



КАЛЬЧЕНКО

Віталій Іванович — член-кореспондент НАН України, доктор хімічних наук, професор, директор Інституту органічної хімії НАН України



РОДІК Роман Васильович — кандидат хімічних наук, завідувач лабораторії медико-біологічних досліджень Інституту органічної хімії НАН України

СУПРАМОЛЕКУЛЯРНІ НАНОМАШИНИ ТА СМАРТ-МАТЕРІАЛИ

У статті висвітлено досягнення українських учених у створенні супрамолекулярних машин та супрамолекулярних матеріалів для різних видів застосувань. Подальший розвиток цього наукового напрямку у світі обіцяє прориви у техніці та медицині, особливо з огляду на те, що Нобелівську премію з хімії в 2016 р. було присуджено «за дизайн і синтез молекулярних машин» — окремих молекул та їх ансамблів, які можуть здійснювати спрямовані рухи.

Ключові слова: молекулярні машини, супрамолекулярна хімія, краун-етери, каліксарени.

Синтетичні молекулярні машини — це молекули або їх ансамблі, в яких одна частина здатна контролювано рухатися відносно іншої, як правило з використанням зовнішньої енергії, наприклад світла чи тепла. Синтез молекулярних машин — це інженерія на молекулярному рівні. У природі за принципами молекулярних машин функціонують міозин, кінезини, рибосоми, але до цього рівня молекулярної інженерії людині ще далеко. Створені нобелівськими лауреатами з хімії за 2016 р. Жан-П'єром Соважем (Jean-Pierre Sauvage), Фрейзером Стоддартом (J. Fraser Stoddart) та Бернардом Л. Ферінгою (Bernard L. Feringa) молекулярні машини є суто продуктом людської думки від початку і до кінця, без спроб наслідувати природу. Для розроблення таких машин Жан-П'єр Соваж, Фрейзер Стоддарт і Бен Ферінга використали різні принципи.

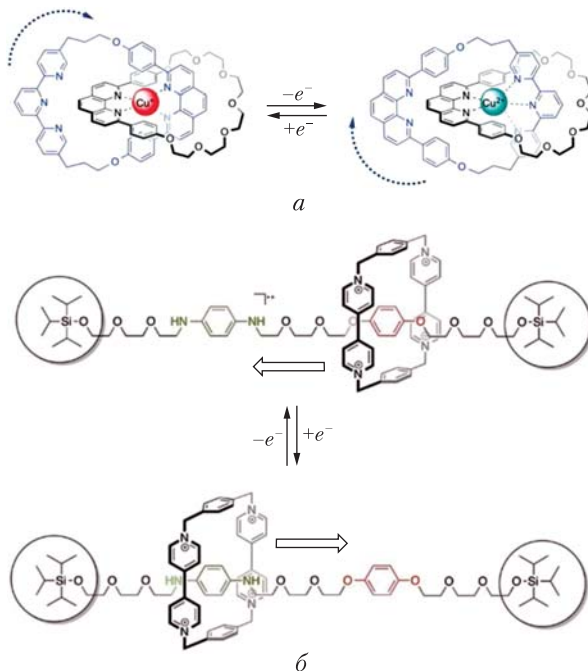
Жан-П'єр Соваж у 1983 р. розробив ефективний спосіб синтезу катенанів — механічно зчеплених кільцевих молекул, які можуть вільно обертатися одна відносно одної. Для цього він застосував фундаментальний підхід, оснований на супрамолекулярній передорганізації макроциклічного субстрату з реагентом через утворення міжмолекулярних водневих зв'язків, координацію з катіонами металів або кулонівські взаємодії. Такі нековалентні взаємодії знижують енергію реакції замикання циклу на фінальній стадії утворення катенану. Ці дослідження привели до конструювання молекулярних вимикачів,

дія яких ґрунтується на русі різних компонентів один відносно одного.

Наступний крок у хімічному конструюванні молекулярних машин зробив Фрейзер Стодарт. Він синтезував ротаксани — молекули, які у своєму складі мають кільце, яке може рухатися вздовж лінійної основи. Гантелеподібна основа має об'ємні стопери на кінцях, що перешкоджають кільцю з'їжджати з неї. Такі молекули найбільш схожі на рахівницю — механічний обчислювальний пристрій для арифметичних розрахунків. Ф. Стодарту вдалося в буквальному сенсі насадити кільце на вісь. І знову рушійними силами у процесі синтезу були супрамолекулярні передорганізації, зумовлені водневими зв'язками, координацією з металом, електростатичними та гідрофобними взаємодіями.

