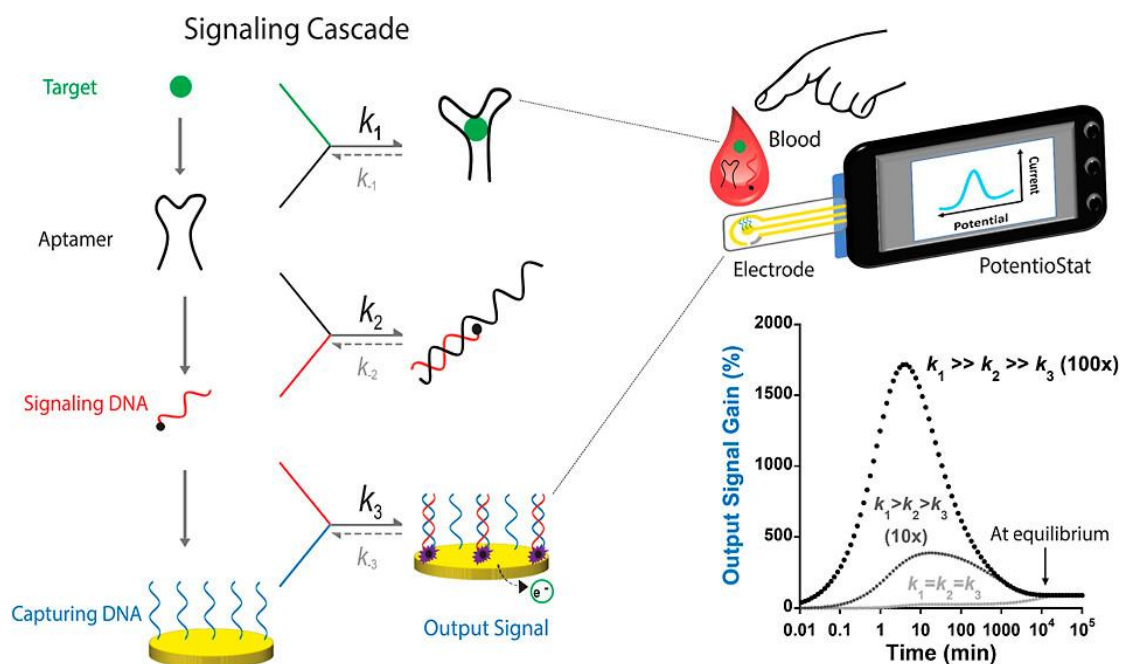


Νέα προσέγγιση για εξυπνότερη μοριακή ανίχνευση

Δρ Σπύρος Κιτσινέλης

Η μοριακή σηματοδότηση αποτελεί έναν από τους πιο θεμελιώδεις μηχανισμούς των ζωντανών οργανισμών. Στα κύτταρα, εξωτερικά ερεθίσματα, από ιόντα και ορμόνες μέχρι θραύσματα DNA, μεταφράζονται σε πολύπλοκα και ακριβώς ρυθμισμένα μονοπάτια αντίδρασης που επιτρέπουν στο κύτταρο να διατηρεί ομοιόσταση και να ανταποκρίνεται με ακρίβεια σε περιβαλλοντικές αλλαγές. Οι καταρράκτες σηματοδότησης χαρακτηρίζονται όχι μόνο από τη θερμοδυναμική τους σταθερότητα αλλά και από την εξαιρετικά ελεγχόμενη κινητική τους συμπεριφορά. Ωστόσο, την τελευταία την παραμελούσαν συστηματικά στις συνθετικές και βιομιμητικές εφαρμογές.



Σε μια πρόσφατη μελέτη, ο ερευνητής Zhu και οι συνεργάτες του παρουσιάζουν μια νέα γενιά χημικών συστημάτων, τους κινητικά προγραμματισμένους καταρράκτες σηματοδότησης βασισμένους σε DNA, οι οποίοι αξιοποιούν την αλληλουχιακή προγραμματισσιμότητα του DNA για να μεταφράσουν μοριακά ερεθίσματα σε μετρήσιμα σήματα με ταχύτητα, ευαισθησία και ενισχυμένη απόδοση. Η μελέτη αναδεικνύει ότι, πέρα από τον θερμοδυναμικό σχεδιασμό, ο ακριβής έλεγχος των ταχυτήτων αντίδρασης μπορεί να αποτελέσει καθοριστικό παράγοντα για την απόδοση χημικών αισθητήρων και διαγνωστικών συστημάτων.

Το προτεινόμενο σύστημα αποτελείται από τέσσερις δομικές μονάδες:

1. Input (είσοδος), το μόριο-στόχος που ξεκινά τον καταρράκτη σηματοδότησης.
2. Receptor (υποδοχέας), μια ειδικά σχεδιασμένη δομή DNA που αναγνωρίζει το μόριο.
3. Processor (επεξεργαστής), ενδιάμεσος κόμβος που μεταφράζει την αρχική αλληλεπίδραση σε ενεργοποίηση.
4. Output (έξοδος), το τελικό μετρήσιμο σήμα, οπτικό ή ηλεκτροχημικό.

