

DNA-NANOKONEIDEN ESIINMARSSI

VEIKKO LINKO

DNA-nanoteknologiassa on siirrytty aikaan, jossa enää vain tutkijan mielikuvitus on rajana. Voisivatko DNA-molekyyleistä kasatut ohjelmoitavat biokoneet mullistaa lääketieteen tai toimia tietokoneen komponentteina?

Yhdysvaltalainen fyysikko Richard Feynman (1918–88) oli viime vuosisadan tunnetuimpia tieteentekijöitä. Terävä ja aina utelias Feynman muistetaan muun muassa Nobelin-arvoisesta kvanttielektrodynamiikan teorian kehittamisestä, hiukkasten vuorovaikutuksia esittävästä graafeistaan sekä osallistumisestaan toisen maailmansodan aikaiseen Manhattan-projektiin, joka kulminoitui maailman ensimmäisen atomipommin räjähdykseen. Omaperäisenä ja joskus hieman ylimielisenäkin persoonana hän nautti suuresti showmiehen roolistaan, ja niinpä hän niitikin mainetta viihdyttävänä luennoitsijana, joka kykeni selittämään vaikeitakin fysiikan ongelmia nerokkaasti ja kansantajuisesti.

Moni pitää Feynmania myös nanoteknologian kehityksen eräänlaisena isähahmona, sillä monessa mukana ollut teoreettinen fyysikko esitteli joulun välipäivinä vuonna 1959 kotiyliopistossaan Caltechissa ajatuksiaan siitä, miten esimerkiksi koko 24-osaisen *Encyclopaedia Britannican* voisi mahduttaa yhden nuppineulan päähän, kunhan vain käyttäisi tarpeeksi pientä kirjaskinkkoa. Esitelmässään ”Pohjalla on tilaa yllin kyllin” (*There’s plenty of room at the bottom*) Feynman piti kemistien tapaa syntetisoida molekyylejä lähinnä taikuutena, ja niinpä hän esitteli ajatuksen miniatyyrikoneista, jotka voisivat mekaanisesti kasata molekyylejä tai monimutkaisia laitteita esimerkiksi atomi atomilta. Feynman totesi myös, että tähän tarkoitukseen tarvittaisiin uudenlaisia mikroskooppeja, jotka paljastaisivat tuonaikaisten laitteiden ulottumattomissa olevat ilmiöt. Varsinaisesti nanoteknologian aikakauden on usein sanottukin alkaneen vasta vuodesta 1981, kun IBM:llä työskennelleiden Gerd Binnigin (s. 1947) ja Heinrich Rohrerin (1933–2013) kehittämä ensimmäinen tunnelointimikroskooppi mahdollisti paitsi huiman resoluution, myös materiaalien mekaanisen manipuloinnin pienessä mitakaavassa.

Feynmanin esitelmä olisi helppo sivuuttaa sillä, että se oli vain pieni sivujuonne hänen aktiivisen tieteilijänuransa varsinaisten kohokohtien varjossa. Tässä puheessaan hän kuitenkin esitteli *science fiction* -tyyppisiä ideoita ja sellaisia ajatuksia, jotka ovat myöhemmin olleet useiden tutkijoiden inspiraation lähteenä. Feynmanin mielenkiinnon kohteet eivät olleet pelkästään fysiikassa, vaan

hän ihaili myös biologisia systeemejä, kuten solujen kykyä toimia pieninä tehtaina sekä informaation tallentajina ja käsittelijöinä. Hän myös haaveili ystävänsä ja entisen ohjattavansa Albert Hibbsin (1924–2003) tavoin pikkuruksista kirurgisista roboteista, jotka voisivat suorittaa ohjelmoituja toimenpiteitä ihmiskehon sisällä.

Biologiset koneet

Feynmanin esitelmän aikaan biologian mystisyyden verhot olivat vasta avautumaisillaan, ja esimerkiksi DNA:n kaksoiskierrteen rakenne oli selvitetty vain kuusi vuotta aiemmin – asialla olivat nobelistit James Watson (s. 1928) ja Francis Crick (1916–2004) sekä palkinnotta jääneet Rosalind Franklin (1920–58), Raymond Gosling (1926–2015) ja Maurice Wilkins (1916–2004). Nykypäivään tultaessa ja modernin biologian kehittymisen myötä olemme saaneet huomata, että kaikki me eliöt olemme pienten biokoneiden ja hieman suurempien tehtaiden (solujen) muodostamia valtavia kokonaisuuksia, joissa tapahtuu mitä ihmeellisimpiä ja monimutkaisimpia reaktioita, kommunikaatioita, materiaalien kierrätystä ja mekaanisia toimintoja DNA:n säilöessä ja välittäessä informaatiota. On hyvä kuitenkin muistaa, että hämmästyttävien biologisten löydösten aika ei ole laisinkaan ohi. Meille kerrotaan taajaan mielenkiintoisista havainnoista esimerkiksi aivoihimme liittyen, sillä kymmenien miljardien neuronien hienostunutta hermoimpulssiliikennettä ja tanssia välittäjäaineineen on tutkittava varsin monimutkaisilla laitteistoilla. Eikä ole ihme, että saamme jatkuvasti myös uutta tietoa suolistomme toiminnasta, sillä ihmisen kymmenistä biljoonista soluista suurin osa on itse asiassa aivan jotain muuta kuin ihmissoluja. Olemme eräänlaisia biolaitteiden järjestäytyneitä armeijoita ja samalla myös monen muun koneen ja elion isäntiä.

