

УДК 575.117.2:579.238

Молекулярные механизмы контроля экспрессии генов: роль микроРНК

*А. А. Чиркин, профессор кафедры химии и естественнонаучного образования
Витебского государственного университета имени П. М. Машерова,
доктор биологических наук,*

*Е. О. Данченко, профессор кафедры химии и естественнонаучного образования
Витебского государственного университета имени П. М. Машерова,
доктор медицинских наук*

Аннотация. В статье представлены наиболее важные исследования механизмов регуляции экспрессии генов с помощью некодирующих РНК. Рассмотрены возможные пути использования данных о новом типе регуляции генетического аппарата в молекулярной биологии и фундаментальной медицине.

Ключевые слова: экспрессия генов, некодирующие РНК, посттранскрипционная регуляция генов.

Введение. В предшествующей статье (см. № 5 за 2024 год) были суммированы данные об экспрессии генов и её этапах — транскрипции, процессинге мРНК, созревании некодирующих РНК, экспорте РНК и функциях молекул РНК. Обращено внимание на регуляцию экспрессии генов с описанием механизмов посттранскрипционной регуляции, роли энхансеров и эпигенетических механизмов регуляции транскрипции. Особенно важна информация о трёх основных нетранслируемых областях в молекулах РНК и роли микроРНК. В этой же статье был описан механизм РНК-интерференции — процесс подавления экспрессии гена на стадии транскрипции, трансляции, деаденилирования или дегградации мРНК с помощью малых молекул РНК. РНК-интерференция получила известность как посттранскрипционный процесс сайленсинга генов. В 2006 г. американские учёные Эндрю Файер и Крейг Мелло были удостоены Нобелевской премии за работы 1998 года по изучению РНК-интерференции у нематоды *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) [1].

В 2024 году Нобелевская премия по физиологии и медицине была присуждена американским учёным Виктору Амбросу и Гэри Рувкуну за «открытие микроРНК и её роли в посттранскрипционной регуляции генов».

Их открытие включает совершенно новый принцип регуляции генов и было также осуществлено с помощью модельного организма нематоды *C. elegans*. Результаты исследования опубликованы в 1993 году. Обнаруженный тип регуляции оказался необходимым не только для нематоды, но и для других многоклеточных организмов, включая человека. «МикроРНК принципиально важны для развития и функционирования организмов», — говорится в пресс-релизе Нобелевского комитета.

C. elegans — свободноживущая почвенная нематода длиной около 1 мм. Взрослая гермафродитная особь состоит из 959 клеток (самец — из 1031 клетки). Судьба каждой клетки модельного организма известна. Использование этого вида модельных организмов в молекулярной биологии и биологии развития началось в 1974 году группой Сиднея Бреннера. В настоящее время этот модельный организм нашёл применение в научных проектах по генетике, нейрофизиологии (организм имеет 302 нейрона), биологии развития, вычислительной биологии. *C. elegans* явилась первым многоклеточным организмом, чей геном был полностью секвенирован (размер около 100 Мб), имеет длину приблизительно 100 миллионов пар оснований и содержит около

20 000 генов. Большинство этих генов кодирует белки, но, вероятно, среди них есть примерно 1000 генов РНК [2]. Отметим, что у человека в геноме также насчитывается около 20 тысяч генов.

Предпосылки к открытию фундаментальной роли микроРНК. Фундаментальной основой жизни является контроль того, когда и где каждый ген должен транскрибироваться в РНК и транслироваться в белок. Например, инсулин вырабатывается в бета-клетках панкреатических островков, тогда как опсины вырабатываются в клетках сетчатки глаза. Информация по точной регуляции генов, специфичной для каждого типа клеток, закодирована в самом генетическом материале и реализуется через последовательности ДНК-связывающих белков. Франсуа Жакоб и Жак Моно были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине в 1965 году за открытие того, как регулируются гены: «за открытия, касающиеся генетического контроля синтеза ферментов и вирусов», а именно за описание первой молекулярной модели регуляции генов — модели оперона. Разнообразие ДНК-связывающих факторов транскрипции сохраняется среди одноклеточных и многоклеточных эукариот. Но у многоклеточных организмов появились дополнительные уровни регуляции генов, чтобы гарантировать правильное воспроизводство РНК и белков в любое время в каждом типе клеток. Эукариотические модельные организмы оказались полезными для генетических исследований. Сидни Бреннер ввел *C. elegans* в группу модельных организмов более пяти десятилетий назад. Короткое время генерации этого организма, прозрачность тела и доступность генетических манипуляций облегчили его широкое использование в научных исследованиях. Сидни Бреннер, Джон Салстон и Роберт Хорвиц использовали *C. elegans*, чтобы выяснить, как деление клеток, дифференцировка и гибель их генетически контролируются во время развития органов, и были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине 2002 года «За открытия в области генетического регулирования развития человеческих органов».

