

Y-BOX СВЯЗЫВАЮЩИЙ БЕЛОК 1: ВЗГЛЯД В БУДУЩЕЕ ЧЕРЕЗ ПРИЗМУ ПРОШЛОГО

© 2022 г.

В. М. ЕВДОКИМОВА

*Институт онкологических исследований Онтарิโอ,
Торонто, Онтарิโอ, Канада*

I. Введение. II. Понимание функций YB-1 с исторической точки зрения. III. Бактериальные белки холодового шока в адаптации к стрессу. IV. Роль YB-1 и других CSD-белков в хранении трансляционно неактивных мРНК. V. YB-1 в структурной организации мРНК и регуляции трансляции в различных условиях роста. VI. YB-1 «Сотрудничает» с различными рнк-связывающими белками. VII. Заключение.

I. ВВЕДЕНИЕ

*Ученый не стремится к немедленному результату.
Его долг – заложить фундамент для тех, кто должен прийти, и указать путь.
Никола Тесла*

Сегодня YB-1/YBX1 является одним из наиболее широко изучаемых белков, которые ассоциируются со все большим числом заболеваний человека. В далекие 1970-е годы это был совершенно неизвестный 50-кДа белок (p50), обнаруженный в комплексе с клеточными мРНК в ооцитах *Xenopus* [1], ретикулоцитах утки и кролика [2–4], печени и почках крыс [5, 6], полушариях головного мозга куриных эмбрионов [7] и различных линиях раковых клеток [8–11]. Благодаря высокой и повсеместной экспрессии и ассоциации с тотальной клеточной мРНК, p50 и связанные с ним белки ооцитов *Xenopus* с самого начала рассматривались как универсальные структурные компоненты

Принятые сокращения: CSD – домен холодового шока; CSPs – белки холодового шока; EMT – эпителиально-мезенхимальный переход; hnRNPs – гетерогенные ядерные рибонуклеопротеиды; mTOR – мишень рапамицина у млекопитающих; RBD – РНК-связывающий домен; RBPs – РНК-связывающие белки; RRM – мотив распознавания РНК; SGs – стрессовые гранулы; YB-1 – Y-box-связывающий белок 1; YBX1 – YB-1-кодирующий ген; мРНК – мессенджер рибонуклеопротеидный комплекс; НТО – 5' или 3' нетранслируемая область мРНК.

Адрес для корреспонденции: v.evdokimova@gmail.com, Валентина Евдокимова

мессенджер рибонуклеопротеидных комплексов (мРНК) [4, 12–16]. Низкая специфичность узнавания и высокая аффинность к мРНК, а также присутствие р50 в трансляционно активных (полисомных) и неактивных («свободных») мРНК обусловили его непривлекательность как объекта изучения, поскольку на тот момент намного больший интерес вызывали РНК-связывающие белки со специфическими регуляторными функциями.

Вопреки горячим темам дня и изменчивости тенденций, всестороннее и последовательное изучение основ биологии YB-1 продолжалось несколькими группами исследователей, в том числе лабораторией возглавляемой Львом Павловичем Овчинниковым, а также его многочисленными учениками и соратниками, работающими по всему миру. Цель этого обзора состоит в том, чтобы критически переосмыслить чрезвычайно возросший за последнее десятилетие объем знаний о функциональной активности YB-1, используя фундаментальные данные, полученные лидерами исследований в этой области. В частности, в этом обзоре будут приведены аргументы в пользу того, что YB-1 и родственные ему белки играют важную роль в физиологии нормальных клеток, координируя транскрипцию, трансляцию, а также хранение и деградацию мРНК практически в любой клетке, от бактерий до человека [17]. Наиболее вероятно, YB-1 функционирует как глобальный регулятор больших групп РНК, наряду с другими РНК-связывающими белками которые повсеместно присутствуют в мРНК комплексах и обладают сходными молекулярными особенностями и функциями. Его активность может быть особенно важна в условиях, требующих быстрого переключения программ экспрессии генов, включая раннее эмбриональное развитие, дифференцировку, стресс и адаптацию к новым условиям роста. Таким образом, чтобы лучше понять реальный масштаб участия YB-1 в развитии рака и других патологических состояний, необходимо учитывать основные свойства и регуляцию YB-1 в нормальных клетках, а также его сложные взаимодействия с другими РНК-связывающими белками.

II. ПОНИМАНИЕ ФУНКЦИЙ YB-1 С ИСТОРИЧЕСКОЙ ТОЧКИ ЗРЕНИЯ

Исторически сложилось так, что YB-1 получил свое название в 1988 году после того, как был идентифицирован путем скрининга экспрессирующих фаговых библиотек с Y-box-содержащими двухцепочечными олигонуклеотидами из промотора главного комплекса гистосовместимости класса II (МНС-II) [18]. В последние годы многие исследовательские группы начали обозначать его как «YBX1»

в соответствии с названием гена. Однако в этом обзоре я буду использовать исходное название YB-1, чтобы отразить тот факт, что основополагающие открытия были сделаны под этим именем, и отдать дань уважения людям, которые их сделали. Вскоре после открытия YB-1 накопилось достаточно доказательств, что этот белок связывается не только с Y-box-содержащими, но и со множеством других последовательностей ДНК, отдавая предпочтение одноцепочечным, депуринизированным, поврежденным, суперскрученным и трехцепочечным ДНК (H-DNA) [19–25]. Этот факт поставил под сомнение функцию YB-1 как специфического Y-box-связывающего фактора транскрипции. Альтернативные объяснения на возможные функции YB-1 в транскрипции более подробно обсуждаются в других работах [23, 26–28].

Почти одновременно, в начале 1990-х годов исследования, проведенные Памелой Джонс и Масайори Иноуэ по холодовой адаптации *Escherichia coli*, выявили семейство небольших (~70 аминокислот) близкородственных белков холодового шока (CSPs), синтез которых резко возрастал на ранних стадиях акклиматизации бактерий к внезапному понижению температуры и которые были необходимы для восстановления роста бактерий при низких температурах [29]. К удивлению исследователей эти белки демонстрировали высокое сходство (~43% идентичности) с центральным доменом белка YB-1 (Рис.); этот домен впоследствии получил название «домен холодового шока» (CSD) [29, 30]. Результаты исследований бактериальных аналогов эукариотических белков с доменом холодового шока (CSD-белков), могут пролить свет на основные функции последних, включая YB-1, и будут более подробно рассмотрены ниже.

Третье ключевое открытие, также в конце 1980-х и начале 1990-х годов, было сделано независимо несколькими группами исследователей, в том числе под руководством Алана Вулфа, Вернера Франке и Льва Овчинникова совместно с Джоном Херши. Они показали, что мажорные ~50-кДа белки, ассоциированные с трансляционно неактивной мРНК ооцитах *Xenopus* [31–33], ооцитах и сперматоцитах мыши [34, 35] и ретикулоцитах кролика [36], на самом деле являются близкородственными членами семейства CSD-белков. Используя совершенно разные модельные системы и организмы, было продемонстрировано что эти белки отвечают за упаковку новосинтезированной мРНК, а также ее последующую транспортировку в цитоплазму и хранение в трансляционно неактивном состоянии [37–40]. Эти ранние открытия заслуживают повторного обсуждения и, как это ни парадоксально, могут дать новое понимание будущих направлений исследований YB-1.



- Повсеместная

- Повсеместная

- Высокая РНК-связывающая аффинность, низкая специфичность узнавания;
- Премущественное связывание одноцепочечных РНК и ДНК, особенно шпигельных структур;
- РНК/ДНК шапероны;
- Коросые структурные компоненты эукариотических мРНК.

- РНК-связывающий домен (RBD) и домен холодового шока (CSD) структурно подобны: оба содержат РНК-связывающие мотивы (RRM) расположенные на поверхности β -структуры;
- Содержат внутренние неупорядоченные С-концевые домены, которые обогащены Arg, Glu, Gln, Pro, Lys и Gly; формируют мультимерные белковые комплексы через С-концевой домен, способные к самосагрегации

- Трансипция;
- Сплайсинг;
- Нуклеотидоплазматический транспорт;
- Трансляция;
- Стабильность;
- Локализация;
- Формирование стресс гранул;
- Процессинг и сортировка микроРНК

- Рак: увеличенная или aberrantная экспрессия;
- Нейродегенерация: формирование патологических агрегатов

III. БАКТЕРИАЛЬНЫЕ БЕЛКИ ХОЛОДОВОГО ШОКА В АДАПТАЦИИ К СТРЕССУ

Бактерии постоянно подвергаются различным суровым условиям, включая колебания температуры, недостаток питательных веществ, ультрафиолетовое облучение, осмотический стресс и воздействие антибиотиков, и поэтому адаптация к стрессу имеет решающее значение для их выживания. Один из наиболее распространенных механизмов, характерный как для грамотрицательных (*Escherichia coli*), так и для грамположительных (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium botulinum*) бактерий, опосредован белками холодового шока, обладающих активностью РНК/ДНК шаперонов [41, 42]. Первоначально эти белки были идентифицированы как ответственные за восстановление роста бактерий после резкого понижения температуры с 30°C до 10°C [29, 43–45]. У бактерий *E. coli* синтез мажорного белка холодового шока А (CspA) возрастает в ~200 раз в течение 30 минут после снижения температуры до 10°C, достигая 13% от общего синтеза белка в течение первых 1–1,5 часов фазы остановки роста (период акклиматизации), а затем возвращается к исходному уровню через 6 часов, когда рост бактерий возобновляется [29, 43]. Столь значительное увеличение экспрессии белка объясняется термочувствительной структурой *cspA* мРНК, имеющей трансляционно предпочтительную конформацию при 10°C, в отличие от термодинамически нестабильной формы при 37°C [46–48]. Повышение экспрессии CspA резко контрастирует с глобальным снижением синтеза белка в тот же период, о чем свидетельствует низкий уровень инициации трансляции и массовая диссоциация полирибосом на стадии элонгации. Как показало недавнее исследование [49], CspA и гомологичные белки холодового шока оптимизируют вторичные структуры клеточных мРНК для восстановления трансляции после понижения температуры. Предложенная модель включает глобальное разворачивание структурированных элементов мРНК в холодových условиях, и ко-транскрипционное связывание мРНК, чтобы предотвратить неправильную укладку вновь синтезированных мРНК [49, 50]. Также было продемонстрировано, что количество синтезируемого CspA точно соответствует клеточным потребностям: его длительная повышенная экспрессия предотвращается механизмом отрицательной обратной связи, посредством которого CspA связывается со шпилькой в 5' НТО и снижает собственную транскрипцию, трансляцию и стабильность [49, 51, 52].

Помимо холодового шока, экспрессия CspA и его гомологов CspA-I в *E. coli* может быть индуцирована другими стимулами, включая голодание и ингибиторы трансляции [29, 53]. Инактивация

четырёх из девяти генов ($\Delta cspABGE$) предотвращает рост *E. coli* при низкой температуре. Примечательно что нормальный фенотип может быть восстановлен практически любым тестируемым CSP [54], в том числе растительным белком с доменом холодового шока [55], что свидетельствует о сходных функциях этих белков. Высокоомологичные CSPs, вероятно возникшие в результате частых дупликаций генов [56], участвуют в адаптации грамотрицательных и грамположительных бактерий практически к любому стрессу, включая голодание, окислительный и осмотический стресс, образование биопленок, антибиотики и химическую устойчивость [45, 48, 57, 58]. Многие из этих белков также являются необходимыми во время экспоненциального роста и стационарных фаз, регулируя репликацию ДНК и конденсацию хроматина [53, 57, 59], антитерминацию транскрипции [60] и трансляцию [44, 49, 61].

Аналогично *E. coli*, CSPs экспрессируются во время экспоненциального роста *B. subtilis* и их экспрессия увеличивается в ответ на понижение температуры. По крайней мере один из трех CSPs необходим для поддержки жизнеспособности *B. subtilis*, в то время как делеция всех трех генов ($\Delta cspBCD$) является летальной [44]. У бактерий *S. aureus* делеция *cspA* приводит к нарушению регуляции экспрессии сотен различных генов, в основном на уровне посттранскрипционной регуляции, изменяя синтез белков, участвующих в клеточном метаболизме, реакции на стресс и инфекционности. [52]. Повсеместная экспрессия CSPs, высокая степень эволюционной консервативности (>45% гомологии на уровне первичной последовательности) и наличие 2–9 паралогов этих белков у одного вида бактерий указывают на их исключительную важность.

