

## **Вступ до курсу “Нанотехнології в медицині та біології”**

*У найближчому майбутньому технічна революція вступить у новий етап, центральною ланкою якого стане управління об'єктами надмалих розмірів, а точніше – на атомному та молекулярному рівнях.*

**Річард Фейнман,**  
*лауреат Нобелівської премії з фізики*

Прийнято вважати, що геніальним науковим пророцтвом щодо появи сьогоднішніх нанотехнологій стали тепер уже знамениті слова видатного американського фізика-теоретика, лауреата Нобелівської премії, із доповіді-лекції: “Внизу багато місця: запрошення увійти в нову область фізики” (There is plenty of room at the bottom: an invitation to enter a new field of physics), яку він виголосив у грудні 1959 р. на щорічному засіданні Американського фізичного товариства. У цій доповіді вчений вперше передбачив можливість використання атомів як звичайного будівельного матеріалу, проголосивши, що жоден фізичний або хімічний закон не перешкоджає змінам взаємного розташування атомів і що в майбутньому ми зможемо маніпулювати окремими атомами як предметами. На практиці нанотехнології, як одна з провідних галузей сучасної науки і виробництва, сформувалися упродовж останньої чверті ХХ ст. із появою сучасних зондових мікроскопів – сканувального тунельного та атомного силового – і відтоді стрімко розвиваються. Щоб осягнути суть, масштаби і складність тих процесів, які сьогодні узагальнюють цим поняттям, звернемося спочатку до роздумів про їх сутність видатних світових дослідників, які стояли біля витоків сучасних нанотехнологій.

За визначенням Еріка Дрекслера (*K. Eric Drexler*), відомого американського вченого, піонера у сфері нанотехнологій, першого теоретика створення молекулярних нанороботів, “нанотехнологія – це очікувана технологія виробництва, орієнтована на дешеве отримання пристроїв і речовин з наперед заданою атомарною структурою”. Інакше кажучи, нанотехнологія – це технологія, спрямована на отримання структури з атомною точністю за допомогою маніпулювання окремими атомами. У цьому докорінна відмінність нанотехнологій від сучасних об'ємних технологій, які маніпулюють макрооб'єктами.

Роберт Фрайтас (*Robert Freitas*), провідний світовий спеціаліст із наномедицини, автор першого технічного дослідження потенційного медичного застосування гіпотетичної молекулярної нанотехнології й першого технічного описання гіпотетичного медичного наноробота, яке було опубліковано у науковому журналі, порівняв складність завдання виготовлення нанороботів зі складністю виробництва літаків “Боїнг”: “Майбутні наномашини повинні складатися з мільярдів атомів, тому їх проектування і побудова потребують зусиль команди фахівців. Кожна конструкція наноробота потребує об’єднання зусиль кількох дослідницьких колективів. У проектуванні і побудові літака “Боїнг-777” брали участь багато колективів у всьому світі. Наномедичний робот майбутнього, що складається з мільйонів (або навіть більше) робочих частин, за складністю конструкції буде не простішим за літак”.

Директор Інституту нанотехнологій США Чад Міркін (*Chad Alexander Mirkin*) вважає, що “нанотехнології перебудують всі матеріали заново. Всі матеріали, отримані за допомогою молекулярного виробництва, будуть новими, адже до цього часу у людства не було можливості розробляти і виготовляти наноструктури. Зараз ми використовуємо в промисловості тільки те, що нам дає природа. З дерева ми робимо дошки, з провідного матеріалу – дроти. Нанотехнологічний підхід полягає у тому, що ми будемо переробляти практично будь-які природні ресурси на так звані “будівельні блоки”, які становитимуть основу майбутньої технології”.

Нанотехнології оперують наноструктурами, нанооб’єктами, які є проміжною ланкою між окремими атомами і масивними утвореннями з тих самих атомів. Чим зумовлений такий підвищений інтерес до нанотехнологій? Відповідь проста – багато явищ наносвіту не відбувається у макросвіті, у дуже маленьких формуваннях атоми поведуться інакше, ніж у великих. Для прикладу, із переходом від масивних металевих формувань до формувань нанометрового діапазону може на десятки і сотні градусів знижуватися їх температура плавлення. Як це відбувається в реальних умовах, ілюструє залежність температури плавлення  $T_m$  нанокристалів золота, для якого цей ефект найяскравіше виражений, від їх розмірів (рис. В.1). Бачимо, що зі зменшенням розмірів кристалика  $Au$  до 2–3 нм його температура плавлення знижується фактично на 1000 °С щодо масивного золота.

