

МНОГООБРАЗИЕ СПОСОБОВ РЕГУЛЯЦИИ КОЛИЧЕСТВА YB-1 И ЕГО ГОМОЛОГОВ У МЛЕКОПИТАЮЩИХ

©2022 г. И. А. ЕЛИСЕЕВА^{1#}, Е. М. СОГОРИНА^{1#},
Е. А. СМОЛИН¹, И. В. КУЛАКОВСКИЙ^{1,2}, Д. Н. ЛЯБИН¹

¹Институт белка РАН, Пушкино

²Центр высокоточного редактирования и
генетических технологий для биомедицины,
Институт молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта РАН,
Москва

I. Введение. II. Структура генов и альтернативные варианты мРНК YB-белков человека. III. Регуляция транскрипции. IV. Количество белков YB-1 и YB-3 в различных тканях. V. Регуляция трансляции мРНК YB-1 *in vitro*. VI. Регуляция трансляции мРНК YB-1 в культивируемых клетках (*ex vivo*). VII. Регуляция трансляции мРНК YB-3. VIII. Стабильность мРНК YB-1. IX. Стабильность белка YB-1. X. Влияние ядерно-цитоплазматического транспорта и секреции YB-1 на его локальное количество. XI. Влияние ядерно-цитоплазматического транспорта YB-3 на его локальное количество. XII. Заключение.

I. ВВЕДЕНИЕ

Y-бокс-связывающие белки получили свое название более 30 лет назад, когда были идентифицированы как транскрипционные факторы, взаимодействующие с так называемой Y-бокс-последовательностью

Принятые сокращения: БСТ – бесклеточная система трансляции; микроРНК – малая некодирующая РНК (miRNA, microRNA); НТО – нетранслируемые области; РНП – рибонуклеопротеид; ЭМП – эпителиально-мезенхимальный переход; CAGE – кэп-анализ экспрессии генов (cap analysis of gene expression); ChIP-Seq – иммунопреципитации хроматина с последующим высокопроизводительным секвенированием (chromatin immunoprecipitation sequencing); CRS – сайт удержания в цитоплазме (cytoplasmic retention site); CSD – домен холодового шока (cold shock domain); lncRNA – длинная некодирующая РНК (long noncoding RNA); mTOR – мишень рапамицина у млекопитающих (mammalian target of rapamycin); NLS – сигнал ядерной локализации (nuclear localization signal); PABP – полиА-связывающий белок (polyA binding protein); TGFβ – трансформирующий фактор роста бета (transforming growth factor beta); TOP – 5'-терминальный олигопиримидиновый тракт (5'-terminal oligopyrimidine motif); Ribo-Seq – рибосомный профайлинг (ribosome profiling).

Адреса для корреспонденции: lyabin@vega.protres.ru, yeliseeva@vega.protres.ru

Оба автора внесли одинаковый вклад в данную работу

Работа выполнена при поддержке фонда РФФ №19-74-20129 (разделы IV-IX) и фонда РФФИ №19-34-90067 (раздел X).

в промоторах некоторых генов. Однако впервые они были обнаружены гораздо раньше в 70-х как мажорные белки цитоплазматических мРНК, имеющие молекулярную массу около 50 кДа. Одним из первых, кто обратил внимание и начал активно и всесторонне изучать такие белки являлся Лев Овчинников. Именно под его руководством проводились многолетние исследования мажорного белка цитоплазматических мРНК ретикулоцитов кролика р50, который в начале 90-ых годов XX века был идентифицирован как Y-бокс-связывающий белок 1 (YB-1). За многие годы исследований Льву Овчинникову и его коллегам удалось сделать не только массу открытий, касающихся структурных и функциональных особенностей YB-1, но и вдохновить многих молодых и уже зрелых ученых на изучение этого многофункционального белка. Данный обзор посвящен регуляции количества белка YB-1 и отчасти регуляции количества его гомологов в клетке – теме, которая также успешно развивалась и развивается в лаборатории Льва Овчинникова. Знание механизмов регуляции количества YB-1 важно с точки зрения исследования его функции, поскольку обнаружение механизмов, влияющих на количество YB-1, неизбежно указывает на те процессы, в которых YB-1 задействован. Кроме того, контроль за экспрессией YB-1 может позволить перейти к использованию YB-1 в качестве терапевтической мишени при лечении в первую очередь онкологических заболеваний, при которых повышенная экспрессия гена *YB-1* зачастую коррелирует с тяжестью заболевания и плохим прогнозом лечения.

Прежде чем перейти к вопросу о регуляции количества YB-1 и его гомологов представляется важным коротко рассказать об основных свойствах и функциях Y-бокс-связывающих белков.

Y-бокс-связывающие белки (YB-белки) – это ДНК-, РНК-связывающие белки, принадлежащие семейству белков, которые содержат домен холодового шока (CSD). Помимо CSD в YB-белках выделяют также N-концевой аланин-пролин богатый домен (A/P-домен) и протяженный C-концевой домен (CTD), содержащий по 4 кластера отрицательно и положительно заряженных аминокислотных остатков [1]. A/P-домен и CTD не обладают фиксированной или упорядоченной трехмерной структурой, что, вероятно, обуславливает способность этих доменов взаимодействовать со множеством белков-партнеров [2]. За связывание с нуклеиновыми кислотами отвечают домен холодового шока и C-концевой домен. В совокупности эти и некоторые другие свойства определяют то многообразие функций, которые выполняют Y-бокс-связывающие белки: регуляция транскрипции, сплайсинга пре-мРНК, трансляции и стабильности мРНК; упаковка

мРНК в мРНК-частицы, в том числе в стресс-гранулы; участие в репарации ДНК и многое другое [3]. Подробная информация о Y-боксы-связывающих белках изложена в нескольких обзорах, посвященных их свойствам и функциям [2, 4, 5], а также медицинскому аспекту их изучения [6–11].

II. СТРУКТУРА ГЕНОВ И АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ВАРИАНТЫ мРНК YB-БЕЛКОВ ЧЕЛОВЕКА

Ген *YBX1* человека расположен на 1 хромосоме и содержит 8 экзонов. Согласно высокопроизводительному кэп-анализу экспрессии генов (CAGE, *cap analysis of gene expression*) [12] во всех типах клеток большая часть РНК синтезируется с основного старта транскрипции (рис. 1А). Этот старт относится к классу широких стартов транскрипции, и, как следствие, длины 5'НТО мРНК *YB-1* варьируют в большом диапазоне (от 177 до 129 нт), однако наиболее представлены мРНК с длинами 5'НТО около 148 или 139 нт. При этом пик в районе 148 нт более характерен для образцов тканей, в то время, как мРНК с длиной 5'НТО в 139 нт чаще детектируется в культивируемых клетках и образцах крови (рис. 1А). Стоит отметить, что область инициации транскрипции содержит СТ-богатые участки (рис. 1А). В составе транскрибированной с этого района мРНК соответствующие последовательности располагаются на 5'-конце мРНК и образуют так называемый TOP-подобный мотив (терминальный олигопиримидиновый тракт), который, как принято считать, обеспечивает mTOR-зависимую регуляцию трансляции (см. раздел VI. Регуляция трансляции мРНК YB-1 в культивируемых клетках (*ex vivo*)). По всей видимости, небольшой процент мРНК *YB-1* в клетке находится под TOP-зависимой регуляцией.

Помимо основного старта транскрипции ген *YBX1* имеет и множество минорных стартов. С части из них синтезируется мРНК с длиной 5'НТО (350–400 нт). 5'НТО мРНК *YB-1* обладает высокой эволюционной консервативностью, в рамке с основным AUG-кодоном на протяжении 186 нт не встречается стоп-кодонов. По данным Ribo-Seq экспериментов, транслирующие рибосомы наблюдаются в небольшом количестве практически по всей длине 5'НТО [13]. Вероятно, на мРНК с удлиненной 5'НТО может синтезироваться белок YB-1, удлиненный с N-конца на 50–60 а.о. В системе трансляции *in vitro* было показано, что на мРНК *YB-1* с 5'НТО длиной 139 нт может синтезироваться как основной продукт (инициация проходит на AUG), так и удлиненный на 20 а.о. (инициация проходит на AUC)

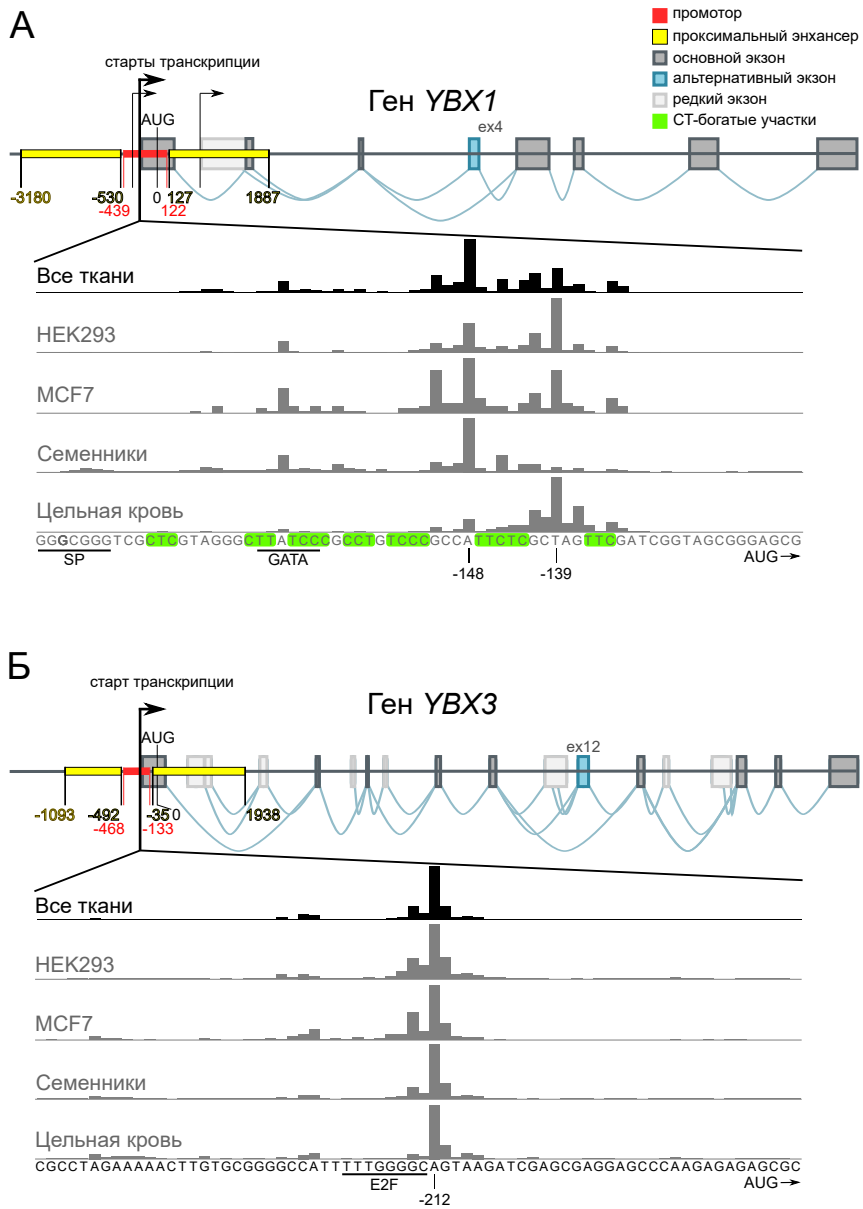


Рис. 1. Подпись к рис. см. на сл. стр.

Рис 1. Активность основного старта транскрипции и структура генов *YBX1* (А) и *YBX3* (Б).

Экзон-интронная структура приведена согласно GTEх [16]. Основные экзоны показаны темно-серым, редко включаемые экзоны показаны светло-серым, альтернативно-сплайсируемые экзоны выделены голубым цветом. Положение промоторов и проксимальных энхансеров приведено согласно ENCODE SCREEN [31]. Положение основного (выделен жирным) и ключевых минорных стартов транскрипции приведено согласно данным FANTOM5 CAGE [12]. Активность основного старта транскрипции показана для окна длиной 70 нт, высота столбцов соответствует относительной доле РНК, транскрибируемой с конкретной позиции. В последовательности отмечены изученные участки связывания транскрипционных факторов, зеленым отмечены СТ-богатые области (3 и более нуклеотидов). Координаты элементов на схеме указаны относительно AUG – старта трансляции.

[14]. Может ли на мРНК с более длинной 5'НТО синтезироваться еще более длинный белок неизвестно. Интересно, что белки с более высокой молекулярной массой детектировались антителами против *YB-1* в некоторых исследованиях [15]. Однако, не изучалось откуда синтезированы соответствующие транскрипты и действительно ли они приводят к удлинению белка *YB-1* с N-конца. Еще несколько минорных стартов транскрипции располагаются в первом интроне. Транскрибируемая с таких промоторов мРНК трансляционно-активна [14], с нее синтезируется белок *YB-1*, не содержащий А/Р-домена. Транскрипционная активность этих стартов редко достигает более 1–2% от основного старта [12], за исключением образцов цельной крови, тучных клеток и некоторых видов лейкоцитов (где может достигать 10–30% от активности основного старта транскрипции) [12].

Во всех изученных клетках и тканях мажорной изоформой является мРНК *YB-1*, в состав которой входят все восемь экзонов. Однако, недавно было обнаружено, что в клетках также может детектироваться и альтернативно-сплайсированная мРНК, не содержащая 4 экзона [16, 17]. На сегодняшний момент не известно, является ли такая мРНК трансляционно-активной и способен ли белок, синтезированный с такой мРНК, выполнять какую-либо функцию. Удаление четвертого экзона должно приводить к потере длинной петли (между $\beta 3$ - и $\beta 4$ -тяжами) и $\beta 4$ -тяжа в домене холодового шока (CSD), единственного домена *YB-1*, обладающего трехмерной структурой. CSD представляет собой β -баррель и потеря одного из тяжей должна приводить к нарушениям или полной потере его трехмерной структуры. Неизвестно, присутствует ли такая изоформа белка в клетке, и какова ее структура и функции.

Ген *УВХ3* человека расположен на 12 хромосоме и состоит из 18 экзонов, однако лишь 10 из них часто включаются в сплайсированный продукт (рис.1Б). Ген имеет более 20 альтернативных стартов транскрипции, расположенных практически в каждом интроне по всей его длине. Однако их активность незначительна, и суммарно (по всем альтернативным стартам транскрипции) достигает не более 2–3% от активности основного старта лишь в некоторых типах клеток, образцах цельной крови и скелетных мышц [12]. С альтернативных стартов транскрипции, по всей видимости, транскрибируются укороченные мРНК, в которые довольно часто включаются альтернативные экзоны [16]. Неясно, функциональны ли эти транскрипты, и синтезируются ли с них белки. Даже если мРНК транслируются, лишь небольшая часть получающегося белка будет содержать сегменты белка УВ-3. мРНК, с которых синтезируются полноценные представители семейства УВ-белков, транскрибируются с основного, узкого старта транскрипции в 5' области первого экзона, и имеют характерную длину 5'НТО около 212 нт [12]. В клетках и тканях присутствуют две альтернативно-сплайсированные изоформы мРНК *УВ-3*, транскрибируемые с основного старта. Эти изоформы отличаются наличием 12 экзона, в котором закодирована последовательность предсказанного сигнала ядерной локализации (NLS, nuclear localization signal). Можно предположить, что белок, синтезируемый с короткой изоформы мРНК, будет всегда иметь цитоплазматическую локализацию. Интересно, что соотношение этих двух изоформ в разных тканях варьирует от 1 : 1 до 1 : 4 в пользу короткой, не содержащей NLS, изоформы [16]. Возможно, что в конкретных тканях важны цитоплазматические функции УВ-3, в том числе необходимые для передачи сигналов в плотных контактах клетки [18], поэтому и короткой изоформы в клетках синтезируется больше. Ткани, в которых соотношение изоформ составляет 1 : 1, – это семенники, яичники и лимфоциты [16].

III. РЕГУЛЯЦИЯ ТРАНСКРИПЦИИ

Известно, что количество УВ-белков отличается между тканями [19–21] и изменяется при различных типах клеточной дифференцировки [22–26]. Повышенное количество белков УВ-1 и УВ-3 характерно для раковых опухолей [8, 9]. Отличия в количестве УВ-белков можно отследить не только по содержанию белка, но и по количеству экспрессируемой мРНК, однако данных о транскрипционной регуляции УВ-белков удивительно мало. Регуляция транскрипции

YB-белков сегодня практически не изучается (основные работы – около 10 научных статей, были опубликованных более 10 лет назад) и записи об известных транскрипционных регуляторах (факторах транскрипции) практически отсутствуют и в курированных вручную базах данных (IntAct [27], Signor [28], GREDB [29]), и в коллекциях, полученных с помощью автоматического сканирования литературы (EXTRI, www.extri.org), и на основе интеграции различных типов данных (DoRothEA) [30].

На основе данных энциклопедии ENCODE SCREEN [31] можно оценить локализацию ключевых регуляторных районов генов *YBX1* и *YBX3* относительно старта трансляции: для *YBX1* это [–439; 122] (промотор), [–3180; –530] и [127; 1887] (проксимальные энхансеры), для *YBX3* это [–468; –133] (промотор), [–1093; –492] и [–35; 1938] (проксимальные энхансеры).

Однако, прямое наложение опубликованных данных экспериментов по иммунопреципитации хроматина с последующим высокопроизводительным секвенированием (ChIP-Seq) [32], показывает, что с промотором и проксимальным энхансером (для простоты далее весь район будем называть промоторным) генов *YBX1* и *YBX3* потенциально взаимодействуют более 300 различных факторов транскрипции, которые являются представителями более чем 70 белковых семейств. Среди этих факторов, около 3/4 белков связываются с промоторами обоих генов, что свидетельствует в пользу того, что транскрипция генов *YBX1* и *YBX3* регулируется схожим образом. Это также подтверждается значительной корреляцией между количеством мРНК *YB-1* и *YB-3* (коэфф. корреляции Пирсона ~0.8) в образцах различных тканей (рис. 2А) [21].

