

УДК 575,577.2:616,577

DOI: 10.24061/2413-4260.VII.3.25.2017.13

УЧАСТЬ МІКРО РНК У РАННЬОМУ РОЗВИТКУ ТВАРИН І ЛЮДИНИ

В.П. Пішак, М.О. Ризничук*

Національна академія педагогічних наук України
(м. Київ, Україна),

Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»*
(м. Чернівці, Україна)

Резюме. В огляді розглянута роль мікроРНК на ранній етапах онтогенезу.

Початок третього тисячоліття ознаменований революційним відкриттям місця і ролі специфічного класу (чи класів) малих некодуєчих РНК (мкРНК) – різноманітного і досить поширеного типу молекул РНК, які не причетні до синтезу білка.

МікроРНК – клас коротких одноланцюгових нуклеотидних послідовностей регуляторних молекул РНК, є продуктами транскрипції коротких, некодуєчих білків, генів і характеризуються низкою особливостей: малою довжиною (<200 нуклеотидів, у більшості 21-27 нуклеотидів), не приймають участі в синтезі білків, володіють типовим ефектом негативної регуляції і пригнічують експресію цілих генів.

Попередники мкРНК утворюються в ядрі клітини, а потім зазнають модифікації і переносяться до цитоплазми. Доведено, що вони причетні не тільки до репресії транспозонів, але і до регуляції ембріонального розвитку і захисту теломер. Дослідженням білка теплового шоку Hsp90 і Piwi доведено участь мкРНК у спрямуванні ембріонального розвитку внаслідок послідовної супресії генетичних варіацій з використанням епігенетичного механізму і гальмування активності транспозонів.

Людські ембріони виділяють мкРНК у культуральне середовище. Показано, що мкРНК-373, мкРНК-302 та ін. залучаються у процес диференціювання ембріональних стовбурових клітин у різні типи клітин трьох зародкових листків (ентодерми, мезодерми і ектодерми).

Стає все більш очевидним, що малі некодуєчі РНК виконують ключову регуляторну роль у розвитку і функціонуванні організму на всіх етапах онтогенезу.

МікроРНК регулюють експресію генів на посттранскрипційному рівні шляхом сполучення зі специфічними послідовностями мРНК і значною мірою пригнічують трансляцію останніх.

Кожна мкРНК здатна регулювати сотні мРНК, що приймають участь у функціонуванні генів різних систем (нервової, імунної, ендокринної та ін.); генів, що контролюють експресію інших генів сигнальної системи і клітинного циклу тощо. Вони є регуляторами таких процесів як апоптоз, самовідновлення стовбурових клітин, росту та диференціювання клітин, забезпеченні цілісності останніх за рахунок сайленсингу генів, що призводить до зупинки трансляції та деградації мРНК.

Ключові слова: мкРНК; гени; ембріональний розвиток; онтогенез.

Рибонуклеїнові кислоти (РНК) – біоорганічні сполуки, полімери мононуклеотидів. До останнього часу розрізняли три типи РНК за розміром молекул, складом, порядком розташування нуклеотидів та функціями у біосинтезі білка. Це інформаційна РНК (іРНК, або матрична РНК – мРНК), транспортна РНК (тРНК) та структурна РНК (рибосомна РНК – рРНК). Функції всіх зазначених РНК пов'язані з різними фазами (стадіями) синтезу білка.

Раніше дотримувалися думки, що РНК у клітині виконує незначну роль, а саме, передача генетичної інформації від ДНК до білка. Малі некодуєчі РНК вважалися продуктами деградації. Така усталена істина існувала впродовж другої половини минулого століття.

Початок третього тисячоліття ознаменований революційним відкриттям місця і ролі специфічного класу (чи класів) малих некодуєчих РНК (мкРНК) – різноманітного і досить поширеного типу молекул РНК, які не причетні до синтезу білка. Виняткова роль у регуляції генів приналежить саме мкРНК, які містять 20-22 нуклеотиди.

Наприкінці 2001 р. три групи вчених [1,2,3], незалежно один від одного, запровадили термін мікроРНК для ендегенних малих некодуєчих

РНК, до складу яких входять також lin-4 та let-7.

Для того, щоб РНК була віднесена до класу мікроРНК, вони повинні набути наступних характеристик: всі зрілі мікроРНК утворюються з довгих попередників мікроРНК внаслідок чисельних перетворень; попередники мікроРНК можуть бути перетворені у вторинні структури з високонегативною вільною енергією; мікроРНК розташовані всередині одного плеча вторинної шпилькової ступури; немає внутрішніх петель чи випинань у комплексі мікроРНК/мікроРНК. У мікроРНК можливе невелике число неспівпадань, але по крайній мірі, має бути 16 співпадаючих пар основ у комплексі мікроРНК/мікроРНК.

