Abstrakt

Návrh krátkých interferujících RNA (siRNA) je základním krokem k úspěšné RNA interferenci (RNAi). Navrhnout vhodný siRNA duplex ale není zcela triviální, neboť existuje několik problematických oblastí, jako jsou například stabilita siRNA duplexů v přítomnosti nukleáz, účinnost eliminace cílové mRNA, sekvenčně specifická eliminace necílových mRNA, cytotoxicita a imunogenicita, ovlivňujících funkčnost siRNA duplexů a tedy i jejich využitelnost v medicíně a dalších oborech. Porozumění principům fungování siRNA duplexů při RNAi je nezbytným krokem k vyřešení výše uvedených překážek na cestě k účinným léčivům. Prostředkem optimalizace popsaných vlastností je úprava návrhu siRNA duplexů pomocí různých modifikací. Modifikovat lze fosfodiesterovou kostru, báze i ribózu. V každé z těchto skupin jsou známy modifikace, které mají na siRNA duplexy a následnou RNA interferenci pozitivní vliv. Tato práce předkládá dosavadní poznatky o několika nejznámějších modifikacích, jako jsou thiofosfátová substituce, 2′-deoxy-2′-fluoronukleotidy, 2′-O-methyl ribonukleotidy a LNA nukleotidy, a o větším počtu méně známých modifikací, jako jsou boranofosfátová substituce, 4′-thioribonukleotidy, 2′-O-methyl-dithiofosfátová modifikace a mnoho dalších, které ovlivňují vlastnosti siRNA duplexu.