

МОЛЕКУЛЯРНАЯ РАДИОБИОЛОГИЯ

УДК [57+61]::577.2:575.2: 539.1.047

ДЛИННЫЕ НЕКОДИРУЮЩИЕ РНК В РАДИООТВЕТЕ

© 2020 г. Л. В. Шуленина^{1,*}, В. Ф. Михайлов¹, Г. Д. Засухина^{1,2}

¹ ГНЦ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

² Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва, Россия

*E-mail: shulenina2010@mail.ru

Поступила в редакцию 25.09.2019 г.

После доработки 25.09.2019 г.

Принята к публикации 20.11.2019 г.

Обзор посвящен различным аспектам исследований функций длинных РНК (днРНК) при радиационном воздействии. Описаны некоторые гипотезы происхождения днРНК, их функции в зависимости от *cis*- или *trans*-статуса, взаимосвязь с другими РНК и структурами клеток. Рассмотрена экспрессия ряда днРНК при радиоответе: MALAT1, HOTAIR и др., и их возможная роль при некоторых патологиях человека, что может быть использовано как для прогноза заболевания, так и в качестве мишени для терапии. Собственные данные позволили сравнить и выявить различия в уровнях экспрессии днРНК (GAS5, RoR, MALAT1, NEAT1, HOTAIR) при действии радиации в малых (0.1 Гр) и высоких (5 Гр) дозах при формировании адаптивного ответа в лимфоцитах человека и лимфоидных клетках (линия Jurkat).

Ключевые слова: радиоответ, длинные некодирующие РНК (днРНК), малые дозы радиации, адаптивный ответ

DOI: 10.31857/S0869803120030133

Радиоответ – это комплекс реакций организма на стрессовое воздействие – радиацию. Вовлеченность разных структур зависит от характера, мощности и дозы радиации. Ответ организма определяется прежде всего генетическим статусом, контролирующим степень его чувствительности-резистентности к радиации, а также особенностями его органов, тканей, характеризующихся неодинаковой способностью к реакции на экзогенное воздействие, в том числе зависящих от их физиологического состояния (например, наличие антиоксидантов в окружающей среде).

Влияние радиации на здоровье человека, ее способность вызвать развитие различных патологий, в том числе индуцированный канцерогенез и наследственные изменения, особенности облучения за счет природного, техногенного, искусственного фона в зависимости от географического положения описаны многими исследователями и обобщены в ряде монографий [1]. Вместе с тем спектр вовлеченности различных систем организма в процессы радиоответа по мере изучения расширяется. Так, показан ответ позвоночных на стрессовые воздействия (в том числе радиацию), который заключается в изменении выработки глюкокортикоидов (кортизол у людей, кортикостерон у мышей), при этом показаны различия в уровнях гормонов в зависимости от дозы радиации [2].

Обнаружен также ответ мозговых структур на воздействие радиации в малых дозах – изменения на молекулярном уровне, связанные с когнитивными функциями [3]. Возможно, с этим связан риск развития депрессий при длительном облучении [4].

Молекулярные механизмы ответа различных структур на воздействие радиации в широком диапазоне доз рассмотрены во многих обзорах, в которых описаны изменения экспрессии генов, их регуляторов и т.п. [5, 6]. В этих работах акцент сделан на возможности использования эпигенетических показателей (микроРНК, днРНК, метилирование, изменение структуры хроматина) как биомаркеров разных патологий, а также для прогноза заболеваний и ответа на различные виды терапии.

Одним из интенсивно изучаемых клеточных процессов – ответа на радиационное воздействие, являются репарация индуцированных повреждений ДНК и роль генов и их регуляторов в реализации различных путей восстановления клеточного гомеостаза. Основным типом индуцированных радиацией повреждений ДНК, приводящих к клеточной гибели, являются двунитевые разрывы ДНК, репарация которых активируется цитоплазматическими сигнальными путями, а их каскад функционирует и в опухолевых клетках. Так, ген *p53* принимает участие в NHEJ-механиз-

ме (негомологичное воссоединение концов), тогда как другой путь репарации – HDR (гомологичная рекомбинация) активируется BRCA1-зависимым сигнальным путем [7]. Ингибирование активности рецепторов эпидермального фактора роста приводит к блокировке этих путей активации репарации, увеличению радиочувствительности опухолевых клеток и способствует повышению эффективности лучевой терапии [8]. Экспрессия днРНК также модулирует активность NHEJ- и HDR-репарационных процессов в клетках с индуцированными разрывами ДНК [9].

В литературе представлены работы, свидетельствующие о влиянии на экспрессию днРНК ионизирующей радиации в различных дозах. Это выявлено в экспериментах как с использованием перевиваемых культур клеток, так и лабораторных животных. Значительные изменения в экспрессии днРНК наблюдали в разные временные интервалы после облучения мышей [10]. Учитывая важное значение днРНК в жизнедеятельности клеток, необходима оценка их роли в формировании последствий радиационного воздействия.

В представленной работе акцент сделан в основном на данные, демонстрирующие возможность через изменения содержания днРНК в клетках оценивать радиоответ и влиять на последствия радиационного воздействия.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЛИННЫХ РНК (днРНК) И ИХ ФУНКЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ *cis*- И *trans*-СТАТУСА

Длинные некодирующие РНК (днРНК) можно определить как транскрипты, состоящие более чем из 200 нуклеотидов, которые не транслируются в протеины. Они включают гетерогенный класс внутригенных транскриптов, энхансерных РНК, сенсорных и антисенсорных транскриптов, которые частично покрывают другие гены [11]. Их функции зависят от вида тканей, типа клеток, субклеточных структур. Длинные РНК выполняют различные функции, включая транскрипционную регуляцию в *cis* и *trans*-положениях, организацию доменов, регуляцию РНК-молекул. Вместе с тем некоторые днРНК могут кодировать небольшие протеины. По разным оценкам у человека имеется от 20000 до 100000 днРНК, однако функции большинства из них нуждаются в изучении [12].

ДнРНК инициируют активность энхансеров или промоторов. Показано, что модуляция экспрессии для ряда днРНК осуществляется посредством взаимодействия целого комплекса соединений, таких как ДНК-элементы, РНК и энхансеры, активирующие промотор гена, кодирующего исследуемую днРНК [13]. Тем не менее, даже если небольшой процент днРНК является функцио-

нальным, они охватывают, возможно, тысячи сайтов и оказывают влияние на различные клеточные процессы. Однако до последнего времени остается неясным, являются ли днРНК с невыясненными в настоящее время функциями “транскрипционным шумом” или они представляют собой функционально организованные биомолекулы.