МікроРНК – клас коротких одноланцюгових нуклеотидних послідовностей регуляторних молекул РНК, є продуктами транскрипції коротких, некодуєчих білків, генів і характеризуються низкою особливостей: малою довжиною (<200 нуклеотидів, у більшості 21-27 нуклеотидів), не приймають участі в синтезі білків, їх зв'язок з білками – представниками родини Ago (Argonaute), володіють типовим ефектом негативної регуляції і пригнічують експресію цілих генів. Зважаючи на ці особливості, різні класи некодуєчих мікроРНК можуть забезпечувати певні схеми генної регуляції [4].

Попередники мкРНК утворюються в ядрі клітини, а потім зазнають модифікації і переносяться до цитоплазми. Регуляція відбувається шляхом зв'язування комплексу мкРНК зі специфічними ділянками мкРНК у цитоплазмі. Здебільшого, в одному транскрипті мкРНК-мішені в 3'-UTR може бути дві і більше ділянок зв'язування як з однією, так і різними мкРНК; ці сайти еволюційно консервативні [5]. Так, відбувається як репресія трансляції, так і деградація транскриптів мкРНК мішеней [6]. Завдяки цьому мкРНК здійснюють регуляцію етапів ембріогенезу та диференціювання тканин. Вони приймають участь в епігенетичних процесах, які призводять до «замовкання» генів на транскрипційному рівні. мкРНК регулюють експресію від 30% до 50% генів і контролюють всі фундаментальні клітинні процеси [5]. мкРНК розпізнає мРНК-мішені згідно певної специфічної нуклеотидної послідовності (seed region), що відповідає 7 нуклеотидам зрілої мкРНК за принципом комплементарності [7]. Таким чином, регуляція експресії генів здійснюється мкРНК, число яких у клітинах людини перевищує 2000. Кожна мкРНК контролює активність сотень генів, що кодують білки. У базі даних <http://mirdb.org> [8] для людини наводиться інформація про 703 мкРНК, для яких можливі 236543 мішені, що розташовані в різних генах (з них 16856 віднесені до унікальних). Ідентифіковано і перевірено експериментальним шляхом близько 321 генів мікроРНК [9].

Елементи мкРНК у свою чергу перебувають під генетичним контролем [10]. Кількість генів, що кодують мкРНК, очевидно, корелює зі складністю організму [11]. Гени мкРНК розташовані як поодинокі, так і у вигляді кластерів у міжгенних ділянках кодуючих ланок, в інтронах (інтронні мкРНК) та транспозонних елементах [12].

Доведено, що мкРНК причетні не тільки до репресії транспозонів, але і до регуляції ембріонального розвитку і захисту теломер. Дослідженням білка теплового шоку Hsp90 і Piwi доведено участь мкРНК у спрямуванні ембріонального розвитку внаслідок послідовної супресії генетичних варіацій з використанням епігенетичного механізму і гальмування активності транспозонів [13].

Статеві клітини.

Доведена присутність некодуючих РНК у спермі, однак найбільш повно охарактеризовано мкРНК. У сперміях людини досить поширена мкРНК-34с [14], яка має важливе значення для раннього розвитку ембріона і необхідна для першого поділу дроблення зиготи у мишей. Суттєве значення в ранньому ембріональному розвитку людини має Pri-miR-181 [15]. Рівень материнських мкРНК у зрілих ооцитах істотно переважає рівень батьківських мкРНК, які забезпечують процес запліднення і беруть участь в ембріогенезі: miR-10-A, miR-100, miR-184, miR-193a-5p, miR-297, miR-602, miR-625 [16]. Таким чином, якщо в сперміях відомо два різновиди мкРНК, в ооцитах – 7, то в ембріоні їх налічується понад 13 (miR-372, miR-141, miR-27b, miR-339-3p, miR-345, miR-191, miR-25, miR-302c, miR-181a, miR-645 та ін.) [17]. Людські ембріони виділяють мкРНК у культуральне середовище [18,19]. Показано, що мкРНК-373, мкРНК-302 та ін. залучаються у про-

цес диференціювання ембріональних стовбурових клітин у різні типи клітин трьох зародкових листків (ентодерми, мезодерми і ектодерми) [20].

Стає все більш очевидним, що малі некодуючі РНК виконують ключову регуляторну роль у розвитку і функціонуванні організму на всіх етапах онтогенезу.

