

УДК 577.21

Посттранскрипционная регуляция экспрессии генов через непродуктивный сплайсинг

Л. Г. Завилейский^{1,2}, Д. Д. Первущин^{2*}¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, 119192 Россия²Сколковский институт науки и технологий, Москва, 121205 Россия

*E-mail: d.pervouchine@skoltech.ru

Поступила в редакцию 03.12.2023

Принята к печати 01.03.2024

DOI: 10.32607/actanaturae.27337

РЕФЕРАТ Непродуктивный сплайсинг – это посттранскрипционный механизм контроля экспрессии генов эукариот, при котором в результате регулируемого альтернативного сплайсинга в белоккодирующих транскриптах возникают преждевременные стоп-кодоны, что приводит к их деградации по пути нонсенс-опосредованного распада. Этот механизм особенно характерен для генов РНК-связывающих белков, которые контролируют уровни экспрессии друг друга и других генов с помощью множественных авто- и кросс-регуляторных каскадов. Нарушения непродуктивного сплайсинга приводят к развитию различных заболеваний, в том числе опухолей, и потенциально могут служить терапевтическими мишенями. В данном обзоре обсуждаются типы событий непродуктивного сплайсинга, механизмы авто- и кросс-регуляции, избегание нонсенс-опосредованного распада и проблемы идентификации непродуктивных изоформ. Приведены примеры нарушений непродуктивного сплайсинга при заболеваниях и терапевтические стратегии для их коррекции с помощью антисмысловых олигонуклеотидов и малых молекул.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА непродуктивный сплайсинг, нонсенс-опосредованный распад, сплайсинг, регуляция, антисмысловые олигонуклеотиды.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ NMD – нонсенс-опосредованный распад (Nonsense Mediated Decay); РТС – преждевременный стоп-кодон (premature termination codon); ЭЭС – экзон-экзонное соединение; АС – альтернативный сплайсинг; РСБ – РНК-связывающий белок; НТО – нетранслируемая область; SSO – переключающий сплайсинг антисмысловой олигонуклеотид (splice-switching antisense oligonucleotide).

ВВЕДЕНИЕ

Экспрессия генов эукариот контролируется большим числом факторов, которые поддерживают баланс между синтезом и деградацией мРНК [1, 2]. Появление нонсенс-мутаций и сдвигающих рамку считывания ошибок сплайсинга приводит к возникновению изоформ мРНК, содержащих преждевременные стоп-кодоны (premature termination codons, РТС). У эукариот существует система селективной деградации таких транскриптов, называемая нонсенс-опосредованным распадом (NMD) [3].

То, каким образом система NMD распознает РТС и отличает их от нормальных, долгое время оставалось неизвестным [4]. Современная модель предполагает, что распознавание РТС происходит в цитоплазме с участием белков, связанных с экзон-экзонными соединениями (ЭЭС), которые депонируются на пре-

мРНК в процессе сплайсинга [5, 6]. Во время первого раунда трансляции белки ЭЭС, находящиеся внутри рамки считывания, вытесняются с пре-мРНК рибосомой (рис. 1А) [7–9]. Поскольку нормальный сайт терминации трансляции обычно находится в последнем экзоне [10], оставшиеся связанными с пре-мРНК белки ЭЭС, находящиеся за пределами рамки считывания, служат сигналом о том, что появился РТС (рис. 1Б). Наличие ЭЭС в 50–55 нуклеотидах или далее в направлении 3'-конца от стоп-кодона запускает каскад деградации транскрипта, центральную роль в котором играет белок UPF1, фосфорилированная форма которого привлекает эндонуклеазу SMG6 и другие факторы, вызывающие деаденирование и удаление 5'-кепа у пре-мРНК, что, в свою очередь, запускает деградацию транскрипта клеточными экзонуклеазами [9, 11–13]. Есть и другие модели, в ко-

торых преждевременность стоп-кодона определяется расстоянием от него до поли(А)-хвоста, а также модели, в которых РТС вызывает деградацию мРНК независимо от белков ЭЭС [14–18]. Существование ЭЭС-независимого механизма NMD объясняет наличие большого количества мишеней NMD в дрожжах, несмотря на почти полное отсутствие у них сплайсинга [19, 20].

Ранее считалось, что основная функция NMD состоит в предотвращении трансляции усеченных и поэтому вредоносных белков [21]. Однако в последнее время появляется все больше свидетельств того, что NMD повсеместно используется для регуляции уровня экспрессии генов [22, 23]. Например, многие РНК-связывающие белки (РСБ) используют NMD для подавления собственной экспрессии через петлю отрицательной обратной связи, при которой белковый продукт гена связывается с кодирующей его мРНК и индуцирует в ней альтернативный сплайсинг (АС), приводящий к появлению РТС [24, 25]. Аналогичным образом может происходить кросс-регуляция, причем в большинстве известных случаев факторы сплайсинга регулируют таким способом экспрессию друг друга [26, 27]. Механизм, при котором альтернативный сплайсинг и NMD посттранскрипционно регулируют уровни экспрессии генов, встречается у всех известных эукариот и часто является эволюционно консервативным [26, 28] и называется регулируемым непродуктивным сплайсингом (regulated unproductive splicing and translation, RUST), или просто непродуктивным сплайсингом [22, 29].

ВИДЫ НЕПРОДУКТИВНОГО СПЛАЙСИНГА

Для регулируемой деградации транскриптов через NMD необходим альтернативный сплайсинг, при котором из пре-мРНК образуются несколько изоформ зрелой мРНК. Из многообразия событий АС обычно выделяют несколько основных типов, таких, как пропуск кассетного экзона, использование альтернативного 5'- или 3'-сплайс-сайта, удержание интрона, выбор одного из нескольких взаимоисключающих экзонов, однако существуют и более сложные типы событий АС [30, 31].

АС может приводить к появлению РТС в транскрипте несколькими способами. Наиболее изучены так называемые ядовитые (poison) экзоны, которые в кодирующей изоформе пропускаются, а при включении в транскрипт приводят к образованию РТС (рис. 2А) [29, 32, 33]. Ядовитые экзоны могут содержать стоп-кодон как в составе самого экзона, так и индуцировать РТС в экзонах, расположенных за ними в направлении 3'-конца, за счет сдвига рамки считывания (рис. 2Б). Обратным является слу-

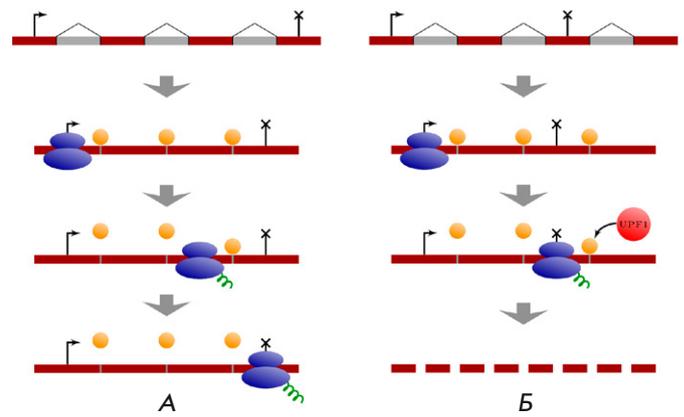


Рис. 1. ЭЭС-зависимый механизм нонсенс-опосредованного распада. А – комплексы ЭЭС (оранжевые круги) вытесняются с мРНК рибосомой во время первого раунда трансляции. Б – оставшиеся связанными с мРНК комплексы ЭЭС за пределами рамки считывания служат сигналом о том, что появился РТС

