



اثر اندازه بر ساختار انتقالی و خواص مغناطیسی نانو CuFe_2O_4 ❁

میکروسکوپ پراکندگی تداخل سنجی ❁

ماشین لرنینگ ❁

نانو در صنعت ایران (مصاحبه با سرکار خانم دکتر کاشانیان) ❁

نانو شبکه‌های قابل تزریق برای آزادسازی انسولین به واسطه گلوکز ❁

فهرست

- ۳.....سخن مدیر مسئول نشریه نانو رامیک
- ۴.....مدیر اجرایی نشریه نانو رامیک
- ۵.....اثر اندازه بر ساختار انتقالی و خواص مغناطیسی نانو CuFe_2O_4
- ۱۲.....میکروسکوپ پراکندگی تداخل سنجی
- ۲۲.....ماشین لرنینگ
- ۳۱.....مصاحبه با خانم دکتر کاشانیان : جایگاه نانو در ایران و جهان
- ۳۳.....نانو شبکه‌های قابل تزریق برای تزریق انسولین به واسطه گلوکز

نانو رامیک

نشریه تخصصی و تخصصی علمی نانو دانشگاه شهید بهشتی تهران

شماره اول - پاییز ۱۴۰۰

صاحب امتیاز: انجمن علمی نانو دانشگاه شهید بهشتی تهران

مدیر مسئول: خانم دکتر رویا صدقی
 مدیر اجرایی: محمد ارمین بحرودی
 گرافیک و صفحه آرا: امیر حسین حمزه

هیئت تحریریه:

رضا پیرداده بیرانوند ، مهتا موذن زاده
 نرگس بامداد ، فاطمه قزوینیان



سپاس و ستایش شایسته‌ی پروردگاری است که الطاف پیدا و نهانش توفیق تهیه‌ی این شماره از نشریه را به دانشجویان و پژوهشگران دانشکده‌ی علوم شیمی و نفت دانشگاه شهید بهشتی ارزانی داشت. امروزه، رویدادهای نوین در تحقیق بر روی نانوذرات در حوزه‌ی فیزیک، شیمی و زیست‌شناسی، این ادعا را پدید می‌آورد که در قرن ۲۱ علوم و فناوری با اندازه‌های نانومتری و آنگسترومی سر و کار خواهند داشت. فناوری نانو، رویکردی بین‌رشته‌ای است که می‌تواند در بسیاری از علوم، تحول ایجاد کند. امروزه کشورمان از لحاظ تولیدات علمی و تعداد مقالات به چاپ رسیده و مرتبط با حوزه‌ی نانو، مقام چهارم جهان را دارد که شاید تا ۲۰ سال گذشته، دستیابی به آن تا حدود زیادی دور از تصور بود. طی ۱۰ تا ۱۵ سال اخیر، پیشرفت علم نانو به‌طور گسترده‌ای با روش‌های جدید سنتز و مطالعه‌ی تغییرات نانومواد و یا به بیان دیگر، با علم نانوشیمی مرتبط بود. نانوشیمی، دو چشم‌انداز اصلی دارد. یکی از آن‌ها، دستیابی به یک شناخت مناسب نسبت به خواص شیمیایی و واکنش‌پذیری ذرات، و دیگری مرتبط با فناوری نانو شامل کاربرد نانوشیمی برای سنتز، پایدار نمودن و یا اصلاح نانوذرات مجزا و یا خودسامانی آن‌ها برای تولید نانو ساختارهای پیچیده‌تر است. یکی از بزرگترین دستاوردهای پژوهشگران کشورمان در حوزه‌ی فناوری نانو، پیشرفت در زمینه‌های پزشکی است. در طی سال ۹۹، پژوهشگران این حوزه، از صرف تخصص و تلاش خود برای بهبود وضعیت کشور در مقابل ویروس کووید ۱۹ فروگذار نکردند. تولید محصولات مرتبط با این بیماری فراگیر، هم در زمینه‌ی پیشگیری و هم در زمینه‌ی تشخیص، در کشور عزیزمان انجام شد. امروزه ۵ شرکت تولیدکننده‌ی ماسک‌های تنفسی بر پایه‌ی نانوالیاف، ۶ شرکت تولیدکننده‌ی پارچه‌های اسپان باند بر پایه‌ی نانوالیاف و ۸ شرکت تولیدکننده‌ی مواد ضد عفونی‌کننده با فناوری نانوذرات در کشور فعال هستند. دستگاه تشخیص سریع کرونا بر پایه‌ی نانوحسگرها نیز تولید شده که نسبت به روش‌های دیگر سریع‌تر و ارزان‌تر است. یکی از به‌روزترین کاربردهای فناوری نانو در زمینه‌ی هوش مصنوعی است. پژوهشگران در سال ۲۰۲۱ در نشریه‌ی ACS Nano از تلفیق هوش مصنوعی و فناوری نانو برای ساخت عصاهای هوشمند برای کنترل حرکت افراد سالمند خبر دادند. فناوری نانو در حوزه‌های دیگری همانند صنعت خودروسازی، ساخت سلول‌های خورشیدی، منسوجات و... پیشرفت‌های چشمگیری در سال‌های اخیر داشته است. همچنین، تلاش برای دستیابی به اهداف سند راهبردی در حوزه‌ی فناوری و بازاریابی همچنان ادامه دارد. در پایان، از تمامی همکارانی که در انتشار این نشریه تلاش نمودند، کمال قدردانی را دارم.

خانم دکتر ریاضتی

مدیرمسئول نشریه نانو آمیک

ستایش کنم ایزد پاک را که گویا و بینا کند خاک را با سلام

بسیار خرسند ام که به عنوان عضو کوچکی از خانواده ی دانشکده ی علوم شیمی و نفت دانشگاه شهید بهشتی این توفیق نصیب اینجانب گردیده است تا در انتشار اولین نشریه ی حوزه ی نانو دانشگاه شهید بهشتی نقشی داشته باشم. امروزه اهمیت و پتانسیل فناوری نانو بر کسی پوشیده نیست و کمتر کسی است که با کلمه ی «نانو» آشنایی نداشته باشد. در همین جهت، نشریه ی نانورامیک در تلاش است تا قدمی هرچند کوتاه در راه آشنایی بیشتر و ایجاد علاقه مندی با فناوری نانو بردارد. نشریه ای که در دستان شما قرار دارد، اولین شماره از نشریه ی نانورامیک است. در گردآوری مطالب این شماره سعی بر این بوده است، پیشرفت های علمی و پژوهشی این حوزه منتشر و منعکس شود. همچنین بر خود لازم می دانم صمیمانه از زحمات و تلاشهای ارزنده ی تمامی دوستان و همکاران که در تهیه و انتشار این نشریه ما را همیاری کرده اند، کمال قدردانی را به جای آورم. امید است نتیجه ی بذر تلاش و کوشش ما درخت امیدی باشد که به بار می نشیند. در پایان از تمامی صاحب نظران و فعالان این حوزه دعوت به عمل می آوریم تا با بیان نظرات و پیشنهادهای سازنده ی خود ما را در هرچه بهتر شدن کیفیت نشریه و برطرف کردن کاستی ها یاری دهند. باشد که اولین شماره ی این نشریه موجب ایجاد بستری، جهت انتشار منظم و دائمی شماره های آینده شود.

با آرزوی موفقیت

سبز می شود بهار آرزو
دور از خیال پاییز

محمد مینم محمود

مدیر اجرایی نشریه نانو آمیک

توجه کمی به همبستگی های کمی بین آنتالپی، آنتروپی، و اندازه نانوذرات اختصاص داده شده است. از این رو، در علم و عمل، تحقیق و تعیین اثرات اندازه نانوذرات بر ترمودینامیک انتقال ساختاری حائز اهمیت است.

تحقیقات قبلی تأثیر اندازه نانوذرات را بر ترمودینامیک انتقال ساختاری نشان داده است. تی وریانوویچ و همکاران^۱، نانو AgI را با ضخامت لایه های ۱۰ تا ۱۰۰ نانومتر با استفاده از کند و سوز لیزری به دست آوردند و انتقال ساختاری از β به α را با پراش سنج اشعه ایکس Rigaku Ultima IV مطالعه کردند و دریافتند که با کاهش اندازه نانوذرات، دمای انتقال ساختاری مربوطه کاهش می یابد. شیائو و همکاران^۲، یک آزمایش DSC را برای بررسی انتقال ساختاری BaTiO_3 در اندازه دانه های مختلف انجام دادند و نتایج آزمایش نشان می دهد که آنتالپی انتقال ساختاری با کاهش اندازه دانه، کاهش می یابد. جیانگ و همکاران^۳، با در نظر گرفتن اثرات اندازه بر ضرایب پدیدارشناختی، یک نظریه پدیدارشناسی بهبودیافته (اصلاح شده) را پیشنهاد کردند. هم نتایج تجربی و هم محاسبات تئوری نشان می دهند که جهش آنتروپی نانو PbTiO_3 با کاهش اندازه نانوذرات، کاهش می یابد.

در میان این نانوذرات انتقال ساختاری، نانو CuFe_2O_4 به دلیل جذابیت مغناطیسی، الکترونیکی، حرارتی و خواص کاتالیستی، به طور گسترده در زمینه های مختلف تولید مانند مواد مغناطیسی، مواد الکترونی، کاتالیزور، مواد دی الکتریک و غیره استفاده شده است.

در این مقاله، به ترتیب؛ انتقال ساختاری نانو CuFe_2O_4 از چهار ضلعی به مکعبی به عنوان یک موضوع تحقیق، قوانین تأثیرگذاری اندازه نانو CuFe_2O_4 بر دما و آنتالپی و آنتروپی انتقال ساختاری مورد بحث قرار گرفت. علاوه بر این، اثر اندازه ذرات بر خواص مغناطیسی نانو CuFe_2O_4 مورد مطالعه قرار گرفت.

۱. بخش تئوری (نظریه)

در فرآیند انتقال ساختاری نانوذرات کروی از فاز α به فاز β ، تغییر در انرژی مولی گیبس (ΔG_m^β) به صورت زیر است

$$\Delta G_m^\beta = G_m^\beta - G_m^\alpha = \Delta G_m^{\beta\alpha} - \frac{3V_\alpha\sigma_\alpha}{r_\alpha} + \frac{3V_\beta\sigma_\beta}{r_\beta} \quad (1)$$

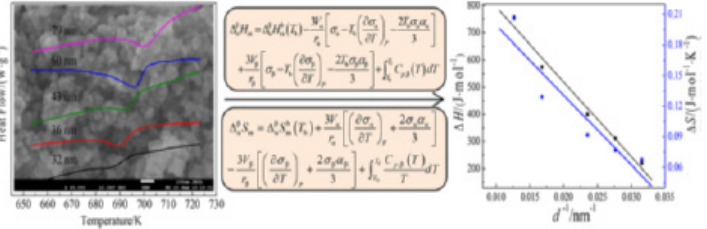
که در آن، G_m^α ، σ_α ، V_α و r_α به ترتیب انرژی مولی گیبس، کشش سطحی، حجم مولی و شعاع فاز α هستند.

همانند G_m^α ، σ_β ، V_β و r_β به ترتیب همان مقادیر

ترجمه: رضا پیرداده بیرانوند

اثر اندازه بر ساختار انتقالی و خواص مغناطیسی نانو CuFe_2O_4

خلاصه:



پیشرفت ها در زمینه شیمی اغلب شامل نانوذرات می شود که در آن ها انتقال ساختار به طرز شگفت آوری با مواد حجیم متفاوت است و تفاوت بین آنها عمدتاً به اندازه نانوذرات نسبت داده می شود. در این مقاله نانو CuFe_2O_4 چهارضلعی ($t\text{-CuFe}_2\text{O}_4$) با اندازه های مختلف از ۳۲ تا ۷۹ نانومتر با استفاده از روش فاز جامد در دمای بالا تهیه شد. انتقال ساختاری نانو CuFe_2O_4 از چهارضلعی به مکعبی توسط گرماسنجی روبشی تفاضلی (DSC) تعیین شد. مشتقات تئوری و آزمایش های تجربی نشان می دهند که با کاهش اندازه، دما، آنتالپی و آنتروپی انتقال ساختاری نانو CuFe_2O_4 به ترتیب کاهش می یابند و تغییرات خطی با اندازه متقابل وجود دارد. علاوه بر این، اثر اندازه ذرات بر خواص مغناطیسی نانو CuFe_2O_4 مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان می دهد که اندازه نانو CuFe_2O_4 به وضوح می تواند بر خواص مغناطیسی تأثیر بگذارد: با کاهش اندازه ذرات نانو CuFe_2O_4 ، القای مغناطیسی اشباع کاهش می یابد، و آنتروپی مغناطیسی افزایش می یابد، در حالی که مغناطش باقیمانده کاهش می یابد.

۱. معرفی

ساختارهای مختلف نانوذرات می توانند خواص فیزیکی و شیمیایی خاصی از خود نشان دهند. به عنوان مثال، ساختار روتیلی TiO_2 به دلیل ثابت دی الکتریک بالا در محصولات الکترونیکی و آنتاز برای کاتالیزورها استفاده می شود، در حالی که ساختار آنها معمولاً نور فعالی بالاتری را نسبت به فاز خالص نشان می دهد. انتقال ساختاری نانوذرات نه تنها نقش اساسی در فرآیند قابل توجه شیمی ایفا می کند؛ بلکه در زمینه سرامیک کاربردی، برای تقویت ویژگی های آهنی و چقرمگی مواد سرامیکی مورد استفاده قرار می گیرد. در واقع با وجود مطالعات گسترده در مورد انتقال ساختاری،

بر اساس رابطه ترمودینامیکی ضروری، آنتروپی مولی $(\Delta_{\alpha}^{\beta})_m$ انتقال ساختاری را می توان به صورت زیر نوشت :

$$\Delta_{\alpha}^{\beta} S_m = - \left(\frac{\partial \Delta_{\alpha}^{\beta} G_m}{\partial T} \right)_p \quad (10)$$

را می توان با وارد کردن معادله ۹ در معادله ۱۰ به صورت زیر بیان کرد :

$$\Delta_{\alpha}^{\beta} S_m = \Delta_{\alpha}^{\beta} S_m^b(T_b) + \frac{3V_{\alpha}}{r_{\alpha}} \left[\left(\frac{\partial \sigma_{\alpha}}{\partial T} \right)_p + \frac{2\sigma_{\alpha}\alpha_{\alpha}}{3} \right] - \frac{3V_{\beta}}{r_{\beta}} \left[\left(\frac{\partial \sigma_{\beta}}{\partial T} \right)_p + \frac{2\sigma_{\beta}\alpha_{\beta}}{3} \right] + \int_{T_b}^{T_f} \frac{C_{p,\beta}(T)}{T} dT \quad (11)$$

برای نانوذرات عمومی، واحدهای، α ، T ، V_m و σ به ترتیب

$$(\partial\sigma/\partial T)_P < 0, 10^{-1} - 10^0 \text{ J.m}^{-2}, 10^{-5} \text{ m}^3.\text{mol}^{-1}, 10^{-4} \text{ J.m}^{-2}.\text{K}^{-1}$$

بنابراین $\Delta_{\alpha}^{\beta} S_m$ و $\Delta_{\alpha}^{\beta} H_m$ عمدتاً به ترتیب توسط معادله ۶ و معادله ۷ تعیین می شوند. اگر $\sigma_{\alpha} > \sigma_{\beta}$ باشد، نشان داده می شود که فاز β در مقایسه با فاز α پایدار است و با کاهش اندازه نانوذرات، یک روند کاهشی برای آنتالپی انتقال ساختاری وجود دارد. اگر $(\partial\sigma_{\alpha}/\partial T)_p > (\partial\sigma_{\beta}/\partial T)_p$ نشان می دهد که فاز α در دماهای بالا پایدارتر است و در دماهای پایین برای فاز β پایداری کمتری دارد، و همبستگی بین آنتروپی انتقال ساختاری و اندازه نانوذرات نیز مشابه با آنتالپی است.

۱. بخش تجربی

۱،۳. تهیه نانو CuFe_2O_4 . نانو CuFe_2O_4 به روش فاز جامد با دمای بالا تهیه شد. مقداری $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ و $\text{FeC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ استوکیومتری در هاون آسیاب و پودر شد و سپس به حلال اضافه شد و به مدت ۴۸ ساعت هم زده شد. پس از تبخیر حلال، دوباره به پودر تبدیل شد. با نرخ ثابت گرمایش ۵ درجه سانتیگراد در دقیقه، پودر در دمای ۹۰۰ درجه سانتیگراد در اتمسفر هوا پخته شد و سپس به منظور خنک شدن تا دمای اتاق، در زمان واکنش مربوطه از کوره muffle خارج شد. زمان واکنش و حلال برای تنظیم اندازه ذرات نانو CuFe_2O_4 که در جدول ۱ نشان داده شده است، تغییر کردند.

جدول ۱. شرایط مختلف آماده سازی				
شماره	دمای کلسینه کردن / °C	حلال	زمان واکنش / ساعت	d / nm
۱	۹۰۰	سیکلوهگزان	۱۸	۳۲
۲	۹۰۰	بنزن	۱۸	۳۶
۳	۹۰۰	n-پروپانول	۱۸	۴۳
۴	۹۰۰	اتانول	۲۴	۶۰
۵	۹۰۰	اتانول	۴۲	۷۹

فیزیکی، مربوط به فاز β هستند. بالانویس b خصوصیات ماده حجیم را نشان می دهد،

$$\Delta_{\alpha}^{\beta} G_m^b = \Delta G_m^b(\beta) - \Delta G_m^b(\alpha)$$

علاوه بر این، جرم قبل و بعد از انتقال فاز بدون تغییر باقی می ماند، بنابراین برای نانوذرات کروی

$$\frac{4}{3}\pi r_{\alpha}^3 \rho_{\alpha} + \frac{4}{3}\pi(r_{\beta}^3 - r_{\alpha}^3)\rho_{\beta} = \frac{4}{3}\pi r^3 \rho_{\alpha} \quad (2)$$

که ρ نشان دهنده چگالی است.

می توان گفت

$$\frac{r_{\beta}}{r_{\alpha}} = \left(\frac{\rho_{\alpha}}{\rho_{\beta}} \right)^{1/3} = \left(\frac{V_{\beta}}{V_{\alpha}} \right)^{1/3} \quad (3)$$

از این رو

$$\frac{3V_{\alpha}\sigma_{\alpha}}{r_{\alpha}} - \frac{3V_{\beta}\sigma_{\beta}}{r_{\beta}} = \frac{3V_{\alpha}}{r_{\alpha}} \left[\sigma_{\alpha} - \sigma_{\beta} \left(\frac{\rho_{\beta}}{\rho_{\alpha}} \right) \right] \quad (4)$$

$$\frac{3V_{\alpha}}{r_{\alpha}} \left(\frac{\partial \sigma_{\alpha}}{\partial T} \right)_p - \frac{3V_{\beta}}{r_{\beta}} \left(\frac{\partial \sigma_{\beta}}{\partial T} \right)_p = \frac{3V_{\alpha}}{r_{\alpha}} \left[\left(\frac{\partial \sigma_{\alpha}}{\partial T} \right)_p - \left(\frac{\partial \sigma_{\beta}}{\partial T} \right)_p \left(\frac{\rho_{\beta}}{\rho_{\alpha}} \right)^{2/3} \right] \quad (5)$$

برای یک ماده کلی، $\rho_{\alpha} \approx \rho_{\beta}$ ، بنابراین معادله ۴ و ۵ را می توان به صورت زیر تقریب زد

$$\frac{3V_{\alpha}\sigma_{\alpha}}{r_{\alpha}} - \frac{3V_{\beta}\sigma_{\beta}}{r_{\beta}} = \frac{3V_{\alpha}}{r_{\alpha}} [\sigma_{\alpha} - \sigma_{\beta}] \quad (6)$$

$$\frac{3V_{\alpha}}{r_{\alpha}} \left(\frac{\partial \sigma_{\alpha}}{\partial T} \right)_p - \frac{3V_{\beta}}{r_{\beta}} \left(\frac{\partial \sigma_{\beta}}{\partial T} \right)_p = \frac{3V_{\alpha}}{r_{\alpha}} \left[\left(\frac{\partial \sigma_{\alpha}}{\partial T} \right)_p - \left(\frac{\partial \sigma_{\beta}}{\partial T} \right)_p \right] \quad (7)$$

معادله ۸ را می توان پس از اعمال معادله گیبز-هلمهولتز در فرآیند انتقال ساختاری به صورت زیر بدست آورد.

$$\left[\frac{\partial}{\partial T} \left(\frac{\Delta_{\alpha}^{\beta} G_m}{T} \right) \right]_p = - \frac{\Delta_{\alpha}^{\beta} H_m}{T^2} \quad (8)$$

که در آن $\Delta_{\alpha}^{\beta} H_m$ نشان دهنده آنتالپی مولی انتقال فاز است.

با وارد کردن معادله ۱ در معادله ۸، خواهیم داشت :

$$\Delta_{\alpha}^{\beta} H_m = \Delta_{\alpha}^{\beta} H_m^b(T_b) - \frac{3V_{\alpha}}{r_{\alpha}} \left[\sigma_{\alpha} - T_b \left(\frac{\partial \sigma_{\alpha}}{\partial T} \right)_p - \frac{2T_b\sigma_{\alpha}\alpha_{\alpha}}{3} \right] + \frac{3V_{\beta}}{r_{\beta}} \left[\sigma_{\beta} - T_b \left(\frac{\partial \sigma_{\beta}}{\partial T} \right)_p - \frac{2T_b\sigma_{\beta}\alpha_{\beta}}{3} \right] + \int_{T_b}^{T_f} C_{p,\beta}(T) dT$$

که در آن T_b و T_f به ترتیب دمای ذوب اولیه و نهایی هستند و α_{α} و α_{β} به ترتیب ضرایب انبساط حجمی فاز α و فاز β هستند. $C_{p,\beta}$ ظرفیت حرارتی مولی فاز β در فشار ثابت است.

شکل ۲. نمودار DSC ساختار انتقالی

که مقدار مربوط به محور Y با عنوان y_p مشخص می شود. سپس اختلاف بین y_1 و y_p برابر Δy است. T_i نقطه وسط ΔT است.

با توجه به فرمول ذوزنقه ای، مساحت Q_i قسمت سایه دار را می توان تقریب زد. از این رو، آنتالپی و آنتروپی انتقال ساختاری را می توان به ترتیب با انتگرال به صورت زیر بدست آورد:

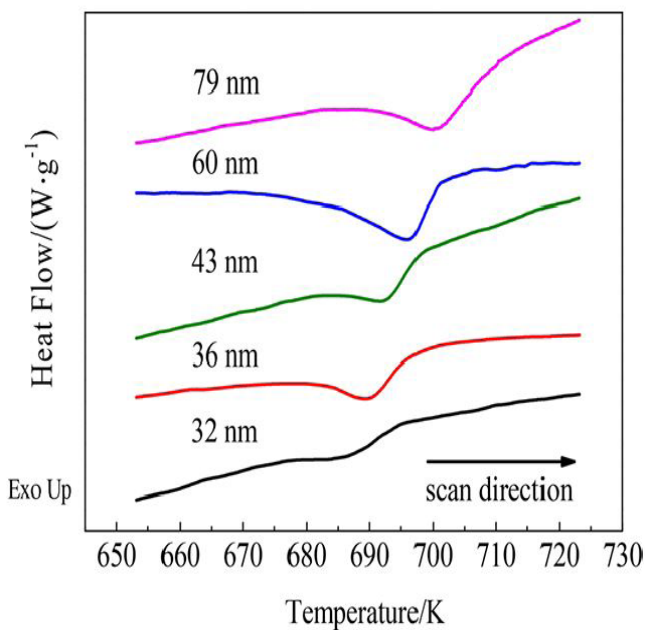
$$\Delta H = \int \delta Q = \sum \delta Q_i \quad (12)$$

$$\Delta S = \int \frac{\delta Q}{T} = \sum \frac{\delta Q_i}{T_i} \quad (13)$$

۴,۳ تست خواص مغناطیسی. اندازه گیری های مغناطیسی توسط سیستم اندازه گیری خواص مغناطیسی [MPMS (SQUID) XL] انجام شد.