МікроРНК регулюють експресію генів на пост-транскрипційному рівні шляхом сполучення зі специфічними послідовностями мРНК і значною мірою пригнічують трансляцію останніх. Вони здатні гальмувати експресію генів чи елементів геному, що повторюються. Таке гальмування може відбуватися як на рівні транскрипції (шляхом зміни структури хромосом), так і трансляції. Транскрипція більшості мкРНК здійснюється РНК-полімеразою II (pol II) [21].

Експериментальними дослідженнями на модельних організмах доведена важлива участь мкРНК у переключенні програм експресії генів. Кожна мкРНК здатна регулювати сотні мРНК, що приймають участь у функціонуванні генів різних систем (нервової, імунної, ендокринної та ін.); генів, що контролюють експресію інших генів сигнальної системи і клітинного циклу тощо. Вони є регуляторами таких процесів як апоптоз, самовідновлення стовбурових клітин, росту та диференціювання клітин, забезпеченні цілісності останніх за рахунок сайленсингу генів, що призводить до зупинки трансляції та деградації мкРНК. У людини з використанням біоінформаційного підходу число мкРНК, що володіють міжвидовою консервативністю коливається від 131 до 470, число генів-мішеней – від 3455 до 15274, число сайтів зв'язування – від 22837 до 284714 [22].

Таким чином, різний профіль експресії геному досягається завдяки функціонуванню складних внутрішньоклітинних регуляторних мереж, забезпечується транскрипційними чинниками і мікроРНК. І якщо транскрипційні чинники з'єднуються з промоторами генів, то зрілі мкРНК специфічно взаємодіють із нетрансльованою ділянкою мкРНК приблизно у 30% білок-кодуючих генів тварин, у тому числі і гени транскрипційних чинників, що репресують рибосомальний синтез. Доведено, що частка генів, які кодують транскрипційні чинники, зростає з підвищенням рівня організації організмів. Так, в геномі мух і нематод близько 5% становлять гени транскрипційних чинників, а у мишей і людини – майже 10% [23,24].

Доведено, що мікроРНК кодуються генами, а тому як кількість, так і якість роботи залежать від наявності/відсутності в їх структурі поліморфних варіантів, розташованих у регуляторних ділянках гена, сайтах зв'язування з мРНК генів-мішеней.

У тварин першими дослідженнями мкРНК були lin-4 і let-7, що регулюють час розвитку личинки *Caenorabditis elegans*. Якщо в генах, що кодують ці мкРНК, виникають мутації, затримується диференціація нервових і гіподермальних клітин.

Sempere I. et al. [25] описали профілі експресії 23 мкРНК в онтогенезі *Drosophila melanogaster* на стадіях ембріона, декількох форм личинок різного віку, стан перед заляльковуванням, лялечки та імаго жіночої статі. Авторами доведено, що

певні мкРНК синтезуються конститутивно в процесі всього онтогенезу (мкРНК-1, мкРНК-8), інші – тільки на стадії ембріона (мкРНК-2, мкРНК-3), мкРНК-34 – на стадії личинки і інтенсивно – на стадії імаго, тоді як мкРНК-125 та let-7 – тільки на стадії лялечки.

Ключову роль мкРНК в регуляції процесів розвитку доведено і в інших видів тварин – *Xenopus laevis*, *Danio rerio*.

Розпочаті дослідження ролі мкРНК в ембріональному розвитку ссавців. Так, у мишей нокаут гена, що кодує білок *Dicer*, один з ключових ферментів процесингу мкРНК, призводить до загибелі тварин на ранніх стадіях ембріонального розвитку.

Вивчається механізм регуляції мкРНК розвитку і функцій диференціювання клітин у людини.

У клітинах людини експресуються понад 1600 мкРНК, які регулюють ембріональний розвиток [26]. Чисельними експериментальними дослідженнями доведено, що на різних стадіях онтогенезу експресуються різні мкРНК, які можуть модифікуватися не тільки генами задіяними в забезпеченні їх функціонування але і середовищними чинниками (стрес, рання травма, забруднення довкілля та ін.).

Останніми дослідженнями показано, що новий клас некодуєчих малих РНК, які взаємодіють з білками родини *Piwi* (piРНК) значною мірою експресуються, крім інших тварин, у зародкових клітинах ссавців і мух і призводять до постраскрипційної деградації [13].

Нервова система.

МкРНК приймають важливу участь у розвитку нервової системи, функціонуванні синапсів і синаптичної пластичності. МікроРНК-124 у ссавців забезпечує диференціювання нейронів. Так, гени мкРНК-124а і мкРНК-9 за участі активатора транскрипції *STAT3* сприяють диференціюванню ембріональних стовбурових клітин у нейрони мозку. Показано, що в ембріональному мозку найбільш інтенсивно синтезується мкРНК-124, яка вибірково знижує рівень тих мРНК, які не властиві для нервових клітин [27,28]. У культурі клітин *HeLa* людини miR-124 пригнічує експресію понад 100 генів, а також змінює специфічність сплайсингу РНК-транскриптів.

