

DOI 10.29254/2077-4214-2017-4-3-141-38-43

УДК: 796.015.6:612.1+575.113.1

Дроздовська С. Б., Поліщук А. О.

УЧАСТЬ ДОВГИХ НЕКОДУЮЧИХ РНК (lncRNA) У ФОРМУВАННІ ГІПЕРТРОФІЇ МІОКАРДУ ПРИ М'ЯЗОВІЙ ДІЯЛЬНОСТІ

Національний університет фізичного виховання і спорту України (м. Київ)

sdrozдовська@gmail.com

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконується згідно теми фундаментального дослідження Міністерства освіти і науки «Молекулярно-генетичні особливості адаптації серцево-судинної системи до інтенсивних фізичних навантажень» на 2017-2019 рр. (реєстраційний номер 0117U002383) та згідно теми 2.8 «Особливості соматичних, вісцеральних та сенсорних систем у кваліфікованих спортсменів на різних етапах підготовки» згідно плану НДР НУФВСУ на 2016-2020 роки.

Вступ. Не зважаючи на те, що фізична активність є одним з найбільш надійних засобів профілактики ряду серцево-судинних захворювань, а високий рівень фізичної активності строго асоційований зі зниженням частоти випадків цих захворювань, надмірні фізичні навантаження можуть бути фактором, що провокує їх розвиток. Крім того, у ризик їх розвитку вносять внесок генетичні фактори, що пояснюють гетерогенність впливу фізичних вправ на організм. Більшість фахівців зі спортивної медицини та кардіології збігаються у думці, що психоемоційні та надмірні фізичні навантаження у спортсменів, особливо у видах спорту із вимогами до витривалості, призводять до розвитку патологічної гіпертрофії міокарда з наступною дистрофією [1,2,3]. Незважаючи на це, відсутність єдиної концепції виникнення та алгоритму діагностики спричиняє труднощі її виявлення та чітких діагностичних підходів до лікування [4]. І хоча якісні та кількісні показники прояву гіпертрофії міокарду достатньо вивчені та класифіковані, до сих пір не вщухають дискусії про механізми формування гіпертрофії та можливість трансформації фізіологічної гіпертрофії у патологічну під впливом фізичних навантажень.

Цілком нещодавно було знайдено новий клас РНК – довгі некодуєчі РНК (lncRNA), пов'язаних з широкою низкою біологічних процесів у відповідь на фізичне навантаження, які можуть діяти на різних сходах генної експресії. Деякі автори продемонстрували у досліді важливу роль lncRNA у нормальному розвитку серця та при виникненні серцевих захворювань, зокрема показано, що деякі довгі некодуєчі РНК можуть виступати факторами серцевої гіпертрофії [15,12,30,31]. Дослідження рівня експресії їх у відповідь на фізичні навантаження дозволяють розкрити нові аспекти механізму регуляції адаптаційної відповіді серцево-судинної системи на фізичні навантаження. Експресія генів некодуєчих РНК може потенційним інформаційним маркером

перебігу адаптаційних процесів до фізичних навантажень.

Мета – встановити роль некодуєчих РНК в молекулярно-генетичних механізмах адаптаційних та патологічних процесів у міокарді при тривалих інтенсивних фізичних навантаженнях, для обґрунтування можливості створення методу оцінки схильності до розвитку патологічних та передпатологічних станів серця у спортсменів.

Ключовим фактором регуляції м'язового розвитку, гомеостазу та метаболізму є некодуєчі РНК (включно мікро- та довгі некодуєчі РНК). Не дивлячись на те, що їх біологічну роль почали вивчати не так давно, важливість їх участі у широкому діапазоні біологічних процесів вже є безсумнівною. Особливо важливою є їх участь у метаболічних процесах у скелетних м'язах, враховуючи, що вони займають найбільший відсоток маси тіла серед інших тканин [29]. Відхилення експресії некодуєчих РНК від норми асоційовані з різноманітними м'язовими захворюваннями, такими як м'язова дистрофія, кахексія, саркопенія.

