

ПЕРСПЕКТИВЫ НАНОТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ

Содилов Н. О.,
Темиров Ф. Н.,
Содилов М. Н.

Самаркандский Государственный медицинский институт

Понятие нанотехнологии прочно входит в нашу жизнь, а еще в 1959 г. знаменитый американский физик-теоретик Ричард Фейнман говорил о том, что существует "поразительно сложный мир малых форм, а когда-нибудь (например в 2000 г.) люди будут удивляться тому, что до 1960 г. никто не относился серьезно к исследованиям этого мира". На первом этапе развитие нанотехнологии определялось в основном созданием устройств зондовой микроскопии. Эти устройства являются своеобразными глазами и руками нанотехнолога.

Сегодня прогресс в области нанотехнологии связан с разработкой наноматериалов для аэрокосмической, автомобильной, электронной промышленности.

Но постепенно все чаще упоминаются как перспективная область применения нанотехнологии медицине. Это связано с тем, что современная технология позволяет работать с веществом в масштабах, еще недавно казавшихся фантастическими - микрометровых, и даже нанометровых. Именно такие размеры характерны для основных биологических структур - клеток, их составных частей (органелл) и молекул.

Сегодня можно говорить о появлении нового направления - наномедицины. Впервые мысль о применении микроскопических устройств в медицине была высказана в 1959 г. Р. Фейнманом в своей знаменитой лекции "Там внизу - много места" (со ссылкой на идею Альберта Р. Хиббса). Но только в последние несколько лет предложения Фейнмана приблизились к реальности.

Конечно, сегодня мы можем лишь выдвигать предположения о том, какими путями будет развиваться наука будущего, и медицинская наука в частности. Некоторые из этих предположений будут более обоснованы, другие менее. Так, можно более или менее уверенно ожидать, что современные методы получат и дальнейшее развитие. Например, микроустройства будут становиться все более миниатюрными и совершенными, а их функции - все более богатыми.

С другой стороны, можно ожидать, что на этом пути нас встретят неожиданные повороты. Некоторые из подходов, которые кажутся сейчас перспективными, окажутся бесплодными. Другие, которые кажутся сейчас фантастикой, могут оправдать себя; некоторые из таких "фантастических" подходов мы здесь рассмотрим. Скорее всего, возникнут и какие-то совершенно новые идеи.

Три подхода к наномедицине. Рассмотрим, какими способами в будущем могут быть осуществлены диагностика и лечение на клеточном, субклеточном и молекулярном уровнях. Сегодня предполагаемые пути к этому могут быть разбиты на три группы:

1. Подход "Сверху вниз"

Так можно назвать подход, заключающийся в дальнейшем усовершенствовании существующих микроустройств, в первую очередь - в их дальнейшей миниатюризации. Идею подхода "сверху вниз" (как и идею нанотехнологии в целом) впервые последовательно изложил в 1959 г Р. Фейнман.

Использование методов современной микроэлектронной технологии позволяет изготавливать элементы размером менее микрона. Эти методы могут быть распространены за пределы чисто электронной техники. Примерами являются микроэлектромеханические системы (micro electro-mechanical systems - MEMS) и микрофлюидика - управление потоками жидкости на микронных масштабах. Современная технология позволяет изготавливать множество устройств таких, как микромоторы, акселерометры, гироскопы, разнообразные микродатчики, микроклапаны, микронасосы и шестеренчатые передачи.

В настоящее время целый ряд групп ученых во всем мире работает над созданием микроустройств, которые могли бы работать внутри человеческого организма. Такие устройства могут быть стационарно закрепленными в тканях, перемещаться пассивно -

например, вдоль желудочно-кишечного тракта - или активно. В последнем случае они могут "ползти" по поверхностям внутренних полостей человеческого организма, плавать во внутренних жидкостях или, даже, "пробуравливать" себе ходы в тканях.

Проект, разрабатываемый в Университете штата Юта, США, представляет собой микросубмарину с двигателем, использующим работу бактерий, таких, как *Salmonella typhimurium*. Эти бактерии способны плавать в жидкости; будучи прикрепленными к ротору двигателя, они смогут приводить в движение вал с закрепленным на нем гребным винтом. Для изготовления еще более миниатюрного устройства могут быть использованы не целые бактерии, а только их гребные жгутики - флагеллы. Источником энергии для такого двигателя могли бы служить кислород и глюкоза, свободно диффундирующие внутрь из окружающей среды.

