

УДК 615.011+539.2

І.С. ЧЕКМАН, Є.В. КОСТЮЧЕНКО

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця
бульв. Тараса Шевченка, 13, Київ, 01601, Україна

НАНОКАНАЛИ І НАНОПОРИ: БУДОВА, ВЛАСТИВОСТІ, ВИКОРИСТАННЯ

В оглядовій статті узагальнено результати досліджень з вивчення фізичних, фізико-хімічних, хімічних, біологічних, біохімічних, фармакологічних і токсикологічних властивостей наноканалів та нанопор. Такі дослідження є перспективними, зокрема в ранній діагностиці і лікуванні злоякісних пухлин. Тематика має важливе біологічне, медичне, фармакологічне, технічне значення, що актуалізує продовження досліджень з вивчення властивостей наноканалів і нанопор для ширшого застосування в різних галузях діяльності людини, в тому числі — у медичній практиці.

Ключові слова: наноканали, нанопори, нанотрубки, біологічні нанопори, твердотільні нанопори.

ВСТУП

Наночастинки — структури з розмірами від 0,1 до 100 нм — мають зовсім інші фізичні, фізико-хімічні, хімічні, біологічні, біохімічні, фармакологічні й токсикологічні властивості, ніж макрооб'єкти. Є природні нанорозмірні частинки (віруси, ферменти, антигіла, ультраструктурні компоненти клітин, білки, нуклеїнові кислоти, медіатори, амінокислоти та інші біологічно активні речовини) й отримані штучно, в результаті зменшення розмірів макро- і мікрочастинок до наноструктур (технологія *згори-вниз*, *top-down*) або конструюванням наноматеріалів із атомів, молекул, структурних фрагментів біологічних клітин (технологія *знизу-вгору*, *bottom-up*).

Так, рідина, що має нанорозміри (наприклад, оточена наноканалом або нанопорою, про які йтиметься далі), характеризується певними нетиповими властивостями, не притаманними їй мікро- чи макрометричному стану, — зміною в'язкості біля стінок,

термодинамічних параметрів, хімічної активності тощо. Такі рідини вивчає, зокрема, наука нанофлюїдика [1].

Масштабність наукових досліджень наноструктур і активне впровадження результатів у різні сфери діяльності людини свідчать про їх перспективність, тому надзвичайної значущості набувають узагальнення результатів розроблень у певних галузях нанонауки.

Автори цієї статті поставили за мету узагальнити стан сучасних досліджень будови і властивостей наноканалів та нанопор, розглянути їх поширеність у природі, штучно створених приладах, пристосуваннях і методиках, а також проаналізувати перспективи розвитку майбутніх досліджень.

ВИЗНАЧЕННЯ ТА КЛАСИФІКАЦІЯ НАНОКАНАЛІВ І НАНОПОР

Наноканали — це порожнинні канали, що мають принаймні один вимір (розмір) поперечного перерізу в діапазоні нанорозмірів — від 1 до 100 нм [2]. Однак деякі вчені припускають, що до наноканалів можна віднести канали з критичними розмірами до 500 нм [3].

Залежно від конфігурації поперечного перерізу просвіту наноканали класифікують на одновимірні (1D) і двовимірні (2D). Одновимірні наноканали, або так звані нанощілини (рис. 1), мають лише один із вимірів поперечного перерізу розміру нанорівня, тоді як у двовимірних наноканалів і висота, і ширина перебувають у діапазоні 1–100 нм, їх ще називають нанотрубками (рис. 2).

Проте є певна неузгодженість у класифікації наноканалів на 1D і 2D. Багато дослідників називають нанотрубками саме 1D-наноканали, обґрунтовуючи це тим, що в них лише один розмір відіграє ключову роль — діаметр поперечного перерізу (рис. 3); а нанощілинами називають, навпаки, 2D-наноканали, оскільки в них істотне значення мають два розміри — ширина і висота, незважаючи на те, що один із них не потрапляє до нанодіапазону (рис. 1). Такий підхід абсолютно протилежний наведеному вище, і з огляду на це слід обережно застосовувати цю класифікацію й роз'яснювати, що саме дослідник має на увазі, коли йдеться про 1D- та 2D-наноканали [2, 3].

Нанопорами, як правило, називають відносно короткі наноканали, однак часто цей термін застосовують у тому самому значенні, що й *наноканали*, — як синонім. Приміром, термін наноканали вживають, якщо рідина тече по поверхні субстрату, а *нанопори* — у разі проходження рідини крізь субстрат (рис. 4). Крім того, нанопори часто називають *наноотворами* через їхні малі розміри, хоча, по суті, кожна нанопора має 2 отвори — вхідний і вихідний [2–5].

Учені Оксфордського університету під керівництвом професора Хагана Бейлі (Hagan Bayley) дають таке визначення: нанопора — це органічна молекула, пронизана дуже малим (~1–2 нм) отвором. За походженням розрізняють біологічні (*природні*, *білкові*), штучні (*твердотільні*, *solid state*) та змішані нанопори [4, 5] і наноканали [6].

Біологічні нанопори створені пороутворювальними білками в мембрані (ліпідному бішарі). Як відомо, плазматична мембрана клітини є ліпопротеїновим комплексом.

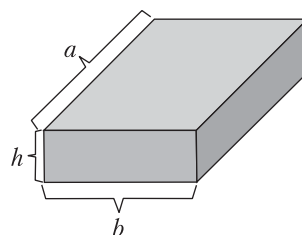


Рис. 1. Одновимірний 1D-наноканал (нанощілина): лише один розмір, висота (h) поперечного перерізу, належить до діапазону 1–100 нм; решта — ширина (b), глибина (a) — виходять за межі діапазону

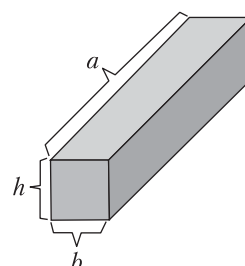


Рис. 2. Двовимірний 2D-наноканал: два розміри, висота (h) та ширина (b) поперечного перерізу, належать до діапазону 1–100 нм; глибина (a) може мати більші розміри

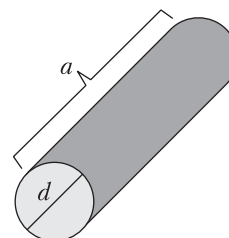


Рис. 3. Двовимірний 2D-наноканал (нанотрубка): діаметр (d) поперечного перерізу належить до діапазону 1–100 нм; глибина (a) може мати більші розміри

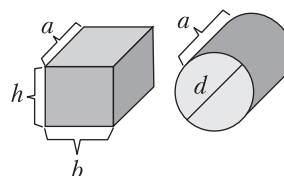


Рис. 4. Двовимірний 2D-наноканал (нанопора): два розміри, висота (h) та ширина (b) поперечного перерізу (або діаметр (d) поперечного перерізу), належать до діапазону 1–100 нм; глибина (a) — відносно мала (отвір); по суті, це 3D-наноканал

Кількість білків, ліпідів і вуглеводів може варіювати в межах 55–60, 35–40 і 5–10% відповідно. Фосфоліпіди утворюють суцільний подвійний шар з частково або повністю зануреними білками (інтегральними, напівінтегральними, периферичними). За функціями розрізняють білки-ферменти, білки-рецептори, транспортні та структурні білки. Основна функція плазматичної мембрани — транспортна: дифузія, полегшена дифузія й активний транспорт. Таким чином, саме інтегральні транспортні білки ліпідного бішару і формують біологічні нанопори [7].