Для нескольких белков из обнаруживаемых ChIP-Seq ранее изучалась роль в регуляции генов *YB*-белков. Рассмотрим их подробнее (рис. 2Г). В промоторах генов *YBX1* и *YBX3* есть GC-богатые участки, с которыми могут взаимодействовать белки SP- и E2F-семейств. Известно, что белки семейства SP (SP1-4) и сайты их связывания важны для инициации транскрипции на широких GC-промоторах, часто не содержащих ТАТА-боксы [33], к которым относятся промоторы *YBX1* и *YBX3*. Характерные паттерны (вхождения мотивов), соответствующие участкам связывания белков данного семейства, располагаются в непосредственной близости от основного старта транскрипции. С помощью репортерной конструкции с промотором *YBX1* было показано, что мутации в одном из участков связывания SP1 приводят к снижению транскрипции в клеточной линии миобластов [24]. Мутации в предположительном участке связывания белков семейства E2F

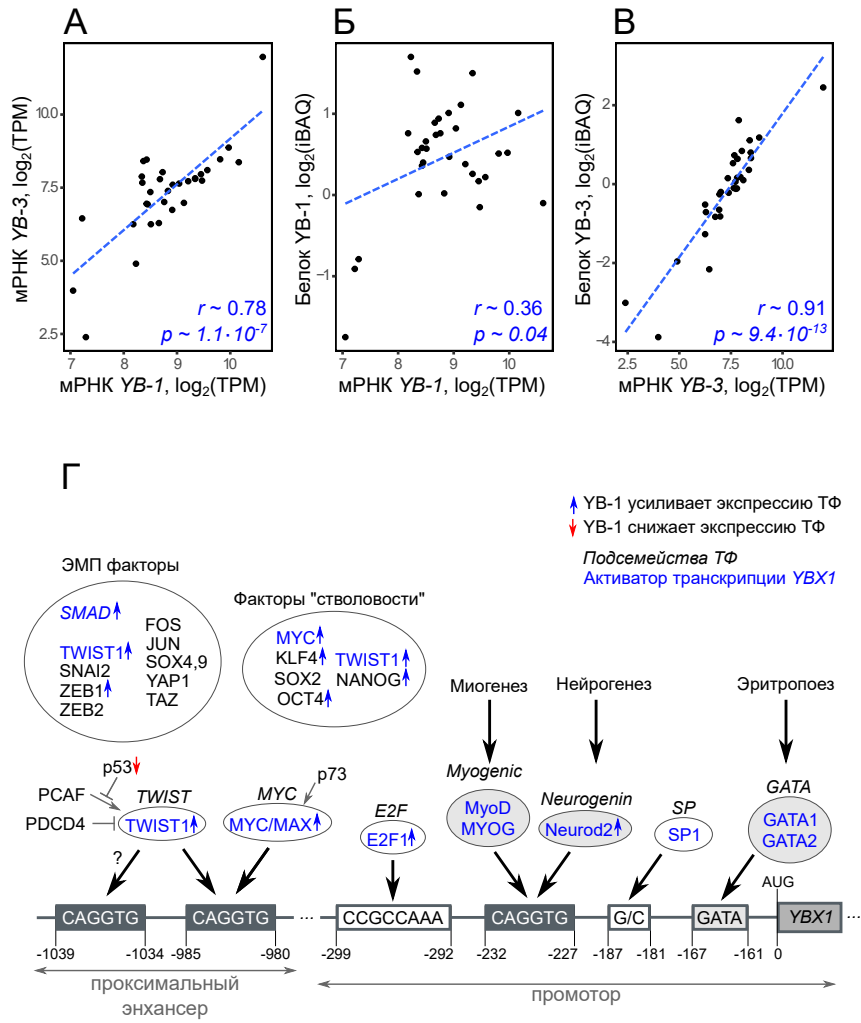


Рис. 2. Подпись к рис. см. на сл. стр.

Рис. 2. Корреляция между количеством мРНК и белка для *YB-1* и *YB-3* в тканях человека (А–В) и основные транскрипционные регуляторы гена *YBX1* (Г).

А–В. Зависимость между количеством мРНК *YB-1* и *YB-3* (А), а также между количеством мРНК и белка *YB-1* (Б) или *YB-3* (В). Используются усредненные по образцам и нормализованные значения из [21]: РНК – TPM (transcripts per million по данным РНК-секвенирования), белок – iBAQ (intensity-based absolute quantification по данным масс-спектрометрии). Рассчитан коэффициент корреляции Пирсона (r) и его статистическая значимость (p).

Г. Схема связывания основных регуляторов транскрипции *YBX1*. Положения участков связывания приведены относительно AUG – старта трансляции. Курсивом отмечены подсемейства факторов транскрипции (в овалах – конкретные представители, взаимодействующие с промотором или проксимальным энхансером *YBX1* по данным ChIP-Seq [32]), синим отмечены активаторы транскрипции, стрелками отмечены факторы транскрипции, которые сами находятся под регуляцией белка *YB-1*. Серыми овалами отмечены факторы, активирующие транскрипцию *YBX1* при дифференцировке.

также приводят к снижению транскрипции мРНК *YB-1* [24] и *YB-3* [34]. Интересно, что *YB-1*, связываясь в промоторных областях генов семейства E2F, в свою очередь может регулировать их транскрипцию: активировать синтез мРНК *E2F1* и *E2F2*; ингибировать синтез мРНК *E2F5* и *E2F7* [35].

При дифференцировке миообластов в мышечные трубки (миотубы) в транскрипции мРНК *YB-1* перестают участвовать E2F-факторы, а основную роль начинают играть белки миогенеза MyoD и MYOG (Myogenin), взаимодействующие с сайтом CAGGTC в промоторе *YBX1* [24]. Стоит отметить, что в ходе терминальной дифференцировки (миотубы – мышечные волокна) происходит снижение количества MyoD и MYOG, и, как следствие, уменьшение количества мРНК *YB-1*. Так, было обнаружено, что у мышей через несколько дней после рождения количество мРНК и белка *YB-1* в скелетных мышцах практически исчезает [36] и возрастает только, при денервации мышц (перерезании нерва) [24], когда возрастает количество MyoD и MYOG [37]. Интересно, что ген *YBX3*, согласно данным ChIP-Seq, тоже находится под контролем факторов миогенеза, но в отличие от *YB-1* количество белка и мРНК *YB-3* в скелетных мышцах достаточно велико [19], а сам белок *YB-3* является ингибитором миогенеза поскольку подавляет транскрипцию мРНК *MYOG* [38, 39].

Белки миогенеза (MyoD и MYOG) не единственные транскрипционные факторы, взаимодействующие с промотором *YBX1* с последовательностью CAGGTC. В клетках мозга (кора головного мозга и гиппокамп) с данным участком взаимодействует белок NeuroD2

(Math2) [40], отвечающий за выбор пути дифференцировки, дифференцировку и миграцию нервных клеток [41]. NeuroD2 активно экспрессируется в эмбриогенезе, после рождения плода его количество уменьшается. Похожий паттерн экспрессии в клетках мозга наблюдается и для белка YB-1 [40]. Интересно, что не только NeuroD2 позитивно регулирует транскрипцию *YBX1*, но и YB-1, по всей видимости, является позитивным регулятором количества NeuroD2 в клетках эмбрионального мозга [42]. Считается, что YB-1 важен для пролиферации клеток-предшественников нейронов, дифференцировки нервных клеток и формирования нервной трубки в пренатальном периоде онтогенеза [23, 42, 43]. Во взрослом организме в мозге YB-1 детектируется преимущественно в субвентрикулярной зоне и субгранулярной зоне зубчатой извилины гиппокампа, т.е. в тех регионах, где сосредоточены стволовые нейрональные клетки [23]. Еще одним типом дифференцировки, при которой снижается количество мРНК *YB-1*, является дифференцировка клеток эритроидного ряда [26]. В этом случае транскрипция *YBX1* активируется транскрипционными факторами семейства GATA (GATA1 и GATA2), взаимодействующими с GATA-сайтом в промоторной области *YBX1* в окрестности старта транскрипции. В ходе терминальной дифференцировки количество GATA1 и GATA2 снижается, и, как следствие, происходит снижение количества мРНК *YB-1* [44].

YB-1 часто используется, как маркер пролиферирующих клеток [9, 10]. Более того, известно, что он нужен для поддержания пролиферации стволовых клеток [10, 23, 42], и снижение его количества может приводить к их спонтанной дифференцировке [23], а повышение количества YB-1 или YB-3, наоборот, к частичной дедифференцировке клеток [10, 45]. Согласно данным ChIP-Seq [32], с промоторными областями *YBX1* и *YBX3* взаимодействуют факторы «стволовости» или факторы Яманаки [46] (KLF4, SOX2, OCT4, c-MYC), а также белки NANOG и TWIST1. Все эти транскрипционные факторы регулируют транскрипционную программу стволовых клеток, и, по-видимому, регулируют и транскрипцию мРНК *YB-1* и *YB-3*.

На сегодняшний день только для белков c-MYC и TWIST1 напрямую показано участие в позитивной регуляции транскрипции мРНК *YB-1* [47–49]. Оба транскрипционных фактора связываются с сайтом CACGTG в проксимальном энхансере (в исходных работах эта область считалась промоторной) и активируют транскрипцию гена *YBX1* [47–49]. При этом c-MYC регулирует транскрипцию в клетках, чувствительных к лекарственным препаратам [47], а TWIST1

в клетках, обладающих множественной лекарственной устойчивостью [48], а также в мезотелиальных клетках брюшины при их повреждении высокой концентрацией глюкозы [50].

Также было обнаружено, что белки PDCD4 и p53 ингибируют TWIST1-опосредованную транскрипцию *YBX1* [51, 52] по различным механизмам. PDCD4 взаимодействует с ДНК-связывающим доменом TWIST1 [51], а p53 конкурирует за связывание с белком PCAF, который ацетирует TWIST1, что в свою очередь вызывает его переход в ядро [52]. Интересно, что p73, гомолог p53, наоборот, оказывает позитивное действие на транскрипцию *YBX1*. p73 связывается с белком с-MYC, что способствует образованию комплекса MYC/MAX, и, как следствие, приводит к активации транскрипции [47].

Стоит отметить, что не только транскрипция генов *YBX1* и *YBX3* регулируется транскрипционными факторами, поддерживающими «стволовость» клеток, но и сами белки YB-1 и YB-3 принимают участие в регуляции количества факторов «стволовости», то есть входят в генную сеть «стволовости» не только как мишени, но и как регуляторы. Так например, YB-3 ингибирует [53], а YB-1 стимулирует транскрипцию мРНК *KLF4* [54]. YB-1 ингибирует транскрипцию мРНК *SOX2* [55]. Кроме того, YB-1 стимулирует трансляцию мРНК белков семейства MYC [56–58], связывается и, вероятно, стабилизирует мРНК *NANOG* [59]. В эмбриональных стволовых клетках мыши при нокдауне YB-1 наблюдается снижение количества мРНК *NANOG*, а также мРНК *SOX2* и *POU5F1* (кодирует белок Oct4) [59]. Другими словами, YB-1 и, вероятно YB-3, не только активно транскрибируются в «стволовых» клетках, но и поддерживают их «стволовость», регулируя экспрессию соответствующих транскрипционных факторов.

Еще один процесс, сопровождающийся частичной дедифференцировкой клеток – эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) [60] стимулируется рядом транскрипционных факторов, среди которых выделяют пять основных: SNAI1 (SNAIL), SNAI2 (SLUG), ZEB1, ZEB2, TWIST1 [61]. Согласно данным ChIP-Seq с промотором *YBX3* взаимодействуют все пять белков, а с промотором *YBX1* взаимодействуют SNAI2, ZEB1 и ZEB2 [32]. Здесь стоит отметить, что с промоторами *YBX1* и *YBX3* согласно данным ChIP-Seq взаимодействуют также и некоторые другие транскрипционные факторы, стимулирующие ЭМП, в том числе SOX4, SOX9, YAP1, TAZ, JUN, FOS, ATF-related [32, 61].

Наиболее изученным сигнальным каскадом, активация которого приводит к ЭМП, является TGFβ/SMAD сигнальный путь. При обработке клеток TGFβ происходит увеличение, а при нокдауне SMAD2

уменьшение количества мРНК и белка YB-1 [62]. Вероятно, транскрипция *YBX1* регулируется белками семейства SMAD. В пользу этого также свидетельствует наличие выраженного ДНК-паттерна (мотива связывания) белков семейства SMAD в промоторной области гена *YBX1*, что согласуется с данными ChIP-Seq для SMAD1,2,3,4,5 [32]. SMAD1,2,3,4,5 связываются и с промоторной областью гена *YBX3* (по данным ChIP-Seq) [32]. Интересно, что сам белок YB-1 стабилизирует белок SMAD2, препятствуя его убиквитинированию в жирозапасающих клетках печени [62]; активирует SMAD2, увеличивая его фосфорилирование, в клетках рака молочной железы [63]; а также взаимодействует с белками семейства SMAD и влияет на их транскрипционную активность [64, 65].

Более того, белок YB-1 регулирует также количество некоторых ЭМП-стимулирующих факторов транскрипции. Так было обнаружено, что при нокдауне YB-1 снижается количество мРНК *SNAI1*, *SNAI2*, *ZEB1*, *TWIST1* в клетках гепатоклеточной карциномы, устойчивой к препарату Sorafenib [66], а также количество белков SNAI1 и ZEB1 в клетках аденокарциномы молочной железы [67]. Кроме транскрипции или стабильности мРНК YB-1 может также регулировать трансляцию, например, стимулировать кэп-независимую трансляцию мРНК *SNAI1*, *SNAI2*, *ZEB2* и *TWIST1* [68]. Таким образом, транскрипция генов *YBX1* и *YBX3* может регулироваться, как транскрипционными факторами, напрямую стимулирующими ЭМП, так и транскрипционными факторами семейства SMAD. При этом сами YB-белки, как минимум YB-1, могут в свою очередь контролировать количество своих регуляторов. Более того, в клетках проксимальных почечных канальцев YB-1 регулирует трансляцию мРНК *TGFβ* [69]. Другими словами, YB-1 не только регулирует количество ЭМП-стимулирующих факторов, но и увеличивает количество TGFβ, одного из основных медиаторов, активирующих ЭМП.

Таким образом, экспериментальные данные, в целом, говорят о том, что высокий уровень YB-1 характерен для активно-пролиферирующих клеток, а в ходе дифференцировки его количество снижается. Это может достигаться, как за счет регуляции его транскрипции факторами «стволовости», так и специализированными факторами, например, факторами миогенеза в ходе дифференцировки в мышечные клетки [24], факторами нейрогенеза в ходе дифференцировки нервных клеток [40], факторами семейства GATA при дифференцировке по эритроидному ряду [44], и, возможно, рядом других факторов, взаимодействующих с промотором *YBX1* (рис. 2Г). В плюрипотентных и тотипотентных клетках, скорее всего, транскрипция *YBX1* регули-

руется факторами «стволовости» и факторами семейства E2F, а в ходе дифференцировки происходит смена регуляторной программы.

Судя по всему, при дифференцировке транскрипция *УВХ1* переходит под контроль специфичных факторов, которые на начальных этапах поддерживают количество мРНК *УВ-1* на высоком уровне, а после снижения их количества падает и уровень мРНК *УВ-1*. На сегодняшний момент экспериментальные данные, свидетельствующие в пользу такой смены факторов получены для миобластов при дифференцировке в мышечные клетки [24]. Можно предположить, что такая схема транскрипционной регуляции характерна и для других программ дифференцировки.

Транскрипция *УВХ3*, по всей видимости, как правило регулируется схожим образом, но может отличаться в конкретных типах клеток, например, в скелетных мышцах, в которых экспрессия мРНК *УВ-3* на порядок превышает *УВ-1* (рис. 3) [21].

IV. КОЛИЧЕСТВО БЕЛКОВ *УВ-1* И *УВ-3* В РАЗЛИЧНЫХ ТКАНЯХ

Количество мРНК и белков *УВ-1* и *УВ-3* различно в разных тканях и изменяется с течением времени. В лизатах из цельных мышечных эмбрионов было обнаружено, что количество *УВ-1* и *УВ-3* уменьшается в ходе эмбриогенеза [70]. При этом количество *УВ-3* исчезает после рождения во всех тканях, кроме семенников, а *УВ-1* продолжает детектироваться во всех органах, кроме скелетных мышц в похожих количествах [70]. Более поздние работы, проведенные на тканях человека, показали, что во взрослом организме *УВ-3* в больших количествах содержится в сперматоцитах семенников, скелетных мышцах и кардиомиоцитах (рис. 3), но при этом детектируется и в других тканях, хотя и в меньших количествах [19, 21]. Наименьшее количество белка *УВ-3* наблюдается в печени, мозге, селезенке и пищеварительном тракте (желудок, тонкий и толстый кишечник) [21, 71–73]. Вероятно, в этих тканях *УВ-3* экспрессируется только в определенных типах клеток, которые не являются доминирующими в конкретной ткани.

Как уже упоминалось выше, в отличие от *УВ-3* белок *УВ-1* не является тканеспецифичным, и экспрессируется практически во всех тканях человека (рис. 3) [21, 71]. Наибольшее количество белка *УВ-1* во взрослом организме содержится в семенниках, легких, лимфатических узлах и в органах пищеварительной системы (слизистой пищевода, тонком и толстом кишечнике, поджелудочной железе)

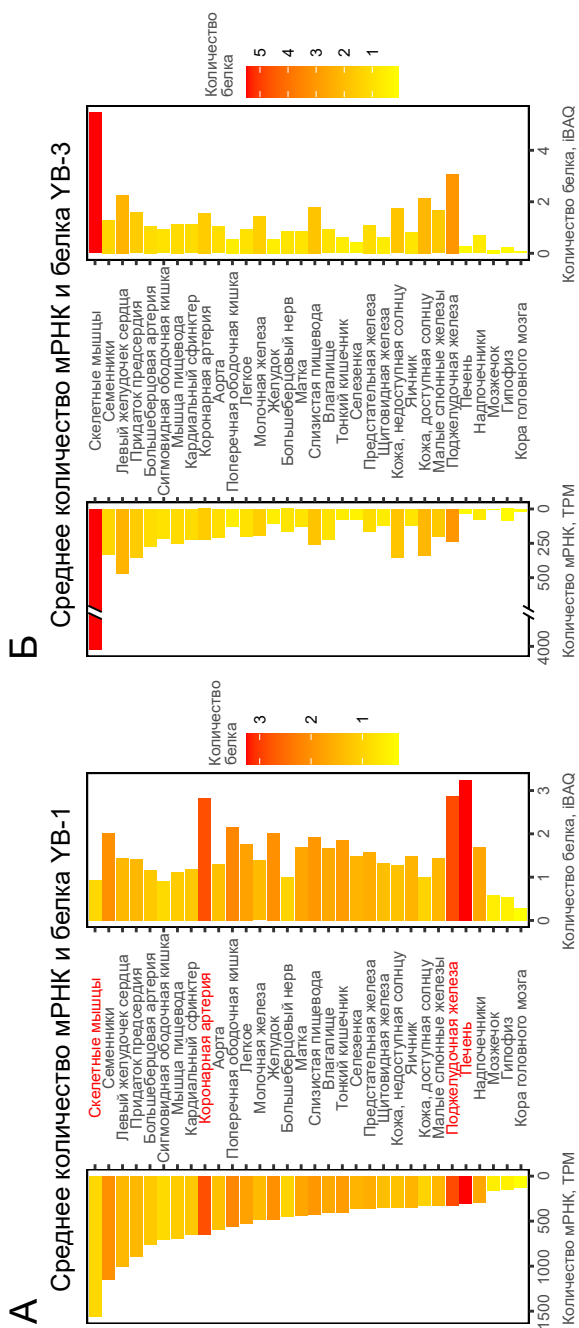


Рис. 3. Количество мРНК и белка УВ-1 (А) или УВ-3 (Б) в тканях человека. Используются усредненные по образцам и нормализованные значения количества мРНК (TPM, transcripts per million по данным РНК-секвенирования) и белка (iBAQ, intensity-based absolute quantification по данным масс-спектрометрии) согласно [21]. Ткани отсортированы по уменьшению количества мРНК УВ-1, цветовая шкала показывает количество белка УВ-1 (А) или УВ-3 (Б). Красным шрифтом отмечены ткани, в которых наблюдается наибольшая несогласованность количества мРНК и белка.

[21, 71–73]. Наименьшее количество содержится в мозге, скелетных мышцах, почках и коже [21, 71–74]. На мышцах показано, что в течение жизни количество YB-1 уменьшается во всех тканях, кроме селезенки и печени [20]. В селезенке количество YB-1 растет в ходе взросления мыши и снижается только к старости [20], а в печени количество белка стабильно на всем промежутке жизни мышей [20]. В целом распределение количества YB-1 по тканям у мышей [20], крысы [75], кролика [74] и человека [21, 71–73] схожи. Наибольшие расхождения в количестве белка YB-1 наблюдаются в печени. Так, во взрослом организме у кролика [74], крысы [75] и у мышей (в одной из работ) [22] YB-1 детектировался в печени в следовых количествах. Более того, было показано, что у мышей YB-1 необходим для дифференцировки гепатобластов в гепатоциты, и его количество снижается при дифференцировке, как в ходе эмбрионального развития, так и при направленной дифференцировке *ex vivo*. В этом исследовании было обнаружено, что у взрослых мышей в печени белок YB-1 не детектируется, однако начинает синтезироваться через 12–48 часов после острого повреждения печени [22]. У человека, согласно иммуногистохимической окраске [71], YB-1 детектируется в печени в небольших количествах. Однако согласно данным масс-спектрометрии количество YB-1 в печени велико [21, 72]. Неясно, с чем связана разница в оценках содержания YB-1 в печени между разными работами: связано ли это с особенностями взятия образцов (в том числе особенностями проживания и питания людей и животных), методом детекции и какими-то пост-трансляционными модификациями YB-1 в печени, влияющими на его узнавание антителами.

