

УДК 577.213.3

На стыке трех нуклеиновых кислот: роль РНК-связывающих белков и поли(ADP-рибозы) в репарации ДНК

Е. Э. Алемасова¹, О. И. Лаврик^{1,2*}¹Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, 630090, Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 8²Новосибирский государственный университет, 630090, Новосибирск, ул. Пирогова, 2

*E-mail: lavrik@niboch.nsc.ru

Поступила в редакцию 14.09.2016

Принята к печати 19.01.2017

РЕФЕРАТ РНК-связывающие белки (РВР) регулируют метаболизм РНК на всех его этапах – от биосинтеза до деградации. Взаимодействуя с РНК, РВР участвуют также в поддержании стабильности генома на различных уровнях – от предотвращения повреждений в ДНК до посттранскрипционной координации экспрессии генов. Недавно было показано непосредственное участие РВР в репарации (исправлении повреждений) ДНК, что представляет особый интерес, поскольку в большинстве случаев этот процесс происходит без участия РНК. У высших организмов вблизи повреждения ДНК синтезируется РНК-подобный ядерный полимер – поли(ADP-рибоза) (РАР). Сходство с нуклеиновой кислотой позволяет РАР привлекать к месту повреждения ДНК- и РНК-связывающие белки. Предполагается, что поли(ADP-рибоза) и РВР способны не только модулировать активность ферментов репарации ДНК, но и играть важную структурную роль в создании временного «репарационного компартмента» в клетке. Сходный процесс «фильтрации» молекул происходит в цитоплазме при образовании ансамблей функционально связанных РНК и мультиспецифичных РВР. Главный компонент цитоплазматических РНК-ансамблей – Y-бокс-связывающий белок 1 (YB-1) – является классическим РНК-связывающим белком, который рассматривается как неканонический фактор репарации ДНК.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА репарация ДНК, поли(ADP-рибоза), РНК-связывающие белки, функционально неупорядоченные белки, Y-бокс-связывающий белок 1.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ BER – эксцизионная репарация оснований ДНК; IDP – функционально неупорядоченный белок; IDPR – функционально неупорядоченный участок белка; LCD – домен низкой сложности; PAR – поли(ADP-рибоза); PTM – посттрансляционная модификация белка; RBD – РНК-связывающий домен; RBP – РНК-связывающий белок; RNP – рибонуклеопротеиновый комплекс.

ВВЕДЕНИЕ

ДНК, РНК и поли(ADP-рибоза) (PAR) – три важнейших нуклеиновых кислоты клетки, функционирование которых тесно сопряжено и осуществляется при участии специализированных белков-посредников. Некоторые из ДНК-, РНК- и PAR-связывающих белков способны взаимодействовать сразу с несколькими типами полимеров. Как правило, такие белки содержат функционально неупорядоченные элементы, позволяющие им подстраиваться под структуру определенного лиганда. В настоящем обзоре мы постарались обобщить современные представления о взаимосвязях трех нуклеиновых кислот, реализуемых с участием мультифункциональных белков клетки. В качестве одного из примеров таких белков рассмотрен Y-бокс-связывающий белок 1 (YB-1).

ИНТЕРФЕРЕНЦИЯ ТРАНСКРИПЦИИ И РЕПАРАЦИИ ДНК

Сопряженность систем репарации ДНК и метаболизма РНК в клетке наглядно показывает процесс эксцизионной репарации оснований ДНК (BER), поскольку многие участники этого пути исправления повреждений ДНК, включая белки APE1, SMUG1 и PARP1, вовлечены также в метаболизм РНК [1]. Очевидно, что транскрипционные факторы могут принимать опосредованное участие в репарации ДНК, контролируя экспрессию генов ферментов репарации [2]. Однако возможно и обратное: некоторые факторы репарации ДНК способны действовать как коактиваторы транскрипции [3]. Например, вовлеченная в BER тимин-ДНК-гликозилаза (TDG) может стимулировать транскрипцию некоторых генов, привлекая коактиваторы [4]. Этот фермент осуществляет динамическое

деметилирование ДНК в промоторах молчащих генов и генов, включающихся на конкретном этапе развития, а также в энхансерах активных генов для быстрого транскрипционного ответа [5, 6].

Как правило, репарация и транскрипция ДНК не происходят одновременно, по крайней мере, это справедливо для постоянно экспрессируемых генов домашнего хозяйства. Некоторые объемные повреждения, блокируя движение РНК-полимеразы II, индуцируют систему эксцизионной репарации нуклеотидов (NER) (этот путь репарации называется репарацией, сопряженной с транскрипцией, или TC-NER) [7]. Мутагенный потенциал других поврежденных ДНК минимизируется за счет ингибирования транскрипции вблизи повреждения – например, подавление экспрессии генов наблюдается в процессе репарации окислительных повреждений ДНК системой BER [8].

Для активации экспрессии генов, связанных с развитием, и генов, экспрессия которых индуцируется внешним воздействием, напротив, требуется временное повреждение ДНК в промоторе, которое необходимо репарировать [3]. Важным механизмом регуляции экспрессии таких генов служат *паузы транскрипции*, вызванные остановкой РНК-полимеразы II в проксимальной области промотора [9]. При этом происходит инициация транскрипции, но элонгация останавливается на ранних этапах [10]. Для снятия «паузирования» РНК-полимеразы и элонгации транскрипции служат белки репарации ДНК и факторы ремоделирования хроматина. Например, эстрогеновый рецептор активизирует лизин-специфичную деметилазу 1 (LSD1), деметилирующую гистон H3. В ходе этого окислительного процесса образуется пероксид водорода, превращающий близко расположенные гуанины в ДНК в 8-оксогуанин (8-охоG) [11]. При репарации 8-охоG ДНК-гликозилазами формируются одноцепочечные разрывы ДНК, на которых начинают действовать ДНК-эндонуклеазы, в том числе топоизомераза ТороIIβ [12]. При экспрессии протяженных генов ТороII вносит разрывы в молекулу ДНК не только в промоторах, но и в кодирующих участках генов, поддерживая элонгацию транскрипции [13]. Показано, что ингибирование топоизомераз снижает экспрессию протяженных генов у дрожжей [14, 15]. Считается, что образующиеся двухцепочечные разрывы релаксируют ДНК и способствуют привлечению сенсоров повреждений и факторов репарации (таких, как PARP1 и ДНК-протеинкиназы), что приводит к формированию оптимальной для активации транскрипции архитектуры хроматина [12]. Так, у человека разрывы ДНК и соответствующая им передача сигнала о повреждении ДНК необходимы

для снятия паузы для РНК-полимеразы II с последующей элонгацией транскрипции генов, экспрессия которых индуцируется внешним воздействием [16]. Среди факторов ремоделирования хроматина, регулирующих паузы РНК-полимеразы II, идентифицирован фермент поли(ADP-рибозо) (PAR) полимеразы 1 (PARP1). Считается, что PARP1 способствует элонгации транскрипции за счет PAR-опосредованной разборки нуклеосом [17]. Однако индуцируемый разрывами ДНК процесс поли(ADP-рибоз)илирования вблизи промоторов генов необходим, вероятно, также для привлечения РНК-связывающих белков, важных для посадки РНК-полимеразы II.

Интересно, что для активации репарации может использоваться образование *РНК-транскрипта в сайте повреждения ДНК*. Показано, что спонтанно возникающие двухцепочечные разрывы ДНК индуцируют эктопическую транскрипцию, в результате которой синтезируются короткие некодирующие РНК (DSB-induced small RNAs, diRNAs) размером ~21 нуклеотид [18]. Предполагается, что diRNAs привлекают ферменты репарации двухцепочечных разрывов ДНК к сайтам повреждений, тем самым способствуя репарации [18]. Более того, недавно появились данные, указывающие на возможность *поли(ADP-рибоз)илирования* ферментами PARP1 и PARP2 *концов разрывов ДНК* [19]. Не исключено, что этот процесс может вносить вклад как в ремоделирование хроматина, так и в репарацию ДНК [19].

Наконец, некоторые факторы транскрипции способны напрямую участвовать в репарации ДНК [20]. Предполагается, что в основе этого феномена лежит способность факторов транскрипции индуцировать локальную перестройку хроматина, стимулируя репарацию вблизи распознаваемых ими последовательностей в ДНК [21].

Таким образом, факторы транскрипции способны обеспечивать дополнительный уровень стабильности генома. В разных тканях организма преобладают разные источники повреждений ДНК: высокий уровень метаболизма кислорода в нейронах приводит к образованию большого количества окислительных повреждений в ДНК, в то время как в клетках кожи повышен уровень повреждений ДНК, индуцированных УФ-светом [20]. Поскольку факторы транскрипции регулируются внеклеточными воздействиями и стресс-зависимыми сигнальными системами, они могут способствовать дополнительной защите ДНК клеток определенного типа [20]. В клетках, ввиду гетерогенности репарации в геноме (существует градиент эффективности репарации транскрибируемой цепи ДНК, при этом репарация вблизи 5'-конца идет быстрее, а к 3'-концу замедляется), факторы транскрипции способны обеспечивать дополнительный

уровень защиты целостности ДНК ключевых промоторных и энхансерных элементов регулируемых ими генов [22].

«РНК-ОПЕРОНЫ» ЭУКАРИОТ

В 1961 г. Ф. Жакоб и Ж. Моно предложили модель оперона, согласно которой в геноме бактерий гены функционально взаимосвязанных структурных белков расположены последовательно в одном участке ДНК. Согласованная экспрессия этих генов приводит к синтезу полицистронной мРНК, при трансляции которой все компоненты мультибелкового ансамбля образуются одновременно и в непосредственной близости друг от друга, что способствует быстрой сборке функциональных структур. Позже анализ рибосомного профиля экспрессии генов в геноме *Escherichia coli* подтвердил эту гипотезу, показав, что компоненты функциональных ансамблей синтезируются в точном соотношении согласно стехиометрии филадельфийского комплекса [23].

В геномах эукариот ДНК-опероны встречаются редко, и мРНК по большей части моноцистронны. Отказ от ДНК-оперонов у высших организмов может быть связан как с полярным эффектом нонсенс-мутаций, так и со сложностью регуляции синтеза мультифункциональных белков, содержание которых в протеомах эукариот значительно выше, чем у прокариот [24]. Поэтому координация экспрессии генов у эукариот частично осуществляется на посттранскрипционном уровне, когда мРНК, кодирующие функционально сопряженные белки, объединяются в РНК-опероны (рис. 1), тем самым приобретая схожую организацию и направленность [25]. Главной структурно-функциональной единицей этого процесса являются многочисленные РНК-связывающие белки (RBP), которые распознают мотивы РНК и формируют рибонуклеопротеиновые (RNP) комплексы [26]. RNP-комплексы являются структурным выражением РНК-оперонов, позволяя функционально сопряженным белкам, кодируемым разными мРНК, транслироваться синхронно в пределах одного цитоплазматического локуса [27]. Функционирование RNP-комплексов как независимых от окружения динамических компартментов клетки обеспечивается по механизму так называемого «разделения жидкостей» (*liquid demixing*) [28–37], ключевую роль в которых играют неупорядоченные последовательности РНК-связывающих белков.

