

УДК 577.12

РОЛЬ микроРНК В РЕГУЛЯЦИИ РЕДОКС-ЗАВИСИМЫХ ПРОЦЕССОВ

Обзор

© 2019 Е.В. Калинина*, В.И. Иванова-Радкевич, Н.Н. Чернов**

*Российский университет дружбы народов, 117198 Москва, Россия;
электронная почта: kalinina-ev@rudn.ru*

Поступила в редакцию 31.05.2019

После доработки 04.07.2019

Принята к публикации 04.07.2019

Клеточный редокс-гомеостаз, определяемый совокупностью окислительно-восстановительных процессов и активностью систем, контролирующих их баланс, является важным фактором, обеспечивающим жизнеспособность клетки. Редокс-зависимая регуляция клеточных процессов может рассматриваться как многоуровневая система, включающая в себя не только белки и комплексы ферментов, но и некодирующие РНК, среди которых значительная роль принадлежит микроРНК. В обзоре рассматривается роль микроРНК в редокс-зависимой регуляции как ферментов генерации АФК, так и ферментов антиоксидантной защиты в клетках человека и животных. Особое внимание уделено влиянию микроРНК на редокс-зависимые процессы в опухолевой клетке. Обсуждается действие АФК на экспрессию микроРНК и роль системы с обратной связью «АФК–микроРНК» в регуляции клеточного редокс-статуса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: активные формы кислорода, клеточный редокс-гомеостаз, микроРНК.

DOI: 10.1134/S0320972519110022

Клеточный редокс-гомеостаз, определяемый совокупностью окислительно-восстановительных процессов и активностью систем, контролирующих их баланс, рассматривается в настоящее время как важный фактор, обеспечивающий жизнеспособность клетки. Ряд биохимических процессов, протекающих в аэробных организмах, сопряжен с образованием активных интермедиатов кислорода, таких как супероксидный анион-радикал ($O_2^{\cdot-}$), гидроксильный радикал ($\cdot OH$), перекись водорода (H_2O_2), синглетный кислород (1O_2), получивших название активных форм кислорода (АФК) [1–4].

Модуляция внутриклеточных уровней АФК имеет важное значение для поддержания кле-

точного гомеостаза. На низких и средних уровнях АФК могут действовать как сигнальные молекулы, которые поддерживают клеточную пролиферацию и дифференцировку, биоэнергетические процессы и апоптоз, участвуют в активации адаптации в ответ на стрессовые факторы, регулируя редокс-зависимый сигналинг [4]. Изменение внутриклеточного уровня АФК лежит в основе редокс-зависимой регуляции экспрессии генов путем контроля активности редокс-факторов транскрипции, включая Nrf2, AP-1, NF- κ B, HIF-1 и p53 [3, 4].

С другой стороны, в силу своей высокой активности АФК обладают гено- и цитотоксическим действием. Для предотвращения повреждающего действия АФК и поддержания клеточного гомеостаза в аэробных организмах в процессе эволюции возникла антиоксидантная защитная система, ключевыми антиоксидантными ферментами которой являются каталаза, супероксиддисмутаза (SOD) и глутатионпероксидаза (GPx) [3]. Антиоксидантная система обеспечивает нейтрализацию АФК и поддержание клеточного гомеостаза. Имеются данные о наличии кооперативного взаимодействия антиоксидантной системы с системой ферментов метаболизма и детоксикации ксенобиотиков [5].

Принятые сокращения: АФК – активные формы кислорода; ARE – антиоксидант-респонсивный элемент; GSH – глутатион; HIF – фактор, индуцируемый гипоксией; miR – микроРНК; NF- κ B – ядерный фактор κ B; Nrf2 – NF-E2-зависимый фактор 2; OTA – охратоксин А; Pdcd4 – запрограммированный белок клеточной гибели 4; Ptx – пероксиредоксин; SOD – супероксиддисмутаза; TxR – тиоредоксин; TxR – тиоредоксинредуктаза; UTR – нетранслируемая область.

* Адресат для корреспонденции.

** Автор является выпускником кафедры биохимии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова.

Вместе с тем при действии различных эндогенных и экзогенных факторов баланс между антиоксидантной системой и уровнем АФК в клетках может нарушаться либо вследствие снижения активности антиоксидантной системы, либо из-за гиперпродукции АФК, что приводит к появлению окислительного/нитрозильного стресса и последующему развитию патологий, включая атеросклероз, ишемическую болезнь сердца, диабет, хронические обструктивные заболевания легких (ХОБЛ), болезни Альцгеймера и Паркинсона, злокачественные новообразования [1, 3].

Важную роль в поддержании редокс-гомеостаза играют редокс-зависимые белки, обеспечивающие контроль клеточного редокс-статуса посредством обмена $-SH \rightleftharpoons -S-S-$ и образующие тиоредоксин-, глутаредоксин- и пероксиредоксин-зависимые ферментные системы [6–8].

Динамическое соотношение процессов глутатионилирования/деглутатионилирования белков (белок-SSG $\rightleftharpoons$ белок-SH) также является важным маркером окислительного стресса, т.к. характеризует защиту SH-групп остатков Cys от окисления. При этом большое значение имеет существование тканеспецифичности в характере экспрессии генов антиоксидантных ферментов [8].

Редокс-зависимая регуляция клеточных процессов в настоящее время рассматривается как многоуровневая система, включающая не только белки и комплексы ферментов, но и некодирующие РНК [3, 9]. Некодирующие РНК представляют собой довольно широкую группу нетранслируемых РНК, участвующих в транскрипционном и посттранскрипционном механизмах РНК-направленного замолкания генов [9, 10]. Этой группе, к которой относят транспортные РНК (тРНК), рибосомные РНК (рРНК), малые ядерные РНК (мяРНК, snRNA), малые ядрышковые РНК (мякРНК, snoRNA), антисмысловые РНК (aRNA), малые интерферирующие РНК (siRNA), piРНК (piwiRNA, piRNA), длинные некодирующие РНК (lncRNA) и микроРНК (miR), принадлежит заметная роль в регуляции редокс-зависимых процессов [9, 11, 12].

В настоящем обзоре обобщены данные последних лет о роли микроРНК в регуляции клеточных редокс-зависимых процессов.

БИОГЕНЕЗ И ФУНКЦИИ микроРНК

Открытие РНК-направленного подавления экспрессии генов (сайленсинга или замолкания генов, РНК-интерференции) с участием микроРНК позволило говорить о новой роли

РНК в клеточном метаболизме и регуляции функций генома. С помощью специализированной базы данных miRBase (<http://mirbase.org>), поддерживаемой Манчестерским университетом, по состоянию на октябрь 2018 г. обнаружено и описано 38 589 микроРНК с различными функциями.

МикроРНК представляют собой некодирующие одноцепочечные РНК длиной 16–27 нуклеотидов (как правило – 22–24 нуклеотидов). МикроРНК могут появляться в сыворотке крови в форме внеклеточных микроРНК из поврежденных тканей, а также циркулирующих микроРНК в микровезикулах и микроРНК в комплексе с РНК-связывающим белком (липопротеины высокой плотности) [13]. МикроРНК вызывают транскрипционное и посттранскрипционное замолкание генов. Транскрипционное замолкание генов опосредовано, как правило, метилированием ДНК замолкающего гена (по некоторым данным, метилируется цитозин в промоторных участках ДНК) и изменением структуры гистонов (чаще всего путем метилирования и деацетилирования). Как в случае посттранскрипционного, так и транскрипционного замолкания генов микроРНК и связанный с ней белок семейства Argonaute, обладающий эндонуклеазной активностью, формируют полибелковые комплексы – RISC (RNA-Induced Silencing Complex) и RITS (RNA-Induced Transcriptional Silencing complex) соответственно [14].

МикроРНК обычно не полностью гомологичны своим мишеням (мРНК или ДНК) – одна микроРНК может действовать на несколько мишеней (в отличие, например, от малых интерферирующих РНК, которые строго комплементарны своим мишеням). Это связано с тем, что мишенями малых интерферирующих РНК являются чужеродные гены, с которых они и считываются. По некоторым данным, полная или частичная гомологичность по отношению к мишени (мРНК) определяет остановку трансляции или деградацию мРНК [14, 15].

МикроРНК могут кодироваться специальными генами, а также другими детерминантами как в пределах различных генов (в экзонах и интронах), так и в межгенных участках генома [14].

Канонический путь биогенеза микроРНК начинается с синтеза при-микроРНК (размером несколько тысяч нуклеотидов), которые транскрибируются с ДНК при участии, как правило, РНК-полимеразы II (рис. 1). Затем при-микроРНК подвергаются кэпированию и полиаденилированию подобно мРНК. В результате за счет инвертированных повторов