В ходе взросления мышей количество YB-1 быстро уменьшается в мышцах, сердце и мозге. Вероятно, это связано с особенностями клеточной дифференцировки в этих органах. Показано, что количество YB-1 снижается при дифференцировке в мышечные клетки [24], клетки глии [23], кератиноциты [25], эритропоэтические клетки [26] и клетки печени [22]. Однако, в некоторых типах клетках, в том числе в соматических стволовых клетках, YB-1 продолжает детектироваться и у взрослых млекопитающих. Так например, в мозге во взрослом организме YB-1 ко-локализуется со стволовыми нейрональными клетками в субвентрикулярной зоне и субгранулярной зоне зубчатой извилины гиппокампа [23]. В костном мозге YB-1 наблюдается в гематопоэтических стволовых клетках и промиелоцитах [26], а в коже в ранних пролиферирующих кератиноцитах [25]. Можно предположить, что эти тотипотентные и мультипотентные клетки делятся и дифференцируются для устранения повреждений органов. Нельзя исключить, что повышение количества YB-1 в таких случаях в свою очередь

приводит к стимуляции пролиферации клеток. Например, в зрелых кардиомиоцитах низкое количество белка YB-1 поддерживается за счет его деградации, регулируемой циклической РНК *circNfix* [76]. Понижение количества *circNfix* приводит к повышению YB-1 в клетках, пролиферации кардиомиоцитов и восстановлению сердца после инфаркта миокарда [76].

Массовый эксперимент по параллельному анализу транскриптома и протеома разных тканей человека выявил, что количество белка YB-3 хорошо коррелирует (рис. 2В) (коэфф. корреляции Пирсона ~0.9) с количеством мРНК *YB-3* [21]. Это свидетельствует в пользу того, что в большинстве клеточных типов преимущественный вклад в количество белка YB-3 вносит транскрипционная регуляция. В то же время, количество мРНК и белка YB-1 (рис. 2Б) коррелируют друг с другом слабее (коэфф. корреляции Пирсона ~0.45) [21]. Это свидетельствует о том, что количество YB-1 в большой степени зависит от регуляции трансляции, стабильности мРНК и белка (см. разделы V, VI, VIII, IX).

V. РЕГУЛЯЦИЯ ТРАНСЛЯЦИИ мРНК *YB-1 IN VITRO*

Возможность контроля количества YB-1 за счет регуляции трансляции мРНК *YB-1* впервые была рассмотрена в публикации Скабкиной и соавт. в 2003 году [77]. Эксперименты, проведенные с фрагментами РНК, содержащими нетранслируемые области мРНК *YB-1*, показали, что только фрагмент из первой половины 3'НТО мРНК *YB-1*, названный позднее регуляторным элементом (рис. 4), ингибировал в бесклеточной системе белкового синтеза трансляцию не только мРНК *YB-1*, но и любой другой мРНК. Это позволило предположить, что с фрагментом 3'НТО мРНК *YB-1* специфически взаимодействуют белок или белки, важные для трансляции любой мРНК. Дальнейшие исследования показали, что этими белками являются полиА-связывающий белок РАВР и сам YB-1. Добавление фрагментов полиА, связывающих в первую очередь РАВР, специфично подавляло трансляцию мРНК *YB-1* на этапе инициации, что позволило предположить, что РАВР является позитивным регулятором трансляции мРНК *YB-1*. При этом добавление в бесклеточную систему трансляции YB-1 сильно и избирательно подавляло трансляцию мРНК *YB-1* на этапе инициации [78, 79]. Таким образом, можно было говорить о наличии авторегуляции синтеза YB-1. Важно подчеркнуть, что YB-1, как известно, является ингибитором общей трансляции *in vitro* и *in vivo*, однако в случае мРНК *YB-1* ингибирование трансляции наблюдается при

заметно меньшей концентрации YB-1 в системе трансляции [3]. Интересно, что немногим позднее была опубликована работа японских исследователей, в которой было показано, что предынкубация белка YB-1 с репортерной мРНК люциферазы с 5'НТО мРНК *YB-1* приводила к ингибированию синтеза люциферазы в бесклеточной системе трансляции [80]. Это предполагало, что 5'НТО мРНК *YB-1* достаточна для авторегуляции синтеза YB-1. Однако, необходимо отметить, что 5'НТО мРНК *YB-1*, использованная в работе Fukuda [80] имела длину 331 нт, что намного больше, чем у использованной в работе Скабкиной и соавт. [77] 5'НТО из мРНК кролика (120 нт). Наиболее сильное связывание YB-1 происходило именно с той частью 5'НТО, которая отсутствовала в 5'НТО кролика. Стоит отметить, что мРНК *YB-1* с более протяженной 5'НТО является минорной формой [14]. Методом быстрой амплификации концов (5'RACE), а также методом измерения длины 5'НТО с помощью РНКазы H, в клетках человека HeLa, HEK293T, клетках мыши NIH3T3 и ретикулоцитах кролика удалось детектировать только мРНК *YB-1* с длиной 5'НТО около 140 нуклеотидов [14]. Эти наблюдения также подтверждается полногеномными данными по изучению активности стартов транскрипции (см. раздел II. Структура генов и альтернативные варианты мРНК YB-белков человека) [12].

Важно отметить, что и для 140 нуклеотидной 5'НТО мРНК *YB-1* удалось показать специфическое связывание с белком YB-1 [14]. Однако следует помнить, что фрагмент 5'НТО мРНК *YB-1* не обладал способностью влиять на трансляцию мРНК *YB-1* при его добавлении в БСТ [77]. Это может означать, что 5'НТО не играет той определяющей роли в авторегуляции синтеза YB-1, которую играет регуляторный элемент в 3'НТО мРНК *YB-1*.

Дальнейшие исследования взаимоотношений позитивного регулятора трансляции мРНК *YB-1* – PABP, и негативного регулятора – YB-1, при трансляции этой мРНК позволили предложить механизм регуляции трансляции мРНК *YB-1*. Методом футпринтинга были определены места связывания YB-1 и PABP с регуляторным элементом в 3'НТО мРНК *YB-1* [78]. Оказалось, что он содержит две последовательности (UCCAGCA и UCCAACA), специфически взаимодействующие с YB-1, а также частично перекрывающуюся с ними A-богатую (около 50% A) область – сайт связывания PABP. Перекрывание мест связывания YB-1 и PABP позволило предположить, что эти белки способны конкурировать друг с другом за связывание с регуляторным элементом [78]. Действительно, добавляя в систему трансляции YB-1, можно специфично ингибировать трансляцию

мРНК *УВ-1*, а привнося дополнительно РАВР, можно восстановить синтез *УВ-1* до начального уровня [78]. При этом *УВ-1* и РАВР в экспериментах *in vitro* конкурируют за связывание с фрагментом РНК, содержащим регуляторный элемент мРНК *УВ-1* [78]. Важно отметить, что если внести мутации в сайты связывания *УВ-1*, либо удалить сайт связывания РАВР, либо удалить весь регуляторный элемент, либо пространственно разделить сайты связывания *УВ-1* и РАВР, то РАВР теряет способность восстанавливать трансляцию мРНК *УВ-1*, подавленную белком *УВ-1* [81]. Другими словами, РАВР стимулирует трансляцию мРНК *УВ-1* не напрямую, а опосредованно, вытесняя *УВ-1*, негативный регулятор, с регуляторного элемента 3'НТО мРНК *УВ-1* (рис. 4).

Мутации в сайтах связывания *УВ-1* или полное удаление регуляторного элемента заметно снижают, но не полностью снимают ингибирующее действие *УВ-1* на трансляцию мРНК *УВ-1* [81]. Это может означать, что определенную роль в авторегуляции синтеза *УВ-1* играет не только регуляторный элемент, но и что-то еще, например, 5'НТО мРНК *УВ-1*, с которой *УВ-1* специфически связывается [14]. Предполагается, что кооперативное связывание *УВ-1* с мРНК может обеспечивать селективное ингибирование трансляции [82]. Возможно, что специфическое взаимодействие молекул *УВ-1*, связанных с 3' и 5'НТО мРНК *УВ-1*, обеспечивает начало этого кооперативного взаимодействия и упаковку мРНК *УВ-1* в нетранслируемую форму. Это могло бы также объяснить тот факт, что сродство *УВ-1* к специфическим сайтам связывания в регуляторном элементе всего в 2–3 раза выше, чем к неспецифической РНК [81]. Такого небольшого преимущества в связывании, вероятно, также достаточно для запуска кооперативного связывания *УВ-1* с собственной мРНК и ингибирования ее трансляции. При этом связывание РАВР с регуляторным элементом мРНК *УВ-1* и вытеснение с него *УВ-1* могло бы препятствовать взаимодействию молекул *УВ-1*, связанных с 5' и 3'НТО, и последующим событиям.

Несколько позднее было обнаружено, что помимо *УВ-1* и РАВР в регуляции трансляции мРНК *УВ-1* может участвовать белок гетерогенных ядерных РНП Q (hnRNP Q) [83]. Было обнаружено, что он также связывается с регуляторным элементом в 3'НТО мРНК *УВ-1*. Повышение его количества в системе трансляции приводило к снижению связывания РАВР и к увеличению связывания *УВ-1* с регуляторным элементом и, как следствие, к ингибированию трансляции мРНК *УВ-1* (рис. 4) [83]. Механизм действия hnRNPQ может быть основан как на его способности конкурировать с РАВР за связывание

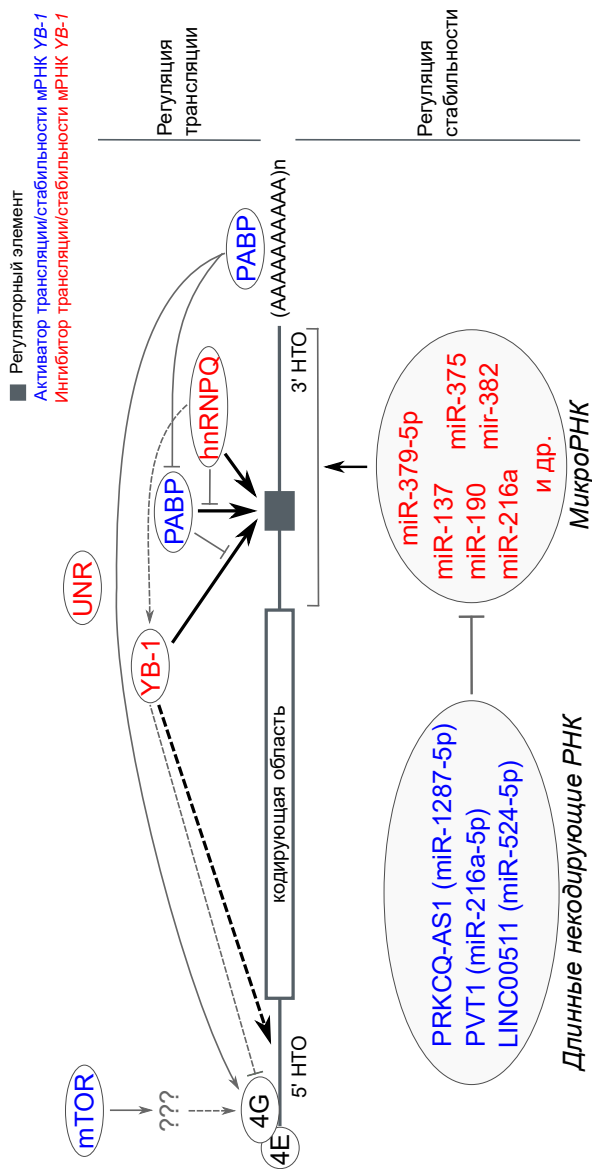


Рис. 4. Основные регуляторы трансляции (сверху) или стабильности (снизу) мРНК YB-1. Красным и синим отмечены негативные и позитивные регуляторы, соответственно. Толстыми линиями указаны места связывания белков на мРНК. Тонкими линиями отмечено описанное влияние регуляторов друг на друга, пунктир – предполагаемое влияние. Белок YB-1, связываясь с регуляторным элементом в 3' НТО и, возможно 5' НТО, ингибирует трансляцию мРНК YB-1. PABP, связываясь с тем же регуляторным элементом, вытесняет YB-1. PABP, связанный с полиА-хвостом, стимулирует трансляцию мРНК YB-1 за счет взаимодействия с eIF-4G, кроме того за счет образования «мини-петли» мешает другим молекулам PABP вытеснять YB-1 с регуляторного элемента. hnRNPQ вытесняет PABP с регуляторного элемента, и, потенциально, может привлекать на него YB-1. UNR ингибирует трансляцию мРНК YB-1 по неизвестному механизму (подробности в тексте).

с А-богатыми последовательностями (к которым hnRNPQ имеет высокое сродство) [84], так и на его способности взаимодействовать с УВ-1 [85] и привлекать или дополнительно удерживать УВ-1 на регуляторном элементе 3'НТО мРНК *УВ-1*.

Наряду с hnRNPQ были обнаружены другие белки, специфично взаимодействующие с 3'НТО мРНК *УВ-1* и потенциально способные участвовать в регуляции трансляции или стабильности мРНК *УВ-1* [83]. Среди них можно выделить hnRNP F, hnRNPA/B, РНК-хеликазы А и DHX36, несколько тРНК-синтетаз, РНК-связывающие белки IGF2BP1, GRSF1 и UNR (CSDE1, также как и УВ-белки содержит домен холодового шока) [83]. Интересно, что недавно было показано, что UNR является негативным регулятором трансляции мРНК *УВ-1*, однако механизм этой регуляции остается неизвестен [86].

В целом, исследование механизма регуляции трансляции мРНК *УВ-1* при участии УВ-1 и РАВР позволило предложить довольно привлекательную модель, описывающую поддержание количества УВ-1 на уровне оптимальном для трансляции большинства мРНК. В цитоплазме подавляющая часть УВ-1 находится в ассоциации с транслируемыми и нетранслируемыми мРНК, формируя мРНК частицы. Два мажорных белка мРНК, УВ-1 и РАВР, определяют физико-химические свойства и функциональную активность мРНК. Переход мРНК из неактивного состояния в активное сопровождается уменьшением количества УВ-1, связанного с мРНК, и появлением полиА-связывающего белка РАВР; и наоборот, инактивация мРНК сопряжена с увеличением количества УВ-1 и вытеснением РАВР из состава мРНК. Изменение количества связанных с мРНК двух мажорных белков мРНК является ключевым фактором общей регуляции трансляции мРНК [87]. Как уже обсуждалось выше, трансляция мРНК *УВ-1* авторегулируется. Известно, что трансляция мРНК *РАВР* также авторегулируется за счет специфического связывания РАВР с 60-нуклеотидным А-богатым элементом в 5'НТО своей мРНК [88]. В то же время, РАВР, связываясь с 3' нетранслируемой областью мРНК *УВ-1*, избирательно стимулирует синтез УВ-1. Данная регуляторная система, вероятно, поддерживает концентрацию УВ-1 и его соотношение с РАВР в клетке на уровне, обеспечивающем оптимальный белковый синтез. Следует отметить, что РАВР имеет большее сродство к полиА-хвосту мРНК, чем к регуляторным последовательностям в 5'НТО своей мРНК и в 3'НТО мРНК *УВ-1*. Поэтому существенное связывание РАВР с регуляторными последовательностями своей мРНК и мРНК *УВ-1* должно происходить лишь после насыщения этим белком полиА-хвостов всех активных в трансляции клеточных мРНК.

Здесь нужно оговориться, что такая схема глобального контроля трансляции при участии *УВ-1* адекватно описывает происходящее в ретикулоцитах кролика, однако, сложно сказать, характерна ли она для большинства культур клеток. Более того, на настоящий момент нет четких данных об авторегуляции синтеза *УВ-1* и о позитивном действии РАВР на трансляцию мРНК *УВ-1* в культивируемых клетках.

Отдельно стоит сказать, что полиаденилирование стимулирует трансляцию мРНК *УВ-1*, однако РАВР не способен конкурировать с *УВ-1* за связывание 3'НТО, и, как следствие, стимулировать трансляцию полиА(+) мРНК *УВ-1* [89]. Оказалось, что на такой мРНК может образовываться «мини-петля» за счет взаимодействия полиА-хвоста, регуляторного элемента и белков из лизата клеток, в том числе и РАВР. При этом, вероятно, еще одна или две молекулы РАВР участвуют в образовании большой петли мРНК за счет взаимодействия с фактором инициации eIF4G [89]. Предполагается, что образование «мини-петли» не мешает взаимодействию *УВ-1* с регуляторным элементом и ингибированию трансляции мРНК *УВ-1*. При этом, РАВР не может вытеснить *УВ-1* с регуляторного элемента, поскольку он вовлечен в другой комплекс, формирующий «мини-петлю». О важности наличия «мини-петли» в мРНК *УВ-1* говорит тот факт, что после делеции участка в 3'НТО мРНК *УВ-1*, образующего «мини-петлю», трансляция полиА(+) мРНК *УВ-1* начинает стимулироваться белком РАВР, а его замена на последовательность аналогичной длины вновь снимает эту зависимость [89].

Очевидно, в предлагаемой гипотезе много допущений, которые все еще нуждаются в экспериментальной проверке, однако неоспорим факт, что трансляция неполиаденилированной мРНК *УВ-1* избирательно стимулируется РАВР. Это может иметь особое значение в условиях тотального деаденилирования мРНК в процессе раннего эмбрионального развития, при формировании долговременной памяти, а также при некоторых стрессах [90]. Деаденилирование большинства мРНК приводит к снижению их трансляционной активности, переводу и хранению в виде свободных нетранслируемых мРНК. Это требует наличия или синтеза большего количества упаковочных белков, таких как *УВ-1*. В этой ситуации способность полиА(-) мРНК *УВ-1* транслироваться и стимулироваться РАВР может обеспечивать активный синтез *УВ-1* для упаковки нетранслируемых мРНК. Разумеется, повышенный синтез *УВ-1* обеспечивается и относительно высоким содержанием мРНК *УВ-1* в эмбриональных или половых клетках.

VI. РЕГУЛЯЦИЯ ТРАНСЛЯЦИИ мРНК *YB-1* В КУЛЬТИВИРУЕМЫХ КЛЕТКАХ (*EX VIVO*)

Известно, что повышенное содержание *YB-1* коррелирует с экспрессией маркеров пролиферации [91], гиперэкспрессия *YB-1* приводит к гиперплазии [92], а время удвоения клеток увеличивается при подавлении экспрессии *YB-1* микрорегуляторными РНК [93]. Эти данные свидетельствуют в пользу того, что и синтез *YB-1* может зависеть от скорости деления клеток и активности сигнальных каскадов, определяющих клеточный рост и деление. Действительно, было показано что, при торможении клеточной пролиферации, зависимой от плотности клеточной культуры, скорость синтеза *YB-1* значительно снижается [74]. Более сильные воздействия на клеточное деление, такие как голодание по сыворотке, приводят к снижению количества *YB-1* в клетке. При этом в большей степени, чем тотальный белковый синтез, снижается и синтез *YB-1*. Освобождение от ареста клеточного деления, вызванного голоданием, сопровождается быстрым и значительным увеличением скорости синтеза *YB-1* с последующим восстановлением количества *YB-1* в клетке [74].

