



ИПМ им.М.В.Келдыша РАН • Электронная библиотека

Препринты ИПМ • Препринт № 137 за 2018 г.



ISSN 2071-2898 (Print)
ISSN 2071-2901 (Online)

Лахно В.Д., Винников А.В.

Молекулярные устройства
на основе ДНК.
Нанобиоэлектроника

Рекомендуемая форма библиографической ссылки: Лахно В.Д., Винников А.В. Молекулярные устройства на основе ДНК. Нанобиоэлектроника // Препринты ИПМ им. М.В.Келдыша. 2018. № 137. 26 с. doi:[10.20948/prepr-2018-137](https://doi.org/10.20948/prepr-2018-137)
URL: <http://library.keldysh.ru/preprint.asp?id=2018-137>

**Ордена Ленина
ИНСТИТУТ ПРИКЛАДНОЙ МАТЕМАТИКИ
имени М.В.Келдыша
Российской академии наук**

В.Д.Лахно, А.В.Винников

**Молекулярные устройства на основе ДНК.
Нанобиоэлектроника**

Москва — 2018

В.Д. Лахно, А.В. Винников.

Молекулярные устройства на основе ДНК. Нанобиоэлектроника

Показано, что молекула ДНК может служить основой для конструирования различных электронных устройств. Представлены результаты экспериментов по проводящим свойствам ДНК. Изложена технология изготовления нанопроводов на основе ДНК. Показано, что проводящие свойства ДНК могут быть положены в основу создания электронных нанобиочипов, потенциальные преимущества которых перед существующими оптическими чипами связаны с их миниатюрностью, отсутствием необходимости маркировки, быстродействием, точностью и др. Показана также возможность создания запоминающих и логических электронных устройств на основе ДНК.

Ключевые слова: ДНК, молекулярные провода, логические устройства

V.D. Lakhno, A.V. Vinnikov

DNA devices based on DNA. Nanobioelectronics

It is shown that DNA molecule can be used for construction of different electronic devices. The results of investigation of DNA conducting properties are presented. The method of DNA based nanowires is considered. It is shown that the conducting properties of DNA can be used for making electronic nanobiochips, which have advantages in comparison with optical one due to their miniaturization, execution speed, absence of marking and exactness. It is also demonstrated the possibility of memory and logic devices made from DNA.

Keywords: DNA, molecular wires, logic elements

Работа выполнена при поддержке РФФИ, проект N 16-07-00305

Оглавление

1. Введение. ДНК – основа для конструирования электронных устройств	3
2. Проводящие свойства ДНК	5
3. Нанопроволоки на основе ДНК	8
4. Электронный нанобиочип	9
5. Электронные запоминающие устройства	16
6. Электронные логические устройства на основе ДНК	18
Заключение	20
Список литературы	22

1. Введение. ДНК – основа для конструирования электронных устройств

Нанобиоэлектроника является новой быстро развивающейся дисциплиной, интегрирующей достижения нанoeлектроники и молекулярной биологии. Ее успех во многом обусловлен развитием нанотехнологий.

В основе нанобиоэлектроники лежит использование процессов переноса заряда в биомакромолекулах и созданных на их основе молекулярных структурах нанометрового размера. Объединение нанoeлектронных устройств со сложными биологическими структурами, такими как клетка, перебрасывает мостик между нанобиоэлектроникой и биотехнологией.

Такие биоматериалы, как ДНК, РНК, белки, биомембраны и другие имеют размеры, сравнимые с размерами наночастиц, нанотрубок, квантовых точек. Объединение биоматериалов с металлическими или полупроводниковыми частицами, фуллеренами или углеродными нанотрубками порождает новый класс материалов для создания уникальных электронных или оптических систем.

Основные направления нанобиоэлектроники включают создание на основе таких гибридных систем биосенсоров, сложных нанoeлектронных схем на основе ДНК, конструирование нанобиотранзисторов, диодов, наномоторов, нанотранспортеров и т.д.

Создание таких устройств невозможно без построения их квантовомеханических моделей и проведения суперкомпьютерных расчетов с использованием грид технологий.

Настоящий обзор представляет теоретические и практические подходы к созданию элементной базы бионанoeлектроники – нанопроводов на основе ДНК, электронных датчиков, запоминающих устройств и логических элементов на основе ДНК. Причина, по которой основное внимание в обзоре будет уделено ДНК, состоит в том, что ДНК является наиболее перспективной из биологических молекул с точки зрения ее использования в нанобиоэлектронике. ДНК является единственной молекулой, способной продуцировать саму себя. Из ДНК можно создавать сложные структуры и цепи для конструирования нанобиоэлектронных устройств. В настоящее время не составляет труда синтезировать ДНК с любой заданной последовательностью нуклеотидных пар с длиной последовательности 10^3 нуклеотидных пар и с любой желаемой концентрацией таких последовательностей в растворе. Специальные ферменты могут разрезать ДНК в желаемом участке, идентифицируемым определенной нуклеотидной последовательностью, или объединять два фрагмента ДНК друг с другом. В настоящее время отлажена технология амплификации ДНК, использующая ферменты, катализирующие реакцию полимеризации цепей ДНК (ПЦР) так, что можно создавать

неограниченное число копий из имевшейся в наличии исходно лишь одной молекулы ДНК [1]. Создавая липкие концы на одной из нитей в двунитевой ДНК, можно пришивать к этим концам комплементарные фрагменты другой ДНК. Должным образом подготовив такие концы, можно посредством самосборки создавать сложные ДНК структуры. Посредством такой технологии удастся создать двухмерную решетку из ДНК, имеющую в 10-нанометровом масштабе полосовую структуру [2]. С этой целью липкие концы каждой из молекул ДНК делают комплементарными друг другу. Соответственно, делая два липких некомплементарных конца на одной ДНК и комплементарные к ним на другой ДНК, можно создавать конструкцию с четырьмя ветвями. Из получаемых таким образом крестообразных структур можно собирать не только плоскую решетку, но и пространственные наноструктуры – кубы и кубические решетки [3]. Дополнительное изменение исходной структуры ДНК позволяет конструировать наноструктуры, имеющие форму “зацепленных” октаэдров, додекаэдров и т.д.

В полученные пространственные наноконструкции можно вставить различные комплексы и кластеры на строго фиксированных расстояниях друг от друга. Таким образом можно закристаллизовать в структуры такие соединения, которые не кристаллизуются в обычных условиях.

Для оперирования с отдельной молекулой ДНК разработаны различные методы, включающие использование оптических пинцетов [4], атомной силовой микроскопии (AFM) [5], а также различные механические инструменты, такие как стеклянные микроиглы, магнитные бусинки и др. С помощью этих технологий ДНК может быть сжата, закручена [6] или разделена на две отдельные нити [7]. Созданные из ДНК сложные структуры могут быть избирательно металлизированы. Этого можно добиться, добавляя в раствор определенные ферменты. Эти ферменты идентифицируют определенные последовательности оснований и прикрепляются к ним, экранируя тем самым эти участки от металлизации ионами металла в растворе. После процедуры металлизации ферменты могут быть отделены от ДНК биохимическими методами. Тем самым получают заданные металлизированные и неметаллизированные участки сложных ДНК-структур [8]. Огромным стимулом для конструирования из ДНК электронных устройств послужило открытие собственных проводящих свойств двойной спирали ДНК. Эти свойства ДНК оказались неожиданными. Они не соответствуют ни металлам, ни диэлектрикам, ни полупроводникам, ни сверхпроводникам. В то же самое время перечисленными свойствами ДНК может обладать. Такие свойства ДНК представляют вызов для теоретического осмысления ситуации и открывают новые направления в теории конденсированных сред, биополимеров, квазиодномерных систем и др. Несмотря на отсутствие в настоящее время полной теории явлений переноса заряда в ДНК, их потенциальные практические применения обещают произвести революционные изменения в нанотехнологиях.

В разделе 2 мы дадим краткий обзор основных экспериментов по переносу заряда и проводящим свойствам ДНК. В разделе 3 коснемся методов создания нанопроводов на основе ДНК. В разделе 4 рассмотрена возможность создания нанобиочипов, использующих уникальные проводящие свойства ДНК. В разделе 5 обсуждаются электронные запоминающие устройства на основе ДНК, а в разделе 6 – электронные логические устройства на основе ДНК. В заключение, в разделе 7 обсуждаются проблемы, которые предстоит преодолеть для успешного развития нанобиоэлектроники.

2. Проводящие свойства ДНК

Идея о том, что ДНК может обладать проводящими свойствами, впервые была высказана Элеем и Спивеем еще в 1962 г. [9]. Предполагалось, что проводимость будет обусловлена гибридизацией π -орбиталей соседних оснований, перпендикулярных плоскости пар оснований в двойной спирали ДНК. Действительно, существуют ароматические кристаллы, близкие по структуре ДНК, обладающие металлическими свойствами [10]. Последующие эксперименты, однако, показали, что проводимость, вызванная облучением, может быть обусловлена только подвижными носителями заряда, мигрирующими по замороженным слоям воды, окружающей ДНК [11].

Интерес к переносу заряда в ДНК со стороны радиационной биологии и радиационной химии обусловлен тем, что разрушение, которому подвергается молекула ДНК вследствие воздействия ионизирующего облучения, играет важную роль в процессах гибели клеток (вследствие потери способности размножения делением), возникновении мутаций, приводящих к мутагенезу и канцерогенезу и, в более общем смысле, старению организма [12] - [17]. Тот факт, что созданные в результате облучения носители заряда могут переноситься на большое расстояние, вытекает из того, что сайты ДНК, разрушенные путем облучения (как правило гуанины) не обязательно соответствуют сайтам, на которые было направлено воздействие облучения [18].

