

提到DNA,是不是马上会联想到双螺旋?跟DNA有关的结构可不止这一种,科学家们现在已经利用DNA折纸技术,构建出四面体、六面体和棱柱体等复杂结构——

未来,你吃的药可能是用DNA“折”出来的

本报记者 陈曦

在人们印象中DNA一直是双螺旋的模样,而9月7日,中美科学家联合开发出了“巨型DNA”,并将其“钉”在一起,构建出更大、更复杂的结构,例如四面体、六面体、棱柱体等等。让DNA可以如此随心所欲地改变结构,主要依靠了DNA折纸技术,其概念提出者美

国加州理工学院的保罗·罗斯蒙德甚至用DNA在硅片上绘制成一幅名画《星空》。

科学家们研究DNA折纸技术可不是为了搞“艺术创作”,其目的是利用DNA的碱基配对特性,将其用作原料构建纳米模型,而非遗传信息的载体。未来,利用DNA折纸技术可以制成纳米机器人、合成疫苗、DNA“硬盘”、纳米胶囊药物……

列,自发形成所需的形状。由于每条DNA链都彼此不同,整个DNA折纸结构是完全可寻址的,可任意指定地点对结构进行功能化修饰。”

从2D实验表情到3D几何物体和字母积木,折纸技术也越来越高超。“就目前DNA折纸的发展程度,理论上能设计出的二维或三维结构都是可以通过DNA折纸技术实现的。”齐浩说。

“在2006年,罗斯蒙德提出了DNA折纸技术后,他所在的实验室开发过一种叫作caD-Nano软件程序,通过这一程序可以手动构建出支架DNA折纸的二维图纸。”齐浩介绍,后来升级的新型软件程序dubbed CanDo,既容纳了caDNano的二维设计性能,还可用于预测能最终设计出的三维结构。

随着DNA折纸技术的发展,美国亚利桑那州大学生物与化学研究所的严浩课题组、哈佛大学的殷鹏课题组等开发出了更加复杂的DNA折纸技术,能将控制单链的DNA折叠回来,形成二维或三维纳米结构,成功创造更多复杂的形状。“改进后的技术也使折纸的稳定性大大提高,并让利用DNA折纸技术形成任意形状成为可能。”齐浩对记者说。

递送药物、储存信息 经过折叠的DNA“能力”爆棚

纳米机器人是DNA折纸技术的最大应用领域之一,目前纳米机器人在药物递送和疾病治疗方面表现出巨大的潜力。“把DNA折成各种形状的结构后,其中一个用途就是携带诸如药物分子、金属纳米颗粒和蛋白质等物质。”齐浩介绍,一般分子是携带在“订书钉”上,因为每个DNA纳米结构包括大约200个订书钉,可以精确携带“货物”。

“目前研究人员已经生产出这种纳米机器

人,这些纳米机器人能够携带药物沿着设计的路径移动,精准到达病灶的位置,进行精准给药。”齐浩介绍,例如2018年严浩团队与我国国家纳米科学中心的研究人员联合开发的一种DNA纳米机器人递送系统。该纳米机器人携带可导致血栓形成并杀死肿瘤的凝血酶,通过识别肿瘤微环境信号,将药物精准送至肿瘤附近血管。然后利用核仁素、定向序列及“拉链”序列等部件,将纳米机器人打开,让药物精准



视觉中国供图

释放,在肿瘤附近形成血栓,阻断肿瘤供给,从而实现“饿死”肿瘤的目的。

“除了纳米机器人,DNA折纸技术在医疗领域还可构建用于治疗或诊断的传感器、药物和疫苗。”齐浩举例说,比如研究人员将链霉素和寡核苷酸抗原搭载在四面体DNA纳米结构上,形成合成疫苗。在小鼠研究中,相比于链霉素和寡核苷酸的混合物,该疫苗能让小鼠体内产生更多的抗体,增强免疫响应。

