

## Регуляція вмісту мікроРНК. Частина 2. Деградація мікроРНК

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2021;16(5):384-390. doi: 10.22141/2224-0551.16.5.2021.239719

**Резюме.** У науковому огляді наведено процес регуляції вмісту мікроРНК — деградація 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 надана характеристика найважливішого процесу метаболізму РНК — деградації 3'→5' РНК. Деградація мікроРНК притаманна організмам всіх царств життя і бере участь у регуляції представництва РНК, усуненні дисфункціональних або неправильно сконструйованих молекул РНК і процесингу попередників РНК. Наведені екзорибонуклеази, що впливають на стабільність зрілих форм мікроРНК. Підкреслено, що екзорибонуклеази XRN деградують різноманітні РНК-субстрати під час загального розпаду РНК і беруть участь у таких спеціалізованих процесах, як нонсенс-опосередкована деградація, сайленсінг генів, матурація рРНК і термінація транскрипції. Наведено, що екзорибонуклеаза XRN2 відіграє вирішальну роль у термінації транскрипції під час вірусної інфекції, а саме проявляє цитоплазматичну противірусну активність щодо вірусу гепатиту С. Розглянута роль РНК-деградувальної екзосоми в деградації мікроРНК. РНК-деградувальна екзосома є убіквітарним комплексом і 3'-5'-ендо- та екзорибонуклеаз еукаріотів, що взаємодіє з декількома кофакторами процесингу та здійснює деградацію практично всіх класів цитоплазматичних РНК. У статті відображено функцію еволюційно-консервативної фосфоролітичної 3'-5'-екзорибонуклеази — полінуклеотидфосфорилази. Показана роль екзорибонуклеази 1, яка є еволюційно консервативною 3'-5'-екзорибонуклеазою родини DEDDh, що бере участь у кінцевому процесингу 5.8S рРНК, реплікаційно-залежних гістонових мРНК, міРНК і мікроРНК. Зазначено, що екзорибонуклеаза Eri1 регулює глобальний гомеостаз мікроРНК у лімфоцитах і бере участь у розвитку НК-клітин і противірусній відповіді. Таким чином, одним із механізмів регуляції вмісту мікроРНК є найважливіший процес метаболізму РНК, притаманний організмам всіх царств життя, а саме деградація мікроРНК.

**Ключові слова:** мікроРНК; деградація мікроРНК; екзорибонуклеази; РНК-деградувальна екзосома; полінуклеотидфосфорилаза; огляд

### Вступ

Регуляція вмісту мікроРНК здійснюється за рахунок контролю над транскрипцією за допомогою редагування мікроРНК, тайлінгу (уридинілірування, аденілірування) мікроРНК і деградації мікроРНК [3, 13, 18, 38].

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

### Деградація мікроРНК

Деградація 3'→5' РНК є найважливішим процесом метаболізму РНК, що притаманний організмам всіх царств життя і бере участь у регуляції представництва РНК, усуненні дисфункціональних або неправильно сконструйованих молекул РНК і процесингу попередників РНК [15, 21, 27]. Рівень концентрації зрілих ефекторних форм мікроРНК багато в чому залежить від активності деградації їх молекул, яку здійснюють екзорибонуклеази (табл. 1).

© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Абатуров Олександр Євгенович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії 1 та медичної генетики, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: alexabaturov@i.ua

For correspondence: Olesandr Abaturov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: alexabaturov@i.ua

Full list of authors information is available at the end of the article.

Деградація мікроРНК може бути виконана від кепа до хвоста молекули (5' → 3') і від хвоста до кепа молекули (3' → 5') 5'-3'-екзорибонуклеази або 3'-5'-екзорибонуклеази відповідно.

### 5'-3'-екзорибонуклеази XRN

Представники родини 5'-3'-екзорибонуклеаз XRN (5'-3' exoribonucleases) відіграють ключову роль у деградації РНК, в тому числі і мікроРНК у еукаріотів. Екзорибонуклеази XRN є життєво необхідними ферментами, делеція генів яких супроводжується внутрішньоамбріональним летальним результатом експериментальних тварин на тлі різних аномалій розвитку органів і систем [4]. Висококонсервативні представники родини XRN представлені одним цитоплазматичним ферментом XRN1/PACMAN і одним або декількома ядерними ферментами (XRN2/RAT1 і XRN3). Екзорибонуклеази

XRN деградують різноманітні РНК-субстрати під час загального розпаду РНК і беруть участь у таких спеціалізованих процесах, як нонсенс-опосередкована деградація (nonsense-mediated decay — NMD), сайленсинг генів, матурація рРНК і термінація транскрипції (табл. 2) [14, 21, 23, 25].

Функціональна активність XRN екзорибонуклеаз, рівень комплементарності мікроРНК і мРНК, активність РНК-зв'язуючих протеїнів зумовлюють стабільність зрілих форм мікроРНК (рис. 1).