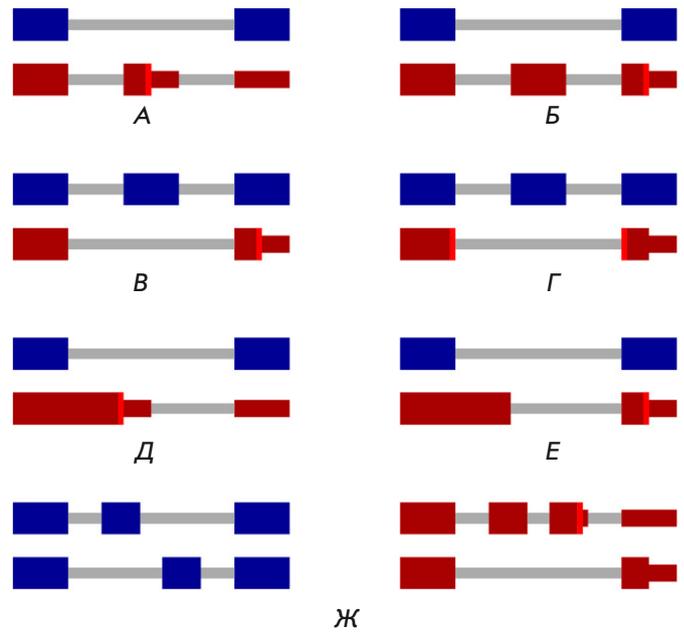


Рис. 2. Типы непродуктивного сплайсинга. Белок-кодирующие изоформы обозначены синим цветом. Непродуктивные изоформы обозначены красным цветом. РТС обозначены вертикальными красными линиями. А – ядовитый экзон с РТС. Б – ядовитый экзон, вызывающий РТС посредством сдвига рамки. В – необходимый экзон, вызывающий РТС посредством сдвига рамки. Г – необходимый экзон, вызывающий РТС на ЭЭС. Д – альтернативный 5'-сайт сплайсинга, вызывающий РТС за счет удержания интрона. Е – альтернативный 5'-сайт сплайсинга, вызывающий РТС посредством сдвига рамки. Ж – пара взаимоисключающих экзонов

чай так называемого необходимого (essential) экзона, который в кодирующей изоформе включается и вызывает появление РТС при пропуске (рис. 2В) [24]. Следует отметить, что необходимые экзоны обычно имеют длину, не кратную трем, и вызывают сдвиг рамки считывания, приводящий к образованию РТС в следующих за ними экзонах. Однако длина некоторых необходимых экзонов кратна трем, а РТС образуется на ЭЭС, возникающем на месте их пропуска (рис. 2Г). Активация альтернативных 5'- или 3'-сплайс-сайтов также может приводить к образованию РТС как за счет сдвига рамки считывания, так и за счет образования новых ЭЭС (рис. 2Д,Е). Пары взаимоисключающих экзонов могут приводить к сдвигу рамки считывания если оба экзона включаются одновременно, или оба пропускаются одновременно (рис. 2Ж). Таким образом, РТС может возникать в результате включения стоп-кодона в транскрипт как на месте самого события АС, так и в экзонах, следующих за ним в направлении 3'-конца.

Отдельный интерес представляют события сплайсинга в 3'-нетранслируемых областях (3'-НТО) генов. Стоп-кодон, предшествующий 3'-НТО, не является преждевременным, но если на расстоянии 50 нуклеотидов или более от него в направлении 3'-конца имеется интрон, то вырезание такого интрона автоматически создает NMD-мишень. Например, экспрессия AU-богатого РНК-связывающего фактора AUF1 регулируется консервативными альтернативно сплайсируемыми элементами в 3'-НТО [34]. 3'-НТО транскриптов, экспрессия которых повышается при инактивации системы NMD, имеют в среднем большую медианную длину и обогащены интронами [35]. При этом большинство мРНК, кодирующих факторы NMD, сами имеют длинные 3'-НТО и служат мишенями NMD, что указывает на то, что их экспрессия является саморегулируемой [35, 36]. Активность сплайсинга в 3'-НТО широко распространена в онкогенах, значительно повышена в опухолях и коррелирует с плохим прогнозом [37, 38]. Таким образом, непродуктивный сплайсинг не ограничивается преждевременной терминацией трансляции внутри кодирующей области и обладает значительным регуляторным потенциалом в 3'-НТО.

АННОТАЦИЯ СОБЫТИЙ НЕПРОДУКТИВНОГО СПЛАЙСИНГА

Современные базы данных содержат курируемые вручную или полученные в результате автоматической аннотации списки транскриптов, являющихся NMD-мишенями. Также существуют инструменты для систематической классификации событий АС, приводящих к образованию мишеней NMD [39].

В базах данных ENSEMBL и GENCODE, мишени NMD аннотируются по так называемому 50-нуклеотидному правилу. Действительно, наличие ЭЭС на расстоянии более 50 нуклеотидов после стоп-кодона обладает наибольшей предсказательной силой среди признаков NMD-транскриптов [40, 41]. Тем не менее значительная часть транскриптов, отвечающих на инактивацию NMD, не подходит под это правило [40, 42], а некоторые гены, экспрессия которых зависит от NMD, аннотированы как некодирующие. Согласно данным, полученным в экспериментах по инактивации факторов NMD, наличие коротких открытых рамок считывания в 5'-области (upstream open reading frames, uORF) может быть вторым по важности признаком, определяющим чувствительность транскрипта к NMD [40].

Неполнота существующей аннотации NMD-транскриптов объясняется тем, что уровень их экспрессии очень мал, поэтому они не попадают в базы данных. Секвенирование РНК длинными чтениями показало, что многие субстраты NMD очень нестабильны, а заметный уровень их экспрессии появляется только при ингибировании NMD [43]. Существует экспериментальный подход к идентификации низко экспрессируемых NMD-транскриптов, который основан на секвенировании фракции РНК, обогащенной комплексами ЭЭС [44]. Эта фракция содержит частично сплайсированную, но еще не транслированную РНК. С помощью этого метода обнаружено большое число неаннотированных ранее консервативных ЭЭС, причем 70% экзонов, которые поддерживаются этими данными, не кратны трем, а среди оставшихся многие содержат стоп-кодоны [44].

Неаннотированные события непродуктивного сплайсинга можно обнаружить, опираясь на эволюционный консерватизм нуклеотидных последовательностей интронов. Например, ген *BRD3* содержит консервативный интронный участок, который представляет собой криптический ядовитый экзон, причем его экспрессия в тканях человека подтверждается транскриптомными данными [44]. Примечательно то, что его паралог, *BRD2*, также содержит ядовитый экзон, но в негомологичном интроне, причем оба ядовитых экзона окружены и регулируются консервативными структурами РНК [44].

