

УДК 577.2

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ САМОСОБИРАЮЩИХСЯ СТРУКТУР НА ОСНОВЕ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

Обзор

© 2015 М.Н. Рудченко¹, А.А. Замятин (мл.)^{2,3*}

¹ *Research Division, Hospital for Special Surgery, 535E 70th Street, USA, 10021 New York; fax: +212(774)70-99, E-mail: rudchenkom@hss.edu*

² *Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, НИИ молекулярной медицины, 119991 Москва; факс: +7(495)622-9632, электронная почта: zamyat@genebee.msu.ru*

³ *Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, 119991 Москва*

Поступила в редакцию 03.12.2014

Центральная догма молекулярной биологии определяет нуклеиновым кислотам ключевые функции хранения и реализации генетической информации в любой живой клетке. Однако особенности нуклеиновых кислот не ограничиваются лишь только свойствами, обеспечивающими процессы матричных биосинтезов. Исследования ДНК и РНК выявили уникальные особенности этих полимеров, способных, используя в том числе принципы комплементарности, образовывать разнообразные пространственные структуры. В данном обзоре рассматриваются различные самособирающиеся структуры на основе нуклеиновых кислот, применение ДНК и РНК при создании наноматериалов, молекулярных автоматов и наноустройств. Можно ожидать, что результаты этих разработок в скором будущем станут основой при создании новых диагностических систем и лекарственных средств нового поколения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДНК, РНК, комплементарность, аптамеры, рибозим, дезоксирибозим, молекулярные вычисления, молекулярный автомат.

Нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК) являются обязательными компонентами всех живых клеток. В соответствии с центральной догмой молекулярной биологии, основной функцией ДНК является хранение генетической информации, в то время как основной функцией РНК является ее реализация [1]. Являясь носителями генетической информации, ДНК и/или РНК также входят в состав всех вирусов и мобильных генетических элементов.

Нуклеиновые кислоты состоят из мономеров (дезоксирибонуклеотидов или рибонуклеотидов), соединенных друг с другом фосфоди-

эфирными связями. Структурные различия дезоксирибонуклеотидов и рибонуклеотидов, соответственно, определяют различия в структурах и свойствах образуемых на их основе полимеров. Так, например, ДНК свойственна значительно более высокая температура плавления, чем РНК. Кроме того, ДНК является более химически стабильной молекулой. В то же время молекулы РНК способны образовывать большее разнообразие пространственных структур, чем ДНК [2, 3]. Открытие Уатсоном и Криком двойной спирали ДНК положило начало для дальнейших интенсивных исследований в области физико-химической биологии нуклеиновых кислот. Эти исследования выявили в том числе и то, что двуцепочечные РНК или хотя бы двуцепочечные участки в молекулах РНК присутствуют почти у всех живых организмов. Кроме того, двуцепочечная РНК может образовываться в клетке в качестве продукта синтеза вирусной РНК. Образование в клетке двуцепочечных участков РНК индуцирует процессы РНК-ин-

Принятые сокращения: ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; РНК – рибонуклеиновая кислота; тРНК – транспортная РНК; РНКазы – рибонуклеазы; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; с-Met – рецептор фактора роста гепатоцитов; SELEX (systematic evolution of ligands by exponential enrichment) – систематическая эволюция лигандов экспоненциальным обогащением; CD (cluster of differentiation) – кластер дифференцировки.

* Адресат для корреспонденции.

терференции, которые являются одним из базовых защитных механизмов клетки от мобильных генетических элементов, приводящих к деградации РНК-мишени. Такой принцип широко используется эукариотическими клетками не только для защиты от вирусных патогенов, но и для обеспечения регуляции экспрессии собственных генов с помощью механизмов посттранскрипционного умалчивания генов [4–5].

РНК у представителей всех царств живых организмов содержит относительно высокое количество неканонических оснований [6–7]. В соответствии с информацией, содержащейся в базе данных модификаций РНК (RNA Modification Database, RNAMDB), к настоящему моменту известно более чем 100 модифицированных оснований, встречающихся в природных РНК [7]. Образование неканонических оснований в молекулах РНК в результате посттранскрипционных модификаций, обладающих уникальными физико-химическими свойствами, дополнительно расширяет структурно-функциональные свойства этих полимеров [6, 8–9].

Исследования, посвященные структурно-функциональным свойствам обнаруженных в природе нуклеиновых кислот, в первую очередь, молекул РНК, включая и проявление ими энзиматической активности, привело к появлению гипотезы, названной «мир РНК», предполагающей этап возникновения жизни на Земле, в ходе которого конгломераты молекул рибонуклеиновых кислот выполняли как функцию хранения генетической информации, так и катализ химических реакций [10–11].

Структурные особенности ДНК и РНК, в частности, способность нуклеотидов образовывать между собой водородные связи и формировать комплементарные комплексы, позволяют этим молекулам выполнять функции, отличные от хранения и реализации биологической информации. Особенно перспективным является использование нуклеиновых кислот в качестве наноматериалов и наноустройств в биотехнологии. Наноматериалы на основе нуклеиновых кислот представляют собой молекулы, способные собираться в высокомолекулярные комплексы, образуя устойчивые структуры. Данный обзор рассматривает различные самособирающиеся структуры на основе нуклеиновых кислот и их возможные практические применения.

АПТАМЕРЫ

Одно из перспективных прикладных направлений исследований нуклеиновых кислот — это применение молекул РНК и ДНК в качестве

аптамеров — молекул, способных специфично связываться с молекулой-мишенью, выполняя таким образом функции лигандов или рецепторов [12–14]. Термин аптамер происходит от латинского слова *aptus*, что означает «подходящий», и греческого слова *μερος*, что означает «часть». Таким образом, аптамерами стали называть небольшие одноцепочечные молекулы ДНК или РНК, которые способны образовывать сложные трехмерные структуры. Такие пространственные структуры определяют основное свойство аптамеров — проявление высокоспецифичной избирательности при взаимодействии с молекулами-мишенями. Обычно перспективные кандидаты для аптамеров отбираются с помощью методики SELEX (systematic evolution of ligands by exponential enrichment), которая была предложена в 1990 г. сразу двумя независимыми группами исследователей [15–16]. Эта методика основана на экспоненциальном обогащении потенциальных лигандов из библиотеки случайных последовательностей синтетической РНК или ДНК. Для отбора оптимальной последовательности аптамера синтетическую смесь олигонуклеотидов (библиотеку) инкубируют совместно с интересующей молекулярной мишенью. При этом олигонуклеотиды, не способные взаимодействовать с мишенью, отмываются, в то время как олигонуклеотиды, способные к специфичному взаимодействию — амплифицируются. Процедуру повторяют несколько раз, и, в результате, становится возможным получить смесь, содержащую небольшое количество олигонуклеотидов, обладающих высоким сродством к интересующей мишени. После завершения обогащения библиотеки остается лишь определить нуклеотидные последовательности отобранных олигонуклеотидов и синтезировать их в количествах, необходимых для проведения функциональных тестов [17–18].

