

І.С. Хріпков
А.Г. Дудля

ДЗ «Дніпропетровська
медична академія МОЗ
України»,
Дніпро, Україна

Надійшла: 01.09.2020
Прийнята: 02.10.2020

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2020.3.186-191>

УДК 577.216.3:616.12

НЕКОДУЮЧІ РНК: БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА ШЛЯХИ ВИКОРИСТАННЯ

Khripkov I.S.  , **Dudlya A.G.** **Non-coding RNAs: biological properties and ways of use.**
SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine», Dnipro, Ukraine.

ABSTRACT. RNA - one of four main macromolecules of a cell therefore certainly is a subject of the numerous researches directed to definition of its role in metabolic processes of a cell with participation of molecular mechanisms. For many years was considered that the RNA main function consists in performance of a role of the intermediary in the course of reading of the amino-acid sequence from the coding gene. Therefore opening that the sequences coding protein are less than 2% of all genome became one of the greatest surprises in modern biology; in a consequence it was established that about 90% of human genome are actively transcribed. In the overview biological properties, a way of transportation and mechanisms of influence on a cell of non-coding RNA are discussed. Non-coding RNA perform important biological function in development of organisms, their physiology and pathology. In family of non-coding RNA allocate several RNA groups which differ in origin and degree of a homology to target mRNA, have properties to inactivate at the same time several various mRNA, are highly specific inhibitors of synthesis of protein. MicroRNA regulate activity of effector molecules and play a key role in regulation of a gene expression and modulation of process of broadcasting. Participation of microRNA in regulation of processes of differentiation, proliferation, apoptosis and reaction to a stress is proved. Under control of microRNA there can be at once several regulatory ways which are responsible for a certain condition of a cell therefore disturbance of an expression of microRNA leads to dysregulation of all alarm network and disturbance of functioning of a cell. It is established that disturbance of functioning of separate types of microRNA can cause tumoral transformation, development of neurologic pathology and different types of pathology of a cardiovascular system.


Key words: non-coding RNAs, types, biological properties, ways of use.

Citation:

Khripkov IS, Dudlya AG. [Non-coding RNAs: biological properties and ways of use]. *Morphologia*. 2020;14(3):186-91. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2020.3.186-191>

 **Khripkov I.S. 0000-0003-0378-8414**

 **histoexpert@gmail.com**

© SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», «Morphologia»

Розвиток сучасної медицини виходить на рівень вивчення впливу окремих макромолекул на індукцію та розвиток компенсаторних та патологічних змін в клітині.

Метою нашого дослідження є аналіз інформації щодо біологічних властивостей, засобів доставки, механізмів впливу на клітину некодуєчих РНК.

РНК – одна з чотирьох основних макромолекул клітини, тому беззаперечно є предметом багатьох досліджень, спрямованих на визначення її ролі в метаболічних процесах клітини за участю молекулярних механізмів [1-2]. Протягом багатьох років вважалося, що основна функція РНК полягає у виконанні ролі посередника в процесі читування білкової послідовності з ко-

дуючого гена. Тому однією з найбільших несподіванок у сучасній біології стало відкриття, що кодуєчі білок послідовності складають менше 2% від усього генома; потім було встановлено, що принаймні 90% генома людини активно транскрибуються.

В зв'язку з цим всі молекули рибонуклеїнових кислот можна розділити на два основні типи: інформаційні (мРНК) та оперативні (малі та довгі некодуєчі РНК) [3].

Некодуєчі РНК (нкРНК) виконують важливу біологічну функцію в розвитку організмів, їх фізіології та патології. В родині малих некодуєчих РНК виділяють декілька груп (мікроРНК (miRNAs), малі ядерні РНК (snRNAs), тРНК-похідні малі РНК (tsRNAs), малі ядерцеві РНК

