

РОЛЬ Y-БОКС-СВЯЗЫВАЮЩИХ БЕЛКОВ В ОНТОГЕНЕЗЕ

©2022 г.

Д. А. КРЕТОВ

*Департамент Биохимии, Медицинский факультет
Бостонского университета, Бостон, США*

I. Введение. II. Номенклатура и структурная организация YВ-белков.
III. YВ-белки в раннем эмбриогенезе. IV. Роль YВ-белков в гаме-
тогенезе. V. YВ-белки в формировании соматических клеток.
VI. Заключение.

I. ВВЕДЕНИЕ

Y-бокс-связывающие белки (YВ-белки) являются эволюционно консервативными ДНК/РНК-связывающими белками, которые регулируют экспрессию генетической информации на всех этапах развития организма [1, 2]. Характерной чертой YВ-белков является их способность сильно и малоспецифично взаимодействовать с нуклеиновыми кислотами. Связываясь с РНК или ДНК, YВ-белки способны изменять конформацию нуклеиновых кислот, влиять на их доступность для внутриклеточных молекулярных машин, таких как рибосомы, а также регулировать ассоциацию с другими белками. Известно, что YВ-белки являются многофункциональными и способны принимать участие в процессах регуляции экспрессии генов на уровне транскрипции, сплайсинга пре-мРНК, трансляции и стабильности мРНК, а также в регуляции биогенеза и активности некодирующих РНК и в поддержании стабильности генома (репарации ДНК) [2–4]. Однако, к настоящему моменту наиболее изученной ролью YВ-белков в онтогенезе является их участие в регуляции трансляции и стабильности мРНК.

Представители класса эукариотических YВ-белков имеют уникальный профиль экспрессии в различных тканях и на разных стадиях

Принятые сокращения: YВ-белки – Y-бокс-связывающие белки; YВ-1 – Y-бокс-связывающий белок 1; CSD – домен холодового шока; мРНК – матричные рибонуклеопротеиды; НТО – нетранслируемая область мРНК; МЗП – переход от материнского типа экспрессии генов к зиготическому (англ. MZT, Maternal-to-Zygotic Transition).

Адрес для корреспонденции: Кретов Дмитрий Анатольевич, dkretov@bu.edu

развития, который тонко регулируется на транскрипционном и пост-транскрипционном уровнях [3]. Особенно значительно накопление YB-белков в половых клетках, а также на ранних стадиях эмбрионального развития [2]. Напротив, с возрастом уровень экспрессии YB-белков постепенно снижается и они практически не детектируются в старом организме, за исключением печени, как было показано на мышинной модели [5]. Нарушение регуляции экспрессии YB-белков и особенно их повышенный уровень экспрессии сильно коррелируют с раковой трансформацией клеток, в связи с чем уделяется большое внимание изучению роли YB-белков в канцерогенезе [6–9]. В тоже время функции YB-белков в процессе нормального развития организма остаются не до конца исследованными. Между тем, это представляет огромный интерес как с точки зрения понимания фундаментальных механизмов онтогенеза, так и с точки зрения определения ключевых моментов в развитии патологий, вызванных нарушением экспрессии и активности YB-белков.

В данном обзоре я попытался суммировать информацию о роли YB-белков в развитии с основным фокусом на данных, полученных для позвоночных животных, а также обсудить те вопросы, которые до сих пор являются не до конца решенными и могут послужить отправной точкой для будущих исследований.

II. НОМЕНКЛАТУРА И СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ YB-БЕЛКОВ

Свое название YB-белки получили после обнаружения их способности специфически взаимодействовать с Y-бокс элементом в промоторе гена основного комплекса гистосовместимости II (МНС II) [10]. Название «Y-бокс-связывающие белки» закрепилось за данным классом белков, однако позднее было показано, что они способны связываться с последовательностями ДНК, не содержащими Y-бокс элементов [11, 12]. Более того, было установлено, что YB-белки обладают большим сродством к одноцепочечным нуклеиновым кислотам, чем к двуцепочечным [13], а также сильнее связываются с РНК, чем с ДНК [4, 14–16]. Специфичность связывания YB-белков с определенными нуклеотидными последовательностями *in vivo* до сих пор не до конца установлена [17]. Несмотря на то, что были определены предпочтительные для связывания мотивы в РНК (например, U^C/U AUC) [18], YB-белки могут связываться с самыми разнообразными последовательностями неспецифично [18–20]. Вероятно, именно это свойство позволяет YB-белкам участвовать

в глобальной регуляции жизни мРНК в клетке [21]. Большинство данных, касающихся специфичности взаимодействия YB-белков с нуклеиновыми кислотами, было получено на клеточных линиях или *in vitro*. В тоже время, специфические последовательности в РНК и ДНК, с которыми YB-белки связываются на разных стадиях клеточной дифференцировки в процессе онтогенеза, только начинают определяться. Например, недавно было показано, что YB-1 способен специфично узнавать определенные модификации в мРНК (такие как 5-метилцитозин - m5C) в ходе раннего развития рыбок Данио (*Danio rerio*) [22, 23].

Три основных представителя YB-белков у человека кодируются генами *YBX1*, *YBX2* and *YBX3*. Продукт гена *YBX1* – YB-1 и его ортологи MSY1 (*Mus Musculus*) и FRGY1 (*Xenopus laevis*) присутствуют в большинстве соматических клеток, а так же в половых клетках. Экспрессия YB-2, MSY2 и FRGY2 строго ограничена половыми клетками, где они накапливаются в большом количестве и практически полностью исчезают на ранних стадиях развития [24–26]. YB-3 (MSY3/4 у мышей) экспрессируется в эмбрионах млекопитающих, но после рождения его уровень сильно снижается во всех тканях кроме семенников, скелетной мускулатуры, сердца, а так же клеток глии мозга [26–29]. Все YB-белки из разных подсемейств обладают достаточно высокой гомологией и потенциально могут быть взаимозаменяемыми [30]. Возможно, что наличие нескольких отдельных генов YB-белков необходимо для обеспечения дифференциальной регуляции их экспрессии в разных клетках на различных стадиях развития организма. Интересно, что в геноме рыбок Данио (*Danio rerio*) имеется только один ген из семейства YB-белков – *YBX1* [31, 32], что может указывать на то, что дополнительные гены, кодирующие YB-белки, возникли позднее в эволюции.

YB-белки содержат древний эволюционно консервативный домен холодового шока (CSD, от англ. Cold-Shock Domain) [2]. CSD имеет высокую гомологию (~40 %) с бактериальными белками холодового шока CSPs (от англ. Cold-Shock Proteins) и состоит из пяти антипараллельных β -тяжей организованных в компактную укладку типа β -barrel. CSD содержит классические РНК-связывающие мотивы – RNP1 (K/N-G-F/Y-G-F-I/V) и RNP2 (V-F-V-H-F), богатые ароматическими аминокислотными остатками, которые обеспечивают взаимодействие с нуклеиновыми кислотами по средством стэкинг-взаимодействий [20]. Несмотря на то, что изолированный CSD обладает сравнительно низким сродством к нуклеиновым кислотам ($K_D = 1,26 \mu M$), было показано, что он способен специфически связываться с CAUC

мотивом в РНК [33–35]. Все представители эукариотических Y-бокс-связывающих белков имеют один CSD, окруженный протяженными неструктурированными участками. N-концевой, AP-домен, обогащён остатками аланина и пролина, а C-концевой домен состоит из чередующихся аргинин-богатых кластеров, которые, вероятно, обеспечивают сильное и неспецифическое взаимодействие с сахаро-фосфатным остовом нуклеиновых кислот [24, 36, 37]. Именно C-концевой домен отвечает за крайне высокую изоэлектрическую точку YB-белков (pI~9.5–10.7). Таким образом, мультидоменная организация YB-белков обеспечивает силу и специфичность их взаимодействия с нуклеиновыми кислотами. Так, CSD обуславливает специфические взаимодействия, в то время как C-концевой домен обеспечивает сильное и неспецифическое взаимодействие [36].

Среди других представителей CSD-содержащих белков эукариот можно также отметить CSDE1 (гомолог *Drosophila melanogaster* UNR, Upstream of N-Ras), содержащий пять доменов холодового шока [38]. Другим представителем данного класса белков является Lin28, который содержит один домен холодового шока и два домена цинковых пальцев [39]. CSDE1 and Lin28 являются важными регуляторами процесса развития [40–42], но их функции отличны от YB-белков и они не будут обсуждаться в данном обзоре.

III. YB-БЕЛКИ В РАННЕМ ЭМБРИОГЕНЕЗЕ

ОТКРЫТИЕ «МАСКИРОВАННЫХ» мРНК

Изначально многие механизмы, регулирующие экспрессию генов в раннем эмбриональном развитии, были исследованы на модели иглокожих, амфибий и рыб по причине доступности большого количества эмбрионов и их внешнего (вне тела матери) типа развития [43, 44]. Важно отметить, что принципы регуляции, впервые открытые на данных модельных организмах, также применимы и к высшим позвоночным животным, таким как человек. Достаточно давно было показано, что на поздних стадиях созревания ооцитов процессы синтеза РНК и белка практически полностью останавливаются и яйцеклетки находятся в так называемом «спящем» состоянии [45]. После оплодотворения в зиготе происходит быстрая активация белкового синтеза [46], который критически важен для ранних эмбриональных делений. Так, ингибирование синтеза белка с помощью антибиотика пуромидина приводит к нарушению клеточного деления сразу после оплодотворения [47]. С другой стороны, ингибитор транскрипции актиномицин не влияет на ранние стадии клеточного деления, и

эмбрионы нормально развиваются вплоть до стадии гаструлы, что свидетельствует о том, что *de novo* синтез мРНК не является необходимым для начала белкового синтеза после оплодотворения [48, 49]. В подтверждение этому было показано, что партеногенетически оплодотворённые безъядерные ооциты морских ежей (мерогоны) способны к нормальному синтезу белка [50, 51]. Более того, инактивация ядер эмбрионов рыбы вьюна (*Misgurnus fossilis*) при помощи ионизирующей радиации показала, что развитие продолжается до стадии поздней бластулы, а затем останавливается [52, 53]. Тот факт, что активация белкового синтеза происходит значительно раньше синтеза новых мРНК указывает на то, что в ходе ранних клеточных делений используются мРНК, запасенные в яйцеклетках и которые до момента оплодотворения находятся в так называемом «маскированном», или неактивном, состоянии [54, 55]. Идея о том, что именно мРНК находится в неактивном состоянии, а не рибосомы, получила подтверждение после демонстрации функциональной активности рибосом выделенных из неоплодотворённых яйцеклеток морских ежей, которые были способны к синтезу белка с экзогенных РНК матриц (поли-У, поли-UG, поли-UC) [50, 56–58]. Более того, было показано, что обработка эмбриональных лизатов протеазой трипсином усиливает биосинтез белка. Это означает, что некий белковый фактор препятствует ассоциации мРНК с рибосомами [59].

Первое прямое экспериментальное доказательство того, что материнская мРНК находится в комплексе с белками, формируя матричные рибонуклеопротеидные частицы (мРНК частицы, или «информосомы») было получено в экспериментах, проведенных на ранних эмбрионах вьюна (*Misgurnus fossilis*) [60] и морских ежей (*Lytechinus pictus*) [61]. Это открытие привело к формулированию гипотезы о том, что белки, находящиеся в составе мРНК в ходе раннего развития, способны «маскировать» мРНК делая ее недоступной для аппарата трансляции [62]. Данная гипотеза послужила стимулом для поиска специфических белков-репрессоров, которые связываются с мРНК и отвечают за ингибирование синтеза белка в ооцитах, а так же в соматических клетках [63].

YB-БЕЛКИ – МАЖОРНЫЕ КОМПОНЕНТЫ мРНК

Для выделения белков, ассоциированных с мРНК в ооцитах и эмбрионах на ранних стадиях развития, несколько разных лабораторий использовали ооциты шпорцевой лягушки *Xenopus laevis*. Использование олиго-(dT)-целлюлозы для выделения полиаденилированных мРНК и ассоциированных с ней белков привело к

обнаружению двух мажорных белков mRNP3 и mRNP4, связанных с нетранслируемой мРНК и демонстрирующих подвижность в геле в области 54–56 кДа [64, 65]. Было установлено, что данные белки присутствуют в больших количествах в ооцитах лягушки (молярное соотношение белка к мРНК достигает 10:1), способны неспецифично связываться с различными мРНК, а также подвергаются фосфорилированию [64–66]. mRNP3 и mRNP4 обладают высокой изоэлектрической точкой и богаты остатками пролина. Впоследствии было установлено, что их реальная молекулярная масса составляет около 36–38 кДа [67–69]. Более того, было показано, что мРНК реконструированные из очищенных РНК-связывающих белков ооцитов и глобиновой мРНК являются трансляционно неактивными при их введении в ооциты лягушки [70].