В силу своей природы аптамеры, в первую очередь, нашли свое применение в исследованиях взаимодействий белков с нуклеиновыми кислотами [19]. Кроме того, к настоящему времени созданы аптамеры, способные специфично распознавать патогенные для человека бактерии и одноклеточные организмы (*Salmonella enteritidis* и *Trypanosoma cruzi*). Такие аптамеры могут быть использованы в качестве сенсоров, с помощью которых можно выявлять чрезвычайно низкие концентрации патогенных клеток [20–21]. На основе ДНК создан аптамер, связывающий и ингибирующий тромбин, который, таким образом, является перспективным кандидатом для создания нового поколения лекарственных препаратов, обладающих фармакологической активностью антикоагулянтов прямо-

го действия [22]. Были созданы аптамеры на основе ДНК, способные распознавать глюкозу [23]. Такие аптамеры могут найти широкое применение в диагностике и лечении сахарного диабета [24–25]. Созданы аптамеры, которые способны специфично связываться с определенными белками на клеточной поверхности [26–27]. Показано, что т.н. биспецифичные аптамеры на основе ДНК, которые способны, с одной стороны, связываться с рецептором CD16 α больших гранулярных цитотоксических лимфоцитов, а также обладающие сродством к с-Met, повышенная экспрессия гена которого часто выявляется во многих видах опухолевых клеток, способны стимулировать цитотоксический эффект [28].

В сравнении с иммуноглобулинами, аптамеры, как правило, являются более стабильными молекулами, а их небольшой размер обеспечивает лучшее проникновение в органы и ткани [29]. Обычно аптамеры обладают низкой токсичностью и иммуногенностью, что важно при создании новых лекарственных средств на их основе [29–30]. Таким образом, аптамеры являются перспективной основой для создания новых диагностических систем, лекарственных препаратов и сенсоров.

СТРУКТУРЫ И МАТЕРИАЛЫ

Методика SELEX безусловно является мощным экспериментальным инструментом, позволяющим относительно быстро отобрать наиболее перспективные последовательности ДНК или РНК, обладающие необходимыми свойствами. В то же время интенсивное развитие методов биоинформатики и молекулярного моделирования привело к тому, что в настоящий момент появились возможности направленного теоретического расчета для предсказания последовательностей ДНК или РНК, обладающих заданными структурными и функциональными свойствами [31]. Благодаря своим уникальным физико-химическим свойствам, ДНК может применяться при создании достаточно сложных наноразмерных структур и даже наномашин. Используя способность ДНК к формированию двойных спиралей за счет комплементарных взаимодействий, можно на основании расчетов предсказывать способность определенной молекулы ДНК самособирается в сложные пространственные структуры [32–33].

Одной из первых работ, посвященных построению трехмерных фигур на основе нуклеиновых кислот, стала работа под руководством Надриана Симана, в которой в 1991 г. было описано

конструирование куба, ребра которого были представлены двойной спиралью ДНК [32]. Такой куб стало возможным получить в процессе самосборки трех комплементарно взаимодействующих между собой дезоксирибоолигонуклеотидов, которые в начале собирались в пространственные структуры, образующие вершины куба, а также части трех граней (рис. 1, а). При этом в таких структурах оставались свободными т.н. «липкие концы», которые на следующем этапе самосборки, взаимодействуя друг с другом, приводили к образованию куба (рис. 1, б). Для стабилизации куба на финальной стадии была использована ДНК-лигаза для фиксации финальной структуры ковалентными связями. В дальнейшем, на основе ДНК были созданы и другие геометрические фигуры, такие как треугольники, октаэдры и др. (рис. 1, в) [34–35].

В 2000 г. Эрик Уинфри предложил использовать молекулы ДНК для создания плитки, которая могла бы быть использована при практическом применении плиточной теории Ванга [36–37] с целью управления процессами кристаллизации. С помощью молекул ДНК были созданы плитки для сборки двумерных поверхностей, а также для сборки более сложных трехмерных структур (рис. 1, г). С помощью такой плитки появилась возможность конструировать более сложные пространственные структуры, например, структуры, схожие с микротрубочками (рис. 1, д) [38–39].

Одной из недавно опубликованных работ, посвященных достижениям в области создания сложных пространственных наноструктур на основе ДНК, является работа П. Ротемунда [40]. В этой работе был предложен термин ДНК-оригами по аналогии с оригами — древней японской традицией конструирования трехмерных фигурок из обыкновенных листов бумаги. В качестве основы для ДНК-оригами автор использовал одноцепочечную кольцевую ДНК фага M13 (длиной 7249 нуклеотидов) (рис. 2). В раствор с этой молекулой добавляли олигонуклеотиды, синтезированные таким образом, что части одного олигонуклеотида комплементарно взаимодействовали одновременно с двумя участками ДНК фага, в результате чего образовывались изгибы основной цепи ДНК фага, приводящие к самосборке сложной двумерной структуры (рис. 2).

Позднее группа исследователей из института Скриппса, используя метод Ротемунда, опубликовала методику сборки трехмерного ДНК-оригами [41]. Процесс сборки трехмерных структур из плоских поверхностей авторы проводили поэтапно. В соответствии с методом Ротемунда, одноцепочечная молекула ДНК, имеющая самокомплементарные участки, самособиралась в