(snoRNAs), короткі інтерферуючі РНК (siRNAs) [4-5], основними з яких є miРНК та siРНК, що відрізняються походженням та ступенем гомології до таргетних мРНК [6] – зрілі miРНК представляють собою 21-23 нуклеотидні послідовності, що не повністю комплементарні до таргетних мРНК і завдяки цьому здатні інактивувати одночасно декілька різноманітних мРНК [7], siРНК є високоспецифічними інгібіторами синтезу білка, оскільки характеризуються повною комплементарністю до таргетних мРНК [8]. Вважають, що мікроРНК регулюють ефекторні молекули, включаючи деацетилази гістонів. Модифікації гістонів, такі як ацетилювання, метилювання та фосфорилювання залишків лізину, відіграють ключову роль в регуляції генної експресії. Регуляція експресії генів за посередництва мікроРНК також відбувається на основі розпізнавання нуклеотидної послідовності інформаційної РНК. Це здійснюється шляхом модуляції процесу трансляції (інгібування або стимуляція), що призводить в кінцевому підсумку до зниження вмісту білкового продукту гена [9]. Доведена участь мікроРНК в регуляції таких важливих клітинних процесах як диференціація, проліферація, апоптоз та реакція на стрес. Найчастіше під контролем певної мікроРНК знаходяться відразу кілька учасників регуляторних шляхів, що відповідають за певний стан клітини, тому порушення експресії мікроРНК призводить до дисрегуляції цілої сигнальної мережі і розладів функціонування клітини. Встановлено, що порушення правильного функціонування певних мікроРНК пов'язане з пухлинною трансформацією клітин, виникненням неврологічних захворювань та різних видів патології серцево-судинної системи. Крім того, мікроРНК та мРНК здатні брати участь у горизонтальному перенесенні інформації, модулюючи функції клітин, в які вони експортувалися [10]. Везикули ембріональних стовбурових клітин містять мРНК плюрипотентних білків, що беруть участь в дозріванні попередників гематопоетичних клітин (HSPC). В мікроевезикулах, що секретуються клітинами пухлин, були виявлені пухлинні маркери та мРНК, які *in vitro* можуть передаватися моноцитам. В інших роботах описана здатність мікроевезикул, які секретуються клітинами-попередниками ендотеліоцитів, активувати ангіогенні програми в ендотеліоцитах за допомогою селективного перенесення мРНК. В роботі Н. Valadi та співавт. вперше було показано, що в мікроевезикулах та екзосомах міститься не лише мРНК, але й miРНК. Отримані докази участі екзосом у перенесенні функціональних miРНК, причому донорами екзосом можуть бути різні типи клітин. Продемонстрована здатність екзосом доставляти miРНК до мезенхімальних стовбурових клітин і стовбурових клітин печінки, а також до Т-лімфоцитів, останні беруть участь в

одно направленому перенесенні miРНК до антигенпрезентуючих клітин за допомогою секреції екзосом.

Довгі некодуєчі РНК задіяні у процесах регуляції геноспецифічної транскрипції, посттранскрипційної регуляції, регуляції довжини теломер та багатьох інших [11]. Приміром, в інактивувачі однієї з двох Х-хромосом у ссавців бере участь довга нкРНК – Xist. Виявилося, що Xist розподілена по всій Х-хромосомі, за винятком генів, які працюють при її інактивувачі. У ділянках знаходження Xist є сліди роботи білкового комплексу, використовуваного Xist для вимкнення генів шляхом метилювання гістонів. Ці факти дозволили успішно провести важливий експеримент: дослідники вбудували ген Xist в 21-у хромосому (зайва хромосома при синдромі Дауна), і вона інактивувалася. Поки результат отриманий тільки на культурі клітин, що, однак, не виключає можливості застосування даного відкриття в практичній медицині.

Одним із прикладів довгих нкРНК, що бере участь в регуляції роботи нервової системи, є TUNA - еволюційно консервативний транскрипт, що сприяє підтримці проліферативної здатності нейрональних стовбурових клітин. TUNA експресується на високому рівні в таламусі і смугастому тілі в людському мозку і може відігравати певну роль в патофізіології хвороби Хантінгтона. TUNA активує транскрипцію генів плюрипотентності і впливає на нейральне диференціювання ембріональних стовбурових клітин у хребетних тварин.

Функції та властивості різних типів РНК визначають їх застосування у терапії та діагностиці. Так, відкриття явища РНК-інтерференції, що вперше було описане Fire and Mello (1998), спричинило появу ряду досліджень, спрямованих на створення ефективних лікарських засобів на основі олігонуклеотидів.

РНК-інтерференція – природний біологічний процес пригнічення експресії певних генів, в основі якого лежить блокування трансляції та/або деградація інформаційної матричної РНК(мРНК) під впливом малих некодуєчих РНК [12].

