

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Астраханский государственный университет»
(Астраханский государственный университет)

Кафедра английской филологии

Письменный перевод *по книге «Bionanotechnology»*

Январь, 2014. Нью-Йорк

(Albany College of Pharmacy and Health Sciences, New-York)

(место издания, год)

перевод стр. с 436 по 457

для сдачи кандидатского экзамена

по иностранному языку

(английский)

Выполнил:

Аспирант кафедры Биотехнологии,
зоологии и аквакультуры

Джафарли Орхан Тельман оглы

Астрахань – 2021 г.

Chapter 10

Bionanotechnology

ABSTRACT

Bionanotechnology is multidisciplinary knowledge gained at the intersection of biology and nanotechnology.

Certainly, biology operates in the nanoscale regime, using natural processes that occur in the nanoscale, by convention, under 100 nm in dimension.

Therefore, bionanotechnology relates to those subtopics in the biological life sciences that exploit the analytical and experimental tools of nanotechnology.

This chapter makes no pretense of acting as a comprehensive treatise, but rather selects a mix of timely topics that

Глава 10

Бионанотехнология

АННОТАЦИЯ

Бионанотехнология-это междисциплинарная наука, возникшая на стыке биологии и нанотехнологий.

Безусловно, биология работает в наномасштабном формате, используя естественные процессы, происходящие в наномасштабах, условно, размером менее 100 нм.

Поэтому, подраздел Бионанотехнологии как науки относится к тем подразделам биологических наук о жизни, которые используют аналитические и экспериментальные инструменты нанотехнологий.

Эта глава не претендует на роль исчерпывающего научного труда, а, скорее, выбирает сочетание

<p><i>span over a wide set of tools and applications.</i></p> <p><i>It is addressed to practitioners, researchers, faculty, and university/college students within the field of bioengineering/biomedical engineering; it is also addressed to other closely-related governmental, non-governmental, and industrial entities.</i></p> <p>10.1. CHAPTER OBJECTIVES</p> <p>Bionanotechnology has the opportunity to exert a dominant impact on nanotechnology products that are to be developed in the coming decades.</p> <p>This is in no small part due to the compelling advances in nanomedicine.</p>	<p><i>своевременных тем, охватывающих широкий набор инструментов и приложений.</i></p> <p><i>Он адресован экспериментаторам, исследователям, преподавателям и студентам университетов / колледжей в области биоинженерии / биомедицинской инженерии; он также адресован другим юридическим лицам, тесно связанным с государственными, неправительственными и промышленными организациями.</i></p> <p>10.1 Цели Главы</p> <p>Бионанотехнология имеет возможность оказывать доминирующее воздействие на продукты нанотехнологий, которые будут разработаны в ближайшие десятилетия.</p> <p>Это возможно в немалой степени за счет значимости достижений в наномедицине.</p>
---	--

<p>This chapter presents a comprehensive review that would form the basis of a monograph on bionanotechnology.</p> <p>A judicious choice has been made in this chapter to identify areas of bionanotechnology that span a wide range of technological tools and form a basis for the evolving art.</p> <p>Following the historical background, the focus is on biosensors, drug delivery and nanomedicine, biotechnology templates for electronic device architecture, and biosynthesis of nanoparticles.</p> <p>10.2. INTRODUCTION</p> <p>Innovations at the intersection of engineering, biotechnology, medicine, physical sciences and information technology are spurring new directions in research, education, commercialization and technology transfer.</p>	<p>В этой главе представлен всесторонний обзор, который ляжет в основу монографии по нанотехнологиям.</p> <p>В главе был сделан обоснованный выбор для определения области бионанотехнологии, которые развивающегося искусства.</p> <p>Основываясь на исторической предпосылке, основное внимание уделяется биосенсорам, доставке лекарств и наномедицине, биотехнологическим шаблонам для создания электронных устройств и биосинтеза наночастиц.</p> <p>10.2 Вступление</p> <p>Инновации на стыке инженерии, биотехнологий, медицины, физических наук и информационных технологий стимулируют развитие новых направлений в исследованиях, образовании, коммерциализации и передаче технологий.</p>
--	---

<p>It is at this intersection where nanotechnology operates.</p>	<p>Именно на этом стыке наук и оперируют нанотехнологии.</p>
<p>Anticipating a robust market, there is enormous excitement and expectation surrounding this multidisciplinary phenomenon.</p>	<p>Существуют огромные ажиотаж и ожидания относительно устойчивого рынка у окружающих от этого междисциплинарного явления.</p>
<p>In fact, the future of nanotechnology is likely to continue along this path, as significant technologic advances across multiple scientific disciplines will continue to be proposed, validated, patented and commercialized.</p>	<p>Фактически, будущее нанотехнологий, вероятно, будет продолжать свое развитие по этому пути, поскольку значительные технологические достижения во многих научных дисциплинах будут по-прежнему заявляться, проверяться, патентоваться и коммерциализироваться.</p>
<p>One of the greatest impacts of nanotechnology is taking place in the context of biology, biotechnology and medicine.</p>	<p>Одно из наиболее заметных воздействий нанотехнологий происходит в контексте биологии, биотехнологии и медицины.</p>
<p>This area of nanotechnology is generally referred to as bionanotechnology, with an evolving emphasis on nanomedicine.</p>	<p>Эта область нанотехнологий обычно именуется бионанотехнологией, с</p>

<p>Commercial bionanotechnology, although at a nascent stage of development, is already a reality.</p> <p>However, most agree that its full potential is years or decades away.</p> <p>Obviously, development is progressing more rapidly in certain sectors; the most active areas of product development are drug delivery, nanoelectronics, nanocoatings, and in vivo imaging.</p> <p>10.3. DEFINITION OF BIONANOTECHNOLOGY</p> <p><i>10.3.1. What is Nanotechnology and Nanomedicine?</i></p> <p>Although the term “nanotechnology” is very much in vogue, defining it is not simple.</p>	<p>возрастающим акцентом на наномедицину.</p> <p>Коммерческая бионанотехнология, хотя и находится в зарождающейся стадии развития, уже является реальностью.</p> <p>Однако, большинство сходится во мнении, что до полного раскрытия ее потенциала еще годы или десятилетия ожидания.</p> <p>Очевидно, что развитие идет более быстрыми темпами в определенных отраслях; наиболее активными сферами разработки продуктов являются доставка лекарств, наноэлектроника, нанопокрyтия и визуализация "in vivo".</p> <p>10.3 Значение Бионанотехнологии</p> <p><i>10.3.1 Что такое нанотехнологии и наномедицина?</i></p> <p>Хотя термин “нанотехнология” очень популярен, определить его непросто.</p>
---	---

<p>A nanometer (Greek, nanos, dwarf) is one billionth of a meter, or 1/75,000th the size of a human hair.</p>	<p>Нанометр (греч. nanos, карлик) - это одна миллиардная часть метра, или 1/75 000-й размер человеческого волоса.</p>
<p>An atom is about one third of a nanometer in width.</p>	<p>Атом имеет примерно треть нанометра в ширину.</p>
<p>Nanotechnology is not a well-defined field, but encompasses many technical and scientific fields such as medicine, chemistry, physics, engineering, biology, etc.</p>	<p>Нанотехнология не является четко определенной областью, но охватывает многие технические и научные области, такие как медицина, химия, физика, инженерия, биология и т.д.</p>
<p>One can view it as an umbrella term used to define the products, processes and properties at the nano/micro scale.</p>	<p>Кто-то может рассматривать ее как обобщающий термин, используемый для определения продуктов, процессов и свойств в нано/микро масштабе.</p>
<p>One of the major problems regulators and lawyers face regarding nanotechnology is the confusion and disagreement about its definition (Bawa 2007a-b; Bawa, 2011).</p>	<p>Одной из основных проблем, с которыми сталкиваются законодатели и юристы в области нанотехнологий, является путаница и разногласия по поводу ее определения (Bawa 2007a-b; Bawa, 2011).</p>

<p>There are numerous definitions of nanotechnology.</p> <p>One often used – yet sometimes troublesome – definition of nanotechnology was proposed by the US National Nanotechnology Initiative.</p>	<p>Существует множество определений нанотехнологий.</p> <p>Одно из часто используемых – хотя иногда и оспоримых – определений нанотехнологий было предложено Национальным институтом США. Нанотехнологическая инициатива.</p>
<p>(NNI) – a federal R&D program established by the U.S. government to coordinate the efforts of government agencies involved in nanotechnology.</p>	<p>(NNI) – федеральная научно-исследовательская программа, созданная правительством США для координации усилий государственных ведомств, занимающихся нанотехнологиями.</p>
<p>It simply limits nanotechnology to “... about 1 to 100 nanometers...” (NNI, 2011).</p>	<p>Это программа просто ограничивает понятие нанотехнологии до “... примерно от 1 до 100 нанометров...” (NNI, 2011).</p>
<p>Various government agencies, including the Food and Drug Administration (FDA) and the Patent and Trademark Office (PTO) continue to use this vague definition based on a sub-100 nm size.</p>	<p>Различные правительственные учреждения, включая Управление по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) и Бюро по патентам и товарным знакам (PTO) продолжают использовать это расплывчатое определение,</p>

<p>Although the FDA is part of the NNI and had participated in the development of this narrow definition, it has yet to officially adopt the NNI's definition for its own regulatory purposes, or establish a "formal" definition.</p>	<p>основанное на размере менее 100 нм.</p> <p>Хотя Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов является частью ННИ и участвовало в разработке этого лимитированного определения, однако ему еще предстоит официально принять определение ННИ для своих собственных нормативных целей или установить "формальное" определение.</p>
<p>The NNI nanotechnology definition presents numerous difficulties.</p>	<p>Определение нанотехнологий от ННИ сопряжено с многочисленными трудностями.</p>
<p>For example, although the sub-100 nm size range may be important to a nanophotonic company (e.g., a quantum dot's size dictates the color of light emitted therefrom), this size limitation is not critical to a drug company from a formulation, delivery or efficacy perspective because the</p>	<p>Например, хотя размер диапазоном ниже-100 нм может быть важен для компаний, занимающихся нано фотоникой (например, размер квантовой точки определяется цветом излучаемого света), это ограничение не является критичным для фармацевтической</p>

<p>desired property (e.g., improved bioavailability, reduced toxicity, lower dose, enhanced solubility, etc.) may be achieved in a size range greater than 100 nm.</p> <p>Moreover, this NNI definition excludes numerous devices and materials of micrometer dimensions (or of dimensions less than 1 nanometer), a scale that is included within the definition of nanotechnology by many nanoscientists.</p> <p>Therefore, experts have cautioned against an overly rigid definition, such as this, based on a sub-100 nm size, emphasizing instead the continuum of scale from the “nano” to “micro”.</p>	<p>компании с перспективы разработки, поставки и эффективности, потому что нужные свойства (например, улучшенная биодоступность, снижение токсичности, снижение дозы, повышенная растворимость и т. д.) могут быть достигнуты в диапазоне размером более 100 нм.</p> <p>Более того, это обозначение ННИ исключает многочисленные устройства и материалы микрометровых размеров (или размеров менее 1 нанометра), масштаб, который включается в понятие нанотехнологий многими учеными-нанотехнологами.</p> <p>Поэтому эксперты предостерегают от чрезмерно «фиксированного» определения, подобного этому, основанного на размере менее 100 нм, подчеркивая вместо этого непрерывность масштаба от “нано” до “микро”.</p>
---	--

<p>Add to this confusion the fact that nanotechnology is nothing new.</p>	<p>Добавьте к этой путанице тот факт, что нанотехнологии не являются чем-то новым.</p>
<p>For example, nanoscale carbon particles – “high-tech soot nanoparticles” – have been used as a reinforcing additive in tires for over a century. Another example is that of protein vaccines – they squarely fall within the definition of nanotechnology.</p>	<p>Например, наноразмерные частицы углерода – “высокотехнологичные наночастицы сажи”- используются в качестве армирующей добавки в шинах уже более века. Другой пример – белковые вакцины-они полностью вписываются в определение нанотехнологии.</p>
<p>In fact, many biomolecules are in the nanoscale.</p>	<p>На самом деле, многие биомолекулы находятся в наноразмерном масштабе.</p>
<p>Peptides are similar in size to quantum dots and some viruses are in the size range of nanoparticles.</p>	<p>Пептиды по размеру похожи на квантовые точки, а некоторые вирусы - на наночастицы.</p>
<p>Hence, most of molecular medicine and biotechnology can be classified as nanotechnology.</p>	<p>Следовательно, большую часть молекулярной медицины и биотехнологии можно отнести к нанотехнологиям.</p>
<p>Technically speaking, biologists have been studying all these nanoscale</p>	<p>С технической точки зрения, можно сказать, что биологи изучали все эти наноразмерные</p>

<p>biomolecules long before the term “nanotechnology” became fashionable.</p>	<p>биомолекулы задолго до того, как термин “нанотехнология” вошел в моду.</p>
<p>Even though the National Institutes of Health (NIH) concurs that while much of biology is grounded in nanoscale phenomena, it has not reclassified most of its basic research portfolio as nanotechnology.</p>	<p>Даже несмотря на то, что Национальные институты Здоровья (НИЗ) соглашаются с тем, что, хотя большая часть биологии основана на наноразмерных явлениях, она не переклассифицировала большую часть своего портфолио фундаментальных исследований в нанотехнологию.</p>
<p>In light of this confusion, the following definition of nanotechnology, unconstrained by an arbitrary size limitation, has been developed by Bawa et al. (2005):</p> <p><i>The design, characterization, production, and application of structures, devices, and systems by controlled manipulation of size and shape at the nanometer scale (atomic, molecular, and macromolecular scale) that produces structures, devices, and</i></p>	<p>В свете этой путаницы следующее определение нанотехнологии, не сводимое к произвольному ограничению размера, было разработано Bawa et al. (2005):</p> <p><i>Проектирование, характеристика, производство и применение структур, устройств и систем путем контролируемого манипулирования размер и форм в нанометровом масштабе (атомном, молекулярном и макромолекулярном масштабе),</i></p>

<p><i>systems with at least one novel/superior characteristic or property.</i></p>	<p><i>которое производит структуры, устройства и системы, по крайней мере, с одним новым/превосходящим свойством или особенностью.</i></p>
<p>Naturally, disagreements over the definition of nanotechnology carry over to the definition of nanomedicine.</p>	<p>Естественно, разногласия по поводу формулировки понятия "нанотехнологии" переносятся и на определение понятия "наномедицина".</p>
<p>At present, there is no uniform, internationally accepted definition for nanomedicine either.</p>	<p>В настоящее время не существует единого, на международном уровне признанного определения наномедицины.</p>
<p>One definition, not constrained by size, yet correctly emphasizing that controlled manipulation at the nanoscale results in medical improvements and/or significant medical changes, comes from the European Science Foundation (EMRAC, 2004):</p>	<p>Одно определение, не ограниченное величиной, но правильно подчеркивающее, что контролируемые манипуляции на наноуровне приводят к медицинским улучшениям и/или значительным медицинским изменениям, предложено Европейским научным фондом (EMRAC, 2004):</p>
<p><i>...the science and technology of diagnosing, treating and preventing disease and traumatic injury, of relieving pain, and of preserving and</i></p>	<p><i>...наука и техника диагностики, лечения и профилактики заболеваний и травм и повреждений, облегчения боли,</i></p>

<p><i>improving human health, using molecular tools and molecular knowledge of the human body.</i></p>	<p><i>сохранения и улучшения здоровья человека с использованием молекулярных инструментов и молекулярных знаний о человеческом теле.</i></p>
<p>Hence, the size limitation imposed in NNI's definition should be discounted, especially when discussing nanopharmaceuticals or nanomedicine.</p>	<p>Следовательно, не следует использовать определение по ограничению размеров, установленных в ННИ, особенно когда речь идет о нанофармацевтике или наномедицине.</p>
<p>10.4. HISTORICAL BACKGROUND AND LITERATURE OVERVIEW</p> <p>The combination of the disciplines of nanotechnology and biology has led to some very important theoretical and practical advances in both biology and nanoengineered materials in a very short span of time.</p>	<p>10.4 Историческая предпосылка и обзор литературы</p> <p>Сочетание дисциплин нанотехнологии и биологии привело к некоторым очень важным теоретическим и практическим достижениям как в биологии, так и в разработке наноинженерных материалов за очень короткий промежуток времени.</p>
<p>Some of the developments in biology that owe critical insights to nanotechnology include:</p>	<p>Некоторые из достижений в биологии, которые обязаны передовым идеям нанотехнологий, включают:</p>

1. Cell adhesion – a fundamental process in cells, which can affect marine growth to tumor metastases.	1. Клеточная адгезия – фундаментальный процесс в клетках, который может влиять на рост опухолей до метастазирования.
2. Molecular or nanoparticle tags with a strong enough signal to allow single molecule observation inside a living cell.	2. Молекулярные или наночастичные метки с достаточно сильным сигналом, позволяющим наблюдать за одной молекулой внутри живой клетки.
3. Improved technology for reading DNA expression, allowing orders of magnitude increases in the number of genes spotted on a microarray slide.	3. Усовершенствованная технология считывания экспрессии ДНК, позволяющая на порядки увеличить количество генов, обнаруженных на микрочипе-ДНК.
4. Improvements in DNA sequencing, reducing the costs and increasing the practicality also by orders of magnitude.	4. Улучшение секвенирования ДНК, также на порядок снижение затрат и повышение практичности.
5. The converse has also led to important insights. Developments in nanotechnology that owe inspiration to biology include:	5. Обратное также привело к важным идеям в нанотехнологии. Разработки в области нанотехнологий, которые обязаны вдохновением от биологии, включают в себя:

<p>a. Organic-inorganic hybrid polymers or ceramics modeled on bone.</p> <p>b. Molecular self-assembly.</p> <p>c. Liposomes used in drug delivery, foods, and cosmetics.</p> <p>d. Adhesives used in dentistry.</p>	<p>a. Органические-неорганические гибридные полимеры или керамика смоделированные на кости.</p> <p>b. Молекулярная самосборка.</p> <p>с. Липосомы, используемые для доставки лекарств, продуктов питания, и косметики.</p> <p>d. Клеи, используемые в стоматологии.</p>
<p>Clearly, both nanotechnology and biology have had a very fertile cross-fertilization to date, and there is much more progress to come.</p>	<p>Понятно, что и нанотехнологии, и биология на сегодняшний день имеют очень значимый обмен знаниями, но и впереди ожидается гораздо больший прогресс.</p>
<p>For the purposes of this section, however, let us focus on developments in biology that have their origins in nanotechnology.</p>	<p>Однако, в этом разделе мы сосредоточимся на разработках в биологии, берущих свое начало в нанотехнологиях.</p>
<p>Physicists often point to the seminal lecture given in 1959 by Richard Feynman “There’s Plenty of Room at the Bottom”, at Caltech, to show that the theoretical concepts of</p>	<p>Физики часто указывают на основополагающую лекцию, озвученную в 1959 году в Калифорнийском технологическом институте Ричардом Фейнманом под названием «Там внизу полно</p>

<p>nanotechnology – of manipulating atoms directly – were valid.</p>	<p>места», для того, чтобы показать, что теоретические концепции нанотехнологии - прямого манипулирования атомами – были действительно рабочими.</p>
<p>This lecture is often used as the starting point for theoretical concepts of nanotechnology, while the development of the “high resolution” electron microscope (Bogner et al., 2007) in the 1980s showed the ability to image structures at nanometer scale resolution.</p>	<p>Эту лекцию часто используют в качестве точки отсчета для теоретических концепций нанотехнологий, в то время, как разработка электронного микроскопа «высокого разрешения» (Bogner et al., 2007) в 1980-е годы показала возможность изображения структур на уровне нанометров.</p>
<p>Unfortunately, there was no visionary lecture in biology comparable to that given by Feynman.</p>	<p>К сожалению, по биологии не было визионерской лекции, уровня, сравнимого с лекцией Фейнмана.</p>
<p>While nanotechnology and physics was a match of willing partners, the intersection of nanotechnology and biology was considerably more tumultuous since biologists were slow to grasp the import of nanotechnology to biological problems.</p>	<p>В то время как нанотехнология и физика были заинтересованы друг в друге, пересечение нанотехнологий и биологии было значительно больше беспокойным, поскольку биологи не спешили</p>

<p>Instead of Nobel laureates giving lectures, the vision of nanotechnology in biology was often linked to ideas from movies or television.</p> <p>Tools for biologists were lacking as well.</p> <p>Surprisingly though, nanotechnology has had a major impact on some of the critical problems in biology today.</p> <p><i>10.4.1. Major Themes in Biology</i> The major themes in biology, over the past few decades, consist of the following:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Structural information: molecular, organelle and at a cellular level. 2. Deciphering the genetic code: for many years, the deciphering was focused on simply unraveling the genetic sequences, but now has shifted 	<p>осознавать вклад нанотехнологий в решение биологических проблем.</p> <p>Вместо лекций нобелевских лауреатов, представление о нанотехнологиях в биологии часто было связано с идеями из фильмов или телевидения.</p> <p>Инструментов для биологов также не хватало.</p> <p>Как ни странно, нанотехнологии оказали большое влияние на некоторые важнейшие проблемы современной биологии.</p> <p><i>10.4.1. Основные темы в биологии</i> Основные темы биологии последних десятилетий указаны ниже:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Структурная информация: на молекулярном, органоидном и на клеточном уровне. 2. Расшифровка генетического кода: в течение многих лет расшифровка кода была направлена на разгадывание генетических
---	---

to understanding the complex interplay among genes.	последовательностей, но сегодня она перешла к пониманию сложного взаимодействия между генами.
3. Signaling: the transmission of information using molecular signals to organelles within the cell as well as intercellular signaling.	3. Сигнализация: передача информации по средствам молекулярных сигналов, а также межклеточной сигнализации к органеллам внутри клетки.
Nanotechnology has had a critical role in each of these areas.	Нанотехнологии сыграли решающую роль в каждой из этих областей.
Using nanotechnology, it has been possible to greatly extend the knowledge of the structure of the cell far beyond what was available with light microscopy.	С помощью нанотехнологий стало возможным значительно расширить знания о структуре клетки, намного больше того, что было доступно с помощью световой микроскопии.
Nanotechnology has helped speed up the rate of determining genetic sequences; in that, what was once an arduous task taking more than a decade to be completed, can today be done in much shorter spans of time.	Нанотехнологии помогли ускорить определение генетических последовательностей; то, что когда-то являлось трудной задачей, на выполнение которой уходило более десятка лет, сегодня может быть выполнено в гораздо более короткие сроки.