Екзорибонуклеаза XRN1 розщеплює різні цитоплазматично розташовані РНК, включаючи нкРНК і NMD-субстрати [19], в тому числі імпортовані мікроРНК [37].

Екзорибонуклеаза XRN2, яка переважно локалізована в ядрі клітини, розпізнає одноланцюгові з монофосфатним 5'-кінцем РНК і розщеплює їх до монону-

**Таблиця 1. Екзорибонуклеази, що впливають на стабільність зрілих форм мікроРНК [36]**

Нуклеаза	МікроРНК	Об'єкт
XRN2	let-7c	<i>C. elegans</i>
XRN1	miR-382	HEK293 клітини людини
	miR-277	<i>D. melanogaster</i> , <i>Drosophila</i> (S2 клітини)
Комплекс XRN1 — DCS1	let-7, miR-57, miR-59, miR-235, miR-241	<i>C. elegans</i>
Dis3 (екзосома)	miR-252	<i>D. melanogaster</i>
Rrp41 (екзосома)	miR-382	HEK293 клітини людини
PNPase	miR-211	HO-1 клітини людини
Eri1	Різні мікроРНК	Натуральні кілери та CD4+ Т-клітини людини

**Таблиця 2. Основні молекулярні функції та субстрати представників родини 5'-3'-екзорибонуклеаз XRN [25]**

	Функції	Субстрат	Система
XRN1	Деградація мРНК	Декепінгова мРНК	Sc; At (XRN4 <sup>c</sup> ); Hs
	Деградація мРНК	3'-проміжний етап ендонуклеолітичної деградації	Sc; At (XRN4 <sup>c</sup> ); Dm; Hs
	Деградація мРНК	Сплайсинг-дефектні інтронні петлі	Sc
	Деградація нкРНК	Довгі нкРНК	Sc
XRN2	Деградація пре-мРНК	3'-фрагмент котранскрипційно розщепленої пре-мРНК, що зароджується	Sc; Hs; At
	Процесинг пре-рРНК	5'-кінець 5.8S і прекурсор рРНК 25S	Sc; At (XRN2)
	Процесинг нкРНК	Вирізани петлі попередників мікроРНК	At
	Деградація нкРНК	РНК, що містить теломерні повтори (telomeric repeat-containing RNA — TERRA)	Sc
XRN1 і XRN2	Формування нкРНК	Малі РНК, що асоційовані з сайтами старту транскрипції (Transcription Start Site-associated — TSSa)	Hs
	Деградація нкРНК	Зрілі мікроРНК	Ce; Hs (XRN1)
	Деградація нкРНК	Гіпомодифіковані зрілі тРНК	Sc
	Деградація пре-мРНК	Некепірована аберантна пре-мРНК	Sc; Hs (XRN2)
	Деградація пре-мРНК	Несплайсована пре-мРНК, що зароджується	Sc; Hs (XRN2)
	Процесинг нкРНК	МякРНК	Sc

клеотидів. Екзорибонуклеаза XRN2 відіграє основну роль у зупинці транскрипції, обумовленої РНКП II. Пригнічення активності даної транскрипції запобігає утворенню патогенних довгих аберантних мРНК. Також XRN2 викликає деградацію поліаденілірованої пре-мРНК, що зароджується [23, 28].

Встановлено, що деградація зрілих мікроРНК (miR let-7) нематою *Caenorhabditis elegans* обумовлена активністю 5'-3'-екзорибонуклеази XRN2. Виснаження екзорибонуклеази XRN2 супроводжується збільшенням представництва зрілих форм miR let-7. Також екзорибонуклеаза XRN2 сприяє вивільненню мікроРНК із комплексу miRISC, механізм якого, однак, до сьогодні залишається невідомим [5]. Екзорибонуклеаза XRN2 відіграє вирішальну роль у термінації транскрипції під час вірусної інфекції. Так, Cecilia D. Sedano, Peter Sarnow [30] встановили, що виснаження XRN2 призводить до акумуляції РНК вірусу гепатиту С (hepatitis C virus — HCV), тоді як надлишкова експресія XRN2 супроводжується зниженням кількості копій вірусної РНК. Виснаження XRN2 не змінює швидкості трансляції або реплікації РНК HCV, але впливає на стійкість вірусної РНК. Таким чином, екзорибонуклеаза XRN2 проявляє цитоплазматичну противірусну активність щодо HCV.

Деякі мікроРНК перешкоджають проявам екзорибонуклеазної активності ферментів XRN1 і XRN2. Відомо, що мікроРНК miR-122 захищає РНК HCV від деградації екзорибонуклеазами XRN1 і XRN2. Вміст РНК HCV і вірусних протеїнів різко знижується після секвестрування miR-122 антисмысловими олігонуклеотидами miR-122. Показано, що miR-122 утворює оліго-

мерний комплекс з 5'-кінцевими послідовностями РНК HCV, який захищає вірусний геном від нуклеолітичної деградації або сенсорів імунної відповіді (рис. 2) [22, 31].

