



Механізми дії цитоплазматичних мікроРНК. Частина 6. МікроРНК-опосередкована активація трансляції

For citation: *Child`s Health*. 2022;17(7):361-366 doi: 10.22141/2224-0551.17.7.2022.1541

Резюме. У науковому огляді висвітлені механізми дії цитоплазматичних мікроРНК, зокрема мікроРНК-опосередкована активація трансляції. Для написання статті здійснювався пошук інформації з використанням баз даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library. Подані приклади безпосередньої активації трансляції мРНК, що здійснюється мікроРНК. Одним з них є мікроРНК-опосередкована активація трансляції, що асоційована з особливостями стану клітини (ефект спочиваючої клітини). Показано, що протеїн 1 синдрому фрагільної хромосоми X і затримки розумового розвитку (*fragile X mental retardation 1 — FMR1*) залежно від етапу клітинного циклу може брати участь як в інгібуванні, так і в посиленні трансляції. Відомо, що мікроРНК можуть впливати на активність RNP, зв'язуючись з РНК-зв'язуючими сайтами конкретних мРНК або безпосередньо з молекулами RBP, прямо пригнічуючи їх активність. Протеїн 2, що зв'язується з полі(рС) (*poly(rC) binding protein 2 — PCBP2*), є багатфункціональною адаптерною молекулою, яка зв'язується з РНК, ДНК, конкуруючи з іншими РНК-зв'язуючими факторами. Протеїн PCBP2 обмежує ініціацію трансляції, перешкоджаючи рекрутингу рибосом. Авторами надана інформація про *miR-346*-опосередковану активацію трансляції рецептор-взаємодіючого протеїну 140. Підкреслено, що деякі мікроРНК, запобігаючи деградації молекули мРНК, сприяють підвищенню рівня її стабільності, що супроводжується посиленням їх трансляції. МікроРНК стабілізують специфічні мРНК-мішені, запобігаючи асоціації фактора деградації елементів ARE — тристетрапроліну — з мРНК. Наведено дані про активацію трансляції мРНК-мішені факторами, що секвеструють мікроРНК або конкурують з мікроРНК. Різні внутрішньоклітинні фактори і протеїни можуть вступати в конкурентні відносини з мікроРНК і перешкоджати їй або усувати її від цільової мРНК. Відомо, що активація трансляції може відбуватися за рахунок мікроРНК-інгібування репресорних протеїнів. Автори наводять відомості, що посилення експресії *miR-145* супроводжується активацією трансляції міокардину, який індукує проліферацію і міграцію гладком'язових клітин.

Ключові слова: мікроРНК; мікроРНК-опосередкована активація трансляції; мРНК-мішені; репресорні протеїни; огляд

Вступ

МікроРНК можуть активувати трансляцію мРНК прямим способом за рахунок рекрутування різних факторів. МікроРНК-опосередкована активація трансляції може бути обумовлена особливостями: 1) стану клітини; 2) будови молекули мРНК; 3) структури молекули мікроРНК. Вплив факторів, які припиняють репресуючий вплив мікроРНК або

запобігають йому, також може привести до активації інгібованої трансляції мРНК-мішені [12, 14, 16, 24, 25, 33].

Пряма мікроРНК-опосередкована активація трансляції мРНК

Приклади безпосередньої активації трансляції мРНК, що здійснюється мікроРНК, подані в табл. 1.

© 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, завідувачий кафедрою педіатрії 1 та медичної генетики, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: alexandrabaturov56@gmail.com

For correspondence: Aleksandr Abaturov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: alexandrabaturov56@gmail.com

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

МікроРНК-опосередкована активація трансляції, що асоційована з особливостями стану клітини (ефект спочиваючої клітини)

