



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-2-138-143>

Микро-РНК как новые игроки в контроле функций гипоталамуса

Бейлерли Озал Арзуман оглы — аспирант кафедры урологии с курсом ИДПО, e-mail: obeyleerli@mail.ru, тел.: +79875980003, orcid.org/0000-0002-6149-5460

О.А. Бейлерли, И.Ф. Гареев, А.Т. Бейлерли

Башкирский государственный медицинский университет, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

Контакты: Бейлерли Озал Арзуман оглы, e-mail: obeyleerli@mail.ru, тел.: +79875980003

Гареев Ильгиз Фанилевич — аспирант кафедры нейрохирургии и медицинской реабилитации с курсом ИДПО, e-mail: ilgiz_gareev@mail.ru, orcid.org/0000-0002-4965-0835

Резюме

Микро-РНК (miRNA) представляют собой короткие некодирующие РНК (нкРНК) длиной ~22 нуклеотида, участвующие в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов. Они были обнаружены более 15 лет назад, и их функции начинают раскрываться. Они играют важную роль во всех биологических процессах. Являются важными модуляторами экспрессии эукариотических генов. Ориентируясь на транскрипты, кодирующие белки, микро-РНК влияют на клеточный транскриптом, тем самым помогая определить судьбу клетки. Все больше данных указывают на важную функциональную роль микро-РНК в развитии мозга. С момента их открытия многие микро-РНК были описаны как ключевые факторы развития и функционирования центральной нервной системы. Некоторые играют существенную роль в генезе и дифференцировке нервных клеток (нейронов и глиальных клеток). В частности, недавно было установлено, что miRNAs играют жизненно важную роль в механизмах, лежащих в основе инфантильного роста продукции гонадотропин-рилизинг-гормонов (ГнРГ) нейронами в гипоталамусе. Этот феномен необходим для наступления половой зрелости у млекопитающих. В этом обзоре мы постараемся описать микро-РНК как новых игроков в контроле функции гипоталамуса, а именно наступления полового созревания.

Бейлерли Аферин Таги кызы — клинический ординатор 2-го года обучения кафедры акушерства и гинекологии № 1, e-mail: agamidli@mail.ru, orcid.org/0000-0002-3486-6246

Ключевые слова: микро-РНК, гипоталамус, гонадотропин-рилизинг-гормон, центральная нервная система, фертильность, гипогонадизм

Для цитирования: Бейлерли О.А., Гареев И.Ф., Бейлерли А.Т. Микро-РНК как новые игроки в контроле функций гипоталамуса. Креативная хирургия и онкология. 2019;9(2):138–143. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-2-138-143>

Micro RNAs as New Players in Control of Hypothalamic Functions

Ozal A. Beylerli, Il'giz F. Gareev, Aferin T. Beylerli

Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation

Contacts: Beylerli Ozal Arzuman Ogly, e-mail: obeylerli@mail.ru, tel.: +79875980003

Summary

Micro RNAs (miRNAs) are short non-coding RNAs (ncRNAs) of ~22 nucleotides in length involved in the post-transcriptional regulation of gene expression. They were discovered over 15 years ago and their functions are becoming clearer. They play an important role in all biological processes. MiRNAs are important modulators of the expression of eukaryotic genes. Focusing on transcripts encoding proteins they impact on the cellular transcriptome thus helping to determine the destiny of a cell. More and more data emerge to indicate an important functional role of miRNAs in the brain development. Since their discovery many miRNAs have been described as key factors in the development and function of the central nervous system. Some play a significant role in the genesis and differentiation of nerve cells (neurons and glial cells). Notably, it has recently been established that miRNAs play a vital role in the mechanisms underpinning the infantile increase of the gonadotropin-releasing hormone (GnRH) production by neurons in the hypothalamus. This phenomenon is necessary for the onset of puberty in mammals. In this review offers our attempt to describe miRNAs as new players in the control of hypothalamic functions, namely the onset of puberty.

