I DNA-ingeniørens laboratorium

Et af de store mål for kemikeren er at kunne bygge nanostrukturer op fra bunden, og give dem helt specifikke kemiske funktioner. Et af de molekyler, der har vist sig særligt velegnet som byggeklods i denne form for moderne ingeniørarbejde, er DNA.

Foto: Syddansk Universitet

Af Jesper Wengel og
Carsten R. Kjaer

■ Storebæltsbroen fremstår rent ingeniørmæssigt som en kæmpe bedrift. Broen er samlet af forskellige byggesten, der passer sammen og nøje er designet til at tjene et specifikt formål i den endelige konstruktion. Hvor vanskeligt det end måtte være at bygge en bro, skal vi måske finde fremtidens ingeniørmæssige bedrifter på en helt anden skala. Vender vi blikket mod atomernes verden, fremstår det som det ultimative mål at bygge sine komponenter op fra bunden et atom ad gangen, så disse komponenter kan samles til større funktionelle enheder, der igen kan indgå i f.eks. elektroniske instrumenter. I princippet er konstruktionsprincippet det samme som for Storebæltsbroen – men der er ca. 10 milliarder ganges forskel på skalaen.

Bottom up

At forsyne verden med smart ny teknologi baseret på atomare samlesæt med dette "Bottom up" princip er et af de store mål inden for det hastigt voksende forskningsfelt, der er kendt som *nanoteknologi* eller *nanovidenskab*. Her arbejder forskerne med naturens mindste byggestene, atomer og molekyler, med henblik på at designe, fremstille, undersøge og anvende materialer og systemer på nanoskalaen. Vi taler altså om meget små dimensioner: Et lille molekyle som den almindeligste alkohol *ethanol* måler i udstrakt form mindre end 1 nanometer (dvs. ca. 1 milliontedele af en millimeter). Til sammenligning er længden af en fingernegl ca. 10 millioner nanometer.

DNA som byggeklods

Naturen er en god kilde til inspiration, når vi forsøger at designe nye funktionelle nanomaterialer. I levende organismer finder vi mange eksempler på små molekylære "nanomaskiner" – som f.eks. enzymer med en diameter på ca. 10 nanometer og cellemembranen på ca. 5 nanometer, der danner en barriere mellem cellens indre og ydre miljø.

Det har vist sig, at molekyler som DNA og RNA – dvs. de molekyler, der udgør organismers arvemasse – er velegnede til at danne nanostrukturer. Fra naturens side er disse molekyler populært sagt designet til at

samle sig selv til velfungerende nanoskala-strukturer ud fra simple regler.

Derfor har forskerne ved Nukleinsyrecentret ved Syddansk Universitet kig på DNA og RNA (der samlet kaldes nukleinsyrer) som byggeklodser. Dette forskningsfelt, der kaldes *DNA-nanoteknologi*, er hastigt voksende på verdensplan. Man forventer, at det vil føre til brug af DNA til at danne nanostrukturer, som kan bruges til en række praktiske formål – f.eks. som biosensorer eller medicin.

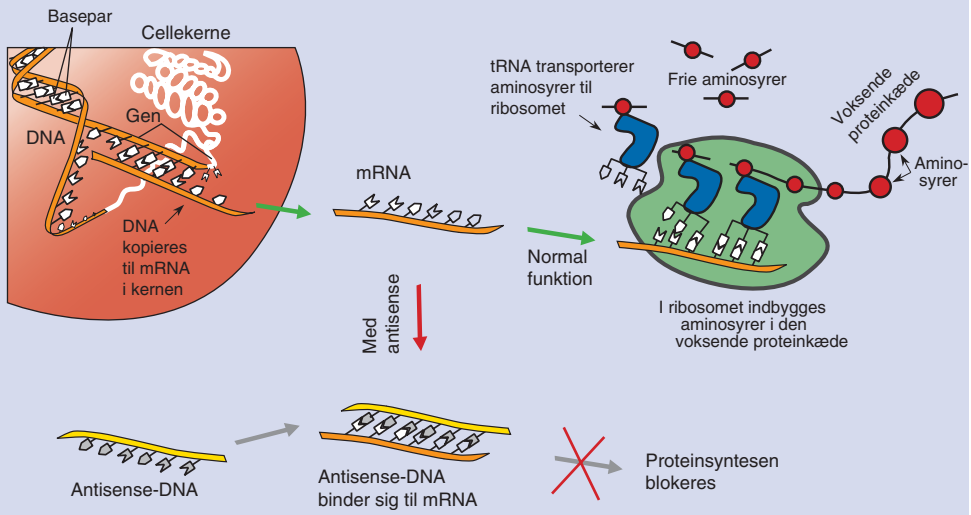
Kemiske håndtag

Ved Nukleinsyrecentret arbejder vi med at udvikle kemisk modificerede DNA-byggesten. Disse byggesten kan benyttes i forskning, der sigter på udvikling af nye typer lægemidler, som virker på gen-niveau ved en teknik kaldet *antisense* (se boks). Dette behandlingsprincip kan bruges på sygdomme, der skyldes proteiner, som kroppen selv danner ud fra defekte gener eller pga. dårlig regulering af gener. Princippet går ud på at bremse sygdommen – som f.eks. kan være visse former for cancer eller virusinfektioner – ved simpelthen at forhindre, at det sygdomsfremkaldende protein dannes. Dette gøres ved at blokere det defekte gen, idet man udnytter den evne to DNA-strenge som bekendt har, nemlig at kunne danne en snoet struktur kaldet en *helix*, hvis de enkelte DNA-byggesten på de to strenge modsvarer hinanden – dvs. er komplementære (se boks).

