

БИОГЕНЕЗ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ микроРНК: 30 ЛЕТ ПОСЛЕ ИХ ОТКРЫТИЯ

М. В. Писклова¹✉, Н. М. Баулина^{1,2}, Н. А. Матвеева^{1,2}, О. О. Фаворова^{1,2}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е. И. Чазова, Москва

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва

Описана роль микроРНК (малых некодирующих РНК) в регуляции экспрессии генов. Связываясь с мРНК-мишенями, микроРНК контролируют экспрессию кодирующих эти мРНК генов на посттранскрипционном уровне, участвуя в физиологических и патологических процессах от эмбриогенеза до опухолевых заболеваний. С момента открытия этих молекул в 1993 г. различные научные группы исследуют функции и механизмы действия микроРНК. В статье рассмотрены пути биогенеза микроРНК, способы взаимодействия микроРНК с мРНК-мишенями и механизмы подавления трансляции и деградации мРНК. Результаты многочисленных исследований показали, что микроРНК можно использовать в медицине в качестве биомаркеров в диагностических и прогностических целях. Разработки в области терапии с использованием микроРНК открывают перспективы для лечения заболеваний, при которых нарушение регуляции генов играет ключевую роль.

Ключевые слова: микроРНК, регуляция экспрессии генов, биогенез микроРНК, диагностика, прогноз течения заболеваний, терапия

Финансирование: исследование выполнено в рамках Государственного задания ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е. И. Чазова Минздрава России (№ 124020200013-3).

Вклад авторов: М. В. Писклова — сбор, анализ и систематизация литературных данных, планирование и написание первичного текста, подбор рисунков; Н. М. Баулина, О. О. Фаворова — планирование, структурирование текста статьи, редактирование; Н. А. Матвеева — анализ и систематизация литературных данных, написание статьи.

✉ **Для корреспонденции:** Мария Владиславовна Писклова
ул. Академика Чазова, д. 15А, г. Москва, 121552, Россия; pisklova_maria@mail.ru

Статья получена: 24.11.2024 **Статья принята к печати:** 20.12.2024 **Опубликована онлайн:** 28.01.2025

DOI: 10.24075/vrgmu.2025.001

Авторские права: © 2025 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

miRNA BIOGENESIS AND FUNCTIONING: 30 YEARS SINCE THEIR DISCOVERY

Pisklova MV¹✉, Baulina NM^{1,2}, Matveeva NA^{1,2}, Favorova OO^{1,2}

¹ Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The role of miRNAs (small non-coding RNAs) in regulation of gene expression is reported. By binding with target mRNAs miRNAs control expression of the genes encoding these mRNAs at post-transcriptional level taking part in physiological and pathological processes, from embryogenesis to neoplastic disorders. Various research teams have been studying the miRNA functions and mechanisms of action since the discovery of these molecules in 1993. The paper reports miRNA biogenesis pathways, modes of interaction between miRNAs and target mRNAs, and the mechanisms underlying suppression of translation and mRNA degradation. The results of numerous studies have shown that miRNAs can be used in medicine as biomarkers for diagnostic and prognostic purposes. Developments in miRNA therapeutics hold promise for the treatment of diseases, in which gene dysregulation plays a key role.

Keywords: miRNA, regulation of gene expression, miRNA biogenesis, diagnostics, prognosis of disease progression, therapy

Funding: the study was conducted within the framework of the State Assignment of the Chazov National Medical Research Center of Cardiology (No. 124020200013-3).

Author contribution: Pisklova MV — literature data acquisition, analysis and systematization, planning and writing the manuscript draft, selecting drawings; Baulina NM, Favorova OO — planning, manuscript structuring, editing; Matveeva NA — literature data analysis and systematization, manuscript writing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Maria V. Pisklova
Akademika Chazova, 15A, Moscow, 121552, Russia; pisklova_maria@mail.ru

Received: 24.11.2024 **Accepted:** 20.12.2024 **Published online:** 28.01.2025

DOI: 10.24075/brsmu.2025.001

Copyright: © 2025 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

В 1993 г. была описана короткая РНК нематоды *Caenorhabditis elegans*, которая не кодировала белок, но играла ключевую роль в регуляции развития нематоды, подавляя трансляцию мРНК белка LIN-14 [1, 2]. Эта малая РНК, названная lin-4, стала первой обнаруженной короткой РНК с регуляторными свойствами. В 2000 г. у *Caenorhabditis elegans* обнаружили вторую короткую РНК — let-7 с аналогичным механизмом действия [3]. С этого момента началось бурное изучение нового типа малых некодирующих РНК длиной 21–24 нуклеотида, названных микроРНК (miRNA), открытие которых значительно повлияло на устоявшиеся представления о регуляции работы генов. Если до этого открытия были

известны основные механизмы регуляции процессов транскрипции и сплайсинга РНК, осуществляемые специальными белками в ядре, то теперь к ним добавилось представление о последующем контроле экспрессии генов в цитоплазме с помощью микроРНК. Этот механизм имеет фундаментальное значение для развития и функционирования всех типов клеток и заключается в регуляции экспрессии генов-мишеней посредством взаимодействия с их мРНК на посттранскрипционном уровне. Присутствие молекул микроРНК обнаружено у разных видов эукариот, включая растения и животных, а также у некоторых вирусов [4]. В 2024 г. В. Эмбросу и Г. Равкану присуждена Нобелевская премия по физиологии

или медицине «за открытие микроРНК и их роли в посттранскрипционной регуляции гена».

За прошедшие годы установлено, что многочисленные микроРНК регулируют практически все физиологические и патологические процессы: от первых стадий эмбриогенеза до старения и смерти организма. Рассмотрим современное состояние знаний о биогенезе и функционировании микроРНК.