Удивительные примеры CSPs-опосредованной адаптации *L. monocytogenes* к новым условиям приведены в недавнем обзоре Мучамбы и его коллег [45]. Этот паразит может функционировать как сапрофит или внутриклеточный патоген, и переход из одного состояния в другое включает в себя серию хорошо скоординированных событий, направленных на защиту от иммунной системы хозяина, а также выживание в различных условиях и инфицирование здоровых клеток. Транскриптомный анализ *L. monocytogenes* и эксперименты по инфицированию макрофагов мышей, эпителиальных клеток и эмбрионов рыбок *Danio* выявили важность всех трех CSPs, их общую функциональную избыточность и некоторое разделение обязанностей. В частности, было показано, что инфекционность мутантов с двойной и тройной делецией этих белков, особенно $\Delta cspBD$ и $\Delta cspABD$, значительно ослаблена, включая их способность к заражению клеток хозяина, подвижность, агрегацию и выработку внеклеточного матрикса, а также устойчивость к антибиотикам [45].

Ключевым механизмом, лежащим в основе большого разнообразия биологических функций этих белков, является их активность как ДНК/РНК шаперонов, особенно их способность разворачивать шпилечные структуры РНК [29, 30]. Эти белки состоят из единственного CSD, который примерно на 45% идентичен CSD эукариот и, таким образом, является одним из наиболее эволюционно и функционально консервативных доменов [30, 56, 62]. За исключением дрожжей, эти белки найдены во всех живых организмах, таких как растения, насекомые, моллюски, рыбы и высшие позвоночные. Структурные исследования бактериальных и эукариотических CSD-белков показали, что они обладают похожей трехмерной структурой, которая представляет собой β -баррель, образованный пятью антипараллельными β -тяжами с экспонированными на поверхности РНК-узнающими мотивами, RRM1 и RRM2 [63, 64]. Вместе с несколькими ароматическими остатками это создает высококонсервативную поверхность для связывания с одноцепочечными ДНК и РНК, хотя и с ограниченной специфичностью. Бактериальные CSPs кооперативно связываются с нуклеиновыми кислотами, плавают вторичные структуры и содействуют правильной укладке РНК [42]. Помимо трансляции, эта активность важна для стабилизации образования открытого комплекса РНК-полимеразой II и для антитерминации транскрипции путем устранения шпилечных структур в синтезируемой РНК [48, 59, 60]. Было также показано, что CSPs сопровождают мРНК от сайтов транскрипции до рибосом, тем самым пространственно связывая транскрипцию и трансляцию в бактериях [61].

Таким образом, основные характеристики и функции бактериальных CSPs можно резюмировать следующим образом:

- Повсеместно экспрессируются и являются эволюционно консервативными;
- Функционально избыточны, то есть, могут частично заменять друг друга;
- Индуцируются различными видами стресса;
- Изменяют (плавают) шпилечные структуры мРНК при повышенном соотношении белка к мРНК;
- Необходимы для адаптации к холодовому шоку и другим видам стресса;
- Обеспечивают котранскрипционное сворачивание мРНК и предотвращают её агрегацию;
- Координируют транскрипцию, трансляцию и стабильность мРНК в различных условиях роста.

IV. РОЛЬ УВ-1 И ДРУГИХ CSD-БЕЛКОВ В ХРАНЕНИИ ТРАНСЛЯЦИОННО НЕАКТИВНЫХ мРНК

ОТКРЫТИЕ «МАСКИРУЮЩИХ» БЕЛКОВ

В отличие от бактерий, эукариотические клетки крупнее примерно на три порядка и обладают ядром, что подразумевает совершенно новый уровень сложности. Как постулировал Александр Сергеевич Спирин, один из самых выдающихся основателей этой области знаний [65], компартиментализация мРНК с белками, регулирующими ее трансляционную активность, стабильность и локализацию, является определяющим условием функционирования мРНК в эукариотических клетках [66]. Одним из важных аспектов этой гипотезы является то, что такая мРНК связана с «маскирующими» белками и хранится в форме свободных трансляционно неактивных мРНК, так называемых информосом, которые при необходимости могут вернуться в трансляционно активное состояние. [15, 66]. Этот механизм играет ключевую роль во время гаметогенеза, когда ооциты и сперматоциты накапливают большое количество мРНК, защищенных от деградации. Эти сохраненные материнские и отцовские мРНК транслируются на самых ранних стадиях эмбрионального развития, обеспечивая все необходимые белки до начала транскрипции, которая активируется на более поздних стадиях. Аналогичным образом, длительное хранение трансляционно-компетентных мРНК жизненно важно для функционирования специализированных соматических клеток, таких как нейроны и ретикулоциты [67]. Это также может быть неотъемлемой частью реакции на стресс: сохранение «аварийного запаса» ключевых мРНК может обеспечить восстановление, даже если транскрипция заблокирована.

Несмотря на то, что существование «маскирующих» мРНК белков было предсказано давно, их идентификация не обошлась без большого сюрприза. Почти одновременное клонирование и секвенирование основных белков, взаимодействующих с мРНК в ооцитах *Xenopus* [31–33], ооцитах и сперматоцитах мыши [34, 35] и ретикулоцитах кролика [36], показали их высокую гомологию с Y-box связывающим фактором транскрипции, содержащим CSD и обнаруженным несколькими годами ранее [18]. Последующие исследования выявили до двадцати близкородственных белков у позвоночных с одновременным присутствием 2–4 высокомолекулярных представителей этого семейства в одной и той же клетке или организме, подобно их бактериальным аналогам. Основными представителями семейства CSD-белков в зародышевых клетках являются два близкородственных (вероятно, аллельных) белка FRGY2a/b (также известных как mRNP3+4

и p54/p56) в ооцитах *Xenopus*, MSY2 в ооцитах и сперматоцитах мыши и YB-2/DbpC/Contrin у человека. К тому же семейству относятся и обнаруживаемые в основном в ранних эмбрионах и стволовых клетках белки MSY3 и MSY4 мыши и LIN28a/b человека. Наконец, «взрослыми»/соматическими членами семейства CSD-белков являются FRGY1 из *Xenopus*, MSY1 мыши и белки человека YB-1/DbpB, YB-3/DbpA/ZONAB (который также присутствует в период эмбрионального развития), UNR/CSDE1 и регулируемый кальцием термостабильный белок 1 (CARHSP1) [27, 30, 68–70]. В соответствии со своим функциональным сходством в различных организмах, эти белки демонстрируют высокую степень идентичности на уровне первичной последовательности: YB-1 человека на 96% идентичен мышинному MSY1 и на 80% идентичен FRGY1 из *Xenopus*. Кроме CSD, который на ~45% идентичен CspA [17, 30], эти белки включают в себя вспомогательные N-концевой и C-концевой домены (Рис.), которые обеспечивают их более специализированные функции.

ЗАРОДЫШЕВЫЕ И ЭМБРИОНАЛЬНЫЕ CSD-БЕЛКИ В ХРАНЕНИИ мРНК

Анализ CSD-белков из ооцитов *Xenopus* и гамет мыши показал что они отвечают за упаковку всей клеточной мРНК, обеспечивая ее хранение до соответствующей стадии раннего эмбрионального развития [17, 38, 71]. Эти исследования позволили сделать несколько важных выводов, обсуждаемых ниже.

Во-первых, две группы исследователей во главе с Алланом Вулфом и Джоном Соммервиллем показали, что в ооцитах *Xenopus* ядерная история мРНК определяет ее трансляционную активность в цитоплазме. В частности, ко-транскрипционная упаковка мРНК белком FRGY2 приводит к накоплению трансляционно неактивных мРНК [37–40]. Тесная связь ко-транскрипционной упаковки с трансляционной репрессией мРНК была также продемонстрирована для бактериальных CSPs [58] и CSD-содержащих белков насекомых, в том числе, Ct-p40/50 из *Chironomus tentans* [72], подчеркивая эволюционную консервативность и фундаментальную важность этого механизма.

Во-вторых, многочисленные исследования показали что связывание белков с мРНК регулируется фосфорилированием. Например было показано что в комплексе с трансляционно репрессированными мРНК C-концевые домены FRGY2 и MSY2 фосфорилированы киназой II [39, 71]. Последующее вовлечение сохраненной материнской мРНК в трансляцию опосредовано CDC2A/CDK1 киназой, которая фосфорилирует MSY2 и уменьшает его сродство к мРНК, тем самым активируя трансляцию и деградацию материнской мРНК [73,

74]. Это, в свою очередь, делает возможным переход к эмбриональному развитию и активирует зиготическую транскрипцию [30, 35, 74]. Нокаут MSY2, отдельно или вместе с MSY3, вызывает преждевременную потерю общей репрессии трансляции, пост-мейотический арест и последующее бесплодие у трансгенных мышей [75, 76]. Нельзя также исключить что некоторые мРНК могут быть защищены CSD-белками более избирательно. В частности, на рыбках *Danio* было показано что во время зиготического перехода и раннего эмбриогенеза YB-1 избирательно связывает и защищает от деградации материнскую мРНК содержащую 5-метилцитозин [77].

Эти исследования позволяют сделать вывод что:

– В зародышевых клетках CSD-белки отвечают за неспецифическую упаковку, трансляционную репрессию и хранение мРНК, определяя последующее эмбриональное развитие.

– Ко-транскрипционное связывание мРНК CSD-белками блокирует мРНК трансляцию и регулируется фосфорилированием.

V. YB-1 В СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ мРНК И РЕГУЛЯЦИИ ТРАНСЛЯЦИИ В РАЗЛИЧНЫХ УСЛОВИЯХ РОСТА

Ретикулоциты, незрелые безъядерные эритроциты, являются уникальным типом клеток, которые хранят и транслируют большое количество мРНК, преимущественно глобиновых мРНК, в отсутствие транскрипции. Оглядываясь назад, не приходится удивляться, что р50/YB-1 был идентифицирован как главный компонент трансляционно неактивных свободных мРНК в ретикулоцитах кролика [36]. Однако YB-1 также был обнаружен в трансляционно активных полисомных мРНК, хотя и в меньшем количестве [78]. Серия изящных исследований Миниха, Овчинникова и коллег показали, что, в зависимости от соотношения YB-1/мРНК, YB-1 может активировать или ингибировать трансляцию [78–83]. При низких молярных соотношениях (до 2) YB-1 постепенно активирует инициацию трансляции глобиновых и других репортерных мРНК, в то время как дальнейшее увеличение количества YB-1 по отношению к мРНК приводит к полному ингибированию трансляции в бесклеточных системах *in vitro*. Этот феномен также наблюдается *in vivo*: повышенная экспрессия YB-1 в трансфицированных клетках почки обезьяны COS-7 и клетках эмбриональной почки человека HEK293T вызывала ~20% снижение синтеза белка [84, 85]. Было предложено что YB-1 изменяет структуру мРНК, делая ее доступной (или недоступной) для аппарата

трансляции на этапе инициации трансляции [36, 79]. Лежащие в основе этого механизма свойства YB-1 и его основные функции кратко изложены ниже.

YB-1 ЯВЛЯЕТСЯ ОСНОВНЫМ КОРОВЫМ СТРУКТУРНЫМ КОМПОНЕНТОМ ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИХ мРНК

Роль YB-1 в структурной организации мРНК подтверждается следующими данными:

(1) YB-1 определяет уникальные физико-химические свойства мРНК: одного только YB-1 достаточно для реконструкции глобиновых мРНК с характерным соотношением белок/мРНК (4:1), коэффициентом седиментации 28S и плавучей плотностью в CsCl $\sim 1.4 \text{ g/cm}^3$ [13, 78].

(2) Подобно MSY2 [86], YB-1 обладает сильным, но неспецифичным сродством к РНК ($K_d \sim 25 \text{ нМ}$) [78]. Примечательно, что связывание YB-1 с РНК примерно на два порядка выше, чем его сродство к одноцепочечным ДНК [19, 24], причем он остается связанным с РНК даже в условиях высокой ионной силы (до 2 М NaCl или 0,5 М LiCl). Интересно что гомологичные YB-1 белки FRGY2/mRNP3+4 остаются растворимыми и связанными с мРНК даже после нагревания клеточных экстрактов до 80°C, когда все другие белки выпадают в осадок; эта особенность первоначально использовалась для их выделения [33, 87].

