

## ไมโครอาร์เอ็นเอ: ชีววิทยาการสร้าง การทำหน้าที่และบทบาทสำคัญ ในกระบวนการสร้างเซลล์เม็ดเลือดแดง

สิทธิชัย ปัญญาไส \*

Received: June 11, 2012

Revised & Accepted: August 7, 2012

### บทคัดย่อ

ไมโครอาร์เอ็นเอเป็นอาร์เอ็นเอขนาดเล็กที่ถูกถอดรหัสจากจีโนมในบริเวณที่ไม่กำหนดการสร้างโปรตีน มีขนาดประมาณ 18-25 นิวคลีโอไทด์ มีบทบาทควบคุมการทำงานของเซลล์โดยควบคุมการแสดงออกของยีน ดังนั้นการเจริญเติบโต การเปลี่ยนแปลงตัวเอง การแบ่งตัวเพิ่มจำนวน การตาย กระบวนการเมแทบอลิซึม และพัฒนาการของเซลล์จึงถูกควบคุมด้วยไมโครอาร์เอ็นเอ ไมโครอาร์เอ็นเอควบคุมการทำงานของเซลล์โดยการจับกับปลายด้าน 3'UTR ของเอ็มอาร์เอ็นเอเป้าหมายแล้วเหนี่ยวนำให้เกิดการระงับการแปลรหัสเป็นโปรตีนหรือการทำลายเอ็มอาร์เอ็นเอเป้าหมายนั้น ในกระบวนการสร้างเซลล์เม็ดเลือดแดงมีไมโครอาร์เอ็นเอมากกว่า 20 ชนิดที่คอยควบคุมกระบวนการให้ดำเนินไปอย่างปกติ โดยควบคุมขั้นตอนการเปลี่ยนแปลงตัวเองของเซลล์ต้นกำเนิดไปเป็นเซลล์ตัวอ่อนตั้งต้นของสายเม็ดเลือดแดง การแบ่งตัวเพิ่มจำนวน และการเจริญเติบโตของเซลล์ การแสดงออกและระดับการแสดงออกของไมโครอาร์เอ็นเอแต่ละชนิดจะแตกต่างกันตามระยะของการเจริญเติบโตของเซลล์ แสดงถึงการทำงานอย่างจำเพาะเจาะจงกับยีนเป้าหมาย และระยะของการเจริญเติบโตหรือการพัฒนาการของเซลล์ การควบคุมกระบวนการสร้างเซลล์เม็ดเลือดแดงโดยไมโครอาร์เอ็นเอนี้ เป็นกลไกที่สำคัญซึ่งทำงานร่วมกันกับโปรตีนควบคุมอย่างเป็นระบบ เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดโรคที่มีสาเหตุมาจากความผิดปกติในกระบวนการสร้างเซลล์เม็ดเลือดแดง เช่น โรคธาลัสซีเมีย นอกจากนี้การแสดงออกที่ผิดปกติของไมโครอาร์เอ็นเอ อาจส่งผลให้ยีนทำงานผิดปกติและเกิดโรคในที่สุดซึ่งโรคมะเร็งหลายชนิดสัมพันธ์กับการแสดงออกที่ผิดปกติของไมโครอาร์เอ็นเอ

**คำสำคัญ:** ไมโครอาร์เอ็นเอ, เอ็มอาร์เอ็นเอ, การแปลรหัสเป็นโปรตีน, การควบคุม, กระบวนการสร้างเซลล์เม็ดเลือดแดง

แขนงวิชาโลหิตวิทยาและจุลทรรศนศาสตร์คลินิก สาขาวิชาเทคนิคการแพทย์ คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยพะเยา อ.เมือง จ.พะเยา

\* ผู้รับผิดชอบบทความ



## MicroRNA : Biosynthesis function and the important role in erythropoiesis

Sitthichai Panyasai\*

### Abstract

MicroRNAs are small non-coding RNAs with approximately 18-25 nucleotides in length. The majority of microRNAs are transcribed from microRNA genes. They play an important role in regulating cellular functions by controlling gene expression. Thus, cell maturation, differentiation, proliferation, death, metabolism and development are also regulated by miRNAs. MicroRNAs can bind to specific target sequences in the 3' UTR (untranslated region) of mRNA, which consequently induces mRNA degradation or suppression of protein translation. In erythropoiesis, there are more than 20 microRNAs which regulate the normal process of stem cell differentiation, proliferation and maturation to be erythroid progenitor cells. Expression of each microRNA is different, depending on stages of cell development. MicroRNA functions appear to be gene and stage specific in cell maturation and development. Regulation of erythropoiesis by microRNAs is important mechanism that works in collaboration with transcription factors as a system to prevent ineffective erythropoiesis such as in thalassemia. In addition, aberrant expression of specific microRNAs may result in abnormal gene function leading the development of clinical diseases, which have been found in many types of cancers that are likely to be associated with aberrant expression of microRNAs.

**Keywords:** microRNA, mRNA, Translation, Regulation, Erythropoiesis

---

Division of Hematology and Clinical Microscopy, Department of Medical Technology, School of Allied Health Sciences, University of Phayao

\* Corresponding author: (email: panyasai\_s@hotmail.com)

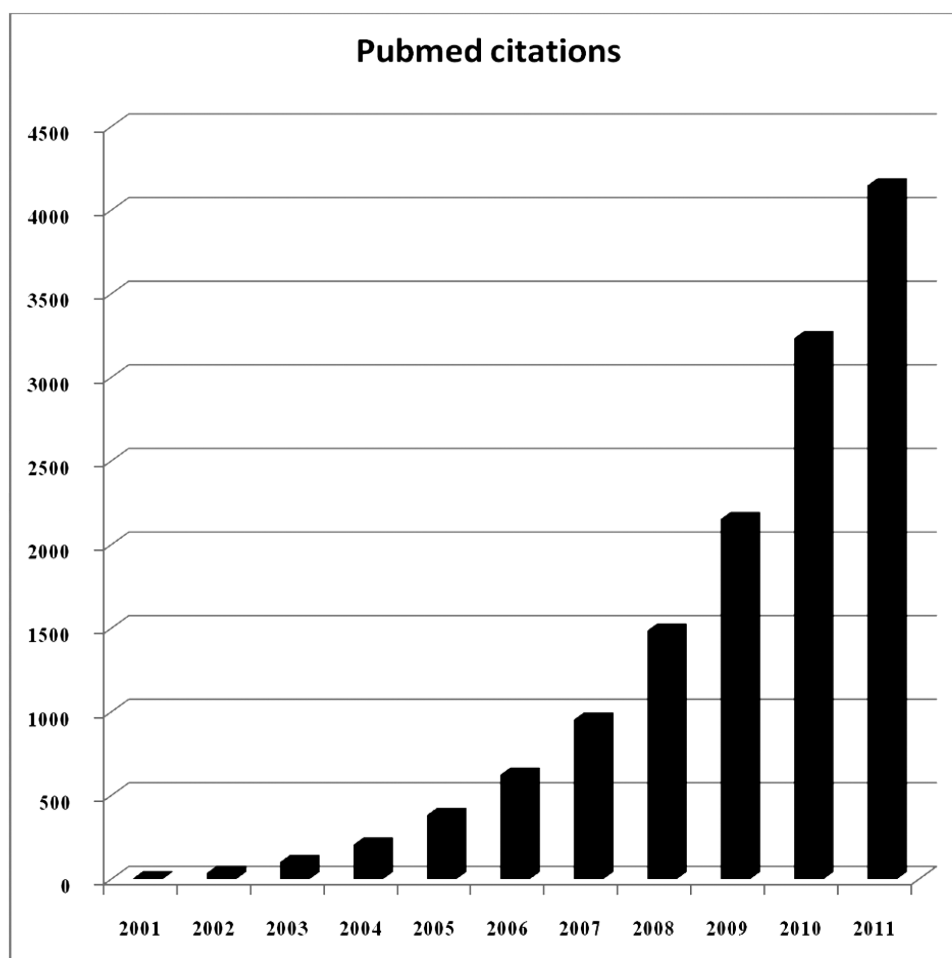
## บทนำ

ไมโครอาร์เอ็นเอ (microRNA) หรือ เอ็มไออาร์เอ็นเอ (miRNA) เป็นอาร์เอ็นเอชนิดหนึ่งที่ถูกสร้างขึ้นภายในเซลล์ (endogenous RNA) มีขนาดประมาณ 18-25 นิวคลีโอไทด์ lin-4 เป็นไมโครอาร์เอ็นเอตัวแรกที่ถูกลดและทราบว่ามีบทบาทในการยับยั้งการแปลรหัสของ mRNA ในระหว่างการพัฒนาการของหนอนตัวกลม *Caenorhabditis elegans* กระบวนการถอดรหัส (transcription) ของยีน lin-4 นี้ มาจากจีโนมในบริเวณที่ไม่กำหนดการสร้างโปรตีน (non-coding region) จากนั้นไม่นานก็มีการค้นพบไมโครอาร์เอ็นเอชนิด let-7 และทำการศึกษาลักษณะเดียวกันนี้ใน *C. elegans* พบว่าไมโครอาร์เอ็นเอมีโครงสร้างเป็นอาร์เอ็นเอสายเดี่ยว <sup>(1)</sup> การศึกษาต่อมาพบไมโครอาร์เอ็นเอในยูแคริโอต และมีการตีพิมพ์เผยแพร่ข้อมูลของไมโครอาร์เอ็นเอมากขึ้นเรื่อยๆ จนพบว่าข้อมูลเกี่ยวกับไมโครอาร์เอ็นเอมีการเผยแพร่ตีพิมพ์ในฐานข้อมูลของ PubMed เพิ่มขึ้นเป็นทวีคูณทุกปี (รูปที่ 1) ทำให้เห็นว่าไมโครอาร์เอ็นเอกำลังเป็นเรื่องที่น่าสนใจอย่างมากและอาจเป็นโมเลกุลที่มีความสำคัญต่อการอธิบายกระบวนการต่างๆที่เกิดขึ้นภายในเซลล์ได้ ปัจจุบันมีการค้นพบและรายงานไมโครอาร์เอ็นเอแล้วกว่า 1,000 ชนิดในสิ่งมีชีวิต เช่น แมลง หนอนตัวกลม พืช ไวรัส รวมถึงสัตว์มีกระดูกสันหลังหลายชนิด ไมโครอาร์เอ็นเอหลายร้อยชนิดที่สร้างจากจีโนมของสิ่งมีชีวิต ไม่ว่าจะเป็นแมลงหวี่ หนอนตัวกลม หนู หรือมนุษย์ ถูกนำมาโคลนและหาลำดับนิวคลีโอไทด์เบสแล้ว โดยมีไมโครอาร์เอ็นเอกว่า 700 ชนิดที่จำเพาะในจีโนมของมนุษย์ <sup>(2)</sup> ลำดับเบสของไมโครอาร์เอ็นเอมีความคล้ายคลึงกันระหว่างสิ่งมีชีวิต แสดงให้เห็นว่าไมโครอาร์เอ็นเอเป็นโมเลกุลยุคโบราณ มีการอนุรักษ์สูง และมีบทบาทในการควบคุมการทำงานของยีนที่สำคัญหลายอย่าง เช่น การ

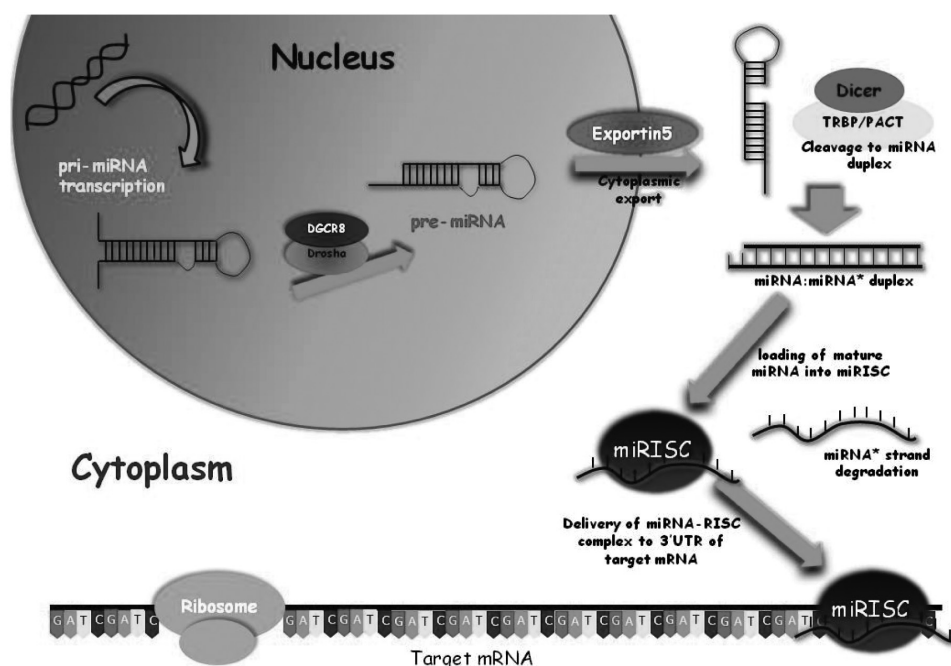
เจริญเติบโตของเซลล์ (cell growth) การเปลี่ยนแปลงตัวเองของเซลล์ (cell differentiation) การแบ่งตัวเพิ่มจำนวน (cell proliferation) การตายของเซลล์ (cell death) กระบวนการเมแทบอลิซึมและการพัฒนาการของเซลล์ (metabolism and development) โดยทำหน้าที่เป็นตัวระงับการแปลรหัสของ mRNA หรือสลาย mRNA โดยการจับทางด้าน 3'UTR (untranslated region) ของ mRNA เป้าหมาย และปัจจุบันเชื่อว่าร้อยละ 10-30 ของยีนทั้งหมดในมนุษย์ ถูกควบคุมการทำงานด้วยไมโครอาร์เอ็นเอ <sup>(1)</sup> นอกจากนี้การแสดงออกที่ผิดปกติของไมโครอาร์เอ็นเอมีหลักฐานที่แสดงให้เห็นว่าเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคหลายชนิด เช่น โรคมะเร็ง โรคมะเร็งเม็ดเลือด นอกจากนี้ไมโครอาร์เอ็นเอบางชนิดแสดงบทบาทเป็นยีนก่อมะเร็ง (oncogenes) หรือ ยีนต้านมะเร็ง (tumor suppresser genes) <sup>(3)</sup> ได้ด้วย เช่น miR-15a, miR-16-1, miR-155, miR-17, miR-92 เป็นต้น

## ชีววิทยาการสร้างไมโครอาร์เอ็นเอ

ไมโครอาร์เอ็นเอถูกสร้างขึ้นจากรหัสดีเอ็นเอบนจีโนมในบริเวณที่ไม่เกี่ยวข้องกับการสร้างโปรตีน (non-coding region) เช่น บริเวณใกล้กับรหัสที่กำหนดการสร้างโปรตีน (intergenic) หรือ intron ของยีนที่กำหนดการสร้างโปรตีน (intronic) ก็ได้ การถอดรหัสเป็นแบบอิสระและมีทิศทางเดียวกันกับ mRNA ดังนั้นการแสดงออกของไมโครอาร์เอ็นเอจึงถูกควบคุมด้วยโปรโมเตอร์ (promotor) เดียวกับ mRNA และอาศัยการทำงานของเอนไซม์ชนิดเดียวกันคือ อาร์เอ็นเอพอลิเมอเรส II (RNA polymerase II) กระบวนการสร้างไมโครอาร์เอ็นเอเป็นกระบวนการที่ซับซ้อนดังแสดงใน รูปที่ 2 ประกอบด้วยขั้นตอนหลักดังนี้



รูปที่ 1 จำนวนการตีพิมพ์เผยแพร่ข้อมูลของไมโครอาร์เอ็นเอต่อปี โดยการสืบค้นด้วย microRNA หรือ miRNA ในฐานข้อมูล PubMed (<http://www.pubmed.gov>)



รูปที่ 2 ชีวิตวิทยาการสร้างไมโครอาร์เอ็นเอ (ดัดแปลงจาก Lawrie CH. MicroRNAs and haematology: small molecules, big function. Br J Haematol 2007;137: 503-12.)

## 1. การถอดรหัสเพื่อสร้างไมโครอาร์เอ็นเอเริ่มต้น (primary microRNA, pri-miRNA)

เริ่มต้นจาก RNA polymerase II ถอดรหัสดีเอ็นเอจาก จีโนม มาเป็นโมเลกุลไมโครอาร์เอ็นเอเริ่มต้นซึ่งมีขนาดใหญ่ ประมาณร้อยละ 40 ของไมโครอาร์เอ็นเอจะมีการถอดรหัส ร่วมกัน บางครั้งถอดรหัสได้พร้อมกันถึง 8 ไมโครอาร์เอ็นเอ<sup>(1)</sup> จากนั้นเมื่อมีการถอดรหัสอย่างสมบูรณ์แล้วจะมีการเติม Cap เข้าที่ปลาย 5' (5'-Cap) และเติม Poly-A ที่ปลาย 3' ของ โมเลกุลไมโครอาร์เอ็นเอ และโมเลกุลไมโครอาร์เอ็นเอนี้จะ โค้งเป็นรูปก๊ีบหนีบผมหรือ hairpin structure การควบคุม การถอดรหัสของไมโครอาร์เอ็นเอจะอาศัยโปรตีนควบคุม transcription factor ชนิดเดียวกันกับการถอดรหัสของ mRNA

## 2. การตัด pri-miRNA เป็น precursor microRNA (pre-miRNA)

pri-miRNA ที่ถูกสร้างขึ้นภายในนิวเคลียสจะถูกตัด ให้มีขนาดเล็กลง โดยอาศัยโปรตีน drosha ซึ่งเป็นไรโบนิว คลีเอสชนิดหนึ่ง (RNaseIII-type nuclease) ทำงานร่วมกับ DGCR8 (DiGeorge syndrome critical region 8 gene) ตัดโมเลกุลของ pri-miRNA ให้มีขนาดเล็กลง กลายเป็น pre-miRNA ซึ่งมีขนาดประมาณ 60-70 นิวคลีโอไทด์ และ คงมีโครงสร้างเป็น hairpin เช่นเดิม แต่ปลายด้าน 3' ของ ไมโครอาร์เอ็นเอ มีนิวคลีโอไทด์ยื่นออกมา 1-4 เบส

## 3. การขนส่ง pre-miRNA ออกสู่ไซโทพลาซึมและการตัดแต่ง pre-miRNA

pre-miRNA จะถูกส่งออกสู่ไซโทพลาซึมโดยอาศัย โปรตีน exportin 5 จากนั้น pre-miRNA จะถูกเอนไซม์ dicer ซึ่งเป็นเอนไซม์นิวคลีเอสในกลุ่ม RNaseIII ทำงาน ร่วมกับ TRBP (TAR RNA binding protein) และ PACT ตัดโมเลกุลของ pre-miRNA ณ ตำแหน่งที่ห่างจากเอนไซม์ drosha ตัด ประมาณ 19 คู่เบส ทำให้ได้ไมโครอาร์เอ็นเอสาย คู่ที่นิวคลีโอไทด์ภายในโมเลกุลเข้าคู่กันอย่างไม่สมบูรณ์ ขนาด ประมาณ 18-25 นิวคลีโอไทด์ โดยปลายด้าน 3' มีนิวคลีโอ ไทด์ยื่นออกมา 1-4 เบส อาร์เอ็นเอสายคู่ที่ได้จะมีเพียง 1 สายเท่านั้นเป็นไมโครอาร์เอ็นเอสมบูรณ์ (mature miRNA) ที่จะทำหน้าที่ต่อไป โดยเอนไซม์ helicase จะทำหน้าที่ในการ ตัดแยกให้เป็นอาร์เอ็นเอสายเดี่ยว

## 4. การเคลื่อนที่ไปสู่ mRNA เป้าหมาย

ไมโครอาร์เอ็นเอสายเดี่ยวที่ถูกตัดโดยเอนไซม์ heli-

case นั้น จะถูกคัดเลือกเพียง 1 สายเท่านั้นเพื่อทำหน้าที่ โดย การคัดเลือกสายใดสายหนึ่งของไมโครอาร์เอ็นเอ นั้น ขึ้นอยู่ กับความเสถียรของปลายทั้งสอง โดยสายที่มีความเสถียร ของปลายด้าน 5' ต่ำ จะจับได้ดีกับโปรตีนเชิงซ้อนขนาดใหญ่ ที่เรียกว่า RISC (RNA-induced silencing complex) ซึ่งมี โปรตีน argonaute 2 (Ago2) เป็นส่วนประกอบที่สำคัญ และ จะถูกนำเข้าสู่โมเลกุลของ RISC เพื่อเคลื่อนไปยัง mRNA เป้าหมายต่อไป ดังนั้นจะเห็นได้ว่าการเคลื่อนไปยัง mRNA เป้าหมายนั้น อาศัยโปรตีน RISC เป็นตัวนำพา ไมโครอาร์ เอ็นเอสายเดี่ยวที่อยู่ในโมเลกุลของ RISC ซึ่งจะรับรู้กับ mRNA เป้าหมายโดยใช้นิวคลีโอไทด์ประมาณ 6-7 เบส ณ บริเวณปลายด้าน 5' ของไมโครอาร์เอ็นเอสายเดี่ยวเรียกว่า seed region ดังนั้นนิวคลีโอไทด์ ณ บริเวณดังกล่าวจะมีความ สำคัญต่อการรับรู้กับ mRNA เป้าหมายของไมโครอาร์เอ็นเอ แต่ละชนิดอย่างจำเพาะเจาะจง

## การทำหน้าที่ของไมโครอาร์เอ็นเอ

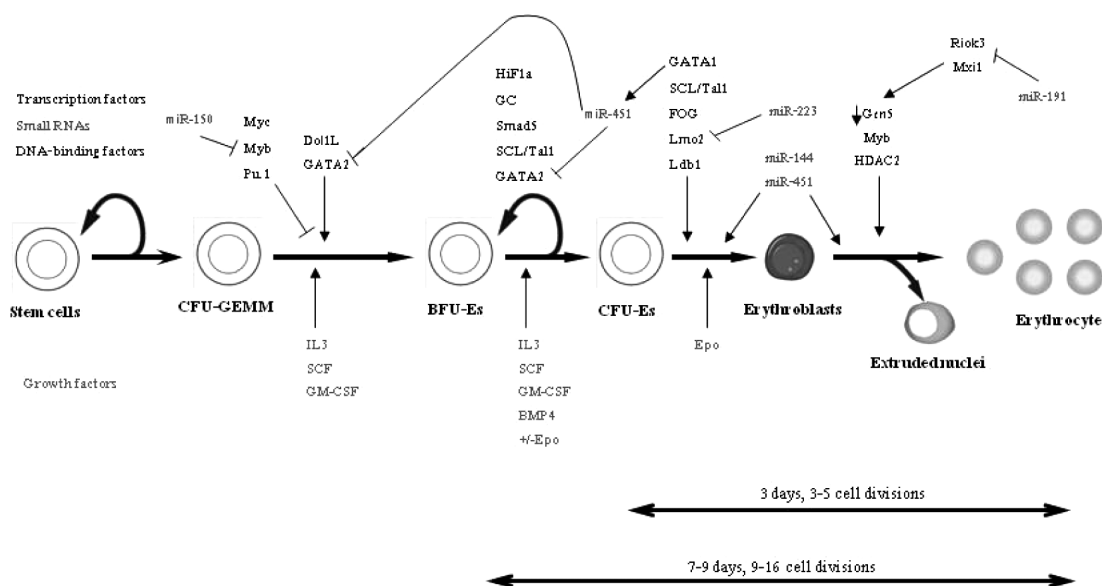
ไมโครอาร์เอ็นเอสมบูรณ์ (mature miRNA) จะทำ หน้าที่ควบคุมการทำงานของ mRNA โดย 2 กลไกหลัก คือ การสลาย mRNA (mRNA degradation) และ/หรือ การ ระวังการแปลรหัสของ mRNA (repress translation) ไป เป็นโปรตีน การเกิดกลไกใดนั้น ขึ้นอยู่กับความสามารถใน การเข้าคู่กันระหว่างไมโครอาร์เอ็นเอและ mRNA เป้าหมาย ถ้าไมโครอาร์เอ็นเอมีเบสคู่สมกับ mRNA เป้าหมายมาก จะ เหนี่ยวนำให้เกิดการสลายของ mRNA เป้าหมายนั้น แต่หาก ไมโครอาร์เอ็นเอมีเบสคู่สมกับ mRNA เป้าหมายน้อย จะ เหนี่ยวนำให้เกิดการระงับการแปลรหัสของ mRNA ไปเป็น โปรตีน ซึ่งในมนุษย์การควบคุม mRNA โดย miRNA มัก จะควบคุมโดยกลไกการระงับการแปลรหัสเป็นโปรตีนเป็น ส่วนใหญ่ นอกจากการควบคุมการทำงานของ mRNA แล้ว การแสดงออกที่ผิดปกติของ miRNA บางชนิดยังเกี่ยวข้องกับ การเกิดโรคนิตต่างๆ รวมถึงโรคมะเร็งด้วย โดยสามารถ เป็นโมเลกุลที่ทำหน้าที่ได้ทั้งเป็นยีนก่อมะเร็ง (oncogenes; oncomirs) และ ยีนต้านมะเร็ง (tumor suppressor genes)

## บทบาทของไมโครอาร์เอ็นเอในกระบวนการสร้าง เม็ดเลือดแดง

ในระหว่างการสร้างเซลล์เม็ดเลือดแดงนั้น จำเป็นต้อง มีการควบคุมให้ขั้นตอนต่างๆ ดำเนินไปอย่างปกติเพื่อให้ได้

เซลล์เม็ดเลือดแดงที่สามารถทำหน้าที่ในกระแสเลือดได้อย่างปกติและมีอายุไขตามระยะเวลาที่กำหนด ซึ่งนอกจากจะอาศัยการทำงานของโปรตีนควบคุมหลากหลายชนิดแล้ว ปัจจุบันพบว่าต้องอาศัยไมโครอาร์เอ็นเอในการควบคุมด้วย (รูปที่ 3) ซึ่งมีหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าไมโครอาร์เอ็นเอมีบทบาทในกระบวนการสร้างเซลล์เม็ดเลือดแดง เช่น การยับยั้งการสร้างโปรตีน argonaute 2 (Ago2) ซึ่งเป็นโปรตีนที่เป็นองค์ประกอบที่สำคัญในโมเลกุล RISC ทำการตัดยีนที่กำหนดการสร้างโปรตีนดังกล่าวออก แล้ว ยังพบว่ากระบวนการสร้างและการทำหน้าที่ของไมโครอาร์เอ็นเอผิดปกติไป ผลที่ตามมาคือเกิดภาวะซีดอย่างรุนแรง ตับและม้ามโต erythroid precursor cell เจริญเติบโตได้ช้ากว่าปกติมาก เซลล์เม็ดเลือดแดงที่ถูกตัดยีน Ago2 มีปริมาณฮีโมโกลบินภายในเซลล์น้อยและมีการตกตะกอนของฮีโมโกลบินภายในเซลล์ด้วย นอกจากนี้การตัดยีนที่ควบคุมการสร้างโปรตีน dicer (โปรตีนที่ทำหน้าที่ในการตัดโมเลกุลของไมโครอาร์เอ็นเอให้เล็กลง) ออก ก็ทำให้กระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดงผิดปกติไปเช่นกัน<sup>(4)</sup> ดังนั้นแสดงให้เห็นว่าไมโครอาร์เอ็นเอมีความสำคัญต่อการควบคุมกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดง โดยมีบทบาทในการควบคุมการเปลี่ยนแปลงตัวเองของเซลล์ต้นกำเนิด (stem cell differentiation) ไปเป็นเซลล์ตัวอ่อนตั้งต้นของสายเม็ดเลือดแดง (erythroid progenitor cell) การควบคุมการแบ่งตัวเพิ่ม

จำนวนของเซลล์ (cell proliferation) และการเจริญเติบโตของเซลล์ (cell maturation)<sup>(5,6)</sup> ในปัจจุบันพบว่าไมโครอาร์เอ็นเอมากกว่า 100 ชนิด ที่มีการแสดงออกในเซลล์เม็ดเลือดแดงและระดับการแสดงออกของไมโครอาร์เอ็นเอแต่ละชนิดมีความแตกต่างกันขึ้นอยู่กับระยะของการเจริญเติบโตของเซลล์เม็ดเลือดแดงและมีการรับรู้กับยีนเป้าหมายอย่างจำเพาะเจาะจง แสดงให้เห็นว่าการควบคุมกระบวนการสร้างเซลล์เม็ดเลือดแดงให้ดำเนินไปอย่างปกตินั้น อาศัยการทำงานร่วมกันอย่างเป็นระบบของไมโครอาร์เอ็นเอหลายชนิด<sup>(7,8)</sup> เนื่องจากการทำงานของไมโครอาร์เอ็นเอ ซึ่งยับยั้งการแปลรหัสไปเป็นโปรตีนหรือทำลาย mRNA เป้าหมาย ดังนั้นหากไมโครอาร์เอ็นเอที่จำเพาะต่อการควบคุมการเจริญแก่ตัวของเซลล์ถูกควบคุมให้มีการแสดงออกน้อย ยีนเป้าหมายของไมโครอาร์เอ็นเอก็ไม่ได้ถูกยับยั้งการทำงาน เซลล์สามารถเปลี่ยนแปลงตัวเอง แบ่งตัวเพิ่มจำนวนและเจริญแก่ตัวได้ ในทางตรงกันข้าม หากไมโครอาร์เอ็นเอถูกควบคุมให้มีการแสดงออกมาก ยีนเป้าหมายของไมโครอาร์เอ็นเอนั้นจะถูกยับยั้งการทำงาน ส่งผลให้เซลล์แบ่งตัวเพิ่มจำนวนได้น้อยลง หรือ เซลล์ไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงตัวเอง (undifferentiated cell) ซึ่งอาจเป็นกลไกหนึ่งในการควบคุม self renewal ของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ในกระบวนการสร้างเซลล์เม็ดเลือด<sup>(9)</sup>



**รูปที่ 3** กระบวนการสร้างเซลล์เม็ดเลือดแดงและการควบคุมโดยโปรตีนและไมโครอาร์เอ็นเอ (ดัดแปลงจากHattangadi SM, *et al.* From stem cell to red cell: regulation of erythropoiesis at multiple levels by multiple proteins, RNAs, and chromatin modifications. Blood 2011; 118: 6258-68.)

### MicroRNA-221 and MicroRNA-222 (miR-211 and miR-222)

miR-211 และ miR-222 มีบทบาทในการควบคุมการเพิ่มจำนวนของ erythroid precursor cell โดยจับกับ KIT mRNA ซึ่งเป็น mRNA ที่สร้างตัวรับไซโตไคน์ (cytokine receptor) ที่สำคัญในการเพิ่มจำนวนของ erythroid precursor cell แล้วเหนี่ยวนำให้เกิดการสลายของ KIT mRNA การแสดงออกของ miR-211 และ miR-222 ภายในเซลล์เม็ดเลือดแดงตัวอ่อนจะแสดงออกในระดับต่ำๆ ในระหว่างที่เซลล์เม็ดเลือดแดงกำลังเจริญเติบโต แต่หากมีการแสดงออกที่มากกว่าปกติจะส่งผลให้ erythroid precursor cell แบ่งตัวเพิ่มจำนวนได้น้อยกว่าปกติและเจริญเติบโตได้เร็วกว่าปกติ

### MicroRNA-24 (miR-24)

miR-24 มีบทบาทในการยับยั้งการทำงานของ activin ซึ่งเป็นโปรตีนในกลุ่มของ Transforming Growth Factor beta (TGF- $\beta$ ) ที่ทำหน้าที่ส่งเสริมให้เกิดกระบวนการสร้างเซลล์เม็ดเลือดแดง (promote erythropoiesis) กลไกการควบคุมการทำงานของ activin โดย miR-24 คือ miR-24 จะเข้าคู่กับ activin A receptor mRNA แล้วยับยั้งการแปลรหัสไปเป็น activin A receptor ในภาวะปกติ miR-24 จะแสดงออกปริมาณมากใน primary human CD34<sup>+</sup> hematopoietic progenitor cells เมื่อเซลล์มีการเจริญแก่ตัวไปเป็นเซลล์เม็ดเลือดแดงตัวแก่การแสดงออกของ miR-24 จะลดลง และหากมีการแสดงออกของ miR-24 ที่มากเกินไปจะส่งผลให้กระบวนการสร้างเซลล์เม็ดเลือดแดงลดลงได้<sup>(4)</sup>

### MicroRNA-223 (miR-223)

miR-223 แสดงออกในปริมาณมากในการควบคุมการสร้างเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด granulocyte (granulopoiesis) โดยกระตุ้นให้เซลล์ตัวอ่อนเปลี่ยนแปลงตัวเอง แบ่งตัวเพิ่มจำนวนและเจริญแก่ตัวได้ แต่ในทางตรงกันข้าม จะถูกยับยั้งไม่ให้แสดงออกในระหว่างการสร้างเซลล์เม็ดเลือดแดง แต่หากถูกควบคุมให้มีการแสดงออกที่มาก จะเกิดการยับยั้งการเจริญแก่ตัวของ primary CD34<sup>+</sup> progenitor cells ในระหว่างการสร้างเซลล์เม็ดเลือดแดง mRNA เป้าหมายของ miR-223 คือ LMO2 mRNA และ RBTN2 mRNA ซึ่งเป็น mRNA ที่กำหนดการสร้างโปรตีนที่เป็นองค์ประกอบของ DNA-binding complex ที่สำคัญต่อกระบวนการสร้างเซลล์เม็ดเลือดแดง

### MicroRNA-144/451 (miR-144/451)

miR-144 และ miR-451 จะทำงานร่วมกันในการควบคุมกระบวนการสร้างเซลล์เม็ดเลือดแดง โดยกระตุ้นให้เซลล์เม็ดเลือดแดงตัวอ่อนเกิดการเปลี่ยนแปลงตัวเองและเจริญแก่ตัวได้ ดังนั้นในช่วงแรกของกระบวนการสร้างเซลล์เม็ดเลือดแดง มีการแสดงออกของ miR-144 และ miR-451 ในปริมาณมาก กระบวนการสร้าง miR-451 จะถูกควบคุมด้วย GATA-1 ซึ่งเป็น transcription factor protein ที่จับตรงตำแหน่ง distal upstream regulator element ของยีน miRNA-451 แล้วเกิดการกระตุ้นให้ RNA polymerase II ถอดรหัส pri-miRNA-451 ซึ่งมี mRNA เป้าหมายคือ GATA-2 mRNA เป็น mRNA ที่จะถูกแปลรหัสเป็น GATA-2 protein ซึ่งเป็น transcription factor ในการควบคุมการแสดงออกของยีนที่สำคัญต่อการเปลี่ยนแปลงตัวเอง การแบ่งตัวเพิ่มจำนวน และการเจริญแก่ตัวของเซลล์ในกระบวนการสร้างเซลล์เม็ดเลือดแดง ในภาวะปกติของกระบวนการสร้างเซลล์เม็ดเลือดแดงในระยะเริ่มแรก miR-451 จะถูกควบคุมให้มีการแสดงออกในปริมาณมากและแสดงออกมากขึ้นตามการเจริญแก่ตัวของเซลล์ เป็นลักษณะที่เรียกว่า monophasic expression เพื่อควบคุมให้กระบวนการสร้างเซลล์เม็ดเลือดแดงเป็นไปอย่างปกติ<sup>(9-10)</sup> แต่ในโรคบางชนิด รูปแบบการแสดงออกของ miRNA ถูกควบคุมการแสดงออกที่ผิดไปจากปกติ เช่น โรค  $\beta$ -thalassemia มีรูปแบบการแสดงออกของ miR-451 เป็นลักษณะ biphasic expression กล่าวคือ ถูกควบคุมให้มีการแสดงออกที่มากกว่าปกติในช่วงแรกของกระบวนการสร้างเซลล์เม็ดเลือดแดงและแสดงออกลดลงเรื่อยๆ จนถึงช่วงกลางของการสร้าง จากนั้นจะมีระดับการแสดงออกเพิ่มมากขึ้นตามการเจริญแก่ตัวของเซลล์ รูปแบบการแสดงออกของ miR-451 ในโรค  $\beta$ -thalassemia ที่ผิดปกติในช่วงเริ่มแรกของการสร้างเซลล์เม็ดเลือดแดง เป็นผลให้เซลล์เม็ดเลือดแดงตัวอ่อนเกิดการเปลี่ยนแปลงตัวเอง และเจริญแก่ตัวได้ช้ากว่ากระบวนการสร้างเซลล์เม็ดเลือดแดงในคนปกติ<sup>(11,12)</sup>

ปัจจุบันมีไมโครอาร์เอ็นเออีกหลายชนิดที่มีบทบาทควบคุมกระบวนการสร้างเซลล์เม็ดเลือดแดง ซึ่งรูปแบบการแสดงออก ยีนเป้าหมาย และหน้าที่ของไมโครอาร์เอ็นเอสรุปไว้ใน ตารางที่ 1 นอกจากนี้ไมโครอาร์เอ็นเอบางชนิดยังเกี่ยวข้องกับการก่อให้เกิดโรคมะเร็งต่างๆ เช่น โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว (AML, ALL, CML, CLL), มะเร็งรังไข่ และ มะเร็งปอด<sup>(13)</sup>

**ตารางที่ 1** ไมโครอาร์เอ็นเอที่เกี่ยวข้องในกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดง, ระดับการแสดงออก, ยีนเป้าหมาย และบทบาทของไมโครอาร์เอ็นเอ

| miRNA                | Expression during erythroid maturation | Expression model                                                           | Validated targets    | Functions                                                                          |
|----------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| miR-221 and miR-222  | down                                   | Human CD34 <sup>+</sup> progenitor cultures                                | KIT                  | Inhibits erythropoiesis                                                            |
| miR-24               | down                                   | Human CD34 <sup>+</sup> progenitor cultures                                | ALK4                 | Inhibits erythropoiesis                                                            |
| miR-223              | down                                   | Human CD34 <sup>+</sup> progenitor cultures and K562 erythroleukemia cells | LMO2                 | Inhibits erythropoiesis                                                            |
| mi-150               | down                                   | Human CD34 <sup>+</sup> progenitor cultures                                | MYB                  | Enhances MEP differentiation into megakaryocytes                                   |
| miR-15a              | down                                   | K562 erythroleukemia cells, human CD34 <sup>+</sup> progenitor cultures    | MYB                  | Inhibits BFU-e to CFU-e transition                                                 |
| miR-144              | up                                     | Zebrafish morpholino knockdown                                             | Klf1                 | Inhibits embryonic $\alpha$ -globin production                                     |
| miR-144              | up                                     | Primary murine progenitors                                                 | Unknown              | Inhibits maturation of CD71 <sup>+</sup> Ter119 <sup>+</sup> erythroid progenitors |
| miR-451              | up                                     | Zebrafish morpholino knockdown                                             | gata2                | Promotes erythroid maturation and resistance to oxidative stress                   |
| miR-451              | up                                     | Overexpression and gene ablation in erythroidleukemia cells and mice       | Ywhaz/14-3-3 $\zeta$ | Promotes erythroid maturation and resistance to oxidative stress                   |
| miR-191              | down                                   | Mouse primary erythroid progenitors                                        | Riok3 and Mxi1       | Promote erythroblast chromatin condensation and enucleation                        |
| mir-15a and miR-16-1 | down                                   | Human cord blood CD34 <sup>+</sup> cells                                   | MYB                  | Promotes $\gamma$ -globin expression                                               |
| miR-96               | down                                   | Human CD34 <sup>+</sup> progenitor cultures                                | $\gamma$ -globin     | Inhibits $\gamma$ -globin expression                                               |
| miR-376a             | down                                   | Human CD34 <sup>+</sup> progenitor cultures                                | CDK2                 | Promote erythroid differentiation                                                  |

(ดัดแปลงจาก Zhao G, *et al.* MicroRNAs in erythropoiesis. Curr Opin Hematol 2010; 17: 155-62.)

## บทสรุป

ไมโครอาร์เอ็นเอมีบทบาทสำคัญในการควบคุมการทำงานของ mRNA โดยควบคุม mRNA ที่ถูกถอดรหัสต่อไปว่าจะให้มีการแปลรหัสหรือไม่ และมีกลไกควบคุมโดยการเข้าคู่กับเอ็มอาร์เอ็นเอเป้าหมายแล้วเหนี่ยวนำให้เกิดการทำลายเอ็มอาร์เอ็นเอเป้าหมายได้อย่างจำเพาะเจาะจง หรือระงับการแปลรหัสไปเป็นโปรตีน ดังตัวอย่างในการเป็นตัวควบคุมกระบวนการสร้างเซลล์เม็ดเลือดแดง ทำให้การสร้างเซลล์เม็ดเลือดแดงดำเนินไปอย่างปกติ การทำงานของไมโครอาร์เอ็นเอจะทำงานร่วมกับไมโครอาร์เอ็นเอหลายชนิดและโปรตีนควบคุมอย่างเป็นระบบ เพื่อให้กลไกต่างๆ ภายในเซลล์ดำเนินไปอย่างปกติที่สุด ดังนั้นการค้นพบและการรู้บทบาทการ

ทำงานของไมโครอาร์เอ็นเอ ทำให้เข้าใจกลไกการควบคุมการทำงานของเซลล์ได้ดีขึ้น และหากในอนาคตเราเข้าใจบทบาทและการทำหน้าที่ของไมโครอาร์เอ็นเอมากขึ้น อาจจะทำให้ไมโครอาร์เอ็นเอมาใช้ประโยชน์ในการควบคุมการแสดงออกของยีนในมนุษย์ เพื่อป้องกันการเกิดโรคต่างๆ หรือใช้ในการต้านการเกิดมะเร็งหรือการกลายพันธุ์ของไวรัสได้

## เอกสารอ้างอิง

1. Lawrie CH. MicroRNAs and haematology: small molecules, big function. Br J Haematol 2007; 137: 503-12.

2. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116: 281-97.
3. Lynam-Lennon N, Maher SG, Reynolds JV. The role of microRNA in cancer and apoptosis. *Biol Rev* 2009; 84: 55-71.
4. Zhao G, Yu D, Weiss MJ. MicroRNAs in erythropoiesis. *Curr Opin Hematol* 2010; 17: 155-62.
5. Lawrie CH. microRNA expression in erythropoiesis and erythroid disorders. *Br J Haematol* 2009; 150: 144-51.
6. Hattangadi SM, Wong P, Zhang L, Flygare J, Lodish HF. From stem cell to red cell: regulation of erythropoiesis at multiple levels by multiple proteins, RNAs, and chromatin modifications. *Blood* 2011; 118: 6258-68.
7. Zhan M, Miller CP, Papayannopoulou T, Stamatoyannopoulou, Song CZ. MicroRNA expression dynamics during murine and human erythroid differentiation. *Exp Hematol* 2007; 35: 1015-25.
8. Azzouzi I, Schmugge M, Speer O. MicroRNAs as components of regulatory networks controlling erythropoiesis. *Eur J Haematol* 2012; 89: 1-9.
9. Godlewski J, Bronisz A, Nowicki MO, Chiocca EA, Lawler S. microRNA-451: A conditional switch controlling glioma cell proliferation and migration. *Cell Cycle* 2010; 9: 2742-8.
10. Masaki S, Ohtsuka R, Abe Y, Muta K, Umemura T. Expression patterns of microRNAs 155 and 451 during normal human erythropoiesis. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 364: 509-14.
11. Svasti S, Masaki S, Penglong T, Abe Y, Winichagoon P, Fucharoen S, et al. Expression of microRNA-451 in normal and thalassemic erythropoiesis. *Ann Hematol* 2010; 89: 953-8.
12. Chen SY, Wang Y, Telen MJ, Chi JT. The genomic analysis of erythrocyte microRNA expression in sickle cell diseases. *PLoS One* 2008; 3: e2360.
13. Navarro F, Lieberman J. Small RNAs guide hematopoietic cell differentiation and function. *J Immunol* 2010; 184: 5939-47.