

## **Новый тип ген-направленных олигонуклеотидных лигандов для подавления экспрессии инсулиноподобного фактора роста.<sup>1</sup>**

***Банару Мария Игоревна***

*студентка 5 курса*

*Московский Государственный Университет им. М. В. Ломоносова, Химический факультет, Москва, Россия*

*mbaranu@mail.ru*

Инсулиноподобный фактор роста I (IGF-I) играет важную роль в регуляции клеточного деления и апоптоза. Повышенная концентрация IGF-I в крови увеличивает риск заболевания несколькими видами рака. Одним из способов ингибирования экспрессии гена IGF-I является формирование трехспиральной ДНК в результате взаимодействия 20-40-звенного олигонуклеотида с гомопурин-гомопиримидиновым участком этого гена. Однако комплекс ДНК-мишени с немодифицированной третьей цепью оказывается недостаточно прочным для конкуренции с транскрипционным аппаратом клетки, а модифицированные аналоги олигонуклеотидов являются цитотоксическими.

В настоящей работе предложено использовать комбинированную третью цепь, 23-звенный фрагмент которой способен связываться с промотором гена IGF-I с образованием тройной спирали, а 6-звенный фрагмент может вытеснять одну из цепей Уотсон-Криковской двойной спирали в соседнем участке, образуя Д-петлю и дополнительно стабилизируя ДНК-триплекс. Образование Д-петли должно легко происходить в сверхспиральных ДНК.

Было изучено связывание комбинированной третьей цепи, в том числе содержащей нуклеотидные замены, как с синтетическими линейными дуплексами, представляющими собой фрагмент гена IGF-I, так и с суперскрученными плазмидами, содержащими вставки этого гена. В обеих модельных системах варьировалась нуклеотидная последовательность для того, чтобы выявить аффинность и стабилизирующую роль триплекс- и дуплексобразующих доменов.

Дополнительная стабилизация тройной спирали за счет 6-звенного «якоря» была продемонстрирована для линейной модели. В случае плазмидных конструкций, имитирующих топологическое состояние природных ДНК, дополнительная стабилизация за счет образования Д-петли дуплексобразующим доменом имеет место только для плазмид с высокой плотностью отрицательной сверхспирализации. Набор плазмид с разным числом супервитков был получен путем их обработки топоизомеразой I в присутствии этидий бромида различной концентрации.

<sup>1</sup> Тезисы доклады основаны на материалах исследований, проведенных в рамках гранта РФФИ (грант № 06-04-49204).