

## تهیه و کاربردهای زیستی، کاتالیستی و پزشکی نانوذره های طلا

مریم فرحناک ضربابی<sup>۱</sup>، زهرا صفاری<sup>۲</sup>، عظیم اکبرزاده<sup>۳\*</sup>

<sup>۱</sup> کارشناس ارشد، پالوت نانوبیوتکنولوژی، انستیتو پاستور، تهران، ایران  
<sup>۲</sup> کارشناس ارشد، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم تحقیقات کردستان، گروه بیوشیمی، کردستان، ایران  
<sup>۳</sup> بخش پالوت نانوبیوتکنولوژی، انستیتو پاستور، تهران، ایران

### چکیده

**سابقه و هدف:** طلا در ابعاد ماکروسکپی، فلزی زرد و درخشانده و یکی از بیابترین فلزات محسوب میشود؛ اما هنگامی که ابعاد ذرات طلا در حد نانومتر (کمتر از ۵۰ nm) تقلیل داده شود ویژگی های آن تغییر میکند. برای تهیه نانوذره ها روش های مختلفی وجود دارد که از این طریق میتوان ذره هایی با ویژگیهای خاص تولید نمود.

**مواد و روش ها:** نانوذره های طلا عموماً بهوسیله احیا  $\text{HAuCl}_4$  با  $\text{NaBH}_4$  یا سیترات در حضور پایدارکننده (به طور مثال مولکول های آلی کوچک، پلیمرها و ماکرومولکولهای زیستی) شامل گروه  $\text{SH-}$  یا  $\text{NH}_2-$  انتهایی در یک محیط غیرقطبی به دست می آید.

**یافته ها:** خصوصیت نادر نانوذرات طلا، فعالیت آنها در دماهای پایین است که این مزیت آنها باعث کاهش قابل توجه هزینههای عملیاتی واحدهای شیمیایی میشود و انتخاب پذیری واکنش را نیز بالا میبرد، همچنین در بحث کنترل آلودگی؛ از قبیل پاک سازی هوا، ماسک های تنفسی و خالص سازی خط هیدروژن در فرآیند تولید پیلهای سوختی مورد استفاده قرار میگیرد.

با توجه به فعالیت بالای نانوذرات طلا و تمایل آنها به اتصال با بیومولکولها و ماکرومولکولها، از نانوذرات طلای متصل شده به پپتیدها، میتوان به منظور ردیابی مسیر آنها در درون سلولها بهره گیری نمود که روشی مفید و مهم برای تصاویر سلولی، دارورسانی و شناسایی بیومولکولهاست.

**نتیجه گیری:** استفاده از نانوذرات طلا باعث بهبود کیفیت تشخیص و شناسایی بیماریها و درمان شده است.

**کلمات کلیدی:** نانوذره های طلا، کاربرد، کاتالیست، پزشکی

### مقدمه

نظریه مای برخی فلزها همچون طلا و نقره (دارای الکترون در لایه  $d$ ) رزونانس هایی با عنوان پلاسمون در طیف فرابنفش - مرئی از خود نشان میدهند که این رزونانسها از برهمکنش امواج الکترومغناطیس و الکترونهای گازی محبوس ایجاد میشود. این خاصیت رزونانسی نانوذره ها را میتوان به کمک طیفسنجی مشاهده کرد. این خاصیت تنها زمانی بروز میکند که ذرهها به یک اندازه معین در مقیاس نانو میرسند. با توجه به قطر لایههای مولکولی روی سطح فلز رزونانسهای متفاوت و انعکاسهای نوری متفاوتی ایجاد میشود و با تغییر اندازه و شکل نانوذره ها، رزونانس پلاسمون سطح هم دچار تغییر و جابهجایی میشود و در نتیجه خواص ظاهری، رنگ و جذب این نانوذره ها تغییر میکند (۳۵-۳۶). همانطور که اشاره شد دمای ذوب طلا  $1064^\circ\text{C}$  است اما این دما در مقیاس نانو ثابت نمی ماند و تغییر

طلا در حالت معمولی فلزی نرم و زرد رنگ با ساختار مکعبی مرکز وجوهی است. دمای ذوب آن  $1064^\circ\text{C}$  و رسانای خوب جریان برق است ولی هیچ یک از این خواص در مقیاس نانو وجود ندارد. رنگ زرد طلا به دلیل بازتاب نور رنگ آبی در انتهای طیف است اما اگر ذرههای طلا به قطعات کوچکتر تقسیم شود به نقطهای میرسیم که اندازهی ذرهها از طول موج بازتاب کمتر میشود در این حالت برهمکنش بین طلا و نور بسیار با اهمیت است و شامل نوسانات الکترونی است که این امر ناشی از رزونانس پلاسمون سطح است (۸). براساس

