

当梵高遇见 DNA

科学家利用 DNA 结构属性打造纳米尺度模型

文森特·梵高的《星月夜》是后印象派艺术的经典。自从这位荷兰艺术家在 1889 年创作了《星月夜》，画中那些异想天开的漩涡便令艺术爱好者疯狂。2016 年，美国加州理工学院生物工程师 Ashwin Gopinath 重建了这幅作品。不过，他用 DNA 而非油墨绘制了画作的副本。

Gopinath 的创作绘制在硅片上，展现了材料科学曾经很不起眼的分支——DNA 纳米技术正在崛起。该领域出现于上世纪 90 年代。当时，科学家开始设计纳米尺度机器。如今，300 多个研究小组正试图利用 DNA 碱基配对属性，目的是将分子作为一种建筑材料而非遗传信息的携带者进行处理。

“一旦我们开始意识到可以利用 DNA 中的信息构建物体，一连串的创作活动便由此开启。”被普遍认为是 DNA 纳米技术开创者的纽约大学合成化学家 Ned Seeman 表示。

构建策略

在细胞分裂期间，DNA 形成被称为霍利迪连结体的四链中间体。这种结构是不稳定的，并且会迅速瓦解成双链螺旋。上世纪 80 年代早期，Seeman 通过将交叉点处每条链的序列相互配对，成功地让这种结构保持稳定。他继续创造出拥有 6 条链的交叉点，从而形成了首个 3D 形式的分支状 DNA 结构。一系列愈发复杂的设计随之而来：1991 年是树枝状立方体，1998 年是分支状 DNA 晶体，2005 年是 DNA 管道。

2004 年，如今在哈佛大学怀斯生物启发工程研究所任职的生物化学家 William Shih 采用了一种不同的方法。他仅利用单链 DNA 便形成了 22 纳米宽的八面体。这条拥有 1669 个碱基的 DNA 链，利用 5 条拥有 30 个碱基的 DNA 链维持形状。

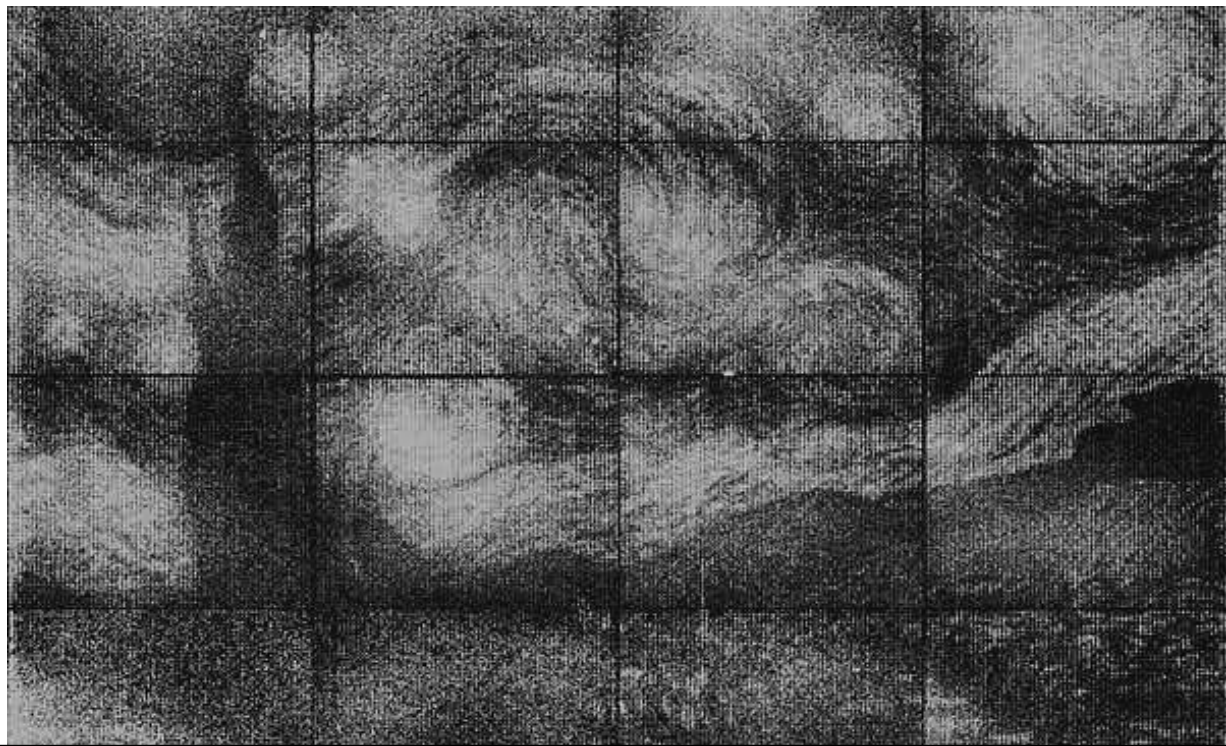
基于这个想法，两年后，Gopinath 的主管 Paul Rothemund 利用上百个拥有 26~32 个碱基的 DNA 片段，指导 7000 个碱基对折成各种直径约为 100 纳米的 2D 形状。同样在怀斯研究所任职的 DNA 科学家 Peng Yin 表示，这是一项里程碑式的成就，因为它极大地增加了 DNA 纳米结构的复杂程度和大小。