۴. نتایج و بحث

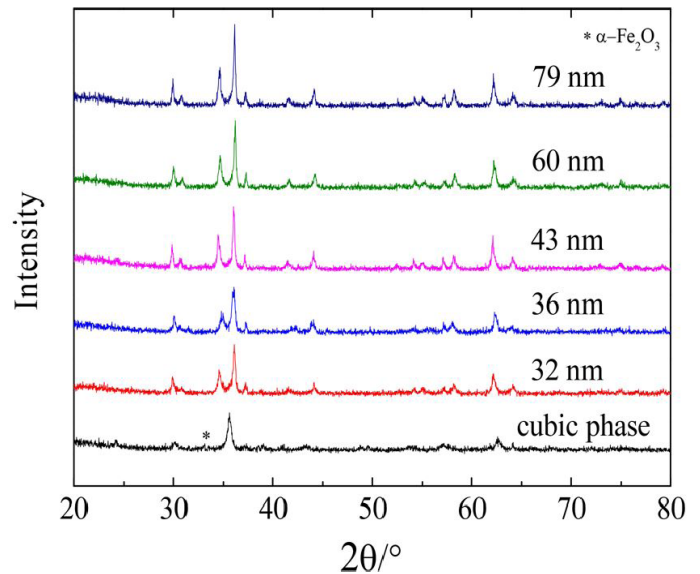
۴,۱ اثر اندازه بر ترمودینامیک انتقال ساختار. آزمایش انتقال ساختاری نانو CuFe_2O_4 با استفاده از DSC انجام شد. شکل ۳ منحنی های DSC ثبت شده را از ۶۵۰ تا ۷۳۰ کلوین برای نانو CuFe_2O_4 با اندازه های مختلف نشان می دهد.



شکل ۳. منحنی های DSC نانو CuFe_2O_4 با اندازه های مختلف نانوذرات.

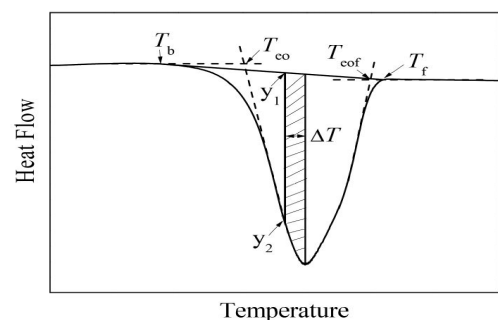
با توجه به منحنی های DSC ثبت شده نانو CuFe_2O_4

۳,۲. تعیین خصوصیات نانو CuFe_2O_4 . شکل ۱ الگوی XRD نمونه های نانو CuFe_2O_4 را نشان می دهد. نمونه های سنتز شده فاز چهاروجهی نانو CuFe_2O_4 بودند که با کارت پراش استاندارد JCPDS (۳۴-۰۴۲۵) مطابقت دارند و می توان آن را با سه قله در حدود ۳۵ درجه و دو قله در حدود ۳۰ درجه ثابت کرد. با این حال، تنها یک پیک برای CuFe_2O_4 مکعبی وجود دارد. پیک های ثانویه در حدود ۳۳ درجه، مربوط به $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ هستند که به دلیل تجزیه آرام اکسید آهن به $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ در دمای تکلیس ۵۰۰ درجه سانتی گراد است و می تواند به آرامی در دمای ۹۰۰ درجه سانتی گراد حل شده و ناپدید شود. میانگین سایز کریستالیت (بلورک) نانو CuFe_2O_4 محاسبه شده با فرمول شرر^۴ به ترتیب ۳۲، ۳۶، ۴۳، ۶۰ و ۷۹ نانومتر است.



شکل ۱. الگوهای XRD نانو CuFe_2O_4 با اندازه های مختلف بلورک.

۳,۳. پردازش داده های تجربی انتقال ساختار. از DSC (Q_{2000}) برای تعیین انتقال ساختاری نانو CuFe_2O_4 از چهاروجهی به مکعب استفاده شد. همانطور که شکل ۲ نشان می دهد، T_{e0} دمای انتقال ساختاری است. مقدار عرضی در منحنی DSC با y_1 نشان داده می شود. T_b و T_f به ترتیب نقطه شروع و پایان پیک گرماگیر هستند و از دو نقطه، می توان معادله یک خط مستقیم را به دست آورد



کند. شعاع انحنای سطح خارجی و ریزمنافذ داخلی نانوذرات متفاوت، و به ترتیب مثبت و منفی است. بنابراین، همبستگی بین دمای انتقال ساختاری و اندازه نانوذرات جامد مخالف با آنچه در نانوذرات متخلخل است.

با اندازه های مختلف، دمای انتقال ساختاری اندازه گیری شد و آنتالپی و آنتروپی نشان داده شده در جدول ۲ بر اساس معادلات ۱۲ و ۱۳، به دست آمدند.

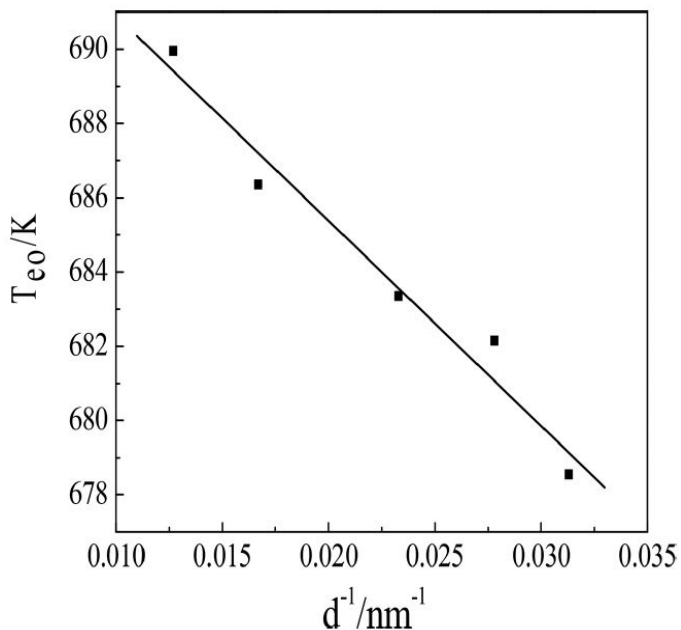
جدول ۲. T_{e0} ، ΔH ، و ΔS ساختار انتقالی برای CuFe_2O_4 با اندازه های مختلف

شماره	d/nm	d^{-1}/nm^{-1}	T_{e0}/K	$H/\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}\Delta$	$S/\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}\Delta$
۱	۳۲	۰/۰۳۱۳	۶۷۸/۵۵	۲۲۰/۱	۰/۰۶۷
۲	۳۶	۰/۰۲۷۸	۶۸۲/۱۵	۳۱۰/۳	۰/۰۷۶
۳	۴۳	۰/۰۲۳۳	۶۸۳/۳۵	۳۹۹/۰	۰/۰۹۱
۴	۶۰	۰/۰۱۶۷	۶۸۶/۳۵	۵۷۴/۱	۰/۱۲۹
۵	۷۹	۰/۰۱۲۷	۶۸۹/۹۵	۷۵۶/۷	۰/۲۰۶

همانطور که در شکل ۳ و جدول ۲ نشان داده شده است، دمای انتقال ساختاری در خلاف جهت اسکن و اندازه نانو CuFe_2O_4 حرکت کرده و کاهش می یابد و آنتالپی کل و آنتروپی کل انتقال ساختاری بر این اساس کاهش می یابد. دمای انتقال ساختاری تنها ۱۱،۴ کلوین و از ۶۸۹،۹۵ به ۶۷۸،۵۵ کلوین کاهش یافت، اما آنتالپی انتقال ساختاری از $756,7 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}$ به $220,1 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}$ کاهش یافت.

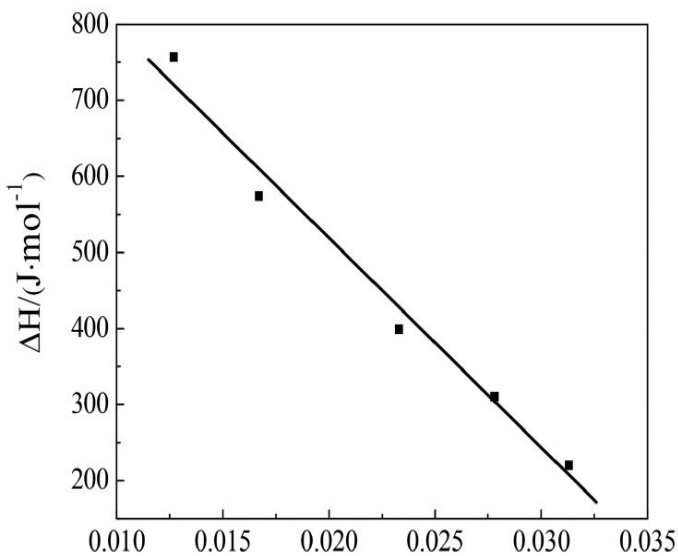
۲،۴ وابستگی اندازه به دمای انتقال ساختاری. منحنی دمای انتقال ساختاری (T_{e0}) در مقابل اندازه متقابل نانوذرات در شکل ۴ نشان داده شده است.

همانطور که در شکل ۴ نشان داده شده است، با کاهش اندازه نانو CuFe_2O_4 ، دمای انتقال ساختاری کاهش می یابد و یک همبستگی خطی با اندازه متقابل نشان می دهد که با نتایج تجربی و نتیجه گیری تئوری در ادبیات مطابقت دارد. نقطه تقاطع بین معادله خطی همبستگی و محور Y ، با مقدار $696/4$ کلوین، دمای انتقال ساختاری برای بالک (توده) CuFe_2O_4 است. جیانگ و همکاران^۵، کاهش دمای انتقال ساختاری را به تغییر سطح ضرایب پدیدار شناختی α و β با اندازه ذرات، نسبت دادند. گروه ما معتقد است که نانوذرات با اندازه ذرات کوچک تر، انرژی سطحی بسیار زیادی دارند و کمک زیادی به انرژی آزاد گیبس می کنند؛ همچنین، نقص شبکه ذرات کوچک تر انرژی مورد نیاز برای انتقال ساختاری را کاهش می دهد. از این رو، انتقال ساختاری در مقایسه با همتایان توده، در دمای پایین تر برای نانوذرات رخ می دهد. با این حال، کوفرشتاین و همکاران^۶، نتیجه ای عکس این موضوع را به دست آوردند: دمای انتقال ساختاری با کاهش اندازه ذرات افزایش می یابد. در مقایسه، مشخص شد که این مقاله از نانو CuFe_2O_4 متخلخل به عنوان یک سیستم تحقیقاتی استفاده کرده است، در حالی که گروه ما از نانو CuFe_2O_4 جامد به عنوان یک سیستم استفاده می



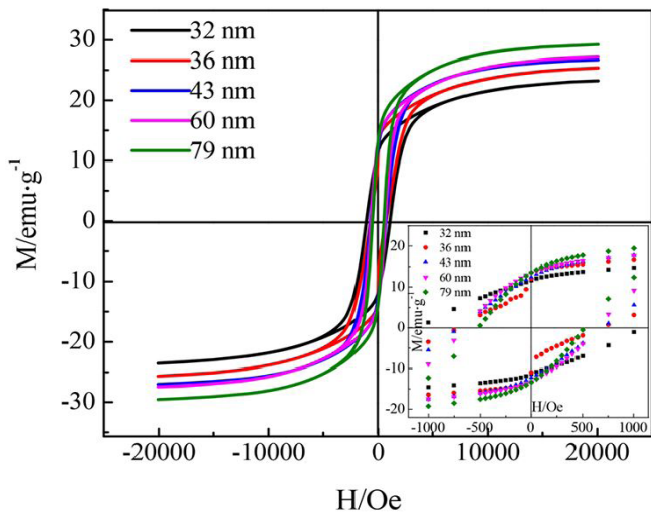
شکل ۴. تغییر دمای انتقال ساختاری با اندازه متقابل نانو CuFe_2O_4 .

۳،۴ وابستگی آنتالپی انتقال ساختاری به اندازه. نمودار آنتالپی انتقال ساختاری (ΔH) در مقابل اندازه نانوذرات در شکل ۵ نشان داده شده است.



شکل ۵. تغییر آنتالپی انتقال ساختاری با اندازه متقابل نانو CuFe_2O_4 .

همانطور که در شکل ۵ نشان داده شده است، اندازه نانو CuFe_2O_4 می تواند تأثیر قابل توجهی بر آنتالپی انتقال ساختاری داشته باشد: با ۲،۵ برابر کاهش اندازه ذرات،

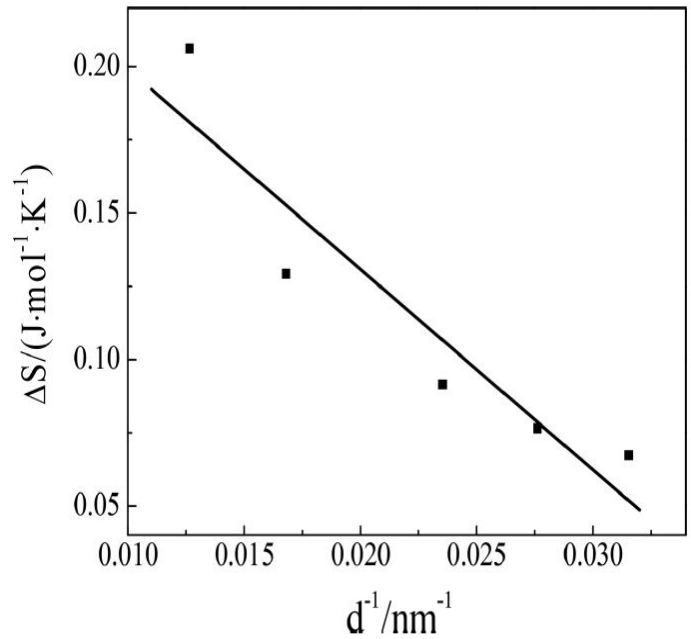


شکل ۷. مغناطش (M) نانو CuFe_2O_4 با اندازه های مختلف در مقابل میدان مغناطیسی اعمال شده (H) در دمای اتاق.

همانطور که در جدول ۳ نشان داده شده است، فاز چهار وجهی نانو CuFe_2O_4 دارای مواد فرومغناطیسی است. اندازه نانو ذرات تأثیر زیادی بر پارامترهای عملکرد مغناطیسی دارد؛ با کاهش اندازه نانو CuFe_2O_4 ، مغناطش اشباع و مغناطش باقی مانده کاهش می یابد، در حالی که وادارندگی افزایش می یابد. کاهش اندازه نانو ذرات باعث ایجاد نقص های سطحی جدی تر می شود، بر این اساس پاسخ های مغناطیسی ضعیف تر می شوند و سپس مغناطش اشباع کاهش می یابد. همانطور که دامنه مغناطیسی ساختار نانو ذرات با کاهش اندازه ذرات از چند دامنه به یک دامنه تبدیل می شود، به منظور افزایش نیروی اجباری، مغناطش معکوس از جابجایی دیواره دامنه، به چرخش گشتاور مغناطیسی تبدیل می شود. علاوه بر این، انرژی سطحی بزرگ نانو ذرات و افزایش ناهمسانگردی در مرزهای دانه منجر به افزایش مغناطیس زدایی سطح و کاهش ماندگاری می شود.

انتالپی تغییر فاز حدود ۳٫۵ برابر کاهش می یابد، که مطابق با آنچه در مقاله گزارش شده است، می باشد و یک همبستگی خطی بین انتالپی انتقال ساختاری و اندازه متقابل نانو ذرات وجود دارد که با نتایج تجربی فوق مطابقت خوبی دارد. نقطه تقاطع بین معادله همبستگی خطی و محور Y، انتالپی انتقال ساختاری برای توده CuFe_2O_4 ، با مقدار $1070/5 \text{ J.mol}^{-1}$ است.

۴٫۴. وابستگی آنتروپی انتقال ساختاری به اندازه. شکل ۶ تغییر آنتروپی انتقال ساختاری (ΔS) را با اندازه متقابل نانو CuFe_2O_4 نشان می دهد.



شکل ۶. تغییر آنتروپی گذار ساختاری با اندازه متقابل نانو CuFe_2O_4 .

همانطور که در شکل ۶ نشان داده شده است، با کاهش اندازه نانو ذرات، آنتروپی انتقال ساختاری کاهش می یابد، که با نتایج تجربی و محاسبه تئوری وابستگی آنتروپی انتقال ساختاری با اندازه، گزارش شده در ادبیات مطابقت دارد و آنتروپی انتقال ساختاری به صورت خطی با اندازه متقابل نانو ذرات تغییر می کند.

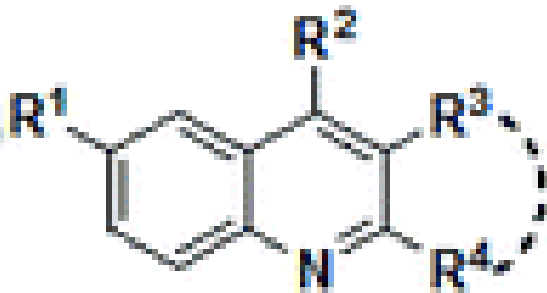
۵٫۴. وابستگی به اندازه خواص مغناطیسی. شکل ۷ مغناطش (M) نانو CuFe_2O_4 اعمال شده بر روی میدان مغناطیسی (H) را با اندازه های مختلف نشان می دهد که در دمای اتاق اندازه گیری شده است. ورودی، M در مقابل H را در یک محدوده کوچک از میدان نشان می دهد. پارامترهای عملکرد مغناطیسی برای نانو ذرات CuFe_2O_4 با قطرهای متفاوت در جدول ۳ نشان داده شده است.

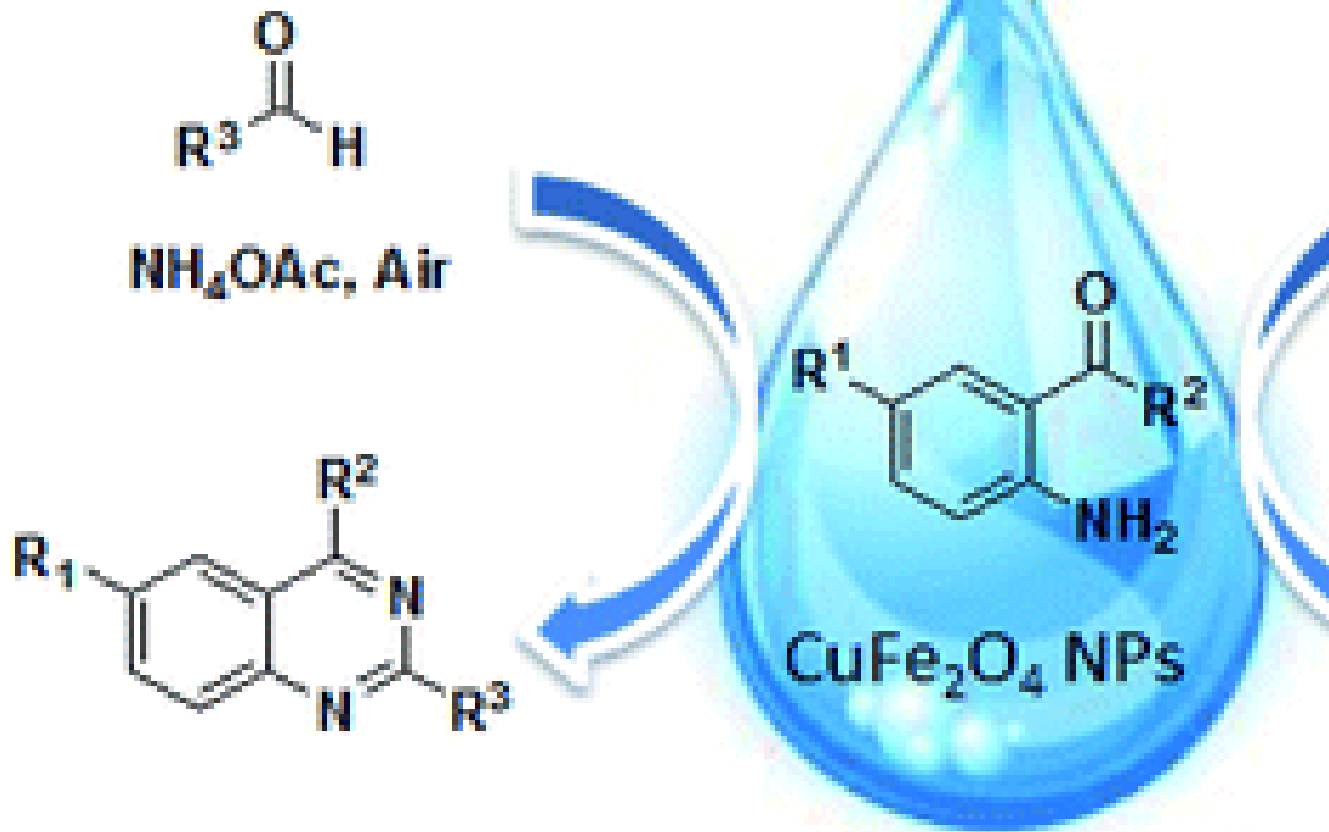
جدول ۳. پارامترهای عملکرد مغناطیسی نانو CuFe_2O_4 در اندازه های مختلف

پارامترها			اندازه (nm)
مغناطیس باقیمانده (M_r) (emu.g^{-1})	وادارندگی (B_r /Oe)	مغناطش اشباع (M_s) (emu.g^{-1})	
۱۱/۵	۱۰۸۶/۲	۲۳/۴	۳۲
۱۱/۹	۷۰۳/۳	۲۵/۵	۳۶
۱۲/۳	۶۹۶/۸	۲۶/۸	۴۳
۱۳/۴	۶۴۰/۰	۲۷/۳	۶۰
۱۳/۴	۵۱۴/۵	۲۹/۴	۷۹

۵. نتایج

نتایج نشان می دهد که با کاهش اندازه ها، دما و آنتروپی و همچنین آنتالپی انتقال ساختاری نانو CuFe_2O_4 کاهش می یابند و با اندازه متقابل به صورت خطی تغییر می کنند. علاوه بر این، اندازه نانو CuFe_2O_4 ظاهراً می تواند بر خواص مغناطیسی نانو CuFe_2O_4 تأثیر بگذارد؛ با کاهش اندازه نانو CuFe_2O_4 ، مغناطش اشباع و مغناطش باقی مانده کاهش می یابند، در حالی که وادارندگی افزایش می یابد.





میکروسکوپ پراکندگی تداخل سنجی: مشاهده تک نانو ذرات و مولکول ها از طریق پراکندگی رایلی

نویسنده : مهتا موذن زاده

میکروسکوپ پراکندگی تداخل سنجی: مشاهده تک نانو ذرات و مولکول ها از طریق پراکندگی رایلی

چکیده : میکروسکوپ فلورسانس ابزار برای بررسی پدیده های نوری در مقیاس نانومتری بوده است، اما این رویکرد با چندین محدودیت اساسی مواجه است. در نتیجه، تعداد فزاینده ای از فعالیت ها به سمت توسعه روش های تصویربرداری بدون فلورسنت وجود دارد. در این بررسی کوتاه، ما نشان می دهیم که پراکندگی الاستیک، رایج ترین و قدیمی ترین مکانیسم کنتراست نوری، فرصت هایی عالی برای تشخیص و تصویربرداری حساس از نانو ذرات و مولکول ها با وضوح مکانی و زمانی بسیار بالا ارائه می دهد. ما میکروسکوپ پراکندگی تداخل سنجی (iS-CAT) را به عنوان روش انتخابی ارائه می کنیم، پایه نظری آن را توضیح می دهیم، تفاوت های تجربی آن را مورد بحث قرار می دهیم، در مورد ارتباط عمیق آن با تصویربرداری میدان روشن و سایر میکروسکوپ های تثبیت شده توضیح می دهیم، و در مورد نکات مثبت آن و همچنین چالش ها بحث می کنیم. نمایی از برنامه ها و راه های متعدد که توسط iSCAT امکان پذیر شده است، تأثیر رو به رشد سریع آن را بر رشته های مختلف مرتبط با پدیده های نانو سکویی نشان می دهد.

مطالعات پیشگامانه دمای اتاق روی مولکول های منفرد، نقاط کوانتومی و مراکز رنگ همگی بر اساس تشخیص فلورسانس بوده اند. فلورسانس این مزیت مهم را فراهم می کند که بتوان مولکول ها را در پس زمینه کم با درجه خاصی از ویژگی، از طریق طیف های خاص آنها تشخیص داد. با این حال، میکروسکوپ فلورسانس با محدودیت های متعددی همراه است، از جمله (۱) انتشار محدود نور ناشی از سفید کردن نور، که از اندازه گیری های طولانی جلوگیری می کند، (۲) نرخ فلورسانس محدود (اشباع)، که سرعت را محدود می کند، (۳) چشمک زدن نور، که ممکن است مانع مشاهدات متوالی شود. همچنین (۴) نیاز به برچسب زدن، که ممکن است پدیده های غیر واقعی را تفسیر کند و واقعی بپندارد. در نتیجه، تلاش های زیادی برای بررسی بدون فلورسانس ماده تا سطح تک مولکولی انجام شده است.

در این بررسی کوتاه، پیشرفت‌های دو دهه گذشته را مورد بحث قرار می‌دهیم که منجر به شناسایی بدون برچسب نانوذرات از جمله مولکول‌های تک رنگ، نقاط کوانتومی نیمه‌رسانا، ویروس‌ها و پروتئین‌های کوچک از طریق میکروسکوپ پراکندگی تداخل سنجی (iSCAT) شده است.

