

МикроРНҚ

- **МикроРНҚ** (ағылш. *microRNA*, *miRNA*) — ұзындығы 18-25 (орташа 22) нуклеотидтен құралған, қысқа әрі кодталмайтын, РНҚ молекулалары, ол РНҚ-интерференция жолымен гендер экспрессиясының транскрипциялық және посттранскрипциялық тұрақтануына қатынасады.

- МикроРНҚ жануарлар мен өсімдіктердің ядролық ДНҚ-сымен және кейбір ДНҚ-сы бар вирустардың вирусты ДНҚ-сымен кодталады.
- МикроРНҚ гендер белсенділігінің басылуында қатысады: олар комплементарлы түрде мРНҚ участоқтарымен жұпталып, олардың трансляциясын ингибирлейді.
- Сонымен қатар, микроРНҚ мен мРНҚ-ның біріккен кешені жасушамен жылдам ыдырап кетеді.
- Бұл дегеніміз, РНҚ-ның 2 молекуласының комплементарлығыны осы кешендердің негізінде жатқандығының бір мысалы болып табылады.
- Сондай-ақ, гендер репрессиясының, транспозон белсенділігін болдырмаудың кілттік механизмдерінің бірі болып табылатын, ДНҚ тәуелді метилдену РНҚ процесінде микро РНҚ-ның ДНҚ-мен әсерлесу мүмкіндігін көрсететін мәліметтер бар.

- 2014 жылдары адамның жалпы 1800 микроРНҚ-сы анықталған болатын.
- Дегенмен, қазіргі кезде осындай РНҚ ұлпаларын іздестіру әдістерінің жақсарғандығына байланысты бұл сандар өсуі мүмкін.
- Әртүрлі жасушалар мен ұлпалар микроРНҚ-ның әртүрлі жиындарын синтездейді, сол себепті оларды зерттеу жаңа молекулалардың ашылуына алып келеді деген де болжамдар бар.
- Қандай да бір бағалау бойынша, микроРНҚ-ның нысанасы - белокты кодтайтын 30 дан 60% дейінгі адам гені екен.

- МикроРНК эукариоттар арасында жоғары консерваторлыққа ие, және микроРНК дегеніміз гендер экспрессиясының реттелу жүйесінің эволюциялық көне әрі өмірлік қажетті кешені.
- микроРНК-ның тіршілік циклының кешендері өсімдіктер мен жануарлардағыдай болса да, бұл екі патшалықтың микроРНК жиыны қызмет етудің әр түрлі модельдерімен дамыған болатын. Өсімдік микроРНК үшін өзінің мРНК- нысанымен толымды және жартылай толымды комплементарлы сәйкестілік тән. Және олар транскрипт-нысандардың деградациясын тудыра отырып гендер репрессиясына алып келеді.
- микроРНК мен транскриптің байланысы кодталатын ауданда қалай жүзеге асса, дәл солай кодталмайтын ауданда да жүзеге асады.
- Ал жануарлар микроРНК-сы , керісінше, керекті мРНК-ны оның 5'- соңында аз дегенде 6-8 нуклеотидтерден анықтауға мүмкіндігі бар.
- микроРНК мен оның мРНК-нысанасы арасында өзара бірмағыналы сәйкестіктер болмауы да мүмкін: микроРНК бірнеше мРНК-нысаннан тұруы мүмкін, мРНК өзіне сәйкес келетін бірнеше микроРНК-ға ие болуы мүмкін.

- Ең алғашқы микроРНҚ 1990 жылдардың басында сипатталған болатын, дегенмен оларды белгілі қызметі бар биологиялық реттегіш молекулалар класы ретінде тек 2000 жылдар басында ғана қарастыра бастады.
- Сол кезден бастап, жағымсыз реттелуі кезінде (транскрипциялық деградация немесе изоляция, трансляцияның басылып қалуы) және жағымды реттелу кезінде (транскрипция мен трансляцияның белсенуі) микроРНҚ-ның көптеген қызметтері тағайындалған болатын.
- микроРНҚ гендер экспрессиясының реттелуінде қатысатын болғандықтан, олар биологиялық процестердің көп бөлігінде қатысады.
- Әртүрлі жасушалар мен ұлпаларда микроРНҚ-ның әртүрлі жиыны болады.

