

УДК 616-073.584

© Ю. М. Евдокимов, О. Н. Компанец

ПОРТАТИВНЫЕ БИОСЕНСОРЫ НА ОСНОВЕ ДНК-БИОДАТЧИКОВ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЙ В МЕДИЦИНЕ И БИОТЕХНОЛОГИЯХ

Представлены разработки биосенсорных аналитических систем на основе частиц наноконструкций двухцепочечной ДНК (биодатчик) и портативного дихрометра. Такие системы могут быть успешно использованы для высокочувствительного детектирования в жидкости биологически активных и токсичных соединений. Свойства частиц наноконструкций ДНК и различные конструкции дихрометров рассмотрены преимущественно с точки зрения использования таких биосенсоров в медицине и биотехнологиях.

Кл. сл.: биосенсор, наноконструкции ДНК, круговой дихроизм, биологически активные соединения

ВВЕДЕНИЕ

В 2018 г. научная общественность отмечает 65-летие исключительно важного для науки события — раскрытия структуры ДНК Дж. Ватсоном и Ф. Криком. Представляемая статья дает пример того, как результаты фундаментальной науки трансформируются в новые технологии и приборы.

Основная направленность данной работы — охрана здоровья человека, конкретная цель — высокочувствительное (на генетически значимых уровнях) определение в жидкости биологически активных и токсичных соединений (БАС). К ним можно отнести антибиотики, противоопухолевые и другие лекарственные препараты, тяжелые металлы, белки, биологически активные добавки, диоксины, пестициды, депрессанты, наркотики и т. п. Исследуемые жидкости — это кровь, плазма крови, моча, вода, различные физиологические и технологические растворы и др. Оперативное определение наличия и концентрации в жидкости биологически активных веществ, являющихся своего рода маркерами, характеризующими состояние организма или технологического процесса, качество сырья и готовой продукции, качество пищевых продуктов, загрязнение окружающей среды генотоксикантами и т. д., необходимо для постановки точного диагноза и/или своевременного принятия управленческого решения.

Для определения практически любых биологически активных и токсичных соединений могут использоваться такие традиционные аналитические технологии, как химический анализ, биохимические анализаторы, жидкостные и газовые хроматографы, масс-спектрометры и другая аналитическая аппаратура. Проблема, однако, заклю-

чается в том, что подготовка пробы для анализа и сама процедура анализа традиционными методами и с помощью традиционной аналитической аппаратуры является процедурой дорогостоящей и достаточно длительной, необходимое оборудование стоит многие десятки тысяч долларов, работать на нем должен высококвалифицированный персонал, а чувствительность и избирательность определения БАС оказываются не всегда достаточными.

Альтернативу традиционным методам составляют так называемые биосенсорные методы анализа, использующие специфические по отношению к определяемым соединениям чувствительные элементы (биодатчики) в комбинации с различного рода преобразователями. Тесная комбинация продуцирования биодатчиком специфического сигнала и чувствительного способа его детектирования, миниатюризация и ускоренное получение результатов анализа открывают новые возможности. В медицине это может быть мониторинг у постели больного, в фармакологии и пищевой промышленности — возможность быстрого, "он-лайн" контроля качества фармпрепаратов, продуктов питания, в биотехнологической промышленности — контроль и оптимизация технологических процессов, в экологическом мониторинге — обнаружение токсичных веществ немедленно, без доставки проб в лабораторию.

В литературе встречается большое количество описаний биосенсоров, использующих в качестве биодатчиков ферменты, нуклеиновые кислоты, клеточные рецепторы, антитела и целые клетки в комбинации с электрохимическими, оптическими, пьезоэлектрическими и термометрическими

преобразователями. Ключевой элемент новой технологии [1, 2] — разработанные в ИМБ РАН молекулярные конструкции на основе двухцепочечной (ДЦ) ДНК, повреждение или разрушение которых под действием БАС из исследуемой жидкости сопровождается изменением (вплоть до полного исчезновения) характерной для молекулярных конструкций ДНК аномальной оптической активности, которое регистрируется портативным дихрометром (разработка ИСАН).

БИОДАТЧИКИ НА ОСНОВЕ ДВУХЦЕПОЧЕЧНОЙ ДНК

Двухцепочечная ДНК имеет уникальную особенность: различные группы веществ взаимодействуют с ней по-разному, вызывая неодинаковую реакцию, например, они могут встраиваться между азотистыми основаниями (интеркалировать в ДНК); встраиваться в бороздки между цепочками; расщеплять цепь; делать сшивки цепочек под разными углами, с разной жесткостью связей;

пришиваться к ДНК без отрыва или с отрывом ее азотистых оснований и т. д. Иными словами, двухцепочечная ДНК имеет исключительно развитую биоповерхность с разносторонней биоспецифичностью и потенциально является одним из самых универсальных биодатчиков.

В стратегии создания ДНК-биодатчиков, разработанной в ИМБ РАН, лежит представление о самопроизвольном упорядочении ДЦ-молекул ДНК при их фазовом исключении (конденсации) из водно-солевых растворов полимеров (рис. 1). В результате фазового исключения жесткие ДЦ-молекулы ДНК низкой молекулярной массы ($< 1 \cdot 10^6$ Да) упорядочиваются и образуют частицы (размером ~ 0.5 мкм) холестерической жиддокристаллической дисперсии (ХЖКД) ДНК, для которых характерна жидkokристаллическая упаковка соседних молекул ДНК в слои с примерно параллельной ориентацией молекул в слое и изменением (закруткой) этой ориентации по отношению к другим слоям.

