



Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів



ДІТЯ
Том 16, № 3, 2021



ISSN 2224-0551 (print), ISSN 2307-1168 (online)



ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС

95264

www.mif-ua.com

Дніпровський державний медичний університет
Донецький національний медичний університет



Здоров'я дитини
Child's Health
Zdorov'e rebenka

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал
Заснований в липні 2006 року
Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 16, № 3, 2021

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», JIC index, Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO, OUCI



Зміст

Клінічна педіатрія

*Feyza Gökben Kahveci, Hasret Ayyildiz
Civan, Özgül Salihoğlu*

Ефективність гіперімунглобуліну
та вакцини проти гепатиту В
у запобіганні перинатальній передачі
в дітей, народжених від матерів
з хронічним гепатитом В 8

*Caner Baysan, Seher Palanbek Yavaş,
Mehmet Uğur Karabat*

Обстеження батьків,
які відмовляються від вакцинації дітей:
спостереження в Туреччині 17

*Колоскова О.К., Білоус Т.М., Гопко Н.В.,
Миرونюк М.Б.*

Пандемія COVID-19 у дітей Чернівецької
області: клінічні особливості та річний
досвід лікування 24

Горячко А.Н., Сукало А.В.

Экспресс-метод определения
вероятности развития врожденной
пневмонии у недоношенных
новорожденных с низкой
массой тела 32

*Омельченко Л.І., Муквіч О.М.,
Бельська О.А., Дудка І.В., Людвік Т.А.*

Оцінка трофологічного статусу дітей
з ревматичними хворобами 38

Матеріали конференції

Чистик Т.

Інноваційний засіб Лактакол —
ефективне та безпечне позбавлення
від кишкових кольок малюків
із транзиторною лактазною
недостатністю 45

Contents

Clinical Pediatrics

*Feyza Gökben Kahveci, Hasret Ayyildiz
Civan, Özgül Salihoğlu*

Effectiveness of hepatitis B
hyperimmunglobulin and vaccine
in preventing perinatal transmission
in children born from a mother
with chronic B hepatitis 8

*Caner Baysan, Seher Palanbek Yavaş,
Mehmet Uğur Karabat*

Examination of parents refusing
administration of childhood
vaccinations: Turkey example 17

*O.K. Koloskova, T.M. Bilous, N.V. Gopko,
M.B. Myroniuk*

COVID-19 pandemic in children
of Chernivtsi region: clinical features
and annual treatment experience 24

A.N. Harachka, A.V. Sukalo

Express method for determining
the probability of developing
congenital pneumonia
in preterm infants with low
body weight 32

*L.I. Omelchenko, O.M. Mukvich,
E.A. Belskaya, I.V. Dudka, T.A. Ludvik*

Assessment of the trophological status
of children with rheumatic diseases 38

Proceedings of the Conference

T. Chistyuk

Innovative agent Lactacol
is an effective safe elimination
of intestinal constipation
in infants with transitory lactose
intolerance 45

Випадок із практики**Case Report**

Разнатовська О.М., Мирончук Ю.В.
 Ураження легень при вісцеральній
 формі токсокарозу в дітей
 у фтизіатричній практиці
 (клінічний випадок)..... 48

O.M. Raznatovska, Yu.V. Mironchuk
 Pulmonary lesions in visceral
 toxocariasis in children
 in the phthisiatric practice
 (clinical case)..... 48

Огляд літератури**Review of Literature**

*Волосовець О.П., Кривопустов С.П.,
 Мозирська О.В.*
 Роль мікробіому шкіри
 в розвитку atopічного дерматиту
 у дітей 54

*O.P. Volosovets, S.P. Kryvopustov,
 O.V. Mozyrskaya*
 The role of skin microbiome
 in the development
 of atopic dermatitis in children 54

Теоретична медицина**Theoretical Medicine**

Абатуров О.Є., Бабич В.Л.
 Біогенез мікроРНК.
 Частина 2. Формування зрілих
 мікроРНК. Матурація неканонічних
 мікроРНК 60

A.E. Abaturov, V.L. Babych
 MicroRNA biogenesis.
 Part 2. Formation of mature
 miRNAs. Maturation
 of non-canonical miRNAs..... 60

Вимоги до оформлення статей 67

Guidelines for submitting articles 67

Біогенез мікроРНК. Частина 2. Формування зрілих мікроРНК. Матурація неканонічних мікроРНК

Резюме. У науковому огляді наведений біогенез 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 відображені етапи формування зрілих мікроРНК. Зазначено, що утворені в результаті DICER-опосередкованого розщеплення дуплексні РНК взаємодіють із протеїнами AGO, формуючи ефекторний РНК-індукований сайленсинговий комплекс (RISC). Зазначено, що дефіцит протеїнів AGO призводить до помітного зменшення кількості мікроРНК, а надлишкова експресія білків AGO супроводжується підвищенням рівня мікроРНК. Наведені основні етапи збірки повністю функціонального RISC. Перший етап — завантаження дуплексних мікроРНК на протеїни AGO. Другий етап — розкручування дуплексних мікроРНК. Наведені захворювання людини, що асоційовані з порушенням процесингу в цитоплазмі клітини. Дана характеристика численним альтернативним механізмам, які задіяні у формуванні функціонально активних мікроРНК. Розрізняють три класи мікротронів: типові, 5'-хвостові і 3'-хвостові. Ендогенні кшРНК нагадують Drosophila-незалежні синтетичні кшРНК, що використані для експериментальної індукції нокауту генів. Химерні шпильки неканонічних генів мікроРНК транскрибуються в тандемі або як частина іншого типу гена малої РНК. Таким чином, формування зрілих мікроРНК відбувається за рахунок утворення комплексу RISC. Ядро комплексу RISC складається з мікроРНК, AGO і протеїну з тринуклеотидним повтором 6. Завантаження дцРНК на протеїни AGO і подальше розкручування дуплексних РНК становлять основні етапи збірки повністю функціонального RISC. Порушення процесингу в цитоплазмі клітини асоційоване з розвитком деяких захворювань людини. Існують альтернативні механізми, які задіяні у формуванні функціонально активних мікроРНК: мікротронів, ендогенних коротких РНК, що містять шпильки, химерних шпильок.