В течение многих лет традиционно считалось, что изучением миграции зарядов, изначально возникающих в облученной ДНК, должна заниматься такая наука, как радиобиология, исследующая химическую природу радикалов и их локализацию на сайтах, определяющую последовательность химических, биохимических и биологических процессов, способных привести к повреждению клетки. Тесная связь радиобиологии с молекулярной биохимией наиболее отчетливо выявилась в последнее время, когда стало ясно, что реакции переноса заряда между белками и ДНК играют важную роль в таких биохимических процессах клетки, как репликация, транскрипция и репарация ДНК [19]. В частности, проблемам переноса электронов и дырок в ДНК был посвящен ряд конференций [20], [21] после того, как в экспериментах [22], [23]

был обнаружен почти не зависящий от расстояния быстрый перенос заряда между донором и акцептором, интеркалированными в двойную спираль ДНК. Эти первые эксперименты свидетельствовали о том, что ДНК может обладать свойствами “молекулярной проволоки” [24]. Целью этого раздела является обзор основных экспериментов по переносу заряда в ДНК.

Уже первые эксперименты по переносу заряда ДНК выявили большой разброс в скорости переноса. Так, например, в экспериментах [25] изучался перенос на расстояние в 10,2; 13,6 и 17 Å, что отвечает 3, 4 и 5 парам оснований между донором и акцептором электрона. В этих экспериментах наблюдалось экспоненциальное убывание скорости переноса электрона с увеличением числа нуклеотидных пар. Аналогичные результаты были получены в экспериментах [26], [27], в которых расстояние переноса составляло 20,5 Å, а число нуклеотидных пар, разделяющих донор и акцептор, равнялось 8. Совершенно неожиданными оказались результаты экспериментов [22], в которых изучался перенос электрона на большее расстояние $\sim 37\text{Å}$, что составляет 11 нуклеотидных пар, разделяющих донор и акцептор. Несмотря на то что расстояние переноса в экспериментах [22] почти вдвое больше, чем в [25]-[26], скорость переноса, полученная в [22], оказалась на три порядка выше. В последующих экспериментах [28]-[36] было установлено, что в ДНК возможны различные механизмы переноса, а скорость переноса сильно зависит не только от длины нуклеотидной последовательности, вдоль которой происходит перенос, но и от вида последовательности, а также от характеристик доноров и акцепторов, используемых в экспериментах. В цепочках ДНК одинаковой длины, содержащей десятков пар оснований, в зависимости от вида последовательности, скорость переноса заряда может варьироваться на много порядков.

Решающим в определении закономерностей переноса заряда в ДНК были эксперименты Гиза с сотрудниками [37]- [41]. В этих работах было показано, что создаваемые в результате фотовозбуждения в нуклеотидной последовательности носители тока являются дырками, которые совершают прыжки по гуаниновым основаниям, поскольку последние обладают наименьшим потенциалом окисления. По этой причине особый интерес для наноэлектроники представляет перенос заряда в однородных или регулярных нуклеотидных последовательностях, состоящих из G-C нуклеотидных пар.

Первое прямое измерение вольтамперной характеристики проводимости однородной гуанин-цитозиновой цепочки было проведено в работе [42]. В этой работе был изучен электронный транспорт вдоль Poly G/ Poly C цепочки длиной 10,4 нм (30 нуклеотидных пар), закрепленной между двумя платиновыми электродами. Измерения были проведены в температурном диапазоне от комнатной температуры до 4 К. Электрический ток был зафиксирован при превышении порогового значения разности потенциалов на электродах – 0,5–1 В. Этот эксперимент убедительно продемонстрировал

способность коротких однородных цепочек длиной меньше 10 нм проводить электрический ток.

В работе [43] была продемонстрирована способность ДНК переносить заряд на очень большое расстояние, до 600 нм. Пучок молекул ДНК закреплялся поперек отверстий в металлической сетке трансмиссионного электронного микроскопа, служившей одним из электродов. Вторым электродом служила тонкая металлическая игла, контактирующая с λ -ДНК в середине отверстия. Эксперимент проводился в вакууме. Положение иглы и молекулы ДНК контролировалось с помощью голографического изображения, получаемого с помощью источника низкоэнергетических электронов, помещенного перед отверстием с закрепленной ДНК, на экране, расположенном на противоположной от источника стороне отверстия. В этой работе была получена омическая зависимость тока от напряжения. Измеренное сопротивление λ - ДНК составляло ~ 1 МОм.

Омическое поведение λ -ДНК было также зафиксировано в эксперименте [44]. В этом эксперименте использовалась планарная геометрия, в которой молекула ДНК помещалась на поверхность слюды и прикреплялась к рениум-углеродным электродам. Омическая зависимость тока от напряжения наблюдалась от комнатных температур до 1 К. При температуре ниже 1 К был получен неожиданный результат – в молекуле ДНК возникла индуцированная сверхпроводимость.

В работах [45], [46] также были продемонстрированы проводящие свойства коротких цепочек ДНК. В то же время было получено резкое падение проводящих свойств ДНК при увеличении длины цепочки. Так, согласно [45], [46], при увеличении длины ДНК от 6 нм до 20 нм проходящий по ним ток уменьшался с 2 нА до 0,1 нА. Эти результаты коррелируют с экспериментами [47], где было показано, что длинные цепочки ДНК обладают диэлектрическими свойствами.

Эксперименты с отдельными молекулами ДНК представляют большие трудности и в настоящее время являются уникальными. По этой причине большое число экспериментов проводится с ДНК сетями и пучками ДНК [48]-[55]. Все эти эксперименты свидетельствуют о возможности протекания тока через пучок ДНК. В частности, в работе [48] были продемонстрированы проводящие свойства отдельного пучка ДНК, состоящего из Poly G/ Poly C и Poly A/ Poly T цепочек. Было показано, что проводимость зависит от длины пучка, причем проводимость пучков, составленных из Poly G/ Poly C, на порядок превосходит проводимость пучков, составленных Poly A/ Poly T.

В работе [55] пучки из Poly G/ Poly C и Poly A/ Poly T пар толщиной 10 нм помещались на поверхность SiO₂ и прикреплялись к двум планарным металлическим электродам, расположенным на расстоянии 20 нм друг от друга. В частности, для Poly G/ Poly C пучка было найдено сопротивление, равное 0,025 Ω см.

Интересный эксперимент был проведен в работе [56]. В этом эксперименте молекулы ДНК были внедрены в полимерную матрицу, заключенную между двумя электродами. Было показано, что проводимость ДНК в направлении, параллельном оси ДНК, на $\sim 4,5$ порядков превышает проводимость в перпендикулярном направлении.

Проведенные многочисленные эксперименты по прямому измерению электрической проводимости ДНК однозначно свидетельствуют о том, что ДНК обладает проводящими свойствами. Причины, по которым короткие фрагменты ДНК меньше 20 нм являются хорошо проводящими, а длинные имеют большой разброс свойств, от диэлектриков до сверхпроводящих, в настоящее время не является полностью выясненными. В большинстве случаев длинные фрагменты ДНК являются плохими проводниками. Этот результат неудивителен, т.к. приготовить совершенные длинные цепочки гораздо труднее, чем короткие. Длинные фрагменты ДНК будут непременно содержать нарушения и дефекты, вызванные контактом с поверхностью, которые могут захватывать носители тока, приводя к отсутствию проводимости. Даже совершенные длинные цепочки ДНК со специально подобранными электродами будут обладать диэлектрическими свойствами вследствие большой энергетической щели между LUMO и HOMO или между заполненной валентной и пустой зонами проводимости ДНК (≈ 4 эВ). Ситуация здесь в точности аналогична случаю полупроводников, которые в отсутствие легирования являются диэлектриками. Как и в случае полупроводников, ДНК может быть допирована, что приведет к проводящим свойствам длинных фрагментов ДНК (М-ДНК).

3. Нанопроволоки на основе ДНК

Без эффективной технологии создания нанопроводов невозможно создание сложных электронных схем. ДНК является перспективным кандидатом для создания нанопроводов.

Имеются различные способы создания нанопроводов на основе ДНК. В работе [57] была разработана технология создания нанопроводов из серебра, в которой молекула ДНК служит “строительными лесами” для приготовления металлической нанопроволоки. В этом подходе к двум электродам, расположенным на расстоянии 12 мкм друг от друга, пришиваются короткие фрагменты олигонуклеотидов из 12 оснований. Затем между электродами пропускается раствор, содержащий короткие фрагменты молекулы ДНК, концы которой содержат по 12 оснований, комплементарных к пришитым к электродам олигонуклеотидам. В результате молекула ДНК оказывается закрепленной между электродами. Пропуская затем между электродами раствор электролита с ионами серебра, осаждающимися на закрепленной

между электродами ДНК, получают в результате проволоку из серебра длиной 12 мкм.

Этот подход получил дальнейшее развитие: с использованием ДНК в качестве каркаса были получены металлические нанопроволоки из Pd, Pt, Cu, Au. Обзор последних достижений в этой области содержится в обзоре [58].