Твердотільні нанопори сформовані в синтетичних матеріалах, таких як нітрид кремнію або графен; *змішані нанопори* — пороутворювальними білками в синтетичному матеріалі [4].

Отже, наноканали і нанопори відрізняються від мікро- і макрометричних структур насамперед своїми розмірами, формою та матеріалом, з якого вони створені [8, 9]. Ці характеристики визначають їх властивості, які називають розмірозалежними, оскільки саме розмір наноструктур відіграє визначальну роль серед інших їхніх особливостей. Доцільно навести основні розмірозалежні властивості наноканалів і нанопор [8–10].

1. Електричні властивості (реактивність до дії електричного поля, зміна поляризації), що зумовлюють селективність цих структур завдяки поверхневому заряду.

2. Хімічна реактивність їхньої внутрішньої поверхні.

3. Здатність до стробування (англ. *strobe* — посилати вибірккові імпульси).

4. Термічні властивості (наприклад, температура плавлення), механічні (адгезія, капілярні сили тощо), оптичні (поглинання і відбиття світла, колір та ін.), магнітні властивості (суперпарамагнетизм).

5. Можливість створення або модифікації наноканалів і нанопор асиметрично, що наділяє їх здатністю до ректифікації (виправлення, уточнення).

Нині багато наукових статей присвячено вивченню та обговоренню численних біологічних матеріалів. Природа створила велику

їх кількість, скажімо, іонні канали з різноманітними доскональними функціями, що сформувалися впродовж мільйонів років еволюції. Учені всього світу інтенсивно досліджують такі біологічні структури з метою встановлення механізмів їх дії та створення їхніх штучних аналогів. Біологічні наноканали і нанопори відіграють важливу роль у багатьох функціях організму, зокрема регуляції транспорту іонів і біомолекул. Для глибшого пізнання механізмів функціонування й подальшого застосування їхніх властивостей у багатьох напрямках діяльності людини з різноманітними цілями створюють численні стратегії й технології синтезу штучних біоміметичних «розумних» нанопор і наноканалів [11].

ПОШИРЕНІСТЬ У ПРИРОДІ НАНОКАНАЛІВ І НАНОПОР

Велике значення мають наноканали (нанопори) із трансмембранних білків, які можуть пропускати іони й молекули певних розмірів, але достатньо дрібні, щоб не пропускати більші за розмірами частинки [5, 12]. Біологічні мембрани з каналами є одним із найдосконаліших і найважливіших винаходів природи. Відкриваючи, закриваючи та змінюючи розміри каналів, клітина здатна контролювати транспорт природних молекул та іонів всередину або назовні [13]. Потік іонів крізь біологічні мембрани є центральним процесом у реалізації багатьох клітинних механізмів: від проведення нервового імпульсу до апоптозу [14].

Справді, мембранний потенціал спокою збудливих клітин забезпечується постійною дифузією іонів K^+ через біомембрану. Під час дії подразника на наноканали мембрана клітини збуджується і відкривається величезна кількість Na^+ -каналів, через які всередину клітини лавиноподібно надходять іони Na^+ , що спричинює зміну внутрішнього заряду на позитивний, тобто відбувається деполяризація (перша фаза потенціалу дії). На піку овершуту всі Na^+ -канали закриваються, жоден іон Na^+ не може проникнути в клітину — це друга фаза потенціалу дії (фаза

реполяризації), пов'язана з масовим виходом із клітини іонів K^+ [7].

Одним із шляхів активації апоптозу є вплив на функцію мітохондрій, яка полягає у вивільненні цитохрому *c* (з молекулярною масою 15 кДа), апоптогенних білків (AIF — 57 кДа, SMAC) та прокаспаз 2,3,9 із міжмембранного простору мітохондрій у цитоплазму клітини. Вивільнення відбувається внаслідок розриву зовнішньої мембрани мітохондрії, який пов'язують зі збільшенням об'єму мітохондріального матриксу в зв'язку з відкриттям на ній нанопор. Розкриття пор призводить до осмотичного дисбалансу та набухання органели. Нанопори складаються із 30 кДа-транслокатора аденінових нуклеотидів, 32 кДа-потенціалзалежного аніонного каналу (порину) і 18 кДа-бензодіазепінового рецептора зовнішньої мембрани. Пори мають діаметр 2,6–2,9 нм і здатні пропускати низькомолекулярні речовини масою до 1,5 кДа. Вивільнення зазначених вище речовин, а також низка інших факторів (наприклад, підвищення концентрації в цитоплазмі іонів Ca^{2+} , джерелом яких є міжклітинний простір, матрикс мітохондрій та ендоплазматичний ретикулум, спричинює активацію ендонуклеаз, тканинної трансглутамінази та клітинних протеїназ, що беруть участь у деградаційній фазі) приводять до утворення апоптосом, активації каспазного каскаду та запуску апоптозу [15–17].

Співвідношення концентрацій іонів Ca^{2+} в клітині (кардіоміоциті) (50–100 нМ) та міжклітинному середовищі (3 мМ), яке становить приблизно 10^{-4} , а також між цитоплазмою та внутрішньоклітинним депо Ca^{2+} — везикулами ендоплазматичного (саркоплазматичного) ретикулуму — підтримується завдяки активній роботі Ca^{2+} -АТФаз, молекул, що переносять іони кальцію проти градієнта концентрації.

Ці молекули складаються із головки, зверненої в бік середовища з нижчою концентрацією Ca^{2+} , діаметром близько 9 нм, з якою зв'язуються АТФ іони кальцію; та каналу, по якому, як припускають, кальцій переноситься крізь мембрану при гідролізі АТФ.

