Механізми дії внутрішньоядерних мікроРНК. Частина 1. Вплив мікроРНК на транскрипцію

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2021;16(8):546-553. doi: 10.22141/2224-0551.16.8.2021.248712

Резюме. У науковому огляді наведені механізми дії внутрішньоядерних мікроРНК, а саме вплив внутрішньоядерних мікроРНК на транскрипцію. Для написання статті здійснювався пошук інформації з використанням баз даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library, CyberLeninka. Автори наводять відмінності між ядерними і цитоплазматичними функціями мікроРНК. Підкреслено, що регуляція транскрипції мікроРНК здійснюється переважно за рахунок формування гетерохроматину, а контроль над трансляцією виконується за допомогою різноманітних механізмів. Результатом дії мікроРНК здебільшого є зниження експресії гена. Однак у деяких випадках мікроРНК можуть посилювати активність експресії генів. Внутрішньоядерні мікроРНК здатні індукувати передтрансляційний сайленсинг білоккодуєчих генів, активувати транскрипцію, змінювати транскриптом нкРНК, брати участь у регуляції альтернативного сплайсингу. Показано, що мікроРНК-опосередкований транскрипційний сайленсинг індукований малими РНК в ядрі клітини, які сприяють метилюванню ДНК і спільно з протеїнами Argonaute беруть участь у модифікації хроматину. При мікроРНК-опосередкованому транскрипційному сайленсингу відбуваються рекрутинг ДНК-метилтрансфераз, формування РНК-індукованого транскрипційного сайленсингового комплексу, взаємодія мікроРНК із промоторасоційованими нкРНК і ДНК цільових генів, формування гетерохроматину. Авторами наведено, що формування гетерохроматину відбувається в кілька етапів: ініціація збірки, збірка і поширення гетерохроматину. Таким чином, мікроРНК можуть проявляти себе регуляторами різних процесів, та відмінності між функціями та ефектами дії мікроРНК залежать від їх розташування в ядрі чи в цитоплазмі клітини. МікроРНК в ядрі клітини здійснюють контроль над транскрипцією, у цитоплазмі — над трансляцією. Механізм дії внутрішньоядерних мікроРНК включає індукування передтрансляційного сайленсингу білоккодуєчих генів, активування транскрипції, змінювання транскриптому нкРНК, участь у регуляції альтернативного сплайсингу.

Ключові слова: мікроРНК; мікроРНК-опосередкований транскрипційний сайленсинг; транскрипція; гетерохроматин; протеїни Argonaute (AGO); огляд

Вступ

МікроРНК здебільшого діють як напрямні послідовності, які рекрутують рибонуклеопротейн (ribonucleoprotein — RNP) на комплементарну нуклеотидну мішень і утворюють комплекс із RNP — miRNP. МікроРНК діють подібно до інших РНК-компонентів miRNP, сприяючи забезпеченню впливу RNP на експресію конкретної мішені [18].

Відповідно до результатів профілювання вважають, що велика частина мікроРНК локалізується у внутріш-

ньоклітинному континуумі: як у ядрі, так і в цитоплазмі клітини. Ефекти дії мікроРНК залежать від контексту навколишнього середовища: в ядрі і цитоплазмі клітини мікроРНК проявляють себе регуляторами різних процесів [29]. Відмінності між ядерними і цитоплазматичними функціями мікроРНК наведені в табл. 1.

В ядрі мікроРНК здійснює контроль над транскрипцією, у цитоплазмі клітини — над трансляцією. Регуляція транскрипції мікроРНК здійснюється переважно за рахунок формування гетерохроматину, а

Таблиця 1. Функції ядерних і цитоплазматичних мікроРНК [15]

Характеристики	Ядерні мікроРНК	Цитоплазматичні мікроРНК
Рівень регуляторного впливу на експресію	Транскрипційний і посттранскрипційний рівень	Посттранскрипційний рівень
Мета	Некодуючі РНК, прімікроРНК, промотор, енхансер	мРНК
Механізм	РНК-РНК-гібридизація, РНК-ДНК-гібридизація, РНК-ДНК-триплекс	РНК-РНК гібридизація
Ефекти	Активація або сайленсинг	Сайленсинг

