

УДК 616.127-005.8:616.151

ПІШАК В.П.<sup>1</sup>, РИЗНИЧУК М.О.<sup>2</sup><sup>1</sup> Національна академія педагогічних наук України, м. Київ, Україна<sup>2</sup> Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

## РОЛЬ мікроРНК У РОЗВИТКУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

**Резюме.** В огляді наведена коротка характеристика мікроРНК (міРНК), механізм її утворення та функції. Також наведено аналіз публікацій щодо участі міРНК у розвитку цукрового діабету 2-го типу. Узагальнено відомості про участь різних міРНК у продукції та секреції інсуліну, явищах тканинної диференціації та проліферації, активації генів апоптозу. Наведена інформація — свідчення виняткового значення місця і ролі міРНК у молекулярних процесах.

**Ключові слова:** мікроРНК, цукровий діабет 2-го типу.

Серед генетичних варіацій, спричинених зміною первинної структури молекул ДНК, важливого значення набувають епігенетичні чинники регуляції генної експресії, зокрема метилювання ДНК і модифікація (ацетилювання) гістонів.

Останніми роками основна увага дослідників зосереджена на РНК-інтерференції — регулюванні експресії генів та транскрипційному і посттранскрипційному рівнях за участю мікроРНК (міРНК).

МікроРНК — чисельний клас малих регуляторних, некодуєчих РНК, що контролюють експресію близько 60 % генів у ссавців і людини та беруть участь у регуляції багатьох біологічних процесів: синтез білків, диференціювання тканин, онтогенез тварин, циркадіанні ритми на посттранскрипційному рівні [3, 12, 16, 19]. Вони відіграють важливу функціональну роль у розвитку різних патологічних процесів, зокрема цукрового діабету (ЦД). МіРНК — ключові регулятори посттранскрипційної експресії генів певних етапів онтогенезу [4, 14, 15].

І хоча функції міРНК досить різноманітні [10], основна їх роль полягає у забезпеченні процесів РНК-інтерференції. Тим самим за посередництва м-РНК беруть участь у регуляції механізму трансляції різних білків.

Більшість міРНК розташована в інтронах, третина — у міжгенних ділянках. Загальна чисельність їх перевищує 2500. Середній розмір зрілих молекул міРНК становить близько 22 нуклеотидів. Свою дію міРНК виявляють шляхом зв'язування з 3'-нетрансльованою ділянкою (3'-UTRs) специфічних м-РНК, що спричинює деградацію чи репресію трансляції останніх. В окремих випадках міРНК можуть взаємодіяти з 5'-UTRs промоторною ділянкою чи кодуєчою послідовністю гена-мішені [5, 7].

Дозрівання міРНК відбувається за принципом утворення м-РНК. На першому етапі попередники міРНК транскрибуються за допомогою РНК-полімерази II з утворенням ргі-міРНК (*primary* — первинні) довжиною 60–70 нуклеотидів [22]. Після їх взаємодії з ендонуклеазою *Drosha* і РНКазою III активністю та *DYCR8* (*Di George Critical Region 8*) перетворюються в пре-міРНК (*premature* — незріла). Це дволанцюговий (длРНК) дуплекс. Експорт пре-міРНК з ядра до цитоплазми здійснюється експортином 5 та його кофактором *RAN-GTP* (*RASrelated Nuclear protein-Guanosine-5'-Triphosphate*). Дволанцюгова міРНК з'єднується зі специфічним білком Ago2 (група білків *Argonaute*). Утворюється комплекс: лідируючий ланцюг і RISC (*RNA-induced silencing complex*). Зазначивши явищ транскрибування, кепування, аденилування і сплайсингу, пре-міРНК втрачають один із ланцюгів і досягають функціональної зрілості [4, 20].

Різноманітні міРНК виконують посередницькі функції між транскрипційним і посттранскрипційним процесами в різних органах і системах.

На рівні геному людини виявлено множинні локуси, в яких загальні генетичні варіанти здатні впливати на ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу. Описано близько 20 таких генетичних варіантів [1]. МіРНК відіграють важливу роль в етіології і патогенезі ЦД 2-го типу та його ускладнень [9].

У цьому огляді наведено аналіз публікацій щодо участі міРНК у розвитку ЦД 2-го типу.

Адреса для листування з авторами:  
Ризничук Мар'яна Олександрівна  
E-mail: rysnichuk@mail.ru

© Пішак В.П., Ризничук М.О., 2016

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

У хворих на ЦД 2-го типу, носіїв гена *HNFIА-MODY* [13], виявлено, що мутація цього гена асоційована з надмірною експресією міРНК-103 і міРНК-224. Взаємодія того чи іншого міРНК безпосередньо з ДНК гена у процесі РНК-залежного метилювання ДНК спрямована на ключовий механізм репресії генів — запобігання ймовірності активності транспозонів [2].

