ISSN 2224-5227

2015 • 6

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
ҰЛТТЫҚ ҒЫЛЫМ АКАДЕМИЯСЫНЫҢ

БАЯНДАМАЛАРЫ

ДОКЛАДЫ

НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

REPORTS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

ЖУРНАЛ 1944 ЖЫЛДАН ШЫҒА БАСТАҒАН
ЖУРНАЛ ИЗДАЕТСЯ С 1944 г.
PUBLISHED SINCE 1944

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
ҰЛТТЫҚ ҒЫЛЫМ АКАДЕМИЯСЫНЫҢ
БАЯНДАМАЛАРЫ **2015 • 6**

Б а с р е д а к т о р
ҚР ҰҒА академигі **М.Ж. Жұрынов**

Р е д а к ц и я а л қ а с ы**:**

хим.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Әдекенов С.М.** (бас редактордың орынбасары), эк.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Әділов Ж.М.,** мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Арзықұлов Ж.А.,** техн. ғ.докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Бишімбаев У.К.,** а.-ш.ғ.докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Есполов Т.И.,** техн. ғ.докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Мұтанов Г.М.,** физ.-мат.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Өтелбаев М.О.,** пед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Пралиев С.Ж.,** геогр.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Северский И.В.**; тарих.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Сыдықов Е.Б.**, физ.-мат.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Тәкібаев Н.Ж.,** физ.-мат.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Харин С.Н.,** тарих ғ. докторы, проф.,ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Әбүсейітова М.Х.,** экон. ғ.докторы, проф., ҰҒА корр. мүшесі **Бейсембетов И.К.**, биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Жамбакин К.Ж.,** тарих ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Кәрібаев Б.Б.,** мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Локшин В.Н.,** геол.-мин. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Өмірсеріков М.Ш.,** физ.-мат. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Рамазанов Т.С.,** физ.-мат. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Садыбеков М.А.,** хим.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Сатаев М.И.;** ҚР ҰҒА құрметті мүшесі, а.-ш.ғ.докторы, проф. **Омбаев А.М.**

Р е д а к ц и я к е ң е с і:

Украинаның ҰҒА академигі **Гончарук В.В**. (Украина), Украинаның ҰҒА академигі **Неклюдов И.М.** (Украина), Беларусь Республикасының ҰҒА академигі **Гордиенко А.И.** (Беларусь), Молдова Республикасының ҰҒА академигі **Дука Г.** (Молдова), Тәжікстан Республикасының ҰҒА академигі **Илолов М.И.** (Тәжікстан), Қырғыз Республикасының ҰҒА академигі **Эркебаев А.Э.** (Қырғызстан), Ресей ҒА корр.мүшесі **Величкин В.И.** (Ресей Федерациясы); хим.ғ.докторы, профессор **Марек Сикорски** (Польша), тех.ғ.докторы, профессор **Потапов В.А.** (Украина), биол.ғ. докторы, профессор **Харун Парлар** (Германия), профессор **Гао Энджун** (КХР), филос. ғ.докторы, профессор **Стефано Перни** (Ұлыбритания), ғ.докторы, профессор **Богуслава Леска** (Польша), философия ғ. докторы, профессор **Полина Прокопович** (Ұлыбритания), профессор **Вуйцик Вольдемар** (Польша), профессор **Нур Изура Удзир** (Малайзия), д.х.н., профессор **Нараев В.Н.** (Ресей Федерациясы)

ДОКЛАДЫ **2015 • 6**
НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Главный редактор
академик НАН РК **М.Ж. Журинов**

Редакционная коллегия:

доктор хим. наук, проф., академик НАН РК **С.М. Адекенов** (заместитель главного редактора), доктор экон. наук, проф., академик НАН РК **Ж.М. Адилов,** доктор мед. наук, проф., академик НАН РК **Ж.А. Арзыкулов,** доктор техн. наук, проф., академик НАН РК **В.К. Бишимбаев,** доктор сельскохоз. наук, проф., академик НАН РК **Т.И. Есполов,** доктор техн. наук, проф., академик НАН РК **Г.М. Мутанов,** доктор физ.-мат. наук, проф., академик НАН РК **М.О. Отелбаев,** доктор пед. наук, проф., академик НАН РК **С.Ж. Пралиев,** доктор геогр. наук, проф., академик НАН РК **И.В. Северский**; доктор ист. наук, проф., академик НАН РК **Е.Б. Сыдыков**, доктор физ.-мат. наук, проф., академик НАН РК **Н.Ж. Такибаев,** доктор физ.-мат. наук, проф., академик НАН РК **С.Н. Харин,** доктор ист. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **М.Х. Абусеитова,** доктор экон. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **И.К. Бейсембетов**, доктор биол. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **К.Ж. Жамбакин,** доктор ист. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **Б.Б. Карибаев,** доктор мед. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **В.Н. Локшин,** доктор геол.-мин. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **М.Ш. Омирсериков,** доктор физ.-мат. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **Т.С. Рамазанов,** доктор физ.-мат. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **М.А. Садыбеков,** доктор хим. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **М.И. Сатаев;** почетный член НАН РК, доктор сельскохоз. наук, проф., **А.М. Омбаев**

Редакционный совет:

академик НАН Украины **Гончарук В.В**. (Украина), академик НАН Украины **И.М. Неклюдов** (Украина), академик НАН Республики Беларусь **А.И.Гордиенко** (Беларусь), академик НАН Республики Молдова **Г. Дука** (Молдова), академик НАН Республики Таджикистан **М.И. Илолов** (Таджикистан), член-корреспондент РАН **Величкин В.И.** (Россия); академик НАН Кыргызской Республики **А.Э. Эркебаев** (Кыргызстан), д.х.н., профессор **Марек Сикорски** (Польша), д.т.н., профессор **В.А. Потапов** (Украина), д.б.н., профессор **Харун Парлар** (Германия), профессор **Гао Энджун** (КНР), доктор философии, профессор **Стефано Перни** (Великобритания), доктор наук, профессор **Богуслава Леска** (Польша), доктор философии, профессор **Полина Прокопович** (Великобритания), профессор **Вуйцик Вольдемар** (Польша), профессор **Нур Изура Удзир** (Малайзия), д.х.н., профессор **В.Н. Нараев** (Россия)

«Доклады Национальной академии наук Республики Казахстан» ISSN 2224-5227
Собственник: Республиканское общественное объединение «Национальная академия наук Республики Казахстан» (г. Алматы)
Свидетельство о постановке на учет периодического печатного издания в Комитете информации и архивов Министерства культуры и информации Республики Казахстан **№5540-Ж**, выданное 01.06.2006 г.
Периодичность: 6 раз в год. Тираж: 3000 экземпляров
Адрес редакции: 050010, г.Алматы, ул.Шевченко, 28, ком.218-220, тел. 272-13-19, 272-13-18
http://nauka-nanrk.kz, reports-science.kz
Адрес типографии: ИП «Аруна», г.Алматы, ул.Муратбаева, 75

©Национальная академия наук Республики Казахстан, 2015 г.