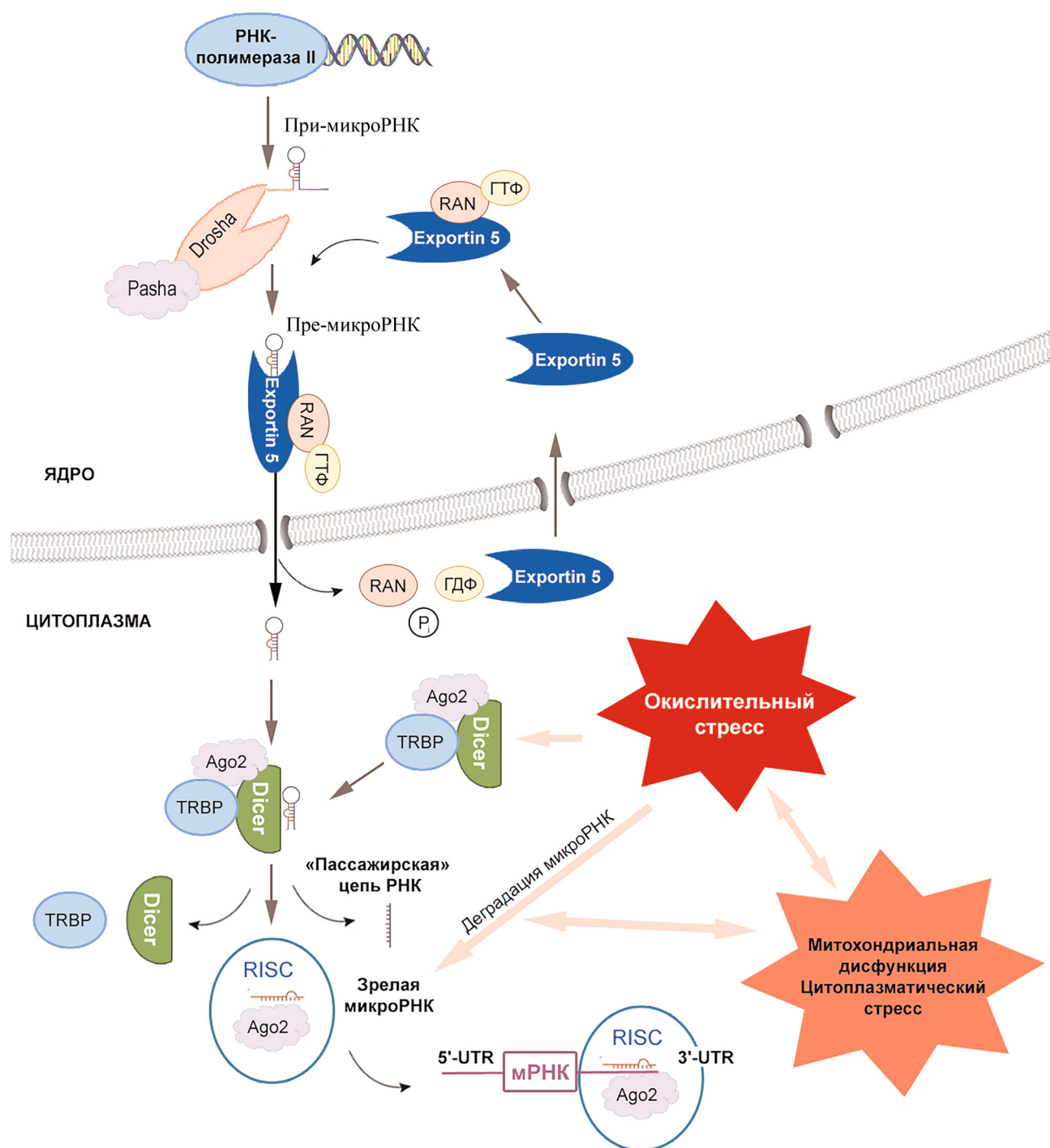


Рис. 1. Биогенез микроРНК и влияние АФК. RAN — малая ГТФаза, относящаяся к семейству RAS-подобных ГТФаз и служащая для сопряжения транспорта с гидролизом ГТФ; TRBP — РНК-связывающий белок; Ago2 — белок из семейства Argonaute, обладающий эндонуклеазной активностью; RISC (microRNA-induced silencing complex) — комплекс Ago2 с единичной зрелой цепью микроРНК и другими белками; 5'- и 3'-UTR — 5'- и 3'-нетранслируемые области мРНК. С цветным вариантом рис. 1 можно ознакомиться в электронной версии статьи на сайте: <http://sciencejournals.ru/journal/biohsm/>

(самокомплементарных участков) при-микроРНК образует структуру «стебель–петля». В ядре эта структура «вырезается» из при-микроРНК при участии белков Drosha (относится к

семейству РНКаз III) и Pasha (DGCR8 — аналог в клетках млекопитающих) с образованием пре-микроРНК (размером ~70 нуклеотидов). Пре-микроРНК с помощью белка Exportin-5

транспортируется в цитоплазму. Exportin-5 связывается с пре-микроРНК при высоких уровнях RAN-ГТФ в ядре и транспортирует пре-микроРНК через комплекс ядерных пор в цитоплазму, где пре-микроРНК высвобождаются из комплекса RAN/ГТФ/ Exportin-5 после гидролиза ГТФ. Свободный Exportin-5 возвращается в ядро [15, 16].

За счет «липкого» 3'-конца пре-микроРНК связывается в цитоплазме с тройным белковым комплексом, образованным Dicer (рибонуклеаза III), TRBP (РНК-связывающий белок) и Ago2 (белок семейства белков Argonaute, обладающий эндонуклеазной активностью) [17]. В процессе биогенеза ряда микроРНК Ago2 может участвовать в образовании специфического предшественника зрелой микроРНК, который состоит из укороченной шпильки, связанной с фрагментом ~11–12 нуклеотидов, путем расщепления связи в 3'-плече. Под действием белка Dicer образуется одноцепочечная молекула микроРНК (~20 нуклеотидов) [15, 17]. Вторая комплементарная цепь пре-микроРНК («пассажирская») отщепляется и деградирует. Эксперименты с мышами, у которых был нокаутирован ген *DICER*, указывают на важнейшую роль этого белка в созревании микроРНК, хотя в работах с РНК-интерференцией Dicer эффект был не столь очевиден [18, 19].

После образования одноцепочечной микроРНК Dicer и TRBP отделяются, а на основе комплекса Ago2 и зрелой микроРНК путем присоединения других белков происходит дальнейшая сборка комплексов RISC или RITS [17].

В случае образования комплекса RISC далее происходит связывание с мРНК-мишенью. В большинстве случаев микроРНК подавляют трансляцию, связываясь с 3'-UTR мРНК-мишени [14]. В то же время есть данные, что они могут также взаимодействовать с другими участками мРНК-мишеней, в т.ч. с 5'-UTR или экзонами [20].

Дальнейшие события зависят от степени комплементарности микроРНК в комплексе RISC и мРНК-мишени. В случае их неполной комплементарности наблюдается репрессия трансляции мРНК-мишени, при полной комплементарности — гидролиз мРНК при участии Ago2 [15].

Описанный путь биогенеза микроРНК с участием Drosha, Pasha, Exportin 5 и Dicer считается каноническим. Однако во многих работах есть информация об альтернативных путях синтеза и созревания микроРНК. Так, установлено, что нокаут генов *DICER*, *XPO5* или *AGO2* не приводит к изменению активности ряда микроРНК [21].

МикроРНК И ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЙ УРОВЕНЬ АФК. КОНТРОЛЬ РЕДОКС-ГОМЕОСТАЗА И РАЗВИТИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА

В настоящее время считается доказанным, что окислительный стресс может изменять уровень экспрессии многих микроРНК (рис. 1). В то же время некоторые исследователи отмечают, что еще недостаточно изучено, как именно эти изменения интегрированы в систему редокс-зависимых процессов и связаны с путями развития окислительного стресса [11].

Редокс-зависимая регуляция биогенеза микроРНК. Одним из возможных редокс-зависимых путей регуляции микроРНК является снижение активности эндонуклеазы Dicer (рибонуклеаза III), осуществляющей процессинг пре-микроРНК. В условиях хронической гипоксии наблюдается снижение уровня транскрипции гена *DICER* и стабильности его мРНК, а также самого белка Dicer, что приводит к подавлению экспрессии ряда микроРНК [22]. Так, на клеточной линии рака молочной железы показано, что в условиях гипоксии наблюдается значительное снижение уровня белка Dicer [18]. Такой результат был получен для многих линий клеток. Это свидетельствует о том, что данный эффект не ограничен только опухолевыми клетками. Воздействие на клетки ингибиторов HIF-гидроксилаз также приводило к снижению уровня Dicer. При этом снижение уровня самого HIF (фактор, индуцируемый гипоксией), HIF-1 α и HIF-2 α практически не воздействовало на Dicer. Предполагается, что влияние гипоксии на Dicer (и через него на уровень микроРНК) не опосредовано HIF и характеризует развитие адаптивного ответа клеток на стресс. К такому же выводу приходят Ho et al. [22] и Wiesen et al. [23], которые показали, что снижение активности Dicer наблюдается при разных стрессовых воздействиях, включая действие АФК.

На клетках микрососудистого эндотелия крыс обнаружено, что активность Dicer подавляется действием окислительного стресса, вызываемого перекисью водорода, что приводит к дисрегуляции созревания микроРНК [24]. На этих же клетках установлено, что эфир сульфорафана или ресвератрола (индукторов Nrf2 растительного происхождения) вызывает усиление экспрессии гена *DICER*. Обнаружение в 5'-фланкирующей области гена *DICER* человека и мыши ARE-связывающей последовательности позволило сделать заключение о важной роли редокс-зависимого сигналинга, включающего Nrf2/ARE-зависимый путь, в регуляции биосинтеза микроРНК [25].

Редокс-регуляция биогенеза микроРНК может осуществляться и через изменение активности эндонуклеазы Drosha, в частности посредством действия редокс-зависимого фермента киназы гликогенсинтетазы, которая фосфорилирует белок Drosha по остаткам Ser300 и Ser302, способствуя тем самым его транслокации в ядро [26].

Разрезание предшественников микроРНК также может иметь редокс-зависимую регуляцию. Так, при эндоплазматическом стрессе (ER-стресс), вызванном накоплением нефолдированных белков, активация IRE1 α (трансмембранная киназа-эндорибонуклеаза, осущес-

твляющая разрыв предшественников микроРНК в сайте, отличном от действия Dicer), приводит к падению уровня микроРНК miR-17, miR-34a, miR-96 и miR-125b, вызывая активацию трансляции мРНК каспазы-2 и последующее развитие апоптоза [27]. Кроме того, микроРНК сами могут быть непосредственно окислены при действии АФК, что, в свою очередь, меняет их стабильность, структуру и возможность связываться с мишенями [28].

МикроРНК и редокс-регуляция антиоксидантной и АФК-продуцирующих систем. Многочисленные исследования демонстрируют не только действие АФК и окислительного стресса на