Malliesimerkki elegantista biologisesta koneesta on solukalvoon tai mitokondrion sisäkalvoon (tai kasveilla yhteyttämiskalvostoon) kiinnittynyt sähkömoottoria muistuttava ATP-syntaasi, joka pyörimisliikkeensä ansiosta katalysoi tehokkaasti fosfaattiryhmän liittämisen reaktion adensiinidifosfaattiin (ADP) tuottaen siten adensiinitrifosfaattia (ATP), eliöiden toimintojen yleistä energiavalmuutta. Ihmisellä ATP-syntaasit

tuottavat vuorokaudessa noin kehonpainon verran ATP:tä, joten pienestä koostaan huolimatta näiden koneiden tehoa ja merkittävyyttä ei kannata aliarvioida. Feynmanin aikaan verrattuna meillä on nyt käytössämme laitteistoja ja tekniikoita, joilla voimme katsella meidän elämämme määrittäviä ja luonnon muovaamia biokoneita atomitasolla. Esimerkiksi uusien proteiinirakenteiden yksityiskoh- taisesta selvittämisestä voimme lukea lähes joka viikko tuoreesta *Nature*-lehden numerosta – tästä on kiittäminen Nobel-palkinnon arvoista kryoelektronimikroskopiategniikkaa (kemian Nobel 2017: Jacques Dubochet, s. 1942, Joachim Frank, s. 1940 ja Richard Henderson, s. 1945).

Luonnosta löytyvien biokoneiden tutkimuk- sen ja erityisesti uusien biolaitteiden kehittämisen kannalta mielestäni kaikkein inspiroivin viesti Feynmanin esitelmässä piilee edelleen kuitenkin siinä, että biologia ei suinkaan ole vain informaation kirjoittamista, vaan pikemminkin jonkin toiminnon *tekemistä* sillä. DNA-nanoteknologiassa tämä oivallus on laboratoriossa käytännön todellisuutta. DNA-molekyylit eivät toimi ainoastaan geneettisen informaation varastoina, vaan niitä voidaan käyttää rakennusmateriaalina keinotekoisien tu- levaisuuden nanolaitteiden valmistuksessa.

DNA-nanoteknologia syntyy

DNA-nanoteknologian ensiaskeleet otettiin samoihin aikoihin ensimmäisen tunnelointimikroskoopin keksimisen kanssa. Tarinan mukaan syksyllä 1980 kristallografi Nadrian (”Ned”) Seeman (s. 1945) vietti iltapäiväänsä Albanyn yliopiston kampuksen pubissa siemaillen olutta ja poh- tien nelihaaraista, ristimäistä ja tasomaista neljän DNA-juosteen muodostamaa liitosta, joka on samankaltainen kuin sulusolujen jakautumisen (meioosin) aikana esiintyvä Holliday-liitos. DNA-juoste on toistuva sokeri-fosfaatti-ketju, jonka jokaiseen sokerosaan on liittynyt yksi neljästä emäksestä – adensiini (A), tyymiini (T), guaniini (G) tai sytyysiini (C). Hieman yksinkertaistaen DNA-juosteet muodostavat kaksoiskierteen vain silloin, kun yhden juosteen emäkset pariutuvat vety- sidoksin toisen juosteen emäksiin siten, että A ja T sekä G ja C muodostavat parin. Tätä kutsutaan Watson–Crick-emäspariutumiseksi, ja tämän ”oh- jeen” mukaisesti DNA-molekyylien sitoutumista

toisiinsa voidaan halutusti kontrolloida DNA-juos- teen emäsjärjestystä eli sekvenssiä muuttamalla. DNA on myös oiva nanomateriaali kokonsa puo- lesta – kaksoiskierre on halkaisijaltaan noin kaksi nanometriä eli metrin miljardisosaa, ja jokainen emäspari lisää DNA-molekyylin pituutta reilun kolmen Ångströmin eli metrin kymmenesmiljar- disosan verran.

Ilmeisesti jo ensimmäisen oluen kuluessa Seemanin mieleen putkahti M. C. Escherin tunnettu kala-aiheinen puukaiverros *Depth*, jossa luke- mattomat identtiset kalat ovat kuin pitkulaisia ohjuksia, joilla on neljä ulospäin sojottavaa evää symmetrisesti keskellä ruumistaan (selkäevä, vatsaevä ja kaksi ”kylkievää”). Nämä kalat ovat ikään kuin kuusihaaraisia rakennuspalikoita (pää, pyrstö ja nuo neljä evää), joita yhdistelemällä voidaan muodostaa kolmiulotteinen hilamainen rakenne ja siten myös Escherin tavoittelema syvyyden tun- nelma. Seemanin ahaa-elämys olikin, että hieman monimutkaisemman kuusihaaraisen DNA-liitok- sen kaikkien ”ulokkeiden” ei tarvitsisikaan olla ta- sossa, vaan ne voisivat yhtä hyvin olla kuin Escherin kala. Niinpä tällaisia liitoksia yhdistelemällä voitaisiin tehdä kolmiulotteinen kide DNA-mole- kyyleistä.

