



DERLEME  
REWIEV  
CBU-SBED, 2023, 10 (1): 60-66

## Yeni Küçük Kodlamayan RNA Sınıfı: tiRNA

## New Class of Small Non-coding RNAs: tiRNA

Deniz Özdemir<sup>1</sup>, Can Ali Ağca<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Bingöl Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, BİNGÖL, TÜRKİYE

e-mail: ozdemr.dnz@gmail.com, c.aliagca@bingol.edu.tr

ORCID No: 0000-0001-7659-742X

ORCID No: 0000-0002-0244-3767

\*Sorumlu yazar: c.aliagca@bingol.edu.tr

Gönderim Tarihi / Received:28.06.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 05.01.2023

DOI: 10.34087/cbusbed.11317191

### Öz

Küçük kodlamayan RNA'lar, kanser gelişimi, tanı ve tedavisinde, işlevleri nedeniyle her geçen gün daha da önem kazanmaktadır. Hüresel stres sırasında anjiyogenin aracılı olgun tRNA'nın ayrılması ile tiRNA yapıları meydana gelmektedir. tiRNA'lar antikodon kesim bölgesini barındırıp barındırmadığına bağlı olarak 3' ve 5' tiRNA'lar olarak sınıflandırılmaktadır. tRNAlar hücre stres yanıtına karşı nöroprotektif etki göstermesi ve başta kanser olmak üzere çeşitli insan hastalıklarının gelişiminde etkin roller oynamaktadır. tiRNA fonksiyonlarının derinlemesine çalışılması ile yeni yaklaşımların keşfedilmesi ve potansiyel terapötik biyobelirteçlerin hedeflenmesi öngörülmektedir. Bu yeni küçük kodlamayan RNA'ların sınıflandırmasını, biyogenezisini ve biyolojik rolünü kanseri tedavi etmek için yeni terapötik hedefler sağlayabileceği öngörülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Anjiyogenin, Kodlanmayan RNA, tRNA, Nöroprotektif, tiRNA.

### Abstract

Small non-coding RNAs are gaining more and more importance in cancer development, diagnosis and treatment because of their functions. During cellular stress, tiRNA structures are formed by angiogenin-mediated cleavage of mature tRNA. tiRNAs are classified as 3' and 5' tiRNAs depending on whether they contain the anticodon cleavage site. tRNAs play an active role in the neuroprotective effect against cell stress response and in the development of various human diseases, especially cancer. Exploring new approaches with in-depth study of tiRNA functions and targeting potential therapeutic biomarkers are envisaged. It is predicted that this new class of small non-coding RNA may provide new therapeutic targets to treat cancer in its classification, biogenesis and biological role.

**Keywords:** Angiogenin, , Neuroprotective, Non-coding RNA, tRNA, tiRNA.

### 1. Giriş

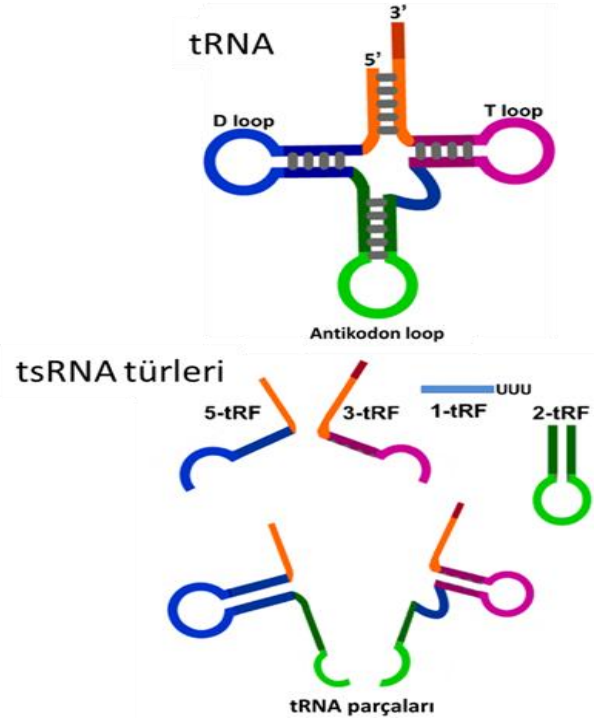
RNA, bir zamanlar çoğunlukla DNA'da bulunan kodlanmış bilgiyi taşıyan bir haberci olarak görev aldığı düşünülmekteydi [1]. Bu nedenle ribozom gibi diğer organellerin kodu proteine dönüştürmesi fikri öne sürülmüştü [2]. Son 30 yılda araştırmacılar, birden fazla RNA türünün olduğunu keşfetmişler [3]. Bunlar arasında, hüresel süreçlerde önemli roller oynamasına rağmen, protein kodlanmayan RNA'ların (ncRNA) varlığını ön plana çıkarmıştır [3, 4]. Çığır açıcı konulardan biri olan , ncRNA'nın önemi yakın zamana kadar bilinmemekteydi [3]. Yeni nesil sekanslama ile ncRNA'ların belirlenmesi, araştırmacıların hastalık

gelişimi üzerine düşünme biçimlerinin değişmesine neden olmuştur [5]. ncRNA' lar, insan genomu kaynaklı-RNA'ların %90'ından fazlasını oluşturduğu bilinmektedir. Ancak>50.000'den fazla bilinen ncRNA'nın çoğu, yalnızca son 10 yılda keşfedilmiş ve birçoğunun fonksiyonu henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. [6, 7]. ncRNA' lar, protein kodlama potansiyeli olmayan RNA transkriptleri olup, küçük ncRNA'lara (sncRNA'lar, 18~200 nt) [8], uzun ncRNA'lara (lncRNA'lar, >200 nt) [9] ve dairesel RNA'lar (circRNA'lar) [9] olmak üzere 3 kısma ayrılmaktadır. Küçük kodlayıcı olmayan RNA'lar (sncRNA'lar), hücrelerin içinde ve dışında yaygın olarak