ДнРНК можно классифицировать по их действию, что зависит от *cis*-положения, которое локально оказывает влияние на экспрессию или хроматиновый статус генов, или имеет место *trans*-регуляция, при которой также выполняется определенный порядок функций и действие происходит не локально [14, 15]. Предполагаются три возможных механизма, посредством которых днРНК локально регулирует экспрессию хроматина или генов: 1) сам транскрипт днРНК регулирует экспрессию соседних генов, комплектуя регуляторные факторы и модулируя их функции, 2) процесс транскрипции или сплайсинга днРНК сопоставляется с ген-регуляторной функцией, которая не зависит от РНК-транскрипта, 3) регулирование в *cis*-статусе зависит от ДНК-элементов с днРНК-промотором или локусом и не зависит от кодирующей РНК или ее продукта. NOTAIR – первая описанная днРНК, регулирующая экспрессию генов в *trans*-статусе (приблизительно 2.2 кб, экспрессируется с НОХС-локуса), после которой были обнаружены другие днРНК – EPS [16]. Некоторые днРНК, оказывая влияние на ядерную архитектуру, обладают способностью организации РНК-процессинга и других этапов экспрессии генов и их регуляции. Роль днРНК была доказана при изучении ассоциации с транскрибируемыми генами [17, 18]. Другой днРНК является NEAT1, которая экспрессируется как и MALAT1 в смежном генном локусе, взаимодействуя с несколькими протеинами, поддерживая ядерные домены [19]. ДнРНК в *trans*-статусе функционирует, модулируя активность или избыток РНК или протеинов, с которыми они связаны. ДнРНК – NORAD, активируемая ДНК-повреждениями, функционирует как молекулярная ловушка для РНК-связанных протеинов: PUMILIO 1 и 2 [20]. NORAD собирает комплекс топоизомераз, которые в определенной степени обеспечивают геномную стабильность [21]. NORAD взаимодействует с протеинами, которые контролируют ДНК-репликацию и репарацию. NORAD взаимодействует с RBMX, компонентом ответа на повреждения ДНК и содержит RBMX – связывающий сайт в транскриптом. Эти функции осуществляет 31 NORAD – взаимодействующие протеины, при этом 29 локализованы в ядре, нуклеоплазме и хроматине, тогда как два локализованы только в цитоплазме. По мнению авторов этих работ, NORAD экспрессируется в клетках разного типа, модулирует активность систем,

обеспечивающих стабильность генома, регулируя ответ клетки на повреждения ДНК.

Показано, что только некоторые днРНК принимают участие в сборке группы протеинов: XIST, NEAT1, MALAT1, HOTAIR. Для других эта функция не доказана. Вместе с тем остается неясным, осуществляет ли свою функцию днРНК, действуя локально в регуляции генной экспрессии в *cis*-статусе, или она остается на месте транскрипции и выполняет свою функцию в *trans*-статусе.

НЕКОТОРЫЕ ГИПОТЕЗЫ ПРОИСХОЖДЕНИЯ И ЭВОЛЮЦИИ днРНК

Было показано, что значительную часть днРНК составляют транспозоны (TE – *transposable elements*), при этом в структуре существуют межвидовые различия типов TE. Кроме того, TE могут быть источником микроРНК, число которых в геноме человека превышает 2000 [22], при этом многие РНК полностью состоят из последовательностей TE [23]. Авторы рассматривают три возможных сценария происхождения и эволюции днРНК: 1) распад протеин-кодирующих последовательностей, 2) дупликация других днРНК, 3) эволюция *de novo* из последовательностей, выделенных из TE. Гипотеза появления днРНК из кодирующих экзонов предполагает, что “мусорная” ДНК, состоящая из материала транскрибируемых последовательностей, включает интроны и другие модули, из которых и может собираться днРНК. Гипотеза дупликации других днРНК объясняет этот факт ролью генной дупликации в происхождении днРНК или быстрой элиминацией их после дупликации. Наконец, согласно третьей гипотезе днРНК возникает “*de novo*”, когда появляются нефункциональные последовательности на уровне организма (например, паразитические генетические элементы такие, как TE и эндогенные вирусы). Таким образом, TE рассматриваются как драйверы в эволюции днРНК и их биогенезе. Быстрое появление днРНК из TE-последовательностей и их инкорпорация в регуляторную сеть могут служить объяснением не только их функциональной активности, но и возможной необходимостью в эмбриональном развитии. RIDL-гипотеза, которая объединяет функциональные домены и TE, объясняет, что TE действуют как РНК-домены, являясь существенными для функционирования днРНК [24].

ИЗМЕНЕНИЕ ПРОФИЛЕЙ днРНК ПОСЛЕ РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

В настоящее время имеется достаточно доказательств, что экспрессия днРНК изменяется в клетках в ответ на действие ионизирующего излу-

чения. Огромное значение придается микроРНК и днРНК как регуляторам активности генов, определяющих ответ клеток и тканей на действие радиации (рис. 1). Участие днРНК в экспрессии генов может осуществляться через взаимодействие с различными хроматиновыми комплексами, что может приводить к модуляции состояния хроматина и изменению эпигенетического ландшафта. ДнРНК способны регулировать на посттранскрипционном уровне экспрессию генов при взаимодействии с комплементарными участками микроРНК и мРНК генов – мишеней и в качестве энхансеров и суперэнхансеров способны активировать промоторы генов-мишеней. Кроме этого, днРНК, взаимодействуя с транскрипционными факторами, являющимися их мишенями, влияют на экспрессию этих генов. Регуляторные РНК модулируют такие реакции клеток на радиационное воздействие, как оксидативный стресс, репарацию повреждений ДНК, апоптозы, воспалительные процессы др. В опытах *in vitro* с применением трансфекции различными авторами обнаружено, что некоторые днРНК могут влиять на радиочувствительность и радиорезистентность различных видов раковых клеток (табл. 1), запуская процессы пролиферации или апоптоза, и это в свою очередь делает днРНК весьма привлекательными мишенями в лечении рака.

