

## 不破不立：利用DNA构建柔性材料

(南京大学 任春来 编译自 Davide Michieletto. *Physics World*, 2021, (3): 48)

DNA分子间不是固定的——它们会不断拆分和结合来形成新的形态。Davide Michieletto解释了如何利用DNA这一特点来制造出新一代“拓扑活性”材料。

不是我不明白，这世界变化快！直到几年前我都没想过DNA还可以买卖。作为一个物理学家，我自诩熟知DNA——“生命分子”：它们携带的遗传信息使得复杂的生命体，比如你和我，得以构建出来。但令我惊讶的是，现在的生物技术公司可以从病毒中提纯DNA，然后将浓缩DNA溶液邮寄给你。事实上，你完全可以在网上订购DNA，正如我现在做的。只不过让我意想不到的事还在后面。

当DNA溶液送到我在爱丁堡的

实验室，它们装在试管里，每毫升水中约有半毫克DNA。我急于用它们做实验，但当我试图用吸移管取出部分溶液，它们却并没有顺畅地流到塑料吸管中。相反，它们很粘稠，很难用吸移管吸出。我立刻冲到实验室同事面前，急切宣布我的惊人“发现”。他们却像看傻瓜一样看着我，仿佛在说DNA溶液当然是非常粘稠的。

我其实应该想到的。DNA虽然常被视作一种神奇的材料，可本质上它是由4种不同的单体形成的

长链双螺旋聚合物：四种核苷酸单体A、T、G、C通过碱基配对原则堆叠在一起。就像其他高分子浓溶液一样，DNA分子链会纠缠在一起。事实上它们团缩得非常厉害，在一个人类细胞里，长达2 m的DNA分子团缩成约10 μm大小。这就好像把20 km长的头发丝放入手机大小的盒子里。

但如果DNA分子一直死缠着不放，那么大自然就会有大问题。比如染色体——包含数

百万碱基对的DNA长链——就很难被持续的读取和复制。如果真是那样，细胞就不能制造蛋白质，也不能繁殖了。好在进化自有奇迹，大自然能够“设计”出某些特殊蛋白质以改变DNA的形状(或“拓扑”)，从而解除DNA间的纠缠，顺利解决了这个难题。

如果不借助外物，一条典型的人类染色体要花500年左右的时间才能解开纠缠。但在某些特定蛋白质的帮助下，DNA分子可以通过暂时断开而后又重新接起来大大加快解纠缠的过程。这些蛋白质对生物细胞的运作起着至关重要的作用——那也是为什么我从网上买的DNA那么粘稠：溶液里没有蛋白质帮助它们完成解纠缠。

不幸的是，在某些癌细胞里却有着过量的这类蛋白质。它们能非常有效地帮助DNA完成解纠缠，导致癌细胞以惊人的速度繁殖。事实上，一类非常有效的抗癌药就是能够抑制“拓扑异构酶II”蛋白质的解纠缠功能。但此类药也有不良的副作用，要知道拓扑异构酶蛋白质的解纠缠功能对正常细胞来说也是必不可少的。

但如果我说DNA改变自身结构的能力就有点儿像肥皂，你会相信吗？将DNA和肥皂联系起来确实有点令人吃惊。但将高分子物理和分子生物学的知识联系起来，可以利用肥皂的特点来精巧地设计制作出