Keywords: micro RNA, miRNA, hypothalamus, gonadotropin-releasing hormone, central nervous system, puberty, fertility, hypogonadism

For citation: Beylerli O.A., Gareev I.F., Beylerli A.T. Micro RNAs as New Players in Control of Hypothalamic Functions. *Creative Surgery and Oncology*. 2019;9(2):138–143. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-2-138-143>

Beylerli Ozal Arzuman Ogly —
Post-graduate student of the Department of Urology with the Course of Additional Professional Education,
e-mail: obeylerli@mail.ru,
мен.: +79875980003,
orcid.org/0000-0002-6149-5460

Garaev Il'giz Fanilevich —
Post-graduate student of the Department of Neurosurgery and Medical Rehabilitation with the Course of Additional Professional Education,
e-mail: ilgiz_gareev@mail.ru,
orcid.org/0000-0002-4965-0835

Beylerli Aferin Tagi kyzy —
Resident of the Department of Obstetrics and Gynecology №1,
e-mail: agamidli@mail.ru,
orcid.org/0000-0002-3486-6246

Введение

Сложность клеточных и молекулярных механизмов, которые участвуют в физиологии живых существ, является результатом длительного процесса эволюции, основанного на естественном отборе и определяемого репродуктивным здоровьем людей. Половое размножение играет важную роль в эволюции, позволяя производить передачу генов следующему поколению и фиксацию признаков, благоприятствующих выживанию видов. У млекопитающих репродукция является тонко регулируемым процессом по оси гипоталамус—гипофиз—гонадотропин (ГПГ); он адаптируется как к колебаниям внутренних параметров, таких как энергетическое состояние или биологические часы, так и к процессам окружающей среды, таким как цикл день/ночь, времена года, присутствие потенциального партнера. Сеть узкоспециализированных нейронов, способных эффективно интегрировать всю эту информацию для координации полового созревания, запуска полового созревания и контроля фертильности в зрелом возрасте, находится в гипоталамусе. Эта сеть гипоталамических нейронов сходится к нейронам, которые выделяют в кровь нейрогормон — гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ) [1]. В гипофизе ГнРГ контролирует синтез и секрецию гонадотропинов в кровотоке: лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Эти два гонадотропина воздействуют на половые железы, яичники и яички, вызывая выделение половых стероидных гормонов: эстрадиола и тестостерона. Активность нейронов ГнРГ важна для контроля за фертильностью. ГнРГ является доминирующим регуляторным нейропептидом для размножения. Любое врожденное или функциональное нарушение, ведущее к дефициту или отсутствию секреции ГнРГ, приводит к нарушениям фертильности или даже бесплодию. Это особенно относится к врожденному гипогонадотропному гипогонадизму (ВГГ), редкому генетическому заболеванию, при котором отсутствие передачи сигналов ГнРГ в гипоталамусе вызывает отсутствие полового созревания [2]. В последние десятилетия усилия научного сообщества по выяснению причин этого заболевания были сосредоточены на генетических исследованиях у пациентов с ВГГ и функциональных исследованиях с использованием генетически модифицированных моделей грызунов. Многие гены были идентифицированы, но понимание механизмов, участвующих в гипоталамическом контроле половой зрелости и репродукции, остается неполным. Одной из причин недостаточности знаний является то, что эти исследования были сосредоточены на генах, кодирующих белок, и пренебрегли большим семейством генов, известных как некодирующие РНК, которые не кодируют белок, но чья степень и важность ничуть не меньше. Они могут быть небольшими, длиной примерно 20 нуклеотидов, известными как микро-РНК (miRNAs), или транскриптами длиной более 200 нуклеотидов, определяемыми как длинные некодирующие РНК (lncRNAs). Новые разновидности нкРНК продолжают идентифицироваться благодаря появлению новых технологий, таких как секвенирова-

ние РНК. Хотя еще не все функции нкРНК известны, их роль в управлении различными сложными механизмами больше не вызывает сомнений.