آدرس نویسنده مسئول: تهران، انستیتو پاستور ایران، بخش  
بیوتکنولوژی، بخش پالوت

Email: azimakbarzadeh1326@gmail.com

تاریخ دریافت مقاله: ۹۱/۱/۳

تاریخ پذیرش: ۹۲/۲/۲۸

بار توسط فاینمن به عنوان روشی برای ساخت دستگاههایی در ابعاد نانومتری مطرح شد. به این ترتیب که دستگاههایی با ابعاد بزرگتر دستگاههای کوچکتر را میسازند. این کار به همین ترتیب ادامه مییابد تا اینکه ماشینهایی با ابعاد نانومتری به دست میآید. در روش بالا به پایین برای تولید محصول، یک ماده توده‌ای را شکل دهی و اصلاح میکنند تا به اندازه‌های نانومتری برسند. در این روش دقت ابعاد به دست آمده بستگی به دقت ابزارها دارد. روشهای لیتوگرافی، ریسندگی، مکانیکی (مثل آسیابکردن) روشهایی هستند که باعث ایجاد نانو ساختارها میشوند. در روش پایین به بالا مواد نانو با استفاده از به هم پیوستن بلوکهای سازنده مانند اتمها و مولکولها و قرار دادن آنها در کنار یکدیگر تولید میشوند. معمولاً روشهای پایین به بالا ضایعاتی ندارند، هر چند الزاماً این مسأله صادق نیست. این فرآیندها شامل فرآیندهای فیزیکی مانند: نشست شیمیایی بخار (CVD)، نشست فیزیکی بخار (PVD)، آئروسول و فرآیندهای شیمیایی مانند: سل-ژل، میکروامولسیون، هم‌رسوبی و ..... می باشد (۶).

#### الف) روشهای شیمیایی

##### • کاهش توسط سیترات

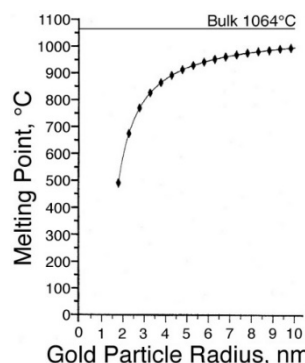
این روش اولین بار توسط ترکویچ در سال ۱۹۵۱ معرفی شد. نانوذره های طلا (AuNPs) به وسیله کاهش نمک های طلا در آب با استفاده از یون سیترات به عنوان عامل کاهنده ایجاد میشود که به تولید نانوذره های کروی به قطر ۲۰nm میانجامد (۳۹). پس از آن فرنس در سال ۱۹۷۳ بیان کرد که میتوان AuNPs را در اندازه‌های مختلف با استفاده از کنترل نسبت عامل کاهش دهنده/عامل پایدار کننده بهدست آورد (۹). براین اساس اخیراً نانوذره های طلا را با افزایش همزمان نمک سیترات و یک ماده موثر سطحی مانند سدیم ۳- مرکاپتو پروپیونات تهیه می کنند (شکل ۲) (۴۳).

##### • روش براست-شیفرین

براست-شیفرین در سال ۱۹۹۴ روشی برای سنتز AuNPs ارائه کردند (۱۲) که اثر قابل توجهی در این رشته در کمتر از یک دهه گذاشت. زیرا این روش نانوذره هایی با پایداری گرمایی بالا و پایدار در هوا را تولید میکند (اندازه‌ی این ذره‌ها بین ۲/۵-۱/۵ نانومتر بود).

در این روش که از سامانه ی دوفازی فارادی الهام گرفته شده

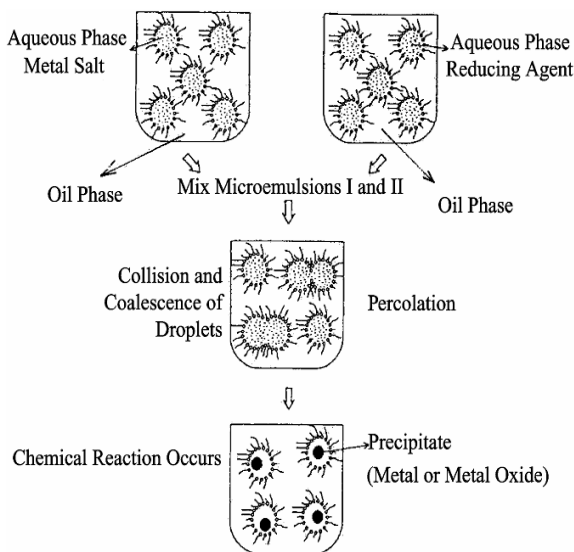
میکند، به طوری که نانوذره های طلا با قطر تقریبی  $20\text{nm}$  در دماهای پایین به آهستگی ذوب می‌شوند. نقطه ذوب در اندازه ۳-۴nm به شدت افت می‌کند. علت این پدیده این است که هرچه ذره‌ها کوچکتر میشوند درصد اتمهای سطحی افزایش مییابد. اتمهای سطحی پیوند کوئوردیناسیون ضعیفتری نسبت به اتمهای داخلی دارند و بنابراین با افزایش دما راحتتر به حالت سیال در می‌آیند و در دماهای پایینتر این اتفاق میافتد (شکل ۱) (۱۱).



شکل ۱) تغییر نقطه ذوب با نانوذره های طلا

پدیده های خاص الکترونیکی نیز یکی از خواصی است که در حوزه نانو اتفاق میافتد. همه بر این باورند که جریان برق در رساناها و نیمه‌رساناها با حرکت الکترونها برقرار میشود اما این ایده کلاسیک در مقیاس نانو صحیح نیست. در مقیاس نانو بعد فیزیکی اجسام از مقادیر کوانتومی شروع میشود (۷). همانطور که میدانید طلا یکی از عنصرهای مهم در صنایع الکترونیک است. علت این امر رسانایی الکتریکی بالای آن و مقاومت زیاد آن در برابر اکسایش است. سیمی که جنس آن از طلا نباشد در مقیاس نانو بهخودبخود اکسید میشود. به همین دلیل برای لوازم الکترونیکی مولکولی از طلا استفاده میشود. طلا که رسانای خوب برق است در مقیاس نانو این ویژگی خود را از دست میدهد. ساختارهای طلا در مقیاس نانو بسته به شکلشان، به صورت نیمه هادی درمی‌آیند (۷). روشهای سنتز نانوذره طلا در حال حاضر روشهای متعددی برای تولید نانوذره ها با اندازه، خواص، ریختشناسی و کاربردهای گوناگون وجود دارد. روش بالا به پایین در واقع همان روشی است که قرنهایست استفاده میشود و همان کاری است که دانشمندان از عصر برنز، روی چوب و سنگ انجام میدادند. روش بالا به پایین برای اولین

