

УДК 575:577.213/.216

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.5.2022.1526>

Абатуров О.Є. , Бабич В.Л.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Механізми дії цитоплазматичних мікроРНК. Частина 4. Рекрутинг декепінгового комплексу DCP1-DCP2. Механізми остаточної деградації мРНК

For citation: *Child`s Health*. 2022;17(5):256-261 doi: 10.22141/2224-0551.17.5.2022.1526

Резюме. У науковому огляді наведено механізми дії цитоплазматичних мікроРНК, а саме посттранскрипційний сайленсинг: рекрутинг декепінгового комплексу DCP1-DCP2 і порушення взаємодії мРНК з рибосомами. 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 показують, що ключовим процесом, який визначає як стабільність мРНК, так і ефективність експресії, є видалення 5'-кінцевого кепу. Декепінг мРНК контролюється кількома прямими й непрямими регуляторами. Комплекс DCP1-DCP2 може рекрутувати безпосередньо на мРНК і опосередковано за допомогою декількох енхансерів декепінгу: PAT1, що безпосередньо взаємодіє з DCP1 і стимулятором декепування; EDC, DDX6. Відомо, що протеїн DCP2 (Nudt20) — це представник консервативної субродини гідролаз Nudix, які каталізують гідроліз невеликих нуклеотидних субстратів. Показано, що протеїн DCP1 — це невелика молекула, яка містить домен EVH1 (enabled/vasodilator-stimulated phosphoprotein homology 1), який зазвичай виконує роль модуля протеїн-протеїнових взаємодій, і С-термінальний домен тримеризації. Відомо, що комплекс DCP1-DCP2 існує у відкритій і закритій конформації, причому закрита конформація має каталітичну активність. Протеїн DCP2 і його енхансери й кофакторні партнери накопичуються в Р-тільцях. Автори показують, що в Р-тільцях 5'-монофосфорильована мРНК остаточно розщеплюється під дією 5'-3'-екзорибонуклеази XRN1. Екзорибонуклеази XRN є життєво необхідними ферментами, делеція генів яких супроводжується внутрішньоємбріональним летальним кінцем на тлі різних аномалій розвитку органів і систем. Отже, рекрутинг декепінгового комплексу DCP1-DCP2 і порушення взаємодії мРНК з рибосомами в цитоплазмі клітини є механізмами посттранскрипційного сайленсингу. Стабільність мРНК і ефективність експресії визначає видалення 5'-кінцевого кепу. Припинення трансляції обумовлює мРНК. МікроРНК-опосередкована деградація цієї мРНК може здійснюватися як у 3'-5'-, так і в 5'-3'-напрямах молекули.

Ключові слова: мікроРНК; посттранскрипційний сайленсинг; рекрутинг декепінгового комплексу DCP1-DCP2; мікроРНК-опосередкована деградація мРНК; огляд

Вступ

У цитоплазмі клітини у випадках короткого регіону комплементарності мікроРНК викликають посттранскрипційний сайленсинг, використовуючи три основних молекулярних механізми: 1) TNRC6-асоційований механізм; 2) рекрутинг декепінгового комплексу DCP1-DCP2; 3) порушення взаємодії мРНК з рибосомами. Розщеплення 5'-кінцевого кепу

мРНК (декепінг) є важливим кроком в експресії генів, оскільки воно видаляє транскрипт з пулу трансляції. Тому важливо жорстко регулювати активність ферментів, які виконують реакцію декепування, оскільки передчасне або неповне декепування може перешкодити клітинному гомеостазу [7–9, 11]. Рекрутинг декепінгового комплексу DCP1-DCP2 і порушення взаємодії мРНК з рибосомами розглянуті в даній статті.

© 2022. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

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

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

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

Рекрутинг декепінгового комплексу DCP1-DCP2

Видалення 5'-кінцевого кепа є ключовим процесом, який визначає як стабільність мРНК, так і ефективність експресії. Декепінг мРНК контролюється кількома прямими й непрямими регуляторами. Першим ідентифікованим декепінговим ферментом є протеїн 2 декепінгу мРНК (decapping mRNA 2 — DCP2), який ініціює 5'-3'-деградацію мРНК [10, 11]. Гідролаза DCP2 і її кофактор DCP1 забезпечують видалення 5' m⁷G мРНК у цитоплазмі клітини [1].

