

Поиск siRNA, обладающих терапевтической активностью

РНК-интерференция - процесс подавления экспрессии или транскрипции генов, с помощью малых интерферирующих РНК (миРНК, англ.: siRNA). siRNA одним своим концом связывается с белковым комплексом RISC. При спаривании siRNA с комплементарным ей участком матричной РНК (mRNA), комплекс RISC разрушает mRNA. Т.о. siRNA направляет RISC к целевой mRNA.

Введение в клетку siRNA, специфичных к целевой mRNA, позволяет подавить синтез соответствующего белка. Эффективность этого процесса зависит от нескольких факторов:

1. siRNA должна с высокой вероятностью спариваться с целевой mRNA. Основным препятствующим фактором является образование у siRNA сильной вторичной структуры
2. siRNA должна с низкой вероятностью спариваться с нецелевыми mRNA (любым участком транскрипта, за исключением целевой mRNA)

Цель — найти последовательности siRNA, подавляющие синтез целевых белков, и в результате обладающие терапевтической активностью.

Примерные задачи:

Задана последовательность целевой mRNA.

1. разработать метрики, характеризующие вероятность спаривания siRNA с целевой и нецелевыми mRNA.
2. Используя разработанные метрики, выбрать из заданной последовательности mRNA такие отрезки (длиной 21bp), чтобы обратно комплементарные к ним имели бы максимальную вероятность спаривания с целевой mRNA, и минимальную вероятность спаривания с остальными участками транскрипта (включая экзоны и интроны).

Полезные ресурсы:

Последовательность ДНК и список всех генов:

ftp://ftp.ensembl.org/pub/release-88/fasta/homo_sapiens/

Вычисление свободной энергии цепочки нуклеотидов

<https://www.tbi.univie.ac.at/RNA/RNAcofold.1.html>

Онлайн-инструменты с описанием алгоритма:

DSIR

<http://biodev.extra.cea.fr/DSIR/DSIR.html>

siDirect

https://academic.oup.com/nar/article/32/suppl_2/W124/1040672/siDirect-highly-effective-target-specific-siRNA