Другой способ создания нанопроводов из ДНК состоит в переводе ДНК из В формы в М-ДНК посредством введения в ДНК дополнительных двухвалентных металлов (Zn^{+2} , Co^{+2} , Ni^{+2}) при pH больше 8,5 [59], [52]. Предполагается, что в М-ДНК ионы металлов замещают амино-протоны гуанинов и тиминнов в каждой паре оснований, но структура может быть переведена назад в В-ДНК форму восстановлением исходного уровня pH. Недавние прямые измерения подтвердили, что М-ДНК проявляет проводимость металлического типа и электронный перенос наблюдается в дуплексах длиной 500 пар оснований [51]. Помимо широких возможностей использования М-ДНК в качестве проводов, М-ДНК может найти приложение при создании биосенсоров, поскольку позволяет проводить прямое электронное считывание состояния ДНК.

Оригинальный способ создания металлических нанопроводов описан в работах [60]-[63]. Он основан на том факте, что некоторые вирусы имеют большое сродство к некоторым сортам атомов металла. Последовательно отбирая наиболее подходящие для такой цели вирусы и клонируя их, получают вирусы, облепленные слоем атомов металла. Диаметр таких нанопроводов составляет ≈ 5 нм.

Возможность использования ДНК для конструирования нанопроводов или непосредственно в качестве нанопроводов открывает ДНК широкие возможности для применения в нанoeлектронике. Ниже мы рассмотрим некоторые возможные электронные устройства, использующие проводящие свойства ДНК.

4. Электронный нанобиочип

В основе создания биосенсоров и биочипов – устройств для обнаружения и анализа различных биологических образцов, лежит использование таких биологических молекул, как белки, дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) и рибонуклеиновая кислота (РНК).

Область применения биосенсоров и биочипов очень широка – от задач протеомики и расшифровки геномов до использования в медицинской диагностике, конструировании лекарств и биотехнологий [64].

Одним из наиболее быстро развивающихся направлений, связанных с ДНК/РНК анализом, является разработка технологии ДНК-биочипов. Со времени создания первых ДНК-чипов [65] они превратились в мощный инструмент исследования живых систем. Подавляющее большинство ДНК-

биочипов являются оптическими чипами. В последнее время, однако, всё большее внимание уделяется не требующим маркировки электронным биочипам, в которых осуществляется измерение изменения электрического тока, вызванного присутствием детектируемой биомакромолекулы [66]. Причиной такого внимания являются огромные потенциальные преимущества, которые сулит их использование, – миниатюрность (вплоть до наноразмерных масштабов), малое время, требуемое для детекции, высокая чувствительность, отсутствие необходимости в использовании маркеров, дешевизна и др.

Несмотря на то что разработка таких чипов находится лишь в своей начальной стадии, ожидается, что электронные биочипы будут в состоянии детектировать даже ничтожные концентрации биомолекулярных мишеней, вплоть до отдельных молекул.

Целью данной работы является обсуждение возможности создания многоканального электронного нанобиочипа, имеющего огромные преимущества в сравнении с современными технологиями детектирования. Если оставить в стороне конструктивные детали, все биочипы по принципу детектирования могут быть в подавляющем числе случаев разделены на оптические и электрические.

Принципиальная схема устройства и работы оптического биочипа состоит в следующем. На подложке, которая может быть стеклянной, пластмассовой, кремниевой и др., иммобилизуют одноцепочечные олигонуклеотиды определённого типа (т.е. с известной нуклеотидной последовательностью) отдельными пятнами. Каждое пятно содержит олигонуклеотиды только одного типа. Размер пятна составляет от 20 до 100 мк. Число пятен на подложке может достигать десятков тысяч, т.е. один чип может проводить диагностику десятков тысяч генов одновременно.

Для диагностики ДНК разделяют на одноцепочечные фрагменты (мишени ДНК) и маркируют их флуоресцентными маркерами. Длина фрагментов мишени должна быть близкой к длине пробы ДНК на чипе. Чип помещают в раствор с мишенями ДНК на некоторое время. После его изъятия и промывки на нём остаются только мишени ДНК, комплементарные пробе ДНК. При освещении такого чипа флуоресцировать будут только те пятна, на которых произошла гибридизация. При диагностике экспрессии гена в качестве мишени используется не ДНК, а мРНК.

В настоящее время производятся два типа биочипов. К первому типу относятся биочипы для диагностики определённого гена или нескольких генов, или, в общем случае, небольшого числа биологических мишеней, определяемых, например, каким-либо конкретным заболеванием или патогеном. Они содержат небольшое число пятен. Ко второму типу относятся биочипы для секвенирования большого числа генов, что требуется при расшифровке геномов организмов или геномов различных людей. В этом случае чем больше число пятен на чипе, тем выше его производительность. Для рассматриваемых оптических биочипов имеется физическое ограничение на

число пятен на чипе, связанное с тем, что размер отдельного пятна не должен быть меньше длины волны света, т.е. величины $\approx 1\text{ мк}$.

Для первого типа биочипов миниатюризация не требуется. Переход от оптических методов диагностики к электрическим в этом случае связан с её упрощением, быстротой, дешевизной и т.д. [67]-[71]. Для второго типа биочипов, который является предметом обсуждения данного обзора, переход от оптических биочипов к электронным является принципиальным, т.к. позволяет преодолеть физические ограничения, накладываемые оптическими методами диагностики. Фактически работа в этом направлении только начинается, и в настоящее время она сосредоточена на создании отдельных сенсоров нанометровых размеров, способных различать интересующие нас последовательности. Принцип работы таких нанобиосенсоров основан на различии кондуктансов детектирующих элементов при связывании с ними олигонуклеотидной мишени. Так, например, в работе [72], был сконструирован наносенсор на основе кремниевой нанопроволоки, связанной с молекулой пептидной нуклеиновой кислоты (ПНК), служащей рецептором вируса $\Delta F508$. Диагностика проводилась по изменению кондуктанса нанопроволоки при гибридизации $\Delta F508$ с (ПНК). Чувствительность такого биосенсора по концентрации составила единицы фемтомолей.

В работе [73] был продемонстрирован электрохимический способ детектирования нуклеотидных последовательностей. Он использует тот факт, что гуанины обладают низким потенциалом окисления и в растворителе легко окисляются посредством медиатора $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$. Для усиления сигнала к олигонуклеотидам-мишеням пришивалась цепочка из 10 гуанинов. Пробные олигонуклеотиды прикреплялись к металлическому электроду. В пробных цепочках гуанины заменялись на инозины для исключения контакта с $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$. При гибридизации комплементарных фрагментов пробных цепочек и цепочек-мишеней фиксировался дырочный ток от электрода через образованный дуплекс к 10-гуаниновому фрагменту.

В рассмотренных нами примерах электрических биосенсоров в первом случае электронного биосенсора и во втором электрохимического биосенсора используется принцип изменения или появления электрического сигнала при гибридизации нуклеотидных цепей.

Большое число приложений ДНК используют чувствительность этой молекулы к исключительно ничтожным концентрациям мишеней, позволяя детектировать в реальном времени наличие различных патогенов. В работе [64] был реализован электромеханический детектор мишеней – одноцепочечных олигонуклеотидов, принцип действия которого изображён на рис. 1. На подложке между микроэлектродами закреплялись олигонуклеотиды, имеющие неприкрепленные концы, комплементарные к нуклеотидной последовательности на одном из концов мишени. Другой конец мишени комплементарен к олигонуклеотиду, скрепленному металлической

наночастицей. Подложку с прикрепленными олигонуклеотидами помещают в раствор с наночастицами 1(а). В силу того, что цепочки на подложке некомплементарны к цепочкам на наночастицах, наночастицы не взаимодействуют с подложкой до тех пор, пока в растворе не появляются мишени 1(б). Будучи комплементарными как к олигонуклеотидам на подложке, так и к олигонуклеотидам на наночастицах, введенные мишени прикрепляют наночастицы к подложке 1(в). Однако расстояние между наночастицами оказываются больше, чем их размер, и закорачивания электродов не происходит. С этой целью в рассматриваемую систему добавляют электролит, содержащий ионы серебра, которые осаждаются на золотых наночастицах до тех пор, пока не происходит полной закоротки 1(г). Появление тока между микроэлектродами детектирует наличие интересующей мишени. В работе [65] на основе изложенного принципа действия был создан 42-канальный биочип, показанный на рис. 2.

