

УДК 577.21

Кооперация и конкуренция вторичной структуры и РНК-белковых взаимодействий в регуляции альтернативного сплайсинга

М. А. Воробьева¹, Д. А. Скворцов¹, Д. Д. Первушин^{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 16.10.2023

Принята к печати 31.10.2023

DOI: 10.32607/actanaturae.26826

РЕФЕРАТ Регуляция альтернативного сплайсинга в клетках эукариот осуществляется за счет скоординированного действия большого числа факторов, включающих в РНК-связывающие белки и структуру РНК. Структура РНК оказывает влияние на альтернативный сплайсинг, блокируя цис-регуляторные элементы, а также приближая или отдаляя их друг от друга. В сочетании с РНК-связывающими белками вторичная структура способствует образованию конформаций транскриптов, необходимых для получения нужных сплайс-изоформ. Однако связывание регуляторных белков зависит от структуры РНК, и, наоборот, формирование структуры РНК зависит от взаимодействия с регуляторами. Таким образом, структура РНК и РНК-связывающие белки являются неотделимыми компонентами общих регуляторных механизмов. В данном обзоре рассмотрены примеры регуляции альтернативного сплайсинга РНК-связывающими белками, примеры регуляции локальными и дальними взаимодействиями в структуре РНК, а также их совместные действия, кооперация и конкуренция.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА структура РНК, дальние взаимодействия, сплайсинг, РНК-связывающие белки.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ АС – альтернативный сплайсинг; RBP – РНК-связывающие белки; мяРНК – малые ядерные РНК; мяРНП – малые ядерные рибонуклеопротеины; 5'ss – 5'-сайт сплайсинга; 3'ss – 3'-сайт сплайсинга; PPT – полипиримидиновый тракт; BPS – сайт ветвления.

ВВЕДЕНИЕ

Большинство эукариотических транскриптов в процессе созревания подвергаются сплайсингу – процессу, при котором участки, называемые интронами, удаляются, а оставшиеся экзоны соединяются, образуя зрелые мРНК [1]. В подавляющем числе случаев сплайсинг катализируется сложным макромолекулярным комплексом, называемым сплайсосомой, который состоит из малых ядерных рибонуклеопротеинов (мяРНП), состоящих, в свою очередь, из малых ядерных РНК (мяРНК) и связанных с ними белков [2–4].

Сплайсосома распознает цис-регуляторные элементы в пре-мРНК, среди которых следует выделить четыре основных: 5'-сайт сплайсинга (5'ss), 3'-сайт сплайсинга (3'ss), полипиримидиновый тракт (polypyrimidine tract, PPT) и сайт ветвления (branch point sequence, BPS) [5]. Однако сплайсинг одинаковых транскриптов может происходить по-разному из-за распознавания на них различных сплайс-

сайтов, а также в результате их комбинирования в различных сочетаниях. Таким образом, вследствие альтернативного сплайсинга (АС) транскриптов одного и того же гена в клетке образуется множество различных изоформ зрелой мРНК.

Из многообразия событий АС можно выделить несколько основных: пропуск кассетного экзона, использование альтернативного 5'- или 3'-сайта сплайсинга, удержание интрона, а также выбор одного из нескольких взаимоисключающих экзонов [6, 7]. По современным оценкам не менее 95% генов человека, состоящих из более чем одного экзона, подвергаются альтернативному сплайсингу [8, 9], а скоординированные изменения сплайсинга множества пре-мРНК являются неотъемлемой частью регуляции ряда клеточных процессов [10–12].

АС регулируется комбинацией РНК-белковых, РНК-РНК- и белок-белковых взаимодействий, которые возникают между цис-регуляторными элементами и транс-действующими факторами [13,

14]. Помимо описанных ключевых элементов (5'ss, 3'ss, PPT, BPS) на АС оказывают влияние дополнительные цис-регуляторные элементы, которые могут располагаться как в экзонах, так и в интронах. Они называются экзонными и интронными энхансерами и сайленсерами сплайсинга. Их взаимодействие с транс-действующими факторами стимулирует или подавляет выбор сайта сплайсинга соответственно [15]. Результат сплайсинга зависит от согласованного действия множества энхансеров и сайленсеров [16].

В представленном обзоре мы приведем сведения о наиболее изученной регуляции АС РНК-связывающими белками, далее рассмотрим регуляцию АС вторичной структурой РНК, а затем опишем известные данные о совместном действии белков и РНК-структур в регуляции АС.

РЕГУЛЯЦИЯ АС РНК-СВЯЗЫВАЮЩИМИ БЕЛКАМИ

В регуляции АС принимают участие более полутысячи РНК-связывающих белков (RNA-binding proteins, RBP) [17]. Их можно разделить на несколько классов: гетерогенные ядерные рибонуклеопротеиды (heterogeneous nuclear ribonucleoproteins, hnRNP), серин/аргинин-богатые белки (serine/arginine-rich proteins, SR) и остальные, например, тканеспецифические РНК-связывающие белки, такие, как NOVA, нейрональные РТВ/hnRNP I, семейство RBFOX и др. [6]. Здесь мы коротко остановимся на примерах, имеющих отношение к структуре РНК, а более подробные сведения о регуляции АС различными классами RBP можно найти в других обзорах [6, 18–20].

Повсеместно экспрессируемые белки из семейств SR и hnRNP являются наиболее изученными медиаторами распознавания сайтов сплайсинга [21–25]. SR-белки участвуют как в конститутивном, так и в альтернативном сплайсинге, что делает это семейство РНК-связывающих белков уникальным по сравнению с другими РНК-связывающими белками [22]. SR-белки обычно рассматриваются как положительные регуляторы сплайсинга. Они способствуют включению экзона, помогая рекрутировать U1 мРНК в 5'-сайт сплайсинга и вспомогательный фактор U2 (U2AF) в 3'-сайт сплайсинга посредством белок-белковых взаимодействий на ранних стадиях сборки сплайсосомы [21, 26].

Белки семейства hnRNP и SR-белки считаются антагонистами. Природа этого антагонизма не совсем ясна, так как высокоаффинные сайты связывания hnRNP нечасто перекрываются с сайтами связывания SR-белков в экзонах. Потенциальный механизм предполагает совместное связывание олигомеров hnRNP, которое распространяется вдоль транскрипта,

чтобы предотвратить связывание SR-белков с РНК [24]. Наиболее охарактеризованными среди hnRNP, участвующих в регуляции сплайсинга, являются негативные регуляторы hnRNP A/B и белок РТВ, связывающий РРТ, также известный как hnRNP I. Фактор hnRNP A2/B1 в основном является ингибитором сплайсинга, который препятствует распознаванию 5'ss и 3'ss, что чаще приводит к исключению альтернативного экзона (подробно функции hnRNP A/B изложены в [27]). РТВ связывается с полипиримидиновыми участками, как и U2AF65, который способствует связыванию U2 мРНК с 3'ss. Это подразумевает, что РТВ может мешать функциональному распознаванию 3'ss [28]. Механизм и направление действия белков семейства hnRNP зависят от расположения их сайтов связывания: при связывании перед или внутри кассетного экзона они, как правило, действуют как репрессоры, при связывании после – как активаторы АС [19, 29, 30].