В 1970-х годах скрининг мутагенеза у *C. elegans*, проведённый в лаборатории Сидни

Бреннера, выявил мутант *lin-4* (e912). У этих нематод был выявлен странный фенотип: многие типы клеток и морфологические структуры полностью отсутствовали, а яйца накапливались из-за сбоя в развитии вульвы, по-видимому, благодаря повторению программ развития некоторых клеточных линий. Виктор Амброс и Гэри Рувкун были постдокторантами в лаборатории Роберта Хорвица. Они исследовали гены, которые контролируют время активации различных генетических программ, в том числе у двух мутантных штаммов нематод *lin-4* и *lin-14*. У этих нематод были выявлены нарушения по времени активации генетических программ процесса развития. Ранее Амброс показал, что ген *lin-4*, по-видимому, является отрицательным регулятором гена *lin-14*. Однако то, как блокируется активность *lin-14*, оставалось неизвестным. В последующих исследованиях Амброс обнаружил, что ген *lin-4* кодирует «крошечную» РНК, микроРНК, которая не кодирует белок. Рувкун клонировал ген *lin-14*, и двое учёных поняли, что последовательность микроРНК *lin-4* соответствует комплементарной последовательности в мРНК *lin-14*. Рувкун показал, что *lin-4* ингибирует не производство мРНК на основе гена *lin-14*. Регулирование, по-видимому, происходит на более поздней стадии процесса экспрессии гена, через прекращение синтеза белка. Эксперименты также выявили сегмент в мРНК *lin-14*, который был необходим для его ингибирования *lin-4*. Два будущих лауреата сравнили свои результаты, что привело к прорывному открытию. Итак, короткая последовательность *lin-4* совпала с комплементарными последовательностями в критическом сегменте мРНК *lin-14*. Амброс и Рувкун провели дополнительные эксперименты, показывающие, что микроРНК *lin-4* выключает *lin-14*, связываясь с 3'-UTR мРНК *lin-14*, блокируя производство белка *lin-14*. Напомним, что 3'-UTR является 3'-нетранслируемой областью (3'-НТО, англ. 3'-untranslated region); у ряда мРНК имеется и 5'-UTR. Таким образом, был открыт новый принцип регуляции генов, опосредованный ранее неизвестным типом РНК, микроРНК! Результаты были опубликованы в 1993 году в двух статьях в журнале *Cell* [3; 4]. В 2000 году исследовательская группа Рувкуна

опубликовала открытие другой микроРНК, кодируемой геном *let-7*. В отличие от *lin-4*, ген *let-7* оказался высококонсервативным и присутствовал у большинства животных организмов. Статья вызвала большой интерес, и в последующие годы были идентифицированы сотни различных микроРНК.

Сегодня известно, что у людей существует более тысячи генов для различных микроРНК и что регуляция генов микроРНК универсальна среди многоклеточных организмов. Помимо картирования новых микроРНК, эксперименты нескольких исследовательских групп выявили механизмы того, как микроРНК производятся и доставляются к комплементарным целевым последовательностям в регулируемых мРНК. В результате связывания микроРНК происходит ингибирование синтеза белка или деградация мРНК. Считают, что микроРНК могут регулировать экспрессию многих различных генов, координируя и настраивая целые сети генов. Клеточный механизм для производства функциональных микроРНК также используется для производства других малых молекул РНК как у растений, так и у животных, например как средство защиты растений от вирусных инфекций [5].