АВТО- И КРОСС-РЕГУЛЯТОРНЫЙ НЕПРОДУКТИВНЫЙ СПЛАЙСИНГ

Стимулом к запуску авторегуляторного непродуктивного сплайсинга часто является накопление белкового продукта гена. Например, белок RBM10

связывается с собственной пре-мРНК и индуцирует пропуск двух необходимых экзонов, что приводит к смещению баланса сплайс-изоформ в сторону образования мишеней NMD, и уровень экспрессии RBM10 снижается [45]. По этому принципу регулируется экспрессия многих генов, задействованных в сплайсинге, например членов семейства серин-аргинин-богатых (SR) белков [46–50], *CLK* [51, 52], *TIAL1* [53], *PTB* [54, 55], *hnRNPD* [56], а также некоторых рибосомных белков [57, 58].

При кросс-регуляторном непродуктивном сплайсинге один белок связывается с пре-мРНК другого и способствует образованию или подавлению NMD-изоформ. Такая форма регуляции также распространена среди РСБ из семейства SR [59]. Например, белок SRSF3 наряду с авторегуляторным включением ядовитых экзонов в собственную пре-мРНК вызывает включение ядовитых экзонов в транскрипты своих паралога *SRSF2*, *SRSF5* и *SRSF7* [48]. Помимо SR-белков таким же образом регулируются и другие пары паралога, такие, как *PTBP1/PTBP2* [60], *RBM10/RBM5* [45], *RBFox2/RBFox3* [61], *hnRNPD/hnRNPD* [56] и *hnRNPL/hnRNPLL* [62]. Вообще, кросс-регуляция между паралогами – это весьма частое явление для многих РСБ, которое характеризуется быстрой эволюционной динамикой, в частности быстрым возникновением и исчезновением ядовитых экзонов [26].

Кросс-регуляторный непродуктивный сплайсинг имеет важное значение не только для РСБ. Например, он обуславливает тканеспецифическую экспрессию гена *MID1*, кодирующего ассоциированную с микротрубочками убиквитин-лигазу, дисфункция которой приводит к патологиям эмбрионального развития [27, 63]. Регулируемый непродуктивный сплайсинг важен для многих физиологических процессов, таких, как эмбриональное развитие [64], клеточная дифференцировка [65], ответ на стресс [66–68], патогенез нейродегенеративных заболеваний [69, 70] и др.

В регуляции непродуктивного сплайсинга могут участвовать как активаторы, так и репрессоры сплайсинга. Увеличение концентрации репрессора или понижение концентрации активатора включения ядовитого экзона приводят к его пропуску, вследствие чего уровень экспрессии гена-мишени увеличивается (рис. 3А). Аналогично, уменьшение концентрации репрессора или увеличение концентрации активатора включения необходимого экзона подавляют его пропуск, что также приводит к увеличению уровня экспрессии гена-мишени (рис. 3Б). Следует отметить, что некоторые РСБ могут быть как активаторами, так и репрессорами сплайсинга, а выбор между активацией и репрессией зависит

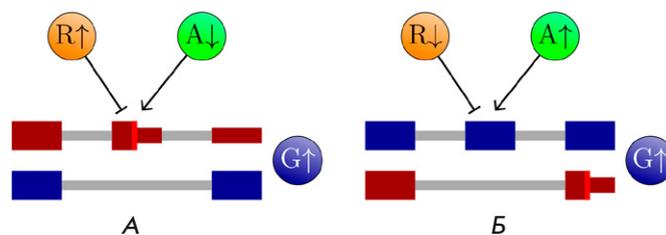


Рис. 3. Регуляция непродуктивного сплайсинга. R обозначает репрессор сплайсинга, А – активатор сплайсинга, G – ген-мишень. Цвета экзонов такие же, как на рис. 2. А – увеличение концентрации R или уменьшение концентрации А приводит к пропуску ядовитого экзона, и экспрессия G увеличивается. Б – уменьшение концентрации R или увеличение концентрации А подавляет пропуск необходимого экзона, и экспрессия G также увеличивается

от положения их сайта связывания на мРНК [71]. Например, PTBP1 стимулирует включение ядовитого экзона в гене *DCLK2*, что приводит к повышению уровня его экспрессии в нейрональных тканях, в которых экспрессия PTBP1 понижена [72]. В то же самое время PTBP1 подавляет включение ядовитого экзона в гене *IQGAP1*, вследствие чего уровень его экспрессии в мозге снижается.

Многие мишени непродуктивного сплайсинга сами являются РСБ и регулируют уровни включения экзонов в других РСБ, что создает множественные регуляторные петли как с положительными, так и с отрицательными обратными связями. Отрицательные обратные связи обеспечивают механизмы авторегуляции для поддержания гомеостаза, а положительные обратные связи могут создавать бистабильные системы для включения экспрессии [73]. Например, ген *Sxl* дрозофилы использует оба этих механизма, что приводит к его автоиндукции при малых концентрациях и, одновременно, предотвращает вредоносное перепроизводство белка [74]. Для достижения такой регуляции РСБ могут действовать одновременно как активаторы и репрессоры сплайсинга, связываясь сразу с несколькими сайтами на пре-мРНК, чем, вероятно, и объясняется высокая эволюционная консервативность нуклеотидных последовательностей вокруг событий непродуктивного сплайсинга [75].

ИЗБЕГАНИЕ NMD

Как было обнаружено, не все РТС, встречающиеся в транскриптах, вызывают NMD. Процесс, называемый избеганием NMD (NMD escape), играет важную роль в патогенезе многих заболеваний [76–78]. Избегание NMD может вызываться сквоз-

ным прочитыванием РТС (readthrough) при трансляции. Частота сквозного прочитывания РТС зависит от типа терминирующих кодонов (UAA, UAG или UGA), а в некоторых популяциях клеток, избегающих NMD, она может достигать 20% [79, 80]. Избегание NMD также может вызываться реинициацией трансляции [81]. Различие состоит в том, что при сквозном прочитывании образуется полно-размерный белок, а при реинициации трансляции образуются N-концевой усеченный белок и короткий C-концевой пептид.

Интересной особенностью избегания NMD в гене гомеостатического регулятора железа человека (HFE) является координация между NMD и интронным полиаденилированием [82]. Показано, что его мРНК содержит четыре сайта альтернативного полиаденилирования, один из которых обеспечивает избегание NMD за счет отрезания фрагмента, содержащего ЭЭС. Альтернативное полиаденилирование может способствовать избеганию NMD, если преждевременная терминация транскрипции отсекает часть нетранслируемой области, содержащую ЭЭС, и РТС превращается в нормальный стоп-кодон (рис. 4). Исследование транскриптомных данных показало, что транскрипты, избегающие NMD с помощью альтернативного полиаденилирования, действительно экспрессируются в тканях человека [83]. Наличие сайта интронного полиаденилирования в гене *TAU* человека, который связан с болезнью Альцгеймера, также способствует избеганию NMD [84]. Следует отметить, что котранскрипционный сплайсинг может предотвращать преждевременную терминацию транскрипции в сайтах интронного полиаденилирования, функциональным результатом которой после трансляции также является образование N-концевого усеченного белка [85].