Позднее, было обнаружено, что mRNP4 полностью, а mRNP3 на 85%, гомологичны белку FRGY2 [24, 68, 71–74]. Интересно, что FRGY белки, как и YB-белки человека были изначально охарактеризованы как транскрипционные факторы, связывающиеся с Y-бокс элементами в ДНК [75, 76]. Роль YB-белков в регуляции трансляции мРНК была продемонстрирована на экспериментах с оверэкспрессией FRGY2 и YB-1 в соматических клетках и в бесклеточной системе трансляции ретикулоцитов кролика, где повышение их уровня приводит к снижению белкового синтеза [77–79]. В ооцитах *Xenopus laevis* FRGY2 связывается с репрессированной мРНК, а повышение его уровня приводит к снижению трансляции эндогенных, но не введенных в ооциты экзогенных мРНК [80]. Также было показано, что FRGY2 способен стимулировать накопление мРНК, синтезируемых с промоторов, содержащих Y-бокс элементы, и специфически ингибировать их трансляцию, что указывает на функциональную связь между ядерными и цитоплазматическими событиями [77]. Данные наблюдения свидетельствуют о том, что для эффективного «маскирования» мРНК FRGY2 должен связываться с ней во время транскрипции, таким образом маркируя ее для последующей трансляционной репрессии в цитоплазме [80–82]. Помимо того, что FRGY2 имеет преимущественно цитоплазматическую локализацию [77], он также детектируется на вновь транскрибируемой мРНК в ядре на хромосомах типа ламповых щеток в ооцитах лягушки [83, 84]. Более того, в ряде более современных работ было продемонстрировано, что YB-белки способны к переходу из цитоплазмы в ядро в результате различных стимулов, включая такие как повреждение в ДНК и ингибирование транскрипции [2, 4, 85–87]. Таким образом, YB-белки потенциально могут сопрягать ядерные и цитоплазматические этапы

жизни мРНК регулируя ее уровень в клетке. Тем не менее, детальные механизмы данной регуляции пока остаются малоизученными.

С развитием технологий масс-спектро스코пии стали доступны методы более детальной характеристики белковых компонентов мРНК. Так, был разработан метод «захвата мРНК интерактома» (от англ. «RNA interactome capture») который основывается на использовании ультрафиолета для формирования ковалентных сшивок между РНК и белками, находящимися с ней в непосредственном контакте, с последующим выделением комплексов при помощи олиго-(dT) магнитных шариков в денатурирующих условиях (для снижения неспецифических взаимодействий) и масс-спектроскопическим анализом всех ассоциированных с мРНК белков [88, 89]. Применение данного метода к эмбрионам рыб *Danio rerio* и лягушки *Xenopus laevis* на ранних стадиях развития привело к обнаружению >100 различных РНК-связывающих белков [90–92]. Важно отметить, что YВ-белки являются одними из мажорных белков, обнаруженных в данных мРНК-интерактомах, что подтверждает результаты более ранних работ [64, 65, 70]. Тем не менее, тот факт, что большое количество других РНК-связывающих белков также взаимодействует с мРНК в ходе раннего развития, указывает на то, что процесс «маскирования» является более комплексным и требует участия вспомогательных белковых факторов. Более того, дополнительные механизмы, такие как регуляция длины поли-(А) хвоста мРНК, связывание специфических регуляторных факторов в 5'НТО и 3'НТО мРНК, а также локализация мРНК играют важную роль в регуляции трансляции мРНК в раннем эмбриональном развитии [93–95].

YВ-белки являются одними из мажорных компонентов «маскированных» мРНК позвоночных животных, присутствующих на самых ранних стадиях онтогенеза, как было показано на лягушке, рыбах, мышах и человеке [31, 71, 96, 97]. Тем не менее, YВ-белки также присутствуют и в большинстве соматических клеток, где не наблюдается глобального ингибирования синтеза белка [98]. Данное различие, по всей видимости, может объясняться разным уровнем экспрессии YВ-белков. Так, количество YВ-белков значительно ниже в соматических клетках по сравнению с половыми [3]. В тоже время увеличение количества YВ-белков в соматических клетках ведет к ослаблению белкового синтеза [77, 78]. Интересно, что YВ-белки, хоть и меньшем количестве, но также детектируются и в полисомной фракции, что указывает на то, что они не являются компонентами исключительно нетранслируемых мРНК [72, 78, 79, 99]. На основе данных наблюдений, была выдвинута гипотеза о том,

что функции YB-белков в регуляции трансляции мРНК похожи на функции гистонов при упаковке ДНК [72] – взаимодействуя с мРНК, они создают основу для последующей регуляции, изменяя доступность мРНК для аппарата трансляции [1, 95, 100]. Так, по аналогии с нуклеосомами, компактность мРНК может меняться за счет пост-трансляционных модификаций YB-белков или посредством связывания дополнительных регуляторных факторов. Кроме того, синтез белка напрямую зависит от концентрации YB-белков, что указывает на необходимость очень точного регулирования уровня их экспрессии в клетке.

РОЛЬ YB-БЕЛКОВ ПРИ ПЕРЕХОДЕ ОТ МАТЕРИНСКОГО ТИПА ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ К ЗИГОТИЧЕСКОМУ

Достаточно быстро после оплодотворения (<30 минут) в зиготе начинается активный синтез белка на мРНК которые до этого оставались неактивными [47, 101–103]. Трансляция запасенных материнских мРНК снабжает развивающийся эмбрион белками, необходимыми для поддержания быстрых клеточных делений и для подготовки генома зиготы к активации [103]. Важно отметить, не все мРНК вовлекаются в трансляцию с одинаковой эффективностью, что указывает на существование механизмов селективной регуляции их трансляционной активности [104]. Так, одними из первых начинают транслироваться мРНК, вовлеченные в регуляцию клеточного цикла, такие как циклины, а также мРНК, кодирующие транскрипционные мастер-регуляторы *Nanog*, *Sox19b* и *Pou5f1* [105, 106]. Изменение трансляционного статуса многих мРНК, с неактивного на активный, должно сопровождаться их «демаскированием». Несмотря на важность этого процесса, механизмы, отвечающие за реактивацию мРНК, до сих пор не полностью ясны [94]. Одним из самых исследованных механизмов является цитоплазматическое полиаденилирование материнских мРНК, которое начинается сразу после оплодотворения [107–110]. Удлинение поли-(A) хвоста коррелирует с усилением трансляции материнских мРНК на ранних стадиях развития [108–110]. Данная регуляция обеспечивается за счет лучшего связывания поли(A)-связывающего белка - PABP (от англ. Poly(A)-Binding Protein), количество которого ограничено в эмбрионах, с мРНК, имеющими более длинные поли-(A) хвосты [111]. PABP, в свою очередь, способен стимулировать инициацию трансляции за счет взаимодействия с фактором инициации трансляции eIF4G [112], а также регулировать деаденилирование и стабильность мРНК [113, 114]. Несмотря на наличие данной корреляции, трансляция материнских мРНК *per*

se не требует удлинения поли-(A) хвостов, как было показано на *Drosophila melanogaster* [115–117]. Это указывает на существование дополнительных механизмов, обеспечивающих трансляционную активацию мРНК [94, 95].

Поскольку взаимодействие YВ-белков с мРНК вызывает ингибирование трансляции, интересным является вопрос о том, как изменяется их количество и ассоциация с мРНК после оплодотворения. Уровень FRGY2 в *Xenopus laevis* постепенно снижается к моменту поздней бластулы, а MSY2 в *Mus musculus* исчезает к стадии двух клеток [72, 118, 119]. Тем не менее, активация трансляции происходит раньше снижения уровня YВ-белков, что указывает на наличие более активных механизмов, регулирующих ассоциацию YВ-белков с мРНК. Например, посттрансляционные модификации или взаимодействие специфических кофакторов, могут вести к диссоциации комплексов YВ-белков и мРНК, либо к структурной реорганизации мРНП, что делает их более доступными для факторов трансляции и рибосом.

Действительно, еще в ранних работах было показано, что YВ-белки подвергаются фосфорилированию в ооцитах лягушки [65, 66]. Дефосфорилирование YВ-белков дестабилизирует их взаимодействие с мРНК и, возможно, является механизмом ведущим к трансляционной активации «маскированных» мРНК [65]. Также было показано, что казеин киназа II (от англ. СКП, *Casein Kinase II*) ассоциирована с «маскированными» мРНП в ооцитах и модифицирует сериновые и треониновые остатки в C-концевом домене YВ-1 [66]. Более того, глобальный анализ фосфорилирования белков во время оплодотворения ооцитов *Xenopus laevis* показал, что FRGY2 фосфорилируется по нескольким участкам [120]. Однако, необходим детальный анализ вклада определенных аминокислотных остатков, подвергающихся фосфорилированию, во взаимодействие YВ-белков с мРНК.

Изменение структурной организации мРНП, сформированных YВ-белками с мРНК, вероятно, также может иметь место после оплодотворения. В экспериментах по реконструкции мРНП *in vitro* было показано, что YВ-1 способен формировать компактные структуры типа «бусин-на-нити», которые не транслируются, а также совпадают по своим физико-химическим параметрам с природными мРНП [37, 121]. Недавно было показано, что фрагмент YВ-1 лишенный части своего C-концевого домена способен формировать другой тип структур – линейный нуклеопротеид, в котором мРНК развернута и транслируется более эффективно [122]. Было бы интересно исследовать, способны ли природные мРНП к такого рода структурной

пластичности *in vivo*, а также регулируют ли подобные перестройки посттрансляционные модификации YB-белков.

Помимо активации трансляции материнских мРНК, после оплодотворения также начинается процесс их дестабилизации [123]. К настоящему времени описаны три основных пути деградации материнских мРНК в ходе раннего развития: i) активированная оплодотворением деградация происходит независимо от активации генома зиготы и относится к так называемому материнскому контролю; ii) дестабилизация, опосредованная микроРНК, синтезируемыми геномом зиготы (miR-430 у *Danio rerio*, miR-427 у *Xenopus laevis*, miR-309 у *Drosophila melanogaster*); iii) деградация, вызванная активацией генома зиготы, но не зависящая от микроРНК [91, 123, 124]. В результате данного процесса, сопряженного с транскрипционной активацией генома зиготы, происходит переход от материнского типа экспрессии генов к зиготическому – МЗП (от англ. MZT, Maternal-to-Zygotic Transition) или, по другому, переход к средней бластуле (от англ. MBT, Mid-Blastula Transition) [124, 125]. Этот механизм консервативен среди всех многоклеточных организмов и, судя по всему, является универсальным способом начала формирования организма [124, 126, 127].

Роль YB-1 в МЗП была недавно исследована на модели рыбок *Danio rerio* [31]. Как было упомянуто выше, в геноме *Danio rerio* имеется только один ген кодирующий YB-белки – *YBX1*, что делает их привлекательной модельной системой для изучения функций данных белков в раннем развитии. Было показано, что эмбрионы рыб, полученные путем скрещивания самок, несущих гомозиготную мутацию в гене *YBX1*, с самцами дикого типа, демонстрируют сильные дефекты в ходе ранних клеточных делений и остановку развития на стадии поздней бластулы [31, 32]. Это наблюдение указывает на то, что запасенный в яйцеклетках YB-1 важен для нормального развития ооцитов или же необходим в раннем развитии сразу после оплодотворения. Было отмечено, что в *YBX1*^{-/-} ооцитах не наблюдается глобального изменения количества запасенных мРНК. Однако, в материнских мутантах (от англ. maternal mutants) *YBX1* – *Mybx1*, наблюдается повышенный синтез белка, который ведет к активации клеточного ответа на несвернутый белок (от англ. UPR, Unfolded Protein Response) [31]. Более того, в *Mybx1* эмбрионах существенно нарушена дестабилизация материнских мРНК в ходе МЗП, включая те мРНК, которые являются мишенями miR-430 [31]. Также в *Mybx1* эмбрионах не происходит и активации генома, так как не детектируется синтеза новых мРНК с генома зиготы, что также может объяс-

нить отсутствие дестабилизации мишеней miR-430 при недостатке YB-1 [31]. Данные наблюдения указывают на то, что YB-1 играет важную роль в репрессии трансляции в раннем эмбриональном развитии и предотвращает преждевременный синтез многих белков. Однако, возникает вопрос, ответственны ли YB-белки за репрессию всех материнских мРНК или же они регулируют только часть из них? В пользу более направленной регуляции свидетельствует тот факт, что YB-1 способен регулировать трансляцию *Squint* мРНК специфически узнавая элемент дорзальной локализации (от англ. DLE, Dorsal Localization Element) находящийся в ее 3'НТО [32]. *Squint* является частью сигнального каскада Nodal, который критически важен для раннего эмбрионального паттернинга [128, 129]. Интересно, в *Myx1* эмбрионах рыб наблюдается преждевременное полиаденилирование *Squint* мРНК (на стадии 1 клетки, а не 16 клеток как в норме), ведущее к нарушению ее локализации в эмбрионе, а также к повышенному уровню трансляции [32]. Еще одним примером избирательной регуляции является взаимодействие YB-1 и *Pou5f3* мРНК в *Xenopus laevis* (гомолог *Pou5f1 Danio rerio*) [130]. Интересно, что белок цитоскелета *zuxin* способен напрямую связываться с YB-1 и нарушать его взаимодействие с *Pou5f3* мРНК, приводя к ее дестабилизации. Было предположено, что данный механизм может способствовать выходу из плюрипотентного состояния в эмбриогенезе [130].