Другой подобный проект разрабатывается фирмой MicroTEC из Дуйсбурга (Германия). В нем в качестве источника энергии рассматривается внешнее переменное электромагнитное поле.

Устройства такого рода, оснащенные бортовыми системами управления, связи и ориентации, основанными на нанотехнологии, наносенсорами и наноманипуляторами могут стать реальностью уже в обозримом будущем.

2. Подход "Мокрая" нанотехнология

Этот подход основан на использовании готовых механизмов, существующих в живой природе. Пожалуй, впервые эта идея была сформулирована в 1967 г. американским биохимиком (и, по совместительству, писателем-фантастом) Айзеком Азимовым. Он первым предложил использовать механизмы, состоящие из молекул нуклеиновых кислот и энзимов. Годом позже Вайт предложил использовать генетически модифицированные вирусы в качестве механизмов для ремонта клеток.

1964 г. физик Роберт Эттингер в своей книге "Перспективы бессмертия" предложил использовать замораживание до сверхнизких температур (крионику) для сохранения человеческого организма до тех пор, пока развитие науки не позволит его разморозить, оживить и вылечить. Прекрасно понимая, какие повреждения повлечет такое замораживание на клеточном уровне, Эттингер предположил, что в будущем станут возможны механизмы, способные такие повреждения исправлять. В 1972 г. Эттингер предположил, что для восстановления поврежденных клеток можно будет использовать биороботов на основе генетически измененных существующих микроорганизмов.

Биотехнология. Использование существующих организмов в качестве основы для создания биороботов обещает целый ряд преимуществ. Исходный организм обеспечивает готовые системы энергоснабжения, размножения, перемещения, саморемонта и т.д. Существуют отработанные методы получения генетических модификаций; опыт использования микроорганизмов с различными целями. Разумеется, пройдут годы или даже десятилетия прежде, чем станет возможно создать действительно эффективного биоробота.

Вирус как робот. В настоящее время вирусы уже активно используются для внесения в клетки нового генетического материала. В перспективе можно представить себе использование разнообразных роботов-вирусов, способных распознавать клетку определенного типа, находящуюся в определенном состоянии. В зависимости от конкретной ситуации такой робот-вирус сможет убить эту клетку (например, возбудителя заболевания) или ввести в нее необходимые молекулы ДНК или РНК - вплоть до полной замены поврежденного генетического материала.

Клетка-робот. Клетки в организме человека способны целенаправленно перемещаться, иногда на большие расстояния, уничтожать другие клетки или, наоборот, встраиваться в поврежденные ткани на место погибших. Не так уж трудно представить себе клетки, искусственно модифицированные так, чтобы они разрушали атеросклеротические бляшки, регенерировали поврежденные органы, конечности и т.д. Клетки могут нести метки, позволяющие следить за их перемещением по организму, выделять в окружающую среду вещества, несущие диагностическую информацию. Можно упомянуть несколько типов клеток, которые представляются перспективными в качестве основы для биоробота.

Во-первых, это различные бактериальные клетки. Они могут обладать готовыми механизмами перемещения и даже внедрения в клетки организма-хозяина. Генетический аппарат бактерий довольно просто модифицировать. Они способны к довольно сложному "поведению". Они могут вырабатывать самые разные белки и другие вещества в зависимости от ситуации. Бактерии способны даже к согласованию своих действий путем выделения в окружающую среду различных сигнальных веществ. Они могут передавать и значительные объемы информации, обмениваясь кольцевыми молекулами ДНК - плазмидами. Геномы

бактерий должны быть модифицированы таким образом, чтобы они не представляли опасности для человека. Так, бактерии могут быть лишены возможности размножаться в самом организме; нужные количества будут получаться вне его в специальных условиях.

Во вторых, это человеческие клетки - такие, как фибробласты. Достоинство фибробластов в том, что они не несут на своей поверхности, так называемых антигенов системы HLA, которые в основном и определяют отторжение иммунной системой организма чужеродных тканей.

Еще один тип клеток, который кажется очень перспективным, это лимфоциты. В организме человека существует несколько типов лимфоцитов, выполняющих различные задачи в рамках обеспечения иммунной защиты. Многие из них способны на весьма сложное "поведение". Не исключено, что окажется возможно генетически модифицировать собственные (и потому не отторгаемые) лимфоциты человека так, чтобы придать им те или иные дополнительные функции.