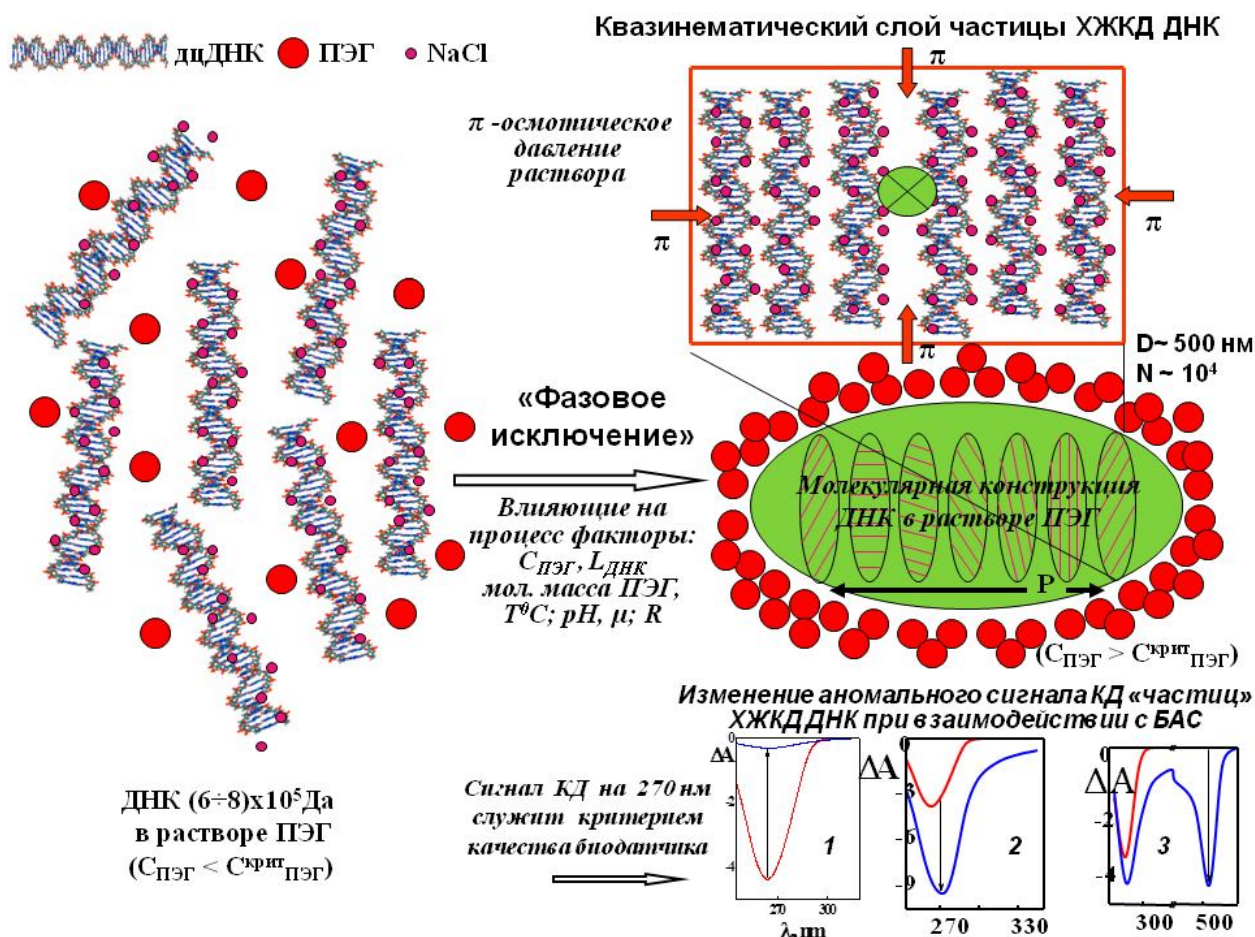


Рис. 1. Самопроизвольное упорядочение ДЦ-молекул ДНК при их фазовом исключении (конденсации) из водно-солевых растворов полимеров

Переход в упорядоченное холестерическое жидкокристаллическое состояние сопровождается появлением аномальной полосы в спектре кругового дихроизма (КД), расположенной в области поглощения азотистых оснований ДНК ($\lambda \sim 270$ нм). Жидкокристаллическое состояние не нарушает реакционной способности молекул, т. е. способности к молекулярному "узнаванию" и специфической адресовке химических веществ и БАС. Например, взаимодействие окрашенных противоопухолевых антибиотиков с молекулами ДНК, образующими частицы ХЖКД ДНК, сопровождается появлением в спектре КД-комплекса ДНК с антибиотиком дополнительной аномальной полосы, расположенной в области поглощения антибиотика.

Аномальный сигнал КД позволяет следить за малейшими изменениями свойств молекул ДЦ ДНК, т. е. частицы ХЖКД ДЦ ДНК действуют как миниатюрные оптические биодатчики, меняющие свои характеристики "в ответ" на действие химических или биологически активных соединений из анализируемой жидкости. Спектральные особенности аномального сигнала КД (знак, величина поглощения A , ее изменения $\Delta A/A$ и положение максимума), регистрируемого портативным спектрометром КД (дихрометром), используются в качестве аналитического критерия, позволяющего не только определять наличие и концентрацию БАТС в анализируемой пробе, но и устанавливать способ его взаимодействия с ДЦ молекулами ДНК. Исследуемую жидкую пробу ("пробирочной"

формы) получают, производя смешивание раствора анализируемой биологической жидкости в полимере с раствором ДНК в полимере, т. е. с ХЖКД ДНК.