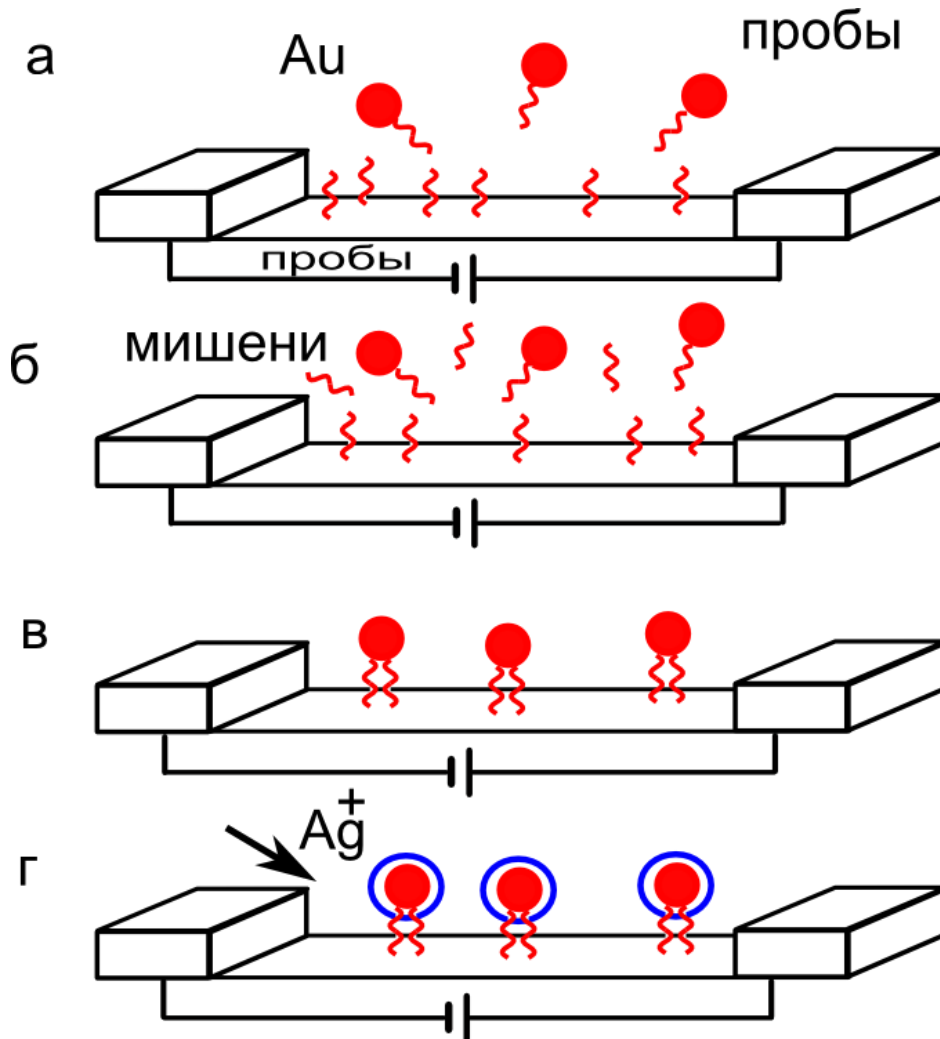


Рис. 1. Схема работы электромеханического сенсора. [1] So-J. Park, A. Taton, C.A. Mirkin, "Array-Based Electrical Detection of DNA with Nanoparticle Probes", Science, v. 295, p.1503-1506, (2002).



Рис. 2.

Этот принцип может быть положен в основу при переходе от отдельного биосенсора к биочипу, содержащему большое число сенсоров. Главной трудностью такого перехода является разработка технологии прикрепления различных олигонуклеотидов к соответствующим электродам в известных позициях, что представляет исключительные трудности в нанометровом диапазоне. К числу перспективных технологий, направленных на решение этой задачи, относится так называемая “Dip Pen nanolithography” [74], [75].

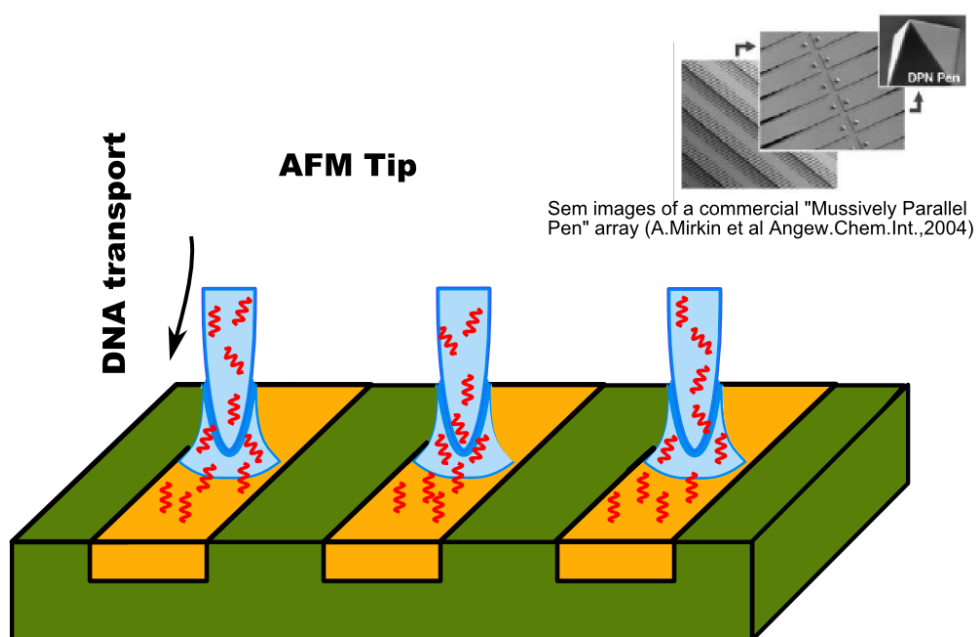


Рис. 3. Dip-Pen нанолитография

“Dip-Pen Nanolithography” позволяет точечным образом наносить требуемые одноцепочечные олигонуклеотиды на поверхность электродов с

помощью атомно-силового микроскопа (рис. 3). С этой целью игла атомного силового микроскопа смачивается в растворе олигонуклеотидов (с заданной нуклеотидной последовательностью), которые прилипают к игле вместе с раствором. При контакте иглы с электродом олигонуклеотиды стекают на электрод по мениску, образуемому между иглой и электродом. В настоящее время разработана технология множественного нанесения олигонуклеотидных проб на электрод (Massively Parallel Pen [10]).

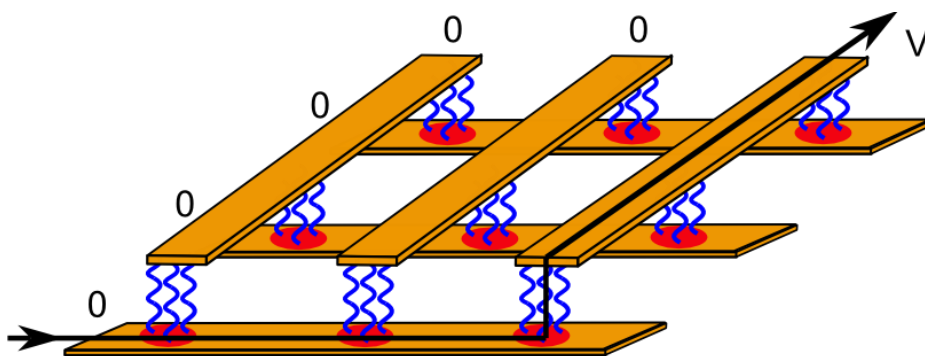


Рис. 4. Электронный нанобиочип

Эта технология позволяет создавать электронные нанобиочипы с размером отдельного пятна 100 нм и меньше. На рис. 4 показано устройство электронного нанобиочипа с крестообразным расположением системы нижних и верхних электродов, между которыми находятся олигонуклеотидные пятна пробы. Используемое крестообразное расположение электродов делает возможным матричное считывание информации о состоянии кондуктанса каждого отдельного пятна. Такой нанобиочип, будучи помещённым в раствор с олигонуклеотидами-мишенями, будет связывать только комплементарные последовательности мишеней на пятнах, содержащих заданные пробные одноцепочечные последовательности. Наличие комплементарного связывания в таком чипе фиксируется по измерению кондуктанса вдоль проводящего контура, показанного на рис.4.

В перспективе такая технология может быть доведена до возможного создания электронных нанобиочипов с единственной пробной цепочкой в пятне, т.е. к достижению диаметра пятна, равного диаметру ДНК-дуплекса, т.е. 2 нм. Производительность такого электронного нанобиочипа будет в миллионы раз превосходить производительность оптического биочипа.

Ввиду больших технических сложностей достижения рассматриваемого нанометрового предела представляется заманчивым вообще отказаться от гибридной технологии (ДНК + металлические электроды) и совсем отказаться от использования металлических электродов.

Здесь можно использовать технологию создания самосборки наноструктур – кубических решёток на основе ДНК, разработанную в работах Симана [76]-[78]. С этой целью на вертикальных рёбрах кубической решётки необходимо

оставить одноцепочечные фрагменты, как это изображено на рис. 5. При помещении всей конструкции в раствор электролита, содержащего ионы серебра, будет происходить металлизация участков, содержащих двойные цепочки: горизонтальные крест-накрест расположенные верхние и нижние рёбра кубической ячейки. Металлизированные участки конструкции будут служить в качестве электродов.

