

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

УДК 615-571-022.532

**ПРИРОДНІ НАНОМОТОРИ:
МЕДИКО-БІОЛОГІЧНИЙ АСПЕКТ**

Монашненко Владислав Ігорович,
vlad-mon@ukr.net

Монашненко В.І., Горчакова Н.О., Чекман І.С.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ключові слова: *нанофармакологія, наночастинки, наноконструкції, наномотори, АТФ-аза, кінезин.*

Вступ. Інтенсивні дослідження останніх років, об'єднаних назвою нанонаука в таких розділах як наномедицина, нанофармакологія, нанотоксикологія, нанофармація, втілюються сьогодні, саме про них йде пріоритетна, розробка зокрема таких наноматеріалів і наночастинок: ліпосом, фулеренів, дендримерів, наностержнів, наноплівки, нанотрубок, наноконструкцій, нанокристалів, нанодротинки, нанопорошків, нанокапсул, нанобіосенсорів, нанопристроїв, наноструктурних рідин (колоїди, міцели, гелі, полімери). Відмічені наноматеріали можуть потенціально бути ефективними лікарськими засобами. На основі цих досліджень встановлюються відповідні фізичні, хімічні, біологічні, фармакологічні, токсикологічні властивості сучасних наноструктур [1, 2, 4, 5, 9, 17].

Фізіологічно активні речовини (амінокислоти, медіатори, вітаміни, імуноглобуліни, альбумін тощо) є нанорозмірні. У живих структурах визначають спеціальні наноканали, нанопори, які регулюють функції та обмін речовин органів і систем організму. Потік води, іонів, фізіологічно активних речовин крізь біологічну мембрану є основним компонентом функціонування багатьох клітинних процесів. Відмічений процес підкоряється роботі природних механізмів високої точності. Проведені дослідження із залученням досягнень з нанотехнологій спрямовані на максимально точне копіювання біологічних, фізіологічних, фізичних та хімічних властивостей природних наноканалів, нанопор [4, 8]. Серед біологічних наноканалів аквапорини (АП), що містяться у плазматичній мембрані, характеризуються 5-ти чи 10-ти кратним збільшенням проникності для води у порівнянні з іншими клітинами. АП належать до родини протеїнів мембранних каналів, що широко розповсюджені майже у всіх живих

організмах. АП мають просту структуру у порівнянні з іонними каналами. Ці протеїни утворюють вузьку пору довжиною приблизно 2,5 нм. Рух води у АП підпорядковується суворим електромагнітним законам [7].

На міжнародному симпозіумі в березні 2009 року, який був присвячений питанню “Молекулярні ротори і мотори” обговорювали будову та функції низькомолекулярних роторів з метою, щоб в перспективі створювати нові прилади, в основі функціонування яких лежав би принцип діяльності природних наномеханізмів [30]. Біологічні наномотори формувались протягом мільйонів років, щоб виконати визначені природою завдання з високою ефективністю. Останні роки вчені зацікавились вченням властивостей каталітичних наномоторів, які працюють завдяки енергії, що утворюється при розщепленні хімічного палива [38].

Біологами встановлено, що рух більшості живих організмів, які мають нано- та мікро- розміри, здійснюється за рахунок енергії від природних наномоторів, в тому числі полімерних і саме ця енергія використовується для транспорту органел. В живій клітині система молекул в наномоторах перетворює хімічну енергію в механічну, обминаючи теплову стадію, тому коефіцієнт корисної дії цих наномоторів досягає 90–100%. Вважають, що саме за допомогою цих моторів можна доставляти контейнери з лікарськими засобами або генами в середину клітини, а потім переміщувати їх в певні органели та компартменти [6].

