



用户登陆

欢迎您 **ygma**
 您的身份：普通用户
 可用金钱：0 元
[【转到用户后台】](#)
[【修改】](#) [【短信 0】](#)
[【在线充值】](#) [【注销】](#)

热门新闻

客机的安全保障

月球内部认识获得新进展...

进一步探明5-羟色胺受体...

基因组学之父：桑格

《科学》杂志2016年1期目...

数学、现代物理与对撞机...

《科学》杂志2015年6期目...

华夏赤子心，数学强国梦...

推荐新闻

《科学》杂志2016年1期目...

《科学》杂志2015年4期目...

《科学》杂志2015年3期目...

巨眼凌霄：哈勃空间望远...

试论中国高等教育的合理...

突破胡焕庸线：新型城镇...

《科学》杂志2014年4期目...

《科学》杂志2014年3期目...

网站统计

文章总数：2512
 待审文章：63
 文章阅读：3342171
 文章专题：2
 注册用户：3313文章总数：
 2512
 待审文章：63
 文章阅读：3342171
 文章专题：2
 注册用户：3313

DNA纳米技术与生物医学研究

作者:李江 樊春海 来源:科学杂志（上海） 录入:Admin 字体: [小](#) [大](#) [简](#) [繁](#) [A](#)

要是把自然界生命的基因组比作一本百科全书，DNA就是大自然印制这本书所用的“纸张”，而随着DNA纳米技术的开创，DNA又成了科学家们用来制作DNA纳米结构这种“纸手工”的材料。如今，我们能够想象的各种几何形态，从一维的纳米线到二维的平面图形再到复杂的三维几何体，几乎都以DNA分子为材料得到了实现。

1953年，美国科学家沃森（J. D. Watson）与克里克（F. H. C. Crick）运用X射线晶体衍射技术对脱氧核糖核酸（DNA）分子的空间结构进行研究分析，提出了著名的DNA双螺旋结构模型，使人类进一步理解了DNA作为遗传信息载体的角色。

DNA由两条脱氧核糖核苷酸的多聚长链组成。作为DNA基本结构单位的每个脱氧核糖核苷酸，包含脱氧核糖、磷酸与碱基各一份。碱基有4种类型，即腺嘌呤（A）、胸腺嘧啶（T）、鸟嘌呤（G）和胞嘧啶（C）。DNA分子以单核苷酸链（简称“DNA单链”）形式存在时是“柔性”的，容易扭曲与折叠；但是碱基A与T、G与C可以配对形成氢键，DNA的一条单链与碱基序列可逐一配对的另一条单链形成双螺旋结构，此结构在一定范围内有很强的“刚性”。在生物体内，DNA分子会在合适体液与正常体温条件下，通过酶催化完成双链解螺旋、碱基配对及新双链形成的自我复制过程。

在生命科学领域，科学家围绕DNA如何携带、复制与传递遗传信息进行了大量研究，生命科学进入了分子生物学研究的时代。到1980年代，美国纽约大学的西曼（N. Seeman）教授又开创了一个叫做“DNA纳米技术”的全新领域，把研究视角转向利用DNA独有的分子特性来构建纳米结构材料，以满足生物医学领域的特殊技术需求。

DNA纳米技术的原理

DNA分子是怎样被用作纳米世界建筑材料的呢？打个比方，我们在宏观世界所采用的建筑材料通常可分为柔性材料（如钢筋）和刚性材料（如砖块），前者决定结构的灵活性，后者决定结构的稳定性，两者结合可以产生形态各异而又稳固的结构。类似地，可以利用DNA单链的“柔性”与双链的“刚性”，通过巧妙的设计使单双链结合、刚柔相济，构造出各种不同的几何结构[1]。制作DNA纳米结构时，首先要有正确的序列设计，然后让DNA分子在合适的溶液条件下由分子间或分子内部的杂交反应自发组装形成DNA纳米结构。这个过程不需要人工雕琢（即自上而下的加工），也不需要复杂的设备（通常只需一定的温度控制），被称为“自下而上的自组装”。

