



УДК 577.213/.216:57.001.71

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

## **МікроРНК — НОВА СТОРІНКА БІОЛОГІЧНОГО ПРОГРЕСУ**

### **Річниця наукового відкриття**

*Національна академія педагогічних наук України, Київ, Україна,*

*\*Вищий державний навчальний заклад України*

*«Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна*

УДК 577.213/.216:57.001.71

В. П. Пішак, М. О. Ризничук\*

## **МікроРНК — НОВА СТОРІНКА БІОЛОГІЧНОГО ПРОГРЕСУ. РІЧНИЦЯ НАУКОВОГО ВІДКРИТТЯ**

*Національна академія педагогічних наук України, Київ, Україна,*

*\* Вищий державний навчальний заклад України*

*«Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна*

В огляді проаналізовано етапи відкриття мікроРНК. Порушені питання синтезу міРНК і значення цього класу РНК. Сьогодні створено атлас мікроРНК людини та мишей ученими 20 країн світу. Також функціонує сайт мікроРНК (miRBase), на якому представлена та систематизована інформація про всі відкриті мікроРНК, їх геномну локалізацію, послідовність та експресію. Поточна версія бази містить відомості про 28 645 мікроРНК (з них 2588 людини) і доступна на сайті <http://mirbase.org>.

**Ключові слова:** мікроРНК, історія виникнення, людина, атлас мікроРНК.

UDC 577.213/.216:57.001.71

V. P. Pishak, M. O. Ryznychuk\*

## **MicroRNA IS A NEW PAGE OF BIOLOGICAL PROGRESS. ANNIVERSARY OF SCIENTIFIC DISCOVERY**

*National Academy of Pedagogical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine,*

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

The review analyzes the stages of microRNA discovery. The issues of siRNA synthesis and the significance of this class of RNA are touched upon. Now an atlas of human and mouse microRNAs has been created by scientists from 20 countries around the world. The microRNA site (miRBase) also functions and provides information on all open miRNAs, their genomic localization, sequence and expression. The current version of the database contains information on 28 645 microRNAs (of which 2588 human beings) and is available at <http://mirbase.org>.

**Key words:** microRNA, history of occurrence, human, atlas of microRNA.

### **Вступ**

Кінець ХХ — початок ХХІ ст. ознаменований революційним відкриттям у молекулярній біології та генетиці — мікроРНК (міРНК). У 1997 р. у Німеччині на конференції з досліджень РНК вперше оприлюднено доповідь щодо РНК-інтерференції — раніше невідомого явища регуляції функціонування генів спеціальними малими РНК. Це повідомлення викликало справжній фурор — невеличкі за розміром молекули РНК здатні впливати на активність генів? Нечуване явище. Взагалі, інтерференція давно відома у фізиці: на-

кладання світлових або акустичних хвиль, що призводить до підсилення або послаблення результуючої хвилі. У генетиці це явище відоме як перешкода до виникнення нового кросинговеру між двома гомологічними хромосомами в ділянках, розташованих по сусідству. Але щоб молекула РНК гальмувала експресію матричної РНК — це була справжня сенсація.

Через рік, у 1998 р. (уже проминуло 20 років!) з'являються роботи J. R. Kennerdell, R. W. Carthew [1] у часописі "Cell" і одночасно в найпрестижнішому журналі "Nature" друкується повідомлення Fire et al. [2] із розшифрування участі мікроРНК в явищах генетичної інтерференції.

Понад 70 років тому А. Н. Білозерський і А. С. Спірін незалежно довели існування мРНК (іРНК), яка переносить генетичну інформацію від ДНК до рибосом, де відбувається біосинтез білка за участі тРНК (транспортерів амінокислоти). Основна маса РНК у клітині припадає не на мРНК, а на рибосомну РНК (рРНК). До початку ХХІ ст. вважали, що функція РНК полягає у генній експресії та біосинтезі білка. Була навіть сформульована «центральна догма молекулярної біології», згідно з якою у живій клітині потік інформації відбувається від ДНК до РНК, а далі до білка. Однак пізніше були виявлені «зворотна транскриптаза» і явище зворотної транскрипції — синтез ДНК на матриці РНК. Цей процес властивий для РНК-вмісних вірусів.

Поступово накопичувалися факти, що в рибосомі РНК виконує не тільки структурну роль, а входить до складу каталітичного центру, а мікроРНК не продукт деградації, розпаду, як це вважали раніше. Тому ключові функції в процесі синтезу білка належать інтеруючим мікроРНК — багатофункціональним, універсальним молекулам.

**Мета** нашої роботи — провести огляд літератури щодо історії відкриття мікроРНК та їх ролі в біологічних процесах.

### Основна частина

Початок третього тисячоліття ознаменований формуванням нового напрямку досліджень у молекулярній генетиці — місця і ролі РНК. Наприкінці 2001 р. три групи дослідників [3–5] незалежно запровадили термін мікроРНК (miRNAs). У 2001 р. мікроРНК була визнана «молекулою року» за версією журналу “Science”. За 12 років кількість публікацій на цю тему перевищила мільйон.