Значительное расстояние между молекулами ДНК (от 2.5 до 5.0 нм), "жидкостной" характер упаковки этих молекул и их высокая концентрация (~ 400 мг/мл) в квазинематических слоях частиц ХЖКД обеспечивают условия для быстрой диффузии молекул многих соединений как между молекулами ДНК в одном слое, так и между молекулами ДНК в соседних слоях таких частиц. В силу сохранения реакционной способности молекул в структуре частиц их ХЖКД, генотоксиканты из физиологической жидкости, легко проникая внутрь таких частиц, могут модифицировать вторичную структуру ДЦ ДНК без нарушения характера упорядочения молекул. Кроме того, новые химические группы на поверхности молекул ДНК открывают возможность для образования "наномостиков" между соседними молекулами ДНК.

Образование наномостиков — деликатный процесс, который реализуется при условии, что пространственная ориентация молекул согласована [3]. Такая "фазировка" положения соседних молекул ДНК реализуется, если наномостики, соединяющие молекулы ДНК, расположенные как в одном, так и в соседних квазинематических слоях частиц ХЖКД, состоят из чередующихся молекул антрациклинового антибиотика и ионов меди (рис. 2). Это приводит к возникновению жесткой

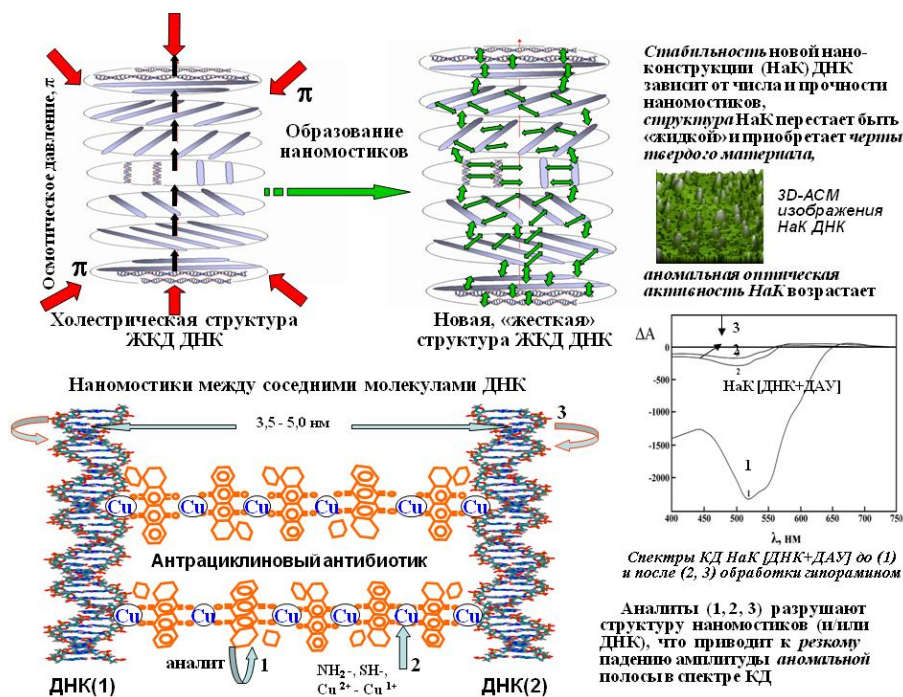
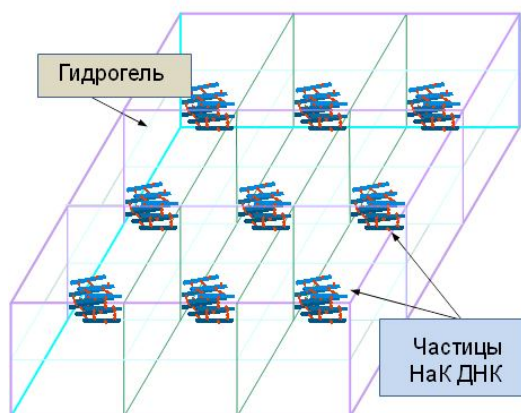


Рис. 2. Формирование с помощью наномостиков между соседними молекулами ДНК "жесткой" трехмерной пространственной структуры частиц, наноконструкций (НАК) ДНК

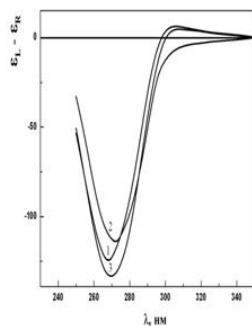
трехмерной пространственной структуры таких частиц, получивших название "наноконструкций" (НаК), и к драматическим изменениям свойств частиц ХЖКД. В отличие от исходных "жидких" частиц ХЖКД основным фактором стабилизации НаК является уже не осмотическое давление водно-полимерного раствора, а число и "прочность" наномостиков. Жидкокристаллический характер упаковки соседних молекул ДНК в НаК и диффузионная подвижность молекул ДНК исчезают; структура становится "жесткой", и частица приобретает свойства "твердого" материала. В составе НаК сохраняется не только высокая локальная концентрация молекул ДНК, но и появляется высокая концентрация противоопухолевого антибиотика — дауномицина (ДАУ).