Пильна увага до РНК-інтерференції, як до перспективного інструменту спрямованого впливу на експресію генів, пояснюється наступними факторами:

- специфічність дії;
- незначні побічні ефекти;
- легкість синтезу препаратів РНК (синтетичні молекули РНК представляють новий клас РНК-агентів, що поєднують кращі фізико-хімічні та біологічні якості природних РНК) [13-14].

У багатьох випадках мікроРНК пригнічують розвиток патологічних процесів. Тому зменшення рівня мікроРНК, наприклад, що мають функції пухлинних супресорів, викликає розви-

ток відповідних захворювань[15]. У таких випадках відновити функціонування порушених сигнальних шляхів можна за рахунок підвищення рівня ендогенної мікроРНК. Для цього використовують короткі дволанцюгові РНК, сконструйовані таким чином, що один ланцюг дуплексу ідентичний зрілій мікроРНК[16]. Після потрапляння в клітину синтетичні аналоги включаються в ефекторний комплекс, функціонально заміщають deregulовані ендогенні мікроРНК і відновлюють сигнальні шляхи, що функціонують в нормі[17]. Незважаючи на специфічність дії малих РНК і їх здатність вибірково блокувати активність окремих генів білків, не можна очікувати, що такі препарати будуть абсолютно ефективними в лікуванні онкологічних захворювань, навіть якщо вони будуть успішно блокувати експресію ключових онкобілків. Причина цього – швидкий розвиток резистентності пухлин до препаратів, обумовлена реаранжування внутрішньоклітинних сигнальних шляхів і стимуляцією тих з них, які йдуть в обхід заблокованих білків. Один з підходів до підвищення ефективності таргетних з'єднань – використання комбінації препаратів з різноспрямованою дією, які блокують одночасно кілька сигнальних шляхів у клітині.

У тих випадках, коли необхідно знизити рівень ендогенної мікроРНК, використовують анти-мікроРНК (anti-microRNA). В клітині анти-мікроРНК взаємодіють з комплементарною ендогенною мікроРНК і порушують її репресуючі функції[18].

«Штучний» імпорт дріжжевих тРНК в мітохондрії клітин людини дозволив досягнути значного прогресу в розробці генно-терапевтичних підходів до лікування мітохондріальних хвороб. Як правило, мутації в мітохондріальному геномі призводять до різних типів нейрому'язових дистрофій[19]. Більше половини описаних патогенних мітохондріальних мутацій – це точкові мутації в генах тРНК. Використовуючи імпорт похідних дріжжевих тРНК в мітохондрії мутантних клітин людини в культурі, вдалося досягнути супресії мутацій в генах лізинової[20,21] та лейцинової[22] тРНК. тРНК включались в мітохондріальну трансляцію замість мутантних молекул, що призводило до нормалізації даного процесу, відновлення мітохондріальної функції та до зникнення мутантного фенотипу[23].

Для системного введення РНК *in vivo* необхідно забезпечити[24]:

- стабільність в сироватці крові;
- неімуногенність;
- можливість уникнути фільтрації нирками;
- проникнення до клітин через стінки судин;
- потрапляння в клітини і звільнення з ендосом;
- відсутність токсичності.

Останнім часом у дослідженнях використо-

вують доставку РНК до клітин у комплексі з ліпосомами для досягнення трансфекції[25-27]. Ліпосоми – синтетичні частинки з ліпідною мембраною, які можуть поглинати, як гідрофобні, так і гідрофільні молекули[28]. Також активно розробляються системи, в яких носіями РНК є везикули, міцели та неорганічні гібридні частинки[29-31]. Деякі системи використовують чутливі до рН матеріали, що змінюють конформацію при зниженні рівня рН і забезпечують таким чином вихід РНК із ендосом[32]. Наноконтейнери мають обмежене використання, оскільки характеризуються здатністю накопичуватися в печінці, легенях, селезінці та нирках[24].

Проте було продемонстровано, що місцеве введення вільної мРНК також призводить до синтезу білка у клітинах миші[33-36]. Для забезпечення цього процесу введена в організм РНК має перетнути плазматичну мембрану клітини-мішені і транслюватися у цитоплазмі. Поглинальна здатність клітин, стабільність та доступність мРНК є надзвичайно важливими факторами, від яких залежить трансляційний потенціал, а, отже, й терапевтичний ефект мРНК. У результаті численних досліджень виявилось, що процес поглинання вільних мРНК – досить поширене явище, залежне від температури. За низької температури (4°C замість 37°C) молекули хоч і оточують плазматичну мембрану, проте клітиную не поглинаються.