bulunmaktadır [10]. sncRNA'lar, arasında mikroRNA'lar (miRNA'lar) [11], küçük enterferans yapan RNA'lar (siRNA'lar) [12], küçük nükleer RNA'lar (snRNA'lar) [13], PIWI etkileşimli RNA'lar (piRNA'lar) [14] ve tRNA'dan türetilen stres kaynaklı RNA'lar (tiRNA'lar) [15] dahil olmak üzere farklı alt tipler şeklinde sınıflandırılmaktadır [16]. Hücre içerisinde yaklaşık olarak RNA miktarı %85'ni ribozomal (rRNA), %10-12 , transfer-RNA'lar (tRNA) ve %2-5 ise mRNA'lar oluşturmaktadır [17, 70]. tRNA'lar mesajcı RNA (mRNA)'dan amino asitleri ribozoma getiren ve geçici taşıyıcıları olarak hareket eden moleküllerdir [18]. Böylece tRNA'lar nükleotid ve amino asit dizileri arasında aracı görevi görmektedirler. tRNA ise ilk karakterize edilen kodlamayan RNA'dır [6, 17]. tRNA genleri tRNA'ları üretmek için, RNA polimeraz III (RNA Pol III) tarafından öncül tRNA'lar (ön tRNA'lar) olarak kopyalanmaktadır [19]. tRNA olgunlaşması sırasında, 5' lider ve 3' fragman dizisi, sırasıyla RNase-P ve RNase-Z tarafından çıkarılmaktadır. pre-tRNA'da bulunan bazı intron dizileri ise, RNA endonükleazı tarafından eklenmektedir. Son olarak, trinükleotid 'CCA', tRNA nükleotidiltransferaz enzimi tarafından fragmansız tRNA'nın 3' ucuna eklenmektedir [20]. Sitoplazmaya taşınmadan önce, olgun tRNA, doğru yapının oluşması ve hücresel nükleazların toleransı için gerekli olan transkripsiyon sonrası modifikasyona uğramaktadır [21, 22]. Olgun tRNA, D, T, antikodon ve değişken döngüleri içeren L-şekilli üçüncül yapıda katlanmaktadır [23]. Geçtiğimiz on yılda, tRNA'nın protein sentezindeki biyolojik işlevi kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır. RNA ve aminosil-tRNA'nın stres tepkisi, hücre proliferasyonu, translasyon inhibisyonu, ve genom stabilitesinin korunması gibi sorumlu düzenleyici moleküller olarak hizmet ettiği ortaya çıkarılmıştır [24, 25]. Bu düzenleyici roller, hem bozulmamış tRNA'lar hem de tRNA'dan türetilen küçük kodlamayan RNA'lar (tsncRNA'lar) tarafından yapılmaktadır. tsncRNA'lar genellikle yeni nesil dizileme (NGS) veri setlerinde bulunmakta ve tRNA bozunma ürünleri olarak kabul edilmektedir [26, 27]. Küçük RNA'lar (tsRNA'lar) ise, tRNA'dan türetilen küçük ncRNA'lar olarak adlandırılmaktadır [28]. Yakın zamanlı çalışmalar, tsRNA'ların tRNA bozunma ürünleri olarak düşünüldüğü ve birden fazla işlevsel görevi olduğunu göstermektedir. Uzunluk ve bölünme bölgesine bağlı olarak, tsRNA genel olarak iki türe ayrılmaktadır. Bunlar tRNA'dan türetilen stres kaynaklı RNA (tiRNA) ve fonksiyonel rolleri farklılık gösteren tRF' yapılarıdır (Şekil.1) [24, 29].

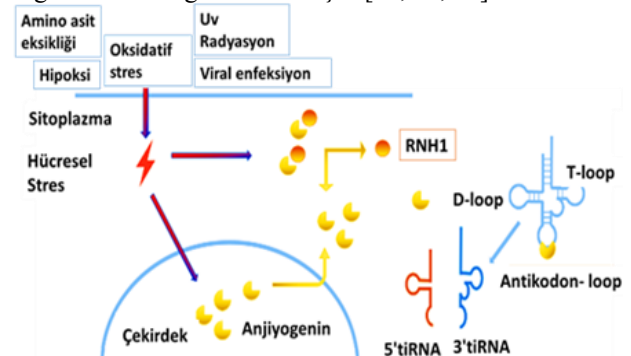
### 1.2. tiRNA'ların Biyosentezi ve Özellikleri

RNA metabolizması, stres tepkilerinin ve karmaşık sinyalleşme ağının vazgeçilmez bir bileşenidir. MikroRNA'lar, lncRNA'lar ve tRNA'lar dahil olmak üzere çeşitli RNA türlerinin hücresel strese tepki yollarında yer aldığı bildirilmiştir [30]. Özellikle tRNA'lar, stresli koşullar altında yoğunluğunu değiştirerek protein sentezini düzenlemektedir [24, 31]. Hücresel stres ile birlikte aktive olan, ribonükleazlar olgun tRNA'ları parçalayarak çeşitli fonksiyonel yapılar



**Şekil 1.** tRNA'nın yapısı ve tsRNA'ların sınıflandırılması. tRNA'nın ikincil yapısının şematik gösterimi. tsRNA türleri: 1-tRF (ribozomal RNA öncüsünün 3' fragmanında RNase Z tarafından bölünür), 2-tRF (ribonükleaz tarafından üretilir), 3-tRF'ler ve 5-tRF'ler, 5' tRNA ve 3' tRNA antikodon döngüsünden ayrılarak meydana gelirler [72].

