

УДК 576.591

Кластеры из наночастиц золота в квазинематических слоях частиц жидкокристаллических дисперсий двухцепочечных нуклеиновых кислот

Ю. М. Евдокимов^{1*}, В. И. Саянов¹, Е. И. Кац², С. Г. Скуридин¹¹Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, 119991, Москва, ул. Вавилова, 32²Институт теоретической физики им. Л.Д. Ландау РАН, 119334, Москва, ул. Косыгина, 2

*E-mail: yevdokim@eimb.ru

Поступила в редакцию 13.06.2012

РЕФЕРАТ Рассмотрено действие наночастиц золота на частицы холестерических жидкокристаллических дисперсий, сформированных из двухцепочечных молекул ДНК и поли(И)×поли(С). Показано, что наночастицы малого размера (~ 2 нм) индуцируют два разных процесса: (1) переход холестерической структуры частицы дисперсии в нематическую, сопровождаемый быстрым уменьшением амплитуды аномальной полосы в спектре кругового дихроизма, и (2) формирование кластеров из наночастиц золота в «свободном пространстве» между соседними молекулами ДНК, фиксированными в структуре квазинематических слоев частиц дисперсии, сопровождаемое медленным развитием полосы поверхностного плазмонного резонанса. Изучено действие разных факторов на эти процессы. Высказаны предположения о возможных механизмах фиксации наночастиц золота между соседними молекулами нуклеиновых кислот в квазинематических слоях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА ДНК, поли(И)×поли(С), жидкокристаллические дисперсии нуклеиновых кислот, наночастицы золота, круговой дихроизм, поверхностный плазмонный резонанс, цитотоксичность наночастиц.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ ДАУ – дауномицин; КД – круговой дихроизм; наночастицы Au (нано-Au) – наночастицы золота; ППР – поверхностный плазмонный резонанс; ПЭГ – полиэтиленгликоль; УФ-область – ультрафиолетовая область; ХЖКД – холестерическая жидкокристаллическая дисперсия.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что имманентное свойство наночастиц металлов и окислов металлов – их специфические свойства, зависящие от размера. Эти свойства наночастиц заметно отличаются от свойств, характерных для «массивного» образца исходного материала. Одним из наиболее ярких примеров, иллюстрирующих существование таких различий служат наноразмерные частицы золота (Au), используемые как в научных, так и в прикладных целях [1], в частности для диагностики и терапии некоторых заболеваний [2, 3]. Хотя цитотоксичность наночастиц Au *in vitro* и *in vivo* изучали несколько исследовательских групп, информация о биологических эффектах, вызываемых наночастицами Au, достаточно противоречива [4, 5]. Не исключено, что это связано с изучением действия наночастиц в разных биологических системах, и в этом случае сопоставление механизмов их действия представляет сложную задачу.

Получены данные [3, 6], позволившие высказать предположение, согласно которому действие на-

наночастиц Au на пространственно организованные структуры ДНК *in vitro* и *in vivo* сходно с действием молекул, обладающих мутагенной активностью. Одной из структур, моделирующей некоторые пространственные особенности ДНК в составе биологических объектов, являются, как известно [7], частицы холестерической жидкокристаллической дисперсии (ХЖКД) ДНК. Действительно, физико-химические особенности частиц ХЖКД ДНК отражают некоторые свойства этих макромолекул, присущие хромосомам простейших (например, хромосомы *Dinoflagellate* и т.д.) и ДНК-содержащим бактериофагам [8–10].

Следовательно, ХЖКД ДНК является системой, интересной как с нанотехнологической, так и с биотехнологической точки зрения.

При изучении действия наночастиц Au на различные биологические макромолекулы и системы следует иметь в виду несколько обстоятельств. Наночастицы Au, особенно малого размера, склонны как к самопроизвольной агрегации в водно-солевых растворах [1, 11, 12], так и к образованию различно-

го рода комплексов и агрегатов с компонентами этих растворов и растворенными в них макромолекулами [13–16]. Такой процесс, сопровождаемый сближением соседних наночастиц Au, приводит не только к усилению так называемой полосы поверхностного плазмонного резонанса (ППР), характерной для единичных наночастиц Au, но и к возбуждению коллективных колебаний электронной системы и взаимодействию между соседними «плазмонами» (к «перекрыванию плазмонов»), сопровождаемому [1, 17, 18] смещением полосы ППР в красную или синюю область спектра поглощения в зависимости от ряда параметров (расстояние между частицами, размер и форма образующихся агрегатов, диэлектрическая постоянная среды [19, 20], наличие «прослоек» между соседними наночастицами Au [21, 22] и т.д.). Очевидно, что образование таких комплексов (и возможная агрегация соседних наночастиц Au) зависит от концентрации и заряда наночастиц Au, их размера, а также от свойств компонентов растворителя. Это означает, что при исследовании взаимодействия наночастиц Au с молекулами биополимеров необходимо проводить контрольные эксперименты, доказывающие, прежде всего, отсутствие «паразитных» оптических эффектов, обусловленных образованием неспецифических агрегатов между наночастицами Au и компонентами растворителя в используемых условиях.

Поэтому цель настоящей работы состояла не только в доказательстве отсутствия неспецифических агрегатов между наночастицами Au и компонентами растворителя, но и в анализе взаимодействия наночастиц Au с двухцепочечными молекулами ДНК, фиксированными в пространственной структуре частиц ХЖКД, образующейся в результате фазового исключения молекул ДНК из водно-полимерных растворов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали растворы коллоидного золота (гидрозоли), содержащие сферические наночастицы разного размера. Наночастицы Au были синтезированы по ранее описанным методикам [23–25]. Первый гидрозоль был получен по методике [23] и содержал наночастицы Au со средним диаметром около 15 нм. Второй гидрозоль, содержащий наночастицы Au размером 5.5 нм, синтезирован согласно [24]. Наконец, третий гидрозоль с квазиметаллическими наночастицами Au размером 2–3 нм получен как описано в работе [25]. Средний размер наночастиц Au в исходных растворах оценивали при помощи динамического светорассеяния и электронной микроскопии. Численная концентрация наночастиц Au в первом, втором и третьем гидрозолях составляла 10^{12} , 10^{13} и 10^{15} частиц/см³ соответственно.

Наночастицы Au несли отрицательные заряды, их ξ -потенциалы составляли: для частиц размером 2–3 нм – -18 ± 7 мВ (сразу после синтеза), -25 ± 5 мВ (спустя 2 дня после синтеза), -38 ± 5 мВ (спустя 9 месяцев после синтеза); для частиц размером 5 нм – -32 ± 4 мВ; для частиц размером 15 нм – -44 ± 3 мВ.

Исходные растворы наночастиц Au хранили в холодильнике при 4 °С в светонепроницаемом контейнере и использовали через 2.5 месяца после синтеза.

Использовали дополнительно очищенный от примесей и деполимеризованный препарат ДНК из тимуса крупного рогатого скота («Sigma», США) с молекулярной массой $(0.3–0.7) \times 10^6$ Да. Препарат синтетического двухцепочечного полирибонуклеотида поли(И)×поли(С) («Sigma», США; lot 023K4032) использовали без дополнительной очистки. Концентрацию ДНК и поли(И)×поли(С) в водно-солевых растворах определяли спектрофотометрически, пользуясь известными значениями молярных коэффициентов поглощения ($\epsilon_{\max} = 6600 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ в случае ДНК и $\epsilon_{\max} = 4900 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ в случае поли(И)×поли(С)).

Препараты полиэтиленгликоля (ПЭГ; «Serva», Германия; молекулярная масса 4000 Да) использовали без дополнительной очистки.

Спектры поглощения регистрировали спектрофотометрически (Cary 100 Scan, «Varian», США), а спектры кругового дихроизма (КД) – при помощи портативного дихрометра СКД-2. Спектры КД представляли в виде зависимости разности интенсивностей поглощения лево- и правополяризованного света (ΔA ; $\Delta A = (A_L - A_R)$) от длины волны (λ).

ХЖКД ДНК в ПЭГ-содержащих водно-солевых растворах готовили в соответствии с методикой, описанной ранее [7].

Учитывая, что взаимодействие наночастиц Au с молекулами биополимеров (нуклеиновых кислот и белков) сопровождается изменением оптических свойств этих наночастиц, провели ряд контрольных опытов.

Как отмечено во «Введении», прежде всего, нужно было ответить на ряд вопросов, относящихся к поведению отрицательно заряженных наночастиц Au малого размера в использованных нами условиях. Могут ли такие наночастицы Au:

- образовывать агрегаты в использованных нами растворах низкой или высокой ионной силы;
- взаимодействовать (образовывать комплексы) с нейтральным полимером (ПЭГ), используемым для формирования частиц ХЖКД из молекул ДНК;
- действовать на молекулы одноцепочечных нуклеиновых кислот в растворах низкой или высокой ионной силы;

г) действовать на молекулы двухцепочечной ДНК в условиях, исключающих образование дисперсии в водно-солевом растворе ПЭГ.