Распространенность микроРНК и их номенклатура

По данным последней версии miRBase, базы данных последовательностей и аннотаций микроРНК, на 17.03.2024 всего у 271 вида найдено 48 860 зрелых микроРНК, из них 2654 идентифицированы в организме человека. Число обнаруженных микроРНК продолжает расти. Спектр микроРНК, присутствующих у того или иного организма, напрямую зависит от сложности его строения [5]. Эволюционно родственные микроРНК объединены в различные семейства (у человека их 267), члены которых имеют высокомолекулярные последовательности и некоторые общие мишени. Показана высокая консервативность нуклеотидных последовательностей некоторых микроРНК (в первую очередь в области связывания с мРНК-мишенью) в филогенезе. В целом, эволюция микроРНК тесно связана с эволюцией генов-мишеней [5].

МикроРНК нумеруют последовательно в порядке их открытия. Экспериментально подтвержденным зрелым микроРНК присваивают номер, который присоединяется к префиксу «miR» через дефис (например, miR-499). Перед «miR» может стоять трехбуквенное сокращение, указывающее на вид (например, для *Homo sapiens* — «hsa», для *Mus musculus* — «mmu»). К одинаковым по последовательности микроРНК, считываемым с разных областей генома, добавляют числовой суффикс с порядковым номером, например, hsa-miR-219-1 и hsa-miR-219-2. К названиям микроРНК, последовательности которых отличаются незначительно (на 1–2 нуклеотида), прибавляют буквенный суффикс, например, hsa-miR-130a и hsa-miR-130b; они формируют семейства. МикроРНК, гены которых физически расположены недалеко друг от друга и зачастую транскрибируются как единое целое, объединяют в кластеры, которые именуют либо по наименьшему номеру микроРНК в кластере (например, кластер miR-17), либо по наименьшему и наибольшему номерам микроРНК через дефис (кластер miR-17-92, состоящий из miR-17, miR-91, miR-18, miR-19, miR-19b, miR-20 и miR-92) [6].

Гены и биогенез микроРНК

Гены микроРНК в зависимости от их локализации относительно элементов генома можно отнести к межгенным, интронным и экзонным. Около 50% генов известных микроРНК расположены внутри белок-кодирующих и белок-некодирующих генов (гены-хозяева), по большей части в интронах и реже в экзонах. Гены микроРНК могут транскрибироваться как с самостоятельных промоторов, так и с промотора гена-хозяина [7]. Новые гены микроРНК образуются или в результате дубликации существующих генов микроРНК (так происходит в большинстве случаев), или *de novo* из шпилечных структур, расположенных внутри интронов или межгенных областей [8]. Структуры *de novo* возникают посредством различных механизмов:

1) инвертированной дубликации гена, который впоследствии станет мишенью микроРНК; 2) из генов транспозонов; 3) спонтанной эволюции из случайных последовательностей [8].

Наиболее распространенный путь биогенеза микроРНК получил название канонического. Помимо него, описаны другие пути образования микроРНК, в которых участвуют другие белки и пропущены один или несколько этапов канонического биогенеза; их называют неканоническими [9].

Канонический путь биогенеза микроРНК

У животных в каноническом варианте с гена микроРНК с помощью РНК-полимеразы II транскрибируется первичная микроРНК (pri-miRNA, primary miRNA), которая затем подвергается 5'-кэпированию, 3'-полиаденилированию и сплайсингу (рис. 1).

Далее микропроцессорный комплекс, состоящий из рибонуклеазы III (Drosha) и белка DGCR8 (DiGeorge Syndrome Critical Region 8, он же Pasha — Partner of Drosha), разрезает первичную микроРНК до пре-микроРНК (предшественник микроРНК, precursor miRNA, pre-miRNA) длиной 70–120 нуклеотидов. Пре-микроРНК представляет собой шпильку, состоящую из одноцепочечного участка (терминальная петля) и двуцепочечного стебля со свободно выступающими двумя нуклеотидами на 3'-конце. Выступающие нуклеотиды распознаются белком экспортином-5 (XPO5), который при участии ГТФ-связывающего белка Ran переносит пре-микроРНК из ядра в цитоплазму. В цитоплазме (рис. 1, справа) рибонуклеаза III Dicer вырезает из пре-микроРНК терминальную петлю, в результате чего образуется дуплекс из двух зрелых микроРНК длиной 21–24 нуклеотида [10]. В зависимости от положения зрелой цепи микроРНК в шпильке пре-микроРНК их названия сопровождаются суффиксами -3p или -5p (например, цепь hsa-miR-25-5p локализована на 5'-конце пре-микроРНК hsa-miR-25, а цепь hsa-miR-25-3p — на 3'-конце). После вырезания терминальной петли дуплекс микроРНК связывается с белком семейства Argonaute (AGO) в составе комплекса RISC (RNA-induced silencing complex, РНК-индуцированный комплекс сайленсинга генов) — так образуется промежуточный пре-RISC-комплекс. Одна из двух цепей РНК-дуплекса диссоциирует и, как правило, подвергается деградации, а другая остается в составе комплекса miRISC. Цепь, оставшаяся в составе этого комплекса, называют направляющей, а диссоциирующую — пассажирской [10]. Далее происходит связывание направляющей цепи микроРНК в составе комплекса miRISC с мРНК-мишенью.

У растений канонический путь несколько отличается от такового у животных. При-микроРНК процессируется в ядре сразу до микроРНК-дуплекса с помощью белка-гомолога Dicer, DICER-LIKE 1 (DCL1), который отвечает за оба события процессинга, необходимые для созревания микроРНК [4]. Предшественник стеблевой петли у растений длиннее и более изменчив. В отличие от билатеральных животных, у растений микроРНК подвергаются метилированию с помощью белка HEN1.

Неканонические пути биогенеза микроРНК

В процессинге при неканонических (альтернативных) путях созревания микроРНК принимают участие не все белки канонического пути. Выделяют Drosha- и DGSR8-независимые (микропроцессор-независимые) и Dicer-независимые пути биогенеза микроРНК. В большинстве

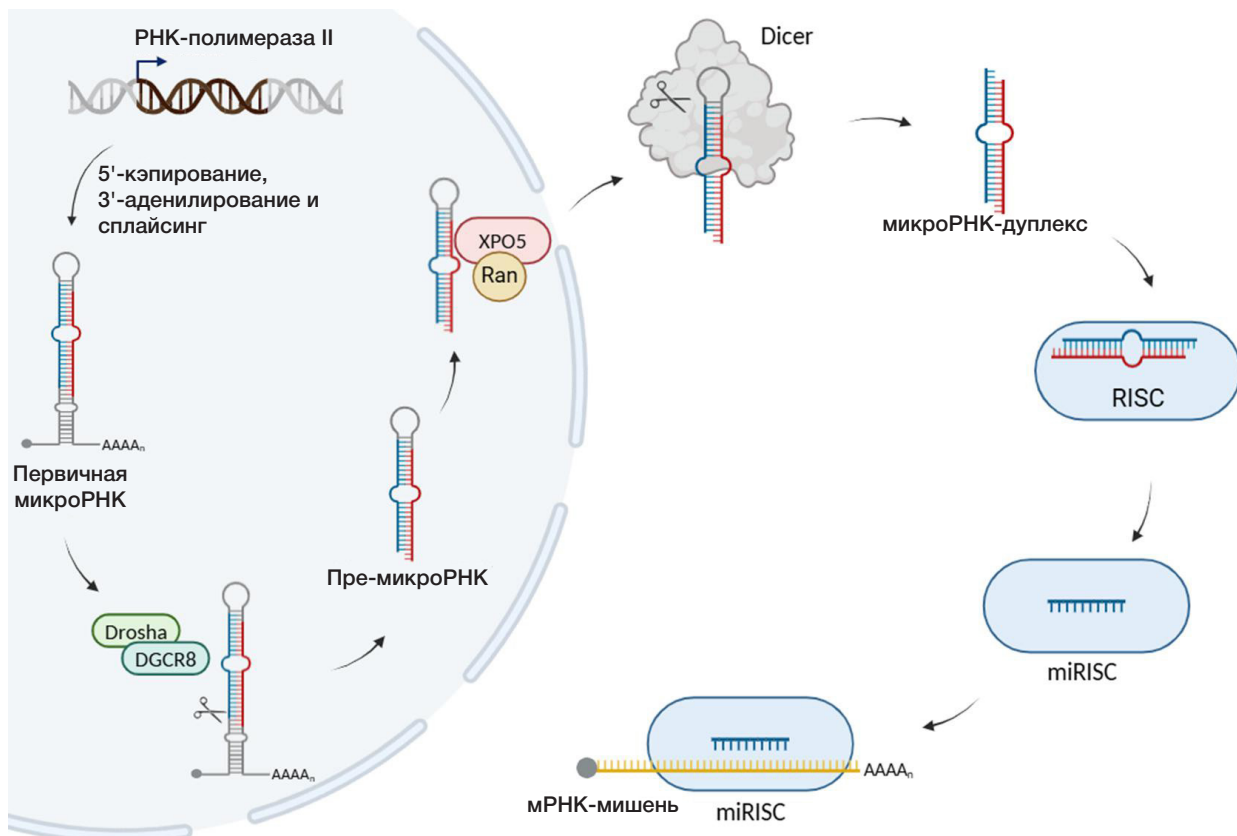


Рис. 1. Канонический биогенез микроРНК и формирование функционально активного комплекса miRISC. AAAA_n — поли(А)-хвосты на 3'-концах молекул мРНК и микроРНК; DGCR8 — DiGeorge syndrome critical region 8 (регион 8, критический для синдрома Ди Джорджи); Dicer, Drosha — эндорибонуклеазы из семейства РНКазы III; miRISC — РНК-индуцируемый комплекс выключения гена, связанный с цепью микроРНК; Ran — Ras-related nuclear protein (ГТФ-связывающий ядерный белок); RISC — RNA-induced silencing complex, РНК-индуцированный комплекс сайленсинга генов; XPO5 — экспортин-5; пре-микроРНК — предшественник микроРНК. Серым кругом на изображении первичной микроРНК обозначен 5'-кэп

Drosha-независимых путей предшественники микроРНК являются побочными продуктами процессинга других РНК (например, малой ядерной РНК или транспортной РНК) и не требуют гидролиза микропроцессорным комплексом [11]. При Dicer-независимом процессинге осуществляется гидролиз при-микроРНК микропроцессорным комплексом, но получающийся в итоге стебель шпильчатой структуры слишком короток для узнавания Dicer. Вследствие этого предшественник микроРНК напрямую загружается на белок AGO, который надрезает одну из цепей микроРНК, а затем полученный при помощи poly(A)-специфичной рибонуклеазы (PARN) промежуточный продукт укорачивается до получения зрелой молекулы [10].

Выбор функционально активной цепи микроРНК

Выбор направляющей цепи между цепями -5p и -3p связан с термодинамической нестабильностью дуплекса и нуклеотидным составом микроРНК [12]. 5'-конец микроРНК-дуплекса встраивается в специальный карман, сформированный доменами MID и PIWI белка AGO. Эти домены чувствительны к нуклеотидному составу дуплекса и связывают урацил в два раза сильнее, чем аденин, и в 30 раз сильнее, чем цитозин или гуанин, т. е. предпочтение отдается цепи, богатой урацилом на 5'-конце. AGO также, по-видимому, предпочитает загружать ту цепь дуплекса, которая имеет более низкую относительную термодинамическую стабильность. Считается, что за термодинамическую стабильность отвечают первые четыре нуклеотида на каждом конце дуплекса, а разница в одну дополнительную водородную связь на

одном из концов достаточна, чтобы повлиять на выбор направляющей и пассажирской цепей. Как правило, 5'-концы деградирующих пассажирских цепей богаты пиримидином, а направляющих цепей — пуринами [12].