контроль над трансляцією виконується за допомогою різноманітних механізмів, які не є взаємовиключними процесами. Результатом дії мікроРНК здебільшого є зниження експресії гена. Однак у деяких випадках мікроРНК можуть посилювати активність експресії генів. Зв'язування мікроРНК із промоторасоційованими нкРНК (паРНК) і 5'-кінцем мРНК може посилити активність експресії таргетного гена [18].

Механізми дії внутрішньоядерних мікроРНК

МікроРНК, які розташовані внутрішньоядерно, здатні індукувати передтрансляційний сайленсинг білоккодуєчих генів, активувати транскрипцію, змінювати транскриптом нкРНК, брати участь у регуляції альтернативного сплайсингу (рис. 1).

Вплив мікроРНК на транскрипцію

МікроРНК в ядрі клітини можуть опосередковувати як транскрипційний сайленсинг (transcriptional gene silencing — TGS), так і активацію транскрипції генів (transcriptional gene activation — TGA), демонструючи свій вплив на передтрансляційну стадію.

1. МікроРНК-опосередкований транскрипційний сайленсинг

Уперше мікроРНК-опосередкований TGS в ядрі клітини був описаний Daniel H. Kim і співавторами у

2008 році [11] на прикладі транскрипційного сайленсингу, що індукований miR-320. Малі РНК в ядрі клітини можуть сприяти метилюванню ДНК і спільно з протеїнами АГО брати участь у модифікації хроматину, індукуючи транскрипційний сайленсинг генів.

Рекрутинг ДНК-метилтрансфераз

Метилювання 5-метилцитозину (5mC) ДНК є найбільш вивченим епігенетичним механізмом, що визначає активність транскрипції генів. Метилювання 5-го атома вуглецю цитозину здійснюють райтери ДНК — ДНК-метилтрансферази (DNA (cytosine-5-)-methyltransferase — DNMT), а видалення метильних груп із цитозину ДНК виконують спеціальні ферментні гумки — діоксигенази родини ТЕТ [5]. Ідентифіковані дві родини мікроРНК, які модулюють активність експресії генів DNMT. Родина miR-290 стимулює експресію гена DNMT, пригнічуючи синтез протеїну родини ретинобластоми Rbl2, який пригнічує активацію генів DNMT [3]. Навпаки, родина miR-29 прямо пригнічує активність транскриптів DNMT3A і DNMT3B [17].

РНК-індукований транскрипційний сайленсинговий комплекс

У ядрі клітини протеїни Ago формують РНК-індукований транскрипційний сайленсинговий комплекс (RNA-induced transcriptional silencing — RITS) [12, 23]. Комплекс RITS завантажується переважно малими РНК, що комплементарні центромерним повторам, і відіграє ключову роль в утворенні гетерохроматину в центромеру. Комплекс RITS складається з протеїну Ago1 (ймовірно і те, що в утворенні RITS може брати участь і Ago2), що розщеплює пасажирську нитку; гетерохроматин-асоційованого хромодоменого протеїну Chp1 (heterochromatin-associated chromodomain protein) і Tas3 (RITS complex subunit

Рисунок 1. Дія внутрішньоядерних мікроРНК

3), що бере участь у метилюванні лізинового залишку 9-го гістона H3 (H3K9). Метилювання сайту H3K9 забезпечує його зв'язування з регулятором транскрипції Swi6, що являє собою структурний і функціональний гомолог гетерохроматину 1 (heterochromatin protein 1 — HP1) (рис. 2) [24, 27].

Рисунок 2. Будова комплексу RITS [6]

Комплекс RITS у поєднанні зі зрілою міРНК прицільно взаємодіє з паРНК. Малі РНК — міРНК є нкРНК, які структурно і функціонально подібні до мікроРНК. Однак на відміну від мікроРНК, які беруть участь у регуляції експресії декількох генів, міРНК зазвичай регулюють одну специфічну генну мішень [10, 12].

