

В этом выпуске:

НАНОСТРУКТУРЫ, НАНОТЕХНОЛОГИИ

Наносоль уничтожает раковые клетки

Неужели поваренная соль, которую часто называют “белой смертью”, может оказаться лекарством от рака? Да, действительно, благодаря исследованиям ученых из США и Китая появилась надежда на создание нового препарата из правильно упакованных наночастиц NaCl [1].

Внутри живой клетки должна быть низкая концентрация ионов Na^+ и Cl^- и высокая концентрация ионов K^+ , а во внеклеточной среде должно быть обратное соотношение. За счет разницы потенциалов идут процессы, жизненно важные для клетки и всего организма. Исследования авторов [1] показали, что избыточные ионы Na^+ и Cl^- способны изнутри разрушить раковые клетки. Однако для их доставки в клетку очень важна “упаковка”, ведь ионные каналы (белковые комплексы, встроенные в биологические мембраны)* не пропустят “лишние” ионы Na^+ и Cl^- . Чтобы обмануть ионные насосы, исследователи использовали “технология Троянского коня”. С помощью микроэмульсионного метода они синтезировали наночастицы NaCl (SCNPs) с олеиламиновым покрытием. Эти наночастицы проникают в клетки путем эндоцитоза, и уже внутри распадаются на ионы. Размер используемых в экспериментах наночастиц ~ 80 нм (рис. 1), однако, меняя условия реакции, можно синтезировать SCNPs от 15 до 100 нм.

SCNPs

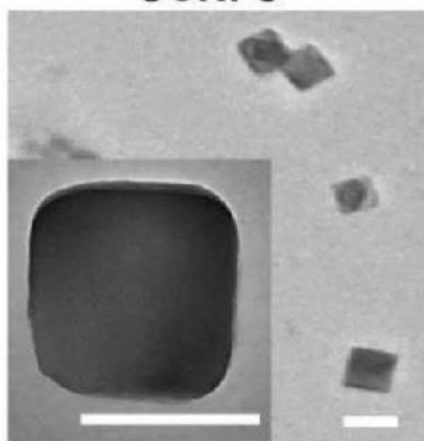


Рис. 1. ТЕМ изображение наночастиц NaCl (SCNPs). Шкала 75 нм.

SCNPs – гидрофобные частицы, поэтому для получения дисперсий в водных растворах на них нанесли дополнительный фосфолипидный слой.

Размер наночастиц с дополнительным слоем (PSCNPs) незначительно больше, чем у исходных. Фосфолипидный слой увеличивает время жизни наночастиц, тем не менее, в воде они постепенно деградируют (рис. 2.)

И далее ...

ФУЛЛЕРЕНЫ И НАНОТРУБКИ

- 4 Большой нитрид-борный фуллерен

ОБЗОРЫ

- 5 Горячая гонка за холодильником XXI века

КОНФЕРЕНЦИИ

- 6 Third Conference on Optical reflectometry, metrology & sensing, 27-29 May 2020, Perm, Russia
- 7 XVIII Конференция “Сильно коррелированные электронные системы и квантовые критические явления”, 28 мая 2020 года, Москва (г.о. Троицк).

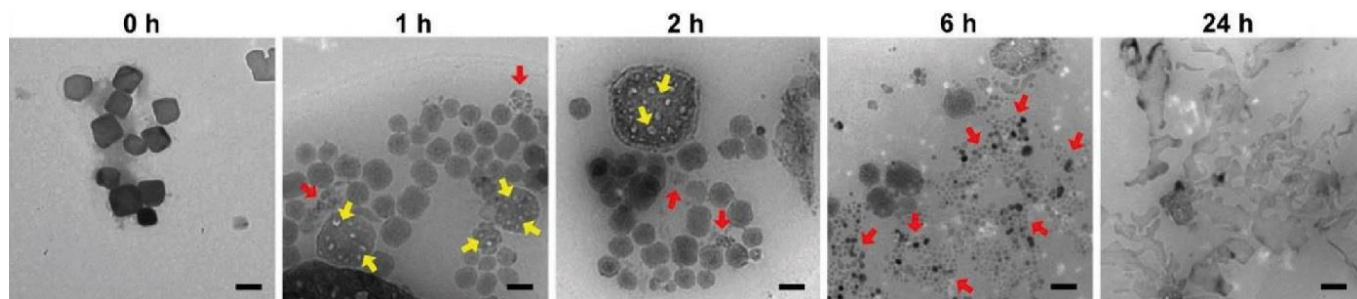


Рис. 2. TEM изображения, показывающие постепенное разложение наночастиц PSCNPs в воде. Желтые стрелки показывают образование каверн. Красные стрелки – образование более мелких частиц. Полное растворение происходит через 24 ч. Шкала 75 нм.

