Разнообразие РНК

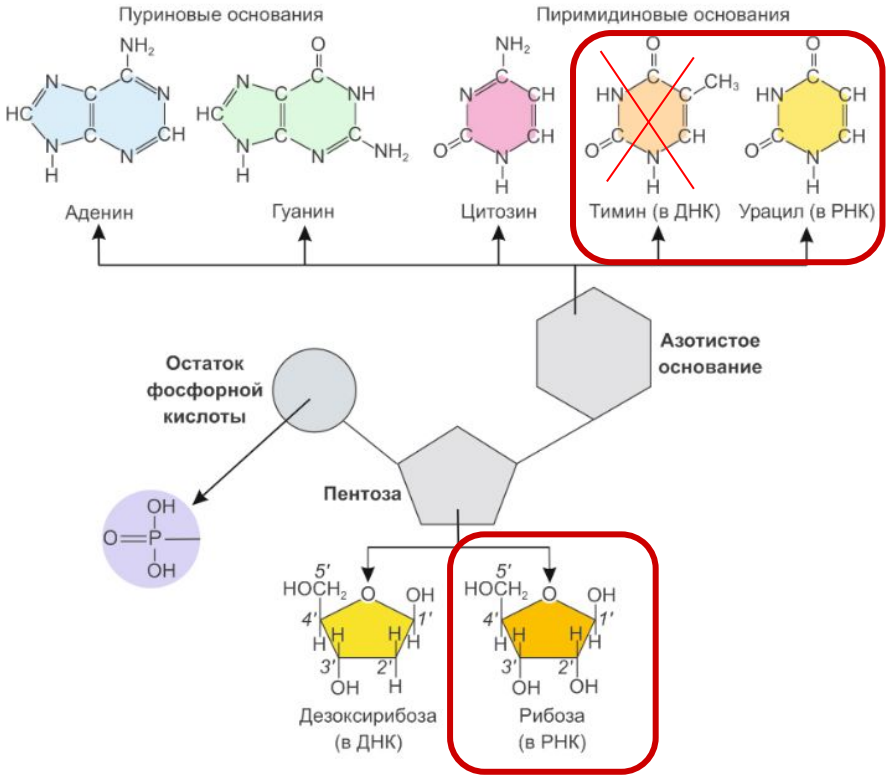
МФК “Биоинформатика” ФББ МГУ

Егор Петрухин
Анастасия Жарикова
2026

РНК

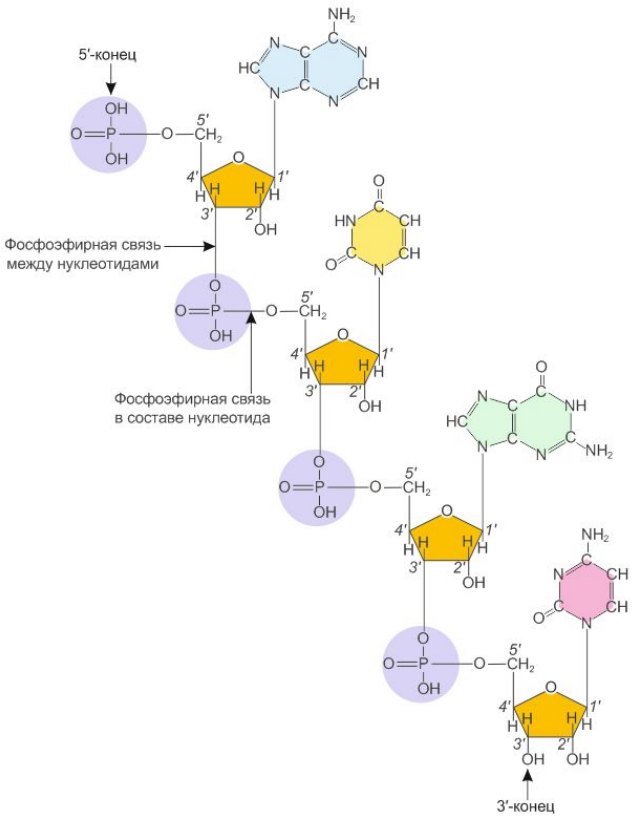
Нуклеотид состоит из:

- азотистого основания
- пентозы
- остатка фосфорной кислоты



ref

Формирование полинуклеотидной цепи



ref

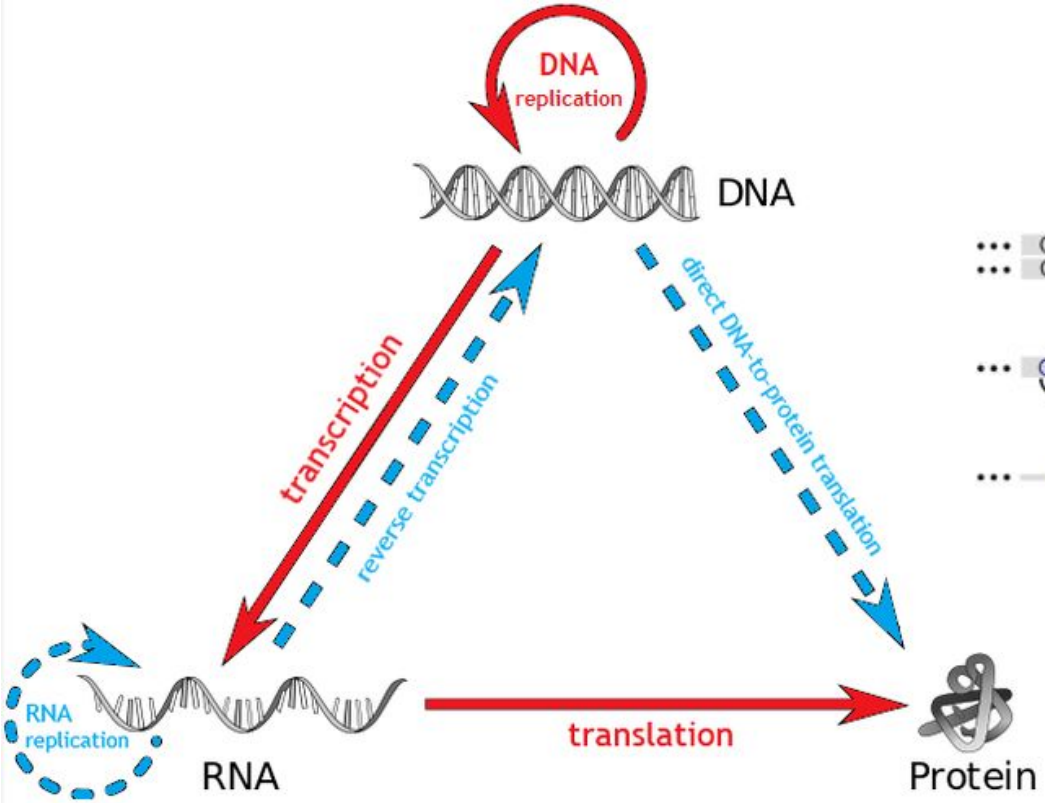
Какие еще биологические макромолекулярные гетерополимеры вы знаете?

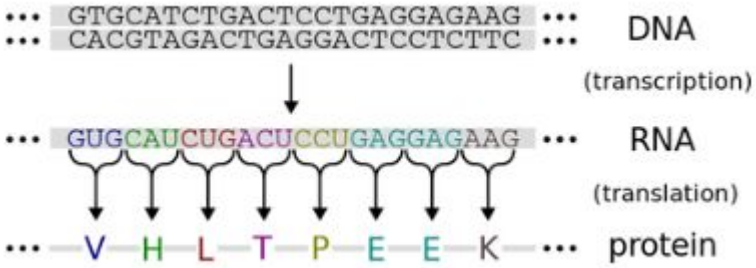
Какие еще биологические макромолекулярные гетерополимеры вы знаете?

- ДНК
- Белки. Мономеры - аминокислоты.

Как взаимодействуют в клетке макромолекулярные гетерополимеры: ДНК, РНК и белки?

Центральная догма молекулярной биологии



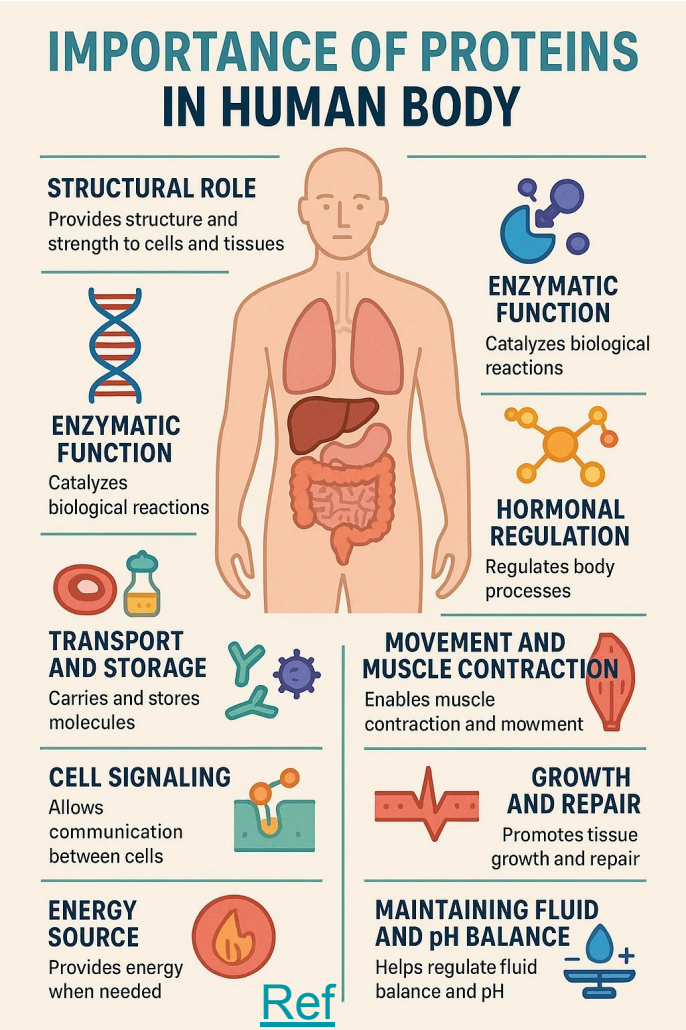


ref

Мы – белковые тела…

«Жизнь есть способ существования белковых тел…» (с) Ф. Энгельс

Ф. Энгельс
(1820-1895 гг.)



… которые передаём наследственную информацию через ДНК

Article | February 01 1944

STUDIES ON THE CHEMICAL NATURE OF THE SUBSTANCE INDUCING TRANSFORMATION OF PNEUMOCOCCAL TYPES :

INDUCTION OF TRANSFORMATION BY A DESOXYRIBONUCLEIC ACID FRACTION ISOLATED FROM PNEUMOCOCCUS TYPE III

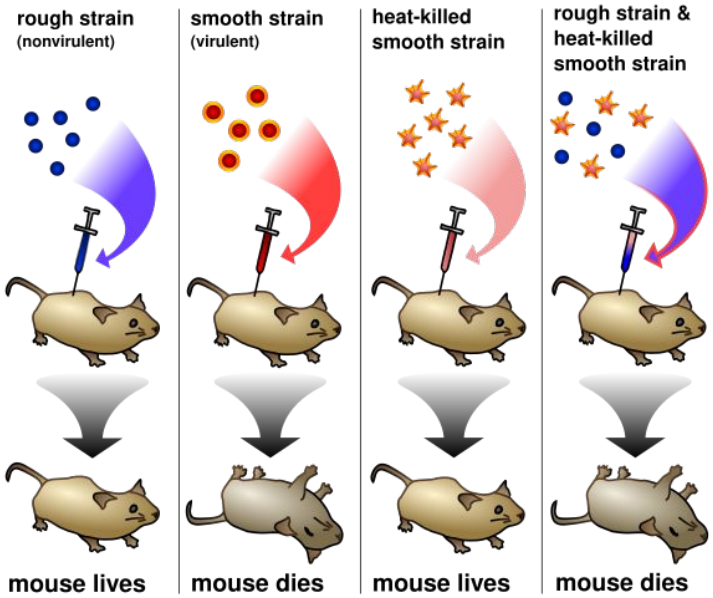
Oswald T. Avery, Colin M. MacLeod, Maclyn McCarty

+ Author and Article Information

Check for updates

J Exp Med (1944) 79 (2): 137–158. https://doi.org/10.1084/jem.79.2.137 Article history

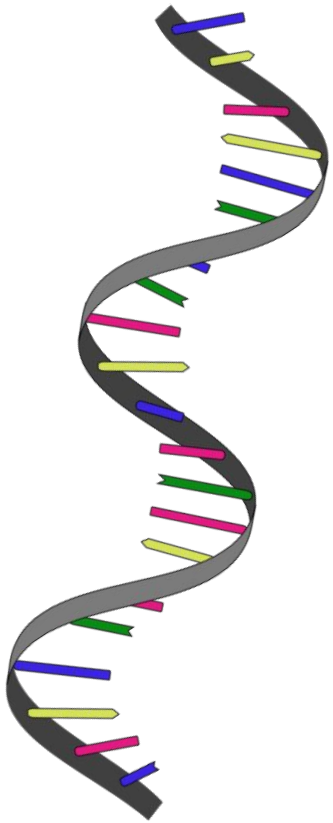
Эксперимент Гриффита: у мышей, получавших инъекцию убитыми бактериями опасного штамма и живыми бактериями безопасного штамма, развивалась инфекция типа убитого штамма.
А потом О.Авери, К. МакЛеод и М. МакКарти установили, что действующим началом бактериальной трансформации является именно ДНК.



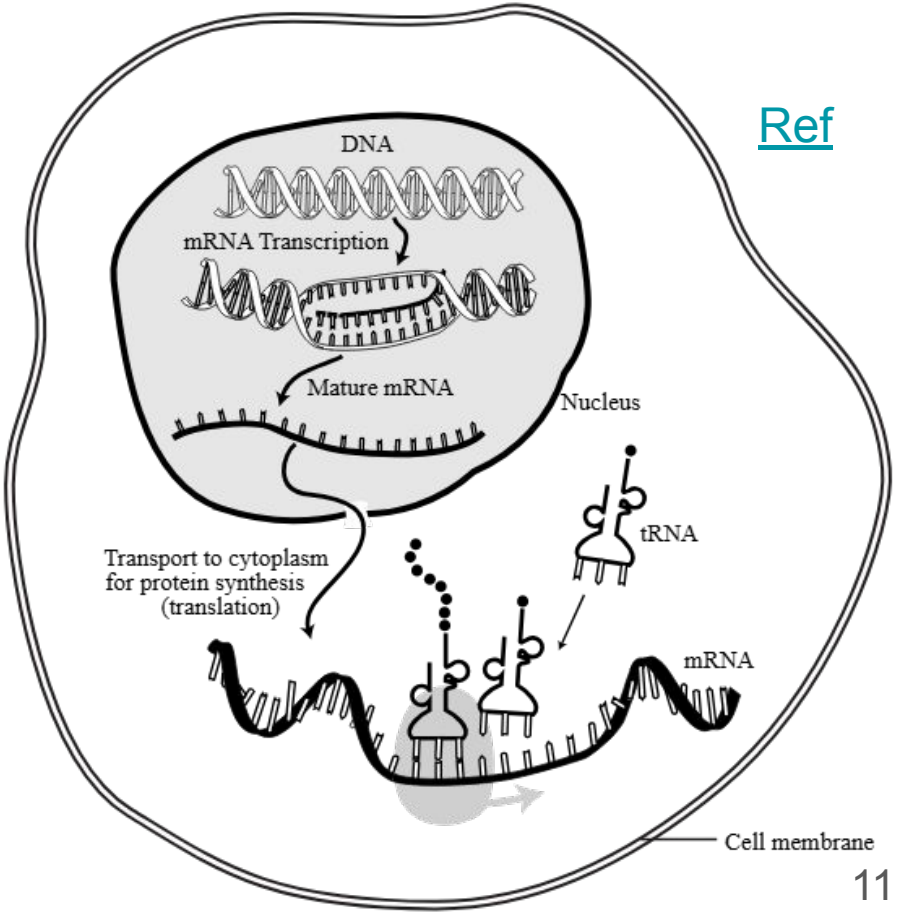
Ref

мРНК

мРНК (матричная РНК) — это одноцепочечная молекула РНК, которая выступает в качестве матрицы в процессе синтеза белков, передавая генетическую информацию с ДНК (**транскрипция**) на рибосомы, где происходит синтез белков (**трансляция).**



“Жизненный цикл” мРНК в эукариотах

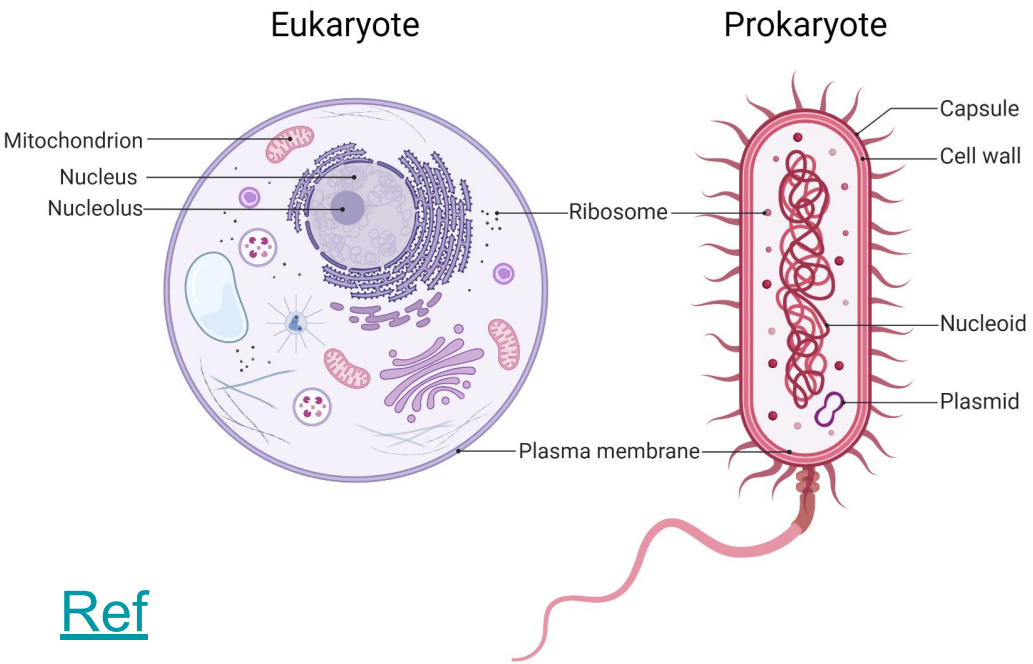


Ref

А кто такие эукариоты?

Эукариоты и прокариоты

Эукариоты — это живые организмы, клетки которых содержат оформленное **ядро**, окруженное мембраной, и специализированные органеллы. В отличие от прокариот, генетический материал (ДНК) эукариот линейно организован в хромосомы внутри ядра.



