



УДК 616-036.83

В. П. Пішак, д-р мед. наук,
М. О. Ризничук*, канд. мед. наук

РОЛЬ МІКРОРНК ЯК БІОМАРКЕРІВ СПАДКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Національна академія педагогічних наук України, Київ, Україна,

** Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна*

УДК 616-036.83

В. П. Пішак, М. О. Ризничук*

РОЛЬ МІКРОРНК ЯК БІОМАРКЕРІВ СПАДКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Національна академія педагогічних наук України, Київ, Україна,

** Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна*

Численні мікроРНК беруть активну участь у розвитку багатьох тканин та органів і можуть виконувати важливі функції при певних спадкових захворюваннях. Вивчалася роль мікроРНК при деяких захворюваннях (хвороба Гентингтона, синдром Пендреда, м'язові дистрофії, синдром Дауна, кератоконус).

Очевидно, що функції нових мікроРНК у метилуванні та експресії різних генів, взаємодії РНК-РНК характеризують відставання в психічному та фізичному розвитку і можуть слугувати новими біомаркерами у ранній діагностиці хвороб спадкового генезу.

Ключові слова: мікроРНК, біомаркери, нейродегенеративні захворювання.

UDC 616-036.83

V. P. Pishak, M. A. Ryznychuk*

THE ROLE OF MICRORNA AS BIOMARKERS OF HEREDITARY DISEASES

National Academy of Pedagogical Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine,

** Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine*

Abstract. Numerous microRNAs take an active part in the development of the whole organism and can cause the development of certain diseases. In the review, we touched on the role of microRNA in diseases such as: Huntington's disease, Pendred's syndrome, muscular dystrophy, Down's syndrome, keratoconus. Obviously, the functions of new microRNAs in the methylation of various genes, the interaction of RNA-RNA characterizes the lag in mental and physical development and can serve as new biomarkers in the early diagnosis of hereditary genesis.

Key words: microRNA, biomarkers, neurodegenerative diseases.

Міжклітинні інформаційні зв'язки забезпечують гормони — такою вважалася інформаційна гормональна концепція. Як з'ясували, між клітинами відбувається обмін крихітними везикулами, у яких міститься генетична інформація у вигляді мікроРНК. Це робить їх одним із найбільш важливих генних регуляторів. Отже, клітини і тканини обмінюються сигналами не тільки на гормональному, а і на більш тонкому молекулярно-генетичному рівні, і цей зв'язок двобічний [1; 8; 35].

МікроРНК — досить численний клас коротких нуклеотидних послідовностей, що не кодують РНК, завдовжки близько 22 нуклеотидів (21–27) [4; 8; 32; 37].

Перша мікроРНК ідентифікована в 1993 р. при вивченні гена *Lin-14* у нематоди *Coenorhabditis elegans* [24]. Виявлено, що кількість білка LIN-14 регулюється коротким РНК-продуктом.

МікроРНК не причетні до прямого синтезу білка [46], але виконують функції транскрипційного (шляхом зміни структури хроматину) і пост-транскрипційних (трансляції) регуляторів експресії генів, на їх частку припадає 30–50 % такої експресії.

Гени мікроРНК хребетних можуть локалізуватися в екзонах та інтронах, що кодують і не кодують білки генів, у міжгенних регіонах, а також у гетерохроматинових районах хромосом [2; 10;

19; 31]. У людини майже 40 % генів мікроРНК розташовані в інтронних ділянках [7]; близько 10 % в екзонних регіонах некодуючих транскриптів; 40 % локалізуються в інтронах білок-кодуючих генів; решта генів мікроРНК містяться в інших регіонах [23].

Регуляція відбувається у цитоплазмі еукаріотичних клітин шляхом зв'язування зі специфічними ділянками матричних РНК (мРНК). При цьому відбувається пригнічення її трансляції або деградація транскриптів мішеней [21; 26; 28]. Це ключовий механізм у регуляції мікроРНК генів як у нормі, так і при патології [8; 23]. Проте функції мікроРНК залишалися нез'ясованими до початку XXI ст.