Протеїн 1 синдрому фрагільної хромосоми X і затримки розумового розвитку (fragile X mental retardation 1 — FMR1) залежно від етапу клітинного циклу може брати участь як в інгібуванні, так і в посиленні трансляції [1, 13]. Протеїни FMR свавців у процесі РНК-інтерференції безпосередньо взаємодіють з протеїнами AGO комплексу RISC [2, 3]. Показано, що протеїн FMR1 має здатність розпізнавати декілька кодуючих і некодуючих РНК, взаємодіяти з декількома цитоплазматичними і ядерними протеїнами, включно з AGO2, впливаючи на активність трансляції. Молекула протеїну FMR1 складається з трьох ділянок: N-термінальної, що містить два домени Тюдора (Tudor domains — TD), які зв'язуються з оцРНК і функціонують як NLS; центральної, що містить два домени К-гомології (K Homology), які характеризуються високим ступенем гомології з доменом К hnRNP і послідовністю сигналу ядерного експорту (nuclear export signal — NES); і С-кінцевої ділянки, що містить бокс RGG з консервативним Arg-Gly-Gly кодоном. Кожен з чотирьох доменів протеїну FMR1 здатний зв'язувати молекули РНК [6, 7, 9, 17].

Матричні РНК, що пов'язані з комплексом мікроРНК/AGO2/FXR1 у спочиваючих (G0) клітинах свавців, колокалізуються з полісомою, що сприяє трансляції [33, 36]. Зокрема, продемонстровано, що в спочиваючих лініях клітин свавців miR-369-3p і miR-206 зв'язуються з 3'UTR мРНК TNF- α і KLF4 відповідно, що призводить до посилення трансляції

мРНК TNF- α і KLF4 (Krüppel-like factor 4) відповідно (рис. 1) [18, 34].

У проліферуючих клітинах протеїн AGO2 утворює комплекс з TNRC6 і, асоціюючись з мРНК-мішенями, опосередковує репресію трансляції [33, 36]. Протеїни FMR, зв'язуючись з білком L5 субодиниці 80S рибосоми, блокують доступ тРНК і факторинговим компаніям елонгації до мРНК, що супроводжується пригніченням трансляції [4]. Альтернативним механізмом дії протеїнів FMR, за допомогою якого вони інгібують трансляцію мРНК, вважають модулювання РНК-протеїнових взаємодій, необхідних для ініціації трансляції. Так, цитоплазматичний протеїн, який взаємодіє з протеїнами FMR (cytoplasmic FMRP interaction protein — CYFIP1), разом з еукаріотичним фактором ініціації 4E (eIF4E), зв'язуючись безпосередньо з комплексом FMR/мРНК, секвеструє його і пригнічує трансляцію [22].

МікроРНК-опосередкована пастка для протеїну PCBP2

Відомо, що мікроРНК можуть впливати на активність RNP, зв'язуючись з РНК-зв'язуючими сайтами конкретних мРНК або безпосередньо з молекулами RBP, прямо пригнічуючи їх активність. Дослідження, проведене на епітеліальних клітинах A431, показало, що індукована генерація miR-328 супроводжується посиленням експресії численних протеїнів і 37 % транскриптів індукованих мРНК характеризуються наявністю складних 5'UTR (наявністю uORF або множинних ATG), що містять С-багаті елементи, які являють собою потенційні PCBP2-зв'язуючі сайти [35]. Так, встановлено, що miR-328 може активувати тран-

Таблиця 1. Безпосередня мікроРНК-асоційована активація трансляції мРНК [32]

