton وآخرون بربط كل من الأجسام المضادة IgE أو IgG إلى البلورات النانوية. وقد أدت الإضافة اللاحقة من المستضدات المناسبة إلى اقتران بين الجسيمات، كما هو موضح في الشكل رقم (٣.٤) [57]. وبالطريقة نفسها، وجد مورفي وزملاؤه أن توظيف قضبان الذهب النانوية مع البيوتين، متبوعاً بإضافة سترتيافيدين؛ يؤدي إلى تجميع طرف (نهاية) إلى طرف [58]، بدلاً من تجميع جنب إلى جنب، والذي يكون مشابهاً لذلك المنجز، عندما يستخدم الحمض النووي DNA كرابط [32].



الشكل رقم (٣, ٤). استخدام أجسام مضادة مرتبطة بالسطح ومستضدات اصطناعية، لربط جسيمات الذهب Au النانوية عرضياً (من المرجع [57]).

٣,٣,١,٣ تجمعات بمساعدة الفيروس Virus-Assisted Assemblies

لقد استخدمت الفيروسات أيضاً كقوالب لتشييد المواد النانوية المغناطيسية وأشباه الموصلات ، كما هو موضح في الشكل رقم (٣,٥).



الشكل رقم (٣,٥). طرائق تشييد المادة بمساعدة فيروس. (أ) فيروسات على شكل قضيب، تستخدم لتشييد الأسلاك النانوية. (ب) أقفاص تستخدم لتشييد جسيمات نانوية داخل السطح الداخلي أو الخارجي، والتي يمكن تعديلها لكي تتجمع في مصفوفات فيروسية. (ج) فيروسات على شكل قضيب، تستخدم لتصنيع بلورة سائلة. (د) بلورات سائلة معدلة لاعضوية مصنعة في أغشية فيروسية وألياف فيروسية (من المرجح [50]).

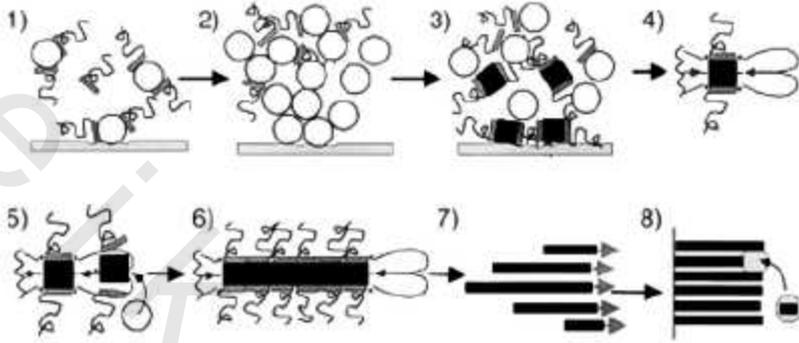
وتعتمد المورفولوجيات المنجزة، مثل (الجسيمات، وبلورات سائلة، وأغشية وألياف) على تركيب الفيروس، وعملية التجميع [50]. وعلى سبيل المثال، استخدم دوغلاس Douglas وآخرون فيروس البقع الصفراء للوييا (CCMV)، والذي يشكل

صدفة بروتين تشبه القفص ، لإنماء أكسيد الحديد والبولي أكسوميتلات (مجموعة من الأيونات متعددة الذرات الفلزية) polyoxometalates حول السقالة [59, 60]. وقد تم أيضاً تشييد أسلاك الفلزات النانوية، وأشباه الموصلات، والمواد المغناطيسية باستخدام فيروسات على شكل القضيب، مثل عاثيات الجراثيم M13، وفيروسات فسيفساء التبغ كقوالب. وعلى سبيل المثال، بدءاً بتنويّ جسيمات كبريتيد الزنك ZnS النانوية على الفيروسات، يربط النمو المتحكم فيه هذه الجسيمات بعضها ببعض، ويشكّل الأسلاك النانوية. وبشكل مثير للاهتمام، يوجه ترابط الفيروس - الفلز النوعي عملية التنويّ، وتولد أسلاك نانوية تتكون من بلورات فورتسيت ZnS wurtzite نانوية سداسية الشكل منسقة.

٣,٣,٢ عملية تجميع المحاكي الحيوي Biomimetic Assembly process

إن أسلوب المحاكي الحيوي، هو طريقة رائعة لتنظيم تراكيب نانوية عبر مقاييس طول متنوعة. ويركز البحث في هذا المجال على إنتاج التراكيب النانوية المعقدة الهرمية، باستخدام كتل بناء عضوية ولا عضوية مهجنة متجمعة ذاتياً. وكمثال على ذلك، مورفولوجيات معقد كبريتات الباريوم BaSO₄ كتركيب مخروطية الشكل، وعلى شكل الفرشاة وألياف محزومة، وقد تشكلت تجمعات مخروط على مخروط غير عادية في محاليل بولي الأكريلات المائية، في درجة حرارة الغرفة، بتفاعل ترسيب بسيط [61]. وقد تكون عملية التشكيل معقدة تماماً. يعرض الشكل رقم (٣,٦) مثالا لعملية تشكيل الشعيرة النانوية، التي تتضمن ثماني خطوات: تبلور وتجميع جسيم بوليمر أيوني نانوي متوسط (الخطوات ١-٣)، وامتزاز البوليمر الأنيوني إلى أوجه بلورية مشحونة إيجابياً (الخطوة ٤)، وتجميع أحادي الاتجاه لكبريتات الباريوم BaSO₄ البلورية، الذي يشكل الشعيرة النانوية (الخطوة ٥ و٦)، وتجميع جنب بجنب ثانوي، والذي يشكل

حزم الشعيرات النانوية (الخطوة ٧)، وأخيراً، يتم الحصول على تشكيل التركيب مخروطي الشكل، يتكون من حزم الشعيرات النانوية (الخطوة ٨).

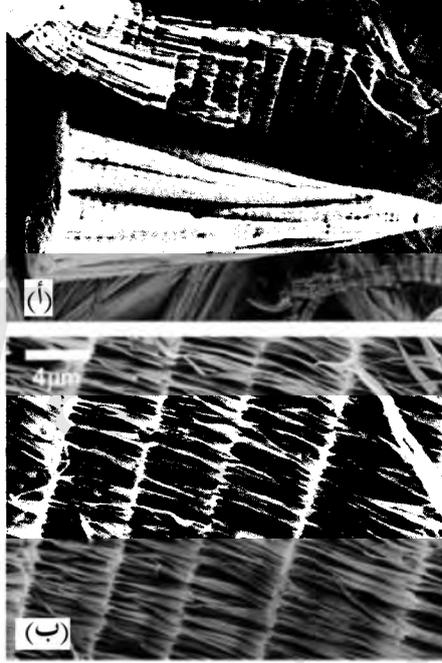


الشكل رقم (٦، ٣). الآلية المفترضة للتنبؤ غير المتجانس، ونمو الحزم الليفية (من المرجع [6]).

وبتحقيق الأمثلة للمتغيرات، مثل درجة الحرارة، والرقم الهيدروجيني pH، والتركيز؛ يمكننا الحصول على تراكيب فائقة من كبريتات الباريوم $BaSO_4$ ، تشبه القمع، مرتبة بدرجة عالية، كما هو موضح في الشكل رقم (٧، ٣). ويواجه هذا التركيب الفائق المعقد نمواً ذاتياً مماثلاً رائعاً، ويشكل حزماً ليفية طويلة جداً من كبريتات الباريوم $BaSO_4$ ، بأنماط نمو متكررة [62].

وبالطريقة نفسها، تم تشييد تراكيب فائقة من أكسيد الزنك ZnO، معقدة بشكل حيوي في محلول، باستخدام أيونات السترات citrate؛ للتحكم في سلوك نمو البلورات [63، 64]. وفي هذا الأسلوب، يتم تجهيز بلورات أكسيد الزنك ZnO النانوية أولاً على الركيزة. أما في غياب أيونات السترات، فإن أكسيد الزنك ZnO ينمو في تراكيب تشبه القصبان على طول الاتجاه [001]. وبإضافة أيونات السترات، يتم توجيه

نمو أكسيد الزنك ZnO إلى ألواح نانوية؛ بسبب الامتزاز النوعي لأيونات السترات على السطح [002].

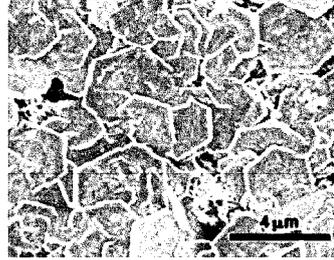


الشكل رقم (٣,٧). صور المجهر الإلكتروني الماسح SEM لحزم وتراكيب فائقة من كبريتات الباريوم BaSO₄: (أ) تراكيب فائقة تشبه القمع، مرتبة جداً مع مخاريط متراصة هرمياً متعددة. (ب) صورة مكبرة لتركيب فائق مفصل بأنماط متكررة (من المرجع [62]).

وبتكرار خطوة النمو عدة مرات، يمكن الحصول على تراكيب فائقة من أكسيد الزنك ZnO، تتكون من مصفوفات أعمدة أكسيد الزنك ZnO النانوية الموجهة، مُقحمة بطبقات من الألواح النانوية، (انظر الشكل رقم ٣,٨).



(ب)



(أ)

الشكل رقم (٣,٨). صور المجهر الإلكتروني الماسح SEM (أ) لتراكيب تشبه الصفائح على قمة طبقات ثنائية من أكسيد الزنك ZnO. (ب) تحول الصفائح إلى أعمدة في طبقات ثنائية من أكسيد الزنك. (من المرجع [64]).

٣,٤ التجميع والتكامل بمساعدة القالب

Template-Assisted Integration and Assembly

يمكن أن تتجمع المكونات النانوية تلقائياً، ذات الحجم والشكل الموحد، في تجمعات ثنائية وثلاثية الأبعاد مرتبة، استناداً على تفاعلات غير تساهمية نوعية مختلفة. ويوفر التجميع الذاتي المدفوع بتخفيض هذه الطاقة للحد الأدنى طريقاً من أسفل إلى أعلى أساسياً وفعالاً؛ لتنظيم المكونات النانوية في تراكيب مستقرة ثرموديناميكياً (حرارياً ديناميكياً)، ومرتبة بدرجة عالية لتطبيقات المادة العيانية. وعلى أية حال، فمن الصعب وجود تحكم فعال في الحجم، والشكل، والموقع، وتركيب التجمعات لتطبيقات الجهاز بالتجميع الذاتي فقط. ولهذا الغرض، فقد تم دمج إستراتيجية التصنيع الدقيق من أسفل للأعلى، المتكاملة مع التجميع الذاتي للمكونات النانوية.

٣,٤,١ التجميع الذاتي بمساعدة القالب Template-Assisted Self-Assembly

توفر تقنيات التصنيع الدقيق، مثل الطباعة الليثوغرافية الضوئية، والطباعة الليثوغرافية الناعمة، والطباعة الليثوغرافية المجهرية بمسبار ماسح طرائق قوية؛ لتنميط (لخرقة) الأسطح الصلبة بتراكيب بارزة (ناتئة)، وخواص مختلفة على مستويات،

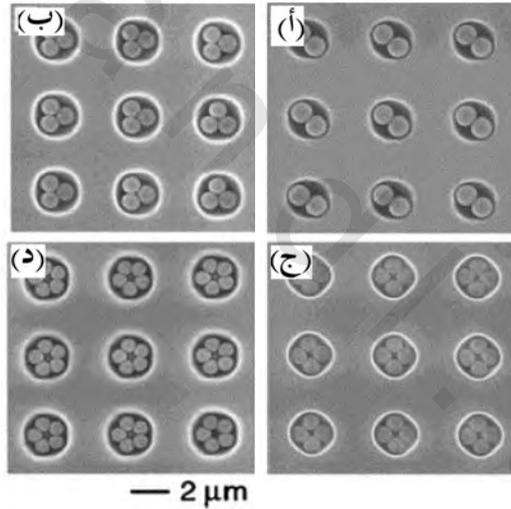
تتراوح من عشرات النانومترات إلى مئات الميكرومترات. ويمكن أن تعمل تراكيب محددة مسبقاً في هذه الأسطح المنمطة، كقوالب لتوجيه التجميع الذاتي للمكونات النانوية في أماكن ومواقع محددة بدقة، والتي تُنتج تجمعات بأحجام وأشكال ومواقع، يمكن التحكم فيها، وتراكيب تجمعية مستوية.

٣,٤,١,١ القولية بالتراكيب البارزة (الناتئة)

Templating with Relief Structures

تعد طريقة المائع (السائل) الدقيق microfluidic، طريقة فعالة للتحكم في التجميع الذاتي للمكونات النانوية؛ للحصول على تجمعات بحجم وشكل وموقع محدد سلفاً. وغالباً ما يتحقق هذا عن طريق ملء القنوات المائعة (السائلة) بالقوة الشعرية، أو بتفاعلات أخرى مع محاليل تحتوي على مكونات نانوية. وعادة ما تتشكل القنوات المرتبة بين قالب بولي (ثنائي ميثيل سيلوكسان) poly(dimethylsiloxane) (PDMS) المنمط وبين الركيزة [65]، أو بين بولي (ثنائي ميثيل سيلوكسان) PDMS المسطحة، وبين الركيزة المنمطة بتراكيب بارزة [66]. ويمكن أن يولد التجميع الذاتي لكتل البناء داخل قنوات ضيقة شبكيات ثنائية أو ثلاثية الأبعاد، منمطة بعد تبخير المذيب. وبشكل بديل، يتم استخدام طريقة ترطيب السائل في القنوات الدقيقة، وقد عرض يانج Yang وآخرون طريقة مبتكرة لتجميع جزيئات سليليند الموليبدنوم في مصفوفات متوازية، مرتبة للأسلاك النانوية على طول زوايا (أركان) القنوات. ويمكن الحصول أيضاً على وصلات مستعرضة من الأسلاك النانوية، بتكرار هذه العملية داخل القنوات المصطفة عمودياً على الأسلاك النانوية المشكلة مسبقاً [67]. كما بين أوزين Ozin وآخرون أيضاً، أن الركائز بتراكيب بارزة، سواء أكان متصلاً أم منفصلاً، يمكن استخدامها كقوالب لتوجيه التجميع الذاتي للجسيمات الغروية، في تجمعات يمكن التحكم فيها باستخدام طريقة طلاء مغزلي بخطوتين. وبإيجاز، كانت تستخدم

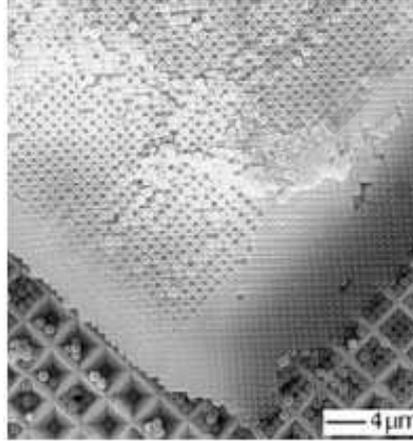
أولاً سرعة الغزل المنخفضة؛ لجعل الجسيمات الغروية تتساقط على تراكيب بارزة. ومن ثم تستخدم سرعة الغزل المرتفعة لإزالة الجسيمات الغروية الزائدة من سطح الركيزة [68]. وقد طور أكسيا Xia وآخرون طريقة أخرى، لتجميع الجسيمات الغروية في تجمعات معقدة، باستخدام خلية خاصة، تتكون من ركيزة منمطة ومستوية (انظر الشكل رقم ٣,٩). وعندما يتدفق معلق من جسيمات غروية عبر الركيزة المنمطة، تقوم القوى الشعرية المتشكلة عند السطح المحدب meniscus، بين سطح المعلق والركيزة، بدفع الجسيمات إلى التراكيب البارزة، وتقوم أيضاً بإزالة الجسيمات من على قمة السطح. وأثناء تبخير المذيب من التراكيب البارزة، تتجمع الجسيمات الغروية في تجمعات معقدة نسبة إلى حجم الجسيم وأبعاد القالب [69].



الشكل رقم (٣,٩). صور المجهر الإلكتروني الماسح SEM لصفوف مرتبة لتجمعات (أ) ثنائية الوحدة (ب) ثلاثية الوحدة (ج) رباعية الوحدة (د) خماسية الوحدة من جسيمات بولي ستيرين، غروية بأنصاف أقطار ١٠٠٠، ٩٠٠، ٨٠٠ و ٧٠٠ نانومتر، على التوالي. وقد تم صناعة المصفوفات بالتجميع الذاتي، بمساعدة قالب باستخدام ركائز منمطة، بمصفوفة مرتبة من فجوات أسطوانية بقطر ٢ ميكرومتر (من المرجع [69]).

والأساليب أعلاه محدودة بعض الشيء في تشكيل تجمعات مكون نانومتري مكتظة متصلة على الركائز. وقد عرض يانج Yang وآخرون استخدام الركائز، مع قدرة على ترطيب منمط لتشكيل الأنماط السائلة العضوية. والتجميع اللاحق لجسيمات غروية على سطح السائل المنمط، يولد مصفوفة مرتبة من الفراغات في الأنظمة البلورية الغروية [70]. ويعد تشكيل التراكيب الدقيقة (الميكروية) المعينة داخل البلورات الغروية، هو المهم لتصنيع التجاويف البصرية، والموجهات الموجية، والرقائق (الشرائح) الفوتونية.

وبجانب التحكم في الحجم، والشكل، والموقع للتجمعات، فإن العمل المعروض من قبل كل من بلادرين Blaaderen، وأوزين Ozin، وأكسيا Xie وآخرين قد أظهر أن التجميع الذاتي بمساعدة تراكيب بارزة، يمكن أن يوفر أيضاً تحكماً فعالاً في التراكيب المجمع [66, 71, 72]. وعلى سبيل المثال، يمكن أن يُنتج تبلور الجسيمات الغروية على الركائز المنمطة بتراكيب معينة (مثلاً، الحفر الهرمية المربعة)؛ بلورات مكعبية متمركزة الوجه بالتوجيهات المفضلة (انظر الشكل رقم ٣، ١٠) [66, 71, 72].



الشكل رقم (٣، ١٠). صورة المجهر الإلكتروني الماسح SEM لتجمعات بلورية غروية، ذات تركيب مكعبي متمركز الوجه بمستوى [100]، موازي للركيزة. وقد تم صنع هذا التجميع بتبلور جسيمات بولي سترين غروية على ركيزة منمطة بمصفوفة من الحفر الهرمية المربعة (من المرجع [72]).

٣,٤,١,٢ القولية بالأسطح المنمطة الوظيفية

Templating with Functionalized Patterned Surfaces

يوفر استخدام الركائز بالأسطح المنمطة الوظيفية طريقاً آخر لحصر التجميع الذاتي من كتل البناء. وغالباً ما يتم تحضير مثل هذه الأسطح المنمطة من خلال تقنيات الطباعة الليثوغرافية الضوئية، والطباعة بالتلامس الدقيق microcontact printing. وعلى سبيل المثال، فقد قام براون Braun، وهاموند Hammond وآخرون بدراسة التجميع الذاتي للجسيمات الغروية المشحونة على ركائز بالشحنات المنمطة [73, 74]. وتم امتزاز الجسيمات الغروية المشحونة في المعلق انتقائياً على المناطق المنمطة بشحنات معاكسة، من خلال التفاعلات الإلكتروستاتيكية. وبالطريقة نفسها، فقد تم أيضاً إنجاز تجمعات منمطة من القضبان النانوية على ركائز ذهبية [47]. ومن الممكن أيضاً، أن تنصب الجسيمات الغروية الفردية المشحونة مكانياً على تلك الأسطح المنمطة، باستخدام تقنية طباعة تغطيس القلم الليثوغرافية، والتفاعلات الإلكتروستاتيكية [75]. وقد قام أكساي Aksay وآخرون بمزيد من استكشاف هذه التقنية، بدمج المجال الكهربائي الخارجي والسطح، مع كثافة شحنة منمطة (انظر الشكل رقم ٣,١١) [76].



الشكل رقم (٣,١١). صورة المجهر الإلكتروني الماسح SEM لتجمعات جسيم غروي، بتجميع مجال كهربائي موجه خارجي لجسيمات غروية على إلكترود أكسيد قصدير الأنديوم (ITO). وتم تنميط الإلكترود بكثافة تيار مختلفة، من خلال التعرض للأشعة فوق البنفسجية خلال قناع (من المرجع [76]).

٣, ٤, ٢ تنميط تجمعات المكونات نانوية الحجم

Patterning of Nanoscale Component Assemblies

إن طرائق التنميط التي تم مناقشتها أعلاه، تستند على التجميع الذاتي من كتل البناء، خلال سطح أو تراكيب منمطة. وبشكل بديل، يمكن أن تحضر التراكيب المنمطة بتنميط بعدي (أو ما بعد) تجمعات المكونات النانوية، المشكّلة مسبقاً باستخدام تقنيات التصنيع الدقيق. وعلى سبيل المثال، فقد أوضح براست Brust وآخرون، أن تقنية الطباعة الليثوغرافية بواسطة شعاع الإلكترون، يمكن أن تستخدم لتنميط طبقات لانجموير- بلودجيت (Langmuir-Blodgett (LB) الأحادية أو المتعددة، المتجمعة ذاتياً من جسيمات الذهب النانوية المغطاة (المقبعة) بالألكان ثيول alkanthiol [77]. وتصبح المناطق المعرضة للشعاع الإلكتروني من غشاء لانجموير- بلودجيت غير قابلة للذوبان، كنتيجة للترابط العرضي من جزئيات التغطية بالألكان ثيول. الإزالة التالية للجسيمات النانوية من على المناطق غير المعرضة للشعاع الإلكتروني، أنتجت تجمعات جسيم الذهب النانوية، بملامح صغيرة قدر الإمكان ٥٠ نانومتر. وكانت تستخدم طريقة مشابهة لتنميط أغشية متجمعة ذاتياً لجسيمات نانوية من الـ FePt ، خافض التوتر السطحي المستقر، باستخدام أشعة ليزر مركزة، ونبضية لكربنة (لتفحيم) خافض التوتر السطحي إلى مكونات عديمة الذوبان [78]. وتم تلدين أغشية الجسيمات النانوية المنمطة أكثر، لتحويل تجمعات جسيمات الـ FePt النانوية إلى شبكيات فائقة رباعية، متمركزة الوجه، مرتبة وفرومغناطيسة [6].

وتم تطوير تقنيات أخرى، تتضمن تنميط طبقات أحادية متشكلة بتقنيات الطباعة الليثوغرافية الناعمة. وعلى سبيل المثال، تم ذلك بنقل غشاء جسيمات الـ Fe_2O_3 النانوية على السطح المنمط؛ لختم (لطبعة) الـ PDMS . وقد بيّن يانج Yang وآخرون أن الجسيمات النانوية المتجمعة ذاتياً، تستطيع أن تعمل "كحبر" "ink"، ويمكن

تحويلها بعد ذلك إلى رقاقة سليكون، باستخدام تقنية طباعة التلامس الدقيق [76]. وقام يانج وآخرون أيضاً بتطوير تقنية الطباعة الليثوغرافية الناعمة بالزئج، والتي يتم فيها نقل انتقائي لطبقة وحيدة من جسيمات غروية من الطبقة العليا لغشاء بلوري غروي، إلى سطح ختم الـ PDMS. وباستخدام هذه الطريقة، يكون من الممكن أيضاً تحقيق تحكم دقيق على التراكيب الدقيقة من الأغشية الغروية، باستخدام عملية النزج طبقة بطبقة [80].

٣,٥ التجميع المستحث بالمجال الخارجي

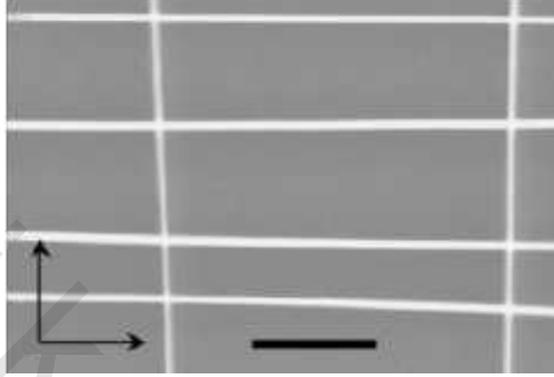
External-Field-Induced Assembly

بالرغم من أن التجميع الذاتي، هو إجراء مفضل ثرموديناميكياً وتلقائياً، إلا أن المجالات الخارجية، قد تكون مطلوبة لتجميع كتل البناء النانوية إلى مستويات بمقاييس ماكرو / ميكرو؛ بسبب الطبيعة الضعيفة للتفاعلات غير التساهمية. وقد تم تطبيق مجالات خارجية، مثل المجالات الكهربائية [81]، والمغناطيسية [82]، والاستشهاد (الرحلان الكهربائي) electrophoretic [83, 84]، وتدفع التناضح الكهربائي [85]، ومجالات الضغط والقص [42, 86]، لرص (لنظم) أو لتجميع المكونات النانوية في مقاييس طول أكبر.

٣,٥,١ التجميع الموجه بالتدفق Flow-Directed Assembly

المثال الممتاز على التجميع بمساعدة مجال قص، هو تراصف الأسلاك النانوية وتجميعها في مصفوفات متوازية، أو شبكات وظيفية، حيث أنجز بتدفق مائع دقيق، وتقنيات تنميط السطح [86]. وعادة ما يؤدي معدل التدفق الأعلى إلى قوة قص أقوى، وبناءً عليه يتراصف السلك النانوي بشكل أفضل. ويمكن التحكم في تغطية سطح الأسلاك النانوية المترصفة، وذلك عن طريق مدة التدفق وتراكيز المحلول. ويُمكن استخدام كيمياء السطح المنمط للأسلاك النانوية؛ لكي تكون منمطة ومترصفة بشكل

تفضيلي على طول اتجاه المائع. ويمكن الحصول بسهولة على مصفوفات متقاطعة أو متوازية من الأسلاك النانوية، باستخدام هذه التقنية (انظر الشكل رقم ٣،١٢) [86].



الشكل رقم (٣،١٢). (أ) صورة المجهر الإلكتروني الماسح SEM لمصفوفة متقاطعة من أسلاك InP النانوية المصنوعة بتقنية تدفق خطوتين، باتجاه القناة المتعامد. شريط المقياس هو ٥٠٠ نانومتر. (من المرجع [86]).

٣،٥،٢ التجميع المستحث بمجال كهربائي Electric-Field-Induced Assembly

لقد استخدمت المجالات الكهربائية على نطاق واسع؛ لرصف (لترتيب) مكونات نانوية، مثل أنابيب الكربون النانوية [87]، وأسلاك أشباه الموصلات النانوية [81]، وتراكيب متوسطة الحجم لبوليمرات مشتركة الوحدات [88]، عمودية أو متوازية للركيزة. وقد وجد ليبير Lieber وزملاؤه أن أسلاك فوسفيد الأنديموم النانوية المشكولة تُفضل التراصف على طول اتجاه المجال الكهربائي [81]. وتستطيع هذه الأسلاك النانوية المترصفة أن تقوم بعمل جسر بين إلكترودين، وتشكل دوائر الأسلاك النانوية. وتُعزى قدرة الأسلاك النانوية على التراصف تحت تأثير المجال الكهربائي، إلى إمكانية الاستقطاب متباين الخواص للتراكيب النانوية أحادية البعد 1D. وقد تم استغلال المجالات الكهربائية الخارجية أيضاً؛ للتحكم في توجيهات الأنابيب

النانوية الكربونية أثناء ترسيب البخار الكيميائي [87, 89]. ومن الجدير بالذكر أن أنابيب الكربون النانوية، يمكن أن تتراصف أيضاً بالقص الميكانيكي [90]، والتدفق متباين الخواص [91]، وانبثاق الهلام [92, 93] والمجال المغناطيسي [94].

٣,٥,٣ التجميع بالاستشراد Electrophoretic Assembly

يعد الترسيب بالاستشراد (استشراد أو رحلان: هجرة الجزيئات أو الشحنات المعلقة في مجال كهربائي) طريقة فعالة أخرى، لتجميع كتل البناء المشحونة في أنظمة غروية منظمة، ثنائية وثلاثية الأبعاد، مثل السيليكا الغروية، بحجم ميكرومترى [85, 95] لثيات أو لاتكسات البولي ستيرين polystyrene latexes [79, 96]، وبلورات الفلز النانوية [83, 845, 97-99]، وجسيمات الماس والزيوليت النانوية [100, 101]. وأثناء عملية الترسيب، يتم تعجيل الجسيمات الغروية بشحنات سطحية في المحلول، تحت تأثير المجالات الكهربائية المطبقة على إلكتروودات الهدف. وتعتمد الشحنات السطحية لكتل البناء على طبيعة المواد، وظروف التشييد. وعلى سبيل المثال، قد تصبح الجسيمات النانوية من الماس والزيوليت في الظروف الحمضية مشحونة إيجابياً، وترسب على الكاثود [100, 101]. ولقد تم الحصول على أغشية زيوليت كثيفة وألياف مجوفة، من خلال معالجة كثافة شحنة جسيمات الزيوليت النانوية، وقوة المجال الكهربائي. وبالطريقة نفسها، تم ترسيب بلورات الذهب النانوية، المغطاة بخافض توتر سطحي كاتيوني وثيول بالاستشراد؛ لتشكيل مصفوفات ثنائية وثلاثية الأبعاد، من أغشية بلورة الذهب النانوية الرقيقة [84, 98]. وحيث إن أغشية بلورة الذهب النانوية، تعرض امتصاص نطاق بلازمون سطحي بارز (ناتئ)، وامتصاص نطاق منطقة الأشعة تحت الحمراء IR ضعيف؛ مما يدل على أن تلك الجسيمات النانوية، تكون منتشرة جيداً في الأغشية الرقيقة [98]. وعلى أية حال، قد يؤدي الترسيب باستخدام تراكيز

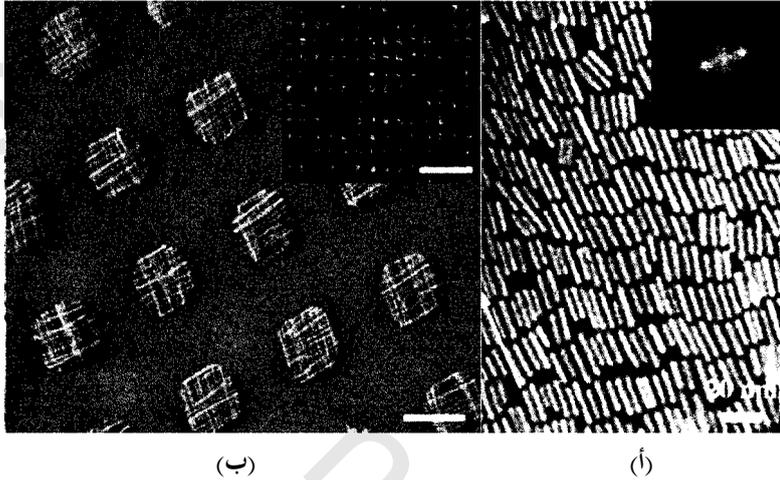
عالية من محاليل الذهب الغروية، إلى تجميع البلورات النانوية، وقد استُدل عليه بامتصاص منطقة الأشعة تحت الحمراء IR العريض.

٤, ٥, ٣ التجميع باستخدام تقنيات لانجموير - بلودجيت

Assembly Using Langmuir-Blodgett Techniques

لقد تم استغلال تقنيات لانجموير- بلودجيت LB أيضاً، لتجميع كتل البناء النانوية عند السطوح الفاصلة (البينية) بخار/سائل. وغالباً ما يؤدي تجميع جسيمات الذهب Au، والفضة Ag، وكبريتيد الكاديوم CdS النانوية [102, 103]، باستخدام تقنية لانجموير- بلودجيت، إلى مصفوفات محكمة التراص سداسية، نتيجة للتفاعلات بين جسيمات موحدة الخواص isotopic. وبالمقارنة مع التجميع البلوري النانوي، غالباً ما يؤدي تجميع لانجموير- بلودجيت للتراكيب النانوية أحادية البعد 1D، موحدة الخواص إلى تراكيب أكثر تعقيداً. وقد قام يانج وزملاؤه بدراسة تجميع لانجموير- بلودجيت كرومات الباريوم BaCrO₄ وتنجستات الباريوم BaWO₄، وأسلاك Ag النانوية [42, 43, 104]، واكتشفوا أنه يمكن ضبط التراكيب الفائقة المتجمعة، وذلك من خلال التحكم في ضغط السطح الفاصل. وعلى سبيل المثال، فإن زيادة ضغط السطح الفاصل، (ومثال على ذلك، بضغط الطبقة الأحادية)؛ تنقل التراكيب الفائقة لقضبان كرومات الباريوم BaCrO₄ النانوية، من تجمعات جنب بالجنب، إلى أطوار بلورية سائلة، منتظمة في خطوط nematic، متوازية وطبقية (في طبقات) smectic (انظر الشكل رقم ٣.١٣). وعلى أية حال، يؤدي ضغط تجميع لانجموير- بلودجيت لقضبان الذهب Au النانوية، بنسبة طول للعرض، إلى تجمعات جنب بالجنب فقط، والتي يمكن أن تُعزى إلى تفاعلات فان در فالس القوية، والقوى الشعرية الاتجاهية بين القضبان النانوية [105]. ويمكن أن تنقل بسهولة مثل هذه التراكيب الفائقة للجسيمات النانوية والأسلاك النانوية إلى الركيزة، لصناعة المزيد من الأدوات. وعلى سبيل المثال،

عرض لبيبر وآخرون تمهيط أغشية أحادية أو متعددة الطبقات للأسلاك النانوية، باستخدام دمج تقنيات الطباعة الليثوغرافية الضوئية، وتجميع لانجموير- بلودجيت (انظر الشكل رقم ١٣، ٣). [106].



الشكل رقم (٣، ١٣). (أ) صورة المجهر الإلكتروني الماسح TEM، وصورة FFT لطبقات لانجموير- بلودجيت أحادية من أنابيب كرومات الباريوم $BaCrO_4$ النانوية بتركيب طبقي smectic (من المرجع [42]). (ب) المجهر الإلكتروني الماسح SEM، والصورة المجهرية البصرية لغشاء لانجموير- بلودجيت متعدد الطبقات منمط، ومكون من أسلاك نانوية متقاطعة. شريط المقياس هي ١٠ و ١٠٠ ميكرومتر في صورة المجهر الإلكتروني الماسح SEM، وللصورة المجهرية البصرية، على التوالي (من المرجع [106]).

٣,٦ التشييد المباشر لتراكيب نانوية ثنائية/ثلاثية الأبعاد

Direct Synthesis of 2D/3D Nanostructure

يتم حالياً دراسة كتل البناء النانوية بشكل مكثف، مثل التراكيب النانوية صفرية البعد، وأحادية البعد، وثنائية الأبعاد، ليس فقط بسبب خواصها الفريدة الناشئة من تأثيرات الحجم، ولكن أيضاً بسبب قدرتها على توجيه تكامل النظام

النانوي. وكنتيجة لذلك، فإن تجمعات هرمية لمكونات نانوية وجزئية بمقاييس الطول، التي يمكن أن تستخدمها الأدوات؛ تكون ضرورية لنجاح تقنية النانو. تستعمل معظم الطرائق الموصوفة أعلاه تفاعلات المجال الخارجي أو غير التساهمية، مثل التجميع الذاتي [5]، والموائع الدقيقة [86]، لالجموير- بلودجيت [42, 105]، وتقنيات أخرى [81]؛ لتجميع كتل البناء النانوية المشكّلة. وبسبب الطبيعة الضعيفة للتفاعلات غير التساهمية، فإن مثل هذه التجمعات غير مفضلة بالنسبة لتطبيقات الأدوات، حيث إن اتصالا مكثفا (نقل الشحنة الفعال) بين المكونات النانوية، والاستقرار الميكانيكي والكيميائي، ومساحات سطحية كبيرة، والسهولة؛ تعد كلها عناصر مطلوبة. والتشييد المباشر لمصفوفات أو شبكات نانوية مستمرة ثنائية/ ثلاثية الأبعاد على مستوى مقياس الماكرو/ الميكرو، يكون - بناء على ذلك - أساسيا لتحقيق تطبيقات أدوات عالمية حقيقية. ويستعرض المقطع التالي غالبية الأساليب التشيدية المذكورة، المستخدمة في التشييد المباشر لتراكيب نانوية ثنائية/ ثلاثية الأبعاد، والتشييد بالقالب، ونمو التركيب النانوي الموجه.

٣,٦,١ التشييد بالقالب Templated Synthesis

معظم طرائق النمو بالقالب، التي تتضمن نموا مقيدا (أو محدودا) للمواد داخل قالب، مثل (المسام)، متبوعاً بعد ذلك بإزالة القالب؛ توفر طريق تشييد مرن وميسر لتشكيله من مواد ذات تركيب نانوي. وتتضمن الأمثلة لمثل هذه القوالب قوالب قاسية، مثل (أغشية الألومينا) (أكسيد الألمونيوم) المسامية، وأغشية بولي كربونات منمشة أو محفورة بالمسار، وسيليكا بمسام متوسطة [107-111] وقوالب لينة، مثل (أطوار بلورية سائلة، وبوليمرات مشتركة بوحدات محبة للماء والدهون) [112-115].

إن مفهوم أسلوب استخدام القوالب القاسية بسيط للتنفيذ، وعلى أية حال، فدائماً ما يؤدي استخدام أغشية البولي كربونات أو الألومينا المسامية كقوالب، إلى الحصول على أسلاك نانوية، بتبلور متعدد أو بأقطار سلك كبيرة (٢٠-١٠٠٠ نانومتر)، التي قد تمنع تأثيرات حصرها الكميّة. وتحتوي السيليكا متوسطة المسام، بقالب خافض للتوتر السطحي على قنوات مسامية نانوية فريدة، التي يمكن التحكم فيها بكيمياء السطح المسامي، ومورفولوجيا متحكم فيها بشكل جيد، توفر قوالب مثالية لتشييد مصفوفات أو شبكات نانوية ثنائية/ثلاثية الأبعاد [116, 117]. ونظراً لأنه تم تطوير مصفوفات الأسلاك النانوية المشيدة، باستخدام ألومينا مسامية أو أغشية بولي كربونات منمّشة بمسار كقوالب بشكل جيد، فسوف يركز هذا الفصل على تشييدات القالب، باستخدام سيليكات متوسطة المسام كقوالب. ولن يشمل هذا الفصل طرائق التشييد بالقوالب الأخرى، المستندة على قوالب سالبة أو ذوابة sacrificial؛ نظراً لافتقارها التحكم في المورفولوجيا العيانية.

١,١,٦,٣ التشييد بقالب السيليكا متوسط المسام

Mesoporous Silica-Templated Synthesis

يتم تحضير قوالب السيليكا متوسطة المسام نموذجياً، من خلال التجميع المشترك للسيليكات وخافضات التوتر السطحي، في أطوار بلورية سائلة LC، محبة للمذيب lyotropic، مرتبة بدرجة عالية. تولد إزالة خافض التوتر السطحي سيليكات متوسطة المسام، بقنوات مسامية أحادية النمط، قطرها يساوي ٢-٢٠ نانومتر، مرتبة في تراكيب متوسطة رقائقية أو مكعبية أو سداسية. وبناءً على ذلك، تستند إستراتيجيات التشييد بالقالب على النمو المحصور للغلزات، والبوليمرات، والسبائك، وأشباه الموصلات داخل تلك القنوات المسامية، وإزالة قالب السيليكا بعد ذلك. إن

جمال هذا الأسلوب، هو إعادة التجربة (التكرار) في هذه السيليكا المعقدة، ولكن بأطوار بلورية سائلة سيليكاً/خافض التوتر السطحي المدروسة جيداً، التي تسمح بتشديد التراكيب النانوية بالتحكم التركيبي والهيكلية الدقيق. وعلى سبيل المثال، يمكن أن تضبط أقطار الأسلاك النانوية من ٢ إلى ٢٠ نانومتر، استناداً على مقاسات مسام قالب، بينما يمكن التحكم في ترتيبات الأسلاك النانوية، بدءاً من مصفوفات ثنائية الأبعاد، إلى شبكات ثلاثية الأبعاد، باستخدام قوالب بقنوات مسامية ثنائية وثلاثية الأبعاد، على التوالي. وعلاوة على ذلك، يمكن بسهولة تصنيع السيليكا متوسطة المسام على أشكال مساحيق [116]، وحببيات [118]، وأغشية رقيقة [119، 117]، وألياف [120]، وأعمدة منفصلة (أو بلورات وحيدة) [121] monoliths، والتي توفر الإمكانية لتحضير تراكيب نانوية متنوعة بمورفولوجيات عيانية مختلفة. وإضافة إلى التحكم التركيبي الدقيق على مقاييس طول متعددة، فإن هذه الطريقة يمكن تمديدها لتشديد أسلاك نانوية بمكونات كيميائية متنوعة، مثل السبائك، والفلزات النبيلة الحفازة، والسبائك والفلزات الفرومغناطيسية، وأشباه الموصلات بخواص كهربائية وبصرية انضباطية أو متناغمة.

وحتى الآن، تم إنماء فلزات متنوعة، كربون وأشباه الموصلات بشكل محصور في قوالب السيليكا متوسطة المسام، باستخدام التبادل الأيوني، والاختزال الكيميائي [122]، مائع فوق الحرج [123]، وترسيب البخار الكيميائي [124]، وترسيب بالتحلل الكهربائي [125]، وتقنيات الترسيب الكهربائي [109]. وعلى أية حال، تفتقر معظم التراكيب النانوية المشيدة عادة إلى الاستمرارية العيانية اللازمة لتطبيقات الجهاز [126]. وحدثاً، قام لو Lu وآخرون بتطوير طريقة مبتكرة للنمو المستمر للتراكيب النانوية ثنائية/ثلاثية الأبعاد، تستخدم الترسيب الكهربائي داخل قوالب سيليكاً متوسطة

المسام [109]. وعلى خلاف التقنيات الأخرى، فطريقة الترسيب الكهربائي هذه، يمكن أن تملأ تدريجياً القنوات متوسطة المسام بتشكيلة كبيرة من المواد خلال التفاعلات الكهروكيميائية.

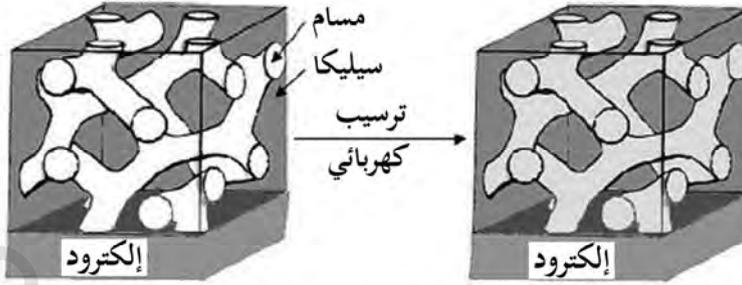
يعرض الشكل رقم (٣،١٤) تخطيطاً لتشكيل شبكات الأسلاك النانوية ثلاثية الأبعاد، باستخدام سيليكات متوسطة المسام، محتوية على قنوات مسامية متصلة داخلياً، ثلاثية الأبعاد كقوالب. وكما هو موضح، يتضمن إجراء التشييد الخطوات التالية:

(i) طلاء غشاء سيليكات بتركيب متوسط، على ركيزة موصلة خلال تجميع مشترك للسليكا، وخافض التوتر السطحي [116, 117]. (ii) إزالة قالب بلوري سائل LC، خافض التوتر السطحي لإنشاء غشاء سيليكات بشبكة متوسطة المسام ثلاثية الأبعاد.

(iii) ملء القنوات المسامية بفلزات أو أشباه موصلات عن طريق الترسيب الكهربائي.

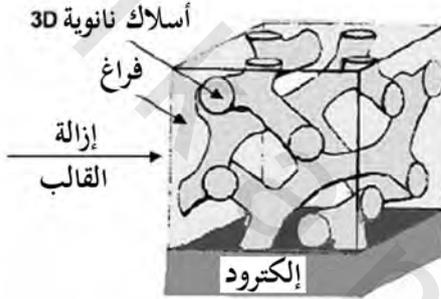
(iv) إزالة قالب السليكا لإحداث شبكة أسلاك نانوية متوسطة المسام مضاعفة.

تنمي هذه الطريقة باستمرار مواد متنوعة داخل القنوات، متوسطة المسام من أعلى الركيزة الموصلة السفلية، مقدمة بذلك طريقة بسيطة لتشبيد شبكات الأسلاك النانوية ثلاثية الأبعاد. ومثل هذه العملية المألوفة المكتملة بدورها، تسمح بتراكيب متوسطة دقيقة، وبتحكم مورفولوجي عياني. وعلى سبيل المثال، يسمح استخدام غشاء رقيق متوسط المسام، وقوالب عمود على التوالي، بتشبيد التراكيب النانوية في تلك الأشكال.



(أ) قالب مكعبي متوسط المسام 3D

(ب) مواد مركبة سيليكيا/سلك نانوية 3D



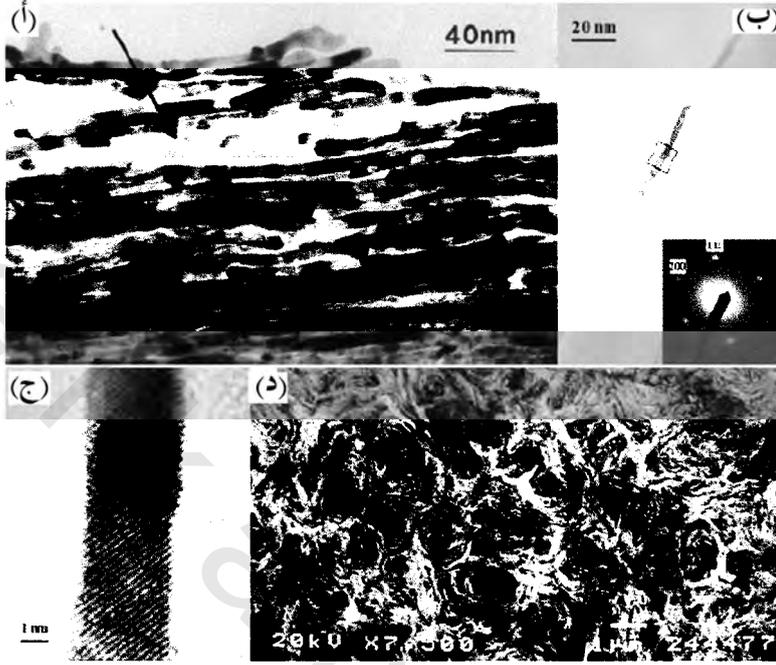
(ج) شبكة سلك نانوية 3D

الشكل رقم (٣، ١٤). تشكيل شبكات أسلاك أشباه الموصلات النانوية أو فلزات عيانية متصلة، ثلاثية الأبعاد، باستخدام تقنية الترسيب الكهربائي، باستخدام القالب. (أ) تشكيل غشاء سيليكيا متوسط المسام، مكعبية على الإلكترود، من خلال تجميع مشترك للسيليكيا، وخافض التوتر السطحي (الخطوة ١، والخطوة ٢). (ب) ملء القنوات المسامية بالفلزات أو أشباه الموصلات بالترسيب الكهربائي (الخطوة ٣). (ج) إزالة قالب السيليكيا لإحداث شبكة أسلاك نانوية متوسطة مسام متكررة (خطوة ٢).

يعرض الشكل رقم (٣، ١٥) صور المجهر الإلكتروني النفاذ TEM الموضحة لأسلاك البلاديوم Pd النانوية، المحضرة باستخدام أغشية رقيقة من سيليكيا متوسط المسام، بقنوات مسامية ثنائية الأبعاد كقوالب [109]. حيث تمتلك هذه الأسلاك النانوية المشيدة قطراً متوسطاً، يتراوح من ٨-٩ نانومتر، والتي تكون مائلة تماماً لقطر مسام

ال قالب. وبسبب عيوب التركيب البلوري السائل للسيليكا/ خافض التوتر السطحي ، فقد تتقاطع القنوات متوسطة المسام المرتبة سداسياً ؛ مما يؤدي إلى أسلاك نانوية متقاطعة متصلة [انظر المساحة المشار إليها بالسهم في الشكل رقم (١٥، ٣ أ)]. ويدل هذا كذلك على أنه يمكن التحكم بدقة في التراكيب المتوسطة للأسلاك النانوية ، من خلال تكرار الأطوار البلورية السائلة المتوسطة. وتدل صورة المجهر الإلكتروني النفاذ TEM عالي الوضوح ، ونمط حيود إلكترون المنطقة المختارة (SAED) من سلك نانوي وحيد [الشكل رقم (١٥، ٣ ب ، ج)] ، على تشكيل الأسلاك الفلزية البلورية الوحيدة النانوية الموضوعية. وقد يكون هذا نتيجة للتنويّ الفريد ، ونمو الفلز في القالب المحصور. وينتج تكديس الأسلاك النانوية المشيدة في حزم وتراكيب دوامية أو التفاقية الشكل ، تنتشر عبر الغشاء [انظر الشكل رقم (١٥، ٣ د)] ، من تكرار التركيب الدوامي المتوسط لسيليكا متوسطة المسام ، مرتبة سداسياً. وتدل دراسات حيود الأشعة السينية أيضاً على أن تلك الأسلاك النانوية ، تكون منظمة في مصفوفات محكمة التراص سداسية. ويقترح هذا المثال بقوة ، أن أغشية الأسلاك النانوية الرقيقة بتراكيب متوسطة متحكم فيها ، يمكن أن تحضر باستخدام الترسيب الكهربائي داخل قالب سيليكا متوسطة المسام.

وعلاوة على ذلك ، فيمكن بسهولة تحقيق شبكات الأسلاك النانوية بتراكيب مسامية هرمية ، بإدماج بروجينات (بروجين : هي مادة لتشكيل أغشية مسامية عازلة) porogens السيليكا الغروية ، بأحجام وأشكال مختلفة في قوالب السيليكات / خافض التوتر السطحي المتجمعة ذاتياً. وعلى سبيل المثال ، فقد تم تحضير القوالب الهرمية بإدخال كرات سيليكا غروية ، (بأقطار تتراوح بين ٢٠-١٠٠ نانومتر) كبروجينات ثانوية في تجمعات الغشاء الرقيق سيليكات / خافض التوتر السطحي. وتؤدي إزالة القالب والترسيب الكهربائي بعد ذلك ، إلى شبكات الأسلاك النانوية المسامية الهرمية.



الشكل رقم (٣، ١٥). صور المجهر الإلكتروني النفاذ TEM ، والماسح SEM لأسلاك البلاتيوم Pd النانوية، المحضرة بالتريسيب الكهربائي داخل قالب سيليكات متوسطة المسام. (أ) صورة المجهر الإلكتروني النفاذ TEM لأسلاك البلاتيوم Pd النانوية، المرسية بالكهرباء باستخدام قالب. (ب) سلك بلاديوم Pd نانوي وحيد بالشكل، يعرض حيود إلكترون المنطقة المختارة لسلك البلاتيوم الوحيد. (ج) المنطقة المختارة (انظر ب)، صورة المجهر الإلكتروني النفاذ TEM عالي الوضوح لسلك البلاتيوم Pd النانوي، يظهر أهداب الشبكية البلورية fcc. (د) في القمة صورة المجهر الإلكتروني الماسح SEM المطابقة، تظهر صورة أغشية رقيقة لأسلاك البلاتيوم Pd النانوية الرقيقة (من المرجع [109]).

٢، ١، ٦، ٣ التشييد المباشر للتركيب النانوية باستخدام القوالب اللينة

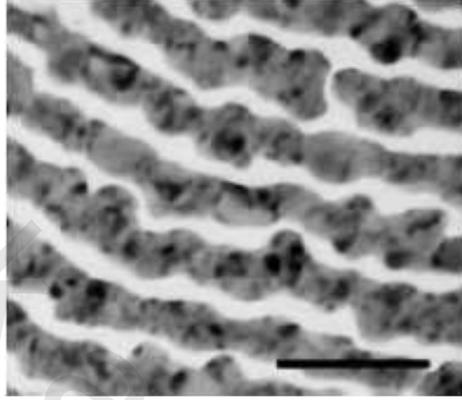
Direct Nanostructures Synthesis Using Soft Templates

بخلاف القوالب الصلبة، مثل السيليكات متوسطة المسام، فقد تم استخدام القوالب اللينة، مثل بلورات خافض التوتر السطحي السائلة [114, 127, 128]،

والبوليمرات مشتركة الوحدة [115]، والمواد الهلامية العضوية [129]، والمواد السليلوزية الحيوية [130, 131] أيضاً لتشييد التراكيب النانوية مباشرة. وعلى سبيل المثال، يؤدي الترسيب الكهربائي، باستخدام طور بلوري سائل خافض التوتر السطحي معكوس كقالب، إلى تشكيل أسلاك نانوية متجمعة ثنائية الأبعاد، بتحكم تركيبى ضعيف [114]. وعن طريق ربط المعقدات الفلزية العضوية انتقائياً إلى جزء معين من البوليمر مشترك الوحدة، فإن التجمعات المرتبة، مثل (تراكيب متوسطة مكعبية، وسداسية، وعمودية الشكل)، تعرف مكانياً المعقدات داخل البوليمرات. ويؤدي مزيد من اختزال المركبات الفلزية إلى جسيمات فلزية نانوية مدفونة داخل نطاقات نانوية لمصفوفة البوليمر مشترك الوحدة [132, 133]. ولتفادي إجراء التشييد المعقد المستخدم في الطرائق المذكورة أعلاه، يمكن أن يتبخر حرارياً الفلز مباشرة، إلى أغشية بوليمر مشترك متجمعة ذاتياً. ونتيجة لخواص الترطيب المختلفة [115]، فقد تشكلت بشكل تفضيلي مصفوفات جسيمات الفلز النانوية، وسلاسل، أو أسلاك الفلز النانوية، ضمن الطور الرقائقى لنطاق وحدة واحدة، كما هو موضح في الشكل رقم (٣، ١٦). وبالطريقة نفسها، يمكن أن تبخر أيضاً المعقدات الفلزية على أسطح بوليمر مشترك متجميع ذاتياً. وقد يولد الانتشار والاختزال المفضل للمعقدات الفلزية بوحدة معينة، جسيمات نانوية فلزية، مرتبة بشكل ثلاثي الأبعاد ضمن مصفوفات البوليمر [115, 134, 135].

وقد ذُكرت السكريات المتعددة، مثل الديكستران كنوع آخر من القوالب اللينة، وقد تم تشييد قوالب كبيرة المسام، مدعمة ذاتياً من الفضة، وأكسيد النحاس / الذهب، وأكسيد النحاس / الفضة، والتيتانيوم / الفضة، باستخدام مثل هذه القوالب اللينة [130]. وتم تحضير الأسفنج الفضي بتلك التقنية الموضحة في الشكل رقم (٣، ١٧). وغالباً ما يتضمن إجراء التشييد بتسخين محاليط من ملح فلزي وديكستران في درجة

حرارة، تتراوح بين ٥٠٠-٩٠٠°م. وتمدد جزيئات الديكستران أثناء التحلل الحراري، يُؤلّد مسامية داخل قالب، ويشكل شبكات أكسيد الفلز / الفلز منظمة.



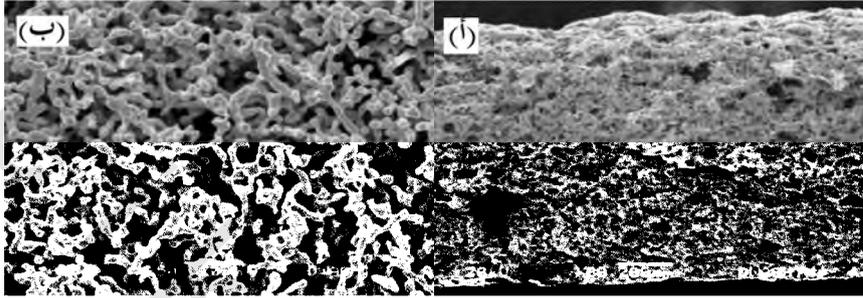
الشكل رقم (٣, ١٦). صور المجهر الإلكتروني النفاذ TEM لمصفوفات من أسلاك الفضة النانوية في غشاء بوليمر مشترك من بولي ستيرين- وبولي ميثيل إكربلات، متكون بالترسيب التفضيلي للفضة في نطاقات البولي ستيرين (من المرجع [115]).

٣, ٦, ٢ التشييد المباشر لمصفوفات التراكيب النانوية أحادية البعد الموجهة

Direct Synthesis of Oriented 1D Nanostructure Arrays

إن التراكيب النانوية أحادية البعد الموجهة، إما عمودية وإما متوازية للركيزة، لها تطبيقات واسعة، تتراوح بين الاستشعار الحيوي والكيميائي إلى الأجهزة الإلكترونية النانوية، والانبعث البصري، وتخزين البيانات والعرض، والحفاظ على الطاقة وتخزينها، مثل الخلايا الكهروضوئية photovoltaics، والبطاريات، والمكثفات. وحتى الآن، تم تطوير عدة طرائق لتشييد مكونات نانوية أحادية البعد، في مصفوفات موجهة ذات مساحة كبيرة، مثل التشييد باستخدام قالب [110]، والغزل الكهربائي

electrospinning [136,137] ، والنمو البذري [64,138] ، والنمو الفائق (البلوري) [139] ، وتقنيات الطباعة النانوية [140].



الشكل رقم (١٧، ٣). صور المجهر الإلكتروني الماسح SEM لإسفنح فضي (أ) تم تحضير الإسفنح عند ٥٢٠م (شريط المقياس ٢٠٠ ميكرومتر). (ب) أظهر تحضير أعمدة إسفنح تحت الظروف نفسها قطبين فضة Ag فردية، ومسام متصلة (شريط المقياس ٢٠ ميكرومتر) (من المرجع [130]).

وغالبا ما يستند تشييد المصفوفات نانوية التراكيب، أحادية البعد المتوازية للركيزة، على تجميع أسلاك نانوية مشكلة مسبقاً خلال المائع الدقيق، لانجموير-بلودجيت (انظر المقطع ٣،٥)، والطباعة النانوية، وتقنيات الغزل الكهربائي. وباستخدام تقنية الطباعة النانوية، يمكن تصنيع مصفوفات الأسلاك النانوية المتوازية عالية الكثافة الفائقة، بنقل معلومات المقطع العرضي لأغشية مبنية طبقة بطبقة بشكل عمودي على الركيزة [140]. ويمكن أيضاً أن يستخدم الغزل الكهربائي في تشييد مصفوفات الأسلاك النانوية المتوازية من بوليمر وأكاسيد فلزية [136, 137, 141].

وقد لاقت التراكيب النانوية الموجهة العمودية على الركيزة مؤخراً كثيراً من الاهتمام؛ بسبب تركيبها المفتوح، ومساحتها السطحية العالية، ومساميتها، وتوجيهاتها المفضلة، التي قد توفر أداء الجهاز المحسن. وإضافة إلى أسلوب القبولية

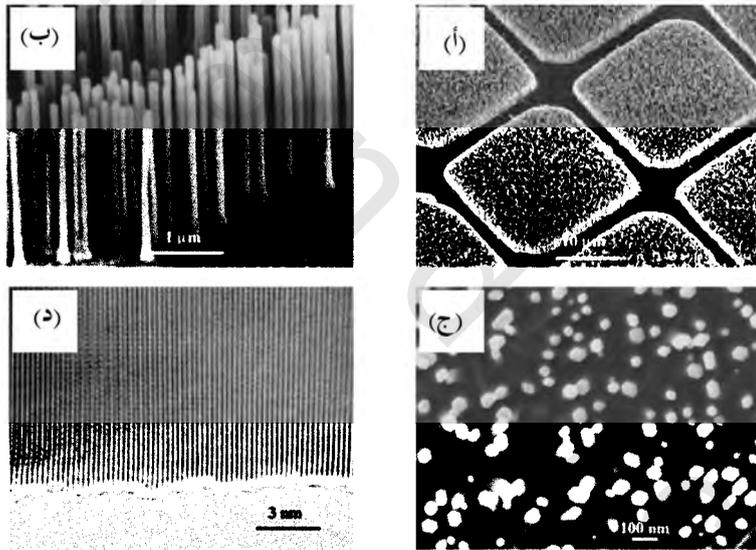
التقليدي، الذي يتم من خلاله تشييد المواد محل الاهتمام داخل القنوات المسامية للألومينا الأنودية، وأغشية بولي كربونات محفورة المسار track-etched [110]، يبرز أسلوب بدون قالب (عديم القالب) templateless كطريقة فعالة ومبتكرة، لتصنيع مصفوفات نانوية التراكيب موجهة، مثل أنابيب الكربون النانوية [142, 143]، و ZnO [63, 138]، و TiO₂ [144]، و MoO_x [145]، و SiC_xN_y [146] وبولي الأنيلين [147]. وسوف يركز المقطع التالي على التشييد بدون قالب، لتراكيب نانوية موجهة، من خلال طرائق ترسيب البخار الكيميائي، والحرمائية، والنمو البذري.

١، ٢، ٦، ٣ المصفوفات الموجهة بترسيب البخار الكيميائي

Oriented Arrays by Chemical Vapor Deposition

إن ترسيب البخار الكيميائي تقنية واسعة الاستعمال، لتحضير تراكيب لاعضوية نانوية موجهة، مثل أنابيب الكربون النانوية [142, 143]، و ZnO [139]، و MoO_x [145]. وعلى سبيل المثال، قام يانج Yang وزملاؤه بتشيد مصفوفات أسلاك أكسيد الزنك ZnO النانوية الموجهة بدرجة عالية، عن طريق نمو بلورة طبقية فوقية بحفاز، على ركيزة ياقوت مغلقة بغشاء رقيق من الذهب Au [139]. وبسبب السطح الفاصل الطبقي الفوقي الجيد بين المستوى [0001] لسلك أكسيد الزنك ZnO النانوي والمستوى [110] لركيزة الياقوت، فقد تم إنجاز أسلاك أكسيد الزنك ZnO النانوية الموجهة بشكل عمودي على الركيزة على طول اتجاه [0001] (انظر الشكل رقم ١٨، ٣). وبسبب التركيب النانومتري الفريد، فإن مصفوفات أسلاك أكسيد الزنك ZnO النانوية، تُظهر تألفية ضوئية ذات شدة يمكن زيادتها؛ لتعطي إشعاعات منتظمة، مثل أشعة الليزر بقوة الضخ البصري الساقط المتزايد. استخدم زو Zhou وآخرون تقنية التبخير الحراري؛ لتشيد مصفوفات أسلاك نانوية متراففة جيداً من ثاني أكسيد الموليبدنيوم MoO₂، بأقطار تتراوح بين ٥٠-١٢٠ نانومتر، وأطوال تصل إلى ٤

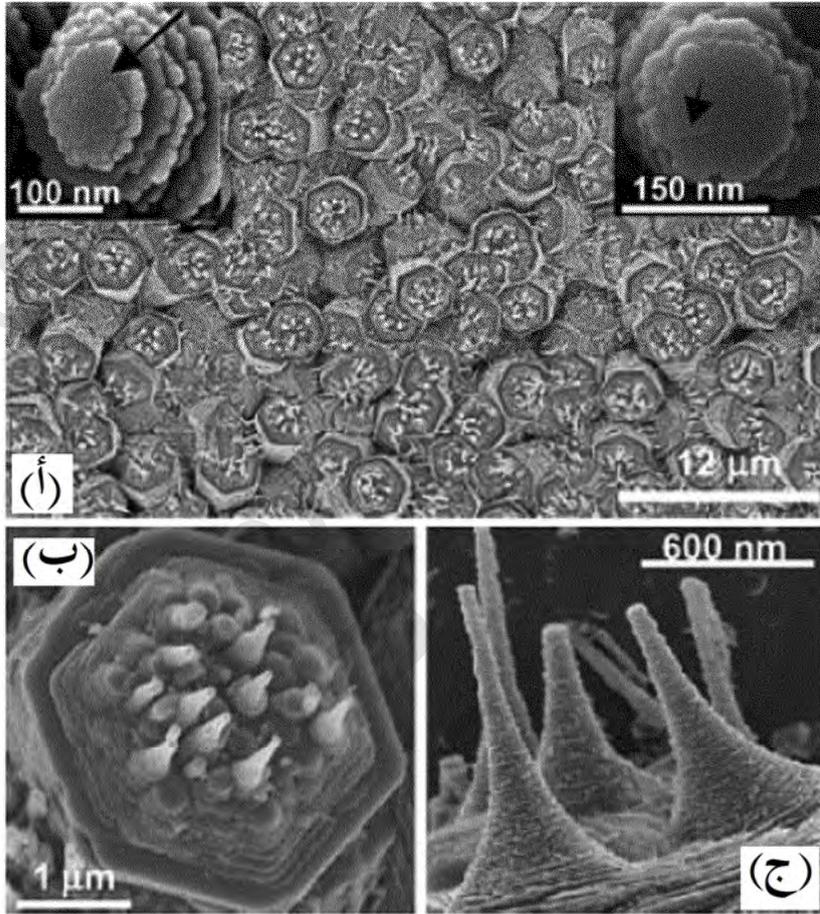
ميكرومتر [145]. وفي إجراء التشييد، يتفاعل الموليبدينوم Mo المبخر حرارياً مع الأكسجين المتبقي في الغرفة المفرغة، مشكلاً بذلك مصفوفات أسلاك ثاني أكسيد الموليبدينوم MoO₂ النانوية على الركيزة. كما كان يتم معالجة أسلاك ثاني أكسيد الموليبدينوم MoO₂ النانوية المشيدة بعد ذلك بواسطة غاز الأكسجين O₂، لتشكيل ثلاثي أكسيد الموليبدينوم MoO₃، أو بغاز الهيدروجين H₂؛ لتشكيل مصفوفات أسلاك الموليبدينوم Mo النانوية الفلزية. ولقد تم استخدام هذا الإجراء أيضاً لتشبيد مصفوفات أسلاك التنجستين، أو أكسيد التنجستين النانوية.



الشكل رقم (١٨، ٣). (أ-ج) صور المجهر الإلكتروني الماسح SEM لمصفوفات سلك أكسيد الزنك ZnO النانوي على ركائز الياقوت بتكبير مختلف. (ج) منظر فائق، (د) صورة المجهر الإلكتروني النفاذ TEM عالي الوضوح لسلك نانوي فردي، توضح اتجاه النمو [0001]. (صورة من المرجع [139]).

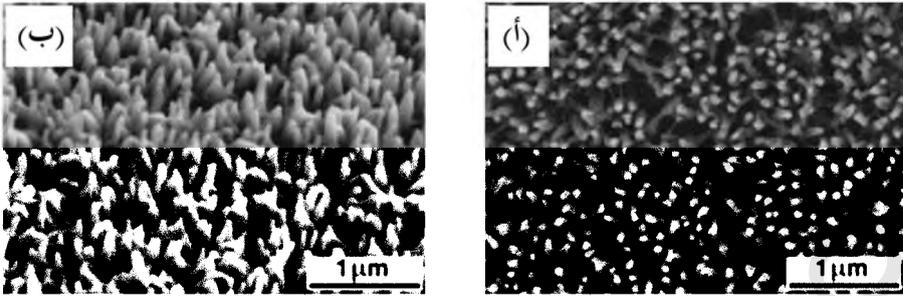
٣,٦,٢,٢ نمو المحلول البذري Seeded Solution Growth

تستخدم طريقة نمو المحلول البذري لتحضير مصفوفات نانوية موجهة ذات مساحة كبيرة، في ظروف تفاعل معتدلة، خلال معالجة التنوي وعمليات النمو بعناية. ولهذه الطريقة العديد من المزايا، مثل النمو المعتدل المحدث طبيعياً، والتحكم الهرمي للتراكيب النانوية [148]، وقابلية تطبيقها على تشكيلة واسعة من المواد، مثل الأكاسيد الفلزية والبوليمرات [144, 147]. وعلى سبيل المثال، يمكن أن تشيّد قضبان وأسلاك أكسيد الزنك ZnO النانوية بسهولة [64, 138]، باستخدام طريقة النمو البذري. أولاً: بلورات أكسيد الزنك ZnO النانوية البذرية، كانت تُطلى بالغمر، أو بصب دوار (مغزلي) على الركيزة. التغطيس اللاحق للركيزة المطلية في محلول مائي، يحتوي على نترات الزنك المائية وجزيئات عضوية، مثل (ميثين الأمين، وثنائي إيثيلين ثلاثي الأمين، وسداسي ميثيل رباعي الأمين)، يقدم نمو متحكم فيه لبلورات أكسيد الزنك ZnO الموجهة بشكل عمودي على طول اتجاهها [0001]. وأثناء هذه العملية، تكون الجزيئات العضوية بمثابة عامل التوجيه التركيبي، الذي يوجه اتجاه النمو البلوري. وعلى سبيل المثال، شيد تيان Tian وآخرون مصفوفات كبيرة من أعمدة وقضبان أكسيد الزنك ZnO النانوية الحلزونية الموجهة في المحلول، باستخدام أيونات السترات؛ للتحكم في سلوك نمو البلورة [63, 64]. وتمتاز أيونات السترات بشكل محدد على السطح، وتجبر [002] بلورة أكسيد الزنك ZnO على النمو؛ لتصبح ألواحاً أو طبقات. والمزيد من النمو الحلزوني للأواح أكسيد الزنك ZnO، يُنتج قضباناً وأعمدة نانوية حلزونية موجهة، في وجود الأيونات (انظر الشكل رقم ٣,١٩).



الشكل رقم (١٩، ٣). صورة المجهر الإلكتروني الماسح الدقيق SEM لقضبان أكسيد الزنك ZnO النانوية الحلزونية على بلورات أكسيد الزنك الموجهة. (أ) مصفوفات كبيرة لأعمدة أكسيد الزنك ZnO النانوية الحلزونية المتراصة جيداً على قمة قضبان أكسيد الزنك الأساسي. (ب) أعمدة أكسيد الزنك ZnO النانوية المتراصة بدقة على السطح [002] لقضيب أكسيد الزنك ZnO. (ج) صورة المجهر الإلكتروني الماسح SEM عالي التكبير الممائل لمصفوفات أعمدة نانوية حلزونية على السطح [002] (من المرجع [63]).

وبالطريقة نفسها، يمكن أن تُشيد أنابيب أكسيد التيتانيوم TiO_2 النانوية الموجهة في محلول قلوي، باستخدام ركائز بلورات ثاني أكسيد التيتانيوم TiO_2 النانوية المبذورة، والنمو المحكوم اللاحق [144]. وتتكون مثل هذه الأنابيب من صفائح متعددة الطبقات، بأقطار داخلية وخارجية ٣.٧ نانومتر و ١٢ نانومتر على التوالي. وبجانب التشييد لتراكيب نانوية موجهة لأكسيد الفلز، فهناك تراكيب بوليمر نانوية موجهة، مثل أسلاك بولي الأنيلين النانوية، بقطر ~ ١٠٠ نانومتر، وطول ~ ٠.٨ نانومتر؛ يمكن أن تُحضّر بسهولة باستخدام طريقة الترسيب الكهربائي (انظر الشكل رقم ٣،٢٠) [147]. لقد كانت تعتمد طريقة التشييد على تشكيل بذور جسيمات البولي أنيلين النانوية على الإلكترودات، بتطبيق كثافة تيار استقطاب ٠.٠٨ ملي أمبير سم^{-٢}. والترسيب التالي باستخدام كثافات تيار أقل، يُنمي الأسلاك النانوية، التي تكون عمودية على الإلكترود. ويتم تفادي هذا الأسلوب باستخدام قوالب مسامية، وتُسمى مصفوفات أسلاك بوليمر نانوية على أسطح معقدة للاستشعار البيولوجي والتطبيقات الأخرى [147, 149].



الشكل رقم (٣،٢٠). صور المجهر الإلكتروني الماسح لأسلاك بولي الأنيلين النانوية الموجهة على البلاتين Pt. (أ) منظر فائق. (ب) منظر بميل. (من المرجع [147]).

٣,٧ التطبيقات Applications

٣,٧,١ تطبيقات الاستشعار البيولوجي والكيميائي

Chemical and Biological Sensing Applications

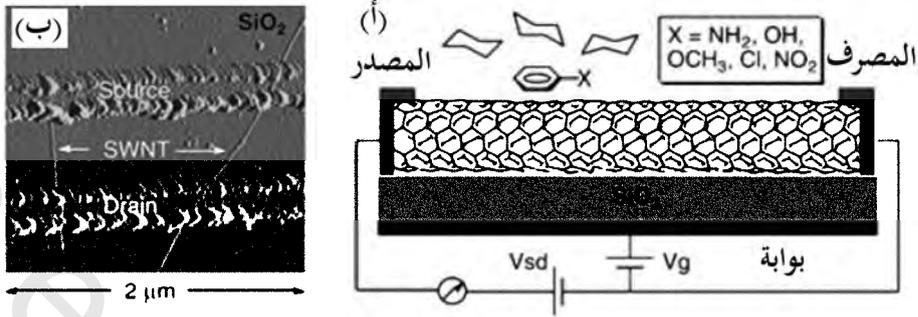
إن التكوين والتركيـب الفريد للأنظمة النانوية، يمنحها خواص فائقة وفريدة، والتي قد تفتح وسيلة جديدة لتطبيقات الأجهزة المبتكرة، مثل تحويل الطاقة، وتخزين المعلومات، والأجهزة الإلكترونية المتقدمة، وتصفية (غربة) العقاقير، والاستشعار البيولوجي والكيميائي. ويستعرض المقطع التالي بعض التطبيقات النموذجية.

لقد تم إنجاز كاشفات أساسها كهربائية وبصرية ومغناطيسية، باستخدام أنظمة نانوية التركيب. وعلى سبيل المثال، باستخدام بلورات فلزية نانوية بخواص رامان البصرية محسنة السطح، أو بلورات أشباه الموصلات الفلورية النانوية. وقد تم تطوير أنظمة كاشفة بصرية نموذجية للاستشعار الطبي الحيوي المحدد وتطبيقات التصوير [150,151]. وتتضمن الأمثلة الأخرى، استخدام بلورات نانوية مرتبطة بالأليغونيوكليوتيدات عالية الكثافة؛ لكشف الأحماض النووية أو DNA بصرياً [152,153]. وتستخدم أنظمة الكشف المعتمدة على المغناطيسية الجسيمات النانوية، التي تكون بمثابة عوامل تحسين تباين الرنين المغناطيسي للكاشفات البيولوجية [154]، والفصل الجزيئي الحيوي [155]. وبالمقارنة مع الأنظمة المستندة على الجسيمات النانوية، وجد أن تراكيب نانوية أحادية البعد، مثل أنابيب الكربون النانوية [156,157]، وأسلاك أشباه الموصلات النانوية [158]، وأسلاك البوليمر النانوية [159]، ووصلات الفلز النانوية [160,161]؛ قد استُخدمت بتوسع في الكاشفات المستندة على الموصلية الكهربائية، والتي سيتم مناقشتها بالتفصيل في المقطع التالي.

١,١,٧,٣ الاستشعار المستند على الأنابيب الكربونية النانوية

Carbon-Nanotube-Based Sensing

إن الخواص الكهربائية للأنابيب الكربونية النانوية أحادية الجدار (SWNTs)، حساسة للغاية نحو البيئات الغازية الكيميائية. كما أن الامتصاص المباشر للغازات على الأنابيب النانوية، يُغير تركيبها الإلكتروني، والذي يمكن الكشف عنه كهربائياً. فمساحات السطح الكبيرة والموصلية الحساسة لشحنة الأنابيب الكربونية النانوية، تجعلها مواد مرشحة بامتياز؛ لاستشعار تشكيلة من الغازات، مثل: NO_2 ، NH_3 و O_2 [156,157]. وعلاوة على ذلك، فقد تم إدماج الأنابيب الكربونية النانوية في ترانزستورات تأثير مجال (FET) لكشف الأمونيا [162]، والمكونات الأروماتية [163]، وبنحار الكحول [164]، وروابط البروتين الخاصة [165]. وعلى سبيل المثال، قام ستار Star وآخرون بتصنيع أجهزة ترانزستورات تأثير المجال FET، أساسها الأنابيب الكربونية النانوية، وفحصوا الاستشعار للبنزين أحادي الاستبدال، مثل الأنيلين، والفينول، والأنيسول، والتولوين، والكلوروبنزين، والنيتروبنزين (انظر الشكل رقم ٣,٢١) [165]. ولقد وجدوا تزايداً خطياً لتحول جهد البوابة (أو الصمام)، مع زيادة القدرة على منح الإلكترون للمواد التي تقوم بالامتصاص ($\text{NH}_2 > \text{OH} > \text{OCH}_3 > \text{Cl} > \text{NO}_2$). وبالطريقة نفسها، يمكن أن تستخدم أجهزة ترانزستورات تأثير المجال FET المستندة على الأنابيب الكربونية النانوية المرتبطة بالجزيئات الحيوية؛ لكشف جزيئات حيوية مترافقة مكاملة [165].



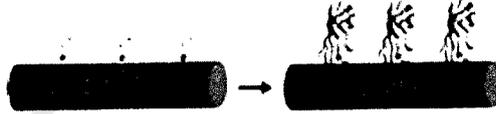
الشكل رقم (٣,٢١) (أ) ترانزستور تأثير مجال بمبدل طاقة SWNT متصل بالكترودين (المصدر والمصرف)، والصمام الخلفي من السيليكون معرض لمحلول الهكسان الحلقي من مشتقات البنزين. (ب) صورة مجهر القوة الذري AFM لجهاز أنبوب نانوي (من المرجع [163]).

٣,٧,١,٢ الاستشعار المستند على السلك النانوي شبه الموصل

Semiconducting-Nanowire-Based Sensing

لقد كان لليبير Lieber وزملائه الأوائل الفضل في شرح حساسية أسلاك أشباه الموصلات النانوية نحو البيئة الكيميائية المحلية. يتضمن مبدأ الاستشعار مراقبة التغير في التوصيلية الناتجة عن التغيرات في الشحنة السطحية لسلك نانوي وحيد، معرض لأنواع البيولوجية والكيميائية [158]. وعلى سبيل المثال، يمكن أن يستخدم جهاز سلك سيليكون نانوي كحساس نانوي للرقم الهيدروجيني pH، بتعديل سطح أكسيد السيليكون، مع ٣-أمينوبروبيل ثلاثي إيثوكسي السيلان 3-aminopropyltriethoxysilane [158]. ويمكن أن تخضع مجموعات الأمين على سطح الأسلاك النانوية إلى عملية إضافة بروتون، ونزع بروتون، والتي تسبب تغيراً في شحنة سطح السلك النانوي؛ مما يؤدي إلى تغير في الموصلية. ويعتمد هذا التغير الخطي على الرقم الهيدروجيني pH والاستجابة، وهي عكسية أيضاً، وبالطريقة نفسها، يمكن أن يتم توظيف أسلاك السيليكون النانوية بالبيوتين. ومراقبة الترابط النوعي المميز جيداً بين البيوتين

واستريتاتفيدين بالتغيرات ، في موصلية الأسلاك النانوية الوظيفية ، تُمكن من استخدامها كحساسات جزيئية حيوية (انظر الشكل رقم ٣.٢٢). ويمكن أن تستخدم أيضاً آلية الترابط النوعي ؛ للكشف عن تسلسل الحمض النووي DNA المكمل بأسلاك الحمض النووي DNA النانوية الوظيفية [166, 167].



الشكل رقم (٣، ٢٢). سلك السيليكون النانوي المعدل بالبيوتين (SiNW) (على اليسار)، وترابط لاحق من ستريتاتفيدين إلى سطح الـ SiNW (على اليمين) (من الرجوع [158]).

والأنواع الأخرى من الأجهزة النانوية ، التي تم دراستها على نحو موسع ، هي حساسات الحالة الصلبة ، وأساسها أكسيد السيليكون SnO_2 ، التي يسبب فيها امتزاز ومج جزيئات الغاز على سطح الـ SnO_2 ، تغيراً في المقاومة. ومؤخراً ، تم الإعلان عن حساس سلك الـ SnO_2 النانوي ، بحساسية محسنة أعلى من الحساس القائم على الغشاء الرقيق [168]. وتؤدي المساحات السطحية الأكبر من الأسلاك النانوية إلى مزيد من التحسين ، في كل من الحساسية ، وانعكاسية الحساس [169].

وتعد أسلاك البوليمر الموصلة النانوية عنصراً فعالاً آخر ، يُستخدم في الاستشعار المستند على الموصلية. وبشكل خاص ، لقد نال البولي أنيلين كثيراً من الاهتمام ؛ بسبب كيمياء نزع تطعيمه (إشابته) de-doping / تطعيمه doping العكسية ، إضافة إلى توصيله الكهربائي المستقر. وقد أظهرت حساسات أسلاك البولي أنيلين المنفرد / بولي (أكسيد الأثيلين) PEO النانوية ، تغير مقاومة سريعاً وعكسياً ، بناءً على

التعرض لغاز النشادر NH_3 [170]. وبالإضافة إلى ذلك، تعرض الحساسات المستندة على شبكات ألياف البولي أنيلين النانوية استقرارية وحساسية محسنة؛ نتيجة لمساحتها السطحية العالية [159].

٣,١,٣ الاستشعار المستند على السلك النانوي الفلزي

Metallic-Nanowire-Based Sensing

مثل أسلاك أشباه الموصلات النانوية، يمكن استخدام ما يسمى بأسلاك الكم الفلزية (أسلاك فلزية نانوية صغيرة جداً، تتكون من ذرات فلزية قليلة)؛ للكشف عن التغيرات البسيطة جداً في البيئة الكيميائية [171]. ويشتهر امتزاز الأنواع الكيميائية الإلكترونية المرتبطة الفلزية في أسلاك الكم؛ مما يؤدي إلى تناقص الموصلية المكممة إلى قيمة كسرية أو ضئيلة [172,173]. وقد استخدم تاو Tao وزملاؤه هذا المبدأ؛ لتطوير حساسات الوصلة النانوية، التي تقيس التغير في الموصلية، والتي تعتمد على قوة امتزاز الجزيئات إلى أسلاك الكم [161]. ولقد تم استخدام هذه الطريقة للكشف عن $2,2'$ -bipyridine، والأدينين، وحمض مركابتو البروينيك [161,173]. ويمكن أيضاً الكشف عن أيونات أثر فلزية باستخدام إلكترونيات الوصلة النانوية [174]. وبمسح جهود الإلكترود كاثودياً أو أنودياً، يمكن أن تترسب الأيونات الفلزية، أو تذوب في فجوة الوصلة النانوية. ويمكن أن يسبب ترسيب عدد قليل فقط من الأيونات الفلزية في الفجوة تغييراً كبيراً في الموصلية، ويوفر كشافاً حساساً جداً. والفولطية التي عندها تذوب نقطة الاتصال وتشكل، وهي خاصة لكل أيون، توفر طريقاً ممكناً لاستشعار الأيون وتعيينه.

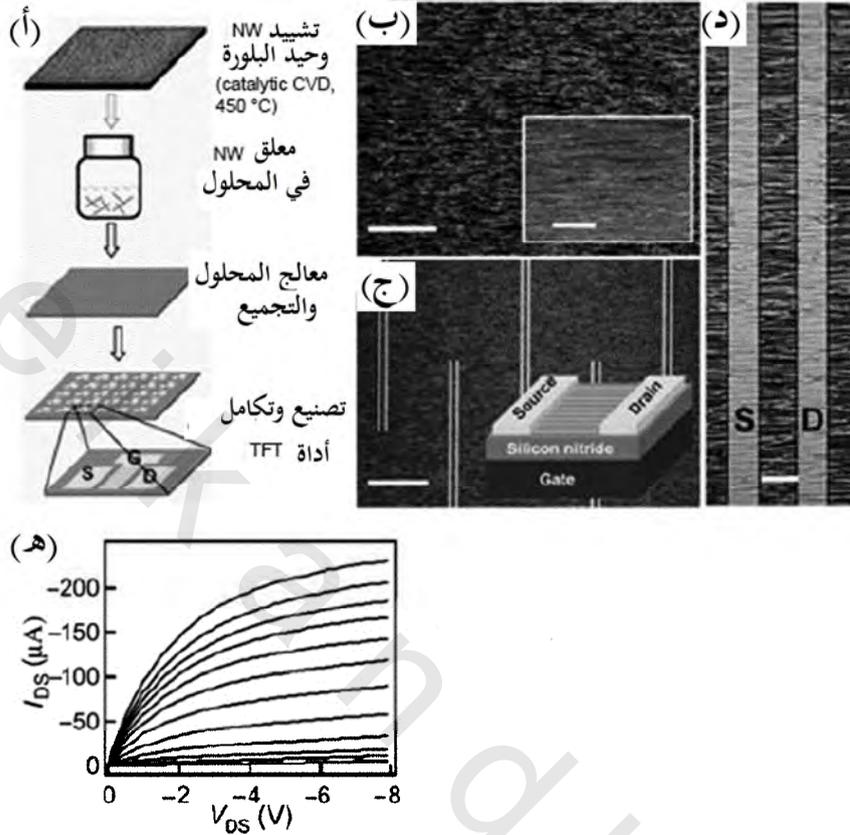
وقد تم الإعلان عن الأسلاك الفلزية المتوسطة، المصنعة من خلال الترسيب الكهربائي بخطوة الحافة، كحساسات غازية ممتازة بالنسبة لغازات H_2 و NH_3 [160,175]. إن آلية الاستشعار مشابهة لحساسات الوصلة النانوية؛ نظراً لأن غالبية هذه

الأسلاك المتوسطة تتكون من سلسلة الجسيمات الفلزية النانوية المتصلة بالحدود بين الجسيمات، التي تعمل كوصلات نانوية. وعلى سبيل المثال، فجسيمات البلاديوم Pd النانوية في أسلاك متوسطة، توسع وتزيد التوصيلية الكهربائية في وجود الـ H_2 [160].

٣,٧,٢ التطبيقات الأخرى لتجمعات المكونات المتكاملة نانوية الحجم

Other Applications of Integrated Nanoscale Component Assemblies

بخلاف تطبيقات الاستشعار، توفر أيضاً الأنظمة نانوية التركيب المتكاملة وسائل جديدة لمجالات أخرى، مثل تخزين المعلومات عالية الكثافة، والتطبيقات الإلكترونية الدقيقة الأخرى وعلى سبيل المثال، فلقد تم تصنيع الترانزستورات النانوية بأسلاك أشباه الموصلات النانوية الفردية، أو أنابيب الكربون النانوية بأداء يضاهي، أو يزيد عن المواد التقليدية [176, 177]. وتم تصنيع ترانزستورات الغشاء الرقيق العيانية (TFTs)، باستخدام سلك السيليكون Si النانوي الموجه، أو أشربة كبريتيد الكاديوم CdS النانوية كقنوات شبه موصلة [178]. وأنتجت هذه الترانزستورات TEFs عالية الأداء على ركائز متنوعة، بما في ذلك المواد البلاستيكية، باستخدام عملية تجميع منخفضة درجة الحرارة موضحة في الشكل رقم (٣,٢٣). وانتشرت الأسلاك النانوية المشكلة مسبقاً في المحلول، وتجمعت على السطح الرقيقة المختارة، من خلال تراصف موجّه التدفق. تعرض ترانزستورات الغشاء الرقيق هذه تشابهاً لذلك، ومتفوقة في بعض حالات بارامترات الترانزستور الرئيسة للتطبيقات الإلكترونية الكبيرة عند مقارنتها إلى الفلزات المستخدمة حالياً لهذا التطبيق.



الشكل رقم (٢٣، ٣). ترانزستور غشاء رقيق سلك نانوي (NW-TFT). (أ) عملية الـ NW-TFT. (ب) صورة مجهرية بصرية لغشاء رقيق سلك نانوي متراص بالتدفق (بمقياس ٨٠ ميكرومتر). يعرض الشكل تكبيراً أعلى (بمقياس ٢٠ ميكرومتر). (ج) الصورة المجهرية البصرية لـ NW-TFTs المصنعة على أغشية رقيقة سلك نانوي (بمقياس ١٠٠ ميكرومتر). (د) الصورة المجهرية لـ NW-TFT، حيث ترى بوضوح مصفوفات متوازية من أسلاك نانوية، لتقريب المسافة الكاملة من المصدر إلى إلكتروادات التصريف (بمقياس ٥ ميكرومتر). (هـ) تيار التصريف (I_{DS}) مقابل فولتية مصدر التصريف (V_{DS}) عند تزايد فولطيات البوابة (V_{GS}) في خطوات 1V، البادئة من القمة عند $V_{GS} = -10$ فولت (من المرجع [178]).

وبالنسبة لتطبيقات تخزين المعلومات عالية الكثافة، تتطلب وسائط تخزين المعلومات مواد فَرّومغناطيسية في درجة حرارة الغرفة، بأحجام نطاقات مغناطيسية منخفضة. وتحتوي شبكيات فائقة وحيدة المكون، ثنائية أو ثلاثية الأبعاد، متجمعة من جسيمات الكوبالت النانوية، بقطر يتراوح من ٢ إلى ١١ نانومتر، على حجوم مجالات مغناطيسية صغيرة، ولكنها تكون ذات بارامغناطيسية فائقة في درجة حرارة الغرفة، وبناءً على ذلك، لا تصلح لتطبيقات وسائط تخزين المعلومات [6,179, 180]. وقد أعلن سكوموريف Skumryev وآخرون، أن جسيمات الكوبالت Co النانوية الفَرّومغناطيسية المعزولة، تكون مدفونة في منظومة فَرّومغناطيسية مضادة، تعرض السلوك الفَرّومغناطيسي في درجة حرارة الغرفة، نتيجة للاقتران المغناطيسي. والطاقة متباينة الخواص المغناطيسية الزائدة المتولدة، تتجاوز الطاقة الحرارية؛ مما يؤدي إلى خواص فَرّومغناطيسية [181]. ولتطوير أنظمة تخزين المعلومات عالية الكثافة، فقد تم دراسة مصفوفات الأسلاك النانوية ثنائية الأبعاد بشكل كثيف؛ بسبب مغنطتها المحورية متباينة الخواص [112,182]. وتمتلك شبكات أسلاك الكوبالت Co النانوية ثلاثية الأبعاد- لا تشبه أغشية الكوبالت الرقيقة، أو مصفوفة الأسلاك ثنائية الأبعاد- مغناطيسية متباينة الخواص، بقسرية محسنة ٢٥٥ أوستد (Oe) أوستد: وحدة شدة المجال المغناطيسي)، مقارنة مع قسرية أغشية الكوبالت الرقيقة، التي تكون من الرتبة ١٠ أوستد [112].

٣,٨ الملاحظات الختامية Concluding Remarks

إن تقنية النانو، هي آخر ثورة في العلم والتقنية. وعلى أية حال، يعتمد مستقبل تقنية النانو على فهم، واكتشاف خواص المادة على المستوى النانومتري، وتصنيع فعال لمواد نانوية، والأكثر أهمية، تطبيقات أجهزة المواد النانوية للاستخدام في تطبيقات العالم الواقعي. ويلخص الفصل أعلاه تصنيع الأنظمة نانوية التركيب،

المتكونة من كتل بناء منخفضة الأبعاد، كجزء صغير جداً من تقنية النانو. وعلى أية حال، نعتقد حقاً أن الدمج بين تقنيات التصنيع من أسفل لأعلى المتاحة حالياً، وأساليب من القمة للقاع- الانسجام بين الطبيعة والحضارة الصناعية- قد يوجه البحث في تقنية النانو إلى عصر جديد.

المراجع References

- 1 Alivisatos, A. P., Semiconductor clusters, nanocrystals, and quantum dots. *Science* (Washington, D. C.), 1996. 271 (5251), 933-937.
- 2 Xia, Y., P. Yang, Y. Sun, Y. Wu, B. Mayers, B. Gates, Y. Yin, F. Kim, H. Yan, One-dimensional nanostructures: synthesis, characterization, and applications. *Adv. Mater.* 2003. 15 (5), 353-389.
- 3 Corso, M., W. Auwaerter, M. Muntwiler, A. Tamai, T. Greber, J. Osterwalder, Boron nitride nanomesh. *Science* 2004. 303 (5655), 217-220.
- 4 Wang, Z. L., Structural analysis of self-assembling nanocrystal superlattices. *Adv. Mater.* 1998. 10 (1), 13-30.
- 5 Redl, F. X., K. S. Cho, C.B. Murray, S. O'Brien, Three-dimensional binary superlattices of magnetic nanocrystals and semiconductor quantum dots. *Nature* 2003. 424 (6943), 968-971.
- 6 Sun, S., C. B. Murray, D. Weller, L. Folks, A. Moser, Monodisperse FePt nanoparticles and ferromagnetic FePt nanocrystal superlattices. *Science* 2000. 287 (5460), 1989-1992.
- 7 Galow, T. H., A. K. Boal, V. M. Rotello, A "building block" approach to mixed-colloid systems through electrostatic self-organization. *Adv. Mater.* 2000. 12 (8), 576-579.
- 8 Hiramatsu, H., F. E. Osterloh, pH-Controlled assembly and disassembly of electrostatically linked CdSe-SiO₂ and Au-SiO₂ nanoparticle clusters. *Langmuir* 2003. 19 (17), 7003-7011.
- 9 Kolny, J., A. Kornowski, H. Weller, Self-organization of cadmium sulfide and gold nanoparticles by electrostatic interaction. *Nano Lett.* 2002. 2 (4), 361-364.
- 10 Hao, E., B. Yang, J. Zhang, X. Zhang, J. Sun, J. Shen, Assembly of alternating TiO₂ and CdS nanoparticle composite films. *J. Mater. Chem.* 1998. 8 (6), 1327-1328.
- 11 Boal, A. K., V. M. Rotello, Fabrication and self-optimization of multivalent receptors on nanoparticle scaffolds. *J. Am. Chem. Soc.* 2000. 122 (4), 734-735.
- 12 Gomez, S., L. Erades, K. Philippot, B. Chaudret, V. Colliere, O. Balmes, J.-O. Bovin, Platinum colloids stabilized by bifunctional ligands: self-organization and connection to gold. *Chem. Commun.* 2001(16), 1474-1475.

- 13 Han, L., J. Luo, N. N. Kariuki, M. M. Maye, V. W. Jones, C. J. Zhong, Novel interparticle spatial properties of hydrogen-bonding mediated nanoparticle assembly. *Chem. Mater.* 2003. 15 (1), 29–37.
- 14 Wang, T., D. Zhang, W. Xu, S. Li, D. Zhu, New approach to the assembly of gold nanoparticles: formation of stable gold nanoparticle ensemble with chainlike structures by chemical oxidation in solution. *Langmuir*, 2002. 18 (22), 8655–8659.
- 15 Mayer, C. R., S. Neveu, and V. Cabuil, 3D hybrid nanonetworks from gold-functionalized nanoparticles. *Adv. Mater.* 2002. 14 (8), 595–597.
- 16 Kiely, C. J., J. Fink, M. Brust, D. Bethell, D. J. Schiffrin, Spontaneous ordering of bimodal ensembles of nanoscopic gold clusters. *Nature* 1998. 396 (6710), 444–446.
- 17 Whetten, R. L., J. T. Khoury, M. M. Alvarez, S. Murthy, I. Vezmar, Z. L. Wang, P. W. Stephens, C. L. Cleveland, W. D. Luedtke, U. Landman, Nanocrystal gold molecules. *Adv. Mater.* 1996. 8 (5), 428–433.
- 18 Korgel, B.A., S. Fullam, S. Connolly, D. Fitzmaurice, Assembly and self-organization of silver nanocrystal superlattices: ordered “soft spheres”. *J. Phys. Chem. B* 1998. 102 (43), 8379–8388.
- 19 Puentes, V. F., K. M. Krishnan, P. Alivisatos, Synthesis, self-assembly, and magnetic behavior of a two-dimensional superlattice of single-crystal Fe_3O_4 -Co nanoparticles. *Appl. Phys. Lett.* 2001. 78 (15), 2187–2189.
- 20 Gao, F., Q. Lu, D. Zhao, Controllable assembly of ordered semiconductor Ag_2S nanostructures. *Nano Lett.* 2003. 3 (1), 85–88.
- 21 Hu, K., M. Brust, A. J. Bard, Characterization and surface charge measurement of selfassembled CdS nanoparticle films. *Chem. Mater.* 1998. 10 (4), 1160–1165.
- 22 Nakanishi, T., B. Ohtani, K. Uosaki, Fabrication and characterization of CdS-nanoparticle mono- and multilayers on a self-assembled monolayer of alkanedithiols on gold. *J. Phys. Chem. B* 1998. 102 (9), 1571–1577.
- 23 Marx, E., D. S. Ginger, K. Walzer, K. Stokbro, N. C. Greenham, Self-assembled monolayers of CdSe nanocrystals on doped GaAs substrates. *Nano Lett.* 2002. 2 (8), 911–914.
- 24 Shevchenko, E. V., D. V. Talapin, A. L. Rogach, A. Kornowski, M. Haase, H. Weller, Colloidal synthesis and self-assembly of CoPt_3 nanocrystals.[Erratum for *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 11480–11485] *J. Am. Chem. Soc.* 2002.124 (46), 13958.
- 25 Kiely, C. J., J. Fink, J. G. Zheng, M. Brust, D. Bethell, D. J. Schiffrin, Ordered colloidal nanoalloys. *Adv. Mater.* 2000. 12 (9), 640–643.
- 26 Ostrander, J. W., A. A. Mamedov, N. A. Kotov, Two modes of linear layer-by-layer growth of nanoparticle-polyelectrolyte multilayers and different interactions in the layer-by-layer deposition. *J. Am. Chem. Soc.* 2001. 123 (6), 1101–1110.