Секретована тромбоцитами міРНК-223 здатна до стимуляції апоптозу ендотеліальних клітин, що може мати згубну дію щодо розвитку ендотеліальної дисфункції [21], яка є одним із поширених ускладнень ЦД 2-го типу.

Доведено [18], що 77 % експресованих міРНК-33/34 асоційовані з множинним склерозом і низкою аутоімунних захворювань, серед яких чільне місце посідає ЦД.

У роботі G. Xu et al. [24] розглядається роль міРНК-204 у біології інсуліносекреторних β-клітин підшлункової залози людини та мишей. Авторами обґрунтовано внесок нової системи тіоредоксинвзаємодіючого білка TXNIP — (міРНК-204)-МАГА-Ins у прогресування ЦД 2-го типу. У цій системі міРНК-204 здатна блокувати продукцію інсуліну.

Розглядається причетність залучення до процесу розвитку ЦД гормона шишкоподібної залози мелатоніну. Одиначний нуклеотидний поліморфізм rs 10830963 на хромосомі 11 гена *MTNR1B* кодує рецептор мелатоніну MT1В. Наявність генотипу rs 10830963 асоціюється зі зростанням експресії рецептора мелатоніну MT1В у панкреатичних острівцях і підвищенням ризику розвитку ЦД 2-го типу [1].

МіРНК-375 причетний до проліферації β-клітин, причому в 100 разів перевищує рівень експресії в α-клітинах. Доведено, що міРНК-375 пригнічує секрецію інсуліну [8, 17].

Повідомляється, що міРНК-200 спричиняє апоптоз панкреатичних β-клітин і розвиток ЦД [11].

Узагальнено відомості щодо участі різних міРНК у тканоспецифічності підшлункової залози [11, 23]. Більшість із них (усього 12) причетна до продукції та секреції інсуліну, це міРНК-9, -19, -30, -33, -96, -145, -148, -152, -182, -199, -204 і -342. Менша кількість контролює явища тканинної диференціації та проліферації, це міРНК-16, -184 і -195 та *Let-7*; тільки дві, міРНК-21 та міРНК-200, забезпечують активацію генів апоптозу.

Разом із тим є чимало міРНК, причетних до участі у двох суміжних явищах. Так, міРНК-29 контролює як апоптоз, так і продукцію інсуліну; міРНК-7, -15, -24, -26, -124 і -375 контролюють синтез інсуліну, явища диференціювання і проліферації клітин; а міРНК-34 і -338 забезпечують процес диференціації і проліферації та контролюють апоптоз.

Варто зазначити, що найбільше число міРНК (усього 18) гальмують продукцію і секрецію інсуліну. Очевидно, таке явище виникло на ранніх етапах філогенетичного розвитку і було спрямоване на запобігання надмірному виділенню інсуліну, а звідси і недопущення загрозової для життя гіпоглікемії.

Наведена інформація — свідчення виняткового значення місця і ролі міРНК у молекулярних процесах. Ми перебуваємо тільки на початковому етапі тривалого шляху з'ясування участі мікроРНК у клітинній біології розвитку ЦД, а ХХІ століття — час молекулярно-генетичного аналізу в діагностиці ЦД із подальшим персоналізованим, індивідуальним підходом до лікування, як зазначив В.І. Паньків (2013) [6].

## Список літератури

1. Аметов А.С. Вклад современных исследований в понимание природы сахарного диабета 2-го типа и перспективы лечения / А.С. Аметов // *Терапевтический архив*. — 2014. — № 1. — С. 4-9.
2. Галицкий В.А. Гипотеза о механизме инициации малыми РНК метилирования ДНК de novo и аллельного исключения / В.А. Галицкий // *Цитология*. — 2008. — Т. 50, № 4. — С. 277-286.
3. Губин Д.Г. Роль микроРНК в регуляции циркадианных ритмов у млекопитающих / Д.Г. Губин // *Adv. in current natural sciences*. — 2012. — № 1. — С. 32-37.
4. Макарова Ю.А. Некодирующие РНК / Ю.А. Макарова, Д.А. Крамеров // *Биохимия*. — 2007. — Т. 72, № 11. — С. 1427-1448.
5. Молекулярные функции малых регуляторных не кодирующих РНК / Й. Хуанг, Д.Л. Цанг, Л.Ю. Ксюе [и др.] // *Биохимия*. — 2013. — Т. 78, вып. 3. — С. 303-313.
6. Паньків В.І. Від редактора / В.І. Паньків // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. — 2013. — № 6(54). — С. 9-11.
7. РНК-интерференция: система тестирования эффективности мишеней / А.Я. Шевелев, Н.М. Каширина, П.Н. Руткевич [и др.] // *Кардиологический вестник*. — 2010. — Т. 5, № 2. — С. 22-30.
8. A pancreatic islet-specific microRNA regulates insulin secretion / M.N. Poy, L. Eliasson, J. Krutzfeldt [et al.] // *Nature*. — 2004. — Vol. 432(7014). — P. 226-230.
9. Application of microRNAs in diabetes mellitus / H. Chen, H.Y. Lan, D.H. Roukos, W.C. Cho // *J. Endocrinol.* — 2014. — Vol. 222, № 1. — P. 1-10.
10. Bushati N. MicroRNA functions / N. Bushati, S.M. Cohen // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* — 2007. — Vol. 23. — P. 175-205.
11. Filios S.R. β-Cell MicroRNAs: Small but Powerful / S.R. Filios, A. Shalev // *Diabetes*. — 2015. — Vol. 64(11). — P. 3631-3644.
12. Hansen K.F. MicroRNAs: a potential interface between the circadian clock and human health / K.F. Hansen, K. Sakamoto, K. Obrietan // *Genome Med.* — 2011. — Vol. 3(2). — P. 10.
13. Identification of circulating microRNAs in *HNFIА-MODY* carriers / C. Bonner, K.C. Nyhan, S. Bacon [et al.] // *Diabetologia*. — 2013. — Vol. 56, № 8. — P. 1743-1751.
14. Kojima S. Post-transcriptional control of circadian rhythms / S. Kojima, D.L. Shingle, C. Green // *J. Cell Sci.* — 2011. — Vol. 124(3). — P. 311-320.
15. MicroRNA expression in zebrafish embryonic development / E. Wienholds, W.P. Kloosterman, E. Miska [et al.] // *Science*. — 2005. — Vol. 309. — P. 310-311.
16. MicroRNA modulation of circadian-clock period and entrainment / H.Y. Cheng, J.W. Papp, O. Varlamova [et al.] // *Neuron*. — 2007. — Vol. 54(5). — P. 813-829.

