

СИСТЕМНИЙ АНАЛІЗ ФУНКЦІЇ МІКРОРНК У СЕРЦЕВИХ ПАТОЛОГІЯХ

Терещук О.П.

Студентка 6-го курсу факультету БМІ НТУУ «Київський політехнічний інститут» ім. Ігоря Сікорського

Ключові слова: мікроРНК, серцево-судинні захворювання, таргетні гени-мішені.

Key words: microRNA, cardiovascular diseases, target genes.

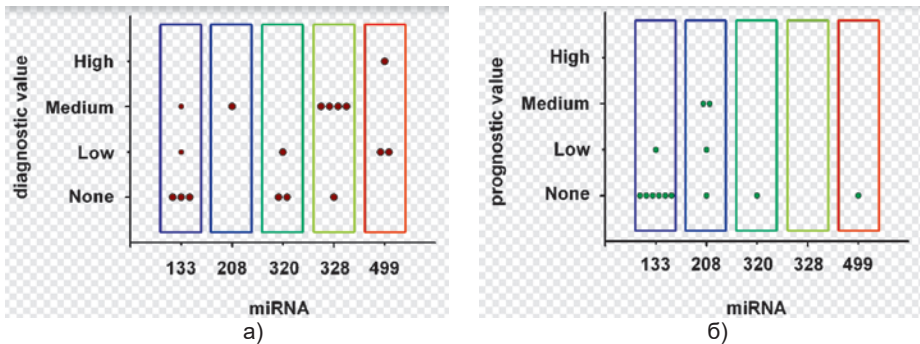
Вступ. МікроРНК – це невеликі некодовані РНК, які модулюють багато таргетних генів-мішеней. Близько 3% генів кодують мікроРНК, і більше 30-50% генів можуть регулюватися за допомогою мікроРНК [1]. Встановлено, що в клітинах людини експресується більше 1600 мікроРНК, що беруть участь в регуляції ембріонального розвитку, клітинного та тканинного диференціювання, проліферації і апоптозу, метаболізму, а також в імуносупресії і канцерогенезі, кардіогенезі [2]. Оскільки система молекулярної регуляції серцево-судинної системи є заплутаною і складною багатовимірною мережею взаємодій, метою проведеної роботи було дослідження закономірностей цих взаємодій, що дасть чіткішу картину молекулярної патофізіології серця.

Матеріали і методи. На основі опублікованих статей, що містять результати з досліджень мікроРНК, було створено базу даних стосовно функцій мікроРНК в серцево-судинних захворюваннях. Проведено мета-аналіз за допомогою програмного середовища

Origin. З метою виявлення потенційних генів-мішей для мікроРНК в патогенезі серця було обрано біоінформативний веб-сервер TargetScan. Для підтвердження результатів використано комплексні ресурси MicroRNA.org, DIANA Tools.

Результати і обговорення. МікроРНК представляють собою клас малих некодуючих білків РНК, які є важливими регуляторами експресії генів. Недавні дослідження показали, що різні форми мікроРНК можуть бути використані для лікування і діагностики різних захворювань. Нині широко обговорюється проблема вдосконалення ранньої молекулярної діагностики захворювань серцево-судинної системи, а також розробки за допомогою антисенс-технологій агоністів і антагоністів мікроРНК різних класів для персоналізованої терапії захворювань серця і судин шляхом експресії або нокдауну генів.

МікроРНК можуть використовуватися в якості раних предикторів для діагностики серцево-судинних захворювань, що визначається специфічним



Мал. 1 Зображення діагностичної (а) та прогностичної (б) ваги проаналізованих мікроРНК в програмному середовищі Origin

профілем експресії і виходом нуклеотидних послідовностей з клітин в рідкі середовища організму, в тому числі і в кров. На роль кардіоспецифічних маркерів при інфаркті міокарда розглядаються мікроРНК-133, -208, -320, -328, -499. В результаті мета-аналізу встановлено, що найбільшу діагностичну вагу має мікроРНК-499, як видно з мал.1(а), середню діагностичну вагу мають мікроРНК-133, -328, найменшу діагностичну вагу мають мікроРНК-208, -320. Відповідно з мал.1(б) видно, що найменшу прогностичну вагу мають мікроРНК-320, -328, -499, середню прогностичну вагу має мікроРНК-133, і найвищу відповідно мікроРНК-208.

