

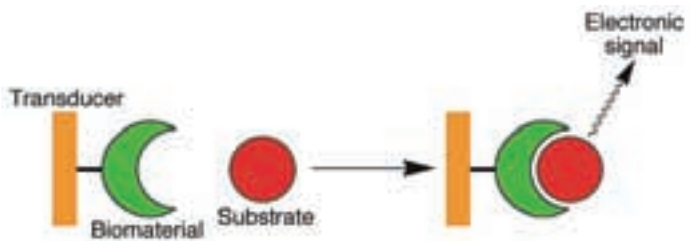


איתמר וילנר

# ננו-ביואלקטרוניקה שילוב הביוטכנולוגיה והאלקטרוניקה לתחום מדעי חדש

ההתפתחויות בתחומי האלקטרוניקה והביוטכנולוגיה בשלושים השנים האחרונות הובילו למהפך מדעי וטכנולוגי בתחומי התקשורת, אגירת מידע ומחשוב – מחד, ובשטחים ביו-רפואיים – מאידך. טבעי אפוא כי השילוב בין הרכיבים האלקטרוניים ובין החומר הביולוגי ליצירת מערכות עם פונקציות ביואלקטרוניות יהיה הצעד הבא במדע הבסיסי והיישומי. ואמנם בשנים האחרונות אנו עדים למאמץ בין-תחומי לפתח את נושא הביואלקטרוניקה, העוסק ביצירת התקנים פונקציונליים משולבים שבהם חומר ביולוגי ויחידה אלקטרונית<sup>1,2</sup>. בהתקנים אלו אירוע ביולוגי ניתן לשידור כאות אלקטרוני, או לחילופין, הרכיב האלקטרוני מפעיל את החומר הביולוגי.

ציור 1 מדגים מבנה סכמטי של התקן ביואלקטרוני שבו אירוע הכרה בין רצפטור לסובסטרט המתרחש על פני אלקטרודה גורם להיווצרות אות חשמלי כגון זרם, מתח או שינוי בקיבולת האלקטרודה.

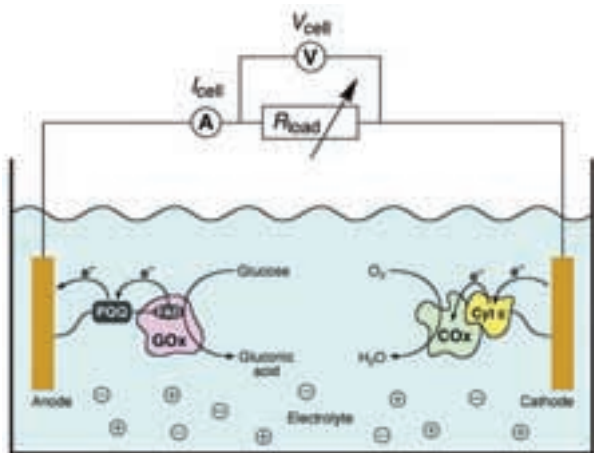


ציור 1: התקן ביואלקטרוני המשדר תופעת הכרה ביולוגית

תכונת 'הכרה הדדית' היא מוטיב מרכזי במערכות ביולוגיות. אנזימים קושרים את הסובסטרט הספציפי ומבצעים עליו תהליך קטליטי, נוגדנים קושרים את האנטיגנים המתאימים, רצפטורים מתחברים להורמונים וחומצות נוקליאיות יוצרות מבנים דו-גדיליים עם יחידות DNA משלימות. אירועי הכרה אלו על פני יחידות אלקטרוניות כגון אלקטרודות, טרנזיסטורים או גבישים פינאזו-אלקטריים הם הבסיס ליצירת התקנים ביואלקטרוניים. אפשר לציין יישומים מגוונים להתקנים ביואלקטרוניים, למשל יצירת ביוסנסורים שהם התקני חישה ספציפיים, יצירת תאי דלק ביולוגיים ההופכים חומרים טבעיים לאנרגיה חשמלית, ושימוש בחומר הביולוגי כתבנית פעילה ליצירת רשתות אלקטרוניות. מזעור ההתקנים הביואלקטרוניים יוביל בעתיד לפיתוחם של חיישנים תוך-גופיים לסוללות זעירות העושות שימוש בדם כנוזל ליצירת אנרגיה חשמלית המפעילה קוצבי לב, משאבות אינסולין או תותבות; וליצירת רשתות אלקטרוניות של מוליכים-למחצה וחוטים מוליכים.