МікроРНК	Таргетна мРНК	Регуляція експресії
miR-10a	TOP	МікроРНК miR-10a взаємодіє з 5'UTR РНК рибосомних протеїнів і сприяє їх трансляції за рахунок пригнічення TOP-опосередкованої трансляційної репресії під час амінокислотної недостатності
miR-34a/b-5	β -актин	МікроРНК miR-34, зв'язуючись з 3'UTR мРНК β -актину (Actb), підсилює експресію гена-мішені
miR-122	РНК вірусу гепатиту С	МікроРНК miR-122 безпосередньо зв'язується з двома цільовими сайтами в 5'UTR РНК HCV і підсилює її взаємозв'язок з 40S рибосомою
miR-125b	B-Ras2	МікроРНК запобігає зв'язуванню тристетрапроліну з сайтами ARE мРНК B-Ras2 і пригнічує деградацію даної молекули мРНК
miR-206	KLF4	У клітинах, що перебувають у стані спокою (G0), і нетрансформованих клітинах спостерігається обмеження взаємодії протеїнів AGO2 і TNRC6. Виникає зв'язування протеїнів AGO2 з FXR1, що сприяє трансляції
miR-328	c/EBP α	МікроРНК miR-328 зв'язується з репресивним протеїном PCBP2, запобігаючи його інгібуючій дії на трансляцію
miR-346	RIP140	Взаємодія miR-346 з таргетною послідовністю 5'UTR мРНК протеїну RIP140 полегшує асоціацію його мРНК з полісомою
miR-360-3p	TNF- α	МікроРНК miR-360-3p рекрутує комплекс AGO2/FXR1, що індукує трансляцію
xlmiR-16	Myt1	У незрілих ооцитах Xenopus laevis протеїн dAGO пригнічує взаємодію TNRC6с miRNP, що призводить до втрати репресії трансляції

сляцію протеїну альфа, що зв'язується з енхансерною послідовністю ССААТ (ССААТ enhancer binding protein alpha — с/ЕВР α). Показано, що miR-328 взаємодіє з протеїном 2, що зв'язується з полі(гС) (poly(rC) binding protein 2 — РСВР2). Протеїн РСВР2 є багатофункціональною адаптерною молекулою, яка зв'язується з РНК, ДНК, конкуруючи з іншими РНК-зв'язуючими факторами. Протеїн РСВР2 обмежує ініціацію трансляції, перешкоджаючи рекрутингу рибосом. Отже, протеїн РСВР2, маючи здатність взаємодіяти з мРНК протеїну с/ЕВР α , репресує її трансляцію. Зв'язування miR-328 з РСВР2 запобігає його взаємодії з мРНК с/ЕВР α і, як наслідок, справляє репресивний вплив на експресію с/ЕВР α [5, 20, 23]. Також встановлено, що miR-328, конкуруючи з мРНК с/ЕВР α у процесі зв'язування з протеїном РСВР2, сприяє вивільненню мРНК с/ЕВР α і подальшому його завантаженню на полісоми для здійснення трансляції (рис. 2).

М. J. Saul та співавтори [29] продемонстрували можливість miR-328 діяти як антагоніст протеїну РСВР2 під час його взаємодії з мРНК і тим самим запобігати репресії інших цільових генів, зокрема прозапального протеїну А9 сімейства S100 у диференційованих клітинах ММ6. Однак, оскільки протеїн РСВР2 безперервно переміщується між ядром і цитоплазмою клітини, місце розташування його зв'язування з miR-328 або с/ЕВР α залишається невідомим [8].

miR-346-опосередкована активація трансляції рецептор-взаємодіючого протеїну 140

Встановлено, що miR-346 активує трансляцію мРНК рецептор-взаємодіючого протеїну 140 (receptor-

interacting protein 140 — RIP140), що являє собою транскрипційний корепресор. До того ж комплементарна послідовність для miR-346 розташована в 5'UTR ділянці мРНК RIP140. МікроРНК miR-346 індукує підвищення рівня RIP140, сприяючи об'єднанню його мРНК з полісомою, без участі протеїну AGO2 [31].

Підвищення стабільності молекули мРНК

Деякі мікроРНК, запобігаючи деградації молекули мРНК, сприяють підвищенню рівня її стабільності, що супроводжується посиленням їх трансляції. МікроРНК стабілізують специфічні мРНК-мішені, запобігаючи асоціації фактора деградації елементів ARE — тристапроліну (ТТР) — з мРНК. МікроРНК miR-125b, що пов'язується з 3'UTR мРНК протеїну кВ-Ras2, який супресує фактор транскрипції NF-кВ, і miR-4661, що пов'язується з 3'UTR мРНК IL-10, підвищують стійкість даних мРНК у макрофагах людини (рис. 3) [19, 21, 26, 28].

