

Obecnie, ponad połowa dostępnych leków to substancje naturalne lub ich syntetyczne pochodne. Do źródeł związków o istotnym potencjale farmakologicznym należą cyjanobakterie (sinice). Potencjalne właściwości farmakologiczne bioaktywnych metabolitów sinic wynikają między innymi z ich udokumentowanych zdolności do kontroli czynników regulujących wzrost i podziały komórek nowotworowych, a także silnego działania bakteriobójczego. Jak i dlaczego związki te wpływają na organizmy i ich komórki, w dużym stopniu pozostaje do dziś tajemnicą. Wiedza na ten temat mogłaby pomóc w opracowaniu nowych leków lub udoskonaleniu metod leczenia ciężkich chorób. W naszym projekcie zbadamy szereg nowych związków pochodzących od cyjanobakterii Morza Bałtyckiego pod kątem ich zdolności do regulacji cząsteczek mikroRNA, kierujących ważnymi dla komórki procesami.

Aby zrealizować ambitny cel naszego projektu, opracujemy stabilną linię komórkową posiadającą system wykrywania cząsteczek chemicznych zdolnych do wyciszania mikroRNA. Następnie zbadamy małowcząsteczkowe metabolity cyjanobakterii Morza Bałtyckiego, które mogłyby pełnić rolę potencjalnych inhibitorów funkcji mikroRNA - MIR92b-3p. Ten szczególny mikroRNA ma bardzo duży wpływ na zachowanie komórek ludzi. Na przykład, nadmiar MIR92b-3p w komórkach wątroby prowadzi do ich niekontrolowanych podziałów. Zakładamy, że inhibitor MIR92b-3p przyłączając się do prekursora MIR92b-3p uniemożliwi tym samym funkcjonowanie jednego z dwóch enzymów biorących udział w procesie biogenezy mikroRNA w komórce (Drosha i Dicer), co bezpośrednio wpłynie na funkcjonowanie MIR92b w komórce.

W doświadczeniu wykorzystamy linię komórkową ludzkiego raka wątrobowokomórkowego Huh7 o stabilnej ekspresji systemu reporterowego. Zastosowana przez nas technologia reporterów lucyferazowych oparta jest na oddziaływaniach enzymu lucyferazy z luminescencyjnym substratem - lucyferyną, uwalniającą światło na drodze procesu bioluminescencji. Jeśli w takiej zmodyfikowanej komórce będzie obecny dojrzały MIR92b-3p, nastąpi hamowanie sygnału lucyferazy. W obecności małowcząsteczkowych metabolitów cyjanobakterii, takich jak inhibitorów biogenezy MIR-92b-3p bądź antysensownych oligomerów (antycząsteczek) MIR92b-3p, ekspresja lucyferazy zostanie przywrócona, a zwiększony poziom luminescencji oznaczać będzie spodziewaną inhibicję (wyciszenie) MIR92b-3p.

Zaplanowane doświadczenia chemiczne, biochemiczne i analizy bioinformatyczne nowych związków pochodzących od cyjanobakterii Morza Bałtyckiego pozwolą poznać ich struktury chemiczne w kontekście potencjalnego zaburzenia funkcji mikroRNA MIR92b. Bioaktywne metabolity cyjanobakterii wykazujące zdolność do regulacji procesów komórkowych na poziomie molekularnym, mogłyby się stać w przyszłości ważnymi narzędziami w wyjaśnianiu przebiegu szeregu chorób, a także pomóc w opracowywaniu innowacyjnych leków.