НОВЫЕ ФУНКЦИИ РНК-СВЯЗЫВАЮЩИХ БЕЛКОВ В ОТВЕТЕ КЛЕТКИ НА ПОВРЕЖДЕНИЕ ДНК

В современных работах РНК-связывающие белки рассматриваются как важнейшие участники поддержания стабильности генома [38].

Наличие в ДНК повреждений приводит к подавлению экспрессии генов на разных уровнях. На самом первом уровне происходят ингибирование транскрипции и репрессия процессинга 3'-концов пре-мРНК [39, 40]. Далее снижение экспрессии функциональных продуктов многих генов осуществляется в результате переключения альтернативного сплайсинга пре-мРНК этих генов на варианты, содержащие преждевременные стоп-кодоны, и следовательно, подверженные нонсенс-опосредованной деградации мРНК [41, 42]. Наконец, повреждение ДНК приводит к уменьшению стабильности многих мРНК [43] и ингибированию трансляции [44, 45].

Однако, несмотря на общее снижение уровня экспрессии, существуют специальные механизмы, обеспечивающие достаточную экспрессию генов, продукты которых вовлечены в ответ клетки на повреждение ДНК. Так, репрессия трансляции при повреждении ДНК может не распространяться на мРНК, кодирующие белки-участники ответа на повреждение [46]. В соответствии с моделью РНК-оперонов мРНК, которые кодируют функционально связанные белки, регулируются сопряженно на посттранскрипционном уровне. Таким образом, отдельно взятый RBP может контролировать экспрессию целого ряда генов ответа на повреждение ДНК, как это происходит с белком HuR [47–49].

РНК-связывающие белки могут регулировать транскрипцию и ремоделирование хроматина и способны напрямую участвовать в репарации ДНК [50, 51]. При этом RBP локализуются вблизи сайтов повреждений ДНК [52–54], что может быть опосредовано их связыванием с короткими некодирующими РНК (ncРНК), которые синтезируются на повреждениях [18, 50, 55], или осуществляться по механизму, независимому от РНК.

Транскрипция генов с высоким уровнем экспрессии или очень протяженных иногда продолжается в S-фазе клеточного цикла [56], при этом могут формироваться РНК-ДНК-гибриды (R-петли), которые служат причиной большого количества повреждений ДНК эндогенной природы [57]. Образование R-петель предотвращается, в первую очередь, благодаря упаковке РНК-связывающими белками пре-мРНК в процессе ее синтеза [58, 59].

Важнейшую роль в ответе клетки на повреждение ДНК играет передача сигнала посредством посттрансляционных модификаций (PTM) белков. RBP представляют основную категорию белков, фосфорилирование [60, 61] и поли(ADP-рибоз)илирование [62] которых регулируются повреждением ДНК. Генотоксический стресс приводит также к повышению уровня ацетилирования некоторых РНК-связывающих белков [63].

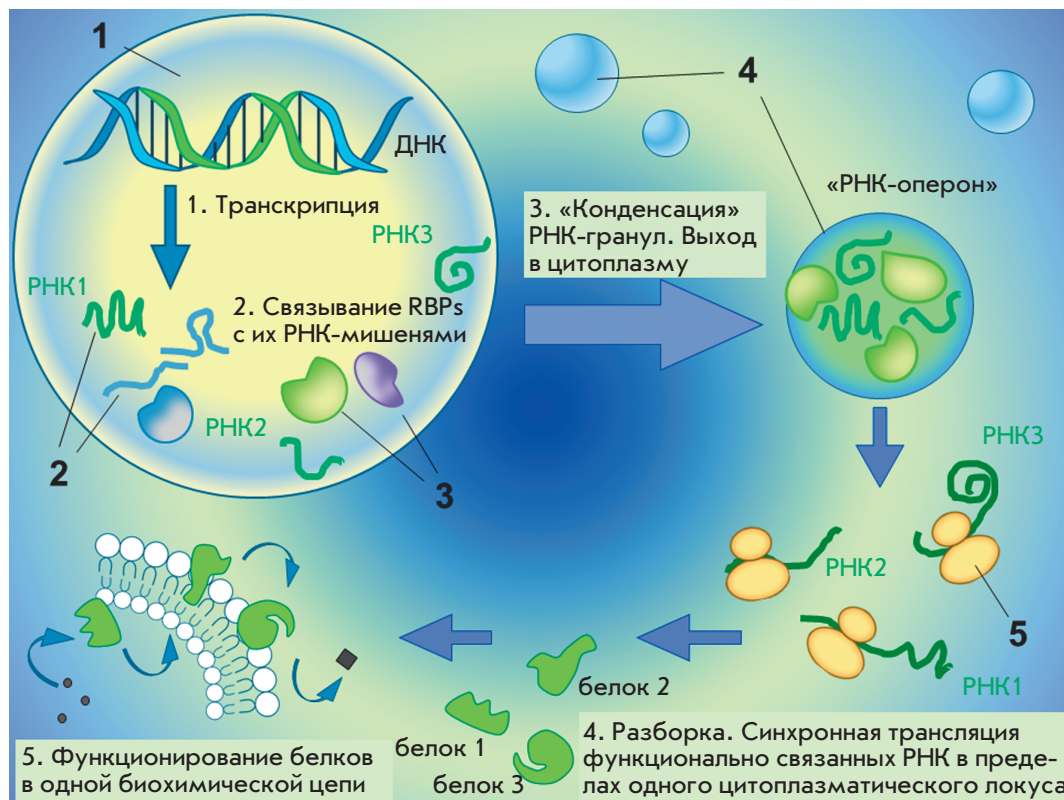


Рис. 1. «РНК-опероны» эукариотических клеток (схема). 1 – ядро клетки; 2 – пре-мРНК; 3 – РНК-связывающие белки; 4 – цитоплазматические RNP-гранулы («РНК-опероны»); 5 – рибосома. Схема иллюстрирует формирование и функционирование цитоплазматических комплексов функционально связанных мРНК и RBP («РНК-оперонов»), обеспечивающие локализованную в месте и времени трансляцию белковых компонентов надмолекулярных ансамблей

Наконец, повреждение ДНК индуцирует внутриклеточную релокализацию РНК-связывающих белков из цитоплазмы в ядро и наоборот [64, 65], что может быть важным для координации регуляции метаболизма РНК и репарации ДНК мультифункциональными RBP.

РНК-СВЯЗЫВАЮЩИЕ БЕЛКИ: МОДУЛЬНОЕ СТРОЕНИЕ

Большая часть РНК-клетки ассоциирована с РНК-связывающими белками в форме RNP-комплексов, нарушения в формировании которых приводят к различным заболеваниям [66, 67]. Взаимодействие с RBP необходимо для регуляции метаболизма РНК на всех этапах – от биогенеза до деградации, и РНК-связывающие белки выполняют ключевые функции в таких процессах, как сплайсинг пре-мРНК [68], полиаденилирование [69], экспорт в цитоплазму и трансляция. Также RBP участвуют в процессинге некодирующих РНК – микроРНК (miРНК), циклических РНК (circРНК), длинных некодирующих РНК (lncРНК) [70–72]. Таким образом, РНК-связывающие белки являются важнейшими посттранскрипционными регуляторами генов.

На настоящий момент идентифицировано порядка 1500 RBP [73, 74]. Большинство из них имеют модульное строение, при котором разнообразие распозна-

емых последовательностей РНК достигается за счет различных комбинаций всего нескольких основных РНК-связывающих доменов (RBD) [75]. Отдельные RBD связывают, как правило, короткие последовательности и обладают слабым сродством к РНК, однако, организация поверхности взаимодействия из множества модулей позволяет достичь высокой аффинности и специфичности к РНК-мишени. Использование суперпозиции из слабых взаимодействий делает более простой регуляцию сборки и разборки RNP-комплексов, которая может осуществляться посредством РНК-подобного полимера поли(ADP-рибозы) [76, 77]. Причем, благодаря модульной структуре РНК-связывающих белков, становится возможным распознавание последовательностей, принадлежащих разным молекулам РНК [75]. Замечательный пример достижения специфичного связывания с мишенью за счет тандемных RBD представляют белки семейства Pumilio (Puf), у которых боковые радикалы трех аминокислотных остатков каждого из восьми доменов образуют контакты с отдельным основанием РНК [78]. Этот «код» распознавания РНК может быть использован для конструирования белков, обладающих нужной специфичностью [79]. RBD, например, РНК-распознающий мотив (RRM), в некоторых случаях могут служить для взаимодействия РНК-связывающего белка с другими белками [80].

Недавно было обнаружено, что, помимо классических RBD, важнейшую роль в распознавании РНК-белками играют неупорядоченные последовательности (IDPR), которых в РНК-связывающих белках существенно больше, чем в среднем по протеому [81]. Так, около 20% белков млекопитающих, идентифицированных как RBP, неупорядочены более чем на 80% [82]. Как и классические RBD, участки с неупорядоченной структурой в РНК-связывающих белках организованы в виде модулей, повторяющихся неслучайным образом в пределах аминокислотной последовательности, и в некоторых случаях могут комбинироваться с глобулярными доменами [82]. Следует отметить, что возникновение неупорядоченных последовательностей в RBP коррелирует с повышением сложности транскрипта в эволюции [83].

«ТАНЦУЮЩИЕ» БЕЛКИ, ХАМЕЛЕОНЫ, 4D И «БЕЛКОВЫЕ ОБЛАКА»

Эти термины [84–87], появившиеся, чтобы охарактеризовать биологически активные белки, не имеющие определенной 3D-структуры, отражают основные особенности функционально неупорядоченных белков (*intrinsically disordered proteins*, IDP) и частей белков (*intrinsically disordered protein regions*, IDPR) – их высокую пластичность и динамику [88]. Поскольку 3D-структура белка формируется за счет различных нековалентных взаимодействий – водородных связей, гидрофобных взаимодействий, сил Ван-дер-Ваальса и др., функциональная неупорядоченность IDP, как и уникальная структура глобулярных белков, закодирована в их аминокислотной последовательности. Наличие большого числа некомпенсированных заряженных групп в совокупности с пониженным содержанием гидрофобных аминокислотных остатков, как правило, приводит к отсутствию стабильной структуры белка в физиологических условиях [89]. В частности, в первичной структуре IDP и IDPR преобладают остатки Pro, Arg, Gly, Gln, Ser, Glu, Lys и Ala и уменьшено количество Cys, Trp, Tyr, Phe, Ile, Leu, Val и Asn [90].