Станом на 2014 р. у клітинах людини відомо близько 800 мікроРНК, передбачається понад 1000 генів мікроРНК у геномі людини, які регулюють ембріональний розвиток, клітинне і тканинне диференціювання, апоптоз, метаболізм, експресію білків, модулюють різні імунні реакції [17; 38]. МікроРНК гальмують активність генів; вони комплементарно приєднуються до ділянок мРНК і пригнічують їх трансляцію. Унікальні мРНК містять потенціальні сайти зв'язування мікроРНК на своїх 3' нетрансльованих ділянках (3'-UTR, від *англ.* 3'-untranslated regions). МікроРНК можуть зв'язуватися з багатьма мРНК-мішенями і здатні до репресії сотень генів [33; 45]. Зазначається можливість їх посилювати експресію генів-мішеней [27]. Нитка зрілої мікроРНК транспортується до мРНК-мішені та зв'яже специфічні сайти з 3'-UTR ділянки таргентних мРНК [9; 20; 36]. Доведено, що мікроРНК хребетних, у загальному, мають близько 200 транскриптів-мішеней [13]. Одна мікроРНК може пригнічувати утворення багатьох білків [45] регулювати сотні генів, і майже 80 % геному людини перебуває під їх регуляцією [25; 33].

У літературі наводиться все більше інформації щодо участі мікроРНК у формуванні частин тіла у багатоклітинних, зокрема, і в людини в період ембріонального розвитку, у регуляції метаболізму [41]. Тому наявність поліморфних ділянок у генах мікроРНК і мішеней може бути причиною розвитку різних захворювань людини [42].

Участь мікроРНК у складних механізмах контролю і патогенезу спадкової патології, здатність їх існувати в стійких формах у плазмі крові з певною імовірністю розглядаються як кандидати біомаркерів розвитку патологічних станів у людини [3; 16; 39].

МікроРНК регулюють роботу генів, пов'язаних з формуванням нервової системи, зазначають

можливість кількох різних механізмів такої регуляції. Вірогідне значення в його розвитку мають ділянки хромосом 2, 4q, 8p, 11q23, 13q31 [5; 6; 38].

Поліморфізм *zs 12720208* у ділянці 3'-UTR для фактора росту фібробластів 20 (*FGF 20*) ідентифікований як чинник ризику при хворобі Паркінсона. Порушення комплементарності у сайті приєднання мікроРНК-433 призводить до підвищення екскреції гена *FGF 20* та збільшення рівня α -синуклеїну [43]. У свою чергу, *hsa-miR-7* знижує експресію α -синуклеїну і токсичність *hsa-miR-7*.

Різні мікроРНК беруть активну участь у розвитку нервової системи і можуть спричинювати розвиток нейродегенеративних захворювань [22; 30]. Ефекти *miRNA* залежать від статі, віку і деяких екзогенних чинників щодо впливу зовнішнього і внутрішнього середовища організму у функціонуванні мікроРНК.

Уроджена нейросенсорна глухота (синдром Пендредда) виникає з народження або в ранньому дитинстві. Порушується сприйняття високих тонів. Захворювання зумовлене мутацією гена *PDS* (ген пендрину), який складається з 21 екзону і локалізований на 7q22-q31. Цей ген кодує білок — переносник аніонів хлору і йоду, що зумовлює виникнення зоба. Нейронні мікроРНК долучаються до різних етапів формування нейронних зв'язків (мікроРНК -124, -132 і -134), утворення синапсу і його дозрівання.

Хвороба Гентингтона — нейродегенеративне захворювання — характеризується хоресією, порушенням поведінки і деменцією — виявлено зменшення експресії мікроРНК-9/мікроРНК-9*, -29b, -124 і зростання експресії мікроРНК-132 [40]. При цьому збільшується експансія кількості тринуклеотидних повторів CAG у гені хвороби Гентингтона (*ITIS*), що локалізований на хромосомі 4p16.3. Нормальні величини становлять 6-29 CAG-повторів, при хворобі Гентингтона — 36-120 таких [6]. Множинне залучення мікроРНК у Р-тільцях нервових клітин порушує взаємодію *htt*-білка з *AG02*. У цій цитоплазматичній структурі порушується регуляція експресії мікроРНК. Доведено залучення мікроРНК-9/мікроРНК-9* до регуляції *REST* і *CoREST* у механізм розвитку цього захворювання. Варто наголосити на поєднаній дії низки мікроРНК: *hsa-miR-132*, *hsa-miR-29a*, *hsa-miR-330* у порушенні регуляції генів, що і призводить до розвитку хвороби [44].

