الفصل السابع

تقنية النانو الحيوية
NANOBIOTECHNOLOGY

رودي كووبمانز
Rudy J. Koopmans

(١ ,٧) تجهيز المسرح Setting the Stage

حدث تحولٌ كبيرٌ في أواخر القرن الثامن عشر وأوائل القرن التاسع عشر في الظروف التقنية، والاجتماعية والاقتصادية، والثقافية، والمعروف بالثورة الصناعية. تم استبدال العمل اليدوي بالماكينات، وانتجت السلع بكميات كبيرة. وقد تم تسهيل التوزيع والنقل بواسطة القنوات التي بنيت حديثاً، والطرق والسكك الحديدية المحسنة. وحفزت الحاجة المتزايدة للمنتجات الطبيعية البحوث في المواد الخام والمواد البديلة.

فـي مجال العلوم تم الاتفاق عموماً على أن المواد العضوية التي تم الحصول عليها من النباتات والحيوانات لا يمكن إنشاؤها في المختبر؛ ويمكن فقط أن يتم عزلها وفحصها، وربما تحليلها إلى مواد أبسط. وكان العكس، إنتاج المعقد من البسيط، وراء الكفاءة البشرية. هذا كان من عمل الخالق، أو من قوة الحياة التي تعمل داخل المنظومات الحية [١].

ولاحقاً بعد أكثر من نصف قرن تقريباً، في عام ١٨٥٨م، حدد أرشيبالد سكوت كوبر [٢] التكافؤ الرباعي لذرة الكربون، وفي عام ١٨٦٥م نشر فريدريك أوجست كيكولي بحثه على الحلقة السداسية لجزيء البنزين [٣]. والآن تم تطوير لغة في مقياس النانو (أي الجزيئات) وتم تخصيص اسم ورسم منفصلين لكل مركب عضوي. وفجأة، تم تخليق آلاف من المواد الجديدة في المختبر. وأصبح علم الكيمياء تقريباً فريداً من نوعه بين العلوم في خلق الكثير من عالم المواد. وتمت ولادة الصناعة الكيميائية.

وبعد حوالي ١٥٠ سنة في بداية القرن الحادي والعشرين، بدا أن سيناريو مماثل يتطور. فالمواد الخام البديلة والمواد المبتكرة يتم فحصها في محاولة لخلق مجتمع أكثر استدامة. في الوقت الحاضر تتواجد أرضية علمية أفضل بكثير. تتوفر معدات أكثر تعقيداً للتحقيق في عالم الجزيئات، عالم النانو (١٠$^{-٩}$ متر). وتعود الباحثون على التفكير

مثل الطبيعة. وتم إدراك أن التركيب يمكن بناؤه من مقياس النانو إلى المقياس الكبير في الخبرة اليومية، أي: "من القاعدة إلى القمة" [٤، ٥].

ويجري الآن بناء المواد والأجهزة من المكونات الجزيئية، والتي تجمع أنفسها كيميائياً باستخدام مبادئ التعرف الجزيئي. ويمكن تحقيق مزيد من الدقة والأداء الوظيفي أحسن من نهج التجميع "من أعلى إلى أسفل"، حيث يتم بناء مركبات النانو من كيانات أكبر دون التحكم على مستوى الذرة. ومع ذلك، لا يزال العلم يحاول فهم القواعد الأساسية لتكوين الهيكل والوظيفة من أجل أن تطبقها التقنية. والتحديات كثيرة، مما يتطلب مناهج متعددة التخصصات حيث إن تعقيدها يكون جوهرياً.

ورغم أن جميع التعريفات هي تكرار للمعنى (أي زائدة عن الحاجة)، فإنها قد تكون لا تزال مفيدة في ترسيم الحدود بين التخصصات الحقيقة لتسمح لنا بجمع المعرفة التفصيلية. وعليه يمكن رؤية موضوع التقنية الحيوية النانوية على أنها فرع من فروع تقنية النانو التي تركز على التطبيقات أو الاستخدامات الحيوية والحيوية الكيميائية.

تغطي تقنية النانو مجالً واسعاً من العلوم والتقنيات. والموضوع الموحد هو التحكم في المادة على نطاق أصغر من واحد ميكرومتر (١٠$^{-٦}$ متر)، وكذلك تصنيع الأجهزة في مثل هذا المقياس [٦، ٧].

وفقاً لاتفاقية الأمم المتحدة بشأن التنوع الحيوي، تعني التقنية الحيوية: "أي تطبيق تقني يستخدم النظم الحيوية، أو الكائنات الحية أو مشتقاتها، لصنع أو تغيير منتجات أو عمليات من أجل استخدام معين [٨].

وتصل تقنية النانو أكثر تخصصاً إلى المركبات والآلات النانوية المصممة عن طريق ٣,٨ مليارات السنين من الانتقاء الطبيعي؛ وتحديداً، آلات الخلية والجزيئات الحيوية (أي الحمض النووي الديؤكسي ريبوزي، والحمض النووي الريبوزي، والأدينين ثلاثي الفوسفات، والدهون، والبروتينات، والسكريات).

ويعدُّ استغلال السلوكيات والخصائص الوظيفية ذاتية التنظيم لهذه الجزيئات الحيوية والعمليات الخلوية هو المسار نحو الأمام لإنجاز الكثير من الأهداف الاجتماعية والتي هي من الصعب أو المستحيل تحقيقها بوسائل أخرى. وهذا يتطلب اتباع نهج متعدد التخصصات ذي معرفة كبيرة في مجالات الأحياء، والكيمياء، والطب، والرياضيات، والفيزياء، وعلم البيئة، وعلم النفس، وعلم الاجتماع، والكثير من التخصصات الهندسية.

(٧,٢) المنظور الصناعي Industrial Prespective

إن الابتكار أو على وجه التحديد تجديد عروض المنتج التي تناسب الاحتياجات المجتمعية -أي "السلع" المسلمة إلى أشخاص على استعداد لدفع ثمن- يكون ضرورياً لجعل النشاط الاقتصادي مستدام (ملاحظة: يمكن أن تكون "السلع" أي شيء قابل للتداول في معاملة اقتصادية متراوحة من المواد الخام إلى إنتاج خدمات). وهناك

بعض التشابه مع عملية الانتقاء الطبيعي، وتطبق في هذه الحالة على الأنظمة، أي منظمات الأشخاص المسماة بالشركات. في الشركات يأتي الناس معاً حول قضية مشتركة تسعى إلى البقاء على قيد الحياة وإدامة السبب. وسوف تحافظ الشركات على نفسها إذا تكيفت "ذاكرتها" –وحدة المعلومات الثقافية القابلة للنقل من عقلٍ إلى آخر– مع المتطلبات البيئية المتغيرة [٩، ١٠].

وتكون التحديات الرئيسة في هذه العملية الاقتصادية التطورية هي تعريف ماهية تلك السلع وكيف بالضبط يمكن تسليمها تحت الضغوط التي تواجهها الشركات. و"ماهية" هي مستوحاة غالباً من قبل السوق و"روح العصر". وذات مرة كان استخلاص البضائع من الطبيعة والتخلص منها بعد حياة مفيدة دون كثيرٍ من التفكير من الممارسات المقبولة. أما الآن فيجب أن يتم إعادة تدوير السلع نفسها أو استبدالها بسلعٍ لها بصمة بيئية صغيرة جداً (المعرفة بأنها مساحة الأرض اللازمة لتوفير الموارد، أي الحبوب والأعلاف والخشب، والأسماك، والأراضي الحضرية، وتمتص الانبعاثات، أي ثاني أكسيد الكربون أو ما يعادله [١١]). وترتبط "الكيفية" بالموارد المطلوبة من حيث الأشخاص والأموال، وحالة التقنية والوقت لجلب البضائع إلى السوق. وهي تشمل عملية إدامة سبب التكيف للشركات.

وكاتجاه صناعي، ينبغي النظر إلى التقنية الحيوية النانوية ككيفية في هذا السياق. وهي لا تزال اليوم نشاطاً مدفوعاً بصورةٍ أساسية من قبل الأكاديميين باستثناء عدد قليل من الشركات البادئة تقدر بنحو ١٥٠ في جميع أنحاء العالم [١٢]. وقد تبنت الشركات الطبية والدوائية هذا الاتجاه على الأرجح مبكراً. والتحدي الرئيس في نتائج التجارب السريرية الناجحة هو صياغة موقف السوق. وقد تكون هناك عقبات إضافية في قطاعاتٍ أخرى من الصناعة تتعلق بالتشريعات التنظيمية والقبول الاجتماعي والاقتصادي.

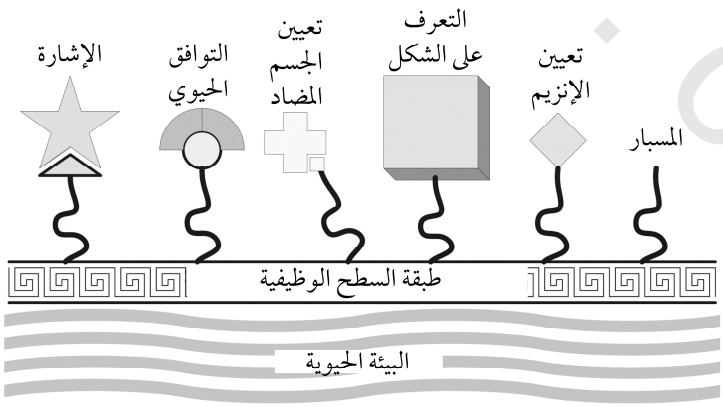
مهما كان العلم رائعاً، فسوف يستغرق وقتاً طويلاً ليصل إلى مستوى نشاط اقتصادي رئيس. ويعتمد طول هذه الفترة على العلم والتطورات التقنية المفاجئة والمعرفة المرتبطة بها. ولذلك فالكتابة عن الجوانب الصناعية للتقنية الحيوية النانوية هي بشكلٍ افتراضي محدودة لمخيلة علماء هذا اليوم كما يذكر في المراجع. وتبقى فقط محاولة غير متعبة لإلهام الباحثين وأي طرف معني آخر لإيجاد طريق لتعلم وتطبيق الدروس المستخلصة من الطبيعة. ومع ذلك، فإن الجهود البحثية تسير بخطى سريعة حيث إنه يوجد "الكثير من المساحة في القاع" [١٣].

(٧,٣) تقنية النانو في علم الأحياء والكيمياء الحيوية Nanotechnology in Biology and Biochemistry

على الرغم من أن الجسيمات النانوية لا تندرج بالضرورة تحت تعريف التقنية الحيوية النانوية وما يرتبط بها من التطبيقات إلا أن هناك بالتأكيد بعض التداخل. ونشأ الشطط المهم للتقنية الحيوية النانوية في ابتكار المواد من

دراسة الجسيمات ذات حجم النانو، ٥ نانومتر وأكبر [١٤، ١٥]. في هذه الأبعاد يمكن أن تتفاعل الجسيمات البوليمرية (التخليقية) (على سبيل المثال، البوليسترين)، والسيراميكية (على سبيل المثال، الطين)، أو المعدنية (مثل الفضة والذهب) من خلال القوى بين الجزيئية مع جزيئات أخرى تضم الخلية الحية أو الجزيئات الحيوية. وكان المفهوم هو ربط جسيم في حجم النانو إلى جزيئات حيوية واستغلال إما وظيفية الجسيمات (على سبيل المثال، الفضة كعامل مضاد للميكروبات) وإما الجزيء الحيوي (على سبيل المثال، الأجسام المضادة، أو البروتينات السكرية المذابة، أي الجزيئات الحيوية المكونة من بروتين وكربوهيدرات (سكر أحادي)) (الشكل رقم ١,٧). وقد تم استكشاف الكثير من التطبيقات [١٦-٣٠]، بما في ذلك:

- المعلمات الحيوية المستشعة.
- توزيع الدواء والجينات.
- الكشف الحيوي عن مسببات الأمراض.
- الكشف عن البروتينات.
- التحقق من تركيب الحمض النووي الديؤكسي ريبوزي.
- الهندسة النسيجية.
- تدمير الورم عن طريق التسخين (ارتفاع الحرارة).
- فصل وتنقية الجزيئات الحيوية والخلايا.
- تعزيز النقيض باستخدام الرنين المغناطيسي.
- العلاج بالفيروس البكتيري (بدائل للمضادات الحيوية).



الشكل رقم (١,٧). تمثيل مبسط للوظائف الممكنة الناجمة خلال ربط الجسيمات النانوية لوسائط التفاعل الجزيئية الحيوية أو من مسبار جزيئي حيوي للجسيمات، مرتبط بطبقة سطحية نشطة حيوياً.

obeikandl.com

(٧ ,٤) محاكاة الطبيعة Biomimicry

محاكاة الطبيعة [٣١] هي ترجمة من اللغة اليونانية. ومحاكاة الطبيعة هي كل محاولة لإعادة إنتاج ما حققته الطبيعة بالفعل. وهي متعلقة بالتقنية الحيوية النانوية؛ لأنها تنطوي على فهم بنية وعمليات الطبيعة. وقد تسمح الرؤي على المستوى الجزيئي عند ذلك بنهج القاعدة–القمة لتقليد الطبيعة إما باستخدام المكونات البنائية نفسها أو المكونات الشبيهة بها. وقد أصبح هذا الموضوع مجالاً مهماً للبحث، ولا يزال عدد المواد والعمليات والمنتجات القائمة على الأمثلة يزداد في التوسع. على سبيل المثال، في مجال المواد تم تعلم عدة دروس من الطبيعة [٣٢]:

- السيراميكيات المستوحاة من أذن البحر.
- المواد اللاصقة المستوحاة من بلح البحر الأزرق.
- اللون خالي الصبغة المستوحى من الفراشة.
- حصاد المياه المستوحى من الخنفساء.
- استبدال محفزات البلاتين في خلايا الوقود المستوحاة من الميكروبات.
- تصنيع السيليكون المستوحى من الدياتومات والإسفنج.
- تخزين اللقاحات المستوحى من نزع الماء.