האתר הפעיל הטבעי הוצא מן החלבון, ועל האלקטרודה נבנתה יחידת ממסר חשמלי המעבירה אלקטרונים (PQQ) (1), שאליה מעוגנת נגזרת סינתטית של הקרופקטור הפעיל של האנזים (FAD) (2). הרכבת האנזים שממנו הוצא הקרופקטור הטבעי על הרכיב הכימי שעל פני האלקטרודה גורמת להכוננת האנזים על פני האלקטרודה וליצירת תקשורת חשמלית בין האתר הפעיל לאלקטרודה באמצעות מתווך העברת האלקטרון (PQQ), המשמש ממסר חשמלי. האלקטרודה האנזימטית המכילה את האנזים גלוקוז אוקסידאז מחמצנת ביעילות גלוקוז, והזרם המתפתח במערכת מתכונתי לריכוז הגלוקוז. מלבד תפקוד האלקטרודה האנזימטית כחיישן לגלוקוז, אפיון המערכת הראה את קיומה של תקשורת חשמלית יעילה ביותר היוצרת חיישן רגיש וספציפי, שאינו נתון להפרעות על ידי גורמים סביבתיים. תכונות האלקטרודה האנזימטית, כפי שאופיינו, יאפשרו בעתיד את יישומה כחיישן תוך-גופי למדידה רציפה של רמות גלוקוז בדם.

היכולת לארגן אנזימים על פני אלקטרודות בארכיטקטורות מסודרות, המביאה לידי תקשורת חשמלית, מאפשרת יצירת תאי דלק ביולוגיים שבהם אנרגיה כימית מומרת לאנרגיה חשמלית<sup>5</sup>. מבנה סכמטי של תא דלק ביולוגי שבו גלוקוז משמש חומר דלק מוצג בציור 3.



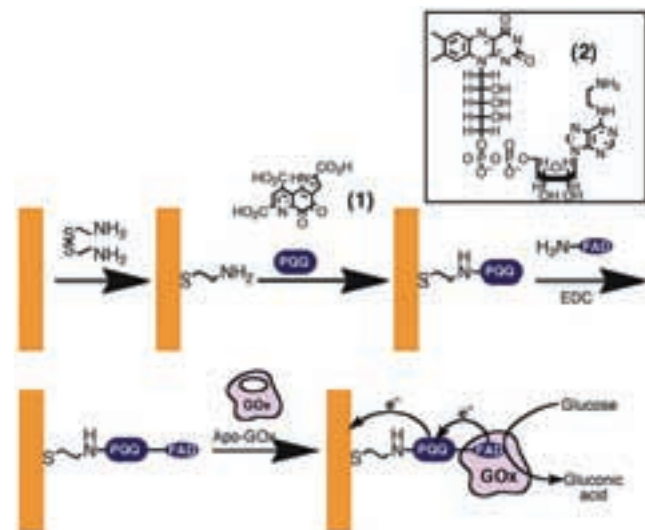
ציור 3: תא דלק ביולוגי שבו גלוקוז משמש דלק

על אלקטרודה המשמשת אנודה מורכב האנזים גלוקוז אוקסידאז המאופיין בתקשורת חשמלית והגורם לחמצון הגלוקוז לחומצה גלוקונית. על האלקטרודה הנגדית, המשמשת קתודה, מורכב צבר מסודר של הפרוטיאנים ציטוכרום c/ ציטוכרום אוקסידאז המתקשר חשמלית עם האלקטרודה ומוביל לחיזור חמצן למים תוך מסירת האלקטרונים של התהליך לאלקטרודה. כלומר, טבילת שתי האלקטרודות בתמיסת סוכר וחיבורן על ידי תיל חיצוני גורמים להיווצרות מתח (או זרם) בין שתי האלקטרודות. אמנם ההספק החשמלי של המערכת קטן, אך כבר בשלב זה אפשר לומר שאפשר להחזיר את שתי האלקטרודות לכלי דם בגוף ולנצל את הסוכר שבדם כדלק תוך-גופי ליצירת חשמל. האנרגיה החשמלית תוכל לשמש מקור להנעת מיקרו-מכונות מושתלות כגון קוצבי לב,

אחת הבעיות המרכזיות בתחום הביואלקטרוניקה היא העדר תקשורת חשמלית בין הרכיב הביולוגי לרכיב האלקטרוני, שהם גורמים זרים זה לזה. לכן האתגר המרכזי בנושא הביואלקטרוניקה הוא לנסות לגשר בין הגורמים ולתקשר ביניהם, והדבר מושג על ידי התמרות כימיות מתאימות על החומר הביולוגי ועל ידי יצירת מבנים מסודרים ומאורגנים של החומר הביולוגי על פני הרכיבים האלקטרוניים.