Эффективность NMD зависит от положения РТС и свойств всего транскрипта в целом. Исследование большой панели опухолевых транскриптомов подтвердило, что каноническая модель ЭЭС является наиболее важным фактором, определяющим эффективность NMD [41]. Длина 3'-нетранслируемой области, близость к старт-кодону, расстояние между РТС и нормальным стоп-кодоном, длина экзона, в котором расположен РТС, и многие другие факторы оказывают существенное влияние на эффективность NMD. В том числе структура РНК, которая может изменять эффективные расстояния между *цис*-элементами в транскрипте и сайты связывания белковых факторов, таких, как PABPC1, по-видимому, имеющих эволюционно консервативную функцию по поддержанию правильной терминации трансляции и противодействию активации NMD [86]. Наличие *цис*-регуляторных мотивов многих

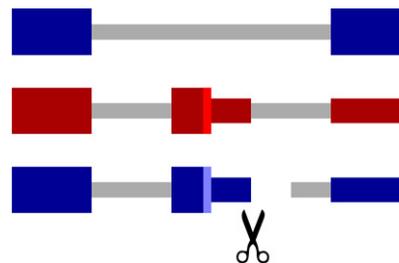


Рис. 4. Альтернативное полиаденилирование способствует избеганию NMD, отсекая часть нетранслируемой области, содержащую ЭЭС. При этом РТС (вертикальная красная линия) превращается в нормальный стоп-кодон (вертикальная синяя линия)

факторов сплайсинга, таких, как SRSF1, PABPN1, SNRPB2 и ACO1, также оказывает влияние на эффективность NMD [41].

NMD зависит от вытеснения белков ЭЭС рибосомой, а значит механизмы контроля трансляции также должны влиять на его активность. Поскольку микроРНК ингибируют трансляцию, они могут способствовать избеганию NMD [87], однако конкретных примеров микроРНК, которые стабилизируют субстраты NMD с помощью этого механизма, в настоящее время не известно. У встречающихся в природе нонсенс-мутантов микроРНК могут, наоборот, подавлять избегание NMD за счет связывания с расширенной 3'-НТО, образующейся за РТС [88]. Интересно также то, что микроРНК могут подавлять активность всего каскада NMD в целом. Например, микроРНК *mir-128*, уровень экспрессии которой повышается в дифференцирующихся нейрональных клетках, подавляет экспрессию *UPF1* и основного компонента комплекса ЭЭС *MLN51*, тем самым ослабляя ответ системы NMD и усиливая экспрессию белков, контролирующих развитие нейронов [89].

ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С НЕПРОДУКТИВНЫМ СПЛАЙСИНГОМ И NMD

С работой системы NMD и непродуктивным сплайсингом связаны множество заболеваний (табл. 1). Например, нонсенс-мутации в генах *CFTR* и *hERG* вызывают муковисцидоз и синдром удлиненного QT-интервала, соответственно, в результате деградации их транскриптов системой NMD [90, 91]. Делеции, вызывающие сдвиг рамки считывания, также вызывают дефицит важных белков. Известным примером является мышечная дистрофия Дюшенна, часто обусловленная делециейми в гене *DMD*, нарушающими рамку считывания [92–94].

Таблица 1. Заболевания, связанные с непродуктивным сплайсингом и NMD

Ген	Заболевание	Причина, регулятор и терапия	Ссылка
<i>SCN1A</i>	Синдром Драве и другие эпилепсии	Гаплонедостаточность <i>SCN1A</i> из-за мутаций, в том числе в интроне 20, увеличивающих включение ядовитого экзона. SSO для переключения на продуктивную изоформу (в мышечной модели)	[95, 96]
<i>SYNGAP1</i>	Аутизм и умственная отсталость	Гаплонедостаточность <i>SYNGAP1</i> из-за мутаций, в том числе в сплайс-сайте. РТВР1/2 способствуют NMD-изоформе. SSO для переключения на продуктивную изоформу (в мышечной модели и органах)	[96, 97]
<i>HTT</i>	Болезнь Хантингтона	Экспансия CAG-повторов. Снижение экспрессии <i>HTT</i> за счет увеличения включения ядовитого экзона с помощью SSO или малых молекул перорально: бранаплам (NCT05111249), РТС518 (NCT05358717)	[98]
<i>DMD</i>	Мышечная дистрофия Дюшенна	Сдвиг рамки в результате делеции. Этеплирсен, SSO, индуцирующий пропуск экзона 51 для восстановления рамки и экспрессии укороченного, но функционального дистрофина (одобрен FDA)	[92, 93]
<i>CFTR</i>	Муковисцидоз	Нонсенс-мутация в экзоне 23. Увеличение экспрессии <i>CFTR</i> за счет подавления включения экзона с мутацией с помощью SSO	[90]
<i>hERG</i>	Синдром удлиненного QT-интервала	Нонсенс-мутация в предпоследнем экзоне. Увеличение экспрессии <i>hERG</i> за счет удержания последнего интрона с помощью SSO	[91]
<i>PCCA</i>	Пропионовая ацидемия	Мутация в криптическом экзоне. <i>HNRNPA1</i> в норме подавляет включение ядовитого экзона, но мутация разрушает его сайт связывания и создает энхансер. Увеличение экспрессии <i>PCCA</i> за счет переключения на продуктивную изоформу с помощью SSO	[99]
<i>FUS</i>	Боковой амиотрофический склероз (ALS)	Мутации в сигнале локализации, вызывающие накопление <i>FUS</i> в цитоплазме. В норме <i>FUS</i> подавляет включение необходимого экзона в свою мРНК. Поскольку мутантный <i>FUS</i> локализован в цитоплазме, авторегуляторная петля разрушается. SSO на 5'-конец необходимого экзона переключает сплайсинг на непродуктивную изоформу в клеточной линии	[100]
<i>SNRNPB</i>	Церебро-костомандибулярный синдром	Мутации в ядовитом экзоне увеличивают уровень его включения и снижают экспрессию <i>SNRNPB</i>	[101]
<i>BRD9</i>	Меланома и другие опухоли	Мутантный <i>SF3B1</i> увеличивает включение ядовитого экзона <i>BRD9</i>	[102]
<i>EZH2</i>	Миелоидный лейкоз	Мутантный <i>SRSF2</i> увеличивает включение ядовитого экзона <i>EZH2</i>	[103]
<i>SRSF1</i>	Опухоли	<i>KHDRBS1</i> переключает сплайсинг <i>SRSF1</i> на продуктивную изоформу	[104]
<i>SRSF3,6,11</i>	Глиобластома	Рост уровня <i>METTL3</i> приводит к включению метки m ⁶ A в мРНК <i>SRSF3,6,11</i> и переключению их сплайсинга на продуктивную изоформу	[105]
<i>CYR61</i>	Рак груди	Гипоксия	[106]
<i>LDHA</i>	Рак груди	Гипоксия	[107]

Мутации в сплайс-сайтах могут вызывать переключение альтернативного сплайсинга на непродуктивную изоформу. Так происходит в гене *SYNGAP1*, непродуктивный сплайсинг которого регулируется РТВР1/2, что обеспечивает его тканеспецифичную экспрессию. В результате активации альтернативного 3'-сплайс-сайта возникает NMD-изоформа, уровень экспрессии гена падает, что приводит к развитию аутизма и умственной отсталости [96, 97].

Однако не только мутации в кодирующей области и сплайс-сайтах способны создавать мишени

NMD. К патологическим изменениям могут приводить мутации в интронах и некодирующих экзонах, причем механизм этих изменений не всегда очевиден. Например, мутации в интроне 20 гена *SCN1A* увеличивают степень включения ядовитого экзона, что является причиной синдрома Драве [95, 96]. Мутации в ядовитом экзоне гена *SNRNPB* вызывают церебро-костомандибулярный синдром [101]. Предположительно, они создают или разрушают сайт связывания РСБ, активирующего или подавляющего включение ядовитого экзона, но какие именно факторы регулируют эти процессы в на-

стоящее время неизвестно. Мутация в криптическом ядовитом экзоне гена *PCCA*, вызывающая пропионовую ацидемию, – редкий случай, когда известен механизм дерегуляции непродуктивного сплайсинга [99]. Эта мутация находится в сайте связывания фактора HNRNPA, который в норме подавляет включение ядовитого экзона, но мутация разрушает этот сайт и одновременно создает энхансер сплайсинга, в результате чего экспрессия *PCCA* снижается [99].

Наряду с мутациями вблизи событий непродуктивного сплайсинга к заболеваниям также может приводить неправильная работа РСБ. Точечная мутация в факторе сплайсинга *SRSF2*, наблюдаемая с высокой частотой у пациентов с острым миелоидным лейкозом [103, 108], вызывает включение ядовитого экзона в транскрипты метилазы гистонов *EZH2*, что ведет к снижению уровня ее экспрессии и, как следствие, к развитию подавляемых ею миелоидных новообразований [103]. Мутации в факторе сплайсинга *SF3B1*, часто наблюдаемые при миелодиспластических синдромах [109], увеличивают уровень включения ядовитого экзона в гене *BRD9*, в результате чего его экспрессия падает, что приводит к ускоренному росту и метастазированию меланом [102]. Метилирование транскриптов *SRSF3*, *SRSF6* и *SRSF11* в результате повышенной экспрессии метилтрансферазы *METTL3*, часто наблюдаемой в глиобластомах, приводит к пропуску ядовитых экзонов и увеличивает уровни экспрессии этих генов [105]. Примечательно, что подавление экспрессии *METTL3* в клеточных линиях глиобластомы приводит к снижению пролиферации и миграции клеток отчасти за счет изменения сплайсинга таких мишеней SR-белков, как *BCL-X* и *NCOR2* [105].

В некоторых случаях патологические изменения непродуктивного сплайсинга индуцируются состоянием ткани, хотя конкретный регулятор сплайсинга неизвестен. Так, например, гипоксия, характерная для многих солидных опухолей, приводит к вырезанию интрона 3 из пре-мРНК индуктора ангиогенеза *CYR61* – белка, который способствует пролиферации и миграции клеток [110–112]. В физиологических условиях интрон 3 удерживается, что ведет к образованию транскрипта, чувствительного к NMD, но при гипоксии регуляция через непродуктивный сплайсинг нарушается и экспрессия *CYR61* увеличивается, способствуя васкуляризации опухоли [106]. Гипоксия также способствует снижению экспрессии альтернативной изоформы гена *LDHA* за счет непродуктивного сплайсинга, однако физиологический эффект этого снижения пока не вполне ясен [107].

МОДУЛЯЦИЯ НЕПРОДУКТИВНОГО СПЛАЙСИНГА

Модуляция непродуктивного сплайсинга – многообещающая стратегия терапии многих заболеваний. Изменять сплайсинг позволяют переключающие сплайсинг антисмысловые олигонуклеотиды (*splice-switching antisense oligonucleotides*, SSO) [113]. Комплементарно связываясь с последовательностью пре-мРНК, SSO блокируют сайты сплайсинга и/или сайты связывания РСБ, тем самым способствуя выбору нужного события альтернативного сплайсинга [113].

SSO для изменения непродуктивного сплайсинга можно разделить на три группы: SSO для увеличения экспрессии полноразмерного белка (индукция пропуска ядовитых экзонов), SSO для сохранения экспрессии укороченного белка, когда экспрессия полноразмерного белка невозможна (индукция пропуска части экзонов или удержания интронов) и SSO для снижения экспрессии (индукция включения ядовитых экзонов).

SSO первой группы могут использоваться для лечения заболеваний, вызванных дефицитом функционального белка, например из-за мутаций в генах *SYNGAP1*, *SCN1A*, *PCCA* и *SNRPB* [95–97, 99, 101]. SSO второй группы необходимы, если в результате нонсенс-мутации или делеции со сдвигом рамки считывания возникает ПТС. Они позволяют избежать деградации транскрипта и сохранить экспрессию укороченного белкового продукта. Технически SSO второй группы могут индуцировать пропуск экзона с нонсенс-мутацией (как в гене *PCCA*) или удержание интрона в направлении 3'-конца от ПТС (как в гене *hERG*). Пропуск кодирующих экзонов может быть полезным в случае делеции со сдвигом рамки считывания для того, чтобы восстановить рамку (как в гене *DMD*). Уже одобрен ряд действующих таким образом препаратов для лечения мышечной дистрофии Дюшенна [94]. SSO третьей группы можно использовать, если необходимо подавить накопление белка. Например, мутации в гене *FUS*, разрушающие сигнал его ядерной локализации и вызывающие экспорт в цитоплазму, ассоциированы с боковым амиотрофическим склерозом [114, 115]. Поскольку для подавления экспрессии *FUS* через непродуктивный сплайсинг его белковый продукт должен находиться в ядре, экспорт мутантного белка из ядра разрушает петлю авторегуляции, что усугубляет его накопление в цитоплазме и способствует образованию агрегатов, обладающих цитотоксическим эффектом [100, 116–118].

Несмотря на все положительные стороны SSO, их доставка к целевым органам и тканям встречается со множеством трудностей. Необходимость разра-

ботки системы доставки и использование повышенных доз препарата, чтобы достичь его необходимой концентрации, приводят к росту цены и увеличению риска побочных эффектов [119]. Альтернативой являются малые молекулы – модуляторы сплайсинга, обладающие большей биодоступностью, чем SSO.

Известно достаточно много низкомолекулярных соединений, которые связываются с факторами сплайсинга, изменяя сплайсинг многих генов одновременно [119]. Также на сегодняшний день найдено несколько молекул, специфично связывающихся с конкретными РНК [98, 119–122]. Среди них наиболее изучен ридиплам, который модулирует сплайсинг гена *SMN2* и может быть использован для лечения спинальной мышечной атрофии [121]. Бранаплам, сходный по структуре и механизму действия с ридипламом, способствует включению криптоического ядовитого экзона в гене *HTT*, что снижает его экспрессию и замедляет прогрессирование болезни Хантингтона [122]. Аналогичным эффектом обладает молекула РТС518, которая сейчас находится во второй фазе клинических исследований [120].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате взаимодействия между альтернативным сплайсингом и NMD возник эволюционно-консервативный механизм посттранскрипционной регуляции генной экспрессии, называемый непродуктивным сплайсингом. Непродуктивный сплайсинг сложнейшим образом поддерживает баланс уровней экспрессии генов через авто- и кросс-регуляторные петли, содержащие как положительные, так и отрицательные обратные связи. Он тесно связан с множеством других клеточных процессов, таких, как интронное полиаденилирование, регуляция трансляции и взаимодействие с микроРНК. Нарушения в регуляции непродуктивного сплайсинга являются причиной многих заболеваний, многообещающую стратегию лечения которых предлагают переключающие сплайсинг антисмысловые олигонуклеотиды. ●

Авторы выражают благодарность Д.А. Скворцову за критические замечания.