را در هیدروکربنها و نیز در آب انحلال پذیر کرده است. این ترکیبها به صورت مونومر وجود دارند ولی وقتی غلظت آنها از غلظت میسل بحرانی (CMC) افزایش مییابد به طور خود به خود میسل تشکیل میدهند. تشکیل میسل بهوسیله برهمکنش قوی دمه‌های غیرقطبی از مولکول ماده‌ی موثرسطحی(فاز پیوسته آب) یا بهوسیله برهمکنش آبدوست سرقطبی مولکول ماده‌ی موثرسطحی پیشمیرود(فاز پیوسته آلی)(۴). امروزه روش میکرومولسیونها(۲۰)، کوپلیمر میسلها(۳۳)، میسلهای معکوس(۱۷) و مواد موثرسطحی به طور قابل ملاحظه ای در تهیه AuNPs و سایر نانوذره ها مورد استفاده قرار گرفته است(۳۳، ۲۰، ۱۷). تهیه AuNPs با این روش شامل یک سامانه دوفازی با یک ماده‌ی موثرسطحی است که سبب تشکیل میکرومولسیون در یک میکرومحیط مناسب، با استخراج یونهای فلزی از فاز آبی به فاز آلی میشود(شکل ۴). از مزیت‌های این سامانه ی دوفازی، نقش دو جانبه ماده‌ی موثرسطحی است، آنها تنها به صورت محیطی برای پیشرفت واکنش عمل نمیکند بلکه در کنترل رشد و پایداری AuNP یا نانوبلور نقش دارند(۴).

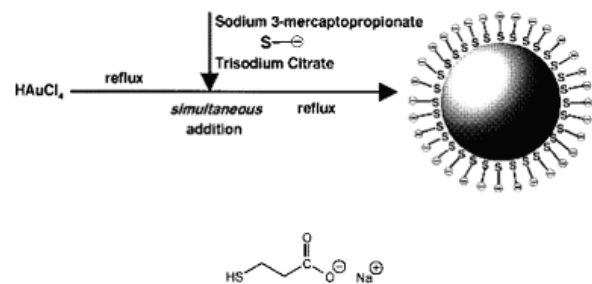


شکل ۴) شمایی از روش میکرومولسیون

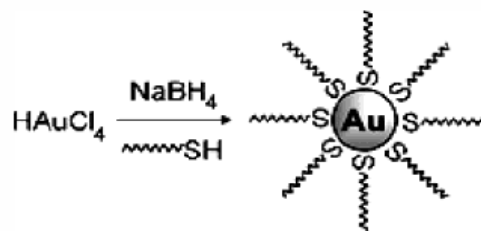
ب) روش های فیزیکی

- فوتوشیمیایی، پرتوکافت، گرماکافت و سونوشیمی تابش فرابنفش پارامتر دیگری است که میتواند کیفیت AuNPs را بهبود دهد. در کاهش فوتوشیمیایی آغازگرهای فوتونی نور را در ناحیه UV-Vis جذب میکنند و واسطه‌های فعالی مانند

است  $\text{AuCl}_4$  با استفاده از تتراکتیل آمونیوم برمید به عنوان عامل انتقال فاز به تولوئن منتقل میشود و به وسیله  $\text{NaBH}_4$  در حضور دودکان تیول کاهش مییابد. به محض افزایش  $\text{NaBH}_4$  رنگ فاز آلی از نارنجی به قهوه ای تغییر میکند (شکل ۳)(۲). همچنین براست این سنتز را با پارامرکاپتوفنول در یک سامانه ی تکفازی انجام داد که روش مناسبی برای سنتز AuNPs پایدارشده با لیگاندهای تیول عاملدار است. او متوجه شد که با کنترل نسبت تیول به طلا میتوان اندازه‌ی نانوذره های طلا را کنترل کرد(۶). لیگاندهای گوگردار دیگر(۲۶، ۱۰، ۳۰) از قبیل



شکل ۲) AuNPs پایدارشده با لیگاند مرکاپتو در آب

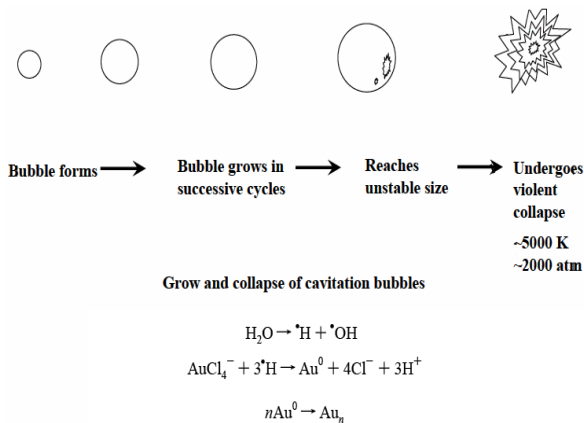


شکل ۳) شمایی ساده از روش سنتز Brust-Schiffirin

#### • میکرومولسیون

اسکالمن در سال ۱۹۴۳ عنوان کرد که ترکیب آب، روغن، ماده‌ی موثرسطحی با پایه الکل یا آمین محلول همگن و شفاف را ایجاد میکند. او برای نخستین بار سامانه‌های میکرومولسیونی را توضیح داد. در ابتدا او این سامانه را به صورت سامانه‌های خودآرا، در مخلوط روغن و آب همراه با نسبت زیادی از ماده‌ی موثر سطحی در نظر گرفت. بعداً در سال ۱۹۵۹ او و همکارانش تصویر کلی از میکرومولسیونهای شفاف و نیمه‌شفاف با اندازه‌های کروی و استوانه‌ای در محدوده ۸-۱۰۰ nm را معرفی کردند(۳۴). دوگانه دوستی مواد موثر سطحی آنها