Недавно было обнаружено, что присутствие m5C-модификаций в мРНК ассоциировано с повышенной стабильностью мРНК во время МЗП *Danio rerio* [23]. Интересно, что мРНК имеющие m5C-сайты, в большинстве своем также не являются мишенями miR-430. YB-1 был определен как основной РНК-связывающий белок, узнающий данную модификацию (англ. «reader») [23]. Его нокаут или нокдаун (при помощи морфолиновых олигонуклеотидов) вызывает преждевременную деградацию m5C-модифицированных мРНК и ведет к остановке развития на стадии поздней бластулы, нарушая МЗП. Механизм повышенной стабильности ассоциированных с YB-1 мРНК основывается на привлечении PABP, который напрямую взаимодействует с YB-1, и, по всей видимости, защищает поли-(A) хвосты от деградации [23].

Таким образом, YB-белки способны к дифференциальному посттранскрипционному контролю экспрессии материнских мРНК в раннем эмбриональном развитии, регулируя их трансляционную активность и стабильность, что является критически важным для успешного завершения МЗП (Рисунок).

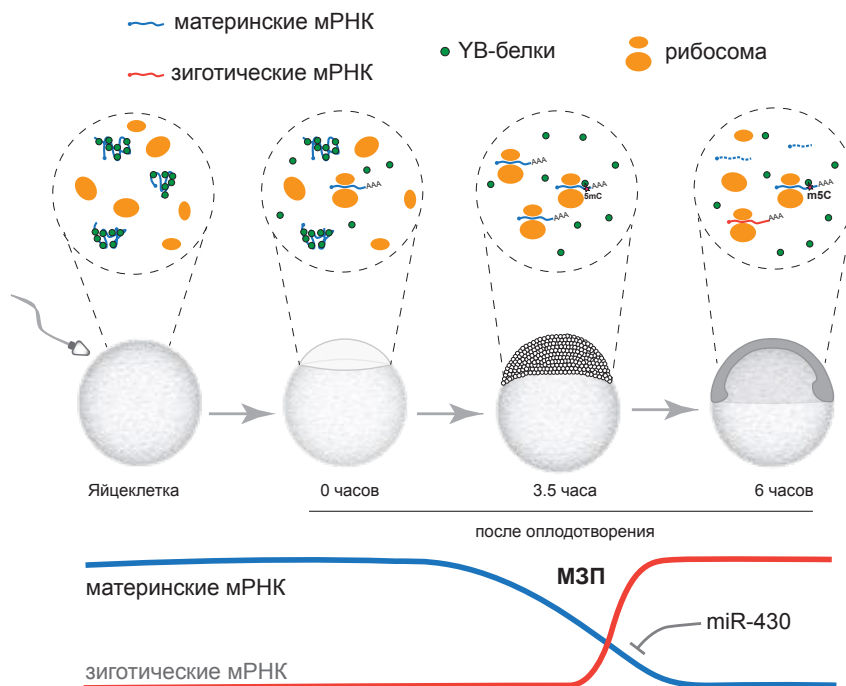


Рис. Роль YB-белков в раннем эмбриональном развитии.

Комбинированная модель регуляции трансляции и стабильности мРНК при участии YB-белков в раннем развитии, составленная на основе данных полученных на разных модельных системах (*Danio rerio*, *Xenopus laevis* и *Mus musculus*). На рисунке схематично изображены ранние этапы развития *Danio rerio*, а также график, отражающий изменения в составе мРНК, происходящие на этих стадиях. В яйцеклетке материнские мРНК находятся в комплексе с YB-белками в «маскированном» состоянии [31, 80]. После оплодотворения начинается процесс синтеза белка, диссоциация YB-белков с мРНК, их де-фосфорилирование и постепенное снижения их уровня в зиготе [25, 65, 72, 96]. В тоже время YB-белки остаются связанными с рядом мРНК, которые несут m5C модификации, и регулируют их стабильность [23].

IV. РОЛЬ YВ- БЕЛКОВ В ГАМЕТОГЕНЕЗЕ

Процесс формирования мужских и женских половых клеток у позвоночных животных включает ряд последовательных митотических и мейотических делений, в результате которых клетки предшественники (сперматогонии и оогонии) преодолевают значительные молекулярные и морфологические изменения. На ранних стадиях сперматогенеза и оогенеза происходит активный синтез и накопление мРНК. Большая часть этих мРНК не транслируется, а используется на более поздних стадиях созревания ооцитов и сперматоцитов. На поздних стадиях гаметогенеза также происходит остановка транскрипции, которая не возобновляется вплоть до МЗП. YВ-белки (в частности YВ-2 и YВ-3) накапливаются в значительных количествах на определенных стадиях дифференцировки половых клеток, где они регулируют процесс синтеза белка, что важно для нормального формирования сперматозоидов и яйцеклеток.

YВ-БЕЛКИ В СПЕРМАТОГЕНЕЗЕ

Все основные представители YВ-белков экспрессируются в мужских половых клетках. Несмотря на то, что уровень экспрессии YВ-1 (MSY1) в процессе сперматогенеза у мыши практически не изменяется, экспрессия YВ-2 (MSY2) и YВ-3 (MSY3/4) сильно увеличивается в сперматоцитах, находящихся на стадии ранней и средней пахитены, достигает максимума в круглых сперматидеах, а затем снижается в удлинённых сперматидеах до практически недетектируемого уровня [26, 27, 131–134]. Важно отметить, что накопление YВ-2 и YВ-3 совпадает с динамикой запасания мРНК и уменьшения синтеза белка, которые начинаются на стадии круглых сперматид [135].

Глобальная реорганизация хроматина происходящая на стадии удлиняющихся сперматид, сопровождается ингибированием транскрипции и заменой гистонов на положительно заряженные хромосомные белки, такие как протамины (PRM1 и PRM2) и переходные ядерные белки (TNP1 и TNP2) [135, 136]. Данные изменения в организации хроматина полностью основаны на пост-транскрипционной регуляции запасенных ранее мРНК. Например таких, как *Prm1* мРНК и *Tnp2* мРНК, которые до этого оставались в не-транслируемом состоянии в течении нескольких дней [135]. Преждевременная активация синтеза *Prm1* и *Tnp2* мРНК во время формирования сперматид приводит к аномалиям формирования мужских половых клеток и стерильности [137–139], что указывает на важность регуляции трансляции в сперматогенезе.

В мужских половых клетках мышей MSY2 является самым представленным белком и составляет 0,7% от общего количества белка в клетках семенников мыши [118]. Также было посчитано, что в семенниках, MSY2 и MSY3 связывается приблизительно с 75% полиаденилированной РНК [133]. Более того, в сперматиде MSY2 в основном взаимодействует с нетранслируемыми мРНК [118]. Также было показано, что он способен ингибировать трансляцию *in vitro* [140]. Также существует предположение, что MSY2 маркирует мРНК в ядре для последующего «маскирования», потому что многие из них синтезируются с промоторов, содержащих Y-бокс элементы [118]. Нокаут гена *MSY2* приводит к стерильности самцов мышей [141]. Детальный анализ показал, что отсутствие MSY2 приводит к аресту сперматогенеза на поздних (пост-мейотических) стадиях, который характеризуется детекцией большого количества морфологически изменённых сперматогоний с ухудшенной конденсацией хроматина, а также отсутствием зрелых сперматозоидов в эпидидимисе [141]. Анализ изменений на молекулярном уровне продемонстрировал значительное перераспределение многих мРНК, которые в норме не транслируются до постмейотических стадий, из фракции свободных мРНК в полисомную фракцию, а также их частичную дестабилизацию [142]. В другом исследовании MSY2 был определен как специфический регулятор *Prm1* мРНК и *Smcp* мРНК (от англ. Sperm Mitochondrial-associated Cysteine-rich Protein), предотвращающий преждевременную трансляцию данных мРНК в сперматиде [143]. Таким образом, MSY2 выполняет функцию стабилизации и трансляционной репрессии мРНК, что является необходимым для нормального формирования мужских половых клеток [144]. Помимо участия в регуляции мРНК-зависимых процессов было показано, что MSY2 также взаимодействует с малыми РНК (~30 нт) в мышечных семенниках [145]. Тем не менее, функциональная значимость данного взаимодействия пока остается мало изученной.

Нокаут гена MSY4 (YB-3) в мышах продемонстрировал важность данного гена для нормального сперматогенеза. Так было показано, что 50% *MSY4*^{-/-} самцов были бесплодными [26]. Потеря MSY4 ассоциирована с преждевременным апоптозом пахитенных сперматоцитов, что ведет к уменьшению количества половых клеток с возрастом и пониженной фертильности [26, 146]. С другой стороны, оверэкспрессия MSY4 также приводит к нарушению сперматогенеза и стерильности, указывая на то, что количество YB-белков должно строго регулироваться для достижения оптимального уровня трансляционной репрессии.

Ввиду того, что YB-2 и YB-3 имеют очень высокую гомологию (около 90%), а также являются одними из основных РНК-связывающих белков, накапливающихся в ходе сперматогенеза, существует возможность того, что их функции могут перекрываться. С целью проверить эту гипотезу была сделана попытка получить двойной нокаут генов *YBX2* и *YBX3* на мышинной модели [146]. Оказалось, что это невозможно сделать ввиду того, что гетерозиготные самцы (*YBX2*^{+/-}; *YBX3*^{+/-}) полностью стерильны. Сперматиды изолированные из *YBX2*^{+/-}; *YBX3*^{+/-} мышей имеют изменённую морфологию (глобо-зооспермия), демонстрируют повышенную аккумуляцию PRM2 и как следствие проблемы с компактизацией хроматина [146]. Также в *YBX2*^{+/-}; *YBX3*^{+/-} сперматиде наблюдается глобальная дерепрессия синтеза белка, но не было отмечено значительных изменений в стабильности мРНК. Это указывает на то, что основной функцией YB-2 и YB-3 в сперматогенезе является регуляция трансляции, а не стабилизация мРНК [146].

Недавно было продемонстрировано взаимодействие YB-2 с белком PAIP1 (от англ. Polyadenylate-binding protein-Interacting Protein 1), который является энхансером трансляции, обеспечивающим взаимодействие PABP и фактора инициации трансляции eIF4A [147, 148]. PAIP1 экспрессируется в семенниках мыши и ко-локализуется с YB-2 [148]. Предполагается, что PAIP1 способствует «демаскированию» мРНК, ассоциированных с YB-2, и их трансляционной активации на поздних стадиях сперматогенеза [148].

Наконец, регуляция активности YB-2 при сперматогенезе может осуществляться за счет его фосфорилирования. Достаточно давно было сделано сообщение, что в мРНК, изолированных из экстрактов мышиных семенников, MSY2 ассоциирован с некой фосфокиназой и подвергается фосфорилированию [149]. Интересно, что как и в случае FRGY2 [65], де-фосфорилирование MSY2 приводит к снижению его сродства к РНК [149] указывая на то, что механизм, регулирующий ассоциацию и диссоциацию YB-белков с мРНК в половых клетках, может быть консервативным.

YB-БЕЛКИ В ООГЕНЕЗЕ

Во время роста и созревания ооцитов происходит увеличение объёма клетки в 200–250 раз [150, 151]. Растущие ооциты активно транскрибируют большое количество мРНК, но однако лишь небольшая ее часть сразу вовлекается в трансляцию [152]. Транскрипция полностью останавливается к концу стадии роста и возобновляется только после активации генома зиготы [151]. Большинство синтезированных мРНК

остаются неактивными и будут использованы только после возобновления мейоза. В таком «маскированном» состоянии они могут оставаться стабильными до нескольких недель [153, 154].

В ооцитах мыши *MSY2* накапливается в больших количествах и составляет ~2% от общей белковой массы зрелых яйцеклеток [96]. Снижение уровня *MSY2* происходит после оплодотворения, и к стадии 2-х клеток он практически полностью исчезает [25, 96]. Понижение с помощью РНК-интерференции уровня *MSY2* в мышинных ооцитах на 60–70% приводит к снижению фертильности, а на 95% приводит к бесплодию [155]. Самки с нокаутом по гену *MSY2* (*MSY2*^{-/-}) бесплодны и для них характерно уменьшение количества фолликулов в яичниках, а также прогрессивное уменьшение и дегенерация ооцитов с возрастом [141]. *MSY2*^{-/-} ооциты растут более медленно во время первой волны фолликулогенеза, а их созревание и арест в метафазе II сильно нарушены, что по всей видимости объясняется проблемами с формированием веретена деления и расхождением хромосом [156]. Также *MSY2*^{-/-} ооциты имеют на 25% меньше тотальной мРНК, что указывает на возможную роль *MSY2* в стабилизации мРНК. Это также подтверждается пониженной стабильностью репортерной мРНК люциферазы, введенной в ооциты мыши [156]. Интересно, что остановка транскрипции, которая в норме происходит во время роста ооцитов, не наблюдается при нокауте гена *MSY2* [156]. Возможно, усиление транскрипции и, как следствие, повышенная продукция новых мРНК объясняет достаточно скромную глобальную дестабилизацию мРНК, которая наблюдается в *MSY2*^{-/-} ооцитах (~25%), при том, что *MSY2* считается одним из главных факторов, стабилизирующим транскриптом ооцитов [156].