Взаємодії мікроРНК із промоторасоційованими нкРНК і ДНК цільових генів

Основними механізмами мікроРНК-опосередкованого сайленсингу транскрипції є взаємодія мікроРНК із паРНК і з нитками ДНК.

Сьогодні розглянуті принаймні три моделі взаємодій мікроРНК, що впливають на транскрипцію: модель РНК-РНК-взаємодії; гібридна модель взаємодії РНК із ДНК; триплексна модель взаємодії РНК із ДНК (рис. 3) [15].

Модель РНК-РНК-взаємодії

РНК-індукований транскрипційний сайленсинг (RITS) є механізмом транскрипційної міРНК-опосередкованої інтерференції, при якій мішенями міРНК, як правило, є паРНК. Промоторасоційовані нкРНК являють собою довгі нкРНК, що транскрибовані в смислового або в антисмислового напрямку відповідно до промоторів інших генів. Промоторасоційовані нкРНК можуть виступати як платформа для протеїнів, що беруть участь у регуляції експресії генів [20, 23]. Згідно з уявленнями про РНК-РНК-взаємодії, комплекс мікроРНК-Ago безпосередньо взаємодіє з некодуючими промоторасоційованими транскриптами, що зароджуються (як смисловими, так й антисмисловими), і служить як молекулярна платформа для рекрутингу епігенетичних гістонмодифікуючих факторів, зокрема комплексів, триметиліруючих сайтів H3K4 і H3K27 гістонових білків. Необхідно відзначити, що комплекс мікроРНК-Ago може сприяти збагаченню промоторної ділянки гена РНК-полімеразою РНКП II і сприяти транскрипції [15].

Рисунок 3. Моделі взаємодій мікроРНК із паРНК і ДНК [15]

Примітка: 1) модель РНК-РНК-взаємодії; 2) гібридна модель взаємодії РНК із ДНК; 3) триплексна модель взаємодії РНК із ДНК.

Гібридна модель взаємодії РНК із ДНК

Положення гібридної моделі РНК-ДНК-взаємодії постулюють, що комплекс мікроРНК-Ago безпосередньо пов'язується з однією з ниток ДНК, яка містить мотив ТАТА або сайти зв'язування факторів транскрипції. Після взаємодії комплексу мікроРНК-Ago з ДНК деякі фактори транскрипції і/або епігенетичні модифікатори рекрутуються на промоторних ділянках, обумовлюючи залучення РНКП II із формуванням комплексу попередньої ініціалізації транскрипції (transcription preinitiation complex — PIC) і/або індукуючи епігенетичні модифікації [15, 19].

Триплексна модель взаємодії РНК із ДНК

Згідно з положеннями триплексної моделі РНК-ДНК-взаємодії, багаті пурином або піримідином (>75 %) мікроРНК утворюють потрібні спіральні структури з багатою пурином дуплексною ДНК, змінюючи топографію хроматину, що стає або більш доступною, або недоступною для різних факторів транскрипції [15, 26].

Формування гетерохроматину

Комплекс RITS, що рекрутований на ДНК, індукуює формування гетерохроматину, що призводить до зміни активності транскрипції гена. Характеристика еухроматину і гетерохроматину наведена на рис. 4.

RNAi є консервативним механізмом сайленсингу, при якому дволанцюжкова РНК індукуює специфічне

інгібування генерації гомологічних послідовностей. У дріжджах *Schizosaccharomyces pombe* збірка центромержного гетерохроматину є RNAi-залежним процесом. Продемонстровано, що транскрипти, які зароджуються, є платформою, на яку рекрутується комплекс RITS і комплекс РНК-залежної РНК-полімерази (RNA-dependent RNA polymerase — RdRP) — RDRC (RNA-dependent RNA polymerase (RdRP) complex). Функціонування комплексу RDRC призводить до утворення дцРНК, які піддаються процесингу рибонуклеазою Dicer із формуванням міРНК, які зв'язуються з протеїном Ago1. Після розщеплення пасажирської нитки напрямна нитка міРНК націлює комплекс RITS на гомологічні центромержні транскрипти. Таким чином, нкРНК, що транскрибуються з перичентромержних повторюваних послідовностей, процесують у вторинні міРНК, які направляють ефекторний комплекс RITS до гомологічних транскриптів, які зароджуються (рис. 5) [9, 27].