Функционально неупорядоченные белки частично приобретают определенную 3D-структуру при изменении условий среды или при связывании с лигандом [91]. Так, их фолдингу способствуют: повышение температуры, усиливающее гидрофобные взаимодействия [92]; изменение pH, уменьшающее суммарный заряд белка [92]; а также наличие ионов, нейтрализующих электростатическое отталкивание между кластерами одноименно заряженных аминокислотных остатков [93, 94]. Внутри клетки функционально неупорядоченные белки приобретают определенную структуру при связывании со специфичными мишенями и лигандами – небольшими молекулами,

кофакторами, другими белками, нуклеиновыми кислотами, мембранами и т.д. [91, 95].

Функции многих белков, особенно IDP, модулируются посредством посттрансляционных модификаций (PTM), разнообразие которых в физиологических условиях достигает 300 [96]. При том, что ДНК кодирует всего 20 аминокислот, разнообразие аминокислотных остатков в белках, благодаря PTM, превышает 140 [97]. Модификация белков посредством PTM осуществляется преимущественно в неупорядоченных участках последовательности [98, 99].

IDP и белки, содержащие IDPR, по-видимому, играют центральную роль в интерактомах [100]. Так, у высших эукариот около 30–40% белков содержат протяженные IDPR [101], причем неупорядоченные белки выполняют ключевые функции в транскрипции и клеточных сигнальных каскадах [102]. В 2005 г. впервые предположили, что *хабы* (узловые белки интерактомов) могут быть обогащены IDPR [103]. Многочисленные исследования позволили разделить хабы на две основные категории – стабильные и временные [104, 105], первые из которых формируют *модули* – функциональные комплексы с высокой степенью взаимосвязанности белковых компонентов (например, система инициации транскрипции), а вторые обеспечивают взаимодействия модулей между собой [106]. Оказалось, что IDPR широко представлены только во второй категории хабов [107], следовательно, роль функционально неупорядоченных белков в интерактоме заключается именно в координации различных клеточных процессов [100].

В клетке существует множество способов функционирования неупорядоченных белков. IDPR вовлечены в автоингибирование ферментов, при этом переход между упорядоченным и неупорядоченным состоянием отдельных доменов белка действует как переключатель, активируя или ингибируя фермент [108]. Такой механизм, в частности, используется в репарации ДНК для активации фермента PARP1 и передачи сигнала о повреждении в ДНК [109]. Другим интересным примером использования IDPR служит вовлечение IDPR-содержащих белков в системы контроля качества белков, при этом переход белковых шаперонов от упорядоченного к неупорядоченному состоянию является стресс-индуцируемым [110]. Считается, что IDP способны действовать как «молекулярные щиты», стерически ингибируя образование агрегатов других неупорядоченных белков в условиях стресса [111]. Функционально неупорядоченные элементы в белках (IDPR) также используются для регуляции тканеспецифичных сетей взаимодействий белков на уровне транскрипции. В работах Buljan и соавт. [112] и Ellis и соавт. [113] показано, что высо-



Рис. 2. Фазовые переходы биомолекул. 1 – функциональные немембранные органеллы; 2 – патологические амилоидные агрегаты белков. Биомолекулы претерпевают фазовые переходы подобно воде. В состоянии «газа» биомолекулы распределены в плазме клетки, не взаимодействуя друг с другом. При повышении локальной концентрации мультивалентных и функционально неупорядоченных белков происходит «расслоение» (*liquid demixing*) внутриклеточной плазмы с формированием немембранной органеллы, по поведению сходной с каплей жидкости [30–32]. Функционирование динамической немембранной органеллы реализуется за счет множественных слабых взаимодействий образующих ее биомолекул. Стабилизация связей биомолекул с переходом в «твёрдую фазу» приводит к формированию нефункциональных амилоидных агрегатов белков и может наблюдаться при патологических состояниях, таких, как болезнь Альцгеймера [35]

кое содержание IDPR в белках обусловлено тканеспецифичными экзонами, остающимися после альтернативного сплайсинга [112]. Аналогично, тканеспецифичные экзоны кодируют существенную часть белковых сегментов, содержащих сайты РТМ, и мотивы, служащие для связывания белков-партнеров [112]. Интересно, что белки, транслируемые с мРНК, обогащенных тканеспецифичными экзонами, занимают центральные позиции в интерактомах, взаимодействуя с различными партнерами в соответствующих тканях [112].

Наличие неконсервативных IDPR в структуре ранних ферментов эксцизионной репарации ДНК млекопитающих является уникальной особенностью, отсутствующей у их гомологов из низших организмов [114]. IDPR ферментов репарации вовлечены в распознавание повреждений ДНК, взаимодействие с белковыми партнерами; они действуют как преимущественные акцепторы РТМ, регулируя стабильность, ферментативную и ДНК-связывающую активности, внутриклеточную локализацию белков репарации, а также дают высшим организмам преимущество в размерах белков, освобождая пространство для динамики биомолекул внутри клетки [115–119].

Наконец, важнейшую роль IDP и IDPR играют в формировании динамических макромолекулярных структур клетки, в том числе RNP-гранул и комплексов репарации ДНК.

ФАЗОВЫЕ ПЕРЕХОДЫ БИМОЛЕКУЛ

Согласно современным представлениям, подробно изложенным в работах [29, 30, 33–35, 37], разобщение биохимических процессов в клетке осуществляется посредством так называемых *фазовых переходов* (*phase transitions*) биомолекул (рис. 2). В соответствии с этой парадигмой образование немембранных компартментов клетки имеет сходные черты с формированием капель дисперсной фазы при расслоении эмульсии двух жидкостей, обладающих различными свойствами [28–30, 120–122]. Ключевая роль в фазовых переходах принадлежит функционально неупорядоченным белкам [31], структурная пластичность которых позволяет им, приобретая различные конформации, вступать во множественные гомо- и гетерогенные взаимодействия [32]. Многие IDP содержат *домены низкой сложности* (LCD), имеющие тенденцию к энергетически выгодной агрегации с образованием мультимеров белков [33]. В результате «расслоения» внутриклеточной плазмы (*liquid demixing*) и отделения «дисперсной фазы» белки и взаимодействующие с ними лиганды оказываются в окружении, отличном от среды за пределами компартмента, что способствует локальному повышению концентраций реагирующих молекул и эффективному протеканию специфических биохимических реакций [34].

Образование RNP-комплексов является одним из важнейших примеров немембранной компартиментализации посредством фазовых переходов мРНК

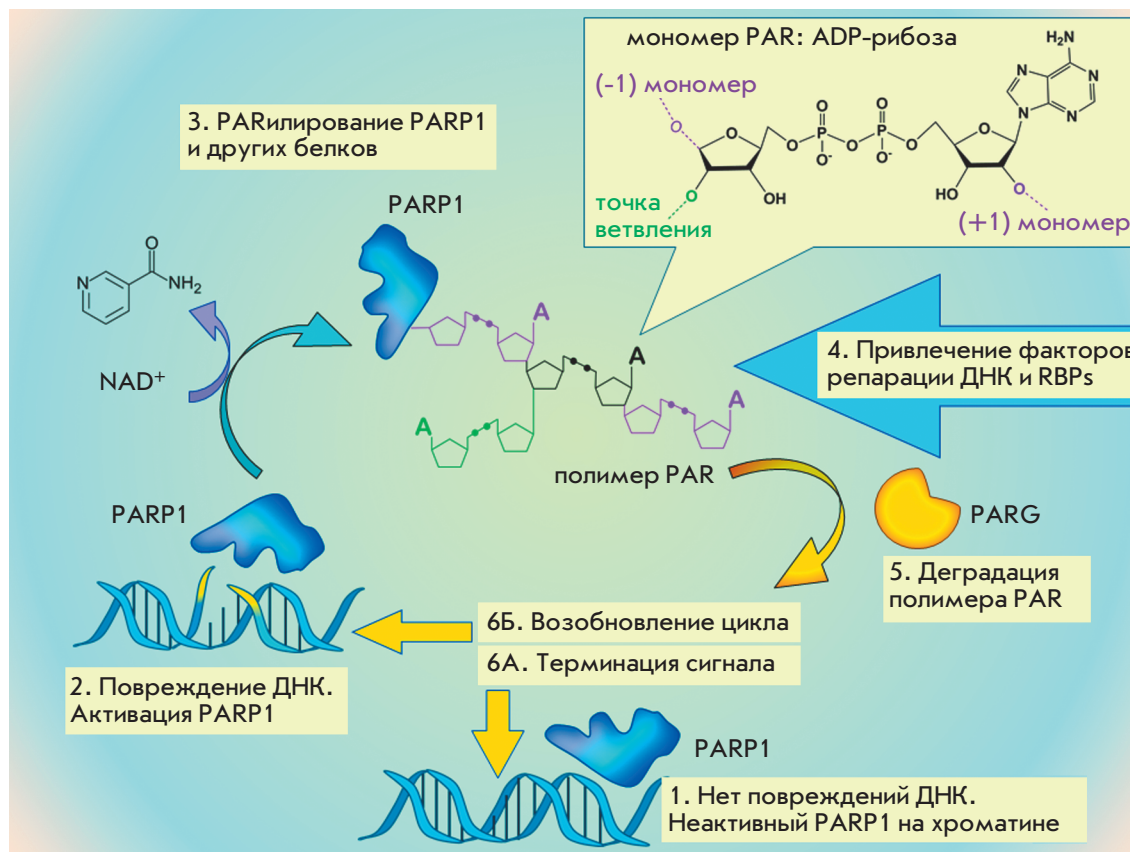


Рис. 3. PARP1-зависимая передача сигнала о повреждении ДНК (схема)

и соответствующих им IDPR-содержащих РНК-связывающих белков [27]. Присутствие РНК в этих комплексах необходимо для сохранения их «растворимости» [35, 36], что, по-видимому, важно для последующей трансляции [27]. Однако фазовые переходы могут осуществляться и независимо от РНК, только с участием белков – как, например, при формировании centrosom (точек нуклеации сборки микротрубочек) [123]. Согласно Altmeyer и соавт., сборка мультибелковых комплексов репарации вблизи повреждений ДНК может происходить по механизму фазового разделения, при котором формирование «репаросомного» компартмента способствует также удержанию в непосредственной близости концов разрыва ДНК, одновременно защищая их от гидролиза нуклеазами [124, 125].