üretmektedir. tRNA parçalanması, olumsuz bir ortam altında hücrenin hayatta kalmasını teşvik etmek için korunmuş bir yanıt olarak kabul edilmektedir [32]. tRNA parçaları ilk olarak 1969'da tanımlanmıştır [33]. tRNA parçaları, hipoksi, oksidatif, ısı şoku ve beslenme eksikliği gibi stres koşulları altında gerçekleştiğinden, tRNA'dan türetilen stres kaynaklı tiRNA'lar olarak adlandırılmaktadırlar [34]. tiRNA, RNaz anjiyogenin (ANG) tarafından antikodon döngüsünde olgun tRNA'dan ayrılmakta ve 31-40 nt uzunluğunda RNA iplikleri şeklinde oluşmaktadır [35]. tiRNA'lar, ilk olarak amino asit yoksunluğuna yanıt olarak Tetrahymena termofilinde keşfedilmiştir [36]. tiRNA oluşumu daha sonra bakteri, mantar ve memeli hücreleri gibi diğer organizmalarda gözlemlenmiştir [37, 38, 39].



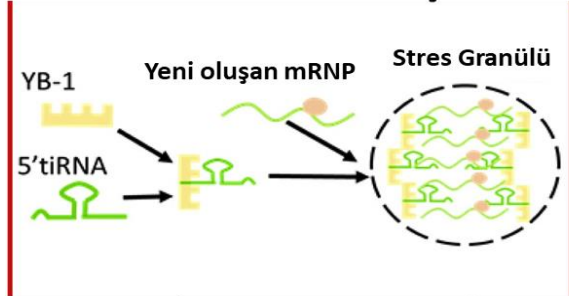
**Şekil 2.** tiRNA'ların hücresel stress ile oluşumu. tiRNA'ların biyogenezi. Stres koşulları altında, ANG, çekirdekteki sitoplazmaya yer değiştirerek sitoplazmada birleşerek ve RNH1 (ribonükleaz inhibitörü)'i ayırarak aktive etmektedir. Daha sonra ANG, tRNA'nın antikodon bölgesine bağlanarak 5' ve 3' tRNA'ları oluşturmaktadır [34].

RNaz A süper ailesinin bir üyesi olan ANG, sitoplazmada RNH1 (RI veya ANG inhibitörü olarak da bilinir) ile kompleks halinde bulunan nükleer bir proteindir. Strese yanıt olarak ANG, çekirdekte sitoplazmaya yer değiştirmekte ve RNH1'den ayrılmaktadır [40]. Olgun tRNA'lar, anjiyogenin (ANG) tarafından antikodon halkalarında 5'-tRNA (5'-tiRNA'lar) [41] ve 3'-tRNA yapıları (3'-tiRNA'lar) [40] şeklinde ayrılmaktadır (Şekil 2). 5'-tiRNA'lar, olgun tRNA'ların 5'-ucundan antikodon döngüsünün sonuna kadar bölünmektedir. 3'-tiRNA ise anti-kodon döngüsündeki nükleotitte başlamakta ve olgun tRNA'ların 3'-uçlarına kadar ilerlemektedir [40]. Böyle bir bölünme anlık translyasyon durmasına neden olsada, tRNA havuzunun sadece küçük bir kısmı (<%5) bölündüğü için 5'/3'-tRNA oluşumu neredeyse gözlenmemektedir [35, 39].

### 1.3. tiRNA'ların Biyolojik Roller

tsRNA'lar, çeşitli stres faktörlerine yanıt olarak birikmekte ve hücre içerisinde efektör moleküller olarak ortaya çıkmaktadır [35]. tsRNA, protein translyasyonu ve gen ekspresyonu, hücrel sağkalımı ve inflamatuvar yanıtları kontrol etmektedir [34]. Stres granülleri, hücrel strese yanıtta veya protein translyasyonun engellendiği durumda ortaya çıkan sitoplazmik RNA-protein kompleksleridir [43]. Stres granüllerinin dinamik yapısının yıkılması durumunda, protein translyasyon araçlarının serbest bırakılması translyasyonun düzenlenmesine katkı sağlamaktadır [44]. Emara ve ark. [45] yaptıkları bir çalışmada 5'monofosfat modifikasyonu ile ANG aracılı 5'tiRNA oluşumunu gerektiren fosfo-eIF2'dan bağımsız bir stres granülü oluşumu mekanizmasını tanımlamışlardır. Daha fazla analiz ile, 5'tiRNAların soğuk şok alanı yoluyla YB-1'e (Y kutusu transkripsiyon faktörü) bağlandığını ve bunun, durmuş translyasyon komplekslerinin stres granüllerine paketlenmesi için gerekli olduğunu ortaya koymuştur (Şekil 3) [46]. Stres granülleri içerisinde yer alan tiRNA varlığının, protein translyasyonu üzerine doğrudan etkileri bulunduğu bilinmektedir. Yamasaki ve ark. [35] bir dizi yayında, eIF2a fosforilasyonundan bağımsız olan protein translyasyonunun tiRNA aracılı bir inhibisyonunun olduğunu göstermiştir. Stres koşulları altında, tiRNA'nın anjiyogenin tarafından bölünmesi, 3' ve 5'tiRNA seviyesini arttırmaktadır [35, 37].

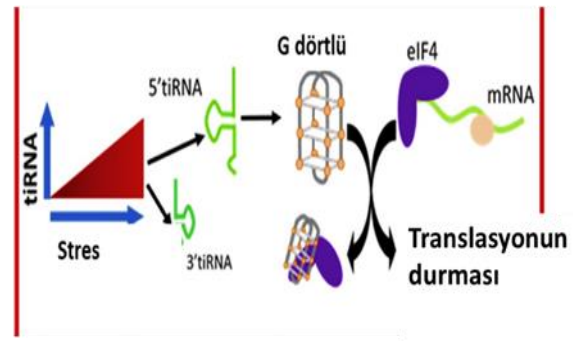
### Stres Granüllerinin Oluşumu



Şekil 3. tiRNA'ların stress granülleri oluşumuna etkisi. 5'tiRNA, YB-1'i soğuk şok alanı yoluyla, durmuş translyasyon komplekslerini stres granüllerine paketlenmek için bağlamaktadır [46].