Комплекс DCP1-DCP2 може рекрутувати безпосередньо на мРНК і опосередковано за допомогою декількох енхансерів декепінгу: PAT1, що безпосередньо взаємодіє з DCP1 і стимулятором декепування [30]; EDC (enhancer of mRNA decapping), що безпосередньо зв'язується з мРНК і стимулюють декепінг *in vitro* [3, 24], DDX6 або Rck/p54 (рис. 1) [23].

Нуклеотидна послідовність хвоста молекули мРНК після деаденілювання комплексом CCR4-NOT являє собою олігоаденільовану форму, що здатна рекрутувати декепінговий активатор PAT1-LSM1-7 [34], який виступає як платформа для декепінгового комплексу DCP1-DCP2 і 5'-3'-екзонуклеази [6]. Також домен MIF4G протеїну CNOT1 зв'язується з геліказою DDX6, яка, у свою чергу, привертає підсилювач 3 декепінгу РНК (enhancer of mRNA decapping 3 — EDC3), асоційований з комплексом DCP1-DCP2 (рис. 2) [13].

Протеїн DCP2 (Nudt20) — це представник консервативної субродини гідролаз Nudix, які каталізують гідроліз невеликих нуклеотидних субстратів. Молекули даних гідролаз містять консервативний мотив Nudix з консенсусною послідовністю GX5EX7REUXEEXGU (де U — гідрофобний залишок, а X — залишок будь-якої амінокислоти), який є частиною універсального каталітичного сайту, що забезпечує гідроліз дифосфатів. Послідовність С-термінального домену протеїну DCP2 людини складається з 175 амінокислотних залишків. Консервативний N-термінальний домен про-

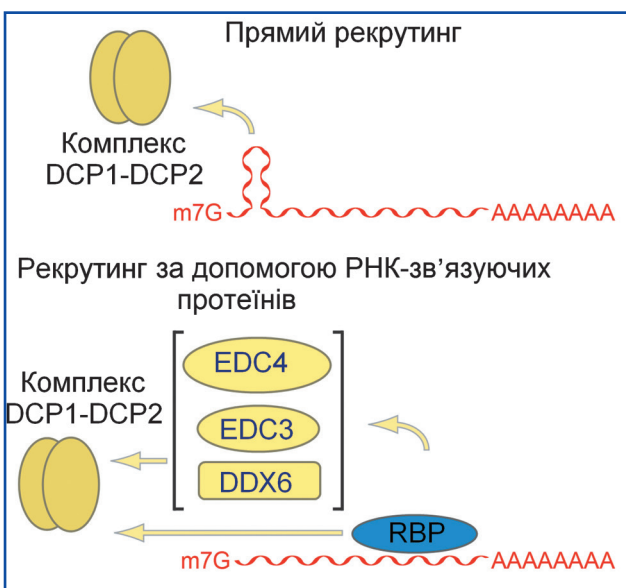


Рисунок 1. Рекрутинг комплексу DCP1-DCP2 [1]

теїну DCP2 характеризується наявністю мотиву Nudix, який з обох сторін фланкований двома додатковими ділянками, відомими як бокс А і бокс В: бокс А бере участь у взаємодії з протеїном DCP1, а бокс В — у зв'язуванні з мРНК (рис. 3) [20, 33].

Гідролаза DCP2 селективно зв'язується з мРНК, що містять шлейф-петлю в межах 10 основ від структури 5'-кепа. Необхідно відзначити, що в процесі рекогніції мРНК вирішальне значення має не первинна послідовність, а вторинна структура протеїну DCP2. Аналіз геному пророкує, що кілька сотень людських мРНК на своєму 5'-кінці можуть містити аналогічні структури шлейф-петлі [10, 16, 18].

Дослідження, присвячені вивченню DCP2, продемонстрували, що дана гідролаза зв'язується переважно з невеликою субкількістю клітинних мРНК, зокрема мРНК, які беруть участь у розвитку запальної відповіді вродженої імунної системи. Клітини ссавців, окрім гідролази DCP2, мають і інші ферменти, що забезпечують гідроліз кепа мРНК, зокрема протеїни родини Nudix (Nudt3 і Nudt16) і родини DXO [10, 29, 35].