На рис. 3 схематически изображен механизм разрушения клетки, поглотившей PSCNPs. Участок клеточной мембраны втягивается внутрь, захватывая наночастицы. Образуется пузырек (эндосома) с внеклеточным содержимым. Эндосома постепенно превращается в лизосому, которая отвечает за переваривание захваченных веществ. Однако наночастицы благодаря высокой растворимости постепенно распадаются на ионы, лизосома разрушается, осмолярность (осмотическая концентрация) растет, выделившиеся ионы нарушают функции клеточных органелл, что приводит к гибели клетки.

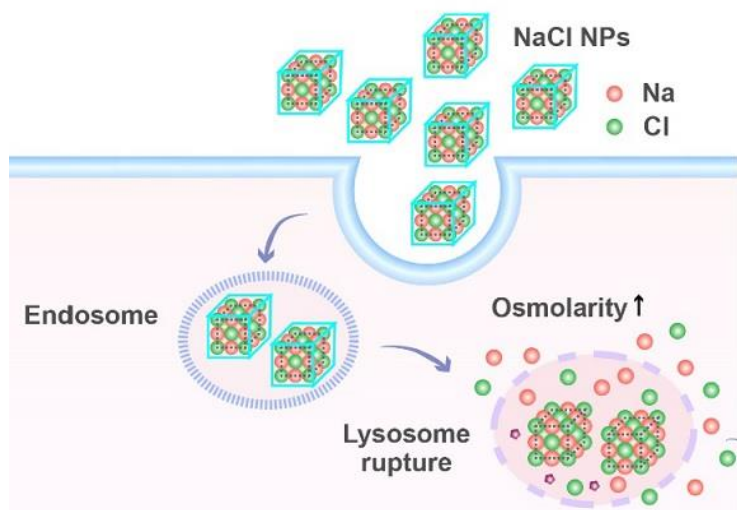


Рис. 3. Схема доставки ионов Na^+ и Cl^- в клетку путем эндоцитоза. Наночастицы постепенно распадаются на ионы. Осмолярность растет. Ионы нарушают деятельность клетки, в итоге происходит её гибель.

Эксперименты подтвердили предположения авторов [1]. Была выявлена токсичность наночастиц в отношении раковых клеток РС-3. Раствор соли и фосфолипиды, используемые для оболочек, не вызвали вредных эффектов. Специальные исследования показали, что внутри клеток происходит распад наночастиц с обра-

зованием ионов Na^+ и Cl^- . Повышение осмолярности приводит к нарушению функции митохондрий и гибели клеток путем апоптоза. При апоптозе (регулируемом процессе программируемой клеточной гибели) клетка распадается на отдельные фрагменты (тельца), ограниченные мембраной, содержимое не попадает во внеклеточную среду, воспаление не развивается, а тельца быстро поглощаются макрофагами.

С другой стороны, с помощью микроскопии авторы обнаружили, что при внедрении в клетку PSCNPs она сильно набухает, и уже через несколько часов инкубации образуется огромный пузырек. Затем происходит разрыв клеточной мембраны (рис. 4). Содержимое клетки выходит наружу, клетка погибает. Это скорее признаки некроза, а не апоптоза, при котором не происходит нарушения целостности мембраны.

Исследователи подчеркивают, что разрыв мембраны – это не просто физический процесс из-за разницы осмотических давлений. К нарушению целостности мембраны могут привести и сложные изменения, которые происходят в клетке из-за повышения концентрации ионов Na^+ и Cl^- . Действительно, были обнаружены свидетельства образования инфламасом. Эти многобелковые комплексы запускают защитный воспалительный процесс, приводящий к пироптозу (форме программируемой некротической клеточной гибели), при котором происходит нарушение целостности мембраны и быстрое высвобождение содержимого клетки.