(3) По сути, YB-1 и его гомологи функционально эквивалентны гистонам ДНК [30]: они обладают способностью кооперативно связываться, собираться в большие мультимерные белковые комплексы, состоящие примерно из 15–18 мономеров YB-1, и упаковывают трансляционно неактивные мРНК на поверхности белковой глобулы [36]. Это приводит к образованию структуры «бусы на нитке» на мРНК [13], предотвращая ее ассоциацию с другими РНК-связывающими белками [23] и факторами инициации трансляции, включая eIF4E [88] и eIF4G [83]. Образовавшийся мультимерный комплекс YB-1–мРНК остается стабильным и не может быть дезинтегрирован даже при добавлении свободной мРНК [23], что потенциально объясняет сосуществование трансляционно активных и неактивных мРНК.

(4) Как ни парадоксально, несмотря на расположение мРНК на поверхности мультимерного белкового комплекса и, как следствие, её доступности к эндорибонуклеазам [36], YB-1 существенно увеличивает стабильность мРНК *in vitro* и *in vivo* [88]. В частности, было показано что YB-1 защищает экспонированные мРНК от 5'–3' экзонуклеолитической деградции, которая вместе с 3'–5' деградацией является основным путем разрушения клеточных мРНК [89]. Интересно, что чувствительность клеточных мРНК к эндонуклеазам

широко используется вирусами как часть их глобальной стратегии по уничтожению клеточных мРНК [90].

(5) Как обсуждается ниже, YB-1 может кооперативно связывать и подавлять трансляцию высокоструктурированных мРНК, включая РНК со шпилечными структурами, GGGG- и GC-богатые последовательности и G-квадруплексы [78, 91–95]. YB-1 также может взаимодействовать с G-богатой и сверхспиральной формой ДНК [21, 23], что указывает на его предпочтительное связывание с определенной структурой, а не с первичной последовательностью.

(6) Укороченный белок YB-1, лишенный внутренне неупорядоченного С-конца, обладает способностью разворачивать структурированные мРНК в протяженные линейные филаменты, направляя мРНК между последовательно расположенными CSDs [96].

(7) Подобно бактериальным CSPs [41, 42], YB-1 обладает способностью плавить вторичную структуру РНК, катализировать отжиг РНК и ДНК последовательностей и обменивать комплементарные цепи, способствуя образованию наиболее термодинамически стабильного дуплекса [97]. Активность YB-1 как РНК/ДНК шаперона может быть также важна во время транскрипции, для устранения шпилечных структур и предотвращения гибридизации вновь синтезированной РНК с неспаренной ДНК матрицей, так называемого образования R-петли [48, 60].

YB-1 В РЕГУЛЯЦИИ ТРАНСЛЯЦИИ И ЕМТ

Как показывают многочисленные независимые исследования, описанные свойства позволяют YB-1 взаимодействовать с большинством клеточных мРНК, отдавая некоторое предпочтение 5' и 3' НТО и GC-богатым последовательностям [94, 95, 98, 99]. Например, в клетках глиобластомы YB-1 связывает до 15000 мРНК, что примерно включает все клеточные пре-мРНК и зрелые мРНК [94]. Аналогично, в клетках HEK293T мРНК, обнаруженные в комплексе с YB-1 или с близкородственным ему белком YB-3, были почти идентичны и составляли ~80% всех клеточных мРНК [85]. Эти результаты не удивляют, если учесть, что YB-1 является одним из самых высокоэкспрессированных РНК-связывающих белков в эмбриональных и соматических клетках. В клетках HeLa его уровень экспрессии вторичен только по отношению к факторам, регулирующим сплайсинг (SRSF1-3 и -7), и рибосомным белкам [100]. В соответствии с его потенциальной ролью в глобальной упаковке мРНК, количество YB-1 в клетке сопоставимо с уровнем экспрессии гетерогенных ядерных рибонуклеопротеидов (hnRNPs), которые участвуют в упаковке пре-мРНК [100].

Тем не менее, наши исследования, проведенные в сотрудничестве со Львом Овчинниковым и Наумом Соненбергом, выявили специфические мРНК (~300), которые были обнаружены в комплексе с YB-1 в K-RAS-трансформированных фибробластах мыши NIH3T3 [91]. Поразительно, что большинство этих мРНК были «слабыми» матрицами с длинными и структурированными 5' НТО. Трансляция таких мРНК обычно происходит по кэп-зависимому механизму и требует большего количества eIF4E, ключевого и скорость-лимитирующего фактора инициации. Более того, мРНК, идентифицированные в комплексе с YB-1, кодировали функционально родственные белки из нескольких регуляторных сетей, включая АТФ-связывающие каскадные транспортеры, инсулин- и митоген-активированные сигнальные пути и трансляционный контроль. Наибольшую группу идентифицированных мРНК (более 200) составили те, которые кодируют факторы роста, рецепторы и регуляторные белки, включая FGF9, FGFR5, GM-CSF, PDGF4, PDGFR α и β , TGF α и β , TGF β 4, VEGF-B и C и др. [91]. Некоторые из этих мРНК были идентифицированы в комплексе с YB-1 в других клеточных контекстах и условиях роста [101–103]. Более того, многие из этих мРНК были действительно «маскированными»/трансляционно неактивными. Стимуляция клеток инсулин-подобным фактором роста IGF-1 и последующее YB-1 фосфорилирование AKT1 киназой приводили к ослаблению взаимодействия YB-1 с мРНК и трансляционной активности последних [91].

YB-1 может также избирательно активировать кэп-независимую трансляцию некоторых типов мРНК, преимущественно тех, которые имеют определенные структурные элементы в своих 5' НТО. К ним относятся MYC мРНК [104], а также множество мРНК, кодирующих факторы транскрипции, отвечающих за эпителиально-мезенхимальный переход (EMT). Например, эктопическая экспрессия YB-1 в H-RAS-трансформированных MCF10A эпителиальных клетках молочной железы активировала экспрессию SNAIL1, ZEB2, TWIST1, HIF1 α , LEF1, FOXO3a и других EMT-ассоциированных факторов транскрипции, одновременно подавляя рост и пролиферацию клеток [93, 105]. Подобный феномен наблюдался также в раковых клетках предстательной железы, где экспрессия YB-1 в контексте активированного сигнального пути AKT1-mTOR способствовала трансляции SNAIL1, LEF1, TWIST1 и других EMT мРНК, повышая их инвазивность и миграционную способность [106].

В соответствии с YB-1-зависимой регуляцией трансляции мРНК, отвечающих за пролиферацию и EMT, подавление экспрессии YB-1 в линиях раковых клеток и мышечных моделях снижало их выживае-

мость, пролиферацию, миграцию и способность к образованию опухолей [92, 107]. В мышинных моделях нокаут *YB-1/MSY1* гена является летальным на ранних стадиях эмбрионального развития, в основном из-за нарушений формирования нервной трубки, которое является ЕМТ-управляемым процессом [108, 109]. Первичные фибробласты из *YB-1*-нокаут эмбрионов проявляли преждевременное клеточное старение и повышенную чувствительность к различным стрессовым условиям, в том числе вызванным изменением кислотности среды, токсинами и активацией различных онкогенов [108, 109].

ФУНКЦИИ YB-1 В УСЛОВИЯХ СТРЕССА И В СБОРКЕ СТРЕСС-ГРАНУЛ (SG)

Способность *YB-1* связывать большие количества мРНК и его активность как РНК шаперона может быть особенно важной для защиты клеток от различных видов стресса. В частности, было показано, что *YB-1* может функционировать в комплексе с так называемыми *tiRNAs*, продуктами расщепления тРНК которые образуются в ответ на стресс. Эти небольшие некодирующие РНК обладают 5'-концевыми G-квадруплекс-подобными структурами [110]. В комплексе с *YB-1*, *tiRNAs* являются цитопротекторными, ингибируя инициацию трансляции и сохраняя мРНК в SGs во время стресса. Этот механизм способствует выживанию клеток в неблагоприятных условиях, включая нейропротекторное воздействие на моторные нейроны [92, 110]. При этом и других видах стресса *YB-1* проявляет замечательную способность предотвращать неправильное сворачивание и агрегацию больших количеств мРНК, которые внезапно высвобождаются из полисом [92, 111]. Связывание мРНК белком *YB-1* в ответ на ингибирование трансляции и распад полисом может быть физиологически значимым механизмом. Это может быть особенно важно учитывая, что повышенная локальная концентрация мРНК может приводить к необратимой агрегации, которая наблюдается при некоторых заболеваниях, связанных с аккумуляцией SGs, включая нейродегенерацию, вирусные инфекции и рак [112, 113].

Аналогично *YB-1*, белок G3BP также способен предотвращать патологическую агрегацию мРНК, высвобождаемых из полисом [114]. Это свойство отличает *YB-1* и G3BP от других РНК-связывающих белков, в частности, TDP-43 и FUS/TLS, которые, наоборот, обладают повышенной способностью к самоагрегации. Более того, в контексте нейродегенерации, *YB-1* и G3BP могут взаимодействовать и освободить мРНК из SGs, образованных TDP-43 или FUS [115]. Поэтому заманчиво предположить что *YB-1* и G3BP могут, тем

самым, устранять патогенные РНК-белковые агрегаты/SGs, возникающие при нейродегенеративных заболеваниях. Кроме бокового амиотрофического склероза (ALS) и лобно-височной деменции (FTD), вызываемых TDP-43 и FUS [116], в их число может также входить болезнь Альцгеймера. В подтверждение этого, используя две мышинные модели болезни Альцгеймера, Овчинников, Бобкова и их коллеги показали что интраназально введенный YB-1 проникает в нейроны височной коры и гиппокампа и уменьшает образование β -амилоидных фибрилл, тем самым улучшая способность к обучению и память [117].

VI. YB-1 «СОТРУДНИЧАЕТ» С РАЗЛИЧНЫМИ РНК-СВЯЗЫВАЮЩИМИ БЕЛКАМИ

Многочисленные исследования обнаружили, что функции YB-1 дублируются и поддерживаются другими членами семейства CSD-белков, а также структурно близкими РНК-связывающими белками (Рис.). Эти обширные сети белков совместно координируют и регулируют транскрипционные и пост-транскрипционные процессы которые играют важную роль не только в нормальной клеточной физиологии, но и при патологиях, включая онкологические заболевания.

ФУНКЦИИ YB-1 ЧАСТИЧНО ДУБЛИРУЮТСЯ ДРУГИМИ CSD-БЕЛКАМИ

Модели *YB-1* нокаута у мышей дали первый намек на то, что потеря YB-1 может быть компенсирована родственными белками. Например, зародыши с инактивированным *YB-1/MSY1* геном погибали на 13,5–18,5 день эмбрионального развития (E13,5–E18,5), тогда как двойной нокаут *MSY1* и *MSY4* (который сам по себе необязателен для нормального развития) ускорял их гибель на E8,5–E11,5 [118]. Аналогичным образом, двойной нокаут *MSY2* и *MSY3* вызывал более выраженный фенотип (полную мужскую стерильность из-за серьезных дефектов дифференциации сперматид), чем нокаут каждого из них в отдельности [75]. Это было также подтверждено в HEK293T клетках человека, где нокаут *YB-1* приводил к увеличению экспрессии YB-3, который способен функционально замещать YB-1 [85].

Другие члены семейства, такие как LIN28a и его паралог LIN28b, также экспрессируются на ранних эмбриональных стадиях, и их двойной нокаут ускоряет смерть эмбрионов (E10,5 – E12,5), у которых при этом проявляются серьезные дефекты в строении скелета, формировании нервной трубки и метаболизме глюкозы [119, 120]. В

отличие от YB-1, белки LIN28a/b экспрессируются в плюрипотентных и стволовых клетках, но отсутствуют в соматических тканях [121]. Более того, как показали новаторские исследования Джеймса Томсона и его коллег, LIN28a, вместе с OCT4, SOX2 и NANOG, способен перепрограммировать фибробласты взрослого человека в индуцированные плюрипотентные стволовые клетки [122]. Оба белка, LIN28a и LIN28b, часто экспрессируются в различных типах рака человека. В мышинных моделях, их экспрессия приводит к образованию и росту опухоли и ассоциирована с реактивацией программ раннего эмбрионального развития [121]. Подобно YB-1, белки LIN28a/b способны связывать широкий спектр РНК и ДНК последовательностей и обладают повышенной аффинностью к структурированным одноцепочечным РНК. Они также могут плавить РНК дуплексы и положительно или отрицательно регулировать трансляцию различных мРНК [123, 124]. Помимо мРНК, белки LIN28a/b также участвуют в регуляции биогенеза микроРНК, из которых *let-7* является наиболее изученной [121]. Способность регулировать процессинг и упаковку микроРНК была также продемонстрирована для YB-1 [94, 125] и, следовательно, может быть общим свойством YB-1-подобных белков.