### 3'-5'-екзорибонуклеази РНК-деградуюча екзосома

РНК-деградуюча екзосома є убиквітарним комплексом і 3'-5'-ендо- та екзорибонуклеаз еукаріотів, що взаємодіє з декількома кофакторами процесингу і здійснює деградацію практично всіх класів цитоплазматичних РНК. РНК-деградуюча екзосома бере участь у різних шляхах процесингу ядерних РНК, в тому числі мРНК, мяРНК, тРНК і 5,8S рРНК, а також деградує побічні продукти обробки РНК, такі як 5'-ETS (5' External Transcribed Sequence). Екзосома контролює якість РНК, деградуючи аберантні молекули РНК (рРНК, тРНК, мяРНК, мякРНК) в ядрі і в цитоплазмі клітини [2, 9, 17, 24]. Ідентифіковано три основні класи ферментів РНК-деградуючих екзосом, що здійснюють деградацію 3'→5' молекул РНК в бактеріях, археях та еукаріотах; до них належать: 1) ферменти, що каталізують процесивний гідролітичний розпад РНК (бактеріальна РНКаза II і РНКаза R, і еукаріотична Rrp44); 2) ферменти, що каталізують дистрибутивний гідролітичний розпад РНК (бактеріальна РНКаза D і еукаріотична Rrp6); 3) ферменти з екзорибонуклеазною процесивною фосфоролітичною активністю (бактеріальна і мітохондріальна PNase й архейна екзосома) [16].

Консервативне ядро РНК-деградуючої екзосоми складається з каталітично інертного 9-субодиничного кільця і 3'-5'-рибонуклеази Dis3/Rrp44. 9-субодиничний комплекс (Eco9) утворений шістьма РН-

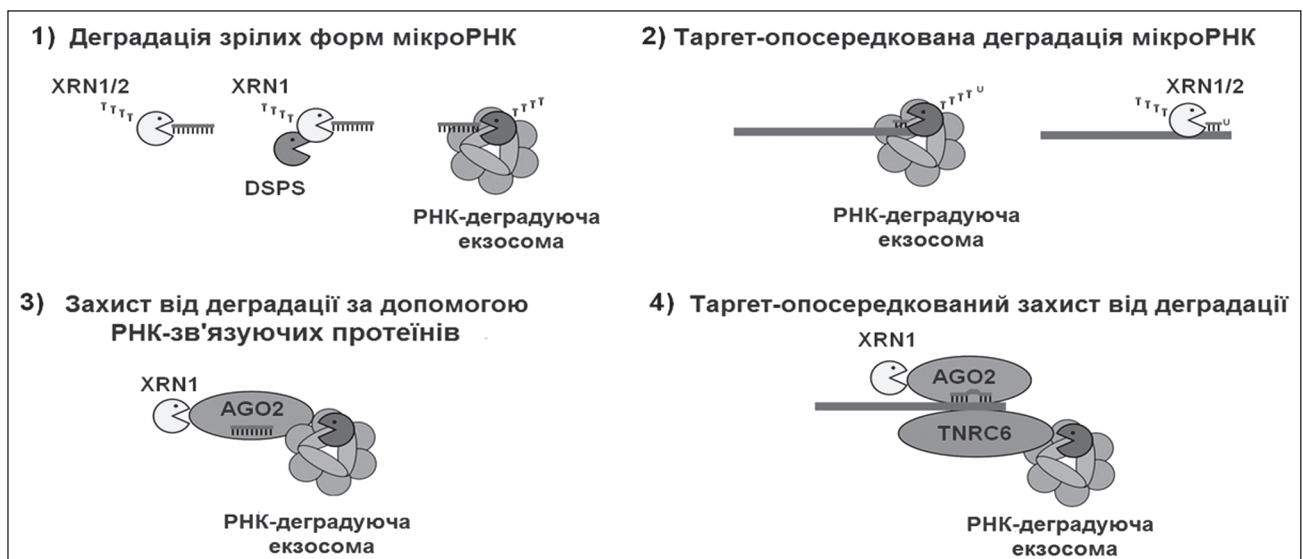


Рисунок 1. Вплив XRN екзорибонуклеаз на стабільність зрілих форм мікроРНК [36]

Примітки: 1) зрілі мікроРНК можуть бути деградовані такими екзорибонуклеазами, як XRN1/2, і представниками екзосом; 2) висока комплементарність між мікроРНК і її мРНК-мішенню може призвести до дестабілізації молекули зрілої мікроРНК. Даний механізм деградації мікроРНК отримав назву «таргет-опосередкована дестабілізація мікроРНК» (target-mediated miRNA destabilization — TMMDD). Механізми, за допомогою яких висококомплементарні зрілі мікроРНК стають доступними для деградації, залишаються невідомими; 3) низька комплементарність асоціації мікроРНК-мРНК призводить до стабілізації зрілих мікроРНК за рахунок рекрутингу РНК-зв'язуючих протеїнів; 4) РНК-зв'язуючі протеїни, такі як AGO2, TNRC6 і транслін, що беруть участь у рекогніції мішені, захищають мікроРНК від екзорибонуклеолітичного розпаду.