Фазовый переход белков и нуклеиновых кислот с образованием динамических ансамблей может инициироваться локальным повышением концентрации компонентов с последующей самоассоциацией [126] и происходить в ответ на изменения физических параметров микроокружения, таких, как pH, ионная сила или температура [127]. Кроме того, некоторые биомолекулы способны выступать в качестве «ядер» нуклеации сборки мультибелковых комплексов с последующим локальным расслоением внутриклеточ-

ной плазмы на две жидкие фазы с различными свойствами [37].

Предпочтительными субстратами для нуклеации фазовых переходов являются одноцепочечные нуклеиновые кислоты – РНК [27, 128] и одноцепочечная ДНК (оцДНК) [129]. Оба полимера обладают большей структурной гибкостью, чем двухцепочечная ДНК, и их общие свойства – отрицательный заряд и относительно низкая сложность в силу строения из ограниченного набора уникальных блоков [33] – напоминают характерные черты функционально неупорядоченных белков. У высших организмов эволюция самоорганизации внутриклеточной плазмы достигает своего пика с появлением «третьей нуклеиновой кислоты», не несущей информационной нагрузки, имеющей предельно простую структуру из повторяющихся мономеров и очень короткое время существования в клетке, – это поли(ADP-рибоза) (PAR). Роль этой нуклеиновой кислоты может быть определяющей в регуляции фазовых переходов биомолекул в клетке.

ПОЛИ(ADP-РИБОЗА) И ПОЛИ(ADP-РИБОЗ)ИЛИРОВАНИЕ

Поли(ADP-рибоза) представляет собой линейную или разветвленную полимерную цепь, состоящую

из идентичных молекулярных блоков – единиц ADP-рибозы, источником которых в процессе катализируемого PARP1 синтеза PAR служит NAD^+ (рис. 3) [130]. В физиологических условиях PAR формирует динамичную мультиглобулярную структуру, зависящую от размера полимера, что может способствовать его «подстройке» при связывании различных лигандов [131]. Адениновые основания в поли(ADP-рибозе), как в нуклеиновых кислотах, располагаются в *анти*-конформации, открытой для образования водородных связей и стекинг-взаимодействий [132]. Вторичная структура PAR в виде спирали, подтвержденная *in vitro* методом спектрального анализа [133], может формироваться при высокой ионной силе раствора (4 М NaCl) либо, в физиологических условиях, при связывании с белками [132]. Полимер PAR обладает отрицательным зарядом за счет двух отрицательно заряженных фосфатных групп в каждом из мономеров (остатков ADP-рибозы), в то время как РНК и оцДНК содержат лишь один отрицательный заряд на мономер (остаток нуклеотида) [134]. В отсутствие воздействий, индуцирующих повреждение ДНК, уровень PAR в клетках очень низкий, и (ADP-рибоза) присутствует в форме достаточно стабильных (время полураспада $t_{1/2} \sim 7.7$ ч) моно- или олигомеров. Массированный локальный синтез высокодинамичного полимера PAR ($t_{1/2}$ менее 1 мин) индуцируется возникновением повреждения в ДНК [135–137]. Главная отличительная особенность поли(ADP-рибозы) – участие в посттрансляционной модификации белков.

По аналогии с ДНК и РНК ферменты, ответственные за синтез PAR в клетках, были названы PAR-полимеразами (PARP). PARP1 является важнейшим представителем семейства белков со сходными каталитическими доменами, у человека это семейство насчитывает 17 членов [138]. Только четыре представителя этого класса обладают способностью к синтезу поли(ADP-рибозы) – PARP1, PARP2 и две танкиразы [138, 139]. Белки PARP1 и PARP2 играют важную роль в сохранении стабильности генома [140]. Танкиразы, способные синтезировать линейный PAR длиной до 20 мономеров ADP-рибозы [141], функционируют при формировании веретена деления [142] и контролируют функции centrosомы [143].

PARP1 активируется при связывании с экспонированными основаниями на концах разрыва ДНК [144]. Распознавание повреждения приводит к локальной перестройке аутоингибиторного домена PARP1, который, приобретая неупорядоченную структуру, перестает препятствовать связыванию NAD^+ в активном центре для последующего синтеза поли(ADP-рибозы) [109]. В результате интердоменных взаимодействий, привлекающих катали-

тический домен к месту повреждения ДНК, домен аутомодификации PARP1 располагается вблизи активного центра, тем самым оказываясь наиболее доступным акцептором полимера PAR [145]. Это объясняет тот факт, что преимущественной мишенью поли(ADP-рибоз)илирования является сам PARP1 [134]. В PARP1, как и в модифицируемых им белках, установлено большое разнообразие (ADP-рибоза)-акцепторных сайтов: Lys, Arg, Glu, Asp, Cys, Ser, Thr, Ser (по фосфату), Asn, хотя чаще акцепторами служат заряженные аминокислотные остатки [146–149]. Принимая во внимание, что скорость синтеза PAR лимитируется расщеплением NAD^+ , можно предположить, что присоединение ADP-рибозы к белку-мишени в присутствии активированного PARP1 происходит по любому подходящему аминокислотному остатку на экспонированной поверхности белка [125]. Специфичность PAR-опосредованной модуляции клеточных процессов при этом может достигаться за счет разного локального окружения PARP1 и его мишени, а не за счет специфичных сайтов модификации в белке [125].

Многие белки взаимодействуют с PAR нековалентно. Среди белков, ассоциированных с PAR и/или подвергающихся этой РТМ, идентифицированы некоторые факторы репарации ДНК, белки ремоделирования хроматина, РНК-связывающие белки и транскрипционные факторы [62, 150]. Многие функции, выполняемые PAR в клетках, реализуются посредством динамического взаимодействия поли(ADP-рибозы) и PAR-связывающих белков. Перераспределение белков в клетке в результате локального синтеза PAR может влиять на пути передачи сигнала, ответ клетки на повреждение ДНК, регуляцию транскрипции, стабильность белков, определение судьбы клетки [151]. На настоящий момент описано несколько PAR-связывающих модулей в белках, структура которых варьирует от полностью упорядоченных доменов до IDPR, способных вступать в мультивалентные взаимодействия с полимером PAR [125].

PAR также может распознаваться РНК- и ДНК-связывающими мотивами белков [125]. Поскольку для организации макромолекулярных ансамблей в клетке важны не только специфичные взаимодействия, но и динамические изменения локальных концентраций взаимодействующих молекул, пики PARилирования вблизи повреждений ДНК могут конкурировать с РНК за связывание RBP, привлекая их к сайтам повреждений [152]. ДНК-связывающие домены ферментов репарации ДНК и факторов транскрипции также могут способствовать PAR-зависимому привлечению этих белков к месту локализации повреждения в ДНК [153, 154].

Недавно было показано, что PAR может выступать в качестве ядра нуклеации фазовых переходов РНК-связывающих белков FUS (TLS), EWS (EWSR1) и TAF15 в сайтах геномных повреждений [124]. Компартиментализация клетки, инициируемая PAR-зависимым разделом фаз, может лежать в основе ключевых функций этого полимера в различных процессах, связанных с ДНК и РНК, например, в формировании стресс-гранул [155], ядрышек [156], сплайсосом [157] и транскрипсосом [158]. Так, в случае регуляции транскрипции фазовый переход FUS (TLS), EWS (EWSR1) и TAF15 на промоторах генов может обеспечивать платформу для посадки неупорядоченного С-концевого домена РНК-полимеразы II [159]. По-видимому, формирование PAR вблизи промоторов может способствовать транскрипции, особенно если принять во внимание, что в некоторых случаях повреждения специально вносятся в промоторы и кодирующие части генов [5, 13, 17].

Длительное существование PAR в клетке сопряжено с определенными рисками, среди которых снятие РНК- и ДНК-связывающих белков с их мишеней, возможность фазового перехода динамических «капель» к нерастворимым агрегатам белков, которые наблюдаются при некоторых патологических состояниях организма [33], а также энергетический кризис, вызванный истощением запасов NAD⁺ [160]. Поэтому важную роль в системе поли(ADP-рибоз)илирования играют ферменты, способные расщеплять PAR и удалять ADP-рибозу с модифицированных белков [161]. Ключевым ферментом, деградирующим PAR в клетках, является поли(ADP-рибозо)гликогидролаза (PARG), которой присущи эндо- и экзогликогидролазная активности с преобладанием последней [162]. Поскольку для расщепления PAR требуется доступность полимера, PAR-связывающие белки потенциально могут препятствовать активности PARG в клетках. Так, PARG не может отщеплять проксимальный мономер ADP-рибозы, что, предположительно, обусловлено стерическими затруднениями [163]. Для удаления ADP-рибозы с моно(ADP-рибоз)илированных белков существуют специализированные ферменты [164]. Динамическая регуляция уровня PAR в клетках может обеспечивать необходимый баланс РНК- и ДНК-белковых взаимодействий в различных системах.

У-БОКС-СВЯЗЫВАЮЩИЙ БЕЛОК 1

В качестве примера мультиспецифичного белка, функционирующего «на стыке трех нуклеиновых кислот», можно привести У-бокс-связывающий белок 1 (УВ-1). При взаимодействии с ДНК [165, 166] реализуется роль УВ-1 в транскрипции [167] и предполагаемое участие в репарации ДНК [166, 168].

Под контролем УВ-1, действующего как фактор транскрипции, находятся гены, экспрессия которых индуцируется внешним воздействием, и некоторые гены, продукты которых участвуют в репарации ДНК [167, 169, 170]. В качестве РНК-связывающего белка УВ-1 участвует в сплайсинге пре-мРНК [167, 171], является основным белком RNP в цитоплазме [172] и регулирует трансляцию мРНК [167, 173]. Установлено, что УВ-1 взаимодействует с большим числом некодирующих РНК [174, 175], обладает повышенным сродством к поврежденным ДНК и РНК [166, 168, 176], а также обнаружен среди PAR-связывающих белков [150]. Для УВ-1 характерна стресс-зависимая релокализация из цитоплазмы в ядро [177–180], в некоторых случаях обусловленная специфической посттрансляционной модификацией УВ-1 – его частичным протеолизом 20S протеасомой [181].

Большая часть молекулы УВ-1 имеет функционально неупорядоченную структуру [167], наделяющую этот белок высокой мультивалентностью и способностью к самоассоциации с образованием мультимеров в присутствии РНК и ДНК [182] или амилоидных фибрилл при высокой ионной силе раствора [183]. УВ-1 физически взаимодействует с ферментами разных систем репарации ДНК – эксцизионной репарации оснований (NEIL2 [177], APE1 [184], ДНК-полимеразы β [177], ДНК-полимеразы δ [185], PCNA [186], ДНК-лигазы III α [177], NEIL1, PARP1 и PARP2 [187]), мисматч-репарации (MSH2 [185]), репарации двухцепочечных разрывов ДНК (Ku80 [185]). УВ-1 может способствовать распознаванию объемных повреждений ДНК фактором NER XPC-HR23b [188] и модулировать активность ключевых и регуляторных ферментов BER [177, 187, 189–191].