У подальших дослідженнях Ф. Стодарту вдалося створити «молекулярний ліфт», що являв собою три механічно зчеплені кільця ротаксанів, здатних підніматися і опускатися на відстань 0,7 нм. Він також отримав «молекулярні м'язи». Спільно з Ж.-П. Соважем Ф. Стодарт синтезував різні молекулярні топологічні структури, такі як соломонів вузол, трилисник, штучну рибосому, здатну синтезувати короткі білки. Крім того, було створено «молекулярні перемикачі» і чип пам'яті, який дозволяв зберігати до 20 Кб інформації з розподіленням у кілька сотень ротаксанів на біт і щільністю запису 12,5 Гб/см².

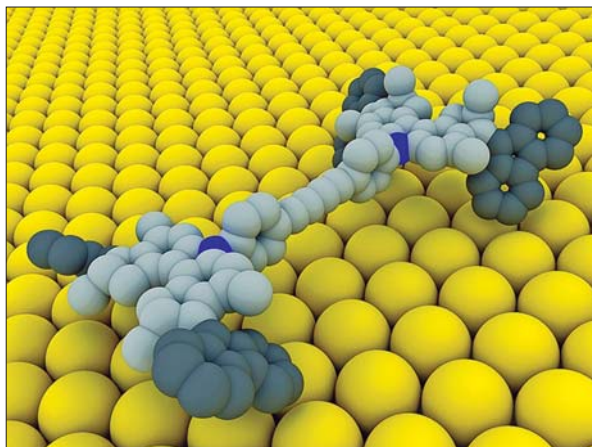
Підхід Б. Ферінґа до молекулярних машин був принципово іншим, але не менш елегантним. У його молекулярному моторі частини, що обертаються одна відносно одної, зчеплені не механічно, а справжнім ковалентним подвійним вуглець-вуглецевим зв'язком. Обертання фрагментів молекули навколо цього подвійного зв'язку відбувається під дією УФ-опромінення, яке на частки секунди розриває подвійний зв'язок, перетворюючи його на одинарний. Після цього частини молекули обертаються одна відносно одної завдяки просторовим відштовхуванням об'ємних груп. Утворена молекула з відновленим подвійним зв'язком повертається при цьому на невеликий кут.



Катенанова (а) і ротаксанова (б) супрамолекулярні наномашини Ж.-П. Соважа та Ф. Стодарта, в яких відбуваються хімічно керовані рухи

Дію ультрафіолету повторюють і знову відбувається обертання частин молекули, яке йде шляхом найменшого спротиву з намаганнями зайняти положення (конформацію) з найменшою енергією. Внаслідок таких опромінь молекула механічно переміщується, причому рухається лише в один бік.

Як показав Б. Ферінґа, такий мотор здатний обертатися зі швидкістю 12 млн об./с. Найбільш наочне застосування мотора Б. Ферінґа було продемонстровано у «наномашині», розміщеній на золотій поверхні. Чотири мотора, приєднані, як колеса, до довгої молекули (шасі), обертаються в один бік і «машина» їде вперед. Зараз триває розроблення молекулярного мотора, який активується видимим світлом замість ультрафіолетового. За його допомогою можна буде перетворювати сонячну енергію на механічну без використання електрики. В останніх дослідженнях Б. Ферінґа продемонстрував дизайн мотора, швидкість обертання якого можна регулювати додаван-



Наномашина Б. Ферінгі з силовим приводом від молекулярних двигунів, яка рухається поверхнею золота

ням хлоридів цинку, паладію або платини. За кімнатної температури з додаванням платини мотор обертався з частотою 0,13 Гц, тоді як без Pt — усього 0,009 Гц, тобто наївне 14-кратне прискорення.