Биогенез и функция микро-РНК

Первым этапом биогенеза микро-РНК является транскрипция с ДНК, которая, как правило, осуществляется РНК-полимеразой II, тем же ферментом, который транскрибирует «стандартные» белок кодирующие гены. Более того, очень часто участки, кодирующие микро-РНК, находятся внутри белок кодирующих генов. Таким образом, во многих случаях первичным продуктом может выступать обычная мРНК. Однако обычно РНК-транскрипт, служащий предшественником микро-РНК, обозначают как pri-miRNA.

Микро-РНК чаще закодированы в интронах, но экзон-локализованные микро-РНК также широко распространены. Единственным обязательным критерием является наличие самокомплементарного участка, способного формировать шпильку на транскрибированной РНК. Такая структура pri-miRNA еще в ядре распознается и отрезается от остального транскрипта ферментным комплексом, включающим белки Drosha и Pasha. В качестве вспомогательных компонентов этого комплекса могут присутствовать хеликазы3 и гетерогенные ядерные рибонуклеопротеиды (hnRNP). Менее распространенным путем является процессинг без участия комплекса, т.е. за счет механизма сплайсинга. Это происходит в тех случаях, когда область шпильки совпадает с границами вырезаемого интрона. Результатом процессинга pri-miRNA является фрагмент РНК длиной 60–70 нуклеотидов, называемый pre-miRNA. Этот фрагмент содержит в своем составе двухцепочечный участок: две самокомплементарные области, соединенные петлей (terminal loop), и небольшой одноцепочечный участок на 3'-конце. Совокупность этих элементов распознает белок экспортин-5 в комплексе с малой ГТФазой Ran.

После образования комплекса Ran/ГТФ/экспортин-5/примикро-РНК происходит его перенос через поры ядерной мембраны в цитоплазму. Здесь после гидролиза ГТФ комплекс распадается с высвобождением молекулы РНК [3]. Экспорт из ядра — это важный этап биогенеза микро-РНК. В цитоплазме находятся структурные элементы pri-miRNA — двухцепочечная шпилька и короткий неспаренный участок на ее конце, которые распознаются ферментом Dicer. Данный фермент имеет в своем составе домен PAZ (распознает неспаренный конец шпильки), двухцепочечный РНК-связывающий домен, хеликазный домен и два домена с активностью РНКазы III. После связывания и правильного позиционирования Dicer на молекуле pri-miRNA РНКазные домены вносят два разрыва в РНК возле петли, отрезая ее от шпильки. Образованный двухцепочечный РНК-продукт длиной около 22 нуклеотидов связывается белком Ago2 из семейства Argonaute. Ago2 сам по себе также обладает эндонуклеазной активностью и в случае некоторых микро-РНК может осуществлять процессинг примикро-РНК без участия Dicer. Из двух цепей РНК, образовавшихся после отщепления петли,

только одна, называемая ведущей, остается связанной с Ago2, в то время как другая («пассажирская») диссоциирует от комплекса и, как правило, деградирует. Выбор ведущей цепи определяется структурой самого дуплекса: большую вероятность остаться в комплексе с Ago2 имеет цепь, несущая неспаренный участок на своем 5'-конце. Комплекс Ago2 с единичной цепью РНК, а также белком GW182 обозначается как miRISC (miRNA-induced silencing complex).