Так, например, несмотря на достижения в новых терапевтических подходах к лечению глиобластомы, средняя выживаемость пациентов остается низкой. Следовательно, можно сказать, что существует необходимость в определении механизмов, играющих роль в выживаемости пациента. Авторами [25] были проанализированы экспрессия и функции днРНК TALNEC2. TALNEC2 была локализована в цитозоле, ее экспрессия является E2F1-регулируемой и зависимой от стадии клеточного цикла. TALNEC2 высоко экспрессировалась в образцах ткани опухолей больших глиобластомой с плохим прогнозом, а также в стволовых клетках глиомы. Инактивация днРНК TALNEC2 приводила к ингибированию пролиферации клеток, остановке клеток в фазе G_1/S , повышала чувствительность стволовых клеток глиомы к облучению и увеличивала выживаемость мышей, несущих ксенотрансплантаты, полученные из этих клеток. Используя анализ массива микроРНК, авторы этой работы идентифицировали в трансфицированных клетках специфические микроРНК, которые были связаны с изменением клеточного цикла, пролиферацией и мезенхимальной трансформацией. Две из ингибированных микроРНК (miR-21 и miR-191) влияли на некоторые эффекты днРНК TALNEC2 при трансформации клеток. Таким образом, авторы идентифицировали E2F1-регулируемую днРНК, которая высоко экспрессируется в глиобластоме и в опухолях от пациентов с плохим прогнозом.

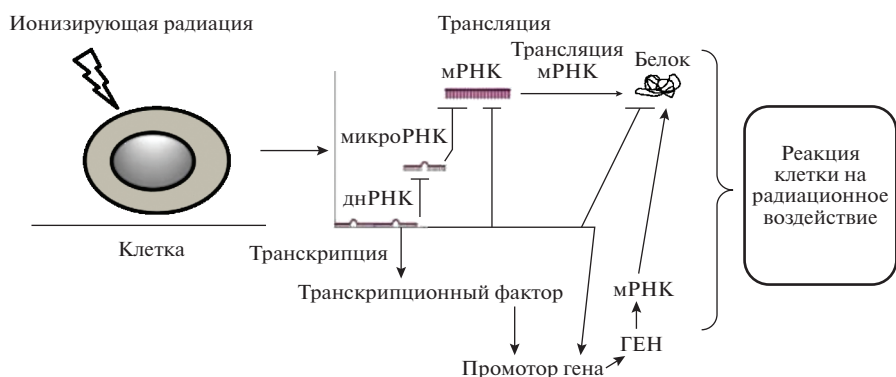


Рис. 1. Участие днРНК в изменении экспрессии генов под влиянием ионизирующей радиации.

Fig. 1. The participation of lncRNA in changes in gene expression under the influence of ionizing radiation.

Экспрессия днРНК TALNEC2 связана с повышенным онкогенным потенциалом стволовых клеток глиомы и их устойчивостью к радиации. Таким образом, днРНК TALNEC2 может служить показателем прогноза болезни и являться мишенью для терапии глиобластомы.

Радиорезистентность опухолевых клеток остается значительным препятствием при лечении рака предстательной железы. В работе [26] клетки предстательной железы (DU145-IRR) после фракционного облучения в дозах по 2 Гр в течение 5 дней приобретали агрессивный фенотип с повышенной клоногенной выживаемостью, высоким онкогенным потенциалом. Профилирование транскриптома в клетках DU145-IRR позволило выявить днРНК UCA1, содержание которой было значительно выше в клетках DU145-IRR по сравнению с контрольными клетками. Нокдаун днРНК UCA1 полностью изменял агрессивный фенотип, значительно увеличивал чувствительность к ионизирующему излучению, ингибировал рост клеток, вызывал остановку клеточного

цикла при переходе G_2/M и уменьшал активацию Akt-пути. Уровень экспрессии днРНК UCA1 имел прогностическую значимость, поскольку была установлена связь с продолжительностью жизни пациентов.

ДнРНК MALAT1 выполняет онкогенную функцию при некоторых раковых заболеваниях, включая рак шейки матки. В исследовании авторов [27] была показана роль днРНК MALAT1 в радиочувствительности клеток рака шейки матки, вызванной вирусом папилломы человека (HR-HPV). При изучении образцов ткани 50 случаев рака шейки матки и 25 здоровых людей авторами обнаружена связь высокого уровня экспрессии днРНК MALAT1 с радиорезистентностью опухолей. Было подтверждено, что miR-145 и днРНК MALAT1 находятся в одном и том же комплексе Ago2 и между ними наблюдается взаимная репрессия.

Лучевая терапия занимает важное место в лечении рака ободочной и прямой кишки (CRC). Тем не менее радиорезистентность по-прежнему

Таблица 1. Влияние нокдауна гиперэкспрессированных днРНК в различных клеточных линиях рака человека на их радиочувствительность

Table 1. The effect of knockdown of overexpressed lncRNA in various human cancer cell lines on their radiosensitivity

Типы днРНК	Тип клеток	Доза облучения, Гр	Радиоответ (радиочувствительность)	Ссылка
TALNEC2	Стволовые клетки глиомы (glioma stem cells GSC: HF2355 GSC, HF2414 GSC)	3	↑	[25]
UCA1	Клеточная линия рака предстательной железы Da145-IRR PCa	6	↑	[26]
MALAT1	Клетки рака шейки матки (Hela ассоциированные с вирусом папилломы человека 18-го генотипа и CaSki, ассоциированные с вирусом папилломы человека 16-го генотипа)	8	↑	[27]
HOTAIR	Клетки колоректального рака CCL244	6	↑	[28]

является серьезным препятствием в локальном контроле CRC. Было обнаружено, что сверхэкспрессия днРНК HOTAIR коррелировала с онкогенезом и плохим прогнозом при некоторых типах рака. В исследовании [28] авторами были проанализированы уровни экспрессии днРНК HOTAIR у 53 пациентов с CRC в опухоли и прилегающей нормальной ткани с помощью количественной ПЦР в реальном времени. Нокдаун днРНК HOTAIR с помощью РНК-интерференции был выполнен для изучения его роли в пролиферации, миграции, инвазии, апоптозе и радиочувствительности клеток. У пациентов с CRC отмечена более высокая экспрессия днРНК HOTAIR в опухолевых тканях по сравнению с соседними нормальными тканями. Нокдаун днРНК HOTAIR *in vitro* приводил к уменьшению пролиферации, миграции и инвазивности, одновременно усиливая апоптоз и радиочувствительность клеток CRC. Эти результаты показали, что днРНК HOTAIR тесно связана с инвазией опухоли и радиочувствительностью, что указывает на ее потенциальную роль в диагностике и терапии CRC.