Комплекс RITS привертає H3K9-гістонметилтрансферазу Clr4, і навпаки, метилювання сайту H3K9 рекрутує комплекс RITS до хроматину за рахунок зв'язування хромодоменового протеїну Chp1. Вважають, що RNAi є достатнім фактором для ініціації збірки гетерохроматину [13].

Формування гетерохроматину відбувається в кількох етапів: ініціація збірки, збірка і поширення гетерохроматину. Ініціювання збірки гетерохроматину є процесом встановлення *de novo* гетерохроматину. Після цього відбувається збірка гетерохроматину, що являє собою процес, за допомогою якого утворюється стійкий гетерохроматин на місці ініціації. У подальшому відбувається поширення структури гетерохроматину в ділянку еухроматину. Для формування гетерохроматину необхідне здійснення транскрипції [1, 8].

Ідентифіковані два основних механізми, за допомогою яких комплекс RITS сприяє збірці гетерохроматину: 1) деградація транскриптів, які зароджуються, протеїном Ago1; 2) рекрутування модифікаторів хроматину [6].

Деградація транскриптів, які зароджуються, протеїном Ago1

Протеїн Ago1 за рахунок своєї ендонуклеазної активності розщеплює транскрипти, які зароджуються, і в даних умовах модифікатори хроматину, які беруть

Рисунок 4. Еухроматин і гетерохроматин [7]

Примітка: активні білоккодуєчі гени, як правило, розташовані в еухроматині, що характеризується такими епігенетичними маркерами, як ацетилований (Ac) лізинний залишок 9-го гістону H3 (H3K9) і метилований (Me) лізинний залишок 4-го гістону H3 4 (H3K4). Гетерохроматин, в якому розташовуються переважно мовчазні гени, має більш компакту структуру, ніж еухроматин. Гетерохроматин характеризується наявністю метилованого сайту H3K9, що розпізнається гетерохроматиновим протеїном 1.

участь у складанні гетерохроматину, не можуть: 1) бути рекрутовані на критичні мішені або 2) здійснювати метилювання або убівквітінілювання. Таким чином, транскрипційний сайленсинг є досить ефективним механізмом пригнічення транскрипції в умовах відсутності модифікаторів хроматину [6].

Рисунок 5. Продукція вторинних міРНК [13]

Примітка: протеїн Ago1, навантажений первинною міРНК, цілеспрямований на центромерний хроматин і взаємодіє з транскриптом, що зароджується. Після того як комплекс RITS, що містить Ago1, провзаємодіє з РНК-мішенню, він рекрутує РНК-залежну РНК-полімеразу Rdp1 як частину комплексу RDRC. РНК-полімераза Rdp1 генерує праймернезалежні дцРНК, які під впливом рибонуклеази Dicer перетворюються у вторинні міРНК.

Рисунок 6. МіРНК-опосередковане формування гетерохроматину [2]

Примітка: Dicer-згенеровані міРНК асоціюються з протеїном Ago1 і направляють комплекс RITS на гомологічні транскрипти, які зароджуються. Після рекрутингу комплексу RITS на дані транскрипти він взаємодіє з доменом LIM протеїну Stc1, що, зі свого боку, взаємодіє з протеїном Rik1, що привертає комплекс CLRC. Метилтрансфераза Clr4 комплексу CLRC метилює сайт H3K9, обумовлюючи формування гетерохроматину.

