

固态纳米孔中 DNA 分子再捕捉的探测和分析

胡颖^①, 周智^①, 单欣岩^①, 陆兴华^{①②*}

① 中国科学院物理研究所, 北京 100190;

② 量子物质科学协同创新中心, 北京 100190

* 联系人, E-mail: xhlu@iphy.ac.cn

国家重点基础研究发展计划(2012CB933002)、中国科学院战略重点研究项目(B)(XDB07030100)、中国科学院“百人计划”和低维量子物理国家重点实验室开放研究基金(KF201201)资助

基于纳米孔的单分子测控技术有望为实现廉价而快速的个体基因测序提供关键的物理基础. 固态纳米孔因其与现代微加工技术兼容及可实现器件高度集成而尤其受到关注. 然而, 利用固体纳米孔实现单个DNA分子的测序目前仍有几个关键的困难需要克服. 其一即为单个DNA分子在纳米孔中运动的控制. 通过对单个DNA分子的再捕捉可以揭示其在纳米孔中的动力学特征, 并且通过进一步发展该技术将有望在碱基分辨中显著提高信噪比.

本文着重研究了DNA分子在基于氮化硅的固态纳米孔再捕捉过程中的规律. 实验以10 kbp的双链DNA分子为研究对象. 分子在1 mol/L 的氯化钾溶液中受到电场力的作用, 穿过厚度为40 nm, 直径为5 nm的氮化硅孔洞. 通过对大量分子穿过纳米孔而引起的电流特性的分析, 可以得知单个DNA分子穿过纳米孔的时间大约为0.3 ms, 造成的阻孔电流约为0.1 nA. 根据这些数值, 我们设定合适的参量以触发单个DNA分子的再捕捉实验. 图1(a)显示了当驱动电压在 ± 120 mV转换过程中电流的变化以及延迟时间设为2 ms时典型DNA再捕捉的信号. 图1(b)是对2 ms延迟时间下, 大量再捕捉分子返回时间的统计分布. 通过数值

模拟(虚线), 可以很清楚地显示出不同的延迟时间下, 分子再捕捉过程中的动力学规律. 分子的平均返回时间会随着延迟时间的增加而增长. 同时, 在电流图中还发现, 当驱动电压变化时会出现持续约几个毫秒的瞬态电流. 这一瞬态电流对实验有很大的影响, 它一方面使数据采集设备饱和, 出现记录的空白区, 另一方面也阻碍了对快速返回分子的再次捕捉, 使得连续的DNA乒乓运动不能持续较长时间. 我们定义瞬态电流使数据采集设备饱和的空白区为禁止时间, 它可以通过等效电路分析和有限元模拟的方法计算得出. 通过COMSOL对3种常用纳米

孔材料的模拟计算, 可以得知膜电容在纳米孔充放电过程起到了主要作用. 瞬态电流还影响到DNA分子的运动. 由于溶液中的电场与电流同步变化, 瞬态电流的出现意味着一个瞬态的强电场产生. 瞬态强电场使得刚刚穿过纳米孔的分子被有效地拉回. 因此, 在有明显瞬态电流的DNA再捕捉实验中, 可以观察到DNA返回纳米孔的时间比理论预测的要早(图1(b)). 这一规律在之前的研究中一直被忽略或没有正确解释. 除此之外, 本研究还发现瞬态电流的衰减时间常数比理论预期的要长, 并通过电容的介电吸收对这一现象给出了合理解释.

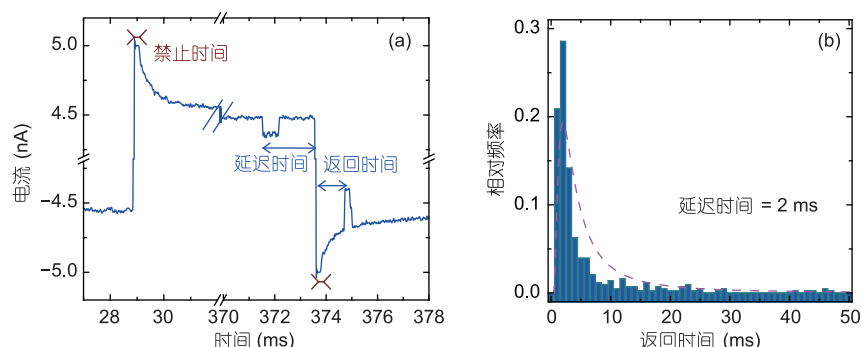


图1 (网络版彩色)(a) DNA分子返回纳米孔的典型事件和(b)返回时间的统计分布

全文见: Hu Y, Zhou Z, Shan X Y, et al. Detection and analysis of DNA recapture through a solid-state nanopore. Chin Sci Bull, 2014, 59: 4953–4959, doi: 10.1007/s11434-014-0662-2