Для розуміння вищезазначених природних процесів створили штучні мотори, які можуть імітувати динаміку природних моторів і їх утворень. За отриманими даними можна зробити висновок, що наномотори на підставі

фрагментів ДНК можуть залучатись, як до спрямованого переміщення наночастинок, коли додається паливо, так і до їх синтезу. А реакція, наприклад, переміщення ДНК фрагментів може продовжуватись до того часу, поки існує енергія, необхідна для цього переміщення, що було встановлено для наночастинок золота, які могли переміщуватись при наявності достатньої кількості хімічно утвореної енергії [36].

Робота та міцність наноконструкцій залежить від їх термодинамічних і кінетичних характеристик та регулюється законами фізики, хімії, фізико-хімії, а не механіки [15]. Однією з перших перед вченими була поставлена ціль щодо визначення механізму, за яким наномотор використовує енергію при гідролізі АТФ або інших хімічних реакцій, щоб ефективно розв'язати завдання, як краще спрямувати і генерувати цю енергію [11]. Зараз вивчаються мотори, в основі яких є протеїни, такі як міозин, актин, кінезин, тубулін та ін. [31]. Саме протеїн в цих наномоторах може переміщуватись вздовж цитоскелету. Молекулярний мотор, що містить кінезин, може перебувати у водному розчині, де відмічають хімічну рівновагу, тобто хімічний потенціал АТФ дорівнює сумі хімічних потенціалів аденозину дифосфату (АДФ) та фосфору неорганічного.

Визначено, що кінезин-1 зв'язується з димерами вільного тубуліна в розчині і тим самим сприяє утворенню АДФ. Це показує, що активація тубуліном кінезинової АТФ-ази не є єдиним механізмом, як думали раніше, внаслідок деполаризації кінезину. Ступінь активації АТФ-ази неполяризованим кінезином варіює в залежності від джерел кінезину і тубуліну, однак зрозуміло, що активність АТФ-ази не потребує гетеродимерного втручання, щоб зануритись в мікротубулярну структуру. Для кінезину і тубуліну патогенних грибів максимальна активація неполімеризованого тубуліну відбувається подібно до активації мікротрубочок. В присутності негідролізованого АТФ кожний кінезин зв'язує димери тубуліну [10].

Молекули кінезину навколо цитоскелету можуть пересуватись назад і вперед, а іноді на невелику відстань праворуч і ліворуч. При цьому відбувається обов'язковий гідроліз АТФ до АДФ та неорганічного фосфору, з яких потім синтезується АТФ. Динамічна рівновага хімічного перетворення зберігається тому, що при кожному гідролізі АТФ надалі відбувається синтез АТФ, тобто при кожному кроці біологічного мотору праворуч відбувається крок ліворуч. Кожний рух, який пов'язують з нормальною функцією молекули в фізіологічних умовах, супроводжується як гідролізом АТФ, так і її синтезом. Коли видаляємо АДФ або додаємо АТФ кінезин змінює хімічні потенціали АТФ та АДФ, в той час характер руху, що сприяє переходу білка з одного стану в інший, при цьому не змінюється. Разом з тим, в молекулі кінезину є інший сайт, який може приймати участь в гідролізі АТФ, що зв'язується з АТФ більше ніж з АДФ. Тому в наномолекулярних моторах виділяють наномотори, що дозволяють рухатись наночастинам. До нанорозмірних наномоторів належать фрагменти ДНК [29, 18, 13, 30].

Від механічної напруги ДНК залежить швидкість і спрямованість дії мотору ДНК – полімерази. Мотор рухається вздовж ДНК протягом циклу. Напруга та інші па-

раметри залежать від концентрації і фрагменту нуклеотидів та пірофосфатів, що приймають участь в роботі мотору. Таким чином молекулярні мотори різного походження можуть перетворювати хімічну енергію в спрямований рух вздовж полярного макромолекулярного цитоскелету проти градієнту концентрації [35].

Перехід хімічної енергії в механічну досягається шляхом послідовних хімічних перетворень, що беруть участь в каталітичному використанні енергії перетворень молекул, наприклад, АТФ в АДФ та фосфор неорганічний при цьому спостерігаються конформаційні перетворення молекул мотору, що сприяють руху впродовж цитоскелету [23]. В даних умовах білок у складі мотору може регресувати, а потім повертатися в початковий конформаційний стан. Існують двоголові мотори, що містять кінезин або міозин. Ці мотори рухаються узгоджено, коли задня головка віддаляється від звичайного ходу і прикріплюється попереду. Говорячи про внутрішню конструкцію мотору незалежно від його розташування, можна вибрати у якості початкової внутрішньої конформації таку конформацію, коли обидві головки прикріплюються до певних ділянок, при цьому АДФ пов'язується з тими ж активними ділянками білку, які необхідні для гідролізу АТФ. Від термодинамічної рівноваги мотору, розташування АТФ спереду або позаду головки білку залежить початковий стан мотору [33].

У кожному конформаційному циклі мотору визначають певну кількість реакцій. Разом з тим, для більшості моторів, які працюють в фізіологічних умовах і не підлягають впливу протилежних сил, при гідролізі АТФ відбувається лише одне перетворення молекули. Хоча процес гідролізу АТФ є протилежним його синтезу, механізм повернення до первинного стану молекули відрізняється. На відміну від більшості макроскопічних природних моторів – наномотори не мають єдиного механізму функціонування, що залежить від навколишнього середовища, зовнішніх впливів та хімічного потенціалу реагентів [32, 12, 19, 28, 25].

На активність кінезину в якості наномотору впливають зовнішні сили (температура, вологість, тиск та інші) і тому вважають, що кінезин не завжди бере участь в гідролізі АТФ [15]. Кінетичний послідовний механізм активності міозину V реалізується в один цикл гідролізу АТФ [33]. Обидві головки міозину можуть взаємодіяти з актином в активному сайті, тобто на кожній голівці є сайт взаємодії з АДФ. Перехід з кожного стану зазвичай супроводжується вивільненням АДФ, що є підготовчою стадією для зв'язування АТФ. Невідомо при цьому відбувається відділення головки від актину чи від тієї головки міозину, з якої вивільнюється АДФ. Можливо, що все це відбувається з пересувною головою, в той час як інша головка взаємодіє з АТФ в активному сайті. Наступним є типовий гідроліз АТФ до АДФ і фосфору неорганічного в активному сайті і повторне з'єднання головки міозину з актином. При цьому АДФ займає активні сайти і тоді обидві головки міозину взаємодіють з актином. Зараз ідентифікують роботу і механізм дії молекулярних моторів з функціонуванням іонних насосів таких як Ca^{2+} - АТФ – аза міозину, що також сполу-

чені з гідролізом АТФ і енергією для транспорту іонів крізь мембрану [16,40].

Вважають також, що біг тварин від небезпеки здійснюється білковими наномоторами, які переносять частинки метаболітів вздовж цитоскелету. Саме наномотори дозволяють розвивати високу швидкість і силу. Велике значення мають різні наночастинки – нановолокна, нанотрубки, для пересування яких застосовують енергію, що утворюється при розщепленні перекису водню. Певна частина енергії, що використовують наномотори, є продуктом активності мітохондрій [26,38]. Біметалічні нановолокна з платини і золота вважають також каталітичними наномоторами. Існують різні стимули, до яких належать електростатичні сили, що пересувають ці волокна. Тому розробка приладів, щоб контролювати роботу наномоторів, до складу яких входять наночастинки металів, здійснюється завдяки таким зовнішнім стимулам як температура, світло, магнітні та електричні поля [39].

Для медицини створення штучних наномоторів важливо, тому що можливо здійснення цілеспрямованої доставки генів, білків і лікарських препаратів! Наприклад, при приєднанні міозину до контейнеру з лікарським засобом і введенні в клітину, це сполучення пересувається по активним волокнам в середині клітини. Коли до контейнеру прикріплюється кінезин, то сполучення рухається по тубуліновим мікротрубочкам до ядра. Наномотори будуть здатні доставляти нано- і макромолекули, що необхідні для лікування і діагностики пошкоджених ділянок, наприклад, всередині судини [6].