وسیع از فلزها و اکسیدهای فلزی، سولفیدها، فلوئوریدها، کربنات‌ها، سیلیکات‌ها و چندین دسته مواد دیگر نیز میشود. توسعه در زمینه شیمی نانوذره ها و اصول ریختشناسی سطح وسیع کاربردهای آن را آشکار میکند.



شکل (۵) توسعه و تخریب حباب های حفره سازی شده

استفاده از نانولوله های کربنی در بافتها و نانوذره های روی یا اکسید تیتانیم در صفحات خورشیدی، فقط قسمتی از این کاربردهای پرشمار است. از اولین باری که بشر مواد مصنوعی را ساخت، اضافه کردن مواد ریز به مواد زمینه یکی از روشهای مرسوم برای تغییر خواص مواد بوده است. به هر حال ذره های افزودنی که اولین بار استفاده شدند بزرگتر از ابعاد نانو بودند. پس اولین کاربردی که برای نانوذره ها میتوان تصور کرد، استفاده از این مواد در تولید نانوکامپوزیتهاست. با استفاده از نانوذره ها در نانوکامپوزیت ها، بسیاری از خواص نوری، الکترونیکی، مغناطیسی، شیمیایی و گرمایی آن تغییر خواهد کرد. به تازگی در ساخت شیشه های ضدآفتاب از نانوذره های اکسید روی استفاده شده است. استفاده از این ماده علاوه بر افزایش کارایی این نوع شیشه ها، عمر آنها را نیز چندین برابر میکند. از نانوذره ها همچنین در ساخت انواع سایندهها، رنگها، کاتالیزرها، لایه های محافظتی جدید و بسیار مقاوم برای شیشهها و عینکها (ضدجوش و نشکن)، کاشیها و در حفاظهای الکترومغناطیسی شیشه های خودرو و در و پنجره استفاده می شود. پوششهای ضد نوشته برای دیوارها، و پوششهای سرامیکی برای افزایش استحکام سلولهای خورشیدی نیز با استفاده از نانوذره ها تولید شدهاند. همچنین نانولوله های کربنی کاربردهای متنوعی در صنایع

رادیکالهای آزاد تشکیل میدهند که یونهای فلزی را به فلز کاهش میدهند (۲۵). ترکیب های فنولی مدت طولانی است که به عنوان آغازگر شناخته شدهاند، همچنین انواع دیگر آغازگرهای فوتونی مانند پلیونیل پیرولیدن (۱۵)، پلیونیل الکل (۱۵)، متانول (۴۲)، فرمیکاسید (۲۹)، اتیلندیامینتراستیکاسید (EDTA) (۳۲) و غیره نیز گزارش شده است.

#### • میدان فراصوت

حضور یک میدان فراصوت (۲۰۰kHz) اجازه کنترل سرعت کاهش  $AuCl_4^-$  را در یک محلول آبی میدهد و میتوان با بهکاربردن پارامترهایی همچون دمای محلول، شدت فراصوت و موقعیت راکتور، اندازهی AuNPs تشکیل شده را تعیین کرد (۳۰). میدان فراصوت می تواند حبابهای صوتی تولید کند، در مرحله اول حبابها رشد میکنند بدین صورت که بخار محلول در حبابها نفوذ میکند و در مرحله بعد هنگامیکه اندازه حبابها به بیشینه خود برسد حبابها منفجر میشود. بر اساس مباحث نظری نقاط داغ پس از انفجار حبابها دمای بسیار زیاد حدود ۵۰۰۰-۲۵۰۰ کلوین ایجاد میشود که میتواند مولکولهای آب را به رادیکالهای هیدروکسیل و هیدروژن تفکیک کند. این روش یک واکنش سریعی را در مقایسه با سنتز شیمیایی ارائه میدهد و قادر به تولید ذره های خیلی کوچک است، اگرچه نانوذره های تولید شده با این روش توزیع اندازه وسیعی دارند (شکل ۵) (۲۷). پرتوکافت نیز در کنترل اندازهی AuNPs یا سنتز آنها در حضور رادیکالهای ویژه به کار میرود (۱۶).

#### کاربردهای نانوذره طلا

اگر پذیرفته شود که فناوری نانو، توانمندی تولید مواد، ابزار و سامانه های جدید همراه با کنترل در سطح مولکولی، اتمی و استفاده از خواص آن سطوح است، آنگاه دریافت میشود که کاربردهای این فناوری، در حوزه های مختلف به گونهای است که به زحمت میتوان عرصه های را که از آن تاثیر نپذیرد معرفی نمود. با استفاده از فناوری نانو، در مقایسه با مواد قدیمی یا متداول، فرآورده های بهتر و ارزانتری را میتوان در دسترس بشر قرار داد. انواع متعددی از مواد که در حال حاضر میتوان به شکل ذره هایی در مقیاس نانو ساخت، فقط شامل مثالهای آشنایی چون، نانولوله های کربنی، سلنید کادمیم (CdSe) و نقاط کوانتومی (quantum dots) نیست؛ بلکه شامل طیف

مختلف دارند که از آن جمله میتوان به تصویربرداری زیستی دقیق، حسگرهای شیمیایی و زیستی قابل اطمینان و دارای عمر طولانی، شناسایی و جداسازی کاملاً اختصاصی DNA، ژن درمانی و از بین بردن باکتری‌ها اشاره کرد (۶).