“通过DNA折纸结构,甚至可以制造药物纳米片。在细胞内根据需求,可产生药物的DNA折纸纳米胶囊。”齐浩解释说,理论上,纳米胶囊应包含RNA聚合酶——这是一种能够产生RNA和DNA模板的酶。一旦被激活,纳米胶囊将开始制造和释放有效

载荷,就像病毒使用细胞内的物质来复制自身一样。

DNA折纸也被应用到干细胞的研究中。在过去的干细胞研究中,所采用的药物或材料都面临着生物相容性差、生物利用度低等诸多问题,DNA折纸形成的DNA四面体纳米结构(TDN)具有促进干细胞进行自我更新、促进干细胞迁移以及促进干细胞向特定方向分化等诸多优势。

在医疗领域之外,DNA折纸技术对信息储存和加密领域也有所推动。“如果把DNA当做硬盘使用,其对信息的存储效率远超硬盘500万倍,节省空间且更加稳定。”齐浩介绍,通过DNA折纸技术集成后的DNA图案还可以包含空间位置排列、集成单元数量等信息,可大大提升DNA的信息承载能力。

效率低成本高 改进折纸技术还要靠RNA

尽管DNA纳米技术已经问世20多年了,仍然面临着很多挑战。“DNA折纸可以对人类健康产生很大影响,但产出比是关键问题,现在产出率还不到克级别。”齐浩表示,以目前的技术,还无法做到大规模的量产。而且与低效率同时存在的是高成本。目前DNA折纸的成本非常高,实验室中“折”出很小的一个图形,就需要花费数千元甚至上万元人民币。

另外一个难题是可以被附着到DNA上的材料品种非常少。研究人员正在努力扩大折纸设计可以使用的材料范围。比如尝试将蛋白质作为“订书钉”来组装DNA,或更新caD-

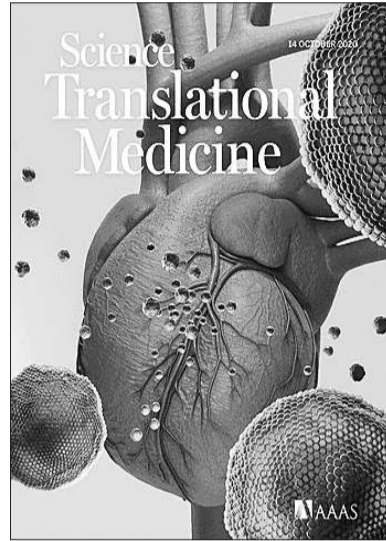
Nano设计软件程序,以囊括RNA和蛋白质结构单元的使用。

“目前最大的限制还是对自组装过程的控制不足。随着DNA折纸结构越来越大,错误折叠的机会会增加。目前研究人员正在寻找新的策略来抑制自组装错误。”齐浩介绍,罗斯蒙德提出的一种可能性是抛弃传统方法(体外混合、加热和冷却方法),而使用细胞来进行合成工作。对于更复杂的折纸纳米结构,可能必须使用RNA。与DNA不同,单链RNA可以在没有“订书钉”的情况下保持形状。但目前RNA纳米材料领域几乎是一块“处女地”,需要学习的东西还很多。