- 27 Caruso, F., H. Lichtenfeld, M. Giersig, H. Moehwald, Electrostatic self-assembly of silica nanoparticle-polyelectrolyte multilayers on polystyrene latex particles. *J. Am. Chem. Soc.* 1998. 120 (33), 8523–8524.
- 28 Feldheim, D. L., K. C. Grabar, M. J. Natan, T. E. Mallouk, Electron transfer in self-assembled inorganic polyelectrolyte/metal nanoparticle heterostructures. *J. Am. Chem. Soc.* 1996. 118 (32), 7640–7641.
- 29 Cheng, W., S. Dong, E. Wang, Iodine-induced gold-nanoparticle fusion/fragmentation / aggregation and iodine-linked nanostructured assemblies on a glass substrate. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003. 42 (4), 449–452.
- 30 Frankamp, B. L., A. K. Boal, V. M. Rotello, Controlled interparticle spacing through self-assembly of au nanoparticles and poly(amidoamine) dendrimers. *J. Am. Chem. Soc.* 2002. 124 (51), 15146–15147.
- 31 Fullam, S., H. Rensmo, S. N. Rao, D. Fitzmaurice, Noncovalent self-assembly of silver and gold nanocrystal aggregates in solution. *Chem. Mater.* 2002. 14 (9), 3643–3650.
- 32 Dujardin, E., S. Mann, L.-B. Hsin, C. R. C. Wang, DNA-driven self-assembly of gold nanorods. *Chem. Commun.* 2001(14), 1264–1265.
- 33 Mann, S., W. Shenton, M. Li, S. Connolly, D. Fitzmaurice, Biologically programmed nanoparticle assembly. *Adv. Mater.* 2000. 12 (2), 147–150.
- 34 Boal, A. K., F. Ilhan, J. E. DeRouchey, T. Thurn-Albrecht, T. P. Russell, V. M. Rotello, Self-assembly of nanoparticles into structured spherical and network aggregates. *Nature*, 2000. 404 (6779), 746–748.
- 35 Alivisatos, A. P., K. P. Johnsson, X. Peng, T. E. Wilson, C. J. Loweth, M. P. Bruchez, Jr., P. G. Schultz, Organization of nanocrystal molecules' using DNA. *Nature* 1996. 382 (6592), 609–611.
- 36 Mirkin, C. A., R. L. Letsinger, R. C. Mucic, J. J. Storhoff, A DNA-based method for rationally assembling nanoparticles into macroscopic materials. *Nature* 1996. 382 (6592), 607–609.
- 37 Zeng, H., J. Li, J. P. Liu, Z. L. Wang, S. Sun, Exchange-coupled nanocomposite magnets by nanoparticle self-assembly. *Nature* 2002. 420 (6914), 395–398.
- 38 Dumestre, F., B. Chaudret, C. Amiens, M. Respaud, P. Fejes, P. Renaud, P. Zurcher, Unprecedented crystalline super-lattices of monodisperse cobalt nanorods. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003. 42 (42), 5213–5216.
- 39 Chang, Y., H. C. Zeng, Controlled synthesis and self-assembly of single-crystalline cuo nanorods and nanoribbons. *Crystal Growth Design* 2004. 4 (2), 397–402.
- 40 Nikoobakht, B., Z. L. Wang, M. A. El-Sayed, Self-assembly of gold nanorods. *J. Phys. Chem. B* 2000. 104 (36), 8635–8640.
- 41 Li, L.-s., J. Walda, L. Manna, A. P. Alivisatos, Semiconductor nanorod liquid crystals. *Nano Lett.* 2002. 2 (6), 557–560.
- 42 Kim, F., S. Kwan, J. Akana, P. Yang, Langmuir- Blodgett nanorod assembly. *J. Am. Chem. Soc.* 2001. 123 (18), 4360–4361.
- 43 Kwan, S., F. Kim, J. Akana, P. Yang, Synthesis and assembly of BaWO₄ nanorods. *Chem. Commun.* 2001(5), 447–448.

- 44 Onsager, I., *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1949. 51 (627).
- 45 Li, L.-S., A. P. Alivisatos, Semiconductor nanorod liquid crystals and their assembly on a substrate. *Adv. Mater.* 2003. 15 (5), 408–411.
- 46 Jana, N. R., L. A. Gearheart, S. O. Obare, C. J. Johnson, K. J. Edler, S. Mann, C. J. Murphy, Liquid crystalline assemblies of ordered gold nanorods. *J. Mater. Chem.* 2002. 12 (10), 2909–2912.
- 47 Kovtyukhova, N. I., T. E. Mallouk, Nanowires as building blocks for self-assembling logic and memory circuits. *Chem. Eur. J.* 2002. 8 (19), 4354–4363.
- 48 Park, S., J.-H. Lim, S.-W. Chung, C. A. Mirkin, Self-assembly of mesoscopic metal-polymer amphiphiles. *Science* 2004. 303 (5656), 348–351.
- 49 Love, J. C., A. R. Urbach, M. G. Prentiss, G. M. Whitesides, Three-dimensional selfassembly of metallic rods with submicron diameters using magnetic interactions. *J. Am. Chem. Soc.* 2003. 125 (42), 12696–12697.
- 50 Flynn, C. E., S.-W. Lee, B. R. Peelle, A. M. Belcher, Viruses as vehicles for growth, organization and assembly of materials. *Acta Mater.* 2003. 51 (19), 5867–5880.
- 51 Mao, C., D. J. Solis, B. D. Reiss, S. T. Kottmann, R. Y. Sweeney, A. Hayhurst, G. Georgiou, B. Iverson, A. M. Belcher, Virusbased toolkit for the directed synthesis of magnetic and semiconducting nanowires. *Science* 2004. 303 (5655), 213–217.
- 52 Mucic, R. C., J. J. Storhoff, C. A. Mirkin, R. L. Letsinger, DNA-directed synthesis of binary nanoparticle network materials. *J. Am. Chem. Soc.* 1998. 120 (48), 12674–12675.
- 53 Mbindyo, J. K. N., B. D. Reiss, B. R. Martin, C. D. Keating, M. J. Natan, T. E. Mallouk, DNA-directed assembly of gold nanowires on complementary surfaces. *Adv. Mater.* 2001. 13 (4), 249–254.
- 54 Braun, E., Y. Eichen, U. Sivan, G. Ben-Yoseph, DNA-templated assembly and electrode attachment of a conducting silver wire. *Nature* 1998. 391 (6669), 775–778.
- 55 Li, H., S. H. Park, J. H. Reif, T. H. LaBean, H. Yan, DNA-templated self-assembly of protein and nanoparticle linear arrays. *J. Am. Chem. Soc.* 2004. 126 (2), 418–419.
- 56 Liu, D., S. H. Park, J. H. Reif, T. H. LaBean, DNA nanotubes self-assembled from triplecrossover tiles as templates for conductive nanowires. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2004. 101 (3), 717–722.
- 57 Shenton, W., S. A. Davis, S. Mann, Directed self-assembly of nanoparticles into macroscopic materials using antibody-antigen recognition. *Adv. Mater.* 1999. 11 (6), 449–452.
- 58 Caswell, K. K., J. N. Wilson, U.H. F. Bunz, C. J. Murphy, Preferential end-to-end assembly of gold nanorods by biotin-streptavidin connectors. *J. Am. Chem. Soc.* 2003. 125 (46), 13914–13915.
- 59 Douglas, T., M. Young, Virus particles as templates for materials synthesis. *Adv. Mater.* 1999. 11 (8), 679–681.

- 60 Douglas, T., E. Strable, D. Willits, A. Aitouchen, M. Libera, M. Young, Protein engineering of a viral cage for constrained nanomaterials synthesis. *Adv. Mater.* 2002. 14 (6), 415–418.
- 61 Qi, L., H. Colfen, M. Antonietti, M. Li, J. D. Hopwood, A. J. Ashley, S. Mann, Formation of BaSO₄ fibres with morphological complexity in aqueous polymer solutions. *Chem. Eur. J.* 2001. 7 (16), 3526–3532.
- 62 Yu, S.-H., M. Antonietti, H. Coelfen, J. Hartmann, Growth and self-assembly of BaCrO₄ and BaSO₄ nanofibers toward hierarchical and repetitive superstructures by polymer-controlled mineralization reactions. *Nano Lett.* 2003. 3 (3), 379–382.
- 63 Tian, Z. R., J. A. Voigt, J. Liu, B. McKenzie, M. J. McDermott, Biomimetic arrays of oriented helical ZnO nanorods and columns. *J. Am. Chem. Soc.* 2002. 124 (44), 12954–12955.
- 64 Tian, Z. R., J. A. Voigt, J. Liu, B. McKenzie, M. J. McDermott, M. A. Rodriguez, H. Konishi, H. Xu, Complex and oriented ZnO nanostructures. *Nat. Mater.* 2003. 2 (12), 821–826.
- 65 Kim, E., Y. Xia, G. M. Whiteside, Two- and three-dimensional crystallization of polymeric microspheres by micromolding in capillaries. *Adv. Mater.* 1996. 8 (3), 245–247.
- 66 Yang, S. M., G. A. Ozin, Opal chips. Vectorial growth of colloidal crystal patterns inside silicon wafers. *Chem. Comm.* 2000, 24, 2507–2508.
- 67 Messer, B., J. H. Song, P. Yang, Microchannel networks for nanowire patterning. *J. Am. Chem. Soc.* 2000. 10232–10233.
- 68 Ozin, G. A., S. M. Yang, The race for the photonic chip: colloidal crystal assembly in silicon wafers. *Adv. Functional Mater.* 2001. 95–104.
- 69 Yin, Y., Y. Lu, B. Gates, Y. Xia, Template-assisted self-assembly: a practical route to complex aggregates of monodispersed colloids with well-defined sizes, shapes, and structures. *J. Am. Chem. Soc.* 2001. 8718–8729.
- 70 Lu, G., X. Chen, J. Yao, W. Li, G. Zhang, D. Zhao, B. Yang, J. Shen, Fabricating ordered voids in a colloidal crystal film-substrate system by using organic liquid patterns as templates. *Adv. Mater.* 2002. 1799–1802.
- 71 van Blaaderen, A., R. Rue, P. Wiltzius, Template-directed colloidal crystallization. *Nature* 1997. 321–324.
- 72 Yin, Y., Y. Xia, Growth of large colloidal crystals with their (100) planes oriented parallel to the surfaces of supporting substrates. *Adv. Mater.* 2002. 605–608.
- 73 Aizenberg, J., P. V. Braun, P. Wiltzius, Patterned colloidal deposition controlled by electrostatic and capillary forces. *Phys. Rev. Lett.* 2000. 84 (13), 2997–3000.
- 74 Lee, I., H. Zheng, M. F. Rubner, P. T. Hammond, Controlled cluster size in patterned particle arrays via directed adsorption on confined surfaces. *Adv. Mater.* 2002. 14 (8), 572–577.
- 75 Demers, L. M., C. A. Mirkin, Combinatorial templates generated by dip-pen nanolithography for the formation of two-dimensional particle arrays. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001. 40 (16), 3069–3071.

- 76 Hayward, R. C., A. Saville, A. Aksay, Electrophoretic assembly of colloidal crystals with optically tunable micropatterns. *Nature* 2000. 404 (6773), 56–59.
- 77 Werts, M. H. V., M. Lambert, J.-P. Bourgoïn, M. Brust, Nanometer scale patterning of Langmuir-Blodgett films of gold nanoparticles by electron beam lithography. *Nano Lett.* 2002. 2 (1), 43–47.
- 78 Hamann, H. F., S. I. Woods, S. Sun, Direct thermal patterning of self-assembled nanoparticles. *Nano Lett.* 2003. 3 (12), 1643–1645.
- 79 Guo, Q., X. Teng, S. Rahman, H. Yang, Patterned Langmuir-Blodgett films of monodisperse nanoparticles of iron oxide using soft lithography. *J. Am. Chem. Soc.* 2003. 125 (3), 630–631.
- 80 Yao, J., X. Yan, G. Lu, K. Zhang, X. Chen, L. Jiang, B. Yang, Patterning colloidal crystals by lift-up soft lithography. *Adv. Mater.* 2004. 16 (1), 81–84.
- 81 Duan, X., Y. Huang, Y. Cui, J. Wang, C. M. Lieber, Indium phosphide nanowires as building blocks for nanoscale electronic and optoelectronic devices. *Nature* 2001. 409 (6816), 66–69.
- 82 Zhang, H., S. Boussaad, L. Nguyen, N. J. Tao, Magnetic-field-assisted assembly of metal/ polymer/metal junction sensors. *Appl. Phys. Lett.*, 2004. 84 (1), 133–135.
- 83 Giersig, M., P. Mulvaney, Preparation of ordered colloid monolayers by electrophoretic deposition. *Langmuir*, 1993. 9 (12), 3408–3413.
- 84 Giersig, M., P. Mulvaney, Formation of ordered two-dimensional gold colloid lattices by electrophoretic deposition. *J. Phys. Chem.* 1993. 97 (24), 6334–6336.
- 85 Trau, M., N. Yao, E. Kim, Y. Xia, G. M. Whitesides, I.A. Aksay, Microscopic patterning of oriented mesoscopic silica through guided growth. *Nature* 1997. 390 (6661), 674–676.
- 86 Huang, Y., X. Duan, Q. Wei, C. M. Lieber, One-dimensional nanostructures into functional networks. *Science* 2001. 291 (5504), 630–633.
- 87 Ural, A., Y. Li, H. Dai, Electric-field-aligned growth of single-walled carbon nanotubes on surfaces. *Appl. Phys. Lett.* 2002. 81 (18), 3464–3466.
- 88 Morkved, T. L., M. Lu, A. M. Urbas, E. E. Ehrichs, H. M. Jaeger, P. Mansky, T. P. Russell, Local control of microdomain orientation in diblock copolymer thin films with electric fields. *Science* 1996. 273 (5277), 931–933.
- 89 Zhang, Y., A. Chang, J. Cao, Q. Wang, W. Kim, Y. Li, N. Morris, E. Yenilmez, J. Kong, H. Dai, Electric-field-directed growth of aligned single-walled carbon nanotubes. *Appl. Phys. Lett.* 2001. 79 (19), 3155–3157.
- 90 Jin, L., C. Bower, O. Zhou, Alignment of carbon nanotubes in a polymer matrix by mechanical stretching. *Appl. Phys. Lett.* 1998. 73 (9), 1197–1199.
- 91 Haggmueller, R., H. H. Gommans, A. G. Rinzler, J. E. Fischer, K. I. Winey, Aligned single-wall carbon nanotubes in composites by melt processing methods. *Chem. Phys. Lett.* 2000. 330 (3,4), 219–225.
- 92 Vigolo, B., A. Penicaud, C. Coulon, C. Sauder, R. Pailler, C. Journet, P. Bernier, P. Poulin, Macroscopic fibers and ribbons of oriented carbon nanotubes. *Science* 2000. 290 (5495), 1331–1334.

- 93 Launois, P., A. Marucci, B. Vigolo, P. Bernier, A. Derre, P. Poulin, Structural characterization of nanotube fibers by x-ray scattering. *J. Nanosci. Nanotechnol.* 2001. 1 (2), 125–128.
- 94 Fischer, J. E., W. Zhou, J. Vavro, M. C. Llaguno, C. Guthy, R. Haggenueller, M. J. Casavant, D. E. Walters, R. E. Smalley, Magnetically aligned single wall carbon nanotube films: Preferred orientation and anisotropic transport properties. *J. Appl. Phys.* 2003. 93 (4), 2157–2163.
- 95 Trau, M., D. A. Saville, I. A. Aksay, Assembly of colloidal crystals at electrode interfaces. *Langmuir*, 1997. 13 (24), 6375–6381.
- 96 Holgado, M., F. Garcia-Santamaria, A. Blanco, M. Ibisate, A. Cintas, H. Miguez, C. J. Serna, C. Molpeceres, J. Requena, A. Mifsud, F. Meseguer, C. Lopez, Electrophoretic deposition to control artificial opal growth. *Langmuir*, 1999. 15 (14), 4701–4704.
- 97 Klopper, K. D., T.-D. Onuta, D. Amarie, B. Dragnea, Field-induced interfacial properties of gold nanoparticles in AC microelectrophoretic experiments. *J. Phys. Chem. B* 2004. 108 (8), 2547–2553.
- 98 Chandrasekharan, N., P. V. Kamat, Assembling gold nanoparticles as nanostructured films using an electrophoretic approach. *Nano Lett.* 2001. 1 (2), 67–70.
- 99 Teranishi, T., M. Hosoe, T. Tanaka, M. Miyake, Size control of monodispersed Pt nanoparticles and Their 2D organization by electrophoretic deposition. *J. Phys. Chem. B* 1999. 103 (19), 3818–3827.
- 100 Affoune, A. M., B. L. V. Prasad, H. Sato, T. Enoki, Electrophoretic deposition of nanosized diamond particles. *Langmuir*, 2001. 17 (2), 547–551.
- 101 Ke, C., Z. Ni, Y. J. Wang, Y. Tang, Y. Gu, Z. Gao, W. L. Yang, Electrophoretic assembly of nanozeolites: zeolite coated fibers and hollow zeolite fibers. *Chem. Commun.* 2001(8), 783–784.
- 102 Collier, C. P., R. J. Saykally, J. J. Shiang, S. E. Henrichs, J. R. Heath, Reversible tuning of silver quantum dot monolayers through the metal-insulator transition. *Science* 1997. 277 (5334), 1978–1981.
- 103 Chung, S. W., G. Markovich, J. R. Heath, Fabrication and alignment of wires in two dimensions. *J. Phys. Chem. B* 1998. 102 (35), 6685–6687.
- 104 Tao, A., F. Kim, C. Hess, J. Goldberger, R. He, Y. Sun, Y. Xia, P. Yang, Langmuir-Blodgett silver nanowire monolayers for molecular sensing using surface-enhanced Raman spectroscopy. *Nano Lett.* 2003. 3 (9), 1229–1233.
- 105 Yang, P., F. Kim, Langmuir-Blodgett assembly of one-dimensional nanostructures. *Chemphyschem* 2002. 3 (6), 503–506.
- 106 Whang, D., S. Jin, Y. Wu, C. M. Lieber, Largescale hierarchical organization of nanowire arrays for integrated nanosystems. *Nano Lett.* 2003. 3 (9), 1255–1259.
- 107 Joo, S. H., S. J. Choi, I. Oh, J. Kwak, Z. Liu, O. Terasaki, R. Ryoo, Ordered nanoporous arrays of carbon supporting high dispersions of platinum nanoparticles. *Nature* 2001. 412 (6843), 169–172.

- 108 Sakamoto, Y., M. Kaneda, O. Terasaki, D. Y. Zhao, J. M. Kim, G. Stucky, H. J. Shin, R. Ryoo, Direct imaging of the pores and cages of three-dimensional mesoporous materials. *Nature* 2000. 408 (6811), 449–453.
- 109 Wang, D., W. L. Zhou, B. F. McCaughey, J. E. Hampsey, X. Ji, Y.-B. Jiang, H. Xu, J. Tang, R. H. Schmehl, C. O'Connor, C. J. Brinker, Y. Lu, Electrodeposition of metallic nanowire thin films using mesoporous silica templates. *Adv. Mater.* 2003. 15 (2), 130–133.
- 110 Martin, C. R., Nanomaterials: a membranebased synthetic approach. *Science* 1994. 266 (5193), 1961–1966.
- 111 Martin, B. R., D. J. Dermody, B. D. Reiss, M. Fang, L. A. Lyon, M. J. Natan, T. E. Mallouk, Orthogonal self-assembly on colloidal gold-platinum nanorods. *Adv. Mater.* 1999. 11 (12), 1021–1025.
- 112 Thurn-Albrecht, T., J. Schotter, G. A. Kastle, N. Emley, T. Shibauchi, L. Krusin-Elbaum, K. Guarini, C. T. Black, M. T. Tuominen, T. P. Russell, Ultrahigh-density nanowire arrays grown in self-assembled diblock copolymer templates. *Science* 2000. 290 (5499), 2126–2129.
- 113 Attard, G. S., P. N. Bartlett, N. R. B. Coleman, J. M. Elliott, J. R. Owen, J. H. Wang, Mesoporous platinum films from lyotropic liquid crystalline phases. *Science* 1997. 278 (5339), 838–840.
- 114 Huang, L., H. Wang, Z. Wang, A. Mitra, K. N. Bozhilov, Y. Yan, Nanowire arrays electrodeposited from liquid crystalline phases. *Adv. Mater.* 2002. 14 (1), 61–64.
- 115 Lopes, W. A., H. M. Jaeger, Hierarchical selfassembly of metal nanostructures on diblock copolymer scaffolds. *Nature*, 2001. 414 (6865), 735–738.
- 116 Kresge, C., M. Leonowicz, W. Roth, C. Vartuli, J. Beck, Ordered mesoporous molecular sieves synthesized by a liquid-crystal template mechanism. *Nature* 1992. 359, 710–712.
- 117 Lu, Y., R. Ganguli, C. A. Drewien, M. T. Anderson, C. J. Brinker, W. Gong, Y. Guo, H. Soyez, B. Dunn, M. H. Huang, J. I. Zink, Continuous formation of supported cubic and hexagonal mesoporous films by sol-gel dip-coating. *Nature* 1997. 389 (6649), 364–368.
- 118 Lu, Y., H. Fan, A. Stump, T. L. Ward, T. Rieker, C. J. Brinker, Aerosol-assisted self-assembly of mesostructured spherical nanoparticles. *Nature* 1999. 398 (6724), 223–226.
- 119 Lu, Y., B. F. McCaughey, D. Wang, J. E. Hampsey, D. Niles, C. J. Brinker, Aerosol-assisted formation of mesostructured thin film. *Adv. Mater.* 2003, accepted.
- 120 Yang, P., D. Zhao, B. F. Chmelka, G. D. Stucky, Triblock-copolymer-directed syntheses of large-pore mesoporous silica fibers. *Chem. Mater.* 1998. 10 (8), 2033–2036.
- 121 Feng, P., X. Bu, G. D. Stucky, D. J. Pine, Monolithic mesoporous silica templated by microemulsion liquid crystals. *J. Am. Chem. Soc.* 2000. 122 (5), 994–995.

- 122 Huang, M. H., A. Choudrey, P. Yang, Ag nanowire formation within mesoporous silica. *Chem. Commun.* 2000. (12), 1063–1064.
- 123 Coleman, N. R. B., N. O'Sullivan, K. M. Ryan, T. A. Crowley, M. A. Morris, T. R. Spalding, D. C. Steytler, J. D. Holmes, Synthesis and characterization of dimensionally ordered semiconductor nanowires within mesoporous silica. *J. Am. Chem. Soc.* 2001. 123 (29), 7010–7016.
- 124 Lee, K.-B., S.-M. Lee, J. Cheon, Size-controlled synthesis of Pd nanowire using a mesoporous silica template via chemical vapor infiltration. *Adv. Mater.* 2001. 13 (7), 517–520.
- 125 Zhang, Z., S. Dai, D. A. Blom, J. Shen, Synthesis of ordered metallic nanowires inside ordered mesoporous materials through electroless deposition. *Chem. Mater.* 2002. 14 (3), 965–968.
- 126 Kang, H., Y.-w. Jun, J.-I. Park, K.-B. Lee, J. Cheon, Synthesis of porous palladium superlattice nanoballs and nanowires. *Chem. Mater.* 2000. 12 (12), 3530–3532.
- 127 Whitehead, A. H., J. M. Elliott, J. R. Owen, G. S. Attard, Electrodeposition of mesoporous tin films. *Chem. Commun.* 1999(4), 331–332.
- 128 Nelson, P. A., J. M. Elliott, G. S. Attard, J. R. Owen, Mesoporous nickel/nickel oxide – a nanoarchitected electrode. *Chem. Mater.* 2002. 14 (2), 524–529.
- 129 Liu, L., M. Singh, V. T. John, G. L. McPherson, J. He, V. Agarwal, A. Bose, Shear-induced alignment and nanowire silica synthesis in a rigid crystalline surfactant mesophase. *J. Am. Chem. Soc.* 2004. 126 (8), 2276–2277.
- 130 Walsh, D., L. Arcelli, T. Ikoma, J. Tanaka, S. Mann, Dextran templating for the synthesis of metallic and metal oxide sponges. *Nature Mater.* 2003. 2 (6), 386–390.
- 131 Huang, J., T. Kunitake, Nano-Precision Replication of Natural Cellulosic Substances by Metal Oxides. *J. Am. Chem. Soc.* 2003. 125 (39), 11834–11835.
- 132 Yue, J., V. Sankaran, R. E. Cohen, R. R. Schrock, Interconversion of ZnF₂ and ZnS nanoclusters within spherical microdomains in block copolymer films. *J. Am. Chem. Soc.* 1993. 115 (10), 4409–4410.
- 133 Sankaran, V., J. Yue, R. E. Cohen, R. R. Schrock, R.J. Silbey, Synthesis of zinc sulfide clusters and zinc particles within microphase-separated domains of organometallic block copolymers. *Chem. Mater.* 1993. 5 (8), 1133–1142.
- 134 Horiuchi, S., M. I. Sarwar, Y. Nakao, Nanoscale assembly of metal clusters in block copolymer films with vapor of a metal-acetylacetonato complex using a dry process. *Adv. Mater.* 2000. 12 (20), 1507–1511.
- 135 Horiuchi, S., T. Fujita, T. Hayakawa, Y. Nakao, Three-dimensional nanoscale alignment of metal nanoparticles using block copolymer films as nanoreactors. *Langmuir*, 2003. 19 (7), 2963–2973.
- 136 Li, D., Y. Xia, Direct fabrication of composite and ceramic hollow nanofibers by electrospinning. *Nano Lett.* 2004. 4 (5), 933–938.
- 137 Reneker, D. H., A. L. Yarin, H. Fong, S. Koombhongse, Bending instability of electrically charged liquid jets of polymer solutions in electrospinning. *J. Appl. Phys.* 2000. 87 (9, Pt. 1), 4531–4547.

- 138 Greene, L. E., M. Law, J. Goldberger, F. Kim, J. C. Johnson, Y. Zhang, R. J. Saykally, P. Yang, Low-temperature wafer-scale production of ZnO nanowire arrays. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003. 42 (26), 3031–3034.
- 139 Huang, M. H., S. Mao, H. Feick, H. Yan, Y. Wu, H. Kind, E. Weber, R. Russo, P. Yang, Room-temperature ultraviolet nanowire nanolasers. *Science* 2001. 292 (5523), 1897–1899.
- 140 Melosh, N. A., A. Boukai, F. Diana, B. Gerardot, A. Badolato, P. M. Petroff, J. R. Heath, Ultrahigh-density nanowire lattices and circuits. *Science* 2003. 300 (5616), 112–115.
- 141 Li, D., Y. Wang, Y. Xia, Electrospinning nanofibers as uniaxially aligned arrays and layer-by-layer stacked films. *Adv. Mater.* 2004. 16 (4), 361–366.
- 142 Li, W. Z., S. S. Xie, L. X. Qian, B. H. Chang, B. S. Zou, W. Y. Zhou, R. A. Zhao, G. Wang, Large-scale synthesis of aligned carbon nanotubes. *Science* 1996. 274 (5293), 1701–1703.
- 143 Ren, Z. F., Z. P. Huang, J. W. Xu, J. H. Wang, P. Bush, M. P. Siegel, P. N. Provencio, Synthesis of large arrays of well-aligned carbon nanotubes on glass. *Science* 1998. 282 (5391), 1105–1107.
- 144 Tian, Z. R., J. A. Voigt, J. Liu, B. McKenzie, H. Xu, Large oriented arrays and continuous films of TiO₂-based nanotubes. *J. Am. Chem. Soc.* 2003. 125 (41), 12384–12385.
- 145 Zhou, J., N.-S. Xu, S.-Z. Deng, J. Chen, J.-C. She, Z.-L. Wang, Large-area nanowire arrays of molybdenum and molybdenum oxides: synthesis and field emission properties. *Adv. Mater.* 2003. 15 (21), 1835–1840.
- 146 Chen, L. C., S. W. Chang, C. S. Chang, C. Y. Wen, J. J. Wu, Y. F. Chen, Y. S. Huang, K. H. Chen, Catalyst-free and controllable growth of SiC_xN_y nanorods. *J. Phys. Chem. Solids* 2001. 62 (9–10), 1567–1576.
- 147 Liang, L., J. Liu, C. F. Windisch, Jr., G. J. Exarhos, Y. Lin, Direct assembly of large arrays of oriented conducting polymer nanowires. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002. 41 (19), 3665–3668.
- 148 Tian, Z. R., J. Liu, J. A. Voigt, B. McKenzie, H. Xu, Hierarchical and self-similar growth of self-assembled crystals. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003. 42 (4), 414–417.
- 149 Liu, J., Y. Lin, L. Liang, J. A. Voigt, D. L. Huber, Z. R. Tian, E. Coker, B. McKenzie, M. J. McDermott, Templateless assembly of molecularly aligned conductive polymer nanowires: A new approach for oriented nanostructures. *Chem. Eur. J.* 2003. 9 (3), 604–611.
- 150 Chan, W. C., S. Nie, Quantum dot bioconjugates for ultrasensitive nonisotopic detection. *Science* 1998. 281 (5385), 2016–2018.
- 151 Bruchez, M., Jr., M. Moronne, P. Gin, S. Weiss, A. P. Alivisatos, Semiconductor nanocrystals as fluorescent biological labels. *Science* 1998. 281 (5385), 2013–2016.
- 152 Taton, T. A., C. A. Mirkin, R. L. Letsinger, Scanometric DNA array detection with nanoparticle probes. *Science* 2000. 289 (5485), 1757–1760.

- 153 Elghanian, R., J. J. Storhoff, R. C. Mucic, R. L. Letsinger, C. A. Mirkin, Selective colorimetric detection of polynucleotides based on the distance-dependent optical properties of gold nanoparticles. *Science* 1997. 277 (5329), 1078–1080.
- 154 Tiefenauer, L. X., G. Kuehne, R. Y. Andres, Antibody-magnetite nanoparticles: In vitro characterization of a potential tumor-specific contrast agent for magnetic resonance imaging. *Bioconjug. Chem.* 1993. 4 (5), 347–352.
- 155 Murthy, S. N., Magnetophoresis: an approach to enhance transdermal drug diffusion. *Pharmazie* 1999. 54 (5), 377–379.
- 156 Kong, J., N. R. Franklin, C. Zhou, M. G. Chapline, S. Peng, K. Cho, H. Dai, Nanotube molecular wires as chemical sensors. *Science* 2000. 287 (5453), 622–625.
- 157 Collins, P. G., K. Bradley, M. Ishigami, A. Zettl, Extreme oxygen sensitivity of electronic properties of carbon nanotubes. *Science* 2000. 287 (5459), 1801–1804.
- 158 Cui, Y., Q. Wei, H. Park, C. M. Lieber, Nanowire nanosensors for highly sensitive and selective detection of biological and chemical species. *Science* 2001. 293 (5533), 1289–1292.
- 159 Huang, J., S. Virji, B. H. Weiller, R. B. Kaner, Polyaniline nanofibers: facile synthesis and chemical sensors. *J. Am. Chem. Soc.* 2003. 125 (2), 314–315.
- 160 Favier, F., E. C. Walter, M. P. Zach, T. Benter, R. M. Penner, Hydrogen sensors and switches from electrodeposited palladium mesowire arrays. *Science* 2001. 293 (5538), 2227–2231.
- 161 Li, C. Z., H. X. He, A. Bogozzi, J. S. Bunch, N. J. Tao, Molecular detection based on conductance quantization of nanowires. *Appl. Phys. Lett.* 2000. 76 (10), 1333–1335.
- 162 Bradley, K., J.-C.P. Gabriel, M. Briman, A. Star, G. Gruner, Charge transfer from ammonia physisorbed on nanotubes. *Phy. Re. Lett.* 2003. 91 (21), 218301/1–218301/4.
- 163 Star, A., T.-R. Han, J.-C.P. Gabriel, K. Bradley, G. Gruener, Interaction of aromatic compounds with carbon nanotubes: correlation to the Hammett parameter of the substituent and measured carbon nanotube FET response. *Nano Lett.* 2003. 3 (10), 1421–1423.
- 164 Someya, T., J. Small, P. Kim, C. Nuckolls, J. T. Yardley, Alcohol Vapor Sensors Based on Single-Walled Carbon Nanotube Field Effect Transistors. *Nano Lett.* 2003. 3 (7), 877–881.
- 165 Star, A., J.-C.P. Gabriel, K. Bradley, G. Gruener, Electronic detection of specific protein binding using nanotube FET devices. *Nano Lett.* 2003. 3 (4), 459–463.
- 166 Hahn, J.-I., C. M. Lieber, Direct ultrasensitive electrical detection of DNA and DNA sequence variations using nanowire nanosensors. *Nano Lett.* 2004. 4 (1), 51–54.
- 167 Li, Z., Y. Chen, X. Li, T.I. Kamins, K. Nauka, R. S. Williams, Sequence-specific label-free DNA sensors based on silicon nanowires. *Nano Lett.* 2004. 4 (2), 245–247.

- 168 Kolmakov, A., Y. Zhang, G. Cheng, M. Moskovits, Detection of CO and O₂ using tin oxide nanowire sensors. *Adv. Mater.* 2003. 15 (12), 997–1000.
- 169 Wang, Y., X. Jiang, Y. Xia, A solution-phase, precursor route to polycrystalline SnO₂ nanowires that can be used for gas sensing under ambient conditions. *J. Am. Chem. Soc.* 2003. 125 (52), 16176–16177.
- 170 Liu, H., J. Kameoka, D. A. Czaplewski, H. G. Craighead, Polymeric nanowire chemical sensor. *Nano Lett.* 2004, 4 (4), 671–675.
- 171 He, H., N. Tao, Interactions of molecules with metallic quantum wires. *Adv. Mater.* 2002. 14 (2), 161–164.
- 172 Xu, B., N. J. Tao, Measurement of single-molecule resistance by repeated formation of molecular junctions. *Science* 2003. 301 (5637), 1221–1223.
- 173 Bogozzi, A., O. Lam, H. He, C. Li, N. J. Tao, L. A. Nagahara, I. Amlani, R. Tsui, Molecular adsorption onto metallic quantum wires. *J. Am. Chem. Soc.* 2001. 123 (19), 4585–4590.
- 174 Rajagopalan, V., S. Boussaad, N. J. Tao, Detection of heavy metal ions based on quantum point contacts. *Nano Lett.* 2003. 3 (6), 851–855.
- 175 Murray, B. J., E. C. Walter, R. M. Penner, Amine vapor sensing with silver mesowires. *Nano Lett.* 2004. 4 (4), 665–670.
- 176 Cui, Y., Z. Zhong, D. Wang, W. U. Wang, C. M. Lieber, High performance silicon nanowire field effect transistors. *Nano Lett.* 2003. 3 (2), 149–152.
- 177 Tans, S. J., A. R. M. Verschueren, C. Dekker, Room-temperature transistor based on a single carbon nanotube. *Nature* 1998. 393 (6680), 49–52.
- 178 Duan, X., C. Niu, V. Sahi, J. Chen, J. W. Parce, S. Empedocles, J. L. Goldman, High-performance thin-film transistors using semiconductor nanowires and nanoribbons. *Nature* 2003. 425 (6955), 274–278.
- 179 Sun, S., C. B. Murray, Synthesis of monodisperse cobalt nanocrystals and their assembly into magnetic superlattices. *J. Appl. Phys.* 1999. 85 (8, Pt. 2A), 4325–4330.
- 180 Black, C. T., C. B. Murray, R. L. Sandstrom, S. Sun, Spin-dependent tunneling in self-assembled cobalt-nanocrystal superlattices. *Science* 2000. 290 (5494), 1131–1134.
- 181 Skumryev, V., S. Stoyanov, Y. Zhang, G. Hadjipanayis, D. Givord, J. Nogues, Beating the superparamagnetic limit with exchange bias. *Nature* 2003. 423 (6942), 850–853.
- 182 Whitney, T. M., J. S. Jiang, P. C. Searson, C. L. Chien, Fabrication and magnetic properties of arrays and metallic nanowires. *Science* 1993. 261 (5126), 1316–1319.

obeikandi.com

محاكيات الكولاجين نانوية التركيب

في هندسة الأنسجة

Nano-structured Collagen Mimics in Tissue Engineering

سيرجي إي . بارامونوف وجيفري د. هارتجرين

Sergey E. Paramonov and Jeffrey D. Hartgerin

١, ٤ المقدمة Introduction

يتكون الجسم البشري من حوالي ١٠^{١٤} خلية، وهذا العدد الضخم من الخلايا، يُنظم ويُحفظ في عدة مستويات من الحجم. أولاً: يجب المحافظة على النمط الظاهري للخلايا سليماً، وليس فقدان التخصص في الشكل أو الوظيفة dedifferentiate إلى أكثر أنواع الخلايا عامة، أو الخضوع لموت الخلايا المبرمج. التالي: يتم تنظيم مجموعات الخلايا في أنسجة الجسم، التي تشكل الأعضاء، وتجميع هذه الأعضاء معاً، لتكوين الفرد الكامل. ويتم الحفاظ على هذا التنظيم في جزء كبير من المصفوفة خارج الخلية extracellular matrix (ECM). إن المصفوفة خارج الخلية، جنباً إلى جنب، مع الخلايا المحيطة، هما المكونان الضروريان لأي نسيج متعدد الخلايا multicellular tissue. والمصفوفة خارج الخلية بيئة بيولوجية معقدة جداً، تقدم الخلايا ليس فقط مع السطح

الذي يتعلق إلى التحرك، ولكن أيضاً بالمعلومات الكيميائية والبيولوجية المخزنة على شكل جزيئات حيوية نشطة، والإنزيمات، وعوامل النمو. وتعتمد وظيفة الأنسجة السليمة بقوة على بنية المصفوفة خارج الخلية وتكوينها. والعديد من الأمراض الشديدة، مثل (تكوّن العظام الناقص *osteogenesis imperfecta*)، قد تنشأ عندما تفسد أو تعطب المصفوفة خارج الخلية. وأيضاً المصفوفة خارج الخلية مادة متنوعة، ولكن مكوناتها الأساسية، هي سقالة scaffold الكولاجين، التي توفر الدعم للخلايا، ويتيح هلام متعدد السكريات، متمياً بدرجة كبيرة، الانتشار السريع للمغذيات، كما أنه يقاوم القوى الضاغطة.

لقد تقدمت التطورات الحديثة في الطب والجراحة الترميمية بشكل مثير، وأدت إلى نشوء منطقة جديدة كاملة من البحوث، هي هندسة الأنسجة tissue engineering. وتحاول هندسة الأنسجة استبدال أو إعادة الأنسجة التالفة، أو المريضة، أو الأنسجة البشرية المعمرة (شيخوخة)، بتلك النامية خارج الجسم. ويتطلب نمو النسيج خلايا، ويمكن للمتلقي أن تُجهز له في أغلب الأحيان أو خلاياه الخاصة به، وهكذا يتم القضاء على مشاكل إيجاد المتبرع المناسب، ورفض الجهاز المناعي لتلك الأعضاء المتبرع بها. وإحدى السمات الرئيسة لهندسة الأنسجة الناجحة، يتمثل في إعادة البناء الصحيح للمصفوفة خارج الخلية ECM من نسيج خاص. وهذه مهمة صعبة جداً، نظراً لأن المصفوفة خارج الخلية، تكون مادة حيوية استثنائية معقدة. ومن أجل معالجة هذه المشكلة، لا بد من كسر عدد أكثر من المهام البسيطة. ويتركز حالياً الكثير من البحوث في مجال هندسة الأنسجة على تصميم السقالة (حامل الأنسجة). إن اختيار السقالة أمر بالغ الأهمية، نظراً لأنها توفر سطحاً في أي خلايا، تستطيع أن تنمو، وتأخذ الشكل المتوافق لها. ويمكن أن تُقسم تشكيلة السقالات المستخدمة حالياً إلى فئتين، ذات الأصل الاصطناعي أو التشبيدي synthetic، وأخرى ذات الأصل

البيولوجي. وتتضمن السقالات الاصطناعية بوليمرات بسيطة، مثل: بولي حمض اللاكتيك (PLA) poly-lactic acid، وبولي حمض الجليكوليك (PGA) poly-glycolic acid، وبوليمر مشترك من PLA-PGA، وكذلك سيراميك لاعضوي، مثل: فوسفات الكالسيوم المائية (هيدروكسي أباتيت) (HA) hydroxyapatite. إن مبدأ التصميم الرئيس في هذه الحالة، هو التحلل الحيوي، وعدم سمية non-toxicity البوليمر ونواتج تحلله. وتتضمن المزايا التقليدية للبوليمرات الاصطناعية، مراقبة دقيقة على التركيب والوظيفة، وصفات ميكانيكية جيدة، وتكاليف إنتاج منخفضة نسبياً. والفئة الكبيرة من البوليمرات الاصطناعية المتوافقة حيوياً، تشمل بولي (حمض الأكرليك) poly(acrylic acid) ومشتقاته، وبولي (أكسيد الإثيلين) poly(ethylene oxide) وبوليمراتهما المشتركة، وبولي (حمض اللاكتيك) poly(lactic acid)، وبولي (كحول الفينيل) poly(vinyl alcohol)، وبولي الفوسفازين polyphosphazene، وبولي الببتيدات polypeptides [1].

على الرغم من أن هذه السقالات تُظهر خصائص مثيرة للغاية، إلا أنها تفتقر إلى الوظيفة الكيميائية، التي يمكن استخدامها للتضييق النهائي لهذه المواد، بناءً على احتياجات النسيج الخاصة. ونموذجياً فإنها تعمل فقط لتجهيز البنية العيانية، التي قد تنمو عليها الخلايا. وتحتوي نموذجياً السقالات البيولوجية على مادة الكولاجين، التي تم حصادها وتنقيتها كيميائياً. لقد تم دراسة الأنواع المختلفة المحدثّة طبيعياً، والبوليمرات المشيدة كيميائياً، واختبارها كسقالات لهندسة الأنسجة. ومن بين البوليمرات المحدثّة طبيعياً، السقالات المستندة على الكولاجين، والهيالورونات hyaluronate، والفايبرين fibrin، والغينات (مادة هلامية مستخرجة من أعشاب بحرية) alginate، ومواد أخرى عديدة. ويعد الكولاجين المحصود، سقالة لهندسة الأنسجة المستخدمة على نطاق واسع. وعلى الرغم من أنه محفز مناعي (مستضد)

immunogenic فعلاً، إلا أن الكولاجين يلبي الكثير من المتطلبات؛ لوضع مصفوفة اصطناعية، مثل التحلل الحيوي وتمييز الخلية. ولقد استعمل الكولاجين بنجاح لإعادة بناء الجلد [2]، وكسقالة نسيج للعديد من أنواع الخلايا المختلفة [3]. ونعتقد أن إعادة بناء المصفوفة خارج الخلية ECM، يجب أن يبدأ بمحاكي الكولاجين، الذي يمكن أن يُحضر بطريقة تشييدية. ويجب أن تكون ألياف الكولاجين الاصطناعية هذه، قادرة على أن تكون مُعدّلة لعرض إشارة خلية البتيد، مثل (IKVAV، RGD)، أو كامل البروتينات، مثل عوامل النمو. ويمكن أن يتضمن الكولاجين المنتج اصطناعياً بروتينات مختلفة، مسؤولة عن تفاضل الخلية وانتشارها. ولو أمكن عمل هذا، فستكون خطوة مهمة نحو تكرار المصفوفة خارج الخلية ECM الكاملة، وتحضير الأنسجة المصممة للاستخدامات الطبية.

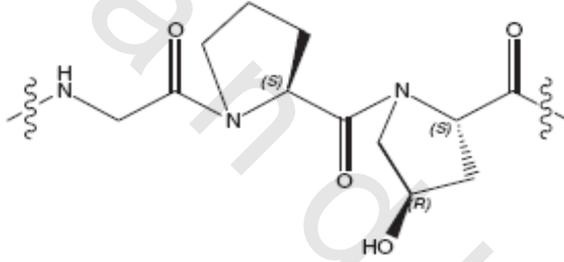
وسوف تناقش هذه المقالة تركيب الكولاجين الطبيعي وخواصه، ومن ثم التركيز على كيفية استخدام هذه المعرفة في المحاولات الرامية لإنتاج الكولاجين الاصطناعي. وبعد ذلك، سوف تناقش أساليب هندسة الأنسجة التي حاولت محاكاة خاصية أو أكثر من خواص المصفوفة خارج الخلية، وسوف نختم بمناقشة أسلوبنا الذي نتبعه في تحضير مُحاكٍ أو مقلد الكولاجين.

٤,٢ التدرج التركيبي للكولاجين

Collagen Structural Hierarchy

إن الكولاجين هو البروتين الأكثر وفرة في جسم الإنسان، ويشكل حوالي 25% من كتلة البروتين الكلية، كما أن للكولاجين تركيباً معقداً بالعديد من مستويات التدرج. وعند أدنى مستوى، يكون تسلسل الأحماض الأمينية، الذي حافظ على تكرر ثلاثة أحماض أمينية بدرجة كبيرة من Gly-X-Y، حيث تحتوي المواقع X و Y

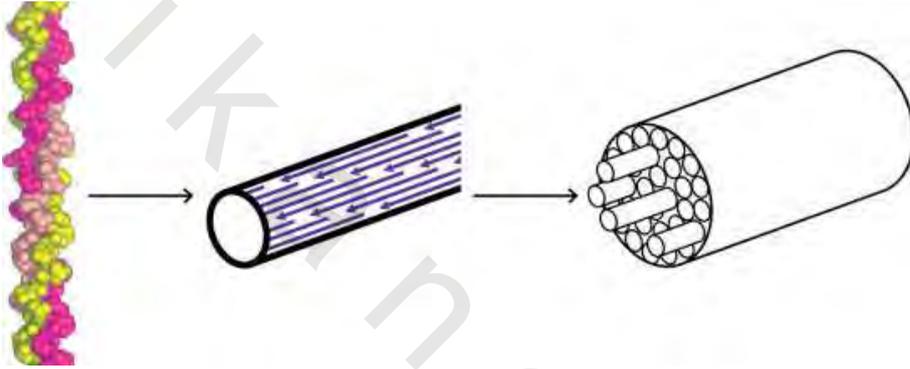
(في هذه الحالة Y تشير إلى حمض أميني عام ، وليس إلى التيروسين tyrosine) ، على نسبة مئوية عالية من الأحماض الأمينية البرولين proline ، والهيدروكسي برولين hydroxyproline ، على التوالي (الشكل رقم ٤.١). وقد تم إيجاد بروتينات بهذا التسلسل ، لتبني ، أو للاعتماد بشكل تفضيلي ، على شكل حلزوني (لولبي) البرولين النوع II ، الذي يسمح لثلاثة من تلك الببتيدات بالتجميع إلى المستوى التالي من التدرج ، اللولب (الحلزون) الثلاثي triple helix . ويتم حزم هذه اللولب في ليفيات (سلاسل بوليمرية) ، وغالبا ما تكون مترابطة عرضياً بشكل تساهمي ، من خلال بقايا اللايسين lysine المعدل. وأخيراً ، يتم حزم هذه الليفيات في ألياف عيانية (الشكل رقم ٤.٢).



الشكل رقم (٤،١). التركيب الكيميائي للكولاجين الثلاثي الأكثر شيوعاً: الجلايسين - البرولين - الهيدروكسي برولين glycine-proline-hydroxyproline.

عندما ينتج الكولاجين داخل الجسم *in vivo* ، يتم تشييده أولاً كبادرة ببتيدي (ببتيد غير فعال) propeptide ، تتكون من منطقة مركزية ثلاثية حلزونية طويلة ، تحيط بها مناطق طرفية من الكربون C ، والنترجين N ، التي تساعد في الطي ، وتمنع تجميع عالي الرتبة. ويتم إفراز بادرة الكولاجين procollagen هذه إلى الفضاء خارج الخلية ، حيث ينشق أو ينفلق إنزيمياً ، ويترك فقط اللولب الثلاثي المركزي ، الذي يخضع بعد ذلك إلى تجميع إضافي في تراكيب أكبر تسمى الألياف [4]. وتتفاوت أعداد الليفيات كثيراً

من ١٠ إلى ٣٠٠ نانومتر في القطر، وقد تكون عدة مئات من الميكرومترات في الطول. وتكتسب هذه الليفات قوة إضافية، عبر الترابط العرضي التساهمي من بقايا اللايسين المعدل. ولتركيب الليف نمط ترابط مُميز، كُشف في صور المجهر الإلكتروني، والذي ينتج من تراص اللوالب الثلاثية، التي تعادل إحداها الأخرى. وتتضمن المرحلة النهائية للتجميع، تراص الليفات في ألياف عيانية كبيرة بما فيه الكافية، حتى يتم مشاهدتها في مجهر ضوئي.



الشكل رقم (٤,٢). من اليسار إلى اليمين: لولب الكولاجين الثلاثي، ليف الكولاجين، وليف كولاجين.

٤,٣ تسلسل الأحماض الأمينية والتركيب الثانوي

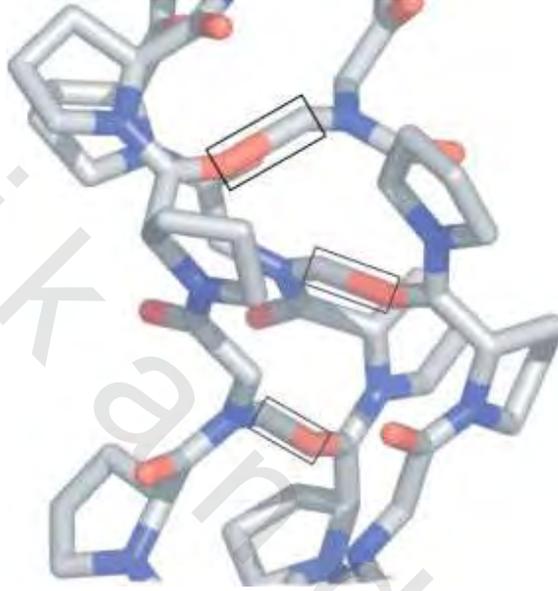
Amino Acid Sequence and Secondary Structure

للكولاجين تركيب ثانوي فريد، يشمل ثلاثاً من سلاسل شبيهة بولي (البرولين II). وتُشكّل هذه السلاسل الثلاث، اللولب الثلاثي الذي تلتف فيه سلاسل الببتيد الواحدة حول الأخرى، مشكلة لولب فوقي (فائق) superhelix يميني [5,6]. إن البارامترات الهندسية لشكل شبيه بولي (البرولين II) والتركيب اللولبي الثلاثي، تكون مختلفة قليلاً، حيث يتميز اللولب الثلاثي بارتفاع ٢,٩ أنجستروم لكل متبق وبقايا ٣,٣٣ لكل دورة بزوايا ثنائيي السطح $\phi = 75^\circ$ و $\phi = 145^\circ$ ، بينما يتم وصف شكل شبيه

بولي (البرولين II)، بالزوايا نفسها، ولكن اللولب أوسع بـ ٣,١ أنجستروم لكل متبقٍ، وبقايا ٣ لكل دورة [5, 7, 8]. ويتفاوت تركيب الكولاجين من نسيج إلى نسيج، وقد تم العثور على حوالي ١٥ نوعاً من جزيئات الكولاجين. وتتكون سلسلة الكولاجين الوحيدة من تسلسل لتكرار حمض أميني ثلاثي Gly-X-Y. ونموذجياً، يتم شغل المواقع X بواسطة برو Pro، ويتم شغل المواقع Y بواسطة ٤-هيدروكسي برولين 4-hydroxyproline؛ وتشكل هذه الأحماض الأمينية سوياً حوالي ٢٠-٢٥٪ من سلسلة الكولاجين الوحيدة.

إن وجود الـ Gly في كل موقع ثالث مطلوب للسماح بتراص محكم من السلاسل الثلاث الوحيدة؛ لتشكيل اللولب الثلاثي. والبرولين والهيدروكسي برولين يمنعان تشكيل التراكم الثانوي الأخرى، ويشكلان هيئة العمود الفقري الضروري للتشكيل الثلاثي. تُمسك سلاسل بولي الببتيد الثلاث الوحيدة سوياً، عن طريق الروابط الهيدروجينية الموجودة داخل اللولب الثلاثي. وتشكل الروابط الهيدروجينية بين ذرة أوكسجين الكربونيل للحمض الأميني في الموقع X، وذرة هيدروجين الأميدو amidو للجلايسين glycine من السلسلة المجاورة، بينما تكون ذرة أكسجين الكربونيل من الأحماض الأمينية والجلايسين في الموقع Y، موجهة نحو خارج اللولب (الشكل رقم ٤,٣). ويتطلب تشكيل التركيب فوق الملفوف supercoiled ثلاث سلاسل؛ لكي تحول بمتبقٍ واحد بالنسبة لبعضها بعضاً. ويسمح هذا بأن تكون إحدى السلاسل الثلاث لديها بقايا Gly، تواجه (تقابل) المناطق الداخلية من اللولب الثلاثي في جميع الأوقات. إن الجلايسين، أصغر الأحماض الأمينية، المطلوب في هذا الموقع؛ بسبب الرص المحكم جداً من اللولب مقابل إحداها الأخرى. وتكون البيئة التركيبية للـ Gly، والبقايا في المواقع X و Y مختلفة جداً، حيث تتجه السلاسل الجانبية للأحماض الأمينية

في المواقع X و Y بعيداً عن اللولب الثلاثي ، بينما يتم دفن الـ Gly بالكامل داخل التركيب فوق الملفوف.



الشكل رقم (٤,٣). منظر للولب الكولاجين الثلاثي مع تحديد الروابط الهيدروجينية بين السلاسل.

٤,٤ الملاحظة التجريبية من لولب الكولاجين الثلاثي

Experimental Observation of the Collagen Triple Helix

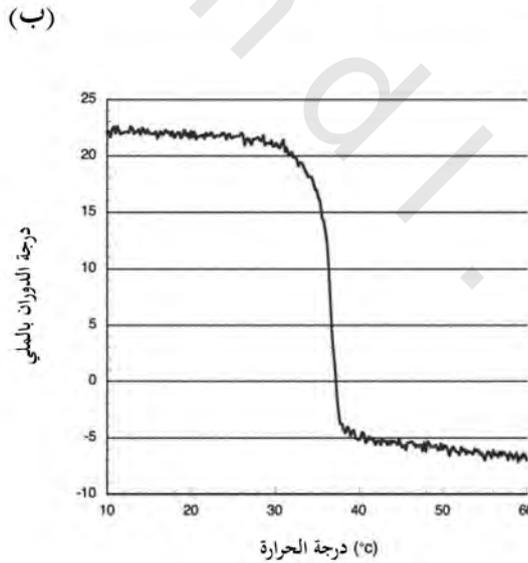
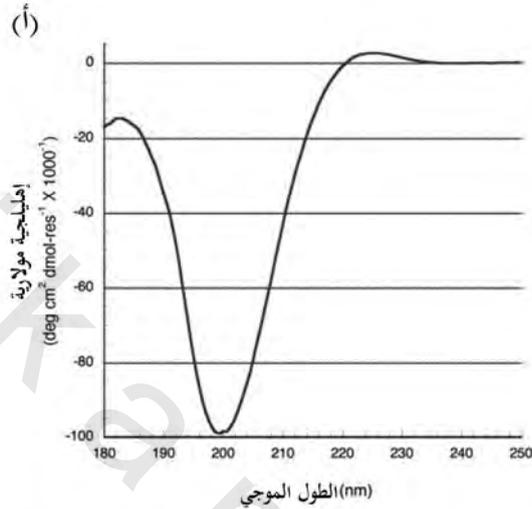
تُشكل دراسة الكولاجين وبتيدات نموذج الكولاجين مهمة معقدة نسبياً. وتعد الملاحظة المباشرة لتركيب الكولاجين اللولبي الثلاثي صعبة ، وتقتصر على عدد قليل من الطرائق التجريبية. ومن بين التقنيات الأكثر استعمالاً ، مطيافية ازدواج اللون الدائرية (CD) circular dichroism spectroscopy ، والرنين النووي المغناطيسي (NMR). ويعد تحليل التركيب بالأشعة السينية ، على الرغم من أنه قوي جداً لتحديد التركيب

مباشرة، إلا أنه محدود؛ نظراً لصعوبة إعداد بلورات عالية الجودة، وقد وصفت بضعة تراكيب فقط.

تعد مطيافية ازدواج اللون الدائرية CD أداة قوية للغاية، تم استخدامها لملاحظة التركيب الثانوي للبروتين لعدة عقود. ولقد تم نشر استعراض لهذه التقنية من قبل سريراما Sreerama وودي Woody في عام ٢٠٠٠ [9]. ويتميز بقمة سالبة كبيرة حول ٢٠٠ نانومتر، وقمة صغيرة موجبة بين ٢١٥ و ٢٢٧ نانومتر [الشكل رقم ٤.٤ (أ)] [10]. ولسوء الحظ، فإنه من الصعب التمييز بين الحلزون الثلاثي الحقيقي، الموجود في المحلول، والسلسلة الوحيدة شبيه بولي برولين II-، ويبدو هذا الأخير مشابهاً جداً لطيف الـ CD، مع حزمة طيف الـ CD موجبة صغيرة، عند حوالي ٢٢٨ نانومتر، وحزمة سالبة كبيرة عند حوالي ٢٠٥ نانومتر [11]. ومع ذلك، فإن كلا من طيف الكولاجين، وطيف شكل شبيه البولي برولين II-، يختلف بشكل كبير عن طيف الـ CD للبولي بيتيدات غير المرتب، الذي له تركيب ديناميكي يقبل مجموعة واسعة من التشكلات الكيميائية conformations. وللأطراف المميزة حزمة سالبة صغيرة بالقرب من ٢٢٥ نانومتر، وحزمة سالبة أكثر كثافة لحد ما بالقرب من ٢٠٠ نانومتر [11, 12].

يمكن معالجة غموض بيانات طيف الـ CD للكولاجين، وذلك من خلال استكشاف تبعيات درجة حرارة الدوران البصري والإهليلجية المولية CD. وأثناء تحول درجة الحرارة، ينهار التركيب الحلزوني الثلاثي، وتتحرر ثلاث سلاسل بيتيد متماسكة معاً بالروابط الهيدروجينية. ويمكن أن يُرى بسهولة هذا التحول من خلال رصد التغير التعاوني اللاخطي في حجم حزمة طيف الـ CD، ويكون إما موجبا وإما سالبا، مع زيادة درجة الحرارة (الشكل رقم ٤.٤ (ب)). وعلى عكس ذلك، تخضع سلاسل الببتيد الموجودة في شكل شبيه بولي برولين II- أو "ملف عشوائي" إلى عملية

تحول حراري خطي ، وتظهر منحنيات دورانها البصرية المعتمدة على درجة الحرارة كأنها خطوط مستقيمة.



الشكل رقم (٤, ٤). (أ) طيف ال CD للولب ثلاثي مثالي. (ب) اعتمادية درجة حرارة الكولاجين الطبيعي غير المطوي كما لاحظت بطيف ال CD في ٢٢٠ نانومتر.

كما يمكن ملاحظة وجود التركيب الحلزوني الثلاثي في المحلول أيضاً بمطيفية الرنين المغناطيسي النووي NMR. ويؤدي طي ثلاث سلاسل بيتيد إلى نظام غزل وحيد، بتأثيرات أوفرهوسير Overhauser النووية بين السلسلة (NOEs)، التي لا يمكن ملاحظتها في السلاسل غير المطوية [13]. وتشير الدراسات التي أجراها برودسكي Brodsky وآخرون [14] إلى أن نظام الغزل لنموذج البيتيد $(\text{Pro-Hyp-Gly})_{10}$ [بولي (برولايل-هيدروكسي برويل-جلايسيل) (poly(prolyl-hydroxyprolyl-glycyl))، يمكن تحديده من خلال مطيافية الارتباط مرشحة الكم المزدوجة (DQF-COSY)، وأطياف مطيافية الارتباط الكلي (TOCSY). ويمكن تمييز الجليسينات من برولايل Pro وهيدروكسي برويل Hyp ببروتون الأמיד وبزوج رنين $C_{\alpha}H$. وعلى الرغم من أنه يحتوي على نمط الربط نفسه، مثل برولايل Pro، إلا أنه يتم تمييز هيدروكسي برويل Hyp بسهولة، بواسطة $C_{\beta}H$ التي تنزاح إلى أسفل المجال بمجموعة HO. ويمكن إثبات تشكّل الحلزون الثلاثي من خلال تحليل أطياف تأثير أوفرهوسير النووية NOE للبيتيدات. وتحدث تأثيرات أوفرهوسير النووية NOEs بين ذرتين في مسافات أقل من ٥ أنجستروم. ويمكن استخدام ثوابت اقتران غزل-غزل، المعتمدة على زاوية ثنائي السطح، جنباً إلى جنب مع المسافات المشتقة من تأثيرات أوفرهوسير النووية NOEs؛ لتحديد تركيب البيتيد. ولسوء الحظ، يكون من الصعب جداً، أن نتميز بين تأثيرات أوفرهوسير النووية بين السلسلة وداخل السلسلة في اللولب الثلاثي؛ نظراً لأن كليهما - على حد سواء - قد تقعان ضمن مسافة ٥ أنجستروم. والطريقة الوحيدة لحل هذه المشكلة، تتمثل في إجراء مقارنة بين تأثيرات أوفرهوسير النووية الملاحظة من العمود الفقري، مع تلك المحسوبة من نماذج البيتيد، المستندة على بيانات الأشعة السينية التركيبية [14]. ويتضمن الأسلوب الآخر إدراج جلايسيل Gly مرقوم $(^{15}N\text{-Gly}, ^{13}C\text{-Gly})$ ، في المدى المتوسط، ويتم رصد أطياف الارتباط غير متجانس

النواة $^1\text{H}-^{15}\text{N}$ ، بالإضافة إلى استرخاء الـ ^{15}N ، وتأثيرات أوفرهوسير النووية غير متجانسة النواة [13, 15].

٤,٥ حركية الطي (اللف) Folding Kinetics

إن حركية طي الكولاجين، تجذب الكثير من الاهتمام؛ نظراً لأنها توفر أسلوباً لفهم العملية المعقدة لتشكيل الحلزون الثلاثي. ويحتوي الكولاجين على عدد كبير من الأحماض الإيمينية imino acids، التي تشارك في عملية الطي. فمن المعروف أن رابطة الإيميد imide bond للبرولايل Pro، يمكنها أن تتخذ الشكل سيس cis بسهولة أكثر من رابطة الأميد amide، وعدد كبير من البرولايل Pro، قد يكون موجوداً في شكل سيس في سلسلة بولي برولايل Pro غير المطوية [16]. وبالتالي تماكب isomerization روابط الببتيد سيس-ترانس cis-trans، والتي تتضمن البرولين والهيدروكسي برولين hydroxyproline، يمكن أن يحد من معدل امتداد (أو تكاثر) propagation الحلزون الثلاثي في الكولاجين. ويجب أن يتم تحويل جميع روابط الإيمينو خلال تشكيل الحلزون الثلاثي، إلى شكل ترانس، ويسمى هذا النوع من الطي باسم "امتداد أو تكاثر يشبه السوستة أو السحابة" zipper-like propagation [17]. وتم تمييز هذا النوع من طي الكولاجين الطبيعي للنوع I و III من الكولاجين [18]، ويبدأ طي الكولاجين بمشاركة ذاتية من ثلاثة ببتيدات كولاجين. والطرف C- لبوادر الببتيدات هذه يعد غنيا بتكرارات Gly Gly-Pro-Hyp، ويبتدئ تكرار هذه الوحدات بتشكيل الحلزون الثلاثي. وتنامي الشكل الحلزوني الثلاثي، محدود بتماكب سيس-ترانس، من الطرف C إلى N للبروتين، الذي يُنهي تشكيل تركيب كولاجين الحلزون الثلاثي. وتكشف الدراسات التي أُجريت على ببتيدات نموذج الكولاجين، أن الخطوة المحددة للمعدل، تعتمد على التركيز. وعند التركيز العالي، تكون الخطوة المحددة للمعدل، هي تماكب سيس-

ترانس ، المتبع بعد تفاعل التنوي ، حيث يتم فيه اتحاد ثلاث سلاسل ببتيد أحادي الوحدة ، للبدء في تشكيل الحلزون الثلاثي. وفي التركيز المنخفض ، يكون تفاعل التنوي ، هو الخطوة المحددة للمعدل بينما خطوة التنامي أو الامتداد ، تكون سريعة نسبياً. لقد درس زو و Xu وآخرون [19] الخطوات المبكرة لطبي الببتيد شبيه الكولاجين بطرف C - (Gly-(Gly-Pro-Hyp)₄) ، وتسلسل متبقي -18 للطرف N- من سلسلة α1(I) لنوع الكولاجين I. وقد وجدوا أن الببتيد يتبنى شكلاً حلزونياً ثلاثياً قاسياً أو صلباً ، بدرجة حرارة انصهار قرب ٢٦ م° [20]. ويقترح مخطط الحركية المشتق ، أن ٤٠-٥٠٪ من تجميع المونومر البادئ ، يستلزم أن يمتلك روابط ترانس المطلوبة ؛ لكي يبدأ في تشكيل الحلزون. ووجدوا أن تراكم قليل من الوسيطات ، مثل المركبات ثنائية الوحدة المطوية جزئياً محتمل ؛ نظراً لأن تفاعل الرتبة الثالثة كافٍ لوصف طبي المونومر المتماكب إلى الحلزون الثلاثي. وقد تم رصد طاقة تنشيط سالبة لتفاعل الطبي من الرتبة الثالثة هذه ، والذي يكون مماثلاً لطبي البروتينات الكروية ، أو للفائف ملفوفة حلزونية-α. وتشير طاقة التنشيط السالبة ، إلى أن حاجز الأنتروبي يؤدي دوراً أكبر من حاجز الأنتالبي ، وتقتصر وجود اتزان سابق سريع بين اثنتين أو ثلاث من سلاسل الكولاجين ، قبل خطوة التنوي المحددة للمعدل. لقد قام بودكو Boudko وآخرون [21] بدراسة حركية تشكيل الكولاجين في مدى واسع من التراكيز ، من أجل توضيح آلية التنوي. وقد لاحظوا تحول الرتبة من الثالثة إلى الأولى بزيادة التركيز ، وقد نسبوا هذا إلى انتقال الخطوة المحددة للتفاعل من التنوي إلى التنامي. واقتنعوا بأن معدل الرتبة الثالثة المرصود الثابت لـ (Pro-Pro-Gly)₁₀ في التركيز المنخفض ، سيتضمن الاصطدام المتزامن لثلاث سلاسل ببتيد منفردة ، وهو حدث نادر جداً. وقد قادهم ذلك إلى افتراض أن تشكيل مركب ثنائي الوحدة غير مستقر جداً ، ويكون في اتزان سابق سريع مع سلسلة أحادية الوحدة ، موجوداً قبل تنوي الحلزون الثلاثي. كما يؤكد المؤلفون أن

المركبات ثنائية الوحدة غير مستقرة جداً، وتظهر مثل نوبتين قصيرتين مجذولتين من شكل مناسب، لإضافة السلسلة الثالثة. وبمطابقة اعتماد التركيز على المعدلات الابتدائية للسلاسل المنفردة، وجد أن معدل تنامي الحلزون الثلاثي، يكون $k = 0.0007$ ث^{-١} في درجة حرارة ٧ م. ووجدوا أن معدل التنامي هذا، يكون في توافق جيد مع معدل تماكب سيس- ترانس، الذي تم الحصول عليه من قبل بوتشنجر Bächinger وآخرين. والبطء الشديد في عملية طي الكولاجين، مقارنة مع الجزيئات البيولوجية الأخرى، مثل لفائف ملفوفة حلزونية α - أو الحمض النووي DNA [22]، يمكن تفسيره من خلال مراعاة عدم الاستقرار الكبير للمركبات ثنائية الوحدة للكولاجين. ولم تكن هذه المركبات ثنائية الوحدة مكتشفة قط، في الوقت الذي كان فيه الحمض النووي DNA، أو لفائف ملفوفة حلزونية α - ذات ترايب مجذولة مزدوجة معروفة جيداً. وعدم استقرار المركبات ثنائية الوحدة للكولاجين، يمكن أن يفسر أيضاً ضرورة مجالات التنوي في الكولاجين.

٤,٦ تحقيق الاستقرار من خلال اختيار التسلسل

Stabilization through Sequence Selection

في الآونة الأخيرة تم تركيز الكثير من الجهود البحثية على تحقيق استقرار الكولاجين، وكيف أن تباينات مختلفة في تركيب الكولاجين، تؤثر على الاستقرار العام في الحلزون الثلاثي. ومن المعروف جيداً، أن Gly موجود ككل متبقي ثالث؛ لكي يسمح بحزم ثلاث سلاسل كولاجين في حيز ثلاثي. ومع ذلك، فقد تحتوي مواقع X و Y على أحماض أمينية مختلفة، والتي لا تقتصر على أحماض الإيمينو. وعلى الرغم من ذلك، فيتطلب التركيب الحلزوني الثلاثي المستقر وجود حوالي ٢٠٪ من أحماض الإيمينو في المواقع X و Y. وهناك أكثر من ٤٠٠ مجموعة ممكنة من الـ Gly-X-Y، ولكن

تحدث حوالي ٢٥ مجموعة ثلاثية محتملة فقط بتعدد أكثر من ١٪. وتظهر بعض البقايا على نحو أكثر تواتراً في الموقع X، مثل (Glu، Leu، Phe)، أو Y، مثل (Lys، Arg)، وبعض منها غير موجودة أو نادرة في الكولاجين، مثل (Tyr، Trp). وبين أحماض الإيمينو، يوجد عادة البرولايل Pro في الموقع X، بينما يوجد هيدروكسي برويل Hyp- الذي ينتج من تعديلات انتقالية تالية للبرولايل Pro- عادة في الموقع Y. إن الـ Pro-Hyp-Gly، هو الثلاثي الأكثر استقراراً، وكثيراً ما يحدث في تسلسل الكولاجين. وأي استبدال للبرولايل Pro أو الهيدر البرويل Hyp، يقلل استقرار الحلزون الثلاثي، إلا أن العديد من البقايا الأخرى موجودة فيه. وقد يكون سبب حدوثها إداً، هو قدرتها على حث التجميع الذاتي لمستويات أخرى من تدرج الكولاجين، مثل تشكيل ليف وليف. وعلى سبيل المثال، يمكن أن تساعد الشحنات الكهربائية المستقرة، أو عدم الألفة المائية للأحماض الأمينية على توسط التجميع المتداخل أو المتخالف للوالب الكولاجين الثلاثية [23]. وتحمل المجموعات الثلاثية غير Gly-Pro-Hyp أيضاً وظائف بيولوجية، مثل توفير مناطق تمييز للكولاجينازات collagenases، وتوفير مواقع ترابط لبروتينات الأنتجرين integrins، والبروتيوجليكان proteoglycans، والفايبرونكتين fibronectin [23]، والسماح للترابط العرضي التساهمي من خلال سلاسل اللايسين lysine الجانبية.

واستبدال الـ Gly في مجموعة ثلاثية Gly-X-Y بأي بقايا أخرى، تثير تناقصاً كبيراً من استقرار الكولاجين. وقد وُجد أن المرض الوراثي تكوّن العظام الناقص *osteogenesis imperfecta*، ينتج من مثل هذا الاستبدال. في هذا المرض، تؤدي المعدنة المعيبة لكولاجين النوع I، إما في سلسلة $\alpha 1$ أو $\alpha 2$ ، إلى تكوّن عظام هشّة قابلة للكسر. وتعتمد شدة مرض تكوّن العظام الناقص على الطفرات الفعلية؛ لبعض الأحماض الأمينية المستبدلة (Cys، Ser)، التي يمكن أن تكون غير قاتلة، بينما

الأخرى ، مثل (Ser, Cys) تكون قاتلة في كل الحالات ، ما لم تكن الأحماض الأمينية المستبدلة ، واقعة بالقرب من الطرف N-. وتشير دراسات من قبل لونغ Long وآخرين [24] ، إلى أن استبدال Gly وحيد لـ Ala في بيتيد النموذج (Pro-Hyp-Gly)₁₀ ، يظل يسمح بتشكيل اللولب الثلاثي ، ولكن يقلل استقراره الحراري بنسبة تصل إلى ٣٠ م°. لقد أوضحت بيانات الأشعة السينية التي تم الحصول عليها بواسطة بيلا Bella وآخرين [8] ، أن البيتيد المشوه طفيف عند موقع الاستبدال وجسور الماء ، تحل محل الروابط الهيدروجينية بين السلاسل المعتادة. لقد قام بيرسيكوف Persikov وآخرون [25] بتعيين رتبة الاستقرار الحراري النسبي لسلاسل البيتيد المختلفة Hyp-Pro-Hyp ، ففي حالة أن X = Gly ، كانت درجة حرارة الانصهار ٤٤,٥ م° ، وتقل بشكل كبير بالنسبة لأي بقايا أخرى. وفي بعض الحالات ، لم يكن المؤلفون قادرين على كشف أي تشكيل تركيب حلزوني ثلاثي ، وتم تقدير درجات حرارة الانصهار المقابلة بالاستنتاج الخطي من البيانات التي تم الحصول عليها في أكسيد-N- ثلاثي ميثيل الأمين trimethylamine-N-oxide . واستناداً على بياناتهم ، وحسب الترتيب التالي للاستقرار النسبي الحراري ، يمكن أن تشتق : Asp > Glu > Val > Arg > Cys > Ala > Ser > Gly ، مع حيازة الـ Asp درجة حرارة انصهار مقدرة بـ ١٧ م°.

وقد تم دراسة مقياس النزعة للأحماض الأمينية المختلفة في المواقع X و Y ، باستخدام البيتيدات المضيفة ، بتسلسل البيتيد المستقر [26]. كما تم إدراج وحدات العائل أو الضيف المتغير Gly-X-Y في منتصف تسلسل (Gly-Pro-Hyp)₃-Gly-X-Hyp- (Gly-Pro-Hyp)₄ ، أو Gly (Gly-Pro-Hyp)₄ ، أو (Gly-Pro-Hyp)₃-Gly-Pro-Y-(Gly-Pro-Hyp)₄ ، وأيضاً تم دراسة استقرارياتها الحرارية بمطيفية الـ CD. وبدون شك ، فالـ Pro في الموقع X ، يعطي التركيب اللولبي الثلاثي الأكثر استقراراً ، بدرجة حرارة انصهار (T_m) ، تساوي ٤٧,٣ م°. إن وجود أي بقايا أخرى في الموقع X ، تخفض الاستقرار ، وقد تم رصد

درجة حرارة الانصهار الدنيا $T_m = 31.9$ م° في حالة $X = \text{Trp}$. وبجوار الـ Pro مجموعة الأحماض الأمينية الأكثر استقراراً، وتتضمن كل الأحماض الأمينية المشحونة (Arg، Glu، Asp، Lys)، بالإضافة إلى Ala و Gln. وقد ينشأ تأثير الاستقرار من تفاعلات السلسلة الجانبية مع مجموعات كربونيل العمود الفقري المتاحة. وتشكل البقايا اللابقطبية Met، Val، Ile و Leu سويةً مع Ser و Asn لوالب ثلاثية أقل استقراراً. ووجود Thr، His و Cys في الموقع X، يقلل الاستقرار أكثر من ذلك بكثير. إن وجود الـ Gly والبقايا الأروماتية، هما الأكثر زعزعة للاستقرار، وعلى الأرجح بسبب أشكالها غير المناسبة وتفاعلاتها الفراغية.

وقد أظهرت اختلافات بقايا الأحماض الأمينية في الموقع Y، أن البقايا الأكثر استقراراً، هي Hyp ($T_m = 47.3$ م°)، و Arg ($T_m = 47.2$ م°)، بينما البقايا الأروماتية، هي الأكثر زعزعة للاستقرار مرة أخرى ($T_m = 26.1$ م°). وما تبقى من الأحماض الأمينية، يقع في مدى متصل من درجات الحرارة الانتقالية بدون أفضليات خاصة لبقايا مشحونة أو قلبية.

وتكشف مقارنة تأثيرات الأحماض الأمينية المختلفة في المواقع X و Y عن أن الاستقرار الأكبر، يحدث عند $X = \text{Pro}$ و $Y = \text{Hyp}$ ، بينما في وجود Gly أو بقايا أروماتية، يُزعزع استقرار اللولب الثلاثي بشكل ملحوظ. إن قلة الارتباط بين البقايا المشحونة والقلبية، يوحي بأن التفاعلات بين السلاسل وتعرض المذيب، تكون مختلفة للمواقع X و Y للتركيب اللولبي الثلاثي. والعلاقة بين تردد الأحماض الأمينية الحادث في تسلسلات الكولاجين الليفي fibrillar، ودرجة حرارة انتقال بيتيدات صيف-عائل المناظرة، تسمح للواحد بأن يفترض أن هذا التردد، يرتبط بالاستقرار اللولبي الثلاثي. إن وجود بقايا لزعة الاستقرار، قد يكون ضرورياً لتشكيل ليف fibril، وربط مكونات المصفوفة خارج الخلية المختلفة، وفي الوقت نفسه، يوفر درجة حرارة تحویل

الصفات الطبيعية denaturation المناسبة للتركيب اللولبي الثلاثي ؛ لتقترب من درجة الحرارة الحد الأعلى للجسم.

٤,٧ تحقيق الاستقرار عن طريق هيدروكسي البرولين: تجعد حلقة البيروليدين

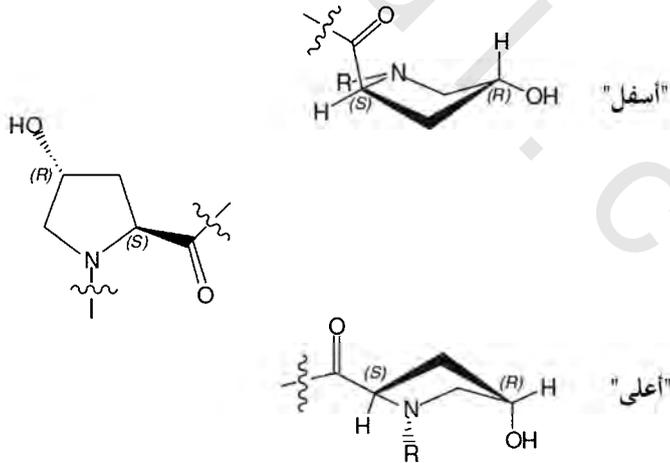
Stabilization via Hydroxyproline: The Pyrrolidine Ring Pucker

وقد لوحظ في وقت سابق ، أن هيدروكسلة (أو إضافة هيدروكسيل) hydroxylation انتقالية تالية للـ Pro تحدث في الموقع Y. وتكشف دراسات نموذج الببتيدات عن أن وجود الـ Hyp في الموقع X ، يُزعزع التركيب اللولبي الثلاثي فعلياً [27]. ولفهم هذه الملاحظة ، يجب أن يفهم المرء الآلية التي يؤدي فيها الـ Hyp في الموقع Y إلى تحقيق الاستقرار. وتقتصر النتائج الأخيرة تفسيرين بديلين. ينص التفسير الأول على أن تحقيق الاستقرار ينشأ من الروابط الهيدروجينية المتكونة بين مجموعة هيدروكسيل الـ Hyp ، وأكسجين كربونيل الـ Gly ، من السلسلة المجاورة [8, 28]. في حين يقترح التفسير الثاني أن السالبة الكهربية (الكهروسالبية) لمجموعة الهيدروكسيل ، تؤدي دوراً رئيساً من خلال تفضيل شكل حلقة البيروليدين المناسب للـ Hyp ، بينما لا تساهم الروابط الهيدروجينية بالقدر نفسه.

يمكن أن توجد حلقة بيروليدين الـ Pro و Hyp في شكلين متميزين ، أو حلقات مجمعة puckerings (الشكل رقم ٤.٥). وعادة يتم الإشارة لهذين الشكلين المجمعين بـ خارجي - C^γ (أعلى) C^γ -exo (up) ، وداخلي - C^γ (أسفل) C^γ -endo (down). وتنشأ الفروق بين الاثنين من إزاحة ذرات الـ C^β و C^γ من المستوى المتوسط للحلقة. ويحدث تجعيد أسفل البرولينات في الموقع X ، بينما الموجودة في الموقع Y ، تتبنى تجعيداً أعلى. وتم رصد هذا التناوب من التجعيد (داخلي) -X (خارجي) Y في الأشعة السينية للتركيبة البلورية لببتيدات نموذج الكولاجين [29]. ويرتبط نمط التجعيد بقوة بزوايا ثنائية ϕ للعمود الفقري ، وسوياً مع مقترحاتهم بأن تجعيد الحلقة الصحيح مع الـ Pro

أسفل الموقع X، وبالنسبة ل Pro أو ال Hyp أعلى الموقع Y، يكون مهماً جداً لتشكيل اللولب الثلاثي.

لقد تم الحصول على الدليل الأقوى لهذه الآلية من قبل رينز Raines وزملائه [30]، حيث إنهم شيّدوا بولي بيتيد، يحتوي على ٤- فلوروبورولين 4(R)-fluoroproline، و (fPro^R)، و (Pro-fPro^R-Gly)₁₀، ووجدوا أن استبدال مجموعة الهيدروكسيل بالفلورين، يزيد درجة حرارة الانصهار كثيراً إلى حوالي ٩٠ م°، وهي الأعلى من بين البولي بيتيدات شبيهة الكولاجين المعروفة. والحقيقة أن الفلورين أكثر سالبية كهربية، ولا يستطيع العمل كمانح رابطة هيدروجينية، تُدعم فكرة أن عوامل الفراغية الإلكترونية stereoelectronic، هي السبب الأساسي لتحقيق استقرار اللولب، على عكس الرابطة الهيدروجينية. وعلاوة على ذلك، فقد أظهرت دراسة مماثلة من قبل المجموعة نفسها، على تسلسل يحتوي على ٤(S)- فلوروبورولين (fPro^S) و (Pro-fPro^S-Gly)₇، أن الانتقال - إن وجد - يحدث عند درجة حرارة أقل من ٢ م°.



الشكل رقم (٥، ٤). التشكل "أعلى" و "أسفل" حلقة الهيدروكسي بولولين hydroxyproline.

لقد أجرى بارون Baron وزملاؤه [31] حسابات ميكانيكا الكم والميكانيكا الجزيئية على نموذج البولي بيتيدات، $(\text{Pro-Pro-Gly})_n$ ، من أجل دراسة أهمية تأثيرات بقايا بينية طويلة المدى، ومجاورة على استقرار اللولب الثلاثي. وقد وجدوا أن إدراج تفاعلات البقايا البينية، لا تعمل على استقرار الشكل أعلى $-Y$ / أسفل $-X$. وعلاوة على ذلك، فإن المتماكب أسفل $-Y$ / أسفل $-X$ ، كان دائماً أكثر استقراراً من المتماكب أعلى $-Y$ / أسفل $-X$ ، الموجود في اللولب الثلاثي؛ ولذلك لا يمكن أن يكون تفضيل أعلى $-Y$ / أسفل $-X$ في الكولاجين خاصية جوهرية في التسلسل Pro-GI. ويضيف هذا ثقلاً لدور استقرار الـ Hyp أو $f\text{Pro}^R$ في الموقع X. وقد تبين من قبل المؤلفين أنفسهم [32]، أن وجود مستبدل سالب الكهربية (R) 4، يفضل التجعيد أعلى. وعلاوة على ذلك، فإن الاستقرار النسبي للمتماكب أعلى، يزداد بزيادة السالبة الكهربية للمستبدل. والتنظيم السابق الصحيح لعمود فقري الببتيد، الذي له Hyp في الموقع Y، يقلل من حد الأنتروبي entropic penalty لتشكيل اللولب الثلاثي. وتتفق هذه النتيجة مع التحسين الملاحظ تجريبياً في استقرار اللولب الثلاثي، في حالة السلاسل المحتوية على $f\text{Pro}^R$.

لقد تم دراسة تأثير $f\text{Pro}^R$ و $f\text{Pro}^S$ في الموقع X بعدة مجموعات [33]. وكما يتوقع المرء، فإن اثنين من هذه البقايا يتبينان تفضيلياً اثنين من تجعيد مختلف مع الـ $f\text{Pro}^R$ - أعلى، والـ $f\text{Pro}^S$ - أسفل، وتأثيرهما على استقرار اللولب الثلاثي، ينبغي أن يكون متعاكسا. وفي الحقيقة، لقد اتضح أن درجة حرارة التحول للـ $(f\text{Pro}^S\text{-Pro-Gly})_7$ ، كانت حوالي 33°م، بينما لا يشكل الـ $(f\text{Pro}^R\text{-Pro-Gly})_7$ لولباً ثلاثياً مستقراً. وبزيادة طول الببتيد، تزداد أيضاً درجة حرارة التحول، ويخضع الـ $(f\text{Pro}^S\text{-Pro-Gly})_{10}$ لمثل هذا التحول عند 58°م، بينما يظل تشكيل اللولب الثلاثي للـ $(f\text{Pro}^R\text{-Pro-Gly})_{10}$ غير قابل للكشف. وعموماً يبدو على الأرجح، أن أثر استقرار الـ Hyp، ينشأ في تفضيل

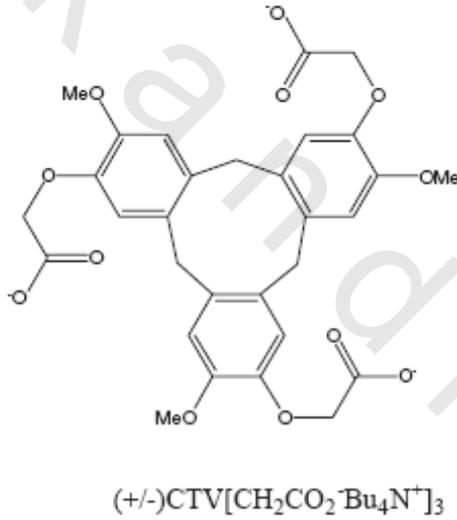
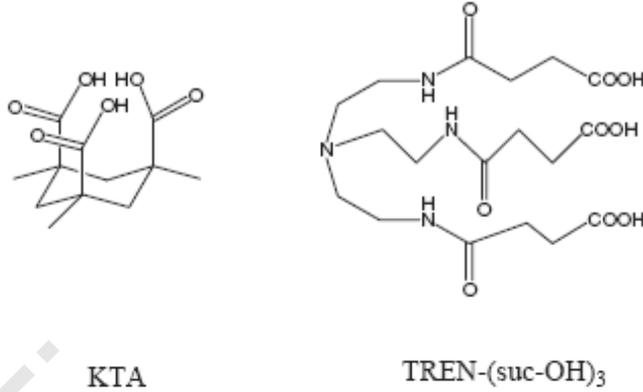
الفراغية الإلكترونية من حلقة البيروليدين، ذات الهيدروكسيل (أو الهيدروكسيلية)؛ لتبني تجعيد الحلقة الأعلى المناسب.

٤,٨ استقرار اللولب الثلاثي من خلال التكدس القسري

Triple Helix Stabilization Through Forced Aggregation

لقد تم بذل العديد من المحاولات لقسر أو لتعزيز تشكيل اللولب الثلاثي، باستخدام سقالات جزيئية منظمة مسبقاً. وفي هذا الأسلوب، تم تحقيق تأثير الاستقرار بتثبيت ثلاث سلاسل بولي بيتيد، بشكل تساهمي معاً في تقارب وثيق، وهكذا تم خفض التكاليف الأنتروبية للثنوي، إضافة إلى زيادة تركيز الببتيد الموضعي.

على سبيل المثال، فقد تم تحضير ٢، ١، ٣- حمض بروبان ثلاثي كربوكسيليك 1,2,3-propanetricarboxylic من قبل غيرمان Germann وهيدمان Heidmann [34]، لتجسير ثلاث سلاسل بيتيد، والتي تم تحضيرها لتشكيل اللولب الثلاثي. واستخدام جزيء عضوي محصور أكثر شكلياً conformationally كقالب من قبل غودمان Goodman وآخرين [35]. لقد شيدوا مشتقا من حمض ثلاثي كيمب Kemp (KTA) [35] (الشكل رقم ٤,٦)، حيث يحتوي هذا الحمض على ثلاث وظائف حمض كربوكسيللي محوري متوازية لبعضها بعضا، والتي تم تعديلها أكثر لتشمل فواصل Gly؛ من أجل جعل التركيب الناتج أكثر مرونة، والحد من الإعاقة الفراغية. وقد بين المؤلفون بأن قالباً أساسه -KAT، يعمل على تحقيق استقرار تركيب اللولب الثلاثي، ووجدوا أن درجة حرارة تحول الـ $KTA-[Gly-(Gly-Pro-Hyp)]_5-NH_2$ ، كانت $70^{\circ}C$ ، وهي أعلى من $52^{\circ}C$ للـ $Ac-(Gly-Pro-Hyp)_5-NH_2$ البسيط. وعلاوة على ذلك، فقد تم إيجاد هذه السقالة؛ لحت طي لولب ثلاثي من الببتيد القصير جداً، يحتوي على ثلاثة تكرارات فقط من Gly-Pro-Hyp.



الشكل رقم (٦، ٤). التراكيب الكيميائية لـ KTA، وTREN، وCTV، التي استُخدمت لربط جدران البيتيد سوياً، وتحسين خاصية اللولب الثلاثي.

وتم استخدام سقالة حمض ثلاثي كيرالي أخرى، مستندة على ثلاثي فيرتريلين حلقي cyclotrimeratrylene مخروطي الشكل (CTV)، من قبل ليسكامب Liskamp وآخرين [37]؛ لفرض طبي لولب ثلاثي لكل من سلاسل الكولاجين

الطبيعية والنمذجية. كما ذكر في الفقرات السابقة، أن استبدال الأحماض الإيمينية في بولي الببتيد Gly-Pro-Hyp بأحماض لا إيمينية non-imino، تُزعزع استقرار اللولب الثلاثي كثيراً؛ لذلك فقد اهتم المؤلفون بدراسة تأثير السقالة على استقرار تسلسلات الكولاجين الطبيعية، المحتوية على نسبة مئوية كبيرة من بقايا لا إيمينية non-imino. وقد أظهرت البيانات التي تم الحصول عليها بأن ال CTV-(+)، كان أكثر فعالية من ال CTV-(-) في تعزيز الطي الصحيح. وفي حالة تسلسل الكولاجين الطبيعي، كان الطي غير قابل للقياس بالنسبة ل CTV-(-)، بينما تبين أن المتماكب الفراغي (+)، هو المناسب لحدث تشكيل اللولب الثلاثي.

وحدثاً، تم دمج ثلاثي (٢-أمينو إيثيل) الأمين (TREN) tris(2-aminoethyl)amine، المقترن بفواصل حمض الساكسينيك (succinic (suc)؛ لتجميع لولب ثلاثية تحتوي على تسلسلات ال Gly-Nleu-Pro (Nleu : N-أيزوبيوتيل الجليسين (N-isobutylglycine) [38]. وكشفت دراسات الرنين المغناطيسي النووي وال CD سوباً، مع تحويل الصفات الطبيعية الحرارية والنمذجة الجزيئية، بأن ال TREN-[suc-(Gly- $[(Nleu-Pro)_n-NH_2]_3$ ، حيث $n = 5$ و 6 شكّل لولباً ثلاثياً مستقرًا في الماء. ودلت المقارنة بين سقالات TREN و KTA على أن ال TREN يستحث تشكيل اللولب الثلاثي بفعالية أكثر من السقالة KTA. وعلى الأرجح يعود سبب التعزيز الملاحظ في الاستقرار إلى المرونة العظمى لجزيء ال TERN.

والأسلوب الآخر لتحقيق استقرار اللولب الثلاثي المستخدم من قبل تيريل و Tirrell وآخرين [39]، هو ربط أحماض دهنية طويلة السلسلة بنهاية الطرف N أو C لببتيد نموذج الكولاجين، مولداً بذلك مزدوج ألفة الببتيد amphiphile. وتمتلك ذيول الأحماض الدهنية نزعة قوية للتجميع في الماء، والتي تجمع سلاسل الببتيد المرفقة معاً؛ مما يؤدي إلى زيادة فعالية تركيز الببتيد الموضعي، وبالتالي يساعد على استقرار

اللولب الثلاثي. وتتكون الببتيدات مزدوجة الألفة من جزأين: "مجموعة الرأس"، متكونة من ببتيد بتسلسل يشبه الكولاجين، و"مجموعة الذيل"، مصنوعة من سلسلة كربونية مشبعة. ولدى مجموعة الرأس ميول لتبني الشكل اللولبي الثلاثي، وبالتالي توفر العنصر التركيبي الذي يمكن تمييزه من قبل الخلايا والجزيئات الحيوية الأخرى. وتقدم مجموعة الذيل الكارهة للماء سجلا صحيحا لجداول الببتيد، ويمكنها حث طبي اللولب الثلاثي؛ نتيجة للتجميع الذاتي في المذيلات القطبية. وعلاوة على ذلك، فقد يكون الذيل الكاره للماء مفيداً للتفاعل مع السطوح البيولوجية الأخرى، مثل (غشاء الخلية).

ووفقاً لملاحظات طبقتها الأحادية، وبيانات الـ NMR والـ CD، كانت مزدوجات ألفة الببتيد بالفعل قادرة على الانطواء أو التلوي في تراكيب لولبية ثلاثية، تشبه بولي البرولين-II مرتب جداً. وتؤكد منحنيات انصهار الـ CD، أن درجة حرارة تحول تجربة مزدوجات ألفة الببتيد متطابقة إلى بسط (إزالة طبي) unfolding ثلاث سلاسل ببتيد. كما تبين أيضاً، أن وجود ذيل كاره للماء، يعمل على تثبيت التركيب اللولبي الثلاثي كثيراً. وكانت درجات حرارة تحول الصفات الطبيعية للببتيدات البسيطة، تقع في مدى من ١٥-٢٠ م تحت درجات حرارة التحول للنظائر المؤكلمة .alkylated.