При формуванні нервової системи виявлено різноманітні генетичні дефекти пов'язані з мікроРНК: множинні порушення рівня експресії мкРНК, зміна роботи генів, їх біогенезу і функціонування (*Dicer* при хворобі Паркінсона, спіноцеребелярній атаксії 1-го типу); *FRM1* – при синдромі Туретта. Поліморфізм мкРНК також асоціюється з синдромом Туретта [29].

МікроРНК регулюють роботу генів, пов'язаних з розвитком цілої низки неврологічних захворювань [30]. Нейронні мкРНК-124, причетні до різних етапів формування нейронних зв'язків, утворення синапсу та його дозрівання. Шизофренія – психічне захворювання з генетичною схильністю зумовлене цілим кластером мкРНК-127, -134, -136, -154, -342, -345 [31].

Ін'єкція мкРНК-430 виправляє патологічне формування мозку риб *Danio rerio*, дефектних за геном *Dicer*, який необхідний для процесингу пре-мікроРНК [32].

У нематоди *Caenorhabditis elegans* мкРНК *Isy-6* регулює білатеральну асиметрію хемосенсорних нейронів.

Доведено на гризунах, що мкРНК регулюється в процесі ембріонального розвитку мозку [33].

Рогачев Е.И. [34] експериментально обґрунтував цілу низку мкРНК, які експресуються в головному мозку нормальних індивідів та хворих на шизофренію: мкРНК-9, мкРНК-124а, *Let-7d*, мкРНК-15а, мкРНК-9*, мкРНК-23b, мкРНК-128а, мкРНК-128b. Автор зазначає, що запроваджений аналіз може допомогти з'ясувати патологію раннього розвитку (макроцефалію, мікроцефалію, недоумкуватість, аутизм, шизофренію, афективні розлади).

Серце.

З врахуванням біогенезу мкРНК на різних етапах онтогенезу можна передбачити, що ефективність їх роботи залежить від поліморфних варіантів як в генах мкРНК, так і в генах, продукти яких задіяні на різних етапах розвитку організму і функціонуванні цього класу молекул. Так, продукт гена *Hand2* – транскрипційний чинник, який визначає експансію кардіоміоцитів у шлуночки при формуванні серця, а *hsa-мкРНК-1* контролює цей ефект на критичні регуляторні білки серця чим забезпечується баланс між диференціюванням і проліферацією під час кардіогенезу. Отже *hsa-мкРНК-1* залучена до формування схильності до захворювань серцево-судинної системи в процесі пренатального онтогенезу людини.

Поліморфний варіант *rs1164913* впливає на зв'язок зрілої мкРНК-196а2 з мРНК гена *NOXB-8*, який кодує білок, причетний до формування структури серця і, відповідно, спорадичних уроджених вад цього органа [35].

Миші, позбавлені мікроРНК-1, -2 виявляють дефекти в морфогенезі серця, серцевої провідності і шлуночкової гіпоплазії. У мишей з гіперекспресією мкРНК-133а число проліферуючих кардіоміоцитів зменшується [36]. Надлишкова експресія мкРНК-15 в ембріональному чи постнатальному періоді миші, призводить до гіпертрофії серця і серцевої недостатності [37].

Імунна система.

Серією експериментальних досліджень доведена роль мікроРНК, генів їх біогенезу у формуванні та функціонуванні імунної системи. Так, мкРНК-155 забезпечує розвиток імунної системи, зокрема уродженого імунітету [38]. Повідомляється, що грудне молоко містить міжмолекулярні везикули з мікроРНК, які приймають участь у формуванні імунної системи новонародженого [39]: 1081 мкРНК знайдено в ліпідній фракції грудного молока і 9074 мРНК, які ідентифіковані для мкРНК [40].

Зазначається, що частина мкРНК приймають участь у диференціюванні клітин імунної системи. Так, утворення гранулоцитів із стовбурових клітин контролюється мкРНК-233, утворення моноцитів забезпечують мкРНК-155. У диференціювання В-клітин долучаються мкРНК-155 та мкРНК-150. Диференціювання Т-клітин забезпечують мкРНК-155 і мкРНК-181а. Формування уродженого імунітету відбувається за участі крім зазначеної вище мкРНК-155 також мкРНК-125b,

мкРНК-132 та мкРНК-146. Після експозиції з анигеном в ефекторних клітинах знижується вміст мкРНК-16, -142, -150 і Let-7f [41].