Деграляция материнских мРНК в ооците начинается с возобновления мейоза [157, 158], что совпадает с фосфорилированием *MSY2* циклин-зависимой киназой 1 CDK1 (от англ. *Cyclin-Dependent Kinase 1*) [156]. Интересно, что экспрессия нефосфорилируемого мутанта *MSY2* (T67A) предотвращает деграляцию материнских мРНК, в то время как гиперэкспрессия фосфомиметика (T67D) активирует дестабилизацию мРНК-мишеней в ооцитах, остановленных в профазе [159]. Этот механизм подразумевает, что *MSY2* может служить универсальным фактором, регулирующим стабильность и трансляционную активность материнских мРНК. Интересно, что *MSY2* локализуется в районе цитоплазматической решетки ооцитов (от англ. *CPL*, *Oocyte Cytoplasmic Lattice*), где мРНК находятся вблизи с запасенными рибосомами [160]. Предполагается, что сближенная пространственная локализация мРНК и рибосом может способст-

водить более эффективной активации синтеза белка после оплодотворения.

Специфичность взаимодействия MSY2 с мРНК до сих пор не установлена и не ясно, имеет ли MSY2 четкое предпочтение к связыванию определённых мотивов или же взаимодействует с любыми последовательностями в мРНК. Недавно было показано, что Ypsilon schachtel (YPS), гомолог YB-1 в *Drosophila melanogaster*, способен специфически узнавать m5C-модификации в мРНК, содержащихся в половых стволовых клетках, и необходим для их роста, пролиферации и дифференцировки [161]. Более того, человеческий YB-1 способен брать на себя функции YPS, что свидетельствует об эволюционной консервативности данного типа РНК-белкового взаимодействия, которое опосредуется доменом холодового шока YB-1 [161]. В связи с этим было бы важно выяснить, способен ли MSY2 узнавать данную модификацию в мРНК в половых клетках позвоночных животных и играет ли это какую-либо роль в регуляции трансляции и стабильности мРНК.

V. YB-БЕЛКИ В ФОРМИРОВАНИИ СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК

YB-белки синтезируются практически во всех соматических клетках, однако их количество значительно ниже по сравнению с половыми клетками [2]. YB-1 и YB-3 имеют похожий паттерн экспрессии на ранних этапах развития мыши (от оплодотворения до стадии E17.5), однако затем уровень YB-3 сильно снижается во всех органах на постнатальных стадиях, за исключением семенников [26], глии [29], сердца и скелетной мускулатуры [28]. В тоже время экспрессия YB-1 сохраняется после рождения и он детектируется во всех органах взрослого организма кроме скелетной мускулатуры [26].

Нокаут гена *YBX1* у *Mus musculus* приводит к ранней (пренатальной) смерти [162, 163]. *YBX1*^{-/-} эмбрионы нормально развиваются до эмбрионального дня E10.5–E13.5, а затем заметно замедляются в росте и постепенно погибают. Большинство *YBX1*^{-/-} эмбрионов демонстрирует гипоплазию многих органов, проблемы с закрытием нервной трубки, геморрагию и анемию [162, 163]. Интересно, что фибробласты изолированные из *YBX1*^{-/-} мышей не демонстрируют повышенного уровня транскрипции или трансляции, а также и не имеют серьезных изменений в транскриптоме или протеоме клеток, но становятся более чувствительными к окислительному и генотоксическому стрессу, а также имеют сниженную скорость пролиферации [162–164].

Нокаут *YBX3* мыши (MSY4) не ведет к дефектам развития и не вызывает никаких детектируемых морфологических или физиологических изменений, за исключением пониженной фертильности. Это указывает на то, что YB-3 не является необходимым белком для раннего эмбрионального развития организма [26, 146].

Белки YB-1 и YB-3 обладают очень высокой гомологией (около 90%) и, судя по всему, их функции могут перекрываться. Так, например, было показано, что YB-1 и YB-3 взаимодействуют с похожим набором мРНК в эмбриональных клетках почки (от англ. HEK293T, Human Embryonic Kidney). Более того, экспрессия YB-3 усиливается при нокауте YB-1. Это можно объяснить тем, что YB-1 способен напрямую регулировать трансляцию мРНК YB-3 связываясь с ее 5'НТО [30, 165]. Данная регуляция может служить защитным механизмом, предотвращающим проблемы, вызванные нарушением экспрессии YB-1. Действительно, двойной нокаут *YBX1^{-/-}; YBX3^{-/-}* приводит к более выраженным дефектам развития, таким как замедление роста, экзенцефалию и более раннюю эмбриональную смертность по сравнению с нокаутом только одного *YBX1* [26]. Большинство *YBX1^{-/-}; YBX3^{-/-}* мутантов погибают в промежутке между стадиями E8.5 и E11.5, в том время как смерть *YBX1^{-/-}* мутантов наблюдается в основном перинатально [26]. Данные наблюдения подтверждают, что YB-3 способен брать на себя функции YB-1 в раннем эмбриогенезе и может частично компенсировать его отсутствие.

YB-1 присутствует во всех органах на ранних стадиях развития [163]. Однако, его уровень сильно снижается с возрастом во всех органах за исключением печени [5]. Это может указывать на то, что YB-1 необходим для активной пролиферации клеток, в то время как полностью дифференцированные неделящиеся клетки способны обходиться без него. К сожалению, к настоящему моменту имеется не очень много данных, описывающих роль YB-1 в позднем (пост-натальном) развитии ввиду невозможности использования мышинных моделей с нокаутом YB-1 из-за ранней смертности эмбрионов [162, 163]. Эта проблема может быть решена путем создания трансгенных организмов с индуцибельным и тканеспецифичным нокаутом по гену *YBX1* [166].

С другой стороны, несмотря на то, что YB-1 является критически важным для раннего развития *Danio rerio* [23, 31, 32], зиготные мутанты (от англ. zygotic mutants) *YBX1 – Zyb1*, не проявляют отклонений в развитии и развиваются в полноценные взрослые особи [31]. Однако, систематической характеристики изменений на клеточном и молекулярном уровне в соматических клетках данного организма, вызванных потерей YB-1, проведено не было.

YB-БЕЛКИ В ГЕМАТОПОЭЗЕ

Важно отметить, что первоначальный поиск белков, отвечающих за «маскирование» мРНК, осуществлялся не только при помощи экстрактов ооцитов *Xenopus laevis*. Примерно в то же время проводились исследования, направленные на идентификацию РНК-связывающих белков, ассоциированных со свободными (нетранслируемыми) и полирибосомными мРНК в экстрактах ретикулоцитов кролика. Так, было показано, что два белка с молекулярной массой ~50 и ~78 кДа ассоциированы с транслируемыми мРНК, в то время как белок с массой ~50 кДа (он получил название р50) оказался единственным мажорным белком в свободных мРНК [167–169]. Позднее выяснилось, что белок с молекулярной массой 78 кДа является поли(А)-связывающим белком (РАВР). Также было показано, что р50 способен ингибировать трансляцию эндогенных и экзогенных мРНК в бесклеточной системе трансляции [168–170]. А еще позднее было определено, что р50 гомологичен белку YB-1 человека [171].

В ходе нормального гематопоэза YB-1 принимает участие в стабилизации β-глобиновой мРНК [172, 173]. Интересно, что уровень экспрессии YB-1 достаточно высок в гематопоэтических клетках-предшественниках, а в ходе их дифференцировки он постепенно снижается [174]. Также недавно были сделаны сообщения, что уровень экспрессии YB-1 сильно увеличен в клетках острого миелоидного лейкоза, и YB-1 важен для их выживания и пролиферации [174–176]. Данное наблюдение указывает на то, что для нормального формирования клеток крови требуется поддержание точной регуляции экспрессии YB-1.

YB-1 В РАЗВИТИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Формировании головного мозга при нокауте *YBX1* сильно нарушено. *YBX1*^{-/-} эмбрионы демонстрируют проблемы с закрытием нервной трубки, что в итоге приводит к развитию экзэнцефалии [162, 163]. Было показано, что на стадии E14 YB-1 сильно экспрессируется в нервных клетках-предшественниках (от англ. NPCs, Neural Progenitor Cells) субвентрикулярной зоны мозга в эмбрионах мыши и его количество снижется в ходе дифференциации нервных клеток [177]. В недавнем исследовании было обнаружено, что у *YBX1*^{-/-} эмбрионов мышей наблюдается большее, по сравнению с диким типом, число активно пролиферирующих NPCs в районе нервной трубки [164]. Транс-генная экспрессия YB-1 дикого типа, но не мутанта YB-1, лишённого сигнала ядерной локализации (от англ. NLS, Nuclear Localization Signal), подавляет повышенную пролиферацию

NPCs в *YBX1*^{-/-} эмбрионах, что указывает на важность его функций в ядре в этих клетках [164]. Интересно, что в мозге человека на перинатальных стадиях развития YB-1 имеет ядерную локализацию [29]. В нокаутных по гену *YBX1* NPCs было обнаружено снижение экспрессии генов, регулирующих нервную дифференцировку, и одновременное увеличение экспрессии генов, ответственных за пролиферацию клеток [164]. Более того, было показано, что *YBX1*^{-/-} эмбрионы мыши имеют уменьшенный передний мозг, и увеличенные средний и задний мозг [164], что предполагает участие YB-1 в паттернинге мозга. Предполагается, что на молекулярном уровне роль YB-1 заключается в связывании с белком PRC2 (от англ. Polycomb Repressive Complex 2) и модулировании его способности вызывать метилирование гистона H3 [164]. Данная модификация (H3K27me3) характерна для факультативного гетерохроматина [178]. Нарушения такой модификации хроматина, вызванные, в частности, отсутствием YB-1, ведут к ухудшению дифференцировки NPCs и сдвигу баланса в сторону их самообновления. Таким образом, YB-1 играет важную регуляторную роль в дифференцировке и поддержании нервных клеток-предшественников.

YB-БЕЛКИ В ФОРМИРОВАНИИ СКЕЛЕТНОЙ МУСКУЛАТУРЫ

На мышинной модели было показано, что YB-1 детектируется в скелетной мускулатуре на ранних постнатальных стадиях развития, а затем его экспрессия сильно снижается и исчезает к 10 дню после рождения [179], что указывает на потенциальную регуляторную роль YB-1 в развитии клеток мышц. Действительно было обнаружено, что YB-1 регулирует экспрессию гена *AChRα* (α -субъединица рецептора ацетилхолина), который кодирует сигнальный белок, играющий важную роль в формировании нервно-мышечных синапсов [179]. YB-1 связывается с *AChRα* *mPHK* и подавляет ее трансляцию, в то время как нокдаун YB-1 приводит к усилению синтеза *AChRα* [179]. Кроме того, было показано, что оверэкспрессия YB-1 ухудшает дифференцировку миоцитов [179].

Другой YB-белок, YB-3, регулирует экспрессию генов во время миогенеза на транскрипционном уровне [28]. Было показано, что YB-3 способен узнавать специфический мотив в промоторе гена миогенина [28]. Более того, повышенная экспрессия YB-3 в клетках C2C12 ингибирует их дифференцировку в миотрубочки, в то время как понижение экспрессии YB-3, наоборот, усиливает их дифференцировку [28].

YB-1 В СТВОЛОВЫХ КЛЕТКАХ КОЖИ

Поиск РНК-связывающих белков, взаимодействующих с мРНК и преобладающих в клетках-предшественниках кератиноцитов по сравнению с дифференцированными клетками кожи человека, привел к обнаружению YB-1 [180]. Ранее также было показано, что экспрессия YB-1 повышена в клетках-предшественниках и сильно снижается при дифференцировке кератиноцитов [181]. Было установлено, что он ингибирует экспрессию ряда цитокинов, ассоциированных с клеточным старением, специфически связываясь с 3'НТО соответствующих мРНК [180]. Кроме того, нокаут YB-1 ведет к уменьшению числа активно циркулирующих эпидермальных предшественников, что в свою очередь может вести к ухудшению регенеративной способности клеток кожи и к ее преждевременному старению [180].