Протеїн DCP1 — це невелика молекула, що містить домен EVH1 (enabled/vasodilator-stimulated phosphoprotein homology 1), який зазвичай виконує роль модуля протеїн-протеїнових взаємодій, і С-термінальний домен тримеризації. Мутації, які порушують тримеризацію, запобігають включенню протеїну DCP1 в активні декепінгові комплекси й супроводжуються порушеннями *in vivo* декепування мРНК. Однак встановлено, що протеїн DCP1 більшою мірою визначає процес декепування, у 10 разів підсилюючи каталітичну активність декепінгових комплексів [19, 26, 32].

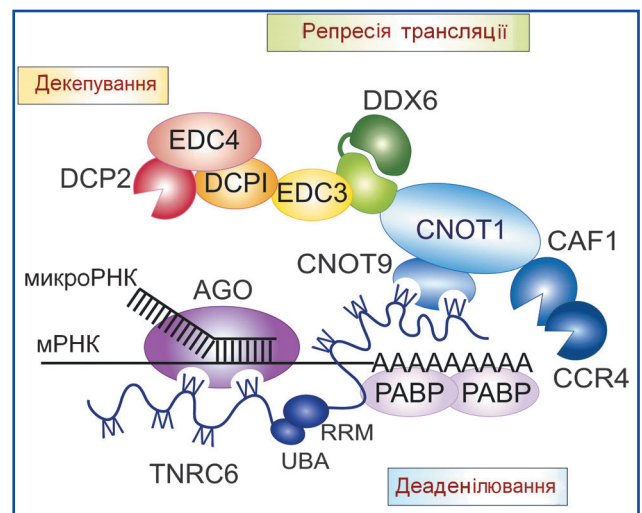


Рисунок 2. Взаємодія комплексів CCR4-NOT і DCP1-DCP2 [5]

Примітка: у розвитку мікроРНК-опосередкованого сайленсингу основним ефектором є комплекс CCR4-NOT, який рекрутується на мішені мікроРНК за допомогою взаємодії регіону DUF3819 протеїну CNOT9 з триптофан (W)-мотивами протеїнів TNRC6. Надалі домен MIF4G протеїну CNOT1 взаємодіє з С-термінальним доменом RecA трансляційного репресора й активатора декепінгу DDX6, який за рахунок зв'язування з EDC3 рекрутує декепінговий комплекс DCP1-DCP2.