Спектры поглощения

На *рис. 1А* сопоставлены спектры поглощения наночастиц Au, зарегистрированные в разные промежутки времени после добавления в раствор ПЭГ ($C_{\text{ПЭГ}} = 150$ мг/мл). Видно, что спектр поглощения характеризуется плохо выраженной полосой (I) при $\lambda \sim 500$ нм и широкой полосой в коротковолновой области спектра, обусловленной переходами электронов как между d-орбиталями, так и гибридованными s-р-орбиталями Au [26]. Постоянство амплитуды полосы при $\lambda \sim 500$ нм в спектре поглощения, отсутствие красного или синего смещения этой полосы однозначно свидетельствуют о том, что отрицательно заряженные наночастицы Au малого размера не образуют агрегатов вблизи поверхности молекул ПЭГ в использованных нами условиях.

На *рис. 1В* представлены спектры поглощения, зарегистрированные в разные промежутки времени после добавления наночастиц Au к водно-солевому раствору одноцепочечного синтетического полинуклеотида – поли(А), а на *рис. 1В* – спектры поглощения после добавления наночастиц Au к водно-солевому раствору этого же биополимера, содержащему ПЭГ ($C_{\text{ПЭГ}} = 150$ мг/мл). Видно, что в спектрах поглощения на *рис. 1В, В* присутствуют две полосы; полоса в видимой области спектра (I) соответствует наночастицам Au, полоса в УФ-области спектра (II) содержит вклад от поглощения хромофоров полинуклеотида. Положение этих полос и их максимумы не меняются во времени после добавления наночастиц Au в растворы.

На *рис. 1Г* показаны спектры поглощения наночастиц Au, зарегистрированные в разные промежутки времени после их добавления в водно-полимерный раствор ($C_{\text{ПЭГ}} = 150$ мг/мл) низкой ионной силы, содержащий молекулы двухцепочечной ДНК. В спектре поглощения присутствуют две полосы; полоса в видимой области спектра (I) соответствует наночастицам Au, полоса в УФ-области спектра (II) – поглощению хромофоров ДНК. В использованных условиях (ионная сила – 0.001 и $C_{\text{ПЭГ}} = 150$ мг/мл) фазовое исключение двухцепочечных молекул ДНК не происходит, и ХЖКД ДНК не образуется. В этих условиях не наблюдается изменений в амплитудах обеих полос.

Спектры кругового дихроизма

Регистрация спектров КД водно-солевых растворов, содержащих линейные, двухцепочечные молекулы ДНК или поли(И)×поли(С), свидетельствует

об отсутствии оптических изменений при обработке этих растворов наночастицами Au (спектры не приведены).

Таким образом, отсутствие заметных изменений в величине амплитуды и положении полосы при $\lambda \sim 500$ нм в спектрах поглощения, представленных на *рис. 1А*, а также в спектрах КД, свидетельствует о том, что отрицательно заряженные наночастицы Au малого размера в использованных нами условиях не образуют агрегатов в водных растворах низкой или высокой ионной силы, а также агрегатов вблизи молекул ПЭГ. Кроме того, в условиях, при которых фазовое исключение молекул одноцепочечного полинуклеотида (*рис. 1В*) или двухцепочечной ДНК (*рис. 1Г*) не происходит, и дисперсии из молекул биополимеров не образуются [7], не наблюдается изменений амплитуд полос, характеризующих оптические свойства азотистых оснований биополимеров или наночастиц Au малого размера.

С учетом результатов контрольных опытов изучено действие наночастиц Au малого размера на двухцепочечные молекулы ДНК и поли(И)×поли(С), фиксированные в пространственной структуре частиц ХЖКД.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Прежде чем анализировать действие наночастиц Au на двухцепочечные молекулы ДНК и поли(И)×поли(С), фиксированные в пространственной структуре частиц ХЖКД, необходимо сделать несколько пояснений, касающихся структуры исходных частиц жидкокристаллической дисперсии. В физико-химическом смысле каждая частица дисперсии представляет собой «каплю» концентрированного раствора ДНК, структура и свойства которой определяются величиной осмотического давления раствора [7]. «Каплю» нельзя «взять в руки» или иммобилизовать на подложке, поскольку в отсутствие осмотического давления растворителя структура «капли» изменится и молекулы ДНК перейдут из конденсированного в изотропное состояние. Каждая частица ХЖКД образована из двухцепочечных молекул нуклеиновых кислот, формирующих соседние, так называемые квазинематические слои [7]. Некоторые особенности квазинематического слоя из упорядоченных соседних двухцепочечных молекул нуклеиновых кислот (в частности, ДНК) иллюстрирует *рис. 2*. При фазовом исключении молекулы водорастворимого полимера (ПЭГ) не входят в состав частиц дисперсии, а следовательно, и квазинематического слоя. Между соседними молекулами ДНК как в одном слое, так и между молекулами ДНК в соседних слоях существует «свободное пространство». Рас-

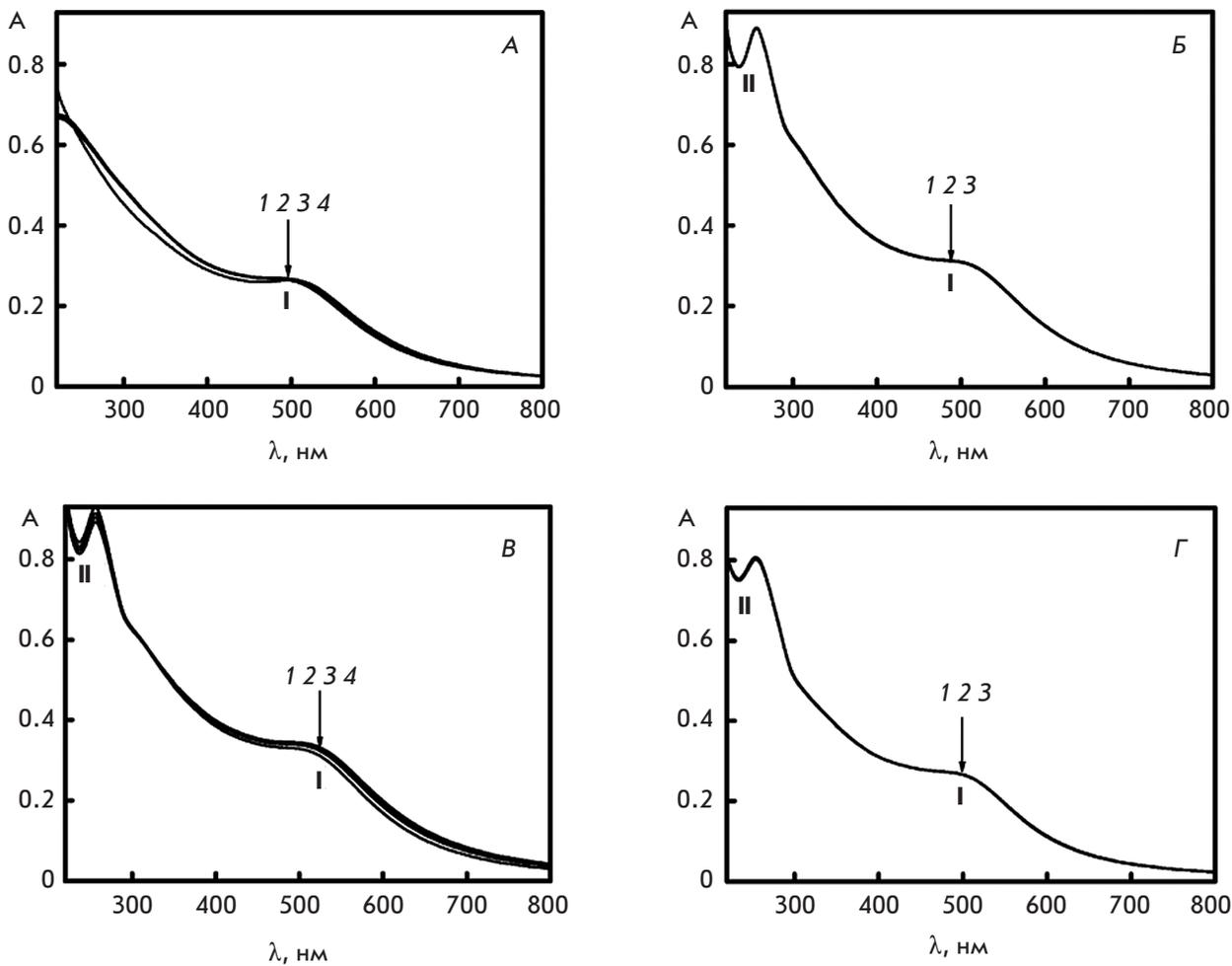


Рис. 1. Спектры поглощения наночастиц Au в разных условиях.

А – Спектры поглощения наночастиц Au в водно-солевом растворе ПЭГ: 1 – 1 мин; 2 – 6 мин; 3 – 17 мин; 4 – 280 мин обработки наночастицами Au водно-солевого раствора ПЭГ. $C_{\text{ПЭГ}} = 150 \text{ мг/мл}$; $0.27 \text{ M NaCl} + 1.78 \times 10^{-3} \text{ M Na}^+$ -фосфатный буфер; $C_{\text{нано-Au}} = 0.82 \times 10^{14} \text{ частиц/мл}$.

Б – Спектры поглощения наночастиц Au в водно-солевом растворе одноцепочечного полинуклеотида поли(А): 1 – 1 мин; 2 – 17 мин; 3 – 30 мин обработки наночастицами Au водно-солевого раствора поли(А). $C_{\text{поли(А)}} = 9 \text{ мкг/мл}$; буфер и концентрация наночастиц Au как на рис. 1А.