Досить поліморфними за клінічним перебігом, дебютом захворювання та поширеністю є спадкові м'язові дистрофії, і серед них найчастіше трапляється класична X-зчеплена псевдогіпертрофічна дитяча м'язова дистрофія Дюшенна.

Клінічна симптоматика виникає у перші роки життя: переважає м'язова слабкість у проксимальних групах м'язів; діти починають пізно ходити; характерна постава — широко розставлені стопи, розведені носки, лордоз. Поступово виникає псевдогіпертрофія м'язів ікр і сідничних м'язів, згинальна контрактура в кульшових і колінних суглобах, атрофія м'язів верхніх кінцівок. Приєднуються деформації скелета: викривлення трубчастих кісток і хребта, остеопороз.

М'язова псевдогіпертрофічна дистрофія дорослих — м'язова дистрофія Беккера — виникає у віці 20–30 років. Слабкість з'являється здебільшого у проксимальних м'язах стегон і, меншою мірою, у м'язах верхніх кінцівок. Характерна качаха хода, псевдогіпертрофія ікроножних м'язів. Прогресують явища поперекового лордозу.

При обох формах м'язової дистрофії у сироватці крові підвищений рівень ферментів креатинфосфокінази, альдолази і трансамінази.

Розглядається як чинник зазначеної патології зміна регуляторних ділянок генів, зв'язування матричних РНК з малими регуляторними РНК. Зокрема, зміна концентрації мікроРНК-146b, 155, 214, -221 і -222 [14]. Очевидно, одна із зазначених мікроРНК причетна до експресії генів, що локалізуються в Х-хромосомі (Хр21. 3-22) [6].

При інших м'язових дистрофіях: лицеплечолопатковій, плечового і тазового поясу, м'язова дистрофія дистальна тощо — виникають зміни великої кількості (понад 185) різних мікроРНК.

Мутація, що поширюється на seed-регіон мікроРНК-184, спричиняє розвиток спадкового кератоконуса, якому передують полярна катаракта [34].

Кератоконус — первинна ектазія рогівки, розвивається здебільшого на обох очах у віці 15–20 років. Клінічна симптоматика: зниження зору внаслідок астигматизму. На ранніх стадіях захворювання біомікроскопічно виявляють стоншення та помутніння рогівки в ділянці верхівки конуса. У результаті патологічного процесу можливе ускладнення — інфільтрація та виразкування рогової оболонки.

Синдром Дауна зумовлений хромосомними порушеннями (95 % випадків трисомією хромосоми 21, решта — з мозаїцизмом або з транслокаціями). При трисомії хромосоми 21 на довгому плечі розташовано близько 400 генів, які контролюють 81 молекулярну функцію [12]. Так, підвищення експресії гена *APP*, розташованого на хромосомі 21, супроводжується дефектом нейрогенезу. До когнітивних розладів причетні: *DYRK1A*, *SIM2*, *RCAN1*, *DSCAM*, *KCNJ* та інші гени [15].

Доведено, що в хромосомі 21 людини розташовані гени, здатні кодувати мікроРНК -99a, -125b, -155, -802 і let7c. У пацієнтів з синдромом Дауна в головному мозку зростає експресія цих мікроРНК [12]. Зростання рівня таких мікроРНК відбувається і в інших клітинах хворих [18]. У дітей із синдромом Дауна, хворих на лейкоз, експресія мікроРНК-125b-2 збільшується майже в 30 разів [29]. При синдромі Дауна порушується нормальне функціонування нейронних шляхів внаслідок змін балансу активуючих і гальмуючих чинників генів та мікроРНК [11].

Вважають, що різні фенотипові та патологічні прояви при синдромі Дауна контролюються критичним регіоном хромосоми 21 (Down syndrome critical region) DSCR. Гени цієї ділянки відіграють ключову роль в ембріональному розвитку, нейрогенезі, проліферації, диференціюванні, ангиогенезі й апоптозі.