وتؤدي أطوال الذبول المختلفة إلى تراكيب نانوية مختلفة من الببتيدات مزدوجة الألفة [40]. وجميع مزدوجات ألفة الببتيد بذبول وحيدة، تشكل مذيلات (غرويات) كروية spheroidal micelles. وتزايد طول الذيل إلى ١٦ ذرة كربون، في حالة مزدوجات ألفة الببتيد ثنائية الذيل؛ يؤدي إلى تغير مهم في التركيب الإجمالي من مذيلات كروية إلى جدائل، والشكل المفترض بتجميع المذيلات الكروية في مذيلات تشبه القرص، والتي تتراكم أو تتكسد على بعضها بعضاً. وتُظهر مزدوجات ألفة الببتيد بذبول

ألكيلية Alkyl ، بطول من ١٨ إلى ٢٠ ذرة كربون تحوّل انصهار السلسلة، ويتمزق التركيب اللولبي الثلاثي لمجموعة رأس الببتيد من قبل تنظيم بلوري للذيول الأليفاتية aliphatic.

٩, ٤ المصفوفة خارج الخلية ومحاكيات الكولاجين في هندسة الأنسجة

Extracellular Matrix and Collagen Mimics in Tissue Engineering

يمكن اعتبار محاكيات المصفوفة خارج الخلية في فئتين، تلك التي تحاكي وظيفة المصفوفة خارج الخلية (ECM)، والأخرى التي تحاكي تركيب المصفوفة خارج الخلية ECM، وإلى حد ما تتداخل هاتان الفئتان. ولقد تركزت الجهود المبذولة لمحاكاة وظيفة المصفوفة خارج الخلية بشكل كبير على تطوير مصفوفات البوليمر، التي يمكن أن تتحلل بمرور الزمن، وتلك التي توفر إمكانيات التمييز الجزيئي الحيوي. وبدون تمييز جزيئي حيوي، يتم امتصاص المصفوفة خارج الخلية، وبروتينات سطح الخلية بشكل غير نوعي على سطح المادة الحيوية؛ مما يسمح بنمو الخلية غير المحكوم. ولذا تم تعديل مواد حيوية لتشمل الببتيد أو سلاسل البروتين، من أجل توجيه استجابات خلوية معينة، وارتفاعات سقالة خلية وسيطة [41]. وقبل اكتشاف مجالات الترابط في بروتينات المصفوفة خارج الخلية، كانت ترفق سلاسل طويلة من الفبرونكتين fibronectin، وفيترونكتين vitronectin، ولامينين laminin على سطح السقالة، وقد عُرِّضت لتعزيز التصاق الخلية وانتشارها [42]. ولاحقاً، ثبت أن إرفاق سلاسل ببتيد قصيرة، تكون أكثر كفاءة من إرفاق البروتين الكامل، نظراً لنزعة البروتينات إلى تبني أشكال مطوية عشوائية أو مشوهة على التصاقها للسقالة، ولم تكن مجالات ترابطها بالمستقبل سهلة الوصول فراغياً.

هناك عدة سلاسل ببتيد مشتقة من مجال إرسال إشارة signaling الفيبرونكتين fibronectin ، واللامينين laminin والتي تم إيجادها- بشكل مدهش - للعمل بشكل مستقل إلى حد كبير عن البروتين الكامل. ومن بين سلاسل الببتيد تلك الـ RGD ، والـ IKVAV ، والـ YIGSR. وقد تم ربط سلاسل الببتيد هذه إلى عدد من الركائز. وعلى سبيل المثال ، لقد قام سالتمان Saltzman وآخرون [43] بربط سلسلة الـ RGD إلى العمود الفقري لبوليمر أثيلين جليكول PEG ، كما قام الباحثون بتحضير هذا البوليمر الهجين hybrid polymer ؛ لتعزيز تجميع خلايا المخ الجنينية المفصولة ميكانيكياً ، وخلايا ورم القوائم (PC12) pheochromocytoma ، وخلايا ورم الأرومة العصبية neuroblastoma. وتم تثبيت مستقبل التصاق الخلية البطانية REDV على سطح البوليمر ، وهي ما عدا ذلك ليست خلية لاصقة [44]. وقد تبين أن مثل هذا الاشتقاق من البوليمر ، يسمح فقط بربط الخلايا البطانية ونشرها على السطح ، بينما تبقى خلايا العضلات الملساء الوعائية والخلايا الليفية fibroblasts سليمة. وتم ربط سلسلة محتوية على ١٩ وحدة من الـ IKVAV وببتيدات أوليغمرية مشتقة اللاينين ، إلى أغشية برويلين الإثيلين المغلورة [45] ، وقد أدى ذلك إلى ارتفاع النسبة المئوية لارتباط خلية المستقبل المتوسطة على أسطح الغشاء الوظيفية عنه على الأسطح غير الوظيفية.

والطريقة الأخرى لتعزيز طبيعة المحاكاة الحيوية biomimetic لهذه السقالات ، هي إدراج سلاسل ببتيد تتحلل أنزيمياً في العمود الفقري للبوليمر ؛ لتمكين تحلل البوليمر بالبروتيازات (الإنزيمات البروتينية) proteases [46]. وقد أُدرج موقع تمييز كولا جيناز الخلايا الليفية APGL في بولي (إثيلين جلايكول) ، وتبين أن المادة الناتجة تتحلل بسهولة بالبروتياز المستهدف.

لقد تم دراسة تأثيرات ارتباط الببتيد إلى المواد الحيوية في العديد من الأنسجة ، بما في ذلك النسيج العظمي ، والعصبي ، والقلبي الوعائي ، والأوعية الدموية. ويبدو

أن مثل هذا التعديل من السقالات مهم جداً للتجديد الناجح للأنسجة، حيث يُعدّل الببتيد المرفق التصاق الخلية، والانتشار، والهجرة. ومع ذلك، مازال العديد من المشاكل، مثل تشييد المواد بالصفات الميكانيكية المناسبة، وتصميم جزيئات التصاق مناسبة لأنواع خلية معينة بدون حل [41].

إن محاولات تقليد (محاكاة) تركيب المصفوفة خارج الخلية، بفكرة أن الوظيفة تتبع الشكل، تعدُّ أقل شيوعاً، ربما بسبب تعقيد التراكيب الموجودة ضمن المصفوفة خارج الخلية. وقد استُخدمت مزدوجات ألفة الببتيد؛ لجعل تركيب نانوي السقالة الليفية يشبه المصفوفة خارج الخلية [47,48]. وفي هذا الأسلوب يتم محاكاة الطبيعة الليفية للمصفوفة خارج الخلية، ولكن ليس من تركيب وتنظيم الألياف نفسها. وقد تضمن تصميم مزدوج ألفة الببتيد منطقة ذيل كاره للماء، ومجموعة رأس الببتيد، حيث تتكون مجموعة رأس الببتيد من ثلاث مناطق. وتم إدخال أربعة بقايا سيستين cysteine متتالية في السلسلة؛ لكي تكون قادرة على التقاط التركيب المتجمع ذاتياً بشكل تساهمي خلال روابط ثنائي الكبريتيد في الترابط العرضي cross-linking. وتضمنت المنطقة الثانية بقايا الفوسفوسرين phosphoserine، الذي يتم تجميعه ذاتياً بعد أن يتعرض للبيئة للمائية، ويمكن أن يستحث تنوُّي فوسفات الكالسيوم على السطح الخارجي للألياف المتجمعة ذاتياً؛ مما يؤدي إلى تشكيل تراكيب تشبه العظم عضوية/ لا عضوية مركبة. وقام المؤلفون أيضاً بإدراج سلسلة الـ RGD كجزء ثالث، والذي تم إيجاده ليكون مهماً جداً في عمليات التصاق الخلية [49]. وقد كشف فحص مزدوج ألفة الببتيد المتجمع ذاتياً في أس هيدروجيني حمضي بالمجهر الإلكتروني النفاذ (TEM) شبكة من الألياف، بقطر يبلغ ٦ نانومتر. ويعتقد أن هذه الألياف مصنوعة من مذيلات أسطوانية، تقع فيها ذيول الألكيل داخل الألياف ومنطقة الببتيد، مكشوفة على السطح الخارجي للتركيب. ويسمح اتجاه الببتيد على سطح الألياف لهذا النظام لأن

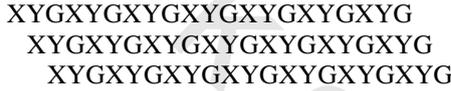
يكون مصمماً بسهولة لتقديم وظائف كيميائية مختلفة على سطح الألياف. وأظهرت تجارب المعدنة (التمعدن) Mineralization ، أن مزدوجات ألفة البتيد كانت قادرة على حث تنوُّي فوسفات الكالسيوم المائي أو هيدروكسي أباتيت على سطحها. ووجد أن النمو البلوري لفوسفات الكالسيوم المائي، كان موجهاً بشكل تفضيلي على طول المحاور الطويلة للألياف النانوية، وهي ظاهرة تم رصدها على نطاق واسع في النمو الفلزي الحيوي داخل الجسم الحي *in vivo* [50]. وفي دراسة أخرى للمجموعة البحثية نفسها، أظهرت جميعاً ذاتياً لمزدوجات ألفة البتيد المشحونة بشكل معاكس في ألياف، من خلال تشكيل أزواج ملح جسرية عند رقم هيدروجيني متعادل pH [48]. والحقيقة أن التجميع الذاتي يحدث عند رقم هيدروجيني متعادل، تشير بقوة إلى أن مزدوجات الألفة المشحونة إيجابياً وسلبياً، تكون مختلطة في ليف واحد، بدلاً من تشكيل ألياف متجانسة الوحدة. وهذا الخلط يخفض تركيز الشحنة المعاكس غير المناسب جداً، كما يخفض التنافر الإلكترونيستاتيكي.

٤,١٠ "الأطراف اللزجة" والبلمرة فوق الجزيئية

"Sticky Ends" and Supramolecular polymerization

تندرج إستراتيجيتنا لتحضير محاكيات الكولاجين ضمن فئة محاكيات المصفوفة خارج الخلية، التي تحاول نسخ تركيب المصفوفة خارج الخلية. وأسلوبنا هو تصميم بيتيدات قصيرة بتسلسل عام (XYG)، والتي تستطيع أن تتجمع ذاتياً في لواب ثلاثية، واعتماداً على التسلسل المختار، يجرى تجميع إضافي إلى جداول لولبية ثلاثية أطول بكثير. وإذا نجح أسلوبنا هذا، فسوف يُعالج إحدى المشاكل المهمة في تشييد الكولاجين الكيميائي، وهي أن بيتيدات الكولاجين الطبيعية تكون نموذجياً في ترتيب يصل إلى ١٠٠٠ حمض أميني في الطول، بينما يكون تشييد بيتيد الطور الصلب التقليدي محدوداً إلى ١٠٠ حمض أميني تقريباً.

عموماً سيتم تجميع الببتيد بتسلسل $(XYG)_n$ إلى لولب ثلاثي، على افتراض أن n تكون كبيرة بما فيه الكفاية، ويتم اختيار X و Y ؛ ليكون لهما نسبة عالية من البرولين والهيدروكسي برولين على التوالي. ويوفر هذا الشكل المرغوب، ويستوفي أيضاً الترابط الهيدروجيني بين الببتيدات. وبسبب الاشتراط بأن متبقي الجليسين يجب أن يكون في داخل اللولب الثلاثي في كل الأوقات، وأن متبقي الجليسين هذا يكون مساهمة من جدائل الببتيد المتناوبة؛ فإنه يتم معادلة لولب ثلاثي متكون من ثلاث ببتيدات متماثلة طبيعياً بحمض أميني واحد (المخطط رقم ٤.١).



المخطط رقم (٤، ١). لولب ثلاثي من ٢١- حمض أميني. المطلوب لحزم الجليسين في داخل اللولب الثلاثي، يسبب معادلة حمض أميني وحيد بين الببتيدات. وتشير X و Y إلى أي حمض أميني.

الجدول رقم (٤، ١). تم دراسة خمسة ببتيدات، وتحضير الأطراف $-N$ و $-C$ كأمين حر، وحمض كربوكسيلي على التوالي. O ، هيدروكسي برولين؛ P ، برولين؛ G ، جليسين؛ E ، حمض الجلوتاميك؛ K ، ليسين.

الببتيد	التسلسل	الشحنة الخالصة
1	PPGPPGPPGPPGPPGPPGPPG	0
2	PPGPOGPPGPOGPPGPOGPPG	0
3	POGPPGEPOGPPGKPOGPPG	0
4	POGPPGEPOGPPGEGPOGPPG	-2
5	POGPPGKPOGPPGKPOGPPG	+2

ويعني هذا أن أي جزء معين عمودي على المحور الطويل للولب الثلاثي، يجب أن يمتلك جليسين واحداً، وحمضاً أمينياً واحداً من الموقع X ، وحمضاً أمينياً واحداً من الموقع Y . وقد ثبت أن الاختيار الصحيح للأحماض الأمينية المشحونة في لفائف لولبية ملفوفة، يمكن أن يجبر لولبين خارج السجل مع بعضها بعضاً، وتتولد "أطراف لزجة" [51]، ومن ثم يمكن استخدام هذه الأطراف اللزجة لتجميع مزيد من

البيتيدات ؛ مما يؤدي إلى بلمرة فوق جزيئية أو لا تساهمية ، ويمكن تطبيق الفكرة نفسها فيما يتعلق بلولب الكولاجين الثلاثي. وقد يؤدي الاختيار الصحيح للأحماض الأمينية المشحونة ، مثل الليسين وحمض الجلوتاميك إلى ازدواج مفضل ، والذي ينتج حمضا أمينيا أكبر ، بدلاً من حمض أميني وحيد. ولاختبار هذه الفكرة ، قمنا بتحضير خمسة بيتيدات بالتكرار XYG ، كما هو موضح في الجدول رقم (٤.١).

لقد تم تصميم البيتيدات 1 و 2 كبيتيدات منظمة أو متحركة ؛ لفحص مستوى خط الأساس لتشكيل اللولب الثلاثي ، عندما لا تُستخدم البقايا المشحونة. ولا يحتوي الببتيد 1 على هيدروكسي برولين ، بينما يحتوي الببتيد 2 على ثلاثة بقايا هيدروكسي برولين في الموقع Y. وتحتوي كل البيتيدات 3-5 على ثلاثة بقايا هيدروكسي برولين في المواقع Y ، ولها أيضاً اثنان من البقايا المشحونة في الموقع X ، وواحد في الموقع Y. وللبيتيد 3 كل من حمض الجلوتاميك والليسين ، بينما للبيتيد 4 حمض جلوتاميك فقط ، وللبيتيد 5 الليسين فقط. وإذا تم إذابة الببتيد 4 عند رقم هيدروجين pH يساوي ٧ ، فسيكون من المتوقع أن تُعَوَّق الشحنات على سلاسل الجوتاميتات الجانبية التجميع ، من خلال التنافر الإلكتروستاتيكي ، كما هو موضح في المخطط رقم (٤.٢).

POGPPGEPGPOGPEGPOGPPG
 POGPPGEPGPOGPEGPOGPPG
 POGPPGEPGPOGPEGPOGPPG
 POGPPGEPGPOGPEGPOGPPG
 POGPPGEPGPOGPEGPOGPPG
 POGPPGEPGPOGPEGPOGPPG

المخطط رقم (٤.٢). أنماط التجميع المتناوب للبيتيد 4 ، التي فيها بقايا جلوتاميت متعددة مصطفة بشكل غير مناسب لبعضها بعضاً ، بينما يتم فرض تراصف الجليسين.

ومع ذلك ، فإذا تم إضافة الببتيد 5 إلى محلول بنسبة 1:1 ، فقد يكون من المتوقع أن يتحول هذا التنافر الإلكتروستاتيكي إلى تجاذب مناسب بين الجلوتاميت والليسين المشحونين عكسياً ، كما هو موضح في المخطط رقم (٤.٣). ويؤدي هذا إلى تدلي أو

بروز كبير، للطرف "اللزج"، الذي يمكن أن يؤدي إلى مزيد من تجميع الببتيدات. ويمكن أن يستمر هذا التجميع الذاتي إلى أجل غير مسمى، وهو الأساس لتحضير جدائل لولبية ثلاثية طويلة جداً.

POGPPGEPGPOGPEGPOGPPG

POGPPGKPGPOGPKGPOGPPG

POGPPGEPGPOGPEGPOGPPG

POGPPGEPGPOGPEGPOGPPGPOGPPGKPGPOGPKGPOGPPG

POGPPGKPGPOGPKGPOGPPGPOGPPGEPGPOGPEGPOGPPG

POGPPGEPGPOGPEGPOGPPGPOGPPGKPGPOGPKGPOGPPG

المخطط رقم (٣، ٤). الآلية المقترحة لتجميع الببتيدات 4 و 5. يتم تعزيز تجميع اللوالب الثلاثية المتعرجة أو المتداخلة staggered، بتزواج الشحنة بين بقايا الليسين وحمض الجلوتاميك المشحون عكسياً. وتجميع أول ثلاثة ببتيدات يُشكل "أطرافاً لزجة"، ومن ثم يمكن تجميع الببتيدات الإضافية، وتتكاثر لأطراف اللزجة.

إن وظائف الببتيد 3، تكون في شكل مماثل لخليط الببتيدات 4 و 5، لكن

الشحنات المكتملة موجودة على حد سواء داخل الببتيد نفسه.

وقد تم تحضير الببتيدات 1-5 بمشيد (بمولف) synthesizer ببتيد متعدد التقنية

الكيميائية المتقدمة Advanced ChemTech APEX396، باستخدام بروتوكولات تشييد

ببتيد الطور الصلب ٩-فلورنيل ميثوكسي كربونيل (Fmoc)-9-fluorenylmethoxy-

carbonyl القياسي. وتم تحضير الطرف N- و الطرف C- كأمينات حرة، وأحماض

كربوكسيلية على التوالي. وتم تنقية الببتيدات عن طريق كروماتوجراف سائل الطور

المعكوس، عالي الأداء، وتحديد كتلتها بمطياف الكتلة MS MALDI-TOF (زمن

تأين/موج ليزر مصفوفة مساعدة من مطيافية انطلاق الكتلة). وحضرت محاليل لكل

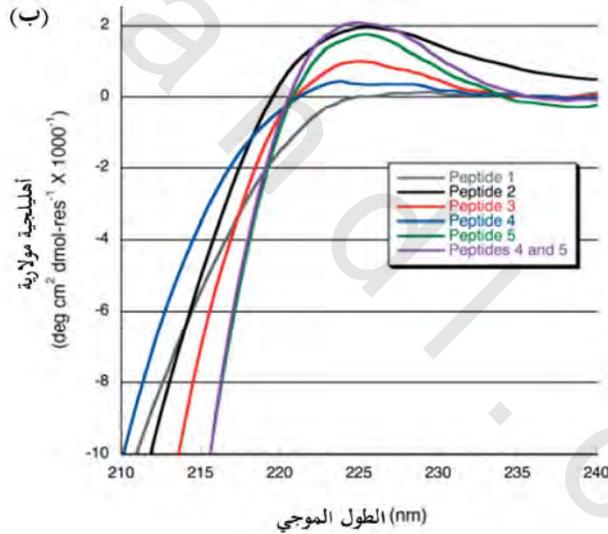
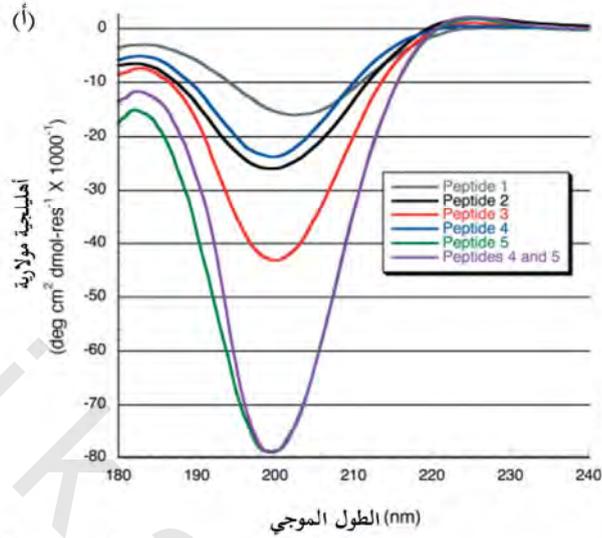
ببتيد بتركيز ٦ ملي مول، وتم ضبط الرقم الهيدروجيني pH إلى ٧، باستخدام

هيدروكسيد الصوديوم NaOH، وقد جُمع طيف الـ CD لكل عينة بوعاء عينة حجمه

٠,٠١ ملم. وتم دراسة الطيف لمحلول خليط من الببتيد 4 و 5 أيضاً، والذي كان فيه

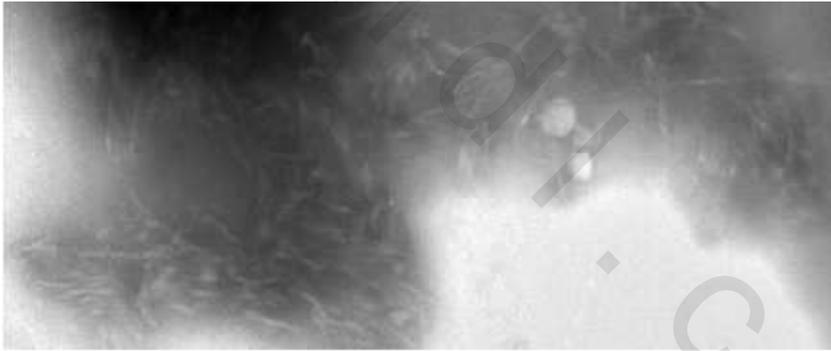
تركيز كل ببتيد ٣ ملي مول بالنسبة إلى تركيز الببتيد الكلي ٦ ملي مول (الشكل رقم

(٤.٧). وبشكل غير مفاجئ، كان الببتيد 1، هو الببتيد ذو الإشارة الأضعف عند ٢٢٥ نانومتر، والذي يفتقر إلى أي بقايا هيدروكسي برولين. وعلى النقيض من ذلك، فقد أظهر الببتيد 2، ذو الثلاث بقايا هيدروكسي برولين قمة موجبة كبيرة عند ٢٢٥ نانومتر، وقمة سالبة تحت ٢٠٠ نانومتر. ومن بين الثلاثة ببتيئات المحتوية على أحماض أمينية مشحونة، كان للببتيد 4 إشارة اللولب الثلاثي الأضعف. وهذا هو المتوقع؛ لأن اقتران الشحنة غير مُستحب بين بقايا الجلوتاميت المتأينة، والتي ستنتج من تشكيل اللولب الثلاثي. وللببتيد 3، الذي له قدرة على ترتيب نفسه بمثل هذه الطريقة؛ لتشكيل أزواج شحنات تعاونية بين الليسين والجلوتاميت، إشارة معززة بشكل كبير عند ٢٢٥ نانومتر، بالمقارنة مع الببتيد 4. وعلى أية حال، كان طيف ال-CD للببتيد 5 مفاجئاً، وقد توقعنا أن هذا الببتيد يتصرف بطريقة مشابهة للببتيد 4، مع إشارة لولب ثلاثي ضعيفة فقط؛ بسبب تزاوج الشحنة غير المستحب بين أحماض أمينية الليسين المشحونة إيجابياً، ولكن في الحقيقة، كان للببتيد 5، أحد أقوى أطيف اللولب الثلاثي. وتضمنت التجربة السادسة خلط الببتيد 4، المشحون سلبياً مع الببتيد 5 المشحون إيجابياً. وإذا لم يكن هناك تفاعل بين تلك الببتيئات، فإننا نتوقع طيف ال-CD، الذي يكون متوسطاً للأطيف المستقلة أو الفردية من 4 و5 بمفردها. وبدلاً من ذلك، فقد رأينا طيفا لولبيا ثلاثيا قويا جداً، حيث كان أكثر حدة إلى حد ما من طيف الببتيد 5 بمفرده. والفحص الأولي لهذه البيانات، قد يقود المرء للاعتقاد بأن هذا الطيف ببساطة، هو نتيجة سيطرة الببتيد 5 على الإشارة. وعلى أية حال، يجب أن يوضع في الاعتبار أن تركيز الببتيد 5 في العينة المختلطة، يكون عند النصف، بالمقارنة بذلك التركيز في التجربة المنفصلة. ولذلك، فالإشارة القوية التي نراها يجب أن تكون نتيجة للتفاعل بين الببتيئات 4 و 5، والذي يكتسب فيه الببتيد 4 طابعا لولبيا ثلاثيا مُحسنا، عندما يشترك مع الببتيد 5، على النحو المقترح في المخطط رقم (٤.٣).



الشكل رقم (٤,٧). بيانات ال CD من الببتيدات 1-5 ، والمخلوط بنسبة 1:1 من ببتيدات 4 و5. الببتيدات تكون عند تركيز ٦ ملي مول ، وفي منظم الفوسفات ١٠ ملي مول، ورقم هيدروجيني pH يساوي ٧ في درجة حرارة ٢ م°. وقد تم خلط ببتيد 4 و5 بنسبة 1:1 لتركيز ببتيد كلي، يساوي ٦ ملي مول. (أ) طيف ال CD الكامل حتى ١٨٠ نانومتر. (ب) منظر موسع للمنطقة الحرجة القريبة من ٢٢٥ نانومتر.

ولدراسة التركيب النانوي لنظام الببتيد المختلط هذا، استخدمنا المجهر الإلكتروني النفاذ سالب الصبغة negative-stain TEM. وإذا كان افتراضنا بخصوص تجميع هذه الببتيدات، كما هو ملخص في المخطط رقم ٤.٣ دقيماً، فإننا نتوقع إيجاد مادة ليفية، وهي نتيجة البلمرة فوق الجزيئية. وتكشف الصورة الملتقطة بتكبير ٥٠ مرة عن تركيب ليفي بأطوال تتجاوز ١٠٠ نانومتر (انظر الشكل رقم ٤.٨). وعلى افتراض أن التجميع اللولبي الثلاثي يشبه الكولاجين، فإن هذا يُشير إلى أطوال تتجاوز ٣٠٠ حمض أميني. ومع ذلك، فقطر هذه الألياف أكبر من المتوقع ١,٥ نانومتر للولب الثلاثي، ومن المحتمل أن يكون مثل لولب ثلاثي ممتد على المستوى الثاني لحدوث التجميع الذاتي؛ مما يؤدي إلى حزم لوالب ثلاثية في تراكيب فائقة شبه ليفية fibril-like. وعلى أية حال، فبدون تحليل أكثر تفصيلاً، فإنه لم يكن من الممكن تأكيد هذه النظرية إلى الآن.



الشكل رقم (٤,٨). صورة مجهر إلكتروني نفاذ مصبوغة سلبياً لخليط من الببتيد 4 و5. وتبين هذه الصورة ما يبدو ليكون تشكيلة لألياف نانوية بطول تقريباً ١٠٠ نانومتر، وبقطر ١٠ نانومتر.

٤,١١ الخلاصة Conclusion

إن المصفوفة خارج الخلية بيئة غنية ومعقدة. وتبقى محاكاة التركيب النانوي ووظيفته تحدياً كبيراً، على الرغم من القدر الكبير من المعرفة فيما يتعلق بمكوناتها الرئيس، الكولاجين. ومعظم التحدي في إعادة إنتاج الكولاجين، سيكون في كشف كيف يتم التحكم في مستويات أعلى من التجميع - ليف وليف. ومن المرجح أن يكون هذا الفهم مكتسباً، ليس من دراسات الببتيد الصغير، ولكن مع الأنظمة الأكبر. ونأمل أن يكون عملنا سيساعد على توفير الوصول إلى آلية التجميع الليف والليف، وفي النهاية إلى المواد المشيدة، التي يمكن أن تُستخدم في أساليب أو طرائق هندسة الأنسجة المتطورة.

الاختصارات Abbreviation

تم استخدام رموز الحرف الواحد والثالث عادة، لاختصارات الحمض الأميني.

CD - circular dichroism spectroscopy	مطيافية ازدواج اللون الدائري
CTV – cyclotrimeratrylene	سيكلوتراي فيراتريلين
DNA – deoxyribonucleic acid	الحمض النووي DNA
DQF-COSY – double quantum-filtered correlation spectroscopy	مطيافية الارتباط مرشحة الكم مزدوجة
ECM – extracellular matrix	مصفوفة خارج الخلية
FMOC – 9-fluorenylmethoxycarbonyl	٩-فلوورينيل ميثوكسي كربونيل
fProR – 4(R)-fluoroproline	٤-(R)-فلوروبرولين
fProS – 4(S)-fluoroproline	٤-(S)-فلوروبرولين
HA – hydroxyapatite	فوسفات الكالسيوم المائي، هيدروكسي أباتيت،
KTA – Kemp triacid	حمض ثلاثي كيمب

Nleu – isobutylglycine	أيزوبيتل جليسين
NMR – nuclear magnetic resonance	رنين نووي مغناطيسي
NOE – nuclear Overhauser effect	تأثير أوفرهاوشر النووي
PC12 – pheochromocytoma cells	خلايا ورم القواتم
PGA – poly-glycolic acid	حمض بولي الجليكوليك
PLA – poly-lactic acid	حمض بولي اللاكتيك
suc – succinic acid	حمض السكسينيك
TE – tissue engineering	هندسة الأنسجة
TEM – transmission electron microscopy	مجهر إلكتروني نفاذ
TOCSY – total correlation spectroscopy	مطيافية الارتباط الكلية
TREN – tris(2-aminoethyl)amine	ثلاثي (٢-أمينوإيثيل) أمين

المراجع References

- 1 K. Y. Lee, D. J. Mooney, Hydrogels for tissue engineering, Chem. Rev. 2001, 101, 1869.
- 2 F. A. Auger, M. Rouabhia, F. Goulet, F. Berthod, V. Moulin, L. Germain, Tissue engineering human skin substitutes developed from collagen-populated hydrated gels: clinical and fundamental applications, Med. Biol. Engin. Comput. 1998, 36, 801.
- 3 P. M. Kaufmann, S. Heimrath, B. S. Kim, D. J. Mooney, Highly porous polymer matrices as a three-dimensional culture system for hepatocytes, Cell Transplant. 1997, 6, 463; D. Seliktar, R. A. Black, R. P. Vito, R. M. Nerem, Dynamic mechanical conditioning of collagen-gel blood vessel constructs induces remodeling in vitro, Ann. Biomed. Eng. 2000, 28, 351.
- 4 K. E. Kadler, D. F. Holmes, J. A. Trotter, J. A. Chapman, Collagen fibril formation, Biochem. J. 1996, 316, 1.
- 5 A. Rich, F. H. C. Crick, The molecular structure of collagen, J. Mol. Biol. 1961, 3, 483.
- 6 G. N. Ramachandran, Treatise on Collagen, Academic, New York, 1964.
- 7 P. M. Cowan, S. McGavin, The structure of poly-L-proline, Nature 1955, 176, 501.

- 8 J. Bella, M. Eaton, B. Brodsky, H. M. Berman, Crystal and molecular structure of a collagenlike peptide at 1.9Å resolution, *Science* 1994, 266, 75.
- 9 N. Sreerama, R. W. Woody, in *Circular dichroism: principles and applications*, 2nd ed. (Eds.: N. Berova, K. Nakanishi, R. W. Woody), John Wiley & Sons, Inc., New York, 2000, pp. 601.
- 10 M. G. Venugopal, J. A. M. Ramshaw, E. Braswell, D. Zhu, B. Brodsky, Electrostatic interactions in collagen-like triple-helical peptides, *Biochemistry* 1994, 33, 7948; F. R. r. Brown, J. P. Carver, E. R. Blout, Low temperature circular dichroism of poly (glycyl-L-prolyl-L-alanine), *J. Mol. Biol.* 1969, 39, 307.
- 11 D. D. Jenness, C. Sprecher, W. C. J. Johnson, Circular dichroism of collagen, gelatin, and poly(proline) II in the vacuum ultraviolet, *Biopolymers* 1976, 15, 513.
- 12 A. A. Adzhubei, M. J. E. Sternberg, Left handed polyproline II helices commonly occur in globular proteins, *J. Mol. Biol.* 1993, 229, 472; D. J. Russell, G. Pearce, C. A. Ryan, J. D. Satterlee, Proton NMR assignments of systemic, *J. Protein Chem.* 1992, 11, 265.
- 13 B. Brodsky, M. Li, C. G. Long, J. Apigo, J. Baum, NMR and CD studies of triple-helical peptides, *Biopolymers* 1992, 32, 447.
- 14 M. Li, P. Fan, B. Brodsky, J. Baum, Two dimensional NMR assignments and conformation of (Pro-Hyp-Gly)₁₀ and a designed collagen triple-helical peptide, *Biochemistry* 1993, 32, 7377.
- 15 J. Baum, B. Brodsky, Real-time NMR investigations of triple-helix folding and collagen folding diseases, *Folding Des.* 1997, 2, R53; K. H. Mayo, NMR and x-ray studies of collagen model peptides, *Biopolymers (Pept. Sci.)* 1996, 40, 359; C. G. Long, M. H. Li, J. Baum, B. Brodsky, Nuclear magnetic resonance and circular dichroism studies of a triple-helical peptide with a glycine substitution, *J. Mol. Biol.* 1992, 225, 1.
- 16 J. F. Brandts, H. R. Halvorson, M. Brennan, Consideration of the possibility that the slow step in protein denaturation reactions is due to cis-trans isomerism of proline residues, *Biochemistry* 1975, 14, 4953; T. E. Creighton, Possible implications of many proline residues for the kinetics of protein unfolding and refolding, *J. Mol. Biol.* 1978, 125, 401.
- 17 J. Engel, D. J. Prockop, The zipper-like folding of collagen triple helices and the effects of mutations that disrupt the zipper, *Annu. Rev. Biophys. Chem.* 1991, 20, 137.
- 18 P. Bruckner, E. Eikenberry, Procollagen is more stable in cellulo than in vitro, *Eur. J. Biochem.* 1984, 140, 397; H. P. Bachinger, P. Bruckner, R. Timpl, D. J. Prockop, J. Engel, Folding mechanism of the triple helix in type-III collagen and type-III pN-collagen. Role of disulfide bridges and peptide bond isomerization, *Eur. J. Biochem.* 1980, 106, 619.
- 19 Y. Xu, M. Bhate, B. Brodsky, Characterization of the nucleation step and folding of a collagen triple-helix peptide, *Biochemistry* 2002, 41, 8143.
- 20 W. Yang, M. L. Battineni, B. Brodsky, Amino acid sequence environment modulates the disruption by osteogenesis imperfecta glycine substitutions in

- collagen-like peptides, *Biochemistry* 1997, 36, 6930; X. Liu, S. Kim, Q.-H. Dai, B. Brodsky, J. Baum, Nuclear magnetic resonance shows asymmetric loss of triple helix in peptides modeling a collagen mutation in brittle bone disease, *Biochemistry* 1998, 37, 15528.
- 21 S. Boudko, S. Frank, R. A. Kammerer, J. Stetefeld, T. Schulthess, R. Landwehr, A. Lustig, H. P. Bachinger, J. Engel, Nucleation and propagation of the collagen triple helix in single-chain and trimerized peptides: translation from third to first order kinetics, *J. Mol. Biol.* 2002, 317, 459.
 - 22 E. Durr, H. R. Bosshard, Folding of a threestranded coiled coil, *Protein Sci.* 2000, 9, 1410; D. Porschke, M. Eigen, Co-operative nonenzymic base recognition. 3. Kinetics of the helix-coil transition of the oligoribouridylic-oligoriboadenylic acid system and of aligoriboadenylic acid alone at acidic pH, *J. Mol. Biol.* 1971, 62, 361.
 - 23 D. J. S. Hulmes, A. Miller, D. A. D. Parry, K. A. Piez, Analysis of the primary structure of collagen for the origins of molecular packing, *J. Mol. Biol.* 1973, 79, 137.
 - 24 C. G. Long, E. Braswell, D. Zhu, J. Apigo, J. Baum, B. Brodsky, Characterization of collagen-like peptides containing interruptions in the repeating Gly-X-Y sequence, *Biochemistry* 1993, 32, 11688.
 - 25 A. V. Persikov, J. A. M. Ramshaw, B. Brodsky, Collagen model peptides: sequence dependence of triple-helix stability, *Biopolymers* 2000, 55, 436.
 - 26 A. V. Persikov, J. A. M. Ramshaw, A. Kirkpatrick, B. Brodsky, Amino acid propensities for the collagen triple-helix, *Biochemistry* 2000, 39, 14960.
 - 27 J. Engel, D. J. Prockop, Does bound water contribute to the stability of collagen? *Matrix Biol.* 1998, 17, 679.
 - 28 J. Bella, B. Brodsky, H. M. Berman, Hydration structure of a collagen peptide, *Structure* 1995, 3, 893.
 - 29 R. Berisio, L. Vitagliano, L. Mazzarella, A. Zagari, Crystal structure of a collagen-like polypeptide with repeating sequence Pro-Hyp-Gly at 1.4Å resolution: implications for collagen hydration, *Biopolymers* 2000, 56, 8.
 - 30 S. K. Holmgren, K. M. Taylor, L. E. Bretscher, R. T. Raines, Code for collagen's stability deciphered, *Nature* 1998, 392, 666.
 - 31 R. Importa, F. Mele, O. Crescenzi, C. Benzi, V. Barone, Understanding the role of stereoelectronic effects in determining collagen stability. 2. A quantum mechanical/molecular mechanical study of (proline-prolineglycine) n polypeptides, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 7857.
 - 32 R. Importa, C. Benzi, V. Barone, Understanding the role of stereoelectronic effects in determining collagen stability. 1. A quantum mechanical study of proline, hydroxyproline, and fluoroproline dipeptide analogues in aqueous solution, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 12568.
 - 33 M. Doi, Y. Nishi, S. Uchiyama, Y. Nishiuchi, T. Nakazawa, T. Ohkubo, Y. Kobayashi, Characterization of collagen model peptides containing 4-fluoroproline; (4(S)-fluoroproline-Pro-Gly)₁₀ forms a triple helix, but (4(R)-fluoroproline-Pro-Gly)₁₀ does not, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 9922; J. A.

- Hodges, R. T. Raines, Stereoelectronic effects on collagen stability: the dichotomy of 4-fluoroproline diastereomers, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 9262.
- 34 H. P. Germann, E. Heidemann, A synthetic model of collagen: an experimental investigation of the triple-helix stability, *Biopolymers* 1988, 27, 157.
- 35 Y. Feng, G. Melacini, J. P. Taulane, M. Goodman, Acetyl-terminated and template-assembled collagen-based polypeptides composed of Gly-Pro-Hyp sequences. 2. Synthesis and conformational analysis by circular dichroism, ultraviolet absorbance, and optical rotation, *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 10351.
- 36 D. S. Kemp, K. S. Petrakis, Synthesis and conformational analysis of cis,cis-1,3,5-trimethylcyclohexane-1,3,5-tricarboxylic acid, *J. Org. Chem.* 1981, 46, 5140.
- 37 E. T. Rump, T. S. Dirk, D. T. S. Rijkers, H. W. Hilbers, P. G. De Groot, R. M. J. Liskamp, Cyclotriveratrylene (CTV) as a new chiral triacid scaffold capable of inducing triple helix formation of collagen peptides containing either a native sequence or Pro-Hyp-Gly repeats, *Chem. Eur. J.* 2002, 8, 4613.
- 38 J. Kwak, A. De Capua, E. Locardi, M. Goodman, TREN (tris(2-aminoethyl) amine): an effective scaffold for the assembly of triple-helical collagen mimetic structures, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 14085.
- 39 Y.-C. Yu, P. Berndt, M. Tirrell, G. B. Fields, Self-assembling amphiphiles for construction of protein molecular architecture, *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 12515.
- 40 T. Gore, Y. Dori, Y. Talmon, M. Tirrell, H. Bianco-Peled, Self-assembly of model collagen peptide amphiphiles, *Langmuir* 2001, 17, 5352.
- 41 H. Shin, S. Jo, A. G. Mikos, Biomimetic materials for tissue engineering, *Biomaterials* 2003, 24, 4353.
- 42 M. J. Humphries, S. K. Akiyama, A. Komoriya, K. Olden, K. M. Yamada, Identification of an alternatively spliced site in human plasma fibronectin that mediates cell type-specific adhesion, *J. Cell Biol.* 1986, 103, 2637.
- 43 W. Dai, J. Belt, W. M. Saltzman, Cell-binding peptides conjugated to poly(ethylene glycol) promote neural cell aggregation, *Bio/Technology* 1994, 12, 797.
- 44 J. A. Hubbell, S. P. Massia, N. P. Desai, P. D. Drumheller, Endothelial cell-selective materials for tissue engineering in the vascular graft via a new receptor, *Biotechnology* 1991, 9, 568.
- 45 J. P. Ranieri, R. Bellamkonda, E. J. Bekos, J. T. G. Vargo, J. A. G. Aebischer, Neuronal cell attachment to fluorinated ethylene propylene films with covalently immobilized laminin oligopeptides YIGSR and IKVAV. II. *J. Biomed. Mater. Res.* 1995, 29, 779.
- 46 J. L. West, J. A. Hubbell, Polymeric biomaterials with degradation sites for proteases involved in cell migration, *Macromolecules* 1999, 32, 241.
- 47 J. D. Hartgerink, E. Beniash, S. I. Stupp, Self-assembly and mineralization of peptideamphiphiles nanofibers, *Science* 2001, 294, 1684; G. A. Silva, C.

- Czeisler, K. L. Niece, E. Beniash, D. A. Harrington, J. A. Kessler, S. I. Stupp, Selective differentiation of neural progenitor cells by high-epitope density nanofibers, *Science* 2004, 303(5662), 1352.
- 48 K. L. Niece, J. D. Hartgerink, J. J. J. M. Donners, S. I. Stupp, Self-assembly combining two bioactive peptide-amphiphile molecules into nanofibers by electrostatic attraction, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 7146.
- 49 M. D. Pierschbacher, E. Ruoslahti, Cell attachment activity of fibronectin can be duplicated by small synthetic fragments of the molecule, *Nature* 1984, 309, 30.
- 50 S. Weiner, H. D. Wagner, The material bone: structure-mechanical function relations, *Annu. Rev. Mater. Sci.* 1998, 28, 271; W. Traub, T. Arad, S. Weiner, Three-dimensional ordered distribution of crystals in turkey tendon collagen fibers, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1989, 86, 9822.
- 51 M. J. Pandya, G. M. Spooner, M. Sunde, J. R. Thorpe, A. Rodger, D. N. Woolfson, Sticky-end assembly of a designed peptide fiber provides insight into protein fibrillogenesis, *Biochemistry* 2000, 39, 8728.

المحاكاة الحيوية الجزيئية: بناء المواد بطريقة

الطبيعة، جزيء بعد جزيء^(١)

Molecular Biomimetics: Building Materials Nature's Way, One Molecule at a Time

كاندان تاميرلر، ومحمد ساريكاي Candan Tamerler and Mehmet Sarikaya

يتم تنفيذ الوظائف الفيزيائية والكيميائية للكائنات الحية بواسطة عدد كبير جداً (مليارات) من البروتينات، والتي لها تشكيلة مختلفة (~١٠^٥ في البشر)، وذلك من خلال التفاعلات المتوقعة المكتفية ذاتياً، ويكون تطويرها خلال النمو أو التطور. وباستخدام علم الأحياء كدليل للاسترشاد، في أسلوب المحاكاة الحيوية الجزيئية، نقوم باختيار التصميم، المصمم والمفصل جينياً، والتشديد، والاستفادة من بولي الببتيدات القصيرة كقوائم جزيئية في التجميع الذاتي، والتنظيم المرتب، والتصنيع الحيوي لمواد غير عضوية نانوية، وأنظمة هجينة جزيئياً في تقنية النانو (الإلكترونيات الجزيئية، والمغناطيسيات magnetics، والضوئيات photonics) وتقنية النانو الحيوية (الحساسات الحيوية biosensors، والاختبارات الحيوية bioassays، والمواد الحيوية biomaterials). وعادة ما يتراوح طول البولي ببتيدات هذه من ٧-١٥ حمضا

(١) تم اقتباس هذا المقال من بحث حديث من مجلة Annual Review of Materials Research (مراجع [3]).

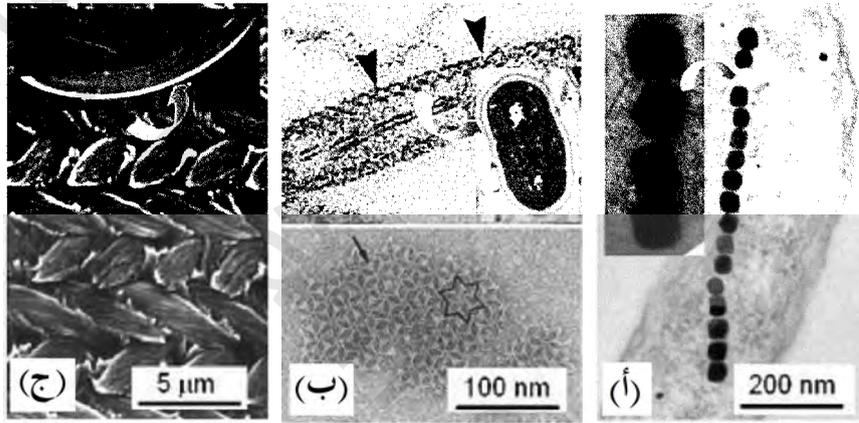
أمنياً، ويتم الحصول عليها عن طريق البيولوجيا التوافقية، باستخدام سطح الخلية أو مكتبات عرض العائثة phage display libraries. وبمجرد الاختيار، يمكن هندسة البولي بيتيدات المرتبط بغير العضوي أكثر باستخدام الهندسة الجينية، لحياكة (لتصميم) خصائصها لأسطح مواد معينة، ومورفولوجيا (علم التشكل)، والكيمياء البلورية، وللتطبيقات المصممة. إن إمكانية البولي بيتيدات المهندسة في تقنية النانو هائلة؛ بسبب التمييز الجزئي، والتجميع الذاتي والمشارك، والمعالجة عن طريق تقنيات الحمض النووي DNA.

٥,١ المقدمة Introduction

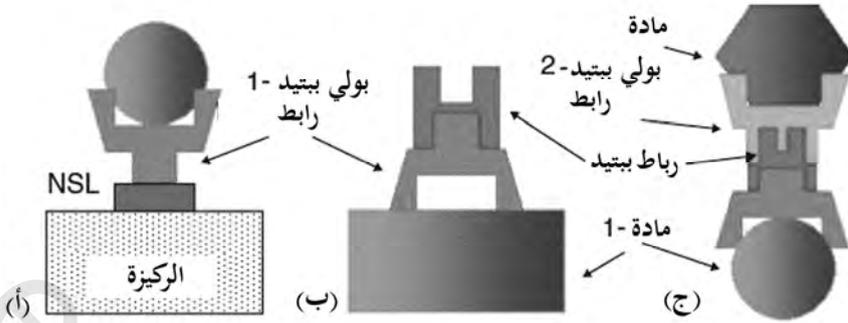
قد تؤدي أنظمة المواد الوظيفية المستقبلية، سواء المطورة لتقنية النانو الحيوية أو لتقنية النانو، والتي تتضمن بروتين (s) في التجميع، والتشكيل، وربما في التركيب النهائي، بوصفه مكوناً تكاملياً إلى وظائف موجهة ونوعية مشابهة لتلك المرئية في الأنسجة الرخوة والصلبة البيولوجية (الشكل رقم ٥,١). وفي المجال الجديد من المحاكيات الحيوية الجزيئية - زواج حقيقي بين المجالات البيولوجية والفيزيائية التقليدية - يمكن أن تتجمع فعلاً المواد الهجينة من المستوى الجزيئي، باستخدام خواص تمييز البروتينات، التي ترتبط نوعياً إلى اللا عضويات [1,2].

تعرض المحاكيات الحيوية الجزيئية ثلاثة حلول آنية (متزامنة) لمشكلة التحكم، وتصنيع تراكيب نانوية على نطاق واسع، وتجمعات مرتبة من المواد في بعدين وثلاثة أبعاد (الشكل رقم ٥,٢) [3]. الحل الأول: أن يتم اختيار البروتينات والبيتيدات المرتبطة بغير العضوي، والمصممة عند المستوى الجزيئي، ومن خلال علم الوراثة. ويسمح هذا بالتحكم في المقياس البعدي الأدنى الممكن. والحل الثاني: أنه يمكن استخدام مثل هذه البروتينات كأربطة linkers، أو كمجموعات قوائم (نصب) جزيئية

لربط وحدات اصطناعية، بما فيها الجسيمات النانوية، والبوليمرات الوظيفية، أو تراكيب نانوية أخرى في القوالب الجزيئية. الحل الثالث: هو التجميع الذاتي أو المشترك للجزيئات البيولوجية في تراكيب نانوية مرتبة. وهذا ما يضمن عملية تجميع قوية لبناء التراكيب النانوية المعقدة، وربما تراكيب هرمية، مشابهة لتلك الموجودة في الطبيعة (التجميع الذاتي).



الشكل رقم (١، ٥). أمثلة على مواد هجينة مشيدة بيولوجياً بمجموعة متنوعة من الخواص الفيزيائية. (أ) جزيئات نانوية مغناطيسية تشكلت ببكتريا مغناطيسية (مولد أكواسبيريلوم المغناطيسي *Aquaspirillum magnetotacticum*)، وتكون وحدة البلورية، وجسيمات الماجنيت وحيدة المجال (Fe_3O_4) (الشكل: تكشف صورة التكبير الأعلى شكل جسيم ثماني السطوح مكعبي) (إم. ساريكاي *M. Sarikaya*، غير منشور). (ب) غشاء كالسيت *calcite* رقيق مرتب بشكل تربيي نانوي على طبقة البكتريا الخارجية-S، سلالة سينيثشوكوكوس *Synechococcus GL24*، الذي يعمل كطاء وقائي. (ج) مينا (أسنان) الفأر تكون قاسية، مادة ارتداء مقاومة بنية نانوية/ ميكروية مرتبة جداً، تتكون من بلورات هيدروكسيد الكالسيوم المائي، التي تتجمع إلى تركيب قضيب ومموج (صورة المجهر الإلكتروني الماسح SEM). يتكون كل قضيب من الآلاف من جسيمات هيدروكسيد الكالسيوم المائي (شكل: الصورة مقطع عرضي سنّ فأر قاطعة؛ والمنطقة البيضاء مينا، دُعْم بالعاج الرمادي) [3].



الشكل رقم (٢، ٥). الفائدة المحتملة من بروتين مرتبط بغير العضوي، مثل: (أ) أربطة لتثبيت جسيم نانوي. (ب) الجزيئات الوظيفية التي تتجمع على ركائز نوعية. (ج) أربطة وظيفية غير متجانسة، تتضمن اثنين (أو أكثر) من البروتينات المرتبطة، التي تجاور عدة وحدات غير عضوية نانوية. NLS، المرتبط غير نوعي [1,3].

وقد تم تعريف بضعة بولي بيتيدات فقط، التي ترتبط بشكل نوعي إلى غير العضويات، وهي في الغالب عبارة عن بروتينات المعدنة الحيوية المستخلصة من الأنسجة الصلبة، متنوعة بالفصل، والتنقية، والاستنساخ cloning. وعلى الرغم من أن هذا الأسلوب يكون صعباً، ومستهلكاً للزمن، وله قيود رئيسية، إلا أنه قد تم استخدام عدة بروتينات مفصولة بهذه الطريقة كمنويّات nucleators، وكمعدلات نمو، أو كإنزيمات في تشييد غير العضويات المحددة [4-9]. وتتضمن بعض الأمثلة الأميلوجينينات (بروتينات مكونة لمينا الأسنان) amelogenins في تشييد مينا الثدييات [5]، والسيليكاتين silicatein وهي المادة الفعالة في تكوين شويكي الإسفنج [9]، ومادتي الكالسيت والأرجونيت aragonite اللتين تشكلان البولي بيتيدات في أصداف الرخويات [4, 6, 7]. والأسلوب المفضل للحصول على البولي بيتيدات المرتبط بغير العضوي، هو استخدام تقنيات البيولوجيا التوافقية [1,10-13]. وفي هذا الأسلوب، يتم فحص مكتبة عشوائية كبيرة من الببتيدات بعدد الأحماض الأمينية نفسها، ولكن بتركيبات مختلفة، لتحديد التسلسلات النوعية التي ترتبط بقوة إلى مادة لا عضوية من

الاستعمال العملي. إن الهدف النهائي في المحاكيات الحيوية الجزيئية، هو إنشاء "مجموعة قوائم جزيئية" فيها بروتينات مختلفة، كل منها مصمم للربط إلى حجم وسطح محدد، أو مورفولوجيا مركب لا عضوي، وتعزيز جميع تراكيب هجينة معقدة مكونة من غير العضويات، وبروتينات وحتى بوليمرات وظيفية [1-3]. إن تحقيق هذا سيكون بمثابة قفزة هائلة نحو تحقيق لبنات بناء نانومترية، والتي يكون فيها البروتين وخصائص ترابطه مصمما باستخدام تقنيات الحمض النووي DNA [14]، بينما يتم تشييد المكون غير العضوي لوظائفه الخاصة، مثل (إلكتروني، بصري أو مغناطيسي) [15]. وتسمى البولي ببتيدات القصيرة هذه (أو البروتينات الصغيرة) بروتينات مهندسة جينياً لغير العضويات (GEPIs) [1, 3]. وفي المقطع التالي، سنقدم نظرة عامة لتقنيات العرض، التي يمكن استخدامها لاختيار البولي ببتيدات، التي تميز المركبات غير العضوية، ونسلط الضوء على السمات الفريدة لاستخدام هذه الأنظمة. وسوف نعطي لاحقاً أمثلة عن إنجازات تتضمن استخدام البولي ببتيدات المرتبطة بغير العضوي. وأخيراً، نقدم الآفاق المستقبلية في تقنيات النانو الحيوية.

٥,٢ ببتيدات الارتباط غير العضوي عن طريق البيولوجيا التوافقية

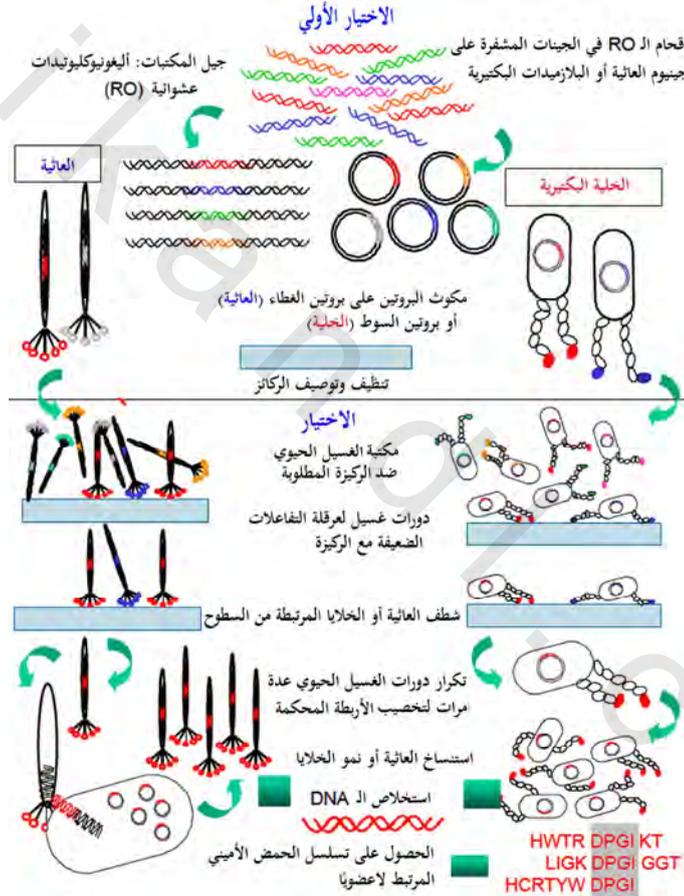
Inorganic Binding Peptides via Combinatorial Biology

منذ اختراع عرض العائية قبل عقدين تقريباً [16]، أثبتت تقنيات العرض أنها أداة قوية جداً لعدد كبير من التطبيقات البيولوجية والتقنية الحيوية. وتتضمن هذه التطبيقات توصيف المستقبل، ومواقع ارتباط الجسم المضاد، ودراسة تفاعلات الليجاند (المرتبط) ligand والبروتين، وفصل البروتينات وتنميتها، أو الإنزيمات التي تُظهر خصائص ارتباط معدلة، أو بطريقة أخرى محسنة إلى ليجانداها. وقد تم مؤخراً استعراض المناهج الثلاثة الأكثر شيوعاً، عرض العائية (PD)، وعرض سطح الخلية cell surface display (CSD) وعرض الريبوسوم (SD) ribosome display [17-21].

وتستند كل التقنيات على موضوع مشترك ؛ للربط بين النمط الظاهري phenotype والنمط الوراثي genotype. ويعتمد كل من عرض العائثة PD وعرض سطح الخلية CSD على استخدام بروتينات خيالية أو هيجينية chimeric ، تتكون من سلسلة هدف ملتحمة (مدجة) داخل (أو إلى) البروتين ، الذي يتموضع طبيعياً على سطح عائثة (فيروس جرثومي) ، أو خلية لتحقيق العرض (الشكل رقم ٥.٣). وباستخدام تقنيات البيولوجيا الجزيئية القياسية [17] ، يمكن جعل تسلسل الحمض النووي DNA لمنطقة الهدف (على سبيل المثال ، الموقع النشط للإنزيم أو التسلسل الكامل للبتيد الصغير) عشوائياً ، لخلق مكتبة من العائثات أو الخلايا ، كل منها سوف يُشيد نسخة مختلفة من الكمييرا (كائن هجين خيالي ذو نوعين أو أكثر من الخلايا المختلفة جينياً) chimera على سطحه. وبتوصيل المكتبة مع ليجاند مثبت ، وغسيل الرابطات الضعيفة أو غير المرتبطة ، وتكرار العملية لإثراء الرابطات المحكمة ؛ يمكن اختيار مجموعة فرعية من المكتبة الأصلية ، تعرض القدرة على التفاعل بقوة مع الليجاند المطلوب ، وهي عملية معروفة بالغسيل الحيوي ؛ لأنه يتم تشفير الكمييرا داخل جينوم genome العائثة ، أو على البلازميد المحمول بالخلية ، ويمكن استنتاج هوية التسلسل المختار ، مثل (تراكيب أحماضها الأمينية) ، بتسلسل الحمض النووي DNA (الشكل رقم ٥.٣).

إن الاهتمام المتزايد بالمواد الهجينة التي تدمج كلتا المكونات غير العضوية والبتيدات أو البروتينات لتقنية النانو أو لتطبيقات تقنية النانو الحيوية ، جعل عرض العائثة PD وعرض سطح الخلية CSD جذابين جداً لفصل بولي بتيدات ، قادرة على ربط مواد غير عضوية بتوافق عالٍ. لقد قمنا وآخرون بتعديل كلتا التقنيتين في مختبرنا ، لاختيار أربطة غير عضوية للفلزات ، وأشباه الموصلات ، والعوازل. وحتى الآن ، فقد تم استخدام عرض سطح الخلية CSD لتحديد بتيدات تميز أكسيد الحديد [22] ، والذهب [10] ، وأكسيد الزنك [23] ، والزيولايت [24] ، بينما تم استخدام عرض العائثة PD ، لفصل تسلسلات مرتبطة إلى أرسينيد الجاليوم [11] ، والسيليكا [13] ،

والفضة [25]، وكبريتيد الزنك [26]، والكالسيت (كربونات الكالسيوم البلورية) [27]، وكبريتيد الكاديوم [28]، والفلزات النبيلة، مثل: البلاتين والبلاديوم [دنديس S. Dincer وآخرون 2003]، غير منشورة. وقد تم استخدام بعض هذه الببتيدات لتجميع جسيمات غير عضوية [11, 26, 28]، وبعضها الآخر لتشكيل (التحكم في التنوي والنمو) المركبات التي اختاروها [13, 25, 27, 29].



الشكل رقم (٥،٣). مبادئ عرض العائية (في اليسار)، وعرض سطح الخلية (في اليمين)، وبروتوكولات تكييفها لاختيار تسلسلات البولي ببتيد بألفة ترابط على ركيزة غير عضوية معينة.

إن المواد غير العضوية تعد ركائز مختلفة تماماً عن الليجانادات البروتينية، ومن المدهش أن اهتماماً قليلاً جداً دفع إلى تكييف تقنيات العرض المطورة بعلم الأحياء بالنظر إلى عالم علم المواد. وعلى سبيل المثال، فقد تُطوّر العديد من المواد طبقة الأكسيد بسرعة على سطحها، وتعرض وجوه بلورية مختلفة إلى المذيب، وقد تصبح معدلة كيميائياً أو فيزيائياً، عندما تُحضن في الأوساط البيولوجية المستخدمة أثناء عملية الفصل بالغسيل. ولتفادي الوقوع ضحية للقانون الأول من التطور الموجه ("احصل على ما تم الكشف عنه") [30]، لذلك يكون من الضروري وصف أو تمييز الأسطح غير العضوية قبل الغسيل وبعده، باستخدام التقنيات الطيفية والتصوير [31]. وقد يكون مفيداً أيضاً لمراقبة غسيل أو مصدات فصل بالتصفية (تصفية تابعة) elution buffers، مثل (مطيافية الامتصاص الذري للكشف عن الفلزات وأشباه الفلزات metalloids). وإذا تم الحصول على دليل تعديل أو تدهور السطح، فينبغي تحسين ظروف المصدر (الصاد)؛ لضمان توافقه مع مادة الهدف غير العضوية.

تقع المركبات غير العضوية في مجموعة متنوعة من الأشكال، وتتكون من مساحيق متعددة التشتت وغير ممّيزة مورفولوجياً، إلى بلورات وحيدة. وطبيعة الركيبة غير العضوية، قد تستبعد تقنية عرض خاصة. وعلى سبيل المثال، فعرض العائثة PD، يكون مناسباً للعمل مع المساحيق، حتى إذا تم استخدام خطوة الطرد المركزي المتدرج؛ لحصاد المعقدات بين العائثات الرابطة والجسيمات. ومن ناحية أخرى، فلن يستجيب نظام عرض سطح الخلية CSD لمثل عملية التخصيب هذه؛ لأن القوى الطاردة المركزية ستقص سياط الخلية. وبالطريقة نفسها، إذا كان كل من عرض العائثة PD، وعرض سطح الخلية CSD مناسبين من الناحية النظرية للفصل بالغسيل على بلورات وحيدة، فقد يكون من الصعب جداً إزالة خلايا مرتبطة بإحكام أو عائثات من المادة؛ مما يؤدي إلى فقدان سلالات أو مستعمرات خلوية عالية الألفة. وفي مثل هذه الحالات، قد

يكون استخدام النظام البكتيري مفيداً؛ نظراً لأن لدى جميع الأربطة إمكانية متساوية لكي تُسترد (تستعاد) عقب الكسر السوطي.

في التطبيقات البيولوجية التقليدية لمكتبات الببتيد، مثل (توصيف حاتمة epitope الجسم المضاد، ورسم خرائط للملامسات أو متصلات البروتين- البروتين، وتحديد محاكاة الببتيد من ليجانداً لا ببتيدية (nonpeptide)؛ عادة ما تُجرى من ثلاث إلى أربع دورات فصل بالغسيل الحيوي في عرض العائنية PD، بينما يتم إجراء خمس دورات في عرض سطح الخلية CSD. وبعد هذه الدورات من التخصيب، تتلاقى التسلسلات المختارة نموذجياً نحو وحدة تتكون من بقايا مستبدلة مطابقة أو متحفظة عليها، مثل (أيزوليوسين isoleucine بالنسبة إلى ليوسين leucine). وتعكس تسلسلات مثل هذه الوحدة التفاعلات الدقيقة بين السلاسل الجانبية من البروتين قيد الدراسة، وتلك التابعة للبولي ببتيدات المختارة. وعلى أية حال، تشير كل الدلائل المتوافرة إلى أن هذه القاعدة لا تصح في حالة التسلسلات المرتبطة غير العضوية، حيث لوحظت عموماً متشابهات، بدلاً من وحدة محددة أو تامة. ويفترض أن يعكس هذا عدم تجانس الركيزة غير العضوية على المستويات البلورية والذرية، وحقيقة فإن هناك حلولاً متعددة لمشكلة الارتباط غير العضوي. ويمكن للمرء - على سبيل المثال - تصور إستراتيجيات الارتباط، بالاعتماد على شكل المتكاملات والتفاعلات الإلكترونية-ستاتيكية، وتفاعلات فان در فالس، أو توافيق مختلفة من هذه الآليات. وبشكل واضح، فهناك حاجة إلى فهم أفضل للقواعد التي تحكم ارتباط البولي ببتيدات إلى مركبات غير عضوية؛ لفهم طبيعة الخصوصية، والتنبؤ عبر الخصوصية والتوافق، وفي نهاية المطاف، لتصميم مواد مهجنة تعرض طولوجيا (الهندسة اللاكمية) topology، والتركيب المتحكم فيه.

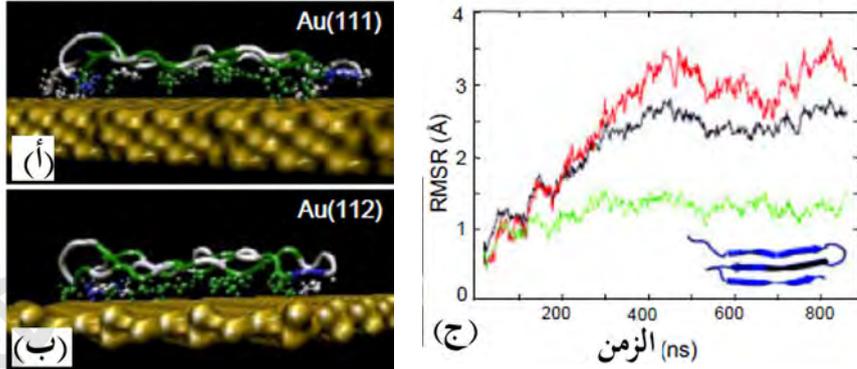
٥,٣ الخصوصية الفيزيائية والنمذجة الجزيئية

Physical Specificity and Molecular Modeling

من المرجح أن تكون خصوصية البولي بيتيد للسطح غير العضوي مُتجذرة في تركيبها الجزيئي، و تركيب السطح الذري (على نطاق النانو) غير العضوي. ولذلك تكون المعلومات التركيبية ضرورية، ليس فقط لتوضيح أسس عملية التمييز، ولكن أيضاً في التطبيقات العملية. ومن شأن مثل هذه المعرفة أن تسمح بتعديلات جينية أو كيميائية؛ لخلق وظائف إضافية، مثل (إجراء ربط بوليمرات موصلة أو باعثة للضوء؛ لخلق جزيئات وظيفية غير متجانسة وهجينة، ولديها القدرة على ربط الحمض النووي أو البروتينات)، وبذلك ينتج جزيء "شديد الصغر متعدد الحرف" "molecular tinker-toy". ومثالياً، باستخدام بروتوكولات المحاكاة/الديناميكية الجزيئية، وقيود الرنين النووي المغناطيسي NMR في حالة المحلول و/أو الصلب، يستطيع المرء الحصول على تركيب الطاقة الأدنى المتوسط للعديد من البروتينات المهندسة جينياً لغير العضويات GEPIs، كما أمكن الاستفادة من هذه التراكيب، جنباً إلى جنب مع برنامج محاكاة في نمذجة التوجيه، وعلم طاقة الترابط عند الأسطح الفاصلة (البينية) النوعية. وحيث يمكن استخدام مثل هذه البيانات لتصنيف الببتيدات، وذلك من خلال طاقات تفاعل السطح الفاصل؛ مما يُتيح تعريف السلاسل الجانبية المهمة واصطفافات السلسلة المفضلة لكل بولي بيتيد بأسطح فاصلة نوعية. وينبغي التوصل إلى النتائج التجريبية مع المعلومات التركيبية من المحاكاة؛ لتعطي فهما منسجماً لتفاعلات سطح البروتينات المهندسة جينياً لغير العضويات GEPI غير العضوية.

لقد قمنا مؤخراً في عمل تعاوني بإجراء دراسات نمذجة تركيب الكمبيوتر لتخمين شكل البروتينات المهندسة جينياً لغير العضويات GEPI، (أي بروتين مرتبط

الذهب، GBP-1) في المحلول، ونعرض ملخصاً هنا للإيضاح [الشكل رقم ٥،٤ (أ)] [32]. وقد أجرينا هذا العمل التمهيدي على أمل أن أي توافق بين بقايا الأحماض الأمينية من الببتيد، وفاصل الشبكية الذرية غير العضوية؛ من شأنه تسليط الضوء على كيفية ربط البروتينات المهندسة جينياً لغير العضويات GEPI إلى السطح غير العضوي. وتم مقارنة بيانات تسلسل الأحماض الأمينية الخام لثلاثة تكرارات من الأربعة عشر حمضاً أمينياً الـ GBP-1، إلى كل التراكيب البروتينية المعروفة باستخدام عملية بحث فاستا (فاستا: مجموعة برامج لبحث تراصف وتسلسل البروتين) FASTA، وخوارزميات توقع التركيب الثانوي من الرتبة الأولى المختلفة (تشو- فازمان Chou- Fasman، وهولي/كاربلس Holley/Krplus) [32]. يوضح الشكل رقم (٥،٤ (أ)) ثلاثة تكرارات للـ GBP-1 فوق الشبكية الذرية للذهب {111}، والتي تُسلط الضوء على تطابق (مطابقة) مجموعات الهيدروكسيل OH^- لمواقع ذرة الذهب. وتشير هذه النتائج الأولية إلى أن تكرار ارتباط الـ GBP-1، يكون شكلاً صفائحيًا مطويًا- β متضاد التوازي، الأمر الذي يضع مجموعات الهيدروكسيل OH^- من بقايا السيرين serine والثريونين threonine في شبكية منتظمة على أساس الحد الأدنى للطاقة في الفراغ *in vacuo*، باستخدام برنامج X-PLOR (مجموعة من البرامج لعلم الأحياء الهيكلي الحسابي) [الشكل رقم ٥،٤ (ب)]. لقد أعلننا أيضاً في هذه الدراسات التمهيديّة، بأن الـ GBP-1 لا يرتبط بإحكام إلى سطح الذهب {112} [الشكل رقم ٥،٤ (أ)]؛ بسبب هجرة جزيئات الماء عبر الأخاديد الذرية على هذا السطح البلوري، والتي تفضي اقتران (تفصل) البروتين من السطح.



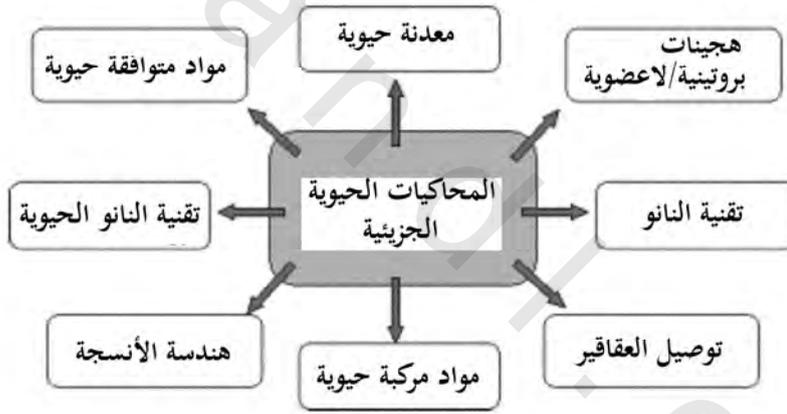
الشكل رقم (٤، ٥). (أ) و(ب) إعادة الديناميكية الجزيئية لبروتين مرتبط الذهب (GBP-1 متكرر ثلاث) على سطوح الذهب {111} و{112} شوهدت على الحافة، على الترتيب. ويتوافق التلوين مع نوع البقايا: البقايا القطبية مميزة باللون الأخضر، بينما المشحونة باللون الأزرق والكارهة للماء تكون باللون الأبيض. (ج) وكانت إزاحات مربع جذر المتوسط (RMSD) من ذرات C_{α} في الذهب {111}؛ نتيجة لاتزان نسبي إلى تركيب البادئ المتوقع (اللون الأسود). إن البروتين مستقل بعد 500 ps. وتظهر البقايا القطبية (اللون الأخضر) RMSD صغيرة مقارنة بالتأرجحات (التقلبات) المرصودة في البقايا الكارهة للماء (اللون الأحمر) [32].

٤، ٥ تطبيقات البولي بيتيدات المهندسة كقوائم جزيئية

Applications of Engineered Polypeptides as Molecular Erectors

إن الارتباط المحكوم، وتجمُّع البروتينات على الركائز غير العضوية، هما بمثابة القلب في هندسة وعلم المواد البيولوجية بالتطبيقات واسعة النطاق [33,34] (الشكل رقم ٥.٥). يؤدي امتزاز البروتين والتفاعلات الجزيئية الكبيرة على الأسطح أدواراً رئيسية في أداء زراعة الأنسجة الصعبة وهندستها. ويتم استخدام الحمض النووي والبروتينات الممتزة تحديداً على ركائز المسبار؛ لبناء مصفوفات دقيقة مناسبة لعلم الجينات (للجينوميكس) الحديث [35]، وعلم الجينات الصيدلانية

استخدام البولي ببتيدات المهندسة والمهجنة بمجزيئات اصطناعية وظيفية، كلبنان بناء غير متجانسة الوظيفة في مجال الضوئيات والإلكترونيات الجزيئية [39, 40]. وتتضمن المزايا الفريدة للبولي ببتيدات المهندسة، والناجمة من خلال مناقشة المحاكيات الجزيئية هنا؛ تمييز سطح جزيئي محدد للغاية من غير العضويات، والتجميع الذاتي في تراكيب مرتبة، وتكييف تراكيبها ووظائفها الجزيئية، من خلال البيولوجيا الجزيئية، وبروتوكولات علم الوراثة. وباستخدام البولي ببتيدات المرتبطة بغير العضوي، يمكن للمرء أن يُنشئ مجموعات قوائم جزيئية لتطبيقات تقنية النانو، وتقنية النانو الحيوية المحتملة.



الشكل رقم (٥,٥) التطبيقات المحتملة للمحاكاة الحيوية الجزيئية في تقنية النانو، وتقنية النانو الحيوية، باستخدام بولي ببتيدات الارتباط غير العضوي، مهندسة جينياً ومختارة توافقياً [3].

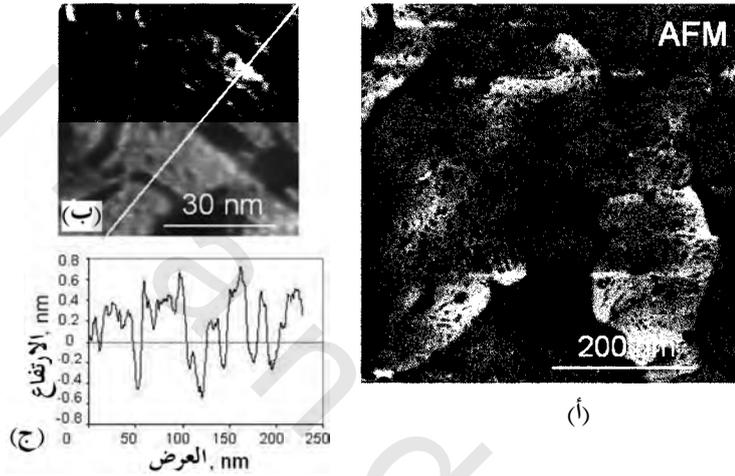
١, ٤, ٥ التجميع الذاتي لبولي ببتيدات الارتباط غير العضوي كطبقات أحادية

Self-Assembly of Inorganic-Binding Polypeptides as Mono-layers

أحد الأسئلة الأساسية المتعلقة بالبروتينات المهندسة (المعدلة) جينياً، هو ما إذا

كان يمكن تجميعها بترتيب بعيد المدى على سطح بلوري محدد لمادة، بالإضافة إلى

تعريفها (تمييزها) كيميائياً. وبينما يكون هذا الجانب من المحاكيات الحيوية الجزيئية في المرحلة الأولية من عملية تطويره، إلا أن صورة مجهر القوة الذرية في الشكل رقم (٥,٦)، تظهر أنه من الممكن تجميع طبقة واحدة من بروتين مرتبط بالذهب بطبقة أحادية سمكية على سطح الذهب {111} (زاريه H.M. Zareie، ساريكاي M. Sarikaya، ٢٠٠٣، النتائج غير منشورة).



الشكل رقم (٥,٦) (أ) (صورة مجهر القوة الذرية)، تجميع ذاتي ثلاثي التكرار من الـ GBP-1 على الذهب {111}، يوضح تركيب نطاق مرتب. إن الزاوية بين حدود النطاقات، إما أن تكون 60° أو 120° ؛ مما يدل ضمناً على تمييز التماثل في الطبقة السطحية العليا على الذهب {111}. وينتج الخط عبر عدة مجالات في صورة مجهر القوة الذرية (ب) منظر جانبي لأشكال مسطحة بارتفاع 0.5 نانومتر، ويكشف عن سمك طبقة أحادية من غشاء الـ GEPI (زاريه H.M. Zareie، ساريكاي M. Sarikaya، ٢٠٠٣، غير منشور).

وفي الحقيقة، يكشف الفحص الدقيق لهذه الصورة وصور أخرى عن أن الـ GBP-1، تتجمع في نطاقات ذات حدود واضحة ومستقيمة، تصنع في الواقع زاوية $60^\circ / 120^\circ$ ؛ مما يقترح بأن البولي بيتيد يُمَيِّز فعلياً تماثل شبكية سداسية الطية على

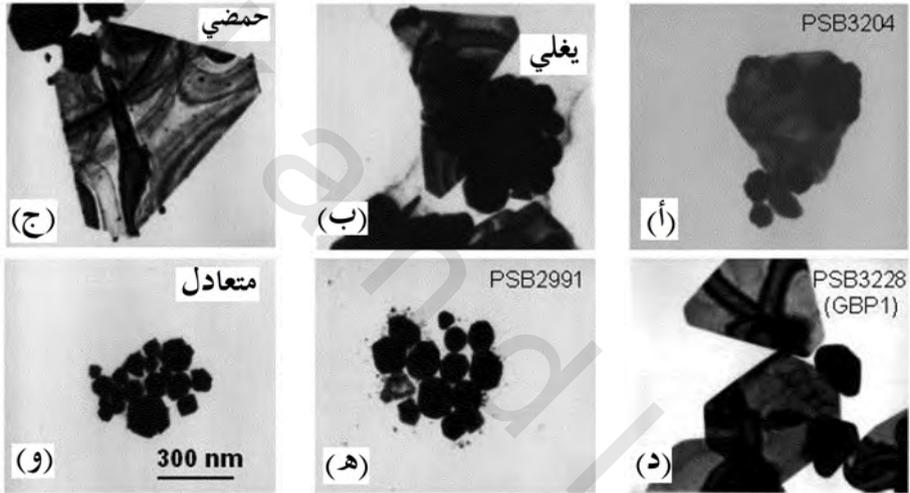
سطح الذهب {111}. والمهم أيضاً في هذه النتائج، أن عملية التجميع تستمر حتى يتم تغطية كامل السطح تماماً. وبدلاً من استخدام الثيول التقليدي، أو روابط السيلان silane في الطبقات الأحادية ذاتية التجميع [41, 42]، فإن هذه النتيجة تثبت أنه يمكن استخدام التجميع الذاتي لطبقة الـ GEPI الأحادية كروابط وظيفية، وهي فرضية مركزية في هذا البحث.

٢,٤,٥ التشكل الحيوي للجسيمات النانوية غير العضوية عن طريق البروتينات المهندسة جينياً لغير العضويات

Morphogenesis of Inorganic Nanoparticles via GEPIs

إن السمة المهمة في المعدنة الحيوية، هي التحكم البيولوجي في تشكيل المواد، وذلك عن طريق تفاعلات لا عضوية/ بروتين، والتي تتحكم في نمو المورفولوجيا (التشكل) في الأنسجة، مثل العظام والأسنان، وأصداف الرخويات، وتشكيل الجسيمات البكتيرية والطحالب [43-46]. لقد تركزت تقليدياً معظم الدراسات الهادفة لمعرفة كيف تؤثر بروتينات المعدنة الحيوية هذه على القوالب templating [4-9]، والتنوي [47, 48]، والتفاعلات الأنزيمية [8, 9]. ومع ظهور البيبتيدات المختارة توافقياً، والمرتبطة بقوة إلى غير العضوي، فإن الخطوة الطبيعية تكون لبحث كيف تؤثر البولي بيبتيدات هذه في التشكيل غير العضوي، وفحص التأثيرات المتنوعة في المعدنة، (بما في ذلك التنوي، والنمو، والتشكل الحيوي، والتأثيرات الأنزيمية). وقد أجريت هذه الدراسات في إطار البيئات المائية الضرورية للوظائف البيولوجية للبروتينات المهندسة جينياً لغير العضويات GEPIs المختارة، وعلى الأخص تلك المرتبطة إلى الذهب [29] والفضة [25]. وتم التحكم في مورفولوجيا جسيمات الذهب النامية في المحلول، وذلك عن طريق وجود البروتينات المهندسة جينياً لغير العضويات GEPIs، المرتبطة بالذهب، المختارة من قبل الـ CSD [29]. وتم اختبار أكثر من ٥٠ طفرة (تحول) لتأثيرها على معدل تبلور جسيمات الذهب النانوية المتشكلة باختزال كلوريد الذهب $AuCl_3$ مع

سيترات الصوديوم. إن طفرتين من الطفرات يسرّعان معدل النمو البلوري، ويغيران مورفولوجيا الجسيم من ثماني السطوح مكعبي، (الشكل المعتاد لجسيمات الذهب المتنامية تحت شروط التوازن)، إلى مستوى (مسطح)، ثلاثي، أو سداسي (الشكل رقم ٥.٧). وعادةً ما تتشكّل البلورات المماثلة تحت الظروف الحمضية، في غياب البولي بيتيد المرتبط بالذهب [49]؛ ولذا يمكن استنتاج أن البولي بيتيد القاعدي قليلاً، ربما يعمل كحمض في تبلور الذهب المستوي.

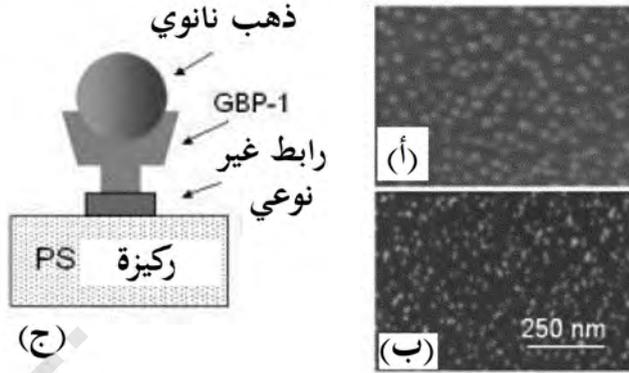


الشكل رقم (٥,٧) تأثير GEPI على مورفولوجيا البلورة النانوية. تم اختبار طفرتين من أصل ما يزيد عن ٥٠ من مكتبة البروتينات المهندسة جينياً لغير العضويات المرتبطة الذهب، وقد أدت إلى تشكيل جسيمات ذهب مستوية، كما هو موضح في (أ) و (د)، مشابهة لتلك المتشكلة في الظروف الحمضية. (ب) أو الغليان (ج). إن الجسيمات المتشكلة في وجود الفوسفاتيز القلوي المشفر والموجه والظروف المتعادلة، لا تؤدي إلى تغير في مورفولوجيا جسيمات الذهب، كما هو موضح في (هـ) و (و) على الترتيب [29].

٥,٤,٣ تجميع الجسيمات غير العضوية النانوية عن طريق البروتينات المهندسة

جينياً لغير العضويات Assembly of Inorganic Nanoparticles via GEPIs

إن تنظيم الجسيمات غير العضوية النانوية وتثبيتها في هندسيات ثنائية أو ثلاثية الأبعاد، يعد أمراً أساسياً في الاستفادة من تأثيرات المقياس النانومتري [50]. وعلى سبيل المثال، يمكن أن تُنتج نقاط الكم باستخدام تقنيات التفريغ، مثل (تنضيد حزمة جزيئية MBE)، ويتم عرض مثل هذا التنظيم في الشكل رقم (٥,٨ (أ))، ضمن نظام الـ GaInAs/ GaAs (ببرسال T. Pearsall، ١٩٩٦، غير منشور). وعلى أية حال، فيمكن أن يتحقق هذا فقط تحت الظروف الشديدة، من درجة الحرارة المرتفعة، والضغط المنخفض جداً، والبيئة السامة. إن الأسلوب المرغوب فيه، ليس لتشييد الجسيمات غير العضوية تحت ظروف أقل شدة فقط، ولكن أيضاً لتجميعها/ وتثبيتها عن طريق التجميع الذاتي، باستخدام جزيئات وظيفية كعوامل اقتران. وقد تم إقران جسيمات لا عضوية، ووظفت باستخدام جزيئات اصطناعية، مثل (الثيولات، والدهون، وجزيئات بيولوجية، بما في ذلك الأحماض الأمينية، والبولي ببتيدات، وحمض نووي موظف ليجاند)، وتجميعها لإنتاج مواد مبتكرة، باستخدام خواص تميز هذه الجزيئات [1, 2, 40, 51]. إن الجسيمات النانوية المشيدة في الظروف الكيميائية الرطبة، وفي وجود هذه الجزيئات، مثل (السيترات، والثيول، والسيلان، والدهون، والأحماض الأمينية)؛ لا تغطي الجسيم فقط؛ وتؤدي إلى نمو متحكم فيه، ولكنها تمنع تجميعها غير المتحكم فيه أيضاً [40, 52, 53].



الشكل رقم (٥,٨). يوضح صور مجهر القوة الذرية نقاط الكم (GaInAs)، متجمعة على ركيزة الـ GaAs (أ) عن تجميع ذاتي مستحث بإجهاد (سلالة) عالي التفريغ (تنضيد حزمة جزيئية MBE) (ب) عن طريق الـ GBP-1 المتكرر سبعة (ج) توضيح تخطيطي لـ (ب)، حيث PS، هو ركيزة البولي استيرين، والرابط غير النوعي، هو جلوتارالدهيد.

وعلى أية حال، فالجزيئات الاصطناعية والبيولوجية المستخدمة كعوامل اقتران ستكون غير مخصصة لمادة معينة. وعلى سبيل المثال، فإن الثيول يقترن بجسيمات الذهب، وكذلك الفضة النانوية بطرائق متشابهة [40]، وبالمثل، تغطي أيونات السيترات الفلزات النبيلة بطريقة عشوائية [40, 52, 53]. الخطوة التالية المرغوبة في التمييز الجزيئي والتجميع، بواسطة الجزيئات ستكون باستخدام تسلسلات البولي بيتيد، التي تُميز غير العضويات بشكل محدد. وفي هذا السياق، فمن المحتمل أن تستخدم البروتينات المهندسة جينياً لغير العضويات GEPIs؛ لتجميع الجسيمات النانوية. وبالإضافة إلى تمييزها للسطح غير العضوي، فإن الميزة الأخرى للبروتينات المهندسة جينياً لغير العضويات GEPIs، أنها يمكن أن تُدمج جينياً إلى الوحدات الجزيئية الحيوية الوظيفية الأخرى أو ليجانداً؛ لإنتاج وحدات جزيئية وظيفية حيوية غير متجانسة (أو متعددة الوظائف) [54, 55]. وفي الشكل رقم (٥,٨ ب))، يتبين لنا تجمع جسيمات الذهب

النانوية على أسطح ميكا مستوية، مطلية بال GBP-1 [56]. وعندما استخدم الـ GBP-1 المتكرر سبع مرات كرابط، تشكلت جسيمات ذهب عالية الكثافة على السطح، وبتوزيع شبيه لذلك الموجود في الشكل رقم (٥,٨ (أ)). وبشكل واضح، في هذه الحالة، وخلافاً لشروط تنضيد الحزمة الجزيئية MBE، تم تحقيق تجميع تحت الظروف المحيطة من درجة حرارة أو ضغط في محلول مائي. ولذلك تشير الزخرفة المتجانسة من السطح بالذهب النانوي، إلى أن البروتينات قد تكون مفيدة في إنتاج تراكيب نانوية مصممة كنقاط الكم. ويوفر نشاط تمييز البروتين القدرة على التحكم في توزيع الجسيمات، بينما شروط تحضير الجسيم تسمح بالتحكم في الحجم.

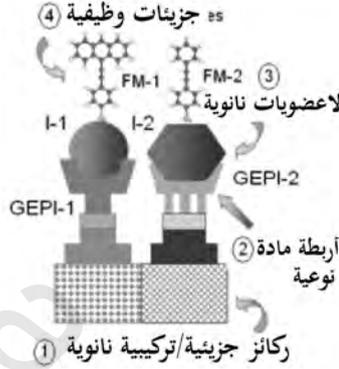
٥,٥ الآفاق المستقبلية والتطبيقات المحتملة في تقنية النانو

Future Prospects and Potential Applications in Nanotechnology

تحمل البروتينات وعدا كبيرا لإنشاء هياكل على المستوى الجزيئي أو النانوي [40, 3-1]؛ والهدف النهائي، هو استخدام البروتينات للتجميع والارتباط المتحكم فيه إلى غير العضويات. وتمثل البروتينات المهندسة جينياً بالنسبة إلى غير العضويات (GEPIs) فئة جديدة من الجزيئات البيولوجية، التي يتم اختيارها توافقياً للارتباط إلى أسطح غير عضوية محددة [3, 1]. ويمكن أن يكون للتجميع المرتب من البروتين المهندس جينياً لغير العضويات GEPI على الأسطح غير العضوية تأثير كبير على تطبيقات التقنية الجزيئية، ويقدم العديد من المزايا العملية المتكررة. ونتائجنا الموصوفة أعلاه، هي البراهين الأولى على أن البولي ببتيدات المختارة توافقياً، يمكن أن تتجمع ذاتياً بشكل محدد على سطح بلورة وحيدة غير عضوية مختارة، وأن البروتين المهندس جينياً لغير العضويات GEPI قد يُمَيِّز السطح غير العضوي جزيئياً. وإدراك حقيقة أن رابطات السيلان والثيول، هما اثنان من الرابطات الجزيئية الأخرى للأسطح (السيليكا) الأكسيد والفلز النبيل، التي تُشكِّل مجال الجزيئات المتجمعة ذاتياً حتى الآن، ومن

المتوقع طبيعياً أن التجميع الذاتي لطبقات البروتين المهندس جينياً لغير العضويات GEPI أحادية - SA(GEPI)M - "كمجموعات قوائم جزيئية"، سيفتح دروباً جديدة لتصميم وهندسة سطوح وظيفية جديدة ومبتكرة. ولقد برهنا بالفعل أن المواد غير العضوية، يمكن أن تتجمع في المستوى النانومتري، وذلك من خلال البروتينات التي تم هندستها جينياً؛ للارتباط إلى أسطح المواد المختارة. كما أنها المرة الأولى التي بينت أن للبروتينات المهندسة تأثيراً على مورفولوجيا البلورة [29]. إن الأسلوب الجيني التوافقي، هو الأسلوب العام، الذي يجب أن يكون قابلاً للتطبيق على العديد من الأسطح [10-13, 22-27]. ويجب أن تسمح قابلية التركيب لوحداث الارتباط بدمج جيني؛ لتمييز أجزاء ببتيد لمادتين من المواد المختلفة. ويمكن أن تستخدم الجزينات الوظيفية الحيوية غير المتجانسة الناتجة؛ لربط مواد مختلفة إلى بعضها بعضاً، وقد تسمح بتجميع مواد مركبة نانوية معقدة وهجينة. ويمكن أن تؤدي هذه النتائج إلى آفاق جديدة في تقنية النانو، والمحاكيات الحيوية، والتقنية الحيوية، وهندسة الأنسجة والبلورة، مثل التشكيل، وتعديل الشكل، وتجميع المواد، وتطوير طلاءات البروتين السطحية الخاصة. إحدى الفوائد المحتملة الخاصة للبروتين المهندس جينياً لغير العضويات GEPI، استخدامه كرابط جزيئي في تقنية النانو. لقد أصبحت كل من غير العضويات ذات البنية النانومترية، والجزينات الوظيفية لبنات بناء أساسية للمواد الوظيفية المستقبلية، مثل الإلكترونيات النانوية، والضوئيات النانوية، والمغناطيسيات النانو [1-3, 39, 40, 57]. وقبل تطبيق علم النانو في الأنظمة العملية والتشغيل، فهناك العديد من التحديات التي يجب مواجهتها. وتشمل بعض هذه التحديات، تنظيمات نانومترية وجزيئية، وصولاً إلى مقياس الهياكل الأكبر. وقد يتطلب النظام التقني النانوي - على سبيل المثال - عدة مكونات مصنوعة من مواد ذات خصائص فيزيائية وكيميائية مختلفة. ويجب أن تُوصل وتجمع هذه المواد المختلفة بدون معالجة خارجية. وكما هو مبين تخطيطياً في الشكل رقم

(٥,٩)، فقد تتضمن هذه المكونات اثنين أو أكثر من جسيمات نانوية لا عضوية، وعدة جزيئات وظيفية، وركائز متعددة المادة منمطة نانوية، تم تجميعها جميعاً من خلال تفاعل خاص مع جزيئات البروتين المهندس جينياً لغير العضويات GEPI المناسبة.



الشكل رقم (٥,٩). مثال توضيحي على إمكانية استخدام البروتينات المهندسة جينياً لغير العضويات GEPIs، كقوائم جزيئية في تقنية النانو الوظيفية. تجميع اثنين مختلفين من البروتينات المهندسة جينياً لغير العضويات GEPIs (GEPI - 1 و GEPI - 2) على ركيزة منمطة. ويمكننا استخدام، إما بروتين مصمم، متبوعاً بدمج جيني خاص بالبروتينات المهندسة جينياً لغير العضويات GEPIs، أو تجميع موجه لـ GEPIs على ركيزة ذات قالب نانوي. ويتم تثبيت جسيمين مختلفين من الجسيمات غير العضوية I-1 و I-2 انتقائياً على الـ GEPI-1 والـ GEPI-2، على الترتيب. ويتم تجميع الجزيئات المشيدة (أي الموصلات أو الضوئية) عن طريق المجموعات الجانبية الموظفة أو البروتينات المهندسة جينياً لغير العضويات GEPIs المهجنة على الجسيمات النانوية [3].