- Арнайы микроРНҚ-ны кодтайтын гендер қатарында басқа да олардың детерминанттары болады, олар геннен тыс орналасқан сияқты, геномның ген аралық бөліктерінде де тұрақтай береді.
- Бірінші жағдайда, микроРНҚ-ны кодтайтын ДНҚ участоктары экзонда орналасқан сияқты, интрондарда да орналаса береді, сонымен қоса ДНҚ-ның антимағыналы (антисмысловые) жіпшелерін қосқанда геннің кодталмайтын участоктарында да орналасады.
- Екінші жағдайда, микроРНҚ-ның генетикалық детерминанттары эндогенді транспозон участоктарында локализацияланады.

- МикроРНҚ-ның транскрипция процесі РНҚ полимераза II қатысуымен бірге жүретін ақпараттық РНҚ транскрипциясымен ұқсас өтеді.
- Тіпті осы жағдайда, микроРНҚ-ның генетикалық детерминанттары геннің сыртында болса, транскрипцияның реттелуі геннің бірінші интронында орналасқан меншік промотор бақылауымен жүзеге асады.

- МикроРНҚ түзілу процесі өзіне при-микроРНҚ деп аталатын синтезден басталатын бірнеше сатыларды біріктіреді.
- ақпараттықРНҚ жағдайындағыдай при-микроРНҚ молекулалары кэпирлену мен полиаденилденуге ұшырайды.
- При-микроРНҚ-ның нуклеотидтік реттілігі өзіне инвертирленген қайталануларды біріктіреді. Ол кезде бұл РНҚ-ның молекулалары сабақ- ілмек типті құрылым түзеді.
- Сонымен бірге, кез-келген молекула осындай бірнеше құрылымды біріктіруі мүмкін.

- микроРНК биогенезінің шешуші жағдайы -толық жетілген микроРНК-ның соңғы участоктарының бірін анықтайтын кесу сайты тану сатысы болып табылады.
- Қазіргі таңда при-микроРНК молекуласындағы қай құрылымдық ерекшелік рестрикция сайты тануға жауапты екендігі әлі анық емес.
- Дегенмен, бұл процесте әртүрлі қызмет атқаратын Drosha мен Pasha белоктары қатынасатыны белгілі.
- DGCR8 сүтқоректілер жасушасындағы Pasha белогы немесе оның аналогы при-микроРНК құрылымының ерекшеліктерін тануға көмектеседі және онымен байланысады, сол уақыт аралығында Drosha белогы сияқты при-микроРНК жіпшелерін кесу қызметін атқарады.
- Кейбір авторлардың ойынша, тану процесі және Pasha белогының при-микроРНК жіпшелерімен байланысы РНК молекулалық құрылымында терминалды созылыңқы ілмектің болуымен байланысты.

- Ал басқа авторлардың ойынша, сайт идентификациясы РНҚ-ның қосжіпшелі құрылымының біржіпшелі участоктарына өтуімен байланысты.
- Қай жағдайда болмасын, пре-микроРНҚ-ның при-микроРНҚ қорында түзілу процесі ядрода жүзеге асады.
- Drosha+DGCR8 кешенінің жұмысы нәтижесінде туындайтын пре-микроРНҚ көлемі екі нуклеотидті жұпқа тең «жабысқақ» 3'-соңына ие болады.
- Ол цитоплазмаға пре-микроРНҚ-ның өтуін жүзеге асыратын Exportin 5 белогымен өзара байланысу үшін қажет екендігі көрсетілген.
- Сонымен бірге, бұл жабысқақ соңы (конец) пре-микроРНҚ-ның Dicer белогымен өзара байланысы үшін қажетті.

- микроРНҚ-ның пісіп жетілуінің соңғы сатысы толық жетілген бір жіпшелі РНҚ-да қысқа екі тізбекті РНҚ-лардың қайта түзілуімен байланысты, олар белок кешендерінің белгілі бір участокпен немесе аРНҚ-мен, не ДНҚ гендерімен байланысуы үшін және тануы үшін қолданылады.
- Бұл процесс Argonaute туысының белоктарының бірі қатысуы барысында жүреді.