Каталітично рух штучних мікро- та наномоторів (як нанопроводи двигуни і в мікропробірках) може мати надвисокі швидкості пересування (сотень довжин тіла в секунду), як бактерії. Активність штучних наномоторів може бути досягнута шляхом глибокого розуміння і раціональної оптимізації ключових чинників, що визначають склад двигуна і палива, їх морфологію і можливості різних зовнішніх подразників, серед яких особлива увага повинна бути приділена виявленню нових і ефективних каталітичних матеріалів для реакцій розкладання і застосування палива, в тому числі розвою.

Таким чином, синтетичні наномотори з наношкалою відіграють велику роль у функціонуванні наномеханізмів. Досягнення в нанорегуляції штучними наномеханізмами важливі при контролі руху двигунів і рішенні завдань, що мають прикладне значення, наприклад, при цілеспрямованій регуляції переміщення частинок в залежності від часу і простору з певною швидкістю. Різні підходи до керування діяльністю наномоторів приймають до уваги вплив магнітного поля, температури, електро-хімічної спрямованості і хімічних стимулів (включаючи контроль концентрації енергії). Така властивість контролювати наномотори є підставою для подальшого створення потужних наномашин [37].

Висновок. З розвитком фундаментальних медико-біологічних досліджень, в тому числі в галузі нанотехнологій, наномедицини, нанофармакології, можуть бути пов'язані надії виникнення нових методів діагностики і лікування різних захворювань, а також інших новітніх технологій із залученням природних наномоторів.

Рецензент: д.мед. н., професор Ніженковська І.В.