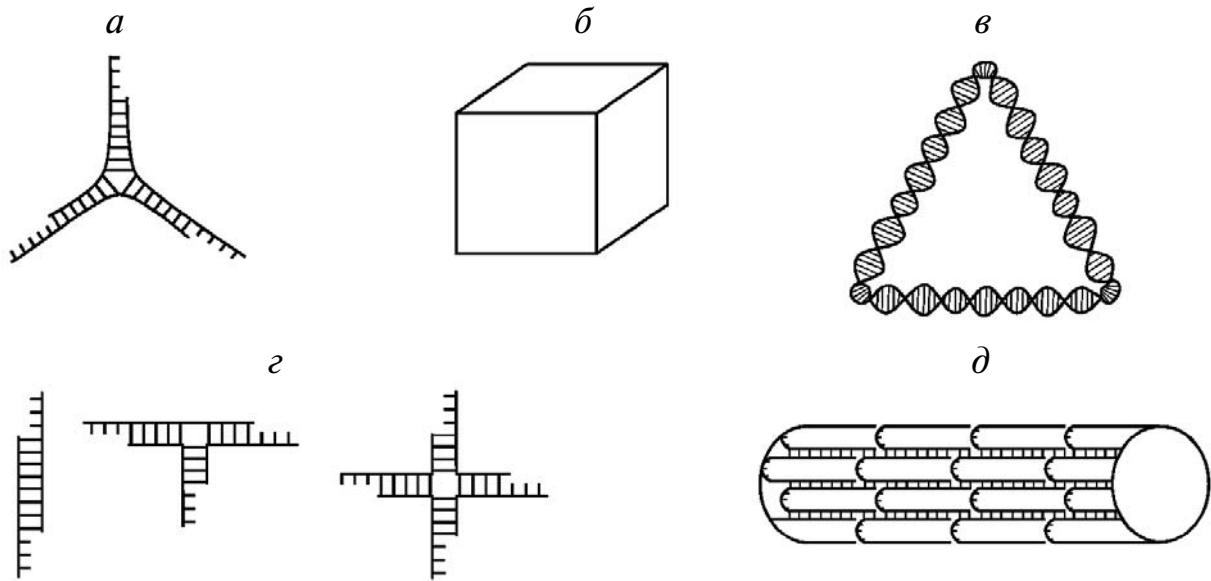


Рис. 1. Создание пространственных структур на основе ДНК. *a* – Самосборка олигонуклеотидов в структуру, содержащую вершины и три части граней куба; *б* – схема куба, собранного из дезоксирибоолигонуклеотидов; *в* – схема треугольника, собранного из дезоксирибоолигонуклеотидов; *г* – схематическое изображение различных плиточных элементов, собранных из дезоксирибоолигонуклеотидов; *д* – схема микротрубочки, собранной из молекул ДНК. Длинными широкими линиями обозначены нуклеотидные последовательности ДНК; короткими перпендикулярными линиями – водородные связи, соединяющие нуклеотиды в соответствии с принципом комплементарности

двумерную структуру, образующую развернутый октаэдр. На следующем этапе авторы добавляли двуцепочечные олигонуклеотиды, которые взаимодействовали с образованными октаэдрами таким образом, что двумерные плоские структуры собирались в объемные фигуры [42]. В дальнейшем была разработана специальная программа *caDNAo* для конструирования трехмерных структур на основе ДНК [43]. Данная программа позволяет правильно расположить последовательности нуклеотидов для дальнейшего использования при самосборке, а также подобрать необходимые олигонуклеотиды для самосборки цепей ДНК в пространственные фигуры.

ПОДВИЖНЫЕ МОЛЕКУЛЫ

Уникальные свойства ДНК нашли свое применение при создании движущихся объектов, которые из-за своих сверхмалых размеров (менее 10 нм) правомерно назвать нанороботами. Такие роботы представляют из себя молекулу или группу молекул, способных передвигаться, а также взаимодействовать с другими наноразмерными объектами [44–46].

Роботы, сконструированные на основе дезоксирибонуклеиновых кислот, было предложено называть ДНК-нанороботами. Наноробот,

разработанный в лаборатории Нилса Пирса, был образован с помощью двух одноцепочечных ДНК, которые, частично взаимодействуя между собой, образовывали двухцепочечную структуру (тело робота), в то время оставшиеся не комплементарные друг другу 5'-концевые участки оставались свободными, образуя «липкие концы» (ноги робота) [47]. Передвижение подобного

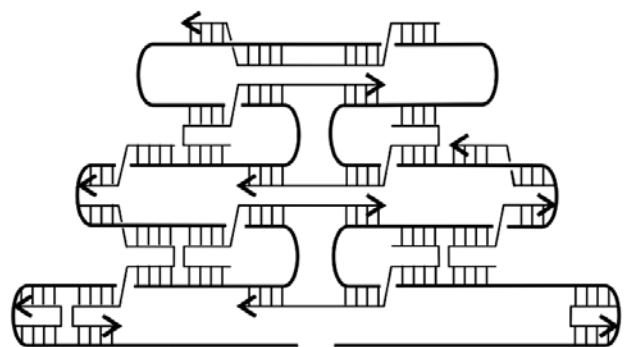


Рис. 2. ДНК-оригами Ротемунда, созданная на основе одноцепочечной кольцевой ДНК фага М13. Длинной широкой линией обозначена нуклеотидная последовательность ДНК фага М13, взятая в качестве основы для создания ДНК-оригами. Короткими стрелками обозначены олигонуклеотиды, взаимодействующие с участками ДНК фага, образующие ее изгибы (5'→3')

робота оказалось возможным по специальной поверхности, состоящей из одноцепочечной молекулы ДНК, с которой взаимодействовали частично комплементарные олигонуклеотиды, таким образом, что 3'-концевые участки этих олигонуклеотидов оставались свободными, создавая своеобразные «ступеньки» для передвижения ДНК-роботов (рис. 3). «Ноги робота» комплементарно взаимодействовали с частью «ступенек» поверхности. Далее в раствор добавляли олигонуклеотид с более высокой энергией связывания к «ступенькам», что приводило к вытеснению «ноги робота», после чего она, высвободившись, получала возможность для образования комплементарных взаимодействий со следующей «ступенькой», обеспечивая, таким образом, дальнейшее продвижение робота [47].

ЭЛЕМЕНТЫ КОМПЬЮТЕРОВ

Многие свойства ДНК, такие как автономия, способность к самосборке, а также возможность репарации могут применяться для решения математических задач. Таким образом, ДНК можно рассматривать не только в качестве носителя генетической информации или молекулы, обладающей уникальными структурно-функциональными свойствами, но и как структурный логический элемент, который может быть использован в вычислительных машинах [48–49].

Еще в 1959 г. Ричард Фейнман предложил использовать отдельные молекулы или атомы в качестве компонентов компьютера [50]. Вслед

за ним Том Хэд предложил использовать молекулы ДНК для хранения информации, а также в качестве логических элементов вычислительных машин при решении вычислительных задач [51–52]. А в 1994 г. была опубликована работа Адлемана, в которой описывается возможность использования свойств молекул ДНК для решения непростой математической задачи о поиске гамильтонова пути [53]. Адлеман на примере такой «задачи коммивояжера» впервые экспериментально показал возможность применения ДНК для решения математических задач, решив задачу «ориентированный граф», т.е. набор из семи вершин с n ребрами, соединяющими их, где нужно найти кратчайший путь (если он существует) от точки входа к точке выхода, который проходит через каждую точку только один раз [53–55]. При решении задачи автор использовал ДНК-олигонуклеотиды, которые представляли вершины. Ребра между вершинами были представлены также олигонуклеотидами, которые были частично комплементарными к участкам последовательностей сразу двух олигонуклеотидов, представляющих вершины. После образования комплементарных взаимодействий полученный дуплекс ДНК стабилизировался с помощью ДНК-лигазы. Ответ о кратчайшем пути был получен при анализе продуктов амплификации [53–55].