Nanotechnology has also helped develop critical insights into cellular communication – insights that have proven to be extremely important in a number of fields.

10.4.2. Determining Structures in Biology

Since the development of the first microscopes in the 1600s, biologists such as Robert Hooke were fascinated by the contents of the cell.

While cells are a hive of activity, biologists had to be content with static pictures of cellular structures, since the staining process necessary to see cellular organelles with light microscopy was fatal.

However, biologists have not been restricted to light microscopy for determining static cellular structures, since compounds such as DNA and

Нанотехнологии также помогли разработать передовые идеи клеточного взаимодействия- идеи, которые оказались чрезвычайно важными в нескольких сферах науки.

10.4.2. Определение Структуры в Биологии.

С момента разработки первых микроскопов в 1600-х годах, такие биологи, как Роберт Гук, были очарованы содержимым клетки.

Несмотря на то, что клетки имеют высокую активность, биологам приходилось довольствоваться статичными изображениями клеточных структур, так как процесс окрашивания, необходимый для того, чтобы увидеть клеточные органеллы с помощью световой микроскопии, был обречен на неудачу.

Однако биологи не ограничивались световой микроскопией для определения статичных клеточных структур, поскольку такие соединения, как

<p>proteins could be determined with X-ray crystallography.</p> <p>As long as a material could be crystallized, its structure could be elucidated.</p> <p>This technique offered a snapshot of biological structures, although there were always some underlying concerns of how representative crystal structures were of the molecules in solution.</p> <p>In some cases, by using a very powerful X-ray source, it was even possible to determine a protein structure in solution (Brunger, 1997).</p> <p>Furthermore, biologists were determining structures at the angstrom (Å) level.</p>	<p>ДНК и белки, можно было определить с помощью рентгеновской кристаллографии.</p> <p>Пока материал мог быть кристаллизован, его структура могла быть выявлена.</p> <p>Этот метод представлял собой снимок биологических структур, однако всегда имелись весомые сомнения по поводу того, насколько были репрезентативны кристаллические структуры молекул в растворе.</p> <p>В некоторых случаях, с помощью очень мощного источника рентгеновского излучения, было даже возможным определить структуру белка в растворе (Brunger, 1997).</p> <p>Кроме того, биологи определяли структуры на уровне ангстрема (Å).</p>
---	--

<p>A good crystal structure can yield a structure with an accuracy of between 0.2-0.3 Å, while NMR spectroscopy can often yield structures with an accuracy between 0.5 and 1.0 angstroms.</p>	<p>Хорошая кристаллическая структура может выявить структуру с точностью 0,2-0,3 Å в то время, как ЯМР-спектроскопия часто может выявлять структуры с точностью от 0,5 до 1,0 ангстрем.</p>
<p>So, structural biology was accustomed to examining proteins, DNA and other molecules of interest at a resolution of less than 1 nm.</p>	<p>Так, структурная биология научилась изучать белки, ДНК и другие представляющие интерес молекулы в разрешении менее 1 нм.</p>
<p>Not surprisingly, the push from nanotechnology enthusiasts to examine molecular structures in a cell at a scale of nanometers was met with something less than wide-eyed enthusiasm amongst all biologists.</p>	<p>Неудивительно, что стремление энтузиастов нанотехнологий исследовать молекулярные структуры в клетке в нанометровом масштабе было встречено далеко не восторженным энтузиазмом среди всех биологов.</p>
<p>Nevertheless, the SEM, TEM, and STM that the physicists had developed to probe atoms and molecules, directly provided useful lower resolution structural information.</p>	<p>Тем не менее, СЭМ, ТЭМ и СТМ, разработанные физиками для исследования атомов и молекул, непосредственно обеспечивали исследователей полезной структурной информацией с более низким разрешением.</p>

<p>There are a number of biological compounds which cannot be crystallized yet can still be imaged albeit at lower resolution using electron microscopes.</p>	<p>Существует ряд биологических соединений, которые не могут быть кристаллизованы, однако все же могут быть отображены в низком разрешении с помощью электронных микроскопов.</p>
<p>Furthermore, the electron microscopes were far more convenient than X-ray crystallography, yielding images without the laborious challenge of crystallization.</p>	<p>Кроме того, электронные микроскопы были намного удобнее рентгеновской кристаллографии, выдавая изображения без трудоемких процессов кристаллизации.</p>
<p>A note about protein structure: Protein structure can be classified into four categories:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Primary structure: the sequence of amino acids which makes up a protein. 2. Secondary structure: the structures that two dozen or so amino acids form, such as α-helices or β-pleated sheets. 3. Tertiary structure: how the helices or sheets are assembled into larger structures, such as a barrel or helix turn helix. 	<p>Примечание о структуре белка: структуру белка можно разделить на четыре категории:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Первичная структура: последовательность аминокислот, из которых состоит белок. 2. Вторичная структура: структуры, которые образуются из около двух десятков аминокислот, таких как α-спирали или β-листы. 3. Третичная структура: показывает, как спирали или листы образуют более крупные

<p>There are only about two dozen common motifs in protein tertiary structure.</p> <p>4. Quaternary structure: for larger proteins such as enzymes, this structure displays how various tertiary structures can be assembled into a whole.</p> <p>It is important to realize that it is often impossible to determine a protein's tertiary structure based solely on its primary sequence, for often, very dissimilar primary sequences can have remarkably similar tertiary structures.</p> <p>The converse is also true.</p> <p>Similar primary sequences can also have very different tertiary structures if key residues forming disulfide bonds are missing. In</p>	<p>конструкции, такие как баррели или спираль-петля-спираль.</p> <p>Существует только около двух десятков общих мотивов в третичной структуре белка.</p> <p>4. Четвертичная структура: для более крупных белков, таких как ферменты, эта структура показывает, как различные третичные конструкции могут образовывать единое целое.</p> <p>Важно понимать, что зачастую невозможно определить третичную структуру белка исключительно на основании его первичной последовательности, часто, очень разные первичные последовательности могут иметь удивительно похожие третичные структуры.</p> <p>Обратное также верно.</p> <p>Подобные первичные последовательности могут также иметь очень разные третичные структуры, если ключевые остатки, образующие дисульфидные связи,</p>
--	--

<p>terms of the activity of a protein or its function inside its cell, its tertiary and quaternary structures are very important.</p>	<p>отсутствуют. Что касается активности белка или его функции внутри клетки, то здесь очень важны третичные и четвертичные структуры.</p>
<p>Consequently, even a lower resolution image of a protein structure, especially a large protein, can often prove to be more informative than one might expect.</p>	<p>Следовательно, изображение структуры белка, даже с низким разрешением, особенно больших белков, часто может оказаться намного информативнее, чем этого можно было бы ожидать.</p>
<p>One of the major concerns about crystallizing proteins for X-ray crystallography is whether the crystallized proteins of tertiary structure is representative of its tertiary structure in solution.</p>	<p>Один из основных вопросов, касательно кристаллизации белков для рентгеновской кристаллографии - репрезентативна ли третичная структура белка в растворе.</p>
<p><i>10.4.3. Electron Microscopy</i> Transmission electron microscopes (TEM) and scanning electron microscopes (SEM) worked well for the dissection of cells – determining cellular structures after the cell has been stained, frozen, sliced or has undergone some procedure which ensures that it is very far removed from a living organism.</p>	<p><i>10.4.3. Электронная микроскопия</i> Просвечивающие электронные микроскопы (ПЭМ) и сканирующие электронные микроскопы (СЭМ) были полезны в процессе вскрытия клеток – для определения клеточных структур после того, как клетка была окрашена, заморожена, разрезана или прошла какую-либо</p>

<p>Once suitably prepared, SEM samples could be used to gather information about the surfaces of cells, while TEM could probe the interior structures of the cell using 10 nm slices.</p> <p>However, neither TEM nor SEM are well suited for studying living cells given their sample preparation requirements (plating with a thin layer of gold atoms) and operating conditions (high vacuum).</p> <p>Nevertheless, these electron microscopes did enable observation of organelles from cells at resolutions beyond the capabilities of conventional light microscopy.</p> <p>By 1988, there were a number of techniques available to image</p>	<p>процедуру, гарантирующую, что она уже не является живым организмом.</p> <p>После надлежащей подготовки СЭМ образцы могут быть использованы для сбора информации о поверхности клеток в то время, как ПЭМ мог исследовать внутренние структуры клетки с помощью 10нм срезов.</p> <p>Однако ни ПЭМ, ни СЭМ не являются достаточно подходящими для изучения живых клеток с учетом их требований к пробоподготовке (покрытие тонким слоем атомов золота) и условий эксплуатации (высокий вакуум).</p> <p>Тем не менее, эти электронные микроскопы позволили наблюдать клеточные органеллы в разрешениях, превышающих возможности обычной световой микроскопии.</p> <p>К 1988 г. существовало несколько методов для изображения</p>
---	---

organelles, bacteria, and viruses using either TEM or SEM (Tanaka, 1989).	органелл, бактерий и вирусов с использованием ПЭМ или СЭМ (Танака, 1989).
<p><i>10.4.4. Dynamic Cellular Probes</i></p> <p>Biologists have also been busy probing cellular processes dynamically.</p> <p>Given the complexity of cellular processes, a static snapshot of a cell and its organelles has proven to be of limited utility.</p> <p>Hence, even electron micrographs of cells, which showed some amazing details of organelles and other structures, were not really all that useful to study dynamic cellular processes.</p> <p>Better understanding of cellular processes requires following the reactions taking place in a living cell.</p>	<p><i>10.4.4. Динамические клеточные зонды</i></p> <p>Биологи также занимались зондированием клеточных процессов динамически.</p> <p>Учитывая сложность клеточных процессов, статичный снимок клетки и его органелл, как оказалось, имеет ограниченное использование.</p> <p>Соответственно, даже электронные микрофотографии клеток, которые выявили некоторые удивительные детали органелл и других структур, в действительности, оказались недостаточно полезны для изучения динамических клеточных процессов.</p> <p>Наилучшее понимание клеточных процессов требует наблюдения за реакциями, происходящих в живой клетке.</p>

<p>Confocal microscopy coupled with fluorescent probes allowed the determination of the path of some molecules in the cell in real-time, including their chemical changes.</p>	<p>Конфокальная микроскопия в сочетании с флуоресцентными зондами позволили определить путь некоторых молекул в клетке в режиме реального времени, включая их химические изменения.</p>
<p>By 1990, the first images of living cells were available with confocal microscopy and in a seminal paper, Cornell-Bell and colleagues (1990) had shown that it was possible to monitor glutamate and calcium levels in astrocytes to probe their interdependence.</p>	<p>К 1990 г. первые изображения живых клеток стали доступны с помощью конфокальной микроскопии, и в оригинальной статье Корнелл-Белл и коллеги (1990) показали, что возможно наблюдать за уровнем глутамата и кальция в астроцитах, чтобы наблюдать их взаимозависимость.</p>
<p>It would be rather disingenuous to claim that nanotechnology had much to do with this work, but it does have a role to play involving confocal microscopy that we will touch on shortly.</p>	<p>Было бы довольно лукаво утверждать, что нанотехнологии имеют много общего с этой работой, однако, она играет свою роль в конфокальной микроскопии, тему которой мы коснемся в ближайшее время.</p>
<p><i>10.4.5. Development of the AFM</i> As noted above, SEM and TEM did provide some wonderful images of cellular structures by the mid-1980s,</p>	<p><i>10.4.5. Развитие АСМ</i> Как отмечалось выше, СЭМ и ТЭМ действительно обеспечивали некоторые замечательные</p>

<p>but these images were static and were far from physiological conditions.</p>	<p>изображения клеточных структур к середине 1980-х годов, но эти изображения были статичными и были далеки от реальных физиологических условий.</p>
<p>Dynamic cellular information was another story.</p>	<p>Динамическая клеточная информация являлась иным случаем.</p>
<p>Given the instruments' requirements, SEM, TEM or STM could not be used to solve many of the important problems in biology which required dynamic interrogation of living cells.</p>	<p>Учитывая требования к приборам, СЭМ, ТЭМ или СТМ не могли быть использованы для решения многих важных проблемы биологии, требующих динамического наблюдения за живыми клетками.</p>
<p>The scanning tunneling microscope (STM), first developed in 1981, did not appear to be much of an improvement over electron microscopes for biology since it required a conductive surface; although by 1989, it was possible, via this technique to image cellular membranes in aqueous solutions (Ruppertsberg et al., 1989).</p>	<p>Сканирующий туннельный микроскоп (СТМ), впервые разработанный в 1981 г., не отличился большим улучшением по сравнению с электронными микроскопами, для биологических исследований ему требовалась проводящая поверхность; хотя к 1989 году стало возможным с помощью этого метода изобразить клеточные мембраны в водных</p>

<p>However, an offshoot of the STM, the AFM (Atomic Force Microscope) developed in 1986 (Giessibl, 2005), finally gave biologists a high resolution microscope that could work on the insulated surfaces of cells as well as the conductive surfaces.</p> <p>Like the STM used by Eigler to produce his seminal picture of xenon atoms in 1989, the AFM is a mechanical, not an optical, microscope.</p> <p>Work in the early 1990s demonstrated the power of the technique for both probing cells and monitoring their responses to various challenges and insults (Henderson, 1994; Chang et al., 1993; Fritz et al., 1994).</p>	<p>растворах (Ruppersberg и др., 1989).</p> <p>Однако разновидность СТМ, АСМ (атомно-силовой микроскоп), разработанный в 1986 г. (Giessibl, 2005) наконец стал для биологов микроскопом высокого разрешения, который мог работать как на изолированных поверхностях клеток, так и на проводящих поверхностях.</p> <p>Так же как и СТМ, использованный Эйглером в 1989г. для создания своего оригинального изображения атомов ксенона, АСМ - это механический, а не оптический микроскоп.</p> <p>Работа начала 90-х годов продемонстрировала возможности этой техники и для наблюдения за клетками, и для отслеживая их реакций на различные раздражители. (Henderson, 1994; Chang et al.др., 1993; Fritz et al., 1994).</p>
--	---

<p>There were still challenges to overcome, notably the high vacuum requirements of all of these various microscopies¹; but by 1991, the first reports of AFM imaging of living blood cells was published by a group at IBM (Häberle et al., 1991).</p>	<p>Однако были еще проблемы, которые необходимо было преодолеть, в частности, требования к высокому вакууму у всех этих разновидностей микроскопии; но к 1991 г. первые сообщения об АСМ-изображений живых клеток крови были опубликованы группой в IBM (Häberle и др., 1991).</p>
<p>Of the microscopes associated with nanotechnology, only AFM had the ability to observe molecular surfaces in living cells.</p>	<p>Из всех микроскопов, связанных с нанотехнологиями, только АСМ имел возможность наблюдать молекулярные поверхности в живых клетках.</p>
<p>Perhaps more importantly, AFM can probe the physical environment of a cell in a very unique manner, which has led to remarkable insight into cellular signaling, discussed in a subsequent section.</p>	<p>Возможно, еще более важным является то, что АСМ может исследовать физическую среду клетки уникальным образом, что привело к революционным идеям о клеточных сигнализациях, речь о которых пойдет в следующем разделе.</p>
<p>While confocal microscopy is an optical technique with resolution limited to optical wavelengths, AFM</p>	<p>В то время, как конфокальная микроскопия является оптической техникой с разрешением,</p>

<p>does not rely on photons for images and has a far finer theoretical resolution.</p> <p>In practice, AFM and confocal microscopy are far more complementary rather than competitive techniques – both imaging technologies are very useful at understanding the living cell.</p>	<p>ограниченным оптическими длинами световых волн, АСМ не полагается на фотоны для создания изображений и имеет более точное теоретическое разрешение.</p> <p>На практике АСМ и конфокальная микроскопия гораздо больше дополняют друг друга, нежели противопоставляются - обе технологии получения изображения очень полезны для понимания живой клетки.</p>
<p><i>10.4.6. Other Advances in Structural Biology: Quantum Dots and Nanoparticle Probes</i></p> <p>Quantum dots², one of the poster children for nanotechnology, offer a number of advantages over fluorophores used as biological probe tags in both microarrays and confocal microscopy (Alivisatos et al., 2005).</p> <p>Biological tags are covalently linked to a probe that will bind to a molecule of</p>	<p><i>10.4.6. Другие достижения в структурной биологии: квантовая Точки и нано частичное зондирование</i></p> <p>Квантовые точки - одно из олицетворений нанотехнологий - предлагают ряд преимуществ над флуорофорами, используемыми в качестве меток биологических зондов как в микрочипах, так и в конфокальной микроскопии (Alivisatos et al., 2005).</p> <p>Биологические метки ковалентно связаны с зондом, который будет связываться с представляющей</p>

<p>interest and give off a strong optical signal when the binding occurs.</p> <p>Since the signal from quantum dots is stronger than that from fluorophores as well as longer lived, a single quantum dot provides a sufficiently strong signal where it was previously necessary to use a number of fluorophores to generate adequate signal to noise.</p> <p>As noted earlier, by using a confocal microscope, it is now possible to follow the path of a tagged molecule through the cellular machinery.</p> <p>In fact, different molecules can be tagged with more than one type of fluorophore or quantum dot, thus allowing comparison of various cellular components or processes simultaneously over time.</p>	<p>интерес молекулой и выпускать сильный оптический сигнал во время связки.</p> <p>Поскольку сигнал от квантовых точек сильнее, чем от флуорофоров, а также более длительный, одиночная квантовая точка обеспечивает достаточно сильный сигнал там, где раньше было необходимо использовать ряд флуорофоров для выработки адекватного к шуму сигнала.</p> <p>Как отмечалось ранее, с помощью конфокального микроскопа теперь можно следить за путем меченой молекулы через клеточный механизм.</p> <p>Фактически, разные молекулы могут быть помечены более чем одним типом флуорофора или квантовой точки, что позволяет одновременно и длительно сравнивать различные клеточные компоненты или процессы.</p>
---	--