ЛІТЕРАТУРА

1. Волков С.В., Нанохімія. Наносистеми. Наноматеріали / С.В. Волков, С.П. Ковальчук, В.М. Генко, О.В. Решетняк. – К.: Наукова думка, 2008. – 422 с.
2. Гусев А.И. Наноматеріали, наноструктури, нанотехнології / А.И. Гусев. – // М.: ФИЗМАТЛИТ, 2007. – 416 с.
3. Елисеєв А.А. Функциональные наноматеріали. / А.А. Елисеєв, А.В. Лукашин. Под ред. Ю.Д. Третьякова. – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2010. – 456 с.
4. Мовчан Б.А. Электронно-лучевая нанотехнология и новые матеріали для медицины // Вісник фармакології і фармації. – 2007. – №12. – С. 5–13.
5. Мовчан Б.А. Электронно-лучевая гибридная нанотехнология осаждения неорганических матеріалов в вакууме / Б.А. Мовчан // Актуальные проблемы современного матеріаловедения. – К.: Изд. Академперіодика, 2008. – Т. 1. – С. 227–247.
6. Ткачук В.А. Нанотехнологии и медицина / В.А. Ткачук // Российские нанотехнологии. – 2009. – С. 11–13.
7. Чекман І.С. Природні наноструктури та наномеханізми / І. С. Чекман, П. В. Сімонов. – К.: Задруга, 2011. – 104 с.
8. Чекман І. С., Сімонов П. В. Структура та функція біомембран: вплив наночастинок / І.С. Чекман, П.В. Сімонов // Фізіол. журн. – 2011. – Т. 57, №6. – С. 99–117.
9. Чекман І.С. Нанофармакологія / І.С. Чекман – К.: Задруга, 2011. – 424 С.
10. Alonso M.C., Drummond D.R., Kainset A. L. ATP – gate controls tuennu binding by the tethered nead kinesin / M.C. Alonso, D.R. Drummond., A. L. Kainset // Science. – 2007. – Vol.316. – №5821. – P.120–123
11. Astumian R.D. Machinery molecules into motors / R.D. Astumian // Sci. Am. – 2001. – Vol. 285. – P. 45–51.
12. Astumian R.D. Biasing the random walk of a molecular motor / R.D. Astumian // J. Physiol. Condens. Matter. – 2005. – Vol. 17. – P. 3713–3766.
13. Astumian R.D.. Design principles for Bronunton molecular machines / how to swim in molasses and walk in a hurcan / R.D. Astumian // Phys. Chem. – 2007. – Vol. 9. – P. 5067–5083.
14. Astumian R.D. Symmetry based mechanism for hand-over-hand molecular motors Brosystems / R.D. Astumian // Phys. Chem. – 2008. – Vol. 93. – P. 8–16.
15. Astumian R.D., Thermodynamics and kinetics of molecular motors / R.D. Astumian // Biophysical journal. – 2010. – Vol. 98. – P. 2401–2409.
16. Astumian R.D., Dereny I. J. Towards a chemically driven molecular electron pump / R.D. Astumian // Phys. Rev Left. – 2001. – Vol. 86. – P. 3859–3862.
17. Boisseau P., Nanoscience. Nanobiotechnology and nanobiology / P. Boisseau, P. Houdy, M. Lahmani – Berlin, Heidelberg: Springer, – 2010. – P. 1200.
18. Browne W.R. Machinery molecular machines work / W.R. Browne, B.L. Feringa // Nat. nanotechnol. – 2006. – Vol.1. – P.25–35.
19. Carter N. J. Mechanics of the kinesin step / N. J. Carter, R.A. Cross // Nature. – 2005. – Vol. 435. – P. 308–312.
20. Delinus M.E. A synthetic small molecule that can walk down a track / M.E. Delinus, M. Geertsemu, D.A. Leiyh // Nat Chem. – Vol. 48. – P. 1030–1038.
21. Goll A., Tuniny and switching a DNA polymerase motor with mechanical tension / A. Goll, R.D. Astumian, D. Herschbach // PNAS. – 2003. – Vol. 100. – P. 9699–9704.
22. Green S.J.; Coorbinated chemomechanical cycles/ a mechanism for autonomdes molecular motion Phys / S.J. Green, J. Bath, A.J. Turberfield // Rev Lett. – 2008. – Vol. 238. – P. 101–104.
23. Hemander J.V. A reversible synthetic rotary molecular motor / J.V Hemander E.K. Kay, D.A Leigh // Science. – 2004. – Vol. 306. – P. 1532–1537.
24. Hylon C. Kinesin's backsteps under mechanical load Phys / C. Hylon, S. Klumpp, J.N. Onuchic // Chem. Phys. – 2009. – Vol. 11. – P. 4899–4910.
25. Jain K.K. Nanomedicine: application of nanobiotechnology in medical practice / K.K. Jain // Med. Princ. Pract. – 2008. – Vol. 17, №2. – P. 89–101.
26. Kad N.M., Control flux thrugh the branched kinetic cycle of Myosin / N.M. Kad, K.M. Trybus, D.M. Warsaw // Biol. Chem. – 2008. – Vol. 283. – P. 17477–17484.