Распознавание и связывание мРНК-мишени молекулой микроРНК

Комплекс miRISC, связанный с мРНК-мишенью, взаимодействует с белком GW182 (белок, содержащий глицин-триптофановый повтор 182 кДа). GW182 действует как молекулярный каркас для соединения белка AGO в составе комплекса miRISC и нижестоящих эффекторных комплексов, участвующих в микроРНК-опосредованной трансляционной репрессии мРНК-мишени [7].

Для облегчения распознавания и связывания мРНК-мишени белок AGO позиционирует направляющую цепь микроРНК в пространстве. Участок направляющей цепи микроРНК со второго по седьмой нуклеотид на 5'-конце называют затравочной областью (seed region); он отвечает за связывание мРНК-мишени и имеет решающее значение для ее распознавания [13]. В распознавании участвуют также нуклеотиды 8 и 13–16 последовательности микроРНК [10]. Обычно в молекуле мРНК-мишени сайт связывания с miRISC находится в 3'-нетранслируемой области (3'-UTR). Описаны достаточно редкие неканонические сайты связывания в кодирующей и 5'-UTR областях мРНК, взаимодействуя с которыми микроРНК также подавляют трансляцию мРНК. В ряде случаев микроРНК могут взаимодействовать с промоторной областью генов, активируя их транскрипцию [14].

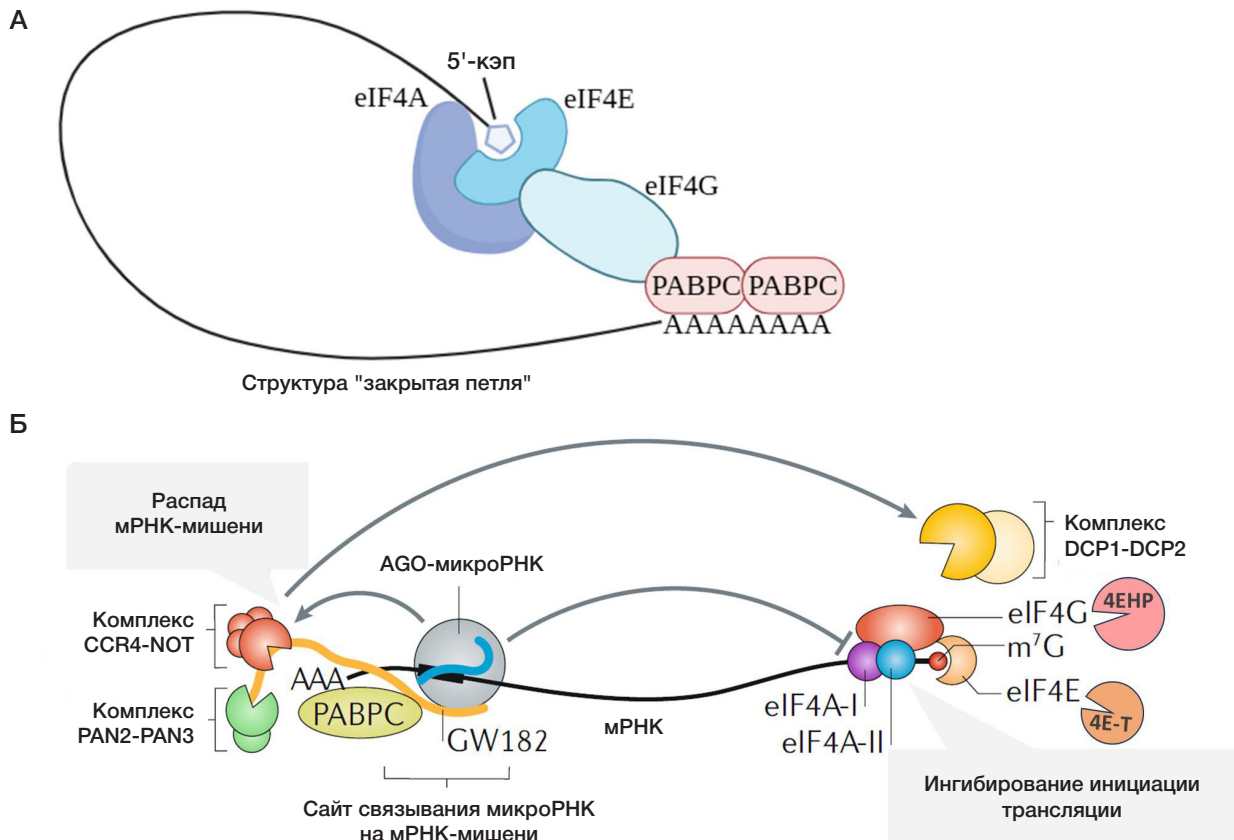


Рис. 2. Описанные механизмы микроРНК-опосредованного подавления экспрессии генов. **А.** Ингибирование формирования «закрытой петли» мРНК-мишени. Под воздействием RISC-комплекса PABPC диссоциирует от поли(А)-хвоста мРНК-мишени, что делает невозможным его взаимодействие с eIF4G и препятствует формированию «закрытой петли», необходимой для инициации трансляции мРНК. **Б.** Распад мРНК-мишени (слева) и ингибирование инициации трансляции мРНК за счет препятствия сборке комплекса фактора инициации трансляции эукариот 4F (справа). Черной линией обозначена мРНК-мишень; желтой — белок GW182, являющийся каркасом для белков CCR4-NOT и PAN2-PAN3; голубой — направляющая цепь микроРНК в составе miRISC-комплекса. Серыми стрелками показаны привлечение белками AGO комплекса CCR4-NOT и последующее привлечение комплексом CCR4-NOT декэпирующих белков DCP1 и DCP2. Модифицировано из [17]