Рекрутування модифікаторів хроматину

Рекрутинг протеїнів полікомб-групи (Polycomb Group — PcG), збільшення кількості маркерів H3K27me3, зниження кількості маркерів H3K4me3 і метилювання ДНК часто спостерігаються в регіонах, що контролювані мікроРНК. Мішень-спрямована паРНК являє собою платформу збірки протеїнового репресивного комплексу, що складається з елементів комплексу RISC (AGO і DICER1), представників PcG (YY1, EZH2 і SUZ12) і модифікаторів хроматину. Завдяки мікроРНК сформований репресивний комплекс знаходиться в безпосередній близькості від ділянки промотора цільового гена, і опосередковане ним модифікування хроматину і/або метилювання ДНК пригнічують транскрипцію [4].

Комплекс RITS, зв'язавшись із цільовим геном, обумовлює рекрутування хроматинмодифікуючого комплексу CLRC (Clr4-Rik1-Cul4 histone methyltransferase complex). Продемонстровано, що як посередник для рекрутингу комплексу CLRC може служити протеїн Rik1. Цікавим є те, що протеїн Rik1 через протеїн Stc1 взаємодіє з компонентом Chp1 комплексу RITS. Метилтрансфераза Clr4 комплексу CLRC, метилюючи сайт H3K9 в центромерному хроматині, забезпечує додаткову високоафінну точку зв'язування хромодоменого протеїну Chp1 комплексу RITS із сайтом H3K9me2. Стабільна асоціація комплексу RITS із сайтом H3K9me2 визначає збірку гетерохроматину (рис. 6) [6, 14, 25].

2. МікроРНК-опосередкована активація транскрипції генів

Однією з перших мікроРНК, у якій була встановлена здатність активувати транскрипцію гена, була людська miR-373. F. Robert Place і співавтори [21] виявили сайт зв'язування miR-373 на паРНК гена Е-кадгеринів і гена протеїну C2, що містить домен холодового шоку (cold shock domain containing protein C2 — CSDC2). Трансфекція miR-373 та її попередника pre-miR-373 у PC-3 клітини ракової пухлини простати людини супроводжується індукцією експресії Е-кадгеринів. Автори вважають, що мікроРНК, які зв'язуються з паРНК, мають здатність індукувати експресію генів. Сканування проксимальних ділянок промоторів геному людини показало, що мікроРНК-комплементарні послідовності на паРНК так само значно поширені, як і мікроРНК-комплементарні послідовності на 3'UTR ділянці мРНК. Деякі мікроРНК-комплементарні послідовності в промоторних ділянках мають надзвичайно високу комплементарність [28].

Рисунок 7. Механізми мікроРНК-опосередкованої TGA [4]

Примітки: 1) антисмислові транскрипти у вигляді довгих некодуєчих РНК або пов'язаних із промотором РНК можуть пригнічувати експресію гена за рахунок рекрутування комплексу, що репресує транскрипцію. МікроРНК, які взаємодіють із комплементарною послідовністю антисмислових транскриптів, рекрутують ядерний комплекс RISC та індують деградацію антисмислового транскрипту довгих нкРНК або паРНК, обумовлюючи вивільнення репресивного комплексу і розкріпачення транскрипції; 2) комплекс miRISC рекрутує активатори транскрипції, які індують транскрипцію; TRBP (trans-activation response RNA-binding protein) — РНК-зв'язуючий протеїн трансактивної відповіді; ТФ — транскрипційний фактор.

Однак тільки кілька мікроРНК мають 100% комплементарність з паРНК. Шість з даних мікроРНК (miR-611, miR-191, miR-484, miR-320a, miR-34b і let-7i) безпосередньо транскрибуються з промоторної ділянки білоккодуєчих генів. Установлено, що мікроРНК miR-574-5p і miR-548c-5p мають повне право комплементарності з паРНК декількох генів. Дані мікроРНК транскрибуються з повторюваних послідовностей в геномі і мають повне право комплементарності з аналогічними послідовностями, що повторюються, виявленими в промоторах численних генів [22].