Seemanin havainto oli poikkeuksellisen mer- kittävä, sillä kyseessä ei olisi aivan mikä tahan- sa kide. Jos vain heittäisimme liuokseen halutut DNA-sekvenssit ja kontrolloisimme hieman läm- pötilaa ja suolapitoisuutta, voisimme muodostaa pienistä molekyyleistä suuria järjestäytyneitä ra- kenteita ohjelmoidusti perustuen Watson–Crick-emäspariutumiseen. Voisimme siis antaa DNA-molekyylien emästen löytää vastinparinsa itsenäisesti liuoksessa ja sitten vain odottelisimme lopputu- losta. Kun päivän päätteeksi katsoisimme, mitä liuoksessamme oikein olisi tapahtunut, voisimme ehkä havaita valmiin DNA-molekyyleistä muodos- tuneen kiteen, jossa lukuisat haarautuneet DNA- liitokset olisivat sitoutuneet toisiinsa ja jonka omi- naisuudet tietäisimmeekin jo tarkasti.

Kuvitellaanpa vielä hetki Seemanin visiota DNA- kiteestä, joka muodostuu DNA-molekyylien *itsejär- jestyvyyteen* perustuen. Tällaisessa kiteessä voimme kontrolloida joka ikisen toistuvan rakennuspalikan kemialla DNA-juosteiden tarkkaan sijaintiin ja sek- venssiin pohjautuen. Jos siis käytämme hieman Fey-

nmaninkin mainitsemia taikatemppuja – eli kemiallista synteesiä – voimme liittää DNA-molekyyleihin haluttuja reaktiivisia ryhmiä. Seemanin alkuperäinen idea oli kiinnittää DNA:han proteiineja, jotka kiteytyvät huonosti ja aiheuttavat siten useinkin harmaita hiuksia kristallografeille. Nyt DNA-molekyylien hakeutuessa hilamuodostelmaan myös niihin kemiallisesti liitetyt proteiinit olisivat halutussa tarkassa avaruudellisessa järjestyksessä kiteen sisällä. Tällöin röntgenkristallografiaa hyödyntäen tällaisesta hilasta voitaisiin selvittää proteiinin rakenne, vaikka itse proteiinia ei voisiakaan kiteyttää. Ajatus proteiinihilasta oli jo itsessään nerokas, mutta enää Escherin teosta ei voinut katsella niin kuin aikaisemmin. Näistä kalamaisista DNA-liitoksista alkoi DNA-nanoteknologian esiinmarssi.

Ajatuksesta tieteenalaksi

DNA-rakenteiden kehitys oli alkuun kovin hidasta ja tuskallista, sillä DNA-juosteiden synteesi ja analyysimenetelmät eivät olleet nykypäivän tasolla, mutta Seeman jatkoi sinnikkäästi kokeilujaan. Yhtenä kulminaatiopisteenä voidaan pitää ensimmäisen kolmiulotteisen rakenteen muodostamista – DNA:sta valmistettu kuutio julkaistiin vuonna 1991. Vaikka kyse olikin näennäisesti yksinkertaisesta rakenteesta, se viestitti tutkijoille paljon muusta. Kaksi vuotta myöhemmin Seemanin laboratoriossa kehiteltiinkin jo uudenlainen rakennuspala, joka ei ollut enää haaroittunut DNA-liitos vaan tiilimäinen kappale. Vuonna 1995 Seeman pokkasi Foresight-instituutin nimeämän Feynman-palkinnon, ja vuonna 1998 Erik Winfreen (s. 1969) johdolla näistä DNA-rakennuspalikoista onnistuttiin valmistamaan suuria kaksiulotteisia hiloja. Viimeistään tässä vaiheessa ymmärrettiin, että DNA todella oli lupaava materiaali monialaisten nanoarkkitehtien käyttöön.

2000-luvulle saavuttaessa yhä useampi tutkija kiinnostui DNA:n ominaisuuksista ja DNA-rakenteista nanoteknologiassa. Muun muassa Chad Mirkin (s. 1963, Feynman-palkinto 2002) ja Paul Alivisatos (s. 1959) olivat Seemanin tapaan aloittaneet urauurtavan tutkimuksen kehitellen järjestäytyneitä metallinanopartikelirakenteita DNA:n avulla. Myös DNA:n sähköiset ominaisuudet herättivät mielenkiintoa, ja tämän monikäyttöisen molekyylin ajateltiin sopivan myös molekyylielektronikan

