Регуляція вмісту мікроРНК. Частина 1. Редагування мікроРНК. Тайлінг мікроРНК

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2021;16(4):317-324. doi: 10.22141/2224-0551.16.4.2021.236911

Резюме. У науковому огляді наведено процеси регуляції вмісту мікроРНК. Для написання статті здійснювався пошук інформації з використанням баз даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library, CyberLeninka. У статті наведена характеристика процесів редагування мікроРНК та тайлінгу мікроРНК, що регулюють вміст мікроРНК за рахунок контролю над транскрипцією. Підкреслено, що редагування є найважливішим механізмом посттранскрипційної регуляції мікроРНК та відбувається за допомогою РНК-специфічної аденозиндезамінази. У статті відображено, що редагування призводить до зміни вторинної структури молекули мікроРНК і девіації процесу дозрівання мікроРНК. Наведено, що тайлінг мікроРНК являє собою посттранскрипційне подовження хвоста молекули за рахунок додавання нуклеотидів до 3'-кінця РНК. Розкрито, що уридинілювання є значно поширеним посттранскрипційним процесом, що регулює експресію генів. На прикладі родини miR let-7, які пригнічують проліферацію і сприяють диференціюванню клітин, продемонстровано вплив уридинілювання на біогенез мікроРНК. Установлено, що інший тип тайлінгу мікроРНК, а саме аденілювання найчастіше сприяє стабілізації молекули, але в деяких випадках може призвести і до деградації мікроРНК. Таким чином, регуляція вмісту мікроРНК здійснюється за допомогою редагування мікроРНК, тайлінгу мікроРНК. За рахунок редагування відбуваються зміна вторинної структури молекули мікроРНК і девіація процесу дозрівання мікроРНК. Тайлінг мікроРНК являє собою посттранскрипційне подовження хвоста молекули за рахунок додавання нуклеотидів до 3'-кінця РНК за допомогою поліуридинілювання або поліаденілювання. Уридинілювання впливає на процесинг і деградацію попередників мікроРНК із різними молекулярними наслідками, які в деяких випадках сприяють розвитку захворювань.

Ключові слова: мікроРНК; редагування мікроРНК; тайлінг мікроРНК; огляд

Вступ

Регуляція вмісту мікроРНК здійснюється за рахунок контролю над транскрипцією за допомогою редагування мікроРНК, тайлінгу (уридинілювання, аденілювання) мікроРНК і деградації мікроРНК [4, 36].

У регуляції експресії мікроРНК беруть участь численні молекулярні механізми: епігенетичні, транспортні, полімеразні, механізми забезпечення факторами транскрипції, сплайсингу та інші, що задіяні в процесі транскрипції РНК.

Редагування мікроРНК

Найважливішим механізмом посттранскрипційної регуляції мікроРНК є РНК-редагування [26, 32]. РНК-специфічна аденозиндезаміназа (adenosine deaminase, RNA-specific — ADAR) за рахунок гідролітичного дезамінування може перетворювати аденозин молекули прі-мікроРНК, можливо, і пре-мікроРНК, в інозин (A-to-I) (рис. 1) [6, 19, 23, 28].

Сьогодні в людини ідентифіковані три представники родини РНК-специфічних аденозиндезаміназ —

ADAR1, ADAR2 і ADAR3 [30]. Деякі сайти молекули РНК редагуються тільки ADAR1 або тільки ADAR2, тоді як інші сайти однаково добре редагуються обома протеїнами [17].

МікроРНК, які піддаються редагуванню A-to-I, наведені в табл. 1.

Інозин може утворювати нуклеотидну пару із цитидину, ніби той є гуанозином. Редагування призводить до зміни вторинної структури молекули мі-

кроРНК і девіації процесу дозрівання мікроРНК (рис. 2) [21].

Переважає більшість сайтів редагування A-to-I людини розташована в кодуючих ділянках. Дослідження з використанням методу CLIP (Cross Link Immunoprecipitation)-Seq показало, що близько 15 % сайтів зв'язування ADAR розташовані в non-Alu-регіонах, що підкреслює роль редагування в посттранскрипційній регуляції експресії мікроРНК [1].

