

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-133

СОЗДАНИЕ ЛИПИДНЫХ НАНОЧАСТИЦ НА ОСНОВЕ АПОЛИПОПРОТЕИНА И ПРОИЗВОДНЫХ ХОЛЕСТЕРОЛА ДЛЯ ДОСТАВКИ МАЛЫХ ИНТЕРФЕРИРУЮЩИХ РНК ***DEVELOPMENT OF LIPID NANOPARTICLES BASED ON APOLIPOPROTEIN MIMETICS AND CHOLESTEROL DERIVATIVES FOR SMALL INTERFERING RNA DELIVERY**

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

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

²*Корейский институт науки и технологий, Сеул*

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

V. M. Abashkin¹, V. A. Zhogla¹, A. O. Ihnatsyeu-Kachan²,
O. L. Sharko³, V. V. Shmanai³, D. G. Shcharbin¹

¹*Institute of Biophysics and Cell Engineering NAS of Belarus, Minsk*

²*Korea Institute of Science and Technology, Seoul*

³*Institute of Physical Organic Chemistry NAS of Belarus, Minsk*

✉ viktar.abashkin@gmail.com

Аннотация

Доставка малых интерферирующих РНК посредством биосовместимых наноструктур является перспективным подходом в генетической терапии онкологических заболеваний. Нами разработаны подходы по созданию липидных наноструктур на основе производных холестерина и спермина с аполипопротеином.

Abstract

Delivery of small interfering RNA using biocompatible nanostructures is a promising approach for genetic therapy of cancer. In our work, we have developed approaches to create lipid nanostructures based on cholesterol and spermine derivatives with apolipoprotein.

Последние десятилетия научное сообщество начинает успешно внедрять различные подходы в генетической терапии онкологических заболеваний, в том числе основанные на РНК-интерференции с использованием малых интерферирующих РНК (миРНК). Основное препятствие применения миРНК в качестве лекарственного агента — их доставка к целевым органам и тканям. В этой связи ведутся разработки различных наноносителей, в том числе использующих природные механизмы доставки, например, посредством наночастиц на основе липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Эти частицы состоят из биологических молекул, таких как фосфолипиды, простые эфиры холестерина и аполипопротеины, что обеспечивает их высокую биосовместимость [1].

В нашей работе получены новые ионизируемые липиды (ИЛ) на основе холестерина и полиаминов (сперминов), а также проведен сравнительный анализ их эффективности для доставки миРНК и коммерчески доступных соединений. Исследуемые соединения структурно схожи с холестерином и его эфирами, содержащимися в природных ЛПВП. Мы оценили способность наночастиц (НЧ) на основе ЛПВП с исследуемыми ИЛ образовывать комплексы миРНК, а также их цитотоксичность, уровни клеточного поглощения и эффективность замалчивания генов.

Было показано, что ключевую роль в формировании ЛПВП играет не только миРНК-связывающий агент, но также состав фосфолипидов НЧ ЛПВП. Кроме того, уровни клеточного поглощения сильно зависят от типа клеток-мишеней.

Новые ИЛ продемонстрировали различные структурно-зависимые способности к связыванию миРНК с НЧ ЛПВП. С учетом структуры ИЛ они могут индуцировать токсичность полученных НЧ ЛПВП и влиять на их биологические функции. Состав фосфолипидов НЧ ЛПВП играл решающую роль не только в физико-химических свойствах частиц, таких как гидродинамический размер, но также и в эффективности клеточного поглощения миРНК. Внутриклеточный транспорт миРНК варьировался в зависимости от типа клеток.

* Работа выполнена за счет грантов БРФФИ Б24КИ-077, Б21КОРГ-001.

© В. М. Абашкин, В. А. Жогла, А. О. Игнатъев-Качан, О. Л. Шарко, В. В. Шманай, Д. Г. Щербин, 2024

Так, в макрофагах миРНК локализовались только в лизосомах, в то время как в клетках HepG2 наблюдалось требуемое равномерное цитозольное распределение. Тем не менее, несмотря на успешную доставку миРНК в клетки рака печени, замалчивание генов было слабым, вероятно, из-за недостаточного высвобождения миРНК из наночастиц ЛПВП.

Таким образом, потенциально наночастицы на основе производных холестерина и сперминов могут служить в качестве векторов доставки миРНК. Будущие исследования будут сосредоточены на понимании внутриклеточных барьеров на пути эффективного замалчивания генов и оптимизации интернализации миРНК с помощью ИЛ.

Литература

1. Mo Z.-C. et al. A high-density lipoprotein-mediated drug delivery system // *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2016. Vol. 106. P. 132–147.