Ключові слова: мікроРНК; матурація мікроРНК; протеїни Argonaute (AGO); РНК-індукований сайленсинговий комплекс (RISC); огляд

Формування зрілих мікроРНК Комплекс RISC

Утворені в результаті DICER-опосередкованого розщеплення дуплексних РНК взаємодіють із протеїнами AGO, формуючи ефекторний РНК-індукований сайленсинговий комплекс (RNA-induced silencing complex — RISC). Дефіцит протеїнів AGO призводить до помітного зменшення кількості мікроРНК, а надлишкова експресія білків AGO супроводжується підвищенням рівня мікроРНК [7]. Цілком імовірно, протеї-

ни AGO беруть участь у процесингу премікроРНК [17] і захищають зрілі мікроРНК від деградації [22]. Установлено, що в клітинах організму, зокрема в клітинах лінії HeLa, кількість молекул мікроРНК приблизно в 13 разів перевищує кількість молекул протеїнів AGO: в одній клітині близько 200 000 і 15 000 молекул miR і протеїнів AGO відповідно [16].

Ядро комплексу RISC складається з мікроРНК, AGO і протеїну з тринуклеотидним повтором 6 (trinucleotide repeat containing 6 — TNRC6). Також у комп-

лексі RISC наявні TAR РНК-зв'язуючі протеїни (TAR RNA binding proteins — TARBP). Ідентифіковані два представники групи TARBP — TARBP1 і TARBP2. Протеїн TARBP1 функціонує як метилтрансфераза, що рекрутує протеїни AGO в комплекс RISC, а протеїн TARBP2 завантажує мікроРНК у RISC. Збірка повністю функціонального RISC включає два основні етапи:

завантаження ддРНК на протеїни AGO і подальше розкручування дуплексних РНК [21, 30].

Протеїни Argonaute складаються з чотирьох глобулярних і двох лінкерних доменів, які формують центральну РНК-зв'язуючу кишеню. У N-термінальній ділянці знаходяться N і PAZ (Piwi/Argonaute/Zwille) домени, а в С-термінальній ділянці — MID (middle) і

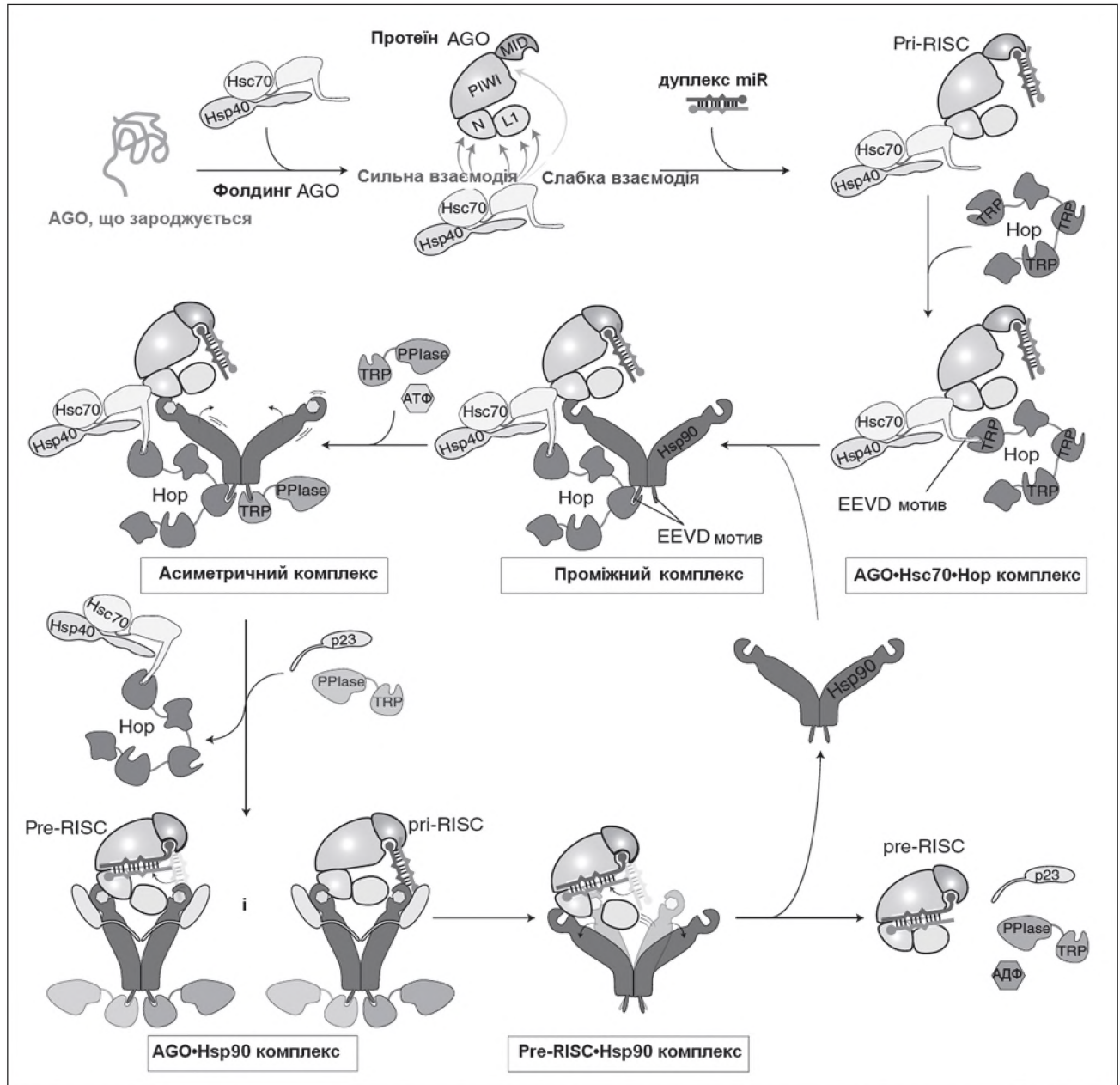


Рисунок 1. Модель шаперонопосередкованого завантаження дуплексних РНК на протеїни AGO [28]

