УДК 577.218 + 577.214.5: 616-006.04

В. А. Галицький[1], Я. І. Гонський[2]
ІНСТИТУТ БІОХІМІЇ ІМЕНІ О. В. ПАЛЛАДІНА НАН УКРАЇНИ[1], КИЇВ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО[2]

МІКРОРНК-ОПОСЕРЕДКОВАНЕ ОБМЕЖЕННЯ ПРОЛІФЕРАЦІЇ КЛІТИН ТА КАНЦЕРОГЕНЕЗ

Мережа клітинних мікроРНК тісно пов'язана із сигнальними каскадами клітини. Пухлинні клітини пригнічують експресію мікроРНК, які викликають сайленсинг проліферативних та антиапоптозних генів, тобто тих мікроРНК, що попереджують несанкціоновану проліферацію і виживання клітин. МікроРНК, експресія яких зростає, пригнічують гени, що кодують інгібітори клітинного циклу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **мікроРНК, передача сигналів, сайленсинг, проліферація, канцерогенез.**

ВСТУП. МікроРНК (miRNA) являють собою некодуючі РНК, що використовуються клітинами для регуляції експресії генів, боротьби з вірусами, пригнічення поширення транспозонів та інших мобільних елементів у геномі. Більшість miRNA транскрибується зі своїх власних генів, що містять генний промотор і регуляторні сайти, однак близько 40 % miRNA походять з інтронів білок-кодуючих генів, а окремі – навіть з екзонів [7]. miRNA викликають сайленсинг генів на посттранскрипційному рівні, зв'язуючись із мішенями у 3'-некодуючих ділянках транскриптів, а також, згідно з нашими дослідженнями, на транскрипційному рівні, ініціюючи РНК-залежне метилювання ДНК *de novo* [3, 4].

Відсутність або, навпаки, гіперекспресія окремих miRNA часто асоціюється з пухлинним ростом. Зазвичай, мікроРНК miR-15/16, miR-122, miR-31, miR-143, miR-145 та miR-320 у пухлинних клітинах відсутні або експресуються на низькому рівні [2], тоді як miR-18a/b, miR-19, miR-21, miR-29a, miR-155, miR-181, miR-206, miR-210 та miR-221/222 зазнають гіперекспресії [1]. Загалом приблизно 50 % генів miRNA розташовані в ламких та пухлиноасоційованих ділянках геному [6], що вказує на певну універсальну роль miRNA у канцерогенезі.

Метою даної роботи було з'ясувати питання, чому зміни рівнів експресії клітинних miRNA є важливими для канцерогенезу, зокрема, яким чином ці зміни сприяють проліферації пухлинних клітин.

© В. А. Галицький, Я. І. Гонський, 2013.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Пошук сайтів зв'язування miRNA у 3'-UTR-ділянках транскриптів генів проводили *in silico* за допомогою програми TargetScan 6.2 (http://www.targetscan.org)..

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. У транскриптах генів, що кодують ключові елементи проліферативних сигнальних каскадів, було виявлено численні сайти зв'язування вищеперелічених miRNA (табл.).

Отримані результати свідчать про те, що клітинні miRNA тісно пов'язані із сигнальними каскадами, залежними від онкобілків ErbB2/B3/B4, Akt, NF-κB, Myc, Ras, а також від пухлинних супресорів pTEN, p53, Rb. Трансформовані клітини гіперекспресують ті miRNA, які викликають посттранскрипційний сайленсинг генів, що кодують інгібітори клітинного циклу (p27, p57), а також генів, відповідальних за диференціацію клітин. Зокрема, miR-21 та miR-155 скасовують зупинку клітинного циклу, спричинену активністю рецептора трансформуючого β-фактора росту (TGF-β). miR-19 нівелює pTEN-опосередковане пригнічення PI-3K/Akt-залежного антиапоптозного сигнального каскаду й, отже, сприяє виживанню клітини.

Інші клітинні мікроРНК, зокрема miR-320, miR-31, miR-15a/16, miR-17-5p, miR-125a/b, miR-143, miR-145 (табл.), викликають сайлен-

Таблиця – **Мішені miRNA у транскриптах генів елементів сигнальних каскадів клітини**

miRNA, експресія яких пригнічується	Мішені	miRNA, експресія яких посилюється	Мішені
miR-15a/16	*E2F3, E2F7, CDK6, bcl-2*	miR-21	*TGFBR*
miR-31	*E2F2, RASA1*	miR-155	*E2F2, TGFBR, SIRT1*
miR-125a/b	*E2F2, STAT3, erbB2, bcl-2*	miR-19	*pTEN, ESR1*
miR-143	*abl2, erbB3, bcl-2*	miR-23a/b	*erbB4, LBR, FAS, NFIB*
miR-17-5p	*E2F1, E2F2, STAT3, Rb, p107, p130, erbB3, p21*	miR-221/222	*SCFR (c-Kit), E2F2, p27, p57*
miR-145	*E2F3, RASA1, RASA2, erbB3*	miR-29b	*Bak1, Bcl11a, Dnmt3a, RARB, NFIB*
miR-320	*E2F1, E2F3, RASA1, CDK6*	miR-219-5p	*Bcl11a*
miR-205	*E2F1*, *erbB3*, *erbB4*		

синг проліферативних та антиапоптозних генів, таким чином перешкоджаючи в нормі несанкціонованій проліферації та виживанню клітин. І навпаки, оскільки експресія зазначених мікроРНК у пухлинних клітинах пригнічується, це знімає сайленсинг генів, відповідальних за поділ клітин та ухилення від апоптозу, сприяючи пухлинному росту.