Некодуєчі РНК традиційно поділяються за їх розміром на два великих класи: малі некодуєчі РНК (miRNA), та довгі некодуєчі РНК (lncRNA). МіРНК можуть регулювати різні аспекти функціонування міокарду, включаючи електричні сигнали, скорочення міокарду, ріст та морфогенез, регулюють розвиток серцевої гіпертрофії. МікроРНК (miRNAs, miRs) – це високо консервативні, некодуєчі РНК, які інгібують експресію генів-мішеней шляхом зв'язування з 3' нетранслючим регіоном (3' UTR) матричних РНК (mRNA) і придушують їх трансляцію чи прискорюють деградацію. МіРНК регулюють розвиток серця, гіпертрофію і ангиогенез [21]. МіРНК-1, -133a, -133b добре досліджені у серці і характеризуються зменшеною експресією при гіпертрофії та фізичних навантаженнях, спрямованих на розвиток витривалості [5,8]. Рівень міРНК-124 зменшується при навантаженнях силового характеру, що призводило до збільшення розміру міоцитів лівого шлуночка серця [26]. Фізичні вправи викликають підвищену регуляцію міРНК -29a, що призводить до зменшення рівня колагена I та III типу у лівому шлуночку серця [32]. МіРНК-222 є визнаним медіатором росту кардіоміоцитів під впливом фізичних навантажень, обумовленого її участю у захисті від зворотного ремоделювання та серцевої дисфункції [22].

Відкриття довгих некодуєчих РНК (lncRNA) – ще один доказ складних відносин між геномом та фізіологічною регуляцією функцій. Як і міРНК вони не ко-

дують протеїни, а регулюють процесінг інших РНК, а отже, як наслідок, впливають на експресію генів.

lncRNA – клас еволюційно консервативних молекул, що впливає на широкий спектр біологічних процесів. Це транскрипти довжиною більше ніж 200 нуклеотидів. У людини, за одними даними, ідентифіковано більше ніж 10 тисяч lncRNA [43], за іншими 16000 генів кодують більше ніж 28000 транскриптів [44]. Крім того, білок кодуючі гени також можуть продукувати транскрипційні варіанти, які втратили кодуючу властивість і входять до довгих некодуючих РНК. За деякими даними більш ніж 100000 генетичних локусів кодують lncRNA. Вони знаходяться і в ядрі, і в цитозолі, і можуть діяти на різних етапах експресії гена завдяки їх здатності формувати комплекси вторинних структур, що зв'язують різні молекули, такі як DNA, RNA та білки. Більшість lncRNA транскрибуються RNA полімеразою II типу і мають всі риси матричних RNA, такі як: 5'сар ділянку, полі А-фрагмент, сайти сплайсингу. Рівень транскрипції lncRNA є нижчим ніж mRNA [14].

Нещодавно було ідентифіковано велику кількість lncRNA, що транскрибуються з енхансерних регіонів, які зазвичай займаються p300/CBP RNA-полімеразою. Ці RNA можуть регулювати структуру хромосоми або механізм транскрипції через cis-trans – опосередкований механізм.

На сьогоднішній день існує декілька класифікацій lncRNA. В залежності від локалізації lncRNA поділяються на декілька типів: 1) міжгенні (lincRNAs); 2) інтронні; 3) перекриваючі змістовні ділянки на екзонах (sense-overlapping); 4) антисенс lncRNA. В залежності від механізму дії вони поділяються: 1) дія на транскрипційному рівні (cis-, trans-); 2) ловушка для білків (ізолюючи білки від сайтів дії); 3) спонж для miRNA; 4) ешафот для молекулярних комплексів і ядерних субдоменів (об'єднуючи субоднини протеїнів разом) [24,29].

Дія на транскрипційному рівні реалізується або через котранскрипційну взаємодію між виникаючою lncRNA і транскрипційним комплексом чи завдяки включенню таких комплексів як хроматин модифікуючі ензими, сайтів транскрипції, або у cis- або trans-. cis- положення сприяє здатності діяти на сусідні гени на тій же алелі, з якої вони транскрибуються. Цей тип lncRNA формує зворотну петлю для саморегуляції та регуляції сусідніх генів. Trans- lncRNA функціонують для таргетних генних локусів віддалених від тих генів, де вони транскрибуються [24].

Але не все у поглядах на функцію lncRNA однозначно. За результатами деяких дослідників у структурі lncRNA можуть бути заховані мікропептиди [6,7]. Так, наприклад, у складі lncRNA (LINC00948 у людини та AK009351 у мишей) було знайдено ділянку на якій транскрибується мікропептид міорегулін (MLN), що складається з 46 амінокислот. Він здатний інгібувати SERCA (мембранна помпа, що контролює розслаблення м'язів шляхом регуляції потраплення Ca^{2+} у саркоплазматичний ретикулум). Делеція MLN призводить до покращення кальцієвого обміну в скелетних м'язах та підвищення фізичної працездатності у мишей, що виявляється у збільшенні часу бігу тварин на тредмілі до виснаження [5].

Шляхом аналізу наукової літератури був виконаний пошук молекулярно-генетичних маркерів гіпертрофії міокарду. Маркери вибирали з огляду на їх доведену функціональну значущість та можливість їх детекції.