Помимо SR и hnRNP белков охарактеризовано несколько тканеспецифических РНК-связывающих регуляторов сплайсинга. К ним относятся специфические для нейронов факторы NOVA [31], РТВР2 (nРТВ, brРТВ) [32] и SRRM4 (nSR100) [33], а также такие тканеспецифические факторы, как белки семейства RBFOX [34], MBNL [35, 36], CELF [37], QKI [38] и TIA [39, 40]. Их действие может быть обусловлено как тканеспецифической экспрессией, так и связыванием с мотивами пре-мРНК, которыми обогащены гены, экспрессирующиеся в определенном типе клеток или ткани. Тканеспецифические регуляторы АС чаще всего изучают при различных патологиях, например, при нейродегенеративных заболеваниях или мышечной дистрофии [41–43].

Для привлечения и правильного распределения факторов сплайсинга на их сайты связывания необходимо присутствие РНК-полимеразы II. Соответственно, транскрипция и сплайсинг взаимно влияют друг на друга за счет пространственных и кинетических механизмов [44]. РНК-полимераза II имеет С-концевой домен гептадных повторов (CTD), который используется в качестве «посадочной площадки» для доступных факторов, что позволяет увеличить их концентрацию рядом с сайтами сплайсинга [45–48]. Скорость элонгации транскрипции влияет на протекание АС, определяя, насколько быстро сайты сплайсинга становятся доступными для конкуренции за связывание с трансдействующими факторами, в том числе за счет образования вторичной структуры пре-мРНК [49–53].

РЕГУЛЯЦИЯ АС ВТОРИЧНОЙ СТРУКТУРОЙ ПРЕ-МРНК

Несмотря на то, что большая часть молекул РНК в клетке является одноцепочечными, их отдельные

участки могут принимать конформации, содержащие двойные спирали, из которых формируется вторичная структура. Вторичная структура РНК может быть высокостабильной как *in vitro*, так и *in vivo*, а изменения в ее элементах представляют собой хорошо известный механизм регуляции многих клеточных процессов с участием РНК, включая сплайсинг [54–58].

Комплементарные спаривания оснований, из которых состоит вторичная структура РНК, можно отнести к локальным и дальним взаимодействиям [59]. Простейшим типом локальной вторичной структуры РНК является шпилька (hairpin, stem-loop). Поскольку сворачивание пре-мРНК происходит ко-транскрипционно, большая часть структуры *in vivo* образуется за счет локальных РНК-взаимодействий [60, 61]. В отличие от локальных, дальние взаимодействия образуются между комплементарными сайтами, разделенными протяженными участками (более 100 нуклеотидов) последовательности [62]. Дальние взаимодействия обладают некоторыми чертами третичной структуры, но, как и локальные, относятся ко вторичному уровню организации, т.е. определяют укладку полинуклеотидной цепи вследствие спаривания между основаниями [59].

ЛОКАЛЬНЫЕ СТРУКТУРЫ В ПРЕ-мРНК

Существует множество экспериментально подтвержденных данных о регуляции АС локальной структурой пре-мРНК, например, путем предотвращения распознавания сплайсосомой 5'ss, 3'ss или элементов последовательности BPS [63]. Простейшим механизмом регуляции АС локальной вторичной структурой является блокирование сайтов сплайсинга (*рис. 1А*) [64]. Например, в пре-мРНК гена *MART* человека локальная вторичная структура маскирует 5'ss экзона 10, что не позволяет ему включаться в зрелый транскрипт [65]. Образование шпильки вблизи 5'ss может мешать взаимодействию пре-мРНК со сплайсосомой, как в случае экзона 7 гена *SMN2*, где такая шпилька мешает связыванию

5'ss с U1 мяРНК, что приводит к снижению уровня включения экзона [66].

Пре-мРНК гена фибронектина (*FN1*) является самым ярким примером влияния структуры шпильки на функцию энхансера сплайсинга (*рис. 1Б*). Один из экзонов гена *FN1*, называемый экзонем EDA, сильно структурирован и образует семь шпилек. Энхансер локализован в терминальной петле шпильки V и распознается транс-действующими факторами, например SRSF1. Изменение локализации энхансера с петли на стебель приводит к снижению его регулирующей способности [67]. Сходный механизм регуляции АС с участием интронного сайленсера сплайсинга наблюдается в пре-мРНК вируса иммунодефицита человека (*рис. 1В*) [68].

Неканоническим типом локальной вторичной структуры, влияющей на протекание АС, является G-квадруплекс (GQ). В G-квадруплексе четыре гуанозина взаимодействуют друг с другом через имидазольные связи, а их стэки образуют четырехцепочечную спираль [69]. GQ действуют как цис-элементы в регуляции АС, обычно располагаются в интронных областях и способствуют включению экзонов. Так, например, нарушение способности образовывать GQ существенно уменьшает включение экзона 8 в гене *CD44* [70]. Некоторые регуляторы сплайсинга, например, hnRNP H, hnRNP F, SRSF1, SRSF9, hnRNP U и U2AF65, могут взаимодействовать с GQ [71–73]. Формирование GQ в пре-мРНК гена *TP53* в интроне 3 регулирует сплайсинг интрона 2, что приводит к изменению соотношения активных и неактивных изоформ [74], причем удержание интрона приводит к появлению неактивной формы белка, $\Delta 40p53$ [75].