Позднее Оуянг и соавт., также используя ДНК, решили еще одну математическую задачу – «задачу о клике», где «клик» называется граф, в котором каждые две вершины соединены ребром [56–57]. Методы расчетов с применением

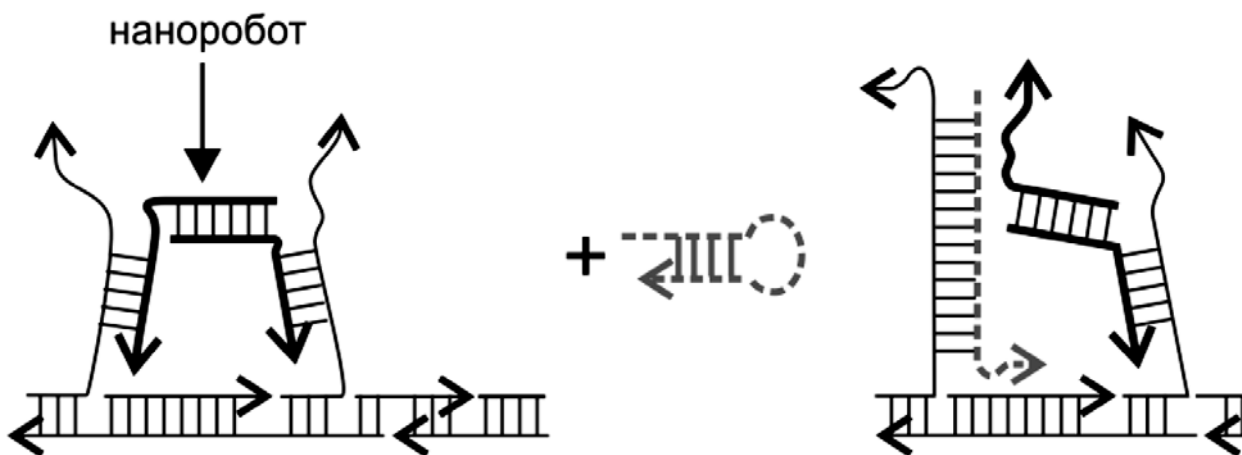


Рис. 3. Схематическое изображение передвижения наноробота, созданного на основе молекул ДНК. Стрелками обозначены нуклеотидные последовательности ДНК и их направление (5'→3'). Широкая линия обозначает двуцепочечную структуру наноробота («тело робота») со свободными 5'-концевыми участками («ногами робота»). Пунктирная линия обозначает олигонуклеотид, вытесняющий «ногу робота» и запускающий последовательность реакций, обеспечивающих продвижение наноробота

ДНК позволяют достаточно быстро получить ответ, что достигается относительной быстротой прохождения биохимических реакций. Кроме того, такие методы демонстрируют высокую эффективность и высокую скорость получения конечного результата в случае необходимости выполнения множества параллельных вычислений. С другой стороны, следует отметить, что при использовании ДНК для расчетов также имеются определенные ограничения. Например, чем больше вершин будет задано в «задаче коммивояжера», тем большее количество ДНК потребуется: если вершин будет 100, то общий вес молекул ДНК, необходимых для проведения вычислений и представляющих все возможные варианты, будет сопоставим с весом нашей планеты [58–59]. Тем не менее можно заключить, что работы с применением ДНК в вычислительных целях показывают то, что компьютеры на основе ДНК обладают высоким потенциалом и даже могут быть в некоторых случаях быстрее и эффективнее, чем электронные вычислительные машины, разработанные к моменту постановки этих экспериментов.

ФЕРМЕНТЫ

Еще в 1967 г. Крик, Везе и Оргель предположили, что молекулы РНК могут обладать каталитической активностью [60]. В начале 1980-х гг. открытие природных каталитических РНК (рибозимов) подтвердило эту гипотезу, опровергнув альтернативное мнение о том, что клеточными ферментами могут быть только белки или высокомолекулярные комплексы, содержащие в обязательном порядке белковый компонент [61–62]. Первым идентифицированным рибозимом стал самосплайсирующийся интрон большой субъединицы рибосомальной РНК *Tetrahymena thermophila* [63–64]. Другим примером рибозима является рибонуклеаза Р, участвующая в процессинге пре-тРНК у *E. coli* [65–66]. К рибозимам можно отнести и рибосомы [67].

Открытие природных рибозимов, во-первых, продемонстрировало принципиальную возможность того, что нуклеиновые кислоты могут обладать ферментативной активностью, а, во-вторых, стало основой для целого ряда работ, продолжающихся до сих пор, целью которых стало создание искусственных нуклеиновых кислот, обладающих каталитической активностью. Результаты, полученные при проведении таких работ, указывают на то, что рибозимы, как и ферменты белковой природы, способны осуществлять целый спектр ферментативных реакций. Получены рибозимы, обладающие по-

лимеразной активностью, способные катализировать синтез собственной нуклеотидной последовательности [68–72]. Были созданы рибозимы, обладающие активностью РНК-лигаз, способных катализировать процессы как внутримолекулярного, так и межмолекулярного лигирования РНК [73–74], а также РНКаз [63, 75]. Примером первого синтетического рибозима является рибозим R18, который является РНК-зависимой РНК-полимеразой, которая способна синтезировать комплементарную молекулу РНК длиной до 20 нуклеотидов [76].

Некоторые рибозимы разрабатывали с целью создания на их основе терапевтических препаратов [77]. Например, на основе искусственных рибозимов были созданы противовирусные препараты направленного действия. Хорошим примером является искусственный рибозим, способный специфично расщеплять РНК ВИЧ 1 в области гена *gag*. Использование такого рибозима в модельной бесклеточной системе приводило к снижению уровня вирусного антигена р24 на 98% [27, 78–79]. Однако, несмотря на достигнутые успехи в области молекулярной инженерии рибозимов, все молекулы РНК имеют один принципиальный недостаток, ограничивающий возможности их применения. Молекулы РНК относительно легко гидролизуются в щелочных условиях, а, самое главное, молекулы РНК расщепляются РНКазами, которые всегда присутствуют как в любой биологической жидкости, так и в любом биологическом материале [80]. Из-за этого молекулы РНК очень нестабильны в биологических системах. Эта проблема на сегодняшний день по-прежнему актуальна и до конца не решена. Поэтому отдельным направлением исследований в настоящее время является поиск способов стабилизации молекул РНК, в том числе рибозимов [81–84].

Ферментативной активностью может обладать не только РНК, но и ДНК. Однако, в отличие от рибозимов, природные молекулы ДНК, обладающие ферментативной активностью, до сих пор обнаружены не были. Первый дезоксирибозим, обладающий активностью РНКазы, был синтезирован в 1994 г. Брикером [85]. В 1997 г. Санторо и Джойс, используя метод селекции *in vitro* SELEX, получили олигодезоксирибонуклеотиды, способные катализировать расщепление РНК. К настоящему времени синтезированы молекулы ДНК, способные катализировать фосфорилирование ДНК и лигирование ДНК [86–87]. Следует отметить, что спектр известных на сегодняшний день ферментативных активностей дезоксирибозимов значительно уже, чем у рибозимов [88]. С другой стороны, как было сказано выше, дезоксирибозимы являются бо-

лее устойчивыми молекулами и не подвержены расщеплению РНКазами, что может являться определяющим фактором при создании ферментов на основе ДНК для их использования в живых системах, в том числе в качестве основ для создания терапевтических средств.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АВТОМАТЫ

Милан Стоянович и соавт. предложили использовать термин «молекулярные автоматы» для комплексов, образование которых зависит от комплементарных взаимодействий между составляющими эти комплексы молекулами ДНК. В его лаборатории был сконструирован молекулярный автомат для функционирования на клеточной поверхности как в клеточной культуре, так и на поверхностях клеток крови [89–90].