Ref

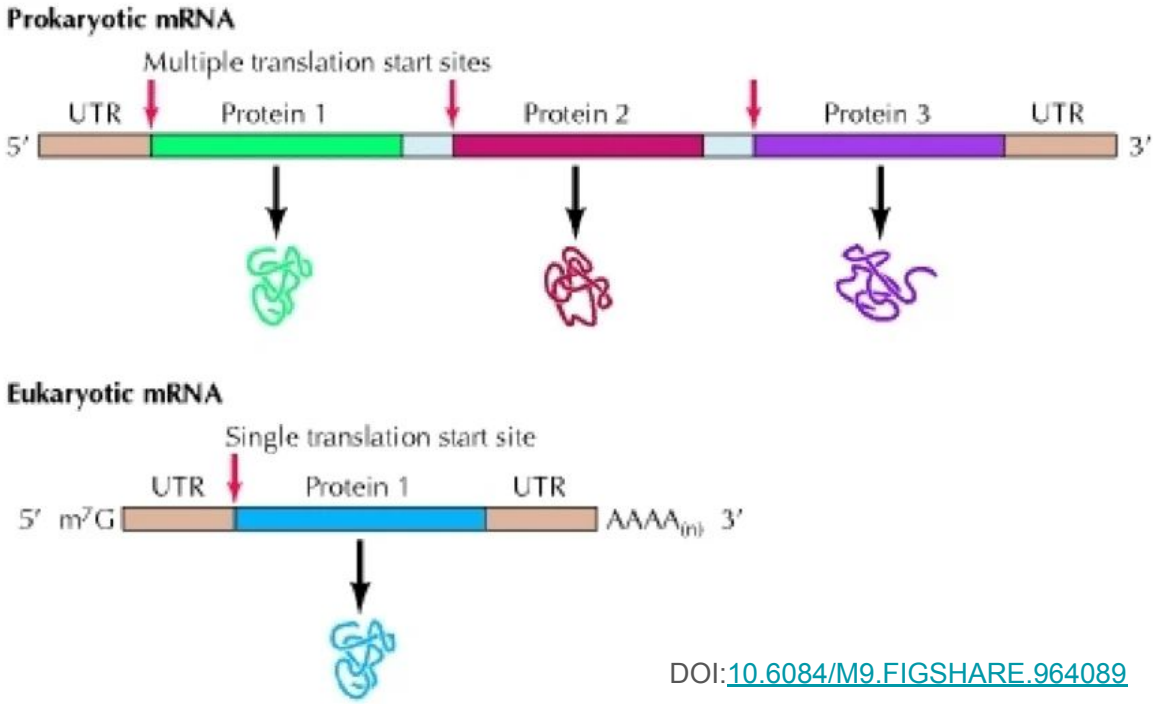
мРНК: эукариоты vs прокариоты

Прокариотическая мРНК

- полицистронная
- несколько сайтов начала трансляции
- функционально активна сразу после синтеза

Эукариотическая мРНК

- моноцистронная
- один сайт начала трансляции
- требуется процессинг



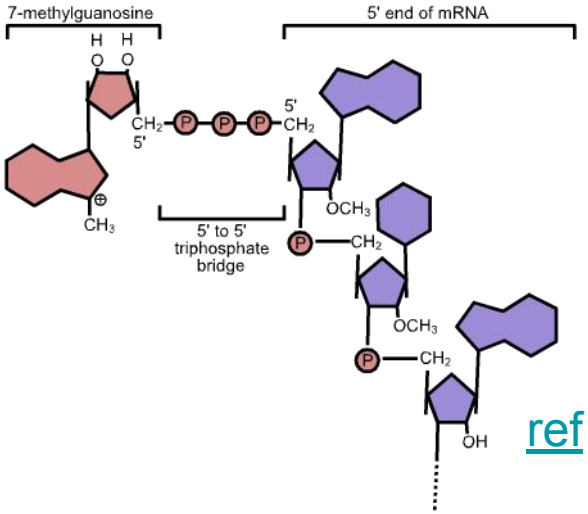
DOI:10.6084/M9.FIGSHARE.964089

Процессинг мРНК

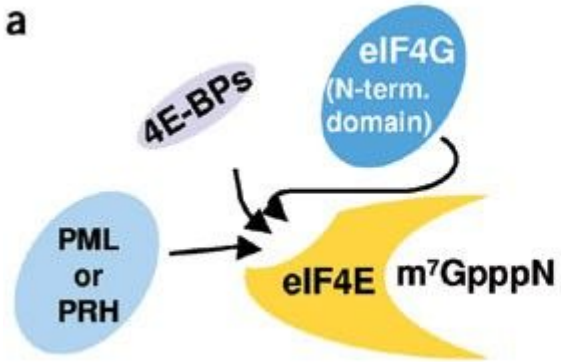
1. Кэпирование
2. Сплайсинг
3. Полиаденилирование

Процессинг мРНК

1. **Кэпирование**
2. Сплайсинг
3. Полиаденилирование



ref

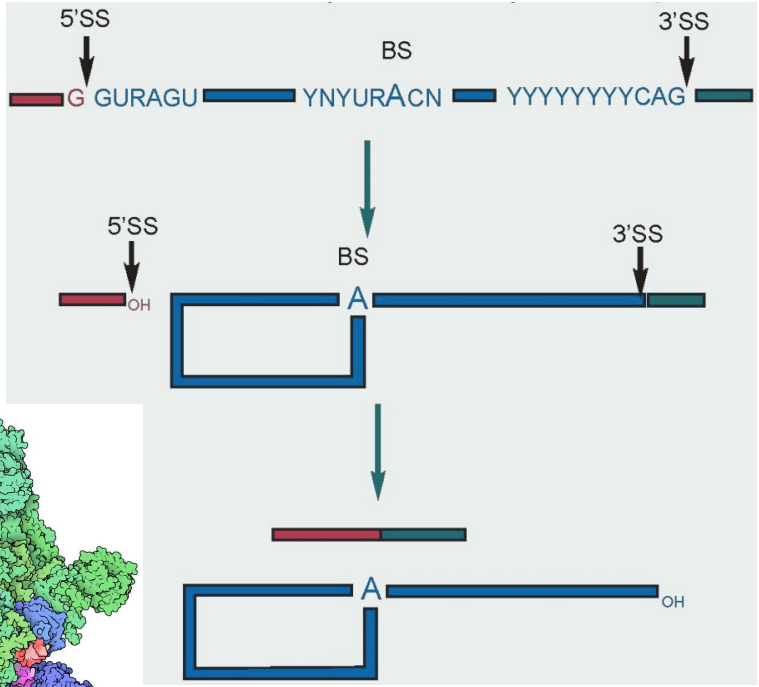


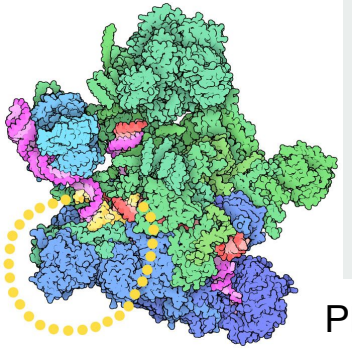
doi.org/10.1038/nsmb779

Процессинг мРНК

1. Кэпирование
2. **Сплайсинг**
3. Полиаденилирование

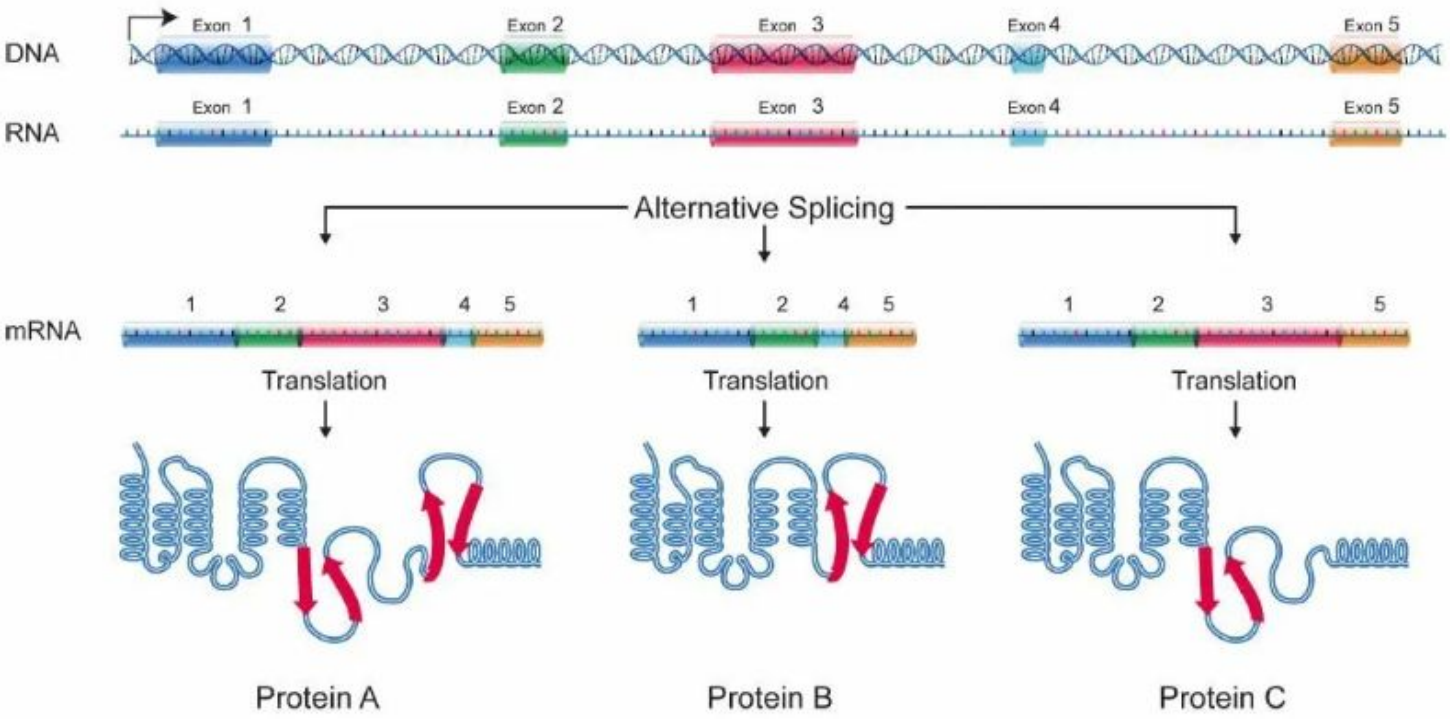
из лекций проф. П.В. Сергиева





PDB ID: 3jb9

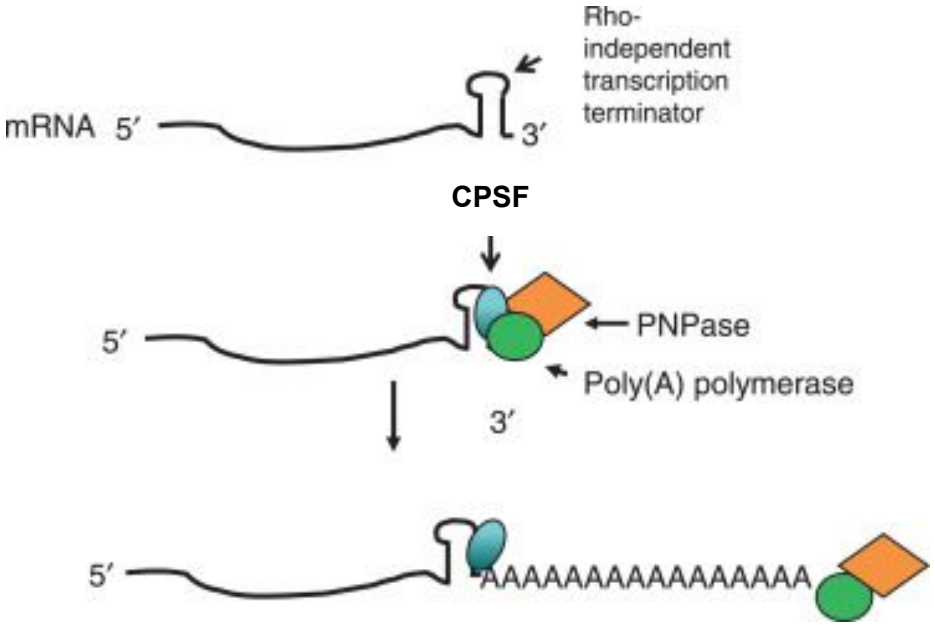
Альтернативный сплайсинг



ref

Процессинг мРНК

1. Кэпирование
2. Сплайсинг
3. **Полиаденилирование**

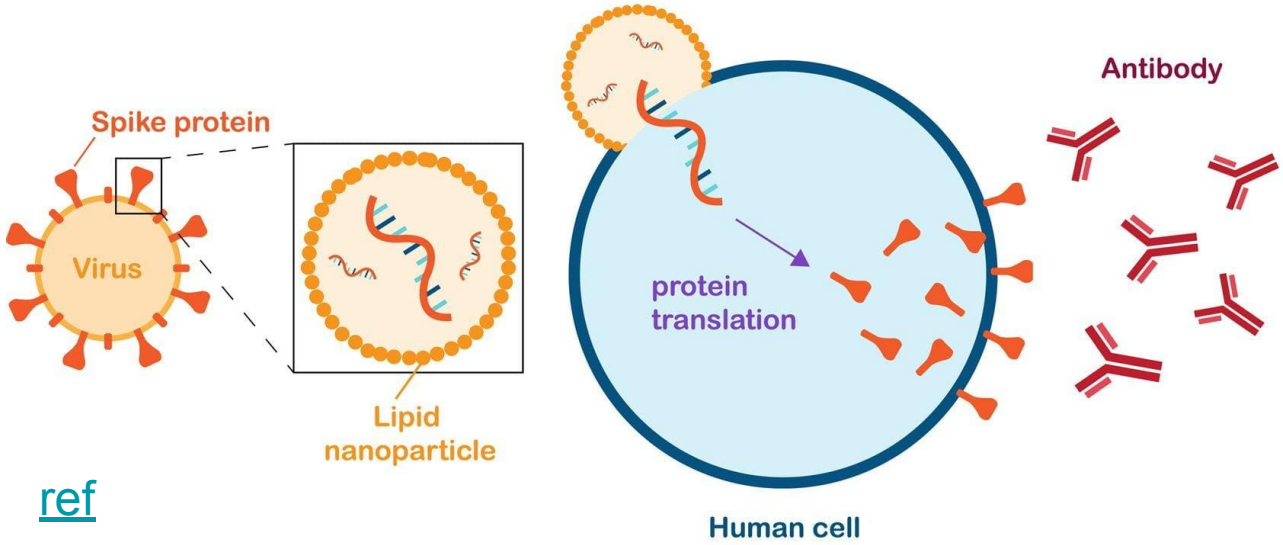


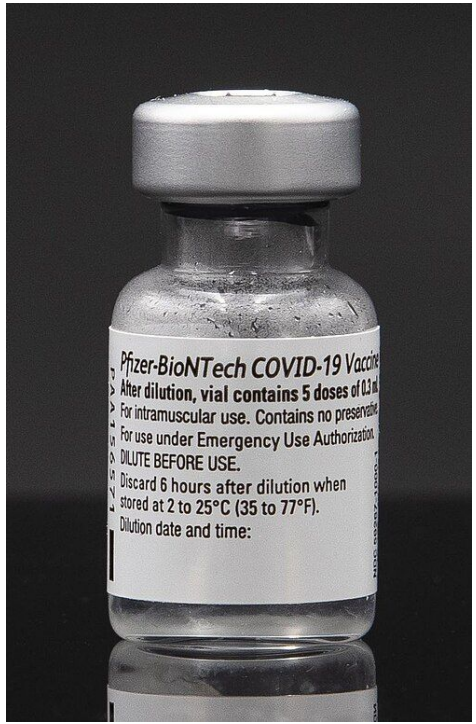
https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374984-0.01183-9

Для чего нужен процессинг?

1. **Защита от разрушения**. Чтобы мРНК не расщепилась ферментами по пути из ядра к рибосомам (кэп, polyA)
2. **Удаление некодирующих последовательностей** (сплайсинг)
3. **Разнообразие белков** (альтернативный сплайсинг)

мРНК вакцины

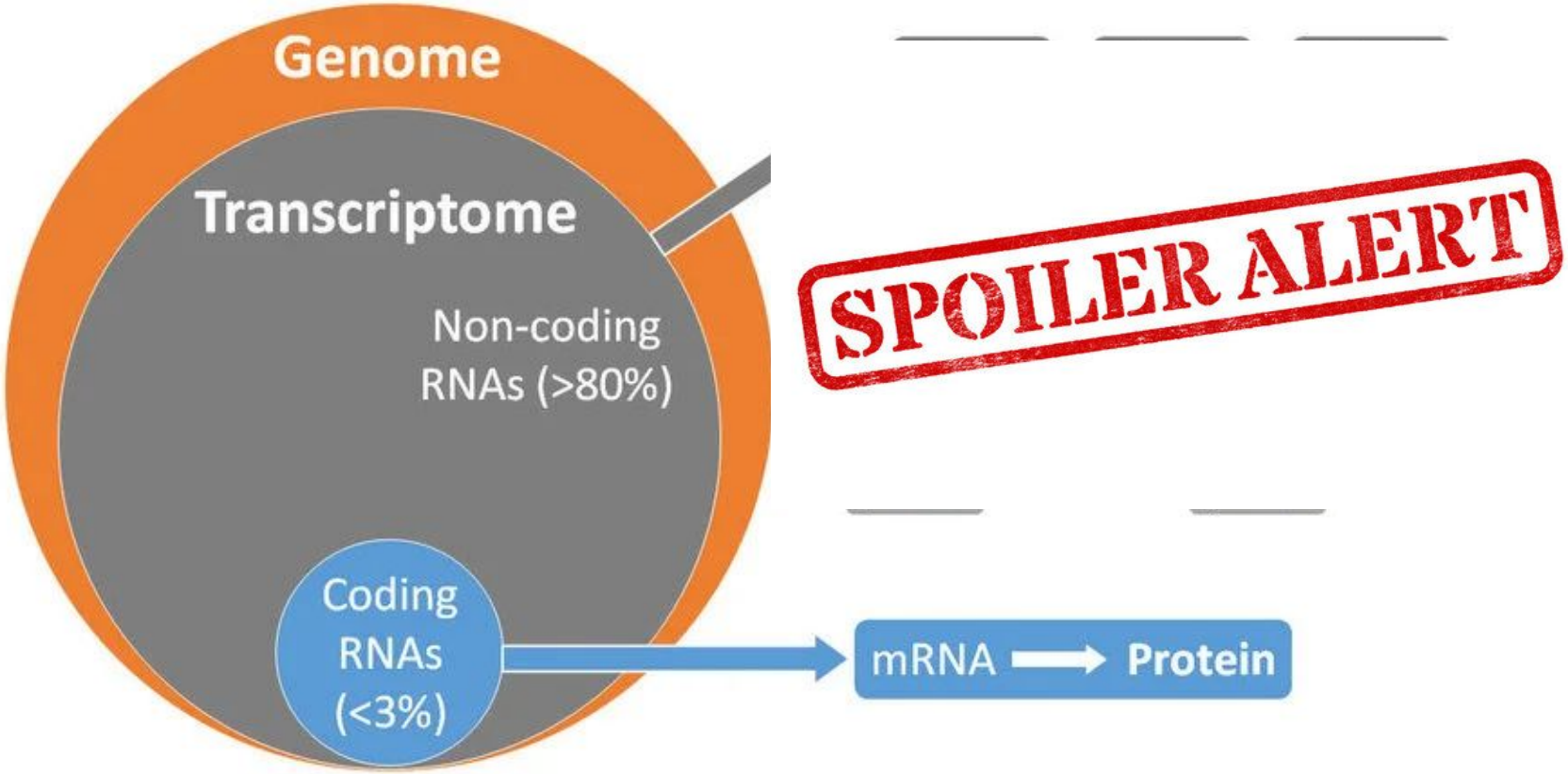




ref

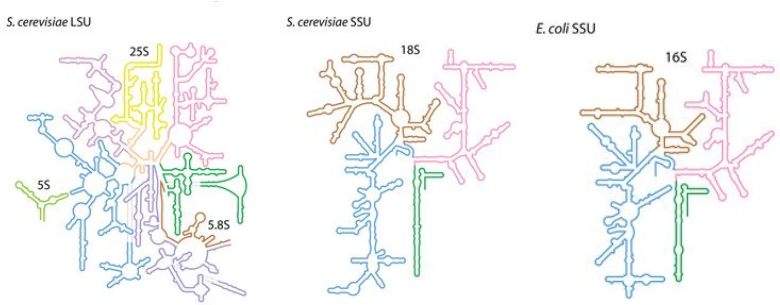
Функции РНК в клетке

1. **Матрица для синтеза белков (мРНК)**

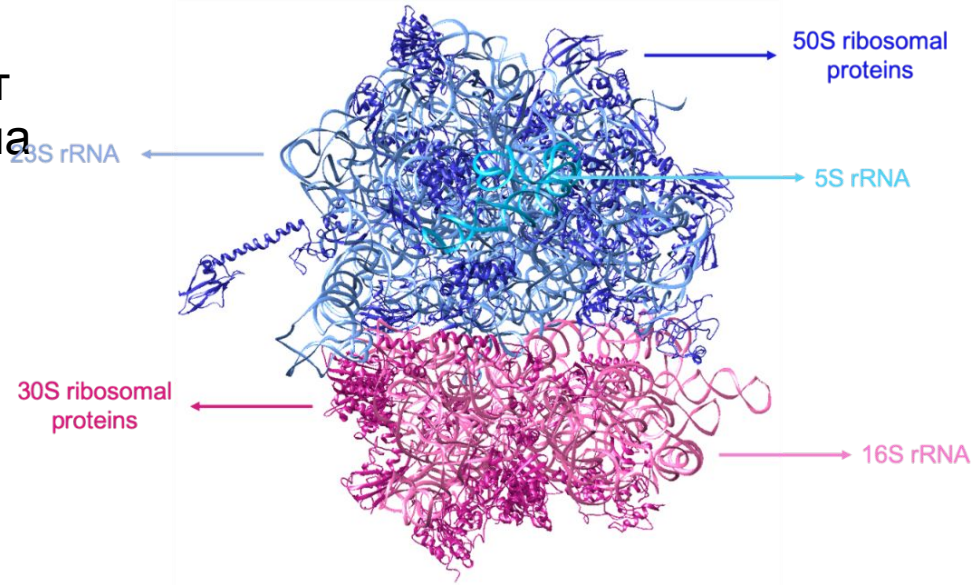

Genome
Transcriptome
Non-coding RNAs (>80%)
Coding RNAs (<3%)
mRNA
Protein
SPOILER ALERT

ref

рРНК



рРНК (рибосомальная РНК) — это **некодирующая** РНК, которая играет ключевую роль в синтезе белков. Она является основным компонентом **рибосомы**, отвечающей за **трансляцию** генетической информации в белки.