Ключова функція мікроРНК – участь у протівірусному захисті. МікроРНК-28, -125b, -150, -223, -382 забезпечують пряму супресію вірусу HIV-1 (вірус імунодефіциту людини 1-го типу); мікроРНК-1, -128, -146, -296, -351, -431, -448 нейтралізують вірус HCV (вірус гепатиту С); мікроРНК-100, -101 знижують виживання вірусу HSCV (вірус цитомегаловірусу). МікроРНК здат-

ні проникати через гематоенцефалічний бар'єр і переходити в ЦНС де розпізнають короткі нуклеотидні послідовності вірусів і забезпечують пряму їх супресію у ссавців [42].

МікроРНК забезпечують взаємодію вірус-клітина [43].

Проведений аналіз наукових відомостей свідчить про винятково важливу роль мікроРНК у розвитку нового організму, вони можуть бути біомаркерами різної патології і прогнозу тяжких ускладнень.

Література

1. Lau NC, Lim LP, Weinstein EG, Bartel DP. An abundant class of tiny RNAs with probable regulatory roles in *Caenorhabditis elegans*. *Science*. 2001 Oct 26;294(5543):858-62. doi:10.1126/science.1065062.
2. Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, Tuschl T. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. *Science*. 2001 Oct 26;294(5543):853-8. doi: 10.1126/science.1064921.
3. Lee RC, Ambros V. An extensive class of small RNAs in *Caenorhabditis elegans*. *Science*. 2001 Oct 26;294(5543):862-4. doi: 10.1126/science.1065329.
4. Ghildiyal M, Zamore PD. Small silencing RNAs: an expanding universe. *Nat Rev Genet*. 2009 Feb;10(2):94-108. doi: 10.1038/nrg2504.
5. Friedman RC, Farh KK, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res*. 2009 Jan;19(1):92-105. doi: 10.1101/gr.082701.108.
6. Guo H, Ingolia NT, Weissman JS, Bartel DP. Mammalian microRNAs predominantly act to decrease target mRNA levels. *Nature*. 2010 Aug 12;466(7308):835-40. doi: 10.1038/nature09267.
7. Bartel DP. MicroRNA Target Recognition and Regulatory Functions. *Cell*. 2009 Jan 23;136(2):215-33. doi: 10.1016/j.cell.2009.01.002.
8. miRDB is an online database for miRNA [Internet]. [updated 2014 June 26; cited 2017 Aug 5]. Available from: <http://www.mirdb.org/>
9. miRbase: the microRNA database [Internet]. [updated 2014 June 26; cited 2017 Aug 5]. Available from: <http://www.mirbase.org/>
10. Marson A, Levine SS, Cole MF, Frampton GM, Brambrink T, Johnstone S, et al. Connecting microRNA genes to the core transcriptional regulatory circuitry of embryonic stem cells. *Cell*. 2008 Aug 8;134(3):521-33. doi: 10.1016/j.cell.2008.07.020.
11. Grimson A, Srivastava M, Fahey B, Woodcroft BJ, Chiang HR, King N, et al. Early origins and evolution of microRNAs and Piwi-interacting RNAs in animals. *Nature*. 2008 Oct 30;455(7217):1193-7. doi: 10.1038/nature07415.
12. Piriyaopongsa J, Marino-Ramirez L, Jordan IK. Origin and evolution of human microRNAs from transposable elements. *Genetics*. 2007 Jun;176(2):1323-37. doi: 10.1534/genetics.107.072553.
13. Йонг Х, Джи ЛЦ, Ксюе ЛЮ, Тинг ШК, Цан БВ, Ксянч ЧЧ. Молекулярные функции малых регуляторных некодирующих РНК. *Обзор. Биохимия*. 2013;78(3):303-13.
14. Krawetz SA, Kruger A, Lalancette C, Tagett R, Anton E, Draghici S, et al. A survey of small RNAs in human sperm. *Hum Reprod*. 2011 Dec;26(12):3401-12. doi: 10.1093/humrep/der329.
15. Sandler E, Johnson GD, Mao S, Goodrich RJ, Diamond MP, Hauser R, et al. Stability, delivery and functions of human sperm RNAs at fertilization. *Nucleic Acids Res*. 2013 Apr;41(7):4104-17. doi: 10.1093/nar/gkt132
16. García-López J, del Mazo J. Expression dynamics of microRNA biogenesis during preimplantation mouse development. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Aug;1819(8):847-54. doi: 10.1016/j.bbagr.2012.03.007.
17. Virant-Klun I, Ståhlberg A, Kubista M, Skutella T. MicroRNAs: From Female Fertility, Germ Cells, and Stem Cells to Cancer in Humans. *Stem Cells Int*. 2016;2016:3984937. doi: 10.1155/2016/3984937.
18. Kropp J, Salih SM, Khatib H. Expression of microRNAs in bovine and human pre-implantation embryo culture media. *Front Genet*. 2014 Apr 24;5:91. doi: 10.3389/fgene.2014.00091.
19. Rosenbluth EM, Shelton DN, Wells LM, Sparks AE, Van Voorhis BJ. Human embryos secrete microRNAs into culture media - a potential biomarker for implantation. *Fertil Steril*. 2014 May;101(5):1493-500. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.01.058.
20. Wang J, Park JW, Drissi H, Wang X, Xu RH. Epigenetic regulation of miR-302 by JMJD1C inhibits neural differentiation of human embryonic stem cells. *J Biol Chem*. 2014 Jan 24;289(4):2384-95. doi: 10.1074/jbc.M113.535799.
21. Lee Y, Kim M, Han J, Yeom KH, Lee S, Baek SH, et al. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. *EMBO J*. 2004 Oct 13;23(20):4051-60. doi:10.1038/sj.emboj.7600385.
22. Nam S, Kim B, Shin S, Lee S. miRgator: an integrated system for functional annotation of microRNAs. *Nucleic Acids Res*. 2008 Jan;36(Database issue):159-64. doi: 10.1093/nar/gkm829.
23. Kummerfeld SK, Teichmann SA. DBD: a transcription factor prediction database. *Nucleic Acids Res*. 2006 Jan 1;34(Database issue):74-81. doi: 10.1093/nar/gkj131
24. Wilson D, Charoensawan V, Kummerfeld SK, Teichmann SA. DBD-taxonomically broad transcription factor predictions: new content and functionality. *Nucleic Acids Res*. 2008 Jan; 36(Database issue): D88-92. doi:10.1093/nar/gkm964
25. Sempere LF, Sokol NS, Dubrovsky EB, Berger EM, Ambros V. Temporal regulation of microRNA expression in *Drosophila melanogaster* mediated by hormonal signals and broad-Complex gene activity. *Dev Biol*. 2003 Jul 1;259(1):9-18.
26. Колесников НН, Титов СЕ, Верякина ЮА, Карпинская ЕВ, Шевченко СП, Ахмерова ЛГ, и др. МикроРНК, еволюція і рак. *Цитологія*. 2013;55(3):159-64.
27. Makeyev EV, Zhang J, Carrasco MA, Maniatis T. The MicroRNA miR-124 promotes neuronal differentiation by triggering brain-specific alternative pre-mRNA splicing. *Mol Cell*. 2007 Aug 3;27(3):435-48. doi: 10.1016/j.molcel.2007.07.015.
28. Visvanathan J, Lee S, Lee B, Lee JW, Lee SK. The microRNA miR-124 antagonizes the anti-neural REST/SCP1 pathway during embryonic CNS development. *Genes Dev*. 2007 Apr 1;21(7):744-9. doi: 10.1101/gad.1519107.
29. Abelson JF, Kwan KY, O'Roak BJ, Baek DY, Stillman AA, Morgan TM, et al. Sequence variants in SLITRK1 are