Роль *YB-1* в пролиферации клеток отмечается во многих исследованиях [9, 10]. Главный вывод, который делается в подобных работах состоит в том, что от количества *YB-1* в клетке зависит, как быстро клетки делятся. Проведенные эксперименты позволяют утверждать и обратное: от того, как быстро клетки делятся, зависит синтез *YB-1*. Необходимо подчеркнуть, что эндогенный *YB-1* сам по себе не является пусковым механизмом клеточного деления. Вероятно, *YB-1* является промежуточным звеном в клеточных сигнальных путях, ответственных за деление, а искусственное изменение его количества только сдвигает равновесие при передаче сигнала необходимого для активной пролиферации.

Дальнейшие исследования показали, что одним из сигнальных каскадов, регулирующих синтез *YB-1*, является mTOR сигнальный путь (рис. 4) [74, 94], в том числе при обработке клеток гепатоцеллюлярной карциномы простагландином E2 [95], и гиперэкспрессии GOLPH3 (Golgi phosphoprotein 3) в клетках глиобластомы [96]. Подавление активности mTOR киназы ингибитором PP242 и вышележащей киназы PI3K вортманином специфично снижало уровень синтеза как эндогенного белка, так и трансляцию репортерных конструкций, содержащих нетранслируемые области мРНК *YB-1* [74]. Кроме того, невосприимчивость синтеза *YB-1* к рапамицину, ингибитору mTOR, в основном воздействующему на фосфорилирование S6-киназы, и в меньшей степени на фосфорилирование 4E-BP, позволило первона-

чально утверждать, что именно фосфорилирование 4E-BP и, следовательно, его eIF4E-связывающая активность играет важную роль в регуляции трансляции мРНК YB-1 [74]. Интересно, что ингибитор ERK1/2 киназы – U0126, не повлиял на синтез YB-1. Известно, что одним из следствий активации ERK является фосфорилирование eIF4E киназой Mnk1, и, следовательно, повышение уровня трансляции некоторых eIF4E-зависимых матриц (например, мРНК орнитиндекарбоксилазы, ODC). То, что ингибирование ERK и, следовательно, ингибирование фосфорилирования eIF4E никак не повлияло на синтез YB-1, может говорить о том, что уровень трансляции мРНК YB-1 не зависит от фосфорилирования eIF4E [74].

Стоит отметить, что роль mTOR в регуляции трансляции мРНК YB-1 подтверждается также данными рибосомного профайлинга [94, 97]. Было предположено, что ингибирование трансляции мРНК YB-1 обусловлено PRTE (Pyrimidine Rich Translational Element) или TOP-like элементами в 5'НТО мРНК YB-1 [94, 97]. Однако в используемой Hseih и соавт. [94] мРНК YB-1 этот элемент находится в начале 171-нуклеотидной 5'НТО, в то время как в работе Лябина и соавт. [74] в репортерной конструкции присутствовала более короткая и не имеющая PRTE-последовательности 5'НТО мРНК кролика. Тем не менее, мРНК люциферазы с такой укороченной 5'НТО была чувствительна к ингибированию mTOR сигнального пути [74]. Вероятно, в 5'НТО мРНК YB-1 могут присутствовать несколько областей, ответственных за чувствительность трансляции к ингибированию mTOR. Однако для основной доли мРНК в клетке регуляция будет осуществляться через более короткую форму 5'НТО, как превалирующую в клетке. 5'НТО мРНК YB-1, содержащие CU-богатую последовательность в начале 5'НТО (PRTE или TOP-like), в клетках синтезируются в небольшом количестве (рис. 1А, см. раздел II. Структура генов и альтернативные варианты мРНК YB-белков человека) [12], а значит, не могут вносить значительного вклада в регуляцию трансляции.

Позднее выяснилось, что первоначальная гипотеза [74, 94] о важности 4E-BP в регуляции трансляции мРНК YB-1 при ингибировании mTOR не совсем верна [98]. В частности, было выяснено, что нефосфорилируемый мутантный 4E-BP-4Ala не вызывает сильного подавления трансляции мРНК YB-1 как *in vitro*, так и *ex vivo*. При этом трансляция мРНК YB-1 показала высокую чувствительность к ингибированию кэп-аналогом и подавлению активности фактора eIF4A. Более того, было установлено, что в случае как мРНК YB-1, так и других мРНК, чувствительных и нечувствительных к ингибированию mTOR, существенно и в равной степени снижается

связывание факторов eIF4G, eIF4E и особенно eIF4A, а связывание 4E-BP возрастает [98]. Таким образом, было предположено, что специфическое ингибирование трансляции мРНК *YB-1* при подавлении mTOR-сигнального каскада обусловлено не специфическим изменением связывания факторов инициации, а, по-видимому, большей зависимостью трансляции таких мРНК от факторов инициации трансляции, необходимых для классической кЭП-зависимой трансляции по сканирующему механизму. Чем обусловлена такая зависимость на данный момент сказать трудно. Видимо, это могут быть особенности вторичной структуры, либо связывание специфических белков с определенной последовательностью в 5'НТО, либо модификации мРНК.

VII. РЕГУЛЯЦИЯ ТРАНСЛЯЦИИ мРНК *YB-3*

Данные о регуляции трансляции мРНК *YB-3* появились благодаря изучению изменений транслатома и транскриптома в клетках НЕК293Т, нокаутных по гену *YBX1* (НЕК293ТΔYB-1) [99]. Оказалось, что в клетках НЕК293ТΔYB-1 наблюдалось значительное увеличение доли мРНК *YB-3* в полисомной фракции, а также увеличение количества белка YB-3. При этом восстановление количества YB-1 в таких клетках приводило к снижению синтеза YB-3. Важно отметить, что количество мРНК *YB-3*, наоборот, снижалось в отсутствие экспрессии YB-1 и возрастало при восстановлении его синтеза [99]. Это позволило предположить, что трансляция мРНК *YB-3* контролируется белком YB-1, а кроме того от количества YB-1 зависит стабильность и/или синтез мРНК *YB-3*. Проверка этой гипотезы подтвердила, что стабильность эндогенной мРНК *YB-3*, а также репортерной мРНК с нетранслируемыми областями мРНК *YB-3*, избирательно уменьшается в отсутствие YB-1 в клетках [99].

Как для регуляции трансляции, так и стабильности мРНК *YB-3* в культивируемых клетках важны и 5' и 3'НТО, в то время как в системе трансляции *in vitro* для ингибирующего действия YB-1 достаточно наличия 5'НТО [100]. Кроме того, было показано, что YB-1 имеет высокое специфическое сродство к 5'НТО мРНК *YB-3* и чуть меньшее к 3'НТО мРНК *YB-3*. Вероятно, это взаимодействие и обуславливает влияние YB-1 на трансляцию и стабильность мРНК *YB-3*. Однако, необходимо отметить, что с нетранслируемыми областями мРНК *YB-3* связываются еще несколько белков, вероятно, вовлеченных в регуляцию синтеза YB-3 [100].

На данном этапе исследований можно говорить о том, что белок YB-1 является регулятором количества обоих Y-бокс-связывающих белков, синтезируемых в соматических клетках. YB-3, вероятно, не принимает участия в регуляции количества YB-1 в клетках [100]. Однако не исключено, что он может участвовать в регуляции трансляции или стабильности собственной мРНК, поскольку он, по крайней мере, связывается специфично с 5'НТО своей мРНК [100]. Существует ли авторегуляция синтеза YB-3 еще предстоит выяснить.

VIII. СТАБИЛЬНОСТЬ мРНК YB-1

Одним из способов контроля количества YB-1 в клетках может являться регуляция стабильности мРНК YB-1. Практически во всех описанных случаях такой регуляции основную роль играют малые некодирующие РНК (микроРНК, microRNA, miRNA). Как правило, на первом этапе исследования с помощью биоинформатических методов и баз данных ищутся мРНК, в 3'НТО которых обнаруживаются сайты связывания для микроРНК, имеющих какую-либо медицинскую значимость или чье количество в клетках изменяется при том или ином онкологическом заболевании. Затем подтверждается влияние изменений количества микроРНК в клетках (оверэкспрессия или выключение экспрессии) на количество мРНК-мишени и на количество соответствующего белка. Если имеются данные по полногеномному секвенированию, то ищутся корреляции между экспрессией микроРНК и РНК-мишени. В наиболее качественных исследованиях проводятся эксперименты с репортерными конструкциям, несущими 3'НТО мРНК-мишени с исходным или мутированным сайтом связывания микроРНК. Нужно отметить, что вывод о влиянии микроРНК на стабильность мРНК YB-1 делается только на основании факта связывания микроРНК с 3'НТО мРНК и уменьшения количества мРНК при оверэкспрессии микроРНК. Прямого изучения стабильности мРНК YB-1 ни в одном из исследований проведено не было.

Приведем несколько примеров, касающихся регуляции стабильности мРНК YB-1 при участии микроРНК. При высоком уровне микроРНК *miR-137* снижается количество мРНК YB-1 и, как следствие, количество белка YB-1 в клетках меланомы [101]. Это коррелирует с тем, что у клеток меланомы снижается инвазивность. В клетках рака молочной железы MCF7/ADM *miR-137* [102] наряду с *miR-375* [103] негативно регулирует стабильность мРНК YB-1, что приводит к снижению YB-1-контролируемой транскрипции гена *MDR1*, кодирующего гликопротеин Р – ключевой белок, необходимый для установления множественной лекарственной устойчивости клеток.

Другая микроРНК *miRNA-216a*, как показано, регулирует стабильность мРНК *YB-1* в мезангиальных клетках почки. Повышение экспрессии *miRNA-216a* индуцируется фактором TGF β или при диабете (на мышинной модели), что вызывает уменьшение количества *YB-1*. В свою очередь это приводит к активации трансляции мРНК транскрипционного фактора *Tsc-22* и далее к накоплению белков экстраклеточного матрикса, таких как коллаген, и развитию фиброза [104]. Снижение экспрессии *miRNA-216a* в клетках аденокарциномы поджелудочной железы приводит к увеличению количества мРНК и белка *YB-1*, что увеличивает инвазивность раковых клеток [105].

Повышение экспрессии микроРНК *miR-190* в клетках аденокарциномы простаты LNCaP ингибирует экспрессию *YB-1*, тем самым снижает активацию *YB-1*-зависимой транскрипции андрогеновых рецепторов, что может препятствовать развитию ракового заболевания [106]. Оверэкспрессия *mir-382* в клетках остеосаркомы [107], *mir-382-5p* в клетках глиомы [108], *miR-148a* в клетках немелкоклеточного рака легких [109] и *miR-379-5p* в клетках назофарингеальной карциномы [110] снижает стабильность мРНК *YB-1* и ее количество, что значительно снижает способность раковых клеток к эпителиально-мезенхимальному переходу.

С открытием длинных некодирующих РНК (lncRNA) появились работы, в которых показана роль таких РНК в регуляции стабильности мРНК *YB-1*. В большинстве задокументированных случаев механизм действия lncRNA основан на ее способности связывать одну или несколько молекул микроРНК, которые в свою очередь являются регуляторами стабильности мРНК *YB-1*. Из этого следует что эффект таких lncRNA прямо противоположен действию микроРНК – повышение их экспрессии в раковых клетках стабилизирует мРНК *YB-1* и увеличивает количество мРНК и белка *YB-1*, что способствует пролиферации клеток и повышению их способности к метастазированию. Как правило количество lncRNA, действующих подобным образом, увеличивается при некоторых онкологических заболеваниях.

Таким образом действуют lncRNA *PRKCQ-AS1* (связывает *miR-1287-5p*) [111], lncRNA *PVT1* (связывает *miR-216a-5p*) [112] в клетках рака прямой кишки, *LINC00511* (связывает *miR-524-5p*) в клетках глиобластомы [113]. Интересно, что в случае повышения экспрессии *LINC00511* и последующего увеличения количества *YB-1* наблюдается индукция экспрессии транскрипционного фактора ZEB1, который в свою очередь является активатором экспрессии *LINC00511* [113] и, вероятно *YB-1*. Это позволяет говорить о наличии обратной положительной связи при экспрессии *LINC00511*.

IX. СТАБИЛЬНОСТЬ БЕЛКА YB-1

Рассмотрение проблемы регуляции стабильности или, более точно, времени жизни белка YB-1 в клетках, следует начать с данных о том, по какому механизму это белок деградирует в клетке. Первые исследования этого вопроса показали, что YB-1 может подвергаться ограниченному протеолизу (процессингу) 20S протеасомой. В этом случае YB-1 расщепляется АТФ- и убиквитин-независимо на два фрагмента после Glu219 [114]. Кроме того, YB-1 может полностью расщепляться 26S протеасомой после убиквитинилирования RING-домен-содержащими убиквитинлигазами SCF (SKP-Cullin-F-box) [115] и RBBP6 (Retinoblastoma binding protein 6) [116], убиквитинлигазой PRP19 (Pre-mRNA-processing factor 19) из U-боксов семейства [117] и убиквитинлигазой NEDD4 (Neural Precursor Cell Expressed Developmentally Down-Regulated Protein 4) из семейства HECT-домен-содержащих убиквитинлигаз [76]. Интересно отметить, что убиквитинилирование YB-1 убиквитинлигазой HACE1 из HECT-семейства приводит к секреции YB-1, а не к его протеолизу [118].

С другой стороны, такие деубиквитинилирующие ферменты как USP47 [119] и OTUB1 [120], наоборот, препятствуют расщеплению YB-1 26S протеасомой.

Очевидно, полный или ограниченный протеолиз белка запускается в разных условиях, когда необходимо предотвратить (полный протеолиз) или изменить (процессинг) какую-либо функцию YB-1. Так, процессинг под действием 20S протеасомы происходит при обработке клеток ксенобиотиками, повреждающими ДНК [114, 121], и необходим для выживания клеток в условиях такого стресса. Кроме того, YB-1 процессируется при обработке эндотелиальных клеток кровеносных сосудов тромбином [122, 123], что, как считается, приводит к изменениям в транскрипции некоторых генов.

Полный протеолиз может быть, например, связан с началом апоптоза, поскольку компонент SCF E3-убиквитинлигазы, узнающий YB-1 – белок FBX33 (F-box protein 33), активируется именно в это время [115]. Однако, согласно большинству описанных случаев ингибирование полного протеолиза YB-1 в клетке способствует высокому пролиферативному потенциалу, инвазивности или лекарственной устойчивости клеток (как правило раковых), что говорит о том, что полный протеолиз YB-1 важен при регуляции именно таких процессов.

Регуляция деградации YB-1 может осуществляться при участии длинных некодирующих РНК или белков. Показано, что взаимодействие с такими lncRNA как *CAR10* [124], *LNCAROD* [125], *MIR200CHG* [126], *NSCR* [127], *MIR22HG* [128], *GAS5* [129, 130], *lnc-31* [131], *Linc00665* [132], *LINC00857* [133], *MNX1-AS1* [134], *PIK3CD-AS2*

[135], *circRNA-SORE* [117] и *circRNA-Nfix* [76] предотвращает убиквитинирование и протеасомную деградацию YB-1. Следует отметить, что в большинстве указанных исследований не показано прямое взаимодействие YB-1 с lncRNA. Как правило речь идет о РНК-белковых комплексах, в состав которых помимо YB-1 могут входить другие белки. Кроме того, зачастую, для проявления той или иной функции YB-1 важно не просто уменьшение деградации YB-1 и увеличение его содержания в клетке, а необходимо его взаимодействие с lncRNA. Так, например, *lnc-31* не просто стабилизирует белок YB-1, но и привлекает его к 5' концевой части мРНК *ROCK1*, что способствует трансляции этой мРНК [131]. Другая lncRNA *LNCAROD* в случае метилирования по остаткам аденина в положении 6 (m6A-модификация) связывает помимо YB-1 белок теплового шока HSPA1A, наличие которого обязательно для предотвращения деградации YB-1 и для выполнения им функций транскрипционного фактора [125].

Регуляция полного протеолиза YB-1 может быть опосредована и белками. Например, белок aPC (anticoagulant serine protease activated protein C) при ишемии-реперфузии почек способствует взаимодействию YB-1 с деубиквитинирующим ферментом OTUB1 и, как следствие, предотвращает деградацию YB-1, необходимого для активации цитопротективных механизмов [120]. Интересен пример с белком $\Delta Np63\alpha$ (из семейства белка p53). Оказалось, что в кератиноцитах $\Delta Np63\alpha$ предотвращает деградацию YB-1 и способствует его переходу в ядро, но при этом убиквитинирование YB-1 сохраняется [25]. В ядре же YB-1 активирует экспрессию самого $\Delta Np63\alpha$, что усиливает стабилизацию YB-1. При дифференцировке кератиноцитов, когда необходимости в про-пролиферативной функции YB-1 нет, экспрессия $\Delta Np63\alpha$ снижается, а вместе с ней стабильность и количество YB-1 [25].

Х. ВЛИЯНИЕ ЯДЕРНО-ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО ТРАНСПОРТА И СЕКРЕЦИИ YB-1 НА ЕГО ЛОКАЛЬНОЕ КОЛИЧЕСТВО

Y-бокс-связывающие белки выполняют свои функции как в цитоплазме, так и в ядре клетки. Поэтому от того, какое количество YB-белков будет находиться в ядре или в цитоплазме зависит то, какие процессы они будут регулировать [2, 3].

Эксперименты с фрагментами белка показали, что YB-1 имеет две последовательности, которые могут регулировать ядерно-цитоплазматическое распределение. Это сигнал ядерной локализации (NLS, Nuclear localization signal, 186–205 а.о.) и сайт удержания

в цитоплазме (CRS, *cytoplasmic retention site*, 267–293 а.о.). CRS доминирует над действием сигнала ядерной локализации [136, 137]. NLS YB-1 является неклассическим и относится к классу PY-NLS (S_{174} ESAPEGQAQQRRPYRRRRFPPYMRRY $_{202}$, пара пролин и тирозин играет важную роль в связывании транспортин-1) [138]. Было показано, что транспорт YB-1 в ядро опосредуется импортин-β2 (транспортин-1), который узнает такой класс NLS [139, 140]. Кроме основного сигнала ядерной локализации в последовательности YB-1 также есть еще аргинин-богатые последовательности (NLS-1 (149–156 а.о.), и NLS-3 (276–292 а.о.), которые при определенных условиях могут играть роль NLS и влиять на ядерно-цитоплазматическое распределение YB-1 [141].

YB-1 в нормальных условиях находится в цитоплазме, но при определенных условиях перемещается в ядро. Во-первых, переход YB-1 в ядро наблюдается при продвижении клетки по клеточному циклу на границе G1/S фаз [137].

Во-вторых, перемещение белка в ядро происходит после облучения клеток ультрафиолетом [142], при обработке ДНК-повреждающими химическими агентами [143, 144], при воздействии высоких температур [145] и при окислительном стрессе [146].

В-третьих, ядерная локализация YB-1 наблюдается после инфицирования клеток аденовирусами и вирусом гриппа [147, 148]. Показано, что YB-1 способствует транскрипции поздних генов (при аденовирусной инфекции) [148] и сборке вирионов (при инфекции вирусом гриппа) [147].

Также стоит отметить, что переход YB-1 в ядро можно стимулировать ростовыми факторами и цитокинами (эмбриональная телячья сыворотка, интерферон γ) [64, 149].