В – Спектры поглощения наночастиц Au в ПЭГ-содержащем водно-солевом растворе одноцепочечного полинуклеотида поли(А): 1 – 1 мин; 2 – 7 мин; 3 – 15 мин; 4 – 30 мин обработки наночастицами Au ПЭГ-содержащего водно-солевого раствора поли(А). $C_{\text{поли(А)}} = 9 \text{ мкг/мл}$; $C_{\text{ПЭГ}} = 150 \text{ мг/мл}$; буфер и концентрация наночастиц Au как на рис. 1А.

Г – Спектры поглощения наночастиц Au в ПЭГ-содержащем водно-солевом растворе ДНК низкой ионной силы: 1 – 1 мин; 2 – 17 мин; 3 – 180 мин обработки наночастицами Au ПЭГ-содержащего водно-солевого раствора ДНК. $C_{\text{ДНК}} = 9 \text{ мкг/мл}$; $C_{\text{ПЭГ}} = 150 \text{ мг/мл}$; 0.0009 M NaCl ; концентрация наночастиц Au как на рис. 1А

стояние между соседними молекулами ДНК в слое (d) может меняться в пределах от 2.5 до 5.0 нм в зависимости от осмотического давления раствора. (В использованных нами условиях ($C_{\text{ПЭГ}} = 150$ и 170 мг/мл) расстояние между молекулами ДНК, определяемое в результате рентгенографическо-

го анализа фаз, полученных при низкоскоростном осаждении исходных частиц ХЖКД ДНК [7], составляло 3.6 и 3.2 нм соответственно.) Молекулы ДНК, упорядоченные в слое, сохраняют почти все диффузионные степени свободы. Анизотропные свойства молекул ДНК приводят к тому, что каждый после-

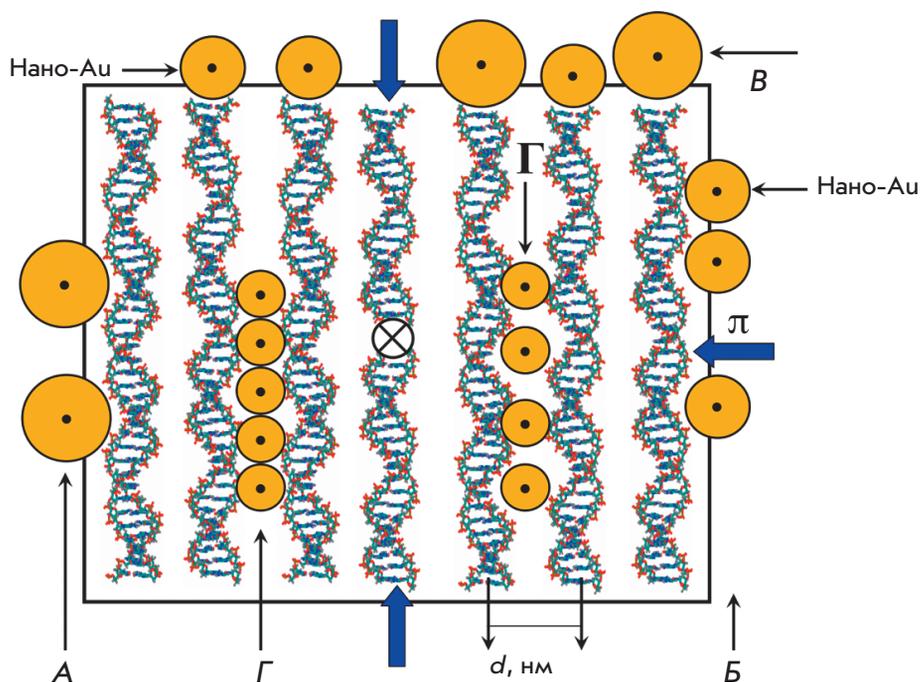


Рис. 2. Гипотетическая схема расположения наночастиц Au разного размера (А–Г) вблизи молекул ДНК, образующих квазинематический слой. Рамка и широкие стрелки соответствуют осмотическому давлению (π) ПЭГ-содержащего раствора; d – расстояние между осями соседних молекул ДНК

дующий квазинематический слой поворачивается на определенный угол (около 0.1° [7]) по отношению к предыдущему. В результате поворота формируется пространственно закрученная (холестерическая) структура частицы жидкокристаллической дисперсии. Возникновение этой структуры легко детектируется по аномальной оптической активности, проявляемой, в частности, в виде характерной интенсивной полосы в спектре КД в области поглощения хромофоров (азотистых оснований) ДНК. Высокая локальная концентрация ДНК и упорядоченное расположение этих макромолекул в слое создают условия для быстрого взаимодействия молекул различных низкомолекулярных соединений («гостей») с молекулами ДНК (интеркаляция между парами оснований, фиксация в бороздках на поверхности молекул и т.д.). Происходящие при таком взаимодействии искажения вторичной структуры ДНК влияют не только на свойства всех квазинематических слоев, но и на характер взаимодействия между ними, а следовательно, и на структурные особенности любой частицы ХЖКД и ее свойства. (Поскольку свойства квазинематического слоя (слоев) определяют физико-химические свойства частиц ХЖКД ДНК, мы будем использовать именно этот термин при изложении дальнейших результатов работы.) Наконец, полное разделение цепей двухцепочечных молекул ДНК в квазинематическом слое и их сворачивание в единичные статистические клубки невозможно по стерическим причинам [27, 28].

Рассмотренные особенности квазинематического слоя позволяют высказать предположение о возможных механизмах фиксации наночастиц Au («гостей») вблизи двухцепочечных молекул ДНК квазинематического слоя (рис. 2).

Во-первых, наночастицы Au любого размера (рис. 2А–В) могут взаимодействовать как с «поверхностными» молекулами ДНК, так и с парами оснований концевых групп молекул ДНК квазинематических слоев, образуя с ними комплексы (ансамбли) [13, 29–31].

Во-вторых, не исключено, что наночастицы Au, размер которых сопоставим с расстоянием между молекулами ДНК в квазинематическом слое, могут диффундировать внутрь слоев (рис. 2Г), взаимодействовать с соседними молекулами ДНК одного квазинематического слоя или соседних квазинематических слоев и образовывать линейные кластеры.

Можно предполагать, что связывание даже небольшого числа отрицательно заряженных наночастиц Au с молекулами ДНК (особенно с концевыми группами этих молекул) приводит к формированию своеобразных диполей. (Следует отметить, что для этого не требуется проникновения наночастиц Au внутрь квазинематического слоя.) Диполи из соседних комплексов (ДНК–Au) в структуре квазинематического слоя, как и сами слои, будут стремиться к параллельному расположению, что, в конечном счете, может индуцировать изменение спиральной закрутки соседних квазинематических слоев из молекул ДНК.

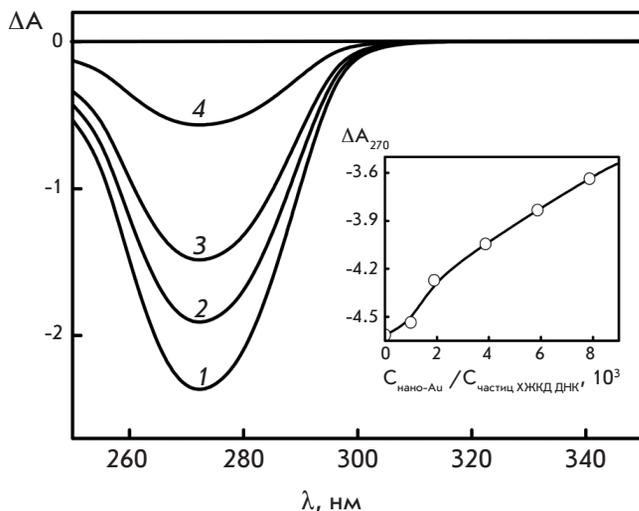


Рис. 3. Спектры КД ХЖКД ДНК, обработанной наночастицами Au (2 нм): 1 – $C_{\text{нано-Au}} = 0$; 2 – $C_{\text{нано-Au}} = 0.07 \times 10^{14}$ частиц/мл; 3 – $C_{\text{нано-Au}} = 0.26 \times 10^{14}$ частиц/мл; 4 – $C_{\text{нано-Au}} = 0.82 \times 10^{14}$ частиц/мл. (Время обработки ХЖКД ДНК наночастицами Au – 3 ч. $C_{\text{ДНК}} = 9$ мкг/мл; $C_{\text{ПЭГ}} = 150$ мг/мл; буфер как на рис. 1А. $\Delta A = (A_L - A_R) \times 10^{-3}$ оптических единиц; $L = 1$ см.) На вставке в качестве примера приведена зависимость величины ΔA_{270} от соотношения $C_{\text{нано-Au}}/C_{\text{частиц ХЖКД ДНК}}$ в растворе ($C_{\text{ПЭГ}} = 170$ мг/мл), обеспечивающем максимальную аномальную оптическую активность частиц ХЖКД ДНК

В принципе, угол закрутки между этими слоями ($\sim 0.1^\circ$ [7]) может обратиться в ноль, что эквивалентно раскрутке холестерической спиральной структуры, и этот процесс будет проявляться исчезновением аномальной полосы в спектре КД частиц жидкокристаллической дисперсии.