Очевидно, функції нових мікроРНК у метилуванні різних генів, взаємодії РНК-РНК характеризують відставання в психічному та фізичному розвитку і можуть слугувати новими біомаркерами у ранній діагностиці хвороб спадкового генезу. Ми перебуваємо на початковому етапі вивчення зв'язків мікроРНК з геномом і протеомом людини при спадковій патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кайдашев И. П. Перспективы изучения и применения микроРНК в иммунологии и аллергологии / И. П. Кайдашев // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2008. – № 7/8 (18/19).
2. Кленов М. С. Формирование гетерохроматина: роль коротких РНК и метилирования ДНК / М. С. Кленов, В. А. Гвоздев // Биохимия. – 2005. – Т. 70, вып. 11. – С. 1445–1458.
3. Кучер А. Н. Роль микроРНК, генов их биогенеза и функционирования в развитии патологических состояний у человека / А. Н. Кучер, Н. П. Бабушкина // Медицинская генетика. – 2011. – № 1. – С. 3–13.
4. МикроРНК, эволюция и рак / Н. Н. Колесников, С. Е. Титов, Ю. А. Верякина [и др.] // Цитология. – 2013. – Т. 55, № 3. – С. 159–164.
5. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. Атлас-справочник / С. И. Козлова, Н. С. Демикова, Е. Семанова, О. Е. Блинникова. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Практика, 1996. – 392 с.
6. Пішак В. П. Спадкові синдроми з основами фенотипової діагностики / В. П. Пішак, В. Ф. Мислицький, С. С. Ткачук. – Чернівці: Медуніверситет, 2010. – 608 с.
7. Animal MicroRNAs confer robustness to gene expression and have a significant impact on 3'UTR evolution / A. Stark, J. Brennecke, N. Bushati [et al.] // Cell. – 2005. – Vol. 123. – P. 1133–1146. doi:10.1016/j.cell.2005.11.023.
8. Bartel D. P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function / D. P. Bartel // Cell. – 2004. – Vol. 116. – P. 281–297. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(04)00045-5.