Για κάθε μία από τις τρεις κρίσιμες αλληλεπιδράσεις μεταξύ αυτών των μονάδων, οι ερευνητές χαρακτήρισαν όλους τους ενδογενείς κινητικούς ρυθμούς επιτρέποντας λεπτομερείς προσομοιώσεις και ακριβή πειραματική βελτιστοποίηση. Το σημαντικό εύρημα είναι ότι η κινητική προσαρμογή επιτρέπει την αύξηση της ταχύτητας απόκρισης, της ενίσχυσης σήματος και της ευαισθησίας ακόμη και σε χαμηλές συγκεντρώσεις μορίων. Με άλλα λόγια, η απόδοση δεν εξαρτάται πλέον μόνο από το αν μια αντίδραση «συμβαίνει» αλλά και από το πόσο γρήγορα και με ποια σειρά εξελίσσεται.

Ένα από τα πιο εντυπωσιακά στοιχεία της εργασίας είναι η ευκολία με την οποία το ίδιο καταρρακτικό σύστημα μπορεί να προσαρμοστεί σε διαφορετικούς βιοδείκτες. Οι ερευνητές παρουσίασαν τέσσερα παραδείγματα στόχων, μικρά μόρια αλλά και πρωτεΐνες, όλα ανιχνεύσιμα με την ίδια βασική αρχιτεκτονική. Κάθε στόχος απαιτεί απλώς την αντικατάσταση του υποδοχέα DNA, χωρίς ανάγκη ανασχεδιασμού ολόκληρου του συστήματος. Αυτό καθιστά την πλατφόρμα ιδανική για εφαρμογές όπου η ταχεία προσαρμογή έχει κρίσιμη σημασία, όπως στην παρακολούθηση θεραπευτικών επιπέδων φαρμάκων (Therapeutic Drug Monitoring, TDM), την ανίχνευση βιοδεικτών σε προσωπικές διαγνωστικές συσκευές και την ανάπτυξη φορητών εργαστηρίων.

Ένα ιδιαίτερα σημαντικό επίτευγμα της μελέτης είναι η μετατροπή του συστήματος σε ταχύ ηλεκτροχημικό αισθητήρα ενός βήματος. Αξιοποιώντας τη φυσική συμβατότητα του DNA με επιφάνειες ηλεκτροδίων, οι ερευνητές δημιούργησαν μια απλή και οικονομική διάταξη που μπορεί να λειτουργήσει απευθείας με μια σταγόνα αίμα. Η προσέγγιση αυτή ανοίγει τον δρόμο για κατ' οίκον παρακολούθηση φαρμακευτικής αγωγής, κάτι που μέχρι τώρα απαιτούσε αναλυτικά εργαστήρια. Η ταχύτητα απόκρισης και η ευαισθησία που επιτυγχάνονται χάρη στον κινητικό προγραμματισμό καθιστούν την τεχνολογία ιδιαίτερα ανταγωνιστική σε σχέση με υπάρχοντα point-of-care διαγνωστικά.

Η μελέτη των Zhu και συνεργατών δείχνει ότι η εισαγωγή της κινητικής ως σχεδιαστικού άξονα σε βιομιμητικές χημικές πλατφόρμες μπορεί να μεταμορφώσει τις δυνατότητές τους. Ενώ μέχρι σήμερα η θερμοδυναμική σταθερότητα ήταν το επίκεντρο του σχεδιασμού βασισμένων σε DNA συστημάτων, η νέα αυτή προσέγγιση αποδεικνύει ότι ο έλεγχος του ρυθμού μπορεί να είναι εξίσου, αν όχι περισσότερο,

καθοριστικός. Μελλοντικές εφαρμογές θα μπορούσαν να περιλαμβάνουν πολυσταδιακές χημικές διεργασίες που πραγματοποιούνται πλέον σε ένα μόνο βήμα, έξυπνες συσκευές μοριακής λογικής, ακόμη και προγραμματιζόμενα φαρμακοτεχνολογικά συστήματα με δυναμική προσαρμογή στην κλινική κατάσταση του ασθενούς.

Πηγές

1. Zhu, G., Lauzon, D., Prévost-Tremblay, C., Desrosiers, A., Adhikari, B.-R., & Vallée-Bélisle, A. (2024). *Kinetically Programmed Signaling Cascades for Molecular Detection*.
2. Vallée-Bélisle, A., & Plaxco, K. W. (2012). *Engineering biosensors: lessons from nature*. Chem. Commun.
3. Seelig, G. et al. (2006). *Enzyme-free nucleic acid logic circuits*. Science.