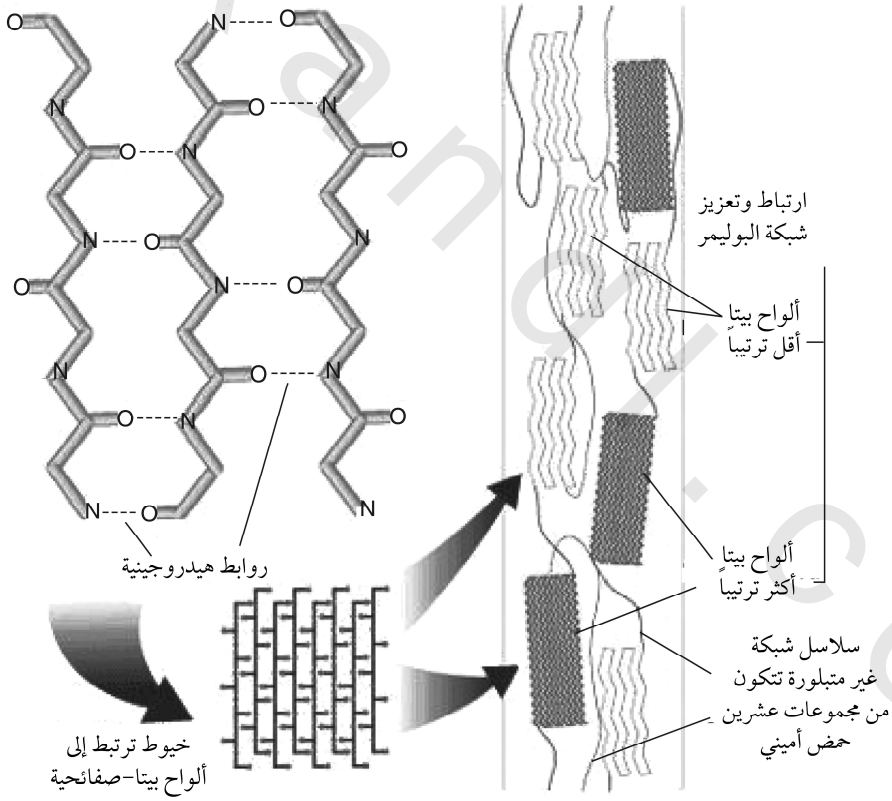
(١ ,٤ ,٧) ألياف الحرير Silk Fibers

إن حرير العنكبوت هو على الأرجح واحد من أكثر المواد الحيوية المرغوبة. وهذه الألياف لديها ميزة كونها خفيفة ومرنة. وعلى أساس الوزن للوزن فهي تقريباً أقوى ثلاث مرات من الفولاذ: قوة الشد للألياف القطرية لحرير العنكبوت تكون حوالي ١ ,١ جيجا باسكال، في حين أنها بالنسبة للفولاذ ٠ ,٤ جيجا باسكال [٣٣، ٣٤]. تنتج العناكب الكثير من الأنواع المختلفة من الحرير [٣٥] ولكن الأكثر دراسة هو حرير الأمبولات الرئيس، الذي يشكل إطار خيط الجذب والشبكة. وحيث إنه يعدُّ من غير العملي تربية العناكب وحصاد الحرير منها فقد ركزت البحوث على فهم بروتينات الحرير وعملية التجميع الذاتي لتكوين الألياف. وتم باستخدام تقنية الحمض النووي المؤتلف إنتاج عدد من البروتينات الشبيهة بحرير العنكبوت. وإلى جانب التركيب الأساسي والثانوي لبروتين الحرير، فإنه يتم تحديد خصائص الألياف بظروف التحضير [٣٦–٤١]. وأصبح الآن من الممكن إنتاج ألياف قوية صناعياً باستخدام بروتينات الحرير المؤتلفة والمجددة. وهناك شركتان لديهما الكثير من الجهود لإنتاج حرير العنكبوت الصناعي، نكسيا للتقنيات الحيوية المحدودة (www.nexiabiotech.com) في كندا وسبنتيك للهندسة (www.spintec-engineering.de) في ألمانيا. ويمكن لهذه التقنية أن تجد تطبيقات في مجال الطب، باعتبارها شكلاً جديداً من الأوتار الصناعية المتينة، والأربطة، والأطراف. ويمكن أيضاً استخدام حرير العنكبوت للمساعدة في إصلاح الأنسجة، والتئام الجروح،

obeikandl.com

وتضميد الجراح، وعمل غرز رقيقة للغاية قابلة للتحلل لجراحات المخ والأعصاب أو العيون، وكذلك استخدامها كبديل للألياف الصناعية.

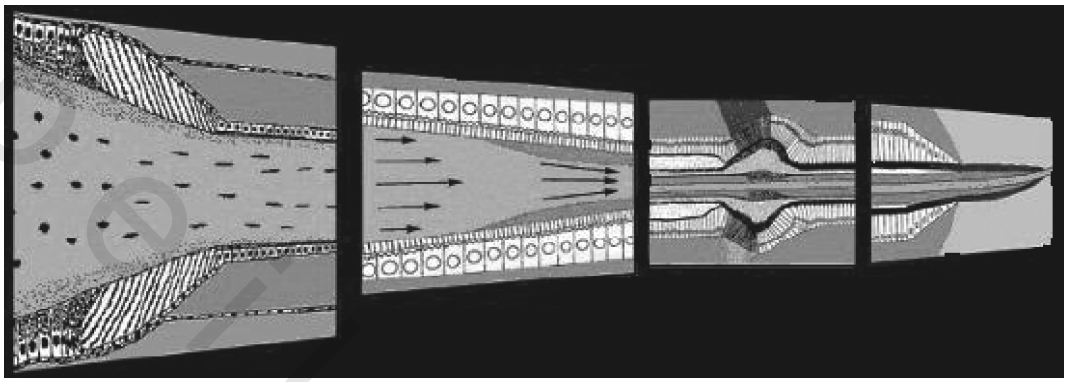
وترجع الخصائص الرائعة لحرير العنكبوت إلى تركيبه الجزيئي الفريد من نوعه (الشكل رقم ٢,٧). وقد أظهرت دراسات حيود الأشعة السينية أن الحرير يتألف من الحرير من سلاسل طويلة من الأحماض الأمينية التي تشكل بلورات البروتين [٤٢]. تحتوي غالبية أنواع الحرير (حرير مختلف العناكب ودودة الحرير) أيضاً على بلورات ورقية مطوية في الوضع بيتا والتي تكون جنباً إلى جنب سلاسل أحماض أمينية متكررة تتألف من ٨-١٠ مجموعات غنية بالألانين و٢٤-٣٥ مجموعة غنية بالجليسين الطرفي. وتربط بلورات بيتا المطوية الناتجة الفيبروينات إلى شبكة بوليمرية ذات صلابة كبيرة، وقوة، ومتانة. وقد تم تضمين هذا المكون البلوري في مكون مطاطي يسمح بالتمدد، ويتألف من سلاسل شبكية غير متبلورة ذات أطوال من ١٦-٢٠ من مجموعات الأحماض الأمينية. وهذا التمدد وقوة الشد، جنباً إلى جنبٍ مع الوزن الضئيل هو الذي يحمي الشبكة من التمزق؛ نتيجة الرياح وتمنع نزع نقاط تثبيتها.



الشكل رقم (٢,٧). تمثيل هيكل خيط من الحرير يظهر هيكل بقايا الأحماض الأمينية الأساسية وصفائح البيتا المطوية والتي ترتبط في نهاية المطاف بجزيئات اليفبروين المتعددة.

المصدر: (٢٠٠٩م) http://www.scq.ubc.ca/biomimicrybimimetics-general-principles-and-practical-examples/

وتكون تقنية المعالجة أمر بالغ الأهمية لتحويل الهياكل الأساسية والثانوية إلى ألياف حقيقية. وهي تشمل التجمع الذاتي ذا التحكم الأيوني للبروتينات الفردية خلال قذف محلول. كما أن شكل المحقن ومعدل القذف يكونا بالغا الأهمية لمحاذاة البروتينات وحث المرحلة الفاصلة لتكوين الألياف (الشكل رقم ٣, ٧).



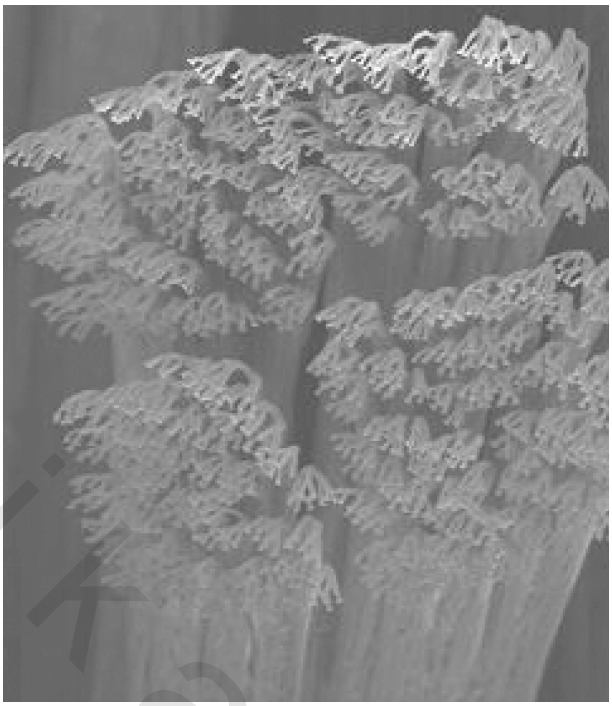
الشكل رقم (٣, ٧). تخطيط توضيحي لقناة الغزل لإنتاج الحرير بواسطة عنكبوت الأورب نيفيلا. ويوضح تركيب منطقة الألياف والتي تحث الإستطالة السريعة فيها المحاذاة الجزيئية، ومرحلة الفصل، وتكوين الألياف.

المصدر: Vollrath, D. Knight, *Nature* 2001, 410:541-548

وقد ألهم فهم التركيب الأساسي لحرير العنكبوت العلماء لإعادة إنتاج صفائح البيتا ذات سلسلة خاصة من الأحماض الأمينية الألانين-الجليسين، ودمجها مع سلسلة صناعية من أوليجوميرات البولي إيثيلين جليكول [٤٣، ٤٤]. وهذه الأخيرة تمنع التجمع الكامل لصفائح البيتا وتولد تركيبات ليفات مماثلة لحرير العنكبوت كما هو موضح في الشكل رقم (٢, ٧). ويمكن أن تؤدي هذه الأساليب الهجينة من البتيدات المجمعة أو أوليجوميرات المواد العضوية الحيوية الأخرى مع البوليمرات الصناعية إلى هياكل مصممة بعقلانية وخصائص مواد مصممة.

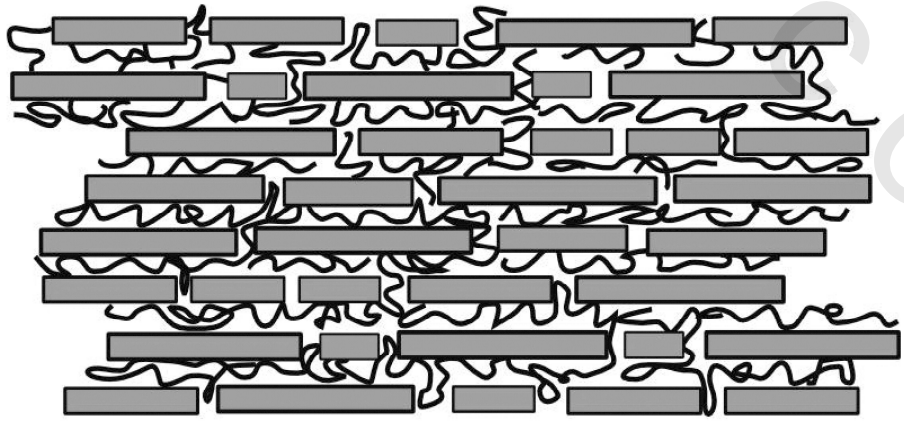
(٢, ٤, ٧) لاصقات أبو بريص Gecko Adhesives

إن الرجل العنكبوت، الشخصية الكارتونية العجيبة التي صممها ستان لي وستيف ديتكو في ١٩٦٢م، لديه القدرة على استخدام خيوط حرير العنكبوت للتأرجح بين المباني المرتفعة والتمسك وتسلق أي سطح. تم تحويل قدرات الخيال العلمي هذه إلى واقعٍ ملموس من خلال تصميم التقنيات لمحاكاة المبادئ اللاصقة المستخدمة من سحالي أبو بريص [٤٥]. وتعتمد قدرتها على الالتصاق بأي سطح تقريباً على شعيرات الكيراتين الدقيقة جداً (تحت مستوى الميكرون) التي تغطي باطن أقدامها (الشكل رقم ٤, ٧). وتنتج كل شعرة قوة ضئيلة من حوالي $١٠^{-٧}$ نيوتن من خلال قوى فان دير فال والتفاعلات الشعرية، ولكن الملايين من الشعيرات التي تعمل معاً تولد قوة التصاق هائلة من ١٠ نيوتن/ سم^{٢} [٤٦].



الشكل رقم (٤ ,٧). تحليلات المجهر الإلكتروني لهيكل شعيرات أبو بريص، مشيراً إلى تكوينها من مجاميع من ليفات بروتينية مرتبطة معاً عن طريق مصفوفة ومحاطة بغمد بروتيني محدد [٤٩].

وقد طور باحثون في جامعة مانشستر [٤٧] وجامعات أخرى تقنيات لإعادة إنتاج شكل وحجم شعيرات أبو بريص توفر فرص للالتصاق العكسي دون لاصق أو أسطح عالية الاحتكاك لدعم الأحمال على الأسطح الملساء. ومن أجل هذه الأخيرة فقد عبأ المهندسون في جامعة كاليفورنيا، بيركلي ٤٢ مليون ليفة لكل سنتيمتر مربع معاً، كل منها تصل إلى مجرد ٢٠ ميكروميتر في الطول و ٠,٦ ميكروميتر فر القطر [٤٨].