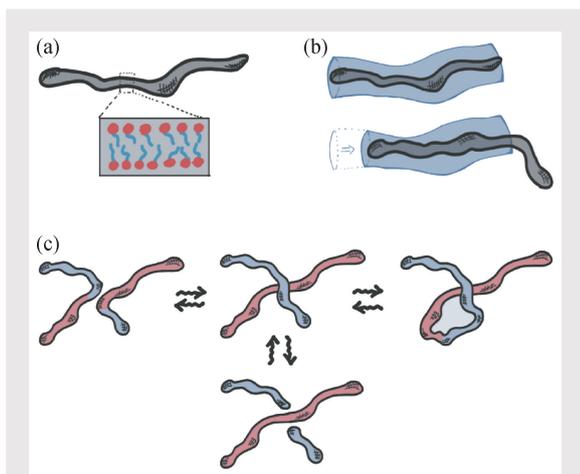


图1 肥皂、洗发剂和蠕虫型胶束。(a)肥皂和洗发剂都由双亲分子组成，包含亲水部分(红色)和疏水部分(蓝色)。这些双亲分子聚集成管型的“蠕虫状胶束”。管间的纠缠使得这些物质显示出黏性；(b)这些蠕虫状胶束可以解纠缠，就像纠缠在一起的聚合物长链能够通过滑移而分开。对聚合物而言，这一过程被模型化成分子在假想的管道中的滑移，就像蛇的爬行，而假想的管道体现了空间约束效应；(c)蠕虫状的胶束可以通过重新连接(左图)、断裂(中图)和融合(右图)改变它们的结构。这些行为在主链上随机发生，属于热平衡且可逆过程

拓扑结构随时间而变的DNA柔性材料。通过微调它们的拓扑结构，我们就能够以不同寻常的方式来控制材料的物理性质。

### 一个虫子的故事

为了解DNA和肥皂之间的关联，需要指出的是肥皂和洗发剂都是由“双亲分子”组成的。双亲分子的一部分亲水，而另一部分疏水。这些分子在水中不能单独存在，而是形成更大的聚集体结构，被称为“胶束”。当溶液浓度比较低时，双亲分子的聚集体通常呈球状。但在高浓度时，这些分子聚集成长条形蠕虫状胶束，疏水部分被包在内侧(图1(a))。

从纳米尺度到微米尺度，这些大小不等、细长的多分子聚集体在高浓度时显现出奇怪的行为。特别是，对于DNA，它们纠缠在一起，增加了溶液内部的摩擦力，导致其很难改变形状。但实际上，也正是蠕虫状胶束间的纠缠给肥皂、洗发液、脸霜或发胶带来令人愉悦的、光滑的手感，给洗澡淋浴带来舒适感。

正如聚合物一样，这些蠕虫状胶束通过链的滑移可以解纠缠(图1(b))。但它们也有其他的选择。那是因为蠕虫状的胶束在不断的变形：它们和周边的链断开、融合、又重新连接。最终，不会有完全相同的胶束存在(图1(c))。这种不断变化的特点完美诠释了希腊哲学家赫拉克利特“万物皆流(panta rhei)”的思想(作为研究流动的科学，“流变学(rheology)”一词即出于此)。实际上，胶束可以被看作为准活性物质，这得益于它们能够改变自身的结构或拓扑性。

动态结构变化和传统弛豫间的

相互耦合导致了非同寻常的流动性。比如在外加剪切力时，肥皂的黏度下降得非常快。实际上，这种黏度的突然降低正好解释了为什么乳液、洗发剂以及乳膏能够很容易从细小的管口被挤出，尽管它们本身还是具有非常大黏性的。

### 断裂和重新连接

正如肥皂内的蠕虫胶束一样，DNA分子也总是经历着键的断裂和重新连接，从而整个分子链展现出新的拓扑结构(图2)。但有一个显著的不同：DNA需要保持基因序列，否则细胞就会病变或死亡。对于肥皂而言，胶束内的单体没有特定的序列，因此它们可以以任何顺序重新连接。而大自然要求蛋白质对DNA拓扑结构操控的同时需要将DNA的序列信息完好无损地保留下来。

这对如何进行DNA拓扑结构的改变有着根本性的影响。不同于一般的蠕虫状胶束，它们可以随时随地进行拓扑结构的改变。DNA只能在对的位置和对的时间里发生拓扑结构的转变(正如生物学家所言，它们必须受到“规范”)。随之，一个令人兴奋的想法在我脑中酝酿：在接下来的5年里，我将努力尝试人工再现，创造出新一代材料。