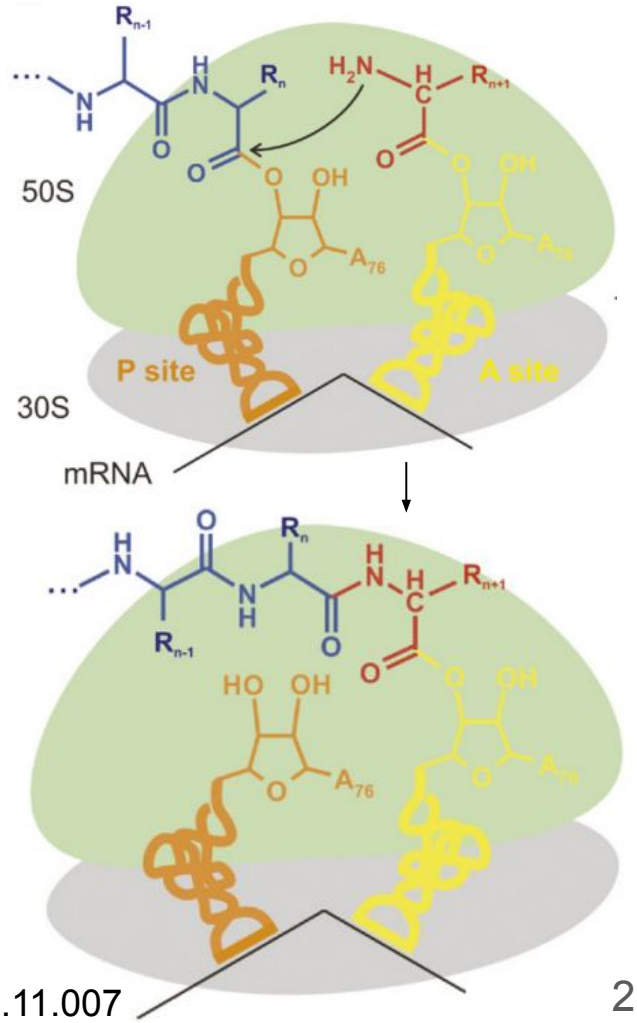


PDB ID: 4v9d

Пептидилтрансферазная реакция

Главная задача рибосомы — соединить аминокислоты в цепочку. Этот процесс (пептидилтрансферазную реакцию) выполняет не белок, а сама рРНК:

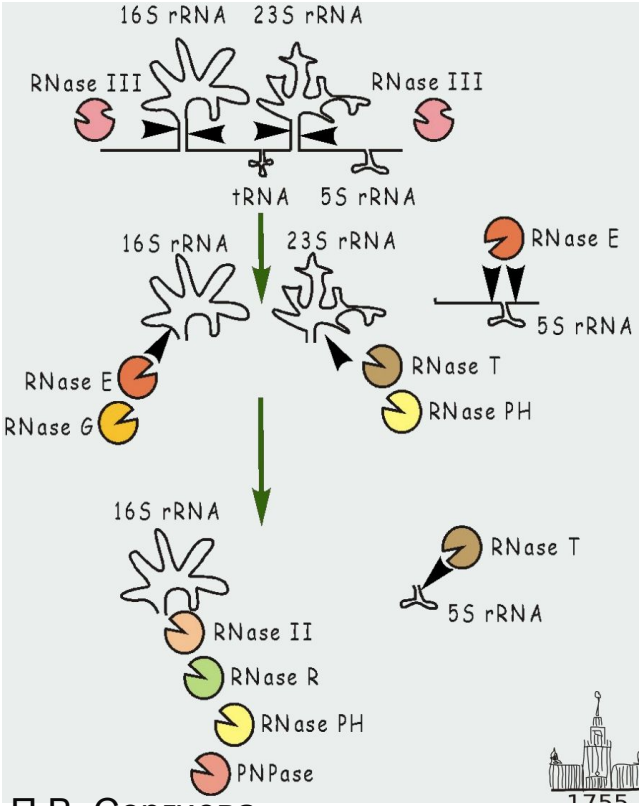
1) рРНК захватывает две аминокислоты и разворачивает их друг к другу под идеальным углом
2) образование самой связи: рРНК забирает протон у одной аминокислоты и передает его другой, образуя связь



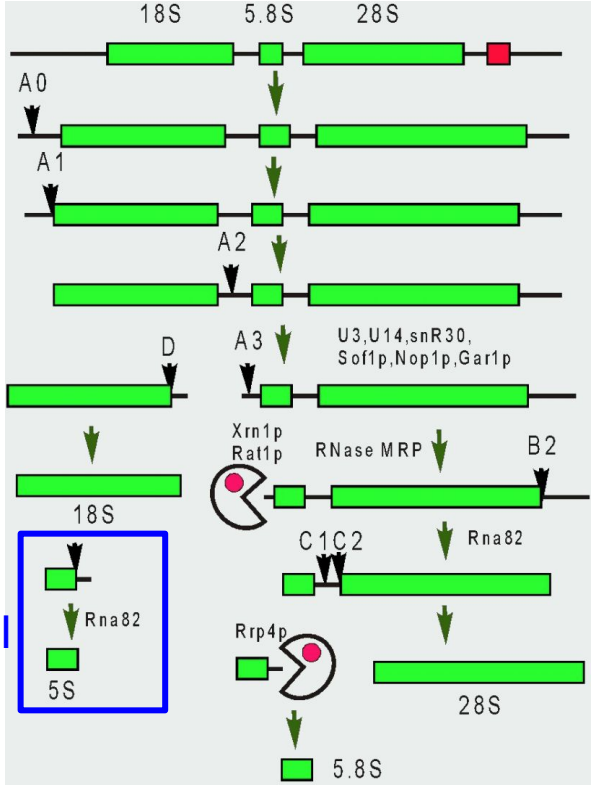
doi:10.1016/j.tibs.2006.11.007

Созревание рРНК

Бактерии



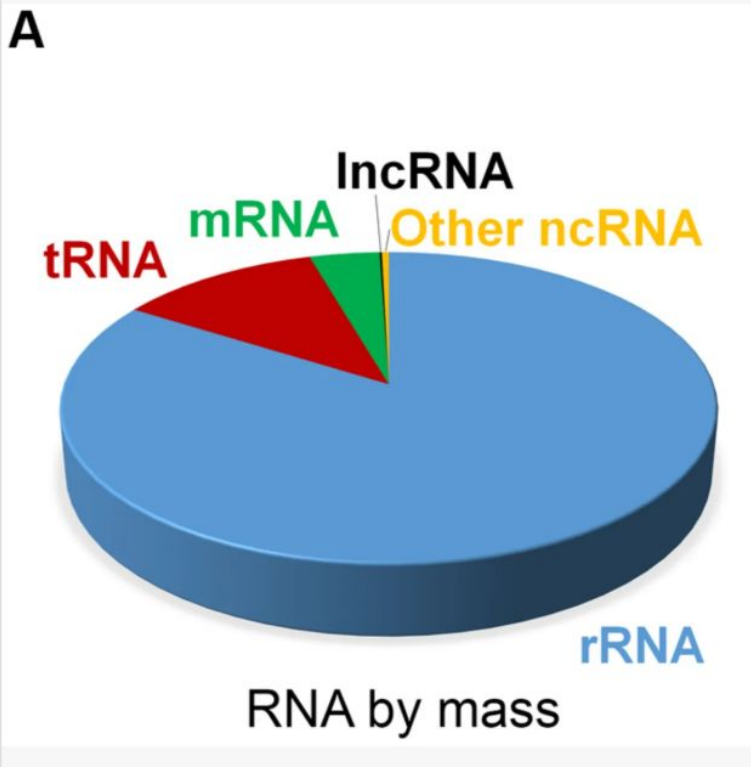
Эукариоты



RNAPIII

из лекций проф. П.В. Сергиева

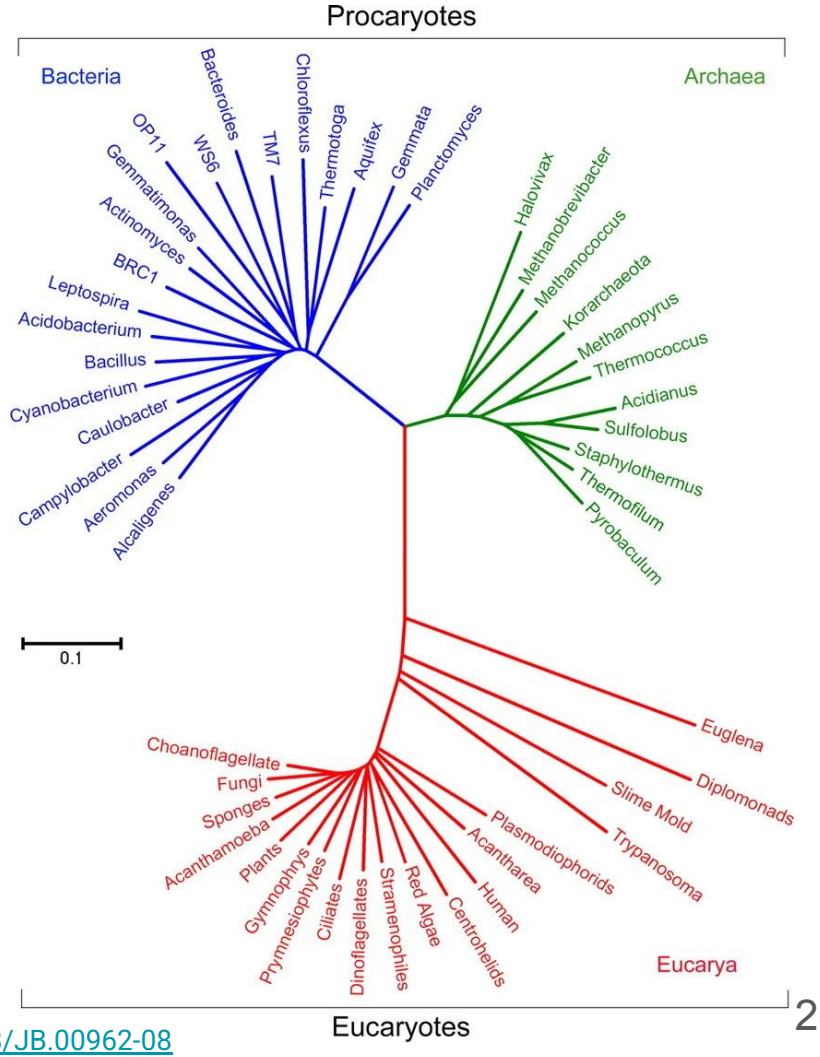
Почему рРНК больше всего?



ref

Консервативность

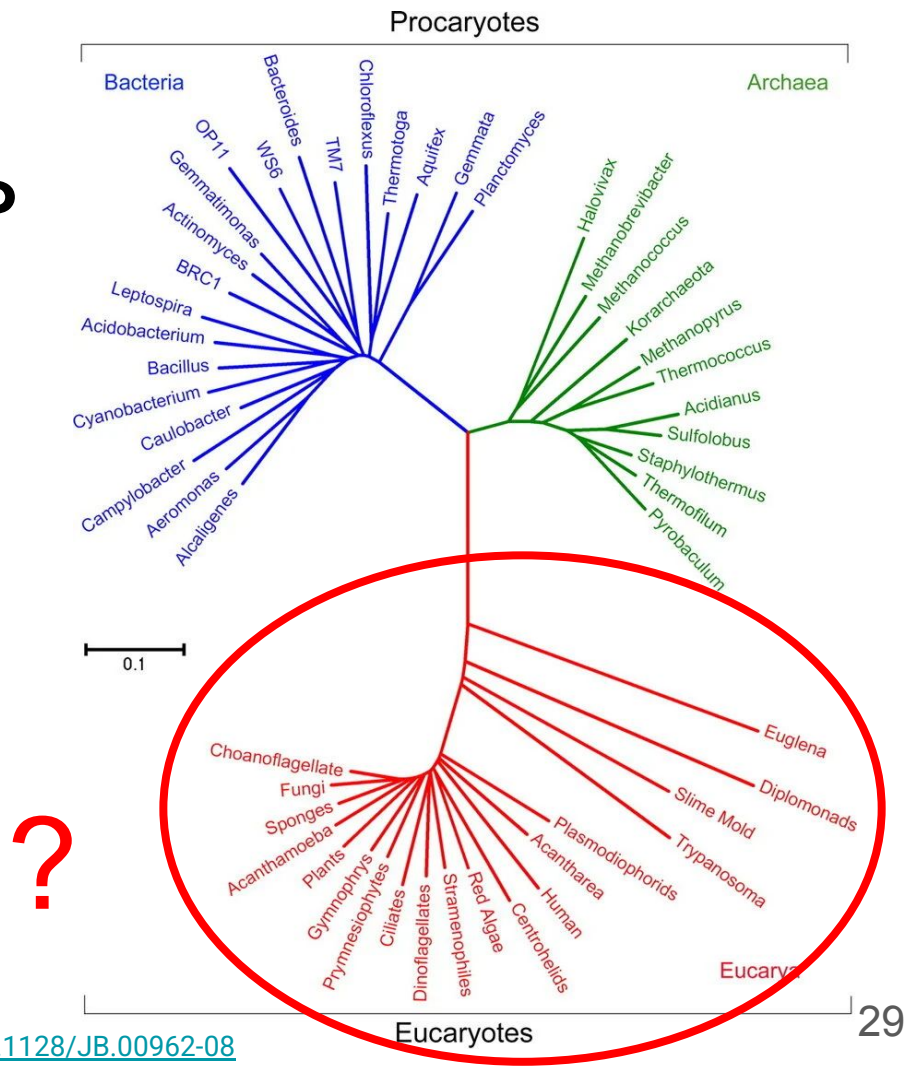
рРНК (рибосомальная РНК) — самая высокая консервативность. Это «золотой стандарт» эволюционной биологии. Поскольку рибосомы отвечают за синтез белка (основу жизни), любые серьезные изменения в них обычно фатальны. Например, ген **16S рРНК** настолько стабилен, что его используют для определения родства между бактериями, разделившимися миллиарды лет назад.



DOI:10.1128/JB.00962-08

Консервативность

рРНК (рибосомальная РНК) — самая высокая консервативность. Это «золотой стандарт» эволюционной биологии. Поскольку рибосомы отвечают за синтез белка (основу жизни), любые серьезные изменения в них обычно фатальны. Например, ген **16S рРНК** настолько стабилен, что его используют **для определения родства между бактериями**, разделившимися миллиарды лет назад.



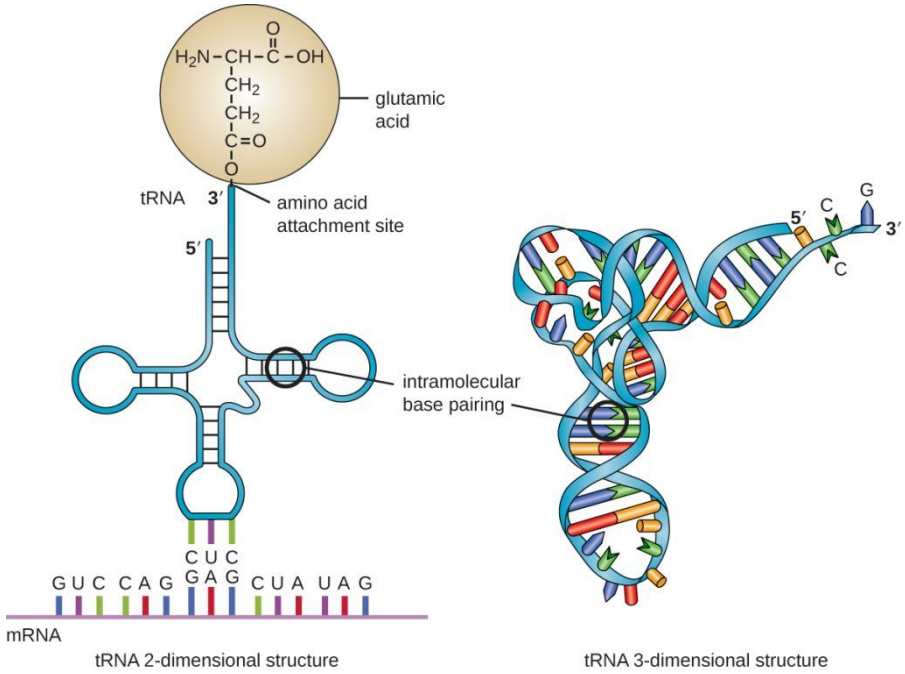
DOI:10.1128/JB.00962-08

Функции РНК в клетке

1. Матрица для синтеза белков (мРНК)
2. **“РНК-ферменты”, катализирующие реакции (рРНК)**

тРНК

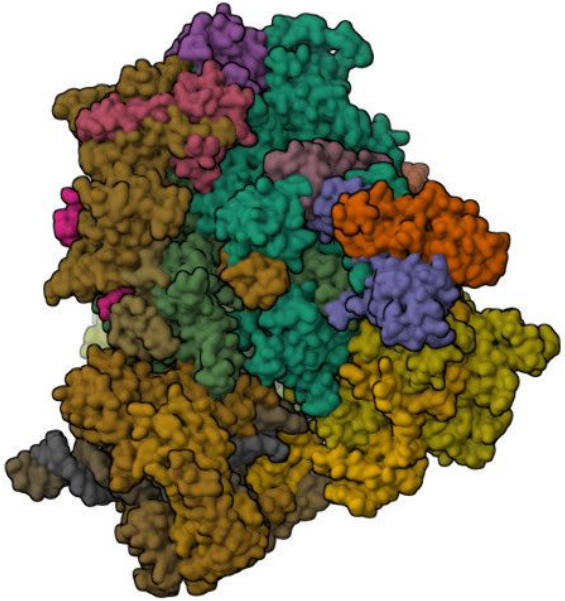
тРНК (транспортная РНК) — это ключевая молекула, участвующая в синтезе белков, которая выступает в качестве связующего звена между мРНК и аминокислотной последовательностью белков.



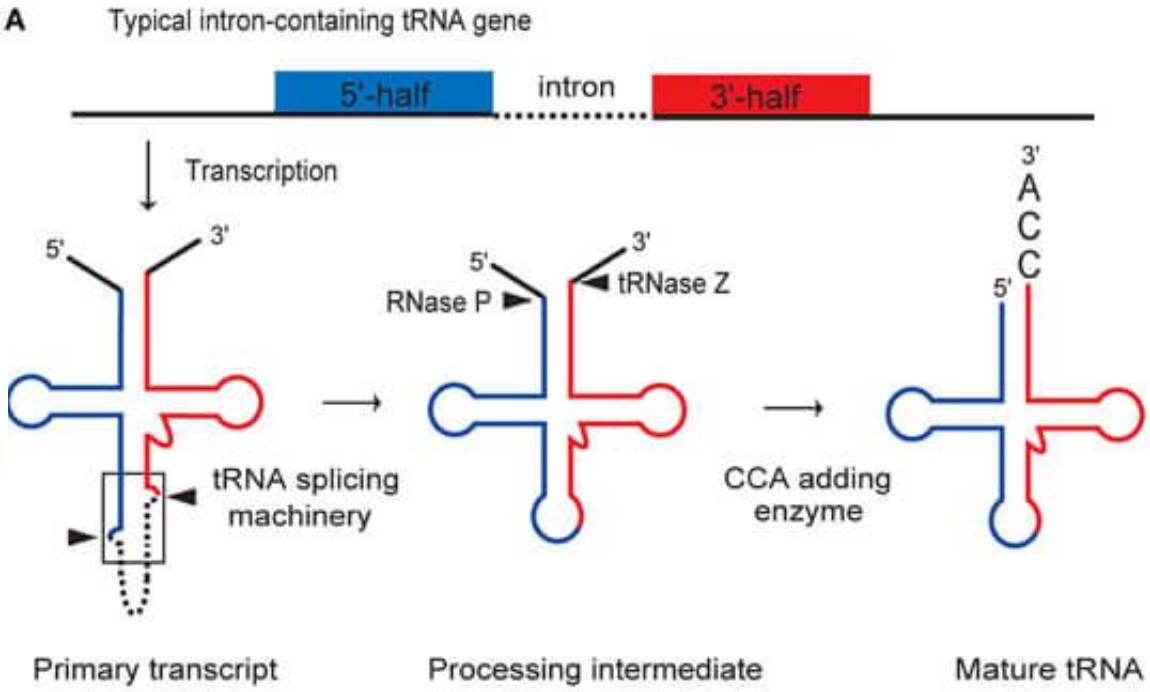
ref

Созревание тРНК

РНК полимераза III



PDB ID: 6F40

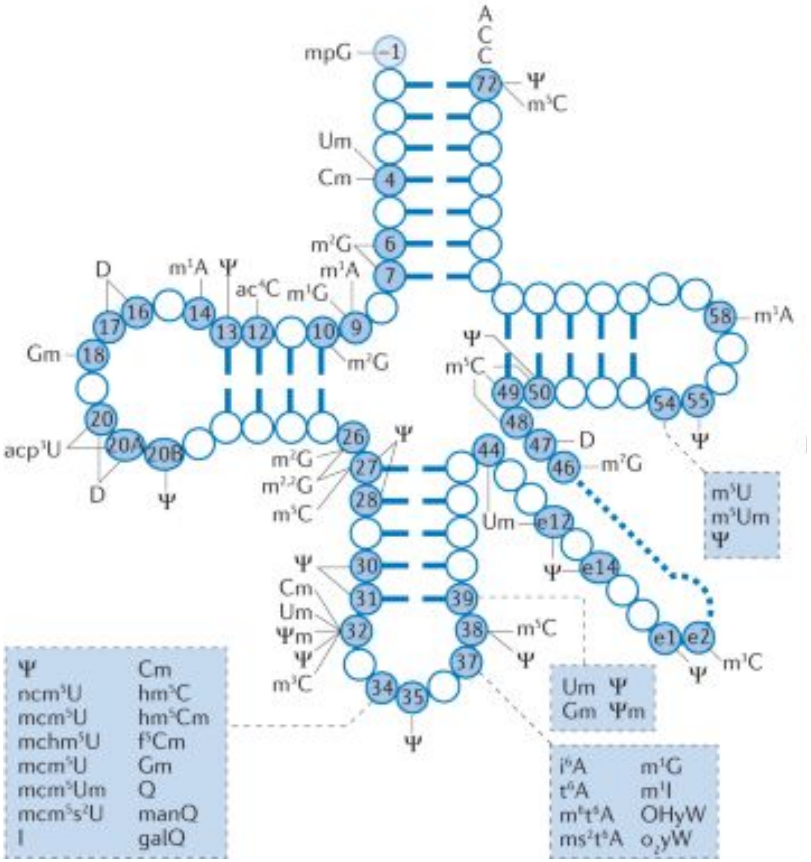


https://doi.org/10.3389/fgene.2014.00063

Модификации тРНК

Большинство модификаций – в антикодоне, которые имеют решающее значение для точного распознавания кодонов.