وبالرغم من إحراز تقدم كبير في تطوير بروتوكولات لبولي ببتيدات مرتبطة بالسطح، إلا أن العديد من الأسئلة تحتاج إلى إجابة قبل تصميمها القوي، وتحقيق تطبيقاتها العملية بشكل فعال. وتتضمن هذه الأسئلة ما يلي: (i) ما الأسس الفيزيائية والكيميائية لتمييز الأسطح غير العضوية بالبولي ببتيدات المهندسة جينياً؟ (ii) ما

خصائص التجميع طويلة المدى، والحركية، واستقرارية الترابط؟ (iii) ما الآليات الجزيئية لترابط البولي بيتيد المصمم إلى الفلزات (النييلة)، مقارنة بتلك الموجودة على اللافلزات؟ (iv) كيف تؤثر خصائص السطح على الترابط؟ (v) واستناداً على الرؤى المنجزة، هل يمكننا تطوير "خارطة طريق" لاستخدام الـ GEPIs كرابطات جزيئية، وفتح دروب جديدة في أنظمة تجميع ذاتية جزيئية في تقنية النانو على أساس علم الأحياء؟ يمكن الإجابة على بعض هذه الأسئلة باستخدام الأدوات البيولوجية والجزيئية، وتقنية النانو الموجودة، وبعضها يتطلب تكييف أساليب علم الأحياء إلى المحاكيات الحيوية الجزيئية. وعلى سبيل المثال، فمن الضروري أن تكون الخوارزميات جديدة متطورة؛ لتكييف نماذج طي البروتين الحالية إلى التمييز الجزيئي، وإعادة التشكل، وربط البروتينات المهندسة على مركبات غير عضوية مع مختلف الخصائص الكيميائية، وطوبولوجيا السطح والبلورات. واقتربت دراسات النمذجة بتطور سريع للأدوات التجريبية، مثل مجاهر مسبار المسح عالية الوضوح والمطيافيات، ومطاييف السطح الموضوعية، مثل (رنين البلازمون السطحي ورامان معزز السطح)، ومطيافية الإلكترون الضوئي للأشعة السينية، وحيود الأشعة السينية ذي الزاوية الصغيرة والملامسة grazing وصغيرة، ومطيافية الرنين النووي المغناطيسي للحالة الصلبة والسائلة، ومن المتوقع أن تؤدي مثل هذه الأدوات إلى بروتوكولات تنبؤية جديدة في تصميم متسلسلات البولي بيتيد المتكثرة، التي يمكن أن تستخدم خصيصاً لربط غير العضويات المطلوبة، وتتجمع ذاتياً عليها، ويمكن استخدامها كقوائم جزيئية. وباعتبار التطورات السريعة الحالية في اختيار بروتوكولات البولي بيتيد المرتبطة بغير العضوي، والتشكيلة المتزايدة من المواد المستعملة كركائز، وتكييفات النمذجة المتكثرة، يكون من المتوقع الحصول على إجابات للعديد من الأسئلة أعلاه في المستقبل القريب، بالتأثير المهم المتلاحق في مجالات متعددة التخصصات بتقنية النانو واسعة النطاق فعلاً وتطبيقات الطب النانوي.

شكر وتقدير Acknowledgments

نتقدم بالشكر إلى زملائنا A. Jen, F. Ohuchi, D. Schwartz, F. Baneyx, and B. Traxler (University of Washington, Seattle), J. Evans (New York University), K. Schulten (University of Illinois, Urbana), and S. Brown (University of Copenhagen) ؛ لمناقشتهم القيمة ، ولطلابنا وللباحثين : S. Dincer, D. Heidel, R. Braun, M. H. Zareie, M. Duman, E. Ventkatasubramanian, V. Bulmus, E. Ören, D. Sahin, and H. Fong ؛ لمساعداتهم التقنية. هذا البحث مدعوم من قبل الولايات المتحدة الأمريكية من برنامج DURINT (PM Dr. R. Campbell) ورقم المنحة DAAD19-01-1-04999 (Defense University Research Initiative on Nanotechnology).

الاختصارات Abbreviations

AFM	مجهر القوة الذرية
CSD	عرض سطح الخلية
GBP	بروتين مرتبط بالذهب
GEPI	بروتينات (بولي بيتيدات) مهندسة جينياً لغير العضويات
MBE	ترسيب حزمة جزيئية في بلورات ، تنضيد حزمة جزيئية
PD	عرض العائبة
PS	بولي استيرين
RD	عرض الريبوسوم

المراجع References

- 1 M. Sarikaya, C. Tamerler, A. Y. Jen, K. Schulten, F. Baneyx, Molecular biomimetics: nanotechnology through biology. *Nature Mater.* 2003, 2, 577–585.
- 2 P. Ball, Life's lessons in design. *Nature* 2001, 409, 413–416.

- 3 M. Sarikaya, C. Tamerler, D. T. Schwartz, F. Baneyx, Materials assembly and formation using engineering polypeptides, *Ann. Rev. Mater. Res.* 2004, 34, 373–408.
- 4 M. A. Cariolou, D. E. Morse, Purification and characterization of calcium-binding conchiolin shell peptides from the mollusk, *Haliostrucifera*, as a function of development. *J. Comp. Physiol. B.* 1988, 157, 717–729.
- 5 M. L. Paine, M. L. Snead, Protein interactions during assembly of the enamel organic extracellular matrix. *J. Bone Miner. Res.* 1996, 12, 221–226.
- 6 A. Berman, L. Addadi, S. Weiner, Interactions of sea-urchin skeleton macromolecules with growing calcite crystals: A study of intracrystalline proteins. *Nature* 1988, 331, 546–548.
- 7 A. Weizbicki, C.S. Sikes, J. D. Madura, B. Darke, Atomic force microscopy and molecular modeling of proteins and peptide binding to calcite. *Calcif. Tissue Intl.* 1994, 54, 133–141.
- 8 N. Kröger, R. Deutzman, M. Sumper, Polycationic peptides from diatom biosilica that direct silica nanosphere formation. *Science* 1999 286, 1129–1132.
- 9 J. N. Cha, K. Shimizu, Y. Zhou, S. C. Christiansen, B. F. Chmelka, et al., Silicatein filaments and subunits from a marine sponge direct the polymerization of silica and silicones in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999, 96, 361–365.
- 10 S. Brown, Metal recognition by repeating polypeptides. *Nature Biotechnol.* 1997, 15, 269–272.
- 11 S. R. Whaley, D. S. English, E. L. Hu, P. F. Barbara, M. A. Belcher, Selection of peptides with semiconducting binding specificity for directed nanocrystal assembly. *Nature* 2000, 405, 665–668.
- 12 D. J. H. Gaskin, K. Strack, E. N. Vulfson, Identification of inorganic crystal-specific sequences using phage display combinatorial library of short peptides: A feasibility study. *Biotech. Lett.* 2000, 22, 1211–1216.
- 13 R. R. Naik, L. Brott, S. J. Carlson, M. O. Stone, Silica precipitating peptides isolated from a combinatorial phage display libraries. *J. Nanosci. Nanotechnol.* 2002, 2, 95–100.
- 14 D. Voet, J. G. Voet, *Biochemistry*. 2003, Wiley, New York
- 15 B. Muller, Natural formation of nanostructures: from fundamentals in metal heteroepitaxy to applications in optics and biomaterials science. *Surf. Rev. Lett.* 2001, 8, 169–228.
- 16 G. P. Smith, Filamentous fusion phage: Novel expression vectors that display cloned antigens on the virion surface. *Science* 1985, 228, 1315–1317.
- 17 M. Dani, Peptide display libraries: design and construction. *J. Recept. Signal Transduct. Res.* 2001, 21, 469–488.
- 18 K. D. Wittrup, Protein engineering by cell surface display. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2001, 12, 395–399.
- 19 H. M. E. Azzazy, W. E. Jr. Highsmith, Phage display technology: clinical applications and recent innovations. *Clin. Biochem.* 2002, 35, 425–445.

- 20 W. J. Dower, L. C. Mattheakis, In vitro selection as a powerful tool for the applied evolution of proteins and peptides. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2002, 6, 390–398.
- 21 P. Samuelson, E. Gunneriusson, P.Å. Nygren, S. Ståhl, Display of proteins on bacteria. *J. Biotechnol.* 2002, 96, 129–154.
- 22 S. Brown, Engineering iron oxide-adhesion mutants of Escherichia coli phage k-receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992, 89, 8651–8655.
- 23 K. Kiargaard, J. K. Sorensen, M. A. Schembri, P. Klemm, Sequestration of zinc oxide by fimbrial designer chelators. *Appl. & Env. Microbiol.* 2000, 66, 10–14.
- 24 Nygaard S, Wandelbo R, Brown S. Surface specific zeolite-binding proteins. *Adv. Mater.* 2002, 14, 1853–1856.
- 25 R. R. Naik, S. J. Stringer, G. Agarwal, S. E. Jones, M. O. Stone, Biomimetic synthesis and patterning of silver nanoparticles. *Nature Mater.* 2002, 1, 169–172.
- 26 W. S. Lee, C. Mao, C. E. Flynn, A. M. Belcher, Ordering quantum dots using genetically engineered viruses. *Science* 2002, 296, 892–895.
- 27 C. M. Li, G. D. Botsaris, D. L. Kaplan, Selective in vitro effects of peptides on calcium carbonate crystallization. *Crystal Growth & Design* 2002, 2, 387–393.
- 28 C. Mao, C. E. Flynn, A. Hayhurst, R. Sweeney, J. Qi, G. Georgiou, B. Iverson, A. M. Belcher, Viral assembly of oriented quantum dot nanowires. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003, 100, 6946–6951.
- 29 S. Brown, M. Sarikaya, E. Johnson, Genetic analysis of crystal growth. *J. Mol. Biol.* 2000, 299, 725–732.
- 30 C. Schmidt-Dannert, F. H. Arnold, Directed evolution of industrial enzymes. *Trends. Biotechnol.* 1999, 17, 135–136.
- 31 H. Dai, C. K. Thai, M. Sarikaya, F. Baneyx, D. T. Schwartz. Through-mask anodic patterning of copper surfaces and film stability in biological media. *Langmuir*, 2004, 20, 3483–3486.
- 32 R. Braun, M. Sarikaya, K. S. Schulten, Genetically engineered gold-binding polypeptides: Structure prediction and molecular dynamics. *J. Biomater. Sci.* 2002, 13, 747–758.
- 33 S. E. Sakiyama-Elbert, J. A. Hubbell, Design of novel biomaterials. *Ann. Rev. Mater. Res.* 2001, 31, 183–201.
- 34 B. Ratner, F. Schoen, A. Hoffman, J. Lemons (eds.), *Biomaterials Science: Introduction to Materials in Medicine*. Academic Press, San Diego, 1996.
- 35 J. R. Epstein, I. Biran, D. R. Walt, Fluorescence based nucleic acid detection and microarrays *Anal. Chim. Acta* 2002, 469, 3–36.
- 36 M. L. Yarmush, A. Yarayam, Advances in proteomics technologies. *Ann. Rev. Biomed. Eng.* 2002, 4, 349–373.
- 37 P. Cutler, Protein Arrays: The current state of the art. *Proteomics* 2003, 3, 3–18.
- 38 M. E. Chicurel, D. D. Dalma-Weiszhausz, Microarrays in pharamgenomics – advances and future promise. *Pharmacogenomics* 2002, 3, 589–601.
- 39 D. I. Gittins, D. Bethell, D. J. Schiffrin, R. J. Michols, A nanometer-scale electronic switch consisting of a metal cluster and redox-addressable groups. *Nature* 2000, 408, 67–69.

- 40 C. M. Niemeyer, Nanoparticles, proteins, and nucleic acids: Biotechnology meets materials science. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 4128–4158.
- 41 G. M. Whitesides, J. P. Mathias, C. T. Seto, Molecular Self-assembly and nanochemistry- A chemical strategy for the synthesis of nanostructures. *Science* 1991, 254, 1312–1319.
- 42 A. Ulman (ed.), *Self-assembled Monolayers of Thiols*. Academic Press, San Diego, 1998.
- 43 R. B. Frankel, R. P. Blakemore (ed.), *Iron Biominerals*. Plenum, New York, 1991.
- 44 M. Glimcher, M. Nimni, Collagen cross-linking and biomineralization. *Connect. Tissue Res.* 1992, 27, 73–83.
- 45 S. Schultze, G. Harauz, T. I. Beveridge, Participation of a cyanobacterial S layer in fine grain mineral formation. *J. Bacteriol.* 1992, 174, 7971–7981.
- 46 M. Sarikaya, Biomimetics. Biomimetics: Materials fabrication through biology *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, 96, 14183–14185.
- 47 A. M. Belcher et al., Control of crystal phase switching and orientation by soluble molluskshell proteins. *Nature* 1996, 381, 56–58.
- 48 P. Mukharjee, S. Senapati, D. Mandal, A. Ahmad, M. I. Khan, et al., Extracellular synthesis of gold nanoparticles by the fungus *Fusarium oxysporum*. *Chem. Biol. Chem.* 2002, 3, 461–463.
- 49 J. Türkovich, P. C. Stevenson, J. Hillier, A study of the nucleation and growth of processes in the synthesis of colloidal gold. *Trans. Faraday Soc. Disc.* 1951, 11, 55–75.
- 50 B. Muller, Natural formation of nanostructures: from fundamentals in metal heteroepitaxy to applications in optics and biomaterials science. *Surf. Rev. Lett.* 2001, 8, 169–228.
- 51 O. Yamauchi, A. Odani, S. Hirota, Metal ion assisted weak interactions involving biological molecules. From small complexes to metalloproteins. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2001, 74, 1525–1545.
- 52 R. Djulali, Y. Chen, H. Matsui, Au nanowires from sequenced histidine-rich peptide. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 13660–13661.
- 53 Y. Xia, Y. Sun, Shape-Controlled Synthesis of Gold and Silver Nanoparticles. *Science* 2002, 298, 2176–2179.
- 54 A. R. McMillan, C. D. Pauola, J. Howard, S. L. Chen, N. J. Zaluzec, et al., Ordered nanoparticle arrays formed on engineered chaperonin protein templates. *Nature Mater.* 2002, 1, 247–52.
- 55 D. Moll et al. S-layer-streptavidin fusion proteins as template for nanopatterned molecular arrays. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002, 99, 14646–14651.
- 56 M. Sarikaya, H. Fong, D. Heidel, R. Humbert, Biomimetic assembly of nanostructured materials. *Mater. Sci. Forum* 1999, 293, 83–87.
- 57 National Nano-boitechnology Initiative. 2003, <http://www.nano.gov>.

البارب الثاني

أدوات التوصيف للمواد النانوية

والأنظمة النانوية

**Characterization Tools for Nanomaterials
and Nanosystems**

obeikandi.com

تقنيات المجهر الإلكتروني لتوصيف المواد النانوية Electron Microscopy Techniques for Characterization of Nanomaterials

جيان مين (جيم) زوو Jian-Min (Jim) Zuo

يصف هذا الفصل الممارسة ونظرية التصوير والحيود الإلكتروني لغرض التحليل التركيبي للمواد النانوية. ويوضح هذا الفصل أن المعلومات التي يمكن الحصول عليها من الحيود الإلكتروني بمسبار صغير والتفاعلات القوية، تتمم تقنيات التوصيف الأخرى، مثل حيود الأشعة السينية والحيود النيتروني اللذين يستخدمان حجماً كبيراً من العينة، ويصوران الفضاء الحقيقي عن طريق المجهر الإلكتروني عالي الوضوح HREM بدقة محدودة. والتطورات الحديثة في ترشيح طاقة الإلكترون، والكاشفات الرقمية ثنائية الأبعاد، وتحليل ومحاكاة الصورة المعتمد على الكمبيوتر؛ قد حسنت التكميم (القياس الكمي) للحيود الإلكتروني بشكل ملحوظ. وسيتم إعطاء الأمثلة لتوضيح حساسية وضوح الحيود الإلكتروني ودرجته لتراكيب نانوية فردية.

٦,١ المقدمة Introduction

يصف هذا الفصل تقنيات استخدام المجهر الإلكتروني لتوصيف المواد النانوية. وسوف ينصب التركيز على علم البلورات النانوية (البلورات النانوية)

nanocrystallography ؛ لدراسة التركيب الجزيئي والذري للأشكال التركيبية ، التي لها سمة وجود ، بطول يتراوح من بضعة إلى مئات النانومترات. وللتقنيات المجهرية القدرة على توفير البيانات التركيبية الكمية للتراكيب النانوية الفردية في دور مشابه لحيود النيوترون والأشعة السينية للبلورات الضخمة. وهذه الإمكانية قيد التطوير حالياً لعدة أسباب ، منها أن أنماط حيود الإلكترون ، يمكن تسجيلها بشكل انتقائي من تراكيب نانوية فردية في أحجام صغيرة ، مثل النانومتر باستخدام عدسات تشكيل المسبار الإلكتروني ، بينما يوفر التصوير الإلكتروني معلومات عن الفضاء التركيبي الحقيقي مباشرة.

إن هذا الفصل منظم في سبعة مقاطع ، المقطعان ٦,٢ و ٦,٣ يشكلان مقدمة عن تقنيات ونظرية الحيود الإلكتروني ، بينما يقدم المقطع ٦,٤ التصوير الإلكتروني عالي الوضوح ، ويركز المقطع ٦,٥ على تحليل البيانات التجريبية. وينصب التركيز على الحيود الإلكتروني المترابط من المساحة النانوية والمتطور حديثاً ، والحيود الإلكتروني من التراكيب النانوية الفردية. ويعطي المقطع ٦,٦ مثالين عن توصيف التركيب النانوي ، باستخدام مزيج من الحيود والتصوير الإلكتروني.

في مركز البلورات النانوية الإلكترونية ، يكون التصوير والحيود الإلكتروني عالي الوضوح. أصبح استخدام المجهر الإلكتروني عالي الوضوح HREM ؛ أحد التقنيات الرئيسة منذ تطويره في الثمانينيات ، حيث يتميز بقوة تكبير أكبر من 100K ، وبدرجة وضوح قادرة على تحليل الشبكيات البلورية. ويعد تطوير الحيود الإلكتروني عالي الوضوح جديداً نسبياً في التقارب بين العديد من التقنيات المجهرية. وقد أدى تطوير قاذفات انبعاث المجال (FEG) field mission guns في السبعينيات ، واستخدامها في المجاهر الإلكترونية النفاذة التقليدية (TEM) ؛ إلى سطوع مصدري عالٍ ، وحجم مسبار صغير ، وتربط للحيود الإلكتروني. إن التأثير المهم ، هو القدرة على تسجيل أنماط

الحيود؛ للحصول على المعلومات البلورية من تراكيب (نانوية) صغيرة جداً. مرشح الطاقة الإلكترونية، مثل مرشح طاقة العمود الداخلي بأربع مغناطيسيات، والذي ينجني (يثني) الشعاع الإلكتروني في شكل حرف أوميغا Ω (مرشح Ω)، يسمح بإزالة الخلفية غير المرنة الناشئة من فقدان البلازمون وطاقة الإلكترون العليا، بتحليل طاقة يصل إلى بضعة إلكترون فولت (وحدة قياس للطاقة) electron volts. يمنح تطوير كاشفات مصفوفة كاميرات ذات جهاز مزدوج الشحنة (CCD) أو ألواح التصوير، القدرة على التسجيل المتوازي لأنماط الحيود، وتكميم شدة الحيود عبر مدى ديناميكي كبير، والذي لم يتوفر قبل استخدام المجهر الإلكتروني. وتعطي العدسات قبل العينة في المجهر الإلكتروني النفاذ TEM مرونة لتسجيل أنماط الحيود الإلكتروني عند تكبيرات مختلفة. وأخيراً، لقد حسّن التطوير الفعال والدقيق للخوارزميات لمحاكاة الحيود الإلكتروني، ونمذجة التراكيب على أساس مبدأ أولي باستخدام كمبيوترات حديثة وسريعة قدرتنا على تفسير أنماط الحيود التجريبية بشكل ملحوظ.

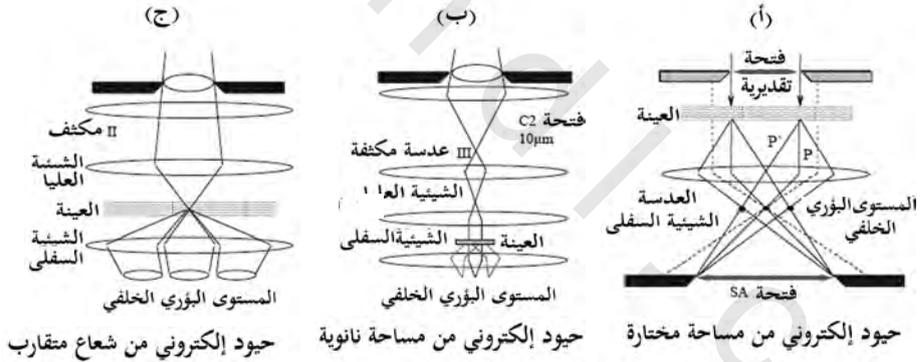
هناك العديد من الكتب التمهيدية في مجال المجهر الإلكتروني يستطيع القراء الجدد الاستعانة بها [1-4]. تم تغطية التقريب الحركي للحيود الإلكتروني وهندسة الحيود للتحليل الكيفي لأنماط الحيود الإلكتروني في المرجع [1]. ويعتبر الكتاب المقدم من قبل ويليام Williams وكارتر Carter كتاباً دراسياً تمهيدياً رائعاً للطلاب. ويمكن الحصول على الكتب الأكثر تخصصاً في مجال الحيود والتصوير الإلكتروني في المراجع [5-8].

٦,٢ الهندسة والحيود الإلكتروني

Electron Diffraction and Geometry

إن البصريات الإلكترونية في المجهر، يمكن تهيئتها لأنماط حيود مختلفة، من إضاءة الشعاع المتوازي، إلى الأشعة المتقاربة (المتجمعة). ويوضح الشكل رقم (٦,١) ثلاثة أنماط للحيود الإلكتروني، وهي: حيود إلكتروني المساحة المختارة (SAED)،

وحيود إلكتروني المساحة النانوية (NED)، وحيود إلكتروني الشعاع المتقارب (CBED). وتشمل التنوعات من تلك التقنيات الثلاث حيود إلكتروني الشعاع المتقارب CBED، ذو الزاوية الكبيرة [9]، وتصوير الشعاع المتقارب [10]، وحيود إلكتروني نانوي [11]، وتعديلاتها [12]. ولتوصيف التركيب النانوي، تم تطوير تقنية حيود إلكتروني نانوي من قبل كاولي Cowley وآخرين في أواخر السبعينيات، باستخدام المجهر الإلكتروني النفاذ الماسح (STEM)، وهي ذات أهمية خاصة. وفي هذه التقنية، يتم وضع مسبار إلكتروني صغير، بحجم يتراوح من بضعة إنجسترومات إلى بضعة نانومتترات مباشرة في العينة. وهكذا يمكن الحصول على نمط حيود من مساحة متمركزة صغيرة كعمود ذري وحيد، والذي يكون حساساً جداً للتركيب الموضعي ومواضع المسبار. ويستطيع القراء المهتمون بهذه التقنيات أن يعثروا على وصفها وتطبيقاتها في المراجع المذكورة أعلاه.



الشكل رقم (٦،١). ثلاثة أنماط للحيود الإلكتروني، كل من (أ) حيود إلكتروني من المساحة المختارة SAED. (ب) حيود إلكتروني من المساحة النانوية NED، باستخدام إضاءة متوازية. وحيود إلكتروني من المساحة المختارة SAED، يحد من مساهمة حجم العينة في الحيود الإلكتروني باستخدام فتحة في مستوى الصورة لعدسات تشكيل الصورة (الشيئية). ويحقق حيود إلكتروني المساحة النانوية NED مسباراً صغيراً جداً بتصوير فتحة المكثف على العينة، باستخدام عدسة مكثف ثالثة. حيود إلكتروني شعاع متقارب (CBED)، يستخدم مسباراً بؤرياً.

٦,٢,١ الحيود الإلكتروني من المساحة المختارة

Selected area Electron Diffraction

يتم تشكيل الحيود الإلكتروني من المساحة المختارة SAED ، بوضع فتحة في مستوى تصوير العدسة الشيئية [انظر الشكل رقم ٦,١ (أ)]. تساهم الأشعة المارة فقط من خلال هذه الفتحة في نمط الحيود في المجال البعيد. وبالنسبة للعدسة المثالية بدون زيغ أو انحراف ، تأتي هذه الأشعة من مساحة محددة بصورة فتحة مسقطة خلفية. وتكون صورة الفتحة عاملاً نموذجياً لصورة أصغر بعشرين مرة ؛ بسبب تصغير العدسة الشيئية. وفي المجهر الإلكتروني التقليدي ، يكون الاختلاف في البؤرة للأشعة عند زوايا مختلفة للمحاور البصرية ؛ بسبب زيغ (انحراف) العدسة الشيئية ، حيث تنتج صورة فتحة مزاحة لكل الأشعة الحائده. خذ الأشعة الموسومة (المؤشرة) P ، P' على سبيل المثال. فبينما يحدد الشعاع P الموازي للمحاور البصرية صورة فتحة المسقط الخلفي المثالية ، فسوف يتحرك الشعاع P' عند زاوية α ، بزيغ مسافة $C_s \alpha^3 = \gamma$. وبالنسبة للمجهر ذي Cs = ١م و $\alpha = ٥$ ملي راد (وحدة قياس الجرعة الإشعاعية) ، فإنه يعطي إزاحة بمقدار ١٢٥ مم. وهكذا تكون المساحة الأصغر ، التي يمكن اختيارها في حيود إلكتروني المساحة المختارة SAED محدودة بزيغ العدسة الشيئية.

إن دمج التصوير والحيود في نمط الحيود الإلكتروني من المساحة المختارة SAED ، يجعله - على وجه الخصوص - مفيداً لوضع شروط حيود التصوير الإلكتروني في المجهر الإلكتروني النفاذ TEM ، مثل صور الشبكية ، أو تباين الحيود ، كما أنها تعد أيضاً إحدى تقنيات المجاهر الإلكترونية الرئيسة لتعريف طور المواد وتعيين الاتجاه. إن تفسير الحيود الإلكتروني من المساحة المختارة SAED لتعريف طور المواد ، وعلاقات الاتجاه ، والعيوب تم وصفها من قبل إدنجتون [1].

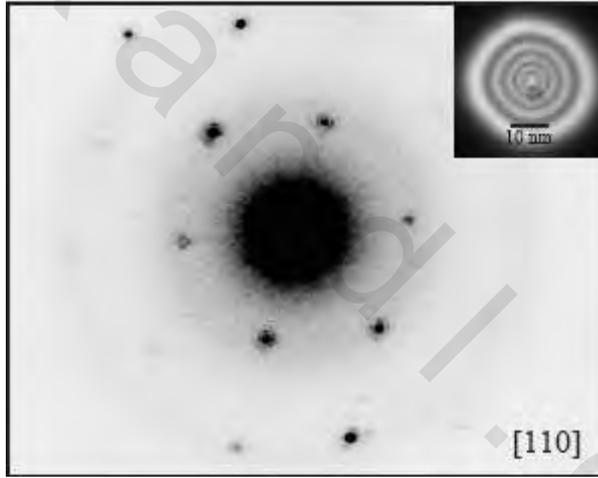
٦,٢,٢ الحيود الإلكتروني من المساحة النانوية Nano-Area Electron Diffraction

يعرض الشكل رقم (٦,١ ب) رسماً تخطيطياً لمبدأ حيود إلكترون الشعاع المتوازي، من مساحة ذات حجم نانومتري في مجهر إلكتروني نفاذ. ويكون شعاع الإلكترون مركزاً على المستوى البؤري لمجال سابق الهدف، والذي يشكل حينئذ إضاءة شعاع متوازٍ على العينة. وبالنسبة لفتحة مكثف قطرها ١٠ مم، فإن المسبار بقطر حوالي ٥٠ نانومتر، يكون أصغر بكثير من المساحة الأصغر التي يمكن تحقيقها في حيود إلكتروني المساحة المختارة SAED التقليدي، ولا يعاني من إزاحة الصورة المستحثة بالزيف (انظر أعلاه). ونمط الحيود المسجل في هذه الطريقة، يكون مشابهاً لذلك الموجود في حيود إلكتروني المساحة المختارة SAED. وعلى سبيل المثال، يتكون نمط الحيود من بقع حيود حادة للبلورات المثالية.

إن الحيود الإلكتروني من المساحة النانوية NED في مجهر قاذفات انبعث المجال FEG، يوفر أيضاً شدة شعاع أعلى من الحيود الإلكتروني من المساحة المختارة SAED (شدة تيار المسبار تكون $\sim 10^{-1}$ إلكترون ث 1^{-1} نانومتر²)، حيث يتم تسجيل الإلكترونات التي تُضيء العينة في نمط الحيود. ويُمكننا حجم المسبار الصغير من اختيار تركيب نانوي مفرد للحيود الإلكتروني.

إن تطبيق الحيود الإلكتروني من المساحة النانوية لبلورات الإلكترون النانوية مبين في الشكل رقم (٦,٢)، والذي يوضح نمط حيود تجريبي مسجل من بلورة ذهب Au نانوية مفردة، قريبة من محور النطاق [110]. ولدى الإضاءة الصغيرة القدرة على عزل بلورة نانوية مفردة للحيود، حيث يعطي الشعاع المتوازي تحليلاً (تبيناً) زاوياً عالياً لتسجيل تفاصيل التشتت الانتشاري الصادر من الحجم، والانحرافات المحدودة من تركيب بلوري مثالي.

تختلف تقنية الحيود الإلكتروني من المساحة النانوية NED الموصوفة هنا عن الحيود الإلكتروني النانوي في المجهر الإلكتروني النفاذ الماسح STEM [9]. وفي الحيود الإلكتروني النانوي، يكون الشعاع مركزا على / قرب العينة. ويتم استخدام فتحة مكثف صغيرة؛ لتقليل زاوية تقارب الشعاع، ويحدد تقارب الشعاع التحليل الزاوي في أنماط الحيود المسجلة. وتفتقر العديد من التراكيب النانوية غير الدورية إلى الترتيب البلوري المثالي الناتج عن أي من الحجم الصغير أو الترتيبات الذرية، وكما هو موضح في الشكل رقم (٦,٢)، تكون أنماط حيودها انتشارية. وهكذا فإن التحليل الزاوي العالي ضروري لتسجيل التشتت الانتشاري.



الشكل رقم (٦,٢). مثال عن الحيود الإلكتروني من المساحة النانوية. وكان نمط الحيود مسجلا من بلورة ذهب Au نانوية مفردة قريبة بـ ~ 4 نانومتر من محور النطاق [110]. وحول كل بقعة حيود، حلقتا تذبذب مرئيتان بوضوح. والحلقات غير متصلة، بسبب شكل البلورة. والمسبار الإلكتروني وصورة البلورة النانوية معروضان بالأعلى على اليمين.

توفر العدسة المكثفة الثالثة، أو العدسة المصغرة، المرونة والتصغير لتشكيل شعاع متوازٍ بحجم نانومتري. في تصميم المجاهر الإلكترونية بنظام إضاءة ذو عدستين مكثفتين، تستخدم العدسة الأولى لتصغير مصدر الإلكترون، والثانية لنقل صورة المصدر المصغّر إلى العينة في البؤرة (لتشكيل المسبار)، أو تحت البؤرة لإضاءة مساحة كبيرة. وتوضع فتحة المكثف بعد العدسة الثانية.

٦,٢,٣ الحيود الإلكتروني من الشعاع المتقارب

Convergent-Beam Electron Diffraction

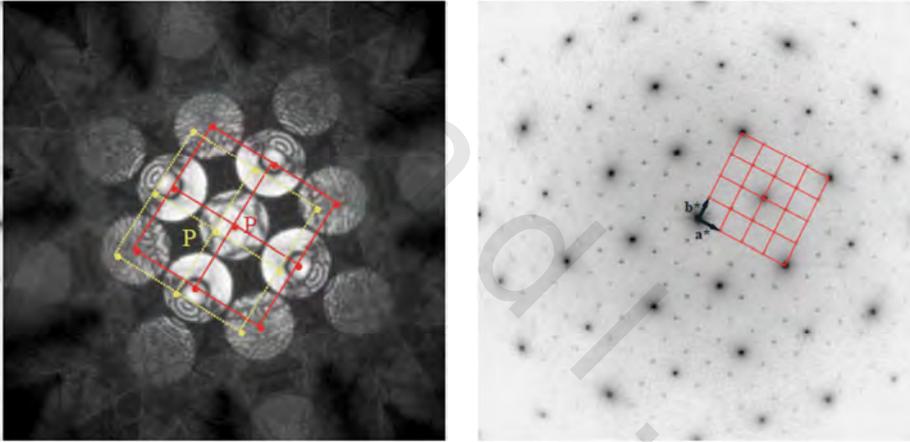
يتم تشكيل الحيود الإلكتروني من الشعاع المتقارب CBED بتركيز المسبار الإلكتروني على العينة (انظر الشكل رقم ٦,١ (ج)). وبالمقارنة مع حيود إلكتروني المساحة المختارة SAED، نجد أن للحيود الإلكتروني من الشعاع المتقارب CBED ميزتين رئيسيتين لدراسة البلورات المثالية *perfect crystals*، أو التركيب الموضعي للمواد متعددة البلورات polycrystalline materials أو البلورات ذات العيوب:

١- إن النمط مأخوذ من مساحة أصغر بكثير مع مسبار مركّز. إن أصغر مسبار إلكتروني متوفر حالياً FEG-STEM بدرجة وضوح عالية، يكون قريباً من ١ أنجستروم. وهكذا من حيث المبدأ والممارسة، يمكن تسجيل الحيود الإلكتروني من الشعاع المتقارب CBED من أعمدة ذرية فردية. وللتطبيقات البلورية، يتم تسجيل أنماط الحيود الإلكتروني من الشعاع المتقارب CBED نموذجياً بمسبار، يتراوح من بضعة إلى عشرات النانومترات.

٢- تُسجّل أنماط الحيود الإلكتروني من الشعاع المتقارب CBED شدة الحيود كدالة في اتجاهات الشعاع الساقط. ومثل هذه المعلومات مفيدة جداً في تحديد التماثل والتحليل الكمي لأنماط الحيود الإلكتروني.

إن المقارنة بين الحيود الإلكتروني من المساحة المختارة SAED، والحيود الإلكتروني من الشعاع المتقارب CBED مبنية في الشكل رقم (٦,٣). تتكون أنماط

الحيود الإلكتروني من الشعاع المتقارب CBED من أقراص ، ويمكن أن يقسم كل قرص إلى العديد من نقاط الشاشة أو البكسيالات pixels ، حيث يمثل كل بكسيل اتجاه شعاع ساقط واحد تقريباً. وعلى سبيل المثال ، دعنا نأخذ الشعاع P في الشكل رقم (٦.٣) ، إذ يعطي هذا الشعاع المحدد مجموعة من نمط الحيود الموضح كخطوط كاملة. ويكون نمط الحيود بالشعاع الساقط P مشابهاً تماماً لنمط حيود المساحة المختارة بشعاع ساقط متوازٍ وحيد ، كما أنه يكون مشابهاً للشعاع الثاني P' ، الذي يأتي عند زاوية مختلفة مقارنة إلى P ، حيث إن نمط الحيود في هذه الحالة ، يكون مزاحاً عن نمط حيود الـ P بمقدار α/λ ، حيث α تمثل الزاوية بين الشعاعين الساقطين.



(ب)

(أ)

الشكل رقم (٦،٣). المقارنة بين الحيود الإلكتروني من الشعاع المتقارب CBED ، والحيود الإلكتروني من المساحة المختارة SAED. (أ) نمط حيود مسجل على طول [001] من مغنيتيت magnetite مبرد إلى درجة حرارة النيتروجين السائل. وهناك نوعان من بقع الحيود، أحدهما ضعيف، والآخر قوي. ويأتي الضعيف من التحول التركيبي منخفض درجة حرارة. ويمكن فهرسة كل بقع الحيود في هذا النمط استناداً إلى متجهات الشبكة العكسية أو المعكوسة (a^* و b^*). (ب) نمط حيود إلكترون الشعاع المتقارب CBED المسجل من سبائيل $MgAl_2O_4$ spinel على طول [100] عند ١٢٠ كيلو فولت.

وتجريبياً، يتم تحديد حجم قرص الحيود الإلكتروني من الشعاع المتقارب CBED بفتحة المكثف، والطول البؤري لعدسات مسبار التشكيل. في المجاهر الحديثة المزودة بعدسات مصغرة إضافية، موضوعة في المجال قبل الهدف (الشيء)، يكون من الممكن أيضاً تغيير زاوية التقارب، عن طريق تغيير قوة العدسة المصغرة. ويعطي الشعاع الإلكتروني تحت التركيز البؤري زاوية تقارب أصغر، ولكنه يؤدي إلى مسبار أكبر، والذي قد يعد مشكلة للعينات ذات الزاوية الإسفينية (الوتدية) الكبيرة.

إن الميزة بأنها قادرة على تسجيل شدة الحيود خلال مدى من زوايا الشعاع الساقط، يجعل من السهل الحصول على الحيود الإلكتروني من الشعاع المتقارب CBED، من أجل المقارنة مع عمليات المحاكاة. ولهذا السبب يُعد الحيود الإلكتروني من الشعاع المتقارب CBED تقنية حيود كمية. وفي خلال الخمسة عشر عاماً الماضية، تم تطوير الحيود الإلكتروني من الشعاع المتقارب CBED من أداة أولية، لتحليل التماثل البلوري إلى تقنية أكثر دقة؛ لتنقيح التركيب، وقياس عامل التركيب والإجهاد [13]. وبالنسبة للعيوب، فتقنية الحيود الإلكتروني من الشعاع المتقارب CBED كبير الزاوية، يمكن أن تُميز الانخلاعات الفردية، والأخطاء المتراكمة، والأسطح الفاصلة. وللتطبيقات في التراكيب المعيبة، والتركيب عديم الدورية ثلاثي الأبعاد، فإنه يستلزم إضاءة شعاع متوازٍ، مع تقارب شعاع صغير جداً.

٦,٣ نظرية الحيود الإلكتروني Theory of Electron Diffraction

ويمكن وصف الحيود الإلكتروني من تراكيب نانوية بشكل بديل، بتفاعل الإلكترونات مع تجمع من الذرات (الأيونات)، أو من بلورة بحجم وشكل محدود. ويعتمد الوصف الأكثر ملاءمة على أفضل تقدير تقريبي للتركيب، وتم تغطية كلتا الحالتين هنا. وسوف نبدأ بالحيود الإلكتروني الحركي من ذرة وحيدة، ثم ننتقل إلى تجمع الذرات (الأيونات) والبلورات. التشتت متعدد الإلكترونات، أو الحيود

الديناميكي الإلكتروني، يكون قويا في البلورات المثالية أو التامة، ولكن يمكن إهماله لتقريب الرتبة الأولى للبنىات النانوية الصغيرة جداً أو الجزئيات الكبيرة، مثل أنابيب الكربون النانوية المصنوعة من الذرات الخفيفة غالباً.

١, ٣, ٦ الحيود الإلكتروني الحركي والتشتت الذري الإلكتروني

Kinematic Electron Diffraction and Electron Atomic Scattering

يتفاعل الإلكترون مع الذرة عن طريق جهد كولوم Coulomb للنواة الموجبة والإلكترونات المحيطة بالنواة، وتُعطى العلاقة بين الجهد والشحنة الذرية بمعادلة بويسون Poisson:

$$(1) \quad \nabla^2 V(\vec{r}) = -\frac{e[Z\delta(\vec{r}) - \rho(\vec{r})]}{\epsilon_0}$$

والجهد هنا هو V ، والكثافة الإلكترونية ρ ، وشحنة الإلكترون e ، والسماحية الحجمية ϵ_0 ، والعدد الذري Z . وإذا أخذنا حجماً صغيراً، $d\vec{r} = dxdydz$ ، من الجهد الذري على الموقع \vec{r} ، فإن موجة الإلكترون الموجود ϕ_e من هذا الحجم الصغير، تُعطى تقريبا بالمعادلة التالية:

$$(2) \quad \phi_e = (1 + i\pi\lambda U dxdydz)\phi_0$$

وهنا نستطيع أن نأخذ المعادلة $U = 2meV(\vec{r})/h^2$ ، حيث m الكتلة النسبية للإلكترونات عالية الطاقة و h ثابت بلانك Planck constant، و λ الطول الموجي للإلكترون. ويتم معاملة جهد التفاعل U على أنه ثابت ضمن الحجم الصغير. والمعادلة رقم (٢) معروفة بتقريب جسم الطور الضعيف. للشعاع المتوازي من الإلكترونات الساقطة، يتم وصف الموجة الساقط بالموجة المستوية $\exp(2\pi i \vec{k}_0 \cdot \vec{r})$. وللإلكترونات عالية الطاقة عندما $E \gg V$ ، يكون التشتت بالذرة ضعيفا، وسيكون لدينا تقريبا التالي:

$$(3) \quad \phi_s = \frac{2\pi me}{h^2} \int \frac{V(\vec{r})}{|\vec{r} - \vec{r}'|} e^{2\pi i \vec{k}(\vec{r} - \vec{r}')} e^{2\pi i \vec{k}_0 \cdot \vec{r}'} d\vec{r}'$$

وبعيداً عن الذرة، يكون لدينا $|\vec{r}'| \gg |\vec{r}|$ ، وعن طريق استبدال $|\vec{r} - \vec{r}'|$ بـ $|\vec{r}|$ في المقام و

$$(4) \quad |\vec{r} - \vec{r}'| = r - \frac{\vec{r}' \cdot \vec{r}}{r}$$

للأس، فإننا نحصل على التالي :

$$(5) \quad \phi_s = \frac{2\pi me}{h^2} \int \frac{V(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} e^{2\pi i \vec{k}(\vec{r} - \vec{r}')} e^{2\pi i \vec{k}_0 \cdot \vec{r}'} d\vec{r}' \approx \frac{2\pi me}{h^2} \frac{e^{2\pi i \vec{k}_0 \cdot \vec{r}}}{r} \int V(\vec{r}') e^{2\pi i (\vec{k} - \vec{k}_0) \cdot \vec{r}'} d\vec{r}'$$

هنا \vec{k} هو متجه الموجة المشتتة، والاتجاه مأخوذ على طول \vec{r} . ونصف الفرق بين الموجة المشتتة والموجة الساقطة $\vec{s} = (\vec{k} - \vec{k}_0)/2$ ، ويعرف كمتجه التشتت، كما سنرى لاحقاً، أن هذا المتجه، هو نصف المتجه الشبكي المعكوس (g) لحيود من البلورة. ومن المعادلة رقم (5)، نقوم بتعريف عامل تشتت الذرية الإلكتروني كالتالي :

$$(6) \quad f(s) = \frac{2\pi me}{h^2} \int V(\vec{r}') e^{4\pi i \vec{s} \cdot \vec{r}'} d\vec{r}'$$

إن الجهد مرتبط بكثافة الشحنة، وتحويل فورييه لكثافة شحنة الإلكترون معروف عامة باسم متجه تشتت الأشعة السينية. ويمكن توضيح ذلك بالعلاقة بين الإلكترون وعوامل تشتت الأشعة السينية، وتُعطى بالمعادلة التالية :

$$(7) \quad f(s) = \frac{me^2}{8\pi\epsilon_0 h^2} \frac{(Z - f^x)}{s^2} = 0.023934 \frac{(Z - f^x)}{s^2} (\text{Å})$$

ويُعطى عامل تشتت الأشعة السينية بالوحدة نفسها بواسطة:

$$(8) \quad f^x(s) = \left(\frac{me^2}{mc^2} \right) f^x = 2.82 \times 10^{-5} f^x(\text{\AA})$$

وللقيمة المثالية الـ $0.2 \text{ \AA}^{-1} \sim s$ النسبة $10^4 \sim f^x / (e^2/mc^2) f^x$. وهكذا يتم تشتيت الإلكترونات بالذرة بقوة أكبر بكثير من الأشعة السينية. وهناك نتيجتان نتيجة لهذا: الأولى هي أن الإلكترونات تكون حساسة أكثر بكثير إلى الحجم الصغير من المواد، مثل التراكيب النانوية، والنتيجة الأخرى هي التشتت المتعدد. والتشتت متعدد الإلكترون للبلورة السميكة، يكون تأثيره خطيرا، بينما يكون التشتت المتعدد ضعيفا عموماً في معظم التحاليل التركيبية بالأشعة السينية.

يعتمد التوزيع الإلكتروني في الذرة على التركيب الإلكتروني الذري، والترابط بالذرات المتجاورة. وعند زوايا تشتت كبيرة بشكل كافٍ، يمكننا أن نقرب الذرات في البلورة بذرات أو أيونات حرة كروية. ويمكننا حساب كثافة الشحنة الذرية، وتحويل فورييه لكثافة الشحنة بدقة عالية. إن نتائج هذه الحسابات منشورة في الأدبيات، ومجدولة في الجدول الدولي لعلم البلورات، كما تتوافر أيضاً الجداول المثالية لتطبيقات الحيود الإلكتروني.

٢, ٣, ٦ الحيود الإلكتروني الحركي من تجمع الذرات

Kinematical Electron Diffraction from an Assembly of Atoms

سوف نوسع هنا معالجتنا للتشتت الإلكتروني الحركي من ذرة وحيدة، إلى تجمع الذرات. وفي التراكيب النانوية ببضعة نانومترات، تُشكل المعالجة المطروحة هنا القاعدة لتفسير الحيود الإلكتروني وتحليل نمطه. ولتجمع كبير من الذرات في بلورة ما، بدورية ثلاثية الأبعاد محددة جيداً، فإننا سوف نستخدم هذا المقطع لتقديم مفاهيم الشبكية والفضاء المعكوس (المعكوس)، التي تعد الأساس لمعالجة الحيود البلوري.

إن التشتت الحركي من تجمع الذرات، يتبع المعالجة نفسها، كما في حالة الذرة

الوحيدة:

$$(9) \quad \phi_s = \frac{2\pi n e}{h^2} \frac{e^{2\pi i \vec{k}_0 \cdot \vec{r}}}{r} \int V(\vec{r}') e^{2\pi i (\vec{k} - \vec{k}_0) \cdot \vec{r}'} d\vec{r}' = \frac{2\pi n e}{h^2} \frac{e^{2\pi i \vec{k}_0 \cdot \vec{r}}}{r} FT(V(\vec{r}'))$$

وترمز هنا الـ FT إلى تحويل فورييه، ويمكن التعبير عن جهد تجمع الذرات كمجموع الجهود الذرات الفردية:

$$(10) \quad V(\vec{r}) = \sum_i \sum_j V_i(\vec{r} - \vec{r}_j)$$

والتجميع فوق i و j ، يكون لنوع الذرات، والذرات من كل نوع على التوالي.

لرؤية كيف يحيد التجمع الذري بشكل مختلف عن الذرة المفردة، فسوف نبحث أولاً في صف الذرات المنفصل دورياً بمسافات متساوية a ، حيث تساهم كل ذرة في الجهد عند النقطة \vec{r} ، ويتم الحصول على الجهد الكلي بجمع الجهد من كل ذرة. وإذا أخذنا الاتجاه $-x$ على طول الصف، فحينئذ يكون:

$$(11) \quad V(\vec{r}) = \sum_{n=1}^N V_A(\vec{r} - na\hat{x})$$

يمكن اعتبار المجموع كوضع ذرة على كل مجموعة من النقاط؛ إذ تصف هذه النقاط الترتيب الهندسي للذرات. وفي البلورة، يكون الترتيب الدوري للنقاط محمداً للشبكية، وفي كلتا الحالتين، فإن جهد تجمع الذرات، هو التفاف (لفة) من الجهد الذري والشبكية:

$$(12) \quad V(\vec{r}) = V_A(\vec{r}) * \sum_{n=1}^N \delta(\vec{r} - na\hat{x})$$

إن تحويل فورييه لهذا الجهد [انظر المعادلة رقم (٩)١]، هو محصلة تحويل فورييه للجهد الذري، وتحويل فورييه للشبكية:

$$(13) \quad FT[V(\vec{r})] = FT[V_A(\vec{r})] \cdot FT\left[\sum_{n=1}^N \delta(\vec{r} - na\hat{x})\right]$$

ويعطي تحويل فورييه للجهد الذري عامل التشتت الذري ، بينما يعطي تحويل فورييه لمصفوفة دوال دلتا المعادلة التالية :

$$(14) \quad FT\left[\sum_{n=1}^N \delta(\vec{r} - na\hat{x})\right] = \sum_{n=1}^N e^{-2\pi i(\vec{k}-\vec{k}_0)\cdot \vec{x}na} = \frac{\sin[\pi(\vec{k}-\vec{k}_0)\cdot \vec{x}Na]}{\sin[\pi(\vec{k}-\vec{k}_0)\cdot \vec{x}a]}$$

وللدالة في المعادلة (١٤) عدد لانهائي من الحدود القصوى عند الشرط :

$$(15) \quad (\vec{k}-\vec{k}_0)\cdot \hat{x} = h/2$$

هنا h عدد صحيح يتراوح من $-\infty$ إلى ∞ . ويتم توضيح الحدود القصوى أكثر تدريجياً بزيادة N. وعندما تكون N كبيرة بدرجة كافية ، فإن المعادلة (١٤) تُختزل إلى مصفوفة دورية لدوال دلتا بمسافة فاصلة 1/a.

ولصف دوري ثلاثي الأبعاد من الذرات ، حيث يُعطى موقع الذرات بعدد صحيح من الإزاحة لخلية وحدة التركيب a ، b و c ، فإن الجهد يعطى بالعلاقة :

$$(16) \quad V(\vec{r}) = V_A(\vec{r}) * \sum_{n,m,l} \delta(\vec{r} - n\vec{a} - m\vec{b} - l\vec{c})$$

تحويل فورييه للشبكية ثلاثية الأبعاد لمكعب $N \times N \times N$ ، يعطي :

$$(17) \quad FT\left[\sum_{n=1}^N \sum_{m=1}^N \sum_{l=1}^N \delta(\vec{r} - n\vec{a} - m\vec{b} - l\vec{c})\right] = \frac{\sin[\pi(\vec{k}-\vec{k}_0)\cdot \vec{a}N] \sin[\pi(\vec{k}-\vec{k}_0)\cdot \vec{b}N] \sin[\pi(\vec{k}-\vec{k}_0)\cdot \vec{c}N]}{\sin[\pi(\vec{k}-\vec{k}_0)\cdot \vec{a}] \sin[\pi(\vec{k}-\vec{k}_0)\cdot \vec{b}] \sin[\pi(\vec{k}-\vec{k}_0)\cdot \vec{c}]}$$

على غرار الحالة أحادية البعد ، تحدد المعادلة (١٧) مصفوفة من القمم ، ويتم وضع موقع القمم حيث ال :

$$(18) \quad \begin{aligned} (\vec{k} - \vec{k}_0) \cdot \vec{a} &= h \\ (\vec{k} - \vec{k}_0) \cdot \vec{b} &= k \\ (\vec{k} - \vec{k}_0) \cdot \vec{c} &= l \end{aligned}$$

ومع h ، k و l كأعداد صحيحة، يمكن إثبات أن:

$$(19) \quad \Delta \vec{k} = \vec{k} - \vec{k}_0 = h \vec{a}^* + k \vec{b}^* + l \vec{c}^*$$

و

$$(20) \quad \vec{a}^* = \frac{(\vec{b} \times \vec{c})}{\vec{a} \cdot (\vec{b} \times \vec{c})}, \quad \vec{b}^* = \frac{(\vec{c} \times \vec{a})}{\vec{a} \cdot (\vec{b} \times \vec{c})}, \quad \vec{c}^* = \frac{(\vec{a} \times \vec{b})}{\vec{a} \cdot (\vec{b} \times \vec{c})}$$

تحدد المتجهات a^* ، b^* و c^* سوياً شبكية معكوسة ثلاثية الأبعاد. للتراكيب النانوية ذات طوبولوجيا الشبكية الدورية، نستطيع وصف التركيب بالشبكية، إضافة إلى الإزاحة المعتمدة على الشبكية:

$$(21) \quad V(\vec{r}) = V_A(\vec{r}) * \sum_{n,m,l} \delta(\vec{r} - \vec{R} - \vec{u}(\vec{R})), \quad \text{with } R = n\vec{a} - m\vec{b} - l\vec{c}$$

وللتبسيط، سوف نحدد المعالجة على الشبكيات الأولية أحادية الذرة. والتعميم على الحالات المعقدة بالشبكيات غير الأولية، يتبع المبدأ نفسه، وسوف يؤدي إلى استنتاجات نوعية مماثلة، ولكن بتعابير أكثر تعقيداً. يعطي تحويل فورييه للشبكية مجموع الحددين:

$$(22) \quad FT \left[\sum_{n,m,l} \delta(\vec{r} - \vec{R} - \vec{u}(\vec{R})) \right] = \sum_{n,m,l} \exp(2\pi i \Delta \vec{k}) \exp[2\pi i \Delta \vec{k} \cdot \vec{u}(\vec{R})]$$

وبالنسبة للإزاحة الصغيرة، فيمكن تمديد المعادلة (٢٢)، لتشمل الرتبة

الأولى:

$$(23) \quad FT \left[\sum_{n,m,l} \delta(\vec{r} - \vec{R} - \vec{u}(\vec{R})) \right] = \sum_{n,m,l} \exp(2\pi i \Delta \vec{k}) + \sum_{n,m,l} 2\pi i \Delta \vec{k} \cdot \vec{u}(\vec{R}) \exp(2\pi i \Delta \vec{k} \cdot \vec{R})$$

الحد الأول هو نفسه كما في المعادلة (١٧)، والذي يحدد صف قمم الحيود؛ ويتم تحديد الموقع لكل قمة بالشبكية المعكوسة للتركيب البلوري المتوسط. وبالمقارنة بالبلورات اللامحدودة (اللامتناهية)، فإن قمة الحيود للبلورة اللامحدودة، تملك توزيعاً عريضاً، والذي يتم تحديده بشكل البلورة. ويصف الحد الثاني التشتت الانتشاري حول الانعكاس المحدد بالشبكية البلورية المعكوسة. وإذا أخذنا الانعكاس كـ g وكتبنا التالي:

$$(24) \quad \Delta \vec{k} = \vec{g} + \vec{q} \quad \text{and} \quad \vec{g} \cdot \vec{R} = 2n\pi$$

وفي حالة $|g| \gg |q|$ ، فإنه يمكننا إعادة كتابة حد التشتت الانتشاري كالتالي:

$$(25) \quad \sum_{n,m,l} 2\pi i \Delta \vec{k} \cdot \vec{u}(\vec{R}) \exp(2\pi i \Delta \vec{k} \cdot \vec{R}) \approx \sum_{n,m,l} 2\pi i \vec{g} \cdot \vec{u}(\vec{R}) \exp(2\pi i \vec{g} \cdot \vec{R})$$

والمعادلة رقم (٢٥)، هي مجموع فورييه للإزاحات على طول الاتجاه g . والكثافة المتوقعة بهذه المعادلة، سوف تزداد بالتابع g^2 . ويحتوي التشتت الذري على عامل ديبي-والر Debye - Waller factor، الذي يصف إخماد (تثبيط) damping التشتت عالي الزاوية؛ بسبب الاهتزازات الحرارية. يؤدي توازن هذين الحدين إلى مساهمة قصوى للتشتت الانتشاري من الانحراف التركيبي من الشبكية البلورية المثالية [5].

إن التذبذبات من حجم محدود للبلورات النانوية تكون مرئية بوضوح في نمط الحيود المعروض في الشكل رقم (٦،٢). وقد تأتي الفروق الطفيفة (غير الملحوظة) في تذبذبات الشدة للانعكاسات المختلفة من عدة عوامل، تتضمن الارتخاء السطحي، والميل الصغير، وإنحاء كرة (مجال) إيوالد Ewald sphere، وتأثيرات التشتت المتعدد غير

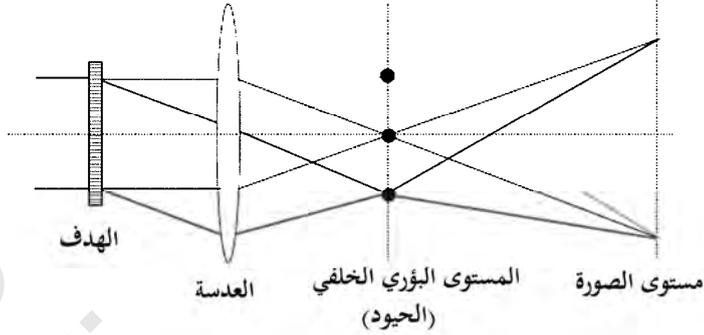
المهملة للذرات الثقيلة، مثل الذهب Au. ويمكن معالجة الارتخاء السطحي باستخدام التقريب المذكور أعلاه.

والخلاصة تتمثل في أننا وصفنا النظرية الحركية لتجمع الذري بالتمعن في التفاعل بين الترتيب فيما بين الذرات، والحجوم المحدودة، والتعديل التركيبي. وبشكل نوعي، توقعنا إيجاد عدة سمات في نمط الحيود لتجمع الذرات، بما في ذلك قيمة الكثافة القصوى من ترتيب الذرات، والتشتت الانتشاري من الشكل التخطيطي لتجمع الذرات، والتعديل التركيبي في شكل الإزاحات الذرية. إن خصائص التشتت الانتشاري من الشكل والإزاحات الذرية تكون مختلفة، بينما تكون دالة الشكل هي نفسها لجميع الانعكاسات، حيث إن للتشتت الانتشاري من الإزاحة الذرية توزيعاً مميزاً. ويمكن استخدام هذا الاختلاف في الدراسات التجريبية للتفريق بين هذين التأثيرين [5].

٦,٤ المجهر الإلكتروني عالي الوضوح

High-Resolution Electron Microscopy

يتم تشكيل صور المجهر الإلكتروني عالي الوضوح بإعادة توحيد الأشعة الحائدة من المستوى البؤري الخلفي لعدسات تشكيل الصورة (الشيئية) عند مستوى التصوير (انظر الشكل رقم ٦,٤). وبينما يسجل الحيود الإلكتروني معلومات هيكلية في الفضاء المعكوس، فإن التصوير الإلكتروني يعطي معلومات مباشرة حول التركيب الموضعي والمورفولوجيا بوضوح ذري قريب. وتكون المعلومات من المجهر الإلكتروني عالي الوضوح HREM متممة ومكملة للحيود الإلكتروني. وعلى أية حال، يتطلب تفسير صور المجهر الإلكتروني عالي الوضوح HREM معرفة تشكيل الصورة ودالة نقل التباين لعدسة تشكيل الصورة الإلكترونية.



الشكل رقم (٤، ٦). تشكيل صورة المجهر الإلكتروني عالي الوضوح، حيث يتشكل نمط الحيود الإلكتروني على مستوى بؤري خلفي للعدسة الشيئية، وإعادة توحيد الأشعة الحائده لتشكيل الصورة.

للتراكيب النانوية الصغيرة جداً أو للأجسام ضعيفة التشتت، يكون الجهد الجسمي ضعيفا. وتحت هذه الشروط، وباتباع المعادلة (٢)، تعطى تقريبا دالة موجة الإلكترون الخارج بالتالي:

$$(26) \quad \phi_e(x, y, z) \approx 1 + i\pi\lambda \bar{U}(x, y)$$

هنا:

$$(27) \quad \bar{U}(x, y) = \int_0^t U(x, y, z) dz$$

وهو الجهد الواقع (المسقط) على طول اتجاه الشعاع الإلكتروني. والجهد $U(x, y, z)$ ، هو المقاس بالانجستروم^{-٢} (انظر العلاقة بين U و V في المقطع ٣، ١). ويكون الجهد U تابعا لفولطية تعجيل الإلكترون؛ بسبب التأثيرات النسبية. وغالباً ما تسمى المعادلة (٢٧) تقريب الطور الضعيف. وفي حالة $U \sim 10 \times 5$ أنجستروم^{-٢}، والطول الموجي للإلكترون $\lambda \sim 0.02$ أنجستروم، فإن المعادلة (٢٧) تكون تقريبا معقول بالنسبة للسماك $t > 100$ أنجستروم.

ويعتمد تباين صورة الإلكترون على بؤرة العدسة الشيئية وزيفها. ومن بين العديد من أشكال الزيغ، الزيغ الكروي C_s والزيغ اللوني، وهما السائدان في المجهر الإلكتروني النفاذ. وللنظر في تأثير هذين الزيغين (الفتحة وعدم التركيز على التصوير)، دعنا نبدأ بهدف الطور الجيبي الضعيف كالتالي:

$$(28) \quad \phi_e(x, y) \approx 1 + i\varepsilon \cos(2\pi qx)$$

إن تحويل فورييه للدالة الموجية هذه، هو دوال دلتا الثلاث التالية:

$$(29) \quad \phi_e(k_x, k_y) \approx \delta(k_x, k_y) + i\varepsilon[\delta(k_x - q, k_y) + \delta(k_x + q, k_y)]/2$$

لغرض المناقشة الآن، فسوف نحدف دالة الفتحة، وفي هذه الحالة، تُعطى الدالة الموجية على المستوى البؤري الخلفي بالتالي:

$$(30) \quad \phi_f(k_x, k_y) \approx \{\delta(k_x, k_y) + i\varepsilon[\delta(k_x - q, k_y) + \delta(k_x + q, k_y)]/2\} \exp(i\chi(k_x, k_y))$$

هنا:

$$(31) \quad \chi(k_x, k_y) = [k_x^2, k_y^2] \left[\frac{C_s \lambda^2}{2} [k_x^2 + k_y^2] + \Delta f \right]$$

إزاحة الطور المقدمة بالزيغ الكروي (C_s) من عدسات تشكيل الصورة وفقدان البؤرة defocus (Δf). والصورة الإلكترونية، هي تحويل فورييه من المعادلة (٣٠):

$$(32) \quad \phi_i(x) = 1 - \varepsilon \cos(2\pi qx) \sin \chi(q) + i\varepsilon \cos(2\pi qx) \sin \chi(q)$$

ومن هذه يمكننا الحصول على كثافة الصورة:

$$(33) \quad \begin{aligned} I(x) &= [1 - \varepsilon \cos(2\pi qx) \sin \chi(q)]^2 + \varepsilon^2 \cos^2(2\pi qx) \sin^2 \chi(q) \\ &= 1 - 2\varepsilon \cos(2\pi qx) \sin \chi(q) + \varepsilon^2 \cos^2(2\pi qx) \\ &\approx 1 - 2\varepsilon \cos(2\pi qx) \sin \chi(q) \end{aligned}$$

ويكون التقريب لمقدار ε الصغير، بناء على فرضية جسم الطور الضعيف. توضح المعادلة (٣٣)، بالإضافة إلى سعة الموجة الأصلية، أن تعديل كثافة الصورة يعتمد أيضاً على دالة جيب الطور الزائغ. ويعطي الفرق بين الكثافات الصغرى والكبرى تباين الصورة. ويتم الحصول على التباين الأقصى بمحاذاة $\sin \chi(q) = 1$ أو $\chi(q) = \pi/2$ ، وفي هذه الحالة يكون $I_{Max} - I_{Min} = 4\varepsilon$. ودالة نقل التباين، هي نسبة الفرق بـ $\sin \chi(q) \neq 1$ ، والمعرفة بالتالي:

$$CTF = \frac{I_{Max} - I_{Min}}{(I_{Max} - I_{Min})_{MAX}} = \frac{|4\varepsilon \sin \chi(q)|}{4\varepsilon} = |\sin \chi(q)| \quad (٣٤)$$

وهكذا يتم وصف خواص تصوير العدسة الشيئية بدالة نقل التباين (CTF). ونظراً لأن دالة نقل التباين CTF مستقلة عن الجسم، فهي توفر آلية ملائمة لفهم عملية التصوير والتباين. وللجسم ذي الترددات العديدة، تعطي دالة نقل التباين CTF الإسهام النسبي لكل تردد، إلى الصور النهائية في التصوير المترابط. ويتم الحصول على التباين الأقصى عندما تكون إزاحة الطور تساوي $\pi/2$ ، ويتحقق التباين الأمثل لترددات كثيرة قدر الإمكان. والشرط لتحقيق هذا التباين، يُعرف ببؤرة شيرزير Scherzer، ويتم الحصول عليه في ظل الشروط التالية لزاوية الفتحة α وفقدان البؤرة Δf :

$$\alpha_{opt} = 1.41 \left(\frac{\lambda}{C_s} \right)^{1/4}; \Delta f_{opt} = -(C_s \lambda)^{1/2} \quad (٣٥)$$

يُعطى نصف الاتساع (العرض) لكثافة الصورة لجسم نقطي في بؤرة شيرزير Scherzer بالتالي:

$$\delta_n = 0.43 (C_s \lambda^3)^{1/4} \quad (٣٦)$$

ويستخدم هذا في أغلب الأحيان كمقياس لدرجة وضوح المجهر الإلكتروني. بالنسبة لـ $C_s = 0.5$ مم، و $\lambda = 0.025$ أنجستروم، و $\delta = 1.28$ أنجستروم. ويعتمد الطول البؤري للعدسات الإلكترونية على طاقة الإلكترون. ويأتي الزيغ اللوني من انتشار طاقة الإلكترون المحدودة، وتقلبات تيار العدسة الشبكية، وعدم استقرار الجهد العالي. وجميع هذه تقدم دالة تضمينية envelope function، إلى دالة نقل التباين:

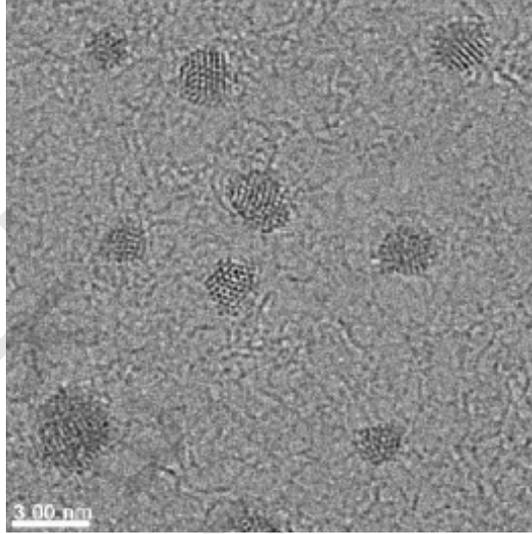
$$K_c = \exp\left[-\left(\frac{q}{\Lambda}\right)^2\right] \quad (37)$$

وهنا Λ دالة في معامل الزيغ اللوني، وانتشار الطاقة، وتيار العدسة، ودوال الجهد العالي.

يعرض الشكل رقم (٦.٥) صورة عالية الوضوح لجسيمات الذهب النانوية، المسجلة في شرط بؤرة شيرزير. وكانت الصورة مسجلة باستخدام مجهر الأنجستروم الواحد، في معمل لورنس بيركلي Lawrence Berkeley [15]. الجهاز الأساسي المعدل ماركة فليبس Philips CM300FEG/UT والـ TEM، مزود بمصدر إلكترون انبعاث المجال، وعدسة شبكية مزدوجة فائقة، وزيغ كروي منخفض ($C_s = 0.65$ مم)، ودرجة وضوح أصلي من ١.٧ أنجستروم. ويتراوح حجم الجسيمات من ٢ إلى ٣ نانومتر، حيث كانت الجسيمات مدعمة على فيلم كربون رقيق.

التقنية الأخرى من التصوير الإلكتروني عالي الوضوح، هي المجهر الإلكتروني النفاذ الماسح (STEM) scanning transmission electron microscopy. في المجهر الإلكتروني النفاذ الماسح STEM، يتم تركيز الإلكترونات في مسبار صغير جداً، ويتم مسحها ضوئياً عبر العينة. ويتم الكشف عن الإلكترونات المشتتة بالعينة لتشكّل الصورة. وتتناسب كثافة الصورة تقريباً مع مربع العدد الذري Z^2 . وإذا كانت

الإلكترونات تشتتت في زوايا كبيرة فقط ، فإنه يتم الكشف عنها باستخدام كاشف المجال المظلم الحلقي عالي الزاوية (HAADF).



الشكل رقم (٦,٥). صورة عالية الوضوح لجسيمات الذهب النانوية، بحجم ٢-٣ نانومتر، تحت شرط بؤرة شيرزير. تكشف صورة التحليل (التبين) الذري المباشر بوضوح عن تنوع التراكيب من بلورة وحيدة، إلى جسيمات مزدوجة.

٦,٥ التحليل التجريبي Experimental Analysis

٦,٥,١ تسجيل نمط الحيود التجريبي

Experimental Diffraction Pattern Recording

إن الإعداد الأمثل للحيود الإلكتروني الكمي ، هو مزيج من نظام إضاءة مرن ، ومرشح تصوير ، ومصفوفة من كاشفات ثنائية الأبعاد بمدى ديناميكي كبير. ويمكن تحقيق نماذج الحيود الثلاثة ، الموصوفة في المقطع ٦,٢ ، من خلال نظام مكثف بثلاث عدسات. وحالياً ، تعرض كل من مجاهر JEOL (JEOL) ، الولايات المتحدة الأمريكية) وزايس Zeiss هذه الإمكانيات. ويستخدم حالياً نوعان من مرشحات الطاقة :

أحدهما مرشح الطاقة أوميغا- Ω ، داخل العمود، والآخر مرشح تصوير جاتان Gatan بعد العمود (GIF) [18]. ولكل منهما مزاياه الخاصة. فالمرشح- Ω داخل العمود، يأخذ الميزة الكاملة لعدسات العينات البعدية (أو ما بعد العينات) للمجهر الإلكتروني، ويمكن أن يُستخدم بالدمج مع كاشفات، مثل أغشية أو ألواح التصوير (IP)، بالإضافة إلى الكاميرا ذات الجهاز المزدوج الشحنة CCD. الخصائص المهمة للمرشحات، في حيود الإلكترون، هي التشويه الهندسي، والتساوي اللوني (تساوي في درجة الألوان) isochromaticity، والقبول الزاوي [19]. إن التشويه الهندسي يُعقد المقارنة بين التجربة والنظرية، والأفضل تصحيحها بالتجربة. يعرف التساوي اللوني مدى طاقات الإلكترون لكل موقع من مواقع الكاشف. ومثاليًا، يجب أن يكون التساوي اللوني، هو نفسه عبر مساحة الكاشف الكاملة. ويعرف المدى الأقصى لزاويا الحيود، التي يمكن تسجيلها على الكاشف بدون فقدان كبير في التساوي اللوني بواسطة القبول الزاوي.

تشمل كاشفات الإلكترون ثنائية الأبعاد الحالية كاميرات ذات جهاز مزدوج الشحنة CCD، وألواح تصوير IP. وقد تم قياس أداء الكاميرا ذات الجهاز المزدوج الشحنة CCD، وألواح التصوير IP؛ لتسجيل حيود الإلكترون [20]. وكل منهما يكون خطيا مع مدى ديناميكي كبير. وفي مدى الجرعة المنخفضة، تكون الكاميرا ذات الجهاز المزدوج الشحنة CCD محدودة بالتيار المظلم، وضوضاء قارئ الكاميرا ذات الجهاز المزدوج الشحنة CCD. وتضع ضوضاء القارئ حدا على أي من المعلومات يمكن أن تُستعاد من الصور المسجلة، إذا كانت الكاميرا ذات الجهاز مزدوج الشحنة CCD محدودة الوضوح. ولألواح التصوير IP أداء أفضل في مدى الجرعة المنخفضة؛ بسبب التيار المظلم المنخفض، وضوضاء القارئ من المضخم أو المضاعف الضوئي. وللجرعة المتوسطة والعالية، تكون ألواح التصوير IP محدودة بالضوضاء الخطية؛ بسبب

الاختلاف الحبيبي في الفوسفور، وعدم الاستقرار في نظام القارئ. إن الكاميرا ذات الجهاز المزدوج الشحنة CCD محدودة بالضوضاء الخطية في صورة الكسب أو الاكتساب، والتي يمكن أن تُصنع صغيرة جداً باستخدام التوسيط. وهناك شكوك في اتساق (تمائل) الجهاز مزدوج الشحنة CCD؛ بسبب اعتماده على صورة الكسب، مثل الملتقطة بالمجهر الإلكتروني. وتتفاوت أداء الجهاز مزدوج الشحنة CCD أيضاً من كاميرا إلى أخرى، الأمر الذي يجعل التوصيف الفردي ضرورياً.

يمكن تقدير الضوضاء في البيانات التجريبية باستخدام قياس كفاءة الكاشف الكمية (DQE) للكاشف:

$$\text{var}(I) = mgI / DQE(I) \quad (38)$$

هنا I هي الكثافة التجريبية المقدرة، و var ترمز إلى التباين، و m عامل الخلط المعرف بدالة الانتشار النقطية، و g الكسب من الكاشف [20]. وتسمح هذه الصيغة بتقدير التباين في الكثافة التجريبية، بمجرد معرفة كفاءة الكاشف الكمية DQE، وهو مفيد خصوصاً في مطابقة χ^2 ، حيث يستخدم التباين كالوزن أو كالثقل.

٦,٥,٢ مشكلة الطور والانقلاب The Phase Problem and Inversion

في التقريب الحركي، تتناسب الموجة الحائدة مع تحويل فورييه للجهد لمعادلة رقم (٩). وإذا كان كل من السعة وطور الموجة معروفين، فحينئذ يمكن إعادة بناء الصورة، والتي تكون متناسبة مع جهد الجسم المسقط (الواقع). وفي تسجيل نمط الحيود - على أية حال - ما يتم تسجيله، هو مربع سعة الموجة الحائدة، في هذه الحالة يُفقد الطور، ويعرف الطور المفقود بمشكلة الطور. وفي حالة الحيود الحركي، يمنع الطور المفقود إعادة بناء جهد الجسم بتشديد فورييه العكسي. ويتم الاحتفاظ بالطور في التصوير، حتى يصل إلى الحد الأقصى من المعلومات. وفي التصوير الإلكتروني، يُعاد

توحيد الموجات المشتتة لتشكيل الصورة، عن طريق التحويل بواسطة العدسة وكثافة الصور هي التي تسجل، وليس الحيود. التعقيد في التصوير، هو زيغ العدسة، حيث إن الزيغ الكروي يقدم طورا إضافيا للموجة المشتتة. ويتذبذب هذا الطور بسرعة، كلما زادت زاوية التشتت. وإضافة إلى ذلك، فالزيغ اللوني وانتشار الطاقة المحدود من مصدر الإلكترون، يفرض تثبيط موجة تضمينية لدالة تحويل التباين CTF (المقطع ٦،٤)، ويحد من مرور المعلومات عالية الوضوح خلال العدسة. وكنتيجة لهذا، يتم فقدان طور الموجات المشتتة بـ $\sin \theta/\lambda > 1 \text{ \AA}^{-1}$ عادة في صور الإلكترون، ويكون وضوح الصورة ~ ١ أنجستروم لأفضل المجاهر المتوفرة حالياً. ويعد استرجاع الطور موضوعا ذا اهتمام عظيم في كل من حيود الأشعة السينية والإلكترون. وإذا أمكن إيجاد طور نمط الحيود، فحينئذ يمكن أن تتشكل الصورة بدون عدسة.

لم يكن الطور المفقود في الحيود الإلكتروني، هو العقبة الرئيسة نحو تطبيقه، والسبب في ذلك، هو أن تصوير الإلكترون- لمعظم تطبيقات الحيود الإلكتروني- والإلكترونات، يكون مشتتاً متضاعفاً. والطور المفقود هو طور دالة الموجة الخارجة، ولن يكون عكس دالة الموجة الخارجة من جهد الجسم بسيطاً، مثل تحويل فورييه المعكوس. وتم تطوير النظرية من قبل مجموعتي بحث (سبينس Spence في جامعة ولاية أريزونا وألين Allen في أستراليا) اللتين عرضتا مبدأ العكس باستخدام مجموعات بيانات السمك المتعدد، والاتجاهات، وتداخل (تراكب) حيود إلكترون مترابط (متماسك) [21]. يعتمد الانقلاب على مصفوفة التشتت، التي تربط بين الموجة المشتتة والموجة الساقطة. ويمكن أن تشتق هذه المصفوفة بطريقة مستندة على طريقة موجة بلوخ Bloch، والتي لها حد قطري من الأسس الناتجة من القيم الذاتية والسمك. ويتم تحديد شدة حيود الإلكترون بمعاملات كل عناصر مصفوفة التشتت. وباستخدام خواص مصفوفة التشتت (التماثلية والوحدوية unitarity)، يمكن الحصول على مجموعة أكثر

تحديداً من المعادلات اللاخطية من هذه البيانات. ويعطي حل هذه المعادلات معلومات الطور المطلوبة، ويسمح بتحديد جهد البلورة (المسقط أو الواقعة) بالانعكاس [22].

لتوصيف تركيب المواد، وفي العديد من الحالات، يكون تركيب المواد معروفاً تقريباً، والذي يتم تحديده، هو المواقع الذرية الدقيقة، وحجوم خلية وحدة التركيب. ويمكن استنباط هذه البارامترات بطريقة أكثر فاعلية، باستخدام تقنية التصفية أو التحسين [23]. والحقيقة المهمة الأخرى، هي أن طور جهد الجسم يتم احتواؤه فعلياً في نمط الحيود، من خلال تداخل الإلكترون، عندما تشتت الإلكترونات بشكل مرن لمرات متعددة [24].

للتراكيب النانوية، مثل أنابيب الكربون النانوية الموضوعة أفقياً، فإن عدد الذرات يكون منخفضاً على طول اتجاه الشعاع الإلكتروني الساقط. وللتقريب الجيد، يمكن أن يُعالج الحيود الإلكتروني حركياً. وللعديد من التراكيب النانوية أيضاً تركيب معقد. والنمذجة، كالمطلوبة في أسلوب التنقية، تكون صعبة بسبب نقص المعرفة عن التركيب، وحينئذ يصبح الطور المفقود قضية مهمة. ولحسن الحظ، يكون استرداد الطور المفقود أسهل فعلياً بالنسبة للأجسام غير الدورية، عنه بالنسبة للبلورات الدورية. وسيتم وصف المبدأ والتقنية لاسترداد الطور لاحقاً.

٦,٥,٣ فرط عينة الحيود الإلكتروني واسترداد الطور للمواد النانوية

Electron Diffraction Oversampling and Phase Retrieval for Nanomaterials

إن استرداد طور الإلكترون يستخدم مسباراً إلكترونياً مترابطاً. وتشكيل مسبار إلكتروني مترابط في نمط حيود إلكترون المساحة النانوية NED يتبع المبدأ نفسه، كما في تشكيل مسبار المجهر الإلكتروني النفاذ الماسح STEM، لكن في هندسة بصرية عكسية. وفي المجهر الإلكتروني النفاذ الماسح STEM، يتم جلب الإضاءة المترابطة المتوازية إلى البؤرة بالعدسة الشيئية الإلكترونية. فرق الطور الناتج من زيج العدسات، وفقدان

البؤرة، وزاوية التقارب، يحدد حجم المسبار الإلكتروني وشكله. وفي نمط حيود إلكتروني المساحة النانوية NED، فإن مسبار ممرکز (بعُدسة المكثف) عند المستوى البؤري الأمامي للعدسة قبل الشيئية؛ يكون مصوراً في شعاع متوازٍ تقريباً. وبسبب زيغ العدسة، يتم تصوير الأشعة في زوايا مختلفة إلى المحور البصري في مسافات مختلفة. وللتراكيب النانوية الصغيرة، مثل أنابيب الكربون النانوية، يتم وصف الحيود الإلكتروني جيداً بالتقريب الحركي. وعند زاوية تشتت صغيرة، تكون موجة الإلكترون المشتتة عبارة عن مجموع الموجات المشتتة على حجم التركيب:

$$(39) \quad \phi_s(\vec{k}) \approx \int [1 + i\pi\lambda U(\vec{r}')] e^{-2i\vec{k}\cdot\vec{r}'} \phi_0(\vec{r}') d\vec{r}' = \phi_0(\vec{k}) + i\pi\lambda \int U(\vec{r}') e^{-2i\vec{k}\cdot\vec{r}'} \phi_0(\vec{r}') d\vec{r}'$$

وهنا $U(\vec{r})$ ، هو جهد التفاعل المعرف في المقطع ٣،١ و \vec{k} ، متجهة الموجه المشتتة. ويتم تشكيل دالة الموجة الإلكترونية المضاءة $\phi_0(\vec{r})$ بالعدسة الإلكترونية كالموصوفة أعلاه، والمعلومات عن التركيب موجودة في الحد الثاني. ولإضاءة موجة مستوية مثالية، يمكن التعبير عن شدة حيود الإلكترون من خلال تحويل فورييه للجهد $U(\vec{k})$ كالتالي:

$$(40) \quad I(\vec{k}) \approx \delta(\vec{k}) + (\pi\lambda)^2 |U(\vec{k})|^2$$

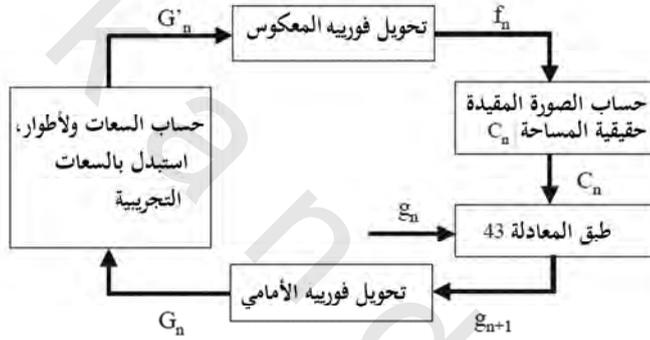
للتراكيب النانوية المحدودة، تكون شدة الحيود مستمرة في الفضاء المعكوس. وباستخدام مزيج من حيود إلكتروني المساحة النانوية NED المترابط، واسترداد الطور، قمنا للمرة الأولى بتوضيح أن التحليل (التبين) الذري، يمكن أن يتحقق من شدة الحيود بدون عدسة تصوير [25]. واستخدمت هذه التقنية لتصوير التركيب الذري لأنبوب الكربون النانوي ثنائي الجدار (DWNT). نمط الحيود الإلكتروني من أنبوب الكربون النانوي ثنائي الجدار DWNT مفرد تم تسجيله وضبط طوره. إن التحليل محدود

بشدة الحيود، حيث كان التحليل المتحصل عليه لأنبوب الكربون النانوي ثنائي الجدار DWNT ١ أنجستروم، من مجهر الوضوح الاعتباري ٢.٣ أنجستروم.

يستند مبدأ استرداد الطور لجسم متموضع (موضعي) على نظرية العينّة. ولجسم متموضع بحجم S ، يكون تردد العينّة الأدنى (تردد نيكويست Nyquist) في الفضاء المعكوس، هو $1/S$. إن العينّة بتردد أصغر (فرط العينّة)، تُزيد مجال الرؤية. والدوال الموجية في ترددات فرط العينات هذه، تكون عبارة عن مزيج من الدوال الموجية المختبرة في تردد نيكويست. وبسبب هذا، يتم الاحتفاظ بمعلومات الطور في شدة حيود فرط العينات، ويمكن تحقيق فرط العينّة فقط للجسم المتموضع. إن تردد العينّة الأصغر للبلورة الدورية، هو تردد نيكويست. ويعمل إجراء ضبط الطور التكراري، بفرض سعة نمط الحيود في الفضاء المعكوس، والشروط الحدية في الفضاء الحقيقي. وكان أول تطوير لهذا الإجراء من قبل فينوب [26] Fienup، وتم تحسينه بدمج القيود الأخرى، مثل التماثل [27]. ويظهر أسلوب التصوير الحيودي أو التصوير من شدة الحيود، لحل العديد من الصعوبات التقنية في التصوير التقليدي للأجسام غير الدورية، من الصعوبات مثلاً، حد الوضوح بزيف العدسة، وانحراف العينّة، وعدم استقرار الجهاز، والتباين المنخفض في الصور الإلكترونية.

ويتم عمل إجراء استرداد الطور بالبدا بالبدء بالسعة المقاسة من تحويل فورييه والأطوار العشوائية، حيث يتم حساب وتعديل تقدير الجهد الواقع (المُسقط)؛ لاستيفاء قيود الفضاء الحقيقي، ويُستبدل الجهد المُعدّل بتحويل فورييه والسعات المحسوبة بقيمتها المقاسة. ويتم تكرار هذا الإجراء، حتى يتم العثور على حل منسجم ذاتياً من الجهد. ويتم الحصول على السعات من تحول فورييه للجهد، استناداً على المعادلة (٤٠). وهناك قيودان رئيسان يمكن استخدامهما لاسترداد الطور الإلكتروني، أحدهما هو الشكل التقريبي للجسم من تصوير منخفض الوضوح، والآخر هو

الشكل اليقيني أو الإيجابي. وخارج الصورة ، نفترض أن الجهد الواقع (المسقط) ثابت ، والذي يعمل كداعم. ومن المفترض أن يكون الجهد الواقع موجب (الإشارة). وسوف نستخدم خوارزمية الخرج- الدخل الهجينة المعدلة (HIO) ، المخصصة من قبل ميلان Millane وسترود Stroud [27] ؛ لاسترداد الطور التكراري. إن مبدأ التشغيل لهذه الخوارزمية موضح في الشكل رقم (٦،٦) ، ويبدأ الإجراء بصورة مقدره f_n ، ويحسب الصورة المقيد C_n ، ويتم تطبيق القيد الداعم باستخدام :



الشكل رقم (٦،٦). مخطط رسم الخطوات المتتالية (كشف المتابعة) لخوارزمية الخرج والدخل الهجينة لاسترداد الطور التكراري. (من المرجع [273]).

$$(41) \quad C_n(\vec{k}) = 0, \vec{r} \in S$$

و

$$(42) \quad C_n(\vec{k}) > 0, \text{ and } \text{real } \vec{r} \in O$$

حيث S و O يرمزان لمناطق الدعم والجسم. ومن الصورة الابتدائية والصورة المقيدة المحسوبة C_n ، يتم اشتقاق دالة المشغل (المضخم الحافز) g_{n+1} :

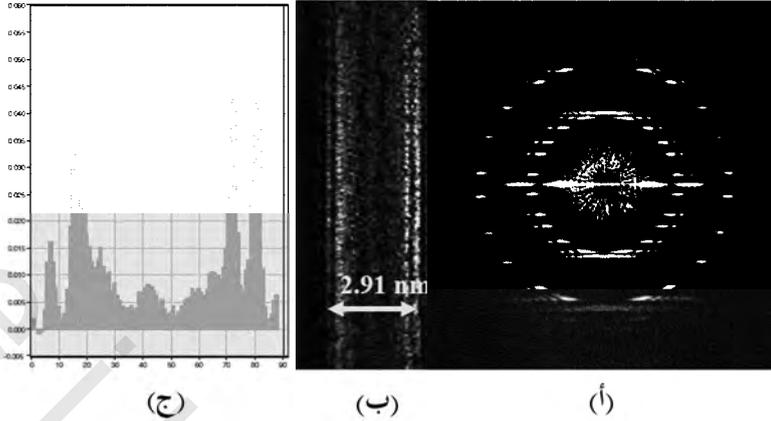
$$(43) \quad g_{n+1}(\vec{r}) = \begin{cases} f_n(\vec{r}) & \text{if } |C_n(\vec{r}) - f_n(\vec{r})| < \varepsilon \\ g_n(\vec{r}) + \beta P[C_n(\vec{r}) - f_n(\vec{r})] & \text{if } |C_n(\vec{r}) - f_n(\vec{r})| > \varepsilon \end{cases}$$

وعندما يتم دمج طور دالة المشغل (المضخم الحافز) هذه مع بيانات السعة التجريبية، فإنها تُنتج الصورة f_{n+1} ، التي تكون أكثر استيفاءً لقيود الفضاء الحقيقي من الصورة الأصلية f_n . والبديل أن يأخذ التالي:

$$(44) \quad g_{n+1}(\vec{r}) = C_n(\vec{r})$$

لإعطاء خوارزمية تخفيض الخطأ (ER). وقد وجد أنه غالباً ما يكون من المفيد خلط خوارزمية الخرج-الدخل الهجينة المعدلة HIO، مع تكرارات قليلة من خوارزمية تخفيض الخطأ ER. ووجدنا أن خوارزمية تخفيض الخطأ ER، تتسم بالكفاءة في أغلب الأحيان عند المرحلة الابتدائية من التكرار، ولكن خوارزمية الخرج-الدخل الهجينة المعدلة HIO، تكون أقل كفاءة عند تكرارات المرحلة المتأخرة.

يعرض الشكل رقم (٦,٧) إعادة تركيب أنبوب كربون نانوي صغير، ثنائي الجدار DWNT من نمط الحيود الإلكتروني المسجل. وتشتت الكربون يكون ضعيفاً جداً عموماً بالنسبة لتصوير التركيب الذري مباشرة في المجهر الإلكتروني. ويتجنب التصوير الحيودي هذه المشكلة عن طريق تسجيل نمط الحيود، الذي له نسبة إشارة إلى الضوضاء أفضل من الصورة؛ بسبب التركيب المرتب جداً (الحلزوني) لأنابيب الكربون النانوية. إن تفاصيل تركيب الأنابيب مرئية بوضوح، وتعرض صورة الجهد الجانبية نوع المعلومات التي يمكن الحصول عليها من الصورة المعاد تركيبها.



الشكل رقم (٦,٧). (أ) صورة الإلكترون المسجلة لأنابيب الكربون النانوية ثنائية الجدار مفردة. (ب) الصورة المعاد تركيبها باستخدام خوارزمية الخرج- الدخل الهجينة المعدلة HIO. (ج) شكل الجهد المعاد تركيبه متوسط على الجزء الأوسط من الصورة، الشكل الجانبي يكون منسجماً مع أنبوب مجوف متمركز.

٦,٦ التطبيقات Applications

٦,٦,١ تحديد تركيب الأنابيب الكربونية النانوية أحادية الجدار

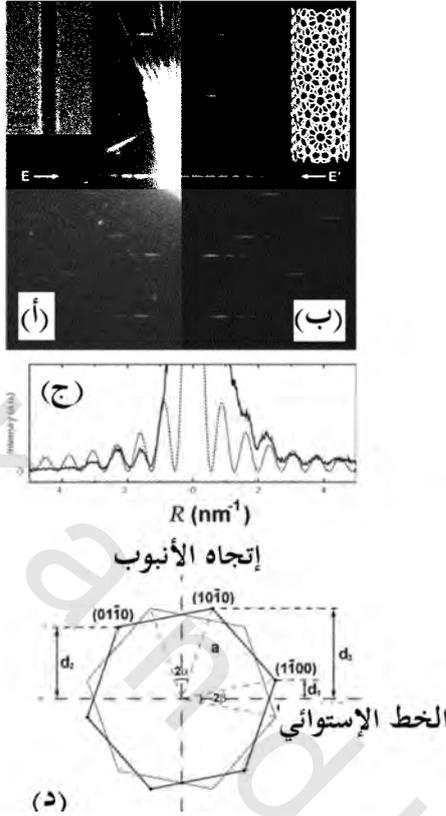
Structure Determination of Individual Single-Wall Carbon Nanotubes

للتراكيب البسيطة، مثل الأنابيب الكربونية النانوية أحادية الجدار، يمكن تحديد التركيب بشكل فريد من نمط الحيود بمفرده. لقد جذبت أنابيب الكربون النانوية اهتماماً استثنائياً؛ بسبب خواصها الفيزيائية الفريدة، من التركيب الذري إلى الخواص الإلكترونية والميكانيكية، منذ أن قام إيجاما Iijima بعرض صورة المجهر الإلكتروني النفاذ TEM عالي الوضوح لأول مرة، والحيود الإلكتروني للأنابيب الكربونية النانوية متعددة الجدار [28]. ويمكن اعتبار الأنابيب الكربونية النانوية أحادي الجدار SWNT طبقة وحيدة من الجرافيت، التي تم لفها على شكل تركيب أسطواني. وبوجه عام، يكون الأنابيب حلزونية بمتجه كيرالي (n, m) chiral معرف بـ $\vec{c} = n\vec{a} + m\vec{b}$ حيث \vec{c} ،

محيط الأنبوب، وكل من \bar{a} ، \bar{b} ، هما متجه الوحدة لصفحة (لرقاقة) الجرافيت. والسمة البارزة المميزة، هي أن الأنابيب بـ $n - m = 3l$ (عدد صحيح) تكون فلزية، بينما الأنابيب الأخرى شبه موصلة [29]. وهذه الخاصية غير العادية، بالإضافة إلى الاستقرار الظاهرية، قد جعلت أنابيب الكربون النانوية مادة جذابة لبناء الأجهزة الإلكترونية النانومترية. كما تمتلك الأنابيب الكربونية النانوية أحادية الجدار النامية، تشتت (انتشار) الكيرالية والأقطار. ومن هنا، تظهر قضية حرجة في تطبيقات أنبوب الكربون النانوي، وهي تحديد تركيب الأنبوب الفردي وارتباطه بخواص الأنبوب، ويستلزم هذا مسباراً تركيبياً يمكن تطبيقه إلى الأنابيب النانوية الفردية.

لقد قام جاو Gao وآخرون بتطوير تقنية تحديد التركيب الكمي للأنابيب الكربونية النانوية أحادية الجدار SWNTs، باستخدام حيود إلكترون المساحة النانوية [30]. واقترن هذا بتفسير نمط الحيود الإلكتروني المحسن؛ مما يسمح بتحديد كل من القطر والزوايا الكيرالية chiral angle، ومن ثم المتجه الكيرالي (m, n) للأنبوب الكربوني النانوي أحادي الجدار الفردي. وكانت الأنابيب الكربونية النانوية المدروسة منمأة بترسيب البخار الكيميائي. وتم تنفيذ رصد المجهر الإلكتروني النفاذ باستخدام مجهر إلكتروني نفاذ ماركة JEOL2010F، بجهد عالٍ ٢٠٠ كيلو إلكترون فولت.

ويعرض الشكل رقم (٦،٨) نمط الحيود من الأنبوب الكربوني النانوي أحادي الجدار. والسمات الرئيسية لهذا النمط، هي: (i) تذبذب استوائي قوي نسبياً، يكون عمودياً على اتجاه الأنبوب. و(ii) بعض خطوط الحيود الضعيفة جداً من صفحة الجرافيت، وتكون مستطالة في اتجاه عمودي على اتجاه الأنبوب [31]. وفي هذه الحالة، تكون كثافة خطوط الحيود ضعيفة جداً. وفي الإعداد التجريبي، تكون الكثافة الأقوى من واحد بكسيل، تقريباً ١٠ تحللات نبضية، والتي تقابل أو تناظر ~ ١٢ إلكترونات.



الشكل رقم (٦,٨). (أ) نمط حيود من الأنبوب الكربوني النانوي أحادي الجدار الفردي بقطر ١,٤ نانومتر. والشكل هو صورة مجهر إلكتروني نفاذ TEM. والتشتت الشعاعي حول المشبع (000) ، هو شكل مصنوع يدوي من تشتت الفتحة. (ب) نمط الحيود المحاكي لأنبوب (١٤,٦). والشكل لنموذج التركيب المطابق. (ج) شكل جانبي لتذبذبات استوائية على طول الـ EE' من (أ، ب)، والمحاكاة لـ (١٤,٦). (د) رسم تخطيطي لحيود إلكتروني من أنبوب الكربون النانوي أحادي الجدار الفردي. والشكلان السداسيان يمثلان الترتيب الأول لبقع الحيود {100} ، مثل الجرافيت من قمة الأنبوب وقاعه.

يتم تحديد قطر الأنبوب من التذبذب الاستوائي ، بينما يتم تحديد الزاوية الكيرالية بقياس المسافات من خطوط الحيود إلى الخط الاستوائي ، والتفاصيل كالتالي. يتم وصف الحيود لأنبوب الكربون النانوي أحادي الجدار جيداً بنظرية الحيود الحركي

(المقطع ٦,٣). والتذبذب الاستوائي في تحويل فورييه من تركيب حلزوني ، مثل أنبوب الكربون النانوي أحادي الجدار ، هو دالة بسل Bessel بـ $n = 0$ ، والتي تعطي التالي :

$$(45) \quad I_0(X) \propto J_0^2(X) \propto \left| \int_0^{2\pi} \cos^{X \cos \Omega} d\Omega \right|^2$$

وهنا $X = 2\pi Rr_0 = \pi R D_0$ ، R ، المتجه المعكوس الذي يمكن قياسه من نمط الحيود ، D_0 ، هو قطر الأنبوب الكربوني النانوي أحادي الجدار. ونستخدم الموقع $J_0^2(X)$ بالحد الأقصى ($X_n, n = 0, 1, 2, \dots$) ؛ لتحديد قطر الأنبوب. ومع أول عدة حدود قصوى مشبعة وصعبة ، يمكن استخدام X_n/X_{n-1} لتحديد العدد N لكل حد أقصى في التذبذب الاستوائي. وهكذا ومن خلال مقارنة التذبذب الاستوائي التجريبي مع قيم X_n ، يمكن تحديد قطر الأنبوب بشكل فريد.