RISC-комплекс в цитоплазме обеспечивает главный эффект микро-РНК — подавление экспрессии генов, мРНК которых имеет участок, комплементарный последовательности микро-РНК. Такие гены называются мишенями для данной микро-РНК. Важнейшим этапом в выборе мишени является распознавание в мРНК последовательности, которая была бы комплементарна со 2-го по 8-й нуклеотид микро-РНК. Последние образуют так называемую ключевую последовательность микро-РНК. Комплементарность между ключевой последовательностью микро-РНК и последовательностью мРНК обеспечивает посадку RISC-комплекса на мРНК-мишень. Чаще всего такие участки комплементарности в мРНК (сайты связывания микро-РНК) находятся в 3'-нетранслируемой области, т.е. после белок-кодирующей части. Посадка RISC-комплекса на мРНК-мишень может иметь разные последствия, которые зависят в том числе и от степени комплементарности между микро-РНК и мРНК. В случае полной комплементарности включается РНКазная активность Ago2, который разрезает мРНК в месте посадки. Такая мРНК быстро расщепляется клеточными рибонуклеазами. Прочие механизмы подавления трансляции не требуют полной комплементарности. В частности, рекрутирование белком GW182, CCR4-NOT и PAN2-PAN3, обеспечивая отщепление от мРНК поли-А-сигнала, а привлечение белков DCP1/2 ведет к удалению капа [4, 5]. В обоих случаях мРНК становится нефункциональной и в дальнейшем деградирует. Наконец, само по себе нахождение RISC-комплекса на мРНК препятствует посадке и продвижению рибосомы. Следует отметить, что в отдельных случаях микро-РНК могут быть не репрессорами, а прямыми активаторами трансляции, однако распространенность такого «исключения» пока недостаточно изучена [6]. Таким образом, микро-РНК в составе RISC-комплекса осуществляют «выключение» экспрессии своих генов-мишеней, причем выбор мишеней определяется последовательностью микро-РНК, точнее, наличием комплементарной ей последовательности в мРНК. Одна и та же микро-РНК может воздействовать на все мРНК, имеющие в своей последовательности соответствующие сайты связывания. Более того, поскольку для посадки RISC-комплекса не требуется полной комплементарности, эти сайты могут иметь слегка различающиеся последовательности. Фактически микро-РНК являются исключительно универсальным механизмом подавления экспрессии и поэтому задействованы в регуляции широкого спектра клеточных процессов (по разным оценкам, от 30 до 60 % генов человека являются мишенями микро-РНК) [7, 8].

Микро-РНК и центральная нервная система

Гены miRNAs могут быть расположены в межгенных последовательностях, в интронах или в экзонах кодирующих генов, как и в некодирующих генах. Транскрипция гена miRNA может быть осуществлена с помощью РНК-полимеразы II–III и транскрибирована в простых единицах от своего собственного промотора или в более сложных молекулах из 2 или более микро-РНК (называемых кластерами) от общего промотора. Исходный транскрипт (называемый pri-miRNA) имеет структуру CAP (английская кепка) на 5' конце и хвост полиаденинов на 3' конце. Эта молекула свернута в форме вилки и распознается ферментами DRISHA и DGCR8, которые обрезают концы, образуя самую короткую форму предшественника (~70–80 нуклеотидов), называемую pre-miRNA. Эти pre-miRNA экспортируются в цитоплазму благодаря действию фермента XPO5 и обрабатываются эндонуклеазой DICER1, что приводит к образованию функциональной двухцепочечной молекулы (18–25 нуклеотидов). Наконец, 2 нити разделяются и включаются в мультипротеиновый комплекс RISC (РНК-индуцированный сигнальный комплекс), функция которого состоит в том, чтобы направлять miRNA к их мРНК-мишени. Обе цепи (-5p и -3p) могут быть функционально релевантными независимо от их обилия и стабильности. Как только комплекс RISC-miRNA располагается в гене-мишени, происходит ингибирование трансляции и/или деградации мРНК.

С момента их открытия многие микро-РНК были описаны как ключевые факторы развития и функционирования центральной нервной системы [9]. Некоторые играют существенную роль в генезе и дифференцировке нервных клеток (нейронов и глиальных клеток). Действительно, нейроны, астроциты и олигодендроциты, три основных типа клеток, присутствующих в центральной нервной системе, происходят из общего нейрального предшественника, который подвергся сложной программе последовательной дифференцировки. Транскрипционный комплекс REST (RE1-silencing transcription factor) необходим для ингибирования нейрональных генов в клетках (таких как астроциты или олигодендроциты). Увеличение miR-9 и miR-124 во время нейрональной дифференцировки, которое вызывает ингибирование элементов этого репрессорного комплекса, позволяет увеличить экспрессию нейрональных генов в будущие нейрональные клетки [10, 11]. Микро-РНК также участвуют в правильном функционировании зрелых нейронов. Они контролируют, помимо прочего, передачу нервных импульсов на синаптическом уровне. Таким образом, miR-132, miR-134 и miR-138 могут контролировать морфологию дендритов, играя очень важную роль в обучении и памяти [12]. Некоторые miRNA также, по-видимому, экспрессируются в определенных структурах мозга и в определенные периоды жизни [13–15].