Образование микроРНК. Благодаря бурному развитию технологий молекулярно-генетических исследований, включая массовые параллельные анализы, криогенную электронную микроскопию, визуализацию отдельных молекул и скрининг CRISPR–Cas9, стало возможным более глубокое понимание биогенеза, функции и регуляции микроРНК. В 2001 году микроРНК были признаны широким классом малых РНК у высших эукариот, что положило начало интенсивным исследованиям этой новой системы молекулярной регуляции в различных научных дисциплинах. В последующих исследованиях были выявлены каталоги консервативных локусов микроРНК, а также определены молекулярные факторы, важные для биогенеза и функционирования микроРНК в рамках их регуляторной роли.

МикроРНК — это РНК длиной в среднем 22 нуклеотида, которые происходят из более длинных первичных транскриптов микроРНК, несущих одну или несколько шпилек. Основная часть шпилек микроРНК происходит из некодирующих транскриптов или

интронов, а также нескольких перекрывающихся экзонов генов, кодирующих белки. Большинство консервативных микроРНК (т. е. общих для позвоночных) генерируются через *канонический путь* с участием двух ферментов рибонуклеаз. На рисунке 1 представлены основные этапы синтеза микроРНК и подавление генов. Вначале шпильковая основа транскрипта предшественника микроРНК «обрезается» ядерным *микропроцессорным комплексом*, включающим одну молекулу РНКазы III Drosha, связанную с двумя копиями её партнёра DGCR8, высвобождая шпильку-предшественника микроРНК (pre-miRNA) длиной 55–70 нуклеотидов. Предшественник pre-miRNA* экспортируется в цитоплазму и расщепляется около терминальной петли РНКазой III Dicer, образуя дуплекс микроРНК, который может взаимодействовать с членом семейства белков Argonaute (Ago), теперь называемый комплексом индуцированного РНК сайленсинга — RISC для сайленсинга комплементарных РНК-мишеней.

Существуют дополнительные *неканонические пути* образования микроРНК, которые являются Drosha-независимыми и / или Dicer-независимыми. Знание таких нетипичных путей позволяет разрабатывать синтетические субстраты, которые эффективно обходят оба фермента РНКазы III для генерации функциональных микроРНК. Неканонические механизмы биогенеза микроРНК включают генерацию шпилек предшественника микроРНК независимо от микропроцессора. Основные варианты: а) через «миртроны», которые являются имитаторами предшественника микроРНК, созданными аппаратом сплайсинга и ферментами деветвления интронов, для обхода микропроцессора; б) биогенез тРНК MNV (вируса гепатита мышей) через РНКазу Z может высвобождать функциональные пре-микроРНК; в) транскрипция РНК Pol II может напрямую давать пре-микроРНК, несущие 5'-кэп (m⁷G), которые экспортируются в цитоплазму с помощью XPO1. Поскольку для связывания Ago требуется 5'-монофосфат, расщепление ферментом Dicer кэпированных шпилек пре-микроРНК даёт зрелую микроРНК только из 3'-положения. Были описаны другие дополнительные неканонические стратегии биогенеза микроРНК [6].