Процес мікроРНК-опосередкованої TGA супроводжується рекрутингом протеїнів AGO (в основному AGO2), збагаченням РНКП II промоторних ділянок регульованих генів і модифікацією хроматину, зокрема збільшенням кількості маркерів транскрипційної активності — H3K4me3. Сьогодні запропоновані дві гіпотези, що пояснюють механізм мікроРНК-опосередкованої TGA. Так, вважають, що в основі мікроРНК-опосередкованої TGA лежить взаємодія мікроРНК з антисмисловим транскриптом. З огляду на те, що геном людини транскрибується як в смислово-му, так і в антисмисловому напрямку, двонаправлена транскрипція супроводжується генерацією некодуєчих антисмислових транскриптів (в основному довгих нкРНК), що перекривають смислові промотори. Дані некодуєчі антисмислові транскрипти пригнічують транскрипцію сусідніх генів, викликаючи рекруту-

вання репресивних комплексів на промотори цільових генів. Розпізнавання мікроРНК-послідовності в некодуєчому транскрипті промотора сприяє рекрутингу ядерного RISC і деградації некодуєчого антисмислового транскрипту, що пригнічує транскрипцію. Альтернативним механізмом мікроРНК-опосередкованої TGA є особливістю молекулярного місця рекрутингу комплексу miRISC. Показано, що послідовність seed-ділянки мікроРНК може рекрутувати на комплементарних послідовностях в 5'-промоторній ділянці UTR мРНК. У цьому разі навіть мінімальний комплекс miRISC (AGO-miR) може в подальшому залучати в ділянку промотора гена активуючі модифікатори хроматину, які здатні збільшувати активність транскрипції гена (рис. 7) [4].

Зокрема, показано, що мікроРНК miR-589 сприяє рекрутуванню протеїнів AGO2 і TNRC6 поблизу промотора гена простагландинендопероксидсинтази-2/циклооксигенази-2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2 — PTGS2). Реконіція паРНК комплексом мікроРНК-AGO2-TNRC6 ініціює рекрутинг таких факторів, як WDR5, що призводить до активації експресії гена PTGS2 [16].

Висновки

Таким чином, мікроРНК можуть проявляти себе регуляторами різних процесів, та відмінності між функціями та ефектами дії мікроРНК залежать від їх розташування в ядрі чи цитоплазмі клітини. МікроРНК в ядрі клітини здійснюють контроль над транскрипцією, в цитоплазмі — над трансляцією. Механізм дії внутрішньоядерних мікроРНК включає індукування передтрансляційного сайленсингу білоккодуєчих генів, активування транскрипції, змінювання транскриптому нкРНК, участь у регуляції альтернативного сплайсингу.

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

References

1. Allshire RC, Madhani HD. Ten principles of heterochromatin formation and function. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018 Apr;19(4):229-244. doi:10.1038/nrm.2017.119.