<p>Fluorophores have been under development longer than quantum dots and thus there are a much wider variety of synthesized fluorophore conjugates (fluorophore bound to a probe) available.</p>	<p>Флуорофоры разрабатывались на протяжении более длительного времени, чем квантовые точки и, следовательно, существует гораздо более широкий выбор синтезированных конъюгатов флуорофора (флуорофор, связанный с зонд).</p>
<p>With this variety of fluorophores, a number of techniques have evolved for confocal microscopy (Dailey et al., 2006).</p>	<p>Благодаря этому разнообразию флуорофоров был разработан ряд техник для конфокальной микроскопии (Dailey et al., 2006).</p>
<p>Although quantum dots' longer lived signal and more robust nature – with the development of core/shell quantum dots – has significant performance advantages over the standard fluorophore chemistry, the existing fluorophore conjugate catalog ensures their popularity.</p>	<p>Хотя более долгий сигнал и большая стойкость квантовых точек - с развитием ядра / оболочки квантовой точки - имеют значительные преимущества в производительности по сравнению со стандартной флуорофороной химией, существующий каталог конъюгатов флуорофора гарантирует их популярность.</p>
<p>Quantum dots are not the only tag molecules developed by nanotechnology.</p>	<p>Квантовые точки - не единственные молекулы-метки, разработанные благодаря нанотехнологиям.</p>

<p>Gold nanoparticles can also be used to provide an optical signal strong enough to detect single molecule binding events using ordinary light microscopy.</p> <p>As is the case of all these tag technologies, toxicity of the tag molecules remains a concern (Murphy et al., 2008).</p>	<p>Золотые наночастицы также могут использоваться для обеспечения сильного оптического сигнала, достаточного, для обнаружения событий связывания одной молекулы с помощью обычной световой микроскопии.</p> <p>Как и в случае с другими технологиями отметок, токсичность молекул-меток остается под вопросом. (Murphy et al., 2008).</p>
<p><i>10.4.7. Determining DNA Sequences</i></p> <p>Determination of the genetic content of an organism prior to the 1980s was a highly laborious process – it could take years to find a single gene.</p> <p>But the technology to determine gene sequences evolved dramatically in the 1980s (with some assistance from physicists); and the speed of characterization of DNA bases improved to the point that by 1990, the Human Genome Project could be initiated – a project which led to identification</p>	<p><i>10.4.7. Определение последовательностей ДНК</i></p> <p>Определение генетического состава организма до 1980-х годов было весьма трудоемким процессом - могли потребоваться годы, чтобы найти один единственный ген.</p> <p>Однако технология определения последовательностей генов резко эволюционировала в 1980-е годы (с некоторой помощью физиков); и скорость определения оснований ДНК была улучшена до такого уровня, что в 1990 году стало возможным инициировать Проект "Геном человека" - проект,</p>

<p>of all the 20,000-25,000 genes in human DNA in 13 years.</p>	<p>который привел к идентификации всех 20 000-25 000 генов в человеческой ДНК в течение 13 лет.</p>
<p>Aimed at producing a genetic map of an individual cheaply, Pacific Biosciences developed products that extensively use nanotechnology.</p>	<p>Стремясь произвести генетическую карту каждого человека с минимальными затратами, компания Pacific Biosciences, разработала продукты, в которых широко используются нанотехнологии.</p>
<p>Combining the technology of handling zeptoliters of fluids with zero mode waveguides, a hole with a diameter of tens of nanometers in a 100 nm metal film on a silicon dioxide substrate, Pacific Biosciences is planning on very rapid and inexpensive DNA sequencing aimed at providing genetic information to individuals.</p>	<p>Комбинирование технологии обработки зептолитров жидкостей с нулевыми волноводами, отверстие с диаметром в десятки нанометров в металлической пленке толщиной 100 нм на субстрате из диоксида кремния, Pacific Biosciences планирует очень быстрое и недорогое секвенирование ДНК, направленное на предоставление генетической информации для физических лиц.</p>

<p>The key molecular component, DNA polymerase, reads DNA bases at a rate of tens of bases/second. Reading a sequence thousands of bases long takes a few minutes, and algorithms to assemble the information into the full sequence have been developed.</p>	<p>Ключевой молекулярный компонент, ДНК-полимераза, считывает основания ДНК на скорости в десятки оснований/в секунду. Чтение последовательности в тысячи оснований занимает несколько минут, также были разработаны алгоритмы для сборки информации в полную последовательность.</p>
<p><i>10.4.8. Determining Gene Expression</i></p> <p>For larger organisms, where expressed gene products could be collected from biological fluids, generally blood, Pat Brown's lab at UCSF developed the microarray in the mid-1990s (Schena et al., 1995).</p>	<p><i>10.4.8. Определение экспрессии генов</i></p> <p>Для более крупных организмов, у которых продукты экспрессированных генов могут быть получены из биологических жидкостей, как правило, из крови, лаборатория Пэта Брауна в UCSF разработала микрочип в середине 1990-х гг. (Schena et al., 1995)</p>
<p>The microarray allowed the simultaneous characterization of multiple gene products – the cellular signals emanating from genes.</p>	<p>Микрочип позволял одновременно определять продукты сразу нескольких генов - клеточных сигналов, исходящих от генов.</p>
<p>Although microarrays were originally developed to probe nucleotides, biologists are now using protein based</p>	<p>Несмотря на то, что микрочипы изначально были разработаны для исследования нуклеотидов,</p>

<p>microarrays as well, allowing for the concurrent detection of multiple proteins.</p> <p>Microarrays make use of the same interrogative technology used in confocal microscopy; however, instead of monitoring the binding of a probe molecule in a cell, a short oligomer of nucleic acids or protein fragment is bound to a slide.</p> <p>Then, samples containing potential molecules of interest with high binding affinities for these probe molecules can be examined.</p> <p>If binding occurs, a tag molecule, such as a fluorophore, quantum dot or other nanocrystal, emits an optical signal.</p>	<p>биологи теперь используют белковые микрочипы, позволяющие одновременно обнаружение нескольких белков.</p> <p>Микрочипы используют ту же интеррогативную технологию, что используется и в конфокальной микроскопии; тем не менее, вместо мониторинга связывания молекулы зонда в клетке, короткий олигомер нуклеиновых кислот или фрагмент белка привязывается к слайду.</p> <p>Потом можно исследовать образцы, содержащие потенциальные представляющие интерес молекулы с высокой аффинностью связывания с зондами для этих молекул.</p> <p>Если происходит связывание, молекула-метка, как например флуорофор, квантовая точка или другой нанокристалл излучает оптический сигнал.</p>
--	---

<p>The development of microarrays to nanoarrays, akin to the development of microelectronics to nanoelectronics, has led to dramatic improvements in the number of gene products that can be measured on a single chip.</p>	<p>Развитие микрочипов в нано чипов можно сравнить с развитием микроэлектроники и наноэлектроники - оно привело к значительному увеличению количества генных продуктов, которые можно измерить на одном чипе.</p>
<p>Early microarrays from 1995 were limited to determining whether a few dozen genes were being expressed or not; hence, and making the microarray an expensive, laborious process.</p>	<p>Ранние микрочипы из 1995 г. ограничивались определением того, была ли экспрессирована дюжина генов или нет; следовательно, превращали использование микрочипа в дорогостоящий и трудоемкий процесс.</p>
<p>Today's microarrays (effectively nanoarrays, but still called microarrays similar to the terminology in electronics) can determine whether tens of thousands of genes are being expressed.</p>	<p>Сегодня микрочипы (на самом деле наночипы, но все еще называемые микрочипами, как и в терминологии в электронике) могут определить, экспрессированы ли десятки тысяч генов или нет.</p>
<p>Biologists are now drowning in data, as theory has not kept up with the vast amount of data generated.</p>	<p>Биологи сейчас утопают в данных, поскольку теория не успевает за огромным количеством сгенерированных данных.</p>

<p>The miniaturization process of microarrays to nanoarrays is due to advances in handling smaller volumes of materials, whether it is coating glass beads at the nanometer range or applying DNA oligomers to these surfaces reliably.</p> <p>Furthermore, the technology to synthesize these tens of thousands of oligomers cheaply and reliably has been dependent on inkjet printing technology, which in turn owes a great deal to nanotechnology.</p> <p>Like confocal microscopy, the improved tag technology of quantum dots and other nanocrystals is having an impact on microarrays.</p> <p>The improved signal-to-noise of these technologies has allowed further reductions in the number of probes needed for both protein (Zajac et al., 2007) and nucleotide microarrays (Karlin-Neumann et al., 2007).</p>	<p>Процесс миниатюризации микрочипов в наночипы стал возможен благодаря достижениям в обработке небольших объемов материалов, будь то покрытие стеклянных шариков в нанометровом диапазоне или прочное нанесение олигомеров ДНК на эти поверхности.</p> <p>Кроме того, технология синтеза этих десятков тысяч олигомеров дешево и надежно зависела от струйной печатной технологии, которая, в свою очередь, во многом обязана нанотехнологиям.</p> <p>Как и в конфокальной микроскопии, улучшенная технология меток квантовых точек и других нанокристаллов оказывает влияние на микрочипы.</p> <p>Улучшенное соотношение сигнал-шум этих технологий позволило дальнейшее сокращение количества необходимых зондов, используемых как для микрочипов белка (Zajac et al., 2007), так и для</p>
---	--

<p><i>10.4.9. Cellular Signaling</i> Cells can signal using a variety of methods: chemical, electrical, and least understood, direct physical contact.</p> <p>Yet, direct physical contact is critical to control in vital cellular processes.</p> <p>Pressure on a cell membrane or activation of a receptor can indicate whether it is time for a cell to divide or undergo apoptosis - programmed cellular death.</p> <p>Adhesive forces between cells are critical to understanding cell function.</p> <p>While intercellular chemical signals are critical for long distance</p>	<p>микрочипов нуклеотида (Karlin-Neumann et al., 2007).</p> <p><i>10.4.9. Клеточный сигнал</i> Клетки могут передавать сигналы, используя различные методы: химические, электрические и наименее исследованные-прямые физические контакты.</p> <p>Тем не менее, прямой физический контакт имеет решающее значение для контроля жизненно важных клеточных процессов.</p> <p>Давление на клеточную мембрану или активация рецептора могут указать, пора ли клетке делиться или подвергнуться апоптозу - запрограммированной клеточной смерти.</p> <p>Сила адгезии между клетками имеет решающее значение для понимания функционирования клеток.</p> <p>В то время как межклеточные химические сигналы критичны для</p>
---	--

<p>communication, on shorter distance scales, intercellular physical contacts also play a critical role.</p>	<p>общения на больших расстояниях, на более коротких дистанциях межклеточные физические контакты также играют решающую роль.</p>
<p>It is now possible to identify a single molecule in a cell membrane that sticks to the surface of another cell's membrane, and to measure the force that this molecule exerts using AFM.</p>	<p>Теперь можно идентифицировать одну молекулу в клеточной мембране, которая прилипает к поверхности мембраны другой клетки, и измерить силу, которая эта молекула проявляет, с помощью АСМ.</p>
<p>It is also possible to measure the forces of adhesion and deadhesion between cells (Benoit et al., 2000; Pittet et al., 2007; Helenius et al., 2008) as well as the elasticity of various types of cells (Kuznetsova et al., 2007) with this technique.</p>	<p>Также с помощью этой техники можно измерить силы адгезии и деадгезии между клетками (Benoit et al., 2000; Pittet et al., 2007; Helenius et al., 2008), а также эластичность различных типов клеток (Кузнецова и др. al., 2007).</p>
<p>Adhesive forces are critical to understanding a plethora of phenomena from marine growth to the progression of cancer.</p>	<p>Сила адгезии критически важна для понимания множества явлений от роста морских растений до развития рака.</p>
<p>Understanding the importance of physical intercellular</p>	<p>Понимание важности физических межклеточных сил привело к</p>

<p>forces has led to revolutionary advances in several areas including:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Proliferation of tumor cells. 2. Organ growth and regeneration. 3. Cellular repair. 4. Implant technology (Emerson & Camesano, 2004). 5. Multicellular growth. <p>The AFM has led to insights into the adhesion of tumor cells by showing that as the intermolecular forces in solid tumor cells decrease, the tumor can spread far from its initial site of formation (Panorchan et al., 2006).</p> <p>Clearly, loss of cellular adhesion is one key step in the metastases of tumor cells.</p> <p>The field of organ regeneration has shown amazing progress in the last decade or so.</p>	<p>революционным достижениям в нескольких областях, в том числе:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Размножение опухолевых клеток. 2. Рост и регенерация органов. 3. Клеточное восстановление. 4. Технология имплантации (Emerson & Camesano, 2004 г.). 5. Многоклеточный рост. <p>АСМ позволил понять адгезию опухолевых клеток, показывая, что по мере уменьшения межмолекулярных сил в клетках крупных опухолей, опухоль может распространяться далеко от своего первоначального места образования (Панорчан и др., 2006).</p> <p>Ясно, что потеря клеточной адгезии - один из ключевых шагов в метастазах опухолевых клеток.</p> <p>Область науки о регенерации органов показала потрясающий прогресс развития за последние десятилетия.</p>
---	--

<p>Transplantation of human organs is still a difficult task, and rejection of the transplant makes many operations essentially fruitless.</p>	<p>Трансплантация органов человека по-прежнему остается сложной задачей, и отторжение трансплантата делает многие операции, по сути, бесполезными.</p>
<p>Work going on Wake Forest Institute of Regenerative Medicine (Winston-Salem, NC, USA) has shown a great deal of promise in growing a replacement organ using the host's own cells, which avoids the problem of rejection.</p>	<p>Работа, проводимая в Институте регенеративной медицины Уэйк Форест (Уинстон-Салем, Северная Каролина, США) демонстрирует многообещающие перспективы в выращивании замещающего органа с использованием собственных клеток хозяина, что позволяет избежать проблемы отторжения.</p>
<p>Already, young children with spina bifida have a far better prognosis with implanted bladders grown from their own cells than a transplant from another human being.</p>	<p>Уже сейчас маленькие дети со расщеплением позвоночника имеют гораздо лучший прогноз с имплантированными мочевыми пузырями, которые были выращены из собственных клеток, нежели чем с трансплантатом от другого человека.</p>
<p>Other organs, including livers, are under development.</p>	<p>Другие органы, в том числе печень, находятся в стадии разработки.</p>

Key insights into the scaffolding for an organ template and cellular conditions necessary for multicellular growth have come from AFM.	Ключевые идеи о каркасе для матрицы органа и клеточных условиях, необходимых для многоклеточного роста, были получены с помощью АСМ.
Similar to the challenges for organ regeneration, wound care has also benefited from new developments enabled by AFM.	Подобно проблемам регенерации органов, процесс ухода за ранами также был усовершенствован благодаря новым разработкам, ставшими доступными благодаря АСМ.
Three-dimensional porous scaffolds, which promote stimulation and guidance of cells during wound healing, have been developed.	Были разработаны трехмерные пористые каркасы, которые стимулируют и направляют клетки во время заживления ран.
The cellular/scaffold interactions were studied with AFM, allowing quantification of adhesion (Doneva et al., 2004).	Взаимодействия клетки / каркаса были изучены с помощью АСМ, что позволило количественно оценить адгезию (Doneva et al., 2004).
Studying these interactions is also crucial for improvements in implants such as artificial knee, hip, and elbow joints.	Изучение этих взаимодействий также имеет решающее значение для улучшения имплантатов, таких как искусственные колени,

<p><i>10.4.10. The Political Landscape</i> With the establishment of the NNI in 2003 funding grew rapidly.</p> <p>In 1997, nanotechnology research was awarded \$116 million, and by 2002, funding reached \$697 million, and there was a formal recognition of the discipline in the halls of Congress.</p> <p>While funding for nanotechnology was not much of a problem for agencies such as the National Science Foundation (NSF), which were being deluged with grant applications from researchers eyeing the new electron microscopes becoming available, for the National Institutes of Health (NIH) funding nanotechnology proved to be something of a mixed blessing at best.</p>	<p>тазобедренные и локтевые суставы.</p> <p><i>10.4.10. Политическая обстановка</i> С созданием ННИ в 2000 г. финансирование быстро увеличилось.</p> <p>В 1997 году на исследования в области биотехнологий было выделено 116 миллионов долларов, а к 2002 году финансирование достигло 697 миллионов долларов, а также произошло формальное признание этой дисциплины в залах Конгресса.</p> <p>В то время, как финансирование исследований в области нанотехнологий не было большой проблемой для таких агентств, как Национальный научный фонд (NSF), который был завален заявками на гранты от исследователей, ведущих свои исследования через новые электронные микроскопы, становившихся доступными, для национальных институтов в сфере здравоохранения (NIH)</p>
--	---

<p>By some estimates, about 12% of the 2002 funding was dedicated to nanobiosystems (Roco, 2003).</p> <p>Cries of “We’ve been doing nanotechnology for years already!” were spoken in the halls of Washington and funding agencies when researchers in biology and biochemistry were asked to come up with new projects that fit the guidelines of nanotechnology.</p> <p>Given the lean years of science funding from the Reagan and Bush administrations, only partially reversed during the Clinton administration, a terrible logjam of researchers who were unable to</p>	<p>финансирование нанотехнологий стало в лучшем случае чем-то вроде палкой о двух концах.</p> <p>По некоторым оценкам, около 12% финансирования 2002 г. Было выделено на нанобиосистемы (Roco, 2003).</p> <p>Возмущения вроде «Мы занимаемся нанотехнологиями уже много лет!» слышались в залах Вашингтона и финансирующих агентств, когда исследователей в области биологии и биохимии просили предложить новые проекты, соответствующие руководящим принципам нанотехнологий.</p> <p>Учитывая годы скудного финансирования науки администрацией Рейгана и Буша, что только частично изменилось во время администрации Клинтона, создался своего рода тупик для исследователей, которые не могли открывать собственные</p>
--	---

<p>start their own labs due to a lack of grant money eyed nanotechnology funding with suspicion and envy.</p>	<p>лаборатории из-за нехватки грантового финансирования, однако наблюдавших за финансированием нанотехнологий с подозрением и завистью.</p>
<p>The bitter jape overheard a conferences of “if you want to get your research funded, make sure you have the word ‘nanotechnology’ in the title”, showed that biologists and biochemists were much more hesitant about working in this new area.</p>	<p>Горькая шутка, подслушанная на конференциях «Если вы хотите получить финансирование для своих исследований, убедитесь, что в названии есть слово «нанотехнологии»», показала, что биологи и биохимики были все более и более не решительны для работы в этой новой области.</p>
<p>Not surprisingly, a lot of research was simply relabeled to fit the new funding guidelines.</p>	<p>Не удивительно, что многие исследования были просто переименованы, чтобы соответствовать новым руководящим принципам финансирования.</p>
<p>Topics such as “Metal Binding to Triplex DNA Fragments” became “Formation of a Nanocomposite Complex of Metals and Triple Stranded DNA.”</p>	<p>Такие темы, как «Связь металла с триплексными фрагментами ДНК» превратились в «Формирование нанокompозитного комплекса металлов и трехцепочечной ДНК».</p>

10.4.11. The Impact of

Nanotechnology on Biology:

Revolutionary or Evolutionary?

After this brief introduction on the intersection between nanotechnology and biology, it is now fair to ask the question: Has the influence of nanotechnology on biology been evolutionary or revolutionary?

Perhaps a comparison between the impact of nanotechnology on physics and materials science will help put this in perspective.

One way to look at the development of microelectronics, to what is now effectively nanoelectronics, is that the technology has evolved over the years; but, there has been little deviation from the roadmap established by SEMA (Semiconductor Equipment Manufacturing Association).

10.4.11. Влияние Нанотехнологий на Биологию: Революционное или Эволюционное?

После этого краткого вступления о стыке нанотехнологий и биологии, справедливо задать вопрос: является ли влияние, оказанное нанотехнологиями на биологию эволюционным или революционным?

Возможно, сравнение между влиянием нанотехнологий на физику и материалы науки поможет рассмотреть это в перспективе.