НЕКОТОРЫЕ ФУНКЦИИ днРНК

Длинные некодирующие РНК (днРНК) представляют собой молекулы РНК, транскрибируемые РНК-полимеразой II, которые не кодируют белки и имеют длину более 200 нуклеотидов [29]. Они играют важную роль во многих связанных с раком биологических процессах, начиная от регуляции клеточной пролиферации и заканчивая метастазированием [30], и являются специфичными для определенных видов тканей [31]. Функции днРНК определяются их субклеточной локализацией, многие из них могут модулировать экспрессию генов, привлекая хроматин-модифицирующие белки к специфическим сайтам в геноме [32], некоторые опосредуют свое действие через взаимодействия днРНК-микроРНК /ДНК, либо через белок-днРНК [33]. Так, например, днРНК NEAT1 формирует ядерные параспеклы (paraspeckles), осуществляющие секвестрацию гиперредуцированных РНК и удержания их в ядре, тем самым предотвращая экспорт беспорядочно отредактированной мРНК в цитоплазму и ее дальнейшую трансляцию. Gas5 представляет собой днРНК, которая сплайсируется, полиаденилируется и проявляет свою биологическую активность через интроны, кодирующие 10 малых ядрышковых РНК, участвующих в биосинтезе рибосомальной РНК. Местоположение днРНК RoR в геноме является сайтом связывания для транскрипционных факторов плюрипотентности (TFs), таких как Oct4, Sox2 и Nanog, отвечающих за самообновление и дифференцировку эмбриональных стволовых клеток. HOTAIR, связываясь сво-

им 5'-концом с PRC2 и 3'-концом с LSD1 и образуя мостик, координирует их работу и направляет к генам-мишеням для последующего метилирования гистона H3 по остатку лизина в 27-м положении и деметилирования гистона H3 по остатку лизина в 4-м положении соответственно. Показано, что днРНК MALAT1 косвенно контролирует альтернативный сплайсинг, изменяя распределение регуляторов сплайсинга в ядерных спеклах. Также она может функционировать как молекулярный каркас для взаимодействия между неметилированным Pc2, фактором транскрипции E2F, гистонами и комплексом транскрипционных коактиваторов [34]. Кроме этого, MALAT1 может снимать ингибирующее действие микроРНК на мРНК, вступая с микроРНК в реципрокные взаимодействия.

СРАВНЕНИЕ ПРОФИЛЕЙ днРНК В НОРМАЛЬНЫХ (ЛИМФОЦИТЫ) И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ (Jurkat) КЛЕТКАХ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ РАДИАЦИИ В МАЛЫХ (0.1 Гр) И БОЛЬШИХ (5 Гр) ДОЗАХ (АДАПТИВНЫЙ ОТВЕТ)

ДнРНК, участвуя в регуляции генных сетей, контролирует функционирование различных клеточных систем, с которыми они взаимосвязаны и взаимозависимы. По этой причине активность днРНК может служить показателем нарушения функционирования определенных систем при экзогенных воздействиях, в том числе радиации. Данные о влиянии облучения в малых дозах на показатели здоровья человека имеют дискуссионный характер. С одной стороны, известен эффект гормезиса, который выражается в том, что радиация в малых дозах стимулирует иммунитет, снижает апоптоз [35, 36], способствует увеличению продолжительности жизни, например, у дрозофилы [37]. С другой стороны – влияние ионизирующих излучений в малых дозах часто рассматривается как неблагоприятный фактор, учитывая увеличение случаев медицинских обследований, связанных с облучением, технологические воздействия и т.п. Так, в США 29 000 раков связывают с широким применением компьютерной томографии, учитывая частую повторяемость этой процедуры [38].

Одним из подходов для оценки влияния радиации в малых дозах (0.1 Гр) может служить метилированный ТЕ (транспозон или ретротранспозон), который сохраняется достаточно долго – до 7 мес. [39]. Автор полагает, что статус метилирования ТЕ в клетках периферической крови может указывать на влияние радиации и потенциально может использоваться для целей биодозиметрии. Показано, что эпигенетические эффекты, вызываемые в том числе и облучением в малых дозах, включают изменение функций ДНК и гистон-

Таблица 2. Различия в профилях экспрессии днРНК в клетках Jurkat и нормальных лимфоцитах через 4 и 20 ч после действия радиации в дозах 0.1 и 5 Гр (адаптивный ответ)
Table 2. Differences in the profiles of lncRNA expression in Jurkat cells and normal lymphocytes 4 and 20 hours after exposure to radiation at doses of 0.1 and 5 Gy (adaptive response)

Показатель	Нормальные лимфоциты			Клетки линии Jurkat		
	контроль	5 Гр через 20 ч	0.1 Гр через 4 ч + + 5 Гр через 20 ч	контроль	5 Гр через 20 ч	0.1 Гр через 4 ч + + 5 Гр через 20 ч
Gas5	1.0 (0.87–1.51)	1.0 (0.7–1.07)	0.75 (0.75–0.87)	1.02 (0.65–1.51)	0.75 (0.75–1.00)	1.33 (0.87–1.44)
RoR	1.0 (0.87–1.23)	1.75* (1.41–2.31)	1.51* (1.41–1.74)	1.02 (0.78–1.36)	0.96 (0.9–1.03)	1.27 (0.96–1.36)
MALAT1	1.00 (0.96–1.07)	1.41* (1.23–1.62)	0.75 (0.65–1.62)	0.93 (0.81–1.07)	1.07 (0.87–1.74)	1.34 (1.07–1.74)
NEAT1	1.00 (0.87–1.00)	1.62* (1.51–2.46)	1.0** (0.65–1.07)	0.90 (0.73–1.11)	1.74* (1.27–2.73)	0.84** (0.68–1.36)
HOTAIR	н.о.	н.о.	н.о.	1.02 (0.65–1.51)	0.86 (0.61–1.14)	0.87 (0.81–1.23)

Примечание. Данные представлены в виде медиан и квартилей (в скобках). Значения медианы в контрольной группе условно приняты за 1; н.о. – показатель не определялся.

* Различия между контролем и облученными клетками статистически значимы ($p \leq 0.05$); ** различия между группами “5 Гр через 20 ч” и “0.1 Гр через 4 ч + 5 Гр через 20 ч” статистически значимы ($p \leq 0.05$).

вых метилтрансфераз, уровней метилирования ДНК, ДНК-повреждений, затрагивают их репарацию и пролиферацию клеток.