几年后，由麻省理工学院生物物理学家 Mark Bathe 领导的团队研发出被称为 CanDo 的辅助工具，以检查 caDNAno 软件程序构建的 DNA 折纸蓝图。“它将告诉你绘制的结构在 3D 形式下看起来是什么样子的。”Bathe 介绍说。此后，他领导的小组又研发出被称为 DAEDALUS 的工具。仅通过输入想要的几何形状，它便能告诉用户所需的全部序列，包括 DNA 支架。

另一种方法是利用 DNA“砖块”。2012 年，Shih 实验室的博士后研究人员 Yonggang Ke 发明了一项技术，其中 DNA 纳米结构的每个“砖块”拥有 32 个或 42 个碱基的独特序列。每个序列的 1/4 同另一个“砖块”上的 1/4 序列是互补的。通过连接并扩展这些“砖块”，研究人员能像

“300 多个研究小组正试图利用 DNA 碱基配对属性，目的是将分子作为一种建筑材料而非遗传信息的携带者进行处理。”

利用 DNA 重现的梵高《星月夜》作品。图片来源：Ashwin Gopinath/Caltech



建造一堵砖墙那样组装起一幅画布。

纳米制造应用

这些新颖的 DNA 形状的一个用途是携带诸如药物分子、金属纳米粒子和蛋白质等材料。在 DNA 被构造成各种形状前，将这些有用的材料放置在 DNA 上通常是最容易的。Rothemund 介绍说，“货物”一般被装载到铰链 DNA 上，同时由于每个结构能包括约 200 个铰链 DNA，因此它们提供了充足的机会来精确放置分子“货物”。

DNA 分子带有电荷。这意味着可利用电子束将带负电荷的结合位点模式刻蚀在平整表面上，从而使纳米结构在静电的作用下得到安排。这正是 Rothemund 团队利用密集的光子晶体腔阵列重建《星月夜》时所展示的东西——光可以产生共振的微小大小设备，其含有携带染料且被精心放置的 DNA 纳米结构。

另一种想法是利用 DNA 纳米结构将纳米粒子铸为模子。这需要拥有内部孔隙的相当大且结实的 DNA 纳米结构。通过和 Bathe 团队合作，Yin 带领的小组利用 DNA“砖块”构建了此类结构。随后，团队成员将银纳米颗粒种子引入孔隙，并使其在有可溶解银存在的情况下生长，就像冰糖在过饱和溶液中生长。这些种子不断生长，填满孔隙，最终产生立方体、球形、三角形和 Y 形纳米粒子。

西北大学化学家 Chad Mirkin 正在追寻另

一种被称为“可编程的原子当量”的纳米策略。这些纳米粒子核可以是金属、聚合物以及蛋白质。上百个部分为双链的 DNA 分子被附着在粒子核表面上，形成致密的 DNA 壳。单链的自由端同其他“原子当量”的自由端形成互补。当这些结构被混合在一起时，它们衔接起来并扩展成将想要的原子精确地放置在空间中的晶格。“这是一种非常可靠的方法。”Mirkin 表示。