5'tiRNAAla ve 5'tiRNACys gibi bir terminal oligoguanin (TOG) motifi içeren spesifik 5'tiRNA'lar, doğrudan eIF4G'nin HEAT alanına bağlanan G-dörtlü (G4) yapılarını oluşturmaktadır. Bu durumda translyasyon durdurur ve bozulmaya neden olmaktadır (Şekil 4). Hücrenin translyasyon durumu ve stres granülü oluşumu poliribozom kompleksinin bütünlüğünü korumaya hizmet etmektedir. Artan kanıtlar ile birlikte, anjiyogenin (ANG) aracılı tiRNA'nın koruyucu olması, nöronların hayatta kalmasını desteklediğini göstermektedir [47, 48]. tiRNA'nın bir alt kümesinin, translyasyona spesifik olarak bağlandığı, inhibe ettiği ve durmuş translyasyon komplekslerini stres granüllerine paketlediğini göstermektedir (Şekil 4). Daha da önemlisi, stres yanıtının birincil rolü, hücrel sağkalımı arttırmaktır. ANG, bilinen nöroprotektif bir faktördür. Anderson ve arkadaşları, G4 tarafından oluşturulan tiRNA'nın ve kararlı DNA analoglarının motor nöronlar tarafından alındığını göstermiştir. Bu durumda, ANG'nin tiRNA üretimi yoluyla nöroprotektif bir görevinin olabileceği düşünülmektedir [47].

### Protein Translyasyonun inhibisyonu

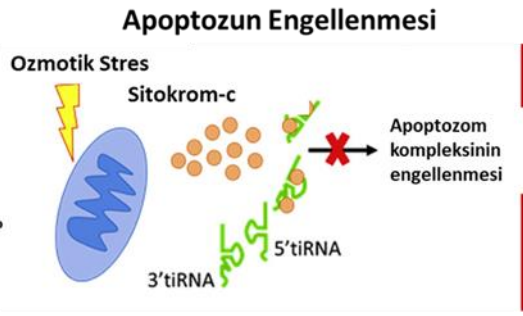


Şekil 4. tiRNAların translyasyon üzerindeki rolü. Hücrel stres, tiRNA (terminal oligoguanin (TOG) motifi 5'tiRNA)ların oluşumunu arttırmaktadır. 5'tiRNA'lar, G dörtlü (guanin açısından zengin diziler) yapılar meydana getirerek mRNA'nın uç (m7GTP) üzerine bağlanabilen translyasyon başlama faktörü (eIF4)'ü uzaklaştırarak translyasyon inhibe edilmektedir [44, 45].

ANG, nöronları korumak için astrositlerde tiRNA üretimi yoluyla da hareket edebilmektedir [49]. Aksine, bu stres tepki mekanizmasının düzensizliğinin nöronal hücre ölümüne neden olduğu gösterilmiştir. NSun2 inhibisyonunun yol açtığı tiRNA'nın hipo-metilasyonu, ANG tarafından bölünmesi, protein translyasyonunda azalmaya yol açarak 5'tiRNA birikimini arttırmaktadır. Bu durum, nöron boyutunun azalmasına, hücre ölümünün artmasına ve sinaps oluşumunda bozulmaya neden olmaktadır [50].

Ozmotik stres ile indüklenen tiRNA (5' ve 3') 'ların mitokondriden salınan sitokrom-c'leri alıkoyarak apoptotik proteaz aktive edici faktör 1 (APAF1) ile etkileşimi ortadan kalkmaktadır. Bunun sonucunda apoptozom kompleksi oluşmamakta ve programlı hücre ölümü tip-1 (Apoptoz) engellenmektedir [51].





Şekil 5. tiRNA ile apoptozun engellenmesi.

tiRNA'nın, protein translasyonu veya gen ekspresyonu üzerindeki etkilerinin yanı sıra, proapoptotik sinyalleşme kaskadını inhibe ederek nöronal sağkalımı etkilediği bilinmektedir. Fare embriyonik fibroblastlarında ve hiperozmotik stres altındaki primer kortikal nöronlarda, ANG'nin apoptozom oluşumunu baskılayarak hayatta kalmayı arttırdığı tespit edilmiştir. Bu süreç, bir ribonükleoprotein kompleksinde sitokrom c ile etkileşime giren, apoptozom oluşumunu ve kaspaz-3 aktivasyonunu sınırlayan tiRNA'ların üretilmesine bağlanmaktadır (Şekil 5) [51].

#### 1.4. tiRNA'lar ve Kanser

tiRNA'lar normal şartlar altında hücreleri hipoksi koşullardan korumaktadır. Bu nedenle, kanser gibi strese bağlı hastalıklarda rol oynayabileceklerini göstermektedir. Kanser gelişimini ve ilerlemesini uyarıcı bir tümör anjiyogenik faktörü olan ANG, birçok katı tümörde yukarı regüle edilmektedir [25, 49]. Ayrıca ANG olgun tRNA'ları tiRNA'lara bölmek için bir ribonükleaz görevi görmektedir [53]. Dhahbi ve ark. [55] serum küçük RNA'larının, normal kontrollere kıyasla meme kanseri hastalarında spesifik tiRNA'ların yükseldiğini ve klinikopatolojik özelliklerle ilişkili olduğunu tespit etmiştir. Bu bulgular, tiRNA'ların kanserle ilişkili olduğunu ve aynı zamanda kanser taraması için potansiyel biyobelirteçler olarak hizmet edebileceğini göstermektedir [56]. Ayrıca, son çalışmalar, tiRNA'ların kanser gelişiminde önemli ölçüde rol oynadığını bildirmektedir.