virtapiireihin. Samoin DNA:lla suoritettava loogisiin operaatioihin perustuva laskenta kehittyi, ja ensimmäiset yksinkertaiset liikkuvat DNA-kytkimet ja -kävelijät tulivat myös tieteen estradille. DNA-aihiotkin monipuolistuivat kuin kehityksen sivutuotteenä, sillä uudenlaisia rakennustiiliä, monihaaraisia liitoksia ja putkimaisia rakenteita onnistuttiin kyllä valmistamaan, mutta varsinainen läpimurto antoi vielä odottaa itseään. Monimutkaisempien rakenteiden kokoa oli mahdoton kontrolloida, joskus pienistä tiilistä muodostui suuria hiloja, joskus taas kasvu tyssäsi alkuunsa. Käyttökelpoisten DNA-rakenteiden havaittiin myös olevan herkkiä eri juosteiden suhteellisille määrille, eli stoikiometrialle, ja siksi lopputulostakin oli usein sangen hankala ennakoida. Seeman saavutti unelmansa kolmiulotteisesta DNA-kiteestä vasta vuonna 2009, kun kentällä puhalsivat jo uudet tuulet.

DNA-origami muodostuu ja kehittyy

DNA-nanoteknologia puhkesi todelliseen kukoistukseensa vuonna 2006, kun taas kerran Caltechista kuului kummia. Paul Rothemund (s. 1972) julkaisi *Nature*-lehdessä kansikuva-artikkelin, jossa hän esitteli täysin uudenlaisen menetelmän DNA-rakenteiden luomiseen, DNA-origamin. Perinteiseen japanilaiseen paperintaitteluun viittava nimi kuvaa melko osuvasti sen eroa aikaisempiin menetelmiin nähden. Rothemund nappasi bakteerin virukselta sen genomien – pitkän rengasmaisen yksijuosteisen DNA:n (n. 7 000 emästä) – ja sen jälkeen ”taitteli” tämän juosteensa haluamaansa muotoon kymmenien lyhyiden DNA-pätkien avulla (keskimäärin jokaisessa juosteessa muutamia kymmeniä emäksiä). Kuten japanilaisessa origamissa, tässäkin menetelmässä ei siis tarvita saksia tai liimaa, mutta pitkä DNA-juoste ei taittuisi eikä pysyisi muodossaan ilman näitä ”niittijuosteita”. Pitkä DNA-juoste on kuin origamitaiteen paperiarkki, josta jokaisen rakenteen valmistus aloitetaan. Lyhyiden synteettisten niittijuosteiden sekvenssit sen sijaan määrittävät yksiselitteisesti niiden sitoutumispaikat pitkässä juosteessa, ja siten myös kunkin molekyyli-taitteluprosessin lopputuloksen. Jos haluamme valmistaa DNA:sta hymynaaman, valitsemme tietyt juosteet, jos taas vaikkapa maailmankartan nanokoossa, valitsemme erilaisen joukon ”niittejä”.

DNA-origami ratkaisi kertaheitolla monia ongelmia kehityksen tieltä. Rothemundin menetelmä mahdollisti lähes mielivaltaisten rakenteiden muodostamisen helpohkosti ilman huolta juosteiden stoikiometriasta. Kaikkein oleellisinta oli se, että edelleenkin jokaisen yksittäisen juosteen paikka tässä monimutkaisessa rakenteessa oli tarkasti tiedossa. Kun jokainen juoste ”tietää” paikkansa kokonaisuudessa, Rothemund näytti kuinka hän esimerkiksi pystyi ”kirjailemaan” sanan ”DNA” muutamien nanometriä tarkkuudella DNA-origamiin, käyttäen DNA-molekyylien muodostamia pinnimäisiä ulokkeita kirjainten pikseleinä. Tämä palauttaa väistämättä mieleen Feynmanin ajatukset tuhansista tekstisivuista ja nuppineuloista. Vielä samana vuonna 2006 Seeman saikin DNA-tutkijoiden joukosta seuraajia Feynman-palkittujen listalle, kun sekä Winfree että Rothemund palkittiin teoreettisista ja kokeellisista saavutuksistaan DNA-nanoteknologian saralla.

DNA-origamitekniikka sai aikaan tutkijoiden joukossa varsinaista vipinää. Oli vain ajan kysymys, milloin menetelmää laajennettaisiin ja origamien suunnittelu käyttäjätasoisilla tietokoneohjelmilla yleistyisi. Alkukesästä 2009 istuin monen muun DNA-tutkijan tavoin Max-Planck-instituutin luentosalissa Dresdenissä, kun ensimmäiset kolmiulotteiset DNA-origamit esiteltiin hieman ennen niiden ilmestymistä *Nature*- ja *Science*-lehtien numeroissa. Aarhusin yliopiston Kurt Gothelf (s. 1968) näytti kuinka tasomainen DNA-origami taipui ontoksi laatikoksi, jonka kansi voitiin sulkea ”DNA-lukituksella” (DNA-kaksoiskierre) ja avata ”DNA-avaimella” (yksijuosteinen DNA). Harvardin yliopiston William Shih (Feynman-palkinto vuonna 2017) puolestaan esitti, kuinka DNA-origami voitiin nyt myös suunnitella kolmiulotteiseksi heidän laboratorionsa kehittelemällä intuitiivisella tietokoneohjelmalla. Näiden rakenteiden ominaisuuksia voitiin edelleen muunnella, esimerkiksi taivuttelemalla tai vääntelemällä niitä kierteisiksi. DNA-nanoteknologiasta oli kasvanut varteenotettava tieteenala ja rakenteiden monikäyttöisyydestä saatiin jatkuvasti uusia esimerkkejä.

