

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ СОЗДАНИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ СИНТЕТИЧЕСКИХ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

Концепция использования синтетических олигонуклеотидов как потенциальных терапевтических средств была предложена более 35 лет назад. Однако, использование таких лекарственных препаратов до сих пор не является широким, так как механизм действия их еще не достаточно изучен и имеется ряд проблем, без решения которых невозможно внедрение лекарств на основе синтетических нуклеиновых кислот в медицинскую практику.

Цель данной работы – изучить основные направления разработки лекарственных препаратов на основе нуклеиновых кислот (НК) в соответствии с предполагаемым механизмом действия и пути решения проблем их внедрения в медицинскую практику.

Терапевтические препараты на основе НК в основном нацелены на блокирование функционирования в клетках «вредных» белков либо путем остановки их синтеза, либо путем подавления их функциональной активности.

Такое блокирование может быть осуществлено на уровне:

- ДНК. В геноме человека обнаружено около 3000 белков, имеющих ДНК-связывающий домен, которые взаимодействуют с определенными участками ДНК, расположенными в регуляторных областях генов. Олигонуклеотиды, которые прочно связываются с определенным фактором транскрипции, названы «ловушками». Связывание фактора транскрипции с «ловушкой» предотвращает его взаимодействие с элементами геномной ДНК и ожидаемую экспрессию генов.

- матричной РНК (мРНК). Блокирование трансляции мРНК или необходимого сплайсинга мРНК осуществляется с помощью одноцепочечных олигонуклеотидов (антисенсовая технология) или двуцепочечных РНК длиной 20–25 нуклеотидов (миРНК – малые интерферирующие РНК).

- целевого белка. Для этого применяются, так называемые аптамеры – это одноцепочечные олигонуклеотиды, которые образуют устойчивые 3D-структуры, способные высокоэффективно и специфично связываться с различными молекулярными мишенями. Большинство аптамеров на белки имеют общий механизм действия: аптамер, имеющий высокое сродство к целевому белку, прочно связывается с ним и тем самым блокирует его взаимодействие с другим эндогенным белком или нуклеиновой кислотой, т.е. разрушает белок-белковые или белок-НК взаимодействия как конкурентный ингибитор.

Для широкого применения лекарственных средств на основе НК в первую очередь, необходимо было повысить устойчивость олигонуклеотидов к ферментативной деградации в биологических средах, так как немодифицированные олигонуклеотиды в биологических системах неустойчивы из-за нуклеаз, расщепляющих фосфодиэфирные связи. Второй задачей являлось повышение аффинности олигонуклеотидов к РНК (ДНК имеет меньшую аффинность к РНК, чем РНК к РНК). Третьей задачей является повышение эффективности проникновения синтетических нуклеиновых кислот в клетки и ткани организма. Первые две задачи решаются путем получения химически модифицированных НК. В настоящее время основные усилия исследователей направлены на поиск эффективных методов доставки синтетических олигонуклеотидов в конкретные органы (ткани) *in vivo*, а также на изучение их внутриклеточного транспорта.

Таким образом, решение этой проблемы, а также разработка подходов к регулированию внутриклеточного транспорта синтетических олигонуклеотидов, безусловно, позволит расширить возможности терапевтического применения этих соединений.