Örneğin, Honda ve ark. [60], bazı spesifik 5'-tiRNA'ların meme ve prostat kanserlerinde hücre proliferasyonunu arttırdığı görüşündedirler. Shao ve ark. [61] hormona bağımlı kanserlerin yanı sıra, 5'-tiRNA-Leu-CAG seviyesinin NSCLC (Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri) hücre dizilerinde ve serumda yüksek miktarda bulunduğunu keşfetmişlerdir. Bu özel tiRNA'lar, hücre proliferasyonunu ve hücre döngüsünü teşvik ederek NSCLC tümör oluşumuna neden olmaktadır. Bunun yanı sıra kolorektal kanserde (CRC) ise, 5'-tiRNA-Val'inin tümör metastazı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, bir anjiyogenin tiRNAs (tiRNA'ların) hücre göçünü ve CRC metastazını desteklediği öne sürülmüştür [15]. Tao ve ark. [69] spesifik bir tiRNA (5'tiRNA-His-GTG), HIF1 $\alpha$ /ANG eksenini aracılığıyla hipoksiye yanıt vererek ve büyük tümör baskılayıcı kinaz 2 (LATS2)'yi

düzenleyerek kolorektal kanser ilerlemesinde destekleyici bir fonksiyonu olduğu rapor edilmiştir.

Bazı çalışmalarda kanser ilerlemesini baskılayabilecek bir kaç tiRNA'nın, aşağı regüle edildiği belirlenmiştir [62]. Ancak, Mo ve ark. [54] 5'-tiRNA-Val'in FZD3/Wnt/ $\beta$ -Catenin sinyal yolunu inhibe ederek meme kanseri hücrelerinin çoğalmasını, göçünü ve istilasını baskıladığını kanıtlamışlardır. Zheng ve ark. [66] mide kanseri hücrelerinde tiRNA-Val-CAC-001'i aşırı eksprese ederek, metastazı ve proliferasyonu inhibe etti, ve apoptozun aktive olduğu görülmüş. Yine tiRNA-Val-CAC-0012 inhibisyonunun ise, metastazı ve proliferasyonu arttırıp, apoptozu ise azalttığını ortaya çıkarmışlardır. Deng ark. [67] laringeal skuamöz hücreli karsinom (LSCC)'da spesifik bir 5'-tiRNA ile fosfoinositid 3-kinaz katalitik alt birimini (PIK3CD) doğrudan susturarak LSCC'de hücre büyümesini, çoğalmasını ve göçünü baskılayabileceğini göstermişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada ise Han ve ark. [68] tiRNA-Gly, RBM17 proteinine bağlanarak ve papiller tiroid kanserinde alternatif splicingi aktive ederek hücre çoğalmasını ve göçünü artırıcı bir yönde etki ettiği tespit edilmiştir. Yine bu çalışmada, tiRNA-Gly'nin susturulması ile ters yönde bir etkinin'de olduğu görülmüştür. Benzer bir araştırmada Qin ve ark. [71] tanımlanan yeni bir tiRNA-Gly-GCC-1'in, mesane kanserinin ilerlemesinde teşvik edici bir görevinin toll bezeri resöptörü TLR4'ü hedefleyerek yaptığını ortaya çıkarmışlardır. tiRNA-Gly-GCC-1'in aşağı regülasyonu sonucunda ise, hücre çoğalması göçünü ve apoptozu teşvik edebileceğini gösterdiler.

tiRNA'ların çeşitli kanserlerde farklı roller oynayabileceği düşünülmektedir (Tablo 1).

Çoğu tiRNA üretiminin, ANG artışının bir sonucu olarak kanser dokularında arttığı bildirilmiştir. Kanserin ilerlemesinde esas olarak, 3'-tiRNA'dan ziyade 5'-tiRNA'ların yer aldığı gösterilmektedir [63]. Bununla birlikte, tiRNA'ların ayrıntılı işlevlerinin ve kansere karşı koruyucu bir etkisinin belirlenmesi için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Böylece, tiRNA'ların ayrıntılı işlevi ve tiRNA'ların kansere karşı koruyucu bir etki sağlayıp sağlamadığı daha fazla araştırma gerektirmektedir [63, 64].

## 2. Sonuç

Yapılan çalışmalar, tiRNA'ların hücrel stres yanıtlarında işlevsel ve koruyucu adaylar olup olmadığını keşfetme konusunda büyük ilgi uyandırmıştır. tiRNA'lar yalnızca hücrel aktiviteleri yavaşlatmak ve enerjiyi korumak için protein translasyonunu bastırmakla kalmayıp, olumsuz koşullarla başa çıkmak için mRNA ekspresyonunu seçici olarak değiştirmektedirler. Genetik ve çevresel faktörlerin neden olduğu hücrel stresin kanserlerde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. RNAi tedavisinin hızlı gelişimi ve tiRNA fonksiyonlarının derinlemesine çalışmaları, tiRNA'ların terapötik potansiyeline dair yeni anlayışlara yol açmasını sağlamaktadır. tiRNA'ların üretilmesinin, stresle başa çıkmak ve hücreleri olumsuz koşullara karşı korumak için yeni bir mekanizma olduğunu varsayıyoruz.

**Tablo 1.** tiRNA'ların kanserdeki görevleri [65].

Kanser tipi	tiRNA	Örnek tipi	Kanser ile ilişkisi	Yazar
Meme Kanseri	5'tiRNAArg/Asn/Cys/Gln/Gly/Leu/Ser/Trp/Val/Asp/Lys	Serum	Kliniko patolojik özelliklerle ilişkili	Dhahbi ve ark. 2014 [57]
	5' tiRNA-Val	Hücre, Doku, Serum	Hücre proliferasyonunu, göçünü ve yayılımını engellemek	Mo ve ark. 2019 [54]
Prostat Kanseri	5'-tiRNA-Asp-GUC,5'-tiRNA-Glu-CUC	Serum, Doku	prognostik parametre	Zhao ve ark. 2018 [58]
	5'-SHOT-RNA <sup>AspGUC</sup> ,5'-SHOTRNA <sup>HisGUG</sup> , 5'SHOT-RNA <sup>LysCUU</sup>	Hücre	Artmış Hücre Profilerasyonu	Honda ve ark. 2016 [59] Honda ve ark. 2015 [60]
Akciğer Kanseri	5'-tiRNA-Leu-CAG	Hücre, Doku, Serum	Hücre çoğalmasını ve hücre döngüsünü teşvik etmek	Shao ve ark. 2017 [61]
Mide Kanseri	tiRNA-5034-GluTTC-2	Hücre, Doku, Plazma	Teşhis için biyobelirteç	Zhu ve ark. 2019 [62]
Kolorektal kanser	5'-tiRNA-Val	Hücre, Doku, Serum	Hücre göçünü, istilasını ve metastazı teşvik etmek	Li ve ark. 2019 [15]

Sonuç olarak tiRNA'lar gelecekteki çalışmalarda kanser tedavisinde potansiyel biyobelirteçler ve yeni terapötik hedefler olarak hizmet edebileceği düşünülmektedir.

