

ДНК-оригами

Представьте себе, что вы специалист по атомной силовой микроскопии. И вот в один прекрасный день знакомый биохимик приносит вам несколько препаратов, говорит, что это ДНК, и уходит с загадочным видом. Проделав все необходимые процедуры, вы смотрите на препарат... и вместо хромосом-липосом видите ухмыляющуюся рожицу. Обычную пиктограммку типа «точка-точка-запятая», такую же, как в электронном письме, только диаметр физиономии, если глаза вас не обманывают, около ста нанометров. В другом препарате — пятиконечные звездочки, в третьем — прямоугольнички, в четвертом эти прямоугольнички аккуратно надписаны: «DNA», а снизу пририсована двойная спираль, чтобы уж точно никто не перепутал... Вообще-то для микроскописта это, должно быть, незабываемое переживание. Рукотворные объекты в наномире, причем выполненные с высочайшей точностью и несомненным чувством юмора, — штука по сильнее, чем след рифленого ботинка в марсианских песках.

Фантазия и остроумие всегда отличали сотрудников легендарного Калтеха — Калифорнийского технологического института. Вызов Ричарда Фейнмана, в 1959 году предложившего разместить всю Британскую энциклопедию на булавочной головке, они приняли на ура. (Собственно, сегодня этот проект уже можно осуществить, манипулируя атомами с помощью того же атомного силового микроскопа. Другой вопрос, сколько времени это займет и какая от этого будет польза человечеству.)

Группа ДНК и натуральных алгоритмов (факультеты информатики и вычислительных и нейронных систем), которую возглавляет профессор Эрик Уинфри, работает в масштабе от одного-двух до сотен нанометров, а среди всех биологических носителей информации, как ясно из названия, предпочитает ДНК. Имя самого Эрика Уинфри, изобретателя аналоговой вычислительной машины на основе

Вот так можно мастерить фигурки из ДНК:

- а — выбираем форму;*
- б — рассчитываем, сколько потребуется длинной нити;*
- в — подбираем короткие нити, скрепляющие конструкцию;*
- г — любимся общим видом; заменяем короткие нити более длинными, чтобы конструкция была стабильнее*




Пол Ротмунд

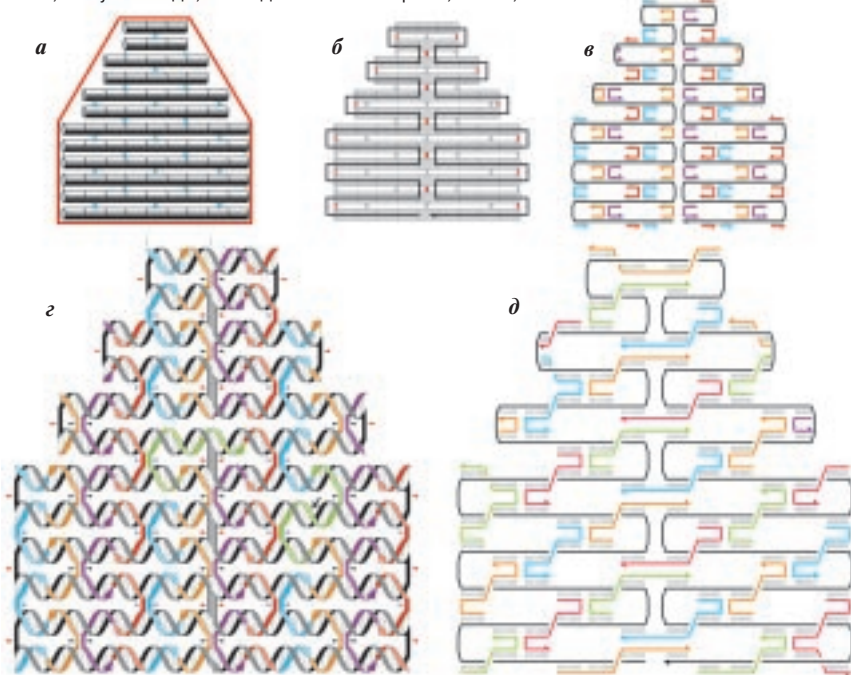
ДНК, знакомо нашим читателям («Химия и жизнь», 2000, № 6). Кстати, там же упоминался и герой этой статьи, Пол Ротмунд, придумавший другой вариант ДНК-компьютера, правда менее знаменитый. Сейчас Ротмунд работает в лаборатории Уинфри; по его собственному признанию, «это замечательное место — нам платят за то, что мы играем с ДНК». Придуманная Ротмундом методика построения двумерных наноструктур, которую он называет «ДНК-оригами», полгода назад была опубликована в журнале «Nature» (2006, т.440, 16 марта). Что примечательно, Пол — единственный автор этой статьи.