Белок UNR (Upstream of N-RAS), также известный как CSDE1, является уникальным членом семейства и состоит из пяти тандемно повторяющихся CSD (Рис.). Несмотря на необычную организацию, UNR повсеместно экспрессируется и, подобно YB-1, взаимодействует с различными РНК и участвует в пост-транскрипционной регуляции [68]. Кроме того, UNR, как и LIN28a/b, поддерживает плюрипотентность эмбриональных стволовых клеток человека, предотвращая их дифференциацию в нейроны [126] или примитивную энтодерму [127]. Любопытно, что недавнее исследование Дэвида Пастрэ и его коллег показало, что LIN28 и UNR, но не G3BP, FUS, TDP-43, LARP6 или HuR, могут взаимодействовать с мРНК, упакованными белком YB-1 [128], что может указывать на совместную регуляцию определенных типов мРНК белками этого семейства. Таким образом, вполне вероятно, что aberrantly экспрессированные LIN28a/b, UNR или другие CSD-белки могут влиять на функции YB-1 в структурной организации мРНК и регуляции трансляции в соматических клетках.

YB-1 ПРОТИВ СОТЕН RBPs: СЛУЧАЙ КОНВЕРГЕНТНОЙ ЭВОЛЮЦИИ

С начала обнаружения универсальных компонентов мРНК, таких как белки p50 (YB-1), p70 (поли А-связывающий белок, PABP) и белки hnRNP, список РНК-связывающих белков (RBPs) вырос до более чем

1500 экспериментально подтвержденных RBPs человека [100, 129, 130]. Недавние исследования всей клеточной «мРНК интерактомы» выявили очень динамичные и взаимозависимые РНК-белковые взаимодействия [131]. Предлагаемая модель «мРНК регулонов» постулирует, что мРНК, кодирующие функционально родственные белки, координированно регулируются в ответ на стимулы одним или несколькими специфичными RBPs, действующими совместно с сотнями более универсальных RBPs «домашнего хозяйства» [132, 133].

В рамках этой модели YB-1 может избирательно активировать трансляцию мРНК ЕМТ-ассоциированных факторов транскрипции, при этом предотвращая трансляцию и повышая стабильность мРНК, кодирующих факторы роста и пролиферации [93, 105]. Напротив, общая РНК-связывающая активность YB-1 может играть важную роль в поддержании мРНК «домашнего хозяйства», предотвращая неспецифическую посадку eIF4E, eIF4G и PABP и, тем самым, увеличивая их локальные концентрации на сайтах инициации трансляции и 3' поли (А) хвосте [134]. Хотя исследования *in vitro* показали, что некоторые hnRNP белки и La аутоантиген проявляют сходную активность [135], YB-1 является лучшим кандидатом на выполнение этой функции *in vivo*, учитывая его большое количество, повсеместную экспрессию и очень высокое сродство к РНК.

Ранние структурные исследования Грауманна и Марахиэля выявили поразительное структурное сходство между CSD и каноническим РНК-связывающим доменом (RBD): оба предпочтительно связываются с одноцепочечными РНК и ДНК через RRM1 и RRM2 мотивы, которые расположены на двух антипараллельных β -тяжах [62, 136]. За исключением сходства общей поверхности, RBD- и CSD-содержащие белки не обнаруживают никакой другой структурной гомологии, являясь примером конвергентной эволюции [136]. Более того, оба эти семейства обладают С-концевыми внутренне неупорядоченными доменами, которые обогащены небольшими полярными и заряженными аминокислотами, в частности Arg, Glu, Gln, Pro и Gly (Рис.). Они также демонстрируют сходную модульную организацию и механизмы связывания РНК, где CSD (или RBD) отвечает за специфичность связывания, а С-концевой домен – за неспецифическое связывание с сахаро-фосфатным остовом РНК и за белок-белковые взаимодействия [137]. Однако, в отличие от RBPs, С-концевой домен YB-1 состоит из четырех чередующихся кластеров положительно (Arg) и отрицательно заряженных аминокислот, которые сворачиваются в структуру подобную застежке-молнии, а также способны образовывать упорядоченные мультимерные бел-

ковые комплексы [17, 27, 28, 30]. Более того, согласно недавнему исследованию, С-концевые Arg-богатые мотивы (ARMs) YB-1 могут обеспечивать избирательное распознавание определенных структур РНК, подобно аналогичным мотивам найденным у некоторых других RBPs [138].

Структурное и функциональное сходство между YB-1 и RBD-содержащими белками свидетельствует об их комплементарных и взаимозаменяемых функциях, где влияние каждого белка может зависеть от конкретной мРНК (или мРНК регулона), белковых партнеров, клеточного контекста и условий роста. Тем не менее, в этом сложной «РНК интерактоме» YB-1 может иметь очень специализированные функции, учитывая что YB-1 и родственные ему CSD-содержащие белки составляют небольшую группу (~2–4 представителя этого семейства в соматических клетках человека), в отличие от сотен классических RBPs.

ПРЕСТУПНИК ИЛИ ХРАНИТЕЛЬ?

Увеличенная экспрессия YB-1 обнаружена практически при всех типах рака и ассоциирована с агрессивностью и терапевтической устойчивостью, в связи с чем этот белок считается биомаркером неблагоприятного прогноза. Удивительно что YB-1 вовлечен в самые разнообразные процессы, такие как пролиферация, метастазирование, ангиогенез, нестабильность генома, репликативное бессмертие, устойчивость к апоптозу, энергетический метаболизм, воспалительные процессы, угнетение анти-ракового иммунитета и множественная лекарственная резистентность [69, 139–141]. Как один белок может выполнять столь разнообразные функции, и достаточно ли доказательств для вынесения обвинительного приговора?

Экспрессия YB-1 в нетрансформированных MCF10A клетках молочной железы человека [93] или NIH3T3 фибробластах мыши не приводит к злокачественной трансформации [91], а значит сам по себе YB-1 не способен трансформировать нормальные клетки. И это несмотря на то, что клетки NIH3T3 легко трансформируются путем экспрессии в них AKT1, RAS, BCR-ABL, HER2/Erb-B2, EWS-FLI1, EWS-ERG и т.д., и даже eIF4G [142] или eIF4E [143]. В одном исследовании сообщалось о развитии рака молочной железы у трансгенных мышей, где YB-1 экспрессировался под контролем *BLG* промотора овцы, который активируется во время поздней беременности и лактации [144]. Полученные в результате усиленной экспрессии YB-1 опухоли молочной железы отличались гистологическим разнообразием, высоким уровнем хромосомной

нестабильности, митотическими дефектами и амплификацией центросом [144], однако такие эффекты не наблюдались во время ацинарного морфогенеза MCF10A клеток, экспрессирующих YB-1 [93]. Для сравнения, экспрессия LIN28b в нескольких мышинных моделях вызывала лимфому, нейробластому, рак печени и толстой кишки [145–148]. Следовательно, хотя YB-1 может стимулировать злокачественную трансформацию в определенных биологических контекстах, он не соответствует классическому определению онкогена, то есть, не способен инициировать трансформацию нормальных клеток мыши или человека.

Кроме того, как обсуждалось в предыдущих разделах, YB-1 проявляет про-онкогенные функции только в клетках с активированными RAS–MAPK или PI3K–AKT–mTOR сигнальными путями, ослабляя блокаду трансляционно репрессированных мРНК факторов роста [91] и/или активируя трансляцию мРНК, кодирующих EMT-ассоциированные факторы транскрипции [93, 106, 107]. В первом случае функция YB-1 как репрессора трансляции была блокирована AKT1 фосфорилированием. Во втором случае YB-1 способствовал трансляции уже существующих *SNAIL1*, *LEF1*, *TWIST1* и других мРНК, которые aberrантно транскрибировались в раковых клетках. Обычно эти мРНК транскрибируются в раннем эмбриональном развитии, включая формирование нервной трубки, где YB-1 играет важную роль [108, 109]. Наиболее вероятно, YB-1/MSY1 активирует трансляцию этих мРНК на ранних стадиях развития эмбриона, и делает то же самое в опухолевых клетках с активированными RAS–MAPK или PI3K–AKT–mTOR сигнальными каскадами. Способность этих и других онкогенных сигнальных путей значительно изменять клеточную транскрипцию хорошо известна [106, 149]. Согласно этому сценарию, регуляция трансляции, в том числе белком YB-1, является вторичной после ключевых онкогенных событий и осуществляется через программы экспрессии активированных генов в предраковых клетках.

Таким образом, YB-1 может поддерживать рост опухоли в определенных клеточных контекстах. Но делает ли он это в одиночку? Количество и активность многих RBPs и всего аппарата трансляции, включая рибосомы и факторы трансляции, повышается при различных типах рака [130, 150, 151]. Вероятно, это отражает увеличение скорости транскрипции и потребность опухолевых клеток в синтезе белка. В этом контексте, способность YB-1 связывать и упаковывать новосинтезированную мРНК может быть особенно важной. Повышенное количество мРНК также может быть причиной

преимущественной ядерной локализации YB-1, которая часто наблюдается в раковых клетках. Наряду с другими RBPs, YB-1 может также играть важную роль в адаптации раковых клеток к стрессу, что позволяет им выживать, метастазировать и размножаться в различных условиях. Между тем, цитопротекторная активность является одним из неотъемлемых свойств YB-1 и других CSD-белков и не менее важна в нормальных клетках.

Более того, можно также предположить что на самом деле YB-1 является супрессором злокачественной трансформации. Лишь несколько недавних исследований касались роли YB-1 в нормальных клетках. По результатам одного из них, YB-1 ингибирует трансляцию цитокиновых мРНК, связанных с клеточным старением, поддерживая баланс между пролиферацией и дифференцировкой клеток-предшественников кератиноцитов [152]. Это исследование также показало, что генетическая абляция YB-1 приводит к дефектной архитектуре кожи. Кроме того, инактивация YB-1 может повлиять на созревание клеток крови и выживание нейронов, учитывая существенную роль YB-1 в регуляции трансляции глобиновых мРНК в ретикулоцитах [79] и его нейропротекторную активность [92, 110, 117].

Наконец, факты, представленные в этом обзоре и в других работах, указывают на то что в раковых клетках анти-пролиферативные функции YB-1 могут быть нарушены aberrантно экспрессированными LIN28a/b, YB-3/DbpA/ZONAB и/или другими RBPs, а также его модификациями, включая фосфорилирование, ацетилирование, метилирование, убиквитинилирование и полиАДФ-рибозилирование, каждое из которых может влиять на его РНК-связывающую способность, локализацию и функцию. Напрашивается аналогия с p53, который первоначально считался онкогеном но затем оказался одним из самых мощных супрессоров злокачественной трансформации, функции которого нарушены мутациями, модификациями и взаимодействиями с другими белками [153, 154].

Таким образом, базовые функции YB-1 в здоровых клетках могут заключаться в хранении избытка вновь синтезированных мРНК в виде трансляционно неактивных мРНП, учитывая ограниченные возможности трансляционного аппарата и способность свободной РНК к агрегации. Эти мРНК могут находиться в равновесии с пулом полисомных мРНК и вступать в трансляции по мере деградации последних. Более специализированные функции YB-1 могут заключаться в трансляционной регуляции определенных групп мРНК, которые обладают структурированными 5' НТО и повышенной аффинностью к YB-1. Примерами таких YB-1-регулируемых мРНК могут быть

мРНК факторов роста (трансляционно неактивны в комплексе с YB-1) и мРНК, кодирующие ЕМТ факторы, чья трансляция усиливается при повышении количества YB-1. Обе эти функции YB-1 (поддержание баланса между мРНК транскрипцией и трансляцией, и трансляционная регуляция специализированных мРНК) могут быть нарушены в раковых клетках и других патологических ситуациях.