Nykyiset tekniikat valtaavat alaa

Tähän päivään tultaessa DNA-origamien suunnittelu on helpottunut entisestään, ja niinpä suunnitteluohjelmistojen kehittymisen myötä rakenteet

ovat merkittävästi monimutkaistuneet. Kaikkein yksinkertaisimmillaan DNA-origamin suunnitteleminen tarvitsee vain piirtää haluttu geometria jollakin sopivalla graafisella ohjelmalla ja syöttää tämä malli toiselle ohjelmalle, joka sitten automaattisesti laskee kuinka origamin pitkän juosteen tulisi kiertyä ja taipuilla läpi rakenteen. Lopputuloksena ohjelma antaa valmiin listan lyhyistä DNA-sekvensseistä, jotka voi sellaisenaan lähettää biomolekyylien synteesiin erikoistuneelle yhtiölle. Biotehtaassa nämä DNA-juosteet syntetisoidaan ja lähetetään tilausosoitteeseen mahdollisesti jopa saman päivän aikana. Vastaanottaja sotkee nämä synteettiset DNA-molekyylit yhteen pitkän juosteen kanssa, lämmittää liuosta hieman ja antaa sen hiljalleen jäähtyä kohti huoneenlämpötilaa. Tämän prosessin aikana muovisen reaktiotuubin pohjalta olevaan pieneen nestetilavuuteen on ilmestynyt biljoona identtistä DNA-origamia uiskentelemaan ja odottelemaan tutkijan päähänpistoa siitä, mihin näitä rakenteita voisi käyttää.

Rakenteiden suunnittelun automatisointikaan ei täysin hiljentänyt irvileukojen ja epäilevien tuomasten moitteita DNA-nanoteknologiaa kohtaan. Varsin usein kuultiin mantraa synteettisen DNA:n kalleudesta, sillä vielä muutama vuosi sitten gramma DNA-origameja olisi maksanut satoja tuhansia euroja. Münchenissä viettämäni ensimmäisen tutkijatohtorikauden (2011–13) mentorini Hendrik Dietz (s. 1977, Shihin entinen ohjattava) keksi kuitenkin keinon tähänkin pulmaan. Hänen johtamansa tutkimusryhmä onnistui tuottamaan sekä origamin pitkän juosteen että kaikki lyhyet juosteet bakteereissa, pudottaen näin origamigramman kustannuksia muutama sataan euroon, eli noin tuhannesosaan aiemmasta markkinahinnasta. Tämä läpimurto esiteltiin kolmen muun merkittävän DNA-nanoteknologia-artikkelin kanssa samassa *Nature*-lehden numerossa joulukuussa 2017.

Dietzin ryhmä oli myös asialla, kun kolmiulotteisen DNA-origamin tarkkoja rakenteellisia ominaisuuksia selvitettiin ensimmäisen kerran kryoelektronimikroskopiaa käyttäen. Tutkimuksessa selvisi, että DNA-molekyylien keskimääräiset flukтуаatiot rakenteessa ovat pienimmillään samaa suuruusluokkaa kuin luonnon omien nanokoneiden eli proteiinien osien liikkeet. Tämä havainto

ennakoi sitä, että DNA-origami voisi – ainakin teoriassa – suorittaa tai korvata proteiinien toimintoja esimerkiksi lääketieteellisissä sovelluksissa. DNA-origamia voisi siten käyttää keinotekoisien proteiinien tärkeiden peptidiryhmien asemointiin samoin kuin David Bakerin (s. 1962) kuuluisissa *de novo*-designproteiineissa, joissa suurin osa proteiinin aminohappoketjusta on vain rakennusosalustana sen erillisille varsinaisille toiminnallisille osille.

Sovellukset saapuvat

DNA-nanorakenteisiin liittyvien teknisten haasteiden painuttua taka-alalle kekseliäitä origamiin sovelluskohteita on putkahdellut esiin jatkuvalla syötöllä. Seemanin ajatus DNA:n käyttämisestä rakennusmateriaalina on rantautunut viimeisen kymmenen vuoden aikana satoihin eri tutkimusryhmiin maailmanlaajuisesti. DNA-origamia käytetään yleisimmin nanoalustana (*nanobreadboard*), sillä sitä voidaan hyödyntää kuin elektronikan kytkentälevyä – voimme suunnitella kytkentäpaikat origamialustalla vapaasti, ja voimme myös luottaa siihen, että molekyyli tai nanokomponentti kulloinkin todella päätyy täsmälleen haluamaamme asemaan. Tätä ominaisuutta voidaan hyödyntää paitsi mittalaitteiden kalibroinnissa, myös niin sanotussa optisessa superresoluutiokuvantamisessa, jossa mittatikkuna toimivaan DNA-origamiin sitoutuvien fluoresoivien merkkimolekyylien paikat tiedetään tarkasti, ja siten sumeastakin valomikroskooppikuvasta voidaan ratkaista esimerkiksi solun rakenteellisia ominaisuuksia parhaimmillaan muutamien nanometrien resoluutiolla, selvästi alle valon diffraktiorajan. Itse asiassa superresoluutiokuvantaminen on toistaiseksi ainoa kaupallinen DNA-origamiin perustuva sovellus, mutta monia muita elegantteja ja mullistaviaakin keksintöjä on hyvä syy odottaa.