Поки що молекулярні мотори не мають широкого використання у повсякденному житті, але дослідники впевнені, що у недалекому майбутньому ми побачимо їх активне застосування. Зараз молекулярні мотори перебувають приблизно на тій стадії розвитку, на якій електричні мотори були в 1830-х роках. Тоді вчені навіть не підозрювали, що їх дослідження зроблять технологічний переворот у промисловості. Очікується, що супрамолекулярні мотори будуть використані для створення нових наноматеріалів, сенсорів, енергоощадних систем, молекулярних комп'ютерів. Завдяки ним можуть з'явитися проривні технології в медицині. Розвиток супрамолекулярних машин і наноматеріалів допоможе лікарям у пошуку ракових клітин і доставці ліків у потрібне місце в організмі.

Ідеї синтезу катенанів і ротаксанів, дизайну молекулярних машин ґрунтуються на принципах супрамолекулярної хімії. Ця нова галузь науки поєднує в собі основні засади хімії, фізики і біології. Нобелівський лауреат Жан-Марі Лен дав таке тлумачення супрамолекулярної

хімії: «Одночасно з цариною молекулярної хімії, основою якої є ковалентні взаємодії, існує також царина супрамолекулярної хімії — хімії молекулярних ансамблів та міжмолекулярних зв'язків». Супрамолекулярну хімію, оскільки вона вивчає взаємозв'язки молекулярних масивів, називають ще молекулярною соціологією.

Ключовими об'єктами супрамолекулярної хімії є макроциклічні сполуки — циклодекстрини, циклопептиди, краун-етери, каліксарени. За дослідження макроциклічних сполук Доналд Джеймс Крам, Жан-Марі Лен і Чарлз Педерсен отримали свого часу Нобелівську премію з хімії. Українські науковці також активно досліджують ці класи сполук.

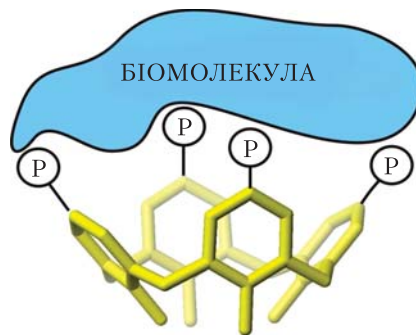
Піонерами хімії краун-етерів в Україні були одеські вчені з Фізико-хімічного інституту НАН України. Академік О.В. Богатський (зараз Інститут названо його ім'ям) та його учень член-кореспондент НАН України М.Г. Лук'яненко започаткували дослідження з розроблення методів синтезу та вивчення супрамолекулярних властивостей краун-етерів. Завдяки їх розробкам в Україні було налагоджено промислове виробництво широкого асортименту краун-етерів, які зараз застосовують у багатьох галузях науки і техніки.

Одеські хіміки долучилися також до створення супрамолекулярних машин. Ф. Стодарт у 1990 р. брав участь у XV Міжнародному симпозіумі з хімії макроциклів, який проходив в Одесі на базі Фізико-хімічного інституту АН УРСР. Ф. Стодarta зацікавили роботи молодого кандидата наук, співробітника цього Інституту А.С. Редера в галузі хімії краун-етерів. Він запропонував А.С. Редеру місце постдока у своїй лабораторії в університеті Бірмінгема. Там одеський хімік виконав дослідження, результати яких увійшли в цикл нобелівських робіт Ф. Стодarta. Зокрема, А.С. Редер синтезував оригінальний катенан із п'яти механічно зчеплених кілець, який за формою нагадує відому олімпійську символіку [1]. Оскільки тоді проходили Олімпійські ігри, синтезований катенан було названо олімпіаданом. Після наукової роботи в Бірмінгемі А.С. Редер повернувся до рідної Одеси, де за-

початкував відому нині фармацевтичну фірму ІНТЕРХІМ.

У дизайн і синтез молекулярних машин на основі краун-етерів зробили внесок М.Г. Лук'яненко разом зі своїми учнями доктором хімічних наук Т.І. Кириченком і кандидатом хімічних наук О.Ю. Ляпуновим [2, 3]. Вони розробили стратегію введення в молекули катенанів фрагмента діоксифлуоренону, синтезували і вивчили нові типи супрамолекулярних машин, які можуть змінювати забарвлення під час молекулярних рухів. Уперше отримано [2] катенани, циклічними компонентами в яких є флуоренонокраунофани і циклобіс(паракват-*n*-фенілен). Встановлено, що в кристалах досліджуваних катенанів з двох можливих трансляційних ізомерів реалізується той, у якого флуореноновий фрагмент знаходиться поза порожниною параквату. На прикладі флуоренонокраунофана, у якому фрагменти флуоренону і нафталіну зв'язані залишками триетиленгліколю, вперше показано, що катенан у розчині за кімнатної температури перебуває у вигляді одного «замороженого» трансляційного ізомера. Збільшення розміру циклу краунофану приводить до появи динамічних процесів, зумовлених переміщенням окремих молекулярних фрагментів катенану один відносно одного.