Существует несколько механизмов, регулирующих ядерно-цитоплазматическое распределение YB-1. Один из них основан на ограниченном протеолизе YB-1 20S протеасомой. Обработка эндотелиальных клеток тромбином, а также некоторых раковых клеток ДНК-повреждающими веществами приводит к ограниченному протеолизу YB-1 20S протеасомой. N-концевой фрагмент YB-1 из 219 а.о., лишенный сайта удержания в цитоплазме, перемещается в ядро [114, 121, 123]. В ядре укороченный фрагмент YB-1 может вовлекаться в процессы репарации и влиять на профиль экспрессии генов [121, 150]. Стоит отметить, что данный механизм не единственный, и довольно часто в ядро переходит полноразмерный белок [151].

Перемещению YB-1 в ядро способствует его фосфорилирование. Было показано, что ингибиторы протеинкиназы C и киназы рибосом-

ного белка S6 1 (RSK1) препятствуют переходу YB-1 в ядро в условиях обработки клеток ультрафиолетом [142, 152]. Кроме того, отмечено, что фосфорилирование YB-1 по серину 102 способствует его переходу в ядро в ряде клеточных линий [153, 154]. При инкубации клеток HeLa в условиях пониженного содержания кислорода (1% O₂ в течение 16 ч.) наблюдается транслокация YB-1 в ядро, при этом белок фосфорилирован по серину 102 [155]. При обработке клеток IL-1β для перехода YB-1 в клеточное ядро важно его фосфорилирование по серину 165 (предположительно киназой II) [156] и по серину 176 киназой I [157].

Однако, существует противоположное мнение, что фосфорилирование YB-1 не является обязательным для его перехода в ядро. Так например, в клетках NIH3T3 фосфорилирование YB-1 по серину 102 не вызывало его переход в ядро [158]. При обработке клеток ионизирующим излучением переход YB-1 зависит от степени фосфорилирования киназы RSK, но при этом само фосфорилирование YB-1 этой киназой происходит уже в ядре [159]. Более того, некоторые исследователи полагают, что для перехода YB-1 в ядро на стадии G2/M клеточного цикла необходимо, чтобы белок был дефосфорилирован по серинам 102, 165 и 176. Предполагается, что отсутствие посттрансляционных модификаций по этим аминокислотным остаткам увеличивает доступность NLS YB-1 для транспортных факторов [160].

Другой механизм регуляции ядерно-цитоплазматического транспорта YB-1 основан на наблюдении того, что YB-1 и его гомологи переходят в цитоплазму с вновь синтезированной мРНК. Таким образом, сама РНК при переходе из ядра переносит на себе YB-белки и удерживает их в цитоплазме. Такое перемещение, например, отмечено при инфекции клеток вирусом гриппа, когда в течение вирусной инфекции наблюдалось изменение цитоплазматической локализации YB-1 на ядерную, связывание его в ядре с вирусной РНК, а затем детекция YB-1 в комплексе с РНК в цитоплазме [147]. Кроме того, давно известно, что в зрелых ооцитах *Xenopus laevis*, когда ядро транскрипционно малоактивно, а в цитоплазме много маскированной мРНК, подавляющее количество гомолога YB-1 FRGY2 находится в цитоплазме [161]. Эту гипотезу также подтверждают опыты по замене тирозинового и фенилаланинового остатков в последовательности РНП-I-консенсуса YB-1, которые снижают связывание белка с мРНК в клеточных лизатах. При таких мутациях наблюдается переход белка в ядро [136, 140]. Замена фенилаланина 85, расположенного во втором РНП-I-консенсусе также приводила к ядерной локализации белка [162].

Существуют данные, что снижение количества мРНК (путем ингибирования RNAPII) способствует транслокации YB-1 в ядро

[163–165]. Интересно, что при ингибировании транскрипции происходит фосфорилирование YB-1 по серину 102. В таких условиях в ядре его основным партнером выступает РНК [164].

Еще один механизм транспорта YB-1 в ядро основан на его взаимодействии с другими белками, которые переходят в ядро и, вероятно, таким образом перемещают туда и YB-1. Белком-партнером YB-1 в этом случае может выступать, например, фактор сплайсинга SRp30c [166]. На клетках линий HeLa и HEK293 показано, что при сверхэкспрессии SRp30c и YB-1 с плазмид наблюдается диффузное распределение обоих белков в ядре. В то время как при одиночной сверхэкспрессии YB-1 имеет преимущественно цитоплазматическую локализацию, а SRp30c обнаруживается преимущественно в ядре в виде «крупчатого» распределение. Если же клетки подвергнуть тепловому шоку, при котором SRp30c перемещается в стрессовые ядерные тельца Sam68, нарушается связь между YB-1 с SRp30c и YB-1 перемещается обратно в цитоплазму. Следовательно, SRp30c способствует переходу YB-1 в ядро и поддерживает его ядерную локализацию [166].

Еще один белок, сверхэкспрессия которого вызывает ядерное накопление YB-1 – это белок DACH1. Он взаимодействует с С-концевым доменом YB-1 и не только влияет на внутриклеточную локализацию белка, но и блокирует в ядре YB-1-опосредованную транскрипцию. Интересно, что фосфорилирование YB-1 по серину 102 не влияет на переход YB-1 в ядро, вызванный сверхэкспрессией DACH1 [67].

Еще один пример основан на наблюдении корреляции между ядерной локализацией YB-1 и экспрессией p53 [167, 168]. Было обнаружено, что переход YB-1 в клеточное ядро при обработке клеток ДНК-повреждающими агентами наблюдается только в клетках, экспрессирующих функционально-активный белок p53 [168]. Известно, что YB-1 и p53 взаимодействуют [169], однако для перехода YB-1 в ядро это взаимодействие не требуется [168]. По всей видимости, p53 стимулирует транспорт YB-1 опосредованно. Интересно, что сверхэкспрессия гомолога p53 – белка $\Delta Np63\alpha$, также приводит к ядерной локализации YB-1 [170].

Белки, взаимодействующие с сигналом ядерной локализации YB-1, потенциально могут влиять на его переход в ядро. Для белков DHX9, SAP115, hnRNPM и U5-200kDa была показана ко-локализация с YB-1 в нормальных условиях и при ингибировании транскрипции [163].

Другой белок HSP60, взаимодействующий с NLS YB-1, способствует удержанию YB-1 в цитоплазме. HSP60, связываясь с YB-1, изменяет его ассоциацию с полисомами и влияет на регуляцию трансляции [171]. В нормальных условиях роста клеток HSP60 не влияет

на ядерно-цитоплазматическое распределение YB-1 [171]. Однако в условиях обработки клеток нейробластомы NG108-15 никотином, HSP60 мешает переходу YB-1 в ядро. Если в клетках понизить концентрацию HSP60, то через 3–6 часов обработки никотином часть YB-1 будет детектироваться в ядре [172].

Еще один белок C1QBP (YBAP1), взаимодействующий с NLS-содержащей первой половиной С-концевого домена YB-1, также способствует удержанию YB-1 в цитоплазме. Было обнаружено, что C1QBP нарушает взаимодействие YB-1 с транспортиним 1 [140].

Не только белки, но и некоторые длинные некодирующие РНК могут влиять на локализацию YB-1. Так, было показано, что длинные некодирующие РНК *linc00665* в клетках A549 [132], *LINC00857* [133] и *MIR22HG* [128] в клетках PC-9, а также регуляторная РНК *CircAnks1a* [173] способствуют ядерной локализации YB-1. *TP53TG1* [174] и *circNfix* [76], наоборот, связываясь с YB-1, снижают его ядерную локализацию. За редким исключением механизм влияния регуляторных РНК на локализацию YB-1 не известен. Некоторые из них, обладающие ядерной локализацией, как например *GAS5*, могут удерживать YB-1 в ядре [129]. Другие РНК, в том числе *MIR31HG* [175] и *HOTAIR* [176], повышают фосфорилирование YB-1 по серину 102, что в свою очередь приводит к повышению количества YB-1 в ядре. Другие, например *CircAnks1a* [173], влияют на связывание YB-1 с транспортиним 1.

Выше говорилось о внутриклеточном распределении YB-1, при котором может изменяться эффективная концентрация YB-1 в ядре и цитоплазме. Однако известно, что YB-1 может секретироваться из клетки [177], что также может влиять на внутриклеточную концентрацию белка. Впрочем, какова доля секретируемого белка и может ли секреция существенно влиять на содержание YB-1 в клетке неизвестно. Механизм секреции YB-1 не является классическим (то есть происходит не через аппарат Гольджи и ЭПР). В пользу такого наблюдения говорит отсутствие в N-концевой части YB-1 канонической последовательности сигнального пептида, сохранение молекулярной массы секретируемого YB-1 и отсутствие влияния на секрецию YB-1 ингибитора классической секреции – брэфелдина А [177]. При использовании резерпина (ингибитора АТФ-зависимой упаковки биоаминов в везикулы) секреция YB-1 подавляется, что также говорит в пользу секреции данного белка по неклассическому механизму секреции: в составе везикул эндолизосомального происхождения [177]. Секреция YB-1 зависит от типа клеток. Так макрофаги, обработанные липолисахаридами, секретируют YB-1 в составе везикул [178], а клетки меланомы секретируют YB-1 в свободном

виде [179]. Стоит отметить, что при секреции YB-1 может фрагментироваться [178], но какие ферменты в этом участвуют и на каком этапе происходит фрагментация неизвестно.

Кроме того, увеличение доли внеклеточного YB-1 было замечено при обработке клеток арсенидом натрия. Это происходило за счет снижения доли цитоплазматического белка, при этом количество внутриядерного YB-1 не изменялось [180]. Было обнаружено, что на секрецию YB-1 из клетки влияет его полиубиквитинилирование убиквитинлигазой HACE1 [118]. Убиквитин на молекуле YB-1 узнает один из компонентов вакуолярного пути секреции белков посредством мультивезикулярных телец. При этом интересно, что во внеклеточной жидкости полиубиквитинилированного YB-1 обнаружено не было [118].

Стоит отметить, что для экспорта YB-1 из клетки важно ацетилирование лизинов в положениях 301 и 304 в С-концевом домене YB-1. При замене этих лизинов на аланин секреция ингибируется [177]. Вероятно, модификация этих лизинов или их экранирование другими белками может лежать в основе механизма регуляции секреции YB-1. Например, было обнаружено, что в дендритных клетках, в отличие от макрофагов, не происходит ацетилирования YB-1 в ответ на обработку липополисахаридами, и, как следствие, из дендритных клеток YB-1 не секретируется [178].

XI. ВЛИЯНИЕ ЯДЕРНО-ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО ТРАНСПОРТА YB-3 НА ЕГО ЛОКАЛЬНОЕ КОЛИЧЕСТВО

Изменение локализации другого представителя семейства белков с доменом холодого шока – белка YB-3, зависит от числа клеточных контактов. В активно пролиферирующих клетках MDCK с низкой плотностью (около 20%) YB-3 детектировался в ядре, тогда как в непролиферирующих клетках с высокой плотностью (около 80%) YB-3 наблюдался в плотных контактах клетки [181]. Оверэкспрессия ZO-1 в клетках с низкой плотностью приводила к переходу YB-3 из ядра в плотные контакты [18]. Интересно, что вместе с YB-3 из ядра уходит CDK4, что в итоге приводит к остановке пролиферации клеток [18]. Считается, что именно белки ZO отвечают за удержание YB-3 в плотных контактах при высокой плотности клеток. Однако, чтобы даже частично снизить локализацию YB-3 в плотных контактах требуется значительно понизить внутриклеточную локализацию всех трех белков семейства ZO (ZO-1, ZO-2, ZO-3) [182]. Возможно, в удержании YB-3 в плотных контактах участвуют и другие белки. Так например, было обнаружено, что белок GEF-H1, в отличие от

белков семейства ZO, очищается из клеточного лизата на колонке с GST-УВ-3 [182]. Известно, что также как и УВ-3 в клетках высокой плотности GEF-H1 локализуется в плотных контактах клетки [183]. Стоит отметить, что в ряде клеточных линий эукариот, рутинно культивируемых в лаборатории (в том числе HeLa, HepG2, A431, C2C12 и др.), по всей видимости, плотные контакты не формируются. В таких клетках УВ-3 имеет преимущественно диффузную цитоплазматическую локализацию вне зависимости от плотности клеток [39, 184, 185].

Про механизм ядерного транспорта УВ-3 на сегодняшний день практически ничего не известно. В С-концевом домене УВ-3 располагаются кластеры положительно- и отрицательно-заряженных аминокислот. Один из положительно заряженных кластеров имеет высокое сходство с сигналом ядерной локализации УВ-1, и, предположительно, именно он отвечает за взаимодействие с транспортным фактором и транспортировку УВ-3 в клеточное ядро. В клетках белок УВ-3 присутствует в виде двух изоформ, короткая из которых лишена предполагаемого NLS. Можно предположить, что данная изоформа имеет в клетке преимущественно цитоплазматическую локализацию. Однако, с использованием изоформ-специфичных антител было показано, что обе изоформы белка УВ-3 могут локализоваться в ядре клеток MDCK [181]. Это может свидетельствовать о том, что в молекуле УВ-3 есть альтернативные функциональные сигналы ядерной локализации или, что УВ-3, как минимум короткая изоформа, может транспортироваться в клеточное ядро не напрямую, с помощью импортин, а опосредованно, в комплексе с другими белками.

Было обнаружено, что внутриклеточная локализация УВ-3 может регулироваться его фосфорилированием. Серин 134 у человека (серин 126 у мыши), аналог серина 102 в УВ-1, может фосфорилироваться Akt [39] или RSK-киназами. При этом, в отличие от УВ-1, фосфорилирование данного остатка не стимулирует транспорт в ядро, а, наоборот, блокирует [39]. Замена данного остатка на аланин или удаление целиком домена холодового шока приводит к изменению локализации с диффузно-цитоплазматической на ядерную в клеточной линии миобластов C2C12 [39].

Стоит отметить, что согласно данным тандемной масс-спектрометрии в белках УВ-1 и УВ-3 детектируется более 50 различных посттрансляционных модификаций [186]. Некоторые из них расположены в области сигналов ядерной локализации и удержания в цитоплазме [186]. Можно предположить, что они могут влиять на ядерно-цитоплазматическое распределение УВ-белков, и это еще предстоит изучить в будущем.

ХП. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Роль Y-бокс-связывающих белков в жизнедеятельности клеток, тканей и целых организмов чрезвычайно важна. От того, когда и в каком количестве синтезируются эти белки зависят многие процессы: от эмбрионального развития до процессов старения. За последние десять лет наши знания о механизмах регуляции количества Y-бокс-связывающих белков в клетках существенно улучшились. И хотя остается много неясного в этом вопросе, на данный момент уже можно сделать некоторые глобальные выводы. Контроль количества YB-1 в норме клеткам необходим для поддержания на должном уровне в первую очередь процессов пролиферации и дифференцировки. Нарушение этого контроля зачастую является большим подспорьем и, возможно, необходимостью для раковых клеток. Можно утверждать, что увеличение количества YB-1 в раковых клетках, необходимое в первую очередь для увеличения их выживаемости, пролиферации и инвазивности, основано на использовании нескольких механизмов. Во-первых, это повышение транскрипции мРНК *YB-1* за счет увеличения количества определенного набора транскрипционных факторов. При этом, зачастую сам YB-1 является позитивным регулятором экспрессии этих транскрипционных факторов. Во-вторых, увеличение стабильности мРНК *YB-1* за счет снижения синтеза разнообразных микроРНК или их инактивации путем увеличения синтеза длинных некодирующих РНК, связывающих микроРНК. В-третьих, увеличение трансляции мРНК *YB-1* за счет активации mTOR-сигнального каскада. Наконец, в-четвертых, увеличение стабильности белка YB-1 как за счет его деубиквитинирования, так и за счет взаимодействия с длинными некодирующими РНК или другими белками.

Кроме того, нужно подчеркнуть, что несмотря на то, что принципиальная возможность авторегуляции синтеза YB-1 показана довольно давно в системе трансляции *in vitro*, на данный момент четких доказательств ее существования в живых клетках нет. Решение этой проблемы еще ждет своего часа.

Может оказаться, что авторегуляция синтеза YB-1 играет в клетках ключевую роль для поддержания количества белка YB-1 на оптимальном (в том числе для трансляции) уровне. Можно предположить, что глобально в различных типах клеток количество YB-1 регулируется на уровне транскрипции за счет переключения транскрипционных регуляторов и, возможно, стабильности мРНК. В активно пролиферирующих, в том числе тотипотентных и мультипотентных клетках, количество мРНК *YB-1* будет большим, а при дифференцировке будет снижаться. Для того, чтобы в клетках концентрация YB-1 не была избыточной (ингибирующей глобальную трансляцию)

на уровне трансляции YB-1 авторегулирует собственный синтез, поддерживая таким образом оптимальную концентрацию белка в цитоплазме. Переход YB-1 в клеточное ядро, вероятно, может способствовать снижению влияния YB-1 на трансляцию собственной мРНК, и, как следствие, в клетках будет наблюдаться повышенный уровень белка YB-1. Можно предположить, что раковые клетки используют этот механизм для увеличения концентрации YB-1 до уровня достаточного для выполнения им транскрипционных функций и поддержания активной пролиферации.

Требует дополнительного изучения и вопрос о регуляции синтеза Y-бокс-связывающих белков на уровне транскрипции. На настоящий момент наши знания об этом весьма отрывочны и ограничиваются экспериментальными данными о нескольких регулирующих синтез мРНК *YB-1* транскрипционных факторах, а о транскрипционной регуляции синтеза гомологов YB-1 практически ничего не известно. Мало исследован вопрос о тканеспецифичной регуляции трансляции мРНК и стабильности белка YB-1, а между тем она могла бы объяснить несоответствие количества белка YB-1 и мРНК *YB-1* в некоторых тканях.

Пристального внимания требует вопрос о влиянии посттрансляционных модификаций на стабильность и на ядерно-цитоплазматическое распределение YB-1 и его гомологов. Необходимо выявить новые модификации, влияющие на эти процессы, а также их влияние на уже известные модификации. Вероятно, это поможет разрешить накопившиеся противоречия. Например, об эффекте фосфорилирования YB-1 по серину 102 на переход YB-1 в ядро.

Наконец, немаловажна проблема координации синтеза YB-белков. Начало решения этой проблемы связано с открытием регуляции синтеза YB-3 белком YB-1 в культивируемых клетках, однако вероятно, что подобные взаимоотношения возможны в некоторых тканях или в процессе эмбрионального развития. Например, в случае белков YB-2 и YB-3 в половых клетках, или белков YB-1 и YB-3 в раннем эмбриональном развитии.