Anvendelse af DNA-molekyler til antisense udnytter således på en meget direkte måde DNA-molekylets egenskaber.

Men DNA kan også bruges på en mere indirekte måde ved at lade det udgøre et strukturelt set meget veldefineret holdepunkt for mere reaktive molekyler. Dette er i princippet en efterligning af enzymer, der er store molekyler med en helt specifik kemisk funktion. Enzymerne er opbygget af 20 forskellige aminosyrer, hvor hver aminosyre har kemiske grupper med en helt specifik kemisk funktion. Hvis et DNA-molekyle skal have en

Princippet i antisense



Antisense-princippet går ud på at bremse genetisk betingede sygdomme ved at gribe ind på et meget fundamentalt biologisk niveau – nemlig i selve proteinsyntesen. Nogle sygdomme (som f.eks. mange former for cancer) skyldes, at kroppen selv producerer skadeligt protein – enten fordi det gen, der koder for proteinet, er defekt, eller fordi reguleringen af genet ikke fungerer som den skal. Når et protein dannes i vore celler laves der først en kopi (mRNA) af det gen på DNAet, som koder for det pågældende protein. Kopien transporteres ud af cellekernen til cellens proteinfabrik, ribosomet, hvor den aflæses og oversættes til protein. Denne proces kan blokeres ved at designe en DNA-streng, der nøjagtig modsvarer (dvs. er komplementær) til mRNA-kopien. De to komplementære strenge vil nemlig binde sig til hinanden og forhindre, at mRNA-kopien aflæses og oversættes til protein.

Baseparring

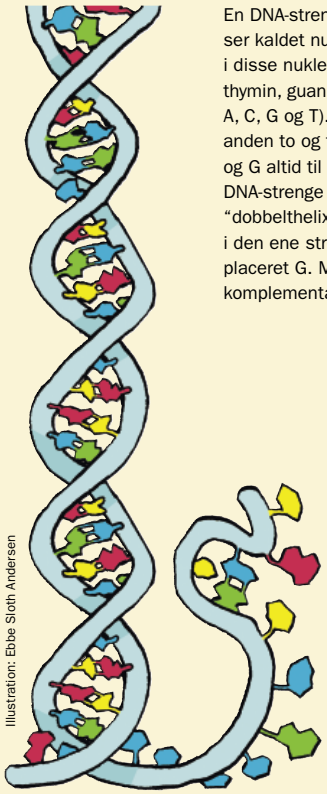
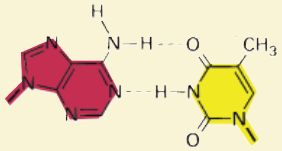
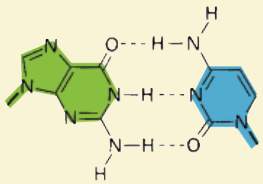


Illustration: Ebbe Sloth Andersen

En DNA-streng er bygget op af fire byggeklodser kaldet nukleotider. Et centralt element i disse nukleotider er de fire baser adenin, thymin, guanin og cytosin (normalt blot kaldet A, C, G og T). Disse baser binder sig til hinanden to og to, idet A altid binder sig til T og G altid til C. Det er baggrunden for, at to DNA-strenge danner den velkendte snoede "dobbelthelix" struktur, når der netop overfor A i den ene streng er placeret T, og overfor C er placeret G. Man siger så, at de to strenge er komplementære.



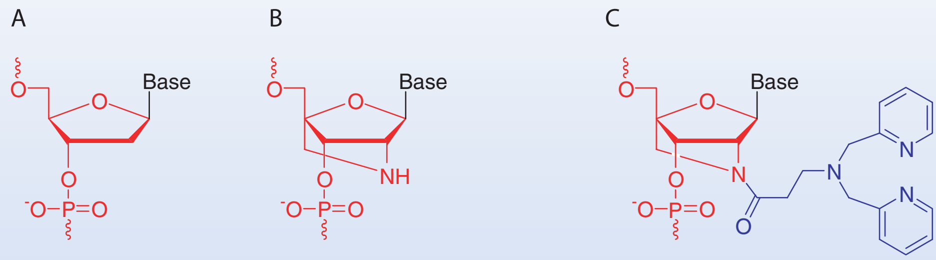
adenin thymin



guanin cytosin

På baggrund af de simple "baseparringsregler" kan man i laboratoriet designe og syntetisere DNA-strenge, der på ganske forudsigelig vis samler sig selv i et vandigt medium til større DNA-strukturer. På denne måde er en række to- og tre dimensionale DNA netværk og strukturer blevet dannet. Et eksempel er vist på figuren, hvor der er dannet en ottekantet struktur af DNA.