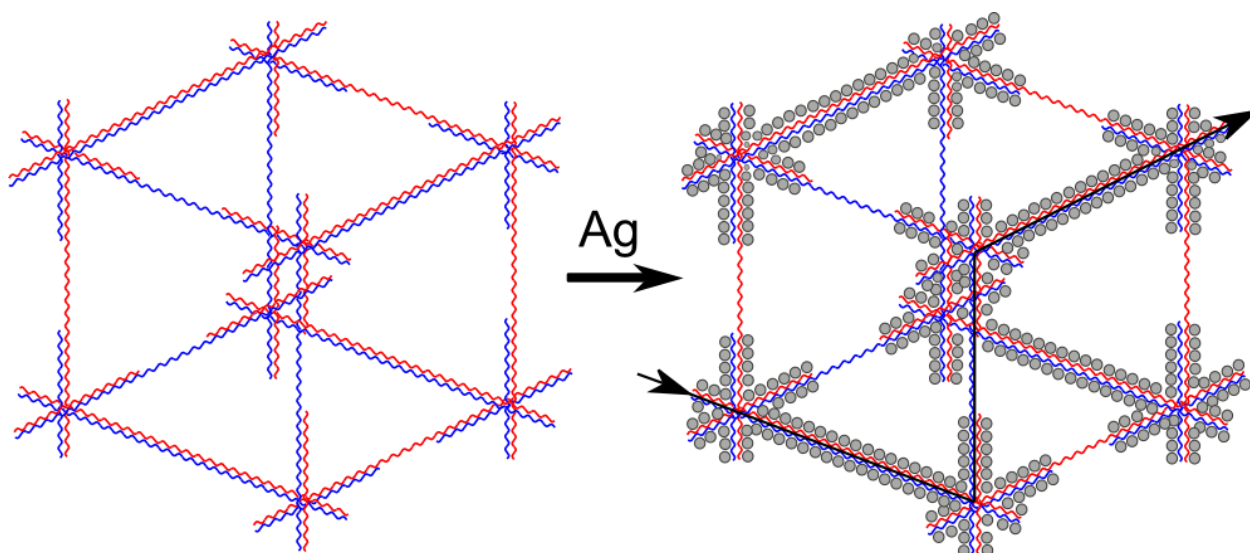


Рис. 5 Электронный нанобиочип на основе М-ДНК

Для создания нанoeлектродов можно использовать и преобразование участков, содержащих двойные цепи, в участки, состоящие из М-ДНК, помещая конструкцию в раствор двухвалентных ионов металла необходимой ионной силы и уровня рН.

Для более избирательной металлизации можно покрыть неметаллизируемые участки (с одноцепочечными фрагментами) ферментами, экранирующими их от металлизации.

Таким образом, способность молекул ДНК самоорганизовываться в сложные трёхмерные структуры открывает качественно новые возможности конструирования нанобиоэлектронных устройств. Технологии сборки двух- и трёхмерных конструкций из нуклеиновых кислот получили название ДНК-оригами. Необходимые для самосборки последовательности могут рассчитываться с помощью специальной компьютерной программы. После синтеза необходимых отрезков ДНК достаточно просто смешать их вместе в подходящем растворителе (для получения М-ДНК или осуществления металлизации необходимо использовать соответствующий электролит). Время самосборки в этом случае составляет всего несколько часов.

Описанная технология выгодно отличается своей простотой от литографических методов традиционной технологии конструирования полупроводниковых схем в нанoeлектронике.

Предложенные конструкции демонстрируют путь, по которому не только микро– но и наноминиатюризация может быть реализована при создании биочипов. Приход наноминиатюризации предъявляет новые вызовы к детектированию нуклеиновых кислот. Преимущества, к которым приводит миниатюризация, связаны с возможностью использованием параллелизма, высокой скоростью получения результата, ничтожным расходом исследуемого материала. В результате миниатюризации становится возможным создание наноустройств, обладающих суперчувствительностью вплоть до детектирования отдельной молекулы, т.е. обладающих октомольной (т.е. 10^{-23} моля) чувствительностью. Это делает возможным исследование генетического материала отдельной клетки.

Принцип работы биочипов для медицинской диагностики основан на идентификации патогенов с использованием специальных проб олигонуклеотидов, которые в единственном виде присутствуют в геноме исследуемого организма. Выбору соответствующих проб предшествует компьютерный расчёт по подбору подходящего варианта нуклеотидной последовательности [79]. В рассмотренном нами варианте нанобиочипа на основе ДНК, реализация которого основана на принципе самосборки, требуются предварительные интенсивные компьютерные расчёты для подбора правильных нуклеотидных последовательностей, являющихся компонентами конструкции биочипа. При этом многочисленные факторы, такие как солевой состав растворителя, температура плавления гибризованных цепочек, их вторичная структура и другие факторы, влияющие на гибридизацию, должны быть учтены в таких расчётах.

5. Электронные запоминающие устройства

Развитие нанобиоэлектроники привело к созданию действующих молекулярных запоминающих устройств. Так, в работах [80, 81] создан действующий макет чипа оперативной памяти с плотностью $7 \cdot 10^9$ бит/см², образованный блоками по 64 бита с плотностью в $5 \cdot 10^{11}$ бит/см² в блоке на основе молекул ротаксана. Эти молекулы построены из фрагментов, лишенных химических связей и способных перемещаться друг относительно друга. Молекулы ротаксана имеют два устойчивых состояния, переключающихся из одного в другое электрическим полем. Использовалась матричная архитектура, при которой на подложку наносят систему параллельных металлических электродов толщиной ≈ 10 нм, на которых формируется монослой молекул ротаксана. Верхняя часть молекул ротаксана прикрепляется к верхней системе металлических электродов, расположенных перпендикулярно нижним. Отметим, что достигнутая на ротаксанах плотность записи информации почти на два порядка превышает величину плотности в выпускаемых сейчас устройствах ($\approx 10^8$ бит/см²).

В работе [82] была создана электронная память на основе вируса табачной мозаики. С этой целью также использовалась матричная архитектура с диаметром алюминиевых нанопроволок ≈ 30 нм, в узлах которой помещались вирусы табачной мозаики, облепленные платиновыми наночастицами диаметром ≈ 10 нм. В силу того, что вирусы диспергировались хаотически в поливинилспиртовую матрицу, образующую сэндвичевую структуру между электродами, соединенные гибридными платиново-вирусными нанопроводами узлы также располагались хаотично. Для запоминания использовался гистерезис в вольтамперной характеристике модифицированных платиновыми наночастицами вирусов. Полученное запоминающее устройство фактически является первым гибридным биомолекулярным устройством нанометровых размеров.

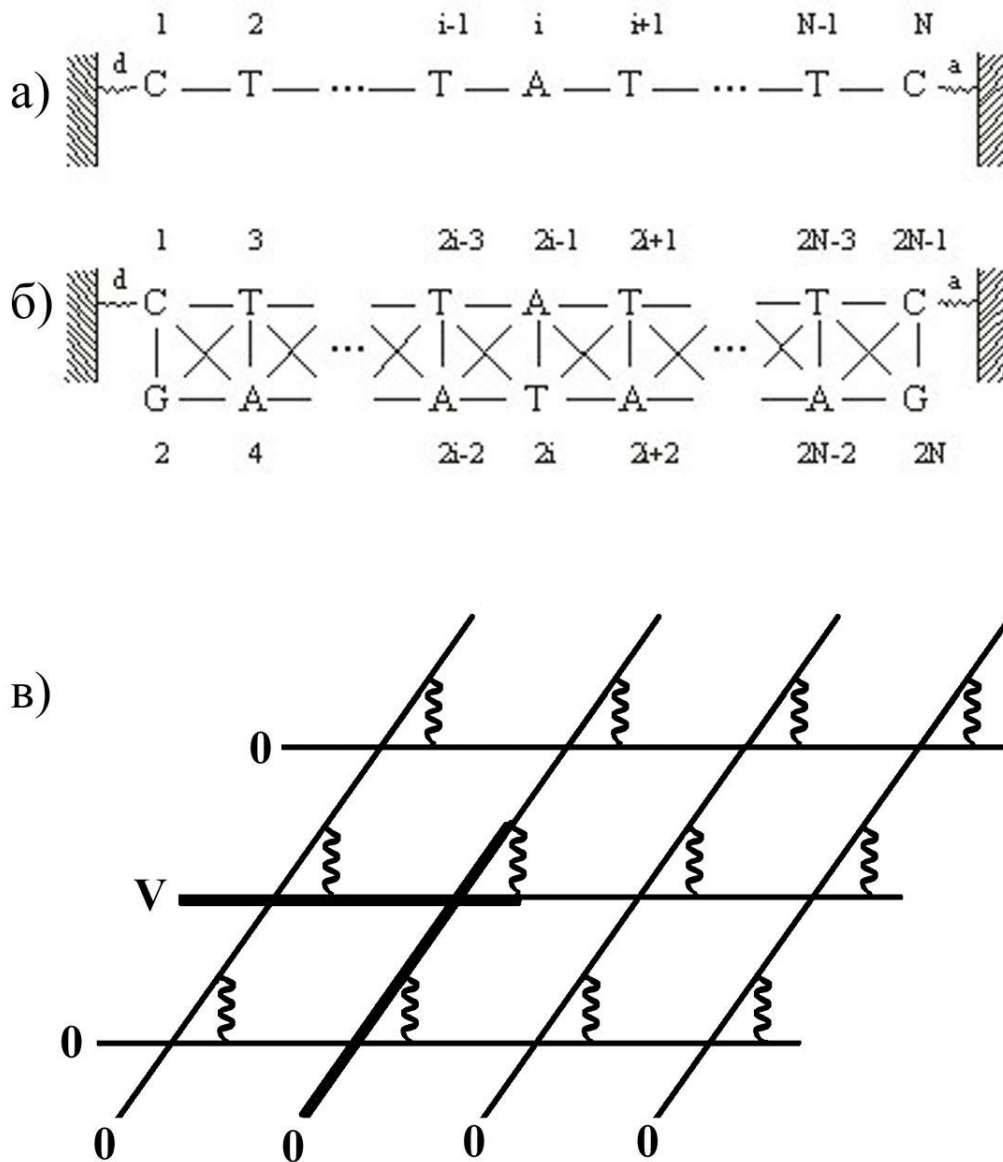


Рис. 6. а) одноцепочечная ДНК; б) двойная цепочка ДНК со всеми ближайшими взаимодействиями; в) электронный биочип

Предполагаемая электронная память на основе ДНК по своему устройству аналогична памяти на основе ротаксанов и вируса табачной мозаики. Принцип работы такой памяти основан на гистерезисе проводящих свойств коротких дуплексов ДНК в зависимости от величины электрического поля [42]. Адресное кодирование и декодирование информации осуществляется матричным способом (рис. 6). В отличие от биочипа, при создании запоминающего устройства используются не одноцепочечные олигонуклеотиды, а их дуплексы. Плотность записи информации в такой памяти может быть в 10^6 – 10^9 раз выше, чем в современных интегральных схемах.

