



РОМАНЮК

Світлана Іванівна —
кандидат біологічних наук,
старший науковий співробітник
Інституту біохімії
ім. О.В. Палладіна НАН України



КОМІСАРЕНКО

Сергій Васильович —
академік НАН України,
директор Інституту біохімії
ім. О.В. Палладіна НАН України

РОЛЬ мікроРНК У ПОСТТРАНСКРИПЦІЙНІЙ РЕГУЛЯЦІЇ ГЕНІВ, АБО ЯК КРИХІТНІ ЧЕРВИ СПРИЧИНILI ЗНАЧНИЙ ПРОРИВ У ГЕНЕТИЦІ

**Нобелівська премія
з фізіології або медицини 2024 року**

Нобелівську премію з фізіології або медицини у 2024 р. присуджено двом американським вченим: професору медичної школи Массачусетського університету у Вустері Віктору Амбросу (Victor Ambros) і молекулярному біологу Массачусетської лікарні, професору генетики в Гарвардській медичній школі в Бостоні Гері Равкану (Gary Ruvkun) «за відкриття мікроРНК та її ролі в посттранскрипційній регуляції генів». Як зазначено у пресрелізі Нобелівського комітету, їхнє новаторське відкриття виявило абсолютно новий, життєво важливий регуляторний механізм, який використовується в клітинах для контролю активності генів. МікроРНК виявилися фундаментально важливими для розвитку та функціонування багатоклітинних організмів, зокрема й організму людини — на сьогодні відомо, що геном людини кодує понад тисячу мікроРНК. Роботи цьогоорічних нобелівських лауреатів відкрили абсолютно новий вимір нашого розуміння регуляції активності генів.

Ключові слова: Нобелівська премія з фізіології або медицини 2024 року, Віктор Амброс, Гері Равкан, мікроРНК, регуляція активності генів.

7 жовтня 2024 р. 123-й Нобелівський тиждень розпочався у Стокгольмі з оголошення Нобелівським комітетом при Каролінському медичному інституті імен лауреатів Нобелівської премії з фізіології або медицини.

Напередодні компанія Clarivate за традицією визначила за аналізом кількості цитувань імена найбільш імовірних претендентів на Нобелівську премію¹. У номінації фізіології або медицини це насамперед німецький вчений Давор Солтер (Davor Solter) — співробітник департаменту біології розвитку, почесний директор Інституту імунобіології Макса Планка у Фрайбурзі та британський вчений Азім Сурані (Azim Surani) — ди-

¹ Citation Laureates 2024. Breakthroughs in Physiology or Medicine. <http://surl.li/gifnda>

ректор із дослідження зародкової лінії та епігенетики Інституту Гердона, професор Кембриджського інституту стовбурових клітин при Кембриджському університеті, які поглибили наше розуміння епігенетики та розвитку ссавців, відкривши геномний імпринтинг — явище, за якого деякі гени по-різному експресуються залежно від материнського чи батьківського походження.

По-друге, ймовірними кандидатами на премію назвали американців Джонатана К. Коена (Jonathan C. Cohen) — почесного керівника відділу досліджень харчування людини Південно-західного медичного центру Техаського університету в Далласі та Гелен Х. Гоббс (Helen H. Hobbs) — дослідницю Медичного інституту Говарда Г'юза, професора внутрішньої медицини та молекулярної генетики Південно-західного медичного центру Техаського університету в Далласі, чий відкриття в галузі генетики ліпідного обміну привели до створення нового класу препаратів, які знижують рівень холестерину і використовуються для лікування серцево-судинних захворювань.

По-третє, Нобелівську премію могли б отримати троє американських вчених: Окіхіде Хікосака (Okihide Nikosaka) — почесний дослідник лабораторії сенсомоторних досліджень Національного інституту очей при Національному інституті здоров'я в Бетесді (штат Мериленд), Енн М. Грейбіл (Ann M. Graybiel) — професор відділу мозку та когнітивних наук, дослідник Інституту дослідження мозку МакГоверна при Массачусетському технологічному інституті в Кембриджі, а також Вольфрам Шульц (Wolfram Schultz) — професор кафедри фізіології, розвитку та нейронауки Коледжу Черчилля при Кембриджському університеті (Велика Британія), науковий співробітник відділу гуманітарних і соціальних наук Каліфорнійського технологічного інституту в Пасадені, які зробили значний внесок у фізіологічні дослідження базальних гангліїв, що відіграють головну роль у контролі рухів і поведінці, зокрема в навчанні.

Співробітники компанії Clarivate цього року не вгадали імена нобелівських лауреатів з фізіології або медицини, хоча й правильно відзна-

чили у своїх передбаченнях, що Нобелівську премію може бути присуджено за генетичні дослідження.

Отже, у 2024 р. лауреатами 115-ї Нобелівської премії з фізіології або медицини стали два американських вчені: Віктор Амброс (Victor Ambros) і Гері Равкан (Gary Ruvkun). Секретар Нобелівської асамблеї Томас Перльман оголосив мотивування рішення про нагородження: вчених було відзначено цією престижною нагородою «за відкриття мікроРНК та її ролі в посттранскрипційній регуляції генів». Згідно з офіційним пресрелізом, «їхнє новаторське відкриття виявило абсолютно новий принцип регуляції генів, який виявився важливим для багатоклітинних організмів, зокрема й для людини»².

Церемонія нагородження лауреатів відбудеться 10 грудня в мерії Стокгольма (Швеція) в день смерті Альфреда Нобеля. У 2024 р. сума Нобелівської премії не змінилася порівняно з минулим роком і становить 11 млн шведських крон, або приблизно \$1,06 млн.

Що відомо про життєвий шлях і наукові здобутки нобелівських лауреатів з фізіології або медицини 2024 р.?

70-річний професор молекулярної медицини Віктор Роберт Амброс (Victor Robert Ambros) працює у Медичній школі Т.Х. Чан Массачусетського університету у Вустері (США). Він народився 1 грудня 1953 р. у Ганновері (штат Нью-Гемпшир) і був одним із восьми дітей у сім'ї. Батько Віктора, Лонгін Амброс, був польським біженцем, який під час Другої світової війни працював у нацистському трудовому таборі, а після звільнення зміг втекти до Америки завдяки спонсорській допомозі солдата армії США, з яким він подружився. Віктор виріс на невеликій молочній фермі в Хартленді (штат Вермонт) і закінчив школу Woodstock Union у Вудстоку (за 20 км від Хартленда). Ще в дитинстві Віктор Амброс зацікавився біографіями вчених і винахідників, зокрема Клайда Томбо, який колись

² The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2024. Press release. <http://surl.li/luijic>

також був хлопчиком з ферми, але захопився астрономією, став професійним астрономом і в 1930 р. відкрив карликову планету Плутон. Віктора захопила ідея спробувати свої сили і також стати вченим. Заохочений батьками (які купили йому обладнання для створення аматорського телескопа, а також підписку на книги компанії Time-Life з серії «Наукова бібліотека»), він вступив до Массачусетського технологічного інституту в Кембриджі.