Для НаК ДНК характерна уже не только аномальная оптическая активность, проявляемая в виде интенсивной полосы в спектре КД в области поглощения ДНК (~ 270 нм), но и дополнительная аномальная оптическая активность (рис. 2) в области поглощения хромофоров антибиотика (~ 515 нм). Аномальная оптическая активность по-

зволяет теперь контролировать как изменение вторичной структуры исходных молекул ДНК, так и целостность самих наномостиков. Ее уменьшение (вплоть до полного исчезновения), сопровождающее разрушение наномостиков под действием генотоксикантов (БАС), может быть прямо связано с концентрацией агента, разрушающего наномостик, что дает возможность использовать НаК ДНК в качестве оптического биодатчика для детекции в пробах биологического происхождения наличия и уровня БАС, "мишенью" которых являются наномостики. Оптический сигнал, генерируемый такими биодатчиками, легко регистрируется при помощи портативного дихрометра. Получение интегральных биодатчиков на основе НаК с достаточной долговременной стабильностью оптических свойств, существующих вне условий осмотического давления водно-полимерного раствора, значительно увеличило число БАС, детектируемых в жидкости при помощи предложенной биосенсорной технологии, доведя их число до 50 (десяти разных классов).



Иммобилизация частиц ЖКД ДНК в гидрогеле (2) существенно не влияет на форму и амплитуду аномальной полосы в спектре КД

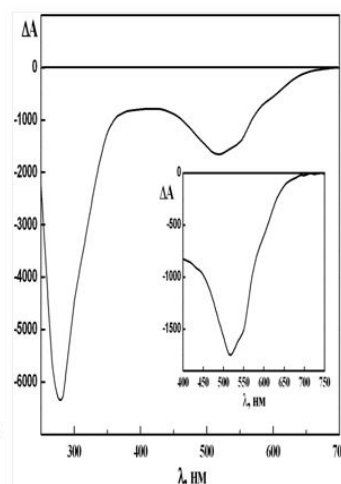


Спектр КД в УФ-области гидрогеля, содержащего частицы НаК ДНК

$C_{\text{ДНК}} = 40$ мкг/мл;
Размеры гидрогеля — $6 \times 20 \times 2,67$ мм; $\Delta A = (A_L - A_R) \cdot 10^{-6}$ опт.ед;
 $T = 22^\circ \text{C}$.

На вставку:

Спектр КД этого же гидрогеля в видимом диапазоне спектра.



• Гидрогели, содержащие частицы НаК ДНК, получают способом, при котором метакрилатные макромолекулы ПЭГ используют сначала для фазового исключения ДНК, т.е. для образования ХЖКД, а затем полимеризуют под действием радикальных инициаторов.

Рис. 3. Схематическое изображение синтетического полимерного матрикса (гидрогеля), содержащего разделенные в пространстве единичные частицы НаК ДНК

При практическом применении "жидких" частиц ХЖКД и НаК ДНК и использовании их пробирочной формы необходимо учитывать недостаточную стабильность их оптических свойств, обусловленную седиментацией частиц. Поэтому перед началом анализа для восстановления исходной величины сигнала КД производят предварительное встряхивание пробирки с биодатчиком и анализируемой жидкостью. Задача стабилизации физико-химических свойств биодатчиков на основе НаК решена путем создания гидрогеля, содержащего в своем составе частицы НаК. Наряду с устранением седиментации частиц НаК ДНК гидрогель позволяет сохранить аномальные оптические свойства биодатчика даже при набухании геля. В этом случае биодатчик представляет собой синтетический полимерный матрикс, содержащий разделенные в пространстве единичные частицы НаК ДНК (рис. 3). Для иммобилизации НаК ДНК по разработанной в ИМБ РАН технологии были получены эластичные полимерные гидрогели с низкой токсичностью и биodeградируемостью, оптически изотропные, с высокой прозрачностью в интервале длин волн 230–750 нм, химически и биологически инертные по отношению к ДЦ мо-

лекулам ДНК, а также другим БАС. Параметры трехмерной организации гидрогеля и его физико-механические характеристики обеспечивали фиксацию частиц НаК ДНК без нарушения их пространственного строения и реакционной способности "строительных" блоков этих структур, а также условия для диффузии БАС в реальном масштабе времени (от 30 мин до 3 ч в зависимости от молекулярной массы аналита). Гидрогели, содержащие разделенные в пространстве частицы НаК ДНК, сохраняют их аномальную оптическую активность в течение длительного времени (более года).

