

**Ингибирование микроРНК под действием сиквенс-специфических олигонуклеотид-пептидных конъюгатов**

**Научный руководитель – Патутина Ольга Александровна**

**Мирошниченко Светлана Константиновна**

*Студент (магистр)*

Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

*E-mail: sveta-mira@yandex.ru*

МикроРНК - это короткие одноцепочечные молекулы, играющие важную роль в регуляции фундаментальных клеточных процессов. Отклонения в экспрессии микроРНК нередко наблюдаются при инициации и прогрессировании широкого спектра заболеваний, в том числе онкологических, и развитие патологий чаще всего сопровождается гиперэкспрессией онкогенных микроРНК. Эффективным способом регуляции количества микроРНК в клетке может служить их избирательное расщепление с помощью специфических агентов. В качестве таких соединений могут выступать конъюгаты, способные связываться с определенной РНК-мишенью с помощью адресующей части и эффективно расщеплять РНК-субстрат при участии каталитической группы. В настоящее время в области создания сайт-направленных конъюгатов, катализирующих эффективное расщепление РНК-мишеней, уже достигнуты значительные положительные результаты. Однако, работ, описывающих применение рибонуклеаз, эффективно разрушающих микроРНК в эукариотических клетках, не опубликовано. В связи с этим разработка агентов, направленных на ингибирование микроРНК-мишеней, представляет большой научный и практический интерес.

В данной работе был проведен скрининг линейных и шпилечных олигонуклеотидов различной длины, адресованных к онкогенной микроРНК-21, и определены наиболее оптимальные структуры олигонуклеотидов для эффективного взаимодействия с микроРНК-мишенью [1]. На основе выбранных олигонуклеотидов был осуществлен дизайн конъюгатов с каталитическим пептидом. Было показано, что сконструированные олигонуклеотид-пептидные конъюгаты осуществляют эффективное расщепление микроРНК-мишени исключительно после остатков гуанина, расположенных вблизи локализации пептида [2]. На опухолевых клетках лимфосаркомы RLS<sub>40</sub> было исследовано биологическое действие конъюгатов, обладающих высокой рибонуклеазной активностью *in vitro*. Показано, что их применение способствует более чем 2-кратному снижению уровня онкогенной микроРНК-21 и 50%-ному подавлению пролиферации раковых клеток [2]. В настоящей работе впервые представлены экспериментальные доказательства того, что металлонеинзависимые олигонуклеотид-пептидные химические рибонуклеазы способны эффективно и селективно снижать уровень онкогенных микроРНК в опухолевых клетках, что свидетельствует об их потенциале в развитии новейших терапевтических средств регуляции избыточной экспрессии ассоциированных с болезнью микроРНК.

Данная работа поддержана грантом РФФ № 14-44-00068

**Источники и литература**

- 1 Патутина О.А., Мирошниченко С.К., Ломзов А.А., Миронова Н.Л., Зенкова М.А. Выбор олигонуклеотидов, селективно связывающих онкогенную miR-21 // Биоорганическая химия. 2017. Т. 43. No. 1. С. 1-10.

- 2 Patutina O.A., Bichenkova E.V., Miroshnichenko S.K., Mironova N.L., Trivoluzzi L.T., Burusco K.K., Bryce R.A., Vlassov V.V., Zenkova M.A. miRNases: Novel peptide-oligonucleotide bioconjugates that silence miR-21 in lymphosarcoma cells // *Biomaterials*. 2017. V. 122. P. 163-178.