#### Referanslar

- Higgs, N, Lehman, P.G, The RNA World: Molecular cooperation at the origins of life, *Nature Reviews Genetics*, 2015, 16(1), 7–17.
- Litwack, G, Protein Biosynthesis in Human Biochemistry, GLitwack (Ed) Academic Press: Boston, 2018; pp 319–336.
- Adams, B.D, Parsons, C, Walker, L, Zhang, W.C, Slack, F.J, Targeting noncoding RNAs in disease, *The Journal of Clinical Investigation*, 2017, 127(3), 761–771.
- Rupaimoole, R, Slack, F.J, MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases, *Nature Reviews Drug Discovery*, 2017, 16(3), 203–222.
- McGuire, A.L, Gabriel, S, Tishkoff, S.A, Wonkam, A, Chakravarti, A, Furlong, E.E.M, et al., The road ahead in genetics and genomics, *Nature Reviews Genetics*, 2020, 21(10), 581–596.
- Deveson, I.W, Hardwick, S.A, Mercer, T.R, Mattick, J.S, The dimensions, dynamics, and relevance of the mammalian noncoding transcriptome, *Trends in Genetics*, 2017, 33(7), 464–478.
- Kopp, F, Mendell, J.T, Functional classification and experimental dissection of long noncoding RNAs, *Cell*, 2018, 172(3), 393–407.
- Watson, C.N, Antonio, B, Valentina, D.P, Small non-coding RNAs: new class of biomarkers and potential therapeutic targets in neurodegenerative disease, *Frontiers in Genetics*, 2019, 26(04), 364.
- Ma, L, Bajic, V.B, Zhang, Z, On the classification of long non-coding RNAs, *RNA Biology*, 2013,10(6), 924-933.

- Dozmorov, M.G, Giles, C.B, Koelsch, K.A, Wren, J.D, Systematic classification of non-coding RNAs by epigenomic similarity, *In BMC bioinformatics*, 2013, 14(14), 1-12.
- Brien, O, Hayder, J, Zayed, H, Peng, C, Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation, *Frontiers Endocrinol, (Lausanne)*, 2018, 9, 402.
- Dana, H, Chalbatani, G.M, Mahmoodzadeh, H, Karimloo, R, Rezaiean, O, Moradzadeh, et al., Molecular Mechanisms and Biological Functions of siRNA, *International Journal Biomedical Science*, 2017, 13(2), 48–57.
- Karijolic, J, Yu, Y.T, Spliceosomal snRNA modifications and their function, *RNA Biological*, 2010, 7(2), 192–204.
- Liu, Y, Dou, M, Song, X, Dong, Y, Liu, S, Liu, H, et al., The emerging role of the piRNA/piwi complex in cancer, *Molecular Cancer*, 2019,18(1), 123.
- Li, S, Shi, X, Chen, M, Xu, N, Sun, D, Bai, R, et al., Angiogenin promotes colorectal cancer metastasis via tiRNA production, *International Journal of Cancer*, 2019, 145(5), 1395–1407.
- Liu, Q.C, Ding, X, Lang, G, Guo, Chen J, Su, X, Small noncoding RNA discovery and profiling with sRNAtools based on high-throughput sequencing, *Briefings in Bioinformatics*, 2021, 22(1), 463–473.
- Kirchner, S, Ignatova, Z, Emerging roles of tRNA in adaptive translation, signalling dynamics and disease, *Nature Reviews Genetics*, 2015, 16(2), 98–112.
- Donoghue, P.O, Ling, J, Söll, D, Transfer RNA function and evolution, *RNA Biology*, 2018, 15(4–5), 423–426.
- Turowski, T.W, Tollervey, D, Transcription by RNA polymerase III: insights into mechanism and regulation, *Biochemical Society Transactions*, 2016, 44(5), 1367–1375.
- Weiner, A.M, tRNA maturation: RNA polymerization without a nucleic acid template, *Current Biology*, 2004, 14(20), 883–885.
- Powell, C.A, Nicholls, T.J, Minczuk, M, Nuclear-encoded factors involved in post-transcriptional processing and modification of mitochondrial tRNAs in human disease, *Frontiers in Genetics*, 2015, 6, 79.
- Tuorto, F, Liebers, R, Musch, T, Schaefer, M, Hofmann, S, Kellner, S, et al., F, RNA cytosine methylation by Dnmt2 and