До цієї групи належать некодуючі РНК, прийнятність яких в нашому дослідженні ми оцінювали за наступними критеріями: наявність у плазмі крові, вплив на процеси розвитку гіпертрофії, на досліджену інформативність при м'язовій діяльності. Результати аналізу представлені у **таблиці**.

Ряд авторів продемонстрували у дослідях важливу роль lncRNA у нормальному розвитку серця та при виникненні серцевих захворювань [5,12,31]. Встановлено, що у розвитку гіпертрофії міокарду приймає участь така довга некодуюча РНК як фактор серцевої гіпертрофії (cardiac hypertrophy related factor, CHRF) [37].

Участь довгих некодуючих РНК у процесах розвитку серця підтверджується результатами дослідження, проведеного на серцях мишей у ембріональний період [41]. За 7 днів ембріонального розвитку експресія 1237 lncRNA змінилась більше ніж у 2 рази.

Фізичні тренування, спрямовані на розвиток витривалості, регулюють рівень у м'язах *PINK1* antisense RNA і таким чином, впливають на процеси спайсингу *PINK1*, метаболічного гена, пов'язаного із захворюванням Паркінсона [33].

Встановлено, що ген *LncMyoD* здатний контролювати проліферацію міобластів та впливати на регенерацію м'язів після пошкоджень [12]. Нокдаун *LncMyoD* перешкоджає міогенезу, придушуючи експресію генів у зрілих м'язових клітинах. Більше 1000 міжгенних lncRNA у м'язових клітинах лінії C2C12 приймають участь у формуванні м'язових волокон на рівні міотубів (myotube).

У енхансерному регіоні гена *MyoD* ідентифіковано дві lncRNA: ^{DRR}RNA (дистальний регуляторний регіон), ^{CE}RNA (core enhancer, головний енхансер). Вважається, що ^{CE}RNA (cis-) полегшує доступність хроматину та стимулює експресію гена, а ^{DRR}RNA функціонує в trans- і призводить до підвищення експресії міогеніну, ключового міогенного транскрипційного фактора [14].

Нещодавно було показано вплив на гіпертрофічне ремоделювання серця та прогресування серцевої недостатності MHRT (кластер антисенс транскриптів з локусу гена *Myh7*. MHRT – це РНК транскрипти, асоційовані з важким ланцюгом міозину (lncRNA Myheart) безпосередньо приєднується до Brg1, інгібуючи його хеліказну функцію [15]. Індукована експресія MHRT інгібує патологічне перетворення α -MHC у β -MHC, та захищає серце від недостатності. Щоб підтвердити роль MHRT в апоптозі серцевих клітин, викликаного H_2O_2 , заглушили ген MHRT за допомогою siRNA. Встановили, що нокдаун MHRT призвів до значно більшого числа апоптотичних клітин, що вказує на захисну функцію для кардіоміоцитів, і концентрація MHRT у плазмі може служити біомаркером для діагностики інфаркту міокарда у людей, які страждають на гострий інфаркт міокарда [40].

Таблиця.

Перелік довгих некодуючих РНК-кандидатів у молекулярно-генетичні маркери перебігу адаптаційних процесів до фізичних навантажень у міокарді

Назва	Повна назва	Механізм дії	Чи впливає на гени, що пов'язані з серцевою діяльністю	Чи було досліджено у людини	Чи впливає на гіпертрофію міокарда	Чи встановлено в плазмі крові	Чи досліджено при м'язовій діяльності	Посилання
CHRF	фактор серцевої гіпертрофії	Діє як ендегенна губка на miR-489	+	–	+ Підвищує рівень гіпертрофії міокарда	–	–	Wang K. 214
MHRT	Транскрипт РНК, асоційований з важким ланцюгом міозину	Регулює хроматинове ремоделювання і серцеву гіпертрофію, міжгенна, за механізмом-пастка	+	+	+	–	–	Han 2014
Chast	Транскрипт, асоційований зі серцевою гіпертрофією	Остеокласти, cis-regulation	+	+	+	–	–	Viereck 2016
LIPCAR	Довга, некодуюча, асоційована з серцем РНК	–	+	+	–	+	–	de Gonzalo-Calvo D, 2016
Chaer	Серцевий гіпертрофія асоційований епігенетичний регулятор			–	+		–	Matkovich, 2016 Wang, 2016
ROR		Спонж для miR	+	+	+		–	Jiang 2016
MIAT	міокардіальний інфаркт асоційований транскрипт	Спонж для miR	+	+	+	+	–	Yan 2015, Zhu, 2016
Malat1	Транскрипт, асоційований з метастазами аденокарциноми легень	Malat1 регулює міогенну диференціацію і м'язову регенерацію шляхом модуляції MyoD транскрипційної активності.	+	+	–	+	–	Michalk 2014, Vausort 2014, Tripathi, 2010
PINK1 antisense RNA						+	Змінюється під час тренування на витривалість	Nie M., 2015
H19		Негативний регулятор гіпертрофії	+	+	+	+		Tao 2016, Liu L., 2016
NRON	Блок некодуюча РНК		+	+		+		Xuan L., 2017