Один из способов взглянуть на развитие микроэлектроники, на то, что сейчас фактически является наноэлектроникой, состоит в том, что технология развивалась на протяжении многих лет; однако было небольшое отклонение от «дорожной карты», разработанной SEMA (Ассоциация рынка специального оборудования). Таким образом, критических изменений не состоялось —

<p>Thus, there has been no dramatic upheaval – silicon remains the mainstay of the industry, although new materials have been introduced in what has been, for the most part, a well-orchestrated development process.</p>	<p>силикон остается основой отрасли, хотя новые материалы были представлены там, что является, по большей части, хорошо организованным процессом разработки.</p>
<p>Furthermore, most of the current applications of nanomaterials seem somewhat prosaic – improved sunscreens, packaging, batteries, pharmaceuticals, conductive polymers, coatings, etc.</p>	<p>Кроме того, большинство из текущих способов применения наноматериалов кажется несколько прозаичным – улучшенные солнцезащитные кремы, упаковка, батареи, фармацевтика, токопроводящие полимеры, покрытия, и т.д.</p>
<p>Radically different materials for structural applications, solar cells, energy storage and transmission are still under development, although there have been some impressive demonstrations.</p>	<p>Принципиально отличные материалы для конструкционного использования, элементов для питания от Солнца, хранения и передачи энергии - все еще находятся в стадии разработки, хотя были и впечатляющие демонстрации.</p>
<p>It is also debatable as to what qualifies as evolutionary and what should be considered revolutionary.</p>	<p>Также спорным является вопрос о том, что считать эволюционным, а что - революционным.</p>

Taking batteries as an example: while lithium ion battery chemistry has taken decades to mature to the commercial products now in widespread use, nanomaterials have played a key role in their improved performance.

So there is certainly room for debate as to whether nanomaterials have played an evolutionary or more of a revolutionary role in the development of lithium ion batteries.

New battery technology is making increasing use of nanomaterials; so, if there are new battery chemistries, which supplant lithium, especially in the transportation segment, these batteries will likely owe a great deal to nanotechnology.

Возьмем в качестве примера батарейки: хотя для литий-ионной химии аккумуляторов и потребовались десятилетия прежде, чем они стали коммерческими продуктами, которые сейчас широко используются, все же наноматериалы сыграли ключевую роль в улучшении их характеристик.

Так что, безусловно, здесь есть место для споров о том, сыграли ли наноматериалы эволюционную или более революционную роль в разработке литий-ионных батареек.

Новая аккумуляторная технология все больше использует наноматериалы; итак, если появятся новые химические составы батареек, которые вытеснят литий, особенно в транспортном сегменте, разработка этих батареек,

<p>In biology though, the case for what is evolutionary and what is revolutionary due to nanotechnology is actually a bit more clear-cut.</p> <p><i>10.4.12. The Revolutionary Development: The AFM</i></p> <p>It has taken over a decade for the power of atomic force microscope (AFM) to be appreciated by biologists, since the first experiments showing that adhesion of bacterial cells could be measured, in 1998 (Razatos et al., 1998).</p> <p>AFM has allowed biologists to develop a much better understanding of adjacent cell signaling – a process critical to all multicellular organisms with far reaching results.</p>	<p>вероятно, во многом будут обязана нанотехнологиям.</p> <p>Однако, в биологии аргументы в пользу того, что является эволюционным, а что революционным благодаря нанотехнологиям, на самом деле немного более ясны.</p> <p><i>10.4.12. Революционное развитие: АСМ</i></p> <p>Потребовалось более десяти лет с тех пор, как были проведены первые эксперименты в 1998 г. (Разатос и др., 1998), показавшие, что адгезия бактериальных клеток может быть измерена, для того, чтобы мощь атомно-силового микроскопа (АСМ) была оценена биологами.</p> <p>АСМ позволил биологам значительно лучше понять передачу сигналов соседними клетками - процесс, имеющий решающее значение для всех многоклеточных организмов, с многообещающими результатами.</p>
--	--

<p>There is an old adage amongst engineers and scientists: “If you can’t measure it, you can’t do science on it.”</p>	<p>Среди инженеров и ученых есть старая поговорка: «Если вы не можете измерить это, вы не сможете это изучить».</p>
<p>Biologists have known for many years that the physical environment of the cell is critical to its growth, function, and longevity.</p>	<p>Биологи уже много лет знают, что физическая среда клетки имеет решающее значение для ее роста, функционирования и долголетия.</p>
<p>Yet, there have been very few tools that have enabled biologists to probe the physical environment of a cell rather than its chemical environment.</p>	<p>Тем не менее, было очень мало инструментов, которые позволили бы биологам исследовать физическое окружение клетки, а не ее химическое окружение.</p>
<p>The advent of the AFM has enabled biologists to measure adhesion, from single molecular interactions such as ligand receptor binding to intercellular adhesive forces.</p>	<p>Появление АСМ позволило биологам измерить адгезию, начиная с отдельных молекулярных взаимодействий, таких как связывание лигандного рецептора, до межклеточных адгезионных сил.</p>
<p>Thus, it is fair to say that the AFM has revolutionized biology in a fundamental way by allowing</p>	<p>Таким образом, будет справедливо сказать, что АСМ коренным образом произвел революцию в биологии, позволив измерять</p>

<p>measurement of physical forces that affect cell growth and function that were known conceptually, but could not be determined experimentally.</p>	<p>физические силы, влияющие на рост и функцию клеток, которые были известны концептуально, но не могли быть определены экспериментально.</p>
<p>The well-known Petri dish used by biologists for many decades may be sufficient for growing cells in a laboratory environment, but it is very poorly suited for growing three-dimensional structures such as organs.</p>	<p>Хорошо известной чашки Петри, используемой биологами в течение многих десятилетий, может хватить для выращивания клеток в лабораторных условиях, но она очень плохо подходит для выращивания трехмерных структур, таких как органы.</p>
<p>The AFM has made possible the development of scaffolds to grow three-dimensional cellular structures – a technology with far reaching consequences.</p>	<p>АСМ сделал возможным разработку каркасов для выращивания трехмерных клеточных структур - технологию с многообещающими перспективами.</p>
<p><i>10.4.13. Evolutionary Uses of Nanotechnology in Biology</i></p> <p>It is surprising that when advances in biology due to nanotechnology are mentioned, the AFM is often given short shrift, but several other technologies garner the interest.</p>	<p><i>10.4.13. Эволюционное использование Нанотехнологий в Биологии</i></p> <p>Удивительно, что, когда упоминаются достижения в биологии, связанные с нанотехнологиями, АСМ часто не уделяют должного внимания, при</p>

<p>These technologies include: quantum dots, dip pen nanolithography, and nanofluidics used for both microarrays and high-speed reading of DNA.</p> <p>While all of these technologies have led to useful advances, especially in reducing the amount of time needed to gather data, none of these technologies has enabled the dramatic theoretical developments seen driven by the AFM.</p> <p>Dip pen nanolithography, driven largely by Nanoink, offers a way to print very small volumes – zeptoliters (three orders of magnitude smaller than nanoliters) reliably and quickly.</p>	<p>этом некоторые другие технологии вызывают интерес.</p> <p>Эти технологии включают: квантовые точки, перьевая нанолитография, и наножидкости, используемые как для микрочипов, так и для высокоскоростного считывания ДНК.</p> <p>Хотя все эти технологии привели к значимым достижениям, особенно в сокращении количества времени, необходимого для сбора данных, ни одна из этих технологий не стимулировала прогрессивных теоретических разработок, со времени АСМ.</p> <p>Перьевая нанолитография, в значительной степени управляемая Nanoink (Наноинк), предлагает способ надежной и быстрой печати очень малых объемов - зептолитров (на три порядка меньше нанолитров).</p>
---	--

<p>Single cell assays are being developed, and which will allow testing large numbers of compounds rapidly and inexpensively.</p>	<p>Разрабатываются одноклеточные пробы, которые позволят быстро и недорого тестировать большое количество соединений.</p>
<p>This is effectively a more effective robot, one that can handle larger quantities of samples than the currently used technologies.</p>	<p>По сути, это более эффективный робот, который может обрабатывать большее количество образцов, чем используемые в настоящее время технологии.</p>
<p>While there may be some experiments which can benefit from this technology, the major challenges in biology today is one of theory and computation: how to put the data found into a useful framework.</p>	<p>Хотя могут быть проведены некоторые эксперименты, из которых можно извлечь выгоду от этой технологии, сегодня основная проблема биологии - это теория и вычисления: как поместить полученные данные в полезные рамки использования.</p>
<p>It will take some theoretical advances in the field before some of these tools, enabled by nanotechnology, can be truly effectively used.</p>	<p>Потребуется некоторый теоретический прогресс в этой области, прежде чем некоторые из этих инструментов, основанные на нанотехнологиях, могут быть действительно эффективно использованы.</p>

Microarrays have seen rapid development in the past 15 years; and the number of genes that can be studied simultaneously on a single gene chip has increased by several orders of magnitude.	За последние 15 лет микрочипы быстро развились; количество генов, которые можно изучать одновременно на одном генном чипе, увеличилось на несколько порядков.
These developments have been enabled by nanotechnology.	Эти разработки стали возможными благодаря нанотехнологиям.
The ability to do nanofluidics as well as better tag molecules has driven this remarkable development.	Способность создавать наножидкость, а также лучше маркировать молекулы привела к этому замечательному развитию.
However, the concept of looking at multiple gene products simultaneously was not altered by the theories of nanotechnology; unfortunately, nanotechnology has not helped link the data generated to a more useful theoretical framework.	Однако концепция одновременного наблюдения за несколькими генными продуктами не была изменена теориями нанотехнологий; к сожалению, нанотехнологии не помогли связать полученные данные с более полезной теоретической основой.
With little impact on the theory of microarrays, it is hard to argue that nanotechnology has revolutionized this field.	Из-за небольшого влияния на теорию микрочипов трудно утверждать, что нанотехнологии

<p>While nanotechnology has enabled some amazing practical and theoretical developments in biology- notably three dimensional cellular interactions and structures, the field has also had success in developing better tag molecules and reducing the cost of genetic transcription.</p>	<p>произвели революцию в этой области.</p> <p>В то время, как нанотехнологии позволили создать некоторые удивительные практические и теоретические разработки в биологии - в частности, трехмерные клеточные взаимодействия и структуры, эта область также имела успех в разработке лучших маркировочных молекул и снижении стоимости генетической транскрипции.</p>
<p>Unfortunately, nanotechnology has had less impact on the theoretical challenges of relating changes in genetic expression to changes in cellular structure and function.</p>	<p>К сожалению, нанотехнологии оказали меньшее влияние на теоретические задачи в связи с изменениями в генетической экспрессии и изменениями в клеточной структуре и функциях.</p>
<p>Nanotechnology has not exhausted its impact on biology to date – far from it.</p> <p><i>10.4.14. Timeline</i></p> <p>1930s: Development of the scanning electron microscope (SEM) and</p>	<p>Нанотехнологии до сих пор не исчерпали своего влияния на биологию – отнюдь наоборот.</p> <p><i>10.4.14. Временная хронология</i></p> <p>1930-е годы: Развитие сканирующей электронной</p>

transmission electron microscope (TEM).	микроскопии (СЭМ) и просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ).
1959: Feynman's lecture: 'There is Plenty of Room at the Bottom'.	1959: Лекция Фейнмана: «Внизу много места».
1965: First commercial SEM.	1965: Первый коммерческий СЭМ.
1981: Invention of the STM.	1981: Изобретение СТМ.
1986: Invention of the AFM.	1986: Изобретение АСМ.
1989: First commercially available AFM.	1989: Первый коммерчески доступный АСМ.
1990: First confocal images of living cells.	1990: Первые конфокальные изображения живых клеток.
1991: First AFM images of living cells.	1991: Первые АСМ-изображения живых клеток.
1998: First AFM measurements of adhesive forces in bacteria.	1998: Первые АСМ-измерения адгезионных сил в бактериях.
2003: First use of quantum dots in DNA microarrays.	2003: Первое использование квантовых точек в микрочипах ДНК.
2004: First SEM images from fully hydrated samples (Thiberge et al., 2004).	2004: Первые СЭМ-изображения из полностью гидратированных образцов (Thiberge et al., 2004).
2004: First quantum dots inserted into mammalian cells (Mattheakis, 2004).	2004: Первые квантовые точки, вставленные в клетки млекопитающих (Mattheakis, 2004).

10.5. BIONANOTECHNOLOGY SENSORS

10.5.1. Overview

A biosensor is an analytical device that converts the concentration of analytes of interest into an electrical signal by combining a biological or biologically-derived recognition system (either integrated within or intimately associated) with a suitable physicochemical transducer, and then conveys the signal to a detector (Marks et al., 2007).

It generally consists of three components as shown in Figure 1.

The first is a biological or biologically derived element that can recognize presence, activity, or concentration of an analyte of interest in a complex mixture of other components.

10.5. Датчики Бионанотехнологий

10.5.1. Обзор

Биосенсор — это аналитическое устройство, которое преобразует концентрацию анализируемых, представляющих интерес для исследования, аналитов, в электрический сигнал путем объединения биологической или биологически производной системы распознавания (интегрированной или тесно связанной) с подходящим физико-химическим преобразователем, а затем передает сигнал на детектор (Marks et al., 2007).

Как правило, он состоит из трех компонентов, как показано на рисунке 1.

Первый - это биологический или биологически производный элемент, который может распознавать присутствие, активность или концентрацию

<p>The recognition elements may generally fall into one of three different types.</p> <p>The first type is affinity binding elements that are based on ligand-receptor interactions, including antibodies, peptides, nucleic acids, and cell receptors.</p> <p>The second type is biocatalytic elements such as enzymes, abzymes, microorganisms, organelles, and plant or animal cells or tissue slices.</p> <p>The third type is biomimetic receptors based on various synthetic systems of binding, catalysis, or both, such as aptamers (Nguyen, Hilton, & Lin,</p>	<p>необходимого аналита в сложной смеси других компонентов.</p> <p>Элементы распознавания, как правило, могут относиться к одному из трех различных типов.</p> <p>Первый тип — это аффинные связывающие элементы, основанные на лиганд-рецепторных взаимодействиях, включая антитела, пептиды, нуклеиновые кислоты и клеточные рецепторы.</p> <p>Второй тип — это биокаталитические элементы, такие как ферменты, абзимы (каталитически активные антитела), микроорганизмы, органеллы, растительные или животные клетки или срезы тканей.</p> <p>Третий тип — это биомиметические рецепторы, основанные на различных синтетических системах</p>
---	---

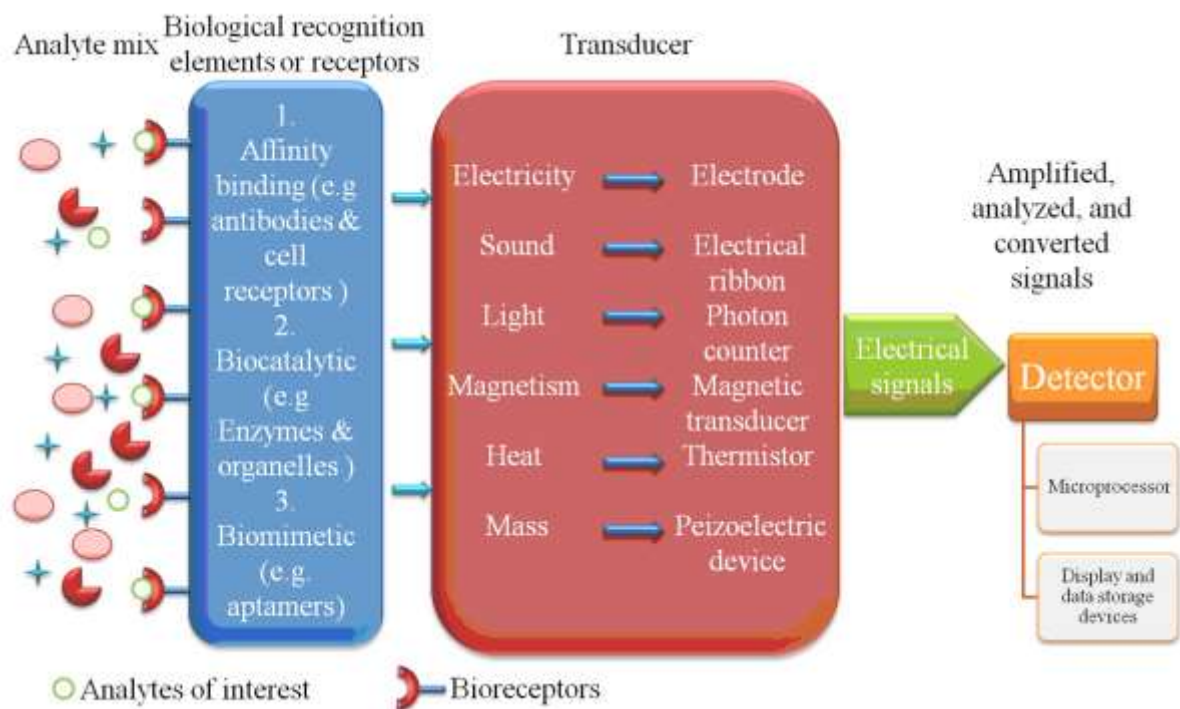
<p>2009; O'Sullivan, 2002) and molecular imprint polymers (Ge & Turner, 2008).</p>	<p>связывания, катализа или и того, и другого, таких как аптамеры (Nguyen, Hilton, & Lin, 2009; O'Sullivan, 2002) и молекулярные импринтные полимеры (Ge & Turner, 2008).</p>
<p>The interaction between recognition elements and analytes of interest results in the change of solution properties around the immediate proximity of the transducer.</p>	<p>Взаимодействие между элементами распознавания и необходимыми аналитами приводит к изменению свойств раствора в непосредственной близости от преобразователя.</p>
<p>The transducer, the second component of a biosensor, translates the change into the physical change of energy (e.g., electricity, sound, light, magnetism, heat, or mechanical), and then transforms that energy into measurable electrical signals.</p>	<p>Преобразователь, второй компонент биосенсора, переводит это изменение в физическое изменение энергии (например, электричества, звука, света, магнетизма, тепла или механики), а затем преобразует эту энергию в измеримые электрические сигналы.</p>
<p>The signals from the transducer are passed to a microprocessor where they are amplified, analyzed and converted to concentration units.</p>	<p>Сигналы от преобразователя передаются в микропроцессор, где они усиливаются, анализируются и преобразуются в концентрационные единицы.</p>

<p>The concentrations are then transferred to display and data storage devices.</p> <p>The microprocessor and the display and data storage devices comprise a detector – the third component of a biosensor.</p>	<p>Затем концентрации переносятся на устройства отображения и хранения данных.</p> <p>Микропроцессор, дисплей и устройства хранения данных содержат детектор – третий компонент биосенсора.</p>
--	---

Рисунок 1. Иллюстрация трех основных компонентов биосенсора: биологические элементы распознавания, преобразователь и детектор



Figure 1. Illustration of the three major components of a biosensor: biological recognition elements, a transducer, and a detector



Biosensors can be classified into non-optical biosensors and optical biosensors.

In case of nonoptical biosensors, electrochemical biosensors are the most common and most frequently cited in the literature (Marks et al., 2007; Sadik, Aluoch, & Zhou, 2009).

In terms of detection principles, it is generally classified into amperometric

Биосенсоры можно разделить на неоптические биосенсоры и оптические биосенсоры.

Среди неоптических биосенсоров электрохимические биосенсоры являются наиболее распространенными и наиболее часто цитируемыми в литературе (Marks et al., 2007; Sadik, Aluoch, & Zhou, 2009).