Сотрудники лаборатории Уинфри используют два общеизвестных замечательных свойства молекулы ДНК: во-первых, она содержит информацию в своей нуклеотидной последовательности,

а во-вторых, умеет распознавать информацию, записанную в других молекулах, соединяясь с ними по принципу комплементарности (аденин с тиминном, гуанин с цитозином — наверное, в «Химии и жизни» это уже можно не повторять?). В вычислительной машине Эрика Уинфри ДНК была устройством для хранения и обработки информации. Нанотехнология Ротмунда применяет информацию для управления структурой ДНК.

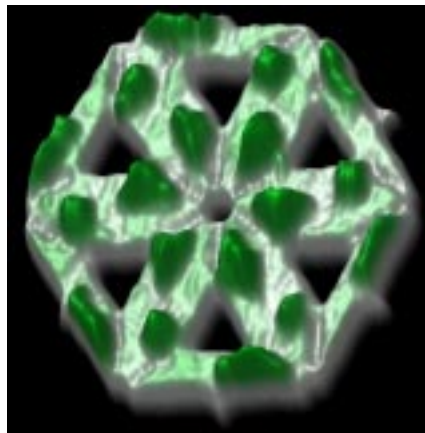
Вообще-то это больше похоже не на оригами, а на украшения из бисера. Оригами — изготовление трехмерных объектов из плоских листов бумаги, а то, что предлагает Ротмунд, — нанизывание на длинную «нитку» коротеньких «бусин», которые одновременно и скрепляют изделие, придавая ему форму, и создают красоту.

 = 10,67 нуклеотида, или один виток спирали, или 3,6 нм





ПРОБЛЕМЫ И МЕТОДЫ НАУКИ



Итак, сначала рисуем контур желаемой двумерной структуры, размерами от десятков до сотен нанометров, имея в виду, что она будет состоять из «пикселей» два на три нанометра (это ограничение связано со свойствами двойной спирали; рис. а). Структура не обязательно должна быть сплошной: например, нанорожица в научных статьях носит солидное название «диск, имеющий три отверстия». Затем надо мысленно выложить полученную фигуру из зигзагов однонитевой ДНК (рис. б).

А дальше? Ведь ясно, что однонитевая ДНК сама по себе в двумерную фигуру не уляжется: в лучшем случае, если последовательность позволит, закрутится в виде шпильки. Поэтому Ротмунд придумал скреплять ее системой множественных кроссинговеров. (Напомним, что кроссинговером называется участок ДНК, в котором две двойные спирали соединяются между собой, меняясь нитями. В природе такие структуры возникают при образовании половых клеток, когда парные хромосомы обмениваются фрагментами, повышая число генных комбинаций к выщему преуспеянию вида.) Строить обширные наноструктуры с помощью коротких искусственных кроссинговеров для построения наноструктур первым придумал, по-видимому, Нэдриан Симен из Нью-Йоркского университета, он и научился плести двумерные сети из ДНК (см. ту же статью в «Химии и жизни»).