Таблиця 1. Редагування A-to-I мікроРНК ссавців [23]

МікроРНК	Позиція	Рівень редагування (%)		Протеїн ADAR
		Людина	Миші	
let-7g	+7	10	0	–
	+ 10	30	20	ADAR2
let-7-2-5P	+10	10	0	–
miR-27a-5P	–6	30	0	–
	+1	50	20	ADAR2
	+7	10	0	–
miR-33a-5P	+10	30	0	–
miR-34b-5P	+11	–	40	–
miR-99a-5P	+1	20	20	ADAR2
miR-99b-3P	–1	10	10	ADAR1
	+3	50	10	ADAR1
miR-122-5p	–7	30	–	ADAR2
miR-142-5P	+4	–	5	ADAR1
	+5	–	5	ADAR1
miR-142-3P	+4 (+40) ^{II}	–	10	ADAR1, ADAR2
miR-151-3P	–1	–	10	ADAR1
	+3	40	30	ADAR1
miR-153-1-3P	+7	10	0	–
miR-153-2-3P	+7	30	0	–
miR-197-3P	–34	30	–	–
miR-203-3P	+21	60	–	ADAR2
miR-214-3p	+6	10	–	ADAR2
miR-376a-1-5P	+3 (+4) ^{II}	50	–	ADAR2
miR-376a-1-3P	+6 (+44) ^{II}	40	0	ADAR1
miR-376a-2-5P	+4	90	50	ADAR2
miR-376a-2-3P	+6 (+44) ^{II}	100	0	ADAR1
miR-376b-3p	+6 (+44) ^{II}	95	50	ADAR1
miR-379-5P	+5	60	20	ADAR2
miR-381-3P	+4	6	13	–
miR-411-5P	+5	80	60	ADAR1
miR-423 + 5P	–4	40	20	ADAR1
miR-497-5P	+2	6	10	–
miR-532-5P	+15	10	0	–
miR-589-3P	+6	70	–	–
miR-607-3P	+6	70	–	–
	+17	80	–	–
	+20	80	–	–
miR-652-5P	–10	40	0	–
miR-3099-3P	+7	–	80	–

Рисунок 1. РНК-редагування A-to-I [21]

Рисунок 2. Функціональне значення РНК-редагування A-to-I при-мікроРНК [21]

Примітка: редагування A-to-I відбувається в двонитковій структурі РНК. Редагування 3'UTR-ділянки може створювати або руйнувати сайт зв'язування мікроРНК. Зміна A-to-I в транскрипті мікроРНК призводить до зміни процесингу й експресії зрілих форм мікроРНК. Редагування послідовності seed-ділянки мікроРНК A-to-I супроводжується зміною спектра мРНК-мішеней й ефективності зв'язування мікроРНК із мРНК-мішенню.

Таблиця 2. Вплив уридинілування й аденілування на активність мікроРНК [31]

МікроРНК	Основний фермент	Ефект
Уридинілування		
miR-26	ZCCHC11	Пригнічення активності
miR-126-5p и miR-379	ZCCHC11	Зниження активності сайленсингу IGF-1
let7, miR-10, miR-26, miR-99/100, miR-125, miR-196	ZCCHC11/6	Не змінюється рівень стабільності мікроРНК
Аденілування		
miR-122	GLD2	Стабілізація miR-122 в гепатоцитах
miR-26a, miR-27	GLD2	Зниження активності мікроРНК

Редагування ADAR може призвести до блокування розщеплення прі-мікроРНК протеїном Drosha і деградації відредагованого транскрипту рибонуклеазою Tudor-SN. Редагування ADAR також може блокувати процесинг протеїном Dicer, викликаючи накопичення відредагованої пре-мікроРНК. Вважають, що 16 % прі-мікроРНК людини відредаговані протеїном ADAR [4].