2. Bayne EH, White SA, Kagansky A, et al. *Ste1: a critical link between RNAi and chromatin modification required for heterochromatin integrity.* *Cell.* 2010 Mar 5;140(5):666-677. doi:10.1016/j.cell.2010.01.038.
3. Benetti R, Gonzalo S, Jaco I, et al. *A mammalian microRNA cluster controls DNA methylation and telomere recombination via Rbl2-dependent regulation of DNA methyltransferases.* *Nat Struct Mol Biol.* 2008 Mar;15(3):268-279. doi:10.1038/nsmb.1399.
4. Catalanotto C, Cogoni C, Zardo G. *MicroRNA in Control of Gene Expression: An Overview of Nuclear Functions.* *Int J Mol Sci.* 2016 Oct 13;17(10):1712. doi:10.3390/ijms17101712.
5. Cheng X, Blumenthal RM. *Mammalian DNA methyltransferases: a structural perspective.* *Structure.* 2008 Mar;16(3):341-350. doi:10.1016/j.str.2008.01.004.
6. Creamer KM, Partridge JF. *RITS-connecting transcription, RNA interference, and heterochromatin assembly in fission yeast.* *Wiley Interdiscip Rev RNA.* 2011 Sep-Oct;2(5):632-646. doi:10.1002/wrna.80.
7. Goto DB, Nakayama J. *RNA and epigenetic silencing: insight from fission yeast.* *Dev Growth Differ.* 2012 Jan;54(1):129-141. doi:10.1111/j.1440-169X.2011.01310.x.
8. Grewal SI, Jia S. *Heterochromatin revisited.* *Nat Rev Genet.* 2007 Jan;8(1):35-46. doi:10.1038/nrg2008.
9. Holoch D, Moazed D. *Small-RNA loading licenses Argonaute for assembly into a transcriptional silencing complex.* *Nat Struct Mol Biol.* 2015 Apr;22(4):328-335. doi:10.1038/nsmb.2979.
10. Khan AW. *Nuclear functions of microRNAs relevant to the cardiovascular system.* *Transl Res.* 2021 Apr;230:151-163. doi:10.1016/j.trsl.2020.11.004.
11. Kim DH, Saetrom P, Sn ve O Jr, Rossi JJ. *MicroRNA-directed transcriptional gene silencing in mammalian cells.* *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Oct 21;105(42):16230-16235. doi:10.1073/pnas.0808830105.
12. King VM, Borchert GM. *MicroRNA Expression: Protein Participants in MicroRNA Regulation.* *Methods Mol Biol.* 2017;1617:27-37. doi:10.1007/978-1-4939-7046-9_2.
13. Lejeune E, Bayne EH, Allshire RC. *On the connection between RNAi and heterochromatin at centromeres.* *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2010;75:275-283. doi:10.1101/sqb.2010.75.024.
14. Li F, Martienssen R, Cande WZ. *Coordination of DNA replication and histone modification by the Rik1-Dos2 complex.* *Nature.* 2011 Jul 3;475(7355):244-248. doi:10.1038/nature10161.
15. Liu H, Lei C, He Q, Pan Z, Xiao D, Tao Y. *Nuclear functions of mammalian MicroRNAs in gene regulation, immunity and cancer.* *Mol Cancer.* 2018 Feb 22;17(1):64. doi:10.1186/s12943-018-0765-5.
16. Matsui M, Chu Y, Zhang H, et al. *Promoter RNA links transcriptional regulation of inflammatory pathway genes.* *Nucleic Acids Res.* 2013 Dec;41(22):10086-10109. doi:10.1093/nar/gkt777.
17. Mazzocchi L, Robaina MC, Apa AG, et al. *Mir-29 silencing modulates the expression of target genes related to proliferation, apoptosis and methylation in Burkitt lymphoma cells.* *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018 Mar;144(3):483-497. doi:10.1007/s00432-017-2575-3.
18. Mohr AM, Mott JL. *Overview of microRNA biology.* *Semin Liver Dis.* 2015 Feb;35(1):3-11. doi:10.1055/s-0034-1397344.
19. Nakama M, Kawakami K, Kajitani T, Urano T, Murakami Y. *DNA-RNA hybrid formation mediates RNAi-directed heterochromatin formation.* *Genes Cells.* 2012 Mar;17(3):218-233. doi:10.1111/j.1365-2443.2012.01583.x.
20. Napoli S. *Targeting Promoter-Associated RNAs by siRNAs.* *Methods Mol Biol.* 2017;1543:209-219. doi:10.1007/978-1-4939-6716-2_11.
21. Place RF, Li LC, Pookot D, Noonan EJ, Dahiya R. *MicroRNA-373 induces expression of genes with complementary promoter sequences.* *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Feb 5;105(5):1608-1613. doi:10.1073/pnas.0707594105.
22. Portnoy V, Huang V, Place RF, Li LC. *Small RNA and transcriptional upregulation.* *Wiley Interdiscip Rev RNA.* 2011 Sep-Oct;2(5):748-760. doi:10.1002/wrna.90.
23. Sadakierska-Chudy A. *MicroRNAs: Diverse Mechanisms of Action and Their Potential Applications as Cancer Epi-Therapeutics.* *Bio-molecules.* 2020 Sep 7;10(9):1285. doi:10.3390/biom10091285.
24. Schalch T, Job G, Shanker S, Partridge JF, Joshua-Tor L. *The Chp1-Tas3 core is a multifunctional platform critical for gene silencing by RITS.* *Nat Struct Mol Biol.* 2011 Nov 13;18(12):1351-1357. doi:10.1038/nsmb.2151.
25. Shanker S, Job G, George OL, Creamer KM, Shaban A, Partridge JF. *Continuous requirement for the Ctr4 complex but not RNAi for centromeric heterochromatin assembly in fission yeast harboring a disrupted RITS complex.* *PLoS Genet.* 2010 Oct 28;6(10):e1001174. doi:10.1371/journal.pgen.1001174.
26. Toscano-Garibay JD, Aquino-Jarquín G. *Transcriptional regulation mechanism mediated by miRNA-DNA • DNA triplex structure stabilized by Argonaute.* *Biochim Biophys Acta.* 2014 Nov;1839(11):1079-1083. doi:10.1016/j.bbagr.2014.07.016.
27. Verdel A, Jia S, Gerber S, et al. *RNAi-mediated targeting of heterochromatin by the RITS complex.* *Science.* 2004 Jan 30;303(5658):672-676. doi:10.1126/science.1093686.
28. Younger ST, Pertsemilidis A, Corey DR. *Predicting potential miRNA target sites within gene promoters.* *Bioorg Med Chem Lett.* 2009 Jul 15;19(14):3791-3794. doi:10.1016/j.bmcl.2009.04.032.
29. Yu CY, Kuo HC. *The emerging roles and functions of circular RNAs and their generation.* *J Biomed Sci.* 2019 Apr 25;26(1):29. doi:10.1186/s12929-019-0523-z.