الشكل رقم (٥ ,٧). توضيح لتركيب حيوي مثل الصدف، يتميز بطبقات صفائح الأراجونيت بين البوليمرات العضوية.

(٣, ٤, ٧) الصدف والترسيب الحيوي للمعادن Nacre and Biomineralization

الصدف، والمعروف أيضاً باسم أم اللؤلؤ، هو تركيب عضوي-غير عضوي يتواجد بشكلٍ طبيعي. وهو يتكون من صفائح سداسية من الأراجونيت (بلورات كربونات الكالسيوم) والتي يصل عرضها إلى ١٠-٢٠ ميكروميتر و٠,٥ ميكروميتر في السمك، تترتب في صفائح متوازية مستمرة. ويتم فصل طبقات الصفائح عن طريق ورقات من البوليمرات الحيوية المرنة مثل الكيتين، وهو سكر معقد، أو البروتينات الشبيهة بالحرير (الشكل رقم ٧,٥). ويجعل هذا الخليط من الصفائح الهشة والطبقات الرقيقة من البوليمرات الحيوية المرنة المادة قوية ومرنة، وتبلغ متانتها مرتين ضعف السيراميكيات عالية التقنية. وتمنح القوة والمرونة من قبل ترتيب "القرميد" للصفائح، مما يعوق انتشار الشقوق العرضية ويسمح للمادة بالانزلاق تحت قوة الضغط. وقد قام الكثير من المجموعات البحثية بمحاكاة تركيب الصدف بهدف إنتاج مواد خفيفة الوزن وجامدة، وطلاءات لأجزاء الطائرات، والعظام الصناعية، والطلائات الشفافة المقاومة للتآكل.

وفي أحد الأساليب، تعطي الطبقات المتناوبة من الطين ومحلول مادة بولي إلكتروليت تقترب من خصائص الصدف من حيث القوة والمرونة [٥٠، ٥١].

وثمة نهج آخر يستفيد من عملية التجميع الذاتي لخلق تركيبات طبقية من المعدن/ البوليمر والتي تكون واضحة بصرياً ولكن أكثر متانة من الزجاج. وعلى عكس تقنيات القمة-القاع التقليدية، فإن هذه العملية منخفضة درجة الحرارة والمستحثة بالتبخير تسمح لمجموعات تكوين السائل بالتجميع الذاتي والتصلب إلى طلاءات يمكن استخدامها في الزجاج، وأجسام السيارات، والطائرات، أو أي شيء يحتاج إلى أن يكون خفيف الوزن ولكن مقاوم للكسر[٥٢، ٥٣].

كما قام باحثون آخرون بترسيب أفلام كربونات الكالسيوم من محاليل كربونات الكالسيوم المشبعة جداً عن طريق إضافة البولي ببتيدات المشحونة إليها [٥٤، ٥٥].

كل هذه الأساليب مستوحاة من خلال عملية الترسيب الحيوي للمعادن، والتي تنتج الكائنات الحية من خلالها المعادن، غالباً لتصلب أو تيبس الأنسجة الموجودة. ومن الأمثلة على ذلك السيليكات في الطحالب، والكربونات في الدياتومات واللافقاريات، وفوسفات الكالسيوم (الأباتيت) والكربونات (أراجونيت، الكالسيت) في الفقاريات. تشكل هذه المعادن عادةً سمات هيكلية مثل قواقع البحر والعظام في الثدييات، وتنتج في الظروف العادية المحيطة دون الحاجة لدرجات الحرارة المرتفعة، والضغوط، والمحاليل الكيميائية القوية، كما هو الحال بالنسبة للمعادن الصناعية [٥٦، ٥٧].

(٥ ,٧) المواد والمنتجات Materials and Products

(١ ,٥ ,٧) الببتيدات والبروتينات Peptides and Proteins

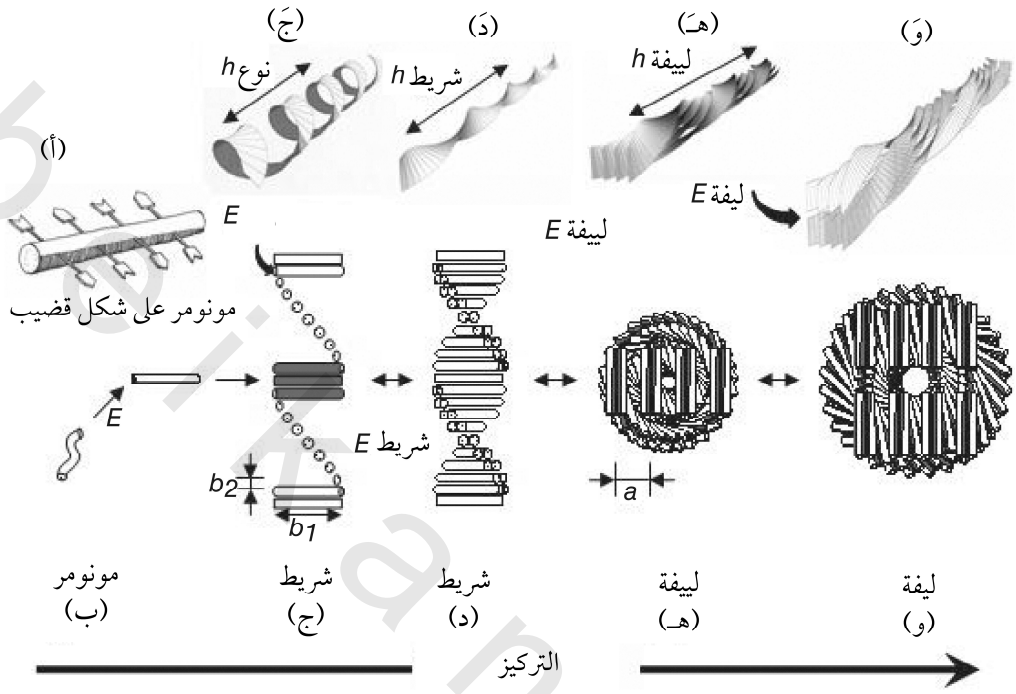
عادةً يشير مصطلح "الببتيد" إلى تسلسلات قصيرة نسبياً من مجموعات الأحماض الأمينية (<٥٠)، ويشير "البروتين" إلى البولي ببتيدات التي تتكون من تسلسلات أحماض أمينية أطول بكثير. ومع ذلك فإن هذا التقسيم يكون إلى حدٍ ما تعسفياً ويرتبط بالتسلسل التقريبي الأقل الذي يمكن تعبيره في الكائنات الحية الدقيقة أو الطول الأقصى الذي يمكن إنتاجه تخليقياً. وفقاً هذا العرف، يعدُّ الأنسولين (٥١ مجموعة أحماض أمينية) وبروتين البيتا اميلويد (٣٩-٤٣ مجموعات أحماض أمينية) المرتبطة بمرض الزهايمر من الببتيدات. وتميل البروتينات إلى أن تكون الحالة الوظيفية في الطبيعة بدلاً من التراكيب الأساسية والثانوية لمكونات سلاسل البولي ببتيدات.

وحيث إنه يتم تنظيم الكائنات الحية بالبروتينات، فقد بذلت جهود هائلة في الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الجزيئية لفهم العلاقة بين تسلسل المونومر (التركيب الأساسي) والمراتب الأعلى من التنظيم من حيث التراكيب الثانوية (لوالب الألفا، وصفائح البيتا)، والثلاثية (تجميعات من التراكيب الثانوية في جزيء واحد)، والرباعية (تجميع الجزيئات المتعددة). وفي الواقع تتمكن البروتينات من خلال تغيير شكلها من أداء مجموعة متنوعة من الوظائف، بما في ذلك حركة العضلات، والارتباط الجزيئي، والحفز الإنزيمي، والتمثيل الغذائي، والنقل. وينتج التركيب الفعال للبروتين الحيوي من مختلف التفاعلات التي تشمل تفاعلات مشحونة (الروابط التساهمية، والأيونية، والكهربائية الساكنة، والهيدروجينية)، والتفاعلات الكارهة للماء والتفاعلات ثنائية القطب. وتشمل الأخيرة المعروفة باسم قوى فان دير فال تفاعلات مثل ثنائي القطب الدائم-ثنائي القطب الدائم، ثنائي القطب الدائم-ثنائي القطب المستحث، ثنائي القطب المستحث-ثنائي القطب المستحث (قوى لندن التشتتية) [٥٨، ٥٩].

ومن المستغرب، أنه فقط في التسعينيات من القرن الماضي تم دراسة الببتيدات والبروتينات بشكلٍ منهجي من قبل الكيميائيين الفيزيائيين لإمكاناتها الهائلة كمجموعات بناء "غير حيوية" للكيمياء المتقدمة وتطوير المواد عدا الكائنات الحية (على سبيل المثال، [٦٠-٦٢]). وكان عامل الجذب هو القدرة على ضبط البروتينات من حيث التركيب والبناء التماثلي الفراغي، والقطبية، والوظيفية، والوظيفة عن طريق تغيير تسلسل الحمض الأميني المونومر. ومع ذلك، ونظراً لتعقيد تركيب البروتينات، وقوى التفاعلات الكثيرة، فإن التركيز على الببتيدات يبدو نهجاً أكثر عملية.

وتكون الببتيدات، خاصةً الصغيرة (٣-٢٥ مجموعات أحماض أمينية) هي موضع الاهتمام الكبير. فهي صغيرة بما يكفي لإنتاجها صناعياً ولإظهار الوظيفية الكافية والتنوع لدراسة التنظيم الذاتي الجزيئي من القاع-إلى القمة. ويتم تشغيل قدرة التجميع الذاتي عالية الاتجاهية للغاية عن طريق الظروف المحيطة، مثل التركيز، ودرجة

الحموضة، ودرجة الحرارة، والمجال الكهرومغناطيسي. وهي تسمح ببناء طبقات هرمية من التراكيب الجزيئية الفائقة والتحكم بها، وفي نهاية المطاف خلق مواد من مستوى النانو إلى المقياس الكبير (الشكل رقم ٦ ,٧).



الشكل رقم (٦ ,٧). ببتيدات عدة أحماض أمينية (٣-٢٥) سوف تتجمع ذاتياً لمختلف الأشكال اعتماداً على الظروف المحيطة (التركيز، والمذيبات، ودرجة الحموضة). قد يشكل المونومر قضيب الشكل صفائح البيتا على شكل شريط والتي بدورها تتجمع لتكون أشرطة، لييفات، وألياف [٦٣، ٦٤]. إذن من A. Aggeli, S. Scanlon.

(١ ,١ ,٥ ,٧) تطبيقات الببتيدات والبروتينات ذاتية التجميع

Self-Assembling Peptide and Protein Applications

توجد مجموعة واسعة من تطبيقات الببتيدات والبروتينات كمواد جديدة. وحتى الآن، تم دراسة الكثير من الببتيدات ذاتية التجميع إما مع التركيز على فهم آلية تشكيل التركيب وإما على استخدام هذه النظم والآليات لتطبيقات خاصة. ويرتبط عدد قليل من الجهود الصناعية الأكثر الصلة عدا التطبيقات الطبية والصيدلانية بـ[٦٥-٧١]:

- زخارف البناء.
- المنظفات والمواد المقللة للتوتر السطحي.
- المفاتيح الجزيئية.

obeikandl.com

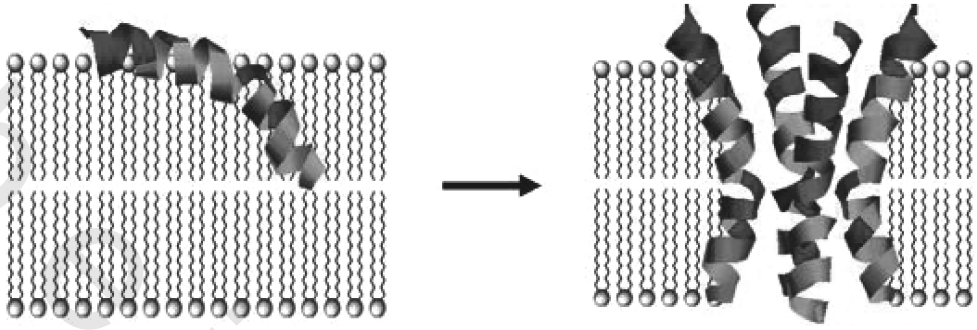
- الأحبار.
- ألياف النانو.
- أسلاك النانو.
- أنابيب وحويصلات النانو.
- طلائات النانو الوظيفية والطبقات السطحية.
- القوالب.
- سقالات التدعيم.
- الهلاميات المائية.

(٢, ١, ٥, ٧) الببتيدات المضادة للميكروبات Antimicrobial Peptides

يوجد تطبيق آخر مهم يستغل قدرة التنظيم الذاتي للببتيدات في عملها المضاد للميكروبات [٧٢-٧٩]. عادة ما تكون الببتيدات المضادة للميكروبات بين طول ١٢ و٥٠ مجموعات أحماض أمينية. وهي توجد في الطبيعة أو تخلق صناعياً. ويكون تسلسل الأحماض الأمينية وطولها خاص للببتيدات لتكون قادرة على الطوي لتركيبها النهائي كحلزون الألفا أو صفائح البيتا، ولتقسيمها في الأغشية الحيوية التي يكون معظمها من طبقات ثنائية من الدهون. وتحتوي الببتيدات المضادة للميكروبات على اثنين أو أكثر من المجموعات موجبة الشحنة المتوفرة من الأرجينين، والليسين، أو، في بيئات حمضية، الهيستيدين، ونسبة كبيرة (عادةً> ٥٠٪) من المجموعات الكارهة للماء. ويعتمد هذا الترتيب على تشكيل التركيب الثانوي مع جانب كاره للماء-غير قطبي (A) وجانب محب للماء-قطبي (P) ليتفاعل مع الغشاء الحيوي (الشكل رقم ٧,٧) [٨٠، ٨١]. ويمكن لهذه الحلزونات ثنائية الطبيعة تجاه الماء أن تتجمع معاً مشكلة تراكيب كروية مع سطح قطبي معرض في الوسط المائي. وعادةً، تتكون حلزونات الألفا من سبعة مجموعات من الأحماض الأمينية مما يسمح بالدورية لـ ٣,٥ أحماض أمينية في كل دور في تسلسل AAPAAAP أو PPAPPPA.