REPORTS **2015 • 6**

OF NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE
REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

E d i t o r-i n-c h i e f

M.Zh. Zhurinov, academician of NAS RK

Editorial board:

S.M. Adekenov (deputy editor in chief), Doctor of Chemistry, prof., academician of NAS RK; **Zh.M. Adilov**, Doctor of Economics, prof., academician of NAS RK; **Zh.A. Arzykulov**, Doctor of Medicine, prof., academician of NAS RK; **V.K. Bishimbayev**, Doctor of Engineering, prof., academician of NAS RK; **T.I. Yespolov**, Doctor of Agriculture, prof., academician of NAS RK; **G.M. Mutanov**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., academician of NAS RK; **M.O. Otelbayev**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., academician of NAS RK**; S.Zh. Praliyev**, Doctor of Education, prof., academician of NAS RK; **I.V. Seversky**, Doctor of Geography, prof., academician of NAS RK; **Ye.B. Sydykov**, Doctor of Historical Sciences, prof., academician of NAS RK; **N.Zh. Takibayev**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., academician of NAS RK; **S.N. Kharin**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., academician of NAS RK; **M.Kh. Abuseitova**, Doctor of Historical Sciences, prof., corr. member of NAS RK; **I.K. Beisembetov**, Doctor of Economics, prof., corr. member of NAS RK; **K.Zh. Zhambakin**, Doctor of Biological Sciences, prof., corr. member of NAS RK, **B.B. Karibayev**, Doctor of Historical Sciences, prof., corr. member of NAS RK; **V.N. Lokshin**, Doctor of Medicine, prof., corr. member of NAS RK; **M.Sh. Omirserikov**, Doctor of Geology and Mineralogy, prof., corr. member of NAS RK; **T.S. Ramazanov**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., corr. member of NAS RK; **M.A. Sadybekov**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., corr. member of NAS RK; **M.I. Satayev**, Doctor of Chemistry, prof., corr. member of NAS RK; **A.M. Ombayev**, Honorary Member of NAS RK, Doctor of Agriculture, prof.

Editorial staff:

V.V. Goncharuk, NAS Ukraine academician (Ukraine); **I.M. Neklyudov**, NAS Ukraine academician (Ukraine); **A.I.Gordienko**, NAS RB academician (Belarus); **G. Duca**, NAS Moldova academician (Moldova); **M.I. Ilolov** NAS Tajikistan academician (Tajikistan); **A.E. Erkebayev**, NAS Kyrgyzstan academician (Kyrgyzstan); **V.I. Velichkin**, RAS corr.member (Russia); **Marek Sikorski**, Doctor of Chemistry, prof. (Poland); **V.A. Potapov**, Doctor of Engineering, prof. (Ukraine); **Harun Parlar**, Doctor of Biological Sciences, prof. (Germany); **Gao Endzhun**, prof. (PRC); **Stefano Perni**, Doctor of Phylosophy, prof. (UK); **Boguslava Leska**, dr, prof. (Poland); **Pauline Prokopovich**, Doctor of Phylosophy, prof. (UK); **Wójcik Waldemar**, prof. (Poland), **Nur Izura Udzir**, prof. (Malaysia), **V.N. Narayev**, Doctor of Chemistry, prof. (Russia)

Reports of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan.
ISSN 2224-5227
Owner: RPA "National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan" (Almaty)
The certificate of registration of a periodic printed publication in the Committee of Information and Archives of the Ministry of Culture and Information of the Republic of Kazakhstan N 5540-Ж, issued 01.06.2006
Periodicity: 6 times a year
Circulation: 2000 copies
Editorial address: 28, Shevchenko str., of.219-220, Almaty, 050010, tel. 272-13-19, 272-13-18,
http://nauka-nanrk.kz / reports-science.kz
Address of printing house: ST "Aruna", 75, Muratbayev str, Almaty

© National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, 2015

REPORTS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN
ISSN 2224-5227
Volume 6, Number 304 (2015), 133 – 143

UDC [616-092+616-006.6]-07:577.213/.217

REGULATORY MECHANISMS OF MICRORNA ACTIONS AS A BIOMARKER OF EARLY DIAGNOSIS AT PATOLOGIES

M.G. Orazgaliyeva, A.M. Nussupbekova, A.S. Amirbekov, Sh.A. Beysembayeva, M. Rysuly
adaipcr@gmail.com
Kazakh National Medical University after S.D. Asfendiyarov, Almaty,

Key words: microRNA, early diagnosis, oncology

Abstract. MicroRNAs are small (22-25 nucleotides) non-coding RNAS that control gene expression at the transcriptional and post-transcriptional levels in mammals, plants, viruses, bacteria, etc. Regulation of expression of the target gene occurs by breaking the corresponding mRNA or by inhibition of it's translation. Thus, microRNAs regulate processes in the immune system, cell proliferation, differentiation, cell cycle, apoptosis, and the appearance of tumor suppression, etc. The mechanisms of action of miRNAs is still not fully understood. The study of already known microRNAs, identifying new microRNAs allows us to consider a miRNA as a new biomarker for early diagnosis and perhaps therapy of cancer and other pathological conditions in clinical practice. In many disease states found abnormalities in the expression of miRNAs. The publicly accessible databases of miRNAs contains information about the connection between human miRNAs and the various diseases. The first explored human disease that has been associated with impaired functioning of miRNAs become certain types of cancer.

УДК [616-092+616-006.6]-07:577.213/.217

РЕГУЛЯТОРНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ МИКРОРНК, КАК БИОМАРКЕРА РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПАТОЛОГИЙ

М.Г. Оразгалиева, А.М. Нусупбекова, А.С. Амирбеков, Ш.А. Бейсембаева, М. Рысулы

Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г.Алматы,

Ключевые слова: микроРНК, ранняя диагностика, онкология

Аннотация. МикроРНК – это небольшие (22-25 пар нуклеотидов) некодирующие РНК, которые контролируют генную экспрессию на уровне транскрипции и на посттранскрипционном уровне у млекопитающих, растений, вирусов, бактерий и т.д. Регуляция экспрессии целевого гена происходит путем разрушения соответствующей мРНК и/или ингибирования ее трансляции. Таким образом, микроРНК регулируют процессы, происходящие в иммунной системе, пролиферацию клеток, их дифференциацию, клеточный цикл, апоптоз, возникновение и супрессию опухолей и др. Механизмы действия микроРНК еще не до конца изучены. Исследование уже известных микроРНК, выявление новых микроРНК позволяет рассматривать микроРНК в качестве нового биомаркера ранней диагностики и, возможно, терапии рака и других патологических состояний в клинической практике. При многих болезненных состояниях обнаружены отклонения в экспрессии микроРНК. В публично доступных базах данных по микроРНК собрана информация о связи между нарушениями в работе микроРНК и различными заболеваниями. Первыми исследованными заболеваниями человека, с которыми была установлена связь с нарушением функционирования микроРНК стали некоторые типы рака. Впоследствии такие микроРНК назвали онкомирами.

С точки зрения терапии исследование возможностей микроРНК также представляет интерес.

Введение

Современная медицина особое внимание уделяет двум перспективным областям: диагностике заболеваний и генной терапии. Несмотря на существенные достижения в диагностике ряда патологий, проблемы раннего выявления онкологических заболеваний по-прежнему актуальны для медицинской

науки и практики. Сегодня описан большой класс малых РНК, названный микроРНК, который может обеспечить прорыв и в диагностике заболеваний и в генной терапии. Несмотря на то, что микроРНК описаны всего несколько лет назад, они стали наиболее важными регуляторами активности генов на посттрансляционном уровне. В человеческом организме, начиная с эмбриональной стадии, они направляют процессы клеточной дифференцировки, как бы решая, каким клеткам образовывать почечную ткань, а каким — спинномозговую. МикроРНК участвуют в управлении ростом, старением и отмиранием клеток. Согласно данным литературы, микроРНК регулируют экспрессию более чем 30% генов, кодирующих структуру белков [1]. Эти молекулы играют важную роль в метаболических и биологических процессах, несмотря на то, что функции большинства из идентифицированных микроРНК остаются не установленными. Последние исследования показали, что существует уникальный профиль экспрессии микроРНК в разных опухолях на различных стадиях развития. Такие ткань-специфические профили экспрессии микроРНК могут выполнять важные функции при многих заболеваниях и вирусных инфекциях. Предполагают, что микроРНК могут служить новыми биомаркерами в диагностике многих заболеваний.