Отримано/Received 02.11.2021

Рецензовано/Revised 12.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 19.11.2021

Information about authors

A.E. Abaturov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6291-5386>.
V.L. Babych, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9261-9051>.
O.O. Rusakova, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

A.E. Abaturov, V.L. Babych, O.O. Rusakova
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Mechanisms of action of intranuclear microRNAs. Part 1. Influence of microRNA on transcription

Abstract. The scientific review presents the mechanisms of action of intranuclear miRNAs, namely the influence of intranuclear miRNAs on transcription. To write the article, information was searched using Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library, CyberLeninka databases. The authors cite differences between nuclear and cytoplasmic functions of miRNAs. It is emphasized that the regulation of miRNA transcription is carried out mainly due to the formation of heterochromatin, and the control of translation is performed by various mechanisms. The result of microRNA action in most cases is a decrease in gene expression. However, in some cases, miRNAs can enhance gene expression activity. Intranuclear miRNAs are able to induce pretranslational silencing of protein-encoding genes, activate transcription, alter ncRNA transcriptome, and participate in the regulation of alternative splicing. It is shown that microRNA-mediated transcriptional silencing is induced by small RNAs in the cell nucleus, which promote DNA methylation and together with Argonaute proteins are involved in

chromatin modification. In microRNA-mediated transcriptional silencing, DNA methyltransferases are recruited, RNA-induced transcriptional silencing complex is formed, microRNA interacts with promoter-associated ncRNAs and DNA of target genes, and heterochromatin is formed. The authors state that the formation of heterochromatin occurs in several stages: the initiation of assembly, assembly and distribution of heterochromatin. Thus, miRNAs can act as regulators of various processes and differences between the functions and effects of miRNAs depend on their location in the nucleus or cytoplasm of the cell. MicroRNAs in the cell nucleus control transcription, in the cytoplasm — translation. The mechanism of action of intranuclear miRNAs includes induction of pretranslational silencing of protein-encoding genes, activation of transcription, alteration of ncRNA transcriptomes, participation in the regulation of alternative splicing.

Keywords: microRNA; miRNA; miR; microRNA-mediated transcriptional silencing; transcription; heterochromatin; Argonaute proteins; review