بیایر بودن طلا و مقاومت آن در مقابل اکسایش سطحی یکی از ویژگیهای مهم این فلز است. همچنین خواص اپتیکی طلا در مقیاس نانو بسیار جالب است، در حال حاضر ثابت شده است که نانوذره های طلا در تعدادی از واکنش‌های مهم تجاری به صورت کاتالیزگری فعال بوده و دارای شیمی سطح مناسبی هستند. براساس این ویژگیهای بی نظیر، کاربردهای جدید فنوورینانو با استفاده از طلا در حال گسترش است. این نانوذره در زمینه‌های کشاورزی، الکترونیک، کاتالیزورها، رنگ‌ها، پوشش‌دهی و داروها کاربردهایی دارد (۶).

#### • کاتالیزورها

یکی از کاربردهای جدید نانوذره های طلا، استفاده از آنها به عنوان کاتالیزگر در فرآیندهای شیمیایی، کنترل آلودگی و پیل‌های سوختی است. هرچند تا به امروز بیشتر پژوهشگران، امکان استفاده از طلا را به عنوان یک کاتالیزگر سودمند نمیدانند. برای استفاده از طلا به عنوان کاتالیزگر، نیاز به تهیه طلا با اندازه ذره‌های بسیار کوچک (کمتر از ۵ nm) روی یک ماده حامل اکسیدی است. استفاده از این نانوذره ها منجر به یک سطح تماس بسیار بزرگ بین کاتالیزگر و فاز مایع یا گاز میشود. البته بالا بودن سطح فعال تنها دلیل استفاده از نانوذره ها به عنوان کاتالیزگر نیست. طلا معمولاً از نظر شیمیایی در دسته فلزهای نجیب طبقه‌بندی میشود؛ اما هاروتا اولین کسی بود که نشان داد، نانوذره های طلا کاتالیزگرهای بسیار فعالی هستند که در دماهای خیلی پایین می‌توانند مؤثر باشند (۵). او نشان داد، کاتالیزگرهای نانوذره طلا برای اکسایش کربن مونوکسید بسیار فعال هستند. وی تعدادی از پایه‌های اکسید فلزی را آزمایش کرد و مشاهده نمود که بهترین نتایج با  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  و با بارگذاری ۵٪ نانوذره های طلا به دست می‌آید. او و همکارانش خواص کاتالیزگری نانوذره های طلا را برای اکسایش  $\text{H}_2$  و CO (۴۱،۱۳،۱۴)، کاهش NO (۲۸)، احتراق متانول (۲۸) نشان دادند. نتایج به دست آمده توسط هاروتا و همکارانش تاکنون در بسیاری از آزمایشگاههای سراسر جهان تکرار شده

و علاقه روزافزونی را برای استفاده از کاتالیزگرهای طلا ایجاد کرده است (۵). به تعدادی از کاربردهای نانوکاتالیزگرهای طلا، در جدول ۱ اشاره شده است. از جمله کاربردهای کاتالیزگری نانوذره های طلا، می‌توان به استفاده از نانوکاتالیزگرهای طلا بر پایه کربن برای ساخت الکتروود غشایی پیل‌های سوختی اشاره کرد. یکی از چالش‌های استفاده از پیل‌های سوختی، کاهش قیمت این سامانه‌ها است. در تعدادی از واکنش‌های کاتالیزی که در پیل سوختی اتفاق می‌افتند، کاتالیزگرهای متداول بر پایه استفاده از فلزهای گروه پلاتین است. قیمت کاتالیزگر فلزی گرانبها بخش مهمی از هزینه کلی سامانه است و با توجه به قیمت بالای پلاتین، کاتالیزگرهای ارزاتر به شدت مورد توجه هستند. با توجه به قیمت پایین‌تر طلا نسبت به پلاتین، تحقیقاتی در رابطه با استفاده از طلا به عنوان یک الکتروکاتالیزگر، به‌ویژه به‌عنوان بخشی از یک سامانه‌ی دوفلزی با فلزهای گروه پلاتین در حال انجام است (۵).

#### • پوشش‌ها و ساخت دکور

رنگ یاقوتی کلوییدهای طلا قرن‌هاست که برای شیشه‌های رنگی و ظروف تزئینی مورد استفاده قرار می‌گیرند. اکنون استفاده از نانوذره های فلزی گرانبها برای کاربردهای ساختن دکور و پوشش‌دهی مورد توجه قرار گرفته است. به تازگی شرکت تولید کننده رنگ نیپون در ژاپن روش جدیدی را برای تهیه نانوذره های طلای پایدار با قطر ۵-۱۵ nm گسترش داده‌اند که شامل دو فناوری کلیدی می‌شود، یکی محافظت ذره‌ها از تجمع با استفاده از یک کopolymer بلوک شانه‌ای شکل برای پایدار کردن ذره‌ها و دیگری استفاده از یک روش کاهش آمین برای تولید نانوذره های طلا تحت شرایط صنعتی است. این شرکت موفق به تولید نانوخمیر شامل ۹۵٪ ذره های فلزی شده‌اند. این فناوری در تولید رنگ دینامیک یا پوشش‌دهی به کار می‌رود (۳۸،۴۱،۱۳،۱۴).