История изучения, биогенез и регуляторные механизмы микроРНК. Впервые микроРНК были охарактеризованы группой ученых под руководством V. Ambros из Гарвардского университета в 1993 г. [2]. Сначала была установлена мутация у нематод Caenorhabditis elegance, которая приводила к нарушению превращения куколки во взрослое животное. После длительного исследования белка, ответственного за развитие этого феномена, исследователями была обнаружена малая некодирующая белок РНК, названная lin-4, которая была необходима для развития фенотипа данной мутации. Дальнейшие исследования показали, что lin-4 отрицательно контролирует экспрессию гена lin-14 с помощью присоединения к 3’нетранслируемой области (3’-UTR) lin-14 тРНК через несмысловое взаимодействие РНК-РНК [3, 4]. Важные функции микроРНК оставались неизвестными до открытия другой микроРНК (let-7), выявленной у множества организмов, и открытия большого класса похожих малых РНК у C. elegance, Drosophila melanogaster и у человека [5-8]. С тех пор исследования микроРНК стали одной из наиболее актуальных тем в биологии и медицине. МикроРНК присутствуют и функционируют во всех биологических и метаболических процессах эукариот.

МикроРНК являются классом малых РНК длиной 19-24 нуклеотидов, которые не кодируют синтез белка. Большинство генов микроРНК транскрибируются РНК-полимеразой II (Pol II), в результате получается петля первичной микроРНК (pri-miРНК), при этом длина первичных микроРНК колеблется от нескольких десятков до более тысячи нуклеотидов [9]. Кроме того, некоторые микроРНК транскрибируются РНК-полимеразой III [10, 11]. Около 40 процентов локусов микроРНК присутствуют в интронной области и около 10 процентов в экзонной области некодирующих транскриптов, и приблизительно 40 процентов локализованы в интронах белок-кодирующих генов, остальные гены микроРНК расположены в других регионах [6]. Альтернативный сплайсинг определяет, где окажется микроРНК – в интроне или экзоне. МикроРНК с 5’ и 3’поли(А)концами может пройти сплайсинг так же, как мРНК [12]. МикроРНК млекопитающих в основном закодированы в интронах, они предположительно проходят сплайсинг до процессинга микроРНК. Pri-микроРНК обрабатываются в ядре с помощью ряда белков, называющихся "микропроцессоры", основные из них: фермент РНКазы III, Drosha, double-stranded RNA binding (dsRBD) (белок связывания двухцепочечной РНК) и кофактор DGCR8/Pasha (рис. 1) [13, 14].

Этот комплекс разрезается на предшественники микроРНК с приблизительно 70-нуклеотидной стеблепетлевой структурой. Предшественники микроРНК с вторичной структурой транспортируются в цитоплазму транспортером экспортин 5, этот процесс является Ran-GTP-зависимым [15, 16]. Далее, в цитоплазме предшественники микроРНК процессируются в 19-24-нуклеотидные зрелые двухцепочечные микроРНК/микроРНК-комплексы с помощью другого фермента РНКазы III, названного Dicer, вместе с его dsRBD-партнером TRBP [17, 18]. В клетках человека, TRBP связывается с белком Argonaute (AGO2) и сразу после этого с Dicer с образованием тримерного комплекса. Это инициирует сборку РНК-индуцированного сайленс комплекса (RISC) - рибонуклеопротеинового комплекса, который приводит к деградации мРНК [19, 20]. Нити микроРНК с более низкой стабильностью спаривания оснований с 5'конца включены в RISC комплекс, а другая нить, как правило, деградирует.

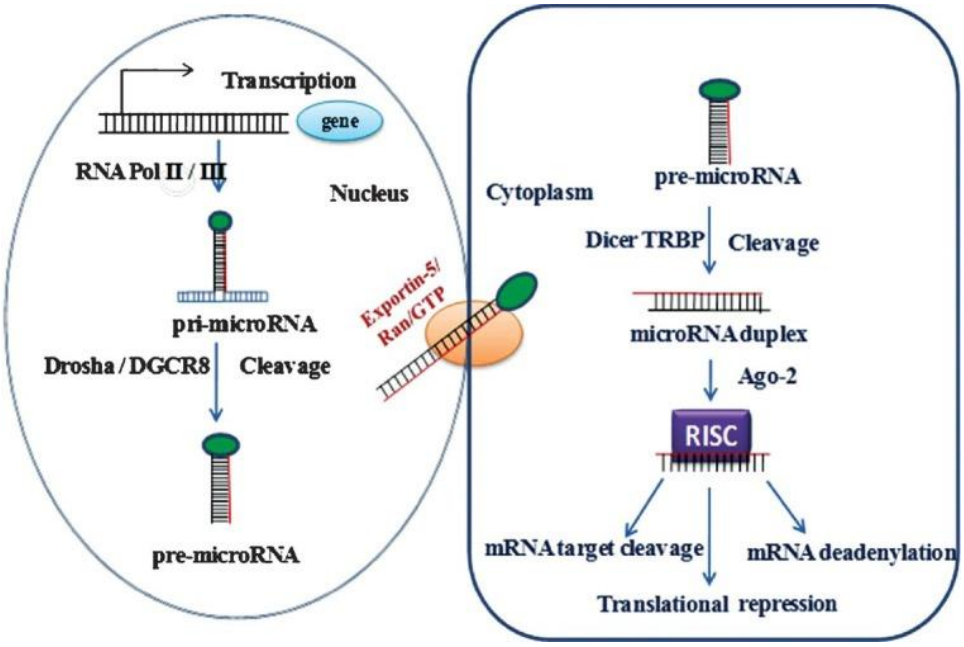

Рисунок 1 - Биогенез микроРНК [9]

После включения в RISC, микроРНК направляет комплекс к целевой РНК для взаимодействия парных оснований. МикроРНК идеально или почти идеально комплементарна к мРНК, после связывания происходит расщепление и деградация мРНК или подавляется трансляция мРНК. RISC комплекс содержит белок AGO2, способный к эндонуклеолитическому расщеплению. Большинство микроРНК млекопитающих не идеально комплиментарны целевым мРНК, что стимулирует репрессию трансляции, а не расщепление и деградацию [21-23]. В случае репрессии трансляции, целевая мРНК не деградирует; точные механизмы репрессии трансляции с помощью микроРНК по-прежнему остаются до конца не изученными, но одним из возможных механизмов может быть ингибирование комплексом микроРНК-RISK процессов инициации и/или элонгации трансляции белка путем взаимодействия с различными трансляционными факторами, такими как elF4F. Кроме того, показано, что микроРНК воздействуют на экспрессию генов путем направленного разрушения мРНК с помощью деаденилирования РНК-мишеней, которое полностью отличается от нормальной репрессии трансляции и/или прямой деградации мРНК. Известно, что 3’поли(А)хвосты и 5’головки очень важны для обеспечения стабильности мРНК и препятствуют разрушению последних. После того как микроРНК приводит к удалению 3’поли(А)хвоста и 5’головки у мРНК-мишени, наступает быстрое разрушение такой мРНК клеточными ферментами. В большинстве случаев микроРНК присоединяется к мРНК-мишени на 3’UTR с многочисленными участками. Однако микроРНК, направленная на 3’UTR и/или открытую считывающую рамку, также может репрессировать генную экспрессию. Первично микроРНК взаимодействуют 6-8 нуклеотидами на своем 5’конце с мРНК-мишенью. Эта область

микроРНК получила название ***«seed»-области*** (от англ. seed – семя, зерно) и является высоко консервативной для одного семейства микроРНК у разных видов [24]. Указанная особенность используется для разработки различных компьютерных программ с целью создания новых микроРНК и поиска их мишеней.