- Argonaute белогы 5'-соңы (конец) термодинамикалық тұрғыда алғанда біршама тұрақты болып келетін қос тізбекті микроРНҚ тізбегімен байланысады.
- Argonaute және онымен байланысқан микроРНҚ ары қарай гендер экспрессиясының реттелуінің бір жолында қатысуы мүмкін.
- Сонымен бірге RISC (RNA-Induced Silencing Complex) немесе RITS (RNA-Induced Transcriptional Silencing complex) полибелоктық қосылыстыры қалыптасады, олар гендердің пост- және транскрипциялық басылу процестерін жүзеге асырады. микроРНҚ-мен шартталған ген қызметінің басылуы үшін ДНҚ немесе РНҚ –нысанның толық комплементарлығы міндетті жағдай болып табылмайды.
- Нәтижесінде бір микроРНҚ нысаны қызметін 1 ғана ген емес, гендер жиыны атқарады,

- Гендердің тәуелді басылу РНҚ-сы құбылысы немесе РНҚ интерференциясы аз интерферацияланатын РНҚ-ларда табылған (аиРНҚ).
- микроРНҚ сияқты аиРНҚ ұзындығы 20-24 жұп нуклеотидтен құралған.
- Дегенмен микроРНҚ-ға қарағанда аиРНҚ ақпараттық РНҚ-да немесе ДНҚ-ның промоторлы участоктарындағы нысандар сайтының нуклеотидті реттілігіне қатысты олардың толымды гомологиясымен ерекшеленеді.
- Бұл аиРНҚ продуценттерінің және олардың нысандарының сәйкес келетіндігін көрсетеді.

- аиРНҚ қайнар көзі жасушаның вирусты инфекциясы кезіндегі экзогендер, гендердің бөтен текті көшірмелері, сонымен қатар, соғы инвертирленген қайталаулардан тұратын геномның мобильді элементтерінің транскрипциясы кезіндегі синтезделген РНҚ болуы мүмкін.
- Өсімдіктер мен ашықты жағдайында аиРНҚ түзілуінің тағы бір қайнар көзі бар.
- Ол РНҚ-полимеразаның **РНҚ-полимеразаның тәуелді РНҚ-сы (RDRP)** деген атқа ие қызметпен байланысты. РНҚ-интерференциясы барысында түзілген кіші РНҚ-лар осы полимеразамен жүзеге асатын аРНҚ репликациясы кезінде праймер қызметін атқарады ..

- микроРНҚ мен аиРНҚ қатар қазіргі кезде кіші РНҚ-ның бірнеше типтерін жеке кластарға бөлу қабылданған.
- Бұл негізінен ұрықтық желі жасушаларында геномның тұрақтануына қатынасатын (транспозон белсенділігінің басылып қалуы және т.б) рРНҚ-ға жатады.
- Басқа мысалдар жай сканерлейтін РНҚ-мен байланысты (scnРНҚ), олар инфузорияда іздеуді жүзе асырады және геномның бағдарламалық қайта құрылу процесінде ДНҚ участоктарының идентификациясын жүзеге асырады.

- Жалпылама математикалық моделдеу көмегімен микроРНҚ-ның әсер етуінің 9 механизмі сипатталған:
- Кәп ауданында рибосоманың 40S- суббірлігінің жалғануының ингибирленуі;
- Рибосомалық 60S- суббірліктің жалғануының басылып қалуы;
- Элонгацияның басылып қалуы ;
- Рибосомалық кешеннің диссоциациясы (уақытынан бұрынғы терминация);
- Котрансляциялық көмекші белоктардың деградациясы;
- Р-денелердің[en] айырылуы;
- мРНҚ ыдырауы(дестабилизация);
- мРНҚ кесілуі;
- Транскрипцияның жанама ретұйымшыл микроРНҚ арқылы басылып қалуы.