اندازه‌گیری‌های خاموشی تا حساسیت تک مولکولی خاموش شدن پرتو، خواه نور، صوت یا ذرات مادی باشد، معمولاً در چارچوب قضیه ی نوری (OT) فرموله می‌شود. OT که اغلب به صورت خاموشی = جذب + پراکندگی ارائه می‌شود، بیان می‌کند که انرژی خارج شده از یک موج سطح با یک بردار موج تعریف شده ی k یا به دلیل جذب، یعنی انتقال انرژی به کانال‌های دیگر، یا به دلیل پراکندگی در بردارهای k دیگر است. هنگام تلاش برای شناسایی یک جسم کوچک در حال خاموشی، مطلوب است که پرتو فرودی را به شدت متمرکز کنید تا به مطلوب ترین نسبت سطح مقطع جسم به ناحیه پرتو برسد، (شکل ۱ را ببینید).

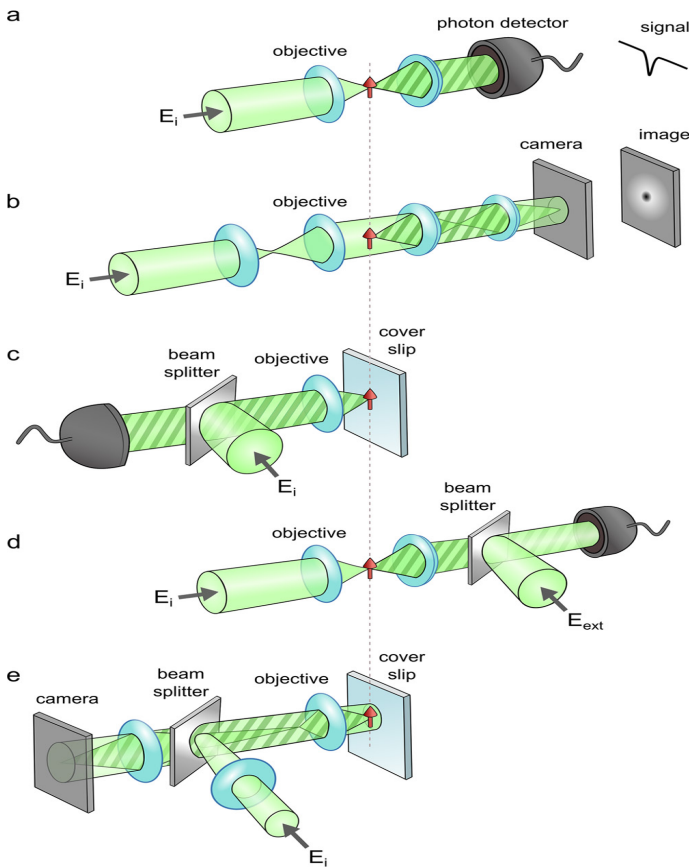
در این وضعیت، استفاده از OT غیر ضروری می‌شود زیرا تعداد زیادی از بردارهای k و گرادیان‌های قطبی قوی در تمرکز فشرده دخیل هستند. با این وجود، محاسبات دقیق نشان می‌دهد که حتی یک اتم می‌تواند یک پرتو لیزر متمرکز را به طور کامل خاموش کند، پس این موضوع گواه بر ماهیت اساساً کارآمد پراکندگی ریلی به عنوان یک مکانیزم برهمکنش نور-ماده است.

یک نمای آموزنده تر از فرآیند خاموشی مبتنی بر درک این است که سیگنال روی آشکارساز، از شدتی تشکیل شده است که از مجموع میدان‌های مرتبط با

پرتو فرودی ($E_s = \alpha E_i$) و آنهایی که توسط جسم پراکنده شده اند (E_r)، ناشی می‌شود.

$$P_d \propto |E_i + E_s|^2 = |E_i|^2 + |E_s|^2 + 2\text{Re}(E_i E_s^*)$$

که در آن قدرت شناسایی شده را نشان می‌دهد. بنابراین، برای اینکه درجه بالایی از خاموشی رخ دهد، جمله ی حاصلضرب باید دو عبارت مثبت اول را خنثی کند، که منجر به تداخل ویرانگر در جهت رو به جلو می‌شود. در این حالت، مشخص می‌شود که تطبیق حالت فضایی بین جبهه‌های موج و یک لازمه اساسی برای خاموشی کامل است. در مورد یک شی با طول موج زیر، جبهه موج فرودی باید با الگوی انتشار دوقطبی مطابقت داشته باشد. در واقع، تجزیه یک پرتو لیزر متمرکز به چندین قطب نشان می‌دهد که هر چه کانون فشرده‌تر باشد، سهم مؤلفه دوقطبی بیشتر است. به عبارت دیگر، بهنجار کردن معیار و تطبیق حالت فضایی دو روی یک سکه هستند.



شکل ۱. طرح‌های مختلف برای روشنایی و تشخیص. فلش قرمز نشان دهنده لحظه دوقطبی مرتبط با یک جسم نانو است. مناطق سبز روشن و سایه دار به ترتیب نور (a) و میدان‌های پراکنده شده (b) را نشان می‌دهند. (الف) تشخیص نقطه در انتقال از طریق روشنایی متمرکز. یک شیب معمولی خاموشی با استفاده از چنین طرح تشخیصی ترسیم شده است. (ب) تشخیص روشنایی و انتقال میدان گسترده در دوربین تصویربرداری. دوباره، یک تصویر معمولی خاموشی به تصویر کشیده شده است. (ج) طرحی مبتنی بر بازتاب برای تشخیص نقطه با روشنایی مشابه (الف). (د) تشخیص نقطه در انتقال با روشنایی متمرکز، مشابه (a) اما با پرتو مرجع خارجی میدان (e). (ه) طرحی از روشنایی و تصویربرداری میدان وسیع با استفاده از انعکاس، معادل نسخه تا شده (b).

حالت کلی نانوذرات با طول زیر موج را می‌توان با در نظر گرفتن مقاطع پراکندگی و جذب، به ترتیب با

$$\sigma_{\text{abs}} = \frac{2\pi}{\lambda_m} \text{Im}(\alpha) \text{ و } \sigma_{\text{sca}} = \frac{8}{3} \pi^2 |\alpha|^2 (\lambda_m)^{-4}$$

که در آن $\alpha = 3\epsilon_m V \left(\frac{\epsilon_p - \epsilon_m}{\epsilon_p + 2\epsilon_m} \right)$ نشان دهنده قطبش پذیری ذرات مختلط است، تلقی کرد. در اینجا، حجم ذره را نشان می‌دهد، نشان دهنده طول موج در محیط است، در حالی که به ترتیب ضریب نفوذ ذره و محیط هستند. کمیت‌های پیچیده وابسته به طول موج و تعادل بین سهم جذب و پراکندگی را تعیین می‌کنند. به خاطر می‌سپاریم که کمیت کلیدی که سیگنال را روی آشکارساز تولید می‌کند است.

پس زمینه بزرگ را ندارند. این امر باعث شد بسیاری از دانشمندان استراتژی های هوشمندانه ای مانند میکروسکوپ های میدان تاریک، کنتراست فاز و کنتراست تداخل دیفرانسیل (DIC) را ابداع کنند. جالب توجه است، با این حال، این روش ها محدودیت های حساسیت تشخیص را با توجه به نسبت سیگنال به نویز قابل دستیابی (SNR) افزایش ندادند. در عوض، آنها صرفاً راه های مناسبی برای شناسایی ویژگی های تصویر در محدودیت های آشکارسازهای موجود ارائه کردند.

در آغاز قرن بیست و یکم، تشخیص تک مولکولی به فلورسانس متکی بود، و تشخیص نانوذرات غیر فلورسنت، به عنوان مثال، طلا یا نقره، تنها از طریق میکروسکوپ میدان تاریک به دست آمد. در اینجا، مهم است که متوجه شویم که پارامتر تعیین کننده برای تشخیص فلورسانس مولکول های منفرد، راندمان کوانتومی بالا است که به صورت $\frac{\gamma_r}{\gamma_r + \gamma_{nr}}$ تعریف می شود، که و به ترتیب نشان دهنده نرخ واپاشی تابشی و غیر تشعشعی هستند. با این حال، برای اندازه گیری های خاموشی، معیار مورد نظر، مقطع خاموشی است که توسط :

$$\sigma = \frac{3\lambda^2}{2\pi} \times \frac{\gamma_r}{\gamma_r + \gamma_{nr} + \gamma_{deph}}$$

بدست می آید. در دمای اتاق، ضریب دوم برای تقریباً همه موارد رایج قطره چکان های جاسازی شده در یک جامد، در حدود تا است، جایی که نرخ کاهش فاز عامل غالب است. بنابراین، نتیجه می شود که حتی اگر

$$\gamma_{nr} \approx 1000\gamma_r$$

(یعنی خاموش شدن بسیار قوی)، سطح مقطع خاموشی به طور اساسی تغییر نمی کند در حالی که چنین شرایطی تشخیص فلورسانس را غیرممکن می کند. بنابراین، خاموشی تعداد زیادی از راه ها را برای کاوش مواد غیر فلورسنت باز می کند.

در سال ۲۰۰۱، Plakhotnik و Palm در مورد یک آزمایش بروودی جالب گزارش دادند که در آن نشانه های مولکول های تک رنگ از طریق تداخل بین پراکندگی آنها و بازتاب باقیمانده پرتو لیزر تحریک شناسایی شد. در سال ۲۰۰۲، Lounis، Orrit و همکارانش یک روش دمای اتاق را نشان دادند که از جذب نور برای شناسایی نانوذرات طلای کوچک (GNPs) بر اساس اثر فوتوترمال بهره می برد. در اینجا از یک پرتو لیزر برای گرم کردن یک نانوذره استفاده شد که به نوبه خود دما و در نتیجه ضریب شکست محیط آن را تغییر داد. سپس یک پرتو لیزر دوم برای تشخیص تغییر شاخص از طریق تداخل سنجی هترودین استفاده شد. در سال ۲۰۰۴ صندوقدار و همکارانش میکروسکوپ iSCAT را

بنابراین، از آنجایی که بخش های واقعی و موهومی از طریق روابط Kramer-Kronig به هم متصل هستند، جذب نیز در دامنه و فاز کدگذاری می شود. همچنین خاطر نشان می کنیم که اگرچه تشدید پلاسمون در موادی مانند نقره و طلا باعث افزایش پراکندگی می شود، بزرگی عمدتاً توسط حجم ذره تعیین می شود. در اینجا، لازم به ذکر است که بالاترین اثرات پلاسمونیک در محدوده مرئی منجر به افزایش ۱۰ برابری در سطح مقطع پراکندگی برای نقره می شود که مربوط به حدود ضریب ۳ در α است. این افزایش پلاسمونی را می توان صرفاً با افزایش ۴۵ درصدی در شعاع ذرات جبران کرد.

در حالت ایده آل در یک تابشگر دو سطحی که با رزونانس نور تک رنگ با انتقال آن در طول موج λ روشن می شود، نتیجه های ابتدایی نشان می دهند که سطح مقطع خاموشی به $\sigma_0 = 3\lambda^2/2\pi$ می رسد. با توجه به اینکه می توان نور را روی حدود $A \approx (\lambda/2)^2$ متمرکز کرد، که توسط حد پراش داده می شود، انتظار می رود که یک مولکول واحد، سایه قابل توجهی بر پرتو لیزر بیاندازد. در واقع، آزمایش های بروودی اخیر در مورد خاموشی حدود ۱۰ درصد از مولکول های تک رنگ گزارش کرده اند. در مورد ساطع کننده های منفرد در دمای اتاق، با یک ضریب از مرتبه به دلیل اغتشاش حرارتی کاهش می یابد که منجر به کاهش فاز گشتاور دوقطبی می شود. با این وجود، همانطور که در بخش های بعدی نشان خواهیم داد، نقاط کوانتومی نیمه رسانای منفرد و مولکول های رنگ را می توان در خاموشی مستقیم تشخیص داد.

در واقع، به نظر می رسد که حتی پیکربندی میدان روشن معمولی برای تشخیص خاموشی با حساسیت بسیار بالا مناسب است. در اینجا، همانطور که در شکل ۱ دیده می شود، یک پرتو لیزر در صفحه کانونی پشتی یک شی میکروسکوپ متمرکز شده است تا نور موج تخت را روی نمونه ایجاد کند. هدف دوم، پراکندگی از یک شیء نانویی را به یک لنز لوله ای که آن را روی صفحه دوربین تصویر می کند، هماهنگ می کند. پرتو لیزر به یک موج تخت برمی گردد و ناحیه بزرگی از دوربین را روشن می کند. جبهه های موج حداکثر ناهماهنگی دارند به طوری که تنها بخش کوچکی از توان فرودی با نور پراکنده شده در تابع پخش نقطه ای میکروسکوپ (PSF) تداخل می کند. اگرچه این تعامل خیلی کارآمد نیست، حتی یک نقطه تصویر بسیار ضعیف مربوط به یک پروتئین را، می توان تشخیص داد زیرا نور در یک منطقه بزرگ پخش می شود و به یک پس زمینه ضعیف منجر می شود.

با این وجود، آرایش های میدان روشن استاندارد برای تصویربرداری حساس خاموشی استفاده نمی شوند، زیرا چشم و حتی بیشتر آشکارسازهای مدرن به سادگی محدوده دینامیکی لازم برای پردازش یک سیگنال کوچک در یک

کنتراست

$$c = \frac{I_d - I_r}{I_r} = \frac{2E_s E_r \cos \phi}{I_r} = 2 \frac{E_s}{E_r} \cos \phi \quad (4)$$

در نظر گرفت. ما تأکید می کنیم که هر نوع میدان مرجع را نشان می دهد، به عنوان مثال، میدان فرودی در خاموشی معمولی (شکل ۱ را ببینید) یا یک مرجع خارجی، شامل طرح های تشخیص هموداین (در یک فرکانس) و هتروداین (با افسست فرکانس). همچنین به این نکته اشاره می کنیم که اندازه گیری iSCAT که در بازتاب انجام می شود را می توان به عنوان یک نسخه تا شده از یک آزمایش خاموشی در نظر گرفت. از این نظر، ما iSCAT را به عنوان یک نامگذاری جامع برای هر مکانیسم تداخل سنجی مورد استفاده برای تشخیص نانوذرات کوچک از طریق پراکندگی در نظر می گیریم.

معادله ۴ ممکن است منجر به این شود که اگر در مخرج به حداقل برسد، حساسیت بهتری حاصل شود. در واقع، می توان یک آرایش نوری را اتخاذ کرد که در آن به میل خود قابل تنظیم باشد، برای مثال، با استفاده از یک بازوی مرجع جداگانه. با این حال، افزایش کنتراست حاصل با یک سیگنال کلی کوچکتر همراه است که منجر به SNR کمتر در حد نویز شات می شود. علاوه بر این، طرحی که از یک بازوی مجزا استفاده می کند بیشتر در معرض ناپایداری های مکانیکی است. با این وجود، مهندسی تعادل بین و می تواند به دلایل عملی سودمند باشد.

اندازه گیری طولانی و سریع

یکی از کاستی های اصلی میکروسکوپ فلورسانس، زمان مشاهده محدود است که توسط فوتوبلیچینگ اعمال می شود. با این حال، سیگنال پراکندگی در طول زمان کاهش نمی یابد زیرا طول موج روشنایی معمولاً از هرگونه تشدید جذبی در نمونه دور است، صرف نظر از اینکه آیا از پراکندگی ذاتی یک ذره زیستی استفاده می شود یا GNP را تشخیص می دهد. بنابراین، زمان اندازه گیری بسیار طولانی امکان پذیر می شود. یکی دیگر از مزایای تعیین کننده پراکندگی نسبت به فلورسانس عدم اشباع است. طول عمر حالت برانگیخته در یک فلوروفور باعث ایجاد تنگنا در سرعت تابش آن می شود و بنابراین سرعت تصویربرداری را محدود می کند. با این حال، پراکندگی از چنین اشباع رنج نمی برد، زیرا یک فرآیند خطی است به طوری که یک روشنایی قوی تر نرخ پراکندگی بالاتری را به همراه دارد. در واقع، سرعت تصویربرداری تا ۱ مگاهرتز در iSCAT نشان داده شده است که فقط با در دسترس بودن دوربین های مناسب محدود شده است. علاوه بر این، باید در نظر داشت که سطح مقطع جذب محدود ماده بیولوژیکی، بسته به پارامترهای بسیاری مانند نوع سلول و فاز در چرخه زندگی، طول موج نور، مدالیت (موج پیوسته یا پالسی)، مدت زمان و شدت

معرفی کردند. با استفاده از یک تداخل سنج مسیر مشترک در یک آرایش بازتابی ساده (شکل ۱ را ببینید)، از یک پرتو لیزر ابرپیوسته برای تصویربرداری از GNP تا قطر ۵ نانومتر و ثبت طیف پلاسما آنها استفاده شد. بعداً در همان سال، Arbouet و همکارانش در مورد اندازه گیری به کمک قفل نور عبوری برای تشخیص GNP تا ۱۰ نانومتر گزارش دادند (شکل ۱ را ببینید). در سال ۲۰۰۶، ایگناتویچ و نووتنی تشخیص ویروس های منفرد را در یک کانال میکروسیال از طریق تداخل با پرتو لیزر خارجی نشان دادند. در همان سال، قابلیت تصویربرداری میدان وسیع و میکروثانیه iS-CAT نیز نشان داده شد.

اصول و تکنیک های فیزیکی که در تلاش های فوق الذکر به کار می روند، قبلاً، یک قرن قبل از نظر بازتاب، جذب و انتقال از اندازه گیری های حجیم به خوبی درک شده بودند. با این حال، محققان مجبور بودند تکنیک های تجربی خود را بهبود بخشند و درک نظری خود را با مفهوم "پراکندگی" تطبیق دهند تا به مولکول های غیر فلورسنت منفرد حساس شوند. در واقع، خرد کلی قبل از تحولات فوق در دهه ۲۰۰۰ این بود که تک مولکول ها و نانوذرات کوچک را نمی توان از طریق خاموشی شناسایی کرد.

تشخیص پراکندگی تداخل سنجی (iSCAT)

مفهوم اصلی در میکروسکوپ تداخل سنجی، برهم نهی یک میدان نور مرجع $E_r = E_r e^{i\phi_r}$ با میدانی است که از نمونه ساطع می شود. اجازه دهید یک میدان را $E_s = E_s e^{i\phi_s}$ در نظر بگیریم که از یک شی با طول زیر موج پراکنده شده است. توان شناسایی شده از عبارت زیر تبعیت می کند.

$$P_d \propto I_d = |E_r + E_s|^2 = I_r + I_s + 2E_r E_s \cos \phi$$

اولین مورد از سه مولفه به دست آمده نشان دهنده سهم میدان مرجع ($I_r = |E_r|^2$) است، در حالی که عبارت دوم

سهم قدرت پراکندگی خالص از جسم ($I_s = |E_s|^2$) و

مقاطع $(2E_r E_s \cos \phi)$ با $\phi = \phi_r - \phi_s$ است. این فاز، شامل یک جزء سینوسی است که فاز انتشار را توصیف می کند، یک فاز Gouy ناشی از تغییرات بردارهای موج، و یک سهم فاز تعیین شده توسط تابع دی الکتریک جسم در ابعاد نانو.

با در نظر گرفتن تناسب با ، متوجه می شویم که با توان ششم اندازه ذره کاهش می یابد. بنابراین سیگنال یک ذره ۵ نانومتری یک میلیون بار کوچکتر از ذره ای با قطر ۵۰ نانومتر است. از آنجا که عبارت مقاطع در معادله ۳ به طور خطی با متناسب است، برای کوچک بر غالب است. بنابراین، برای دسترسی به اطلاعات مربوط به ذره، می توان سیگنال شناسایی شده را با و بدون ذره مورد نظر برای رسیدن به

کوچکتر از حدود، نوسانات شدت لیزر باید از طریق ارجاع یا عادی سازی در نظر گرفته شود. در مورد تصویربرداری کانفوکال با استفاده از آشکارساز نقطه، می توان از یک جفت فوتودیود متعادل استفاده کرد تا به ثباتی در مرتبه برسد، در تصویربرداری مبتنی بر دوربین، کل توان ثبت شده در هر فریم می تواند به طور مشابه محاسبه شود. برای نوسانات درون فریم با این حال، فراتر از منابع ابزاری نویز، نوسانات تعداد فوتون در یک پرتو لیزر که به وسیله نویز شات (برای میانگین فوتون) ایجاد می شود، یک محدودیت اساسی برای هر اندازه گیری ایجاد می کند.

شایان ذکر است که اندازه گیری iSCAT می تواند در برابر ناپایداری های مکانیکی بسیار قوی باشد اگر تیرهای مرجع و پراکنده مسیره های مشترکی داشته باشند. با این وجود، ارتعاشات جانبی ممکن است اندازه گیری های فوق حساس را به خطر بیندازند زیرا حتی چند نانومتر حرکت برای تغییر کنتراست دیفرانسیل که از تفریق ناقص پس زمینه حاصل می شود، کافی است.

دقت جایگزیده سازی جانبی و محوری نانومتری

همانطور که در میکروسکوپ فلورسانس، مرکز یک iS-CAT-PSF را می توان در SNR موجود تعیین کرد تا موقعیت جانبی یک نانوذره را بومی سازی کند. همانطور که در زیر خواهیم دید، از این برای بررسی ویروس ها و نانوذرات طلا با دقت نانومتری با سرعت های بی سابقه استفاده شده است. با این حال، مزیت اصلی تصویربرداری iSCAT حساسیت آن به فاز در معادله ۳ است که به اطلاعات مربوط به جابجایی های محوری نانومتری دسترسی پیدا می کند. برای این منظور، حالت انعکاس iSCAT بهترین وضوح iSCAT محوری را ارائه می کند (شکل ۱c,e را ببینید)، که پراکنده ساز می تواند یک فاز رونده را گردآوری کند. با این حال، ابهام مرتبط با ماهیت دوره ای، جابجایی های قابل تشخیص را به مقادیر زیر ۱۰۰ نانومتر محدود می کند. اخیراً نشان داده شده است که تکامل حلقه های PSF و تضادهای آنها می تواند اطلاعات مهمی در مورد موقعیت محوری ذره در چند میکرومتر ارائه دهد. در مورد روشنایی میدان گسترده که در آن امواج مسطح و کروی برای ایجاد حلقه هایی در اطراف نقطه اصلی PSF روی دوربین تداخل می کنند، نتایج کاربردی بدست می آید.

روشنایی قابل قبول در سلول های زنده را محدود می کند. برای ارائه نکته ای از قدرت روشنایی مورد استفاده در iS-CAT، اشاره می کنیم که سریعترین تصویربرداری در کمتر از ۱۰ کیلو وات بر سانتی متر مربع در طول موج ۵۵۰ نانومتر نیاز دارد.

حذف پس زمینه

در میکروسکوپ فلورسانس، فیلتر طیفی بسیار کارآمد، نور پس زمینه کاذب را حذف می کند. به طور مشابه، فیلتر فضایی، به جای فیلتر طیفی، برای میکروسکوپ میدان تاریک نیز ضروری است. پس زمینه در iSCAT بخشی جدایی ناپذیر از سیگنال را تشکیل می دهد (نگاه کنید به معادله ۳) با چالش خاصی روبرو می شود که تغییرات جانبی جزئی در توپوگرافی یا ضریب شکست نمونه یا بستر ایجاد یک الگوی لکه مانند است (شکل ۲ را ببینید). این پس زمینه باید کم شود تا به اطلاعات مورد نظر در مورد نانوذره مورد مطالعه برسیم. برخی از مشکلات فنی در انجام این کار شامل حذف نوسانات زمانی در روشنایی و پرداختن به محدوده دینامیکی محدود آشکارساز است.

در مطالعات دینامیکی، اگر ذره مورد نظر روی نمونه ظاهر شود یا سریعتر از تغییرات پس زمینه حرکت کند، پس زمینه را می توان به راحتی حذف کرد. در اینجا، تصاویر متوالی را می توان به طور متفاوت کم کرد تا قسمت ثابت تصویر حذف شود (شکل ۲ را ببینید). در عمل می توان از انواع مختلفی از این روش استفاده کرد. به عنوان مثال، شدت میانه زمانی را می توان کم کرد، از یک الگوریتم تخمین تکراری استفاده کرد، یا به طور میانگین پنجره های چرخشی را در پشته های قاب ها محاسبه کرد. برای موقعیت هایی که پس زمینه دارای دینامیک مکانی و زمانی است، همانطور که در مورد نمونه های بیولوژیکی زنده وجود دارد، باید از پردازش تصویر پیچیده تر استفاده شود.

توجه داریم که می توان این روش های آزمایش پس زمینه را به خوبی در میکروسکوپ میدان تاریک به کار برد. در حقیقت، SNR محدود به شات نویز در تشخیص تداخل سنجی تنها یک ضریب بهتر از تشخیص میدان تاریک است. با این حال، در عمل، تشخیص میدان تاریک فوق حساس چالش برانگیز است زیرا وابستگی از مرتبه توان ششم سیگنال به اندازه ذرات، تقاضاهای بیشتری را در محدوده دینامیکی و حساسیت آشکارسازها نسبت به iS-CAT ایجاد می کند.