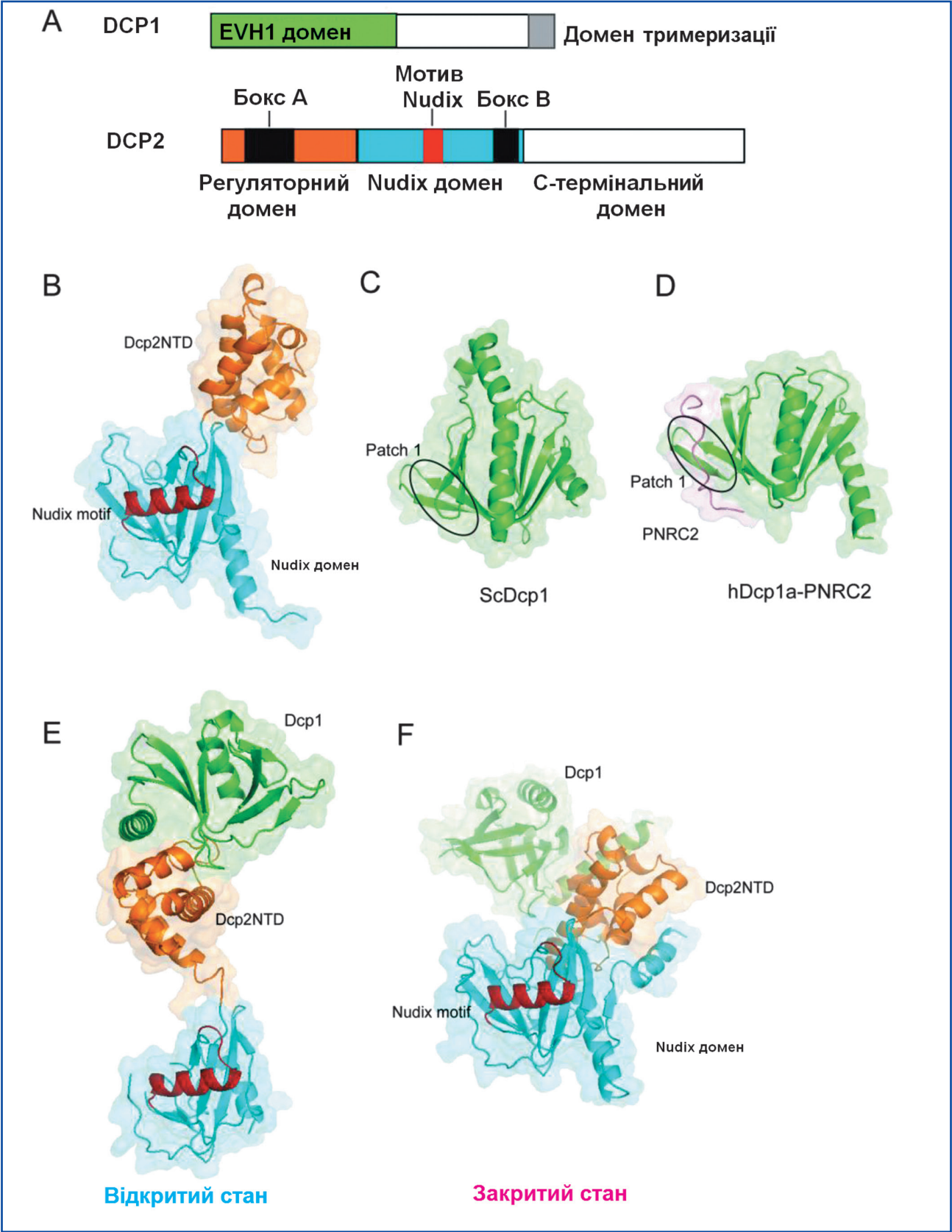


Рисунок 3. Структура протеїнів DCP1 і DCP2:
A) доменна організація молекул DCP1 і DCP2; **В)** кристалічна структура протеїну DCP2 *S.pombe* (залишки 1-266); **С)** кристалічна структура протеїну DCP1 *S.cerevisiae*; **Д)** кристалічна структура домену EVH1 DCP1 (зелений) людини в комплексі з пептидом PNRC2 (рожевий); **Е і F)** відкрита і закрита конформація комплексу DCP1-DCP2 [1]

Комплекс DCP1-DCP2 існує у відкритій і закритій конформації, причому закрыта конформація має каталітичну активність. Переключенню з відкритого в закритий стан сприяє триптофановий гейткіпер (Trp43). Перетворення в активну форму протеїну DCP2 здійснюється після рекогніції кепа мРНК його N-термінальним регуляторним доменом [1].

Протеїн DCP2 і його енхансерні й кофакторні партнери накопичуються в Р-тілях. Клітини організовують біохімічні процеси в біологічні конденсати. Р-тіла є цитоплазматичними конденсатами, які збагачені ферментами, важливими для деградації мРНК, і були визначені як місця зберігання й розпаду [12]. Яким чином ці протилежні результати можуть бути досягнуті в конденсатах, залишається невирішеним. Декепування мРНК безпосередньо передують деградації, а комплекс декепування DCP1/DCP2 збагачується Р-тільцями. Ак-

тивність DCP1/DCP2 модулюється в конденсатах і залежить від взаємодій, що сприяють розділенню фаз. Поділ фази DCP1/DCP2 стабілізує неактивну конформацію в DCP2, щоб перешкоджати декепінгу. Активатор Edc3 викликає конформаційні зміни в DCP2 і перебудовує білок-білкові взаємодії, щоб стимулювати декепування в конденсатах. Порушення неактивної конформації порушує регуляцію розпаду в конденсатах [31].

Виснаження факторів, які активують деградацію мРНК до стадії декепування, супроводжується зменшенням кількості видимих Р-тілець у клітинах, у той же час виснаження факторів, таких як DCP1 або XRN1, які підсилюють декепінг або подальшу 5'-3'-деградацію мРНК, супроводжується збільшенням кількості або розміру Р-тілець [4, 21].