9. Bartel D. R. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions / D. R. Bartel // *Cell*. – 2009. – Vol. 136, N 2. – P. 215–233. doi: 10.1016/j.cell.2009.01.002.
10. Baskerville S. Microarray profiling of microRNAs reveals frequent coexpression with neighboring miRNAs and host genes / S. Baskerville, D. P. Bartel // *RNA*. – 2005. – Vol. 11, N 3. – P. 241–247. doi:10.1261/rna.7240905.
11. Castillo P. E. Long-term synaptic plasticity at inhibitory synapses / P. E. Castillo, Q. C. Chiu, R. C. Carroll // *Curr. Opin. Neurobiol.* – 2011. – Vol. 21, N 2. – P. 328–338. doi: 10.1016/j.conb.2011.01.006
12. Chromosome 21-derived microRNAs provide an etiological basis for aberrant protein expression in human Down syndrome brains / D. E. Kuhn, G. J. Nuovo, A. V. Terry [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2010. – Vol. 285, N 2. – P. 1529–1543. doi: 10.1074/jbc.M109.033407.
13. Combinatorial microRNA target predictions / A. Krek, D. Grun, M. N. Poy [et al.] // *Nat. Genet.* – 2005. – Vol. 37, N 5. – P. 495–500. doi:10.1038/ng1536.
14. Common micro-RNA signature in skeletal muscle damage and regeneration induced by Duchenne muscular dystrophy and acute ischemia / S. Greco, M. De Simone, C. Colussi [et al.] // *FASEB J.* – 2009. – Vol. 23, N 10. – P. 3335–3346. doi: 10.1096/fj.08-128579.
15. Down syndrome: searching for the genetic culprits / E. Lana-Elola, S. D. Watson-Scales, E. M. Fisher, V. L. Tybulewicz // *Dis Model Mech.* – 2011. – Vol. 4, N 5. – P. 586–595. doi: 10.1242/dmm.008078.
16. Fabian M. R. The mechanics of miRNA-mediated gene silencing: a look under the hood of miRISC / M. R. Fabian, N. Sonenberg // *Nat. Struct. Mol. Biol.* – 2012. – Vol. 19, N 6. – P. 586–593. doi: 10.1038/nsmb.2296.
17. Grosshans H. Molecular biology: the expanding world of small RNAs / H. Grosshans, W. Filipowicz // *Nature*. – 2008. – Vol. 451 (7177). – P. 414–416. doi: 10.1038/451414a.
18. Human microRNA-155 on chromosome 21 differentially interacts with its polymorphic target in the AGTR1 3' untranslated region: a mechanism for functional single-nucleotide polymorphisms related to phe-notypes / P. Sethupathy, C. Borel, M. Gagnebin [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2007. – Vol. 81, N 2. – P. 405–413.
19. Identification of mammalian microRNA host genes and transcription units / A. Rodriguez, S. Griffiths-Jones, J. L. Ashurst, A. Bradley // *Genome Res.* – 2004. – Vol. 14. – P. 1902–1910. doi:10.1101/gr.2722704.
20. Identification of novel argonaute-associated proteins / G. Meister, M. Landthaler, L. Peters [et al.] // *Curr. Biol.* – 2005. – Vol. 15, N 23. – P. 2149–2155.
21. Jaskiewicz L. Role of Dicer in posttranscriptional RNA silencing / L. Jaskiewicz, W. Filipowicz // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2008. – Vol. 320. – P. 77–97.
22. Kaur P. Micro RNAs in neurotoxicity / P. Kaur, A. Arumugam, K. Jeyaseelan // *J. of Toxicology*. – 2012. – Article ID 870150, 15 pages. Published online 2012 Mar 6. doi: 10.1155/2012/870150.
23. Kim V. N. Biogenesis of small RNAs in animals / V. N. Kim, J. Han, M. C. Siomi // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* – 2009. – Vol. 10, N 2. – P. 126–139. doi: 10.1038/nrm2632.
24. Lee R. S. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14* / R. C. Lee, R. L. Feinbaum, V. Ambros // *Cell*. – 1993. – Vol. 75, N 5. – P. 843–854.
25. Lewis B. P. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets / B. P. Lewis, C. B. Burge, D. P. Bartel // *Cell*. – 2005. – Vol. 120, N 1. – P. 15–20. doi: 10.1016/j.cell.2004.12.035.
26. Mammalian microRNAs predominantly act to decrease target mRNA levels / H. Guo, N. T. Ingolia, J. S. Weissman, D. P. Bartel // *Nature*. – 2010. – Vol. 466 (7308). – P. 835–840. doi: 10.1038/nature09267.
27. *MicroRNA-373* induces expression of genes with complementary promoter sequences / R. F. Place, L. C. Li, D. Pookot [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. – 2008. – Vol. 105, N 5. – P. 1608–1613. doi: 10.1073/pnas.0707594105.
28. *MicroRNAs* control *de novo* DNA methylation through regulation of transcriptional repressors in mouse embryonic stem cells / L. Sinkkonen, T. Hugaschmidt, P. Berninger [et al.] // *Nat. Struct. Mol. Biol.* – 2008. – Vol. 15, N 3. – P. 259–267. doi: 10.1038/nsmb.1391. Epub 2008 Mar 2.
29. *miR-125b-2* is a potential oncomiR on human chromosome 21 in megakaryoblastic leukemia / J.-H. Klusmann, Z. Li, K. Böhmer [et al.] // *Genes. Dev.* – 2010. – Vol. 24, N 5. – P. 478–490. doi: 10.1101/gad.1856210.
30. *miRBase*: tools for microRNA genomics / S. Griffiths-Jones, H. K. Saini, S. van Dongen, A. J. En-right // *Nucleic Acids Res.* – 2008. – Vol. 36. – Suppl 1. – P. 154–158.
31. *miRNAMap*: genomic maps of microRNA genes and their target genes in mammalian genomes / P. W. C. Hsu, H. D. Huang, S. D. Hsu [et al.] // *Nucleic acids res.* – 2006. – Vol. 34. – Suppl 1. – P. 135–139. doi:https://doi.org/10.1093/nar/gkj135.
32. Misha P. J. MicroRNA polymorphisms: a giant leap towards personalized medicine / P. J. Misha // *Per. Med.* – 2009. – Vol. 6, N 2. – P. 119–125. DOI:10.2217/17410541.6.2.119.
33. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs / R. C. Friedman, K. K. Farh, C. B. Burge, D. P. Bartel // *Genome Res.* – 2009. – Vol. 19, N 1. – P. 92–105. doi: 10.1101/gr.082701.108. Epub 2008 Oct 27.
34. Mutation Altering the miR-184 Seed Region Causes Familial Keratoconus with Cataract / A. E. Hughes, D. T. Bradley, M. Campbell [et al.] // *Am J Hum Genet.* – 2011. – Vol. 89, N 5. – P. 628–633. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.09.014.
35. Rajewsky N. microRNA target predictions in animals / N. Rajewsky // *Nature Genetics*. – 2006. – Vol. 38. – P. 8–13. doi: 10.1038/ng1798
36. *RISC* assembly defects in the *Drosophila* RNAi mutant armitage / Y. Tomari, T. Du, B. Haley [et al.] // *Cell*. – 2004. – Vol. 116, N 6. – P. 831–841.
37. Sayed D. MicroRNAs in development and disease / D. Sayed, M. Abdellatif // *Physiol. Rev.* – 2011. – Vol. 91, N 3. – P. 827–887. doi: 10.1152/physrev.00006.2010.
38. The impact of microRNAs on protein output / D. Baek, J. Villen, C. Shin [et al.] // *Nature*. – 2008. – Vol. 455 (7209). – P. 64–71. doi: 10.1038/nature07242.
39. The *Microprocessor* complex mediates the genesis of microRNAs / R. I. Gregory, K. P. Yan, G. Amuthan [et al.] // *Nature*. – 2004. – Vol. 432. – P. 235–240. doi: 10.1038/nature03120.
40. The bifunctional microRNA miR-9/miR-9* regulates REST and CoREST and is downregulated in Huntington's dis-