Очевидно, что даже небольшое число отрицательно заряженных наночастиц Au, не оказывая существенного влияния на силы (стерические и т.д.), определяющие стремление соседних молекул ДНК к параллельному расположению, может вызывать изменение величины вкладов (в частности, анизотропного вклада в Ван-дер-Ваальсово взаимодействие), определяющих спиральную закрутку соседних квазинематических слоев из молекул ДНК. В этом случае спиральная закрутка соседних квазинематических слоев будет нарушаться, и угол закрутки между этими слоями ($\sim 0.1^\circ$ [7]) может обращаться в ноль, что эквивалентно раскрутке холестерической спиральной структуры, сопровождаемой исчезновением аномальной полосы в спектре КД частиц жидкокристаллической дисперсии.

Следовательно, можно ожидать, что, если отрицательно заряженные наночастицы Au тем или иным способом взаимодействуют с двухцепочечными молекулами ДНК в частицах ХЖКД, то такое взаимодействие будет сопровождаться, прежде всего, изменением характерной для этой дисперсии аномальной оптической активности.

Не исключено также, что при определенном расположении соседних наночастиц Au вблизи молекул ДНК взаимодействие между этими наночастицами может привести к появлению полосы поверхностного плазмонного резонанса в спектре поглощения [1, 13, 19].

Изменение кругового дихроизма при действии наночастиц Au на частицы ХЖКД ДНК

Обработка частиц ХЖКД ДНК наночастицами Au, как показано на рис. 3, приводит к уменьшению амплитуды аномальной отрицательной полосы в спектре КД. (Отрицательный знак полосы свидетельствует о том, что правоспиральные молекулы двухцепочечной ДНК образуют частицы ХЖКД, имеющие левую закрутку пространственной спиральной структуры [7].)

Под действием наночастиц Au амплитуда аномальной полосы в спектре КД ХЖКД ДНК уменьшается за весьма малый промежуток времени. При этом, чем выше концентрация наночастиц Au в растворе, тем более заметно уменьшение амплитуды аномальной полосы в спектре КД частиц ХЖКД ДНК.

Следует отметить, что заметное уменьшение амплитуды аномальной полосы в спектре КД ХЖКД ДНК начинается с некоторой критической концентрации наночастиц Au в растворе (рис. 3, вставка), составляющей около 1000 наночастиц Au на одну частицу ХЖКД ДНК.

(Аналогичные данные, характеризующие уменьшение аномальной полосы в спектре КД ХЖКД, образованной синтетическими двухцепочечными молекулами поли(И)×поли(С), при ее обработке наночастицами Au приведены в работе [6]. Следует отметить, что появление положительной полосы в спектре КД этой ХЖКД свидетельствует о том, что правоспиральные молекулы двухцепочечной поли(И)×поли(С) образуют частицы ХЖКД, имеющие правую закрутку пространственной спиральной структуры.)

Быстрое уменьшение амплитуды полосы в спектре КД ХЖКД ДНК зависит от размера наночастиц Au. В частности, если диаметр наночастиц Au равен 2 нм, то амплитуда аномальной полосы в спектре КД уменьшается на 75%, а при использовании наночастиц диаметром 15 нм – только на 20% [32].

Уменьшение амплитуды полосы в спектре КД ХЖКД ДНК зависит также и от температуры рас-

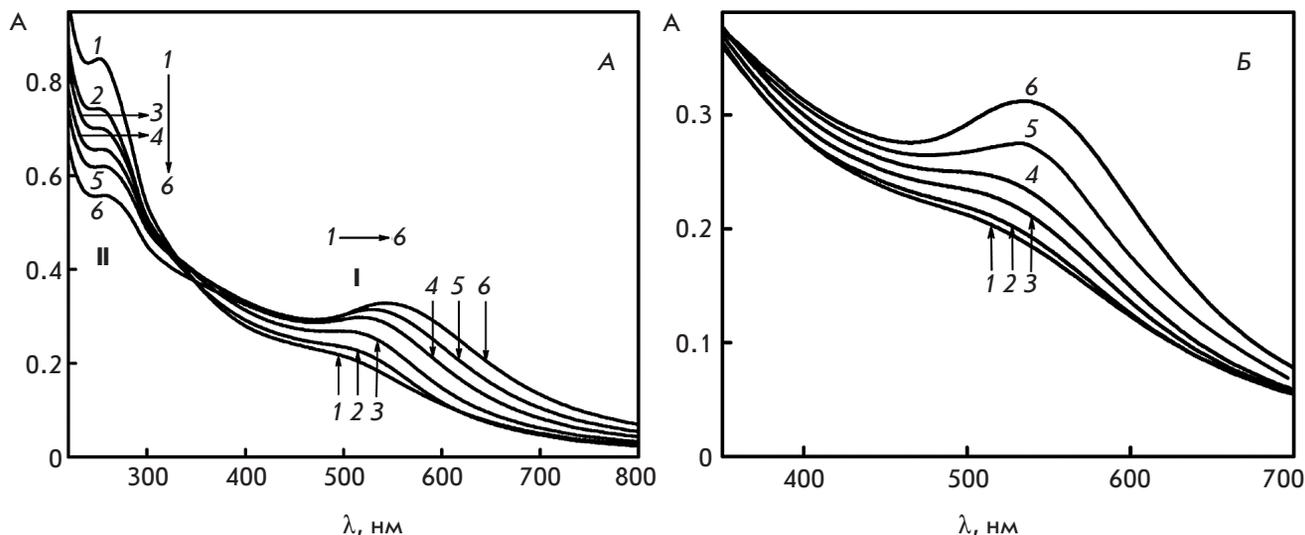


Рис. 4. Спектры поглощения ХЖКД ДНК (А) и ХЖКД поли(І)×поли(С) (Б), обработанных наночастицами Au в течение разных промежутков времени. А – Обработка в течение 0, 1, 8, 21, 36 и 100 мин (1–6 соответственно). Б – Обработка в течение 2, 30, 50, 85, 115 и 256 мин (1–6 соответственно). $C_{\text{ДНК}} = 9 \text{ мкг/мл}$; $C_{\text{поли(І)×поли(С)}} = 9 \text{ мкг/мл}$; $C_{\text{пэг}} = 150 \text{ мг/мл}$; буфер и концентрация наночастиц Au как на рис. 1А

творя, в котором частицы этой дисперсии обрабатывают наночастицами Au [32].

Схема, представленная на рис. 2, в сочетании с различиями в эффективности изменений в спектре КД в случае наночастиц разного размера позволяет предполагать, что уменьшение аномальной оптической активности частиц ХЖКД ДНК или ХЖКД поли(І)×поли(С) может быть следствием двух причин. Во-первых, единичные наночастицы Au любого размера (рис. 2А–В) могут взаимодействовать с «поверхностными» молекулами ДНК, образуя с ними комплексы или линейные ансамбли (кластеры). При этом наночастицы Au малого размера могут располагаться в бороздках «поверхностных» молекул ДНК [31, 33] или образовывать комплексы с парами азотистых оснований ДНК (в частности, с атомами N7 пуринов [34–37]). Во-вторых, наночастицы Au, размер которых сопоставим с расстоянием между молекулами ДНК в квазинематических слоях, могут диффундировать внутрь слоев и взаимодействовать с молекулами ДНК.

Здесь важно отметить два обстоятельства. 1) Уже в первых экспериментах [13, 38, 39] было обнаружено, что наночастицы Au могут образовывать ансамбли вблизи поверхности линейных одноцепочечных молекул ДНК. Позднее было показано, что образование ансамблей из наночастиц Au сопровождается формированием планарных суперструктур, состоящих из повторяющихся двухцепочечных молекул ДНК и наночастиц Au. Эти результаты однозначно показы-

вают, что молекулы ДНК после взаимодействия с наночастицами Au стремятся к образованию планарных суперструктур [30, 39, 40], несмотря на наличие анизотропных свойств у исходных молекул ДНК [7].

2) В случае частиц ХЖКД, образованных двухцепочечными молекулами ДНК, формирование ансамблей даже из небольшого числа наночастиц Au на «поверхностных» молекулах ДНК или вблизи молекул ДНК в квазинематических слоях будет приводить к изменению характера взаимодействия соседних квазинематических слоев. В результате этого спиральная закрутка соседних слоев может исчезнуть, т.е. будет происходить раскручивание пространственной спиральной структуры частиц ХЖКД. С учетом образования планарных структур, рассмотренного выше, можно сказать, что в случае частиц ХЖКД наночастицы Au инициируют параллельное, а не спиральное расположение соседних квазинематических слоев молекул ДНК.