подібними РНКазами (Rrp41, Rrp42, Rrp43, Rrp45, Rrp46 і Mtr3) і трьома РНК, що зв'язуються протеїнами (Rrp4, Rrp40 і Csl4). Комплекс Eхо9 є бочкоподібною структурою, що за архітектурою нагадує бактеріальні полінуклеотидні фосфорілази (bacterial polynucleotide phosphorylases — PNPases) й архейні екзосоми. Усередині комплексу Eхо9 проходить центральний канал з трьома каталітичними центрами, який приймає молекулу РНК (рис. 3) [8, 10–12, 16].

РНК-деградуєча екзосома існує в трьох основних формах: у формі цитоплазматичного комплексу, який включає дев'ять субодиниць ядер і Rrp44 (Eхо1044) і має здатність деградувати цитоплазматичну РНК; в формі ядерного комплексу, утвореного Eхо9, Rrp44 і Rrp6 (Eхо1144/6), що має здатність деградувати ядерну РНК; і в формі ядерцевої екзосоми, що містить Eхо9 і Rrp6. Кожен із цих екзосомних комплексів взаємодіє з численними процесинговими кофакторами або різними РНК-нуклеазами (рис. 4) [16, 17, 20].

Каталітична активність РНК-деградуєчої екзосоми залежить від асоціації Eхо9 з гідролітичними рибонуклеазами Rrp6 і Rrp44/Dis3 або з паралогією Dis3L у цитоплазмі клітин людини [32].

Рибонуклеаза Dis3 (defective in sister chromatid disjoining 3), що ідентифікована у *Drosophila*, є каталітичним компонентом РНК-деградуєчої екзосоми, яка бере участь у деградації невеликої популяції мікроРНК. Зокрема, нокаут гена Dis3 супроводжується збільшенням концентрації зрілих форм miR-252-5p [36], а нокаут екзосомної субодиниці Rrp41 у клітинах людської лінії HEK293 викликає стабілізацію miR-382 [1].

### Полінуклеотидфосфорілаза (деградосома)

Полінуклеотидфосфорілаза (polynucleotide phosphorylase — PNPase) є еволюційно консервативною фосфоролітичною 3'-5'-екзорибонуклеазою, яка присутня практично в усіх живих організмах, виключаючи архей, трипаносоми і гриби [29]. Даний фермент може функціонувати як екзорибонуклеаза (при високому рівні поляризації), каталізуючи 3'-5'-фосфоролізис, і як полімераза (при низькому рівні поляризації), забезпечуючи поліаденілювання хвоста молекули РНК. Людський гомолог PNPase (hPNPaseold-35) був уперше ідентифікований у термінально диференційованих людських клітинах меланоми і прогероїдних фібробластах.

У цитоплазмі клітини полінуклеотидфосфорілаза існує і як самостійна молекула, і як компонент мультипротеїнового комплексу. Зокрема, в бактеріях PNPase асоційована з ендонуклеазою РНКазою E, гемазазою DEAD-бокс RhlB і енолазою, гліколітичним ферментом. Даний комплекс містить приблизно 20 % від усієї кількості PNP і отримав назву «деградосома»; його архітектура нагадує РНК-деградуєчі екзосоми. Сьогодні у людини ідентифіковані аналогі більшості компонентів бактеріальних деградосом [33].

Аналіз профілю експресії гена hPNPaseold-35 показав, що він є переважно IFN-індуцибельним геном і відіграє ключову роль в IFN-індукованій зупинці росту клітин меланоми людини, здійснюючи деградацію мРНК с-Мус. Крім деградації мРНК с-Мус, hPNPaseold-35 бере участь у регуляції стабільності декількох невеликих нкРНК. Продемонстровано, що hPNPaseold-35 може специфічно зв'язувати та деградувати деякі зрілі мікроРНК (miR-221, miR-222 і miR-106b) і при цьому залишатися інтактною