Нещодавно в Інституті високих технологій Київського національного університету імені Тараса Шевченка було створено кафедру супрамолекулярної хімії, якою керує професор І.В. Комаров. На кафедрі готують кваліфікованих фахівців з супрамолекулярної хімії. Спільно з німецькими колегами та науково-виробничою фірмою «Укроргсинтез» на кафедрі проводяться наукові дослідження в галузі синтезу та вивчення біологічної активності циклопептидів, що мають здатність до зміни структури («фотоперемикання») під дією світла [4]. Зараз у фармацевтичній хімії спостерігається підвищений інтерес до пептидів завдяки їх високій біологічній активності. Незважаючи на досягнення сучасної фармацевтичної науки, більшість ліків, потрапивши до організму, проявляють свою дію не тільки у

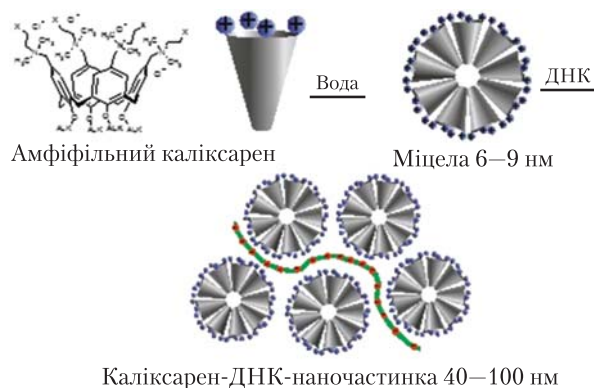


Супрамолекулярне зв'язування каліксарену з біомолекулою

хворому органі, а буквально у кожній клітині. Це призводить до надмірного токсичного навантаження на організм і спричинює небажані побічні дії. Так виникла амбітна ідея створити фотокеровані лікарські засоби. За допомогою ультрафіолетового світла можна «вмикати» біологічну активність циклопептидів лише тоді, коли вони досягають хворого органу. Тим самим зменшується загальне токсичне навантаження на організм під час лікування.

Широкомасштабні дослідження в галузі синтетичної та супрамолекулярної хімії каліксаренів проводяться в Інституті органічної хімії НАН України. Каліксарени — це чашоподібні макроциклічні сполуки (слово *калікс* перекладається з давньогрецької як *чаша для вина*), які завдяки своїй оригінальній нанорозмірній структурі здатні з високою селективністю, близькою до селективності природних ферментів, розпізнавати, зв'язувати в супрамолекулярні комплекси та розділяти близькі за властивостями катіони, аніони, нейтральні органічні молекули, зв'язуватися з поверхнями протеїнів, ДНК, активними сайтами терапевтично важливих пептидів. Ці властивості відкривають широкі перспективи практичного застосування каліксаренів у найрізноманітніших галузях науки, техніки, технології, медицини.

Синтезовані в ІОХ НАН України каліксарени використовують як селективні рецептори в хемосенсорі «електронний ніс», розробленому спільно з Інститутом фізики напівпро-



Трансфекція ДНК амфіфільними тетраалкіламонієвими каліксаренами

відників ім. В.Є. Лашкарьова НАН України. Ці сенсори — інтелектуальна система, здатна розпізнавати пари органічних сполук у повітрі, створювати їх цифровий образ, зберігати його в електронній пам'яті і використовувати при аналізі токсичних речовин у повітрі та контролю якості харчових продуктів, напоїв, парфумів тощо.

На основі нанорозмірних каліксаренових платформ в ІОХ НАН України розроблено нові типи високоселективних комплексоутворювачів для зв'язування та вилучення з водних розчинів катіонів цезію, стронцію, важких, перехідних металів, лантаноїдів, актиноїдів. Такі нанорозмірні сполуки у сотні разів ефективніші за промислові екстрагенти та сорбенти при зв'язуванні токсичних радіонуклідів. Спільно з науковцями Інституту монокристалів НАН України і Каліфорнійського університету (Берклі) розроблено каліксаренові сорбенти для селективного вилучення цезію, європію, америцію з водних розчинів [5]. Сфери застосування розроблених матеріалів — це перероблення відпрацьованого ядерного палива атомних електростанцій; знезараження радіоактивних матеріалів забруднених територій Чорнобильської зони; очищення води, забрудненої радіонуклідами; радіохімія та аналітична хімія, радіомедицина.