Независимо от названных причин сочетание контрольных опытов (рис. 1) и полученных результатов (рис. 3) позволяет говорить о том, что наночастицы Au действуют именно на молекулы двухцепочечной ДНК, фиксированные в частицах ХЖКД. При этом быстрое уменьшение аномальной полосы в спектре КД может быть обусловлено связыванием достаточно малого числа наночастиц Au с молекулами ДНК в частицах ХЖКД. Этот процесс сопровождается нарушением спирального характера упорядочения соседних квазинематических слоев, т.е. наночастицы

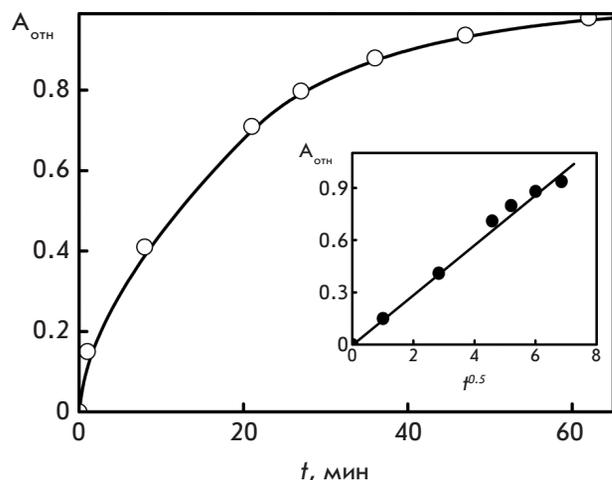


Рис. 5. Зависимость амплитуды полосы ППР ($\lambda = 550$ нм) наночастиц Au при их взаимодействии с ХЖКД ДНК от времени. $C_{\text{ДНК}} = 9$ мкг/мл; $C_{\text{ПЭГ}} = 150$ мг/мл; буфер и концентрация наночастиц Au как на рис. 1А. На вставке представлена зависимость амплитуды полосы ППР ($\lambda = 550$ нм) наночастиц Au при их взаимодействии с ХЖКД ДНК от величины $t^{0.5}$ (t – время, мин)

Au индуцируют переход, сходный с известным переходом холестерик \rightarrow нематик [7].

Таким образом, изменения в спектрах КД ХЖКД ДНК (или ХЖКД поли(И) \times поли(С)) показывают, что наночастицы Au разного размера могут с разной эффективностью взаимодействовать с двухцепочечными молекулами нуклеиновых кислот или синтетических полинуклеотидов в составе частиц ХЖКД, хотя многие детали механизма этого взаимодействия остаются неясными.

Изменение спектров поглощения при действии наночастиц Au на частицы ХЖКД ДНК

Как известно, анализ спектров поглощения наночастиц Au открывает дорогу для оценки размеров ансамблей, образуемых этими частицами в разных условиях [41–44].

При обработке частиц ХЖКД ДНК наночастицами Au малого размера наблюдаются заметные изменения как в видимой, так и в УФ-областях спектра (рис. 4А). Такая обработка сопровождается прежде всего изменением полосы (I) при 505 нм (полоса ППР) [41, 42]. На рис. 4Б представлены данные, полученные при обработке наночастицами Au ХЖКД, образованной молекулами поли(И) \times поли(С), для частиц которой характерна не левая, а правая закрутка пространственной структуры. Видно, что и в этом случае обработка наночастицами Au сопровождается развитием плазмонного эффекта.

Появление полосы ППР отвечает за синевато-фиолетовую окраску раствора, содержащего ХЖКД ДНК или ХЖКД поли(И) \times поли(С) и обработанного наночастицами Au. (Как показывают контрольные опыты (рис. 1), при ~ 505 нм полоса плохо выражена в спектре поглощения наночастиц Au и практически не меняется при изменении свойств растворителя.) Интенсивность полосы ППР постепенно увеличивается во времени и ее максимум смещается от $\lambda \sim 505$ до ~ 550 нм. При этом амплитуда полосы (II) в УФ-области спектра, соответствующая поглощению хромофоров ДНК, уменьшается со временем. (Следует добавить, что согласно теоретическим расчетам [45] аналогичные изменения полос (I) и (II) в спектре поглощения отвечают за увеличение объемной доли наночастиц Au в ансамбле, образующемся из этих частиц.)

Характерно, что обработка частиц ХЖКД ДНК наночастицами Au размером 5 и 15 нм не сопровождается изменениями спектров поглощения этих наночастиц. Это дает основание предполагать, что в механизмах действия наночастиц Au малого и большого размера на частицы ХЖКД ДНК существуют заметные различия. Действительно, если вернуться к схеме, приведенной на рис. 2, то можно видеть, что наночастицы Au любого размера (А–В) могут располагаться вблизи «поверхностных» молекул ДНК квазинематического слоя, образуя линейные ансамбли. Формирование таких ансамблей даже из небольшого числа наночастиц Au может сопровождаться усилением полосы ППР [1].

Важно отметить, что прямой контакт между соседними наночастицами Au не обязателен для появления плазмонного эффекта, и плазмонный эффект можно наблюдать до тех пор, пока расстояние между соседними наночастицами меньше длины волны падающего излучения [1].

Отсутствие изменений в спектре поглощения частиц ХЖКД при их обработке наночастицами Au размером 5 и 15 нм в сочетании со схемой, приведенной на рис. 2, позволяет предполагать, что, кроме известного упорядочения наночастиц Au вблизи одноцепочечных или линейных двухцепочечных молекул ДНК [29–31, 39, 40], существует какой-то другой механизм расположения наночастиц Au малого размера в частицах ХЖКД ДНК.

Процесс развития полосы ППР при обработке ХЖКД ДНК наночастицами Au завершается в течение ~ 100 мин (рис. 5), после чего наступает его насыщение. При этом между амплитудой полосы ППР (до момента насыщения) и величиной $t^{0.5}$ сохраняется прямая пропорциональная зависимость. Если считать, что амплитуда полосы ППР связана с концентрацией наночастиц Au в образующемся ансамбле, то зависимость, приведенная на вставке (рис. 5), от-

ражает диффузию наночастиц Au [46] в квазинематические слои частиц ХЖКД.

На рис. 6 (вставка) показана зависимость положения максимума полосы ППР от размера сферических наночастиц Au, построенная на основании усреднения опубликованных данных [40–43]. Сопоставление результатов, приведенных на рис. 4, с этой зависимостью показывает, что размер наночастиц Au после их связывания с частицами ХЖКД ДНК мог бы увеличиться от 2 до ~ 60 нм. Хотя такая оценка не вполне корректна, поскольку данная зависимость характеризует свойства сферических наночастиц Au, тем не менее, ее можно использовать при сравнительной оценке размеров наночастиц Au, образующихся в разных условиях.

Приведенные в работе [6] результаты, характеризующие малоугловое рассеяние рентгеновых лучей на фазах, сформированных из частиц ХЖКД ДНК, обработанных наночастицами Au, позволяют более точно оценить размер. Эти результаты свидетельствуют о формировании в структуре таких частиц линейных кластеров наночастиц Au с максимальным размером 40 нм. При этом полоса ППР характеризуется максимумом при $\lambda \sim 550$ нм [6]. Эти данные позволяют построить зависимость (рис. 6), которая связывает положение максимума полосы ППР с размером линейных кластеров наночастиц Au, т.е. она имеет прямое отношение к кластерам наночастиц Au, формируемым при взаимодействии наночастиц Au с частицами ХЖКД разных нуклеиновых кислот. Видно, что в случае ДНК реальный размер образующегося ансамбля (линейного кластера наночастиц Au) увеличивается от 2 до 40 нм. При обработке наночастицами Au ХЖКД поли(И)×поли(С) размер кластера наночастиц Au достигает 34 нм (эти данные выделены символом \blacklozenge на оси абсцисс рис. 6).

Следует отметить также, что в использованных нами экспериментальных условиях (отрицательный заряд наночастиц Au, высокая ионная сила растворов [47, 48] и т.д.) размер линейных кластеров из наночастиц Au никогда не превышал 40 нм.

Результаты, показанные на рис. 5 и 6, позволяют более точно проанализировать диффузионный механизм формирования кластеров наночастиц Au. Поскольку концентрация наночастиц Au «снаружи» частиц ХЖКД ДНК выше, чем «внутри» (т.е. между квазинематическими слоями), такой градиент концентраций вызывает появление диффузионного потока наночастиц Au. Поток остановится, когда концентрация «снаружи» и «внутри» частиц ХЖКД ДНК выравняется. Если характерное время такого выравнивания t , то размер кластера, образовавшегося из продиффундировавших наночастиц Au, растет как квадратный корень величины времени,

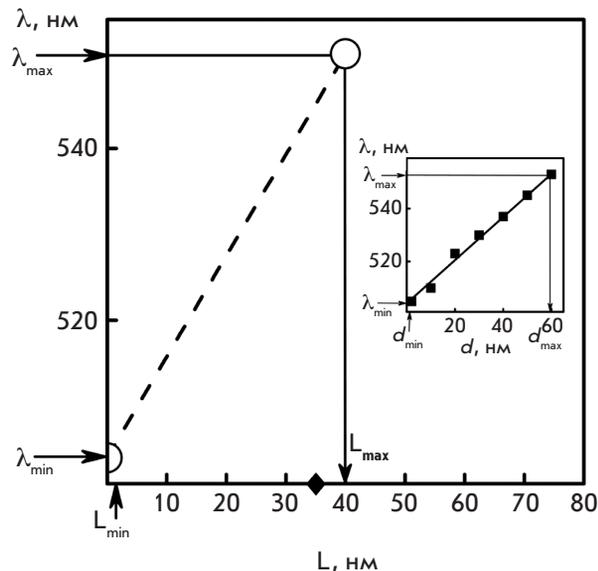


Рис. 6. Зависимость положения максимума полосы ППР от размера линейных кластеров наночастиц Au, образующихся в структуре частиц ХЖКД ДНК. Символ \blacklozenge на оси абсцисс – размер кластеров наночастиц Au, образующихся при их взаимодействии с частицами ХЖКД, сформированными из молекул двухцепочечного полирибонуклеотида поли(И)×поли(С). На вставке представлена зависимость положения максимума полосы ППР от размера сферических наночастиц Au (усредненные данные, приведенные в работах [40–43])

т.е. как $t^{0.5}$. Можно ожидать, что этому процессу будет препятствовать меньшая (по сравнению с наночастицами Au, свободно распределенных в растворе) величина трансляционной энтропии у наночастиц Au, сосредоточенных внутри кластера (т.е. в «свободном пространстве» между квазинематическими слоями). Поскольку энтропийный фактор пропорционален $k_B T$, то чем выше будет температура раствора, тем меньше должен быть размер кластеров из наночастиц Au, образующихся в частицах ХЖКД нуклеиновых кислот.