У 1975 р. Віктор Амброс здобув ступінь бакалавра біології, а у 1979 р. захистив дисертацію, присвячену дослідженню протеїну, приєднаного до 5'-кінця РНК вірусу поліомієліту. Цю роботу він виконував під керівництвом Девіда Балтімора (David Baltimore) — нобелівського лауреата з фізіології або медицини 1975 р., нагородженого за дослідження взаємодії між онковірусами та генетичним матеріалом клітини. Після здобуття ступеня доктора філософії з біології В. Амброс продовжив свої дослідження в Массачусетському технологічному інституті як перший постдокторант у лабораторії майбутнього нобелівського лауреата Х. Роберта Горвіца (H. Robert Horvitz), який отримав цю нагороду в 2002 р. за дослідження генетичного регулювання розвитку людських органів і «запрограмованої» загибелі клітини — апоптозу.

У 1984 р. Віктор Амброс став головним дослідником Гарвардського університету в Кембриджі, але саме дослідження, які зрештою привели до відкриття мікроРНК, спричинили його звільнення. Тому в 1992 р. він повернувся до рідного міста в Дартмутський коледж на посаду професора, а у 2001 р. почав працювати в Медичній школі Гейзеля при Дартмутському коледжі — одній із семи медичних шкіл Ліги плюща. У 2008 р. Амброс приєднався до викладачів Медичної школи Т.Х. Чан Університету Массачусетсу, де зараз очолює кафедру природничих наук і має звання професора природничих наук Сільвермана за програмою молекулярної медицини, надане його колишнім студентом з Дартмутського коледжу, відомим інвестором і філантропом. Крім того, Віктор Амброс — співзасновник Інституту РНК-терапії при медичній школі Т.Х. Чан Універси-



Віктор Амброс (Victor Ambros). Фото: UMass Chan Medical School Communications

тету Массачусетсу, член Національної академії наук США (з 2007 р.) та Американської академії мистецтв і наук (з 2011 р.)³.

Під час навчання в аспірантурі Віктор Амброс у 1976 р. одружився з біомедиком Розаліндою «Кенді» Лі (Rosalind «Candy» Lee), китайкою з сім'ї мігрантів, яка з 1987 р. плідно працює в його лабораторії у Медичній школі Т.Х. Чан Університету Массачусетсу і є першим співавтором їхньої знаменитої статті у журналі «Cell» про відкриття мікроРНК. Подружжя має трьох дорослих синів і керує благодійним фондом, на користь якого вони планують витратити грошову винагороду Нобелівської премії⁴.

72-річний професор генетики Гері Брюс Равкан (Gary Bruce Ruvkun) працює у Массачусетській лікарні загального профілю та у Гарвардській медичній школі в Бостоні (штат Массачусетс, США). Він народився 26 березня 1952 р. в Берклі (штат Каліфорнія) в сім'ї інженера-будівельника Самуїла Равкана та домогосподарки Дори Гуревич, які походили від єврейських іммігрантів з Російської імперії. Дитинство Гері пройшло в містах поблизу Берклі: в Окленді та П'ємонті. Інтерес хлопчика до науки, особливо до досліджень космосу, з'явився після запуску в 1960 р. першого американського супутника зв'язку Echo, який можна було побачити у нічному небі над районом затоки Сан-Франциско, де він виріс. Батьки заохочували цю цікавість, зокрема купили

³ Victor Ambros. Wikipedia. <http://surl.li/upkntc>

⁴ Gruber Foundation. Victor Ambros. <http://surl.li/pkrxfz>



Гері Равкан (Gary Ruvkun). Фото: С.С. Gunther/EPA-EFE

сину телескоп і мікроскоп. Мати Гері здобула ступінь бакалавра з психології у 50 років, коли він закінчив середню школу.

Вступивши до Каліфорнійського університету в Берклі, Гері Равкан мав намір вивчати електротехніку, але швидко переорієнтувався на фізику, оскільки фізика (особливо ядерна) у післявоєнні часи вважалася царицею всіх наук. У 1973 р. Равкан здобув ступінь бакалавра з біофізики у Каліфорнійському університеті в Берклі, але був невпевнений у своєму науковому майбутньому. Під впливом атмосфери міських заворушень і популярної тоді субкультури хіпі він вирішив не продовжувати навчання, а зайнятися дослідженням світу й пошуками себе. Два наступні роки Гері Равкан ганяв дорогами Америки на синьо-білому фургоні Dodge 1969 року випуску. Спочатку він працював у кооперативі, висаджуючи дерева в Юджині (штат Орегон), а потім мандрував Південною Америкою до Вогняної Землі, аж поки одного разу в болівійсько-американському клубі дружби випадково не натрапив на стос журналів *Scientific American*. Читаючи цілий день ці журнали, він зрозумів, що сумує за наукою і їйому потрібно повертатися.

Протягом наступного року Гері Равкан працював техніком з ядерної медицини в Каліфорнійському університеті в Сан-Франциско, а потім вирішив вивчати молекулярну біологію, щоб за допомогою технології рекомбінантних ДНК поліпшити життя людей, особливо

в країнах, що розвиваються. Це рішення привело його в 1976 р. до аспірантури Гарвардського університету, в лабораторію Фредеріка М. Осубеля (Frederick M. Ausubel), який досліджував можливість генетичної модифікації рослин з метою впровадження фіксації азоту та підвищення продуктивності сільського господарства. Протягом наступних шести років Гері Равкан досліджував гени фіксації азоту у бактерій, отримав престижну стипендію від університету і в 1982 р. здобув ступінь доктора філософії з біофізики в Медичній школі Гарвардського університету. Наступним захопленням молодого вченого стала біологія розвитку тварин, що видавалася великою таємницею. Тому Гері Равкан почав працювати постдоком у лабораторіях двох видатних вчених: біофізика Волтера Гілберта (Walter Gilbert) у Гарвардському університеті, який отримав Нобелівську премію з хімії у 1980 р. за відкриття методу секвенування ДНК, та біолога Роберта Горвіца у Массачусетському технологічному інституті в Кембриджі, майбутнього лауреата Нобелівської премії з фізіології або медицини 2002 р. У 1985 р. Гері Равкан став головним дослідником Массачусетської лікарні загального профілю та Гарвардської медичної школи у Бостоні, де працює й дотепер на посаді професора генетики. Гері Равкан є членом Національної академії наук США (з 2008 р.), Американської академії мистецтв і наук, Медичної академії США (з 2009 р.), а також Американського філософського товариства (з 2019 р.).

Гері Равкан живе з сім'єю у Ньютоні — передмісті Бостона (штат Массачусетс), має дорослу доньку Вікторію. Він понад 30 років перебуває у шлюбі з Наташею Сталлер (Natasha Staller), яка має єврейське походження і є професором історії мистецтва Емгерст-коледжу, відомим фахівцем з іспанського мистецтва та творчості Пікассо. Вона досліджує також жахливі образи в мистецтві, зокрема відьом, вампірів, монстрів⁵.

Наукові інтереси Гері Равкана дуже різноманітні, зокрема вони охоплюють такі напрями, як мікроРНК та механізми інтерференції РНК, ге-

⁵ Gary Ruvkun. Wikipedia. <http://surl.li/pxpxts>

нетичний аналіз взаємодії мікробіомів, нейроендокринний контроль імунітету, детоксикація та старіння, а також вивчення життя на інших планетах (Равкан не забув своє дитяче захоплення космосом). У 2019 р. він разом з трьома іншими вченими висловив думку, що поява складного мікробного життя на Землі невдовзі після її охолодження, а також нещодавній відкриття гарячих юпітерів і руйнівних міграцій планет у системах екзопланет вказують на можливість поширення в галактиці мікробного життя на основі ДНК. Один із довгострокових проєктів його лабораторії «Пошук позаземних геномів» (SETI) має на меті розроблення невеликого роботизованого приладу (ампліфікатора/секвенатора ДНК), який може виявити на Марсі чи іншій планеті життя, основане на ДНК і споріднене з життям на Землі. Така знахідка свідчила б на користь ідеї Равкана, що життя виникло спочатку не на Землі, а десь у Всесвіті⁶.