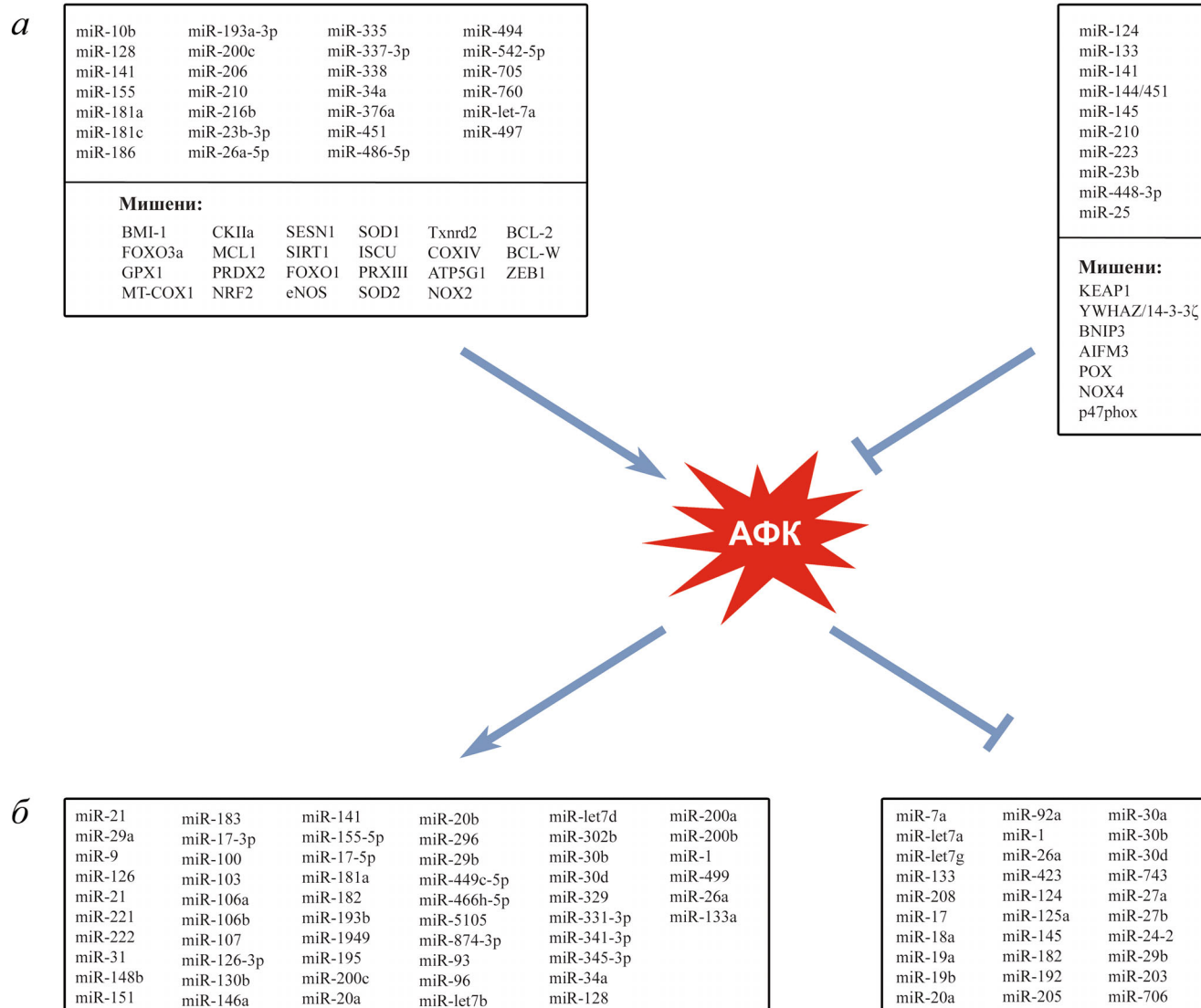


Рис. 2. Взаимосвязь микроРНК и АФК. *а* – Влияние микроРНК на ферментные системы, контролирующие внутриклеточный уровень АФК; *б* – влияние окислительного стресса на экспрессию микроРНК ($\rightarrow$ – активация, $\perp$ – репрессия). С цветным вариантом рис. 2 можно ознакомиться в электронной версии статьи на сайте: <http://sciencejournals.ru/journal/biohsm/>

Некоторые редокс-зависимые мишени микроРНК — регуляторы клеточного редокс-статуса

МикроРНК	Мишень	Тип клеток	Ссылка
206	SOD1	кардиомиоциты собаки	[34]
146a	SOD2	клетки феохромоцитомы крысы PC12, клетки нейробластомы человека SH-SY5Y	[31]
335	SOD2, Txnrd2	мезангиальные клетки почки крысы	[39]
34a	SOD2, Txnrd2	мезангиальные клетки почки крысы	[39]
30b	каталаза	клетки пигментного эпителия сетчатки человека ARPE-19	[32]
181a	Gpx1	кардиомиоциты крысы H9c2	[33]
23b-3p	PrxIII	эмбриональные клетки почки человека HEK293	[38]
26a-5p	PrxIII	клетки эритролейкемии человека K562	[38]
181c	COX1	вентрикулярные кардиомиоциты крысы	[91]
25	NOX4	мезангиальные клетки почки крысы, кардиомиоциты крысы, эмбриональные клетки почки человека HEK293	[42, 45]
34a	NOX2	клетки глиобластомы человека A172	[41]
376a		эмбриональные фибробласты легкого человека IMR-90	[92]
448-3p	p47phox	вентрикулярные кардиомиоциты мыши	[40]
486-5p		эмбриональные фибробласты легкого человека IMR-90	[92]
494		эмбриональные фибробласты легкого человека IMR-90	[92]
200c	SIRT1, FOXO1, eNOS	клетки эндотелия пупочной вены человека HUVEC	[48]
705	FOXO1	мезенхимальные стволовые клетки костного мозга мыши	[93]
141	Keap1	пигментный эпителий сетчатки человека	[94]
155	FOXO3a	клетки аденокарциномы поджелудочной железы человека Capan-2	[84]
92a	MKK4, JNK1	гладкомышечные клетки сосудов мыши	[95]
30a	p53	кардиомиоциты крысы	[96]
30b	p53	кардиомиоциты крысы	[96]
200a	MAPK14	клетки карциномы толстой кишки мыши CT26, клетки эмбриональной почки человека HEK293T, клетки аденокарциномы молочной железы человека MDA-MB-436, клетки протоковой карциномы молочной железы человека MDA-MB-435S	[88]

микроРНК и их экспрессию, но и влияние микроРНК на редокс-зависимый сигналинг, ферменты генерации АФК и антиоксидантной защиты (рис. 2, таблица). Ряд микроРНК (так называемые redox miR) участвуют в ответе клетки на АФК и окислительный стресс, в частности путем изменения экспрессии генов, кодирующих антиоксидантные ферменты (SOD, каталазу, пероксиредоксин, глутатионтрансферазу) [29].

Влияние АФК на экспрессию многих микроРНК носит двойственный характер в зависимости от типа клеток и условий эксперимента. Усиление или снижение экспрессии под действием окислительного стресса обнаружено, в частности, для miR-1, miR-133, miR-182, miR-20a, miR-26a, miR-29b, miR-30b и miR-30d, дифференциальный ответ которых зависел от типа тканей человека и крысы [9].

С использованием базы данных TargetScanV и специального программного обеспечения Engedal et al. для ряда микроРНК было предсказано участие в развитии окислительного стресса и описан характер влияния АФК на образование микроРНК [11]. Это позволило отнести к потенциальным участникам развития окислительного стресса miR-15a/b, miR-106a/b, miR-20a и miR-195, для которых затем экспериментально было показано изменение содержания в клетках, подвергнутых стресс-индуцированному старению, связанному с развитием окислительного стресса [30]. С помощью разработанного метода авторы отнесли более 20 микроРНК к потенциальным участникам ответа клетки на окислительный стресс. Для шести из предложенных микроРНК (miR-9, miR-16, miR-29b, miR-128, miR-144 и miR-200c) уже имеются подтвержденные экспериментальные данные об их участии в формировании ответа клетки на окислительный стресс [11].

Обнаружены микроРНК, действие которых на мРНК ферментов антиоксидантной защиты приводит к усилению окислительного стресса. В то же время АФК оказывают индуцирующее действие на микроРНК, контролирующие экспрессию генов ключевых антиоксидантных ферментов: miR-146a и miR-335 (мишень – Mn-супероксиддисмутаза 2, SOD2), miR-206 (мишень – Cu,Zn-супероксиддисмутаза 1, SOD1), miR-30b (мишень – каталаза), miR-181a (мишень – глутатионпероксидаза, изоформа GPx1) [31–33]. Напротив, повышение экспрессии miR-146a, miR-30b и miR-181a способствует развитию окислительного стресса [9].

Супероксиддисмутаза катализирует дисмутацию супероксида (O_2^-) с образованием менее реакционноспособной H_2O_2 , которая восстанавливается до H_2O под действием каталазы и глутатионпероксидазы [3]. Изоформы супероксиддисмутазы могут быть мишенями для микроРНК. Связываясь с мРНК SOD1, miR-206 индуцирует накопление АФК как *in vitro*, так и *in vivo*, что может служить одной из причин развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности фибрилляций предсердий [34]. Кроме того, мРНК SOD2 является мишенью для miR-21-5p, miR-23a-3p и miR-222-3p, которые, как полагают, могут использоваться в качестве биомаркеров для прогноза развития сердечной недостаточности [35].

Некоторые микроРНК (в частности, miR-27a-5p, miR-575, miR-24-3p, miR-143-3p, miR-9 и miR-204-5p) играют существенную роль в регуляции экспрессии всех членов семейства глутатионпероксидаз [36]. С помощью биоинформационного подхода предсказано более 100

микроРНК, способных взаимодействовать с 3'-UTR мРНК глутатионпероксидаз. При этом некоторые микроРНК могут связываться с мРНК сразу нескольких изоформ глутатионпероксидаз. Так, miR-146b-5p способна регулировать трансляцию мРНК Gpx3 и Gpx6 [36].

Влияние микроРНК на мРНК редокс-зависимых ферментов семейства тиоредоксина усиливает их регуляторный эффект на антиоксидантную защиту клетки (рис. 2, а). Так, действие miR-200c (мишень – пероксиредоксин 2, Prx2), miR-26a-5p и miR-23b-3p (мишень – пероксиредоксин 3, Prx3) приводит к снижению контроля пероксиредоксина над содержанием H_2O_2 в цитоплазме и митохондриях, что может усиливать действие окислительного стресса [37, 38]. Экспрессия miR-335 и miR-34a приводит к подавлению действия TrxR2 в редокс-зависимом восстановлении окисленного митохондриального Trx2, снижая тем самым восстановление дисульфидов и усиливая деструктивные процессы, вызываемые АФК [39].

Напротив, определенная часть микроРНК вызывает снижение окислительного стресса за счет подавления ферментных систем, генерирующих АФК (рис. 2, б). Так, miR-448-3p, miR-34a и miR-25 (мишени – p47^{phox}-субъединица и изоформы (NOX2, NOX4) NADPH-оксидазы – фермента, основной функцией которого является генерация АФК), а также miR-23b (мишень – пролиноксидаза, POX) подавляют генерацию АФК [40–42]. MiR-1 вызывает снижение внутриклеточного уровня NOX5 и подавляет образование супероксид аниона, тогда как действие miR-1283 приводит к снижению NOX1-зависимой генерации АФК [43, 44]. Подавление экспрессии miR-25 наблюдалось у крыс, получавших с пищей холестерин, что сопровождалось повышением уровня белка NOX4 и развитием в клетках миокарда окислительного стресса, вызывавшего дисфункцию сердечной мышцы [45]. Кроме того, NOX4 также может служить мишенью для miR-182 и miR-9-5p, нарушение регуляции которых приводит, соответственно, к повреждению нейронов и развитию фиброзных заболеваний [46, 47]. Снижение экспрессии miR-448-3p, мишенью которой является изоформа NOX2, связано с кардиомиопатией через активацию NOX2 и накопление АФК в клетках миокарда [40].

Ряд микроРНК контролирует экспрессию изоформ NO-синтазы (NOS), активность которых связана с образованием NO, что в условиях повышенной генерации супероксид аниона приводит к образованию высокореакционноспособного пероксинитрита. MiR-155 и miR-200c подавляют генерацию NO, приводя к сни-

жению внутриклеточного уровня eNOS [48, 49], тогда как действие miR Let7a, miR-294 и miR-721 ограничивает экспрессию iNOS [50, 51].