إن القدرة على الارتباط مع الأغشية لتنفيذ الخلية هي ميزة خاصة للببتيدات المضادة للميكروبات على الرغم من أنه يمكن أيضاً العمل على مجموعة من الأهداف السيتوبلازمية [٨٢]. ولكن تظهر البولي-جاما-ليسين، وهي ببتيدة موجبة من إل-ليسين تتواجد بشكلٍ طبيعي أيضاً نطاقاً واسعاً من النشاط المضاد للميكروبات في تركيزات منخفضة جداً وثابتة عند درجات الحرارة العالية [٨٣]. ويستخدم المنتج على نطاقٍ واسع في السوشي الياباني للحفاظ على النضارة.

ويفتح تطوير الطابع الثنائي تجاه الماء من خلال تشكيل التركيب الثانوي خيارات لمضادات الميكروبات القابلة للتحويل والمواد المقللة للتوتر السطحي القابلة للعكس [٨٤].



الشكل رقم (٧,٧). يتبع عمل الببتيدات المضادة للميكروبات تشكيل حلزونات الألفا ثنائية الطبيعة تجاه الماء التي تنفذ طبقة الدهون الثنائية للكائنات الدقيقة.

(٧,٥,١,٣) البروتينات المضادة للتجمد Antifreeze Proteins

البروتينات المضادة للتجمد (AFPs) أو البروتينات المكونة للجليد (ISPs) هي فئة من الببتيدات والبروتينات السكرية التي تنتجها بعض الفقاريات، والنباتات والفطريات والبكتيريا تسمح ببقائها على قيد الحياة في البيئات تحت درجة حرارة الصفر. تمنع الـ AFPs ارتباط أنوية جزيئات ماء الجليد وترتبط ببلورات الثلج الصغيرة لتثبيط نمو وإعادة تبلور الجليد، والذي من شأنه أن يدمر الخلايا والعضيات [٨٥-٨٨].

تجارياً، يبدو أن هناك استخدامات غير محددة للـ AFPs. ويمكن أن تكون الكثير من المجالات قادرة على الاستفادة من الحماية من تلف الأنسجة بالتجميد. وتحقق الشركات حالياً في الاستخدام في:

- زيادة تحمل نباتات المحاصيل للتجميد وإطالة موسم الحصاد في الأجواء الباردة.
- تحسين إنتاج مزارع الأسماك في الأجواء الباردة.
- إطالة فترة حياة الرف (التخزين) للأطعمة المجمدة.
- تحسين التجميد.
- زيادة حفظ الأنسجة لتحسين زراعة الأنسجة أو نقل الدم في الطب.
- علاج لانخفاض حرارة الجسم.

وحالياً تسوق شركتين الـ AFPs المستخرجة من الموارد الطبيعية: شركة A/F بروتين المحدودة، في الولايات المتحدة (www.afprotein.com/) وشركة الجليد للتقنية الحيوية في كندا (www.icebiotech.com/).

وكان إدخال البروتينات المضادة للتجمد في منتجات الآيس كريم والزبادي واحداً من أنجح المساعي التجارية الحديثة. يتم عزل البروتينات من الأسماك وتكرارها على نطاقٍ أوسع، في الخميرة. وحالياً، تقوم شركة يونيليفر بتضمين البروتينات المضادة للتجمد في بعض منتجاتها، بما في ذلك المصاصات وخط جديد من قضبان الآيس كريم المخضخضة المزدوجة. في الآيس كريم، تتيح البروتينات المضادة للتجمد إنتاج آيس كريم دسم جداً، وكثيف، ومنخفض الدهون مع عددٍ أقل من الإضافات. وهي تتحكم في نمو بللورات الجليد الناجمة عن الذوبان على طاولة المطبخ والتي تقلل جذرياً من جودة الملمس [٨٩، ٩٠].

(٤ , ١ , ٥ , ٧) المهجنات المخلقة حيوياً Biosynthetic Hybrids

على الرغم من الإمكانات الهائلة، فإن العقبة أمام الكثير من المواد القائمة على الببتيدات والبروتينات هي تعقيدها وارتفاع تكلفة تخليقها.

ويعتقد أنه من الممكن تجنب هذه العيوب إلى حدٍ ما من خلال نظم الهجين. والهدف من ذلك هو الجمع بين مزايا قدرة تكوين التركيب الثانوي المحدد للببتيدات والبروتينات مع خصائص المواد الممتازة ورخص وسهولة تخليق البوليمرات الصناعية. ويمكن تطبيق المبدأ نفسه على استخدام الجزيئات الحيوية الأخرى مثل الأحماض النووية، والدهون، والكربوهيدرات.

تتكون نظم الهجين البوليمري من عنصرين: أحدهما مسؤول عن خصائص المواد والآخر لتكوين التركيب الناتج عن تجميع الجزيء الحيوي العفوي أو المستحث. ويهيمن البوليمر الصناعي على خصائص المواد الناتجة. ومن المتوقع أن يسمح هذا باستهداف رشيد للتراكيب كما تم تعريفه بدوافع التجميع المعروفة في النظم الحيوية. وعلاوةً على ذلك، يمكن لهذه المواد أن يكون لها القدرة على التفاعل بنشاط مع النظم الحيوية الحية، ومعالجة التطلعات للالتصاق الحيوي، والتنافر الحيوي، والتوافق الحيوي، وقضايا التفاعل الحيوي الخاصة [٣٣، ٤٣، ٤٤، ٩١-٩٦].

(٢ , ٥ , ٧) البولي نيوكليوتيدات Polynucleotides

الدنا هو حمض نووي يحتوي على التعليمات الجينية لنمو وعمل الكائنات الحية. الدنا هو بوليمر طويل من وحدات بسيطة تسمى النيوكليوتيدات، والتي ترتبط معاً عن طريق عمود فقري مكون من مجموعات السكريات والفوسفات. وهذا العمود الفقري يحمل أربعة أنواع من الجزيئات تسمى القواعد، وتسلسل هذه القواعد الأربع هو الذي يرمز المعلومات. والنوكليوتيدة هي مركب كيميائي يتكون من ثلاثة أجزاء: قاعدة حلقية

غير متجانسة، وسكر، ومجموعة أو أكثر من الفوسفات. وفي معظم النيوكليوتيدات تشتق القاعدة من البيورين (أدينين، جوانين) أو البيريميدين (السيتوزين، اليوراسيل، الثايمين)، والسكر هو البنتوز (سكر خماسي الكربون) أو ديؤكسي الريبوز أو الريبوز. والنيوكليوتيدات هي مونومرات للأحماض النووية، مع ثلاثة أو أكثر من الروابط معاً لتكون الحمض النووي.

والرنا هو حمض نووي يتكون من مونومرات الينوكليوتيدات التي تقوم بدور الرسول بين الدنا والريبوزومات (العضية التي تخلق البروتينات). ويحتوي عديد النيوكليوتيدات للرنا على سكر الريبوز، وفي الغالب اليوراسيل، على عكس الدنا، الذي يحتوي على ديؤكسي الريبوز والثايمين في الغالب.

من الواضح أن البولي نيوكليوتيدات هذه تكمل استخدام الببتيدات والبروتينات. غير أن عدد وحدات البناء أقل ويقتصر هيكلها الثانوي عادةً على الحلزونات، مما يجعلها أكثر انتقائية ولكن أقل تنوعاً عند استغلال القدرة على التجميع الذاتي. ومع ذلك، لا تزال هناك إمكانية لمجموعة واسعة من التطبيقات [٩٧–١٠٨]، مثل:

- الأسلاك الموصلة النانوية.
- الأبنية والأنماط النانوية.
- الحوسبة.
- أجهزة التعرف الجزيئي.
- المحفزات.
- الأجهزة النانوية.
- الآلات النانوية.

حالياً، تقتصر أبحاث البولي نيوكليوتيدات في الغالب على المجال الأكاديمي، وتركز على اكتساب المعرفة واستكشاف البنى الهيكلية المحتملة المذكورة سابقاً.

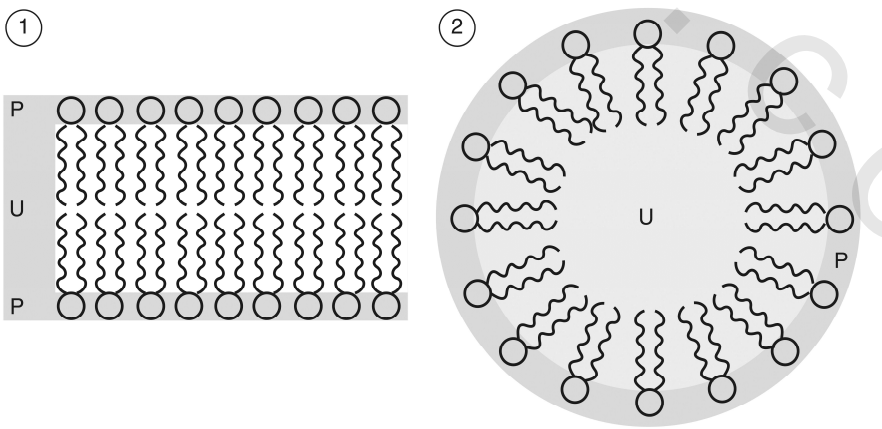
(٣, ٥, ٧) الدهون Lipids

الدهون هي مجموعة مركبات عضوية تحتوي على الهيدروكربون ثنائية الطبيعة تجاه الماء، ذات خصائص أنذياب معقدة، مما يؤدي إلى تعدد أشكال الدهون. تتكون مركبات الدهون في معظمها من ذيول من الهيدروكربون ومجموعات طرفية قطبية (على سبيل المثال، الوظيفية المعتمدة على الفوسفات، و/أو الوظيفية المعتمدة على الاينوزيتول (كربوهيدرات حلقي، عديد الأول). في الكائنات الحية، تستخدم الدهون لتخزين الطاقة، وبمثابة مكونات هيكلية لأغشية الخلايا، وتشكل مركبات إشارة مهمة. على الرغم من أن مصطلح الدهون كثيراً ما

يستخدم مرادفاً للدهن، فإن هذا الأخير هو في الواقع مجموعة فرعية من الدهون يسمى الدهون الثلاثية. كيميائياً، يمكن أن توصف الأحماض الدهنية كأحماض أحادية الكربوكسيل طويلة السلسلة ولها التركيب العام $CH_3(CH_2)_nCOOH$. يتراوح طول السلسلة عادةً من ١٢ إلى ٢٤، ودائماً ذات عدد زوجي من الكربون.

الجلسريدات هي دهون تحتوي على تركيب أساسي من الجلسرين (البروبان-١،٢،٣-تريول) مع واحد أو أكثر من مجموعات الأسيل الدهنية، والتي هي سلاسل مشتقة من أحماض دهنية مرتبطة بعمود الجلسرين الفقري بروابط أستيرية. والجلسريدات ثلاثية مجموعات الأسيل (الجلسريدات الثلاثية أو الدهون المحايدة) هي الصورة الرئيسة لتخزين الدهون في الحيوانات والنباتات.

الجلسريدات الفوسفاتية ودهون الجلسرين الفوسفاتية هي أنواع مهمة من الجزيئات القائمة على الجلسريد موجودة في الأغشية الحيوية، مثل غشاء البلازما الخلوي وأغشية العضيات داخل الخلايا. والغشاء الحيوي هو طبقة ثنائية دهنية. وتكوين طبقات الدهون الثنائية هي عملية مفضلة من ناحية الطاقة عندما تكون دهون الجلسرين الفوسفاتية في بيئة مائية. تتجه رؤوس الدهون القطبية تجاه البيئة القطبية المائية، في حين أن الذيول الكارهة للماء تقلل اتصالها مع الماء. تميل الذيول المحبة للدهون تميل إلى التجمع معاً، مكونةً طبقة دهنية ثنائية (١) أو مذيلة (٢). ويلاحظ أيضاً تجمعات أخرى وتشكل جزءاً من السلوك المتعدد الأشكال من مزدوج الاتجاهية للدهن. وتحث المذيلات والطبقات الثنائية جزيئات الماء في البيئة المائية إلى تشكيل قفص "مشبكي" منتظم حول الجزيئات المحبة للدهون المذابة (الشكل رقم ٨,٧). تتكون أقفاص المياه المشبكية المنتظمة حول الدهون المفردة الأمر الذي ينطوي على تجمع ذاتي عالي خصائص الديناميكية الحركية إلى طبقات ثنائية أو مذيلات (أي أنه يؤدي إلى تحرير الماء المرتبط، وهذا يعني كسب للطاقة). هذه هي القوة الرئيسة الدافعة للتجميع الذاتي.



الشكل رقم (٨,٧). التنظيم الذاتي للدهون الفوسفاتية. طبقة دهون ثنائية على اليسار (١) ومذيلة على اليمين (٢) P = رأس محب للماء متجه نحو المرحلة المائية و U = ذيل كاره للماء متجه للمرحلة غير المائية.

وتعتمد إمكانية تعدد أشكال التنظيم الذاتي على تركيز الدهون في المحلول. وتحت تركيز المذيلات الحرج (CMC) تكون الدهون طبقة واحدة على سطح السائل شحيحة الانتشار في المحلول. عند تركيز المذيلات الحرج الأول، تتجمع الدهون في مذيلات كروية، وعند نقاط معينة فوق هذا التركيز، تلاحظ مراحل أخرى.