Локальные вторичные структуры в пре-мРНК также могут быть мишенями малых молекул. Например, в результате АС транскрипта гена обратной транскриптазы теломеразы человека (*hTERT*) образуются 22 изоформы, из которых только полноразмерная мРНК транслируется в активный белок с обратной транскриптазной активностью

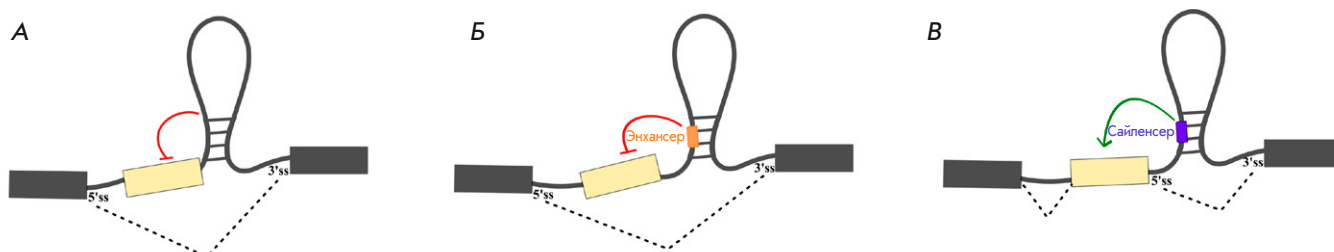


Рис. 1. Блокировка цис-регуляторных элементов сплайсинга структурой РНК. Блокировка сайта сплайсинга (А). Блокировка интронного энхансера (Б). Блокировка интронного сайленсера сплайсинга (В). Красными и зелеными линиями обозначено активирующее и ингибирующее действие на сплайсинг соответственно

[71]. Использование стабилизатора GQ приводит к снижению уровня активной теломеразы за счет исключения экзона 7 и 8. Это приводит к синтезу укороченного неактивного белка, называемого hTERT-β. Важным классом локальных структур РНК, служащих мишенями малых молекул у эукариот и влияют на АС, являются рибопереключатели (riboswitches) [76].

ДАЛЬНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В ПРЕ-мРНК, РНК-МОСТЫ И ВЫПЕТЛИВАНИЯ

Наиболее хорошо дальние взаимодействия изучены в пре-мРНК у таких вирусов, как вирус табачной мозаики [77], вирус иммунодефицита человека [78] и др. [79, 80]. Наиболее известный пример дальних взаимодействий в пре-мРНК у эукариот – ген *Dscam* дрозофилы, рассмотрен далее, но следует сразу отметить, что в настоящее время появляется все больше и больше данных о наличии дальних взаимодействий в пре-мРНК человека и их влиянии на АС [81–86].

Дальние взаимодействия могут регулировать АС с помощью различных механизмов. Во-первых, как и локальные РНК-структуры, они могут блокировать цис-регуляторные элементы [87]. Во-вторых, дальние взаимодействия могут действовать как «РНК-мосты», сближающие цис-регуляторные элементы [34]. В-третьих, дальние взаимодействия могут также отдалять цис-регуляторные элементы друг от друга. Так, дальние взаимодействия между соседними интронами могут приводить к «выпетливанию» промежуточного экзона или группы экзона и способствовать их пропуску. Пример дальних взаимодействий в генах *CG33298* и *Gug* дрозофилы, которые функционируют как РНК-мосты и одновременно блокируют сайты сплайсинга [87], показывает, что эти три механизма не исключают друг друга.

РНК-мосты могут сближать в пространстве цис-регуляторные элементы без участия вспомогательных белков (рис. 2А). Например, дальние взаимодействия в пре-мРНК гена *SF1* млекопитающих сближают сильный 5'ss экзона 9 и слабый 3'ss экзона 10, а разрушение образуемой ими вторичной структуры приводит к активации более сильного 3'ss, расположенного на расстоянии 21 нуклеотида в направлении 3'-конца гена [62]. РНК-мосты могут также приближать интронные цис-регуляторные элементы к сайтам сплайсинга (рис. 2Б). Для успешной сборки сплайсосомы и протекания сплайсинга пре-мРНК гена *ENAH* необходимо, чтобы сайт связывания фактора RBFOX2 был сближен в пространстве с альтернативным экзоном, что достигается путем взаимодействия удаленных участков пре-мРНК, образующих РНК-мост [34]. В настоя-

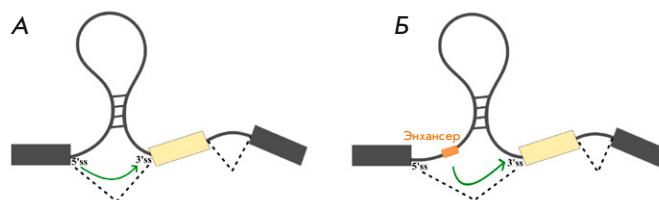


Рис. 2. Сближение цис-регуляторных элементов сплайсинга структурой РНК (РНК-«мосты»). Сближение сайтов сплайсинга (А). Приближение эхансера сплайсинга к сайту сплайсинга (Б)

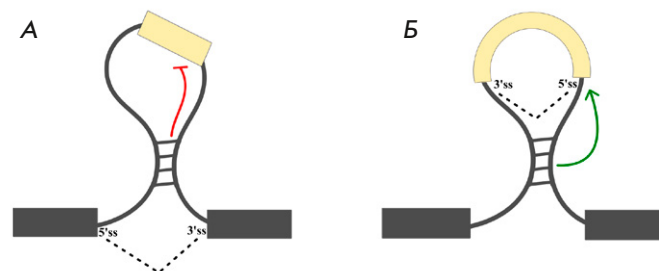


Рис. 3. Отдаление цис-регуляторных элементов сплайсинга структурой РНК (выпетливания). Выпетливание участка, содержащего один или несколько экзона и интронов (А). Обратный сплайсинг в интроне, приводящий к образованию кольцевой РНК (Б). Красными и зелеными линиями обозначено активирующее и ингибирующее действие на сплайсинг соответственно

щее время описано множество случаев, когда цис-регуляторные элементы находятся на значительном расстоянии от регулируемого экзона, как, например, у гена *14-3-3ζ* дрозофилы [88], а также генов *ENAH* и *KIF21A* человека [34]. Полногеномные карты РНК-белковых взаимодействий также показывают, что большая часть сайтов связывания удалена от потенциальных экзона-мишеней намного дальше, чем 1000 нуклеотидов [89].

Выпетливание части пре-мРНК вторичной структурой, с одной стороны, сближает окружающие цис-регуляторные элементы, а с другой, помещает ее внутреннюю часть в петлю, что, как считается, способствует исключению выпетливаемого участка (рис. 3А) [90]. Например, при взаимодействиях между комплементарными основаниями в интронах, фланкирующих альтернативный экзон, увеличивается частота пропуска такого экзона [91]. Вторичная структура в гене *Nmnat* дрозофилы выпетливает примерно 350 нуклеотидов и приводит к исключению экзона 5 и сигнала поли(А) из пре-мРНК. В этом случае структура приближает дистальный акцепторный сайт сплайсинга к донорному сайту и тем самым способствует вырезанию внутреннего терминального экзона [87]. Выпетливания

экзонов характерны и для дальних взаимодействий в других генах млекопитающих, например, в *CASK* и *PHF20L1* [92], гене дистонина (*DST*), в котором комплементарные участки предположительно выпетливают кластер из шести экзонов [93], а также в гене теломеразы человека (*hTERT*), в котором дальние взаимодействия между тандемными повторами приводят к исключению двух экзонов [94]. Пример вторичной структуры в пре-мРНК протеолипидного белка 1 (*PLP1*), две изоформы альтернативного сплайсинга которого различаются выбором альтернативного 5'ss в интроне между экзонами 3 и 4, показывает, что выпетливания не только экзонов, но и отдельных сайтов сплайсинга оказывают значительное влияние на сплайсинг [95].