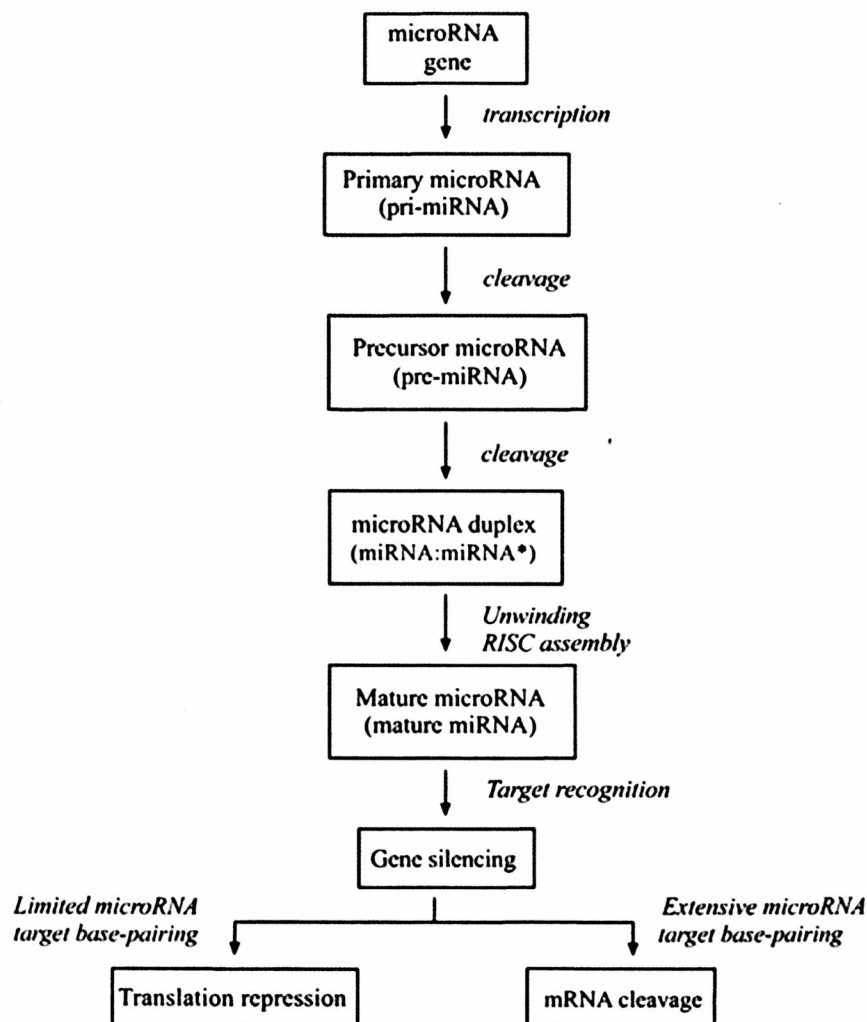


Рисунок 1 — Образование и подавление генов микроРНК [1; 6]

Эти механизмы образования некодирующих микроРНК оказались в центре внимания множества лабораторий различных государств в начале XXI столетия. Об этом свидетельствует частота цитирования статей о микроРНК того периода: статья Bartel D. P. — 43 500 раз, O'Brien J. et al. — 4500 раз, Macfarlane L. A. et al. — 4500 раз. Помимо картирования новых микроРНК, эксперименты нескольких исследовательских групп выявили механизмы того, как микроРНК производятся и доставляются к комплементарным целевым последовательностям в регулируемых мРНК. Связывание микроРНК приводит к ингибированию синтеза белка или к деградации мРНК. Интересно, что одна микроРНК может регулировать экспрессию многих различных генов, и наоборот, один ген может регулироваться несколькими микроРНК.

Типы некодирующих РНК. Некодирующие РНК (нкРНК) представляют собой гетерогенную группу транскриптов, которые не транслируются в белки. Известно, что большая часть генома человека (76–97 %) может кодировать нкРНК. В процессе их изучения наметился переход от роли молекул РНК как простых посредников синтеза белка в сторону значения нкРНК как функциональных молекул для регуляции экспрессии генов и организации генома. Функциональная значимость одного класса нкРНК, в частности микроРНК, привлекла большое внимание, поскольку эти молекулы играют важную роль во множестве клеточных процессов, включая развитие сердца и мышц, дифференцировку нервных стволовых клеток и нейрогенез, а также участие нкРНК в патогенезе многих заболеваний. Совсем недавно было

продемонстрировано их участие в тяжёлом остром респираторном синдроме коронавируса 2 (SARS-CoV-2).

Спектр нкРНК включает длинные некодирующие РНК (lncRNAs), кольцевые РНК (circRNAs), гетерогенные ядерные РНК (hnRNAs), взаимодействующие с PIWI РНК (piRNAs), рибосомальные РНК (rRNAs), малые ядерные РНК (snRNAs), малые ядрышковые РНК (snoRNAs) и транспортные РНК (tRNAs). Возможно, наиболее изученными из них при заболеваниях человека являются некодирующие и кольцевые РНК, которые признаны важными регуляторами в различных биологических процессах. Подобно микроРНК, нарушение регуляции некодирующих и кольцевых РНК связано с различными заболеваниями человека. Одной из самых больших проблем в этой области является выяснение разнообразных функций и механизмов действия нкРНК, что необходимо для определения их клинической значимости и использования их в качестве биомаркеров или терапевтических мишеней. В настоящее время известны более 38 000 микроРНК от 271 вида, включая 2654 человеческих зрелых микроРНК, которые были аннотированы в архиве miRNA miRBase (v22.1). Предполагается, что большая часть человеческого транскриптома находится под контролем микроРНК. Установлено, что микроРНК участвуют во многих фундаментальных биологических процессах, включая пролиферацию клеток, дифференцировку и эмбриональное развитие, а также выполнение ряда тканеспецифических функций.