Существует много общего между микроРНК и другими РНК, особенно малыми РНК. Для того чтобы РНК была отнесена к классу микроРНК, она должна иметь следующие характеристики: все зрелые микроРНК образуются из длинных предшественников микроРНК вследствие множества превращений; предшественники микроРНК могут быть преобразованы во вторичные шпилечные структуры с высокоотрицательной минимальной структурной свободной энергией; микроРНК расположены внутри одного плеча вторичной шпилечной структуры; не имеется внутренних петель или выпячиваний в комплексе микроРНК/микроРНК. В микроРНК допускается небольшое количество несовпадений, но имеется, по меньшей мере, 16 совпадающих пар оснований в комплексе микроРНК/микроРНК. Некоторые микроРНК весьма консервативны для разных видов, хотя не существует универсальных характеристик для всех микроРНК. Имеется также много видоспецифичных микроРНК. Перечисленные критерии для идентификации микроРНК касаются их биогенеза. Кроме критериев биогенеза при разработке новых микроРНК необходимо наличие как минимум одного из следующих критериев: микроРНК должны экспрессироваться и определяться, по крайней мере, в одном органе или ткани общепринятыми методами молекулярной биологии – нозерн-блоттинг, микроплатформы и/или ПЦР в реальном времени; экспрессия микроРНК изменяется при сниженной экспрессии ферментов биогенеза микроРНК – Dicer и Drosha.

В последние 7 лет резко возросло внимание к проблеме микроРНК, что подтверждается множеством публикаций в различных журналах. Несмотря на то, что первая микроРНК была идентифицирована в 1993 г., их функции оставались неизвестными до начала XXI в., когда они были определены у представителей трех различных видов. В настоящее время для человека описано более 700 микроРНК, а применение компьютерных программ позволило предсказать наличие более 1 000 генов микроРНК в геноме человека. Одна микроРНК может регулировать работу сотни генов, и почти 80% генома человека находится под их регуляцией [25, 26]. И напротив, один ген может регулироваться десятками микроРНК, таким образом, получается встречная комбинаторика. Именно эти механизмы могут объяснить различия (в регуляторных потенциалах геномов) между человеком и шимпанзе, ДНК которых совпадают на 98%. МикроРНК лежат в основе различий реакций головного мозга мужчин и женщин, особенностей организмов человеческих рас и народностей, и, что важно, дерегуляция работы микроРНК формирует картины почти всех патологий: сердечно-сосудистых, онкологических, диабетов, ожирения. МикроРНК широко распространены в организме эукариот и у некоторых вирусов. Они регулируют экспрессию более 30% генов, кодирующих информацию о структуре белков, что делает их одними из наиболее важных генных регуляторов [27]. Наш организм содержит 10^{14} клеток. Раньше считалось, что РНК за пределы клетки не выходят, а за межклеточные информационные связи отвечают гормоны. Но выяснилось, что клетки адресуют друг другу крошечные пузырьки, везикулы, а в везикулы заключена генетическая информация в форме микроРНК. Клетки и ткани обмениваются адресными сигналами не только на гормональном, но и на более тонком уровне, и это связь двухсторонняя. В ответ на "команду" одних клеток другим реакцией может быть не только её исполнение, но и встречный отклик. И наконец, микроорганизмы, что живут в наших тканях и органах, тоже могут воздействовать на экспрессию генов посредством своих микроРНК.

Микро РНК как маркер диагностики рака

Впервые участие микроРНК в развитии онкологических заболеваний было показано для двух генов микроРНК miR-15 и miR-16, расположенных в хромосомной области 13q14. Наблюдалась частая делеция или репрессия этих генов у 68% пациентов с хронической В-лимфоцитарной лейкемией [29]. Последующие исследования показали, что в большинстве случаев многие формы онкопатологии (рак легких, лейкемия, рак молочной железы и мозга) имеют альтернативный профиль экспрессии микроРНК по сравнению с нормальными соответствующими тканями. Получены важные данные о том, что раковая инвазия и метастазирование инициируются микроРНК [28-31].

В практическом здравоохранении важным преимуществом использования скрининга

микроРНК в диагностике рака является ранняя и более эффективная диагностика онкологических заболеваний. Циркулирующие микроРНК, как показывают исследования, могут стать одними из самых перспективных биомаркеров для ранней диагностики рака [32]. Внутри клетки микроРНК упакованы в экзосомы или микровезикулы, которые затем выходят из клеток и попадают в кровь. Циркулирующие микроРНК обладают высокой стабильностью, что делает их идеальными кандидатами, служащие в качестве ранних диагностических маркеров рака [33]. К примеру, для диагностики колоректального рака в настоящее время используют либо инвазивные методы, такие как колоноскопия, или гораздо менее точные методы, такие как анализ кала. Во многих случаях, нежелание выполнять такие процедуры, в конечном счете, приводит к более поздней диагностике у большого количества пациентов [34]. Исследуя ткани и кровь пациентов с различными стадиями колоректального рака, Yong и др. показал в своей работе, что уровень семи микроРНК изменился и в крови и в ткани, а для трех микроРНК имеются сильные положительные корреляции между образцами крови и тканей: микроРНК-193a-3p, микроРНК-23a и микроРНК-338-5p. Интересно, что уровень каждой микроРНК увеличивается, при прогрессировании стадии рака, тем самым подчеркивая важную роль этого трио для диагностики [34].

Для некоторых заболеваний, таких как колоректальный рак, рак предстательной железы, существуют некоторые неясности и трудности внутри методологии диагностики. Наиболее часто используемым методом диагностики рака предстательной железы является шкала Глисона. Согласно этой шкале опухоли дифференцируются в зависимости от размера и гистологических особенностей. Однако для этого метода существует определенная серая зона, из-за которой возникают определенные трудности с выбором правильного курса лечения. Использование микроРНК для классификации подтипов рака простаты может перестроить систему Глисона и представить более точную и надежную систему диагностики. Для решения этой проблемы, Wach и др. провели скрининг двух выборок больных раком предстательной железы. Они обнаружили, что уровень четырех микроРНК - микроРНК-143, микроРНК-145, микроРНК-200c и микроРНК-375 наиболее сильно изменился в обеих группах. Из этих четырех микроРНК для микроРНК143, 145 и микроРНК-375 были показаны лучшие различия между злокачественными и доброкачественными опухолями. Сочетание всех трех микроРНК позволяло правильно различать злокачественные и доброкачественные образцы в 77,6% случаев [35].

Для тех типов рака, которые уже имеют стандартный метод характеристики подтипов, исследователи могут разработать скрининг микроРНК как молекулярных маркеров, используемых для диагностики, например, как это было сделано Leivonen др. для двух групп пациентов с HER2 позитивным раком молочной железы. Было найдено широкое разнообразие микроРНК, подавляющих HER2, а также сильная корреляция между высоким уровнем микроРНК-342-5p и временем выживания [36]. Таким образом, подобные характеристики микроРНК могут быть установлены для различных подтипов рака, что предполагает терапевтические возможности использования микроРНК, кроме уже существующих практических возможностей диагностики**.**

Механизм действия микроРНК в опухоли

Процесс развития раковой опухоли предполагает комбинированное взаимодействие и опухолевых супрессоров и индукторов рака. МикроРНК, согласно данным литературы, может функционировать как новый класс онкогенов и генов-супрессоров опухолей [37]. Предполагают, что микроРНК с повышенной экспрессией в опухолях функционируют как онкогены, такие микроРНК называют oncomirs. Они негативно ингибируют гены-супрессоры опухоли и/или гены, контролирующие дифференцировку клеток или апоптоз, тем самым способствуя развитию опухоли. В отличие от микроРНК- oncomirs, для других микроРНК показано снижение экспрессии в раковых клетках, они действуют как гены-супрессоры опухолей. МикроРНК-супрессоры опухолей обычно предотвращают развитие опухоли, отрицательно ингибируя онкогены и/или гены, которые контролируют дифференцировку клеток или апоптоз. МикроРНК let-7 высоко консервативна и является одним из основных членов семейства микроРНК [37]. Let-7 локализован в хромосомном регионе, который, как правило, удален в раковых клетках человека. Наиболее высокий уровень экспрессии let-7 встречается в дифференцированных тканях взрослого человека и отклонение от нормального уровня его экспрессии ведет к потере дифференциации и онкогенезу. Семейство микроРНК let-7 подавляется во многих опухолях, включая рак легких и молочной