Однако самый известный пример влияния дальних взаимодействий на АС – ген *Dscam* дрозофилы, в транскриптах которого комплементарные спаривания могут происходить на расстоянии до 12000 нуклеотидов. Особенностью механизма сплайсинга *Dscam* является то, что комплементарные участки образуют комплекс конкурирующих структур РНК, которые управляют взаимоисключающим выбором экзонов [96, 97]. Расположенный перед кластером экзонов 6 докерный сайт может спариваться только с одним из нескольких селекторных сайтов, находящихся перед каждым из альтернативных экзонов, тем самым не только сближая удаленные друг от друга 5'ss и 3'ss, но и выпетливая промежуточные экзоны. Взаимоисключающий механизм АС дополнительно контролируется фактором *Hrp36*, который подавляет эктопическое включение альтернативных экзонов под действием SR-белков [98]. Аналогичный механизм обнаружен во многих других генах, содержащих кластеры взаимоисключающих экзонов (см. обзор [99]), например, *14-3-3ζ* [100], *Mhc* [88], *srp*, *RIC-3*, *MRP1* [101], *DNM1* [102], *TCF3*, *CD55* [103] и *ATE1* [52]. Высказано также предположение о том, что тандемные дубликации, в результате которых образуются кластеры взаимоисключающих экзонов, неизбежно приводят к образованию конкурирующих структур РНК и вследствие этого к взаимоисключающему типу АС [104].

Однако выпетливание части пре-мРНК само по себе не предотвращает ее связывания с компонентами сплайсосомы, а наоборот, может способствовать протеканию сплайсинга. Как показывает пример кольцевых РНК, комплементарные взаимодействия в интронах, в частности с участием *Alu*-повторов, могут способствовать протеканию так называемого обратного сплайсинга (*back-splicing*), ковалентно связывающего 5'- и 3'-концы РНК с образованием кольцевых транскриптов (*рис. 3B*) [105, 106]. Из сказанного можно заключить, что блокиров-

ка, сближение и отдаление цис-регуляторных элементов являются частными случаями более общего молекулярного механизма, в котором направление сплайсинга регулируется конформацией транскрипта, зависящей, в свою очередь, от дальних взаимодействий в его вторичной структуре.

КООПЕРАЦИЯ И КОНКУРЕНЦИЯ ВТОРИЧНОЙ СТРУКТУРЫ РНК И РНК-БЕЛКОВЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

Пре-мРНК образует локальную вторичную структуру котранскрипционно, одновременно со сворачиванием вступая во взаимодействие с RBP [107]. RBP содержат четко определенные РНК-связывающие домены (RBD), такие, как РНК-распознающий домен (RRM), hnRNP К-гомологичный домен (KH), цинковые пальцы (ZF) и др., которые взаимодействуют с определенными последовательностями и/или структурами в РНК [108]. Большинство RBD распознают очень короткие (3–7 нуклеотидов) и вырожденные мотивы, которые часто организованы в кластеры, что позволяет увеличить специфичность связывания RBP, имеющих несколько RBD, а также позволяет нескольким RBP кооперировать между собой [17]. Например, высокоаффинное связывание нейрон-специфического фактора сплайсинга NOVA определяется мотивом YCAU (Y = C/U), который обычно находится в кластерах из нескольких тетрамеров [109]. Некоторые RBP распознают разнесенные в пространстве двудольные мотивы, имеющие определенный структурный контекст [110]. Тем не менее, RBP, узнающие схожие мотивы, могут иметь различные профили связывания и даже высокоаффинные взаимодействия могут оказаться нефункциональными [111].

Множество данных указывает на то, что важнейшим фактором, влияющим на связывание RBP, является структура РНК [112]. Сайты связывания RBP могут входить в состав различных структурных элементов пре-мРНК [113]. Естественно предположить, что ZF RBD связываются с РНК-дуплексами, поскольку более 20 ZF-доменсодержащих белков избирательно связывают высокоструктурированные двуцепочечные прекурсоры микроРНК [108]. RBP с доменами KH предпочитают, как правило, большие петли шпикет. Учитывая, что большинство таких RBP содержат несколько RBD, большие петли РНК-шпикетки позволяют связывать сразу несколько доменов KH, как это происходит в случае с NOVA1 и PCBP2 [109, 114–116]. Можно предположить, что результат АС должен зависеть от равновесия между РНК-РНК- и РНК-белковыми взаимодействиями, причем конкуренция между ними зависит от репертуара RBP, которые экспрессиру-

ются в клетках данного типа [111]. Кроме того, сами RBP часто функционируют комбинаторно, связываясь с сайтами и структурными элементами на общих мишенях мРНК [117].

Изменения в структуре РНК и вызванные ими изменения АС могут возникать за счет взаимодействия с другими нуклеиновыми кислотами, например с микроРНК [118], а также в результате посттранскрипционных модификаций последовательности пре-мРНК [119]. Так, например, A-to-I-редактирование с помощью белков ADAR регулирует протекание АС за счет изменения последовательности основных дис-элементов (рис. 4А) [120–122]. Кроме того, ADAR2 может связываться с двухцепочечной РНК, образованной GA-богатой последовательностью и полипиримидиновым трактом, тем самым предотвращая рекрутирование U2AF65 [123]. Метилированный N6-аденозин (m⁶A) и связанные с ним белки также могут регулировать АС [119, 124]. Например, модификация m⁶A может способствовать связыванию hnRNP C за счет изменения структуры РНК-мишени и обнажения одноцепочечного сайта сплайсинга. Такой механизм характерен и для hnRNP G [125].

Структура РНК может затруднять распознавание дис-регуляторных элементов сплайсинга и сайтов связывания RBP, однако, это не единственный способ, которым она может влиять на АС. Так, для сплайсинга экзона 5 гена сердечного тропонина Т (сТNT) человека требуется связывание белка MBNL1 на 3'-конце предшествующего интрона. MBNL1 связывает часть интрона в форме шпильки (рис. 4Б), тогда как фактор сплайсинга U2AF65 связывает ту же область в одноцепочечном состоянии. Стабилизация локальной структуры в форме шпильки блокирует связывание U2AF65, что не позволяет рекрутировать U2 мяРПП, и экзон пропускается [126]. Еще одним ярким примером является связывание hnRNP F с пре-мРНК, содержащей G-квадруплексы, которое стимулирует включение кассетного экзона в гене CD44. Интересно отметить, что другой регулятор АС, ESRP1, также стимулирует включение альтернативного экзона CD44 независимо от hnRNP F, связываясь с GU-богатым мотивом, частично перекрывающимся с GQ. Это позволяет предположить, что пре-мРНК CD44 находится в равновесии линейной формы и формы GQ, что помогает поддерживать правильное соотношение изоформ АС [70].