בעשר השנים האחרונות מעבדתנו פעילה בפיתוח תחום הביואלקטרוניקה: פיתוח נושאים מגוונים כגון ארגון מבנים מסודרים של אנזימים על פני אלקטרודות המאופיינים בתקשורת חשמלית בין האתר הפעיל באנזים לאלקטרודה; פיתוח מערכות לחישה רגישה של אינטראקציות נוגדן-אנטיגן, בניית תאי-דלק ביולוגיים, הרכבת חיישנים רגישים ל-DNA; פיתוח נושא האופטו-ביואלקטרוניקה, העוסק במיתוג פוטוני של חומרים ביולוגיים. לא מכבר הגדרנו את תחום המגנטו-ביואלקטרוניקה, העושה שימוש בחלקיקים מגנטיים ושדה מגנטי חיצוני כאמצעי לבקרת תהליכים ביולוגיים. התפתחות מדע הננו-חומרים וגילוי התכונות האופטיות והאלקטרוניות הייחודיות של חלקיקי מתכת ומוליכים-למחצה בגדלים קוואנטיים-ננומטריים אפשר פריצת דרך מדעית לאופקים חדשים של הננו-ביואלקטרוניקה. העובדה שלחומרים ביולוגיים רבים ממדים ננומטריים פותחת את האפשרות ליצור הרכבי כלאיים (Hybrids) בין החומר הביולוגי לחומר במבנה הננומטרי, וכך ליצור חומרים עם תפקוד חדשני.

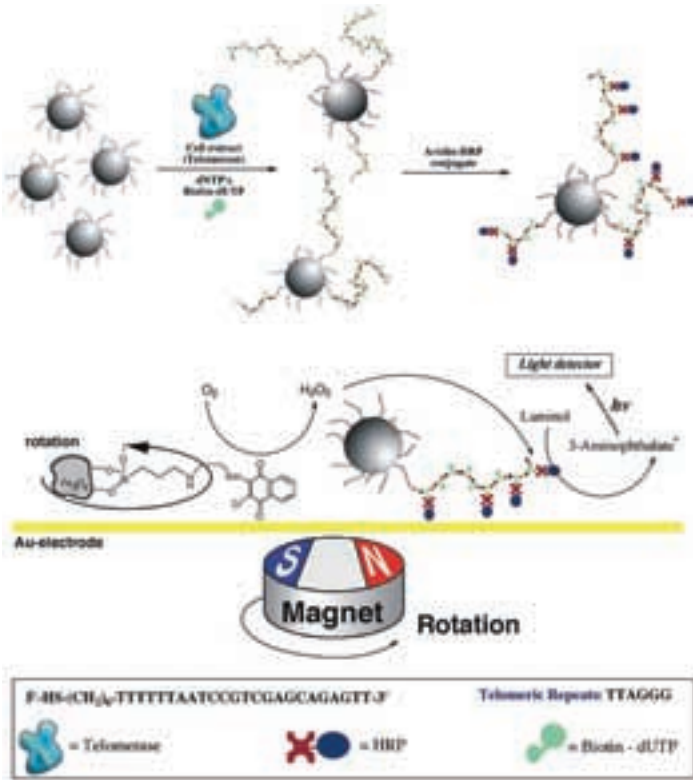
להלן אביא כמה דוגמאות להצגת תחום הביואלקטרוניקה והננו-ביואלקטרוניקה ואדגים את הפוטנציאל היישומי העתידי של הנושא. האתר הפעיל באנזים חמצון-חיזור, דוגמת גלוקוז אוקסידאז, מבודד על ידי מעטפת החלבון ולכן אינו מתקשר עם האלקטרודה. יצירת תקשורת חשמלית בין האתר הפעיל לאלקטרודה הושגה<sup>3,4</sup> בתהליך הרקונסטיטוציה המוצג בציור 2.