РНК-специфічні аденозиндезамінази, крім редагування A-to-I послідовності молекули мікроРНК або молекули мРНК, також беруть участь у регуляції процесингу мікроРНК. Продемонстровано, що протеїн ADAR1 утворює комплекс із DGCR8, перешкоджаючи формуванню комплексу DGCR8-DROSHA і, як наслідок, пригнічуючи процесинг прі-мікроРНК

Рисунок 3. Вплив уридинілювання на біогенез мікроРНК [20]

Таблиця 3. Нуклеотидилтрансферази, що мають уридинілюючу й аденілюючу здатність [29]

Нуклеотидил-трансфераза	Синонім	Організм	Субстрат	Активність	Ефект
CDE-1	CID-1, PUP-1, KD10D2.3, Ce5	Вільноживуча нематода (<i>Caenorhabditis elegans</i>)	міРНК	Уридинілювання	Деградація
HESO1 (nucleotidyltransferase family protein)	At2g39740	Резуховидка (<i>Arabidopsis</i>)	МікроРНК, міРНК	Уридинілювання	Деградація
MUT68 (polyadenylate polymerase beta nucleotidyltransferase)	polβNTase, Chlredraft_149294	Хламідомонада Рейнгардта (<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>)	МікроРНК, міРНК	Уридинілювання	Деградація
URT1 (uridylyltransferase 1)	At2g45620	Резуховидка (<i>Arabidopsis</i>)	МікроРНК, міРНК, мРНК	Уридинілювання	Деградація Стабілізація
Tailor		Дрозофіла	Пре-мікроРНК, міртрон	Уридинілювання	Інгібування біогенезу
GLD-2 (GLD2 poly(A) polymerase)	PAPD4, Hs1	Людина	МікроРНК	Моноаденілювання	Стабілізація
TRF4 (terminal nucleotidyltransferase 4)	TUT3	Людина	miR-21	Аденілювання	Деградація
TUT2 (terminal nucleotidyltransferase 2)		Людина	Певні пре-мікроРНК	Моноуридинілювання	Матурація
ZCCHC6 (zinc finger CCHC-type containing 6)	TUT7, PAPD6, Hs2	Людина	Пре-let-7, деякі пре-мікроРНК	Уридинілювання Моноуридинілювання	Деградація Матурація
ZCCHC11 (zinc finger CCHC-type containing 11)	TUT4, PAPD3, Hs3	Людина	Гістонові мРНК, пре-let-7, пре-мікроРНК miR-26	Уридинілювання Моноуридинілювання	Деградація Матурація

у пре-мікроРНК. З іншого боку, ADAR1 сприяє Dicer-залежному розщепленню пре-мікроРНК, що призводить до збільшення генерації зрілих форм мікроРНК [1, 23, 24]. Таким чином, аденозиндезамінази ADAR беруть участь у глобальній модуляції синтезу мікроРНК.

Редагування A-to-I послідовності молекули деяких мікроРНК впливає на розвиток ГЦК. Зокрема, показано, що в тканині ГЦК спостерігається підвищена експресія протеїну ADAR2. Посилене редагування A-to-I аденозиндезамінази ADAR2 послідовності молекули pre-miR-214 призводить до зниження рівня представництва зрілих форм miR-214, що обумовлює збільшення активності експресії онкогена родини RAS-протеїну Rab15 [18].

Тайлінг мікроРНК

Тайлінг мікроРНК являє собою посттранскрипційне подовження хвоста молекули за рахунок додавання нуклеотидів до 3'-кінця РНК. При тайлінгу мікроРНК відбувається приєднання декількох залишків уридинмонофосфату (поліуридинілування) або аденозинмонофосфату (поліаденілування) до хвоста молекули мікроРНК [14, 34]. Високоасоційовані як біохімічно, так й еволюційно процеси уридинілування й аденілування РНК відіграють антагоністичні ролі в клітці: аденілування РНК надає структурну стабільність

молекулі, тоді як уридинілування сприяє подальшій деградації молекули РНК (табл. 2) [5].

Уридинілування є значно поширеним посттранскрипційним процесом, що регулює експресію генів. Практично всі класи еукаріотичних РНК можуть бути уридиніловані. Уридинілування стосовно мікроРНК здійснюється переважно на прі- і пре-мікроРНК. Уридинілування впливає на процесинг і деградацію попередників мікроРНК із різними молекулярними наслідками, які в деяких випадках сприяють розвитку захворювань [7, 13, 27].

Уридинілування й аденілування РНК здійснюють різні нуклеотидилтрансферази (табл. 3).