МікроРНК — клас малих некодуєчих РНК завдовжки 20–24 нуклеотиди, які регулюють експресію генів, що кодують синтез білка, на посттранскрипційному рівні.

У сімействі малих некодуєчих РНК виділяють кілька груп, до основних з яких належать мікроРНК (miРНК) і короткі інтерферуючі РНК (siРНК). Обидва види схожі за своєю структурою і є інгібіторами експресії генів, основні відмінності між ними полягають у механізмі утворення і ступені гомологічності до таргетних мРНК [6].

Як синтезуються miРНК? Як і в інших різновидів РНК, це здійснюється на молекулі ДНК, на якій загальновідомі пари регуляторних послідовностей нуклеотидів формують геном того чи іншого організму і кодують білки, а також розміщені гени рибосомних і транспортних РНК. Це ті ділянки ДНК, які входять до складу екзонів і на частку яких припадає не більше 1,5 % геномної ДНК. Інша більша частина цієї макромолекули — інтрони, міжгенні регіони, гетерохроматинові

райони хромосом тощо. Доведено, що більшість генів miРНК розташовані саме в цих міжгенних регіонах хромосом у складі інтронів. Проте вони трапляються і в екзонних та довгих некодуєчих генах ДНК [7].

У людини майже 40 % miРНК розташовані в інтронних ділянках [8], близько 10 % — в екзонних ділянках некодуєчих транскриптів і близько 40 % локалізовані в інтронах білок-кодуєчих генів, решта генів miРНК містяться в інших регіонах [9].

Дозрівання miРНК відбувається, як і мРНК, попередники зазнають багатоступеневого процесу: кепування, потім аденілування і сплайсингу [10].

На першому етапі гени miРНК транскрибуються як первинні попередники пре-miРНК, далі відбувається процесинг, під час якого утворюються пре-miРНК завдовжки близько 100 пар нуклеотидів. З цих попередників і утворюється зріла форма miРНК завдовжки в 22 нуклеотиди. Зріла miРНК зв'язується з комплементарною ділянкою 3' УТР-районів генів-мішеней, при цьому відбувається або розщеплення мРНК гена-мішені, або пригнічення трансляції, що рівноцінно функції негативного регулятора генів на посттранскрипційному рівні [11].

Гени miРНК займають мізерну частину геному, у 1000 раз меншу (0,004 %), ніж екзони, що кодують білок генів (2 %), найбільша кількість генів miРНК розташована в трьох хромосомах, що становить 10 % геному: у хромосомі 1 — 158, у хромосомі 19 — 141 і у хромосомі X — 118 miРНК. Найменшу кількість miРНК містять хромосома 21 (29) і Y-хромосома (2).

Відкриття miРНК привело до перегляду установленої догми гормональної регуляції. Раніше вважали, що міжклітинні інформаційні зв'язки забезпечують гормони. Як з'ясовано, між клітинами відбувається обмін крихітними везикулами, у яких міститься генетична інформація у вигляді miРНК. Це дозволяє вважати їх одним із найбільш важливих генних регуляторів. Отже, клітини і тканини отримують сигнали не тільки на гуморальному, а й на більш тонкому рівні, і цей зв'язок двобічний [12].

Для того щоб організувати і систематизувати інформацію про відкриття мікроРНК, дослідники Сенгерівського інституту (Велика Британія) створили спеціалізовану базу даних, названу miRBase [13]. Наразі база є головним централізованим сховищем інформації, куди в обов'язковому порядку заносяться всі нові відкриті мікроРНК, їх геномна локалізація, послідовність та експресія [14]. Назви мікроРНК присвоюються за номенклатурою, додатково додають скорочену назву організму (наприклад, для людини — hsa-miR-25, hsa-let-7; для миші mmu-miR-25; для нематоди — cel-lin-4 тощо). Поточна версія бази (ви-

пуск № 38) містить відомості про 28 645 мікроРНК (з них 2588 людини) і доступна на сайті <http://mirbase.org>.

У межах п'ятого видання проекту «Функціональна анотація геному ссавців» (FANTOM5) створено інтегрований атлас експресії miRNAs та їх промоторів за допомогою глибоких секвенуючих 492 коротких РНК-бібліотек (sRNA) з відповідними виразами гена Cap Analysis Gene (CAGE) даних із зразків РНК людських (396) та мишей (47). У проекті FANTOM5 представлено близько 20 000 функціональних lncRNAs у людини [15].

Як відомо, МіРНК здійснюють широкий спектр біологічних функцій: регуляцію різних етапів ембріогенезу, диференціювання тканин, онкогенезу, контроль циркадианної системи, що висвітлено у відповідних оглядах [16–20].

Наразі МіРНК задіяні в метаболічних шляхах, сигнальній трансдукції, проліферації, апоптозі. Вони беруть участь у низці клітинних реакцій: імунна відповідь, секреція інсуліну, синтез нейро-медіаторів, реплікації вірусів, у посттранскрипційних механізмах регуляції генів та ін.