Интересно, что наночастицы PSCNPs в концентрациях 13-320 мкг/мл очень мало влияют на жизнеспособность здоровых клеток, а вот раковые клетки они эффективно убивают – снижение жизнеспособности на 50% для различных клеточных линий происходит при концентрации от 50 до 160 мкг/мл. Авторы [1] пред-

полагают, что раковые клетки более чувствительны к росту концентрации Na^+ , поскольку в них уже имеется более высокая, чем в здоровых

клетках, концентрация этих ионов (по некоторым данным, отношение Na^+/K^+ в раковых клетках в 5 раз выше, чем в здоровых).

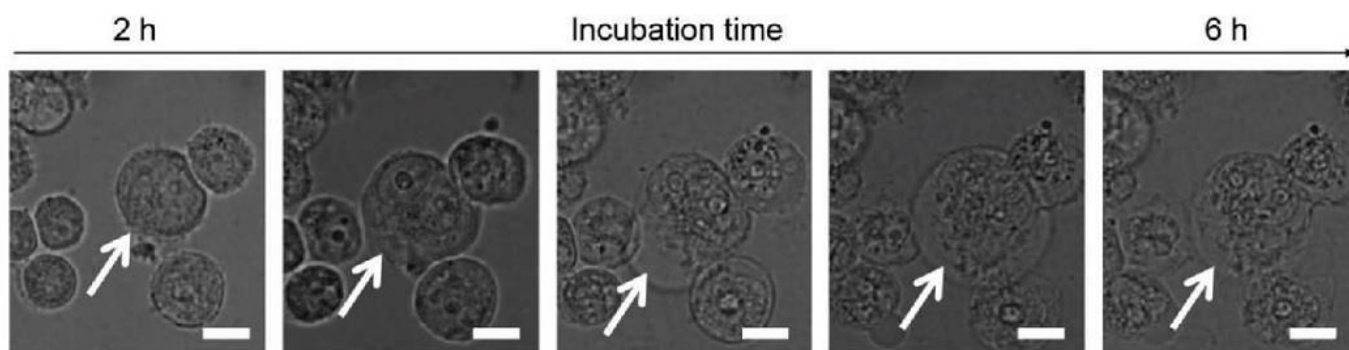


Рис. 4. Гибель клетки под действием PSCNPs (160 мкг/мл). Через 2 часа начинается набухание клетки, а через 6 часов она разрывается. Шкала 50 мкм.

Модельные эксперименты на мышах *in vivo* показали, что инъекции наночастиц PSCNPs подавили рост опухолей на 66% по сравнению с контрольной группой (рис. 5). Post mortem анализ, сделанный через 16 дней, не выявил изменений во внутренних органах. В экспериментах получены свидетельства того, что гибель опухолевых клеток происходит путем как апоптоза, так и пироптоза.

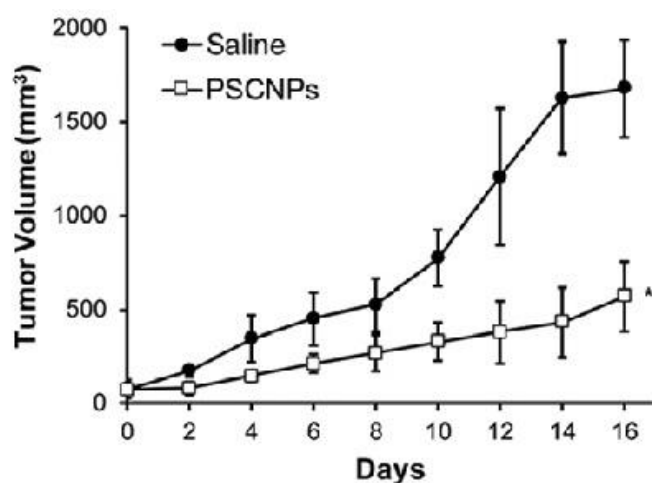


Рис. 5. *In vivo* терапия опухоли PC-3 у мышей с помощью наночастиц PSCNPs (50 мкл, концентрация 9 мкг/мл). Рост опухоли наблюдали в течение 16 дней. Для сравнения другой группе мышей вводили раствор соли той же концентрации.