Кроме того, участки тела тРНК также часто модифицируются и, таким образом, стабилизируются в клетке. Недавние исследования показали, что модификации тРНК могут динамически изменяться в ответ на уровни клеточных метаболитов и стрессы окружающей среды. Дефицит модификаций тРНК может иметь патологические последствия, которые называются **«РНК-модопатиями»**. Дисрегуляция модификаций тРНК связана с митохондриальными заболеваниями, неврологическими расстройствами и раком.



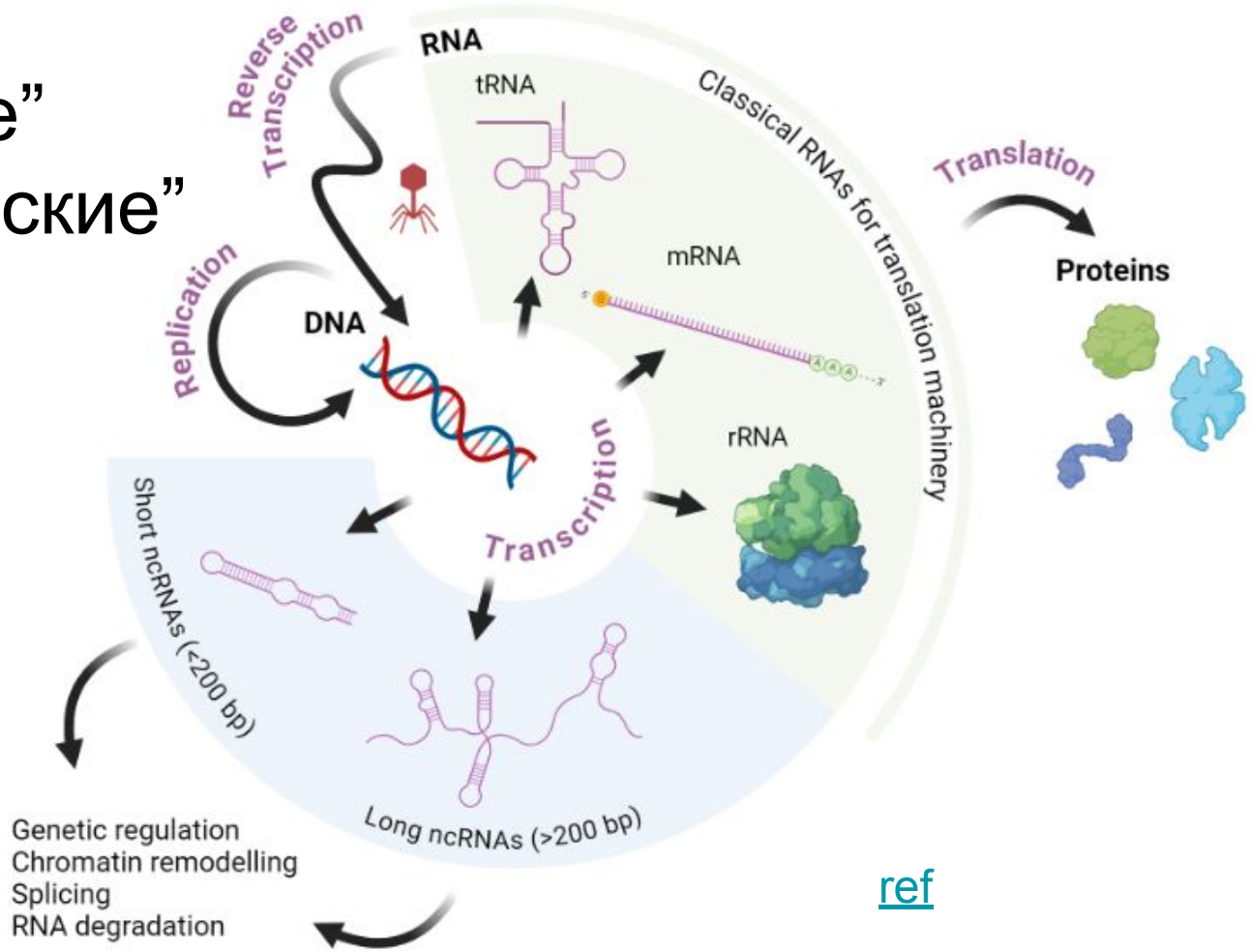
doi: 10.1038/s41580-021-00342-0

Функции РНК в клетке

1. Матрица для синтеза белков (мРНК)
2. “РНК-ферменты”, катализирующие реакции (рРНК)
3. **Транспорт других биомолекул (тРНК)**

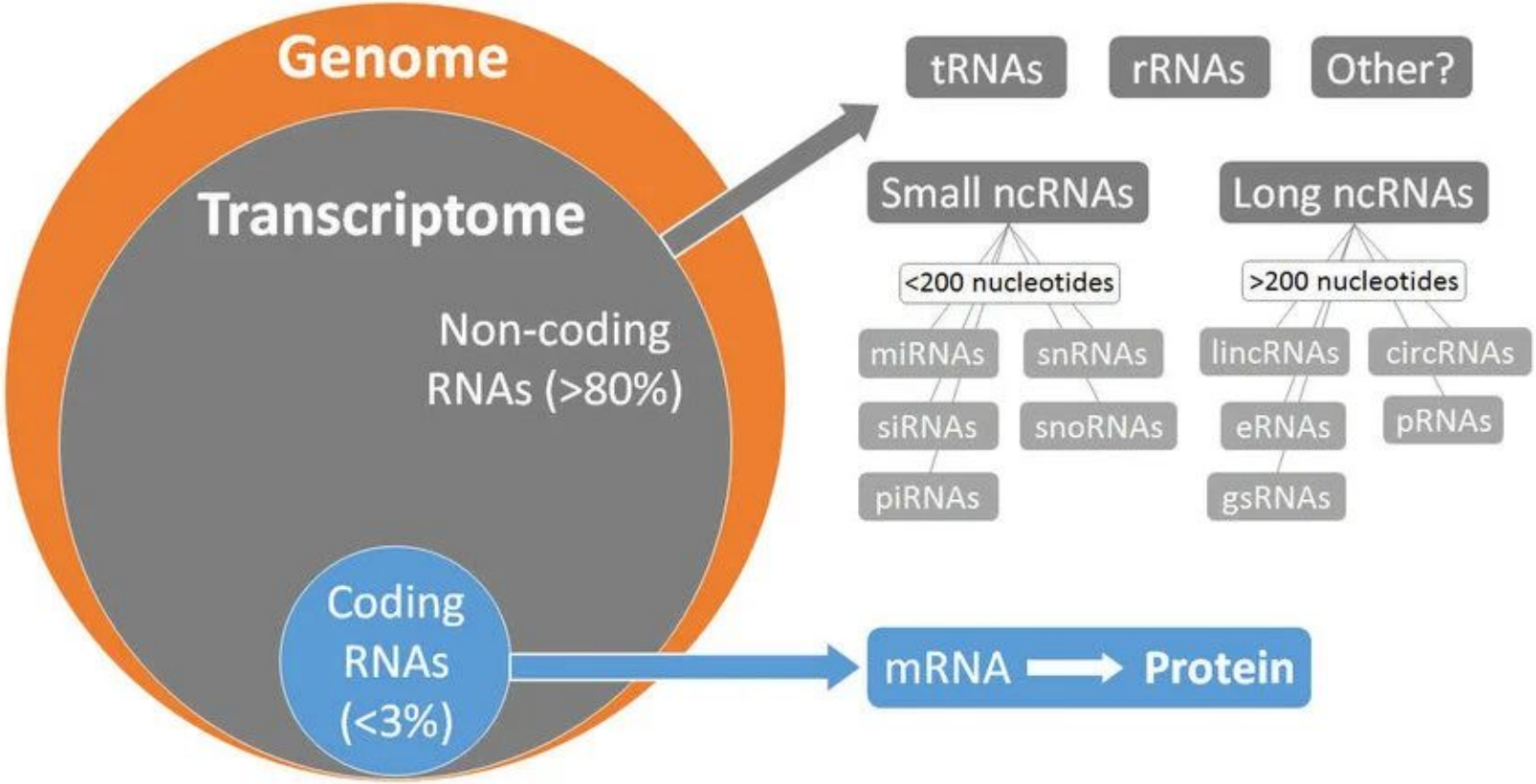
Какие ещё РНК вы знаете?

“Классические” и “неклассические” РНК в клетке



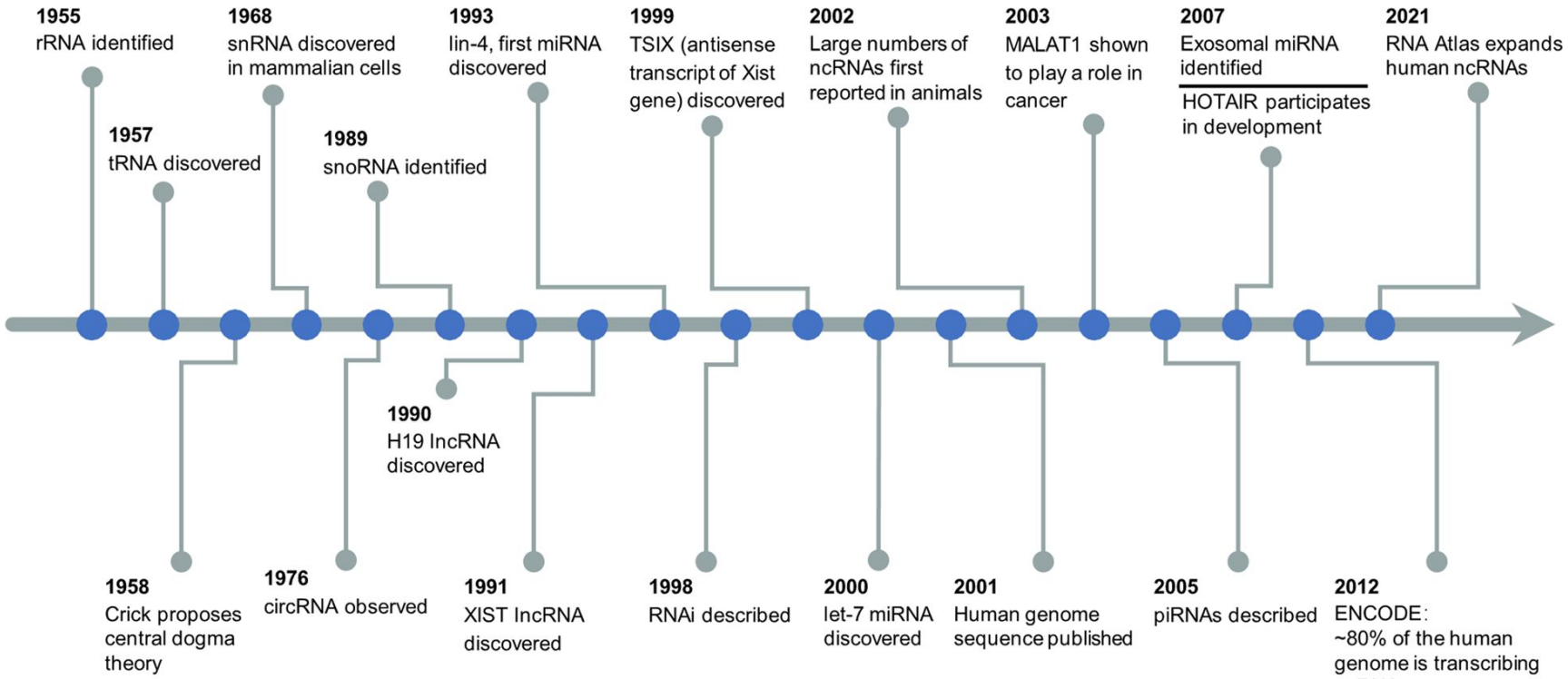
ref

Огромное кол-во некодирующих РНК (нкРНК)



ref

нкРНК во времени

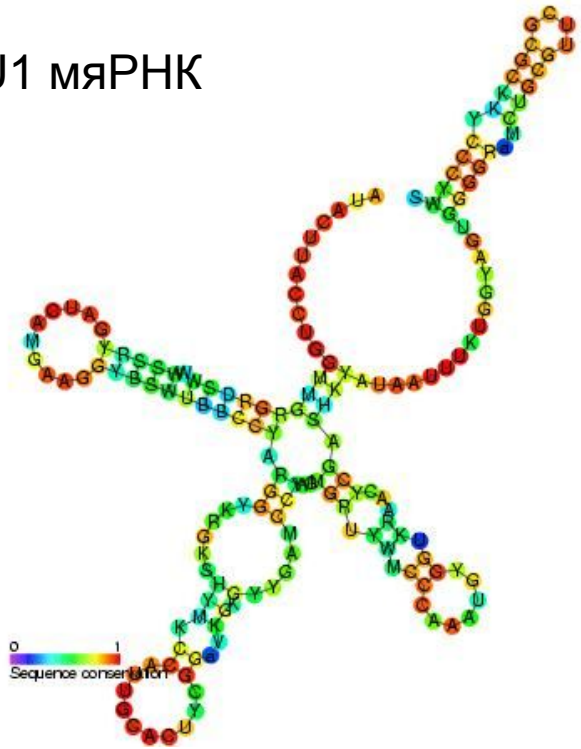


doi: 10.1038/s41392-021-00779-x

мяРНК

мяРНК (малые ядерные РНК) — это класс молекул РНК, выполняющих множество функций в ядре клетки. мяРНК играет важную роль в процессинге пре-мРНК, регуляции транскрипции, поддержании теломер, а также в связывании со специальными ядерными структурами.

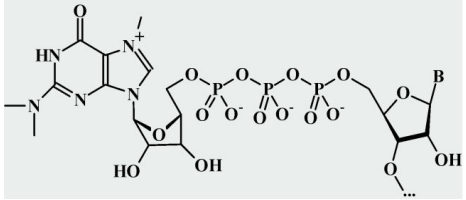
U1 мяРНК

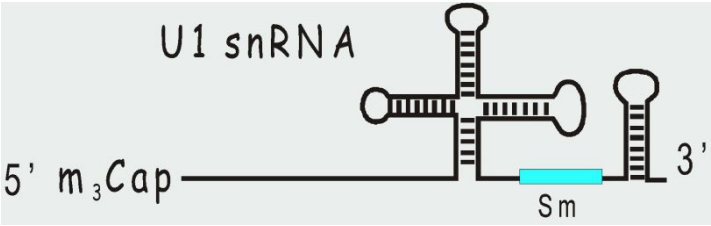


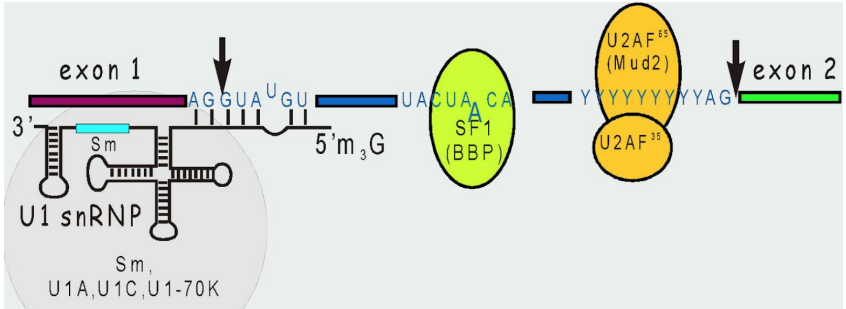
Сплайсосома

Основные участники сплайсинга — малые ядерные рибонуклеопротеиды (5 штук). В их состав входят мяРНК, которые содержат (на примере U1):

- триметилированный кэп;
- участок посадки Sm белка, который участвует в связи всех компонент сплайсосомы;
- сайты посадки специфических для данной snRNA белков.







из лекций проф. П.В. Сергиева

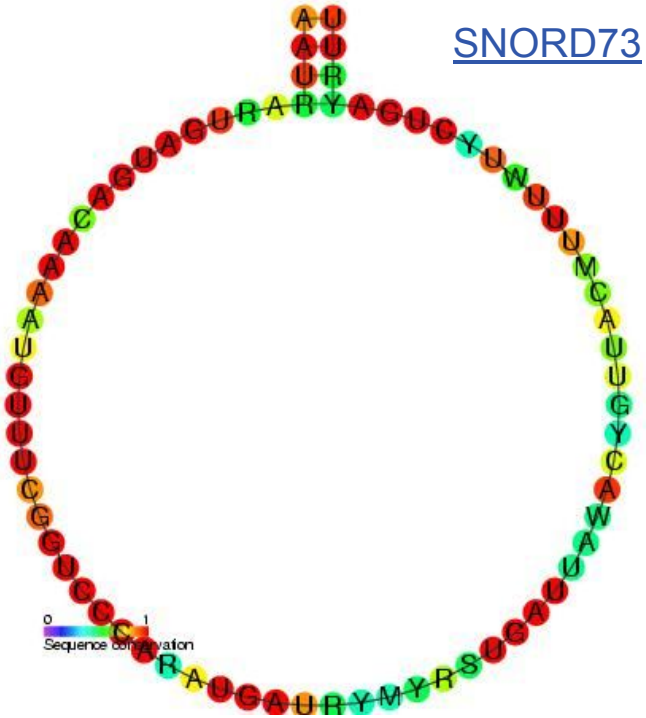
Функции РНК в клетке

1. Матрица для синтеза белков (мРНК)
2. “РНК-ферменты”, катализирующие реакции
   a. рибозимы, строящие цепи (рРНК)
   b. рибозимы, режущие цепи (мяРНК)
3. Транспорт других биомолекул (тРНК)

мякРНК

мякРНК (малые ядрышковые РНК) — это группа небольших молекул РНК, обнаруживаемых в ядрышке. Они выполняют различные важные функции внутри клетки.

- Участвуют в синтезе рибосом.
- Химическая модификация определенных нуклеотидов в различных молекулах РНК.
- Участие в сплайсинге пре-мРНК.
- Некоторые типы могут выступать в качестве матриц для синтеза теломер.