Канал складається з 11 α -спіральных ділянок, сполучених поліпептидними зв'язками. Процес трансмембранного переносу іонів кальцію дає можливість регулювати клітинні функції за допомогою збільшення/зменшення проникності мембран для Ca^{2+} . Як приклад можна навести скорочення м'язів, що розпочинається з пасивного виходу іонів кальцію з саркоплазматичного ретикулуму в протоплазму та їх взаємодії зі скоротливими білками. Під час подальшого видалення кальцію з цитоплазми, що здійснюється Ca^{2+} -АТФазами, та його накопичення в саркоплазматичному ретикулумі відбувається розслаблення м'язів [18].

Є ще один Ca^{2+} -залежний шлях індукції апоптозу. В агранулярній ендоплазматичній сітці, везикули якої виконують функцію депо іонів Ca^{2+} , локалізуються ферменти — прокаспаз-12. У разі порушення внутрішньоклітинного гомеостазу Ca^{2+} (вплив інгібіторів Ca^{2+} -АТФази, пероксидне окиснення ліпідів мембран) відбувається вивільнення й активація прокаспаз-12. Каспаза-12 активує ініціаторну каспазу-9, а та, у свою чергу, активує перетворення ефекторної прокаспаз-3 на каспазу-3, що, власне, й запускає апоптоз [19].

Рух іонів або молекул крізь клітинні мембрани та органели контролюється клітинами з високою точністю [14]. Наприклад, функціонування Na^+ , K^+ -насоса: він працює взаємоузгоджено з втратою енергії АТФ навіть у безкисневих умовах і виводить із клітини точно 3 іони Na^+ та вносить 2 іони K^+ задля відновлення іонної рівноваги, адже для підтримання сталої концентрації іонів і відповідної різниці потенціалів по обидва боки мембрани мають значення механізми не лише пасивного, а й активного транспорту [7].

Така точність і злагодженість роботи біологічних процесів привертає до себе увагу вчених світу. Останнім часом дослідження в галузі нанонауки зосереджено переважно на імітуванні природних структур, зокрема наноканалів і нанопор, їх біологічних, фізичних і хімічних властивостей. Синтетичні нанопористі матеріали мають велике значення

в медицині, зокрема для біосенсорики, біосортування, імунної ізоляції та введення ліків [14].

Новий напрям біологічної науки, який нині активно розвивається і досліджує можливості імітувати природу та вивчати властивості різноманітних природних матеріалів, у тому числі й наноструктур, дістав назву біоміметика. Ця наука є міждисциплінарною, вивчає хімічні, фізичні, фізико-хімічні, біологічні, біохімічні властивості природних наноматеріалів, що відіграють важливу роль у функціонуванні живих систем. Природні наноматеріали – складні структури, які містять велику кількість функціональних елементів. Будова біоміметичних матеріалів імітує морфологію природних тканин, повторює їхню форму, розміри і, відповідно, властивості та функції [20].

ШТУЧНІ НАНОКАНАЛИ І НАНОПОРИ

Штучно створені наноканали і нанопори широко використовують у багатьох лабораторних дослідженнях, для вирішення численних біологічних, медичних та глобальних світових проблем. У цьому розділі розглянемо приклади створення та застосування нанопор і наноканалів.

Використання нанопор (як біологічних, так і штучних) дає змогу визначити й проаналізувати окремі молекули, що проходять крізь них. Нанопори успішно застосовують для підрахунку, сортування й оброблення різноманітних біомолекул; вивчення згортання і розгортання білків; дослідження біомолекулярних взаємодій тощо. Розроблено методи для надшвидкого секвенування ДНК і профілювання експресії генів. Більшість сучасних досліджень спрямовано на створення специфічних сенсорів на основі нанопор, що характеризуються відповідною селективністю і конкретними хімічними та біологічними функціями [21].

У ХХ ст. видатним відкриттям стали карбонові нанотрубки, перспективні як пристосування в багатьох сферах діяльності людства, таких як електроніка, створення акумуляторів на основі водневих сполук, газових

датчиків, для введення каталізаторів, лікарських засобів, медичної діагностики і терапії тощо [22].

Штучні рідинні (флюїдні) наноканали, що імітують властивості трансмембранних білків, мають великі перспективи для застосування. Дослідники Національної лабораторії Лоуренса в Берклі С. Duan та А. Majumdar, використовуючи стандартні процеси виробництва напівпровідників, виготовили наноканали, які мають розміри лише 2 нм. У таких наноканалах спостерігаються суттєві відмінності механізмів проходження крізь них рідин порівняно не лише з макроканалами, а й наноканалами з розмірами 10 нм [12].

Встановлено, що інтенсивність рухової активності протонів та іонів у обмежених гідратованих 2-нанометрових каналах у 4 рази більша, ніж у наноканалах з розмірами від 10 до 100 нм. Результати досліджень свідчать, що перенос іонів можна істотно збільшити в гідрофільних 2-нанометрових каналах завдяки їхній геометричній обмеженості та високій густині поверхневого заряду. Такий удосконалений транспорт протонів пояснює високу пропускну здатність у трансмембранних каналах.

Технологія створення наноканалів з розмірами 2 нм ґрунтується на поєднанні високоточного іонного «гравірування» з анодним «склеюванням» (зв'язуванням) для утворення каналів специфічних розмірів і геометрії на матриці «кремній-на-склі». Щоб запобігти руйнуванню каналів під дією значних електростатичних сил під час «анодного склеювання», дослідники наносили на скляний субстрат товстий (500 нм) оксидний шар. Стадія осадження оксидного шару і наступне «склеювання» гарантували успішне ущільнення каналів без руйнування [12].

Подібно до дії біологічних аналогів (трансмембранних білкових наноканалів) рідинні штучні наноканали в майбутньому можуть відіграти значну роль у розробленні ефективних паливних елементів і акумуляторів. Активний транспорт іонів може знизити внутрішній опір паливних елементів і батарей, що дозволить скоротити внутрішні

втрати енергії і підвищить практичну густину енергії.

Полімерні мембрани з наноканалами в майбутньому можуть бути корисними в багатьох галузях сучасних технологій, таких як захоплення діоксиду вуглецю, виробництво сонячних батарей або опріснення морської води [13]. Зокрема, проведено дослідження з використання мембран із нанопористого графену для фільтрації солоної води і показано, що саме завдяки дрібним розмірам нанопор графену цей метод може стати ефективним для опріснення морської води [23]. Проте технології виробництва таких мембранних матеріалів у промислових масштабах поки що немає.

