

*Капитонов А. А., Белевич Г. И.*

**ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ РНК-ИНТЕРФЕРЕНЦИИ**

*Научный руководитель канд. биол. наук, ассист. Пенкратова Н. Н.*

*Кафедра фармакологии*

*Белорусский Государственный Медицинский Университет, г. Минск*

Нормальное функционирование генетического аппарата детерминирует нормальное строение и функционирование всего организма. Открытие явления интерференции РНК стало прорывом в области биологии и медицины. За это открытие в 2006 Andrew Fire и Craig Mello были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине. В данный момент ведется активная разработка геноспецифических препаратов, действие которых основано на явлении интерференции РНК (RNAi). Уже сейчас RNAi-препараты показали свою эффективность в борьбе с наследственным транстиретиновым амилоидозом. Мы стоим на пороге открытия новой фармакологической группы.

10 августа 2018 US Food and Drug Administration утвердил первый в мире клинический протокол терапии, основанной на интерференции РНК (RNAi). Этот метод позволяет «заглушить» специфические гены болезней. Препарат компании Alnylam Pharmaceuticals патисиран (patisiran, коммерческое название Onpattro) способен супрессировать ген, вызывающий наследственный транстиретиновый амилоидоз. При этом заболевании дефектные формы белка транстиретина накапливаются в организме, приводя к нарушениям функций сердечнососудистой и нервной систем.

Патисиран был синтезирован ещё в 2002 году, однако перед учеными остро стоял вопрос транспортировки препарата к органам-мишеням. Необходимо было защитить его от деградации в кровяном русле, а также предотвратить фильтрацию клубочками почек.

Проблема была решена путем «укутывания» молекул РНК мельчайшими каплями жира. В таких условиях препарат достигал почек и печени в неизменном виде.

Таким образом, целью данной работы стало выявление основных стратегий нокдауна генов и изучение возможностей для их практического применения.

В ходе анализа отечественных и зарубежных литературных источников было выявлено, что на сегодняшний день существует две стратегии нокдауна генов с использованием РНК-интерференции: 1) использование siРНК и 2) использование вектора, содержащего последовательность малых шпилечных РНК (shРНК).

Малая интерферирующая РНК — это двуцепочечная молекула РНК длиной 20–25 нуклеотидов с двумя неспаренными нуклеотидами на 3'-конце каждой цепи. Попадая в клетку, она встраивается в комплекс RISC (RNA-induced silencing complex), после чего происходит удаление из комплекса одной из цепей siРНК (цепи-спутницы, passenger strand). Оставшаяся цепь (ведущая, guide strand) связывается по принципу комплементарности со своей РНК-мишенью, и, если комплементарность полная, происходит разрезание целевой РНК, что приводит к деградации мРНК и снижению уровня экспрессии гена.

Малые шпилечные РНК — это короткие молекулы РНК, образующие шпилечную структуру. Стебель такой шпильки имеет длину 19–22 пар нуклеотидов, а петля — 4–11 нуклеотидов. shРНК является предшественником siРНК в клетке. Последовательность shРНК доставляется в клетки в составе экспрессионного бактериального или вирусного вектора.