Гідролаза DCP2 виробляє залежне від іонів дво-валентного металу розщеплення між α - і β -фосфатними

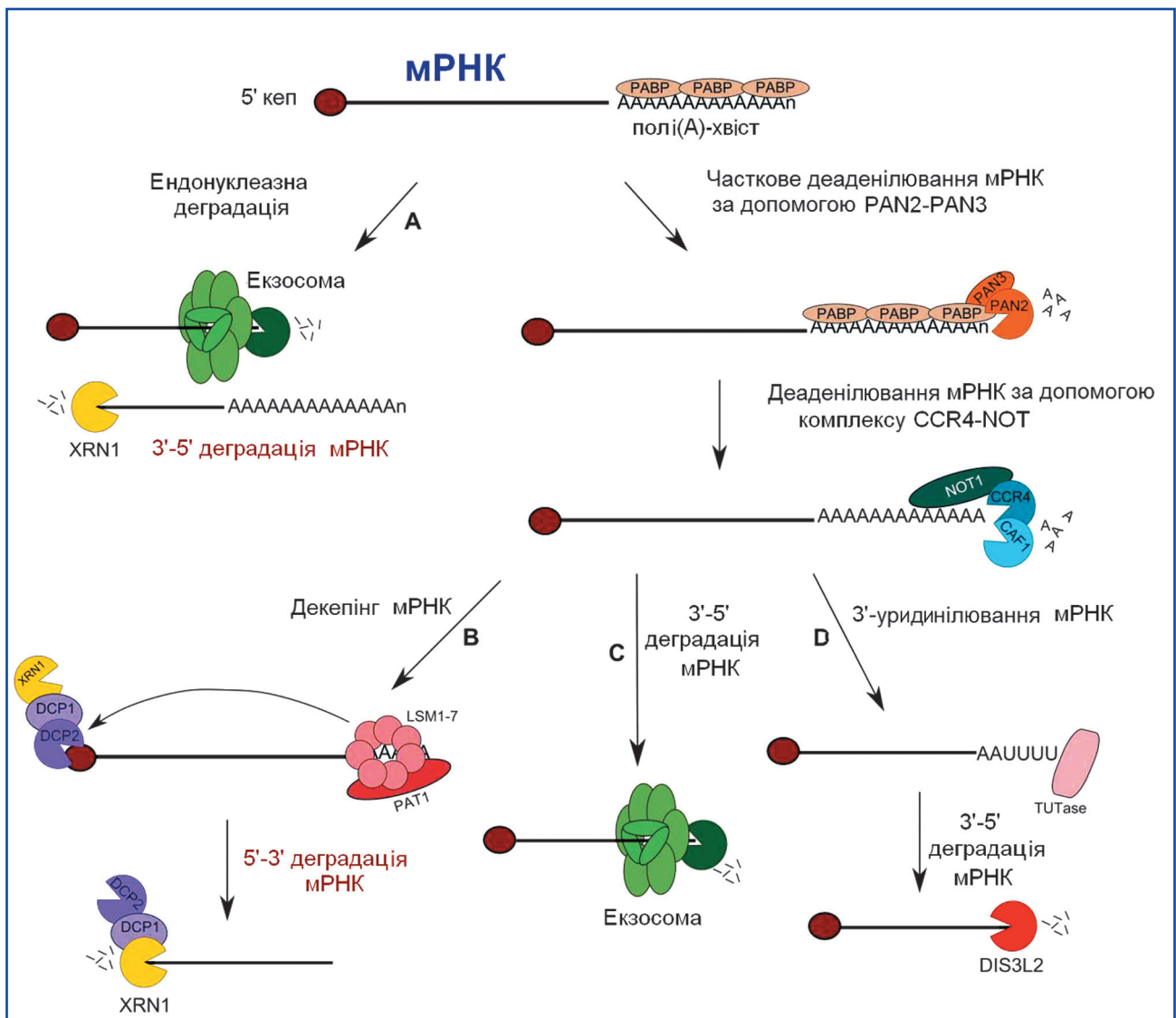


Рисунок 4. Шляхи деградації мРНК [25]

Примітка: А) при значному розмірі регіону комплементарності деградація мРНК може бути здійснена нуклеазами з подальшим розщепленням XRN1 або екзосомним комплексом; В) після деаденілювання полі(А)-хвоста відбувається або декепування з подальшою 5'-3'-деградацією мРНК за допомогою XRN1; або 3'-5'-деградація мРНК екзосомним комплексом; або 3'-5'-деградація мРНК екзорибонуклеазою DIS3L2.