相对于结构的组装而言，如何确认所得到的结构更有难度一些。纳米尺度（10⁻⁷~10⁻⁹米）的世界靠传统的光学显微成像技术是难以触及的，最初用来发现DNA双螺旋结构的X射线晶体衍射技术间接而繁琐，且有赖于高质量DNA晶体的获得。随着电子显微镜（electronic microscopy, EM）和原子力显微镜（atomic force microscopy, AFM）等成像技术的发展与成熟，人们突破了传统光学成像方法的限制，实现了单分子级别甚至原子级别的分辨率，能够更直观地观察纳米尺度的DNA分子在溶液状态下的自然形态。纵观DNA纳米技术的发展史，那些关键的进展、新奇的结构，几乎都是通过电子显微镜和原子力显微镜呈现的。

DNA纳米结构的演化

在DNA纳米技术的早期，以西曼教授为首的科学家们让几条DNA单链相互结合，做成了多种具有刚性的基本几何结构，例如Y形、X形和多种多面体框架结构，它们的尺寸通常在几纳米到几十纳米。然后，以这些结构（或称作“瓦片”）为基本单元，利用它们彼此间的DNA序列互补配对将它们连接起来，就可做成更大尺度（微米级别）的周期性重复结构。依靠此方式，研究者甚至可以得到宏观尺度上（毫米级别）类似于凝胶和晶体的材料[2]。用这类组装方法获得的结构被称为“基于‘瓦片’的DNA纳米结构”（tile-based DNA nanostructures）。然而这类结构有其局限性：它们是利用重复单元自发生长得到的结果，难以准确控制其尺寸和外形。为此，哈佛医学院的研究团队发展了一种类似于乐高积木的DNA结构拼装方

法。此法不再使用重复的“瓦片”单元，而是将序列各不相同的许多DNA分子当成每一块都与众不同的“积木”，按照预先设计好的方式拼装成尺寸与外形精确可控的结构。利用这种方法，他们搭出了一整套包含全部ASCII码的纳米三维字符[3]。

另外一大类构建DNA纳米结构的方法称为“DNA折纸术”（DNA origami）。该技术称得上是DNA纳米技术的重要里程碑，它由美国加州理工学院罗思蒙德（P. Rothemund）在2005年报道。其原理是利用经过精心设计的许多短单链DNA与一条长达七千多个碱基的噬菌体基因组DNA链杂交，在杂交过程中前者会像“订书钉”一样帮助后者折叠成预先设计的形状，所以这种方法被比喻为“折纸术”[4]。利用研究者开发的电脑设计软件，以此法能更容易地设计与制作尺寸在100纳米左右的纳米结构，其外形更容易控制，通过自组装获得正确结构的效率也更高。

跟基于“瓦片”的结构相比，DNA折纸术从一开始就展现出更强大的造型能力。例如，上海交通大学与中国科学院上海应用物理研究所的研究者用DNA折纸术制作了一幅纳米尺度的中国地图。在这样微小的地图中，就连与大陆隔海相望的台湾岛都清晰可见。纳米地图的实现表明，我们有能力利用DNA分子精确定制有着复杂轮廓的不对称图形。近年来，科学家用DNA折纸术构建复杂三维图形的能力更是令人叹为观止。早期的三维折纸类似于用木板拼装的家具，是利用“平面折纸结构”拼接而成的，通过这样的方法可以制作像盒子那样的空心三维结构，其内部能容纳其他分子，甚至还能打开“盒盖”。此后，研究者更是制作了各种带曲面的有趣而复杂的结构，包括橄榄形、花瓶形甚至像“默比乌斯环”这样的拓扑结构[5]。最近，瑞典的科学家还模仿计算机三维图形制作中常用的多面体网格建模方法来构建DNA三维结构。这样，理论上任意的不规则三维模型都可以通过DNA折纸来实现[6]。

除了静态结构以外，可活动的DNA纳米结构也是科学家感兴趣的一大方向，这样的结构可以用来实现“纳米机器人”的运动能力。其实，活细胞内部天然就具备由蛋白质等大分子构成的各种纳米机器，它们是实现复杂生命活动的基础。例如，细胞内的肌动蛋白可以依靠ATP水解能量在细胞骨架上“行走”，像搬运工一样把物质运输到细胞内的不同位置。受此启发，研究者制作了能在特定DNA轨道上行走的DNA纳米小人，它们行走所需能量是由DNA互补杂交的一系列热动力学效应提供的，可以实现纳米尺度下的物质输送。此外，还构建出多种可针对环境变化（如酸碱度、温度、盐浓度等条件的变化）作出相应结构改变的动态DNA纳米结构，以及可在一定条件下自我复制的结构。这些令人目不暇接的进展，为构建基于DNA的智能纳米机器人打下了基础[5]。