Активация трансляції мРНК-мішені факторами, що секвеструють мікроРНК або конкурують з мікроРНК

Різні внутрішньоклітинні фактори і протеїни можуть вступати в конкурентні відносини з мікроРНК і перешкоджати їй або усувати її від таргетної мРНК [27]. Зокрема, мікроРНК miR-19, онкогенний компонент поліцистронної miR-17-92/OncomiR-1, разом з людським антигеном R (human antigen R — HuR) пригнічує експресію мРНК антиапоптозичного Ras-гомолога В (Ras homolog B — RhoB) у кератиноцитах при впливі ультрафіолетового випромінювання. Протеїн HuR

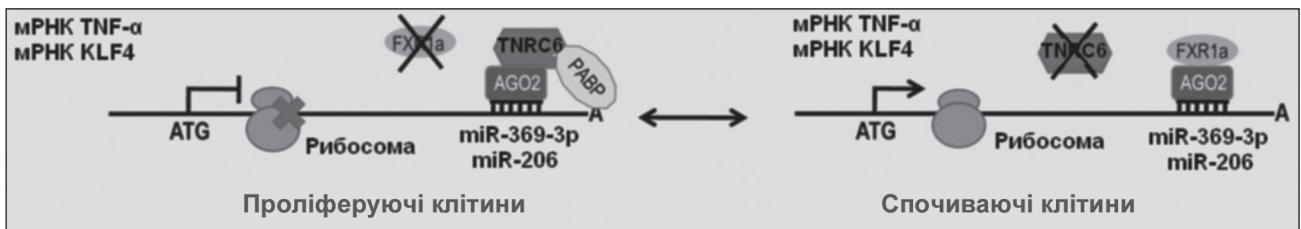


Рисунок 1. Активуючий вплив протеїну FMR1 на трансляцію [33]

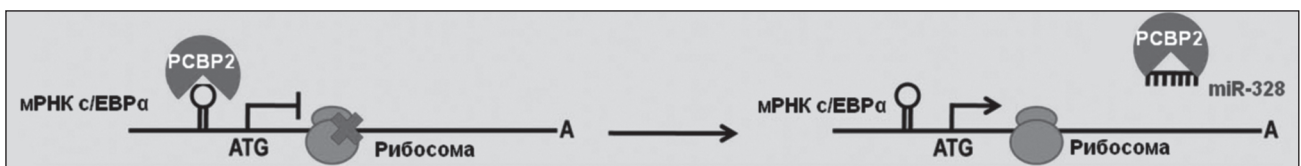


Рисунок 2. miR-328-опосередкована секвестрація протеїну РСВР2 від мРНК [33]

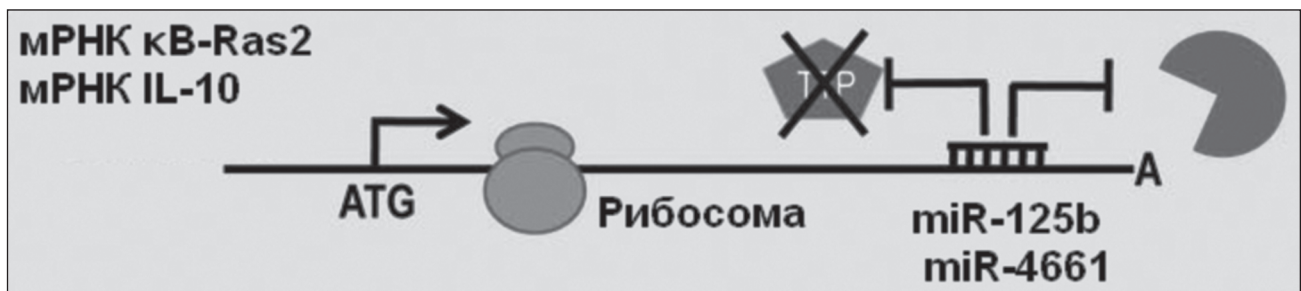


Рисунок 3. МікроРНК-опосередковане підвищення стабільності молекули мРНК [33]

зв'язується з елементами ARE 3'UTR ділянки мРНК гена RhoB. Автори вважають, що втрата взаємозв'язку між протеїном HuR і мікроРНК усуває miR-19-залежне інгібування трансляції мРНК rhoB при впливі ультрафіолетового випромінювання і сприяє апоптотичній відповіді [11]. Інші приклади подібної посередньої активації мікроРНК-інгібованої трансляції мРНК подані в табл. 2.