比如说要断开DNA，你就需要“限制性内切酶”，它能够对某一特定序列的DNA进行切割。同时，拓扑异构酶蛋白质必须精确地定位到染色体的某些特定位置，那些位置上会聚集

更多的纠缠态和机械应力。类似的，当两段DNA重新连接重新结合时——例如，当父母的遗传物质在配子(卵子和精子细胞前体)中重组时——这一过程在空间和时间上都受到严格的控制，避免细胞染色体畸变的发生。就像是DNA在蛋白质的调控下如同智能蠕虫状胶束一般。

说来也许你都不信，但事实就是美国微生物学家汉密尔顿·史密斯在20世纪70年代首次发现限制性内切酶时，他没有采用任何花哨的生物技术，仅仅是进行了精确的黏度测量。从病毒中提取DNA，并将其混入到细菌内部，他观察到DNA溶液的黏度随时间降低；流动变快的溶液就意味着DNA在细菌内部被一种酶切断了。史密斯因此获得了1978年的诺贝尔生理学或医学奖，而这都是基于一个简单而极具物理洞察力的黏度测量实验，想想就令人心生敬畏。

### DNA和纳米技术

绝对不止我一人看到DNA具有充当先进聚合物材料的潜力，而不仅仅是充当遗传物质。在过去的20年里，研究者们已经开发了很多

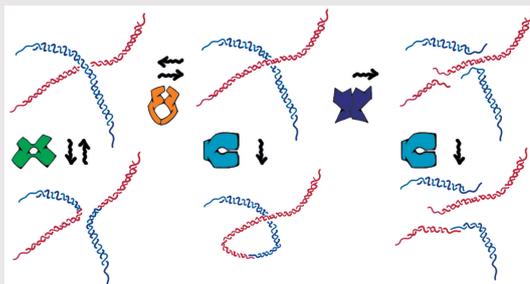


图2 DNA中的拓扑形变。正如肥皂中的蠕虫状胶束一样，DNA链也可以经历各种的拓扑形变，尽管需要蛋白质的参与。这里展示了链的分离和重新连接(重组酶蛋白，绿色)；分离和重新交叉(拓扑异构酶蛋白，黄色)；融合(连接酶蛋白，青色)和断裂(限制内切酶，紫色)等过程。前两个过程对于相同的蛋白质是可逆的，其他过程不可逆