封面故事

主持人:本报记者 陆成宽

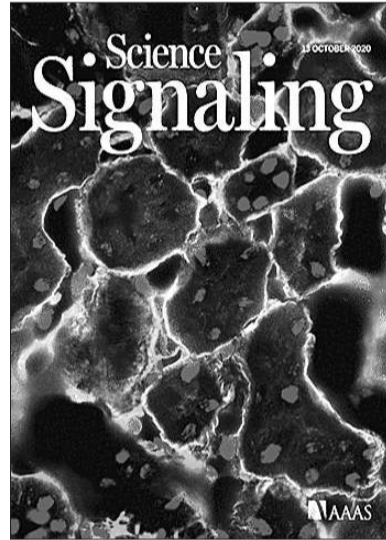
心肌细胞组成的芯片 有助阐明心脏保护机制



《科学·转化医学》
2020.10.14

细胞外囊泡是细胞释放的小的膜结合颗粒,已被证明具有保护心脏的作用。美国哈佛大学的莫兰·雅多等研究人员分析了常氧和低氧条件下内皮细胞释放的囊泡所含的蛋白质,并在体外研究了其对心脏组织的保护作用。使用由心肌细胞组成的人类心脏芯片,研究人员发现内皮细胞衍生的囊泡支持缺血—再灌注损伤期间的代谢功能、组织收缩和活力。这项研究有助于阐明囊泡在人体组织中保护心脏的机制。

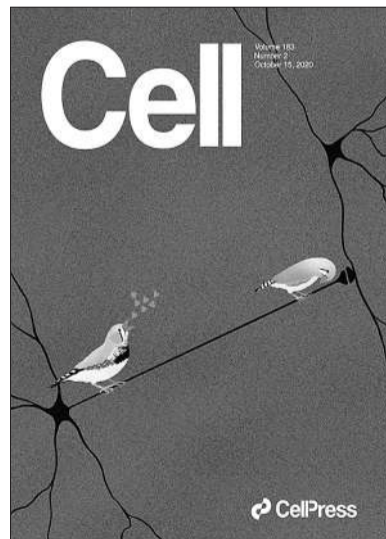
肾病患者出现蛋白尿 与这种通道激活有关



《科学·信号》
2020.10.13

肾脏每天多次通过肾小球过滤血液,过滤后的水、溶质和蛋白(如白蛋白)被近端小管重新吸收,并返回循环系统。肾脏损伤可能导致蛋白尿,如果不加以控制,就会导致肾衰竭。比利时鲁汶大学的罗伯特·瓜尔达尼等研究人员发现,近端小管中流体流动诱导的机械传感激活了阳离子通道TRPV4,促进了白蛋白在管状上皮细胞中的内吞作用,从而促进了白蛋白的保留。而增加肾小球滤过器通透性的实验操作,能加剧近端小管中缺乏TRPV4小鼠的蛋白尿。因此,TRPV4介导的内吞功能缺陷可能是蛋白尿的基础,而蛋白尿是许多肾脏疾病的共同症状。

神经回路动态序列 影响斑马雀求偶叫声



《细胞》
2020.10.15

在不同的行为和认知过程中,研究人员已经观察到神经元的顺序激活,但潜在的回路机制仍不清楚。美国纽约大学的罗伯特·埃格等研究人员研究了成年斑马雀前脑高级发声中枢(HVC)的前运动序列,这些序列对表现精确的求偶鸣叫至关重要。研究人员使用高密度的硅探针来测量与歌声相关的种群活动,并将这些观察结果与一系列网络模型的预测进行比较。研究结果支持了这样一种电路结构,即顺序活跃神经元之间的异质延迟塑造了HVC前运动神经元活动的时空模式。研究人员测量了几个延迟源的影响,发现主要的原因是HVC中的轴突侧支传导缓慢。因此,局部轴突“延迟线”可以在确定神经回路的动态序列中发挥重要作用。

心肌梗死后能不能修复? 胶原蛋白“携手”干细胞可以办到

本报记者 金凤

人体的心脏像一个水泵,它的每一次跳动,都将充足的血液推向全身,以维持正常的生命活动。心脏强大而又脆弱,它需要冠状动脉向它供血来维持运转,如果冠状动脉血管变窄或被阻塞,会引起心肌细胞的缺血、缺氧及死亡,造成心肌梗死,影响心脏泵血功能,最终导致心力衰竭。

对于严重的陈旧性心肌梗死,目前仍缺乏有效的治疗手段。不过,今年9月发表于《美国医学杂志》子刊《JAMA Network Open》的一项研究,则给心肌梗死患者带来了希望。中国科学院遗传与发育生物学研究所研究员戴建武团队与南京鼓楼医院教授王东进团队合作,成功研发出一种特殊的胶原蛋白,这种胶原蛋白结合干细胞移植入患者体内后,可以让干细胞在心肌梗死的部位定植。