ДИХРОМЕТРЫ БИОСЕНСОРНОЙ АНАЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Требования к дихрометру биосенсорной аналитической системы очень простые — приемлемый спектральный диапазон, уменьшенные размеры и возможность установки оптической кюветы, содержащей ДНК-биодатчик, а принцип его работы остается прежним (рис. 4). Источник света излучает широкополосный световой поток, попадающий

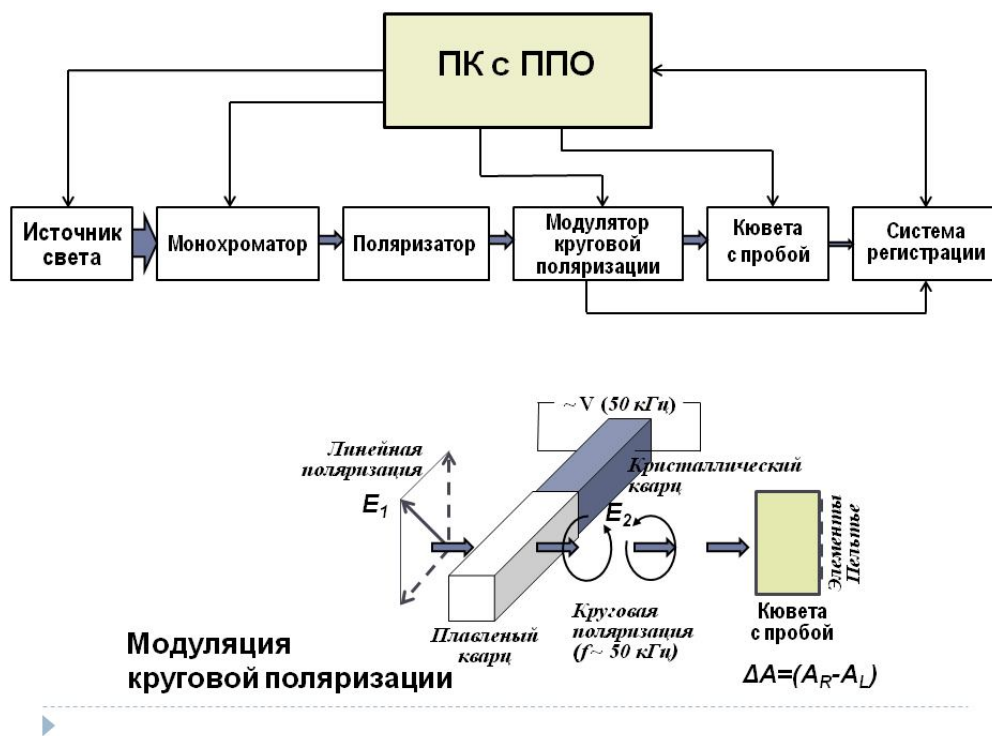


Рис. 4. Принцип работы спектрометра кругового дихроизма (дихрометра) биосенсорной аналитической системы

на вход монохроматора, который вырезает из широкополосного излучения узкополосный световой поток, длина волны которого может перестраиваться с помощью установленной в монохроматоре дифракционной решетки. Этот поток проходит через призму-поляризатор, становится линейно поляризованным с заданным направлением вектора поляризации и попадает на оптический вход фотоэластического модулятора круговой поляризации, на выходе из которого становится циркулярно поляризованным с периодически изменяющимся направлением вращения вектора поляризации.

При прохождении кюветы с исследуемым образцом, обладающим свойством кругового дихроизма (КД), на выходе фотоприемника (ФЭУ) цифровой системы регистрации возникает электрический сигнал, переменная составляющая которого на частоте модуляции круговой поляризации излучения пропорциональна величине ΔA КД ($\Delta A = A_R - A_L$ — разность поглощения A в веществе света с правой и левой круговыми поляризациями). Постоянная составляющая на выходе фотоприемника поддерживается неизменной с помощью отрицательной обратной связи в цепи питания ФЭУ. Одновременное измерение переменной и постоянной составляющих электрического сигнала эквивалентно измерению отношения величины КД и поглощения в веществе ($\Delta A/A$). Интерфейсная плата на основе микроконтроллера осуществляет необходимое взаимодействие всех элементов устройства, сбор и предварительную обработку сигнала КД и передачу данных в компьютер, а также тестирование параметров дихрометра. Прокалибровав прибор по известному эталону КД, становится возможным измерять величину кругового дихроизма в требуемых единицах в области длин волн эталона.

Практическая задача по определению БАС с использованием биодатчиков на основе ХЖКД ДНК была решена [4] разработкой в ИСАН (Троицк) и изготовлением первых образцов портативного полифункционального дихрометра СКД-2 (см. Приложение) с рабочим диапазоном 250–750 нм в ИСАН и затем на ЭЗНП РАН (Черноголовка Московской обл.) и их сертификацией (№ 26900-04 в Государственном реестре средств измерений). Несмотря на то, что габариты дихрометра были в 3 раза меньше габаритов коммерческих дихрометров известных фирм, а вес меньше в 5–7 раз, детектирующая способность портативного дихрометра $\Delta A/A$ оказалась лучше в 2–3 раза ($\sim 10^{-6}$, здесь A — поглощение в образце). Исследуемая жидкая проба ("пробирочной" формы) готовилась путем смешивания раствора анализируемой биологической жидкости в полимере с ХЖКД

ДНК (биодатчиком). Биосенсорная аналитическая система на основе ДНК-биодатчиков и дихрометра СКД-2 отличается высокой чувствительностью детектирования БАС (10^{-7} – 10^{-14} М/л), низкими эксплуатационными затратами (\$1.5 / ч), малой себестоимостью пробоопределения (\$0.5), возможностью проведения прямого экспресс-анализа содержащих БАС жидкостей. Биоаналитическая система не имеет аналогов по принципу действия, новизна разработки подтверждена патентами РФ, США, ЕС, Германии, Японии, золотыми медалями международной инновационной выставки "Europe-Brussels-2001" и Президиума РАН (2002 г.), Гран-при и дипломом Второго конкурса российских инноваций (2003 г.).