Помимо регулирования транскрипции в клетках, в которых они производятся, микроРНК могут действовать как молекулы межклеточной коммуникации посредством секреции во внеклеточных везикулах или подобно гормонам. Например, секретируемые микроРНК могут напрямую воздействовать на Toll-подобные рецепторы, работая как их лиганды, которые активируют сигнальный путь TLR и вызывают иммунный ответ. Недавние исследования также выявили их взаимодействие с не-Аго белками.

Длинные некодирующие РНК представляют собой большой и весьма разнообразный класс нкРНК, которые состоят из более чем 200 нуклеотидов. Проект GENCODE для человека определил, что существует 16 000 человеческих lncRNA, тогда как текущая версия

базы данных NONCODE (v6.0) аннотировала 96 411 генов lncRNA человека, способных кодировать 173 112 транскриптов lncRNA, что в несколько раз превышает количество кодирующих двадцати тысяч генов человека. lncRNAs могут транскрибироваться в смысловом или антисмысловом направлении из различных геномных регионов, включая интроны или экзоны перекрывающихся генов, кодирующих белки, межгенные регионы (lincRNAs), псевдогены (lncRNAs, полученные из псевдогенов), транскрибированные ультраконсервативные регионы (T-UCRs), теломеры (РНК, содержащие теломерные повторы), центромерные повторы (центромерные lncRNAs), локусы рибосомной ДНК (промотор и антисмысловая пре-рРНК — PAPAS), промоторы (промотор-ассоциированные lncRNAs — PALRs), энхансеры (eRNAs) и 3' UTRs (UTR-ассоциированные РНК). Подобно мРНК, lncRNAs могут подвергаться сплайсингу; однако они обычно содержат меньше экзонов, часто сохраняются в ядре, и их распространённость может быть в несколько раз ниже, чем мРНК. lncRNAs часто демонстрируют высокую тканевую специфичность, и их экспрессия динамически изменяется в ходе развития. Разнообразие lncRNAs также отражается в их функции, которая включает геномную, транскрипционную и трансляционную регуляцию соседних и удалённых генов. lncRNAs могут напрямую взаимодействовать с ДНК, образуя R-петли, и могут ассоциироваться с энхансерами или промоторами, активируя или подавляя их функцию. Образуя комплекс с белками, lncRNAs также могут связываться с ДНК и регулировать хроматин, привлекая модификаторы хроматина в промоторную область своих целевых генов. Помимо ассоциации с ДНК, lncRNAs могут взаимодействовать с различными другими РНК, включая мРНК, кольцевые РНК и микроРНК. Они могут дополнительно влиять на сплайсинг РНК. Кроме того, посредством их взаимодействия с белками lncRNAs могут служить в качестве каркасов для совместной локализации белков или облегчения белок-белковых взаимодействий [8; 9].

Кольцевые РНК (круговые РНК) генерируются путём обратного сплайсинга линейных транскриптов и могут быть получены из экзонов, интронов, экзон-интронных соединений или межгенных областей генома. Их

кольцевая структура делает кольцевые РНК непригодными для регуляции, снижая восприимчивость к экзонуклеазной активности по сравнению с линейными РНК, что приводит к высокой степени их стабильности. Экспрессия кольцевых РНК часто не связана с экспрессией их генов-хозяев, и из-за своей стабильности они могут быть более многочисленными, чем соответствующая линейная мРНК. Кольцевые РНК обычно накапливаются в цитоплазме; однако они также присутствуют в ядре и, подобно lncRNA, кольцевые РНК также могут связываться с ДНК и образовывать circR-петли. Хотя оборот кольцевых РНК в значительной степени неизвестен, он, скорее всего, включает секрецию через экзосомы. Кольцевые РНК могут взаимодействовать с микроРНК, мРНК или РНК-связывающими белками, активировать или подавлять экспрессию генов. Сложность сети РНК хорошо иллюстрируется тем фактом, что кольцевые РНК могут изолировать микроРНК и тем самым косвенно влиять на экспрессию их мишеней мРНК. Кольцевые РНК также могут функционировать как «усилители» белков, образуя комплекс circRNA-белок, формируя каркасы для привлечения белков в определённые локусы или субклеточные компартменты, что обеспечивает их совместную локализацию и тем самым влияет на белок-белковые взаимодействия [10].