حساسیت تشخیص

هر اندازه گیری حساس در نهایت توسط نوسانات تصادفی سیگنال محدود می شود که ما آن را "نویز" می نامیم. بارزترین منابع نویز نوسانات توان لیزر دستگاهی و ناپایداری اشعه اشاره دارد. برای تشخیص کنتراست های iSCAT

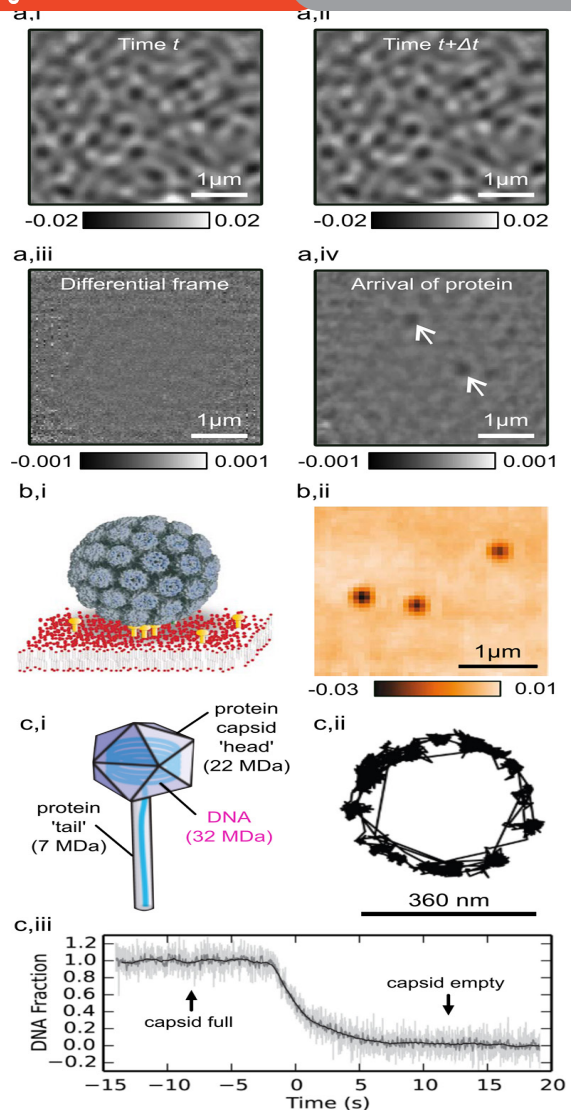
ثبت شد. با این حال، طولی نکشید که به طرح‌های روشنایی اسکن پرتوی گسترده و سریع همراه با تشخیص دوربین گسترش یافت. این حالت‌ها را می‌توان با آشکارساز در انتقال یا در بازتاب برای مطابقت با نیازهای هر مطالعه کار کرد. به عنوان مثال، یک مزیت مهم بازتابی iSCAT حساسیت فوق العاده آن به موقعیت محوری نانوذره است. از سوی دیگر، در اندازه‌گیری‌های انتقال، لکه‌های پس‌زمینه کاهش می‌یابد زیرا و اختلاف فاز کوچک‌تری را تجربه می‌کنند. این ویژگی با تطبیق شاخص برای شناسایی مولکول‌های آلی کوچک و برای تصویربرداری در سلول‌ها ترکیب شد. نکته مهم دیگری که باید بدانیم این است که اندازه‌گیری iSCAT لزوماً نیازی به نور لیزر ندارد. هر منبع نوری را می‌توان تا زمانی استفاده کرد که طول پیوستگی نور در مقایسه با فاصله بین پراکنده و مکانی که مرجع برداشته می‌شود به اندازه کافی بزرگ باشد. در واقع، نانوذرات بسیار نزدیک به شیشه پوشش نیز می‌توانند با iSCAT با استفاده از منابع نامنسجم مانند LED شناسایی شوند. برنامه‌هایی که نیاز به تصویربرداری سریع دارند، برای نوردهی میدان وسیع و تشخیص مبتنی بر دوربین، که می‌توانند به سرعت‌های چند ده کیلوهرتز تا مگاهرتز دست یابند، مناسب‌تر هستند. این بسیار سریع‌تر از طرح‌های اسکن است، چه بر اساس محرک‌های پیزوالکتریک یا منحرف‌کننده‌های آکوستو-اپتیکال باشند. کنتراست iSCAT را می‌توان در حالت بازتاب افزایش داد زیرا میدان مرجع ضعیف‌تر می‌شود. برای بهبود کنتراست برای بازرسی بلادرنگ، اخیراً ماسک‌های فضایی معرفی شده‌اند.

کاربردها نانو ذرات طلا

نانوذرات طلا (GNPs) نقش مهمی در توسعه iSCAT ایفا کرده‌اند، زیرا برای کاربردهای پلاسمونیک جالب هستند و می‌توانند به عنوان برچسب‌های بیولوژیکی بی‌اثر و پایدار استفاده شوند. آزمایش‌های اولیه، GNP‌هایی به کوچکی ۵ نانومتر را شناسایی کردند که توسط پس‌زمینه لکه‌ای که توسط زیرلایه شیشه‌ای زیرین تولید می‌شود، محدود شده بود. اخیراً، GNP‌هایی به قطر ۲ نانومتر با iSCAT تصویربرداری شدند. برخی از مطالعات iSCAT انجام شده بر روی GNP‌ها شامل بازبسی تابع دی الکتریک پیچیده یک ذره به کوچکی ۱۰ نانومتر در طیف مرئی، تعیین جهت نانومیله‌های بیضی شکل از طریق آشکارسازی پلاریزه، و نقشه برداری احتمال اشغال در کانال‌های شکاف میکروسیال است. نمونه‌های بیشتری از بررسی دو بعدی و سه بعدی GNP در زیر مورد بحث قرار خواهد گرفت.

کلوئیدهای نیمه هادی

نقاط کوانتومی نانوکریستالی نیمه هادی به عنوان اتم‌های مصنوعی عمل می‌کنند و در بسیاری از زمینه‌های علم



شکل ۲. تصویر iSCAT از یک لامل ساده ثبت شده در زمان و از همان ناحیه که در زمان بعدی ثبت شده است. تفریق تصویر بدست آمده در زمان از فریم قبلی، ویژگی‌های پس زمینه ایستا (a,iii) را حذف می‌کند. ورود پویای دو پروتئین در قاب دیفرانسیلی ثبت می‌شود (a,iv) که با فلش مشخص شده است). تصویرری از یک ویروس SV۴۰ متصل به لیپیدهای دارای برچسب گانگلیوزید (GM۱) در یک دولایه لیپیدی مصنوعی (b,i). یک تصویر iSCAT از تک ویروئیدهای SV۴۰ که به یک لایه لیپیدی روی یک لایه پوششی (b,ii) متصل شده‌اند. تصویر یک باکتریوفاج که هندسه سر و دم را نشان می‌دهد (c,i). یک مسیر از سر یک باکتریوفاج منفرد در حالی که دم آن به سطح جذب می‌شود (c,ii). پس از تحریک، محتوای DNA سر کپسید در طول زمان خارج می‌شود (c,iii)، همانطور که از طریق کاهش کنتراست iSCAT تعیین می‌شود.

ترتیب‌های روشنایی و تشخیص

در اولین مطالعات iSCAT، فوکوس لیزر در سراسر نمونه اسکن شد و سیگنال iSCAT بر روی یک آشکارساز نقطه

محیط سلولی، امیدبخش است.

پروتئین‌ها

سیگنال iSCAT پروتئین‌ها ۱۰۰۰ برابر کوچکتر از یک ویروس معمولی است زیرا اندازه پروتئین‌های معمولی تنها چند نانومتر است و وزن مولکولی بین چند تا چند صد کیلو دالتون متغیر است. با این وجود، مشخص شد که سطح مقطع پراکندگی یک پروتئین می‌تواند با سطح مقطع جذبی یک مولکول رنگ قابل مقایسه باشد. بنابراین، با توجه به نمایش قبلی ما در مورد جذب تک مولکولی، پروتئین‌های منفرد بدون برچسب نیز باید توسط iSCAT قابل تشخیص باشند.

اولین نتایج در مورد تشخیص iSCAT تک پروتئین‌ها در اوایل سال ۲۰۱۴ برای میوزین ۵a با وزن مولکولی ۵۰۰ کیلو دالتون و یک سری از پروتئین‌های کوچکتر تا BSA در ۶۵ کیلو دالتون گزارش شد (شکل ۲ را ببینید). تجزیه و تحلیل دقیق کنتراست برای پروتئین‌های با اندازه‌های مختلف، همراه با محک‌گذاری فلورسانس تک مولکولی و مطالعات سینتیک اتصال، برای نشان دادن حساسیت عالی iSCAT برای ثبت بدون برچسب پروتئین‌های منفرد با حساسیت جرمی مورد استفاده قرار گرفت. این تکنیک از بسیاری جهات نسبت به دیگر محلول‌های حسگر زیستی برتری دارد. اولاً، میتوان پروتئین‌های منفرد را تا آخرین حد توان حسگر شمارش کرد. دوم اینکه، تشخیص در یک سطح بزرگ پیوسته رخ می‌دهد. این برخلاف چندین روش مدرن است که بر آنتن‌های پلاسمونیک یا ریزحفره‌های نوری تکیه دارند. سوم، این واقعیت که هر ورود پروتئین در مکان و زمان جایگزیده است، اطلاعات ارزشمندی در مورد تعامل پروتئین با بستر ارائه می‌دهد، و در نهایت، تنظیم آزمایشی می‌تواند بسیار فشرده و ساده باشد. با این حال، همانطور که در اکثر پلتفرم‌های حسگر زیستی، از جمله آنهایی که به پلاسمون‌های سطحی، ریزحفره‌ها، یا نوسان‌گرهای مکانیکی وابسته هستند، این ویژگی باید از طریق عملکرد سطحی به دست آید.

خطی بودن کنتراست iSCAT با حجم ذرات نیز آن را به جرم حساس می‌کند، اگر فرض معقولی داشته باشیم که چگالی ذرات بیولوژیکی مانند پروتئین‌ها تفاوت زیادی ندارد. این ویژگی کلیدی اخیراً برای نشان دادن کاربرد iSCAT در طیف‌سنجی جرمی کمی استفاده شده است. علاوه بر این، iSCAT برای نظارت بر پویایی رویدادهای مولکولی مانند تجمع پروتئین، الیگومریزاسیون و اتصال متقابل استفاده شد (شکل ۳ را ببینید). علاوه بر این، iSCAT برای طیف وسیعی از مطالعات پروتئینی دیگر مانند تحرک تک پروتئین‌های موتور میوزین-۵ روی اکتین، مونتاژ دایمرهای منفرد توبولین به یک میکروتوبول در حال رشد، و حرکت پروتئین‌های کوچک پس از فرود بر روی سطح

و فناوری از جمله تصویربرداری زیستی کاربرد دارند. این نانوذرات با قطرهای معمولی چند نانومتر و سطح مقطع خاموشی در مرتبه سانتی‌متر مربع در آزمایش‌هایی با هدف گسترش حساسیت iSCAT فراتر از GNP‌های کوچک مورد استفاده قرار گرفتند. یک ورقه نازک از میکا، که می‌تواند به صورت موضعی از نظر اتمی صاف باشد، به عنوان بستری برای کاهش تغییرات پس زمینه تا حدود ۱ مرتبه قدر استفاده شد. علاوه بر این، فتودیود دوم به عنوان مرجع برای نوسانات شدت لیزر استفاده شد. به این ترتیب، انواع مختلف نقاط تک هسته-پوسته با موفقیت شناسایی شدند، حتی در زمان‌های فوتوبلیکنگ تاریک.

مولکول‌های رنگ

آزمایش‌های iSCAT روی نقاط کوانتومی منفرد به زودی با تشخیص مستقیم بدون مدولاسیون مولکول‌های تک رنگ در حال خاموشی دنبال شد. در اینجا، سرکوب بهتر لیزر و نویز پس زمینه برای رسیدن به حساسیت تشخیص فراتر از بسیار مهم بود. برای رسیدگی به نویز لیزر ابزاری، آشکارسازهای متعادل استفاده شد. برای بهبود پس زمینه، مولکول‌ها در روغن شاخص غوطه‌ور شدند و در انتقال بررسی شدند. اندازه گیری در طول موج‌های مختلف راه را برای طیف سنجی جذبی تک مولکولی هموار کرد. توجه داریم که مولکول‌های رنگ، نقاط کوانتومی و نانوذرات فلزی همگی دارای رزونانس طیفی هستند. با این حال، حتی یک نانوذره دی‌الکتریک با اندازه محدود می‌تواند سیگنال تداخل سنجی بزرگی تولید کند زیرا بزرگی قطبش پذیری α به شدت تحت تأثیر حجم ذره است.

ویروس‌ها

مدت کوتاهی پس از معرفی، iSCAT برای تشخیص ویروس‌ها و ذرات ویروس مانند در سیستم‌هایی مانند کانال‌های میکروسیال، لایه‌های دی‌الکتریک غشاهای لیپیدی مصنوعی (شکل ۲ را ببینید) و اخیراً در سلول‌های بیولوژیکی استفاده شد. علاوه بر این، iSCAT با فلورسانس ترکیب شد تا یک ویروس و یک نقطه کوانتومی متصل به سطح آن را به طور همزمان بررسی کند. این امر امکان به تصویر کشیدن حوزه‌های اتصال نانوسکوپی یک ویروس منفرد را بر روی یک غشای مصنوعی و دنبال کردن حرکت تکان‌شدن و غلتش آن فراهم کرد. در مطالعه دیگری، iSCAT برای تصویربرداری از موقعیت و جهت باکتروفاژها بر روی یک سطح عامل‌دار و برای حل جهش تحریک شده DNA با دقت ۴۲۰۰ جفت باز استفاده شد (شکل ۲ را ببینید). در واقع، iSCAT برای بررسی ویروس‌های منفرد، که معمولاً ابعادی از حدود ۲۰ نانومتر تا فراتر از ۲۰۰ نانومتر با وضوح فضایی بالا با سرعت بالا و برای زمان‌های بسیار طولانی را در یک حالت کاملاً بدون برچسب دارند، به منظور به تصویر کشاندن تعامل آنها با سلول‌ها و

مخلوط شده در غلظت کم در یک لایه دولایه لپیدی مصنوعی که بر روی بسترهای شیشه ای تشکیل شده است متصل می شوند (برای مثال شکل ۴ را ببینید). ذراتی به اندازه ۲۰ نانومتر را می توان با دقت نانومتری با سرعت چند هزار تا یک میلیون فریم در ثانیه جایگزیده کرد و میتوان محدودیت های گذرا در مقیاس نانو را حل کرد. در اینجا، مهم است که در نظر داشته باشیم که دستیابی به دقت جایگزینی بالا از طریق زمان های ادغام طولانی، به عنوان مثال، همانطور که در میکروسکوپ فلورسانس انجام می شود، اطلاعات موقعیت را لکه دار می کند و بنابراین، دینامیک سریع را پنهان می کند.

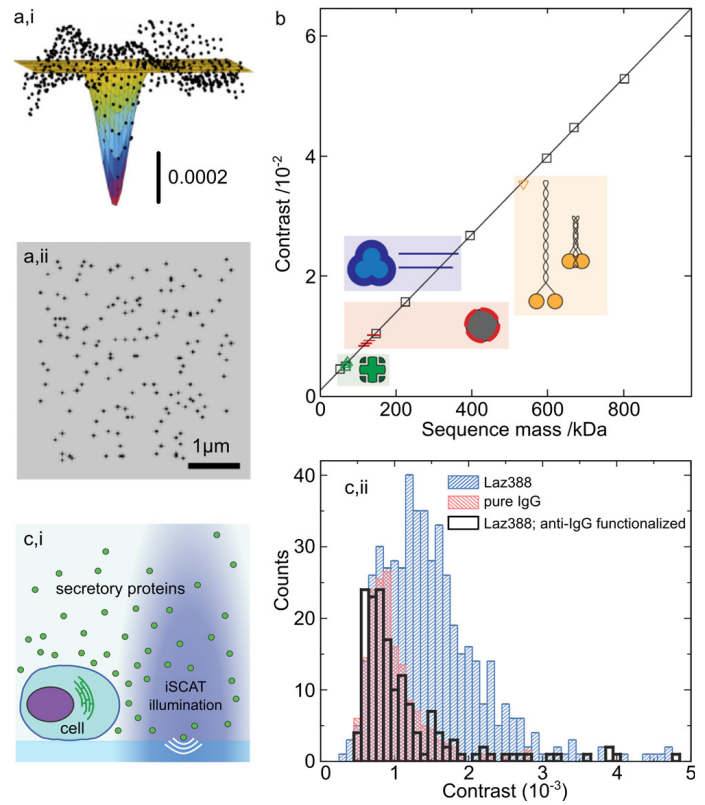
علاوه بر این، بررسی iSCAT GNPs برای تمایز بین تحرک های مختلف لپیدهای منتشر شده در مراحل مختلف یک غشای دولایه به کار گرفته شده است. در اینجا، ما تاکید می کنیم که انجام مطالعات مقایسه ای کمی از روش های اندازه گیری مختلف چالش برانگیز است، زیرا هر استراتژی برچسب گذاری ممکن است یک سوگیری سیستماتیک ایجاد کند که منجر به تغییرات در ضرایب انتشار به دست آمده می شود.

حساسیت بالای iSCAT همچنین می تواند برای تصویربرداری مستقیم از واحدهای چربی کوچک (کوچکتر از اتک) بدون نیاز به برچسب زدن استفاده شود، به عنوان مثال، وزیکول های کوچک تک لایه (SUV). علاوه بر این، اتصال و پارگی چنین SUVهایی با اندازه کمتر از ۲۰ نانومتر در زمان واقعی مشاهده شد و فازهای دینامیکی گذرا در یک غشای پشتیبانی شده مورد بررسی قرار گرفت.

برای جلوگیری از تأثیر بسترهای تقویت کننده بر انتشار لپیدها، غشاهای مدل ایستاده با iSCAT مورد مطالعه قرار گرفته اند. به عنوان مثال، یک غشای لپیدی پیوسته را می توان بر روی یک بستر فوق نازک حاوی مجموعه ای از منافذ به اندازه میکرومتر، که هم غشاهای تقویت شده و هم ساده را تولید می کند، پوشانده شود. مسیرهای iSCAT با وضوح بالا لپیدهای برچسب گذاری شده با GNP تأیید کردند که رویدادهای حبس گذرا نانوسکوپی فقط در قسمت پشتیبانی شده از بستر مشاهده می شوند. یک مزیت مهم iSCAT که مورد مطالعه و بررسی قرار گرفت، توانایی به تصویر کشیدن انتشار در دولایه های لپیدی آماده شده بر روی بخش های پوشش داده شده با طلا از بستر بود، که در آن بررسی فلورسانس با خاموش کردن قوی مختل می شود.

یکی دیگر از گزینه های امیدوارکننده برای بررسی غشاهای آزاد، کار با وزیکول های غول پیکر تک لایه (GUVs) است. بررسی چنین جسم سه بعدی چالش برانگیزتر است، اما نتایج اولیه در مورد انتشار ذرات ویروسی بر روی GUV با قطر در محدوده ده ها میکرومتر به دست آمده است. با

استفاده شده است. کاربرد تشخیص تک پروتئین بدون برچسب شامل بررسی بی درنگ ترشح سلولی است (شکل ۳ را ببینید). این طرح همچنین به ترتیبی گسترش یافته است که پلاسمون های سطحی در یک سطح نازک طلا جایگزین فوتون های آزادانه می شوند.



شکل ۳. تشخیص حساس تک پروتئین ها. (a,i) جایگزینی نانومتری PSF از یک پروتئین واحد. (a, ii) محل های اتصال فوق العاده ای برای بسیاری از آلبومین های شناسایی شده در یک توالی تصویربرداری. (b) رابطه خطی بین سیگنال iSCAT و جرم پروتئین، کالیبراسیون دقیق وزن مولکولی را برای پروتئین های مختلف و کمپلکس های آنها ممکن می سازد. (c,i) تصویری از آرایش آزمایشی برای تشخیص ترشح از یک سلول Laz388 منفرد. (c,ii) هیستوگرام کنتراست (جرم) پروتئین های ترشح شده، که در آن بخش ایمونوگلوبولین (G) (IgG) را می توان شناسایی کرد.

غشاهای لپیدی

مطالعات اولیه iSCAT روی ویروس ها بر روی لایه های لپیدی پشتیبانی شده توسط اندازه گیری های GNP که به عنوان یک برچسب پراکنده برای بررسی انتشار لپید عمل می کنند، دنبال شد. در اینجا، GNPها به لپیدهای مهمان

تصویربرداری از سلول ها و عناصر مرتبط

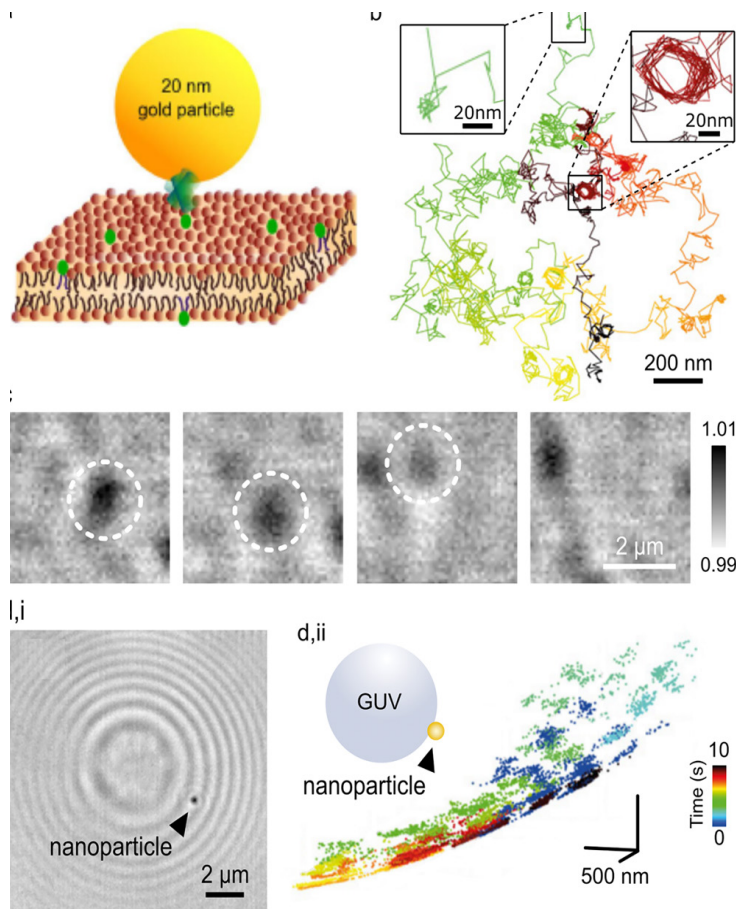
دهه گذشته شاهد احیای تصویربرداری تداخل سنجی برای کاربردهای زیست شناسی سلولی بوده است. تلاش‌های قبلی در هولوگرافی و تصویربرداری فاز کمی، که ویژگی‌های سلولی بزرگ‌تری را به تصویر کشیده اند، اکنون به ساختارهای نانوسکوپی سلول و غشای آن گسترش یافته‌اند. برخی از نمونه‌های فعالیت‌های اخیر شامل پروفیل‌سازی توپولوژی و محل‌های چسبندگی غشایی در پیکربندی‌های میدان وسیع و اسکن کانفوکال و همچنین رشد، اتصال و پس کشیدن پیل‌های باکتریایی است. به طور مشابه، تصویربرداری تداخل سنجی می‌تواند در مورد نانومکانیک غشاهای زیستی، از جمله پیچش زیر نانومتر در سلول عصبی به دنبال اجرای یک پتانسیل عمل، گزارش دهد.

یک کار چالش برانگیز در زیست شناسی سلولی، به تصویر نشان دادن انتشار و انتقال ویروس‌ها، پروتئین‌ها و سایر ذرات زیستی بر روی سطح سلول است. با این حال، تا به امروز، اثرات گذرا در مقیاس نانو سلولی، به دلیل سرعت و مدت زمان اندازه‌گیری محدود، از بررسی رضایت‌بخش یا قانع‌کننده با روش‌های فلورسانس جلوگیری کرده است. در حالی که ویژگی‌های مشخصه میکروسکوپ iSCAT آن را برای رسیدگی به این مسائل بسیار مناسب می‌کند، وجود لکه‌های بزرگی که پس‌زمینه تولید شده توسط غشای سلولی و بدنه آن ایجاد می‌شود، چالشی دلهره‌آور است. با این وجود، تلاش‌های اخیر نشان داده‌اند که با تجزیه و تحلیل مناسب داده‌ها می‌توان سیگنال iSCAT مورد نظر را رمزگشایی کرده و مسیرهای سه بعدی پروتئین‌ها و ویروس‌ها را بررسی کند (شکل ۵ را ببینید). به طور خاص، بررسی سه بعدی iSCAT یک پروتئین گذرنده روی یک سلول زنده، جزئیات بی‌سابقه‌ای را در مورد تحرک ناهمگن، محصور شدن نانوسکوپی در ساختارهای شبکه‌ای شبه کلاتین و انتشار مستقیم در طول فیلوپودیا در طول زمان‌های طولانی آشکار کرده است.

