[Highlight]

doi: 10.3866/PKU.WHXB201704134

www.whxb.pku.edu.cn

基于分子识别的外泌体纳米界面原位 DNA 组装

符 婷 彭瑞资 刘巧玲*

(湖南大学生命科学学院, 化学化工学院, 长沙 410082)

In situ DNA Assembly on the Surfaces of Nanosized Exosomes Based on Molecular Recognition

FU Ting PENG Rui-Zi LIU Qiao-Ling*

(College of Life Sciences, Chemistry and Chemical Engineering, Hunan University, Changsha 410082, P. R. China)

细胞膜是一类间隔细胞内外环境的具有生物活性的界面,膜表面的受体通过外界物质刺激调控胞内的生化反应,从而影响细胞乃至整个生命体的进程。对细胞膜表面进行改造和功能化,从而实现原位识别、组装并调控细胞膜表面结构在癌症检测和治疗等方面具有重要的作用¹。外泌体是细胞向胞外分泌的纳米级囊泡样膜包被小体,在细胞间的通讯、肿瘤早期诊断、心肌损伤保护和药物运输等研究领域展现重要的应用价值²⁻⁴。虽然利用 DNA 纳米技术在构筑功能化细胞膜等方面取得了一系列的研究进展^{5,6},然而,纳米级的外泌体作为具有生物活性的纳米材料,其结构和性质远不同于微米级的细胞。如果能够以较为简单有效的方式在外泌体表面修饰功能分子,从而使外泌体集成靶向、成像以及运载等多种功能于一体,将会进一步拓展外泌体的生物学应用。因此,如何有效地在外泌体这种具有生物活性的

纳米界面进行原位组装,从而获得功能化的外泌体仍然是具有挑战性的工作。

最近湖南大学化学生物传感与计量学国家重点实验室和美国佛罗里达大学谭蔚泓教授带领的研究团队首次报道了基于核酸适体的分子识别作用在外泌体表面进行 DNA 组装,获得表面修饰有 DNA 纳米结构的功能化外泌体,实现了 DNA 纳米结构在纳米界面的原位组装,这种“nano on nano”的构建策略为功能化生物纳米材料提供了研究思路,拓展了该方法在材料、纳米技术和生物医学等学科的应用。该研究成果以题为“Molecular Recognition-Based DNA Nanoassemblies on the Surfaces of Nanosized Exosomes”的论文发表在 *Journal of the American Chemical Society* 杂志上⁷。

在该研究中,他们利用核酸适体对外泌体表面标志物的特异性识别作用以及核酸适体嵌合体引发的 DNA 杂交链式反应(HCR)来实现选择性原

位 DNA 组装: 首先利用核酸适体 LZH8 与靶细胞分泌的外泌体的特异性结合, 将核酸适体 LZH8 的嵌合体修饰到外泌体表面, 而嵌合体部分则作为开关引发 M1 和 M2 两条单链的杂交链式反应, 获得 LZH8 纳米组装体(LZH8-NAs)。动态光散射(DLS)、透射电子显微镜(TEM)、流式细胞术等研究表明 LZH8-NA 能够在靶细胞 HepG2 所分泌的外泌体表面进行原位组装, 相比传统的基因工程和化学修饰等手段, 此方法无须复杂的操作和较高的实验要求, 显示出 DNA 纳米结构在纳米级的细胞器上进行组装的优异之处。由于核酸适体对不同类型细胞分泌的外泌体具有选择性, 因此, 可以实现特定的外泌体表面组装。他们考察 LZH8-NA 可在肝癌细胞(HepG2)而非正常细胞(如 Hu1545)分泌的外泌体表面进行原位组装, 并且通过荧光信号的放大, 可实现对含量较低的蛋白进行检测。此工作是继 2013 年该团队报道“DNA 纳米火车”⁸以来再次利用该纳米结构在生物学领域的应用。该工作推动了 DNA 纳米结构在具有纳米级生物活性界面进行组装的进一步研究。

References

- (1) Wu, C.; Han, D.; Chen, T.; Peng, L.; Zhu, G.; You, M.; Qiu, L.; Sefah, K.; Zhang, X.; Tan, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18644. doi: 10.1021/ja4094617
- (2) Valadi, H.; Ekstrom, K.; Bossios, A.; Sjostrand, M.; Lee, J. J.; Lotvall, J. O. *Nat. Cell Biol.* **2007**, *9*, 654. doi: 10.1038/ncb1596
- (3) Christianson, H.; Svensson, K.; van Kuppevelt, T.; Li, J.; Belting, M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2013**, *110*, 17380. doi:10.1073/pnas.1304266110
- (4) Tkach, M.; Thery, C. *Cell* **2016**, *164*, 1226. doi:10.1016/j.cell.2016.01.043
- (5) Altman, M.; Chang, Y.; Xiong, X.; Tan W. *Sci. Rep.* **2013**, *3*, 3343. doi: 10.1038/srep03343
- (6) Zhu, G.; Zhang, S.; Song, E.; Zheng, J.; Hu, R.; Fang, X.; Tan, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5490. doi: 10.1002/anie.201301439
- (7) Wan, S.; Zhang, L.; Wang, S.; Liu, Y.; Wu, C.; Cui, C.; Sun, H.; Shi, M.; Jiang, Y.; Li, L.; Qiu, L.; Tan, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, doi: 10.1021/jacs.7b00319
- (8) Zhu, G.; Zheng, J.; Song, E.; Donovan, M.; Zhang, K.; Liu C.; Tan W. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2013**, *110*, 7998. doi:10.1073/pnas.1220817110