Два високопродуктивні дослідження послідовностей РНК виявили приблизно 15 lncRNAs в моделях серцевої гіпертрофії у мишей [19,25]. Серед них Chaer (серцевий гіпертрофія асоційований епігенетичний регулятор), який може інгібувати гістон H3 лізин 27 метилування в промоторному регіоні генів і залучати їх у процес гіпертрофії міокарду [38].

Довга некодуюча РНК ROR вносить внесок у розвиток серцевої гіпертрофії, діючи як спонж для miR-133 [16].

H19 захищає кардіоміоцити від гіпертрофії через miR-675 [20]. Рівень MIAT (міокардіальний інфаркт

асоційований транскрипт) значно збільшується під час гіпертрофії міокарду і діє як спонж для miR-150 [42]. Останньою було встановлено асоціацію з гіпертрофічним ремоделюванням кардіоміоцитів серцевого гіпертрофія-асоційованого транскрипту (CHAST) [35].

NRON і MHRT як біомаркери можуть запропонувати ряд переваг. Можуть бути легко виявлені у зразках крові (цільна кров, плазма та сироватка), або ж у кількісному відношенні високочутливими методами, такими як ПЛР в реальному часі. Зміни кількості NRON і MHRT в крові можуть відображати

зміни серцевої функції та структури під час розвитку патологічних станів захворювань серця [17,18]. NRON бере участь у генезисі та розвитку серцевої недостатності [15].

За допомогою простого аналізу крові на основі LIPCAR в популяційному дослідженні пацієнтів з добре контрольованим діабетом 2 типу, визначено, що LIPCAR може служити корисним раннім діагностичним інструментом для оцінки діастолічної функції ЛШ та ремоделювання [10].

У своїх дослідженнях Кумарсвами та його колеги показують, що пізній циркулюючий рівень lncRNA uc022bqs.1, який вони називали LIPCAR, пов'язаний з несприятливими наслідками після ІМ (розширення шлуночків) або при хронічній серцевій недостатності (серцево-судинна смертність) [18].

Враховуючи спостережувану асоціацію між параметрами діастолічної функції ЛШ та рівнями експресії LIPCAR, було висунуто гіпотезу, що циркулюючі рівні цих lncRNAs можуть бути потенційними біомаркерами діастолічного порушення функції ЛШ у пацієнтів з діабетом 2 типу, які показали більш високий рівень LIPCAR порівняно з пацієнтами з нормальною діастолічною функцією [11].

Висновки. Таким чином, схильність до розвитку гіпертрофії міокарда під впливом інтенсивних фізичних навантажень є генетично детермінованою

та залежить від рівня експресії lncRNAs. До важливих та найбільш вивчених lncRNA, що впливають на розвиток міокарду у процесі онтогенезу та адаптації до стресових факторів, в тому числі і до фізичних навантажень, належать: MIAT, NRON, MHRT, LIPCAR, CHRF, Chaer, ROR, H19, CHAST. Дослідження поліморфізмів генів цих lncRNAs та рівня експресії їх у відповідь на фізичні навантаження дозволяють розкрити нові аспекти механізму регуляції адаптаційної відповіді серцево-судинної системи на фізичні навантаження. Експресія генів некодуючих РНК є потенційним інформаційним маркером перебігу адаптаційних процесів до фізичних навантажень.

Перспективи подальших досліджень. Оскільки можливість потенційного застосування lncRNA лежить у використанні детекції їх рівня експресії як біомаркера розвитку патологічного процесу, подальші дослідження будуть спрямовані на виявлення асоціацій між рівнем lncRNA, ступенем гіпертрофії міокарду та функціональними показниками організму спортсменів. Які lncRNA з встановленого переліку приймають участь у формуванні гіпертрофії міокарду при м'язовій діяльності – це питання наступних досліджень.