В целом, решение перечисленных задач не только обогатит наши знания о регуляции количества YB-1 и его гомологов в клетках и тканях, но и будет иметь важное практическое значение для таких дисциплин как эмбриология и физиология, а также для медицины.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Budkina, K.S., Zlobin, N.E., Kononova, S. V., Ovchinnikov, L.P., Babakov, A. V. (2020) Cold Shock Domain Proteins: Structure and Interaction with Nucleic Acids, *Biochemistry (Moscow)*, **85**, S1–S19.
2. 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.
3. Lyabin, D.N., Eliseeva, I.A., Ovchinnikov, L.P. (2014) YB-1 Protein: Functions and Regulation., *Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA*, **5**, 95–110.
4. 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.
5. Kleene, K.C. (2018) Y-Box Proteins Combine Versatile Cold Shock Domains and Arginine-Rich Motifs (ARMs) for Pleiotropic Functions in RNA Biology, *Biochemical Journal*, **475**, 2769–2784.
6. Kosnopfel, C., Sinnberg, T., Schittek, B. (2014) Y-Box Binding Protein 1 – A Prognostic Marker and Target in Tumour Therapy., *European journal of cell biology*, **93**, 61–70.
7. Lasham, A., Print, C.G., Woolley, A.G., Dunn, S.E., Braithwaite, A.W. (2013) YB-1: Oncoprotein, Prognostic Marker and Therapeutic Target?, *The Biochemical journal*, **449**, 11–23.
8. Lindquist, J.A., Mertens, P.R. (2018) Cold Shock Proteins: From Cellular Mechanisms to Pathophysiology and Disease, *Cell Communication and Signaling*, **16**, 63.
9. 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.
10. Alkrekchi, 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.
11. Johnson, T.G., Schelch, K., Mehta, S., Burgess, A., Reid, G. (2019) Why Be One Protein When You Can Affect Many? The Multiple Roles of YB-1 in Lung Cancer and Mesothelioma, *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **7**, 221.
12. Forrest, A.R.R., Kawaji, H., Rehli, M., Baillie, J.K., De Hoon, M.J.L., Haberle, V., Lassmann, T., Kulakovskiy, I. V., Lizio, M., Itoh, M., Andersson, R., Mungall, C.J., Meehan, T.F., Schmeier, S., Bertin, N., et al. (2014) A Promoter-Level Mammalian Expression Atlas, *Nature*, **507**, 462–470.
13. Michel, A.M., Fox, G., M. Kiran, A., De Bo, C., O'Connor, P.B.F., Heaphy, S.M., Mullan, J.P.A., Donohue, C.A., Higgins, D.G., Baranov, P. V. (2014) GWIPS-Viz: Development of a Riboseq Genome Browser, *Nucleic Acids Research*, **42**, D859-864.
14. Lyabin, D.N., Doronin, A.N., Eliseeva, I.A., Guens, G.P., Kulakovskiy, I. V., Ovchinnikov, L.P. (2014) Alternative Forms of Y-Box Binding Protein 1 and YB-1 MRNA., *PLoS ONE*, **9**, e104513.
15. David, J.J., Subramanian, S. V., Zhang, A., Willis, W.L., Kelm, R.J., Leier, C. V., Strauch, A.R. (2012) Y-Box Binding Protein-1 Implicated in Translational Control of Fetal Myocardial Gene Expression after Cardiac Transplant, *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*, **237**, 593–607.
16. Lonsdale, J., Thomas, J., Salvatore, M., Phillips, R., Lo, E., Shad, S., Hasz, R., Walters, G., Garcia, F.,

- Young, N., Foster, B., Moser, M., Karasik, E., Gillard, B., Ramsey, K., et al. (2013) The Genotype-Tissue Expression (GTEx) Project, *Nature Genetics*, **45**, 580–585.
17. Chen, H., Gao, F., He, M., Ding, X.F., Wong, A.M., Sze, S.C., Yu, A.C., Sun, T., Chan, A.W.H., Wang, X., Wong, N. (2019) Long-Read RNA Sequencing Identifies Alternative Splice Variants in Hepatocellular Carcinoma and Tumor-Specific Isoforms, *Hepatology*, **70**, 1011–1025.
18. Balda, M.S., Garrett, M.D., Matter, K. (2003) The ZO-1-Associated Y-Box Factor ZONAB Regulates Epithelial Cell Proliferation and Cell Density, *Journal of Cell Biology*, **160**, 423–432.
19. Kohno, Y., Matsuki, Y., Tanimoto, A., Izumi, H., Uchiumi, T., Kohno, K., Shimajiri, S., Sasaguri, Y. (2006) Expression of Y-Box-Binding Protein DbpC/Contrin, a Potentially New Cancer/Testis Antigen, *British Journal of Cancer*, **94**, 710–716.
20. Miwa, A., Higuchi, T., Kobayashi, S. (2006) Expression and Polysome Association of YB-1 in Various Tissues at Different Stages in the Lifespan of Mice, *Biochimica et Biophysica Acta*, **1760**, 1675–1681.
21. Jiang, L., Wang, M., Lin, S., Jian, R., Li, X., Chan, J., Dong, G., Fang, H., Robinson, A.E., Aguet, F., Anand, S., Ardlie, K.G., Gabriel, S., Getz, G., Graubert, A., et al. (2020) A Quantitative Proteome Map of the Human Body, *Cell*, **183**, 269–283. e19.
22. Chen, Y.-R., Sekine, K., Nakamura, K., Yanai, H., Tanaka, M., Miyajima, A. (2009) Y-Box Binding Protein-1 down-Regulates Expression of Carbamoyl Phosphate Synthetase-I by Suppressing CCAAT Enhancer-Binding Protein-Alpha Function in Mice, *Gastroenterology*, **137**, 330–340.
23. Fotovati, A., Abu-Ali, S., Wang, P.-S., Deleyrolle, L.P., Lee, C., Triscott, J., Chen, J.Y., Franciosi, S., Nakamura, Y., Sugita, Y., Uchiumi, T., Kuwano, M., Leavitt, B.R., Singh, S.K., Jury, A., Jones, C., Wakimoto, H., Reynolds, B.A., Pallen, C.J., Dunn, S.E. (2011) YB-1 Bridges Neural Stem Cells and Brain Tumor-Initiating Cells via Its Roles in Differentiation and Cell Growth., *Cancer research*, **71**, 5569–5578.
24. Kobayashi, S., Tanaka, T., Moue, M., Ohashi, S., Nishikawa, T. (2015) YB-1 Gene Expression Is Kept Constant during Myocyte Differentiation through Replacement of Different Transcription Factors and Then Falls Gradually under the Control of Neural Activity, *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, **68**, 1–8.
25. di Martino, O., Troiano, A., Guarino, A.M., Pollice, A., Vivo, M., La Mantia, G., Calabrò, V. (2016) Δ Np63 α Controls YB-1 Protein Stability: Evidence on YB-1 as a New Player in Keratinocyte Differentiation, *Genes to Cells*, **21**, 648–660.
26. Bhullar, J., Sollars, V.E. (2011) YBX1 Expression and Function in Early Hematopoiesis and Leukemic Cells, *Immunogenetics*, **63**, 337–350.
27. Orchard, S., Ammari, M., Aranda, B., Breuza, L., Briganti, L., Broackes-Carter, F., Campbell, N.H., Chavali, G., Chen, C., Del-Toro, N., Duesbury, M., Dumousseau, M., Galeota, E., Hinz, U., Iannuccelli, M., Jagannathan, S., Jimenez, R., Khadake, J., Lagreid, A., Licata, L., Lovering, R.C., Meldal, B., Melidoni, A.N., Milagros, M., Peluso, D., Perfetto, L., Porras, P., Raghunath, A., Ricard-Blum, S., Roechert, B., Stutz, A., Tognolli, M., Van Roey, K., Cesareni, G., Hermjakob, H. (2014) The MIntAct Project - IntAct as a Common Curation Platform for 11 Molecular Interaction Databases, *Nucleic Acids Research*, **42**, D358–D363.

28. Licata, L., Lo Surdo, P., Iannucelli, M., Palma, A., Micarelli, E., Perfetto, L., Peluso, D., Calderone, A., Castagnoli, L., Cesareni, G. (2020) SIGNOR 2.0, the SIGNaling Network Open Resource 2.0: 2019 Update, *Nucleic Acids Research*, **48**, D504–D510.
29. Huang, T., Huang, X., Shi, B., Yao, M. (2019) GEREDB: Gene Expression Regulation Database Curated by Mining Abstracts from Literature, *Journal of Bioinformatics and Computational Biology*, **17**, 1950024.
30. Garcia-Alonso, L., Holland, C.H., Ibrahim, M.M., Turei, D., Saez-Rodriguez, J. (2019) Benchmark and Integration of Resources for the Estimation of Human Transcription Factor Activities, *Genome Research*, **29**, 1363–1375.
31. Abascal, F., Acosta, R., Addleman, N.J., Adrian, J., Afzal, V., Aken, B., Akiyama, J.A., Jammal, O. Al, Amrhein, H., Anderson, S.M., Andrews, G.R., Antoshechkin, I., Ardlie, K.G., Armstrong, J., Astley, M., et al. (2020) Expanded Encyclopaedias of DNA Elements in the Human and Mouse Genomes, *Nature*, **583**, 699–710.
32. Kolmykov, S., Yevshin, I., Kulyashov, M., Sharipov, R., Kondrakhin, Y., Makeev, V.J., Kulakovskiy, I. V., Kel, A., Kolpakov, F. (2021) Gtrd: An Integrated View of Transcription Regulation, *Nucleic Acids Research*, **49**, D104–D111.
33. Pugh, B.F., Tjian, R. (1991) Transcription from a TATA-Less Promoter Requires a Multisubunit TFIID Complex, *Genes and Development*, **5**, 1935–1945.
34. Arakawa, Y., Kajino, K., Kano, S., Tobita, H., Hayashi, J., Yasen, M., Moriyama, M., Arakawa, Y., Hino, O. (2004) Transcription of DbpA, a Y Box Binding Protein, Is Positively Regulated by E2F1: Implications in Hepatocarcinogenesis, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **322**, 297–302.
35. Lasham, A., Samuel, W., Cao, H., Patel, R., Mehta, R., Stern, J.L., Reid, G., Woolley, A.G., Miller, L.D., Black, M.A., Shelling, A.N., Print, C.G., Braithwaite, A.W. (2012) YB-1, the E2F Pathway, and Regulation of Tumor Cell Growth, *Journal of the National Cancer Institute*, **104**, 133–146.
36. Ohashi, S., Moue, M., Tanaka, T., Kobayashi, S. (2011) Translational Level of Acetylcholine Receptor α mRNA in Mouse Skeletal Muscle Is Regulated by YB-1 in Response to Neural Activity., *Biochemical and biophysical research communications*, **414**, 647–52.
37. Walters, E.H., Stickland, N.C., Loughna, P.T. (2000) The Expression of the Myogenic Regulatory Factors in Denervated and Normal Muscles of Different Phenotypes, *Journal of Muscle Research and Cell Motility*, **21**, 647–653.
38. Berghella, L., De Angelis, L., De Buyscher, T., Mortazavi, A., Biressi, S., Forcales, S. V., Sirabella, D., Cossu, G., Wold, B.J. (2008) A Highly Conserved Molecular Switch Binds MSY-3 to Regulate Myogenin Repression in Postnatal Muscle, *Genes and Development*, **22**, 2125–2138.
39. De Angelis, L., Balasubramanian, S., Berghella, L. (2015) Akt-Mediated Phosphorylation Controls the Activity of the Y-Box Protein MSY3 in Skeletal Muscle, *Skeletal Muscle*, **5**, 18.
40. Ohashi, S., Fukumura, R., Higuchi, T., Kobayashi, S. (2009) YB-1 Transcription in the Postnatal Brain Is Regulated by a BHLH Transcription Factor Math2 through an E-Box Sequence in the 5'-UTR of the Gene, *Molecular and Cellular Biochemistry*, **327**, 267–275.

41. Tutukova, S., Tarabykin, V., Hernandez-Miranda, L.R. (2021) The Role of Neurod Genes in Brain Development, Function, and Disease, *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **14**, 662774.
42. Evans, M.K., Matsui, Y., Xu, B., Willis, C., Loomer, J., Milburn, L., Fan, Y., Pagala, V., Peng, J.C. (2020) Ybx1 Fine-Tunes PRC2 Activities to Control Embryonic Brain Development, *Nature Communications*, **11**, 4060.
43. 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.
44. Yokoyama, H., Harigae, H., Takahashi, S., Takahashi, S., Furuyama, K., Kaku, M., Yamamoto, M., Sasaki, T. (2003) Regulation of YB-1 Gene Expression by GATA Transcription Factors, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **303**, 140–145.
45. Georgiadis, A., Tschernutter, M., Bainbridge, J.W.B., Balaggan, K.S., Mowat, F., West, E.L., Munro, P.M.G., Thrasher, A.J., Matter, K., Balda, M.S., Ali, R.R. (2010) The Tight Junction Associated Signalling Proteins ZO-1 and ZONAB Regulate Retinal Pigment Epithelium Homeostasis in Mice, *PLoS ONE*, **5**, e15730.
46. Takahashi, K., Yamanaka, S. (2006) Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors, *Cell*, **126**, 663–676.
47. Uramoto, H., Izumi, H., Ise, T., Tada, M., Uchiumi, T., Kuwano, M., Yasumoto, K., Funa, K., Kohno, K. (2002) P73 Interacts with C-Myc to Regulate Y-Box-Binding Protein-1 Expression, *The Journal of Biological Chemistry*, **277**, 31694–31702.
48. Shiota, M., Izumi, H., Onitsuka, T., Miyamoto, N., Kashiwagi, E., Kidani, A., Yokomizo, A., Naito, S., Kohno, K. (2008) Twist Promotes Tumor Cell Growth through YB-1 Expression, *Cancer Research*, **68**, 98–105.
49. Shiota, M., Yokomizo, A., Tada, Y., Uchiumi, T., Inokuchi, J., Tatsugami, K., Kuroiwa, K., Yamamoto, K., Seki, N., Naito, S. (2010) P300/CBP-Associated Factor Regulates Y-Box Binding Protein-1 Expression and Promotes Cancer Cell Growth, Cancer Invasion and Drug Resistance, *Cancer Science*, **101**, 1797–1806.
50. He, L., Che, M., Hu, J., Li, S., Jia, Z., Lou, W., Li, C., Yang, J., Sun, S., Wang, H., Chen, X. (2015) Twist Contributes to Proliferation and Epithelial-to-Mesenchymal Transition-Induced Fibrosis by Regulating YB-1 in Human Peritoneal Mesothelial Cells, *American Journal of Pathology*, **185**, 2181–2193.
51. Shiota, M., Izumi, H., Tanimoto, A., Takahashi, M., Miyamoto, N., Kashiwagi, E., Kidani, A., Hirano, G., Masubuchi, D., Fukunaka, Y., Yasuniwa, Y., Naito, S., Nishizawa, S., Sasaguri, Y., Kohno, K. (2009) Programmed Cell Death Protein 4 Down-Regulates Y-Box Binding Protein-1 Expression via a Direct Interaction with Twist1 to Suppress Cancer Cell Growth, *Cancer Research*, **69**, 3148–3156.
52. Shiota, M., Izumi, H., Onitsuka, T., Miyamoto, N., Kashiwagi, E., Kidani, A., Hirano, G., Takahashi, M., Naito, S., Kohno, K. (2008) Twist and P53 Reciprocally Regulate Target Genes via Direct Interaction, *Oncogene*, **27**, 5543–5553.
53. Buchert, M., Darido, C., Lagerqvist, E., Sedello, A., Cazevieuille, C., Buchholz, F., Bourgaux, J.F., Pannequin, J., Joubert, D., Hollande,

- F. (2009) The Symplekin/ZONAB Complex Inhibits Intestinal Cell Differentiation by the Repression of AML1/Runx1, *Gastroenterology*, **137**, 156–164.
54. Shi, J.H., Zheng, B., Chen, S., Ma, G.Y., Wen, J.K. (2012) Retinoic Acid Receptor α Mediates All-Trans-Retinoic Acid-Induced Klf4 Gene Expression by Regulating Klf4 Promoter Activity in Vascular Smooth Muscle Cells, *Journal of Biological Chemistry*, **287**, 10799–10811.
55. Jung, K., Wu, F., Wang, P., Ye, X., Abdulkarim, B.S., Lai, R. (2014) YB-1 Regulates Sox2 to Coordinately Sustain Stemness and Tumorigenic Properties in a Phenotypically Distinct Subset of Breast Cancer Cells, *BMC Cancer*, **14**, 328.
56. Bommert, K.S., Effenberger, M., Leich, E., Küspert, M., Murphy, D., Langer, C., Moll, R., Janz, S., Mottok, A., Weissbach, S., Rosenwald, A., Bargou, R., Bommert, K. (2013) The Feed-Forward Loop between YB-1 and MYC Is Essential for Multiple Myeloma Cell Survival, *Leukemia*, **27**, 441–450.
57. Cobbold, L.C., Wilson, L.A., Sawicka, K., King, H.A., Kondrashov, A. V., Spriggs, K.A., Bushell, M., Willis, A.E. (2010) Upregulated C-Myc Expression in Multiple Myeloma by Internal Ribosome Entry Results from Increased Interactions with and Expression of PTB-1 and YB-1, *Oncogene*, **29**, 2884–2891.
58. 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.
59. Guo, C., Xue, Y., Yang, G., Yin, S., Shi, W., Cheng, Y., Yan, X., Fan, S., Zhang, H., Zeng, F. (2016) Nanog RNA-Binding Proteins YBX1 and ILF3 Affect Pluripotency of Embryonic Stem Cells, *Cell Biology International*, **40**, 847–860.
60. Wang, H., Unternaehrer, J.J. (2019) Epithelial-Mesenchymal Transition and Cancer Stem Cells: At the Crossroads of Differentiation and Dedifferentiation, *Developmental Dynamics*, **248**, 10–20.
61. Stemmler, M.P., Eccles, R.L., Brabletz, S., Brabletz, T. (2019) Non-Redundant Functions of EMT Transcription Factors, *Nature Cell Biology*, **21**, 102–112.
62. Xiong, P., Zhang, J., Xu, D., Zhu, J., Li, W., Liu, J., Liu, F. (2017) Positive Feedback Loop of YB-1 Interacting with Smad2 Promotes Liver Fibrosis, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **484**, 753–761.
63. Stope, M.B., Weiss, M., Koensgen, D., Popp, S.L., Joffroy, C., Mustea, A., Buck, M.B., Knabbe, C. (2017) Y-Box Binding Protein-1 Enhances Oncogenic Transforming Growth Factor β Signaling in Breast Cancer Cells via Triggering Phospho-Activation of Smad2, *Anticancer Research*, **37**, 6745–6748.
64. Higashi, K., Inagaki, Y., Fujimori, K., Nakao, A., Kaneko, H., Nakatsuka, I. (2003) Interferon-Gamma Interferes with Transforming Growth Factor-Beta Signaling through Direct Interaction of YB-1 with Smad3, *The Journal of Biological Chemistry*, **278**, 43470–43479.
65. Zhang, A., Liu, X., Cogan, J.G., Fuerst, M.D., Polikandriotis, J.A., Kelm, R.J.J., Strauch, A.R. (2005) YB-1 Coordinates Vascular Smooth Muscle Alpha-Actin Gene Activation by Transforming Growth Factor Beta1 and Thrombin during Differentiation of Human Pulmonary Myofibroblasts, *Molecular Biology of the Cell*, **16**, 4931–4940.
66. Liao, L.Z., Chen, C.T., Li, N.C., Lin, L.C., Huang, B.S., Chang, Y.H.,

- Chow, L.P. (2021) Y-Box Binding Protein-1 Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition in Sorafenib-Resistant Hepatocellular Carcinoma Cells, *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, 224.
67. Wu, K., Chen, K., Wang, C., Jiao, X., Wang, L., Zhou, J., Wang, J., Li, Z., Addya, S., Sorensen, P.H., Lisanti, M.P., Quong, A., Ertel, A., Pestell, R.G. (2014) Cell Fate Factor DACH1 Represses YB-1-Mediated Oncogenic Transcription and Translation, *Cancer Research*, **74**, 829–839.
68. 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.B. (2009) Translational Activation of Snail1 and Other Developmentally Regulated Transcription Factors by YB-1 Promotes an Epithelial-Mesenchymal Transition, *Cancer Cell*, **15**, 402–415.
69. Fraser, D.J., Phillips, A.O., Zhang, X., van Roeyen, C.R., Muehlenberg, P., En-Nia, A., Mertens, P.R. (2008) Y-Box Protein-1 Controls Transforming Growth Factor-Beta1 Translation in Proximal Tubular Cells, *Kidney International*, **73**, 724–732.
70. 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.
71. Uhlén, M., Hallström, B.M., Lindskog, C., Mardinoglu, A., Pontén, F., Nielsen, J. (2016) Transcriptomics Resources of Human Tissues and Organs, *Molecular Systems Biology*, **12**, 862.
72. Wang, D., Eraslan, B., Wieland, T., Hallström, B., Hopf, T., Zolg, D.P., Zecha, J., Asplund, A., Li, L., Meng, C., Frejno, M., Schmidt, T., Schnatbaum, K., Wilhelm, M., Ponten, F., Uhlen, M., Gagneur, J., Hahne, H., Kuster, B. (2019) A Deep Proteome and Transcriptome Abundance Atlas of 29 Healthy Human Tissues, *Molecular Systems Biology*, **15**, e8503.
73. Samaras, P., Schmidt, T., Frejno, M., Gessulat, S., Reinecke, M., Jarzab, A., Zecha, J., Mergner, J., Giansanti, P., Ehrlich, H.C., Aiche, S., Rank, J., Kienegger, H., Krömer, H., Kuster, B., Wilhelm, M. (2020) ProteomicsDB: A Multi-Omics and Multi-Organism Resource for Life Science Research, *Nucleic Acids Research*, **48**, D1153–D1163.
74. Lyabin, D.N., Eliseeva, I.A., Ovchinnikov, L.P. (2012) YB-1 Synthesis Is Regulated by MTOR Signaling Pathway, *PLoS one*, **7**, e52527.
75. Funakoshi, T., Kobayashi, S., Ohashi, S., Sato, T.A., Anzai, K. (2003) Isolation and Characterization of Brain Y-Box Protein: Developmentally Regulated Expression, Polyribosomal Association and Dendritic Localization, *Molecular Brain Research*, **118**, 1–9.
76. Huang, S., Li, X., Zheng, H., Si, X., Li, B., Wei, G., Li, C., Chen, Y., Chen, Y., Liao, W., Liao, Y., Bin, J. (2019) Loss of Super-Enhancer-Regulated CircRNA Nfix Induces Cardiac Regeneration after Myocardial Infarction in Adult Mice, *Circulation*, **139**, 2857–2876.
77. Skabkina, O. V., Skabkin, M.A., Popova, N. V., Lyabin, D.N., Penalva, L.O., Ovchinnikov, L.P. (2003) Poly(A)-Binding Protein Positively Affects YB-1 mRNA Translation through Specific Interaction with YB-1 MRNA, *The Journal of Biological Chemistry*, **278**, 18191–18198.
78. Skabkina, O. V., Lyabin, D.N., Skabkin, M.A., Ovchinnikov, L.P. (2005) YB-1 Autoregulates Translation of Its Own MRNA at or Prior to the Step of 40S Ribosomal Subunit Joining, *Molecular and Cellular Biology*, **25**, 3317–3323.