يعتمد باحثو التقنية الحيوية النانوية على خصائص التجميع الذاتي للدهون لخلق تراكيب النانو، وأنماط وقوالب الغرويات [١٠٩-١١١]، ولاستكشاف التفاعلات مع الجزيئات الحيوية الأخرى [١١٢-١١٤]. وتستند براعة الدهون في الغالب على الكيمياء الفيزيائية لها وسلوك المرحلة، ولكن بصورةٍ أقل على التركيب عالي الانتظام والوظيفية كما هو الحال مع الببتيدات والبولي نيوكليوتيدات. وبشكلٍ مختلف، ينتج التجميع الذاتي للدهون بصفة رئيسة عن طريق فصل المراحل والتعبئة الجزيئية، بدلاً من أن تكون نتيجة لتفاعلات جزيئية خاصة. فهي تعتمد أساساً على خصائص الديناميكية الحركية، بينما في (بولي) ببتيدات و(بولي) نيوكليوتيدات يعتمد التجميع الذاتي أساساً على محتوي الطاقة الكلي.

في معظم الحالات تقيد سلامة تركيب الدهون بالظروف الفسيولوجية المحيطة المعينة. وهذا قد يكون مفيداً، لاسيما عند التفكير في مذيلات الدهون كوسيلة إيصال لمستحضرات التجميل [١١٥]، والمغذيات [١١٦]، والعقاقير [١١٧-١٢٠].

(٤ ,٥ ,٧) الكربوهيدرات Carbohydrates

الكربوهيدرات أو السكاريدات (من الكلمة اليونانية السكارون "السكر") هي ألدهيدات أو كيتونات عديدة الهيدروكسيل مستقيمة السلسلة تحتوي على ٣-٩ ذرات كربون. والكربوهيدرات هي الجزيئات الحيوية الأكثر وفرة، وتقوم بأدوارٍ عديدة في الطبيعة، مثل تخزين ونقل الطاقة (النشا، الجليكوجين) ومكونات هيكلية (السليولوز في النباتات، الكيتين في الحيوانات). وبالإضافة إلى ذلك، تؤدي الكربوهيدرات ومشتقاتها أدواراً رئيسة في عمل النظام المناعي، والإخصاب، والمرضية، وتخثر الدم، ونمو الخلايا.

تسمى الكربوهيدرات التي تحتوي على ٣ أو ٦ وحدات من السكريات الأحادية الأوليجوسكاريدات؛ وأي شيء أكبر من هذا هو بولي سكاريدات. يمكن أن تصل البولي سكريدات، مثل النشا والجليكوجين، أو السليولوز، إلى عدة آلاف من الوحدات في الطول. وتحتوي الكثير من الكربوهيدرات على واحد أو أكثر من وحدات السكريات الإحادية المحورة التي تم بها استبدال أو إزالة مجموعة أو أكثر. على سبيل المثال، ديؤكسي ريبوز، أحد مكونات الدنا، هو نسخة معدلة من الريبوز، أما الكيتين فيتكون من وحدات تكرارية من إن-أسيتيل جلوكوزامين، وهو صورة من الجلوكوز تحتوي عل النيتروجين.

تقدم الكربوهيدرات المزيد من التعقيد الكيميائي؛ لأنها تحتوي على عدة مراكز فراغية مما يؤدى إلى المتشابهات الفراغية.

والنشا، والسيليولوز، والأميلوبكتين، والأميلوز، والكيتين هي البوليمرات الحيوية الأكثر استخداماً تجارياً على نطاقٍ واسع. وقد كانت في الواقع البوليمرات الأولى التي تم دراستها واستخدامها لتحل محل المواد الطبيعية (مثل العاج) في التطبيقات الحديثة التي وضعت أسس صناعة البلاستيك الصناعي في أواخر القرن التاسع عشر.

في مجال التقنية الحيوية النانوية، تم دراسة الكربوهيدرات لمختلف الأغراض. والهلاميات المائية من الكربوهيدرات هي متوافقة حيوياً، ويمكن استخدامها لامتصاص الجزيئات الحيوية الأخرى [١٢١]. تسمح دراسة خصائص التجميع الذاتي للكربوهيدرات بتشكيلها لتركيبات نانو منتظمة أو بالاشتراك مع جزيئات أخرى في بناء تراكيب نانوية متميزة اعتماداً على تكوين جزيء الوحدة البنائية [١٢٢]. وتتعلق هذه النهج باستخدام البروتينات المضادة للتجمد على النحو المذكور سابقاً، والتي تسمح لجزء الكربوهيدرات بأن يكون وظيفياً مع جسيمات نانوية معدنية [١٢٣].

(٦ ,٧) العمليات والأجهزة Processes and Devices

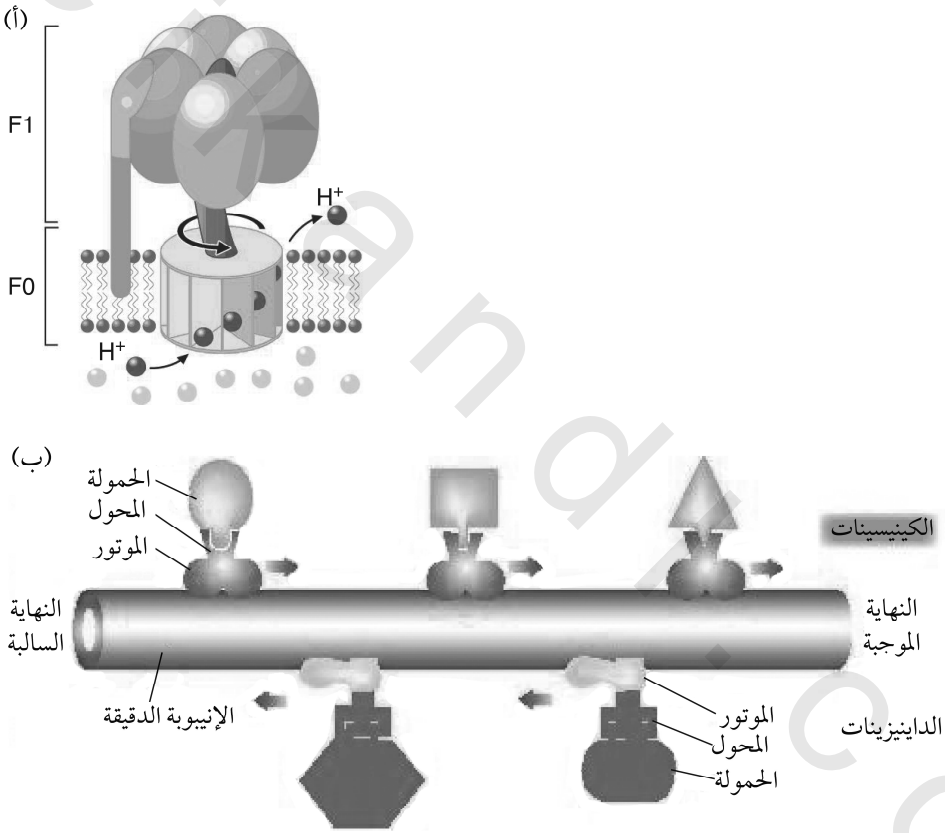
تضم التقنية الحيوية النانوية الكثير من أساليب العلوم والتقنيات، الأجهزة والأنظمة. والهدف هو فهم وبناء التراكيب بدءاً من الذرات والجزيئات من أجل تطوير منتجات ووظائف مفيدة. وتوضح الوحدات البنائية المختلفة الموجودة في الطبيعة والمذكورة سابقاً فائدة البراعة الفائقة لتحقيق ذلك تماماً. وقد وفرت الدراسات الشاملة للتراكيب النانو الخلوية مثل مراكز تفاعل البناء الضوئي، والريبوسومات، واستنساخ الدنا، والميتوكوندريا، والقنوات الغشائية الإلهام لاستغلال العمليات والأجهزة الحيوية المختلفة [١٠٠، ١٢٤].

(١ ,٦ ,٧) الآلات النانوية Nanomachines

يمكن تصور الآلات النانوية كتجمعات دقيقة مبنية من جزيئات مفردة ومفيدة كأدوات لخلق المواد المعقدة، لإصلاح العيوب الدقيقة على الأسطح أو في الخلايا الحية، أو لتخزين واسترجاع المعلومات. والآلات النانوية تكون مختلفة جداً عن عالم الآلات الكبيرة ولكن تؤدي وظائف مماثلة، مثل نقل الأشياء أو تغيير الأشكال.

والعنصر الأساسي في الآلات النانوية هو المحرك الجزيئي الذي يحول الطاقة الكيميائية إلى طاقة ميكانيكية. في الطبيعة يتحقق ذلك عادةً من خلال تحلل الـ ATP أو عن طريق تغيير أماكن الأيونات عبر أغشية الخلايا. بعض الأمثلة على المحركات الجزيئية الحيوية المهمة هي:

- البروتينات المحركة.
- الميوسين- المسؤول عن تقلص العضلات [١٢٥-١٢٧].
- الكينيسين- ينقل البضائع داخل الخلايا بعيداً عن النواة على طول الأنابيب الدقيقة [١٢٨، ١٢٩].
- الداينين- ينتج الضربات المحورية للأهداب والأسواط، وكذلك ينقل البضائع على طول الأنابيب الدقيقة نحو نواة الخلية [١٣٠، ١٣١].
- مخلق F0F1ATP- يولد ATP باستخدام تدرج البروتون الكهروكيميائي عبر الغشاء في الميتوكوندريا [١٣٢] (الشكل رقم ٩, ٧).



الشكل رقم (٩, ٧). توضيح مبسط للمحركات الجزيئية التي توفر حركة دورانية، مخلق F0F1ATP (أ)، وحركة خطية من الكينيسين والدينين (ب).

- الرنا بوليميريز- ينسخ الرنا من قالب الدنا [١٣٣].
- بلمرة الأكتين- تولد القوة، ويمكن استخدامه للدفع [١٣٤].

- التوبو أيزوميريز- يحد من الالتفاف الفائق للدنا في الخلية.
- سوط البكتيريا- مسئول عن سباحة إيشريشيا القولون والبكتيريا الأخرى وبمثابة مروحة متينة مدعومة بواسطة محرك دوار. وهذا المحرك مدفوع بتدفق الأيونات عبر الغشاء، وربما يستخدم آلية مماثلة لتلك الموجودة في محرك الـ F0 في مخلق ATP.
- محركات تعبئة وتغليف الحمض النووي الفيروسي- تحقن الحمض النووي الجيني الفيروسي في القفيصة كجزء من دورة تكاثره.
- المحركات الصناعية الجزيئية- التي أنتجها الكيميائيون لإنتاج الدوران، وربما لتوليد عزم الدوران.

وتوفر جميع هذه المحركات الجزيئية الحركة الدورانية، أو الدفع الأمامي الخطي. وسوف تكون أساسية في الأجهزة النانوية المستقبلية مثل العتلات، والصمامات، والمضخات، والكماشات، والقطع الوظيفية الأخرى في الآلات النانوية. وقد أفهم فهمها الأفضل من أي وقتٍ مضى العلماء لتطبيق مفاهيم مماثلة والبدء في تصميم الآلات الجزيئية.

والكينيسينات هي المسؤولة عن نقل الغازات أو الجلوكوز بوصفها بضائع للخلية عن طريق المشي أحادي الاتجاه في مسارات الإنيبيبات الدقيقة لتحلل جزيء واحد من الـ ATP في كل خطوة. وقد أهلم التشبيه مع "قطار البضائع" علماء ETH بزيورخ لبناء "سكك حديدية" كاملة للتطبيق، مثل طريقة التصوير السطحي المعتمدة على مسبارات مقياس النانو، والمدفوعة ببروتينات الحركة [١٣٥-١٣٧].

كان الباحثون في جامعة كورنيل (الولايات المتحدة الأمريكية) قادرين على توصيل بروتين حيوي محرك من نوع مخلق F0F1ATP إلى مروحة معدنية دقيقة. يتكون الجهاز من محرك ذي مساحة ١١ نانومتر مربع، يرتكز على رقاقة نيكل ٢٠٠ نانومتر، ومروحة نيكل طولها ٧٥٠ نانومتر. تم إنتاج القطع الدقيقة من المعدن باستخدام عمليات نظم إلكترونية كهربائية ميكانيكية دقيقة (MEMS). والطاقة المنطلقة من جزيئات الـ ATP الثلاثة اللازمة لتدوير المحرك هي في الواقع ٢٤٠ بيكو نيوتن لكل نانومتر، مما يتيح للمحرك معدل كفاءة بنسبة ٥٠٪ [١٣٨، ١٣٩].

وعدا المحركات الجزيئية الحيوية، يجري استخدام أساليب بديلة لتطوير المحركات الجزيئية المخلقة غير الحيوية، وغير الببتيدية، القادرة على الدوران مع مدخلات الطاقة. قام الكيميائيون بعدة محاولات. وأمكن لدوار ثلاثي الشفرات من التريبتيسين والمتصل بسقالة تدعيم جامدة من الهيلسين أن يدور بزاوية قدرها ١٢٠ درجة في تسلسل تفاعلي خماسي الخطوات [١٤٠].

وتم تطوير نظام دوران جزيئي يدور بزاوية قدرها ٣٦٠ درجة ويتم تنشيطه من خلال درجة الحرارة المتقدمة في جامعة جرونينجن (هولندا). ويتكون من بيس-هيلسين متصل برابطة ألكين ثنائية مظهراً تركيباً فراغياً محورياً وذا مركزين فراغيين [١٤١].

وتعدُّ سلاسل البوليمر الأحادية القابلة للتحويل هي أيضاً من المواد المرشحة المحتملة للمحركات من هذا القبيل. يمكن أكسدة البولي فيروسينيل داي ميثيل سيلان (PFS) عكسياً واختزاله باستخدام جهد خارجي. يؤدي هذا إلى تغييرات في الخصائص الميكانيكية، والتي يمكن استخدامها لدفع محرك دوري جزيئي [١٤٢].