Література

1. Bezuhla V.V. Kardiomiopatiya vnaslidok fizychnoho perevantazhennya / V.V. Bezuhla // Zhurnal klinichnykh ta eksperymental'nykh medychnykh doslidzhen'. – 2016. – 4 (2). – S. 226-236.
2. Belocerkovskij Z.B. Serdechnaja dejatel'nost' i funkcional'naja podgotovlennost' u sportsmenov (norma i atipichnye izmenenija v normal'nyh i izmenennyh uslovijah adaptacii k fizicheskim nagruzkam) / Z.B. Belocerkovskij, B.G. Ljubina. – M.: Sovetskij sport, 2012. – S. 548.
3. Gavrilova E.A. Stressornaja kardiomiopatiya u sportsmenov / E.A. Gavrilova // European researcher. – 2012. – T. 22, № 6-2. – S. 961-963.
4. Mihajljuk E.L. Sovremennye vzglyady na diagnostiku metabolicheskoy kardiomiopatii vsledstvie hronicheskogo fizicheskogo perenaprjazhenija organizma sportsmenov / E.L. Mihajljuk, V.V. Syvolap // Sportivnaja medicina. – 2014. – № 1. – S. 3-12.
5. Anderson D.M. A micropeptide encoded by a putative long noncoding RNA regulates muscle performance / D.M. Anderson, K.M. Anderson, C.L. Chang [et al.] // Cell. – 2015. – V. 160, 4. – P. 595-606.
6. Andrews S.J. Emerging evidence for functional peptides encoded by short open reading frames / S.J. Andrews, J.A. Rothnagel // Nat Rev Genet. – 2014. – V. 15. – P. 193-204.
7. Bazzini A.A. Identification of small ORFs in vertebrates using ribosome footprinting and evolutionary conservation / A.A. Bazzini, T.G. Johnstone, R. Christiano, S.D. Mackowiak, B. Obermayer, E.S. Fleming, C.E. Vejnar, M.T. Lee, N. Rajewsky, T.C. Walther [et al.] // EMBO J. – 2014. – V. 3, № 9. – P. 981-93.
8. Care A. MicroRNA-133 controls cardiac hypertrophy / A. Care, D. Catalucci, F. Felicetti, D. Bonci, A. Addario, P. Gallo, M.-L. Bang, P. Segnalini, Y. Gu, N.D. Dalton // Nat Med. – 2007. – V. 13. – P. 613-618.
9. Chen J.-F. The role of microRNA-1 and microRNA-133 in skeletal muscle proliferation and differentiation / J.-F. Chen, E.M. Mandel, J.M. Thomson, Q. Wu, T.E. Callis, S.M. Hammond, F.L. Conlon, D.-Z. Wang // Nat Genet. – 2005. – V. 38. – P. 228-233.
10. De Gonzalo-Calvo D. Circulating long-non coding RNAs as biomarkers of left ventricular diastolic function and remodelling in patients with well-controlled type 2 diabetes / D. De Gonzalo-Calvo, F. Kenneweg, C. Bang [et al.] // Scientific Reports. – 2016. – V. 6. – 37354. – doi:10.1038/srep37354.
11. Devereux R.B. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study / R.B. Devereux, M.J. Roman, M. Paranicas, M.J. O'Grady, E.T. Lee [et al.] // Circulation. – 2000. – V. 101. – P. 2271-2276.
12. Frank S. A lncRNA Perspective into (Re)Building the Heart / S. Frank, A. Aguirre, J. Hescheler, L. Kurian // Frontiers in Cell and Developmental Biology. – 2016. – V. 4, № 128. – doi:10.3389/fcell.2016.00128.
13. Gong C. A long non-coding RNA, lncMyoD, regulates skeletal muscle differentiation by blocking IMP2-mediated mRNA translation / C. Gong, Z. Li, K. Ramanujan [et al.] // Dev Cell. – 2015. – № 34 (2). – P. 181-191.
14. Guttman M. Modular regulatory principles of large non-coding RNAs / M. Guttman, J.L. Rinn // Nature. – 2012. – V. 482, № 7385. – P. 339-346.
15. Hun P. A long noncoding RNA protects the heart from pathological hypertrophy / P. Hun, W. Li, C.-H. Lin, J. Yang, C. Shang [et al.] // Nature. – 2014. – 514. – P. 102-106.
16. Jiang F. Long non-coding RNA-ROR mediates the reprogramming in cardiac hypertrophy / F. Jiang, X. Zhou, J. Huang // Plos One. – 2016. – V. 11. – e152767.