залишками кепа, що призводить до утворення m⁷-ГДФ і 5'-монофосфорильованої мРНК [10, 17].

Механізми остаточної деградації мРНК

У Р-тілцях 5'-монофосфорильована мРНК остаточно розщеплюється під дією 5'-3'-екзорибонуклеази XRN1 [14, 22]. Екзорибонуклеази XRN є життєво необхідними ферментами, делеція генів яких супроводжується внутрішньомітохондріальним летальним кінцем на тлі різних аномалій розвитку органів і систем [2].

Отже, мікроРНК-опосередкована деградація мРНК, яка обумовлює припинення трансляції, може здійснюватися як у 3'-5'-, так і в 5'-3'-напрямах молекули (рис. 4) [15, 28].

Однак цитоплазматичні 3'-5'-екзорибонуклеази відіграють незначну роль у розщепленні цитоплазматичної мРНК [27].

Висновки

Отже, рекрутинг декепінгового комплексу DCP1-DCP2 і порушення взаємодії мРНК з рибосомами в цитоплазмі клітини є механізмами посттранскрипційного сайленсингу. Стабільність мРНК і ефективність експресії визначає видалення 5'-кінцевого кепа. Комплекс DCP1-DCP2 може рекрутувати безпосередньо на мРНК і опосередковано за допомогою декількох енхансерів декепінгу. мРНК у Р-тілцях остаточно розщеплюється під дією 5'-3'-екзорибонуклеази XRN1. Припинення трансляції обумовлює мРНК. МікроРНК-опосередкована деградація цієї мРНК може здійснюватися як у 3'-5'-, так і в 5'-3'-напрямах молекули.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