Приклад температури плавлення не тільки дуже наочний для ілюстрації змін властивостей матеріалу в разі переходу від звичайних їх розмірів до розмірів нанодіапазону. Він ще й надзвичайно важливий практично. Відомо, що у нанодіапазоні містяться розміри сучасних елементів електронних мікросхем, основні елементи всіх чипів – транзистори – виготовляють сьогодні за технологією 90 нм. Уже запланована і реалізується мініатюризація електронних компонентів до 60, 45 і 30 нм. З новою технологією розміри деталей мікросхем опустяться істотно нижче від 15–10 нанометрів, у масштаби, де традиційні напів-

провідникові транзистори уже фізично не можуть працювати. А це означає, що під час виробництва й експлуатації сучасних і майбутніх мікросхем повинно обов'язково враховуватися зниження температури плавлення кристалічних наноб'єктів, яке накладає певні обмеження на температурні режими їх роботи.

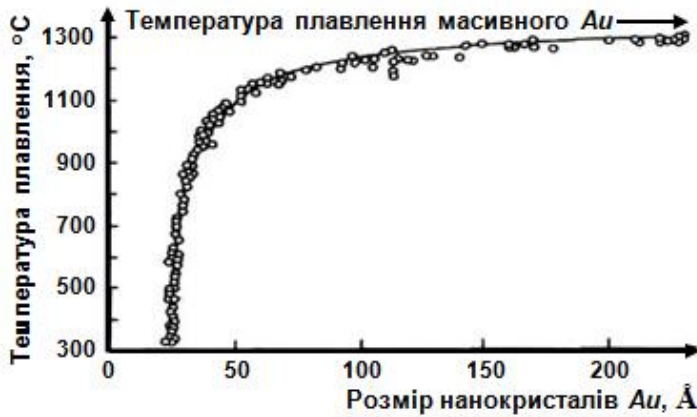


Рис. В.1. Температура плавлення нанокристалів золота як функція їх розміру (Ph. Buffat, J-P. Borrel, Size effect on the melting temperature of gold particles // Phys. Rev. A. 1976. Vol. 13. No. 6. P. 2287–2298)

Зниження температури плавлення наночастинок порівняно з масивними зразками відбувається внаслідок того, що в наночастинках надто велика частка поверхневих атомів. Справді, якщо ми розглянемо зразок у формі куба, ребро якого містить  $n$  атомів, то частка поверхневих атомів  $D_S$  такого куба становитиме  $D_S = (6n^2 - 12n + 8)/n^3$ , а частка атомів у його об'ємі –  $D_V = D_V = (n - 2)^3/n^3$ . Графічно залежності  $D_S$  і  $D_V$  від кількості атомів на ребро куба показано на рис. В.2.

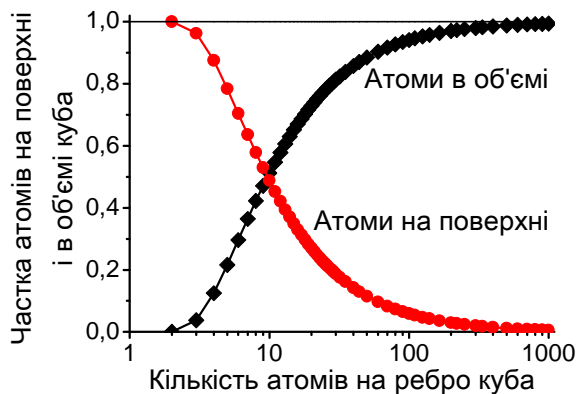


Рис. В.2. Частка атомів на поверхні та в об'ємі куба як функція кількості атомів на його ребро

З рис. В.2 бачимо, що за малих  $n$  частка поверхневих атомів  $D_s$  значно переважає частку атомів у об'ємі  $D_v$ . У кубічних формуваннях частки поверхневих атомів і атомів у об'ємі міняються місцями, коли розміри структури сягають тисячі атомів. Поверхневі атоми твердого тіла перебувають в особливих умовах щодо атомів в об'ємі, оскільки у них менше найближчих сусідів і, відповідно, сформованих хімічних зв'язків, якими атоми утримуються в ньому. Внаслідок цього і зменшується температура плавлення твердих тіл із переходом від масивних зразків до наноформувань.

Розподіл суцільного матеріалу на наночастинки збільшує загальну площу поверхні у мільйони разів. Більша площа поверхні означає вищу реакційну здатність матеріалу. Внаслідок цього наноматеріали, зокрема, загораються і адсорбують значно швидше, ніж їх суцільні аналоги. Наприклад, масивний шматок золота хімічно інертний, а золоте нанокільце чи золота нанокулька діють як каталізатори.