ציור 2: יצירת אלקטרודה אנזימטית של גלוקוז אוקסידאז המאופיינת בתקשורת חשמלית



פיתוח חשוב לתהליך הגברה ביולקטרוני המבוסס על חלקיקים מגנטיים מסתובבים ושידור כימולומינסצנטי של תהליך החישה יושם בזיהוי הרגיש של תאים סרטניים. תאים סרטניים מאופיינים בקיום האנזים טלומראז (Telomerase), שהוא ריבונוקליאופרוטאין הגורם לחיבור בלתי מבוקר של יחידות טלומריות לכרומוזומים. תהליך זה הופך את התא לתא אלמוות, והוא תא סרטני. עם זה, כמות האנזים בתאים הסרטניים קטנה, וזיהוי האנזים או פעילותו במכלול רכיבי התא קשה ביותר. בעת האחרונה פותחה במעבדתנו שיטה לזיהוי הטלומראז בתאים סרטניים המתבססת על חלקיקים מגנטיים ושידור כימולומינסצנטי לנוכחות הטלומראז<sup>7</sup>. ציור 5 מציג את אופן הזיהוי האופטי אלקטרוני של טלומראז.



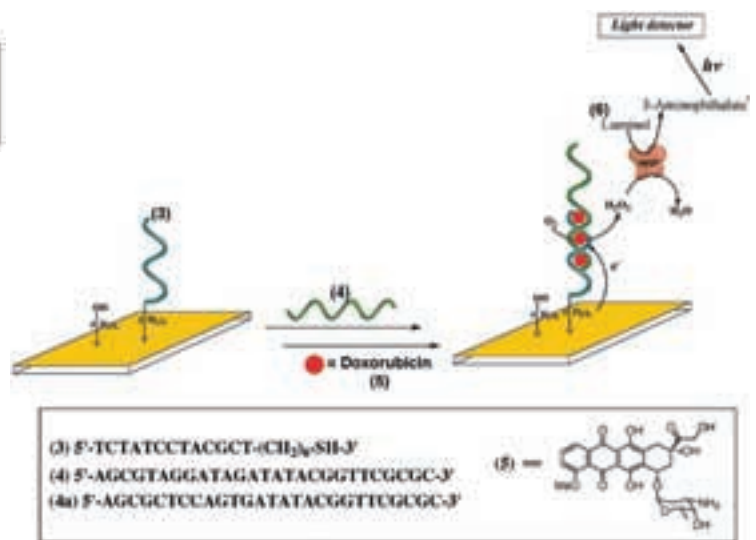
**ציור 5:** חישה מוגברת של טלומראז שמקורה בתאים סרטניים, המבוססת על יצירת טלומר מסומן בביוטין על-פני חלקיקים מגנטיים, וחישה אופטואלקטרונית המשכית של הטלומר על ידי סיבוב החלקיקים המגנטיים ויצירת כמולומינסצנציה בתהליך ביואלקטרוקטליטי

החלקיקים המגנטיים מותמרים בחומצה הנוקליאית (7) המוכרת על ידי הטלומראז. במגע החלקיקים עם תמצית התאים הסרטניים ובנוכחות אוסף הנוקליאוטידים dNTP המכיל את הבסיס המותמר בביוטין (biotin-dUTP) מתקיימת טלומריזציה תוך סימון יחידות הטלומר בביוטין, ואליהם מתחבר התצמיד הביוקטליטי אבידין-פראוקסידאז (avidin-HRP). ערבוב החלקיקים המגנטיים עם חלקיקים מגנטיים המותמרים ביחידות נפתוקינון ומשיכתם

הפעלת מיקרו משאבות כגון משאבות אינסולין, ולהנעת איברים מלאכותיים (תותבות).

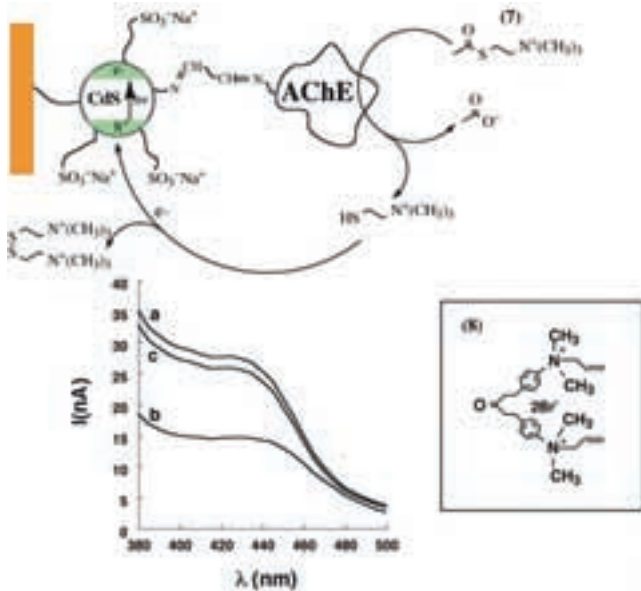
מערכות ביולקטרוניות ואחרות ידגמו חישה רגישה וספציפית של DNA מתוך הצגת הפוטנציאל ליישם את השיטות לחישה רגישה ביותר של תאים סרטניים. פיענוח הגנום האנושי, איתור מוטציות אופייניות לפגמים גנטיים, קביעת הרצף הגנטי של מגוון חיידקים ווירוסים - הובילו למהפך בתחום הביולקטרוניקה המבוססת על DNA. לזיהוי אלקטרוני מהיר של מוטציות גנטיות באדם, פתוגנים ווירוסים יש חשיבות בירופואית רבה וחשיבות סביבתית וביטחונית (זיהוי פתוגנים בחומרי מזון, איתור מזהמים ומזיקים בקטריאלים בחקלאות ובמקורות מים ואיתור חומרי לחימה ביולוגיים).