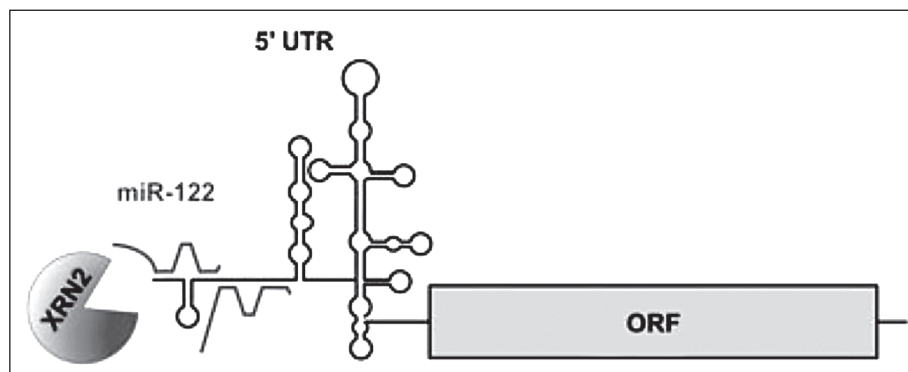


Рисунок 2. Взаємодія HCV, miR-122 та XRN2

Примітки: дві молекули miR-122 зв'язуються з 5'UTR регіоном РНК HCV, перешкоджають XRN2-опосередкованій 5'-3'-деградації; ORF (open reading frame) — відкрита рамка зчитування.

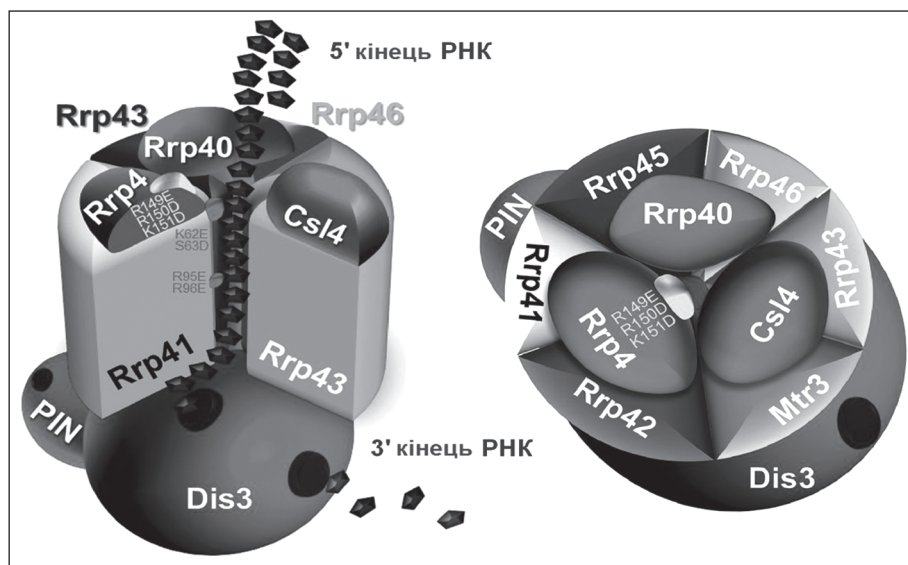


Рисунок 3. Архітектура РНК-деградуєчої екзосоми [9]

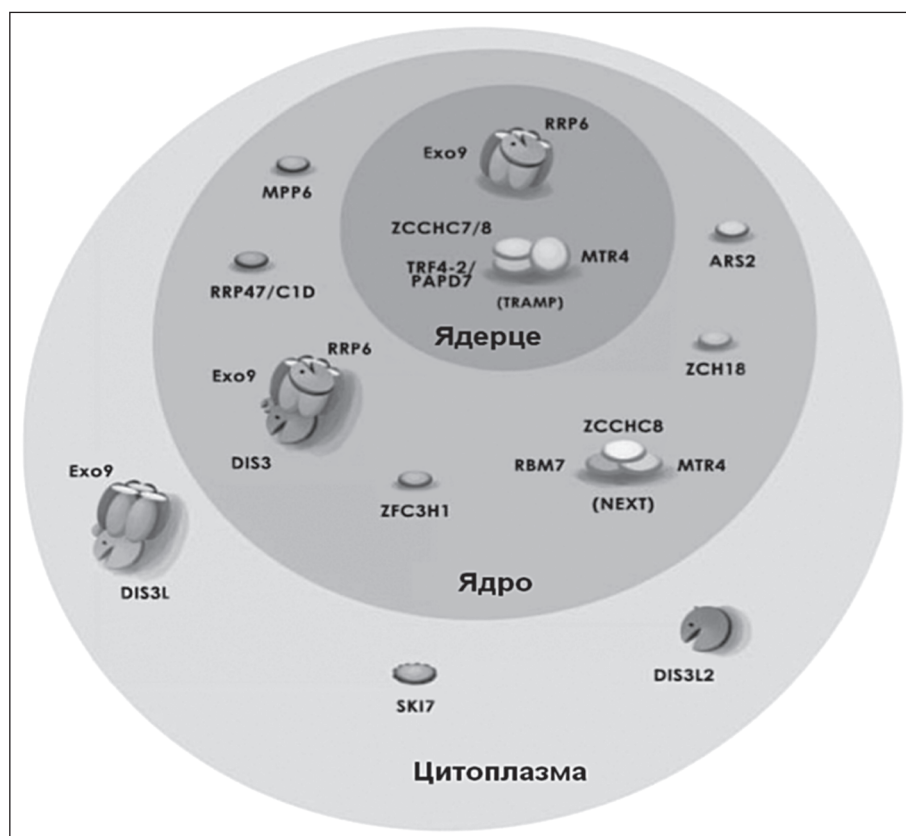


Рисунок 4. Форми РНК-деградуєчих екзосом людини [16]

до молекул інших мікроРНК (miR-184 і miR-let7a) [7, 26, 33].

### Екзорибонуклеаза 1

Екзорибонуклеаза 1 (exoribonuclease 1 — ERI1), також відома як Thex1, є еволюційно консервативною 3'-5'-екзорибонуклеазою родини DEDDh, що бере участь у кінцевому процесингу 5.8S рРНК, реплікаційно-залежних гістонових мРНК, міРНК і мікроРНК. У мишей Eri1 деградує глобальний спектр мікроРНК [35].

Як і інші екзонуклеази родини DEDD, молекула екзорибонуклеази Eri1 характеризується наявністю консервативного каталітичного ядра, що складається з чотирьох кислих амінокислотних залишків — DEDD, які взаємодіють з іонами  $Mg^{2+}$ . Гістидиновий залишок каталітичного центру, взаємодіючи з  $Mg^{2+}$ , сприяє перетворенню води в нуклеофіль, що розщеплює термінальні олігорибонуклеотидні фосфодієфірні зв'язки [6]. Каталітична кишеня молекули Eri1 вміщує тільки один-два нуклеотиди, у зв'язку з чим дцРНК є малодоступним субстратом для Eri1, тоді як 3'-кінець односторонніх малих РНК (мікроРНК, міРНК) ефективно розщеплюється екзорибонуклеазою Eri1 [35]. Molly F. Thomas і співавтори [34] продемонстрували, що миші з дефіцитом екзорибонуклеази Eri1 характеризуються порушенням матурації НК-клітин. Нокаутні Eri1-/- НК-клітини відрізняються відсутністю експресії рецепторів Lu49 під час перебування в кістковому мозку і селективним зниженням експресії рецепторів Lu49D і Lu49H після вивільнення в периферичному руслі крові.

Згідно з даними авторів, основними мішенями екзорибонуклеази Eri1 мишей є мікроРНК НК- і Т-клітин. У нокаутних Eri1-/- клітинах спостерігається глобальне збільшення кількості мікроРНК. Ектопічна експресія протеїну Eri1 переважно сприяє зниженню рівня концентрації мікроРНК у зрілих нокаутних Eri1-/-Т-клітинах, а дефіцит Eri1, індукований під час цитомегаловірусної інфекції мишей, супроводжується порушенням матурації  $Lu49H^+$  НК-клітин і зниженням активності вірус-специфічної клітинної відповіді. Таким чином, екзорибонуклеаза Eri1 регулює гомеостаз мікроРНК у лімфоцитах і бере участь у розвитку НК-клітин і противірусній відповіді.

### Висновки

Таким чином, одним із механізмів регуляції вмісту мікроРНК є найважливіший процес метаболізму РНК, притаманний організмам всіх царств життя, а саме деградація

мікроРНК. Ключову роль у деградації мікроРНК відіграють представники родини 5'-3'-екзорибонуклеаз XRN. Деградація практично всіх класів цитоплазматичних РНК здійснюється РНК-деградуєчою екзосоною, що контролює якість РНК, деградуєчи аберантні молекули РНК (рРНК, тРНК, мяРНК, мякРНК) в ядрі та цитоплазмі клітини.

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

### References

1. Bail S, Swerdel M, Liu H, et al. Differential regulation of microRNA stability. *RNA*. 2010 May;16(5):1032-9. doi:10.1261/rna.1851510.
2. Black JJ, Johnson AW. Genetics animates structure: leveraging genetic interactions to study the dynamics of ribosome biogenesis. *Curr Genet*. 2021 Apr 12. doi:10.1007/s00294-021-01187-y.
3. 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.
4. Chang JH, Xiang S, Tong L. 5'-3' exoribonucleases. In: Nicholson AW, editor. *Ribonucleases*. Vol 26. Heidelberg: Springer; 2011. 167-192 pp.
5. Chatterjee S, Grosshans H. Active turnover modulates mature microRNA activity in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 2009 Sep 24;461(7263):546-9. doi:10.1038/nature08349.
6. Cheng Y, Patel DJ. Crystallographic structure of the nuclease domain of 3'Exo, a DEDDh family member, bound to rAMP. *J Mol Biol*. 2004 Oct 15;343(2):305-12. doi: 10.1016/j.jmb.2004.08.055.