Привертає увагу гіпотеза щодо участі родини молекул РНК у процесі зародження життя на Землі шляхом забезпечення інформаційної, каталітичної та структурної функцій. Проте П. Д. Брежестовский (2015) вважав участь РНК у самозародженні життя явищем надмалоймовірним [21].

### Висновок

З кожним роком дослідники відкривають незвідане у світі міРНК. Те, що приховувалося за вузькоспеціалізованими молекулами, білками і ДНК, поступово розкривається і втілюється в біомедичних технологіях для визначення патологічних станів у людини. Накопичується все більше інформації щодо доказів важливої ролі міРНК у генезі багатьох захворювань.

**Ключові слова:** мікроРНК, історія виникнення, людина, атлас мікроРНК.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Kennerdell J. R., Carthew R. W. Use of dsRNA-mediated genetic interference to demonstrate that frizzled and frizzled 2 act in the wingless pathway. *Cell*. 1998. Vol. 95, № 7. P. 1017–1026.
2. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans* / A. Fire et al. *Nature*. 1998. Vol. 391, № 6669. P. 901–906. doi: 10.1038/35888.
3. Lagos-Quintana M., Rauhut R., Lendeckel W., Tuschl T. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. *Science*. 2001. Vol. 294, № 5543. P. 853–858. doi: 10.1126/science.1064921.
4. Lau N. C., Lim L. P., Weinstein E. G., Bartel D. P. An abundant class of tiny RNAs with probable regulatory roles in *Caenorhabditis elegans*. *Science*. 2001. Vol. 294, № 5543. P. 858–862. doi: 10.1126/science.1065062.
5. Lee R. C., Ambros V. An extensive class of small RNAs in *Caenorhabditis elegans*. *Science*. 2001. Vol. 294, № 5543. P. 862–864. doi: 10.1126/science.1065329.
6. Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells / S. M. Elbashir et al. *Nature*. 2001. Vol. 411, № 6836. P. 494–498. doi: 1038/35078107.
7. Колесников Н. Н., Елисаренко Е. А. Сравнительная организация и происхождение некодирующих регуляторных РНК генов центра инактивации X-хромосомы человека и мыши. *Генетика*. 2010. Т. 46, № 12. С. 1389–1391.
8. Stark A., Brennecke J., Russell R. B., Cohen S. M. Identification of *Drosophila* microRNA target. *PLoS Biol*. 2003. Vol. 1, № 3. P. E60. doi: 10.1371/journal.pbio.0000060.
9. A MicroRNA feedback circuit in midbrain dopamine neurons / J. Kim et al. *Science*. 2007. Vol. 317, № 5842. P. 1220–1224. doi: 10.1126/science.1140481.
10. Макарова Ю. А., Крамеров Д. А. Некодирующие РНК. *Биохимия*. 2007. Т. 72, № 11. С. 1427–1448.
11. Bartel D. P. MicroRNA Target Recognition and Regulatory Functions. *Cell*. 2009. Vol. 136, № 2. P. 215–233. doi: 10.1016/j.cell.2009.01.002.
12. Rajewsky N. MicroRNA target prediction in animals. *Nat Genet*. 2006. Vol. 38, Suppl. P. 8–13. doi: 10.1038/ng1798.
13. miRBase: microRNA sequences, targets and gene nomenclature / S. Griffiths-Jones et al. *Nucl. Acids Res*. 2006. Vol. 34 (Database issue). P. 140–144. doi: 10.1093/nar/gkj112.
14. Kozomara A., Griffiths-Jones S. miRBase: integrating microRNA annotation and deep-sequencing data. *Nucl. Acids Res*. 2011. Vol. 39. P. 152–157.
15. An integrated expression atlas of miRNAs and their promoters in human and mouse / D. De Rie et al. *Nat Biotechnol*. 2017. Vol. 35, № 9. P. 872–878. doi: 10.1038/nbt.3947.
16. Губин Д. Г. Роль микроРНК в регуляции циркадианных ритмов у млекопитающих. *Успехи современного естествознания*. 2012. № 1. С. 32–77.
17. Кучер А. Н., Бабушкина Н. П. Роль микро-РНК, генов их биогенеза и функционирования в развитии патологических состояний у человека. *Медицинская генетика*. 2011. № 1. С. 3–13.
18. Пішак В. П., Ризничук М. О. Участь Мікро РНК у ранньому розвитку тварин і людини. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2017. Т. VII, № 25. С. 82–87. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.VII.3.25.2017.13>.
19. Рязанский С. С., Гвоздев В. А. Короткие РНК и канцерогенез. *Биохимия*. 2008. Т. 73, № 5. С. 640–655.
20. Чехун В. Ф., Бородай Н. В., Юрченко О. В. МикроРНК и опухолевый процесс. *Онкология*. 2012. Т. 14, № 3. С. 172–176.
21. Брежестовский П. Д. «Мир РНК» — сверхмаловероятный сценарий происхождения и начальной эволюции жизни на земле. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2015. Т. 51, № 1. С. 64–74.

Надійшла до редакції 20.02.2018

Рецензент д-р мед. наук, проф. Ю. І. Бажора,  
дата рецензії 21.02.2018