Пептиды, кодируемые некодирующими РНК. Несмотря на их первоначально признанную некодирующую роль, в последнее десятилетие было обнаружено, что некоторые нкРНК содержат короткие открытые рамки считывания (sORF), которые кодируют малые регуляторные пептиды (sPEP) или микропептиды, состоящие менее чем из 100 аминокислот. Первые идентифицированные sPEP, кодируемые микроРНК (miPEP), miPEP171b (9 аминокислот) и miPEP165a (18 аминокислот), были описаны в растениях в 2015 году. Оба первичных транскрипта pri-miR-171b и pri-miR-165a кодируют небольшие белки, которые усиливают накопление соответствующих им зрелых микроРНК, что приводит к снижению регуляции их целевых мРНК. После их открытия в растениях появились сообщения о человеческих sPEP, полученных из нкРНК, и их потенциальной роли в заболеваниях. Эксперименты по профилированию рибосом выявили множество неожиданных связей между

нкРНК и рибосомами. В сочетании с разработкой различных вычислительных методов эти эксперименты привели к открытию тысяч sORF и многих нкРНК-кодируемых sPEP (ncPEP). Некоторые из этих ncPEP были экспериментально подтверждены. Например, специфичная для мышц lncRNA транслируется в 35-аминокислотный белок DWORF, который регулирует внутриклеточную кальциевую сигнализацию в сердечной ткани. Более того, как показали отечественные учёные, lncRNA гена *Linc00116* кодирует небольшой пептид (56 аминокислот), MTLN, который поддерживает сборку белкового комплекса в митохондриях и подавляет выработку активных форм кислорода, тем самым повышая эффективность дыхания [11]. Идентификация новых ncPEP продолжается, и их регистрацию можно найти в базе данных FuncPEP90, которая в настоящее время содержит список 112 функциональных sPEP, кодируемых нкРНК, и предоставляет подробную информацию о транскриптах «хозяина» нкРНК. Другая база данных, SPENCER, аннотирует раковые sPEP, кодируемые нкРНК. Недавние исследования показали, что, подобно микроРНК и длинным некодирующим РНК, некоторые кольцевые РНК также могут транслироваться в белки. Из-за отсутствия 5'-конца, инициация трансляции с кольцевой РНК требует модификации N6-метиладенозина (m6A) или IRES, которая обычно редко встречается в эукариотических транскриптах. Напомним, что *внутренний сайт входа рибосомы, сокращённо IRES*, представляет собой элемент РНК, который позволяет инициировать трансляцию независимо от кэпа. Принято считать, что инициация эукариотической трансляции почти всегда происходит на 5'-кэпе молекул мРНК за счёт формирования комплекса инициации трансляции, с которым взаимодействуют рибосомы. Однако *элементы IRES позволяют рибосомам взаимодействовать с мРНК и начинать трансляцию независимо от 5'-кэпа* [12]. Подобно общей функции многих кольцевых РНК, функция их кодируемых пептидов в значительной степени неизвестна. Было выдвинуто несколько гипотез о роли транслируемых циркулирующих РНК, включая генерацию быстро деградирующих пептидов, которые регулируют иммунный надзор, действуя аналогично пептидам, кодируемым длинными некодирующими РНК. Не исключено, что они

участвуюць у «бессмысленном распаде» мРНК або інгібуюць трансляцыю другіх РНК шляхам секвестрацыі рибасом. Незалежна ад точнай біялагічнай ролі, была выдвинута гіпотэза, што трансліруемыя кольцевыя РНК могуць мець эвалюцыйнае значэнне, паколькі іх паслядоўнасці высока кансерватыўныя ў розных відах.