- Arribas-Layton M, Wu D, Lykke-Andersen J, Song H. Structural and functional control of the eukaryotic mRNA decapping machinery. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Jun-Jul;1829(6-7):580-589. doi:10.1016/j.bbapbm.2012.12.006.
- Chang JH, Xiang S, Tong L. 5'-3' Exoribonucleases. In: Nicholson A, editor. *Ribonucleases. Nucleic Acids and Molecular Biology*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2011. 167-192 pp. doi:10.1007/978-3-642-21078-5_7.
- Charenton C, Taverniti V, Gaudon-Plesse C, Back R, Sraphin B, Graille M. Structure of the active form of Dcp1-Dcp2 decapping enzyme bound to m⁷GDP and its Edc3 activator. *Nat Struct Mol Biol*. 2016 Nov;23(11):982-986. doi:10.1038/nsmb.3300.
- Chen CY, Shyu AB. Deadenylation and P-bodies. *Adv Exp Med Biol*. 2013;768:183-195. doi:10.1007/978-1-4614-5107-5_11.
- Chen Y, Boland A, Kuzuoğlu-Öztürk D, et al. A DDX6-CNOT1 complex and W-binding pockets in CNOT9 reveal direct links between miRNA target recognition and silencing. *Mol Cell*. 2014 Jun 5;54(5):737-750. doi:10.1016/j.molcel.2014.03.034.
- Chowdhury A, Kalurupalle S, Tharun S. Pat1 contributes to the RNA binding activity of the Lsm1-7-Pat1 complex. *RNA*. 2014 Sep;20(9):1465-1475. doi:10.1261/rna.045252.114.
- Corley M, Burns MC, Yeo GW. How RNA-Binding Proteins Interact with RNA: Molecules and Mechanisms. *Mol Cell*. 2020 Apr 2;78(1):9-29. doi:10.1016/j.molcel.2020.03.011.
- Fabian MR, Sonenberg N. The mechanics of miRNA-mediated gene silencing: a look under the hood of miRISC. *Nat Struct Mol Biol*. 2012 Jun 5;19(6):586-593. doi:10.1038/nsmb.2296.
- Ghidini A, Cléry A, Halloy F, Allain FHT, Hall J. RNA-PROTACs: Degradation of RNA-Binding Proteins. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2021 Feb 8;60(6):3163-3169. doi:10.1002/anie.202012330.
- Grudzien-Nogalska E, Kiledjian M. New insights into decapping enzymes and selective mRNA decay. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2017 Jan;8(1):10.1002/wrna.1379. doi:10.1002/wrna.1379.
- He F, Wu C, Jacobson A. Dcp2 C-terminal cis-binding elements control selective targeting of the decapping enzyme by forming distinct decapping complexes. *Elife*. 2022 May 23;11:e74410. doi:10.7554/eLife.74410.
- Hubstenberger A, Courel M, Bénard M, et al. P-Body Purification Reveals the Condensation of Repressed mRNA Regulons. *Mol Cell*. 2017 Oct 5;68(1):144-157.e5. doi:10.1016/j.molcel.2017.09.003.
- Jonas S, Izaurralde E. Towards a molecular understanding of microRNA-mediated gene silencing. *Nat Rev Genet*. 2015 Jul;16(7):421-433. doi:10.1038/nrg.3965.
- Jones CI, Zabolotskaya MV, Newbury SF. The 5' → 3' exoribonuclease XRN1/Pacman and its functions in cellular processes and development. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2012 Jul-Aug;3(4):455-468. doi:10.1002/wrna.1109.
- Łabno A, Tomecki R, Dziembowski A. Cytoplasmic RNA decay pathways - Enzymes and mechanisms. *Biochim Biophys Acta*. 2016 Dec;1863(12):3125-3147. doi:10.1016/j.bbamer.2016.09.023.
- Li Y, Ho ES, Gunderson SI, Kiledjian M. Mutational analysis of a Dcp2-binding element reveals general enhancement of decapping by 5'-end stem-loop structures. *Nucleic Acids Res*. 2009 Apr;37(7):2227-2237. doi:10.1093/nar/gkp087.
- Li Y, Kiledjian M. Regulation of mRNA decapping. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2010 Sep-Oct;1(2):253-265. doi:10.1002/wrna.15.
- Li Y, Song MG, Kiledjian M. Transcript-specific decapping and regulated stability by the human Dcp2 decapping protein. *Mol Cell Biol*. 2008 Feb;28(3):939-948. doi:10.1128/MCB.01727-07.
- Ling SH, Qamra R, Song H. Structural and functional insights into eukaryotic mRNA decapping. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2011 Mar-Apr;2(2):193-208. doi:10.1002/wrna.44.
- McLennan AG. The Nudix hydrolase superfamily. *Cell Mol Life Sci*. 2006 Jan;63(2):123-143. doi:10.1007/s00018-005-5386-7.
- Moser JJ, Fritzler MJ. Relationship of other cytoplasmic ribonucleoprotein bodies (cRNPB) to GW/P bodies. *Adv Exp Med Biol*. 2013;768:213-242. doi:10.1007/978-1-4614-5107-5_13.
- Nagarajan VK, Jones CI, Newbury SF, Green PJ. XRN 5'→3' exoribonucleases: structure, mechanisms and functions. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Jun-Jul;1829(6-7):590-603. doi:10.1016/j.bbapbm.2013.03.005.
- Ostareck DH, Naarmann-de Vries IS, Ostareck-Lederer A. DDX6 and its orthologs as modulators of cellular and viral RNA expression. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2014 Sep-Oct;5(5):659-678. doi:10.1002/wrna.1237.
- Paquette DR, Tibble RW, Daifuku TS, Gross JD. Control of mRNA decapping by autoinhibition. *Nucleic Acids Res*. 2018 Jul 6;46(12):6318-6329. doi:10.1093/nar/gky233.
- Pashler AL, Towler BP, Jones CI, Newbury SF. The roles of the exoribonucleases DIS3L2 and XRN1 in human disease. *Biochem Soc Trans*. 2016 Oct 15;44(5):1377-1384. doi:10.1042/BST20160107.