За свої наукові досягнення Віктор Амброс і Гері Равкан отримали багато престижних нагород: премію Льюїса Розенштейла за видатну участь у медичних дослідженнях від Університету Брандейса (2004), премію Альберта Ласкера за фундаментальні медичні дослідження, міжнародну премію канадського Фонду Гайрднера, медаль Бенджаміна Франкліна в галузі наук про життя, трієнальну премію Воррена Массачусетської лікарні загального профілю (2008), премію Луїзи Гросс Горвіц Колумбійського університету, премію Мессрі Школи медицини Кека Університету Південної Каліфорнії (2009), премію доктора Поля Янссена з біомедичних досліджень (2012), премію Грубера з генетики, премію Вольфа з медицини (2014), премію «За прорив» у науках про життя (2015), премію фонду March of Dimes з біології розвитку (2016).

Крім того, Віктор Амброс отримав премію Ньюкомба Клівленда Американської асоціації сприяння розвитку науки за найвидатнішу статтю, опубліковану в журналі «Science» (2002), медаль Американського генетичного товариства за видатний внесок протягом

останніх 15 років (2006), премію Діксона з медицини Піттсбурзького університету (2009) і премію з медичної науки Університету Кейо (2013); а Гері Равкан — премію Дена Девіда Університету Тель-Авіва (2011), премію Ірвінга С. Райта за видатні досягнення та премію The Longevity Prize за видатний прогрес у дослідженні довголіття (2013).

Однак повернемося до відкриття мікроРНК та її ролі в посттранскрипційній регуляції генів, яке здійснили Віктор Амброс і Гері Равкан. Що ж таке мікроРНК? Яким чином вона здатна впливати на функціонування генів? І як сталося, що так довго люди нічого не знали про універсальний механізм регулювання генів, що виник мільйони років тому?

МікроРНК (microRNA, miRNA) являє собою короткий ланцюжок рибонуклеїнової кислоти (РНК) довжиною 18–25 нуклеотидів (найчастіше 22 нуклеотиди), що не містить у собі інформації про амінокислотну послідовність протеїну і не підлягає трансляції, тобто синтезу протеїну на основі РНК, а виконує зовсім інші функції, пов'язані з регуляцією трансляції матричної РНК (мРНК), яка кодує протеїни.

МікроРНК утворюється внаслідок складного процесингу. Спочатку в клітинному ядрі з ДНК зчитується первинна мікроРНК, від якої спеціальний комплекс протеїнів Drosha і Pasha відрізає довгі «хвости» з утворенням премікроРНК — дволанцюгової молекули РНК у вигляді шпильки довжиною 70–90 нуклеотидів. Після транспортування премікроРНК з ядра в цитоплазму від неї за допомогою ферменту Dicer (а іноді Argonaute 2) відрізається «шпилька», і після зв'язування з ферментативним RISC-комплексом один із ланцюгів РНК руйнується з утворенням мікроРНК.

Яким же чином мікроРНК може впливати на експресію генів після транскрипції — побудови мРНК на основі ДНК? Річ у тому, що мікроРНК має нуклеотидну послідовність, комплементарну (або частково комплементарну) послідовності мРНК, унаслідок чого вона може приєднуватися до мРНК, наприклад до 3'-кінцевої ділянки, що не транслю-

⁶ Gruber Foundation. Gary Ruvkun. <http://surl.li/qkqsoa>

ється (3'UTR), і спричиняти дестабілізацію комплексу ініціації трансляції на іншому кінці мРНК (на ділянці 5'-UTR).

Наразі ми знаємо, що мікроРНК відіграють важливу роль у пригніченні експресії інших генів і в регуляції розвитку, особливо у визначенні часу морфогенезу та підтриманні недиференційованих або не повністю диференційованих типів клітин, таких як стовбурові клітини⁷. Однак до 1993 р. про мікроРНК, навіть про сам факт її існування, нічого не було відомо.

Револуція в розвитку молекулярної біології та генетики розпочалася після того, як Френсіс Крік та Джеймс Вотсон (за участі Розалінд Френклін і Моріса Вілкінса) у 1953 р. з'ясували структуру ДНК. Потім у 1955 р. Северо Очоа відкрив РНК-полімеразу; в 1957 р. група Пола Замечніка — транспортну РНК (тРНК); у 1961 р. зусиллями відразу кількох груп під керівництвом таких видатних вчених, як Сідней Бреннер, Франсуа Жакоб, Френсіс Крік, Джеймс Вотсон, Жак Моно, Метью Мезельсон, було відкрито мРНК, а також розшифровано генетичний код (тобто з'ясовано, як послідовність нуклеотидів визначає послідовність амінокислот у протеїнах), за що Маршала Ніренберга, Гара Гобінда Корану і Роберта Голя в 1968 р. відзначено Нобелівською премією. Цікаво, що першу некодувальну РНК (нкРНК) як частину великого рибонуклеопротеїнового комплексу (RNP) у 1955 р. відкрив американський вчений румунського походження Джордж Паладе, який у 1974 р. отримав Нобелівську премію з фізіології або медицини за дослідження структурної та функціональної організації клітини.

До 1970-х років було вже добре відомо не лише як експресуються гени та синтезуються відповідні протеїни, а й як відбувається регулювання експресії генів за допомогою факторів транскрипції. За це відкриття та опис першої молекулярної моделі регуляції генів (моделі оперона) французькі вчені Франсуа Жакоб, Андре Львов і Жак Моно отримали

⁷ Sandberg R. For the discovery of microRNA and its role in post-transcriptional gene regulation.
<http://surl.li/vofrtn>

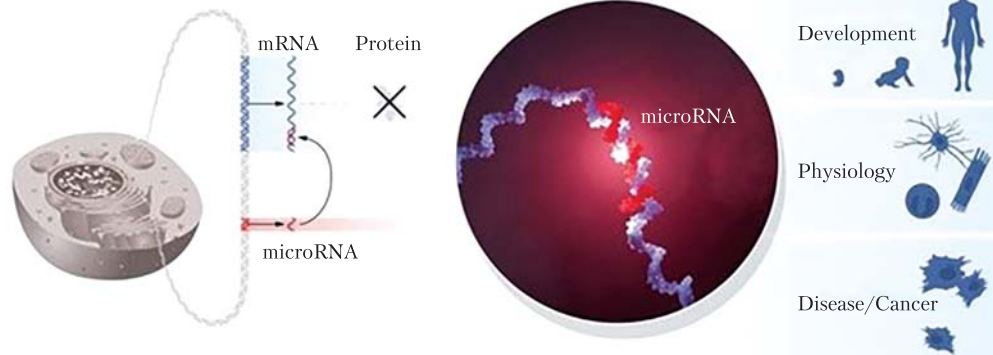
Нобелівську премію з фізіології або медицини в 1965 р. Однак абсолютно незрозумілим залишалося те, як регулюється експресія тих чи інших генів у часі й відбувається формування органів під час розвитку, а також чому клітини різних тканин, що мають однаковий набір генів, так сильно різняться за своїми функціями та спектром протеїнів, які вони синтезують.