УВ-1 обнаруживается в стрессовых гранулах [192], необходим для формирования центросомы [193] и может участвовать в разборке ядрышек [194]. Архитектором формирования этих немембранных структур, как и комплексов репарации на повреждениях ДНК, служит поли(ADP-рибоза) [155, 156, 195]. Недавно было показано, что УВ-1 способен модулировать синтез PAR в зависимости от интенсивности повреждения ДНК [187], выступать в качестве мишени поли(ADP-рибоз)илирования [187, 196] и защищать PAR от гидролиза PARG, существенно продлевая время существования полимера [187]. Схематическое изображение участия УВ-1 в метаболизме PAR и РНК представлено на *рис. 4*.

Таким образом, транскрипционный фактор и один из ключевых РНК-связывающих белков цитоплазмы УВ-1 обладает широким спектром дополнительных функций, которые могут «включаться» в условиях

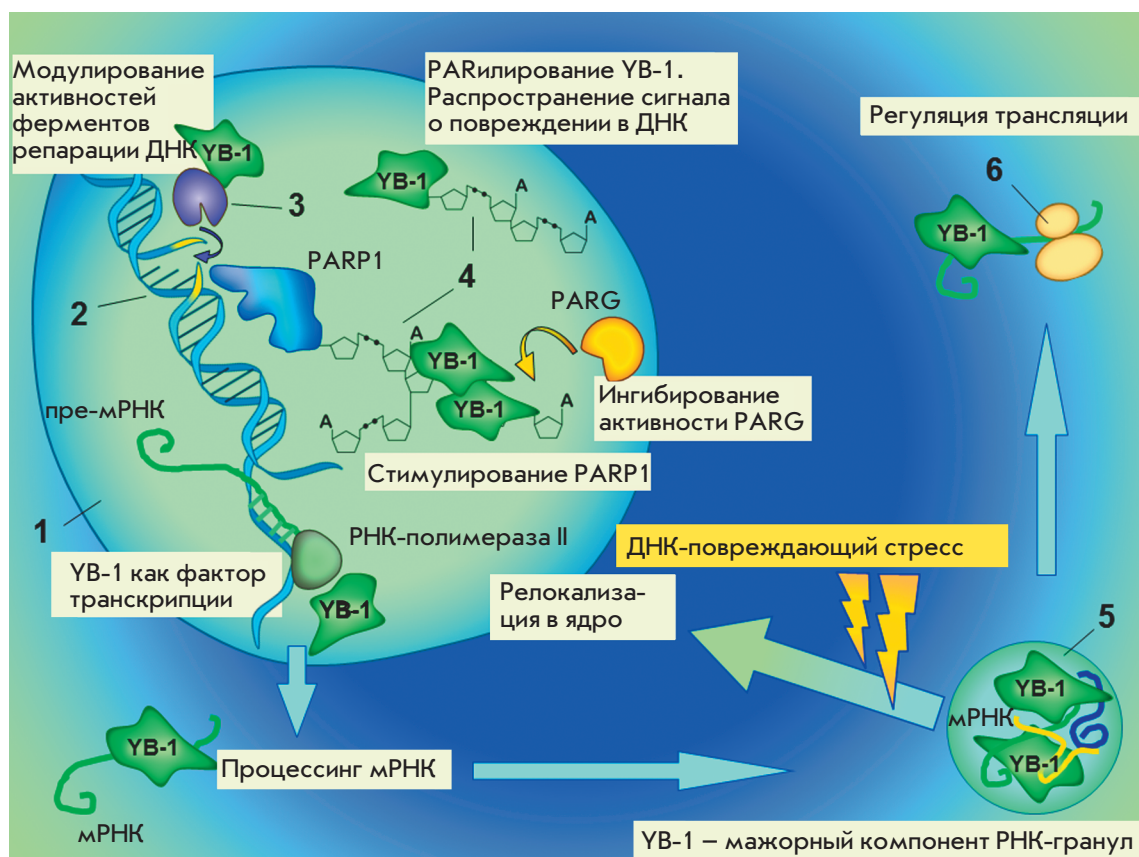


Рис. 4. «Переключение» внутриклеточных функций РНК-связывающего белка YB-1 при генотоксическом стрессе (схема). 1 – ядро клетки; 2 – повреждение в молекуле ДНК; 3 – фермент репарации ДНК; 4 – поли(ADP-рибоза); 5 – цитоплазматическая РНК-гранула; 6 – рибосома

ДНК-повреждающего стресса. Помимо транскрипционной и посттранскрипционной регуляции генов, в их число входят непосредственное участие в репарации ДНК и регуляция сборки комплексов репарации путем PAR-индуцируемых фазовых переходов функционально неупорядоченных белков и факторов репарации ДНК, содержащих IDPR. YB-1 служит примером возможного функционирования RBP в качестве дополнительного стресс-индуцируемого уровня защиты целостности генома.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение сложности организма в эволюции коррелирует с развитием регуляторных систем. В то же время ограничение размера клетки приводит к росту мультифункциональности биополимеров. Мультифункциональность, т.е. способность принимать участие в нескольких биохимических процессах, тесно связана со способностью взаимодействовать с различными партнерами, структура большинства из которых строго детерминирована их функцией в клетке. Использование модульной структуры из блоков, обладающих разной специфичностью, не позволяет полностью решить эту проблему, поскольку сохраняется ограничение на количество возможных взаимодействий. Изыщным решением этой задачи стало умень-

шение информационного объема первичных структур нуклеиновых кислот и белков. В своих работах Уверский В. [88, 197] убедительно показал, как упрощение аминокислотной последовательности белка приводит к достижению максимальной структурной сложности. Появление *функционально неупорядоченных белков* позволило значительно расширить спектр внутриклеточных взаимодействий за счет уникальных биофизических особенностей этих представителей белкового царства [197]. Обладая мультивалентностью в сочетании с малым объемом, функционально неупорядоченные белки способны вовлекаться в самые разные клеточные процессы и образовывать узловые точки интерактонов, выступая в качестве ключевых регуляторных белков клетки.

Параллельно с преобразованием протеома в ходе эволюции у высших эукариот появляется большее разнообразие некодирующих нуклеиновых кислот, служащих для регуляции базовых систем РНК- и ДНК-белковых взаимодействий. В поддержании стабильности генома особое место занимает «третья нуклеиновая кислота» – поли(ADP-рибоза) (PAR), синтез которой из NAD^+ стимулируется в присутствии поврежденной ДНК. Образование PAR, модулирующей взаимодействия РНК- и ДНК-связывающих белков с их мишенями, приводит

к сборке специфических функциональных комплексов, необходимых для регуляции ключевых процессов клеточного метаболизма в условиях стрессового воздействия. ●