Встановлено, що найвищу прогностичну вагу має мікроРНК-208. Вона може використовуватися в якості раннього предиктору для діагностики серцево-судинних захворювань, в якості кардіоспецифічного маркера при інфаркті міокарда, для прогнозу ризику смерті. Оскільки тільки мікроРНК-208 специфічно експресується в кардіоміоцитах, вона стає важливим аспектом оцінки стану серця, а

саме діагностики ступеня і специфічності пошкодження серцевого м'яза в результаті синдрому ішемії реперфузії, який є невід'ємною подією в міокарді при стентуванні і аортокоронарному шунтуванню судин серця [3, 4, 5, 6, 7].

З метою виявлення потенційних генів-мішей для мікроРНК-208 в патогенезі серця було обрано біоінформативний веб-сервер TargetScan, який дозволяє передбачити біологічні функції мікроРНК, вміст якої, за даними метааналізу статистично достовірно змінюється у пацієнтів із інфарктом міокарду. Варто зауважити, що у порівнянні з іншими цільовими інструментами прогнозування TargetScan забезпечує точне передбачення мішеней для кожної мікроРНК серед низки анотованих послідовностей ДНК. Проте, для більшої точності такого передбачення, отримані результати було перевірено за допомогою MicroRNA.org – це комплексний ресурс передбачуваних таргетів мікроРНК та експресійних профілів. Прогнозовані таргеті базуються на розробці алгоритму miRanda, який включає в себе сучасні біологічні зна-

ння про мікроРНК. Також за допомогою DIANA Tools microT-CDS було встановлено в яких ще біологічних процесах задіяна мікроРНК-208.

Виявлено, що мікроРНК-208 задіяна у 8 біологічних процесах і має таргетні-послідовності в 16 людських генах. Передбачені гени – мішені для мікроРНК-208 задіяні у низці важливих сигнально-регуляторних каскадах клітини, що регулюють проліферацію, диференціювання, ріст та метаболізм клітин, тож вочевидь, пригнічуючи свої мішені, мікроРНК-208 здатна спричиняти розвиток серцевої патології, що реалізується у інфарктному ураженні міокарду, внаслідок порушення активності сигнальних каскадів.

Висновки. За допомогою поєднання класичних методів патологічної фізіології, сучасних методів молекулярної біології та методів статистичного аналізу даних існує можливість оцінити ймовірність настання тої чи іншої серцево-судинної патології, продемонструвати зміни посттранскрипційної регуляції мікроРНК при кардіологічних та серцево-судинних патологіях. Отримані результати сприятимуть новому рівню в дослідженні детальних механізмів порушення біогенезу мі-

кроРНК при серцево-судинних патологіях, з подальшою корекцією цих порушень.

Література.

1. Baek D., Villen J., Shin C., Camargo F.D., Gygi S.P., Bartel D.P. The impact of microRNAs on protein output. *Nature*. 2008; 455 (7209): 64–71.
2. Hudson T.J., Anderson W., Aretz A., Barker A.D., Bell C., Bernabe R.R. et al. International Network of Cancer Genome projects. *Nature*. 2010; 464 (7291): 993–998.
3. Ji X., Takahashi R., Hiura Y. et al. Plasma miR-208 as a biomarker of myocardial injury // *Clin. Chem.* – 2015. – 55 (11). – P. 1944 – 1949.
4. Corsten M.F., Dennert R., Jochems S. et al. (2014) Circulating MicroRNA-208b and MicroRNA-499 reflect myocardial damage in cardiovascular disease. *Circ. Cardiovasc. Genet.*, 3(6): 499–506.
5. Nabiałek E., Wańha W., Kula D. et al. (2013) Circulating microRNAs (miR-423-5p, miR-208a and miR-1) in acute myocardial infarction and stable coronary heart disease. *Minerva Cardioangiol.*, 61(6): 627–637.
6. Salic K., De Windt L.J. (2012) MicroRNAs as biomarkers for myocardial infarction. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 14(3): 193–200.
7. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction, Steg P.G., James S.K. et al. (2012). *Eur. Heart J.*, 33(20): 569–619.