Микро-РНК и фертильность

Первоначально сообщалось о вовлечении miRNAs в гипоталамо-гипофизарно-гонадотропную ось в гонадах

и гипофизе. Действительно, анализ различных моделей модифицированных мышей с целью изменения созревания микро-РНК на уровне гонад показал, что они необходимы для функционирования яичек и яичников. В частности, miRNAs участвуют в контроле экспрессии генов, необходимых для митотического деления, мейотического деления и постмейотической фазы сперматогенеза в яичке, а также в процессах стероидогенеза, овуляции и в развитии и функционировании желтого тела в яичниках [16, 17]. MiRNAs также контролируют экспрессию и/или секрецию гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) в гипофизе. Действуя на гонадотропные клетки, ГнРГ модифицирует экспрессию miRNAs, которые будут участвовать в регуляции передачи сигналов и секреции ФСГ и ЛГ [18, 19]. Также в гипофизе экспрессия ЛГ контролируется miR-200, miR-429 и miR-7a2 [20, 21]. MiRNAs будут участвовать в центральном контроле полового созревания. Исследования широкой ассоциации генома (GWAS) на людях показали связь между возрастом полового созревания и локусом *lin28* — геном, ответственным за специфическое подавление miRNAs в семействе *let-75* [22]. Ось *let-7/lin28*, уже известная своей ролью в стволовых клетках и в эмбриональном развитии, может поэтому участвовать в контроле полового созревания: эта гипотеза была подтверждена исследованиями транскрипционной экспрессии в гипоталамусе крыс в период полового созревания [23].

Роль микро-РНК в нейронах ГнРГ

Половое созревание требует постнатального усиления экспрессии ГнРГ и активации нейронов ГнРГ под влиянием нейронов, которые выделяют ксипептин в метаболическую среду [1, 24, 25]. Тем не менее, несмотря на усилия научного сообщества понять это, чрезвычайно сложный и тщательно отрегулированный процесс полового созревания остается загадкой современной биологии. Исследования показали роль miRNAs в нейронах ГнРГ, используя генетически модифицированную модель мыши, чьи нейроны ГнРГ не экспрессируют фермент *Dicer* и, следовательно, не продуцируют зрелые miRNAs [26]. Таким образом, было продемонстрировано, что некоторые miRNAs являются ядром сложной генетической сети, которая контролирует увеличение постнатальной экспрессии ГнРГ и позволяет наступить половому созреванию.

miR-200/429 и miR-155 и их соответствующие цели, *Zeb1* (Zinc finger E-box-binding homeobox 1) и *Cebrpb* (CCAAT/enhancer-binding protein beta), контролируют баланс между ингибиторными и промоторными факторами генного промотора, кодирующего ГнРГ. Транскрипционный фактор *Cebrpb*, мишень для miR-155, связывается с промотором ГнРГ и подавляет экспрессию генов. Фактор транскрипции *Zeb1*, мишень для miR-200/429, тем временем ингибирует непосредственно ген ГнРГ, но также и некоторые его активаторы. Подавляя эти ингибиторы во время критической переходной фазы между младенческим и ювенильным периодом, miR-200/429 и miR-155 позволяют устойчиво увеличивать экспрессию ГнРГ, которая необходима для поло-

вого созревания. Эффекты этой сложной генетической сети не ограничиваются контролем экспрессии ГнРГ. *Zeb1* и *Cebrpb* также будут отвечать за ингибирование рецептора ксипептина. Существует также тесное взаимодействие между нейронами ГнРГ, их сетями фактора транскрипции miRNA и синтезирующими оксид азота нейронами гипоталамуса (NOs), которые передают метаболическую информацию нейронам ГнРГ и активность которых увеличивается с ростом времени миниполового созревания [26–28]. Подавление активности промотора ГнРГ с помощью *Cebrpb* напрямую регулируется NO [29]. Ингибирование синтеза фермента NO (синтазы) у мышей позволяет частично восстановить экспрессию ГнРГ в отсутствие miR-155 [26]. Таким образом, ингибируя эти процессы, miR-200/429 и miR-155 позволяют нейронам ГнРГ модулировать свою чувствительность к внешним сигналам во время постнатального развития. Эти генные сети играют не только роль в иницировании полового созревания, но также и в поддержании фертильности в зрелом возрасте [26].