Изменение клеточного редокс-статуса под действием микроРНК может усиливаться за счет вызываемой ими депрессии пентозофосфатного пути окисления глюкозы. Сверхэкспрессия miR-1 и miR-206, мишенями которых являются глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, 6-фосфоглюконатдегидрогеназа и транскетолаза, сопровождается резким снижением внутриклеточного уровня NADPH [52], что может служить причиной падения активности NADPH-зависимых оксидоредуктаз (в т.ч. тиоредоксинредуктазы, глутатионредуктазы, цитохром P-450 редуктазы и NADPH-оксидазы), приводя к дальнейшему дисбалансу соотношения АФК/антиоксиданты и нарушению клеточного редокс-гомеостаза.

Известно, что митохондрии — основной поставщик АФК в клетке. МикроРНК способны оказывать регулирующее действие на метаболическую активность митохондрий [53]. В нескольких типах клеток в условиях гипоксии обнаружено повышение уровня экспрессии miR-210, которое приводит к усилению продукции АФК митохондриями. Также установлено, что miR-378 вызывает снижение образования карнитин-О-ацетилтрансферазы — митохондриального фермента, участвующего в метаболизме жирных кислот, что является, как полагают, доказательством способности микроРНК контролировать энергетическое состояние клетки.

Результаты многих работ свидетельствуют о регулирующем действии микроРНК на редокс-зависимый сигналинг и его перекрестные звенья с другими путями сигнальной трансдукции.

Обнаружено, что miR-205 связывается с геном пролилгидроксилазы 1 *PHD1/EGLN2* и является супрессором по отношению к *EGLN2* (α -кетоглутарат-зависимая гидроксилаза 2), что вызывает вследствие подавления активности транскрипционных факторов HIF и ATF4 (активирующий транскрипцию фактор 4) активацию экспрессии генов *SOD1*, *SOD2* и *HO-1*. В результате действие miR-205 приводит к снижению уровня АФК в клетке, оказывая защитное действие от окислительного стресса [54]. Повышение уровня miR-205 в клетках не вызывает каких-либо изменений в росте или морфологии клеток, но повышает их устойчивость к окислительному и эндоплазматическому стрессу. Предполагается, что полученные данные могут служить основой для перспективного исследования возможного использования miR-205 в качестве терапевтического агента [54].

Клеточный редокс-гомеостаз может регулироваться микроРНК посредством модуляции внутриклеточного уровня редокс-зависимого транскрипционного фактора Nrf2. Ряд генов (включая гены антиоксидантных ферментов — Mn-SOD, каталазы, гемоксигеназы 1; гены ферментов, обеспечивающих поддержание внутриклеточного уровня GSH за счет его синтеза *de novo* и восстановления GSSG, — H- и L-субъединицы γ -глутамилцистеинлигазы, γ -глутамилтрансферазы, глутатионредуктазы; гены редокс-зависимых белков — тиоредоксина 1, тиоредоксинредуктазы 1, пероксиредоксина 1, пероксиредоксина 2; гены изоформ глутатион S-трансферазы — GSTP1-1, GSTA4-4; ген NADPH:хиноноксидоредуктазы 1; гены H и L-субъединиц ферритина), продукты которых играют существенную роль в защите от окислительного стресса и ксенобиотиков, содержат в промоторной области антиоксидант-респонсивный элемент (ARE). Регуляция ARE осуществляется через связывание с Nrf2, образующим гетеродимер с низкомолекулярными белками MafK. В норме Nrf2 находится в цитоплазме в виде комплекса с белком Keap1. В ответ на окислительный стресс и ряд индукторов остатки цистеина в Keap1 окисляются, и Nrf2 высвобождается, транслируется в ядро и связывается с ARE-содержащими промоторами генов [55].

Репрессию гена *NRF2* и последующее снижение антиоксидантной защиты вызывает miR-93, тогда как miR-153, miR-27a, miR-142-5p и miR-144 посттранскрипционно снижают уровень Nrf2, что приводит к аналогичному эффекту [56, 57]. В опухолевых клетках p53-зависимого типа miR-34a также подавляет экспрессию гена *NRF2*, активируя развитие окислительного стресса [58]. Аналогичным эффектом обладают miR-93-5p, miR-27a-5p, miR-28 и miR-142-5p. МикроРНК могут влиять на экспрессию гена *NRF2* опосредованно, однако пути, по которым осуществляется такая регуляция, пока остаются малоизученными [59]. Более чем для 85 микроРНК мишенью является мРНК Nrf2, связывание с которой препятствует ее трансляции [60].

Снижение внутриклеточного уровня Nrf2 вследствие роста экспрессии miR-144 в эритроидных клетках приводило к снижению внутриклеточного содержания основного низкомолекулярного антиоксиданта глутатиона (GSH), тем самым вызывая подавление антиоксидантной защиты [61]. Аналогичный эффект был установлен на нейрональных клетках SH-SY5Y, в которых сверхэкспрессия miR-144, miR-153, miR-27a и miR-142-5p вызывала подавление экспрессии гена *NRF2* и приводила к снижению уровня GSH в результате снижения уровня

экспрессии гена каталитической субъединицы γ -глутамилцистеинлигазы — скорость-лимитирующего фермента его синтеза *de novo* [62]. miR-153 и miR-30a-5p оказывают регулирующее действие на экспрессию гена изоформы глутатионпероксидазы Gpx1, локализованной как в цитоплазме, так и в митохондриях, посредством супрессии транскрипционных факторов Nrf2 и NeuroD1 [63].

Токсические эффекты микотоксина охратоксина А (ОТА) в культуре эпителиальных клеток проксимальных почечных канальцев опосредованы снижением антиоксидантного ответа путем подавления экспрессии генов *NRF2* и *HO-1*, что приводит к росту уровня АФК и активации перекисного окисления липидов [64]. Установлено, что ОТА, снижая внутриклеточный уровень Nrf2, влияет не на все микроРНК, участвующие в его регуляции. Так, ОТА не оказывал действия на экспрессию miR-144, miR-34a и вызывал повышение экспрессии miR-200c и miR-132. При этом показано, что индукция miR-132 играет решающую роль в снижении внутриклеточного уровня Nrf2. Снижение экспрессии гена гемоксигеназы *HO-1* при воздействии ОТА связано и с уменьшением уровня Nrf2, и с повышением экспрессии miR-200c — эти пути независимы. С помощью оценки клеточного ответа на ингибирование различных видов микроРНК установлено, что ингибирование miR-132 способно снижать развитие окислительного стресса, вызываемое действием ОТА. Ингибирование miR-200c также приводило к снижению токсичности ОТА и генерации АФК [64].

МикроРНК могут вызывать активацию Nrf2-сигнального пути в результате снижения уровня белка Keap1. Так, miR-7, связываясь с мРНК Keap1, снижает внутриклеточный уровень белка Keap1, что приводит к ядерной локализации Nrf2 и последующей активации транскрипции его генов-мишеней в клетках SH-SY5Y [65]. MiR-200a способна дестабилизировать мРНК Keap1 и приводить к значительному повышению активности Nrf2 [66].

Заметный вклад в редокс-регуляцию вносят микроРНК, контролирующие экспрессию генов изоформ транскрипционного фактора FOXO (forkhead box protein O1), играющих важную роль в регуляции клеточного цикла, апоптоза, аутофагии, стрессового ответа и антиоксидантной защиты [67]. Супрессия гена *FOXO* при действии miR-182 вызывает активацию клеточного цикла и пролиферации. Напротив, снижение уровня miR-182 приводит к подавлению пролиферации, аресту клеточного цикла и/или активации апоптоза, вызываемым активностью

изоформ FOXO [67]. Обнаружено, что действие H_2O_2 на клетки нейробластомы SK-N-МС сопровождается инактивацией транскрипционного фактора STAT5, что приводит к 10-кратному снижению экспрессии miR-182, вызывая, в свою очередь, 4-кратное повышение уровня белка FOXO1 (при этом уровень мРНК FOXO1 остается практически неизменным) и последующее повышение содержания проапоптотических белков Bax, Bim и активацию каспазы 3 [68].

На культуре эндотелиальных клеток микрососудов мозга человека показано, что дефицит miR-155 приводит к снижению генерации АФК и увеличению образования NO с участием сигнального пути PI3K/Akt. Клетки с дефицитом miR-155 были устойчивы к окислительному стрессу, связанному с ростом уровня окисленных липопротеинов низкой плотности. Нокдаун гена, кодирующего miR-155, снижал способность клеток вступать в апоптоз и повышал их способность к пролиферации как в нормальных условиях, так и при окислительном стрессе. Эти изменения авторы связали с подавлением экспрессии генов эпидермального фактора роста (EGFR), киназы ERK1/2 и p38 MAPK [69].

Следует отметить, что высокая корреляция обнаружена между антиоксидантной защитой, циркадным ритмом и функцией микроРНК [70]. Это установлено, в частности, в отношении циркадной регуляции как ключевых антиоксидантных ферментов (SOD1, SOD2, каталазы, изоформ глутатионпероксидазы Gpx1, Gpx2, Gpx3), так и тиоловых оксидоредуктаз семейства тиоредоксина (Trx1, Trx2, TrxR1, TrxR2, Txnlp), а также пероксиредоксинов (Prx1, Prx2, Prx3, Prx6). Поэтому, как полагают, дисфункция микроРНК, вызываемая в т.ч. ростом окислительного стресса, может вносить существенный вклад в развитие различных патологий. Роль микроРНК в регуляции циркадного ритма редокс-гомеостаза требует дальнейшего изучения с целью возможного прогноза заболеваний и их терапии.

МИКРОРНК И РЕДОКС-ЗАВИСИМЫЕ ПРОЦЕССЫ В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ

Метаболическое перепрограммирование раковых клеток, приводящее к повышению внутриклеточного уровня АФК, является одним из отличительных признаков развития злокачественных новообразований [3]. В опухолевых клетках поддержание АФК регулируется на критическом уровне, что способствует запуску множественных сигнальных путей, вызывающих ускорение пролиферации без индукции клеточ-

ной гибели. Такой регуляторный механизм связан с работой группы специфических белков, чувствительных к АФК, а именно редокс-сенсоров [71]. В настоящее время полагают, что поддержание редокс-баланса имеет решающее значение для предотвращения онкогенеза, однако в то же время повышение уровня АФК, способствующее гибели опухолевых клеток, может рассматриваться в качестве стратегии противоопухолевой терапии.