Таким образом, в нашем случае смещение положения полосы ППР связано не с увеличением истинного размера индивидуальных наночастиц Au, а с размером линейных кластеров из наночастиц Au в структуре частиц ХЖКД нуклеиновых кислот, образующихся в разных условиях. (Вопрос об оценке числа наночастиц Au в кластере на основании результатов оптических изменений остается открытым, поскольку положение максимума полосы ППР зависит от числа и расстояния между наночастицами Au в кластере, диэлектрической постоянной среды и других параметров [19].)

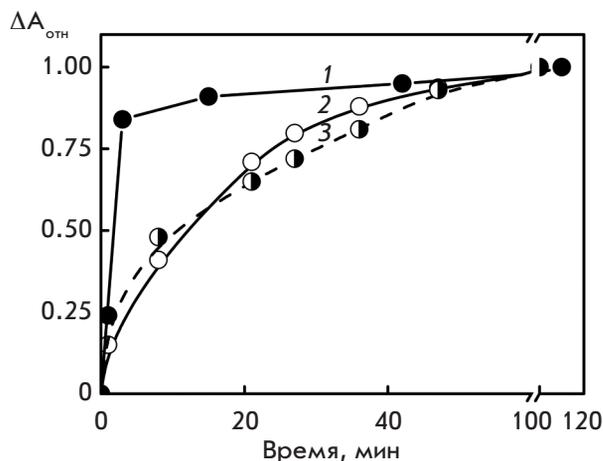


Рис. 7. Зависимость амплитуды полосы в спектре КД ($\lambda = 270$ нм, кривая 1), полосы ППР ($\lambda = 550$ нм, кривая 2), а также полосы при $\lambda = 270$ нм (кривая 3) в спектре поглощения ХЖКД ДНК, обработанной наночастицами Au, от времени их действия на частицы дисперсии. $C_{\text{ДНК}} = 9$ мкг/мл; $C_{\text{ПЭГ}} = 150$ мг/мл; буфер и концентрация наночастиц Au как на рис. 1А

Учитывая полученные результаты и гипотетическую схему (рис. 2), отражающую возможные способы связывания наночастиц Au с молекулами ДНК, фиксированными в структуре частиц ХЖКД, а также изменение амплитуд полос, расположенных в разных областях спектра поглощения (рис. 4), не наблюдаемое в контрольных опытах с участием молекул одноцепочечного полинуклеотида или двухцепочечных молекул ДНК в условиях, препятствующих их конденсации (рис. 1), можно считать, что наночастицы Au малого размера (2 нм) образуют линейные кластеры в частицах ХЖКД.

Наночастицы Au размером 5 и 15 нм, хотя и могут взаимодействовать с «поверхностными» молекулами ДНК (рис. 2А,Б) или концевыми группами молекул ДНК (рис. 2В) квазинематических слоев, оказываются слишком крупными, чтобы встраиваться между молекулами ДНК в этих слоях.

На рис. 7 сопоставлены кривые, характеризующие скорость изменения амплитуды аномальной полосы в спектре КД ХЖКД ДНК, полосы ППР, а также полосы, расположенной в УФ-области спектра поглощения, при обработке дисперсии наночастицами Au малого размера. Нетрудно видеть, что обработка ХЖКД ДНК наночастицами Au сопровождается двумя одновременно протекающими процессами: быстрым уменьшением аномальной оптической активности ХЖКД ДНК и более медленным развитием полосы ППР. Процесс, регистрируемый по изменению аномальной полосы в спектре КД, завершает-

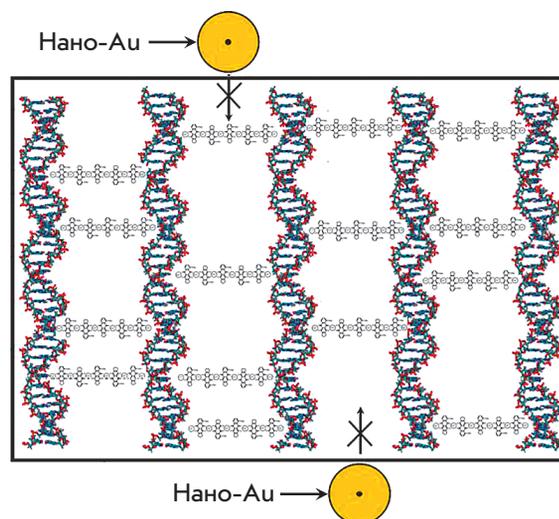


Рис. 8. Схематическое изображение структуры квазинематического слоя в наноконструкции ДНК. Соседние молекулы ДНК, образующие квазинематический слой, сшиты наномостиками, которые не позволяют наночастицам Au проникать внутрь слоя и образовывать кластеры между молекулами ДНК (возможность для их взаимодействия с «поверхностными» молекулами ДНК остается неизменной). Рамка означает наличие осмотического давления ПЭГ-содержащего раствора

ся за 10–15 мин, тогда как процесс развития полосы ППР требует около 60 мин.

Таким образом, кроме быстрого взаимодействия наночастиц Au (любого размера) с частицами ХЖКД ДНК, достаточного для изменения в большей или меньшей степени их аномальной оптической активности, возможно встраивание наночастиц Au малого размера в структуру частиц ХЖКД с образованием кластеров из наночастиц Au.

Спектры поглощения и кругового дихроизма при действии наночастиц Au на частицы ХЖКД, в которой молекулы ДНК сшиты наномостиками

Важный вопрос состоит в том, где же располагаются кластеры из наночастиц Au. Можно предполагать, что наночастицы Au малого размера диффундируют в «свободное пространство» между соседними молекулами ДНК в квазинематических слоях частиц ХЖКД и именно там образуют кластеры. Этот процесс сопровождается появлением и развитием полосы ППР (рис. 4).

Для проверки высказанного предположения «свободное пространство» между соседними молекулами ДНК в частицах ХЖКД было заполнено достаточно прочными наномостиками [49], состоящими из чередующихся молекул антибиотика и ионов меди

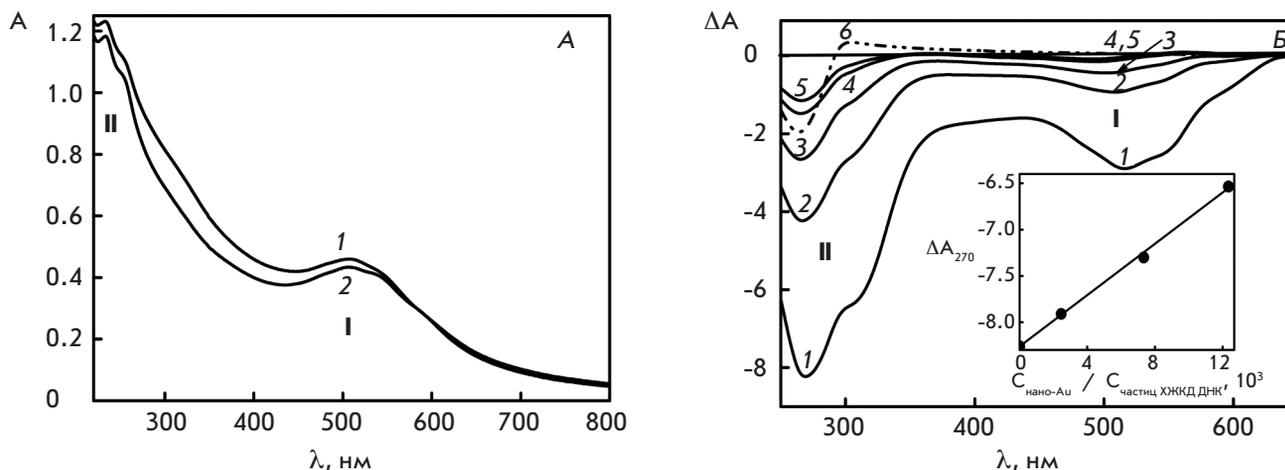


Рис. 9. Спектры поглощения (А) и КД (Б) наноконструкции ДНК, обработанной наночастицами Au (2 нм). А – Обработка наночастицами Au: 1 – 0 мин; 2 – 100 мин. Б – Обработка наночастицами Au в течение 0, 10, 25, 55 и 100 мин (1–5) соответственно, 6 – спектр КД исходной ХЖКД ДНК. $C_{\text{ДНК}} = 5 \text{ мкг/мл}$; $C_{\text{ПЭГ}} = 150 \text{ мг/мл}$; $C_{\text{ДАУ}} = 3.2 \times 10^{-5} \text{ М}$; $C_{\text{Cu}} = 1 \times 10^{-5} \text{ М}$; буфер и концентрация наночастиц Au как на рис. 1А. На вставке представлена зависимость величины ΔA_{270} от соотношения $C_{\text{нано-Au}} / C_{\text{частиц ХЖКД ДНК}}$ в растворе

(рис. 8). (Такой процесс приводит к образованию наноконструкции ДНК.) В этом случае «свободное пространство» становится недоступным для диффузии наночастиц Au и образования кластеров.