Шукаючи відповіді на ці запитання, Сідні Бреннер запропонував використовувати для генетичних досліджень маленького (до 1 мм завдовжки) ґрунтового круглого черва *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*), який швидко розмножувався, мав усі притаманні тваринам тканини та органи, але складався всього з 959 клітин і до того ж був прозорим, що значно полегшувало його дослідження під мікроскопом. Використовуючи цю модель, Сідні Бреннер, Джон Салстон і Роберт Горвіц намагалися розгадати, як клітинний поділ, диференціювання та смерть клітин генетично контролюються під час розвитку органів (пізніше, у 2002 р. за ці дослідження вони отримали Нобелівську премію з фізіології та медицини).

Саме в лабораторії Роберта Горвіца перетнулися шляхи Віктора Амброса і Гері Равкана, які були його постдокторантами. Вони досліджували мутантних червів *C. elegans* з порушеннями у розвитку тканин і органів, щоб виявити важливі для цього процесу гени та відповідні протеїни. В центрі їхньої уваги опинилися два гени, *lin-4* і *lin-14*, мутації в яких мали протилежний вплив на процес розвитку червів: мутації в гені *lin-4* змушували їхніх личинок повторювати ранні стадії розвитку, тоді як мутації в гені *lin-14* призводили до повної відсутності ранніх стадій розвитку личинки. Працюючи в лабораторії Горвіца з 1979 р., Віктор Амброс показав, що *lin-4* пригнічує *lin-14* [1], але молекулярні механізми цієї активності залишалися загадкою. Після появи в лабораторії у 1982 р. Гарі Равкана вчені неофіційно розділили сферу досліджень: Амброс зосередився на дослідженні *lin-4*, а Равкан — *lin-14*.

Після того, як Амброс у 1984 р. покинув лабораторію Горвіца і перейшов спочатку до Гарвардського університету, а потім у 1992 р. — до

Механізм пост-транскрипційної регуляції генів за допомогою мікроРНК.
© The Nobel Committee for Physiology or Medicine. Ill. Mattias Karlén



Дартмутського коледжу, він продовжував досліджувати *lin-4*, намагаючись виділити та клонувати цей ген. Розалінда Лі, дружина Амброса, та Ронда Фейнбаум (Rhonda Feinbaum) витратили кілька років на трудомісткий пошук продукту *lin-4*. Першою несподіванкою стало те, що для відновлення функції мутованого гена *lin-4* і врятування черва було достатньо додати коротку послідовність ДНК (всього 693 пари основ). Це означало, що продукт гена *lin-4* дуже малий. Невдовзі Розалінда Лі довела, що не існує протеїну, який міг би кодуватися геном *lin-4*. Отже, у 1991 р. замість очікуваного стандартного регуляторного протеїну, продукту гена *lin-4*, лабораторія Амброса отримала лише дві короткі нитки РНК довжиною 22 і 61 нуклеотид, які взагалі не кодували ніякого протеїну. Довша РНК містила послідовність короткої РНК і являла собою премікроРНК у вигляді шпильки. Це був переломний момент у молекулярній біології, оскільки він ознаменував відкриття мікроРНК, хоча сам термін з'явився майже десять років потому.

Тим часом Гері Равкан, який працював у власній лабораторії в Гарварді, клонував ген *lin-14* [2] і показав, що регуляція його експресії відбувається не на рівні зчитування інформації з ДНК і синтезу мРНК (транскрипції), а після неї, тобто на рівні зчитування інформації з мРНК і синтезу протеїну (трансляції). Крім того, він визначив повторювані послідовності в межах ділянки 3'UTR мРНК *lin-14*, на які була націлена дія *lin-4*.

Навіть працюючи в різних лабораторіях, Амброс і Равкан продовжували регулярно спіл-

куватися, вони часто обговорювали результати досліджень телефоном пізно ввечері або вночі, адже Амброс рідко спав у цей час, доглядаючи за новонародженим сином. Увечері 11 червня 1992 р. Амброс і Равкан обмінялися даними про послідовності генів *lin-4* і *lin-14* і на свій великий подив виявили, що коротка РНК *lin-4* і кілька фрагментів у ділянці 3'UTR РНК *lin-14* були частково комплементарними. Це свідчило на користь того, що *lin-4* пригнічує *lin-14* шляхом зв'язування РНК *lin-4* з РНК *lin-14*. Помітивши це, Равкан буквально кричав у телефонну трубку, раз за разом повторюючи Амбросу: «Ти це бачиш?!». Вони обидва миттєво зрозуміли, що відкрили щось справді важливе.

Додаткові експерименти лише підтвердили, що справді відкрито новий тип регуляторних РНК і невідомий досі механізм регулювання експресії генів. У 1993 р. в журналі «Cell» одночасно було опубліковано дві визначні статті: статтю Амброса і його колег Розалінди Лі та Ронди Фейнбаум про те, що регуляторним продуктом *lin-4* є крихітна нитка РНК [3], та статтю Равкана про механізм, завдяки якому *lin-4* регулює *lin-14* [4]. Однак наукова спільнота зустріла ці публікації цілковитим мовчанням. Річ у тім, що ген *lin-4* був наявний лише у червів роду *Caenorhabditis*. Тому відкритий Амбросом і Равканом новий механізм регулювання генів вважали особливим випадком, цікавим винятком, притаманним лише кільком видам червів.

У 1998 р. Ендрю Фаєр (Andrew Fire) і Крейг Мелло (Craig Mello) відкрили коротку РНК іншого типу — малу інтерферуваль-

ну РНК (міРНК, або іРНК) та явище РНК-інтерференції, при якому у тварин і рослин дволанцюгова іРНК здатна пригнічувати специфічну мРНК [5], наприклад вірусну, захищаючи організм від інфекції. Відкриття РНК-інтерференції відзначено Нобелівською премією з фізіології або медицини у 2006 р. Цікаво, що Крейг Мелло був учнем Віктора Амброса, і саме через цю Нобелівську премію Амброс не вірив, що сам коли-небудь її отримає. Слід додати, що значний внесок у розуміння деталей механізму дії іРНК зробив також колега Фаєра і Крейга — Томас Тушль (Thomas Tuschl). У 1999 р. в лабораторії Девіда Болкомба (David Baulcombe) у рослин виявили іРНК, подібну до мікроРНК за розміром і механізмом дії [6]. Спільними зусиллями лабораторії Мелло і Равкана показали, що до механізмів дії обох типів РНК залучено одні й ті самі компоненти, зокрема протеїни Dicer і Argonaute [7].

У 1997 р. лабораторія Амброса виявила, що lin-4 регулює інший ген *C. elegans* — lin-28 [8], а у 2000 р. Равкан оголосив про відкриття у *C. elegans* другої мікроРНК — let-7, яка регулювала розвиток від пізньої личинкової стадії до дорослої особини [9]. Виявилось, що let-7 кодує коротку 21-нуклеотидну РНК, комплементарну до ділянок 3'UTR цілої низки важливих для розвитку генів, зокрема lin-14, lin-28, lin-41 та ін. Для перевірки геномів інших видів на наявність let-7 Равкан та його докторантка Емі Пасквінеллі (Amy Pasquinelli) просили дослідників у всьому світі присилати їм зразки РНК різних тварин: морських їжаків, дощових черв'яків, плодових мушок, мишей тощо. Неймовірно, але ген let-7, на відміну від let-4, був присутній у геномах усіх білатеральних тварин, навіть тих, що не мають личинкової стадії, зокрема й у людини [10]. Це означало, що РНК let-7 існувала мільйони років тому і що вона виконує в організмі важливу функцію, оскільки не зникла в процесі тривалої еволюції видів. Амброс, прочитавши статтю Равкана, був надзвичайно вражений: він зрозумів, що цих регуляторних РНК має бути набагато більше, і в ту мить відчув, що його життя докорінно змінюється.