Заключение

Недавние результаты показали ключевую роль, которую miRNAs играют в гипоталамическом контроле половой зрелости и фертильности. Они позволяют рассмотреть многие исследования, чтобы выяснить различные функции семейства некодирующих РНК. Необходимы дальнейшие исследования для определения активности других miRNAs в нейронах ГнРГ и их роли в других клетках, составляющих сеть гипоталамуса, которая контролирует фертильность. Таким образом, будет очень интересно оценить участие микро-РНК в координации этих различных типов клеток, необходимых для полового созревания и поддержания фертильности. Внутренняя и внешняя среда организма влияют на механизмы эпигенетического контроля, особенно те, в которых задействованы микро-РНК [30–38]. Поэтому создание молекулярных основ для модуляции экспрессии miRNA в соответствии с этими внутренними и внешними параметрами (биологические часы, половые гормоны, метаболический контекст, циркадный цикл, воздействие стресса, запахи и т. д.) представляет собой особенно важную задачу. Идентификация miR-200/429 и miR-155 в качестве ключевых игроков в управлении экспрессии ГнРГ в начале полового созревания, а также открытие важности miR-7a, экспрессия которого также увеличивается в нейронах ГнРГ во время половой зрелости в зависимости от функции гонадотропной оси, имеет значение для здоровья человека [21, 26, 39]. С этой точки зрения необходимы новые исследования, чтобы утвердить эти miRNAs как диагностические и терапевтические мишени для тяжелого врожденного или функционального дефицита ГнРГ в гипоталамусе. Поэтому лучшее знание miRNAs у людей может привести к новым терапевтическим стратегиям модуляции репродуктивной оси в случаях функционального дефицита (преждевременное или замедленное половое созревание, аменорея гипоталамического происхождения) или получение контрацептивного эффекта.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы / References

