

Реализация логической функции ДА на основе наночастиц и ДНК-интерфейсов

А.В. Васильева¹, В.Р. Черкасов¹, М.П. Никитин^{1,2}

¹Московский Физико-Технический Институт (государственный университет)

²Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук

В наши дни активно развиваются системы направленной доставки лекарственных средств – «умные» носители, увеличивающие специфичность действия переносимого препарата, регулирующие кинетику его высвобождения и улучшающие его биодоступность. Большой интерес для терапии широкого класса заболеваний представляет использование в этой области биокомпьютинга, то есть создание молекулярных систем, реагирующих не на один внешний фактор для высвобождения лекарства, а на их логическую комбинацию [1].

Недавно коллективом нашей лаборатории был предложен подход к конструированию носителей для активной доставки лекарств, способных проанализировать в качестве входного сигнала сложную логическую комбинацию молекул. В частности, была продемонстрирована реализация полного набора логических функций на основе белковых интерфейсов [2].

Целью представленной работы была разработка таких конструкций на основе ДНК-интерфейсов. Использование олигонуклеотидов делает систему ещё более универсальной: эффективность ДНК-конструкций для сложной обработки сигналов и доставки лекарств уже была показана на примере гибридных каскадов [3] и так называемого «ДНК-оригами» [4]. Более того, ДНК-аптамеры позволяют анализировать как олигонуклеотиды, так и белки или малые молекулы.

В данной работе была создана модельная система, которая представляет из себя комплекс из микро- и наночастиц, самособирающийся за счёт специфических ДНК-взаимодействий. В основе конструкции находится «центральная частица» - магнитная микросфера, на поверхности которой иммобилизованы биотин (модельный переносимый белок) и олигонуклеотиды интерфейса. Биотин стерически экранируется золотыми наночастицами, взаимодействующими с системой с помощью ДНК-интерфейса. В случае наличия в растворе специфической комбинации входных веществ, взаимодействующих с интерфейсом, золотые частицы диссоциируют, и биотин становится доступным для взаимодействия с частицами-мишенями. В свою очередь, частицы-мишени способны сигнализировать о своём присутствии на поверхности центральных частиц за счёт ферментативной реакции, продукт которой регистрируется как выходной сигнал системы.

Для первичного подбора условий конъюгаций и работы с комплексами была исследована описанная система с простейшим вариантом ДНК-интерфейса логической функции ДА. Также, с целью доказательства универсальности системы по отношению к типу детектируемых молекул, простейший интерфейс был выполнен с помощью аптамеров и была показана его эффективность как логической функции ДА с низкомолекулярным входным сигналом – молекулой аденозинтрифосфата.

Были теоретически разработаны и исследованы несколько различных вариантов ДНК-интерфейса для функции ДА, продемонстрировавших разную эффективность. На основе данных о работе этих систем сделаны выводы о корректности теоретического моделирования олигонуклеотидных интерфейсов для наночастиц.

Также для логической функции ДА были реализованы два принципиально разных ДНК-интерфейса, допускающих конструирование на их основе более сложных логических функций.

Литература

- [1] *Evans A.C. [et al.] Biocomputing nanoplatfoms as therapeutics and diagnostics // J Control Release. 2016. V. 240. P. 387–393.*
- [2] *Nikitin M.P. [et al.] Biocomputing based on particle disassembly // Nat. Nanotechnol. 2014. V. 9. P. 716–722.*

- [3] *Srinivas N. [et al.]* On the biophysics and kinetics of toehold-mediated DNA strand displacement // *Nucleic Acids Res.* 2013. V. 41(22). P. 10641-58.
- [4] *Douglas S.M. [et al.]* A Logic-Gated Nanorobot for Targeted Transport of Molecular Payloads // *Science.* 2012. V. 335(6070). P. 831-4.