Рівень експресії білка збільшується пропорційно кількості поглинутих мРНК, але до певного моменту. Така залежність пояснюється рецептор-опосередкованим поглинанням даної молекули шляхом ендцитозу. Рецептори, що опосередковують поглинання екзогенних мРНК належать до однієї з двох родин рецепторів шаблонного розпізнавання (pattern-recognition receptors, PRR), які розпізнають повторювані структури в біологічних макромолекулах. Згідно з даними *NCBI UniGene Database* такі рецептори експресуються майже у всіх тканинах та органах. Тому мРНК можуть поглинатися широким діапазоном клітин та тканин.

Асоціація мРНК з рецептором (scavenger-receptor) у складі ліпідного рафту на поверхні клітини відбувається протягом 1-2 хвилин. Це призводить до інтерналізації молекули у клітину в складі ендосоми, побудованої з білка кавеоліну, та до подальшого накопичення молекули у лізосомах. Більшість поглинутих РНК деградує у кислому середовищі лізосоми під впливом ферменту РНКаз. Проте за допомогою флуоресцентної кореляційної спектроскопії було виявлено популяцію високомолекулярних мРНК у цитоплазмі, які не деградували у лізосомах і зберегли здатність до трансляції після поглинання. Це свідчить про те, що після ендцитозу інтерналізований матеріал може використовуватися у різних внутрішньоклітинних процесах. Але

для досягнення трансляції мРНК повинна вивільнитися з ендосоми. Існує кілька припущень щодо механізму, за яким відбувається цей процес. Можливо, в ранніх ендосомах поглинутий матеріал сортується і, або транспортується до плазматичної мембрани та використовується вдруге, або переходить у пізні ендосоми, звідки потрапляє у лізосоми, комплекс Гольджі та ендоплазматичну сітку. Таким чином, завдяки везикулярним перебудовам частини мРНК вдається потрапити до цитоплазми [37].

Кількість екзогенних мРНК, що поглинаються клітиною, може бути збільшена за допомогою стимуляції активності рецепторів, які беруть участь у поглинанні, або завдяки сприянню виходу мРНК із ендосом. В останні роки активно розробляються стратегії дестабілізації мембрани ендосоми для збільшення виходу РНК у цитоплазму. Наприклад, *proton-sponge effect*[38]. Ліпіди або пептиди, такі як діолеїлфосфатидилетаноламін (DOPE) або *penetratin-analog EB 1* конформаційно змінюються при низькому рівні рН, взаємодіють з ендосомною мембраною та порушують її цілісність[39-41]. Імідазолвмісні полімери зазнають протонації(*protonated*) при низьких значеннях рН(5.0-7.2), це викликає приплив хлорид-іонів та води у ендосому, осмотичний набряк і розрив мембрани ендосоми[42]. Також є гіпотеза, що мРНК може проникати в клітину й іншим шляхом, відмінним від ендотозу, що дозволяє молекулі уникнути деградації.

Збільшення рівня синтезу білка є важливою проблемою не лише для експресії ряду терапевтичних протеїнів. Це необхідно також для інших методів лікування на основі мРНК. Експресія та презентація антигенів за допомогою екзогенних мРНК широко досліджується в галузі імунотерапії. Введення вакцин на основі мРНК ракових клітин, спрямоване на виявлення антигенспецифічних реакцій, призводить до значної

протиухлинної активності. Більше того, високий рівень безпеки перетворив мРНК на привабливий препарат для профілактичної вакцинації, оскільки необхідні надзвичайно високі стандарти безпеки для імунізації здорових людей [43]. Сучасні терапевтичні підходи до лікування алергічних захворювань часто виявляються неефективними та несуть на собі ризик розвитку анафілактичних побічних ефектів. Отже, профілактична вакцинація може бути засобом для запобігання алергічних реакцій I типу. Використання транскрибованої *in vitro* мРНК в якості терапевтичного засобу є абсолютно новою концепцією лікування та безпечною альтернативою вакцинації та генної терапії на основі ДНК [35].