6. Электронные логические устройства на основе ДНК

Идея о возможности создания логических элементов на молекулярном уровне была впервые рассмотрена в работе [83]. В работе [84] была продемонстрирована возможность создания двух типов молекулярных диодов: выпрямляющих диодов и резонансных туннельных диодов, которые могут быть использованы в мономолекулярных цифровых логических цепях. В частности, в работе [84] мономолекулярный выпрямляющий диод был реализован посредством введения изолирующих молекулярных групп в проводящую полифениленовую молекулярную проволоку. Соответственно, молекулярный резонансный туннельный диод был реализован в работах [85, 86]. Его структура содержит две алифатические метиленовые группы (CH_2), внесенные на обе стороны бензольного кольца. Перечисленные молекулярные выпрямляющий молекулярный диод и резонансный туннельный диод могут использоваться в качестве базовых блоков, выполняющих операции булевой логики ИЛИ (OR), И (AND), исключаящее ИЛИ (XOR).

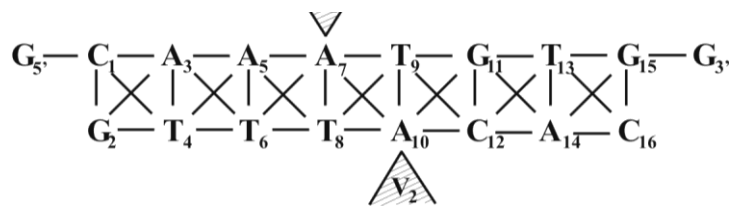


Рис. 7. ДНК дуплекс с управляющими потенциалами V_1 и V_2

ТАБЛИЦА 1.

V_1	V_2	I
1	1	0
1	0	1
0	1	1
0	0	0

В работе [87] был рассмотрен логический вентиль XOR, принцип работы которого основан на интерференционных свойствах электронных волн в ДНК. На рис. 7 схематически показана конструкция вентиля XOR на олигонуклеотиде со специальной нуклеотидной последовательностью. Управляющие электроды напряжениями V_1 и V_2 регулируют перенос заряда по олигонуклеотиду, т.е. проходящий по нему электрический ток I так, что реализуется логический элемент, обладающий свойствами, представленными таблицей 1.

ТАБЛИЦА 2.

A	B	C	output
0	0	0	0
0	0	1	0
0	1	0	0
0	1	1	1
1	0	0	0
1	0	1	1
1	1	0	1
1	1	1	1

Упомянутые в разделе гуаниновые квадруплексы можно использовать для кодирования бинарной информации и выполнения элементарных функций булевой логики. Основной идеей является использование такой зарядовой конфигурации, которая наиболее оптимальна рассматриваемой наноструктуре.

На рис. 8а показан квадруплекс гуанинов, в центре которого расположен донор (акцептор) электронов. В качестве доноров могут быть использованы двухвалентные металлы Zn^{+2} , Co^{+2} , Ni^{+2} , а в качестве акцепторов – молекулы кислорода, йода или молекулы красителей [49], [55], [88]-[90]. Изображенная на рис. 8а наноструктура в точности реализует схему квантовых клеточных автоматов (рис. 8б, 8в), в которой черными кружками показаны возможные положения электронов (дырок) в поляризованных состояниях P1 и P2. Согласно [91], [92], бистабильное поведение взаимодействия квадруплекс–квадруплекс позволяет создавать квантово-функциональные устройства. На рис. 8в приведен пример логического элемента, содержащего три входных мажоритарных затвора. Согласно [91], [92], такое устройство реализует мажоритарную булеву логику, представленную таблицей 2.

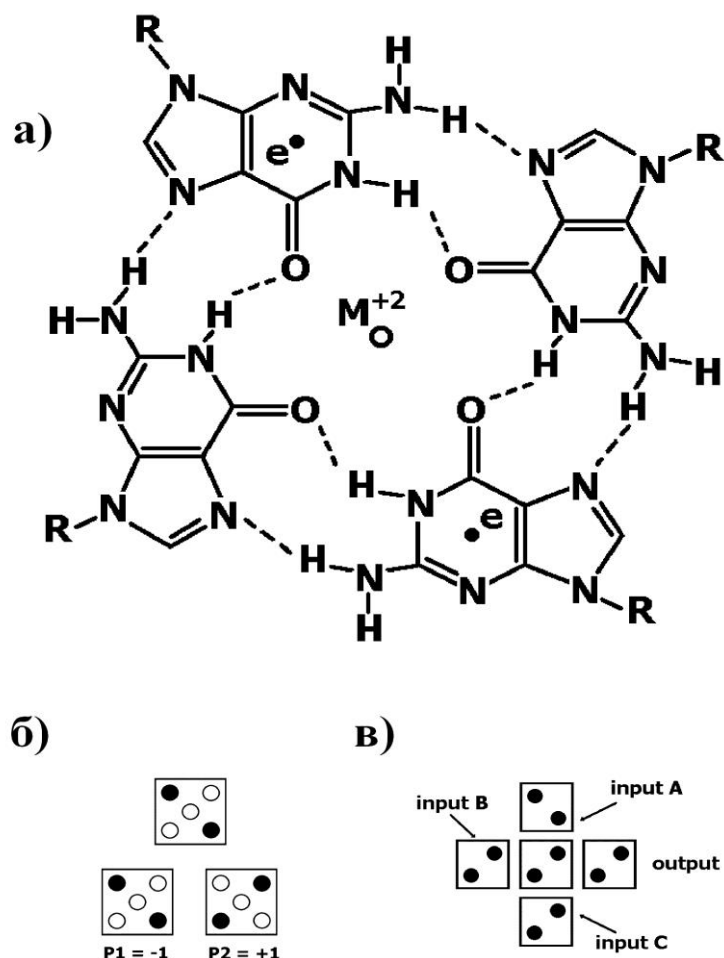


Рис. 8

Так как квантовое состояние квадруплекса гуанинов определяется суперпозицией состояний электронов (дырок) на всех четырех гуанинах, то поляризация такой наноструктуры становится осциллирующей величиной. Этой суперпозицией в принципе можно управлять путем изменения потенциальных барьеров, разделяющих гуанины, или воздействуя на них локальным электрическим полем. Такую суперпозицию состояний квадруплекса можно описывать с помощью понятия псевдоспина, подобно состояниям отдельного кубита в квантовом компьютере. Принцип работы квантового компьютера на квадруплексах будет аналогичен работе квантовых компьютеров на квантовых точках.

Заключение

Выше мы рассмотрели различные примеры использования ДНК и других макромолекул в нанoeлектронике. Некоторые из приведенных устройств уже реализованы как лабораторные образцы, а другие могут быть созданы в ближайшем будущем. Приведенные примеры убедительно демонстрируют

возможность создания аналогов любых современных твердотельных электронных устройств на основе биомакромолекул. Преимущества биомакромолекул в нанометровом диапазоне очевидны. Одним из главных требований современной электроники является требование копирования, т.е. создания большого числа однотипных элементов. Это требование вряд ли удастся выполнить в нанометровом масштабе. Например, такой перспективный с точки зрения использования в наноэлектронике материал, как нанотрубки трудно воспроизводим по своим размерам, от которых зависят их электронные свойства. Представляется также очень трудной задачей создание гетероструктур, используемых в наноустройствах, элементами которых были бы нанотрубки.

Природа дает нам готовые объекты, которые практически невозможно реализовать искусственно, для применения в электронике нанометровых масштабов. Например, такие макромолекулы, как белки идентичны по своей структуре для каждого вида белка. Структура большинства вида белков расшифрована и занесена в базы данных. Эта структура однозначно определяет функцию белка в живой системе. Таким образом, белок является идеальным строительным элементом в наноэлектронике.

Главной трудностью использования биомакромолекул в наноэлектронике является отсутствие технологии, сравнимой по эффективности с применяемой при производстве твердотельных электронных устройств. Фактически делаются первые шаги создания такой технологии. По этой причине для создания нанобиочипов и в более широком смысле для развития нанобиоэлектроники прежде всего необходимо проведение экспериментов на молекулярном уровне, конструирование на молекулярном уровне, манипулирование отдельными молекулами. Без развития технологий манипулирования на молекулярном уровне невозможно создание электронных устройств молекулярного масштаба. Эти технологии непосредственно не связаны с созданием какого-либо конкретного устройства – развитию этих технологий необходимо придать статус прикладных разработок. Важнейшее место в развитии нанобиоэлектроники и конструирования нанобиочипов должны занимать теоретические разработки. Эти разработки всегда предшествуют практическому созданию устройства. Они должны быть ориентированы на задачи, без решения которых создание молекулярного электронного устройства практически невозможно. Конструирование нанобиочипов и нанобиоэлектронных устройств на основе теоретических расчетов и экспериментально разработанных методов является основной задачей нанобиоэлектроники.