وفي الآونة الأخيرة، صمم الباحثون في جامعة رايس في تكساس (الولايات المتحدة الأمريكية) جهازاً نانوي لحل مسألة كيفية انتقال الفوليرينات على السطوح المعدنية؛ خاصةً، إذا ما كانت تدور أو تنزلق. يتكون الجزيء الشبيه بالسيارة من هيكل على شكل حرف H مع مجموعات الفوليرين مرتبطة في الزوايا الأربع لتكون بمثابة عجلات. عندما ينتشر على سطح من الذهب، تلتصق الجزيئات على السطح عبر مجموعاتها من الفوليرين. عند تسخين السطح إلى ٢٠٠ درجة مئوية تتحرك الجزيئات إلى الأمام وإلى الوراء حيث إنها تدور على عجلات "الفوليرين". وسيارة النانو قادرة على الدوران؛ لأن عجلات الفوليرين تناسب محور الألكين من خلال رابطة كربون-كربون أحادية. ولا يكون الهيدروجين على ذرة الكربون المجاورة عقبة كبيرة للدوران الحر. وعندما تكون درجة الحرارة عالية بما فيه الكفاية، تدور روابط الكربون-الكربون الأربعة وتتحرك السيارة [١٤٣].

عدا المحركات، يجرى استكشاف الجيل القادم من أجهزة الكمبيوتر غير-السيليكا باستخدام الدنا بوصفها جزيئاً لتخزين المعلومات. في عام ١٩٩٤م، بين ليونارد أدلمان من جامعة جنوب كاليفورنيا (الولايات المتحدة الأمريكية) الدليل على صحة النظرية لاستخدام الدنا كشكل من أشكال الحساب [١٤٤]. بعد مرور عشر سنوات شيد باحثون في معهد وايزمان (إسرائيل) كمبيوتر الدنا [١٤٥]. وتعد أجهزة كمبيوتر الدنا هي أسرع وأصغر من أجهزة الكمبيوتر القائمة على السيليكون لبعض المشكلات المتخصصة،. ومع ذلك، ففي حالة المشكلات التي تنمو باطراد مع حجم المشكلة فإن كمية الدنا المطلوبة تكون كبيرة جداً وغير عملية.

ويعمل الدنا مزدوج السلسلة أو السلاسل التي تم تعديلها بكتل معدنية نانوية بمثابة نماذج لتخليق أسلاك معدنية نانوية. تستخدم هذه الأسلاك بوصفها وحدات بنائية لتجميع الأجهزة النانوية مثل الترانزستور أو ناقل نانوي [١٠١، ١٤٦].

(٢, ٦, ٧) الحساسات الحيوية والرقاقات الحيوية Biosensors and Biochips

تكون الجزيئات الحيوية وظيفية للغاية. ومع قدراتها للتجميع الذاتي، يمكن بناء أشكال وسطوح خاصة جداً اعتماداً على الظروف المحيطة. هذا يجعلها مثالية للكشف والإشارة عن عمليات معينة، والجسيمات، والمواد الكيميائية على المستوى الجزيئي. والمراجع في هذا المجال تنفجر بالأفكار وإثبات المفاهيم.

يتكون الحساس الحيوي عادةً من ثلاثة أجزاء:

- عنصر حيوي حساس (الأنسجة، والكائنات الدقيقة، والعضيات، ومستقبلات الخلية، والإنزيمات، والأجسام المضادة، والأحماض النووية، والببتيدات، والدهون، والكربوهيدرات).
- محول يربط ويترجم معلومات الحساس إلى جهاز الكشف.
- جهاز الكشف (يعرض ويسجل بطريقة فيزيائية كيميائية، وبصرية، وكهروضغطية كهروكيميائية، وقياس الحرارة، أو بتأثيرات مغناطيسية).

يمكن تقييد هذه الحساسات على أوساط تفاعل أو قد تكون حرة في السوائل أو المصل. وأيضاً تعرف الحساسات الحيوية كرقائق حيوية قياساً على صناعة أشباه الموصلات حيث أتاح التصغير تطويراً أكثر تقدماً من أي وقت مضى للحساسات الأصغر.

وهناك الكثير من التطبيقات المحتملة لمختلف أنواع الحساسات الحيوية للأبحاث الخاصة أو المتطلبات التجارية. ومن أمثلة ذلك:

- مراقبة نسبة الجلوكوز في مرضى السكري.
- الأهداف ذات الصلة بالصحة الطبية.
- التطبيقات البيئية (على سبيل المثال، الكشف عن المبيدات الحشرية وملوثات مياه النهر).
- الاستشعار عن بعد عن البكتيريا المحمولة جواً (على سبيل المثال، في مجال مكافحة - أنشطة الإرهاب الحيوي).
- الكشف عن مسببات الأمراض.
- تحديد مستويات المواد السامة قبل وبعد المعالجة الحيوية.
- كشف وتحديد الفوسفات العضوية.
- القياسات التحليلية الروتينية لحمض الفوليك، والبيوتين، وفيتامين B_{12}، وحمض البانتوثينيك كبديل للفحص الميكروبيولوجي.
- تحديد مخلفات العقاقير مثل المضادات الحيوية ومحفزات النمو، في الأغذية خاصة اللحوم والعسل.
- اكتشاف المخدرات وتقييم النشاط الحيوي للمركبات الجديدة.
- الفحص عالي الإنتاجية في مجال الجينوميات وبحوث البروتيوميات.

وعادة ما تستخدم البروتينات والبولي نيوكليوتيدات في الجزيئات الحساسة في حين توفر الدهون والكربوهيدرات عادةً سطوح أوساط التفاعل [١٤٧-١٥٥].

(٧, ٦, ٣) المفاعلات الحيوية Bioreactors

في سياق التقنية الحيوية النانوية يشير المفاعل الحيوي إلى أي جهاز أو نظام يدعم بيئة نشطة كيميائياً حيوياً على المستوى الجزيئي. وعلى العكس من المفاعلات الحيوية الكبيرة التي تتراوح في حجمها من بعض اللترات إلى أمتار مكعبة، تتكون المفاعلات الحيوية الحالية في حويصلات من حجم الميكرون أو النانو والتي قد تتم فيها أيضاً عملية كيميائية. وتبني المفاعلات لاستكشاف قدرة التجميع الذاتي للجزيئات الحيوية مثل الدهون والبروتينات، وبروتينات الطبقة السطحية، والكربوهيدرات. وفي عدد من الحالات الأخرى يتم تنشيط سطوح جزيئية حيوية مختلفة لتكون بمثابة مفاعلات عن طريق الإنزيمات المقيدة، والبولي نيوكليوتيدات، والكربوهيدرات [١٥٦-١٥٨]. ويتيح تصغير المفاعلات الفرص لأبحاث عالية الإنتاجية، كما في حالة الحساسات الحيوية.

(٧, ٦, ٤) المحفزات Catalysts

المحفزات هي الجزيئات التي تسهل وتسرع التفاعلات الكيميائية دون استهلاكها في العملية. وتستخدم المحفزات على نطاقٍ واسع في كل أنواع العمليات الكيميائية في مجموعة متنوعة من الصناعات. الإنزيمات هي النسخ الحيوية من المحفزات. وهي بروتينات تمكن عادةً التفاعلات شديدة الخصوصية وتعمل في تحت ظروف خفيفة، وصديقة للبيئة. وتستخدم الكثير من الإنزيمات الطبيعية وتدرس لإمكانية تطبيقها في الكثير من الصناعات. ويستفيد كثير من قطاعات السوق من البيئة القائمة على الماء والنشاط الخاص للإنزيمات.

وهناك الكثير من الإنزيمات ذات مستويات رائعة من التخصصية الفراغية، والانتقائية الفراغية، والانتقائية الكيميائية [١٥٩]. ومع ذلك، فالإنزيمات لها حدود في عدد التفاعلات التي يمكن أن تحفزها، وافتقارها إلى الثبات في المذيبات العضوية وفي درجات الحرارة العالية. بالإضافة إلى ذلك قد تكون العوامل المساعدة (الجزيئات المساعدة) لازمة لكي يحدث التحفيز الفعلي. وبناءً على ذلك، فإن الهندسة البروتينية تكون منطقة نشطة للبحث وتشمل المحاولات لخلق الإنزيمات الجديدة ذات الخصائص الجديدة، سواءً من خلال التصميم العقلاني أو التطوير في المختبر [١٦٠، ١٦١]. وتركز بعض البحوث، على سبيل المثال، على الليبيزات، وإيجاد الإنزيمات المثيرة للاهتمام في الطبيعة. فعلي سبيل المثال، تبحث شركة ديفيرسا المتحدة (www.diversa.com/) وماكسيجين المتحدة (www.maxygen.com/) في تطوير الإنزيمات للتطبيقات الطبية وغير الطبية.

الليبيز هو إنزيم قابل للذوبان في الماء يحفز تحليل روابط الأستر في أوساط الدهون غير القابلة للذوبان في الماء. والدور الفسيولوجي لليبيز هو تحليل الجليسريدات الثلاثية إلى جليسريدات ثنائية وأحادية، وأحماض دهنية، وجليسرول. من بين جميع الإنزيمات المعروفة، جذبت الليبيزات معظم الانتباه العلمي. وبالإضافة إلى وظيفتها

الطبيعية في تحليل روابط الإستر، يمكن أن تحفز الليبيزات تفاعلات الأسترة، الأسترة الداخلية، الأسترة الناقلة في البيئات غير المائية. هذا التنوع يجعل الليبيزات هي الإنزيمات المفضلة للتطبيقات المحتملة في صناعات الطعام، والمنظفات، والأدوية، والجلود، والنسيج، ومستحضرات التجميل، والصناعات الورقية. وتوجد معظم التطبيقات الصناعية ذات الدلالة لليبيزات في قطاعات الغذاء، والمنظفات، والأدوية [١٦٢].

وتلقى فئة معينة من الإنزيمات، اللاكيزات، الكثير من الاهتمام لقدرتها على أكسدة المركبات المرتبطة باللجنين الفينولية وغير الفينولية، وكذلك الملوثات البيئية. واللاكيزات هي مؤكسدات عديدة النحاس (مؤكسدات ٤،١ بنزين داي أول) (جليكوبروتينات ثنائية، ثلاثية أو رباعية الوحدة تحتوي على أربع ذرات النحاس لكل مونومر). توجد هذه الإنزيمات في النباتات العليا والفطريات والكائنات الدقيقة واسعة التخصصية، وتقوم بالأكسدة أحادية الإلكترون للفينولات الثنائية، الفينولات الكثيرة، والفينولات الأمينية، والأمينات الكثيرة، واللجنينات، والأمينات ثنائية الأرايل. ويمكن أيضاً استخدام اللاكيزات في خلايا الوقود المحفزة بالإنزيم. وهي تقوم باختزال الأكسجين إلى الماء، ويمكن أن تقترن بوسيط إلكتروني [١٦٣].

(٥ ,٦ ,٧) سقالات التدعيم Scaffolds

تفتح قدرة الكثير من الجزيئات الحيوية على التجميع الذاتي في هياكل عالية التنظيم الفرص لبناء أطر مصممة تدعم بصورةٍ مؤقتة صنع هياكل أكثر دواماً. لا سيما في المجال الطبي يمكن تصور عدة تطبيقات لسقالات التدعيم. أحدها هو هندسة الأنسجة لرعاية الجروح حيث توفر سقالات التدعيم المتوافقة حيوياً بدائل مؤقتة لمصفوفة خارج الخلية [١٦٤، ١٦٥]. وتختلف المفاهيم حول التئام الجروح وتتراوح بين استخدام الأنسجة المجددة، وهياكل النانو القابلة للتحلل الحيوي، والهلام المائي بهدف استخدام الكولاجين أو حث تشكيل الألياف في الجروح. ويمكن أيضاً استخدام سقالات التدعيم لتوفير المصفوفة لمختلف للخلايا، على سبيل المثال، الخلايا الجذعية التي تجدد العظام أو الأعصاب. استخدم الباحثون في جامعة نورث وسترن (الولايات المتحدة الأمريكية) محلول الببتيدات الذي يتجمع ذاتياً بعد حقنه في النخاع الشوكي أو العظام ويشكل بيئة للخلايا الجذعية لتجديد الأعصاب والعظام [١٦٦-١٦٨]. وبالمثل، فإن التبديل من المرحلة السائلة إلى الهلام ذاتي الدعم باستخدام الببتيدات ذاتية التجميع يوفر الدعامة لتشكيل التمعدن الحيوي [٥٦]، وتسليم الجزيئات النشطة في الأماكن التي من الصعب الوصول إليها [١٦٩].

وعدا التطبيقات الطبية التجميلية، فإنه يمكن تطبيق المبدأ نفسه لتسليم العقاقير، والأصباغ، والعطور، وتسليم الأنظمة الغروية.

(٧,٧) التوقعات Outlook

إن التقاء تقنية النانو والتقنية الحيوية إلى التقنية الحيوية النانوية قد حفز جهود البحوث المهمة. في السنوات القليلة الماضية كان ولازال عدد الأوراق البحثية ينمو باطراد. ومن الواضح أن الكثير من الدوافع تشجيع هذه العملية. ويؤكد التركيز على الاستدامة على الحاجة إلى مزيدٍ من المواد المفيدة بيئياً، والعمليات، والأجهزة للحفاظ على أو تحسين نوعية الحياة. فالبحث عن الإلهام في الطبيعة هو نتيجة منطقية. وقد منح الفهم الأفضل للعمليات الحيوية جنباً إلى جنبٍ مع أدوات جديدة لمعاملة الجزيئات الحيوية سبيلاً نحو السلع والخدمات المبتكرة. وقدمت البروتيوميات والجينوميات أدوات جديدة ورؤى في أعمال العمليات الطبيعية. ومع ذلك، لا تزال توجد الكثير من التحديات التي ينبغي التغلب عليها قبل أن يمكن تحقيق إمكانية التقنية الحيوية النانوية. ويتطلب العمل على المستوى الجزيئي أدوات مختلفة ويقدم للباحثين نوع جديد من الفيزياء. ويخضع التنظيم الذاتي للجزيئات والتجميع الذاتي للتراكيب عالية التنظيم ويرتبط ببيئة الواقع الجزيئي. ولذلك فإن فهم وتعلم تطبيق فيزياء الارتباط الجزيئي يكون مطلباً رئيساً. يوجد هناك تقريباً عدد غير محدود من احتمالات التنظيم الذاتي في ضوء براعة الوحدات البنائية وتنوع آليات التحريك والظروف المحيطة. وبالإضافة إلى ذلك، فإن إنتاج جزيئات حيوية مصممة ذات نوعية متسقة بكمياتٍ كبيرة ليس بعد حقيقة واقعة. على سبيل المثال، إن تعبير البروتينات مع تقنية الحمض النووي المؤتلف هو عملية مكلفة وخاصة جداً وذات تحديات هندسية مهمة بالنسبة للفصل والتنقية. ووفقاً لذلك فإن الكثير من الإمكانات النانوية سليمة من الناحية النظرية، ومبتكرة، ورائعة لكنها حتى الآن تقتصر أساساً على البحث الأكاديمي.

