



Регуляція вмісту мікроРНК. Частина 3. Циркадні механізми. Однонуклеотидні поліморфізми генів мікроРНК

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2021;16(6):447-453. doi: 10.22141/2224-0551.16.6.2021.241726

Резюме. В науковому огляді наведений процес регуляції вмісту мікроРНК — асоціація активності експресії мікроРНК із циркадними ритмами функціонування організму та залежність від наявності однонуклеотидних поліморфізмів генів. Для написання статті виконувалася 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 молекулярної архітектури циркадних годинників ссавців, що обумовлені дією зміни дня і ночі, світла і темряви. Зазначено, що порушення циркадних ритмів організму асоційоване з розвитком ожиріння, цукрового діабету, депресії, серцево-судинної патології та пухлин. Також відомо, що порушення циркадного ритму активності функцій печінки призводить до розвитку метаболічних розладів і, зокрема, до виникнення неалкогольної жирової хвороби печінки, діабету й ожиріння. Зазначено, що мікроРНК є факторами, що визначають функціонування механізмів циркадного ритму, а експресія деяких з них високозалежна від часу доби. У статті відображено, що на сьогодні ідентифіковано більш ніж 240 однонуклеотидних поліморфізмів генів і рідкісних мутацій в *pri-*, *pre-* і *zri-*ліх мікроРНК-послідовностях. Відомо, що однонуклеотидні поліморфізми генів першої групи (*pri-* і *pre-*мікроРНК) перешкоджають звичайному процесу матурації мікроРНК. Однонуклеотидні поліморфізми генів другої групи (*seed-*ділянки) призводять до порушення взаємодії мікроРНК з мРНК-мішенями. Встановлена асоціація між генетичними поліморфізмами мікроРНК та різними захворюваннями людини, в тому числі з хворобами гепатобіліарної системи. Таким чином, активність експресії мікроРНК визначає функціонування механізмів циркадного ритму організму ссавців, а експресія деяких з них високозалежна від часу доби. Звичайному процесу матурації мікроРНК перешкоджають однонуклеотидні поліморфізми генів першої групи (*pri-* і *pre-*мікроРНК). До порушення взаємодії мікроРНК з мРНК-мішенями призводять однонуклеотидні поліморфізми генів другої групи. Порушення циркадних ритмів і генетичні поліморфізми мікроРНК асоційовані з розвитком різних патологічних станів та захворювань людини, в тому числі захворювань гепатобіліарної системи.

Ключові слова: мікроРНК; циркадні механізми; однонуклеотидні поліморфізми генів мікроРНК; огляд

Вступ

Активність експресії мікроРНК асоційована з циркадними ритмами функціонування організму і залежить від наявності однонуклеотидних поліморфізмів (single nucleotide polymorphisms — SNP) [4, 39].

Циркадні механізми

Циркадний ритм організму ссавців визначений дією зміни дня і ночі, світла і темряви. Основним

морфологічним субстратом, що синхронізує функціональну активність всіх органів і систем з часом доби, є супрахізматичне ядро гіпоталамуса, що сприймає сигнали, викликані фоторецепцією сітківки ока. Порушення супрахізматичного ядра гіпоталамуса призводить до активації факторів транскрипції CLOCK (clock circadian regulator), ARNTL1 (aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator like), які, утворюючи комплекс, зв'язуються зі специфічними елементами ДНК E-boxes

© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, 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: Olexsandr 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.

(5'-CACGTG-3') і E'-boxes (5'-CACGTT-3') промоторів генів-мішеней: тактових циркадних регуляторів (period circadian regulator — PER) 1 і 2 та криптохромних циркадних регуляторів (cryptochrome circadian regulator — CRY) 1 і 2, продукти яких пригнічують транскрипційну активність генів CLOCK, ARNTL1, формуючи мережу негативних зворотних зв'язків, що отримала назву «транскрипційно-поступальний контур зворотного зв'язку» (transcriptional-translational feedback loop — TTFL). Активність факторів транскрипції CLOCK і ARNTL1 супроводжується посиленням транскрипції й інших циркаднозалежних генів (рис. 1) [3, 6, 10, 12, 15, 33].

Порушення циркадних ритмів асоційоване з розвитком ожиріння, цукрового діабету, депресії, серцево-судинної патології та пухлин [8, 22]. Відомо, що основні клітинні функції гепатоцитів, процеси автофагії, обмін речовин у печінці, в тому числі ліпідний обмін та обмін жовчних кислот, регулюються циркадними годинниками, які, в свою чергу, пов'язані з функціонуванням мікробіому кишечника [8]. Порушення циркадного ритму активності функцій печінки призводить до розвитку метаболічних розладів і, зокрема, до виникнення неалкогольної жирової хвороби печінки, діабету та ожиріння [21, 28]. Встановлено, що у нока-

утних мишей Arntl^{-/-} спостерігаються гіперглікемія, гіпоінсулінемія, зниження вмісту жиру в організмі в поєднанні зі збільшенням концентрації циркулюючих тригліцеридів, вільних жирних кислот і холестерину. Підвищення рівня циркулюючих жирних кислот у нокаутних мишей Arntl^{-/-} супроводжується відкладенням надлишкового жиру в печінці і скелетних м'язах [30]. У мишей з мутантним геном Clock Δ19/Δ19 спостерігаються знижені рівні експресії та/або порушення фазових флуктуацій експресії генів, що залучені в передачу сигналів інсуліну (InsR, Irs2, Pi3K p85, Akt2), обміну глюкози (Glut2, Gck) і розвиток β-острівців (CyclinD1, Gsk3β, Hnf4α, Hnf1α, Pdx1, NeuroD1). Порушення активності гена Clock призводить до розвитку гіперфагії, ожиріння, гіперліпідемії, гіперглікемії, гіпоінсулінемії та стеатозу печінки [20]. Нокаут генів Cry1 і Cry2 у мишей супроводжується гіперглікемією та гіперкортикостеронемією [17]. Дослідження, проведені на людях, встановили асоціацію гіперглікемії з SNP rs11605924 гена CRY2 [27].

Протеїни REV-ERB і ROR, що функціонують як транскрипційні репресор і активатор відповідно, контролюють циркадну експресію численних генів-мішеней, що беруть участь у метаболізмі ліпідів. Так, встановлено, що нокаут гена Rev-erbα^{-/-} у мишей супроводжується високим рівнем ліпопротеїнів дуже низької щільності, що пов'язано зі збільшенням експресії гена ApoC-III у печінці. Водночас у мишей з мутантним геном Rora (Rora^{sg/sg}, миша staggerer) навіть при збільшеному обсязі їжі спостерігаються низький рівень жирових відкладень, зменшені в обсязі адипоцити як коричневої, так і білої жирової тканини, відносно низький рівень тригліцеридів і високий рівень резистентності до розвитку стеатозу печінки [31].

Останнім часом отримані незаперечні наукові докази, що свідчать про те, що мікроРНК є факторами, які визначають функціонування механізмів циркадного ритму, а експресія деяких із них високозалежна від часу доби (рис. 2) [1, 7, 35, 36, 40].

МікроРНК можуть безпосередньо регулювати активність експресії генів ядра циркадних годинників. МікроРНК, зокрема miR-152, miR-142-3p, miR-494, miR-165b і miR-135a, ідентифіковані як регуля-

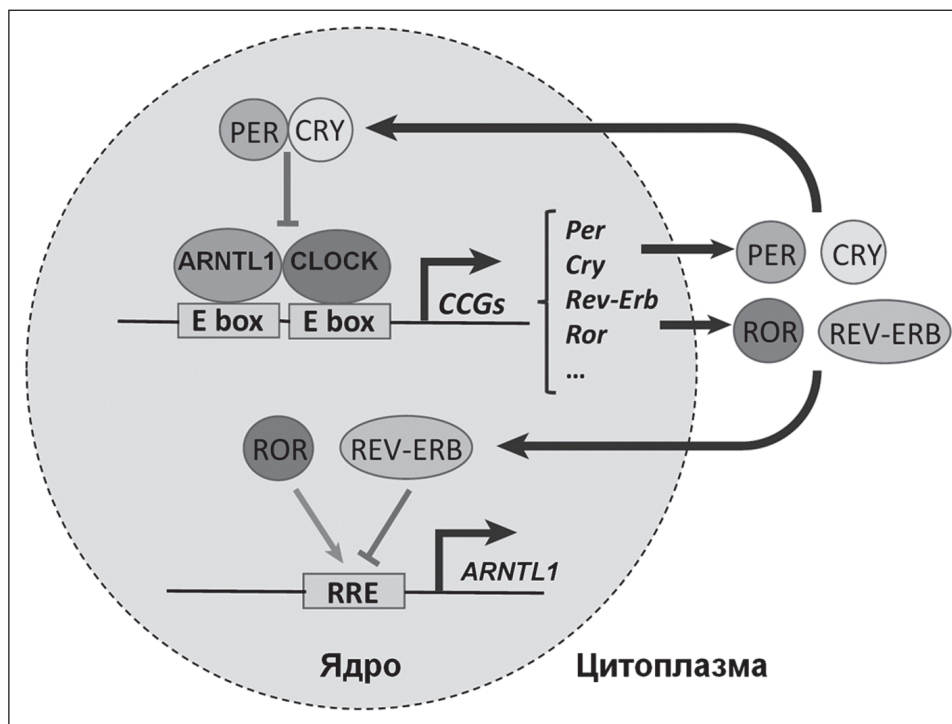


Рисунок 1. Молекулярна архітектура циркадних годинників ссавців [12]
 Примітка: молекулярні годинники ссавців містять позитивне плече (CLOCK і ARNTL1) і негативне плече (PER і CRY). Основні циркадні фактори транскрипції CLOCK і ARNTL1, зв'язуючись з промоторними мотивами E-box, індукують транскрипцію контрольованих часом генів (clock-controlled genes, CCG). У групі CCG вони активують основні регулятори циркадних генів PER і CRY. Протеїни PER і CRY, імпортуючись в ядро клітини, пригнічують активність транскрипції E-box-залежного комплексу CLOCK — ARNTL1. Гетеродимер CLOCK — BMAL1 також індукує транскрипцію генів REV-ERB і ROR, які регулюють експресію гена ARNTL1: ROR стимулює, а REV-ERB блокує транскрипцію ARNTL1, діючи через елементи ROR (RORE).

тори добової активності генів Arntl1, Clock, Per2, Rora і Rorb [29].

Згідно з даними Young-Ji Na та співавт. [23], циркадний характер експресії характерний для 85 (або 13 %) транскриптів із 640 мікроРНК, генерація яких була досліджена у тканині печінки. На думку Ngoc-Hien Du та співавт. [9], залежно від внеску в циркадні ритми експресії білок-кодуєчих генів можна виділити три групи мікроРНК печінки. Першу групу організують мікроРНК, які визначають циркадний ритм білок-кодуєчих генів. Вважають, що 30 % циркаднозалежних генів регулюються мікроРНК. Дана група генів містить сайти зв'язування для декількох мікроРНК, таких як miR-122, miR-22, miR-25/92, miR-29. Друга

група складається з мікроРНК, які впливають, але не визначають циркадний ритм циркаднозалежних генів (< 2 % всіх циркаднозалежних мРНК). І третя група представлена мікроРНК, які не впливають на ритми експресії мРНК. Також Naifang Wang та співавт. [34] встановили, що ритм флуктуацій рівня експресії 57 гепатоасоційованих мікроРНК залежить від часу доби. Експресія більшості даних транскриптів регулюється циркадними факторами транскрипції, зокрема CLOCK, ARNTL1 і REV-ERB α/β . МікроРНК, ритм експресії яких має циркадний характер, беруть участь у регуляції експресії численних білок-кодуєчих генів.

Транскрипція локусу найбільш представленої мікроРНК у гепатоцитах — miR-122 — знаходиться під контролем транскрипційного репресора REV-ERB α . Добові максимальний і мінімальний рівні концентрації попередників miR-122 — pri- і pre-мікроРНК — відрізняються один від одного практично в 10 разів, але в мишей з нокаутним геном Rev-erb α їх концентрація в печінці підтримується на однаковому рівні протягом усієї доби. Незважаючи на те, що через високу стабільність молекул зрілих miR-122 їх вміст не залежить від циркадного рівня, вони беруть активну участь у циркадному контролі над експресією численних транскриптів печінки. Зокрема, miR-122 регулюють активність експресії мРНК рецепторів β і δ , що активують проліферацію пероксисом (peroxisome proliferator activated receptor — PPAR β), і протеїну SMARCD1 (SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily d, member 1) [11].

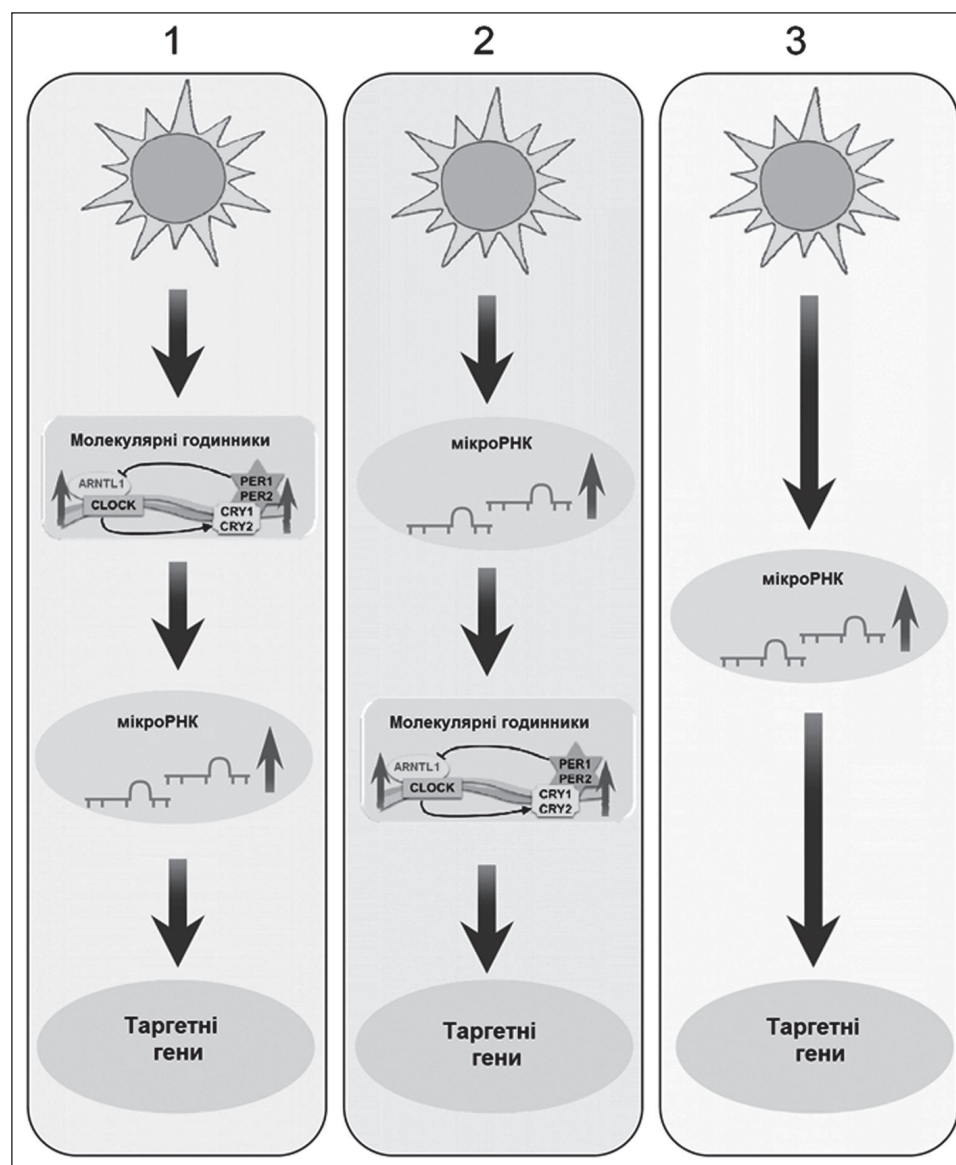


Рисунок 2. Взаємний зв'язок мікроРНК і молекулярних циркадних годинників [24]

Примітки: 1) зовнішні сигнали, такі як світло, впливаючи на роботу молекулярних циркадних годинників, регулюють генерацію контрольованих часом мікроРНК; 2) зовнішні сигнали опосередковано контролюють експресію мікроРНК, які визначають експресію генів молекулярних годинників; 3) зовнішні сигнали регулюють мікроРНК і їх цільові РНК-мішені без участі молекулярних циркадних годинників.

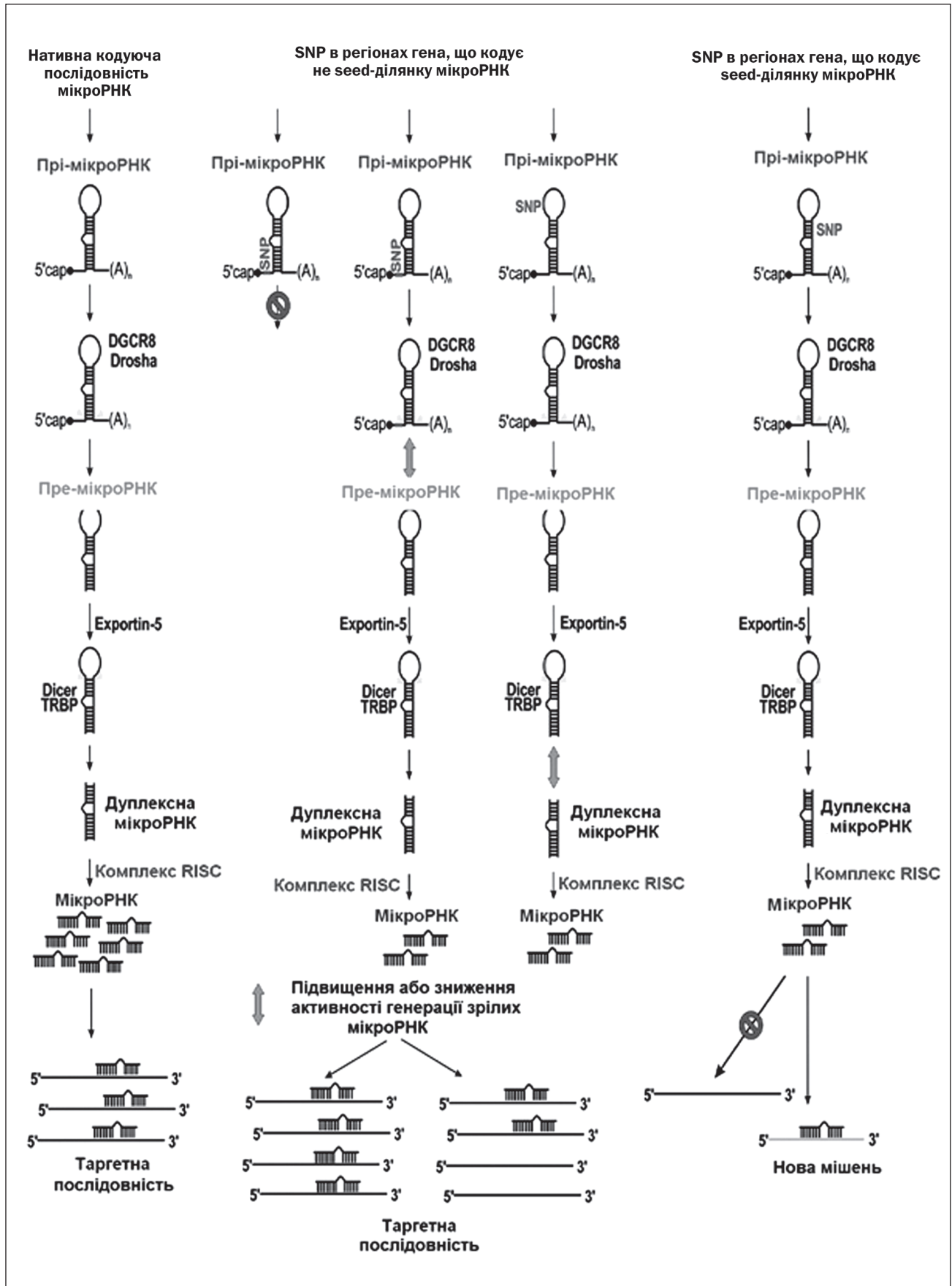


Рисунок 3. Механізми, за допомогою яких SNP різної локалізації змінюють біосинтез, процесинг мікроРНК [16]

торів γ , що активують проліферацію пероксисом (PPAR γ coactivator 1 beta — PPARGC1B), естроген-пов'язаних рецепторів γ (estrogen related receptor γ — ESRRG) і α -субодиниці GA-пов'язаного фактора транскрипції (binding protein transcription factor subunit alpha — GABPA), які беруть участь в обміні ліпідів і глюкози [34].

Однуклеотидні поліморфізми генів мікроРНК

На активність генерації мікроРНК впливають однуклеотидні поліморфізми (single nucleotide polymorphisms — SNP) генів [16]. Однуклеотидні поліморфізми становлять 90 % від усієї сукупності поліморфізмів ДНК, і частота їх утворення становить 1 : 1000–2000 нуклеотидних основ [26, 32]. На сьогодні ідентифіковано більш ніж 240 SNP і рідкісних мутацій в *pri*-, *pre*- і зрілих мікроРНК-последовностях. Залежно від розташування заміненого нуклеотиду в нуклеотидній последовності молекули мікроРНК виділяють два види SNP: SNP, які розташовані в регіонах молекули мікроРНК, що не беруть участь у взаємодії з мРНК, і SNP, які розташовані в регіонах молекули мікроРНК — *seed*-ділянки, що беруть участь у взаємодії з мРНК (рис. 3) [16].

SNP першої групи (SNP *pri*- і *pre*-мікроРНК) перешкоджають звичайному процесу матурації мікроРНК. Компрометуючи вторинну структуру мікроРНК, дані SNP викликають зменшення кількості зрілих копій мікроРНК за рахунок пригнічення процесингу *pri*-мікроРНК в *pre*-мікроРНК або пригнічення ефективності обробки *pre*-мікроРНК у дуплексні мікроРНК або зрілі форми мікроРНК. SNP другої групи (SNP *seed*-ділянки) призводять до порушення взаємодії мікроРНК з мРНК-мішенями [16].

Цікавим є те, що щільність SNP значно вища у фланкуючих регіонах, що кодують мікроРНК, порівняно з самим геном мікроРНК, а зріла форма мікроРНК характеризується більш низькою щільністю SNP, ніж *pre*-мікроРНК. Найнижча щільність SNP відзначається в регіоні гена мікроРНК, що кодує последовність *seed*-ділянки [5].

Генетичні поліморфізми мікроРНК асоційовані з різними захворюваннями людини, в тому числі з хворобами гепатобілярної системи.

Деякі з SNP мікроРНК асоційовані з розвитком ГЦК. На підставі метааналізу встановлено, що два SNP генів, що кодують мікроРНК: miR-146a G>C (rs2910164), miR-196a-2 C>T (rs11614913), пов'язані з розвитком ГЦК [25, 37]. Згідно з даними дослідження, проведеного Jia-Yun Yu та співавт. [38], поліморфізм — rs2910164 miR-146a, rs11614913 miR-196a2 і rs11614913 miR-196a2 — асоціюється з розвитком ГЦК.

Поліморфізм G>C rs2910164 розташований в ділянці стебла на протилежному боці напрямної последовності молекули miR-146a. Ген алелі C порівняно з алеллю G відрізняється менш ефективним пригніченням таких генів-мішеней, як ген папілярної карциноми 1 шитоподібної залози, ген фактора-6, асоційованого з рецептором фактора некрозу пухлини (tumor necrosis factor receptor-associated factor-6 — TRAF6), ген кінрази 1, асоційованої з рецептором інтерлейкі-

ну-1 (interleukin 1 receptor-associated kinase 1 — IRAK1). Генотип GG miR-146a супроводжується посиленням проліферації клітин ГЦК [14, 38].

Поліморфізм C>T rs11614913 відзначається в ділянці стебла на пасажирській нитці мікроРНК miR-196a2 і супроводжується зниженням рівня інгібування експресії генів гомеобокс-протеїну (homeobox protein — HOX) і аннексину A1 (annexin A1 — ANXA1) [13, 38]. Відомо, що HOX є транскрипційним фактором [19], а протеїн ANXA1 — медіатором апоптозу й інгібітором клітинної проліферації [2]. Генотип C/C rs11614913 супроводжується збільшенням експресії зрілих miR-196a2 [18]. Таким чином, посилена генерація miR-196a2 призводить до пригнічення експресії гена ANXA1 і, як наслідок, до вивільнення проліферації клітин ГЦК.

Висновки

Таким чином, активність експресії мікроРНК визначає функціонування механізмів циркадного ритму організму ссавців, а експресія деяких з них високозалежна від часу доби. Звичайному процесу матурації мікроРНК перешкоджають однуклеотидні поліморфізми генів першої групи (*pri*- і *pre*-мікроРНК). До порушення взаємодії мікроРНК з мРНК-мішенями призводять однуклеотидні поліморфізми генів другої групи. Порушення циркадних ритмів і генетичні поліморфізми мікроРНК асоційовані з розвитком різних патологічних станів і захворювань людини, в тому числі й захворювань гепатобілярної системи.

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

References

1. Aitken S, Semple CA. The circadian dynamics of small nucleolar RNA in the mouse liver. *J R Soc Interface*. 2017 May;14(130):20170034. doi:10.1098/rsif.2017.0034.
2. Biaoxue R, Xiguang C, Shuanying Y. Annexin A1 in malignant tumors: current opinions and controversies. *Int J Biol Markers*. 2014 Mar 24;29(1):e8-20. doi:10.5301/ijbm.5000046.
3. Buhr ED, Takahashi JS. Molecular components of the mammalian circadian clock. *Handb Exp Pharmacol*. 2013;(217):3-27. doi:10.1007/978-3-642-25950-0_1.
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. Cammaerts S, Strazisar M, De Rijk P, Del Favero J. Genetic variants in microRNA genes: impact on microRNA expression, function, and disease. *Front Genet*. 2015 May 21;6:186. doi:10.3389/fgene.2015.00186.
6. Cao X, Yang Y, Selby CP, Liu Z, Sancar A. Molecular mechanism of the repressive phase of the mammalian circadian clock. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Jan 12;118(2):e2021174118. doi:10.1073/pnas.2021174118.
7. Chinnapaiyan S, Dutta RK, Devadoss D, Chand HS, Rahman I, Unwalla HJ. Role of Non-Coding RNAs in Lung Circadian Clock Related Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 24;21(8):3013. doi:10.3390/ijms21083013.
8. Ding L, Xiao XH. Gut microbiota: closely tied to the regulation of circadian clock in the development of type 2 diabetes mel-

- litus. *Chin Med J (Engl)*. 2020 Apr 5;133(7):817-825. doi:10.1097/CM9.0000000000000702.
9. Du NH, Arpat AB, De Matos M, Gatfield D. MicroRNAs shape circadian hepatic gene expression on a transcriptome-wide scale. *Elife*. 2014 May 27;3:e02510. doi:10.7554/eLife.02510.
 10. Gardiner LJ, Rusholme-Pilcher R, Colmer J, et al. Interpreting machine learning models to investigate circadian regulation and facilitate exploration of clock function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Aug 10;118(32):e2103070118. doi:10.1073/pnas.2103070118.
 11. Gatfield D, Le Martelot G, Vejnár CE, et al. Integration of microRNA miR-122 in hepatic circadian gene expression. *Genes Dev*. 2009 Jun 1;23(11):1313-26. doi:10.1101/gad.1781009.
 12. Gaucher J, Montellier E, Sassone-Corsi P. Molecular Cogs: Interplay between Circadian Clock and Cell Cycle. *Trends Cell Biol*. 2018 May;28(5):368-379. doi:10.1016/j.tcb.2018.01.006.
 13. Gong J, Tong Y, Zhang HM, et al. Genome-wide identification of SNPs in microRNA genes and the SNP effects on microRNA target binding and biogenesis. *Hum Mutat*. 2012 Jan;33(1):254-63. doi:10.1002/humu.21641.
 14. Hu Q, Song J, Ding B, Cui Y, Liang J, Han S. miR-146a promotes cervical cancer cell viability via targeting IRAK1 and TRAF6. *Oncol Rep*. 2018 Jun;39(6):3015-3024. doi:10.3892/or.2018.6391.
 15. Kinoshita C, Okamoto Y, Aoyama K, Nakaki T. MicroRNA: A Key Player for the Interplay of Circadian Rhythm Abnormalities, Sleep Disorders and Neurodegenerative Diseases. *Clocks Sleep*. 2020 Jul 23;2(3):282-307. doi:10.3390/clockssleep2030022.
 16. Kr liczewski J, Sobolewska A, Lejnowski D, Collawn JF, Bartoszewski R. microRNA single polynucleotide polymorphism influences on microRNA biogenesis and mRNA target specificity. *Gene*. 2018 Jan 15;640:66-72. doi:10.1016/j.gene.2017.10.021.
 17. Lamia KA, Papp SJ, Yu RT, et al. Cryptochromes mediate rhythmic repression of the glucocorticoid receptor. *Nature*. 2011 Dec 14;480(7378):552-6. doi:10.1038/nature10700.
 18. Li XD, Li ZG, Song XX, Liu CF. A variant in microRNA-196a2 is associated with susceptibility to hepatocellular carcinoma in Chinese patients with cirrhosis. *Pathology*. 2010 Dec;42(7):669-73. doi:10.3109/00313025.2010.522175.
 19. Liu Y, Ren F, Luo Y, Rong M, Chen G, Dang Y. Down-Regulation of MiR-193a-3p Dictates Deterioration of HCC: A Clinical Real-Time qRT-PCR Study. *Med Sci Monit*. 2015 Aug 11;21:2352-60. doi:10.12659/MSM.894077.
 20. Marcheva B, Ramsey KM, Buhr ED, et al. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes. *Nature*. 2010 Jul 29;466(7306):627-31. doi:10.1038/nature09253.
 21. Mazzocchi G, De Cosmo S, Mazza T. The Biological Clock: A Pivotal Hub in Non-alcoholic Fatty Liver Disease Pathogenesis. *Front Physiol*. 2018 Mar 15;9:193. doi:10.3389/fphys.2018.00193.
 22. Mendoza-Viveros L, Bouchard-Cannon P, Hegazi S, Cheng AH, Pastore S, Cheng HM. Molecular modulators of the circadian clock: lessons from flies and mice. *Cell Mol Life Sci*. 2017 Mar;74(6):1035-1059. doi:10.1007/s00018-016-2378-8.
 23. Na YJ, Sung JH, Lee SC, et al. Comprehensive analysis of microRNA-mRNA co-expression in circadian rhythm. *Exp Mol Med*. 2009 Sep 30;41(9):638-47. doi:10.3858/emm.2009.41.9.070.
 24. Oyama Y, Bartman CM, Gile J, Eckle T. Circadian MicroRNAs in Cardioprotection. *Curr Pharm Des*. 2017;23(25):3723-3730. doi:10.2174/1381612823666170707165319.
 25. Peng Q, Li S, Lao X, et al. The association of common functional polymorphisms in mir-146a and mir-196a2 and hepatocellular carcinoma risk: evidence from a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Dec;93(29):e252. doi:10.1097/MD.0000000000000252.
 26. Qu Y, Zhang Y, Wang K, et al. Single Nucleotide Polymorphisms in MicroRNA-Binding Site of Epidermal Growth Factor Receptor Signaling Pathway and Susceptibility to Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Dig Dis*. 2020;38(1):1-8. doi:10.1159/000501447.
 27. Renström F, Koivula RW, Varga TV, et al. Season-dependent associations of circadian rhythm-regulating loci (CRY1, CRY2 and MTNR1B) and glucose homeostasis: the GLACIER Study. *Diabetologia*. 2015 May;58(5):997-1005. doi:10.1007/s00125-015-3533-8.
 28. Sato F, Kohsaka A, Bhawal UK, Muragaki Y. Potential Roles of Dec and Bmal1 Genes in Interconnecting Circadian Clock and Energy Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2018 Mar 8;19(3):781. doi:10.3390/ijms19030781.
 29. Shende VR, Goldrick MM, Ramani S, Earnest DJ. Expression and rhythmic modulation of circulating microRNAs targeting the clock gene Bmal1 in mice. *PLoS One*. 2011;6(7):e22586. doi:10.1371/journal.pone.0022586.
 30. Shimba S, Ogawa T, Hitosugi S, et al. Deficient of a clock gene, brain and muscle Arnt-like protein-1 (BMAL1), induces dyslipidemia and ectopic fat formation. *PLoS One*. 2011;6(9):e25231. doi:10.1371/journal.pone.0025231.
 31. Solt LA, Kojetin DJ, Burris TP. The REV-ERBs and RORs: molecular links between circadian rhythms and lipid homeostasis. *Future Med Chem*. 2011 Apr;3(5):623-38. doi:10.4155/fmc.11.9.
 32. Srivastava K, Tyagi K. Single nucleotide polymorphisms of microRNA in cardiovascular diseases. *Clin Chim Acta*. 2018 Mar;478:101-110. doi:10.1016/j.cca.2017.12.037.
 33. Takahashi JS. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nat Rev Genet*. 2017 Mar;18(3):164-179. doi:10.1038/nrg.2016.150.
 34. Wang H, Fan Z, Zhao M, et al. Oscillating primary transcripts harbor miRNAs with circadian functions. *Sci Rep*. 2016 Feb 22;6:21598. doi:10.1038/srep21598.
 35. Wang J, Symul L, Yeung J, et al. Circadian clock-dependent and -independent posttranscriptional regulation underlies temporal mRNA accumulation in mouse liver. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Feb 20;115(8):E1916-E1925. doi:10.1073/pnas.1715225115.
 36. Wang X, Gu H, Qin D, et al. Exosomal miR-223 Contributes to Mesenchymal Stem Cell-Elicited Cardioprotection in Polymicrobial Sepsis. *Sci Rep*. 2015 Sep 8;5:13721. doi:10.1038/srep13721.
 37. Xu Y, Li L, Xiang X, et al. Three common functional polymorphisms in microRNA encoding genes in the susceptibility to hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Gene*. 2013 Sep 25;527(2):584-93. doi:10.1016/j.gene.2013.05.085.
 38. Yu JY, Hu F, Du W, Ma XL, Yuan K. Study of the association between five polymorphisms and risk of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *J Chin Med Assoc*. 2017 Apr;80(4):191-203. doi:10.1016/j.jcma.2016.09.009.
 39. 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.
 40. Zhou L, Miller C, Miraglia LJ, et al. A genome-wide microRNA screen identifies the microRNA-183/96/182 cluster as a modulator of circadian rhythms. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Jan 5;118(1):e2020454118. doi:10.1073/pnas.2020454118.