Зерттеу әдістері

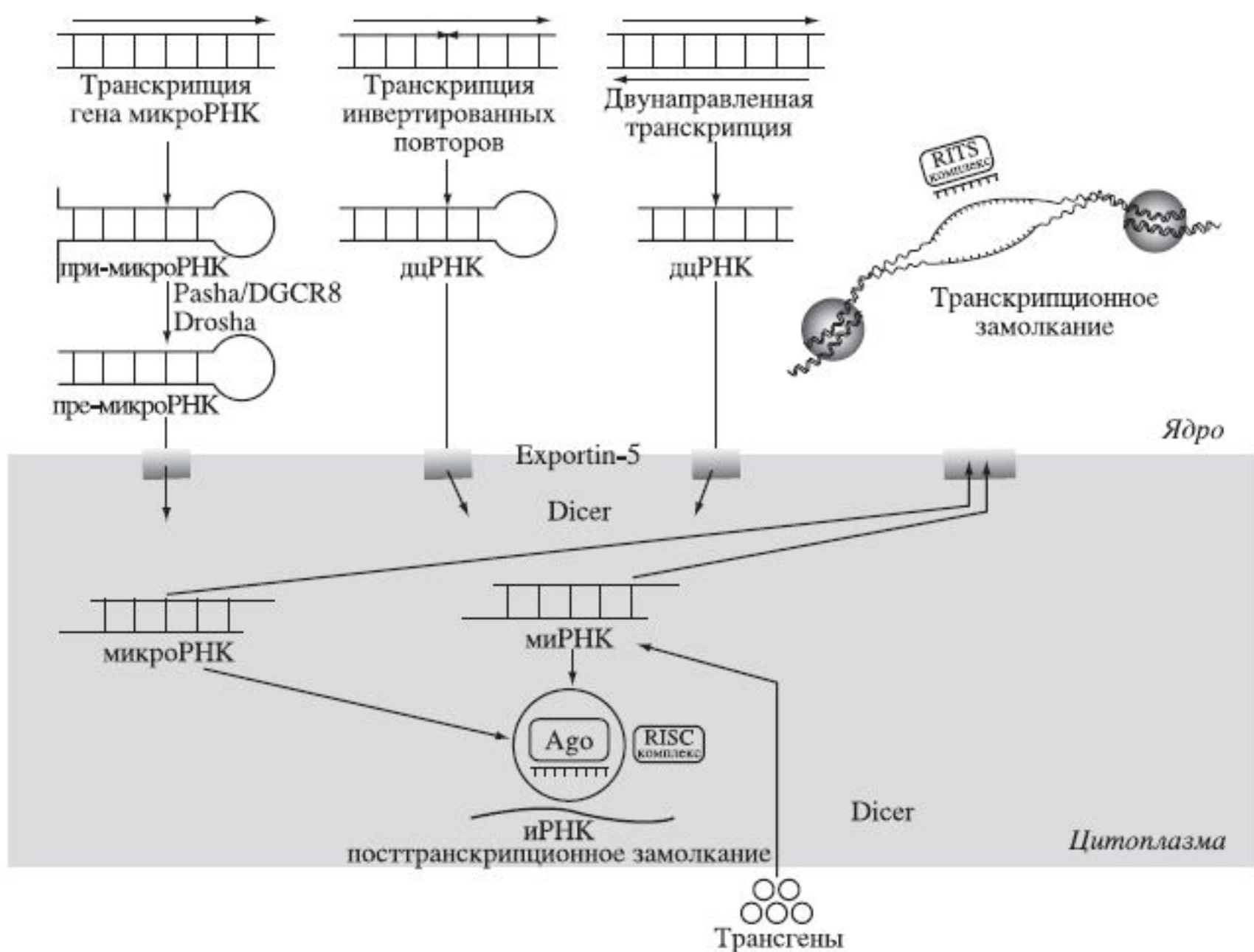
- микроРНК экспрессиясы екі қадамды полимеразалы тізбекті реакцияда (ПЦР) сандық тұрғыда анықталуы мүмкін: бірінші сатысы кері транскрипциялы ПЦР, ары қарай шынайы уақыттағы ПЦР пайдаланылады.
- микроРНК-ның абсолютты немесе салыстырмалы мөлшерін анықтауға арналған бұл әдістің түрлері бар.
- МикроРНК-ны сондай-ақ **микрочип арқылы гибридтеуге** болады, оны микроРНК-ның жүз немесе мың нысанды сынамасынымен жүзеге асырады. Сөйтіп, әртүрлі үлгілердегі микроРНК-ның салыстырмалы мөлшерін анықтауға болады.
- Жаңа микроРНК реттілігін жоғары өндірісті секвенирлеу әдісі көмегімен ашуға және сипаттауға болады (микроРНК[en] секвенирлеу).

