

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ СТРУКТУРОЙ YB-1 И ЕГО мРНК-ФОРМИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИЕЙ ПРИ РЕГУЛЯЦИИ ТРАНСЛЯЦИИ И СБОРКЕ СТРЕССОВЫХ ГРАНУЛ В КЛЕТКАХ

©2022 г.

Л. ХАМОН¹, К. С. БУДКИНА²,
Д. ПАСТРЕ¹

¹ SABNP, Univ Evry, INSERM U1204, Université Paris-Saclay,
91025 Evry, France

² Институт белка РАН, Пущино, 142290, Российская Федерация

I. Введение. II. YB-1 – мажорный белок нетранслируемых цитоплазматических мРНК. III. Упаковка мРНК белком YB-1 в структуры высокого порядка. IV. Структурная основа самосборки YB-1 вдоль мРНК. V. Роль YB-1 в сборке стресс-гранул. VI. Возможные функциональные последствия VII. Резюме и перспективы. VIII. Постскрипtum.

I. ВВЕДЕНИЕ

Информационная или матричная РНК (мРНК) в цитоплазме эукариотических клеток связывается со специфическими белками, образуя рибонуклеопротеиновые частицы (мРНКП) [1, 2], часть которых находится в свободной нетранслируемой форме. Переход неактивных комплексов в транслируемые мРНКП сопровождается сменой белков и вовлечением рибосом. В составе мРНКП, выделенных из разных клеток и тканей, были обнаружены два основных белка с молекулярными массами 70 и 50 кДа [3]. Белок массой 70 кДа, взаимодействующий с поли(А)-хвостами мРНК, был идентифицирован как PABP (поли(А)-

Принятые сокращения: мРНКП – матричные рибонуклеопротеиды; YB-1 – Y-box binding protein 1 (Y-бокс-связывающий белок 1); A/P-домен – аланин/пролин-богатый домен; CSD – cold shock domain (домен холодового шока); STD – C-terminal domain (С-концевой домен); CDS – coding sequence (кодирующая последовательность); НТО – нетранслируемая область; а.о. – аминокислотный остаток; оцДНК – одноцепочечная ДНК; оцРНК – одноцепочечная РНК; АСМ – атомно-силовая микроскопия; ЭМ – электронная микроскопия; ЯМР – ядерный магнитный резонанс; МРР – малоугловое рентгеновское рассеяние; СГ – стресс-гранулы.

Адрес для корреспонденции: David Pastré, e-mail: david.pastre@univ-evry.fr

связывающий белок). Второй мажорный белок, с электрофоретической подвижностью, соответствующей белку с молекулярной массой 50 кДа, был назван р50. Впоследствии р50 был отождествлен с белком YB-1 (Y-бокс-связывающий белок 1). Количество YB-1 особенно высоко в пролиферирующих клетках, а кроме того YB-1 является наиболее распространенным компонентом частиц мРНК в ретикулоцитах кролика [4] и в семенниках [5]. На модельных животных была показана важность YB-1 в эмбриональном развитии млекопитающих. В отсутствие белка YB-1 наблюдались серьезные нарушения эмбрионального развития и повышенная пренатальная смертность [6].

В YB-1 выделяют три домена [7]: (1) неструктурированный A/P-домен, богатый аланином/пролином, который может взаимодействовать с белками-партнерами; (2) высоко консервативный домен холодого шока (CSD), имеющий структуру β -бочонка, который связывается с РНК и ДНК; и (3) протяженный неструктурированный C-концевой домен (STD). STD содержит четыре чередующихся кластера отрицательно- и положительно-заряженных аминокислотных остатков (рис. 1а). При этом из-за преобладания положительно-заряженных аминокислотных остатков для YB-1 характерна высокая изоэлектрическая точка ($\approx 9,5$). YB-1 является наиболее изученным представителем семейства Y-бокс-связывающих белков млекопитающих [7, 8]. Два других белка этого семейства (YB-2 и YB-3) также имеют в своем составе один домен холодого шока, обладают высокой гомологией с YB-1 и, скорее всего, общими функциями [9].