ציור 4 מציג את הזיהוי האופטואלקטרוני של DNA. על אלקטרודה מקובעת חומצה נוקליאית (3) המשלימה בסדר בסיסיה ל-DNA הנבדק. בנוכחות DNA המטרה (4) נוצר המבנה הדו-גדילי אשר לוכד בתוכו את הדוקסורוביסין (5) המשמש אינטרקלוטור (intercalator) ל-DNA דו-גדילי בלבד. חיזור הדוקסורוביסין באווירת חמצן גורם לחיזור קטליטי של החמצן למיחמצן (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). תוצר זה בנוכחות לומינול (6) והאנזים פראוקסידאז (horseradish peroxidase) גורמים להיווצרות כימולומינסצנציה ופליטת אור<sup>6</sup>. התהליך החשמלי המתקיים ליד האלקטרודה ומוביל ליצירת מיחמצן משמש אמצעי לזיהוי ה-DNA הנבדק, שהרי אירוע הכרה בודד ליצירת מערך דו-גדילי על פני האלקטרודה מוביל לקישור יחידות של (5) וליצירה מחזורית של הרבה מולקולות H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. עקרונות ההגברה הכימית של תהליכי הכרה ביולוגיים הם נושא מרכזי בפיתוח ביוסנסורים ובייחוד התקנים ביולקטרוניים לחישה DNA.



**ציור 4:** שידור אופטואלקטרוני לחישה DNA

נגזרת סמי-סינתטית של הקרפקטור הפלאביני (FDA) לתוך האפרכלון גלוקוז אוקסידאז (GOx) בשיטת הרקונסטרויציה, יוצרת אנזים המתקשר חשמלית עם אלקטרודה<sup>8</sup>. באנזים זה חלקיק הזהב פועל כיחידת הולכה חשמלית בגודל ננומטרי המעבירה אלקטרונים מן האתר הפעיל שבאנזים לאלקטרודה. דוגמה עם פן אקטואלי ליישום האפשרי של הננו-ביואלקטרוניקה כוללת את שידור תופעת העיכוב (inhibition) של האנזים אצטילכולין אסטראז באמצעות ננו-חלקיקים של מוליכים למחצה המקובעים לאלקטרודה<sup>9</sup>, ציור 7.

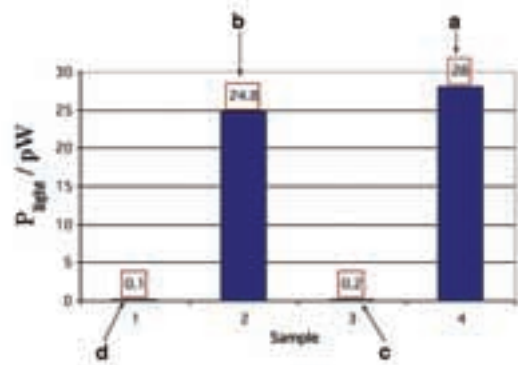


**ציור 7:** פעילות פוטואלקטרוכימית של ננו-חלקיקי CdS על פני אלקטרודה בהפעלה או בעיכוב של האנזים אצטילכולין אסטראז. למעלה: מנגון הפעילות הפוטואלקטרוכימית של המערכת. למטה: עצמות זרמי הארה במערכת: (a) בנוכחות תיאואצטילכולין (8)  $1 \times 10^{-2} M$ ; (b) בנוכחות תיאואצטילכולין (8)  $1 \times 10^{-3} M$  והמעכב (9)  $1 \times 10^{-5} M$ ; (c) בנוכחות תיאואצטילכולין  $1 \times 10^{-2} M$  לאחר שטיפת המעכב מן המערכת.