Аналогичные результаты при исследованиях на мышах *in vivo* получили и для других типов опухолей. Авторы сделали одно интересное и важное наблюдение. Погибшие из-за действия PSCNPs клетки могут служить вакциной против роста опухоли! Исследователи ввели здоровым мышам мертвые раковые клетки, затем ввели живые раковые клетки той же клеточной линии. Более двух недель у всех вакциниро-

ванных животных (в отличие от контрольных экземпляров) не происходило развития опухоли (рис. 6).

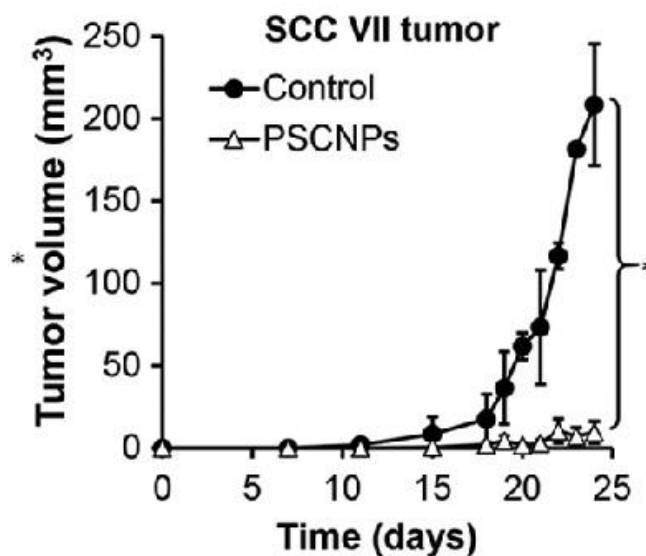


Рис. 6. Влияние *in vivo* вакцинации на рост опухоли. Мышам ввели сначала раковые клетки, погибающие после действия наночастиц PSCNPs, а затем (на 6 день) – живые раковые клетки.

Напомним – исследователи обнаружили, что, по крайней мере, отчасти гибель раковых клеток происходит по механизму пироптоза, а он представляет собой важный защитный механизм врождённого иммунитета.

В последующих экспериментах *in vivo* авторы [1] показали, что наночастицы PSCNPs могут превращать погибающие раковые клетки в вакцину *in situ*! Мышам с первичной и вторичной опухолями наночастицы ввели только в первичную опухоль. В результате вторичная опухоль у них росла гораздо медленнее (на 53%), чем у контрольных экземпляров.

Из-за небольшого времени жизни в водных растворах наночастицы больше подходят не для длительного лечения, а для быстрого локального уничтожения раковых клеток. При этом гибель клеток является иммуногенной, то есть сопровождается активацией иммунного ответа. Наночастицы постепенно распадаются и выводятся организмом как обычная соль. Никакого вредного воздействия на органы не было обнаружено даже при высоких концентрациях. Ученые рассчитывают, что новый подход найдет широкое применение в лечении разных опухолей.

О. Алексеева

** Na/K-ионный насос был открыт в 1957 году датским профессором Й. К. Скоу (точнее, им была найдена ферментная система, обеспечивающая энергией перенос ионов Na/K). Важность этого открытия оценили лишь через 40 лет, и в 1997 г.(!) Й. К. Скоу получил Нобелевскую премию по химии. Американскому биохимику и кристаллографу Р. Маккиннону в 2003 году была присуждена Нобелевская премия по химии за изучение структуры ионных каналов.*

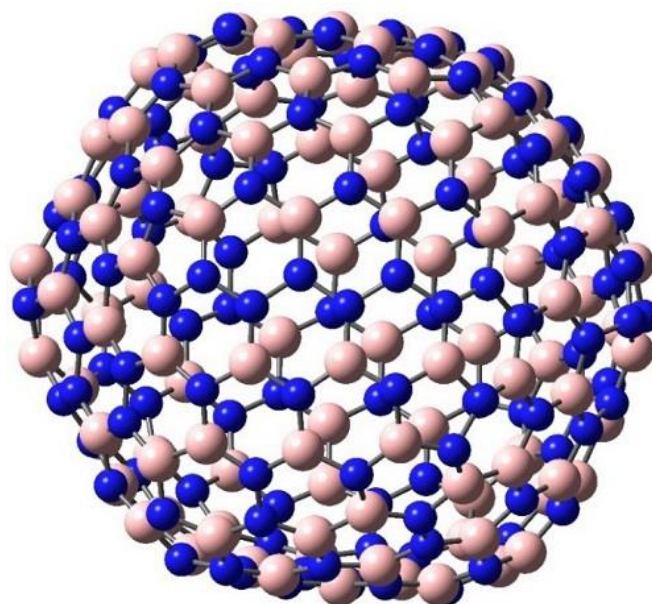
1. W.Jiang et. al., *Adv. Mater.* **31**, 1904058 (2019).