Не менш істотні зміни відбуваються і в разі переходу від окремих атомів чи іонів до їх нанорозмірних скупчень. Давно відома і використовується на практиці, наприклад, антисептична (протиінфекційна, проти запальна, протигнійна) активність іонів срібла. Виявилося, що із переходом до розчину наночастинок срібла його антисептична активність значно підвищується. Якщо обробити цим розчином бинт і перев'язати ним гнійну рану, запалення пройде і рана загоїться швидше, ніж у разі застосування звичайних антисептиків.

Багато нанотехнологічних рішень можна підглядіти в самій природі, яку відомий німецький поет Йоганн Гете вважав “митцем всіх митців”. Ось лише кілька прикладів.

Всім добре відома маленька ящірка – гекон (рис. В.3). Гекон – найважча з-поміж усіх тваринка, яка може триматися на стелі догори ногами. Він може переміщатися вертикально по склу (рис. В.3, *a*) й інших поверхнях, утримувати на лапках доволі значні вантажі – до 2 кілограмів за власної маси близько 50 г. Секрет “здібностей” гекона – у будові контактних поверхонь його лапок (рис. В.3, *б*). Подошва лапки гекона – це комплексна волокниста структура, сформована ламелами (пластинами), мікроскопічними волосинками та спатулами (лопатками). Саме лопатки є точками контакту з поверхнею, якою переміщається гекон. Розміри лопаток нанометрові – приблизно 500 нм у довжину, 200–300 нм у ширину та 10 нм у товщину. Для такої структури існування одних лише сил Ван дер Ваальса вже достатньо для прикріплення до поверхні завдяки множинним точкам контакту та нанорозмірній структурі контактних елементів. Шар вологи, наявний на більшості поверхонь, може ще покращити адгезію завдяки капілярному ефекту.



*а*



*б*

Рис. В.3. Гекон, що піднімається по вертикальній скляній поверхні (*а*), та лапка гекона (*б*)

Природна адгезивна наноструктура лапок гекона підказує можливості для створення, наприклад, роботів, здатних переміщатися вертикальними поверхнями. Штучні адгезивні системи, крім робототехніки, мають й інші перспективи застосування, наприклад, в електроніці, авіації, космонавтиці, стоматології і не тільки. Завдання полягає в тому, щоб розробити належні способи синтезу таких матеріалів та удосконалити їх структуру.

Інший приклад ефективного прояву нанометрики в природі можна відшукати в очах метеликів. Відомо, що очі нічних метеликів чорні (рис. В.4), і неспроста. Більшість метеликів ведуть нічний спосіб життя. Тому їм потрібне добре нічне бачення. Природа забезпечила його, покривши їхні очі нанорозмірними шипами. Це дає змогу очам метеликів поглинати майже все світло, що потрапляє у них. Захоплення максимально можливої кількості сонячного світла допомагає нічним метеликам орієнтуватися в темряві. Сильно поглинаючи світло, очі метеликів відбивають незначну його кількість, тому вони чорні.

Те саме природне явище, яке робить чорними очі метеликів і допомагає їм орієнтуватися у темряві, може допомогти створити ефективніші сонячні батареї. Імітуючи нанорозмірні покриття очей нічного метелика на поверхні сонячної комірки, можна збільшити кількість світла, яке поглинає сонячна батарея, а отже, збільшити кількість електричної енергії, яку вона виробляє. Залишається вирішити тільки одне питання: “Як це зробити?”.



Рис. В.4. Метелики із їхніми чорними очами

Нанотехнології обробки поверхні дають змогу створювати матеріали з покращеними, іноді унікальними, властивостями – електричними, оптичними, термічними, механічними, адсорбційними, хімічними, біологічними. Як результат, вже сьогодні їх успішно використовують для вирішення величезної кількості найрізноманітніших завдань, серед яких: надтонкі компоненти для транзисторів; магніторезистивні сенсори й елементи пам'яті; ефективніші сонячні батареї, антиблікові екрани; фотохромні й електрохромні вікна; захист від зношування інструментів і машин; захист м'яких матеріалів; антивандальні покриття та покриття, що не обростають; поверхневі плівки для текстилю і кераміки, що самоочищаються; антикорозійний захист для інструментів і машин; термостійкі покриття для турбін та двигунів; термоізоляція для обладнання і будівельних матеріалів; біологічно сумісні імплантати; антибактеріальні медичні матеріали й інструменти тощо. За останніми даними, у світі нанотехнологіями займаються понад 4000 компаній і науково-дослідних інституцій, і темпи зростання їх кількості залишаються дуже високими. Загальний ринок нанотехнологій у 2006 р. оцінювали приблизно в 300 мільярдів доларів, а в 2015 р. – уже в 1 трильйон доларів. Для порівняння: надходження до Державного бюджету України у 2015 р. становили 534,7 мільярда гривень (за курсом долара на кінець 2015 р. 24 гривні за долар це відповідає 22,3 мільярда доларів).