Регуляция АС может происходить за счет RBP-зависимой стабилизации или ослабления вторичной структуры РНК. Например, белки ZFR (zinc-finger RNA-binding protein) и ILF3 образуют гетеродимерные дуплексы с ILF2. Получившиеся комплексы

неспецифически связываются с двухцепочечными участками в пре-мРНК, влияя на доступность сайтов сплайсинга и связывание транс-действующих факторов (рис. 4В). Взаимодействие ILF3 и ZFR со структурой РНК влияет на взаимоисключающий выбор экзонов гена ATE1. Было высказано предположение о том, что ZFR и ILF3 участвуют в стабилизации дуплексов РНК во время взаимоисключающего сплайсинга, хотя точный механизм их действия остается неизвестным [127].

Некоторые RBP регулируют АС, изменяя третичную структуру пре-мРНК. В отличие от РНК-мостов, в этом случае именно белок-белковые, а не комплементарные взаимодействия обеспечивают необходимую для АС конформацию пре-мРНК. Например, гомодимеры белка hnRNPA1, взаимодействуя с расположенными в соседних интронах сайтами, сближают их и вышетливают экзон, приводя к его пропуску [90]. Подобный механизм также характерен для белков hnRNP F/H [128]. Показано также, что hnRNPA1 и hnRNP H могут взаимодействовать друг с другом и с другими белками семейства hnRNP [129]. Сближением далеких участков пре-мРНК объясняют и влияние белка NOVA на сплайсинг, поскольку его сайты связывания часто располагаются в начале интрона и вблизи BPS. Это позволяет предположить, что NOVA связывается с двумя сайтами на концах интрона и образует петлю, сближая 5'ss и BPS [130]. Гомотипические и гетеротипические взаимодействия между RBP, которые сближают удаленные друг от друга участки пре-мРНК, могут быть широко распространенным механизмом регуляции АС.

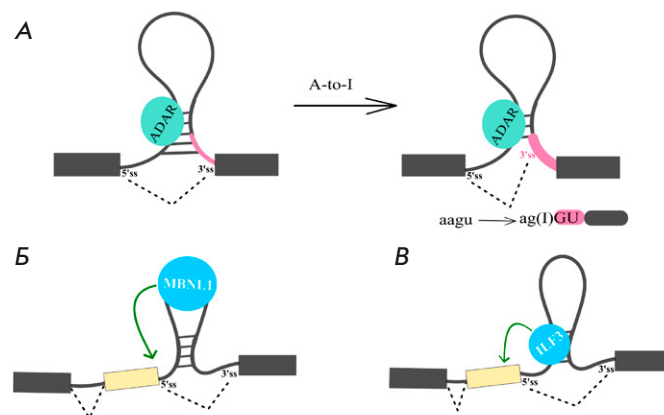


Рис. 4. Совместное действие вторичной структуры РНК и РНК-белковых взаимодействий. Создание сайта сплайсинга за счет редактирования РНК (A-to-I RNA editing) (А). Связывание РНК-связывающего белка с петлей РНК-структуры (Б). Связывание РНК-связывающего белка с двухцепочечным участком (В)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Механизмы регуляции АС структурой РНК и РНК-связывающими белками ранее были описаны независимо друг от друга. Тем не менее, поскольку связывание регуляторов АС может зависеть от структуры РНК и наоборот, образование структуры может зависеть от взаимодействия с регуляторами, мы видим множественные взаимные эффекты. В настоящее время ясно, что структура пре-мРНК участвует в регуляции доступности сайтов связывания факторов сплайсинга, а также способствует образованию конформаций, необходимых для протекания сплайсинга, за счет РНК-мостов и выпетливаний. При этом белковые факторы могут участвовать в модификации последовательности

пре-мРНК, организации ее вторичной и третичной структуры, тем самым влияя на протекание сплайсинга. Таким образом, локальные и дальние взаимодействия в структуре пре-мРНК, а также белковые факторы следует рассматривать как неотъемлемые составные части общих регуляторных каскадов. ●

Авторы выражают благодарности М.А. Власенок, М.В. Петровой и О.А. Донцовой за критические замечания.