7. Das SK, Sokhi UK, Bhutia SK, et al. Human polynucleotide phosphorylase selectively and preferentially degrades microRNA-221 in human melanoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jun 29;107(26):11948-53. doi:10.1073/pnas.0914143107.
8. Delan-Forino C, Schneider C, Tollervey D. Transcriptome-wide analysis of alternative routes for RNA substrates into the exosome complex. *PLoS Genet*. 2017 Mar 29;13(3):e1006699. doi:10.1371/journal.pgen.1006699.
9. Drazkowska K, Tomecki R, Stodus K, Kowalska K, Czarnocki-Cieciura M, Dziembowski A. The RNA exosome complex central channel controls both exonuclease and endonuclease Dis3 activities in vivo and in vitro. *Nucleic Acids Res*. 2013 Apr 1;41(6):3845-58. doi:10.1093/nar/gkt060.
10. Evguenieva-Hackenberg E, Hou L, Glaeser S, Klug G. Structure and function of the archaeal exosome. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2014 Sep-Oct;5(5):623-35. doi:10.1002/wrna.1234.
11. Evguenieva-Hackenberg E. The Archaeal Exosome. In: Jensen TH, editor. *RNA Exosome. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 702. New York, NY: Springer; 2010. 29-38 pp. doi:10.1007/978-1-4419-7841-7\_3.
12. Frazier MN, Pillon MC, Kocaman S, Gordon J, Stanley RE. Structural overview of macromolecular machines involved in ribosome biogenesis. *Curr Opin Struct Biol*. 2021 Apr;67:51-60. doi:10.1016/j.sbi.2020.09.003.
13. Frederick MI, 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.
14. Grosshans H, Chatterjee S. MicroRNAs and the regulated degradation of mature animal miRNAs. *Adv Exp Med Biol*. 2010;700:140-55.
15. Jiang H, Bai L, Ji L, et al. Degradation of MicroRNA miR-466d-3p by Japanese Encephalitis Virus NS3 Facilitates Viral Replication and Interleukin-18 Expression. *J Virol*. 2020 Jul 16;94(15):e00294-20. doi:10.1128/JVI.00294-20.
16. Januszyn K, Lima CD. The eukaryotic RNA exosome. *Curr Opin Struct Biol*. 2014 Feb;24:132-40. doi:10.1016/j.sbi.2014.01.011.
17. Kilchert C. RNA Exosomes and Their Cofactors. *Methods Mol Biol*. 2020;2062:215-235. doi:10.1007/978-1-4939-9822-7\_11.
18. 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.
19. Łabno A, Tomecki R, Dziembowski A. Cytoplasmic RNA decay pathways - Enzymes and mechanisms. *Biochim Biophys Acta*. 2016 Dec;1863(12):3125-3147. doi:10.1016/j.bbamcr.2016.09.023.
20. Lau B, Cheng J, Flemming D, et al. Structure of the Maturing 90S Pre-ribosome in Association with the RNA Exosome. *Mol Cell*. 2021 Jan 21;81(2):293-303.e4. doi:10.1016/j.molcel.2020.11.009.
21. Liu X, Haniff HS, Childs-Disney JL, et al. Targeted Degradation of the Oncogenic MicroRNA 17-92 Cluster by Structure-Targeting Ligands. *J Am Chem Soc*. 2020 Apr 15;142(15):6970-6982. doi:10.1021/jacs.9b13159.
22. Machlin ES, Sarnow P, Sagan SM. Masking the 5' terminal nucleotides of the hepatitis C virus genome by an unconventional microRNA-target RNA complex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Feb 22;108(8):3193-8. doi:10.1073/pnas.1012464108.
23. Miki TS, Großhans H. The multifunctional RNase XRN2. *Biochem Soc Trans*. 2013 Aug;41(4):825-30. doi:10.1042/BST20130001.
24. Morton DJ, Kuiper EG, Jones SK, Leung SW, Corbett AH, Fasken MB. The RNA exosome and RNA exosome-linked disease. *RNA*. 2018 Feb;24(2):127-142. doi:10.1261/rna.064626.117.
25. Nagarajan VK, Jones CI, Newbury SF, Green PJ. XRN 5' 3' exoribonucleases: structure, mechanisms and functions. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Jun-Jul;1829(6-7):590-603. doi:10.1016/j.bbagr.2013.03.005.
26. Nejad C, Pillman KA, Siddle KJ, et al. miR-222 isoforms are differentially regulated by type-I interferon. *RNA*. 2018 Mar;24(3):332-341. doi:10.1261/rna.064550.117.
27. Porrua O, Libri D. RNA quality control in the nucleus: the Angels' share of RNA. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Jun-Jul;1829(6-7):604-11. doi:10.1016/j.bbagr.2013.02.012.
28. Proudfoot NJ. Ending the message: poly(A) signals then and now. *Genes Dev*. 2011 Sep 1;25(17):1770-82. doi:10.1101/gad.17268411.
29. Sarkar D, Fisher PB. Polynucleotide phosphorylase: an evolutionary conserved gene with an expanding repertoire of functions. *Pharmacol Ther*. 2006 Oct;112(1):243-63. doi:10.1016/j.pharmthera.2006.04.003.
30. Sedano CD, Sarnow P. Hepatitis C virus subverts liver-specific miR-122 to protect the viral genome from exoribonuclease Xrn2. *Cell Host Microbe*. 2014 Aug 13;16(2):257-264. doi:10.1016/j.chom.2014.07.006.
31. Sedano CD, Sarnow P. Interaction of host cell microRNAs with the HCV RNA genome during infection of liver cells. *Semin Liver Dis*. 2015 Feb;35(1):75-80. doi:10.1055/s-0034-1397351.
32. Sikorska N, Zuber H, Gobert A, Lange H, Gagliardi D. RNA degradation by the plant RNA exosome involves both phospholytic and hydrolytic activities. *Nat Commun*. 2017 Dec 18;8(1):2162. doi:10.1038/s41467-017-02066-2.
33. Sokhi UK, Bacolod MD, Dasgupta S, et al. Identification of genes potentially regulated by human polynucleotide phosphorylase (hPNPase old-35) using melanoma as a model. *PLoS One*. 2013 Oct 15;8(10):e76284. doi:10.1371/journal.pone.0076284.
34. Thomas MF, Abdul-Wajid S, Panduro M, et al. Eri1 regulates microRNA homeostasis and mouse lymphocyte development and antiviral function. *Blood*. 2012 Jul 5;120(1):130-42. doi:10.1182/blood-2011-11-394072.
35. Thomas MF, L'Etoile ND, Ansel KM. Eri1: a conserved enzyme at the crossroads of multiple RNA-processing pathways. *Trends Genet*. 2014 Jul;30(7):298-307. doi:10.1016/j.tig.2014.05.003.
36. Towler BP, Jones CI, Viegas SC, et al. The 3'-5' exoribonuclease 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.
37. Zangari J, Ilie M, Rouaud F, et al. Rapid decay of engulfed extracellular miRNA by XRN1 exonuclease promotes transient epithelial-mesenchymal transition. *Nucleic Acids Res*. 2017 Apr 20;45(7):4131-4141. doi:10.1093/nar/gkw1284.
38. 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 12.06.2021