Из вышеприведенных примеров видно, что экспрессия YB-белков сильно коррелирует с уровнем дифференцировки клеток. Так, в плюрипотентных клетках-предшественниках в различных тканях уровень экспрессии YB-1 достаточно высок, в то время как в терминально дифференцированных клетках YB-1 присутствует в низких количествах. Отсюда можно предположить, что YB-1 нужен для активной пролиферации клеток или поддержания их плюрипотентности. В согласии с этим находится тот факт, что абнормальное увеличение экспрессии YB-белков во многих дифференцированных клетках ведет к потере их идентичности и вызывает раковую трансформацию. Интересно, что во многих стволовых клетках взрослого организма происходит разобщение транскрипции и белкового синтеза, похожее на то, что происходит во время созревания половых клеток [182]. Так, известно, что в гематopoэтических, нервных и мышечных стволовых клетках взрослого организма присутствует большое количество мРНК и рибосом, но в тоже время синтез белка находится на очень низком уровне [94, 183–187]. Принимая во внимание высокий уровень экспрессии YB-белков в клетках-предшественниках различных тканей, было бы интересно исследовать их участие в стабилизации и «маскировании» мРНК в стволовых клетках.

VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном обзоре я попытался проанализировать факты, которые известны о роли YB-белков в развитии позвоночных животных. Изначально открытые в ооцитах лягушки и ретикулоцитах кролика как мажорные РНК-связывающие белки, к настоящему моменту YB-белки считаются одними из основных мастер-регуляторов,

контролирующих экспрессию генов на пост-транскрипционном уровне во многих клеточных процессах. Несмотря на обширный спектр функций, которые были обнаружены для УВ-белков *in vitro* или на клеточных моделях, одной из их наиболее явных и понятных функций УВ-белков в развитии остается регуляция трансляции мРНК. Тем не менее, для получения полной картины регуляции, выполняемой УВ-белками в онтогенезе, требуются дополнительные усилия, направленные на выяснение их роли в таких процессах как транскрипция, сплайсинг, репарация и биогенез некодирующих РНК.

Одним из основных вызовов является определение специфичности связывания УВ-белков с РНК и ДНК *in vivo*. Ввиду их высокого неспецифического сродства к нуклеиновым кислотам, достаточно трудно определить предпочтительные мотивы, с которыми взаимодействуют УВ-белки. Тем не менее, кажется возможным, что в условиях молекулярного краудинга и конкуренции, имеющих место в живой клетке, даже небольшое предпочтение к определенным последовательностям может быть определяющим для связывания УВ-белков с теми или иными молекулами.

Важной экспериментальной задачей является определение структуры и состава мРНК-комплексов, сформированных с участием УВ-белков *in vivo*. Особый интерес представляет изучение того, как происходит изменение структурной организации мРНК в ответ на такие стимулы как оплодотворение или активация клеточной дифференцировки.

Наконец, изучение регуляции экспрессии УВ-белков и их активности в развитии является еще одним приоритетным направлением. Все представители УВ-белков позвоночных имеют уникальный, строго контролируемый профиль экспрессии в развитии организма. Более того, количество УВ-белков, присутствующих в клетке напрямую определяет ее трансляционную активность и стабильность мРНК в цитоплазме. В связи с этим новые экспериментальные подходы, направленные на определение механизмов, регулирующих уровень их экспрессии, ядерно-цитоплазматическое распределение и пост-трансляционные модификации, могут расширить наше понимание функций, выполняемых УВ-белками в развитии.

БЛАГОДАРНОСТИ

Я хочу выразить благодарность Л. П. Овчинникову и всему коллективу «Группы регуляции биосинтеза белка» Института белка РАН. Также я хочу поблагодарить Д. Н. Лябина за ценные советы при подготовке манускрипта.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Matsumoto, K. and Wolffe, A.P. (1998) Gene Regulation by Y-Box Proteins: Coupling Control of Transcription and Translation. *Trends in Cell Biology*, **8**, 318–323.
2. Eliseeva, I.A., Kim, E.R., Guryanov, S.G., Ovchinnikov, L.P. and 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. and Ovchinnikov, L.P. (2014) YB-1 Protein: Functions and Regulation: 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. and Eliseeva, I. (2020) Y-Box Binding Proteins in mRNP Assembly, Translation, and Stability Control. *Biomolecules*, **10**, 591.
5. Miwa, A., Higuchi, T. and 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 (BBA) – General Subjects*, **1760**, 1675–1681.
6. Lasham, A., Print, C.G., Woolley, A.G., Dunn, S.E. and Braithwaite, A.W. (2013) YB-1: Oncoprotein, Prognostic Marker and Therapeutic Target? *Biochemical Journal*, **449**, 11–23.
7. Kosnopfel, C., Sinnberg, T. and Schitteck, B. (2014) Y-Box Binding Protein 1 – A Prognostic Marker and Target in Tumour Therapy. *European Journal of Cell Biology*, **93**, 61–70.
8. Sangermano, F., Delicato, A. and 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.
9. Alkrekshi, A., Wang, W., Rana, P.S., Markovic, V. and Sossey-Alaoui, K. (2021) A Comprehensive Review of the Functions of YB-1 in Cancer Stemness, Metastasis and Drug Resistance. *Cellular Signalling*, **85**, 110073.
10. Hasegawa, S.L., Doetsch, P.W., Hamilton, K.K., Martin, A.M., Okenquist, S.A., Lenz, J. and Boss, J.M. (1991) DNA Binding Properties of YB-1 and DbpA: Binding to Double-stranded, Single-Stranded, and Abasic Site Containing DNAs. *Nucleic Acids Research*, **19**, 4915–4920.
11. Zasedateleva, O.A., Krylov, A.S., Prokopenko, D.V., Skabkin, M.A., Ovchinnikov, L.P., Kolchinsky, A. and Mirzabekov, A.D. (2002) Specificity of Mammalian Y-Box Binding Protein p50 in Interaction with ss and ds DNA Analyzed with Generic Oligonucleotide Microchip. *Journal of Molecular Biology*, **324**, 73–87.
12. Dolfini, D. and Mantovani, R. (2013) Targeting the Y/CCAAT Box in Cancer: YB-1 (YBX1) or NF-Y? *Cell Death & Differentiation*, **20**, 676–685.
13. Izumi, H. (2001) Y Box-Binding Protein-1 Binds Preferentially to Single-Stranded Nucleic Acids and Exhibits 3'→5' Exonuclease Activity. *Nucleic Acids Research*, **29**, 1200–1207.
14. Kljashtorny, V., Nikonov, S., Ovchinnikov, L., Lyabin, D., Vodovar, N., Curmi, P. and Manivet, P. (2015) The Cold Shock Domain of YB-1 Segregates RNA from DNA by Non-Bonded Interactions. *PLoS ONE*, **10**, e0130318.
15. Heinemann, U. and Roske, Y. (2021) Cold-Shock Domains—Abundance, Structure, Properties, and Nucleic-Acid Binding. *Cancers*, **13**, 190.
16. Tanabe, Y., Nagatoishi, S. and Tsutomoto, K. (2015) Thermodynamic Characterization of the Interaction between the Human Y-Box

- Binding Protein YB-1 and Nucleic Acids. *Molecular bioSystems*, **11**, 2441–2448.
17. 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.
 18. Wu, S.-L., Fu, X., Huang, J., Jia, T.-T., Zong, F.-Y., Mu, S.-R., Zhu, H., Yan, Y., Qiu, S., Wu, Q., Yan, W., Peng, Y., Chen, J. and Hui, J. (2015) Genome-Wide Analysis of YB-1-RNA Interactions Reveals a Novel Role of YB-1 in miRNA Processing in Glioblastoma Multiforme. *Nucleic Acids Research*, **43**, 8516–8528.
 19. Cooke, A., Schwarzl, T., Huppertz, I., Kramer, G., Mantas, P., Alleaume, A.-M., Huber, W., Krijgsveld, J. and Hentze, M.W. (2019) The RNA-Binding Protein YBX3 Controls Amino Acid Levels by Regulating SLC mRNA Abundance. *Cell Reports*, **27**, 3097–3106.e5.
 20. Budkina, K.S., Zlobin, N.E., Kononova, S.V., Ovchinnikov, L.P. and Babakov, A.V. (2020) Cold Shock Domain Proteins: Structure and Interaction with Nucleic Acids. *Biochemistry (Moscow)*, **85**, 1–19.
 21. Singh, G., Pratt, G., Yeo, G.W. and Moore, M.J. (2015) The Clothes Make the mRNA: Past and Present Trends in mRNP Fashion. *Annual Review of Biochemistry*, **84**, 325–354.
 22. Chen, X., Li, A., Sun, B.-F., Yang, Y., Han, Y.-N., Yuan, X., Chen, R.-X., Wei, W.-S., Liu, Y., Gao, C.-C., Chen, Y.-S., Zhang, M., Ma, X.-D., Liu, Z.-W., Luo, J.-H., Lyu, C., Wang, H.-L., Ma, J., Zhao, Y.-L., Zhou, F.-J., Huang, Y., Xie, D. and Yang, Y.-G. (2019) 5-Methylcytosine Promotes Pathogenesis of Bladder Cancer through Stabilizing mRNAs. *Nature Cell Biology*, **21**, 978–990.
 23. Yang, Y., Wang, L., Han, X., Yang, W.-L., Zhang, M., Ma, H.-L., Sun, B.-F., Li, A., Xia, J., Chen, J., Heng, J., Wu, B., Chen, Y.-S., Xu, J.-W., Yang, X., Yao, H., Sun, J., Lyu, C., Wang, H.-L., Huang, Y., Sun, Y.-P., Zhao, Y.-L., Meng, A., Ma, J., Liu, F. and Yang, Y.-G. (2019) RNA 5-Methylcytosine Facilitates the Maternal-to-Zygotic Transition by Preventing Maternal mRNA Decay. *Molecular Cell*, **75**, 1188–1202.e11.
 24. Murray, M.T., Schiller, D.L. and Franke, W.W. (1992) Sequence Analysis of Cytoplasmic mRNA-Binding Proteins of Xenopus Oocytes Identifies a Family of RNA-Binding Proteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **89**, 11–15.
 25. Gu, W., Tekur, S., Reinbold, R., Eppig, J.J., Choi, Y.-C., Zheng, J.Z., Murray, M.T. and Hecht, N.B. (1998) Mammalian Male and Female Germ Cells Express a Germ Cell-Specific Y-Box Protein, MSY2. *Biology of Reproduction*, **59**, 1266–1274.
 26. Lu, Z.H., Books, J.T. and 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.
 27. Mastrangelo, M.-A. (2000) Developmental Expression of Y-Box Protein 1 mRNA and Alternatively Spliced Y-Box Protein 3 mRNAs in Spermatogenic Cells in Mice. *Molecular Human Reproduction*, **6**, 779–788.
 28. Berghella, L., De Angelis, L., De Buysscher, T., Mortazavi, A., Biresi, S., Forcales, S.V., Sirabella, D., Cossu, G. and Wold, B.J. (2008) A Highly Conserved Molecular Switch Binds MSY-3 to Regulate Myogenin Repression in Postnatal Muscle. *Genes & Development*, **22**, 2125–2138.

29. Bernstein, H.-G., Lindquist, J.A., Keilhoff, G., Dobrowolny, H., Brandt, S., Steiner, J., Bogerts, B. and Mertens, P.R. (2015) Differential Distribution of Y-Box-Binding Protein 1 and Cold Shock Domain Protein A in Developing and Adult Human Brain. *Brain Structure and Function*, **220**, 2235–2245.
30. Lyabin, D.N., Eliseeva, I.A., Smolin, E.A., Doronin, A.N., Budkina, K.S., Kulakovskiy, I.V. and Ovchinnikov, L.P. (2020) YB-3 Substitutes YB-1 in Global mRNA Binding. *RNA Biology*, **17**, 487–499.
31. Sun, J., Yan, L., Shen, W. and Meng, A. (2018) Maternal Ybx1 Safeguards Zebrafish Oocyte Maturation and Maternal-to-Zygotic Transition by Repressing Global Translation. *Development*, **145**, dev166587.
32. Kumari, P., Gilligan, P.C., Lim, S., Tran, L.D., Winkler, S., Philp, R. and Sampath, K. (2013) An Essential Role for Maternal Control of Nodal Signaling. *eLife*, **2**, e00683.
33. Bouvet, P., Matsumoto, K. and Wolffe, A.P. (1995) Sequence-Specific RNA Recognition by the Xenopus Y-Box Proteins. An Essential Role for the Cold Shock Domain. *The Journal of Biological Chemistry*, **270**, 28297–28303.
34. Yang, X.-J., Zhu, H., Mu, S.-R., Wei, W.-J., Yuan, X., Wang, M., Liu, Y., Hui, J. and Huang, Y. (2019) Crystal Structure of a Y-Box Binding Protein 1 (YB-1)–RNA Complex Reveals Key Features and Residues Interacting with RNA. *Journal of Biological Chemistry*, **294**, 10998–11010.
35. Wei, W.-J., Mu, S.-R., Heiner, M., Fu, X., Cao, L.-J., Gong, X.-F., Bindereif, A. and Hui, J. (2012) YB-1 Binds to CAUC Motifs and Stimulates Exon Inclusion by Enhancing the Recruitment of U2AF to Weak Polypyrimidine Tracts. *Nucleic Acids Research*, **40**, 8622–8636.
36. Bouvet, P., Matsumoto, K. and Wolffe, A.P. (1995) Sequence-Specific RNA Recognition by the Xenopus Y-Box Proteins. *Journal of Biological Chemistry*, **270**, 28297–28303.
37. Kretov, D.A., Curmi, P.A., Hamon, L., Abrakhi, S., Desforges, B., Ovchinnikov, L.P. and Pastré, D. (2015) mRNA and DNA Selection via Protein Multimerization: YB-1 as a Case Study. *Nucleic Acids Research*, **43**, 9457–9473.
38. Hollmann, N.M., Jagtap, P.K.A., Masiewicz, P., Guitart, T., Simon, B., Provaznik, J., Stein, F., Haberkant, P., Sweetapple, L.J., Villacorta, L., Mooijman, D., Benes, V., Savitski, M.M., Gebauer, F. and Hennig, J. (2020) Pseudo-RNA-Binding Domains Mediate RNA Structure Specificity in Upstream of N-Ras. *Cell Reports*, **32**, 107930.
39. Tsalikas, J. and Romer-Seibert, J. (2015) LIN28: Roles and Regulation in Development and Beyond. *Development*, **142**, 2397–2404.
40. Abaza, I. (2006) Drosophila UNR Is Required for Translational Repression of Male-Specific Lethal 2 mRNA during Regulation of X-Chromosome Dosage Compensation. *Genes & Development*, **20**, 380–389.
41. Yu, J., Vodyanik, M.A., Smuga-Otto, K., Antosiewicz-Bourget, J., Frane, J.L., Tian, S., Nie, J., Jonsdottir, G.A., Ruotti, V., Stewart, R., Slukvin, I.I. and Thomson, J.A. (2007) Induced Pluripotent Stem Cell Lines Derived from Human Somatic Cells. *Science*, **318**, 1917–1920.
42. Ju Lee, H., Bartsch, D., Xiao, C., Guerrero, S., Ahuja, G., Schindler, C., Moresco, J.J., Yates, J.R., Gebauer, F., Bazzi, H., Dieterich, C., Kurian, L. and Vilchez, D. (2017) A Post-Transcriptional Program Coordinated by CSDE1 Prevents Intrinsic Neural Differentiation of Human Embryonic Stem Cells. *Nature Communications*, **8**, 1456.