- микроРНК белсенділігін тәжірибе арқылы жабық нуклеиндә қышқылдың (ағылш. *Locked nucleic acid, LNA*) олигонуклеотидтерінің, морфолиноның, сонымен қатар 2'-О-метилді тобының олигорибонуклеотидінің көмегімен көрсетуге болады.
- Одан басқа, микроРНК-ді комплементарлы олигонуклеотид-антагомир көмегімен сөндіріп тастауға болады. микроРНК –нің пісіп жетілуі кеңістікті- бұғаттаушы олигонуклеотидтер көмегімен бірнеше нүктеде тоқтауы мүмкін.
- Олардың көмегімен мРНК сайтының микроРНКмен байланысуын бұғаттап тастауға болады.
- *in situ* жағдайында микроРНК-ны анықтау үшін LNA немесе морфолино сынамаларын пайдалануға болады.
- LNA жабық күйде болғандықтан, микроРНК-ны табу үшін таптырмас сынама болып табылатын сезімталдық қасиетке ие және оның гибридтелу қабілеті бар.

- микроРНК эукариот жасушаларының қалыпты қызметіне қатысатындықтан, олардың қызметінде бір қателіктер болса ол сырқат жағдайға алып келеді.
- **miR2Disease** –ның баршаға қол жетімді мәліметтер қорында микроРНК жұмысы мен әртүрлі аурулар арасындағы байланыс туралы ақпарат жиналған.

miR-96 seed-аудандағы (яғни мРНҚ-мен байланысатынсть связывающемся с мРНҚ) мутация естудің тұқымқуалайтын үдемелі нашарлауын тудырады.

- miR-184 seed-ауданын қозғайтын мутация тұқымқуалайтын кератоконустың дамуына алып келеді.
- miR-17 делециясы қаңқаның дамуы мен өсімінің кемістігіне алып келеді.