С точки зрения принципов обнаружения они обычно классифицируются на

<p>biosensors and potentiometric biosensors.</p> <p>The former produces a change in current that is proportional to the concentration of analytes, while the latter is theoretically based on Nernstian behavior and, thus, produces a 59.1 mV change of electrode potential for every 10-fold change in analyte concentration.</p> <p>Acoustic biosensors, another major type of non-optical biosensors, are based on a mechanical wave propagating through piezoelectric or other materials.</p> <p>For acoustic biosensors, any mass changes at the material surface will alter the propagation path of the wave, which in turn will change the electric response of the biosensor (Marks et al., 2007).</p>	<p>амперометрические биосенсоры и потенциометрические биосенсоры.</p> <p>Первый производит изменение тока, пропорциональное концентрации аналита, в то время как второй теоретически основан на уравнении Нернста и, таким образом, производит изменение электродного потенциала на 59,1 мВ при каждом 10-кратном изменении концентрации аналита.</p> <p>Акустические биосенсоры - другой основной тип неоптических биосенсоров - основаны на механической волне, распространяющейся через пьезоэлектрические или другие материалы.</p> <p>Для акустических биосенсоров любые изменения массы на поверхности материала изменят путь распространения волны, что, в свою очередь, изменит электрический отклик биосенсора (Marks et al., 2007).</p>
---	---

<p>The response can be tracked down and correlated to changes in the analyte of interest that interact with the material surface.</p>	<p>Реакция может быть отслежена и соотнесена с изменениями в интересующем анализе, который взаимодействует с поверхностью материала.</p>
<p>The oldest and most common acoustic wave biosensor is the thickness-shear mode resonator or quartz crystal microbalance (QCM) (Ferreira, Da-Silva, & Tome, 2009), based on bulk transverse acoustic waves propagating through a QCM substrate.</p>	<p>Самым старым и наиболее распространенным биосенсором акустических волн является резонатор в режиме сдвига толщины или кварцевый кристаллический микробаланс (ККМ) (Ferreira, Da-Silva, & Tome, 2009), основанный на объемных поперечных акустических волнах, распространяющихся через подложку ККМ.</p>
<p>The substrate generally consists of a parallel-sided disc of crystalline quartz with actuating electrodes on both sides and is sensitive to surface chemical interaction and mass accumulation.</p>	<p>Подложка обычно состоит из параллельного диска кристаллического кварца с активирующими электродами с обеих сторон и чувствительна к поверхностному химическому взаимодействию и накоплению массы.</p>

Other non-optical biosensors include thermal or calorimetric biosensors and magnetic biosensors (Marks et al., 2007).	Другие неоптические биосенсоры включают тепловые или калориметрические биосенсоры и магнитные биосенсоры (Marks et al., 2007).
The former measures change of enthalpy during molecular interaction, serving as an important complement to other biosensor detection schemes.	Первый измеряет изменение теплосодержания (Энталпии) при молекулярном взаимодействии, служа важным дополнением к другим схемам обнаружения биосенсоров.
The latter involves binding the analyte of interest to a functionalized magnetic tag (normally magnetic microbeads and nanoparticles), which then transforms the task from sensing the analyte of interest to detecting the magnetic moment of the tag.	Последний включает в себя связывание анализируемого аналита с функционализированной магнитной меткой (обычно магнитными микрогранулами и наночастицами), которая затем преобразует задачу зондирования исследуемого аналита к обнаружению магнитного момента метки.
In the case of an optical biosensor, either the reaction product introduces a significant change in the response of a transducer to incoming light or the reaction produces an optical signal that	В случае оптического биосенсора, то здесь можно сказать, что либо продукт, полученный вследствие реакции, вносит значительное изменение в реакцию

<p>is sensed by the transducer, possibly after amplification or conversion to some other form (Borisov & Wolfbeis, 2008; Marks et al., 2007).</p>	<p>преобразователя на поступающий свет, либо реакция производит оптический сигнал, который воспринимается преобразователем, возможно, после усиления или преобразования в какую-либо другую форму (Борисов & Wolfbeis, 2008; Marks et al., 2007).</p>
<p>Regarding sensing mechanism, we can categorize optical biosensors into the ones based on reflectance (e.g., ellipsometry and polarimetry), fluorescence emissions, absorbance (e.g., infrared and Raman spectroscopy), plasmonics (e.g., surface plasmon resonance, localized surface plasmon resonance spectroscopy, and surface enhanced Raman spectroscopy), etc.</p>	<p>Относительно механизма зондирования, мы можем классифицировать оптические биосенсоры на основе отражения (например, поляриметрия и эллипсометрия), эмиссии флуоресценции, поглощения (например, инфракрасной и рамановской спектроскопии), плазмоники (например, поверхность плазмонный резонанс, локализованных поверхностных плазмон резонансной спектроскопии, и поверхностно усиленной рамановской спектроскопии), и т. д.</p>
<p>Optical biosensors have many advantages compared to non-optical</p>	<p>Оптические биосенсоры имеют много преимуществ по сравнению с</p>

<p>ones. Most importantly, they can be so sensitive that single molecular detection is possible due to the possibility of single-photon detection and surface-enhancement effect (Kneipp et al., 1997; Nie & Emery, 1997; Qian & Nie, 2008).</p>	<p>неоптическими. Самое главное, что они могут быть настолько чувствительны, что одно молекулярное обнаружение возможно благодаря возможности однофотонного обнаружения и эффекта усиления поверхности (Kneipp et al., 1997; Nie & Emery, 1997; Qian & Nie, 2008).</p>
<p>Moreover, light signals at different frequencies can be sent over the same optical beam without the interference among them.</p>	<p>Более того, световые сигналы на разных частотах могут передаваться по одному и тому же оптическому лучу без помех между ними.</p>
<p>Therefore, by measuring differences in optical properties such as wavelengths, arrival time, or polarization states, the signals can be multiplexed and demultiplexed, enabling the real-time and parallel monitoring of multiple analytes.</p>	<p>Поэтому, измеряя различия в оптических свойствах, таких как длина волны, время прибытия или поляризационные состояния, сигналы могут быть мультиплексированы и демультиплексированы, что позволяет в режиме реального времени и параллельно контролировать несколько анализируемых веществ.</p>

<p>Lastly, optical signals do not require Transmit Media, like wires needed for electrical signal, which makes remote measurement possible.</p>	<p>Наконец, оптические сигналы не требуют передающих сред, таких как провода, необходимых для электрического сигнала, что делает возможным дистанционное измерение.</p>
<p>Due to these advantages, optical biosensors have been widely studied, developed, and applied to address the major challenges in biosensor research – sensitivity, selectivity, portability, low cost, and, most importantly, multiplex, real-time, and simultaneous analysis of many pathogens, mutants, or therapeutic drugs that is greatly demanded by applications of combinatorial methods in biotechnology for the synthesis of new biocatalysts or drugs.</p>	<p>Благодаря этим преимуществам оптические биосенсоры были широко изучены, разработаны и применены для решения основных задач биосенсорных исследований – чувствительности, селективности, переносимости, низкой стоимости и, самое главное, мультиплексного, в реальном времени и одновременного анализа многих патогенов, мутантов, или терапевтических препаратов, что очень востребовано для применения комбинаторных методов в биотехнологии, для синтеза новых биокатализаторов или лекарственных препаратов.</p>
<p>Among them, surface plasmon resonance (SPR) biosensors involving gold thin films (~50 nm thick) are</p>	<p>Среди них в настоящее время наиболее широко используются биосенсоры поверхностного</p>

currently most extensively employed (Homola, 2008).	плазмонного резонанса (ППР), включающие тонкие пленки золота толщиной~50 нм (Homola, 2008).
Furthermore, the significant advancements have been achieved recently in controlled synthesis and nanofabrication (Lu et al., 2009; Stewart et al., 2008; Xia & Halas, 2005), theory and electrodynamic modeling of optical properties (Pitarke et al., 2007; Prodan et al., 2003; Zhao et al., 2008), and surface functionalization (Genevieve et al., 2007; Thanh & Green, 2010; C.J. Wang et al., 2006) of plasmonic nanoparticles (NPs) and nanostructures for biomedical application.	Кроме того, в последнее время были достигнуты значительные успехи в контролируемом синтезе и нанофабрикациях (Lu et al., 2009; Stewart et al., 2008; Xia & Halas, 2005), теории и электродинамическом моделировании оптических свойств (Pitarke et al., 2007; Prodan et al., 2003; Zhao et al., 2008) и поверхностной функционализации (Genevieve et al., 2007; Thanh & Green, 2010; C. J. Wang et al., 2006) плазмонных наночастиц (ПН) и наноструктур для биомедицинского применения.
Because of these great advances, biosensors based on plasmon-resonant nanoparticle bioconjugates, so called plasmonic nanobiosensors (Anker et al., 2008; Lal, Link, & Halas, 2007), become one of the most attractive	Благодаря этим значительным достижениям биосенсоры на основе плазмонно-резонансных наночастиц биоконъюгатов, так называемых плазмонных нанобиосенсоров (Anker et al., 2008; Lal, Link, & Halas, 2007), стали

research areas in nanobiotechnology, showing a great potential in future biosensing assays.	одним из наиболее привлекательных направлений исследований в области нанобиотехнологий, демонстрируя большой потенциал в будущих биосенсорных анализах.
Therefore, plasmonic nanobiosensors is considered in this chapter as one of the best examples to demonstrate the impact of the convergence of biotechnology and nanotechnology on biosensing.	Поэтому плазмонные нанобиосенсоры рассматриваются в этой главе как один из лучших примеров, демонстрирующих влияние конвергенции биотехнологий и нанотехнологий на биосенсинг.
Hence, the three cornerstones of plasmonic nanobiosensors are discussed herein, namely: phenomenological plasmonic theory, major synthetic and nanofabrication techniques, and surface functionalization.	Таким образом, здесь обсуждаются три краеугольных камня плазмонных нанобиосенсоров, а именно: феноменологическая теория плазмоники, основные синтетические и нанофабрикационные методы и поверхностная функционализация.
Furthermore, the applications exemplified, and the strategies contained in plasmonic	Кроме того, приведенные примеры применения и стратегии, содержащиеся в плазмонном нанобиосенсинге, обобщены таким

<p>nanobiosensing are summarized so as to address the major challenges mentioned previously.</p> <p><i>10.5.2. Plasmonic Nanobiosensors</i> Physics behind Plasmonic Biosensor</p> <p>Nanophotonics is defined as “<i>the science and engineering of light matter interactions that take place on wavelength and subwavelength scales where the physical, chemical or structural nature of natural or artificial nanostructured matter controls the interactions</i>” (National Research Council - Committee on Nanophotonics Accessibility and Applicability, 2008).</p> <p>One of the major subfield of nanophotonics is plasmonics, in which manipulation of light is based on interaction processes between electromagnetic radiation and free-electron plasma (or conduction electrons) at dielectric-metal planar</p>	<p>образом, чтобы решить основные проблемы, упомянутые ранее.</p> <p><i>10.5.2. Плазмонные нанобиосенсоры</i> Физика, лежащая в основе Плазмонного биосенсора</p> <p>Нанофотоника определяется как “<i>наука и техника взаимодействия легкой материи, которая происходит на масштабах субволновых и длинах волн, где физическая, химическая или структурная природа естественной или искусственной нано структурированной материи управляет взаимодействиями</i>” (Национальный Исследовательский Совет - Комитет по доступности и применяемости нанофотоники, 2008).</p> <p>Одним из основных разделов нанофотоники является плазмоника, в которой манипулирование светом основано на процессах взаимодействия между электромагнитным излучением и плазмой свободных</p>
---	---

interfaces or nanocurved interfaces, resulting in surface plasmon - polaritons (SPP) or localized surface plasmon-polaritons (LSP) (Maier, 2007), respectively.

электронов (или электронами проводимости) на плоских границах раздела диэлектрик-металл или нанокривых границах раздела, приводящих к поверхностным плазмон-поляритонам (ППП) или локализованным поверхностным плазмон-поляритонам (ЛПП) (Maier, 2007), соответственно.

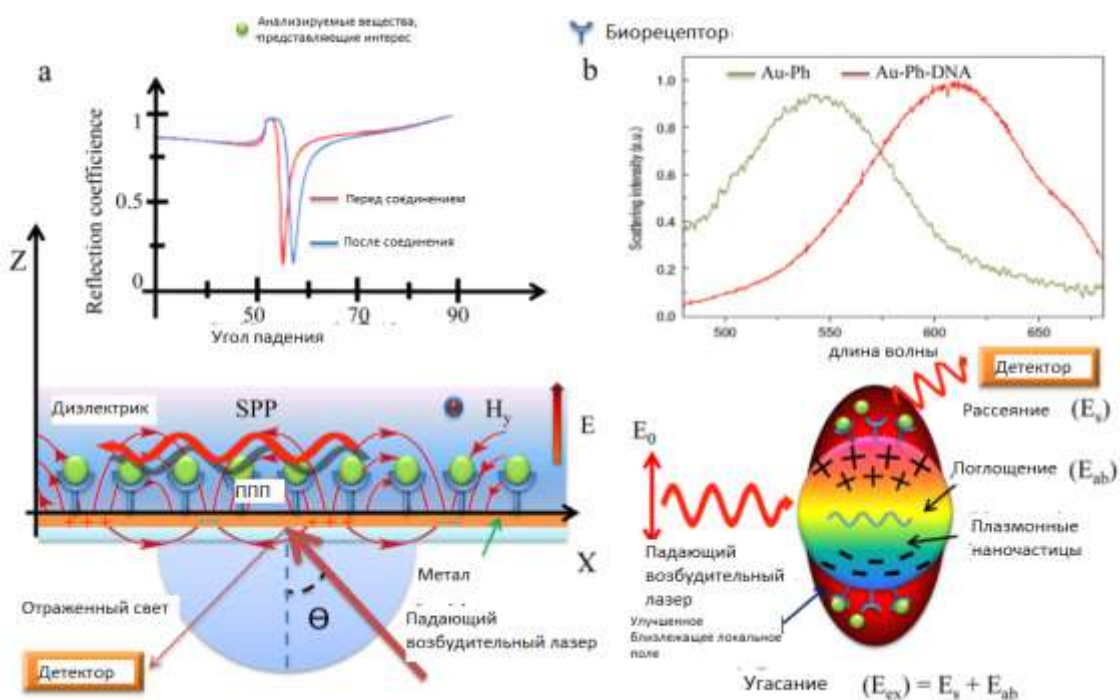


Рисунок 2. Иллюстрация (а) типичной экспериментальной установки (внизу) с использованием поверхностных плазмонных поляритонов (или распространяющихся плазмонов) и получающегося спектра отражения (вверху), полученного в режиме углового решения, и (б) типичной измерительной установки (внизу) с использованием локализованных

поверхностных плазмонов и получающегося спектра рассеяния (наверху) в биосенсинге. Au-Ph: фосфин покрытый наночастицами Au (золота), в которых поверхностно-активное вещество фосфин использовалось для солюбилизации наночастиц Au (золота) в водном растворе.

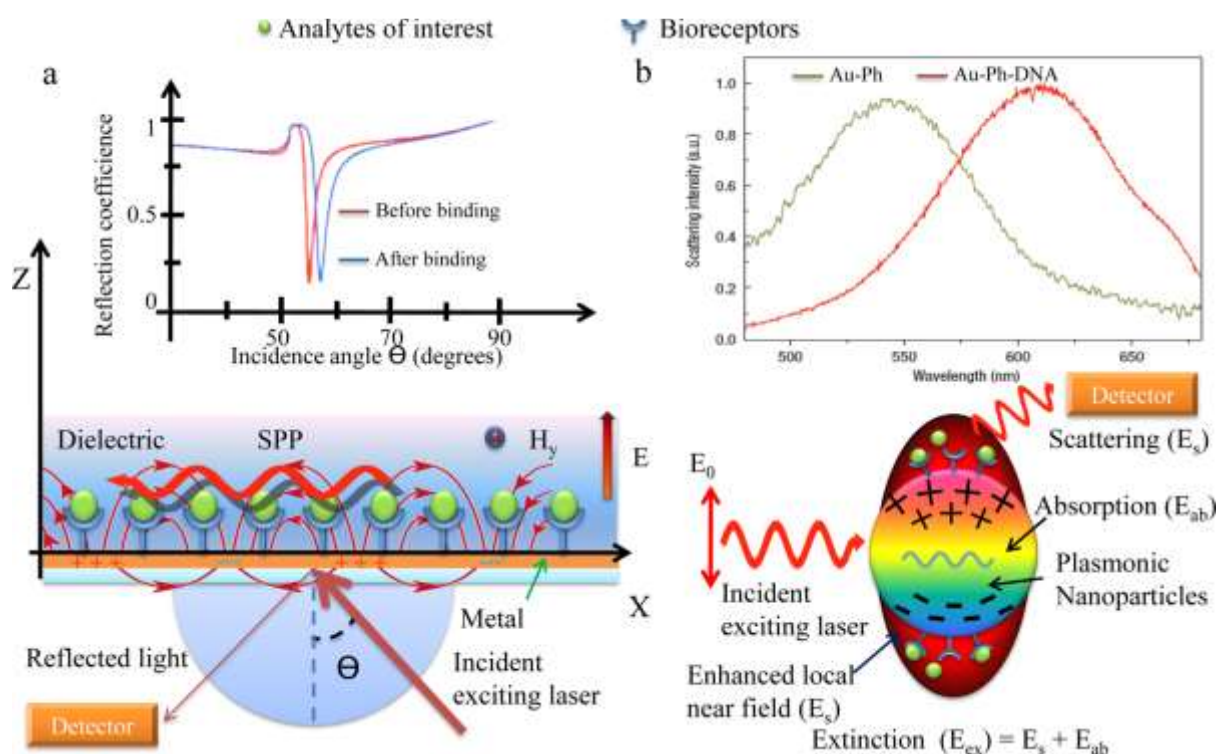


Figure 2. Illustration of (a) a typical experiment setup (bottom) using surface plasmon polaritons (or propagating plasmon) and a resulting reflectivity spectrum (top) obtained in an angle-solved mode, and (b) a typical measurement setup (bottom) using localized surface plasmons and a resulting scattering spectrum (top) in biosensing. Au-Ph: phosphine-coated Au nanoparticles, in which a surfactant phosphine was used to solubilize naked Au nanoparticle in aqueous solution.

<p>A plasmon is a quantum quasi-particle representing the elementary excitations, or modes, of the charge density oscillations in a free-electron plasma (Le Ru & Etchegoin, 2009).</p>	<p>Плазмон- это квантовая квазичастица, представляющая собой элементарные волнения, или моды, колебания плотности заряда в плазме свободных электронов (Le Ru & Etchegoin, 2009).</p>
<p>As shown in Figure 2a, SPPs are propagating dispersive electromagnetic (EM) waves coupled with the electron plasma of a conductor at the planar interface between dielectric and metal materials, having a combined EM wave and surface charge character.</p>	<p>Как показано на рис. 2а, ППП-это распространяющиеся дисперсионные электромагнитные (ЭМ) волны, связанные с электронной плазмой проводника на плоской границе раздела диэлектрика и металлических материалов, имеющие комбинированный характер ЭМ-волны и поверхностного заряда.</p>
<p>The surface charge is generated by the electric field normal to the surface while the EM waves propagate in the x direction (H is in the y direction) for distances on the order of tens to hundreds of microns.</p>	<p>Поверхностный заряд генерируется электрическим полем, нормальным к поверхности, в то время как электромагнитные волны распространяются в направлении x (H-в направлении y) на расстояния порядка десятков-сотен микрон.</p>
<p>This combined character leads to the field component normal to the surface</p>	<p>Этот комбинированный характер приводит к тому, что нормальная к</p>

<p>being enhanced near the surface and decaying exponentially with distance in the z direction on the order of 200 nm (Barnes, Dereux, & Ebbesen, 2003; Brockman, Nelson, & Corn, 2000; Knoll, 1998).</p>	<p>поверхности компонента поля усиливается вблизи поверхности и экспоненциально затухает с расстоянием в направлении z порядка 200 нм (Barnes, Dereux, & Ebbesen, 2003; Brockman, Nelson, & Corn, 2000; Knoll, 1998).</p>
<p>The enhancement reaches maximum when SPP resonates with the incident exciting laser, which is called surface plasmon resonance (SPR), corresponding to the minimum reflectivity as shown in Figure 2a.</p>	<p>Усиление достигает максимума, когда ППП резонирует с падающим возбуждающим лазером, который называется поверхностным плазмонным резонансом (ППР), соответствующим минимальной отражательной способности, как показано на рис. 2а.</p>
<p>Localized surface plasmon-polaritons are nonpropagating collective oscillations of the conduction electrons of metallic nanostructures against the background of ionic metal cores (Moskovits, 1985) coupled with the exciting electromagnetic field (Figure 2b).</p>	<p>Локализованные поверхностные плазмон - поляритоны - это не распространяющиеся коллективные колебания электронов проводимости металлических наноструктур на фоне ионных металлических ядер (Московиц, 1985), связанных с возбуждающим электромагнитным полем (рис. 2б).</p>
<p>For a particle much smaller than</p>	<p>Для частицы, значительно меньшей длины волны возбуждающего</p>

<p>the wavelength of the exciting light, the dipolar plasmon is dominant in the oscillation, which contains an effective restoring force on the driven electrons.</p>	<p>света, в колебании доминирует дипольный плазмон, который содержит эффективную восстанавливающую силу для управляемых электронов.</p>
<p>When the exciting laser light is in resonance with the dipolar plasmon, the metal particle will radiate light characterized by dipolar radiation (Jackson, 1999), leading to electrical field (E) amplification both inside and in the nearfield zone outside the particle.</p>	<p>Когда возбуждающий лазерный луч находится в резонансе с дипольным плазмоном, металлическая частица будет излучать свет, характеризующийся дипольным излучением (Jackson, 1999), приводящее к усилению электрического поля (E) как внутри, так и в ближней зоне поля вне частицы.</p>
<p>This resonance is called the localized surface plasmon resonance (LSPR).</p>	<p>Этот резонанс называется локализованным поверхностным плазмонным резонансом (ЛППР).</p>
<p>Typical materials for plasmonic applications are noble metals, particularly silver or gold.</p>	<p>Типичными материалами для плазмонных применений являются благородные металлы, в частности серебро или золото.</p>

Silver displays sharper and more intense LSPR bands than gold, while gold nanostructure is chemically more stable than that of silver.