Нами для исследований была выбрана модель лимфоцитов крови человека и клетки Т-лимфоидной линии (Jurkat), имеющих общее происхождение. Лимфоциты и клетки Jurkat значительно различались по показателям выживаемости при адаптивном ответе. Предварительное воздействие радиации в малой дозе (0.1 Гр) с последующим (через 4 ч) облучением в большой дозе (5 Гр) приводило к выраженному адаптивному ответу в лимфоцитах (повышение выживаемости) и его отсутствию в злокачественных клетках. Были обнаружены различия в уровнях днРНК в обеих клеточных системах (метод ПЦР в реальном времени) (табл. 2). Кроме того, дисбаланс в уровне экспрессии наблюдали соответственно в отношении генов, контролирующих процессы радиоответа [6]. Анализ экспрессии днРНК в лимфоцитах и клетках линии Jurkat через 20 ч после действия радиации (0.1 Гр и через 4 ч – 5 Гр) показал: 1) дифференциацию в уровнях экспрессии днРНК в лимфоцитах и клетках Jurkat; 2) в лимфоцитах, характеризующихся формированием адаптивного ответа, изменение экспрессии было отмечено для днРНК ROR, MALAT1, NEAT1, тогда как в клетках Jurkat только для NEAT1; 3) выраженные различия в индуцированном изменении экспрессии NEAT1 были выявлены при облучении в дозе 5 Гр: в клетках Jurkat этот показатель был выше, чем в лимфоцитах; 4) различия по показателям

экспрессии днРНК GAS5 между исследованными типами клеток не обнаружено.

Из наших исследований следует, что некоторые микроРНК также вовлечены в процесс формирования адаптивного ответа [5]. Естественно, микроРНК и днРНК взаимодействуют друг с другом как в здоровом организме, так и при разных патологиях: раке разных локализаций, кардиоваскулярных заболеваниях, нейродегенеративных заболеваниях и др. [40]. Полагают, что днРНК связывает, подобно губке, разные микроРНК, что ингибирует функциональную активность микроРНК [41]. ДнРНК, влияя на различные клеточные функции, может увеличивать сигналинг повреждений ДНК [42]. К таким днРНК относится DINO (damage induced noncoding), которые зависят от экспрессии p53. DINO связана с протеином p53 и способствует его стабилизации. Следовательно, эта днРНК создает обратную часть петли с родственным транскрипционным фактором для усиления клеточных сигнальных путей.

Чувствительность к радиации обусловлена большим числом факторов, главным из которых являются индивидуальные особенности организма. Чувствительность может также зависеть от взаимодействия между клеточной эпигеномикой и метаболизмом: не исключено, что более высокая чувствительность к радиации связана, например, с балансом между 5-аденозилметионин-5-аденозилгомоцистеином, с одной стороны, и ДНК-метилтрансферазами – с другой [43]. Большой вклад в радиоответ вносят ТЕ, составляющие

около 50% генома млекопитающих. Способность к метилированию у ТЕ огромная, в 10 раз больше, чем у протеин-кодирующих генов [44]. Метилированные ТЕ блокируют транскрипцию, изменяя структуру хроматина. Ионизирующая радиация влияет на глобальное метилирование ДНК, в том числе метилирование ТЕ, которое зависит от эволюционно сложившегося возраста промотора ТЕ и типа облученных клеток [45]. Было показано, что даже доза в 0.1 Гр приводит к изменениям в ДНК – метилированию ТЕ. Выявленная дифференциация в метилировании существует между нормальными и раковыми клетками, а ускоренная пролиферация последних требует более высокого уровня метионина для поддержания их функционирования, что делает опухолевые клетки высокочувствительными к ограничению метионина [46]. Таким образом, отсутствие метионина в комбинации с радиотерапией может быть определенным подходом к лечению рака.

Все изложенные данные указывают на вовлеченность многих систем, в том числе днРНК, и особенностей метаболизма в формирование чувствительности/резистентности нормальных и опухолевых клеток к радиации, в том числе в малых дозах [44].

ДНРНК КАК БИОМАРКЕРЫ ПРИ ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА

Результаты оценки роли некодирующих РНК в физиологических и патологических процессах позволили сформировать новое направление, связанное с использованием микро- и днРНК как биомаркеров различных патологий человека и, в дальнейшем, возможного использования их в качестве мишеней для терапии.

ДнРНК являются полифункциональными. ДнРНК чаще всего бывает стабильной, она обычно транскрибируется ДНК-полимеразой II [47]. К настоящему времени идентифицировано более 96000 днРНК, но только малая часть функционально охарактеризована, а именно – в регуляции экспрессии генов на эпигенетическом, транскрипционном и посттранскрипционном уровнях, взаимодействии с хроматином, функциональными протеинами и различными видами РНК, а также их роли в различных патологических процессах.

Роль днРНК в изменении клеточной пролиферации является одним из главных свойств злокачественных клеток. ДнРНК влияет на активность генов через *sus*-регуляцию. Показано, что днРНК включаются в регуляцию клеточного цикла [48]. Так, днРНК *HOTAIR* регулирует экспрессию таких регуляторов клеточного цикла, как циклин D1, E, CDK2, CDK4, а *MALAT1* регулирует клеточный цикл путем взаимодействия с *hnRNPC* и

влияет на клеточные регуляторы (циклин A2, B1). Важно отметить, что, например, в процесс гемопоеза наблюдалась вовлеченность разных днРНК. Так, повышенная экспрессия *HOTAIR M1* обнаруживалась при миелоидной лейкемии в течение гранулоцитарной дифференциации. Другая днРНК *NEAT1* высоко экспрессировалась в APL клетках, тогда как повышенная экспрессия днРНК *P53int1* была отмечена в недифференцированных миелоидных клетках лейкемии и пониженная – в период дифференциации предшественников в моноциты и макрофаги. Высокий уровень экспрессии днРНК *MALAT1* ассоциирован с плохим прогнозом и метастазированием при раке легких и других опухолях [49].

В последнее время наблюдается тенденция к оценке функциональной роли отдельных днРНК в патологиях человека, в частности, при канцерогенезе. Выявлено, что большинство опухолевых клеток характеризуется повышенной экспрессией днРНК *NEAT1*, однако при лейкемии и множественных миеломах этот показатель был понижен [50]. Авторы подчеркивают, что такие различия указывают на неодинаковую роль *NEAT1* в солидных опухолях и при гематологическом онкогенезе. Роль днРНК *NEAT1* в регуляции апоптоза, клеточной пролиферации, инвазии и метастазировании в ряде опухолей указывает на то, что повышение уровня экспрессии этой днРНК может быть ассоциировано с выживанием пациента и служить как биомаркер прогноза заболевания.

В линии клеток рака легких была показана взаимосвязь *NEAT1/has* с микроРНК-98-5p/*MARK-6*, влияющих на клеточную пролиферацию, миграцию, инвазию [51]. В этой работе представлен спектр участия днРНК *NEAT1* в развитии злокачественных опухолей различной локализации, а также показано взаимодействие *NEAT1* с различными микроРНК и сигнальными путями. Анализ уровней экспрессии выявил постоянную активацию днРНК *NEAT1* в клеточных линиях различного происхождения (рак яичников, желудка, предстательной железы, почки и т.п.).

