

**Сиквенс-специфические олигонуклеотид-пептидные конъюгаты нового поколения как катализаторы расщепления онкогенных миРНК**

**Научный руководитель – Патутина Ольга Александровна**

**Чиглинцева Дарья Александровна**

*Студент (магистр)*

Новосибирский государственный университет, Факультет естественных наук,  
Новосибирск, Россия

*E-mail: dashachiglintseva@gmail.com*

В настоящее время активно ведётся разработка таргетных препаратов на основе нуклеиновых кислот для терапии различных патологий, сопровождающихся aberrантной экспрессией малых некодирующих РНК - миРНК. Известно, что при развитии онкологических заболеваний происходит нарушение функционирования миРНК, в частности, наблюдается многократное увеличение экспрессии онкогенных миРНК и значительное снижение уровня онкосупрессорных миРНК. Одной из перспективных стратегий снижения патологически высокого уровня миРНК и, как следствие, подавления процессов канцерогенеза является применение сиквенс-специфических искусственных рибонуклеаз. Первое поколение таких соединений представляет собой конъюгаты шпилечных миРНК-адресованных олигонуклеотидов и пептида на основе остатков аргинина, глицина и лейцина, способствующего расщеплению миРНК [1, 2].

В данной работе разработаны и исследованы 3 серии миРНК-направленных олигонуклеотид-пептидных конъюгатов нового поколения: (1) двойные конъюгаты, состоящие из двух олигонуклеотидных мотивов, комплементарных 5'- и 3'-областям миРНК, и пептида, расположенного между ними; (2) петлеобразующие конъюгаты, состоящие из олигонуклеотида, который при гибридизации с мишенью образует тринуклеотидную петлю, и пептида, расположенного напротив формируемой петли; и (3) крабоподобные конъюгаты, содержащие олигонуклеотид, комплементарный центральной части миРНК, и два пептида, присоединенных по его 5' и 3'-концам. В качестве мишеней были выбраны высокоонкогенные миРНК-17, миРНК-18а, миРНК-21 и миРНК-155.

Показано, что разработанные конъюгаты связываются с миРНК-мишенями с эффективностью до 100%. В зависимости от структуры, конъюгаты проявляют различную рибонуклеазную активность: в присутствии двойных конъюгатов расщепление миРНК-мишеней через 48 ч составляет от 20 до 60%, под действием петлеобразующих конъюгатов - 75%, а крабоподобных - 99%. Выявлено, что для разных типов конъюгатов характерна различная нуклеотидная специфичность расщепления: пиримидин-Х - для двойных, G-X - для крабо-подобных и смешанная для петлеобразующих конъюгатов (где X = C, A, U). Уникальность разработанных конъюгатов заключается в том, что образуемый при связывании с миРНК-мишенью комплекс представляет собой субстрат для РНКазы H, что значительно увеличивает скорость деградации РНК-мишени. Исследование эффективности расщепления миРНК конъюгатами в присутствии РНКазы H выявило их синергическое действие и увеличение эффективности расщепления миРНК на 20-75% по сравнению с расщеплением только конъюгатом.

Работа поддержана грантом РФФИ 19-14-00250 и проектом базового бюджетного финансирования ПФНИ ГАН 2013-2020 № АААА-А17-117020210024-8.

**Источники и литература**

- 1) Patutina, O.A. et al. MiRNases: novel peptide-oligonucleotide bioconjugates that silence miR-21 in lymphosarcoma cells // *Biomaterials*. 2017. V. 122. P. 163-178.
- 2) Patutina, O.A. et al. Catalytic knockdown of miR-21 by artificial ribonuclease: biological performance in tumor model // *Front. Pharmacol.* 2019. V. 10. P. 879