79. Скабкина, О.В., Скабкин, М.А., Лябин, Д.Н., Овчинников, Л.П. (2004) Мажорный Белок Цитоплазматических МРНП P50/YB-1 Регулирует Свой Синтез, *Доклады Академии Наук*, **359**, 548–550.
80. Fukuda, T., Ashizuka, M., Nakamura, T., Shibahara, K., Maeda, K., Izumi, H., Kohno, K., Kuwano, M., Uchiyama, T. (2004) Characterization of the 5'-Untranslated Region of YB-1 mRNA and Autoregulation of Translation by YB-1 Protein, *Nucleic Acids Research*, **32**, 611–622.
81. Lyabin, D.N., Eliseeva, I.A., Skabkina, O. V., Ovchinnikov, L.P. (2011) Interplay between Y-Box-Binding Protein 1 (YB-1) and Poly(A) Binding Protein (PABP) in Specific Regulation of YB-1 mRNA Translation, *RNA biology*, **8**, 883–892.
82. 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.
83. Lyabin, D.N., Nigmatullina, L.F., Doronin, A.N., Eliseeva, I.A., Ovchinnikov, L.P. (2013) Identification of Proteins Specifically Interacting with YB-1 mRNA 3' UTR and the Effect of HnRNP Q on YB-1 mRNA Translation, *Biochemistry (Moscow)*, **78**, 651–659.
84. Mizutani, A., Fukuda, M., Iyata, K., Shiraiishi, Y., Mikoshiba, K. (2000) SYNCRIP, a Cytoplasmic Counterpart of Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein R, Interacts with Ubiquitous Synaptotagmin Isoforms, *Journal of Biological Chemistry*, **275**, 9823–9831.
85. Weidensdorfer, D., Stöhr, N., Baude, A., Lederer, M., Köhn, M., Schierhorn, A., Buchmeier, S., Wahle, E., Hüttelmaier, S. (2009) Control of C-Myc mRNA Stability by IGF2BP1-Associated Cytoplasmic RNPs, *RNA*, **15**, 104–115.
86. Avolio, R., Inglés-Ferrandiz, M., Ciocia, A., Bonnin, S., Ribó, A., Gebauer, F. (2020) Coordinated Post-Transcriptional Control of Oncogene-Induced Senescence by UNR/CSDE1, *bioRxiv*, 2020.12.08.415794.
87. 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.
88. de Melo Neto, O.P., Standart, N., Martins de Sa, C. (1995) Autoregulation of Poly(A)-Binding Protein Synthesis in Vitro, *Nucleic Acids Research*, **23**, 2198–2205.
89. Eliseeva, I.A., Ovchinnikov, L.P., Lyabin, D.N. (2012) Specific PABP Effect on Translation of YB-1 mRNA Is Neutralized by Polyadenylation through a «Mini-Loop» at 3' UTR, *RNA Biology*, **9**, 1473–1487.
90. Zhang, X., Virtanen, A., Kleiman, F.E. (2010) To Polyadenylate or to Deadenylate: That Is the Question., *Cell cycle*, **9**, 4437–4449.
91. Feng, Q., Huang, S., Zhang, A., Chen, Q., Guo, X., Chen, R., Yang, T. (2009) Y-Box Protein 1 Stimulates Mesangial Cell Proliferation via Activation of ERK1/2, *Nephron. Experimental Nephrology*, **113**, e16–e25.
92. 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.

93. Basaki, Y., Taguchi, K.-I. ichi, Izumi, H., Murakami, Y., Kubo, T., Hosoi, F., Watari, K., Nakano, K., Kawaguchi, H., Ohno, S., Kohno, K., Ono, M., Kuwano, M. (2010) Y-Box Binding Protein-1 (YB-1) Promotes Cell Cycle Progression through CDC6-Dependent Pathway in Human Cancer Cells, *European Journal of Cancer*, **46**, 954–965.
94. 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.
95. Zhang, H., Cheng, S., Zhang, M., Ma, X., Zhang, L., Wang, Y., Rong, R., Ma, J., Xia, S., Du, M., Shi, F., Wang, J., Yang, Q., Bai, X., Leng, J. (2014) Prostaglandin E2 Promotes Hepatocellular Carcinoma Cell Invasion through Upregulation of YB-1 Protein Expression, *International Journal of Oncology*, **44**, 769–780.
96. Zhang, X., Ding, Z., Mo, J., Sang, B., Shi, Q., Hu, J., Xie, S., Zhan, W., Lu, D., Yang, M., Bian, W., Zhou, X., Yu, R. (2015) GOLPH3 Promotes Glioblastoma Cell Migration and Invasion via the MTOR-YB1 Pathway in Vitro, *Molecular Carcinogenesis*, **54**, 1252–1263.
97. Thoreen, C.C., Chantranupong, L., Keys, H.R., Wang, T., Gray, N.S., Sabatini, D.M. (2012) A Unifying Model for MTORC1-Mediated Regulation of mRNA Translation, *Nature*, **485**, 109–113.
98. Lyabin, D.N., Ovchinnikov, L.P. (2016) Selective Regulation of YB-1 mRNA Translation by the MTOR Signaling Pathway Is Not Mediated by 4E-Binding Protein, *Scientific Reports*, **6**, 22502.
99. 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.
100. Lyabin, D.N., Smolin, E.A., Budkina, K.S., Eliseeva, I.A., Ovchinnikov, L.P. (2020) Towards the Mechanism(s) of YB-3 Synthesis Regulation by YB-1, *RNA Biology*, DOI: 10.1080/15476286.2020.1859243.
101. Luo, C., Tetteh, P.W., Merz, P.R., Dickes, E., Abukiwan, A., Hotz-Wagenblatt, A., Holland-Cunz, S., Sinnberg, T., Schitteck, B., Schandendorf, D., Diederichs, S., Eichmüller, S.B. (2013) MiR-137 Inhibits the Invasion of Melanoma Cells through Downregulation of Multiple Oncogenic Target Genes, *Journal of Investigative Dermatology*, **133**, 768–775.
102. Zhu, X., Li, Y., Shen, H., Li, H., Long, L., Hui, L., Xu, W. (2013) MiR-137 Restoration Sensitizes Multidrug-Resistant MCF-7/ADM Cells to Anticancer Agents by Targeting YB-1, *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, **45**, 80–86.
103. Liu, S.L., Sui, Y.F., Lin, M.Z. (2016) MiR-375 Is Epigenetically Downregulated Due to Promoter Methylation and Modulates Multi-Drug Resistance in Breast Cancer Cells via Targeting YBX1, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **20**, 3223–3229.
104. Kato, M., Wang, L., Putta, S., Wang, M., Yuan, H., Sun, G., Lanting, L., Todorov, I., Rossi, J.J., Natarajan, R. (2010) Post-Transcriptional up-Regulation of Tsc-22 by Ybx1, a Target of MiR-216a, Mediates TGF- β -Induced Collagen Expression in Kidney Cells, *Journal of Biological Chemistry*, **285**, 34004–34015.
105. Lu, J., Li, X., Wang, F., Guo, Y., Huang, Y., Zhu, H., Wang, Y.,

- Lu, Y., Wang, Z. (2017) YB-1 Expression Promotes Pancreatic Cancer Metastasis That Is Inhibited by MicroRNA-216a, *Experimental Cell Research*, **359**, 319–326.
106. Xu, S., Wang, T., Song, W., Jiang, T., Zhang, F., Yin, Y., Jiang, S.W., Wu, K., Yu, Z., Wang, C., Chen, K. (2015) The Inhibitory Effects of AR/MiR-190a/YB-1 Negative Feedback Loop on Prostate Cancer and Underlying Mechanism, *Scientific Reports*, **5**, 13528.
107. Xu, M., Jin, H., Xu, C.X., Sun, B., Song, Z.G., Bi, W.Z., Wang, Y. (2015) MiR-382 Inhibits Osteosarcoma Metastasis and Relapse by Targeting γ Box-Binding Protein 1, *Molecular Therapy*, **23**, 89–98.
108. Wang, J., Chen, C., Yan, X., Wang, P. (2019) The Role of MiR-382-5p in Glioma Cell Proliferation, Migration and Invasion, *OncoTargets and Therapy*, **12**, 4993–5002.
109. Cheng, L., Zhu, Y., Han, H., Zhang, Q., Cui, K., Shen, H., Zhang, J., Yan, J., Prochownik, E., Li, Y. (2017) MicroRNA-148a Deficiency Promotes Hepatic Lipid Metabolism and Hepatocarcinogenesis in Mice, *Cell Death and Disease*, **8**, e2916–e2916.
110. Zhang, F., Duan, C., Yin, S., Tian, Y. (2020) MicroRNA-379-5p/Ybx1 Axis Regulates Cellular EMT to Suppress Migration and Invasion of Nasopharyngeal Carcinoma Cells, *Cancer Management and Research*, **12**, 4335–4346.
111. Cui, G., Zhao, H.L., Li, L. (2020) Long Noncoding RNA PRKCQ-AS1 Promotes CRC Cell Proliferation and Migration via Modulating MiR-1287-5p/YBX1 Axis, *Journal of Cellular Biochemistry*, **121**, 4166–4175.
112. Zeng, X., Liu, Y., Zhu, H., Chen, D., Hu, W. (2019) Downregulation of MiR-216a-5p by Long Noncoding RNA PVT1 Suppresses Colorectal Cancer Progression via Modulation of YBX1 Expression, *Cancer Management and Research*, **11**, 6981–6993.
113. Du, X., Tu, Y., Liu, S., Zhao, P., Bao, Z., Li, C., Li, J., Pan, M., Ji, J. (2020) LINC00511 Contributes to Glioblastoma Tumorigenesis and Epithelial-Mesenchymal Transition via LINC00511/MiR-524-5p/YB1/ZEB1 Positive Feedback Loop, *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 1474–1487.
114. Sorokin, A. V., Selyutina, A.A., Skabkin, M.A., Guryanov, S.G., Nazimov, I. V., Richard, C., Th'ng, J., Yau, J., Sorensen, P.H.B., Ovchinnikov, L.P., Evdokimova, V. (2005) Proteasome-Mediated Cleavage of the Y-Box-Binding Protein 1 Is Linked to DNA-Damage Stress Response, *The EMBO Journal*, **24**, 3602–3612.
115. Lutz, M., Wempe, F., Bahr, I., Zopf, D., von Melchner, H. (2006) Proteasomal Degradation of the Multifunctional Regulator YB-1 Is Mediated by an F-Box Protein Induced during Programmed Cell Death, *FEBS Letters*, **580**, 3921–3930.
116. Chibi, M., Meyer, M., Skepu, A., G Rees, D.J., Moolman-Smook, J.C., Pugh, D.J.R. (2008) RBBP6 Interacts with Multifunctional Protein YB-1 through Its RING Finger Domain, Leading to Ubiquitination and Proteasomal Degradation of YB-1, *Journal of Molecular Biology*, **384**, 908–916.
117. Xu, J., Ji, L., Liang, Y., Wan, Z., Zheng, W., Song, X., Gorshkov, K., Sun, Q., Lin, H., Zheng, X., Chen, J., Jin, R. an, Liang, X., Cai, X. (2020) CircRNA-SORE Mediates Sorafenib Resistance in Hepatocellular Carcinoma by Stabilizing YBX1, *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **5**, 298.

118. Palicharla, V.R., Maddika, S. (2015) HACE1 Mediated K27 Ubiquitin Linkage Leads to YB-1 Protein Secretion, *Cellular Signalling*, **27**, 2355–2362.
119. Lei, H., Xu, H.Z., Shan, H.Z., Liu, M., Lu, Y., Fang, Z.X., Jin, J., Jing, B., Xiao, X.H., Gao, S.M., Gao, F.H., Xia, L., Yang, L., Liu, L.G., Wang, W.W., Liu, C.X., Tong, Y., Wu, Y.Z., Zheng, J.K., Chen, G.Q., Zhou, L., Wu, Y.L. (2021) Targeting USP47 Overcomes Tyrosine Kinase Inhibitor Resistance and Eradicates Leukemia Stem/Progenitor Cells in Chronic Myelogenous Leukemia, *Nature Communications*, **12**, 51.
120. Dong, W., Wang, H., Shahzad, K., Bock, F., Al-Dabet, M.M., Ranjan, S., Wolter, J., Kohli, S., Hoffmann, J., Dhople, V.M., Zhu, C., Lindquist, J.A., Esmon, C.T., Gröne, E., Gröne, H.J., Madhusudhan, T., Mertens, P.R., Schlüter, D., Isermann, B. (2015) Activated Protein C Ameliorates Renal Ischemia-Reperfusion Injury by Restricting Y-Box Binding Protein-1 Ubiquitination, *Journal of the American Society of Nephrology*, **26**, 2789–2799.
121. Kim, E.R., Selyutina, A.A., Buldakov, I.A., Evdokimova, V., Ovchinnikov, L.P., Sorokin, A. V. (2013) The Proteolytic YB-1 Fragment Interacts with DNA Repair Machinery and Enhances Survival during DNA Damaging Stress., *Cell cycle (Georgetown, Tex.)*, **12**, 3791–803.
122. Stenina, O.I., Poptic, E.J., DiCorleto, P.E. (2000) Thrombin Activates a Y Box-Binding Protein (DNA-Binding Protein B) in Endothelial Cells, *The Journal of Clinical Investigation*, **106**, 579–587.
123. Stenina, O.I., Shaneyfelt, K.M., DiCorleto, P.E. (2001) Thrombin Induces the Release of the Y-Box Protein DbpB from MRNA: A Mechanism of Transcriptional Activation, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **98**, 7277–7282.
124. Wei, M.M., Zhou, Y.C., Wen, Z.S., Zhou, B., Huang, Y.C., Wang, G.Z., Zhao, X.C., Pan, H.L., Qu, L.W., Zhang, J., Zhang, C., Cheng, X., Zhou, G.B. (2016) Long Non-Coding RNA Stabilizes the Y-Box-Binding Protein 1 and Regulates the Epidermal Growth Factor Receptor to Promote Lung Carcinogenesis, *Oncotarget*, **7**, 59556–59571.
125. Ban, Y., Tan, P., Cai, J., Li, J., Hu, M., Zhou, Y., Mei, Y., Tan, Y., Li, X., Zeng, Z., Xiong, W., Li, G., Li, X., Yi, M., Xiang, B. (2020) LNCAROD Is Stabilized by M6A Methylation and Promotes Cancer Progression via Forming a Ternary Complex with HSPA1A and YBX1 in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, *Molecular Oncology*, **14**, 1282–1296.
126. Tang, L., Wei, D., Xu, X., Mao, X., Mo, D., Yan, L., Xu, W., Yan, F. (2021) Long Non-Coding RNA MIR200CHG Promotes Breast Cancer Proliferation, Invasion, and Drug Resistance by Interacting with and Stabilizing YB-1, *NPJ Breast Cancer*, **7**, 94.
127. Xiao, Y.Z., Yang, M., Xiao, Y., Guo, Q., Huang, Y., Li, C.J., Cai, D., Luo, X.H. (2020) Reducing Hypothalamic Stem Cell Senescence Protects against Aging-Associated Physiological Decline, *Cell Metabolism*, **31**, 534-548.e5.
128. Su, W., Feng, S., Chen, X., Yang, X., Mao, R., Guo, C., Wang, Z., Thomas, D.G., Lin, J., Reddy, R.M., Orringer, M.B., Chang, A.C., Yang, Z., Beer, D.G., Chen, G. (2018) Silencing of Long Noncoding RNA MIR22HG Triggers Cell Survival/Death Signaling via Oncogenes YBX1, MET, and P21 in Lung

