

Роль редагування РНК в нейронах

Кабарчук Вероніка Сергіївна, Музичка Микита Олександрович

студенти медичного факультету Волинського національного університету

e-mail: veronika.k2177@gmail.com,

grunwaldblow@gmail.com

Вступ. РНК-редагування — це посттранскрипційна модифікація, яка розширює функціональну різноманітність транскриптому. На відміну від альтернативного сплайсингу, який змінює структуру мРНК шляхом видалення інтронів, редагування безпосередньо модифікує нуклеотидну послідовність. Одним із найкраще вивчених типів редагування є конверсія аденозину (A) в інозин (I) за участю ферментів сімейства ADAR (аденозиндеамінази, що діють на РНК) [1, 2]. Оскільки інозин інтерпретується клітинними механізмами як гуанозин (G), A-to-I редагування може призводити до змін у кодуючих послідовностях, альтернативного сплайсингу або регуляції некодуючих РНК, таких як мікроРНК та довгі некодуючі РНК [2]. Окрім A-to-I редагування, існують інші типи, такі як C-to-U редагування, яке каталізується ферментами APOBEC (Apolipoprotein B mRNA Editing Enzyme Catalytic Polypeptide-like) [12].

ADAR ферменти мають два основні ізоформи: ADAR1 (наявний у ядрі та цитоплазмі, важливий для запобігання імунним відповідям) та ADAR2 (локалізований переважно в ядрі, критичний для редагування нейронних транскриптів) [1, 2].

Цей процес критично важливий для функціонування нервової системи, зокрема для запобігання кальцієвій токсичності, регуляції синаптичної пластичності та імунної відповіді. Дисфункція редагування пов'язана з нейродегенеративними захворюваннями (наприклад, БАС), психіатричними розладами та аутоімунними патологіями. Сучасні дослідження використовують методи високопродуктивного секвенування, одноклітинного аналізу та CRISPR-редагування для вивчення механізмів цих змін і розробки терапевтичних стратегій. У даному огляді систематизовано сучасні уявлення про роль редагування РНК у нейробиології та патологіях, а також перспективи його корекції.

Редагування РНК є одним із найважливіших механізмів посттранскрипційної регуляції генної експресії, що впливає на розвиток, функціонування та патологічні стани нервової системи. Останні дослідження демонструють його ключову роль у таких процесах, як: нейронна пластичність і синаптична передача (редагування субодиниці GluA2 рецептора AMPA запобігає кальцієвій токсичності та нейродегенерації), когнітивні функції та поведінка (дисрегуляція редагування рецепторів серотоніну пов'язана з депресією та суїцидальною поведінкою), нейродегенеративні захворювання (дефіцит ADAR2 при БАС, роль ADAR1 у запобіганні нейрозапаленню).

Сучасні технології (CRISPR-Cas13, одноклітинне секвенування) відкривають нові можливості для вивчення механізмів редагування РНК та розробки терапій. Оскільки багато неврологічних і психіатричних розладів залишаються недостатньо зрозумілими, дослідження редагування РНК може стати ключем до нових методів діагностики та лікування.

Таким чином, вивчення редагування РНК має не лише фундаментальне значення для розуміння молекулярних основ функціонування мозку, але й великий клінічний потенціал у боротьбі з тяжкими захворюваннями нервової системи.

Мета дослідження. Проаналізувати роль редагування РНК у фізіології та патології нервової системи, а також оцінити перспективи терапевтичного втручання. У роботі інтегровані дані з молекулярних, клінічних та біоінформатичних досліджень, що висвітлюють комплексний вплив редагування на нейробиологічні процеси.

Результати дослідження. Сучасні дослідження останніх років значно розширили наше розуміння ролі редагування РНК у функціонуванні нервової системи. Особливу увагу наукова спільнота приділяє A-to-I (аденозин-до-інозину) типу редагування, яке здійснюється сімейством ферментів ADAR. Цей процес представляє собою важливий механізм посттранскрипційної модифікації, що впливає на широкий спектр фізіологічних і патологічних процесів.

Нервова система особливо залежить від точної регуляції РНК-редагування через його вплив на нейронну пластичність і синаптичну передачу. Класичним прикладом є редагування мРНК субодиниці GluA2 рецептора AMPA, де заміна глутаміну (Q) на аргінін (R) у певному положенні зменшує кальцієву проникність рецептора. Миші з дефіцитом ADAR2, які не можуть редагувати GluA2, гинуть від епілептичних нападів, але їх можна врятувати, ввівши точкову мутацію, що імітує відредаговану форму [3].

Крім того, редагування впливає на серотонінергічну систему. Пре-мРНК рецептора 5-HT_{2C} містить сайти редагування, які модулюють його зв'язування з G-білком. Відредаговані ізоформи рецептора мають нижчу активність, і порушення цього процесу спостерігається у пацієнтів із депресією та суїцидальною поведінкою, де в префронтальній корі виявлено знижену активність редагування [4].

При БАС спостерігається глибоке зниження експресії ADAR2 у мотонейронах, що призводить до недостатнього редагування GluA2. В результаті рецептори AMPA залишаються високопроникними для кальцію, що сприяє ексайтотоксичності та дегенерації нейронів [5, 6]. Експерименти на мишах із моделлю БАС показали, що відновлення редагування GluA2 за допомогою генної терапії чи CRISPR-опосередкованих методів може покращити виживання нейронів [9].

Дисрегуляція РНК-редагування пов'язана з розладами аутистичного спектру, шизофренією та депресією. Наприклад, у пацієнтів із депресією зміни в редагуванні 5-HT_{2C} і GluA2 можуть порушувати баланс збудження та гальмування в мозку [4, 10].