Завдяки супрамолекулярним взаємодіям з біомолекулами — амінокислотами, пептидами,

ДНК, каліксарени проявляють різнобічну біологічну активність і їх розглядають як «золоту жилу» при розробленні лікарських та діагностичних препаратів [6]. Було відкрито важливий феномен — розміщення на нанорозмірній каліксареновій платформі біофорних фрагментів приводить до синергічного ефекту, в результаті якого біологічна активність молекули різко зростає.

Біомедичні дослідження каліксаренів, синтезованих в ІОХ НАН України, успішно проводяться в інститутах Національної академії наук та Національної академії медичних наук України. Зокрема, в Інституті біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України академіками НАН України С.В. Комісаренком, С.О. Костеріним та членом-кореспондентом НАН України Е.В. Луговським встановлено, що похідні каліксаренів є потужними антитромботиками і селективними регуляторами іонних насосів у клітинах. Вони мають широку перспективу застосування в медичній практиці для лікування багатьох захворювань, у тому числі спричинених порушенням іонного обміну.

В Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України членом-кореспондентом НАН України А.І. Вовком та академіком НАН України В.П. Кухарем встановлено високу інгібуючу активність каліксаренфосфонових кислот відносно низки терапевтично значимих фосфатаз, підвищена експресія яких в організмі людини призводить до онкологічних захворювань, діабету, ожиріння.

Важливою сучасною проблемою є розроблення препаратів для подолання лікарської резистентності. Відомо, що в організмі людини виробляються Р-глікопротеїни (Multidrug resistance proteins), які видаляють з клітин ксенобіотики різноманітного походження, в тому числі лікарські препарати. В Інституті експериментальної патології, онкології та радіобіології ім Р.Є. Кавецького НАН України академіком НАН України В.Ф. Чехуном встановлено, що похідні каліксаренів зв'язуються з Р-глікопротеїном та інгібують його активність. Це дає можливість зменшувати терапевтичні дози протипухлинних препаратів.

У результаті співпраці лабораторії біологічно активних сполук ІОХ НАН України з Інститутом фармакології і токсикології НАМН України розроблено і запатентовано сульфонілкарбамідокаліксарени, які виявляють антиглікемічну дію і мають переваги порівняно з відомим препаратом Глібенкламідом.

У співпраці з науковцями лабораторії біофотоніки Страсбурзького університету, професорами А.С. Климченком та І. Мелі (до речі, А.С. Климченко — випускник, а І. Мелі — почесний доктор Київського національного університету імені Тараса Шевченка) створено амфіфільні каліксарени. Такі макроцикли у водних розчинах самоорганізуються у нанорозмірні міцели діаметром 6–9 нм. Ці міцели мають позитивно заряджену поверхню і ефективно взаємодіють з природними молекулами ДНК. У результаті негативний заряд ДНК повністю маскується і при цьому утворюються стабільні наночастинки розміром 40–100 нм. Такі наноб'єкти переносять ДНК всередину клітини, де відбувається реалізація генетичної інформації, закодованої в ДНК. Це відкриває нові підходи до генної терапії багатьох спадкових та вірусних захворювань [7]. Іншим прикладом співпраці з французькими колегами є створення водорозчинних флуоресцентних органічних наночастинок розміром 7 нм, які легко проникають всередину клітин. Ці наночастинки мають поверхню, здатну до подальшої функціоналізації і можуть виявитися корисними у цитологічних і гістологічних дослідженнях, а також у молекулярній біохімії [8]. На їх основі можна створити наноконтейнери для ліпофільних сполук і використовувати як системи для спрямованої внутріклітинної доставки лікарських речовин. Іншим аспек-

том є їх використання як діагностичних флуоресцентних наночастинок для візуалізації біомікрооб'єктів.