Если высказанное выше предположение о месте расположения кластеров наночастиц Au является правильным, то обработка наноконструкции ДНК наночастицами Au не приведет к изменению амплитуд полос, расположенных как в УФ-, так и в видимой областях спектра поглощения. Действительно, из рис. 9А видно, что в указанном случае никаких существенных изменений в спектре поглощения наноконструкций, сформированных из частиц ХЖКД в результате образования наномостиков между молекулами ДНК, не наблюдается, и полоса ППР (I) не развивается. При этом полоса в УФ-области спектра (II) практически не меняется. Это означает, что наночастицы Au малого размера не могут проникать между соседними молекулами ДНК в квазинематических слоях, поскольку «свободное пространство» занято наномостиками [49].

Можно обратить внимание на то, что наномостики вызывают увеличение прочности пространственной структуры наноконструкций [49]. Поэтому, хотя «поверхностные» молекулы ДНК в частицах наноконструкций доступны для взаимодействия с наночастицами Au, процесс «сбрасывания» спиральной закрутки в случае наноконструкции под действием наночастиц Au, сопровождаемый уменьшением аномальной полосы в спектре КД наноконструкций, потребует большего времени и может завер-

шаться даже при меньшей «глубине» этого процесса. На рис. 9Б сопоставлены спектры КД исходной ХЖКД ДНК (пунктирная кривая 6), наноконструкции ДНК (т.е. ХЖКД, в которой соседние молекулы ДНК сшиты наномостиками; кривая 1) и этой же наноконструкции, обработанной наночастицами Au (кривые 2–5). Сопоставление показывает, что образование наноконструкции ДНК из исходной ХЖКД сопровождается амплификацией полосы, расположенной в УФ-диапазоне, и возникновением второй (дополнительной) полосы в видимой области спектра, обусловленной образованием наномостиков, содержащих хромофоры, поглощающие в этом интервале длин волн [49]. Такая амплификация отражает увеличение угла закрутки соседних квазинематических слоев в результате образования наномостиков [7]. При обработке наноконструкции высокими концентрациями наночастиц Au ($C_{\text{нано-Au}} = 0.82 \times 10^{14} \text{ частиц/мл}$) происходит уменьшение амплитуды полос в УФ- и видимой областях спектра, несмотря на то, что полоса ППР в спектре поглощения отсутствует.

На рис. 10 сопоставлены кинетические кривые, характеризующие изменения аномальной оптической активности, вызванные действием наночастиц Au на исходные ХЖКД ДНК и наноконструкции ДНК. Видно, что в случае исходных частиц ХЖКД ДНК и наноконструкций ДНК глубина и скорости этих процессов различаются, что подтверждает соотношение о стабилизирующей роли наномостиков.

Представленные на рис. 9 результаты еще раз показывают, что наночастицы Au малого разме-

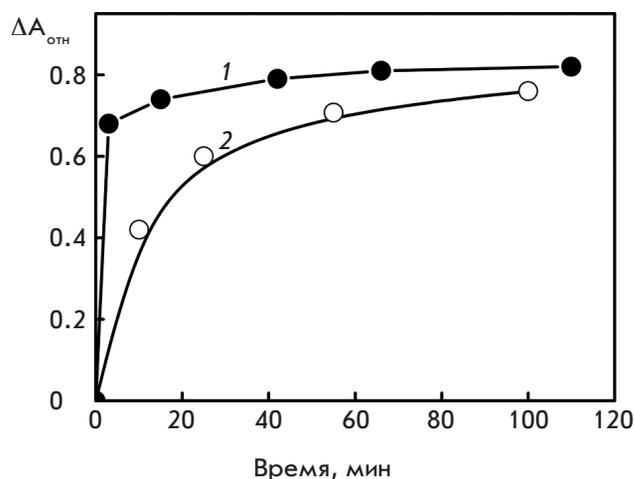


Рис. 10. Кинетические кривые, характеризующие изменение аномальной оптической активности, вызванное действием наночастиц Au (2 нм) на исходную ХЖКД ДНК (1) и наноконструкцию ДНК (2). 1 – $C_{\text{ДНК}} = 9 \text{ мкг/мл}$; $C_{\text{ПЭГ}} = 150 \text{ мг/мл}$; 2 – $C_{\text{ДНК}} = 5 \text{ мкг/мл}$; $C_{\text{ПЭГ}} = 150 \text{ мг/мл}$; $C_{\text{ДАУ}} = 3.2 \times 10^{-5} \text{ М}$; $C_{\text{Cu}} = 1 \times 10^{-5} \text{ М}$. Буфер и концентрация наночастиц Au как на рис. 1А

ра могут взаимодействовать с «поверхностными» молекулами двухцепочечных ДНК, индуцируя переход типа холестерик → нематик, даже в случае образования наномостиков между соседними молекулами ДНК, но не могут диффундировать между молекулами ДНК в квазинематических слоях, поскольку «свободное пространство» заполнено наномостиками.

Таким образом, для появления и развития полосы ППР необходимо «свободное пространство» между молекулами ДНК в квазинематических слоях. Именно в этом пространстве формируются кластеры из наночастиц Au.

Как показано выше, взаимодействие наночастиц Au с «поверхностными» молекулами ДНК в частицах ХЖКД индуцирует изменение спирального пространственного расположения соседних квазинематических слоев ДНК, т.е. создание нематической структуры. Не исключено, что в этот момент повышается вероятность того, что в расположенных на нанорасстояниях квазинематических слоях одна (несколько) из правоспиральных, двухцепочечных молекул ДНК в результате вращательной диффузии вокруг своей длинной оси оказывается повернутой на 180° по отношению к своей соседке (соседям). (В этом случае реакционноспособные группы одной молекулы ДНК (1) располагаются в «свободном пространстве» напротив таких же групп ее соседки (2); можно сказать, что происходит «фазир

ровка» реакционноспособных групп молекул ДНК по типу «лицом к лицу».) Поэтому формирование кластеров из отрицательно заряженных наночастиц Au в «свободном пространстве» между молекулами ДНК (рис. 2) может быть следствием двух процессов. Во-первых, наночастицы Au могут диффундировать в «свободное пространство» между соседними, «фазированными» молекулами ДНК (1 и 2) (в этом случае можно говорить об одномерной диффузии наночастиц Au между этими молекулами ДНК). Во-вторых, взаимодействие между молекулой ДНК в квазинематическом слое и отрицательно заряженной наночастицей Au малого размера можно условно рассматривать как эквивалентное взаимодействию между плоскостью и сферической частицей [50]. В этом случае поведение наночастицы Au может определяться действием так называемой силы Казимира [51–54].

При любом из вариантов рассмотренных выше процессов (при условии фиксированных условий экспериментов) можно предполагать, что в «свободном пространстве» между молекулами ДНК могут формироваться линейные кластеры из наночастиц Au, причем между соседними наночастицами Au в кластерах может отсутствовать прямой контакт [55]. Формирование таких кластеров из наночастиц Au сопровождается развитием полосы ППР.

Таким образом, разные процессы могут определять «проскальзывание» («втягивание») наночастиц Au в «свободное пространство» между соседними молекулами ДНК в квазинематических слоях.

Если принять высказанное предположение о механизме упорядочения отрицательно заряженных наночастиц Au в квазинематических слоях, то становится понятным, почему наночастицы Au малого размера формируют кластеры в частицах только ХЖКД, образуемых двухцепочечными молекулами нуклеиновых кислот или синтетических полирибонуклеотидов (поли(И)×поли(С)).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в настоящей работе данные показывают, что в «свободном пространстве» между соседними двухцепочечными молекулами ДНК, фиксированными в пространственной структуре частиц ХЖКД, формируются кластеры из наночастиц Au малого размера. Этот вывод позволяет рассматривать частицу ХЖКД ДНК как своеобразную матрицу, не только специфически сорбирующую наночастицы Au малого размера, но и обеспечивающую условия для формирования линейных кластеров из таких наночастиц. Не исключено, что именно формирование кластеров определяет цитотоксичность наночастиц Au. ●

Авторы выражают глубокую благодарность В.М. Рудому и О.В. Дементьевой (Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН) за синтез высококачественных препаратов наночастиц Au, определение их характеристик, а также за критические замечания в процессе подготовки рукописи.