Методы молекулярной биологии. В организме человека существует огромное количество разнообразных ферментов (другое их название - энзимы). Это белки или соединения белков, обладающие разнообразной и высокоизбирательной активностью. Некоторые из них выполняют чрезвычайно сложные и ответственные функции. В первую очередь это относится к тем ферментам, которые совместно с нуклеиновыми кислотами обеспечивают работу генетического механизма. Для примера рассмотрим фермент ДНК-репаразу. Молекула ее перемещается вдоль двойной спирали ДНК и исправляет ошибки в последовательности составляющих эту спираль нуклеотидов. Такие ошибки неизбежно возникают под действием температуры, различных химических веществ, радиации и т.д. Молекула ДНК-репазы находит молекулу ДНК, перемещается вдоль нее, распознает нарушения в последовательности нуклеотидов, принимает решение о том, какую из 2-х нитей ДНК считать правильной, "вылавливает" из окружающей среды нужный нуклеотид, удаляет неправильный и вставляет на его место правильный. Практически, она ведет себя как робот, решающий довольно сложную и многовариантную задачу ситуационного поведения.

То, каким образом белковые молекулы оказываются способными на столь сложное "поведение" далеко не ясно. Так, высказывалось предположение, что комплекс ДНК-фермент способен работать как квантовый компьютер. Пока нет возможности подтвердить или опровергнуть эту гипотезу. Однако, сама способность белковых молекул к сложному "поведению", связанному с обработкой информации, является несомненным фактом.

Представляется очень соблазнительным попытаться модифицировать существующие белки или синтезировать новые, способные (возможно, в комплексе с несущей информацию и "программы" ДНК) к решению и других, в т. ч., еще более сложных задач, таких, как лечение поврежденных или состарившихся клеток. Нужно признать, однако, что до необходимого уровня понимания работы ферментов нам еще довольно далеко.

Более простым путем может быть использование способности молекул белков и более коротких полипептидов избирательно связываться друг с другом и с молекулами других веществ. Это должно позволить осуществить самосборку таких молекул в наперед заданную супермолекулярную конструкцию наподобие деталей детского конструктора.

Другой класс макромолекул, которые могут быть использованы для самосборки - нуклеиновые кислоты. Существует два основных типа нуклеиновых кислот.

Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) образует весьма устойчивую конфигурацию из двух нитей, сплетенных в двойную спираль. ДНК является основным носителем генетической информации в клетке. Участки нити ДНК способны избирательно связываться с другими нитями, имеющими так называемую комплементарную последовательность нуклеотидов. Именно по этому принципу связываются две нити ДНК, комплементарные друг к другу.

Но связывание комплементарных участков позволяет предсказуемым образом соединять друг с другом и различные нити ДНК. При этом, меняя последовательность нуклеотидов в нитях, можно подобрать любую заранее заданную конфигурацию их сцепления. И здесь напрашивается аналогия с детским конструктором.

Большой успех на этом направлении был достигнут Надрианом Зиманом из Нью-Йоркского университета. Ему удалось сложить из молекул ДНК множество различных плоских и объемных конструкций - **тетраэдры, кубы, октаэдры, додекаэдры, икосаэдры, призмы** и многие другие.

В 1999 г. Зиману удалось построить из ДНК даже возможный прототип наноразмерного манипулятора.

Другой тип нуклеиновых кислот - рибонуклеиновая кислота (РНК) - отличается от ДНК тем, что не образует двойной спирали. Из-за этого молекулы РНК менее устойчивы, но зато они способны образовывать самые разнообразные конфигурации. Некоторые из них обладают свойствами, напоминающими свойства ферментов. Как и от молекул белка от них можно ожидать способности к самосборке в заранее запрограммированные структуры.

Кроме перечисленных, способностью к взаимному распознаванию и самосборке (а также и другими интересными свойствами) обладают и многие другие супрамолекулярные соединения.

3. Третий подход молекулярная нанотехнология : подход представляется наиболее фантастичным, но и наиболее перспективным. Он также восходит к лекции Фейнмана. Но наиболее полное развитие он получил в работах Эрика Дрекслера в 1981 - 1992 гг.

Хотя термин "Молекулярная нанотехнология" можно отнести к любой технологии, основанной на конструировании и изготовлении отдельных молекул, обладающих заданными наперед свойствами, Дрекслер и его последователи основное внимание уделяют конструкциям из атомов углерода. Это обусловлено его способностью образовывать огромное количество разнообразных соединений, а также рекордной прочностью связи между двумя атомами углерода. Судить о ней можно по выдающейся твердости кристаллов алмаза. Примерами углеродных молекул, которые могут послужить прототипом нанотехнологических компонентов могут послужить фуллерены - шары и нанотрубки из 5 - и 6-угольных колец атомов углерода. Разумеется там, где необходимо, в конструкцию молекулы могут быть включены и атомы других элементов.