Молекули РНК можна використовувати і в діагностиці. МікроРНК виявляються у біологічних рідинах, зокрема в плазмі, і можуть стати інформативними біомаркерами патологічних процесів[17]. МікроРНК-208а специфічно експресується в кардіоміоцитах. Визначення профілів тканиноспецифічних мікроРНК відкриває перспективу персоніфікованої оцінки пошкодження міокарда з урахуванням всього пулу клітин, які постраждали в результаті ішемічного і реперфузійного впливу [10].

Таким чином, на підставі аналізу інформації, можливо зробити висновок, що некодуючі РНК мають здатність проникати в клітину самостійно та за допомогою спеціальних транспортних систем та реалізовувати свої властивості регуляції внутрішньоклітинних регуляторних шляхів з можливістю корекції метаболічних, інформаційних та енергетичних процесів, які лежать в основі процесів розвитку та диференціювання, проліферації та клітинної смерті.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Літературні джерела References

1. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD, authors. Molecular biology of the cell. 3rd ed. New York: Garland Publishing; 1994. 1616 p.
2. Lodish H, Berk A, Zipursky AL, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J, authors. Molecular cell biology. 4th ed. New York: W. H. Freeman; 2000. 897 p.
3. Mattick JS. Non-coding RNAs: the architects of eukaryotic complexity. *EMBO reports*. 2001; 2(11): 986–91.
4. Jiayan Wu, Jingfa Xiao, Zhang Zhang, Xumin Wang, Songnian Hu, Jun Yu. Ribogenomics: the Science and Knowledge of RNA. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2014; 12: 57-63.
5. Balashenko NA, Dromashko SE. Long non-coding RNAs and their functions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Biological series*. 2017; 4: 110–19.
6. Elbashir SM, Harborth J, Lendeckel W. Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells. *Nature* 2001;411(6836):494–8.
7. Ohshima K., Inoue K., Fujiwara A. Let-7 microRNA family is selectively secreted into the extracellular environment via exosomes in a metastatic gastric cancer cell line. *PLoS One*. 2010; 5(10): 132-47.
8. Andreeva OE, Krasil'nikov MA. [The phenomenon of RNA interference in oncology: advanc-

es, problems and perspectives]. *Advances in molecular oncology*. 2016; 3:8-15. Russian.

9. Mann DL. MicroRNAs and the failing heart. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 2644-45.

10. Fedorov AV, Kostareva AA, Galagudza M M. [Perspektivy ispol'zovaniya mikroRNK v kachestve biomarkera ishemicheskogo povrezhdeniya miokarda [MicroRNA as biomarkers of myocardial ischemic injury: a perspective.]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya [Regional Haemodynamics and Microcirculation]*, 2012; 11(3): 69-75.

11. Kung JT, Colognori D, Lee JT. Long Noncoding RNAs: Past, Present, and Future. *Genetics*. 2013; 193(3): 651-69.

12. Fire A, Xu S, Montgomery MK. Potent and Specific Genetic Interference by Double-Stranded RNA in *Caenorhabditis Elegans*. *Nature*. 1998; 391:806-11.

13. Burnett JC, Rossi JJ, Tiemann K. Current progress of siRNA/shRNA therapeutics in clinical trials. *Biotechnol J*. 2011;6(9):1130-46.

14. Angelbello AJ, Chen JL, Childs-Disney JL. Using Genome Sequence to Enable the Design of Medicines and Chemical Probes. *Chem Rev*. 2018 February 28; 118(4): 1599-1663.

15. Lu J, Getz G, Miska EA. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature*, 2005; 435: 834-38.

16. Xiao J, Yang B, Lin H. Novel approaches for genespecific interference via manipulating actions of microRNAs : examination on the pacemaker channel genes HCN2 and HCN4. *J. Cell. Physiol*. 2007; 212: 285-92.

17. Ivkin DYU, Lisitskiy DS, Zakharov EA. [MicroRNA as perspective diagnostic and pharmacologic agents]. *Astrahanskiy meditsinskiy jurnal*. 2015; 2:8-25. Russian.

18. Stenvang J. Inhibition of microRNA function by antimicroRNAs oligonucleotides. *Silence*. 2012; 3: 1-17.

19. Patrushev MV, Kamenski PA, Mazunin IO. Mutations in mitochondrial DNA and approaches for their correction. *Biochemistry (Mosk.)*. 2014; 79(11): 1151-60.