26. Peterson FC, Volkman BF. Diversity of polyproline recognition by EVH1 domains. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2009 Jan 1;14(3):833-846. doi:10.2741/3281.
27. Robinson SR, Oliver AW, Chevassut TJ, Newbury SF. The 3' to 5' Exoribonuclease DIS3: From Structure and Mechanisms to Biological Functions and Role in Human Disease. *Biomolecules*. 2015 Jul 17;5(3):1515-1539. doi:10.3390/biom5031515.
28. Schoenberg DR. Mechanisms of endonuclease-mediated mRNA decay. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2011 Jul-Aug;2(4):582-600. doi:10.1002/wrna.78.
29. She M, Decker CJ, Svergun DI, et al. Structural basis of dcp2 recognition and activation by dcp1. *Mol Cell*. 2008 Feb 15;29(3):337-349. doi:10.1016/j.molcel.2008.01.002.
30. Swisher KD, Parker R. Interactions between Upf1 and the decapping factors Edc3 and Pat1 in *Saccharomyces cerevisiae*. *PLoS One*. 2011;6(10):e26547. doi:10.1371/journal.pone.0026547.
31. Tibble RW, Depaix A, Kowalska J, Jemielity J, Gross JD. Biomolecular condensates amplify mRNA decapping by biasing enzyme conformation. *Nat Chem Biol*. 2021 May;17(5):615-623. doi:10.1038/s41589-021-00774-x.
32. Tritschler F, Braun JE, Motz C, et al. DCP1 forms asymmetric trimers to assemble into active mRNA decapping complexes in metazoa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Dec 22;106(51):21591-21596. doi:10.1073/pnas.0909871106.
33. Valkov E, Jonas S, Weichenrieder O. Mille viae in eukaryotic mRNA decapping. *Curr Opin Struct Biol*. 2017 Dec;47:40-51. doi:10.1016/j.sbi.2017.05.009.
34. Zekri L, Kuzuoğlu-Öztürk D, Izaurralde E. GW182 proteins cause PABP dissociation from silenced miRNA targets in the absence of deadenylation. *EMBO J*. 2013 Apr 3;32(7):1052-1065. doi:10.1038/emboj.2013.44.
35. Zhai LT, Xiang S. mRNA quality control at the 5' end. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2014 May;15(5):438-443. doi:10.1631/jzus.B1400070.

Отримано/Received 21.08.2022

Рецензовано/Revised 01.09.2022

Прийнято до друку/Accepted 07.09.2022

Information about authors

Aleksandr Abatur, 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>.
Veronika Babych, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9261-9051>.

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

A.E. Abatur, V.L. Babych

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Mechanisms of action of cytoplasmic miRNAs. Part 4. Recruitment of the DCP1-DCP2 decapping complex. Mechanisms of final mRNA degradation

Abstract. This scientific review deals with the mechanisms of action of cytoplasmic microRNAs, namely post-transcriptional silencing: recruitment of the DCP1-DCP2 decapping complex and disruption of the interaction of mRNA with ribosomes. 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 indicate that the key process that determines both mRNA stability and expression efficiency is the removal of the 5'-terminal cap. Decapping of mRNA is controlled by several direct and indirect regulators. The DCP1-DCP2 complex can be recruited directly to mRNA and indirectly with the help of several decapping enhancers: PAT1 directly interacts with DCP1 and the decapping stimulator; EDC, DDX6. It is known that the protein DCP2 (Nudt20) is a representative of the conserved subfamily of Nudix hydrolases, which catalyze the hydrolysis of small nucleotide substrates. It is presented that the DCP1 protein is a small molecule that contains the EVH1 (enabled/vasodilator-stimulated phosphoprotein homology 1) domain, which usually acts as a protein-protein interaction module, and a C-terminal trimeriza-

tion domain. It is known that the DCP1-DCP2 complex exists in an open and closed conformation, with the closed conformation having catalytic activity. DCP2 protein and its enhancer and co-factor partners accumulate in P-bodies. The authors indicate that in P-bodies, 5'-monophosphorylated mRNA is finally cleaved under the action of 5'-3'-exoribonuclease XRN1. XRN1 exoribonucleases are vital enzymes whose gene deletion is accompanied by intraembryonic lethality against the background of various abnormalities in the development of organs and systems. Thus, recruitment of the DCP1-DCP2 decapping complex and disruption of the interaction of mRNA with ribosomes in the cytoplasm of the cell are mechanisms of post-transcriptional silencing. The stability of the mRNA and the efficiency of expression determines the removal of the 5' end cap. Termination of translation is caused by mRNA. MicroRNA-mediated degradation of this mRNA can be carried out both in the 3'-5' and 5'-3' directions of the molecule.

Keywords: microRNA; miRNA; miR; post-transcriptional silencing; recruitment of the DCP1-DCP2 decapping complex; microRNA-mediated degradation of mRNA; review