Работа поддержана ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007–2013 годы» в рамках государственного контракта № 14.527.12.0012 от 13 октября 2011 г.; шифр заявки «2011-2.7-527-012-001», а также РФФИ (проект № 11-04-00118-а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дыкман Л.А., Богатырев В.А., Щеголев С.Ю., Хлебцов Н.Г. Золотые наночастицы: синтез, свойства, биомедицинское применение. М.: Наука, 2008. 318 с.
2. Wiwanitkit V., Sereemasapun A., Rojanathanes R. // Fertil. Steril. 2009. V. 91. № 1. P. e7–e8.
3. Захидов С.Т., Маршак Т.Л., Малонина Е.А., Кулибин А.Ю., Зеленина И.А., Павлюченкова О.В., Рудой В.М., Дементьева О.В., Скуридин С.Г., Евдокимов Ю.М. // Биол. мембраны. 2010. Т. 27. № 4. С. 349–353.
4. Kang B., Mackey M.A., El-Sayed M.A. // J. Am. Chem. Soc. 2010. V. 132. № 5. P. 1517–1519.
5. Tsoli M., Kuhn H., Brandau W., Esche H., Schmid G. // Small. 2005. V. 1. № 8–9. P. 841–844.
6. Yevdokimov Yu.M., Skuridin S.G., Salyanov V.I., Popenko V.I., Rudoy V.M., Dement'eva O.V., Shtykova E.V. // J. Biomater. Nanobiotechnol. 2011. V. 2. № 4. P. 461–471.
7. Евдокимов Ю.М., Салыанов В.И., Семенов С.В., Скуридин С.Г. Жидкокристаллические дисперсии и наноконструкции ДНК. М.: Радиотехника, 2008. 296 с.
8. Livolant F., Leforestier A. // Prog. Polym. Sci. 1996. V. 21. № 6. P. 1115–1164.
9. Leforestier A., Livolant F. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2009. V. 106. № 23. P. 9157–9162.
10. Leforestier A., Livolant F. // J. Mol. Biol. 2010. V. 396. № 2. P. 384–395.
11. Schmid G., Klein N., Korste L. // Polyhedron. 1988. V. 7. № 8. P. 605–608.
12. Li H., Rothberg L. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004. V. 101. № 39. P. 14036–14039.
13. Storhoff J.J., Mucic R.C., Mirkin C.A. // J. Cluster Sci. 1997. V. 8. № 2. P. 179–216.
14. Keating C.D., Kovaleski K.M., Natan M.J. // J. Phys. Chem. B. 1998. V. 102. № 47. P. 9404–9413.
15. Harada G., Sakurai H., Matsushita M.M., Izuoka A., Sugawara T. // Chem. Lett. 2002. V. 31. № 10. P. 1030–1031.
16. Tkachenko A.G., Xie H., Coleman D., Glomm W., Ryan J., Anderson M.F., Franzen S., Feldheim D.L. // J. Am. Chem. Soc. 2003. V. 125. № 16. P. 4700–4701.
17. Katz E., Willner I. // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2004. V. 43. № 45. P. 6042–6108.
18. Хлебцов Н.Г., Дыкман Л.А., Краснов Я.М., Мельников А.Г. // Коллоид. журн. 2000. Т. 62. № 6. С. 765–779.
19. Westcott S.L., Oldenburg S.J., Lee T.R., Halas N. J.J. // Chem. Phys. Lett. 1999. V. 300. № 5–6. P. 651–655.
20. Kelly K.L., do Coronado E., Zhao L.L., Schatz G.C. // J. Phys. Chem. B. 2003. V. 107. № 3. P. 668–677.
21. Schmitt J., Decher G., Dressick W.J., Brandow S.L., Geer R.E., Shashidhar R., Calvert J.M. // Adv. Mater. 1991. V. 9. № 1. P. 61–65.
22. Grabar K.C., Freeman R.G., Hommer M.B., Natan M.J. // Anal. Chem. 1995. V. 67. № 4. P. 735–743.
23. Turkevich J., Stevenson P.C., Hillier J. // Discuss. Faraday Soc. 1951. V. 11. P. 55–75.
24. Brown K.R., Walter D.G., Natan M.J. // Chem. Mater. 2000. V. 12. № 2. P. 306–313.
25. Duff D.G., Baiker A., Edwards P.P. // Langmuir. 1993. V. 9. № 9. P. 2301–2309.
26. Noginov M.A., Zhu G., Belgrave A.M., Bakker R., Shalaev V.M., Narimanov E. E., Stout S., Herz E., Suteewong T., Wiesner U. // Nature. 2009. V. 460. № 7259. P. 1110–1113.
27. Grasso D., Fasone S., La Rosa C., Salyanov V. // Liq. Crystals. 1991. V. 9. № 2. P. 299–305.
28. Grasso D., Campisi R.G., La Rosa C. // Thermochim. Acta. 1992. V. 19. № 1. P. 239–245.
29. Loweth C.J., Caldwell W.B., Peng X., Alivisatos A.P., Schultz P.G. // Angew. Chem. Int. Ed. 1999. V. 38. № 12. P. 1808–1812.
30. Kumar A., Pattarkine M., Bhadbhade M., Mandale A.B., Ganesh K.N., Datar S.S., Dharmadhikari C.V., Sastry M. // Adv. Mater. 2001. V. 13. № 5. P. 341–344.
31. Liu Y., Meyer-Zaika W., Franzka S., Schmid G., Tsoli M., Kuhn H. // Angew. Chem. Int. Ed. 2003. V. 42. № 25. P. 2853–2857.
32. Скуридин С.Г., Дубинская В.А., Рудой В.М., Дементьева О.В., Захидов С.Т., Маршак Т.Л., Кузьмин В.А., Попенко В.И., Евдокимов Ю.М. // Докл. АН. 2010. Т. 432. № 6. С. 838–841.
33. Жеренкова Л.В., Комаров П.В., Халатур П.Г. // Коллоид. журн. 2007. Т. 69. № 5. С. 753–765.
34. Herne T.M., Tarlov M.J. // J. Am. Chem. Soc. 1997. V. 119. № 38. P. 8916–8920.
35. Petrovykh D.Y., Kimura-Suda H., Whitman L.J., Tarlov M.J. // J. Am. Chem. Soc. 2003. V. 125. № 17. P. 5219–5226.
36. Parak W.J., Pellegrino T., Micheel C.M., Gerion D., Williams S.C., Alivisatos A. Paul. // Nano Lett. 2003. V. 3. № 1. P. 33–36.
37. Kira A., Kim H., Yasuda K. // Langmuir. 2009. V. 25. № 3. P. 1285–1288.
38. Mirkin C.A., Letsinger R.L., Mucic R.C., Storhoff J.J. // Nature. 1996. V. 382. № 6592. P. 607–609.
39. Sastry M., Kumar A., Datar S., Dharmadhikari C.V., Gahesh K.N. // Appl. Phys. Lett. 2001. V. 78. № 19. P. 2943–2945.
40. Warner M.G., Hutchison J.E. // Nat. Materials. 2003. V. 2. P. 272–277. doi:10.1038/nmat853.
41. Link S., El-Sayed M.A. // J. Phys. Chem. B. 1999. V. 103. № 40. P. 8410–8426.
42. Haiss W., Thanh N.T.K., Aveyard J., Fernig D.G. // Anal. Chem. 2007. V. 79. № 11. P. 4215–4221.
43. Rechberger W., Hohenau A., Leitner A., Krenn J.R., Lamprecht B., Aussenegg F.R. // Opt. Commun. 2003. V. 220. № 1–3. P. 137–141.
44. Kamat P.V. // J. Phys. Chem. B. 2002. V. 106. № 32. P. 7729–7744.
45. Storhoff J.J., Lazarides A.A., Mucic R.C., Mirkin C.A., Letsinger R.L., Schatz G.C. // J. Am. Chem. Soc. 2000. V. 122. № 19. P. 4640–4650.
46. Grabar K.C., Smith P.C., Musick M.D., Davis J.A., Walter

- D.G., Jackson M.A., Guthrie A.P., Natan M.J. // *J. Am. Chem. Soc.* 1996. V. 118. № 5. P. 1148–1153.
47. Biggs S., Mulvaney P., Zukovski C.F., Grieser F. // *J. Am. Chem. Soc.* 1994. V. 116. № 20. P. 9150–9157.
48. Thompson D.W., Collins I.R. // *J. Colloid. Interface Sci.* 1992. V. 152. № 1. P. 197–204.
49. Евдокимов Ю.М., Салянов В.И., Скуридин С.Г. *Наноструктуры и наноконструкции на основе ДНК*. М.: Сайнс-Пресс, 2010. 254 с.
50. Maia Neto P.A., Lambrecht A., Reynaud S. // *Phys. Rev. A.* 2008. V. 78. № 1. 012115. [4 pages].
51. Casimir H.B.G. // *Proc. K. Ned. Akad. Wet.* 1948. V. 51. P. 793–795.
52. Мостепаненко В.М., Трунов Н.Н. // *Успехи физ. наук.* 1988. Т. 156. № 5. С. 385–426.
53. Rodriguez A.W., Capasso F., Johnson S.G. // *Nat. Photonics.* 2011. V. 5. № 4. P. 211–221.
54. Dzyaloshinskii I.E., Lifshitz E.M., Pitaevskii L.P. // *Adv. Phys.* 1961. V. 10. № 38. P. 165–209.
55. Chan H.B., Bao Y., Zou J., Cirelli R.A., Klemens F., Mansfield W.M., Pai C.S. // *Phys. Rev. Lett.* 2008. V. 101. № 3. 030401. [4 pages].