- 1 Herbison A.E. Control of puberty onset and fertility by gonadotropin-releasing hormone neurons. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12:452–66. DOI: 10.1038/nrendo.2016.70
- 2 Boehm U., Bouloux P.M., Dattani M.T., de Roux N., Dodé C., Dunkel L., et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism—pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(9):547–64. DOI: 10.1038/nrendo.2015.112
- 3 Lei E.P., Silver P.A. Protein and RNA export from the nucleus. *Dev Cell.* 2002;2(3):261–72. PMID: 11879632
- 4 Behm-Ansmant I., Rehwinke J., Doerks T., Stark A., Bork P., Izaurralde E. mRNA degradation by miRNAs and GW182 requires both CCR4: NOT deadenylase and DCP1:DCP2 decapping complexes. *Genes Dev.* 2006;20(14):1885–98. DOI: 10.1101/gad.1424106
- 5 Nishihara T., Zekri L., Braun J.E., Izaurralde E. MiRISC recruits decapping factors to miRNA targets to enhance their degradation. *Nucleic Acids Res.* 2013;41(18):8692–705. DOI: 10.1093/nar/gkt619
- 6 Vasudevan S., Tong Y., Steitz J.A. Switching from repression to activation: microRNAs can up-regulate translation. *Science.* 2007;318(5858):1931–4. DOI: 10.1126/science.1149460
- 7 Wilson R.C., Doudna J.A. Molecular mechanisms of RNA interference. *Annu Rev Biophys.* 2013;42:217–39. DOI: 10.1146/annurev-biophys-083012-130404
- 8 Friedman R.C., Farh K.K., Burge C.B., Bartel D.P. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res.* 2009;19(1):92–105. DOI: 10.1101/gr.082701.108
- 9 Coolen M., Bally-Cuif L. Microrégulation aux frontières (cérébrales). *Med Sci.* 2008;24:787–9. DOI: 10.1051/medsci/20082410787
- 10 Shenoy A., Belloch R.H. Regulation of microRNA function in somatic stem cell proliferation and differentiation. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15(9):565–76. DOI: 10.1038/nrm3854
- 11 Coolen M., Bally-Cuif L. Les multiples facettes d'un petit régulateur. *Med Sci.* 2013;29(11):1010–7. DOI: 10.1051/medsci/20132911018
- 12 Bicker S., Lackinger M., Weiss K., Schrat G. MicroRNA-132, -134, and -138: a microRNA trioka rules in neuronal dendrites. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71(20):3987–4005. DOI: 10.1007/s00018-014-1671-7
- 13 Bak M., Silahatoglu A., Moller M., Christensen M., Rath M.F., Skryabin B., et al. MicroRNA expression in the adult mouse central nervous system. *RNA.* 2008;14(3):432–44. DOI: 10.1261/rna.783108
- 14 Ziats M.N., Rennert O.M. Identification of differentially expressed microRNAs across the developing human brain. *Mol Psychiatry.* 2014;19:848–52. DOI: 10.1038/mp.2013.93
- 15 Miska E.A., Alvarez-Saavedra E., Townsend M., Yoshii A., Sestan N., Rakic P., et al. Microarray analysis of microRNA expression in the developing mammalian brain. *Genome Biol.* 2004;5(9):R68. DOI: 10.1186/gb-2004-5-9-r68
- 16 Imbar T., Eisenberg I. Regulatory role of microRNAs in ovarian function. *Fertil Steril.* 2014;101(6):1524–30. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.04.024
- 17 Papaioannou M.D., Nef S. microRNAs in the testis: building up male fertility. *J Androl.* 2010;31(1): 26–33. DOI: 10.2164/jandrol.109.008128
- 18 Lannes J., L'Hôte D., Garrel G., Laverrière J.N., Cohen-Tannoudji J., Quérat B. Rapid communication: A microRNA-132/212 pathway mediates GnRH activation of FSH expression. *Mol Endocrinol.* 2015;29(3):364–72. DOI: 10.1210/me.2014-139
- 19 Lannes J., L'Hôte D., Fernandez-Vega A., Garrel G., Laverrière J.N., Cohen-Tannoudji J., et al. A regulatory loop between miR-132 and miR-125b involved in gonadotrope cell desensitization to GnRH. *Sci Rep.* 2016;6:31563. DOI: 10.1038/srep31563
- 20 Hasuwa H., Ueda J., Ikawa M., Okabe M. miR-200b and miR-429 function in mouse ovulation and are essential for female fertility. *Science.* 2013;341:71–3. DOI: 10.1126/science.1237999
- 21 Ahmed K., LaPierre M.P., Gasser E., Denzler R., Yang Y., Rüllicke T., et al. Loss of microRNA-7a2 induces hypogonadotropic hypogonadism and infertility. *J Clin Invest.* 2017;127(3):1061–74. DOI: 10.1172/JCI90031
- 22 Elks C.E., Perry J.R., Sulem P., Chasman D.I., Franceschini N., He C., et al. Thirty new loci for age at menarche identified by a meta-analysis of genome-wide association studies. *Nat Genet.* 2010;42(12):1077–85. DOI: 10.1038/ng.714