Позднее дихрометр СКД-2 был модернизирован с целью расширения рабочего диапазона в УФ область до 200 нм и повышения надежности работы прибора в целом. В усовершенствованной версии СКД-2МУФ (см. Приложение) реализованы температурный режим осветителя практически без образования озона, герметичность оптического блока и возможность его наполнения газообразным азотом, обеспечена более высокая устойчивость к внешним воздействиям модулятора круговой поляризации, снижена величина остаточного сигнала КД из-за напряжений в окнах кюветы, повышена точность установки температуры пробы в кювете, в электронных узлах и функциональных модулях использована современная элементная база и за счет этого уменьшены габариты прибора. Портативный оптический биосенсор на базе дихрометра СКД-2МУФ, приспособленного для работы со специфическим к гепарину биодатчиком на основе наноконструкций ДНК, позволил измерять концентрации гепарина в аналитической пробе в интервале от 0.5 до 5.0 мкг/мл, достижимом только для дорогих и громоздких классических аналитических приборов.

Гелевый характер ДНК биодатчиков и такие их особенности, как диффузионная проницаемость для аналитов, рассеяние света в биоматериале, квазижесткая поверхность, малая длина взаимодействия света с образцом потребовали разработки нового полифункционального дихрометра СКД-3 (см. Приложение) со схемой вертикального формирования оптического луча и освещения гелевого образца на небольшой площадке (0.6×0.6 мм). При необходимости гелевые образцы биодатчиков могут размещаться в углублениях (ячейках) пропускающей УФ-излучение позиционируемой микроплаты (планшета), где они взаимодействуют с анализируемой жидкой пробой, содержащей БАС. С целью расширения диапазона работы прибора в УФ-область спектра (до 200 нм) в дихрометре предусмотрены герметизация опти-

ческого блока и наполнение его газообразным азотом для исключения потерь УФ-излучения из-за поглощения озоном.

При тестировании прибора в качестве аналита, способного диффундировать в гидрогель и разрушать иммобилизованные в нем наноконструкции ДНК с хелатными наномостиками, состоящими из чередующихся ионов Cu^{2+} и молекул дауномицина, были использованы растворы, содержащие гипорамина. Обработка ими ДНК-биодатчика сопровождается исчезновением интенсивной отрицательной полосы в спектре КД в области поглощения хромофоров дауномицина ($\lambda_{\text{max}} \sim 500$ нм), отражающей наличие наномостиков между молекулами ДНК в составе их наноконструкций. Поскольку биологически активными компонентами гипорамин являются гидролизуемые таннины, склонные к формированию комплексов с ионами двухвалентных металлов, разрушение наномостиков в данном случае обусловлено "экстракцией" ионов Cu^{2+} из состава наномостика и формированием в результате вторичного комплексообразования более устойчивого комплекса между гипорамином и ионами Cu^{2+} . Наличие прямо пропорциональной зависимости между относительной амплитудой полосы в спектре КД наноконструкций ДНК и концентрацией гипорамин (в интервале от 0 до 4 мкг/мл) позволяет использовать эту зависимость в качестве калибровочной прямой при определении низкой (~ 0.5 мкг/мл) концентрации гипорамин в исследуемых пробах.

Иммобилизация частиц NaK ДНК в гидрогеле существенно не влияет на форму и амплитуду генерируемых ими аномальных полос, максимумы которых расположены соответственно в УФ (~ 270 нм) и видимой (~ 520 нм) областях спектра КД. Поскольку величина оптической активности биодатчиков в полосе $\lambda \sim 520$ нм остается неизменной в течение длительного времени и может уменьшаться (вплоть до полного исчезновения) под действием БАС, "мишенью" которых являются структурные элементы наномостиков, это обстоятельство определило направление разработки еще более компактных и дешевых специализированных биосенсорных устройств. В отличие от полифункциональных дихрометров с их габаритными широкодиапазонным ламповым источником излучения, монохроматором с устройством перестройки длины волны, фотоэлектронным умножителем и внешним управляющим компьютером, новый одноволновый дихрометр СКД-4 использовал вместо них миниатюрный диодный излучатель, работающий только в одной, указанной выше полосе в видимом диапазоне спектра (еще один светодиод, излучающий в красной области, служил для учета фонового сигнала КД), фотодиод в качестве детектора оптического излучения

и встроенный микрокомпьютер с сенсорным экраном. Дихрометр регистрировал в видимом диапазоне спектра слабые (на уровне не выше 10^{-5}) относительные изменения под действием БАС аномального сигнала КД. Его габаритные размеры — $320 \times 250 \times 210$ мм, масса — 9 кг, полная потребляемая мощность — менее 100 Вт. Одновременно такое устройство может быть использовано и для измерения скорости диффузии различных жидкостей в гелевом/пленочном нанобиоматериале.

Дихрометр СКД-4 был в 2016–2017 годах модернизирован с целью обеспечения возможности контроля качества биодатчика на основе комплекса [ДНК+ДАУ] на длине волны 270 нм. Практически при прежних габаритах в дихрометр СКД-4МУФ (см. Приложение) встроен микрокомпьютер с расширенными коммуникационными возможностями. Для распечатки результатов тестов предусмотрена возможность установки встраиваемого термопринтера. Для ввода информации о биодатчике предусмотрено подключение сканера штрих-кодов, имеется возможность передавать данные по беспроводным каналам Wi-Fi и Bluetooth, в сети Ethernet, а также интегрировать прибор в современные лабораторные информационные системы.