VII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Со времени первого описания основных мРНК-связывающих белков почти 50 лет назад было открыто более 1500 мРНК-связывающих белков и их число продолжает расти, указывая на невероятно сложную и сбалансированную регуляцию мРНК трансляции, локализации и стабильности [129, 130]. Становится все более очевидным, что каждая мРНК или группы структурно сходных и функционально родственных мРНК совместно регулируются большим количеством RBPs, состав которых очень динамичен, зависит от типа клетки, условий роста и стимулов окружающей среды. Благодаря своим отличительным чертам (CSD вместо канонического RBD), высокому уровню экспрессии в различных типах клеток и способности связывать и изменять структуры различных мРНК, YB-1 может играть важную роль в поддержании баланса между транскрипцией, хранением и трансляцией больших групп клеточных мРНК. Функции YB-1 и родственных белки могут быть особенно важны для перехода из одного функционального состояния в другое, включая стимуляцию роста, дифференцировку, регенерацию и адаптацию к стрессу и условиям роста. Эти жизненно важные и высоко упорядоченные процессы кооптируются раковыми клетками, открывая уникальные возможности для выбора терапевтических мишеней и целевого воздействия на опухоль. Поэтому необходимо точно определить роль YB-1 в сложной иерархии белков, регулирующих биогенез мРНК в нормальных и трансформированных клетках. Современный набор инструментов включает в себя высокопроизводительную масс-спектрометрию и технологии секвенирования следующего поколения, которые позволяют одновременно идентифицировать и количественно определять мРНК и связанные с ними белки на уровне всей клеточной транскриптомы [100, 129, 149]. Новая захватывающая эра в изучении организации мРНК и роли YB-1 только началась. В целях избирательного воздействия на YB-1-зависимые процессы, измененные в раковых клетках, будущие исследования должны быть направлены на следующие задачи:

- Систематически идентифицировать и составить каталог YB-1-регулируемых мРНК в здоровых и больных клетках.
- Определить модификации YB-1 в каждом конкретном клеточном контексте, учитывая что функции YB-1 могут быть изменены или блокированы посредством фосфорилирования, метилирования, ацетилирования, убиквитинилирования и полиАДФ-рибозилирования [155–157].
- Исследовать влияние других CSD-белков и RBPs на функции YB-1 в регуляции активности и стабильности определенных групп мРНК. Например, инактивация или блокирование активности YB-1 может быть компенсировано другими CSD-белками, в частности YB-3/DbpA/ZONAB и LIN28a/b, каждый из которых поддерживает плюрипотентность и ингибирует клеточную дифференциацию [70, 121].
- Учитывать вероятность того, что блокирование активности YB-1 во время метастатического процесса может предотвратить EMT, но при этом активировать рост и пролиферацию «спящих» раковых клеток находящихся в латентном состоянии [105].
- При изучении активации транскрипции конкретного гена с помощью YB-1, рассмотреть альтернативные объяснения наблюдаемых эффектов, включая YB-1-опосредованное ко-транскрипционное сворачивание мРНК, предотвращение R-петель и повышенную стабильность данной мРНК в комплексе с YB-1.
- Рассмотреть вероятность того, что ядерная локализация YB-1 может быть также обусловлена более высокой скоростью транскрипции/накоплением ядерной РНК или связанными с раком дефектами путей репарации ДНК, что может удерживать YB-1 в ядре и нарушать его цитоплазматические анти-пролиферативные функции.
- Учитывая глобальную функцию YB-1 в репрессии трансляции и хранении клеточных мРНК, установить его точную роль в специализированных типах клеток, где эта активность может быть особенно важна, например, в соматических стволовых клетках, секреторных и незрелых клетках крови (ретикулоцитах) и нейронах.
- Определить роль YB-1 в вирусных инфекциях, основываясь на его функциях в стабилизации геномных вирусных РНК и стимуляции репликации и сборки РНК и ДНК вирусов [158–160].

БЛАГОДАРНОСТИ

Я благодарю Джона Херши, Дмитрия Лябина, Максима Скабкина, Андреа Рибейро и Хендрика Гассмана за их комментарии и полезные предложения, а также Евгению Викторовну Сереброву за редактирование рукописи. Я благодарна за предоставленную возможность внести свой вклад в этот специальный выпуск в память о моем великом наставнике и друге Льве Павловиче Овчинникове, который заложил фундамент и осветил путь многим поколениям талантливых ученых.

ЛИТЕРАТУРА

1. Darnbrough, C. H. & Ford, P. J. (1981) Identification in *Xenopus laevis* of a class of oocyte-specific proteins bound to messenger RNA. *European journal of biochemistry*. **113**, 415–424.
2. Morel, C., Gander, E. S., Herzberg, M., Dubochet, J. & Scherrer, K. (1973) The duck-globin messenger-ribonucleoprotein complex. Resistance to high ionic strength, particle gel electrophoresis, composition and visualisation by dark-field electron microscopy. *European journal of biochemistry*. **36**, 455–464.
3. Blobel, G. (1972) Protein tightly bound to globin mRNA, *Biochemical and biophysical research communications*. **47**, 88–95.
4. Ovchinnikov, L. P., Avanesov, A. T., Seriakova, T. A., Alzhanova, A. T. & Radzhabov, H. M. (1978) A comparison of the RNA-binding proteins with the proteins of polyribosomal messenger ribonucleoproteins in rabbit reticulocytes. *European journal of biochemistry*. **90**, 527–535.
5. Lukanidin, E. M., Georgiev, G. P. & Williamson, R. (1971) A comparative study of the protein components of nuclear and polysomal messenger ribonucleoprotein, *FEBS letters*. **19**, 152–156.
6. Irwin, D., Kumar, A. & Malt, R. A. (1975) Messenger ribonucleoprotein complexes isolated with oligo(dT)-cellulose chromatography from kidney polysomes, *Cell*. **4**, 157–165.
7. Bryan, R. N. & Hayashi, M. (1973) Two proteins are bound to most species of polysomal mRNA, *Nature: New biology*. **244**, 271–274.
8. Barrieux, A., Ingraham, H. A., David, D. N. & Rosenfeld, M. G. (1975) Isolation of messenger-like ribonucleoproteins, *Biochemistry*. **14**, 1815–1821.
9. Kumar, A. & Pederson, T. (1975) Comparison of proteins bound to heterogeneous nuclear RNA and messenger RNA in HeLa cells, *Journal of molecular biology*. **96**, 353–365.
10. van Venrooij, W. J., van Eekelen, C. A., Jansen, R. T. & Princen, J. M. (1977) Specific poly-A-binding protein of 76,000 molecular weight in polyribosomes is not present on poly A of free cytoplasmic mRNP, *Nature*. **270**, 189–191.
11. Jain, S. K., Pluskal, M. G. & Sarkar, S. (1979) Thermal chromatography of eukaryotic messenger ribonucleoprotein particles on oligo (dT)-cellulose. Evidence for common mRNA-associated proteins in various cell types, *FEBS letters*. **97**, 84–90.
12. Ovchinnikov, L. P., Skabkin, M. A., Ruzanov, P. V. & Evdokimova, V. M. (2001) [Major mRNP proteins in the structural organization and function of mRNA in eukaryotic cells], *Molecular biology / Molekuliarnaya biologia*. **35**, 548–558.

13. Skabkin, M. A., Kiselyova, O. I., Chernov, K. G., Sorokin, A. V., Dubrovin, E. V., Yaminsky, I. V., Vasiliev, V. D. & Ovchinnikov, L. P. (2004) Structural organization of mRNA complexes with major core mRNP protein YB-1, *Nucleic acids research*. **32**, 5621–5635.
14. Matsumoto, K., Tanaka, K. J., Aoki, K., Sameshima, M. & Tsujimoto, M. (2003) Visualization of the reconstituted FRGY2-mRNA complexes by electron microscopy, *Biochemical and biophysical research communications*. **306**, 53–58.
15. Spirin, A. S. (1994) Storage of messenger RNA in eukaryotes: envelopment with protein, translational barrier at 5' side, or conformational masking by 3' side?, *Molecular reproduction and development*. **38**, 107–117.
16. Spirin, A. (1996) Masked and Translatable Messenger Ribonucleoproteins in Higher Eukaryotes, in Hershey, JWB, Mathews, MB and Sonenberg, N (eds), *Translational Control* Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY. **30**, 319–334.
17. Wolffe, A. P., Tafuri, S., Ranjan, M. & Familari, M. (1992) The Y-box factors: a family of nucleic acid binding proteins conserved from *Escherichia coli* to man, *The New biologist*. **4**, 290–298.
18. Didier, D. K., Schiffenbauer, J., Woulfe, S. L., Zacheis, M. & Schwartz, B. D. (1988) Characterization of the cDNA encoding a protein binding to the major histocompatibility complex class II Y box, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. **85**, 7322–7326.
19. Hasegawa, S. L., Doetsch, P. W., Hamilton, K. K., Martin, A. M., Okenquist, S. A., Lenz, J. & Boss, J. M. (1991) DNA binding properties of YB-1 and dbpA: binding to double-stranded, single-stranded, and abasic site containing DNAs, *Nucleic acids research*. **19**, 4915–4920.
20. Fomina, E. E., Pestryakov, P. E., Kretov, D. A., Zharkov, D. O., Ovchinnikov, L. P., Curmi, P. A. & Lavrik, O. I. (2015) Inhibition of abasic site cleavage in bubble DNA by multifunctional protein YB-1, *Journal of molecular recognition*. **28**, 117–123.
21. Zasedateleva, O. A., Krylov, A. S., Prokopenko, D. V., Skabkin, M. A., Ovchinnikov, L. P., Kolchinsky, A. & Mirzabekov, A. D. (2002) Specificity of mammalian Y-box binding protein p50 in interaction with ss and ds DNA analyzed with generic oligonucleotide microchip, *Journal of molecular biology*. **324**, 73–87.
22. Ise, T., Nagatani, G., Imamura, T., Kato, K., Takano, H., Nomoto, M., Izumi, H., Ohmori, H., Okamoto, T., Ohga, T., Uchiumi, T., Kuwano, M. & Kohno, K. (1999) Transcription factor Y-box binding protein 1 binds preferentially to cisplatin-modified DNA and interacts with proliferating cell nuclear antigen, *Cancer research*. **59**, 342–346.
23. Kretov, D. A., Curmi, P. A., Hamon, L., Abrakhi, S., Desforges, B., Ovchinnikov, L. P. & Pastré, D. (2015) mRNA and DNA selection via protein multimerization: YB-1 as a case study, *Nucleic acids research*. **43**, 9457–9473.
24. Tanabe, Y., Nagatoishi, S. & Tsujimoto, K. (2015) Thermodynamic characterization of the interaction between the human Y-box binding protein YB-1 and nucleic acids, *Molecular bioSystems*. **11**, 2441–2448.
25. Sakura, H., Maekawa, T., Imamoto, F., Yasuda, K. & Ishii, S. (1988) Two human genes isolated by a novel method encode DNA-binding proteins containing a common region of homology, *Gene*. **73**, 499–507.