- 23 Sangiao-Alvarellos S., Manfredi-Lozano M., Ruiz-Pino F., Navarro V.M., Sánchez-Garrido M.A., Leon S., et al. Changes in hypothalamic expression of the Lin28/let-7 system and related microRNAs during postnatal maturation and after experimental manipulations of puberty. *Endocrinology.* 2013;154(2):942–55. DOI: 10.1210/en.2012-2006
- 24 Prevot V. Puberty in mice and rats. In: Plant T.M., Zeleznik J., editors. *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction.* New York: Elsevier; 2015. P. 1395–439.
- 25 Tena-Sempere M. Physiological Mechanisms for the Metabolic Control of Reproduction. In: Plant T.M., Zeleznik J., editors. *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction.* New York: Elsevier; 2015. P. 1605–36.
- 26 Messina A., Langlet F., Chachlaki K., Roa J., Rasika S., Jouy N., et al. A microRNA switch regulates the rise in hypothalamic GnRH production before puberty. *Nat Neurosci.* 2016;19(6):835–44. DOI: 10.1038/nn.4298
- 27 Kuirri-Hanninen T., Sankilampi U., Dunkel L. Activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in infancy: minipuberty. *Horm Res Paediatr.* 2014;82(2):73–80. DOI: 10.1159/000362414
- 28 Bellefontaine N., Chachlaki K., Parkash J., Vanacker C., Colledge W., d'Anglemont de Tassigny X., et al. Leptin-dependent neuronal NO signaling in the preoptic hypothalamus facilitates reproduction. *J Clin Invest.* 2014;124(6):2550–9. DOI: 10.1172/JCI65928
- 29 Belsham D.D., Mellon P.L. Transcription factors Oct-1 and C/EBP-beta (CCAAT/enhancer-binding protein-beta) are involved in the glutamate/nitric oxide/cyclic-guanosine 5'-monophosphate-mediated repression of mediated repression of gonadotropin-releasing hormone gene expression. *Mol Endocrinol.* 2000;14(2):212–28. DOI: 10.1210/mend.14.2.0418
- 30 Delpierre C., Lepeule J., Cordier S., Slama R., Heude B., Charles M.-A. DOHaD — Les apports récents de l'épidémiologie. *Med Sci.* 2016;32:21–6. DOI: 10.1051/medsci/20163201005
- 31 Junien C., Panchenko P., Pirola L., Amarger V., Kaeffer B., Parnet P., et al. Le nouveau paradigme de l'origine développementale de la santé et des maladies (DOHaD): épigénétique, environnement: preuves et chaînons manquants. *Med Sci.* 2016;32:27–34. DOI: 10.1051/medsci/20163201006
- 32 Lomniczi A., Loche A., Castellano J.M., Ronnekleiv O.K., Bosch M., Kaidar G., et al. Epigenetic control of female puberty. *Nat Neurosci.* 2013;16(3):281–9. DOI: 10.1038/nn.3319
- 33 Lomniczi A., Wright H., Castellano J.M., Matagne V., Toro C.A., Ramaswamy S., et al. Epigenetic regulation of puberty via zinc finger protein-mediated transcriptional repression. *Nat Commun.* 2015;6:10195. DOI: 10.1038/ncomms10195
- 34 Mauduit C., Siddeek B., Benahmed M. Origine développementale et environnementale de l'infertilité masculine: rôle des perturbateurs hormonaux. *Med Sci.* 2016;32:45–50. DOI: 10.1051/medsci/20163201008
- 35 Parent A.S., Franssen D., Fudvoye J., Gérard A., Bourguignon J.P. Developmental variations in environmental influences including endocrine disruptors on pubertal timing and neuroendocrine control: Revision of human observations and mechanistic insight from rodents. *Front Neuroendocrinol.* 2015;38:12–36. DOI: 10.1016/j.yfrne.2014.12.004
- 36 Romani M., Pistillo M.P., Banelli B. Environmental epigenetics: crossroad between public health, lifestyle, and cancer prevention. *Biomed Res Int.* 2015;2015:587983. DOI: 10.1155/2015/587983
- 37 Derghal A., Djelloul M., Trouslard J., Mounien L. An emerging role of micro-RNA in the effect of the endocrine disruptors. *Front Neurosci.* 2016;10:318. DOI: 10.3389/fnins.2016.00318
- 38 Junien C., Panchenko P., Fneich S., Pirola L., Chriett S., Amarger V., et al. Epigénétique et réponses transgénérationnelles aux impacts de l'environnement: des faits aux lacunes. *Med Sci.* 2016;32:35–44. DOI: 10.1051/medsci/20163201007
- 39 Crowley W.F., Balasubramanian R. MicroRNA-7a2 suppression causes hypogonadotropism and uncovers signaling pathways in gonadotropes. *J Clin Invest.* 2017;127(3):796–7. DOI: 10.1172/JCI92846