Список литературы

- [1]. Dragon A. Polymerase chain reaction // *Sci. Am.* 1998. V.278, №5. P. 112.
- [2]. Winfree E., Liu F., Wenzler L.A., Seeman N.C. Design and self-assembly of two-dimensional DNA crystals // *Nature*. 1998 Aug 6;394(6693):539-44.
- [3]. Seeman N.C. Nanotechnology and the double helix // *Sci. Am.* 2004 Jun. V. 290(6):64-9, 72-75.
- [4]. Wang M.D., Yin H., Landick R., Gelles J., Block S.M. Stretching DNA with optical tweezers // *Biophys. J.* 1997. V. 72 (3), P. 1335-1346.
- [5]. Bustamante C., Keller D.J. Scanning Force Microscopy // *Biology Physics Today*. 1995. V. 48, P. 32.
- [6]. Strick T. R., Allemand, J.-F., Bensimon D., Bensimon A., Croquette V. The elasticity of a single supercoiled DNA molecule // *Science*. 1996. V. 271. (5257), P. 1835-1837.
- [7]. Bockelmanan U., Essevez-Roulet B., Heslot F. DNA strand separation studied by single molecule force measurements // *Phys. Rev. E*. 1998. V. 58, P. 2386.
- [8]. Braun E., Eichen Y., Sivan U., Ben-Yoseph G. DNA-templated assembly and electrode attachment of a conducting silver wire // *Nature*. 1998. V. 391. P. 775-778.
- [9]. Eley D.D., Spivey D.I. Semiconductivity of organic substances. Part 9. — Nucleic acid in the dry state // *Trans. Faraday Soc.* 1962. V. 58. P. 411-415.
- [10]. Roth S.R. One-Dimensional Metals, 1st ed. Weinheim: VCH;1995. P. 31-35.
- [11]. Warman J.M., de Haas M. P., Rupprecht A DNA: a molecular wire? // *Chem. Phys. Lett.* 1996. V. 249. P. 319-322.
- [12]. Dutreix J., Wambersie A., Tubiana M., (Ed) Introduction to radiobiology – London: CRC Press 1990.
- [13]. Frenkel K. Carcinogen-mediated oxidant formation and oxidative DNA damage. // *Pharmacol. Ther.* 1992. V. 53. P. 127-166.
- [14]. Ames B.N., Shigenaga M.K., Hagen T.M. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1993. V. 90. P. 7915-7922.
- [15]. Loft S., Poulsen H.E. Cancer risk and oxidative DNA damage in man // *J. Mol. Med.* 1996. V. 74. P. 297-312.
- [16]. Cros F., Tubiana M., Sarasin A., Masse R., Maustacchi E., Früry-Herrard A., Rosa J. (ed). Colloque Risques cancérogènes dus aux rayonnements ionisants. 14–16 mai 1998 // *Comptes Rendus De l'Academie Des Sciences. Serie III, Sciences De La Vie. Volume 322, Issues 2–3. Pages 81-255 (February–March 1999).*
- [17]. O'Neill P., Fielden E.M. 2 - Primary Free Radical Processes in DNA // *Advances in Radiation Biology* 1993. V. 17. P. 53.
- [18]. Retel J., Hoebee B., Braun J. E. F., Lutgernik J.T. et al. Mutational specificity of oxidative DNA damage // *Mutations Res.* 1993. V. 299. P. 165-182.
- [19]. Demple B., Harrison L. Repair of oxidative damage to DNA: enzymology and biology // *Annu. Rev. Biochem.* 1994. V. 63. P. 915-948.
- [20]. Turro N.J., Barton J.K. Paradigms, supermolecules, electron transfer and chemistry at a distance. What's the problem? The science or the paradigm? // *J. Biol. Inorg. Chem.* 1998. V. 3. P. 201-209.
- [21]. Lewis F.D., Wu T., Liu X. et al. Dynamics of Photoinduced Charge Separation and Charge Recombination in Synthetic DNA Hairpins with Stilbenedicarboxamide Linkers // *J. Am. Chem. Soc.* 2000. V. 122. (12), P. 2889-2902.
- [22]. Murphy C.J., Arkin M.A., Jenkins Y. et al. Long-range photoinduced electron transfer through a DNA helix // *Science*. 1993. V. 262. P. 1025-1029.
- [23]. Hall D.B., Holmlin R.E., Barton J.K. Oxidative DNA damage through long-range electron transfer // *Nature*. 1996. V. 382. P. 731-735.

- [24]. Kelley S.O., Jackson N.M., Hall M.G., Barton J.K. Long Range Electron Transfer through DNA Films // *Angew. Chem. Int. Ed.* 1999. V. 38. P. 941-945.
- [25]. Brun A.M., Harriman A. J. Dynamics of electron transfer between intercalated polycyclic molecules: effect of interspersed bases // *J. Am. Chem. Soc.* 1992. V. 114. P. 3656-3660.
- [26]. Mead T.J., Kayem J.F. Electron Transfer through DNA: Site- Specific Modification of Duplex DNA with Ruthenium Donors and Acceptors // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1995. V. 34. P. 352-354.
- [27]. Draganescu A., Tullius T.D. Targeting of nucleic acids by iron complexes // *Metal Ions in Biological Systems: V. 33: Probing of Nucleic Acids by Metal Ion Complexes of Small Molecules.* CRC Press, 1996. Chap. 15. P.453-484.
- [28]. Brun A.M., Harriman A. Energy- and electron-transfer processes involving palladium porphyrins bound to DNA // *J. Am. Chem. Soc.* 1994. V. 116. P. 10383-10393.
- [29]. Harriman A. Electron Tunneling in DNA // *Angew. Chem. Int. Ed.* 1999. V. 38, P. 945-949.
- [30]. Lincoln P., Tuite E., Norden B. Short-Circuiting the Molecular Wire: Cooperative Binding of Δ -[Ru(phen)2dppz]2+ and Δ -[Rh(phi)2bipy]3+ to DNA // *J. Am. Chem. Soc.* 1997. V. 119, P. 1454-1455.
- [31]. Olson E. J.C., Hu D., Hörmann A., Barlbara P.F. Quantitative Modeling of DNA-Mediated Electron Transfer between Metallointercalators // *J. Phys. Chem. B.* 1997. V. 101, P. 299-303.
- [32]. Lewis F. D., Letsinger R.L Distance-dependent photoinduced electron transfer in synthetic single-strand and hairpin DNA // *J. Biol. Inorg. Chem.* 1998. V. 3, P. 215-221.
- [33]. Krider E.S., Mead T.J. Electron transfer in DNA: covalent attachment of spectroscopically unique donor and acceptor complexes // *J. Biol. Inorg. Chem.* 1998. V. 3. P. 222-225.
- [34]. Boon E.M., Barton J.K Charge transport in DNA // *Curr. Opin. Stuct. Biol.* 2002. V. 12, P. 320-329.
- [35]. Henderson P.T., Jonnes D., Hampikin G., Kan Y., Schuster G.B. Long-distance charge transport in duplex DNA: the phonon-assisted polaron-like hopping mechanism // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1999. V. 96. P. 8353-8358.
- [36]. Lewis F.D., Wu T., Zhang Y., Letsinger R.L., Greenfeld S.R., Wasielewski M.R Distance-dependent electron transfer in DNA hairpins. // *Science.* 1997. V. 277. P. 673-676.
- [37]. Meggers E., Michel-Beyerle M.E., Giese B. Sequence Dependent Long Range Hole Transport in DNA // *J. Am. Chem. Soc.* 1998. V. 120. P. 12950-12955.
- [38]. Giese B., Wessely S., Spormann M., Lindeman U., Meggers E., Michel-Beyerle M.E. On the Mechanism of Long Range Electron Transfer through DNA // *Angew. Chem. Int. Ed.* 1999. V. 38. P. 996-998.
- [39]. Bixon M., Giese B., Wessly S., Langenbacher. T., Michel-Beyerle M.E., Jortner J. Long-range charge hopping in DNA // *PNAS.* 1999. V. 96. P. 11713-11716.
- [40]. Giese B., Amaudrut J., Köhler A.K., Spormann M., Wessely S. Direct observation of hole transfer through DNA by hopping between adenine bases and by tunnelling // *Nature.* 2001. V. 412, P. 318-320.
- [41]. Giese B. Long-distance charge transport in DNA: the hopping mechanism // *Acc. Chem. Res.* 2000. V. 33. P. 631-636.
- [42]. Porath D, Bezryadin A., de Vries S., Dekker C. Direct measurement of electrical transport through DNA molecules // *Nature.* 2000. V. 403. P. 635-638.
- [43]. Fink H.W., Schönenberger C. Electrical conduction through DNA molecules // *Nature.* 1999. V.398. P. 407-410.
- [44]. Kasumov A.Y., Kociak M., Gueron S. et al. Proximity-induced superconductivity in DNA // *Science.* 2001. V. 291. P. 280-282.
- [45]. Watanabe H., Manabe C., Shigematsu T., Shimotani K., Shimizu M. Single molecule DNA device measured with triple-probe atomic force microscope // *Appl. Phys. Lett.* 2001. V.79. P. 2462-2464.