железы [38]. Многие из членов let-7 семейства микроРНК находятся в нестабильных геномных областях, связанных с раком легкого, молочной железы и шейки матки. Кроме того, некоторые члены семейства микроРНК let-7 функционально ингибируют мРНК хорошо охарактеризованных онкогенов, таких как семейство Ras[39], HMGA2 [40] и C-Myc [40], индуцируют апоптоз и остановку клеточного цикла путем избыточной экспрессии при раке легких, раке толстой кишки в клеточных линиях лимфомы Беркитта[40, 41]. Аналогичным образом, гены микроРНК-15a и микроРНК-16-1 расположены в регионе хромосомы 13q14, который удаляется в большинстве случаев хронического лимфолейкоза[42]. Целевым геном для микроРНК-15a является Bcl2, ген анти-апоптоза, таким образом, потеря микроРНК-15a и микроРНК-16-1in в B-клетках могут привести к ингибированию апоптоза, что приводит к появлению злокачественных опухолей [43]. Кроме того, эти микроРНК избыточно экспрессируется в опухоли поджелудочной железы. Изменение экспрессии микроРНК-16-1 негативно регулирует рост клеток и прогрессию клеточного цикла, а также индуцирует апоптоз в нескольких клеточных линиях рака человека [43]. Кроме того, для членов семейства микроРНК-29 было показано подавление экспрессии при хроническом миелолейкозе (ХМЛ), раке легких, инвазивном раке молочной железы, остром миелоидном лейкозе (ОМЛ), и холангиокарциноме[42,43,44,45,46]. Экспрессия микроРНК-34a подавляется в опухолях глиомы человека, что делает микроРНК-34a потенциальным кандидатом на роль опухолевого супрессора при опухолях головного мозга, механизм действия которого заключается в регулировании нескольких онкогенных путей и индукции дифференциации раковых стволовых клеток [47].

Интересно, что микроРНК, продемонстрировавшие важную роль в подавлении опухоли, такие как микроРНК-15a / 16-1, микроРНК-29, let-7, присутствуют не в одном месте генома и на самом деле могут регулироваться по-разному. В клетках HeLa, в то время как продукт хромосомного локуса 7q32 микроРНК-29b-1/микроРНК-29a активно транскрибируется для создания зрелой микроРНК-29b, транскрипция микроРНК-29b-2/микроРНК-29c локуса на хромосоме 1q23 прекращается[48] . Наблюдаемая избыточность геномных копий микроРНК может быть способом обеспечить эволюционное преимущество, обеспечивая функцию в ситуациях, когда один аллель утерян или выключен. При этом зрелые микроРНК идентичны, даже если они получены из различных предшественников.

МикроРНК-155 была впервые описана как опухолевый онкоген [49,50], когда был установлен высокий уровень экспрессии этой микроРНК в лимфоме Беркитта, при болезни Ходжкина[51], первичной медиастинальной неходжкинской лимфоме[50, 51], ХМЛ, раке легкого [52] и раке молочной железы [53]. МикроРНК-155 локализуется в некодирующей области в рамках кластера интеграции B-клеток (B cellintegrationcluster - BIC) на хромосоме 21q23, который взаимодействует с *c-Myc* в онкогенезе. При культивировании *in-vitro* фибробластов куриных эмбрионов, когда происходит коэкспрессия BIC и *c-Myc*, с использованием репликации компетентных ретровирусных векторов, наблюдается повышение роста культуры клеток[48]. Информация о механизме избыточной экспрессии микроРНК-155/BIC при раке очень скудна. Существует положительная корреляция микроРНК-155 при остром миелоидном лейкозе, с высокими показателями FLT3 (FMS-liketyrosinekinase 3) с тандемно дуплицирующимися (in tandem duplication -ITD) мутациями. Ингибитор FLT3, опосредованно блокирующий FLT3- ITD сигнализацию в лейкозных клетках человека не оказал никакого эффекта на уровень микроРНК-155, что говорит о FLT3-ITD независимую экспрессию микроРНК-155 [46]. При использовании в эксперименте модели трансгенных мышей с избыточной экспрессией микроРНК-155 в B-клетках, было очевидно распространение поликлональных прелейкемических пре-B-клеток, что сопровождалось полномасштабной малигнизацией B-клеток, тем самым демонстрируя роль микроРНК на ранних этапах возникновения и развитие лейкоза [54]. Критическая роль микроРНК-155 в дефектном функционировании дендритных клеток, нарушение секреции цитокинов, смещение Th клеток к Th2 дифференциации у мышей так же было продемонстрировано с использованием линий мышей с нокаутом гена[55].

Множество доказательств, демонстрирующих на положительную регуляцию микроРНК-21 для некоторого количества гематологических злокачественных опухолей, таких как ОМЛ (острый миелоидный лейкоз)[46, 51], ХМЛ (хронический миелоидный лейкоз) и солидных опухолей,

включая глиобластомы, рак печени, поджелудочной железы, простаты, желудка, толстой кишки, легких, молочной железы, [56,57, 58], и т.д. убедительно свидетельствуют в пользу его роли в качестве онкогена. Анти-смысловое опосредование выключение экспрессии микроРНК-21 в культуре глиобластомы и рака печени клеток молочной железы, вызывает торможение роста клеток и вызывает активацию каспаз, связанных с повышением апоптоза[58, 59], путем целевой активации генов-супрессоров опухолей, таких как PTEN (phosphataseandtensinhomolog - гомолог фосфатазы и тенсина) [59], Pdcd4 (programmedcelldeath 4 – ген программированной клеточной смерти 4) [59], и TPM1 (tropomyosin 1 - тропомиозин 1) [60].

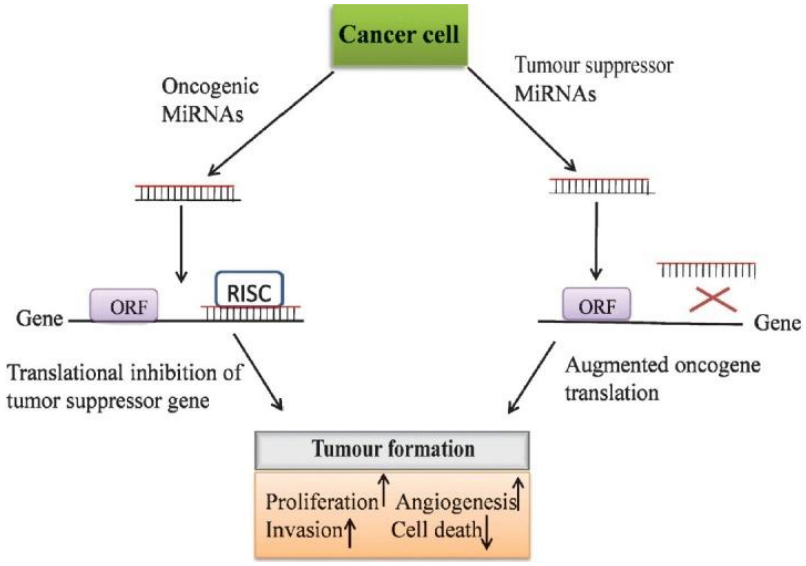

Рисунок 2 - МикроРНК каконкоген и опухолевый супрессор[9]

Согласно литературным данным, можно предположить, что экспрессия отдельных микроРНК регулируется хорошо отлаженным посттранскрипционным механизмом. Кроме того, многочисленные данные также подтверждают роль супрессора опухоли для некоторых микроРНК, которые противоречат более раним данным, показывающие стабильно положительную регуляцию этих микроРНК в онкогенезе. Эта двойная роль (онкоген и опухолевый супрессор) была также описана для белок-кодирующих генов, вовлеченных в патогенез рака, таких как TP53 [61].Таким образом, возможно, что микроРНК в зависимости от транскриптома, от ткани, также от целевых для микроРНК генов, может действовать или как онкоген или как супрессор опухоли. К примеру, при скрининге микроРНК, связанных с онкогенами клеточной трансформации, были определены две микроРНК: микроРНК-372 и микроРНК-373. Эти микроРНК непосредственно ингибируют экспрессию гена опухолевого супрессора LATS2, индуцируют пролиферацию и онкогенез совместно с Ras путем нейтрализации гена TP53 дикого типа [62]. В таблице 1 суммированы некоторые микроРНК характеризующиеся как онкогены или супрессоры опухолей[9].