Втім, перший крок на шляху створення промислових технологій уже зроблено. Група дослідників із Національної лабораторії Лоуренса в Берклі та Каліфорнійського університету під керівництвом Т. Ху розробила метод для стимулювання самозбирання гнучких полімерних мембран із субнанометричними каналами [13]. Він цілком сумісний із комерційним процесом виготовлення мембран, і його вважають першим прикладом застосування органічних нанотрубок (нанопор), створених у мембрані на макроскопічних відстанях. Цей метод дасть змогу створювати пористі плівки, в яких розмір і форму каналів можна адаптовувати до молекулярної структури органічних нанотрубок.

Як субнанометричні канали дослідники використовували органічні нанотрубки, утворені циклічними поліпептидними ланцюгами. На відміну від карбонових нанотрубок вони є «оборотними», тобто їхній розмір і орієнтацію можна легко змінити в процесі виготовлення. Для мембрани брали блок-кополімери — довгі послідовності, у яких «блоки» одного типу мономерів молекули зв'язані з блоками іншого типу мономерів. Так само, як циклічні пептиди самостійно збираються у нанотрубках, блок-кополімери самозбираються в чітко визначених масивах наноструктур на макроскопічних відстанях. Полімер, ковалентно зв'язаний з циклічним

пептидом, використовують як «медіатор», щоб зв'язати разом ці дві самоорганізовані системи. Полімерний кон'югат є ключем, що контролює взаємозв'язок між циклічними поліпептидами та блок-кополімерами, а також забезпечує синхронізацію їх самозбирань. У результаті нанопори ростуть лише в межах полімерної мембрани. Якщо вся система працює злагоджено, процес насправді стає досить простим.

Отже, Т. Ху з колегами створили субнанометричну пористу мембрану завтовшки кілька сантиметрів. Канали було протестовано на здатність транспортувати вуглекислий газ і неопентан. Дослідження показали, що проникність мембрани для невеликих молекул CO_2 є більшою, ніж для великих молекул неопентану. Наступним кроком дослідників буде створення на основі розробленої технології більш товстих мембран. Теоретично для цього методу немає обмежень за розмірами, тому вчені не очікують значних проблем у виготовленні мембран великої площі або товщини. Ця робота відкриває нові можливості для розроблення функціональних матеріалів з використанням підходу «знизу-вгору» [13].

Португальські вчені створили Si_3N_4 -нанопори діаметром 3,2–6,5 нм і завдовжки 30–50 нм для визначення та ідентифікації частинок золота. Негативно заряджені окремі наночастинки золота розмірами 2,4–8,9 нм взаємодіють із такими нанопорами. Під час проходження крізь нанопори потоків наночастинок золота (вони рухаються під дією електричного поля) визначають зміни іонного струму [24]. Наночастинки золота можуть бути також захоплені α -гемолізиновими нанопорами [25].

Дослідники лабораторії Nanomed Університету Генуї (Італія) розробили методику регулювання розмірів отворів нанопор для того, щоб збільшити їхню селективність щодо певних специфічних мішеней. Запропонований підхід ґрунтується на процесі силанізації: залежно від тривалості її проведення змінюється товщина органічного покриття і, відповідно, розміри наноструктур [21].

Детальні уявлення про природу електрофоретичної сили молекули ДНК у твердотільних нанопорах мають велике значення для розвитку нанопорового секвенування (встановлення послідовності). Невідповідність між недавніми спробами передбачити цю силу та результатами прямих і непрямих експериментальних вимірювань викликала жваву дискусію серед фахівців. У 2012 р. китайські вчені показали можливість передбачення електрофоретичної сили з досить високою точністю. Електрорушійна сила збалансована передусім завдяки силі в'язкого опору, що діє на ДНК всередині нанопор. Для визначення величини ефективної рушійної сили було вивчено електричні зміни в нанопорах за наявності й відсутності ДНК залежно від впливу поверхневого заряду мембрани, розміру пор, концентрації солі, а також позиції ДНК всередині нанопори. Результати досліджень свідчать, що, враховуючи всі перелічені параметри, а особливо позицію ДНК, можна передбачити ефективну рушійну силу, що діє на ДНК всередині нанопор, яка досить добре відповідає експериментальним результатам [26].

Нанопори, як новий клас одномолекулярних біосенсорних пристроїв, широко застосовують для дослідження взаємодій білок — білок та білок — ДНК, а також для експресного ДНК-секвенування [27, 28]. Застосування нанопор на синтетичних мембранах, резистентних до електричного струму, дає змогу ідентифікувати будь-які молекули. Іонний струм пропускають крізь нанопори, встановлюючи напругу на мембрані. Якщо аналізована молекула проходить крізь пору або поряд з її апертурою, це спричиняє характерні зміни в струмі. Вимірюючи струм, можна визначити молекулу (наприклад, розрізнити чотири стандартні основи ДНК — гуанін, аденін, тимін, цитозин, а також модифіковані основи). Таку систему можна використати для ідентифікації білків-мішеней, малих молекул або для отримання суттєвої інформації про молекулу, зокрема визначити енантіомер ібупрофену чи динаміку молекулярного зв'язування [4, 28].

З середини 1990-х років нанопори стали предметом дослідження багатьох провідних наукових установ світу. У 2005 р. в Оксфорді створено промисловий центр «Oxford Nanopore Technologies» для вивчення штучних нанопор і розроблення сучасних технологій на їх основі. Компанія вже має значний обсяг інтелектуальної власності та співпрацює з провідними фахівцями в галузі нанонауки.

Перше покоління технологій компанії використовувало створені на замовлення пороутворювальні білки. Серед природних аналогів таких білків можна назвати, скажімо, α -гемолізін, який утворює гептамерну білкову пору з внутрішнім діаметром близько 1 нм. Такий діаметр мають багато молекул, у тому числі ДНК. Ці нанопори характеризуються високою стабільністю, що дало змогу детально вивчити їх. Компанія налагодила великомасштабне виробництво цих і багатьох інших пороутворювальних білків, кожен з яких має свої особливі характеристики, для найрізноманітніших використань. Застосування білкових нанопор для визначення окремих молекул потребує їх адаптації, яку за допомогою методів білкової інженерії можна проводити з точністю до одного ангстрема. Спеціальні пристосування конструюють таким чином, щоб нанопори стали специфічними сенсорами до низки конкретних молекул, зокрема такими методами, як [4]:

- зміна внутрішньої структури нанопори, що впливає на проходження аналізованої молекули крізь пору;
- включення до нанопори специфічного сайту, який тимчасово зв'язує відповідну молекулу, наприклад циклодекстрин у разі зв'язування основ ДНК;
- включення ДНК-зонда для виявлення організмів із певним кодом ДНК;
- прикріплення до нанопори «молекулярного мотору», наприклад спеціального ферменту, для аналізу полімерів, таких як ДНК;
- прикріплення лігандів для зв'язування з певними білками на поверхні за межами самої пори.

