

УДК 577.2

**МОЛЕКУЛЯРНИЙ МЕХАНІЗМ РЕДАГУВАННЯ ГЕНІВ
НАНОКРИСТАЛЛАМИ CuNaI . БІОХІМІЧНІ ПРОЦЕСИ ЕДИТИНГУ**

С.В. Буряченко¹, В.В. Мельник²

^{1,2}ННЦ Інститут експериментальної та клінічної ветеринарної медицини, вул. Пушкінська, 83, м. Харків, 61023, Україна

Важливим етапом розвитку нанотехнологій стало відкриття нанотрубок та наночастинок у другій половині 80-х років ХХ століття. Маючи високу електронегативність, нанокристали та нанотрубки виступають як сильні окислювачі у хімічних реакціях, а це в свою чергу, дозволяє синтезувати нові сполуки на їх основі. Все більше з'являється наноречовин з новими хімічними та біологічними властивостями. Гідратовані нанокристали галлуазиту CuNaI мають високу антиоксидантну та протиалергічну дію; мають цитопротективну дію та антибактеріальну активність; взаємодіють з різними білками клітини. Нами було досліджено молекулярний процес проникнення наночастинок через мембрану клітин, зв'язування з білками та нуклеотидами ДНК і РНК з відновленням мутованого гену delF508 у нокаутуваних мишей. Флуорисцентно мічені ультратонкі нанокристали CuNaI піреном у концентрації 0,2% вдихалися лабораторними мишами, осідали у легенях і далі з током крові попадають у головний мозок (примусово у нюхову луковичку), долаючи гематоенцефалічний бар'єр. Для вивчення мембранотропних властивостей CuNaI використовували метод лазерної проточної цитофлуориметрії, що дозволяє вимірювати зміни у формі клітин, її розмір, склад ДНК та РНК. Нанокристали що мають на зовнішній поверхні відємний заряд адсорбуються на тих ділянках мембрани які мають понижений відємний заряд (знаходяться ближче до ізоелектричної точки) зарядом генерують навколо себе від'ємний заряд а ділянки мембрани отримують додатковий відємний заряд за рахунок відємного заряду нанокристалів CuNaI . Утворюється електростатична взаємодія що дозволяє нанокристалу утворювати пори у мембрані між головками ліпідів розміром 4-10 нм. Це дає змогу CuNaI зв'язуватися з мембраною регулюючи активність іонних каналів. Утворення пор у біслої мембрани є термодинамічно не вигідним. Щоб ізолювати гідрофобний компонент від полярної частинки біслої утворює пори. Розмір частинок, що дорівнює 22 нм для мембрани товщиною 5 нм, при перевищенні якого відношення енергії адгезії та деформації ліпідного біслоя обумовлює «обволакування» наночастинок галлуазиту мембраною. CuNaI зв'язується з різними ділянками калієвих каналів мембрани та діє як модулятор. Внутрішні слої нанотрубок CuNaI мають позитивний заряд що представляє собою катіонний полімер. Катіонний заряд CuNaI після мембрани і іонних каналів проходить у цитоплазму а далі через ядерні пори проникає у ядро клітини де утворюється комплекс з РНК та ДНК. Позитивний заряд є донором у нуклеотидах де розірвані водневі зв'язки, що дає змогу з'єднуватися з електровідємними атомами – киснем та азотом. У білкових ланцюгах атоми водню, ковалентно пов'язані з атомами азоту, взаємодіють з атомами кисню сусіднього ланцюга або іншою ділянкою цього ж ланцюгу. Саме приєднання недостаючих катіонних атомів утримує у нормальному стані водневі зв'язки. Це робить комплекс ДНК з білком особливо міцним. CuNaI несуть у своїй структурі структурні атоми що взаємодіють з гістонами H1 та генами, є субстратом та каталізатором синтезу РНК, гену delF508 та білку CFTR. Нанокристали галлуазиту приймають участь у структурі остову ДНК, зв'язуванні з нуклеосомним октамером, формуванню та підтримки структури хроматину, контроль за генною експресією. CuNaI мають пряме відношення на відновлення дефектного гену delF508 та синтезу трансмембранного пептиду CFTR запускаючи увесь каскад

епігенетичного коду (гістонного коду). Саме активація генів відбувається нанокристаллами галлуазиту на гістони H1, формування структури гену delF508 у процесі генетичної експресії, упакуванню хроматину, зміною аномального паттерну, транскрипцію РНК та трансляцію в білок CFTR. НуHal впливають та відновлюють гістонові модифікації.

Література

1. Свєрдлов Е. Д. Взгляд на жизнь через окно генома. Т. 1. Москва. 2009
2. Schreiber S.L. and Bernstein B.E. 2002. Signaling network model of chromatin. Cell 111: 771-778.
3. Schreiber S.L. and Bernstein B.E., 2002. Signaling network model of chromatin. Cell 111: 771-778.