ФУЛЛЕРЕНЫ И НАНОТРУБКИ

Большой нитрид-борный фуллерен

Нитрид-борные фуллереноподобные структуры в последнее время все больше и больше привлекают внимание научного сообщества. Среди преимуществ нитрид-борных клеток над классическими углеродными исследователи называют высокую структурную устойчивость и уникальные электронные характеристики. Кроме того, все чаще озвучиваются перспективы применения нитрид-борных фуллеренов в качестве элементов систем доставки лекарственных средств. При этом элементарные нитрид-борные системы, состоящие из нескольких десятков атомов изучены сравнительно неплохо. Однако в работе [1] исследователи из различных организаций Мексики и Чили в качестве объекта исследования выбрали настоящего великана – фуллерен $B_{116}N_{124}$. Они определили его структурные, энергетические и оптические характеристики, провели детальный анализ устойчивости. При этом авторы использовали целый комплекс различных методов и подходов компьютерного моделирования. Так, для поиска глобального энергетического ми-

нимума фуллереноподобной структуры $B_{116}N_{124}$ использовали эволюционный алгоритм анализа тестовых каркасов различной симметрии программы USPEX, дальнейшую оптимизацию геометрии предсказанных соединений авторы проводили с помощью теории функционала плотности (DFT) в программе Gaussian09 на уровне теории HSEh1PBE/6-311G(d,p). Последующий абсорбционный спектральный анализ в видимой и УФ областях спектра они рассчитывали уже в рамках зависящей от времени теории функционала плотности (TD-DFT), используя четыре наиболее распространенных функционала: B3LYP, M06, CAM-B3LYP и wB97XD. В процессе геометрической оптимизации исследователи установили, что структура нитрид-борной клетки $B_{116}N_{124}$ полностью соответствует фуллерену C_{240} (см. рис.).



Атомная структура нитрид-борного фуллерена $B_{116}N_{124}$

При этом энергия связи последнего все-таки несколько выше: 8.77 против 7.82 эВ/атом. Детальный анализ результатов расчета совокупности квантово-механических дескрипторов, таких как величина HOMO-LUMO щели, химический потенциал, дипольный момент, работа выхода, по мнению авторов, подтверждает возможное применение $B_{116}N_{124}$ в качестве компонентов сенсоров и систем доставки лекарств, а также функциональных элементов оптоэлектронных устройств. Основной же его особенностью авторы считают проявление так называемых “проводящих свойств”, как раз из-за небольшого зазора HOMO-LUMO, который составляет всего 0.1 эВ. Данные TD-DFT (в зависимости от используемого функционала) по-

казывают, что $B_{116}N_{124}$ имеет пик поглощения в УФ/видимой области между 244 и 281 нм, что согласуется с экспериментальными результатами, полученными для других VN-соединений, таких как нанотрубки и слои гексагонального нитрида-бора. Природа самой высокой полосы поглощения обусловлена электронными переходами типа $\pi \rightarrow \pi^*$. Авторы полагают, что эта информация об оптических свойствах вполне может быть в дальнейшем использована для идентификации внутрительного нитрид-борного фуллерена $B_{116}N_{124}$.

М. Маслов

I. A. Rodríguez Juárez et al., *Chem. Phys. Lett.* **741**, 137097 (2020).

ОБЗОРЫ

Горячая гонка за холодильником XXI века

Так называется мини-обзор, опубликованный в научно-популярном издании Physics Американского физического общества (APS) [1]. На планете становится все жарче, что увеличивает спрос на кондиционеры и холодильные машины (на них уже приходится 20% глобального потребления энергии), что, в свою очередь, приводит не только к еще большему нагреву окружающей среды, но и к попаданию хладагента в атмосферу. Вырваться из этого порочного круга или хотя бы смягчить последствия человеческой деятельности могли бы твердотельные технологии охлаждения, приход которых энтузиасты сравнивают с полупроводниковой революцией 20-го века, а профессионалы – с наблюдающимся в последнее десятилетие вытеснением ламп накаливания светодиодами.