Для идентификации и исследования клеток крови часто используют уникальные белки, расположенные на клеточной поверхности, получивших название кластеров дифференцировки или CD. Для разных стадий клеточной дифференцировки набор таких белков является уникальным. Таким образом, определив точный набор белков CD, можно сделать вывод о стадии дифференцировки определенной клетки. Данная процедура получила название типирование клеток и обычно проводится с использованием антител к белкам CD [91]. В работе Стояновича использовали популяцию клеток Т лимфоцитов, на поверхности которых одновременно присутствовали два маркера. Для их однозначной идентификации в раствор с клетками добавляли «молекулярный автомат», состоящий из антител конъюгированных с олигонуклеотидами (рис. 4, олигонуклеотид 1 и 2, олигонуклеотиды 3 и 4), а также дополнительный олигонуклеотид, запускающий последовательность реакций замещения олигонуклеотидов (рис. 4, оли-

гонуклеотид 0). В результате за счет высокой энергии связывания одних олигонуклеотидов к другим происходит их последовательное вытеснение. Для визуализации реакций авторы использовали совместно флуорофоры и гасители флуоресценции, которые были ковалентно связаны с 3'-концевыми участками олигонуклеотидов (рис. 4). Взаимодействие олигонуклеотидов сближало флуорофор и гаситель, что приводило к исчезновению флуоресцентного сигнала, регистрируемого прибором для проточной цитофлуорометрии [89]. Типирование клеток с использованием конъюгатов моноклональных антител с олигонуклеотидами имеет безусловное преимущество перед стандартными методами, т.к. позволяет благодаря последовательности реакций замещения олигонуклеотидов в «молекулярном автомате» определять одновременно несколько маркеров на поверхности клетки, уменьшая число флуорофоров, необходимых при использовании стандартных методик. Особый интерес «молекулярные автоматы» на основе ДНК могут представлять для малоинвазивной медицинской диагностики, в частности, при выделении редких циркулирующих клеток крови, например опухолевых клеток [90]. Выделение определенных опухолевых клеток является необходимым для культивирования отдельных популяций *in vitro*, а также для проведения хромосомного, цитологического, генетического и других тестов.

«УМНЫЕ» ЛЕКАРСТВА

В 2004 г. Бененсон и Шапиро предложили использовать методы молекулярных вычислений с использованием ДНК для создания «умных лекарств» [92–94]. Термин «умные» лекарства (smart drugs) было предложено употреблять для обозначения терапевтических средств, которые после введения в организм способны

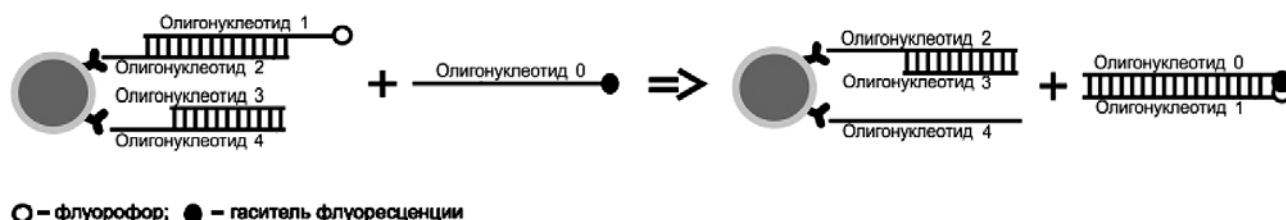


Рис. 4. Схема действия «молекулярных автоматов». Клетка с расположенными на ней мембранными маркерами обозначена заполненной окружностью. Линиями обозначены олигонуклеотиды, конъюгированные с антителами. Участки, соединенные вертикальными линиями, отображают комплементарные взаимодействия, образующиеся при взаимодействии олигонуклеотидов друг с другом. Описание последовательности реакций, запускаемой «Олигонуклеотидом 0», см. в тексте

сами диагностировать определенную патологию и только после этого проявлять терапевтическую активность [95]. В качестве первого шага для создания умного лекарства авторы предложили использовать созданный ими молекулярный автомат, способный распознавать рак предстательной железы [93]. В начале работы проводились *in vitro*. Основываясь на данных о том, что рак предстательной железы часто сопровождается повышением внутриклеточного уровня мРНК, кодирующей белок MDM2, авторы предложили молекулярный автомат на основе ДНК, состоящий из части комплементарной к мРНК MDM2, а также части, состоящей из антисмыслового олигонуклеотида «Облимерсен», который способен индуцировать развитие апоптоза в раковых клетках, ингибируя биосинтез антиапоптотического белка Bcl-2 [96]. При этом ДНК молекулярного автомата за счет самокомплементарных участков образовывала двуцепочечную структуру со свободным липким концом. При повышенном внутриклеточном уровне мРНК MDM2 такой молекулярный автомат Бененсона взаимодействовал с этой мРНК, что также запускало высвобождение одноцепочечного участка молекулярного автомата, представляющего из себя олигонуклеотид «Облимерсен», который индуцировал репрессию трансляции белка Bcl-2 [93].

Продолжая исследования, авторы продемонстрировали работу молекулярного автомата Бененсона следующего поколения уже в живых клетках, используя в качестве модели культуру клеток рака молочной железы MCF7 [97]. В этой работе молекулярный автомат на основе ДНК состоял из части, комплементарной к мРНК белка c-Myc, повышенная экспрессия гена которого характерна для клеток рака молочной железы, в то время как антисмысловая последовательность к мРНК Bcl-2 в этом случае была заменена на дезоксирибозим Dz13, который способен специфично расщеплять мРНК c-Jun, приводя в итоге к снижению количества этого онкогенного белка в клетке [98]. Таким образом, используя ДНК, состоящую из дезоксирибозима Dz13, и части комплементарной мишени c-Myc, авторы продемонстрировали работу прототипа «умного лекарства» направленного действия, свидетельствующую о перспективности применения нуклеиновых кислот с целью создания новых средств лечения онкологических заболеваний [97].

Исследования нуклеиновых кислот в качестве наноматериалов и наноустройств проводятся сравнительно недавно, в течение последних 20 лет, что говорит об относительной «молодости» этого научного направления. При этом нельзя не отметить, что теоретические основы для проведения этих исследований были заложены значительно раньше [50]. К настоящему моменту становятся очевидными основные тенденции развития этих исследований, а также перспективы практического применения полученных результатов. Результаты проведенных работ показывают, что существует возможность практического использования наноматериалов на основе нуклеиновых кислот при конструировании новых твердых материалов [99]. Одним из наиболее перспективных прикладных направлений применения уникальных самособирающихся структур на основе нуклеиновых кислот можно считать их использование в качестве сенсорных элементов, как в качестве аптамеров, так и в качестве ключевых компонентов систем для определения наборов поверхностных клеточных рецепторов, в том числе с целью последующего выделения редких популяций клеток крови. Важным направлением также является применение молекулярных автоматов на основе нуклеиновых кислот для создания диагностических систем и терапевтических препаратов нового поколения. Интересным и перспективным направлением можно считать создание «умных лекарств» для борьбы с различными заболеваниями, которые должны обладать высочайшей специфичностью, что будет приводить к снижению рисков возникновения побочных эффектов. Однако следует отметить, что большая часть разработок ведется с применением ДНК, а не РНК. Это объясняется тем, что проблема относительно низкой стабильности молекул РНК в биологических системах до сих пор не имеет приемлемого решения.