Таблица 1- Профиль экспрессии микроРНК при различных видах рака [9].

Тип рака	МикроРНК, ассоциированные с раком	Статус экспрессии
Рак груди	микроРНК-191, микроРНК-454, микроРНК-10a, микроРНК-374a, микроРНК-10b, микроРНК-218, микроРНК-140-3p, микроРНК-126, микроРНК-145, микроРНК-let7-g, микроРНК-125a-5p, микроРНК-125b, микроРНК-126	Понижен
	микроРНК-373, микроРНК-9, микроРНК-499-3p, микроРНК-330-5p, микроРНК-21, микроРНК-155, микроРНК-23, микроРНК-191	Повышен
Рак яичников	микроРНК-200a, микроРНК-200c, микроРНК-141	Повышен
	микроРНК-199a, микроРНК-140, микроРНК-145, микроРНК-125b1	Понижен
Рак прямой кишки	микроРНК-135, микроРНК-21, микроРНК-156, микроРНК-181b, микроРНК-191, микроРНК-200c	Повышен
	микроРНК-143, микроРНК-145, микроРНК-133b, микроРНК-126	Понижен

Острый миелоидный лейкоз	микроРНК-Has-191, микроРНК-199a, микроРНК-155	Повышен
Хронический миелоидный лейкоз	микроРНК-17-5p, микроРНК-17-3p, микроРНК-18a, микроРНК-19a, микроРНК-19b-1, микроРНК-20a, микроРНК-92a-1	Повышен
Хронический лимфолейкоз	микроРНК-195, микроРНК-331, микроРНК-34a, микроРНК-21, микроРНК-155	Повышен
	микроРНК-15a, микроРНК-16, микроРНК-29, микроРНК-143, микроРНК-45, микроРНК-30d, микроРНК-let7a, микроРНК-181a	Понижен
Рак пищевода	микроРНК-194, микроРНК-192, микроРНК-200c	Повышен
Рак желудка и кишечника	микроРНК-106b-25	Повышен
	микроРНК-15b, микроРНК-16	Понижен
Рак легких	микроРНК-17-92	Повышен
	микроРНК-let-7	Понижен
Рак крови	микроРНК-29c, микроРНК-26a, микроРНК-30c, микроРНК-30e-5p, микроРНК-145, микроРНК-30a-3p, микроРНК-133a, микроРНК-133b, микроРНК-195, микроРНК-125b, микроРНК-199a	Понижен

Сегодня данные об экспрессии микроРНК при онкопатологии изложены во многих работах. Суммируя эти сведения, можно заключить, что для каждого типа рака аберрантно экспрессированы как минимум две микроРНК. Возможна либо повышенная экспрессия отдельных микроРНК, при этом микроРНК функционирует как онкоген, либо сниженная экспрессия, и при этом микроРНК выступает как ген, супрессирующий развитие опухоли. Важно также то, что некоторые микроРНК имеют различный профиль экспрессии при разных типах рака [31]. Более того, по мере развития опухоли меняется и профиль экспрессии микроРНК. Накопленные знания позволяют рассматривать микроРНК в качестве нового биомаркера ранней диагностики рака в клинической практике. Применение микроРНК явилось существенным достижением в характеристике низкодифференцированных новообразований, примером чего явилось создание нового метода оценки профиля экспрессии микроРНК с помощью проточной цитометрии (с использованием меченых частиц) для анализа 17 низкодифференцированных опухолей. При этом точность анализа была очень высокой и позволила идентифицировать гистологически недифференцируемые новообразования. В литературе описано множество исследований, которые еще раз подтверждают вышеизложенное, интересующийся читатель легко найдет эти данные.

Несмотря на то что многие исследования убедительно доказали возможность применения профиля экспрессии микроРНК для идентификации и классификации малодифференцированных опухолей, многое еще предстоит сделать для применения этой методики в клинической практике. Сегодня большинство исследований направлено на сравнение профилей экспрессии микроРНК в опухолевой и соответствующей здоровой ткани, но не менее перспективным является определение профилей экспрессии микроРНК в разных субтипах опухолей. Метод проточной цитометрии микроРНК с использованием микрочастиц был успешно применен для диагностики четырех субтипов рака молочной железы; метод ПЦР в реальном времени использовали для установления различных стадий рака яичника, молочной железы на основе профилей экспрессии микроРНК. Привлекательным подходом является исследование профиля экспрессии микроРНК в крови пациентов и выявление корреляций с профилями экспрессии микроРНК в опухолевой ткани. Такие исследования могут иметь неоценимое значение в ранней диагностике опухолей по анализу периферической крови.

МикроРНК как маркеры различных патологических состояний

Новые современные технологии, примененные к идентификации генов микроРНК и их мишеней, такие как компьютерные программы, предсказывающие микроРНК и их мишени, ПЦР в реальном времени и микроРНК микроплатформы, позволяют лучше изучить и понять функции микроРНК. Все это свидетельствует о том, что микроРНК имеют значительный потенциал для клинического применения – в диагностике заболеваний и генной терапии. Изучается роль микроРНК в развитии различных заболеваний у человека, возможность их использования в качестве биомаркера для ранней диагностики и в терапии. Накапливается все больше доказательств важной роли микроРНК в генезе многих заболеваний: от рака и ВИЧ-инфекции до

метаболических нарушений. Открыты уникальные наборы микроРНК, специфичные для разных заболеваний, уникальная экспрессия микроРНК при определенных заболеваниях и, наконец, аберрантная экспрессия микроРНК при патологическом процессе. Кроме онкологических заболеваний, исследователями во всем мире рассматривается роль микроРНК в таких патологических состояниях организма, как сердечно-сосудистые заболевания, в том числе инфаркт миокарда, атеросклероз [63], воспалительные заболевания легких, астма, муковисцидоз [63], аутоиммунные болезни [64]. МикроРНК являются регуляторами при таких нарушениях обмена веществ, как дислипидемия, приводящая в дальнейшем ко многим патологическим состояниям организма [65]. Как и в случае онкологических заболеваний, при этом микроРНК может быть и активатором, и супрессором процесса, что делает ее не только перспективным маркером диагностики болезни, но и реальным кандидатом для терапии, после тщательного изучения сложного механизма регуляции в каждом конкретном случае заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

[1] И.П. Кайдашев. Перспективы изучения и применения микроРНК в иммунологии и аллергологии , Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология, №7 (18) 2008 г

[2] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. elegansheterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. Cell. 1993;75:843–54

[3] 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;75:855–62.

[4] Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, Pasquinelli AE, Bettinger JC. The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in Caenorhabditiselegans. Nature. 2000;403:901–6

[5] Bartel DP, Chen CZ. Micromanagers of gene expression: the potentially widespread influence of metazoan microRNAs. NatRevGenet. 2004;5:396–400

[6] Kim VN, Han J, Siomi MC. Biogenesis of small RNAs in animals. Nat Rev Mol Cell Biol. 2009;10:126–39

[7] 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;433:769–73.

[8] Wu L, Fan J, Belasco JG. MicroRNAs direct rapid deadenylation of mRNA. Proc Natl AcadSci USA. 2006;103:4034–9

[9] JavedAhmad, Seyed E. Hasnain, Maqsood A. Siddiqui, Maqusood Ahamed, Javed Musarrat, Abdulaziz A. Al-Khedhairy. MicroRNA in carcinogenesis & cancer diagnostics: A new paradigm.Indian J Med Res. 2013 Apr; 137(4): 680–694.