DNA生物传感器

由于精确的可定制性，DNA纳米结构在生物传感器领域展现了很好的应用前景。生物传感器能检测病人生理样本中的病原微生物、肿瘤标志物、基因变异等各种疾病相关指标，其原理是将发生在传感器电极上的生化反应转换为电信号，以便利用像智能手机这样的便携电子设备来快速处理检测数据和呈现检测结果。DNA纳米结构的材料很容易做成传感器阵列，即生物传感芯片，实现高通量、多目标检测。一般而言，电化学传感器对于简易家庭诊断、疾病早期快速筛查以及缺乏大型设备的基层医疗机构的诊断服务，都有极高应用价值。在传统的电化学生物传感器中，被固定于电极（通常是金、石墨等导电材料）表面的分子探针（通常是单链DNA探针、抗体等）被用于捕捉检测样本中的目标分子，并将这种分子的识别信号转换成电化学信号。可是在微观尺度下，看似平整的电极表面其实充满缺陷，分子探针在电极表面的排布密度和取向通常是难以控制的，这会严重影响传感器的灵敏度和特异性等。为了攻克以上难关，上海应用物理研究所的团队开发了一系列基于DNA四面体的电化学传感器。四面体是结构最简单而又稳定的三维多面体，可借以将分子探针有序组装在电极表面，犹如在电极表面支起微型的“三脚架”，让探针分子有更稳定的朝向，同时在电极表面的密度也更为精确可控，从而明显提升传感器的检测性能[7]。

DNA可视化芯片

DNA纳米结构尤其DNA折纸的另外一大优点是，在由DNA链折叠产生的结构上，每个局部的DNA序列都是特定的，就好像是对整个结构的地址索引，使得整个结构具有“可寻址性”。利用此性质，可以在DNA纳米结构上指定的位置修饰其他的分子，比如蛋白质分子或金属纳米粒子，控制这些分子在DNA纳米结构中的位置关系，将它们排布成特定图案。甚至可以把DNA折纸结构当作纳米尺度的“液晶显示屏”，利用其他分子在其上的排布来显示字母或数字图案。这样的结构就成了一个信号输出设备，借助原子力显微镜成像，分子水平的化学反应结果即可通过“纳米显示屏”直观地呈现于我们眼前。这就是所谓“可视化纳米芯片”技术。利用这种DNA芯片，科学家实现了对单核苷酸多态性的分析，就是说，目标DNA序列上某个位点发生的单个碱基变异，能够用这种方法显示出来，不但告诉我们某个位点是否有变异，还可以直接用纳米尺度的字母显示，发生变异的是ATGC中的哪个碱基。

基于DNA纳米结构的药物载体

药物递送是传统药物治疗的一大难题。以肿瘤治疗当中常见的阿霉素、顺铂等小分子药物为例，目前常见的化学治疗小分子药物的作用机理，决定了它们难以区分肿瘤细胞和正常增殖的细胞，因此它们普遍有很高的毒副作用，不但对健康细胞造成大量损伤，还容易让肿瘤细胞产生耐药性而降低治疗效果。对于生物学家而言，尝试以DNA作为药物递送材料有很多显而易见的好处。首先，与其他被尝试用作药物载体的常见金属纳米材料和聚合物材料相比，DNA自身对人体无毒性。人们的日常饮食里面就含有大量来自其他动植物的DNA，这些外源DNA在人体内最终被降解和重新吸收利用，不会对人自身

的基因产生影响。其次，科学家发现，DNA分子被折叠成致密且具有一定刚性的纳米结构之后，会变得比线性的单、双链DNA更容易被活细胞摄取。通常情况下，细胞膜带负电荷，而DNA分子也带负电荷，两者间的静电斥力使得细胞不易吸收DNA分子。传统的生物技术通常要借助带有大量正电荷的阳离子转染试剂，才能将DNA分子送入细胞内，但是这些试剂往往具有明显的细胞毒性，大大限制了它们在生物医学领域中的应用；而DNA纳米结构能被细胞主动摄取，可能因为DNA纳米结构与病毒颗粒具有类似的形态。由此，DNA纳米结构作为药物载体就能不借助转染试剂而进入细胞发挥作用，更加方便和安全。DNA纳米结构在生理环境下还比线性的单、双链DNA更稳定，可维持相对更长的时间不被降解，适于用来保护药物分子，在药物被降解之前将其送达体内的目标位点[8]。