26. Dolfini, D. & Mantovani, R. (2013) Targeting the Y/CCAAT box in cancer: YB-1 (YBX1) or NF-Y?, *Cell death and differentiation*. **20**, 676–685.
27. Eliseeva, I. A., Kim, E. R., Guryanov, S. G., Ovchinnikov, L. P. & Lyabin, D. N. (2011) Y-box-binding protein 1 (YB-1) and its functions, *Biochemistry-Moscow*. **76**, 1402–1433.
28. Mordovkina, D., Lyabin, D. N., Smolin, E. A., Sogorina, E. M., Ovchinnikov, L. P. & Eliseeva, I. (2020) Y-box binding proteins in mRNP assembly, translation, and stability control, *Biomolecules*. **10**, 591.
29. Jones, P. G. & Inouye, M. (1994) The cold-shock response – a hot topic, *Molecular microbiology*. **11**, 811–818.
30. Wolffe, A. P. (1994) Structural and functional properties of the evolutionarily ancient Y-box family of nucleic acid binding proteins, *BioEssays*. **16**, 245–251.
31. Murray, M. T., Schiller, D. L. & Franke, W. W. (1992) Sequence analysis of cytoplasmic mRNA-binding proteins of *Xenopus* oocytes identifies a family of RNA-binding proteins, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. **89**, 11–15.
32. Tafuri, S. R. & Wolffe, A. P. (1990) *Xenopus* Y-box transcription factors: molecular cloning, functional analysis and developmental regulation, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. **87**, 9028–9032.
33. Deschamps, S., Viel, A., Garrigos, M., Denis, H. & le Maire, M. (1992) mRNP4, a major mRNA-binding protein from *Xenopus* oocytes is identical to transcription factor FRGY2, *The Journal of biological chemistry*. **267**, 13799–13802.
34. Tafuri, S. R., Familari, M. & Wolffe, A. P. (1993) A mouse Y box protein, MSY1, is associated with paternal mRNA in spermatocytes, *The Journal of biological chemistry*. **268**, 12213–12220.
35. Gu, W., Tekur, S., Reinbold, R., Eppig, J. J., Choi, Y. C., Zheng, J. Z., Murray, M. T. & Hecht, N. B. (1998) Mammalian male and female germ cells express a germ cell-specific Y-Box protein, MSY2, *Biology of reproduction*. **59**, 1266–1274.
36. Evdokimova, V. M., Wei, C. L., Sitikov, A. S., Simonenko, P. N., Lazarev, O. A., Vasilenko, K. S., Ustinov, V. A., Hershey, J. W. & Ovchinnikov, L. P. (1995) The major protein of messenger ribonucleoprotein particles in somatic cells is a member of the Y-box binding transcription factor family, *The Journal of biological chemistry*. **270**, 3186–3192.
37. Bouvet, P. & Wolffe, A. P. (1994) A role for transcription and FRGY2 in masking maternal mRNA within *Xenopus* oocytes, *Cell*. **77**, 931–941.
38. Ranjan, M., Tafuri, S. R. & Wolffe, A. P. (1993) Masking mRNA from translation in somatic cells, *Genes & development*. **7**, 1725–1736.
39. Matsumoto, K. & Wolffe, A. P. (1998) Gene regulation by Y-box proteins: coupling control of transcription and translation, *Trends in cell biology*. **8**, 318–323.
40. Sommerville, J. & Ladomery, M. (1996) Transcription and masking of mRNA in germ cells: involvement of Y-box proteins, *Chromosoma*. **104**, 469–378.
41. Jiang, W., Hou, Y. & Inouye, M. (1997) CspA, the major cold-shock protein of *Escherichia coli*, is an RNA chaperone, *The Journal of biological chemistry*. **272**, 196–202.
42. Rennella, E., Sára, T., Juen, M., Wunderlich, C., Imbert, L., Solyom, Z., Favier, A., Ayala, I., Weinhäupl, K., Schanda, P., Konrat, R., Kreutz, C. & Brutscher, B. (2017) RNA binding and chaperone activity of the *E. coli* cold-shock protein CspA, *Nucleic acids research*. **45**, 4255–4268.

43. Goldstein, J., Pollitt, N. S. & Inouye, M. (1990) Major cold shock protein of *Escherichia coli*, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. **87**, 283–287.
44. Graumann, P., Wendrich, T. M., Weber, M. H., Schröder, K. & Marahiel, M. A. (1997) A family of cold shock proteins in *Bacillus subtilis* is essential for cellular growth and for efficient protein synthesis at optimal and low temperatures, *Molecular microbiology*. **25**, 741–756.
45. Muchaamba, F., Stephan, R. & Tasara, T. (2021) *Listeria monocytogenes* Cold Shock Proteins: Small Proteins with A Huge Impact, *Microorganisms*. **9**, 1061.
46. Goldenberg, D., Azar, I. & Oppenheim, A. B. (1996) Differential mRNA stability of the *cspA* gene in the cold-shock response of *Escherichia coli*, *Molecular microbiology*. **19**, 241–248.
47. Giuliadori, A. M., Di Pietro, F., Marzi, S., Masquida, B., Wagner, R., Romby, P., Gualerzi, C. O. & Pon, C. L. (2010) The *cspA* mRNA is a thermosensor that modulates translation of the cold-shock protein CspA, *Molecular cell*. **37**, 21–33.
48. Phadtare, S. & Severinov, K. (2010) RNA remodeling and gene regulation by cold shock proteins, *RNA biology*. **7**, 788–795.
49. Zhang, Y., Burkhardt, D. H., Rouskin, S., Li, G. W., Weissman, J. S. & Gross, C. A. (2018) A Stress Response that Monitors and Regulates mRNA Structure Is Central to Cold Shock Adaptation, *Molecular cell*. **70**, 274–286.
50. Gottesman, S. (2018) Chilled in Translation: Adapting to Bacterial Climate Change, *Molecular cell*. **70**, 193–194.
51. Jiang, W., Fang, L. & Inouye, M. (1996) The role of the 5'-end untranslated region of the mRNA for CspA, the major cold-shock protein of *Escherichia coli*, in cold-shock adaptation, *Journal of bacteriology*. **178**, 4919–4925.
52. Caballero, C. J., Menendez-Gil, P., Catalan-Moreno, A., Vergara-Irigaray, M., García, B., Segura, V., Irurzun, N., Villanueva, M., Ruiz de Los Mozos, I., Solano, C., Lasa, I. & Toledo-Arana, A. (2018) The regulon of the RNA chaperone CspA and its auto-regulation in *Staphylococcus aureus*, *Nucleic acids research*. **46**, 1345–1361.
53. Yamanaka, K., Zheng, W., Crooke, E., Wang, Y. H. & Inouye, M. (2001) CspD, a novel DNA replication inhibitor induced during the stationary phase in *Escherichia coli*, *Molecular microbiology*. **39**, 1572–1584.
54. Xia, B., Ke, H. & Inouye, M. (2001) Acquisition of cold sensitivity by quadruple deletion of the *cspA* family and its suppression by PNPase S1 domain in *Escherichia coli*, *Molecular microbiology*. **40**, 179–188.
55. Nakaminami, K., Karlson, D. T. & Imai, R. (2006) Functional conservation of cold shock domains in bacteria and higher plants, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. **103**, 10122–10127.
56. Yamanaka, K., Fang, L. & Inouye, M. (1998) The CspA family in *Escherichia coli*: multiple gene duplication for stress adaptation, *Molecular microbiology*. **27**, 247–255.
57. Hu, K. H., Liu, E., Dean, K., Gingras, M., DeGraff, W. & Trun, N. J. (1996) Overproduction of three genes leads to camphor resistance and chromosome condensation in *Escherichia coli*, *Genetics*. **143**, 1521–1532.
58. Christopoulou, N. & Granneman, S. (2021) The role of RNA-binding proteins in mediating adaptive responses in Gram-positive bacteria,

- The FEBS journal*. DOI: 10.1111/febs.15810.
59. Hanna, M. M. & Liu, K. (1998) Nascent RNA in transcription complexes interacts with CspE, a small protein in *E. coli* implicated in chromatin condensation, *Journal of molecular biology*. **282**, 227–239.
 60. Bae, W., Xia, B., Inouye, M. & Severinov, K. (2000) Escherichia coli CspA-family RNA chaperones are transcription antiterminators, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. **97**, 7784–7789.
 61. El-Sharoud, W. M. & Graumann, P. L. (2007) Cold shock proteins aid coupling of transcription and translation in bacteria, *Science progress*. **90**, 15–27.
 62. Heinemann, U. & Roske, Y. (2021) Cold-Shock Domains-Abundance, Structure, Properties, and Nucleic-Acid Binding, *Cancers*. **13**, 190.
 63. Schnuchel, A., Wilschke, R., Czisch, M., Herrler, M., Willmsky, G., Graumann, P., Marahiel, M. A. & Holak, T. A. (1993) Structure in solution of the major cold-shock protein from *Bacillus subtilis*, *Nature*. **364**, 169–171.
 64. Schindelin, H., Jiang, W., Inouye, M. & Heinemann, U. (1994) Crystal structure of CspA, the major cold shock protein of *Escherichia coli*, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. **91**, 5119–5123.
 65. Evdokimova, V., Svitkin, Y. & Sonnenberg, N. (2021) Alexander Spirin (1931–2020): A visionary scientist, a teacher, a colleague, a friend, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. **118**, e2103938118.
 66. Spirin, A. S. (1978) Eukaryotic messenger RNA and informosomes. Omnia mea mecum porto, *FEBS letters*. **88**, 15–17.
 67. Turner-Bridger, B., Caterino, C. & Cioni, J. M. (2020) Molecular mechanisms behind mRNA localization in axons, *Open biology*. **10**, 200177.
 68. Ray, S., Catnaigh, P. & Anderson, E. C. (2015) Post-transcriptional regulation of gene expression by Unr, *Biochemical Society transactions*. **43**, 323–327.
 69. Lindquist, J. A. & Mertens, P. R. (2018) Cold shock proteins: from cellular mechanisms to pathophysiology and disease, *Cell communication and signaling*. **16**, 63.
 70. Lima, W. R., Parreira, K. S., Devuyt, O., Caplanusi, A., N’Kuli, F., Marien, B., Van Der Smissen, P., Alves, P. M., Verroust, P., Christensen, E. I., Terzi, F., Matter, K., Balda, M. S., Pierreux, C. E. & Courtoy, P. J. (2010) ZONAB promotes proliferation and represses differentiation of proximal tubule epithelial cells, *Journal of the American Society of Nephrology*. **21**, 478–488.
 71. Sommerville, J. & Ladomery, M. (1996) Masking of mRNA by Y-box proteins, *FASEB journal*. **10**, 435–443.
 72. Soop, T., Nashchekin, D., Zhao, J., Sun, X., Alzhanova-Ericsson, A. T., Björkroth, B., Ovchinnikov, L. & Daneholt, B. (2003) A p50-like Y-box protein with a putative translational role becomes associated with pre-mRNA concomitant with transcription, *Journal of cell science*. **116**, 1493–1503.
 73. Medvedev, S., Yang, J., Hecht, N. B. & Schultz, R. M. (2008) CDC2A (CDK1)-mediated phosphorylation of MSY2 triggers maternal mRNA degradation during mouse oocyte maturation, *Developmental biology*. **321**, 205–215.
 74. Svoboda, P., Franke, V. & Schultz, R. M. (2015) Sculpting the Transcriptome During the Oocyte-to-Embryo Transition in Mouse, *Current topics in developmental biology*. **113**, 305–349.
 75. Snyder, E., Soundararajan, R., Sharma, M., Dearth, A., Smith, B. &