Illustration: Nadrian Seeman, New York University.



Figur 1.
Figur 1A viser den grundlæggende struktur af en DNA-byggesten – et såkaldt nukleotid, der består af en sukkerring koblet til en af de fire DNA-baser A,C, G eller T. De enkelte nukleotider er bundet sammen med hinanden via fosfatgrupper, der også er vist.

Figur 1B viser vores modificerede DNA-byggesten, amino-LNA.

Figur 1C viser amino-LNA, der er gjort funktionel ved at binde den til en kemisk gruppe (bipyridyl, blå). Det ses, at nitrogenatomet (det røde N) fungerer som et "kemisk håndtag", som bipyridyl-gruppen hæftes fast på. Med denne gruppe påsat, kan molekylet binde metalioner som Cu^{2+} og Ni^{2+}, hvilket f.eks. vil kunne bruges i biosensorer.

lignende funktion kræver det, at der i DNA-strukturen indbygges "kemiske håndtag", som man kan hæfte forskellige kemiske grupper på. Det er nemlig de vedhæftede kemiske grupper – og ikke DNA-molekylet i sig selv – der skal udføre den specifikke kemiske funktion, man er interesseret i.

Vi har udviklet DNA-byggesten, der netop kan fungere som sådanne "kemiske håndtag", der gør det muligt at hæfte ekstra kemiske grupper på DNA-strenge. Når to DNA-strenge hver bestående af 10 DNA-byggesten parres, opstår en nanostruktur, der måler ca. 2 × 3 nanometer (til sammenligning er dimensionerne for mange enzymer 5-10 nanometer). Det er altså ikke nødvendigt at benytte særlig mange DNA-byggesten, for at gøre en DNA-nanostruktur funktionel.

DNA i fremtidens produkter

Et eksempel på en DNA-byggesten, der er udviklet ved Nukleinsyrecentret, er såkaldt amino-LNA. LNA står for "låst nukleinsyre", og at byggestenen er "låst" hentyder til, at den er præfremstillet til at danne en helix-struktur. Dette gør, at strukturer bestående af parrede DNA-strenge af amino-LNA er meget stabile og meget veldefinerede. Vi har lavet en række modificerede udgaver af sådanne amino-LNA strukturer, hvor et nitrogen-atom fungerer som det kemiske håndtag, man kan sætte en lang række forskellige kemiske grupper på, og dermed give dem en helt specifik kemisk funktion. Disse byggesten er placeret meget forudsigeligt langs DNA-strukturen, og dermed har vi skabt en DNA-nanostruktur, hvor kemikeren har kontrol over placeringen af forskellige funktionaliteter ned til mindste skala. Med vores byggesten vil vi kunne danne nanostrukturer med dimensioner fra to nanometer og opad, hvor forskellige funktioner kan indbygges og sammenkobles.

Vi håber, at vores funktionelle DNA-nanostrukturer kan bidrage til en udvikling, der kan bringe DNA-nanoteknologien fra laboratorierne ud i "virkeligheden" til brug i en række forskellige produkter. En mulig anvendelse er til *Nanomedicin*, hvor små funktionelle "nano-robotter" svømmer rundt i blodbanen og frigiver et lægemiddel – som f.eks. kan være et antisense molekyle – på det rigtige sted i kroppen på det rigtige tidspunkt.

En anden mulig anvendelse er til *Nano-sensorer.* Disse kan betragtes som molekylære alarmklokker, der f.eks. kan indgå i emballagen til madvarer eller kan overvåge miljøet og give signal, hvis et giftigt stof er tilstede.

Man kan også forestille sig funktionelle DNA-molekyler brugt som *Nano-reaktorer* – dvs. molekyler, der i vandig opløsning sørger for, at forskellige kemiske reaktioner kan foregå sikkert og forureningsfrit.

Endelig kan funktionelle DNA-molekyler også tænkes anvendt i *Nano-ledninger og nano-computere*, som vil gøre det muligt at udvikle mindre og langt hurtigere processorer. ■

Figur 2.
På figuren ses en struktur af en helix dannet af to DNA-strenge, som hver er 13 nukleotider lange. De to strenge indeholder henholdsvis tre og fire af vore modificerede DNA-byggesten (amino-LNA), hvorpå der er påsat flade pyren-enheder (blå farve), der minder om et lille udsnit af grafit.

Om forfatterne
Jesper Wengel er professor ved Nukleinsyrecentret, Syddansk Universitet
Tlf.: 65502510
e-mail: jwe@chem.sdu.dk

Carsten R. Kjaer
Aktuel Naturvidenskab
Tlf. 8942 5555
E-mail: red@aktuelnat.au.dk

Jesper Wengel modtog i januar måned i år Årslegat til Teknisk Forskning, der uddeles af VILLUM KANN RASMUSSEN FONDEN (se også side 38).

Hjemmeside
NAC - Nucleic Acid Center (Nukleinsyrecentret)
www.nac.sdu.dk