- Гендердің тәуелді басылу РНҚ-сының сызбасы

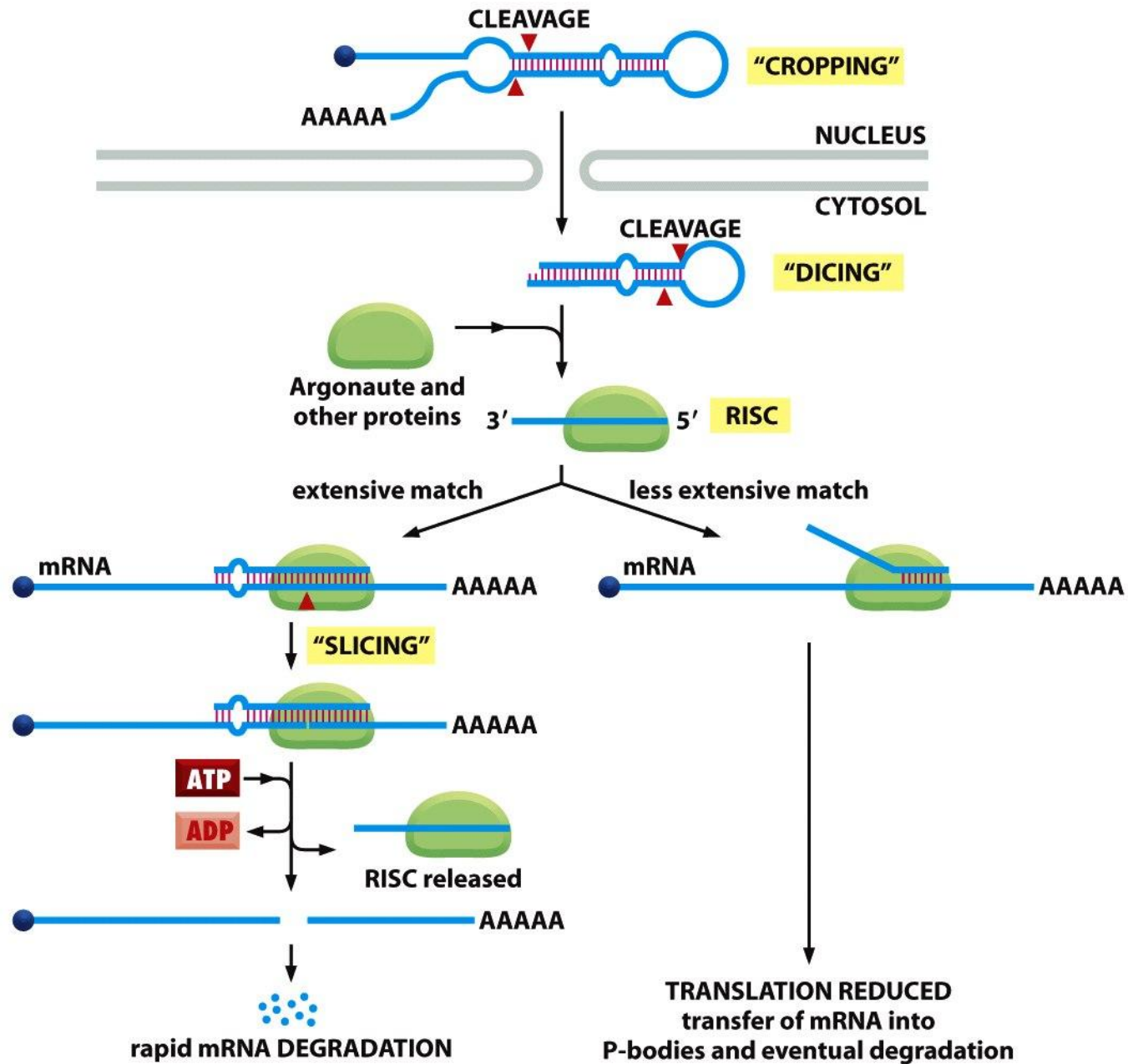


Figure 7-112 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