Вплив уридинілування на біогенез мікроРНК добре показаний на прикладі родини miR let-7, які пригнічують проліферацію і сприяють диференціюванню клітин. Установлено, що характер уридинілування залежить від довжини виступу 3'-кінця мікроРНК. Так, у людини 9 із 12 pre-miR let-7 характеризуються наявністю виступу 3'-кінця на 1 нуклеотид (нт) (прекурсори II групи), інші pre-miR let-7 відрізняються наявністю типового двонуклеотидного виступу (прекурсори I групи) [7]. У диференційованих клітинах прекурсори II групи піддаються моноуридинілуванню за допомогою термінальних нуклеотидилтрансфераз TUT4 і TUT7 із подальшим процесингом протеїном DICER, а прекурсори I гру-

Рисунок 4. Модель стабілізації молекули miR-122 за рахунок аденілування 3'-кінця [11]

Примітка: у цитоплазмі pre-miR-122 за допомогою протеїну Dicer перетворюється в зрілі форми miR-122 з рівномірною довжиною, що становить 22 нуклеотиди (виділені сірим кольором). Після розкручування дуплексних miR-122/miR-122: 1) до 3'-кінця приєднується уридинмонофосфат або аденозинмонофосфат, і молекула miR-122 подовжується до 23 нуклеотидів, або 2) відбувається дегуанілірування з укороченням молекули miR-122 до 21-ї нуклеотиди з подальшою деградацією 3'-5'-екзонуклеазою. Конкуренція між процесами додавання і видалення нуклеотидів до 3'-кінця визначає достатній рівень miR-122.

пи проходять канонічний шлях матурації. Моноуринілірування і канонічний шлях матурації pre-miR let-7 сприяють накопиченню зрілих форм miR let-7, що пригнічують проліферацію клітин, тоді як у стовбурових і пухлинних клітинах прекурсори I і II групи взаємодіють із такими протеїнами, як GGAG-зв'язуючий білок Lin28 і протеїн цинкового пальця ZCCHC11, і піддаються поліуриніліруванню нуклеотидилтрансферазами TUT4 і TUT7. Поліуринілірування пре-мікроРНК має резистентність до дії DICER і рекрутує екзорибонуклеази, зокрема DIS3L2 (DIS3 like 3'-5' exoribonuclease 2), що викликає деградацію мікроРНК. Зниження представництва зрілих мікроРНК miR let-7 супроводжується посиленням експресії онкогенів, активацією плюрипотентності й індукцією перепрограмування клітин (рис. 3) [16, 25].

Іншим типом тайлінгу мікроРНК є аденілірування, що переважно відбувається на молекулах зрілих форм мікроРНК. Аденілірування мікроРНК найчастіше сприяє стабілізації молекули, але в деяких випадках

може призвести і до деградації мікроРНК [11, 15, 35]. Результати геномного аналізу свідчать про те, що основним аденіліруючим ферментом для широкого спектра мікроРНК є цитоплазматична полі(А)-термінальна нуклеотидилтрансфераза 2 (terminal nucleotidyltransferase 2 — TENT2) [3, 9]. Так, ефект стабілізації молекули мікроРНК, що обумовлений аденіліруванням, продемонстрований на прикладі молекули miR-122. Відомо, що молекула miR-122, що високо експресується в гепатоцитах (miR-122 становить 70 % від всіх молекул гепатоцитасоційованих мікроРНК), стабілізується моноаденіліруванням 3'-кінця, здійснюваного TENT2. Деаденілірування miR-122 виконується полі(А)-специфічною рибонуклеазою (poly-(A)-specific ribonuclease — PARN) (рис. 4) [9, 11, 12].