Отримано/Received 07.08.2021

Рецензовано/Revised 20.08.2021

Прийнято до друку/Accepted 06.09.2021 ■

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; <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. Abaturov, V.L. Babych
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Regulation of miRNA content.**Part 3. Circadian mechanisms. Single nucleotide polymorphisms of microRNA genes**

Abstract. The scientific review presents the process of regulation of miRNA content — the association of miRNA expression activity with circadian rhythms of organism functioning and the dependence on the presence of single nucleotide gene polymorphisms. 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 molecular architecture of circadian clocks of mammals, which are due to the action of day and night, light and darkness. It is stated that the violation of circadian rhythms of the organism is associated with the development of obesity, diabetes, depression, cardiovascular pathology, and tumors. It is also known that the violation of the circadian rhythm of liver function leads to the development of metabolic disorders and, in particular, the emergence of non-alcoholic fatty liver disease, diabetes, and obesity. It is emphasized that microRNAs are factors that determine the functioning of circadian rhythm mechanisms, and the expression of some of them is highly dependent on the time of day. The article shows that to date, more than 240 single-nucleotide polymorphisms of genes and rare mutations in pri-, pre- and mature

miRNA sequences have been identified. It is known that single nucleotide polymorphisms of genes of the first group (pri- and pre-microRNAs) interfere with the normal process of maturation of microRNAs. Single-nucleotide polymorphisms of genes of the second group (“seed” region) lead to disruption of the interaction of microRNAs with target mRNAs. An association between microRNA genetic polymorphisms and various human diseases, including diseases of the hepatobiliary system, has been established. Thus, the activity of miRNA expression determines the functioning of the mechanisms of the circadian rhythm of the mammalian organism, and the expression of some of them is highly dependent on the time of day. The normal process of maturation of miRNAs is hindered by single nucleotide polymorphisms of genes of the first group (pri- and pre-miRNAs). Single nucleotide polymorphisms of genes of the second group lead to disruption of interaction of miRNA with mRNA targets. Circadian rhythm disorders and genetic microRNA polymorphisms are associated with the development of various pathological conditions and human diseases, including diseases of the hepatobiliary system.

Keywords: microRNA; circadian mechanisms; single nucleotide polymorphisms of microRNA genes; review