ADAR1 відіграє ключову роль у запобіганні аутоімунним реакціям, пригнічуючи активацію сенсора нуклеїнових кислот ZBP1. Миші з дефіцитом ADAR1 розвивають фатальні запальні відповіді через спонтанну активацію інтерферонів, що вказує на важливість цього ферменту в підтримці імунної толерантності [7].

Традиційні методи генного редагування (наприклад, CRISPR-Cas9) діють на ДНК, але CRISPR-Cas13 дозволяє безпосередньо модифікувати РНК. Це відкриває можливості для корекції патологій, пов'язаних із порушенням редагуванням, без ризику незворотних мутацій у геномі [8]. Для терапії тестують ліпідні наночастинки, аденозин-асоційовані віруси та екзосоми, навантажені редагувальними комплексами [9].

Останні дослідження вказують на те, що активність редагування змінюється під час розвитку мозку. Наприклад, у корі головного мозку людини спостерігається динамічне редагування під час нейрогенезу, що впливає на диференціацію нейронів [10, 11]. Крім того, АРОВЕС3А-опосередковане редагування може сприяти нейронній різноманітності та когнітивним функціям [12].

Висновки. РНК-редагування є критично важливим механізмом регуляції функцій нервової системи, і його порушення лежать в основі багатьох нейродегенеративних, психіатричних та аутоімунних захворювань. Сучасні технології, такі як CRISPR-Cas13, відкривають нові можливості для терапії, дозволяючи точно корегувати патологічні зміни. Подальші дослідження динаміки редагування під час розвитку мозку та його ролі в нейронній пластичності можуть привести до нових стратегій лікування неврологічних розладів.

Список літератури

1. Bass, B. L. (2002). RNA editing by adenosine deaminases that act on RNA. *Annual Review of Biochemistry*, 71, 817-

- 846.
2. Nishikura, K. (2016). A-to-I editing of coding and non-coding RNAs by ADARs. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 17(2), 83-96.
 3. Higuchi, M. et al. (2000). Point mutation in an AMPA receptor gene rescues lethality in mice deficient in the RNA-editing enzyme ADAR2. *Nature*, 406(6791), 78-81.
 4. Gurevich, I. et al. (2002). Altered editing of serotonin 2C receptor pre-mRNA in the prefrontal cortex of depressed suicide victims. *Neuron*, 34(3), 349-356.
 5. Hideyama, T. et al. (2010). Profound downregulation of the RNA editing enzyme ADAR2 in ALS motor neurons. *Neurobiology of Disease*, 45(3), 1121-1128.
 6. Tan, M. H. et al. (2021). RNA editing in neurological disorders: A focus on AMPA receptor plasticity. *Cell Reports*, 34(13), 108888.
 7. Liddicoat, B. J. et al. (2021). ADAR1 prevents autoinflammation by suppressing spontaneous ZBP1 activation. *Nature*, 597(7876), 393-397.
 8. Cox, D. B. T. et al. (2017). RNA editing with CRISPR-Cas13. *Science*, 358(6366), 1019-1027.
 9. Zhang, Q. et al. (2023). CRISPR-mediated RNA editing with Cas13d rescues disease-associated phenotypes in ALS models. *Science Advances*, 9(12), eadf3777.
 10. Hwang, T. et al. (2020). Dynamic regulation of RNA editing in human brain development and disease. *Nature Neuroscience*, 23(9), 1150-1160.
 11. Roth, S. H. et al. (2022). Spatiotemporal resolution of RNA editing during cortical neurogenesis. *Neuron*, 110(4), 634-648.
 12. Khmesh, K. et al. (2023). APOBEC3A-driven RNA editing contributes to neuronal diversity and cognitive function. *Cell*, 186(5), 1023-1037.

ВПЛИВ ДЕПРЕСИВНИХ СТАНІВ НА НИРКОВИЙ ГОМЕОСТАЗ ТА РІВЕНЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ У ЩУРІВ ЗА РІЗНИХ МОДЕЛЕЙ ДЕПРЕСІЇ

Кандиба Григорій Андрійович

Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара, Дніпро, Україна

E-mail: moragar666@gmail.com

Дослідження зосереджено на вивченні впливу різних моделей депресії на функціональний стан нирок та рівень оксидативного стресу у щурів. У роботі проведено порівняльний аналіз змін нефрологічних параметрів при класичній депресії та контагіозній моделі з додатковим акцентом на статеві відмінності та ефект кофеїнового навантаження.

Актуальність дослідження пов'язана зі зростаючою поширеністю депресивних розладів серед населення України, особливо в умовах триваючої війни. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, депресія завдає значної шкоди здоров'ю, більшої ніж хронічні захворювання, такі як діабет і артрит. При цьому особливо важливим є не тільки психологічний аспект депресії, але й її соматичні прояви, зокрема вплив на функцію органів виділення, що залишається недостатньо вивченим.

Метою дослідження було визначення функціонального стану нирок і рівня оксидативного стресу у щурів різної статі при моделюванні депресії та контагіозної депресії, а також оцінка впливу кофеїнового навантаження на ці показники.

Дослідження проведено на 48 білих щурах лінії Wistar (200 ± 20 г), розподілених на 8 груп за статтю та типом впливу. Для моделювання депресії використовували метод хронічного непередбачуваного стресу протягом 5 тижнів. Контагіозну депресію створювали шляхом підсаджування інтактних щурів до тварин з модельованою депресією на 5 тижнів. Кофеїн вводили внутрішньошлунково (25 мг/кг на добу). У плазмі крові та гомогенаті нирок визначали: загальний білок, ТБК-активні продукти, а в зразках нирок додатково – рівень креатиніну та сечовини.

У результаті дослідження вперше виявлено статеві відмінності у біохімічних показниках функції нирок при різних моделях депресії: