



УДК 612 + 575 + 576 + 574/577

EDN EPOMOI

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-1-20-25>

## МикроРНК — Нобелевская премия по физиологии/медицине 2024 («Все великое начинается с малого»)

А. Н. Гринкевич <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

### Сведения об авторе

Лариса Николаевна Гринкевич, SPIN-код: [4925-6575](#), Scopus AuthorID: [6701739311](#), ResearcherID: [AAC-8676-2022](#), ORCID: [0000-0003-3744-5946](#), e-mail: [larisa\\_gr\\_spb@mail.ru](mailto:larisa_gr_spb@mail.ru)

**Для цитирования:** Гринкевич, А. Н. (2025) МикроРНК — Нобелевская премия по физиологии/медицине 2024 («Все великое начинается с малого»). *Интегративная физиология*, т. 6, № 1, с. 20–25. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-1-20-25> EDN EPOMOI

**Получена** 25 января 2025; прошла рецензирование 5 марта 2025; принята 17 марта 2025.

**Финансирование:** Статья поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН (№ 1021062411629-7-3.1.4).

**Права:** © А. Н. Гринкевич (2025). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

**Аннотация.** В 2024 году Нобелевская премия по физиологии и медицине была присуждена американским ученым Виктору Эмбросу и Гэри Равкану — за «открытие нового фундаментального принципа регуляции активности генов» посредством небольших некодирующих молекул РНК, получивших название микроРНК. Модельным организмом исследователям послужил маленький червь нематода — *C. elegans*. В обзоре приводятся данные об истории открытия и прогрессе, достигнутом в последние годы в понимании многообразных функций микроРНК от простейших до человека. Указана важнейшая роль микроРНК в регуляции развития организмов, в когнитивных процессах, в том числе в долговременной памяти, и о связи микроРНК с нарушением когнитивных функций при болезнях Альцгеймера, Хантингтона, Паркинсона и старческой деменции. Кроме того, последние данные свидетельствуют о высоком потенциале микроРНК для диагностики и терапии вышеперечисленных заболеваний, а также рака, диабета и сердечно-сосудистых патологий. Таким образом, открытия в области микроРНК, сделанные с использованием простейшего представителя животного мира нематоды, явились триггером для получения важнейших фундаментальных и прикладных знаний, которые смогут служить человечеству.

**Ключевые слова:** микроРНК, регуляция активности генов, Нобелевская премия, когнитивные функции/дисфункции, развитие организмов, болезни, *C. elegans*

# MicroRNA — Nobel Prize in Physiology or Medicine 2024. Great things have small beginnings

L. N. Grinkevich <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences,  
6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

## Author

Larisa N. Grinkevich, SPIN: 4925-6575, Scopus AuthorID: 6701739311, ResearcherID: AAC-8676-2022, ORCID: 0000-0003-3744-5946, e-mail: larisa\_gr\_spb@mail.ru

**For citation:** Grinkevich, L. N. (2025) MicroRNA — Nobel Prize in Physiology or Medicine 2024. Great things have small beginnings. *Integrative Physiology*, vol. 6, no. 1, pp. 20–25. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2025-6-1-20-25> EDN EPOMOI

**Received** 25 January 2025; reviewed 5 March 2025; accepted 17 March 2025.

**Funding:** This study is part of the state-commissioned assignment to the Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences (project No. 1021062411629-7-3.1.4).

**Copyright:** © L. N. Grinkevich (2025). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

**Abstract.** The 2024 Nobel Prize in Physiology or Medicine was awarded to Victor Ambros and Gary Ruvkun for their discovery of microRNA-mediated gene regulation, using *Caenorhabditis elegans* as a model organism. This review examines the discovery's historical context and subsequent advances in understanding microRNA functions across species, from protozoa to humans. We highlight their crucial regulatory roles in organismal development and cognition, particularly in long-term memory formation and neurodegenerative processes underlying Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases, as well as senile dementia. Emerging evidence demonstrates microRNAs' diagnostic and therapeutic potential for these neurological disorders, along with cancer, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases. Remarkably, these fundamental insights originating from nematode research have yielded transformative biomedical applications with far-reaching implications for human health.

**Keywords:** microRNA, gene regulation, Nobel Prize, cognitive functions, neurodegeneration, developmental biology, diseases, *C. elegans*

## Введение

Нобелевская премия по физиологии и медицине за 2024 год присуждена американским ученым Виктору Эмбросу и Гэри Равкану — за «открытие нового фундаментального принципа регуляции активности генов» посредством микроРНК на уровне матричных РНК (мРНК). Эти данные были получены на модельном объекте — нематоде *C. elegans* — и опубликованы в 1993 году. Таким образом, от публикации до Нобелевской премии прошло более 30 лет, так как открытие было оценено далеко не сразу.

## История открытия

С чего все началось: еще в 70-х годах прошлого столетия в руки ученых попался уникальный модельный объект для исследований. Это был маленький (длиной около 1 мм) червяк — почвенная нематода *C. elegans*. Он прозрачен, видны все его 1000 клеток, которые легко идентифицируются. Жизненный цикл червя —

20 дней, половая зрелость — три дня после рождения, что сделало *C. elegans* очень удобной моделью для изучения механизмов онтогенеза и старения. Более того, *C. elegans* — самый простой модельный организм, у которого имеется нервная система (302 нейрона). В результате полностью описан его коннектом (приблизительно 2300 синаптических связей всех нейронов между собой) (Cook et al. 2019), а также нейропептидергический коннектом, что важно для понимания организации сети нейромодуляторной сигнализации (Ripoll-Sánchez et al. 2023). В настоящее время коннектом успешно применяется для создания и обучения нейросетей. Первым среди многоклеточных организмов был секвенирован и геном *C. elegans* (Gupta, Sternberg 2003; The *C. elegans* Sequencing Consortium 1998). Большинство генов нематоды — гомологи человеческих.

Пионер в области исследований на нематоде Сидней Бреннер — лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине 2002 года, полученной совместно с Робертом Хорвицем

и Джоном Э. Салстоном за «открытие генетической регуляции развития органов и программируемой клеточной гибели» (Putcha, Johnson 2004). В конце 1980-х годов в лаборатории Бреннера была обнаружена нематода — мутант по гену *lin-4*, яйца у которой накапливались прямо в теле (что хорошо видно, так как нематода прозрачна) из-за сбоя в развитии половых органов, а в лаборатории Хорвица нашли второго мутанта, *lin-14*. Эти нематоды были недоразвитыми (очень маленькими). Кроме того, стало понятно, что *lin-4* каким-то образом влияют на функционирование *lin-14*, связанное со сроками развития нематоды. Заняться этими головоломками предложили Виктору Эмбросу и Гэри Равкану, которые в результате расшифровки геномов мутантов *lin-4* и *lin-14* и постановки экспериментов со сдвигом рамки считывания гена *lin-4* (сдвиг последовательности на число нуклеотидов, не кратное трем, вызывает полную дисфункцию кодируемого белка) и обнаружили, что продукт гена *lin-4* не белок (функции гена не нарушались), а очень маленькая РНК (около 20 нуклеотидов). Более того, они показали, что эта РНК имеет комплементарный сайт связывания на мРНК гена *lin-14*, причем развитие мутантов *lin-14*, лишенных этого сайта, не регулируется через ген *lin-4*. Таким образом, было показано, что существуют РНК, которые не кодируют белки, а являются регуляторными молекулами и регуляцию осуществляют через связывание с мРНК и ее подавление. Позже эти небольшие некодирующие РНК были названы микроРНК. В результате был сделан вывод — регуляция синтеза белков может осуществляться не только на уровне транскрипции мРНК, но и на посттранскрипционном уровне посредством микроРНК через дисфункцию мРНК-мишеней. Результаты были опубликованы в журнале *Cell* в 1993 году (Lee et al. 1993; Wightman et al. 1993). Научное сообщество отреагировало так: «Червяк не человек!!».

Ситуация изменилась к 2000-м годам, когда в лаборатории Г. Равкана у *C. elegans* была открыта еще одна микроРНК — *let-7*, регулирующая сроки развития (Reinhart et al. 2000). Ее гомологи обнаружили почти у всех животных. *let-7* есть и у улитки *Helix lucorum*, которую мы используем как модель для изучения молекулярных механизмов долговременной памяти (Vasiliev et al. 2023). Более того, за несколько лет были открыты еще сотни разнообразных микроРНК у многих видов животных и человека. Стало понятно, что регуляция посредством микроРНК — фундаментальный механизм регуляции. До Нобелевской премии еще оставалось

более 20 лет, так как было непонятно, как это открытие можно использовать во благо человечества. Функциональные исследования были относительно медленными как из-за сложности биогенеза микроРНК, так и из-за наличия многочисленных мРНК-мишеней. Кроме того, потребовалось много лет, чтобы оценить значимость микроРНК для понимания физиологии и болезней человека.

### Биогенез микроРНК и ее мишени

В результате проведения широкомасштабных исследований на разнообразных организмах, в том числе на человеке, было показано, что микроРНК — эндогенные высоко консервативные молекулы (около 22 нуклеотидов), каждая из которых способна осуществлять синхронное воздействие на десятки генов мишеней, необходимых для осуществления интегративных функций. На экспрессию одного белка могут влиять многие микроРНК (John et al. 2004; Lewis et al. 2003). Особенно это касается механизмов онтогенеза, когда нужно синхронно включать/выключать десятки генов в различных клеточных популяциях. Биогенез микроРНК оказался достаточно сложным процессом, в который вовлекается целый ряд белков переносчиков и ферментов, регулирующих процессинг предшественника микроРНК и созревание микроРНК. Описаны механизмы деградации мРНК или остановка их трансляции через комплементарное связывание микроРНК с мРНК-мишенями с вовлечением комплекса белков RISC. Показано, что через влияние на ферменты биогенеза микроРНК возможно блокировать биогенез микроРНК, нарушенный в ряде патологий (Grinkevich 2020). К 2019 году уже было идентифицировано 48860 зрелых эндогенных микроРНК из 271 организмов (Kozomara et al. 2019), и эта цифра продолжает увеличиваться. Только у человека их более 2000 (Diener et al. 2024). Наибольшее количество микроРНК, идентифицированных у человека, экспрессируется в мозге (около 70%) (Chen, Qin 2015).

### Функции микроРНК и польза для человечества

Показано, что микроРНК играют важную роль в регуляции развития и функционирования организмов, включая рост клеток, дифференцировку и апоптоз (Jang et al. 2024; Saliminejad et al. 2019). Соответственно, нарушение биогенеза микроРНК ведет к патологиям развития. МикроРНК также связаны со многими серьезными

заболеваниями, в том числе с раком, вирусными инфекциями, а также развитием диабета и сердечно-сосудистых патологий, получены данные о возможности их лечения через воздействие на профильные микроРНК (Messina 2024; Muskan et al. 2024; Saliminejad et al. 2019). Кроме того, микроРНК обладают высоким потенциалом для диагностики перечисленных заболеваний: данные особенно широко представлены для разных видов рака, в том числе опухолей головного мозга (Jelski, Mroczko 2024).

МикроРНК широко вовлечены в развитие и функционирование ЦНС, в том числе в формирование синаптической пластичности и долговременной памяти (ДП). Описаны десятки микроРНК и сотни их мРНК мишеней, связанных с формированием ДП у многих видов животных и человека, данные о которых приведены в многочисленных обзорах (Grinkevich 2020; Hu, Li 2017; Wang et al. 2023; Wu, Kuo 2020). Вклад в идентификацию и функции микроРНК внесли и наши исследования, выполненные на виноградной улитке *Helix lucorum*, животном, обладающем простой нервной системой и достаточно разнообразным поведением. Проведя секвенирование микроРНК, мы показали наличие в ЦНС *Helix lucorum* 94 высоко консервативных микроРНК, часть из которых дифференциально экспрессировалась при обучении *Helix*. Более того, важная роль нескольких микроРНК в формировании ДП *Helix* подтверждена нами в экспериментах, показавших нарушение экспрессии этих микроРНК при дефиците обучения, вызванном разрушением серотонинергической системы (Vasiliev et al. 2023).

В последние десять лет получены многочисленные данные о важной роли микроРНК в когнитивных нарушениях при болезнях Альцгеймера, Хантингтона, Паркинсона и старческой деменции (Juźwik et al. 2019; Wang et al. 2023; Wu, Kuo 2020). Уровень деменции в развитых странах достиг уже критических величин (8,6%), и в ближайшее время ожидается их значительный рост. Полагают, что микроРНК могут играть важную роль в диагностике вышеперечисленных заболеваний, так как они обнаруживаются в биологических жидкостях за много лет до клини-

ческих проявлений болезней (Azam et al. 2024). Преимущества метода — минимальная инвазивность, низкая стоимость, легкая доступность и безопасность. Для обнаружения микроРНК в биологических жидкостях в настоящее время интенсивно разрабатываются биосенсоры (Zhang et al. 2023). Кроме того, описан целый ряд микроРНК, которые потенциально могут быть использованы как мишени для терапии когнитивных нарушений (генетические манипуляции с микроРНК позволяют улучшать ДП) (Wang et al. 2023; Zamanian et al. 2024). Также появились многочисленные данные об опосредовании через микроРНК влияния среды на когнитивные процессы, в том числе влияния умственных и физических упражнений (Гринкевич 2020; Jessop, Toledo-Rodriguez 2018; Li et al. 2023). Более того, показано, что улучшенные когнитивные способности могут передаваться по наследству (Cintado et al. 2024).

В настоящее время наблюдается исследовательский бум в изучении роли микроРНК в когнитивных функциях и дисфункциях. Горизонт пока не виден, что определяется как многочисленностью микроРНК и их генов-мишеней, так и дифференциальной экспрессией в разных отделах мозга и различных клеточных популяциях. Оптимизм связан с развитием CRISPR/Cas технологий, направленных на редактирование эпигенома, что позволяет ожидать новых открытий как в области механизмов формирования ДП, так и в лечении когнитивных нарушений (Grinkevich 2021). Таким образом, за 30 лет пройден огромный путь от нематоды до когнитивных функций человека. В очередной раз подтверждено утверждение древних — «Все великое начинается с малого».

### Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

### Conflict of Interest

The author declares that there is no conflict of interest, either existing or potential.

### References

- Azam, H. M. H., Rößling, R. I., Geithe, C. et al. (2024) MicroRNA biomarkers as next-generation diagnostic tools for neurodegenerative diseases: A comprehensive review. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, vol. 17, article 1386735. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2024.1386735> (In English)
- Chen, W., Qin, C. (2015) General hallmarks of microRNAs in brain evolution and development. *RNA Biology*, vol. 12, no. 7, pp. 701–708. <https://doi.org/10.1080/15476286.2015.1048954> (In English)

- Cintado, E., Tezanos, P., De Las Casas, M. et al. (2024) Grandfathers-to-grandsons transgenerational transmission of exercise positive effects on cognitive performance. *The Journal of Neuroscience*, vol. 44, no. 23, article e2061232024. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2061-23.2024> (In English)
- Cook, S. J., Jarrell, T. A., Brittin, C. A. et al. (2019) Whole-animal connectomes of both *Caenorhabditis elegans* sexes. *Nature*, vol. 571, no. 7763, pp. 63–71. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1352-7> (In English)
- Diener, C., Keller, A., Meese, E. (2024) The miRNA-target interactions: An underestimated intricacy. *Nucleic Acids Research*, vol. 52, no. 4, pp. 1544–1557. <https://doi.org/10.1093/nar/gkad1142> (In English)
- Grinkevich, L. N. (2020) Rol' mikroRNK v obuchenii i dolgovremennoj pamyati [The role of microRNAs in learning and long-term memory]. *Vavilovskij zhurnal genetiki i seleksii — Vavilov Journal of Genetics and Breeding*, vol. 24, no. 8, pp. 885–896. <https://doi.org/10.18699/VJ20.687> (In Russian)
- Grinkevich, L. N. (2021) Redaktirovanie genoma i regulyatsiya ekspressii genov s pomoshch'yu tekhnologij CRISPR/CAS v nejrobiologii [Genome editing and regulation of gene expression using CRISPR/CAS technologies in neurobiology]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk — Progress in Physiological Science*, vol. 52, no. 3, pp. 4–23. <https://doi.org/10.31857/S0301179821030024> (In Russian)
- Gupta, B. P., Sternberg, P. W. (2003) The draft genome sequence of the nematode *Caenorhabditis briggsae*, a companion to *C. elegans*. *Genome Biology*, vol. 4, no. 12, article 238. <https://doi.org/10.1186/gb-2003-4-12-238> (In English)
- Hu, Z., Li, Z. (2017) miRNAs in synapse development and synaptic plasticity. *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 45, pp. 24–31. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.02.014> (In English)
- Jang, D., Kim, C. J., Shin, B. H., Lim, D.-H. (2024) The biological roles of microRNAs in *Drosophila* development. *Insects*, vol. 15, no. 7, article 491. <https://doi.org/10.3390/insects15070491> (In English)
- Jelski, W., Mroczo, B. (2024) MicroRNAs as biomarkers of brain tumor. *Cancer Management and Research*, vol. 16, pp. 1353–1361. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S484158> (In English)
- Jessop, P., Toledo-Rodriguez, M. (2018) Hippocampal *TET1* and *TET2* expression and DNA hydroxymethylation are affected by physical exercise in aged mice. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, vol. 6, article 45. <https://doi.org/10.3389/fcell.2018.00045> (In English)
- John, B., Enright, A. J., Aravin, A. et al. (2004) Human microRNA targets. *PLoS Biology*, vol. 2, no. 11, article e363. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0020363> (In English)
- Jużwik, C. A., Drake, S. S., Zhang, Y. et al. (2019) microRNA dysregulation in neurodegenerative diseases: A systematic review. *Progress in Neurobiology*, vol. 182, article 101664. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2019.101664> (In English)
- Kozomara, A., Birgaoanu, M., Griffiths-Jones, S. (2019) miRBase: From microRNA sequences to function. *Nucleic Acids Research*, vol. 47, no. D1, pp. D155–D162. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1141> (In English)
- Lee, R. C., Feinbaum, R. L., Ambros, V. (1993) The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*, vol. 75, no. 5, pp. 843–854. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90529-y](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90529-y) (In English)
- Lewis, B. P., Shih, I.-H., Jones-Rhoades, M. W. et al. (2003) Prediction of mammalian microRNA targets. *Cell*, vol. 115, no. 7, pp. 787–798. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(03\)01018-3](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)01018-3) (In English)
- Li, T., Tao, X., Sun, R. et al. (2023) Cognitive-exercise dual-task intervention ameliorates cognitive decline in natural aging rats via inhibiting the promotion of LncRNA NEAT1/miR-124-3p on caveolin-1-PI3K/Akt/GSK3β Pathway. *Brain Research Bulletin*, vol. 202, article 110761. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2023.110761> (In English)
- Messina, S. (2024) The RAS oncogene in brain tumors and the involvement of *let-7* microRNA. *Molecular Biology Reports*, vol. 51, no. 1, article 531. <https://doi.org/10.1007/s11033-024-09439-z> (In English)
- Muskan, M., Abeysinghe, P., Cecchin, R. et al. (2024) Therapeutic potential of RNA-enriched extracellular vesicles: The next generation in RNA delivery via biogenic nanoparticles. *Molecular Therapy*, vol. 32, no. 9, pp. 2939–2949. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2024.02.025> (In English)
- Putcha, G. V., Johnson, E. M. Jr. (2004) Men are but worms: Neuronal cell death in *C. elegans* and vertebrates. *Cell Death and Differentiation*, vol. 11, no. 1, pp. 38–48. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401352> (In English)
- Reinhart, B. J., Slack, F. J., Basson, M. et al. (2000) The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, vol. 403, no. 6772, pp. 901–906. <https://doi.org/10.1038/35002607> (In English)
- Ripoll-Sánchez, L., Watteyne, J., Sun, H. et al. (2023) The neuropeptidergic connectome of *C. elegans*. *Neuron*, vol. 111, no. 22, pp. 3570–3589. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.09.043> (In English)
- Saliminejad, K., Khorram Khorshid, H. R., Soleymani Fard, S., Ghaffari, S. H. (2019) An overview of microRNAs: Biology, functions, therapeutics, and analysis methods. *Journal of Cellular Physiology*, vol. 234, no. 5, pp. 5451–5465. <https://doi.org/10.1002/jcp.27486> (In English)
- The *C. elegans* Sequencing Consortium (1998) Genome sequence of the nematode *C. elegans*: A platform for investigating biology. *Science*, vol. 282, no. 5396, pp. 2012–2018. <https://doi.org/10.1126/science.282.5396.2012> (In English)
- Vasiliev, G. V., Ovchinnikov, V. Y., Lisachev, P. D. et al. (2023) The expression of miRNAs involved in long-term memory formation in the CNS of the mollusk *Helix lucorum*. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 24, no. 1, article 301. <https://doi.org/10.3390/ijms24010301> (In English)

- Wang, L., Shui, X., Diao, Y. et al. (2023) Potential implications of miRNAs in the pathogenesis, diagnosis, and therapeutics of Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 24, no. 22, article 16259. <https://doi.org/10.3390/ijms242216259> (In English)
- Wightman, B., Ha, I., Ruvkun, G. (1993) Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Cell*, vol. 75, no. 5, pp. 855–862. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90530-4](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90530-4) (In English)
- Wu, Y.-Y., Kuo, H.-C. (2020) Functional roles and networks of non-coding RNAs in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Journal of Biomedical Science*, vol. 27, no. 1, article 49. <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00636-z> (In English)
- Zamanian, M. Y., Ivraghi, M. S., Gupta, R. et al. (2024) miR-221 and Parkinson's disease: A biomarker with therapeutic potential. *European Journal of Neuroscience*, vol. 59, no. 2, pp. 283–297. <https://doi.org/10.1111/ejn.16207> (In English)
- Zhang, S., Cheng, Y., Shang, H. (2023) The updated development of blood-based biomarkers for Huntington's disease. *Journal of Neurology*, vol. 270, no. 5, pp. 2483–2503. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11572-x> (In English)