Примітка: протеїн AGO, що зароджується, захоплюється комплексом, який складається з протеїнів, що споріднені з протеїнами теплового шоку Hsc70 і Hsp40. Домен PAZ протеїну AGO не показаний для демонстрації взаємодії між L1-лінкерним доменом і шаперонами. Комплекс Hop, використовуючи свій TRP-мотив, розпізнає на EEVD мотив шаперона Hsc70, що призводить до утворення тримера AGO • Hsc70 • Hop. У подальшому комплекс Hop за допомогою другого TRP-мотиву рекрутує шаперон Hsp90, утворюючи проміжний комплекс. Зв'язування АТФ із N-термінальним доменом Hsp90 призводить до конформаційних змін, і TRP, що містить пептидил-проліл-цис-транс-ізомерази (TRP-containing large peptidyl-prolyl cis-trans isomerases — PPIase), зв'язується з вільним EEVD-мотивом Hsp90 з утворенням асиметричного комплексу. Подальше зв'язування PPIase із С-термінальним мотивом EEVD Hsp90 призводить до вивільнення Hop, що дозволяє Hsp90 зв'язуватися з протеїном AGO. Утворений комплекс Hsp90 • AGO в закритій конформації стабілізовано протеїном p23. Імовірно, протеїн AGO взаємодіє з нуклеотидами 5'-кінця дуплекса, використовуючи домен MID, до тих пір, поки пов'язаний дуплекс не буде повністю поміщений у канал. Гідроліз АТФ відкриває структуру Hsp90 і вивільняє АДФ, PPIase і p23 разом із попередніми RISC.

PIWI (P-body-induced wimpy testes) домени. Активний слайсерний сайт знаходиться в домені PIWI, у центрі РНК-зв'язуючої кишені [30]. У людини ідентифіковані чотири протеїни AGO (AGO1–4), які можуть зв'язуватися з практично однотипними множинами дуплексних мікроРНК і міРНК [1, 10, 27].

Завантаження дуплексних мікроРНК на протеїни AGO

Цікавим є те, що взаємодія дуплексних мікроРНК із протеїнами AGO потребує забезпечення АТФ, а вивільнення пасажирського ланцюжка РНК є АТФ-незалежним процесом. У транслокації дуплексних мікроРНК від РНКазі DICER на протеїни AGO беруть участь шаперони, Hsc70 (heat shock cognate protein — Hsc), Hsp40, Hsp90 (heat shock protein — Hsp), які АТФ-залежно взаємодіють із AGO, підтримуючи відкритий стан їх молекулярної конформації. Саме відкритий стан конформації протеїнів AGO і дозволяє їм приймати дуплексні мікроРНК. Шаперон HSP90 також захищає протеїни AGO від протеасомної деградації [23, 28]. Енергія, що вивільняється при гідролізі АТФ, використовується для завантаження малих дуплексних РНК на протеїни AGO, але не для процесу розкручування вторинної структури молекули РНК. Томоко Kawamata і Yukihide Tomari [18], пояснюючи механізми завантаження мікроРНК на протеїни AGO, запропонували модель «гумової стрічки», згідно з якою гідроліз АТФ примусово підтримує динамічний конформаційний відкритий стан протеїнів AGO, щоб вони на своїй поверхні могли розмішувати жорсткі РНК-дуплекси, а після прийому РНК-дуплексів через дефіцит енергії просторовий стан молекул AGO повертається в закритий стан. Детально етапи даного процесу наведені в моделі шаперонопосередкованого завантаження дуплексних РНК на протеїни AGO (рис. 1) [28].

Розкручування дуплексних мікроРНК

Первинна рекогніція дуплексних мікроРНК протеїнами AGO призводить до розкручування ланцюжків, причому направляюча нитка РНК зберігається, тоді як пасажирська нитка відкидається (рис. 2).

Характер ланцюжка визначається за відносною термодинамічною стійкістю решт ланцюжків дуплексних

мікроРНК під час етапу завантаження дуплексних мікроРНК на протеїни AGO. Як направляючий ланцюжок РНК вибирається нитка з відносно нестійким 5'-кінцем. Також визначає характер нитки перший нуклеотид послідовності РНК: протеїни AGO вибирають як направляючий ланцюжок нитку з нуклеотидом U у 1-й позиції. Пасажирський ланцюжок РНК після вивільнення швидко деградує [13]. Таким чином, розкручування дпРНК без розщеплення пасажирського ланцюжка — більш загальний процес, ніж розкручування з лізисом пасажирського ланцюжка. Точний механізм розкручування ланцюжків РНК залишається невідомим. Пасажирський ланцюжок може бути лізований, що сприяє вивільненню зрілої мікроРНК. Видаленню розщепленого пасажирського ланцюжка РНК сприяє нуклеаза СЗРО, що становить собою мультимерний комплекс трансліну (translin — TSN) і транслінасоційованого протеїну X (translin associated factor X — TSNAX) [12]. Однак лізис пасажирського ланцюжка використовується досить рідко через центральну невідповідність дуплексних мікроРНК.

Порушення процесингу в цитоплазмі клітини пов'язане з розвитком деяких хвороб людини (табл. 1).