Об'єкт вважається наномасштабним, якщо хоча би один з його вимірів – у інтервалі від 1 до 100 нм. Саме в цей діапазон потрапляє хоча би один вимір більшості біологічних об'єктів, важливих для життєдіяльності людського організму. Характеристичні розміри деяких із них показано на рис. В.5. Тому не дивно, що сучасні нанотехнології тісно переплітаються з вирішенням проблем біології та медицини.

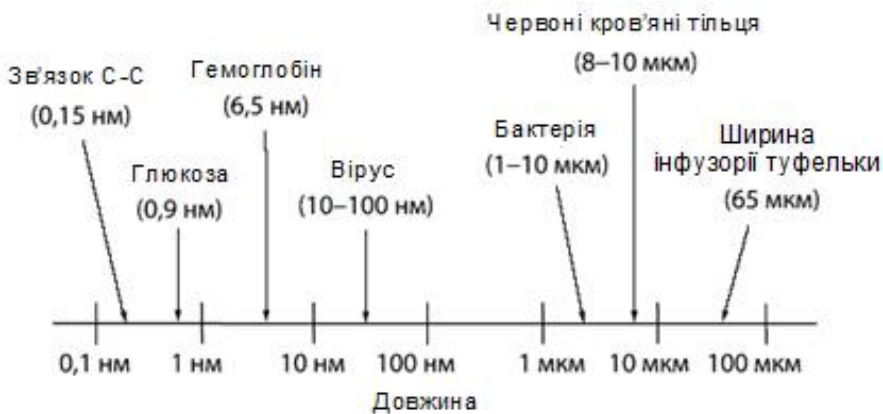


Рис. В.5. Характеристичні розміри деяких біологічних об'єктів

Появі нанотехнологій передували довгі роки інтенсивних досліджень і створення нових інструментів, покладених в основу цього напряму науково-технічної діяльності. Око людини на віддалі найкращого зору (близько 25 см) здатне розгледіти деталі, не менші за 0,1 мм. Щоб отримати великі (до 2000 разів) збільшення, застосовують оптичні мікроскопи. За їх допомогою можна роздивитись деталі значно менших розмірів – приблизно до 200 нм. Для візуалізації дрібніших об'єктів використовують не світло, а електрони – електронні та зондові мікроскопи, які забезпечують збільшення від 10 до 100 000 разів, що дає змогу розгледіти деталі об'єкта величиною до 5–10 нм; найпотужніші сучасні інструменти забезпечують збільшення в 1 000 000 разів із розділенням близько 1 нм і навіть менше.

Без сучасної електронно-мікроскопічної техніки неможливо досліджувати нанооб'єкти та і просто безпосередньо довести, що ми оперуємо об'єктами саме нанометрового діапазону. Тому наш курс розпочнемо з питань візуалізації нанооб'єктів з акцентом на дослідження об'єктів біологічної природи. Щоб мати загальне уявлення про проблему, коротко розглянемо оптичну, флуоресцентну, конфокальну мікроскопію, їх позитивні для біомедичних досліджень аспекти і принципові обмеження, використання для візуалізації нанооб'єктів електронних пучків та нанозондів, типи, принципи роботи і практичні можливості сканувальних та просвічуючих електронних мікроскопів, сканувальних тунельних і атомно-силових мікроскопів, принципи та режими сканування поверхні, візуалізацію зображень. Ці питання і проблеми висвітлені в темі 1 і темі 2 нашого навчального курсу.

Медичні доповнення нанотехнологій сприяли виникненню нового наукового напряму – наномедицини. Наномедицина – це галузь медицини, в якій лі-

кування хвороб і операції виконують на молекулярному рівні. Вона охоплює доволі широкий спектр питань – від діагностики і моніторингу біологічних систем людини на молекулярному рівні до знищення патогенних мікроорганізмів, відновлення пошкоджених органів, постачання необхідних речовин організму. Власне медичні аспекти нанотехнологій виходять далеко за межі цього технічного курсу. Але без розуміння того, як і до яких корисних результатів у біології, фармакології, медицині уже приводять, а також можуть привести в недалекому майбутньому розробки в галузі нанотехнологій, було би дуже важко зрозуміти, чому і які питання в цьому контексті заслуговують на першочергову увагу. Саме тому у темі 3 та темі 4 курсу розглянуто основні сьогоденні досягнення і перспективи наномедицини з акцентом на адресну доставку ліків як медичну нанотехнологію та метод лікування, що визнано однією з трьох основних цілей, основних завдань наномедицини.