Надалі лабораторія Равкана виявила багато нових мікроРНК у черв'як *C. elegans* і в нейронах ссавців, а також з'ясувала, що у черв'як інсуліноподібний сигнальний шлях контролює довголіття та метаболізм (здатність впадати в сплячку, накопичувати жир). Інші вчені виявили, що мутації в певних генах, зокрема age-1 і daf-2, зупиняють програму розвитку, але збільшують тривалість життя черв'як [11, 12]. Лабораторія Равкана використала повногеномні бібліотеки РНК та ідентифікувала гени, які регулюють старіння й метаболізм. Ними виявилися ген інсуліноподібного рецептора та ген фосфатидилінозитолкінази, що з'єднується з продуктом гена daf-16 — фактором транскрипції Forkhead [13]. Цікаво, що у людини гомологи цих генів також беруть участь у регулюванні старіння, а людський аналог daf-16 — фактор транскрипції FOXO регулюється інсуліном, що робить ці дослідження важливими для розроблення нових ліків проти діабету. Крім того, Равкан припускає, що за допомогою інсуліну можна регулювати процеси старіння і що секрет довголіття полягає зовсім не в обмеженні калорійності харчування, як раніше показали відомі експерименти на мишах [14].

Слід зазначити, що у 2012 р. Равкан зробив внесок і у сферу імунології, опублікувавши в журналі «Cell» статтю, в якій описав оригінальний механізм нагляду системи іРНК за вродженим імунітетом у тварин. Цей механізм ґрунтувався на моніторингу основних клітинних функцій хазяїна, що часто порушуються під впливом мікробних токсинів під час інфекції [15].

Відкриття мікроРНК, зроблене Амбросом і Равканом у 1993 р., надалі спричинило зростання цікавості дослідників до цієї тематики, і зараз завдяки вдосконаленню технологій секвенування геному вже ідентифіковано тисячі мікроРНК, детально з'ясовано механізм їх утворення та спосіб доставлення до мРНК-мішеней. Виявилось, що мікроРНК можуть не лише пригнічувати синтез протеїну, а й призводити до деградації мРНК і що, крім клітинної цитоплазми, вони присутні також у біологічних рідини у вигляді екзосом, які містять всередині стабільні комплекси мікроРНК з протеїном

Argonaute або ліпопротеїном високої щільності. Також стало відомо, що у тварин, на відміну від рослин, нуклеотидна послідовність мікроРНК не повністю комплементарна послідовності мРНК-мішені, а отже, мікроРНК можуть інгібувати трансляцію кількох різних мРНК, що містять схожі послідовності. Завдяки цьому у тварин є складні регуляторні мережі, в яких одна мікроРНК може регулювати кілька різних мРНК, і навпаки, одна мРНК може зазнавати впливу кількох мікроРНК [16].

Наразі у людини ідентифіковано близько 2 тис. мікроРНК, мішенями яких є щонайменше третина генів геному. У базі даних miRBase зібрано інформацію про майже 50 тис. мікроРНК з 300 організмів⁸, а база даних відкритого доступу Rfam⁹ містить інформацію про 4178 сімейств РНК-послідовностей структурних РНК, в тому числі й нкРНК. Було виявлено, що гени мікроРНК є в ранніх багатоплідних губок, рослин, двох одноклітинних видів еукаріотів і навіть у вірусів [17]. Припускають, що гени мікроРНК могли існувати у спільного предка рослин і тварин ще 1 млрд років тому, або ж вони могли кілька разів виникати впродовж еволюції, зокрема у багатоклітинних тварин, що з'явилися близько 600 млн років тому [18]. Еволюція складніших організмів потребувала появи більш складної і водночас надійної системи регулювання експресії генів. Цікаво, що найбільш еволюційно консервативні гени мікроРНК, які є спільними для білатеральних організмів, функціонують на ранніх стадіях ембріонального розвитку, тоді як гени мікроРНК, які з'явилися у ссавців, функціонують на пізніх стадіях ембріонального розвитку, а видоспецифічні гени мікроРНК зазвичай відіграють роль у функціонуванні клітин різних типів у дорослому організмі [19].

Наявність в еволюційно молодих видів генів мікроРНК, які виникли дуже давно, свідчить про те, що мікроРНК відіграють ключову роль у життєво важливих процесах. Це підтвердили й результати експериментів з видалення генів,

необхідних для утворення мікроРНК [20]. Відомо, що видалення гена Dicer1, необхідного для процесингу премікроРНК у цитоплазмі, впливає на різні клітини та системи органів, зокрема призводить до зупинки диференціювання В-лімфоцитів на стадії про-В-клітин [21]; спричиняє зміни морфології та загибель нейронів, дегенерацію мозочка і порушення рухів, мікроцефалію ембріона та постнатальну смерть. Мутація навіть в одному гені Dicer1 у людини викликає рідкісний спадковий розлад, що проявляється у схильності до мутацій і в появі в дитячому віці пухлин різних органів. Мутації в самих мікроРНК рідко ведуть до захворювань, однак в окремих випадках можуть спричинити прогресуючу втрату слуху, вроджені порушення будови скелета та рідкісне захворювання очей — синдром EDICT (із гіпоплазією райдужки, ендотеліальною дистрофією та вродженою катарактою).

Аномальна експресія мікроРНК пов'язана з різноманітними захворюваннями людини, такими як рак, діабет, шизофренія, вірусні інфекції, метаболічні, серцево-судинні, неврологічні та нейродегенеративні захворювання, а також хвороби, пов'язані зі старінням. Так, у ракових клітинах порушення у функціонуванні мікроРНК виникають через аномальний контроль транскрипції, епігенетичні зміни та дефекти біогенезу мікроРНК [22].

Сироваткові екзосомальні мікроРНК можуть слугувати біомаркерами деяких захворювань: раку, енцефаліту, депресії, діабету тощо. Наприклад, мікроРНК miR-373 і miR-520c є біомаркерами метастатичного потенціалу раку молочної залози та необхідності проведення більш агресивного лікування [23]. Порушення рівня експресії деяких мікроРНК сигналізує про ризик виникнення діабету I або II типу за кілька років до появи захворювання. МікроРНК можна використовувати не лише для діагностики, а й для дослідження зв'язку між захворюваннями, зокрема було встановлено зв'язок між мігренню та депресією на основі філогенетичного аналізу їхніх мікроРНК-біомаркерів. Тому зараз активно розробляють методи виявлення мікроРНК, створюють мікрочипи для інноваційних мі-

⁸ miRBase. <https://www.mirbase.org>

⁹ Rfam 15.0. <https://rfam.org>

кроРНК-біосенсорів на основі зв'язування мікроРНК з нуклеїновими кислотами [22].