بحث و دیدگاه

سیگنال‌های تداخل سنجی در قلب بسیاری از تکنیک‌های تصویربرداری، از جمله میکروسکوپ میدان روشن مرسوم، قرار داشته‌اند. با این حال، کاربرد اخیر این روش‌ها برای تشخیص، تصویربرداری و بررسی نانو اجسام کوچک به اندازه پروتئین‌ها و مولکول‌های منفرد، فصل جدیدی را در میکروسکوپ تحت عنوان iSCAT گشوده است که بر اهمیت پراکندگی به‌عنوان مکانیسم تعامل مرکزی تأکید می‌کند.

استفاده از بررسی iSCAT، نانوذرات را می‌توان با دقت نانومتری در همه ابعاد در یک محدوده گسترده جایگزیده کرد (شکل ۴ را ببینید).



شکل ۴. مطالعه iSCAT دو لایه لیپیدی. (الف) شماتیک یک GNP منفرد لیپیدها را از طریق یک پیوند دهنده در یک غشای دولایه لیپیدی. (ب) مسیر انتشار یک لیپید غشایی در طول ۵ ثانیه ثبت شده در ۱۰۰۰ فریم در ثانیه، که نمونه‌هایی از محصور شدن را در هندسه‌های نانومقیاس نشان می‌دهد. (ج) توالی تصویری از یک نانودامنه مرتب مایع گذرا (که با یک دایره چین مشخص شده است) که در غشای دولایه لیپیدی اطراف ناپدید می‌شود، (d,i) حلقه‌های نیوتن در تصویر iSCAT با میدان وسیع از یک GUV ظاهر می‌شوند. یک نانوذره پلیمری با پوشش Tat (که با فلش مشخص شده است) به سطح بیرونی متصل می‌شود. (d,ii) شماتیک یک نانوذره متصل به GUV، و یک مسیر انتشار سه بعدی نانوذره پلیمری پوشش داده شده با Tat، که پراکندگی براونی را روی یک سطح کرووی نشان می‌دهد. کدگذاری رنگ نشان دهنده پیشرفت زمانی است.

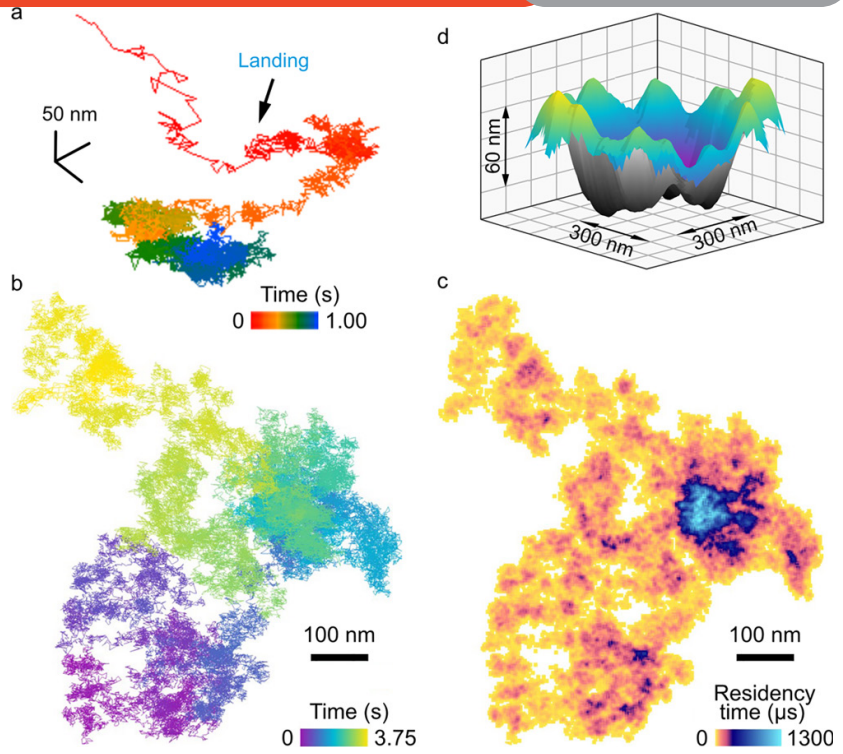
مقطع پراکندگی نانوذره، شدت روشنایی و انتخاب آشکارساز تعیین می‌شود. عامل تهدید کننده اصلی برای تصویربرداری iSCAT دینامیک پس‌زمینه است که مخصوص نمونه مورد مطالعه است: حساسیت بالای iSCAT به مقدار نانو اسکویی ماده به این معنی است که کوچک‌ترین تغییرات در مسیر نوری بر روی پس‌زمینه حک می‌شود.

پیشرفت در فناوری‌های آشکارساز، تجزیه و تحلیل داده‌ها، پردازش تصویر و یادگیری ماشینی نویدبخش محدودیت‌های iSCAT است. به طور خاص، بررسی سه بعدی طولانی مدت نانوذرات مانند ویروس‌ها در محیط‌های سلولی پیچیده تر و بافت نازک، مزیت بزرگی برای تحقیقات اساسی پزشکی خواهد بود. برخی از چالش‌ها در دستیابی به این اهداف و همچنین راه حل‌های ممکن در روش‌هایی مانند هولوگرافی، تصویربرداری فاز کمی یا تصویربرداری در رسانه‌های پراکنده مشترک است. برای این منظور، رویکردهایی مانند میکروسکوپ دو رنگ و مهندسی جبهه موج نویدهای جالبی برای فشار دادن به محدودیت‌های میکروسکوپ iSCAT دارند. بنابراین، باید دید iSCAT تا چه حد ممکن است به تصویربرداری بدون برچسب از ساختارهای سلولی به عنوان یک کل کمک کند، یعنی فراتر از بررسی نانوذرات جدا شده.

از نقطه نظر فن آوری، سادگی معماری میکروسکوپ iS-CAT آن را برای کوچک سازی در یک ابزار فشرده یا ادغام در ایستگاه‌های میکروسکوپ تجاری مناسب می‌سازد. بنابراین می‌توان انتظار داشت که iSCAT تأثیر گسترده‌ای در نانوزیست‌شناسی، تشخیص، تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی و تحقیقات مواد داشته باشد.

شکل ۵. بررسی iSCAT روی سلول زنده. (الف) مسیر سه بعدی ویروس واکسینیا که با سطح سلول زنده HeLa در تعامل است. مشاهده می‌شود که این ویروس بلافاصله در مقیاس نانو محصور می‌شود. مسیر ثبت شده در ۵۰۰۰ فریم بر ثانیه. (ب) یک مسیر طولانی از ۷۵۰۰۰ نقطه داده ثبت شده از یک پروتئین غشایی نشاندار شده با GNP روی یک سلول زنده HeLa، با دقت چند نانومتری بررسی شده است. (ج) سکونت انباشته موقت پروتئین، مناطق حبس طولانی مدت را تأیید می‌کند. (د) سطح درون‌یابی سه‌بعدی یک مسیر که محصور شدن پروتئین در مقیاس نانو را بر روی سطح غشاء نشان می‌دهد، مطابق با محصور شدن در یک گودال کلاترین قبل از اندوسیتوز.

وضعیت فعلی در iSCAT به سنجش ذرات زیستی بدون برچسب به کوچکی حدود ۵۰ کیلو دالتون بر روی سطوح کاملاً مشخص مانند شیشه پوششی عملکردی در عرض حدود صد میلی ثانیه دست می‌یابد. در یک غشای سلول زنده، نانوذرات طلا به کوچکی ۲۰ نانومتر به صورت سه بعدی با وضوح زمانی ۵۰ میکروثانیه و تفکیک مکانی حدود ۵ نانومتر بررسی شده‌اند. تاکید بر این نکته حائز اهمیت است که از آنجایی که کمی کردن محدودیت‌های میکروسکوپ فلورسانس به طور کلی وجود ندارد، به روشی (به عنوان مثال، سرعت و حساسیت به انتخاب فلوروفور بستگی دارد)، به طور مشابه نمی‌توان قابلیت‌های iS-CAT را به صورت جدول بندی شده ساده بیان کرد. محدودیت در حساسیت و عملکرد iSCAT در تصویربرداری و بررسی نانوذرات منفرد توسط نسبت سیگنال به نویز اعمال می‌شود که به نوبه خود توسط پارامترهایی مانند سطح



نویسنده: نرگس بامداد

ماشین لرنینگ

چکیده :

پیشرفت های اخیر در یادگیری ماشین (ماشین لرنینگ) (ML) ، ابزار های جدیدی را ، برای دستیابی به بینشی جدید از مجموعه داده های بزرگ و به دست آوردن مجموعه داده های کوچک به طور مؤثرتر ارائه می دهد.

محققان در علم نانو برای مقابله با چالش ها در بسیاری از زمینه ها ، با استفاده از این ابزار ها در حال آزمایش و تحقیق اند . علاوه بر پیشرفت ماشین لرنینگ در علم نانو، علم نانو ، پایه و اساس سخت افزار محاسباتی نوروامورفیک را برای گسترش اجرای الگوریتم های ماشین لرنینگ فراهم می کند .

در این بررسی کوتاه، ما برخی از تلاش های اخیر برای برقراری ارتباط بین ماشین لرنینگ و جوامع علم نانو را با تمرکز بر سه نوع تعامل مورد تاکید قرار می دهیم:

استفاده از ML برای تجزیه و تحلیل و دستیابی به بینش های جدید از مجموعه داده های بزرگ علم نانو

استفاده از ML برای تسریع در کشف مواد، از جمله استفاده از یادگیری فعال برای هدایت طراحی تجربی

المان های ممریستور (مقاومت حافظه دار) در علم نانو برای فهمیدن سخت افزارهای متناسب با ML

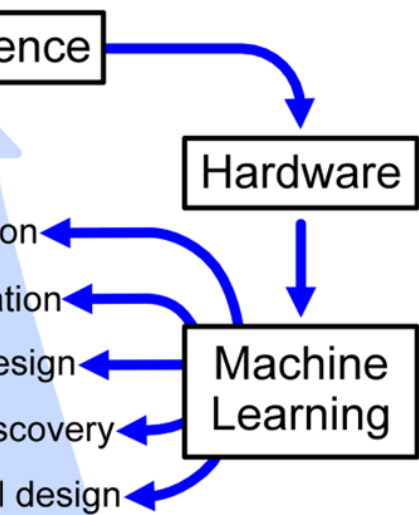
ما با بررسی چالش ها و فرصت ها برای تعاملات آتی بین محققان علم نانو و ML مقاله را به پایان میرسانیم .

متن اصلی :

در علم نانو آزمایش های توان بالا توسط سائز کوچک نمونه های نانومقیاس و ابزارهای تصویربرداری سریع و با وضوح بالا که به طور فزاینده ای در حال گسترشند ، امکان پذیر شد . به عنوان مثال در نانوفوتونیک و

خواص مواد کاتالیزور به طور سیستماتیک در سرتاسر همان سوپسترا در سائز ویفر متنوع شده و در محل با استفاده از [میکروسکوپ] پروبی روشی با قدرت تفکیک بالا و تکنیک های میکروطیف سنجی نوری یا الکترونی مشخص شده اند . این روش ها یا روش های مشابه می توانند مجموعه ای از داده ها را تولید کنند که برای محققان بسیار وسیع و پیچیده اند و نمی توانند به صورت ذهنی بدون کمک های محاسباتی تجزیه و تحلیل کنند. با این حال، این داده ها سرشار از روابطی اند که محققان مایل به درک آنهاند. ماشین لرنینگ ، محققان را قادر میسازد تا مجموعه داده های بزرگ را توسط

مدل های آموزشی آنالیز کنند که میتوانند برای طبقه بندی کردن مشاهدات در گروه های مجزا ، پی بردن به ویژگی هایی که معیار عملکرد را تعیین می کند و پیش بینی نتیجه آزمایش های جدید ، استفاده شوند . علاوه بر این حتی در زمینه هایی که این قبیل متد های داده های فراوان رایج نیستند ، ماشین لرنینگ میتواند به محققان در طراحی آزمایش ها برای بهینه سازی عملکرد یا آزمون فرضیه ها به طور مؤثرتر کمک کند. از نانو پتوالکترونیک گرفته تا



کاتالیز و نانویوتکنولوژی ، ML نحوه جمع آوری، آنالیز و تفسیر داده های محققان را تغییر شکل می دهد. این روش ها احتمالاً به استاندارد های جدیدی تبدیل می شوند که برای هر زمینه مکمل طراحی هستند که امار در حال حاضر در تحقیقات علمی این کار را ایفا میکند .

در عوض علم نانو این پتانسیل را دارد به واسطه ی توسعه سخت افزار الکترونیکی

یا فوتونیک که بتواند الگوریتم ها را کارآمدتر از ساختارهای محاسباتی مرسوم پیاده سازی کند از ماشین لرنینگ بهره برد . تعمیق این رابطه منحصر به فرد (شکل ۱) چیزهای زیادی برای ارائه هر دو جامعه تحقیقاتی دارد.

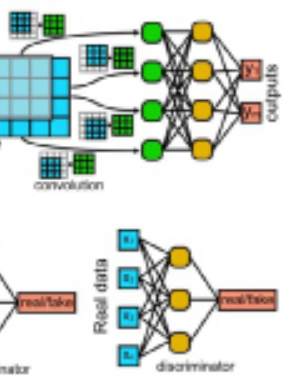
توضیحات زیر شکل ۱.

طرحی که نشان می دهد چگونه حوزه های علم نانو و یادگیری ماشین از طریق داده ها و سخت افزار تعامل دارند.

در سمت چپ، علم نانو داده هایی را تولید می کند که همراه با ماشین لرنینگ ، عملکردهای مختلفی را برای پیشبرد تحقیقات علم نانو بازخورد می دهد.

در سمت راست، علم نانو به اجزای سخت افزاری در مقیاس نانو کمک می کند که می توانند با ممکن کردن ساختارهای پردازشی جدید ، موضوع ماشین لرنینگ را جلو ببرند.

به طور کلی، ML شامل رویکردهای الگوریتمی برای طبقه بندی داده ها، شناسایی روابط تجربی درون داده ها و پیش بینی پیامدهای این روابط در داده های جدید است. این الگوریتم ها از خود داده ها یاد می گیرند تا دقت پیش بینی های خود را معمولاً با کمینه کردن یک تابع خطای ریاضی ، اصلاح کنند .



نشریه نانو آمیک - شماره ۱ - پاییز ۱۴۰۰

بدون نظارت بر روی داده‌هایی که برچسب‌گذاری نشده است، تصحیح می‌شود. ریاضی‌دانان و دانشمندان حوزه کامپیوتر از طریق فعالیت‌های گسترده، الگوریتم‌ها برای دسته‌مسائل رایج می‌توانند به سرعت با استفاده از محصولات سخت‌افزارها با تولید انبوه و اغلب پلتفرم‌های متن‌باز (منبع باز) اعمال شوند. حتی شبکه‌های عصبی مصنوعی (ANN)، یک رده بندی الگوریتم‌های چندمنظوره و اخیراً محبوب، اکنون در دسترس محققان علوم نانو قرار گرفته است تا مشکلات حوزه‌های خودشان را حل کنند.

در این مقاله مروری کوتاه، که نمی‌تواند جامع باشد، ما تقاطع بین ML و علم نانو را بررسی می‌کنیم و سه دسته از تعاملات در حال گسترش را برجسته می‌کنیم (شکل ۲):

(۱) استفاده از ابزارهای ML در علم نانو برای تجزیه و تحلیل داده‌ها.

تولید و متروالوژی نانوالکترونیک برای مدارهای مجتمع (ICs) در اینجا به عنوان یک مورد پژوهشی مورد توجه قرار گرفته است.

(۲) کشف مواد جدید در مقیاس نانو با استفاده از ML برای طراحی معکوس و طراحی آزمایش‌ها.

مواد دو بعدی جدید به عنوان یک مطالعه موردی مورد بحث قرار می‌گیرند.

(۳) چگونه علم نانو می‌تواند ML را به واسطه توسعه سخت‌افزار جدید توانمند کند.

به طور خاص، ممریستورهای نانومقیاس، همراه با دیگر ساختارهای نوظهور از جمله نانوفوتونیک، پتانسیل ایجاد یک پلتفرم سخت‌افزاری متناسب با ML را دارند. در نهایت، با بحث در مورد چالش‌ها و فرصت‌هایی که در رابط بین علم نانو و ML به وجود می‌آیند، نتیجه‌گیری می‌کنیم.

۱. ماشین لرنینگ برای تجزیه و تحلیل مجموعه داده‌های بزرگ.

هنگامی که بسیاری از شبیه‌سازی‌ها یا اندازه‌گیری‌ها به عنوان داده‌های آموزشی در دسترس هستند، ML می‌تواند برای شناسایی ویژگی‌های داده‌های سیستم‌های مقیاس نانو استفاده شود. معمولاً دانشمندان این ویژگی‌ها را با مدل‌های فیزیکی تفسیر می‌کنند که آزمایش‌های بیشتری را پیشنهاد می‌کنند. این تعامل اساسی‌ترین نقشی را که ML می‌تواند در متدهای علمی ایفا کند؛ نشان می‌دهد. تجزیه و تحلیل طیف‌ها، تصاویر، و نتایج بیولوژیکی.

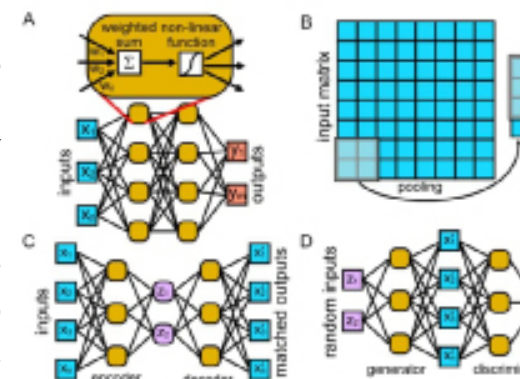
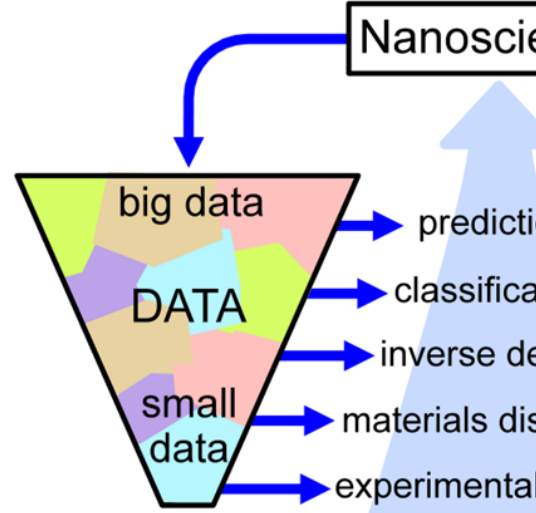
ماشین لرنینگ به طور گسترده‌ای به شناسایی و طبقه بندی ویژگی‌های کلیدی در مجموعه داده‌های علم نانو کمک می‌کند. به عنوان مثال، در طیف‌سنجی اشعه ایکس، یک

از آنجایی که یادگیری را می‌توان به عنوان تغییر رفتار بر اساس تجربه گذشته تعریف کرد، در مورد ML که به شکل داده‌های آموزشی (Training data) ارائه می‌شود، به طور گسترده از تکنیک‌های رگرسیون پایه تا پیشرفته ترین رویکردها تعریف می‌شود. الگوریتم‌ها برای رسیدگی به دسته‌هایی از مسائل نوشته می‌شوند و سپس برای یک کار خاص بر اساس نوع داده‌های موجود آموزش داده می‌شوند. برای آموزش یک الگوریتم توسط یادگیری نظارت شده، داده‌ها

باید برچسب‌گذاری شوند، به این معنی که هر قطعه داده شامل یک ورودی (به عنوان مثال، پارامترهای آزمایش یا طراحی یک ماده) و یک خروجی (به عنوان مثال، نتیجه یک آزمایش یا یافتن [خواص موادی که سودمند است])

است. الگوریتم ویژگی‌های ورودی مجموعه داده را می‌گیرد و مدلی (بر اساس فرضیات داخلی) می‌سازد که خروجی مجموعه داده را با کمترین خطای ممکن تولید می‌کند. این مدل که فقط مشخص کردن مسیر ورودی به خروجی است، می‌تواند زمانی برای پیش‌بینی خروجی‌ها استفاده شود که ورودی‌هایی به آن داده می‌شود که در داده‌های آموزشی (training data) گنجانده نشده.

برای یادگیری نظارت شده، ویژگی‌های ورودی داده‌ها باید از پیش تعیین شده و توسط الگوریتم انتخاب نشده باشند. پیش‌بینی و طبقه بندی دو وظیفه هستند که معمولاً توسط ML نظارت شده یا یادگیری نظارت شده انجام می‌شوند. از طرف دیگر، اگر اطلاعاتی در مورد خروجی در داده‌ها وجود نداشته باشد، یادگیری بدون نظارت همچنان می‌تواند برای کشف روابط مورد استفاده قرار گیرد. خوشه بندی و آنالیز مؤلفه‌ها وظایفی هستند که معمولاً از طریق یادگیری بدون نظارت انجام می‌شوند. یادگیری همچنین می‌تواند نیمه نظارتی باشد، که در آن، مدل ابتدا با یادگیری نظارت شده بر روی داده‌های برچسب‌گذاری شده تولید می‌شود و سپس توسط یادگیری



کار توسط یک CNN که در مورد رنگ مشاهده شده از ساختارها برای دستیابی به تراکم اطلاعات زیاد و توانایی و نیرومندی در برابر نقص‌های ساخت، آموزش دیده است

نانویوتکنولوژی نیز تمرکز اصلی برای کاربرد ML بوده است. یک مثال اولیه آموزش یک شبکه عصبی مصنوعی برای مطالعه جذب ۱۰۹ نوع نانوذرات به سلول‌ها به منظور پیش‌بینی سمیت آنها توسط ترکیب شیمیایی آنها بود. اخیراً، فرآیند مشابهی اجرا شد که در آن نانوذرات به موش‌های صحرایی تزریق و سپس جداسازی شدند تا ترکیب پروتئین‌هایی که سطح آن‌ها را نشان دار میکند، مشخص شود. این اطلاعات پروتئومیک، همراه با سرنوشت نانوذرات درون موش، سپس برای آموزش یک ANN برای پیش‌بینی سرنوشت نانوذرات مورد استفاده قرار گرفت.

در ترکیب با یک تراشه نانو سیالی که می‌تواند انواع نشانگرهای زیستی را شناسایی کند، ML برای تفسیر داده‌های بیان ژن از آگزوزوم‌ها برای طبقه‌بندی وضعیت بیماری بیماران استفاده شده است. به طور کلی‌تر، آنالیز محتوای بیوپسی‌های مایع با فعال‌سازی ML، شتاب سریعی را در سال‌های اخیر تجربه کرده است که توسط درجه بالای ارتباط بالینی و پیچیدگی ذاتی سیستم‌ها تأمین می‌شود.

دکانولوشن اجزاء در سیگنال‌های مختلط.

آزمایش‌ها اغلب اثر جمعی بسیاری از مؤلفه‌های منفرد را اندازه‌گیری می‌کنند، بنابراین دکانولوشن سیگنال‌های ترکیبی پیچیده با اطلاعات اولیه کمی، یک کار تحلیلی رایج است. رویکردهای مربوط به این مشکل، که به عنوان جداسازی کور سیگنال منبع (BSS) شناخته می‌شود، بر اساس آمار داده‌ها، مانند ماتریس کوواریانس است. به عنوان مثال، تحلیل مؤلفه اصلی (PCA) بردارهای ویژه ماتریس کوواریانس را شناسایی می‌کند تا مشخص کند کدام ترکیب خطی از متغیرهای ورودی منحصر به فردترین اطلاعات را رمزگذاری می‌کند. چنین فرآیندهایی در میکروسکوپ پروب روبشی برای حذف سریع نویزها و فشرده‌سازی داده‌ها با استفاده از تمام کانال‌های داده موجود استفاده شده است. علاوه بر PCA، که به طور صریح داده‌ها را طبقه‌بندی نمی‌کند، آنالیز تشخیصی خطی (LDA) ترکیب خطی پارامترهایی را شناسایی می‌کند که به طور بهینه داده‌ها را طبقه‌بندی می‌کند. LDA با یک سیستم نانو سیال برای تفسیر داده‌های بیان ژن از آگزوزوم‌ها برای طبقه‌بندی وضعیت بیماری بیماران استفاده شده است.