The response of both SPR and LSPR sensors to changes in refractive index can be described by using the Equation 10.1 (Haes & Van Duyne, 2004), which was initially developed for propagating SPR (Jung et al., 1998).

$$\Delta\lambda_{\max} \approx m(n_{\text{adsorbate}} - n_{\text{medium}}) \left(1 - e^{(-2d/l_d)}\right) \quad (10.1)$$

where, $\Delta\lambda_{\max}$ is the wavelength shift when the extinction reaches maximum due to resonant absorption, m is the sensitivity factor, $n_{\text{adsorbate}}$ and n_{medium} are the refractive indices of the adsorbate and the medium surrounding the nanoparticle, respectively, d is the effective thickness of the adsorbate layer, and l_d is the electromagnetic field decay length.

Серебро демонстрирует более резкие и интенсивные полосы ЛППР, чем золото, в то время как наноструктура золота химически более стабильна, чем у серебра.

Реакцию датчиков ППР и ЛППР на изменение показателя преломления можно описать с помощью уравнения 10.1 (Haes & Van Duyne, 2004), которое первоначально было разработано для распространения ППР (Jung et al., 1998).

$$\Delta\lambda_{\max} \approx m(n_{\text{adsorbate}} - n_{\text{medium}}) \left(1 - e^{(-2d/l_d)}\right) \quad (10.1)$$

Где $\Delta\lambda_{\max}$ - сдвиг длины волны при достижении ослабления максимума за счет резонансного поглощения, m - коэффициент чувствительности, **адсорбат** и **среда**-показатели преломления адсорбата и среды, окружающей наночастицу, соответственно, d - эффективная толщина слоя адсорбата, l_d - длина затухания электромагнитного поля.

<p>Therefore, both sensors are highly sensitive to the dielectric properties of the medium adjacent to the dielectric-metal interface.</p>	<p>Поэтому оба датчика обладают высокой чувствительностью к диэлектрическим свойствам среды, прилегающей к границе раздела диэлектрик-металл.</p>
<p>Figure 2a shows a typical experimental setup and a resulting reflectivity spectrum obtained in an angle-solved mode (measured against angle of incidence at a fixed wavelength), that demonstrate a resonance angle shift upon binding of analyte in a SPP biosensor; while, Figure 2b illustrates a typical measurement scheme for LSPR biosensors and the resulting scattering spectrum that shows resonance wavelength shift upon binding of DNA (Au-Ph-DNA, red line) to a phosphine (Ph) surfactant coated gold nanoparticle (Au-Ph, green line) (Liu et al., 2006).</p>	<p>На рис. 2а показана типичная экспериментальная установка и результат отражательной способности спектра, полученного в угол-разрешенном режиме (измерение от угла падения по фиксированной длиной волны), которые демонстрируют угол сдвига резонанса при связывании аналита в ППП биосенсор; а, рис. 2b иллюстрирует типовую схему измерения для ЛППР биосенсоров и в результате рассеяния в спектре показывает, резонансную длину волны сдвига по привязки ДНК (Au-Ph-ДНК, красная линия) к поверхностно активному фосфину (Ph) покрытому наночастицами золота (Au-Ph,зеленая линия) (Лю и соавт., 2006).</p>

<p>To selectively bind and detect analytes of interest in biosensing, the metallic surface of both sensors is generally modified using various strategies such as bioreceptors (Figure 2) and/or hydrophilic coating (Genevieve et al., 2007; C.G. Wang et al., 2006).</p>	<p>Для селективного связывания и обнаружения аналитов, представляющих интерес для биосенсинг, металлическая поверхность обоих датчиков обычно модифицируется с использованием различных способов, включая биорецепторы (Рис. 2) и/или гидрофильное покрытие (Genevieve et al., 2007; C. G. Wang et al., 2006).</p>
<p>One of the important driving forces in biosensor research is to develop large-scale biosensor arrays composed of highly miniaturized signal transducer elements that enable real-time and parallel monitoring of multiple species, especially for high-throughput screening applications such as drug discovery and proteomics research where many thousands of ligand-receptor or proteinprotein interactions must be rapidly measured.</p>	<p>Одним из важных движущих сил в биосенсорных исследований является разработка крупномасштабных биосенсорных массивов, состоящих из очень миниатюрных сигналов преобразовательных элементов, которые позволяют в режиме реального времени и параллельно мониторить несколько видов, особенно для высокопроизводительных приложений, таких как, скрининг лекарств и исследований протеомики, где многие тысячи взаимодействий «лиганд-рецепторов» или «белок-белок»</p>

<p>To meet this need, LSPR-sensors stand out over SPR as better candidates due to the “nano” advantages (Haes & Van Duyne, 2002, 2004).</p>	<p>необходимо измерить как можно скорее.</p> <p>Чтобы удовлетворить эту потребность, ЛППР-датчики выделяются по сравнению с ППР как лучшие кандидаты из-за “нано” преимуществ (Haes & Van Duyne, 2002, 2004).</p>
<p>For example, SPR sensors require minimum a $10 \times 10 \text{ }\mu\text{m}$ area for sensing experiments. For LSPR sensors, when delivering the same information as the SPR sensor, the spot size can be minimized down to sub-100-nm regime (around the size of a single nanoparticle) using single nanoparticle LSPR (McFarland & Van Duyne, 2003; Raschke et al., 2003).</p>	<p>Например, датчики ППР требуют минимум площади $10 \times 10 \text{ мкм}$ для проведения экспериментов по зондированию. Для датчиков ЛППР при доставке той же информации, что и датчик ППР, размер пятна может быть сведен к минимуму вплоть до режима меньше 100 нм (около размера одной наночастицы) с использованием одной наночастицы ЛППР (McFarland & Van Duyne, 2003; Raschke et al., 2003).</p>
<p>What is more, because of the large refractive index sensitivity (around $2 \times 10^6 \text{ nm RIU}^{-1}$) the SPR sensor</p>	<p>Более того, из-за чувствительности большого показателя индекса преломления (около $2 \times 10^6 \text{ nm RIU}^{-1}$) датчик ППР требует точного</p>

<p>requires accurate control of temperature and complex optical instrumentation while the LSPR nanosensors do not, due to a lower refractive index sensitivity (around 2×10^2 nm RIU⁻¹). Today, LSPR (Willems & Van Duyn, 2007) has not only been recognized as an ultrasensitive method for detecting molecules of both biological and chemical interest, but plays a major role in all other surface-enhanced biosensing techniques such as surface-enhanced Raman scattering (SERS) (Stiles et al., 2008), surface-enhanced hyper-Raman scattering (Kneipp, 2007), surface-enhanced infrared spectroscopy (Adato et al., 2009; Ataka & Heberle, 2007), and surface-enhanced fluorescence (Fort & Gresillon, 2008).</p> <p>Plasmonic Nanostructures and Fabrication Highlights</p>	<p>контроля температуры и сложных оптических приборов, в то время как наносенсоры ЛППР этого не делают из-за более низкой чувствительности показателя преломления (около 2×10^2 нм РИУ⁻¹). Сегодня ЛППР (Willems & Van Duyn, 2007) было не только признано одним из лучших для сверхчувствительного метода выявления молекул как биологических, так и химических, но также играет главную роль во всех других поверхностно-усиленных биочувствительных техниках, таких как поверхностно-усиленное рамановское рассеяние (ПУРР) (Стайлз и соавт., 2008), поверхностно-усиленное гипер-рамановское рассеяние (Кнайп, 2007), поверхностно-усиленное инфракрасное спектроскопия (adato не Этал., 2009; Атака & Хеберле, 2007), и поверхностно-улучшенная флюоресценция (Форт & Грессилон 2008).</p> <p>Основные моменты плазмонных Наноструктур и их производства</p>
--	---

<p>Plasmonic nanobiosensing may be categorized as assay-based method and substrate-based method.</p>	<p>Плазмонный нанобиосенсинг может быть классифицирован как метод на основе анализа и метод на основе субстрата.</p>
<p>Assay-based method uses the suspended metallic or metallic–dielectric NPs generally with surface functionalized by biological recognition elements to interact with analytes in solution. The NPs are generally synthesized by “wet chemistry” procedures, in which clusters of metal atoms are formed in the presence of a surface-capping ligand.</p>	<p>Метод, основанный на анализе, использует взвешенные металлические или металло–диэлектрические НЧ, как правило, с функционализированной поверхностью (биологическими элементами распознавания) для взаимодействия с анализируемыми веществами в растворе. Наночастицы обычно синтезируются методами “мокрой химии”, в которых кластеры атомов металлов образуются в присутствии поверхностно-покрывающего лиганда.</p>

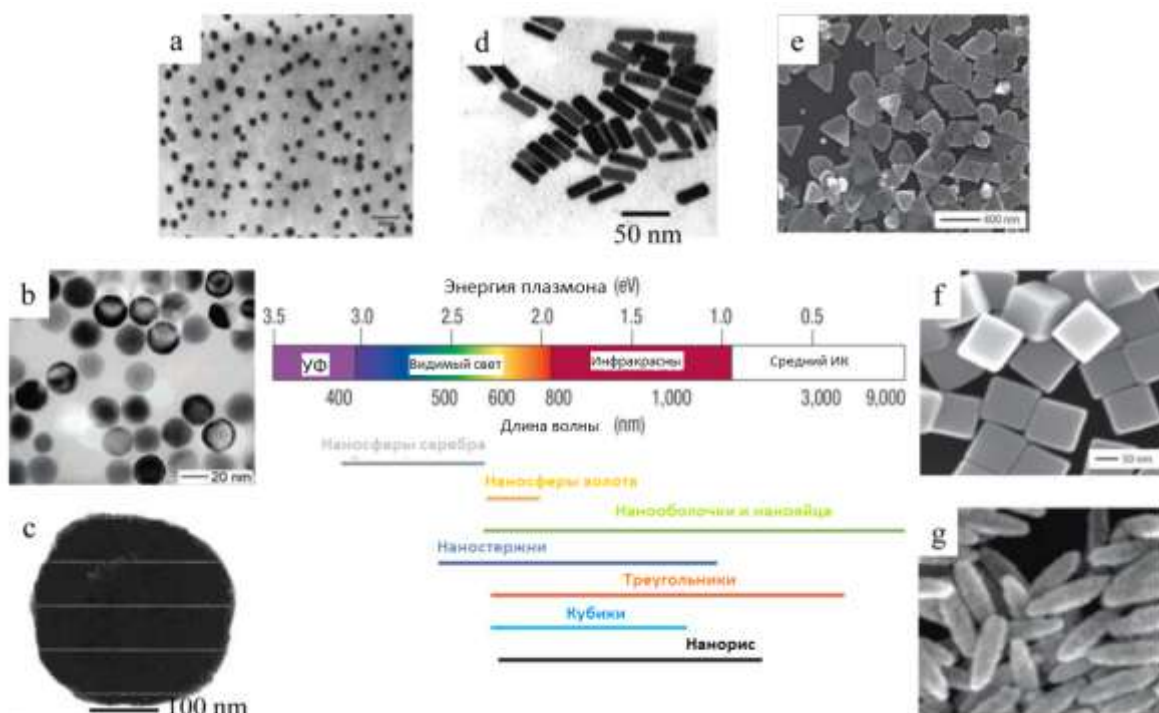


Рис. 3. Диапазон резонанса наночастиц плазмонных резонансов для частиц с различной морфологией © 2007, Macmillan Publishers Ltd. Используется с разрешения. ТЭМ-изображения © 1995, (Au spheres (a)), © 2004, (Ag spheres (b)) и © 2001, (SiO₂/Ag (core/shell) nanoshells (c)); и СЭМ-изображения © 2007, (nanorods (d)), © 2006, (triangles (e)) Wiley-VCH, and © 2006, (кубики (f) and нанорис (g)) Американское химическое общество. Используется с разрешения.

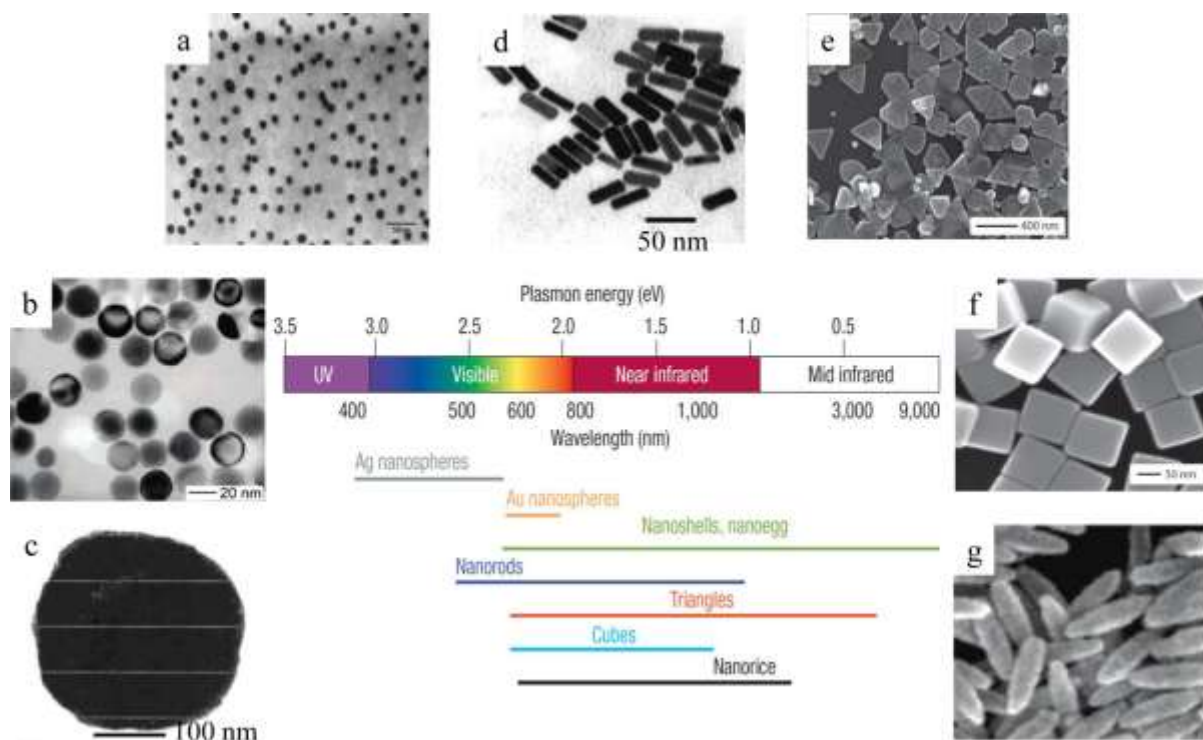


Figure 3. Nanoparticle resonance range of plasmon resonances for a variety of particle morphologies © 2007, Macmillan Publishers Ltd. Used with permission. TEM images of © 1995, (Au spheres (a)), © 2004, (Ag spheres (b)), and © 2001, (SiO₂/Ag (core/shell) nanoshells (c)); and, SEM images of © 2007, (nanorods (d)), © 2006, (triangles (e)) Wiley-VCH, and © 2006, (cubes (f) and nanorices (g)) American Chemical Society. Used with permission.

The capping ligand binds the metal clusters to prevent them from aggregating into bulk material and to control the final shapes and sizes of the NPs (Thanh & Green, 2010).

Покрывающий лиганд связывает металлические кластеры, чтобы предотвратить их агрегацию в твердый материал и контролировать конечные формы и размеры наночастиц (Thanh & Green, 2010).

<p>Due to recent significant advances in nanoparticle synthesis (Lu, et al., 2009; Xia & Halas, 2005), “wet chemistry” methods have now been able to fabricate plasmonic NPs with controllable sizes, narrow size distributions, and a wide variety of shapes including spheres (Grabar et al., 1995; Wiley et al., 2004), cubes, tetrahedrons, octahedrons, triangular plates, bipyramids (Tao, Habas, & Yang, 2008; Wiley et al., 2006), prisms (Bastys et al., 2006), and rods (Nikoobakh & El-Sayed, 2003).</p> <p>Moreover, they have also fabricated mixed metallic-alloy, and NPs having the shell-core structures of metallic-dielectric, and metallic-metal with different shapes like nanoshells (Jackson & Halas, 2001; Sun, Mayers, & Xia, 2003) and nanorice (H. Wang et al., 2006).</p>	<p>Благодаря недавним значительным достижениям в синтезе наночастиц (Lu, et al., 2009; Xia & Halas, 2005), технологиям “мокрой химии” теперь смогли изготовить плазмонные наночастицы с контролируемыми размерами, узким распределением размеров и широким разнообразием форм, включая сферы (Grabar et al., 1995; Wiley et al., 2004), кубы, тетраэдры, октаэдры, треугольные пластины, бипирамиды (Тao, Habas, & Yang, 2008; Wiley et al., 2006), призмы (Bastys et al., 2006) и стержни (Nikoobakht & El-Sayed, 2003).</p> <p>Кроме того, они также синтезировали смешанный металлический сплав, и Наночастицы, имеющих снаряд-ядро структуры металлов-диэлектриков, металлический-металл с различными формами, как наноболочки (Jackson & Halas, 2001; Sun, Mayers, & Xia, 2003) и нанорис (H. Wang et al., 2006).</p>
---	--

<p>Since the LSPR frequency is dependent on both the shape and the size of the nanostructures, the wide variety of NPs mentioned above can have their LSPR frequency varied from the entire visible to mid-infrared part of the electromagnetic spectrum as shown in Figure 3, demonstrating the high tunability of plasmonic nanobiosensors that enables a wide variety of applications in biosensing.</p>	<p>Поскольку частота ЛППР зависит как от формы, так и от размера наноструктур, большое разнообразие наночастицам, упомянутых выше, может иметь свою частоту ЛППР, варьируемую от всей видимой до средней инфракрасной части электромагнитного спектра, как показано на рис. 3, демонстрируя высокую перестраиваемость плазмонных нанобиосенсоров обеспечивающих широкий спектр применений в биосенсинге.</p>
<p>For the substrate-based method, NPs are condensed, deposited, or grown on a supporting substrate such as silicon wafers and glass slides; and where analytes from the environment can interact with the functional NP surfaces.</p>	<p>Для метода на основе подложки наночастицы конденсируются, осаждаются или выращиваются на опорной подложке, такой как кремниевые пластины и стеклянные слайды; и где аналиты (анализируемые вещества) из окружающей среды могут взаимодействовать с функциональными поверхностями наночастиц.</p>

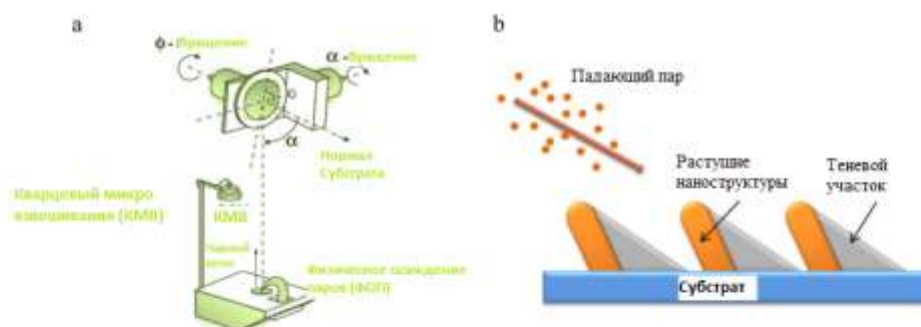
<p>Some of the important requirements for an ideal LSPR substrate in practical diagnostic applications are that the substrate produces a high enhancement, generates a reproducible and uniform response, has a stable shelf-life, and is easy and simple to fabricate.</p>	<p>Некоторые из важных требований к идеальной подложке ЛППР в приложениях заключаются в том, что подложка производит высокое усиление, генерирует воспроизводимый и равномерный отклик, имеет стабильный срок годности, а также легка и проста в изготовлении.</p>
<p>Currently, there are four major fabrication techniques that could potentially produce the desired nanoplasmonic substrates for either LSPR or SERS, and which can meet these requirements: electron beam lithography, nanosphere lithography (NSL), the template method, and an oblique angle vapor deposition (OAD) or glancing angle deposition (GLAD) method.</p>	<p>В настоящее время существуют четыре основных метода изготовления, которые потенциально могут производить желаемые наноплазменные субстраты для ЛППР (Локализованные поверхностно плазменный резонанс) или ПУРС (Поверхностно-усиленные наноплазменные структуры) и которые могут удовлетворить этим требованиям: электронно-лучевая литография (ЭЛЛ), наносферная литография (НСЛ), шаблонный метод и метод осаждения из паровой фазы под косым углом (ОПКУ) или методом осаждения под скользящим углом (ОСУ).</p>