Є припущення, що мікроРНК, яка походить з організму одного виду, може впливати на експресію генів іншого виду. Так, у 2016 р. гарвардські вчені описали механізм формування мікрофлори кишківника завдяки потраплянню фекальних мікроРНК, які виділяються епітелієм, всередину бактерій, де вони регулюють бактеріальні гени [16]. Також існують відомості про виявлення мікроРНК рослин в організмі різних тварин, які отримують їх з їжею. Зокрема, мікроРНК-2911 жимолості, що націлена на широкий спектр вірусів грипу А, є першим ідентифікованим активним компонентом терапевтичних засобів традиційної китайської медицини. Це відкриває нові можливості для розроблення ліків на основі природних або синтетичних мікроРНК, однак дискусія щодо можливості регулювання генів за допомогою отриманих перорально мікроРНК рослин триває вже майже десятиліття, і поки що не проглядається її швидкого завершення [22].

Вкрай перспективною видається можливість використання мікроРНК при захворюваннях серця. Відомо, що при ішемії серця, стенокардії, інфаркті міокарда постраждали кардіоміоцити майже не відновлюються. В Токійському приватному університеті Кейо було показано, що мікроРНК miR-17-92 є активними регуляторами проліферації кардіоміоцитів у разі їх пошкодження. Введення тваринам miR-19a/19b при експериментальному інфаркті міокарда приводило як до протекції, так і до швидкого відновлення кардіоміоцитів при їхньому пошкодженні [23].

Значні зусилля вчених спрямовано на створення протиракової терапії на основі мікроРНК. Є мікроРНК, які функціонують як пухлинні супресори, і зниження їх рівня може сприяти розвитку раку, а є такі, що діють як онкогени, надмірна експресія яких також сприяє пухлинногенезу. Тому терапевтичні засоби на основі мікроРНК поділяють на мікроРНК-міміки, які відновлюють знижений рівень мікроРНК до нормального, та антимікроРНК, які інгібують надмірно підвищений рівень мікроРНК.

Останній різновид являє собою одноланцюгові олігонуклеотиди, які зв'язуються з комплементарною послідовністю мікроРНК і порушують її функціонування та/або процесинг [22]. Американська компанія Asuragen розробляє синтетичні версії кількох ключових мікроРНК, що діють як пухлинні супресори [24].

Першим терапевтичним препаратом на основі нкРНК, який було схвалено Управлінням з харчових продуктів і ліків США (FDA) у 1998 р., був Fomivirsen/Vitravene (розроблений Isis Pharmaceuticals, США) для лікування цитомегаловірусного ретиніту в пацієнтів з ослабленим імунітетом. Препарат являв собою антисмисловий олігонуклеотид (ASO), що зв'язувався з комплементарною послідовністю мРНК і пригнічував реплікацію цитомегаловірусу людини. З того часу схвалення FDA отримали з десятків препаратів на основі ASO проти різних генетичних розладів, і багато подібних препаратів зараз перебувають на стадії схвалення або тестування. І лише через 20 років, у 2018 р. вперше було схвалено препарат на основі іншого типу нкРНК, а саме дволанцюгової іРНК, — Patisiran/Onpattro (Alnylam Pharmaceuticals, США) проти рідкісного спадкового захворювання — амілоїдної полінейропатії. Принцип його дії полягає у взаємодії іРНК з мРНК транскриптину та пригніченні синтезу цього протеїну шляхом РНК-інтерференції. Протягом останніх років було затверджено ще 5 препаратів цього типу, зокрема: Volanesorsen/Waylivra для зниження рівня тригліцеридів і запобігання розвитку панкреатиту (2019); Inclisiran/Leqvio для зниження рівня холестерину і ліпопротеїнів низької щільності з метою лікування серцево-судинних захворювань (2020); Nedosiran/Rivfloza для зниження рівня оксалату в сечі при лікуванні первинної гіпероксалурії (2023) тощо. Багато засобів на основі різних типів РНК проходять клінічні випробування. На ранніх стадіях випробувань довели свою ефективність препарати на основі похідних мікроРНК для лікування злоякісної мезотеліоми та гепатиту С¹⁰.

¹⁰ ncRNA therapy. Wikipedia. <http://surl.li/tmmmb1>

МікроРНК колись вважали «сміттєвим» матеріалом геному, оскільки вони не продукують протеїнів. Виявилося, що одна мікроРНК може знизити рівні сотень протеїнів, перешкоджаючи їх трансляції, але незначно, менше ніж удвічі. Водночас мікроРНК let-7b може знизити аж у 4 рази виробництво протеїну Dicer, який бере участь в утворенні всіх мікроРНК та іРНК. У такий спосіб let-7b прямо чи опосередковано контролює експресію тисяч генів. Отже, мікроРНК є регуляторами, які тонко налаштовують експресію протеїнів у системі складних взаємозв'язків. На сьогодні саме складність мережових взаємозв'язків між мікроРНК та цільовими мРНК є головною проблемою на шляху до практичного застосування мікроРНК у терапії, оскільки неможливо передбачити та повністю контролювати всі ефекти такого терапевтичного втручання [25].

Для розв'язання проблем, пов'язаних з практичним використанням мікроРНК для діагностики та лікування захворювань, розробляють два основних підходи. Перший підхід полягає у хімічній модифікації РНК або створенні синтетичних олігомерів, які її імітують. Це забезпечує підвищену стабільність молекули, а також ефективніший процес доставки та поглинання клітинами *in vivo*. Наприклад, створено морфоліномікроРНК – синтетичний нейтрально заряджений олігомер, стійкий до ензиматичного розкладання, основа якого складається з морфолінових кілець, з'єднаних фосфородіамідатними зв'язками [26]. Іншим прикладом є похідне антимікроРНК-92a з фотолабільними захисними групами, яке активується світлом при внутрішньошкірному введенні без істотного впливу на експресію мікроРНК-92a в інших органах і поліпшує загоєння ран у мишей з діабетом [27]. Другий підхід спрямований на розроблення наноматеріалів, здатних підвищити ефективність діагностичних систем і терапевтичних препаратів, націлених на мікроРНК. Так, розробляють нанотехнології з використанням неорганічних наночастинок, наночастинок на основі вуглецю та масивів нанопор для створення інноваційних платформ виявлення з високими показниками точності,

швидкості та ефективності аналізу мікроРНК, а нанотехнології з використанням неорганічних, полімерних, ліпідних наночастинок і наноматеріалів на основі вуглецю здатні забезпечити лікам, націленим на мікроРНК, ефективніше доставлення, повільніше розкладання та специфічне вивільнення в певних тканинах або клітинах. Зазвичай для подолання нестабільності терапевтичних одноланцюгових мікроРНК та іРНК їх перетворюють на дволанцюгові, а для адресного доставлення в певні органи чи клітини використовують ліпідні наночастинки, здатні зв'язуватися з рецепторами на поверхні клітин-мішеней [22].

Нещодавні досягнення в технологіях секвенування дозволили провести глибший геномний і транскриптомний аналіз, який показав, що у людини транскрибується 85 % геному, причому більшість РНК-транскриптів не кодують протеїни. Є велика кількість різних типів нкРНК, і кожний з них виконує певні функції. Всі нкРНК поділяють на малі, що мають довжину менш ніж 200 пар нуклеотидів, і на довгі – з більшою довжиною. До малих нкРНК відносять мікроРНК (miRNA), малі інтерферувальні РНК (siRNA), РНК, що взаємодіють з протеїнами Piwi (piRNA), малі ядерні РНК (snRNA), малі ядерцеві РНК (snoRNA), транспортні РНК (tRNA) та інші короткі РНК. Серед довгих нкРНК розрізняють такі різновиди, як довгі міжгенні нкРНК (lincRNA), кільцеві (circRNA), лінійні, та інтронні нкРНК.