DNA-origamia voidaan käyttää rakennusalustana vaikkapa erilaisille proteiineille tai nanofoniikan, -plasmoniikan ja -elektronikan molekulaarisille komponenteille. Edellä mainitussa esimerkissä entsyymejä voidaan kiinnittää DNA-alustan pinnalle siten, että ne muodostavat halutunlaisen jonon eli kaskadin – joko itse reaktion tutkimiseen tai sen tehostamiseen. DNA-origamin avulla järjestetyt metallinanopartikkelit taas tuottavat haluttuja optisia vasteita, ja sähköä johtavat

komponentit, kuten hiilinanoputket, voivat oikein aseteltuna toimia origamin pinnalla molekyylikoon transistorina, elektronikan keskeisimpänä laitteena. Myös dynaamisia ja optisia DNA-origamiin perustuvia ”metamolekyyliä” on esitelty, samoin kuin DNA-muottien tai maskien käyttöä metallisten nanorakenteiden, -partikkeleiden tai metamateriaalipintojen (esimerkiksi negatiivisten taitekertoimen pintojen) luomisessa. Kiinnostavaa onkin, että DNA-origami on tutkijoille kuin monikäyttöinen nanoskaalan tutkimus- ja työkalu – origami voi itsessään toimia laitteena tai sen osana, mutta toisaalta rakennetta voidaan hyödyntää apuvälineenä monivaiheisissa nanoteknologian valmistusprosesseissa.

DNA-robotit ja valoisa tulevaisuus

Tanskalaisten vuonna 2009 esittelemä avattavalla kannella varustettu DNA-laatikko oli kuin kutsumuotoisten DNA-origamipohjaisten lääkeainekuljettimien jalostustalkoisiin. Muun muassa mammutin henkiinherättämisaikeistaan viime aikoina kuuluisuutta kerännyt George Church (s. 1954) ryhmineen onnistui valmistamaan ensimmäisen primitiivisen DNA-origaminanorobotin vuonna 2012. Tämä simpukkamainen DNA-origamilaite oli ladattu vasta-aineilla ja suunniteltu siten, että se pysyisi kiinni ilman DNA-lukkoon soveltuva molekyyliavainta. Nanorobotti avautui ainoastaan silloin, kun se löysi solun pinnalta vain tietyille solutyypille ominaisen pintaproteiinin. Robotin avautumista voitiin kontrolloida myös useammalla eri molekyyliavaimen ja DNA-lukon yhdistelmällä, ja siten lääkeaineiden vapautus pystyttiin ohjelmoimaan perustuen loogisiin portteihin (Boolen algebra).

Kaksi vuotta myöhemmin israelilainen tutkijaryhmä käytti Churchin nanorobotteihin perustuvaa järjestelmää suorittaakseen DNA-origameilla loogisia operaatioita elävissä eläimissä, torakoissa. Hiljattain sama ryhmä onnistui demonstroimaan Isaac Asimovin *Runaround*-skenaarion – eräänlaisen robottipopulaatioiden dynamiisen käytöksen – noin sadalla miljardilla DNA-robotilla, jotka nousivat Asimovin robotiikan kolmea pääsääntöä.

Jos tämä tuntuu kuin tieteisseikkailulta, niin miltäpä kuulostaisi itsenäisesti käyttäytyvä DNA-robotti, joka kävelee origamin pinnalla ja osaa la-

jitella materiaaleja haluttuihin paikkoihin alustallaan? Tällainenkin robotti on todella suunniteltu, ja sen hienostunut toiminta on myös näytetty toteen vuonna 2017 –missäpä muuallakaan kuin Caltechissa. Työstä vastasi DNA-neuroverkkoihin, -laskentaan ja -robotiikkaan erikoistunut tutkija Lulu Qian, ja artikkelissa oli mukana myös Qianin aviomies Erik Winfree. Autonomisten robottien lisäksi on mahdollista valmistaa myös sähkö- ja magneettikentillä ohjaittavia origamilaitteita, jotka pystyvät esimerkiksi siirtelemään molekyyliä paikasta toiseen, aivan kuten Feynmanin haave maailmassa vuonna 1959. Tämä on erityisen kiinnostavaa, sillä DNA-origamien integroiminen ulkoisiin piireihin tai makroskooppisiin kokonaisuuksiin voi hyvinkin avata täysin uudenlaisia väyliä esimerkiksi tietokonesirujen suunnittelussa, sillä jopa alle nanometrin resoluution mahdollistava DNA-origamin hienorakenne mahdollistaisi sirun miljardien komponenttien tiiviin pakkaamisen.