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ (№ 14-24-00038) и стипендии Президента РФ для молодых ученых и аспирантов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vohhodina J., Harkin D.P., Savage K.I. // Wiley Interdiscip. Rev. RNA. 2016. V. 7. № 5. P. 604–619.
2. Goodwin J.F., Schiewer M.J., Dean J.L., Schrecengost R.S., de Leeuw R., Han S., Ma T., Den R.B., Dicker A.P., Feng F.Y., Knudsen K.E. // Cancer Discov. 2013. V. 3. № 11. P. 1254–1271.
3. Fong Y.W., Cattoglio C., Tjian R. // Mol. Cell. 2013. V. 52. № 3. P. 291–302.
4. Chen D., Lucey M.J., Phoenix F., Lopez-Garcia J., Hart S.M., Losson R., Buluwela L., Coombes R.C., Chambon P., Schär P., Ali S. // J. Biol. Chem. 2003. V. 278. № 40. P. 38586–38592.
5. Shen L., Wu H., Diep D., Yamaguchi S., D'Alessio A.C., Fung H.L., Zhang K., Zhang Y. // Cell. 2013. V. 153. № 3. P. 692–706.
6. Cortellino S., Xu J., Sannai M., Moore R., Caretti E., Cigliano A., Le Coz M., Devarajan K., Wessels A., Soprano D., et al. // Cell. 2011. V. 146. № 1. P. 67–79.
7. Mellon I., Hanawalt P.C. // Nature. 1989. V. 342. № 6245. P. 95–98.
8. Khobta A., Epe B. // Mutat. Res. 2012. V. 736. № 1–2. P. 5–14.
9. Adelman K., Lis J.T. // Nat. Rev. Genet. 2012. V. 13. № 10. P. 720–731.
10. Jonkers I., Lis J.T. // Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2015. V. 16. № 3. P. 167–177.
11. Perillo B., Ombra M.N., Bertoni A., Cuozzo C., Sacchetti S., Sasso A., Chiariotti L., Malorni A., Abbondanza C., Avvedimento E.V. // Science. 2006. V. 319. № 5860. P. 202–206.
12. Ju B.G., Lunyak V.V., Perissi V., Garcia-Bassets I., Rose D.W., Glass C.K., Rosenfeld M.G. // Science. 2006. V. 312. № 5781. P. 1798–1802.
13. Bunch H., Lawney B.P., Lin Y.F., Asaithamby A., Murshid A., Wang Y.E., Chen B.P., Calderwood S.K. // Nat. Commun. 2015. V. 6. P. 10191. doi: 10.1038/ncomms10191
14. Joshi R.S., Piña B., Roca J. // Nucleic Acids Res. 2012. V. 40. № 16. P. 7907–7915.
15. Pedersen J.M., Fredsoe J., Roedgaard M., Andreasen L., Mundbjerg K., Kruhoffer M., Brinch M., Schierup M.H., Bjergbaek L., Andersen A.H. // PLoS Genet. 2012. V. 8. № 12. e1003128.
16. Bunch H. // FEBS Lett. 2016. V. 590. № 8. P. 1064–1075.
17. Petesch S.J., Lis J.T. // Trends Genet. 2012. V. 28. № 6. P. 285–294.
18. Francia S., Michelini F., Saxena A., Tang D., de Hoon M., Anelli V., Mione M., Carninci P., d'Adda di Fagnagna F. // Nature. 2012. V. 488. № 7410. P. 231–235.
19. Talhaoui I., Lebedeva N.A., Zarkovic G., Saint-Pierre C., Kutuzov M.M., Sukhanova M.V., Matkarimov B.T., Gasparutto D., Saparbaev M.K., Lavrik O.I., et al. // Nucleic Acids Res. 2016. V. 44. № 19. P. 9279–9295.
20. Malewicz M., Perlmann T. // Exp. Cell Res. 2014. V. 329. № 1. P. 94–100.
21. Frit P., Kwon K., Coin F., Auriol J., Dubaele S., Salles B., Egly J.M. // Mol. Cell. 2002. V. 10. № 6. P. 1391–1401.
22. Tu Y., Tornaletti S., Pfeifer G.P. // EMBO J. 1996. V. 15. № 3. P. 675–683.
23. Li G.W., Burkhardt D., Gross C., Weissman J.S. // Cell. 2014. V. 157. № 3. P. 624–635.
24. Keene J.D., Tenenbaum S.A. // Mol. Cell. 2002. V. 9. № 6. P. 1161–1167.
25. Keene J.D. // Nat. Rev. Genet. 2007. V. 8. № 7. P. 533–543.
26. Mitchell S.F., Parker R. // Mol. Cell. 2014. V. 54. № 4. P. 547–558.
27. Nielsen F.C., Hansen H.T., Christiansen J. // Bioessays. 2016. V. 38. № 7. P. 674–681.
28. Kato M., Han T.W., Xie S., Shi K., Du X., Wu L.C., Mirzaei H., Goldsmith E.J., Longgood J., Pei J., et al. // Cell. 2012. V. 149. № 4. P. 753–767.
29. Hyman A.A., Simons K. // Science. 2012. V. 337. № 6098. P. 1047–1049.
30. Weber S.C., Brangwynne C.P. // Cell. 2012. V. 149. № 6. P. 1188–1191.
31. Uversky V.N., Kuznetsova I.M., Turoverov K.K., Zaslavsky B. // FEBS Lett. 2015. V. 589. № 1. P. 15–22.
32. Li P., Banjade S., Cheng H.C., Kim S., Chen B., Guo L., Llaguno M., Hollingsworth J.V., King D.S., Banani S.F., et al. // Nature. 2012. V. 483. № 7389. P. 336–340.
33. Aguzzi A., Altmeyer M. // Trends Cell Biol. 2016. V. 26. № 7. P. 547–558.
34. Brangwynne C.P. // J. Cell Biol. 2013. V. 203. № 6. P. 875–881.
35. Elbaum-Garfinkle S., Brangwynne C.P. // Dev. Cell. 2015. V. 35. № 5. P. 531–532.
36. Zhang H., Elbaum-Garfinkle S., Langdon E.M., Taylor N., Occhipinti P., Bridges A.A., Brangwynne C.P., Gladfelter A.S. // Mol. Cell. 2015. V. 60. № 2. P. 220–230.
37. Hyman A.A., Weber C.A., Jülicher F. // Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 2014. V. 30. P. 39–58.
38. Dutertre M., Lambert S., Carreira A., Amor-Guélet M., Vagner S. // Trends Biochem. Sci. 2014. V. 39. № 3. P. 141–149.
39. Kleiman F.E., Manley J.L. // Cell. 2001. V. 104. P. 743–753.
40. Mirkin N., Fonseca D., Mohammed S., Cevher M.A., Manley J.L., Kleiman F.E. // Nucleic Acids Res. 2008. V. 36. № 6. P. 1792–1804.
41. Dutertre M., Sanchez G., Barbier J., Corcos L., Auboeuf D. // RNA Biol. 2011. V. 8. № 5. P. 740–747.
42. Ip J.Y., Schmidt D., Pan Q., Ramani A.K., Fraser A.G., Odom D.T., Blencowe B.J. // Genome Res. 2011. V. 21. № 3. P. 390–401.
43. Fan J., Yang X., Wang W., Wood W.H. 3rd, Becker K.G., Gorospe M. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2002. V. 99. № 16. P. 10611–10616.
44. Braunstein S., Badura M.L., Xi Q., Formenti S.C., Schneider R.J. // Mol. Cell Biol. 2009. V. 29. № 21. P. 5645–5656.
45. Kruiswijk F., Yuniati L., Magliozzi R., Low T.Y., Lim R., Bolder R., Mohammed S., Proud C.G., Heck A.J., Pagano M., Guardavaccaro D. // Sci. Signal. 2012. V. 5. № 227. ra 40.
46. Powley I.R., Kondrashov A., Young L.A., Dobbyn H.C., Hill K., Cannell I.G., Stoneley M., Kong Y.W., Cotes J.A., Smith G.C., et al. // Genes Dev. 2009. V. 23. № 10. P. 1207–1220.
47. Mazan-Mamczarz K., Galbán S., López de Silanes I., Martindale J.L., Atasoy U., Keene J.D., Gorospe M. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2003. V. 100. № 14. P. 8354–8359.
48. Glorian V., Maillot G., Polès S., Iacovoni J.S., Favre G., Vagner S. // Cell Death Differ. 2011. V. 18. № 11. P. 1692–1701.
49. Wang W., Furneaux H., Cheng H., Caldwell M.C., Hutter D., Liu Y., Holbrook N., Gorospe M. // Mol. Cell Biol. 2000. V. 20. № 3. P. 760–769.
50. Hung T., Wang Y., Lin M.F., Koegel A.K., Kotake Y., Grant G.D., Horlings H.M., Shah N., Umbricht C., Wang P., et al. //

- Nat. Genet. 2011. V. 43. № 7. P. 621–629.
51. Hegde M.L., Banerjee S., Hegde P.M., Bellot L.J., Hazra T.K., Boldogh I., Mitra S. // *J. Biol. Chem.* 2012. V. 287. № 41. P. 34202–34211.
 52. Anantha R.W., Alcivar A.L., Ma J., Cai H., Simhadri S., Ule J., König J., Xia B. // *PLoS One*. 2013. V. 8. № 4. e61368.
 53. Hong Z., Jiang J., Ma J., Dai S., Xu T., Li H., Yasui A. // *PLoS One*. 2013. V. 8. № 4. e60208.
 54. Rulten S.L., Rotheray A., Green R.L., Grundy G.J., Moore D.A., Gómez-Herreros F., Hafezparast M., Caldecott K.W. // *Nucleic Acids Res.* 2014. V. 42. № 1. P. 307–314.
 55. Wei W., Ba Z., Gao M., Wu Y., Ma Y., Amiard S., White C.I., Rendtlew Danielsen J.M., Yang Y.G., et al. // *Cell*. 2012. V. 149. № 1. P. 101–112.
 56. Azvolinsky A., Giresi P.G., Lieb J.D., Zakian V.A. // *Mol. Cell*. 2009. V. 34. № 6. P. 722–734.
 57. Aguilera A., García-Muse T. // *Mol. Cell*. 2012. V. 46. № 2. P. 115–124.
 58. Tuduri S., Crabbé L., Conti C., Tourrière H., Holtgreve-Grez H., Jauch A., Pantesco V., De Vos J., Thomas A., Theillet C., et al. // *Nat. Cell Biol.* 2009. V. 11. № 11. P. 1315–1324.
 59. Drolet M. // *Mol. Microbiol.* 2006. V. 59. P. 723–730.
 60. Bennetzen M.V., Larsen D.H., Bunkenborg J., Bartek J., Lukas J., Andersen J.S. // *Mol. Cell Proteomics*. 2010. V. 9. № 6. P. 1314–1323.
 61. Bensimon A., Schmidt A., Ziv Y., Elkon R., Wang S.Y., Chen D.J., Aebersold R., Shiloh Y. // *Sci. Signal*. 2010. V. 3. № 151. rs3.
 62. Jungmichel S., Rosenthal F., Altmeyer M., Lukas J., Hottiger M.O., Nielsen M.L. // *Mol. Cell*. 2013. V. 52. № 2. P. 272–285.
 63. Beli P., Lukashchuk N., Wagner S.A., Weinert B.T., Olsen J.V., Baskomb L., Mann M., Jackson S.P., Choudhary C. // *Mol. Cell*. 2012. V. 46. № 2. P. 212–225.
 64. Koike K., Uchiumi T., Ohga T., Toh S., Wada M., Kohno K., Kuwano M. // *FEBS Lett.* 1997. V. 417. № 3. P. 390–394.
 65. Cammas A., Lewis S.M., Vagner S., Holcik M. // *Biochem. Pharmacol.* 2008. V. 76. № 11. P. 1395–1403.
 66. Lukong K.E., Chang K.W., Khandjian E.W., Richard S. // *Trends Genet.* 2008. V. 24. № 8. P. 416–425.
 67. Cooper T.A., Wan L., Dreyfuss G. // *Cell*. 2009. V. 136. № 4. P. 777–793.
 68. Braunschweig U., Gueroussov S., Plocik A.M., Graveley B.R., Blencowe B.J. // *Cell*. 2013. V. 152. № 6. P. 1252–1269.
 69. Shi Y., Manley J.L. // *Genes Dev.* 2015. V. 29. № 9. P. 889–897.
 70. Ha M., Kim V.N. // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2014. V. 15. № 8. P. 509–524.
 71. Rinn J.L. // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2014. V. 6. № 8. P. a018614.
 72. Lasda E., Parker R. // *RNA*. 2014. V. 20. № 12. P. 1829–1842.
 73. Gerstberger S., Hafner M., Tuschl T. // *Nat. Rev. Genet.* 2014. V. 15. № 12. P. 829–845.
 74. Neelamraju Y., Hashemikhabir S., Janga S.C. // *J. Proteomics*. 2015. V. 127. Pt A. P. 61–70.
 75. Lunde B.M., Moore C., Varani G. // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2007. V. 8. № 6. P. 479–490.
 76. Leung A.K., Vyas S., Rood J.E., Bhutkar A., Sharp P.A., Chang P. // *Mol. Cell*. 2011. V. 42. № 4. P. 489–499.
 77. Leung A., Todorova T., Ando Y., Chang P. // *RNA Biol.* 2012. V. 9. № 5. P. 542–548.
 78. Wang X., McLachlan J., Zamore P.D., Hall T.M. // *Cell*. 2002. V. 110. № 4. P. 501–512.
 79. Cheong C.G., Hall T.M. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006. V. 103. № 37. P. 13635–13639.
 80. Kielkopf C.L., Rodionova N.A., Green M.R., Burley S.K. // *Cell*. 2001. V. 106. № 5. P. 595–605.
 81. Järvelin A.I., Noerenberg M., Davis I., Castello A. // *Cell Commun. Signal*. 2016. V. 14. № 9. doi: 10.1186/s12964-016-0132-3
 82. Castello A., Fischer B., Eichelbaum K., Horos R., Beckmann B.M., Strein C., Davey N.E., Humphreys D.T., Preiss T., Steinmetz L.M., et al. // *Cell*. 2012. V. 149. № 6. P. 1393–1406.
 83. Beckmann B.M., Horos R., Fischer B., Castello A., Eichelbaum K., Alleaume A.M., Schwarzl T., Curk T., Foehr S., Huber W., et al. // *Nat. Commun.* 2015. V. 6. № 10127. P. 1–9.
 84. Livesay D.R. // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2010. V. 10. № 6. P. 706–708.
 85. Uversky V.N. // *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2003. V. 21. № 2. P. 211–234.
 86. Tsvetkov P., Asher G., Paz A., Reuven N., Sussman J.L., Silman I., Shaul Y. // *Proteins*. 2008. V. 70. № 4. P. 1357–1366.
 87. Dunker A.K., Uversky V.N. // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2010. V. 10. № 6. P. 782–788.
 88. Uversky V.N. // *J. Biol. Chem.* 2016. V. 291. № 13. P. 6681–6688.
 89. Uversky V.N., Gillespie J.R., Fink A.L. // *Proteins*. 2000. V. 41. № 3. P. 415–427.
 90. Dunker A.K., Lawson J.D., Brown C.J., Williams R.M., Romero P., Oh J.S., Oldfield C.J., Campen A.M., Ratliff C.M., Hipps K.W., et al. // *J. Mol. Graph. Model.* 2001. V. 19. № 1. P. 26–59.
 91. Uversky V.N. // *Eur. J. Biochem.* 2002. V. 269. № 1. P. 2–12.
 92. Uversky V.N., Li J., Fink A.L. // *J. Biol. Chem.* 2001. V. 276. P. 10737–10744.
 93. Goto Y., Takahashi N., Fink A.L. // *Biochemistry*. 1990. V. 29. № 14. P. 3480–3488.
 94. Fink A.L., Calciano L.J., Goto Y., Kurotsu T., Palleros D.R. // *Biochemistry*. 1994. V. 33. № 41. P. 12504–12511.
 95. Uversky V.N., Narizhneva N.V. // *Biochemistry (Mosc.)*. 1998. V. 63. № 4. P. 420–433.
 96. Witze E.S., Old W.M., Resing K.A., Ahn N.G. // *Nat. Methods*. 2007. V. 4. № 10. P. 798–806.
 97. Walsh C.T., Garneau-Tsodikova S., Gatto G.J. Jr. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2005. V. 44. № 45. P. 7342–7372.
 98. Dunker A.K., Brown C.J., Obradovic Z. // *Adv. Protein Chem.* 2002. V. 62. P. 25–49.
 99. Xie H., Vucetic S., Iakoucheva L.M., Oldfield C.J., Dunker A.K., Obradovic Z., Uversky V.N. // *J. Proteome Res.* 2007. V. 6. № 5. P. 1917–1932.
 100. Cumberworth A., Lamour G., Babu M.M., Gsponer J. // *Biochem J.* 2013. V. 454. № 3. P. 361–369.
 101. Ward J.J., Sodhi J.S., McGuffin L.J., Buxton B.F., Jones D.T. // *J. Mol. Biol.* 2004. V. 337. № 3. P. 635–645.
 102. Xie H., Vucetic S., Iakoucheva L.M., Oldfield C.J., Dunker A.K., Uversky V.N., Obradovic Z. // *J. Proteome Res.* 2007. V. 6. № 5. P. 1882–1898.
 103. Dunker A.K., Cortese M.S., Romero P., Iakoucheva L.M., Uversky V.N. // *FEBS J.* 2005. V. 272. № 20. P. 5129–5148.
 104. Ekman D., Light S., Björklund A.K., Elofsson A. // *Genome Biol.* 2006. V. 7. № 6. R45.
 105. Higurashi M., Ishida T., Kinoshita K. // *Protein Sci.* 2008. V. 17. № 1. P. 72–78.
 106. Patil A., Kinoshita K., Nakamura H. // *Protein Sci.* 2010. V. 19. № 8. P. 1461–1468.
 107. Singh G.P., Ganapathi M., Dash D. // *Proteins*. 2007. V. 66. № 4. P. 761–765.
 108. Trudeau T., Nassar R., Cumberworth A., Wong E.T., Woollard G., Gsponer J. // *Structure*. 2013. V. 21. № 3. P. 332–341.
 109. Dawicki-McKenna J.M., Langelier M.F., DeNizio J.E., Riccio A.A., Cao C.D., Karch K.R., McCauley M., Steffen J.D., Black B.E., Pascal J.M. // *Mol. Cell*. 2015. V. 60. № 5. P. 755–768.