- associated with Tourette's syndrome. *Science*. 2005 Oct 14;310(5746):317-20. doi: 10.1126/science.1116502.
30. McNeill E, Van Vactor D. MicroRNAs shape the neuronal landscape. *Neuron*. 2012 Aug 9;75(3):363-79. doi: 10.1016/j.neuron.2012.07.005.
31. Бурмистрова ОА, Гольцов АЮ, Абрамова ЛИ, Каледя ВГ, Орлова ВА, Рогачев ЕИ. Микро-РНК при шизофрении: генетический анализ и экспрессия гена miR-130b (22q11) (ускоренная публикация). *Биохимия*. 2007;72(7):860-5.
32. Giraldez AJ, Cinalli RM, Glasner ME, Enright AJ, Thomson JM, Baskerville S, et al. MicroRNAs regulate brain morphogenesis in zebrafish. *Science*. 2005 May 6;308(5723): 833-8. doi: 10.1126/science.1109020
33. Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Townsend M, Yoshii A, Sestan N, Rakic P, et al. Microarray analysis of microRNA expression in the developing mammalian brain. *Genome Biol*. 2004 Aug 31;5(9):R68. doi: 10.1186/gb-2004-5-9-r68.
34. Рогачев ЕИ. Малая РНК в развитии и заболеваниях мозга человека. *Биохимия*. 2006;71(1):127-31.
35. Xu J, Hu Z, Xu Z, Gu H, Yi L, Cao H, et al. Functional variant in microRNA-196a2 contributes to the susceptibility of congenital heart disease in a Chinese population. *Hum Mutat*. 2009 Aug;30(8):1231-6. doi: 10.1002/humu.21044.
36. Lim LP, Lau NC, Garrett-Engele P, Grimson A, Schelter JM, Castle J et al. Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs. *Nature*. 2005 Feb17;433(7027):769-73. doi: 10.1038/nature03315
37. Porrello ER, Johnson BA, Aurora AB, Simpson E, Nam YJ, Matkovich SJ, et al. MiR-15 family regulates postnatal mitotic arrest of cardiomyocytes. *Circ Res*. 2011 Sep 2;109(6):670-9. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.248880.
38. Кучер АН, Бабушкина НП. Роль микро-РНК, генов их биогенеза и функционирования в развитии патологических состояний у человека. *Медицинская генетика*. 2011;1:3-13.
39. Zhou Q, Li M, Wang X, Li Q, Wang T, Zhu Q, et al. Immune-related microRNAs are abundant in breast milk exosomes. *Int J Biol Sci*. 2012;8(1):118-23.
40. Munch EM, Harris RA, Mohammad M, Benham AL, Pejerrey SM, Showalter L, et al. Transcriptome profiling of microRNA by Next-Gen deep sequencing reveals known and novel miRNA species in the lipid fraction of human breast milk. *PLoS One*. 2013;8(2):50564. doi: 10.1371/journal.pone.0050564.
41. Tili E, Michaille JJ, Calin GA. Expression and function of micro-RNAs in immune cells during normal or disease state. *Int J Med Sci*. 2008 Apr 3;5(2):73-9.
42. Barnes D, Kunitomi M, Vignuzzi M, Saksela K, Andino R. Harnessing endogenous miRNAs to control virus tissue tropism as a strategy for developing attenuated virus vaccines. *Cell Host Microbe*. 2008 Sep 11;4(3):239-48. doi: 10.1016/j.chom.2008.08.003.
43. Scaria V, Hariharan M, Pillai B, Maiti S, Brahmachari SK. Host-virus genome interactions: macro roles for microRNAs. *Cell Microbiol*. 2007 Dec;9(12):2784-94. doi: 10.1111/j.1462-5822.2007.01050.x