Нарушэнне рэгуляцыі некадыруючых РНК пры захворваннях чалавека. Паколькі іх рэгуляторныя функцыі маюць рашаючае значэнне для нармальнай актыўнасці клетак, неўдзіўна, што парушэнне рэгуляцыі нкРНК прыводзіць да захворванняў чалавека. Дзейсна, парушэнні ў біялогіі нкРНК былі звязаны з шырокім спектрам становаў, уключаючы рак, сэрцачна-судзінныя захворванні, нейралагічныя расстройствы, інфекцыйныя захворванні і сепсіс. Як правіла, у хворых тканях функцыянаванне нкРНК парушаецца ў выніку геномных структурных змяненняў і змяненняў ліку копіяў, эпигенетычных модыфікацый або змяненняў фактараў транскрыпцыі. Некалькі баз даных, такіх як The Human MicroRNA Disease Database для мікраРНК і LncRNA Disease для доўгіх некадыруючых РНК і кольцевых РНК, могуць быць карыснымі рэсурсамі для атрымання інфармацыі аб паталогіях, звязаных з парушэннямі некадыруючых РНК. У канчатковым выніку больш глыбокае разуменне ўдзелу нкРНК ў патогенезе захворванняў можа прапанаваць шлях да разробцы інновацыйных дыягностычных і тэрапеўтычных падходаў у лячэнні хворых [10].

Некадыруючыя РНК як біомаркеры захворванняў. У апошняе час растэе інтарэс даследатэляў і лекараў да выкарыстанню нкРНК ў якасці біомаркераў захворванняў. У першых, адпаведныя змяненні ў экспрэсіі або актыўнасці нкРНК былі выяўлены ў паталагічных тканях, што робіць гэтыя малекулы добрымі індикатарамі асноўнага дыягноза захворвання або канкретных прызнакаў паталагічнага працэсу. У другіх, даступныя тэхналогіі для колькаснай ацэнкі малых РНК і доўгіх некадыруючых РНК ў розных тыпах тканей і пры розных метадах кансервацыі іх (напрыклад, свежазаморожаныя і фіксаваныя зразкі тканей). Яны ахоўваюць аналізы на аснове ПЦР, метадаў

гібрыдызацыі і тэхналогіі секвеніравання наступнага пакалення. Нарэшце, можна колькасна вызначыць спецыфічныя малекулы нкРНК ў клеточных і субклеточных кампартментах тканей абследаваных асоб, а таксама ў вонкаклеточных жідкасцях і тканях (вонкаклеточныя везікулы, жідкасці арганізма, уключаючы мочу, слюну, спинномозговую жідкасць і сінэвіяльную жідкасць, плацэнта і грудное малако), што робіць гэтыя малекулы прыдатнымі для даследавання метадамі жідкай біопсіі. Недаўна было выяўлена, што мікраРНК выбіральна встраіваюцца ў вонкаклеточныя везікулы, якія таксама дэманструюць умеранае змяшчэнне малых нкРНК, дыстрыбуцыя і склад якіх залежаць ад іх памеру і метада выдзялення.

Тэрапія на аснове некадыруючых РНК. Выкарыстанне тэрапіі на аснове нкРНК стала перспектывным падходам да лячэння захворванняў чалавека і разробцы вакцын. Некаторыя эндагенныя нкРНК могуць рэгуляваць экспрэсію генаў, уключаных у захворванні чалавека, а іх нерегуліруемая экспрэсія можа спрыяць узнікненню захворванняў, што сведчыць аб патэнцыяле гэтых нкРНК ў якасці мішеней для разробкі лекаў. Некадыруючыя РНК іграюць двойную ролю ў раку як онкагены або супрэсары пухлін, што прыводзіць да аномальнаму інгібіраванню або дэградацыі іх цэлевых мРНК, і ў выніку яны служыць як прамыя тэрапеўтычныя мішэні, так і патэнцыйнымі тэрапеўтычнымі кандыдатамі для лячэння раку. У гэтым адношэнні выкарыстанне тэрапіі на аснове мРНК дае вызначаныя перавагі. У першых, як натуральныя малекулы, выяўленыя ў клетках чалавека, нкРНК маюць ужо існуючыя механізмы для іх апрацоўкі і выбара неабходнай мішені, у адрозненне ад штучных хіміяатэрапеўтычных злучэнняў або антысмысловых алігануклеатыдаў (ASO). У другіх, нкРНК нацэлены на некалькі генаў у адным шляху, што прыводзіць да больш поўнага і спецыфічнага адказу. У некалькіх недаўніх абзорах падрабязна абмяркоўваўся шэраг падходаў да модуляцыі тэрапеўтычнага патэнцыяла некадыруемых РНК, уключаючы выкарыстанне малых інтэраферуючых РНК (siRNA), ASO, анты-мікраРНК, імітатараў мікраРНК, тэрапеўтычных цыркуліруючых РНК і геннага рэдагавання