43. Ettensohn, C.A. (2017) Sea Urchins as a Model System for Studying Embryonic Development. *Reference Module in Biomedical Sciences*, B9780128012383996000.
44. Tahmasebi, S., Sonenberg, N., Hershey, J.W.B. and Mathews, M.B. (2019) Protein Synthesis and Translational Control: A Historical Perspective. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **11**, a035584.
45. Gross, P.R., Malkin, L.I. and Hubbard, M. (1965) Synthesis of RNA during Oogenesis in the Sea Urchin. *Journal of Molecular Biology*, **13**, 463–481.
46. Nakano, E. and Monroy, A. (1958) Incorporation of S35-Methionine in the Cell Fractions of Sea Urchin Eggs and Embryos. *Experimental Cell Research*, **14**, 236–244.
47. Hultin, T. (1961) The Effect of Puromycin on Protein Metabolism and Cell Division in Fertilized Sea Urchin Eggs. *Experientia*, **17**, 410–411.
48. Gross, P.R. and Cousineau, G.H. (1963) Effects of Actinomycin D on Macromolecule Synthesis and Early Development in Sea Urchin Eggs. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **10**, 321–326.
49. Gross, P.R. and Cousineau, G.H. (1964) Macromolecule Synthesis and the Influence of Actinomycin on Early Development. *Experimental Cell Research*, **33**, 368–395.
50. Brachet, J., Decroly, M., Ficq, A. and Quertier, J. (1963) Ribonucleic Acid Metabolism in Unfertilized and Fertilized Sea-Urchin Eggs. *Biochimica et biophysica acta*, Netherlands, **72**, 660–662.
51. Denny, P.C. and Tyler, A. (1964) Activation of Protein Biosynthesis in Non-Nucleate Fragments of Sea Urchin Eggs. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **14**, 245–249.
52. Onichtchouk, D. and Driever, W. (2016) Zygotic Genome Activators, Developmental Timing, and Pluripotency. *Current Topics in Developmental Biology*, **116**, 273–297.
53. Neyfakh, A.A. (1964) Radiation Investigation of Nucleo-Cytoplasmic Interrelations in Morphogenesis and Biochemical Differentiation. *Nature*, **201**, 880–884.
54. Gross, P.R., Malkin, L.I. and Moyer, W.A. (1964) Templates for the First Proteins of Embryonic Development. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **51**, 407–414.
55. Nemer, M. (1963) Old and New RNA in the Embryogenesis of the Purple Sea Urchin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **50**, 230–235.
56. Nemer, M. (1962) Interrelation of Messenger Polyribonucleotides and Ribosomes in the Sea Urchin Egg during Embryonic Development. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **8**, 511–515.
57. Wilt, F.H. and Hultin, T. (1962) Stimulation of Phenylalanine Incorporation by Polyuridylic Acid in Homogenates of Sea Urchin Eggs. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **9**, 313–317.
58. Nemer, M. and Bard, S.G. (1963) Polypeptide Synthesis in Sea Urchin Embryogenesis: An Examination with Synthetic Polyribonucleotides. *Science*, **140**, 664–666.
59. Monroy, A., Maggio, R. and Rinaldi, A.M. (1965) Experimentally Induced Activation of the Ribosomes of the Unfertilized Sea Urchin Egg. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **54**, 107–111.
60. Spirin, A.S., Belitshina, N.V. and Aitkhozin, M.A. (1964) Messenge

- RNA in early embryogenesis. *Zhurnal obshchei biologii*, Russia (Federation), **25**, 321–338.
61. Spirin, A.S. and Nemer, M. (1965) Messenger RNA in Early Sea-Urchin Embryos: Cytoplasmic Particles. *Science*, **150**, 214–217.
62. Spirin, A.S. (1966) Chapter 1 On "Masked" Forms of Messenger RNA in Early Embryogenesis and in Other Differentiating Systems. *Current Topics in Developmental Biology*, **1**, 1–38.
63. Preobrazhensky, A.A. and Spirin, A.S. (1978) Informosomes and Their Protein Components: The Present State of Knowledge. In: Cohn, W.E., Ed., *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology*, **21**, 1–38.
64. Darnbrough, C.H. and Ford, P.J. (1981) Identification in *Xenopus laevis* of a Class of Oocyte-Specific Proteins Bound to Messenger RNA. *European Journal of Biochemistry*, **113**, 415–424.
65. Kick, D., Barrett, P., Cummings, A. and Sommerville, J. (1987) Phosphorylation of a 60 KDa Polypeptide from *Xenopus* Oocytes Blocks Messenger RNA Translation. *Nucleic Acids Research*, **15**, 4099–4109.
66. Cummings, A. and Sommerville, J. (1988) Protein Kinase Activity Associated with Stored Messenger Ribonucleoprotein Particles of *Xenopus* Oocytes. *The Journal of Cell Biology*, **107**, 45–56.
67. Dearsly, A.L., Johnson, R.M., Barrett, P. and Sommerville, J. (1985) Identification of a 60-KDa Phosphoprotein That Binds Stored Messenger RNA of *Xenopus* Oocytes. *European Journal of Biochemistry*, **150**, 95–103.
68. Deschamps, S., Viel, A., Garrigos, M., Denis, H. and le Maire, M. (1992) mRNP4, a Major mRNA-Binding Protein from *Xenopus* Oocytes Is Identical to Transcription Factor FRGY2. *The Journal of Biological Chemistry*, **267**, 13799–13802.
69. Mareello, K., LaRovere, J. and Sommerville, J. (1992) Binding of *Xenopus* Oocyte Masking Proteins to mRNA Sequences. *Nucleic Acids Research*, **20**, 5593–5600.
70. Richter, J.D. and Smith, L.D. (1984) Reversible Inhibition of Translation by *Xenopus* Oocyte-Specific Proteins. *Nature*, **309**, 378–380.
71. Wolffe, A.P., Tafuri, S., Ranjan, M. and Familari, M. (1992) The Y-Box Factors: A Family of Nucleic Acid Binding Proteins Conserved from *Escherichia coli* to Man. *The New Biologist*, **4**, 290–298.
72. Tafuri, S.R. and Wolffe, A.P. (1993) Selective Recruitment of Masked Maternal mRNA from Messenger Ribonucleoprotein Particles Containing FRGY2 (mRNP4). *Journal of Biological Chemistry*, **268**, 24255–24261.
73. Wolffe, A.P. (1994) Structural and Functional Properties of the Evolutionarily Ancient Y-Box Family of Nucleic Acid Binding Proteins. *BioEssays: News and Reviews in Molecular, Cellular and Developmental Biology*, **16**, 245–251.
74. Deschamps, S., Viel, A., Denis, H. and le Maire, M. (1991) Purification of Two Thermostable Components of Messenger Ribonucleoprotein Particles (mRNPs) from *Xenopus laevis* Oocytes, Belonging to a Novel Class of RNA-Binding Proteins. *FEBS letters*, **282**, 110–114.
75. Didier, D.K., Schiffenbauer, J., Woulfe, S.L., Zacheis, M. and Schwartz, B.D. (1988) Characterization of the cDNA Encoding a Protein Binding to the Major Histocompatibility Complex Class II Y Box. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **85**, 7322–7326.

76. Tafuri, S.R. and Wolffe, A.P. (1990) Xenopus Y-Box Transcription Factors: Molecular Cloning, Functional Analysis and Developmental Regulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **87**, 9028–9032.
77. Ranjan, M., Tafuri, S.R. and Wolffe, A.P. (1993) Masking mRNA from Translation in Somatic Cells. *Genes & Development*, **7**, 1725–1736.
78. Davydova, E.K., Evdokimova, V.M., Ovchinnikov, L.P. and Hershey, J.W. (1997) Overexpression in COS Cells of p50, the Major Core Protein Associated with mRNA, Results in Translation Inhibition. *Nucleic Acids Research*, **25**, 2911–2916.
79. Minich, W.B., Maidebura, I.P. and Ovchinnikov, L.P. (1993) Purification and Characterization of the Major 50-KDa Repressor Protein from Cytoplasmic mRNP of Rabbit Reticulocytes. *European Journal of Biochemistry*, **212**, 633–638.
80. Bouvet, P., and Wolffe A.P. (1994) A Role for Transcription and FRGY2 in Masking Maternal mRNA within Xenopus Oocytes. *Cell*, **77**, 931–941.
81. Meric, F., Searfoss, A.M., Wormington, M. and Wolffe, A.P. (1996) Masking and Unmasking Maternal mRNA. *Journal of Biological Chemistry*, **271**, 30804–30810.
82. Matsumoto, K. and Wolffe, A.P. (1998) Gene Regulation by Y-Box Proteins: Coupling Control of Transcription and Translation. *Trends in Cell Biology*, **8**, 318–323.
83. Sommerville, J., Baird, J. and Turner, B.M. (1993) Histone H4 Acetylation and Transcription in Amphibian Chromatin. *Journal of Cell Biology*, **120**, 277–290.
84. Sommerville, J. and Ladomery, M. (1996) Transcription and Masking of mRNA in Germ Cells: Involvement of Y-Box Proteins. *Chromosoma*, **104**, 469–478.
85. 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. and Ovchinnikov, L.P. (2019) Inhibition of Transcription Induces Phosphorylation of YB-1 at Ser102 and Its Accumulation in the Nucleus. *Cells*, **9**, 104.
86. Tanaka, T., Saito, H., Miyairi, S. and Kobayashi, S. (2021) 7-Hydroxyindirubin Is Capable of Specifically Inhibiting Anticancer Drug-Induced YB-1 Nuclear Translocation without Showing Cytotoxicity in HepG2 Hepatocellular Carcinoma Cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **544**, 15–21.
87. 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. and 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.
88. Baltz, A.G., Munschauer, M., Schwanhäusser, B., Vasile, A., Murakawa, Y., Schueler, M., Youngs, N., Penfold-Brown, D., Drew, K., Milek, M., Wyler, E., Bonneau, R., Selbach, M., Dieterich, C. and Landthaler, M. (2012) The mRNA-Bound Proteome and Its Global Occupancy Profile on Protein-Coding Transcripts. *Molecular Cell*, **46**, 674–690.
89. Castello, A., Fischer, B., Eichelbaum, K., Horos, R., Beckmann, B.M., Strein, C., Davey, N.E., Humphreys, D.T., Preiss, T., Steinmetz, L.M., Krijgsvelde, J. and Hentze, M.W. (2012) Insights into RNA Biology from an Atlas of Mammalian mRNA-Binding Proteins. *Cell*, **149**, 1393–1406.