Активация трансляції за рахунок мікроРНК-інгібування репресорних протеїнів

МікроРНК, мішенями яких є мРНК природних репресорів, сприяють активації трансляції. Зокрема, miR-378f (5'-acuggacuuggagccagaag-3'), що кодує послідовність, яка локалізована на хромосомі 1 [15], сприяє експресії фактора транскрипції MyoD, що бере участь у трансформації фібробластів у клітини гладких м'язів. Встановлено, що підвищення експресії miR-378 індукуює транскрипційну активність MyoD шляхом сайленсингу його антагоніста MyoR, тому що 3'-нетрансльована ділянка мРНК MyoR містить сайт прямого зв'язування

для miR-378 [10]. МікроРНК miR-145 пригнічує експресію свого цільового гена Klf4 (Krüppel-like factor 4), який здатний пригнічувати експресію міокардину. Отже, посилення експресії miR-145 супроводжується активацією трансляції міокардину, що індукуює проліферацію і міграцію гладком'язових клітин [30].

Висновки

Отже, мікроРНК-опосередкована активація трансляції мРНК може бути прямою або опосередкованою. Прямими варіантами мікроРНК-опосередкованої активації трансляції мРНК є мікроРНК-опосередкована активація трансляції, що асоційована з особливостями стану клітини (ефект спочиваючої клітини); мікроРНК-опосередкована пастка для протеїну РСВР2; miR-346-опосередкована активація трансляції рецептор-взаємодіючого протеїну 140; підвищення стабільності молекули мРНК. Опосередкована мікроРНК-опосередкована активація трансляції мРНК відбувається через фактори, що секвеструють мікроРНК чи конкурують з мікроРНК, або за рахунок мікроРНК-інгібування репресорних протеїнів.

Таблиця 2. Опосередкована активація мікроРНК-інгібованої трансляції мРНК [32]

МікроРНК	Таргетна мРНК	Регуляція експресії
<i>Вплив людського антигену R</i>		
miR-19	RhoB	Порушення взаємозв'язку miR-19 з протеїном HuR усуває miR-19-залежне інгібування трансляції мРНК антиапоптотичного фактора RhoB
miR-122	SLC7A1	У відповідь на амінокислотне голодування відбувається зв'язування протеїну HuR з 3'UTR мРНК катіонного амінокислотного транспортера (CAT-1 або SLC7A1), що перешкоджає її асоціації з miR-122 і призводить до релокалізації мРНК SLC7A1 з Р-тілець до полісом
miR-134	LIMK1	У дендритних шипиках нейронів у відповідь на дію екстрацелюлярних подразників протеїн HuR зв'язується з мРНК кінази-1, що містить домен LIM (LIM domain kinase 1 — LIMK1) і просторово усуває молекулу miR-13, яка пригнічує трансляцію
miR-548c-3p	TOP2A	Протеїн HuR підсилює трансляцію мРНК TOP2A за рахунок прямої конкуренції з miR-548c-3p
<i>Вплив інгібітору мікроРНК-опосередкованої репресії</i>		
miR-430	Nanos1 та TDRD7	У первинних зародкових клітинах інгібітор мікроРНК-опосередкованої репресії DND1 (DND microRNA-mediated repression inhibitor 1) запобігає мікроРНК-опосередкованому сайленсингу за рахунок блокування доступу miR-430 до 3'UTR таргетних мРНК
<i>Вплив транскриптів нкРНК</i>		
miR-19b	PTEN	Транскрипт псевдогена PTEN1 сприяє деградації молекули miR-19b, метою якої є мРНК PTEN
miR-20a	KRAS	Транскрипт KRAS1P секвеструє miR-20a і сприяє експресії мРНК KRAS
miR-145	OCT4, SOX2, NANOG	Довга нкРНК Linc-ROR зв'язується з miR-145 і перешкоджає її взаємодії з мРНК-мішенями
miR-485-5p	BACE1	Довга нкРНК BACE1-AS (lncRNA) зв'язується з мРНК BACE1 і запобігає її зв'язуванню з miR-485-5p
<i>Редагування мікроРНК</i>		
miR-26a/b	IL-6	Уридинілювання 3'-кінця молекул miR-26a/b припиняє їх репресивну дію і сприяє експресії мРНК IL-6