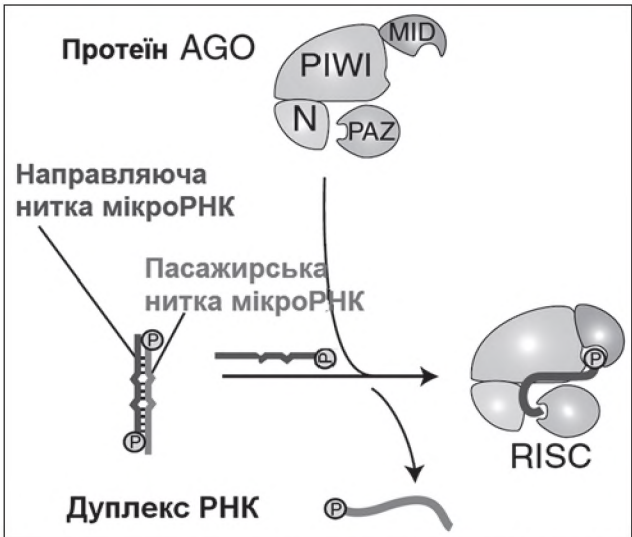


Рисунок 2. Розкручування дуплексних мікроРНК [28]

Таблиця 1. Захворювання, що асоційовані з порушенням процесингу в цитоплазмі клітини

Ген	Клінічні асоціації	Джерело
DICER	Мутації гена <i>DICER</i> асоційовані з розвитком мультинодулярного зоба	[4]
	Гіперекспресія гена <i>Dicer</i> асоційована з розвитком фіброзу печінки	[5]
	Поліморфізм <i>rs3742330A > G</i> гена <i>DICER</i> асоційований з інсультом	[20]
	Захисна функція при вірусних інфекціях	[8]
	Вікова макулярна дегенерація, що призводить до повної сліпоти	[31]
	Канцерогенез	[11]
TRBP та TARBP2	Канцерогенез	[14]
AGO2	Поліморфізм <i>rs2292779 C</i> гена <i>AGO2</i> асоційований із гіпертиреозом	[33]

Матурація неканонічних мікроРНК (альтернативні шляхи матурації мікроРНК)

Існують численні альтернативні механізми, що задіяні у формуванні функціонально активних мікроРНК: міртронів, ендегенних коротких РНК, що містять шпильки (short-hairpin RNA — shR, кшРНК), химерних шпильок (рис. 3) [19, 27, 35].

Матурація міртронів

Інтронні короткі РНК, що містять шпильки, у дозріванні яких внутрішньоядерно бере участь не протеїн Drosha, а сплайсеосома, отримали назву «міртрони» (mirtrons) (рис. 4) [34].

Розрізняють три класи міртронів: типові, 5'-хвостові і 3'-хвостові [24].

Міртрони, виключаючи процесинг рибонуклеазою Drosha, проходять канонічний шлях біогенезу як субстрати XPO5 і DICER, утворюючи зрілі транскрипти мікроРНК, які зв'язуються з протеїнами AGO1 і взаємодіють із мРНК-мішенями (рис. 5) [9].

Міртрони на відміну від канонічних міР містять більш рідкісні SNP, які часто асоціюються з роз-

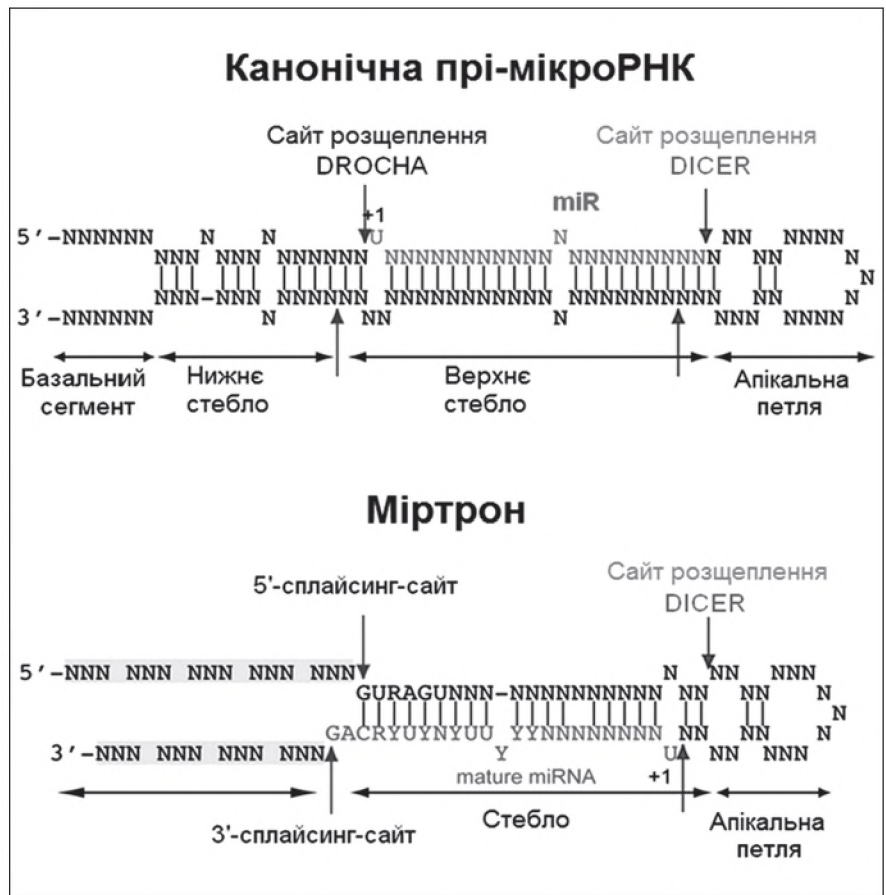


Рисунок 4. Канонічна пре-мікроРНК і міртрон [29]

Примітка: молекула типового міртрону на відміну від канонічної пре-мікроРНК не має «нижнього стебла», нитки стебла закінчуються нуклеотидними мотивами, які розпізнаються сплайсинговою машиною (GURAGU на 5'- і CAG або UAG на 3'-кінці).