Данная работа выполнена при поддержке гранта Министерства науки и образования Российской Федерации (№ 075-10-2021-116).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Gilbert W. // Nature. 1978. V. 271. № 5645. P. 501.
- Will C.L., Lührmann R. // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2011. V. 3. № 7. P. a003707.
- Matera A.G., Wang Z. // Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2014. V. 15. № 2. P. 108–121.
- Yan C., Wan R., Shi Y. // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2019. V. 11. № 1. P. a032409.
- Shapiro M.B., Senapathy P. // Nucl. Acids Res. 1987. V. 15. № 17. P. 7155–7174.
- 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.
- Wang E.T., Sandberg R., Luo S., Khrebtkova I., Zhang L., Mayr C., Kingsmore S.F., Schroth G.P., Burge C.B. // Nature. 2008. V. 456. № 7221. P. 470–476.
- Pan Q., Shai O., Lee L.J., Frey B.J., Blencowe B.J. // Nat. Genet. 2008. V. 40. № 12. P. 1413–1415.
- Grabowski P.J. // Cell. 1998. V. 92. № 6. P. 709–712.
- Schwerk C., Schulze-Osthoff K. // Mol. Cell. 2005. V. 19. № 1. P. 1–13.
- Baralle F.E., Giudice J. // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2017. V. 18. № 7. P. 437–451.
- Ule J., Blencowe B. // Mol. Cell. 2019. V. 76. № 2. P. 329–345.
- Wahl M.C., Will C.L., Lührmann R. // Cell. 2009. V. 136. № 4. P. 701–718.
- Wang Z., Burge C.B. // RNA. 2008. V. 14. № 5. P. 802–813.
- Barash Y., Calarco J.A., Gao W., Pan Q., Wang X., Shai O., Blencowe B.J., Frey B.J. // Nature. 2010. V. 465. № 7294. P. 53–59.
- Gerstberger S., Hafner M., Tuschl T. // Nat. Rev. Genet. 2014. V. 15. № 12. P. 829–845.
- Li Q., Lee J.A., Black D.L. // Nat. Rev. Neurosci. 2007. V. 8. № 11. P. 819–831.
- Fu X.D., Ares M. // Nat. Rev. Genet. 2014. V. 15. № 10. P. 689–701.
- Dvinge H. // FEBS Lett. 2018. V. 592. № 17. P. 2987–3006.
- Zhou Z., Fu X.D. // Chromosoma. 2013. V. 122. № 3. P. 191–207.
- Long J.C., Caceres J.F. // Biochem. J. 2009. V. 417. № 1. P. 15–27.
- Pandit S., Zhou Y., Shiue L., Coutinho-Mansfield G., Li H., Qiu J., Huang J., Yeo G.W., Ares M., Fu X.D. // Mol. Cell. 2013. V. 50. № 2. P. 223–235.
- Martinez-Contreras R., Cloutier P., Shkreta L., Fiset J.F., Revil T., Chabot B. // Adv. Exp. Med. Biol. 2007. V. 623. P. 123–147.
- Dreyfuss G., Matunis M.J., Piñol-Roma S., Burd C.G. // Annu. Rev. Biochem. 1993. V. 62. P. 289–321.
- Sahebi M., Hanafi M.M., van Wijnen A.J., Azizi P., Abiri R., Ashkani S., Taheri S. // Gene. 2016. V. 587. № 2. P. 107–119.
- Liu Y., Shi S.L. // Wiley Interdiscip. Rev. RNA. 2021. V. 12. № 2. P. e1612.
- Xue Y., Zhou Y., Wu T., Zhu T., Ji X., Kwon Y.S., Zhang C., Yeo G., Black D.L., Sun H., et al. // Mol. Cell. 2009. V. 36. № 6. P. 996–1006.
- Schaub M.C., Lopez S.R., Caputi M. // J. Biol. Chem. 2007. V. 282. № 18. P. 13617–13626.
- Caputi M., Zahler A.M. // J. Biol. Chem. 2001. V. 276. № 47. P. 43850–43859.
- Zhang C., Frias M.A., Mele A., Ruggiu M., Eom T., Marney C.B., Wang H., Licatalosi D.D., Fak J.J., Darnell R.B. // Science. 2010. V. 329. № 5990. P. 439–443.
- Markovtsov V., Nikolic J.M., Goldman J.A., Turck C.W., Chou M.Y., Black D.L. // Mol. Cell. Biol. 2000. V. 20. № 20. P. 7463–7479.
- Quesnel-Vallières M., Irimia M., Cordes S.P., Blencowe B.J. // Genes Dev. 2015. V. 29. № 7. P. 746–759.
- Lovci M.T., Ghanem D., Marr H., Arnold J., Gee S., Parra M., Liang T.Y., Stark T.J., Gehman L.T., Hoon S., et al. // Nat. Struct. Mol. Biol. 2013. V. 20. № 12. P. 1434–1442.
- Warf M.B., Berglund J.A. // RNA. 2007. V. 13. № 12. P. 2238–2251.
- Wang E.T., Cody N.A., Jog S., Biancolella M., Wang T.T., Treacy D.J., Luo S., Schroth G.P., Housman D.E., Reddy S., et al. // Cell. 2012. V. 150. № 4. P. 710–724.
- Ladd A.N., Charlet N., Cooper T.A. // Mol. Cell Biol. 2001. V. 21. № 4. P. 1285–1296.
- Hall M.P., Nagel R.J., Fagg W.S., Shiue L., Cline M.S., Perriman R.J., Donohue J.P., Ares M. // RNA. 2013. V. 19. № 5. P. 627–638.
- Wang Z., Kayikci M., Briese M., Zarnack K., Luscombe N.M., Rot G., Zupan B., Curk T., Ule J. // PLoS Biol. 2010. V. 8. № 10. P. e1000530.
- Gal-Mark N., Schwartz S., Ram O., Eyraş E., Ast G. //