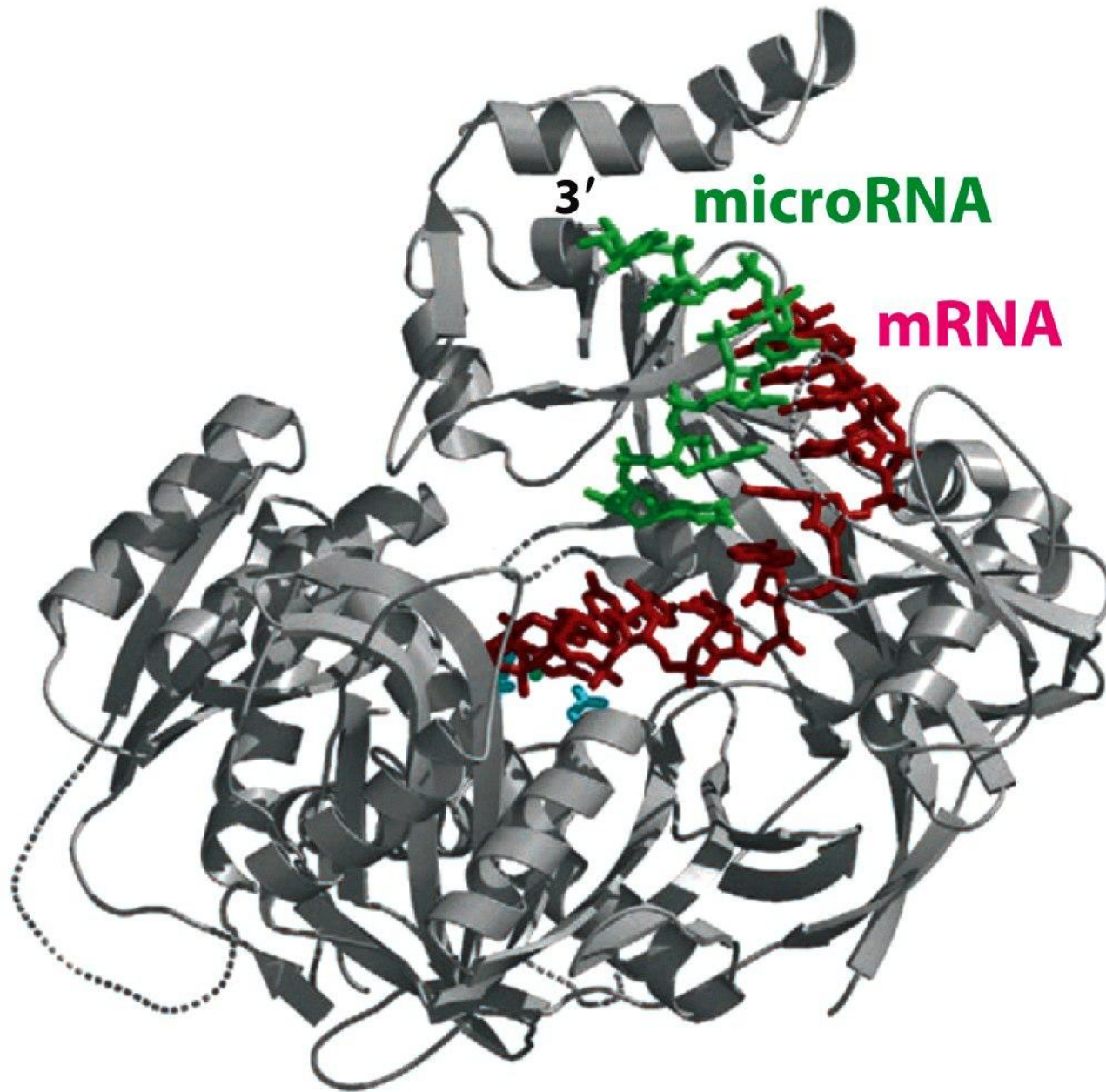


Figure 7-113 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

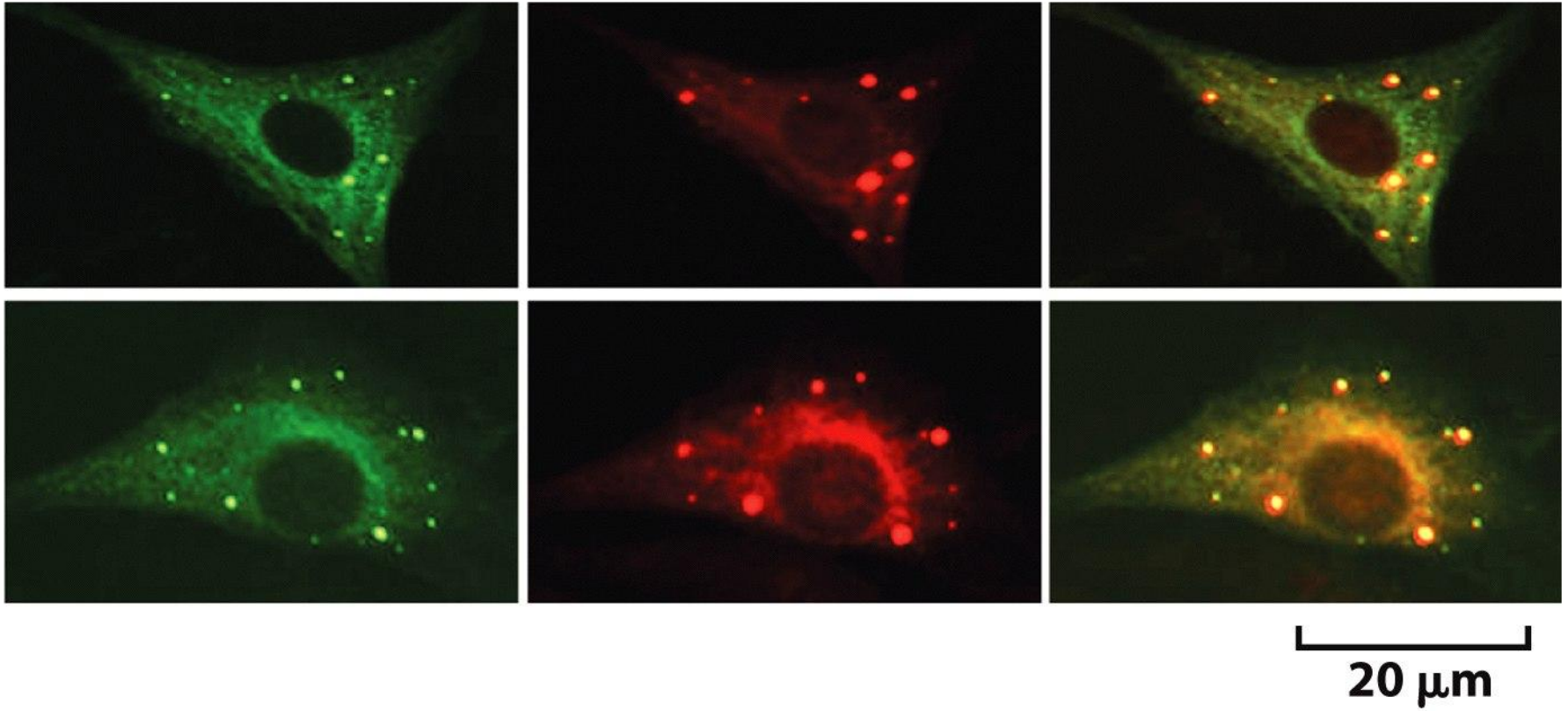