17. Jing Z. Chronic cerebral hypoperfusion induces vascular plasticity and hemodynamics but also neuronal degeneration and cognitive impairment / Z. Jing, C. Shi, L. Zhu [et al.] // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2015. – V. 35. – P. 1249-1259.
18. Kumarswamy R. Circulating long noncoding RNA, LIPCAR, predicts survival in patients with heart failure / R. Kumarswamy [et al.] // *Circ Res.* – 2014. – 114. – P. 1569-1575.
19. Lee J.H. Analysis of transcriptome complexity through RNA sequencing in normal and failing murine hearts / J.H. Lee, C. Gao, G. Peng, C. Greer, S. Ren [et al.] // *Circ. Res.* – 2011. – V. 109. – P. 1332-1341.
20. Liu L. The H19 long noncoding RNA is a novel negative regulator of cardiomyocyte hypertrophy / L. Liu, X. An, Z. Li, Y. Song, L. Li // *Cardiovasc. Res.* – 2016. – V. 111. – P. 56-65.
21. Liu N. MicroRNA regulatory networks in cardiovascular development / N. Liu, E.N. Olson // *Dev Cell.* – 2010. – V. 18. – P. 510-525.
22. Liu X. Mir-222 is necessary for exercise-induced cardiac growth and protects against pathological cardiac remodeling / X. Liu, J. Xiao, H. Zhu, X. Wei, C. Platt, F. Damilano, C. Xiao, V. Bezzerides, P. Bostrom, L. Che, C. Zhang, B.M. Spiegelman, A. Rosenzweig // *Cell Metab.* – 2015. – V. 21. – P. 584-595.
23. Lu L. Genome-wide survey by ChIPseq reveals YY1 regulation of lincRNAs in skeletal myogenesis / L. Lu, K. Sun, X. Chen [et al.] // *EMBO Journal.* – 2013. – V. 32, № 19. – P. 2575-2588.
24. Marchese F.P. The multidimensional mechanisms of long noncoding RNA function / F.P. Marchese, I. Raimondi, M. Huarte // *Genome Biology.* – 2017. – V. 18, 206. – P. 1-13.
25. Matkovich S.J. Epigenetic coordination of embryonic heart transcription by dynamically regulated long noncoding RNAs / S.J. Matkovich, J.R. Edwards, T.C. Grossenheider, C. de Guzman Strong, G.W. Dorn // *Proc Natl AcadSci USA.* – 2014. – V. 111. – P. 12264-12269.
26. Melo S.F. Resistance training regulates cardiac function through modulation of mirna-214 / S.F. Melo, V.G. Barauna, M.A. Junior, L.H. Bozi, L.R. Drummond, A.J. Natali, E.M. de Oliveira // *Int J Mol Sci.* – 2015. – V. 16. – P. 6855-6867.
27. Mousavi K. eRNAs promote transcription by establishing chromatin accessibility at defined mgenomic loci / K. Mousavi, H. Zare, S. Dell'Orso [et al.] // *Molecular Cell.* – 2013. – V. 51, № 5. – P. 606-617.
28. Mueller C. MUNC: a lncRNA that induces the expression of pro-myogenic genes in skeletal myogenesis / C. Mueller, M.A. Cichewicz, B.K. Dey [et al.] // *Molecular and Cellular Biology.* – 2014. – doi:10.1128/MCB.01079-14.
29. Nie M. Noncoding RNAs, emerging regulators of skeletal muscle development and diseases / M. Nie, Z.-L. Deng, J. Liu, D.-Z. Wang // *BioMed Research International.* – 2015. – <http://dx.doi.org/10.1155/2015/676575>.
30. Ottaviani L. Non-coding RNA in cardiac hypertrophy / L. Ottaviani, C. Martins // *J. Physiol.* – 2017. – V. 595. – P. 4037-4050.
31. Shen Sh. Long non-coding RNAs in cardiac remodeling / Sh. Shen, H. Jiang, Y. Bei, J. Xiao, X. Li // *Cellular physiology and biochemistry.* – 2017. – V. 41. – P. 1830-1837.
32. Soci U. Micrornas 29 are involved in the improvement of ventricular compliance promoted by aerobic exercise training in rats / U.P. Soci, T. Fernandes, N.Y. Hashimoto, G.F. Mota, M.A. Amadeu, K.T. Rosa, M.C. Irigoyen, M.I. Phillips, E.M. Oliveira // *Physiol Genomics.* – 2011. – V. 43. – P. 665-673.
33. Scheele C. The human PINK1 locus is regulated in vivo by a non-coding natural antisense RNA during modulation of mitochondrial function / C. Scheele, N. Petrovic, M.A. Faghihi // *BMC Genomics.* – 2007. – V. 8, № 74. – doi:10.1186/1471-2164-8-74.
34. Timmons J.A. Molecular studies of exercise, skeletal muscle, and ageing / J.A. Timmons, I.J. Gallagher // *F1000Research.* – 2016. – V. 5. – P. 2-9. <http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.8255.1>.
35. Tripathi V. The nuclear-retained noncoding RNA MALAT1 regulates alternative splicing by modulating SR splicing factor phosphorylation / V. Tripathi, J.D. Ellis, Z. Shen, D.Y. Song, Q. Pan [et al.] // *Mol. Cell.* – 2010. – V. 39. – P. 925-938.
36. Viereck J. Long noncoding RNA Chast promotes cardiac remodeling / J. Viereck, R. Kumarswamy, A. Foinquinos, K. Xiao [et al.] // *Sci Transl Med.* – 2016. – V. 8, № 326. – P. 326ra22. – DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf1475.
37. Wang K. The Long Noncoding RNA CHRF Regulates Cardiac Hypertrophy by Targeting miR-489 / Kun Wang, Fang Liu, Lu-Yu Zhou, Bo Long, Shu-Min Yuan, Yin Wang, Cui-Yun Liu Teng Sun, Xiao-Jie Zhang, Pei-Feng Li // *Circ Res.* – 2014. – 114. – P. 1377-1388.
38. Wang Z. The long noncoding RNA Chaer defines an epigenetic checkpoint in cardiac hypertrophy / Z. Wang, X.J. Zhang, YX. Ji // *Nat. Med.* – 2016. – V. 22. – P. 1131-1139.
39. Xuan L. Circulating long non-coding RNAs NRON and MHRT as novel predictive biomarkers of heart failure / L. Xuan, L. Sun, Y. Zhang, Y. Huang, Y. Hou [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* – 2017. – V. 21, № 9. – P. 1803-1814.
40. Zhang J. Long Noncoding RNA MHRT Protects Cardiomyocytes against H₂O₂-Induced Apoptosis / J. Zhang, C. Gao, M. Meng, H. Tang // *Biomol Ther (Seoul).* – 2016. – V. 24 (1). – P. 19-24. PMID: PMC4703348; doi: 10.4062/biomolther.2015.066.
41. Zhu J.G. Long Noncoding RNAs Expression Profile of the Developing Mouse Heart / J.G. Zhu, Y.H. Shen, H.L. Liu, M. Liu, Y.Q. Shen [et al.] // *Journal of Cellular Biochemistry.* – 2013. – DOI 10.1002/jcb.24733.
42. Zhu X. LncRNA MIAT enhances cardiac hypertrophy partly through sponging miR-150 / X. Zhu, YX. Yuan, S.L. Rao, P. Wang // *Eur. Rev. Pharmacol Sci.* – 2016. – V. 20. – P. 3653-3660.
43. www.noncode.org.
44. <https://www.encodegenes.org/releases/current.html>.