**УЧАСТИЕ МИКРО РНК
В РАННЕМ РАЗВИТИИ ЖИВОТНЫХ
И ЧЕЛОВЕКА**

*В.П. Пишак, М. А. Ризничук**

**Национальная академия
педагогических наук Украины
(г. Киев, Украина),**

**Высшее государственное учебное заведение
Украины «Буковинский государственный
медицинский университет»*
(г. Черновцы, Украина)**

**PARTICIPATION OF MICRO RNA
IN THE EARLY DEVELOPMENT
OF ANIMALS AND HUMANS**

*V. Pishak, M. Ryznychuk**

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

**Higher State Educational
Establishment of Ukraine
«Bukovinian State Medical University»*
(Chernivtsi, Ukraine)**

Резюме. В обзоре рассмотрена роль микроРНК на ранней этапах онтогенеза.

Начало третьего тысячелетия ознаменовано революционным открытием места и роли специфического класса (или классов) малых некодирующих РНК (мкРНК) – разнообразного и довольно распространенного типа молекул РНК, которые не причастны к синтезу белка.

МикроРНК – класс коротких одноцепочечных нуклеотидных последовательностей регуляторных молекул РНК, которые являются продуктами транскрипции коротких, некодирующих белков, генов и характеризуются рядом особенностей: малой длиной (<200 нуклеотидов, в большинстве 21-27 нуклеотидов), не принимают участия в синтезе белков, обладают типичным эффектом негативной регуляции и подавляют экспрессию целых генов.

Предшественники мкРНК образуются в ядре клетки, а затем претерпевают модификации и переносятся в цитоплазму. Доказано, что они причастны не только к репрессии транспозонов, но и к регуляции эмбрионального развития и защиты теломер. Исследованием белка теплового

Summary. The review discussed the role of microRNA in the early stages of ontogenesis.

The beginning of the third millennium was marked by a revolutionary discovery of place and role of a specific class (or classes) of small noncoding RNA (mcRNA) – varied and very common type of RNA molecules that are not involved in process of protein synthesis.

MicroRNA – a class of short single-stranded nucleotide sequences of regulatory RNA molecules, which are products of transcription of short noncoding proteins and genes, and have such characteristics as: short length (<200 nucleotides, mostly 21-27 nucleotides) not involved in the synthesis of proteins, links with proteins – Ago (Argonaute) family members, have typical effects of negative regulation and inhibit the gen expression .