Механизмы микроРНК-опосредованного подавления экспрессии генов

Как сказано выше, распознавание молекулой микроРНК мРНК-мишени, как правило, приводит к подавлению трансляции этой мРНК. При полной комплементарности, наблюдаемой преимущественно у растений, мРНК-мишень разрезается внутри miRISC белком AGO, обладающим эндонуклеазной активностью РНКазы H, в участке, комплементарном нуклеотидам 10 и 11 направляющей цепи микроРНК (эндонуклеазное расщепление мРНК) [4, 15]. В большинстве клеток животных сайты связывания в мРНК не полностью комплементарны затравочной области микроРНК. В этом случае иницируются miRISC-опосредованные репрессия трансляции и дестабилизация мРНК-мишени с ее последующей деградацией [7].

Хотя точные механизмы этих процессов у млекопитающих остаются предметом изучения, общепризнанно мнение, что поначалу происходит репрессия трансляции, а позже — дестабилизация и распад мРНК-мишени [16]. Описано несколько механизмов репрессии трансляции, один из которых — ингибирование формирования «закрытой петли» мРНК-мишени (рис. 2А). Белок PABPC, связанный с 3'-поли(А)-хвостом мРНК-мишени, стабилизирует взаимодействие 5'-капа с комплексом фактора инициации трансляции эукариот 4F, состоящего из eIF4A, eIF4G и eIF4E, посредством связывания с eIF4G. Концы мРНК сближаются, и образуется структура «закрытая петля», облегчающая инициацию трансляции и рециклинг рибосом.

Белок AGO в составе miRISC-комплекса вызывает диссоциацию белка PABPC, что приводит к нарушению формирования «закрытой петли» и ингибированию инициации трансляции. К другим механизмам относятся ингибирование инициации трансляции мРНК за счет препятствия сборке комплекса фактора инициации трансляции эукариот 4F. Они включают привлечение miRISC-комплексом ингибиторов трансляции 4E-T и 4EHP с последующей диссоциацией eIF4E и eIF4G или диссоциацию субъединицы eIF4A (рис. 2Б, справа). Механизмы не являются взаимоисключающими и могут работать одновременно с разной скоростью. Преобладание конкретного механизма зависит от природы отдельных мРНК-мишеней и типа клеток [16]. После репрессии трансляции происходит дестабилизация мРНК-мишени, включающая деаденилирование и декэпирование с последующей экзонуклеолитической деградацией мРНК (микроРНК-опосредованный распад мРНК-мишени) (рис. 2Б, слева). Вначале белки семейства AGO рекрутируют белок GW182, который, взаимодействуя с поли(А)-связывающим белком PABPC, вызывает его диссоциацию от поли(А)-хвоста мРНК. Это увеличивает доступность поли(А)-хвоста мРНК для деаденилаз CCR4-NOT и PAN2-PAN3, которые также привлекаются белком GW182. В результате происходит деаденилирование мРНК. Кроме того, комплекс CCR4-NOT привлекает белки DCP1 и DCP2, декэпирующие мРНК-мишени, что делает их доступными для деградации экзонуклеазой XRN1 [16].

МикроРНК свойственна избыточность (или вырожденность): уровень экспрессии одной мРНК могут регулировать разные микроРНК, для которых есть свои сайты посадки. При этом микроРНК обладает плейотропностью: одна микроРНК может взаимодействовать с разными мРНК-мишенями. У животных за счет часто встречающейся неполной комплементарности у одной микроРНК гораздо больше мишеней, чем у растений [4]. Сочетание этих свойств приводит к формированию сложной микроРНК-опосредованной регуляторной сети.

Локализация микроРНК в клетке

Ранее предполагалось, что микроРНК выполняет свою функцию только в цитоплазме. Однако недавние исследования показали, что цитоплазматический комплекс miRISC может быть импортирован в ядро [18]. Ядерный miRISC-комплекс по составу либо аналогичен цитоплазматическому, либо может существовать в виде отдельного комплекса AGO-микроРНК. Ядерный miRISC связывается с комплементарными ядерными транскриптами или, в отсутствие таковых, снова экспортируется в цитоплазму. Накопление микроРНК в цитоплазме или в ядре частично определяется локализацией ее мРНК-мишеней. В ядре микроРНК может выполнять ряд функций: 1) регуляцию экспрессии генов путем связывания с их промотором; 2) связывание и подавление функции длинных некодирующих РНК; 3) нарушение биогенеза микроРНК посредством связывания с при-микроРНК; 4) точную настройку экспрессии мРНК-мишени за счет удержания микроРНК в ядре [19].

Известно, что микроРНК могут высвобождаться из клетки, переноситься с током крови и воздействовать на другие клетки организма, опосредуя межклеточную коммуникацию. Вне клетки микроРНК могут находиться в составе мембранных пузырьков — экзосом, микровезикул, а также в апоптотических тельцах, которые образуются в результате гибели клеток. Во внеклеточной среде большая часть микроРНК (90%) переносится белками AGO, остальные 10% циркулируют в комплексе с липопротеинами высокой плотности [20].