یک تکنیک مرتبط، تحلیل مؤلفه‌های مستقل (ICs) است که بردارهای پایه غیر متعامد را شناسایی می‌کند. این‌ها همبستگی‌ها در داده‌ها را به بهترین صورت، از جمله آمار

ANN (شکل سه A) بر روی طیف‌های جذبی ریزساختار پرتو ایکس شبیه‌سازی شده (EXAFS) که توسط همانندسازی‌های دینامیک مولکولی ایجاد شده، آموزش داده شد. این تحلیل جدید نشان داد که اثرات سطحی ترتیب اتمی نانوبلورهای PdAu و در نتیجه خواص کاتالیزوری آنها را تغییر می‌دهد. سپس، با استفاده از این مدل آموزش‌دیده، محققان توابع توزیع شعاعی جزئی را استخراج کردند که بینشی را در مورد ساختار شیمیایی فراتر از

the first atomic coordination shell به دست آورد.

این تحلیل جدید نشان داد که اثرات سطحی the atomic ordering of PdAu nanocrystals و در نتیجه خواص کاتالیزوری آنها را تغییر می‌دهد. در مثالی از طیف‌سنجی فوتولومینسانس، یادگیری نظارت شده بر روی داده‌های تجربی برای استخراج توزیع نرخ پوسیدگی در نانوبلورهای CsPbBr₃ بدون اینکه مجبور به در نظر گرفتن شکل عملکردی این توزیع شوند، استفاده شد.

توزیع حاصله به خوبی توسط سه نوع از گونه‌های تابنده پیشنهاد شده در این نانوبلورها توضیح داده شد.

در آنالیز تصاویر، که درجاتی از همبستگی فضایی دارند، شبکه‌های عصبی کانولوشن (CNN) که توسط یادگیری نظارت شده آموزش داده شده‌اند، بسیار موفق بوده‌اند (شکل ۳B)

اینها ANN‌هایی هستند که عملیات داخلی آنها محدود شده است به طوری که آنها اساساً همبستگی‌های موضعی را در داده‌ها یاد می‌گیرند و مدل‌های آنها نسبت به انتقال‌های کوچک (small translations) تغییر نمی‌کند. بنابراین آنها برای شناسایی ویژگی‌های تصویر، که به همبستگی‌های فضایی موضعی بستگی دارند، مناسبند. برای مثال، اسکایرمیون‌ها با استفاده از تصاویر میکروسکوپ الکترونی عبوری لورنتس TEM مورد مطالعه قرار گرفتند و فازهای ماده در شبیه‌سازی‌های مونت کارلو سیستم‌های Ising یا مدل‌های

square spin-ice شناسایی شدند. با اینکه یک ANN کاملاً متصل می‌توانست فازها را با یک پارامتر نظم ساده شناسایی کند، یک CNN برای آنالیز صحیح مدل‌های چرخشی پیچیده‌تر که خالی از پارامتر نظمند، مورد نیاز بود. این امکان وجود دارد که تمرکز محدود CNN بر همبستگی‌های فضایی موضعی به آن اجازه دهد تا ویژگی‌های متمایز بین فازها را کارآمدتر از یک ANN کاملاً متصل یاد بگیرد. با این حال، چنین فرضیه‌ای هنوز برای تأیید باقی مانده است. قابلیت‌های طبقه‌بندی تصویر CNN‌ها و کاربرد آنها برای تشخیص الگو نیز در ذخیره سازی داده‌ها به کار گرفته شده است. اطلاعات کدگذاری شده در ساختارهای زیرطول موج عمیق بازیابی شد این

مرتبه بالاتر نسبت به کوواریانس‌ها، توجیه می‌کنند. به عنوان مثال، طیف‌سنجی پراش انرژی پرتو ایکس مبتنی بر میکروسکوپ الکترونی (EDS) مدت‌هاست که برای تعیین نقشه‌های عنصری استفاده می‌شود و اخیراً برای شناسایی فازها گسترش یافته است.

در علم نانو، ICA برای تفسیر داده‌های EDS و شناسایی فازهای چند عنصری مانند Fe_2O_3 و آلیاژ PtFe در نانو ذرات هسته-پوسته ای و شناسایی نانوسیم‌های Au_{12} رشد یافته بر روی بستر InSb استفاده شده است.

تکنیک‌های مشابهی نیز برای تفسیر طیف‌های اتلاف انرژی الکترونی نانومکعب‌های اکسید آهن برای دستیابی به نقشه‌برداری شیمیایی سه بعدی از حالت‌های اکسیداسیون آهن به کار گرفته شده است.

در حالی که PCA، LDA و ICA اشکال نسبتاً ساده‌ای از یادگیری بدون نظارت هستند، استفاده گسترده از آنها گام مهمی در رواج آمارهای پیشرفته در تحقیقات علم نانو است. مقایسه عمیق‌تری از PCA، LDA و ICA، همراه با فرمالیسم ریاضی برای این رویکردها، در کتاب‌های درسی یادگیری آماری یافت می‌شود و اخیراً در نوشتار وابسته به استفاده از آنها در طبقه‌بندی الکتروانسفالوگرام (نوار مغز) ارائه شده است.

مطالعه موردی: یادگیری ماشین برای مترولوژی نانو الکترونیک.

اخیراً، ML برای رسیدگی به چالش‌های عمده در تولید دستگاه‌های نانومقیاس در مقدار وسیع برای مدارهای مجتمع (ICs) استفاده شده است. هنوز هم کوچک سازی، تکامل فناوری IC را با ضخامت ترانزیستور به طور مداوم افزایش می‌دهد، زیرا این فناوری به سوی کامل شدن می‌رود. با این حال، ساخت ترانزیستور در حال حاضر با برخی از شدیدترین چالش‌ها در زمینه فوتولیتوگرافی، مواد جدید، تحلیل عیوب و ساختار دستگاه مواجه است. آی سی های نیمه هادی مبتنی بر فرآیندهای تولید پیچیده ترند که در مقیاس نانو توسط بسیاری از ابزارهای

به هم پیوسته محقق می‌شوند که مجموعه عظیمی از داده‌ها، به ویژه داده‌های اندازه‌شناسی مربوط به خواص و عملکرد ساختارهای ساخته شده را تولید می‌کنند.

با توجه به ماهیت و بعد بالای این داده‌ها، اقدام بهینه به موقع بر روی داده‌های موجود، یک چالش بزرگ با پیامدهای عمیقی بر هزینه دستگاه است. برای مثال، مرحله پیشین خط (FEOL) نشان‌دهنده زمانی است که بهترین ویژگی‌ها روی ویفر ساخته می‌شوند و مترولوژی در این

مرحله به منظور بررسی شاخص‌های اجرای موفقیت‌آمیز استفاده می‌شود. در اینجا، الزامات عدم قطعیت برای تشخیص و طبقه‌بندی خطا فراتر از توانایی تکنیک‌های مترولوژی درون خطی است. شبکه‌های عصبی مصنوعی آموزش دیده بر روی بازخوانی ابزارهای بازرسی درون خطی می‌توانند مدل‌سازی پیش‌بینی‌کننده‌ی اندازه‌گیری‌های پیچیده را زمانی که سیستم مترولوژی وضوح کافی ندارد، ارائه دهند. برای مثال، پیش‌بینی دقیق ابعاد بحرانی مبتنی بر شبکه عصبی مصنوعی (CD) در ترانشه‌های زیر ۴۰ نانومتر برای مقاومت شدید در برابر اشعه ماوراء بنفش نشان داده شده است، جایی که یک ANN برای پیش‌بینی خطای CD، مقاومت در برابر انقباض و مقاومت خط فلزی در فرآیند اولیه خط لوله استفاده شد. با بهره‌گیری از همبستگی‌های فضایی ذاتی تصاویر، CNN ها با موفقیت برای بهبود دقت در طبقه‌بندی نقشه‌های ویفر و تشخیص خطا در طول رشد لایه‌های نازک ساخته شده با استفاده از رسوب بخار شیمیایی به کار گرفته شده اند. به جای بازرسی هر مکان روی یک نمونه، اخیراً در پردازش نیمه‌رسانا، مترولوژی مجازی (VM) است که در آن مجموعه‌ای از ویفرها نمونه‌برداری و برای آموزش مدل‌هایی استفاده می‌شوند که فرآیند داده‌های حسگر را با معیار عملکرد مورد علاقه مرتبط می‌کنند.

از آنجایی که پردازش داده‌های سنسور همیشه در دسترس هستند، اگر چنین روابطی را بتوان به سرعت و با دقت یاد گرفت، به طور بالقوه نشان‌دهنده شتاب سریع در ساخت نانوساختارهای پیچیده است. چنین مترولوژی با استفاده از الگوریتم‌های ML می‌تواند نقص‌ها را مشخص کند و ساختارهای تراشه‌های پیشرفته را اندازه‌گیری کند. با پیشرفت فناوری، بازرسی و مترولوژی مبتنی بر ML برای همبستگی جریان‌های پردازش، مترولوژی پیش‌بینی‌کننده و آنالیز بازده اهمیت بیشتری پیدا می‌کند.

۲. یادگیری ماشین برای طراحی و کشف.

پیش‌بینی خواص یک ماده یک چالش اصلی در علم مواد و شیمی است.

نانومواد حتی پیچیده‌تر هستند: ساختار مواد در مقیاس نانو باعث می‌شود که خواص متفاوتی نسبت به هم‌تایان عمده خود داشته باشند و امکان ساخت ساختارهای ناهمگن یا فرامواد که شامل چندین ماده هستند را می‌دهد. در مواجهه با این فضای پارامتری گسترده، ML می‌تواند به پیش‌بینی مواد جدید، بهینه‌سازی ساختارها و حتی برنامه‌ریزی آزمایش‌ها کمک کند.

یکی از حوزه‌های تاثیرگذار طراحی و کشف، طراحی معکوس یا یافتن مجموعه‌ای از پارامترها است که نتیجه دلخواه را ایجاد می‌کند.

طراحی معکوس و شبکه های متخاصم در نانوفوتونیک.

فرامواد نوری و نانوفوتونیک زمینه‌هایی هستند که فضای طراحی آزمایشی در آن‌ها به دلیل در دسترس بودن ابزارهای لیتوگرافی با وضوح بالا برای ساخت ساختارهای پیچیده گسترده است. اگرچه یک رویکرد مرسوم برای اندازه‌گیری خواص نوری یک نانو ساختار معین از نظر مفهومی ساده است، ولی طراحی معکوس بسیار دشوار است زیرا وجود یا منحصر به فرد بودن یک طرح قابل قبول نمی‌تواند تضمین شود.

یک رویکرد برای پرداختن به این چالش، آموزش یک ANN به روش نظارت شده با استفاده از ترکیبات ورودی/خروجی شناخته شده و سپس استفاده از ANN برای تکرار از طریق پارامترهای ورودی ناشناخته است تا زمانی که یک نتیجه دلخواه پیش‌بینی شود. چنین رویکرد آزمون و خطا برای طراحی پاسخ‌های نوری مناسب نانوذرات چند لایه به کار گرفته شد. این رویکرد از این واقعیت بهره می‌برد که ارزیابی یک ANN آموزش‌دیده معمولاً بسیار سریع‌تر از اجرای یک الگوریتم بهینه‌سازی brute-force است که ترکیب احتمالی پارامترها را با استفاده از یک فرآیند مبتنی بر فیزیک ارزیابی می‌کند. در اینجا، این تسریع عمل به دست آمد زیرا گرایان را می‌توان به صورت تحلیلی برای ANN پیدا کرد در حالی که باید به صورت عددی برای الگوریتم بهینه سازی محاسبه شود. با این حال، همانطور که این مطالعه اشاره می‌کند، توافق بین ANN و حل عددی، که در اینجا با استفاده از روش ماتریس انتقال محاسبه می‌شود، همیشه باید تأیید شود. در حالی که این رویکرد را می‌توان به عنوان تکیه شدید بر رگرسیون برای تولید راه‌حل‌های طراحی معکوس تعبیر کرد، روش‌های دیگری که قوی‌تر بر اصول فیزیکی برای ساده‌سازی یا کاهش فضای پارامترها تکیه می‌کنند نیز برای تأثیرگذاری زیاد استفاده می‌شوند. رویکرد متفاوتی که در طراحی متاسطح‌ها مورد بررسی قرار گرفته، از یک شبکه عصبی عمیق آباشاری (DNN) استفاده می‌کند که در آن دو شبکه آموزش داده می‌شوند، یکی که هر طرح را به یک خروجی می‌نگارد و دیگری که خروجی را به طرح‌ها ترسیم می‌کند، به نحوی که استفاده از جفت رمزگذار-رمزگشا در DNN برای کاهش پارامتر منعکس می‌شود. این معماری معمولاً به عنوان رمزگذار خودکار شناخته می‌شود و برای کاهش ابعاد داده‌ها استفاده می‌شود (شکل ۳C). این شبکه‌ها الگوهای کاندید را تولید کردند که با طیف‌های مطلوب با دقت بالا مطابقت داشت و به کشف متاسطح‌ها با پاسخ‌های نوری مناسب سرعت می‌بخشد. علاوه بر این، یک مدل مبتنی بر یادگیری عمیق، شامل دو شبکه عصبی دو طرفه که توسط یک استراتژی استکینگ جزئی فراهم می‌شوند، برای بهینه‌سازی فرامواد کایرال سه‌بعدی با پاسخ‌های کایروپتیکی قوی در طول موج‌های از پیش

تعیین شده استفاده شد. در اصل، این نوع مدل می‌تواند با توضیح دادن روابط پیچیده بین ساختارهای فراماده و پاسخ نوری آن‌ها، بینشی در مورد زیربنای فیزیکی به دست آورد که سازه‌ها و ویژگی‌های آن‌ها را به هم متصل می‌کند.

راه دیگر برای رسیدگی به مشکلات معکوس از طریق استفاده از شبکه‌های مولد تخصصی (GANs) است که اخیراً به عنوان یک استراتژی یادگیری بدون نظارت اختراع شده (شکل ۳D). GAN از دو شبکه تشکیل شده است، یک مولد که توزیع پارامترها را حدس می‌زند و یک متمایزکننده که کیفیت هر حدس را با مقایسه آن با داده‌های بدون برچسب موجود ارزیابی می‌کند. GAN‌ها برای طراحی ساختارهای نانوفوتونیک استفاده شده‌اند که دارای پاسخ‌های طیفی دقیق تعریف شده توسط کاربر هستند. در این مورد، استفاده از یک GAN با این تمایل ایجاد شد که به ساختارهای طراحی شده اجازه داده شود که نیازی به ورودی از دانشمند متخصص نداشته باشند. کاربرد سریع GAN‌ها پس از اختراعشان نشان می‌دهد که جامعه علم نانو برای اتخاذ روش‌های جدید یادگیری برای رویارویی سریع با چالش‌های مهم مانند طراحی معکوس انگیزه دارد. با این حال، نیاز به محک زدن روش‌های مبتنی بر ML برای طراحی معکوس در برابر روش‌های موجود به منظور توضیح دادن درباره‌ی افزایش سرعت و بهبودهایی که با استفاده از ML امکان‌پذیر است وجود دارد.

یادگیری فعال، آزمایش خودکار، و محققان خودمختار.

تعدادی از نوآوری‌ها وجود دارد که به محققان اجازه می‌دهد آزمایش‌ها را به طور مؤثرتری انجام دهند و فضای پارامتر بیشتری را کشف کنند.

برای مثال، ML برای کمک به محققان در انتخاب ترکیبی از پارامترهای تجربی که تعداد کل آزمایش‌های لازم برای بهینه‌سازی سلول‌های خورشیدی آلی چندلایه را کاهش می‌دهد، استفاده شده است. علاوه بر این، آزمایش‌ها را می‌توان بدون ورودی از سوی انسان بر اساس بینش ML انتخاب کرد. به طور خاص، یادگیری فعال، استفاده از ML را برای انتخاب آزمایش‌ها برای دستیابی به یک هدف مؤثر توصیف می‌کند. به عنوان مثال، با انجام مکرر محاسبات نظریه تابعی چگالی (DFT) که توسط یادگیری ماشین انتخاب شده، سطوح بین فلزی برای کاتالیز به طور امیدوارکننده شناسایی شدند.

این رویکرد تا حدودی شباهت به تکامل هدایت شده دارد، که اغلب در فضای طراحی پروتئین اعمال می‌شود.

در اینجا، ساختارهای پروتئینی کاندید انتخاب، اصلاح و در نسل‌های متوالی آزمایش می‌شوند. تکامل هدایت شده بسیار موفق بوده است زیرا پروتئین‌های ساختاری مشابه اغلب خواص مشابهی دارند. شاید هیجان‌انگیزترین

شده، بهبود بخشید. علاوه بر این، با تنظیم وزن‌های نسبت داده‌شده به ویژگی‌های مختلف این مدل‌های مبتنی بر فیزیک، این الگوریتم‌ها حتی می‌توانند «سنترپذیری» مواد دوبعدی جدید را از همتایان انبوه خود پیش‌بینی کنند، همانطور که برای خانواده مواد MXene دو بعدی نشان داده شده است.

۳. علم نانو برای پیشبرد سخت افزار برای ماشین لرنینگ .

انقلاب تکنولوژی‌کال که توسط محاسبات به وجود آمده متکی بر دستگاه‌های ساخته شده توسط علم نانو است و به همین ترتیب، حجم عظیمی از علوم پایه و مهندسی در علم نانو از مطالعه IC ها یا سیستم‌های مرتبط پدید آمده است. با این حال، معماری محاسبات ون نیومن برای پیاده‌سازی الگوریتم‌های بی‌شمار ML که توسعه یافته‌اند، کارآمدترین نیست. فقدان کارایی معماری ون نیومن از زمان و انرژی مورد نیاز برای انتقال داده‌ها بین حافظه فضایی جداشده و واحدهای پردازش و همچنین شکست آن در بهره بردن از عملکرد آنالوگ که به طور طبیعی از فیزیک اجزای سخت افزاری ناشی می‌شود. نتیجه این است که یک کامپیوتر ون نیومن به هزاران ترانزیستور و عناصر حافظه برای محاسبه عملکرد یک نورون مصنوعی نیاز دارد. این مشاهدات این سوال را مطرح می‌کند که آیا معماری‌های جدید در مقیاس نانو می‌توانند یک پلت‌فرم سخت‌افزاری نورومورفیک جدید برای الگوریتم‌های پیشرفته یادگیری ماشین فراهم کنند.

مواد جدید برای ممریستورها.

در حالی که معماری‌های نورومورفیک را می‌توان با استفاده از منطق دیجیتال در شبکه‌های عصبی مصنوعی تقریب زد، محاسبات نورومورفیک زمینه‌ای نوظهور است که در آن سیستم در سطح سخت‌افزار برای نمایش دقیق‌تر معماری مغز طراحی شده است. ممریستور، به عنوان یک دستگاه با دو ترمینال تعریف می‌شود که در آن رسانایی تابعی از ولتاژهای قبلی تجربه شده توسط دستگاه است، اغلب به عنوان واحد اساسی چنین محاسبات نورومورفیک در نظر گرفته می‌شود. این دستگاه‌ها اخیراً (۲۰۰۸) به طور تجربی از طریق مشاهده بسیاری از مواد در مقیاس نانو که با حرکت یونی خاصیت ممریستیوی از خود نشان می‌دهند، کشف شده‌اند.

به عنوان مثال، لایه‌های اکسید تانتالیوم رسانایی را نشان می‌دهند که بر اساس چگالی موضعی فضای خالی اکسیژن قابل تنظیم است که منجر به دینامیک ممریستیوی پیچیده و مفید می‌شود چنین وسایلی می‌توانند به کوچکی یک رشته رسانا باشند. ورق‌های MoS₂ یافت شده‌اند که به دلیل گرمایش ژول، اثر ممریستیوی وابسته به فرکانس را نشان می‌دهند و آنها را برای انجام کارهایی

سیستم‌ها، انهایی اند که در یادگیری فعال با آزمایش‌های اتوماتیک ترکیب می‌شود تا محققان یا دانشمندان رباتی کاملاً مستقل را محقق کنند (یعنی سیستم‌های تحقیقاتی که آزمایش‌ها را بدون حضور انسان در حلقه انتخاب و انجام می‌دهند).

در اولین نمونه از این پارادایم در علم نانو، سیستمی ساخته شد که امکان رشد و شناسایی خودکار نانولوله‌های کربنی روی سطح میکروپیلار را با گرم کردن موضعی آنها با نور لیزر فراهم می‌کند. علاوه بر این سیستم آزمایشی خودکار، از تحلیل رگرسیون منطقی برای انتخاب مستقل شرایط آزمایشی بعدی (از نظر دما و فشار جزئی پیش ساز) استفاده شد تا بهترین شانس دستیابی به هدف آزمایشی را ارائه دهد.

این تحلیل شکلی از رگرسیون گام به گام است که در آن عبارات خطی اتصال ورودی‌ها (به عنوان مثال، شرایط سنتز) و نتایج رشد به طور متوالی مورد آزمایش قرار گرفتند تا ببینند آیا کیفیت رگرسیون را بهبود می‌بخشند یا خیر. با تحقق یک سیستم تحقیقاتی کاملاً مستقل (ARES)، سرعت تولید و آنالیز اطلاعات به میزان قابل توجهی تسریع شد. مستقل بودن همچنین در میکروسکوپ تونلی روبشی تحقق یافته، جایی که یک سیستم یادگیری برای تعیین وضعیت نوک با استفاده از تصاویر CNN و بازسازی نوک در صورت نیاز برای حفظ عملکرد تصویربرداری عالی ساخته شده است.

مطالعه موردی: پیش‌بینی مواد دوبعدی و ناهمگن (ناهمگون های جدید).

یک نیروی محرکه مهم برای نوآوری‌ها در کشف مواد، جداسازی لایه‌هایی با پیوند واندروالس در صفحات دو بعدی (۲ بعدی) نازک اتمی بوده است. انباشته شدن مواد دوبعدی با ترکیبات مختلف و جهت‌گیری‌های چرخشی به ساختارهای ناهمگن با خواص جدید منجر شده.

تعداد ترکیب‌های ممکن از نظر تجربی غیرقابل حل شده و از این رو تکنیک‌های ML در شناسایی ترکیبات و ساختارهای جدید و طبقه‌بندی آنها بر اساس ویژگی‌ها حیاتی بوده‌اند. جفت کردن مدل‌های اصول اول با یادگیری فعال در Bayesian framework، ساختارهای ناهمگن واندروالس با شکاف‌های باندهای الکترونیکی مورد نظر و خواص ترموالکتریک پیشنهاد شده‌اند. علاوه بر این، پایگاه‌های داده گسترده مواد با توصیف‌کننده‌های کاربردی مانند جهت پیوند، ضریب بسته‌بندی، و شکاف بین لایه‌ای، ترکیبات جدید واندروالس ۲ بعدی و ۱ بعدی (زنجیره‌مانند) را شناسایی کرده‌اند. این مدل‌های ML مبتنی بر فیزیک را می‌توان با توصیف‌گرهای تکمیلی مانند ساختار و ترکیب برای پیش‌بینی فازهای مغناطیسی ناشناخته در مواد شناخته

مانند متمرکزسازی صدا در حالی که توان بسیار کم را تلف می‌کند / از بین می‌برد. چنین مواد دو بعدی می‌توانند مستقیماً به عنوان ممریستور نیز استفاده شوند، همانطور که اخیراً با انتشار اتم‌های مس به صورت عمودی بین دو لایه MoS_2 نشان داده شد. رسانایی مدولاسیون Con-ductance modulation هم با استفاده از ترانزیستورهای لایه نازک فروالکترونیک به دست آمده است، که آنالوگ‌های سه ترمینالی ممریستورها هستند، و هم با نقص‌های مهندسی مانند مرزهای دانه و نابجایی در نیمه‌هادی‌های دو بعدی و سه بعدی.

در نهایت، سیستم‌های نانوفتونیک نیز اخیراً به عنوان کاندیدایی برای محاسبات نورومورفیک با موفقیت‌هایی از جمله تحقق شبکه‌های یادگیری عمیق و شبکه‌های عصبی فوتونی مبتنی بر جذب مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

طراحی و اجرای آرایه‌های ممریستور.

ممریستورها معمولاً در آرایه‌های ضربدری ساخته می‌شوند تا تعداد دستگاه‌ها با تعداد اتصالات الکتریکی مقیاس مناسبی داشته باشند. به عنوان مثال، یک آرایه ۱۸ ممریستور 18×18 memristor array برای تحقق یک الگوریتم PCA استفاده شد که ۹ هندسه متریک سلول را برای تعیین خوش خیم یا بدخیم بودن یک سلول آنالیزی کرد.

اخیراً یک آرایه ۳۰ ممریستور 30×30 memristor array با یک لایه فعال اکسید تانتالیوم برای اجرای آنالیز K-میانیگین برای دسته‌بندی دقیق گل‌ها بر اساس هندسه آنها استفاده شد.

لایه‌های نانومقیاس پلی (۱،۳،۵) -تری وینیل (۱،۳،۵) -تری متیل سیکلوتریزیلوکسان (pV^3D^3) برای تشکیل آرایه‌هایی با ۶۴ ممریستور مستقل استفاده شده است.