110. Tapley T.L., Körner J.L., Barge M.T., Hupfeld J., Schauerte J.A., Gafni A., Jakob U., Bardwell J.C. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009. V. 106. № 14. P. 5557–5562.
111. Chakrabortee S., Tripathi R., Watson M., Schierle G.S., Kurniawan D.P., Kaminski C.F., Wise M.J., Tunnacliffe A. // *Mol. Biosyst.* 2012. V. 8. № 1. P. 210–219.
112. Buljan M., Chalancon G., Eustermann S., Wagner G.P., Fuxreiter M., Bateman A., Babu M.M. // *Mol. Cell*. 2012. V. 46. № 6. P. 871–883.
113. Ellis J.D., Barrios-Rodiles M., Colak R., Irimia M., Kim T., Calarco J.A., Wang X., Pan Q., O'Hanlon D., Kim P.M., et al. // *Mol. Cell*. 2012. V. 46. № 6. P. 884–892.
114. Hegde M.L., Izumi T., Mitra S. // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2012. V. 110. P. 123–153.
115. Hegde M.L., Hazra T.K., Mitra S. // *Cell Mol. Life Sci.* 2010. V. 67. № 21. P. 3573–3587.
116. Mittag T., Kay L.E., Forman-Kay J.D. // *J. Mol. Recog.* 2010. V. 23. № 2. P. 105–116.
117. Gunasekaran K., Tsai C.J., Kumar S., Zanuy D., Nussinov R. // *Trends Biochem. Sci.* 2003. V. 28. № 2. P. 81–85.
118. Krueger K.E., Srivastava S. // *Mol. Cell Proteomics*. 2006. V. 5. № 10. P. 1799–1810.
119. Seet B.T., Dikic I., Zhou M.M., Pawson T. // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2006. V. 7. № 7. P. 473–483.
120. Brangwynne C.P., Eckmann C.R., Courson D.S., Rybarska A., Hoeghe C., Gharakhani J., Jülicher F., Hyman A.A. // *Science*. 2009. V. 324. № 5935. P. 1729–1732.
121. Brangwynne C.P., Mitchison T.J., Hyman A.A. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011. V. 108. № 11. P. 4334–4339.
122. Han T.W., Kato M., Xie S., Wu L.C., Mirzaei H., Pei J., Chen M., Xie Y., Allen J., Xiao G., et al. // *Cell*. 2012. V. 149. № 4. P. 768–779.
123. Zwicker D., Decker M., Jaensch S., Hyman A.A., Jülicher F. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014. V. 111. № 26. P. 2636–2645.
124. Altmeyer M., Neelsen K.J., Teloni F., Pozdnyakova I., Pellegrino S., Gröfte M., Rask M.B., Streicher W., Jungmichel S., et al. // *Nat. Commun.* 2015. V. 6. № 8088. P. 1–12.
125. Teloni F., Altmeyer M. // *Nucleic Acids Res.* 2016. V. 44. № 3. P. 993–1006.
126. Weber S.C., Brangwynne C.P. // *Curr. Biol.* 2015. V. 25. № 5. P. 641–646.
127. Nott T.J., Petsalaki E., Farber P., Jervis D., Fussner E., Plochowitz A., Craggs T.D., Bazett-Jones D.P., Pawson T., Forman-Kay J.D., et al. // *Mol. Cell*. 2015. V. 57. № 5. P. 936–947.
128. Shevtsov S.P., Dundr M. // *Nat. Cell Biol.* 2011. V. 13. № 2. P. 167–173.
129. Nott T.J., Petsalaki E., Farber P., Jervis D., Fussner E., Plochowitz A., Craggs T.D., Bazett-Jones D.P., Pawson T., Forman-Kay J.D., et al. // *Mol. Cell*. 2015. V. 57. № 5. P. 936–947.
130. Bürkle A. // *FEBS J.* 2005. V. 272. № 18. P. 4576–4589.
131. D'Annessa I., Coletta A., Desideri A. // *Biopolymers*. 2014. V. 101. № 1. P. 78–86.
132. Schultheisz H.L., Szymczyna B.R., Williamson J.R. // *J. Am. Chem. Soc.* 2009. V. 131. № 40. P. 14571–14578.
133. Minaga T., Kun E. // *J. Biol. Chem.* 1983. V. 258. № 2. P. 725–730.
134. D'Amours D., Desnoyers S., D'Silva I., Poirier G.G. // *J. Biol. Chem.* 1999. V. 342. Pt. 2. P. 249–268.
135. Wielckens K., George E., Pless T., Hilz H. // *J. Biol. Chem.* 1983. V. 258. № 7. P. 4098–4104.
136. Kreimeyer A., Wielckens K., Adamietz P., Hilz H. // *J. Biol. Chem.* 1984. V. 259. № 2. P. 890–896.
137. Alvarez-Gonzalez R., Althaus F.R. // *Mutat. Res.* 1989. V. 218. № 2. P. 67–74.
138. Bock F.J., Chang P. // *FEBS J.* 2016. V. 283. № 22. P. 4017–4031.
139. Hottiger M.O., Hassa P.O., Lüscher B., Schüler H., Koch-Nolte F. // *Trends Biochem. Sci.* 2010. V. 35. № 4. P. 208–219.
140. Beck C., Robert I., Reina-San-Martin B., Schreiber V., Dantzer F. // *Exp. Cell Res.* 2014. V. 329. № 1. P. 18–25.
141. Cook B.D., Dynek J.N., Chang W., Shostak G., Smith S. // *Mol. Cell Biol.* 2002. V. 22. № 1. P. 332–342.
142. Chang P., Coughlin M., Mitchison T.J. // *Nat. Cell Biol.* 2005. V. 7. № 11. P. 1133–1139.
143. Ozaki Y., Matsui H., Asou H., Nagamachi A., Aki D., Honda H., Yasunaga S., Takihara Y., Yamamoto T., Izumi S., et al. // *Mol. Cell*. 2012. V. 47. № 5. P. 694–706.
144. Lonskaya I., Potaman V.N., Shlyakhtenko L.S., Oussatcheva E.A., Lyubchenko Y.L., Soldatenkov V.A. // *J. Biol. Chem.* 2005. V. 280. № 17. P. 17076–17083.
145. Langelier M.F., Planck J.L., Roy S., Pascal J.M. // *Science*. 2012. V. 336. № 6082. P. 728–732.
146. Daniels C.M., Ong S.E., Leung A.K. // *Mol. Cell*. 2015. V. 58. № 6. P. 911–924.
147. Altmeyer M., Messner S., Hassa P.O., Fey M., Hottiger M.O. // *Nucleic Acids Res.* 2009. V. 37. № 11. P. 3723–3738.
148. Zhang Y., Wang J., Ding M., Yu Y. // *Nat. Methods*. 2013. V. 10. № 10. P. 981–984.
149. Hottiger M.O. // *Annu. Rev. Biochem.* 2015. V. 84. P. 227–263.
150. Gagné J.P., Isabelle M., Lo K.S., Bourassa S., Hendzel M.J., Dawson V.L., Dawson T.M., Poirier G.G. // *Nucleic Acids Res.* 2008. V. 36. № 22. P. 6959–6976.
151. Krietsch J., Rouleau M., Pic É., Ethier C., Dawson T.M., Dawson V.L., Masson J.Y., Poirier G.G., Gagné J.P. // *Mol. Aspects Med.* 2013. V. 34. № 6. P. 1066–1087.
152. Krietsch J., Caron M.C., Gagné J.P., Ethier C., Vignard J., Vincent M., Rouleau M., Hendzel M.J., Poirier G.G., Masson J.Y. // *Nucleic Acids Res.* 2012. V. 40. № 20. P. 10287–10301.
153. Zhang F., Shi J., Chen S.H., Bian C., Yu X. // *Nucleic Acids Res.* 2015. V. 43. № 22. P. 10782–10794.
154. Izhar L., Adamson B., Ciccio A., Lewis J., Pontano-Vaites L., Leng Y., Liang A.C., Westbrook T.F., Harper J.W., Elledge S.J. // *Cell Rep.* 2015. V. 11. № 9. P. 1486–1500.
155. Isabelle M., Gagné J.P., Gallouzi I.E., Poirier G.G. // *J. Cell Sci.* 2012. V. 125. Pt. 19. P. 4555–4566.
156. Boamah E.K., Kotova E., Garabedian M., Jarnik M., Tulin A.V. // *PLoS Genet.* 2012. V. 8. № 1. e1002442.
157. Ji Y., Tulin A.V. // *Int. J. Mol. Sci.* 2013. V. 14. № 8. P. 16168–16183.
158. Kraus W.L., Hottiger M.O. // *Mol. Aspects Med.* 2013. V. 34. № 6. P. 1109–1123.
159. Kwon I., Kato M., Xiang S., Wu L., Theodoropoulos P., Mirzaei H., Han T., Xie S., Corden J.L., McKnight S.L. // *Cell*. 2013. V. 155. № 5. P. 1049–1060.
160. Andrabi S.A., Umanah G.K., Chang C., Stevens D.A., Karuppagounder S.S., Gagné J.P., Poirier G.G., Dawson V.L., Dawson T.M. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014. V. 111. № 28. P. 10209–10214.
161. Barkauskaite E., Jankevicius G., Ahel I. // *Mol. Cell*. 2015. V. 58. № 6. P. 935–946.
162. Barkauskaite E., Brassington A., Tan E.S., Warwicker J., Dunstan M.S., Banos B., Lafite P., Ahel M., Mitchison T.J., Ahel I., et al. // *Nat. Commun.* 2013. V. 4. № 2164. P. 1–8.
163. Dunstan M.S., Barkauskaite E., Lafite P., Knezevic C.E., Brassington A., Ahel M., Hergenrother P.J., Leys D., Ahel I. // *Nat. Commun.* 2012. V. 3. № 878. P. 1–6.
164. Jankevicius G., Hassler M., Golia B., Rybin V., Zacharias M., Timinszky G., Ladurner A.G. // *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2013. V. 20. № 4. P. 508–514.
165. Tafuri S.R., Wolfe A.P. // *New Biol.* 1992. V. 4. № 4. P. 349–359.