Общая идея твердотельного охлаждения едина для всех типов используемых материалов: энтропия, ассоциированная с колебаниями решетки, уменьшается за счет увеличения энтропии другой подсистемы кристалла, реагирующей на внешнее воздействие. Меняется только вид воздействия и тип подсистемы: магнитной, механической или сегнетоэлектрической. Наиболее наглядно иллюстрирует принцип твердотельного охлаждения магнитокалорический цикл (рис. 1): при выключении магнитного поля подсистема магнитных ионов разупорядочивается и возрастание энтропии в ней позволяет понизить энтропию кристаллической решетки – в этот момент происходит контакт с охлаждаемым объектом. После того как рабо-

чее тело нагрелось, его снова намагничивают, сбрасывая избытки тепла в окружающую среду.

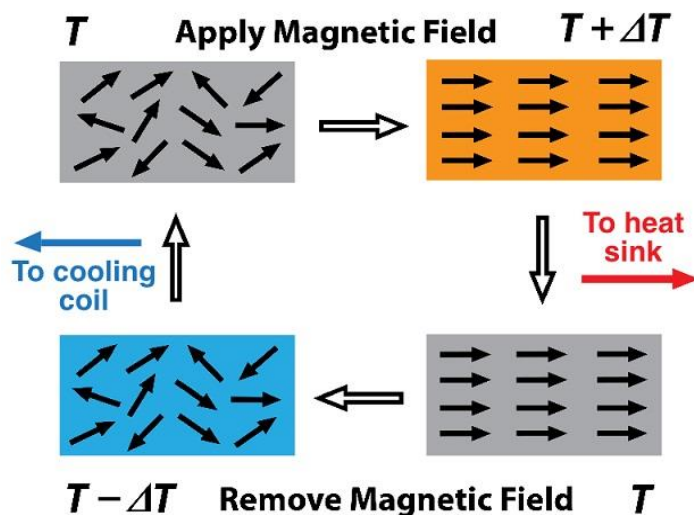


Рис. 1. Магнитокалорический цикл [1].

“Физический принцип понятен, и ясно как его реализовать на практике. Однако остается неясным, как сделать это экономично”, – говорит проф. Vitalij Pecharsky U.S. Department of Energy’s Ames Laboratory, Iowa (США). Существуют проблемы износа дорогостоящего материала при большом количестве циклов, а также большой величины используемых магнитных полей. Кроме того, величины адиабатического изменения температуры относительно невелика – порядка 10°C .

В этой связи могут оказаться перспективными эластокалорические материалы с памятью формы, уже используемые в строительстве для поглощения энергии сейсмических колебаний в зданиях. С такой идеей выступил проф. Ichiro Takeuchi из Univ. of Maryland (США). Пример рабочего тела холодильника на основе полых трубок из эластокалорических сплавов (Cu-Zn-Al, Cu-Al-Ni, Cu-Ti-Ni) приведен на рис. 2. На похожем принципе циклического механического воздействия основаны барокалорические холодильники, в этом случае, образец подвергается гидростатическому сжатию. В таком барокалорическом материале как неопентилгликоль наблюдаются рекордные для твердотельного охлаждения величины адиабатического изменения температуры – 50°C .

Завершает ряд интервью американских исследователей, представленных в [1], Qiming Zhang из Pennsylvania State Univ. (США) полимерными электрокалорическими материалами, позволяющими достигать охлаждения на 20°C . Поскольку электрическое поле подвержено эф-

фекту экранирования, такие материалы лучше использоваться в тонкопленочных структурах, для охлаждения элементов электронных схем.



Рис. 2. Рабочее тело эластокалорического холодильника (Ichiro Takeuchi, Univ. of Maryland).

В статье журнала американского физического общества не стоит ожидать подробного освещения роли российских исследователей, поэтому для дополнения картины сошлемся на пионерские работы отечественных ученых по гигантским магнитокалорическому [2] и электрокалорическому [3] эффектам, а также на недавний обзор [4] и монографию [5] по магнитокалорическим материалам.