УЧАСТЬ ДОВГИХ НЕКОДУЮЧИХ РНК (lncRNA) У ФОРМУВАННІ ГІПЕРТРОФІЇ МІОКАРДУ ПРИ М'ЯЗОВІЙ ДІЯЛЬНОСТІ

Дроздовська С. Б., Поліщук А. О.

Резюме. Нещодавно було знайдено новий клас РНК – довгі некодуєчі РНК (lncRNA), пов'язаних з широкою низкою біологічних процесів у відповідь на фізичне навантаження, які можуть діяти на різних сходах генної експресії. Деякі автори продемонстрували у досліджах важливу роль lncRNA у нормальному розвитку серця та при виникненні серцевих захворювань, зокрема показано, що деякі довгі некодуєчі РНК можуть виступати факторами серцевої гіпертрофії. З метою дослідження ролі некодуєчих РНК в молекулярно-генетичних механізмах адаптаційних та патологічних процесів у міокарді при тривалих інтенсивних фізичних навантаженнях та обґрунтування можливості створення методу оцінки схильності до розвитку патологічних та передпатологічних станів серця у спортсменів було проведено мета-аналіз літературних джерел. Встановлено, що схильність до розвитку гіпертрофії міокарда під впливом інтенсивних фізичних навантажень є гене-

тично детермінованою та залежить від рівня експресії lncRNAs. Виявлено, що до важливих та найбільш вивчених lncRNA, що впливають на розвиток міокарду у процесі онтогенезу та адаптації до стресових факторів, в тому числі і до фізичних навантажень, належать: MIAT, NRON, MHRT, LIPCAR, CHRF, Chaer, ROR, H19, CHAST. Дослідження поліморфізмів генів цих lncRNAs та рівня експресії їх у відповідь на фізичні навантаження дозволяють розкрити нові аспекти механізму регуляції адаптаційної відповіді серцево-судинної системи на фізичні навантаження. Експресія генів некодуючих РНК є потенційним інформаційним маркером перебігу адаптаційних процесів до фізичних навантажень.