Рецензовано/Revised 28.06.2021

Прийнято до друку/Accepted 11.07.2021 ■

**Information about authors**

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

### Regulation of miRNA content. Part 2. Degradation of miRNAs

**Abstract.** The scientific review presents the process of regulation of microRNA content — microRNA degradation. 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 presents the characteristics of the most important process of RNA metabolism — degradation of 3'→5' RNA. Degradation of microRNA is inherent in organisms of all kingdoms of life and is involved in the regulation of RNA representation, elimination of dysfunctional or incorrectly constructed RNA molecules and processing of RNA precursors. Exoribonucleases that affect the stability of mature forms of miRNA are presented. It is emphasized that XRN exoribonucleases degrade various RNA substrates during total RNA degradation and are involved in specific processes such as nonsense-mediated degradation, gene silencing, rRNA maturation, and transcription termination. It is shown that exoribonuclease XRN2 plays a crucial role in the termination of transcription during viral infection, namely it has cytoplasmic antiviral activity against hepatitis C virus. The role of RNA-de-

grading exosome in microRNA degradation is presented. RNA-degrading exosome is a ubiquitous complex and 3'-5'-endo- and exoribonucleases of eukaryotes, which interacts with several processing cofactors and degrades almost all classes of cytoplasmic RNA. The article reflects the function of evolutionarily conserved phosphorolytic 3'-5'-exoribonuclease — polynucleotide phosphorylase. The role of exoribonuclease 1, which is an evolutionarily conserved 3'-5'-exoribonuclease of the DEDDh family, is involved in the final processing of 5.8S rRNA, replication-dependent histone mRNA, siRNA, and miRNA. Eri1 exoribonuclease has been shown to regulate global microRNA homeostasis in lymphocytes and to participate in NK cell development and antiviral response. Thus, one of the mechanisms of regulation of miRNA content is the most important process of RNA metabolism, which is inherent in organisms of all kingdoms of life, namely the degradation of miRNAs.

**Keywords:** microRNA; microRNA degradation; exoribonucleases; RNA-degrading exosome; polynucleotide phosphorylase; review