Вовлеченность микроРНК в физиологические и патологические процессы в клетке

МикроРНК регулируют практически все процессы в клетке: метаболизм, прохождение по клеточному циклу, пролиферацию, дифференцировку и апоптоз, поэтому нарушение их регуляторных свойств может приводить к различным заболеваниям [21]. Действительно, изменения в уровнях микроРНК у человека наблюдаются при широком спектре патологий: при опухолевых, сердечно-сосудистых, неврологических и аутоиммунных заболеваниях, воспалении, заболеваниях желудочно-кишечного тракта и скелетной мускулатуры [22]. С момента открытия микроРНК их роль активно исследуют в контексте различных патологий, и на данный момент накоплены сведения о том, уровни каких микроРНК наиболее часто изменяются в пораженных тканях при определенных состояниях, какие из микроРНК обладают протективным эффектом, а какие — наоборот, способствуют формированию патологического фенотипа.

МикроРНК изучают как непосредственно в образцах тканей пациентов, так и в экспериментах *in vivo*, *in vitro*, а также *in silico*, используя последний подход для построения предварительных гипотез. Среди всех биологических

материалов пациентов для исследования роли микроРНК в этиопатогенезе лучше всего подходят биоптаты пораженных тканей, однако их получение связано с инвазивным вмешательством, и, как правило, они труднодоступны. В связи с этим чаще всего объектом исследования становятся циркулирующие микроРНК. Это микроРНК, которые в результате повреждения тканей, апоптоза, некроза или активной секреции из клеток высвобождаются во внеклеточное пространство и циркулируют в организме [7]. Такие микроРНК обнаруживаются в плазме и сыворотке крови, моче, слезах, слюне, в семенной, перитонеальной и спинномозговой жидкостях, грудном молоке и бронхиальных лаважах [7]. Они могут регулировать активность клеток-мишеней, выступая тем самым в качестве межклеточных сигнальных молекул. Например, секретируемые из эндотелия микроРНК регулируют активность гладкомышечных клеток сосудов, а онкогенные микроРНК в экзосомах увеличивают инвазивность клеток рака молочной железы [23, 24].

Цркулирующие микроРНК стабильны при высоких pH и температуре и устойчивы к деградации, поэтому представляются привлекательными кандидатами для использования в качестве биомаркеров. И действительно, имеются работы, в которых эти циркулирующие молекулы используют для дифференциальной диагностики, ранней диагностики, прогноза течения заболеваний, оценки тяжести патологии или для контроля ответа на терапию [25]. Поскольку микроРНК могут регулировать трансляцию нескольких мРНК-мишеней, некоторые авторы предлагают оценивать диагностическую способность не одной определенной микроРНК, а набора микроРНК (сигнатур), который будет более специфичным для заболевания [26]. Например, оценка уровня набора из трех микроРНК в моче при волчаночном нефрите позволяет выявить ранний фиброз почек и прогнозировать развитие почечной недостаточности [27].

Использование микроРНК для терапевтических целей основано либо на восполнении уровней необходимых микроРНК с помощью введения соответствующих синтетических аналогов (миметиков микроРНК), либо на ингибировании целевых микроРНК путем введения антисмысловых микроРНК или же микроРНК-губок (их еще называют «конкурирующие эндогенные РНК») — транскриптов псевдогенов, длинных некодирующих РНК, кольцевых РНК и мРНК, которые связывают пул микроРНК, конкурируя с их мишенями. Так, miR-34a подавляет экспрессию более 30 онкогенов, участвующих в уклонении опухолевых клеток от иммунной системы. Поскольку экспрессия этой микроРНК часто снижена при различных злокачественных опухолях, был разработан синтетический миметик miR-34a, MRX34, для лечения злокачественных опухолей кожи, легких, почек и печени [28]. В настоящее время у ряда биофармацевтических компаний (Santaris Pharma, Roche Pharmaceuticals, Regulus therapeutics, Mirna Therapeutics Inc., miRagen Therapeutics и EnGeneC) имеются программы применения микроРНК для терапии опухолей. Хотя несколько клинических испытаний микроРНК как потенциальных лекарственных средств было прекращено из-за серьезных побочных эффектов и токсичности, исследования применения микроРНК в терапевтической практике продолжают и вселяют большие надежды [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

30 лет со времени открытия микроРНК — это немалый срок, в течение которого число исследований микроРНК

неуклонно возрастало. Накопленные за это время данные не только расширили наши знания о механизмах регуляции активности генов, но и открыли новые горизонты в понимании их роли в физиологических и патологических процессах, протекающих в организме. При многих патологиях микроРНК могут служить в качестве надежных биомаркеров, а в ряде случаев модуляция активности микроРНК используется

для терапии различных заболеваний. Однако всесторонний анализ участия отдельных микроРНК в клеточных процессах или в патогенезе конкретных заболеваний выходит за рамки нашей работы. Мы постарались познакомить читателя с широким спектром возможностей, которыми обладают эти малые РНК, и с перспективами их дальнейшего изучения и использования.