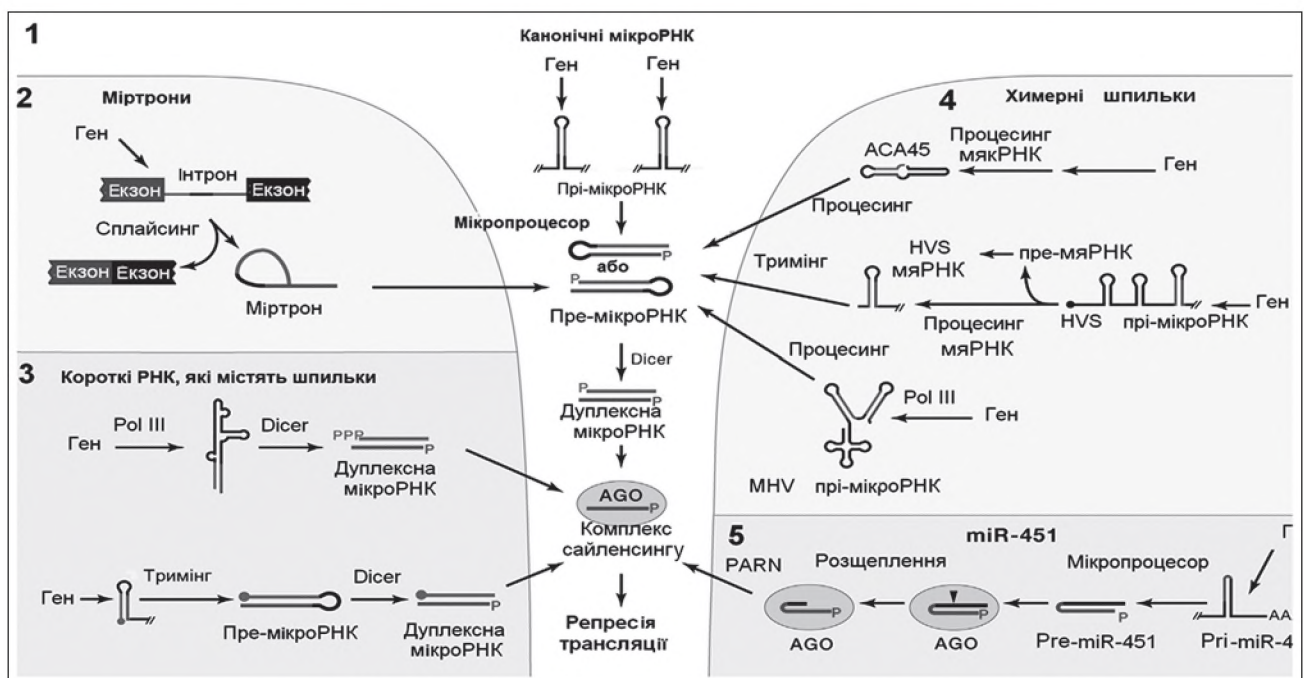


Рисунок 3. Канонічний та альтернативні шляхи біогенезу мікроРНК [2]

Примітки: 1) процесинг канонічних мікроРНК; 2–4) шляхи процесингу міртронів (2), ендегенних кшРНК (3) і химерних шпильок (4); 5) процесинг miR-451, в якому не бере участь і протеїн Dicer.

витком різних захворювань. Мітрони є внутрішнім джерелом мінливості сайленсингу, що сприяє розвитку хвороби [32].

Матурація ендегенних коротких РНК, що містять шпильки

Ендегенні кшРНК нагадують Droscha-незалежні синтетичні кшРНК, що використані для експериментальної індукції нокауту генів. Ідентифіковані дві аденовірусні ендегенні кшРНК, що транскрибуються РНКП ІІІ, і кілька ендегенних кшРНК, що транскрибуються РНКП ІІ [2]. Молекули кшРНК спонтанно формують структури шпильок, які розпізнаються й обробляються клітинною RNAi-машинерією з утворенням активних малих інтерферуючих РНК (small interfering RNA — siR, міРНК). У клітинах ссавців кшРНК запобігають небажаним неспецифічним клітинним відповідним реакціям на вплив довгих дцРНК, зокрема, індукованих інтерферонами І типу. Принципова структурна різниця між цими двома типами молекул полягає в тому, що молекули канонічних мікроРНК зазвичай мають внутрішні невідповідності

ланцюгів, що створюють так звані опуклості вторинної структури, тоді як молекули кшРНК характеризуються повною внутрішньою відповідністю ланцюгів і відсутністю опуклостей. Молекула кшРНК складається з петлі і стебла, що містить смислову (пасажирську) та антисмислову (направляючу) нитки. Розрізняють три субтипи кшРНК: 1) молекули субтипу регулярної або правильної кшРНК містять ідеальну симетричну петлю; 2) молекули субтипу кшРНКмікроРНК характеризуються поєднанням стебла кшРНК і петлі мікроРНК; 3) молекули субтипу штучної мікроРНК становлять собою послідовність кшРНК, фланковані послідовностями мікроРНК (рис. 6). Також виділяють субтип коротких кшРНК (кшРНК), послідовність стебла яких містить 19 або меншу кількість пар нуклеотидів, і вони зазвичай не піддаються розщепленню протеїном Dicer. Канонічні мікроРНК і кшРНК, по суті, обробляються одними і тими ж RNAi-механізмами [25].

Матурація химерних шпильок

Химерні шпильки неканонічних генів мікроРНК транскрибуються в тандемі або як частина іншого типу гена малої РНК. Наприклад, деякі мікроРНК γ-герпесвірусу 68 мишей (MHV68) формуються зі шпильок, що транскрибовані в тандемі з тРНК-подібними молекулами [2].