В дихрометре СКД-4МУФ [5, 6] в качестве источников излучения применены светодиоды высокой яркости излучения, излучающие, соответственно, зеленый свет на длине волны 515 нм (в максимуме полосы КД комплекса [ДНК+ДАУ]) и красный свет на длине волны 635 нм, вдали от указанной полосы (для учета вклада фоновых сигналов). Для контроля качества используемого биодатчика применен светодиод, излучающий на длине волны 274.4 нм с полушириной спектра 10 нм. Источники включаются поочередно. Для компенсации расходимости излучения светодиодов использованы коллимирующие линзы, а для сужения спектра излучения до 10–12 нм применены интерференционные фильтры. Излучение светодиодов направляется по одному пути с помощью дихроичных зеркал на поляризационную призму из KDP, выделяющую излучение с линейной поляризацией под углом 45° .

В качестве фотоприемника использован фотодиод, чувствительный к видимому и УФ-излучению. Система регистрации является основным элементом прибора, осуществляющим выделение, оцифровку сигнала кругового дихроизма, управление модулятором, термостатом и передачу полученных данных в компьютер для дальнейшей обработки. Программное обеспечение (ПО) для встроенного в прибор компьютера посредством передачи на встроенную в прибор плату с микроконтроллером управляющих команд осуществляет установку режима работы до, во время и после

проведения измерения таких параметров элементов дихрометра, как напряжение на модуляторе, коэффициенты усиления постоянной и переменной составляющих сигнала, ток на светодиоде; поддерживает заданную температуру в кюветном отделении, периодически считывая значение температуры с термодатчика и устанавливая напряжение на элементе Пельтье; передает команду на считывание величины изменений напряжения с фотодиода, после чего вычисляет значение сигнала КД образца. В эту же часть ПО входят некоторые вспомогательные функции, например калибровка модулятора круговой поляризации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Портативные дихрометры СКД-2 и СКД-2МУФ прошли стадию опытно-конструкторской разработки и уже сегодня используются, в том числе в составе биосенсорных аналитических систем, в клинической диагностике, биохимическом анализе, фармакологии для определения в физиологических жидкостях различных соединений, включая большое число соединений, входящих в состав противоопухолевых препаратов, ряда полиаминокислот, полипептидов и протеинов, клеточных метаболитов, фосфорорганических соединений, а также аскорбиновой кислоты и ряда генотоксикантов растительного происхождения. Минимальная концентрация фитопрепаратов, определяемая при помощи биодатчиков, обладающих выраженными комплексообразующими свойствами по отношению к ионам Cu^{2+} , составляет величину ~ 0.5 мкг/мл, сравнимую с аналогичной характеристикой, получаемой с помощью традиционных методов анализа. Весьма перспективно ис-

пользование представленной биосенсорной технологии в нанотоксикологии для контроля безопасности при работах с наночастицами в связи с бумом в индустрии наноматериалов. Другие описанные выше дихрометры (СКД-3, СКД-4 и СКД-4МУФ), приспособленные для работы с ДНК-биодатчиками, пока существуют как изготовленные в опытном производстве ИСАН действующие экспериментальные образцы.

Полнофункциональные аналоги представленных биоаналитических систем в мире пока отсутствуют. Учитывая стоимость и степень универсальности предлагаемого на рынке конкурирующего оборудования, можно утверждать, что оптические биосенсоры занимают позицию, вполне доступную пользователям по стоимости и чрезвычайно выгодную по цене одного измерения и потенциальной пригодности для определения большинства БАС, не говоря уже об их компактности и возможности проводить экспресс-анализ содержащих БАС жидкостей. Заметим, что на аналитическом комплексе отечественной разработки, в отличие от зарубежных полифункциональных аналогов, обычный клинический лаборант сможет научиться работать за 3–5 дней.

Представленные результаты получены при финансовой поддержке Президиума РАН (в рамках программ фундаментальных исследований "Фундаментальные науки — медицине", "Фундаментальные исследования для разработки биомедицинских технологий" и "Актуальные проблемы фотоники, зондирование неоднородных сред и материалов"), Федерального агентства по науке и инновациям (государственные контракты № 02.512.11.2006 и № 02.512.11.2217) и ООО "Новые энергетические технологии".

ПРИЛОЖЕНИЕ

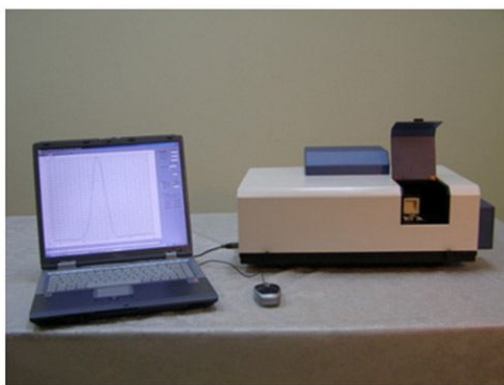
Фотографии разработанных и изготовленных дихрометров, приспособленных для работы с биодатчиками на основе молекулярных конструкций двухцепочечной ДНК