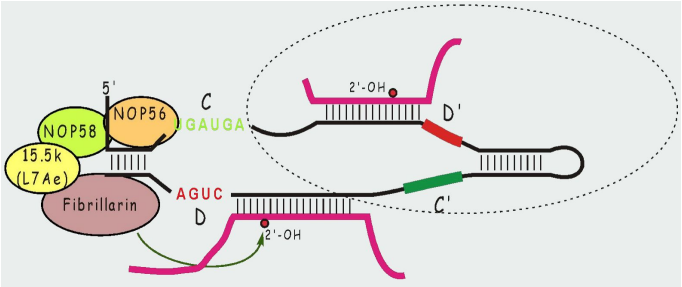


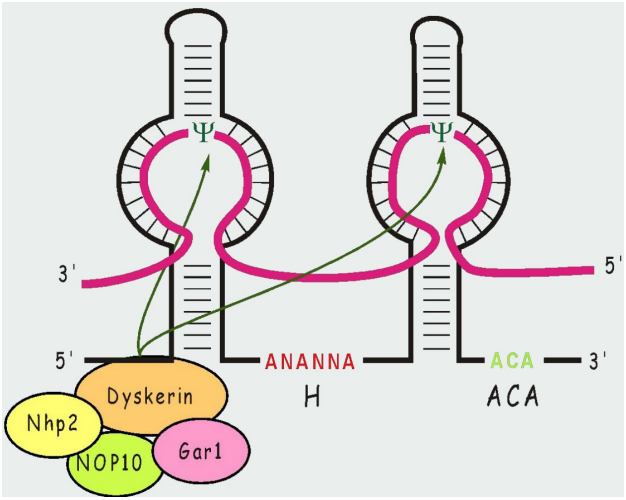
SNORD73

Созревание мякРНК

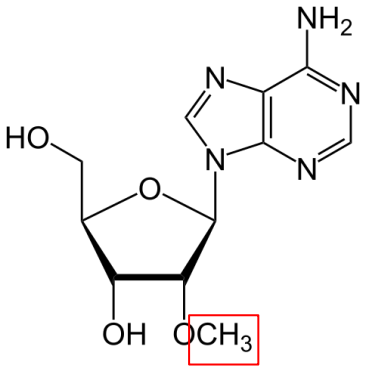
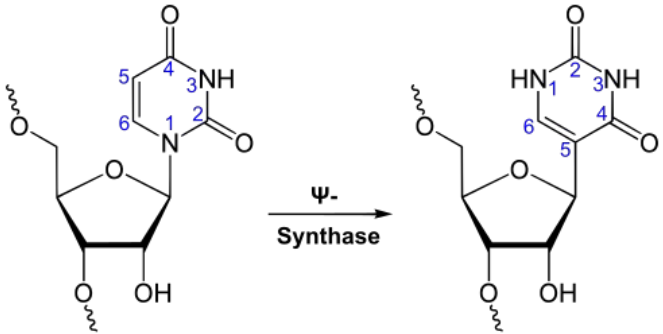
мякРНК транскрибируются RNAP II, но не содержат кэпа, так как находятся в интронах. Это чаще всего интроны в обычных генах, но есть также snoRNA host genes, интроны которые набиты этими мякРНК, а зрелый транскрипт после сплайсинга ничего не кодирует.

мякРНК делятся на 2 класса, каждый из которых связан со своей группой белков, катализирующих свою реакцию: C/D и H/ACA.





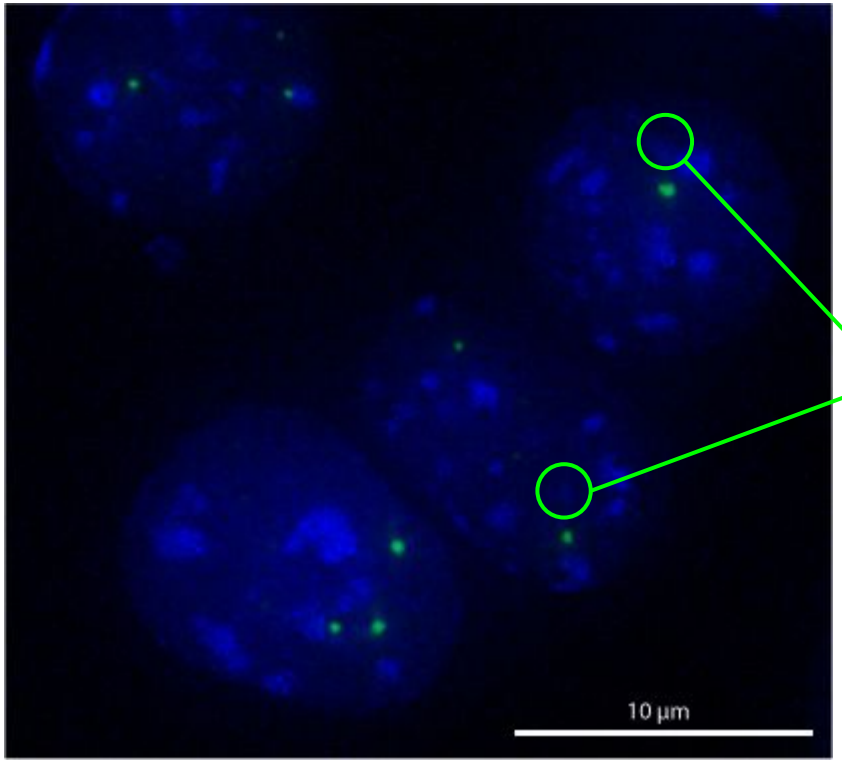
из лекций проф. П.В. Сергиева

Класс мякРНК	C/D	H/ACA
Тип модифи-кации	**2'-O-метилирование** 	**Псевдоуридинилирование** 
Эффект	Повышает гидрофобность и защищает РНК от расщепления ферментами.	Усиливает стекинг азотистых оснований друг над другом.
Цель	Повышение стабильности структуры рРНК => рибосома не разваливается	Повышение сцепления активного центра рибосомы с мРНК и тРНК => рост точности

Функции РНК в клетке

1. Матрица для синтеза белков (мРНК)
2. “РНК-ферменты”, катализирующие реакции
   a. рибозимы, строящие цепи (рРНК)
   b. рибозимы, режущие цепи (мяРНК)
3. Транспорт других биомолекул (тРНК)
4. **Направляющие матрицы для модифицир-х ферментов (мякРНК)**

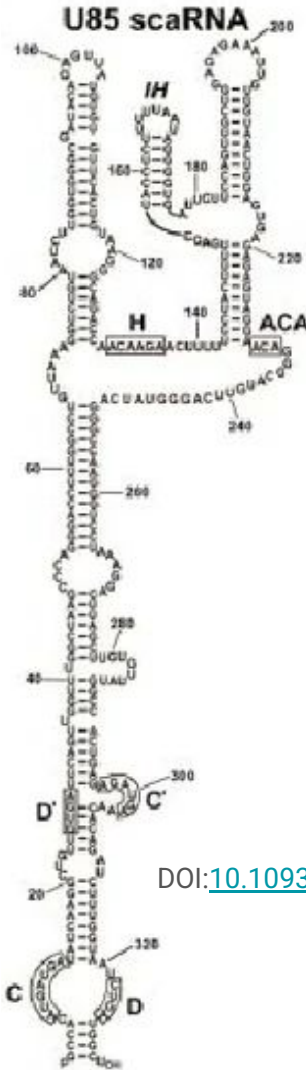
scaRNA



тельца Кахаля

ref

С. Рамон-и-Кахаль
(1852-1934 гг.)



DOI:10.1093/emboj/cdg394

РНК интерференция

Первый описанный факт ингбирования транскрипции антисмысловыми РНК

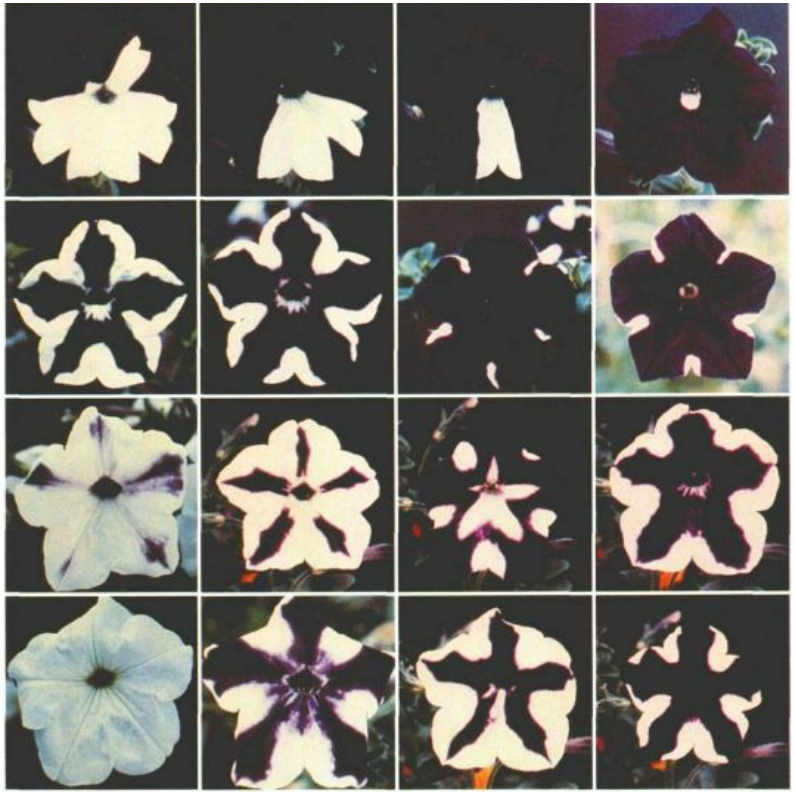
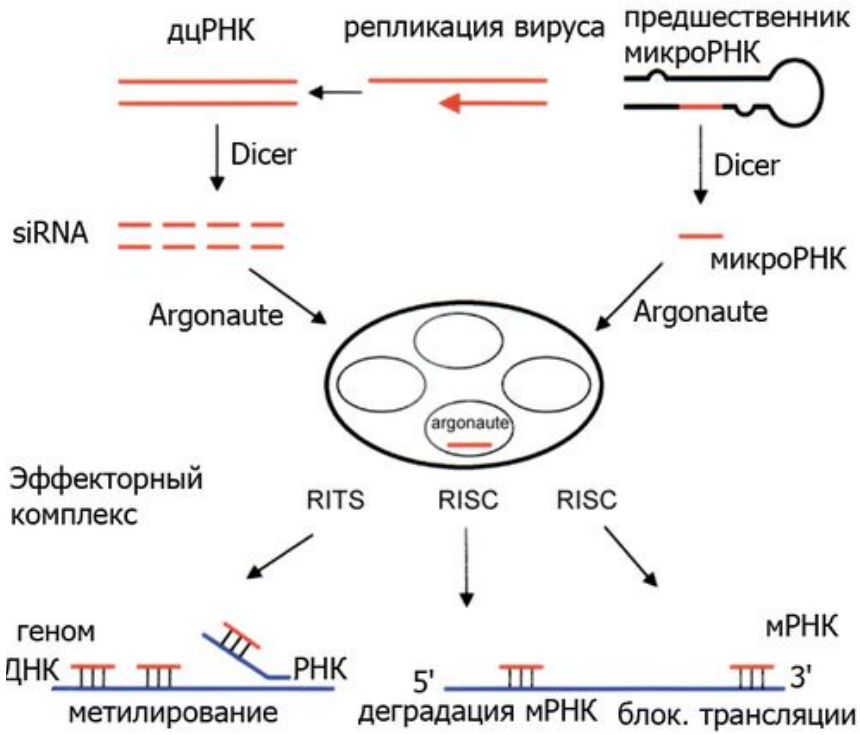


Figure 1. Phenotypes of Chimeric CHS Transgenotes and Variations among Flowers on Single Plants.

doi:10.1105/tpc.2.4.279

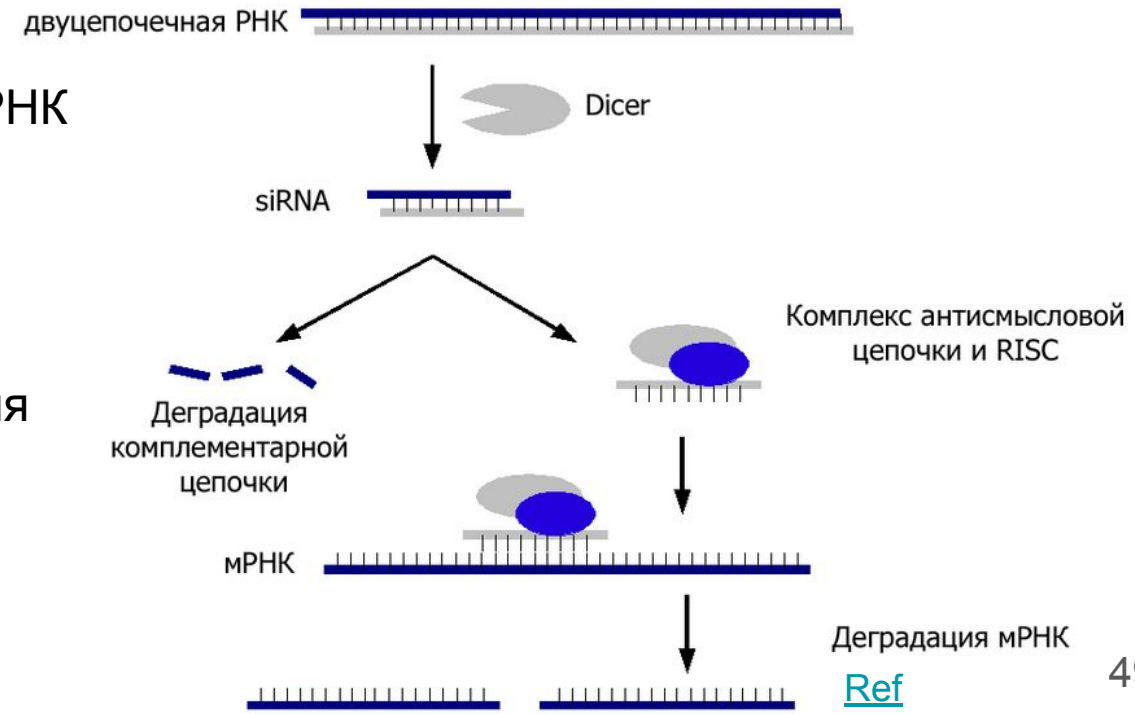


doi:10.1371/journal.pbio.0020133

миРНК

Малые интерферирующие РНК

- Извне
- Полное совпадение с целью
- Чаще всего – деградация



Ref

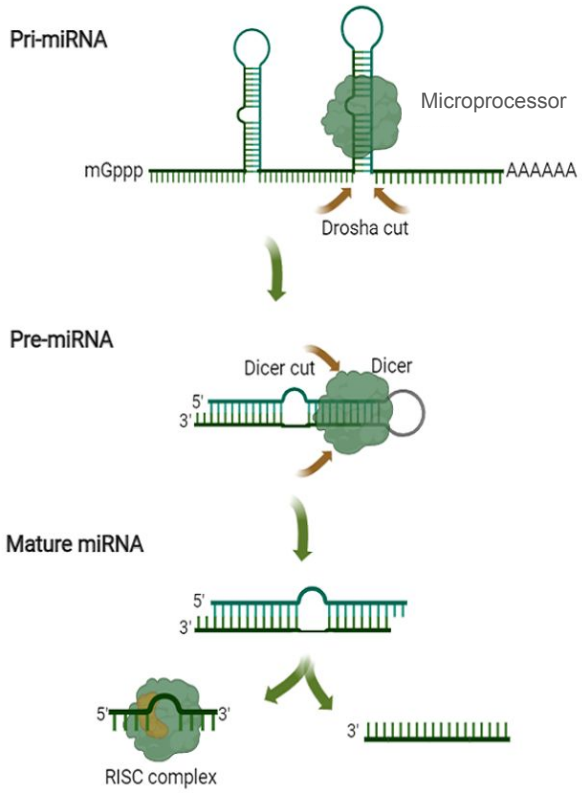
Патисиран (Onpattro)

Первый препарат на основе миРНК, одобренный FDA США (2018).

Транстиретиновая семейная амилоидная полинейропатия — редкое, прогрессирующее наследственное заболевание, вызванное мутацией гена **транстиретина**. Оно приводит к отложению амилоида в нервах и органах, вызывая тяжелые сенсомоторные и вегетативные нарушения, инвалидизацию и кардиомиопатию.

микроРНК

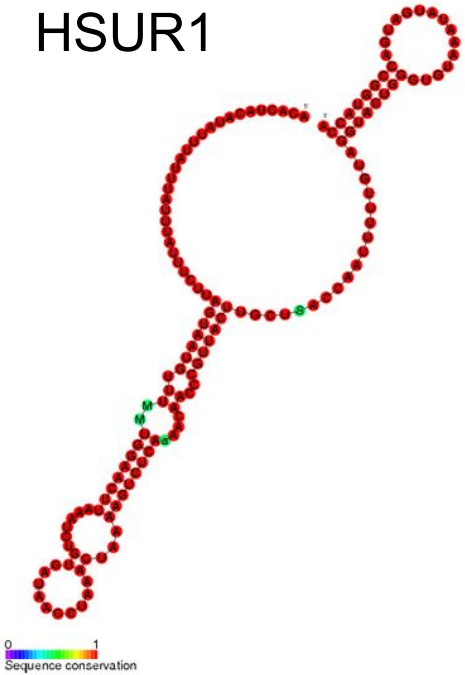
- Эндогенное происхождение
- Допускается частичная комплиментарность с целью
- Ингибирование трансляции



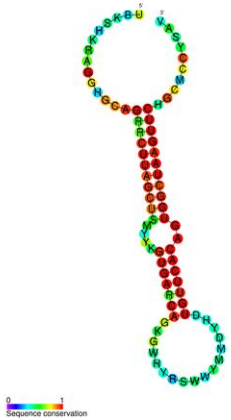
https://www.origene.com/

miR-27 и HSURs

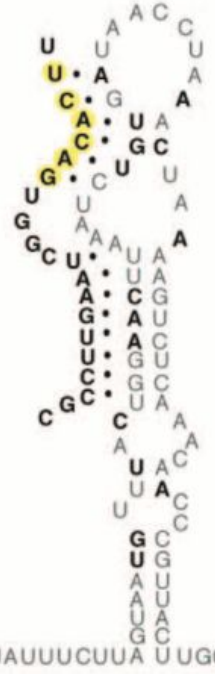
HSUR1



pre-miR-27



miR-27a



HSUR 1

miR-142-3p

doi:10.1126/science.1187197

Функции РНК в клетке

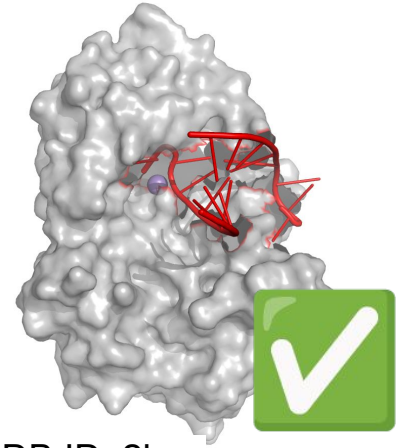
1. Матрица для синтеза белков (мРНК)
2. “РНК-ферменты”, катализирующие реакции
   a. рибозимы, строящие цепи (рРНК)
   b. рибозимы, режущие цепи (мяРНК)
3. Транспорт других биомолекул (тРНК)
4. Направляющие матрицы для модифицир-х ферментов (мякРНК)
5. **Выключение генов (миРНК, микроРНК)**

piРНК

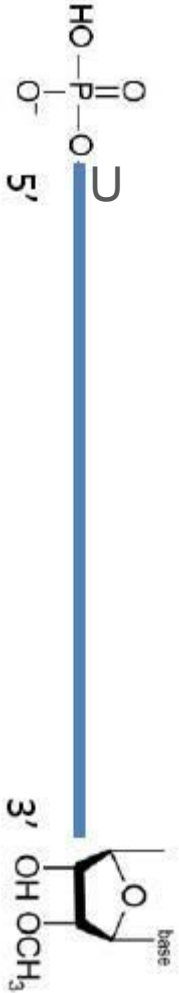
Самые большие малые некодирующие РНК (24-33 нт.). Открыты в 2006 году.

ФУНКЦИИ

- Защита зародышевой линии от мобильных генетических элементов
- Регуляция экспрессии генов
- Нек. эпигенитические функции



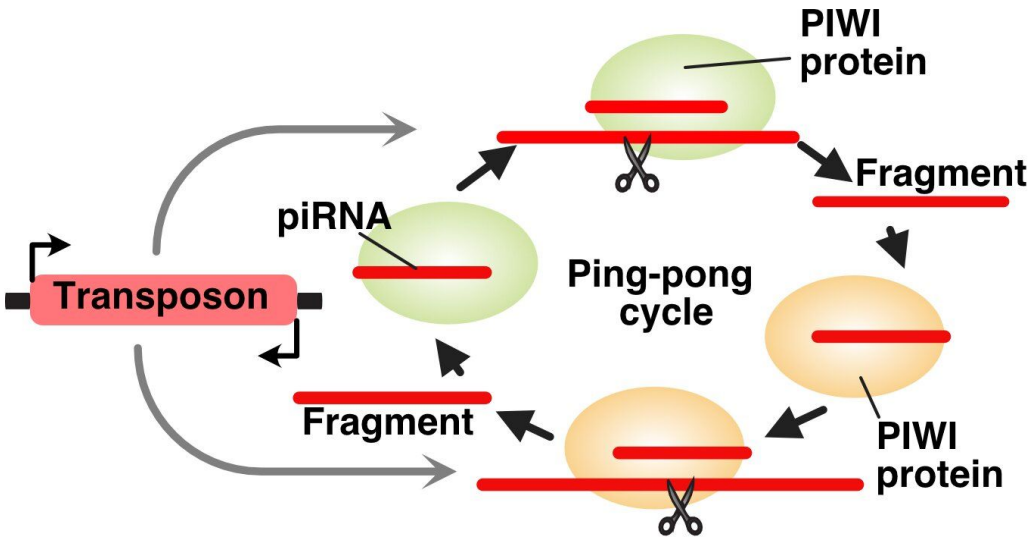
PDB ID: 2bgg



Ref

piRNA vs транспозоны

Чаще всего piRNA работают в **половых клетках**. Если позволить транспозонам «размножаться» в яйцеклетках или сперматозоидах, эмбрион либо не разовьется, либо получит слишком много мутаций.