Ключові слова: довгі некодуючі РНК, гіпертрофія міокарду, спортивне серце, фізичні навантаження.

УЧАСТИЕ ДЛИННЫХ НЕКОДИРУЮЩИХ РНК (lncRNA) В ФОРМИРОВАНИИ ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА ПРИ МЫШЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Дроздовская С. Б., Полищук А. А.

Резюме. Недавно был найден новый класс РНК – длинные некодирующие РНК (lncRNA), связанные с широким рядом биологических процессов в ответ на физическую нагрузку, которые могут действовать на разных ступенях генной экспрессии. Ряд авторов продемонстрировали в опытах важную роль lncRNA в нормальном развитии сердца и при возникновении сердечных заболеваний, в частности показано, что некоторые длинные некодирующие РНК могут выступать факторами сердечной гипертрофии. С целью исследования роли некодирующих РНК в молекулярно-генетических механизмах адаптационных и патологических процессов в миокарде при длительных интенсивных физических нагрузках и обоснования возможности создания метода оценки предрасположенности к развитию патологических и предпатологических состояний сердца у спортсменов был проведен мета-анализ литературных источников. Установлено, что предрасположенность к развитию гипертрофии миокарда под влиянием интенсивных физических нагрузок является генетически детерминированной и зависит от уровня экспрессии lncRNAs. Выведено, что к важным и наиболее изученным lncRNA, влияющим на развитие миокарда в процессе онтогенеза и адаптации к стрессовым факторам, в том числе и к физическим нагрузкам, относятся: MIAT, NRON, MHRT, LIPCAR, CHRF, Chaer, ROR, H19, CHAST. Исследование полиморфизмов генов этих lncRNAs и уровня экспрессии их в ответ на физические нагрузки позволяют раскрыть новые аспекты механизма регуляции адаптационного ответа сердечно-сосудистой системы на физические нагрузки. Экспрессия генов некодирующих РНК является потенциальным информационным маркером течения адаптационных процессов к физическим нагрузкам.

Ключевые слова: длинные некодирующие РНК, гипертрофия миокарда, спортивное сердце, физические нагрузки.

THE PARTICIPATION OF LONG NONCODING RNAs IN CARDIAC HYPERTROPHY FORMATION DURING LONGLASTING PHYSICAL EXERCISE

Drozdovska S. B., Polischuk A. O.

Abstract. Recently, a new class of RNA, long non-coding RNA (lncRNA), associated with a wide range of biological processes in response to physical exercise that can act at different levels of gene expression, has been found. A number of authors demonstrated in experiments the important role of lncRNA in normal heart development and in the development of heart diseases, in particular, it was shown that some long non-coding RNAs can act as cardiac hypertrophy factors. In order to study the role of non-coding RNA in the molecular genetic mechanisms of adaptation and pathological processes in the myocardium prolonged intensive physical exercises and substantiation of the possibility of creating a method for assessing predisposition to the development of pathological and pre-pathologic states of the heart in athletes was meta-analysis of literary sources. It was established that the predisposition to the development of myocardial hypertrophy under the influence of intense physical exertion is genetically determined and depends on the level of expression of lncRNAs.

Based on their functions, lncRNAs can be divided into several subcategories according to their mode of action. Many nucleus-enriched lncRNAs can exert their functions at the transcriptional level, either through cotranscriptional interactions between the lncRNAs and transcriptional complexes or by the recruitment of such complexes like the chromatin modification enzymes, to transcription sites *in cis* or *in trans*. Many lncRNAs can act as decoys for certain molecules, such as transcriptional splicing factors in the nucleus and miRNAs to regulate the expression of targets of those biological pathways. lncRNAs can also serve as a scaffold for forming complex molecular machineries or nuclear subdomains. It has been revealed that the important and most studied lncRNAs that affect the development of the myocardium during ontogenesis and adaptation to stress factors, including physical loads, include: MIAT, NRON, MHRT, LIPCAR, CHRF, Chaer, ROR, H19, CHAST. The study of genes polymorphisms of these lncRNAs and the level of their expression in response to physical loads allow us to discover new aspects of the regulation mechanism of the adaptive response of the cardiovascular system to exercise stress. Expression of non-coding RNA genes is a potential informational marker of the course of adaptation processes to physical loads.

Keywords: long noncoding RNA, cardiac hypertrophy, athletes heart, physical exercise.

Рецензент – проф. Міщенко І. В.

Стаття надійшла 01.11.2017 року