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

References

- Bagni C, Oostra BA. Fragile X syndrome: From protein function to therapy. *Am J Med Genet A*. 2013 Nov;161A(11):2809-21. doi: 10.1002/ajmg.a.36241.
- Bukhari S, Vasudevan S. FXR1a-associated microRNP: A driver of specialized non-canonical translation in quiescent conditions. *RNA Biol*. 2017 Feb;14(2):137-145. doi: 10.1080/15476286.2016.1265197.
- Bukhari SIA, Truesdell SS, Vasudevan S. Analysis of MicroRNA-Mediated Translation Activation of In Vitro Transcribed Reporters in Quiescent Cells. In: Lacorazza H, ed. *Cellular Quiescence. Methods in Molecular Biology*. New York, NY: Humana Press; 2018. 1686 p. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7371-2_18.
- Chen E, Sharma MR, Shi X et al. Fragile X mental retardation protein regulates translation by binding directly to the ribosome. *Mol Cell*. 2014 May 8;54(3):407-417. doi: 10.1016/j.molcel.2014.03.023.
- Choi HS, Hwang CK, Song KY et al. Poly(C)-binding proteins as transcriptional regulators of gene expression. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009 Mar 13;380(3):431-6. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.01.136.
- Davis JK, Broadie K. Multifarious Functions of the Fragile X Mental Retardation Protein. *Trends Genet*. 2017 Oct;33(10):703-714. doi: 10.1016/j.tig.2017.07.008.
- Dockendorff TC, Labrador M. The Fragile X Protein and Genome Function. *Mol Neurobiol*. 2019 Jan;56(1):711-721. doi: 10.1007/s12035-018-1122-9.
- Eiring AM, Harb JG, Neviani P, et al. miR-328 functions as an RNA decoy to modulate hnRNP E2 regulation of mRNA translation in leukemic blasts. *Cell*. 2010 Mar 5;140(5):652-65. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.007.
- Fernández E, Rajan N, Bagni C. The FMRP regulon: from targets to disease convergence. *Front Neurosci*. 2013 Oct 24;7:191. doi: 10.3389/fnins.2013.00191.
- Gagan J, Dey BK, Layer R, et al. MicroRNA-378 targets the myogenic repressor MyoR during myoblast differentiation. *J Biol Chem*. 2011 Jun 3;286(22):19431-8. doi: 10.1074/jbc.M111.219006.
- Glorian V, Maillot G, Pol S, Iacovoni JS, Favre G, Vagner S. HuR-dependent loading of miRNA RISC to the mRNA encoding the Ras-related small GTPase RhoB controls its translation during UV-induced apoptosis. *Cell Death Differ*. 2011 Nov;18(11):1692-701. doi: 10.1038/cdd.2011.35.
- Kakumani PK, Harvey LM, Houle F, Guitart T, Gebauer F, Sirmard MJ. CSDE1 controls gene expression through the miRNA-mediated decay machinery. *Life Sci Alliance*. 2020 Mar 11;3(4):e201900632. doi: 10.26508/lsa.201900632.
- Kenny P, Ceman S. RNA Secondary Structure Modulates FMRP's Bi-Functional Role in the MicroRNA Pathway. *Int J Mol Sci*. 2016 Jun 22;17(6). pii: E985. doi: 10.3390/ijms17060985.
- Kobayashi H, Singer RH. Single-molecule imaging of microRNA-mediated gene silencing in cells. *Nat Commun*. 2022 Mar 17;13(1):1435. doi: 10.1038/s41467-022-29046-5.
- Krist B, Florczyk U, Pietraszek-Gremplewicz K, Jęzkowicz A, Dulak J. The Role of miR-378a in Metabolism, Angiogenesis, and Muscle Biology. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:281756. doi: 10.1155/2015/281756.
- Letonqueze O, Lee J, Vasudevan S. MicroRNA-mediated post-transcriptional mechanisms of gene expression in proliferating and quiescent cancer cells. *RNA Biol*. 2012 Jun;9(6):871-80. doi: 10.4161/rna.20806.
