

Sylwia CIESIELSKA, Izabella ŚLĘZAK-PROCHAZKA, Patryk BIL, Joanna RZESZOWSKA-WOLNY
Politechnika Śląska

MIKRO RNA W REGULACJI STANU REDOKS W KOMÓRKACH NOWOTWOROWYCH

Streszczenie. Jednym z elementów ważnych w regulacji ekspresji genów jest regulacja na poziomie translacji i udział w niej mikro RNA (miRNA). MiRNA są to jednoniciowe cząsteczki złożone z 21-23 nukleotydów, które mogą regulować ekspresję genów poprzez degradację konkretnych transkryptów lub poprzez inhibicję ich translacji. MiRNA łączą się z jednym z białek Argonautów, tworząc kompleks wyciszający (RISC). Kompleks RISC wiąże się z regionami nieulegającymi translacji (3' UTR) w docelowych matrycowych RNA (mRNA) w celu zahamowania ich translacji lub indukcji ich degradacji [3,7]. MiRNA celują w mRNA przez komplementarne parowanie zasad, a kluczowym regionem dla interakcji miRNA-mRNA jest sekwencja „seed” - sekwencja heptameru znajdująca się głównie w pozycjach 2–7 końca 5' miRNA. Uważa się, że większość genów kodujących białka znajduje się pod kontrolą miRNA [2,5] oraz, że miRNA są zaangażowane w praktycznie wszystkie procesy biologiczne, w tym proliferację, różnicowanie i zaprogramowaną śmierć komórki. Ponadto miRNA zostały powiązane z wieloma stanami patologicznymi, w tym cukrzycą [6], chorobami sercowo-naczyniowymi, zaburzeniami autoimmunologicznymi i nowotworami [4].

Z zebranych danych dotyczących celowania w konkretne sekwencje mRNA przez dane miRNA, wynika, że miRNA odgrywają kluczową rolę w regulacji procesów neutralizacji reaktywnych form tlenu (RFT). Okazuje się, że poszczególne miRNA mogą hamować zarówno transkrypty genów związanych z produkcją, jak i neutralizacją RFT, co wskazuje na istnienie złożonych mechanizmów związanych z występowaniem pozytywnych i negatywnych pętli sprzężenia zwrotnego w zależności od stężenia RFT. Badania pokazują, że dodanie do systemu dodatkowych RFT (H_2O_2), powoduje zmiany w poziomach miRNA. Zmiany te wpływają na poziomy mRNA genów związanych z procesami neutralizacji, te z kolei przekładają się na poziom białek, a następnie poziom RFT. RFT i miRNA tworzą rodzaj błędnego koła, w którym są ze sobą ściśle powiązane i wzajemnie na siebie wpływają. Razem tworzą system pętli sprzężenia zwrotnego, które mogą zarządzać odpowiedzią komórek na warunki środowiskowe.

Podsumowując miRNA mogą bezpośrednio celować w geny związane z równowagą redoks. Pozornie paradoksalne zjawiska indukcji wzrostu poziomów miRNA, które celują i tłumią ekspresję genów kodujących enzymy, neutralizujące

RFT lub gdy to samo miRNA celuje w geny kodujące enzymy o przeciwnych funkcjach w systemie regulacji redoks, wskazuje na istnienie bardzo czułych, ściśle regulowanych i konserwatywnych mechanizmów, które umożliwiają komórkom przetrwanie pod wpływem przewlekłego stresu oksydacyjnego.

W powyższym opisie przedstawiono główne idee naszego artykułu [1] przyjęte do publikacji w International Journal of Molecular Sciences. To badanie było częściowo wspierane przez grant NCN 2019/35/N/ST6/04281.

LITERATURA

1. Ciesielska, S.; Slezak-Prochazka, I.; Bil, P.; Rzeszowska-Wolny, J. Micro RNAs in Regulation of Cellular Redox Homeostasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 6022.
2. Friedman, R.C.; Farh, K.K.H.; Burge, C.B.; Bartel, D.P. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res.* 2009, 19, 92–105.
3. Jonas, S.; Izaurralde, E. Towards a molecular understanding of microRNA-mediated gene silencing. *Nat. Rev. Genet.* 2015, 16, 421–433.
4. Kura, B.; Bacova, B.S.; Kalocayova, B.; Sykora, M.; Slezak, J. Oxidative stress-responsive microRNAs in heart injury. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 358.
5. Podralska, M.; Ciesielska, S.; Kluiver, J.; van den Berg, A.; Dzikiewicz-Krawczyk, A.; Slezak-Prochazka, I. Non-coding RNAs in cancer radiosensitivity: MicroRNAs and lncRNAs as regulators of radiation-induced signaling pathways. *Cancers* 2020, 12, 1–27.
6. Qadir, M.M.F.; Klein, D.; Álvarez-Cubela, S.; Domínguez-Bendala, J.; Pastori, R.L. The role of microRNAs in diabetes-related oxidative stress. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 5423.
7. Selbach, M.; Schwanhäusser, B.; Thierfelder, N.; Fang, Z.; Khanin, R.; Rajewsky, N. Widespread changes in protein synthesis induced by microRNAs. *Nature* 2008, 455, 58–63.