Данная работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (№ 22-14-00330).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Borbolis F., Syntichaki P. // *Mech. Ageing Dev.* 2015. V. 152. P. 32–42.
- Dassi E. // *Front. Mol. Biosci.* 2017. V. 4. P. 67.
- Lykke-Andersen S., Jensen T.H. // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2015. V. 16. № 11. P. 665–677.
- He F., Peltz S.W., Donahue J.L., Rosbash M., Jacobson A. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993. V. 90. № 15. P. 7034–7038.
- Le Hir H., Gatfield D., Izaurralde E., Moore M.J. // *EMBO J.* 2001. V. 20. № 17. P. 4987–4997.
- Le Hir H., Izaurralde E., Maquat L.E., Moore M.J. // *EMBO J.* 2000. V. 19. № 24. P. 6860–6869.
- Nagy E., Maquat L.E. // *Trends Biochem. Sci.* 1998. V. 23. № 6. P. 198–199.
- Karousis E.D., Nasif S., Mühlemann O. // *Wiley Interdiscip. Rev. RNA.* 2016. V. 7. № 5. P. 661–682.
- Popp M.W., Maquat L.E. // *Cell.* 2016. V. 165. № 6. P. 1319–1322.
- Kurosaki T., Popp M.W., Maquat L.E. // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2019. V. 20. № 6. P. 384.
- Isken O., Maquat L.E. // *Genes Dev.* 2007. V. 21. № 15. P. 1833–1856.
- Loh B., Jonas S., Izaurralde E. // *Genes Dev.* 2013. V. 27. № 19. P. 2125–2138.
- Unterholzner L., Izaurralde E. // *Mol. Cell.* 2004. V. 16. № 4. P. 587–596.
- Fang Y., Bateman J.F., Mercer J.F., Lamandé S.R. // *J. Cell Sci.* 2013. V. 126. Pt 12. P. 2551–2560.
- Kurosaki T., Maquat L.E. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013. V. 110. № 9. P. 3357–3362.
- Hogg J.R., Goff S.P. // *Cell.* 2010. V. 143. № 3. P. 379–389.
- Hurt J.A., Robertson A.D., Burge C.B. // *Genome Res.* 2013. V. 23. № 10. P. 1636–1650.
- Singh G., Rebbapragada I., Lykke-Andersen J. // *PLoS Biol.* 2008. V. 6. № 4. P. e111.
- Lopez P.J., Séraphin B. // *RNA.* 1999. V. 5. № 9. P. 1135–1137.
- Malabat C., Feuerbach F., Ma L., Saveanu C., Jacquier A. // *Elife.* 2015. V. 4. P. e06722.
- Maquat L.E. // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2004. V. 5. № 2. P. 89–99.
- Lewis B.P., Green R.E., Brenner S.E. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. V. 100. № 1. P. 189–192.
- Lareau L.F., Brooks A.N., Soergel D.A., Meng Q., Brenner S.E. // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2007. V. 623. P. 190–211.
- Pervouchine D., Popov Y., Berry A., Borsari B., Frankish A., Guigó R. // *Nucl. Acids Res.* 2019. V. 47. № 10. P. 5293–5306.
- Nasif S., Contu L., Mühlemann O. // *Semin. Cell Dev. Biol.* 2018. V. 75. P. 78–87.
- Lareau L.F., Brenner S.E. // *Mol. Biol. Evol.* 2015. V. 32. № 4. P. 1072–1079.
- García-Moreno J.F., Romao L. // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. № 24. P. 9424.
- Kalyna M., Simpson C.G., Syed N.H., Lewandowska D., Marquez Y., Kusenda B., Marshall J., Fuller J., Cardle L., McNicol J., et al. // *Nucl. Acids Res.* 2012. V. 40. № 6. P. 2454–2469.
- Lareau L.F., Inada M., Green R.E., Wengrod J.C., Brenner S.E. // *Nature.* 2007. V. 446. № 7138. P. 926–929.
- Wang Y., Liu J., Huang B.O., Xu Y.M., Li J., Huang L.F., Lin J., Zhang J., Min Q.H., Yang W.M., Wang X.Z. // *Biomed. Rep.* 2015. V. 3. № 2. P. 152–158.
- Nilsen T.W., Graveley B.R. // *Nature.* 2010. V. 463. № 7280. P. 457–463.
- Carvill G.L., Mefford H.C. // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2020. V. 65. P. 98–102.
- Leclair N.K., Anczuków O. // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2022. V. 23. № 12. P. 777.
- Wilson G.M., Sun Y., Sellers J., Lu H., Penkar N., Dillard