[10] Lee Y, Kim M, Han J, Yeom KH, Lee S. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. EMBO J. 2004;23:4051–60

[11] Borchert GM, Lanier W, Davidson BL. RNA polymerase III transcribes human microRNAs. Nat StructMolBiol. 2006;13:1097–101.

[12] Bracht J, Hunter S, Eachus R, Weeks P, Pasquinelli AE. Trans-splicing and polyadenylation of let-7 microRNA primary transcripts.RNA. 2004;10:1586–94.

[13] Denli AM, Tops BB, Plasterk RH, Ketting RF, Hannon GJ. Processing of primary microRNAs by the Microprocessor complex.Nature. 2004;432:231–5

[14] Han J, Lee Y, Yeom KH, Kim YK, Jin H, Kim VN. The Drosha-DGCR8 complex in primary microRNA processing. Genes Dev.2004;18:3016–27.

[15] Yi R, Qin Y, Macara IG, Cullen BR. Exportin-5 mediates the nuclear export of premicroRNAs and short hairpin RNAs. Genes Dev.2003;17:3011–6.

[16] Bohnsack MT, Czaplinski K, Gorlich D. Exportin 5 is a RanGTP-dependent dsRNAbinding protein that mediates nuclear export of pre-miRNAs. RNA. 2004;10:185–91

[17] Chendrimada TP, Gregory RI, Kumaraswamy E, Norman J, Cooch N. TRBP recruits the Dicer complex to Ago2 for microRNA processing and gene silencing. Nature. 2005;436:740–4

[18] Y, Hur I, Park SY, Kim YK, Suh MR, Kim VN. The role of PACT in the RNA silencing pathway. EMBO J. 2006;25:522–32.

[19] Gregory RI, Chendrimada TP, Cooch N, Shiekhattar R. Human RISC couples microRNA biogenesis and posttranscriptional gene silencing. Cell. 2005;123:631–40.

[20] Maniataki E, Mourelatos Z. A human, ATP-independent, RISC assembly machine fueled by pre-miRNA. Genes Dev.2005;19:2979–90.

[21] Martinez J, Tuschl T. RISC is a 5’ phosphomonoester-producing RNA endonuclease. Genes Dev. 2004;18:975–80

[22] Liu J, Valencia-Sanchez MA, Hannon GJ, Parker R. MicroRNA-dependent localization of targeted mRNAs to mammalian P-bodies. Nat. Cell Biol. 2005;7:719–23

[23] Behm-Ansmant I, Rehwinkel J, Doerks T, Stark A, Bork P, Izaurralde E. mRNA degradation by miRNAs andGW182requires bothCCR4:NOTdeadenylase and DCP1:DCP2 decapping complexes. Genes Dev. 2006;20:1885–98.

[24] Bushati N, Cohen SM. microRNA functions. Annu Rev Cell Dev Bio. 2007;23:175–205.

[25] Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. Cell. 2005;120:15–20.

[26] Friedman RC, Farh KK, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. Genome Res.2009;19:92–05

[27] Rajewsky N. MicroRNA target predictions in animals. Nat Genet. 2006;38(Suppl):S8–13.
[28] Schwarzenbach H, Nishida N, Calin GA, Pantel K. Clinical relevance of circulating cell-free microRNAs in cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2014;11:145–156
[29] Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, Noch E, Aldler H, Rattan S, Keating M, Rai K, Rassenti L, Kipps T, Negrini M, Bullrich F, Croce CM. Frequent deletions and down-regulation of micro- RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. Proc Natl AcadSci U S A. 2002 Nov 26; 99(24):15524-9.
[30] Wang J, Zhang K-Y, Liu S-M, Sen S. Tumor-associated circulating microRNAs as biomarkers of cancer. *Molecules*.2014;19(2):1912–1938.
[31] Aaron L. Oom, Brock A. Humphries, and Chengfeng Yang
[32] MicroRNAs: Novel Players in Cancer Diagnosis and TherapiesBiomed Res Int. 2014; 2014: 959461.
[33] Schwarzenbach H, Nishida N, Calin GA, Pantel K. Clinical relevance of circulating cell-free microRNAs in cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2014;11:145–156.
[34] Wang J, Zhang K-Y, Liu S-M, Sen S. Tumor-associated circulating microRNAs as biomarkers of cancer. *Molecules*. 2014;19(2):1912–1938.
[35] Yong FL, Law CW, Wang CW. Potentiality of a triple microRNA classifier: miR-193a-3p, miR-23a and miR-338-5p for early detection of colorectal cancer. BMC Cancer. 2013;13, article 280
[36] Wach S, Nolte E, Szczyrba J, et al. MicroRNA profiles of prostate carcinoma detected by multiplatform microRNA screening. *International Journal of Cancer*.2012;130(3):611–621.
[37] Leivonen S-K, Sahlberg KK, Mäkelä R, et al. High-throughput screens identify microRNAs essential for HER2 positive breast cancer cell growth. *MolecularOncology*. 2014;8(1):93–104.
[38] Lotterman CD, Kent OA, Mendell JT. Functional integration of microRNAs into oncogenic and tumor suppressor pathways. CellCycle. 2008;7:2493–9.
[39] Pasquinelli AE, Reinhart BJ, Slack F, Martindale MQ, Kuroda MI, Maller B, et al. Conservation of the sequence and temporal expression of let-7 heterochronic regulatory RNA. Nature. 2000;408:86–9.
[40] Lee YS, Dutta A. The tumor suppressor microRNA let-7 represses the HMGA2 oncogene. Genes Dev. 2007;21:1025–30.
[41] Sampson VB, Rong NH, Han J, Yang Q, Aris V, Soteropoulos P, et al. MicroRNA let-7a down-regulates MYC and revertsMYCinduced growth in Burkitt lymphoma cells. Cancer Res. 2007;67:9762–70
[42] Akao Y, Nakagawa Y, Naoe T. let-7 microRNA functions as a potential growth suppressor in human colon cancer cells. Biol Pharm Bull. 2006;29:903–6.
[43] Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, Noch E, et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. Proc Natl AcadSci USA. 2002;99:15524–9
[44] Cimmino A, Calin GA, Fabbri M, Iorio MV, Ferracin M, Shimizu M, et al. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. Proc Natl AcadSci USA. 2005;102:13944–9.
[45] Poy MN, Eliasson L, Krützfeldt J, Kuwajima S, Ma X, MacDonald PE, et al. A pancreatic islet-specific microRNA regulates insulin secretion. Nature.2004;432:226–30.
[46] Mott JL, Kobayashi S, Bronk SF, Gores GJ. Mir-29 regulates Mcl-1 protein expression and apoptosis. Oncogene.2007;26:6133–40.
[47] Garzon R, Volinia S, Liu CG, Fernandez-Cymering C, Palumbo T, Pichiorri F, et al. MicroRNA signatures associated with cytogenetics and prognosis in acute myeloid leukemia. Blood. 2008;111:3183–9
[48] Guessous F, Zhang Y, Kofman A, Catania A, Li Y, Schiff D, et al. microRNA-34a is tumor suppressive in brain tumors and glioma stem cells. Cell Cycle.2010;9:1031–6.
[49] Hwang HW, Wentzel EA, Mendell JT. A hexanucleotide element directs microRNA nuclear import. Science. 2007;315:97–100.
[50] Metzler M, Wilda M, Busch K, Viehmann S, Borkhardt A. High expression of precursor microRNA-155/BIC RNA in children with Burkitt lymphoma. Genes Chrom Cancer. 2004;39:167–9.
[51] Kluiver J, Poppema S, de Jong D, Blokzijl T, Harms G, Jacobs S, et al. BIC and miR-155 are highly expressed in Hodgkin, primary mediastinal and diffuse large B cell lymphomas. J Pathol. 2005;207:243–9
[52] Calin GA, Ferracin M, Cimmino A, Leva GD, Shimizu M, Wojcik SE, et al. A microRNA signature associated with prognosis and progression in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2005;353:1793–801
[53] Yanaihara N, Caplen N, Bowman E, Seike M, Kumamoto K, Yi M, et al. Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis. Cancer Cell.2006;9:189–98.
[54] Schratt GM, Tuebing F, Nigh EA, Kane CG, Sabatini ME, Kiebler M, et al. A brain-specific microRNA regulates dendritic spine development. Nature. 2006;439:283–8.
[55] Costinean S, Zanesi N, Pekarsky Y, Tili E, Volinia S, Heerema N, et al. Pre-B cell proliferation and lymphoblastic leukemia/high-grade lymphoma in Eμ-miR155 transgenic mice. ProcNatlAcadSci USA. 2006;103:7024–9
[56] Rodriguez A, Vigorito E, Clare S, Warren MV, Couttet P, Soond DA, et al. Requirement of BIC/microRNA-155 for normal immune function. Science.2007;316:608–11.
[57] Poy MN, Eliasson L, Krützfeldt J, Kuwajima S, Ma X, MacDonald PE, et al. A pancreatic islet-specific microRNA regulates insulin secretion. Nature.2004;432:226–30.
[58] Ciafre SA, Galardi S, Mangiola A, Ferracin M, Liu CG, Sabatino G, et al. Extensive modulation of a set of microRNAs in primary glioblastoma. BiochemBiophysResCommun. 2005;334:1351–8.
[59] Meng F, Henson R, Wehbe-Janek H, Ghoshal K, Jacob ST, Patel T. MicroRNA-21 regulates expression of the PTEN tumor suppressor gene in human hepatocellular cancer. Gastroenterology. 2007;133:647–58
[60] Frankel LB, Christoffersen NR, Jacobsen A, Lindow M, Krogh A, Lund AH. Programmed cell death 4 (PDCD4) is an

