

11-я и 12-я лекции

6. ПЕПТИДЫ В НАНОТЕХНОЛОГИЯХ. Как и молекулы (олигомеры) ДНК, пептиды являются представителями обширного класса биологических макромолекул. Эти состоящие из аминокислот полимеры являются одними из самых важных и разнообразных биомолекул. Синтетические пептиды варьируют по длине от димеров (дипептидов) до молекул, состоящих из 40 аминокислотных остатков; это самый важный и разнообразный тип молекул, применяемых в нанотехнологиях. Подобно олигомерам ДНК, пептиды легко синтезировать с помощью твердофазных методов. В действительности метод для химического синтеза пептидов был открыт задолго до метода синтеза олигомеров ДНК. Еще в 1960-х годах Брюс Меррифилд с коллегами создал метод твердофазного синтеза пептидов, принципы которого используются по сей день. За эту выдающуюся работу Меррифилд получил Нобелевскую премию по химии в 1984 г. Одним из важных преимуществ пептидов перед олигомерными нуклеиновыми кислотами является высокое химическое разнообразие. Олигомеры ДНК состоят всего из четырех «букв». Таким образом, химическая сложность олигонуклеотида ДНК составляет 4^N , где N - длина олигонуклеотида; тогда как для пептидов, включающих только основные биологические аминокислоты (их насчитывается 20), эта величина составляет 20^N . Соответственно, даже очень короткие пептиды обеспечивают изрядное разнообразие. Например, химическая сложность природных пентапептидов составляет $20^5 = 3\,200\,000$, в то время как для пентануклеотида ДНК эта величина равна $4^5 = 1\,024$, что на три порядка меньше. В действительности это различие еще больше, поскольку в пептиды могут включаться и небιологические аминокислоты (на рынке доступны сотни разновидностей этих молекул); также возможны разнообразные химические модификации концевых аминокислот. Последние оказывают значительное влияние на биохимические и биофизические свойства пептидов. В итоге число вариантов структуры простого пентапептида, включающего небιологические аминокислоты, достигает 1010. Пептиды легко (и, в случае коротких молекул, дешево) синтезировать, их получают килограммами. Яркий пример массово синтезируемого пептида – метиловый эфир аспартилфенилаланина, известный под маркой «аспартам». Это вещество широко используется в качестве подсластителя и продается по несколько центов за грамм.

Первые пептидные нанотрубки. Еще в 1990-х годах пептиды считались отличными строительными блоками для нанотехнологий. Как сказано выше, они отличаются разнообразием и широкими возможностями химической модификации. У них есть и другие преимущества с точки зрения нанотехнологии: биосовместимость и стабильность. Одна из важнейших

новаторских работ, посвященных применению пептидов для создания наноструктур, была выполнена М.Р. Гадири с коллегами, синтезировавшими пептидные нанотрубки (1993). Эти исследователи продемонстрировали самосборку полых нанотрубок из искусственных циклических пептидов, синтезированных из четного числа чередующихся D- и L-аминокислот. В основе этих структур лежат уникальные свойства оптических изомеров аминокислот, встречающихся в некоторых природных антибиотиках. Особая структура этих пептидов позволяет им принимать форму плоских колец, которые собираются в стопки за счет водородных связей между молекулами в конформации. Показано, что процесс самосборки и геометрия нанотрубок определяются числом и типом аминокислот в кольцевой молекуле. Внутренний диаметр нанотрубок варьирует от 0,7 до 0,8 нм в зависимости от состава циклического пептида. В последующих работах этой группы была показана возможность модификации боковых цепей пептидных наноструктур. Это особенно важно для создания токопроводящих нанотрубок за счет добавления органических групп в определенной ориентации, обеспечивающих передачу электрона в пространстве через нековалентную систему (2005). Такие пептидные наноструктуры могут применяться для решения очень важных задач нанoeлектроники. Кроме того, пептидные нанотрубки могут использоваться как антибактериальные агенты. Антибактериальное действие нанотрубок обусловлено их способностью к образованию в мембранах бактерий наноканалов, аналогичных каналам, которые образуют природные пептидные антибиотики.