- G., Brewer G. // *Mol. Cell Biol.* 1999. V. 19. № 6. P. 4056–4064.
35. Yepiskoposyan H., Aeschmann F., Nilsson D., Okoniewski M., Mühlemann O. // *RNA.* 2011. V. 17. № 12. P. 2108–2118.
36. Huang L., Lou C.H., Chan W., Shum E.Y., Shao A., Stone E., Karam R., Song H.W., Wilkinson M.F. // *Mol. Cell.* 2011. V. 43. № 6. P. 950–961.
37. Chan J.J., Zhang B., Chew X.H., Salhi A., Kwok Z.H., Lim C.Y., Desi N., Subramaniam N., Siemens A., Kinanti T., et al. // *Nat. Cell Biol.* 2022. V. 24. № 6. P. 928–939.
38. Guo T., You K., Chen X., Sun Y., Wu Y., Wu P., Jiang Y. // *Cell Death Discov.* 2022. V. 8. № 1. P. 320.
39. Hsu M.K., Lin H.Y., Chen F.C. // *PLoS One.* 2017. V. 12. № 4. P. e0174798.
40. Colombo M., Karousis E.D., Bourquin J., Bruggmann R., Mühlemann O. // *RNA.* 2017. V. 23. № 2. P. 189–201.
41. Lindeboom R.G., Supek F., Lehner B. // *Nat. Genet.* 2016. V. 48. № 10. P. 1112–1118.
42. Tani H., Imamachi N., Salam K.A., Mizutani R., Ijiri K., Irie T., Yada T., Suzuki Y., Akimitsu N. // *RNA Biol.* 2012. V. 9. № 11. P. 1370–1379.
43. Karousis E.D., Gypas F., Zavolan M., Mühlemann O. // *Genome Biol.* 2021. V. 22. № 1. P. 223.
44. Kovalak C., Donovan S., Bicknell A.A., Metkar M., Moore M.J. // *Genome Biol.* 2021. V. 22. № 1. P. 132.
45. Sun Y., Bao Y., Han W., Song F., Shen X., Zhao J., Zuo J., Saffen D., Chen W., Wang Z., et al. // *Nucl. Acids Res.* 2017. V. 45. № 14. P. 8524–8540.
46. Änkö M.L., Morales L., Henry I., Beyer A., Neugebauer K.M. // *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2010. V. 17. № 8. P. 962–970.
47. Sureau A., Gattoni R., Dooghe Y., Stévenin J., Soret J. // *EMBO J.* 2001. V. 20. № 7. P. 1785–1796.
48. Änkö M.L., Müller-McNicoll M., Brandl H., Curk T., Gorup C., Henry I., Ule J., Neugebauer K.M. // *Genome Biol.* 2012. V. 13. № 3. P. R17.
49. Sun S., Zhang Z., Sinha R., Karni R., Krainer A.R. // *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2010. V. 17. № 3. P. 306–312.
50. Stoilov P., Daoud R., Nayler O., Stamm S. // *Hum. Mol. Genet.* 2004. V. 13. № 5. P. 509–524.
51. Hillman R.T., Green R.E., Brenner S.E. // *Genome Biol.* 2004. V. 5. № 2. P. R8.
52. Duncan P.I., Stojdl D.F., Marius R.M., Bell J.C. // *Mol. Cell Biol.* 1997. V. 17. № 10. P. 5996–6001.
53. Le Guiner C., Gesnel M.C., Breathnach R. // *J. Biol. Chem.* 2003. V. 278. № 12. P. 10465–10476.
54. Wollerton M.C., Gooding C., Wagner E.J., Garcia-Blanco M.A., Smith C.W. // *Mol. Cell.* 2004. V. 13. № 1. P. 91–100.
55. Rahman L., Bliskovski V., Reinhold W., Zajac-Kaye M. // *Genomics.* 2002. V. 80. № 3. P. 245–249.
56. Kemmerer K., Fischer S., Weigand J.E. // *RNA.* 2018. V. 24. № 3. P. 324–331.
57. Takei S., Togo-Ohno M., Suzuki Y., Kuroyanagi H. // *Nucl. Acids Res.* 2016. V. 44. № 12. P. 5585–5596.
58. Cuccurese M., Russo G., Russo A., Pietropaolo C. // *Nucl. Acids Res.* 2005. V. 33. № 18. P. 5965–5977.
59. Leclair N.K., Brugiolo M., Urbanski L., Lawson S.C., Thakar K., Yurieva M., George J., Hinson J.T., Cheng A., Graveley B.R., Anczuków O. // *Mol. Cell.* 2020. V. 80. № 4. P. 648–665.
60. Spellman R., Llorian M., Smith C.W. // *Mol. Cell.* 2007. V. 27. № 3. P. 420–434.
61. Jangi M., Boutz P.L., Paul P., Sharp P.A. // *Genes Dev.* 2014. V. 28. № 6. P. 637–651.
62. Rossbach O., Hung L.H., Schreiner S., Grishina I., Heiner M., Hui J., Bindereif A. // *Mol. Cell Biol.* 2009. V. 29. № 6. P. 1442–1451.
63. Winter J., Lehmann T., Krauss S., Trockenbacher A., Kijas Z., Foerster J., Suckow V., Yaspo M.L., Kulozik A., Kalscheuer V., et al. // *Hum. Genet.* 2004. V. 114. № 6. P. 541–552.
64. McIlwain D.R., Pan Q., Reilly P.T., Elia A.J., McCracken S., Wakeham A.C., Itie-Youten A., Blencowe B.J., Mak T.W. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010. V. 107. № 27. P. 12186–12191.
65. Wong J.J., Ritchie W., Ebner O.A., Selbach M., Wong J.W., Huang Y., Gao D., Pinello N., Gonzalez M., Baidya K., et al. // *Cell.* 2013. V. 154. № 3. P. 583–595.
66. Karam R., Lou C.H., Kroeger H., Huang L., Lin J.H., Wilkinson M.F. // *EMBO Rep.* 2015. V. 16. № 5. P. 599–609.
67. Li Z., Vuong J.K., Zhang M., Stork C., Zheng S. // *RNA.* 2017. V. 23. № 3. P. 378–394.
68. Gardner L.B. // *Mol. Cell Biol.* 2008. V. 28. № 11. P. 3729–3741.
69. Qiu H., Lee S., Shang Y., Wang W.Y., Au K.F., Kamiya S., Barmada S.J., Finkbeiner S., Lui H., Carlton C.E., et al. // *J. Clin. Invest.* 2014. V. 124. № 3. P. 981–999.
70. Polymenidou M., Lagier-Tourenne C., Hutt K.R., Huelga S.C., Moran J., Liang T.Y., Ling S.C., Sun E., Wancewicz E., Mazur C., et al. // *Nat. Neurosci.* 2011. V. 14. № 4. P. 459–468.
71. Hamid F.M., Makeyev E.V. // *Nucl. Acids Res.* 2017. V. 45. № 21. P. 12455–12468.
72. Mironov A., Petrova M., Margasyuk S., Vlasenok M., Mironov A.A., Skvortsov D., Pervouchine D.D. // *Nucl. Acids Res.* 2023. V. 51. № 7. P. 3055–3066.
73. Müller-McNicoll M., Rossbach O., Hui J., Medenbach J. // *J. Mol. Cell Biol.* 2019. V. 11. № 10. P. 930–939.
74. Moschall R., Gaik M., Medenbach J. // *FEBS Lett.* 2017. V. 591. № 11. P. 1471–1488.
75. Ni J.Z., Grate L., Donohue J.P., Preston C., Nobida N., O'Brien G., Shiue L., Clark T.A., Blume J.E., Ares M. // *Genes Dev.* 2007. V. 21. № 6. P. 708–718.
76. Litchfield K., Reading J.L., Lim E.L., Xu H., Liu P., Al-Bakir M., Wong Y.N.S., Rowan A., Funt S.A., Merghoub T., et al. // *Nat. Commun.* 2020. V. 11. № 1. P. 3800.
77. Dyle M.C., Kolakada D., Cortazar M.A., Jagannathan S. // *Wiley Interdiscip. Rev. RNA.* 2020. V. 11. № 1. P. e1560.
78. Cheng M.M., Cao Y.Y. // *Yi Chuan.* 2020. V. 42. № 4. P. 354–362.
79. Bidou L., Hatin I., Perez N., Allamand V., Panthier J.J., Rousset J.P. // *Gene Ther.* 2004. V. 11. № 7. P. 619–627.
80. Tate W.P., Poole E.S., Mannerling S.A. // *Prog. Nucl. Acid. Res. Mol. Biol.* 1996. V. 52. P. 293–335.
81. Zhang J., Maquat L.E. // *EMBO J.* 1997. V. 16. № 4. P. 826–833.
82. Martins R., Proença D., Silva B., Barbosa C., Silva A.L., Faustino P., Romão L. // *PLoS One.* 2012. V. 7. № 4. P. e35461.
83. Gilat R., Shweiki D. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007. V. 353. № 2. P. 487–492.
84. Ngian Z.K., Tan Y.Y., Choo C.T., Lin W.Q., Leow C.Y., Mah S.J., Lai M.K., Chen C.L., Ong C.T. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2022. V. 119. № 37. P. e2204179119.
85. Vlasenok M., Margasyuk S., Pervouchine D. // *Nucl. Acids Res. Genom. Bioinform.* 2023. V. 5. № 2. P. lqad051.
86. Eberle A.B., Stalder L., Mathys H., Orozco R.Z., Mühlemann O. // *PLoS Biol.* 2008. V. 6. № 4. P. e92.
87. Choe J., Cho H., Lee H.C., Kim Y.K. // *EMBO Rep.* 2010. V. 11. № 5. P. 380–386.
88. Zhao Y., Lin J., Xu B., Hu S., Zhang X., Wu L. // *Elife.* 2014. V. 3. P. e03032.
89. Bruno I.G., Karam R., Huang L., Bhardwaj A., Lou C.H., Shum E.Y., Song H.W., Corbett M.A., Gifford W.D., Geck J., et al. // *Mol. Cell.* 2011. V. 42. № 4. P. 500–510.