СКД-2



СКД-3



СКД-2МУФ



СКД-4МУФ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Евдокимов Ю.М., Саянов В.И., Семенов С.В., Скуридин С.Г. Жидкокристаллические дисперсии и наноконструкции ДНК / Под ред. Ю.М. Евдокимова. М.: Радиотехника, 2008. 294 с.
2. Евдокимов Ю.М., Саянов В.И., Скуридин С.Г. Наноструктуры и наноконструкции на основе ДНК / Под ред. Ю.М. Евдокимова. М.: САЙНС-ПРЕСС, 2010. 254 с.
3. Евдокимов Ю.М., Компанец О.Н. Структурная нанотехнология нуклеиновых кислот: нанокристаллический подход // Успехи физических наук. 2014. Т. 184, № 6. С. 665–672.
4. Компанец О.Н., Евдокимов Ю.М. Оптические биосенсоры генотоксикантов на основе наноконструкций ДНК и портативных дихрометров // Успехи физических наук. 2009. Т. 179, № 3. С. 329–334.
5. Евдокимов Ю.М., Скуридин С.Г., Верещагин Ф.В., Гусев В.М., Компанец О.Н., Чулков Д.П. Наноконструкции на основе двухцепочечных молекул ДНК и их оптические свойства // XXV съезд по спектроскопии: Троицк-Москва, 3–7 октября 2016 г. Сборник тезисов. Москва: МПГУ, 2016 (ISBN 978-5-4263-0368-3). С. 219–220.
6. Верещагин Ф.В., Гусев В.М., Компанец О.Н., Чулков Д.П., Евдокимов Ю.М., Скуридин С.Г. Компакт-

ный двухволновый дихрометр для оптической биосенсорной аналитической системы медицинского назначения // XXV съезд по спектроскопии: Троицк-Москва, 3–7 октября 2016 г. Сборник тезисов. Москва: МПГУ, 2016 (ISBN 978-5-4263-0368-3). С. 284–285.

Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва (Евдокимов Ю.М.)

Институт спектроскопии РАН, Москва, г. Троицк (Компанец О.Н.)

Контакты: Компанец Олег Николаевич,
onkomp@isan.troitsk.ru

Материал поступил в редакцию 28.06.2018

PORTABLE BIOSENSORS ON THE BASE OF DNA BIOSENSING UNITS FOR APPLICATION IN MEDICINE AND BIOTECHNOLOGIES

Yu. M. Yevdokimov¹, O. N. Kompanets²

¹Engelhardt Institute of Molecular Biology, RAS, Moscow, Russia

²Institute of Spectroscopy of the RAS, Moscow, Russia

The developments of biosensor analytical systems based on double-stranded DNA nanoconstructions as biosensing units and a portable dichrometer are presented. Such systems can be used for high sensitive detection of different biologically active and toxic compounds in liquids. The properties of particles of DNA nanoconstructions and different dichrometer constructions are described, mainly, from the point of view using such biosensors in medicine and biotechnologies.

Keywords: biosensor, nanoconstructions DNA, circular dichroism, biologically active substances

REFERENCES

1. Yevdokimov Yu.M., Salyanov V.I., Semenov S.V., Skuridin S.G. *Zhidkokristallicheskie dispersii i nanokonstrukcii DNK* [Liquid crystal dispersions and nanodesigns of DNA]. Ed. Yu.M. Yevdokimov. Moscow, Radiotekhnika Publ., 2008. 294 p. (In Russ.).
2. Yevdokimov Yu.M., Salyanov V.I., Skuridin S.G. *Nanostruktury i nanokonstrukcii na osnove DNK* [Nanostructures and nanodesigns on the basis of DNA]. Ed. Yu.M. Yevdokimov. Moscow, SAINS-PRESS Publ., 2010. 254 p. (In Russ.).
3. Yevdokimov Yu.M., Kompanets O.N. [Structural nanotechnology of nucleic acids: nanocrystal approach]. *Uspekhi fizicheskikh nauk* [Achievements of physical sciences], 2014, vol. 184, no. 6, pp. 665–672. Doi: 10.3367/UFNr.0184.201406i.0665. (In Russ.).
4. Kompanets O.N., Yevdokimov Yu.M. [Optical biosensors of genotoksikant on the basis of nanokonstruction of DNA and portable dichrometr]. *Uspekhi fizicheskikh nauk* [Achievements of physical sciences], 2009, vol. 179, no. 3, pp. 329–334. Doi: 10.3367/UFNr.0179.200903o.0329. (In Russ.).
5. Yevdokimov Yu.M., Skuridin S.G. Vereshchagin F.V., Gusev V.M., Kompanets O.N., Chulkov D.P. [Nanodesigns on the basis of two-chained molecules DNA and their optical properties]. *XXV s'ezd po spektroskopii: Sbornik tezisov* [The XXV congress on spectroscopy: Collection of theses], Troitsk-Moscow, on October 3–7, 2016. Moscow, MGPU Publ., 2016, pp. 219–220. (ISBN 978-5-4263-0368-3). (In Russ.).
6. Vereshchagin F.V., Gusev V.M., Kompanets O.N., Chulkov D.P., Yevdokimov Yu.M., Skuridin S.G. [Compact two-wave dichrometer for the optical biotouch analytical system of medical appointment]. *XXV s'ezd po spektroskopii: Sbornik tezisov* [The XXV congress on spectroscopy: Collection of theses], Troitsk, Moscow, on October 3–7, 2016. Moscow, MGPU, 2016, pp. 284–285. (ISBN 978-5-4263-0368-3). (In Russ.).

Contacts: Kompanets Oleg Nikolaevich,
onkomp@isan.troitsk.ru

Article received in edition 28.06.2018