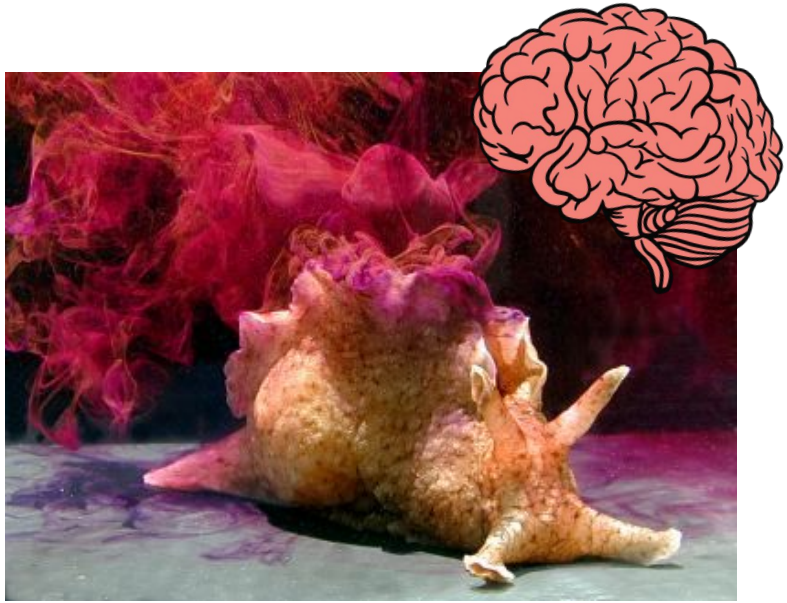
doi: 10.1016/j.molcel.2025.02.015

Ф-ции piРНК

Apis mellifera

Bombyx mori

Fem piРНК подавляет экспрессию гена, контролирующего маскулинизацию в зародышах самцов *B. mori*



Aplysia californica

piРНК, содержащиеся в нейронах ЦНС, подавляют экспрессию гена CREB2 — репрессора памяти, тем самым обеспечивая функционирование памяти

Количество piРНК

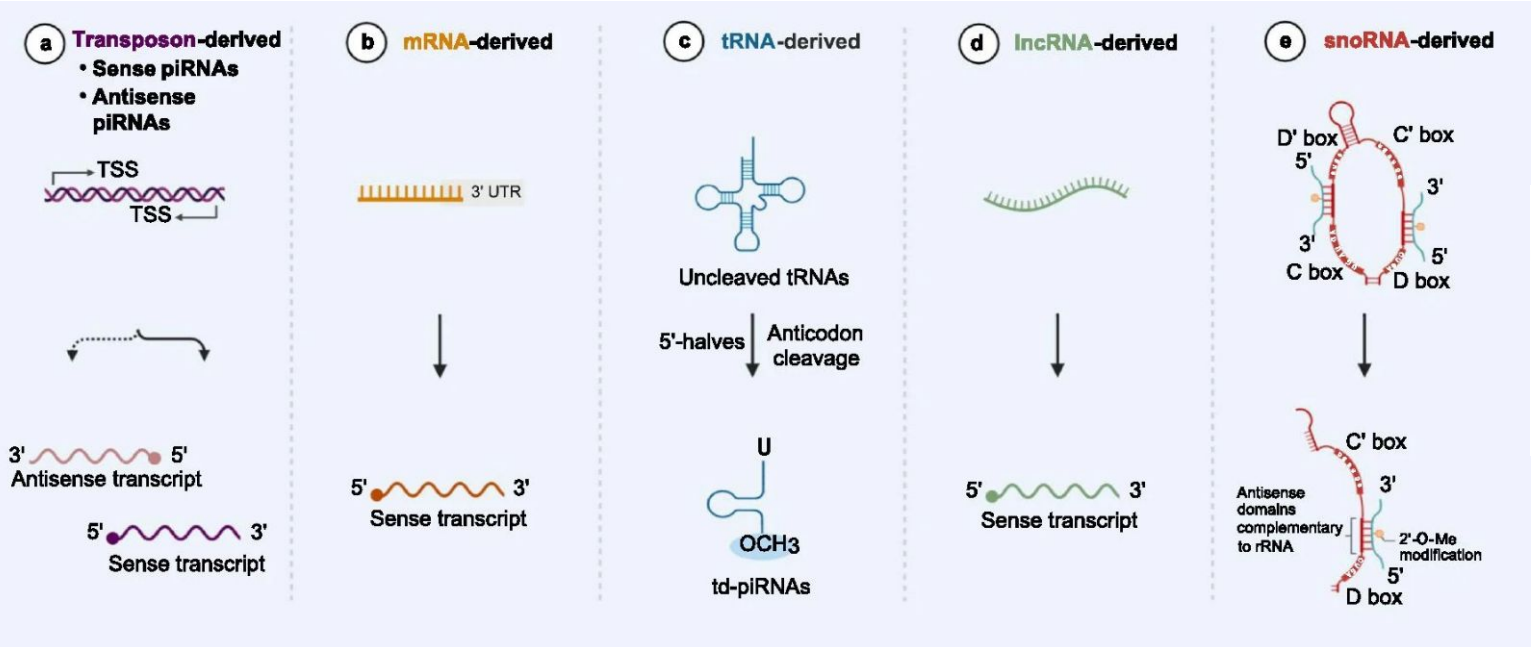
Основные цифры для сравнения (у человека)

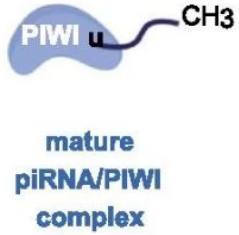
Тип малой РНК	Кол-во уникальных последовательностей	Источник/ База
piRNA	**> 8 000 000** (потенциальных) / **~1 000 000** (стабильно выявляемых)	piRBase v3.0
miRNA	**~2 600** (всего) / **~900** (высокодостоверных)	miRBase v22
snoRNA	**~500 - 600**	snoDB

Высокая численность piРНК обусловлена их механизмом возникновения:

- микроРНК происходят из конкретных генов с четкой структурой
- piРНК нарезаются из длинных одноцепочечных предшественников, считываемых с огромных «кластеров» (до 10% генома дрозофилы, например, связано с кластерами piRNA). Поскольку эти кластеры содержат остатки тысяч транспозонов, количество вариантов «нарезки» последовательностей почти бесконечно.

Биогенез piРНК

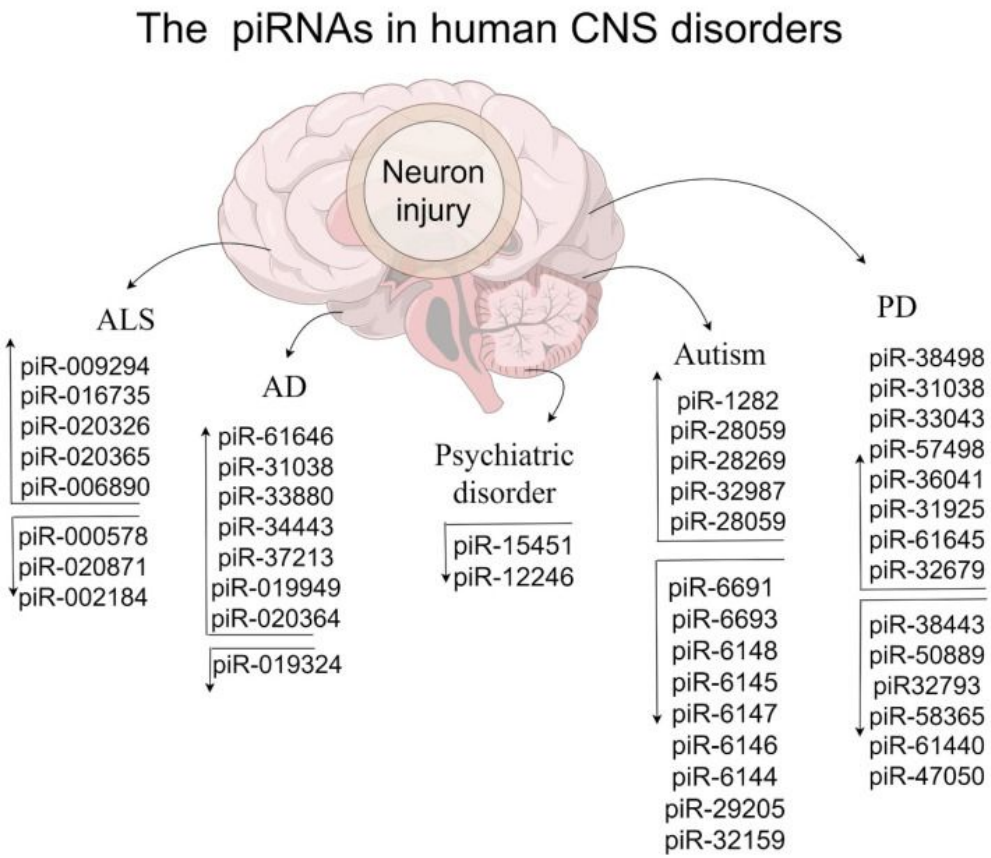




doi: 10.1186/s13045-021-01104-3

piРНК и заболевания ЦНС

Многочисленные исследования показали, что piRNA в большом количестве экспрессируются в головном мозге, и многие из них имеют аномальную регуляцию при заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС).



doi: 10.3390/genes15060653

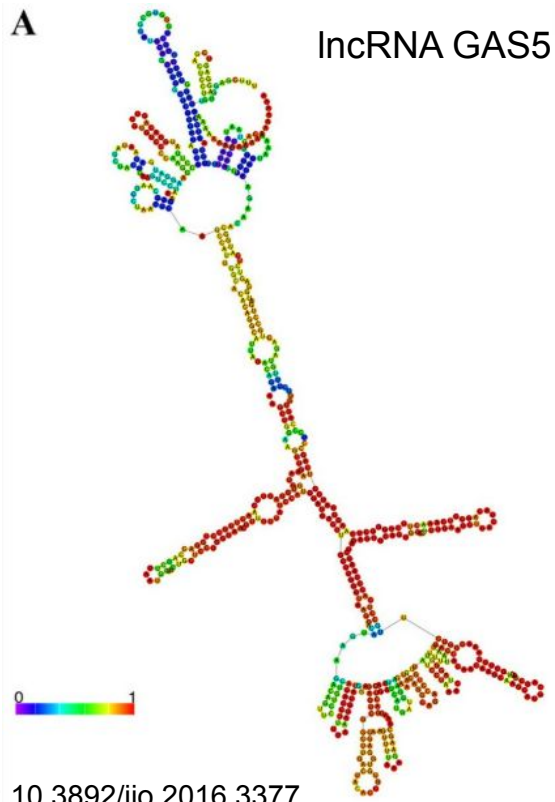
Функции РНК в клетке

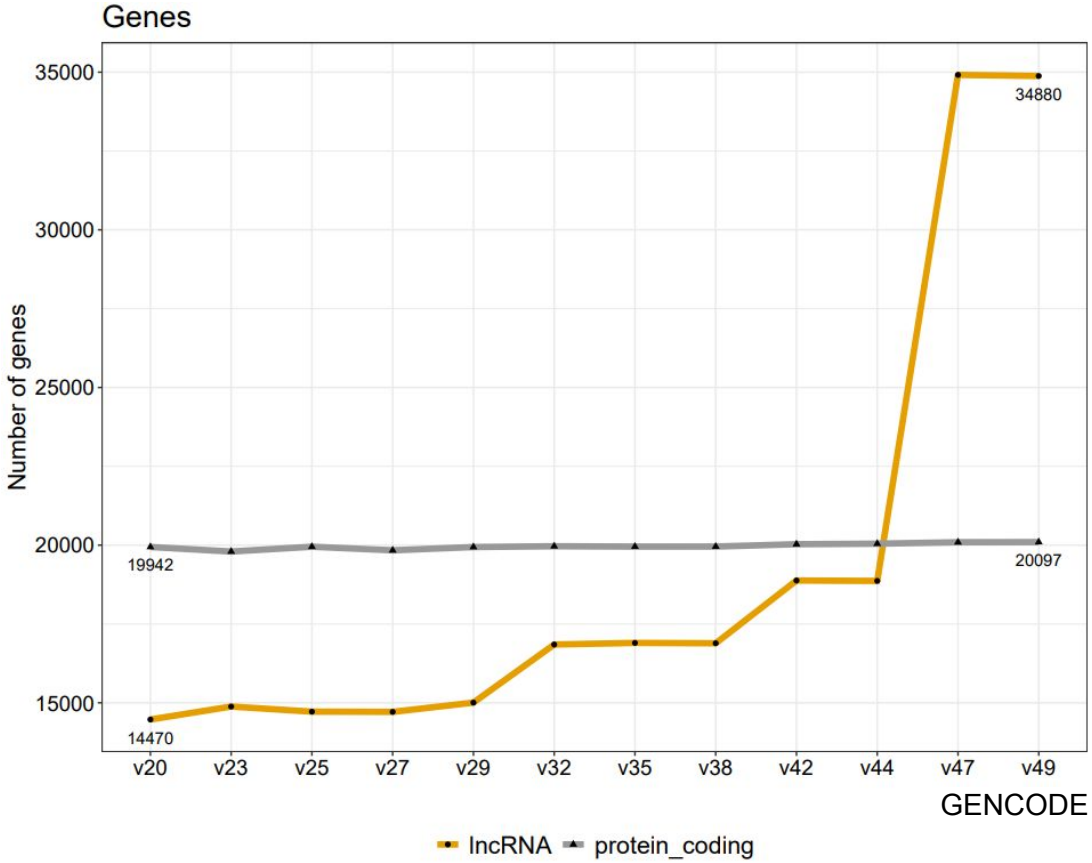
1. Матрица для синтеза белков (мРНК)
2. “РНК-ферменты”, катализирующие реакции
   a. рибозимы, строящие цепи (рРНК)
   b. рибозимы, режущие цепи (мяРНК)
3. Транспорт других биомолекул (тРНК)
4. Направляющие матрицы для модифицир-х ферментов (мякРНК)
5. Выключение генов (миРНК, микроРНК)
6. **ЧТО НАПИШЕМ ПРО piРНК?**

Функции РНК в клетке

1. Матрица для синтеза белков (мРНК)
2. “РНК-ферменты”, катализирующие реакции
   a. рибозимы, строящие цепи (рРНК)
   b. рибозимы, режущие цепи (мяРНК)
3. Транспорт других биомолекул (тРНК)
4. Направляющие матрицы для модифицир-х ферментов (мякРНК)
5. **Выключение генов (миРНК, микроРНК, piРНК)**

днкРНК





doi: 10.3892/ijo.2016.3377

doi.org/10.1016/j.ncrna.2025.01.004

Long non-coding RNA

lncRNA (HGNC classification)

- MicroRNA non-coding host genes
- Small nucleolar RNA non-coding host genes
- Long intergenic non-protein coding RNAs
- Antisense RNAs
- Overlapping transcripts
- Intronic transcripts
- Divergent transcripts
- Long non-coding RNAs with non-systematic symbols
- Long non-coding RNAs with FAM root system

Circular RNA

- EcircRNAs
- ElciRNAs
- ciRNAs

Classification based on mode of actions

- Molecular signaling
- Scaffold
- Decoy
- Guide
- Architect
- miRNA sponge (ceRNA)

Biological and patophysiological functions of lncRNAs (examples)

- Regulation of cell differentiation
- p53-mediated response to DNA damage
- V(D)J recombination and class switch recombination in immune cells
- Cytokine expression
- Glucose metabolism
- Inflammation
- Associations with diseases
- Neoplasms
- Glioma
- Alzheimer's disease

Gene ontology (examples)

Cellular component

- Nucleolus,
- Nucleus,
- Cytoplasm
- RISC complex
- Paraspeckles

Biological processes

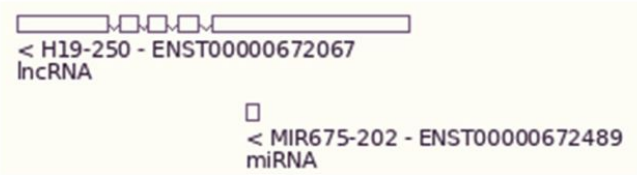
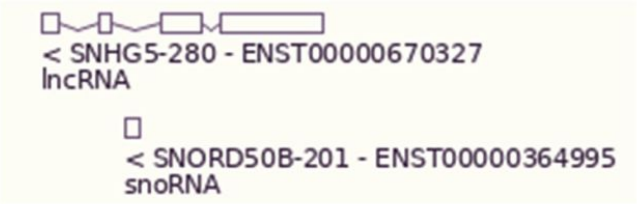
- LncRNA-mediated post-transcriptional gene silencing
- MiRNA-mediated gene silencing
- Nuclear body organization
- Positive regulation of inflammatory response
- Positive regulation of miRNA catabolic process
- Positive regulation of synoviocyte proliferation
- Regulation of mRNA export from nucleus
- RNA processing

Molecular function

- Chromatin-protein adaptor activity
- MiRNA binding
- MiRNA inhibitor activity via base-pairing
- Molecular condensate scaffold activity
- Protein binding
- Protein sequestering activity
- RISC complex binding

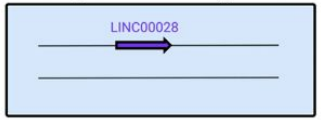
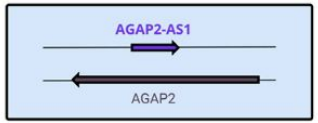
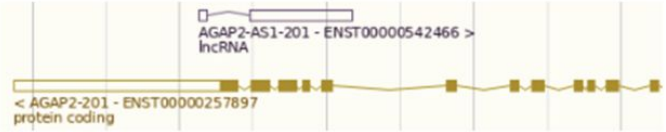
Классификация днкРНК

Long non-coding RNAs

MicroRNA non-coding host genes	- Host for miRNA genes. - MiRNA gene located within an intron or exon on the **same strand**.		**1.7%**
Small nucleolar RNA non-coding host genes	- Host for snoRNA genes. - SnoRNA gene located within an intron or exon on the **same strand**.		**0.6%**

doi.org/10.1016/j.ncrna.2025.01.004

Классификация днкРНК

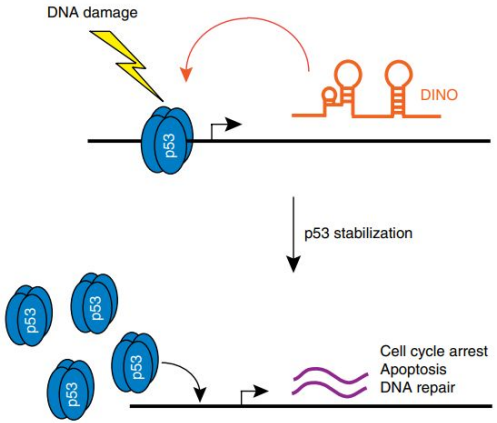
Long intergenic non-protein coding RNAs 	- Do not overlap with a protein-coding gene on **either strand**. - Do not share a bidirectional promoter with a protein-coding gene. - Do not host miRNA or snoRNA genes.		**40%**
Antisense RNAs 	- Overlap with a protein-coding gene on the **opposite strand**.		**34%**

doi.org/10.1016/j.ncrna.2025.01.004

Механизмы работы днкРНК

ПРИМАНКИ

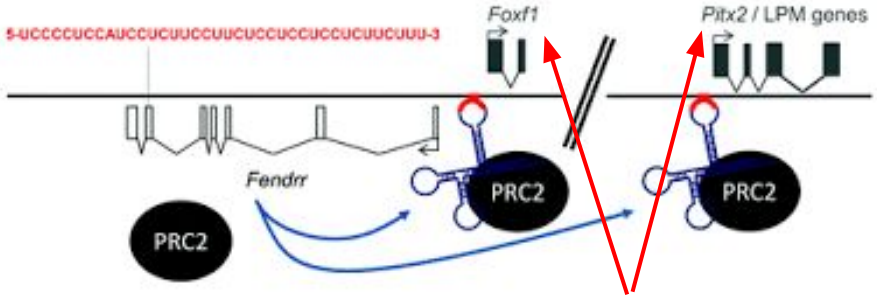
связываются с белками/другими РНК, что препятствует их взаимодействию с целевыми участками



doi:10.1038/ng.3673

НАПРАВЛЯЮЩИЕ

направляют транскрипционные комплексы в определённые участки генома, влияя на экспрессию генов-мишеней