Интересно, что в большинстве случаев была установлена связь днРНК *NEAT1* с рядом генов и микроРНК. Однако, например, при раке предстательной железы взаимосвязь (прямая или обратная) была установлена только с микроРНК-214-3p и сигналингом *wnt/β-катенином*. Кроме того, *NEAT1* оказывает влияние на *MARK-6* экспрессию. Мутации *NEAT1* (в области промотора) определялись при раке груди и почки, что было ассоциировано с изменениями свойств протеинов и профиля экспрессии [52].

Авторы [52] указывают на роль *NEAT1* в развитии резистентности к химиотерапии, росту опухолей, метастазированию. Важнейший вывод ряда исследователей заключается в том, что опреде-

ление уровней экспрессии днРНК в сыворотке раковых пациентов может заменить инвазивную биопсию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Молекулы РНК играют важнейшую роль в передаче генетической информации от ДНК к протеинам [53]. Известен ряд различных РНК, осуществляющих определенные функции: мРНК, рибосомальная РНК, транспортная РНК, принимающие участие в РНК-сплайсинге, РНК-стабильности, синтезе протеинов; малые ядершковые РНК, микроРНК, митохондриальная РНК. Функция малых РНК, включающая эпигенетическую регуляцию, может предохранять геном от активации транспозонов. Регуляторную или эпигенетическую функцию выполняют днРНК, которые могут выполнять роль супрессоров опухолей или обладать онкогенными функциями [54]. Вместе с тем днРНК по некоторым показателям сходна с мРНК. Большая часть днРНК-генов подвержена той же самой гистоновой модернизации, как протеин-кодирующие гены, синтезируются той же самой РНК-полимеразой II, полиаденилизируются. ДнРНК включаются во все аспекты регуляции генов, импринтинг, эпигенетическую регуляцию, транскрипцию, сплайсинг и трансляцию, участвуя в пролиферации, клеточном цикле, апоптозе, дифференциации и поддержании плюрипотентности.

При этом в последнее время выявлена необычная группа РНК, которая может играть кодирующую и некодирующую роль [55]. К этой группе относятся белок-кодирующие РНК, выполняющие регуляторные функции независимо от кодируемого ими белка, участвуя в транскрипции, трансляции, а также в определении места внутриклеточной локализации белков. По этой причине кодирующие белок мРНК в определенной степени можно рассматривать как бифункциональные [56].

Из изложенного следует, что днРНК осуществляет огромное число функций, влияя на различные клеточные процессы, изменения которых могут сопровождаться патологией. С этой точки зрения днРНК могут служить как прогностическим биомаркером таких заболеваний, как злокачественные новообразования, сердечно-сосудистая патология и др., так и мишенью для терапии.

Нашими исследованиями были показаны различия по критерию уровней экспрессии ряда днРНК в нормальных и опухолевых клетках при радиоответе в условиях воздействия радиации в малых дозах и при формировании адаптивного ответа, а также при облучении в высоких дозах [6]. Однако основные достижения в области днРНК и их роли в жизнедеятельности клеток впереди, по-

скольку в настоящее время изучены некоторые функции только у десятков (из многих тысяч) днРНК.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена в рамках госзадания № 0112-2019-0002 и при поддержке программы развития ядерной медицины “АО Наука и инновации” ГК Росатом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ильин Л.А., Коренков И.П., Наркевич Б.Я. Радиационная гигиена. М.: GEOTAR-Media, 2017. 411 с. [Il'in L.A., Korenkov I.P., Narkevich B.Ya. Radiacionnaya gigiena. M.: GEOTAR-Media, 2017. 411 s. (In Russian)]
2. Nenoï M., Wang B., Vares Y. In vivo radioadaptive response // Human Expre. Toxicol. 2015. V. 34. № 3. P. 272–283. <https://doi.org/10.1177/0960327114537537>
3. Lowe X., Bhallacharya, Marchetti F. et al. Early brain response to low-dose radiation exposure involves molecular networks // Radiat. Res. 2009. V. 171. № 1. P. 53–65. <https://doi.org/10.1667/RR1389.1>
4. Yen P., Lin I., Chang W. et al. Risk factor of depression after prolonged low-dose rate environmental radiation exposure // Int. J. Radiat. Biol. 2014. V. 90. № 10. P. 859–866. <https://doi.org/10.3109/09553002.2014.916830>
5. Засухина Г.Д., Михайлов В.Ф., Шуленина Л.В. и др. Роль некодирующих РНК в клетках человека после воздействия ионизирующей радиации // Цитология. 2017. Т. 59. № 9. С. 563–573. [Zasukhina G.D., Mikhailov V.F., Shulenina L.V. et al. Role of non-coding RNA in human cells after radiation exposure // Cell and Tissue Biology. 2017. V. 59. № 9. P. 563–573. (In Russian)]
6. Михайлов В.Ф., Шуленина Л.В., Раева Н.Ф. и др. Влияние малых доз ионизирующей радиации на экспрессию генов и некодирующих РНК в нормальных и злокачественных клетках человека // Цитология. 2019. Т. 61. № 6. С. 427–438. [Mikhailov V.F., Shulenina L.V., Raeva N.F. et al. The effect of low doses of ionizing radiation on the expression of genes and noncoding RNA in normal and malignant human cells Cell and Tissue Biology // Cytology. 2019. V. 61. № 6. P. 427–438. (In Russian)]
7. Bartova E., Legartova S., Dunder M. et al. A role of the 53bp1 protein in genome protection: structural and functional characteristics of 53BB1-dependent DNA repair // Aging-US. 2019. V. 181. № 1. P. 1–8. <https://doi.org/10.1667/RR13572.1>
8. Joulany M. Targeting DNA double-strand break repair pathways to improve radiotherapy response // Genes. 2019. V. 10. № 1. pii: E25. <https://doi.org/10.3390/genes10010025>
9. Thapar R. Regulation of DNA Double-Strand Break Repair by Non-Coding RNAs // Molecules. 2018. V. 23. P. 2789. <https://doi.org/10.3390/molecules23112789>
10. Aryankalayil M.J., Chopra S., Levin J. et al. Radiation-Induced Long Noncoding RNAs in a Mouse Model after Whole-Body Irradiation // Radiat. Res. 2018.