شبیه‌سازی آرایه‌های بزرگ‌تر از این دستگاه‌ها نشان داده شد که قادر به انجام وظایف رایج پردازش تصویر از جمله تشخیص چهره هستند.

آرایه‌های ممریستور می‌توانند بسیار فشرده باشند: یک کار اخیر آرایه‌ای 3×3 را نشان می‌دهد که با گام / شیب متغیر ۶ نانومتری 6 nm pitch ساخته شده است. اگرچه ساخت آرایه‌های با چگالی بالا یک فشار عمده در جامعه علم نانو بوده است، تلاش‌ها برای تحقق آرایه‌هایی با ابعاد بزرگ‌تر انجام شده است و آرایه‌های 128×64 عضوی از اجزای ریزمقیاس هم موفق بوده.

۴. چالش‌ها و فرصت‌ها برای ماشین لرنینگ و علم نانو.

از آنجایی که این یک مقاله مروری کوتاه است، ما نمی‌توانیم تمام راه‌هایی را که ML و علم نانو یکدیگر را غنی می‌کنند، پوشش دهیم. هر دو رشته از تعاملات

نزدیک‌تر بین دانشمندان داده و محققان علوم نانو بهره خواهند برد. به عنوان مثال، بحث در مورد کمیت، کیفیت، و برجستگی‌گذاری داده‌هایی که به طور واقعی در دسترس هستند، می‌تواند از توسعه الگوریتم‌های جدید خبر دهد. همچنین، مشارکت دانشمندان داده در فرآیند بررسی، اطمینان حاصل می‌کند که شیوه‌های فنی صحیح از ML راه خود را به علم نانو باز می‌کند. اگرچه این بررسی کوتاه اصولاً بر روی مزایای استفاده از ML در علم نانو تمرکز کرده است، اما مشکلاتی وجود دارد که متخصصان می‌توانند با آنها روبرو شوند مانند تمرین بیش از حد که احتیاط را ایجاد می‌کند.

شش حوزه زیر شایسته ذکر ویژه به عنوان چالش هستند و فرصت‌هایی برای آینده:

(۱) برای بسیاری از کاربردها، استفاده کارآمد و مطمئن از ML مستلزم مجموعه داده‌های بزرگی است که به طور گسترده از فضای پارامتر مسئله هدف نمونه برداری می‌کند. یک راه کلیدی برای افزایش قابل تغییر داده‌های موجود برای محققان، امکان مقایسه مطالعات متقابل از طریق استانداردهای قالب داده‌ها و قراردادهای فراداده است. فراداده برای تحقیقات نانومواد حیاتی است زیرا مشخص نیست که کدام یک از توصیف‌گرهای ساختاری یا ترکیبی متعدد برای یک ویژگی خاص ارزشمندتر هستند. اگرچه موانع عملی قابل توجهی وجود دارد که باید بر آنها غلبه کرد، چنین استانداردهایی می‌تواند منجر به "ژنوم نانومواد" شود که می‌تواند برای ابتکارات تحقیقاتی متنوع مورد استفاده قرار گیرد.

(۲) شبیه‌سازی اغلب برای تولید داده‌های آموزشی برای الگوریتم‌های ML استفاده می‌شود، زیرا محاسبات معمولاً سریع‌تر از آزمایش‌ها هستند و می‌توانند با کنترل کامل بر شرایط اولیه انجام شوند.

با این حال، هنگامی که یک مدل ML با استفاده از داده‌های شبیه‌سازی شده آموزش داده می‌شود، دقت آن به توانایی شبیه‌سازی برای بازتولید آزمایش بستگی دارد، که می‌تواند به طور چشمگیری از زمینه‌ای به زمینه‌ی دیگر متفاوت باشد. نحوه معین کردن عدم قطعیت به داده‌های شبیه‌سازی شده و استفاده از آن برای رویکردهای یادگیری چند هماندهی $\text{multifidelity learning}$ ، که سعی در محاسبه تفاوت در دقت زیر مجموعه‌های داده‌های آموزشی دارد، یک مشکل غنی و حل نشده است.

(۳) الگوریتم‌های پیشرو ML باید به سرعت در تحقیقات علوم نانو به کار گرفته شوند تا به طور کامل تأثیر آنها را درک کنند. این نوع همکاری‌ها اغلب دشوار هستند، زیرا به ارتباطات ظریف در بین رشته‌ها نیاز دارند و فراتر از ابزارهای متن باز (منبع باز) پرکاربرد هستند.

اخيراً الگوریتم‌های کوانتومی پیشنهاد شده‌اند که می‌توانند مشکل یادگیری تحت نظارت را حل کنند، مانند سازه‌های طبقه‌بندی کننده. همچنین اخیراً نشان داده شده است که از مدارهای کوانتومی ابررسانا می‌توان برای تحقق یادگیری متخاصم مولد کوانتومی استفاده کرد. این موفقیت‌ها نشان می‌دهد که سیستم‌هایی که علم کوانتومی و یادگیری ماشین را ترکیب می‌کنند ممکن است کاربردهایی داشته باشند که بسیار فراتر از طبقه‌بندی هستند. در این زمینه، نقش علم نانو دو برابر است.

اول، عملکرد ML فراتر از محدودیت‌های فعلی از طریق اجرای الگوریتم‌های کوانتومی افزایش می‌یابد و این ممکن است تأثیر زیادی بر نحوه برخورد ما با مسائل شیمی کوانتومی داشته باشد. دوم، علم نانو نقش مهمی در توسعه اجزای سخت افزاری ایفا می‌کند که می‌توانند برای ساخت رایانه‌های کوانتومی با قابلیت پیاده‌سازی چین الگوریتم‌های یادگیری ماشین کوانتومی استفاده شوند.

شکل ۲. شماتیک‌ها و تصاویر معرف دسته‌بندی‌های تعامل بین یادگیری ماشین و علم نانو را نشان می‌دهد. (الف) مجموعه‌های بزرگی از داده‌ها را می‌توان برای آموزش مدل‌هایی استفاده کرد که تجزیه و تحلیل را تسهیل می‌کند (بالا). مجموعه داده‌های معمولی شامل تصاویر (پایین سمت راست)، بازتولید شده از مرجع ۷. حق نشر ۲۰۱۸ انجمن شیمی آمریکا) و طیف‌ها (پایین سمت چپ، بازتولید شده از مرجع ۸. حق چاپ ۲۰۱۶ انجمن شیمی آمریکا).

(ب) مدل‌های آموخته‌شده می‌توانند در انتخاب آزمایش‌های جدید از طریق یادگیری فعال (پایین، بازتولید شده از مرجع ۹. حق چاپ ۲۰۱۸ انجمن شیمی آمریکا) یا طراحی/کشف مواد یا ساختارهای جدید مانند فراسطح‌های کابرال (بالا، بازتولید شده از مرجع) کمک کنند. ۱۰. حق چاپ ۲۰۱۸ انجمن شیمی آمریکا).

(C) سخت‌افزار فعال شده با علم نانو، مانند آرایه‌های ممریستور (برگرفته از مرجع ۱۱. حق چاپ ۲۰۱۷ انجمن شیمی آمریکا) می‌تواند به عنوان تجسم فیزیکی الگوریتم‌های یادگیری ماشین مانند شبکه‌های عصبی مصنوعی (ANN) عمل کند. به طور خاص، یک آرایه متقاطع از ممریستورها که ورودی‌های A-D را به خروجی E-H متصل می‌کنند، شباهت قوی به یک شبکه عصبی کاملاً متصل (بالا) دارند. با اجازه دادن به تنظیم الکتریکی بین حالت مقاومت بالا (HRS) و حالت مقاومت پایین (LRS)، ممریستورها می‌توانند هم عملکرد ذخیره‌سازی و هم محاسباتی را انجام دهند (برگرفته از مرجع ۱۲. حق چاپ ۲۰۱۹ انجمن شیمی آمریکا).

انتظار می‌رود پیشرفت‌ها در این زمینه‌ها از الگوریتم‌های مولد پیشرفته برای طراحی معکوس تا فرآیندهای جدید برای یادگیری نحوه ارائه ساختار ANN بینش عمیق‌تری نسبت به سیستم فیزیکی باشد. به عنوان مثال، مطالعات اخیر زیست‌شناسی از شبکه‌های عصبی «مرئی» استفاده می‌کند، جایی که دانش موجود از سیستم سلسله‌مراتبی بیولوژیکی برای تولید یک شبکه عصبی ساختاربندی شده استفاده می‌شود. زیرساخت‌های آن را می‌توان مستقیماً تفسیر کرد زیرا برای تقلید از اتصال در یک سلول واقعی طراحی شده‌اند.

در امتداد خطوط مشابه، رویکردهای ML که دانش فیزیک و سایر حوزه‌ها را در خود جای داده‌اند، می‌توانند رویکردی سریع برای کاهش حجم داده‌های آموزشی و افزایش شهود فیزیکی که می‌تواند از نتیجه و خروجی استخراج شود، ارائه دهد.

(۴) نشان داده شده است که سیستم‌های تحقیقاتی مستقل ابزارهای قدرتمندی برای تسریع اکتشافات هستند، اما زیرساخت سخت‌افزاری بسیار کاربردی است، که اغلب سرمایه‌گذاری در توسعه چنین سیستم‌هایی را توجیه نمی‌کند. به عنوان یک رشته، شیمی ترکیبی با تولید مجموعه واحدی از ابزارها و عوامل شکل (یعنی پلیت میکروتیتر) که اجازه می‌دهد آزمایش‌های استاندارد شده بدون دخالت انسان انجام شود، بر این امر غلبه کرده است. استانداردهای سخت‌افزاری مشابه، موانع اعمال اتوماسیون برای رسیدگی به هر سیستم معین را کاهش می‌دهد. کاندیدای چین موازی سازی عظیمی شامل چاپ جوهرافشان و لیتوگرافی پروب اسکن است.

(۵) در حالی که ممریستورها و محاسبات نورومورفیک در حال پیشرفت به سمت سطح یک فناوری عملی مقیاس‌پذیر هستند، چالش‌های متعددی از نظر یکنواختی ناحیه بزرگ، تکرارپذیری اجزاء، سرعت/بازده سوئیچینگ و طول عمر کل بر حسب چرخه‌ها باقی می‌ماند.

این چالش‌ها را می‌توان از طریق توسعه سیستم‌های جدید ممریستور یا بهبود سیستم‌های موجود برطرف کرد. با این حال، در همه موارد، ادغام با پلتفرم‌های CMOS موجود و مزیت عملکرد رقابتی نسبت به نورون‌های CMOS باید تحقق یابد تا تأثیر فناوری درازمدت را داشته باشد. در نهایت، اگرچه چنین شبکه‌های آنالوگ پس از آموزش پتانسیل کارآمدی بالایی دارند، آموزش چنین شبکه‌هایی هنوز به اندازه منطق دیجیتال منعطف یا کارآمد نیست. بنابراین، ادغام چنین سیستم‌هایی با منطق دیجیتال سنتی هنوز از اهمیت بالایی برخوردار است.

(۶) در نهایت، ادغام تکنیک‌های ML و محاسبات کوانتومی پتانسیل رسیدگی به مشکلات غیرقابل دفاع فعلی را دارد.

شکل ۳. شماتیک هایی که معماری های ساده شده شبکه های عصبی رایج را نشان می دهد. (الف) یک ANN که در آن گره های زرد، عملیات غیرخطی روی مجموع وزنی ورودی ها را برای به دست آوردن خروجی ها نشان می دهند. گره ها در مجموع لایه هایی از محاسبات را در ANN تشکیل می دهند.

(ب) یک CNN که در آن عملیات ادغام و کانولوشن روی زیر مجموعه های محلی داده ها به طور موثر همبستگی های فضایی را در مدل اولویت بندی می کند. ادغام یک ناحیه محلی از داده ها را با حداکثر مقدار آن (یا سایر آمارهای خلاصه کننده) جایگزین می کند و بنابراین ابعاد داده ها را کاهش می دهد.

(C) یک رمزگذار خودکار، که آموزش داده شده است تا خروجی خود را با ورودی خود مطابقت دهد و در این فرآیند، نمایشی با ابعاد پایین تر از داده های ورودی (لایه بنفش) پیدا می کند.

(د) یک GAN که در آن از داده های واقعی برای آموزش شبکه تفکیک کننده برای تمایز بین داده های واقعی و جعلی استفاده می شود. یک مولد در آن داده های جعلی را از ورودی های تصادفی تولید می کند و سعی می کند این تمایز کننده را فریب دهد. هر دو شبکه به طور مشترک در تقابل با یکدیگر آموزش می بینند تا در وظایف مربوطه خود پیشرفت کنند.

ماتریک

اولین بار در دهه هشتاد میلادی، ریچارد فاینمن گفت در این پایین (ابعاد کوچک) کلی فضای خالی هست.

حقیقت این چیزی نیست که شما می بینید، وقتی به دست خود نگاه می کنید، اگر دقیق نگاه کنید دست شما از میلیارد ها میلیارد سلول هایی تشکیل شده که خود به اندازه یک کارخانه جزئیات دارد. از آن زمان با اینکه کمتر از چهل سال می گذرد اما انفجاری در این دانش اتفاق افتاده است.

+ چه اتفاقی باعث شد شما به نانو علاقه مند شوید و این مسیر را برای زندگی خود انتخاب کنید؟

- من در کارشناسی ارشد در رشته ی فیزیک حالت جامد تحصیل میکردم. فیزیک حالت جامد رابطه تنگاتنگی با نانو دارد، در همان زمان من شروع کردم به بررسی ساختارهای زیستی در ابعاد کوچک و در دانشگاه کوانتوم تدریس می کردم، با توجه به اینکه بعضی واکنش ها و اتفاقات درون بدن فقط از دید نانو قابل توجیه است، به گرایش نانو علاقه مند شدم و در دوره دکتری در دانشگاه تهران فرصت همکاری با اساتیدی که برای اولین بار نانو را در دانشگاه تهران تدریس می کردند، مانند دکتر عابدینی و دکتر رضاییان، برایم فراهم شد.

- کاربرد های نانو فناوری چیست؟

+ با آنکه تحقیقات در رشته نانو به چهل سال نمی رسد اما نانو با تمام صنعت ها درگیر شده است. از تولید ماشینی که رنگ آن با رنگ لباس شما تغییر کند و مواد نسوز تا مواد ضد آب و کفشی که دچار استهلاک نشود و رنگی که بر ساختمان ها ماندگار باقی بماند و آنتی باکتریال کردن سطوح، نانو بر بستر زندگی بشر جاری شده است.

- جایگاه نانو در ایران را چگونه می بینید؟

+ با زحمات و تلاش های انجام شده، ایران در بحث نانو از جهان عقب نیست. روزی که من برای فرصت مطالعاتی به اتریش رفتم مقداری نانو ذره با خودم بردم، استاد من که پست دکتری دانشگاه وین بود از من پرسید آیا خودتان این مواد را در ایران سنتز کردید؟

با توجه به مقالاتی که داده می شود در بحث نانو عقب نیستیم، پیشگام هم نیستیم بلکه روی مرز قرار داریم.

- آینده ی نانو را چگونه ارزیابی می کنید؟

مصاحبه گر: یاسین محمدخانی

نویسندگان: یاسین محمدخانی و محمدعلی رشادی

مصاحبه با خانم دکتر کاشانیان: جایگاه نانو در ایران و جهان

- با توجه به اینکه نانو مبحثی جدید است و شاید خیلی در رابطه با آن اطلاعاتی در جامعه یافت، امکانش هست توضیح مختصر راجع به ایده ی نانو و تعریفی کلی از آن بفرمایید؟ همچنین از چه زمانی به طور جدی پیگیری شد؟

+ در حقیقت نانو چیزی نیست جز ابعاد کوچک، هر چیزی که ما از نظر طول، عرض، ارتفاع و حتی در ابعاد زمان در مقیاس کوچک بررسی می کنیم (یک میلیاردم) نانو است. در این بعد دیگر فیزیک کلاسیک حاکم نیست، فقط کوانتوم وجود دارد. فیزیک کوانتوم بستر کل جهان است چرا که فیزیک کلاسیک در ابعاد بزرگ معنا پیدا می کند اما بیشتر اتفاقات در ابعاد کوچک رخ می دهد.

تقریباً اکثر دستاورد های بشر در ابعاد بزرگ بوده است، جایی که مواد قابل دیدن باشند. با ورود به حوزه کوچکتر مواد دارای خواصی جدیدی شدند. البته این مواد از ابتدا دارای این ویژگی ها بودند اما ما به دید جامعه آماری به آنها نگاه می کردیم، نانو به تک تک ذرات نگاه می کند. تصور کنید از بالا به یک خیابان شلوغ نگاه می کنید و فقط موجی از جمعیت می بینید، اما اگر از میان جمعیت به آنها نگاه کنید هر شخص را متفاوت و با جزئیات جدیدتری می بینید، همینطور فیزیک کلاسیک دید کلی دارد. ما با در نظر گرفتن مواد در ساختار کوچک و نه به صورت اتم یا توده، به یک خاصیت بینابینی دست پیدا کنیم.

برای مثال ذرات طلا در ابعاد ۲۰ nm به رنگ قرمز وجود دارد، با بزرگ شدن ابعاد تا رسیدن به توده چندین بار ذرات طلا تغییر رنگ داده و متقابلاً ویژگی های متفاوتی پیدا می کنند.

ساختار خلقت در ابعاد نانو است و خشت سازنده طبیعت در اندازه نانو وجود دارد، برای درک بهتر از طبیعت باید در ابعاد نانو نگاه کنیم و دلیل اینکه بشر تا به حال به نانو نپرداخته، این است که تا به امروز تجهیزاتی نداشتیم که مواد را در اندازه های کوچک بسنجیم.

به آنها امکاناتی خواهیم داد تا پروژه خود را انجام دهند. برخی محصولات که امکان تجاری سازی دارند، به بچه های کمک می شود تا فناوری را عرضه کنند. کما اینکه ۱۵ محصول را صنعتی کردیم، و بعضی دانشجویان هم وارد بحث های صنعتی می شوند.

گاهی دانشجویان وارد تحقیقات high tech و گران قیمت می شوند و به مشکل بر می خورند، ما با به سود رساندن چندین طرح ساده و پیش پا افتاده از محصولات آیروزل گرفته تا مواد آرایشی، هزینه پروژه های High tech را تامین می کنیم.

+ آیا می توانید تصور کنید زمانیکه بشر مجبور بود برای تهیه آب در سالیان نچندان دور بر سر چاه برود. آن زمان فکر کردن به زندگی آپارتمان نشینی غیر ممکن بود. بیست سال پیش این فکر که می شود با تلفن همراه عکس جابجا کرد خنده دار بود. دقیقا بیست سال آینده نسبت به الان چنین جایگاهی خواهد داشت و در آینده تصور جهان بدون فناوری نانو غیر ممکن خواهد بود.

- یک نگرانی کلی که در بین دانشجویان وجود دارد بحث بازار کار است، بازار کار در بخش نانو را چگونه ارزیابی می کنید؟

+ باید دغدغه بر سر سواد باشد، چراکه برای یک فرد با سواد همیشه کار هست، امکان ندارد یک دانشجو با سواد به من مراجعه کند و من رد کنم.

هزینه های کار در مراکز فناوری بالاست و شخص داوطلب باید قابلیت های متفاوتی داشته باشد و صرفا با یک توانمندی امکان کار نمی باشد.

- چه پیامی برای دانشجویان دارید؟

+ از دانشجویان خواهش میکنم در هر رشته ای که هستند با پیشرفت های روز دنیا همراه باشند و فقط به کتاب درسی بسنده نکنند. امروز صنعت تشنه علم است.

شما با نگاه کاربردی به مسائل کفایت یک اتصال بین صنعت و علم برقرار کنید. ما در بحث علمی پیشرفت خوبی داشتیم اما چون صنعت ما به دانش اعتماد نکرده، بسیار عقب افتادیم. اگر مجهز به علم وارد صنعت شوید قطعاً با موفقیت بزرگی همراه خواهد بود.

- برای دانشجویانی که ایده های خوبی دارند و یا به نانو علاقه مند هستند در خانه نانو چه امکاناتی در نظر گرفته شده است؟

+ از حیث آموزش، ما دوره های صفر تا صد نانو داریم تا شخص به یک اطلاعاتی در نانو دست پیدا کند، نکته دیگر اینکه بعضی در قالب کارآموزی دانشگاهی و برخی به صورت داوطلب، چند ماه کارآموزی می کنند و حتی جذب می شوند. سومین مطلب اینکه دانشجویانی که پروژه یا تز علمی دارند عنوان کار خود را به ما معرفی می کنند و ما

تلاش پرسبک های قابل تزییق برای تزییق آسولین به واسطه گلوکز

نویسنده: فاطمه قزوینیان

نانو شبکه‌های قابل تزریق برای تزریق انسولین به واسطه گلوکز

چکیده

دیابت شیرین نوعی اختلال در تنظیم قند خون و یک مسئله جهانی است که ۳۶۶ میلیون نفر را درگیر خود کرده است. یک "حلقه مصنوعی بسته" می‌تواند مانند پانکراس عمل کند و هنگام تغییر میزان گلوکز، انسولین آزاد کند. اینگونه می‌توان سلامت بیمار را بهبود بخشید. در همین جهت یک طرح آزاد سازی انسولین به واسطه گلوکز طراحی شده است، که قابلیت خودتنظیمی دارد و از یک شبکه پلیمری قابل تزریق استفاده شده است که با اسید تجزیه می‌شود. این شبکه از نانوذرات دکستران تولید شده که با انسولین و آنزیم‌های اختصاصی گلوکز پر شده است و بارهای مخالف دارند و اساس این شبکه، نیروی الکترواستاتیک بین این ذرات میباشد. طراحی این منافذ نانوکامپوزیتی به گونه ای است که می‌توانند در شرایط هایپرگلیسمی (ازدیاد قند خون) و با تبدیل کاتالیتیکی گلوکز به گلوکونیک اسید، جدا شده و انسولین را آزاد کنند. در محیط آزمایشگاهی، آزادسازی انسولین در پاسخ به تغییرات غلظت گلوکز می‌تواند به صورت نوسانی طراحی گردد. در محیط طبیعی و درون بدن نیز تایید شده است که چنین مدلی می‌تواند از طریق تزریق زیرپوستی نانوذرات قابل تجزیه در مورد دیابت نوع ۱ در موش‌ها گلوکز را کنترل کند. یک تزریق ساده از شبکه نانوذرات پیشرفته، می‌تواند میزان قند خون را در شرایط طبیعی ($200 > \text{mg/dL}$) تا ده روز ثابت نگه دارد.

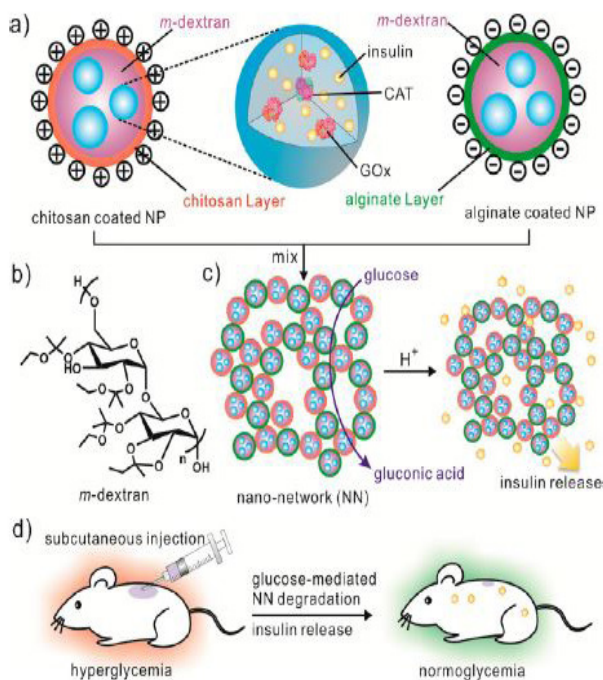
کلمات کلیدی: دارورسانی، دیابت، انسولین، پاسخ به گلوکز، حلقه بسته، شبکه نانو

دیابت شیرین با تجمع غلظت‌های گلوکز در خون شناخته می‌شود و یک اپیدمی اصلی در سلامت جهانی محسوب می‌شود و به طور تقریبی ۳۶۶ میلیون نفر در دنیا را تحت تاثیر قرار داده است. دیابت یا در نتیجه عدم توانایی بدن برای تولید انسولین به میزان کافی (نوع ۱) و یا در نتیجه عدم پاسخگویی سلول‌ها به انسولین تولید شده است (نوع ۲). استانداردهای مراقبتی کنونی در افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ و موارد حاد و پیشرفته نوع ۲ شامل کنترل مداوم میزان قند خون و متعاقباً تزریق انسولین است تا بتوان به حد نرم‌مگلیسمیک (حد طبیعی میزان قند خون) رسید. هرچند، مواردی که خود فرد باید آن را کنترل کند، با نام حلقه باز انسولین رسانی شناخته می‌شوند و دردناک هستند به همین خاطر میزان انجام دادن و کنترل گلوکز در آن ضعیف است. عدم کنترل جدی در میزان قند خون می‌تواند منجر به بسیاری از بیماری‌های مزمن مانند قطع عضو، نابینایی و نارسایی‌های کلیوی شود؛ در حالیکه میزان بالای گلوکز می‌تواند باعث افزایش ریسک تشنج، بیهوشی، آسیب‌های مغزی یا مرگ شود. به علاوه برای استفاده از روش درمان با انسولین، کنترل دقیق روزانه نوسانات گلوکز با چالش‌های زیادی رو به رو است.