אצטילכולין משמש רכיב כימי חשוב בהפעלת המערכת העצבית בגוף, ופירוקו על ידי האנזים אצטילכולין אסטראז משמש אות להפסקת פעולת העצב. עיכוב של האנזים אצטילכולין אסטראז, למשל על ידי חומרי לחימה כימיים, יגרום תגובות עצביות בלתי רצוניות ובלתי מבוקרות המובילות למוות. תופעת העיכוב של האנזים הזה באמצעים ביואלקטרוניים תוכל לשמש אפוא אמצעי לזיהוי מהיר של חומרי לחימה כימיים. באופן זה עוגנו לאלקטרודה ננו-חלקיקים של המוליך-למחצה CdS (בגודל 3.5nm), ולחלקיקים אלו נקשר קוולנטית האנזים אצטילכולין אסטראז. החומר תיאואצטילכולין (8) מהווה סובסטרט לאנזים ועובר הידרוליזה לתיאוכולין ואצטאט. תוצר התגובה האנזימטית, תיאוכולין, מפעיל את הפעילות הפוטואלקטרוכימית של חלקיקי המוליך-למחצה. בהקרנת המערכת המוליך-למחצה מעורר, ונוצר הצמד

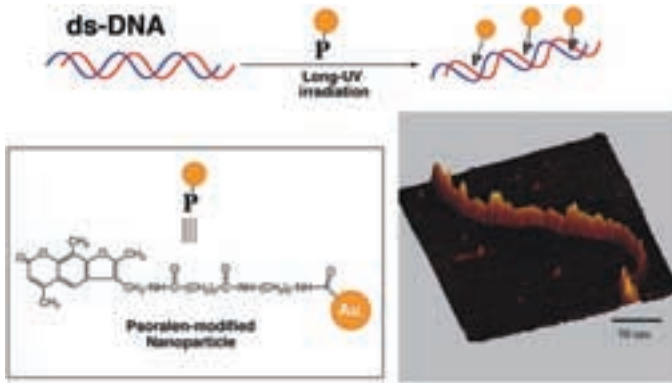
לאלקטרודה מאפשר את השידור הכימולומינסצנטי לקיום תהליך הטלומריזציה. חיזור אלקטרוכימי של יחידות הקינון גורם להיווצרות מי-חמצן, אשר בנוכחות לומינול (6) והאנזים HRP גורמים לפליטת אור. בנוכחות מגנט חיצוני מסובבים את החלקיקים המגנטיים על פני האלקטרודה, תהליך הגורם לטרנספורט של הלומינול ומי-החמצן, לאלקטרודה בכוחות קונבקציה, דבר המביא לידי הגברת עצמת האור הנפלט מן המערכת. בשיטה זו הצלחנו לאתר את הטלומראז שמקורו ב-10<sup>2</sup>-20 תאים סרטניים.

ציור 6 מציג את עצמת האור הנפלט בחישת הטלומראז שמקורו ברקמות סרטניות של שני סוגים של סרטן הריאה. לצורך השוואה ניסיונות הבקרה נעשים על רקמות לא-סרטניות. הרגישות הגבוהה באנליזת הטלומראז מקורה בקיומן של כמה תגובות עוקבות המגבירות את פעילות האנזים, ובהן תהליך הטלומריזציה, התהליכים האלקטרוקטליטיים והביוקטליטיים הגורמים לפליטת אור, ובייחוד סיבוב החלקיקים המגנטיים על פני האלקטרודה. השיטה הרגישה לאיתור תאים סרטניים היא שיטה מבטיחה מבחינה טכנולוגית כגישה לזיהוי תאים סרטניים בשיטות לא חודרניות (למשל, זיהוי סרטן המעי בצואה, סרטן דרכי השתן בשתן וסרטן הריאה בליחה). השיטה המוצגת להגברת תהליכי הכרה ביולוגיים על חלקיקים מגנטיים פונקציונליים היא שיטה כללית ורחבה, ויושמה בהצלחה לחישת אינטראקציות אנטיגן-נוגדן וזיהוי DNA.