<p>The electron beam lithography (EBL) method is an ideal method for producing uniform and reproducible nanoplasmonic substrates (Clark & Cooper, 2011; Li et al., 2008; Lin et al., 2010).</p>	<p>Метод электронно-лучевой литографии (ЭЛЛ) является идеальным методом получения однородных и возобновляемых наноплазменных подложек (Clark & Cooper, 2011; Li et al., 2008; Lin et al., 2010).</p>
<p>Unfortunately, it is expensive and time-consuming to produce large area substrates using EBL, unless a nanoimprint lithography method is integrated (Alvarez-Puebla et al., 2007).</p>	<p>К сожалению, изготовление подложек большой площади с использованием электро-лучевой литографии (ЭЛЛ) является дорогостоящим и трудоемким процессом, если только не используется метод наноимпринтной литографии (Alvarez-Puebla et al., 2007).</p>
<p>The NSL method, developed by Van Duynе and coworkers (Hulteen & Vanduyne, 1995), involves the evaporation of Ag onto nanopore masks (generally made of self-assembled colloidal particle arrays) and subsequently the removal of the masks that leave behind the Ag metal deposited in the interstices to form a regular Ag nanoparticle array (Hulteen</p>	<p>Метод наносферной литографии (НСЛ), разработанный Van Duynе и коллегами по работе (Hulteen & Vanduyne, 1995), включает в себя испарение Ag (серебра) на нанопористые маски (обычно изготовленные из самосборных коллоидных массивов частиц) и последующее удаление масок, которые оставляют после себя</p>

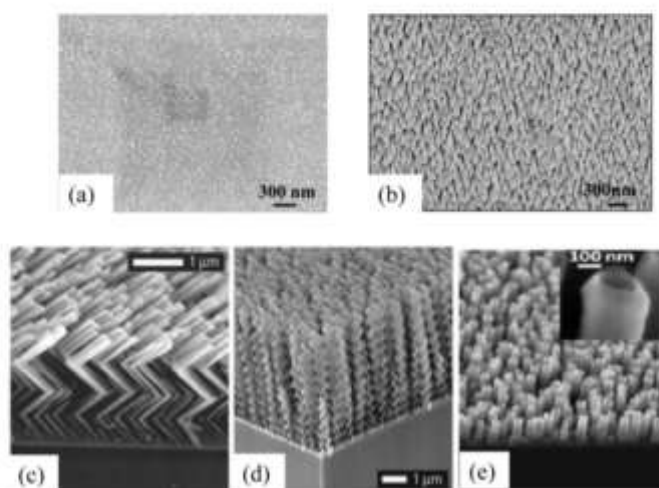
<p>et al., 1999; Malinsky et al., 2001; Zhang, Yonzon, & Van Duyne, 2006).</p> <p>The template method uses a nanotube-like array, which is generally made of anodized Al₂O₃, as a template to grow Ag or Au directly into the channels via an electrochemical plating method to form a Ag or Au nanorod array (Broglin et al., 2007; Ruan et al., 2007).</p> <p>The OAD method is a physical vapor deposition at a glancing angle ($> 75^\circ$) of the substrate normal with respect to the incoming vapor direction (Figure 10.4a), causing geometrical shadowing effect that leads to a preferential growth of nanorods on the substrate in the direction of deposition (Figure 4b). More specifically, in the initial stages of</p>	<p>металл Ag (серебра), осажденный в промежутках, образуя регулярную матрицу наночастиц Ag (серебра) (Hulteen et al., 1999; Malinsky et al., 2001; Zhang, Yonzon, & Van Duyne, 2006).</p> <p>В шаблонном методе используется матрица, похожая на нанотрубку, которая обычно изготавливается из анодированного Al₂O₃, в качестве шаблона для выращивания Ag (серебра) или Au (золота) непосредственно в каналы с помощью метода электрохимического покрытия с образованием массива наностержня Ag или Au (Broglin et al., 2007; Ruan et al., 2007).</p> <p>Метод ОПКУ представляет собой физическое осаждение из паровой фазы под углом наклона ($> 75^\circ$) подложки, нормальным по отношению к направлению поступающего пара (рис. 10.4 а), вызывающее эффект геометрического затенения, приводящий к преимущественному росту наностержней на подложке в</p>
---	---

<p>film, growth atoms condense and form nuclei, resulting in geometrical shadowing of regions of the substrate that prevent film growth in those regions.</p> <p>The resulting film consists of columns that grow off the nuclei and are inclined in the direction of the vapor source.</p> <p>Therefore, the porosity of the film can be controlled by simply changing the incident angle.</p> <p>Since the growth process is a thermal or e-beam evaporation, various materials can be used for GLAD, such as materials metals, metal oxides, silicon, silicon oxides, and even their combination (Steele & Brett, 2007; Zhou & Gall, 2008; Zhou, Li, & Gall, 2008).</p>	<p>направлении осаждения (рис.4б). Более конкретно, на начальных стадиях роста пленки, атомы конденсируются и образуют ядра, что приводит к геометрическому затенению областей подложки, препятствующих росту пленки в этих областях.</p> <p>Полученная пленка состоит из колонок, которые отращивают ядра и наклонены в сторону источника пара.</p> <p>Поэтому пористость пленки можно контролировать простым изменением угла падения.</p> <p>Поскольку процесс роста представляет собой термическое или электронно-лучевое испарение, для получения ОСУ (Метод осаждения под скользящим углом) могут быть использованы различные материалы, такие как металлы, оксиды металлов, кремний, оксиды кремния и даже их комбинации (Steele & Brett, 2007; Zhou & Gall, 2008; Zhou, Li, & Gall, 2008).</p>
--	---

<p>The glancing angle deposition in GLAD is a combination of OAD and carefully controlled substrate motion (Figure 4a) to fabricate a wide variety of morphologies with three-dimensional nanostructures, ranging from simple nanostructures like close-packed nanospheres and tilt nanowires (Reisner, 2011) to more complex ones such as chevron, and helical posts (Steele & Brett, 2007) and nanotubes (Huang, Harris, & Brett, 2009) (Figure 4c).</p> <p>GLAD can also be combined with various lithography techniques including EBL (Jensen & Brett, 2005), NSL (Zhou & Gall, 2007), and conventional photolithography (Ye & Lu, 2007) to grow highly ordered nanostructure arrays in a large scales as shown in Figure 4d.</p>	<p>Осаждение под углом наклона в ОСУ представляет собой комбинацию метода осаждения из паровой фазы под косым углом (ОПКУ) и тщательно контролируемого движения подложки (рис.4а) для изготовления широкого спектра морфологий с трехмерными наноструктурами, начиная от простых наноструктур, таких как плотно упакованные наносферы и наклонные нанопроволоки (Reisner, 2011) к более сложным, таким как шеврон, спиральные столбы (Steele & Brett, 2007) и нанотрубки (Хуан, Харрис, & Бретт 2009) (рис.4С).</p> <p>ОСУ также можно комбинировать с различными методами литографии, включая ЭЛЛ (Электра-лучевую литографию) (Jensen & Brett, 2005), Наносферную литографию (НСЛ) (Zhou & Gall, 2007) и обычную фотолитографию (Ye & Lu, 2007), чтобы вырастить высокоупорядоченные массивы наноструктур в больших масштабах, как показано на рис.4d.</p>
---	--



С. Различные морфологии наночастиц фабрикованные ОСУ (Метод осаждения под скользящим углом)



d. ОСУ (Метод осаждения под скользящим углом) + различные виды литографии

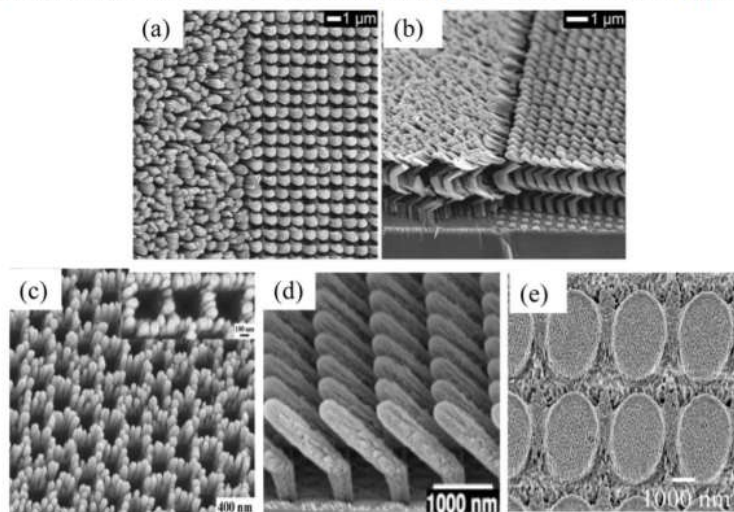
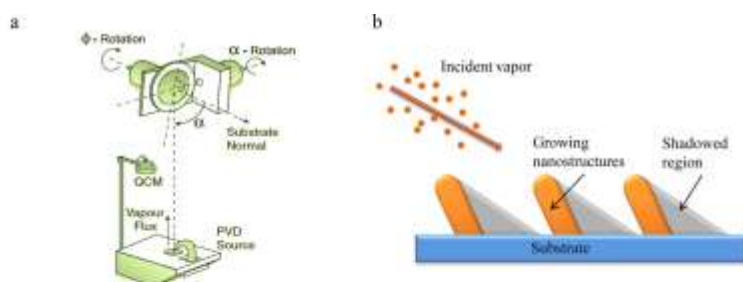
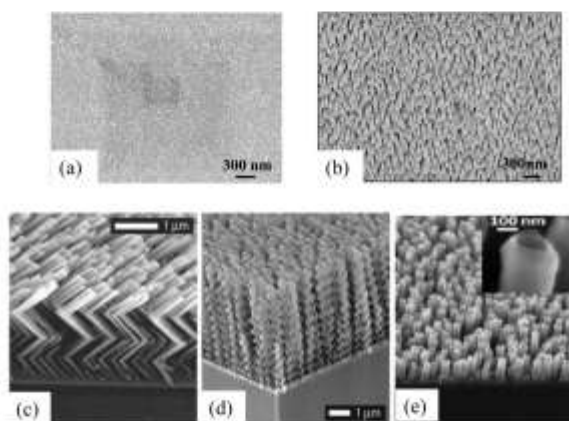


Рис. 4. а. Схема осаждения под косым углом (ОКУ) или осаждения под скользящим углом (ОСУ) © 2007, Springer. Используется с разрешения. б. Концептуальная иллюстрация роста колонн. в. Различные морфологии, изготовленные ОСУ: Ag-сферы (а) и наклонные нанопроволоки (б), Si-

шевроны (c), спиральные стойки (d) © 2007, Springer. Используется с разрешения. Нанотрубки (e) © 2007, Американское химическое общество. d. Различные узорчатые наноструктуры, изготовленные путем комбинирования ОСУ с электронно-лучевой литографией (a, b) © 2005, IEEE. Используется с разрешения. Наносферная литография (c) и фотолитография (d), © 2007, Американское физическое общество. Используется с разрешения (e)).



c. Various morphology fabricated by GLAD



d. GLAD + Various lithography

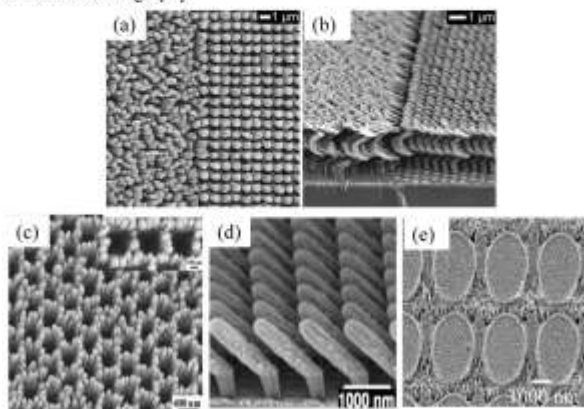


Figure 4. a. Schematic of oblique angle deposition (OAD) or glancing angle deposition (GLAD) © 2007, Springer. Used with permission. b. Conceptual illustration of column growth. c. Various morphologies fabricated by GLAD: Ag spheres (a) and tilt nanowires (b), Si chevrons (c), helical posts (d) © 2007, Springer. Used with permission, and nanotubes (e) © 2007, American Chemical Society. Used with permission. d. Various patterned nanostructures fabricated by combining GLAD with e-beam lithography (a, b) © 2005, IEEE. Used with permission, nanosphere lithography (c), and photolithography ((d), © 2007, American Physical Society. Used with permission, and (e)).

Surface Biofunctionalization of Plasmonic Nanomaterials	Поверхностная биофункционализация плазмонных наноматериалов
The significant advancement in controlled nanofabrication offers researchers the capability to tune plasmonic properties of nanomaterials.	Значительный прогресс в области управляемости фабрикация нанотехнологий дает исследователям возможность настраивать свойства плазмонных наноматериалов.
However, the surface of plasmonic nanomaterials (normally gold and silver NPs) cannot interact with the biological analyte selectively.	Однако, поверхность плазмонных наноматериалов (обычно золотых и серебряных наночастиц) не может избирательно взаимодействовать с биологическим аналитом (веществом).
To overcome this limitation, surface functionalization techniques of	Чтобы преодолеть это ограничение, применяются недавно

<p>nanomaterials by biological recognition elements (bio-receptors or bio-probes) have recently been developed to form hybrid nanomaterials that incorporate the highly selective catalytic and recognition properties of biomaterials such as enzymes and DNA, with the highly sensitive and easily tunable electronic and photonic features of plasmonic nanomaterials (Thanh & Green, 2010; C.G. Wang et al., 2006; Wang et al., 2009).</p>	<p>разработанные методы функционализации поверхности наноматериалов с помощью элементов биологического распознавания (био-рецепторы или биозонды) для формирования гибридных наноматериалов, которые включают в себя высокоселективные каталитические и распознавательные свойства биоматериалов, таких как ферменты и ДНК с высокочувствительными и легко настраиваемыми электронными и фотонными характеристиками плазмонных наноматериалов (Thanh & Green, 2010; C. G. Wang et al., 2006; Wang et al., 2009).</p>
<p>Often, NPs synthesized in organic medium tend to aggregate to form clusters in aqueous solution that is generally required by biomedical applications.</p>	<p>Часто наночастицы, синтезированные в органической среде, имеют тенденцию агрегироваться с образованием кластеров в водном растворе, что обычно требуется для биомедицинских применений.</p>
<p>Therefore, before they can be modified by any bioreceptors, an</p>	<p>Поэтому, прежде чем они могут быть модифицированы какими-либо биорецепторами, включается</p>

<p>additional step, called water solubilization, is included, during which colloiddally unstable NPs are stabilized in aqueous solution by conjugating with hydrophilic ligands.</p>	<p>дополнительная стадия, называемая солюбилизацией воды, в ходе которой коллоидно-нестабильные наночастицы стабилизируются в водном растворе путем конъюгации с гидрофильными лигандами.</p>
<p>The ligands could be ionic, resulting in ionic stabilization of NPs by Coulombic repulsion.</p>	<p>Лиганды могут быть ионными, что приводит к ионной стабилизации наночастиц путем кулоновского отталкивания.</p>
<p>Another way to stabilize NPs is steric stabilization, during which NP aggregation is prevented by coating with a physical barrier.</p>	<p>Другим способом стабилизации наночастиц является стерическая стабилизация, при которой агрегация наночастиц предотвращается за счет покрытия физическим барьером.</p>
<p>The barriers include polymeric ligands, such as polyethylene glycol (PEG) (Cobley et al., 2011) and smallmolecular ligands like bis(p-sulfonatophenyl) phenylphosphine surfactants (Liu et al., 2006).</p>	<p>Барьеры включают в себя полимерные лиганды, такие как полиэтиленгликоль (ПЭГ) (Conley et al., 2011) и маломолекулярные лиганды, такие как бис(п-сульфонатофенил) фенилфосфиновые поверхностно-активные вещества (Liu et al., 2006).</p>

<p>These ligands, for water solubilization, are then replaced by phase transfer or ligand exchange or modified by ligand addition with desired biofunctional ligands (Thanh & Green, 2010).</p>	<p>Эти лиганды затем заменяются фазовым переносом для солюбилизации в воде или модифицируются добавлением лиганда с желаемыми биофункциональными возможностями (Thanh & Green, 2010).</p>
<p>Water solubilization may be performed either as the final stage of the biofunctionalization process of NPs or as an intermediate stage.</p>	<p>Солюбилизация воды может быть выполнена либо в качестве конечной стадия процесса биофункционализации наночастиц, либо как промежуточная стадия.</p>
<p>Four strategies are generally used to functionalize surface of plasmonic nanomaterials (mostly Au, Ag, and Cu surface) with biomolecules such as bioreceptors.</p>	<p>Для функционализации поверхности плазмонных наноматериалов обычно используются четыре стратегии (в основном поверхность Au, Ag и Cu) с биомолекулами как биорецепторами.</p>
<p>The first is electrostatic adsorption of positively charged biomolecules to negatively charged nanoparticles or vice versa.</p>	<p>Первый-это электростатическая адсорбция положительно заряженных биомолекул на отрицательно заряженные наночастицы или наоборот.</p>

<p>For example, gold and silver NPs synthesized by citrate reduction are stabilized by citrate ligands at pH slightly above their isoelectric point.</p>	<p>Например, наночастицы золота и серебра, синтезированные восстановлением цитрата, стабилизируются цитратными лигандами при pH (кислотности) немного выше их изоэлектрической точки.</p>
<p>This results in the anionic citrated coated NPs that can be bound to the positively charged amino acid side chains of immunoglobulin G (IgG) molecules (Shenton, Davis, & Mann, 1999).</p>	<p>Это приводит к образованию анионного покрытия цитратом наночастиц, которые могут быть связаны с положительно заряженными аминокислотными боковыми цепями молекул иммуноглобулина G (IgG) (Shenton, Davis, & Mann, 1999).</p>
<p>The second strategy is ligand-like binding to metallic surface of plasmonic nanomaterials by chemisorption of thiol groups.</p>	<p>Вторая стратегия-лигандоподобное связывание с металлической поверхностью плазмонных наноматериалов путем хемосорбции тиоловых групп.</p>
<p>For example, metal nanostructures can be functionalized with L-cysteine through the Au-S bonds, and then bound to target proteins through peptide bonds with the cysteine moieties (Nakaet al., 2003).</p>	<p>Например, металлические наноструктуры могут быть функционализированы L-цистеином через Au-S связи, а затем связываются с целевыми белками через пептидные связи с</p>

<p>They can be directly bound to thiol derivative analytes such as protein containing cysteine residues (e.g., serum albumin) (Hayat, 1989) or thiolated DNA (Mirkin et al., 1996; Sonnichsen et al., 2005).</p> <p>The third strategy is covalent binding through biofunctional linkers, exploiting functional groups on both particle and biomolecules.</p> <p>The bifunctional linkers have anchor groups that can be attached to NP surfaces and functional groups that can be further covalently coupled to the target biomolecules.</p>	<p>цистеиновыми фрагментами (Naka et al., 2003).</p> <p>Они могут быть непосредственно связаны с производными тиола аналитами, такими как белок, содержащий остатки цистеина (например, сывороточный альбумин) (Hayat, 1989) или тиолитированную ДНК (Миркин и др., 1996; Sonnichsen и соавт., 2005).</p> <p>Третья стратегия-ковалентное связывание через биофункциональные линкеры, эксплуатирующие функциональные группы как на частицах, так и на биомолекулах.</p> <p>Бифункциональные линкеры имеют якорные группы, которые могут быть прикреплены к поверхностям наночастиц, и функциональные группы, которые могут быть дополнительно ковалентно связаны с целевыми биомолекулами.</p>
---	--