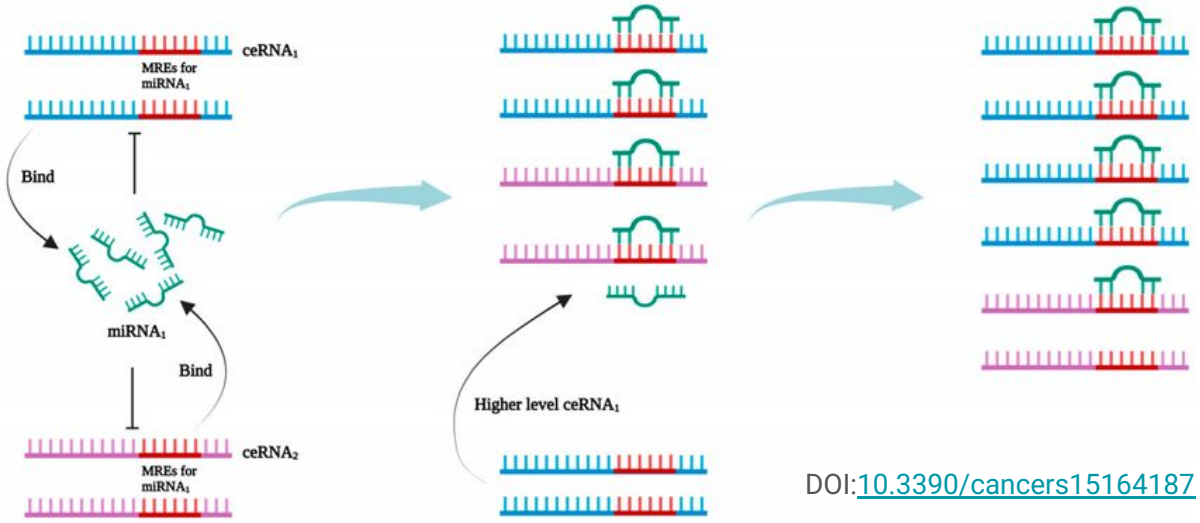


doi:10.4161/rna.26165

гены развития мезодермы

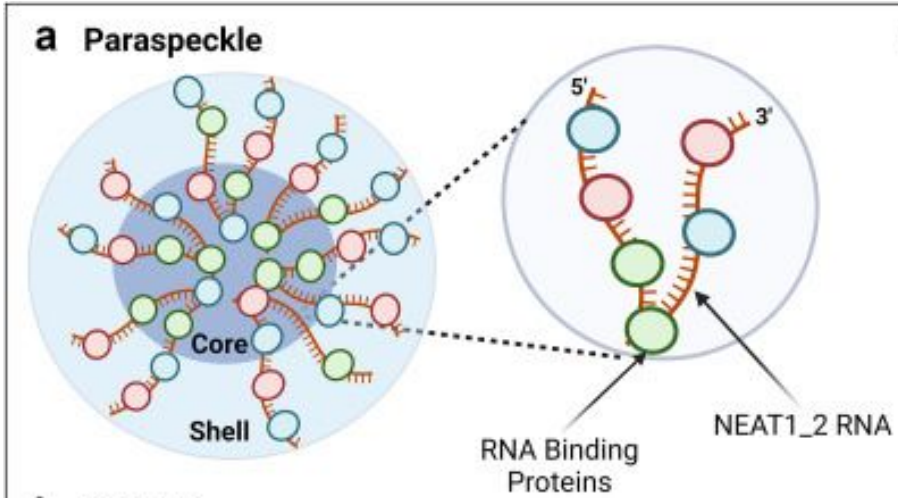
ceRNA/кэРНК

- CERNA1 (competing endogenous lncRNA 1) – miR-4707-5p и miR-4767
- CERNA2 – microRNA let-7b
- CERNA3 – miR-645



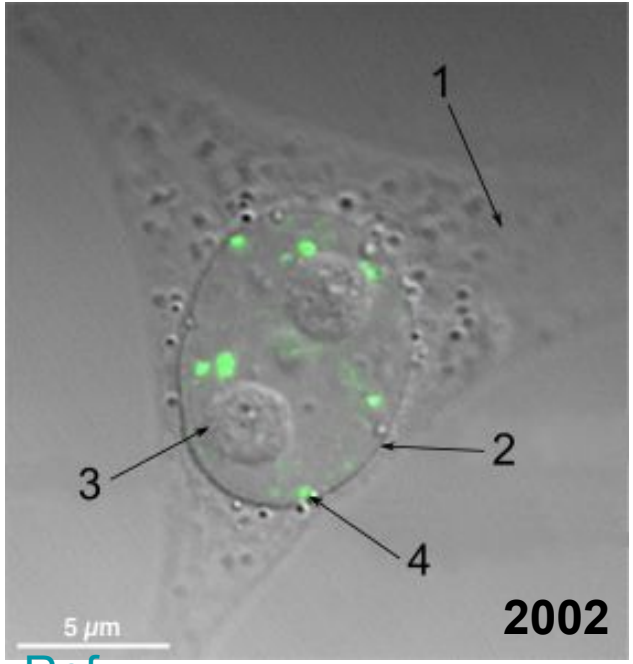
DOI:10.3390/cancers15164187

Спеклы и параспеклы



doi: 10.1016/j.ceb.2024.102399

Участвуют в дифференцировке клеток, ответе на стресс и протекании вирусных инфекций.

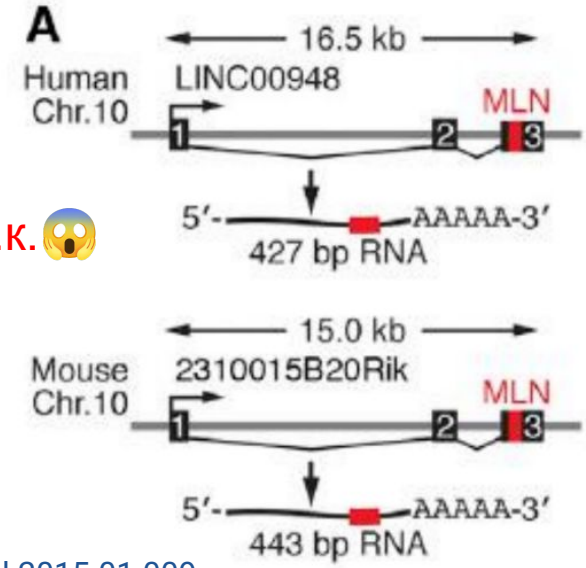


Ref

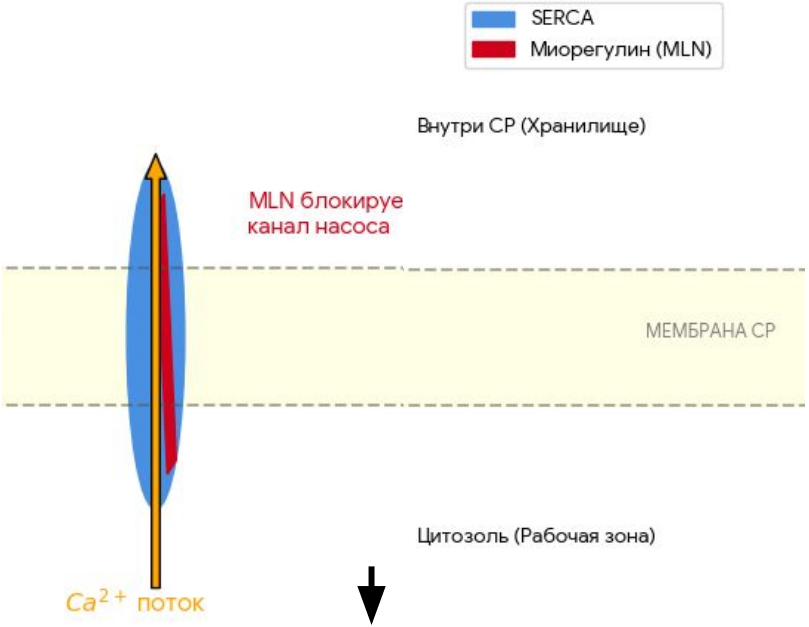
Некодирующие кодирующие

A Micropeptide Encoded by a Putative Long Noncoding RNA Regulates Muscle Performance

Douglas M. Anderson,[1,4] Kelly M. Anderson,[1,4] Chi-Lun Chang,[2] Catherine A. Makarewich,[1,4] Benjamin R. Nelson,[1,4] John R. McAnally,[1,4] Prasad Kasaragod,[1] John M. Shelton,[3] Jen Liou,[2] Rhonda Bassel-Duby,[1,4] and Eric N. Olson[1,4,*]



46 а.к.😱

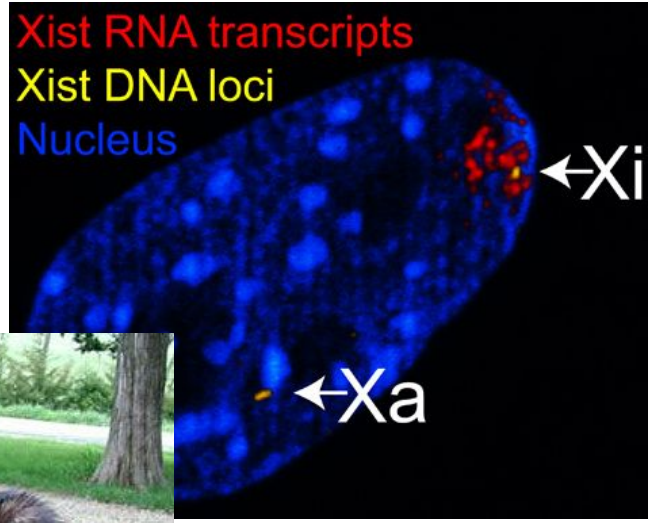


медленное расслабление мышц

DOI:
10.1016/j.cell.2015.01.009

XIST

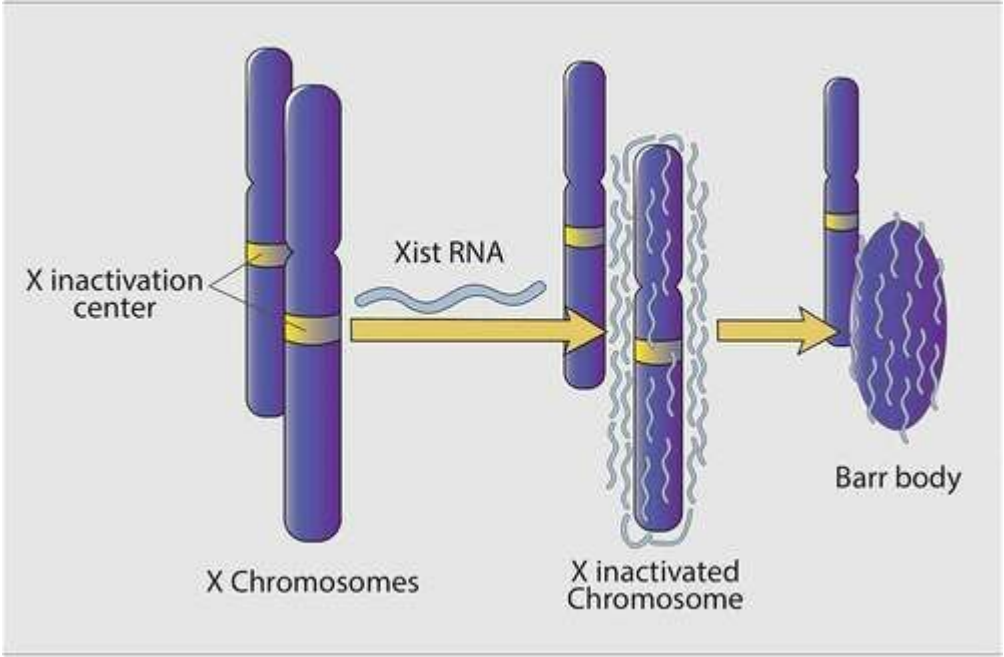
Xist (англ. X-inactive specific transcript) — ген, кодирующий РНК и локализованный на Х-хромосоме плацентарных млекопитающих, является ключевым эффектором в инактивации Х-хромосомы.



doi: 0.1186/1471-2164-11-614

XIST

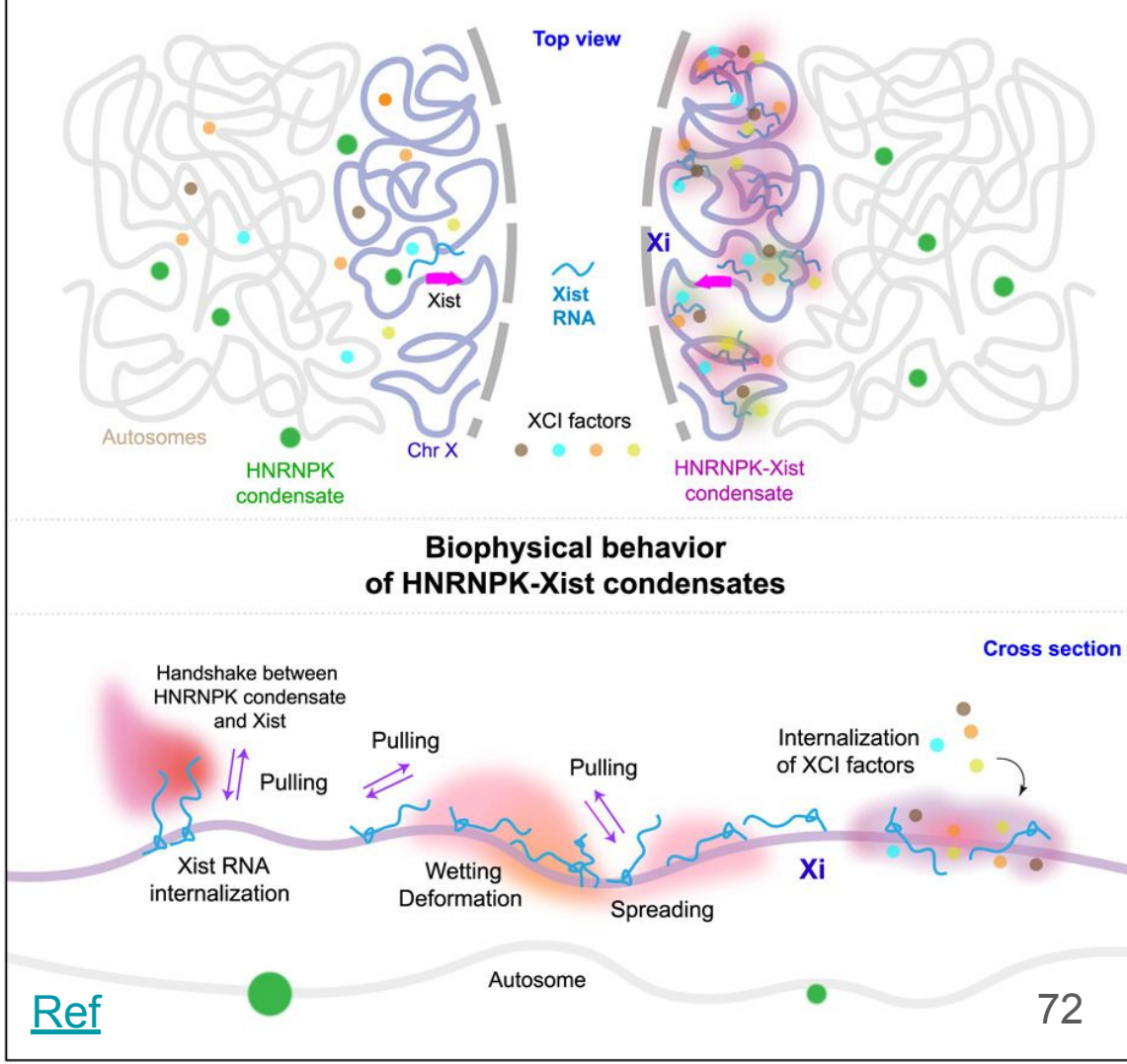
Продукт гена Xist постепенно покрывает инактивированную хромосому, начиная от участка XIC. Сайленсинг генов инактивированной хромосомы начинается вскоре после того, как хромосома становится покрытой транскриптом гена Xist.



doi: 10.1080/1744666X.2022.2060203

XIST

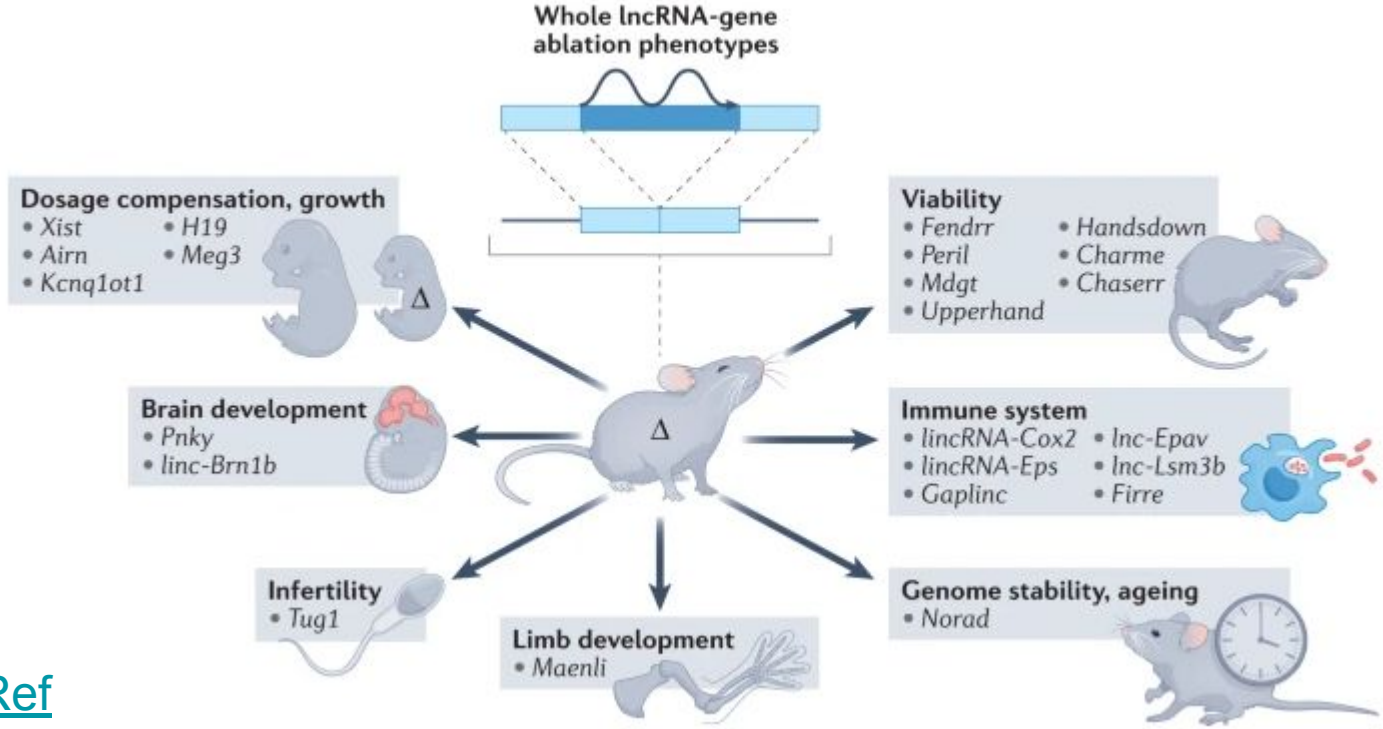
РНК Xist и белок HNRNPK создают вокруг X-хромосомы жидкий «скафандр», внутри которого Xist работает как смазка, равномерно распределяясь по всей хромосоме и привлекая факторы подавления генов. Фазовое разделение, вызванное взаимодействием определенных мотивов (RepB и RGG), позволяет клетке локально концентрировать Xist, не давая ему уходить на другие хромосомы.



Ref

Мутации в днкРНК

Fig. 1: Visible phenotypes of mutations in long non-coding RNA genes in mice[163].