- PLoS Genet. 2009. V. 5. № 11. P. e1000717.
41. Berto S., Usui N., Konopka G., Fogel B.L. // *Hum. Mol. Genet.* 2016. V. 25. № 12. P. 2451–2464.
 42. Zhou H., Mangelsdorf M., Liu J., Zhu L., Wu J.Y. // *Sci. China Life Sci.* 2014. V. 57. № 4. P. 432–444.
 43. Prashad S., Gopal P.P. // *RNA Biol.* 2021. V. 18. № 7. P. 972–987.
 44. Das R., Dufu K., Romney B., Feldt M., Elenko M., Reed R. // *Genes Dev.* 2006. V. 20. № 9. P. 1100–1109.
 45. Bird G., Zorio D.A., Bentley D.L. // *Mol. Cell. Biol.* 2004. V. 24. № 20. P. 8963–8969.
 46. Saldi T., Cortazar M.A., Sheridan R.M., Bentley D.L. // *J. Mol. Biol.* 2016. V. 428. № 12. P. 2623–2635.
 47. Yuryev A., Patturajan M., Litingtung Y., Joshi R.V., Gentile C., Gebara M., Corden J.L. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996. V. 93. № 14. P. 6975–6980.
 48. Misteli T., Spector D.L. // *Mol. Cell.* 1999. V. 3. № 6. P. 697–705.
 49. Aslanzadeh V., Huang Y., Sanguinetti G., Beggs J.D. // *Genome Res.* 2018. V. 28. № 2. P. 203–213.
 50. Dujardin G., Lafaille C., de la Mata M., Marasco L.E., Muñoz M.J., Le Jossic-Corcós C., Corcos L., Kornblihtt A.R. // *Mol. Cell.* 2014. V. 54. № 4. P. 683–690.
 51. Aitken S., Alexander R.D., Beggs J.D. // *PLoS Comput. Biol.* 2011. V. 7. № 10. P. e1002215.
 52. Kalinina M., Skvortsov D., Kalmykova S., Ivanov T., Dontsova O., Pervouchine D.D. // *Nucl. Acids Res.* 2021. V. 49. № 1. P. 479–490.
 53. Saldi T., Riemondy K., Erickson B., Bentley D.L. // *Mol. Cell.* 2021. V. 81. № 8. P. 1789–1801.
 54. Baralle F.E., Singh R.N., Stamm S. // *Biochim. Biophys. Acta Gene Regul. Mech.* 2019. V. 1862. № 11–12. P. 194448.
 55. Rieder L.E., Reenan R.A. // *Semin. Cell Dev. Biol.* 2012. V. 23. № 3. P. 281–288.
 56. Xu B., Meng Y., Jin Y. // *Wiley Interdiscip. Rev. RNA.* 2021. V. 12. № 1. P. e1626.
 57. Rubtsov P.M. // *Mol. Biol. (Moscow).* 2016. V. 50. № 6. P. 935–943.
 58. Herbert A., Hatfield A., Lackey L. // *Biosci. Rep.* 2023. V. 43. № 3. P. BSR20220149.
 59. Pervouchine D.D. // *Genes (Basel).* 2018. V. 9. № 6. P. 302.
 60. Lai D., Proctor J.R., Meyer I.M. // *RNA.* 2013. V. 19. № 11. P. 1461–1473.
 61. Fong N., Kim H., Zhou Y., Ji X., Qiu J., Saldi T., Diener K., Jones K., Fu X.D., Bentley D.L. // *Genes Dev.* 2014. V. 28. № 23. P. 2663–2676.
 62. Pervouchine D.D., Khrameeva E.E., Pichugina M.Y., Nikolaienko O.V., Gelfand M.S., Rubtsov P.M., Mironov A.A. // *RNA.* 2012. V. 18. № 1. P. 1–15.
 63. Buratti E., Baralle F.E. // *Mol. Cell. Biol.* 2004. V. 24. № 24. P. 10505–10514.
 64. Hiller M., Zhang Z., Backofen R., Stamm S. // *PLoS Genet.* 2007. V. 3. № 11. P. e204.
 65. Hutton M., Lendon C.L., Rizzu P., Baker M., Froelich S., Houlden H., Pickering-Brown S., Chakraverty S., Isaacs A., Grover A., et al. // *Nature.* 1998. V. 393. № 6686. P. 702–705.
 66. Singh N.N., Singh R.N. // *Biochim. Biophys. Acta Gene Regul. Mech.* 2019. V. 1862. № 11–12. P. 194403.
 67. Muro A.F., Caputi M., Pariyarath R., Pagani F., Buratti E., Baralle F.E. // *Mol. Cell. Biol.* 1999. V. 19. № 4. P. 2657–2671.
 68. Damgaard C.K., Tange T.O., Kjems J. // *RNA.* 2002. V. 8. № 11. P. 1401–1415.
 69. Rhodes D., Lipps H.J. // *Nucl. Acids Res.* 2015. V. 43. № 18. P. 8627–8637.
 70. Huang H., Zhang J., Harvey S.E., Hu X., Cheng C. // *Genes Dev.* 2017. V. 31. № 22. P. 2296–2309.
 71. Gomez D., Lemarteleur T., Lacroix L., Mailliet P., Mergny J.L., Riou J.F. // *Nucl. Acids Res.* 2004. V. 32. № 1. P. 371–379.
 72. Didiot M.C., Tian Z., Schaeffer C., Subramanian M., Mandel J.L., Moine H. // *Nucl. Acids Res.* 2008. V. 36. № 15. P. 4902–4912.
 73. Millevoi S., Moine H., Vagner S. // *Wiley Interdiscip. Rev. RNA.* 2012. V. 3. № 4. P. 495–507.
 74. Marcel V., Tran P.L., Sagne C., Martel-Planche G., Vaslin L., Teulade-Fichou M.P., Hall J., Mergny J.L., Hainaut P., van Dyck E. // *Carcinogenesis.* 2011. V. 32. № 3. P. 271–278.
 75. Courtois S., Verhaegh G., North S., Luciani M.G., Lassus P., Hibner U., Oren M., Hainaut P. // *Oncogene.* 2002. V. 21. № 44. P. 6722–6728.
 76. Wachter A. // *RNA Biol.* 2010. V. 7. № 1. P. 67–76.
 77. Archer E.J., Simpson M.A., Watts N.J., O’Kane R., Wang B., Erie D.A., McPherson A., Weeks K.M. // *Biochemistry.* 2013. V. 52. № 18. P. 3182–3190.
 78. Jacquenet S., Ropers D., Bilodeau P.S., Damier L., Mouglin A., Stoltzfus C.M., Branlant C. // *Nucl. Acids Res.* 2001. V. 29. № 2. P. 464–478.
 79. Nicholson B.L., White K.A. // *Nat. Rev. Microbiol.* 2014. V. 12. № 7. P. 493–504.
 80. Miller W.A., White K.A. // *Annu. Rev. Phytopathol.* 2006. V. 44. P. 447–467.
 81. Kalmykova S., Kalinina M., Denisov S., Mironov A., Skvortsov D., Guigó R., Pervouchine D. // *Nat. Commun.* 2021. V. 12. № 1. P. 2300.
 82. Cai Z., Cao C., Ji L., Ye R., Wang D., Xia C., Wang S., Du Z., Hu N., Yu X., et al. // *Nature.* 2020. V. 582. № 7812. P. 432–437.
 83. Lu Z., Zhang Q.C., Lee B., Flynn R.A., Smith M.A., Robinson J.T., Davidovich C., Gooding A.R., Goodrich K.J., Mattick J.S., et al. // *Cell.* 2016. V. 165. № 5. P. 1267–1279.
 84. Aw J.G., Shen Y., Wilm A., Sun M., Lim X.N., Boon K.L., Tapsin S., Chan Y.S., Tan C.P., Sim A.Y., et al. // *Mol. Cell.* 2016. V. 62. № 4. P. 603–617.
 85. Sharma E., Sterne-Weiler T., O’Hanlon D., Blencowe B.J. // *Mol. Cell.* 2016. V. 62. № 4. P. 618–626.
 86. Ziv O., Gabryelska M.M., Lun A.T.L., Gebert L.F.R., Sheu-Gruttadauria J., Meredith L.W., Liu Z.Y., Kwok C.K., Qin C.F., MacRae I.J., et al. // *Nat. Methods.* 2018. V. 15. № 10. P. 785–788.
 87. Raker V.A., Mironov A.A., Gelfand M.S., Pervouchine D.D. // *Nucl. Acids Res.* 2009. V. 37. № 14. P. 4533–4544.
 88. Yang Y., Zhan L., Zhang W., Sun F., Wang W., Tian N., Bi J., Wang H., Shi D., Jiang Y., et al. // *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2011. V. 18. № 2. P. 159–168.
 89. van Nostrand E.L., Freese P., Pratt G.A., Wang X., Wei X., Xiao R., Blue S.M., Chen J.Y., Cody N.A.L., Dominguez D., et al. // *Nature.* 2020. V. 583. № 7818. P. 711–719.
 90. Nasim F.U., Hutchison S., Cordeau M., Chabot B. // *RNA.* 2002. V. 8. № 8. P. 1078–1089.
 91. Miriami E., Margalit H., Sperling R. // *Nucl. Acids Res.* 2003. V. 31. № 7. P. 1974–1983.
 92. Margasyuk S., Kalinina M., Petrova M., Skvortsov D., Cao C., Pervouchine D.D. // *RNA.* 2023. V. 29. № 9. P. 1423–1436.
 93. Pervouchine D.D. // *RNA.* 2014. V. 20. № 10. P. 1519–1531.
 94. Wong M.S., Shay J.W., Wright W.E. // *Nat. Commun.* 2014. V. 5. P. 3306.
 95. Taube J.R., Sperle K., Banser L., Seeman P., Cavan B.C., Garbern J.Y., Hobson G.M. // *Hum. Mol. Genet.* 2014. V. 23. № 20. P. 5464–5478.
 96. Graveley B.R. // *Cell.* 2005. V. 123. № 1. P. 65–73.
 97. Wang X., Li G., Yang Y., Wang W., Zhang W., Pan H.,