药物纳米工厂

纳米结构 DNA 的一个流行的装饰品是被称为荧光分子的发光材料。例如，位于德国布伦瑞克的 GATT Aquant DNA 纳米技术公司利用 DNA 折纸结构和荧光分子制作纳米标尺，以验证超高分辨率显微镜。这种显微镜使研究人员得以突破光的衍射设置的分辨率限制来拍摄图像。不过，GATT Aquant 公司研发负责人 Max Scheible 表示，目前并未有衡量该系统分辨率的标准。“DNA 纳米技术使这一切成为可能。”

GATT Aquant 使处于精确距离内的荧光分子附着在纳米结构上，并将它们安装到玻璃载片上。这些纳米尺度的标尺使研究人员得以验证小于光波绕射极限的显微镜的分辨率。

位于马萨诸塞州剑桥市的初创公司——Ultivue 的共同创始人希望利用纳米结构影响癌症研究。在癌症组织中，诸如 BRCA1、HER2 蛋白等生物标记可预示疾病的发作或恶化，并且能潜在地辅助诊断、预后和治疗。

“我需要一个机会”

竞赛帮大学生在科研中找到位置

一直以来，Reaveyn Pray 都被教导说，像她这样的学生不会成为科学家。但得益于努力工作和科学界大佬们的适时帮助，她朝自己目标前进的步伐比那些反对者之前预料的走得更远。

Pray 是个穷人，不安定的家庭环境导致她在 16 岁就无家可归。做为一个在美国得克萨斯州科帕斯市长大的西班牙学生，她发现学校可以成为避难所，这里有她最喜欢的数学和科学课程。尽管如此，她与班上其他那些低收入家庭的少数族裔同学还是被一再告知“像他们这样的学生想要成为一名科学家或者工程师几乎不可能”。

这种理论在当时看起来似乎是对的：Pray 高中毕业后，在当地的社区学院报名参加了生物信息学的课程，但仅仅学习了 1 年，她就怀孕退学了。现在她的女儿 Emma 已经 6 岁了。

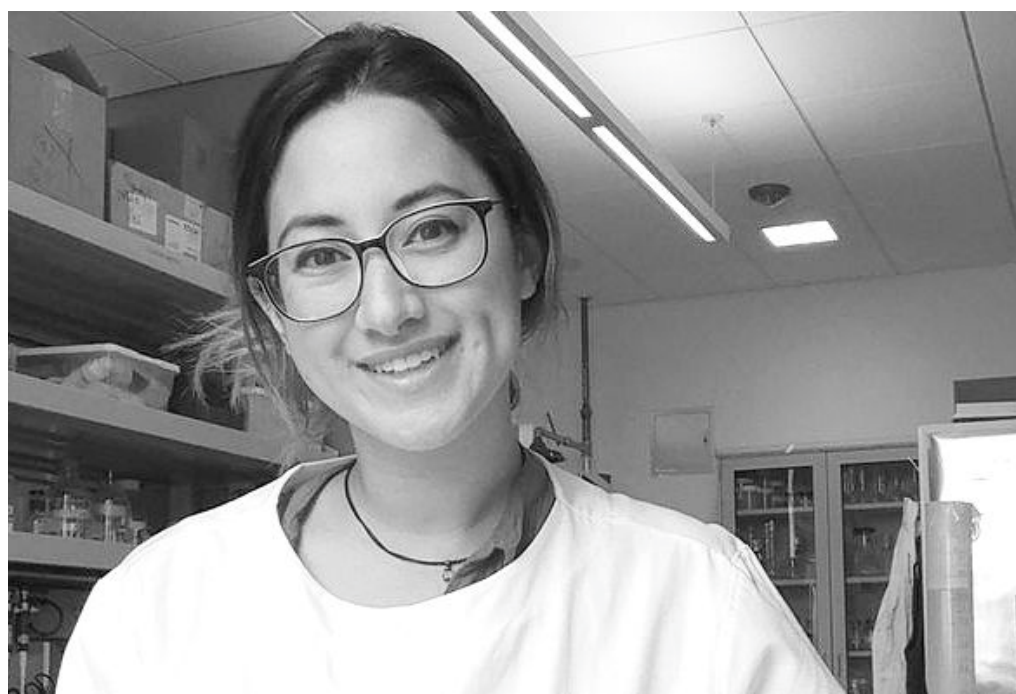
但 2015 年，Pray 回到了戴尔玛学院，她决心要成为科学家，并为此义无反顾。与标准的生物学入门课程相比，Pray 更受益于由霍华德·休斯医学研究所(HHMI)资助的一个项目。