Несмотря на определенные ограничения в применении, разработка наноматериалов и наноустройств на основе нуклеиновых кислот является перспективным направлением в биотехнологии и медицине. Кроме того, подобные исследования позволяют лучше понять свойства биомолекул как в современном мире, так и на ранних этапах эволюции.

Авторы выражают благодарность М.А. Рубцову за полезные советы и критические замечания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Crick, F.H. (1970) Central dogma of molecular biology, *Nature*, **227**, 561–563.
- Watson, J.D., and Crick, F.H. (1953) Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid, *Nature*, **171**, 737–738.
- Fire, A., Xu, S., Montgomery, M.K., Kostas, S.A., Driver, S.E., and Mello, C.C. (1998) Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*, *Nature*, **391**, 806–811.
- Siomi, H., and Siomi, M.C. (2009) On the road to reading the RNA-interference code, *Nature*, **457**, 396–404.
- Higgs, P.G. (2000) RNA secondary structure: physical and computational aspects, *Q. Rev. Biophys.*, **33**, 199–253.
- Motorin, Y., and Helm, M. (2011) RNA nucleotide methylation, *Wiley Interdiscip. Rev. RNA*, **2**, 611–631.
- Limbach, P.A., Crain, P.F., and McCloskey, J.A. (1994) Summary: the modified nucleosides of RNA, *Nucleic Acids Res.*, **22**, 2183–2196.
- Wu, G., Yu, A.T., Kantartzis, A., and Yu, Y.T. (2011) Functions and mechanisms of spliceosomal small nuclear RNA pseudouridylation, *Wiley Interdiscip. Rev. RNA*, **2**, 571–581.
- Богданов А.А., Зиновкин Р.А., Замятнин А.А., мл. (2011) Редактирование РНК: нарушая догму, *Биохимия*, **76**, 1061–1063.
- Bernhardt, H.S. (2012) The RNA world hypothesis: the worst theory of the early evolution of life (except for all the others), *Biol. Direct.*, **7**, 23.
- Gilbert, W. (1986) Origin of life: The RNA world, *Nature*, **319**, 618.
- Кульбачинский А.И. (2006) Методы отбора аптамеров к белковым мишеням, *Успехи биологической химии*, **46**, 193–224.
- Shangguan, D., Li, Y., Tang, Z., Cao, Z.C., Chen, H.W., Mallikaratchy, P., Sefah, K., Yang, C.J., and Tan, W. (2006) Aptamers evolved from live cells as effective molecular probes for cancer study, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 11838–11843.
- Sampson, T. (2003) Aptamers and SELEX: the technology, *World Patent Information*, **25**, 123–129.
- Burke, D.H., and Gold, L. (1997) RNA aptamers to the adenosine moiety of S-adenosyl methionine: structural inferences from variations on a theme and the reproducibility of SELEX, *Nucleic Acids Res.*, **25**, 2020–2024.
- Lauhon, C.T., and Szostak, J.W. (1995) RNA aptamers that bind flavin and nicotinamide redox cofactors, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 1246–1257.
- Klug, S.J., and Famulok, M. (1994) All you wanted to know about SELEX, *Mol. Biol. Rep.*, **20**, 97–107.
- Djordjevic, M. (2007) SELEX experiments: new prospects, applications and data analysis in inferring regulatory pathways, *Biomol. Eng.*, **24**, 179–189.
- Cox, J.C., Hayhurst, A., Hesselberth, J., Bayer, T.S., Georgiou, G., and Ellington, A.D. (2002) Automated selection of aptamers against protein targets translated *in vitro*: from gene to aptamer, *Nucleic Acids Res.*, **30**, 108.
- Nagarkatti, R., Bist, V., Sun, S., Fortes de Araujo, F., Nakhasi, H.L., and Debrabant, A. (2012) Development of an aptamer-based concentration method for the detection of *Trypanosoma cruzi* in blood, *PLoS One*, **7**, 43533.
- Labib, M., Zamay, A.S., Kolovskaya, O.S., Reshetneva, I.T., Zamay, G.S., Kibbee, R.J., Sattar, S.A., Zamay, T.N., and Berezovski, M.V. (2012) Aptamer-based impedimetric sensor for bacterial typing, *Anal. Chem.*, **84**, 8114–8117.
- Решетников Р.В., Головин А.В., Копылов А.М. (2010) Сравнение моделей 15-звенного ДНК-аптамера к тромбину с помощью симуляции молекулярной динамики, *Биохимия*, **75**, 1124–1132.
- Barbu, M., and Stojanovic, M.N. (2012) A fresh look at adenosine-binding DNA motifs, *ChemBiochem.*, **13**, 658–660.
- Zhu, J., Nguyen, T., Pei, R., Stojanovic, M., and Lin, Q. (2012) Specific capture and temperature-mediated release of cells in an aptamer-based microfluidic device, *Lab. Chip.*, **12**, 3504–3513.
- Zhu, J., Shang, J., Jia, Y., Pei, R., Stojanovic, M., and Lin, Q. (2014) Spatially selective release of aptamer-captured cells by temperature mediation, *Nanobiotechnol.*, **8**, 2–9.
- Kim, J., Hilton, J.P., Yang, K.A., Pei, R., Stojanovic, M., and Lin, Q. (2013) Nucleic Acid Isolation and Enrichment on a Microchip, *Sens. Actuators A. Phys.*, **195**, 183–190.
- Ramalingam, D., Duclair, S., Datta, S.A., Ellington, A., Rein, A., and Prasad, V.R. (2011) RNA aptamers directed to human immunodeficiency virus type 1 Gag polyprotein bind to the matrix and nucleocapsid domains and inhibit virus production, *J. Virol.*, **85**, 305–314.
- Boltz, A., Piater, B., Toleikis, L., Guenther, R., Kolmar, H., and Hock, B. (2011) Bi-specific aptamers mediating tumor cell lysis, *J. Biol. Chem.*, **286**, 21896–21905.
- Debbage, P. (2009) Targeted drugs and nanomedicine: present and future, *Curr. Pharm. Des.*, **15**, 153–172.
- Schrama, D., Reisfeld, R.A., and Becker, J.C. (2006) Antibody targeted drugs as cancer therapeutics, *Nature Rev. Drug Discov.*, **5**, 147–159.
- Jagannathan, V., Roulet, E., Delorenzi, M., and Bucher, P. (2006) HTPSELEX – a database of high-throughput SELEX libraries for transcription factor binding sites, *Nucleic Acids Res.*, **34**, 90–94.
- Chen, J.H., and Seeman, N.C. (1991) Synthesis from DNA of a molecule with the connectivity of a cube, *Nature*, **350**, 631–633.
- Winfree, E., Liu, F., Wenzler, L.A., and Seeman, N.C. (1998) Design and self-assembly of two-dimensional DNA crystals, *Nature*, **394**, 539–544.
- Seeman, N.C. (2005) From genes to machines: DNA nanomechanical devices, *Trends Biochem. Sci.*, **30**, 119–125.
- Castro, C.E., Kilchherr, F., Kim, D.N., Shiao, E.L., Wauer, T., Wortmann, P., Bathe, M., and Dietz, H. (2011) A primer to scaffolded DNA origami, *Nature Methods*, **8**, 221–229.
- Winfree, E. (2000) Algorithmic self-assembly of DNA: theoretical motivations and 2D assembly experiments, *J. Biomol. Struct. Dyn.*, **17**, 263–270.
- Wang, H. (1965) Games, logic and computers, *Sci. Am.*, **98**–106.
- Rothmund, P.W., Ekani-Nkodo, A., Papadakis, N., Kumar, A., Fygenson, D.K., and Winfree, E. (2004) Design and characterization of programmable DNA nanotubes, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 16344–16352.
- Douglas, S.M., Dietz, H., Liedl, T., Hogberg, B., Graf, F., and Shih, W.M. (2009) Self-assembly of DNA into nanoscale three-dimensional shapes, *Nature*, **459**, 414–418.
- Rothmund, P.W. (2006) Folding DNA to create nanoscale shapes and patterns, *Nature*, **440**, 297–302.
- Lund, K., Manzo, A.J., Dabby, N., Michelotti, N., Johnson-Buck, A., Nangreave, J., Taylor, S., Pei, R., Stojanovic, M.N., Walter, N.G., Winfree, E., and Yan, H. (2010) Molecular robots guided by prescriptive landscapes, *Nature*, **465**, 206–210.
- Andersen, E.S., Dong, M., Nielsen, M.M., Jahn, K., Subramani, R., Mamdouh, W., Golas, M.M., Sander, B., Stark, H., Oliveira, C.L., Pedersen, J.S., Birkeedal, V., Besenbacher, F., Gothelf, K.V., and Kjems, J. (2009) Self-