МікроРНК miR-122 бере участь у регуляції обміну жирних кислот і холестерину. Зокрема, інгібування активності miR-122 антисмислового miR-122-олігонуклеотидами різко знижує рівень біосинтезу жирних кислот і стеролів у мишей і людини [8, 33,

Рисунок 5. Дестабілізація молекули miR-21 за допомогою аденілірування [2]

Примітка: аденілірування мікроРНК miR-21 + С полі(А)-полімеразою PAPD5 (TENT4B) індукує її деградацію за допомогою екзорибонуклеази PARN і, як наслідок, запобігає пригніченню експресії пухлинних супресорів, зокрема TP53 (tumor protein p53). Зниження рівня miR-21 сприяє експресії цільових генів: гомологу фосфатази і тензину (phosphatase and tensin homolog — PTEN), протеїну програмованої клітинної смерті 4 (programmed cell death 4 — PDCD4), антагоніста 1 sprouty RTK сигнального шляху (sprouty RTK signaling antagonist 1 — SPRY1) і серпіну B5 (serpin family B member 5 — SERPINB5).

35]. Також miR-122 є істотним молекулярним фактором, необхідним для реплікації вірусів гепатитів С і Е [11, 22].

Дослідження людської онкогенної мікроРНК miR-21, що бере участь у численних захворюваннях людини, показало, що аденілірування молекули miR-21 призводить до її дестабілізації і зниження активності її експресії (рис. 5) [2].