Матурація miR-451

Особливе місце в популяції мікроРНК посідає miR-451, матурація якої відбувається Dicer-незалежним чином. miR-451 є однією з мікроРНК, що найбільше експресується в еритроцитах хребетних тварин. Дефіцит miR-451 супроводжується розвитком дефектів дозрівання еритроblastів [3]. Молекула miR-451 характеризується незвичайно короткою основою, що складається з 17 базових нуклеотидних пар. Цілком імовірно, 17 нуклеотидних пар недостатньо для розпізнавання цієї молекули протеїном Dicer [35]. Внутрішньоядерний протеїн Droscha розщеплює pri-miR-451, та її розщеплені форми, потрапляючи в цитоплазму клітини, безпосередньо взаємодіють із протеїнами AGO2, які формують типовий 3'-фрагмент, що обрізається полі(А)-специфічною рибонуклеа-

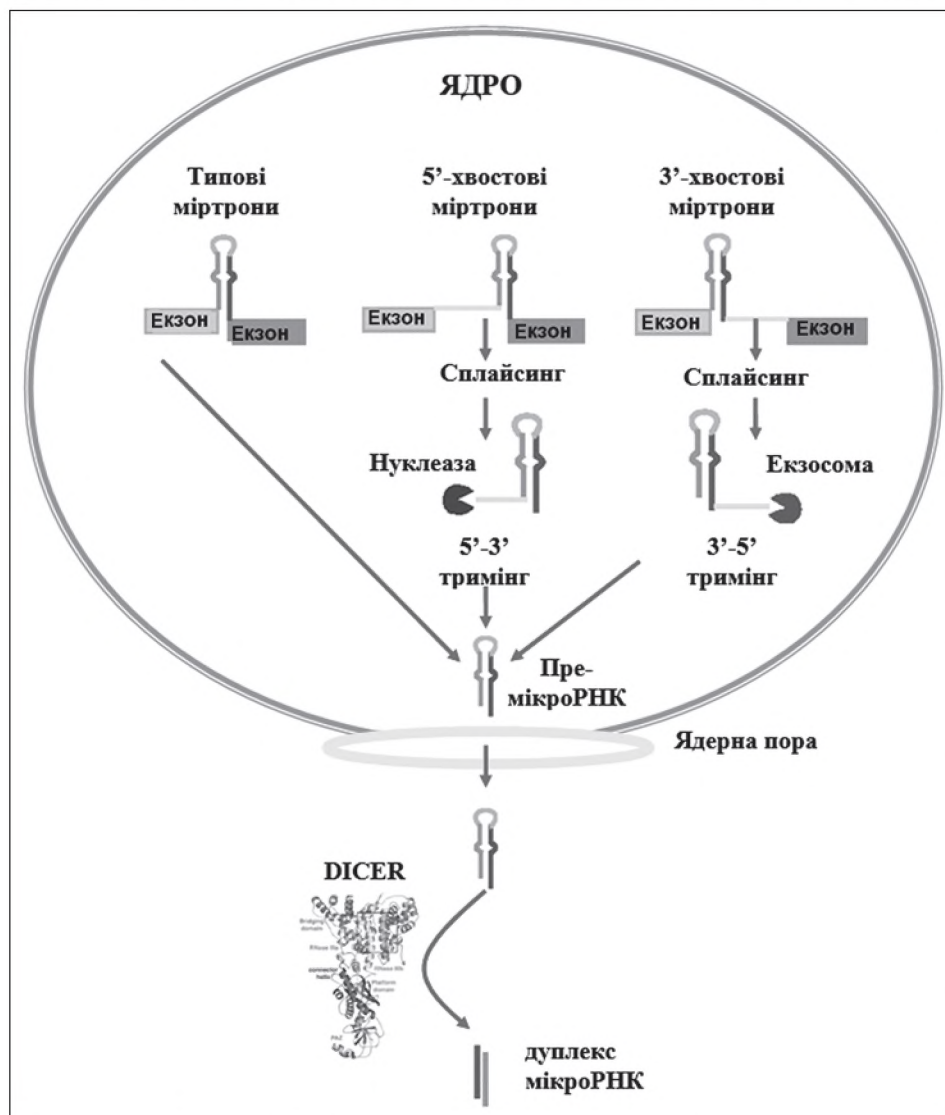


Рисунок 5. Шляхи матурації різних типів мітронів

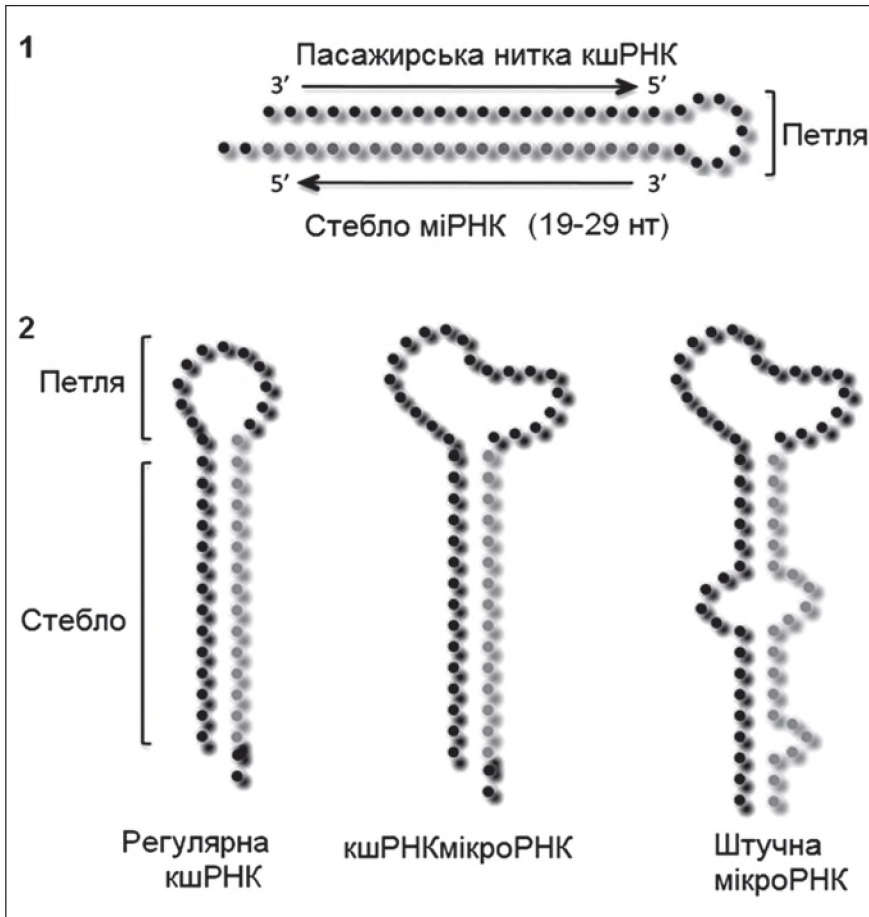


Рисунок 6. Структура короткої шпилькової РНК [25]

Примітка: 1) схематичне наведення типової структури молекули кшРНК. Направляюча нитка — антисмисловий ланцюг (міРНК) зазвичай має довжину від 19 до 29 нуклеотидів (позначена сірим кольором). Пасажирська нитка — смисловий ланцюг (кшРНК) (позначена чорним кольором); 2) субтип кшРНК.