Згодом співробітники «Oxford Nanopore» розробили власні методи створення нанопор, основані на програмуванні бактерій для продукування нанопор і подальшому очищенні отриманого розчину. Цей високопродуктивний процес триває лише кілька днів. Компанія також виробляє власні електронні прилади, що дають змогу проводити паралельно кілька експериментів із застосуванням нанопор як сенсорів, а також завдяки модульним пристроям збирати дані та виконувати аналіз у реальному часі. Такі системи дістали назву GridION™ [4].

Білкові нанопори надійні, їх легко відтворювати і модифікувати, проте майбутні покоління біосенсорів із застосуванням нанопор, скоріш за все, використовуватимуть нанопори, виготовлені із синтетичних матеріалів, — твердотільні, або щільні (solid state). Вони перспективні щодо зниження собівартості та збільшення масштабності аналізів.

Твердотільні нанопори, як правило, створюють у синтетичних мембранах, зазвичай SiN_x або SiO_2 , із високоточним контролюванням як розміру, так і форми [4]. Сьогодні вже розроблено кілька таких методик. Одна з них ґрунтується на сфокусованому травленні, індукованому електронним пучком (focused electron-beam-induced etching, FEBIE) [29]. Травлення — хімічне або електрохімічне оброблення поверхні твердих матеріалів переважно в розчинах кислот, ідких лугів, у лужних сплавах (хімічне), з використанням електричного струму (електрохімічне).

Цю методику застосовано для створення нанопор у мембранах із нітриду кремнію та вивчено параметри процесу. Редукція нітриду кремнію електронним пучком з подальшим хімічним травленням його залишків формує лінійну залежність діаметра пори від часу експозиції електронного пучка, що уможливорює точний контроль розмірів нанопор у діапазоні 17–200 нм. Оптимальний тиск при цьому становить $5,3 \cdot 10^{-6}$ мм рт.ст. [29]. Використання сканувального зондового мікроскопа як джерела електронного пучка робить методику порівняно доступною і відкриває перспективи для широкого її застосування.

Дослідження залежності форми нанопор від прискорювальної напруги електронного пучка показали, що пори набувають лійкоподібної форми, тобто всю мембрану пронизує лише їхня центральна частина, а навколо отвору на зовнішній поверхні мембрани утворюються ділянки неповного травлення. Отже, внутрішній розмір нанопори залежить від прискорювальної напруги електронного пучка, а краї нанопори на зовнішньому боці мембрани виходять за межі первинного розміру ділянки контакту електронного пучка внаслідок дії довготривалих факторів, таких як радіоліз, дифузія тощо. Крім того, розмір ділянки периферичного травлення меншою мірою залежить від прискорювальної напруги. Встановлено також, що лімітувальною стадією процесу є хімічне травлення, яке слабо залежить від прискорювальної напруги. Саме завдяки травленню хімічний склад країв нанопори підтримується таким самим, як і мембрани в цілому [30].

Можливість створювати пори заданої геометрії та значна механічна й хімічна стабільність твердих мембран викликають велику зацікавленість фахівців у цій галузі. Багато науководослідницьких робіт присвячено пошуку альтернативних стратегій секвенування і діагностики, нових мембранних матеріалів, гібридних нанопор із вбудованими датчиками (сенсорами) тощо. Однак твердотільні нанопори на сьогодні не мають такої хімічної специфічності, як білкові, тому розглядають також можливість об'єднання білкових пор із твердотільними, створення методів їх взаємоінтеграції. Такі нанопори називають *гібридними*. Крім того, розробляють нанопори з вбудованими датчиками. Вбудовані сенсори було створено як альтернативу технологіям, основаним на вимірюванні іонного струму. Запропоновані методи включають тунельні детектори на основі електродів, ємнісні датчики і детектори на основі нанощілин із графену. Нещодавно за допомогою транзисторів експериментально було виявлено місцевий сигнал напруги, що генерується транслокацією ДНК, пропорційний сигналу іонного струму. Ця схема може бути привабливою альтернативою іонному струму [4, 28].

Графен — двовимірний кристал, що складається з атомів вуглецю, організованих у гексагональну ґратку, є першим прикладом 2D-матеріалу (завтовшки в один атом); він має унікальні електронні властивості завдяки носіям заряду, що поводяться як безмасові релятивістські частинки [31, 32]. Висока електропровідність графену робить його ідеальним матеріалом для секвенування окремих молекул ДНК. Мала висота графенових мембран забезпечує оптимальну просторову організацію вздовж них молекул ДНК, водночас графен надзвичайно міцний і хімічно інертний. Сам по собі графен також є електронним сенсорним матеріалом, чутливим до хімічного й електричного навколишнього середовища та наявності в ньому інших молекул [4].

Графен відкрито в 2004 р. вченими Манчестерського університету російського походження А.К. Геймом і К.С. Новосоловим, за що їм у 2010 р. було присуджено Нобелівську премію з фізики. Цікаво, що дослідники з Інституту теоретичної фізики ім. М.М. Боголюбова НАН України під керівництвом професора В.П. Гусиніна ще в 2002 р. опублікували в журналі «Physical Review» статтю з описом теоретичних розробок щодо графену, його властивостей і залежностей, а після відкриття графену завдяки подальшій співпраці з нобелівськими лауреатами їхні теоретичні припущення повністю підтвердилися [33].

Група дослідників під керівництвом D. Branton і J. Golovchenko використали графенову перетинку для розділення двох камер, що містять водні іонні розчини, і зробили в ній нанопору. Вони показали, що ця нанопора працює як транс-електрод для вимірювання струму, що протікає крізь неї між двома камерами. Учені вимірювали зміни струму під час проходження однієї молекули ДНК через нанопору. Характерний електричний сигнал відображує розмір і конформації молекули ДНК [34]. Отже, потрібні подальші дослідження для створення високоякісних графенових нанопор з точною хімічною структурою, які можна використовувати для прямого *label-free* секвенування [4].