Figure 7-114 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

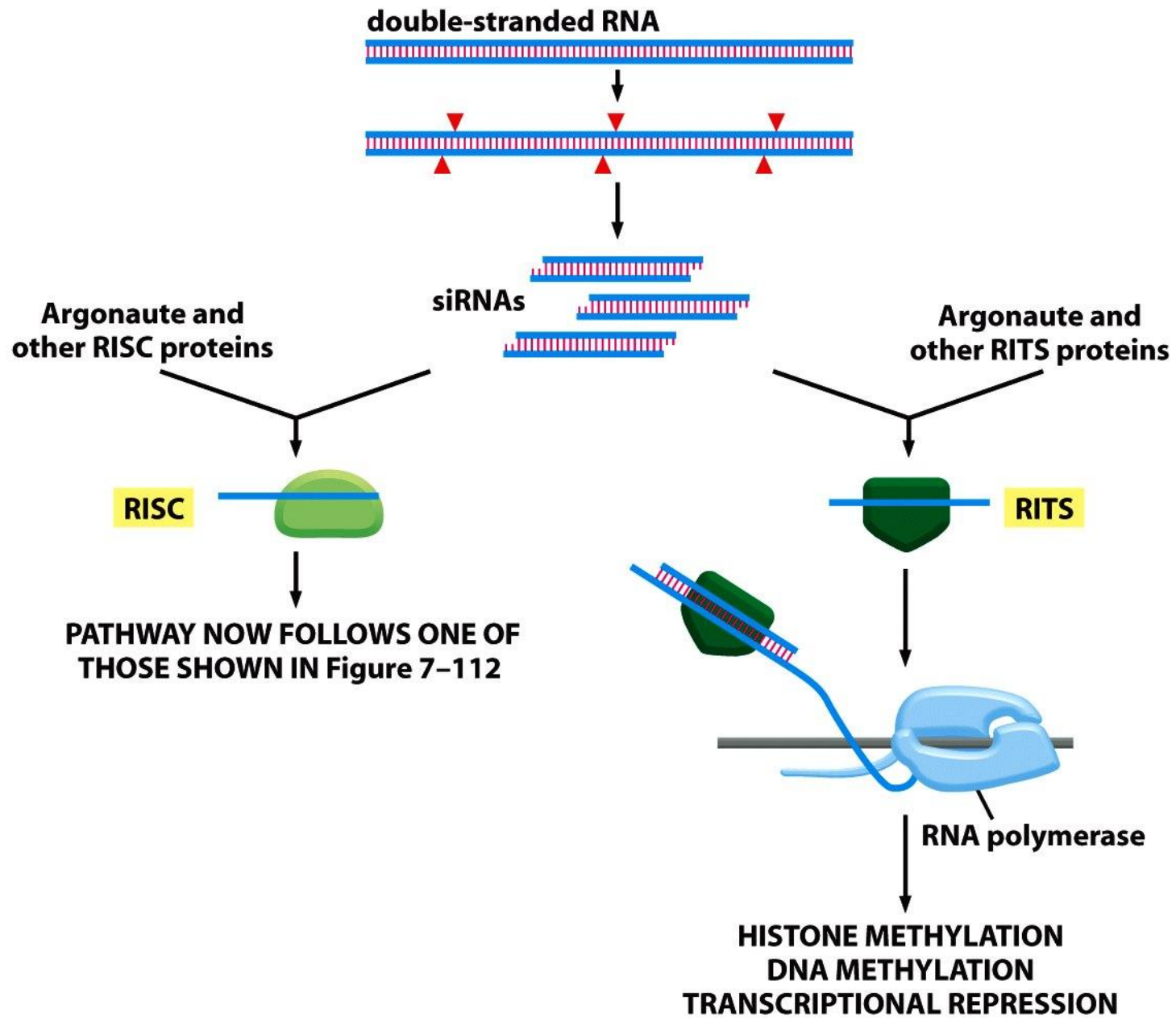


Figure 7-115 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)