Литература

- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993; 75 (5): 843–54. DOI:10.1016/0092-8674(93)90529-Y
- Wightman B, Ha I, Ruvkun G. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Cell*. 1993; 75 (5): 855–62. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90530-4.
- Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, Pasquinelli AE, Bettinger JC, Rougvie AE, et al. The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 2000; 403 (6772): 901–06. DOI: 10.1038/35002607.
- Moran Y, Agron M, Praher D, Technau U. The evolutionary origin of plant and animal microRNAs. *Nat Ecol Evol*. 2017; 1 (3): 27. DOI: 10.1038/s41559-016-0027.
- Dexheimer PJ, Cochella L. MicroRNAs: From Mechanism to Organism. *Front Cell Dev Biol*. 2020; 8: 409. DOI: 10.3389/fcell.2020.00409.
- Bhaskaran M, Mohan M. MicroRNAs: History, Biogenesis, and Their Evolving Role in Animal Development and Disease. *Vet pathol*. 2013; 51 (4): 759. DOI: 10.1177/0300985813502820.
- O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9: 402. DOI: 10.3389/fendo.2018.00402.
- Liu N, Okamura K, Tyler DM, Phillips MD, Chung WJ, Lai EC. The evolution and functional diversification of animal microRNA genes. *Cell Res*. 2008; 18 (10): 985. DOI: 10.1038/cr.2008.278.
- Abdelfattah AM, Park C, Choi MY. Update on non-canonical microRNAs. *Biomol Concepts*. 2014; 5 (4): 275. DOI: 10.1515/bmc-2014-0012.
- Treiber T, Treiber N, Meister G. Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019; 20 (1): 5–20. DOI: 10.1038/s41580-018-0059-1.
- Yang JS, Lai EC. Alternative miRNA biogenesis pathways and the interpretation of core miRNA pathway mutants. *Mol Cell*. 2011; 43 (6): 892–903. DOI: 10.1016/j.molcel.2011.07.024.
- Medley JC, Panzade G, Zinovyeva AY. microRNA strand selection: Unwinding the rules. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2021; 12 (3): e1627. DOI: 10.1002/wrna.1627.
- Agarwal V, Bell GW, Nam JW, Bartel DP. Predicting effective microRNA target sites in mammalian mRNAs. *Elife*. 2015; 4: e05005. DOI: 10.7554/eLife.05005.
- Broughton JP, Lovci MT, Huang JL, Yeo GW, Pasquinelli AE. Pairing beyond the Seed Supports MicroRNA Targeting Specificity. *Mol Cell*. 2016; 64 (2): 320–33. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.09.004.
- Pratt AJ, MacRae IJ. The RNA-induced Silencing Complex: A Versatile Gene-silencing Machine. *J Biol Chem*. 2009; 284 (27): 17897. DOI:10.1074/jbc.R900012200.
- Iwakawa HO, Tomari Y. Life of RISC: Formation, action, and degradation of RNA-induced silencing complex. *Mol Cell*. 2022; 82 (1): 30–43. DOI: 10.1016/j.molcel.2021.11.026.
- Gebert LFR, MacRae IJ. Regulation of microRNA function in animals. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019; 20 (1): 21–37. DOI: 10.1038/s41580-018-0045-7.
- Wong JLL, Ritchie W, Gao D, Lau KA, Gonzalez M, Choudhary A, et al. Identification of nuclear-enriched miRNAs during mouse granulopoiesis. *J Hematol Oncol*. 2014; 7: 42. DOI: 10.1186/1756-8722-7-42.
- Hu X, Yin G, Zhang Y, Zhu L, Huang H, Lv K. Recent advances in the functional explorations of nuclear microRNAs. *Front Immunol*. 2023; 14: 1097491. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1097491.
- Creemers EE, Tijssen AJ, Pinto YM. Circulating microRNAs: novel biomarkers and extracellular communicators in cardiovascular disease? *Circ Res*. 2012; 110 (3): 483–95. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.247452.
- Ardekani AM, Naeini MM. The Role of MicroRNAs in Human Diseases. *Avicenna J Med Biotechnol*. 2010; 2 (4): 161.
- Paul P, Chakraborty A, Sarkar D, Langthasa M, Rahman M, Bari M, et al. Interplay between miRNAs and human diseases. *J Cell Physiol*. 2018; 233 (3): 2007–18. DOI: 10.1002/jcp.25854.
- Zhu JJ, Liu YF, Zhang YP, Zhao CR, Yao WJ, Li YS, et al. VAMP3 and SNAP23 mediate the disturbed flow-induced endothelial microRNA secretion and smooth muscle hyperplasia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017; 114 (31): 8271. DOI: 10.1073/pnas.1700561114.
- Yang M, Chen J, Su F, Yu B, Su F, Lin L, et al. Microvesicles secreted by macrophages shuttle invasion-potentiating microRNAs into breast cancer cells. *Mol Cancer*. 2011; 10: 117. DOI: 10.1186/1476-4598-10-117.
- Ho PTB, Clark IM, Le LTT. MicroRNA-Based Diagnosis and Therapy. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (13): 7167. DOI: 10.3390/ijms23137167.
- Backes C, Meese E, Keller A. Specific miRNA Disease Biomarkers in Blood, Serum and Plasma: Challenges and Prospects. *Mol Diagn Ther*. 2016; 20 (6): 509–18. DOI: 10.1007/s40291-016-0221-4.
- Solé C, Moliné T, Vidal M, Ordi-Ros J, Cortés-Hernández J. An Exosomal Urinary miRNA Signature for Early Diagnosis of Renal Fibrosis in Lupus Nephritis. *Cells*. 2019; 8 (8): 773. DOI: 10.3390/cells8080773.
- Beg MS, Brenner AJ, Sachdev J, Borad M, Kang YK, Stoudemire J, et al. Phase I study of MRX34, a liposomal miR-34a mimic, administered twice weekly in patients with advanced solid tumors. *Invest new drugs*. 2016; 35 (2): 180. DOI: 10.1007/s10637-016-0407-y.
- Seyhan AA. Trials and Tribulations of MicroRNA Therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2024; 25 (3): 1469. DOI: 10.3390/ijms25031469.