17. *MIR-375 maintains normal pancreatic alpha- and beta-cell mass* / M.N. Poy, J. Hausser, M. Trajkovski [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2009. — Vol. 106(14). — P. 5813-5818.
18. *Next-generation sequencing identifies microRNAs that associate with pathogenic autoimmune neuroinflammation in rats* / P. Bergman, T. James, L. Kular [et al.] // *J. Immunol.* — 2013. — Vol. 190(8). — P. 4066-4075.
19. *O'Neill J.S. Circadian clocks: timely interference by MicroRNAs* / J.S. O'Neill, M.N. Hastings // *Curr. Biol.* — 2007. — Vol. 17. — P. 760-762.
20. *Passenger-strand cleavage facilitates assembly of siRNA into Ago2-containing RNAi enzyme complexes* / C. Matranga, Y. Tomari, C. Shin [et al.] // *Cell.* — 2005. — Vol. 123(4). — P. 607-620.
21. *Platelet-secreted microRNA-223 promotes endothelial cell apoptosis induced by advanced glycation end products via targeting the insulin-like growth factor 1 receptor* / Pan Y., Liang H., Liu H. // *J. Immunol.* — 2014. — Vol. 192(1). — P. 437-446.
22. *Rana T.M. Illuminating the silence: understanding the structure and function of small RNAs* / T.M. Rana // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* — 2007. — Vol. 8(1). — P. 23-36.
23. *Slicer function of Drosophila Argonautes and its involvement in RISC formation* / K. Miyoshi, H. Tsukumo, T. Nagami [et al.] // *Genes. Dev.* — 2005. — Vol. 19(23). — P. 2837-2848.
24. *Thioredoxin-interacting protein regulates insulin transcription through microRNA-204* / G. Xu, J. Chen, G. Jing, A. Shalev // *Nat. Med.* — 2013. — Vol. 19(9). — P. 1141-1146.

Отримано 17.01.16 ■

Пишак В.П.<sup>1</sup>, Ризничук М.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальная академия педагогических наук Украины, г. Киев, Украина

<sup>2</sup>Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

#### РОЛЬ МИКРОРНК В РАЗВИТИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

**Резюме.** В обзоре дана краткая характеристика микроРНК (miРНК), механизм ее образования и функции. Проведен анализ публикаций об участии miРНК в развитии сахарного диабета 2-го типа. Обобщены сведения об участии различных miРНК в продукции и секреции инсулина, явлениях тканевой дифференциации и пролиферации, активации генов апоптоза. Приведенная информация — свидетельство исключительного значения miРНК в молекулярных процессах.

**Ключевые слова:** микроРНК, сахарный диабет 2-го типа.

Pischak V.P.<sup>1</sup>, Riznychuk O.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Academy of Pedagogical Sciences of Ukraine, Kyiv

<sup>2</sup>High State Educational Institution of Ukraine «Bukovinean State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

#### ROLE ON MICRORNA FOR DIABETES MELLITUS DEVELOPMENT

**Summary.** The review presents a brief description of microRNA (miRNA), the mechanism of its formation and functioning. There are also analyzed literature data on miRNA role for diabetes mellitus development. There is generalized the information about participation of various miRNA in insulin production and secretion, tissue differentiation and proliferation, apoptosis genes activation. There is presented the evidence of superior role of miRNA in molecular processes.

**Key words:** microRNA, diabetes mellitus type 2.