- V. 189. № 3. P. 251–263.
<https://doi.org/10.1667/RR14891.1>
11. *Derrien T., Johnson R., Bussott G. et al.* The gencode v 7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution and expression // *Genome Res.* 2012. V. 22. № 9. P. 1775–1789.
<https://doi.org/10.1101/gr.132159.111>
 12. *Zhao Y., Fang S., Kang Y. et al.* Aninformative and valuable data source of long non-coding RNAs // *Nucleic Acids Res.* 2016. V. 44. № D1. P. D203–8.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkv1252>
 13. *Groff A., Sanchez-Gomez D., Soruco M. et al.* In vivo characterization of line-p21 reveals functional cis-regulatory DNA-elements // *Cell Rep.* 2016. V. 16. № 8. P. 2178–2186.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.07.050>
 14. *Kopp F., Mendell J.* Functional classification and experimental dissection of long noncoding RNAs // *Cell.* 2018. V. 172. № 3. P. 393–407.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.01.011>
 15. *Young J., Engreitz J., Konermann S. et al.* Genome-scale activation screen identifies a lnc RNA locus regulation a gene neighbourhood // *Natuer.* 2014. V. 548. № 7667. P. 343–346.
<https://doi.org/10.1038/nature23451>
 16. *Hu W., Yuan B., Flygare J., Lodish H.F.* Long noncoding RNA-mediated anti-apoptotic activity in Murine erythroid terminal differentiation // *Genes Dev.* 2011. V. 25. № 24. P. 2573–2578.
<https://doi.org/10.1101/gad.178780.111>
 17. *Ulitsky I., Shkumatava A., Jan C. et al.* Conserved function of line RNAs in vertebrate embryonic development despite sequence evolution // *Cell.* 2011. V. 147. № 7. P. 1537–1550.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.11.055>
 18. *Ulitsky I., Bartel D.* Line RNAs: genomics, evolution and mechanisms // *Cell.* 2013. V. 154. № 1. P. 26–46.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.06.020>
 19. *West J., Davis C., Sunwoo H. et al.* The long noncoding RNAs NEAT1 and MALAT1 bind active chromatin sites // *Mol. Cell.* 2014. V. 55. № 5P. 791–802.
<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.07.012>
 20. *Lee S., Kopp F., Chang T. et al.* Noncoding RNA NORAD regulates genomic stability by sequestering PUMILIO proteins // *Cell.* 2016. V. 164. № 1–2. P. 69–80.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.12.017>
 21. *Munschauer M., Nguyen C., Sirokman K. et al.* The NORAD лнРНК assembles a topoisomerase complex critical for genome stability // *Nature.* 2018. V. 561. № 7721. P. 132–136.
<https://doi.org/10.1038/s41586-018-0453-z>
 22. *Gim J., Ha H., Ahn G. et al.* Genome-wide identification and classification of micro RNAs derived from repetitive elements // *Genome Inform.* 2014. V. 12. № 4. P. 261–267.
<https://doi.org/10.5808/GI.2014.12.4.261>
 23. *Kapusta A., Feschotte C.* Volatile evolution of long noncoding RNA repertoires: mechanisms and biological implications // *Trends Genet.* 2014. V. 30. № 10. P. 439–452.
<https://doi.org/10.1016/j.tig.2014.08.004>
 24. *Johnson R., Guigo R.* The RIDL hypothesis: transposable elements as functional domains of long noncoding RNAs // *RNA.* 2014. V. 20. № 7. P. 959–976.
<https://doi.org/10.1261/rna.044560.11>
 25. *Shlomit B., Lee H., Jiang W., Cazacu S.* The novel long non-coding RNA TALNEC2, regulates tumor cell growth and the stemness and radiation response of glioma stem cells // *Oncotarget.* 2017. V. 8. № 19. P. 31785–31801.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.15991>
 26. *Fotouhi Ghiam A., Taeb S., Huang X. et al.* Long non-coding RNA urothelial carcinoma associated 1 (UCA1) mediates radiation response in prostate cancer // *Oncotarget.* 2017. V. 8. № 3. P. 4668–4689.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.13576>
 27. *Lu H., He Y., Lin L. et al.* Long non-coding RNA MALAT1 modulates radiosensitivity of HR-HPV+ cervical cancer via sponging miR-145 // *Tumour Biol.* 2016. V. 37. № 2. P. 1683–1691.
<https://doi.org/10.1007/s13277-015-3946-5>
 28. *Yang X.D., Xu H.T., Xu X.H. et al.* Knockdown of long non-coding RNA HOTAIR inhibits proliferation and invasiveness and improves radiosensitivity in colorectal cancer // *Oncol. Rep.* 2016. V. 35. № 1. P. 479–487.
<https://doi.org/10.3892/or.2015.4397>
 29. *Volders P.-J., Helsens K., Wang X. et al.* LNCipedia: a database for annotated human лнРНК transcript sequences and structures // *Nucleic Acids Res.* 2013. V. 41. (Database issue):D246–51.
<https://doi.org/10.1093/nar/gks915>
 30. *Schmitt A.M., Chang H.Y.* Long noncoding RNAs in cancer pathways // *Canc. Cell.* 2016. V. 29. № 4. P. 452–463.
<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.03.010>
 31. *Iyer M.K., Niknafs Y.S., Malik R. et al.* The landscape of long noncoding RNAs in the human transcriptome // *Nat. Genet.* 2015. V. 47. № 3. P. 199–208.
<https://doi.org/10.1038/ng.3192>
 32. *Mercer T.R., Mattick J.S.* Structure and function of long noncoding RNAs in epigenetic regulation // *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2013. V. 20. № 3. P. 300–307.
<https://doi.org/10.1038/nsmb.2480>
 33. *Jalali S., Bhartiya D., Lalwani M.K. et al.* Systematic transcriptome wide analysis of лнРНК-miRNA interactions // *PLoS One.* 2013. V. 8. № 2. P. e53823.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053823>
 34. *Yang L., Lin C., Liu W. et al.* ncRNA- and Pc2 methylation-dependent gene relocation between nuclear structures mediates gene activation programs // *Cell.* 2011. V. 147. № 4. P. 773–788.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.08.054>
 35. *Серебряный А.М.* О множественности механизмов формирования радиоадаптивного ответа // *Цитология.* 2015. Т. 57. № 5. С. 319–329. [Serebryanyi A.M. On the plurality of the ways of radiation adaptive response formation in human peripheral blood lymphocytes // *Cell and Tissue Biology.* 2015. V. 57. № 5. P. 319–329. (In Russian)]
 36. *Tang F., Loko W.* Molecular mechanisms of low-doses ionizing radiation induced hormesis, adaptive responses, radioresistance, bystander effect and genome instability // *Int. J. Radiat. Biol.* 2015. V. 91. № 1. P. 13–27.
<https://doi.org/10.3109/09553002.2014.937510>
 37. *Zhikrivetskay S., Perogudova D., Danilov A. et al.* Effect of low doses (5–40 Gy) of gamma-irradiation on lifespan and stress-related genes expression profile in *Drosophila melanogaster* // *PLoS One.* 2015. V. 10. № 8. P. 0133840.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133840>