Tulevaisuuden lääketieteellisten sovellusten kannalta erityisen mielenkiintoisia ovat Churchin nanorobotin kaltaiset koneet, joissa haluttu vaste saadaan aikaiseksi erityisellä molekyyliavaimella, kuten viime vuonna syöpäkasvainten selättämiseen suunnitellussa kiinalaisten tutkimusryhmien valmistamassa DNA-nanorobotissa, jonka toimivuutta testattiin sekä hiirillä että minipossuilla. Tällaisille laitteille on esitetty vaihtoehtoisiksi myös esimerkiksi valoon, lämpötilaan tai liuoksen happamuuteen/emäksisyyteen reagoivia robotteja.

Oli robotin toimintamekanismi sitten mikä tahansa, tulisi DNA-lääkekuljettimien säilyttää rakenteensa fysiologisissa olosuhteissa, jotta ne voisivat suorittaa ennalta ohjelmoidun tehtävänsä suunnitellulla tavalla. Tätä aihetta on tutkittu viime aikoina intensiivisesti, myös meidän laboratoriossamme, ja niinpä DNA-rakenteiden kestävyydestä, suojaavasta päällystämisestä (esimerkiksi proteiineilla), hajoamismekanismeista, kulkureiteistä elimistössä sekä niiden aiheuttamasta mahdollisesta immuunivasteesta on saatu tärkeää uutta tietoa. DNA-origamit voisivatkin lähitulevaisuudessa toimia alustoina, joilla välitettäisiin informaatiota immuunijärjestelmälle rokotteiden tavoin. Ehkäpä tulevaisuuden lääketoimen avain on oppia matkimaan solujen

signalointijärjestelmiä esimerkiksi niin, että origamitekniikkaa käyttäen järjestetään solujen pinta-proteiineista haluttuja muodostelmia, ja siten näiden proteiiniyhdistelmien vaikutusta solujen toimintaan voidaan edelleen tutkia. Voisimmeko siis oppia ”puhumaan” immuunijärjestelmämme kieltä?

Feynman olisi taatusti ollut haltioissaan katsolessaan tehokkaalla elektronimikroskoopilla DNA-rakenteita ja samalla pohtiessaan, minkälaisia mielenkiintoisia mekaanisia laitteita näistä pikkuruista koneiden osasista voisi koota. Vaikka DNA-rakenteiden monimutkaisuus ja geometrioiden monipuolisuus ovat jo itsessään visuaalisesti häkellyttäviä, vielä palkitsevampaa on saada nämä rakenteet liikkumaan ja *tekemään* jotain.

Lähteet

- Andersen, Ebbe S. ym. (2009) Self-assembly of a nanoscale DNA box with a controllable lid. *Nature* 459(7243): 73–76.
- Asimov, Isaac (2004) *I, Robot*. Bantam Books, New York.
- Bathe, Mark ja Rothmund, Paul W. K. (2017) DNA nanotechnology: A foundation for programmable nanoscale materials. *MRS Bulletin* 42(12): 882–888.
- Douglas, Shawn M. ym. (2012) A logic-gated nanorobot for targeted transport of molecular payloads. *Science* 335(6070): 831–834.
- Feynman, Richard P. (1960) There's plenty of room at the bottom. *Engineering and Science* 23(5): 22–36.
- Gothelf, Kurt V. (2017) Chemical modifications and reactions in DNA nanostructures. *MRS Bulletin* 42(12): 897–903.
- Graunard, Elton ym. (2017) Nanometrology and super-resolution imaging with DNA. *MRS Bulletin* 42(12): 951–959.
- Grossi, Guido ym. (2017) Enzyme-functionalized DNA nanostructures as tools for organizing and controlling enzymatic reactions. *MRS Bulletin* 42(12): 920–924.
- Ijäs, Heini ym. (2018) Dynamic DNA origami devices: from strand-displacement reactions to external-stimuli responsive systems. *International Journal of Molecular Sciences* 19(7): 2114.
- Jones, Matthew R. ym. (2015) Programmable materials and the nature of the DNA bond. *Science* 347(6224): 1260901.
- Kaminka, Gal A. ym. (2017) Molecular robots obeying Asimov's three laws of robotics. *Artificial Life* 23(3): 343–350.
- Kuzyk, Anton ym. (2018) DNA origami route for nanophotonics. *ACS Photonics* 5(4): 1151–1163.
- Li, Suping ym. (2018) A DNA nanorobot functions as a cancer therapeutic in response to a molecular trigger in vivo. *Nature Biotechnology* 36(2): 258–264.
- Linko, Veikko ja Dietz, Hendrik (2013) The enabled state of DNA nanotechnology. *Current Opinion in Biotechnology* 24(4): 555–561.
- Linko, Veikko ja Kostiainen, Mauri A. (2016) Automated design of DNA origami. *Nature Biotechnology* 34(8): 826–827.
- Linko, Veikko ym. (2015) DNA nanostructures as smart drug-delivery vehicles and molecular devices. *Trends in Biotechnology* 33(10): 586–594.
- Linko, Veikko ym. (2016) DNA-based enzyme reactors and systems. *Nanomaterials* 6(8): 139.
- Nummelin, Sami ym. (2018) Evolution of structural DNA nanotechnology. *Advanced Materials* 30(24): 1703721.
- Pinheiro, Andre V. ym. (2011) Challenges and opportunities for structural DNA nanotechnology. *Nature Nanotechnology* 6(12): 763–772.