ويتم تمعن الشكل رقم (٦,٨ (د)) لقياس الكيرالية من نمط الحيود ، والذي يوضح هندسة نمط حيود أنبوب الكربون النانوي أحادي الجدار استناداً على الحيود من صفائح الجرافيت من أعلى لأسفل. والمسافات D_1, D_2, D_3 ذات علاقة بالزاوية الكيرالية α وبالتالي :

$$(46) \quad \begin{aligned} d_1 + d_2 &= d_3, \\ \alpha &= a \tan a \tan\left(\frac{1}{\sqrt{3}} \cdot \frac{d_2 - d_1}{d_3}\right) = a \tan(\sqrt{3} \cdot \frac{d_3 - d_2}{d_2 + d_3}), \\ \text{or } \beta &= a \tan(\sqrt{3} \cdot \frac{d_1}{d_2 + d_3}) = a \tan(\sqrt{3} \cdot \frac{d_3 - d_2}{d_2 + d_3}). \end{aligned}$$

لا تتأثر هذه العلاقات بزاوية إمالة الأنبوب (انظر أدناه). ونظراً لأن d_2 و d_3 تقابل خطوط الحيود ذات الشدة القوية نسبياً ، وبعيداً عن الخط الاستوائي ، فإنها تستخدم في دراستنا بدلاً من d_1 وذلك لتخفيض الخطأ ، ويمكن قياس المسافات بدقة من

الأنماط الرقمية. وتشير التقديرات إلى أن الأخطاء تكون أصغر من ١٪ بالنسبة لتحديد القطر، وأصغر من ٠,٢° للزاوية الكيرالية.

وباستخدام الطرائق المذكورة أعلاه، أعطى أنبوب الكربون النانوي أحادي الجدار نمط الحيود المبين في الشكل رقم (٦,٨)، والذي تم تحديد قطره بـ ١,٤٠ نانومتر ($0.2 \pm$ نانومتر)، وزاويته الكيرالية 16.9° ($0.2 \pm$)، ومن بين المتجهات الكيرالية الممكنة، كان أفضل تطابق، هو (١٤,٦)، الذي له قطر ١,٣٩ نانومتر، وزاويته الكيرالية 17.0° ، والبديل الأقرب هو (١٥,٦)، قطره ١,٤٦ نانومتر، وزاويته الكيرالية 16.1° ، وهي وراء نطاق الخطأ التجريبي بدرجة جيدة. ويرسم الشكل رقم (٦,٨ ب) نمط الحيود المحاكي لأنبوب الكربون النانوي أحادي الجدار (١٦,٤)، من نموذج التركيب الموضح في الشكل. ويبين الشكل رقم (٦,٨ ج) مقارنة بين الشدة الاستوائية للتجربة والمحاكاة، وتُظهر هذه النتائج توافقاً ممتازاً.

٦,٦,٢ تركيب العناقيد النانوية الصغيرة المدعمة والتناضد

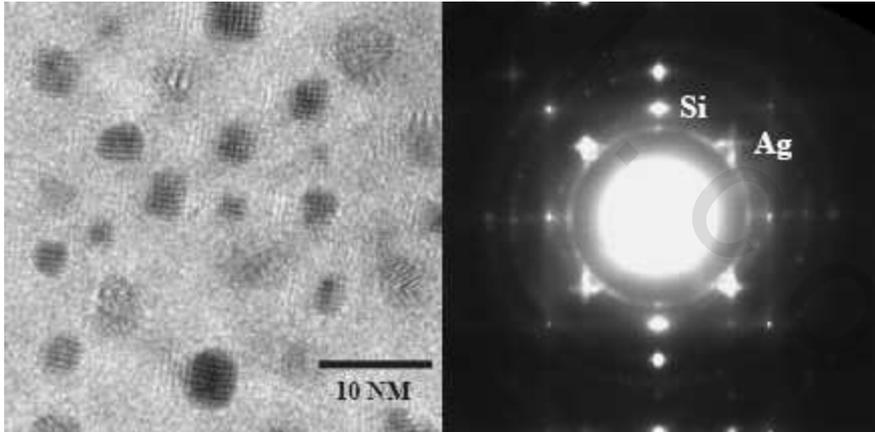
Structure of Supported Small Nanoclusters and Epitaxy

لقد لاقت مؤخراً تراكيب بحجوم نانوية في أشكال عناقيد، ونقاط، وأسلاك اهتماماً كبيراً لخواصها الميكانيكية والبصرية والانتقالية، المعتمدة على الحجم والتركيز، وينصب التركيز على تشييد التراكيب النانوية للأشكال المرغوبة بتوزيعات حجم ضيقة. وتناضد أو تنضيد (التناضد: طريقة ترسيب طبقة متبلورة منتظمة على ركيزة متبلورة) العناقيد أو البلورات النانوية على الركائز البلورية، يعطي الشكل طاقة سطح فاصل منخفضة؛ مما يؤدي إلى تعزيز الاستقرار، وتحكم أفضل في الخواص الإلكترونية البينية. وعلى المستوى النانومتري، يتم تحديد شكل التوازن العنقودي أيضاً بالسطح، والسطح الفاصل، وطاقات الإجهاد. والتحدي، بناء على ذلك، هو كيف يتم تحديد تركيب العناقيد الفردية. إن الحالة المسلط عليها الضوء أدناه على الفضة Ag،

والسيليكون Si (100) مأخوذة من العمل التجريبي للي Li وآخرين في جامعة إلينويز Illinois ، شامبين أوربانا Urbana-Champaign. وخلال السنوات الثلاث الماضية ، قاموا بتنفيذ دراسة أسلوية لتركيب العناقيد النانوية والسطوح الفاصلة ، باستخدام مزيج من الحيوذ الإلكتروني ، واستعمال المجاهر [33-36].

يعرض الشكل رقم (٦,٩) أنماط الحيوذ الإلكتروني للعينات المرسيبة على أسطح السيليكون Si (100) المنتهية بذرة هيدروجين H. وتم أخذ أنماط الحيوذ من محاور المساحة [100] ؛ لتجنب تشتت متضاعف قوي في اتجاه محور المساحة. ويتكون نمط الحيوذ للعينة المرسيبة من حلقة {111} فضة Ag متصلة وقوية، ومن أقواس {200} فضة Ag قصيرة على حلقة {200} فضة Ag ضعيفة، ومن أقواس {220} فضة Ag قصيرة على حلقة {220} فضة Ag ضعيفة، ومن حلقات {311} ضعيفة. وبناء على التلدين في درجة حرارة ٤٠٠ م°، فإن شدة انعكاس Ag (020) و (002)، تزداد بشكل كبير. ولكل منهما حوز (أخايد) انتشارية على طول الاتجاهين (011) و (0-11). وتكون الـ Ag (020) و (002) متماثلين؛ بسبب التوجيه المحوري خارج مساحة نمط الحيوذ. وفي تلك الأثناء، تتناقص شدة الحيوذ في الحلقة المتصلة بشكل كبير، ولكنها تظل مرئية. ويعرض الشكل رقم (٦,٩) صوراً عالية الوضوح لعناقيد الفضة Ag على H-Si(100) بعد التلدين، بتباين حافة مورير المظلمة strong moiré fringe القوية. وقد أخذت هذه الصور عند محور مساحة [100] Si، وعند هذا التوجيه، يتم تصوير مستويات الـ Si (022) و (0-22). كما لم تظهر غالبية عناقيد الفضة Ag النامية حافات مورير المظلمة المرئية، وهو ما يتفق مع نمط الحيوذ الذي تحكمه الحلقة {111}. وتكون عناقيد قليلة بحافات مورير المظلمة في أغلب الأحيان معيية. وفي الشكل رقم (٦,٩)، تساهم عناقيد التباين المظلم، بدون حافات مورير في الحلقة {111} في نمط الحيوذ. وكما يبدو - من الوهلة الأولى - فإن اتجاه هذه العناقيد المرسيبة (ليست معروضة هنا) عشوائي. وعلى

أية حال ، فعملية فحص قريب من نمط الحيود، تُظهر أن الحلقة {200} أضعف بكثير مما ستكون عليه في نمط حيود مسحوق الفضة Ag ، متعددة البلورية العشوائية. وللبلورات الوحيدة بتوجه به $Ag(111)//Si(100)$ أو $Ag(100)//Si(100)$ ، يكون المتوقع حلقة {220} Ag قوية أيضاً في كلتا الحالتين ، بينما يتوقع أيضاً أن تكون حلقة {200} Ag قوية في حالة الـ $Ag(111)//Si(100)$. وكل من هاتين الحالتين يمكن التحكم فيهما. وفي الشكل رقم (٦،٩) ، تكون عناقيد الفضة Ag المربعة بحافات فورير المظلمة ثنائية الأبعاد (من التداخل بين شبكيات الفضة Ag والسيليكون Si [2]) متوازية بشكل مثالي لمستويات الشبكية (220) Si ، وفي توافق جيد مع تحليل الحيود الإلكتروني. وعند هذه المرحلة ، فالتحويل من التوجه العشوائي إلى التناضد epitaxial لم يتم إنهاؤه ؛ وذلك لأننا مازلنا نرى عناقيد الفضة Ag ضعيفة التباين ، ومن المفترض أن تكون عناقيد الفضة Ag عشوائية. وانعكاسات الـ {200} Ag لها شكل إشارة زائد (+) ، متمركزة على الموقع Ag {200} ، موحياً ببلورات الفضة Ag النانوية المكعبة المثالية بحوافها المترصفة ، بشكل مثالي للاتجاهات الـ Si (011) و (01-1).



الشكل رقم (٦،٩). حيود الإلكترون المتحد، وتصوير توصيف لعناقيد الفضة Ag لبلورات النانوية الفوقية /بلورات نانوية على ركيزة $Si(100)$.

٦,٧ الاستنتاجات والمنظورات المستقبلية

Conclusions and Future Perspectives

لقد وصف هذا الفصل الممارسة والنظرية للحيود والتصوير الإلكتروني للتحليل التركيبي للمواد النانوية، وأوضح بأن المعلومات التي يمكن الحصول عليها من حيود إلكتروني بمسبار صغير وتفاعلات قوية؛ تتمم تقنيات التوصيف الأخرى، مثل الأشعة السينية والحيود النيتروني، اللذين يستخدمان حجماً ضخماً من العينات، ويصوران الفضاء الحقيقي بالمجهر الإلكتروني عالي الوضوح HREM بدقة محدودة. يتمثل التحدي في تمديد تطبيقات التقنيات المجهرية لتشمل المواد الحيوية والليثة، حيث إن التلف التركيبي المستحث بالإشعاع، هو المرجح حدوثه في مستويات الجرعة الإلكترونية العالية. بينما يمكن أن يكون تحسين التحمل الإشعاعي بشكل ملحوظ بالمجهر الإلكتروني منخفض الحرارة، وسيكون وضوح الصورة المتناهي محدوداً بنسبة الإشارة إلى الضوضاء الناتجة من جرعة الإلكترون المنخفضة، التي يمكن أن تتحملها العينة [37, 4]. والحساسية الموضحة هنا لأنابيب الكربون النانوية، ستكون مفيدة كذلك لتصوير التراكيب الجزيئية.

الاختصارات Abbreviations

CBED	حيود إلكتروني من شعاع متقارب
CCD	جهاز مقترن الشحنة
CTF	دالة نقل التباين
DQE	كفاءة الكاشف الكميّة
DWNT	الأنبوب الكربوني النانوي ثنائي الجدار
FEG	قاذفات انبعاث المجال

GIF	مرشح تصوير غاتان
HAADF	مجال مظلم حلقي عالي الزاوية
HIO	خرج - دخل هجين
HREM	مجهر إلكتروني عالي الوضوح
IP	ألواح تصوير
NED	حيود إلكتروني من المساحة النانوية
SAED	حيود إلكتروني من المساحة المختارة
STEM	مجهر إلكتروني نفاذ ماسح
SWNT	الأنبوب الكربوني النانوي وحيد الجدار
TEM	مجهر إلكتروني نفاذ

شكر وتقدير Acknowledgments

تم دعم هذا العمل من قِبل DOE DEFG02-01ER45923 و DEFG02-91ER45439 ، وتسهيلات استخدام المجهر الإلكتروني النفاذ من مركز التحليل الدقيقة للمواد في مختبر بحوث المواد. كما يود المؤلف تقديم خالص الشكر والتقدير إلى ر. زانج R. Zhang و ل. ناجاهارا L. Nagahara (مختبرات موتورولا Motorola) ؛ لتزويده بأنايب الكربون النانوية ، وإلى الدكتور م. أوكيف Dr. M. O'Keefe وكريس نيلسون Chris Nelson ، عن الشكل رقم (٦,٥) ، والدكتور مين غاو Dr. Min. Gao ، عن الشكل رقم (٦,٨) ، وبوكوان لي Boquan Li ، عن الشكل رقم (٦,٩).

المراجع Reference

- 1 J.W. Edington, Practical Electron Microscopy in Materials Science, Monograph 2, *Electron Diffraction in the Electron Microscope*, MacMillan, Philips Technical Library, 1975.
- 2 P. Hirsch et al., *Electron Microscopy of Thin Crystals*, R. E. Krieger, Florida, p. 19, 1977.
- 3 D. B. Williams, C. B. Carter, *Transmission Electron Microscopy*, Plenum, New York, 1996.
- 4 L. Reimer, *Transmission Electron Microscopy*, 4th edn, Springer, Berlin, 1997.
- 5 J. M. Cowley, *Diffraction Physics, North-Holland*, New York, 1981.
- 6 J. C. H. Spence, J. M. Zuo, *Electron Microdiffraction*, Plenum, New York, 1992.
- 7 Z. L. Wang, *Elastic and Inelastic Scattering in Electron Diffraction and Imaging*, Plenum, New York, 1995.
- 8 E. J. Kirkland, *Advanced Computing in Electron Microscopy*, Plenum Press, New York, 1998.
- 9 M. Tanaka, M. Terauchi, T. Kaneyama, *Convergent-Beam Electron Diffraction*, JEOL, Tokyo, 1988.
- 10 J. P. Morniroli, *Electron Diffraction, Dedicated Software to Interpret LACBED Patterns*, USTL, Lille, France, 1994.
- 11 J. M. Cowley, Electron nanodiffraction, *Microsc. Res. Tech.* 46, 75, 1999.
- 12 L. J. Wu, Y. M. Zhu, J. Taftø, Picometer accuracy in measuring lattice displacements across planar faults by interferometry in coherent electron diffraction, *Phys. Rev. Lett.* 85, 5126, 2000.
- 13 J. M. Zuo, Quantitative convergent-beam electron diffraction, *Materials Trans. JIM* 39, 938–946, 1998.
- 14 L. M. Peng, Electron atomic scattering factors and scattering potentials of crystals, *Micron* 30, 625, 1999.
- 15 M. A. O'Keefe, C. J. D. Hetherington, Y. C. Wang, E. C. Nelson, J. H. Turner, C. Kisielowski, J. O. Malm, R. Mueller, J. Ringnalda, M. Pan, A. Thust, *Ultramicroscopy*, 89, 215, 2001.
- 16 P. D. Nellist, S. J. Pennycook, High angular dark field scanning transmission electron microscopy, in *Advances in Imaging and Electron Physics*, vol. 113, ed. P. W. Hawkes, Academic Press, San Diego, p. 147, 2000.
- 17 L. Reimer, ed., *Energy-Filtering Transmission Electron Microscopy*, Springer, Berlin, 1995.
- 18 O. L. Krivanek, S. L. Friedman, A. J. Gubbens, B. Kraus, An imaging filter for biological applications, *Ultramicroscopy*, 59, 267, 1995.
- 19 H. Rose, in *Energy-Filtering Transmission Electron Microscopy*, ed. L. Reimer, Springer, Berlin, 1995.
- 20 J. M. Zuo, Electron detection characteristics of a slow-scan CCD camera, imaging plates and film, and electron image restoration, *Microsc. Res. Tech.* 49, 245, 2000.

- 21 J. C. H. Spence, Direct inversion of dynamical electron diffraction patterns to structure factors, *Acta Cryst.* A54, 7, 1998.
- 22 L. J. Allen, T. W. Josefsson, H. Leeb, Obtaining the crystal potential by inversion from electron scattering intensities, *Acta Cryst.* A54, 388, 1998.
- 23 J. M. Zuo, Measurements of g electron densities in Solids, *Rep. Prog. Phys.* 67, 2053, 2004.
- 24 J. M. Zuo, J. C. Spence, R. Hoier, Accurate structure-factor phase determination by electron- diffraction in noncentrosymmetric crystals, *Phys. Rev. Lett.* 62, 547, 1989.
- 25 J. M. Zuo, I. Vartanyants, M. Gao, R. Zhang, L. A. Nagahara, Atomic resolution imaging of a single double-wall carbon nanotube from diffraction intensities, *Science*, 300, 1419–1421, 2003.
- 26 J. Fienup, Phase retrieval algorithms – a comparison, *Appl. Opt.*, 21, 2758, 1982.
- 27 R. P. Millane, W. J. Stroud, Reconstructing symmetric images from their undersampled Fourier intensities, *J. Opt. Soc. Am. A.* 14, 568, 1997.
- 28 S. Iijima, Helical microtubules of graphitic carbon, *Nature* 354, 56, 1991.
- 29 J. W. Mintmire, B. I. Dunlap, C. T. White, Are fullerene tubules metallic? *Phys. Rev. Lett.* 68, 631, 1992.
- 30 M. Gao, J. M. Zuo, R. D. Twesten, I. Petrov, L. A. Nagahara, R. Zhang, Structure determination of individual single-wall carbon nanotubes by nano-area electron diffraction, *Appl. Phys. Lett.* 82, 2703–2706, 2003.
- 31 S. Amelinckx, A. Lucas, P. Lambin, Electron diffraction and microscopy of nanotubes, *Rep. Prof. Phys.* 62, 1471, 1999.
- 32 D. Sherwood, *Crystal, X-rays and Proteins*. John Wiley & Sons, New York, 1976.
- 33 B. Q. Li, J. M. Zuo, Self-assembly of epitaxial Ag nanoclusters on H-terminated Si (111) surfaces, *J. Appl. Phys.* 94, 743–748, 2003.
- 34 J. K. Bording, Y. F. Shi, B. Q. Li, J. M. Zuo, Size- and shape-dependent energetics of nanocrystal interfaces: experiment and simulation, *Phys. Rev. Lett.*, 90, 226104, 2003.
- 35 B. Q. Li, J. M. Zuo, The development of epitaxy of nanoclusters on lattice-mismatched substrates: Ag on H-Si(111) surfaces, *Surf. Sci.* 520, 7–17, 2002.
- 36 J. M. Zuo, B. Q. Li, Nanostructure evolution during cluster growth: Ag on H-terminated Si(111) surfaces, *Phys. Rev. Lett.* 88, 255502, 2002.
- 37 R. Henderson, The potential and limitations of neutrons, electrons and x-rays for atomic resolution microscopy of unstained biological molecules, *Q. Rev. Biophys.* 28, 171, 1995.

طرائق الأشعة السينية لتوصيف الجسيمات النانوية X-Ray Methods for the Characterization of Nanoparticles

هارتويغ مودرو Hartwig Modrow

٧, ١ المقدمة Introduction

إن علم الفيزياء والكيمياء الفيزيائية يوفران تشكيلة واسعة من التقنيات التحليلية لتوصيف المادة، والعديد منها يمكن تطبيقه لتوصيف الجسيمات النانوية، كما هو موضح بشكل مثير للإعجاب في بعض فصول هذا الكتاب. وما زال في رأيي أن الطرائق القائمة على الأشعة السينية تؤدي دوراً خاصاً في توصيف هذا النوع من المواد. وهنا نتساءل: ما الذي يخص هذه الفئة من التقنيات التجريبية؟ ومنذ لحظة الاكتشاف الأولى للأشعة السينية من قبل العالم روننتجن W.C. Röntgen في عام ١٨٩٩م، تبين قوتها الاختراقية وحساسيتها للعناصر. ولكن لماذا لا تستخدم هذه الخاصية المهمة جداً في دراسة الجسيمات النانوية عموماً، على الرغم من أنها مستخدمة في التطبيقات الطبية الحيوية؟ وسبب ذلك، أن سطح الجسيمات النانوية، يكون محمياً بصدفة (بغلاف) خافضة للتوتر السطحي، من أجل منع تكتلها، وبالتالي لا يمكن الوصول إليه بشكل جيد، ومثال على ذلك تقنيات استخدام المجهر الماسح. وأيضاً استقرار الجسيمات

(طويل الأمد) في بيئة معينة - على سبيل المثال - يجب أن تكون مأمونة في بيئة الجسم البشري، وهكذا فإن التجارب التي تتطلب ظروفًا بيئية خاصة، مثل التفريغ العالي جداً، لا يمكنها إعطاء بيانات محددة عن الحالة الناشئة في ظل هذه الظروف. وعلاوة على ذلك، فمن خلال استغلال حساسية العنصر للأشعة السينية، يمكن تقسيم تحليل الأنظمة المعقدة إلى خطوات مكتملة أبسط وأنظمة فرعية.

وفي الوقت نفسه، يمكن أن توفر طرائق الأشعة السينية نطاقاً واسعاً من المعلومات عن مجموعة معينة من الجسيمات، مثلاً من ترتيب الذرات إلى الشكل، ومورفولوجيا الجسيمات وتركيبها الكيميائي والإلكتروني. وفي هذا الفصل، سنتعرف على التقنيات الثلاث المعتمدة على الأشعة السينية، والتي تعد أساس كل تلك التخصصات الثلاثة، وهي: حيود الأشعة السينية (XRD)، وتشتت الأشعة السينية صغير الزاوية (غير منتظم) [SAXS(A)]، ومطيافية امتصاص الأشعة السينية (XAS)، وستقوم بعرضها ومناقشتها من خلال بعض الأمثلة الواردة على تطبيقاتها. ولكي نفهم ما خواص المادة التي يمكن دراستها باستخدام هذه التقنيات، فمن المهم أن نفهم كيف تتفاعل الأشعة السينية، (أي الموجات الكهرومغناطيسية) مع المادة، (أي الإلكترونات والنوى الذرية المشحون إيجابياً)، والتي يمكن اعتبارها مثل توزيع شحنة في الفضاء لوصف هذا التفاعل. وفي الحقيقة، تعتمد التقنيات المختلفة على حدوث عمليتين فيزيائيتين مختلفتين، في مطيافية امتصاص الأشعة السينية (XAS) يلاحظ حدوث امتصاص للفوتون، بينما يحدث له تشتت مرن في كل من حيود الأشعة السينية (XRD)، وتشتت الأشعة السينية صغير الزاوية (غير منتظم) [SAXS(A)]. ولجعل قراءة هذا الفصل أسهل بالنسبة لأولئك الذين ليس لديهم خلفية واسعة بعلم الفيزياء، فعلنا ذلك بطريقة إدراكية تماماً، بدءاً مما سوف يتم قياسه، إلى ما سيظهر من معلومات يمكن استخلاصها، استناداً على أمثلة مختارة (مثالية جزئياً). وللحصول على وصف رسمي

أكثر دقة لهذه العمليات؛ مما يؤدي إلى معرفة الصيغ والبيانات المستخدمة في الأجزاء التالية، وأي أسلوب متعمق، فإننا نوصي القارئ بمراجعة الملحق الموجود في نهاية هذا الفصل. وبعد هذه المقدمة التي أظهرت إمكانيات هذه التقنيات، سيتم مناقشة تطبيقاتها النوعية على الجسيمات النانوية من منظور حرج، فيما يتعلق بالأمثلة الثلاثة، والتي لا تهدف لإظهار نقاط القوة فقط، ولكن أيضاً لإظهار نقاط ضعف هذه الطرائق الخاصة.

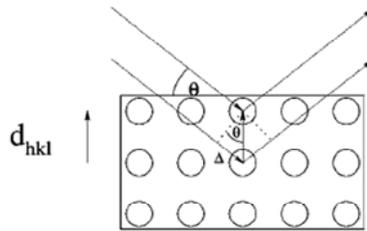
٧,٢ حيود الأشعة السينية: التعرف على ترتيب الذرات

X-Ray Diffraction: Getting to Know the Arrangement of Atoms

يتم ملاحظة عمليات التشتت المرن في حيود الأشعة السينية، بمعنى آخر، تظل القيم المقترنة للطول الموجي للفوتون وطاقة الفوتون ثابتة، وكذلك في حالة نظام التشتت. وفي الوقت نفسه، تظل الأشعة السينية المشتتة مترابطة. ويتغير فقط اتجاه الانتشار، والذي غالباً ما يُوصف باستخدام متجه التشتت المعرف بالعلاقة التالية:

$$(1) \quad \vec{q} = \frac{2\pi}{\lambda} (\vec{k} - \vec{k}_0)$$

(انظر أيضاً الشكل رقم (٧,١)، وكذلك القائمة الكاملة للمتغيرات المعطاة في نهاية هذا الفصل). وبناءً على ذلك، ما نحتاج إلى تحديده في تجربة حيود الأشعة السينية، هو احتمالية العثور على فوتون مشتت في عنصر زاوية مجسمة معينة.



الشكل رقم (٧,١). اشتقاق شرط براغ لحيود الأشعة السينية.

ويمكن اشتقاق الطريق الأبسط للوصول إلى بيان تحت أي ظروف، يمكن أن توجد شدة (كثافة) في عنصر زاوية مجسمة معينة من الشكل رقم (٧،١)، ولكي نحصل على إشارة قوية تحت زاوية براغ Θ_B Bragg المقاسة نسبة إلى مستوى شبكية معين، يجب أن تكون مساهمات الأحداث المشتتة التي تحدث في مستويات شبكية متجاورة في الطور نفسه، أي يجب أن يُعطى الفرق في المسار البصري بالعلاقة التالية:

$$(2) \quad n\lambda = 2d_{hkl} \sin \theta_B$$

وهو بالضبط شرط براغ. وينبغي التأكيد على أن هذا الشرط ضروري، ولكنه غير كافٍ، حيث إنه ينتقي فقط الزوايا المنفصلة، التي يمكن ملاحظة الحيود تحتها، ولا يوفر الزوايا التي سيتم الرصد تحتها؛ لأنها مرتبطة فقط بعامل التشتت التركيبي، الذي تمت مناقشته في الملحق (المقطع A.3). كما تجدر الإشارة أيضاً إلى أنه يمكن للمرء أن يستنتج من هذه الصيغة أنه كلما كان الطول الموجي للفوتون صغيراً وبالتالي طاقته أعلى- كانت قرة التحليل أفضل؛ لأنه يمكن تقصي (بحث) الكثير من مستويات الشبكية / توافيق دلالات ميلر hkl Miller. وبطبيعة الحال، يكون هناك احتياج لأكثر من انعكاس واحد؛ لكي يتم الحصول على وصف كامل للترتيب التركيبي، وهناك عدة أساليب تجريبية لتحقيق ذلك. إن الفارق الأول، سواءً كان يقدم توزيعاً واسعاً من الأطوال الموجية، مثل الضوء الأبيض، الذي يتم الحصول عليه من مصدر إشعاع سنكروتروني (SR)، أو يستخدم مصدراً أحادي اللون، مثل شعاع سنكروتروني SR أحادي اللون، أو خط مميز من أنبوب الأشعة السينية). والفارق الثاني سواء كان يمكن أن ينتج بلورة وحيدة كبيرة، بما فيه الكفاية أم لا. إن الأساليب الممكنة للحصول على مجموعة كاملة من بيانات حيود الأشعة السينية، والتي تنشأ من دمج هذين المعيارين، ملخصة في الجدول رقم (٧،١).

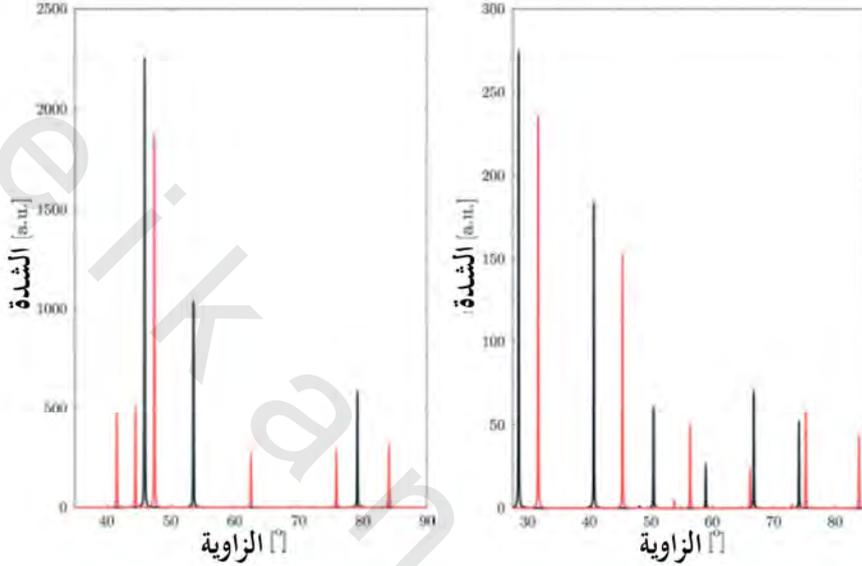
الجدول رقم (٧، ١). الأساليب المختلفة لقياس بيانات حيود الأشعة السينية.

الأشعة السينية أحادية اللون	الأشعة السينية البيضاء
بلورة وحيدة موقع واحد يُنتج جميع الانعكاسات يتم تدوير البلورة للحصول على كل الانعكاسات (طريقة البلورة الدوارة).	(طريقة لو Laue)
مسحوق كل بذرة بلورية، توفر جميع الانعكاسات كل بذرة بلورية توفر انعكاسا (طريقة صعبة التقييم، بشكل مطلق).	ديباي).

ومن الواضح أن الجسيمات النانوية ليست بلورات وحيدة جيدة جداً، ولذلك تكون القياسات في هندسة لو Laue غير ممكنة، ويحتاج المرء إلى إجراء تجارب حيود المسحوق. إن المعلومات التفصيلية عن الإعدادات العامة والأجهزة اللازمة للطرائق المذكورة أعلاه، يمكن العثور عليها في المراجع، وعلى سبيل المثال، المرجع [1]، لتجارب أساس مصدرها المختبر، والمرجع [2] للتجارب المستندة على إشعاع سنيكروتروني على بلورات وحيدة، والمرجع [3] لتجارب حيود المسحوق القائمة على إشعاع سنيكروتروني.

ماذا يمكن للمرء أن يتعلم من طيف حيود الأشعة السينية للمسحوق، كما هو معروض في الشكل رقم (٧، ٢)؟ وفي الوصف المقدم حتى الآن، لدينا فقط مجرد ارتباط هندسي لترتيب مراكز التشتت، والزاوية التي بها يرتبط الفوتون المشتت الموجود (أ) الترتيب الهندسي لمراكز التشتت [و]ب) الزاوية التي بها يتم العثور على الفوتون المشتت [إلى بعضه بعضاً. وبالرغم من أن هذه المعلومات ليست كل ما يمكن اكتسابها من تجربة حيود الأشعة السينية، إلا أنها ذات فائدة كبيرة. والسبب في ذلك، هو أن شكل وحجم خلية وحدة التركيب للبلورة المعطاة، يمكن استنتاجه من المواقع الزاوية لخطوط الحيود، كما يتضح من المقارنة بين أطيايف الكوبالت Co "مكعب ممرکز الوجه"

"face centered cubic" وتركيب hcp المحثوث المبينة في الشكل رقم (٧،٢) (أ)، والتي تم مناقشتها بمزيد من التفاصيل في المرجع [1].



الشكل رقم (٧،٢). (أ) أطيف حيود الأشعة السينية لنحاس $\text{Cu K}\alpha$ محاكاة من hcp (الحمراء) وfcc (الأسود) لكوبالت Co. (ب) أطيف حيود الأشعة السينية لنحاس $\text{Cu K}\alpha$ ، محاكاة من كلوريد الصوديوم NaCl (الحمراء)، وكلوريد البوتاسيوم KCl (أسود).

واستناداً على الدمج بين قانون براغ، وخواص الأنظمة البلورية السبع، التي يمكن أن تصنف فيها كل البلورات (مكعبي، ورباعي الأضلاع، ومعيني، وثلاثي الأضلاع/معيني، وسداسي، وأحادي الميل، وثلاثي الميل)؛ نحصل على المعادلات التي تسمح بفهرسة قمم حيود الأشعة السينية المرصودة. وعلى سبيل المثال، في نظام مكعبي بثابت شبكية a ، d_{hkl} تُعطى بالعلاقة التالية:

$$(3) \quad d_{hkl} = \frac{a}{\sqrt{h^2 + k^2 + l^2}}$$

وهكذا نحصل على:

$$(4) \quad \frac{\sin^2 \theta}{h^2 + k^2 + l^2} = \frac{\sin^2 \theta}{s} = \frac{\lambda^2}{4a^2} = const$$

تتضمن الخطوة التالية في تحديد عدد الذرات لكل خلية وحدة تركيب، ويتم الحصول على ذلك بسهولة، حيث يتم حساب حجم خلية وحدة التركيب بسهولة، على أساس البارامترات المحددة حتى الآن، وعادة ما يتم الحصول على كثافة مادة معينة بسهولة، ومن ثم يمكن تحديد تركيبها الكيميائي. وبناءً على ذلك، يمكن تحديد وزن خلية وحدة التركيب، ويجب أن تقابل عدداً صحيحاً من ذرات الأنواع الخاصة. والذي ما زال يتعين القيام به، هو تخصيص الذرات إلى مواقع محددة، ويمكن تحقيق ذلك باستخدام المعلومات المحتواة في شدة قمم التشتت الخاصة، (بعد تصحيح التأثيرات الإضافية التي يمكن أن تؤثر في هذه الشدة، مثل عوامل التعددية، ولورنتز Lorentz، والامتصاص، ودرجة الحرارة). وتم تقديم مثال مشرق على هذا في الشكل رقم (٧،٢) (ب)، والذي يعرض أطياف حيود الأشعة السينية Cu K_α المحاكاة لكلوريد الصوديوم NaCl ، وكلوريد البوتاسيوم KCl ، واللذين ينتميان لمجموعة فضاء التركيب نفسها، ولكن لهما مسافة شبكية مختلفة. ونتيجة للأخير هذا، فإن المواقع الزاوية لقمم براغ الخاصة، تكون مزاحة، ولكن من السهل التعرف على التراكيب التي تتطابق مع بعضها بعضاً. وعلى أية حال، فهناك فروق ملحوظة في الشدة المطلقة والنسبية. وبوجه عام، تكون الشدة أعلى دائماً لطيف كلوريد البوتاسيوم KCl . ويكون هذا بسبب قدرة التشتت الأعلى من البوتاسيوم K ، نسبة إلى الصوديوم Na ، ومن ملاحظة كم يُغير هذا الفرق في شدة القمة المعينة، يمكن استنباط أي نوع من أنواع الذرات موجودة في مواقع الشبكية، التي تسهم في إعطاء قمة براغ. وفي الواقع، فهذه هي المشكلة الرئيسة للتحديد التركيبي لصف جديد من المواد، باستخدام حيود الأشعة السينية؛ لأن الحل

التدرجي للمشكلة لا وجود له. بينما في بعض حالات مقارنة الشدة النسبية لانعكاسات براغ و/أو المعلومات عن التركيب الكيميائي، يمكن أن تقترح بعض إشغالات الموقع الممكنة، إلا أنه في أكثر الأحيان، يجب أن يستخدم أسلوب قوة شديد، يُوزع الذرات على المواقع الكريستالوجرافية المحتملة، ويحسب نمط الحيود الذي يقابل هذه الخلية الأولية لحجم وتماثل معين. وبطبيعة الحال، يُقاس عدد التراكيب العملية بالحجم الأولي، وعدد الذرات التي تحتويها. وهذا هو السبب كذلك في: لماذا تكون قدرة الكمبيوتر CPU، هي العامل الحرج في كريستالوجرافيا البروتين؟ (راجع المرجع [2])، حيث تميل الخلايا الأولية إلى أن تكون ضخمة، وتحتوي على عدة مئات إلى عدة آلاف من الذرات.

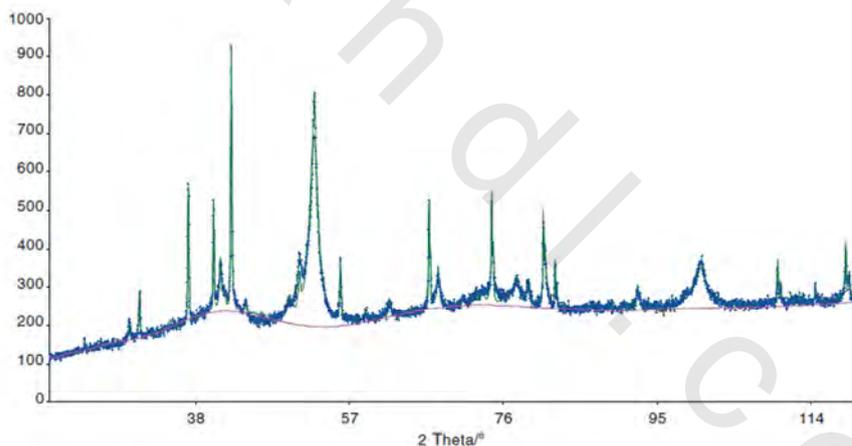
لاحظ أيضاً أنه في الوصف السابق بأكمله، قد افترضنا ضمناً أن الشخص يتعامل حقاً مع إشارة منشأها طور وحيد من المادة. وتحميل مهمة فهرسة الانعكاسات في مخلوط من عدة مركبات بالطريقة الصحيحة! ولا سيما فيما يتعلق بتطبيق هذه الطريقة على الجزيئات النانوية، (انظر الأمثلة في المقطع ٧.١.٥، والخلفية النظرية في الملحق A.2). إن القدرة التحليلية لحيود الأشعة السينية XRD، ترتبط بشدة بعدد الخلايا الأولية في البذور البلورية التي يتم فحصها؛ لأن هذا العدد يؤثر مباشرة على عرض خطوط الحيود. ويتم ملاحظة انعكاسات براغ بشكل نموذجي للجسيمات بالأقطار أقل من ١٠٠ نانومتر. ويرجع هذا إلى حقيقة أن شرط براغ - على وجه التحديد - يكون مجرد حالة حدية، كما ترى في التحليل الأكثر تفصيلاً لعمليات التشتت المرن، التي تمت مناقشتها في الملحق A.2. وبالطبع، من الممكن محاولة الاستفادة من هذا الاتساع - على سبيل المثال - بتطبيق صيغة شيرر Scherrer formula، من أجل تحديد حجم الجسيم:

$$(5) \quad D = \frac{0.9\lambda}{B \cos \theta_B}$$

وعلى أية حال، فعند المقارنة بين حجوم الجسيمات المحددة والأخرى التي تشاهد مباشرة - على سبيل المثال - من صور المجهر الإلكتروني النفاذ عالي الوضوح (HRTEM)، يتجه حيود الأشعة السينية لإعطاء حجوم جسيمات أكبر بكثير (راجع - على سبيل المثال - المرجع [4]).

وفيما يتعلق بهذه التعقيدات، فمن حسن الحظ أن اليوم نادراً ما يتضمن تطبيق حيود الأشعة السينية التحديد الفعلي لتركيب بلورة جديدة تماماً. وبدلاً من ذلك، وفي معظم الحالات، يتم مقارنة بيانات حيود الأشعة السينية المتحصل عليها من مركب معين إلى قواعد بيانات التركيبي البلوري الضخمة، مثل قاعدة بيانات التركيبي البلوري الدولية (ICSD) International Crystal Structure Database المتوفرة اليوم، والتي فتحت إمكانية مطابقة (مواءمة) طيف حيود الأشعة السينية، المعطى من خلال طريقة معروفة باسم طريقة ريتفيلد [5, 6]. وفي هذا الأسلوب، يتم تنقيح النموذج التركيبي لإعادة إنتاج البيانات التجريبية، وذلك باستخدام بارامترات تصحيح الشدة، وبارامترات الشبكية، والإزاحات الصفرية الممكنة في نظام الكشف، وشكل الخط، وبارامترات التركيبي البلوري، والخلفية. ولتحقيق هذه المطابقة، يتم تنقيح البارامترات الشبكية، بعد فهرسة أنماط الحيود المرصودة، وتحديد مجموعات الفضاء الممكنة. وبالفعل أثناء هذه العملية، يمكن تحديد وجود عدة أطوار. ويتم مقارنة التركيبي التقريبي المتحصل عليه من خطوة المعالجة هذه مع المركبات متماثلة التبلور، أو المركبات التي تُظهر تركيباً مماثلاً لتلك الواردة في قاعدة البيانات، من أجل الحصول على مرشحين لإشغال الموقع الشبكي. وإذا كان نمط الحيود المحسوب المطابق مماثلاً لذلك المرصود، فإنه يتم أداء تنقيح البارامترات المذكورة أعلاه. وعلى أية حال،

فينبغي ملاحظة أنه بينما يؤدي الحصول على نوعية غير مناسبة تلقائياً إلى تغيير في النموذج التركيبي، فمن الضروري تدقيق حتى النتيجة المطابقة جيداً بعناية؛ لصلتها الكيميائية والفيزيائية. وقد تدل القيم القصوى لعامل الإزاحة الحراري من موقع معين على أنه مشغول بشكل غير صحيح؛ كما أن البارامترات الأخرى التي يتعين تدقيقها، هي أطوال وزوايا الرابطة، وأعداد التناسق، وطاقات ماديلنغ Madelung. والمثال على نتيجة تنقيح ريتفيلد لطيف حيود الأشعة السينية الحقيقي لجسيمات نانوية بحجم ١٠ نانومتر بتركيب اعتباري $Fe_{50}Co_{50}$ ، معروض في الشكل رقم (٧،٣)، وتم تلخيصه في الجدول رقم (٧،٢). وإذا أخذنا في الاعتبار الاتساع الكبير للقمم، والمساهمة الخلفية المعتمدة على الزاوية البارزة، فإنه يتضح أن مثل هذا النظام يفقد الكثير من درجة الوضوح الأساسية لحيود الأشعة السينية على الأنظمة العيانية.



الشكل رقم (٧،٣). بيانات حيود الأشعة السينية المقاسة لجسيمات $Fe_{50}Co_{50}$ النانوية المنتجة بتدريفة الليزر. (الشكل مقدم من قبل موراس K. Moras، جامعة كلاستال التقنية، على أساس قياسات الدكتور كليبيرج Dr. R. Kleeberg، جامعة فرايبورغ للتقنية).

الجدول رقم (٧,٢). نتائج تحليل ريتفيلد لجسيم نانوي من $Fe_{50}Co_{50}$ حجمه ١٠ نانومتر. تم تصنيع الكوارتز والويستيت يدوياً؛ بسبب اختبار التحضير.

خطأ (في المائة من القيمة المطلقة)	المساهمة النسبية (بالنسبة المئوية)	
٣,٩٠	٣٤,١٠	لا بلوري
١,١١	١١,٢٣	كوراندوم
٢,٤٣	٤٠,٠٧	الحديد α
٠,٧٢	٣,٧٨	ماجيميت
٠,٧٥	٣,٩١	ماغنيتيت
٠,٩٣	٤,٢٣	كوارتز
٠,٥٧	٢,٦٥	ويستيت

٧,٣ تشتت الأشعة السينية صغير الزاوية: تعلم مورفولوجيا وشكل الجسيمات

Small-Angle X-Ray Scattering: Learning about Particle Shape and Morphology

كما هو الحال في قياسات حيود الأشعة السينية XRD، التي تمت مناقشتها آنفاً، تم ملاحظة عمليات تشتت مرنة في عنصر زاوية مجسمة معينة في تجربة تشتت الأشعة السينية، صغير الزاوية SAXS، ولكن هذه المرة - كما يدل على ذلك اسم الطريقة - يغطي الكاشف زوايا التشتت الصغيرة فقط (نموذجياً أقل من ١°). وبالنظر في شروط براغ التي تم مناقشتها أعلاه، يتضح لنا على الفور أن تمديد البلورة المثالية هذه محاولة عقيمة - ليس هناك تشتت في هذا الاتجاه. ومع ذلك، تستند هذه الملاحظة على تداخل هدام، والذي قد يحدث فقط لجسيم ذي بعد D ، إذا كان هناك أيضاً شعاع آخر للأشعة السينية المعطاة بفرق مسار $\lambda/2$ ، أي إذا كان:

$$(6) \quad \lambda \approx D \sin \theta$$

وتشير هذه الصيغة إلى أن طول موجي الأشعة السينية المعلوم من تحديد زاوية العتبة تحت أي تشتت، يمكنه أن يُنتج معلومات مرصودة عن أبعاد الجسم. ولتوضيح هذا، دعونا نفترض أننا نتعامل مع جسيمات متجانسة من شكل وحجم موحد، مغروسة (مدموجة) في مصفوفة متجانسة. وفي هذه الحالة، يكون من الممكن تخفيض الوصف الأكثر تعقيداً، اعتماداً على الكثافات الإلكترونية الموضعية، كما هو موضح في الملحق A.3، ولكن أيضاً بمزيد من التفاصيل، على سبيل المثال في المرجع [7-9]، نحصل على الصيغة:

$$(7) \quad I(\vec{q}) = CV^2 \left(\sum_i f_i (n_{i,P} - n_{i,M}) \right)^2 \left| \frac{1}{V} \int_V e^{i\vec{q}\vec{r}} d^3r \right|^2$$

حيث يمثل الحد الأخير من الصيغة عاملاً يعتمد على شكل الجسم، وهو عبارة عن تحويل فورييه لدالة توزيع شعاعي لمراكز التشتت في ذرة معينة، ويسمى "عامل الشكل" S_1 . وتم إدراج بعض عوامل الشكل للأشكال الأكثر مواجهة في الجدول رقم (٧،٣). لاحظ أنه في الصيغة أعلاه فقط يكون مربع تباين التشتت ذا علاقة؛ مما يعني أن إشارة تشتت الأشعة السينية صغير الزاوية SAXS لجزيء تركيبه الكيميائي A ، في مصفوفة مكونة من B ، وجسيم B في مصفوفة A ؛ تكون متكافئة. وعلى أية حال، إن هذا صحيح فقط إذا كانت تأثيرات التشتت الشاذة [بمعنى آخر: الحدود تتجاوز الحد الأول في المعادلة (A6)] مهملة. كما يمكن بسهولة استخدام التباين في سعات التشتت المستحثة، مثلاً على مقربة من حواف امتصاص عنصر معين؛ نتيجة لتلك التأثيرات، لفصل مساهمات التشتت من المصفوفة والجسيم، وذلك بطرح الأطياف التي تم قياسها عند طاقتي فوتون مختلفتين، التي تلغي مساهمات المصفوفة، وتبقى ثابتة، ولكن ليست تلك المتغيرة من الجسم، ويسمى هذا الأسلوب بـ ASAXS.

الجدول رقم (٧، ٣). جدول بارامترات تشتت الأشعة السينية صغير الزاوية SAXS.

المشتت	مقطع للتشتت عرضي	الشكل المقارب	بارامترات نصف قطر جوينير*
كروي (نصف قطر R)	$NV^2(\Delta f)^2 \left[\frac{J_1(qR)}{qR} \right]^2$	q^{-4}	$n_1 = 2, n_2 = 5, C = 1$
قرص رقيق (نصف قطر R)	$\left(\frac{NV}{qR} \right)^2 (\Delta f)^2 \left[1 - \frac{J_1(2qR)}{qR} \right]^2$	q^{-2}	$n_1 = 1, n_2 = 4, C = 1$
إبرة (طول 2h)	$NV^2(\Delta f)^2 \left[\frac{\sinh(2qh)}{qh} - \frac{\sin^2(qh)}{(qh)^2} \right]$	q^{-1}	$n_1 = 2, n_2 = 5, C = 1$
غلاف كروي (نصف قطر R)	$(NV)^2(\Delta f)^2 \left[\frac{\sinh(qR)}{(qR)} \right]^2$	q^{-2}	-
تذبذب عشوائي (طول الارتباط l)	$(NV)^2(\Delta f)^2 \left[\frac{1}{1+(ql)^2} \right]^2$	q^{-4}	-

انظر المعادلات (١١، ١٢).

ينبغي التأكيد على أن المعادلة (٧) تكون صالحة فقط للجزيئات الموجهة بشكل عشوائي مع شكل محدد بدقة، أي بدون أي توزيع للحجم. وإذا كانت الجسيمات مرتبة على نحو معين، مثل (إذا كان هناك حجم معين حول مركز الجسيم، فلا يمكن أن يتم وضع جسيم آخر في المكان، كما في كومة من الكرات)، حيث إن دالة التداخل، يجب أن تُقدم، والتي بدورها تكون مجرد تحويل فورييه لدالة ارتباط الزوج $g(r)$ بين الجسيمات المفردة. وبالإضافة إلى ذلك، فإذا كانت الجسيمات تتبع دالة توزيع الحجم $d(D)$ ، فإن الصيغة الكاملة للتقييم تكون:

$$(8) \quad I(\vec{q}) = \int d(D) CV^2 \left(\sum_i f_i (n_{i,P} - n_{i,M}) \right)^2 \left| \frac{1}{V} \int_V e^{i\vec{q}\vec{r}} d^3r \right|^2 \left| \left(1 + \frac{1}{V} \int g(r) e^{i\vec{q}\vec{r}} d^3r \right) \right|^2 dD$$

ومن السهل رؤية أن الوصف الدقيق للحالة الفيزيائية المكتشفة بتجربة التشتت، يصبح معقداً بشكل اعتباطي، (حتى الآن لم نأخذ في الاعتبار حالة توجيه الجسيمات متباينة الخواص، التي قد تتبع توزيعاً آخر، والتي سوف تؤثر على الشدة المقاسة في زاوية كروية معينة أيضاً، وهلم جرا).

وبوضع هذا في الاعتبار، فإن هناك أهمية خاصة لتطبيق هذه الطريقة؛ لإيجاد التقريبات / الميزات الطيفية التي تسمح باستخلاص بعض خواص الجسيمات، دون الحاجة إلى إعادة إنتاج البيانات المرصودة بالكامل، باستخدام نموذج تركيبى مناسب. وفي الواقع، يتبين من حيث المبدأ، أنه يمكن تحديد شكل الجسيم من السلوك المقارب لشدة التشتت المرصود، كما أنه من الممكن تعميم هذه الحالات على قانون بورودس Porod's law، الذي يربط السلوك المقارب asymptotic لمقطع التشتت العرضي والسطح الكلي A للجسيمات متباينة الخواص، أو موحدة الخواص isotropic، الموجهة عشوائياً للقيم $qr > 5$:

$$(9) \quad \frac{d\sigma}{d\Omega}(\bar{q}\bar{r} > 5)q^4 = C(\Delta n_f)^2 2\pi A$$

أيضاً، فمن الممكن تطوير عامل الشكل S_1 في حدود قدرات الـ qr ، والذي

يؤدي إلى تقريب جوينير Guinier approximation:

$$(10) \quad S_1(\bar{q}\bar{r} \leq 1.2) = e^{-\frac{q^2 R_g^2}{3}}$$

وفي هذا التقارب، يتم مطابقة سلوك التشتت للقيم الصغيرة من qr ، لتعطي

قطر جوينير R_g ، والذي يتم تعريفه بالعلاقة التالية:

$$(11) \quad R_g^2 = \frac{\int r^2 \Delta n_f(\bar{r}) d^3 r}{\int \Delta n_f(\bar{r}) d^3 r}$$

ويمكن اعتباره نظيرا لنصف قطر الدوران المعروف من الميكانيكا. والصيغة العامة لنصف القطر هذا، بوصفه دالة في نصف قطر الجسيم R ، هي:

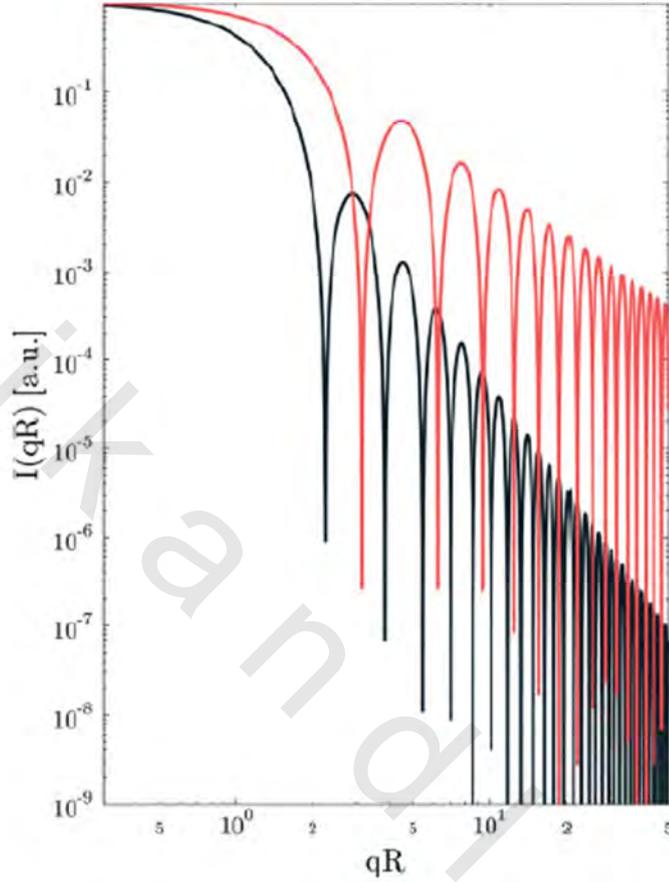
$$(12) \quad R_g = R \sqrt{\frac{n_1 + C^2}{n_2}}$$

حيث يتم إعطاء البارامترات n_1 ، n_2 و C لأشكال الجسيمات المختارة في الجدول رقم (٧،٣).

لذلك، وبدءاً من الفرضية الأكثر بساطة، أي جسيمات A الموجودة في مصفوفة B ، ومن الشكل العام لمنحنى التشتت يكون من الممكن جمع معلومات عن شكل وسطح الجسيمات بمطابقة المساحة q العالية و q المنخفضة على التوالي، من منحنى التشتت، وبالدمج مع شدة التشتت المتكاملة Q_0 ، والتي يتم الحصول عليها بتكامل المعادلة (٧) على كامل الفضاء $-q$ ، وربطها إلى ثابت مساهمة الحجم الكلي C للطور A ، عن طريق العلاقة التالية:

$$(13) \quad Q_0 = R(2\pi)^3 \Delta n_f^2 C(1-C)V$$

وباستخدام هذه المجموعة من العلاقات، تكون هناك نقطة انطلاق جيدة لتطوير النموذج التركيبي، ويمكن تعريفه. وعلى سبيل المثال، تمعن مقاطع التشتت العرضية المثالية المحسوبة للكرو والقرص على التوالي، والتي يتم عرضها في الشكل رقم (٧،٤).



الشكل رقم (٤، ٧). تشتت إشارة المقطع العرضي للكورة (الأسود)، والغلاف الكروي (الأحمر) بنصف قطر R . لاحظ سلوك المقارب لـ qR الكبير، والذي منه يمكن أن تستمد البيانات مباشرة عن شكل الجسم.

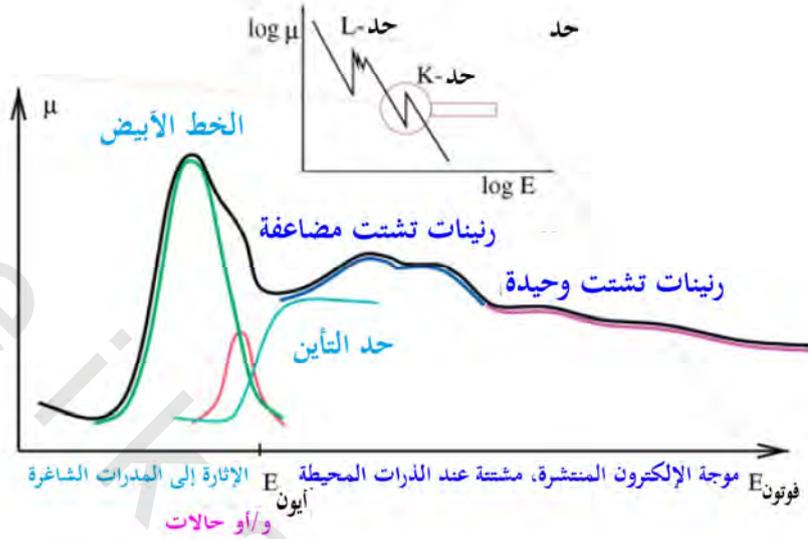
ومن الواضح، أن سلوك المقارب لشدة التشتت، يكون مميزا لشكل معين، ويحدد النماذج التركيبية المعمول بها. تلخيص، إن طريقة تشتت الأشعة السينية صغيرة الزاوية SAXS، تعد أداة حساسة للغاية لاستخراج معلومات عن مورفولوجيا الجسم. وعلى أية حال، فلديها عيب بسبب قوتها، فمثلا أن الاستخراج المضبوط لتوزيع

الكثافة، يكون حساساً لعدد كبير من العوامل، فإن التحسين التركيبي الذي يتم تطبيقه، يستند على عدد من الافتراضات الضمنية حول طبيعة الجسم. وعلى سبيل المثال، فإن الافتراض الأصلي، الذي يعمل في كثير من الأحيان، هو أن توزيع حجم الجسيمات، ينبغي أن يتبع شكل التوزيع اللوغاريتمي الطبيعي، والذي يتم بعد ذلك مطابقتها إلى البيانات. ولذلك، فمن أجل الاستخراج الناجح للتركيب وشكل الجسم، فإنه في أغلب الأحيان تُطلب معلومات إضافية أو تكون تأكيداً من أجل التوصل إلى حل تركيبى فريد من نوعه. ولمزيد من التفاصيل على تشتت الأشعة السينية صغيرة الزاوية SAXS، والإعداد التجريبي المناسب للأجهزة، تجدها على سبيل المثال في المراجع [7-9].

٧, ٤ امتصاص الأشعة السينية: استكشاف التركيب الكيميائي والتركيب الموضعي

X-Ray Absorption: Exploring Chemical Composition and Local Structure

إن تجارب مطيافية امتصاص الأشعة السينية (XAS)، تقيس مدى اعتماد المقطع العرضي لعملية الامتصاص (بمعنى احتمالية الحدوث) على طاقة الفوتون الوارد. ويعرض الملحق في الشكل رقم (٧.٥) الاتجاه الملاحظ على تباين طاقة الفوتون في خطوات كبيرة على مدى الطاقة الممتد. ويعكس التركيب الإلكتروني للعنصر المطابق (الناظر)، وتحدث الخطوات في المقطع العرضي، حينما تكون طاقة الفوتون مرتفعة بشكل كافٍ لإثارة الإلكترونات من مستوى طاقة رئيسي أعمق؛ وعند الطاقة الأعلى من المستوى 1s يستمر تناقص طاقة الفوتون إلى $2s$ ، $2p_{1/2}$ و $2p_{3/2}$ ، وهكذا. وعلى أية حال، فهناك حالات مقيدة (مرتبط) شاغرة bound unoccupied states، وبالتالي حتى عند طاقات أقل بدرجة طفيفة من عتبة التأين، ينبغي أن يكون من الممكن إثارة الإلكترونات إلى الحالات المقيدة الشاغرة. وفي الواقع، عند مسح حافة الامتصاص في خطوات من الرتبة ١ إلكترون فولت، يلاحظ المرء طيفاً كالمعروض في الشكل رقم (٧.٥).



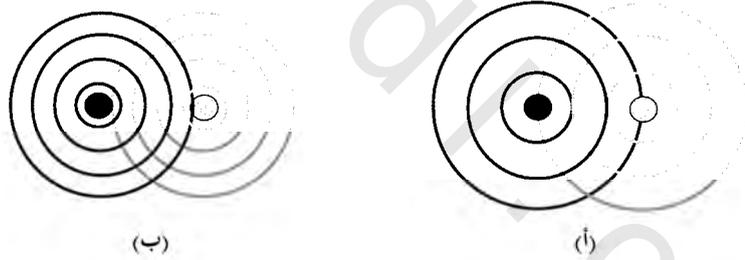
الشكل رقم (٥، ٧). تراكيب دقيقة لامتصاص الأشعة السينية (السائدة) وسببها.

إن حافة الامتصاص، أي بداية الزيادة في مقطع الامتصاص العرضي، تكمن في حقيقة الأمر في الطاقات الأقل من طاقة التأين. كما تم ملاحظتها كذلك في طاقات أعلى من تراكيب عتبة التأين التذبذبية. ويمكن تفسير هذه الملاحظة في نموذج بسيط، إذا تذكرنا حقيقة أن الإلكترون الضوئي المنتشر خلال المادة، يمكن اعتباره موجة كروية، لها عدد موجي k ، مرتبط بطاقة الفوتون الوارد E ، وطاقة التأين E_0 عن طريق العلاقة التالية:

$$(14) \quad k = \sqrt{\frac{2m}{\hbar^2} (E - E_0)}$$

حيث يمثل m_e كتلة الإلكترون، و \hbar ثابت بلانك. إن موجة الإلكترون الضوئي هذه، تنتشر خلال البيئة التي تخضع لعمليات تشتت إلكترون-إلكترون. وبسبب تداخل الموجة الصادرة والمشتتة، فإن ما يلاحظه المرء، هو نمط التداخل، لحالة التداخل البناء، كما هو معروض تخطيطياً في الشكل رقم (٦، ٧ أ). ومن الناحية الأخرى، فإن

تغيير طاقة الفوتون الوارد يُغير الطول الموجي للإلكترون الضوئي، ويُغير نمط التداخل إلى تداخل هدام، كما هو مبين في الشكل رقم (٧.٦ ب)، ثم يعود إلى تداخل بناء مرة أخرى. وهذا ما يفسر التحويرات المرصودة في مقطع الامتصاص العرضي. وعلاوة على ذلك، تكون احتمالية التشتت دالة في طاقة الإلكترون الضوئي، وبالتالي سيكون التشتت المتعدد في منطقة الطاقة، التي تقع مباشرةً فوق حافة الامتصاص ممكناً، ويظهر عدد كبير من شروط التداخل القوي في الطيف. وتسمى هذه الميزات الطيفية القوية "رنين الشكل" shape resonances. ولأسباب تاريخية، تعرف المنطقة الأولى باسم تركيب الحافة القريبة من امتصاص الأشعة السينية (XANES) x-ray absorption near edge structure، وتسمى أيضاً التركيب الدقيق لامتصاص الأشعة السينية قرب الحافة near edge x-ray absorption fine structure (NEXAFS)، وتعرف المنطقة الثانية بالتركيب الدقيق لامتصاص الأشعة السينية الممتد (EXAFS) extended x-ray absorption fine structure.

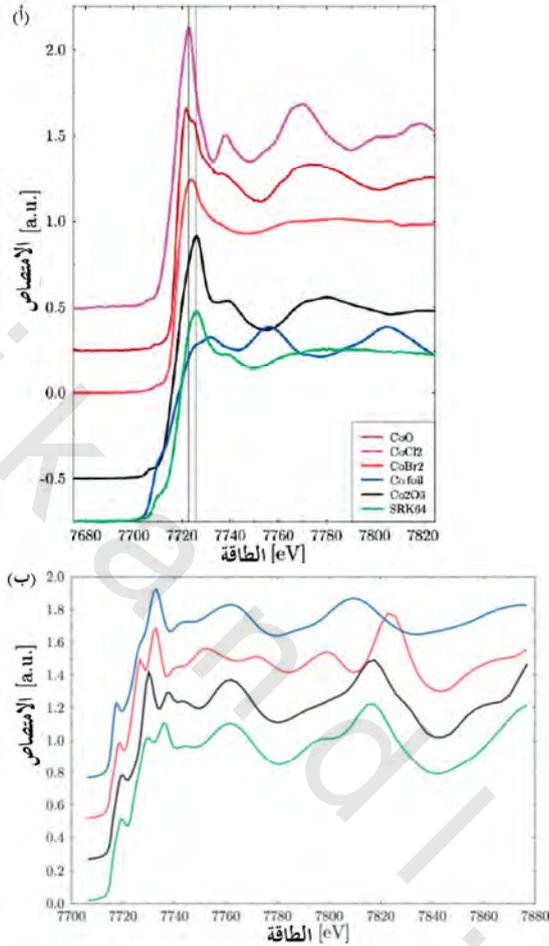


الشكل رقم (٧،٦). التداخل (أ) البناء و(ب) الهدام لموجة إلكترون صادرة ومشتتة للخلف. تذكر أن الطول الموجي للإلكترون الضوئي يعتمد على طاقة الفوتون الوارد.

حتى هذا المفهوم التقريبي عن التركيب الدقيق الذي يظهر في طيف الامتصاص، يسمح بتقدير المعلومة التي يمكننا الحصول عليها باستخدام هذه الطريقة. وعند حافة الامتصاص، يتم كشف حالات التكافؤ الشاغرة عن طريق عملية

الامتصاص. ولكن تقوم الكيمياء بتعديل حالات التكافؤ/ والتركيب الإلكتروني للعناصر، حتى نحصل منها على المعلومات عن البيئة الكيميائية للذرة الماصة في العينة، والتي يمكن انتقاؤها باختيار طاقة الإثارة. وفي الوقت نفسه، يكون نمط التداخل مميزا لترتيب معين من الذرات المحيطة بالذرة الماصة، والذي يسمح باستخراج معلومات عن هندسة تناسقها الموضعية، دون الحاجة إلى ترتيب بعيد المدى.

وبالنسبة لترتيب الحافة القريبة من امتصاص الأشعة السينية XANES، فقد تم عرض هذه التأثيرات في حافة Co K-الكوبالت في الشكل رقم (٧,٧). ويتم عرض عدد من أطراف تركيب الحافة القريبة من امتصاص الأشعة السينية XANES حافة Co K لمركبات بحالات أكسدة متباينة في الشكل رقم (٧,٧). ومن الواضح، أن ظهور التراكيب ينزاح إلى الطاقات الأعلى ذات حالة أكسدة أساسية عليا. ويسمى هذا التأثير المنهجي في الموقع بـ"الإزاحة الكيميائية" chemical shift. كما تتفاوت شدة الامتصاص في مدى الخط الأبيض بشكل ملحوظ، والتي ترتبط بكثافة (الذرة المسقطة) الحالات الشاغرة، والتي تميل إلى أن تكون أعلى بالنسبة لحالات الأكسدة الأساسية العليا. الشكل رقم (٧,٧ ب)، يتم عرض الأطياف المحسوبة لأطوار الكوبالت Co الفلزية. ومن الواضح أن هذه الأطياف لا تُظهر إزاحة كيميائية، لكنها تظل تظهر تغيرات في تركيبها الإلكتروني. وربما الأكثر إثارة للاهتمام، هو المقارنة بين رنين الشكل في مجال طاقة بين ٧٧٦٠ و ٧٨٤٠ إلكترون فولت (على مقياس طاقة الحساب)؛ لأنها تعرض بوضوح وجهة النظر الموضعية لهذه الطريقة، تكون مسافة الكوبالت-كوبالت Co-Co في fcc و hcp متشابهة تماماً لبعضها بعضا، كما هو موضح في الجدول رقم (٧,٤). ونتيجة لذلك، تكون أشكال الرنين أيضاً متماثلة تماماً لبعضها البعض، مما يدل على أن البيئة الموضعية في الحقيقة، وليس الترتيب بعيد المدى، هي التي تمارس التأثير المهيمن على الأطياف.



الشكل رقم (٧,٧). أطياف تركيب قرب حافة امتصاص الأشعة السينية XANES حافة K-Co لمركبات الكوبالت بحالات أكسدة تقليدية مختلفة، والألفة الإلكترونية للشريك المرتبط. لاحظ الزيادة المنتظمة في شدة الخط الأبيض؛ لزيادة الألفة الإلكترونية للشريك المرتبط في مركبات الكوبالت ثنائي التكافؤ (II)، والإزاحة المنهجية للبداية، والحد الأقصى للامتصاص، مع زيادة حالات الأكسدة التقليدية. (ب) أطياف تركيب قرب حافة امتصاص الأشعة السينية XANES حافة K-Co المحسوبة (من أسفل إلى أعلى)، *fcc* Co و *bcc* Co (الافتراضية) ϵ -Co. لاحظ التشابه المرتفع للجميع، ولكن الطور *fcc* في موضع طاقة تراكيب التشتت المتعدد، والتغيرات المميزة في تركيب النطاق الإلكتروني عند حافة الامتصاص.

الجدول رقم (٤، ٧). هندسة تناسق الغلاف الموضعي الأول والثاني لأطوار الكوبالت الفلزية الحقيقية والافتراضية.

<i>bcc</i>	<i>fcc</i>	<i>hcp</i>	
8 @ 2.485 Å	12 @ 2.489 Å	6 @ 2.497 Å 6 @ 2.5097 Å	الغلاف الأول
6 @ 2.870 Å	6 @ 3.520 Å	6 @ 3.538 Å	الغلاف الثاني

وهذا هو السبب أيضاً في اتباع أسلوب البصمة لتفسير أطياف تركيب قرب حافة امتصاص الأشعة السينية XANES بشكل ناجح للغاية. إن عمل مقارنة بسيطة مع مواد مرجعية معروفة يسمح - على سبيل المثال - باستخراج المعلومات مباشرة عن التركيب الإلكتروني للذرات، مثل التكافؤ، وهندسة التناسق الموضعي في معظم الحالات. وبسبب حساسيتها للبيئة الموضعية، يتم إضافة أطياف تركيب قرب حافة امتصاص الأشعة السينية XANES، بمعنى آخر: يمكن أن يُهَيَأ طيف خليط من المركبات A و B، بالإضافة الموزونة (المرجحة) لأطياف من مركبات مرجعية نقية. ويسمى هذا الأسلوب بـ "التحليل الكمي" "quantitative analysis"، وتم مناقشته بمزيد من التفاصيل في المرجع [10]، وكثيراً ما يُستخدم لأغراض الانتواع (انتواع: تشكل تطوري لنوع بيولوجي جديد) speciation.

إن مطابقة نموذج تركيب لنمط التداخل في طيف امتصاص الأشعة السينية، يكون ممكناً في منطقة طيف التركيب الدقيق لامتناسق الأشعة السينية الممتد EXAFS، باستخدام أسلوب المسار بالمسار، والذي يسمح باستخراج تحليلي للبارامترات التركيبية. والفكرة العامة لهذا الأسلوب موضحة في الشكل رقم (٧، ٧)؛ وهناك وصف أكثر تفصيلاً لهذه العملية مُعطى في المقطع A 4.

ويتوافر مزيد من المعلومات عن طيف امتصاص الأشعة السينية XAS، وأجهزة طيف امتصاص الأشعة السينية XAS في العديد من الكتب، والمقالات الاستعراضية ووقائع المؤتمرات على هذه الطريقة [11-14].

٧,٥ التطبيقات Applications

يتوفر في الأدبيات مجموعة ضخمة من توصيف الجسيمات النانوية، باستخدام تقنيات الأشعة السينية المذكورة أعلاه حصراً أو في مجموعة. وبدلاً من مناقشة هذه الأمثلة بالتفصيل، سوف نناقش ثلاث حالات مختارة، توضح مواطن القوة الخاصة، ومشاكل التقنيات المذكورة أعلاه،

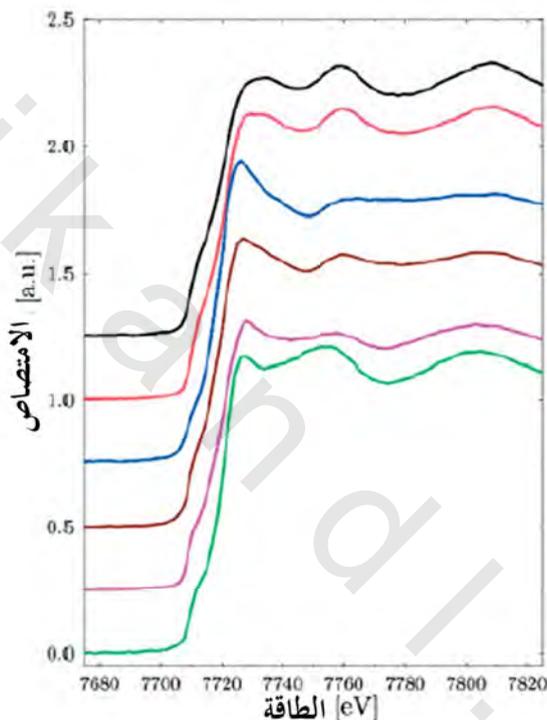
٧,٥,١ جسيمات الكوبالت النانوية بأصداف (بأغلفة) حماية مختلفة

Co Nanoparticles with Varying Protection Shells

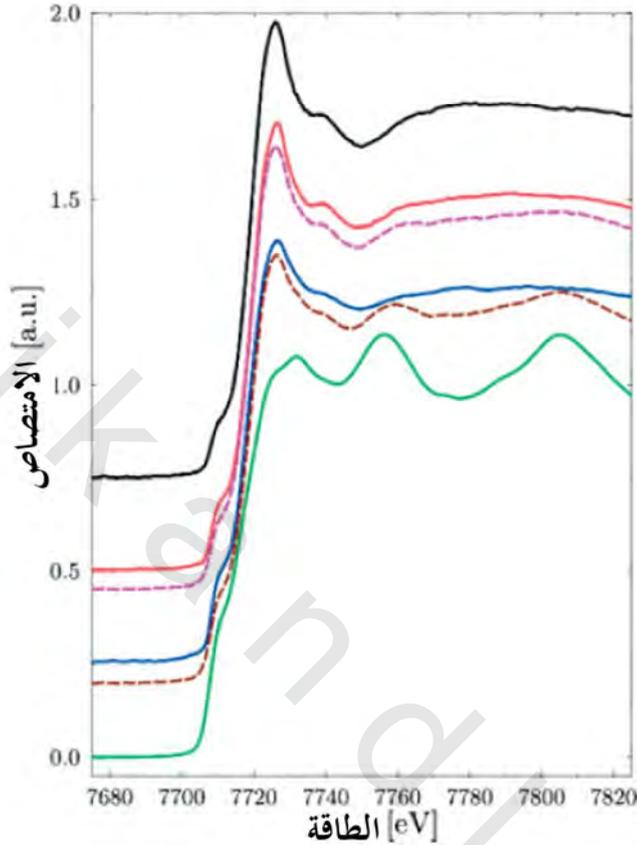
لقد تم مؤخراً تركيز الاهتمام العلمي بشكل كبير على جسيمات الكوبالت Co النانوية. ويكمن السبب الرئيس في ذلك لخواصها المغناطيسية المفضلة، والتي بدورها تفتح مجالاً واسعاً من التطبيقات الممكنة. ويمكن استخدامها - مثلاً - في أوساط مغناطيسية عالية الكثافة الفائقة، وأجهزة المقاومة المغناطيسية، والسوائل المغناطيسية (سوائل الحديدوز)، وأنظمة التبريد المغناطيسية. وكذلك فيما يتعلق بموضوع هذا الكتاب، يجب ذكر التطبيقات الطبية الحيوية، مثل تحسين التباين في التصوير بالرنين المغناطيسي، والناقلات المغناطيسية في تطبيقات استهداف الدواء، والحفز [15-17].

لقد استخدمت تقنيات عديدة في هذه الدراسات [18-21] على هذه الفئة من الجسيمات النانوية، بما في ذلك طيف امتصاص الأشعة السينية XAS. وفي الواقع، يعرض شكل رقم (٧,٨) أطيايف تركيب قرب حافة امتصاص الأشعة السينية XANES، حافة Co K- لعدد من جسيمات الكوبالت النانوية المشيدة بطريقة مختلفة، بما

في ذلك تغييرات مخفض التوتر السطحي، بينما يوضح الشكل رقم (٧,٩) مجموعة من جسيمات نانوية بمجوم مختلفة، استقرت جميعها بجزئيات مخفض التوتر السطحي نفسها، (بروميد سيتيل ثلاثي ميثيل الأمونيوم cetyltrimethylammonium bromide) .CTAB.



الشكل رقم (٧,٨). أطراف تركيب قرب حافة امتصاص الأشعة السينية XANES، حافة-Co K، لجسيمات الكوبالت النانوية (من أعلى لأسفل): (i) مشيدة بالتحلل الحراري لثنائي كوبالت أكتوكربونيل، في وجود ألومنيوم ثلاثي أوكسيل، نسبة الكوبالت إلى الألومنيوم ١٠:١؛ (ii) مثل (i) بعد تعرضه للهواء، (iii) مثل (i) ولكن مع ألومنيوم ثلاثي إثيل؛ (iv) مثل (i)، ولكن بنسبة الكوبالت إلى الألومنيوم ٥:١؛ (v) جسيمات نانوية ٨ نانومتر، تم تشييدها عن طريق الترسيب بالليزر لكل من الكوبالت والكربون؛ (vi) مثل (i)، ولكن في وجود جزيء مخفض للتوتر السطحي إضافي، كورنتين Korantir SH.



الشكل رقم (٧,٩). أطيف تركيب قرب حافة امتصاص الأشعة السينية XANES حافة Co K- لجسيمات الكوبالت النانوية المستقرة بـ CTAB (الخطوط المتصلة، من أعلى لأسفل) بأقطار ٥,٥ نانومتر، ٨ نانومتر، و ١١ نانومتر، ورقيقة الكوبالت المرجعية *hcp*. وتعرض الخطوط المتقطعة إعادة الإنتاج التي حصلنا عليها باستخدام مزيج خطي من أطيف الكوبالت *hcp* وجسيم بقطر ٥,٥ نانومتر.

ومن ناحية أخرى، تظهر هذه البيانات بشكل مثير للإعجاب حساسية كبيرة للتقنية المتعلقة بتفاصيل تحضير العينة. وبشكل واضح، لا يوجد هناك شيء، مثل "طيف من x نانومتر بحجم جسيمات الكوبالت النانوية" أو "طيف جسيمات الكوبالت

النانوية المستقرة بـ γ . "وبدلاً من ذلك، يلاحظ بوضوح كل من التأثيرات المستحثة بمخفض التوتر السطحي والحجم، كما تمت مناقشة هذه الأنواع وغيرها من أنواع الجسيمات النانوية في البحوث الحديثة [22-25].

ومن ناحية أخرى، فإن التحديد الدقيق للأطوار الكيميائية والتركيبية المختلفة المعقدة يكون شاقاً نوعاً ما. وفي حالة الأطوار الفلزية التركيبية، يكون السبب الرئيس لذلك، هو تشابه البيئة الموضعية لذرات الكوبالت الماصة. وبالنظر في حسابات الامتصاص المبدئية *ab initio* لكل من أطوار الكوبالت *fcc* و *hcp* المعروضة في الشكل رقم (٧،٧ ب)، حتى رنين الشكل، الذي عادة ما يكون هو الدليل الأكثر حساسية للتغيرات في هندسة التناسق، وجد في مواقع طاقة متماثلة إلى حد ما، كما تم مناقشته في المرجع [21]، وكذلك استخراج الاختلافات الجديرة بالملاحظة في تقييم طيف التركيب الدقيق لامتصاص الأشعة السينية الممتد EXAFS، يكون صغيراً وصعباً، وخصوصاً إذا كان الكوبالت موجوداً أيضاً في بيئات أخرى، كما هو الحال على سبيل المثال، في أنظمة الصدفة-القلب. إن التغيرات الكبرى التي يتم ملاحظتها، تحدث في التركيب الإلكتروني، ومباشرة على حافة الامتصاص. وعلى أية حال، فهذه بالضبط المنطقة التي يؤدي فيها التفاعل الكيميائي دوراً مهماً كذلك، وتكون عملية فصل هذين التأثيرين صعبة للغاية. وهذه هي الحالة الأكثر التي تضع في اعتبارنا، أن الأطياف المرجعية لبعض أطوار الفلزات غير متاحة، مثل طور الكوبالت ϵ -Co، الذي يكون مستقراً فقط في الأنظمة النانوية. وعلى النقيض من ذلك، فحينما يسمح تجانس وحجم الجسيمات باستخراج معاملات تركيبية موثوق بها، فإنه على الأقل، يمكن تحديد طبيعة طور القلب باستخدام حيود الأشعة السينية XRD، كما يتضح من مقارنة بيانات حيود الأشعة السينية XRD (المحاكاة) لأطوار الكوبالت المختلفة في الشكل رقم (٧،٢ أ).

وعلى أية حال، فحتى في مثل هذا الوضع، يمكن اشتقاق كثير من المعلومات عن المركبات المفقودة، على أساس قابلية جمع أطياف التركيب قرب حافة امتصاص الأشعة السينية XANES- على سبيل المثال- إذا كانت هناك سلسلة من العينات تختلف فقط فيما يتعلق ببارامتر واحد، مثل (حجم الجسيم). وكمثال على ذلك، تمعّن التغيرات التي تطرأ على سلسلة من جسيمات الكوبالت المستقرة بـ (بروميد سيتيل ثلاثي ميثيل الأمونيوم) CTAB، وذات جسيمات حجمها ٥.٥، و٨، و ١١ نانومتر فقط. وهناك مزيد من التفاصيل عن نظام العينة متوفرة في المرجع [26]. ومن الواضح أن شدة التركيب قبل الحافة لهذه الأطياف، تنمو مع حجم الجسيم، بينما يقل الامتصاص الأقصى. وبشكل عام، يزداد تشابه طيف الكوبالت *hcp*، مثلما تحدث تغيرات ملاحظة في الشدة عند مواقع الطاقة تلك، حيث توجد ملامح طيفية في طيف رقيقة الكوبالت الموضوعية، ولكن حتى طيف الجسيمات، يختلف عن طيف الكوبالت *hcp* النقي. ويقترح هذا بأن إضافة طيف الكوبالت *hcp*، وطيف جسيم نانوي أصغر، قد يعيد إنتاج الأطياف لكل من الجسيمات ١١ نانومتر و ٨ نانومتر بالتراكب الخطي لأطياف الجسيم الأصغر ذي القطر ٥.٥ نانومتر، وذلك الطيف للكوبالت *hcp*، كما هو موضح أيضاً في الشكل رقم (٧،٩). ومن ذلك التطابق، يمكن أن يستنتج محتوى *hcp* إضافي، يقدر بحوالي ٤٠٪ للجسيم ١١ نانومتر، وحوالي ١٨.٥٪ للجسيم ٨ نانومتر. ويمكن أن يقدر مدى الخطأ المتوقع لهذه الأعداد في حدود ± ٥ ٪. وكما توضح صور المجهر الإلكتروني النفاذ TEM تجانس الجسيمات، ولا تشير إلى أطوار إضافية، ويمكن تفسير هذه الملاحظة على افتراض تركيب نوع الصدفة- القلب للجسيمات. وبافتراض أن الجسيمات كروية، وأن الشدة قبل الحافة الموجودة في طيف الجسيم الأصغر، يمكن أن ترتبط مباشرة بكمية الكوبالت الفلزّي الموجودة في هذا الجسيم (٤٠٪)، فيكون من الممكن استخراج سمك الأصداف والقلوب الخاصة للجسيمات من مساهمات

الكوبالت *hcp*. إن المساهمة المحددة لهذا الطور، تُعطى بخارج قسمة مكعب نصف قطر القلب r_c ، ومكعب نصف القطر الكلي r_i . وبإجراء هذا الحساب، نحصل على نصف قطر القلب بقيمة ٤.٧٥ نانومتر للجسيمات ذات قطر ١١ نانومتر، ونصف قطر القلب بقيمة ٢ نانومتر للجسيمات ذات قطر ٨ نانومتر، ونصف قطر القلب بقيمة ٢ نانومتر للجسيمات ذات قطر ٥.٥ نانومتر. وتدل كل هذه القيم على أن سمك الصدفة (القشرة)، دائماً ما يكون ٠.٨ نانومتر، والذي يحسن بدوره معقولة الافتراضات. وتم مناقشة دعم آخر لتكوين نظام الصدفة-القلب مبني على تجربة معاصرة في المرجع [26].

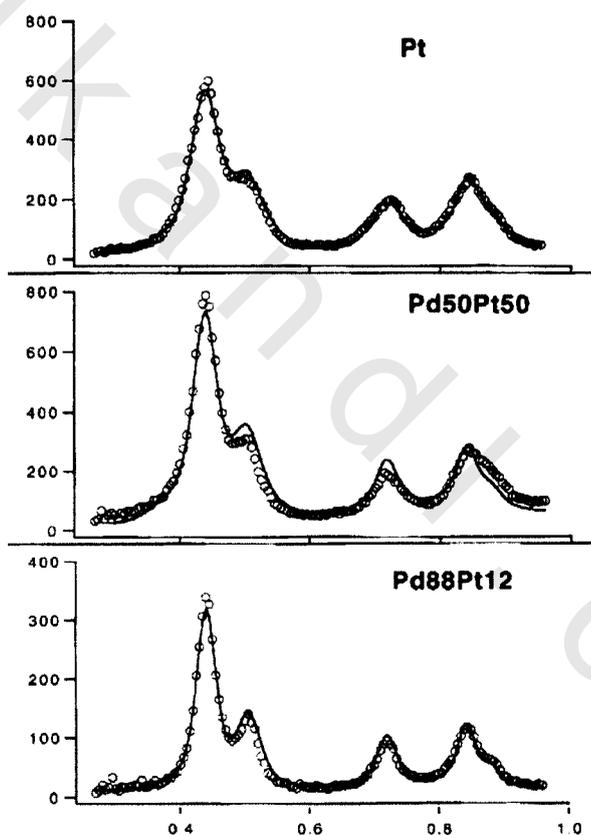
وما زال يتعين علينا تحديد طبيعة الصدفة. والمرشحات المحتملة لهذه الصدفة ستكون أكاسيد الكوبالت، مثل: CoO أو Co_2O_3 (راجع الشكل رقم ٧.٩). ونتيجة للتشابه الكبير بين الملامح الطيفية لطيف الأخير (Co_2O_3)، والخط الأبيض الملاحظ لأصغر جسيم نانوي، فإن هذا قد يبدو ليكون مرشحاً جيداً، ولكن إعادة إنتاج أطياف تركيب قرب حافة امتصاص الأشعة السينية XANES للجسيم الأصغر بالتراكب الخطي لأطياف الكوبالت *hcp* والأكسيد المناظر؛ تفشل تماماً. وبالإضافة إلى ذلك، فافتراضية أن Co_2O_3 هو المركب الذي يُشكّل سطح الصدفة، فإنه يواجه مشكلة تحويله إلى جسيمات CoO ، نتيجة تعرضه للهواء لفترة طويلة، وبذلك يُزال تلدين الصدفة، وهو ما يتعارض مع افتراض أنه يمكن استخدام أي نوع من أكاسيد الصدفة، بسبب الاستقرار العالية للأكاسيد. وعلى أية حال، تُشير مقارنة طيف الجسيم الأصغر مع إحدى أطياف المرجع $Co(II)$ المختلفة بوضوح إلى - تحت فرضية أن مادة الصدفة تسود على مكونات الجسيم الأصغر- أن هذه المادة يجب أن تحتوي على كوبالت ثلاثي $Co(III)$. تذكر أيضاً أن الصدفة تتحطم تماماً في درجات حرارة منخفضة جداً ~ ٢١٠ م° [26]، وأن المرشحات الأكثر ترجيحاً للصدفة، هي معقدات الكوبالت الثلاثي $Co(III)$ كمعقد $Co[(NH_3)_6]Br_3$ ومعقد $Co[(NR_3)_6]Br_3$. إن تشكيل هذه

المعتقدات، وكذلك تركيب الصدفة- القلب الملاحظ للجسيمات، يبدو أنه "نموذجي" لبروميد سيتيل ثلاثي ميثيل الأمونيوم CTAB، كما لم يتم الإعلان عن أي من هذه التأثيرات مع جسيمات الكوبالت النانوية المستقرة بمخفضات التوتر السطحي الأخرى، بينما- وبشكل مثير للانتباه- تم الحصول على نتيجة مماثلة في دراسة حديثة لطيف امتصاص الأشعة السينية XAS على جسيمات CeO_2 النانوية المستقرة ببروميد سيتيل ثلاثي ميثيل الأمونيوم، والتي ذكرت أنها تحتوي على صدفة Ce^{3+} [27].

٧,٥,٢ جسيمات Pd_xPt_y النانوية Pd_xPt_y Nanoparticles

بينما للعينات التي نوقشت في هذا المثال أهمية بسيطة في التطبيقات الحيوية الطبية، إلا أنها ذات أهمية كبيرة للتطبيقات في الحفز، حيث إن حفازات البلاتين Pt ثنائية وثلاثية الذرات على المقياس النانومتري، تؤدي دوراً حاسماً، وهي موضوع دراسات عديدة [28-31]. والسؤال الرئيسي في هذا السياق، هو: كيف سيبدو ترتيب ذرات الجسيمات النانوية في مثل هذه الحالة: هل ستكون مرتبة في سبيكة، أم تكون توزيعاً إحصائياً بين الذرات المتجاورة، أم نظام صدفة- قلب، أو بعض العزل الداخلي وتشكيل الحبيبية؟ وفي الوقت نفسه، نجد أن هذا النظام- بشكل خاص- مناسب للمناقشة في هذا الفصل، كما يمكن استخدامه بشكل رائع لتمييز المشاكل التي غالباً ما تحدث عند تطبيق تقنيات حيود الأشعة السينية XRD، على الأنظمة الفلزية المزدوجة، مثل السبائك والمركبات الفلزية البينية. وكمثال على هذه المشاكل، سنلقي نظرة على أطياف حيود الأشعة السينية XRD لثلاثة جسيمات Pd_xPt_{100-x} نانوية بمجموع جسيمات حوالي 0.4 ± 3.2 نانومتر (كما هو محدد بالمجهر الإلكتروني النفاذ TEM)، والمعروضة في الشكل رقم (٧,١٠). ومن الواضح أن الاختلافات بين أطياف حيود الأشعة السينية XRD المتحصل عليها، تكون صغيرة نوعاً ما، وبالتالي يكاد يكون التحديد المفصل لتصميم التراكيب المطابقة مستحيلًا باستخدام هذا الأسلوب.

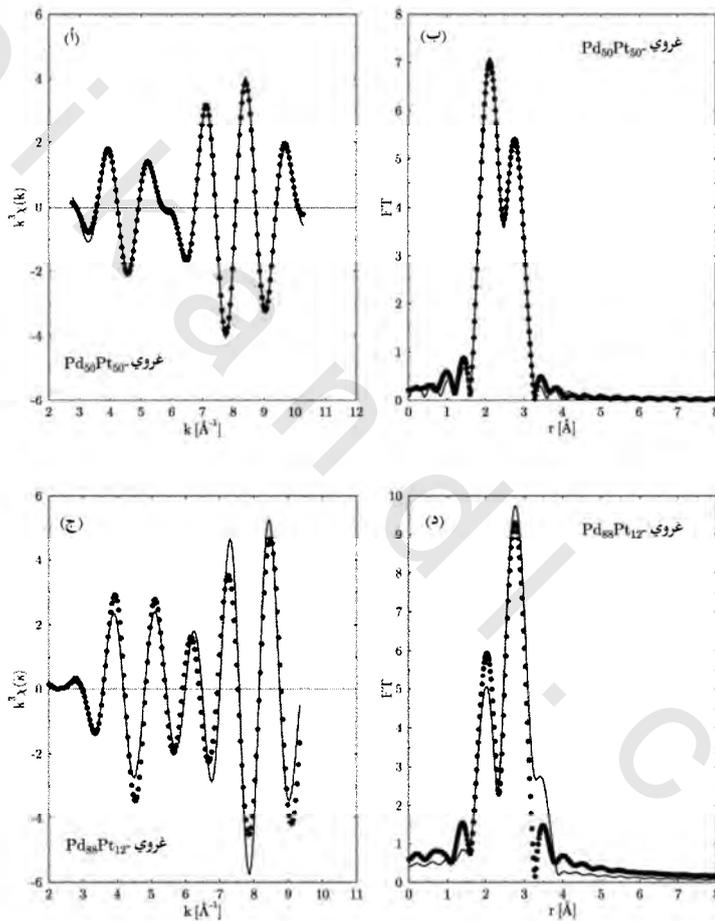
وسيعطي تحليل ريتفيلد لهذا النظام نتائج مختلفة بالطبع للجسيمات المختلفة، ولكن مع الأخذ في الاعتبار عدم وضوح هذه التراكيب، وقد تبدو البيانات المشتقة منها مشكوكا فيها، مثل قدرة حيود الأشعة السينية XRD للتفريق بين الأنواع المختلفة للتراكيب المذكورة أعلاه. وفي الواقع، فمن السهل فهم هذه الحالة، إن الفلزين- قيد الدراسة- قبالان للامتزاج بأي تركيز، وكلاهما يتبلور في تركيب *fcc* بثوابت شبكية، تتفاوت بمقدار ٠,٠٣ أنجستروم فقط.



الشكل رقم (٧, ١٠). بيانات حيود الأشعة السينية من جسيمات Pd_xPt_{100-x} النانوية. لاحظ التشابه الشديد بين مجموعات البيانات! (من المرجع [54]).

وما زالت بيانات طيف التركيب الدقيق لامتماص الأشعة السينية الممتد EXAFS من المواد نفسها، تؤدي إلى إشارات تداخل مختلفة، وبناء عليه (طور غير مصحح) تُظهر دوال التوزيع الشعاعي اختلافات واضحة، حتى في ظل الفحص البصري المجرد، كما هو موضح في الشكل رقم (٧،١١) لهذين النوعين من الجسيمات النانوية ثنائية الفلز. وتم تلخيص نتائج التحليل في الجدول رقم (٧،٥). وكاتجاه عام، لوحظ انكماش الشبكية والذي يكون أقوى في الجسيمات ثنائية الفلز. وهذا هو الاتجاه الذي كثيراً ما يُصادف في تحليل الجسيمات النانوية الصغيرة عموماً، وقد ذكر خصوصاً لعدد من الجسيمات ثنائية الفلز المتماثل من قبل العديد من المؤلفين (المراجع -25، 28، 31). وهناك تأثير آخر ملفت للنظر، هو الاختزال الكبير لأعداد التناسق المحددة. وهذا كثيراً ما يُصادف أيضاً في أنظمة الجسيمات النانوية. ويتفق هذا مع التوقعات جزئياً؛ لأن القدر الكبير من مشاركة الذرات المكونة للجسيم النانوية، يكون واقعاً على سطحه، وبالتالي لا تكون متناسقة بالكامل، ولكن لا يمكن تفسير الاختزال الملاحظ بالكامل بهذه الحجة. وعلى أية حال، فمثل هذه التقديرات تفرض وجود جسيمات كاملة، وسطوح جسيمات كاملة، والتي قد لا تصف بشكل كافٍ الحالة المدروسة، ومثال على ذلك، النتائج النظرية التي تم الحصول عليها في المرجع [32]. لقد تم الحصول على أسلوب مشابه لتفسير أعداد التناسق المخفضة بشدة، عندما تم اقتراح تحليل جسيمات الحديد Fe النانوية - على سبيل المثال - من قبل دي سيكو Di Cicco وآخرين [33، 34]. والمشكلة الأخرى التي قد تواجهنا، هي عوامل ديبياي - والر التي لا يمكن وصفها بشكل صحيح، والتي تكون مرتبطة بالتحليل القياسي لدالة توزيع زوج جاوس، وهي الأساس لإدراج توزيع الزوج الفعال في عامل ديبياي - والر. ومن الواضح أن هذا الافتراض مشكوك فيه في حالة الجسيمات النانوية. وبدلاً من ذلك، يمكن أن نواجه توزيع الروابط الطويلة التي تتشكل وكأنها جهد بئر مزدوج غير

متمائل، وبعيد جداً عن مثالية جاوس. وفي واقع الأمر، لقد قام بابانوف Babanov وآخرون [35] بإجراء تحليل طيف التركيب الدقيق لامتناس الأشعة السينية الممتد EXAFS بشكل أعم على جسيمات الكوبالت النانوية، وتوصل إلى استنتاج مفاده، أنه يمكن مشاهدة تناسق رباعي الطية في طبقة حدّ الجسيمات.