Вважається, що мікроРНК у людини регулюють трансляцію більш як 60 % генів, що кодують протеїни. Малі ядерні РНК завжди перебувають у комплексі з малими ядерними рибонуклеопротеїнами (snRNP) і необхідні для процесингу попередника мРНК та регулювання транскрипції. Малі ядерцеві РНК є компонентами малих ядерцевих рибонуклеопротеїнів (snoRNP), які відповідають за дозрівання і специфічну нуклеотидну модифікацію рибосомної РНК. РНК, що взаємодіють з протеїнами Piwi, регулюють експресію транспозонів (генів, що «стрибають»), відіграють певну роль в утворенні статевих клітин і запобігають транскрипції в них генів. Кільцеві РНК є важливими для ре-

гулювання транскрипції та альтернативного сплайсингу генів, з яких їх було отримано, а також вони можуть зв'язувати мікроРНК, перешкоджаючи їх взаємодії з мРНК-мішенями. Транспортні РНК, крім своєї основної функції з транспортування амінокислот для синтезу протеїнів, можуть зв'язуватися з каспазами та пригнічувати апоптоз («програмовану» смерть клітини), що відіграє певну роль у розвитку раку. Припускають, що подібна роль притаманна також і нещодавно відкритим фрагментам, що походять від тРНК (tRF), які здатні взаємодіяти з іншими РНК¹¹. У геномі людини закодовано понад 8 тис. довгих нкРНК, які реалізують різні механізми регуляції генів, однак функція більшості з них усе ще невідома. Як правило, порушення регуляції цих РНК впливає на такі клітинні функції, як клітинна проліферація, стійкість до апоптозу, індукція ангиогенезу, стимуляція метастазування та уникнення пухлинних супресорів.

За допомогою деяких типів нкРНК можна пригнічувати певні гени, але їх значно важче активувати. Компанія Орко Health розробила і зараз просуває в клінічну практику технологію специфічної активації генів шляхом антисмислового націлювання природних антисмислових довгих нкРНК (antagoNATs) для лікування рідкісних генетичних захворювань, зокрема синдрому Драве — тяжкої міоклонічної епілепсії дитинства. Глибоке розуміння біологічного значення та функціонування нкРНК потребує проведення додаткових досліджень, які можуть привести до відкриття невідомих механізмів дії. Крім того, мініатюризація пристроїв для секвенування відкриває шлях до створення портативних пристроїв RNA-seq, які здатні швидко аналізувати мікроРНК та довгі нкРНК у зразках крові або отриманих за допомогою біопсії тканин пацієнтів і в такий спосіб наблизити епоху точної, персоналізованої оцінки стану здоров'я пацієнтів. У майбутньому, з появою нових знань щодо функціонування та взаємодії різних типів нкРНК, розробленням лікарських препаратів для модуляції їхньої дії,

¹¹ Wan Y., Chatterjee K. RNA biochemistry. *Encyclopedia Britannica*. 2024. <http://surl.li/ulgklr>

а також інших технологій, терапія на основі нкРНК може стати важливою стратегією охорони здоров'я [28].

МікроРНК є найбільш дослідженим класом малих нкРНК, однак їх біологічне значення досі залишається загадкою. З одного боку, вплив мікроРНК на експресію протеїнів є незначним, а відсутність окремих мікроРНК, як правило, не викликає негативних наслідків через дублювання їхніх функцій у складних мережах. З іншого боку, ці молекули збереглися протягом мільйонів років еволюції як щось надзвичайно важливе. Припускають, що мікроРНК відіграють вирішальну роль у програмному зсуві сигнального контролю, який відбувається в середині життя і призводить до зниження клітинної активності, старіння та підвищення ризику виникнення вікових захворювань, таких як серцево-судинні захворювання, остеопороз, хвороба Альцгеймера тощо. Так, у пацієнтів зі спорадичною хворобою Альцгеймера виявили активацію трьох мікроРНК, що беруть участь у регуляції клітинного циклу. Крім того, мікроРНК вважаються позитивними та негативними регуляторами росту, розвитку, функції та чутливості серця до стресу [24]. Гері Равкан вважає, що мікроРНК можуть регулювати широкий спектр реакцій на стрес, які не проявляються в лабораторних умовах, але є надзвичайно важливими для виживання організму в дикій природі.

На церемонії вручення премії Грубера з генетики у 2014 р., приблизно через 20 років після відкриття мікроРНК, Гері Равкан сказав: «У 1993 р. у цій галузі було лише два послання на статті — Віктора і мою. Сьогодні він має майже 22 тис. послань». Слід додати, що у 2024 р., ще через 10 років, послань у Віктора Амброса стало вдвічі більше — майже 45 тис.¹², що наочно демонструє, як зростає в геометричній прогресії цікавість вчених до вивчення мікроРНК. Дійсно, новаторські дослідження Віктора Амброса та Гері Равкана не лише допомогли революціонізувати наше розуміння регуляції генів, а й відіграли головну роль у популяризації вивчення нкРНК, результати

¹² Scopus. Ambros, Victor R. <http://surl.li/egrcek>

якого мають перспективу практичного застосування у діагностиці та лікуванні захворювань людини.

Складається враження, що «світ» нкРНК і регуляції геному в цілому є складнішим, ніж ми можемо собі це уявити зараз, і ймовірно, що головні відкриття в цій галузі нас чекають попереду. Колишній президент Каліфорнійського технологічного інституту та нобелівський лауреат з фізіології або медицини 1975 р. Девід Балтімор влучно висловився, коментуючи у 2008 р. звільнення Віктора Амброса з

Гарвардського університету за дослідження мікроРНК: «Вони втратили майбутнього лауреата Нобелівської премії тому, що просто не побачили в ньому потенціалу, який він мав... Адже природа основоположного відкриття полягає в тому, що воно є основоположним у ретроспективі. Ви не можете знати цього заздалегідь»¹³.

¹³ Cooney E. UMass scientist Ambros wins Lasker Award. *Telegram & Gazette*. September 14, 2008. <http://surl.li/hyejqm>