- assembly of a nanoscale DNA box with a controllable lid, *Nature*, **459**, 73–76.
43. Douglas, S.M., Marblestone, A.H., Teerapittayanon, S., Vazquez, A., Church, G.M., and Shih, W.M. (2009) Rapid prototyping of 3D DNA-origami shapes with caDNAno, *Nucleic Acids Res.*, **37**, 5001–5006.
 44. Macdonald, J., Li, Y., Sutovic, M., Lederman, H., Pendri, K., Lu, W., Andrews, B.L., Stefanovic, D., and Stojanovic, M.N. (2006) Medium scale integration of molecular logic gates in an automaton, *Nano Lett.*, **6**, 2598–2603.
 45. Pei, R., Macdonald, J., and Stojanovic, M.N. (2012) Development of trainable deoxyribozyme-based game playing automaton, *Methods Mol. Biol.*, **848**, 419–437.
 46. Douglas, S.M., Bachelet, I., and Church, G.M. (2012) A logic-gated nanorobot for targeted transport of molecular payloads, *Science*, **335**, 831–834.
 47. Shin, J.S., and Pierce, N.A. (2004) A synthetic DNA walker for molecular transport, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 10834–10835.
 48. Faulhammer, D., Lipton, R.J., and Landweber, L.F. (1999) Counting DNA: estimating the complexity of a test tube of DNA, *Biosystems*, **52**, 193–196.
 49. Fu, P. (2007) Biomolecular computing: is it ready to take off? *Biotechnol. J.*, **2**, 91–101.
 50. Hush, N.S. (2003) An overview of the first half-century of molecular electronics, *Ann. NY Acad. Sci.*, **1006**, 1–20.
 51. Head, T. (1987) Formal language theory and DNA: an analysis of the generative capacity of specific recombinant behaviors, *Bull. Math. Biol.*, **49**, 737–759.
 52. Head, T. (1992) *Splicing schemes and DNA, in lindenmayer systems: impacts on theoretical computer science and developmental biology*, Springer-Verlag, Berlin, pp. 371–383.
 53. Adleman, L.M. (1994) Molecular computation of solutions to combinatorial problems, *Science*, **266**, 1021–1024.
 54. Rubin, F. (1974) A search procedure for Hamilton paths and circuits, *J. ACM*, **21**, 5404–5411.
 55. Garey, M., and Johnson, D. (1979) *Computers and intractability: a guide to the theory of NP completeness*, WH Freeman, NY, pp. 338.
 56. Ouyang, Q., Kaplan, P.D., Liu, S., and Libchaber, A. (1997) DNA solution of the maximal clique problem, *Science*, **278**, 446–449.
 57. Braich, R.S., Chelyapov, N., Johnson, C., Rothmund, P.W., and Adleman, L. (2002) Solution of a 20-variable 3-SAT problem on a DNA computer, *Science*, **296**, 499–502.
 58. Pool, R. (1995) A boom in plans for DNA computing, *Science*, **268**, 498–499.
 59. Lipton, R.J. (1995) DNA solution of hard computational problems, *Science*, **268**, 542–545.
 60. Woese, C.R. (1967) *The genetic code: the molecular basis for genetic expression*, Harper and Row, N.Y., pp. 186.
 61. Rothstein, M. (1977) Recent developments in the age-related alteration of enzymes: a review, *Mech. Ageing Dev.*, **6**, 241–257.
 62. North, G. (1989) Nobel prizes: chemistry. RNA's catalytic role, *Nature*, **341**, 556.
 63. Altman, S. (2000) The road to RNase P, *Nature Struct. Biol.*, **7**, 827–828.
 64. Schubert, S., and Kurreck, J. (2004) Ribozyme- and deoxyribozyme-strategies for medical applications, *Curr. Drug Targets*, **5**, 667–681.
 65. Flores, R., Navarro, J.A., de la Pena, M., Navarro, B., Ambros, S., and Vera, A. (1999) Viroids with hammerhead ribozymes: some unique structural and functional aspects with respect to other members of the group, *Biol. Chem.*, **380**, 849–854.
 66. Forster, A.C., and Symons, R.H. (1987). Self-cleavage of plus and minus RNAs of a virusoid and a structural model for the active sites, *Cell*, **49**, 211–220.
 67. Rodnina, M.V. (2013). The ribosome as a versatile catalyst: reactions at the peptidyl transferase center, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **23**, 595–602.
 68. Wochner, A., Attwater, J., Coulson, A., and Holliger, P. (2011) Ribozyme-catalyzed transcription of an active ribozyme, *Science*, **332**, 209–212.
 69. Szostak, J.W. (2012). The eightfold path to non-enzymatic RNA replication, *J. Syst. Chem.*, **3**, 2.
 70. Frommer, J., Appel, B., and Muller, S. (2014) Ribozymes that can be regulated by external stimuli, *Curr. Opin. Biotechnol.*, **18**, 35–41.
 71. Kore, A.R., Vaish, N.K., Kutzke, U., and Eckstein, F. (1998) Sequence specificity of the hammerhead ribozyme revisited; the NHH rule, *Nucleic Acids Res.*, **26**, 4116–4120.
 72. Ferre-D'Amare, A.R. (2004) The hairpin ribozyme, *Biopolymers*, **73**, 71–78.
 73. Robertson, M.P., and Ellington, A.D. (1999) *In vitro* selection of an allosteric ribozyme that transduces analytes to amplicons, *Nature Biotechnol.*, **17**, 62–66.
 74. Fujita, Y., Ishikawa, J., Furuta, H., and Ikawa, Y. (2010) Generation and development of RNA ligase ribozymes with modular architecture through «design and selection», *Molecules*, **15**, 5850–5865.
 75. Kruger, K., Grabowski, P.J., Zaug, A.J., Sands, J., Gottschling, D.E., and Cech, T.R. (1982) Self-splicing RNA: autoexcision and autocyclization of the ribosomal RNA intervening sequence of *Tetrahymena*, *Cell*, **31**, 147–157.
 76. Cheng, L.K., and Unrau, P.J. (2010) Closing the circle: replicating RNA with RNA, *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, **2**.
 77. Bagheri, S., and Kashani-Sabet, M. (2004) Ribozymes in the age of molecular therapeutics, *Curr. Mol. Med.*, **4**, 489–506.
 78. Sarver, N., Cantin, E.M., Chang, P.S., Zaia, J.A., Ladne, P.A., Stephens, D.A., and Rossi, J.J. (1990) Ribozymes as potential anti-HIV-1 therapeutic agents, *Science*, **247**, 1222–1225.
 79. Sarkar, I., Hauber, I., Hauber, J., and Buchholz, F. (2007) HIV-1 proviral DNA excision using an evolved recombinase, *Science*, **316**, 1912–1915.
 80. Wilson, C., and Szostak, J.W. (1995) *In vitro* evolution of a self-alkylating ribozyme, *Nature*, **374**, 777–782.
 81. Ding, S.W. (2010) RNA-based antiviral immunity, *Nature Rev. Immunol.*, **10**, 632–644.
 82. Zaher, H.S., and Unrau, P.J. (2007) Selection of an improved RNA polymerase ribozyme with superior extension and fidelity, *RNA*, **13**, 1017–1026.
 83. Motorin, Y., and Helm, M. (2010) tRNA stabilization by modified nucleotides, *Biochemistry*, **49**, 4934–4944.
 84. Motorin, Y., and Helm, M. (2011) RNA nucleotide methylation, *Wiley Interdiscip. Rev. RNA*, **2**, 611–631.
 85. Breaker, R.R., and Joyce, G.F. (1994) A DNA enzyme that cleaves RNA, *Chem. Biol.*, **1**, 223–229.
 86. Breaker, R.R. (1997) DNA enzymes, *Nature Biotechnol.*, **15**, 427–431.
 87. Santoro, S.W., and Joyce, G.F. (1997) A general purpose RNA-cleaving DNA enzyme, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**, 4262–4266.
 88. Li, Y., and Breaker, R.R. (1999) Deoxyribozymes: new players in the ancient game of biocatalysis, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **9**, 315–323.
 89. Rudchenko, M., Taylor, S., Pallavi, P., Dechkovskaia, A., Khan, S., Butler, Jr., V.P., Rudchenko, S., and Stojanovic, M.N. (2013) Autonomous molecular cascades for evaluation of cell surfaces, *Nature Nanotechnol.*, **8**, 580–586.
 90. Stojanovic, M.N., and Stefanovic, D. (2003) A deoxyribozyme-based molecular automaton, *Nature Biotechnol.*, **21**, 1069–1074.