#### • زیست فناوری و پزشکی

امروزه روش‌های رایج تشخیصی DNA، بر پایه PCR و استفاده از مولکول‌های فلئوئورسانس‌ساز معدنی بعنوان نشانگر استوار است. این روش‌ها بنا به دلایلی از جمله طیف‌های جذبی و نشری وسیع و تجزیه ناهمگون مولکول‌های فلئوئورسانس‌ساز معدنی، دقت تشخیص بالایی ندارند. همچنین نیازمند تجهیزات

پرهزینه و پیچیده هستند. همچنین روش های رایج تشخیص پروتئین ها عمدتاً بر اساس استفاده از **ELISA** طراحی شده است که با وجود مشکلاتی مشابه حالت قبل علاوه بر نیاز به تجهیزات زیاد برای تکثیر پروتئین هایی که در مقادیر کم هستند، یافتن روشی که با روش های معمولی مثل **ELISA** امکان پذیر نیست، ضروری است (۳۷،۲۴). در طول دهه گذشته پیشرفت های زیادی در استفاده از روش های نانو جهت تشخیص مولکولی حاصل شده است و تلاش ها بیشتر در جهت طراحی زیست حسگرها (**biosensors**) برای تشخیص دقیق، حساس، انتخابی و کاربردی مولکول های زیستی است (۱۸). امروزه در زیست حسگرها برای تشخیص اسیدهای نوکلئیک و پروتئین ها، به طور وسیعی از نانوذره ها استفاده می شود. این ذره ها به دلیل دارا بودن اندازه نانو و ویژگی های فیزیکی و شیمیایی قابل تغییر و تنظیم (از جمله خواص الکتریکی، الکتروشیمیایی، نوری و مغناطیسی)، انتخاب خوبی برای جایگزینی با دیگر مولکول های رنگی رایج به عنوان نشانگر در تشخیص مولکولی هستند (۳۷،۲۸،۲۴،۱۸).

نانوذره ها در نقش نشانگر، حساسیت، سرعت و انعطاف پذیری آزمون های زیستی را جهت اندازه گیری حضور یا فعالیت مواد افزایش می دهند. از طرفی، چون در استفاده از این ذره ها حجم کوچکی از نمونه نیاز است، برخی از روش های طراحی شده بر پایه نانوذره ها، نیاز اولیه نمونه به تکثیر ماده مورد اندازه گیری را از جمله **PCR** برطرف می کند. امتیاز دیگر نانوذره ها داشتن کارایی تشخیص میکروارگانیسم ها، بافت های سرطانی و غیره هم در شرایط داخل بدن (**in vivo**) و هم در شرایط آزمایشگاهی (**in vitro**) است (۳۷،۲۴،۱۸).

جدول (۱) کاربردهای رایج و بالقوه نانوکاتالیزگرهای طلا

حوزه کاربرد	مثال ها
کنترل کیفیت هوا در وسایل نقلیه، ساختمان ها	کاهش بو، جداسازی CO، ماسک های گاز
کاهش آلودگی	اکسایش دی اکسید / تجزیه و کاهش NO <sub>x</sub>
اقتصاد هیدروژن	جداسازی CO، آند پیل سوختی
فرآیندهای شیمیایی	هیدروکلردار کردن، هیدروژندار کردن انتخابی، اکسایش انتخابی

نانوذره های طلای سه تا صد نانومتر به دلیل ویژگی های نوری و دمایی، نشانگرهای خوبی در طراحی زیست حسگرها هستند. این روش تشخیص مولکولی صد برابر حساسیت بیشتری از روش های فلئورسانس سنجی رایج دارد (۳۱). مطالعات گروه تحقیقاتی مصطفی ال-سعید و پدرش ایوان ال-سعید نشان داد که نانوذره های طلایی که با پادتن ضد سرطان روکش داده شده اند قادرند به طور موثری به سلول های سرطانی متصل شوند. بسیاری از سلول های سرطانی حاوی پروتئینی در سطح خود هستند که به نام گیرنده فاکتور رشد اپیدرم (**EGFR**) شناخته شده است. این پروتئین در سلول های سالم بدن انسان عمدتاً مشاهده نمی شود. این پژوهشگران با اتصال دادن نانوذره های طلا به پادتن **EGFR** (که با نام **anti-EGFR** شناخته می شود) توانستند نانوذره های یاد شده را به سلول های سرطانی متصل کنند. بنابر اظهارات پژوهشگران پس از افزودن پادتن متصل به نانوذره ها به سلولها، با استفاده از روش ساده میکروسکوپ زمینه تاریک، سلول های سرطانی در زیر میکروسکوپ به خوبی میدرخشند. ذره های فوق به سلول های سالم بخوبی نمی چسبند و در مقایسه با سلول های سرطانی تاریک به نظر میرسند. از آنجا که ذره ها رنگی هستند، میتوان پادتن های متعددی را به طور هم زمان با استفاده از نور سفید مورد آزمایش قرار داد. این پژوهشگران در آزمایش های خود دو سری از سلول های سرطانی دهان و یک سری سلول های خوشخیم اپیتلیوم را با نانوذره های طلایی که به پادتن **EGFR** متصل بودند، انکوبه کرده و سپس سلولها را به طور مداوم در معرض لیزر قرار دادند. انرژی لازم برای تخریب سلول های بدخیم توسط لیزر کمتر از نیمی از انرژی است که برای از بین بردن سلول های خوش خیم مورد نیاز است. افزون بر این، هیچیک از سلول های یاد شده در غیاب نانوذره های طلا در برابر تابش لیزر ضعیف از بین نرفتند (۱۹،۱). به تازگی گروه پژوهشی یاد شده دریافتند که با تغییر شکل نانوذره های طلا از کروی به میل های شکل میتوان از طیف نوری با فرکانس پایینتری استفاده کرد. به عبارت دیگر، میتوان به جای طیف نور مرئی که برای نانوکره های طلا به کار می رفت از طیف فروسرخ نزدیک استفاده کرد. به این ترتیب، با توجه به نفوذ پذیری بیشتر لیزر با طیف فروسرخ نزدیک در بافت پوست، در روش اخیر می توان تومورهای عمقی را که با لیزر مرئی