REFERENCES

1. Ambros V., Horvitz H.R. Heterochronic mutants of the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Science*. 1984. **226**(4673): 409–416. <https://doi.org/10.1126/science.6494891>
2. Ruvkun G., Ambros V., Coulson A., Waterston R., Sulston J., Horvitz H.R. Molecular genetics of the *Caenorhabditis elegans* heterochronic gene *lin-14*. *Genetics*. 1989. **121**(3): 501–516. <https://doi.org/10.1093/genetics/121.3.501>
3. Lee R.C., Feinbaum R.L., Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993. **75**(5): 843–854. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90529-y](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90529-y)
4. 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**(5): 855–862. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90530-4](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90530-4)
5. Fire A., Xu S., Montgomery M.K., Kostas S.A., Driver S.E., Mello C.C. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 1998. **391**(6669): 806–811. <https://doi.org/10.1038/35888>
6. Hamilton A.J., Baulcombe D.C. A species of small antisense RNA in posttranscriptional gene silencing in plants. *Science*. 1999. **286**(5441): 950–952. <https://doi.org/10.1126/science.286.5441.950>
7. Grishok A., Pasquinelli A.E., Conte D., Li N., Parrish S., Ha I., Baillie D.L., Fire A., Ruvkun G., Mello C.C. Genes and mechanisms related to RNA interference regulate expression of the small temporal RNAs that control *C. elegans* developmental timing. *Cell*. 2001. **106**(1): 23–34. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00431-7](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00431-7)
8. Moss E.G., Lee R.C., Ambros V. The cold shock domain protein LIN-28 controls developmental timing in *C. elegans* and is regulated by the *lin-4* RNA. *Cell*. 1997. **88**(5): 637–646. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81906-6](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81906-6)
9. Reinhart B.J., Slack F.J., Basson M., Pasquinelli A.E., Bettinger J.C., Rougvie A.E., Horvitz H.R., Ruvkun G. The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 2000. **403**(6772): 901–906. <https://doi.org/10.1038/35002607>
10. Pasquinelli A.E., Reinhart B.J., Slack F., Martindale M.Q., Kuroda M.I., Maller B., Hayward D.C., Ball E.E., Denigan B., Müller P., Spring J., Srinivasan A., Fishman M., Finnerty J., Corbo J., Levine M., Leahy P., Davidson E., Ruvkun G. Conservation of the sequence and temporal expression of *let-7* heterochronic regulatory RNA. *Nature*. 2000. **408**(6808): 86–89. <https://doi.org/10.1038/35040556>
11. Klass M., Hirsh D. Non-ageing developmental variant of *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 1976. **260**(5551): 523–525. <https://doi.org/10.1038/260523a0>
12. Kenyon C., Chang J., Gensch E., Rudner A., Tabtiang R. A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature*. 1993. **366**(6454): 461–464. <https://doi.org/10.1038/366461a0>
13. Lee S.S., Kennedy S., Tolonen A.C., Ruvkun G. DAF-16 target genes that control *C. elegans* life-span and metabolism. *Science*. 2003. **300**(5619): 644–647. <https://doi.org/10.1126/science.1083614>
14. Nair P. Profile of Gary Ruvkun. *PNAS*. 2011. **108**(37): 15043–15045. <https://doi.org/10.1073/pnas.1111960108>
15. Melo J.A., Ruvkun G. Inactivation of conserved *C. elegans* genes engages pathogen- and xenobiotic-associated defenses. *Cell*. 2012. **149**(2): 452–466. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.050>
16. Liu S., da Cunha A.P., Rezende R.M., Cialic R., Wei Z., Bry L., Comstock L.E., Gandhi R., Weiner H.L. The host shapes the gut microbiota via fecal microRNA. *Cell Host Microbe*. 2016. **19**(1): 32–43. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.12.005>

17. Pfeffer S., Zavolan M., Grässer F.A., Chien M., Russo J.J., Ju J., John B., Enright A.J., Marks D., Sander C., Tuschl T. Identification of virus-encoded microRNAs. *Science*. 2004. **304**(5671): 734–736. <https://doi.org/10.1126/science.1096781>
18. Moran Y., Agron M., Praher D., Technau U. The evolutionary origin of plant and animal microRNAs. *Nat. Ecol. Evol.* 2017. **1**(3): 27. <https://doi.org/10.1038/s41559-016-0027>
19. DeVeale B., Swindlehurst-Chan J., Billewicz R. The roles of microRNAs in mouse development. *Nat. Rev. Genet.* 2021. **22**(5): 307–323. <https://doi.org/10.1038/s41576-020-00309-5>
20. Bernstein E., Kim S.Y., Carmell M.A., Murchison E.P., Alcorn H., Li M.Z., Mills A.A., Elledge S.J., Anderson K.V., Hannon G.J. Dicer is essential for mouse development. *Nat. Genet.* 2003. **35**(3): 215–217. <https://doi.org/10.1038/ng1253>
21. Koralov S.B., Muljo S.A., Galler G.R., Krek A., Chakraborty T., Kanellopoulou C., Jensen K., Cobb B.S., Merken-schlager M., Rajewsky N., Rajewsky K. Dicer ablation affects antibody diversity and cell survival in the B lympho-cyte lineage. *Cell*. 2008. **132**(5): 860–874. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.02.020>
22. Wang H. A review of nanotechnology in microRNA detection and drug delivery. *Cells*. 2024. **13**(15): 1277. <https://doi.org/10.3390/cells13151277>
23. Gao F., Kataoka M., Liu N. et al. Therapeutic role of miR-19a/19b in cardiac regeneration and protection from myo-cardial infarction. *Nat. Commun.* 2019. **10**: 1802. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09530-1>
24. Glaser V. Tapping miRNA-regulated pathways. *Genetic Engineering & Biotechnology News*. 2008. **28**(5). <https://www.genengnews.com/insights/tapping-mirna-regulated-pathways/>
25. Check Hayden E. Thousands of proteins affected by miRNAs. *Nature*. 2008. **454**(7204): 562. <https://doi.org/10.1038/454562b>
26. Grillone K., Caridà G., Luciano F., Cordua A., Di Martino M.T., Tagliaferri P., Tassone P. A systematic review of non-coding RNA therapeutics in early clinical trials: a new perspective against cancer. *J. Transl. Med.* 2024. **22**(1): 731. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05554-4>
27. Lucas T., Schäfer F., Müller P., Eming S.A., Heckel A., Dimmeler S. Light-inducible anti-miR-92a as a therapeutic strategy to promote skin repair in healing-impaired diabetic mice. *Nat. Commun.* 2017. **8**: 15162. <https://doi.org/10.1038/ncomms15162>
28. Fang Y., Fullwood M.J. Roles, functions, and mechanisms of long non-coding RNAs in cancer. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2016. **14**(1): 42–54. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2015.09.006>

Svitlana I. Romaniuk

Palladin Institute of Biochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3900-6755>

Serhiy V. Komisarenko

Palladin Institute of Biochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3244-3194>

THE ROLE OF microRNAs IN POST-TRANSCRIPTIONAL GENE REGULATION, OR HOW SMALL WORMS CAUSED A BIG BREAKTHROUGH IN GENETICS

Nobel Prize in Physiology or Medicine for 2024

The Nobel Prize in Physiology or Medicine in 2024 was awarded to two American scientists: Victor Ambros, a professor at the University of Massachusetts Medical School in Worcester, and Gary Ruvkun, a molecular biologist at Massachusetts General Hospital and professor of genetics at Harvard Medical School in Boston, “for their discovery of microRNA and its role in post-transcriptional gene regulation”. As stated in the press release of the Nobel Committee, their ground-breaking discovery revealed a completely new vital regulatory mechanism used in cells to control gene activity. MicroRNAs have proven to be fundamentally important for the development and functioning of multicellular organisms, including the humans. It is now known that the human genome codes for over one thousand microRNAs. The discoveries by this year’s Nobel Laureates have revealed an entirely new dimension to our understanding of the regulation of gene activity.

Keywords: Nobel Prize in Physiology or Medicine 2024, Victor Ambros, Gary Ruvkun, microRNA, regulation of gene activity.

Cite this article: Romaniuk S.I., Komisarenko S.V. The role of microRNAs in post-transcriptional gene regulation, or how small worms caused a big breakthrough in genetics. *Visn. Nac. Akad. Nauk Ukr.* 2024. (12): 3–16.

<https://doi.org/10.15407/visn2024.12.003>