ومع ذلك، يجدر بنا أن نتذكر أن اعتبارات مماثلة كانت موجودة في بداية القرن التاسع عشر حول كونه من المستحيل تخليق المواد العضوية في المختبر. ونحن نعرف الآن بصورةٍ أفضل. وبالقياس على ذلك، تشمل التقنية الحيوية النانوية مجالات العلوم والتقنية في مهدها مع الكثير من المشكلات غير المحلولة وأدوات تقنية محدودة. علاوةً على ذلك، لا يوجد أي توجيه نحو السبيل الذي ينبغي اتباعه لتحقيق تطبيق صناعي ناجح باستثناء المعرفة بأن المستقبل موجود فعلاً في الطبيعة.

المراجع References

[١] Service, R.F. (2005) *Science*, **309,** 95.

[٢] Couper, A.S. (1858) *Annales de chemie et de physique, S é rie 3,* **53,** 488–489.

[٣] Kekul é, F.A. (1865) *Ann. Chem.*, **137,** 129–196.

[٤] Whitesides, G.M. (2003) *Nat. Biotechnol.*, **21** (10), 1161–1165.

[٥] Whitesides, G.M. and Boncheva, M. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **98**(8), 4769–4774.

[٦] Wikipedia (2007) http://en.wikipedia.org/wiki/Nanotechnology (accessed 3/07).

[٧] Drexler, E.K. (1992) *Nanosystems:Molecular Machinery, Manufacturing, and Computation*, John Wiley & Sons, Inc., New York.

[٨] United Nation Convention of Biological Diversity (2007) http://www.biodiv.org/biosafety/faqs.shtml?area=biotechnology & faq=1 (accessed 3/07).

[٩] Dawkins, R. (1976) *The Selfi sh Gene*, Oxford University Press, Oxford.

[١٠] Blackmore, S. (1999) *The Meme Machine*, Oxford University Press, Oxford.

[١١] Wackernagel, M., Schulz, B., Deumling, D., Callejas-Linares, A., Jenkins, M., Kapos, V., Monfreda, C., Loh, J., Myers, N., Norgaard, R., and Randers, J. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **99** (14), 9266–9271.

[١٢] Gewin, V. (2006) *Nature*, **444,** 514–515.

[١٣] Feynman, R.P. (1960) *Eng. Sci.*, **23,** 22–36.

[١٤] Mazzola, L. (2003) *Nat. Biotechnol.*, **21,** 1137–1143.

[١٥] Paull, R., Wolfe, J., Hebert, P., and Sinkula, M. (2003) *Nat. Biotechnol.*, **21,** 1134–1147.

[١٦] Salata, O.V. (2004) *J. Nanobiotechnol.*, **2**(3), 1–8.

[١٧] Bruchez, M., Moronne, M., Gin, P., Weiss, S., and Alivisatos, A.P. (1998) *Science*, **281,** 2013–2016.

[١٨] Chan, W.C.W. and Nie, S.M. (1998) *Science*, **281,** 2016–2018.

[١٩] Wang, S., Mamedova, N., Kotov, N.A., Chen, W., and Studer, J. (2002) *Nano Lett.*, **2,** 817–822.

[٢٠] Mah, C., Zolotukhin, I., Fraites, T.J., Dobson, J., Batich, C., and Byrne, B.J. (2000) *Mol. Ther.*, **1,** S239.

[٢١] Panatarotto, D., Prtidos, C.D., Hoebeke, J., Brown, F., Kramer, E., Briand, J.P., Muller, S., Prato, M., and Bianco, A. (2003) *Chem. Biol.*, **10,** 961–966.

[٢٢] Edelstein, R.L., Tamanaha, C.R., Sheehan, P.E., Miller, M.M., Baselt, D.R., Whitman, L.J., and Colton, R.J. (2000) *Biosens. Bioelectron.*, **14,** 805–813.

[٢٣] Nam, J.M., Thaxton, C.C., and Mirkin, C.A. (2003) *Science*, **301,** 1884–1886.

[٢٤] Mahtab, R., Rogers, J.P., and Murphy, C.J. (1995) *J. Am. Chem. Soc.*, **117,** 9099–9100.

[٢٥] Ma, J., Wong, H., Kong, L.B., and Peng, K.W. (2003) *Nanotechnology*, **14,** 619–623.

[٢٦] de la Isla, A., Brostow, W., Bujard, B., Estevez, M., Rodriguez, J.R., Vargas, S., and Castano, V.M. (2003) *Mater. Res. Innov.*, **7,** 110–114.

[٢٧] Yoshida, J., and Kobayashi, T. (1999) *J. Magn. Mater.*, **194,** 176–184.

[٢٨] Molday, R.S. and MacKenzie, D. (1982) *J. Immunol. Methods*, **52,** 353–367.

[٢٩] Weissleder, R., Elizondo, G., Wittenburg , J., Rabito, C.A., Bengele, H.H., and Josephson, L. (1990) *Radiology*, **175,** 489–493.

[٣٠] Parak, W.J., Boudreau, R., Gros, M.L., Gerion, D., Zanchet, D., Micheel, C.M., Williams, S.C., Alivisatos, A.P., and Larabell, C.A. (2002) *Adv. Mater.*, **14,** 882–885.

[٣١] Benyus, J.M. (1997) *Biomimicry: Innovation Inspired by Nature*, Harper Collins Publishes, New York.

[٣٢] Biomimicry Institute (2007) http://www.biomimicry.net/indexbiomimicryexp.htm (accessed 3/07).

[٣٣] Kaplan, D. (1994) *Silk Polymers:Materials Science and Biotechnology*, American Chemical Society, Washington, DC.

[٣٤] Vollrath, F. (1992) *Sci. Am.*, **266** (3), 70–76.

[٣٥] Rising, A., Nimmervoil, H., Grip, S., Fernandez-Arias, A., Storckenfeldt, E., Knight, D.P., Vollrath, F., and Engstroem, W. (2005) *Zoolog. Sci.*, **22** (3), 273–281.

[٣٦] Vollrath, F. (1999) *Int. J. Biol. Macromol.*, **24,** 81.

[٣٧] Knight, D. and Vollrath, F. (2002) *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, **357** (1418), 219–227.

[٣٨] Shao, Z., Vollrath, F., Yang, Y., and Thogersen, H.C. (2003) *Macromolecules*, **36** (4), 1157–1161.

[٣٩] Vollrath, F. and Porter, D. (2006) *Soft Matter*, **2** (5), 377–385.

[٤٠] Chen, X., Shao, Z., and Vollrath, F. (2006) *Soft Matter*, **2** (6), 448–451.

[٤١] Hakimi, O., Knight, D., Vollrath, F., and Vadgama, P. (2007) *Compos. Part B: Eng.*, **38B** (3), 324–337.

[٤٢] Riekel, C., Madsen, B., Knight, D., and Vollrath, F. (2000) *Biomacromolecules*, **1**(4), 622–626.

[٤٣] Smeenk, J.M., Otten, M.B.J., Thies, J., Tirrell, D.A., Stunnenberg, H.G., and van Hest, J.C.M. (2005) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44** (13), 1968–1971.

[٤٤] Smeenk, J.M., Ayres, L., Stunnenberg, H.G., and van Hest, J.C.M. (2005) *Macromol. Symp.*, **225,** 1–8.

[٤٥] Geim, A.K., Dubonos, S.V., Grigorieva, I.V., Novoselov, K.S., Zhukov, A.A., and Shapoval, S.Y. (2003) *Nat. Mater.*, **2,** 461–463.

[٤٦] Sun, W., Neuzil, P., Kustandi, T.S., Oh, S., and Samper, V.D. (2005) *Biophys. J.*, **89** (2), L14–L17.

[٤٧] University of Manchester, UK (2007) http://www.cs.manchester.ac.uk/nanotechnology/news.php (accessed 3/07).

[٤٨] University of California, Berkeley, USA (2007) http://www.berkeley.edu/news/ media/releases/ 2006/08/22_microfi ber.shtml (accessed 3/07).

[٤٩] Rizzo, N.W., Gardner, K.H., Walls, D.J., Keiper-Hrynko, N.M., Ganzke, T.S., and Hallahan, D.L. (2006) *J. R. Soc. Interface*, **3** (8), 441–451.

[٥٠] Tang, Z., Kotov, N.A., Magonov, S., and Ozturk, B. (2003) *Nat. Mater.*, **2** (6), 413–418.

[٥١] Lee, J.-W., Gulari, E., and Kotov, N.A. (2005) *Langmuir*, **21** (25), 11915–11921.

[٥٢] Fan, H. and Brinker, J. (2004) *Stud. Surf. Sci. Catal.*, **148,** 213–240.

[٥٣] Yu, K., Smarsly, B., and Brinker, J. (2002) *Mater. Res. Soc. Symp. Proc.*, **728,** 23–29.

[٥٤] Gower, L.A. and Tirrell, D.A. (1998) *J. Cryst. Growth*, **191,** 153–160.

[٥٥] Gower, L.A. and Odom, D.J. (2000) *J. Cryst. Growth*, **210,** 719–734.

[٥٦] Mann, S. (2001) *Biomineralization: Principles and Concepts in BioinorganicMaterials Chemistry*, Oxford Chemistry Masters, Oxford.

[٥٧] Boskey, A.L. (2003) *Connect. Tissue Res.*, **44** (Suppl. 1), 5–9.

[٥٨] Thompson, D.W. (1992) *On Growth and Form*, Dover Publications Inc., New York.

[٥٩] Hyde, S., Andersson, S., Larsson, K., Blum, Z., Landh, T., Lidin, S., and Ninham, B.W. (1997) *The Language of Shape*, Elsevier, Amsterdam.

[٦٠] Tirrel, D.A. (2007) California Institute of Technology, USA: http://www.che. caltech.edu/faculty/ tirrell_d/index.html (accessed 3/07).

[٦١] Zhang, S. (2007) Massachusetts Institute of Technology, USA: http://web.mit.edu/lms/www/ (accessed 3/07).

[٦٢] Boden, N. and Aggeli, A. (2007) University of Leeds, UK: http://www.soms.leeds.ac.uk/ (accessed 3/07).

[٦٣] Aggeli, A., Bell, M., Boden, N., Keen, J.N., Knowles, P.F., McLeish, T.C.B., Pitkeathly, M., and Radford, S.E. (1997) *Nature*, **386,** 259–262.

[٦٤] Aggeli, A., Nyrkova, I.A., Bell, M., Harding, R., Carrick, L., McLeish, T.C.B., Semenov, A.N., and Boden, N. (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **98**(21), 11857–11862.

[٦٥] Zhao, X. and Zhang, S. (2004) *Trends Biotechnol.*, **22** (9), 470–476.

[٦٦] Zhao, X. and Zhang, S. (2006) *Chem. Soc. Rev.*, **35** (11), 1105–1110.

[٦٧] Zhao, X. and Zhang, S. (2006) *Adv. Polym. Sci.*, **203,** 145–170.

[٦٨] Zhang, S., Yokoi, H., and Zhao, X. (2005) in *Biomimetics*, Biologically inspired technologies (Y. Bar-Cohen, ed.) CRC Press, 229–242.

[٦٩] Woolfson, D.N. and Ryadnov, M.G. (2006) *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **10** (6), 559–567.

[٧٠] Sara, M., Egelseer, E.-M., Huber, C., Ilk, N., Pleschberger, M., Pum, D., and Sleytr, U.B. (2006) *Microb Bionanotechnol.*, Microbial Nanotechnology, (B. Rehm, ed.) Horozon BioScience, 307–338.

[٧١] Sara, M., Pum, D., Schuster, B., and Sleytr, U.B. (2005) *J. Nanosci. Nanotechnol.*, **5** (12), 1939–1953.

[٧٢] Blondelle, S.E. and Houghton, R.A. (1992) *Annu. Rep. Med. Chem.*, **27,** 159–167.

[٧٣] Tieleman, D.P. and Sansom, M.S.P. (2001) *Int. J. Quantum. Chem.*, **83,** 166–179.

[٧٤] Lu, H.S.M. (2006) US Patent Application 2006/166883.

[٧٥] Tossi, A., Sandri, L., and Giangaspero, A. (2000) *Biopolymers*, **55,** 4–30.

[٧٦] Rydlo, T., Miltz, J., and Mor, A. (2006) *J. Food Sci.*, **71** (9), 125–135.

[٧٧] Zelezetsky, I. and Tossi, A. (2006) *Biochim. Biophys. Acta*, **1758** (9), 1436–1449.

[٧٨] Cudic, M. and Otvos, L. (2002) *Curr. Drug Targets*, **3,** 101.

[٧٩] Hogenhaug, H.-H.K., Mygind, P.H., Segura, D.R., Taboureau, O., and Sonksen, C.P. (2006) US Patent Application 2006/0280780 A1.

[٨٠] Papagianni, M. (2003) *Biotechnol. Adv.*, **21,** 465.

[٨١] Sitaram, N. and Nagaraj, R. (2002) *Curr. Pharmacol. Des.*, **8,** 727.