- Braun, R. E. (2015) Compound Heterozygosity for Y Box Proteins Causes Sterility Due to Loss of Translational Repression, *PLoS genetics*. **11**, e1005690.
76. Yang, J., Medvedev, S., Yu, J., Schultz, R. M. & Hecht, N. B. (2006) Deletion of the DNA/RNA-binding protein MSY2 leads to post-meiotic arrest, *Molecular and cellular endocrinology*. **250**, 20–24.
77. Yang, Y., Wang, L., Han, X., Yang, W. L., Zhang, M., Ma, H. L., Sun, B. F., Li, A., Xia, J., Chen, J., Heng, J., Wu, B., Chen, Y. S., Xu, J. W., Yang, X., Yao, H., Sun, J., Lyu, C., Wang, H. L., Huang, Y., Sun, Y. P., Zhao, Y. L., Meng, A., Ma, J., Liu, F. & Yang, Y. G. (2019) RNA 5-Methylcytosine Facilitates the Maternal-to-Zygotic Transition by Preventing Maternal mRNA Decay, *Molecular cell*. **75**, 1188–1202.
78. Minich, W. B., Maidebura, I. P. & Ovchinnikov, L. P. (1993) Purification and characterization of the major 50-kDa repressor protein from cytoplasmic mRNP of rabbit reticulocytes, *European journal of biochemistry*. **212**, 633–638.
79. Minich, W. B. & Ovchinnikov, L. P. (1992) Role of cytoplasmic mRNP proteins in translation, *Biochimie*. **74**, 477–483.
80. Minich, W. B., Korneyeva, N. L. & Ovchinnikov, L. P. (1989) Translational active mRNPs from rabbit reticulocytes are qualitatively different from free mRNA in their translatability in cell-free system, *FEBS letters*. **257**, 257–259.
81. Pisarev, A. V., Skabkin, M. A., Thomas, A. A., Merrick, W. C., Ovchinnikov, L. P. & Shatsky, I. N. (2002) Positive and negative effects of the major mammalian messenger ribonucleoprotein p50 on binding of 40 S ribosomal subunits to the initiation codon of beta-globin mRNA, *The Journal of biological chemistry*. **277**, 15445–15451.
82. Evdokimova, V. M., Kovrigina, E. A., Nashchekin, D. V., Davydova, E. K., Hershey, J. W. & Ovchinnikov, L. P. (1998) The major core protein of messenger ribonucleoprotein particles (p50) promotes initiation of protein biosynthesis in vitro, *The Journal of biological chemistry*. **273**, 3574–3581.
83. Nekrasov, M. P., Ivshina, M. P., Chernov, K. G., Kovrigina, E. A., Evdokimova, V. M., Thomas, A. A., Hershey, J. W. & Ovchinnikov, L. P. (2003) The mRNA-binding protein YB-1 (p50) prevents association of the eukaryotic initiation factor eIF4G with mRNA and inhibits protein synthesis at the initiation stage, *The Journal of biological chemistry*. **278**, 13936–13943.
84. Davydova, E. K., Evdokimova, V. M., Ovchinnikov, L. P. & Hershey, J. W. (1997) Overexpression in COS cells of p50, the major core protein associated with mRNA, results in translation inhibition, *Nucleic acids research*. **25**, 2911–2916.
85. Lyabin, D. N., Eliseeva, I. A., Smolin, E. A., Doronin, A. N., Budkina, K. S., Kulakovskiy, I. V. & Ovchinnikov, L. P. (2020) YB-3 substitutes YB-1 in global mRNA binding, *RNA biology*. **17**, 487–499.
86. Yu, J., Hecht, N. B. & Schultz, R. M. (2002) RNA-binding properties and translation repression in vitro by germ cell-specific MSY2 protein, *Biology of reproduction*. **67**, 1093–1098.
87. Deschamps, S., Viel, A., Denis, H. & le Maire, M. (1991) Purification of two thermostable components of messenger ribonucleoprotein particles (mRNPs) from *Xenopus laevis* oocytes, belonging to a novel class of RNA-binding proteins, *FEBS letters*. **282**, 110–114.
88. Evdokimova, V., Ruzanov, P., Imataka, H., Raught, B., Svitkin, Y., Ovchinnikov, L. P. & Sonenberg, N.

- (2001) The major mRNA-associated protein YB-1 is a potent 5' cap-dependent mRNA stabilizer, *The EMBO journal*. **20**, 5491–5502.
89. Fritz, D. T., Bergman, N., Kilpatrick, W. J., Wilusz, C. J. & Wilusz, J. (2004) Messenger RNA decay in mammalian cells: the exonuclease perspective, *Cell biochemistry and biophysics*. **41**, 265–277.
 90. Rodriguez, W., Macveigh-Fierro, D., Miles, J. & Muller, M. (2021) Fated for decay: RNA elements targeted by viral endonucleases, *Seminars in cell & developmental biology*. **111**, 119–125.
 91. Evdokimova, V., Ruzanov, P., Anglesio, M. S., Sorokin, A. V., Ovchinnikov, L. P., Buckley, J., Triche, T. J., Sonenberg, N. & Sorensen, P. H. (2006) Akt-mediated YB-1 phosphorylation activates translation of silent mRNA species, *Molecular and cellular biology*. **26**, 277–292.
 92. Lyons, S. M., Achorn, C., Kedersha, N. L., Anderson, P. J. & Ivanov, P. (2016) YB-1 regulates tiRNA-induced Stress Granule formation but not translational repression, *Nucleic acids research*. **44**, 6949–6960.
 93. Evdokimova, V., Tognon, C., Ng, T., Ruzanov, P., Melnyk, N., Fink, D., Sorokin, A., Ovchinnikov, L. P., Davicioni, E., Triche, T. J. & Sorensen, P. H. (2009) Translational activation of snail1 and other developmentally regulated transcription factors by YB-1 promotes an epithelial-mesenchymal transition, *Cancer cell*. **15**, 402–415.
 94. Wu, S. L., Fu, X., Huang, J., Jia, T. T., Zong, F. Y., Mu, S. R., Zhu, H., Yan, Y., Qiu, S., Wu, Q., Yan, W., Peng, Y., Chen, J. & Hui, J. (2015) Genome-wide analysis of YB-1-RNA interactions reveals a novel role of YB-1 in miRNA processing in glioblastoma multiforme, *Nucleic acids research*. **43**, 8516–8528.
 95. Dong, J., Akcakanat, A., Stivers, D. N., Zhang, J., Kim, D. & Meric-Bernstam, F. (2009) RNA-binding specificity of Y-box protein 1, *RNA biology*. **6**, 59–64.
 96. Kretov, D. A., Clément, M. J., Lambert, G., Durand, D., Lyabin, D. N., Bollot, G., Bauvais, C., Samsonova, A., Budkina, K., Maroun, R. C., Hamon, L., Bouhss, A., Lescop, E., Toma, F., Curmi, P. A., Maucuer, A., Ovchinnikov, L. P. & Pastré, D. (2019) YB-1, an abundant core mRNA-binding protein, has the capacity to form an RNA nucleoprotein filament: a structural analysis, *Nucleic acids research*. **47**, 3127–3141.
 97. Skabkin, M. A., Evdokimova, V., Thomas, A. A. & Ovchinnikov, L. P. (2001) The major messenger ribonucleoprotein particle protein p50 (YB-1) promotes nucleic acid strand annealing, *The Journal of biological chemistry*. **276**, 44841–44847.
 98. Hinze, F., Drewe-Boss, P., Milek, M., Ohler, U., Landthaler, M. & Gotthardt, M. (2018) Expanding the map of protein-RNA interaction sites via cell fusion followed by PAR-CLIP, *RNA biology*. **15**, 359–368.
 99. Gopanenko, A. V., Malygin, A. A., Kossinova, O. A., Tupikin, A. E., Kabilov, M. R. & Karpova, G. G. (2020) Degenerate consensus sequences in the 3'-untranslated regions of cellular mRNAs as specific motifs potentially involved in the YB-1-mediated packaging of these mRNAs, *Biochimie*. **170**, 152–162.
 100. Singh, G., Pratt, G., Yeo, G. W. & Moore, M. J. (2015) The Clothes Make the mRNA: Past and Present Trends in mRNP Fashion, *Annual review of biochemistry*. **84**, 325–354.
 101. Jenkins, R. H., Bennagi, R., Martin, J., Phillips, A. O., Redman, J. E. & Fraser, D. J. (2010) A conserved

- stem loop motif in the 5'untranslated region regulates transforming growth factor- β (1) translation, *PLoS one*. **5**, e12283.
102. Coles, L. S., Bartley, M. A., Bert, A., Hunter, J., Polyak, S., Diamond, P., Vadas, M. A. & Goodall, G. J. (2004) A multi-protein complex containing cold shock domain (Y-box) and polypyrimidine tract binding proteins forms on the vascular endothelial growth factor mRNA. Potential role in mRNA stabilization, *European journal of biochemistry*. **271**, 648–660.
 103. Capowski, E. E., Esnault, S., Bhattacharya, S. & Malter, J. S. (2001) Y box-binding factor promotes eosinophil survival by stabilizing granulocyte-macrophage colony-stimulating factor mRNA, *Journal of immunology*. **167**, 5970–5976.
 104. Cobbold, L. C., Spriggs, K. A., Haines, S. J., Dobbyn, H. C., Hayes, C., de Moor, C. H., Lilley, K. S., Bushell, M. & Willis, A. E. (2008) Identification of internal ribosome entry segment (IRES)-trans-acting factors for the Myc family of IRESs, *Molecular and cellular biology*. **28**, 40–49.
 105. Evdokimova, V., Tognon, C., Ng, T. & Sorensen, P. H. (2009) Reduced proliferation and enhanced migration: two sides of the same coin? Molecular mechanisms of metastatic progression by YB-1, *Cell cycle*. **8**, 2901–2906.
 106. Hsieh, A. C., Liu, Y., Edlind, M. P., Ingolia, N. T., Janes, M. R., Sher, A., Shi, E. Y., Stumpf, C. R., Christensen, C., Bonham, M. J., Wang, S., Ren, P., Martin, M., Jessen, K., Feldman, M. E., Weissman, J. S., Shokat, K. M., Rommel, C. & Ruggero, D. (2012) The translational landscape of mTOR signalling steers cancer initiation and metastasis, *Nature*. **485**, 55–61.
 107. Lefort, S., El-Naggar, A., Tan, S., Colborne, S., Negri, G. L., Pellacani, D., Hirst, M., Gusterson, B., Morin, G. B., Sorensen, P. H. & Eaves, C. J. (2021) De novo and cell line models of human mammary cell transformation reveal an essential role for Yb-1 in multiple stages of human breast cancer, *Cell death and differentiation*. DOI: 10.1038/s41418-021-00836-6.
 108. Uchiumi, T., Fotovati, A., Sasaguri, T., Shibahara, K., Shimada, T., Fukuda, T., Nakamura, T., Izumi, H., Tsuzuki, T., Kuwano, M. & Kohno, K. (2006) YB-1 is important for an early stage embryonic development: neural tube formation and cell proliferation, *The Journal of biological chemistry*. **281**, 40440–40449.
 109. Lu, Z. H., Books, J. T. & Ley, T. J. (2005) YB-1 is important for late-stage embryonic development, optimal cellular stress responses, and the prevention of premature senescence, *Molecular and cellular biology*. **25**, 4625–4637.
 110. Ivanov, P., O'Day, E., Emara, M. M., Wagner, G., Lieberman, J. & Anderson, P. (2014) G-quadruplex structures contribute to the neuroprotective effects of angiotensin-induced tRNA fragments, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. **111**, 18201–18206.
 111. Bounedjah, O., Desforages, B., Wu, T. D., Pioche-Durieu, C., Marco, S., Hamon, L., Curmi, P. A., Guerquin-Kern, J. L., Piétrement, O. & Pastré, D. (2014) Free mRNA in excess upon polysome dissociation is a scaffold for protein multimerization to form stress granules, *Nucleic acids research*. **42**, 8678–86791.
 112. Van Treeck, B., Protter, D. S. W., Matheny, T., Khong, A., Link, C. D. & Parker, R. (2018) RNA self-assembly contributes to stress granule formation and defining the stress granule transcriptome,

- Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. **115**, 2734–2739.
113. Van Treeck, B. & Parker, R. (2018) Emerging Roles for Intermolecular RNA-RNA Interactions in RNP Assemblies, *Cell*. **174**, 791–802.
 114. Guillén-Boixet, J., Kopach, A., Holehouse, A. S., Wittmann, S., Janel, M., Schlußler, R., Kim, K., Trussina, I., Wang, J., Mateju, D., Poser, I., Maharana, S., Ruer-Gruß, M., Richter, D., Zhang, X., Chang, Y. T., Guck, J., Honigsmann, A., Mahamid, J., Hyman, A. A., Pappu, R. V., Alberti, S. & Franzmann, T. M. (2020) RNA-Induced Conformational Switching and Clustering of G3BP Drive Stress Granule Assembly by Condensation, *Cell*. **181**, 346–361.
 115. Abrakhi, S., Kretov, D. A., Desforges, B., Dobra, I., Bouhss, A., Pastré, D. & Hamon, L. (2017) Nanoscale Analysis Reveals the Maturation of Neurodegeneration-Associated Protein Aggregates: Grown in mRNA Granules then Released by Stress Granule Proteins, *ACS nano*. **11**, 7189–7200.
 116. Aulas, A. & Vande Velde, C. (2015) Alterations in stress granule dynamics driven by TDP-43 and FUS: a link to pathological inclusions in ALS?, *Frontiers in cellular neuroscience*. **9**, 423.
 117. Bobkova, N. V., Lyabin, D. N., Medvinskaya, N. I., Samokhin, A. N., Nekrasov, P. V., Nesterova, I. V., Aleksandrova, I. Y., Tatarnikova, O. G., Bobylev, A. G., Vikhlyantsev, I. M., Kukharsky, M. S., Ustyugov, A. A., Polyakov, D. N., Eliseeva, I. A., Kretov, D. A., Guryanov, S. G. & Ovchinnikov, L. P. (2015) The Y-Box Binding Protein 1 Suppresses Alzheimer's Disease Progression in Two Animal Models, *PLoS one*. **10**, e0138867.
 118. Lu, Z. H., Books, J. T. & Ley, T. J. (2006) Cold shock domain family members YB-1 and MSY4 share essential functions during murine embryogenesis, *Molecular and cellular biology*. **26**, 8410–8417.
 119. Sato, T., Kataoka, K., Ito, Y., Yokoyama, S., Inui, M., Mori, M., Takahashi, S., Akita, K., Takada, S., Ueno-Kudoh, H. & Asahara, H. (2020) Lin28a/let-7 pathway modulates the Hox code via Polycomb regulation during axial patterning in vertebrates, *eLife*. **9**, e53608.
 120. Shinoda, G., Shyh-Chang, N., Soysa, T. Y., Zhu, H., Seligson, M. T., Shah, S. P., Abo-Sido, N., Yabuuchi, A., Hagan, J. P., Gregory, R. I., Asara, J. M., Cantley, L. C., Moss, E. G. & Daley, G. Q. (2013) Fetal deficiency of lin28 programs life-long aberrations in growth and glucose metabolism, *Stem cells*. **31**, 1563–1573.
 121. Mayr, F. & Heinemann, U. (2013) Mechanisms of Lin28-mediated miRNA and mRNA regulation--a structural and functional perspective, *International journal of molecular sciences*. **14**, 16532–16553.
 122. Yu, J., Vodyanik, M. A., Smuga-Otto, K., Antosiewicz-Bourget, J., Frane, J. L., Tian, S., Nie, J., Jonsdottir, G. A., Ruotti, V., Stewart, R., Slukvin, I. I. & Thomson, J. A. (2007) Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells, *Science*. **318**, 1917–1920.
 123. Cho, J., Chang, H., Kwon, S. C., Kim, B., Kim, Y., Choe, J., Ha, M., Kim, Y. K. & Kim, V. N. (2012) LIN28A is a suppressor of ER-associated translation in embryonic stem cells, *Cell*. **151**, 765–777.
 124. Hafner, M., Max, K. E., Bandaru, P., Morozov, P., Gerstberger, S., Brown, M., Molina, H. & Tuschl, T. (2013) Identification of mRNAs bound and regulated by human LIN28 proteins and molecular requirements for RNA recognition, *RNA*. **19**, 613–626.