ease / A. N. Packer, Y. Xing, S. Q. Harper [et al.] // J. Neurosci. – 2008. – Vol. 28, N 53. – P. 14341–14346. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2390-08.2008.

41. *The role of microRNA in nutritional control* / E. N. Nolte-'t Hoen, E. Van Rooij, M. Bushell [et al.] // J. Intern. Med. – 2015. – Vol. 278, N 2. – P. 99–109. doi: 10.1111/joim.12372.

42. *Thomson D. W.* Experimental strategies for microRNA target identification / D. W. Thomson, C. P. Bracken, G. J. Goodall // Nucleic Acids Res. – 2011. – Vol. 39, N 16. – P. 6845–6853. doi: 10.1093/nar/gkr330. Epub 2011 Jun 7.

43. *Variation in the miRNA-433 binding site of FGF20 confers risk for Parkinson disease by overexpression of alpha-synuclein* / G. Wang, J. M. van der Walt, G. Mayhew [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 2008. – Vol. 82, N 2. – P. 283–289. doi: 10.1016/j.ajhg.2007.09.021.

44. *Weinberg M. S.* Short non-coding RNA biology and neurodegenerative disorders: novel disease targets and therapeutics / M. S. Weinberg, M. J. Wood // Hum. Mol. Genet. – 2009. – Vol. 18, N R1. – P. R27–R39. doi: 10.1093/hmg/ddp070.

45. *Widespread changes in protein synthesis induced by microRNAs* / M. Selbach, B. Schwanhäusser, N. Thierfelder [et al.] // Nature. – 2008. – Vol. 455 (7209). – P. 58–63. doi: 10.1038/nature07228.

46. *Wightman B.* Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans* / B. Wightman, I. Ha, G. Ruvkun // Cell. – 1993. – Vol. 75, N 5. – P. 855–862.

Надійшла 16.03.2017

Рецензент д-р мед. наук, проф. Ю. І. Бажора

*Передплатуйте
і читайте
журнал*

ІНТЕГРАТИВНА АНТРОПОЛОГІЯ

У ВИПУСКАХ ЖУРНАЛУ:

**Передплата приймається
у будь-якому
передплатному пункті**

Передплатний індекс 08210

- ◆ Методологія інтегративних процесів
- ◆ Генетичні аспекти біології та медицини
- ◆ Патологічні стани і сучасні технології
- ◆ Філософські проблеми геронтології та геріатрії
- ◆ Дискусії