90. Despic, V., Dejung, M., Gu, M., Krishnan, J., Zhang, J., Herzel, L., Straube, K., Gerstein, M.B., Butter, F. and Neugebauer, K.M. (2017) Dynamic RNA-Protein Interactions Underlie the Zebrafish Maternal-to-Zygotic Transition. *Genome Research*, **27**, 1184–1194.
91. Vejnar, C.E., Abdel Messih, M., Takacs, C.M., Yartseva, V., Oikonomou, P., Christiano, R., Stoeckius, M., Lau, S., Lee, M.T., Beaudoin, J.-D., Musaeu, D., Darwich-Codore, H., Walther, T.C., Tavazoie, S., Cifuentes, D. and Giraldez, A.J. (2019) Genome Wide Analysis of 3' UTR Sequence Elements and Proteins Regulating mRNA Stability during Maternal-to-Zygotic Transition in Zebrafish. *Genome Research*, **29**, 1100–1114.
92. Na, Y., Kim, H., Choi, Y., Shin, S., Jung, J.H., Kwon, S.C., Kim, V.N. and Kim, J.-S. (2021) FAX-RIC Enables Robust Profiling of Dynamic RNP Complex Formation in Multicellular Organisms *in Vivo*. *Nucleic Acids Research*, **49**, e28–e28.
93. Richter, J.D. and Lasko, P. (2011) Translational Control in Oocyte Development. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **3**, a002758–a002758.
94. Teixeira, F.K. and Lehmann, R. (2019) Translational Control during Developmental Transitions. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **11**, a032987.
95. Spirin, A.S. (1994) Storage of messenger RNA in eukaryotes: Envelopment with protein, translational barrier at 5' side, or conformational masking by 3' side? *Molecular Reproduction and Development*, **38**(1), 107–117.
96. Yu, J., Hecht, N.B. and Schultz, R.M. (2001) Expression of MSY2 in Mouse Oocytes and Preimplantation Embryos. *Biology of Reproduction*, **65**, 1260–1270.
97. Tekur, S., Pawlak, A., Guellaen, G. and Hecht, N.B. (1999) Contrin, the Human Homologue of a Germ-Cell Y-Box-Binding Protein: Cloning, Expression, and Chromosomal Localization. *Journal of Andrology*, **20**, 135–144.
98. Lyabin, D.N., Eliseeva, I.A. and Ovchinnikov, L.P. (2012) YB-1 Synthesis Is Regulated by mTOR Signaling Pathway. *PLoS ONE*, **7**, e52527.
99. Evdokimova, V., Ruzanov, P., Anglesio, M.S., Sorokin, A.V., Ovchinnikov, L.P., Buckley, J., Triche, T.J., Sonenberg, N. and Sorensen, P.H.B. (2006) Akt-Mediated YB-1 Phosphorylation Activates Translation of Silent mRNA Species. *Molecular and Cellular Biology*, **26**, 277–292.
100. Sommerville, J. and Lodomery, M. (1996) Masking of mRNA by Y-box Proteins. *The FASEB Journal*, **10**, 435–443.
101. Epel, D. (1967) Protein Synthesis in Sea Urchin Eggs: A "Late" Response to Fertilization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **57**, 899–906.
102. Kanki, J.P. and Newport, J.W. (1991) The Cell Cycle Dependence of Protein Synthesis during *Xenopus Laevis* Development. *Developmental Biology*, **146**, 198–213.
103. Horner, V.L. and Wolfner, M.F. (2008) Transitioning from Egg to Embryo: Triggers and Mechanisms of Egg Activation. *Developmental Dynamics*, **237**, 527–544.
104. Kelso-Winemiller, L., Yoon, J., Peeler, M.T. and Winkler, M.M. (1993) Sea Urchin Maternal mRNA Classes with Distinct Developmental Regulation. *Developmental Genetics*, **14**, 397–406.

105. Lee, M.T., Bonneau, A.R., Takacs, C.M., Bazzini, A.A., DiVito, K.R., Fleming, E.S. and Giraldez, A.J. (2013) Nanog, Pou5f1 and SoxB1 Activate Zygotic Gene Expression during the Maternal-to-Zygotic Transition. *Nature*, **503**, 360–364.
106. Chassé, H., Aubert, J., Boulben, S., Le Corguillé, G., Corre, E., Cormier, P. and Morales, J. (2018) Translatome Analysis at the Egg-to-Embryo Transition in Sea Urchin. *Nucleic Acids Research*, **46**, 4607–4621.
107. Wilt, F.H. (1973) Polyadenylation of Maternal RNA of Sea Urchin Eggs after Fertilization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **70**, 2345–2349.
108. Slater, D.W., Slater, I. and Gillespie, D. (1972) Post-Fertilization Synthesis of Polyadenylic Acid in Sea Urchin Embryos. *Nature*, **240**, 333–337.
109. Richter, J.D. (1999) Cytoplasmic Polyadenylation in Development and Beyond. *Microbiology and molecular biology reviews: MMBR*, **63**, 446–456.
110. Dworkin, M.B. and Dworkin-Rastl, E. (1985) Changes in RNA Titers and Polyadenylation during Oogenesis and Oocyte Maturation in *Xenopus Laevis*. *Developmental Biology*, **112**, 451–457.
111. Xiang, K. and Bartel, D.P. (2021) The Molecular Basis of Coupling between Poly(A)-Tail Length and Translational Efficiency. *eLife*, **10**, e66493.
112. Hinnebusch, A.G. (2014) The Scanning Mechanism of Eukaryotic Translation Initiation. *Annual Review of Biochemistry*, **83**, 779–812.
113. Wang, Z., Day, N., Trifillis, P. and Kiledjian, M. (1999) An mRNA Stability Complex Functions with Poly(A)-Binding Protein To Stabilize mRNA In Vitro. *Molecular and Cellular Biology*, **19**, 4552–4560.
114. Passmore, L.A. and Collier, J. (2021) Roles of mRNA Poly(A) Tails in Regulation of Eukaryotic Gene Expression. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, Online ahead of print
115. Eichhorn, S.W., Subtelny, A.O., Kronja, I., Kwasniewski, J.C., Orr-Weaver, T.L. and Bartel, D.P. (2016) mRNA Poly(A)-Tail Changes Specified by Deadenylation Broadly Reshape Translation in *Drosophila* Oocytes and Early Embryos. *eLife*, **5**, e16955.
116. Tadros, W., Goldman, A.L., Babak, T., Menzies, F., Vardy, L., Orr-Weaver, T., Hughes, T.R., Westwood, J.T., Smibert, C.A. and Lipshitz, H.D. (2007) SMAUG Is a Major Regulator of Maternal mRNA Destabilization in *Drosophila* and Its Translation Is Activated by the PAN GU Kinase. *Developmental Cell*, **12**, 143–155.
117. Vardy, L. and Orr-Weaver, T.L. (2007) The *Drosophila* PNG Kinase Complex Regulates the Translation of Cyclin B. *Developmental Cell*, **12**, 157–166.
118. Yang, J., Medvedev, S., Reddi, P.P., Schultz, R.M. and Hecht, N.B. (2005) The DNA/RNA-Binding Protein MSY2 Marks Specific Transcripts for Cytoplasmic Storage in Mouse Male Germ Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **102**, 1513–1518.
119. Peshkin, L., Wühr, M., Pearl, E., Haas, W., Freeman, R.M., Gerhart, J.C., Klein, A.M., Horb, M., Gygi, S.P. and Kirschner, M.W. (2015) On the Relationship of Protein and mRNA Dynamics in Vertebrate Embryonic Development. *Developmental Cell*, **35**, 383–394.

120. Presler, M., Van Itallie, E., Klein, A.M., Kunz, R., Coughlin, M.L., Peshkin, L., Gygi, S.P., Wühr, M. and Kirschner, M.W. (2017) Proteomics of Phosphorylation and Protein Dynamics during Fertilization and Meiotic Exit in the *Xenopus* Egg. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **114**, E10838–E10847.
121. Skabkin, M.A. (2004) Structural Organization of mRNA Complexes with Major Core mRNP Protein YB-1. *Nucleic Acids Research*, **32**, 5621–5635.
122. Kretov, D.A., Clément, M.-J., Lambert, G., Durand, D., Lyabin, D.N., Bollot, G., Bauvais, C., Samsonova, A., Budkina, K., Maroun, R.C., Hamon, L., Bouhss, A., Lescop, E., Toma, F., Curmi, P.A., Maucuer, A., Ovchinnikov, L.P. and Pastré, D. (2019) YB-1, an Abundant Core mRNA-Binding Protein, Has the Capacity to Form an RNA Nucleoprotein Filament: A Structural Analysis. *Nucleic Acids Research*, **47**, 3127–3141.
123. Yartseva, V. and Giraldez, A.J. (2015) The Maternal-to-Zygotic Transition During Vertebrate Development. *Current Topics in Developmental Biology*, **113**, 191–232.
124. Vastenhouw, N.L., Cao, W.X. and Lipshitz, H.D. (2019) The Maternal-to-Zygotic Transition Revisited. *Development*, **146**, dev161471.
125. Lee, M.T., Bonneau, A.R. and Giraldez, A.J. (2014) Zygotic Genome Activation During the Maternal-to-Zygotic Transition. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, **30**, 581–613.
126. Hamm, D.C. and Harrison, M.M. (2018) Regulatory Principles Governing the Maternal-to-Zygotic Transition: Insights from *Drosophila Melanogaster*. *Open Biology*, **8**, 180183.
127. Tadros, W. and Lipshitz, H.D. (2009) The Maternal-to-Zygotic Transition: A Play in Two Acts. *Development*, **136**, 3033–3042.
128. Sampath, K. and Robertson, E.J. (2016) Keeping a Lid on Nodal: Transcriptional and Translational Repression of Nodal Signalling. *Open Biology*, **6**, 150200.
129. Chen, Y. and Schier, A.F. (2001) The Zebrafish Nodal Signal Squint Functions as a Morphogen. *Nature*, **411**, 607–610.
130. Parshina, E.A., Eroshkin, F.M., Orlov, E.E., Gyoeva, F.K., Shokhina, A.G., Staroverov, D.B., Belousov, V.V., Zhigalova, N.A., Prokhortchouk, E.B., Zarskiy, A.G. and Martynova, N.Y. (2020) Cytoskeletal Protein Zyxin Inhibits the Activity of Genes Responsible for Embryonic Stem Cell Status. *Cell Reports*, **33**, 108396.
131. Kwon, Y.K., Murray, M.T. and Hecht, N.B. (1993) Proteins Homologous to the *Xenopus* Germ Cell-Specific RNA-Binding Proteins P54/P56 Are Temporally Expressed in Mouse Male Germ Cells. *Developmental Biology*, **158**, 99–100.
132. Tafuri, S.R., Familari, M. and Wolffe, A.P. (1993) A Mouse Y Box Protein, MSY1, Is Associated with Paternal mRNA in Spermatocytes. *Journal of Biological Chemistry*, **268**, 12213–12220.
133. Davies, H.G., Giorgini, F., Fajardo, M.A. and Braun, R.E. (2000) A Sequence-Specific RNA Binding Complex Expressed in Murine Germ Cells Contains MSY2 and MSY4. *Developmental Biology*, **221**, 87–100.

134. Oko, R., Korley, R., Murray, M.T., Hecht, N.B. and Hermo, L. (1996) Germ Cell-Specific DNA and RNA Binding Proteins P48/52 Are Expressed at Specific Stages of Male Germ Cell Development and Are Present in the Chromatoid Body. *Molecular Reproduction and Development*, **44**, 1–13.
135. Kleene, K.C. (2016) Position-Dependent Interactions of Y-Box Protein 2 (YBX2) with mRNA Enable mRNA Storage in Round Spermatids by Repressing mRNA Translation and Blocking Translation-Dependent mRNA Decay. *Molecular Reproduction and Development*, **83**, 190–207.
136. Kierszenbaum, A.L. and Tres, L.L. (1975) Structural and Transcriptional Features of the Mouse Spermatid Genome. *The Journal of Cell Biology*, **65**, 258–270.
137. Braun, R.E. (2000) Temporal Control of Protein Synthesis during Spermatogenesis. *International Journal of Andrology*, **23**, 92–94.
138. Lee, K., Haugen, H.S., Clegg, C.H. and Braun, R.E. (1995) Premature Translation of Protamine 1 mRNA Causes Precocious Nuclear Condensation and Arrests Spermatid Differentiation in Mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **92**, 12451–12455.
139. Tseden, K., Topaloglu, O., Meinhardt, A., Dev, A., Adham, I., Müller, C., Wolf, S., Böhm, D., Schlüter, G., Engel, W. and Nayernia, K. (2007) Premature Translation of Transition Protein 2 mRNA Causes Sperm Abnormalities and Male Infertility. *Molecular Reproduction and Development*, **74**, 273–279.
140. Yu, J., Hecht, N.B. and Schultz, R.M. (2002) RNA-Binding Properties and Translation Repression In Vitro by Germ Cell-Specific MSY2 Protein1. *Biology of Reproduction*, **67**, 1093–1098.
141. Yang, J., Medvedev, S., Yu, J., Tang, L.C., Agno, J.E., Matzuk, M.M., Schultz, R.M. and Hecht, N.B. (2005) Absence of the DNA-/RNA-Binding Protein MSY2 Results in Male and Female Infertility. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **102**, 5755–5760.
142. Yang, J., Morales, C.R., Medvedev, S., Schultz, R.M. and Hecht, N.B. (2007) In the Absence of the Mouse DNA/RNA-Binding Protein MSY2, Messenger RNA Instability Leads to Spermatogenic Arrest1. *Biology of Reproduction*, **76**, 48–54.
143. Cullinane, D.L., Chowdhury, T.A. and Kleene, K.C. (2015) Mechanisms of Translational Repression of the Smcp mRNA in Round Spermatids. *Reproduction (Cambridge, England)*, **149**, 43–54.
144. Xu, M. and Hecht, N.B. (2008) MSY2 and Polypyrimidine Tract Binding Protein 2 Stabilize mRNAs in the Mammalian Testis. *International Journal of Andrology*, **31**, 457–461.
145. Xu, M., Medvedev, S., Yang, J. and Hecht, N.B. (2009) MIWI-Independent Small RNAs (MSY-RNAs) Bind to the RNA-Binding Protein, MSY2, in Male Germ Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **106**, 12371–12376.
146. Snyder, E., Soundararajan, R., Sharma, M., Dearth, A., Smith, B. and Braun, R.E. (2015) Compound Heterozygosity for Y Box Proteins Causes Sterility Due to Loss of Translational Repression. *Yan, W., Ed., PLoS Genetics*, **11**, e1005690.
147. Martineau, Y., Derry, M.C., Wang, X., Yanagiya, A., Berlanga, J.J., Shyu, A.-B., Imataka, H., Gehring, K. and Sonenberg, N. (2008) Poly(A)-