例如，研究者用DNA折纸结构装载抗肿瘤药物阿霉素分子。实验结果表明，DNA折纸结构的存在可以大大增强阿霉素对耐药肿瘤细胞的杀伤作用。并且由于载体的存在，药物在动物体内的循环时间也明显延长，有利于降低给药剂量和减轻毒副作用。除了小分子药物以外，多种核酸分子（包括DNA和RNA）本身也可作为药物（如免疫激活核酸、小干扰RNA等）用于免疫治疗或基因治疗。但是如前所述，它们通常是短小的线性单、双链分子，在体内单独存在的情况下极易遭到降解，且难以被细胞有效摄取。笔者所在课题组的研究表明，DNA纳米结构可以改善这类线性核酸分子在体内的稳定性和细胞摄取效率。用核酸载运核酸也非常便利，只需将原有载体的部分序列改为有治疗功能的序列，或者通过核酸杂交的方式装载治疗核酸[8]。在此基础上，科学家们也开发了一系列基于DNA纳米结构的核酸药物载带策略。

纳米诊疗机器人

科学家进而还希望利用DNA纳米结构作为体内诊断-治疗一体化的载体，也即开发纳米诊疗机器人。这种一体化可通过靶向给药和控制释放来实现。“靶向”功能通常是由修饰一些可与靶点的特征性受体分子发生特异结合的分子来实现的。“控制释放”是指只有当到达指定地点或其他某个条件得到满足时，药物分子才从载体中释放。这里，载体相当于“精确制导武器”，能让药物特异性地在目标位置高度富集，在提高疗效的同时减少药物的整体用量，降低药物对其他组织的毒副作用。

人体内实际的情形往往极端复杂，判断一种疾病常须综合考量多个指标，因而有必要把药物载体设计得更“智能”一些——不但要集成诊断功能，还要能够像真正的医生一样，综合多项诊断指标进行分析与判断。迄今为止，人类使用的智能系统的“大脑”仍是基于硅芯片的电子计算机，它们对于在人体内的应用而言仍受到诸多限制，所以科学家需要开发与生物体兼容性更好的生物计算机系统。众所周知，图灵所设想的现代计算机，从本质上讲是一个“输入信息-处理信息-输出信息”的系统，而自然界的各种生命体其实也就是遵循这一原理的计算机系统。例如，人体的免疫细胞会根据探测到的病原物质（输入）作出响应，释放促炎症因子等物质（输出），引发一系列免疫反应。用DNA来实现人工设计的生物计算，可以基本无障碍地与天然的生命体系对接，对科学家而言是再理想不过的了。

DNA计算可通过DNA逻辑门来实现。逻辑门是构建计算机的基础，所有复杂的计算均可经过简单逻辑门的级联来完成，而单个逻辑门可看作一个最简单的“输入-处理-输出”系统。逻辑门处理的信息是二进制数字信号，1表示“肯定”，0表示“否定”。例如，逻辑“与”（AND）门表示只有当两个输入信号都为1时输出才为1，逻辑“或”（OR）门则表示两个输入信号中只要一个为1时输出即为1。利用DNA分子的特性，科学家也构建了各种基于DNA的逻辑门，相当于实现了基于DNA的“数字化计算”[9]。

用DNA纳米结构实现的智能药物载体在动物体内释放药物时，可以借助DNA逻辑门来进行多条件判定。这方面的代表性工作之一是哈佛医学院团队开发的一种基于DNA逻辑门的纳米机器人。其主体是一只由DNA折纸制作的匣子，内部装载药物分子。匣子的开口处配有两把由DNA结构做成的“锁”，只有当环境中同时存在与两把“锁”分别匹配的指标分子（钥匙）时，匣子才会开启，让内部的药物分子暴露出来而产生效用；否则，纳米匣子就处于闭合状态。这就是一种基于“与”门的条件判定，非常适合应用于多指标控制的药物释放[10]。