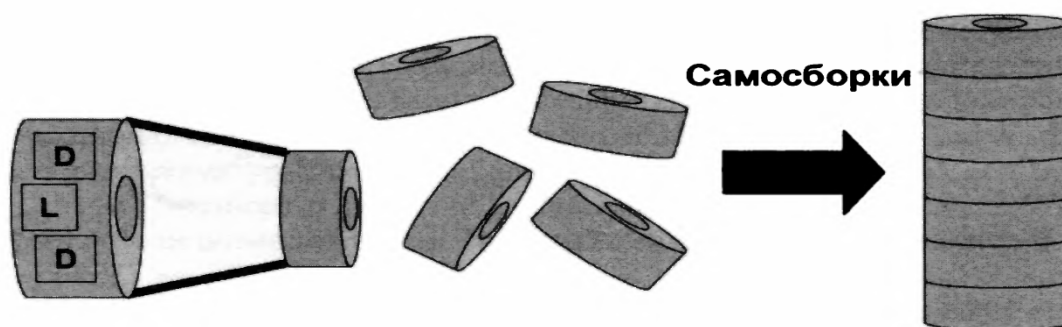


Рис. 6.2. Образование пептидных нанотрубок путем самосборки пептидов, состоящих из чередующихся L- и D-аминокислот. Благодаря особенностям аминокислотного состава, такие пептиды образуют плоские кольцевые молекулы, которые собираются в полые нанотрубки.

Также нужно отметить, что из различных дипептидных фрагментов тоже можно собрать нанотрубки. Строительными блоками и для этих нанотрубок являются L- либо D-аминокислоты. Эти нанотрубки имеют вид длинных полых цилиндров с внутренним диаметром около 20 нм и внешним диаметром от 80 до нескольких сотен нм. Уже найдены способы

использования таких нанотрубок в нанотехнологии. Нанотрубки из дипептидов, содержащих ароматические аминокислоты, очень удобны в качестве строительных блоков для нанотехнологий, поскольку они обладают замечательной хемо- и термостабильностью, а также выдающейся механической прочностью. Значение модуля Юнга, равное примерно 20 ГПа, позволяет считать такие нанотрубки самыми жесткими наноструктурами, созданными по образцу биомолекул. По-видимому, чрезвычайно высокая механическая прочность пептидных нанотрубок является следствием взаимодействия множества ароматических остатков в молекулах, слагающих эти наноструктуры.

В результате селективного входа ионов металлов в просвет нанотрубки образуются нанокабели с проводящим «сердечником», а не покрытием. После обработки протеолитическими ферментами пептидное покрытие удаляется и остается серебряный проводник диаметром всего лишь 20 нм – это меньше, чем удается достичь с помощью традиционной литографии. Благодаря выдающейся жесткости нанотрубок удается получать очень длинные проводники. Как и другие описанные выше биоматериалы, пептидные нанотрубки можно покрывать металлом и снаружи. Комбинируя образование внутреннего проводящего стержня с наружным металлическим покрытием, удастся получать из пептидных нанотрубок коаксиальные нанопроводники, которые найдут широкое применение в молекулярной электронике.

Образование сферических наноструктур из коротких пептидов. Позже было установлено, что дифенилглицин, простейший гомодимер ароматических аминокислот, образует не нанотрубки, а наносферы. Введение в этот дипептид тиоловой группы также «заставляет» его образовывать сферические наноструктуры. Процесс образования нанотрубок и наносфер простейшими пептидами сходен с образованием углеродных и неорганических нанотрубок и фуллеренов путем сворачивания плоских слоев. Эти сферические наноструктуры могут найти широкое применение для доставки лекарств и визуализации благодаря тому, что они легко образуются из простых пептидов, однородны по форме и размерам, а также обладают биосовместимостью. В настоящее время эти возможности применения пептидных наносфер активно изучаются.