该项目的目的是给学生们的机会去做真正的实验室科学。该项目的两种课程序列帮助 Pray 与其他 3 名同学参加了一个由美国国家科学基金会(NSF)赞助的竞赛。

上个月，他们在社区学院创新挑战赛(CCIC)中获得第一名。他们的参赛项目是利用特制的噬菌体帮助医院对抗日益严峻的抗生素耐药性问题。

Pray 现在是劳伦斯·伯克利国家实验室的一名实习生，该实验室隶属美国能源部，坐落于加利福尼亚州伯克利市。这个秋天她将转学至得克萨斯州的休斯顿大学，她计划在那里主修生物信息和计算机科学。

“这些项目让我收获了技能和知识，并让我意识到自己能做的实际更多。”Pray 说，“很多事



Reaveyn Pray 要在劳伦斯·伯克利国家实验室度过这个夏天。

图片来源：Reaveyn Pray

我一直想做，但觉得不可能完成。”

2014 年开始，CCIC 就开始由美国社区大学联盟(AACC)联合主办。本次获胜的戴尔玛学院团队的每位成员——Pray, Daniel Nasr Azadani, Julianne Grose 和 John Ramirez，将获得 1500 美元，并有机会与科学家、政治家和企业家合作。

“该竞赛让学生有机会获得 NSF、州众议院议员和 AACC 等的认可，并有机会前往美国首都。”AACC 项目主管 Ellen Hause 说。

他们为期一周的旅行包括一个“创新训练营”。在训练营中，参加决赛的 10 个队伍的成员将学习如何进行创新、企业家精神和战略传播。Hause 表示，对于一些学生而言，此次旅行是他们第一次离开家乡所在的州。

戴尔玛学院团队指导老师、生物学家 J. Robert Hatherill 表示，如果没有在 HHMI 项目——科学教育联盟噬菌体猎人先进基因与进化科学(SEA-PHAGES)中学到的知识，戴尔玛学院的学生将无法赢得比赛。

SEA-PHAGES 始于 2007 年，目前资助了 39 个州的 110 名学生。2011 年，戴尔玛学院成为首批被纳入该项目的 3 所社区大学之一。

“该项目旨在为那些科学专业知识背景很少甚至没有的学生提供真正的研究经验。”HHMI 科学教育资深总监 David Asai 说，“我们一直鼓励更多的社区大学申请该项目，因为它们缺乏大型的研究设施。而获得项目资助的学生不仅有机会学习科学知识，还有机会做科学。”

HHMI 提供了材料、课程指南、训练和 1 年的技术支持。而参与大学必须提供显微镜、软件和项目管理职员。Hatherill 表示，他和生物技术助理教授 Daisy Zhang 获得了一些联邦经费用于购买需要的设备。

参加该项目的学生需要学习分离和描述噬菌体，注释噬菌体基因组，然后将相关序列提交给一个国家数据库。“戴尔玛学院的学生分离和描述了超过 100 个不同的噬菌体。”Hatherill 说。

当 Nasr Azadani 分离出噬菌体“Chi”时，该团队为最后的胜利奠定了基础。这种噬菌体以粪肠球菌为目标，而后者已经能抵御多种抗生素。该团队决定开发出一种名为 EnteroSword 的抗菌喷雾。该喷雾以医院和其他临床机构的致病菌为消灭对象。

Ramirez 负责该团队的商业计划，Pray 负责科学论文的撰写，这是应用的一部分，而 Nasr Azadani 制作了视频和商业名片。“我们有不同的专长，彼此补充、相得益彰。”Pray 说。

受到其创新挑战赛成功的鼓励，Pray 在审视自己的研究生课程和学术职业生涯。发现自己的研究生项目有可能获得补贴，对她而言是个巨大的安慰。无论如何，她相信 SEA-PHAGES 和 CCIC 等项目赋予她未来科研旅行所需的知识。

“我需要的都是一个机会。”她说，“所有人需要的都是一个机会。”(唐一尘编译)

科学线人

全球科技政策新闻与解析

美国立卫生研究院 拓展临床试验定义



根据新规定，关于大脑如何处理成像的基础研究或将被重新定义为临床试验。

图片来源：Vassar College/Karl Rabe

认知神经科学家 Nancy Kanwisher 的整个职业生涯都在阐明人类大脑如何对诸如面部等视觉输入作出响应。作为此项工作的一部分，Kanwisher 会让志愿者——通常是其所在的麻省理工学院的大学生——躺进记录他们执行诸如查看照片等任务时的大脑活动的核磁共振成像机器内。尽管此类研究揭示了可能同自闭症等疾病相关的信息，但它们并未测试治疗方法。

