



Mija już dziesięć lat od czasu odkrycia katalitycznych właściwości RNA. Odkrycie przez Tomasa Cecha samowycinających się intronów (nazwanych rybozymami) doprowadziło w krótkim czasie do zintensyfikowania badań nad strukturą, funkcją i wzajemnymi oddziaływaniami w obrębie tego kwasu nukleinowego. Badania te doprowadziły do opisanego szeregu różnorodnych struktur RNA mających właściwości katalityczne. Dziś takie nazwy jak struktura głowy młotka (ang. *hammerhead*), głowy topora (*axehead*) czy szpilki do włosów (*hairpin*) nie stanowią zagadki dla biologów molekularnych. Jednakże zastanów się dzisiaj należy nad możliwością praktycznego zastosowania rybozymów w niedalekiej przyszłości.

Jedną z możliwości zastosowań rybozymów jest wykorzystanie ich w leczeniu AIDS. Prace nad tym zagadnieniem prowadzone są na University of California w San Diego i Northern Illinois University i Tomas Jefferson's University of Philadelphia. Według autorów założeniem tego pomysłu nie jest podawanie pacjentom rybozymów jako klasycznego leku (np. na nośnikach białkowych), lecz wbudowanie do genomu chorych (do limfocytów T) genu odpowiedzialnego za transkrypcję rybozymu. Dzięki temu genom chorego może sam transkrybować (a zatem produkować) rybozym będący lekiem. Gen rybozymu ma być

przeniesiony do komórek przez zainfekowanie ich nieaktywnym rekombinowanym wirusem HIV (jego genom wbudowuje się do genomu gospodarza). Rybozymem jaki ma być w tym przypadku użyty jest fragment wiroidu towarzyszącego wirusowi płamistości tytoniu o strukturze szpilki do włosów, zaopatrzonej w odpowiednie sekwencje flankujące (odpowiedzialne za specyficzność cięcia rybozymu). W tym miejscu pojawia się problem występowania mutacji w obrębie genomu wirusa HIV (są one bardzo częste), mogących doprowadzić do nierozpoznania mRNA patogenu przez rybozym. Próby omińnięcia tego problemu polegają na wprowadzeniu do komórki kilku wersji rybozymu o minimalnie zmienionej sekwencji odcinków flankujących. Do przygotowania zestawu rybozymów służyć mogą jedne z najnowszych metod w biologii molekularnej: selekcja i ewolucja *in vitro*.

Innym zastosowaniem rybozymów jako narzędzia terapii genowej są próby użycia ich do niszczenia zmutowanych genów odpowiedzialnych za powstawanie raka. Próby te polegają między innymi na wprowadzeniu do komórki nowotworowej rybozymu, o tak dobranych sekwencjach flankujących aby rozpoznawały mutacje, np. w obrębie genu *ras* odpowiedzialne za powstawanie raka pęcherza. Do tej pory tylko badania nad tym rodzajem nowotworu dały pomyślne wyniki. Należy się spodziewać, że metoda użycia rybozymów do walki z nowotworem znajdzie zastosowanie przy zwalczaniu także innych rodzajów komórek nowotworowych.

Poważnym problemem w przypadku stosowania rybozymów jako leków jest ich specyficzność. Czy rybozym rozpozna docelową sekwencję nukleotydów w komórce?, czy nie zaatakuje on innych nieodpowiednich sekwencji RNA?, jak długie powinny być jego sekwencje flankujące odpowiedzialne za rozpoznanie „celu” aby nie doszło do „pomyłki” podczas hybrydyzacji z odpowiednim odcinkiem RNA? Pytania te stawiane są dziś badaczom w przededniu wejścia badań nad inhibicją rozwoju HIV przez rybozym w fazę kliniczną. Odpowiedzi na nie usłyszymy zapewne niebawem, jednak badań tych, pomimo dużego ryzyka, nie można zahamować ponieważ stanowią one ostatnią szansę dla wielu ludzi.

Opracowano na podstawie: M. Baringa, *Ribozymes — killing the messenger*, Science, (December 1993), 262.

Maciej Nawrot