- Cancer, *Cancer Research*, **78**, 3207–3219.
129. He, X., Wang, S., Li, M., Zhong, L., Zheng, H., Sun, Y., Lai, Y., Chen, X., Wei, G., Si, X., Han, Y., Huang, S., Li, X., Liao, W., Liao, Y., Bin, J. (2019) Long Noncoding RNA GAS5 Induces Abdominal Aortic Aneurysm Formation by Promoting Smooth Muscle Apoptosis, *Theranostics*, **9**, 5558–5576.
130. Liu, Y., Zhao, J., Zhang, W., Gan, J., Hu, C., Huang, G., Zhang, Y. (2015) lncRNA GAS5 Enhances G1 Cell Cycle Arrest via Binding to YBX1 to Regulate P21 Expression in Stomach Cancer, *Scientific Reports*, **5**, 10159.
131. Dimartino, D., Colantoni, A., Balarino, M., Martone, J., Mariani, D., Danner, J., Bruckmann, A., Meister, G., Morlando, M., Bozzoni, I. (2018) The Long Non-Coding RNA Lnc-31 Interacts with Rock1 mRNA and Mediates Its YB-1-Dependent Translation, *Cell Reports*, **23**, 733–740.
132. Cong, Z., Diao, Y., Li, X., Jiang, Z., Xu, Y., Zhou, H., Qiang, Y., Wu, H., Shen, Y. (2020) Long Non-Coding RNA Linc00665 Interacts with YB-1 and Promotes Angiogenesis in Lung Adenocarcinoma, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **527**, 545–552.
133. Su, W., Wang, L., Zhao, H., Hu, S., Zhou, Y., Guo, C., Wu, B., Li, L., Yang, Z., Beer, D.G., Chen, G. (2020) LINC00857 Interacting with YBX1 to Regulate Apoptosis and Autophagy via MET and Phosphor-AMPK α Signaling, *Molecular Therapy – Nucleic Acids*, **22**, 1164–1175.
134. Wu, Q.N., Luo, X.J., Liu, J., Lu, Y.X., Wang, Y., Qi, J., Liu, Z.X., Huang, Q.T., Liu, Z.K., Lu, J., Bin, Jin, Y., Pu, H.Y., Hu, P.S., Zheng, J.B., Zeng, Z.L., Ju, H.Q., Xie, D., Zhao, Q., Xu, R. (2021) MYC-Activated LncRNA MNX1-AS1 Promotes the Progression of Colorectal Cancer by Stabilizing YB1, *Cancer Research*, **81**, 2636–2650.
135. Zheng, X., Zhang, J., Fang, T., Wang, X., Wang, S., Ma, Z., Xu, Y., Han, C., Sun, M., Xu, L., Wang, J., Yin, R. (2020) The Long Non-Coding RNA PIK3CD-AS2 Promotes Lung Adenocarcinoma Progression via YBX1-Mediated Suppression of P53 Pathway, *Oncogenesis*, **9**, 34.
136. Bader, A.G., Vogt, P.K. (2005) Inhibition of Protein Synthesis by Y Box-Binding Protein 1 Blocks Oncogenic Cell Transformation, *Molecular and Cellular Biology*, **25**, 2095–2106.
137. Jurchott, K., Bergmann, S., Stein, U., Walther, W., Janz, M., Manni, I., Piaggio, G., Fietze, E., Dietel, M., Royer, H.-D. (2003) YB-1 as a Cell Cycle-Regulated Transcription Factor Facilitating Cyclin A and Cyclin B1 Gene Expression, *The Journal of Biological Chemistry*, **278**, 27988–27996.
138. Mboukou, A., Rajendra, V., Kleino, R., Tisné, C., Jantsch, M.F., Barraud, P. (2021) Transportin-1: A Nuclear Import Receptor with Moonlighting Functions, *Frontiers in Molecular Biosciences*, **8**, 638149.
139. Mordovkina, D.A., Kim, E.R., Buldakov, I.A., Sorokin, A. V., Eliseeva, I.A., Lyabin, D.N., Ovchinnikov, L.P. (2016) Transportin-1-Dependent YB-1 Nuclear Import, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **480**, 629–634.
140. Matsumoto, K., Kose, S., Kuwahara, I., Yoshimura, M., Imamoto, N., Yoshida, M. (2018) Y-Box Protein-Associated Acidic Protein (YBAP1/C1QBP) Affects the Localization and Cytoplasmic Functions of YB-1, *Scientific Reports*, **8**, 6198.
141. Van Roeyen, C.R.C., Scurt, F.G., Brandt, S., Kuhl, V.A., Martinkus,

- S., Djudjaj, S., Raffetseder, U., Royer, H.D., Stefanidis, I., Dunn, S.E., Dooley, S., Weng, H., Fischer, T., Lindquist, J.A., Mertens, P.R. (2013) Cold Shock Y-Box Protein-1 Proteolysis Autoregulates Its Transcriptional Activities, *Cell Communication and Signaling*, **11**, 63.
142. Koike, K., Uchiumi, T., Ohga, T., Toh, S., Wada, M., Kohno, K., Kuwano, M. (1997) Nuclear Translocation of the Y-Box Binding Protein by Ultraviolet Irradiation, *FEBS Letters*, **417**, 390–394.
143. Fujita, T., Ito, K., Izumi, H., Kimura, M., Sano, M., Nakagomi, H., Maeno, K., Hama, Y., Shingu, K., Tsuchiya, S., Kohno, K., Fujimori, M. (2005) Increased Nuclear Localization of Transcription Factor Y-Box Binding Protein 1 Accompanied by up-Regulation of P-Glycoprotein in Breast Cancer Pretreated with Paclitaxel, *Clinical Cancer Research : an Official Journal of the American Association for Cancer Research*, **11**, 8837–8844.
144. Chua, P.J., Lim, J.P., Guo, T.T., Khanna, P., Hu, Q., Bay, B.H., Baeg, G.H. (2018) Y-Box Binding Protein-1 and STAT3 Independently Regulate ATP-Binding Cassette Transporters in the Chemoresistance of Gastric Cancer Cells, *International Journal of Oncology*, **53**, 2579–2589.
145. Stein, U., Jürchott, K., Walther, W., Bergmann, S., Schlag, P.M., Royer, H.D. (2001) Hyperthermia-Induced Nuclear Translocation of Transcription Factor YB-1 Leads to Enhanced Expression of Multidrug Resistance-Related ABC Transporters, *The Journal of Biological Chemistry*, **276**, 28562–28569.
146. Das, S., Chattopadhyay, R., Bhakat, K.K., Boldogh, I., Kohno, K., Prasad, R., Wilson, S.H., Hazra, T.K. (2007) Stimulation of NEIL2-Mediated Oxidized Base Excision Repair via YB-1 Interaction during Oxidative Stress, *The Journal of Biological Chemistry*, **282**, 28474–28484.
147. 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.
148. Holm, P.S., Bergmann, S., Jurchott, K., Lage, H., Brand, K., Ladhoff, A., Mantwill, K., Curiel, D.T., Döbelstein, 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.
149. Basaki, Y., Hosoi, F., Oda, Y., Fotovati, A., Maruyama, Y., Oie, S., Ono, M., Izumi, H., Kohno, K., Sakai, K., Shimoyama, T., Nishio, K., Kuwano, M. (2007) Akt-Dependent Nuclear Localization of Y-Box-Binding Protein 1 in Acquisition of Malignant Characteristics by Human Ovarian Cancer Cells, *Oncogene*, **26**, 2736–2746.
150. Guay, D., Evoy, A.-A., Paquet, E., Garand, C., Bachvarova, M., Bachvarov, D., Lebel, M. (2008) The Strand Separation and Nuclease Activities Associated with YB-1 Are Dispensable for Cisplatin Resistance but Overexpression of YB-1 in MCF7 and MDA-MB-231 Breast Tumor Cells Generates Several Chemoresistance Signatures, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **40**, 2492–2507.
151. Cohen, S.B., Ma, W., Valova, V.A., Algie, M., Harfoot, R., Woolley, A.G., Robinson, P.J., Braithwaite, A.W. (2010) Genotoxic Stress-Induced Nuclear Localization of Oncoprotein YB-1 in the Absence of Proteolytic Processing, *Oncogene*, **29**, 403–410.

152. Shiota, M., Yokomizo, A., Takeuchi, A., Itsumi, M., Imada, K., Kashiwagi, E., Inokuchi, J., Tatsugami, K., Uchiumi, T., Naito, S. (2014) Inhibition of RSK/YB-1 Signaling Enhances the Anti-Cancer Effect of Enzalutamide in Prostate Cancer, *Prostate*, **74**, 959–969.
153. Bader, A.G., Vogt, P.K. (2008) Phosphorylation by Akt Disables the Anti-Oncogenic Activity of YB-1, *Oncogene*, **27**, 1179–1182.
154. Sutherland, B.W., Kucab, J., Wu, J., Lee, C., Cheang, M.C.U., Yorida, E., Turbin, D., Dedhar, S., Nelson, C., Pollak, M., Leighton Grimes, H., Miller, K., Badve, S., Huntsman, D., Blake-Gilks, C., Chen, M., Pallen, C.J., Dunn, S.E. (2005) Akt Phosphorylates the Y-Box Binding Protein 1 at Ser102 Located in the Cold Shock Domain and Affects the Anchorage-Independent Growth of Breast Cancer Cells, *Oncogene*, **24**, 4281–4292.
155. Rauen, T., Frye, B.C., Wang, J., Raffetseder, U., Alidousty, C., En-Nia, A., Floege, J., Mertens, P.R. (2016) Cold Shock Protein YB-1 Is Involved in Hypoxia-Dependent Gene Transcription, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **478**, 982–987.
156. Prabhu, L., Mundade, R., Wang, B., Wei, H., Hartley, A.V., Martin, M., McElyea, K., Temm, C.J., Sandusky, G., Liu, Y., Lu, T. (2015) Critical Role of Phosphorylation of Serine 165 of YBX1 on the Activation of NF-KB in Colon Cancer, *Oncotarget*, **6**, 29396–29412.
157. Martin, M., Hua, L., Wang, B., Wei, H., Prabhu, L., Hartley, A.V., Jiang, G., Liu, Y., Lu, T. (2017) Novel Serine 176 Phosphorylation of YBX1 Activates NF-KB in Colon Cancer, *Journal of Biological Chemistry*, **292**, 3433–3444.
158. Evdokimova, V., Ruzanov, P., Anglesio, M.S., Sorokin, A. V, Ovchinnikov, L.P., Buckley, J., Triche, T.J., Sonenberg, N., Sorensen, P.H.B. (2006) Akt-Mediated YB-1 Phosphorylation Activates Translation of Silent mRNA Species, *Molecular and Cellular Biology*, **26**, 277–292.
159. Tiwari, A., Rebholz, S., Maier, E., Harati, M.D., Zips, D., Sers, C., Rodemann, H.P., Toulany, M. (2018) Stress-Induced Phosphorylation of Nuclear YB-1 Depends on Nuclear Trafficking of P90 Ribosomal S6 Kinase, *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, 2441.
160. Mehta, S., McKinney, C., Algie, M., Verma, C.S., Kannan, S., Harfoot, R., Bartolec, T.K., Bhatia, P., Fisher, A.J., Gould, M.L., Parker, K., Cesare, A.J., Cunliffe, H.E., Cohen, S.B., Kleffmann, T., Braithwaite, A.W., Woolley, A.G. (2020) Dephosphorylation of YB-1 Is Required for Nuclear Localisation during G2 Phase of the Cell Cycle, *Cancers*, **12**, 315.
161. Bouvet, P., Wolffe, A.P. (1994) A Role for Transcription and FRGY2 in Masking Maternal mRNA within *Xenopus* Oocytes, *Cell*, **77**, 931–941.
162. 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.
163. Tanaka, T., Ohashi, S., Kobayashi, S. (2016) Four Nucleocytoplasmic-Shuttling Proteins and P53 Interact Specifically with the YB-NLS and Are Involved in Anticancer Reagent-Induced Nuclear Localization of YB-1, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **478**, 1363–1369.

164. Kretov, D.A., Mordovkina, D.A., Eliseeva, I.A., Lyabin, D.N., Polyakov, D.N., Joshi, V., Desforges, B., Hamon, L., Lavrik, O.I., Pastré, D., Curmi, P.A., Ovchinnikov, L.P. (2020) Inhibition of Transcription Induces Phosphorylation of YB-1 at Ser102 and Its Accumulation in the Nucleus, *Cells*, **9**, 104.
165. Tanaka, T., Kasai, M., Kobayashi, S. (2018) Mechanism Responsible for Inhibitory Effect of Indirubin 3'-Oxime on Anticancer Agent-Induced YB-1 Nuclear Translocation in HepG2 Human Hepatocellular Carcinoma Cells, *Experimental Cell Research*, **370**, 454–460.
166. Raffetseder, U., Frye, B., Rauen, T., Jürchott, K., Royer, H.-D., Jansen, P.L., Mertens, P.R. (2003) Splicing Factor SRp30c Interaction with Y-Box Protein-1 Confers Nuclear YB-1 Shuttling and Alternative Splice Site Selection, *The Journal of Biological Chemistry*, **278**, 18241–18248.
167. Guay, D., Gaudreault, I., Massip, L., Lebel, M. (2006) Formation of a Nuclear Complex Containing the P53 Tumor Suppressor, YB-1, and the Werner Syndrome Gene Product in Cells Treated with UV Light, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **38**, 1300–1313.
168. Zhang, Y.F., Homer, C., Edwards, S.J., Hananeia, L., Lasham, A., Royds, J., Sheard, P., Braithwaite, A.W. (2003) Nuclear Localization of Y-Box Factor YB1 Requires Wild-Type P53, *Oncogene*, **22**, 2782–2794.
169. Okamoto, T., Izumi, H., Imamura, T., Takano, H., Ise, T., Uchiumi, T., Kuwano, M., Kohno, K. (2000) Direct Interaction of P53 with the Y-Box Binding Protein, YB-1: A Mechanism for Regulation of Human Gene Expression, *Oncogene*, **19**, 6194–6202.
170. Di Costanzo, A., Troiano, A., Di Martino, O., Cacace, A., Natale, C.F., Ventre, M., Netti, P., Caserta, S., Pollice, A., La Mantia, G., Calabrò, V. (2012) The P63 Protein Isoform $\Delta Np63\alpha$ Modulates Y-Box Binding Protein 1 in Its Subcellular Distribution and Regulation of Cell Survival and Motility Genes, *Journal of Biological Chemistry*, **287**, 30170–30180.
171. Ohashi, S., Atsumi, M., Kobayashi, S. (2009) HSP60 Interacts with YB-1 and Affects Its Polysome Association and Subcellular Localization, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **385**, 545–550.
172. Tanaka, T., Ohashi, S., Moue, M., Kobayashi, S. (2012) Mechanism of YB-1-Mediated Translational Induction of GluR2 mRNA in Response to Neural Activity through NACHR, *Biochimica et Biophysica Acta – General Subjects*, **1820**, 1035–1042.
173. Zhang, S.B., Lin, S.Y., Liu, M., Liu, C.C., Ding, H.H., Sun, Y., Ma, C., Guo, R.X., Lv, Y.Y., Wu, S.L., Xu, T., Xin, W.J. (2019) CircAnks1a in the Spinal Cord Regulates Hypersensitivity in a Rodent Model of Neuropathic Pain, *Nature Communications*, **10**, 4119.
174. Diaz-Lagares, A., Crujeiras, A.B., Lopez-Serra, P., Soler, M., Setien, F., Goyal, A., Sandoval, J., Hashimoto, Y., Martinez-Cardús, A., Gomez, A., Heyn, H., Moutinho, C., Espada, J., Vidal, A., Paúles, M., Galán, M., Sala, N., Akiyama, Y., Martínez-Iniesta, M., Farré, L., Villanueva, A., Gross, M., Diederichs, S., Guil, S., Esteller, M. (2016) Epigenetic Inactivation of the P53-Induced Long Noncoding RNA TP53 Target 1 in Human Cancer, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **113**, E7535–E7544.

175. Montes, M., Lubas, M., Arendrup, F.S., Mentz, B., Rohatgi, N., Tumas, S., Harder, L.M., Skanderup, A.J., Andersen, J.S., Lund, A.H. (2021) The Long Non-Coding RNA MIR31HG Regulates the Senescence Associated Secretory Phenotype, *Nature Communications*, **12**, 2459.
176. Li, S., Xiong, Q., Chen, M., Wang, B., Yang, X., Yang, M., Wang, Q., Cui, Z., Ge, F. (2021) Long Non-coding RNA HOTAIR Interacts with Y-Box Protein-1 (YBX1) to Regulate Cell Proliferation, *Life Science Alliance*, **4**, e202101139.
177. Frye, B.C., Halfter, S., Djudjaj, S., Muehlenberg, P., Weber, S., Raffetseder, U., En-Nia, A., Knott, H., Baron, J.M., Dooley, S., Bernhagen, J., Mertens, P.R. (2009) Y-Box Protein-1 Is Actively Secreted through a Non-Classical Pathway and Acts as an Extracellular Mitogen, *EMBO Reports*, **10**, 783–789.
178. Kang, S., Lee, T.A., Ra, E.A., Lee, E., Choi, H.J., Lee, S., Park, B. (2014) Differential Control of Interleukin-6 mRNA Levels by Cellular Distribution of YB-1, *PLoS ONE*, **9**, e112754.
179. Kosnopfel, C., Sinnberg, T., Sauer, B., Niessner, H., Muenchow, A., Fehrenbacher, B., Schaller, M., Mertens, P.R., Garbe, C., Thakur, B.K., Schitteck, B. (2020) Tumour Progression Stage-Dependent Secretion of Yb-1 Stimulates Melanoma Cell Migration and Invasion, *Cancers*, **12**, 2328.
180. Guarino, A.M., Troiano, A., Pizzo, E., Bosso, A., Vivo, M., Pinto, G., Amoresano, A., Pollice, A., La Mantia, G., Calabrò, V. (2018) Oxidative Stress Causes Enhanced Secretion of YB-1 Protein That Restrains Proliferation of Receiving Cells, *Genes*, **9**, 513.
181. Balda, M.S., Matter, K. (2000) The Tight Junction Protein ZO-1 and an Interacting Transcription Factor Regulate ErbB-2 Expression, *EMBO Journal*, **19**, 2024–2033.
182. Spadaro, D., Tapia, R., Jond, L., Sudol, M., Fanning, A.S., Citi, S. (2014) ZO Proteins Redundantly Regulate the Transcription Factor DbpA/ZONAB, *Journal of Biological Chemistry*, **289**, 22500–22511.
183. Benais-Pont, G., Punn, A., Flores-Maldonado, C., Eckert, J., Raposo, G., Fleming, T.P., Cerejido, M., Balda, M.S., Matter, K. (2003) Identification of a Tight Junction-Associated Guanine Nucleotide Exchange Factor That Activates Rho and Regulates Paracellular Permeability, *Journal of Cell Biology*, **160**, 729–740.
184. Thul, P.J., Akesson, L., Wiking, M., Mahdessian, D., Geladaki, A., Ait Blal, H., Alm, T., Asplund, A., Björk, L., Breckels, L.M., Bäckström, A., Danielsson, F., Fagerberg, L., Fall, J., Gatto, L., Gnann, C., Hober, S., Hjelmare, M., Johansson, F., Lee, S., Lindskog, C., Mulder, J., Mulvey, C.M., Nilsson, P., Oksvold, P., Rockberg, J., Schutten, R., Schwenk, J.M., Sivertsson, A., Sjöstedt, E., Skogs, M., Stadler, C., Sullivan, D.P., Tegel, H., Winsnes, C., Zhang, C., Zwahlen, M., Mardinoglu, A., Pontén, F., Von Feilitzen, K., Lilley, K.S., Uhlén, M., Lundberg, E. (2017) A Subcellular Map of the Human Proteome, *Science*, **356**, eaal3321.
185. Van Nostrand, E.L., Freese, P., Pratt, G.A., Wang, X., Wei, X., Xiao, R., Blue, S.M., Chen, J.Y., Cody, N.A.L., Dominguez, D., Olson, S., Sundararaman, B., Zhan, L., Bazile, C., Bouvrette, L.P.B., Bergalet, J., Duff, M.O., Garcia, K.E., Gelboin-Burkhart, C., Hochman, M., Lambert, N.J., Li, H., McGurk, M.P., Nguyen, T.B., Palden, T., Rabano, I., Sathe, S., Stanton, R., Su, A., Wang, R., Yee, B.A., Zhou, B.,

- Louie, A.L., Aigner, S., Fu, X.D., Lécuyer, E., Burge, C.B., Graveley, B.R., Yeo, G.W. (2020) A Large-Scale Binding and Functional Map of Human RNA-Binding Proteins, *Nature*, **583**, 711–719.
186. Hornbeck, P. V., Zhang, B., Murray, B., Kornhauser, J.M., Latham, V., Skrzypek, E. (2015) PhosphoSitePlus, 2014: Mutations, PTMs and Recalibrations, *Nucleic Acids Research*, **43**, D512–D520.