

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МИМЕТИКОВ АПОЛИПОПРОТЕИНА ДЛЯ СОЗДАНИЯ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ НОСИТЕЛЕЙ МАЛЫХ ИНТЕРФЕРИРУЮЩИХ РНК

**В. М. Абашкин¹, В. А. Жогла¹, А. О. Игнатьев-Качан², О. Л. Шарко³,
В. В. Шманай³, Д. Г. Щербин¹**

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

²*Корейский институт науки и технологий, Сеул, Корея*

³*Институт физико-органической химии НАН Беларуси, Минск, Беларусь*

Для лечения различных онкологических заболеваний в последние годы разрабатываются новые методы, включающие подходы генетической терапии, в том числе на основе РНК-интерференции, эффекторами которой являются малые интерферирующие РНК (миРНК).

Основным препятствием для реализации потенциала механизма РНКи в качестве лекарственной терапии является получение молекул миРНК в нужном месте в организме. В этой связи внимание исследователей было привлечено к природному механизму доставки с помощью липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Такие частицы состоят из биологических молекул, таких как фосфолипиды, простые эфиры холестерина и аполипопротеины, и поэтому сохраняют биосовместимость. Аполипопротеины, белки, которые могут связываться с липидами, играют ключевую роль в формировании естественных ЛПВП и поддержании их функций [1]. Тем не менее, природные аполипопротеины являются дорогостоящими и требовательными в использовании. Вместо непосредственно аполипопротеинов могут быть использованы миметики, которые представляют собой небольшие пептиды с амфипатическими спиральными мотивами, предназначенные для повторения поведения природных аполипопротеинов. По ряду характеристик миметики не только не уступают природным аналогам, но и превосходят их в зависимости от поставленной задачи.

Печень является основным органом метаболизма холестерина, и поэтому в гепатоцитах наблюдается гиперэкспрессия рецепторов для ЛПВП SR-BI. SR-BI – физиологический рецептор гепатоцитов с высоким сродством к белку аполипопротеину A1 ЛПВП, участвует в двунаправленном переносе холестерина между липопротеинами и клеточной мембраной клеток печени. Текущие исследования выявили гиперэкспрессию этого рецептора при нескольких типах рака. Таким образом, печень является преобладающим органом-мишенью для ЛПВП, а раковые клетки имеют измененный липидный обмен, сопровождающийся гиперэкспрессией рецептора SR-BI [1].

В нашей работе мы сравнили эффективность доставки миРНК с помощью липидных наночастиц (ЛНЧ) на основе смеси природных и синтезированных липидов в сочетании с Аполипопротеином A1 (ApoA1) и его пептидным миметиком 4F в отношении клеток гепатоцеллюлярной карциномы. В результате исследования было показано, что независимо от использования природного ApoA1 или же его миметика 4F, ЛНЧ высокой плотности образуют стабильные комплексы с миРНК. Размер ЛНЧ варьируется в зависимости от способа подготовки и добавления компонентов от 10 до 50 нм. При этом использование пептида-миметика

демонстрировало лучшие результаты при формировании комплексов. При формировании наночастиц ЛПВП было обнаружено, что существует риск 4F- или ApoA1-опосредованного высвобождения миРНК из липидных наночастиц в случае использования ионизируемых липидов.

Библиографические ссылки

1. A high-density lipoprotein-mediated drug delivery system / Z.-C. Mo [et al.] // Adv. Drug Deliv. Rev. 2016. Vol. 106. P. 132–147.