20. Kolesnikova OA, Entelis NS, Jacquin-Becker C. Nuclear DNA-encoded tRNAs targeted into mitochondria can rescue a mitochondrial DNA mutation associated with the MERRF syndrome in cultured human cells. *Hum. Mol. Genet*. 2004; 13(20): 2519-34.

21. Kolesnikova OA, Entelis NS, Mireau H. Suppression of mutations in mitochondrial DNA by tRNAs imported from the cytoplasm. *Science*. 2000;289(5486): 1931-33.

22. Karicheva OZ, Kolesnikova OA, Schirtz T. Correction of the consequences of mitochondrial 3243A>G mutation in the MT-TL1 gene causing the MELAS syndrome by tRNA import into mitochondria. *Nucleic Acids Res*. 2011; 39(18): 8173-86.

23. Lakunina VA, Baleva VS, Levitskii SA. [RNA import into mitochondria and its use in the gene therapy]. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seria 16, Biologiya*, 2015; 3:32-6. Russian.

24. Alexis F, Pridgen E, Molnar LK. Factors affecting the clearance and biodistribution of polymeric nanoparticles. *Mol Pharm*. 2008; 5(4):505-15.

25. Lu D, Benjamin R, Kim M. Optimization of methods to achieve mRNA-mediated transfection of tumor cells in vitro and in vivo employing cationic liposome vectors. *Cancer Gene Ther*. 1994; 1:245-52.

26. Glenn, JS, Ellens H, White JM. Delivery of liposome-encapsulated RNA to cells expressing influenza virus hemagglutinin. *Methods Enzymol*. 1993; 221:327-39.

27. Malone RW, Felgner PL, Verma IM. Cationic liposome-mediated RNA transfection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1989; 86:6077-81.

28. Haque ME, McIntosh TJ, Lentz BR. Influence of lipid composition on physical properties and peg-mediated fusion of curved and uncurved model membrane vesicles "Nature's own" fusogenic lipid bilayer. *Biochemistry* 2001;40(14):4340-8.

29. Rider MA, Hurwitz SN, Meckes DG. ExtraPEG: a polyethylene glycol-based method for enrichment of extracellular vesicles. *Sci. Rep*. 2016; 6:239-78.

30. Love KT, Mahon KP, Levins CG. Lipid-like materials for low-dose, in vivo gene silencing. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010;107(5):1864-9.

31. Lee H, Lytton-Jean AK, Chen Y. Molecularly self-assembled nucleic acid nanoparticles for targeted in vivo siRNA delivery. *Nat. Nanotechnol*. 2012; 7(6):389-93.

32. Semple SC, Akinc A, Chen J. Rational design of cationic lipids for siRNA delivery. *Nat. Biotechnol*. 2010; 28(2):172-6.

33. Probst J, Weide B, Scheel B. Polarization of immunity induced by direct injection of naked sequence-stabilized mRNA vaccines. *Cell Mol. Life Sci*. 2004; 61:2418-24.

35. Conry RM, LoBuglio AF, Wright M. Characterization of a messenger RNA polynucleotide vaccine vector. *Cancer Res* 1995; 55:1397-400.

36. Hoerr I, Obst R, Rammensee HG, Jung G. In vivo application of RNA leads to induction of specific cytotoxic T lymphocytes and antibodies. *Eur J Immunol* 2000; 30:1-7.

37. Lorenz C, Fotin-Mleczek M, Roth G. Protein expression from exogenous mRNA Uptake by receptor-mediated endocytosis and trafficking via the lysosomal pathway. *RNA Biolog*. 2011; 8(4): 627-36.

38. Boussif O, Lezoualc'h F, Zanta MA. A versatile vector for gene and oligonucleotide transfer into cells in culture and in vivo: polyethylenimine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1995; 92:7297-301.

39. Lundberg P, El-Andaloussi S, Johansson H. Delivery of short interfering RNA using endosomo-

lytic cell-penetrating peptides. *FASEB J.* 2007; 21:2664-71.

40. Cullis PR, Hope MJ, Tilcock CP. Lipid polymorphism and the roles of lipids in membranes. *Chem. Phys. Lipids.* 1986; 40:127-44.

41. Farhood H, Serbina N, Huang L. The role of dioleoylphosphatidylethanolamine in cationic liposome mediated gene transfer. *Biochim Biophys*

Acta. 1995; 1235:289-95.