на основе CRISPR–Cas9. В настоящее время проводится несколько клинических испытаний по изучению возможности использования микроРНК в терапевтических целях (точное нацеливание на мРНК-мишени). Ожидается, что аналогичные клинические испытания для длинных некодирующих РНК и кольцевых РНК начнутся в ближайшем будущем [10].

Выводы и перспективы. Некодирующая ДНК, или «мусорная» ДНК (*Non-coding DNA*, *junk DNA*) — большая часть геномной ДНК организмов, которая не кодирует последовательности белков. Большая часть некодирующей ДНК в процессе транскрипции переводится в функциональные некодирующие РНК-молекулы. Другие функции некодирующей ДНК включают регуляцию последовательностей, кодирующих белки, центромер и теломер [13]. Недавние достижения в области функциональной геномики улучшили понимание механизма действия некодируемых РНК в фундаментальных метаболических путях, связанных с человеческими заболеваниями. Однако понимание полного спектра функций некодируемых РНК при человеческих заболеваниях по-прежнему требует обширных исследований и уточнений. В этой статье обсуждено состояние исследований нескольких видов некодирующих РНК, однако весь ландшафт некодируемых РНК шире. Проведение широкомасштабных скринингов экспрессии и клиническая оценка некодирующих РНК могут помочь в выявлении новых некодирующих транскриптов, которые играют роль в заболеваниях человека, потенциально выступая в качестве терапевтических мишеней или биомаркеров. Важнейший вопрос заключается в том, куда эта область науки будет двигаться в ближайшем будущем. Ожидается по

крайней мере три основных направления развития. Во-первых, необходимо каталогизировать и аннотировать все некодирующие РНК из каждого типа клеток человека и жидкости организма в популяциях миллионов людей разных рас и возрастов, и, возможно, на уровне отдельных клеток. С технологической точки зрения методы количественной оценки некодирующих РНК и методы анализа данных уже разработаны, но пока очень дороги. Во-вторых, необходимо развивать методологии протеомики, способные точно и последовательно идентифицировать и классифицировать микропептиды длиной от 10 до 20 аминокислот. Эти чрезвычайно короткие пептиды, происходящие из некодируемых РНК, могут быть в гораздо большем количестве, чем известно в настоящее время. Поэтому они могут иметь большую биологическую значимость, чем предполагалось ранее. Если это так, то мы станем свидетелями ещё одной крупной трансформации в парадигме некодируемых РНК, которая предложит научному сообществу дополнительную когорту микромолекул для углублённого изучения, несущих соответствующие трансляционные последствия. Наконец, ещё одним ключевым потенциальным достижением станет разработка безопасных и эффективных терапевтических средств некодируемых РНК. Одним из многообещающих направлений в этой области является использование искусственного интеллекта для содействия высокопроизводительной разработке и исследованию малых молекул, которые связываются с кодирующими и некодируемыми РНК.

Завершая статью, авторы считают возможным рассматривать её как дополнительную главу учебника «Биологическая химия», изданного в конце 2023 года [14].

Список использованных источников

1. Чиркин, А. А. Экспрессия генов: от Ф. Крика (1958) до М. Никитина (2023) / А. А. Чиркин // Біологія і хімія. — 2023. — № 2 (98). — С. 3–16.
2. *Caenorhabditis elegans* [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://ru.wikipedia.org/wiki/Caenorhabditis_elegans. — Дата доступа: 17.10.2024.
3. Lee, R. C. 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 (5). — P. 843–854.
4. 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 (5). — P. 855–862.