

Лемешевская В.А.

ТОКСИЧНЫЕ 6-МЕРНЫЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ НУКЛЕОТИДОВ В ОПУХОЛЕСУПРЕССИВНЫХ МИКРОРНК

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Наумов А.В.

Кафедра биологической химии

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно

МикроРНК - малые некодирующие молекулы РНК длиной 18-25 нуклеотидов, участвующие в регуляции экспрессии генов. Действие микроРНК связано с поддержанием стабильности генома, иммунными реакциями, подавлением активности генов - они комплементарно сливаются с участками мРНК и ингибируют трансляцию.

Многие микроРНК токсичны для раковых клеток. Они функционируют либо как супрессоры опухолей, либо как онкогены – в зависимости от их мишеней. Было обнаружено, что многие микроРНК могут уничтожать все протестированные линии раковых клеток с помощью интерференции РНК. Раковые клетки с трудом развивают устойчивость к этому механизму как *in vitro*, так и при лечении *in vivo*.

РНК-интерференция (РНКи) - форма посттранскрипционной регуляции, осуществляемой двухцепочечными РНК длиной 19–21 нуклеотидов, которые подавляют экспрессию генов на уровне мРНК. Она начинается в ядре с транскрипции предшественников микроРНК с помощью комплекса DGCR8, которые затем экспортируются в цитоплазму с помощью переносчика Exportin-5. При взаимодействии предшественников с Dicer (РНКаза 3), образуются двухцепочечные молекулы РНК (смысловая и антисмысловая цепи). Если антисмысловая цепь комплементарна мишени, то результат интерференции - уничтожение мишени (разрезание мРНК и блокирование трансляции). Активация мишени происходит при ее антикомплементарности микроРНК, что ведет к синтезу специфических ферментов, запускающих процессы уничтожения вирусных РНК. Последний механизм может быть инициирован шестью нуклеотидными парами антисмысловой РНК.

В ходе исследования выявлено высокое соответствие между результатами клеточных линий человека (рак яичников и рак легких) и клеточных линий мышей (рак печени и рак легкого). Это позволило предположить, что токсичность микроРНК не зависит от происхождения и вида рака. Также обнаружено, что последовательности, богатые гуанином - наиболее токсичные. На примере miR-34a-5p (основная опухолесупрессивная микроРНК, токсичная из-за богатого гуанином 6-мерного участка) было показано, что она активируется в клетках при генотоксическом стрессе. Под действием генотоксинов происходит повреждение генома, что вызывает морфологические изменения в клетках, схожие с изменениями после обработки их микроРНК. Это свидетельствует о том, что генотоксические препараты воздействуют на раковые клетки через активацию токсичных 6-мерных последовательностей нуклеотидов.

Токсичные 6-мерные последовательности нуклеотидов в микроРНК могут активироваться и уничтожать раковые клетки в ответ на действие генотоксических препаратов. Кроме того, на основе результатов исследования стало возможным разрабатывать сверхтоксичные искусственные микроРНК для лечения раковых опухолей.