展望

迄今为止，DNA纳米技术的发展称得上是突飞猛进。不过，它要在生物医药领域里真正得到广泛应用，还亟须解决一些“瓶颈”难题。首先，跟其他可以大规模制备的纳米材料相比，利用DNA分子构建的纳米材料，成本仍然较高。近年来随着DNA合成技术的发展，DNA商业合成的成本与价格正在快速降低，相信在不久的将来，大规模商业化地合成DNA纳米结构的成本会降至医疗应用可以承受的水平。其次，与一些经典的药物载体材料相比，DNA纳米材料在动物体内的稳定性和细胞摄取效率仍相对较低。因此，研究者们正尝试对DNA纳米结构进行不同的修饰。例如，通过连接聚合物分子或脂质分子来增加DNA纳米结构在生理环境下的稳定性，延长它们的体内循环时间；通过连接穿膜肽等带有大量正电荷的分子来增加细胞对DNA纳米结构的摄取等。目前已有不少报道展示了这方面的进展。

纵观当今信息技术与生物技术的交叉前沿，人们一方面努力把机器做得像生命一样，模仿自然生命的行为乃至人类的智能——这是仿生学与人工智能的方向；另一方面则努力把生命做得像机器一样，改造天然的生命系统使之精确可控地按照人类的指令完成各种任务——这是合成生物学的方向。DNA纳米技术在这两个方向上都显示了巨大的潜力，很有希望成为两者结合的桥梁。在可预见的未来，DNA纳米诊疗机器人将一方面模仿天然病毒，高效率地侵染体内的目标细胞；另一方面精确执行指令，并在允许的范围内自主运作，降低传统医疗手段的创伤性和毒副作用，避免天然病毒带来的安全风险。


DNA纳米技术作为一门交叉学科仍在不断发展,从物理化学、光学、电子学等多个领域汲取力量。我们有理由相信,它最终会在生物医学的应用领域里崭露头角并大显身手。

- [1] Jones M R, Seeman N C, Mirkin C A. Programmable materials and the nature of the DNA bond. *Science*, 2015, 347 (6224) : 1260901.
- [2] Zheng J P, Birktoft J J, Chen Y, et al. From molecular to macroscopic via the rational design of a self-assembled 3D DNA crystal. *Nature*, 2009, 461 (7260) : 74-77.
- [3] Ke Y, Ong L L, Shih W M, et al. Three-dimensional structures self-assembled from DNA bricks. *Science*, 2012, 338 (6111) : 1177-1183.
- [4] Rothmund P W K. Folding DNA to create nanoscale shapes and patterns. *Nature*, 2006, 440 (7082) : 297-302.
- [5] Zhang F, Nangreave J, Liu Y, et al. Structural DNA nanotechnology: State of the art and future perspective. *Journal of the American Chemical Society*, 2014, 136 (32) : 11198-11211.
- [6] Benson E, Mohammed A, Gardell J, et al. DNA rendering of polyhedral meshes at the nanoscale. *Nature*, 2015, 523 (7561) : 441-444.
- [7] Pei H, Zuo X, Zhu D, et al. Functional DNA nanostructures for theranostic applications. *Accounts of Chemical Research*, 2014, 47 (2) : 550-559.
- [8] Li J, Fan C, Pei H, et al. Smart drug delivery nanocarriers with self-assembled DNA nanostructures. *Advanced Materials*, 2013, 25 (32) : 4386-4396.
- [9] 樊春海, 刘冬生. DNA纳米技术: 分子传感、计算与机器. 北京: 科学出版社, 2011.
- [10] Douglas S M, Bachelet I, Church G M. A logic-gated nanorobot for targeted transport of molecular payloads. *Science*, 2012, 335 (6070) : 831-834.

 告诉好友  打印此文  收藏此页  关闭窗口  返回顶部

上一篇: [反物质的观测与相互作用探索](#)

下一篇: [“硅器时代”的信息社会](#)

 网友评论: (只显示最新5条。评论内容只代表网友观点,与本站立场无关!) [发表评论](#)

没有任何评论

没有任何评论

[设为首页](#) | [加入收藏](#) | [站长邮箱](#) | [友情链接](#) | [与我同在](#)

地址: 上海钦州南路71号 邮编: 200235 电话/传真: 021-64848368

Email: kexue3@kexuemag.com 或者 kexuemag@sstp.cn

Copyright© 2000-2020 上海科技出版社《科学》杂志 .All Rights Reserved

页面执行时: 0.094 秒