**ציור 6:** עצמת אור משודרת בחישה של (a) תאי סרטן מ-*lung adenocarcinoma*, (b) תאי סרטן מ-*epithelial carcinoma*, (c) תאים נורמליים מריאה, (d) תאי עור נורמליים

גילוי תכונות קוואנטיות לחומרים בגודל ננומטרי (כדוריות, צינוריות וכו') - המתבטאות בתכונות אלקטרוניות, פוטופיזיקליות וקטליטיות ייחודיות - הוביל בשנים האחרונות לפיתוח תחום הננו-ביואלקטרוניקה. לחומרים ביולוגיים כגון אנזימים, נוגדנים ו-DNA ממדים ננומטריים הדומים לממדי החומרים המשמשים את תחום הננוטכנולוגיה. טבעי אפוא ששילוב החומרים הסינתטיים והחומר הביולוגי ייצור חומרי כלאיים חדשים בעלי תכונות ופונקציות אלקטרוניות ופוטוניות חדשות. למשל, השתלת ננו-חלקיק של זהב (בגודל 1.2nm), שאליו מקובעת באופן כימי



**ציור 8:** יצירת חוט ננו-חלקיקי זהב על פני תבנית *polyA/polyT* של DNA (למעלה). תמונת AFM של חוט חלקיקי הזהב (מימין למטה).

בניית התקנים ננומטריים פונקציונליים, כגון טרנזיסטורים, תדרוש מאתנו לצמד חוטים מוליכים עם ננו-חלקיקים של מוליכים-למחצה בצורה מאורגנת, תוך חיבור המערך הננומטרי לעולם המקרוסקופי. כבר בשלב זה אנו יודעים 'לגדל' חומצות נוקליאיות על פני מוליכים-למחצה באמצעות תאים סרטניים. יצירת חוטים מוליכים על פני יחידה מבנית זו תהיה הבסיס לננו-טרנזיסטורים המבוססים על תבנית של חומר ביולוגי.

בסקירה זו הוצגו כמה היבטים של תחום הביואלקטרוניקה ויישומם העתידי בפיתוח ביוסנסורים, תאי-דלק ביולוגיים ויצירת התקנים פונקציונליים בממדים ננומטריים. לפנינו נושא מחקרי חדש עם אתגרים מדעיים רבים: זיהוי אלקטרוני/אופטו-אלקטרוני של אירועי הכרה ביולוגיים יחידים, יצירת מערכים הכוללים מיליוני אתרים ננומטריים לחישה במקביל של גורמים כימיים וביולוגיים, יצירת התקנים ומכונות ממוזערות הניתנות להשתלה תוך-גופית, הרכבת מיקרו וננו-מכונות המבוססות על חומר ביולוגי ותכנון התקני אגירת מידע ומחשוב על בסיס החומר הטבעי – כל אלה מציגים מעט מן היעדים העתידיים. המאמץ הרבת-חומי בנושא, המשלב את מדעי הכימיה, הפיזיקה, הביולוגיה והחומרים, מבטיח הישגים מלהיבים לעתיד.

#### מראי מקום

1. a) I. Willner, Science, 298 (2002) 2407-2408.  
b) I. Willner and B. Willner, Trends Biotechnol., 19 (2001) 222-230.
2. I. Willner and E. Katz, Angew. Chem. Int. Ed., 39 (2000) 1180-1218.
3. A. Riklin, E. Katz, I. Willner, A. Stocker and A.F. Bückmann, Nature, 376 (1995) 672-675.
4. I. Willner, V. Heleg-Shabtai, R. Blonder, E. Katz, G. Tao, A.F. Bückmann and A. Heller, J. Am. Chem. Soc., 118 (1996) 10321-10322.
5. a) E. Katz, I. Willner and A.B. Kotlyar, J. Electroanal. Chem., 479 (1999) 64-68.  
b) E. Katz, A.F. Bückmann and I. Willner, J. Am. Chem. Soc., 123 (2001) 10752-10753.
6. F. Patolsky, E. Katz and I. Willner, Angew. Chem. Int. Ed., 41 (2002) 3398-3402.
7. a) F. Patolsky, Y. Weizmann, E. Katz and I. Willner, Angew. Chem. Int. Ed., (2003) in press.  
b) Y. Weizmann, F. Patolsky, E. Katz and I. Willner, J. Am. Chem. Soc., (2003) in press.  
c) Y. Weizmann, F. Patolsky, E. Katz and I. Willner, submitted for publication.
8. Y. Xiao, F. Patolsky, E. Katz, J.F. Hainfeld and I. Willner, Science 299 (2003) 1877-1881.
9. V. Pardo-Yissar, E. Katz, J. Wasserman and I. Willner, J. Am. Chem. Soc., 125 (2003) 622-623.
10. I. Willner, F. Patolsky and J. Wasserman, Angew. Chem. Int. Ed., 40 (2001) 1861-1864.