Застосовуючи комп'ютерні симуляції транслокації одноланцюгової молекули ДНК крізь графенові нанопори, а також реєструючи блокади іонного струму, спричинені нуклеотидами ДНК, було показано, що такий транспорт відбувається окремими кроками для кожного нуклеотиду. Для певних геометричних конфігурацій пори гідрофобні взаємодії з графеновою мембраною призводять до різкого зниження конформаційних коливань нуклеотидів у нанопорі. Більш того, блокади іонного струму загалом є показовими для відповідних нуклеотидів, проте вони дуже чутливі до орієнтації нуклеотидів у нанопорі. Отже, такі симуляції доводять можливість секвенування ss-ДНК (одноланцюгової ДНК) завдяки вимірюванню блоkad іонного струму в графенових нанопорах, але при цьому потрібно контролювати конформацію ДНК-нуклеотидів за допомогою точної інженерії поверхні нанопори [35].

Компанія «Oxford Nanopore» створила системи нанопор, адаптованих для аналізу різних цільових аналітів, у тому числі ДНК, РНК і білків. Ці системи, сумісні з GridION™ або MinION™, призначені для дослідження матеріалів усіх видів, зокрема рослин, тварин чи мікроорганізмів. Крім того, для кожного типу аналізу можна проводити дослідження різної спеціалізації. Наприклад, під час секвенування ДНК технологію можна використати для ресеквенування (секвенування фрагментів ДНК, узагальнена послідовність яких уже відома, з метою виявлення індивідуальних відмінностей конкретного зразка) або секвенування *de novo* (розшифровування абсолютно невідомих послідовностей ДНК, зокрема геному будь-якого нового виду) [4].

Американські вчені розробили метод експресного визначення взаємодій ДНК — білок, пропускаючи окремі молекули ДНК крізь білкові нанопори і контролюючи напругу електричного струму. Електрична сила, прикладена до комплексу ss-ДНК — екзонуклеаза I, відштовхує ці дві молекули одну від одної, а показники іонного струму вказують на швидкість дисоціації комплексу. Такий метод

з використанням як білкових, так і твердотільних нанопор придатний і для інших комплексів нуклеїнових кислот з білками [36].

За допомогою комп'ютера було змодельовано методику виявлення ДНК-зв'язаних білків із використанням твердотільних нанопор. Сутність методу полягає в електрокінетичному транспорті ДНК-зв'язаних білків крізь нанопори меншого розміру, ніж білки. Для цього брали білки рестриктази EcoRI і BamHI, специфічно та неспецифічно прикріплені до фрагментів ds-ДНК (дволанцюгової ДНК), та стрептавідин і NeutrAvidin, зв'язані з ds- та ss-ДНК за допомогою біотину. Моделювання дало змогу встановити механізм розриву комплексу ДНК – білок за допомогою нанопори; вплив на ДНК-зв'язаний білок електрофоретичної сили в нанопорі, а також роль взаємодії ДНК – поверхня у процесі розривання. Дослідники показали здатність іонного струму в нанопорі та місцевого електростатичного потенціалу, вимірюваних вбудованими електродами, сигналізувати про захоплення ДНК чи ДНК-зв'язаного білка і розрив комплексу ДНК – білок [37].

Розроблено два методи секвенування ДНК: секвенування ланцюга (strand sequencing) та екзонуклеазне секвенування (exonuclease sequencing). Перша технологія полягає в проведенні полімерів ДНК через білкові нанопори недоторканими, секвенування відбувається в режимі реального часу з транслокацією ДНК крізь пору. Екзонуклеазне секвенування ґрунтується на проходженні окремих нуклеотидів крізь білкову нанопору за допомогою ферменту екзонуклеази. Фермент відщеплює від ланцюга окремі основи ДНК, які проникають у нанопору, зазначаючи перед цим зв'язування, яке спричиняє зміни в струмі. За цими змінами ідентифікують основи ДНК в послідовності. Крім секвенування ДНК створено систему для прямого аналізу РНК-ланцюга, яка розрізняє основи РНК за допомогою налаштування діючого ферменту на РНК та адаптування нанопори. Цю систему можна інтегрувати в платформу GridION.

Зазвичай у тканинах ссавців налічується близько 100 000 білків. З них достовірно і достатньо вивчено менш ніж 5%. Створення надійних методів аналізу білків на сьогодні є надзвичайно актуальним завданням. Нині компанія «Oxford Nanopore» розробляє методи прямого електронного аналізу білків за допомогою комбінування нанопор із аптамерами. Аптамер – це олігонуклеїнова кислота, що може специфічно зв'язуватися із сайтами на білках-мішенях. Комплекс аптамер – білок під час проходження крізь нанопору спричинює характерні зміни струму. Тривалість акту зв'язування комплексу в нанопорі дає змогу визначити білок, а частота зв'язування свідчить про концентрацію аналіту. Цей метод аналізу білків також сумісний із системою GridION [4, 28].

Є багато методів трансфекції (процес введення нуклеїнової кислоти в клітину людини або тварин невірусним методом; аналогічний процес щодо бактерій, дріжджів, рослин має назву «трансформація»), які дозволяють ввести біомолекули в клітини, однак не дають змоги контролювати їхню кількість з достатньою точністю. Введення чітко визначених доз має велике значення для багатьох біологічних досліджень і терапевтичного застосування. З огляду на це вчені з Університету штату Огайо розробили методику точного дозування агента трансфекції, вводячи його безпосередньо в окрему живу клітину без застосування голки. Вона полягає у використанні електрики для миттєвого (кілька мілісекунд) введення терапевтичних біомолекул крізь наноканал у клітину. Розробники назвали цей метод наноканальною електропорацією (nanochannel electroporation, NEP).

Прилад для реалізації такого методу складається з двох мікроканалів, об'єднаних наноканалом. Клітину для трансфекції за допомогою оптичного пінцета розміщують в одному мікроканалі, а агент трансфекції – у другому. Як шаблон для створення наноканалу використовували окремі ланцюги ДНК. Імпульс напруги в кілька сотень вольт

між мікроканалами продукує сильне електричне поле, що дозволяє перенести точну кількість агента трансфекції електрофоретично (під дією електрокінетичних сил) спочатку через наноканал, а потім через клітинну мембрану в цитоплазму. Перенесення через мембрану клітини відбувається завдяки взаємодії поля на виході наноканалу з природним електричним клітинним зарядом, так що відкривається отвір у клітинній мембрані — достатньо великий, щоб крізь нього пройшов агент, але відносно малий, щоб не пошкодити клітину. При цьому життєдіяльність клітини не зазнає негативного впливу. Контроль дози проводять варіюванням тривалості й кількості імпульсів.

