

МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ТИАКАЛИКС[4]АРЕНЫ КАК СРЕДСТВО ДОСТАВКИ МАЛЫХ ИНТЕРФЕРИРУЮЩИХ РНК В ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ

А. И. Становая¹, В. М. Абашкин¹, И. Э. Шибабиев², П. Л. Падня², И. И. Стойков²,
Д. Г. Щербин¹

¹Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси, Минск, Беларусь

²Казанский федеральный университет, Химический институт им. А.М. Бутлерова,
Казань, Россия

Введение. Применение наноматериалов в качестве средств доставки миРНК в опухолевые клетки является одним из значимых направлений для лечения онкологических заболеваний. Наиболее известными носителями для малых РНК являются дендримеры, однако здесь возникает ряд проблем, связанных в первую очередь с их генерацией [1]. Дендримеры низких генераций слабо связывают генетический материал, а дендримеры высоких генераций из-за увеличения количества функциональных групп на поверхности, наоборот, препятствует высвобождению целевого препарата. Оптимальным решением озвученных проблем является замена ядра и одного или несколько внутренних «слоев» дендримера близкими по размеру наночастицами или макроциклическими соединениями. В наших исследованиях в качестве ядра дендримерных соединений использовался тиакаликс[4]арен – аналог «классического» каликсарена, у которого мостиковые метиленовые фрагменты заменены атомами серы [2].

Цель. Оценка комплексообразования тиакаликс[4]аренов, модифицированных полиамидаминными дендронами, и миРНК методом одномерного гель-электрофореза.

Материалы и методы. Исследованы производные тиакаликс[4]арена, модифицированные дендронами трёх генераций, в конформациях *конус*, *частичный конус* и *1,3-альтернат* и малые интерферирующие РНК.

Результаты. Проведенные исследования показали, что наибольшая эффективность связывания тиакаликс[4]аренов, модифицированных дендронами первой генерации, в конформации *1,3-альтернат* с миРНК наблюдается уже при зарядовом соотношении 2.5:1, для второй и третьей генерации – 7.5:1 и выше. Для соединений в конформации *конус* всех трёх генераций наблюдалось образование комплексов при зарядовом соотношении 15:1 и выше. В случае соединений в конформации *частичный конус* первой генерации отмечалось образование комплексов уже при заряд-зарядовом соотношении 1:1, а для второй и третьей генерации – 5:1 и выше. Исследуемые комплексы продемонстрировали стабильность от времени инкубации на протяжении как минимум пяти дней, а также при связывании миРНК сывороточными белками в течение суток.

Заключение. Тиакаликс[4]арены, модифицированные полиамидаминными дендронами, исследуемых конформаций всех генераций хорошо связывают генетический материал.

Благодарности. Данная работа поддержана Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований (БРФФИ), грант Б23РНФМ-041, и Российским научным фондом, грант № 24-43-10005, <https://rscf.ru/project/24-43-10005/>.

Библиографические ссылки

1. Delivering siRNA with dendrimers: *in vivo* applications / V. Leiro [et al.] // Current Gene Therapy. 2017. Vol. 17. P. 105–119.
2. PAMAM-calix-dendrimers: synthesis and thiacalixarene conformation effect on DNA binding / O. Mostovaya [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. 2021. Vol. 22. P. 11901.