166. Hasegawa S.L., Doetsch P.W., Hamilton K.K., Martin A.M., Okenquist S.A., Lenz J., Boss J.M. // *Nucl. Acids Res.* 1991. V. 19. № 18. P. 4915–4920.
167. Eliseeva I.A., Kim E.R., Guryanov S.G., Ovchinnikov L.P., Lyabin D.N. // *Biochemistry (Mosc.)*. 2011. V. 76. № 13. P. 1402–1433.
168. Gaudreault I., Guay D., Lebel M. // *Nucleic Acids Res.* 2004. V. 32. № 1. P. 316–327.
169. En-Nia A., Yilmaz E., Klinge U., Lovett D.H., Stefanidis I., Mertens P.R. // *J. Biol. Chem.* 2005. V. 280. № 9. P. 7702–7711.
170. Lasham A., Moloney S., Hale T., Homer C., Zhang Y.F., Murison J.G., Braithwaite A.W., Watson J. // *J. Biol. Chem.* 2003. V. 278. № 37. P. 35516–35523.
171. Soop T., Nashchekin D., Zhao J., Sun X., Alzhanova-Ericsson A.T., Björkroth B., Ovchinnikov L., Daneholt B. // *J. Cell Sci.* 2003. V. 116. Pt. 8. P. 1493–1503.
172. Blobel G. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1972. V. 4. № 1. P. 88–95.
173. Evdokimova V.M., Kovrigina E.A., Nashchekin D.V., Davydova E.K., Hershey J.W., Ovchinnikov L.P. // *J. Biol. Chem.* 1998. V. 273. № 6. P. 3574–3581.
174. Liu T.T., Arango-Argoty G., Li Z., Lin Y., Kim S.W., Dueck A., Ozsolak F., Monaghan A.P., Meister G., DeFranco D.B., et al. // *RNA*. 2015. V. 21. № 6. P. 1159–1172.
175. Wu S.L., Fu X., Huang J., Jia T.T., Zong F.Y., Mu S.R., Zhu H., Yan Y., Qiu S., Wu Q., et al. // *Nucleic Acids Res.* 2015. V. 43. № 17. P. 8516–8528.
176. Hayakawa H., Uchiumi T., Fukuda T., Ashizuka M., Kohno K., Kuwano M., Sekiguchi M. // *Biochemistry*. 2002. V. 41. № 42. P. 12739–12744.
177. Das S., Chattopadhyay R., Bhakat K.K., Boldogh I., Kohno K., Prasad R., Wilson S.H., Hazra T.K. // *J. Biol. Chem.* 2007. V. 282. № 39. P. 28474–28484.
178. Ohga T., Koike K., Ono M., Makino Y., Itagaki Y., Tanimoto M., Kuwano M., Kohno K. // *Cancer Res.* 1996. V. 56. № 18. P. 4224–4228.
179. Koike K., Uchiumi T., Ohga T., Toh S., Wada M., Kohno K., Kuwano M. // *FEBS Lett.* 1997. V. 417. № 3. P. 390–394.
180. Fujita T., Ito K., Izumi H., Kimura M., Sano M., Nakagomi H., Maeno K., Hama Y., Shingu K., Tsuchiya S., et al. // *Clin. Cancer Res.* 2005. V. 11. № 24. P. 8837–8844.
181. 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., Ovchinnikov L.P., et al. // *EMBO J.* 2005. V. 24. № 20. P. 3602–3612.
182. Kretov D.A., Curmi P.A., Hamon L., Abrakhi S., Desforges B., Ovchinnikov L.P., Pastré D. // *Nucleic Acids Res.* 2015. V. 43. № 19. P. 9457–9473.
183. Selivanova O.M., Guryanov S.G., Enin G.A., Skabkin M.A., Ovchinnikov L.P., Serdyuk I.N. // *Biochemistry (Mosc.)*. 2010. V. 75. № 1. P. 115–120.
184. Sengupta S., Mantha A.K., Mitra S., Bhakat K.K. // *Oncogene*. 2011. V. 30. № 4. P. 482–493.
185. Gaudreault I., Guay D., Lebel M. // *Nucleic Acids Res.* 2004. V. 32. № 1. P. 316–327.
186. Ise T., Nagatani G., Imamura T., Kato K., Takano H., Nomoto M., Izumi H., Ohmori H., Okamoto T., Ohga T., et al. // *Cancer Res.* 1999. V. 59. № 2. P. 342–346.
187. Alemasova E.E., Moor N.A., Naumenko K.N., Kutuzov M.M., Sukhanova M.V., Pestryakov P.E., Lavrik O.I. // *Biochim. Biophys. Acta*. 2016. V. 1864. № 12. P. 1631–1640.
188. Fomina E.E., Pestryakov P.E., Maltseva E.A., Petruseva I.O., Kretov D.A., Ovchinnikov L.P., Lavrik O.I. // *Biochemistry (Mosc.)*. 2015. V. 80. № 2. P. 219–227.
189. Marenstein D.R., Ocampo M.T., Chan M.K., Altamirano A., Basu A.K., Boorstein R.J., Cunningham R.P., Teebor G.W. // *Biol. Chem.* 2001. V. 276. № 24. P. 21242–21249.
190. Pestryakov P., Zharkov D.O., Grin I., Fomina E.E., Kim E.R., Hamon L., Eliseeva I.A., Petruseva I.O., Curmi P.A., Ovchinnikov L.P., et al. // *J. Mol. Recognit.* 2012. V. 25. № 4. P. 224–233.
191. Fomina E.E., Pestryakov P.E., Kretov D.A., Zharkov D.O., Ovchinnikov L.P., Curmi P.A., Lavrik O.I. // *J. Mol. Recognit.* 2015. V. 28. № 2. P. 117–123.
192. Yang W.H., Bloch D.B. // *RNA*. 2007. V. 13. № 5. P. 704–712.
193. Kawaguchi A., Asaka M.N., Matsumoto K., Nagata K. // *Sci. Rep.* 2015. V. 5. P. 8768.
194. Gonda K., Wudel J., Nelson D., Katoku-Kikyo N., Reed P., Tamada H., Kikyo N. // *J. Biol. Chem.* 2006. V. 281. № 12. P. 8153–8160.
195. Chang P., Jacobson M.K., Mitchison T.J. // *Nature*. 2004. V. 432. № 7017. P. 645–649.
196. Alemasova E.E., Pestryakov P.E., Sukhanova M.V., Kretov D.A., Moor N.A., Curmi P.A., Ovchinnikov L.P., Lavrik O.I. // *Biochimie*. 2015. V. 119. P. 36–44.
197. Uversky V.N. // *Biochim. Biophys. Acta*. 2013. V. 1834. № 5. P. 932–951.