91. Zola, H., Swart, B., Banham, A., Barry, S., Beare, A., Bensussan, A., Boumsell, L., Buckley, C., Buhning, H.J., Clark, G., Engel, P., Fox, D., Jin, B.Q., Macardle, P.J., Malavasi, F., Mason, D., Stockinger, H., and Yang, X. (2007) CD molecules 2006 – human cell differentiation molecules, *J. Immunol. Methods*, **319**, 1–5.
92. Benenson, Y., Paz-Elizur, T., Adar, R., Keinan, E., Livneh, Z., and Shapiro, E. (2001) Programmable and autonomous computing machine made of biomolecules, *Nature*, **414**, 430–434.
93. Benenson, Y., Gil, B., Ben-Dor, U., Adar, R., and Shapiro, E. (2004) An autonomous molecular computer for logical control of gene expression, *Nature*, **429**, 423–429.
94. Soloveichik, D., and Winfree, E. (2005) The computational power of Benenson automata, *Theor. Comput. Sci.*, **344**, 279–297.
95. Alvarez-Lorenzo, C., and Concheiro, A. (2014) Smart drug delivery systems: from fundamentals to the clinic, *Chem. Commun.*, **50**, 7743–7765.
96. Klasa, R.J., Gillum, A.M., Klem, R.E., and Frankel, S.R. (2002) Oblimersen Bcl-2 antisense: facilitating apoptosis in anticancer treatment, *Antisense Nucleic Acid Drug Dev.*, **12**, 193–213.
97. Kahan-Hanum, M., Douek, Y., Adar, R., and Shapiro, E. (2013) A library of programmable DNazymes that operate in a cellular environment, *Sci. Rep.*, **3**, 1535.
98. Grassi, G., and Grassi, M. (2013) First-in-human trial of Dz13 for nodular basal-cell carcinoma, *Lancet*, **381**, 1797–1798.
99. Seeman, N.C. (2004) Nanotechnology and the double helix, *Sci. Am.*, **290**, 64–69.

POSSIBLE APPLICATIONS OF NUCLEIC ACID SELF-ASSEMBLY-DERIVED STRUCTURES

M. N. Rudchenko¹, A. A. Zamyatnin, Jr.^{2,3*}

¹ *Research Division, Hospital for Special Surgery, 535 East 70th Street, New York 10021, USA; fax: +212(774)70-99, E-mail: rudchenkom@hss.edu*

² *I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Institute of Molecular Medicine, ul. Trubetskaya 8, str. 2, Moscow 119991, Russia; fax: +7(495)622-9632, E-mail: zamyat@genebee.msu.ru*

³ *M. V. Lomonosov Moscow State University, A. N. Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Moscow 119991, Russia*

Received December 3, 2014

The central dogma of molecular biology determines the basic role for nucleic acids in storage and transfer of genetic information. However, the features of nucleic acids are broader than their properties involved in implementation of only biosynthetic processes. Recent studies on DNA and RNA have revealed unique features of these polymers, which possess the ability for self-assembly into diverse structures, in particular, utilizing DNA and RNA base pair complementarity. Here recent advances in construction of nucleic acid-based nanoscale structures and devices are summarized. These results are basic for further design and development of a novel generation of diagnostics and pharmaceuticals.

Key words: DNA, RNA, complementarity, aptamer, ribozyme, deoxyribozyme, molecular computation, molecular automaton