الشكل رقم (٧، ١١). تحليل طيف تركيب دقيق امتصاص الأشعة السينية الممتد EXAFS لجسيمات $\text{Pd}_x\text{Pt}_{100-x}$ النانوية. (أ، ج) دالة $\chi(k)$ والتطابق، (ب، د) تحويل فورييه المعدل والتطابق (من المرجع

وبصرف النظر عن كون دالة التوزيع الشعاعي الساكنة غير المتماثلة، التي نوقشت في المرجع [35]، يمكن أن تؤدي اهتزازات ذرات الكوبالت-الكوبالت غير المتوافقة إلى عدم تماثل ديناميكي في هذه الدالة، كما تم مناقشتها بالتفصيل في المرجع [36].

وعلى الرغم من أن التناسق المطلق للذرات الماصة قليل الأهمية كثيراً، إلا أن أعداد التناسق النسبية، يمكن أن تُنتج معلومات مهمة عن ترتيب الأنواع المختلفة للذرات. وكما هو موضح في الجدول رقم (٧.٥)، تتوافق أعداد التناسق النسبية للبلاتين Pt الماص مع التنبؤ الإحصائي تماماً، بشكل معقول وجيد بالنسبة للجسيمات الغنية بالبالاديوم Pd، بينما تكون مساهمة البلاتين Pt المجاور أعلى من مثل هذا النموذج المتوقع. ويمكن تفسير هذه النتيجة عن طريق التوزيع غير الإحصائي، بمعنى إذا حدث عزل جزئي لكل من ذرات البلاتين Pt والروثينيوم Ru، ويجعل هذا كلا من التوزيع الإحصائي للبلاتين Pt، والروثينيوم Ru، وتركيب الصدفة-القلب غير محتمل. وهكذا تنتج معلومات رئيسة عن مورفولوجيا الجسيم.

الجدول رقم (٧.٥). نتائج تحليل طيف تركيب دقيق امتصاص الأشعة السينية الممتد EXAFS لجسيمات Pd_xPt_{100-x} النانوية.

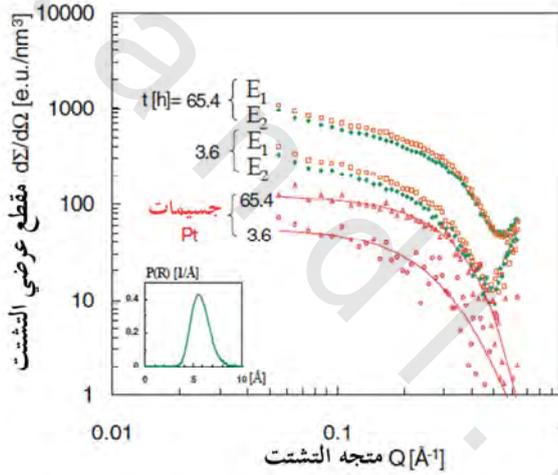
العينة	المشتت	R[Å]	N	N _{Pt} :N _{Pd} (نظرياً)	σ_i^2 [Å ²]	ΔE_0 [eV]
Pt ₁₀₀	بلاتين Pt	2.75±0.02	5.95±0.3		0.007±0.001	9.0±1
Pd ₅₀ Pt ₅₀	بلاتين Pt	2.72±0.02	3.4±0.3	2.27(1)	0.003±0.001	3.0±1
	بالاديوم Pd	2.70±0.02	1.5±0.3		0.002±0.001	3.0±1
Pd ₈₈ Pt ₁₂	بلاتين Pt	2.70±0.02	1.2±0.3	0.18(0.14)	0.001±0.001	-8.0±1
	بالاديوم Pd	2.73±0.02	6.8±0.3		0.010±0.001	6.0±1

٧,٥,٣ تشكيل جسيمات البلاتين النانوية Formation of Pt Nanoparticles

في رأيي، سوف يتم في المستقبل القريب فحص إحدى العمليات الأكثر إثارة للاهتمام بشكل منهجي، من أجل الاقتراب أكثر من سجلات الطبيعة في مجالات تشييد النظام النانوي الكيميائي الرطب، وتوصيف مفصل لتشكيل جسيمات نانوية، بعيداً عن المظاهر الحركية [37, 38]؛ لأن الفهم المفصل لهذه العمليات، وتطوير الأفكار للتحكم فيها وتوجيهها؛ سيكون ضرورياً لاستخدام القوة الكاملة لتشبيد جسيم نانوي كيميائي رطب، وكما يحدث من قبل الطبيعة نفسها. وهذا الاهتمام الشخصي، هو السبب أيضاً في أنني استخدمت هذا المثال لتطبيق تشتت الأشعة السينية صغير الزاوية SAXS (A)، على الرغم من أن- على سبيل المثال- قدرتها على تقديم معلومات عن أشكال الجسيمات، وفي التطبيق على شبكات الجسيمات والجسيمات المسامية، عُرضت بشكل أكثر وضوحاً في دراسات أخرى، مثلاً المراجع [39-43].

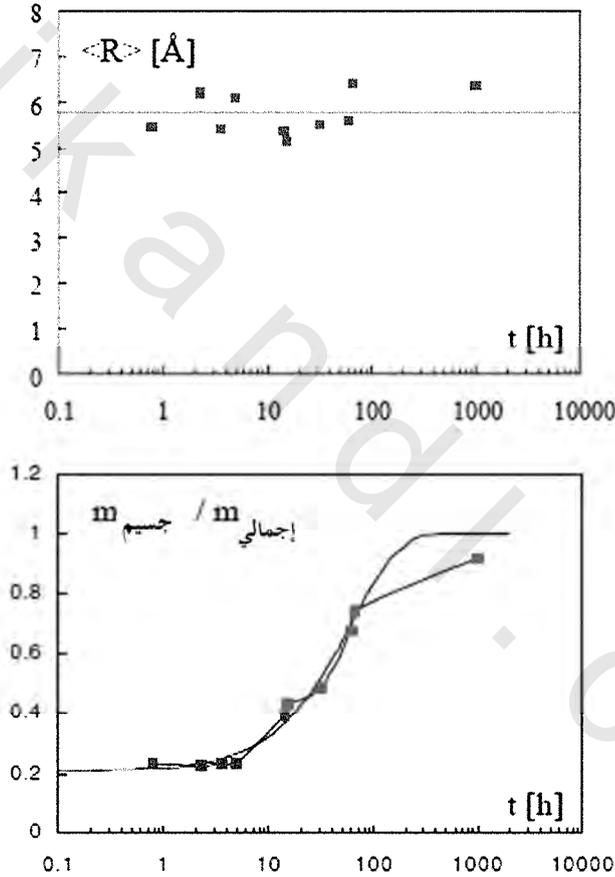
لقد تم وصف الآلية العامة لتشكيل العناقيد الفلزية النانوية من قبل تركيفيتش وكيم Turkevich and Kim [44]، وتتكون هذه الآلية من ثلاث خطوات، هي: التنوي، والنمو، والتكتل. وبشكل واضح، يمكن عمل توصيف مفصل للنمو باستخدام تشتت صغير الزاوية. وقد تم أداء مثل هذا التوصيف- على سبيل المثال- لتشبيد جسيمات البلاتين Pt النانوية باستخدام $Pt(acac)_2$ و $Al(alkyl)_3$ ، كمخلفات الانحلال educts، والتي تم وصفها بالتفصيل في المرجعين [45, 46]. وباستخدام تشتت الأشعة السينية صغير الزاوية ASAXS مابين الزمن على مقربة من حافة $Pt L_{III}$ ، يكون زمن التفاعل لعملية التنوي المدروسة ما بين ٠.٨ و ١٠٠٠ ساعة. وبتغيير طاقة الفوتون في هذه المنطقة، يمكن استخدام التغييرات في سعة التشتت لذرات البلاتين Pt؛ بسبب التشتت غير المنتظم لفصل مساهمة التشتت المجهول من الجزيئات العضوية في المحلول،

ومساهمات التشتت على ذرات البلاتين Pt. ويوفر الفرق المكتسب من مقطع التشتت العرضي (E_2-E_1) معلومات غير متحيزة عن توزيع جسيم البلاتين Pt فقط. يعرض الشكل رقم (٧, ١٢) النتائج بعد أزمنة تفاعل ٣,٦ و ٦٥,٤ ساعة في درجة حرارة الغرفة. ومن مطابقة المنحنى، يتضح أن التعامل مع جسيمات البلاتين Pt بمتوسط أنصاف أقطار $\langle R \rangle = ٥,٨$ أنجستروم، وكذلك بتوزيع حجم جسيم طبيعي لوغاريتمي أحادي النموذج، يكون ضيقاً إلى حد ما. وباستخدام نموذج ذي العشرين وجهاً المنتظم، فإن حجم الجسيم هذا، يكون مناظراً لثلاث وخمسين ذرة، ويتوافق جيداً مع الثاني في "الأعداد السحرية" "magic numbers" المفضلة بشدة من الذرات.



الشكل رقم (٧, ١٢). بيانات الـ ASAXS المقاسة خلال تشييد جسيمات البلاتين Pt النانوية بعد أزمنة تفاعل ٣,٦ و ٦٥,٤ ساعة، عند طاقات الأشعة السينية E_1 و E_2 ، تساوي ٤٦، ١١ كيلو إلكترون فولت، و ١١,٥٤ كيلو إلكترون فولت، وبمقاطع اختلاف عرضية مطابقة لجسيمات البلاتين Pt النانوية بأنصاف أقطار متوسطة $\langle R \rangle = ٥,٨$ أنجستروم، وذلك بفرض توزيع حجم جسيم طبيعي لوغاريتمي لنموذج أحادي. ولمزيد من التفاصيل انظر المرجع [45, 46].

وكما هو موضح في الشكل رقم (٧,١٣) وخلال التجربة، وجد أن جزءا ضئيلا من ذرات البلاتين، ينمو في هذه الجزيئات المستقرة، ولكن الحجم المتوسط للجسيمات وعرض التوزيع، يبقيان بدون تغيير. ويتم تحول كمية من ذرات البلاتين إلى جسيمات، $x = (m_{\text{particle}}/m_{\text{total}} - 0.206)/(1 - 0.206)$ ، ويتبع اعتماد الزمن اللوغاريتمي $x = 1 - \exp(-t/t_0)$ في الشكل رقم (٧,١٣).



الشكل رقم (٧,١٣). (أ) نصف قطر الجسيم $\langle R \rangle$ و(ب) الكسر الكتلة لتحول البلاتين Pt إلى جسيمات خلال تشييد جسيمات البلاتين Pt النانوية، التي تم مناقشتها في المرجعين [45, 46].

إن معدل التنوي إلى الجسيمات $[1-x(t)] \sim dx/dt$ ، يتناسب خطياً مع عدد الجزيئات الباردة في المحلول ، $[1-x(t)]$. إن الخطوة المتحكممة في المعدل بالنسبة لعملية التنوي ، هي تفكك جزيء الباردة ثنائي النواة غير المستقر حرارياً ، والذي اشتق تشكيله بمطيافية حيود الأشعة السينية XAS والرنين المغناطيسي NMR ، كما تم مناقشته في المراجع [45, 46]. إن هذه العملية ليست عملية تكتل محكومة بالانتشار اللاحق لذرات البلاتين ، صفرية التكافؤ الوحيدة إلى الجسيمات. كما يتضمن تشكيل هذا المعقد الوسيط جزيئات مخفض التوتر السطحي ، وتعني هذه النتيجة ضمناً ، أن التحكم في عملية التنوي فعلاً ، وخواص الجسيم النانوي المكتسبة ؛ قد يؤثران في طريقة التحكم ، من خلال تغيرات طفيفة في الأسلوب الكيميائي ، بمجرد فهمنا التفاعلات الكيميائية. وفي الحقيقة ، لوحظ مثل هذا الاعتماد الحساس -على سبيل المثال- جسيمات الكوبالت النانوية ، وتم مناقشة هذا الموضوع في المرجع [47].

إنه لأمر ممتع مقارنة هذه النتائج مع الدراسة التي أجريت مؤخراً من قبل منيو Meneau وآخرين [48] ، والتي اتبعت مفهوماً مماثلاً لمراقبة تشكيل جسيمات كل من كبريتيد الكادميوم CdS ، وكبريتيد الزنك ZnS في موقعها الأصلي *in situ* ، استناداً على مزيج من تركيب قرب حافة امتصاص الأشعة السينية SAXS محدد الزمن ، و تركيب دقيق امتصاص الأشعة السينية الممتد EXAFS. وقد لوحظ وجود عملية مكونة من خطوتين في تشكيل الجسيمات ، واللتي يمكن تفسيرهما كالنظيرين المضبوطين لخطوتي التنوي والنمو المقترحتين من قبل توركوفيتش Turkovich. وبعد مرور حوالي ٥ دقائق من زمن التفاعل ، تظهر جسيمات بقطر ٥ نانومتر. وفي الساعتين التاليتين ، تنمو هذه الجسيمات ، إلى أن تصبح بحجمها المتوازن النهائي ، والذي يساوي ٢٠ نانومتر. ولا توجد أي دلالة على تشكيل النوى الأصغر قبل ظهور الجسيمات بحجم ٥ نانومتر. وفي كلتا الحالتين ، وجد أن تبين الزمن المتحقق في هذه الدراسة غير كافٍ لتوفير نظرة ثاقبة

على الآلية الدقيقة المسئولة عن إضافة طبقات ذرية متتالية إلى قلب الجسيم وعملية التنوي، على الرغم من حقيقة أن عملية التشييد الكاملة تأخذ زمناً طويلاً جداً. وبشكل خاص، يبدو من المدهش عدم وجود ما يدل على كميات كبيرة من الجسيمات الأصغر، والتي تبدو لاقتراح أن حجم الجسيم المستقر الأدنى، هو ٥ نانومتر، وإن كنا في الحقيقة نفسر هذه الخطوة، باعتبارها عملية التنوي. وينبغي أن يؤدي فهم ما يحدث بالضبط في هذه المرحلة من تشكيل الجسيمات بالتفصيل، إلى التحكم المحسن جداً في تشييد الجسيمات النانوية الرطبة الكيميائية. وكما ينبغي التشديد على أن تطبيق تقنيات مطيافية امتصاص الأشعة السينية XAS في الموقع الأصلي مسموح به في بعض الحالات، ولكن التبصر داخل نافذة الزمن هذه غير مكتمل، كما تمت مناقشتها بالتفصيل في المقالات المذكورة أعلاه.

٦, ٧ الملخص والاستنتاجات Summary and Conclusions

ينبغي أن تكون المقاطع المذكور أعلاه نقلت إلى القراء، فكرة أن طرائق الأشعة السينية- وخاصة إذا أجريت في مصدر إشعاع سينكروتروني- هي عبارة عن مجموعة أدوات أساسية لفحص المواد نانوية التركيب. وهذه حقيقة، خصوصاً إذا تم تطبيقها في مجموعة (مزيج)، وذلك لأن لديها تداخل القوة والضعف. وحينما يكون حيود الأشعة السينية XRD قابلاً للتطبيق، (أي حينما تكون الجزيئات كبيرة بما فيه الكفاية، ومرتبطة بشكل كافٍ)، فهو الأداة الأساسية التي يمكن من خلالها تحديد طور الجسيمات، أو على الأقل قلوب الجسيمات. وتظل غير واضحة تماماً؛ لوجود أطوار غير متبلورة إضافية وصدفات رقيقة، وتبدو تحديدات الحجم باستخدام هذه التقنية في أنه يميل إلى المبالغة في حجم الجسيمات، وكذلك يكون تحديد أشكال الجزيئات غير ممكن.

وعلى النقيض من ذلك، تكون تقنية تشتت الأشعة السينية صغير الزاوية (غير منتظم) SAXS (A) أداة ممتازة لتوصيف الحجم والشكل، ومورفولوجيا الجسيمات. وعلاوة على ذلك، يمكن أيضاً أن يستخدم التقييم الحذر من تباين التشتت (مثال على ذلك، انظر المناقشة في المرجع [7])؛ لتحديد التركيب الكيميائي للجسيمات بشكل تقريبي. وبسبب الطبيعة الموضوعية جداً للمعلومات المكتسبة بتطبيق حيود الأشعة السينية XRD، يمكن اعتبار هذه التقنية أداة أساسية لتحديد التركيب الكيميائي للجسيمات، حتى إذا كانت صغيرة للغاية أو موجودة في الطور غير المتبلور. أيضاً يمكن أن تستنتج المعلومات التركيبية تحليلاً من إشارة التركيب الدقيق لامتصاص الأشعة السينية الممتد EXAFS، حتى إذا كانت هذه المعلومات - وبشكل ملحوظ - أقل دقة، أو كانت أكثر تعقيداً للاستخلاص مما هو عليه في حالة حيود الأشعة السينية XRD. وعموماً، يكون استخلاص المعلومات الإضافية في منطقة تركيب الحافة القريبة من امتصاص الأشعة السينية XANES صعباً، وخصوصاً إذا لم تتوفر أطوار مرجعية عيانية، على الرغم من أن التقدم الحديث في الحساب النظري لأطياف تركيب الحافة القريبة من امتصاص الأشعة السينية XANES وُلدى معين، أو وجد القدرة على سد هذه الفجوة. ومازال هناك طريق طويل، حتى يمكن اعتبار أن هذه المشكلة الأساسية تم إزالتها. وتظهر أيضاً الحسابات النظرية للإشارة إلى أن بعض المعلومات التقريبية عن شكل الجزيئات، قد يتحصل عليها فعلاً من مطيافية امتصاص الأشعة السينية XAS أيضاً [49]، ولكن هذه الحسابات تكون صعبة جداً للاستخلاص من البيانات الحقيقية. ومع ذلك، فأنا أعتقد - متحيزاً - أن مستقبل تحليل الجسيم النانوي يكمن في استخدام طرائق الأشعة السينية وتطويرها في المستقبل.

شكر وتقدير Acknowledgements

أنا مدين بالشكر والعرفان إلى كل من الأستاذ الدكتور بونيمان H. Bönnemann ، والدكتور جي كول G. Köhl ، والدكتور ك. موراس K. Moras ؛ لمشاركتهم في هذا الفصل.

ملحق : الوصف الرسمي لتفاعل الأشعة السينية مع المادة

Appendix: Formal Description of the Interaction of X-Rays with Matter

A.1 أسلوب العام A.1 General Approach

تتألف معادلة هاميلتون الكاملة لهذا النظام الفيزيائي من ثلاثة مكونات ، هي : حالة هاميلتون الأرضية للمادة :

$$(A1) \quad H_0 = \sum_j \left\{ \frac{1}{2m} (\vec{p}_j^2 - eU_N(\vec{r}_j)) \right\} + \frac{e^2}{2} \sum_{ij} \frac{1}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|}$$

وصف هاميلتون للمجال الإشعاعي :

$$(A2) \quad H_{rad} = \sum_{\vec{k}\lambda} \hbar \omega_k (a^+(\vec{k}, \lambda) + \frac{1}{2})$$

والمعادلة التي تصف التفاعل بين المادة والمجال الإشعاعي :

$$(A3) \quad H = -\frac{e}{mc} \sum_j \vec{A}(\vec{r}_j) \vec{p}_j + \frac{e^2}{2mc^2} \sum_j \vec{A}^2(\vec{r}_j) - \frac{e\hbar}{mc} \sum_j \vec{\sigma}_j [\vec{\nabla} \times \vec{A}(\vec{r}_j)] - \frac{e\hbar}{2(mc)^2} \frac{e^2}{c^2} \sum_j \vec{\sigma}_j [\vec{A}(\vec{r}_j) \times \vec{A}(\vec{r}_j)]$$

(قائمة كاملة للمتغيرات ومعانيها موضحة في نهاية هذا الفصل). كلما كانت H' صغيرة مقارنة بـ H_0 ، فيكون من الممكن تطبيق نظرية الاضطراب perturbation theory لتحديد عمل H' على النظام. وتكون الأجزاء المختلفة من H' ذات علاقة للظواهر المختلفة ،

تكون حدود تفاعل هاميلتون الخطية بالنسبة إلى $A(r)$ مناظرة للامتصاص والانبعاث، بينما الحدود التربيعية quadratic في $A(r)$ ، تكون مناظرة لعملية مشابهة لتشتت الفوتونين. لاحظ أن هذا لا يدل فقط على مساهمات الحدين الثاني والرابع في المعادلة (A3)، ولكن على عمليات من الدرجة الثانية، كذلك تتضمن حدود التفاعل الأول والثالث على التوالي. إن تطبيق نظرية الاضطراب على تفاعل هاميلتون هذا للحدود ذات العلاقة الخاصة، (والتي تم انتقاؤها بالتجربة الخاصة بها)، آخذين في الاعتبار أن جهد المتجه $A(r)$ ، يمكن كتابته في تكميم ثانٍ كالتالي :

$$(A4) \quad \bar{A}(\vec{r}) = \sum_{k\lambda} \sqrt{\left(\frac{2\pi\hbar c^2}{V\omega_k}\right)} \left\{ \bar{\epsilon}(\vec{k}, \lambda) a(\vec{k}, \lambda) e^{i\vec{k}\vec{r}} + \bar{\epsilon}^*(\vec{k}, \lambda) a^\dagger(\vec{k}, \lambda) e^{i\vec{k}\vec{r}} \right\}$$

ونحصل على المعادلة الخاصة بظاهرة الامتصاص:

$$(A5) \quad \mu = \left(\frac{2\pi e}{m}\right)^2 \frac{1}{\omega_0 V} \sum_{n_1} \left| \left\langle n_1 \left| \sum_j e^{i\vec{k}_0 \vec{r}_j} \bar{\epsilon}_0 \vec{p}_j \right| n_0 \right\rangle \right|^2 \delta(E_{n_0} + \hbar\omega_0 - E_{n_1})$$

وفي المقابل، نحصل على عمليات التشتت:

$$(A6) \quad w_{scat}(n_0 \vec{K}_0 \rightarrow n_1 \vec{K}_1) = \frac{2\pi}{\hbar} \left(\frac{c^2 \hbar 2\pi}{V \sqrt{\omega_0 \omega_1}} \right)^2 r_0^2 \delta(E_{n_0} + \hbar\omega_0 - E_{n_1} - \hbar\omega_1) * \\ * \left\langle n_1 \left| \sum_j e^{i\vec{k}_0 \vec{r}_j} \right| n_0 \right\rangle \bar{\epsilon}_0 \bar{\epsilon}_1 - \frac{i\hbar\omega_0}{mc^2} \left\langle n_1 \left| \sum_j e^{i\vec{k}_0 \vec{r}_j} \vec{\sigma}_j \right| n_0 \right\rangle \bar{\epsilon}_0 \times \bar{\epsilon}_1 + \\ + \frac{1}{m} \sum_z \sum_{ij} \left\{ \frac{\left\langle n_1 \left| \bar{\epsilon}_1 \vec{p}_i - i\hbar(\vec{k}_1 \times \bar{\epsilon}_1) \vec{\sigma}_i \right| n_0 \right\rangle e^{i\vec{k}_1 \vec{r}_j}}{E_{n_0} - E_z + \hbar\omega_0 + \frac{i}{2} \Gamma_z} * \left\langle z \left| \bar{\epsilon}_0 \vec{p}_j - i\hbar(\vec{k}_0 \times \bar{\epsilon}_0) \vec{\sigma}_i \right| n_0 \right\rangle e^{i\vec{k}_0 \vec{r}_j} \right\} + \\ \left. \left\langle n_1 \left| \bar{\epsilon}_1 \vec{p}_j - i\hbar(\vec{k}_1 \times \bar{\epsilon}_1) \vec{\sigma}_i \right| n_0 \right\rangle e^{i\vec{k}_1 \vec{r}_j} * \frac{\left\langle z \left| \bar{\epsilon}_1 \vec{p}_i - i\hbar(\vec{k}_1 \times \bar{\epsilon}_1) \vec{\sigma}_i \right| n_0 \right\rangle e^{i\vec{k}_1 \vec{r}_j}}{E_{n_0} - E_z + \hbar\omega_1} \right\} \right|^2$$

وعلى أية حال، تجدر الإشارة إلى أنه إذا ما أخذنا في الاعتبار تشتت الفوتونات، التي لها طاقة مرتفعة مقارنة بطاقات الترابط النموذجية للإلكترونات، فإن الحد الأول فقط من الصيغة المذكورة أعلاه، يساهم بشكل ملحوظ.

A.2 حيود الأشعة السينية X-Ray Diffraction

في حيود الأشعة السينية، يتم قياس عمليات التشتت المرنة، والتي تشير ضمناً إلى أن الأعداد الموجية k_0 و k_1 ، وكذلك الطول الموجي وطاقة الفوتون؛ تبقى ثابتة. وفي الوقت نفسه، من خلال تعريف العملية المرنة، تبقى الحالات الابتدائية والنهائية للنظام، الذي يحدث فيه التشتت متطابقة أو متماثلة. وبالعامل على طاقات الفوتون التي تكون مرتفعة، مقارنة إلى مستويات الطاقة في نظام التشتت، وتكون مساهمة الحد الأول في المعادلة (A6)؛ هي السائدة، وبالتالي يتعين علينا أن نقيم عنصر المصفوفة:

$$(A7) \quad \left\langle n_0 \left| \sum_j e^{i\vec{k}\vec{r}_j} \right| n_0 \right\rangle = \int \Psi_{n_0}^* \sum_j \delta(r - r_j) \Psi_{n_0} \cdot e^{i\vec{k}\vec{r}} d^3r = \int \rho_c(\vec{r}) e^{i\vec{k}\vec{r}} d^3r$$

الذي يتناسب مع سعة التشتت $A(q)$. إن شدة التشتت المرصود، تتناسب مع مربع القيمة المطلقة لعنصر المصفوفة هذه، وهكذا تكون مرتبطة بتوزيع الشحنة في المادة قيد الفحص، بواسطة تحويل فورييه. وفي الشبكية الدورية، يعطى هذا عن طريق تراكم الكثافة الإلكترونية في خلايا وحدة التركيب المتمركزة في مواقع الشبكية المختلفة R_l ، وبمعنى آخر:

$$(A8) \quad \rho_c(\vec{r}) = \sum_l \rho(\vec{r} - \vec{R}_l) = \int \sum_l \delta(\vec{r}' - \vec{R}_l) \rho(\vec{r} - \vec{r}') d^3r' = \int \sum_l n_l(\vec{r}') \rho(\vec{r} - \vec{r}') d^3r'$$

حيث n_L تصف كثافة النقاط الشبكية في البلورة، ويكون من الممكن إعادة كتابة المعادلة (A6) كالآتي:

$$(A9) \quad \left\langle n_0 \left| \sum_j e^{i\vec{k}\vec{r}_j} \right| n_0 \right\rangle = \int n_L(r') e^{i\vec{k}\vec{r}'} d^3 r' \int \rho_c(\vec{r}) e^{i\vec{k}\vec{r}} d^3 r = F_L(\vec{K}) F(\vec{K})$$

والذي يؤدي إلى الفصل بين عوامل تركيب الشبكية F_L ، وخلية وحدة التركيب F على الترتيب. وبما أن الشبكية تكون منفصلة، ويمكن التعبير عن كل نقطة شبكية في الفراغ بدلالة متجهات القاعدة، فإن التعبير عن مساهمة عوامل تركيب الشبكية إلى احتمالية التشتت، يمكن تبسيطه إلى:

$$(A10) \quad |F_L(\vec{K})|^2 = \left| \sum_{l_1, l_2, l_3}^{N_1-1, N_2-1, N_3-1} e^{i\vec{K}(l_1\vec{a}_1 + l_2\vec{a}_2 + l_3\vec{a}_3)} \right|^2 = \left| \prod_{j=1}^3 \left(\sum_{l_j=1}^{N_j-1} e^{il_j\vec{K}\vec{a}_j} \right) \right|^2 = \prod_{j=1}^3 \frac{\sin^2(N_j\vec{K}\vec{a}_j)/2}{\sin^2(\vec{K}\vec{a}_j)/2}$$

إن الدالة المتمثلة بهذه الصيغة، تُظهر قيمة قصوى عند قيم منفصلة من نقل العزم فقط، وتحدث قمم الحيود المرصودة تجريبياً في هذه المواقع. وعند قيم N_L الكبيرة، يختزل هذا المعامل إلى دالة دلتا ديراك Dirac delta، التي تعكس شروط براغ المستخدمة في الوصف البديهي السابق لمبادئ حيود الأشعة السينية، كما هو موضح في المعادلة:

$$(A11) \quad |F_L(\vec{K})|^2 = N_L^2 \sum_{\vec{G}} \delta(\vec{K} - \vec{G})$$

والمشكلة التي ستحل في حيود الأشعة السينية بأسلوب معكوس بالنسبة للوصف المطور حتى الآن؛ لأنه من نمط الحيود المرصود:

$$(A12) \quad \frac{d\sigma}{d\Omega} \propto \sum_{\vec{G}} \delta(\vec{K} - \vec{G}) |F(\vec{K})|^2$$

يحتاج الشخص لتحديد ترتيب الذرات ، وكذلك توزيع الشحنة في عينة معينة. ولذلك ، وعلى وجه التحديد ، يتم تحديد فقط القيمة المطلقة لسعة التشتت في تجربة الحيود ، ويترك الطور بدون تحديد. إن تجارب التشتت غير المنتظم قريبة من ترددات رنين النظام ، حيث تساهم جميع حدود المعادلة (A6) في البيانات المقاسة ، ويمكن استخدامها لحل هذه المشكلة.

A.3 التشتت صغير الزاوية A.3 Small-Angle Scattering

إن الفرق الرئيس بين التمثيل النظري لعملية التشتت ، ومعالجة الحيود التي نُوقشت أعلاه ، هو السبيل لوصف الكثافة الإلكترونية. ويعني التشتت تحت الزوايا الكبيرة ضمناً ، أن المسافة بين مراكز التشتت التي قد تتداخل بشكل هدام تكون صغيرة ؛ مما يؤدي إلى مفهوم التشتت الموضعي ، والذي يؤدي فيه عامل تركيب الشبكية دوراً مهيمناً. وعلى النقيض من ذلك ، يكون لعملية التشتت صغير الزاوية أبعاد أكبر بكثير ذات صلة ، ووصفها باستخدام الكثافة الإلكترونية المتوسطة ، يُسهل الوصف التحليلي للعملية. ولذلك كالسابق ، يتم الحصول على سعة التشتت في اتجاه متجه تشتت معين من التالي :

$$(A13) \quad A(\vec{q}) = \int_V \rho(\vec{r}) e^{-i\vec{q}\vec{r}} d^3r$$

وشدة التشتت بالتالي :

$$(A14) \quad I(\vec{q}) = \iint_V \rho(\vec{r}_1) \rho(\vec{r}_2) e^{-i\vec{q}(\vec{r}_1 - \vec{r}_2)} d^3r_1 d^3r_2$$

حيث تعد r كمتجه المسافة بين r_1 و r_2 ، وكثافة الأزواج الإلكترونية بفواصل مقداره $\rho(r)$ ، ويكون من الممكن إعادة تفسير هذا الكيان الذي يتم قياسه بتشتت الأشعة السينية صغير الزاوية SAXS ، كتحويل فورييه لدالة ارتباط الزوج :

$$(A15) \quad I(\vec{q}) = \int_V \rho'(\vec{r})^2 e^{-i\vec{q}\vec{r}} d^3r$$

وهدف الدراسة، هو استعادة دالة ارتباط الزوج، بمعنى المعلومات بالنسبة لقدرة التشتت، توجد على بعد ما من ذرات الامتصاص. إن السحر الخاص لهذا الأسلوب، هو قدرته على التكيف بصورة أفضل للأبعاد الأكبر، والتي تستلزم تغطيتها من أسلوب مركز التشتت الموضعي، الذي ناقشناه سابقاً، حيث إن تمثيل حبيبة معينة على مقياس نانومتري، يكون لها من الآلاف إلى الملايين من مراكز التشتت الموضعية التي تحتاج إلى التمعن فيها. ومع ذلك، وفي حين أن هذا الأسلوب، هو الأكثر فائدة في أغلب الأحيان لتقييم البيانات العملية، فإن مفهوم توزيع كثافة الشحنة الموضعية أقل بديهية أحياناً من المناقشة من ناحية مراكز التشتت الموضعية، كما هو مستخدم في المقطع (٧،١،٣).

A.4 امتصاص الأشعة السينية X-Ray Absorption

يتم قياس اندثار أو فناء الفوتون في تجربة امتصاص الأشعة السينية؛ ولذلك يتبع المعادلة (A5)، حيث يتناسب معامل الامتصاص الضوئي μ ، مع المجموع الكلي لكل الحالات النهائية التي يمكن أن تحدث فيها إثارة من مربع عنصر مصفوفة الانتقال بين الحالة الابتدائية الخاصة منها $\langle n_0 |$ ، والحالات النهائية $|n_1\rangle$. ويمكن تقريب عامل الانتقال للفوتون الساقط بشكل جيد بعامل ثنائي القطب z ، والذي يؤدي مباشرة إلى قواعد الانتقال $\Delta l = +1$ و $\Delta m = +1, 0, -1$. وبعد ذلك - على سبيل المثال - ستفحص إثارة K و L_1 حالات p-، وإثارة $L_{2/3}$ بشكل سائد حالات d- وجزئياً حالات s- وهكذا. ولذا يسمح طيف امتصاص الأشعة السينية XAS بتحليل المسقط - l من التركيب الإلكتروني لنظام معين. وبعمل تقريب جيد للإثارة إلى الحالات النهائية، يكون هناك المسقط ذرياً كذلك.

وبالنسبة للحالات النهائية التي تكون بحالات تكافؤ (مرتبطة)، فإن طرائق الكيمياء النظرية المدارية الجزيئية، يمكن أن توفر ثروة من المعلومات [12, 50]؛ مما يجعل تفسير الأطياف ممكناً، حتى إذا لم يكن هناك مراجع متوفرة لبصمة الإصبع fingerprinting أو للتأكد، ولكن غالباً ما ينمو هذا الوصف المناسب لمنطقة الحافة أكثر، ويصبح أكثر صعوبة مع زيادة طاقة الفوتون. ومن ناحية أخرى، وباستخدام أسلوب التشتت النظري، يتم التوصل إلى وصف تكميلى، ويكون من السهل تحويل الصيغة المذكورة أعلاه إلى هذا النوع من الصورة عن طريق إدراج:

$$(A16) \quad -\frac{1}{\pi} \Im G(E) = \sum_{n_1} |n_1\rangle \delta(E - E_{n_0 n_1}) \langle n_1|$$

مما يلغي الحاجة لحساب الحالات النهائية. وبعد ذلك، نستطيع أن نعبر عن دالة جرين Green's function $G(E)$ بدلالة نظرية التشتت؛ مما يؤدي إلى معادلة العامل:

$$(A17) \quad G = G^0 + G^0 V G = G^0 + G^0 T G^0$$

وعلى أية حال، يمكن حل هذه المعادلة بطريقة تكرار التعويض، بدلالة معامل الانتشار الحر G^0 ، ومصفوفة التشتت T ، وكما يوجد G على جانبي المعادلة. وبشكل بديل، يمكن التعبير عن دالة جرين بدلالة مصفوفة التشتت T ، ومعامل الانتشار الحر G^0 فقط. ويمكن تطوير مصفوفة T لهذه المشكلة المذكورة هنا، إلى ما يسمى توسيع المسار (المراجع [51]، والمراجع الواردة فيه)، والذي قد يتقارب أولاً:

$$(A18) \quad G = G^a + \sum_{i \neq 0} G^a t_i G^a + \sum_{i \neq j; i, j} G^a t_i G^0 t_j G^a + \sum_{i, j, k, \dots} \dots$$

ويعني هذا أن مصفوفة T ، حُفِضت لإحداث التشتت الموضعي t الحادث في الذرة i ، j ، وهكذا. ولوصف الظواهر قرب عتبة الامتصاص، فإن تطوير المسار

يحتاج لأن يتم استبداله بالجمع الضمني على كل مسارات التشتت، كما تحقق - على سبيل المثال- باتباع أسلوب التشتت المتعدد الكامل؛ لأن احتمال التشتت يكون مرتفعاً. وعند مستويات الطاقة العالية نسبة إلى حافة الامتصاص، يمكن أن يقتصر التطوير على معالجة ظواهر التشتت الوحيد فقط، والتي تنتج الوصف النظري للعمليات، من خلال صيغة التركيب الدقيق لامتناص الأشعة السينية الممتد للعمليات، والتي تسمح بالاستخراج التحليلي للبارامترات التركيبية لمادة معينة: EXAFS،

$$(A19) \quad \chi(k) = \sum_j S_{0j}^2(k) \frac{N_j}{kr_j^2} F_j(k) e^{-2r_j/\lambda_j(k)} e^{-2\sigma_j^2 k^2} \sin(2kr_j + \Phi_{cj}(k))$$

وترتبط كل من مسارات التشتت Z مع مجموعة من المتغيرات المحددة، مثل التعداد N_j ، الذي يحدث به، والمسافة إلى المشتت r_j ، وطور التشتت وسعة المشتت الخلفي Φ_j و F_j ، وتوفر كلا من السعة وحد الطور.

ويختلف حد الطور (أي دالة جيبية) بشكل دوري بـ $2kr_j$ ، وتحتوي على إزاحة طور δ_c ، والتي يعاني منها الإلكترون الضوئي عند الخروج والدخول من الذرة الممتصة، وخلال تفاعله مع الإلكترون المشتت. ويعني هذا أنه لا يوجد سوى متغيرين فقط يؤثران على دالة الطور: r_j و E_0 ، وكما لا يمكن ملاحظة الأخير مباشرة، ولكن يمكن استخدامه لعمل ضبط دقيق للمقياس - k . ويسمح هذا باستخراج مسافات بدقة تصل إلى $\pm 1\%$.

أما الجزء الخاص بالسعة، فيكون أكثر تعقيداً، وبصرف النظر عن عدد المشتتات الخلفية في غلاف معين N_j ، فإنها تعتمد على سعة التشتت F_j من الذرات المجاورة المشاركة. ويسمح هذا بتحديد نوع الذرة المساهمة في مسار معين. وعلاوة على ذلك، فهناك حدان خاصان بالفقد، هما S_0^2 و $e^{-2r/\lambda(k)}$. ويظهر الحد الأول نتيجة للحقيقة القائلة بأن سعة التركيب الدقيق لامتناص الأشعة السينية الممتد EXAFS،

تكون مختزلة بعمليات إثارة متعددة الإلكترونات، التي لم تحتو (ترد) في صورة الإلكترون الواحد المطورة أعلاه. ويصف الحد الثاني، $e^{-2r/\lambda(k)}$ ، تأثيرات زمن العمر المحدود للحالة النهائية، بمعنى يمكن أن تحدث تلك العمليات غير المرنة لموجة الإلكترون المنتشرة أو الانتشارية، وهكذا تعمل على تدمير الترابط اللازم للحصول على تداخل بين موجة الإلكترون الضوئي الخارج والمشتت. ومن حيث المبدأ للمادة المجهولة كلا البارامترين، خصوصاً اعتماد k على S_0^2 ، يكونا أكثر أو أقل بعداً عن المتناول التحليلي. وعادة نحاول تحديد S_0^2 لمركب مرجعي معروف جيداً كعمل تقريبي، وعند القيام بذلك، ضع في اعتبارك أنه يجب أن تستخدم مدى k -متطابقاً. وأخيراً، يجب أن نضع في اعتبارنا أنه حتى في النظام البلوري المثالي، لا تقع جميع الذرات في مواقعها المثالية في درجات الحرارة المحدودة، ويؤدي هذا إلى المفهوم المشهور لإدخال معامل ديبي-والر σ^2 ؛ لوصف توزيع المسافة المستحث حرارياً المتوسط. ومع ذلك، وفي حالة صيغة التركيب الدقيق لامتناس الأشعة السينية الممتد EXAFS، يتكون هذا العامل فعلياً من مساهمة حرارية واستاتيكية، حيث يكون مفهوماً ضمناً، أن المساهمة الاستاتيكية تتبع توزيع جاوس، ولا يتم رصد أي تأثيرات لا توافقية. وإذا كان لدينا الحق في الوصول إلى البيانات المعتمدة على درجة الحرارة، فيكون من الممكن عزل كل من المساهمين. وبإجراء التحليل التراكمي [52, 53]، يكون من الممكن التعامل مع دوال توزيع المسافة اللامتماثلة؛ ولذلك يشترك الكثير من المتغيرات في تحديد السعة، وبالتالي يكون عدد التناسق الفعلي المراد تحديده مرتبطاً ارتباطاً وثيقاً بالمتغيرات الأخرى، وهكذا في أغلب الأحيان، يكون بارامترين إلى حد ما ببعض الخطأ فعلاً.

المتغيرات Variables

متجه التشتت	\vec{q}
متجه موجة الجسيم (فوتون، إلكترون) قبل التفاعل	\vec{k}_0
متجه موجة الجسيم بعد التفاعل	\vec{k}
الطول الموجي للفوتون	λ
عدد صحيح موجب	n
المسافة بين اثنين من المستويات الشبكية البلورية بمعاملات ميلر h, k, l	d_{hkl}
زاوية براغ	θ_B
قطر الجسيم (النانوي)	D
عرض انعكاس براغ	B
شدة (مشتتة) ملاحظة تناظر متجه تشتت معين	$I(\vec{q})$
عامل ثابت	C
الحجم (جسيم أو لخلية أولية)	V
سعة التشتت	f
متجه يعرف نقطة في فراغ (حقيقي ثلاثي الأبعاد)	\vec{r}
دالة توزيع الجسيم الشعاعية	$g(r)$
دالة توزيع الحجم	$d(D)$
عامل شكل $(= \left \frac{1}{V} \int_V e^{i\vec{q}\vec{r}} d^3r \right ^2)$	S_1
السطح	A
تفاضل المقطع العرضي (الزاوي)	$\frac{d\sigma}{d\Omega}$
تباين التشتت	Δn_f
نصف قطر جونيير	R_g

كتلة الإلكترون	m
ثابت بلانك المعياري	\hbar
هاميلتون للحالة الأرضية، مجال الإشعاع وتفاعل الفوتون مع المادة على التوالي	H_0, H_{rad}, H'
شحنة أولية	e
عامل عزم الجسيم j	\vec{p}_j
جهد النوى في نظام معين من الذرات	U_N
عامل الاندثار والنشوء للمجال الكهرومغناطيسي	a^+, a^-
التردد الشعاعي المناظر لفوتون بمتجه موجة \vec{k}	$\omega_{\vec{k}}$
جهد متجه المجال الكهرومغناطيسي	$\vec{A}(\vec{r})$
سرعة الضوء	c
مصفوفة الغزل	σ_j
متجه الاستقطاب	$\vec{\epsilon}(\vec{k}, \lambda)$
الحالات الوسيطة/النهائية/الابتدائية	n_0, n_1, z
طاقة الحالة i	E_i
احتمالية التشتت للعملية تغير الحالة الواردة n_0, k_0 إلى الحالة الخارجة n_1, k_1	$w_{scat}(n_0 \vec{k}_0 \rightarrow n_1 \vec{k}_1)$
دالة ديراك	$\delta(\dots)$
عرض الحالة الوسيط z	Γ_z
الدالة الموجية للحالة i	Ψ_i
الكثافة الإلكترونية	$\rho(\vec{r})$
الجزء التخيلي من دالة معقدة	\Im

دالة جرين	G
معامل انتشار الإلكترون الحر	G^0
مصفوفة-T العالمية	T
مصفوفة-T الموضعية عند مركز تشتت i	t_i
عامل تخفيض السعة	S_0^2
عامل ديبيي- والر	σ^2
سعة التشتت	F_j
طور التشتت للماص c و المسار z	Φ_{cj}
طول مسار الإلكترون الحر المتوسط	λ_j

المراجع References

- 1 B. D. Cullity, *Elements of X-Ray Diffraction*, Addison-Wesley, Reading, 1978.
- 2 H. D. Bartunik, Crystal structure analysis of biological macromolecules by synchrotron radiation diffraction, in *Handbook of Synchrotron Radiation*, Vol. 4, eds. S. Ebashi, M. E. Koch, E. Rubenstein, Elsevier, New York, 1991.
- 3 D. E. Cox, Powder diffraction, in *Handbook of Synchrotron Radiation*, Vol. 3, eds. G. S. Brown, D. E. Moncton, North Holland, Amsterdam, 1991.
- 4 H. Bönemann, R. M. Richards, Nanoscopic metal particles—synthetic methods and potential applications, *Eur. J. Inorg. Chem.* 2001, 10, 2455–2480.
- 5 H. M. Rietveld, The Rietveld method—a historical perspective, *Aust. J. Phys.* 1988, 41, 113–116.
- 6 F. Izumi, The Rietveld method and its applications to synchrotron x-ray powder data, in *Application of Synchrotron Radiation to Materials Analysis*, eds. H. Saisho, Y. Gohshi, Elsevier, Amsterdam, 1996.
- 7 K. Kajiwara, Y. Hiragi, Structure analysis by small-angle x-ray scattering, in *Application of Synchrotron Radiation to Materials Analysis*, eds. H. Saisho, Y. Gohshi, Elsevier, Amsterdam, 1996.
- 8 O. Glatter, O. Kratky, *Small Angle X-Ray Scattering*, Academic Press, London, 1986.
- 9 H. B. Stuhmann, Small angle x-ray scattering of macromolecules in solution, in *Synchrotron Radiation Research*, eds. H. Winick, S. Doniach, Plenum Press, New York, 1980.
- 10 H. Modrow, J. Hormes, F. Visel, R. Zimmer, Monitoring thermal oxidation of sulfur crosslinks in SBR-elastomers by quantitative analysis of sulfur K-edge XANES-spectra, *Rubber Chem. Technol.* 2001, 74, 281–294.

- 11 B. K. Teo, EXAFS: *Basic Principles and Data Analysis*, Springer Series Inorganic Chemistry Concepts, Vol. 9, Springer, Berlin, 1986.
- 12 J. Stöhr, *NEXAFS Spectroscopy*, Springer Series in Surface Sciences, Vol. 25, Springer, Berlin, 1992.
- 13 S. S. Hasnain, H. Kamitsubo, D. M. Mills (eds.), Proceedings of the Eleventh International Conference on X-Ray Absorption Fine Structure: XAFS XI'. *J. Synchrotron Radiat.* 2001, 8.
- 14 A. Prange, H. Modrow, X-ray absorption spectroscopy and its application in biological, agricultural and environmental research *Rev. Environ. Sci. Biotechnol.* 2003 1, 259–276.
- 15 C. B. Murray, S. Sun, W. Gauschler, H. Doyle, T. A. Betley, C. R. Kagan, Colloidal synthesis of nanocrystals and nanocrystal superlattices. *IBM J. Res. Dev.* 2001, 47, 45–56.
- 16 F. Fettar, F. S. Lee, F. Petroff, A. Vaures, P. Holody, L. F. Schelp, A. Fert, Temperature and voltage dependence of the resistance and magnetoresistance in discontinuous double tunnel junctions. *Phys. Rev. B* 2002, 65, 174415.
- 17 B. M. Berkovsky, V. F. Medvedev, M. S. Krakov, *Magnetic Fluids: Engineering Applications*, Oxford University Press, Oxford, 1993.
- 18 S. Sun, C. B. Murray, Synthesis of monodisperse cobalt nanocrystals and their assembly into magnetic superlattices. *J. Appl. Phys.* 1999, 85, 4325–4330.
- 19 V. F. Puentes, K. M. Krishna, P. A. Alivisatos, Synthesis, self-assembly, and magnetic behavior of a two-dimensional superlattice of single-crystal epsilon-Co nanoparticles. *Appl. Phys. Lett.* 2001, 78, 2187–2189.
- 20 H. Modrow, S. Bucher, J. Hormes, R. Brinkmann, H. Bönemann, Model for chainlength-dependent core-surfactant interaction in N(alkyl)4Cl-stabilized colloidal metal particles obtained from x-ray absorption spectroscopy *J. Phys. Chem. B* 2003, 107, 3684–3689.
- 21 V. G. Palshin, R. Tittsworth, J. Hormes, E. I. Meletis, X. Nie, J. Jiang, H. Modrow, *Size-dependence of the Co-phase in nanocrystalline thin films*, in *From the Atomic to the Nano-Scale*, eds. C. T. Whelan, J. H. McGuire, Proceedings of the International Workshop, Old Dominion University Dec. 12–14, 2002, Old Dominion University, 2003, pp. 99–125, ISBN 0–9742874–0-7.
- 22 P. Zhang, T. K. Sham, Tuning the electronic behavior of Au nanoparticles with capping molecules. *Appl. Phys. Lett.* 2002, 81, 736–738.
- 23 P. Zhang, T. K. Sham, X-ray studies of the structure and electronic behavior of alkanethiolate-capped gold nanoparticles: The interplay of size and surface effects *Phys. Rev. Lett.* 2003, 90, 245502.
- 24 L. X. Chen, T. Liu, M. C. Thurnauer, R. Csencits, T. Rajh, Fe₂O₃ nanoparticle structures investigated by x-ray absorption near edge structure, modifications and model calculations. *J. Phys. Chem. B* 2002, 106, 8539–8546.
- 25 H. Modrow, Tuning nanoparticle properties—the x-ray absorption spectroscopic point of view. *Appl. Spectr. Rev.* 2004, 39, 183–290.
- 26 H. Modrow, N. Palina, C. S. S. R. Kumar, E. E. Doomes, M. Aghasyan, V. Palshin, R. C. Tittsworth, J. C. Jiang, J. Hormes, Characterization of size

- dependent structural and electronic properties of CTAB-stabilized cobalt nanoparticles by x-ray absorption spectroscopy. Accepted by *Phys. Scripta*, in print.
- 27 Z. Wu, J. Zhang, R. E. Benfield, Y. Ding, D. Grandjean, Z. Zhang, X. Ju, Structure and chemical transformation in cerium oxide nanoparticles coated by surfactant cetyltrimethylammonium bromide (CTAB): an x-ray absorption spectroscopic study. *J. Phys. Chem. B* 2002, 106, 4569–4577.
 - 28 C. W. Hills, N. H. Mack, R. G. Nuzzo, The size dependent structural phase behaviors of supported bimetallic (Pt-Ru) nanoparticles. *J. Phys. Chem. B* 2003, 107, 2626–2636.
 - 29 H. Bönemann, W. Brijoux, J. Richter, R. Becker, J. Hormes, J. Rothe, The preparation of colloidal Pt/Rh alloys stabilized by NR₄⁺ and PR₄⁺ groups and their characterization by x-ray absorption spectroscopy. *Z. Naturforsch. B* 1995, 50, 333–338.
 - 30 Y. Iwasawa (ed.), X-ray absorption fine structure for catalysts and surfaces, World Scientific Series on Synchrotron Radiation Techniques and Applications, Vol. 2, World Scientific, Singapore, 1996.
 - 31 A. I. Frenkel, C. W. Hills, R. G. Nuzzo, A view from the inside: complexity in the atomic scale ordering of supported metal nanoparticles. *J. Phys. Chem. B* 2001, 105, 12689–12703.
 - 32 J. A. Larsson, M. Nolan, J. C. Greer, Interactions between thiol molecular linkers and the Au₁₃ nanoparticle. *J. Phys. Chem. B* 2002, 106, 5931–5937.
 - 33 A. Di Cicco, M. Berrettoni, S. Stiza, E. Bonetti, Microstructural defects in nanocrystalline iron probed by x-ray absorption spectroscopy. *Phys. Rev. B* 1994, 65, 12386–12397.
 - 34 Di Cicco, A., Berrettoni, M., Stiza, S., Bonetti, E. EXAFS study of nanocrystalline iron. *Physica B* 1995, 208/209, 547–548.
 - 35 Y. A. Babanov, I. V. Golovshchikova, F. Boscherini, T. Haubold, S. Mobilio, EXAFS study of nanocrystalline cobalt. *Nucl. Instrum. Methods A* 1995, 359, 231–233.
 - 36 B. S. Clausen, J. N. Norskov, Asymmetric pair distribution functions in catalysts *Top. Catal.* 2000, 10, 221–230.
 - 37 K. Malone, S. Weaver, D. Taylor, H. Cheng, K. P. Sarathy, G. Mills, Formation kinetics of small gold crystallites in photoresponsive polymer gels. *J. Phys. Chem. B* 2002, 106, 7422–7431.
 - 38 A. Henglein, M. Giersig, Reduction of Pt(II) by H₂: effects of citrate and NaOH and reaction mechanism. *J. Phys. Chem. B* 2000, 104, 6767–6772.
 - 39 T. Vad, H. G. Haubold, N. Wald_fner, H. Bönemann, From Pt molecules to nanoparticles: in-situ (anomalous) small-angle x-ray scattering studies. *J. Appl. Cryst.* 2002, 35, 459–470.
 - 40 P. Fratzl, Small-angle scattering in materials science—a short review of applications in alloys, ceramics and composite materials. *J. Appl. Cryst.* 2003, 36, 397–404.

- 41 K. Jokela, R. Serimaa, M. Torkkeli, V. Etelaniemi, K. Ekman, Structure of the grafted polyethylene-based palladium catalysts: WAXS and ASAXS study. *Chem. Mater.* 2002, 14, 5069–5074.
- 42 R. E. Benfield, D. Grandjean, J. C. Dore, H. Esfahanian, Z. H. Wu, M. Kroll, M. Geerkens, G. Schmid, Structure of assemblies of metal nanowires in mesoporous alumina membranes studied by EXAFS, XANES, x-ray diffraction and SAXS. *Faraday Discussions* 2004, 125, 327–342.
- 43 J. W. Andreasen, O. Rasmussen, R. Feidenhans'l, F. B. Rasmussen, R. Christensen, A. M. Molenbroek, G. Goerigk, An in situ cell for small-angle scattering experiments on nano-structured catalysts. *J. Appl. Cryst.* 2003, 36, 812–813.
- 44 J. Turkevich, G. Kim, Palladium: preparation and catalytic properties of particles of uniform size, *Science* 1970, 169, 873–875.
- 45 K. Angermund, M. Böhl, E. Dinjus, U. Endruschat, F. Gassner, H. G. Haubold, J. Hormes, G. Köhl, F. T. Mauschick, H. Modrow, R. Mörtel, R. Mynott, B. Tesche, T. Vad, N. Waldöfner, H. Bönemann, Nanoscopic Pt colloids in the embryonic state. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 4041–4044.
- 46 K. Angermund, M. Böhl, U. Endruschat, F. T. Mauschick, R. Mörtel, R. Mynott, B. Tesche, N. Waldöfner, H. Bönemann, G. Köhl, H. Modrow, J. Hormes, E. Dinjus, F. Gassner, H. G. Haubold, T. Vad, M. Kaupp, In situ study on the wet chemical synthesis of nanoscopic Pt colloids by reductive stabilization. *J. Phys. Chem. B* 2003, 107, 7507–7515.
- 47 H. Bönemann, W. Brijoux, R. Brinkmann, N. Matoussevitch, N. Waldöfner, N. Palina, H. Modrow, A size-selective synthesis of air stable colloidal magnetic cobalt nanoparticles. *Inorg. Chim. Acta* 2003, 350, 617–624.
- 48 F. Meneau, G. Sankar, N. Morgante, R. Winter, C. R. A. Catlow, G. N. Greaves, J. M. Thomas, Following the formation of nanometer-sized clusters by time-resolved SAXS and EXAFS techniques. *Faraday Discussions* 2003, 122, 203–210.
- 49 A. L. Ankudinov, J. J. Rehr, J. Low, S. Bare, Effect of hydrogen adsorption on x-ray absorption spectra of small Pt clusters *Phys. Rev. Lett.* 2001, 86, 1642–1645.
- 50 F. von Busch, J. Hormes, H. Modrow, N. B. Nestmann, Interaction of atomic ore electrons with the molecular valence shell, in *Interactions in Molecules–Electronic and Steric Effects*, ed. S.D. Peyerimhoff, Wiley-VCH, Weinheim, 2003.
- 51 J. J. Rehr, R. C. Albers, Theoretical approaches to x-ray absorption fine structure. *Rev. Mod. Phys.* 2000, 72, 621–654.
- 52 G. Bunker, Application of the ratio method of EXAFS analysis to disordered systems. *NIM* 1983, 207, 437.
- 53 H. Bertagnolli, T. S. Ertel. Röntgenabsorptionsspektroskopie an amorphen Festkörpern, Flüssigkeiten, katalytischen und biochemischen Systemen. *Angew. Chem.* 1994, 106, 15.
- 54 G. Köhl, Diploma Thesis, Bonn University, BONN-IB-96-35 (1996).

كشف ومعالجة الجزيء الوحيد في تقنية

النانو والبيولوجيا

Single-Molecule Detection and Manipulation in Nanotechnology and Biology

كريستوفر ل. كبير، وغافن د.م. جيفريز، وروبرت م. لورينز، ودانيال ت. تشيو
Christopher L. Kuyper, Gavin D. M. Jeffries, Robert M. Lorenz, and Daniel T. Chiu

٨,١ المقدمة Introduction

لقد تم توسيع مجموعة الأدوات وتنقيحها؛ لرؤية العالم في المستوى النانومتري والجزيئي على مدار العقود الماضية. كما أن فحص الجزيئات الفردية أصبح أكثر روتينية، وقد كشفت مصفوفة واسعة من الطرائق عن معلومات جديدة مثيرة، والتي لا يمكن الحصول عليها في غيرها من الدراسات الأخرى. وتتضمن الأمثلة على هذه الأدوات عائلة مجاهر المسبار المساح (SPM)، مثل مجهر التنفق المساح (STM)، ومجهر القوة الذرية (AFM)، والذي قدّم لنا تفاصيل رائعة، وتصورات عن الذرات الوحيدة والجزيئات على السطوح [1-5]. لقد اكتسب استعمال التقنيات البصرية في كشف الجزيئات الوحيدة ودراساتها أهمية كبيرة في السنوات الأخيرة؛ نظراً لسهولة تنفيذها، وقدرتها على تقصي النظم البيولوجية في المحلول، تحت الظروف ذات الصلة من الناحية الفسيولوجية. وقد أصبحت أنظمة التشغيل الأساسية platforms، مثل البصرات متحدة البؤرة، وكشف التآلق

الخارجي epifluorescence، ومجهر تألق الانعكاس الداخلي الكلي (TIRF)؛ شائعة على نحو متزايد؛ بسبب تصميمها البسيط نسبياً، وحساسية كشفها الرائعة، وسهولة تكاملها في أنظمة مجهرية متوافرة تجارياً [6-9]. ولا تقتصر تجارب الجزيء الوحيد البصرية على الكشف والتصوير فقط، فالمصائد البصرية تكون بمثابة أدوات لقياس قوى الجزيئات الحيوية الفردية في المحلول وحركاتها [10-14]. ونظراً للتشكيلة الواسعة من التقنيات البصرية التي تم تطويرها؛ لكشف الجزيئات الوحيدة ومعالجتها، والتي تتراوح بين استخدام مجهر المجال القريب، إلى استخدام الطرائق البصرية غير الخطية [15-19]، فلن نستطيع مناقشة كل هذه الأمثلة في هذا الفصل. وبدلاً من ذلك، سنبدأ بمقدمة عن التقنيات الشائعة المستخدمة في كشف الجزيء الوحيد بصرياً، مثل (المجهر متحد البؤرة، ومجهر التألق الخارجي، ومجهر تألق الانعكاس الداخلي الكلي)، والمعالجة، مثل (الحصر البصري)، والتي تتصل بتقنية النانو وعلم الأحياء. ثم نستمر بمناقشة بضعة مناطق متتقة تطبق هذه التقنيات، على حدٍ سواء؛ لإبراز الإنجازات الماضية والإمكانية المستقبلية لمنهجيات الجزيء الوحيد البصرية.

٨,٢ الكشف البصري عن الجزيئات الوحيدة

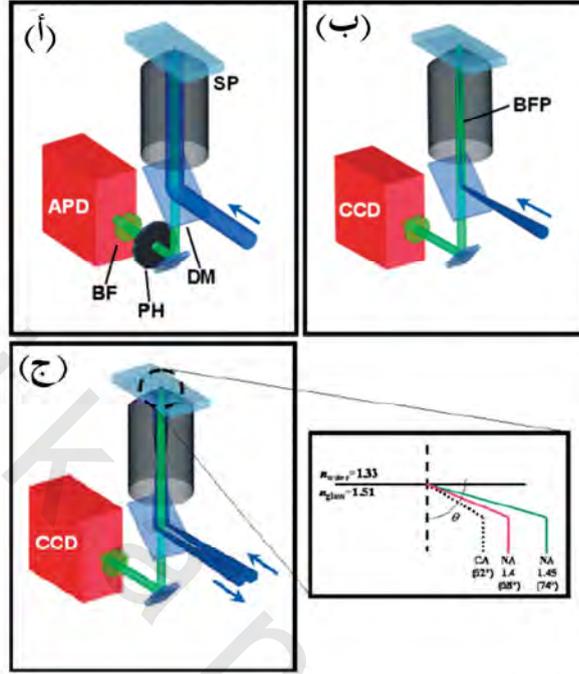
Optical Detection of Single Molecules

٨,٢,١ الكشف عن الجزيئات الوحيدة بمجهر التألق متحد البؤرة

Detecting Single Molecules with Confocal Fluorescence Microscopy

في المجهر متحد البؤر [الشكل رقم ٨,١ (أ)]، يُوازى ويُعكس شعاع الليزر المترابط من مرآة ثنائية اللون لملء الفتحة الخلفية لشيئية (لعدسة شيئية) ذات فتحة رقمية عالية (NA) ($NA > 1.2$). ويخرج من الشيئية ضوء الليزر مركزاً على بقعة محدودة الحيود، التي تحتوي على شعاع له خصر (وسط)، بقطر ~ ٢٠٠-٣٥٠ نانومتر، كما هو معرف من قبل معيار رايلي Rayleigh، الذي يعتمد على الطول الموجي، والفتحة العددية NA للشيئية. وعلى طول المحور نفسه للضوء الساقط، يتم إعادة جمع التألق المنبعث من

النقطة البؤرية في مستوى العينة بالعدسة الشيئية، ويمر من مرآة مزدوجة اللون، ومرشح إمرار نطاقي band-pass filter، واللذين يضمنان عدم حدوث تشتت رايلي، أو إشعاع ليزري، ويصطدم بالكاشف. وقبل مرشح الإمرار النطاقي، يتم تركيز إشارة التآلق بعدسة أنبوبية في الثقب الواقع على مستوى صورة المجهر، ولتحقيق أقصى درجة وضوح من الدقة المكانية، وكفاءة تجميع الإشارة، فإن اختيار قطر الثقب الصحيح أمر حرج [20, 21]. وفي تجارب الجزيء الوحيد، ترتيبات مصممة بشكل مثالي لشيئية الفتحة الرقمية العالية NA، بتكبير $100\times$ مرة، تستخدم نموذجياً ثقباً بقطر من 20-100 ميكرومتر، وتنتج وضوحاً محورياً من $0.5-1$ ميكرومتر. ويكون خصر الشعاع من 200-350 نانومتراً، وطول محوري 1 ميكرومتر، وحجوم الكشف الأهليلجية أو البيضاوية بمقادير تساوي تقريباً 10^{-15} لتر؛ ونتيجة لذلك تكون حجوم الكشف ضئيلة للغاية، ويتم تخفيض مصادر الخلفية أو المعلومات الأساسية، مثل تشتت رامان في الماء (Raman scattering)؛ لتحسين مستوى إشارة الجزيء الوحيد. ولكي يتم تسجيل الإشارة، تستخدم عموماً ثنائيات (صمامات ثنائية) ضوئية انهيارية avalanche photo-diodes؛ بسبب كفاءتها الكمية الرائعة ($QE < 70\%$)، وضوضاء إظلام منخفضة (أقل من 25 عدد التحللات النبضية لكل ثانية)، والتي تعطي سوياً مع الخلفية المنخفضة نسب الإشارة إلى الضوضاء مذهلة (SNRs)، وذلك بالمقارنة مع أساليب بصرية أخرى، مثل (التآلق الخارجي). بينما تقوم التصاميم متحدة البؤرة عادة بالكشف عن نقطة، واستخدام المرآة الماسحة أو المرحلة الكهروضغطية عالية الوضوح، يمكن أن يُنتج صوراً ذات حساسية للجزيء الوحيد. وعلى الرغم من أن هذه الصور تعرض نسب الإشارة إلى الضوضاء مذهلة SNRs عالية، وتأخذ التقاط الصورة الكاملة دقائق، فإنها تكون بطيئة، مقارنة بطرائق كشف المجال العريض، باستخدام كاميرا ذات جهاز مزدوج الشحنة CCD Camera (انظر المقاطع 8,2,2 و 8,2,3).



الشكل رقم (١، ٨): الطرائق البصرية الثلاث شائعة الاستخدام للكشف عن الجزيئات الوحيدة (أ) كشف النقطة متحد البؤرة. (ب) تصوير بالتألق الخارجي. (ج) مجهر تألق الانعكاس الداخلي الكلي. في كل الهندسيات الثلاث، يتم عكس ضوء الليزر الموجهة من مرآة ثنائية (DM) إلى الفتحة الخلفية مرة أخرى، لشينية الفتحة الرقمية العالية (NA)، ويتم تصويرها بعد ذلك في مستوى العينة (SP). ويتم تجميع التألق الناشئ من جزيء وحيد خلال الشينية نفسها، ويتم ترشيحه أكثر بمرشح إمرار نطاقي (BF). وفي الكشف متحد البؤرة، يتم إمرار الضوء المرشح طيفياً بعد ذلك خلال ثقب صغير (PH)، موضوع على مستوى الصورة الابتدائي. ويحتاج كل من تصميمي تصوير التألق الخارجي، ومجهر تألق الانعكاس الداخلي الكلي TIRF إلى أن يكون ضوء الليزر مركزاً على المستوى البؤري الخلفي (BFP) للشينية (BFP). وللكشف، تستخدم تجهيزات متحدة البؤرة نموذجياً ثنائيات ضوئية انهيارية الجسيمات (APD)، بينما يستخدم مجهر تألق الانعكاس الداخلي الكلي TIRF والتألق الخارجي كاميرات ذات جهاز مزدوج الشحنة CCD عالية الحساسية. (د) يبين الزاوية الحرجة المطلوبة لتحقيق الشينية لمجهر تألق الانعكاس الداخلي الكلي TIRF ، بفتحة رقمية عالية مقدارها ١,٤ أو ١,٤٥ .

وهذه المزايا الفريدة للمجهر متحد البؤرة، قد أدت إلى مجموعة واسعة من الدراسات المتعلقة بمطيافية الجزيء الوحيد (SMS). إن حساسية الجزيء الوحيد ميزة مهمة في العلاقة بين التآلق والمطيافية، التي تكشف وتربط بين الإشارات الفردية لانتشار الجزيئات أثناء الدخول والخروج من حجم الكشف؛ لإعطاء معلومات انتشارية حول أي نوع من أنواع التآلق [22-29]. وعلاوة على ذلك، أفاد زار Zare وزملاؤه المشاركون بملاحظات في الوقت الحقيقي لانتشار الجزيئات الوحيدة خلال حجم المسبار بدقة ٢ ميكروثانية [30, 31]. وعلى الرغم من أن الميزة الرئيسية للكشف متحد البؤرة تكمن في قدرته على دراسة انتشار الجزيئات بحرية، إلا أنه يسمح كذلك بدراسة سهلة للجزيئات الوحيدة المثبتة في المواد الصلبة ومصنوفات البوليمر، والمواد الهلامية، وعلى السطوح. ومحاسبات كشف ودقة زمنية رائعة، تستطيع تجارب متحدة البؤرة دراسة العمليات البيولوجية التي تحدث على نطاق زمني، يصل إلى ميلي ثانية، وبشكل محدد؛ حركية الإنزيم الوحيد [32, 33]، وتغيرات الشكل الجزيئي في الأحماض النووية والإنزيمات [34-37]، والوظيفة الريبوزيمية ribozyme والديناميكية [38, 39]، ومعقدات البروتين [40, 41]، وكشف الأحماض النووية في تقنية المسام النانوية [42]، بالإضافة إلى ديناميكية التوجيه والخواص البصرية لجزيئات الصبغة الوحيدة [43-47]. ولا يمكن فقط فحص خواص الجزيئات الوحيدة، ولكن يمكن أيضاً فحص البيئات النانوية المحيطة. وعلى سبيل المثال، يمكن أن تستخدم ديناميكية الدوران غير المتجانس، وأعمار الجزيئات الوحيدة في أغشية البوليمر لفحص البيئات الجزيئية الموجودة داخل مناطق مختلفة من الغشاء [48, 49]. وتم استخدام حساسية التغيرات في عدم الألفة المائية، وصبغة كرومية تداوية جديدة (صبغة يتغير لونها تبعاً لتغير قطبية المذيب) solvatochromic dye، ترتبط تساهمياً بالبولي بيتيد - على سبيل المثال - لمراقبة التفاعلات بين البروتين - البروتين في مستوى جزيء وحيد [50]. إن تعددية الاستعمال

متأصلة، والدقة الزمنية السريعة، وارتفاع نسبة الإشارة إلى الضوضاء SNR، ستستمر في تعزيز استخدام البصريات متحدة البؤرة في مطيافية الجزيء الوحيد SMS، وعلى أية حال، بالمقارنة مع تصاميم تصوير التآلق بمجهر التآلق الخارجي، ومجهر تآلق الانعكاس الداخلي الكلي TIRF، والتي يمكنها دراسة مصادر متعددة النقطة مرة واحدة، فإن مجهر الكشف متحد البؤرة يستطيع أن يكتشف فقط شيئاً واحداً، مصدر النقطة في المرة الواحدة.

٢,٢,٨ إظهار (رؤية) الجزيئات الوحيدة بكشف التآلق الخارجي

Visualizing Single Molecules with Epifluorescence Detection

إن تركيبات التآلق الخارجي خاصةً، تعتبر من التصاميم الأكثر شعبية في المجهر البصري (الضوئي). ويستخدم الليزر عموماً للإضاءة في دراسات الجزيء الوحيد، على الرغم من أن التقارير الحديثة توضح كشف الجزيء الوحيد باستخدام مصابيح الزئبق، وثنائيات الانبعاث الضوئي LEDs [51, 52]. ومماثلة لتصاميم متحدة البؤرة، يتم تنفيذ تجميع التآلق، وإضاءة التآلق الخارجي باستخدام شبيثة الفتحة الرقمية العالية NA نفسها؛ مما يؤدي إلى إضاءة مساحة عادةً، بقطر من ٥٠-١٠٠ ميكرومتر بالنسبة للشبيثة، بتكبير $\times 100$ مرة. وببصريات المسامته (الموازية) المناسبة، ومصابيح وثنائيات الانبعاث الضوئي LEDs، تنتج الإضاءة على مساحة واسعة؛ بسبب الطبيعة غير المترابطة لمثل مصادر الضوء هذه. وعلى أية حال، يستلزم بعض البصريات الإضافية، حتى يمكن تحقيق إضاءة منطقة واسعة بالليزر. وأيضاً يتم وضع ناشر تصوير مجسم دوار أو لوح زجاج مسنفر (مضّيب) في مسار خط الشعاع قبل الشبيثة؛ لعرقلة تماسك ضوء الليزر، وإزالة الأنماط البراقة (المنظارية) في مستوى الصورة [13, 53]. ولسوء الحظ، قد تعاني هذه التصاميم من فقدان غير ضروري لضوء الليزر الساقط عن طريق الانعكاس والتشتت؛ ولذلك فهناك تصميم أكثر كفاءة [الشكل رقم ٨.١(ب)]، حيث يُركز ضوء

الليزر في المستوى البؤري الخلفي لشيئية الفتحة الرقمية العالية NA؛ مما يؤدي إلى ظهور شعاع ليزر موازٍ (متسامت) في مستوى الشيئية، ويوفر مجال إضاءة عريض للعينة [54]. وبالنسبة للتصوير، تستخدم كاميرات ذات جهاز مزدوج الشحنة (CCD)، وهي الأكثر شيوعاً، ويمكن أن تصل إلى دقة زمنية من عشرات إلى مئات من الملي ثانية لتجارب الجزيء الوحيد، وهي محدودة بالإشارة المتوفرة، وحساس زمن القراءة. بينما نجد أن الدقة الزمنية لكل بكسل مع التصوير بكاميرا ذات جهاز مزدوج الشحنة؛ تكون أبطأ بمقدار درجتين أو ثلاث درجات من كشف النقطة متحد البؤرة، حيث إنه يمكن دراسة الجزيئات المتعددة بشكل متزامن. وفي التآلق الخارجي، تكون الخلفية من الضوء خارج نطاق البؤرة وتشتت رaman، الصادر من حجم الكشف الكبير، على أية حال، يُحدد كشف إشارة الجزيء الوحيد. والإستراتيجية الأساسية لزيادة خفض الخلفية، هي استخدام أصباغ تفلور (تتألق) في الضوء الأحمر [55]. ولحسن الحظ، تتحسن حساسية الكشف بانتظام، مثلما تطورت الكاميرات ذات الجهاز مزدوج الشحنة، رقيقة الخلفية حديثاً، والتي تنتج صوراً بضوءاً (بتشويش) منخفضة، ويمكن أن يتحقق بـ QEs ~ ٩٠٪. وسوف يستمر التقدم نحو عمل رقائق QE عالية بضوءاً قراءة أقل، وسرعات قراءة أسرع؛ لتحسين كشف التآلق الخارجي.

ويمكن أن يوفر كشف التآلق الخارجي معلومات عن الجزيئات الوحيدة المثبتة، بالإضافة إلى الأنواع الفردية التي تتحرك عبر مسافات بالميكرونات. وهناك بعض التطبيقات البيولوجية المهمة، مثل: (i) دراسة الانتشار البراوني brownian diffusion، وديناميكية جزيئات الحمض النووي الوحيدة [62-56]، (ii) التصوير المباشر للمحركات الجزيئية الفردية، مثل (المايوسين myosin، وبروتين الكاينيسين kinesin)، وتحرك الجسيمات الحيوية على طول سطح شريحة التغطية الزجاجية [66-63]، (iii) ملاحظة الدوران المنفصل لجزيء FIATPase النشاط [67]، و (iv) مراقبة معدلات

الهضم الأنزيمي لجزيئات الحمض النووي DNA بإنزيم أكسونيوكلياز (إنزيم قاطع لحمض نووي من نهايته) λ -exonuclease [68]. وعلاوة على ذلك، فعند توفر إشارة كافية، وضوضاء منخفضة، وبصريات مستقرة، يمكن أن تحدد بدقة مواقع النوع المتفلور (التألق)، نزولاً إلى ١٠ نانومتر، من خلال مطابقة جاوس لرسم التفلور [68]. إن تألق نقطة المصدر بالنسبة للجزيء الوحيد، أقل من حد الحيود (~ ٢٠٠-٣٥٠ نانومتر)، ويمكن تكبيره إلى حد كبير ($\times 100-500$ مرة)؛ للوصول إلى البقعة المصورة التي تنتشر على مدى عدة بكسلات بحجم ميكرون (بقطر ~ ٧-٢٥ ميكرومتر)، مع كل بكسل تناظر مسافات العينة من عشرات النانومترات. وعلى نحو رائع، يمكن أن تسجل المعلومات الانتشارية من تصوير حركات جزيء وحيد بمرور الزمن على أغشية هلام- صول ومواد مسامية، وفي أغشية دهنية ثنائية الطبقة [53, 69, 71]. ونظراً لانخفاض نسبة الإشارة إلى الضوضاء SNR، فإن مسارات الجزيء الوحيد، عادة ما تكون دقيقة فقط في حدود ١٠٠-٢٠٠ نانومتر، بينما يعطي تصميم التألق الخارجي فائدة عظيمة لدراسة جزيئات عديدة الميكرونات فوق شريحة التغطية الزجاجية. إن كفاءات الكشف للدراسات على السطوح قليلة جدا عن النتائج المنتجة باستخدام مجهر تألق الانعكاس الداخلي الكلي TIRF.

٨, ٢, ٣ مجهر تألق الانعكاس الداخلي الكلي (TIRF)

Total Internal-Reflection Fluorescence (TIRF) Microscopy

بالمقارنة مع تقنيات كشف النقطة، كالمجهر متحد البؤرة، وتصوير المجال العريض للجزيئات الوحيدة في محلول حر، باستخدام التألق الخارجي؛ يمتاز مجهر الانعكاس الداخلي الكلي بتخفيض رائع للخلفية والضوضاء؛ لإنتاج صور المجال العريض للجزيئات الوحيدة على السطوح. ويحدث الانعكاس الداخلي الكلي في السطح الفاصل بين مواد ذات معامل انكسار منخفض ومرتفع، عندما يكون الضوء

الساقط موجهاً بزواوية أكبر من الزاوية الحرجة المعرفة بالوسطين. وعند السطح الفاصل، يخترق الضوء الوسط ذا معامل الانكسار المنخفض لإنتاج المجال المتلاشي، الذي يتهاوى أسياً، وهكذا يُحدد سمك الإضاءة ~ ١٠٠-١٥٠ نانومتر، اعتماداً على الطول الموجي المستخدم، ومعاملات الانكسار لكلا الوسطين [72]. وبشكل ملائم، إثارة أي نوع متفلور (متألق)، سيحدث فقط ضمن المجال المتلاشي الرقيق. ومع كثافة الطاقة العالية داخل المجال المتلاشي، التي تعزز إشارة الجزيء الوحيد، وتخفيض الخلفية بدرجة كبيرة بسبب تناقص حجم المسبار؛ يتم تحسين كفاءات الكشف بمجهر تألق الانعكاس الداخلي الكلي TIRF بشكل بارز بالمقارنة إلى التألق الخارجي.

وهناك ترتيبان من ترتيبات مجهر تألق الانعكاس الداخلي الكلي TIRF مستخدمان عموماً، هما: (i) نوع الهدف و(ii) نوع أساسه الموشور prism. ولا يتطلب تألق الانعكاس الداخلي الكلي TIRF نوع الهدف، سوى تركيز شعاع الليزر في المستوى البؤري الخلفي للشبيثة، مثل التألق الخارجي (انظر المقطع ٨.٢.٢)، ولكن لضمان حدوث انعكاس داخلي كلي، يجب أن يكون الشعاع أيضاً موجهاً نحو الحافة الخارجية لشبيثة الفتحة الرقمية العالية NA، إذاً مثل هذا الضوء سيسقط بزواوية أكبر من الزاوية الحرجة [الشكل رقم ٨.١ (ج)]. إن الزاوية الحرجة في التجارب، التي تستخدم شريحة التغطية الزجاجية ($n = 1.15$)، والمحلول المائي ($n = 1.33$)؛ تكون ~ ٦٢°؛ مما يتطلب استخدام شبيثة ذات فتحة رقمية NA، تساوي ١.٤ ($\theta \sim 68^\circ$) أو ١.٤٥ ($\theta \sim 74^\circ$)؛ لتحقيق الانعكاس الداخلي الكلي. وعملياً، الدرجات الست (٦) الزيادة المقدمة من قبل شبيثة الفتحة الرقمية ١.٤٥ NA، تجعل تنفيذ تألق الانعكاس الداخلي الكلي TIRF مهمة بسيطة نسبياً. إن ترتيبات أساسها الموشور، كما يدل الاسم، تستخدم موشورا موضوعا على رأس العينة؛ لتوجيه الشعاع الساقط إلى الزاوية اللازمة؛ لتحقيق انعكاس داخلي كلي TIR. ولسوء الحظ، فهذه التصاميم

ليست متعددة الاستعمال، كما في تألق الانعكاس الداخلي الكلي TIRF من نوع الشيئية؛ لأن موقع الموشور يحد من أنواع الأنظمة التي يمكن دراستها. وعلى الرغم من أنه في مقارنة الجانب بالجانب، فقد أعلن أمبروز Ambrose وزملاؤه الحصول على نسب خلفية (SBRs) إلى الإشارة أفضل لتألق انعكاس داخلي كلي TIRF أساسه الموشور، وأنتج تألق الانعكاس الداخلي الكلي TIRF من نوع الشيئية فوتونات أكثر بكثير من الجزيئات الوحيدة [73]. وبالإضافة إلى ذلك، فقد حسنت تصاميم تألق الانعكاس الداخلي الكلي TIRF من نوع الشيئية كلا من نسبة الإشارة إلى الضوضاء SNR، ونسبة الإشارة إلى الخلفية SBRs على حد سواء، وبمعامل يصل إلى أربعة عند المقارنة بالتألق الخارجي [54, 74].

وعلى الرغم من أن تجارب الانعكاس الداخلي الكلي للجزيء الوحيد محدودة على دراسة الجزيئات المثبتة أو القريبة من السطوح، إلا أن تحسينات الحساسية أثبتت أنها مفيدة جداً للعديد من التطبيقات. ويمكن تحديد كل جزيء في جميع الأبعاد الثلاث بتجريد بؤرة الانبعاث من حاملات التألق fluorophores الوحيدة، عن طريق تغيير استقطاب شعاع الإثارة، وتوجيه ثنائيات أقطاب الانبعاث؛ وقد أظهرت الجزيئات ثنائية القطب الموجهة في المحور- z صورة الكثافة شبيهة بالدونات [75-76]. وعلاوة على ذلك، فبسبب مستوى العينة النحيف، تم استخدام تألق الانعكاس الداخلي الكلي TIRF؛ للكشف المعزول عن حالات ترابط فردي بين الجزيئات على السطح والجزيئات الحرة في المحلول. وعلى سبيل المثال، يمكن أن تتأثر معدلات الامتصاص والتغيرات الشكلية لجزيئات الحمض النووي DNA- λ ، المرتبطة بسطوح سيليكاً منصهرة نظيفة بالرقم الهيدروجيني pH، وتركيب المحلول الصاد أو المنظم [77]. وبالإضافة لذلك، يستطيع مجهر تألق الانعكاس الداخلي الكلي رصد ترابط الحمض النووي DNA، ذات البيوتين المرتبط بالبروتين إلى شريحة مغطاة بسترنايفدين،

والارتباط التساهمي من الحمض النووي DNA إلى الرباطات (الوصلات) المتعلقة بالسطح، ويسمح برؤية (بتصور) تفاعلات البروتين- البروتين في الزمن الحقيقي [78، 79]. وتتضمن الأمثلة الأخرى، مراقبة حركات بروتين الكاينيسين kinesin على إنبيبات دقيقة [80، 81]، والميوسين myosin على طول سطح شريحة التغطية الزجاجية [82، 83]. وحتى إنزيم البوليميريز RNA الموسوم فلورياً (بشكل متفلور) الوحيد، يمكن رؤيته في الزمن الحقيقي خلال تحركه على طول الجديلة المفردة للحمض النووي DNA [84]. ولقد كشف تحليل معدلات حركة بروتين الكاينيسين، والميوسين، وإنزيم البوليميريز RNA عن معلومات حركية جديدة عن كل نظام. ونموذجياً في تألق الانعكاس الداخلي الكلي، تبحث التجارب في إشارات السطح الفاصل بين الصلب/ والسائل، ولكن يمكن أيضاً دراسة الانتشار الأفقي للأصباغ على السطح الفاصل بين سائلين غير قابلين للامتزاج [85].

٤، ٢، ٨ مطيافية رامان الرنينية معززة السطح لجزيء وحيد

Single-Molecule Surface-Enhanced Resonance Raman Spectroscopy

لقد تم الإعلان عن مطيافية رامان الرنينية معززة السطح لجزيء وحيد لأول مرة في التسعينيات من قبل مجموعتين، هما: ني Nie وزملاؤه، وكنيب Kneipp وآخرون [86، 87]، وقد برزت مطيافية رامان الرنينية معززة السطح لجزيء وحيد (SM-SERRS) كطريقة جديدة واعدة لدراسة الجزيئات الوحيدة. وقد أعلنت هذه الأعمال المبكرة عن عوامل تعزيز رائعة، تصل إلى رتبة 10^{10} - 10^{15} بالنسبة لجزيئات الصبغة الوحيدة، مثل (رودامين 6G والبنفسجي البلوري) المتمزة على عناقيد نانوية لجسيمات الفضة. ويعرض تحليل رامان معزز السطح للجزيئات الوحيدة عدة مزايا فريدة، منها: (i) على عكس مطيافية التألق، التي تثير الحالة الإلكترونية الجزيئية، تتقصى مطيافية رامان أنماط الاهتزاز لاستيضاح المعلومات التركيبية عن الجزيء الوحيد، (ii) تكشف

مطيافية رامان الرنينية معززة السطح لجزيء وحيد SM-SERRS بطريقة رائعة أطياف بإشارات انطباعية (مؤثرة)، يمكن أن تكون أكثر سطوعاً من كشف التآلق بمقدار يتراوح من مرتين إلى ثلاث مرات (iii) يمكن ملاحظة الجزيئات المدروسة باستخدام مطيافية رامان الرنينية معززة السطح لجزيء وحيد SM-SERRS، لفترات أطول قبل عملية الهدم الضوئي؛ بسبب استخدام طول موجة الإثارة، الذي يكون في منطقة الضوء الأحمر من طول موجة الامتصاص للصبغة، وإخماد الحالة المثارة بالعناقيد النانوية الفلزية. ونلاحظ أنه منذ التجارب الأولية، ظهر المزيد من الأوراق البحثية، بما في ذلك الدراسات على عوامل التعزيز الهامة في مطيافية رامان الرنينية، معززة السطح لجزيء وحيد SM-SERRS [88]، والكشف عن جزيئات الصبغة الوحيدة في طبقة أحادية لانجموير- بلودجيت Langmuir- Blodgett [89-91]، وصور شبكة ممسوحة بمطيافية رامان الرنينية، معززة السطح لجزيء وحيد [89, 92]، ومراقبة الديناميكية السطحية [93]، وفحص مغناطيسيات الجزيء الوحيد [94, 95]، وملاحظة جزيئات البروتين الوحيدة في الزمن الحقيقي [96-99]. وللقارئ المهتم، نوصي بالاستعراضات الشاملة من قبل زاندر Zander وكنيب وآخرين [100, 101].

والجدير بالذكر أن هوفكن Hofkens وزملاءه أعلنوا عن استخدام مطيافية رامان الرنينية معززة السطح للجزيء الوحيد SM-SERRS، لدراسة بروتين متآلق (فلوري) أخضر محسّن (EGFP)، والذي يتكون من ترتيب فريد لبقايا ثلاثة أحماض أمينية، التي تنتج معقداً متآلقاً جداً [99]. ومن المعروف أن البروتين المتآلق الأخضر المحسّن وعائلة البروتينات المتآلقة الخضراء GFPs، تستخدم للتحويل بين الحالة البروتونية والحالة اللابروتونية، وومضة التشغيل/ والغلق. ويعتقد أن الشكل البروتوني يسبب فترات مظلمة في التآلق المرصود للبروتين [102]. ويمكننا الحصول على أطياف مطيافية رامان الرنينية معززة السطح للجزيء الوحيد SM-SERRS في الزمن

الحقيقي من البروتين المتألق الأخضر المحسن بدقة زمنية ٥ ثانية، وموافقة مقدارها (± 10 سم⁻¹) بيانات البروتين المتألق الأخضر المحسن الكلية. وبشكل مثير للاهتمام، لاحظ الفريق قفز تردد معين على الزمن الذي كان يعتقد أن يتوافق مع الأشكال البروتونية واللابروتونية للجزيء. إن مطيافية رامان الرنينية معززة السطح للجزيء الوحيد SM-SERRS، تمثل اتحاد المطيافية وتقنية النانو، التي توفر معلومات تركيبية مفصلة عن الجزيئات الوحيدة، التي ستكون مستحيلة المنال باستخدام طرائق أخرى. بينما يقتصر استخدام مطيافية رامان الرنينية معززة السطح للجزيء الوحيد SM-SERRS على الأطياف التي لا يمكن أن تجمع بدون امتزاز الجزيئات إلى الجسيمات النانوية الفلزية المناسبة، وسوف تستمر هذه الطريقة بدون شك في تحقيق اكتشافات جديدة ومثيرة، في مجال طيف الجزيء الوحيد SMS.

٨,٣ معالجات الجزيء الوحيد باستخدام مصائد بصرية

Single-Molecule Manipulations Using Optical Traps

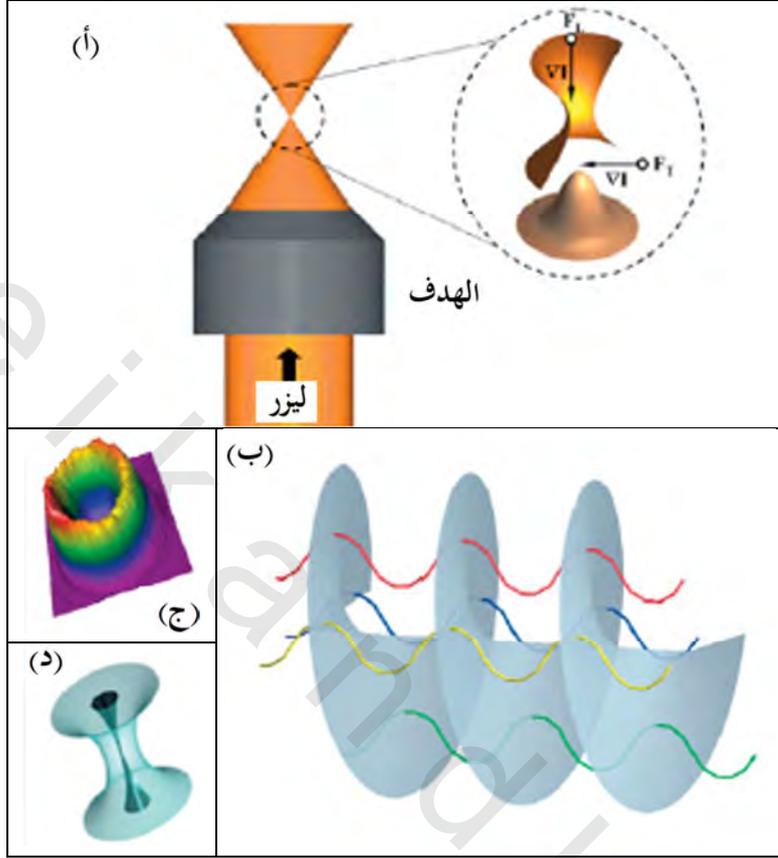
٨,٣,١ دراسات القوة باستخدام مصائد انحدار (ميل) الشعاع الوحيد

Force Studies Using Single-Beam Gradient Traps

إن جمع البيانات باستخدام تقنيات، مثل المجهر متحدة البؤرة، ومجهر التآلق الخارجي، أو مجهر تآلق الانعكاس الداخلي الكلي، يعتمد على كشف تآلق جزيء الصبغة الوحيد المستحث بضوء الإنارة. وعلى أية حال، لا يقتصر الليزر فقط على التآلق المثار؛ بل يمكن أيضا استخدام الإشعاع المترابط المركز لتقصي الجزيئات الوحيدة خلال المعالجة الميكانيكية بمصيدة ليزر بصرية. وكان أشكن Ashkin وزملاؤه أول من أعلنوا عن استخدام مصيدة انحدار الشعاع الوحيد، تتكون من شعاع ليزر جاوس (نقط TEM₀₀)، الذي يتم تركيزه بإحكام على العينة من خلال شبيثة الفتحة الرقمية NA العالية، مثل (قطر الفتحة الرقمية NA يساوي ١,٣) [103]. وسوف يواجه الجسيم

الواقع بالقرب من البقعة البؤرية القوة الجاذبة التي تتناسب مباشرة مع قوة المجال الكهربائي، وقابلية استقطاب الجزيء. وكما هو مبين في الشكل رقم (٨.٢ أ)، سيتم مسك الجسم بإحكام داخل انحدار الشدة ثلاثي الأبعاد (3D) بالقوة المستعرضة (F_T)، التي تنشأ من رسم شدة جاوس لليزر والقوة الطولية (F_L)، التي تنشأ من التركيز المحكم (الضيق) من شبيثة الفتحة الرقمية NA العالية. وعلى عكس قوة الانحدار الجاذبة هذه - على أية حال - تكون قوة التشتت التي يكون في اتجاه انتشار الشعاع أساساً وبشكل تجريبي، تجعل الحصر في اتجاه المحور-z أكثر صعوبة مما كان عليه في المستوى x-y.

ومن خلال دراسة متأنية لتوازن القوة مع التكامل الذكي للمصائد البصرية في مخططات الكشف المبتكرة، تم جمع قياسات الإزاحة على تشكيلة متنوعة من الجزيئات البيولوجية الفردية، ولاسيما المحركات الجزيئية. إن الطبيعة المرنة للمصيدة البصرية، تسمح بقياس القوى الصغيرة (~ ١٠^{-١٣} نيوتن) الناتجة من الجزيئات الحيوية بشكل رائع، التي تحوّل (تبدل) الطاقة الكيميائية إلى طاقة ميكانيكية، تستخدم للدفع ضد القوة المطبقة من المصيدة. ولقياس القوى المتولدة بالجزيئات الوحيدة، يتم ربط حبة بوليمر بحجم ميكرون (عادة البوليسترين) كيميائياً، أو كيميائياً حيوياً، إلى الجزيء الحيوي، وتكون بمثابة مقبض للمعالجة البصرية اللاحقة. ويتم استشعار (حسّ) إزاحات الحبيبة النانومترية، الناشئة من القوى الجزيئية الحيوية بآلية التغذية المرتدة، التي تزيد من قوة الليزر إلى المستوى اللازم؛ لاستعادة موقع الحبة المزاحة بمقدار طفيف. إن معايرة الإزاحات وتذبذبات القوة، توفر وسائل لرصد معلومات مفصلة حول علم الطاقة وحركة المحركات الجزيئية في مستوى الجزيء الوحيد. وتم مناقشة هذه التطورات المثيرة في عدد من الأبحاث الاستعراضية [10-13, 104-106].



الشكل رقم (٢، ٨). (أ) رسم موسع توضيحي لبؤرة الليزر ثلاثية الأبعاد من مصيدة انحدار الشعاع الوحيد. يتم توجيه شعاع ليزر جاوس خلال شبيئية الفتحة الرقمية NA العالية، لإنتاج انحدار شدة مركزة بإحكام $(|V|)$. أي جسيم في محيط انحدار الشدة يواجه قوة مستعرضة (F_T) من نمط TEM_{00} من الليزر وقوة طولية (F_L) ؛ للتركيز المحكم من الشبيئية. (ب) نمط دونات لاجير - جاوس Laguerre-Gaussian (LG_0^1) يبين التداخل الهدام على طول محور الشعاع؛ بسبب الطور الدوار للشعاع. والأشرطة الملونة تُمثل الموجات الضوئية الفردية التي تشكل الطور الدوار لجهة الموجة الموضحة باللون الرمادي. (ج) صورة للشدة الناتجة منتجة من نتائج الوضع في انحدار شبيه بالدونات، الذي يحافظ على القلب مظلمًا (د) عندما يتم تركيزه بشبيئية الفتحة الرقمية NA العالية.

٨,٣,٢ الحصر (الأسر) الدوامي البصري Optical Vortex Trapping

منذ الملاحظات الأولية لأشكن وزملائه [103]، فقد تحقق تقدم في مجال الحصر البصري إلى حد كبير، سواء في مجال قياسات قوة الجزيء الوحيد، أو في تطوير أنواع أكثر كفاءة وتنوعاً من المصائد؛ لمعالجة طيف أوسع من الجسيمات في النطاق المجهرى (الميكروسكوبي) والنانوي (النانوسكوبي)، مع التركيز على التطبيقات البيولوجية. وتستند مصيدة انحدار الشعاع الوحيد، التي تستخدم نمط الليزر TEM₀₀ على توازن قوة الانحدار، الذي يحصر الجسيم وقوة التشتت المعاكسة، التي تقلل كفاءة حصر مصيدة الانحدار. وللحد من قوة التشتت هذه، ناقش أشكن استخدام أنماط ليزر الرتبة الأعلى [107]. وتضمنت دراسته نمط دونات لاجير- جاوس (LG₀¹)، الذي له قلب مظلم [108]. إن النظرة الاستثنائية لهذا النمط، هي نتيجة التداخل الهدام في الشعاع على طول المحور البصري، والمتولد بالطور الدوار للشعاع، كما هو موضح في الشكل رقم (٨,٢ ب) [109]. ويعرض الشكل رقم (٨,٢ ج) انحدار الشدة الناتج عن ذلك.