- Praetorius, Florian ym. (2017) Biotechnological mass production of DNA origami. *Nature* 552(7683): 84–87.
- Ramakrishnan, Saminathan ym. (2018) Structural stability of DNA origami nanostructures under application-specific conditions. *Computational and Structural Biotechnology Journal* 16: 342–349.
- Rothmund, Paul W. K. (2006) Folding DNA to create nanoscale shapes and patterns. *Nature* 440: 297–302.
- Seeman, Nadrian C. (1982) Nucleic acid junctions and lattices. *Journal of Theoretical Biology* 99(2): 237–247.
- Seeman, Nadrian C. (2018) *DNA nanotechnology: From the pub to information-based chemistry*. DNA Nanotechnology 2nd Ed. Humana Press, New York, NY, USA.
- Shen, Boxuan ym. (2018) Plasmonic nanostructures through DNA-assisted lithography. *Science Advances* 4(2): eaap8978.
- Surana, Sunaina ym. (2015) Designing DNA nanodevices for compatibility with the immune system of higher organisms. *Nature Nanotechnology* 10(9): 741–747.
- Thubagare, Anupama J. ym. (2017) A cargo-sorting DNA robot. *Science* 357(6356): eaan6558.
- Wang, Pengfei ym. (2017) The beauty and utility of DNA origami. *Chem* 2(3): 359–382.
- Zhang, Fei ja Yan, Hao (2017) DNA self-assembly scaled up. *Nature* 552(7683): 34–35.

Kirjoittaja on fysiikan tohtori sekä molekulaarisen nanoteknologian (fysiikka) ja bionanoteknologian (kemian tekniikka) dosentti.

SUOMEN KULTTUURIRAHASTON SUURPALKINNOT

Suomen Kulttuurirahasto jakoi vuosijuhlassaan neljä suurpalkintoa merkittävistä kulttuuriteoista. Palkinnon saivat psykologien emeritaprofessori **Liisa Keltikangas-Järvinen**, kuvataiteilija, kirjailija **Mauri Kunnas**, oikeushammaslääkäri **Helena Ranta** ja kuoronjohtaja, musiikkineuvos **Marjuka Riihimäki**.

Keltikangas-Järvisen työn tavoitteena on ollut lasten ja nuorten hyvinvoinnin edistäminen, erilaisuuden ymmärtäminen ja syrjäytymisen ehkäiseminen. Hän on myös kouluttanut suuren määrän tutkijoita. Helena Ranta on toiminut kan-

sainvälisten oikeuslääketieteellisten tutkijaryhmiin jäsenenä, johtajana ja kouluttajana kaikilla mantereilla.

EUROOPAN KOMISSIO PALKITSI MYDATA GLOBAL -JÄRJESTÖN

MyData Global -järjestö on yksi yhdeksästä EU-komission Next-Generation Internet -palkinnon saajista. Palkinto annetaan hankkeille, jotka rakentavat uutta ihmiskeskeistä, reilua ja kestävävä internetiä. Järjestön päämaja on Suomessa.

Järjestö perustettiin neljä kuukautta sitten. Ennen järjestön perustamista MyData-liike on järjestänyt kansainvälistä konferenssia, joka on tuonut henkilötiedon asiantuntijoita Helsinkiin kolmena vuotena peräkkäin ja luonut MyDatan ympärille maailmanlaajuisen yhteisön. Järjestössä on jo nyt yli 500 jäsentä, mukaan lukien 70 organisaatiota, yli 40 maasta ja kuudesta maanosasta. Lisätietoja: <https://mydata.org/>.

KIRJA AJASTA

Aika on aivan muuta kuin mitä vaistomme antaisi ymmärtää. Aika on innoittanut filosofeja ja taiteilijoita, mutta ajan synty ja suunta ovat tieteen suuria ongelmia. Aika kulkee hitaammin tai nopeammin paikasta tai nopeudesta riippuen, menneisyys ja tulevaisuus eroavat vähemmän kuin ajatteleme, eikä maailmankaikkeus piittaa nykyhetkestämme lainkaan. Italialaisen fyysikon **Carlo Rovellin** *Ajan suunta* (suom. Hannu Karttunen, Ursa 2018) purkaa ajan mysteeristä vyyhtiä tieteen, filosofian ja taiteen avulla. Entropiasta Einsteinin ja kvanttiteoriaan käsityksemme ajasta on kokenut mullistuksia. Aikaa ymmärtääksemme meidän täytyy ymmärtää, miten vajavaiset aistimme ja muistimme luovat aikaa.