Поскольку микроРНК могут быть чувствительными к действию АФК, их функциональная активность определяется редокс-статусом опухолевых клеток [12]. Кроме того, экспрессия микроРНК может регулироваться различными факторами транскрипции, включая p53, c-Мус и NF-κB, активность которых заметно меняется в опухолях. Многочисленные исследования показали, что некоторые из таких транскрипционных факторов являются редокс-чувствительными, поэтому аномальная экспрессия микроРНК в опухолевых тканях может быть, по крайней мере частично, связана с АФК-индуцированной дисрегуляцией факторов транскрипции [12].

Супрессор опухолей p53 вызывает остановку клеточного цикла и активацию апоптоза. В реализацию его противоопухолевой функции вовлечен ряд микроРНК. Так, p53 активирует транскрипцию miR-34a, которая запускает апоптоз клеток рака легких. При участии онкосупрессора p53 активируется транскрипция многих микроРНК, ассоциированных с опухолями, включая miR-124, miR-145, miR-192, miR-194 и miR-215 [72–74]. С другой стороны, p53 чувствителен к АФК, его транскрипционная активность изменяется в зависимости от их уровня, регулируя тем самым развитие опухолевого процесса. Остатки цистеина, входящие в состав p53, могут подвергаться окислительно-восстановительной модификации под действием Trx и GSH, регулируя способность p53 к связыванию с ДНК и последующую активацию апоптоза. О редокс-зависимом контроле экспрессии микроРНК посредством регуляции p53 свидетельствует и тот факт, что действие H₂O₂ может вызывать фосфорилирование p53 по остатку Ser33, что приводит к активирующему действию p53 на транскрипцию miR-200 и последующей гибели клеток печени [75]. Снижение уровня miR-200 связано с метастазированием гепатоцеллюлярной карциномы, поэтому можно предположить, что p53 выполняет функцию супрессора опухоли путем редокс-зависимого повышения уровня miR-200 [12]. Кроме того, повышение генерации АФК активирует p53, что, в свою очередь, усиливает транскрипцию miR-506, подавляя рост опухоли легких как *in vitro*, так и *in vivo* [76]. Эти данные

указывают на то, что АФК контролируют транскрипционную активность p53 и его функцию опухолевого супрессора, способствуя тем самым регуляции экспрессии микроРНК.

С-Мус — онкобелок, который может функционировать либо в качестве активатора транскрипции онкогенных микроРНК (таких как miR-17-92), либо в качестве ингибитора транскрипции супрессирующих опухоль микроРНК, включая miR-15a и let-7, что способствует онкогенезу [77]. Активность c-Мус также регулируется уровнем АФК. Вызываемая АФК сверхэкспрессия гена *MYC* может приводить к активации транскрипции гена, кодирующего miR-27a/b, и снижению экспрессии генов *PHB1* и *NRF2*. Нокдаун генов, кодирующих c-Мус и miR-27a/b, вызывает усиление защитных эффектов от окислительного стресса в клетках печени. Поскольку miR-27a/b способствует пролиферации клеток гепатоцеллюлярной карциномы, возможно говорить о том, что путь «АФК — c-Мус — miR-27a/b» служит сигнальным путем, лежащим в основе прогрессии рака печени [78].

Фактор транскрипции NF-κB контролирует экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла, участвуя, в частности, в воспалительной реакции и управлении стрессом. Окислительный стресс, вызывая диссоциацию NF-κB с ингибиторным белком IκB, приводит к активации транскрипционного фактора, его транслокации в ядро, связыванию с ДНК и активации транскрипции генов [79]. Среди генов, контролируемых NF-κB, есть гены микроРНК. АФК, регулируя активность NF-κB, могут оказывать опосредованное действие на их транскрипцию. Так, индуцированный действием АФК TGFβ1 (трансформирующий фактор роста бета 1) способствует транслокации NF-κB в ядро и последующему связыванию его с промотором гена, кодирующего miR-21, в среде с высоким содержанием глюкозы. В то же время активация miR-21 связана с прогрессированием колоректального рака [80]. АФК могут оказывать ингибирующее действие на активность NF-κB, в частности, вызывая снижение экспрессии miR-19a и активацию апоптоза клеток феохромоцитомы PC12 [81]. Кроме того, TNF-α-опосредованный окислительный стресс подавляет активность NF-κB и транскрипцию его мишени — miR-155 (онкогенной микроРНК, связанной с возникновением рака молочной железы) [82]. В целом NF-κB может либо активироваться, либо ингибироваться при окислительном стрессе, что делает редокс-зависимую регуляцию транскрипции микроРНК с его участием более гибкой, зависящей от типа опухолевых клеток и условий среды [12].

Способность к поддержанию хронической пролиферации является одним из отличительных признаков опухолевых клеток. При этом наблюдается активация таких путей передачи пролиферативных сигналов, как PI3K/Akt/mTOR, Ras/Raf/MEK/MAPK и Wnt/ β -катенин [83]. Как АФК, так и микроРНК участвуют в регуляции этих сигнальных путей, что указывает на их важную роль в процессе злокачественной трансформации клеток. Активация передачи сигналов по пути K-Ras/MAPK индуцирует экспрессию miR-155, мишенью которой является мРНК транскрипционного фактора FOXO3a. Учитывая, что FOXO3a контролирует транскрипцию генов некоторых антиоксидантных ферментов (в частности, SOD2 и каталазы), вызванный действием miR-155 дефицит FOXO3a способствует повышению внутриклеточного уровня АФК и стимулирует пролиферацию раковых клеток поджелудочной железы [84]. Кроме того, редокс-зависимая регуляция микроРНК может также способствовать пролиферации раковых клеток посредством изменения метаболических процессов. Так, miR-1 и miR-206, мишенью которых являются гены ряда ферментов пентозофосфатного пути окисления глюкозы, подавляют рост опухолевых клеток, в то время как сайленсинг генов этих двух микроРНК устраняет их онкосупрессорную функцию, приводя к элиминации АФК и ускоренному онкогенезу [52].

Вместе с тем редокс-зависимая регуляция микроРНК отмечается в процессах активации апоптоза опухолевых клеток. Так, PAX7, онкоген, способствующий устойчивости опухолевых клеток к апоптозу, является мишенью для miR-206. Действие противомалеярийного препарата артезуната приводит к повышению генерации АФК и активации p38 MAPK, что стимулирует экспрессию miR-206 и снижает уровень белка PAX7, вызывая активацию апоптоза клеток рабдомиосаркомы [85]. Мишенью miR-23b является мРНК опухолевого супрессора пролиноксидазы, которая усиливает образование АФК и вызывает активацию апоптоза. Подавление активности пролиноксидазы коррелирует со сверхэкспрессией miR-23b у пациентов с раком почки [86]. Мишенью miR-21 является мРНК запрограммированного белка клеточной гибели 4 (programmed cell death 4, Pdcd4). Вызываемое эпителиальным фактором роста (EGF) повышение уровня АФК стимулирует экспрессию miR-21, приводя к инактивации Pdcd4, что способствует развитию колоректального рака [87].

Метастазирование связано с плохим клиническим прогнозом и низкими возможностями

терапии злокачественных новообразований. Нарушения регуляции уровня АФК и экспрессии микроРНК могут быть эффективными стимулами для метастазирования опухолевых клеток. Так, рост АФК индуцирует экспрессию miR-141 и miR-200a, мишенью которых является мРНК белка p38 α , что способствует подавлению метастазирования клеток рака яичников, усиливая их чувствительность к химиотерапии, и служит благоприятным прогнозом у пациентов с раком яичников [88]. Установлено, что ресвератрол, обладающий антиоксидантным действием, снижает экспрессию miR-21 и вызывает увеличение уровня Pdcd4, подавление роста и метастазирования опухоли предстательной железы [89]. Действие miR-212, мишенью которой является SOD2, приводит к росту клеточного уровня АФК, подавлению эпителиально-мезенхимального перехода колоректального рака и его метастазирования. Напротив, нокаут гена, кодирующего miR-212, вызывает повышение внутриклеточного уровня SOD2, усиливая способность клеток противодействовать окислительному стрессу, что связано с плохим прогнозом и более агрессивным фенотипом у пациентов с колоректальным раком [90].

Таким образом, работы последних десяти лет представляют убедительные доказательства значимости редокс-зависимой регуляции для поддержания клеточного гомеостаза и роли микроРНК в этих процессах. Большое значение для клеточной регуляции имеет существование взаимной обратной связи «АФК—микроРНК» между действием АФК на экспрессию микроРНК и контролем уровня АФК со стороны микроРНК посредством регуляции соотношения активности ферментных систем, генерирующих АФК и осуществляющих антиоксидантную защиту. Несомненно, необходимы дальнейшие исследования для более полного понимания значения микроРНК в иерархии системы редокс-зависимой регуляции с целью перспективного использования микроРНК в таргетной терапии ряда заболеваний, патогенетическим фактором которых является окислительный стресс.