في السنوات الأخيرة، أصبح تطوير هذه الأشعة أو الحزم المضبوطة، أحد المجالات الواسعة والنشطة في مجال البحث [110]. ولقد أجرى هي He وآخرون دراسات في توليد هذه الأشعة للحصر البصري (بدءاً من نمط الدونات LG₀¹) [109]، باستخدام صورة ثلاثية الأبعاد hologram منتجة بالحاسوب (CGH)، واستخدمت لاحقاً بشكل كبير من قبل جاهجان Gahagan وآخرين [111] وأرلت Arlt وآخرين [112]. وكان التوضيح الأولي لفائدة الصورة ثلاثية الأبعاد المولد بالحاسوب CGHs في عام ١٩٩٢م من قبل بازينوف Bazhenov وآخرين [113]، مبيناً أن عناصر التصوير ثلاثي الأبعاد، يمكن أن تحت انحلافاً لولياً في جبهة الموجة الضوئية. وتعمل أنماط الصورة ثلاثية الأبعاد المولد بالحاسوب CGH كعنصر بصري انحرافي (DOE)، في مسار

الشعاع لإنتاج النمط المطلوب، والذي يمكن بعد ذلك اختياره واستخدامه. كما يمكن إحداث هذا الانخلاع نفسه بالإزاحة الحلزونية لجهة الموجة [114]. وعندما تم تركيزه أسفل بواسطة فتحة الشبيثة الرقمية NA العالية، يُحافظ الشعاع على قلبه مظلماً (الشكل رقم ٨،٢ د).

وفي ملاقيط tweezers الليزر التقليدية، يجب أن تكون أنواع الجسيمات التي يمكن حصرها ذات معامل انكسار أعلى من الوسط المحيط. وعلى الرغم من ظهور إمكانية حصر جسيمات ذات معامل انكسار منخفض، عن طريق استخدام شعاع الليزر TEM_{00} ، فإن هذه المخططات تتطلب مسحا سريعاً لبؤرة الليزر حول الجسيم، أو استخدام نمط التداخل بين شعاعين من أشعة جاوس مزاحة الطور [115-116]. وبنمط LG_0^1 ، يمكن أن تُمسك بشكل مستقر كل من الجسيمات منخفضة الانكسار وعالية الانكسار في بؤرة الليزر [117, 118]. ولقد أعلنت الحسابات النظرية لكفاءات الحصر والجهود [119]، والتي تشير إلى أن كفاءات الحصر، تكون في المتوسط أكبر مع استخدام شعاع LG_0^1 من شعاع TEM_{00} [120, 121]. إن قوى الحصر الجانبية المعلنه لا تتغير، والزيادة في الكفاءة تكون إلى حد كبير؛ بسبب انعدام قوة التشتت، التي تؤدي إلى حصر أكثر كفاءة في الاتجاه الطولي.

إن استعمال أنماط الليزر، بخلاف الليزر المعتاد TEM_{00} مفيد في المجالات، حيث يكون الجسيم غير شفاف أو حساس جداً للتلف الضوئي. وسوف يسمح اختزال التلف الضوئي باختيار أكبر للمواد البيولوجية التي ستعالج بصرياً، بالإضافة إلى تقليل تسخين العينة. والملاحظة الأخرى للحصر الدوامي، هي القدرة على توليد حركة للجسيم المحصور بالطور الدوار للشعاع [122, 123]. ويسمح هذا الانتقال من العزم الزاوي إلى الجسيمات الماصة بدوران محكوم للجسيم المحصور، وهي أداة مفيدة جداً في الدراسات الخلوية [124, 125].

٨,٣,٣ الصفوف البصرية Optical Arrays

لقد كان العمل المثير نوعاً ما في مجال الحصر البصري، هو تطوير صفوف ملاقيط tweezers بصرية. ويمكن أن تُبنى مصائد متعددة بتبني مخطط اقتسام (اشتراك) الزمن، والذي تقوم فيه مرايا جلفانو أو كهروضغطية محكومة بالحاسوب، بمسح سريع لشعاع الليزر؛ لكي يضع بؤرة الليزر في مواقع متعددة في مستوى الشبيئية [115]. ويعتمد هذا المخطط على زمن الانتشار المحدود، الذي يأخذه الجسيم لترك موقع حصره الأصلي، ولا يعد هذا المخطط مثاليا لحصر الجسيمات الصغيرة، أو عدد كبير من الجسيمات. وللتغلب على هذا القيد، فقد تم تطوير صفوف ملاقيط بصرية ثلاثية الأبعاد (HOT arrays)، يمكن أن تتولد إما في بعدين أو ثلاثة أبعاد. وباستخدام تقنيات التصوير ثلاثي الأبعاد نفسها، المستخدمة في إنتاج المصيدة الدوامية البصرية، يمكن أن تتولد مصائد بصرية متعددة من شعاع ليزر وحيد. وقد تكون هذه المصائد ساكنة (ثابتة) أو ديناميكية (متحركة)، وقد تكون ملاقيط بصرية تقليدية، ومصائد دوامية، أو مصائد معتمدة على أنماط ليزر الرتبة الأعلى الأخرى. وهناك عدد من الطرائق الموجودة لإنتاج صفوف الملاقيط البصرية ثلاثية الأبعاد HOT، تتضمن استخدام شاشات عرض بلورية سائلة (LCDs) [126]، ومنغمات (معدلات) ضوئية مكانية [127] (SLMs)، وبصريات جيود (طبيعية، مجسمة) [128]. ويتضمن استخدام شاشات عرض بلورية سائلة LCDs أو المنغمات الضوئية المكانية SLMs، تقسيم الشعاع الوحيد إلى عدة أشعة منفصلة، حيث يمكن أن يكون لكل شعاع خواص متماثلة أو مختلفة في جهات موجته البصرية [129]. وعندما يتم تركيز الأشعة المفردة إلى أسفل بشبيئية الفتحة الرقمية NA العالية، تتولد قوى حصر في الأبعاد الثلاث [127]. وأحد التطبيقات المهمة لصفوف الملاقيط البصرية ثلاثية الأبعاد HOT، هو تشكيل المواد النانومترية، كل من الطبيعية (أي: الدائمة) والافتراضية (أي: المؤقتة). والقدرة على تراصف أو

ترتيب الجسيمات في صف محدد سلفاً أو منتظم، والذي يمكن التحكم فيه ديناميكياً بمرور الزمن، يجب أن تؤدي إلى تطبيقات مهمة في مجالات المعالجة الحيوية والتنظيم والبناء، وكذلك في التصنيع الدقيق وتقنية النانو [130].

٤، ٨ التطبيقات في مطيافية الجزيء الوحيد

Applications in Single-Molecule Spectroscopy

١، ٤، ٨ ديناميكية الشكل الجزيئي لجزيئات الحمض النووي DNA الوحيدة في

المحلول Conformational Dynamics of Single DNA Molecules in Solution

ونظراً لإقحام حاملات التآلق المتعددة، يمكن بسهولة رؤية جزيئات الحمض النووي DNA الوحيدة بأطوال تتراوح من ~ ٥ إلى ~ ٦٠ ميكرومتر في محلول باستخدام مجهر التآلق. وعلى الرغم من أنه يمكن الحصول على المعلومات المفيدة من مجرد ملاحظة حركات الحمض النووي DNA في المحلول، فلقد نتجت الاكتشافات المثيرة حول ديناميكية شكل جزيئي الحمض النووي، من استخدام مصائد الشعاع الوحيد البصرية لمعالجة جزيئات الحمض النووي DNA المتألقة، إما مباشرة، أو من خلال توجيه الحبة المرفقة [13]. وتوجيه الحبة، يمكن دراسة حركة البوليمر، وديناميكية الاسترخاء، والمعالجات المبتكرة في الزمن الحقيقي لزيادة فهمنا لسلوك البوليمر في المحلول [131, 60, 59]. وبالإضافة إلى فهم الخواص الفيزيائية للبوليمرات، فقد كان للحصر البصري والتصوير التآلقي قيمة في كشف حركية تكثيف وإزالة تكثيف جزيئات الحمض النووي DNA الوحيد. ويؤدي رصد الحمض النووي DNA في الخلايا دوراً حاسماً في تنظيم الفراغ وحفظه، ويرتبط بمجموعة من الوظائف البيولوجية المهمة، مثل تنشيط الجينات ونسخها. وفي الطبيعة - على سبيل المثال - يتم رصد حمض نووي DNA فيروس العاثية λ بطول كنتوري ~ ١٧ ميكرومتر بإحكام داخل

الرأس فقط ، بقياس قطري ٥٠ نانومتر. بينما يمكن ملاحظة الحمض النووي المكثف في الجسم الحي. إن الدراسات خارج الجسم ، تقدم مزيداً من المعلومات المفصلة حول الخواص التركيبية لمكثفات الحمض النووي DNA. وقد لوحظت جزيئات الحمض النووي DNA بأطوال كنتورية في نطاق الميكرومتر خارج الجسم ؛ لإحكام رصه في تراكيب حلقيه منظمة للغاية ، أو شبيهة بالدونات ، في وجود العديد من الكاتيونات المتعددة المختلفة والبروتينات. ويعتقد أن تكثيف الحمض النووي DNA ، يكون مستحثاً بداية بتعادل إلكتروستاتيكي من عمود فقري الحمض النووي المشحون سلبياً ، والذي يسمح بالرص المحكم نتيجة للنقص الكافي في طاقات التنافر [132].

لتقصي العمليات التحتية (الأساسية) لتكثيف الحمض النووي DNA ، فقد تم استخدام تقنيات التصوير الساكن ، مثل [المجهر الإلكتروني (EM)] ، ومجهر القوة الذرية AFM ؛ للحصول على صور عالية الوضوح لمكثفات الحمض النووي [132-134]. وتوفر هذه المناهج صوراً ساكنة للحمض النووي المكثف ، تحتوي على كم معلوماتي عالٍ. وعلى أية حال ، يتم عرض معلومات قليلة على حركية عملية التكثيف ، والتي تشترك في تحديد التركيب النهائي لمكثفات الحمض النووي [135]. وباستخدام تشتت الضوء الديناميكي ، تم جمع القياسات الكاملة على حركية تكثيف ، وإزالة تكثيف الحمض النووي ، ومع ذلك لم تتمكن هذه الدراسات من تصوير الأحداث الفردية على مستوى الجزيء الوحيد [136]. وحديثاً ، رُصدت عدة دراسات طيفية للجزيء الوحيد SMS لتكثيف وإزالة تكثيف الحمض النووي DNA الوحيد في المحلول [57, 61, 137]. لقد قام بالهورن Balhorn وزملاؤه بدمج علم الموائع الدقيقة ، والحصص البصري لعزل متسلسلات وحيدة من الحمض النووي DNA- λ (المرتبطة بالحببات) في تدفق البروتامين ، وهو البروتين المعروف لتكثيف الحمض النووي في المنى (الحيوان المنوي) [61] [الشكل رقم ٨.٣ (أ)]. وباستخدام التألق للتصور ، كشفت التغييرات

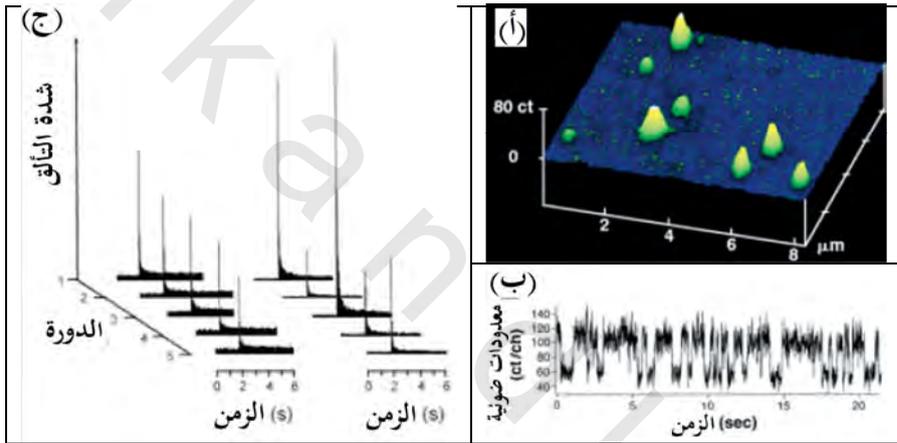
الديناميكية في طول الحمض النووي DNA معلومات على حركية تكثيف وإزالة تكثيف الجزيء. وتم إجراء دراستين من قبل يوشيكافا Yoshikawa وزملائه لمراقبة تكثيف وإزالة تكثيف لكل من (i) الحمض النووي الفردي T4DNA (~ ١٦٦ من أزواج الألف قاعدة kilobase) في المحلول، باستخدام البولي إيثيلين جليكول وكاتيون المغنسيوم Mg^{2+} [57] و(ii) وينتقل الحمض النووي الوحيد، المحصور بصرياً بين بيئتي التكثيف وإزالة التكثيف [137]. ومؤخراً، أعلن تشيو Chiu وزملائه، أن الصبغة الفلورية المقحمة YOYO-1 في الحمض النووي المستخدم بشكل شائع، يمكن أن تعمل كعامل تكثيف، تحت ظروف رقم هيدروجيني pH حمضي معتدل [62]. إن جزيئات الحمض النووي DNA المقحمة بصبغة YOYO - الفردية (~ ٤٨,٥ أزواج الألف قاعدة) - على سبيل المثال - كانت تنهار إلى تراكيب حلقية، بقطر يتراوح من ١٠٠ إلى ١٥٠ نانومتر، في رقم هيدروجيني pH ، يساوي ٥,٧. وباستخدام علم الموائع الدقيقة، يمكن تغيير بيئة المحلول حول مكثف الحمض النووي DNA ، المحصور بصرياً [الشكل رقم ٨,٣ (ب-هـ)]. إن إغلاق المصيدة يعمل على بدء تحولات الشكل الجزيئي لجزيئات الحمض النووي DNA المقحمة، بصبغة YOYO الوحيدة إلى حالة لفيفة (حلزون) عشوائية ممتدة، تحدث على مدى فترة زمنية ~ ١٥٠ ميلي ثانية [الشكل رقم ٨,٣ (و-ط)]. ومن المثير للاهتمام، أن الدراسات التي قام بها كل من بالهورن ويوشيكافا، قد رصدت اكتمال عملية التكثيف، وإزالة التكثيف للحمض النووي على فترة زمنية بالثنائي. ومن المحتمل أن تُعزى أزمنة الاكتمال الأبطأ إلى نقل كتلي بطيء في تصاميم الموائع، الأمر الذي يتطلب حدوث تعبئة (أو تفريغ) خلال تبادل المحلول. وبالنسبة لتشيو وزملائه، فقد كان يتم تبادل المحلول قبل بدء عملية إزالة التكثيف؛ مما يتيح الوصول إلى ديناميكية الفك (فك اللفيفة) الأسرع. وسيسمح التصوير السهل بمطيافية الجزيء الوحيد بإجراء مزيد من التحقيقات في العمليات المهمة والمثيرة من الناحية البيولوجية.

الكشف، والإشارات المنخفضة من الجزيئات قيد الفحص. وفي علم إنزيمات الجزيء الوحيد، فكل واحد من العوامل المحددة يفرض الاتجاه التجريبي نحو توضيح النشاط الحفزي لجزيئات الإنزيم الفردية. وأي تصميم بسيط نسبياً، يُستخدم للتغلب على عقبات الكشف، يعتمد على استخدام إنزيم لتضخيم الإشارة؛ نظراً لأن كل إنزيم يمكن أن يُحفز إنتاج العديد من جزيئات المنتج المتألقة من جزيئات ركيزة غير متألقة. واستخدام هذه الإستراتيجية، والإعلان عن أول دراسة للإنزيم الوحيد، كان في عام ١٩٦١م، من قبل روتمان Rotman، حيث قام بتحضير إنزيم بيتا-جالاكتوزيداز β -galactosidase الوحيد في قطرات دقيقة مائية، محتوية على ركائز غير متألقة لعدة ساعات، حتى يتراكم المنتج المتألق الكافي، ونستطيع الكشف عنه [138]. وللأسف فمع وجود فترة حضانة تستغرق ساعات، يكون هناك الحاجة إلى دقة زمنية أفضل؛ للحصول على معلومات مفصلة حول معدلات الحفز للإنزيم الوحيد. والأكثر حداثة، أن شيويه Xue ويونغ Yeung درس سلوك الإنزيم الوحيد بدقة زمنية في نطاق دقائق، عن طريق حقن تراكيز منخفضة من محلول الإنزيم، في أوعية شعرية بحجم الميكرون، متبوعة بتحضير جزيئات إنزيم الديهيدروجينيز لاكتات (LDH-1) lactate dehydrogenase الوحيدة في تراكيز بالملي مول من اللاكتات والـ NAD^+ غير المتألق [139]. وبشكل مثير للاهتمام، أظهرت البيانات أن معدلات الحفز للإنزيمات الفردية، كانت ثابتة على فترة ~ ساعتين، ورغم ذلك فهناك تفاوت بين كل معدلات الإنزيم، بنسبة تصل إلى عامل الأربعة، والذي من المفترض أن يكون بسبب التشكلات (الترتيبات) طويلة العمر المختلفة لكل إنزيم. وبالطريقة نفسها، قام دافيتشي Dovichi وزملاؤه بفحص نشاط إنزيم فوسفاتيز قلوي أمعاء العجل الوحيد في الأوعية الشعرية، ولاحظ عدم التجانس في معدلات الحفز، والذي كان يعتقد في هذه الحالة بأنه بسبب الاختلافات في التعديل الكيميائي للبروتين، مثل (عملية إضافة شق

جليكوزيل glycosylation بعد النقل (posttranslational) ، بدلاً من التشكلات المختلفة للإنزيمات المتماثلة [140]. وقد ذكر تحليل المتابعة أن الإنزيمات عالية النقاوة لها معدلات تجانس متماثلة، واقترح أن عدم التجانس يكون نتاج الاختلافات الكيميائية بين الإنزيمات الوحيدة [141]. وبينما يمكن أن توفر تقنيات التضخيم هذه معلومات حول عدم التجانس الأستاتيكي للحفز الإنزيمي، فإن الكشف عن أحداث تحول إنزيمي وحيد في الزمن الحقيقي، يكون مستحيل المال بدقات زمنية منخفضة، على نحو مميز وكفاءات كشف غير كافية.

لقد تم رصد تحولات إنزيم وحيد في الزمن الحقيقي باستخدام بصريات متحدة البؤرة. وبشكل خاص، فلقد اكتشف شي Xie وزملاؤه أحداث تحولات فردية لجزيئات أوكسيديز الكولسترول المحصورة في مسام هلام الأجاروز agarose gel [الشكل رقم ٨،٤ (أ)]، المحتوي على الأوكسجين وتراكيز من الكولسترول في مدى من الميكرو مول إلى الملي مول [32]. ويتم اختزال ثنائي نيوكليوتيد أدنين الفلافين (FAD) flavin adenine dinucleotide، الذي يعد مجموعة متألقة مرتبطة تساهمياً بالإنزيم، عن طريق الكولسترول إلى الصيغة غير المتألقة $FADH_2$ ، ثم يتأكسد بعد ذلك بالأوكسجين ليعود الجزئي متألقة مرة ثانية. وكل دورة تألق/فتح/غلق، تمثل حدث تحول وحيد. وكما تم صياغته، فقد سمحت التجربة بدراسة مباشرة لكل تفاعل نصفي حفزي، وتم تحقيق المراقبة المباشرة لهذه الدورات فتح/غلق [الشكل رقم ٨،٤ (ب)] بدقة زمنية، تصل إلى ~١٠ ملي ثانية، كما وفرت معلومات مفصلة عن الخلل (الفوضى) الأستاتيكي للإنزيمات الوحيدة، بالإضافة إلى عنصر جديد، وهو الخلل الديناميكي. وكشف التحليل المفصل للأزمة على فترة زمنية من ثوان إلى دقائق، أن معدل الإنزيم يتغير (يتقلب) بمرور الزمن - هذه الخاصية تدعى "الخلل الديناميكي dynamic disorder" - ويعتقد أنها خاصة تعتمد على التغييرات الشكلية للجزيئي الإنزيم. وبالإضافة إلى مراقبة التألق المنبعث من الإنزيم، فيمكن ملاحظة أحداث

تحولات من إنتاج حاملات التآلق الوحيدة من ركائز غير متألقة مخمدة. ولقد استخدم ريجلر Rigler وزملاؤه المجهر متحد البؤرة، لدراسة الحفز من ثنائي هيدرورودامين dihyrorrhodamine 6G، عن طريق تثبيت جزيئات إنزيم بيروكسيديز الفجل الوحيدة على شريحة التغطية الزجاجية [33]. وهنا اكتشفت الإشارات المتألقة المستخلصة بمعقد المنتج والإنزيم، بدقة زمنية مقدارها ~ 20 ميلي ثانية، واستخدمت في حساب معدلات حفز الإنزيم الوحيد. وبالإضافة إلى البيانات التجريبية، تقدم أيضاً المناقشات النظرية فكرة مثيرة عن هذه الملاحظات الجديدة والمثيرة للاهتمام [142-145].



الشكل رقم (٤، ٨). (أ) صورة متحدة البؤرة ماسحة، لجزيء أوكسيديز الكولسترول متآلق فردي في هلام الأجاروز. (ب) أثر فلورسيني لدورات فتح/غلق، ناتجة من جزيء أوكسيديز الكولسترول النشط، تم إعادة طبعها بترخيص من لو Lu وآخرين، Science (Washington, D. C.) 282, 1877, Copyright 1998. (ج) نشاط الحفز للفوسفاتيز القلوي الموجودة داخل حويصلات دهنية وحيدة. كل ٦٠ ثانية، تم فحص المنتجات المتألقة المتراكمة المتشكلة من ركيزة غير متألقة (ثنائي فوسفات الفلورسين) عند طول موجي ٤٨٨ نانومتر، ثم تبيض لإعادة ضبط ساعة التفاعل. الجانب الأيسر من (ح)، يبين الحفز في حويصلة نصف قطرها ١,٥ ميكرومتر، والجانب الأيمن في حويصلة نصف قطرها ٥٠٠ نانومتر، وتم إعادة طبعها بترخيص من دار النشر السيفير: Chem. Phys., 247, Chiu et al., Manipulating the biochemical nanoenvironment around single molecules contained within vesicles, 133, Copyright (1999).

ولقد فتحت مطيافية الجزيء الوحيد الأبواب لإمكانية الملاحظة الجديدة في مجال حفز الإنزيم الوحيد، وبشكل مثير للاهتمام، تحظى التحقيقات عن تأثير البيئة المحيطة بالإنزيم باهتمام أقل. ومن الممكن تعديل النشاط الحفزي بتغيير خواص السطح أو الحجم المحيط بالإنزيم. وإجمالاً، يمكن أن تعرض الإنزيمات المحصورة في المواد المسامية المعدلة كيميائياً معدل تحسينات كبيراً، مقارنة بالإنزيم الموجود في محلول حر [146,147]. وعلاوة على ذلك، تشير كذلك تجارب الجزيء الوحيد إلى أن خواص السطح، ونسب السطح للحجم، يمكن أن تؤثر على النشاط. وعلى سبيل المثال، وجد تان Tan ويونغ Yeung أن جزيئات LDH-1 الوحيدة في غشاء البولي كربونات المسامي، تظهر فترات متقطعة من النشاط الحفزي المتغير، ومع ذلك فعندما تم دراستها في السيليكا المنصهرة (الملتحمة)، حيث يكون امتزاز الـ LDH-1 غير مفضل فيها؛ كانت معدلات الحفز ثابتة على مدى الفترة الزمنية نفسها [148]. وهناك منصة أخرى مصممة من قبل زاري Zare وزملائه، فحصت التأثيرات البيئية بالإنزيمات الكبسولية (المغلقة) داخل حويصلات وحيدة؛ بغية محاكاة البيئة البيولوجية [149, 150]. وباستخدام مصيدة بصرية، يتم تثبيت الحويصلة، وبالكشف متحد البؤرة، تم مراقبة عملية الحفز من ثنائي فوسفات الفلورسين بالفوسفاتيز القلوي، وكل أثر فلورسيني في الشكل رقم (٨.٤ ج)، يقابل تراكم المنتج متبوعاً بتقصي (باستشعار)، وتبيض منتج الصبغة المتكون بالإنزيم. ويبدو معدل الحفز متجانساً نسبياً في حويصلة نصف قطرها ١,٥ ميكرومتر، ولكن بالنسبة لحويصلة نصف قطرها ٥٠٠ نانومتر، تكون الإشارة المحضنة متغيرة تماماً، ويعتقد أنها ترتبط بنسبة السطح إلى الحجم للبيئة المحيطة بالإنزيم. وبالتفصيل الرائع المقدم من خلال كشف الجزيء الوحيد، فإن الإمكانيات المثيرة تكمن في دراسة تفاصيل الحفز الإنزيمي المتأثر بمجموعة العوامل البيئية.

٣, ٤, ٨ كشف وفرز وتسلسل جزيء وحيد للحمض النووي DNA

Single-Molecule DNA Detection, Sorting, and Sequencing

لقد وفرت الحساسية المعروضة بكشف الجزيء الوحيد إمكانيات مثيرة للاهتمام في مجال الكيمياء التحليلية، بما في ذلك تحليل الحمض النووي DNA، وعلم البروتينات، والحساسات، وفحص الجزيئات النادرة ضمن خليط معقد (من تشييد اندماجي). ومن هذه التطبيقات التحليلية المتنوعة، الدراسات التي تتضمن جزيئات الحمض النووي، وهي الأكثر انتشاراً وتطوراً. وتحتل جزيئات الحمض النووي DNA مركز الاهتمام في العديد من المجالات، مثل الطب، والطب الشرعي، والدراسات البيئية، وعلم الوراثة الأساسي، ولكن مازالت هناك عقبات كثيرة قائمة. إن تطوير تقنية تفاعل إنزيم البوليميريز المتسلسل (PCR) تغلبت على هذه المشاكل مبكراً، عن طريق جمع ما يكفي من الحمض النووي DNA للتجارب. ومع ذلك فما زال هذا الأسلوب يتطلب بروتوكول (نظام) عمل معين، أو مجموعة من شروط تفاعل البوليميريز المتسلسل لكل عينة من الحمض النووي DNA موضع الاهتمام، وهو ما يمثل تحدياً لإنتاج عينة حمض نووي DNA عالية الجودة، حتى لا يتم تكبير الشوائب، بالإضافة إلى تكبير تسلسل الحمض النووي المطلوب. ويلاحظ أنه مع تضخيم الحمض النووي، يتم استخدام تقنية الاستشراء الهلامي (الرحلان الكهربائي بالهلام)، والأداة التحليلية لتضخيم (لتقدير حجم) الحمض النووي DNA، كوسائل لتحديد التسلسل والبصمة الجينية، وعمل خرائط القيود، والتنميط الجيني (تحديد النمط الجيني) للعينة. ولقد ساهمت الابتكارات الحديثة في تحسين، أو حتى القضاء على هذه التقنيات في دراسات الحمض النووي وحيد الجزيء، حيث سهلت كثيراً مع ظهور الأصباغ عالية التألق الجديدة، مثل YOYO-1 (زيادة الحاصل الكمي على الترابط إلى الحمض النووي $500 \times$) [151]. وتشكل هذه العائلة من الأصباغ معقدات مستقرة مع الحمض النووي

DNA، عن طريق إقحام وإنتاج خلفية صغيرة، عندما تكون غير مرتبطة؛ مما يتيح الكشف عن الجزيئات الوحيدة للحمض النووي DNA في عينات مخففة تحت مجموعة واسعة من الظروف التجريبية [151]. وعلى سبيل المثال، فاستخدام الحساسية المعززة الممكنة بهذه الصبغة، بالإضافة إلى نسبة الصبغ (التلوين) المعروفة لجزيئات الصبغة إلى أزواج القاعدة؛ يكون من الممكن عمل علاقة بين الإشارة المتألقة المكتشفة مباشرة مع حجم أجزاء (شظايا) الحمض النووي (من عشرات إلى المئات من أزواج الألف قاعدة) الموجودة في تراكيز بالفيمتو مول femto-molar. ومع تصاميم المواع الدقيقة المضبوطة، وباستخدام لوح مستوٍ من الليزر المثار [152]، يكون من الممكن زيادة سريان العينة الحجمية (٢٠٠٠ جزء لكل ثانية، كما تم توضيحه)، أو لفرز جزيئات الحمض النووي، بعد الكشف بالتغيرات المتحكم فيها بتدفق التناضح الكهربائي [153]. إن تلك الطرائق المستخدمة لتحجيم أجزاء الحمض النووي من إشارة التفلور (التألق)، المنبعثة من الحمض النووي الفردي، توفر الوقت أيضاً من خلال تجاوز عملية الفصل بالاستشراد الكهربائي.

ويتم إجراء تحسينات مستمرة على هذه التقنيات؛ لتحليل الحمض النووي الوحيد، ومن الأمثلة على ذلك، تعديل هندسي بسيط على القنوات الدقيقة بإضافة مستدق (استدقاق: تضيق تدريجي) taper قبل منطقة الكشف، وذلك لتركيز وخلق تيار العينة الرقيق، الذي يتدفق بشكل مثالي خلال حجم مسبار الليزر المركز بشدة، والذي يُحسن كفاءة الكشف بمقدار ثلاثة أضعاف [154]. واستخدام تقنيات التصوير بالمللي ثانية المتنوعة، لقياس حركات الاستشراد الكهربائي بدون فصل كامل لجزيئات الحمض النووي DNA، وذلك بهدف زيادة الإنتاجية [155]. ومن خلال الدمج بين التصنيع الدقيق، وتصوير الحمض النووي DNA الوحيد، قام كرايجهيد Craighead وزملاؤه بإنشاء مصائد أنتروبية، عن طريق إدخال مناطق متناوبة من انقباضات بحجم

نانومتري وميكرومتري على طول مسار هجرة الحمض النووي DNA، المدفوعة بتطبيق مجال كهربائي، وصنعت الملاحظة المثيرة للاهتمام، وهي أن جزيئات الحمض النووي DNA المحصورة، هربت بعمُر مميز، وأن جزيئات الحمض النووي DNA الطويلة، هربت من المصيدة الأنتروبية أسرع من جزيئات الحمض النووي الأقصر [156]. ومشابهة لتحجيم الأجزاء في متطلباتها التقنية، تم أيضاً إنجاز خريطة تقييد جزيء الحمض النووي الوحيد [157]، والتي تعطي معلومات تسلسل مهمة عن عدد وطبيعة مناظر (مشاهد) الانقسام، وأجزاء الحمض النووي الناتجة.

وبالإضافة إلى الفحوصات التحليلية، مثل تحجيم جزيء الحمض النووي، بالتسلسل الكامل للجينات العديدة، وأبرزها الجينات البشرية، فقد تطور مجال علم الجينات المقارن، ومعه الحاجة إلى تقنية التسلسل الحساسة والسريعة والدقيقة. وما تزال تقنيات تسلسل جزيء الحمض النووي الوحيد في مهدها، ولكن إثبات صحة مفهوم التجارب يعرض إمكانية وجود طريقة مجدية في نهاية المطاف، والتي تستطيع عمل تسلسل فعلي، يصل إلى ٢٠٠٠ زوج قاعدة ثنائية^١ (تفوق كثيراً تقنية التسلسل الأسرع اليوم) [158-162]. وتوجد عدة مخططات لتسلسل الجزيء الوحيد، ولتوضيح المنهج العام، نعطي مثالا لمخطط واحد يتكون من: (i) توسيم فلوري أو إدراج نيوكليوتيدات موسومة (معلمة) فلورياً في الحمض النووي DNA، بالإثارة المختلفة والأطوال الموجية المنبعثة لكل من القواعد الأربع (أو ما لا يقل عن قاعدتين). (ii) معالجة جزيئات الحمض النووي DNA الموسومة، والتي نفذت خلال ربط البيوتين- ستربتايفدين إلى المجال الدقيق، ويمكن التحكم فيها خلال شطف بالأوعية الشعرية أو بالحصر البصري. (iii) تحلل متسلسل أو شق قاعدة واحدة من الحمض النووي DNA كل مرة، بـ ٣-٥ إكسونوكلياز exonuclease 3'-5'. (iv) اعتبر كشف فعال لكل نيوكليوتيد موسوما فلورياً مفرداً، كما يُصبح معزولاً عن الحمض النووي

بعد الانشقاق. وسوف تستفيد هذه الطريقة من أفضل كفاءة توسيم، وفهم محسن للظروف الملائمة اللازمة لانشقاق قاعدة وحيدة. ويتضمن المثال الآخر التسلسل الآني (المتزامن) للعديد من الجزيئات الوحيدة خلال إدماج النيوكليوتيدات الموسومة بالصبغة، بواسطة بوليمريز الحمض النووي الراسي على شريحة التغطية الزجاجية، مع كشف مجهر التآلق [163]. وبالإضافة إلى ذلك، يستخدم المخطط المعروف بتسلسل الحمض النووي المسامي النانوي بروتينا عبر غشاء ألفا-هيموليزين α -hemolysin، وكشفا معتمدا على الكهرباء؛ لتمييز القواعد وفقاً للتغير المتميز في تدفق التيار [164]. وبغض النظر عن التفاصيل الدقيقة لإستراتيجيات تسلسل الجزيء الوحيد، فإن كل هذه الإستراتيجيات تواجه تحديات رهيبية. وعلى الرغم من ذلك، يبدو أن هذا الهدف الطموح سيتم تحقيقه بالتقدم الهائل في تقنيات الجزيء الوحيد.

٨،٤،٤ تصوير الجزيء الوحيد في الخلايا الحية

Single-Molecule Imaging in Living Cells

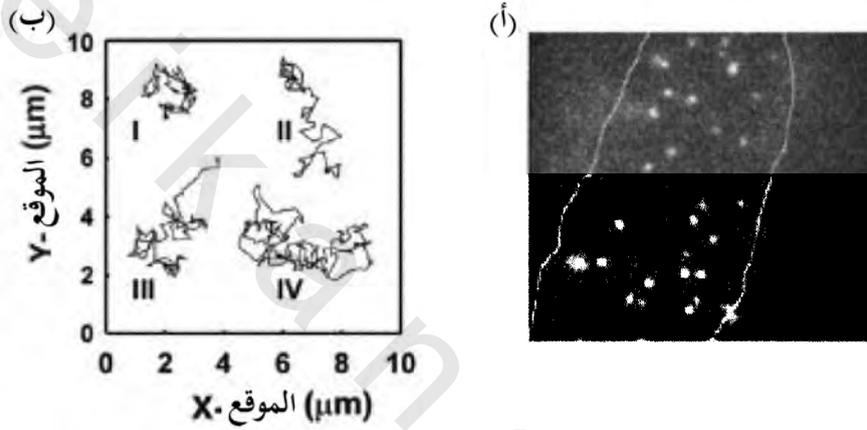
إن الخلية البيولوجية ربما تكون هي الآلة الجزيئية بالمقياس النانومتري المطلق. كما أن الخطوة التالية في فهم السلوك والوظيفة الخلوية، هي دراسة كل مكون من مكونات هذه الآلة بالتفصيل أثناء تنفيذها لمهامها الخاصة. وتقوم البروتينات بتنفيذ الجزء الأكبر من العمل في الخلية، وتعمل ضمن الشبكات الجزيئية التي يتم التحكم في وظائفها بالتمثيل الجيني، وتحويل الطاقة، والنقل عبر الغشاء. ولتقصي هذه العمليات في أغلب الأحيان، يتم تصوير الجزيء الوحيد من الخلايا باستخدام مجهر تآلق الانعكاس الداخلي الكلي (TIRF) (انظر المقطع ٨.٢.٣)، وأحياناً بالتآلق الخارجي. وبشكل رائع، لا يحدد التصوير الخلوي مواقع تركز البروتينات وتوزيعها داخل الخلية فقط، ولكن يمكنه أيضاً تحديد التراكم المرتبطة بها، ووضع تصور لمدى سرعة تحرك البروتينات، والربط والحل ضمن مسارات الإشارة. وعلاوة على ذلك، لا يتطلب

تصوير الجزيئات الوحيدة في الخلايا تزامن أنواع التفاعل، مثل معظم التجارب، ويمكنه كشف المعلومات عن الأوساط النادرة، و"تأثيرات الذاكرة" "memory effects"، التي عادة ما تُفقد خلال توسيط المجموعة.

وفي مجال التصوير الخلوي، فإن المنهج الأكثر تنوعاً، هو حث تعديل البروتين المتألق الأخضر (GFP) داخل خلية العائل (المضيف) خلال المعالجة الجينية [165]. والتحذير ذو الصلة بدراسات الجزيء الوحيد، هو أن فرط التعديل للبروتينات الموسومة GFP-، يُعقّد تحديد الجزيئات الوحيدة وتتبعها. ولسوء الحظ، يتكبد البروتين المتألق الأخضر GFP أعلى معدل تبيض ضوئي من بعض الأصباغ العضوية القوية، ويمكن أن يؤثر حجم البروتين المتألق الأخضر GFP (~٢٧ كيلو دالتون) على معدل الانتشار للبروتين الموسوم، ويشوش على وظيفته بسبب الإعاقة الفراغية.

إن التحدي الأكبر في تصوير جزيئات وحيدة داخل الخلايا، يكمن في وجود ضوء الخلفية المرتفعة. ووجود جزيئات، مثل الفلافينات flavins، وهيدريد ثنائي نيوكليوتيد أدينين نيكوتيناميد NADH [55]- على سبيل المثال - يمكن أن يولد مستويات عالية من التألق التلقائي. وقد يستخدم عدد من المخططات لتقليل ضوء خلفية إلى الحد الأدنى، بما في ذلك استخدام الإثارة في الضوء الأحمر، (الذي يقلل أيضاً التسمم الضوئي للخلية)، زمن الإطلاق، وتألق الانعكاس الداخلي الكلي. إن المعالجة الحذرة، وزراعة الخلايا في الأوساط الصحيحة، تساعد أيضاً في تخفيض تألق الخلفية [166]. وبعض الأمثلة (الشكل رقم ٨،٥) عن كيفية تطبيق طرائق تصوير الجزيء الوحيد تتضمن: (i) تتبع الجزيئات على سطح الخلية [55, 166-169]، وكذلك داخل السيتوبلازم [55, 167, 169, 170]، والنواة [169, 170]. (ii) دراسة تحويل (تبديل) الإشارة [171]. (iii) تصوير العدوى الفيروسية للخلايا [172]. (iv) قياس حركية التفكك بين الليجاند والمستقبل [171]. وسوف يعتمد التقدم المستقبلي على كل من

التقنيات الجديدة في استعمال المجهر، وتطوير المسابر البصرية الجديدة، مثل البروتينات المتألقة بالاستقرار الضوئي المحسن، والنوع الذي يمكن أن يُثار في الضوء الأحمر [173-174]. إن القدرة على تصوير عملية جزيئية على مستوى الجزيء الوحيد، سوف تُعرض مستويات جديدة من المعلومات حول العمليات الخلوية، وستزيد فهمنا للأنظمة البيولوجية.



الشكل رقم (٨،٥). (أ) صورة مجهر التآلق الخارجي لجزيئات متألقة وحيدة على سطح الخلية. (ب) قياس تجريبي لمسارات انتشار جزيء وحيد. تم إعادة الطبع بترخيص من السيفير، منقولة من: TrAC, 22, W. E. Moerner, Optical measurements of single molecules in cells, 544, Copyright (2003).

٨،٥ كشف الجزيء الوحيد بالأنواع الفلورية اللامعة

Single-Molecule Detection with Bright Fluorescent Species

٨،٥،١ المسابر البصرية Optical Probes

يمكن جعل الملاحظات مباشرة في العالم الجزيئي الوحيد النانوسكوبي باستخدام تقنيات لا بصرية، مثل مجاهر المسبار الماسح (SPM)، وماسك موضعي لقياس فولطية قنوات patch clamp، أو من خلال استخدام دورات الأكسدة

والاختزال. وعلى أية حال، فمعظم هذه المناهج غير صالحة لمراقبة الجزيئات الوحيدة في المحلول في الزمن الحقيقي. ولمثل هذه الدراسات، فقد ثبت أن كشف الجزيء الوحيد المستند على أساس بصري، يكون متعدد الاستعمال بشكل ملحوظ [7, 86]. وعلى الرغم من التقدم الرائع في مجال الأجهزة المستخدمة لرصد الجزيئات الوحيدة، إلا أن القياسات تكون محدودة في النهاية بالجزيئات المرسلة، والتي تكون في معظم الحالات أصبغا عضوية. أما بالنسبة لتجارب الجزيء الوحيد، فينبغي أن تمتلك الصبغة المثالية الخواص البصرية التالية: (i) استقرار ضوئي ممتاز. (ii) كفاءة الكم مرتفعة، ومقطع امتصاص عرضي (iii) دورات سريعة بين الحالات الأرضية والمثارة لإنتاج معدل عالٍ من انبعاث الفوتون (iv) احتمالية منخفضة للعبور بين الأنظمة من الحالة المثارة الأحادية إلى الحالة المظلمة الثلاثية (v) قمة انبعاث ضيقة، يتم فصلها جيداً عن قمة الامتصاص (vi) قمة إثارة تتوافق جيداً مع الأطوال الموجية لليزر المستخدم عادة، والتي تتجه بشكل مفضل نحو الضوء الأحمر، حيث تكون ضوضاء الخلفية والتألق الذاتي للعينات البيولوجية أقل ما يمكن [175]. وبالإضافة لهذه الخواص البصرية، يجب أن تحتوي الصبغة أيضاً على مجموعات وظيفية سهلة التعديل، بحيث يمكن أن تتكيف مع الوظائف الكيميائية المطلوبة الضرورية للتطبيق النهائي [176].

وحيالاً لا توجد صبغة تستوفي هذه المجموعة من المعايير المطلوبة تماماً، ولكن تم عمل تحسينات كبيرة على الأصباغ التقليدية، مثل (الفلورسين). وبالنسبة للخواص البصرية المعززة، تتضمن الأمثلة عائلة أصباغ ألكس Alex Family من المسابر الجزيئية، وكذلك عائلة أصباغ الكاربوسيانين (CyDyes) carbocyanine المصنعة بواسطة أميرشام العلوم الحيوية Amersham biosciences. وللحصول على وظائف كيميائية، فهناك الآن مجموعة مختارة عريضة تتضمن الأصباغ التي تغيير خواصها التألقية انتقائياً، عندما ترتبط مع أيونات مهمة بيولوجياً، مثل (الكالسيوم)، ولها مجموعات وظيفية كيميائية

متنوعة وكيمياء اقتران، ومتوافقة مع زراعة الخلايا طويلة المدى، وذلك لتسجيل الوظائف أو الحالات الخلوية المعينة [177]. إن عائلة البروتينات المتألقة الخضراء GFPs، هي إحدى أقوى المراسلين بشكل خاص، وذلك بسبب سهولة معالجة المراسل المتألق جينياً [25, 176, 178]. وفي هذه الحالة، يوفر اقتران علم الوراثة مع المراسل المتألق الجيد والتصوير الضوئي عالي الحساسية، نظرة ثاقبة غير مسبقة على الوظيفة الخلوية.

٢, ٥, ٨ النقاط الكمية Quantum Dots

لقد مكّن التقدم في مجال توليد البلورة غير العضوية من إنتاج جسيمات نانوية للاستعمال كمسابر جزيئية، كما أن بلورات أشباه الموصلات النانوية، والتي يُطلق عليها عموماً النقاط الكمية أو نقاط الكم (QDs)، تمتلك خواص بصرية فريدة؛ مما يجعلها تتصرف لا كجزيئات صغيرة، ولا كمواد صلبة كبيرة. إنها تتكون عادة من قلب من سيلينيد الكاديوم CdSe، وصدفة من كبريتيد الكاديوم Cds أو كبريتيد الزنك ZnS، وعادة ما يتراوح حجم هذه الجسيمات النانوية في المدى من ٢ إلى ١٠ نانومتر [179]. ولنقاط الكم QDs أفضلية على الأصباغ العضوية، حيث يمكن ضبطها للحصول على الخواص المتألقة المطلوبة، مثل: حاصل كمّ عالٍ، واستقرار ضوئي عالٍ، ومعامل إخماد (اندثار) عالٍ، وأطياف انبعاث ضيقة، ولكن مع نطاق إثارة عريض (يمكن أن تُثار مراسلات متعددة في طول موجي واحد)، وعمر تألق طويل [179-182]. وهذه الخواص تجعل الانبعاثات كثيفة ومثالية لدراسات الجزيء الوحيد. وعلى أية حال، فإضافة أصداف مُشيدة لزيادة الذوبانية والتوافق الحيوي، يمكن أن تجعل الجزيئات ضخمة بالمقارنة مع مسابر أخرى. إن المجال الصاعد الرئيس من نقاط الكم، يكون في عمل مترافق حيوي لجزيء وحيد للدراسات داخل الجسم وخارجه من الأنظمة البيولوجية، التي يمكن إجراؤها في بعض الحالات بدون إعاقة العمليات

الخلوية [183-185]. ولكن لسوء الحظ، وعلى عكس البروتينات المتألقة الخضراء GFPs، لا يمكن أن ترتبط نقاط الكم QDs بالبروتينات إلا بعد استخلاصها.

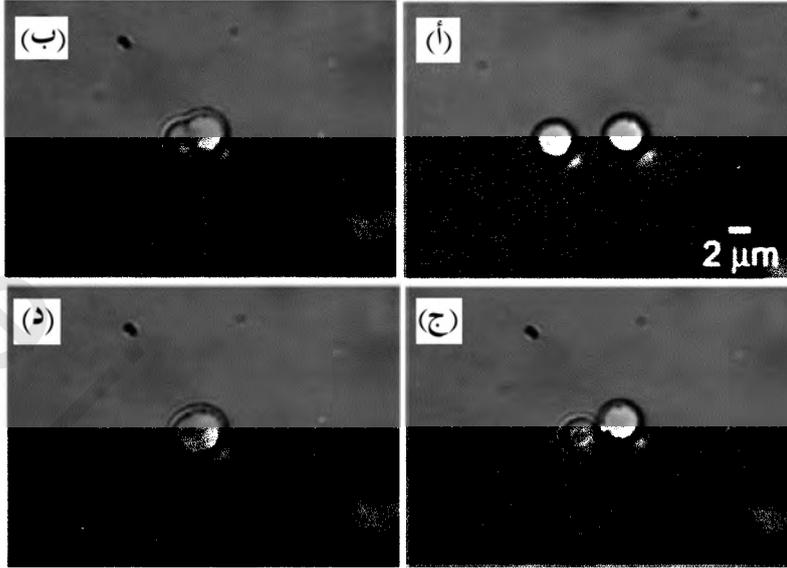
٦، ٨ الكيمياء النانوية بالحوبيصلات والقطيرات الدقيقة

Nanoscale Chemistry with Vesicles and Microdroplets

بينما شهد مجال علم النانو نموا هائلا في كل من تصنيع التراكيب النانوية، وتصوير مثل هذه الأشياء النانوية، إلا أن تجارب قليلة عرضت القدرة على التحكم في التفاعلات الكيميائية في النطاق النانومتري، والمحصور ضمن حجوم من المحلول بالفيمتو لتر (10^{-15} لتر). وهذه القدرة ذات صلة خاصة بالتقدم في كشف الجزيء الوحيد. وبالرغم من أننا نستطيع الكشف عن الجزيئات الوحيدة، إلا أن معظم هذه الدراسات تعتمد على استخدام محاليل ضخمة، والتي ينبغي أن تحتوي على تراكيز عالية بما فيه الكفاية من الجزيئات المهمة، ولذلك يمكن عزل جزيء وحيد بسهولة [186, 187]. ولكي نستطيع المعالجة الكيميائية وبشكل انتقائي لجزيء واحد فقط، أو لعدد قليل من الجزيئات في زمن واحد، تلزم إستراتيجية لتحديد موضع التحول الكيميائي وحصره في محلول الجزيئات المختارة المهمة.

ولقد استخدم منهجان للتحكم في التحولات الكيميائية للجزيئات ضمن حجوم فائقة الصغر (فيمتو لتر أو أقل). وأعلن زاري Zare وزملاؤه، أن المنهج الأول يعتمد على استخدام الحويصلات الدهنية، والتي يتم فيها أولاً تغليف الجزيئات موضع الدراسة داخل الحويصلة [149]. وبعدئذ يمكن معالجة الحويصلات الفردية ميكانيكياً (بمصيصة بصرية أو ماصات دقيقة). ولبدء التحول الكيميائي في مقياس الطول الصغير هذا، يتم جلب حويصلتين، تحتوي كل واحدة على نوع مختلف من الجزيئات المتفاعلة في تلامس، وتدمجان معاً عن طريق تطبيق مجال كهربائي قصير (ميكرو ثانية)، ومكثف (ك فولت سم⁻¹) من خلال زوج من إلكترودات ألياف الكربون الدقيقة [150]

[188, 189]. وبالإضافة إلى استخدام المجال الكهربائي، يمكن تحقيق دمج الليبوزومات على أساس فردي، باستخدام شعاع ليزر مركز، وعلى مقياس كبير باستخدام المواد الكيميائية [190]. والطريقة الثانية لتحقيق التحكم في التحولات الكيميائية النانوية، هي استخدام قطيرات مائية دقيقة ونانوية، يتم نثرها في وسط عديم الامتزاج [191]. ويمكن أن تتولد هذه القطيرات على رقاقة في نظام موائع دقيق بتحكم ممتاز، ويمكن تغليف الجزيئات موضع الدراسة ضمن القطيرات أثناء تكوينها. وعلى أية حال، فالمعالجة الميكانيكية المباشرة لهذه القطيرات غير بسيطة، ويتم تحقيقها بشكل أفضل من خلال استخدام المصيدة الدوامية [117, 110]. ومثل الحويصلات، يمكن أن تندمج هذه القطيرات الفردية معاً، إما تلقائياً، وإما بقوة مطبقة صغيرة (الشكل رقم ٨، ٦)، بحيث ستختلط مكوناتها الخاصة ويبدأ التفاعل [191]. وتكمن فائدة استخدام الحويصلات الدهنية في طبيعة محاكياتها الحيوية - كما هو موضح من قبل أوروار Orwar وزملائه - والمجموعة الرائعة للطوبولوجيا والأشكال التي تُظهرها هذه الليبوزومات [192-194]. وتستند فائدة منصة القطيرة على السهولة والتحكم التي تنتج بها القطيرات في منصة الموائع الدقيقة، بالإضافة إلى تشكيلة واسعة من الظواهر البيئية المهمة التي قد تُدرس وتستغل في استخدام القطرات. والمثال المفيد بشكل خاص، هو إمكانية تركيز الجزيئات داخل قطيرات مائية فردية لمستويات عالية جداً [195]، والتي تقدم إمكانيات جديدة في فهم تفاعلات الجزيء الوحيد المؤكدة مكانياً، وتأثيرات الازدحام (الاحتشاد) للجزيئات الضخمة.



الشكل رقم (٦، ٨). تسلسل من صور يوضح دمج الموجة لانتين من القطيرات الدقيقة المائية في الزيت. القطيرات بمقاس قطر ٤ ميكرومتر، يناظر حجم ١٠×٢^{-١٣} لتر. تم إعادة الطبع بترخيص من السيفير، نقلاً من: TrAC, 22, D. T. Chiu, Micro- and nanoscale chemical analysis of individual sub-cellular compartments, 528, Copyright 2003.

٨,٧ وجهات النظر Perspectives

إن دراسات الجزيء الوحيد والتقنيات، تستعد لعرض المفاهيم الأساسية عن العالم الجزيئي والنانوي، ولتوفير الأدوات الجديدة التي تتقصى طرائق العمل الداخلية للخلايا الحية الفردية. وخلال الأعوام الماضية، شهدنا التطبيق المتزايد لطرائق الجزيء الوحيد المؤسسة في علم الأحياء، مثل مجهر القوة الذرية AFM، ومجهر التآلق عالي الحساسية، بالإضافة إلى نشوء التقنيات الجديدة التي أصبحت ممكنة بفضل التقدم في مجال البصريات والأجهزة. وبالتأكيد ستستمر الوتيرة السريعة التي يتقدم بها هذا المجال في السنوات القادمة، ليقدم لنا وجهات النظر في عرض الآلات بمقياس النانو والمحركات الجزيئية اللذين صنعا العمل البيولوجي.

شكر وتقدير Acknowledgments

يتقدم كريستوفر C. L. K. بالشكر إلى المؤسسة القومية للعلوم على أبحاث الدراسات العليا. وقد تم دعم هذا العمل من قبل المعاهد القومية للصحة (R01 GM65293)، ومؤسسة كيك.

المراجع References

- 1 W. Ho, Single-molecule chemistry, *J. Chem. Phys.* 2002, 117, 11033–11061.
- 2 A. Ikai, STM and AFM of bio/organic molecules and structures, *Surf. Sci. Rep.* 1996, 26, 263–332.
- 3 M. A. Poggi, L. A. Bottomley, P. T. Lillehei, Scanning probe microscopy, *Anal. Chem.* 2002, 74, 2851–2862.
- 4 P. T. Lillehei, L. A. Bottomley, Scanning probe microscopy, *Anal. Chem.* 2000, 72, 189R–196R.
- 5 L. A. Bottomley, Scanning probe microscopy, *Anal. Chem.* 1998, 70, 425R–475R.
- 6 S. Nie, R. N. Zare, Optical detection of single molecules, *Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* 1997, 26, 567–596.
- 7 X. S. Xie, J. K. Trautman, Optical studies of single molecules at room temperature, *Annu. Rev. Phys. Chem.* 1998, 49, 441–480.
- 8 S. Weiss, Fluorescence spectroscopy of single biomolecules, *Science* (Washington, D. C.) 1999, 283, 1676–1683.
- 9 W. E. Moerner, A dozen years of single-molecule spectroscopy in physics, chemistry, and biophysics, *J. Phys. Chem. B* 2002, 106, 910–927.
- 10 C. Bustamante, J. C. Macosko, G. J. L. Wuite, Grabbing the cat by the tail: manipulating molecules one by one, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2000, 1, 130.
- 11 K. Svoboda, S. M. Block, Biological applications of optical forces, *Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* 1994, 23, 247–285.
- 12 A. D. Mehta, M. Rief, J. A. Spudich, D. A. Smith, R. M. Simmons, Single-molecule biomechanics with optical methods, *Science* (Washington, D. C.) 1999, 283, 1689–1695.
- 13 C. L. Kuyper, D. T. Chiu, Optical trapping: a versatile technique for biomanipulation, *Appl. Spectrosc.* 2002, 56, 300A–312A.
- 14 M. Ludwig, M. Rief, L. Schmidt, H. Li, F. Oesterhelt, M. Gautel, H. E. Gaub, AFM, a tool for single-molecule experiments, *Appl. Phys. A* 1999, 68, 173–176.
- 15 J. K. Trautman, J. J. Macklin, L. E. Brus, E. Betzig, Near-field spectroscopy of single molecules at room temperature, *Nature* (London) 1994, 369, 40–42.
- 16 S. Xie, R. C. Dunn, Probing single molecule dynamics, *Science* (Washington, D. C.) 1994, 265, 361–364.
- 17 W. Denk, J. H. Strickler, W. W. Webb, 2-photon laser scanning fluorescence microscopy, *Science* (Washington, D. C.) 1990, 248, 73–76.

- 18 T. Plakhotnik, D. Walser, M. Pirotta, A. Renn, U. P. Wild, Nonlinear spectroscopy on a single quantum system: two-photon absorption of a single molecule, *Science* (Washington, D. C.) 1996, 271, 1703.
- 19 E. J. Sanchez, L. Novotny, G. R. Holtom, S. Xie, Room-temperature fluorescence imaging and spectroscopy of single molecules by two-photon excitation, *J. Phys. Chem. A* 1997, 101, 7019–7023.
- 20 T. Wilson, *Confocal Microscopy*, Academic Press, San Diego, 1990.
- 21 J. B. Pawley, *Handbook of Biological Confocal Microscopy*, Plenum Press, New York, 1995.
- 22 M. Eigen, R. Rigler, Sorting single molecules: application to diagnostics and evolutionary biotechnology, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1994, 91, 5740–5747.
- 23 P. Schuille, U. Haupts, S. Maiti, W. W. Webb, Molecular dynamics in living cells observed by fluorescence correlation spectroscopy with one- and two-photon excitation, *Biophys. J.* 1999, 77, 2251–2265.
- 24 M. J. Wirth, D. Swinton, Single-molecule study of an adsorbed oligonucleotide undergoing both lateral diffusion and strong adsorption, *J. Phys. Chem. B* 2001, 105, 1472–1477.
- 25 A. Zumbusch, Single-molecule spectroscopy of the green fluorescent protein, *Single Mol.* 2001, 2, 287–288.
- 26 M. Boehmer, J. Enderlein, Fluorescence spectroscopy of single molecules under ambient conditions: methodology and technology, *Chem. Phys. Chem.* 2003, 4, 792–808.
- 27 M. Diez, M. Boersch, B. Zimmermann, P. Turina, S. D. Dunn, P. Graeber, Binding of the b-subunit in the ATP synthase from *Escherichia coli*, *Biochemistry* 2004, 43, 1054–1064.
- 28 S. A. Sanchez, J. E. Brunet, D. M. Jameson, R. Lagos, O. Monasterio, Tubulin equilibrium unfolding followed by time-resolved fluorescence and fluorescence correlation spectroscopy, *Protein Sci.* 2004, 13, 81–88.
- 29 A. Schenk, S. Ivanchenko, C. Roecker, J. Wiedenmann, G. U. Nienhaus, Photodynamics of red fluorescent proteins studied by fluorescence correlation spectroscopy, *Biophys. J.* 2004, 86, 384–394.
- 30 S. Nie, D. T. Chiu, R. N. Zare, Probing individual molecules with confocal fluorescence microscopy, *Science* (Washington, D. C.) 1994, 266, 1018–1021.
- 31 S. Nie, D. T. Chiu, R. N. Zare, Real-time detection of single molecules in solution by confocal fluorescence microscopy, *Anal. Chem.* 1995, 67, 2849–2857.
- 32 H. P. Lu, L. Xun, X. S. Xie, Single-molecule enzymatic dynamics, *Science* (Washington, D. C.) 1998, 282, 1877–1882.
- 33 L. Edman, Z. Foeldes-Papp, S. Wennmalm, R. Rigler, The fluctuating enzyme: a single molecule approach, *Chem. Phys.* 1999, 247, 11–22.
- 34 S. Wennmalm, L. Edman, R. Rigler, Conformational fluctuations in single DNA molecules, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1997, 94, 10641–10646.

- 35 D. M. Warshaw, E. Hayes, D. Gaffney, A.-M. Lauzon, J. Wu, G. Kennedy, K. Trybus, S. Lowey, C. Berger, Myosin conformational states determined by single fluorophore polarization, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1998, 95, 8034–8039.
- 36 T. Ha, A. Y. Ting, J. Liang, W. B. Caldwell, A. A. Deniz, D. S. Chemla, P. G. Schultz, S. Weiss, Single-molecule fluorescence spectroscopy of enzyme conformational dynamics and cleavage mechanism, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1999, 96, 893–898.
- 37 H. Yang, G. Luo, P. Karnchanaphanurach, T.-M. Louie, I. Rech, S. Cova, L. Xun, X. S. Xie, Protein conformational dynamics probed by single-molecule electron transfer, *Science* (Washington, D. C.) 2003, 302, 262–266.
- 38 X. Zhuang, H. Kim, M. J. B. Pereira, H. P. Babcock, N. G. Walter, S. Chu, Correlating structural dynamics and function in single ribozyme molecules, *Science* (Washington, D. C.) 2002, 296, 1473–1476.
- 39 E. Tan, T. J. Wilson, M. K. Nahas, R. M. Clegg, D. M. J. Lilley, T. Ha, A four-way junction accelerates hairpin ribozyme folding via a discrete intermediate, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2003, 100, 9308–9313.
- 40 K. Weninger, M. E. Bowen, S. Chu, A. T. Brunger, Single-molecule studies of snare complex assembly reveal parallel and antiparallel configurations, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2003, 100, 14800–14805.
- 41 C. Hofmann, T. J. Aartsma, H. Michel, J. Koehler, Direct observation of tiers in the energy landscape of a chromoprotein: a single-molecule study, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2003, 100, 15534–15538.
- 42 E. L. Chandler, A. L. Smith, L. M. Burden, J. J. Kasianowicz, D. L. Burden, Membrane surface dynamics of DNA-threaded nanopores revealed by simultaneous single-molecule optical and ensemble electrical recording, *Langmuir* 2004, 20, 898–905.
- 43 T. Ha, T. A. Laurence, D. S. Chemla, S. Weiss, Polarization spectroscopy of single fluorescent molecules, *J. Phys. Chem. B* 1999, 103, 6839–6850.
- 44 C. G. Hubner, A. Renn, I. Renge, U. P. Wild, Direct observation of the triplet lifetime quenching of single dye molecules by molecular oxygen, *J. Chem. Phys.* 2001, 115, 9619–9622.
- 45 B. Bowen, N. Woodbury, Single-molecule fluorescence lifetime and anisotropy measurements of the red fluorescent protein, DsRed, in solution, *Photochem. Photobiol.* 2003, 77, 362–369.
- 46 J. Hernando, M. van der Schaaf, E. M. H. P. van Dijk, M. Sauer, M. F. Garcia-Parajo, N. F. van Hulst, Excitonic behavior of rhodamine dimers: a single-molecule study, *J. Phys. Chem. A* 2003, 107, 43–52.
- 47 D. S. Ko, Photobleaching time distribution of a single tetramethylrhodamine molecule in agarose gel, *J. Chem. Phys.* 2004, 120, 2530–2531.
- 48 L. A. Deschenes, D. A. Vanden Bout, Single molecule studies of heterogeneous dynamics in polymer melts near the glass transition, *Science* (Washington, D. C.) 2001, 292, 255–258.

- 49 R. A. L. Vallee, M. Cotlet, J. Hofkens, F. C. De Schryver, K. Muellen, Spatially heterogeneous dynamics in polymer glasses at room temperature probed by single molecule lifetime fluctuations, *Macromolecules* 2003, 36, 7752–7758.
- 50 X. Tan, P. Nalbant, A. Toutchkine, D. Hu, E. R. Vorpagel, K. M. Hahn, H. P. Lu, Single molecule study of protein-protein interaction dynamics in a cell signaling system, *J. Phys. Chem. B* 2004, 108, 737–744.
- 51 M. Unger, E. Kartalov, C.-S. Chiu, H. A. Lester, S. R. Quake, Single-molecule fluorescence observed with mercury lamp illumination, *BioTechniques* 1999, 27, 1008–1014.
- 52 J. S. Kuo, C. L. Kuyper, P. B. Allen, D. T. Chiu, High power LED as excitation source for fluorescence applications, *Electrophoresis* 2004 in press.
- 53 K. S. McCain, D. C. Hanley, J. M. Harris, Single-molecule fluorescence trajectories for investigating molecular transport in thin silica sol-gel films, *Anal. Chem.* 2003, 75, 4351–4359.
- 54 M. Tokunaga, K. Kitamura, K. Saito, A. H. Iwane, T. Yanagida, Single molecule imaging of fluorophores and enzymic reactions achieved by objective-type total internal reflection fluorescence microscopy, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997, 235, 47–53.
- 55 W. E. Moerner, Optical measurements of single molecules in cells, *Trends Anal. Chem.* 2003, 22, 544–548.
- 56 T. T. Perkins, D. E. Smith, S. Chu, Direct observation of tube-like motion of a single polymer chain, *Science* (Washington, D. C.) 1994, 264, 819–822.
- 57 K. Yoshikawa, Y. Matsuzawa, Nucleation and growth in single DNA molecules, *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 929–930.
- 58 D. T. Chiu, R. N. Zare, Biased diffusion, optical trapping, and manipulation of single molecules in solution, *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 6512–6513.
- 59 S. R. Quake, H. Babcock, S. Chu, The dynamics of partially extended single molecules of DNA, *Nature* (London) 1997, 388, 151–154.
- 60 Y. Arai, R. Yasuda, K.-I. Akashi, Y. Harada, H. Miyata, K. Kinoshita, H. Itoh, Tying a molecular knot with optical tweezers, *Nature* (London) 1999, 399, 446–448.
- 61 L. R. Brewer, M. Corzett, R. Balhorn, Protamine-induced condensation and decondensation of the same DNA molecule, *Science* (Washington, D. C.) 1999, 286, 120–123.
- 62 C. L. Kuyper, G. P. Brewood, D. T. Chiu, Initiating conformation transitions of individual YOYO-intercalated DNA molecules with optical trapping, *Nano Lett.* 2003, 3, 1387–1389.
- 63 I. Sase, H. Miyata, S. i. Ishiwata, K. Kinoshita, Jr., Axial rotation of sliding actin filaments revealed by single-fluorophore imaging, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1997, 94, 5646–5650.
- 64 T. Sakamoto, I. Amitani, E. Yokota, T. Ando, Direct observation of processive movement by individual myosin v molecules, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000, 272, 586–590.

- 65 A. B. Asenjo, N. Krohn, H. Sosa, Configuration of the two kinesin motor domains during ATP hydrolysis, *Nat. Struct. Bio.* 2003, 10, 836–842.
- 66 H. Hess, C. M. Matzke, R. K. Doot, J. Clemmens, G. D. Bachand, B. C. Bunker, V. Vogel, Molecular shuttles operating undercover: a new photolithographic approach for the fabrication of structured surfaces supporting directed motility, *Nano Lett.* 2003, 3, 1651–1655.
- 67 K. Adachi, R. Yasuda, H. Noji, H. Itoh, Y. Harada, M. Yoshida, K. Kinoshita, Jr., Stepping rotation of F1-ATPase visualized through angle-resolved single-fluorophore imaging, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2000, 97, 7243–7247.
- 68 A. M. van Oijen, P. C. Blainey, D. J. Crampton, C. C. Richardson, T. Ellenberger, X. S. Xie, Single-molecule kinetics of α -exonuclease reveal base dependence and dynamic disorder, *Science* (Washington, D. C.) 2003, 301, 1235–1238.
- 69 T. Schmidt, G. J. Schutz, W. Baumgartner, H. J. Gruber, H. Schindler, Imaging of single molecule diffusion, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1996, 93, 2926–2929.
- 70 P. C. Ke, C. A. Naumann, Hindered diffusion in polymer-tethered phospholipid monolayers at the air-water interface: a single-molecule fluorescence imaging study, *Langmuir* 2001, 17, 5076–5081.
- 71 C. Seebacher, C. Hellriegel, F.-W. Deeg, C. Braeuchle, S. Altmaier, P. Behrens, K. Muellen, Observation of translational diffusion of single terrylenediimide molecules in a mesostructured molecular sieve, *J. Phys. Chem. B* 2002, 106, 5591–5595.
- 72 D. Axelrod, Total internal-reflection fluorescence microscopy, *Methods. Cell Biol.* 1989, 30, 245–270.
- 73 W. P. Ambrose, P. M. Goodwin, J. H. Jett, A. Van Orden, J. H. Werner, R. A. Keller, Single-molecule fluorescence spectroscopy at ambient temperature, *Chem. Rev.* 1999, 99, 2929–2956.
- 74 M. F. Paige, E. J. Bjerneld, W. E. Moerner, A comparison of through-the-objective total internal reflection microscopy and epi-fluorescence microscopy for single-molecule fluorescence imaging, *Single Mol.* 2001, 2, 191–201.
- 75 R. M. Dickson, D. J. Norris, W. E. Moerner, Simultaneous imaging of individual molecules aligned both parallel and perpendicular to the optic axis, *Phys. Rev. Lett.* 1998, 81, 5322–5325.
- 76 A. Bartko, R. M. Dickson, Imaging three dimensional single molecule orientations, *J. Phys. Chem. B* 1999, 103, 11237–11241.
- 77 S. H. Kang, M. R. Shortreed, E. S. Yeung, Real-time dynamics of single-DNA molecules undergoing adsorption and desorption at liquid-solid interfaces, *Anal. Chem.* 2001, 73, 1091–1099.
- 78 M. A. Osborne, C. L. Barnes, S. Balasubramanian, D. Klenerman, Probing DNA surface attachment and local environment using single-molecule spectroscopy, *J. Phys. Chem. B* 2001, 105, 3120–3126.

- 79 R. Yamasaki, M. Hoshino, T. Wazawa, Y. Ishii, T. Yanagida, Y. Kawata, T. Higurashi, K. Sakai, J. Nagai, Y. Goto, Single molecular observation of the interaction of GroEL with substrate proteins, *J. Mol. Biol.* 1999, 292, 965–972.
- 80 R. D. Vale, T. Funatsu, D. W. Pierce, L. Romberg, Y. Harada, T. Yanagida, Direct observation of single kinesin molecules moving along microtubules, *Nature* (London) 1996, 380, 451–453.
- 81 A. Seitz, H. Kojima, K. Oiwa, E.-M. Mandelkow, Y.-H. Song, E. Mandelkow, Single-molecule investigation of the interference between kinesin, tau and map2c, *EMBO J.* 2002, 21, 4896–4905.
- 82 T. Funatsu, Y. Harada, M. Tokunaga, K. Saito, T. Yanagida, Imaging of single fluorescent molecules and individual ATP turnovers by single myosin molecules in aqueous solution, *Nature* (London) 1995, 374, 555–559.
- 83 K. Oiwa, J. F. Eccleston, M. Anson, M. Kikumoto, C. T. Davis, G. P. Reid, M. A. Ferenczi, J. E. T. Corrie, A. Yamada, H. Nakayama, D. R. Trentham, Comparative single-molecule and ensemble myosin enzymology: sulfocyanine ATP and ADP derivatives, *Biophys. J.* 2000, 78, 3048–3071.
- 84 Y. Harada, T. Funatsu, K. Murakami, Y. Nonoyama, A. Ishihama, T. Yanagida, Single-molecule imaging of RNA polymerase-DNA interactions in real-time, *Biophys. J.* 1999, 76, 709–715.
- 85 F. Hashimoto, S. Tsukahara, H. Watarai, Lateral diffusion dynamics for single molecules of fluorescent cyanine dye at the free and surfactant-modified dodecane-water interface, *Langmuir* 2003, 19, 4197–4204.
- 86 S. Nie, S. R. Emory, Probing single molecules and single nanoparticles by surface-enhanced Raman scattering, *Science* (Washington, D. C.) 1997, 275, 1102–1106.
- 87 K. Kneipp, Y. Wang, H. Kneipp, L. T. Perelman, I. Itzkan, R. R. Dasari, M. S. Feld, Single-molecule detection using surface-enhanced Raman scattering (SERS), *Phys. Rev. Lett.* 1997, 78, 1667–1670.
- 88 J. Jiang, K. Bosnick, M. Maillard, L. Brus, Single-molecule Raman spectroscopy at the junctions of large Ag nanocrystals, *J. Phys. Chem. B* 2003, 107, 9964–9972.
- 89 C. J. L. Constantino, T. Lemma, P. A. Antunes, R. Aroca, Single-molecule detection using surface-enhanced resonance Raman scattering and Langmuir-Blodgett monolayers, *Anal. Chem.* 2001, 73, 3674–3678.
- 90 T. Lemma, R. F. Aroca, Single-molecule surface-enhanced resonance Raman scattering on colloidal silver and Langmuir-Blodgett monolayers coated with silver overlayers, *J. Raman Spectrosc.* 2002, 33, 197–201.
- 91 P. Goulet, N. Pieczonka, R. Aroca, Single molecule SERRS of mixed perylene Langmuir-Blodgett monolayers on novel metal island substrates, *Can. J. Anal. Sci. Spectrosc.* 2003, 48, 146–152.
- 92 Z. Wang, S. Pan, T. D. Krauss, H. Du, L. J. Rothberg, The structural basis for giant enhancement enabling single-molecule Raman scattering, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2003, 100, 8638–8643.

- 93 A. Weiss, G. Haran, Time-dependent single molecule Raman scattering as a probe of surface dynamics, *J. Phys. Chem. B* 2001, 105, 12348–12354.
- 94 J. M. North, L. J. van de Burgt, N. S. Dalal, A Raman study of the single molecule magnet Mn12-acetate and analogs, *Solid State Commun.* 2002, 123, 75–79.
- 95 J. M. North, N. S. Dalal, Raman and infrared modes of the single molecule magnet Fe8Br8 and analogs, *J. Appl. Phys.* 2003, 93, 7092–7094.
- 96 H. Xu, E. J. Bjerneld, M. Kaell, L. Borjesson, Spectroscopy of single hemoglobin molecules by surface enhanced Raman scattering, *Phys. Rev. Lett.* 1999, 83, 4357–4360.
- 97 A. R. Bizzarri, S. Cannistraro, Surface enhanced resonance Raman spectroscopy signals from single myoglobin molecules, *Appl. Spectrosc.* 2002, 56, 1531–1537.
- 98 E. J. Bjerneld, Z. Foeldes-Papp, M. Kaell, R. Rigler, Single-molecule surface enhanced Raman and fluorescence correlation spectroscopy of horseradish peroxidase, *J. Phys. Chem. B* 2002, 106, 1213–1218.
- 99 S. Habuchi, M. Cotlet, R. Gronheid, G. Dirix, J. Michiels, J. Vanderleyden, F. C. De Schryver, J. Hofkens, Single-molecule surface enhanced resonance Raman spectroscopy of the enhanced green fluorescent protein, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 8446–8447.
- 100 C. Zander, Single-molecule detection in solution: a new tool for analytical chemistry, *Fresenius J. Anal. Chem.* 2000, 366, 745–751.
- 101 K. Kneipp, H. Kneipp, I. Itzkan, R. R. Dasari, M. S. Feld, Surface-enhanced Raman scattering and biophysics, *J. Phys. Condens. Matter* 2002, 14, R597–R624.
- 102 R. M. Dickson, A. B. Cubitt, R. Y. Tsien, W. E. Moerner, On/off blinking and switching behavior of single molecules of green fluorescent protein, *Nature (London)* 1997, 388, 355–358.
- 103 A. Ashkin, J. M. Dziedzic, J. E. Bjorkholm, S. Chu, Observation of a single-beam gradient force optical trap for dielectric particles, *Opt. Lett.* 1986, 11, 288–290.
- 104 A. Ashkin, History of optical trapping and manipulation of small-neutral particle, atoms, and molecules, *IEEE J. Select. Topics Quantum Electr.* 2000, 6, 841–856.
- 105 M. D. Wang, Manipulation of single molecules in biology, *Curr. Opin. Biotechnol.* 1999, 10, 81–86.
- 106 G. J. Sonek, W. Wang, Theory of optical trapping forces: a review, *Rev. Laser Eng.* 1994, 24, 3–11.
- 107 A. Ashkin, Forces of a single beam gradient laser trap on a dielectric sphere in the ray optics regime, *Biophys. J.* 1992, 61, 569–582.
- 108 M. A. Clifford, J. Arlt, J. Courtial, K. Dholakia, High-order Laguerre-Gaussian laser modes for studies of cold atoms, *Opt. Commun.* 1998, 156, 300–306.
- 109 H. He, N. R. Heckenberg, H. Rubinsztein-Dunlop, Optical particle trapping with higher-order doughnut beams produced using high efficiency computer generated holograms, *J. Mod. Opt.* 1995, 42, 217–223.

- 110 D. G. Grier, A revolution in optical manipulation, *Nature* (London) 2003, 424, 810–816.
- 111 K. T. Gahagan, G. A. Swartzlander, Jr., Optical trapping of particles, *Opt. Lett.* 1996, 21, 827–829.
- 112 J. Arlt, K. Dholakia, L. Allen, M. J. Padgett, The production of multiringed Laguerre- Gaussian modes by computer-generated holograms, *J. Mod. Opt.* 1998, 45, 1231–1237.
- 113 V. Y. Bazhenov, M. S. Soskin, M. V. Vasnetsov, Screw dislocations in light wavefronts, *J. Mod. Opt.* 1992, 39, 985–990.
- 114 D. Ganic, X. Gan, M. Gu, M. Hain, S. Somalingam, S. Stankovic, T. Tschudi, Generation of doughnut laser beams by use of a liquid-crystal cell with a conversion efficiency near 100%, *Opt. Lett.* 2002, 27, 1351–1353.
- 115 C. Mio, T. Gong, A. Terray, D. W. M. Marr, Design of a scanning laser optical trap for multiparticle manipulation, *Rev. Sci. Instrum.* 2000, 71, 2196–2200.
- 116 M. P. MacDonald, L. Paterson, W. Sibbett, K. Dholakia, P. E. Bryant, Trapping and manipulation of low-index particles in a two dimensional interferometric optical trap, *Opt. Lett.* 2001, 26, 863–865.
- 117 K. T. Gahagan, G. A. Swartzlander, Jr., Simultaneous trapping of low-index and high-index microparticles observed with an optical-vortex trap, *J. Opt. Soc. Am. B Opt. Phys.* 1999, 16, 533–537.
- 118 K. T. Gahagan, G. A. Swartzlander, Jr., Trapping of low-index microparticles in an optical vortex, *J. Opt. Soc. Am. B Opt. Phys.* 1998, 15, 524–534.
- 119 N. B. Simpson, L. Allen, M. J. Padgett, Optical tweezers and optical spanners with Laguerre-Gaussian modes, *J. Mod. Opt.* 1996, 43, 2485–2491.
- 120 N. B. Simpson, D. McGloin, K. Dholakia, L. Allen, M. J. Padgett, Optical tweezers with increased axial trapping efficiency, *J. Mod. Opt.* 1998, 45, 1943–1949.
- 121 A. T. O’Neil, M. J. Padgett, Axial and lateral trapping efficiency of Laguerre-Gaussian modes in inverted optical tweezers, *Opt. Commun.* 2001, 193, 45–50.
- 122 H. He, M. E. J. Friese, N. R. Heckenberg, H. Rubinsztein-Dunlop, Direct observation of transfer of angular momentum to absorptive particles from a laser beam with a phase singularity, *Phys. Rev. Lett.* 1995, 75, 826–829.
- 123 V. Garces-Chavez, K. Volke-Sepulveda, S. Chavez-Cerda, W. Sibbett, K. Dholakia, Transfer of orbital angular momentum to an optically trapped low-index particle, *Phys. Rev. A Atom. Mol. Opt. Phys.* 2002, 66, 063402/063401–063402/063408.
- 124 M. E. J. Friese, T. A. Nieminen, N. R. Heckenberg, H. Rubinsztein-Dunlop, Optical alignment and spinning of laser trapped microscopic particles, *Nature*(London) 1998, 395, 621.
- 125 L. Paterson, M. P. MacDonald, J. Arlt, W. Sibbett, P. E. Bryant, K. Dholakia, Controlled rotation of optically trapped microscopic particles, *Science* (Washington, D. C.) 2001, 292, 912–914.

- 126 J. Liesener, M. Reicherter, T. Haist, H. J. Tiziani, Multi-functional optical tweezers using computer-generated holograms, *Opt. Commun.* 2000, 185, 77–82.
- 127 J. E. Curtis, B. A. Koss, D. G. Grier, Dynamic holographic optical tweezers, *Opt. Commun.* 2002, 207, 169–175.
- 128 E. R. Dufresne, G. C. Spalding, M. T. Dearing, S. A. Sheets, D. G. Grier, Computer-generated holographic optical tweezer arrays, *Rev. Sci. Instrum.* 2001, 72, 1810–1816.
- 129 V. R. Daria, P. J. Rodrigo, J. Gluckstad, Dynamic array of dark optical traps, *Appl. Phys. Lett.* 2004, 84, 323–325.
- 130 P. Korda, G. C. Spalding, E. R. Dufresne, D. G. Grier, Nanofabrication with holographic optical tweezers, *Rev. Sci. Instrum.* 2002, 73, 1956–1957.
- 131 T. T. Perkins, S. R. Quake, D. E. Smith, S. Chu, Relaxation of a single DNA molecule observed by optical microscopy, *Science* (Washington, D. C.) 1994, 264, 822–826.
- 132 V. A. Bloomfield, DNA condensation, *Curr. Opin. Struct. Biol.* 1996, 6, 334–341.
- 133 N. V. Hud, K. H. Downing, R. Balhorn, A constant radius of curvature model for the organization of DNA in toroidal condensates, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1995, 92, 3581–3585.
- 134 D. Liu, C. Wang, J. Li, Z. Lin, T. Zukun, C. Bai, Atomic force microscopy analysis of intermediates in cobalt hexamine-induced DNA condensation, *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2000, 18, 1–9.
- 135 N. V. Hud, F. Milanovich, R. Balhorn, A constant radius of curvature model for the organization of DNA in toroidal condensates, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1995, 92, 3581–3585.
- 136 D. Porschke, Dynamics of DNA condensation, *Biochemistry* 1984, 23, 4821–4828.
- 137 Y. Yoshikawa, S. M. Nomura, T. Kanbe, K. Yoshikawa, Controlling the folding/unfolding transition of the DNA-histone H1 complex by direct optical manipulation, *Chem. Phys. Lett.* 2000, 330, 77–82.
- 138 B. Rotman, Measurement of activity of single molecules of b-D-galactosidase, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1961, 47, 1981–1991.
- 139 Q. Xue, E. S. Yeung, Differences in the chemical reactivity of individual molecules of an enzyme, *Nature* (London) 1995, 373, 681–684.
- 140 D. B. Craig, E. Arriaga, J. C. Y. Wong, H. Lu, N. J. Dovichi, Studies on single alkaline phosphatase molecules: Reaction rate and activation energy of a reaction catalyzed by a single molecule and the effect of thermal denaturation: the death of an enzyme, *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 5245–5253.
- 141 R. Polakowski, D. B. Craig, A. Skelley, N. J. Dovichi, Single molecules of highly purified bacterial alkaline phosphatase have identical activity, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 4853–4855.
- 142 D. Astumian, Protein conformational fluctuations and free-energy transduction, *Appl. Phys. A* 2002, 75, 193–206.

- 143 H. Qian, E. L. Elson, Single-molecule enzymology: stochastic Michaelis–Menten kinetics, *Biophys. Chem.* 2002, 101–102, 565–576.
- 144 L. Edman, R. Rigler, Memory landscapes of single-enzyme molecules, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2000, 97, 8266–8271.
- 145 G. K. Schenter, H. P. Lu, X. S. Xie, Statistical analyses and theoretical models of single molecule enzymatic dynamics, *J. Phys. Chem. A* 1999, 103, 10477–10488.
- 146 C. Lei, Y. Shin, J. Liu, E. J. Ackerman, Entrapping enzyme in a functionalized nanoporous support, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 11242–11243.
- 147 J. Drott, L. Rosengren, K. Lindstrom, T. Laurell, Pore morphology influence on catalytic turn-over for enzyme activated porous silicon matrices, *Thin Solid Films* 1998, 330, 161–166.
- 148 W. Tan, E. S. Yeung, Monitoring the reactions of single enzyme molecules and single metal ions, *Anal. Chem.* 1997, 69, 4242–4248.
- 149 D. T. Chiu, C. F. Wilson, A. Karlsson, A. Danielsson, A. Lundqvist, A. Stromberg, F. Ryttsen, M. Davidson, S. Nordholm, O. Orwar, R. N. Zare, Manipulating the biochemical nanoenvironment around single molecules contained within vesicles, *Chem. Phys.* 1999, 247, 133–139.
- 150 D. T. Chiu, C. F. Wilson, F. Ryttsen, A. Stromberg, C. Farre, A. Karlsson, S. Nordholm, A. Gaggari, B. P. Modi, A. Moscho, R. A. Garza-Lopez, O. Orwar, R. N. Zare, Chemical transformations in individual ultrasmall biomimetic containers, *Science* (Washington, D. C.) 1999, 283, 1892–1895.
- 151 S. Gurrieri, K. S. Wells, I. D. Johnson, C. Bustamante, Direct visualization of individual DNA molecules by fluorescence microscopy: characterization of the factors affecting signal/background and optimization of imaging conditions using YOYO, *Anal. Biochem.* 1997, 249, 44–53.
- 152 A. Van Orden, R. A. Keller, W. P. Ambrose, High-throughput flow cytometric DNA fragment sizing, *Anal. Chem.* 2000, 72, 37–41.
- 153 H. P. Chou, C. Spence, A. Scherer, S. Quake, A microfabricated device for sizing and sorting DNA molecules, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1999, 96, 11–13.
- 154 B. B. Haab, R. A. Mathies, Single-molecule detection of DNA separations in microfabricated capillary electrophoresis chips employing focused molecular streams, *Anal. Chem.* 1999, 71, 5137–5145.
- 155 M. R. Shortreed, H. Li, W.-H. Huang, E. S. Yeung, High-throughput single-molecule DNA screening based on electrophoresis, *Anal. Chem.* 2000, 72, 2879–2885.
- 156 J. Han, S. W. Turner, H. G. Craighead, Entropic trapping and escape of long DNA molecules at submicron size constriction, *Phys. Rev. Lett.* 1999, 83, 1688–1691.
- 157 B. Schafer, H. Gemeinhardt, V. Uhl, K. O. Greulich, Single-molecule DNA restriction analysis in the light microscope, *Single Mol.* 2000, 1, 33–40.

- 158 J. H. Werner, H. Cai, J. H. Jett, L. Reha-Krantz, R. A. Keller, P. M. Goodwin, Progress towards single-molecule DNA sequencing: a one color demonstration, *J. Biotechnol.* 2003, 102, 1–14.
- 159 M. Sauer, B. Angerer, W. Ankenbauer, Z. Foldes-Papp, F. Gobel, K. T. Han, R. Rigler, A. Schulz, J. Wolfrum, C. Zander, Single-molecule DNA sequencing in submicrometer channels: state of the art and future prospects, *J. Biotechnol.* 2001, 86, 181–201.
- 160 M. Sauer, B. Angerer, K. T. Han, C. Zander, Detection and identification of single dyelabeled mononucleotide molecules released from an optical fiber in a microcapillary: First steps towards a new single-molecule DNA sequencing technique, *PCCP Phys. Chem. Chem. Phys.* 1999, 1, 2471–2477.
- 161 M. A. Augustin, W. Ankenbauer, B. Angerer, Progress towards single-molecule sequencing: enzymatic synthesis of nucleotide-specifically labeled DNA, *J. Biotechnol.* 2001, 86, 289–301.
- 162 Z. Foldes-Papp, B. Angerer, W. Ankenbauer, R. Rigler, Fluorescent high-density labeling of DNA: error-free substitution for a normal nucleotide, *J. Biotechnol.* 2001, 86, 237–253.
- 163 I. Braslavsky, B. Hebert, E. Kartalov, S. R. Quake, Sequence information can be obtained from single DNA molecules, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2003, 100, 3960–3964.
- 164 M. Akeson, D. Branton, J. J. Kasianowicz, E. Brandin, D. W. Deamer, Microsecond timescale discrimination among polycytidylic acid, polyadenylic acid, and polyuridylic acid as homopolymers or as segments within single RNA molecules, *Biophys. J.* 1999, 77, 3227–3233.
- 165 R. Brock, G. Vamosi, G. Vereb, T. M. Jovin, Rapid characterization of green fluorescent protein fusion proteins on the molecular and cellular level by fluorescence correlation microscopy, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1999, 96, 10123–10128.
- 166 R. Iino, I. Koyama, A. Kusumi, Single-molecule imaging of green fluorescent proteins in living cells: E-cadherin forms oligomers on the free cell surface, *Biophys. J.* 2001, 80, 2667–2677.
- 167 G. I. Mashanov, D. Tacon, A. E. Knight, M. Peckham, J. E. Molloy, Visualizing single molecules inside living cells using total internal reflection fluorescence microscopy, *Methods* 2003, 29, 142–152.
- 168 M. Vrljic, S. Y. Nishimura, S. Brasselet, W. E. Moerner, H. M. McConnell, Translational diffusion of individual class II MHC membrane proteins in cells, *Biophys. J.* 2002, 83, 2681–2692.
- 169 T. A. Byassee, W. C. W. Chan, S. M. Nie, Probing single molecules in single living cells, *Anal. Chem.* 2000, 72, 5606–5611.
- 170 U. Kubitscheck, Single protein molecules visualized and tracked in the interior of eukaryotic cells, *Single Mol.* 2002, 3, 267–274.
- 171 Y. Sako, T. Uyemura, Total internal reflection fluorescence microscopy for single-molecule imaging in living cells, *Cell Struct. Func.* 2002, 27, 357–365.

- 172 G. Seisenberger, M. U. Ried, T. Endress, H. Buning, M. Hallek, C. Brauchle, Real-time single-molecule imaging of the infection pathway of an adeno-associated virus, *Science* (Washington, D. C.) 2001, 294, 1929–1932.
- 173 R. E. Campbell, O. Tour, A. E. Palmer, P. A. Steinbach, G. S. Baird, D. A. Zacharias, R. Y. Tsien, A monomeric red fluorescent protein, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2002, 99, 7877–7882.
- 174 N. G. Gurskaya, A. F. Fradkov, A. Terskikh, M. V. Matz, Y. A. Labas, V. I. Martynov, Y. G. Yanushevich, K. A. Lukyanov, S. A. Lukyanov, GFP-like chromoproteins as a source of far-red fluorescent proteins, *FEBS Lett.* 2001, 507, 16–20.
- 175 A. N. Kapanidis, S. Weiss, Fluorescent probes and bioconjugation chemistries for single molecule fluorescence analysis of biomolecules, *J. Chem. Phys.* 2002, 117, 10953–10964.
- 176 J. Zhang, R. E. Campbell, A. Y. Ting, R. Y. Tsien, Creating new fluorescent probes for cell biology, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2002, 3, 906–918.
- 177 K. A. Willets, O. Ostroverkhova, M. He, R. J. Twieg, W. E. Moerner, Novel fluorophores for single-molecule imaging, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 1174–1175.
- 178 R. Tsien, Rosy dawn for fluorescent proteins, *Nat. Biotech.* 1999, 17, 956–957.
- 179 M. Bruchez, Jr., M. Moronne, P. Gin, S. Weiss, A. P. Alivisatos, Semiconductor nanocrystals as fluorescent biological labels, *Science* (Washington, D. C.) 1998, 281, 2013–2016.
- 180 X. Michalet, F. Pinaud, T. D. Lacoste, M. Dahan, M. P. Bruchez, A. P. Alivisatos, S. Weiss, Properties of fluorescent semiconductor nanocrystals and their application to biological labeling, *Single Mol.* 2001, 2, 261–276.
- 181 Y. Ebenstein, T. Mokari, U. Banin, Fluorescence quantum yield of CdSe/ZnS nanocrystals investigated by correlated atomic-force and single-particle fluorescence microscopy, *Appl. Phys. Lett.* 2002, 80, 4033–4035.
- 182 B. O. Dabbousi, J. Rodriguez-Viejo, F. V. Mikulec, J. R. Heine, H. Mattoussi, R. Ober, K. F. Jensen, M. G. Bawendi, (CdSe).ZnS core-shell quantum dots: synthesis and optical and structural characterization of a size series of highly luminescent materials, *J. Phys. Chem. B* 1997, 101, 9463–9475.
- 183 W. C. W. Chan, S. Nile, Quantum dot bioconjugates for ultrasensitive nonisotopic detection, *Science* (Washington, D. C.) 1998, 281, 2016–2018.
- 184 M. Han, X. Gao, J. Z. Su, S. Nie, Quantumdot-tagged microbeads for multiplexed optical coding of biomolecules, *Nat. Biotech.* 2001, 19, 631–635.
- 185 X. Gao, S. Nie, Molecular profiling of single cells and tissue specimens with quantum dots, *Trends Biotech.* 2003, 21, 371–373.
- 186 M. D. Barnes, K. C. Ng, W. B. Whitten, J. M. Ramsey, Detection of single rhodamine 6G molecules in levitated microdroplets, *Anal. Chem.* 1993, 65, 2360–2365.
- 187 M. D. Barnes, N. Lermer, C. Y. Kung, W. B. Whitten, J. M. Ramsey, S. C. Hill, Realtime observation of single-molecule fluorescence in microdroplet streams, *Opt. Lett.* 1997, 22, 1265–1267.

- 188 C. F. Wilson, G. J. Simpson, D. T. Chiu, A. Stroemberg, O. Orwar, N. Rodriguez, R. N. Zare, Nanoengineered structures for holding and manipulating liposomes and cells, *Anal. Chem.* 2001, 73, 787–791.
- 189 A. Stromberg, F. Ryttsen, D. T. Chiu, M. Davidson, P. S. Eriksson, C. F. Wilson, O. Orwar, R. N. Zare, Manipulating the genetic identity and biochemical surface properties of individual cells with electricfield- induced fusion, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2000, 97, 7–11.
- 190 S. Kulin, R. Kishore, K. Helmersson, L. Locascio, Optical manipulation and fusion of liposomes as microreactors, *Langmuir* 2003, 19, 8206–8210.
- 191 D. T. Chiu, Micro- and nano-scale chemical analysis of individual sub-cellular compartments, *Trends Anal. Chem.* 2003, 22, 528–536.
- 192 A. Karlsson, M. Karlsson, R. Karlsson, K. Sott, A. Lundqvist, M. Tokarz, O. Orwar, Nanofluidic networks based on surfactant membrane technology, *Anal. Chem.* 2003, 75, 2529–2537.
- 193 M. Karlsson, K. Sott, M. Davidson, A.-S. Cans, P. Linderholm, D. Chiu, O. Orwar, Formation of geometrically complex lipid nanotube-vesicle networks of higher-order topologies, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2002, 99, 11573–11578.
- 194 A. Karlsson, R. Karlsson, M. Karlsson, A.-S. Cans, A. Stromberg, F. Ryttsen, O. Orwar, Molecular engineering: networks of nanotubes and containers, *Nature (London)* 2001, 409, 150–152.
- 195 M. He, C. Sun, D. T. Chiu, Concentrating solutes and nanoparticles within individual aqueous microdroplets, *Anal. Chem.* 2004, 76, 1222–1227.

تقنيات النانو للتصوير الخلوي والجزيئي

بالرنين المغناطيسي

Nanotechnologies for Cellular and Molecular Imaging by MRI

باتريك م. وينتر، وشيلتون د. كارثرز، وصموئيل أ. ويكلين، وغريغوري م. لانزا
Patrick M. Winter, Shelton D. Caruthers, Samuel A. Wickline, and Gregory M. Lanza

٩,١ المقدمة Introduction

إن التطورات في مجال علم الأحياء الخلوي والجزيئي، تُوسع آفاق التصوير الطبي من مجرد الوصف التشريحي الإجمالي (العام)، إلى تصوير عمليات الإشارة الخلوية والكيميائية الحيوية. كما تهدف المجالات الناشئة من التصوير الخلوي والجزيئي إلى تشخيص الأمراض غير المتفشية، على أساس الكشف داخل الجسم، والتوصيف للعمليات الباثولوجية (المرضية) المعقدة، مثل حث الالتهابات أو نشوء (تكوّن) الأوعية الدموية الجديدة angiogenesis. وقد تم مؤخراً تطوير التقنيات لتحقيق تصوير جزيئي و خلوي باستخدام معظم طرائق التصوير، بما في ذلك التصوير النووي [1, 2]، والبصري [2, 3]، وبالموجات فوق الصوتية [4]، والتصوير بالرنين المغناطيسي MRI [5,6]. ويركز هذا الفصل على تقنيتين تم تطويرهما للكشف عن تصلب الشرايين،

بواسطة التصوير بالرنين المغناطيسي MRI: التصوير الخلوي للخلايا البلعمية الكبيرة (أو لخلايا الدم البيضاء)، المرتبطة بآفات (مجروح) التهابية، والتصوير الجزيئي لنشوء الأوعية الدموية المستحث في لويحات (تجمعات) plaques الأوعية الدموية النامية. وسيتم مناقشة اختيار طرائق التصوير، وصياغة عامل التباين، بالإضافة إلى الاستفادة المثلى من هذه التقنيات للتصوير الجزيئي والخلوي الناجح داخل الجسم.