Желающим познакомиться с другими применениями магнитокалорических материалов в технологиях энергосбережения, в частности в автономных маломощных генераторах, осуществляющих преобразование техногенных или природных переменных магнитных полей в постоянное электрическое напряжение (energy harvesters), можно рекомендовать недавний обзор [6].

А. Пятаков

1. I. Amato, *Physics* **13**, 21 (2020).
2. S.A.Nikitin et al., *Phys. Lett. A* **148**, 363 (1990).
3. A.S.Mischenko et al., *Science* **311**, 1270 (2006).
4. R.Gimaev et al., *Int. J. of Refrigeration* **100**, 12 (2019).
5. A.M.Tishin, Y.I.Spichkin, *The magnetocaloric effect and its applications*, CRC Press, 2016.

КОНФЕРЕНЦИИ

Third Conference on Optical reflectometry, metrology & sensing, 27-29 May 2020, Perm, Russia

The aim of the conference is to discuss the latest fundamental achievements and applied developments in fiber optics and related fields: distributed fiber optic sensors; methods for sensing them by pulsed, continuous and complex signals; methods for recording and processing of backscatter signals; features of the application of reflectometry systems in the fields of science and technology, their use for high-precision metrology of optical fibers and cables; monitoring of fiber optic communication lines; theoretical aspects and backscattering modeling taking into account nonlinear effects in the optical fiber; quasi-distributed and other kinds of sensors and their application in bio and agri-biophotonics.

Sessions

1. Distributed and other fiber optic sensors
2. The use of reflectometry for metrology of optical fibers, cables and networks
3. New applications of reflectometry-based systems
4. Fiber-optic measurement and sensing systems in bio-photonics and agri-biophotonics.

Conference Languages

English, Russian

Info about the Abstracts indexing

All accepted Abstracts will be published in the Special Issue indexed in РИНЦ (elibrary.ru)

Info about the Full-length Articles indexing

All accepted Full Articles will be published in Instruments and Experimental Techniques Scientific Journal. It is indexed in Web of Science, Scopus and other bases.

Important Dates

March 2, 2020 – Deadline for Full Articles Submission

March 29, 2020 – Deadline for Abstracts Submission

April 13, 2020 – Notification of Authors on acceptance of Abstracts

April 29, 2020 – Notification of Authors on acceptance of Full Articles

E-mail: or-2020@permsc.ru

Web: <http://or-2020.permsc.ru/>

XVIII Конференция “Сильно коррелированные электронные системы и квантовые критические явления”, 28 мая 2020 года, Москва (г.о. Троицк)

На конференции будут представлены материалы по таким темам, как сверхпроводимость, топологические изоляторы и полуметаллы, магнитные системы, Кондо-эффект, волны зарядовой и спиновой плотности, влияние давления на физические свойства и другие.

На Конференции предполагаются устные выступления (15-20 минут) и постерная сессия. Если Вы или Ваши коллеги заинтересованы в участии в Конференции, пожалуйста, заполните форму регистрации на сайте. Регистрация не обязывает потенциальных участников к немедленной подаче тезисов.

Тем не менее в связи с необходимостью издания сборника тезисов, просьба прислать тезисы докладов до 15 апреля (до 1 страницы текста, желательно в формате Microsoft Word).

У Вас также имеется возможность принять участие в Конференции в качестве слушателя без необходимости подачи тезисов. Оргвзнос для участия в конференции не предусмотрен.

Важные даты

15 апреля – Окончание приема тезисов

25 мая – Окончание регистрации

Дополнительную информацию можно получить у Аллы Евгеньевны Петровой (apetrova@hppi.troitsk.ru) и у Дениса Александровича Саламатина (dasalam@gmail.com).

Сайт конференции: <http://sces.troitsk.ru>

Экспресс-бюллетень ПерсТ издается совместной информационной группой
ИФТТ РАН и НИЦ «Курчатовский институт»

Главный редактор: И.Чугуева, e-mail: ichugueva@yandex.ru

Научные редакторы К.Кугель, Ю.Метлин

В подготовке выпуска принимали участие О.Алексеева, М.Маслов, А.Пятаков

Выпускающий редактор: И.Фурлетова

Адрес редакции: 119296 Москва, Ленинский проспект, 64