قابل تشخیص نبودند مشخص کرد. در مطالعه‌ی اخیر گروه فوق دو رده سلولی سلولهای بدخیم اپیتلیوم دهان و یک رده سلول خوشخیم آن را با نانولوله های متصل به پادتن **EGFR** انکوبه کردند. نتایج حاکی از تشخیص سریع سلولهای بدخیم با استفاده از یک میکروسکوپ نوری ساده بود و همچنین نشان داد که با استفاده از پرتو مداوم لیزر در محدوده طیف فروسرخ نزدیک میتوان با نصف انرژی لازم برای کشتن سلولهای سالم، سلولهای بدخیم را از بین برد (۲۲-۲۳).

- (1) Brust M, Walker M, Bethell D, Schiffrin DJ, Whyman RJ. Synthesis of thiol-derivatized Gold nanoparticles in a two phase liquid-liquid system. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1994; 801-802.
- (2) Brust M, Fink J, Bethell D, Schiffrin DJ, Kiely C J. Synthesis and reactions of functionalized Gold nanoparticles. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1995; 1655-1656.
- (3) Capek I. Preparation of metal nanoparticles in water-in-oil (w/o) microemulsions. *Colloid and Interface Science.* 2004; 30, 110(1-2): 49-74.
- (4) Corti C W, Holliday R J, Thompson D T. Developing new industrial applications for gold: gold nanotechnology. *Gold Bull.* 2002; 35: 111-117.
- (5) Daniel MC, Astruc D. Gold nanoparticles: Assembly, supramolecular chemistry, Quantum-size-related properties, and applications toward biology, catalysis, and nanotechnology. *Chemical Reviews.* 2004; 104: 293-346.
- (6) Eustis S, El-Sayed M A. Why gold nanoparticles are more precious than pretty gold: Noble metal surface plasmon resonance and its enhancement of the radiative and nonradiative properties of nanocrystals of different shapes. *Chemical. Soc.Rev.* 2006; 35: 209-217.
- (7) Faraday M. The bakerian lecture: Experimental relation of gold (and other metals) to light. *Philos. Trans. R. Soc. Lond.* 1857; 147: 145-181.
- (8) Frens G. Controlled Nucleation for the Regulation of the Particle Size in Monodisperse Gold Suspensions. *Nature: Phys. Sci.* 1973; 241: 20-22.
- (9) Fe'lidj N, Aubard J, Le'vi G, Krenn J R, Hohenau A, Schider G, Aussenegg F R. Optimized surface enhanced Raman scattering on Gold nanoparticle arrays. *Appl. Phys. Lett.* 2003; 82: 3095-3097.
- (10) Graffet E, Tchikart M, ElKedim O, Rahouadj R. Nanostructural materials formation by mechanical alloying: Morphologic analysis based on transmission and scanning electron microscopic observations. *Mater. Charact.* 1996; 36:185.
- (11) Giersig M, Mulvaney P. Preparation of ordered colloid monolayers by electrophoretic deposition. *Langmuir.* 1993; 9: 3408-3413.
- (12) Haruta M, Yamada N, Kobayashi T, Ijima S. Gold Catalysts Prepared by Coprecipitation for Low-Temperature Oxidation of Hydrogen and of Carbon Monoxide. *J. Catal.* 1989; 115: 301- 309.
- (13) Haruta M, Kobayashi T, Sano H, Yamada N. Novel Gold Catalysts for the Oxidation of Carbon Monoxide at a Temperature far below 0 °C. *Chem. Lett.* 1987; 405-406.
- (14) Henglein A. Radiolytic Preparation of Ultrafine Colloidal Gold Particles in Aqueous Solution: Optical Spectrum, Controlled Growth, and Some Chemical Reactions. *Langmuir.* 1999; 15: 6738.
- (15) Henglein A, Meisel D. Radiolytic Control of the Size of Colloidal Gold Nanoparticles. *Langmuir.* 1998; 14: 7392-7396.
- (16) Kawai T, Neivandt D J, Davies P B. Sum frequency generation on surfactant-coated gold nanoparticles . *J. Am. Chem. Soc.* 2000; 122: 12031-12032.
- (17) Kewal K, Jain T. Nanotechnology in clinical laboratory diagnostics. *Clinica Chimica Acta.* 2005; 358: 37-54.
- (18) Logunov S L, Ahmadi T S, El-Sayed M A, Khoury J T, Whetten R L. Electron Dynamics of Passivated Gold Nanocrystals Probed by Subpicosecond Transient Absorption Spectroscopy. *J. Phys. Chem. B.* 1997; 101: 3713-3719.
- (19) Lattes A, Rico I, de Savignac A, Samii A. Formamide, a water substitute in micelles and microemulsions: structural analysis using a diels-alder reaction as a chemical probe. *Tetrahedron.* 1987; 43: 1725-1735.
- (20) Manna A, Chen P L, Akiyama H, Wei T X, Tamada K, Knoll W. Optimized Photoisomerization on Gold Nanoparticles Capped by Unsymmetrical Azobenzene Disulfides. *Chem. Mater.* 2003; 15: 20-28.
- (21) Mohamed M B, Volkov V, Link S, El-Sayed M A. The lightning gold nanorods: fluorescence enhancement of over a million compared to the gold metal .*Chem. Phys. Lett.* 2000; 317: 517.
- (22) Mohamed M B, Ahmadi T S, Link S, Braun M, El-Sayed M A. Hot electron and phonon dynamics of gold nanoparticles embedded in a gel matrix. *Chem. Phys. Lett.* 2001, 343: 55.
- (23) Natalia C T, Zhiqiang G. Nanoparticles in biomolecular detection. *Nanotoday.* 2006; 1 (1): 28-37
- (24) Pal A. photochemical synthesis of gold nanoparticles via controlled nucleation using a bioactive molecule. *Materials Letters.* 2004; 58: 529- 534.
- (25) Porter L A, Ji D, Westcott S L, Graupe M, Czernuszewicz R S, Halas N J, Lee T R. Gold and Silver Nanoparticles Functionalized by the Adsorption of Dialkyl Disulfides. *Langmuir.* 1998; 14: 7378-7386.
- (26) Park J E, Atope M, Fuchigami T. Synthesis of Multiple Shapes of Gold Nanoparticles with Controlled Sizes in Aqueous Solution Using Ultrasound. *Ultrasonics Sonochemistry.* 2006; 13: 237-241.
- (27) Paolo F, Larry J, Saul S. Nanobiotechnology: the promise and reality of new approaches to molecular recognition. *Trends in biotechnology.* 2005; 23 (4) : 169-173.
- (28) Rogach A L, Shevchenko G P, Afanas'eva Z M, Sviridov V V. Changes in the morphology and optical absorption of colloidal silver reduced with formic acid in the polymer matrix under UV irradiation. *J. Phys. Chem. B.* 1997; 101: 8129-8132.
- (29) Reed J A, Cook A, Halaas D J, Parazolli P, Robinson A, Matula T J, Grier F. The effects of microgravity on nanoparticle size distributions generated by the ultrasonic reduction of an aqueous gold-chloride solution. *Ultrason. Sonochem.* 2003; 10: 285-289.
- (30) Shad T C, Dimitra G, Mirkin C A. Gold nanoparticle probes for the detection of nucleic acid targets. *Clinica Chimica Acta.* 2005; xx : xxx - xxx
- (31) Subramanian S, Nedeljkovic J M, Patel R C. Photochemical preparation and unusual optical absorption of nanometer size metallic silver particles. . *J. Colloid Interface Sci.* 1992; 150: 81-83.
- (32) Sohn B H, Choi J M, Yoo S II, Yun S H, Zin W C, Jung J C, Kanehara M, Hirata T, Teranishi T. Directed Self-Assembly of Two Kinds of Nanoparticles Utilizing Monolayer Films of Diblock Copolymer Micelles. *J. Am. Chem.*