Подальша частина нашого технологічного курсу стосується матеріалів для наномедицини і технологічних підходів до їх отримання. Ознайомлення з матеріалами для наномедицини розпочнемо з проблематики ліпосом – замкнених сфер, бульбашок, утворених одним або декількома бішарами ліпідів, простір всередині яких найчастіше заповнений водним розчином. Ліпосоми привертають значну увагу з огляду на можливості біомедичних застосувань, зумовлених їх придатністю транспортувати як гідрофільні, так і гідрофобні ліки завдяки водному середовищу в центральній частині ліпосоми та гідрофобній частині ліпідного бішару. Цих наночастинок стосується тема 5 курсу.

Тема 6 описує дендримери – надрозгалужені полімери унікальної архітектури й унікальних фізико-хімічних властивостей. Це наночастинки, які завдяки наявності в їх структурі закритих порожнин здатні вміщувати й утримувати молекули невеликих розмірів, не зв'язані з дендримером хімічно, а завдяки наявності пограничних функціональних груп атомів, які можна змінювати, здатні зв'язувати на своїй периферії й переносити біологічно активні інгредієнти, напрямні молекули-вектори, флуоресцентні мітки, магнітоконтрастні речовини тощо. Разом взяте, це робить дендримери ефективними наноконтейнерами для збереження і транспортування лікувальних препаратів, що забезпечують тривалу лікувальну дію препаратів, й універсальними транспортними агентами, які можна використовувати для вирішення широкого кола завдань біомедицини.

У наступних темах курсу – темі 7 і темі 8 – розглянуто наноструктурні алотропні модифікації карбону – фулерени і карбонові нанотрубки, на які покладають особливі надії щодо вирішення багатьох проблем наномедицини, передусім через унікальну природну властивість карбону – його високу біологічну сумісність з людським організмом. З практичного погляду фулерени, зокрема,



здатні до створення водних розчинів, а вода з розчиненими фулеренами нейтралізує вільні радикали, тобто є антиоксидантом. Фулеренові розчини у багато разів ефективніші за звичайні антиоксиданти, оскільки молекула фулерена, на відміну від молекул звичайних антиоксидантів, здатна брати на себе багато радикалів, зв'язувати їх і запобігати їхній руйнівній дії. Карбонові нанотрубки завдяки існуванню значних структурних порожнин є перспективним матеріалом для наноконтейнерів для зберігання і транспортування лікувальних речовин. Нанотрубки з функціоналізованими поверхнями можуть слугувати зручними переносниками як невеликих молекул, так і макромолекулярних комплексів лікувальних речовин. Підвищений інтерес викликає створення карбонівих композиційних наноструктурованих матеріалів для виготовлення імплантатів для потреб ортопедії та травматології.

У темі 9 описано металеві нанооболонки, створення технології формування яких стало поштовхом до розвитку медичних нанотехнологій, та інші металовмісні наночастинки. На металеві нанооболонки, передусім, покладають значні надії у лікуванні раку як на нетоксичну альтернативу хіміотерапії. Вони можуть слугувати ефективними оптичними контрастними речовинами для формування оптичних зображень у біомедичних застосуваннях. У сучасній біомедицині металеві наночастинки застосовують у біосенсоричі, імуноаналізі, детектуванні мікроорганізмів і ракових клітин, адресній доставці лікувальних препаратів, ДНК, антигенів тощо.

У темі 10 розглянуті напівпровідникові квантові точки, квантування енергій електронів і дірок у яких формує їхню унікальну властивість – управління довжиною хвилі світла, яке квантова точка може випромінювати завдяки флуоресценції. Унікальні спектроскопічні властивості квантових точок дають змогу використовувати їх практично в усіх системах мічення і візуалізації біологічних об'єктів, надаючи можливість стежити за окремими молекулами на клітинному рівні й за різними процесами в динаміці на рівні всього організму.

Завершальна тема 11 нашого курсу – “Лабораторія на чипі” – стосується мініатюризованих аналітичних пристроїв, що об'єднують на одному чипі компоненти, здатні текти, електроніку та різних видів і призначення сенсорику, пристроїв, які здатні аналізувати біохімічні зразки різних рідин – крові, рідин, які утворюються в тканинах та органах живих організмів у процесі обміну, макромолекул, білків, нуклеїнових кислот, клітин та вірусів і дають змогу швидко виконувати складні аналізи та одержувати результати, необхідні в критичних для пацієнта ситуаціях.