- [46]. Shigematsu T., Shimotani K., Manabe C., Watanabe H., Shimizu M. Transport properties of carrier-injected DNA // *J. Chem. Phys.* 2003. V. 118. P. 4245-4252.
- [47]. Storm A.J., van Noort J., de Vries S., Dekker C. Insulating behavior for DNA molecules between nanoelectrodes at the 100 nm length scale // *Appl. Phys. Lett.* 2001. V. 79. P. 3881-3883.
- [48]. Cai I., Tabata H., Kawai T. Self-assembled DNA networks and their electrical conductivity // *Appl. Phys. Lett.* 2000. V. 77. P. 3105-3106.
- [49]. Lee H.Y., Tanaka H., Otsuka Y., Yoo K.H., Lee J., Kawai T. Control of electrical conduction in DNA using oxygen hole doping // *Appl. Phys. Lett.* 2002. V. 80. P. 1670.
- [50]. Tabata H., Cai L.T., Gu J.H., Tanaka S., Otsuka Y. et al. Toward the DNA electronics // *Synth Met.* 2003. V. 133. P. 469-472.
- [51]. Rakitin A., Aich P., Papadopoulos C., Kobzar Y. et al. Metallic Conduction through Engineered DNA: DNA Nanoelectronic Building Blocks // *Phys. Rev. Lett.* 2001. V. 86. P. 3670-3673.
- [52]. Aich P., Labiuk S.L., Tari L.W., Delbaere L.J.T. et al. M-DNA: A complex between divalent metal ions and DNA which behaves as a molecular wire // *J. Mol. Biol.* 1999. V. 294. P. 477-485.
- [53]. Wetting S.D., Wood D.O., Lee J.S. Thermodynamic investigation of M-DNA: a novel metal ion-DNA complex // *Journal of Inorganic Biochemistry* 2003. V. 94. P. 94-99.
- [54]. Li C.Z., Long Y.T., Kraatz H.B., Lee J.S. Electrochemical Investigations of M-DNA Self-Assembled Monolayers on Gold Electrodes // *J. Phys. Chem. B.* 2003. V. 107. P. 2291-2296.
- [55]. Yoo K.H., Ha D.H., Lee J.O., Park J.W., Kim J. et al. Electrical conduction through poly(dA)-poly(dT) and poly(dG)-poly(dC) DNA molecules // *Phys. Rev. Lett.* 2001. V. 87. P. 198102-1-198102-4
- [56]. Okahata Y., Kobayashi T., Tanaka K., Shimomura M. Anisotropic Electric Conductivity in an Aligned DNA Cast Film // *J. Am. Chem. Soc.* 1998. V. 120. P. 6165-6166.
- [57]. Braun E., Eichen Y., Sivan U., Ben-Yoseph G. DNA-templated assembly and electrode attachment of a conducting silver wire. // *Nature.* 1998. V. 391. P. 775-778.
- [58]. Gu. Q., Cheng C., Gonela R. et al. DNA nanowire fabrication // *Nanotechnology.* 2006. V. 17. R14 - R25.
- [59]. Lee J.S., Latimer J.P., Reid R.S. A cooperative conformational change in duplex DNA induced by Zn²⁺ and other divalent metal ions // *Biochem. Cell. Biol.* 1993. V. 71. P. 162-168.
- [60]. Lee S.W., Mao C., Flynn C.E., Belcher A.M. Ordering of quantum dots using genetically engineered viruses // *Science.* 2002. V. 296. P. 892-895.
- [61]. Flynn C.E., Lee S.W., Peelle B.R., Belcher A.M. Viruses as vehicles for growth, organization and assembly of materials // *Acta Materialia.* 2003. V. 51. P. 5867-5880.
- [62]. Yoo P.J. et al. Spontaneous assembly of viruses on multilayered polymer surfaces // *Nature Materials.* 2006. V. 5. P. 234-240.
- [63]. Nam K.T. et al. Virus-Enabled Synthesis and Assembly of Nanowires for Lithium Ion Battery Electrodes // *Science.* 2006. V. 316. P. 885-888.
- [64]. *Frontiers in Biochip Technology.* Dr. Wan-Li Xing, Dr. Jing Cheng (Eds) Springer, 2006. 358 p.
- [65]. Лысов Ю.П., Флорентьев В.Л., Хорлин А.А., Храпко К.Р., Шик В.В., Мирзабеков А.Д., Определение нуклеотидной последовательности ДНК гибридизацией с олигонуклеотидами. Новый метод // *ДАН СССР*, 1988, т.303, стр. 1508-1511.
- [66]. *Microarrays: Volume I: Synthesis Methods.* Jang B. Rampal (Ed.) (Methods in Molecular Biology; Vol. 381). Humana Press, 2007. 452 p.

- [67]. Marchand G., Delattre C., Campagnolo R., Pouteau P., Ginot F. Electrical detection of DNA hybridization based on enzymatic accumulation confined in nanodroplets // *Analytical Chem.*, V.77, 2005, p.5189-5195.
- [68]. Gooding J.J., Electrochemical DNA hybridization biosensors // *Electroanalysis*, 2002 V.14, p.1149-1156.
- [69]. Palecek E., Jelen F., *Electrochemistry of Nucleic Acids and Development of DNA Sensors // Crit. Rev. Anal. Chem.*, (2002), v.3, p.261-270.
- [70]. Wang J., Electrochemical nucleic acid biosensors // *Anal. Chim. Acta*, (2002), v.469, p.63-71.
- [71]. Drummond T.G., Hill M.G., Barton J.K. Electrochemical DNA sensors // *Nature biotechnology*, 2003, V.21, p.1192-1199.
- [72]. Hahm J., Lieber C.M., Direct Ultrasensitive Electrical Detection of DNA and DNA Sequence Variations Using Nanowire Nanosensors // *Nano Letters*, 2004, V.4, №1, p.51-54.
- [73]. Popovich N.D., Thorp H.H., New strategies for electrochemical nucleic acid detection // *Interface*, 2002, V.11, p.30-34.
- [74]. Demers L.M., Clinger D.S., Park S.-j, Li Z., Chung S.-W., Mirkin C.A. Direct Patterning of Modified Oligonucleotides on Metals and Insulators by Dip-Pen Nanolithography // *Science*, 2002, V.296, p.1836-1838.
- [75]. Ginger D.S., Zhang H., Mirkin C.A. The evolution of dip-pen nanolithography // *Angewandte Chem.*, 2004, V.43, p.30-45.
- [76]. Seeman N.C., An overview of structural DNA nanotechnology // *Mol. Biotech.*, 2007, V.37, p.246-257.
- [77]. Seeman N.C., From genes to machines: DNA nanomechanical devices // *Trends Biochem. Sci.*, 2005, V.30, p.119-125.
- [78]. Seeman N.C., Lukeman P.S., Nucleic acid nanostructures: bottom-up control of geometry on the nanoscale // *Rep. Progr. Phys.*, 2005, V.68, p.237-270.
- [79]. Lakhno V.D., Sultanov V.B. On the Possibility of Electronic DNA Nanobiochips // *JCTC*. 2007. V. 3. P. 703-705.
- [80]. Luo Y., et al. Two-dimensional molecular electronics circuits // *Chem. Phys. Chem.* 2002. V. 3. P. 519-525.
- [81]. Green J.E., Choi J.W., Boukai A. et al. A 160-kilobit molecular electronic memory patterned at 1011 bits per square centimetre // *Nature*. 2007. V. 445. P. 414-417.
- [82]. Tseng R.J., Tsai C., Ma L., Onyang J. et al. Digital memory device based on tobacco mosaic virus conjugated with nanoparticles // *Nature nanotechnology*. 2006. V. 1. www.nature.com/naturenanotechnology
- [83]. Aviram A., Ratner M.A. Molecular Rectifiers // *Chem. Phys. Lett.* 1974. V. 29. P. 277-283.
- [84]. Callier C.P., Wong E.W., Belobradsky M. et al. Electronically configurable molecular-based logic gates // *Science*. 1999. V. 285. P. 391-394.
- [85]. Zhou C., Deshpande M.R., Reed M.A. et al. Nanoscale metal/self-assembled monolayer/metal heterostructures // *Appl. Phys. Lett.* 1997. V. 71. P. 611-613.
- [86]. Porath D., Cuniberty G., Felice R.D. Charge Transport in DNA-Based Devices // *Top. Curr. Chem.* 2004. V. 237. P. 183-227.
- [87]. Lakhno V.D., Sultanov V.B. Electronic logical gate XOR on the basis of DNA // *Mathem. Biol. & Bioinf.*, [Online], 2006,1, 123 (in Russian), [http://www.matbio.org/downloads/Lakhno2006\(1_123\).pdf](http://www.matbio.org/downloads/Lakhno2006(1_123).pdf)
- [88]. Otsuka Y., Lee H.Y., Gu J.H. et al. Influence of Humidity on the Electrical Conductivity of Synthesized DNA Film on Nanogap Electrode // *Jpn. J. Appl. Phys.* 2002. V. 41. P. 891-894.
- [89]. Gu J.H., Cai L., Tanaka S. et al. Electric conductivity of dye modified DNA films with and without light irradiation in various humidities // *J. Appl. Phys.* 2002. V. 92. P. 2816-2820.

- [90]. Taniguchi M., Lee H.Y., Tanaka H. et al. Electrical Properties of Poly(dA)·Poly(dT) and Poly(dG)·Poly(dC) DNA Doped with Iodine Molecules // *Jpn. J. Appl. Phys.* 2003. V. 42, L. 215–L216.
- [91]. Goldhaber-Gordon D.J., Montemerlo M.S., Love J.C., Optiteck G.J., Ellenbogen J.C. Overview of nanoelectronic devices // *IEEE*. 1997. V. 85. № 4. P. 521-540.
- [92]. Lent C.C., Tongaw P.D. A device architecture for computing with quantum dots // *Proc. IEEE*. 1997. V. 85. P. 542-557.