зою PARN до зрілої 22/26-nt miR-451. Продемонстровано, що в клітинах, що позбавлені протеїну Dicer, наявні зрілі miR-451 в достатній концентрації [6, 26, 15]. Вважають, що miR-451 становить собою курйозний феномен еволюції мікроРНК [2].

Висновки

Таким чином, формування зрілих мікроРНК відбувається за рахунок утворення РНК-індукованого сайленсингового комплексу RISC. Ядро комплексу RISC складається з мікроРНК, AGO і протеїну з тринуклеотидним повтором 6. Завантаження дцРНК на протеїни AGO і подальше розкручування дуплексних РНК є основними етапами збірки повністю функціонального RISC. Порушення процесингу в цитоплазмі клітини асоційоване з розвитком деяких захворювань людини. Існують альтернативні механізми, які задіяні у формуванні функціонально активних мікроРНК: міртронів, ендегенних коротких РНК, що містять шпильки, химерних шпильок.

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

Список літератури

1. Azlan A., Dzaki N., Azzam G. Argonaute: The executor of small RNA function. *J. Genet. Genomics*. 2016, Aug 20. 43(8). 481-494. doi: 10.1016/j.jgg.2016.06.002.
2. Bartel D.P. Metazoan MicroRNAs. *Cell*. 2018, Mar 22. 173(1). 20-51. doi: 10.1016/j.cell.2018.03.006.
3. Bianchi N., Zuccato C., Finotti A. et al. Involvement of miRNA in erythroid differentiation. *Epigenomics*. 2012 Feb. 4(1), 51-65. doi: 10.2217/epi.11.104.
4. Caimari F., Kumar A.V., Kurzawinski T. et al. A novel DICER 1 mutation in familial multinodular goiter. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2018, Apr 7. doi: 10.1111/cen.13613.
5. Caviglia J.M., Yan J., Jang M.K. et al. MicroRNA-21 and Dicer are dispensable for hepatic stellate cell activation and the development of liver fibrosis. *Hepatology*. 2017, Nov 1. doi: 10.1002/hep.29627.
6. Cheloufi S., Dos Santos C.O., Chong M.M., Hannon G.J. A dicer-independent miRNA biogenesis pathway that requires Ago catalysis. *Nature*. 2010, Jun 3. 465(7298). 584-589. doi: 10.1038/nature09092.
7. Connerty P., Ahadi A., Hutvagner G. RNA Binding Proteins in the miRNA Pathway. *Int. J. Mol. Sci.* 2015, Dec 26. 17(1). pii: E31. doi: 10.3390/ijms17010031.
8. Cullen B.R., Cherry S., tenOever B.R. Is RNA interference a physiologically relevant innate antiviral immune response in mammals? *Cell Host Microbe*. 2013, Oct 16. 14(4). 374-378. doi: 10.1016/j.chom.2013.09.011.
9. Curtis H.J., Sibley C.R., Wood M.J. Mirtrons, an emerging class of atypical miRNA. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2012 Sep-Oct. 3(5). 617-632. doi: 10.1002/wrna.1122.
10. Dueck A., Ziegler C., Eichner A. et al. microRNAs associated with the different human Argonaute proteins. *Nucleic Acids Res*. 2012 Oct. 40(19). 9850-9862. doi: 10.1093/nar/gks705.
11. Foulkes W.D., Priest J.R., Duchaine T.F. DICER1: mutations, microRNAs and mechanisms. *Nat. Rev. Cancer*. 2014 Oct. 14(10). 662-672. doi: 10.1038/nrc3802.
12. Gomez-Escobar N., Almabadel N., Alzahrani O. et al. Translin and Trax differentially regulate telomere-associated transcript homeostasis. *Oncotarget*. 2016, Jun 7. 7(23). 33809-33820. doi: 10.18632/oncotarget.9278.
13. Ha M., Kim V.N. Regulation of microRNA biogenesis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2014 Aug. 15(8). 509-524. doi: 10.1038/nrm3838.
14. Hata A., Kashima R. Dysregulation of microRNA biogenesis machinery in cancer. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2016 May-Jun. 51(3). 121-134. doi: 10.3109/10409238.2015.1117054.
15. Herrera-Carrillo E., Berkhout B. Dicer-independent processing of small RNA duplexes: mechanistic insights and applications. *Nucleic Acids Res*. 2017, Oct 13. 45(18). 10369-10379. doi: 10.1093/nar/gkx779.
16. Janas M.M., Wang B., Harris A.S. et al. Alternative RISC assembly: binding and repression of microRNA-mRNA duplexes by hu-

man Ago proteins. *RNA*. 2012 Nov. 18(11). 2041-2055. doi: 10.1261/rna.035675.112.

17. Juvvuna P.K., Khandelua P., Lee L.M., Makeyev E.V. Argonaute identity defines the length of mature mammalian microRNAs. *Nucleic Acids Res.* 2012 Aug. 40(14). 6808-6820. doi: 10.1093/nar/gks293.

18. Kawamata T., Tomari Y. Making RISC. *Trends Biochem. Sci.* 2010 Jul. 35(7). 368-376. doi: 10.1016/j.tibs.2010.03.009.

19. Kim H., Kim J., Yu Sh., Lee Y.-Y., Park J. et al. A Mechanism for microRNA Arm Switching Regulated by Uridylation. *Molecular Cell*. 2020. 6(78). 1224-1236. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.04.030>.