Финансирование. Публикация подготовлена при поддержке Программы РУДН «5-100».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания выполненных авторами исследований с участием людей и использованием животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Singh, A., Kukreti, R., Saso, L., and Kukreti, S. (2019) Oxidative stress: a key modulator in neurodegenerative diseases, *Molecules*, **24**, 583, doi: 10.3390/molecules24081583.
2. Massaro, M., Scoditti, E., Carluccio, M.A., and De Caterina, R. (2019) Oxidative stress and vascular stiffness in hypertension: a renewed interest for antioxidant therapies? *Vascul. Pharmacol.*, **116**, 45–50, doi: 10.1016/j.vph.2019.03.004.
3. Sies, H., Berndt, C., and Jones, D.P. (2017) Oxidative stress, *Annu. Rev. Biochem.*, **86**, 715–748, doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-045037.
4. Ursini, F., Maiorino, M., and Forman, H.J. (2016) Redox homeostasis: the golden mean of healthy living, *Redox Biol.*, **8**, 205–215, doi: 10.1016/j.redox.2016.01.010.
5. Klotz, L.O., and Steinbrenner, H. (2017) Cellular adaptation to xenobiotics: interplay between xenosensors, reactive oxygen species and FOXO transcription factors, *Redox Biol.*, **13**, 646–654, doi: 10.1016/j.redox.2017.07.015.
6. Jones, D.P. (2006) Redefining oxidative stress, *Antioxid. Redox Signal.*, **8**, 865–1879, doi: 10.1089/ars.2006.8.1865.
7. Hopkins, B.L., and Neumann, C.A. (2019) Redoxins as gatekeepers of the transcriptional oxidative stress response, *Redox Biol.*, **21**, 101104, doi: 10.1016/j.redox.2019.101104.
8. Kalinina, E.V., Chernov, N.N., and Saprin, A.N. (2008) Involvement of thio-, peroxi-, and glutaredoxins in cellular redox-dependent processes, *Biochemistry (Moscow)*, **73**, 1493–1510, doi: 10.1134/S0006297908130099.
9. Leisegang, M.S., Schroder, K., and Brandes, R.P. (2018) Redox regulation and noncoding RNAs, *Antioxid. Redox Signal.*, **29**, 793–812, doi: 10.1089/ars.2017.7276.
10. Uchida, S., and Bolli, R. (2018) Short and long noncoding RNAs regulate the epigenetic status of cells, *Antioxid. Redox Signal.*, **29**, 832–845, doi: 10.1089/ars.2017.7262.
11. Engedal, N., Zerovnik, E., Rudov, A., Galli, F., Olivieri, F., Procopio, A.D., Rippon, M.R., Monsurro, V., Betti, M., and Albertini, M.C. (2018) From oxidative stress damage to pathways, networks, and autophagy via microRNAs, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2018**, 4968321, doi: 10.1155/2018/4968321.
12. Lan, J., Huang, Z., Han, J., Shao, J., and Huang, C. (2018) Redox regulation of microRNAs in cancer, *Cancer Lett.*, **418**, 250–259, doi: 10.1016/j.canlet.2018.01.010.
13. Koroleva, I.A., Nazarenko, M.S., and Kucher, A.N. (2018) Role of microRNA in development of instability of atherosclerotic plaques, *Biochemistry (Moscow)*, **82**, 1380–1390, doi: 10.1134/S0006297917110165.
14. Vishnoi, A., and Rani, S. (2017) MiRNA biogenesis and regulation of diseases: an overview, *Methods Mol. Biol.*, **1509**, 1–10, doi: 10.1007/978-1-4939-6524-3_1.
15. Drusco, A., and Croce, C.M. (2017) MicroRNAs and cancer: a long story for short RNAs, *Adv. Cancer Res.*, **135**, 1–24, doi: 10.1016/bs.acr.2017.06.005.
16. Wu, K., He, J., Pu, W., Peng, Y. (2018) The role of exportin-5 in microRNA biogenesis and cancer, *Genomics Proteomics Bioinformatics*, **16**, 120–126, doi: 10.1016/j.gpb.2017.09.004.
17. Chendrimada, T.P., Gregory, R.I., Kumaraswamy, E., Norman, J., Cooch, N., Nishikura, K., and Shiekhattar, R. (2005) TRBP recruits the Dicer complex to Ago2 for microRNA processing and gene silencing, *Nature*, **436**, 740–744, doi: 10.1038/nature03868.
18. Bandara, V., Michael, M.Z., and Gleadle, J.M. (2014) Hypoxia represses microRNA biogenesis proteins in breast cancer cells, *BMC Cancer*, **14**, 533, doi: 10.1186/1471-2407-14-533.
19. Suarez, Y., Fernandez-Hernando, C., Pober, J.S., and Sessa, W.C. (2007) Dicer dependent microRNAs regulate gene expression and functions in human endothelial cells, *Circ. Res.*, **100**, 1164–1173, doi: 10.1161/01.RES.0000265065.26744.17.
20. Orom, U.A., Nielsen, F.C., and Lund, A.H. (2008) MicroRNA-10a binds the 5'-UTR of ribosomal protein mRNAs and enhances their translation, *Mol. Cell*, **30**, 460–471, doi: 10.1016/j.molcel.2008.05.001.
21. Havens, M.A., Reich, A.A., Duelli, D.M., and Hastings, M.L. (2012) Biogenesis of mammalian microRNAs by a non-canonical processing pathway, *Nucleic Acids Res.*, **40**, 4626–4640, doi: 10.1093/nar/gks026.
22. Ho, J.J., Metcalf, J.L., Yan, M.S., Turgeon, P.J., Wang, J.J., Chalsev, M., Petruzzello-Pellegrini, T.N., Tsui, A.K., He, J.Z., Dhamko, H., Man, H.S., Robb, G.B., The, B.T., Ohh, M., and Marsden, P.A. (2012) Functional importance of Dicer protein in the adaptive cellular response to hypoxia, *J. Biol. Chem.*, **287**, 29003–29020, doi: 10.1074/jbc.M112.373365.
23. Wiesen, J.L., and Tomasi, T.B. (2009) Dicer is regulated by cellular stresses and interferons, *Mol. Immunol.*, **46**, 1222–1228, doi: 10.1016/j.molimm.2008.11.012.
24. Ungvari, Z., Tucsek, Z., Sosnowska, D., Toth, P., Gautam, T., Podlitsky, A., Csiszar, A., Losonczy, G., Valcarcel-Ares, M.N., Sonntag, W.E., and Csiszar, A. (2012) Aging-induced dysregulation of Dicer1-dependent microRNA expression impairs angiogenic capacity of rat cerebrovascular endothelial cells, *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **68**, 877–891, doi: 10.1093/gerona/gls242.
25. Cheng, X., Ku, C.-H., and Siow, R.C.M. (2013) Regulation of the Nrf2 antioxidant pathway by microRNAs: new players in micromanaging redox homeostasis, *Free Radic. Biol. Med.*, **64**, 4–11, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.025.
26. Tang, X., Li, M., Tucker, L., and Ramratnam, B. (2011) Glycogen synthase kinase 3 beta (GSK3 β) phosphorylates the RNAase III enzyme Drosha at S300 and S302, *PLoS One*, **6**, e20391, doi: 10.1371/journal.pone.0020391.
27. Upton, J.P., Wang, L., Han, D., Wang, E.S., Huskey, N.E., Lim, L., Truitt, M., McManus, M.T., Ruggero, D., Goga, A., Papa, F.R., and Oakes, S.A. (2012) IRE1 α cleaves select microRNAs during ER stress to derepress translation of proapoptotic Caspase-2, *Science*, **338**, 818–822, doi: 10.1126/science.1226191.
28. Poulsen, H.E., Specht, E., Broedbaek, K., Henriksen, T., Ellervik, C., Mandrup-Poulsen, T., Tonnesen, M., Nielsen, P.E., Andersen, H.U., and Weimann, A. (2012) RNA modifications by oxidation: a novel disease mechanism? *Free Radic. Biol. Med.*, **52**, 1353–1361, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.01.009.
29. Karihtala, P., Porvari, K., Soini, Y., and Haapasaari, K.M. (2017) Redox regulating enzymes and connected microRNA regulators have prognostic value in classical Hodgkin lymphomas, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2017**, 2696071, doi: 10.1155/2017/2696071.
30. Li, G., Luna, C., Qiu, J., Epstein, D.L., and Gonzalez, P. (2009) Alterations in microRNA expression in stress-induced cellular senescence, *Mech. Ageing Dev.*, **130**, 731–741, doi: 10.1016/j.mad.2009.09.002.
31. Ji, G., Lv, K., Chen, H., Wang, T., Wang, Y., Zhao, D., Qu, L., and Li, Y. (2013) MiR-146a regulates SOD2 expression in H₂O₂ stimulated PC12 cells, *PLoS One*, **8**, e69351, doi: 10.1371/journal.pone.0069351.
32. Haque, R., Chun, E., Howell, J.C., Sengupta, T., Chen, D., and Kim, H. (2012) MicroRNA-30b-mediated regulation of catalase expression in human ARPE-19 cells, *PLoS One*, **7**, e42542, doi: 10.1371/journal.pone.0042542.
33. Wang, L., Huang, H., Fan, Y., Kong, B., Hu, H., Hu, K., Guo, J., Mei, Y., and Liu, W.L. (2014) Effects of downreg-

- ulation of microRNA-181a on H₂O₂-induced H9c2 cell apoptosis via the mitochondrial apoptotic pathway, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2014**, 960362, doi: 10.1155/2014/960362.
34. Zhang, Y., Zheng, S., Geng, Y., Xue, J., Wang, Z., Xie, X., Wang, J., Zhang, S., and Hou, Y. (2015) MicroRNA profiling of atrial fibrillation in canines: miR-206 modulates intrinsic cardiac autonomic nerve remodeling by regulating SOD1, *PLoS One*, **10**, e0122674, doi: 10.1371/journal.pone.0122674.
 35. Dubois-Deruy, E., Cuvelliez, M., Fiedler, J., Charrier, H., Mulder, P., Hebbbar, E., Pfanne, A., Beseme, O., Chwastyniak, M., Amouyel, P., Richard, V., Bauters, C., Thum, T., and Pinet, F. (2017) MicroRNAs regulating superoxide dismutase 2 are new circulating biomarkers of heart failure, *Sci. Rep.*, **7**, 14747, doi: 10.1038/s41598-017-15011-6.
 36. Matouskova, P., Hanouskova, B., and Skalova, L. (2018) MicroRNAs as potential regulators of glutathione peroxidases expression and their role in obesity and related pathologies, *Int. J. Mol. Sci.*, **19**, 1199, doi: 10.3390/ijms19041199.
 37. Cortez, M.A., Valdecanas, D., Zhang, X., Zhan, Y., Bhardwaj, V., Calin, G.A., Komaki, R., Giri, D.K., Quini, C.C., Wolfe, T., Peltier, H.J., Bader, A.G., Heymach, J.V., Meyn, R.E., and Welsh, J.W. (2014) Therapeutic delivery of miR-200c enhances radiosensitivity in lung cancer, *Mol. Ther.*, **22**, 1494–1503, doi: 10.1038/mt.2014.79.
 38. Jiang, W., Min, J., Sui, X., Qian, Y., Liu, Y., Liu, Z., Zhou, H., Li, X., and Gong, Y. (2015) MicroRNA-26a-5p and microRNA-23b-3p up-regulate peroxiredoxin III in acute myeloid leukemia, *Leuk. Lymphoma*, **56**, 460–471, doi: 10.3109/10428194.2014.924115.
 39. Bai, X.Y., Ma, Y., Ding, R., Fu, B., Shi, S., and Chen, X.M. (2011) MiR-335 and miR-34a promote renal senescence by suppressing mitochondrial antioxidative enzymes, *J. Am. Soc. Nephrol.*, **22**, 1252–1261, doi: 10.1681/ASN.2010040367.
 40. Kyrychenko, S., Kyrychenko, V., Badr, M.A., Ikeda, Y., Sadoshima, J., and Shirokova, N. (2015) Pivotal role of miR-448 in the development of ROS-induced cardiomyopathy, *Cardiovasc. Res.*, **108**, 324–334, doi: 10.1093/cvr/cvv238.
 41. Li, S.Z., Hu, Y.Y., Zhao, J., Zhao, Y.B., Sun, J.D., Yang, Y.F., Ji, C.C., Liu, Z.B., Cao, W.D., Qu, Y., Liu, W.P., Cheng, G., and Fei, Z. (2014) MicroRNA-34a induces apoptosis in the human glioma cell line, A172, through enhanced ROS production and NOX2 expression, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **444**, 6–12, doi: 10.1016/j.bbrc.2013.12.136.
 42. Fu, Y., Zhang, Y., Wang, Z., Wang, L., Wei, X., Zhang, B., Wen, Z., Fang, H., Pang, Q., and Yi, F. (2010) Regulation of NADPH oxidase activity is associated with miRNA-25-mediated NOX4 expression in experimental diabetic nephropathy, *Am. J. Nephrol.*, **32**, 581–589, doi: 10.1159/000322105.
 43. Chen, F., Yin, C., Dimitropoulou, C., and Fulton, D.J. (2016) Cloning, characteristics, and functional analysis of rabbit NADPH oxidase 5, *Front. Physiol.*, **7**, 284, doi: 10.3389/fphys.2016.00284.
 44. Yang, S., Gao, Y., Liu, G., Li, J., Shi, K., Du, B., Si, D., and Yang, P. (2015) The human ATF1 rs11169571 polymorphism increases essential hypertension risk through modifying miRNA binding, *FEBS Lett.*, **589**, 2087–2093, doi: 10.1016/j.febslet.2015.06.029.
 45. Varga, Z.V., Kupai, K., Szucs, G., Gaspar, R., Paloczi, J., Farago, N., Zvara, A., Puskas, L.G., Razga, Z., Tiszlavicz, L., Bencsik, P., Gorbé, A., Csonka, C., Ferdinandy, P., and Csont, T. (2013) MicroRNA-25-dependent up-regulation of NADPH oxidase 4 (NOX4) mediates hypercholesterolemia-induced oxidative/nitrative stress and subsequent dysfunction in the heart, *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **62**, 111–121, doi: 10.1016/j.yjmcc.2013.05.009.
 46. Wang, Y., Zhao, X., Wu, X., Dai, Y., Chen, P., and Xie, L. (2016) MicroRNA-182 mediates Sirt1-induced diabetic corneal nerve regeneration, *Diabetes*, **65**, 2020–2031, doi: 10.2337/db15-1283.
 47. Fierro-Fernandez, M., Busnadiego, O., Sandoval, P., Espinosa-Diez, C., Blanco-Ruiz, E., Rodriguez, M., Pian, H., Ramos, R., Lopez-Cabrera, M., Garcia-Bermejo, M.L., and Lamas, S. (2015) MiR-9-5p suppresses pro-fibrogenic transformation of fibroblasts and prevents organ fibrosis by targeting NOX4 and TGFBR2, *EMBO Rep.*, **16**, 1358–1377, doi: 10.15252/embr.201540750.
 48. Carlomosti, F., D'Agostino, M., Beji, S., Torcinaro, A., Rizzi, R., Zaccagnini, G., Maimone, B., Di Stefano, V., De Santa, F., Cordisco, S., Antonini, A., Ciarapica, R., Dellambra, E., Martelli, F., Avitabile, D., Capogrossi, M.C., and Magenta, A. (2017) Oxidative stress-induced miR-200c disrupts the regulatory loop among SIRT1, FOXO1, and eNOS, *Antioxid. Redox Signal.*, **27**, 328–344, doi: 10.1089/ars.2016.6643.
 49. Kim, J., Lee, K.S., Kim, J.H., Lee, D.K., Park, M., Choi, S., Park, W., Kim, S., Choi, Y.K., Hwang, J.Y., Choe, J., Won, M.H., Jeoung, D., Lee, H., Ryoo, S., Ha, K.S., Kwon, Y.G., and Kim, Y.M. (2017) Aspirin prevents TNF- α -induced endothelial cell dysfunction by regulating the NF- κ B-dependent miR-155/eNOS pathway: role of a miR-155/eNOS axis in preeclampsia, *Free Radic. Biol. Med.*, **104**, 185–198, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.010.
 50. Cho, K.J., Song, J., Oh, Y., and Lee, J.E. (2015) MicroRNA-Let-7a regulates the function of microglia in inflammation, *Mol. Cell. Neurosci.*, **68**, 167–176, doi: 10.1016/j.mcn.2015.07.004.
 51. Muxel, S.M., Laranjeira-Silva, M.F., Zampieri, R.A., and Floeter-Winter, L.M. (2017) *Leishmania (Leishmania) amazonensis* induces macrophage miR-294 and miR-721 expression and modulates infection by targeting NOS2 and L-arginine metabolism, *Sci. Rep.*, **7**, 44141, doi: 10.1038/srep44141.
 52. Singh, A., Happel, C., Manna, S.K., Acquah-Mensah, G., Carrero, J., Kumar, S., Nasipuri, P., Krausz, K.W., Wakabayashi, N., Dewi, R., Boros, L.G., Gonzalez, F.J., Gabrielson, E., Wong, K.K., Girmun, G., and Biswal, S. (2013) Transcription factor NRF2 regulates miR-1 and miR-206 to drive tumorigenesis, *J. Clin. Invest.*, **123**, 2921–2934, doi: 10.1172/JCI66353.
 53. Sripada, L., Tomar, D., and Singh, R. (2012) Mitochondria: one of the destinations of miRNAs, *Mitochondrion*, **12**, 593–599, doi: 10.1016/j.mito.2012.10.009.
 54. Muratsu-Ikeda, S., Nangaku, M., Ikeda, Y., Tanaka, T., Wada, T., and Inagi, R. (2012) Downregulation of miR-205 modulates cell susceptibility to oxidative and endoplasmic reticulum stresses in renal tubular cells, *PLoS One*, **7**, e41462, doi: 10.1371/journal.pone.0041462.
 55. Wu, S., Lu, H., and Bai, Y. (2019) Nrf2 in cancers: a double-edged sword, *Cancer Med.*, **8**, 2252–2267, doi: 10.1002/cam4.2101.
 56. Singh, B., Ronghe, A.M., Chatterjee, A., Bhat, N.K., and Bhat, H.K. (2013) MicroRNA-93 regulates NRF2 expression and is associated with breast carcinogenesis, *Carcinogenesis*, **34**, 1165–1172, doi: 10.1093/carcin/bgt026.
 57. Narasimhan, M., Patel, D., Vedpathak, D., Rathinam, M., Henderson, G., and Mahimainathan, L. (2012) Identifica-

- tion of novel microRNAs in posttranscriptional control of Nrf2 expression and redox homeostasis in neuronal, SH-SY5Y cells, *PLoS One*, **7**, e51111, doi: 10.1371/journal.pone.0051111.
58. Do, M.T., Kim, H.G., Choi, J.H., and Jeong, H.G. (2014) Metformin induces microRNA-34a to downregulate the Sirt1/Pgc-1 α /Nrf2 pathway, leading to increased susceptibility of wild-type p53 cancer cells to oxidative stress and therapeutic agents, *Free Radic. Biol. Med.*, **74**, 21–34, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.06.010.
 59. Yariibeygi, H., Atkin, S.L., and Sahebkar, A. (2018) Potential roles of microRNAs in redox state: an update, *J. Cell. Biochem.*, 1–6, doi: 10.1002/jcb.27475.
 60. Papp, D., Lenti, K., Modos, D., Fazekas, D., Dul, Z., Turei, D., Foldvari-Nagy, L., Nussinov, R., Csermely, P., and Korcsmaros, T. (2012) The NRF2-related interactome and regulome contain multifunctional proteins and fine-tuned autoregulatory loops, *FEBS Lett.*, **586**, 1795–1802, doi: 10.1016/j.febslet.2012.05.016.
 61. Sangokoya, C., Telen, M.J., and Chi, J.T. (2010) MicroRNA miR-144 modulates oxidative stress tolerance and associates with anemia severity in sickle cell disease, *Blood*, **116**, 4338–4348, doi: 10.1182/blood-2009-04-214817.
 62. Franklin, C.C., Backos, D.S., Mohar, I., White, C.C., Forman, H.J., and Kavanagh, T.J. (2009) Structure, function, and post-translational regulation of the catalytic and modifier subunits of glutamate cysteine ligase, *Mol. Aspects Med.*, **30**, 86–98, doi: 10.1016/j.mam.2008.08.009.
 63. Zhou, C., Zhao, L., Zheng, J., Wang, K., Deng, H., Liu, P., Chen, L., and Mu, H. (2017) MicroRNA-144 modulates oxidative stress tolerance in SH-SY5Y cells by regulating nuclear factor erythroid 2-related factor 2-glutathione axis, *Neurosci. Lett.*, **655**, 21–27, doi: 10.1016/j.neulet.2017.06.045.
 64. Stachurska, A., Ciesla, M., Kozakowska, M., Wolfram, S., Boesch-Saadatmandi, C., Rimbach, G., Jozkowicz, A., Dulak, J., and Loboda, A. (2013) Cross-talk between microRNAs, nuclear factor E2-related factor 2, and heme oxygenase-1 in ochratoxin A-induced toxic effects in renal proximal tubular epithelial cells, *Mol. Nutr. Food Res.*, **57**, 504–515, doi: 10.1002/mnfr.201200456.
 65. Kabaria, S., Choi, D.C., Chaudhuri, A.D., Jain, M.R., Li, H., and Junn, E. (2015) MicroRNA-7 activates Nrf2 pathway by targeting Keap1 expression, *Free Radic. Biol. Med.*, **89**, 548–556, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.09.010.
 66. Eades, G., Yang, M., Yao, Y., Zhang, Y., and Zhou, Q. (2011) MiR-200a regulates Nrf2 activation by targeting Keap1 mRNA in breast cancer cells, *J. Biol. Chem.*, **286**, 40725–40733, doi: 10.1074/jbc.M111.275495.
 67. Urbanek, P., and Klotz, L.O. (2017) Posttranscriptional regulation of FOXO expression: microRNAs and beyond, *Br. J. Pharmacol.*, **174**, 1514–1532, doi: 10.1111/bph.13471.
 68. Gheysarzadeh, A., and Yazdanparast, R. (2015) STAT5 reactivation by catechin modulates H₂O₂-induced apoptosis through miR-182/FOXO1 pathway in SK-N-MC cells, *Cell Biochem. Biophys.*, **71**, 649–656, doi: 10.1007/s12013-014-0244-6.
 69. Liu, Y., Pan, Q., Zhao, Y., He, C., Bi, K., Chen, Y., Zhao, B., Chen, Y., and Ma, X. (2015) MicroRNA-155 regulates ROS production, NO generation, apoptosis and multiple functions of human brain microvessel endothelial cells under physiological and pathological conditions, *J. Cell. Biochem.*, **116**, 2870–2881, doi: 10.1002/jcb.25234.
 70. Kinoshita, C., Aoyama, K., and Nakaki, T. (2018) Neuroprotection afforded by circadian regulation of intracellular glutathione levels: a key role for miRNAs, *Free Radic. Biol. Med.*, **119**, 17–33, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.023.
 71. Helfinger, V., and Schroder, K. (2018) Redox control in cancer development and progression, *Mol. Aspects Med.*, **63**, 88–98, doi: 10.1016/j.mam.2018.02.003.
 72. Jeong, D., Kim, J., Nam, J., Sun, H., Lee, Y.H., Lee, T.J., Aguiar, R.C., and Kim, S.W. (2015) MicroRNA-124 links p53 to the NF- κ B pathway in B-cell lymphomas, *Leukemia*, **29**, 1868–1874, doi: 10.1038/leu.2015.101.
 73. Sachdeva, M., Zhu, S., Wu, F., Wu, H., Walia, V., Kumar, S., Elble, R., Watabe, K., and Mo, Y.Y. (2009) p53 represses c-Myc through induction of the tumor suppressor miR-145, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 3207–3212, doi: 10.1073/pnas.0808042106.
 74. Pichiorri, F., Suh, S.S., Rocci, A., De Luca, L., Taccioli, C., Santhanam, R., Zhou, W., Benson, D.M. Jr., Hofmainster, C., Alder, H., Garofalo, M., Di Leva, G., Volinia, S., Lin, H.J., Perrotti, D., Kuehl, M., Aqeilan, R.I., Palumbo, A., and Croce, C.M. (2010) Downregulation of p53-inducible microRNAs 192, 194, and 215 impairs the p53/MDM2 autoregulatory loop in multiple myeloma development, *Cancer Cell*, **18**, 367–381, doi: 10.1016/j.ccr.2010.09.005.
 75. Xiao, Y., Yan, W., Lu, L., Wang, Y., Lu, W., Cao, Y., and Cai, W. (2015) p38/p53/miR-200a-3p feedback loop promotes oxidative stress-mediated liver cell death, *Cell Cycle*, **14**, 1548–1558, doi: 10.1080/15384101.2015.1026491.
 76. Yin, M., Ren, X., Zhang, X., Luo, Y., Wang, G., Huang, K., Feng, S., Bao, X., Huang, K., He, X., Liang, P., Wang, Z., Tang, H., He, J., and Zhang, B. (2015) Selective killing of lung cancer cells by miRNA-506 molecule through inhibiting NF- κ B p65 to evoke reactive oxygen species generation and p53 activation, *Oncogene*, **34**, 691–703, doi: 10.1038/onc.2013.597.
 77. Chang, T.C., Yu, D., Lee, Y.S., Wentzel, E.A., Arking, D.E., West, K.M., Dang, C.V., Thomas-Tikhonenko, A., and Mendell, J.T. (2008) Widespread microRNA repression by Myc contributes to tumorigenesis, *Nat. Genet.*, **40**, 43–50, doi: 10.1038/ng.2007.30.
 78. Yang, H., Li, T.W., Zhou, Y., Peng, H., Liu, T., Zandi, E., Martinez-Chantar, M.L., Mato, J.M., and Lu, S.C. (2015) Activation of a novel c-Myc-miR27-prohibitin 1 circuitry in cholestatic liver injury inhibits glutathione synthesis in mice, *Antioxid. Redox Signal.*, **22**, 259–274, doi: 10.1089/ars.2014.6027.
 79. Lingappan, K. (2018) NF- κ B in oxidative stress, *Curr. Opin. Toxicol.*, **7**, 81–86, doi: 10.1016/j.cotox.2017.11.002.
 80. Toiyama, Y., Takahashi, M., Hur, K., Nagasaka, T., Tanaka, K., Inoue, Y., Kusunoki, M., Boland, C.R., and Goel, A. (2013) Serum miR-21 as a diagnostic and prognostic biomarker in colorectal cancer, *J. Natl. Cancer Inst.*, **105**, 849–859, doi: 10.1093/jnci/djt101.
 81. Hong, J., Wang, Y., Hu, B.C., Xu, L., Liu, J.Q., Chen, M.H., Wang, J.Z., Han, F., Zheng, Y., Chen, X., Li, Q., Yang, X.H., Sun, R.H., and Mo, S.J. (2017) Transcriptional downregulation of microRNA-19a by ROS production and NF- κ B deactivation governs resistance to oxidative stress-initiated apoptosis, *Oncotarget*, **8**, 70967–70981, doi: 10.18632/oncotarget.20235.
 82. Jiang, S., Zhang, H.W., Lu, M.H., He, X.H., Li, Y., Gu, H., Liu, M.F., and Wang, E.D. (2010) MicroRNA-155 functions as an OncomiR in breast cancer by targeting the suppressor of cytokine signaling 1 gene, *Cancer Res.*, **70**, 3119–3127, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4250.
 83. Nusse, R., and Clevers, H. (2017) Wnt/ β -catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities, *Cell*, **169**, 985–999, doi: 10.1016/j.cell.2017.05.016.
 84. Wang, P., Zhu, C.F., Ma, M.Z., Chen, G., Song, M., Zeng, Z.L., Lu, W.H., Yang, J., Wen, S., Chiao, P.J.,

- Hu, Y., and Huang, P. (2015) Micro-RNA-155 is induced by K-Ras oncogenic signal and promotes ROS stress in pancreatic cancer, *Oncotarget*, **6**, 21148–21158, doi: 10.18632/oncotarget.4125.
85. Beccafico, S., Morozzi, G., Marchetti, M.C., Riccardi, C., Sidoni, A., Donato, R., and Sorci, G. (2015) Artesunate induces ROS- and p38 MAPK-mediated apoptosis and counteracts tumor growth *in vivo* in embryonal rhabdomyosarcoma cells, *Carcinogenesis*, **36**, 1071–1083, doi: 10.1093/carcin/bgv098.
 86. Liu, W., Zabimyk, O., Wang, H., Shiao, Y.H., Nickerson, M.L., Khalil, S., Anderson, L.M., Perantoni, A.O., and Phang, J.M. (2010) MicroRNA-23b targets proline oxidase, a novel tumor suppressor protein in renal cancer, *Oncogene*, **29**, 4914–4924, doi: 10.1038/ncr.2010.237.
 87. Saxena, A., Shoeb, M., Ramana, K.V., and Srivastava, S.K. (2013) Aldose reductase inhibition suppresses colon cancer cell viability by modulating microRNA-21 mediated programmed cell death 4 (PDCD4) expression, *Eur. J. Cancer*, **49**, 3311–3319, doi: 10.1016/j.ejca.2013.05.031.
 88. Mateescu, B., Batista, L., Cardon, M., Gruosso, T., de Feraudy, Y., Mariani, O., Nicolas, A., Meyniel, J.P., Cottu, P., Sastre-Garau, X., and Mechta-Grigoriou, F. (2011) MiR-141 and miR-200a act on ovarian tumorigenesis by controlling oxidative stress response, *Nat. Med.*, **17**, 1627–1635, doi: 10.1038/nm.2512.
 89. Sheth, S., Jajoo, S., Kaur, T., Mukherjee, D., Sheehan, K., Rybak, L.P., and Ramkumar, V. (2012) Resveratrol reduces prostate cancer growth and metastasis by inhibiting the Akt/microRNA-21 pathway, *PLoS One*, **7**, e51655, doi: 10.1371/journal.pone.0051655.
 90. Meng, X., Wu, J., Pan, C., Wang, H., Ying, X., Zhou, Y., Yu, H., Zuo, Y., Pan, Z., Liu, R.Y., and Huang, W. (2013) Genetic and epigenetic down-regulation of microRNA-212 promotes colorectal tumor metastasis via dysregulation of MnSOD, *Gastroenterology*, **145**, 426–436, doi: 10.1053/j.gastro.2013.04.004.
 91. Das, S., Ferlito, M., Kent, O.A., Fox-Talbot, K., Wang, R., Liu, D., Raghavachari, N., Yang, Y., Wheelan, S.J., Murphy, E., and Steenbergen, C. (2012) Nuclear miRNA regulates the mitochondrial genome in the heart, *Circ. Res.*, **110**, 1596–1603, doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.112.267732.
 92. Faraonio, R., Salerno, P., Passaro, F., Sedia, C., Iaccio, A., Bellelli, R., Nappi, T.C., Comegna, M., Romano, S., Salvatore, G., Santoro, M., and Cimino, F. (2012) A set of miRNAs participates in the cellular senescence program in human diploid fibroblasts, *Cell Death Differ.*, **19**, 713–721, doi: 10.1038/cdd.2011.143.
 93. Liao, L., Su, X., Yang, X., Hu, C., Li, B., Lv, Y., Shuai, Y., Jing, H., Deng, Z., and Jin, Y. (2016) TNF- α inhibits FoxO1 by upregulating miR-705 to aggravate oxidative damage in bone marrow-derived mesenchymal stem cells during osteoporosis, *Stem Cells*, **34**, 1054–1067, doi: 10.1002/stem.2274.
 94. Cheng, L.B., Li, K.R., Yi, N., Li, X.M., Wang, F., Xue, B., Pan, Y.S., Yao, J., Jiang, Q., and Wu, Z.F. (2017) miRNA-141 attenuates UV-induced oxidative stress via activating Keap1–Nrf2 signaling in human retinal pigment epithelium cells and retinal ganglion cells, *Oncotarget*, **8**, 13186–13194, doi: 10.18632/oncotarget.14489.
 95. Zhang, L., Zhou, M., Wang, Y., Huang, W., Qin, G., Weintraub, N.L., and Tang, Y. (2014) MiR-92a inhibits vascular smooth muscle cell apoptosis: role of the MKK4–JNK pathway, *Apoptosis*, **19**, 975–983, doi: 10.1007/s10495-014-0987-y.
 96. Li, J., Donath, S., Li, Y., Qin, D., Prabhakar, B.S., and Li, P. (2010) MiR-30 regulates mitochondrial fission through targeting p53 and the dynamin-related protein-1 pathway, *PLoS Genet.*, **6**, e1000795, doi: 10.1371/journal.pgen.1000795.

ROLE OF microRNA IN REGULATION OF REDOX-DEPENDENT PROCESSES

Review

E. V. Kalinina*, V. I. Ivanova-Radkevich, and N. N. Chernov**

Peoples's Friendship University of Russia (RUDN University), 117198 Moscow, Russia; E-mail: kalinina-ev@rudn.ru

Received May 31, 2019

Revised July 4, 2019

Accepted July 4, 2019

Cellular redox homeostasis, determined by a combination of redox processes and an activity of systems controlling their balance, is an important factor ensuring cell viability. The redox-dependent regulation of cellular processes can be considered as a multi-level system including not only proteins and enzyme complexes but also non-coding RNA, among which microRNA plays a significant role. The review focuses on the role of microRNA in the redox-dependent regulation of both ROS generation enzymes and antioxidant protection enzymes. Particular attention is paid to effects of microRNA on redox-dependent processes in a tumor cell. The effect of ROS on microRNA expression and the role of the ROS–microRNA feedback system in regulation of cellular redox state are discussed.

Keywords: bioassay, reactive oxygen species, cellular redox homeostasis, microRNA