

Суперкомпьютерное моделирование нанобиочипов на основе ДНК



15 Суперкомпьютерное моделирование нанобиочипов на основе ДНК

Не исключено, что создание электронных нанобиочипов радикально изменит многие стороны нашей жизни. Способность нанобиочипа отслеживать одновременно работу сотен тысяч генов позволит говорить о создании генетического паспорта всего генома человека. Уникальным преимуществом нанобиочипа перед существующими подходами является возможность отслеживать работу генома в реальном времени. Нанобиочипы могут выступить в совершенно новом качестве, если их применить для адресной доставки лекарств непосредственно в клетку с поврежденным геномом. Использование уникальных электронных свойств ДНК позволяет создавать на ее основе электронные логические элементы, которые могут быть объединены в единую вычислительную систему, на много порядков превосходящую по производительности традиционные компьютеры.

АВТОРЫ:

В.Д. Лахно — директор ИМПБ РАН, докт. физ.-мат. наук, проф., *e-mail: lak@impb.psn.ru*
Е.В. Соболев — научн.сотрудник ИМПБ РАН, *e-mail: egor.sobolev@gmail.com*

Электронный нанобиочип является многофункциональным устройством. Основным его предназначением является диагностика патогенов и заболеваний посредством электронной расшифровки генома человека. На сегодняшний день реализован и налажен промышленный выпуск оптических биочипов: в США — компания Аффиметрикс, в России — ИМБ РАН.

Однако оптические биочипы громоздки и имеют предел миниатюризации. Оптическое считывание менее точное по сравнению с электронным считыванием. В отличие от оптических биочипов электронные биочипы будут обладать в тысячу раз большей производительностью (в перспективе в миллион раз). Электронные биочипы будут дешевле, т.к. не потребуются оптическое оборудование.

Электронные биочипы могут иметь очень широкую область применимости. В настоящее время в современных клиниках под термином «Генетический паспорт» понимается определение нескольких десятков генов, ответственных за некоторые конкретные заболевания. Поскольку в функционировании организма человека участвует порядка сорока тысяч генов, то правильным было бы сказать, что определяется лишь 0,1% генетического паспорта. Сама процедура определения избранных генов является длительной и трудоемкой и, что еще более важно, разовой. Таким образом, динамика работы генов не отслеживается.

Создание электронного нанобиочипа позволило бы радикально изменить ситуацию. Способность нанобиочипа отслеживать одновременно работу сотен тысяч генов позволяет говорить о создании генетического паспорта всего генома человека. Уникальным преимуществом нанобиочипа перед существующими подходами является возможность отслеживать работу генома в реальном времени.

Нанобиочипы могут выступить в совершенно новом качестве, если их применить для адресной доставки лекарств непосредственно в клетку с поврежденным геномом.

Использование уникальных электронных свойств ДНК позволяет создавать на ее основе электронные логические элементы. Эти логические элементы могут быть объединены в единую вычислительную систему, собранную в виде чипа по аналогии с полупроводниковыми интегральными схемами, на много порядков превосходя последние по производительности [1].

В данной работе мы представляем возможные подходы к моделированию нанобиочипов, основанные на суперкомпьютерных вычислениях.

Конструкция нанобиочипа в двухмерном случае состоит из крест-накрест расположенной системы верхних и нижних электродов, в узлах которой находятся различные одноцепочечные олигонуклеотиды, выполняющие роль проб. Решетчатая конструкция реализует матричный принцип считывания информации с каждо-

го олигонуклеотида. Таким образом, структурным элементом конструкции является прямоугольная ячейка, сама по себе представляющая элементарный биочип.

Элементарный нанобиочип может быть реализован на основе молекул ДНК посредством самосборки [2]. На рисунке ребра куба с одноцепочечными участками ДНК являются пробами. Двухцепочечные участки представляют собой М-ДНК. Таким образом, электронным биочипом может быть трехмерная решетка из ДНК, ребра которой имеют неспаренные участки. Если в тестируемом образце присутствует ДНК патогена, то при промывке образца через ячейку на ребрах чипа будет образовываться дуплекс и создаваться замкнутый контур, по которому идет ток.

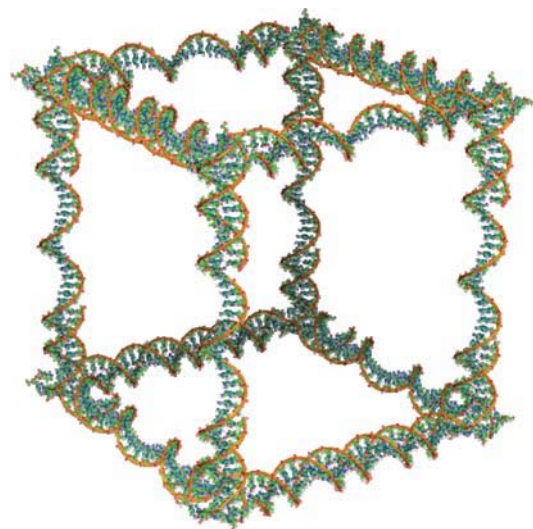


Рис.
Конструкция элементарного электронного нанобиочипа на основе ДНК

Для самосборки любой конструкции из ДНК необходимо, чтобы участки, которые должны образовывать в проектируемой конструкции дуплекс, были комплементарны и не были комплементарны другим участкам. Эта задача не может быть решена путем прямого перебора из-за слишком большого числа возможных вариантов. Однако перебор может быть ограничен, если допустить, что отличаться должны любые четыре последовательных нуклеотида в некомплементарных цепях. Хотя вычислительная сложность задачи при этом уменьшается, для подбора нуклеотидного состава проектируемой конструкции необходимо использовать суперкомпьютерные вычисления.

Программа подбора нуклеотидного состава конструкции необходима каж-

дый раз для создания ячейки предполагаемого нанобиочипа, реагирующего на геном конкретного патогена, поскольку в этом случае последовательности проб уже заданы, и последовательности, образующие саму конструкцию, должны подбираться с этим расчетом.

Рисунок иллюстрирует рассчитанную возможную конструкцию ячейки нанобиочипа с праймером гепатита Б в качестве пробы, т.е. одноцепочечным участком ребра куба.

Отметим также, что отдельную суперкомпьютерную задачу представляет расчет устойчивости представленной на рисунке конструкции при ее помещении в раствор. Решение такой задачи основывается на методе молекулярной динамики, включающем в рассмотрение несколько миллионов молекул воды.

Работа поддержана грантами РФФИ №09-07-12073-офи_м, №07-07-00313.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Lakhno V.D.*, DNA nanobioelectronics, *Int. J. Quant. Chem* (2008), 108:1970-1981.
2. *Seeman N.C.*, An Overview of Structural DNA Nanotechnology // *Mol. Biotechnol.* 2007. 37:246-257.