אלקטרוני-חורון בפסי ההולכה והערכיות בהתאמה. אספקת אלקטרונים לפס הערכיות מתיאוכולין הנוצר בתהליך הביוקטליטי גורמת לייצוב האלקטרונים בפס ההולכה, תהליך המאפשר העברה לאלקטרודה תוך יצירת זרם הארה. בנוכחות החומר (9) המשמש מעכב (Inhibitor) לאנזים ומדמה חומר לחימה כימי, הפעילות הביוקטליטית של האנזים מעוכבת, וזרם הארה יורד בהתאם. שטיפת המעכב מן המערכת משחזרת את זרם הארה במערכת. באופן זה זרמי הארה במערכת הביואלקטרונית משמשים מדד לקיומו של מעכב לאנזים אצטילכולין אסטראז.

פן חשוב נוסף של ננו-ביואלקטרוניקה הוא יישום המרכיב הביולוגי כתבנית פעילה להרכבת חומרים סינתטיים במבנה ננומטרי. תכונות הקישור של החומר הביולוגי המתבטאות בספציפיות ובקבועי קישור גבוהים, כגון היכולת לעשות מודיפיקציות סינתטיות על החומר הביולוגי לבקרת תכונות הקישור, יוצרים תבניות (templates) לקיבוע מכוון ומבוקר של החומרים הסינתטיים במבנה ננומטרי. את התכונות הקטליטיות של החומר הביולוגי אפשר לנצל לבניית החומר הסינתטי או לשכפולו על פני התבנית, ובכך לארגן מכונות ביוקטליטיות לייצור ננו-חומרים. חומצות נוקליאיות, ובייחוד DNA, הן חומר ביולוגי אידאלי שיוכל לשמש תבנית להכנת ננו-חומרים. היכולת להכין באופן מלאכותי חומצות נוקליאיות באורכים ובצורות מגוונות וכן הקוד המוטבע במבנה ה-DNA על פי סדר הבסיסים הנוקליאוטידיים יוצרים תבניות ביולוגיות עם מבנה גאומטרי מוגדר ואפשרות לסינתזה של ננו-חומרים המכוונת על ידי סדר הבסיסים על פני תבנית ה-DNA (Addressability). הקישור הספציפי של אינטרקלאטורים ל-DNA דרגדילי וקישור יוניים ליחידות הפוספט של החומצה הנוקליאית מאפשרים הכוונת רכיבים סינתטיים לתבנית ה-DNA או יצירת חומרים פעילים על פני ה-DNA העשויים לשמש חומרי מוצא לבניית הננו-חומרים. כמו כן קיימים אנזימים מגוונים המבצעים תהליכים קטליטיים על DNA, למשל ליגזיה של חומצות נוקליאיות (Ligase), שכפול DNA (Polymerase) או חיתוך ספציפי של DNA (Endonucleases). ביוקטליטורים אלו הם כלי עבודה להרכבה, חיתוך ושכפול התבניות. יתר על כן, היווצרות קומפלקסים ספציפיים בין DNA לפרוטאינים מאפשרת היווצרות 'ננו-תבניות' במערך דו-ממדי ותלת-ממדי מגוון. ואכן בשנים האחרונות נעשה מאמץ מחקרי ליישום DNA כתבנית ליצירת ננו-חומרים מוליכים. הכוונת ננו-חלקיקי זהב לתבנית DNA נעשתה במעבדתנו<sup>10</sup> כמוצג בציור 8. הנגזרת האמינית של האינטרקלטור פסוראלן עוגנה קולונטית לננו-חלקיקי זהב בגודל 1.2nm. הפסוראלן הוא אינטרקלטור סלקטיבי לצמדי הבסיס T-A, תכונה שבה נעשה שימוש כדי לקשור באינטראקציות סופראמולקולריות את האינטרקלטור המסומן בחלקיקי הזהב ל-DNA הדו-רגדילי polyA-polyT. כדי לעגן קולונטית את חלקיקי המתכת למטריצת ה-DNA הוקרנה המערכת באור UV לביצוע ציקלואדיציה  $2\pi+2\pi$  בין יחידות הפסוראלן ליחידות התימין. ציור 8 מציג את מבנה החוט הנוצר, המכיל את חלקיקי הזהב, בהדמיית מיקרוסקופ כוח סורק. תמונה זו מלמדת על היכולת ליישם את עקרונות הסינתזה הכימית לבניית מבנים ננומטריים על מולקולות תבנית ביולוגיות.