27. Kay E. R. *Synthetic molecular motors and mechanical machines* / E. R. Kay, D.A. Leigh, T. Zerbetto // *Angw. Chem. Int. Ed.* – 2007. – Vol. 46. – P. 72–191.
28. Kolomcisky A. *Molecular motors : a theorist's perspective*. *Annu. Rev.* / A. Kolomcisky, M.E. Fisher // *Phys. Chem.* – 2007. – Vol. 98. – P. 675–695.
29. Kottas G.S. *Artificial molecular rotors* / G.S. Kottas, L.I. Clarke, J. Michl // *Chem. Rev.* – 2005. – Vol. 105. – P. 1281–1376.
30. Michl J., *Molecular rotors and motors I recent advances and future challenges* / J. Michl, E.C. Sykes // *ACS Nano.* – 2009. – Vol. 3. – P. 1042–1048.
31. Neil Th. *Molecular motors thermodynamics and random walk* / Th. Neil, U. Imafuku, K. Tawada // *Proc R. Soc. Lond.* – 2001. – Vol. 268.- P. 2013–2122.
32. Nishiyama M.N. *Chomomechanical compling of the forward and backward steps of single kinesin molecules* / M.N. Nishiyama, N. Higuchi, T. Yanagida // *Nat Cell Biol.* – 2002. – Vol. 4. – P. 790–797.
33. Omabegho T. *A bipedal DNA Brownian motor with coordinated legs* / T. Omabegho, R. Sha, N.C. Seeman // *Science.* – 2009. – Vol. 324. – P. 67–71.
34. Rief M.R., *Myosin V. stepping Kinetics : a molecular model for processivity* / M.R. Rief, S. Rood, J.A. Sudich // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000. – Vol. 97. – P. 9482–9486.
35. Schiwa M. *Molecular motors nature* / M. Schiwa, C. Wochine // *Chem. Rev.* – 2003. – vol. 422. – P. 759–765.
36. Von Deluns M. *Walking molecules* / M. Von Deluns, D.A. Leigh // *Chem Soc Rev.* – 2011.- Vol. 40. – P. 3656–3676.
37. Wand J. *Motion Control at the nanoscale* / J. Wand, K.M. Manesh // *Small.* – 2010.- Vol. 6. – P. 338–345
38. Wang J. *Can man – made nanomachines compete with nature biomotors* / J. Wang // *A C S Nano.* – 2009. – Vol. 3. – P. 4–9.
39. Wang J. *Catalitacally propelled micro – nanomotors: how fast can they move?* / J. Wang // *The Chemical record.* – 2012. – Vol. 12. – P. 224–231.
40. Wang Z. *Synergic mechanism and fabrication target for bipedal nanomotors* / Z. Wang // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2007. – Vol.104. – P. 17921–17926.
41. Yong-Ze Ma. *Kinetic mechanism of kinesin* / Ma Yong-Ze, Taylor W. Edwin // *Trends Biochem. Sci.* – Vol. 29. – P. 301–309.

ПРИРОДНЫЕ НАНОМОТОРЫ: МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ АСПЕКТ

Монашненко В.И., Горчакова Н.А., Чекман И.С.
Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Резюме. Статья посвящена новому направлению нанофармакологии – функционированию наночастиц, нанокомпозитов в составе наномоторов, которые имитируют динамику природных моторов. К природным наномоторам относят АТФ-азу. Степень активации АТФ-азы протеином кинезином связана с гидролизом АТФ и его синтезом. При этом осуществляется переход химической энергии в механическую. В каждом конформационном цикле устанавливается определенное количество реакций. Идентифицируют работу и механизм действия молекулярных моторов, которые включают Ca²⁺ АТФ-азу миозина, ДНК полимеразу и др.

Установление механизмов функционирования наномоторов способствует изысканию новых методов диагностики и лечения.

Ключевые слова: нанофармакология, наночастицы, нанокомпозиты, наномоторы, АТФ-аза, кинезин.

NATURAL NANOMOTORS: MEDICO-BIOLOGICAL TREATMENT

V. Monashnenko, N. Gorchakova, I. Chekman
Bohomolets National Medical University,
Kyiv, Ukraine

Summary: Article is devoted to a new direction of nanopharmacology – functioning nanoparticles, nanocomposites comprising nanomotors that mimic the dynamics of natural motors. The natural nanomotors include ATP-ase. Degree of activation of ATP-ase protein kinesin associated with the hydrolysis of ATP and its synthesis. Wherein a transition of the chemical energy into mechanical energy. Each conformational cycle is set a certain number of reactions. Identify the operation and the mechanism of molecular motors which include Ca²⁺ + ATP-ase myosin, DNA polymerase, etc. Establishment mechanisms of nanomotors contributes to finding new methods of diagnostics and treatment.

Key words: nanopharmacology, nanoparticles, nanocomposites, nanomotors,