研究人员表示,作为国际上第一个可注射支架材料结合干细胞移植治疗缺血性心脏病的临床研究,该研究首次证明了注射材料联合干细胞用于心脏病治疗的临床安全性及可行性,并显示出了良好的应用前景。

胶原蛋白当支架,助干细胞定植存活

目前,临床治疗心肌梗死,主要是通过介入治疗或旁路移植手术等方法,恢复心脏供血。“这些方法在一定程度上可以延缓疾病进程,但是对于严重的陈旧性心肌梗死不是很有效。”戴建武说。

干细胞具有自我更新和分化潜能以及强大的营养和分泌功能,尝试用干细胞移植让心肌恢复活力,是心肌再生领域的研究热点。目前干细胞移植治疗心肌梗死已开展大量临床研究。“但一些研究表明干细胞移植后容易扩散,很难在损伤部位定植存活,影响治疗效果。”戴建武说。

“我们分析过很多化学合成材料,这类材料在人体代谢后会有残留。但人体皮肤和肌腱等组织细胞中有很多胶原蛋白,而胶原蛋白有细胞粘附功能,如果做成支架包围住干细胞,那干细胞也许就不容易跑掉,胶原蛋白也可以在体内降解为氨基酸。”顺着这条思路,戴建武团队开始关注胶原蛋白。

但触感Q弹、细腻柔软的胶原蛋白想做成支架“坚挺”地在心肌中固定下来,也不是一件容

易的事。“胶原蛋白降解速度太慢会延缓心肌细胞再生,降解速度太快了,又不利于干细胞定植,另外,胶原材料的力学强度对移植效果也很重要,所以我们花了好几年摸索支架的强度和降解速度,最终发现支架在3个月左右降解最有利于心肌血管再生。”戴建武说。

仅有强度和降解速度还不够,如果胶原蛋白的纯度不高,进入人体会引发炎症。经过三四年的试验、调试制备工艺,最终,研发团队得到了高纯度低免疫性胶原蛋白。这种胶原蛋白有一定的可塑性,与干细胞同时注入体内后,会根据心肌部位的结构,形成特有的形态,并“拦截”干细胞让其定植。

对心肌梗死重症患者效果更明显

胶原蛋白支架与干细胞能否捆绑成一对好兄弟,在体内发挥疗效,经历了漫长的动物试验和人体临床试验。

戴建武团队与王东进团队曾合作在猪陈旧性心肌梗死模型中,检验材料与细胞移植的安全性及有效性。通过血液生化分析、心脏超声及心脏核磁共振分析、组织病理学检查,发现材料及干细胞移

植安全性良好,与对照组相比,材料联合干细胞移植能促进心肌梗死的血管新生,抑制猪心脏梗死体积的扩大,促进心脏功能恢复。

在动物实验获得明确的安全性及有效性评估的基础上,团队自2016年3月1日起,开始在南京鼓楼医院开展可注射胶原材料联合脐带间充质干细胞治疗缺血性心脏病的随机对照临床研究。王东进介绍,相比于对照组,胶原材料联合干细胞移植在一年后显著减小患者心脏梗死体积,并且病人的生活质量和心脏评级改善。

“胶原蛋白支架联合干细胞移植在较严重患者中的效果明显。因为心肌梗死的轻症患者在搭桥手术后,患者自身的心肌修复能力强一些;而重症患者的心肌自我修复能力差,对心肌再生技术的依赖更强。”戴建武告诉记者,胶原蛋白支架已经完成产品标准化研究,并获得中国食品药品检定研究院等权威机构的产品技术要求认证、生物安全性检测、免疫评价、病毒灭活检测等报告,达到临床植入性医疗器械质量标准。

“如果想大规模进入临床,还需要进行多中心临床试验、产品注册等程序,可能还需要一段时间的积累。”戴建武说。