Устройство (пока гипотетическое) для такой сборки наномеханизмов Дрекслер назвал ассемблером. Теоретически, ассемблер может быть очень небольшим - микронных размеров. Поскольку из отдельных атомов можно собрать все, что угодно, такой ассемблер может изготовить и собственную копию. С одной стороны, это открывает путь к изготовлению неограниченного количества ассемблеров и - с их помощью - любых других наноустройств. Такой подход может использоваться, например, для терраформирования планет - глобальной их перестройки с целью сделать пригодными для проживания человека.

С другой стороны, может возникнуть опасность выхода размножения ассемблеров из-под контроля в результате случайной или намеренной порчи их систем управления. Расчет показывает, что теоретически такой ассемблер со своим потомством окажется в состоянии переработать всю биомассу Земли за считанные часы (правда, без учета времени на перемещение по поверхности планеты). Эта опасность получила название "проблема серой слизи" (Grey goo problem). Предварительный анализ показывает, что ассемблер может быть сделан достаточно надежным, чтобы вероятность появления самовоспроизводящейся ошибки оказалась пренебрежимо малым. Однако трудно исключить возможность преднамеренного программирования ассемблера маньяком или хулиганом, подобным современным создателям компьютерных вирусов.

Гипотетические наноустройства, способные к перемещению в окружающей среде и снабженные бортовой системой управления получили название нанороботов. Они смогут быть использованы для решения огромного количества задач - диагностики и лечения любых болезней, включая старение, перестройки организма человека "по заказу", изготовления сверхпрочных конструкций вплоть до лифтов "Земля - орбита" и, даже, "Земля - Луна", терраформирования других планет и т.д.

Идеи молекулярной нанотехнологии встречают и сильное противодействие. Наиболее известным критиком является лауреат Нобелевской премии 1996 г. по химии Ричард Смайли. В ходе ряда дискуссий в печати с Э. Дрекслером Смайли признал некоторые из ранее критиковавшихся им положений молекулярной нанотехнологии; некоторые другие расхождения можно будет, вероятно, разрешить только путем эксперимента.

Еще один открытый вопрос - характер влияния на функционирование молекулярных наноустройств квантовомеханических эффектов. В современных моделях детали рассматриваются, в основном, как классические объекты. Можно сказать, что молекулярная нанотехнология - одно из наиболее спорных, но и наиболее много-обещающее направление в современной науке. Вопрос о реализуемости ее идей будет, вероятно, решен в течение ближайших десятилетий, а возможно, и раньше.

ЛИТЕРАТУРА

1. Соросовский "Магия микрочипов". "В мире науки", ноябрь, 2002, стр.6-15.
2. Сканирующая зондовая микроскопия биополимеров. Под ред. И.В. Яминского. М., "Научный мир", 1997.
3. Жан-Мари Лен. "Супрамолекулярная химия: концепции и перспективы". Новосибирск, "Наука", 1998 г.
4. С.Б. Нестеров. Нанотехнология. Современное состояние и перспективы. "Новые информационные технологии". Тезисы докладов XII Международной студенческой школы-семинара-М.: МГИЭМ, 2004, 421 с., с.21-22.
5. И.В. Артюхов, В.Н. Кеменов, С.Б. Нестеров. Биомедицинские технологии. Обзор состояния и направления работы. Материалы 9-й научно-технической конференции "Вакуумная наука и техника" - М.: МИЭМ, 2002, с.244-247
6. И.В. Артюхов, В.Н. Кеменов, С.Б. Нестеров. Нанотехнологии, биология и медицина. Материалы 9-й научно-технической конференции "Вакуумная наука и техника"-М.: МИЭМ, 2002, с.248-253
7. <http://www.gradusnik.ru/rus/doctor/nano/w58k-nanomed2/>
8. <http://www.bioinformatix.ru/nanotehnologii/samosobirayuschiesya-konteyneryi-d>
9. <http://www.bioinformatix.ru/nanotehnologii/nanotehnologii-v-meditsine-nanochipyi.html>
10. [http://www.bioinformatix.ru/nanotehnologii/nanotehnologii-v-meditsine-fosfolipidnyie - nanosistemyi.html](http://www.bioinformatix.ru/nanotehnologii/nanotehnologii-v-meditsine-fosfolipidnyie-nanosistemyi.html)