Soc. 2003; 125: 6368-6369.

- (33) Salavati niasar, M. nanochemical (fabrication methods, properties, and applications), Publications of knowledge, 203, 1388.(Text in Persian).
- (34) Shevchenko E, Talapin D, Kornowski A, Wiekhorst F, Weller H. Colloidal Crystals of Monodisperse FePt Nanoparticles Grown by a Three-Layer Technique of Controlled Oversaturation. *Adv. Mater.* 2002; 14(4): 287-290.
- (35) Sales EA, Benhamida B, Caizergues V, Lagier J-P, Fievet F, Bozon-Verduraz F. Alumina-supported Pd, Ag and Pd-Ag catalysts: preparation through the polyol process, characterization and reactivity in hexa-1,5-diene hydrogenation. *Appl Catal A.* 1998; 172(2):273-283.
- (36) Salata O. V. Applications of nanoparticles in biology and medicine, *J. Nanobiotechnology.* 2004; 2: 1-8.
- (37) Sakurai H, Haruta M. Synergism in Methanol Synthesis from Carbon Dioxide Over Gold Catalysts Supported on Metal Oxides. *Catal. Today.* 1996; 29: 361-365.
- (38) Turkevitch J, Stevenson P C, Hillier J. Nucleation and Growth Process in the Synthesis of Colloidal Gold. *Discuss. Faraday Soc.* 1951; 11: 55-75.
- (39) Tzhayik O, Sawant P, Efrima S, Kovalev E, Klug J T. Xanthate Capping of Silver, Copper, and Gold Colloids. *Langmuir.* 2002; 18: 3364-3369.
- (40) Ueda A, Oshima T, Haruta M. Reduction of Nitrogen Monoxide with Propene in the Presence of Oxygen and Moisture Over Gold Supported on Metal Oxides. *Appl. Catal. B.* 1997; 12: 81- 93.
- (41) Weaver S, Taylor D, Gale W, Mills G. Photoinitiated Reversible Formation of Small Gold Crystallites in Polymer Gels. *Langmuir.* 1996; 12: 4618-4620.
- (42) Yonezawa T, Kunitake T. Practical preparation of anionic mercapto ligand-stabilized gold nanoparticles and their immobilization. *Colloids Surf. A: Physicochemical. Eng. Asp.* 1999; 149: 193-199.