然而，几周前，Kanwisher 和行为研究相关领域——从认知心理学到视觉科学——的同事非常失望地得知，美国国立卫生研究院(NIH)或许很快将他们的研究视为临床试验。此举可能对已经通过伦理审查的研究产生一系列新要求。

NIH 官员表示，他们只是想确保所有临床试验，包括测试药物、医疗设备和行为干预的试验，符合最近提高的精确度和透明度标准。不过，Kanwisher 和其他科学家表示，该机构对临床试验定义的拓展可能影响到一系列基础科学研究，导致资源浪费和公众混淆。“这一决定导致的大量功能障碍和文书工作是难以想象的。”Kanwisher 认为。为避免出现这种结果，她和几十名研究人员以及若干科学团体向 NIH 寄送了大量信件和邮件，表达其对该政策的担忧。NIH 在去年 9 月宣布了这一政策，但直到现在才准备实行。

NIH 表示，该机构是否最终将把 Kanwisher 和其他人的研究定义为临床试验还为时尚早。“公平地讲，根据临床试验的定义，可能会出现比我们此前看到的更多的研究。”NIH 代理办公室主任 Carrie Wolinetz 表示。不过，她认为，“数量可能少于学术界一些人的预期。”

代表 20 个科学团体的华盛顿行为与脑科学协会联合会(FABBS)表达了类似的“严重关切”。在一封信件中，它要求 NIH 停止该政策并且收集更多反馈。FABBS 成员担心，研究人员将被要求在 clinicaltrials.gov 网站上报告任何补充试验作为新的协议。(徐徐)

美“科学健康”研究获成果



Arivale 共同创始人 Leroy Hood(右)

图片来源：Arivale

作为生物学的当代传奇人物之一，现年 78 岁的 Leroy Hood 在研发首台 DNA 自动测序仪的过程中起到了举足轻重的作用。同时，他开创了系统生物学——关于分子网络相互作用的研究，并且仍领导着一个致力于此项研究的机构。Hood 最新的愿景是“科学健康”，其目标是将个性化的行为指导同 DNA 和血液测试、活动追踪以及其他测量标准结合起来，从而改善健康、预防疾病。

Hood 在 3 年前提出这一概念，但试图为其提供支撑的初步研究直到现在才出现。他和同事对 108 人进行了 9 个月的跟踪后，收集了关于他们的“个性化的、密集的和动态的数据云”。其中包括这些人的全基因组序列，每 3 个月采集一次，测量 643 种代谢物和 262 种蛋白质的血液、唾液、尿液和粪便样本，以及他们的身体活动和睡眠监控。研究人员表示，巨大的数据集或能帮助人们避开糖尿病和其他健康问题。的确，Hood 打算继续推进此前提出的“10 万人健康项目”。他希望该项目到 2020 年能招募到 10 万人。此项研究还推动 Hood 共同成立了一家名为 Arivale 的公司。目前，该公司提供同月度指导结合起来的类似服务。第一年的会员费用为 3499 美元。

不过，并非所有研究人员均认为，上述初步研究是一项激动人心的成功，或者说值得人们花这么多钱。位于加州圣地亚哥的斯克里普斯转化科学研究所所长 Eric Topol 认为，他们正在将个人生理信息的收集抬升到“新的高度和深度”。不过，加州大学旧金山分校计算健康科学研究所所长、计算生物学家 Atul Butte 表示，此项研究“缺少闪光的发现”。“所有这些测试会花费很多钱，但我们能从中获得什么还不是很明显。”Butte 说。

在这项日前发表于《自然—生物技术》杂志的初步研究中，月度指导课程旨在帮助参与者理解数据并且创建解决任何担忧的计划。例如，95 人的维生素 D 水平过低，81 人体内的汞含量过高，52 人被视为前驱糖尿病患者。在参与者被测量的所有特征中，这 3 个特征在研究期间改善最为明显。参与者个人会接受指导，以改变饮食、服用维生素补充剂、进行锻炼，或者向医生咨询医疗建议。(宗华)