ونظراً لأن الخلايا الفردية والجزيئات الكيميائية الحيوية صغيرة جداً، وحتى يمكن تصويرها مباشرة باستخدام تقنيات غير منتشرة، فإننا نحتاج إلى عوامل تباين مستهدفة لمواقع محددة وحساسة؛ لتصوير الحواتم (مفردها حاتمة: الجزء المستضد الذي يتم التعرف عليه بواسطة الجهاز المناعي) epitopes المهمة. ومن الناحية التاريخية، هيمن التصوير النووي على مجالات التصوير الجزيئي والخلوي؛ بسبب الحساسية العالية جداً، والبساطة النسبية لإرفاق علامات توسيم مشعة على الجزيئات الكيميائية الحيوية. وعلى سبيل المثال، يمكن تصوير نشاط الفلورودوكسي جلوكوز (FDG) - fluorodeoxy-glucose، باستخدام مساحات التصوير المقطعي بالانبعاث البوزتروني (PET scanner)؛ لتمييز مثل هذه الأمراض المتنوعة، مثل مرض ورم الأبيض [7]، والاضطرابات العقلية [8]. كذلك تم تطوير نظائر السوماتوستاتين somatostatin المرقومة بمادة مشعة للسماح بتصوير المستقبلات، للكشف عن أورام الغدد الصماء العصبية [9]. وبالإضافة إلى ذلك، فيمكن الكشف عن موت الخلايا المبرمج الخلوي باستخدام أنيكسين-7 مرقوم بالتكنيسيوم، والذي يرتبط بسيرين الفسفاتيديل phosphatidyl serine الموجود على سطح الخلايا الميتة [10]. كما صممت عوامل التصوير النووي للكشف عن تعداء (تعداء: عملية إدخال الحمض النووي في الخلية عن طريق إحداث ثقب في الغشاء البلازمي) transfection الجين، عن طريق تصوير المنتجات البروتينية الناتجة [11].

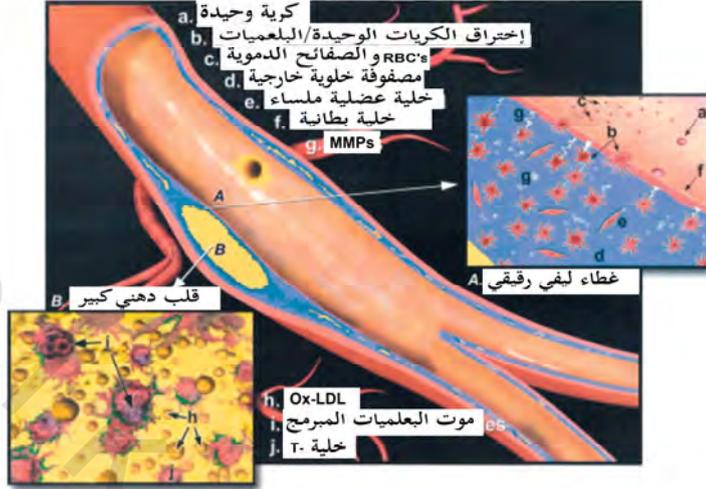
بينما ساد التصوير النووي في مرحلة التطوير المبكر للتصوير الخلوي والجزيئي، فإن طرائق أخرى، مثل التصوير البصري، والتصوير بالرنين المغناطيسي، والتصوير بالموجات فوق الصوتية، قد استخدمت للاستفادة من زيادة درجة الوضوح، ونسبة الإشارة إلى الضوضاء، والتباين المرتبط بهذه التقنيات. وعلى أية حال، فإن الحساسية المنخفضة أصلاً لهذه الطرائق، تستلزم استخدام عوامل تصوير مستهدفة معقدة في أغلب الأحيان؛ من أجل دمج إشارة كافية لتوليد الصور أو الأشكال. وعلى سبيل المثال، كانت جسيمات البيرفلوروكربون النانوية المستهدفة perfluorocarbon أول عامل تصوير جزيئي أعلن عنه لتطبيقات الموجات فوق الصوتية، يمكنه زيادة انعكاسية الجلطات thrombi بشكل كبير [12-14]. وقد تم تطوير الكثير من عوامل التباين الصوتية الأخرى لتطبيقات استهداف ماثلة، مثل بروتينات الأنتجرين الغشائية endothelial integrins، وعامل الأنسجة والتجلط [15-21].

لقد نشأ التصوير بالرنين المغناطيسي، كطريقة مفيدة للتصوير الجزيئي والخلوي، تعطي الدقة المكانية العالية، والفرصة لاستخراج كل من المعلومات التشريحية والفيولوجية بشكل آني [22, 23]. وتتكون أغلبية عوامل التصوير بالرنين المغناطيسي المستهدفة من جسيمات نانوية، من أجل حمل كميات كافية من المواد البارامغناطيسية، أو فائقة البارامغناطيسية للتصوير داخل الجسم [24]. كما يجري حالياً- في أمراض الأوعية القلبية- تطوير عوامل تباين مستهدفة جديدة للكشف عن الآفات غير المستقرة، من خلال تحديد الفيبرين المترسب داخل شقوق لويحات دقيقة [25-28]، والتصاق الجزيئات المستخلصة أو تحترها على بطانة اللويحات الضعيفة [15, 16, 29-31]، وإنزيمات تحلل البروتينات الفلزية أو البروتينيز الفلزي metalloproteinases المصفوفة في قلب الآفات المتقدمة [32]، أو تنمية لويحة (أي توسيع أوعية العروق) داعمة النشاط الوعائي [33].

٩,٢ أمراض الأوعية القلبية Cardiovascular Disease

إن تصلب الشرايين مرض مثل العديد من الأمراض المزمنة التي تصيب الإنسان، مثل السرطان ومرض السكري، ولكنه يتطور ببطء على مدى سنوات عديدة. ومع ذلك وخلافاً لمعظم الأمراض الأخرى، فلا يتم تشخيص مرض تصلب الشرايين في أغلب الأحيان إلا بعد حدوث الحالة المزمنة أو القاتلة منه. ويصل عدد حالات الوفيات القلبية في الولايات المتحدة الأمريكية إلى ٧٢٠٠٠٠٠ حالة وفاة سنوياً، وحوالي ٦٠٪ من حالات الوفاة، تكون "وفاة مفاجئة" "sudden deaths"، تحدث بدون أي إنذار مرضي سابق [34]. ويبدأ تصلب الشرايين بآفات "كشريط دهني" "fatty streak" في الرحم (في مرحلة الأجنة) [35]، ويمكن أن تنتج لويحات عرضة للتمزق قبل سن المراهقة المبكر [36]. وقد يؤدي تمزق لويحات تصلب الشرايين غير مستقرة إلى تجلط الدم، وانسداد الأوعية الدموية، واحتشاء عضلة القلب لاحقاً أو السكتة الدماغية [37-39].

تنمو لويحات تصلب الشرايين في مراحل منفصلة، تشمل نوبات متكررة من التمزق، وتختثر الدم، والالتئام healing (الشكل رقم ٩,١) [40]؛ مما يؤدي حتماً إلى حدث نهائي، يسبب انسداد الأوعية الدموية بالكامل [41]. وتعرف "اللويحات الضعيفة" على أنها آفة تُظهر الخواص الكيميائية الحيوية والفيزيائية التي تُهيئها للتمزق وتختثر الدم [40]. ونمطياً، تتكون هذه اللويحات من قلب دهني كبير، مغطى بغطاء ليفي رقيق، تأوي عدداً قليلاً نسبياً من خلايا عضلية ملساء، وعدد كبير من الخلايا البلعمية الكبيرة المنشطة، ونشوء أوعية دموية جديدة بغزارة (الشكل رقم ٩,٢) [40]. إن القلب (اللب) الدهني الكبير معروف لزعة استقرار الآفات بتوجيه الشد أو الإجهاد الميكانيكي إلى مناطق الكتف الهشة للتجمع [42]. وهتك القلب الدهني حتى خلال تمزق موضعي صغير، يمكن أن يحدث بدء سلسلة التخرت بعامل النسيج [43]. كما يُضعف نقص الخلايا العضلية الملساء الغطاء الليفي أيضاً [44]؛ مما يُسهّل تمزق التجمع.



الشكل رقم (٩،٢). النوع الأكثر شيوعاً من آفة ضعيفة لاتضييقية. إن الغطاء الليفي الرقيق، وتسرب الخلايا البلعمية الكبيرة الشامل، ونضوب الخلايا العضلية الملساء، والقلب الدهني الكبير؛ تسهم جميعها في ميول (نزعة) الآفة للتمزق. (أعيد طبعها بإذن من المرجع [40]).

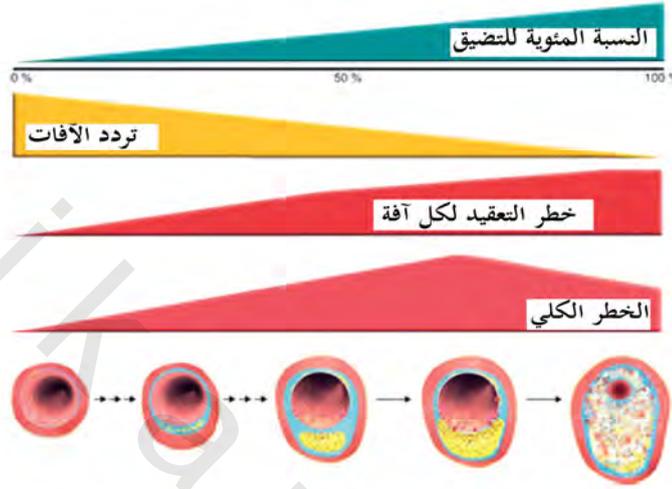
إن تجمع الخلايا البلعمية الكبيرة، بالإضافة إلى الخلايا الالتهابية، يفرز عادةً مستويات مرتفعة من إنزيمات تحلل البروتينات الفلزية MMP، تستطيع أن تهدم القبة (الغطاء) الليفية، ويحتمل هتك القلب الدهني المتخثر [45, 46]. ويمكن أن يؤدي رفع تنظيم نشوء الأوعية الدموية إلى تآكل المصفوفة الخلوية الخارجية، واستبدالها بطبقات وعائية جديدة هشة فيزيائياً، وإضعاف الغطاء الليفي، وتعزيز تمزق التجمع [47-49].

ويتم تحقيق تشخيص وتوصيف معظم لويحات تصلب الشرايين في الممارسات السريرية الحالية، عن طريق قسطرة catheterization الأشعة السينية الانتشارية. والآفات عالية التضيقية (عالية التضيق) stenotic- نموذجياً بتضيق يصل إلى ٥٠٪ أو أكثر من القطر التجويفي- هي المحددة للتدخل العلاجي الفوري، بينما تعد الآفات الأقل

تضييقية عموماً ضئيلة سريريا. ومن المفارقات أن هذه اللويحات غالباً ما تكون آفات بحد ذاتها عرضة للتمزق؛ مما يؤدي إلى النوبات القلبية والسكتة الدماغية [50, 51]. ويستخدم أيضاً التصوير النووي، أو التصوير بالموجات فوق الصوتية المستخدم لاختبارات الإجهاد على نطاق واسع؛ لكشف انسدادات الأوعية الدموية محددة التدفق، أثناء مدى من التحديات الأيضية. وبطريقة مشابهة لتصوير الأوعية بالأشعة السينية الانتشارية، على أية حال، فهذه التقنيات غير حساسة للويحات ذات درجة التضييق المنخفضة، والتي تكون عرضة للتمزق. ولأن تمزيق لويحات تصلب الشرايين، غالباً ما تظهر في الشرايين بدرجات تضييق متواضعة (٤٠-٦٠٪) فقط، فإنها تبقى بعيدة المنال تشخيصياً بتقنيات التصوير السريري الروتينية. وإذا تم تمييز الانسداد، وتحديد موضعه، ستكون هناك فرصة سانحة تمتد من أيام إلى شهور للتدخل، و/ أو لتثبيت اللويحات طبيياً، قبل أن يترتب على ذلك حدوث أخطار سريرية أكثر جدية [41]. وتدور الصعوبة الرئيسة حول الحقيقة بأن تصلب الشرايين، ينتج العديد من اللويحات في كافة أنحاء الجهاز الوعائي، وليس من الممكن عملياً معالجة كل آفة على حدة. فقد يتمزق جزء صغير فقط من كل الآفات التضييقية $> 50\%$ ؛ مما يؤدي إلى الأحداث السريرية (الشكل رقم ٩.٣) [40]. وتوجد فرصة جديدة ومهمة لتحديد أي من الآفات تكون عرضة للتمزيق، وتطبيق المعالجة العلاجية على المناطق المرضية فقط، التي تشكل خطراً فورياً.

ويجري حالياً تنفيذ تقنيات التصوير الجزيئي مع أهداف كل من الوقاية الأولية والثانوية لتصلب الشرايين. وتركز الوقاية الأولية على تحديد المرضى في المراحل المبكرة من تطور تصلب الشرايين؛ مما يؤدي إلى تطبيق أسلوب حياة خاص، و/ أو علاج دوائي؛ لمنع تطور تجمع إضافي، وربما حتى انحسار هام للويحات غير المستقرة أو الضعيفة الموجودة. وتهدف الوقاية الثانوية إلى اكتشاف اللويحات التي تكون عرضة

لتهديد التمزق (أيام وأسابيع)، والجلطات الدموية في المرضى بمرض تصلب الشرايين المتقدم؛ مما يسمح بالتدخل الشديد المركز فقط على المناطق المرضية الأكثر خطورة.



الشكل رقم (٩,٣). العلاقة بين تردد الآفات، ودرجة التضييق، وخطر التعقيد لكل آفة كدالة في تقدم الآفة. على الرغم من أن متوسط الخطر المطلق للآفات التضيقية جداً، قد يكون أعلى من متوسط الخطر المطلق للآفات التضيقية المعتدلة، فأقل ما يقال: إن هناك آفات بتضييق معتدل أكثر من الآفات بتضييق شديد. (أعيد طبعها بإذن من المرجع [40]).

٩,٣ التصوير الخلوي والجزيئي

Cellular and Molecular Imaging

لتحقيق تصوير جزيئي و خلوي فعال بالرنين النووي المغناطيسي، ينبغي تصميم عوامل تباين مستهدفة، لتحقيق دورة عمر النصف طويلة والحساسية، وربط انتقائي للحاتمة ذات الاهتمام، وتحسين بارز لنسبة الضوضاء إلى التباين، وسمية مقبولة، وسهولة الاستخدام السريري، وإمكانية تطبيقها بأنظمة التصوير القياسية المتوافرة تجارياً.

كما توضح الاكتشافات في علم الأحياء الجزيئية علامات جزيئية وخلوية لمجموعة واسعة من الأمراض. وقد تعمل هذه المؤشرات أو العلامات كأهداف لعوامل التباين؛ لتوفير تصوير نوعي وحساس للمظاهر الباثولوجية (المرضية) المبكرة. وهناك مجموعة لأنواع مختلفة من الليجاندات، يمكن أن تستخدم للاستهداف، بما في ذلك الأجسام المضادة، والبيبتيدات، والسكريات المتعددة، والأبتامرات aptamers، إلخ. وتستخدم المجالات الناشئة للتصوير الخلوي والجزيئي تقنيات النانو؛ لتطوير عوامل تباين مستهدفة للكشف غير المنتشر عن المؤشرات الجزيئية للمرض. وخلافاً لعوامل حشد الدم (تجمع الدم) blood pool، تُنتج عوامل التباين المستهدفة إشارة مُعززة من الأنسجة المرضية (الباثولوجية)، وما عدا ذلك سيكون من الصعب تمييزها عن الأنسجة الطبيعية المحيطة. ولقد تم تطوير تقنيات التصوير الخلوية والجزيئية لمعظم طرائق التصوير السريري، بما في ذلك التصوير النووي، والتصوير بالموجات فوق الصوتية، والتصوير بالرنين المغناطيسي، والتصوير الشعاعي الطبقي المحسوب، والتصوير البصري. وعلى أية حال، قد يتمتع التصوير بالرنين المغناطيسي بعدة مزايا عن الطرائق الأخرى، مثل الوضوح العالي، والتباين التشريحي العالي، ونسبة الإشارة إلى الضوضاء العالية، وتوافر سريري واسع الانتشار، وعدم وجود إشعاع متأين.

لا تعتمد تقنيات التصوير هذه على تباين النسيج الأصلي، أو دقة الوضوح المرتبطة بنمطية التصوير في الأساس. وبدلاً من ذلك، فإنها تُحسن (الإظهار) للمناطق الصغيرة جداً من المرض، باستهداف مباشر للعمليات الخلوية أو الجزيئية المسؤولة عن التحويل الباثولوجي (المرضي) للأنسجة. وعلاوة على ذلك، فباستهداف العمليات الجزيئية الأساسية، تستطيع تقنيات التصوير هذه توفير معلومات فريدة؛ لتوصيف الحالة الأيضية المعقدة للمرض. ويمكن أن تقدم هذه المعلومات نظرة حاسمة للجوانب

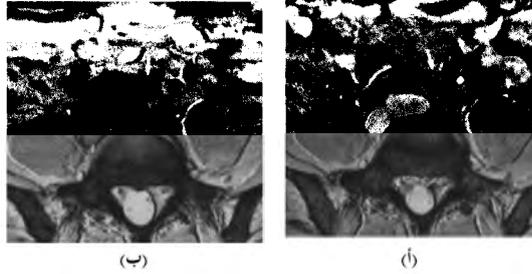
العلاجية المختلفة، بما في ذلك تقييم الخيارات العلاجية المحتملة، والتنبؤ، والمراقبة للاستجابة العلاجية.

يعتمد تباين الصورة في التصوير بالرنين المغناطيسي غالباً على خواص استرخاء الأنسجة [53]. وهناك ثلاثة أزمنة استرخاء أساسية: استرخاء طولي (T_1)، واسترخاء مستعرض ذاتي (T_2)، واسترخاء مستعرض ظاهري (T_2^*)، كل بمعدل استرخاء مرتبط: $1/T_1$ ، $1/T_2$ ، و $1/T_2^*$ [54, 55]. ويتم تصميم عوامل تباين التصوير بالرنين المغناطيسي، لتقصير أزمنة الاسترخاء في الأنسجة ذات الاهتمام، وبناء عليه تزداد معدلات الاسترخاء [56]. يصف زمن الاسترخاء الطولي (T_1) نمو إشارة التصوير بالرنين المغناطيسي خلال تتابع النبض، وهكذا يسمح تقصير زمن الاسترخاء الطولي (T_1) باسترداد الإشارة بسرعة أكبر؛ ولذلك صُمِّمت عوامل تباين للتأثير على نزعة (T_1)؛ لتوفير إشارة تصوير بالرنين المغناطيسي متزايدة. ومن ناحية أخرى، فكل من زمني الاسترخاء (T_2) و (T_2^*)، يصفان اضمحلال (تداعي) إشارة التصوير بالرنين المغناطيسي. وتقصير أزمنة الاسترخاء هذه، تقلل إشارة التصوير بالرنين المغناطيسي. ونموذجياً، تعمل عوامل التباين على زيادة معدل الاسترخاء في نمط خطي؛ ولذلك يُعطي رسم العلاقة $1/T_1$ مقابل تركيز عامل التباين خطاً مستقيماً. ويتطابق ميل هذا الخط مع استرخائية عامل التباين، ويعطى بالوحدات ث^{-1} ملي مول $^{-1}$. إن الاسترخائية تكون مقياساً لفاعلية عامل التباين. وبالتالي فإن المركب ذا الاسترخائية الأعلى، يمكن أن يوفر تبايناً أعلى في تركيز معين، أو تبايناً مماثلاً في تركيز أقل. وعادةً تُقاس الاسترخائية نسبةً إلى تركيز أيون بارامغناطيسي، أو فائق البارامغناطيسية، مثل الجادولينيوم أو الحديد. ولتطبيقات التصوير الجزيئي والخلوي. على أية حال، فالاسترخائية لكل جسيم نانوي، بمعنى: الاسترخائية الجزيئية أو الجسيمية، هي أكثر فائدة لمقارنة تأثير عامل التباين لكل موقع ترابط.

٩,٤ التصوير الخلوي بأكاسيد الحديد

Cellular Imaging with Iron Oxides

إن جسيمات أكسيد الحديد النانوية فائق البارامغناطيسية فائق الصغر (USPIO) *Ultrasmall superparamagnetic iron oxide*، تعد عوامل تباين فعالة للتصوير بالرنين المغناطيسي. ويُحدث الحديد تشويشات موضعية قوية في المجال المغناطيسي لمساحات التصوير بالرنين المغناطيسي؛ مما يؤدي إلى زيادة زمن الاسترخاء المستعرض الظاهري (T_2^*). وهذه الزيادة في زمن الاسترخاء، تسبب انخفاضاً في كثافة الصورة في المناطق التي يتراكم فيها أكسيد الحديد، ويُطلق عليها "صانعات الحساسية أو القابلية الحساسية" "susceptibility artifacts". ونتيجة للتغيير الهائل في إشارة التصوير بالرنين المغناطيسي المستحث بجسيمات فائقة البارامغناطيسية، فقد تم تطويرها بالنسبة لمجموعة واسعة من تطبيقات عامل التباين، تشمل تصوير الأوعية الدموية، والأمعاء، والكبد، والطحال، والخلايا اللمفاوية، ونخاع العظام والأورام، والعلاج بالخلايا الجذعية [57-59]. وبشكل خاص، تمتلك الجسيمات - بقطر يتراوح من ١٥ إلى ٢٥ نانومتر - عمر نصف دوران طويل جداً، ويتم تناولها بشكل تفضيلي من قبل الخلايا البلعمية الكبيرة في الجسم، حينما تكون مغطاة بالدكستران. ولقد سمحت هذه الخواص باستخدام جسيمات أكسيد الحديد النانوية فائقة البارامغناطيسية، فائقة الصغر USPIO، المغلفة بالدكستران؛ في التصوير المستهدف السلبي للعمليات الالتهابية المرضية، مثل لويحات تصلب الشرايين غير المستقرة، عن طريق التصوير بالرنين المغناطيسي (الشكل رقم ٩,٤) [60]. لقد أظهرت الخلايا البلعمية الكبيرة المرقومة بأكسيد الحديد فائق البارامغناطيسية، فائق الصغر USPIO تراكماً تفضيلاً للويحات غير المستقرة والممزقة (٧٥٪ امتصاصاً عملياً)، ولكن ليس في الآفات المستقرة (٧٪ فقط، تظهر امتصاص أكسيد الحديد فائق البارامغناطيسية، فائق الصغر USPIO) [61].



الشكل رقم (٤، ٩). صورة للتصوير بالرنين المغناطيسي، بانحدار صدى محوري ثنائي الأبعاد في مستوى الشرايين الحرقفية العامة. (أ) قبل (ب) بعد ٢٤ ساعة من إدارة أو تعاطي أكسيد الحديد فائق البارامغناطيسية، فائق الصغر USPIO. توضح صورة التباين المسبق بؤراً صغيرة من كثافة إشارة منخفضة داخل جدار الشريان الحرقفي العام الأيسر، ربما تمثل التكلس (السهم، أ). على صورة التباين البعدي، يرى فقدان إشارة واضح لكامل المقطع العرضي للشريان (السهم، ب). ولا يعرض الشريان الحرقفي الأيمن جودة صورة مقبولة؛ لأنها تؤخذ من خلال مسار منحرف خلال مستوى الصورة (رأس السهم، ب). (أعيد طبعها بإذن من المرجع [60]).

يجب تحسين عدة سمات لجسيمات أكسيد الحديد النانوي، فائق البارامغناطيسية، فائق الصغر USPIO؛ للحصول على رؤية ناجحة للويحات تصلب الشرايين، عن طريق التصوير بالرنين المغناطيسي. ويجب أن تتقيد صياغة أكسيد الحديد، فائق البارامغناطيسية، فائق الصغر USPIO بمتطلبات فيزيائية وكيميائية معينة. على سبيل المثال، فالجسيمات التي تفتقر لغطاء الدكستران، لا تُبتلع بفعالية من قبل الخلايا الالتهابية inflammatory cells. كذلك فالجسيمات بقطر مماثل للبروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL)، في مدى ١٥-٢٥ نانومتر، وذات عمر نصف دوران في نطاق الساعات، توفر الزمن الكافي للتراكم الخلوي، والتوصيل الفعال إلى لويحات تصلب الشرايين [62]. وبالإضافة إلى ذلك، فللجرعة من أكسيد الحديد فائق البارامغناطيسية، فائق الصغر (USPIOs) تأثير مثير على التباين بالتصوير بالرنين

المغناطيسي، كما أن زيادة الجرعة بعامل أربع مرات، ينتج عنها فقدان في الإشارة في الشرائح عشر مرات أكثر [62].

إن بروتوكولات التصوير تعتبر ذات أهمية حاسمة أيضاً؛ لكشف أكسيد الحديد فائق البارامغناطيسية، فائق الصغر USPIO عن طريق التصوير بالرنين المغناطيسي، كما أن صناعات الحساسة الناشئة عن تراكم أكسيد الحديد فائق البارامغناطيسية، فائق الصغر USPIOs، هي الأكثر حساسية للتصوير بتتابع تصوير موزون بـ T_2^* . إن تتابع تصوير كثافات بروتونية موزون بـ T_1 ، يكون أقل حساسية من صناعات الحساسة المستحثة بامتصاص أكسيد الحديد فائق البارامغناطيسية، فائق الصغر USPIO في الأنسجة [61]. وعادة ما يستخدم التتابع الموزون بـ T_2^* ، تقنيات المذارى الصدى بأزمة صدى طويلة، كما أن زمن الصدى الطويل، يُظهر فقداناً للإشارة؛ بسبب وجود أكسيد الحديد فائق البارامغناطيسية، فائق الصغر USPIOs، ولكن هذا التتابع يميل أيضاً نحو المعاناة من انخفاض نسبة الإشارة إلى الضوضاء. وفي كثير من الأحيان، تُستخدم الملفات عالية التخصصية، مثل ملفات مصفوفة متوافقة الطور، أو ملفات تطبيق سطحية نوعية، من أجل تكبير نسبة الإشارة المتوفرة إلى الضوضاء [60, 61].

عادة ما تكون الأوعية الدموية محاطة بنسيج دهني، قد يتداخل مع تصوير التراكيب داخل الجدار الشرياني. وتظهر الدهون كإشارة لامعة في التصوير بالرنين المغناطيسي، والتي غالباً ما تُظهر صانع فقد تسجيل مكاني spatial misregistration artifact، نسبة إلى الأنسجة الأخرى في الجسم، ويسمى صانع "الإزاحة الكيميائية". وهذا الصانع في كثير من الأحيان، يمكن أن يتداخل مع الإشارات من جدار الوعاء الدموي، ويطمس لويحات (ترسبات) تصلب الشرايين قيد الفحص. ولتجنب هذه المشكلة، يستعمل تصوير متتابع، يستخدم تقنيات كبح

الدهون، أو إثارة انتقائية لتصوير امتصاص أكسيد الحديد فائق البارامغناطيسية، فائق الصغر USPIO [60-62]. وبهذا التابع تظهر الدهون مظلمة؛ لأن إشارتها إما أن تكون مكبوحة أو غير مثارة. وبطريقة مماثلة يُستخدم التابع لتصوير الدم الساطع - مثل التابع اللقطة منخفضة الزاوية السريع، ثنائي الأبعاد (FLASH) - في أغلب الأحيان للكشف عن أكسيد الحديد فائق البارامغناطيسية، فائق الصغر USPIOs [60, 61]. وتسمح إشارة الدم الساطع بتحديد أكثر وضوحاً للتجويف الوعائي، وفراغات الإشارة في جدار الشريان الناجمة عن امتصاص أكسيد الحديد فائق البارامغناطيسية، فائق الصغر USPIOs، وحينئذ يكون من السهل جداً تمييزها.

بالإضافة إلى بروتوكول التصوير نفسه، فإن اختيار وقت التصوير بعد حقن أكسيد الحديد فائق البارامغناطيسية، فائق الصغر USPIOs، يعد أمراً بالغ الأهمية. إن عمر نصف الدوران الطويل لأكسيد الحديد فائق البارامغناطيسية، فائق الصغر USPIOs، المغلف بالدكستران ضروري لتحقيق تحميل كافٍ في الخلايا الالتهابية، ولكن يمكنها أن تتداخل مع الصور عالية الجودة المكتسبة. وحتى بعد مرور ٢٤ ساعة تقريباً من تعاطي أكسيد الحديد فائق البارامغناطيسية، فائق الصغر USPIO، يكون تركيز الدم مرتفعاً بما فيه الكفاية؛ لخلق صناعات الصورة [61, 62]، التي تستطيع حجب رؤية الجدار الوعائي. ومن جهة أخرى، قد يؤدي التأخير الطويل جداً (~ ٧٢ ساعة)، بعد حقن أكسيد الحديد فائق البارامغناطيسية، فائق الصغر USPIO إلى صناعات حساسية غير قابلة للكشف [61].

٩,٥ التصوير الجزيئي بجسيمات بارامغناطيسية نانوية

Molecular Imaging with Paramagnetic Nanoparticles

كأسلوب بديل، اقترحنا وقيماً ليجاند مستهدفاً، ودهوناً مغلفة، ومستحلب جسيم البيرفلوروكربون النانوي اللاغازي لتطبيقات التصوير الجزيئي (الشكل رقم

(٩,٥) [12, 15, 26, 28]. ويمكن صياغة الجسيمات النانوية لحمل أيونات الجادولينيوم البارامغناطيسية، وتوجيهها إلى عدد من الحواتم الكيميائية الحيوية المهمة، مثل الفيبرين fibrin، عامل النسيج، و $\alpha_v\beta_3$ -إنتجرين $\alpha_v\beta_3$ -integrin. إن ترسب الفيبرين، يعد أحد الإشارات الأولية لتمزق اللويحات؛ مما يتيح كشف الآفة "المسببة للمرض"، قبل أن يتشكّل تضيق وعائي عالي الدرجة [63]. وعامل النسيج هو عامل تخرّ آخر، يظهر على سطح الخلايا العضلية الملساء الوعائية، والتي تسهم في عودة التضيق بعد إجراء جراحة الأوعية الدموية، أو بعد وضع الدعامات [64].



بما في ذلك الأجسام المضادة، الببتيدات، المحاكيات، أو الأبتامرات

الشكل رقم (٩,٥). مثال للتصوير الجزيئي المعمم لجسيمات بارامغناطيسية نانوية مستهدفة لليجاندا.

بينما يمكن استعمال الفيبرين وعامل النسيج لتحديد أمراض الأوعية القلبية غير المستقرة، فإن $\alpha_v\beta_3$ -إنتجرين يعد مؤشراً عاماً لتصلب الأوعية الدموية، ويؤدي دوراً مهماً في تشكيلة واسعة من الحالات المرضية [65]. و $\alpha_v\beta_3$ -إنتجرين عبارة عن جزيء التصاق ثنائي الوحدة غير متجانس مميز جيداً، والذي يظهر على نحو واسع بالخلايا البطانية، الخلايا الوحيدة (الوحدات)، والخلايا الليفية، والخلايا العضلية

الوعائية الملساء. وبشكل خاص، يؤدي $\alpha_v\beta_3$ -الإنترجرين دورا مهما في هجرة الخلية العضلية الملساء والالتصاق الخلوي [66, 67]، وكلاهما مطلوب لنشوء الأوعية الدموية الجديدة. ويظهر $\alpha_v\beta_3$ -الإنترجرين على السطح التجويفي للخلايا البطانية المنشطة، ولكن ليس على الخلايا الحامدة البالغة [68]. ولقد أثبتنا فائدة الجسيمات النانوية مستهدفة الـ $\alpha_v\beta_3$ -الإنترجرين؛ لكشف وتوصيف نشوء الأوعية الدموية المرتبط بتعبير عامل النمو [69]، ونمو الورم [70]، وتصلب الشرايين [33].

يؤدي نشوء الأوعية الدموية دورا حساسا في نمو اللويحات وتمزقها [71]. وتستلم الشرايين الطبيعية كبيرة العيار (القطر) في البشر الأوكسجين والمواد المغذية من الدم، الذي يتسلمه من أوعية العروق البرانية، وليس بالضرورة من التجويف الوعائي نفسه. وتقوم أوعية العروق العادية بحمل الدم في الاتجاه نفسه، مثل التدفق الشرياني، وتمتد فروع عمودية حول جدار الوعاء الدموي؛ لتزويد الأنسجة العميقة. وفي مناطق آفات تصلب الشرايين، تتكاثر الأوعية الوعائية من أوعية العروق؛ لتلبية المطالب الأيضية المرتفعة لنمو اللويحة [72]. ويشجع تصلب الشرايين كلا من الالتهاب، ونشوء الأوعية الدموية في الجدار الشرياني، وربما عن طريق نوع من التغذية المرتدة الإيجابية للنظام. وتحفز الخلايا الالتهابية داخل الآفة نشوء الأوعية الدموية، من خلال الإشارات الجزيئية الموضعية، والتي بدورها تعزز نموا وعائيا جديدا، وتهيئ بذلك طريقاً لمزيد من الخلايا الالتهابية لدخول اللويحات. وتنتج هذه العملية ارتباطاً قوياً بين مدى نشوء أوعية اللويحات، والتراكم الموضعي من الخلايا الالتهابية [73].

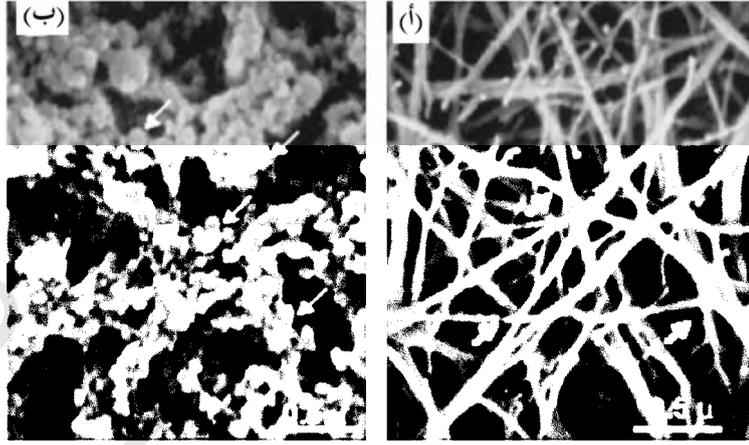
٩,٥,١ تحقيق الأمثلة لكيمياء الصياغة

Optimization of Formulation Chemistry

إن التطوير الناجح لعامل تباين الجسيم النانوي المستهدف، يتطلب تحقيق الأمثلة لإجراءات صياغة عديدة، بما في ذلك العدد والتركييب الكيميائي لمخليات

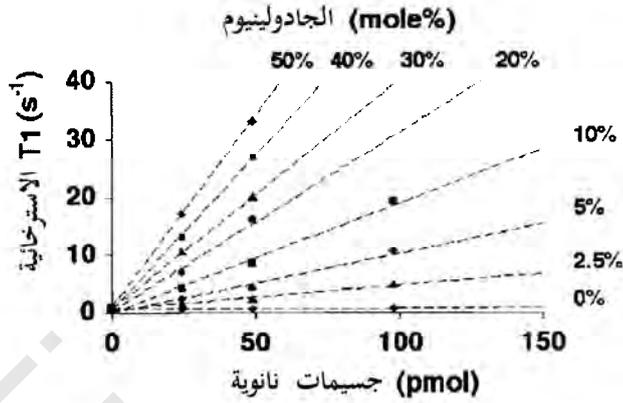
بارامغناطيسية، وليجانادات الاستهداف. وحتى عملية اختيار الهدف، يجب أن تكون مثلى، كما يجب أن يظهر جزيء الهدف بتراكيز مرتفعة نسبياً في النسيج المريض، وعند مستويات منخفضة جداً في النسيج الطبيعي. كذلك يجب أن يكون تركيب عامل التباين قادراً على الوصول إلى الهدف بسهولة. وعلى سبيل المثال، تستطيع جسيمات نانوية بقطر ٢٠٠ نانومتر مواجهة المستقبلات وربطها على الجانب التجويفي للخلية البطانية، ولكن ربما لا يكون بشكل مباشر لأجزاء الحمض النووي DNA داخل نواة الخلية العصبية. كما ينبغي أن يمتلك ليجاند الهدف ألفة عالية للهدف المهم، وترابطاً أدنى ما يمكن للمستقبلات المماثلة، التي قد تظهر على الأنسجة الطبيعية. وبالإضافة إلى ذلك، فيجب أن يحتفظ الليجاند بالاستقرار والفعالية خلال كافة مراحل عملية صياغة الجسيمات النانوية. وعلى سبيل المثال، قد تتغير طبيعة الأجسام المضادة أو أجزاءها، وتفقد قدراتها على الاستهداف خلال خطوات معالجة كيميائية شديدة، كعملية تعقيم منتج الجسيمات النانوية النهائي. وقد تكون ليجانادات الاستهداف الأخرى، مثل الكربوهيدرات، والأبتامرات، أو محاكيات الببتيد peptidomimetics، أقل حساسية لإجراءات الصياغة هذه، وتحتفظ بنشاطها الحيوي.

لقد كان التصوير الجزيئي باستخدام جسيمات البيرفلوروكربون النانوية السائلة متبعاً أصلاً لاستهداف ترسبات الفيبرين على لويحات تصلب الشرايين الممزقة [12, 25-28]. وبدمج جسم مضاد لمضاد الفيبرين داخل الجسيمات، يمكن أن توجه انتقائياً طبقة كثيفة من الجسيمات النانوية إلى سطح جلطة الفيبرين (الشكل رقم ٩،٦) [25]. ويوفر هذا النموذج منصة قوية لاستكشاف الآثار المترتبة على التغييرات في كيمياء صياغة الجسيمات النانوية.



الشكل رقم (٦، ٩). صورة المجهر الإلكتروني الماسح بقوة تكبير (30000x) (أ) لجلطة فيبرين تحت السيطرة. (ب) وجسيمات نانوية بارامغناطيسية مستهدفة الفيبرين، مرتبطة بسطح الجلطة. (ب) تشير الأسهم إلى (أ) ليفية الفيبرين. (ب) حاتمات فيبرين مرتبطة بجسيم نانوي نوعي الفيبرين، (أعيد طبعها بإذن من المرجع [25]).

على عكس عوامل أكسيد الحديد فائق البارامغناطيسية، فائق الصغر USPIO، التي نُوقشت سابقاً، فإن خواص تحسين الصورة من عوامل تباين بارامغناطيسية متوفرة تجارياً، تكون صغيرة جداً لإظهار التراكيز الخفيفة جداً، من بيكومول إلى نانومول، من الحواتم ذات الصلة بالتصوير الجزيئي. ودمج أعداد كبيرة من المعقدات البارامغناطيسية (< 50000) في كل جسيم، فإنه يتعاضم بشكل مثير جداً تحسين الإشارة المحتمل لكل موقع ترابط، بعامل تكبير < 10⁷. وينشأ التأثير البارامغناطيسي المتزايد عن آليتين: تزايد الاسترخائية لكل جسيم خطأً بالنسبة إلى عدد معقدات الجادولينيوم، وتزايد الاسترخائية من كل معقد جادولينيوم؛ بسبب التقلب الأبطأ للجزيء، عندما يكون مرتبطاً بجسيم أكبر بكثير. وبدراسة تخفيف الجسيمات النانوية في الماء، لاحظنا استرخائية T₁ مع زيادة حمولات الجادولينيوم (الشكل رقم 9.7) [25].

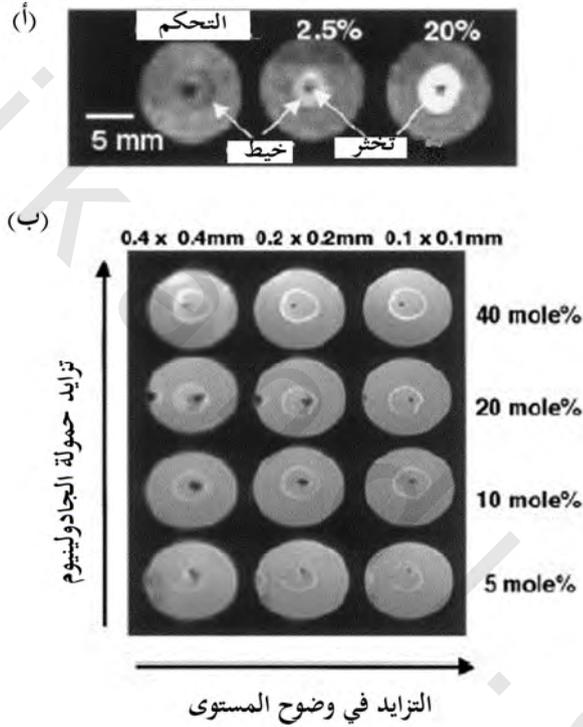


الشكل رقم (٩,٧). معدلات الاسترخاء T_1 كدالة في عدد الجسيمات النانوية، معبر عنها بوحدة بيكومول لمدى صياغات، يتراوح من صفر إلى ٥٠% مول Gd-DTPA-BOA في الطبقة الدهنية الأحادية الخارجية ٢%. (أعيد طبعها بإذن من المرجع [25]).

ولقد تحققنا أيضاً من أن زيادة الاسترخائية المشاهدة في المحلول، تقابل زيادة كثافة الإشارة على الصور الموزونة بـ T_1 من الجسيمات المرتبطة بجلطات الفيبرين (الشكل رقم ٩,٨) [25]. وهكذا يمكن تقييم التحسينات في كيمياء الصياغة في مشابهاً بسيطة من تخفيفات الجسيم النانوي، والتحقق منها في نماذج الأنظمة الفسيولوجية.

كما قدّم نموذج تجلط الفيبرين وسيلة لتقييم التأثير البارامغناطيسي لتراكيب مخليبات الجادولينيوم المختلفة [27]. وتم قياس استرخائية T_1 (r_1) الجسيمات النانوية المصاغة بجادولينيوم - ثنائي أوليات حمض خماسي الخل - ثلاثي الأمين - ثنائي اثيلين ، gadolinium diethylene-triamine-pentaacetic acid bis-oleate (Gd-DTPA-BOA) [74] ، أو جادولينيوم - فوسفاتيل إيثانول أمين - حمض خماسي الخل - ثلاثي الأمين - ثنائي إثيلين gadolinium diethylene-triamine-pentaacetic acid- (Gd-DTPA-PE) [75] phosphatidylethanolamine في قوى مجال مغناطيسي مختارة: ٠,٤٧، تسلا، ١,٥

تسلا، ٤,٧ تسلا. وكانت قيمة r_1 لصياغة Gd-DTPA-PE في كل قوى المجال المغناطيسي تقريباً أكبر بمرتين من r_1 للعامل Gd-DTPA-BOA [27]؛ مما يدل على أن التعديلات الصغيرة على الشكل الجزيئي لمخليات بارامغناطيسية، يمكن أن تحسن كثيراً الخواص الاسترخائية الأساسية.

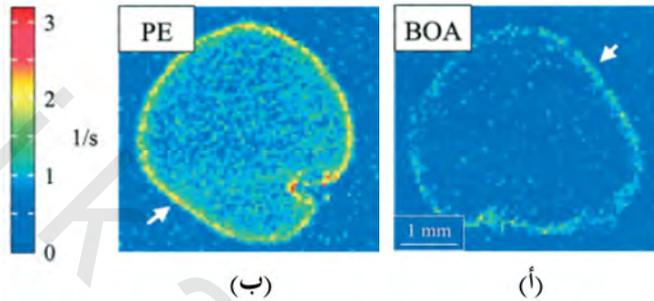


الشكل رقم (٩,٨). (أ) تصوير بالرنين المغناطيسي مخفض الوضوح لجلطات فيبرين مستهدفة بوجود جسيمات نانوية متجانسة، وتحسين موزون- T_1 ، يتحسن بزيادة مستوى الجادولينيوم (٥، ٢,٥، ٢ و ٥٢ مول). (ب) مسح عالي الوضوح لجلطة فيبرين، يكشف عن طبقة رقيقة من جسيمات نانوية على طول السطح. وتزداد إشارة القمة بزيادة تركيز الجادولينيوم (٥، ١٠، ٢٠، ٤٠ و ٥٤ مول)، وتخفيض حجم فوكسل (٤، ٢، ٠، ١ و ٠,١ ملم). (أعيد طبعها بإذن من المرجع [25]).

لقد أوضحت قياسات الاسترخائية متغيرة درجة الحرارة، أن قيمة r_1 لمستحلب الـ Gd-DTPA-BOA، كانت مستقلة بشكل كبير عن درجة الحرارة [27]. وفي المقابل زادت قيمة r_1 في درجات الحرارة العالية بالنسبة لمستحلب الـ Gd-DTPA-PE. وتشير هذه البيانات المعتمدة على درجة الحرارة إلى أن معدل تبادل الماء مع الأيون المغناطيسي، يكون أعلى في محليبات الـ Gd-DTPA-PE من الـ Gd-DTPA-BOA. وفي درجة الحرارة العالية، تزداد قيمة r_1 لجسيمات الـ Gd-DTPA-PE النانوية؛ نتيجة لسرعة تبادل الماء، وزيادة النشاط الحركي. وعلى أية حال، فقد تواجه جسيمات الـ Gd-DTPA-BOA النانوية، وصول ماء مقيد جيداً، وعدم الاستفادة من النشاط الحركي المتزايد للماء في درجة حرارة الأعلى. وقد نتج تبادل الماء المتزايد هذا من المواضيع المرتفعة للمخليبي، نسبة إلى مستوى مجموعة الفوسفات الرئيسة لجسيمات الـ Gd-DTPA-PE النانوية [75]، والتي ساهمت على الأرجح في الزيادة الملحوظة لاسترخائية الجسيمات النانوية الـ Gd-DTPA-PE.

يجب أن تؤكد التحسينات في صياغة عامل التباين، مثل زيادة معدل الاسترخاء، بالجسيمات النانوية المرتبطة بهدف فسيولوجي. وبالإضافة لتقييم تأثيرات البارامغناطيسية للجسيمات النانوية المرتبطة، فإن هذه التجارب ضرورية؛ لتحديد ما إذا كانت التغييرات في كيمياء محليبي الجادولينيوم، تؤثر على قدرة الاستهداف النهائية للصياغة أم لا. وتم تجميع استرخاء T_1 لخلائط (R₁) لجلطات الفيبرين المعالجة بالجسيمات النانوية، إما من الـ Gd-DTPA-BOA أو الـ Gd-DTPA-PE عند ١,٥ تسلا (الشكل رقم ٩,٩) [27]. وتوضح هذه الخرائط الملونة قيماً أعلى للـ R₁ على سطح جلطة الـ Gd-DTPA-PE، وتعرض تأثيراً بارامغناطيسياً متزايداً بصياغة الجسيمات النانوية هذه، حتى عندما ترتبط بألياف الفيبرين. وبالمقارنة مع المناطق الداخلية للجلطة، تشهد الطبقة السطحية من جسيمات الـ Gd-DTPA-PE النانوية زيادة قيمة R₁ على هامش الجلطة

بنسبة ٧٢٪، مقارنة إلى ٤٨٪ زيادة فقط مع عامل Gd-DTPA-BOA. ووجد أن كثافة الجسيمات النانوية لكل من Gd-DTPA-BOA و Gd-DTPA-PE على سطح الجلطة كانت متطابقة [27]؛ مما يدل على أن تغيير متخالل البارامغناطيسية إلى Gd-DTPA-PE، لم يؤثر سلباً على ترابط عامل التباين.



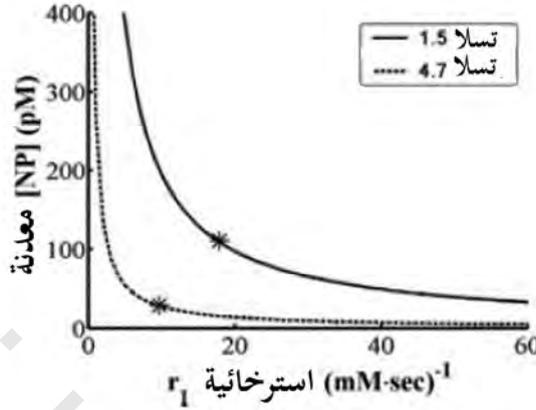
الشكل رقم (٩،٩). خرائط استرخاء T_1 مكتسبة عند ١،٥ تسلا لجلطات بلازما بشرية مستهدفة بجسيمات نانوية (أ) Gd-DTPA-BOA أو (ب) Gd-DTPA-PE. الجسيمات النانوية من Gd-DTPA-PE تحت R_1 أعلى بكثير على السطح الجلطة (الأسهم البيضاء)، مقارنة بجسيمات الـ Gd-DTPA-BOA النانوية. (أعيد طبعها بإذن من المرجع [27]).

وإذا كنا برهننا على أن الاسترخائية المتزايدة، تزيد من تصور (رؤية) الحواتم المستهدفة، فإن هذه التقنيات يمكنها فقط أن تُحسّن التصوير الجزيئي لمدى محدود. وباستخدام برامج نمذجة إشارة التصوير بالرنين المغناطيسي، نستطيع أن نقيّم نظرياً تشكيلة كبيرة من استرخائيات عامل التباين في قوى المجال المغناطيسي المختلفة (الشكل رقم ٩،١٠) [76]. وتزداد نسبة الإشارة إلى الضوضاء في المجالات المغناطيسية الأعلى؛ مما يؤدي إلى زيادة التباين بالنسبة إلى الضوضاء، وتقليل حد الكشف لترابط عامل التباين. ولذلك نتوقع أن تطبيق قوى المجال السريري الأعلى - على سبيل المثال ٣ تسلا - سيُحسّن بشكل كبير أداء عوامل التصوير الجزيئي الحالية، ويساعد في دفع هذه

التقنيات نحو الممارسة السريرية. وعلى أية حال، فزيادة استرخائية البارامغناطيسية لعامل التصوير الجزيئي، لن تُحسّن حد الكشف الأدنى في شكل خطي، ولكن تتناقص النتائج بالأحرى في قيم الاسترخائية العالية، كما هو موضح من قبلنا [76] ومن آخرين [77]. ولذلك سوف تقدم الجهود الرامية إلى تحسين أداء عوامل التباين في التصوير الجزيئي من خلال زيادة الاسترخائية الأيونية نجاحاً محدوداً فقط.

إن الكيمياء المستخدمة لربط الليجاند المستهدف على سطح الجسيم، قد تؤثر بشكل مثير أيضاً على كفاءة عامل التباين النهائي. وفي بعض الحالات، قد يصبح موقع الارتباط النشط لليجاند مشغولاً أو محجوباً بعد الارتباط بالجسيم النانوي. ومن الواضح أن مثل هذه العوامل ستعطي نتائج تصوير جزيئي سيئة. وبالإضافة إلى ذلك، فإدماج فواصل بوليمر مرنة- مثل بولي إيثيلين جليكول- بين ليجاندا الاستهداف و سطح الجسيمات النانوية؛ قد يُحسّن كفاءة ليجاندا الاستهداف. وتسمح هذه "الحوال" المرنة بمدى أوسع من الحركة لليجاندا الاستهداف؛ مما يزيد من احتمالية حدوث المواجهة، والترابط إلى الهدف محل الاهتمام.

وبالإضافة إلى عدد أيونات الجادولينيوم لكل جسيم، يجب أيضاً أن يكون عدد ليجاندا الاستهداف لكل جسيم، هو الأمثل. ويميل الجسيم النانوي بليجاندا ترابط عديدة- أي تكافؤ ليجاندا عالٍ- إلى توفير عامل تباين أكثر فعالية. إن المزج بين تكافؤ الليجاندا وآلفة الارتباط- أي الاجتذاب- يسمح بارتباط عامل التباين بسرعة، وبإصرار إلى العلامة الحيوية المقصودة. وعلى أية حال، فيمكن أن يؤدي دمج الكثير من ليجاندا الاستهداف على كل جسيم نانوي في بعض الحالات، إلى إعاقة فراغية تمنع الارتباط إلى الحاتمة المطلوبة. وقد يتداخل غطاء كثيف بإفراط من ليجاندا على سطح الجسيم مع الاسترخائية، من خلال عرقلة تفاعل الماء مع معقدات الجادولينيوم.



الشكل رقم (٩,١٠). النمذجة الرياضية لتركيز عامل التباين الأدنى اللازم للتصوير التشخيصي بزيادة الاسترخائية الأيونية r_1 . ترمز علامة النجمة (*) إلى الاسترخائية r_1 المستندة على الأيونية من الجسم النانوي المقترن بـ Gd-DTPA-BOA في كل من قوى المجال المغناطيسي ١.٥ تسلا و ٤.٧ تسلا. (أعيد طبعها بإذن من المرجع [176]).

٩,٥,٢ تحقيق الأمثلية لتقنيات التصوير بالرنين المغناطيسي

Optimization of MRI Techniques

عادة ما تستخدم مركبات بارامغناطيسية لزيادة استرخاء T_1 في التمييز بالتغاير لعوامل أكسيد الحديد، فائق البارامغناطيسية، فائق الصغر USPIO، المصممة لزيادة استرخاء T_2^* للنسيج المستهدف. وعادة يتم تصور (رؤية) التأثير T_2^* المستخدم مع أكسيد الحديد فائق البارامغناطيسية، فائق الصغر USPIOs، مثل نقص في كثافة صورة التصوير بالرنين المغناطيسي الموزون بـ T_2^* . وعلى أية حال، ستنجج العوامل البارامغناطيسية زيادة في إشارة النسيج عند مواجهتها مع التصوير بالرنين المغناطيسي الموزون بـ T_1 ؛ لذلك فإن تأثيرات تباين أكسيد الحديد فائق البارامغناطيسية، فائق

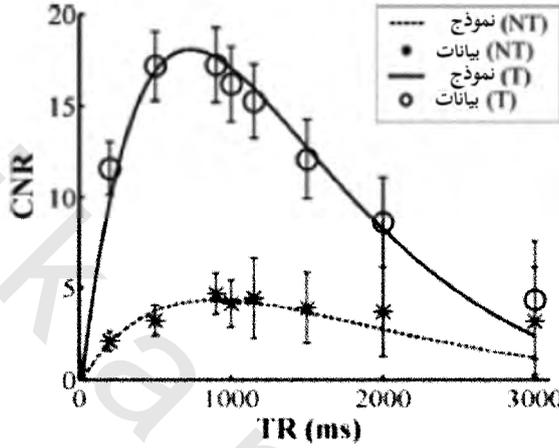
الصغر USPIO والعوامل المغناطيسية تكون مختلفة جداً، ويكون تتابع نبض التصوير بالرنين المغناطيسي والبارامترات متميزاً كذلك للطريقتين.

لقد فحصنا تأثير درجة وضوح التصوير بالرنين المغناطيسي على تحسين الإشارة الموزون بـ T_1 ، مع جسيمات نانوية مستهدفة الفيبرين. كما لاحظنا أن زيادة درجة الوضوح، تؤدي إلى زيادة تحسين الصورة؛ بسبب التخفيض في تخفيف الحجم الجزيئي [الشكل رقم ٩.٨ (ب)] [25]. وعلى أية حال، لا يمكن زيادة درجة وضوح الصورة إلى مالا نهاية؛ لأن زيادة درجة وضوح التصوير بالرنين المغناطيسي، تتطلب إما زيادة في أزمنة المسح، أو تخفيض الإشارة إلى الضوضاء؛ ولذلك يجب أن تكون نسبة الإشارة إلى الضوضاء، والتباين إلى الضوضاء متوازنة؛ من أجل تحقيق جودة صورة مقبولة، وتباين تشخيصي ضمن إطار زمن مسح سريري مقبول.

وبالإضافة إلى درجة وضوح الصورة، يعتمد تباين الصورة بشدة على زمن التكرار TR، المستخدم في تتابع المسح [78]. ونلاحظ على الصورة الموزونة بـ T_1 ، أن التباين بين نسيجين باستخدام أزمنة استرخاء T_1 مختلفة، يمكن أن يزداد بالتصوير عند القيمة المثلى لزمن التكرار TR (الشكل رقم ٩.١١) [76]. إن تعديل زمن التكرار TR بمقدار ٣٠٠-٤٠٠ ميلي ثانية، بعيداً عن القيمة المثلى، يمكن أن يخفّض نسبة التباين إلى الضوضاء بمقدار يصل إلى ٢٥٪ [76].

وكما هي الحال مع جسيمات أكسيد الحديد فائق البارامغناطيسية، فائق الصغر USPIO، يجب السماح بدوران كافٍ؛ حتى تصل الجسيمات النانوية مستهدفة الليجاندا، وترتبط بالعلامة الجزيئية محل الاهتمام. ويمكن أن تتأثر الحركية الدوائية والديناميكا الدوائية بكمياء السطح، والاستقرار داخل الجسم، والحجم، والبيئة البيولوجية. والزمن اللازم لتشبع هدف كيميائي حيوي وعائي، سهل الوصول إليه،

خلال زمن يتراوح من ساعتين إلى ثلاث ساعات، وهو يعكس الزمن اللازم لإكمال دورة مرور كاملة من الدم خلال طبقة الأوعية الدموية البعيدة.

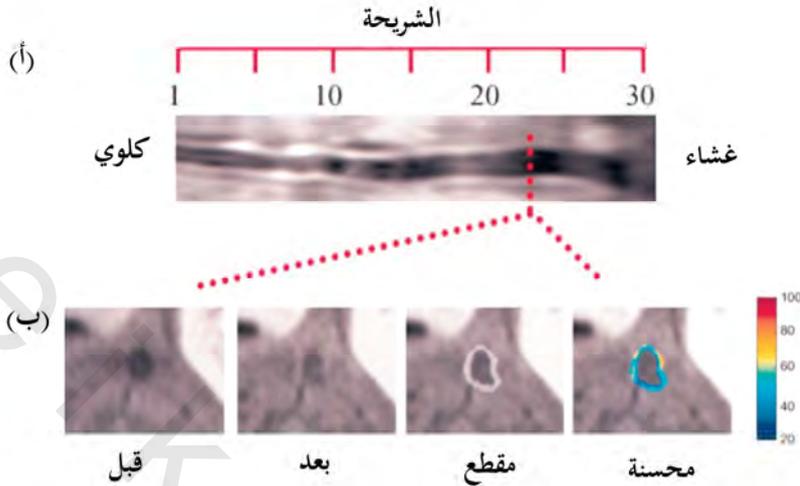


الشكل رقم (٩، ١١). نسب التباين إلى الضوضاء النظرية والفعالية CNRs، التي تم الحصول عليها من خلايا العضلات الملساء بأزمنة تكرار مختلفة TR. تعرض الخلايا المعالجة بجسيمات نانوية مستهدفة T، نسبة التباين إلى الضوضاء CNR أعلى بكثير بالمقارنة مع الجسيمات غير المستهدفة NT. وتصل نسب التباين إلى الضوضاء النظرية والفعالية CNRs إلى الحد الأقصى عند بعض القيم المثلى من TR. (أعيد طبعها بإذن من المرجع [76]).

ويمكن تخفيض زمن الوصول إلى الإشارة القصوى، بزيادة كمية عامل التباين المحقونة، ولكن يتم تحديد الجرعة نموذجياً إلى الجرعة الفعالة الدنيا. وعموماً تحقن ٠,٥-١,٠ مل كجم^{-١} للتجارب الحيوانية، وهي أقل بكثير من المقدار اللازم لتوليد إشارة تجمع دموي معتبرة [70]. ويجنبنا هذا الأسئلة العالقة عما إذا كان التباين مستهدفاً إلى / أو يدور خلال المنطقة محل الاهتمام. كما يمكن أن تكون مثل هذه القضايا المحيرة مزعجة، وخاصة للعوامل بكثافة إشارة عالية، و/أو لعمر النصف المطول. إن

التأثيرات المثيرة لتركيب الجسيم والكيمياء على حركية الإزالة (النزع)، وبروتوكول التصوير الناتج، يمكن رؤيتها بمقارنة النقاط الزمنية للتصوير الأمثل لثلاثة عوامل تباين مختلفة إلى حد كبير. إن الجسيمات النانوية مستهدفة $\alpha_v\beta_3$ -الانتجرين، تعطي تحسين إشارة تصوير بالرنين المغناطيسي بشكل بارز بعد ساعتين من الحقن [70]، مقارنة بـ ٢٤ ساعة لعامل الليوسوم [79]، و٣٦ ساعة لمعقد DTPA-الأفيدين [80].

بينما تتابعات تصوير الدم اللامع مفضلة؛ للتمييز بين تأثيرات التباين السلبي لتراكم أكسيد الحديد فائق البارامغناطيسية، فائق الصغر USPIO، فإن تقنيات الدم الأسود، هي المناسبة أكثر لرؤية إشارة التصوير بالرنين المغناطيسي المحسنة، الناجمة عن جسيمات نانوية بارامغناطيسية مستهدفة (الشكل رقم ٩،١٢) [33]. وعلى سبيل المثال، تتضمن إحدى طرائق التصوير بالرنين المغناطيسي بالدم الأسود جمع صور مقطعية لوعاء دموي، ووضع نطاقات مشبعة على جانبي مستوى التصوير الحالي. وتقوم هذه النطاقات المشبعة بإلغاء جميع إشارات التصوير بالرنين المغناطيسي على جانبي الشريحة المصورة، بما في ذلك إشارة الدم. ويتم إدراج تأخير قصير بين تطبيق نطاقات التشبع وجمع بيانات الصورة؛ مما يسمح للدم المشبع بالتدفق إلى الشريحة المصورة، والتي لن تقدم أي إشارة. وبوضع نطاقات تشبع على جانبي الشريحة الحالية، يظهر كل من الدم الشرياني والوريدي أسود على الصورة النهائية. وكما هي الحال مع التصوير بأكسيد الحديد فائق البارامغناطيسية، فائق الصغر USPIO، فإن صانع الإزاحة الكيميائية من الدهن، يمكن أن يحجب رؤية جدار الوعاء الدموي؛ ولذلك تستخدم في أغلب الأحيان تقنيات إخماد الدهون من أجل إلغاء إشارة الدهن، وتوفير تحديد واضح لتشريح جدار الوعاء الدموي (الشكل رقم ٩،١٢) [33].



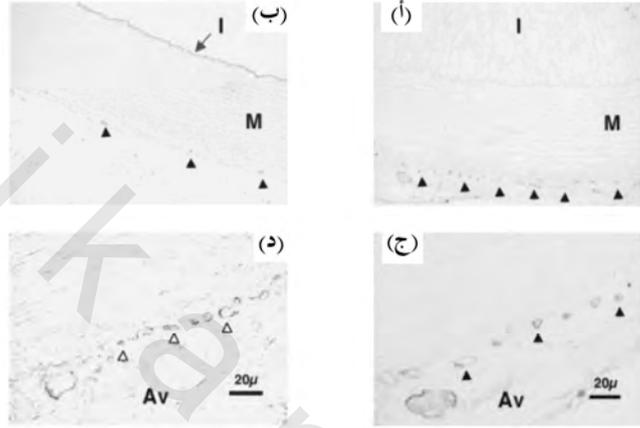
الشكل رقم (٩،١٢)، (أ) تصوير الدم الأسود مخمد الدهن داخل الجسم لشريان الأورطي البطني لأرنب، من الشرايين الكلوية إلى الحجاب الحاجز. (ب) صور مستعرضة قبل العلاج وبعده، وبعد التقسيم شبه الآلي (مقطع Segmented)، وبإشارة مميزة بألوان محسنة بنسبة مئوية (تحسين). ويتيح إخماد الدهن والتصوير بالدم الأسود تمييز الجدار الشرياني لتجويف الوعاء، والنسيج الدهني المحيط. (أعيد طبعها بإذن من المرجع [33]).

٩،٥،٣ التصوير الجزيئي لنمو (لتكوّن) الأوعية الدموية الجديدة داخل الجسم

In Vivo Molecular Imaging of Angiogenesis

يعتمد التحقق من فعالية عامل تباين التصوير الجزيئي أساساً على التعزيز بين تحسين إشارة التصوير بالرنين المغناطيسي، والصبغ النسيجي للحاتمة المستهدفة. وتم كشف التعديل الوعائي من $\alpha_v\beta_3$ -انتجرين بالصبغ النسيجي الموضعي المختلط من $\alpha_v\beta_3$ -انتجرين وال PECAM، وعلامة وعائية معمة. وتم ملاحظة هذه السمة الكيميائية الحيوية على نطاق واسع في أجزاء نسيجية لأرانب مغذاة على الكولسترول، ولكن تم اكتشافه بشكل متناثر أكثر بكثير في حيوانات تعيش على حمية متحكم فيها (الشكل رقم ٩،١٣) [33]. وبالمثل لوحظ على نحو واسع تحسين إشارة التصوير بالرنين

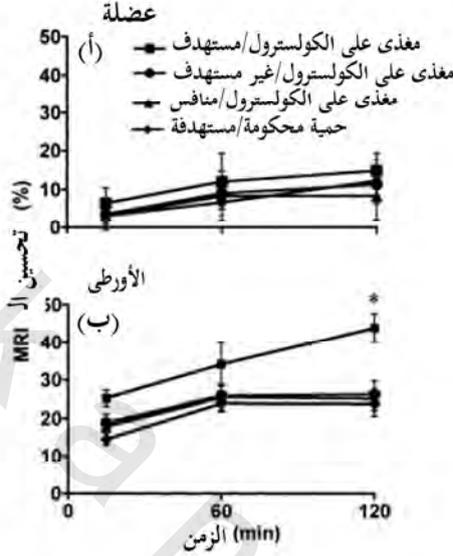
المغناطيسي بجسيمات نانوية مستهدفة $\alpha_v\beta_3$ -انتجرين في جدار الشريان الأورطي للأرانب المغذاة على الكوليسترول، ولكن لم تلاحظ في حيوانات الحمية المتحكم فيها (الشكل رقم ٩،١٤) [33].



الشكل رقم (٩،١٣). (أ، ج، د) الكيمياء النسيجية المناعية من $\alpha_v\beta_3$ -انتجرين في أجزاء الشريان الأورطي لأرانب مغذاة على الكوليسترول و(ب) الأرانب مغذاة بحمية متحكم فيها. (ج، السهام الصلبة) صبغ مختلط ل $\alpha_v\beta_3$ -انتجرين و(د، سهام مفتوح) PECAM في الشريان الأورطي لحيوانات مغذاة على الكوليسترول، تحدد الأوعية الدموية الجديدة. يكون انتشار صبغ $\alpha_v\beta_3$ -الانتجرين في أرنب متحكم فيها (ب، السهام الصلبة) أقل بكثير مما كانت عليه في الحيوانات المغذاة على الكوليسترول (أ). (أعيد طبعها بإذن من المرجع [33]).

كما يجب التحقق من قدرة استهداف عامل تباين الجسيم النانوي النهائي خلال الشروط التجريبية المتحكم فيها. ومقارنة تحسين إشارة التصوير بالرنين المغناطيسي المنجزة بجسيمات مستهدفة، مقابل جسيمات غير مستهدفة، توفر تجربة لفصل تراكم الجسيم خلال حصر غير فعال في زراعة الأوعية الوعائية عالية النفاذية

للعواء، مقابل الاستهداف النشط للحاتمة الكيميائية الحيوية محل الاهتمام (الشكل رقم ٩،١٤) [33].

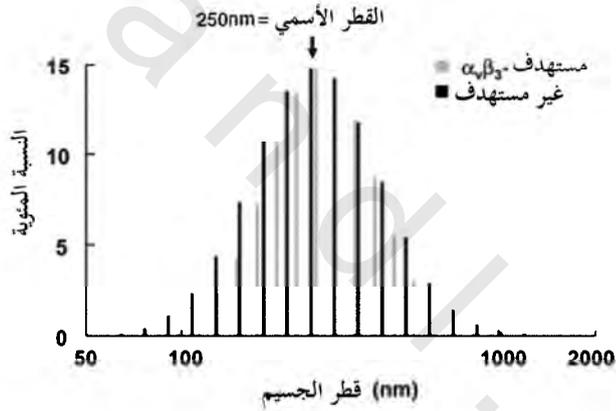


الشكل رقم (٩،١٤). (أ) التحليل الكمي لتحسين إشارة التصوير بالرنين المغناطيسي (نسبة مئوية) من الشريان الأورطي. (ب) العضلات الهيكلية بعد المعالجة بجسيمات نانوية مستهدفة وغير مستهدفة $\alpha_v\beta_3$ -الإنترجرين في مجموعات مغذاة على الكوليسترول، أو على حمية متحكم فيها. $P > 0.05$ ، للمغذاة على الكوليسترول/المستهدفة، مقابل كل المجموعات الأخرى. (أعيد طبعها بإذن من المرجع [33]).

وعلى أية حال، قد تؤدي الاختلافات في حجم الجسيمات إلى اختلافات في تحسين إشارة التصوير بالرنين المغناطيسي بين الجسيمات النانوية المستهدفة وغير المستهدفة؛ ولذلك يجب أن تكون توزيعات حجم الجسيمات لكلتا الصياغتين متطابقة (الشكل رقم ٩،١٥) [33].

كما يمكن تحقيق التأكيد الآخر لاستهداف الجسيم النشط بإجراءات المنافسة داخل الجسم (الشكل رقم ٩،١٤) [33]. ويتم حقن جسيمات نانوية عالية الاجتذاب

مستهدفة، تفتقر إلى المخليبية البارامغناطيسية، لكي تشغل جميع مواقع الارتباط المتوفرة، ولكنها لا تقدم تحسين إشارة التصوير بالرنين المغناطيسي. إن الحقن التالي لجسيمات نانوية بارامغناطيسية مستهدفة، سينتج تحسين الصورة فقط خلال تراكم الجسيم غير الفعال (السلبى). ويوفر تحليل تحسين إشارة الرنين المغناطيسي في الحيوانات التجريبية المتحكم فيها- مثل أرانب بنظام غذائي متحكم فيه، بالإضافة إلى الأنسجة المتحكم فيها، مثل العضلات الهيكلية- تمييزاً أكبر بين قدرة الجسيم على استهداف الحاتمة - محل الاهتمام- بشكل نشط، والتراكم السلبى من العامل (الشكل رقم ٩،١٤) [33].



الشكل رقم (٩،١٥). توزيع حجم الجسيم لجسيمات نانوية $\alpha_v\beta_3$ -الانتجرين مستهدفة (باللون الرمادي)، وغير المستهدفة (باللون الأسود)، توضح تطابق الخواص الفيزيائية للصياغتين. (أعيد طبعها بإذن من المرجع [70]).

وبطريقة مماثلة، عرضنا أيضاً التصوير الجزيئي لنشوء الأوعية الدموية في أورام Vx2 وليدة، زرعت في الأطراف الخلفية للأرانب [70]. والتعزيز بين تحسين إشارة التصوير بالرنين المغناطيسي والصبغ النسيجي من تعديل $\alpha_v\beta_3$ -الانتجرين الوعائي،

يعيد تأكيد حساسية الجسيمات النانوية المستهدفة- $\alpha_v\beta_3$. كما أن مقارنة كمية تحسين إشارة التصوير بالرنين المغناطيسي المنجزة بجسيمات نانوية مستهدفة، مقابل غير المستهدفة، أو صياغات منافسة؛ توفر مزيداً من الأدلة الداعمة لخصوصية عامل تباين التصوير الجزيئي الخاص بنا. وبالإضافة إلى ذلك، فلقد وضحنا أن بعض الكتل التي تظهر على أنها ورم فعال في التصوير بالرنين المغناطيسي الموزون بـ T_2 ، ثبت أنها كانت فقط عبارة عن بقايا ورم بالأنسجة، وتتكون في أغلبها من الخلايا الالتهابية. ولم تعرض هذه الكتل تحسين التصوير بالرنين المغناطيسي مع جسيمات نانوية مستهدفة- $\alpha_v\beta_3$ ؛ مما يثبت أكثر خصوصية هذه الطرائق بالنسبة للتصوير الجزيئي لنشوء الأوعية الدموية النشطة.

٩,٦ الاستنتاجات Conclusions

إن التصوير الخلوي والجزيئي يمثل نموذجاً تشخيصياً سريعاً واعدداً، يمكن أن يغير من ممارسة الطب في غضون العقد المقبل. ويعاني توصيف المرض اليوم بأقسام فحص عينة نسيجية من أخطاء مستحثة خلال العينة المحدودة، والتي قد تفشل في تمييز المدى الكامل بشكل ملائم وشدة المرض. وعلى أية حال، فيمكن أن يطور التمثيل ثلاثي الأبعاد لعملية المرض بالتصوير غير الانتشاري؛ مما يؤدي إلى التصوير المحسّن للمرض. كما تقدم هذه الطرائق بشكل واضح فرصة هائلة لاكتشاف المرض وعلاجه مبكراً. ويمكن أن تأخذ عوامل التصوير المستهدفة عدداً من الأشكال، وتستخدم تشكيلة متنوعة من ليجانندات موجهة العودة، ومتوافقة مع شروط طرائق التصوير المختلفة. وكل هذه الخصائص يمكن أن تُحسّن في النهاية أو تقلل الكفاءة الكلية لعامل التباين النهائي؛ ولذلك يجب اختبار كل مكون بعناية، وجعله أمثل للاستخدام

السريري. ومن الواضح أن نجاح عوامل التصوير الجزيئي لديها القدرة على تغيير الممارسة المستقبلية للطب، حينما تصل هذه التقنيات إلى العيادة.

إن مجالات التصوير الخلوي والجزيئي وتقنيات النانو المرتبطة، سرعان ما تتطور وتغير باستمرار. ويجب أن يتواصل التقدم السريع في العلوم الجينية والبروتينية سويًا، مع التقدم في البحوث الجزيئية والخلوية الأساسية؛ لكشف الأهداف الجزيئية الجديدة والمفيدة. كما من المتوقع أن تؤدي الجهود في هذه التخصصات في النهاية إلى تطوير مؤشرات حيوية جديدة للمرض، وتُعيّن نقاط النهاية للدراسات العلاجية.

المراجع References

- 1 S. H. Britz-Cunningham, S. J. Adelstein, Molecular targeting with radionuclides: state of the science. *J. Nucl. Med.* 2003, 44, 1945–1961.
- 2 H. R. Herschman, Molecular imaging: looking at problems, seeing solutions. *Science* 2003, 302, 605–608.
- 3 R. Y. Tsien, Imagining imaging's future. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2003, Suppl. pp. 16–21.
- 4 Lanza GM, Wickline SA. Targeted ultrasonic contrast agents for molecular imaging and therapy. *Curr. Probl. Cardiol.* 2003, 28, 625–653.
- 5 S. A. Wickline, G. M. Lanza, Molecular imaging, targeted therapeutics, and nanoscience. *J. Cell Biochem. Suppl.* 2002, 39, 90–97.
- 6 S. A. Wickline, G. M. Lanza, Nanotechnology for molecular imaging and targeted therapy. *Circulation* 2003, 107, 1092–1095.
- 7 L. Kostakoglu, H. Agress, S. J. Goldsmith Jr., Clinical role of FDG PET in evaluation of cancer patients. *Radiographics* 2003, 23, 315–40; quiz 533.
- 8 K. Herholz, PET studies in dementia. *Ann. Nucl. Med.* 2003, 17, 79–89.
- 9 D. Kwekkeboom, E. P. Krenning, M. de Jong, Peptide receptor imaging and therapy. *J. Nucl. Med.* 2000, 41, 1704–1713.
- 10 F. G. Blankenberg, H. W. Strauss, Noninvasive strategies to image cardiovascular apoptosis. *Cardiol. Clin.* 2001, 19, 165–172, x.
- 11 F. M. Bengel, M. Anton, N. Avril, T. Brill, N. Nguyen, R. Haubner, E. Gleiter, B. Gansbacher, M. Schwaiger, Uptake of radiolabeled 2 β -fluoro-2 β -deoxy-5-iodo-1-beta-d-arabinofuranosyluracil in cardiac cells after adenoviral transfer of the herpesvirus thymidine kinase gene: the cellular basis for cardiac gene imaging. *Circulation* 2000, 102, 948–950.
- 12 G. M. Lanza, K. D. Wallace, M. J. Scott, W. P. Cacheris, D. R. Abendschein, D. H. Christy, A. M. Sharkey, J. G. Miller, P. J. Gaffney, S. A. Wickline, A novel

- site-targeted ultrasonic contrast agent with broad biomedical application. *Circulation* 1996, 94, 3334–3340.
- 13 G. M. Lanza, K. D. Wallace, S. E. Fischer, D. H. Christy, M. J. Scott, R. L. Trousil, W. P. Cacheris, J. G. Miller, P. J. Gaffney, S. A. Wickline, High-frequency ultrasonic detection of thrombi with a targeted contrast system. *Ultrasound Med. Biol.* 1997, 23, 863–870.
 - 14 G. M. Lanza, R. L. Trousil, K. D. Wallace, J. H. Rose, C. S. Hall, M. J. Scott, J. G. Miller, P. R. Eisenberg, P. J. Gaffney, S. A. Wickline, In vitro characterization of a novel, tissue-targeted ultrasonic contrast system with acoustic microscopy. *J. Acoust. Soc. Am.* 1998, 104, 3665–3672.
 - 15 G. M. Lanza, D. R. Abendschein, C. S. Hall, J. N. Marsh, M. J. Scott, D. E. Scherrer, S. A. Wickline, Molecular imaging of stretch-induced tissue factor expression in carotid arteries with intravascular ultrasound. *Invest. Radiol.* 2000, 35, 227–234.
 - 16 G. M. Lanza, D. R. Abendschein, C. S. Hall, M. J. Scott, D. E. Scherrer, A. Houseman, J. G. Miller, S. A. Wickline. In vivo molecular imaging of stretch-induced tissue factor in carotid arteries with ligand-targeted nanoparticles. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2000, 13, 608–614.
 - 17 A. L. Klibanov, M. S. Hughes, J. N. Marsh, C. S. Hall, J. G. Miller, J. H. Wible, G. H. Brandenburger, Targeting of ultrasound contrast material. An in vitro feasibility study. *Acta Radiol. Suppl.* 1997, 412, 113–120.
 - 18 E. C. Unger, T. P. McCreery, R. H. Sweitzer, D. Shen, G. Wu, In vitro studies of a new thrombus-specific ultrasound contrast agent. *Am. J. Cardiol.* 1998, 81, 58G–61G.
 - 19 S. M. Demos, H. Onyuksel, J. Gilbert, S. I. Roth, B. Kane, P. Jungblut, J. V. Pinto, D. D. McPherson, M. E. Klegerman, In vitro targeting of antibody-conjugated echogenic liposomes for site-specific ultrasonic image enhancement. *J. Pharm. Sci.* 1997, 86, 167–171.
 - 20 S. M. Demos, H. Alkan-Onyuksel, B. J. Kane, K. Ramani, A. Nagaraj, R. Greene, M. Klegerman, D. D. McPherson, In vivo targeting of acoustically reflective liposomes for intravascular and transvascular ultrasonic enhancement. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999, 33, 867–875.
 - 21 M. Takeuchi, K. Ognyankin, N. G. Pandian, T. P. McCreery, R. H. Sweitzer, V. E. Caldwell, E. C. Unger, E. Avelar, M. Sheahan, R. Connolly, Enhanced visualization of intravascular and left atrial appendage thrombus with the use of a thrombus-targeting ultrasonographic contrast agent (MRX-408A1): in vivo experimental echocardiographic studies. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1999, 12, 1015–1021.
 - 22 H. Gupta, R. Weissleder, Targeted contrast agents in MR imaging. *Magn. Reson. Imaging Clin. North Am.* 1996, 4, 171–184.
 - 23 R. Weissleder, Molecular imaging: exploring the next frontier. *Radiology* 1999, 212, 609–614.
 - 24 D. Artemov, Molecular magnetic resonance imaging with targeted contrast agents. *J. Cell Biochem.* 2003, 90, 518–524.

- 25 S. Flacke, S. Fischer, M. J. Scott, R. J. Fuhrhop, J. S. Allen, M. McLean, P. Winter, G. A. Sicard, P. J. Gaffney, S. A. Wickline, G. M. Lanza, Novel MRI contrast agent for molecular imaging of fibrin: implications for detecting vulnerable plaques. *Circulation* 2001, 104, 1280–1285.
- 26 G. M. Lanza, C. H. Lorenz, S. E. Fischer, M. J. Scott, W. P. Cacheris, R. J. Kaufmann, P. J. Gaffney, S. A. Wickline, Enhanced detection of thrombi with a novel fibrin-targeted magnetic resonance imaging agent. *Acad. Radiol.* 1998, 5 Suppl 1, S173–6; discussion S183–184.
- 27 P. M. Winter, S. D. Caruthers, X. Yu, S. K. Song, J. Chen, B. Miller, J. W. Bulte, J. D. Robertson, P. J. Gaffney, S. A. Wickline, G. M. Lanza. Improved molecular imaging contrast agent for detection of human thrombus. *Magn. Reson. Med.* 2003, 50, 411–416.
- 28 X. Yu, S. K. Song, J. Chen, M. J. Scott, R. J. Fuhrhop, C. S. Hall, P. J. Gaffney, S. A. Wickline, G. M. Lanza, High-resolution MRI characterization of human thrombus using a novel fibrin-targeted paramagnetic nanoparticle contrast agent. *Magn. Reson. Med.* 2000, 44, 867–872.
- 29 H. W. Kang, L. Josephson, A. Petrovsky, R. Weissleder, A. Bogdanov Jr., Magnetic resonance imaging of inducible E-selectin expression in human endothelial cell culture. *Bioconjug. Chem.* 2002, 13, 122–127.
- 30 S. D. Tiukinhoy, M. E. Mahowald, V. P. Shively, A. Nagaraj, B. J. Kane, M. E. Klegerman, R. C. MacDonald, D. D. McPherson, J. S. Matsumura, Development of echogenic, plasmid-incorporated, tissue-targeted cationic liposomes that can be used for directed gene delivery. *Invest. Radiol.* 2000, 35, 732–738.
- 31 J. R. Lindner, J. Song, J. Christiansen, A. L. Klibanov, F. Xu, K. Ley, Ultrasound assessment of inflammation and renal tissue injury with microbubbles targeted to P-selectin. *Circulation* 2001, 104, 2107–2112.
- 32 J. Chen, C. H. Tung, U. Mahmood, V. Ntziachristos, R. Gyurko, M. C. Fishman, P. L. Huang, R. Weissleder, In vivo imaging of proteolytic activity in atherosclerosis. *Circulation* 2002, 105, 2766–2771.
- 33 P. M. Winter, A. M. Morawski, S. D. Caruthers, R. W. Fuhrhop, H. Zhang, T. A. Williams, J. S. Allen, E. K. Lacy, J. D. Robertson, G. M. Lanza, S. A. Wickline, Molecular imaging of angiogenesis in early stage atherosclerosis with amb3-integrin-targeted nanoparticles. *Circulation* 2003, 108, 2270–2274.
- 34 Z. J. Zheng, J. B. Croft, W. H. Giles, G. A. Mensah, Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001, 104, 2158–2163.
- 35 C. Napoli, C. K. Glass, J. L. Witztum, R. Deutsch, F. P. D'Armiento, W. Palinski, Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet* 1999, 354, 1234–1241.
- 36 A. W. Zieske, G. T. Malcom, J. P. Strong, Natural history and risk factors of atherosclerosis in children and youth: the PDAY study. *Pediatr. Pathol. Mol. Med.* 2002, 21, 213–237.

- 37 M. J. Davies, A. C. Thomas, Plaque fissuring – the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendoangina. *Br. Heart J.* 1985, 53, 363–373.
- 38 M. J. Davies, D. M. Krikler, D. Katz, Atherosclerosis: inhibition of regression as therapeutic possibilities. *Br. Heart J.* 1991, 65, 302–310.
- 39 P. D. Richardson, M. J. Davies, G. V. Born, Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1989, 2, 941–944.
- 40 M. Naghavi, P. Libby, E. Falk, S. W. Casscells, S. Litovsky, J. Rumberger, J. J. Badimon, C. Stefanadis, P. Moreno, G. Pasterkamp, Z. Fayad, P. H. Stone, S. Waxman, P. Raggi, M. Madjid, A. Zarrabi, A. Burke, C. Yuan, P. J. Fitzgerald, D. S. Siscovick, C. L. de Korte, M. Aikawa, K. E. Juhani Airaksinen, G. Assmann, C. R. Becker, J. H. Chesebro, A. Farb, Z. S. Galis, C. Jackson, I. K. Jang, W. Koenig, R. A. Lodder, K. March, J. Demirovic, M. Navab, S. G. Priori, M. D. Reikher, R. Bahr, S. M. Grundy, R. Mehran, A. Colombo, E. Boerwinkle, C. Ballantyne, W. Insull Jr., R. S. Schwartz, R. Vogel, P. W. Serruys, G. K. Hansson, D. P. Faxon, S. Kaul, H. Drexler, P. Greenland, J. E. Muller, R. Virmani, P. M. Ridker, D. P. Zipes, P. K. Shah, J. T. Willerson, From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003, 108, 1664–1672.
- 41 S. Ojio, H. Takatsu, T. Tanaka, K. Ueno, K. Yokoya, T. Matsubara, T. Suzuki, S. Watanabe, N. Morita, M. Kawasaki, T. Nagano, I. Nishio, K. Sakai, K. Nishigaki, G. Takemura, T. Noda, S. Minatoguchi, H. Fujiwara, Considerable time from the onset of plaque rupture and/or thrombi until the onset of acute myocardial infarction in humans: coronary angiographic findings within 1 week before the onset of infarction. *Circulation* 2000, 102, 2063–2069.
- 42 L. H. Arroyo, R. T. Lee. Mechanisms of plaque rupture: mechanical and biologic interactions. *Cardiovasc. Res.* 1999, 41, 369–375.
- 43 L. Petit, P. Lesnik, C. Dachet, M. Moreau, M. J. Chapman, Tissue factor pathway inhibitor is expressed by human monocyte-derived macrophages: relationship to tissue factor induction by cholesterol and oxidized LDL. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999, 19, 309–315.
- 44 M. M. Kockx, G. R. De Meyer, N. Buysens, M. W. Knaapen, H. Bult, A. G. Herman, Cell composition, replication, and apoptosis in atherosclerotic plaques after 6 months of cholesterol withdrawal. *Circ. Res.* 1998, 83, 378–387.
- 45 A. C. Newby, A. B. Zaltsman, Fibrous cap formation or destruction – the critical importance of vascular smooth muscle cell proliferation, migration and matrix formation. *Cardiovasc. Res.* 1999, 41, 345–360.
- 46 P. K. Shah, Role of inflammation and metalloproteinases in plaque disruption and thrombosis. *Vasc. Med.* 1998, 3, 199–206.
- 47 P. Libby, Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995, 91, 2844–2850.
- 48 M. J. McCarthy, I. M. Loftus, M. M. Thompson, L. Jones, N. J. London, P. R. Bell, A. R. Naylor, N. P. Brindle, Angiogenesis and the atherosclerotic carotid

- plaque: an association between symptomatology and plaque morphology. *J. Vasc. Surg.* 1999, 30, 261–268.
- 49 O. J. de Boer, A. C. van der Wal, P. Teeling, A. E. Becker, Leucocyte recruitment in rupture prone regions of lipid-rich plaques: a prominent role for neovascularization? *Cardiovasc. Res.* 1999, 41, 443–449.
- 50 C. M. Ballantyne, Clinical trial endpoints: angiograms, events, and plaque instability. *Am. J. Cardiol.* 1998, 82, 5M–11M.
- 51 K. Yokoya, H. Takatsu, T. Suzuki, H. Hosokawa, S. Ojio, T. Matsubara, T. Tanaka, S. Watanabe, N. Morita, K. Nishigaki, G. Takemura, T. Noda, S. Minatoguchi, H. Fujiwara, Process of progression of coronary artery lesions from mild or moderate stenosis to moderate or severe stenosis: a study based on four serial coronary arteriograms per year. *Circulation* 1999, 100, 903–909.
- 52 J. A. Ambrose, M. A. Tannenbaum, D. Alexopoulos, C. E. Hjendahl-Monsen, J. Leavy, M. Weiss, S. Borrico, R. Gorlin, V. Fuster, Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1988, 12, 56–62.
- 53 P. Winter, N. Bansal, Magnetic resonance, general medical. In: Meyers RA, ed. *Encyclopedia of Analytical Chemistry: Applications, Theory, and Instrumentation*. Chichester; New York: Wiley; 2000:201–236.
- 54 S. C. Bushong, Magnetic Resonance Imaging: Physical and Biological Principles, 2nd ed. St. Louis: Mosby; 1996.
- 55 F. H. Epstein, J. R. Brookeman, Physics of MRI – basic principles. In: A. Lardo, Z. Fayad, N. A. F. Chronos, V. Fuster, eds. *Cardiovascular magnetic resonance: established and emerging applications*. New York: *Martin Dunitz*; 2003:1–15.
- 56 R. M. Weisskoff, P. Caravan, MR contrast agent basics. In: A. Lardo, Z. Fayad, N. A. F. Chronos, V. Fuster, eds. *Cardiovascular magnetic resonance: established and emerging applications*. New York: *Martin Dunitz*; 2003:17–38.
- 57 Y. X. Wang, S. M. Hussain, G. P. Krestin, Superparamagnetic iron oxide contrast agents: physicochemical characteristics and applications in MR imaging. *Eur. Radiol.* 2001, 11, 2319–2331.
- 58 H. J. Weinmann, W. Ebert, B. Misselwitz, H. Schmitt-Willich, Tissue-specific MR contrast agents. *Eur. J. Radiol.* 2003, 46, 33–44.
- 59 J. W. Bulte, I. D. Duncan, J. A. Frank, In vivo magnetic resonance tracking of magnetically labeled cells after transplantation. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2002, 22, 899–907.
- 60 S. A. Schmitz, M. Taupitz, S. Wagner, K. J. Wolf, D. Beyersdorff, B. Hamm, Magnetic resonance imaging of atherosclerotic plaques using superparamagnetic iron oxide particles. *J. Magn. Reson. Imaging* 2001, 14, 355–361.
- 61 M. E. Kooi, V. C. Cappendijk, K. B. Cleutjens, A. G. Kessels, P. J. Kitslaar, M. Borgers, P. M. Frederik, M. J. Daemen, J. M. van Engelshoven, Accumulation of ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide in human atherosclerotic plaques can be detected by in vivo magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003, 107, 2453–2458.

- 62 S. A. Schmitz, S. E. Coupland, R. Gust, S. Winterhalter, S. Wagner, M. Kresse, W. Semmler, K. J. Wolf, Superparamagnetic iron oxide-enhanced MRI of atherosclerotic plaques in Watanabe hereditary hyperlipidemic rabbits. *Invest. Radiol.* 2000, 35, 460–471.
- 63 P. Constantinides, Plaque fissuring in human coronary thrombosis. *J. Atheroscler. Res.* 1966, 6, 1–17.
- 64 L. Oltrona, C. M. Speidel, D. Recchia, S. A. Wickline, P. R. Eisenberg, D. R. Abendschein, Inhibition of tissue factor-mediated coagulation markedly attenuates stenosis after balloon-induced arterial injury in minipigs. *Circulation* 1997, 96, 646–652.
- 65 J. S. Kerr, S. A. Mousa, A. M. Slee, amb3-Integrin in angiogenesis and restenosis. *Drug News Perspect.* 2001, 14, 143–150.
- 66 G. G. Bishop, J. A. McPherson, J. M. Sanders, S. E. Hesselbacher, M. J. Feldman, C. A. McNamara, L. W. Gimple, E. R. Powers, S. A. Mousa, I. J. Sarembock, Selective amb3-receptor blockade reduces macrophage infiltration and restenosis after balloon angioplasty in the atherosclerotic rabbit. *Circulation* 2001, 103, 1906–1911.
- 67 M. H. Corjay, S. M. Diamond, K. L. Schlingmann, S. K. Gibbs, J. K. Stoltenborg, A. L. Racanelli, amb3, amb5, and osteopontin are coordinately upregulated at early time points in a rabbit model of neointima formation. *J. Cell Biochem.* 1999, 75, 492–504.
- 68 P. C. Brooks, S. Stromblad, R. Klemke, D. Visscher, F. H. Sarkar, D. A. Cheresh, Antiintegrin amb3 blocks human breast cancer growth and angiogenesis in human skin. *J. Clin. Invest.* 1995, 96, 1815–1822.
- 69 S. A. Anderson, R. K. Rader, W. F. Westlin, C. Null, D. Jackson, G. M. Lanza, S. A. Wickline, J. J. Kotyk, Magnetic resonance contrast enhancement of neovasculature with amb3-targeted nanoparticles. *Magn. Reson. Med.* 2000, 44, 433–539.
- 70 P. M. Winter, S. D. Caruthers, A. Kassner, T. D. Harris, L. K. Chinen, J. S. Allen, E. K. Lacy, H. Zhang, J. D. Robertson, S. A. Wickline, G. M. Lanza, Molecular imaging of angiogenesis in nascent Vx-2 rabbit tumors using a novel amb3-targeted nanoparticle and 1.5 tesla magnetic resonance imaging. *Cancer Res.* 2003, 63, 5838–5843.
- 71 A. N. Tenaglia, K. G. Peters, M. H. Sketch Jr., B. H. Annex, Neovascularization in atherectomy specimens from patients with unstable angina: implications for pathogenesis of unstable angina. *Am. Heart J.* 1998, 135, 10–14.
- 72 Y. Zhang, W. J. Cliff, G. I. Schoefl, G. Higgins, Immunohistochemical study of intimal microvessels in coronary atherosclerosis. *Am. J. Pathol.* 1993, 143, 164–172.
- 73 K. S. Moulton, K. Vakili, D. Zurakowski, M. Soliman, C. Butterfield, E. Sylvan, K. M. Lo, S. Gillies, K. Javaherian, J. Folkman, Inhibition of plaque neovascularization reduces macrophage accumulation and progression of advanced atherosclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2003, 100, 4736–4741.

- 74 W. Cacheris, T. Richard, R. Grabiak, A. Lee, Paramagnetic complexes of N-alkyl-N-hydroxylamides of organic acids and emulsions containing same for magnetic resonance imaging. *United States: HemaGen/PFC*; 1997.
- 75 C. W. Grant, S. Karlik, E. Florio, A liposomal MRI contrast agent: phosphatidylethanolamine- DTPA. *Magn. Reson. Med.* 1989, 11, 236–243.
- 76 A. M. Morawski, P. M. Winter, K. C. Crowder, S. D. Caruthers, R. W. Fuhrhop, M. J. Scott, J. D. Robertson, D. R. Abendschein, G. M. Lanza, S. A. Wickline, Targeted nanoparticles for quantitative imaging of sparse molecular epitopes with MRI. *Magn. Reson. Med.* 2004, 51, 480–486.
- 77 T. M. Button, R. J. Fiel, Isointense model for the evaluation of tumor-specific MRI contrast agents. *Magn. Reson. Imaging* 1988, 6, 275–280.
- 78 E. T. Ahrens, U. Rothbacher, R. E. Jacobs, S. E. Fraser, A model for MRI contrast enhancement using T1 agents. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1998, 95, 8443–8448.
- 79 D. A. Sipkins, D. A. Cheresch, M. R. Kazemi, L. M. Nevin, M. D. Bednarski, K. C. Li, Detection of tumor angiogenesis in vivo by amb3–targeted magnetic resonance imaging. *Nat. Med.* 1998, 4, 623–626.
- 80 D. Artemov, N. Mori, R. Ravi, Z. M. Bhujwalla, Magnetic resonance molecular imaging of the HER-2/neu receptor. *Cancer Res.* 2003, 63, 2723–2727.