Висновок

Таким чином, регуляція вмісту мікроРНК здійснюється за допомогою редагування мікроРНК, тайлінгу мікроРНК. За рахунок редагування відбуваються зміни вторинної структури молекули мікроРНК і девіація процесу дозрівання мікроРНК. Тайлінг мікроРНК являє собою посттранскрипційне подовження хвоста молекули за рахунок додавання нуклеотидів до 3'-кінця РНК за допомогою поліуридинілірування або поліаденілювання. Уридинілірування впливає на процесинг і деградацію попередників мікроРНК із різними молекулярними наслідками, які в деяких випадках сприяють розвитку захворювань.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та особистої фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Bahn JH, Ahn J, Lin X, et al. Genomic analysis of ADAR1 binding and its involvement in multiple RNA processing pathways. *Nat Commun.* 2015 Mar 9;6:6355. doi:10.1038/ncomms7355.
2. Boele J, Persson H, Shin JW, et al. PAPD5-mediated 3' adenylation and subsequent degradation of miR-21 is disrupted in proliferative disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Aug 5;111(31):11467-72. doi:10.1073/pnas.1317751111.
3. Burroughs AM, Ando Y, de Hoon MJ, et al. A comprehensive survey of 3' animal miRNA modification events and a possible role for 3' adenylation in modulating miRNA targeting effectiveness. *Genome Res.* 2010 Oct;20(10):1398-410. doi:10.1101/gr.106054.110.
4. Cai Y, Yu X, Hu S, Yu J. A brief review on the mechanisms of miRNA regulation. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2009 Dec;7(4):147-54. doi:10.1016/S1672-0229(08)60044-3.
5. Chung CZ, Seidl LE, Mann MR, Heinemann IU. Tipping the balance of RNA stability by 3' editing of the transcriptome. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 2017 Nov;1861(11 Pt B):2971-2979. doi:10.1016/j.bbagen.2017.05.003.
6. Correia de Sousa M, Gjorgjieva M, Dolicka D, Sobolewski C, Foti M. Deciphering miRNAs' Action through miRNA Editing. *Int J Mol Sci.* 2019 Dec 11;20(24):6249. doi:10.3390/ijms20246249.
7. De Almeida C, Scheer H, Zuber H, Gagliardi D. RNA uridylation: a key posttranscriptional modification shaping the coding and noncoding transcriptome. *Wiley Interdiscip Rev RNA.* 2018 Jan;9(1). doi:10.1002/wrna.1440.
8. Esau C, Davis S, Murray SF, et al. miR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo antisense targeting. *Cell Metab.* 2006 Feb;3(2):87-98. doi:10.1016/j.cmet.2006.01.005.
9. Frederick MJ, Heinemann IU. Regulation of RNA stability at the 3' end. *Biol Chem.* 2020 Nov 27;402(4):425-431. doi:10.1515/hsz-2020-0325.
10. Haldipur B, Bhukya PL, Arankalle V, Lole K. Positive Regulation of Hepatitis E Virus Replication by MicroRNA-122. *J Virol.* 2018 May 14;92(11):e01999-17. doi:10.1128/JVI.01999-17.
11. Katoh T, Hojo H, Suzuki T. Destabilization of microRNAs in human cells by 3' deadenylation mediated by PARN and CUGBP1. *Nucleic Acids Res.* 2015 Sep 3;43(15):7521-34. doi:10.1093/nar/gkv669.
12. Katoh T, Hojo H, Suzuki T. Destabilization of microRNAs in human cells by 3' deadenylation mediated by PARN and CUGBP1. *Nucleic Acids Res.* 2015 Sep 3;43(15):7521-34. doi:10.1093/nar/gkv669.
13. Kim H, Kim J, Yu S, et al. A Mechanism for microRNA Arm Switching Regulated by Uridylation. *Mol Cell.* 2020 Jun 18;78(6):1224-1236.e5. doi:10.1016/j.molcel.2020.04.030.
14. King VM, Borchert GM. MicroRNA Expression: Protein Participants in MicroRNA Regulation. *Methods Mol Biol.* 2017;1617:27-37. doi:10.1007/978-1-4939-7046-9_2.
15. Koyano K, Bahn JH, Xiao X. Extracellular microRNA 3' end modification across diverse body fluids. *Epigenetics.* 2020 Nov 2;1-16. doi:10.1080/15592294.2020.1834922.
16. Lee H, Han S, Kwon CS, Lee D. Biogenesis and regulation of the let-7 miRNAs and their functional implications. *Protein Cell.* 2016 Feb;7(2):100-13. doi:10.1007/s13238-015-0212-y.
17. Lehmann KA, Bass BL. Double-stranded RNA adenosine deaminases ADAR1 and ADAR2 have overlapping specificities. *Biochemistry.* 2000 Oct 24;39(42):12875-84. doi:10.1021/bi001383g.
18. Liu WH, Chen CH, Yeh KH, et al. ADAR2-mediated editing of miR-214 and miR-122 precursor and antisense RNA transcripts in liver cancers. *PLoS One.* 2013 Dec 27;8(12):e81922. doi:10.1371/journal.pone.0081922.
19. Marceca GP, Distefano R, Tomasello L, et al. MiREDiBase: a manually curated database of validated and putative editing events in microRNAs. *bioRxiv.* 2020.09.04.283689. doi:10.1101/2020.09.04.283689.
20. Munoz-Tello P, Rajappa L, Coquille S, Thore S. Polyuridylation in Eukaryotes: A 3'-End Modification Regulating RNA Life. *Biomed Res Int.* 2015;2015:968127. doi:10.1155/2015/968127.
21. Nakano M, Nakajima M. Significance of A-to-I RNA editing of transcripts modulating pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacol Ther.* 2018 Jan;181:13-21. doi:10.1016/j.pharmthera.2017.07.003.
22. Niepmann M, Shalamova LA, Gerresheim GK, Rossbach O. Signals Involved in Regulation of Hepatitis C Virus RNA Genome Translation and Replication. *Front Microbiol.* 2018 Mar 12;9:395. doi:10.3389/fmicb.2018.00395.
23. Nishikura K. A-to-I editing of coding and non-coding RNAs by ADARs. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016 Feb;17(2):83-96. doi:10.1038/nrm.2015.4.
24. Ota H, Sakurai M, Gupta R, et al. ADAR1 forms a complex with Dicer to promote microRNA processing and RNA-induced gene silencing. *Cell.* 2013 Apr 25;153(3):575-89. doi:10.1016/j.cell.2013.03.024.
25. Pashler AL, Towler BP, Jones CI, Newbury SF. The roles of the exoribonucleases DIS3L2 and XRN1 in human disease. *Biochem Soc Trans.* 2016 Oct 15;44(5):1377-1384. doi:10.1042/BST20160107.
26. Pinto Y, Buchumenski I, Levanon EY, Eisenberg E. Human cancer tissues exhibit reduced A-to-I editing of miRNAs coupled with elevated editing of their targets. *Nucleic Acids Res.* 2018 Jan 9;46(1):71-82. doi:10.1093/nar/gkx1176.
27. Scheer H, Zuber H, De Almeida C, Gagliardi D. Uridylation Earmarks mRNAs for Degradation... and More. *Trends Genet.* 2016 Oct;32(10):607-619. doi:10.1016/j.tig.2016.08.003.