- NSun2 promotes tRNA stability and protein synthesis, *Nature Structural & Molecular Biology*, 2012, 19(9), 900–905.
23. Lorenz, C, Lünse, C.E, Mörl, M, tRNA Modifications: Impact on Structure and Thermal Adaptation, *Biomolecules*, 2017, 7(2), 35.
  24. Yamasaki, S, Nakashima, M, Ida, H, Possible Roles of tRNA Fragments, as New Regulatory ncRNAs, in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis, *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(17), 9481.
  25. Zhang, Y, Qian, H, He, J, Gao, W.D, Mechanisms of tRNA-derived fragments and tRNA halves in cancer treatment resistance, *Biomarker Research*, 2020, 8(1), 1–14.
  26. Kawaji, H, Nakamura, M, Takahashi, Y, Sandelin, A, Katayama, S, Fukuda, S, et al., Hidden layers of human small RNAs, *BMC Genomics*, 2008, 9(1), 1–21.
  27. Mattick, J.S, Challenging the dogma: the hidden layer of non-protein-coding RNAs in complex organisms, *Bioessays*, 2003, 25(10), 930–939.
  28. Qin, C, Xu, P.P, Zhang, X, Zhang, C, Liu, C.B, Yang, D.G, et al., Pathological significance of tRNA-derived small RNAs in neurological disorders, *Neural Regeneration Research*, 2020, 15(2), 212–221.
  29. Kumar, P, Kuscu, C, Dutta, A, Biogenesis and function of transfer RNA-related fragments (tRFs), *Trends in Biochemical Sciences*, 2016, 41(8), 679–689.
  30. Valadkhan, S, Hipólito, A.V, lncRNAs in stress response, *Long Non-coding RNAs Human Disease*, 2015, 203–236.
  31. Torrent, M, Chalancon, G, Groot, N.S.D, Wuster, A, Babu, M.M, Cells alter their tRNA abundance to selectively regulate protein synthesis during stress conditions, *Science Signaling*, 2018, 11(546), 6409.
  32. Tosar, J.P, Cayota, A, Extracellular tRNAs and tRNA-derived fragments, *RNA Biology*, 2020, 17(8), 1149–1167.
  33. Imura, Weiss, G.B, Chambers, R.W, Reconstitution of alanine acceptor activity from fragments of yeast tRNAAlaII, *Nature*, 1969, 222(5199), 1147–1148.
  34. Zong, T, Yang, Y, Zhao, H, Li, L, Liu, M, Fu, X, et al., tsRNAs: Novel small molecules from cell function and regulatory mechanism to therapeutic targets, *Cell Proliferation*, 2021, 54(3), 12977.
  35. Yamasaki, S, Ivanov, P, Hu, G, Anderson, P, Angiogenin cleaves tRNA and promotes stress-induced translational repression, *Journal Cell Biology*, 2009, 185(1), 35–42.
  36. Lee, S.R, Collins, K, Starvation induced cleavage of the tRNA anticodon loop in *Tetrahymena thermophila*, *Journal Biology Chemistry*, 2005, 280(52), 42744–42749.
  37. Haiser, H.J, Karginov, F.V, Hannon, G.J, Elliot, M.A, Developmentally regulated cleavage of tRNAs in the bacterium *Streptomyces coelicolor*, *Nucleic Acids Research*, 2008, 36(3), 732–741.
  38. Jöchl, C, Rederstorff, M, Hertel, J, Stadler, P.F, Hofacker, I.L, Schrettl, M, Hüttenhofer, A, Small ncRNA transcriptome analysis from *Aspergillus fumigatus* suggests a novel mechanism for regulation of protein synthesis, *Nucleic Acids Research*, 2008, 36(8), 2677–2689.
  39. Thompson, D.M, Lu, C, Green, P.J, Parker, R, tRNA cleavage is a conserved response to oxidative stress in eukaryotes, *Rna*, 2008, 14(10), 2095–2103.
  40. Su, Z, Kuscu, C, Malik, A, Shibata, E, Dutta, A, Angiogenin generates specific stress-induced tRNA halves and is not involved in tRF-3-mediated gene silencing, *Journal of Biological Chemistry*, 2019, 294 (45), 16930–16941.
  41. Han, L, Lai, H, Yang, Y, Hu, J, Li, Z, Ma, B, et al., A5'-tRNA halve, tiRNA-Gly promotes cell proliferation and migration via binding to RBM17 and inducing alternative splicing in papillary thyroid cancer, *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2021, 40(1), 222.
  42. Saikia, M, Krokowski, D, Guan, B.J, Ivanov, P, Parisien, M, Hu, et al., Genome-wide identification and quantitative analysis of cleaved tRNA fragments induced by cellular stress, *Journal of Biological Chemistry*, 2012, 287(51), 42708–42725.
  43. Buchan, J.R, Parker, R, Eukaryotic stress granules: the ins and outs of translation, *Molecular Cell*, 2009, 36(6), 932–941.
  44. Guzikowski, A.R, Chen, Y.S, and Zid, B.M, Stress-induced mRNP granules: form and function of processing bodies and stress granules, *Wiley Interdisciplinary Reviews RNA*, 2019, 10(3), 1524.
  45. Emará M. M, Ivanov, P, Hickman, T, Dawra, N, Tisdale, S, Kedersha, N, Anderson, P, Angiogenin-induced tRNA-derived stress-induced RNAs promote stress-induced stress granule assembly, *Journal of Biological Chemistry*, 2010, 285(14), 10959–10968.
  46. Lyons, S.M, Achorn, C, Kedersha, N.L, Anderson, P.J, Ivanov, P, YB-1 regulates tiRNA-induced Stress Granule formation but not translational repression, *Nucleic Acids Research*, 2016, 44(14), 6949–6960.
  47. Ivanov, P, ODay, E, Emará, M.M, Wagner, G, Lieberman, J, Anderson, P, G-quadruplex structures contribute to the neuroprotective effects of angiogenin-induced tRNA fragments, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2014, 111(51), 18201–18206.
  48. Lyons, S.M, Kharel, P, Akiyama, Y, Ojha, S, Dave, D, Tsvetkov, V, et al., eIF4G has intrinsic G-quadruplex binding activity that is required for tiRNA function, *Nucleic Acids Research*, 2020, 48(11), 6223–6233.
  49. Skorupa, A, King, M.A, Aparicio, I.M, Dussmann, H, Coughlan, K, Breen, B, Prehn, J.H, Motoneurons secrete angiogenin to induce RNA cleavage in astroglia, *Journal of Neuroscience*, 2012, 32(15), 5024–5038.
  50. Blanco, S, Dietmann, S, Flores, J.V, Hussain, S, Kutter, C, Humphreys, P, Frye, M, Aberrant methylation of tRNA's links cellular stress to neuro-developmental disorders, *The EMBO Journal*, 2014, 33 (8), 2020–2039.
  51. Saikia, M, Jobava, R, Parisien, M, Putnam, A, Krokowski, D, Gao, X.H, Hatzoglou, M, Angiogenin-cleaved tRNA halves interact with cytochrome c, protecting cells from apoptosis during osmotic stress, *Molecular and Cellular Biology*, 2014, 34(13), 2450–2463.
  52. Sand, L, Hu, G.F, Angiogenin-mediated rRNA transcription in cancer and neurodegeneration, *International Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 2010, 1(1), 26.
  53. Lyons, S.M, Fay, M.M, Kiyama, Y, Anderson, P.J, Ivanov, P, RNA biology of angiogenin: Current state and perspectives, *RNA Biology*, 2017, 14(2), 171–178.
  54. Mo, D, Jiang, P, Yang, Y, Mao, X, Tan, X, Tang, X, Yan, F, A tRNA fragment, 5'-tiRNAVal, suppresses the Wnt/β-catenin signaling pathway by targeting FZD3 in breast cancer, *Cancer Letters*, 2019, 457, 60–73.
  55. Dhahbi, J.M, Atamna, H, Selth, L.A, Data mining of small RNA-seq suggests an association between prostate cancer and altered abundance of 5' transfer RNA halves in seminal fluid and prostatic tissues, *Biomarkers, Cancer*, 2018, 10, 1-8.
  56. Yamamoto, Y, Lasalvia, S, Susmita, S, Tahara, H, in *The Breast Cancer Evolving Challenges and Next Frontiers Potential Biomarkers for Therapeutic Monitoring and Clinical Outcome in Breast Cancer*, 3rd edn. Intechopen, United Kingdom, 2021, pp1-17.
  57. Dhahbi, J.M, Spindler, S.R, Atamna, H, Boffelli, D, Martin, D.I.K, Deep sequencing of serum small RNAs identifies patterns of 5' tRNA half and YRNA fragment expression associated with breast cancer, *Biomarkers in Cancer*, 2014, 6, 37-47.
  58. Zhao, C, Tolkach, Y, Schmidt, D, Muders, M, Kristiansen, G, Müller, S.C, Ellinger, J, tRNA-halves are prognostic biomarkers for patients with prostate cancer, *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 2018, 36(11), 503.
  59. Honda, S, Y, Kirino, Y, SHOT-RNAs: a novel class of tRNA-derived functional RNAs expressed in hormone-dependent cancers, *Molecular & Cellular Oncology*, 2016, 3(2), 1-3.
  60. Honda, S, Lohrer, P, Shigematsu, M, Palazzo, J. P, Suzuki, R, Imoto, I, Kirino, Y, Sex hormone-dependent tRNA halves enhance cell proliferation in breast and prostate cancers, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2015, 112(29), E3816-E3825.
  61. Shao, Y, Sun, Q, Liu, X, Wang, P, Wu, R, Ma, Z, tRF-Leu-CAG promotes cell proliferation and cell cycle in non-small cell lung cancer, *Chemical Biology & Drug Design*, 2017, 90(5), 730–738.