38. *Ma S., Kong B., Liu B. et al.* Biological effect of low-doses radiation from computed tomography scanning // *Int. J. Radiat. Biol.* 2013. V. 89. № 5. P. 326–333. <https://doi.org/10.3109/09553002.2013.756595>
39. *Koturbash I.* When DNA is actually not a target: radiation epigenetics as a tool to understand and control cellular response to ionizing radiation // *Radiat. Res.* 2018. V. 190. № 1. P. 5–11. <https://doi.org/10.1667/RR15027.1>
40. *Bayoumi A., Sayed A., Broskova Z. et al.* Crosstalk between long noncoding RNAs and micro RNA in health and diseases // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. V. 17. № 3. P. 356. <https://doi.org/10.3390/ijms170030356>
41. *Beer Z., Nemeč L., Wagner T. et al.* Ionizing radiation regulates long noncoding RNAs in human peripheral blood mononuclear cells // *J. Radiat. Res.* 2016. V. 58. № 2. P. 201–209. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrw111>
42. *Schmitt A., Gareia J., Hung T. et al.* An inducible long noncoding RNA amplifies DNA damage signaling // *Nature.* 2016. V. 48. № 11. P. 1370–1376. <https://doi.org/10.1038/ng.3673>
43. *Carmel R., Jacobsen D. et al.* Homocysteine in health and disease. Cambridge, UK: Cambr. Univ. Press, 2001. 510 p.
44. *Miousse I., Chalbot M., Lumen A. et al.* Response of transposable elements to environmental stressors // *Mutat. Res. Rev.* 2015. V. 765. P. 19–39. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2015.05.003>
45. *Miousse I., Chang J., Shao L. et al.* Inter-strain differences in LINE DNA methylation on the mouse hematopoietic system in response to exposure to ionizing radiation // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. V. 18. № 7. pii: E1430. <https://doi.org/10.3390/ijms18071430>
46. *Hoffman R.* Development of recombinant methioninase to target the the general cancer specific metabolic defect of methionine dependence // *Expert Opin Biol.* 2015. V. 15. № 1. P. 21–31. <https://doi.org/10.1517/14712598.2015.963050>
47. *Wong N., Huang C., Islam R. et al.* Long noncoding RNAs in hematological malignancies: translating basic techniques into diagnostic and therapeutic strategies // *J. Hemat. & Oncol.* 2018. V. 11. № 1. P. 131. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0673-6>
48. *Masatoshi K., Kyoko K., Yojiro K. et al.* Cell cycle regulation by long non-coding RNAs // *Cell Mol. Life Sci.* 2013. V. 70. № 24. P. 4785–4794. <https://doi.org/10.1007/s00018-013-1423-0>
49. *Gutsehnner T., Hammerle M., Diedrichs S.* MALAT1 – a paradigm for long noncoding RNA function in cancer // *J. Mol. Med.* 2013. V. 91. № 7. P. 791–801. <https://doi.org/10.1007/s00109-013-1028-y>
50. *Ghafouri-Fard S., Taheri M.* Nuclear enriched abundant transcript (NEAT1): a long noncoding RNA with diverse functions in tumorigenesis. *Biomedic // J. Pharmacother.* 2019. V. 111. P. 51–59. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.070>
51. *Wu F., Mo O., Wan X. et al.* NEAT1/has-mir 98-5p/MAPK6 axis in involved non-small lung cancer development // *J. Cell. Biochem.* 2017. V. 120. № 3. P. 2836–2846. <https://doi.org/10.1002/jcb.26442>
52. *Guo Y., Zhang H., Xie D. et al.* Non-coding RNA NEAT1/miR-214-3p contribute to doxorubicin resistance of urothelial bladder cancer preliminary through the Wnt/ β -catenin pathway // *Cancer Manag. Res.* 2018. V. 10. P. 4371–4380. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S171126>
53. *Karapetyan A.R., Buiting C., Kuiper R.A. et al.* Regulatory Roles for Long ncRNA and mRNA // *Cancers (Basel).* 2013. V. 5. № 2. P. 462–490. <https://doi.org/10.3390/cancers5020462>
54. *Михайлов В.Ф., Шуленина Л.В., Васильева И.М. и др.* Некоторые аспекты канцерогенеза, связанные с генетическими и эпигенетическими факторами // *Успехи совр. биологии.* 2018. Т. 138. № 5. С. 427–445. [Mikhailov V.F., Shulenina L.V., Vasilyeva I.M. et al. Some Aspects of Carcinogenesis Related to Genetic and Epigenetic Factors// *Biology Bulletin Reviews.* 2018. V. 138. № 5. P. 427–445. (In Russian)]
55. *Sampath K., Ephrussi A.* CncRNAs: RNAs with both coding and non-coding roles in development // *Development.* 2016. V. 143. № 8. P. 1234–1241. <https://doi.org/10.1242/dev.133298>
56. *Филатова Е.Н., Уткин О.В.* Роль некодирующих форм мРНК белок-кодирующих генов в регуляции генной экспрессии // *Генетика.* 2018. Т. 54. № 8. С. 865–878. [Filatova E.N., Utkin O.V. The role of non-coding mRNA isoforms in the regulation of gene expression // *Rus. J. Genetics.* 2018. V. 54. № 8. P. 879–887. (In Russian)]

The Long Noncoding RNA in Radiation Response

L. V. Shulenina^{a,#}, V. F. Mikhailov^a, and G. D. Zasukhina^{a,b}

^a A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of Russia, Moscow, Russia

^b Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

[#]E-mail: shulenina2010@mail.ru

The review is devoted to various aspects of studies of the functions of long RNAs (lncRNAs) under radiation exposure. Some hypotheses of the origin of lncRNAs, their functions depending on the cys- or trans-status, and the relationship with other RNA and cell structures are described. The expression of a number of lncRNAs during a radiation response: MALAT1, HOTAIR, etc., and their possible role in some human pathologies, which can be used both for disease prognosis and as a target for therapy, are examined. Own data made it possible to compare and identify differences in the levels of lncRNA expression (GAS5, RoR, MALAT1, NEAT1, HOTAIR) at low (0.1 Gy) and high (5 Gy) doses of radiation during the formation of an adaptive response in human lymphocytes and lymphoid cells (Jurkat cells).

Keywords: radiation response, long non-coding RNA (lncRNA), low doses of radiation, radiation adaptive response