28. Slezak-Prochazka I, Durmus S, Kroesen BJ, van den Berg A. *MicroRNAs, macrocontrol: regulation of miRNA processing. RNA.* 2010 Jun;16(6):1087-95. doi:10.1261/rna.1804410.
29. Song J, Song J, Mo B, Chen X. *Uridylation and adenylation of RNAs. Sci China Life Sci.* 2015 Nov;58(11):1057-66. doi:10.1007/s11427-015-4954-9.
30. Tan MH, Li Q, Shanmugam R, et al. *Dynamic landscape and regulation of RNA editing in mammals. Nature.* 2017 Oct 11;550(7675):249-254. doi:10.1038/nature24041.
31. Towler BP, Jones CI, Viegas SC, et al. *The 3'-5' exonuclease Dis3 regulates the expression of specific microRNAs in Drosophila wing imaginal discs. RNA Biol.* 2015;12(7):728-41. doi:10.1080/15476286.2015.1040978.
32. Wang Y, Liang H. *When MicroRNAs Meet RNA Editing in Cancer: A Nucleotide Change Can Make a Difference. Bioessays.* 2018 Feb;40(2):10.1002/bies.201700188. doi:10.1002/bies.201700188.
33. Yamada H, Ohashi K, Suzuki K, et al. *Longitudinal study of circulating miR-122 in a rat model of non-alcoholic fatty liver disease. Clin Chim Acta.* 2015 Jun 15;446:267-71. doi:10.1016/j.cca.2015.05.002.
34. Yu S, Kim VN. *A tale of non-canonical tails: gene regulation by post-transcriptional RNA tailing. Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020 Sep;21(9):542-556. doi:10.1038/s41580-020-0246-8.
35. Zhang J, Wang Q, Zhao X, et al. *MicroRNA-122 targets genes related to goose fatty liver. Poult Sci.* 2018 Feb 1;97(2):643-649. doi:10.3382/ps/pex307.
36. Zhao S, Liu MF. *Mechanisms of microRNA-mediated gene regulation. Sci China C Life Sci.* 2009 Dec;52(12):1111-6. doi:10.1007/s11427-009-0152-y.

Отримано/Received 12.04.2021

Рецензовано/Revised 28.04.2021

Прийнято до друку/Accepted 11.05.2021 ■

Information about authors

A.E. Abatur, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6291-5386>.
V.L. Babych, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9261-9051>.

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

A.E. Abatur, V.L. Babych

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Regulation of miRNA content.

Part 1. Editing miRNA. Tailing miRNA

Abstract. This scientific review presents the processes of regulation of miRNA content. To write the article, information was searched using Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library, CyberLeninka databases. The article presents the characteristics of the processes of microRNA editing and microRNA tailing, which regulate the content of microRNA through the transcription control. It is emphasized that editing is the most important mechanism of post-transcriptional regulation of microRNA that occurs with the help of RNA-specific adenosine deaminase. The article shows that editing leads to a change in the secondary structure of the microRNA molecule and the deviation of the process of microRNA maturation. It is shown that microRNA tailing is a posttranscriptional elongation of the tail of the molecule by adding nucleotides to the 3'-end of RNA. It has been found that uridylation is a very common post-transcriptional process that regulates gene expression. The effect of

uridylation on microRNA biogenesis has been demonstrated on the example of the miR let-7 family, which inhibits proliferation and promotes cell differentiation. It has been established that another type of microRNA tailing, namely adenylation, most often contributes to the stabilization of the molecule, but in some cases can lead to microRNA degradation. Thus, the regulation of miRNA content is carried out by editing miRNA, microRNA tailing. Due to editing, the secondary structure of the microRNA molecule changes and the microRNA maturation process deviates. MicroRNA tailing is a post-transcriptional elongation of the tail of the molecule by adding nucleotides to the 3'-end of RNA by polyuridylation or polyadenylation. Uridylation affects the processing and degradation of miRNA precursors with different molecular effects, which in some cases contribute to the development of diseases.

Keywords: microRNA (miRNA, miR); editing miRNA; tailing miRNA; review