Наукова група J. Lee успішно провела ґрунтовні дослідження з використанням цього методу, зокрема введення специфічних доз антиракового гена в окремі лейкоцитні клітини, маючи на меті їхню загибель. Наразі такий метод застосовують у лабораторних дослідженнях лише однієї або кількох клітин, проте розробники вже працюють над приладом із резервуаром для 100 000 клітин. Винахідники бачать перспективу методу в ранній діагностиці та лікуванні онкологічних захворювань. Наприклад, введення точних доз генів у стовбурові чи імунні клітини дозволить керувати їхньою диференціацією і відповідними змінами з подальшим поверненням цих клітин в організм. При цьому немає потреби в заходах безпеки щодо передозування [38].

Заряд молекули ДНК — важливий параметр у багатьох дослідженнях і маніпуляціях. Під час транслокації молекули ДНК крізь нанопору вивчають зміни заряду молекули в процесі зв'язування її з контр-іонами. Встановлено, що зі зменшенням розміру контр-іонів від K^+ до Na^+ і Li^+ час транслокації ДНК крізь твердотільну нанопору значно збільшується як для ss-ДНК, так і для ds-ДНК. Такий ефект пов'язують з тим, що Li^+ та Na^+ зв'язують ДНК сильніше, ніж K^+ . Ці фундаментальні властивості можуть бути корисними для підвищення ефективності функціонування нанопор [39].

Тривають дослідження синтетичних природних нанотрубок, зокрема тих, що самостійно формуються з альфа-лактальбумінового білка, різної форми (прямих, хвилястих, спіральних, з періодичними нахилами, гілчастих, бісерних); наносферичних частинок, нанострижнів, нанодротів, багатограних (шестикутних сіток, сферичних, кубічних) наноструктур, нановолокон, нанопластинок, нанолистків, нанохвиль, наночарів, наноквітів, нанокапсул, наногібридів, що складаються з трубок і дротів, нанокристалічних структур, нанотрубок з Y-з'єднаннями, наномембранних, наногубчастих, наногвинтових гомогенних структур тощо [22]. Вивчення та узагальнення результатів досліджень і розроблень з використанням цих наноструктур є метою нашої подальшої роботи [40–42].

ВИСНОВКИ

Узагальнюючи наведені теоретичні положення щодо властивостей наноканалів і нанопор та розглядаючи приклади їх практичного втілення, можна констатувати, що на сьогодні розроблено такі методи:

- реєстрації молекул, які проходять крізь наноканали і нанопори, їх підрахунку, сортування, оброблення;
- вивчення згортання та розгортання білків;
- дослідження біомолекулярних взаємодій;
- надшвидкого секвенування ДНК;
- профілювання експресії генів.

Багато сучасних досліджень спрямовано на розроблення специфічних сенсорів на основі нанопор, що характеризуються належною селективністю й конкретними хімічними і біологічними функціями. Такі дослідження є перспективними, зокрема для ранньої діагностики та лікування злоякісних пухлин. Тематика має велике біологічне, медичне, фармакологічне, технічне значення, що актуалізує продовження досліджень з вивчення властивостей наноканалів і нанопор для більш широкого їх застосування в різних галузях діяльності людини, у тому числі в медичній практиці.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Jacobs K.* Nano- and microfluidics. Preface // *J. Phys. Condens. Matter.* — 2011. — V. 23, N 18. — P. 180301.
2. *Li D.* Nanochannel Fabrication // *Encyclopedia of Microfluidics and Nanofluidics.* — New York: Springer, 2008. — P. 1409–1414.
3. *Haque A., Kumar A.* Nanochannels for Nanofluidics: Fabrication Aspects // *Encyclopedia of Microfluidics and Nanofluidics.* — New York: Springer, 2012. — P. 1504–1513.
4. Oxford Nanopore Technologies. — <http://www.nanoporetech.com>.
5. The Nanopore Site. — <http://www.thenanoporesite.com>.
6. *Jiang Y., Liu N., Guo W. et al.* Highly-efficient gating of solid-state nanochannels by DNA supersandwich structure containing ATP aptamers: a nanofluidic IMPLICATION logic device // *J. Am. Chem. Soc.* — 2012. — V. 134, N 37. — P. 15395–15401.
7. *Шуба Я.М.* Основи фізіології іонних каналів. — К.: Наук. думка, 2010. — 448 с.
8. *Gache G.* New Electric Properties of Nanostructures // *Softpedia*, 2007. — <http://news.softpedia.com/news/New-Electric-Properties-for-the-Nanostructures-70865.shtml>.
9. *Rubio A., Chiodo L.* Electronic Properties of Nanostructures. Nanostructural properties 2008/09. Lectures // Nano-bio spectroscopy group. — <http://nano-bio.ehu.es>.
10. *Tian Y., Wen L., Hou X. et al.* Bioinspired ion-transport properties of solid-state single nanochannels and their applications in sensing // *Chemphyschem.* — 2012. — V. 16. — P. 2455–2470.
11. *Hou X., Guo W., Jiang L.* Biomimetic smart nanopores and nanochannels // *Chem. Soc. Rev.* — 2011. — V. 40. — P. 2385–2401.
12. *Duan C., Majumdar A.* Anomalous ion transport in 2-nm hydrophilic nanochannels // *Nat. Nanotechnol.* — 2010. — V. 5. — P. 848–852.
13. *Xu T., Zhao N., Ren F., Hourani R.* Subnanometer porous thin films by the co-assembly of nanotube subunits and block copolymers // *ACS Nano.* — 2011. — V. 5, N 2. — P. 1376–1384.
14. *Pradeep H.* Nanochannels: biological channel analogues // *IET Nanobiotechnology.* — 2012. — V. 6, N 2. — P. 63–70.
15. *Гордеева А.В., Лабас Ю.А., Звягильская Р.А.* Апоптоз одноклеточных организмов: механизмы и эволюция. Обзор // *Биохимия.* — 2004. — Т. 69, № 10. — С. 1301–1313.
16. *Рыжов С.В., Новиков В.В.* Молекулярные механизмы апоптотических процессов // *Рос. биотерапевт. журн.* — 2002. — Т. 1, № 3. — С. 27–33.
17. *Tian Y.Y., Xu D.D., Tian X. et al.* Mitochondria-involved apoptosis induced by MPPa mediated photodynamic therapy // *Laser Phys. Lett.* — 2008. — V. 5. — P. 746–752.
18. *Владимиров Ю.А.* Кальциевые насосы живой клетки // *Соросовский образоват. журн.* — 1998. — № 3. — С. 20–27.
19. *Hsia T.-C., Yang J.-S., Chen G.-W. et al.* The Roles of Endoplasmic Reticulum Stress and Ca²⁺ on Rhein-induced Apoptosis in A-549 Human Lung Cancer Cells // *Anti-cancer Research.* — 2009. — V. 29, N 1. — P. 309–318.
20. *Bixler G.D., Bhushan B.* Biofouling: lessons from nature // *Phil. Trans. R. Soc. A.* — 2012. — V. 370. — P. 2381–2417.
21. *Mussi V., Fanzio P., Firpo G. et al.* Size and functional tuning of solid state nanopores by chemical functionalization // *Nanotechnology.* — 2012. — V. 23, N 43. — P. 435301.
22. *Esmailzadeh P., Fakhroueian Z., Jahanshahi M. et al.* A synthetic garden of state of the art natural protein nanoarchitectures dispersed in nanofluids // *J. Biomed. Nanotechnol.* — 2011. — V. 7. — P. 433–440.
23. *Cohen-Tanugi D., Grossman J.C.* Water Desalination across Nanoporous Graphene // *Nano Lett.* — 2012. — V. 12, N 7. — P. 3602–3608.
24. *Astier Y., Datas L., Carney R. et al.* Surface modified Si₃N₄ artificial nanopores for single surface modified gold nanoparticle scanning // *Small.* — 2011. — V. 7, N 4. — P. 455–459.
25. *Uzun O., Stellacci F., Astier Y.* Single Gold Nanoparticle Capture and Release by the α -Hemolysin Protein Nanopore // *Small.* — 2009. — V. 5, N 11. — P. 1273–1278.
26. *Lu B., Hoogerheide D.P., Zhao Q., Yu D.* Effective driving force applied on DNA inside a solid-state nanopore // *Phys. Rev. E.* — 2012. — V. 86. — P. 011921.
27. *Bahrami A., Doğan F., Japrun D., Albrecht T.* Solid-state nanopores for biosensing with submolecular resolution // *Biochem. Soc. Trans.* — 2012. — V. 40, N 4. — P. 624–628.
28. *Albrecht T.* How to Understand and Interpret Current Flow in Nanopore. Electrode Devices // *ACS Nano.* — 2011. — V. 5, N 8. — P. 6714–6725.
29. *Yemini M., Hadad B., Liebes Y. et al.* The controlled fabrication of nanopores by focused electron-beam-induced etching // *Nanotechnology.* — 2009. — V. 20, N 24. — P. 245302.
30. *Liebes Y., Hadad B., Ashkenasy N.* Effects of electrons on the shape of nanopores prepared by focused electron beam induced etching // *Nanotechnology.* — 2011. — V. 22, N 28. — P. 285303.
31. *Novoselov K.S.* Nobel Lecture: Graphene: Materials in the Flatland // *Rev. Mod. Phys.* — 2011. — V. 83. — P. 837–849.
32. *Новоселов К.С.* Графен: материалы Флатландии: нобелевская лекция // *Успехи физических наук.* — 2011. — Т. 181, № 12. — С. 1299–1311.
33. *Гусинін В.П., Локтев В.М., Шаранов С.Г.* Графен: неймовірно стало можливим // *Вісн. НАН України.* — 2010. — № 12. — С. 51–59.
34. *Garaj S., Hubbard W., Reina A. et al.* Graphene as a sub-nanometer trans-electrode membrane // *Nature.* — 2010. — V. 467. — P. 190–193.