تلاش‌های بسیار زیادی انجام شده است تا یک سیستم "حلقه بسته" طراحی شود که به طور مداوم میزان دقیقی از انسولین متناسب با سطح گلوکز در بدن موجود زنده آزاد کند. یک استراتژی، تلفیق کردن قسمت شناسایی گلوکز و سیستم تحریک شونده با آزاد سازی انسولین است تا بتوان هر دو را در یک سیستم داشت. یک سیستم حلقه بسته نیمه خودکار (اتومات) برای انسولین رسانی تولید

شده است که از یک سنسور برای تنظیم مداوم میزان گلوکز و یک پمپ خارجی برای تزریق انسولین استفاده کرده است. هرچند، هنوز چالش‌هایی مانند تضمین کامل صحت برای سیگنال بازخوردی دقیق و جلوگیری از رسوب زیستی که می‌تواند در ارتباط با این وسیله کاشتنی باشد، وجود دارد. یک روش دیگر، طراحی زیست مواد پلیمری است که بتواند به صورت شیمیایی انسولین رسانی را در قالب سیستم حلقه بسته به صورت کنترل شده انجام دهد. روش‌هایی که به عنوان مثال مطرح شدند، از تلفیق قسمت های شناسایی گلوکز مانند گلوکز اکسیداز (GO_x)^(۱۳-۱۶) و لکتین (ConA)^(۱۴،۱۵) و فیل برونیک اسید سنتز شده (PBA)^(۱۶-۲۰) است.

GO_x یک آنزیمی است که در حضور اکسیژن واکنش برگشت گلوکز به گلوکونیک اسید را طی واکنش زیر کاتالیز می‌کند.



شکل ۱) شکل نانوشبکه پاسخ دهنده به گلوکز (a) نانوذرات (NP) انسولین و آنزیم‌های اختصاصی گلوکز (GO_x ، گلوکز اکسیداز، CAT، کاتالاز) از دکستران تغییر یافته در استال و حساس به اسید ساخته شده‌اند (b) و به ترتیب با کیتوسان و آلگینات پوشش داده شده‌اند. (c) نانوشبکه (NN) از ترکیب کردن نانوذرات با بارهای مخالف تشکیل شده‌اند و با کارآمد بالا تجزیه و تخریب می‌شوند تا انسولین را در شرایط هایپرگلیسمیک بر روی واکنش تولید گلوکونیک اسید آزاد کنند (d) شماییک انسولین رسانی تحت کنترل گلوکز برای درمان دیابت نوع ۱ و استفاده از موش‌های دیابتی تیمار شده با STZ

در گذشته، سیستم‌های پاسخ دهنده به گلوکز که با GO_x کار می‌کردند، آنزیم را درون زیست مواد گیر می‌انداختند و آنزیم دیگر قدرت حرکت نداشت. همین مورد با افزایش غلظت گلوکز باعث کاهش pH در آن محل می‌شد. در نتیجه، مواد را به نحوی می‌توان طراحی کرد که با کوچک ترین تغییرات pH تغییر کنند و در غلظت های بالای گلوکز خون اجازه آزادسازی انسولین را بدهند. بر اساس این استراتژی تعدادی از ماتریس‌ها یا غشاهای هیدروژل حجیم طراحی شده‌اند. هرچند، سیستم‌های حجیم هیدروژل به دلیل محدودیت در انتقال، در مقابل تغییرات غلظت گلوکز به آرامی پاسخ

نشریه نانو آمیک - شماره ۱ - پاییز ۱۴۰۰

پوششی اختصاصی گلوکز (GO_x) و کاتالاز (CAT)) و انسولین نو ترکیب. دلیل انتخاب دکستران زیست سازگار بودن، زیست تخریب پذیر بودن و سهولت در تغییر آن است. برای پوشش دهی مواد آب دوست بارگذاری شده، لازم است که دکستران حلال در آب فعال شود و برای این کار هیدروکسیل‌های دکستران با استال‌های معلق (m-dextran) برای این کار تعیین شده است) طی یک واکنش با اتوکسی پروپن باید تغییر داده شوند. در این واکنش اسید به عنوان کاتالیزور عمل می‌کند (برای اطلاعات بیشتر به شکل ۳S-۱S مراجعه شود). m دکستران در حلال‌های آلی معمول در تکنیک‌های امولسیون مانند دی کلرومتان و استون، قابل حل شدن است. مورد مهم‌تر این است که وجود و تداخل اتوکسی پروپن، نوعی عامل حساس به pH است که انتظار می‌رود تحت یک شرایط خفیف آبی-اسیدی، خاصیت هیدرولیزی داشته باشد و باعث مشخص شدن گروه‌های طبیعی هیدروکسیل در دکستران شود (برای اطلاعات بیشتر به شکل ۱S مراجعه شود). هیدرولیز کامل دکستران باعث تولید دوباره‌ی دکستران‌های نرمال و حلال در آب به همراه اتانول و استون می‌شود، که در کمیت‌های کوچک باعث میزان سمیت کمی می‌شوند (برای اطلاعات بیشتر به شکل ۴S مراجعه شود). آنزیم GO_x یک عامل پاسخ دهنده به گلوکز است که می‌تواند باعث ایجاد محرکه pH شود، در حالیکه کاربرد CAT ترغیب اکسیژن به واکنش دادن با کاتالیزور GO_x است تا هیدروژن پراکسیدهای نامطلوب (H_2O_2) تجزیه شوند؛ که در واکنش (برای اطلاعات بیشتر به شکل ۵S مراجعه شود) تولید شدند، که احتمال دارد سمی باشند و باعث غیرفعال شدن GO_x گردند. با بررسی ظرفیت کاتالیستی آنزیم در غلظت‌های متفاوت، نسبت وزنی GO_x به CAT برای چهار به یک بهینه ترین نسبت در نظر گرفته شده است (شکل ۵S). برای آماده‌سازی ذرات پاسخ‌دهنده به گلوکز با توجه به کارآمدی بارگذاری انسولین و سرعت پاسخ‌دهی، نسبت وزنی نهایی برای m دکستران / انسولین / آنزیم نسبت های ۱۳ / ۸۷ / ۱,۳ در نظر گرفته شده است.

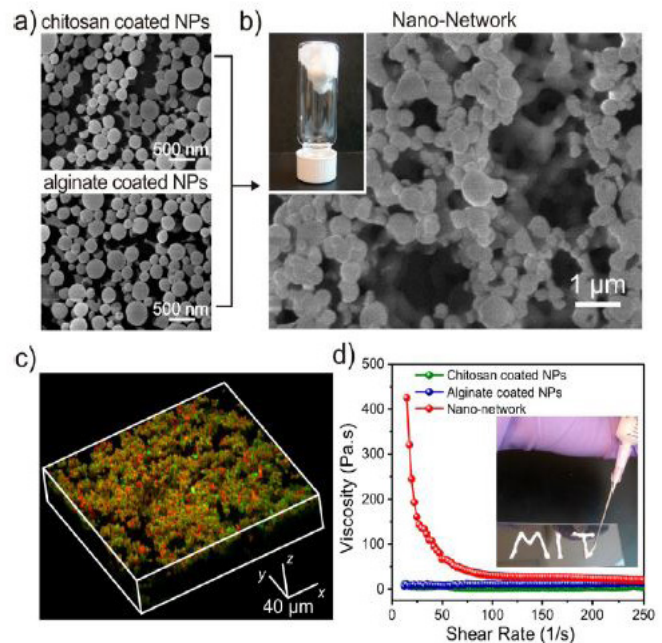
برای ناهمنام کردن بار نانوذرات از دو پلی ساکارید کیتوسان و آلگینات استفاده شد که این دو در انسان هم استفاده شده و می‌تواند پوشش دکسترانی نانوذرات را تغییر دهند. کیتوسان و آلگینات سطح روی نانوذرات را به ترتیب بار مثبت و منفی می‌دهد.

به دلیل استفاده از پروسه دوگانه امولسیون کننده، دو نوع ذرات با دکستران آماده شدند که هر کدام ظرفیت‌های متفاوتی برای انسولین بارگذاری شده دارند. برای ذراتی که دارای پوشش کیتوسان هستند، انسولین با وزن مولکولی 7.9 ± 0.8 wt% و برای ذراتی که پوشش آلگینات دارند، می‌توان انسولین با وزن مولکولی 11.4 ± 0.1 wt% را بارگذاری کرد (برای اطلاعات بیشتر به جدول S۱ مراجعه کنید). همان طور که در تصاویرهای میکروسکوپی SEM در شکل ۲a نشان داده شده است، هر دو نوع ذره، چه آنهایی که با کیتوسان پوشش داده شده‌اند و چه آنهایی که با آلگینات پوشش داده شده‌اند، توزیع اندازه نزدیکی دارند. از طریق پراش نور دینامیک (DLS) می‌توان اندازه متوسط سایز ذرات هیدرودینامیک را تعیین کرد که برای ذرات با پوشش‌های کیتوسان و آلگینات، به ترتیب 340 و 293 نانومتر هستند (برای اطلاعات بیشتر به شکل ۶S مراجعه شود). و پتانسیل زتا برای ذرات 10.6 ± 1.7 mV (برای پوشش‌های کیتوسان) و 11.5 ± 1.7 mV (برای پوشش‌های آلگینات) تعیین شده است (برای اطلاعات بیشتر به جدول ۲S مراجعه شود). اندازه کوچک و یکسان این ذرات سبب به وجود آمدن یک قدرت چسبندگی می‌شود، درحالی که پتانسیل‌های زتای مخالف به دلیل ارتباط الکترواستاتیک بین ذرات باعث چسبندگی زیاد می‌شوند.

می‌دهند. در این حین غشاهایی که حاوی GO_x هستند، قدرت مکانیکی کمی دارند که می‌تواند باعث نشت انسولین نابالغ شود. در این گزارش، سیستمی توسعه داده شده از نانو ذرات پلیمری قابل تزریق تشکیل شده است که این نانوذرات به هم متصل شده‌اند و این سیستم، قابلیت انسولین رسانی به واسطه گلوکز را دارد. با استفاده از دکسترانی که از نظر شیمیایی تغییر داده شده است (m-dextran) به عنوان ماده ماتریکسی که زیست سازگار است و با اسید تجزیه می‌شود، نشان داده شده است که شبکه نانو حاصله می‌تواند برای انسولین رسانی به واسطه گلوکز استفاده شود.

نتایج و بحث

یک طرح کلی از شبکه نانو در شکل ۱ نشان داده شده است. نانوذرات که به صورت مخالف باردار شده‌اند و قابل تجزیه هستند، با هم واکنش می‌دهند و از طریق نیروهای الکترواستاتیک کنار هم جمع می‌شوند و یک شبکه ژل مانند چسبناک را می‌سازند. این شبکه ژلی تولید شده یک ساختار سه بعدی پایدار با منافذ را می‌سازد که نسبت مساحت سطح به حجم را افزایش می‌دهد تا بیشترین میزان ارتباط بین گلوکز و GO_x برقرار باشد (شکل ۲b). مواد این طراحی باید به گونه‌ای باشد که بتواند موادی را که از پیش در آن بارگذاری شده‌است، با کینتیک مرتبه نزدیک به صفر آزاد کند. علاوه بر این، با افزایش نیروی برشی و توزیع نیروهای بین ذره‌ای، این شبکه نانو رفتار برشی از خود نشان می‌دهد. به محض کاهش نیروی خارجی، ویژگی چسبندگی قوی برمیگردد و اجازه تزریق و قالب‌بندی را می‌دهد (شکل ۲d).



شکل ۲ شناسایی نانو شبکه پاسخ‌دهنده به گلوکز. تصاویر SEM از نانوذرات که با کیتوسان و آلگینات پوشش داده شده‌اند (a) و تشکیل نانو شبکه (b). بستر یک نانو شبکه ژل مانند است که به انتهای یک شیشه نمونه چسبیده است. (c) تصویر کونفوکال لیزری از نانو شبکه که حاوی نانوذرات پوشانده شده توسط کیتوسان است (درون آن انسولین رنگ آمیزی شده با FITC) و نانوذرات پوشانده شده با آلگینات (حاوی انسولین رنگ آمیزی شده با رودامین است). (d) رفتارهای ویسکوزیته و برشی نانو شبکه با نانوذرات خالص مقایسه شده‌است. بستر نشان می‌دهد که نانو شبکه جمع آوری شده با میزان چسبندگی کافی درون سرنگ‌ها قابل تزریق است.

نانوذراتی که برای این شبکه نانویی استفاده شده‌اند، توسط امولسیون دوگانه (آب در روغن در آب) بر پایه روش تیخیر یا استخراج حلال آماده شده و از چهار ترکیب تشکیل شده است: ماتریکس پلیمری و قابل تجزیه با اسید، پوشش سطحی بر پایه پلی الکتریک، آنزیم‌های درون

در گروه (NN(E+I))، به دلیل کاهش میزان انسولین یا به دلیل از دست رفتن خاصیت زیستی در انسولین پوشانده شده، متوسط میزان قند خون به تدریج افزایش می‌یابد. اما همچنان تا سه هفته نسبت به میزان قند خون اصلی کمتر است. متقابلاً، انسولین پلاسمای انسانی در موش‌هایی که به آن‌ها (NN(E+I)) تزریق شده بود، در طول یک دوره ۳ هفته‌ای قابل تشخیص است (شکل ۴c).

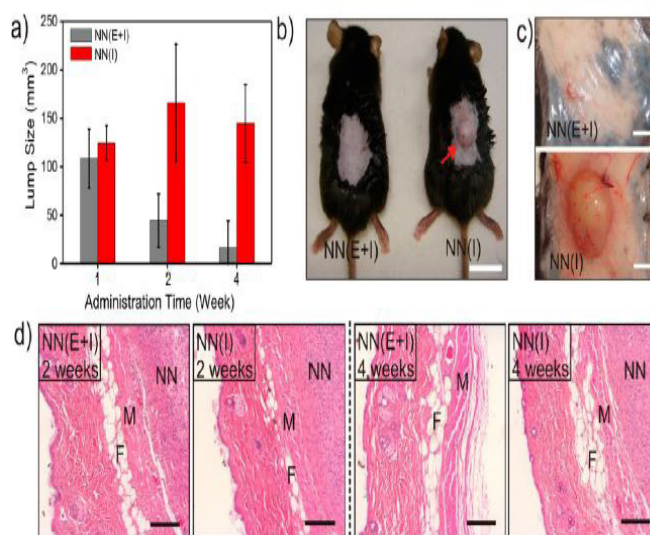
کاهش ناگهانی سطح قند خون در دوازده ساعت اولیه (شکل ۴a و شکل ۴c) بیشتر به دلیل سوختن ناگهانی انسولین آزاد شده در بخش محلول یا بخش متصل به سطح نانوشبکه است. هرچند که در ادامه آزادسازی انسولین باقی مانده در پوشش نانوذرات که توسط آنزیم‌های کاتالیزور کنترل شده و به آرامی صورت می‌گیرد (شکل ۴a) در مقابل سطح قند خون در موش‌هایی که با (NN(I)) تیمار می‌شوند، برای دو روز در حد معمولی باقی می‌ماند؛ قبل از اینکه به شرایط هایپرگلیسمیک برگردند. در حالیکه، سطح قند خون در موش‌هایی که با محلول انسولین تیمار شده‌اند، در روز دوم بعد از تزریق، تا سطح هایپرگلیسمیک بالا می‌رود. در غیاب آنزیم‌ها، (NN(I)) نمی‌تواند برای آزاد کردن انسولین به صورت کارآمد شرایط تجزیه شدن در شرایط اسیدی را تحمل کند و به این ترتیب سطح قند خون در این موش‌ها به نسبت قابل توجهی بالاتر از موش‌هایی است که با (NN(E+I)) تیمار شده‌اند. بدون یک ماتریکس بارگذاری، انسولین خالص به سرعت تجزیه می‌شود و در نتیجه غلظت انسولین پلازما به سرعت کاهش می‌یابد.

برای بررسی اثرات محتمل مصرف کاتالیستی گلوکز بر روی کاهش سطح قند خون، ما موش‌های دیابتیک را با (NN(E)) نیز تیمار کرده‌ایم. هرچند، استفاده از گلوکز در آنزیم‌ها اثر قابل ملاحظه‌ای بر پایین آوردن سطح قند خون نداشت (شکل ۴a). پاسخ گویی به گلوکز در محیط آزمایشگاهی، توسط تست میزان تحمل گلوکز بین‌وریدی طی یک پروسه شش روزه تزریقی آزمایش شد (اطلاعات بیشتر). موش‌هایی که با (NN(E+I)) تیمار شده بودند، به دلیل تزریق گلوکز افزایش سریعی در سطح قند خون نشان داده‌اند که کمی بعد میزان آن کمی کاهش یافت تا بالاخره در مدت ۸۰ دقیقه در مقایسه با حیوانات سالم، به سطح معمولی از قند خون رسید (برای اطلاعات بیشتر به شکل ۹s مراجعه شود). همچنین در مدت ۲ الی ۳ هفته با کنترل نشانگر دیابتیک میزان آلبومین گلیکته شده در سرم را اندازه گیری شد. همان‌طور که در شکل ۴d نشان داده شده است، بعد از دو هفته استفاده از (NN(E+I))، نسبت آلبومین گلیکته شده به کل آلبومین به طور قابل توجهی کاهش یافته است. به علاوه بعد از یک دوره ۴ هفته‌ای پس از استفاده، گروهی که با (NN(I)) تیمار شده بودند، در مقایسه با گروه‌های کنترل، نتایج عددی اصلی بهتری داشتند. در مجموع، آزادسازی انسولین از نانوشبکه قابل تجزیه که با انسولین بارگذاری شده بود و همچنین طول مدت فعالیت دارویی انسولین اندازه گرفته شد.

برای به دست آوردن زیست سازگاری در نانوشبکه‌ها، میزان سمیت نانوذرات که با کیتوسان و آلگینات پوشش داده شده‌اند، و محصولات حاصل تجزیه آنها روی رده سلولی HeLa در غلظت‌های متفاوت از ۰.۵/۰ تا ۱/۲ mg/mL سنجیده شده است. برای تمام غلظت‌های مطالعه شده، نانوذراتی که بر اساس m دکستران بودند و محصولات مرتبط با تجزیه آنها، هیچ کاهشی در میزان بقای سلول‌ها نشان ندادند (برای اطلاعات بیشتر به شکل ۴s مراجعه کنید). برای بررسی بیشتر زیست سازگار بودن و تجزیه پذیر بودن نانوشبکه، اندازه برآمدگی پوست به دلیل تزریق در طول زمان اندازه گرفته شد. همان‌طور که در شکل ۵a نشان داده شده است، اندازه توده در محل تزریق برای موش‌هایی که با (NN(E+I)) تیمار شده‌اند،

آزادسازی انسولین را افزایش می‌دهد. همان‌طور که در شکل ۳a نشان داده شده است، زمانیکه غلظت گلوکز به صورت گردشی هر دو ساعت یک بار بین حالت نرمال و حالت هایپرگلیسمیک تغییر می‌کند، آزاد شدن انسولین از شبکه نانو یک الگوی نوسان‌دار را نشان می‌دهد. شبکه نانو به تغییرات میزان گلوکز پاسخ می‌دهد و نهایتاً در حالت هایپرگلیسمیک افزایش در نرخ آزادسازی گلوکز دیده می‌شود. حتی، نرخ آزادسازی انسولین در هر دو شرایط معمول و هایپرگلیسمیک به صورت ثابت تا نقطه ماکسیمم افزایش می‌یابد و سپس به تدریج کم می‌شود. «دوره افزایش سرعت» نرخ آزاد سازی می‌تواند به ضعیف شدن نیروهای چسبنده و تجزیه شدن ساختار شبکه مرتبط باشد. در مجموع این نتایج نشان می‌دهند که تجزیه نانوشبکه و به دنبال آن آزادسازی انسولین یک پروسه وابسته به pH و با کنترل گلوکز است. مانند یک سیستم دریچه‌ای هوشمند، آزادسازی انسولین از نانوشبکه با میزان بالای گلوکز تسهیل شده و با میزان کم گلوکز محدود می‌شود.

برای بررسی میزان کارآمدی نانوشبکه که با انسولین بارگذاری شده‌اند در درمان دیابت، به موش‌های دیابتی که با استرپتوزوتوکین (STZ) تیمار شده‌اند، به صورت متناوب محلول PBS، محلول انسولین نوترکیب انسانی، نانوشبکه بارگذاری شده با انسولین و آنزیم‌ها (NN(E+I))، نانوشبکه بارگذاری شده تنها با انسولین (NN(I)) و نانو شبکه بارگذاری شده تنها با آنزیم‌ها (NN(I)) تزریق شد. سپس سطح قند خون موش‌ها در هر گروه در طول زمان کنترل شد. همان‌طور که در جدول‌ها در شکل‌های ۴a و ۴s نشان داده شده است (برای اطلاعات بیشتر) سطح قند خون در موش‌های دیابتی که یک بار (NN(I)) به آنها تزریق شده بود، به صورت ثابتی در حد معمول (کمتر از ۲۰۰ mg/dl) تا ده روز قرار داشت، بدون اینکه حد بسیار زیادی از شرایط قند زیاد یا قند کم دیده شود. همان‌طور که در شکل ۴b مشاهده می‌شود، برای بعضی از موش‌ها میزان سطح قند خون در حد معمول به مدت ۲ هفته قرار داشت.




شکل ۵ آنالیز زیست سازگار بودن در محیط آزمایشگاهی. (a) تغییرات اندازه توده در محل تزریق برای موش‌های دیابتی تیمار شده با (NN(E+I)) و (NN(I)) و تزریق C₅Vb₆ با STZ. (b) تصاویری از زخم موش و پوست‌های مرتبط. (c) درمان و تیمار با تزریقات متناوب (NN(E+I)) یا (NN(I)) بعد از چهار هفته، اندازه‌ها: ۱ cm برای b و ۲ mm برای c. (d) بخش‌های رنگ‌آمیزی شده با H&E برای تزریقات متناوب (NN(E+I)) یا (NN(I)) بعد از ۲ و ۴ هفته. محل پوست ماهیچه‌ها، بافت چربی و نانوشبکه‌ها با M و F به ترتیب نشان داده شده‌اند.

به صورت ثابتی کاهش می‌یابد و این مورد نشان‌دهنده این است که تجزیه با کنترل گلوکز فعال شده است. هیچ توده پوستی بعد از ۴ هفته، یافت نشد (شکل ۵b و ۵c). هرچند، برای موش‌هایی که با (NN I) تیمار شده بودند، حتی پس از ۴ هفته، محل تزریق به صورت مشخصی کم نشد. شکل ۵b پاسخ بافت نانو شبکه تزریق شده را نشان می‌دهد. در طول ۲ هفته نخست، سلول‌های التهابی مانند سلول‌هایی با هسته‌های چند شکلی (PMN) و ماکروفاژها در هر دو (NN E+I) و (NN I) پیدا شدند، در حالی که منطقه بدون هیچ رگ و بافت سلولی بود و یک شبکه فیبرینی، شبکه نانو را از منطقه ماهیچه‌ای جدا می‌کرد. این واکنش التهابی می‌تواند منجر به التهاب حاد شود که معمولاً در زمانی رخ می‌دهند که زیست مواد کاشته می‌شوند. بعد از ۴ هفته، (NN E+I) به صورت کامل تجزیه شد و منطقه تحت تاثیر توسط بافت همبند کاملاً پوشانده شد. هرچند، در نمونه‌هایی که با (NN I) تیمار شده بودند، منطقه التهابی قابل توجه مشاهده شد.

نتایج

در نتیجه، یک بستر جدید برای انسولین رسانی با کمک گلوکز پیشنهاد می‌شود که قابل تزریق است. این بستر شامل نانوذرات دکستران است که به صورت ناهم‌نام باردار شده‌اند و پوشش درونی آنها انسولین و آنزیم‌های اختصاصی گلوکز است. داربست ژل مانند سه بعدی می‌تواند به صورت بسیار کارآمدی تجزیه شود و انسولین را در شرایط هایپرگلیسمیک آزاد کند. در حالیکه در بستر پلیمری واکنش تبدیل گلوکز به گلوکونیک اسید و تجزیه متعاقب آن امکان‌پذیر باشد. چنین طرحی یک استراتژی بالقوه برای رساندن انسولین به صورت خود تنظیمی و مدیریت دیابت به صورت بلند مدت است.



 @nanosbu

 nanosbu@gmail.com