- Zhang P., Yue Y., Lin H., Liu B., et al. // *Nat. Commun.* 2012. V. 3. P. 1255.
98. Olson S., Blanchette M., Park J., Savva Y., Yeo G.W., Yeakley J.M., Rio D.C., Graveley B.R. // *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2007. V. 14. № 12. P. 1134–1140.
99. Jin Y., Dong H., Shi Y., Bian L. // *Wiley Interdiscip. Rev. RNA.* 2018. V. 9. № 3. P. e1468.
100. Yang Y., Sun F., Wang X., Yue Y., Wang W., Zhang W., Zhan L., Tian N., Shi F., Jin Y. // *RNA Biol.* 2012. V. 9. № 5. P. 691–700.
101. Yue Y., Yang Y., Dai L., Cao G., Chen R., Hong W., Liu B., Shi Y., Meng Y., Shi F., et al. // *RNA.* 2016. V. 22. № 1. P. 96–110.
102. Suyama M. // *Bioinformatics.* 2013. V. 29. № 17. P. 2084–2087.
103. Hatje K., Rahman R.U., Vidal R.O., Simm D., Hammesfahr B., Bansal V., Rajput A., Mickael M.E., Sun T., Bonn S., Kollmar M. // *Mol. Syst. Biol.* 2017. V. 13. № 12. P. 959.
104. Ivanov T.M., Pervouchine D.D. // *Genes (Basel).* 2018. V. 9. № 7. P. 356.
105. Welden J.R., Stamm S. // *Biochim. Biophys. Acta Gene Regul. Mech.* 2019. V. 1862. № 11–12. P. 194410.
106. Pervouchine D.D. // *Biochim. Biophys. Acta Gene Regul. Mech.* 2019. V. 1862. № 11–12. P. 194384.
107. Eperon L.P., Graham I.R., Griffiths A.D., Eperon I.C. // *Cell.* 1988. V. 54. № 3. P. 393–401.
108. Lunde B.M., Moore C., Varani G. // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2007. V. 8. № 6. P. 479–490.
109. Jensen K.B., Musunuru K., Lewis H.A., Burley S.K., Darnell R.B. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000. V. 97. № 11. P. 5740–5745.
110. Dominguez D., Freese P., Alexis M.S., Su A., Hochman M., Palden T., Bazile C., Lambert N.J., van Nostrand E.L., Pratt G.A., et al. // *Mol. Cell.* 2018. V. 70. № 5. P. 854–867.
111. Witten J.T., Ule J. // *Trends Genet.* 2011. V. 27. № 3. P. 89–97.
112. Taliaferro J.M., Lambert N.J., Sudmant P.H., Dominguez D., Merkin J.J., Alexis M.S., Bazile C., Burge C.B. // *Mol. Cell.* 2016. V. 64. № 2. P. 294–306.
113. Cusack S. // *Curr. Opin. Struct. Biol.* 1999. V. 9. № 1. P. 66–73.
114. Lewis H.A., Musunuru K., Jensen K.B., Edo C., Chen H., Darnell R.B., Burley S.K. // *Cell.* 2000. V. 100. № 3. P. 323–332.
115. Teplova M., Malinina L., Darnell J.C., Song J., Lu M., Abagyan R., Musunuru K., Teplov A., Burley S.K., Darnell R.B., Patel D.J. // *Structure.* 2011. V. 19. № 7. P. 930–944.
116. Du Z., Fenn S., Tjhen R., James T.L. // *J. Biol. Chem.* 2008. V. 283. № 42. P. 28757–28766.
117. Nag S., Goswami B., Das Mandal S., Ray P.S. // *Semin Cancer Biol.* 2022. V. 86. Pt 3. P. 286–297.
118. Schorr A.L., Mangone M. // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. № 21. P. 11618.
119. Hsiao Y.E., Bahn J.H., Yang Y., Lin X., Tran S., Yang E.W., Quinones-Valdez G., Xiao X. // *Genome Res.* 2018. V. 28. № 6. P. 812–823.
120. Rueter S.M., Dawson T.R., Emeson R.B. // *Nature.* 1999. V. 399. № 6731. P. 75–80.
121. Lev-Maor G., Sorek R., Levanon E.Y., Paz N., Eisenberg E., Ast G. // *Genome Biol.* 2007. V. 8. № 2. P. R29.
122. Solomon O., Oren S., Safran M., Deshet-Unger N., Akiva P., Jacob-Hirsch J., Cesarkas K., Kabesa R., Amariglio N., Unger R., et al. // *RNA.* 2013. V. 19. № 5. P. 591–604.
123. Mazloomian A., Meyer I.M. // *RNA Biol.* 2015. V. 12. № 12. P. 1391–1401.
124. Xiao W., Adhikari S., Dahal U., Chen Y.S., Hao Y.J., Sun B.F., Sun H.Y., Li A., Ping X.L., Lai W.Y., et al. // *Mol. Cell.* 2016. V. 61. № 4. P. 507–519.
125. Liu N., Dai Q., Zheng G., He C., Parisien M., Pan T. // *Nature.* 2015. V. 518. № 7540. P. 560–564.
126. Warf M.B., Diegel J.V., von Hippel P.H., Berglund J.A. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. V. 106. № 23. P. 9203–9208.
127. Haque N., Will A., Cook A.G., Hogg J.R. // *Nucl. Acids Res.* 2023. V. 51. № 12. P. 6411–6429.
128. Martinez-Contreras R., Fiset J.F., Nasim F.U., Madden R., Cordeau M., Chabot B. // *PLoS Biol.* 2006. V. 4. № 2. P. e21.
129. Fiset J.F., Toutant J., Brisson S., Desgroseillers L., Chabot B. // *RNA.* 2010. V. 16. № 1. P. 228–238.
130. Ule J., Stefani G., Mele A., Ruggiu M., Wang X., Taneri B., Gaasterland T., Blencowe B.J., Darnell R.B. // *Nature.* 2006. V. 444. № 7119. P. 580–586.