References

- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993; 75 (5): 843–54. DOI:10.1016/0092-8674(93)90529-Y
- Wightman B, Ha I, Ruvkun G. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Cell*. 1993; 75 (5): 855–62. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90530-4.
- Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, Pasquinelli AE, Bettinger JC, Rougvie AE, et al. The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 2000; 403 (6772): 901–06. DOI: 10.1038/35002607.
- Moran Y, Agron M, Praher D, Technau U. The evolutionary origin of plant and animal microRNAs. *Nat Ecol Evol*. 2017; 1 (3): 27. DOI: 10.1038/s41559-016-0027.
- Dexheimer PJ, Cochella L. MicroRNAs: From Mechanism to Organism. *Front Cell Dev Biol*. 2020; 8: 409. DOI: 10.3389/fcell.2020.00409.
- Bhaskaran M, Mohan M. MicroRNAs: History, Biogenesis, and Their Evolving Role in Animal Development and Disease. *Vet pathol*. 2013; 51 (4): 759. DOI: 10.1177/0300985813502820.
- O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C. Overview of MicroRNA

- Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9: 402. DOI: 10.3389/fendo.2018.00402.
8. Liu N, Okamura K, Tyler DM, Phillips MD, Chung WJ, Lai EC. The evolution and functional diversification of animal microRNA genes. *Cell Res*. 2008; 18 (10): 985. DOI: 10.1038/cr.2008.278.
 9. Abdelfattah AM, Park C, Choi MY. Update on non-canonical microRNAs. *Biomol Concepts*. 2014; 5 (4): 275. DOI: 10.1515/bmc-2014-0012.
 10. Treiber T, Treiber N, Meister G. Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019; 20 (1): 5–20. DOI: 10.1038/s41580-018-0059-1.
 11. Yang JS, Lai EC. Alternative miRNA biogenesis pathways and the interpretation of core miRNA pathway mutants. *Mol Cell*. 2011; 43 (6): 892–903. DOI: 10.1016/j.molcel.2011.07.024.
 12. Medley JC, Panzade G, Zinovyeva AY. microRNA strand selection: Unwinding the rules. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2021; 12 (3): e1627. DOI: 10.1002/wrna.1627.
 13. Agarwal V, Bell GW, Nam JW, Bartel DP. Predicting effective microRNA target sites in mammalian mRNAs. *Elife*. 2015; 4: e05005. DOI: 10.7554/eLife.05005.
 14. Broughton JP, Lovci MT, Huang JL, Yeo GW, Pasquinelli AE. Pairing beyond the Seed Supports MicroRNA Targeting Specificity. *Mol Cell*. 2016; 64 (2): 320–33. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.09.004.
 15. Pratt AJ, MacRae IJ. The RNA-induced Silencing Complex: A Versatile Gene-silencing Machine. *J Biol Chem*. 2009; 284 (27): 17897. DOI:10.1074/jbc.R900012200.
 16. Iwakawa HO, Tomari Y. Life of RISC: Formation, action, and degradation of RNA-induced silencing complex. *Mol Cell*. 2022; 82 (1): 30–43. DOI: 10.1016/j.molcel.2021.11.026.
 17. Gebert LFR, MacRae IJ. Regulation of microRNA function in animals. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019; 20 (1): 21–37. DOI: 10.1038/s41580-018-0045-7.
 18. Wong JLL, Ritchie W, Gao D, Lau KA, Gonzalez M, Choudhary A, et al. Identification of nuclear-enriched miRNAs during mouse granulopoiesis. *J Hematol Oncol*. 2014; 7: 42. DOI: 10.1186/1756-8722-7-42.
 19. Hu X, Yin G, Zhang Y, Zhu L, Huang H, Lv K. Recent advances in the functional explorations of nuclear microRNAs. *Front Immunol*. 2023; 14: 1097491. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1097491.
 20. Creemers EE, Tijssen AJ, Pinto YM. Circulating microRNAs: novel biomarkers and extracellular communicators in cardiovascular disease? *Circ Res*. 2012; 110 (3): 483–95. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.247452.
 21. Ardekani AM, Naeini MM. The Role of MicroRNAs in Human Diseases. *Avicenna J Med Biotechnol*. 2010; 2 (4): 161.
 22. Paul P, Chakraborty A, Sarkar D, Langthasa M, Rahman M, Bari M, et al. Interplay between miRNAs and human diseases. *J Cell Physiol*. 2018; 233 (3): 2007–18. DOI: 10.1002/jcp.25854.
 23. Zhu JJ, Liu YF, Zhang YP, Zhao CR, Yao WJ, Li YS, et al. VAMP3 and SNAP23 mediate the disturbed flow-induced endothelial microRNA secretion and smooth muscle hyperplasia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017; 114 (31): 8271. DOI: 10.1073/pnas.1700561114.
 24. Yang M, Chen J, Su F, Yu B, Su F, Lin L, et al. Microvesicles secreted by macrophages shuttle invasion-potentiating microRNAs into breast cancer cells. *Mol Cancer*. 2011; 10: 117. DOI: 10.1186/1476-4598-10-117.
 25. Ho PTB, Clark IM, Le LTT. MicroRNA-Based Diagnosis and Therapy. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (13): 7167. DOI: 10.3390/ijms23137167.
 26. Backes C, Meese E, Keller A. Specific miRNA Disease Biomarkers in Blood, Serum and Plasma: Challenges and Prospects. *Mol Diagn Ther*. 2016; 20 (6): 509–18. DOI: 10.1007/s40291-016-0221-4.
 27. Solé C, Moliné T, Vidal M, Ordi-Ros J, Cortés-Hernández J. An Exosomal Urinary miRNA Signature for Early Diagnosis of Renal Fibrosis in Lupus Nephritis. *Cells*. 2019; 8 (8): 773. DOI: 10.3390/cells8080773.
 28. Beg MS, Brenner AJ, Sachdev J, Borad M, Kang YK, Stoudemire J, et al. Phase I study of MRX34, a liposomal miR-34a mimic, administered twice weekly in patients with advanced solid tumors. *Invest new drugs*. 2016; 35 (2): 180. DOI: 10.1007/s10637-016-0407-y.
 29. Seyhan AA. Trials and Tribulations of MicroRNA Therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2024; 25 (3): 1469. DOI: 10.3390/ijms25031469.