important functional target of the microRNA miR-21 in breast cancer cells. J BiolChem. 2008;283:1026–33
[61] Zhu S, Si ML, Wu H, Mo YY. MicroRNA-21 targets the tumor suppressor gene tropomyosin 1 (TPM1) J Biol Chem. 2007;282:14328–36.
[62] Lane DP, Benchimol S. p53: oncogene or antioncogene? Genes Dev. 1990;4:1–8.
[63] Voorhoeve1 PM, Sage1 CL, Schrier M, Gillis AJM, Stoop H, Nagel R, et al. A Genetic Screen Implicates miRNA-372 and miRNA-373 As Oncogenes in Testicular Germ Cell Tumors.Cell. 2006;124:1169–81
[64] Amit Kishore, Jana Borucka, Jana Petrkova, Martin Petrek. Novel Insights into miRNA in Lung and Heart Inflammatory Diseases. Mediators Inflamm. 2014; 2014: 259131.
[65] Zigang Qu, Wenhui Li, and Baoquan Fu. MicroRNAs in Autoimmune Diseases Biomed Res Int. 2014; 2014: 527895.
[66] Elisabeth Smolle, Johannes Haybaeck. Non-Coding RNAs and Lipid Metabolism. Int J Mol Sci. 2014 Aug; 15(8): 13494–13513.

УДК [616-092+616-006.6]-07:577.213/.217

ПАТОЛОГИЯЛАРДЫҢ ЕРТЕ ДИАГНОСТИКАЛЫҚ БИОМАРКЕРІ РЕТІНДЕ, МИКРО РНҚ ӘРЕКЕТТЕРІН РЕТТЕУШІ ТЕТІКТЕР

М.Г. Оразгалиева, А.М. Нусупбекова, А.С. Амирбеков, Ш.А. Бейсембаева, М. Рысулы

С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті, Алматы қаласы

Тірек сөздер: микроРНҚ, ерте диагностика, онкология

Аннотация. МикроРНҚ – бұл сүтқоректілер, өсімдіктер, вирустар, бактериялар мен т.б. транскрипциялық және транскрипциялықтан кейінгі деңгейдегі гендік экспрессияны қадағалайтын кішігірім (нуклеотидтердің 22-25 жұбы) кодтамайтын РНҚ-дар. Бүтіндік ген экспрессиясының жиіленуі барабар мРНҚ-ның бұзылуы мен/немесе оның трансляциясының баяулануы жолымен жүзеге асырылады. Осылайша, микроРНҚ иммундық жүйеде болып жатқан, жасушалардың пролиферациясы, олардың сараланууы, жасушалық цикл, апоптоз, ісіктің пайда болуы мен тежелуі және т.с.с. үдерістерді реттейді. микроРНҚ-ның жүзеге асырылу тетіктері әлі де болса толықтай зерттелмеген. Осы кезге дейінгі белгілі микроРНҚ-ларды зерттеу, жаңа микроРНҚ-ларды анықтау микроРНҚ-ны ерте диагностикасының және де ықтималынша клиникалық тәжірибедегі қатерлі ісік терапиясының және басқа да патологиялық жағдайлардың жаңа биомаркері ретінде қарастыруға мүмкіндік береді. Ауру күйлерінің көбісінде микроРНҚ экспрессияның ауытқуы табылған. микроРНҚ бойынша көпшілікке қолжетімді мәліметтер базаларында микроРНҚ жұмысының бұзылуы мен түрлі аурулар арасындағы байланыстардың болуы туралы ақпараттар жинақталған. микроРНҚ қызметінің бұзылуымен байланыстырылған адам ауруларының ішіндегі алғашқы зерттеулер қатерлі ісіктің кейбір типтеріне тиесілі. Нәтижесінде бұндай микроРНҚ-ларды «онкомирлер» деп атайтын болды. Терапия тұрғысынан микроРНҚ мүмкіндіктерін зерттеу ерекше қызуғушылықты тудырады.

PUBLICATION ETHICS AND PUBLICATION MALPRACTICE IN THE JOURNALS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

For information on Ethics in publishing and Ethical guidelines for journal publication see http://www.elsevier.com/publishingethics and http://www.elsevier.com/journal-authors/ethics.

Submission of an article to the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract or as part of a published lecture or academic thesis or as an electronic preprint, see http://www.elsevier.com/postingpolicy), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. In particular, translations into English of papers already published in another language are not accepted.

No other forms of scientific misconduct are allowed, such as plagiarism, falsification, fraudulent data, incorrect interpretation of other works, incorrect citations, etc. The National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan follows the Code of Conduct of the Committee on Publication Ethics (COPE), and follows the COPE Flowcharts for Resolving Cases of Suspected Misconduct (http://publicationethics.org/files/u2/New_Code.pdf). To verify originality, your article may be checked by the originality detection service Cross Check http://www.elsevier.com/editors/plagdetect.

The authors are obliged to participate in peer review process and be ready to provide corrections, clarifications, retractions and apologies when needed. All authors of a paper should have significantly contributed to the research.

The reviewers should provide objective judgments and should point out relevant published works which are not yet cited. Reviewed articles should be treated confidentially. The reviewers will be chosen in such a way that there is no conflict of interests with respect to the research, the authors and/or the research funders.

The editors have complete responsibility and authority to reject or accept a paper, and they will only accept a paper when reasonably certain. They will preserve anonymity of reviewers and promote publication of corrections, clarifications, retractions and apologies when needed. The acceptance of a paper automatically implies the copyright transfer to the National Academy of sciences of the Republic of Kazakhstan.

The Editorial Board of the National Academy of sciences of the Republic of Kazakhstan will monitor and safeguard publishing ethics.

Правила оформления статьи для публикации в журнале смотреть на сайте:

www:nauka-nanrk.kz

http://www.reports-science.kz/index.php/ru/

Редакторы *М. С. Ахметова, Д. С. Аленов, Т.А. Апендиев*
Верстка на компьютере *С.К. Досаевой*

Подписано в печать 05.12.2015.
Формат 60x881/8. Бумага офсетная. Печать – ризограф.
16,8 п.л. Тираж 2000. Заказ 6.