- Binding Protein-Interacting Protein 1 Binds to Eukaryotic Translation Initiation Factor 3 to Stimulate Translation. *Molecular and Cellular Biology*, **28**, 6658–6667.
148. He, Y., Lin, Y., Zhu, Y., Ping, P., Wang, G. and Sun, F. (2019) Murine PAIP1 Stimulates Translation of Spermiogenic mRNAs Stored by YBX2 via Its Interaction with YBX2. *Biology of Reproduction*, **100**, 561–572.
 149. Herbert, T.P. and Hecht, N.B. (1999) The Mouse Y-Box Protein, MSY2, Is Associated with a Kinase on Non-Polysomal Mouse Testicular mRNAs. *Nucleic Acids Research*, **27**, 1747–1753.
 150. Schultz, R.M. and Wassarman, P.M. (1977) Biochemical Studies of Mammalian Oogenesis: Protein Synthesis during Oocyte Growth and Meiotic Maturation in the Mouse. *Journal of Cell Science*, **24**, 167–194.
 151. Clift, D. and Schuh, M. (2013) Restarting Life: Fertilization and the Transition from Meiosis to Mitosis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **14**, 549–562.
 152. Moore, G.P. and Lintern-Moore, S. (1978) Transcription of the Mouse Oocyte Genome. *Biology of Reproduction*, **18**, 865–870.
 153. De Leon, V., Johnson, A. and Bachvarova, R. (1983) Half-Lives and Relative Amounts of Stored and Polysomal Ribosomes and Poly(A)⁺ RNA in Mouse Oocytes. *Developmental Biology*, **98**, 400–408.
 154. Svoboda, P., Franke, V. and Schultz, R.M. (2015) Sculpting the Transcriptome During the Oocyte-to-Embryo Transition in Mouse. *Current Topics in Developmental Biology*, **113**, 305–349.
 155. Yu, J., Deng, M., Medvedev, S., Yang, J., Hecht, N.B. and Schultz, R.M. (2004) Transgenic RNAi-Mediated Reduction of MSY2 in Mouse Oocytes Results in Reduced Fertility. *Developmental Biology*, **268**, 195–206.
 156. Medvedev, S., Pan, H. and Schultz, R.M. (2011) Absence of MSY2 in Mouse Oocytes Perturbs Oocyte Growth and Maturation, RNA Stability, and the Transcriptome. *Biology of Reproduction*, **85**, 575–583.
 157. Luong, X.G., Daldello, E.M., Rajkovic, G., Yang, C.-R. and Conti, M. (2020) Genome-Wide Analysis Reveals a Switch in the Translational Program upon Oocyte Meiotic Resumption. *Nucleic Acids Research*, **48**, 3257–3276.
 158. Tora, L. and Vincent, S.D. (2021) What Defines the Maternal Transcriptome? *Biochemical Society Transactions*, Online ahead of print.
 159. Medvedev, S., Yang, J., Hecht, N.B. and Schultz, R.M. (2008) CDC2A (CDK1)-Mediated Phosphorylation of MSY2 Triggers Maternal mRNA Degradation during Mouse Oocyte Maturation. *Developmental Biology*, **321**, 205–215.
 160. Liu, X., Morency, E., Li, T., Qin, H., Zhang, X., Zhang, X. and Coonrod, S. (2017) Role for PADI6 in Securing the mRNA-MSY2 Complex to the Oocyte Cytoplasmic Lattices. *Cell Cycle (Georgetown, Tex.)*, **16**, 360–366.
 161. Zou, F., Tu, R., Duan, B., Yang, Z., Ping, Z., Song, X., Chen, S., Price, A., Li, H., Scott, A., Perera, A., Li, S. and Xie, T. (2020) *Drosophila* YBX1 Homolog YPS Promotes Ovarian Germ Line Stem Cell Development by Preferentially Recognizing 5-Methylcytosine RNAs. *Proceedings of the National Aca-*

- demy of Sciences of the United States of America*, **117**, 3603–3609.
162. Lu, Z.H., Books, J.T. and Ley, T.J. (2005) YB-1 Is Important for Late-Stage Embryonic Development, Optimal Cellular Stress Responses, and the Prevention of Premature Senescence. *Molecular and Cellular Biology*, **25**, 4625–4637.
 163. Uchiumi, T., Fotovati, A., Sasaguri, T., Shibahara, K., Shimada, T., Fukuda, T., Nakamura, T., Izumi, H., Tsuzuki, T., Kuwano, M. and Kohno, K. (2006) YB-1 Is Important for an Early Stage Embryonic Development. *Journal of Biological Chemistry*, **281**, 40440–40449.
 164. Evans, M.K., Matsui, Y., Xu, B., Willis, C., Loomer, J., Milburn, L., Fan, Y., Pagala, V. and Peng, J.C. (2020) Ybx1 Fine-Tunes PRC2 Activities to Control Embryonic Brain Development. *Nature Communications*, **11**, 4060.
 165. Lyabin, D.N., Smolin, E.A., Budkina, K.S., Eliseeva, I.A. and Ovchinnikov, L.P. (2020) Towards the Mechanism(s) of YB-3 Synthesis Regulation by YB-1. *RNA biology*, Online ahead of print.
 166. Huang, L., Ozawa, M. and Miyamoto-Sato, E. (2018) Development of a Novel Conditional Knockdown Mouse Based on YB-1 Protein Degradation. *Genes to Cells: Devoted to Molecular & Cellular Mechanisms*, **23**, 860–867.
 167. Ovchinnikov, L.P., Seriakova, T.A., Avanesov, A.T., Alzhanova, A.T., Radzhabov, H.M. and Spirin, A.S. (1978) RNA-Binding Proteins of Rabbit Reticulocytes. Isolation and Electrophoretic Characteristics. *European Journal of Biochemistry*, **90**, 517–525.
 168. Minich, W.B., Korneyeva, N.L. and Ovchinnikov, L.P. (1989) Translational Active mRNPs from Rabbit Reticulocytes Are Qualitatively Different from Free mRNA in Their Translatability in Cell-Free System. *FEBS letters*, **257**, 257–259.
 169. Minich, W.B., Volyanik, E.V., Korneyeva, N.L., Berezin, Y.V. and Ovchinnikov, L.P. (1990) Cytoplasmic mRNP Proteins Affect mRNA Translation. *Molecular Biology Reports*, **14**, 65–67.
 170. Minich, W.B., Maidebura, I.P. and Ovchinnikov, L.P. (1993) Purification and Characterization of the Major 50-KDa Repressor Protein from Cytoplasmic mRNP of Rabbit Reticulocytes. *European Journal of Biochemistry*, **212**, 633–638.
 171. Evdokimova, V.M., Wei, C.-L., Sitikov, A.S., Simonenko, P.N., Lazarev, O.A., Vasilenko, K.S., Ustinov, V.A., Hershey, J.W.B. and Ovchinnikov, L.P. (1995) The Major Protein of Messenger Ribonucleoprotein Particles in Somatic Cells Is a Member of the Y-Box Binding Transcription Factor Family. *Journal of Biological Chemistry*, **270**, 3186–3192.
 172. van Zalen, S., Jeschke, G.R., Hexner, E.O. and Russell, J.E. (2012) AUF-1 and YB-1 Are Critical Determinants of β -Globin mRNA Expression in Erythroid Cells. *Blood*, **119**, 1045–1053.
 173. van Zalen, S., Lombardi, A.A., Jeschke, G.R., Hexner, E.O. and Russell, J.E. (2015) AUF-1 and YB-1 Independently Regulate β -Globin mRNA in Developing Erythroid Cells through Interactions with Poly(A)-Binding Protein. *Mechanisms of Development*, **136**, 40–52.
 174. Bhullar, J. and Sollars, V.E. (2011) YBX1 Expression and Function in Early Hematopoiesis and Leukemic Cells. *Immunogenetics*, **63**, 337–350.

175. Feng, M., Xie, X., Han, G., Zhang, T., Li, Y., Li, Y., Yin, R., Wang, Q., Zhang, T., Wang, P., Hu, J., Cheng, Y., Gao, Z., Wang, J., Chang, J., Cui, M., Gao, K., Chai, J., Liu, W., Guo, C., Li, S., Liu, L., Zhou, F., Chen, J. and Zhang, H. (2021) YBX1 Is Required for Maintaining Myeloid Leukemia Cell Survival by Regulating *BCL2* Stability in an m6A-Dependent Manner. *Blood*, **138**, 71–85.
176. Perner, F., Jayavelu, A.K., Schnoeder, T.M., Mashamba, N., Mohr, J., Hartmann, M., Odenwald, K., Schroeder, N., Brandt, S., Mertens, P., Bullinger, L. and Heide, F.H. (2017) The Cold-Shock Protein Ybx1 Is Required for Development and Maintenance of Acute Myeloid Leukemia (AML) in Vitro and In Vivo. *Blood*, **130**, 792–792.
177. 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. and 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.
178. Wiles, E.T. and Selker, E.U. (2017) H3K27 Methylation: A Promiscuous Repressive Chromatin Mark. *Current Opinion in Genetics & Development*, **43**, 31–37.
179. Ohashi, S., Moue, M., Tanaka, T. and 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**, 647–652.
180. Kwon, E., Todorova, K., Wang, J., Horos, R., Lee, K.K., Neel, V.A., Negri, G.L., Sorensen, P.H., Lee, S.W., Hentze, M.W. and Mandinova, A. (2018) The RNA-Binding Protein YBX1 Regulates Epidermal Progenitors at a Posttranscriptional Level. *Nature Communications*, **9**, 1734.
181. Kretz, M., Webster, D.E., Flockhart, R.J., Lee, C.S., Zehnder, A., Lopez-Pajares, V., Qu, K., Zheng, G.X.Y., Chow, J., Kim, G.E., Rinn, J.L., Chang, H.Y., Siprashvili, Z. and Khavari, P.A. (2012) Suppression of Progenitor Differentiation Requires the Long Noncoding RNA ANCR. *Genes & Development*, **26**, 338–343.
182. Saba, J.A., Liakath-Ali, K., Green, R. and Watt, F.M. (2021) Translational Control of Stem Cell Function. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **22**, 671–690.
183. Chua, B.A., Van Der Werf, I., Jamieson, C. and Signer, R.A.J. (2020) Post-Transcriptional Regulation of Homeostatic, Stressed, and Malignant Stem Cells. *Cell Stem Cell*, **26**, 138–159.
184. Signer, R.A.J., Magee, J.A., Salic, A. and Morrison, S.J. (2014) Haematopoietic Stem Cells Require a Highly Regulated Protein Synthesis Rate. *Nature*, **509**, 49–54.
185. Llorens-Bobadilla, E., Zhao, S., Baser, A., Saiz-Castro, G., Zwadlo, K. and Martin-Villalba, A. (2015) Single-Cell Transcriptomics Reveals a Population of Dormant Neural Stem Cells That Become Activated upon Brain Injury. *Cell Stem Cell*, **17**, 329–340.
186. Zismanov, V., Chichkov, V., Colangelo, V., Jamet, S., Wang, S., Syme, A., Koromilas, A.E. and Crist, C. (2016) Phosphorylation of EIF2 α Is

- a Translational Control Mechanism Regulating Muscle Stem Cell Quiescence and Self-Renewal. *Cell Stem Cell*, **18**, 79–90.
187. Blanco, S., Bandiera, R., Popis, M., Hussain, S., Lombard, P., Aleksic, J., Sajini, A., Tanna, H., Cortés-Garrido, R., Gkatza, N., Dietmann, S. and Frye, M. (2016) Stem Cell Function and Stress Response Are Controlled by Protein Synthesis. *Nature*, **534**, 335–340.