

ГЕНОТОКСИЧНА ДІЯ ОДНОСТІННИХ КАРБОНОВИХ НАНОТРУБОК

**Ольга Рудницька, Дмитро Мінченко, Дарія Цимбал, Олександр
Мінченко**

Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, Київ, Україна
olga_rudnytska@ukr.net

GENOTOXIC EFFECT OF SINGLE-WALLED CARBON NANOTUBES

Olha Rudnytska, Dmytro Minchenko, Dariia Tsymbal, Oleksandr Minchenko
Palladin Institute of Biochemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Due to their unique properties, carbon nanotubes are increasingly used, in particular for biomedical purposes, in the manufacture of biosensors, in tissue engineering, as carriers of drugs in oncotherapy and imaging of probes. On the other hand, their use carries certain risks, because to date not enough is known about their effects on the human body, in particular their genotoxicity.

Завдяки унікальним властивостям карбонові нанотрубки знаходять все більше використання, зокрема і у біомедичних цілях, при виготовленні біосенсорів, в тканинній інженерії, як носії лікарських засобів при онкотерапії та візуалізації зондів. З іншого боку, їх застосування несе певні ризики, адже на сьогодні ще не достатньо відомо про їх вплив на організм людей. Зокрема, постає ще невирішене питання потенційної токсичності карбонових нанотрубок, адже вони здатні перетинати гематоенцефалічний бар'єр, проникати через клітинну мембрану з накопиченням у ядрі через комплекс ядерних пор, а тому є особливо небезпечними, що пов'язано з їх можливим генотоксичним ефектом.

Метою роботи було дослідити рівень експресії генів, білкові продукти яких задіяні в регуляції імунної відповіді, проліферативних процесів та виживання клітин, зокрема *HLA-G* (histocompatibility antigen, class I, G, також відомий як human leukocyte antigen G (HLA-G)), *TOMIL1* (target of oncogene MYB1 (chicken)-like 1), *HSPB8* (small (22 kDa) heat shock protein B8), *CA9* (carbonic anhydrase 9), *MYBL1* - MYB proto-oncogene like 1), *MYBL2* – v-myb avian myeloblastosis viral oncogene homolog-like 2), а також мікроРНК miR-144-5p, miR-203-5p, miR-19a-5p, miR-507-3p, miR-143-3p, miR-182-5p, що пост-транскрипційно можуть регулювати їх експресію. Експерименти проводили на нормальних астроцитах людини лінії NHA/TS, використовуючи різні концентрації SWCNTs (2 та 8 ng/ml середовища). Тривалість дії цих наночастинок – 24 години. Рівень експресії генів оцінювали за даними кількісної полімеразної реакції у реальному часі і нормалізували по експресії β-актину.

Встановлено, що вплив SWCNTs на експресію даних генів має різнонаправлений характер, що виражається у їх відмінній геноспецифічній відповіді. Зокрема суттєво та дозо-залежно зменшується рівень експресії гену *HLA-G*, який відіграє важливу роль в імунній відповіді клітини, що, можливо, сприяє індукованому SWCNT канцерогенезу. За дії цих наночастинок значно збільшується рівень експресії генів *TOM1L1*, *CA9* та *HSPB8*, які задіяні в регуляції сигнальних шляхів, процесів проліферації та трансформації клітин. При цьому, рівень експресії генів *CA9* та *HSPB8* дещо послаблюється при збільшенні концентрації наночастинок до 8 ng/ml. Рівень експресії гена *MYBL1*, транскрипційного фактору, який відіграє важливу роль у мейозі, зменшується, в той час, коли рівень експресії гена *MYBL2*, який контролює виживання клітин і процеси проліферації дещо посилюється. Також було встановлено, що під впливом одностінних карбонових нанотрубок збільшується рівень експресії мікроРНК *miR-144-5p*, *miR-507-3p*, *miR-143-3p* та *miR-182-5p*, які контролюють рівень експресії мРНК *HLA-G*, а *miR-144-5p* ще й рівень експресії мРНК *MYBL1*. Водночас відмічається зменшення рівня експресії *miR-203-5p*, *miR-19a-5p* у клітинах нормальних астроцитів людини і ці зміни негативно корелюють з підвищеним рівнем мРНК *HSPB8* та *TOM1L1* відповідно. Отримані дані узгоджуються з наявністю в досліджених мРНК сайтів зв'язування відповідних мікроРНК, що показано біоінформаційним аналізом. Що, в свою чергу, вносить зміни у рівень експресії генів на пост-транскрипційному рівні, адже маючи специфічні сайти зв'язування з матричною РНК даних генів, ці мікро РНК сприяють її розщепленню, а отже і зменшення її рівня в клітині.

Таким чином, одностінні карбонові нанотрубки навіть при дуже низьких концентраціях змінюють рівень експресії ключових регуляторних генів, пов'язаних з імунною відповіддю, проліферацією клітин і канцерогенезом, у нормальних астроцитах людини лінії NHA/TS. Це свідчить суттєвий вплив SWCNT на важливі регуляторні механізми в клітині, що відображає токсичну дію цього унікального карбонового з'єднання на гліальні клітини.

Отже, отримані данні дозволяють навести акценти на аспекти, які потрібно враховувати при застосуванні одностінних карбонових нанотрубок, як “перспективних матеріалів” у біомедичних цілях.