62. Zhu, L, Li, T, Shen, Y, Yu, X, Xiao, B, Guo, J, Using tRNA halves as novel biomarkers for the diagnosis of gastric cancer, *Cancer Biomarkers*, 2019, 25(2), 169–176.
63. Balatti, V, Nigita, G, Veneziano, D, Drusco, A, Stein, G. S, Messier, T.L, Croce, C.M, tsRNA signatures in cancer, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2017, 114(30), 8071–8076.
64. Shen, Y, Yu, X, Zhu, L, Li, T, Yan, Z, Guo, J, Transfer RNA-derived fragments and tRNA halves: biogenesis, biological functions and their roles in diseases, *Journal of Molecular Medicine*, 2018, 96(11), 1167–1176.
65. Tao, E.W, Cheng, W.Y, Li, W.L, Yu, J, Gao, Q.Y, tiRNAs: A novel class of small noncoding RNAs that helps cells respond to stressors and plays roles in cancer progression, *Journal of Cellular Physiology*, 2020, 235(2), 683-690.
66. Zheng, J, Li, C, Zhu, Z, Yang, F, Wang, X, Jiang, P, Yan, F, A 5-tRNA Derived Fragment NamedtiRNA-Val-CAC-001 Works as a Suppressor in Gastric Cancer, *Cancer Management and Research*, 2022, 14 2323-2337.
67. Deng, H, Wang, J, Ye, D, Chen, J, Qiu, S, Tang, M, Gu, S, A 5-tiRNA fragment that inhibits proliferation and migration of laryngeal squamous cell carcinoma by targeting PIK3CD, *Genomics*, 2022, 114(4), 110392.
68. Han, L, Lai, H, Yang, Y, Hu, J, Li, Z, Ma, B, Liao, T, A 5-tiRNA halve, tiRNA-Gly promotes cell proliferation and migration via binding to RBM17 and inducing alternative splicing in papillary thyroid cancer, *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2021, 40(1), 1-17.
69. Tao, E.W, Wang, H.L, Cheng, W.Y, Liu, Q.Q, Chen, Y.X, Gao, Q.Y, A specific tRNA half, 5-tiRNA-His-GTG, responds to hypoxia via the HIF1 $\alpha$ /ANG axis and promotes colorectal cancer progression by regulating LATS2, *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2021, 40(1), 1-17.
70. Finka, A, Sood, V, Quadroni, M, Rios, P.D.L, Goloubinoff, P, Quantitative proteomics of heat-treated human cells show an across-the-board mild depletion of housekeeping proteins to massively accumulate few HSPs, *Cell Stress and Chaperones*, 2015, 20(4), 605-620.
71. Qin, C, Chen, Z.H, Cao, R, Shi, M.J, Tian, Y, A Novel tiRNA-Gly-GCC-1 Promotes Progression of Urothelial Bladder Carcinoma and Directly Targets TLR4, *Cancers*, 2022, 14(19), 4555.
72. Jin, F, Guo, Z, Emerging role of a novel small non-coding regulatory RNA: tRNA-derived small RNA, *ExRNA*, 2019, 1(1), 1-6.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