35. Wells D.B., Belkin M., Comer J., Aksimentiev A. Assessing Graphene Nanopores for Sequencing DNA // Nano Lett. — 2012. — V. 12, N 8. — P. 4117–4123.
36. Hornblower B., Coombs A., Whitaker R.D. et al. Single-molecule analysis of DNA-protein complexes using nanopores // Nature Methods. — 2007. — V. 4. — P. 315–317.
37. Comer J., Ho A., Aksimentiev A. Toward detection of DNA-bound proteins using solid-state nanopores: insights from computer simulations // Electrophoresis. — 2012. — V. 33, N 23. — P. 3466–3479.
38. Boukany P.E., Morss A., Liao W. et al. Nanochannel electroporation delivers precise amounts of biomolecules into living cells // Nat. Nanotechnol. — 2011. — V. 6. — P. 747–754.
39. Kowalczyk S.W., Wells D.B., Aksimentiev A., Dekker C. Slowing down DNA Translocation through a Nanopore in Lithium Chloride // Nano Lett. — 2012. — V. 12, N 2. — P. 1038–1044.
40. Чекман І.С. Нанофармакологія. — К.: Задруга, 2011. — 434 с.
41. Чекман І.С., Сімонов П.В. Природні наноструктури та наномеханізми. — К.: Задруга, 2011. — 104 с.
42. Чекман І.С., Сімонов П.В. Структура і функція біомембран: вплив наночастинок // Фізіологіч. журн. — 2011. — Т. 57, №6. — С. 99–117.

Стаття надійшла 13.03.2013 р.

І.С. Чекман, Е.В. Костюченко

Национальный медицинский университет
им. А.А. Богомольца
бульв. Шевченко, 13, Киев, 01601, Украина

**НАНОКАНАЛЫ И НАНОПОРЫ:
СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА, ПРИМЕНЕНИЕ**

В обзорной статье обобщены результаты исследований по изучению физических, физико-химических,

химических, биологических, биохимических, фармакологических и токсикологических свойств наноканалов и нанопор. Такие исследования являются перспективными, в частности в ранней диагностике и лечении злокачественных опухолей. Данная тематика имеет важное биологическое, медицинское, фармакологическое, техническое значение, что делает актуальным продолжение исследований по изучению свойств наноканалов и нанопор для более широкого их применения в различных областях деятельности человека, в том числе — в медицинской практике.

Ключевые слова: наноканалы, нанопоры, нанотрубки, биологические нанопоры, твердотельные нанопоры.

I.S. Chekman, E.V. Kostyuchenko

Bogomolets National Medical University
13 Shevchenko Blvd, Kyiv, 01601, Ukraine

**NANOCHANNELS AND NANOPORES:
STRUCTURE, PROPERTIES, APPLICATIONS**

In this overview the results of research on the physical, physicochemical, chemical, biological, biochemical, pharmacological and toxicological properties of nanochannels and nanopores are summarized. Such studies are very promising, especially in the early diagnostics and treatment of malignant tumors. This subject matter has a great biological, medical, pharmaceutical, technical meaning, which makes it relevant to continue researches on the properties of nanochannels and nanopores for wider application in various fields of human activity, including the medical practice.

Keywords: nanochannels, nanopores, nanotubes, bio-nanopores, solid-state nanopores.