[٨٢] Hancock, R.E.W. and Rozek, A. (2002) *FEMS Microbiol. Lett.*, **206,** 143.

[٨٣] Yoshida, T. and Nagasawa, T. (2003) *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **62** (1), 21–23.

[٨٤] Dexter, A.F., Malcolm, A.S., and Middelberg, A.P.J. (2006) *Nat. Mater.*, **5** (6), 502–506.

[٨٥] Raymond, J.A. and DeVries, A.L. (1977) *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **74** (6), 2589–2593.

[٨٦] Raymond, J., Wilson, P., and DeVries, A.L. (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **86,** 881–885.

[٨٧] Sicheri, F. and Yang, D.S. (1995) *Nature*, **375,** 427–431.

[٨٨] Scotter, A.J., Marshall, C.B., Graham, L.A., Gilbert, J.A., Garnham, C.P., and Davies, P.L. (2006) *Cryobiology*, **53** (2), 229–239.

[٨٩] Regand, A. and Goff, H.D. (2006) *J. Dairy Sci.*, **89** (1), 49–57.

[٩٠] Kontogiorgos, V., Regand, A., Yada, R.Y., and Goff, H.D. (2007) *J. Food Biochem.*, **31** (2), 139–160.

[٩١] Hinman, M.B., Jones, J.A., and Lewis, R.V. (2000) *Trends Biotechnol.*, **18,** 374–379.

[٩٢] Creel, H.S., Fournier, M.J., Mason, T.L., and Tirrell, D.A. (1991) *Macromolecules*, **24,** 1213–1214.

[٩٣] McGrath, K.P., Tirrell, D.A., Kawai, M., Mason, T.L., and Fournier, M.J. (1990) *Biotechnol. Prog.*, **6,** 188–192.

[٩٤] Krejchi, M.T., Atkins, E.D.T., Waddon, A.J., Fournier, M.J., Mason, T.L., and Tirrell, D.A. (1994) *Science*, **265,** 1427–1432.

[٩٥] Parkhe, A.D., Cooper, S.J., Atkins, E.D.T., Fournier, M.J., Mason, T.L., and Tirrell, D.A. (1998) *Int. J. Biol. Macromol.*, **23,** 251–258.

[٩٦] van Hest, J.C.M. and Tirrell, D.A. (2001) *Chem. Commun. (Camb.)*, **19,** 1897–1904.

[٩٧] Niemeyer, C.M. (2000) *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **4** (6), 609–618.

[٩٨] Ito, Y. and Fukusaki, E. (2004) *J. Mol. Catal., B Enzym.*, **28** (4–6), 155–166.

[٩٩] Metzler, R. and Ambjornsson, T. (2005) *J. Comput. Theor. Nanosci.*, **2** (3), 389–395.

[١٠٠] Wagner, P. (2005) in *Nanoscale technology in biological systems*, (R.S. Greco, F.B. Prinz, R.L. Smith, eds.) CRC Press, 39–54.

[١٠١] Baron, R., Willner, B., and Willner, I. (2007) *Chem. Commun. (Camb.)*, **4,** 323–332.

[١٠٢] Niemeyer, C.M. (2004) in *Nanotechnology: concepts, methods and applications* (C.M. Niemeyer, C.A. Mirkin, eds.), 227–243.

[١٠٣] Seeman, N.C. (2004) *Sci. Am.*, **290** (6), 64–75.

[١٠٤] Sa-Ardyen, P., Jonoska, N., and Seeman, N.C. (2004) *J. Am. Chem. Soc.*, **126,** 6648–6657.

[١٠٥] Carbone, A., Mao, C., Constantinou, P., Ding, B., Kopatsch, J., Sherman, W.B., and Seeman, N.C. (2004) *Nat. Comput.*, **3,** 235–252.

[١٠٦] Seeman, N.C. (2005) *Trends Biochem. Sci.*, **30,** 119–235.

[١٠٧] Ding, B. and Seeman, N.C. (2006) *Science*, **314,** 1583–1585.

[١٠٨] Zhong, H. and Seeman, N.C. (2006) *Nano Lett.*, **6,** 2899–2903.

[١٠٩] Nicolini, C. (1996) *Book of Abstracts, 212th ACS National Meeting, Orlando, FL, August*, 25–29.

[١١٠] Schuster, B. and Sleytr, U.B. (2006) *Curr. Nanosci.*, **2**(2), 143–152.

[١١١] Sleytr, U.B., Huber, C., Ilk, N., Pum, D., Schuster, B., and Egelseer, E.-M. (2007) *FEMS Microbiol. Lett.*, **267** (2), 131–144.

[١١٢] El Kirat, K., Lins, L., Brasseur, R., and Dufrene, Y.F. (2005) *J. Biomed. Nanotechnol.*, **1**(1), 39–46.

[١١٣] Kitamoto, D., Imura, T., Yanagishita, H., Takeyama, Y., Idemoto, Y., and Nobuyuki, K. (2003) *Trans. Mater. Res. Soc. Jpn.*, **28** (3), 545–548.

obeikandl.com

[١١٤] Scheidt, H.A., Flasche, W., Cismas, C., Rost, M., Herrmann, A., Liebscher, J., and Huster, D. (2004) *J. Phys. Chem.*, **108** (41), 16279–16287.

[١١٥] Kanga, V.D. and Wille, J.J. (eds) (2006) *Skin Delivery Systems*, Blackwell Publishing Professional, Ames, USA., pp. 173–185.

[١١٦] Souto, E.B. and Mueller, R.H. (2006) *J. Food Technol.*, **4**(1), 90–95.

[١١٧] Li, W. and Szoka, F.C., Jr. (2007) *Pharm. Res.*, **24**(3), 438–449.

[١١٨] Zhou, Y. (2006) *Curr. Nanosci.*, **2**(2), 123–134.

[١١٩] Shimizu, T. (2006) *J. Polym. Sci. A*, **44**(17), 5137–5152.

[١٢٠] Uner, M. (2006) *Pharmazie*, **61**(5), 375–386.

[١٢١] Yamaguchi, S., Hamachi, I., and Yuasa, H. (eds) (2006) *Nanotechnology in Carbohydrate Chemistry*, Transworld Research Network, Trivandrum, India, pp. 43–65.

[١٢٢] Lim, Y.-B. and Lee, M. (2007) *Org. Biomol. Chem.*, **5** (3), 401–405.

[١٢٣] de la Fuente, J.M. and Penades, S. (2006) *Biochim. Biophys. Acta, General Subjects*, **1760** (4), 636–651.

[١٢٤] Choi, J.-W., Oh, B.-K., Kim, Y.-K., and Min, J. (2007) *J. Microbiol. Biotechnol.*, **17** (1), 5–14.

[١٢٥] Mermall, V., Post, P.L., and Mooseker, M.S. (1998) *Science*, **279,** 527–533.

[١٢٦] Mehta, A.D., Rief, M., Spudich, J.A., Smith, D.A., and Simmons, R.M. (1999) *Science*, **283,** 1689–1695.

[١٢٧] Howard, J., Hudspeth, A.J., and Vale, R.D. (1989) *Nature*, **342,** 154–158.

[١٢٨] Mather, W.H. and Fox, R.F. (2006) *Biophys. J.*, **91,** 2416–2426.

[١٢٩] Asbury, C.L. (2006) *Curr. Opin. Cell Biol.*, **17,** 89–97.

[١٣٠] Karp, G. (2005) in *Cell and Molecular Biology: Concepts and Experiments*, 4th edn, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, pp. 346–358.

[١٣١] Schroer, T.A. (2004) *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, **20,** 759–779.

[١٣٢] Tsunoda, S.P., Aggeler, R., Yoshida, M., and Capaldi, R.A. (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **98,** 898–902.

[١٣٣] Dworkin, J. and Losick, R. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **99,** 14089–14094.

[١٣٤] Straub, F.B. and Feuer, G. (1950) *Biochim. Biophys. Acta.*, **4,** 455–470.

[١٣٥] Hess, H., Clemmens, J., Brunner, C., Doot, R., Luna, S., Ernst, K.-H., and Vogel, V. (2005) *Nano Lett.*, **5** (4), 629–633.

[١٣٦] Hess, H., Bachand, G.D., and Vogel, V. (2004) *Chemistry*, **10,** 2110–2116.

[١٣٧] Clemmens, J., Hess, H., Doot, R., Matzke, C.M., Bachand, G.D., and Vogel, V. (2004) *Lab Chip*, **4,** 83–86.

[١٣٨] Bachand, G.D. and Montemagno, C.D. (2000) *Biomed. Microdevices*, **2** (3), 179–184.

[١٣٩] Bachand, G.D., Soong, R.K., Neves, H.P., Olkhovets, A., Graighead, H.G., and Montemagno, C.D. (2001) *Nano Lett.*, **1** (1), 42–44.

[١٤٠] Morin, J.-F., Shirai, Y., and Tour, J.M. (2006) *Org. Lett.*, **8** (8), 1713–1716.

[١٤١] Ross Kelly, T., De Silva, H., and Silva, R.A. (1999) *Nature*, **401,** 150–152.

[١٤٢] Vicario, J., Walko, M., Meetsma, A., and Feringa, B.L. (2006) *J. Am. Chem. Soc.*, **128** (15), 5127–5135.

[١٤٣] Butt, H.-J. (2006) *Macromol. Chem. Phys.*, **207** (6), 573–575.

[١٤٤] Adleman, L.M. (1994) *Science*, **266** (11), 1021–1024.

[١٤٥] Martyn, A. (2005) *Theoretical and Experimental DNA Computation*, Springer Verlag, Munchen.

[١٤٦] Lieber, C.M. and Wang, Z.L. (2007) *MRS Bull.*, **32** (2), 99–108.

[١٤٧] Kauffmann, J.-M. (2003) *J. Pharm. Sci.*, **28** (2), 107–112.

[١٤٨] Anrather, D., Smetazko, M., Saba, M., Alguel, Y., and Schalkhammer, T. (2004) *J. Nanosci. Nanotechnol.*, **4** (1/2), 1–22.

[١٤٩] Girard-Egrot, A.P., Godoy, S., and Blum, L.J. (2005) *Adv. Colloid. Interface Sci.*, **116** (1–3), 205–225.

[١٥٠] Schuster, B. (2005) *NanoBiotechnology*, **1** (2), 153–164.

[١٥١] Fehr, M., Okumoto, S., Deuschle, K., Lager, I., Looger, L.L., Persson, J., Kozhukh, L., Lalonde, S., and Frommer, W.B. (2005) *Biochem. Soc. Trans.*, **33** (1), 287–290.

obeikandl.com

[١٥٢] Jelinek, R. and Kolusheva, S. (2004) *Chem. Rev.*, **104** (12), 5987–6015.
[١٥٣] Fukuda, T., Shiraga, S., Michiko, K., Suye, S.-I., and Ueda, M. (2006) *Biotechnol. Prog.*, **22** (4), 944–948.
[١٥٤] Scheller, F.W., Bier, F.F., and Pfeiffer, D. (1995) *Technisches Messen*, **62** (5), 213–219.
[١٥٥] Briones, C. and Martin-Gago, J.A. (2006) *Curr. Nanosci.*, **2** (3), 257–273.
[١٥٦] Karlsson, M., Davidson, M., Karlsson, R., Karlsson, A., Bergenholtz, J., Konkoli, Z., Jesorka, A., Lobovkina, T., Hurtig, J., Voinova, M., and Orwar, O. (2004) *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **55,** 613–649.
[١٥٧] Ariga, K., Sasaki, Y., and Kikuchi, J.-I. (2003) in *Surfactant Science Series 111, (Biomolecular Films)*, (J.F. Rusling, ed.) Marcel Dekker, 381–426.
[١٥٨] Rusling, J.F. and Zhang, Z. (2003) *Surfactant Science Series 111, (Biomolecular Films)*, (J.F. Rusling, ed.) Marcel Dekker, 1–64.
[١٥٩] Jaeger, K.E. and Eggert, T. (2004) *Curr. Opin. Biotechnol.*, **15** (4), 305–313.
[١٦٠] Renugopalakrishnan, V., Garduno-Juarez, R., Narasimhan, G., Verma, C.S., Wei, X., and Li, P. (2005) *J. Nanosci. Nanotechnol.*, **5** (11), 1759–1767.
[١٦١] Hult, K. and Berglund, P. (2003) *Curr. Opin. Biotechnol.*, **14** (4), 395–400.
[١٦٢] Houde, A., Kademi, A., and Leblanc, D. (2004) *Appl. Biochem. Biotechnol.*, **118**(1–3), 155–170.
[١٦٣] Rodriguez-Couto, S. and Toca-Herrera, J.L. (2006) *Biotechnol. Adv.*, **24** (5), 500–513.
[١٦٤] Dvir, T., Tsur-Gang, O., and Cohen, S. (2005) *Isr. J. Chem.*, **45** (4), 487–494.
[١٦٥] Wen, X., Shi, D., and Zhang, N. (2005) *Handbook of Nanostructured Biomaterials and Their Applications in Nanobiotechnology*, vol. 2, American Scientific Publishers, Stevenson Ranch CA, pp. 393–414.
[١٦٦] Stupp, S.I. (2005) *MRS Bull.*, **30,** 546–553.
[١٦٧] Silva, G.A., Czeisler, C., Niece, K.L., Beniash, E., Harrington, D.A., Kessler, J.A., and Stupp, S.I. (2004) *Science*, **303,** 1352–1355.
[١٦٨] Bell, C.J., Carrick, L.M., Katta, J., Jin, Z., Ingham, E., Aggeli, A., Boden, N., Waigh, T.A., and Fisher, J. (2006) *J. Biomed. Mater. Res. A*, **78A** (2), 236–246.
[١٦٩] Stayton, P.S., El-Sayed, M.E.H., Murthy, N., Bulmus, V., Lackey, C., Cheung, C., and Hoffman, A. (2005) *Orthod. Craniofac. Res.*, **8** (3), 219–225.

obeikandl.com