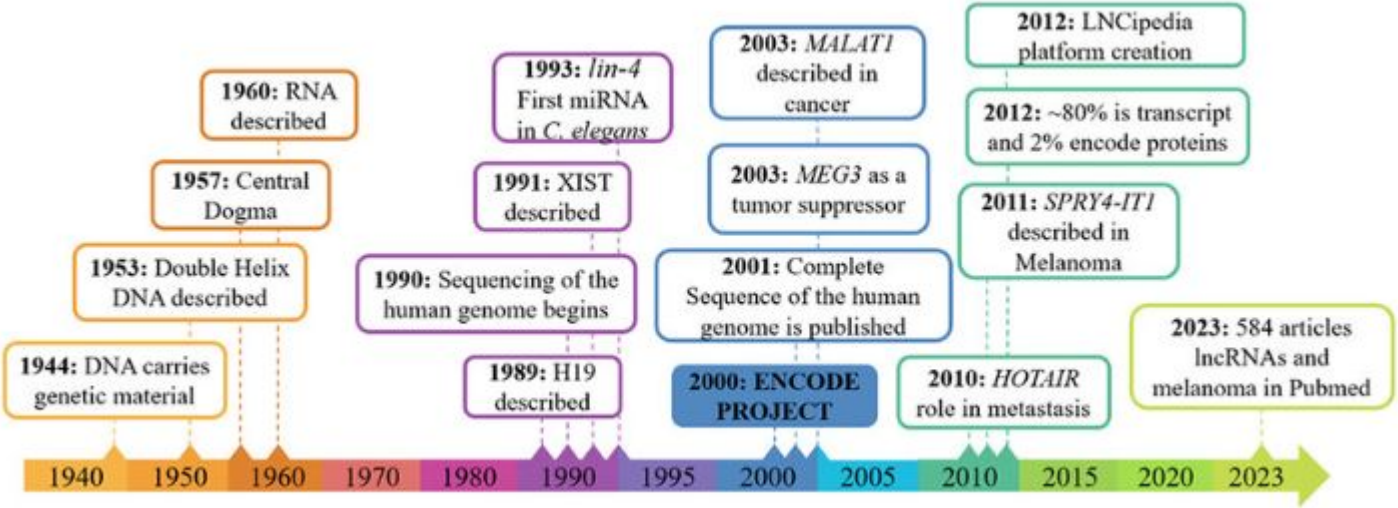


Ref

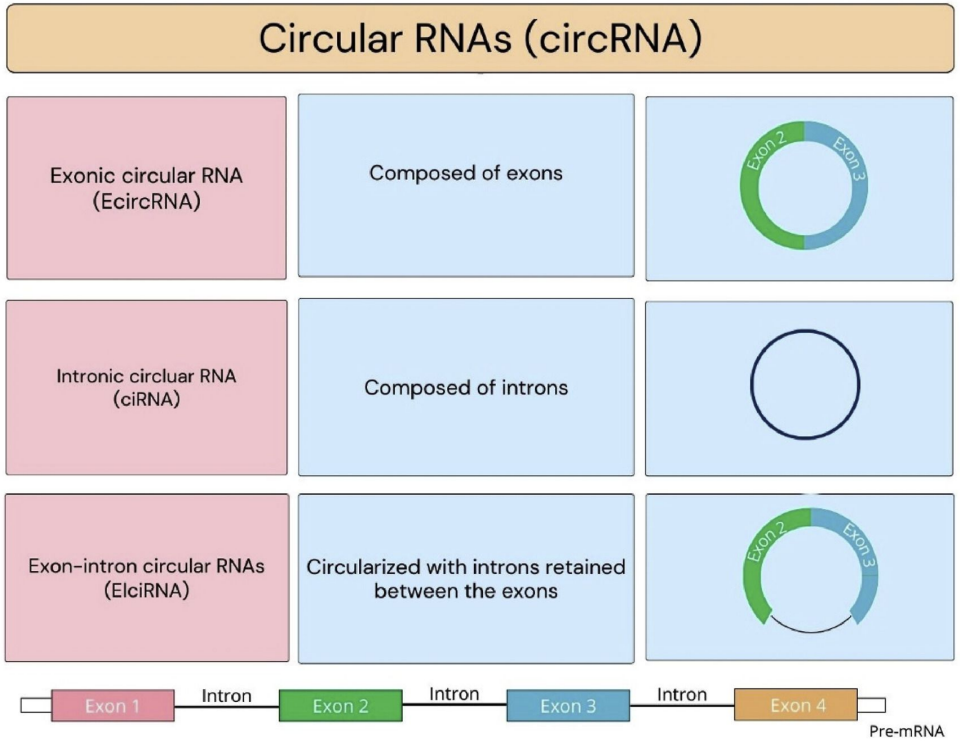
днкРНК и заболевания

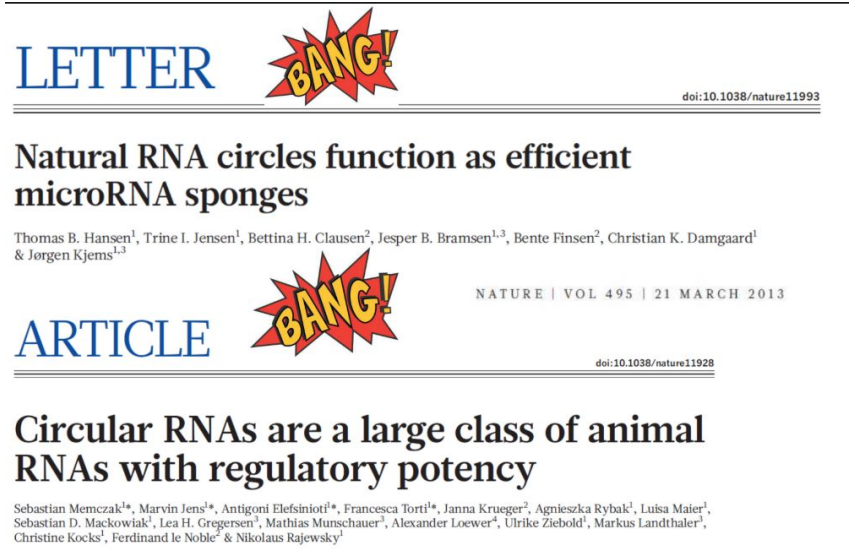
LncRNAs in melanoma phenotypic plasticity: emerging targets for promising therapies

DOI:10.1080/15476286.2024.2421672



circRNA





LETTER

BANG!

doi:10.1038/nature11993

Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges

Thomas B. Hansen[1], Trine I. Jensen[1], Bettina H. Clausen[2], Jesper B. Bramsen[1,3], Bente Finsen[2], Christian K. Damgaard[1] & Jørgen Kjems[1,3]

NATURE | VOL 495 | 21 MARCH 2013

ARTICLE

BANG!

doi:10.1038/nature11928

Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency

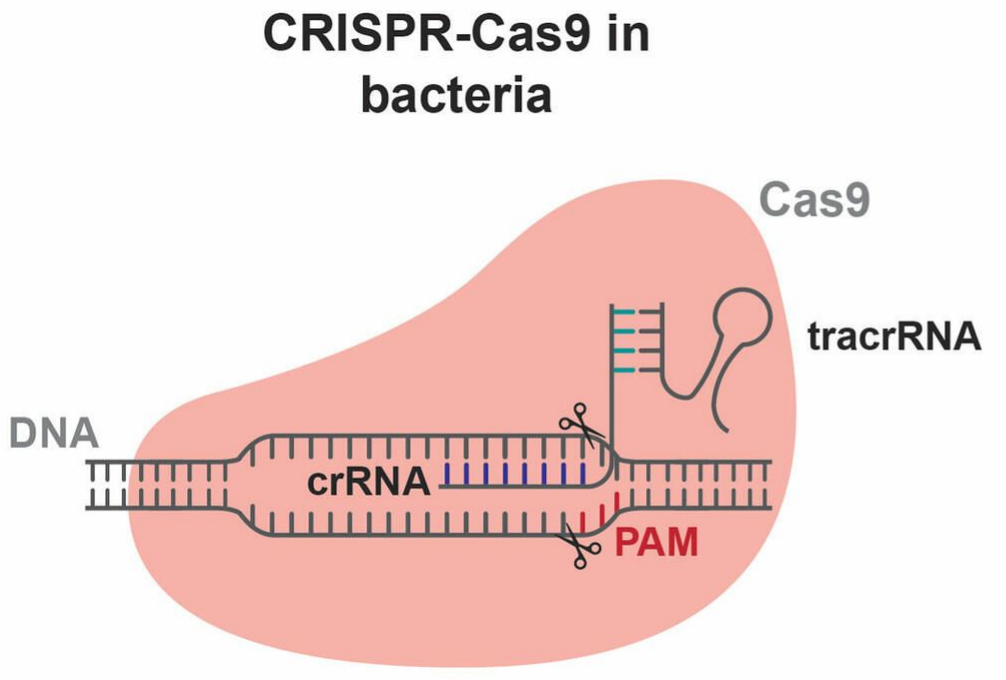
Sebastian Memczak[1]*, Marvin Jens[1]*, Antigoni Elefsinioti[1]*, Francesca Torti[1]*, Janna Krueger[2], Agnieszka Rybak[1], Luisa Maier[1], Sebastian D. Mackowiak[1], Lea H. Gregersen[3], Mathias Munschauer[3], Alexander Loewer[4], Ulrike Ziebold[1], Markus Landthaler[3], Christine Kocks[1], Ferdinand le Noble[2] & Nikolaus Rajewsky[1]

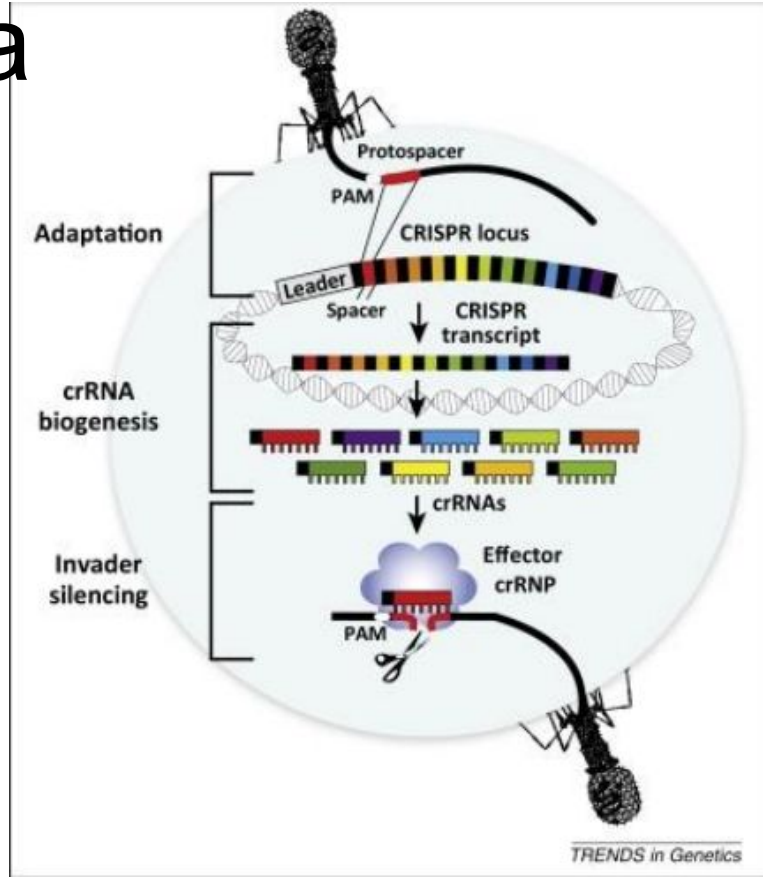
doi.org/10.1016/j.ncrna.2025.01.004

Функции РНК в клетке

1. Матрица для синтеза белков (мРНК)
2. “РНК-ферменты”, катализирующие реакции
   a. рибозимы, строящие цепи (рРНК)
   b. рибозимы, режущие цепи (мяРНК)
3. Транспорт других биомолекул (тРНК)
4. Направляющие матрицы для модифицир-х ферментов (мякРНК)
5. Выключение генов (миРНК, микроРНК, piРНК)
6. **Формирование клеточных структур (днкРНК)**
7. **Образование структур и сигналов для регуляции экспрессии генов и эпигенитических модификаций (днкРНК)**

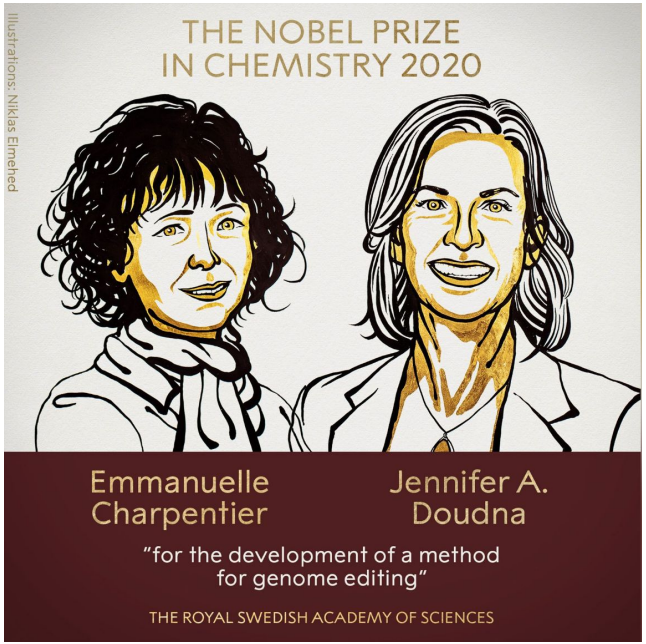
CRISPR-Cas система



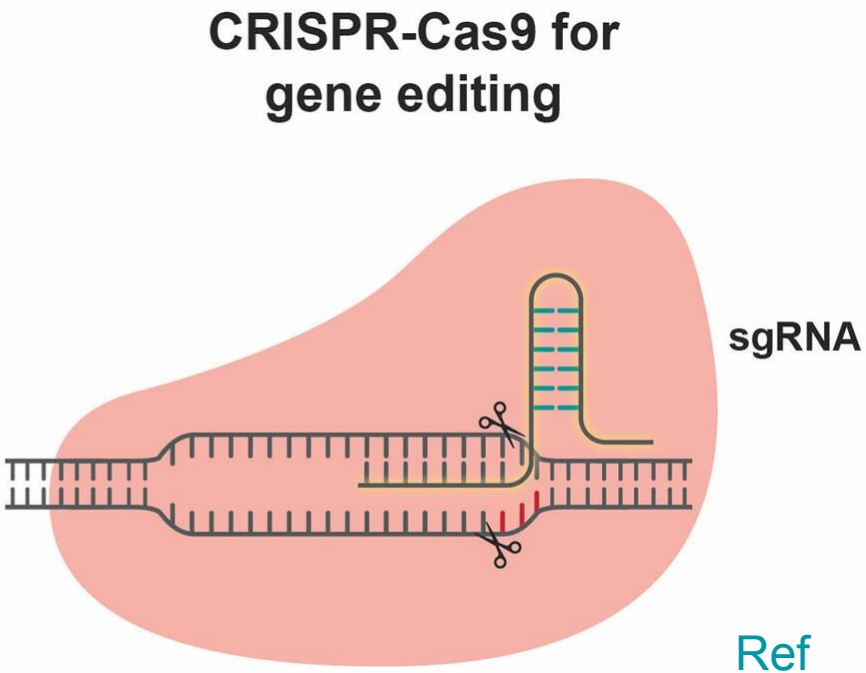


Ref

CRISPR-Cas система, гРНК*



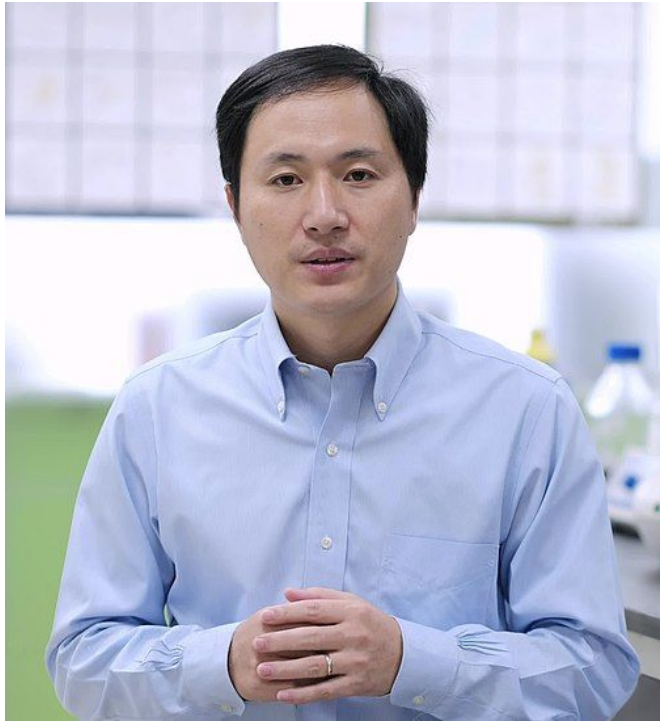
*г – гидовая



Ref

Лулу и Нана

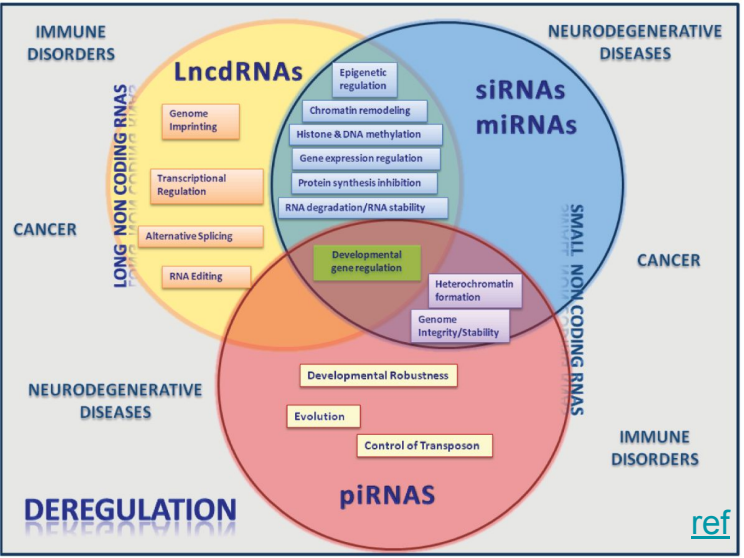
В ноябре 2018 года китайский ученый Хэ Цзянькуя заявил, что путём воздействия на ген *CCR5* методом **CRISPR-Cas9** помог создать первых в мире людей с искусственно изменёнными генами — двух девочек-близнецов Лулу и Нану, которые, как предполагается, невосприимчивы к вирусу иммунодефицита человека.



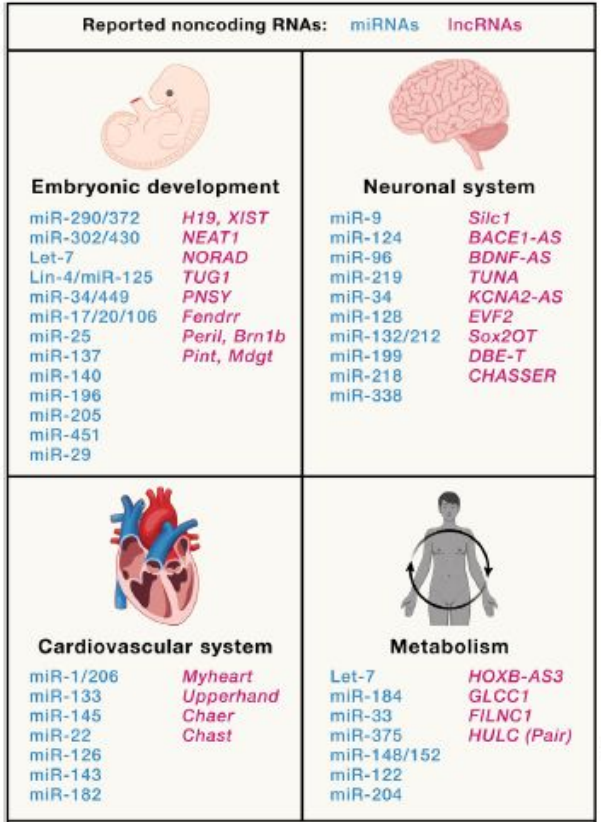
Функции РНК в клетке

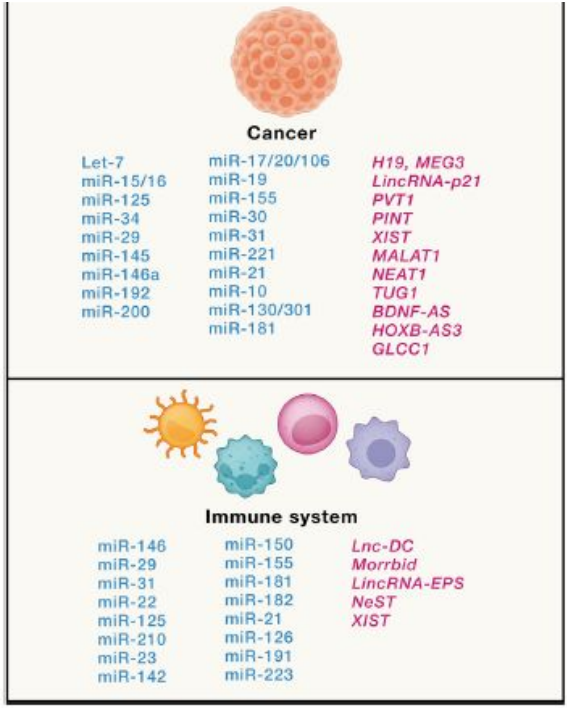
1. Матрица для синтеза белков (мРНК)
2. “РНК-ферменты”, катализирующие реакции
   a. рибозимы, строящие цепи (рРНК)
   b. рибозимы, режущие цепи (мяРНК)
3. Транспорт других биомолекул (тРНК)
4. Направляющие матрицы для модифицир-х ферментов (мякРНК)
5. Выключение генов (миРНК, микроРНК, piРНК)
6. Формирование клеточных структур (днкРНК)
7. Образование структур и сигналов для регуляции экспрессии генов и эпигенитических модификаций (днкРНК)
8. **Направленное узнавание и изменения специфических последовательностей (гРНК)**

Некодирующие РНК в медицине



ref





doi: 10.1016/j.cell.2024.10.024

ВСЁ!