Успіху українських науковців у галузі супрамолекулярної хімії сприяє міжнародне співробітництво. Низка академічних інститутів, Київський національний університет імені Тараса Шевченка та Національний університет «Львівська політехніка» брали участь у великому європейському дослідницькому проєкті «Супрамолекулярні системи в хімії та біології» (СУПРАХЕМ). Крім спільних наукових досліджень, у рамках цього проєкту в Києві, Одесі, Харкові та Львові було проведено низку наукових конференцій, семінарів, шкіл, на яких виступали з доповідями нобелівські лауреати Ж.-М. Лен та Ж.-П. Соваж, як співучасники СУПРАХЕМу. Жан-Марі Лена було обрано іноземним членом Національної академії наук України, удостоєно звання почесного доктора Київського національного університету імені Тараса Шевченка та Національного університету «Львівська політехніка»*.

Отже, можна казати, що українські вчені йдуть в одному тренді зі світовою науковою спільнотою, проводячи дослідження в актуальних, затребуваних часом напрямках. В Україні збереглися потужні наукові школи, є світлі голови, ще не всі таланти виїхали працювати за кордон. У разі належної уваги до науки з боку суспільства та держави, створення інноваційного законодавства та достатнього фінансування Україна, безперечно, може мати своїх нобелівських лауреатів.

* Докладніше про це див. статтю «Хімія як мистецтво ускладнення матерії», опубліковану в журналі «Вісник НАН України», 2014, № 9.

REFERENCES

1. Amabilino D.B., Ashton P.R., Reder A.S., Spencer N., Stoddart J.F. Olympiadane. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1994. **33** (12): 1286.
2. Lukyanenko N.G., Kirichenko T.I., Lyapunov A.Yu., Mazepa A.V., Simonov Yu.A., Fonari M.S., Botoshansky M.M. Bis(oxofluorenediyl)oxacyclophanes: Synthesis, Crystal Structure and Complexation with Paraquat in the Gas Phase. *Chem. Eur. J.* 2004. **11** (1): 262.
3. Lyapunov A., Kirichenko T., Kulygina C., Zubatyuk R., Fonari M., Kirichenko A., Doroshenko A. New fluorenono-crownophanes with azobenzene moiety: synthesis, properties and interaction with paraquat. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 2015. **81** (3): 499.
4. Babii O., Afonin S., Garmanchuk L.V., Nikulina V.V., Nikolaienko T.V., Storozhuk O.V., Shelest D.V., Dasyukevich O.I., Ostapchenko L.I., Iurchenko V., Zozulya S., Ulrich A.S., Komarov I.V. Direct photocontrol of peptidomimetics: an alternative to oxygen-dependent photodynamic cancer therapy. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2016. **55** (18): 5493.
5. May E.M., Solovyov A., Guo Y., Drapailo A., Matveev Y., Kalchenko V., Nitsche H., Katz A. Unprecedented increase in affinity for Eu^{III} over Am^{III} through silica grafting of a carbamoylmethylphosphine oxide-calix[4]arene site. *Eur. J. Inorg. Chem.* 2016. **28**: 4542.
6. Rodik R.V., Boyko V.I., Kalchenko V.I. Calixarenes in biotechnology and bio-medical researches. *Front. Med. Chem.* 2016. **8**: 206.
7. Rodik R.V., Anthony A.-S., Kalchenko V.I., Mély Y., Klymchenko A.S. Cationic amphiphilic calixarenes to compact DNA into small nanoparticles for gene delivery. *New J. Chem.* 2015. **39**: 1654.
8. Shulov I., Rodik R.V., Arntz Y., Reisch A., Kalchenko V.I., Klymchenko A.S. Protein-sized bright fluorogenic nanoparticles based on cross-linked calixarene micelles with cyanine corona. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2016. doi:10.1002/ange.201609138.

Стаття надійшла 29.11.2016.

V.I. Kalchenko, R.V. Rodik

Institute of Organic Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine (Kyiv)

SUPRAMOLECULAR NANOMACHINES AND SMART MATERIALS

The article highlights the achievements of Ukrainian scientists in creation of supramolecular machines and supramolecular materials for different types of applications. Further development of this scientific direction in the world promises breakthroughs in technology and medicine, especially in view of the fact that the Nobel Prize for Chemistry in 2016 was awarded “for the design and synthesis of molecular machines” - individual molecules and their ensembles which can perform directed movements.

Keywords: molecular machines, supramolecular chemistry, crown ethers, calixarenes.