З іншої сторони, що важливо, відзначені зміни в рівнях експресії клітинних miRNA самі по собі дозволяють гіперекспресію клітинних онкогенів та спричинюють репресію генів інгібіторів клітинного циклу. Це дає підстави припускати, що зміна паттерну miRNA є початковою стадією канцерогенезу, і саме завдяки їй мутація клітинних онкогенів та поява несанкціонованих сигналів не викликають апоптозу клітини, що трансформується в пухлинну [5].

ВИСНОВКИ. miRNA, наявні в нормальній клітині, обмежують експресію генів, що кодують білки, відповідальні за поділ клітин та протидію їх апоптозу. При трансформації експресія даних miRNA знижується, а експресія miRNA, здатних спричинити сайленсинг генів інгібіторів клітинного циклу, зростає. Як наслідок, проліферативна активність та ймовірність виживання пухлинних клітин зростають, і в результаті вони отримують можливість накопичуватись, формуючи пухлину. З іншої сторони, miRNA-залежне пригнічення механізмів апоптозу й одночасна активізація антиапоптозних сигнальних каскадів сприяють і більшій стійкості трансформованих клітин до протипухлинних препаратів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. A microRNA polycistron as a potential human oncogene / L. He, J. M. Thomson, M. T. Hemann [et al.] // Nature. – 2005. – **435**, № 7043. – P. 828– 833.

2. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia / G. A. Calin, C. D. Dumitru, M. Shimizu [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2002. – **99**, № 24. – P. 15524–15529.

3. Halytskiy V. A. Hypothesis of initiation of DNA methylation de novo and allelic exclusion by small RNAs / V. A. Halytskiy // Cell Tissue Biol. – 2008. – **2**, № 2. – P. 97–106.

4. Halytskiy V. A. Mechanism of the initiation of DNA methylation *de novo* by small RNA / V. A. Halytskiy // Eur. J. Cancer Suppl. – 2007. – **5**, № 4. – P. 75.

5. Halytskiy V. MicroRNA-mediated restriction of cell proliferation and tumour growth / V. Halytskiy // Eur. J. Cancer. – 2011. – **47**, Suppl., № 1. – P. 111.

6. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers / G. A. Calin, C. Sevignani, C. D. Dumitru [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2004. – **101**, № 9. – P. 2999–3004.

7. Identification of mammalian microRNA host genes and transcription units / A. Rodriguez, S. Griffiths-Jones, J. L. Ashurst [et al.] // Genome Res. – 2004. – **14**. – P. 1902–1910.

В. А. Галицкий[1], Я. И. Гонский[2]
ИНСТИТУТ БИОХИМИИ ИМЕНИ А. В. ПАЛЛАДИНА НАН УКРАИНЫ[1], КИЕВ
ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО[2]

МИКРОРНК-ОПОСРЕДОВАННОЕ ОГРАНИЧЕНИЕ ПРОЛИФЕРАЦИИ КЛЕТОК И КАНЦЕРОГЕНЕЗ

Резюме

Сеть клеточных микроРНК тесно связана с сигнальными каскадами клетки. Опухолевые клетки подавляют экспрессию микроРНК, которые вызывают сайленсинг пролиферативных и антиапоптозных генов, то есть тех микроРНК, которые предупреждают несанкционированную пролиферацию и выживание клеток. МикроРНК, экспрессия которых возрастает, подавляют гены, кодирующие ингибиторы клеточного цикла.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **микроРНК, передача сигналов, сайленсинг, пролиферация, канцерогенез.**

V. A. Halytskiy[1], Ya. I. Honskyi[2]
O. V. PALLADIN INSTITUTE OF BIOCHEMISTRY OF NAS OF UKRAINE[1], KYIV
I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY[2]

MICRORNA-MEDIATED RESTRICTION OF CELL PROLIFERATION AND CARCINOGENESIS

Summary

Cell microRNA network is intertwined with signal transduction pathways. Cancer cells down-regulate expression of microRNAs that silence proliferative and antiapoptotic genes that is can prevent from abnormal cell proliferation and surviving. Up-regulated microRNAs suppress genes encoding cell cycle inhibitors as well as genes responsible for cell differentiation.

KEY WORDS: **microRNA, signal transduction, silencing, proliferation, carcinogenesis.**

Отримано 01.10.13

Адреса для листування: *В. А. Галицький, Інститут біохімії імені О. В. Палладіна НАН України, вул. Леонтовича, 9, Київ, 01601, Україна, e-mail: volha@biochem.kiev.ua.*