- Li EH, Zhao X, Zhang C, Liu W. Fragile X mental retardation protein participates in non-coding RNA pathways. *Yi Chuan*. 2018 Feb 20;40(2):87-94. doi: 10.16288/j.ycz.17-255.
- Lin CC, Liu LZ, Addison JB, Wonderlin WF, Ivanov AV, Ruppert JM. A KLF4-miRNA-206 autoregulatory feedback loop can promote or inhibit protein translation depending upon cell context. *Mol Cell Biol*. 2011 Jun;31(12):2513-27. doi: 10.1128/MCB.01189-10.
- Ma F, Liu X, Li D, et al. MicroRNA-466l upregulates IL-10 expression in TLR-triggered macrophages by antagonizing RNA-binding protein tristetraprolin-mediated IL-10 mRNA degradation. *J Immunol*. 2010 Jun 1;184(11):6053-9. doi: 10.4049/jimmunol.0902308.
- Makeyev AV, Liebhaber SA. The poly(C)-binding proteins: a multiplicity of functions and a search for mechanisms. *RNA*. 2002 Mar;8(3):265-78. doi: 10.1017/s1355838202024627.
- Murphy AJ, Guyre PM, Pioli PA. Estradiol suppresses NF-kappa B activation through coordinated regulation of let-7a and miR-125b in primary human macrophages. *J Immunol*. 2010 May 1;184(9):5029-37. doi: 10.4049/jimmunol.0903463.
- Napoli I, Mercaldo V, Boyd PP, et al. The fragile X syndrome protein represses activity-dependent translation through CYFIP1, a new 4E-BP. *Cell*. 2008 Sep 19;134(6):1042-54. doi: 10.1016/j.cell.2008.07.031.
- Napthine S, Treffers EE, Bell S, et al. A novel role for poly(C) binding proteins in programmed ribosomal frameshifting. *Nucleic Acids Res*. 2016 Jul 8;44(12):5491-503. doi: 10.1093/nar/gkw480.
- Ni WJ, Leng XM. miRNA-Dependent Activation of mRNA Translation. *Microna*. 2016;5(2):83-86.
- Padmavathi G, Ramkumar KM. MicroRNA mediated regulation of the major redox homeostasis switch, Nrf2, and its impact on oxidative stress-induced ischemic/reperfusion injury. *Arch Biochem Biophys*. 2021 Feb 15;698:108725. doi: 10.1016/j.abb.2020.108725.
- Pérez-Cremades D, Mompeón A, Vidal-Gómez X, Hermenegildo C, Novella S. miRNA as a New Regulatory Mechanism of Estrogen Vascular Action. *Int J Mol Sci*. 2018 Feb 6;19(2). pii: E473. doi: 10.3390/ijms19020473.
- Pu M, Chen J, Tao Z, et al. Regulatory network of miRNA on its target: coordination between transcriptional and post-transcriptional regulation of gene expression. *Cell Mol Life Sci*. 2019 Feb;76(3):441-451. doi: 10.1007/s00018-018-2940-7.
- Quinn SR, O'Neill LA. The role of microRNAs in the control and mechanism of action of IL-10. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2014;380:145-55. doi: 10.1007/978-3-662-43492-5_7.
- Saul MJ, Stein S, Grez M, Jakobsson PJ, Steinhilber D, Suess B. UPFI regulates myeloid cell functions and S100A9 expression by the hnRNP E2/miRNA-328 balance. *Sci Rep*. 2016 Aug 30;6:31995. doi: 10.1038/srep31995.
- Shyu KG, Cheng WP, Wang BW. Angiotensin II Downregulates MicroRNA-145 to Regulate Kruppel-like Factor 4 and Myocardin Expression in Human Coronary Arterial Smooth Muscle Cells under High Glucose Conditions. *Mol Med*. 2015 Jul 14;21(1):616-25. doi: 10.2119/molmed.2015.00041.
- Tsai NP, Lin YL, Wei LN. MicroRNA mir-346 targets the 5'-untranslated region of receptor-interacting protein 140 (RIP140) mRNA and up-regulates its protein expression. *Biochem J*. 2009 Dec 10;424(3):411-8. doi: 10.1042/BJ20090915.
- Valinezhad Orang A, Safaralizadeh R, Kazemzadeh-Bavili M. Mechanisms of miRNA-Mediated Gene Regulation from Common Downregulation to mRNA-Specific Upregulation. *Int J Genomics*. 2014;2014:970607. doi: 10.1155/2014/970607.