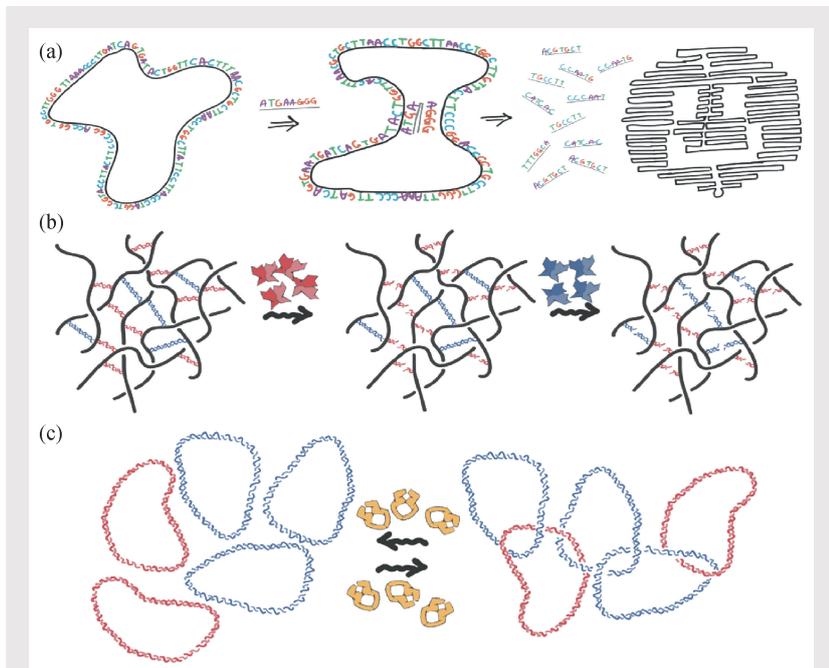


图3 用DNA创造新结构。(a)DNA折纸是指将单条DNA通过搭建“脚手架”的方式(左边)折叠成复杂的二维或三维结构(如笑脸结构,右边的艺术)。过程中会用到数百个“订书针”,它们都是些短的DNA单链片段,能够和DNA“脚手架”上的片段进行特定的配对(中间);(b)由DNA和限制性内切酶制成的智能响应型凝胶;(c)由环形DNA连接而成的“奥运凝胶”。可以通过DNA质粒(环形DNA)在拓扑异构酶作用下的自组装来获得

新的DNA材料,例如水凝胶和纳米支架。这些材料能够利用DNA特殊的信息编码功能实现骨头、器官、皮肤和细胞的再生长。最近,“DNA折纸”技术被发展起来,DNA链上的遗传信息被存储到DNA的三维结构中(图3(a))。实际上,我们甚至可以看到DNA做成的纳米机器人或纳米机器了。

让我对这一领域兴奋不已的是,蛋白质可以及时改变DNA的拓扑结构,这就使得DNA溶液可以充当新型“拓扑活性”材料,响应外界刺激。这些溶液和纳米材料会利用DNA的信息存储能力形成复杂的3D结构或杂化支架结构,这些结构具有特殊蛋白赋予的响应性、可塑性和精确性(图3(b))。例如,加入限制性内切酶能够在特定的序列处将DNA切断,这样就可以在不再需要

DNA支架的时候将其降解。这一点非常有用!当DNA支架被用来帮助患者体内骨头再生时,一旦骨头再生完成,DNA支架就可以被降解。

同时,将拓扑异构酶加入到一堆DNA质粒(环状DNA)就能产生凝胶,环形DNA交联成像奥运五环一样的结构(图3(c))。尽管在实验室里经过了数十年的努力,也没有合成这些“奥运凝胶”结构,但大自然在数百万年前就能那么做了。

事实上,我惊奇地发现,一种名叫锥虫的单细胞生物把它们的存在和奥运凝胶联系起来。特别是,它们的部分基因呈现的就是巨网络结构。这些网络结构里每一个DNA微环连接着周边其他3个微环,形成的结构看起来就像是中世纪的链甲片。更令人着迷的是,这种拓扑结构可以进行不断拆分,也

可以由组成单元按照正确的方式来组装形成。

### 寻根究底的跨学科研究

除了对科学本身的兴趣之外,研究生物结构也帮助我们设计新一代自组装拓扑材料。这些复杂的基于DNA的材料具有非常好的应用前景。不过为了取得更多的进展,我们需要跨学科的团队,包括物理学家、化学家和生物学家的通力合作。更重要的是,他们的研究工作还寻根究底,去探索一些未知的的基本规律,而不仅仅是试图解决工业上遇到的某些特定技术问题。

这方面一个成功的事例就是,在英国创立了由物理学家汤姆·麦克利舍负责的“生命网络的物理”,可看出这一领域的研究已经受到英国研究委员会的重视。尽管刚刚起步,我希望它将受到稳定的、长期的、多学科领域的支持。英国物理研究所的生物物理课题组创刊了“*Physics World*”,它也在鼓励更多的课题组在软物质和生物物理的交叉领域里加强多学科的合作方面发挥重要作用。

然而,我们仍然需要更多高质量刊物能够意识到这类跨学科研究的重要性,跨越传统学科界线的研究非常重要。这一个令人激动的领域,不管在哪里开展研究,它都会让人们每天都能学到新的东西。我希望,在未来的10到20年里,科学工作者们在开始他们的职业生涯时,不再感到只能被迫在某一特定领域开展研究,或是只能选择理论或实验。相反地,无论他们的科研背景是什么,如果他们能够做一些满足自己科研好奇心的研究,那将是非常棒的!如果他们能够那么做的话,谁又能想到接下来我们会发现什么呢?