90. Kim Y.J., Sivetz N., Layne J., Voss D.M., Yang L., Zhang Q., Krainer A.R. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2022. V. 119. № 3. e2114858118.
91. Gong Q., Stump M.R., Zhou Z. // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2011. V. 50. № 1. P. 223–229.
92. Mendell J.R., Rodino-Klapac L.R., Sahenk Z., Roush K., Bird L., Lowes L.P., Alfano L., Gomez A.M., Lewis S., Kota J., et al. // *Ann. Neurol.* 2013. V. 74. № 5. P. 637–647.
93. McDonald C.M., Shieh P.B., Abdel-Hamid H.Z., Connolly A.M., Cifaloni E., Wagner K.R., Goemans N., Mercuri E., Khan N., Koenig E., et al. // *J. Neuromuscul. Dis.* 2021. V. 8. № 6. P. 989–1001.
94. Aartsma-Rus A., Corey D.R. // *Nucl. Acid Ther.* 2020. V. 30. № 2. P. 67–70.
95. Carvill G.L., Engel K.L., Ramamurthy A., Cochran J.N., Roovers J., Stamberger H., Lim N., Schneider A.L., Hollingsworth G., Holder D.H., et al. // *Am. J. Hum. Genet.* 2018. V. 103. № 6. P. 1022–1029.
96. Lim K.H., Han Z., Jeon H.Y., Kach J., Jing E., Weyn-Vanhenryck S., Downs M., Corriero A., Oh R., Scharner J., et al. // *Nat. Commun.* 2020. V. 11. № 1. P. 3501.
97. Yang R., Feng X., Arias-Cavieres A., Mitchell R.M., Polo A., Hu K., Zhong R., Qi C., Zhang R.S., Westneat N., et al. // *Neuron*. 2023. V. 111. № 10. P. 1637–1650.
98. Keller C.G., Shin Y., Monteys A.M., Renaud N., Beibel M., Teider N., Peters T., Faller T., St-Cyr S., Knehr J., et al. // *Nat. Commun.* 2022. V. 13. № 1. P. 1150.
99. Spangsborg Petersen U.S., Dembic M., Martínez-Pizarro A., Richard E., Holm L.L., Havelund J.F., Doktor T.K., Larsen M.R., Færgeman N.J., Desviat L.R., Andresen B.S. // *Mol. Ther. Nucl. Acids*. 2024. V. 35. № 1. P. 102101.
100. Zhou Y., Liu S., Liu G., Oztürk A., Hicks G.G. // *PLoS Genet.* 2013. V. 9. № 10. P. e1003895.
101. Lynch D.C., Revil T., Schwartzentruber J., Bhoj E.J., Innes A.M., Lamont R.E., Lemire E.G., Chodirker B.N., Taylor J.P., Zackai E.H., et al. // *Nat. Commun.* 2014. V. 5. P. 4483.
102. Inoue D., Chew G.L., Liu B., Michel B.C., Pangallo J., D'Avino A.R., Hitchman T., North K., Lee S.C., Bitner L., et al. // *Nature*. 2019. V. 574. № 7778. P. 432–436.
103. Rahman M.A., Lin K.T., Bradley R.K., Abdel-Wahab O., Krainer A.R. // *Genes Dev.* 2020. V. 34. № 5–6. P. 413–427.
104. Ghigna C., Giordano S., Shen H., Benvenuto F., Castiglioni F., Comoglio P.M., Green M. R., Riva S., Biamonti G. // *Mol. Cell*. 2005. V. 20. № 6. P. 881–890.
105. Li F., Yi Y., Miao Y., Long W., Long T., Chen S., Cheng W., Zou C., Zheng Y., Wu X., et al. // *Cancer Res.* 2019. V. 79. № 22. P. 5785–5798.
106. Hirschfeld M., zur Hausen A., Bettendorf H., Jäger M., Stickeler E. // *Cancer Res.* 2009. V. 69. № 5. P. 2082–2090.
107. Han J., Li J., Ho J.C., Chia G.S., Kato H., Jha S., Yang H., Poellinger L., Lee K.L. // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. № 1. P. 4108.
108. Kim E., Ilagan J.O., Liang Y., Daubner G.M., Lee S.C., Ramakrishnan A., Li Y., Chung Y.R., Micol J.B., Murphy M.E., et al. // *Cancer Cell*. 2015. V. 27. № 5. P. 617–630.
109. Jiang M., Chen M., Liu Q., Jin Z., Yang X., Zhang W. // *Front. Oncol.* 2023. V. 13. P. 1116438.
110. Chen Y., Du X.Y. // *J. Cell. Biochem.* 2007. V. 100. № 6. P. 1337–1345.
111. Chen C.C., Mo F.E., Lau L.F. // *J. Biol. Chem.* 2001. V. 276. № 50. P. 47329–47337.
112. Huang Y.T., Lan Q., Lorusso G., Duffey N., Rüegg C. // *Oncotarget*. 2017. V. 8. № 6. P. 9200–9215.
113. Bennett C.F. // *Annu. Rev. Med.* 2019. V. 70. P. 307–321.
114. Kino Y., Washizu C., Aquilanti E., Okuno M., Kurosawa M., Yamada M., Doi H., Nukina N. // *Nucl. Acids Res.* 2011. V. 39. № 7. P. 2781–2798.
115. Dormann D., Rodde R., Edbauer D., Bentmann E., Fischer I., Hruscha A., Than M.E., Mackenzie I.R., Capell A., Schmid B., et al. // *EMBO J.* 2010. V. 29. № 16. P. 2841–2857.
116. Maharana S., Wang J., Papadopoulos D.K., Richter D., Poznaniakovsky A., Poser I., Bickle M., Rizk S., Guillén-Boixet J., Franzmann T.M., et al. // *Science*. 2018. V. 360. № 6391. P. 918–921.
117. Patel A., Lee H. O., Jawerth L., Maharana S., Jahnel M., Hein M.Y., Stoyanov S., Mahamid J., Saha S., Franzmann T.M., et al. // *Cell*. 2015. V. 162. № 5. P. 1066–1077.
118. Sun Z., Diaz Z., Fang X., Hart M.P., Chesi A., Shorter J., Gitler A.D. // *PLoS Biol.* 2011. V. 9. № 4. P. e1000614.
119. Schneider-Poetsch T., Chhipi-Shrestha J.K., Yoshida M. // *J. Antibiot. (Tokyo)*. 2021. V. 74. № 10. P. 603–616.
120. Estevez-Fraga C., Tabrizi S.J., Wild E.J. // *J. Huntingtons Dis.* 2022. V. 11. № 4. P. 351–367.
121. Paik J. // *CNS Drugs*. 2022. V. 36. № 4. P. 401–410.
122. Krach F., Stemick J., Boerstler T., Weiss A., Lingos I., Reischl S., Meixner H., Ploetz S., Farrell M., Hehr U., et al. // *Nat. Commun.* 2022. V. 13. № 1. P. 6797.