<p>They are extensively used to covalently conjugate biomolecules with various NPs (Niemeyer, 2001), especially when no linking moieties like thiol groups are available in biomolecules.</p>	<p>Они широко используются для ковалентного конъюгирования биомолекул с различными наночастицами (Niemeyer, 2001), особенно когда в биомолекулах отсутствуют связующие фрагменты, такие как тиоловые группы.</p>
<p>The common anchor groups include thiols, disulfides, or phosphine ligands that are used to bind the bifunctional linkers to Au, Ag, CdS, and CdSe NPs.</p>	<p>Общие якорные группы включают тиолы, дисульфиды или фосфиновые лиганды, которые используются для связывания бифункциональных линкеров с Au, Ag, CdS и CdSe наночастицами.</p>
<p>The forth strategy is based on non-covalent, affinity-based receptor-ligand systems.</p>	<p>Четвертая стратегия основана на нековалентных, основанных на аффинности системах рецептор-лиганд.</p>
<p>More specifically, nanoparticles are functionalized with bioreceptors (e.g., antibodies) that provide affinity sites for binding of the corresponding ligand (e.g., antigens) or ligand modified proteins and oligonucleotides.</p>	<p>Если говорить более конкретно, то наночастицы функционализируются биорецепторами (например, антителами), которые обеспечивают аффинные участки для связывания соответствующего лиганда (например, антигенов) или лиганд-</p>

<p>The most well-known example in the last several decades is the avidin–biotin system (Green, 1975; Wilchek & Bayer, 1988).</p> <p>For example, biotinylated proteins (e.g., immunoglobulins and serum albumins) or biotinylated oligonucleotides (e.g., single strand DNA) (Sonnichsen et al., 2005) have been widely used to modify streptavidin-functionalized Au NPs by affinity binding (Niemeyer, 2001).</p> <p>Regarding molecular recognition, the system consists of a ligand, the small molecule biotin (vitamin H), and a receptor, the globular protein avidin that is present, for example, in egg white.</p>	<p>модифицированных белков и олигонуклеотидов.</p> <p>Наиболее известным примером в последние несколько десятилетий является система авидин-биотин (Green, 1975; Wilchek & Bayer, 1988).</p> <p>Например, биотинилированные белки (например, иммуноглобулины и сывороточные альбумины) или биотинилированные олигонуклеотиды (например, одноцепочечные ДНК) (Sonnichsen et al., 2005) широко использовались для модификации функционализированных стрептавидином Au (золотых) наночастиц путем аффинного связывания (Niemeyer, 2001).</p> <p>Что касается молекулярного распознавания, то система состоит из лиганда, маленькой молекулы биотина (витамина H), и рецептора, глобулярного белка авидина, который присутствует, например, в яичном белке.</p>
---	---

<p>Avidin consists of four identical subunits, yielding four binding pockets that specifically recognize and bind to biotin.</p>	<p>Авидин состоит из четырех идентичных субъединиц, образующих четыре связывающих кармана, которые специфически распознают и связываются с биотином.</p>
<p>The dissociation constant is of the order of 10^{-15} M; and, the affinity bond, though not covalent, is found to be extremely stable, resisting harsh chemical and physical (e.g., elevated temperature) conditions.</p>	<p>Константа диссоциации имеет порядок 10^{-15} М, а аффинная связь, хотя и не ковалентна, оказывается чрезвычайно стабильным, устойчивым к жестким химическим и физическим (например, повышенным температурам) условиям.</p>
<p>Applications</p> <p>Case 1- Molecular plasmonic rulers: Förster Resonance Energy Transfer (FRET) has served as a molecular ruler to monitor conformational changes and measure intramolecular distances of single biomolecules (Weiss, 1999; Yildiz et al., 2003; Zhuang et al., 2000).</p>	<p>Приложения</p> <p>Случай 1 - Молекулярные плазмонные линейки: Ферстер резонансный перенос энергии (ФРПЭ) служил молекулярной линейкой для мониторинга конформационных изменений и измерения внутримолекулярных расстояний отдельных биомолекул (Weiss, 1999; Yildiz et al., 2003; Zhuang et al., 2000).</p>

<p>However, such a ruler suffers sometime from difficulty to distinguish changes in relative dye orientation from changes in distance (Weiss, 1999), limited observation time of a few tens of seconds due to blinking and rapid photobleaching of fluorescence, and an upper distance limit of ~10 nm.</p>	<p>Однако такой линейке иногда бывает трудно отличить изменения относительно направленности окрашенного вещества от изменений в отдаленности (Weiss, 1999), из-за ограниченного времени наблюдения в несколько десятков секунд и из-за мигания и быстрого фотообесцвечивания флуоресценции и верхнего предела расстояния ~10 нм.</p>
<p>Silver and gold NPs have LSPR in the visible range and do not blink or bleach.</p>	<p>Серебряные и золотые наночастицы имеют ЛППР в видимом диапазоне и не мигают и не отбеливаются.</p>
<p>Alivisatos, Liphardt, and co-workers have exploited these as a new class of molecular ruler to monitor the distance between single strand DNA (ssDNA) linked to single pairs of Au and Ag NPs (Sonnichsen et al., 2005), overcoming the limitations of organic fluorophores (Taton, Mirkin, & Letsinger, 2000; Yguerabide & Yguerabide, 1998).</p>	<p>Аливисатос, Липхардт и их коллеги использовали их в качестве нового класса молекулярных линейок для контроля расстояния между одиночными цепочками ДНК (оцДНК), связанная с одиночными парами наночастиц Au (золота) и Ag (серебра) (Sonnichsen et al., 2005), преодолевая ограничения органических флуорофоров (Taton, Mirkin, & Letsinger, 2000; Yguerabide & Yguerabide, 1998).</p>

<p>These researchers first attached a streptavidin functionalized NP to the BSA-biotin coated glass surface and then introduced a second NP modified by thiol-ssDNA-biotin bifunctional linker to be attached to the first NP via biotin/ streptavidin binding (Figure 5a, d).</p>	<p>Эти исследователи сначала прикрепили функционализированные стрептавидином наночастицы к покрытой БСА-биотином (Бычий сывороточный альбумин-биотин) стеклянной поверхности, а затем ввели второй наночастицы. Модифицированный бифункциональным линкером тиол-оцДНК-биотин, присоединяется к первому наночастице через связывание биотин/стрептавидин (рис. 5a, d).</p>
<p>Light scattering was measured by transmission darkfield microscopes (Figure 5a).</p>	<p>Рассеяние света измеряли с помощью просвечивающих темнопольных микроскопов (рис. 5a).</p>
<p>For both gold and silver NPs, they observed the significant color change and spectral shift between a single isolated NP and a pair of adjacent NPs (Figure 5b, c, e).</p>	<p>Как для наночастиц золота, так и для серебра, они наблюдали значительное изменение цвета и спектральный сдвиг между одним изолированным наночастицей и парой соседних наночастиц (рис. 5b, c, e).</p>
<p>The LSPR shift was used to follow the directed assembly of gold and silver nanoparticle dimer in real time.</p>	<p>Сдвиг ЛППР был использован, чтобы следить за направлением собрания димер наночастиц золота</p>

<p>The research team also used the ruler to study the kinetics of single DNA hybridization events by monitoring the LSPR shift (Figure 5f) due to the resulting 2 nm distance increase between the pair of the adjacent NP.</p>	<p>и серебра в реальном времени. Исследовательская группа также использовала линейку для изучения кинетики событий гибридизации одиночных ДНК, отслеживая сдвиг ЛППР (рис.5f) из-за результирующего увеличения расстояния на 2 нм между парой соседних наночастиц.</p>
<p>These ‘plasmon rulers’ make it possible to continuously monitor separations of up to 70 nm for > 3,000 s and become an alternative to dye-based FRET for in-vitro single-molecule experiments, especially for applications demanding long observation times without dye bleaching.</p>	<p>Эти "плазмонные линейки" позволяют непрерывно контролировать разделение до 70 нм в течение > 3000 с и становятся альтернативой ФРПЭ на основе красителя для экспериментов с одной молекулой in vitro, особенно для применений, требующих длительного времени наблюдения без отбеливания красителя.</p>
<p>Chen, Lee, and coworkers demonstrated another molecular ruler in which double-stranded DNA is attached to a 20-nm Au nanoparticle through the thiol-Au chemistry (Liu et al., 2006).</p>	<p>Чэнь, Ли и его коллеги продемонстрировали еще одну молекулярную линейку, в которой ДНК присоединяется к 20-нм наночастице Au (золота) с помощью соединения тиол-Au (Liu et al., 2006).</p>

<p>Instead of monitoring the LSPR between a pair of DNA linked metal NPs, they monitored the LSPR of individual Au-DNA conjugates cleaved by various endonuclease enzyme.</p>	<p>Вместо того, чтобы контролировать ЛППР между парой ДНК-связанных металлических наночастиц, они контролировали ЛППР отдельных конъюгатов Au-ДНК, расщепленных различными ферментами эндонуклеазы.</p>
<p>The team found that the LSPR λ_{\max} increases with the increased length of the attached double strand DNA (dsDNA) (Figure 6b).</p>	<p>Команда обнаружила, что ЛППР λ_{\max} увеличивается с увеличением длины прикрепленной двухцепочечной ДНК (дцДНК)(Рис. 6b).</p>
<p>An average λ_{\max} red-shift of approximately 1.24 nm is observed per DNA base pair.</p>	<p>Среднее красное смещение λ_{\max} составляет приблизительно 1,24 нм на одну пару оснований ДНК.</p>
<p>They also used this nanoplasmonic molecular ruler to monitor, in real time, DNA being digested by an enzyme.</p>	<p>Они также использовали эту наноплазменную молекулярную линейку для наблюдения в реальном времени за тем, как ДНК переваривается ферментом.</p>
<p>Therefore, this system allows for a label-free, quantitative, real-time measurement of nuclease activity with a time resolution of one second due to</p>	<p>Таким образом, эта система позволяет проводить количественное измерение активности нуклеазы в реальном времени без меток, с временным</p>

<p>high quantum efficiency of Rayleigh scattering compared with fluorescence or Raman scattering.</p> <p>The system can also serve as a new DNA footprinting platform that can accurately detect and map the specific binding of a protein to DNA, which is essential to genetic information processing.</p> <p>Case 2 - Multiplexed LSPR detection: Plasmonic nanobiosensors are potentially ideal biosensors for the high throughput screening applications in the proteomics and drug discovery.</p> <p>One of the requirements to introduce them to a wider proteomics and drug discovery community is to develop the substrates that are well compatible</p>	<p>разрешением в одну секунду, благодаря высокой квантовой эффективности рэлеевского рассеяния по сравнению с флуоресценцией или рамоновым рассеянием.</p> <p>Система также может служить в качестве новой платформы для ДНК-отпечатков, которая может точно обнаруживать и отображать специфическое связывание белка с ДНК, что имеет важное значение для обработки генетической информации.</p> <p>Случай 2 - Мультиплексированное обнаружение ЛППР: Плазмонные нанобиосенсоры потенциально являются идеальными биосенсорами для высокопроизводительного скрининга в области протеомики и открытия лекарств.</p> <p>Одним из требований, предъявляемых к ним широким кругом специалистов по протеомике и разработке лекарств, является разработка субстратов,</p>
---	---

with current high-throughput platforms.	хорошо совместимых с современными высокопроизводительными платформами.
Recently, Endo and co-workers have developed a promising multi-array LSPR-based nanochip biosensor suitable for screening biomolecular interactions (Endo et al., 2005, 2006).	Недавно Эндо и его коллеги разработали перспективный многомассивный наночиповый биосенсор на основе ЛППР, пригодный для скрининга биомолекулярных взаимодействий (Endo et al., 2005, 2006).
This LSPR nanobiosensing array provides rapid, label-free detection of protein concentration in small sample volumes.	Эта нанобиосенсорная матрица ЛППР обеспечивает быстрое, без меток, обнаружение концентрации белка в небольших объемах образцов.
The plasmonic parts of the biochip are fabricated using nanosphere lithography to form three layer structures: the bottom layer is a gold film deposited onto a glass substrate, the middle is the silica nanosphere self-assembled monolayer (SAM), and the top is the gold shell coated over silica nanosphere cores to form a SiO ₂ -Au core-shell array.	Плазмонные части биочипа изготавливаются с использованием наносферной литографии с образованием трехслойных структур: нижний слой-золотая пленка, нанесенная на стеклянную подложку, средний-самосборный монослой кремневый наносферы (СМН), а верхний-золотая оболочка, покрытая поверх ядер

<p>Subsequently, the bifunctional thiol linkers (4,4'-dithiodibutyric acid) SAM are formed over the gold shells. Protein A was then immobilized on the SAM and six different antibodies were attached on Protein A, using a nanoliter dispensing system, which resulted in 300 nanospot array.</p> <p>A photograph of such a multi-array sensor is shown in Figure 7a.</p> <p>Using the same dispensing system, Endo and co-workers dispensed different concentrations of specific antigens onto the surface and then measured the change in the absorbance at λ_{\max} for each spot that contains analyte with varying concentrations as shown in Figure 7b, c.</p>	<p>кремневый нано сферой с образованием массива ядра-оболочки SiO₂- Au.</p> <p>Впоследствии, бифункциональные тиоловые линкеры (4,4'-дитиодимасляная кислота) СМН образуются над золотыми оболочками. Затем белок А был иммобилизован на СМН, и шесть различных антител были прикреплены к белку А с помощью системы дозирования нанолитров, что привело к созданию 300 массива наноспотов.</p> <p>Фотография такого многоматричного датчика показана на рис. 7а.</p> <p>Используя одну и ту же дозирующую систему, Эндо и его коллеги распределили различные концентрации специфических антигенов на поверхность, а затем измерили изменение поглощения при λ_{\max} для каждой точки, содержащего аналита с различными</p>
--	--

<p>The limit of detection for this sensor is 100 pg mL⁻¹, while the sensor response scales linearly with concentration up to 1 µg mL⁻¹.</p> <p>This biochip can potentially fit a variety of applications, such as point-of-care devices, cancer diagnosis, and microorganism detection for biodefense.</p>	<p>концентрациями, как показано на рис. 7b, c.</p> <p>Предел обнаружения для этого датчика составляет 100 пг мЛ⁻¹, в то время как реакция датчика линейно масштабируется с концентрацией до 1 мкг мЛ⁻¹.</p> <p>Этот биочип потенциально может подходить для различных применений, таких как устройства для точечного ухода, диагностика рака и обнаружение микроорганизмов для биологической защиты.</p>
---	--

Рис. 5. ДНК-функционализированные наночастицы золота и серебра (НЧ) в качестве молекулярных плазмонных линеек. (а) Сначала функционализированные стрептавидином наночастицы прикрепляются к покрытой БСА-биотином стеклянной поверхности (а; d слева). Затем вторая наночастица модифицируется бифункциональным линкером тиолоцДНК биотин и затем присоединяется к первой частице через биотин-стрептавидиновое аффинное связывание (а; d справа). Вставка: принцип просвечивающей микроскопии темного поля. (b) Одиночные частицы серебра кажутся синими (слева), а пары частиц-сине-зелеными (справа). (c) Одиночные частицы золота выглядят зелеными (слева), а пары частиц золота-оранжевыми (справа). (e) Репрезентативные спектры рассеяния одиночных частиц и пар частиц для серебра (сверху) и золота (снизу). Спектр рассеяния ЛППР для серебряных наночастиц показывает большой

сдвиг ЛППР (102 нм против 23 нм), более сильное рассеяние света и меньшую полуширину при половинных максимумах (HWHM), чем частицы золота. (f) Пример спектрального сдвига ЛППР между парой частиц золота, связанной с оцДНК (красный) и дицДНК (синий), это соответствует увеличению расстояния между парой частиц на 2,1 нм при гибридизации ДНК. © 2005, Macmillan Publishers Ltd. Используется с разрешения.

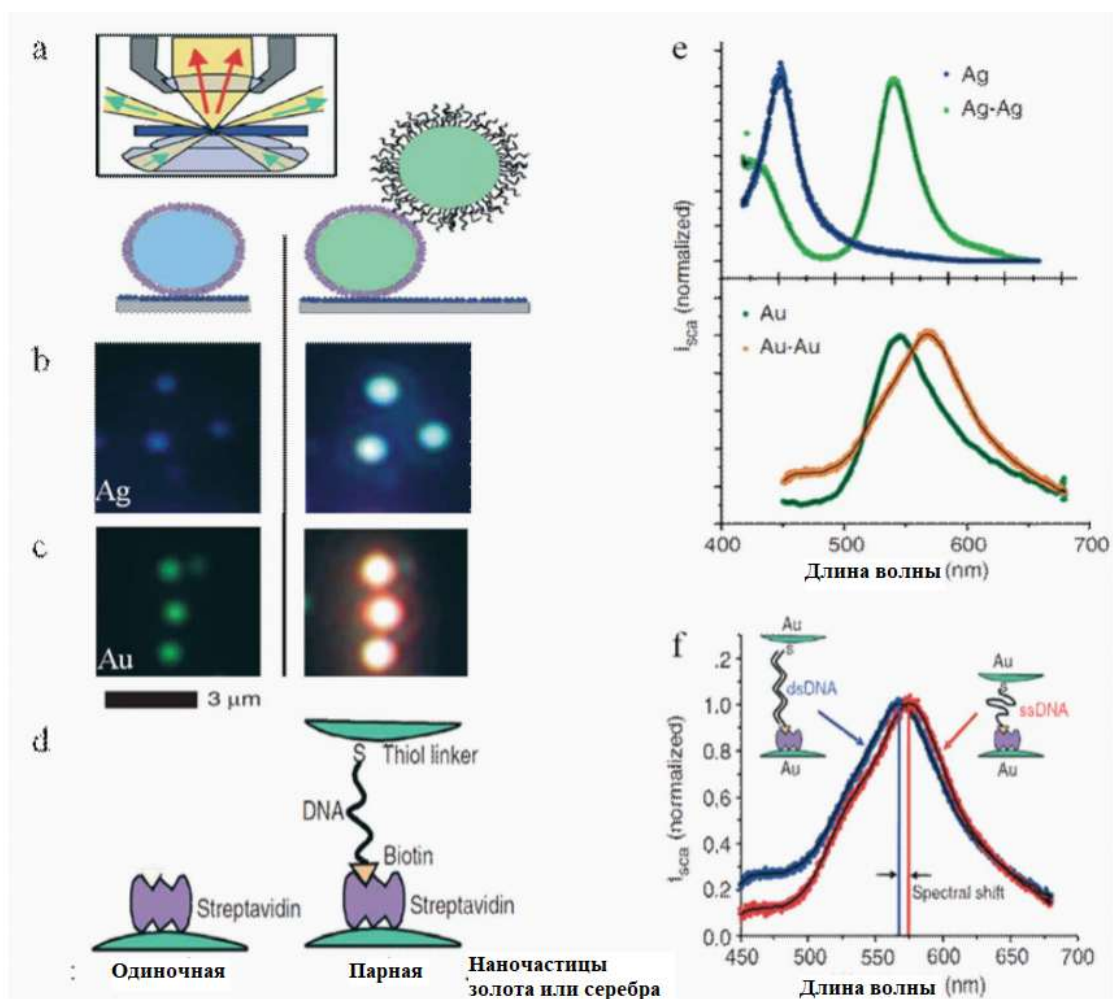


Figure 5. DNA-functionalized gold and silver nanoparticles (NPs) as molecular plasmonic rulers. (a) First, streptavidin functionalized nanoparticles are attached to the BSA-biotin coated glass surface (a; d left). Then, a second NP is modified by thiol-ssDNA-biotin bifunctional linker and then attached to the first particle via biotin-streptavidin affinity binding (a; d right). Inset: principle of transmission darkfield microscopy. (b) Single silver particles appear blue (left) and particle pairs appear blue-green (right). (c) Single gold particles appear green (left) and gold particle pairs appear orange (right). (e) Representative scattering spectra of single particles and particle pairs for silver (top) and gold (bottom). The LSPR scattering spectrum for silver NPs shows a larger LSPR shift (102 nm vs. 23 nm), stronger light scattering, and a smaller half width at half maxima (HWHM) than gold particles. (f) Example of the LSPR spectral shift between a gold particle pair connected with ssDNA (red) and dsDNA (blue), corresponding to the distance increase of 2.1 nm between the particle pair upon DNA hybridization. © 2005, Macmillan Publishers Ltd. Used with permission.