125. Shurtleff, M. J., Temoche-Diaz, M. M., Karfilis, K. V., Ri, S. & Schekman, R. (2016) Y-box protein 1 is required to sort microRNAs into exosomes in cells and in a cell-free reaction, *eLife*. **5**, e19276.
126. Ju Lee, H., Bartsch, D., Xiao, C., Guerrero, S., Ahuja, G., Schindler, C., Moresco, J. J., Yates, J. R., 3rd, Gebauer, F., Bazzi, H., Dieterich, C., Kurian, L. & Vilchez, D. (2017) A post-transcriptional program coordinated by CSDE1 prevents intrinsic neural differentiation of human embryonic stem cells, *Nature communications*. **8**, 1456.
127. Elatmani, H., Dormoy-Raclet, V., Dubus, P., Dautry, F., Chazaud, C. & Jacquemin-Sablon, H. (2011) The RNA-binding protein Unr prevents mouse embryonic stem cells differentiation toward the primitive endoderm lineage, *Stem cells*. **29**, 1504–1516.
128. Samsonova, A., El Hage, K., Desforges, B., Joshi, V., Clément, M. J., Lambert, G., Henrie, H., Babault, N., Craveur, P., Maroun, R. C., Steiner, E., Bouhss, A., Maucuer, A., Lyabin, D. N., Ovchinnikov, L. P., Hamon, L. & Pastré, D. (2021) Lin28, a major translation reprogramming factor, gains access to YB-1-packaged mRNA through its cold-shock domain, *Communications biology*. **4**, 359.
129. Hentze, M. W., Castello, A., Schwarzl, T. & Preiss, T. (2018) A brave new world of RNA-binding proteins, *Nature reviews Molecular cell biology*. **19**, 327–341.
130. Pereira, B., Billaud, M. & Almeida, R. (2017) RNA-Binding Proteins in Cancer: Old Players and New Actors, *Trends in cancer*. **3**, 506–528.
131. Jankowsky, E. & Harris, M. E. (2015) Specificity and nonspecificity in RNA-protein interactions, *Nature reviews Molecular cell biology*. **16**, 533–544.
132. Mitchell, S. F. & Parker, R. (2014) Principles and properties of eukaryotic mRNPs, *Molecular cell*. **54**, 547–558.
133. Keene, J. D. (2007) RNA regulons: coordination of post-transcriptional events, *Nature reviews Genetics*. **8**, 533–543.
134. Svitkin, Y. V., Evdokimova, V. M., Brasey, A., Pestova, T. V., Fantus, D., Yanagiya, A., Imataka, H., Skabkin, M. A., Ovchinnikov, L. P., Merrick, W. C. & Sonenberg, N. (2009) General RNA-binding proteins have a function in poly(A)-binding protein-dependent translation, *The EMBO journal*. **28**, 58–68.
135. Svitkin, Y. V., Ovchinnikov, L. P., Dreyfuss, G. & Sonenberg, N. (1996) General RNA binding proteins render translation cap dependent, *The EMBO journal*. **15**, 7147–7151.
136. Graumann, P. & Marahiel, M. A. (1996) A case of convergent evolution of nucleic acid binding modules, *BioEssays*. **18**, 309–315.
137. Manival, X., Ghisolfi-Nieto, L., Joseph, G., Bouvet, P. & Erard, M. (2001) RNA-binding strategies common to cold-shock domain- and RNA recognition motif-containing proteins, *Nucleic acids research*. **29**, 2223–2233.
138. Kleene, K. C. (2018) Y-box proteins combine versatile cold shock domains and arginine-rich motifs (ARMs) for pleiotropic functions in RNA biology, *The Biochemical journal*. **475**, 2769–2784.
139. Sangermano, F., Delicato, A. & Calabrò, V. (2020) Y box binding protein 1 (YB-1) oncoprotein at the hub of DNA proliferation, damage and cancer progression, *Biochimie*. **179**, 205–216.
140. Alkrekshi, A., Wang, W., Rana, P. S., Markovic, V. & Sossey-Alaoui, K. (2021) A comprehensive review of the functions of YB-1 in cancer

- stemness, metastasis and drug resistance, *Cellular signalling*. **85**, 110073.
141. Maurya, P. K., Mishra, A., Yadav, B. S., Singh, S., Kumar, P., Chaudhary, A., Srivastava, S., Murugesan, S. N. & Mani, A. (2017) Role of Y Box Protein-1 in cancer: As potential biomarker and novel therapeutic target, *Journal of Cancer*. **8**, 1900–1907.
 142. Fukuchi-Shimogori, T., Ishii, I., Kashiwagi, K., Mashiba, H., Eki-moto, H. & Igarashi, K. (1997) Malignant transformation by over-production of translation initiation factor eIF4G, *Cancer research*. **57**, 5041–5044.
 143. Lazaris-Karatzas, A., Montine, K. S. & Sonenberg, N. (1990) Malignant transformation by a eukaryotic initiation factor subunit that binds to mRNA 5' cap, *Nature*. **345**, 544–547.
 144. Bergmann, S., Royer-Pokora, B., Fietze, E., Jürchott, K., Hildebrandt, B., Trost, D., Leenders, F., Claude, J. C., Theuring, F., Bargou, R., Dietel, M. & Royer, H. D. (2005) YB-1 provokes breast cancer through the induction of chromosomal instability that emerges from mitotic failure and centrosome amplification, *Cancer research*. **65**, 4078–4087.
 145. Beachy, S. H., Onozawa, M., Chung, Y. J., Slape, C., Bilke, S., Francis, P., Pineda, M., Walker, R. L., Meltzer, P. & Aplan, P. D. (2012) Enforced expression of Lin28b leads to impaired T-cell development, release of inflammatory cytokines, and peripheral T-cell lymphoma, *Blood*. **120**, 1048–1059.
 146. Molenaar, J. J., Domingo-Fernández, R., Ebus, M. E., Lindner, S., Koster, J., Drabek, K., Mestdagh, P., van Sluis, P., Valentijn, L. J., van Nes, J., Broekmans, M., Haneveld, F., Volckmann, R., Bray, I., Heukamp, L., Sprüssel, A., Thor, T., Kieckbusch, K., Klein-Hitpass, L., Fischer, M., Vandesompele, J., Schramm, A., van Noesel, M. M., Varesio, L., Speleman, F., Eggert, A., Stallings, R. L., Caron, H. N., Versteeg, R. & Schulte, J. H. (2012) LIN28B induces neuroblastoma and enhances MYCN levels via let-7 suppression, *Nature genetics*. **44**, 1199–1206.
 147. Madison, B. B., Liu, Q., Zhong, X., Hahn, C. M., Lin, N., Emmett, M. J., Stanger, B. Z., Lee, J. S. & Rustgi, A. K. (2013) LIN28B promotes growth and tumorigenesis of the intestinal epithelium via Let-7, *Genes & development*. **27**, 2233–2245.
 148. Nguyen, L. H., Robinton, D. A., Seligson, M. T., Wu, L., Li, L., Rakheja, D., Comerford, S. A., Ramezani, S., Sun, X., Parikh, M. S., Yang, E. H., Powers, J. T., Shinoda, G., Shah, S. P., Hammer, R. E., Daley, G. Q. & Zhu, H. (2014) Lin28b is sufficient to drive liver cancer and necessary for its maintenance in murine models, *Cancer cell*. **26**, 248–2461.
 149. Truitt, M. L. & Ruggero, D. (2016) New frontiers in translational control of the cancer genome, *Nature reviews Cancer*. **16**, 288–304.
 150. Kechavarzi, B. & Janga, S. C. (2014) Dissecting the expression landscape of RNA-binding proteins in human cancers, *Genome biology*. **15**, R14.
 151. Mohibi, S., Chen, X. & Zhang, J. (2019) Cancer the'RBPs'etics-RNA-binding proteins as therapeutic targets for cancer, *Pharmacology & therapeutics*. **203**, 107390.
 152. Kwon, E., Todorova, K., Wang, J., Horos, R., Lee, K. K., Neel, V. A., Negri, G. L., Sorensen, P. H., Lee, S. W., Hentze, M. W. & Mandinova, A. (2018) The RNA-binding protein YBX1 regulates epidermal progenitors at a posttranscriptional

- level, *Nature communications*. **9**, 1734.
153. Levine, A. J. & Oren, M. (2009) The first 30 years of p53: growing ever more complex, *Nature reviews Cancer*. **9**, 749–758.
154. Levine, A. J. (2020) p53: 800 million years of evolution and 40 years of discovery, *Nature reviews Cancer*. **20**, 471–480.
155. Hartley, A. V., Wang, B., Mundade, R., Jiang, G., Sun, M., Wei, H., Sun, S., Liu, Y. & Lu, T. (2020) PRMT5-mediated methylation of YBX1 regulates NF- κ B activity in colorectal cancer, *Scientific reports*. **10**, 15934.
156. Prabhu, L., Hartley, A. V., Martin, M., Warsame, F., Sun, E. & Lu, T. (2015) Role of post-translational modification of the Y box binding protein 1 in human cancers, *Genes & diseases*. **2**, 240–246.
157. Alemasova, E. E., Pestryakov, P. E., Sukhanova, M. V., Kretov, D. A., Moor, N. A., Curmi, P. A., Ovchinnikov, L. P. & Lavrik, O. I. (2015) Poly(ADP-ribosyl)ation as a new posttranslational modification of YB-1, *Biochimie*. **119**, 36–44.
158. Holm, P. S., Bergmann, S., Jurchott, K., Lage, H., Brand, K., Ladhoff, A., Mantwill, K., Curiel, D. T., Dobbelsstein, M., Dietel, M., Gansbacher, B. & Royer, H. D. (2002) YB-1 relocates to the nucleus in adenovirus-infected cells and facilitates viral replication by inducing E2 gene expression through the E2 late promoter, *The Journal of biological chemistry*. **277**, 10427–10434.
159. Kawaguchi, A., Matsumoto, K. & Nagata, K. (2012) YB-1 functions as a porter to lead influenza virus ribonucleoprotein complexes to microtubules, *Journal of virology*. **86**, 11086–11095.
160. Mu, X., Li, W., Wang, X. & Gao, G. (2013) YB-1 stabilizes HIV-1 genomic RNA and enhances viral production, *Protein & cell*. **4**, 591–597.