Специально разработанной компьютерной программе дают задание: расчи-

тать короткие нуклеотидные последовательности, которые скрепят в нужных местах зигзаги длинной нити ДНК (рис. в). Без программы тут никак не обойтись, задача не из легких. Вот только один тонкий момент: выбирая эти нужные места, необходимо учитывать изгибы спирали ДНК, иначе скрепки деформируют будущее изделие. При внимательном взгляде на получившуюся схему (рис. г) следующий шаг становится очевидным: много коротких фрагментов нетрудно заменить на меньшее число более длинных, причем ни двойных спиралей, ни кроссинговеров меньше не станет, а все изделие приобретет дополнительную прочность (рис. д).

Собственно, на этом теория кончается. Берем практически любую ДНК подходящей длины (для эксперимента, описанного в «Нэйчур», использовали ДНК вируса М13mp18 — из нее на всякий случай вырезали только одну стабильную шпильку, которая могла помешать сборке), вводим ее последовательность и параметры желаемой конечной структуры в компьютер, через некоторое время получаем рекомендованные последовательности «скрепок». Заказать специалистам синтез коротких нуклеотидов — в наше время не проблема. Раствор, содержащий вирусную ДНК и скрепки в большом избытке, нагреваем до 95°C и в течение двух часов охлаждаем до 20°C. Наноструктуры готовы.

Примечательно, что можно использовать как линейную длинную нить, так

и замкнутую в кольцо (например, смайлик делали как раз из кольцевой ДНК). Ну а если вместо одноцветного «бисера» взять два цвета — навесить на некоторые «скрепки» флуоресцентные метки или, как и было сделано в этом опыте, снабдить их дополнительными «петельками» ДНК, — то фигурки получатся не простые, а узорные, как махровое полотенце. Именно таким способом были сделаны наноскопические рисунки: карта Восточного полушария, снежинки и надпись «DNA» с двойной спиралью.

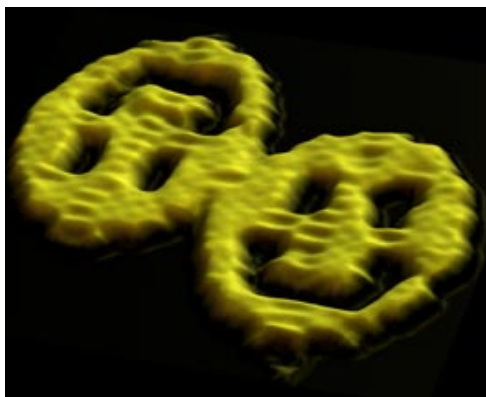
Особенно привлекательна в этом методе его простота. Как показал Ротмунд, для получения нанофигурок из ДНК вовсе не нужно оптимизировать последовательность длинной нити, не нужно тщательно очищать препараты ДНК и смешивать их в строго эквимольном соотношении. Главное — правильно рассчитать нуклеотидные последовательности, а все проблемы, связанные со сборкой наноструктуры, молекулы решат сами. При этом точное попадание одной скрепки на нужное место, по-видимому, облегчает присоединение остальных. Выход готовых структур сильно зависел от выбранной формы: для простого прямоугольника он достигал 90%, а вот аккуратных пятиконечных звезд удалось получить только 11% (возможно, как раз потому, что звезду пришлось делать из незамкнутой ДНК). Препараты смайликов содержали до 70% бездефектных структур — следовательно, отверстия в диске стабильности не помеха.

Что касается возможных областей применения — это могут быть и сверхминиатюрные биочипы, наподобие тех, о которых мы писали в предыдущем номере, и наноплаты для наноэлектроники... Кстате, а кто сказал, что ДНК-оригами может быть только двумерной?

Е. Клещенко

Изображения, полученные с помощью АСМ, и компьютерные реконструкции Пола Ротмунда приведены с любезного разрешения автора

С другими работами лаборатории Эрика Уинфри можно ознакомиться на сайте <http://www.dna.caltech.edu/>



Paul W.K. Rothemund, Nick Papadakis