20. Kim J.O., Bae J., Kim J. et al. Association of MicroRNA Biogenesis Genes Polymorphisms with Ischemic Stroke Susceptibility and Post-Stroke Mortality. *J. Stroke*. 2018 Jan. 20(1). 110-121. doi: 10.5853/jos.2017.02586.

21. King V.M., Borchert G.M. MicroRNA Expression: Protein Participants in MicroRNA Regulation. *Methods Mol. Biol.* 2017. 1617. 27-37. doi: 10.1007/978-1-4939-7046-9_2.

22. Klein M., Chandradoss S.D., Depken M., Joo C. Why Argonaute is needed to make microRNA target search fast and reliable. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2017 May. 65. 20-28. doi: 10.1016/j.semcdb.2016.05.017.

23. Kobayashi H., Tomari Y. RISC assembly: Coordination between small RNAs and Argonaute proteins. *Biochim. Biophys. Acta*. 2016 Jan. 1859(1). 71-81. doi: 10.1016/j.bbagr.2015.08.007.

24. Ladewig E., Okamura K., Flynt A.S. et al. Discovery of hundreds of mirtrons in mouse and human small RNA data. *Genome Res.* 2012 Sep. 22(9). 1634-1645. doi: 10.1101/gr.133553.111.

25. Lambeth L.S., Smith C.A. Short hairpin RNA-mediated gene silencing. *Methods Mol. Biol.* 2013. 942. 205-232. doi: 10.1007/978-1-62703-119-6_12.

26. Langenberger D., Çakir M.V., Hoffmann S., Stadler P.F. Dicer-processed small RNAs: rules and exceptions. *J. Exp. Zool. B Mol. Dev. Evol.* 2013 Jan. 320(1). 35-46. doi: 10.1002/jez.b.22481.

27. Medley J.C., Panzade G., Zinoviyeva A.Y. microRNA strand selection: Unwinding the rule. *WIREs RNA*. 2020. <https://doi.org/10.1002/wrna.1627>.

28. Nakanishi K. Anatomy of RISC: how do small RNAs and chaperones activate Argonaute proteins? *Wiley Interdiscip. Rev. RNA*. 2016 Sep. 7(5). 637-660. doi: 10.1002/wrna.1356.

29. Okamura K., Hagen J.W., Duan H. et al. The mirtron pathway generates microRNA-class regulatory RNAs in *Drosophila*. *Cell*. 2007, Jul 13. 130(1). 89-100. doi: 10.1016/j.cell.2007.06.028.

30. Sheu-Gruttadauria J., MacRae I.J. Structural Foundations of RNA Silencing by Argonaute. *J. Mol. Biol.* 2017, Aug 18. 429(17). 2619-2639. doi: 10.1016/j.jmb.2017.07.018.

31. Tarallo V., Hirano Y., Gelfand B.D. et al. DICER1 loss and Alu RNA induce age-related macular degeneration via the NLRP3 inflammasome and MyD88. *Cell*. 2012, May 11. 149(4). 847-859. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.036.

32. Titov I.I., Vorozheykin P.S. Comparing miRNA structure of mirtrons and non-mirtrons. *BMC Genomics*. 2018, Feb 9. 19(Suppl. 3). 114. doi: 10.1186/s12864-018-4473-8.

33. Tokiyoshi E., Watanabe M., Inoue N. et al. Polymorphisms and expression of genes encoding Argonautes 1 and 2 in autoimmune thyroid diseases. *Autoimmunity*. 2018 Feb. 51(1). 35-42. doi: 10.1080/08916934.2017.1416468.

34. Westholm J.O., Lai E.C. Mirtrons: microRNA biogenesis via splicing. *Biochimie*. 2011 Nov. 93(11). 1897-1904. doi: 10.1016/j.biochi.2011.06.017.

35. Yang J.S., Lai E.C. Alternative miRNA biogenesis pathways and the interpretation of core miRNA pathway mutants. *Mol. Cell*. 2011, Sep 16. 43(6). 892-903. doi: 10.1016/j.molcel.2011.07.024.

Отримано/Received 11.03.2021

Рецензовано/Revised 25.03.2021

Прийнято до друку/Accepted 11.04.2021 ■

Information about authors

A.E. Abaturov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; ORCID ID: <http://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. Abaturov, V.L. Babych
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

MicroRNA biogenesis.

Part 2. Formation of mature miRNAs. Maturation of non-canonical miRNAs

Abstract. The scientific review presents the biogenesis of miRNAs. To write the article, information was searched using databases Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library, CyberLeninka. The article shows the stages of formation of mature miRNAs. It is noted that duplex RNAs resulting from DICER-mediated cleavage interact with Argonaute (AGO) proteins to form an effector RNA-induced silencing complex (RISC). It is shown that the deficiency of AGO proteins leads to a significant decrease in the amount of miRs, and overexpression of AGO proteins is accompanied by an increase in the level of miRs. The main stages of assembling a fully functional RISC are presented. The first stage is the loading of duplex miRs on AGO proteins. The second stage is the promotion of duplex miRs. Human diseases associated with processing disorders in the cytoplasm of the cell are presented. Numerous alternative mechanisms involved in the formation of functionally active miRs are characterized. There

are three classes of mirtrons: typical mirtrons, 5'-tailed mirtrons and 3'-tailed mirtrons. Endogenous csRNAs resemble Drosha-independent synthetic csRNAs used to experimentally induce gene knockout. Chimeric hairpins of non-canonical miR genes are transcribed in tandem or as a part of another type of small RNA gene. Thus, the formation of mature miRs occurs due to the formation of the RISC complex. The core of the RISC complex consists of microRNA, AGO and protein with a trinucleotide repeat 6. Loading dsRNA on AGO proteins and subsequent promotion of duplex RNA are the main stages of assembly of a fully functional RISC. Disorders of processing in the cytoplasm of the cell are associated with the development of some human diseases. There are alternative mechanisms involved in the formation of functionally active miRs: mirtrons, endogenous short RNAs containing hairpins, chimeric hairpins.

Keywords: microRNA (miRNA; miR); maturation of miRNA; Argonaute proteins; RNA-induced silencing complex; review