33. Vasudevan S, Tong Y, Steitz JA. Switching from repression to activation: microRNAs can up-regulate translation. *Science*. 2007 Dec 21;318(5858):1931-4. doi: 10.1126/science.1149460.

34. Vasudevan S. Posttranscriptional upregulation by microRNAs. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2012 May-Jun;3(3):311-30. doi: 10.1002/wrna.121.

35. Wang CH, Lee DY, Deng Z, et al. MicroRNA miR-328 regulates zonation morphogenesis by targeting CD44 expression. *PLoS One*. 2008 Jun 18;3(6):e2420. doi: 10.1371/journal.pone.0002420.

36. Ye W, Qin F, Zhang J, Luo R, Chen HF. Atomistic mechanism of microRNA translation upregulation via molecular dynamics simulations. *PLoS One*. 2012;7(8):e43788. doi: 10.1371/journal.pone.0043788.

Отримано/Received 29.09.2022

Рецензовано/Revised 10.10.2022

Прийнято до друку/Accepted 18.10.2022 ■

Information about authors

Aleksandr Abaturon, 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. Abaturon, V.L. Babych

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Mechanisms of action of cytoplasmic microRNAs. Part 6. MicroRNA-mediated translation activation

Abstract. In the scientific review, the mechanisms of action of cytoplasmic miRNAs, namely miRNA-mediated activation of translation, are given. To write the article, information was searched using Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library databases. Examples of direct activation of mRNA translation by miRNA are presented. One of them is miRNA-mediated activation of translation, which is associated with the peculiarities of the state of the cell (resting cell effect). It has been shown that protein 1 of the fragile X mental retardation (FMR1) syndrome, depending on the stage of the cell cycle, can participate in both inhibition and enhancement of translation. It is known that microRNAs can influence the activity of RNP by binding to the RNA-binding sites of specific mRNAs or directly to RBP molecules, directly inhibiting their activity. Poly (rC) binding protein 2 (PCBP2) is a multifunctional adapter molecule that binds to RNA and DNA, competing with other RNA-binding factors. The PCBP2 protein limits translation initiation by preventing ribosome recruitment.

The authors provided information on miR-346-mediated activation of the translation of receptor-interacting protein 140. It is emphasized that some miRNAs, preventing the degradation of the mRNA molecule, increase the level of its stability, which is accompanied by an enhancement in their translation. MicroRNAs stabilize specific mRNA targets, preventing the association of the ARE element degradation factor, tristetraprolin, with mRNA. Data are presented on the activation of mRNA target translation by factors that sequester miRNAs or compete with miRNAs. Various intracellular factors and proteins can enter into a competitive relationship with miRNA and interfere with or remove it from the target mRNA. It is known that activation of translation can occur due to microRNA inhibition of repressor proteins. The authors indicate that increased miR-145 expression is accompanied by activation of myocardin translation, which induces the proliferation and migration of smooth muscle cells.

Keywords: microRNA; miRNA; miR; miRNA-mediated activation of translation; mRNA targets; repressor proteins; review