Predecessor's of mcRNA are formed in the cell nucleus, then started the modification and transported to the cytoplasm. It is proved, that they are implicated not only to the repression of transposons, but also take part in regulation of embryonic development and protection of telomeres. The research of heat shock

шока Hsp90 і Piwi доказано участие мкРНК в направленні ембріонального розвитку в результаті послідовної супресії генетических варіацій з використанням епігенетического механізма і торможение активності транспозонів.

Человеческие ембріони выделяють мкРНК в культуральную среду. Показано, что мкРНК-373, мкРНК-302 и др. привлекаются в процесс дифференцировки ембріональных стволовых клеток в разные типы клеток трех зародышевых листков (энтодермы, мезодермы и эктодермы).

Становится все более очевидным, что малые некодирующие РНК выполняют ключевую регуляторную роль в развитии и функционировании организма на всех этапах онтогенеза.

МикроРНК регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне путем сообщения со специфическими последовательностями мРНК и в значительной степени подавляют трансляцию последних.

Каждая мкРНК способна регулировать сотни мкРНК, участвующих в функционировании генов различных систем (нервной, иммунной, эндокринной и др.) генов, контролирующих экспрессию других генов сигнальной системы и клеточного цикла и тому подобное. Они являются регуляторами таких процессов как апоптоз, самовосстановление стволовых клеток, роста и дифференцировки клеток, обеспечении целостности последних за счет сайленсингу генов, что приводит к остановке трансляции и деградации мкРНК.

Ключевые слова: мкРНК; гены; ембріональное развитие; онтогенез.

Контактна інформація:

Пішак Василь Павлович - д.мед.н., професор, член-кореспондент Національної академії педагогічних наук України (м. Київ, Україна)

Контактна адреса: вул. Крупська, 8, с.Коровія, Глибочкий район, Чернівецька область, Україна.

Контактний телефон: +380958847658
e-mail: pishakvp@gmail.com

Ризничук Мар'яна Олександрівна - к.мед.н., асистент кафедри педіатрії та медичної генетики Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м.Чернівці, Україна)

Контактна адреса: пр. Незалежності, 95/27, м.Чернівці, 58005, Україна.

Контактний телефон: +380501920953
e-mail: rysnichuk.mariana@gmail.com

Контактная информация:

Пишак Василий Павлович - д.м.н., профессор, член-корреспондент Национальной академии педагогических наук Украины (г. Киев, Украина.)

Контактный адрес: ул. Крупская, 8, с. Коровия, Глибочкий район, Черновицкая область, Украина.

Контактный телефон: +380958847658
e-mail: pishakvp@gmail.com

Ризничук Марьяна Александровна - к.м.н., ассистент кафедры педиатрии и медицинской генетики Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (Черновцы, Украина)

Контактный адрес: пр. Независимости, 95/27, г. Черновцы, 58005, Украина.

Контактный телефон: +380501920953
e-mail: rysnichuk.mariana@gmail.com

protein Hsp90 and Piwi proved the part of mcRNA in embryonic development due to consistent suppression of genetic variation by using epigenetic mechanisms and inhibition of transposons activity.

Human's embryos emits mcRNA in cultural substratum. It is shown that mcRNA-373, mcRNA-302 and others are involved in to the process of differentiation of embryonic stem cells into various types of cells of three germ layers (endoderm, mesoderm and ectoderm).

The small noncoding RNAs play a main role in the regulation of the development and functioning of the body at all stages of ontogenesis.

MicroRNAs regulate gene expression at the posttranscriptional level by pairing to the specific sequences of mRNA and significantly inhibit the transmission of them.

Each mcRNA can regulate hundreds of mRNAs involved in the functioning of different systems genes (nervous, immune, endocrine etc.); genes that control the expression of other genes of signaling system of the cell cycle and so on. They are also regulators of processes such as apoptosis, self-renewal of stem cells, cell differentiation and growth, ensuring the integrity of cells due silencing of genes, leading to stop translation and degradation of mRNA.

Key words: mRNA; Genes; Embryonic Development; Ontogenesis.

Contact Information:

Pishak Vasyl - MD, Professor, Corr. National Academy of Pedagogical Sciences of Ukraine (Kiev, Ukraine)

Contact address: st. Krupskaya, 8, village of Korovia, Glybotsky district, Chernivtsi region, Ukraine.

Contact phone: +380958847658
e-mail: pishakvp@gmail.com

Ryznichuk Mar'yan - Ph.D., Assistant of the Department of Pediatrics and Medical Genetics of the Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi, Ukraine)

Contact address: Nezalezhnosti ave., 95/27, Chernivtsi, 58005, Ukraine.

Contact phone: +380501920953
e-mail: rysnichuk.mariana@gmail.com

Надійшло до редакції 18.04.2017
Підписано до друку 19.08.2017