42. Sonawane ND, Szoka FC, Verkman AS. Chloride accumulation and swelling in endosomes enhances DNA transfer by polyamine-DNA polyplexes. *J. Biol Chem.* 2003; 278:44826-31.

43. Duane A, Mitchell, Smita K, Nair. RNA-transfected dendritic cells in cancer immunotherapy. *J. Clin. Invest.* 2000;106(9):1065-69.

Хрипков І.С., Дудля А.Г. Некодуючі РНК: біологічні властивості та шляхи використання.

РЕФЕРАТ. РНК – одна з чотирьох основних макромолекул клітини, тому беззаперечно є предметом багатьох досліджень, спрямованих на визначення її ролі в метаболічних процесах клітини за участю молекулярних механізмів. Протягом багатьох років вважалося, що основна функція РНК полягає у виконанні ролі посередника в процесі зчитування амінокислотної послідовності з кодуючого гена. Тому однією з найбільших несподіванок у сучасній біології стало відкриття, що кодуючі білок послідовності складають менше 2% від усього генома; потім було встановлено, що принаймні 90% генома людини активно транскрибуються. В огляді обговорюються біологічні властивості, засоби доставки та механізми впливу на клітину некодуючих РНК. Некодуючі РНК виконують важливу біологічну функцію в розвитку організмів, їх фізіології та патології. В родині некодуючих РНК виділяють декілька груп РНК, що відрізняються походженням та ступенем гомології до таргетних мРНК, мають властивість інактивувати одночасно декілька різноманітних мРНК, є високоспецифічними інгібіторами синтезу білка. МікроРНК регулюють активність ефекторних молекул та відіграють ключову роль в регуляції генної експресії та модуляції процесу трансляції. Доведена участь мікроРНК в регуляції таких важливих клітинних процесах як диференціація, проліферація, апоптоз та реакція на стрес. Найчастіше під контролем певної мікроРНК знаходяться відразу кілька регуляторних шляхів, що відповідають за певний стан клітини, тому порушення експресії мікроРНК призводить до дисрегуляції цілої сигнальної мережі і розладів функціонування клітини. Встановлено, що порушення функціонування певних мікроРНК пов'язане з пухлинною трансформацією клітин, виникненням неврологічних захворювань та різних видів патології серцево-судинної системи.

Ключові слова: некодуючі РНК, види, біологічні властивості, шляхи використання.

Хрипков И.С., Дудля А.Г. Некодирующие РНК: биологические свойства и пути использования.

РЕФЕРАТ. РНК – одна из четырех основных макромолекул клетки, поэтому безусловно является предметом многочисленных исследований, направленных на определение ее роли в метаболіческих процессах клетки с участием молекулярных механизмов. В течение многих лет считалось, что основная функция РНК заключается в выполнении роли посредника в процессе считывания аминокислотной последовательности с кодирующего гена. Поэтому одной из наибольших неожиданностей в современной биологии стало открытие о том, что кодирующие белок последовательности составляют меньше 2% от всего генома; в последствии было установлено, что около 90% генома человека активно транскрибируется. В обзоре обсуждаются биологические свойства, способы транспортировки и механизмы влияния на клетку не кодирующих РНК. Некодирующие РНК выполняют важную биологическую функцию в развитии организмов, их физиологии и патологии. В семействе не кодирующих РНК выделяют несколько групп РНК, которые отличаются происхождением и степенью гомологии к таргетным мРНК, имеют свойства инактивировать одновременно несколько различных мРНК, являются высокоспецифичными ингибиторами синтеза белка. МикроРНК регулируют активность эффекторных молекул и играют ключевую роль в регуляции генной экспрессии и модуляции процесса трансляции. Доказано участие микроРНК в регуляции процессов дифференциации, пролиферации, апоптоза и реакции на стресс. Под контролем микроРНК могут находиться сразу несколько регуляторных путей, которые отвечают за определенное состояние клетки, поэтому нарушение экспрессии микроРНК приводит к дисрегуляции всей сигнальной сети и нарушению функционирования клетки. Установлено, что нарушение функционирования отдельных видов микроРНК может вызывать опухолевую трансформацию, развитие неврологической патологии и различных видов патологии сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: не кодирующие РНК, виды, биологические свойства, пути использования.