

Белковый нокаут

Научный руководитель – Быков Анатолий Сергеевич

Попова Екатерина Юрьевна

Студент (специалист)

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова,
Москва, Россия

E-mail: ne_machina@mail.ru

Цель настоящей работы - предложить способ регулируемого блокирования белка в клетке без затрагивания процессов транскрипции и трансляции.

Мы предлагаем использование особой модели терапевтического агента (ТА). Её уникальность заключается в том, что она не содержит токсичных химических компонентов, являющихся ингибиторами белка. Напротив, наша модель ТА состоит из собственных для организма компонентов и является стимулятором естественных механизмов утилизации белка в клетке.

Для создания модели ТА требовалась постановка следующих **задач**:

1. Таргетная доставка ТА к клетке
2. Рециркуляция ТА в клетке
3. Направленность действия ТА внутри клетки
4. Регуляция действия ТА по сигналу извне
5. ТА должен обладать минимальным количеством побочных эффектов

Строение модели. В настоящее время одним из наиболее успешных решений таргетной доставки препарата к клеткам является использование липосом [1] с адгезированными на них химерными антителами к специфическому рецептору [2]. С помощью липосом можно встраивать различные рецепторы в мембрану таргетной клетки [3].

Для обеспечения длительной циклической работы ТА в клетке предлагается использовать рециркулирующий рецептор мегалин. Вместе со своим синергистом мегалин обеспечивает обратное всасывание большого спектра низкомолекулярных пептидов в проксимальных канальцах почек путём клатрин-опосредованного трансцитоза [4].

Помимо этого необходимо использовать мембранный канал или транслоказу для таргетных белков малой и большой молекулярной массы, соответственно. С наружной поверхности липосомы с ним должен быть связан рецептор для блокатора, а с внутренней - рецептор для таргетного белка. Так, мембранный канал открыт или транслоказа активна, если с ним не связан блокатор. Примечательно, что во время нахождения ТА в кровотоке специфический рецептор к таргетному белку находится внутри липосомы и не вызывает системного иммунного ответа.

Мембранный канал соединяется с мегалином дисульфидными связями для поддержания рециркуляции канала вместе с ним и для возможности прекратить действие ТА путём разрыва этих дисульфидных связей.

Регуляция. Временная остановка действия ТА достигается путём применения блокатора канала для белка. Для полной остановки действия ТА нужно разорвать комплекс мегалин-канал для белка.

Источники и литература

- 1) Qi, T., Yu, B. Stimuli Responsive Nanoparticles for Controlled Anti-Cancer Drug Release. Current Medicinal Chemistry 25 (January 11, 2018).

- 2) Dimov, N, Kastner, E. Hussain, M. Yvonne Perrie, Formation and Purification of Tailored Liposomes for Drug Delivery Using a Module-Based Micro Continuous-Flow System. Scientific Reports 7, no. 1 (December 2017).
- 3) Mazur, J., Roy K., Kanwar J. Recent Advances in Nanomedicine and Survivin Targeting in Brain Cancers. Nanomedicine 13, no. 1 (January 2018).
- 4) Giancesello, L., Priante G., Ceol M. Albumin Uptake in Human Podocytes: A Possible Role for the Cubilin-Amnionless (CUBAM) Complex. Scientific Reports 7, no. 1 (December 2017).

Иллюстрации

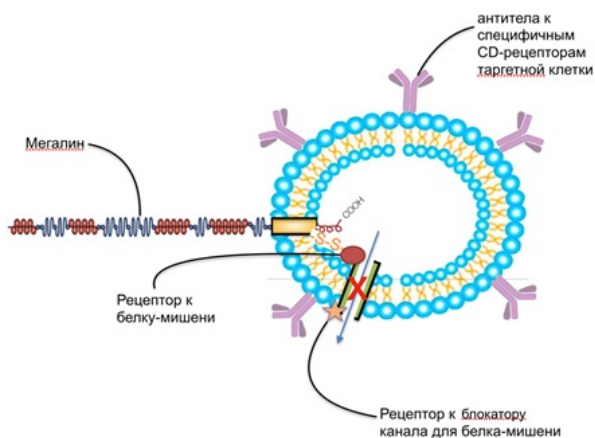


Рис. 1. Модель терапевтического агента