

В.А. Лемешевская

**ТОКСИЧНЫЕ 6-МЕРНЫЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ НУКЛЕОТИДОВ
В ОПУХОЛЕСУПРЕССИВНЫХ МикроРНК**

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. А.В. Наумов

Кафедра биологической химии

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно

V.A. Lemeshevskaya

**TOXIC 6-MER NUCLEOTIDE SEQUENCES
IN TUMOR-SUPPRESSIVE MicroRNAs**

Tutor: associate professor A.V. Naumov

Department of Biological Chemistry

Grodno State Medical University, Grodno

Резюме. Представлен обзор данных о токсичных 6-мерных последовательностях нуклеотидов в опухолесупрессивных микроРНК. Результаты исследований подтверждают токсичность этих последовательностей, обусловленную содержанием большого количества гуанина, роль интерференции микроРНК в активации 6-мерной последовательности. Установлена роль генотоксического стресса в подавлении развития раковых опухолей.

Ключевые слова: микроРНК, РНК-интерференция, генотоксический стресс, раковые опухоли,

Resume. A review of data on toxic 6-mer nucleotide sequences in tumor suppressive microRNAs is presented. The results of the researching confirm the toxicity of these sequences due to the content of a large amount of guanine, the role of microRNA interference in the activation of the 6-mer sequence. The role of genotoxic stress in suppressing the development of cancerous tumors has been established.

Keywords: microRNA, RNA interference, genotoxic stress, cancerous tumors.

Актуальность. МикроРНК - класс малых некодирующих молекул РНК длиной 18-25 нуклеотидов, которые активно участвуют в регуляции экспрессии генов. Действие микроРНК связано с поддержанием стабильности генома, иммунными реакциями, дифференцировкой, пролиферацией, апоптозом клеток. МикроРНК участвуют в подавлении активности генов: они комплементарно спариваются с участками мРНК и ингибируют их трансляцию.

Многие малые интерферирующие РНК (миРНК) токсичны для раковых клеток. Они функционируют либо как супрессоры опухолей, либо как онкогены – их активность объясняется их мишенями, являющимися онкогенами или опухолевыми супрессорами, соответственно. Было обнаружено, что многие микроРНК могут уничтожать все протестированные линии раковых клеток с помощью интерференции РНК. Раковые клетки с трудом развивают устойчивость к этому механизму как *in vitro*, так и при лечении *in vivo*.

РНК-интерференция (РНКи) - форма посттранскрипционной регуляции, осуществляемой двухцепочечными РНК длиной 19–21 нуклеотидов, которые подавляют экспрессию генов на уровне мРНК. Для микроРНК интерференция начинается в ядре с транскрипции первичного предшественника, который с помощью комплекса DGCR8 превращается в пре-микроРНК, и затем экспортируется в цитоплазму с помощью переносчика Exportin-5. Оказавшись в цитоплазме, Dicer (РНКаза 3) взаимодействует с вторичным предшественником, образуя зрелые

двухцепочечные молекулы РНК (смысловую и антисмысловую цепи), которые в последующем образуют комплексы с белками Argonaute (Argo). Если антисмысловая цепь комплементарна мишени, то результатом интерференции является ее уничтожение — разрезание мРНК и блокирование трансляции. Активация мишени происходит в случае ее антикомплементарности мРНК, что ведет к синтезу специфических ферментов, запускающих процессы уничтожения вирусных РНК. Последний механизм может быть инициирован всего шестью нуклеотидными парами антисмысловой РНК, полностью комплементарными последовательности нуклеотидов РНК-мишени.

Цель: изучить роль 6-мерных последовательностей нуклеотидов в опухолесупрессивных микроРНК.

Задачи:

1. Изучить механизм активации последовательности нуклеотидов.
2. Изучить основные составляющие 6-мерной последовательности.
3. Изучить влияние генотоксинов на микроРНК.

Материалы и методы. Анализ научных статей в PubMed за последние 15 лет.

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования был проведен анализ 4096 образцов микроРНК, ранжирование в соответствии с их токсичностью. Также выявлено высокое соответствие между результатами клеточных линий человека (рак яичников и рак легких) и клеточных линий мышей (рак печени и рак легкого) – это позволяет предположить, что многие микроРНК токсичны по механизму, не зависящему от происхождения и вида рака. Анализируя результаты скрининга всех четырех клеточных линий, обнаружено, что последовательности, богатые гуанином, были наиболее токсичными. Результаты исследования позволяют предположить, что токсичные 6-мерные последовательности могут быть движущей силой в эволюции микроРНК, при этом они либо уничтожаются, так как способствуют клеточной токсичности, либо сохраняются в качестве супрессоров опухолей.

На примере миР-34а-5р - основной опухолевой супрессорной микроРНК, токсичной из-за богатого гуанином 6-мерного участка, было показано следующее: она активируется в клетках, подвергнутых генотоксическому стрессу. Генотоксичность — это термин, описывающий вредоносные действия над клеточным генетическим материалом, влияющие на его целостность. Генотоксичные вещества потенциально мутагенны или канцерогенны, в частности, способны привести к генетической мутации или к развитию опухоли (определенные типы химических соединений или радиации). Под действием генотоксинов происходит повреждение генома, что вызывает морфологические изменения в клетках. Эти изменения были схожи с изменениями в клетках, обработанных микроРНК. Это свидетельствует о том, что генотоксические препараты уничтожают опухолевые клетки путем активации токсичных 6-мерных последовательностей нуклеотидов.

Выводы: таким образом, токсичные 6-мерные последовательности нуклеотидов, присутствующие в ряде опухолесупрессирующих микроРНК, могут активироваться и уничтожать раковые клетки в ответ на воздействие генотоксических препаратов. Эти данные позволяют по-новому взглянуть на роль микроРНК и предоставляют доказательства того, что состав этих последовательностей определяет их токсичность и, соответственно, специфику действия микроРНК. Кроме того, на

основе результатов исследования стало возможным разрабатывать сверхтоксичные искусственные микроРНК для лечения раковых опухолей.

Литература

1. 6mer seed toxicity in tumor suppressive microRNAs / Q. Q. Gao [et al.] // Nat Commun. – 2018. – Vol. 9, № 1. – P. 4504.
2. Re-evaluation of the roles of DROSHA, Exportin 5, and DICER in microRNA biogenesis / Y. K. Kim [et al.] // Proc. Natl Acad. Sci. – 2016. – Vol. 113, № 13. – P. E1881–E1889.