

Володько М.И.

БЕЛКИ CAS13 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Ринейская О.Н.

Кафедра общей химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Редактирование генома – процесс целенаправленного изменения генетического кода организма. В настоящее время именно редактирование генома является наиболее перспективным направлением биотехнологии, оно имеет высокий потенциал во многих сферах применения, в том числе и в медицине. А система специфического иммунитета прокариот CRISPR/Cas – удобный и многофункциональный инструмент для внесения корректив в нуклеотидные последовательности.

Особого внимания стоит семейство белков Cas13. Интересно оно тем, что обладает РНКазной активностью. Именно на основе этих белков были разработаны редакторы РНК: REPAIR, производящий однонуклеотидные замены аденина на инозин и RESCUE, заменяющий цитозин на урацил. Данные редакторы могут использоваться для исправлений точечных мутаций.

Введение мутаций в каталитический домен белка привело к тому, что Cas13a потерял способность разрезать РНК. Свойство неактивного мутанта dCas13a специфически связывать молекулы РНК используется как метод для мониторинга РНК в цитоплазме. Был создан микрожидкостный электрохимический биосенсор с использованием CRISPR/Cas13a для локального параллельного обнаружения нескольких микроРНК без предварительной амплификации.

Данная система также может лежать в основе механизмов подавления транскрипции определенных генов. Важным преимуществом CRISPR/Cas13 перед интерференцией оказалась чувствительность связывания: по сравнению с малыми интерферирующими РНК, для которых было выявлено серьезное количество нецелевых мишеней, для Cas13 нецелевого связывания зарегистрировано не было.

Главное преимущество редактирования РНК с помощью системы Cas13 перед изменением ДНК с помощью белков семейства Cas9 состоит в деградации РНК со временем, и таким образом Cas13 позволяет обратимо вносить изменения в заданные интервалы времени.

В медицине системы редактирования на основе Cas13 может применяться для лечения заболеваний, вызываемых РНК-вирусами: ВИЧ-1, лимфоцитарного хориоменингита, всех коронавирусов, везикулярного стоматита и вируса гриппа типа А.

Последние исследования показали, что у большинства людей есть Cas13d-реактивные антитела и Т-клеточный ответ на этот белок. Это следует учитывать при разработке генной терапии на основе CRISPR-Cas13. Также было выяснено, что Т-клетки, отвечающие на Cas13d, вырабатывают воспалительные цитокины IFN- γ , IL-17 и TNF- α . Таким образом, было показано наличие риска иммуноопосредованной токсичности при использовании Cas13d для генной терапии. Чтобы избежать активации иммунитета, предлагается применять иммуносупрессивную терапию.

Белки семейства Cas13 – бесценный инструмент для борьбы с РНК-содержащими вирусами, а также для временной коррективки точечных мутаций. Но система имеет недостатки - многие препараты на основе этих белков нуждаются в доработке.