YB-1 проявляет высокое сродство к мРНК ($K_D \sim \text{нМ}$, [4, 10]) благодаря домену холодого шока, который содержит два высококонсервативных мотива распознавания РНК [11], РНК-1 и РНК-2, а также STD, который содержит чередующиеся кластеры отрицательно- и положительно-заряженных аминокислотных остатков. Основные свойства STD способствуют связыванию YB-1 с мРНК. При этом кластерная организация заряженных аминокислотных остатков этого домена может быть ответственна за мультимеризацию белка и его самосборку [12, 13]. С помощью электронной и атомно-силовой микроскопии, Лев Овчинников и его коллеги показали, что YB-1 действительно может образовывать мультимеры в присутствии мРНК и компактные мРНК с характерной структурой «бусины–на–нити» [14]. Кроме того, было обнаружено, что мРНК частицы, богатые белком YB-1, плохо транслируются в бесклеточных системах трансляции [15, 16], в основном за счет компактизации мРНК и предотвращения инициации трансляции. Анализ полисомного профиля различных клеточных лизатов, разделенных в градиенте плотности сахарозы, выявил при-

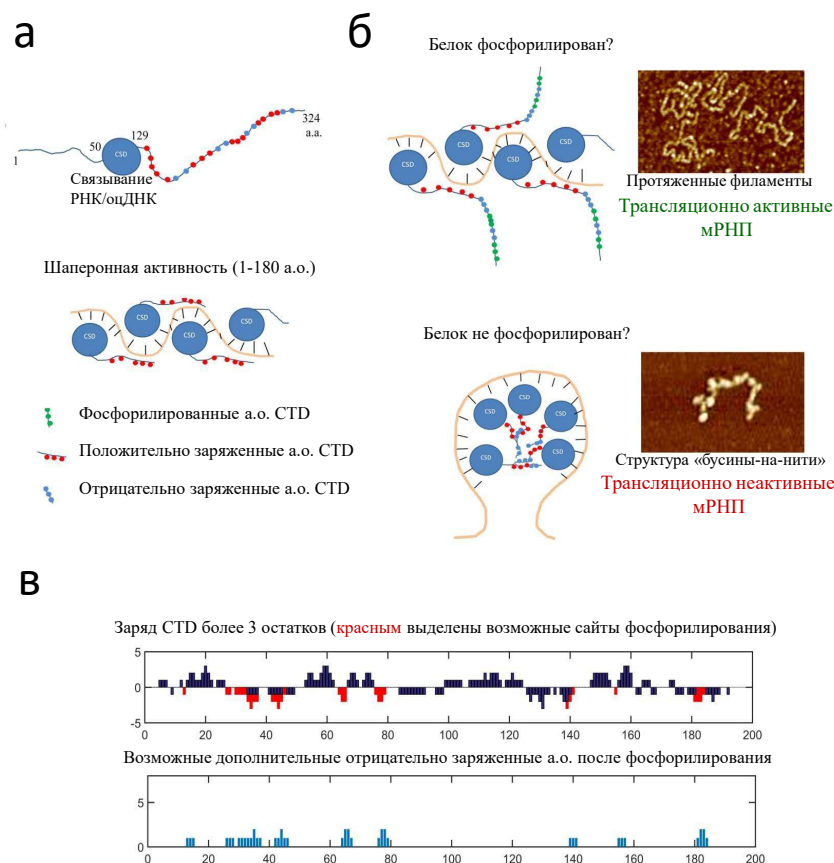


Рис. 1: Структурная пластичность мРНК, формируемых при участии YB-1.

а) **Верхняя панель:** Структура белка YB-1: 1) богатый A/P неструктурированный N-концевой домен; 2) центральный домен холодового шока; 3) длинный неструктурированный C-концевой домен с чередующимися основными и кислотными остатками (однако CTD в целом заряжен положительно). **Нижняя панель:** структурная модель линейного нуклеопротеинового филамента мРНК. Первые остатки CTD аргинина после CSD (а.о. 129–180 а.о.) связываются с сахарно-фосфатным остовом РНК, взаимодействующие с соседним CSD. Таким образом, CTD обеспечивает мостик между двумя последовательными CSD, взаимодействующими с РНК.

б) Предполагаемое влияние посттрансляционной модификации YB-1 (здесь – фосфорилирование) на структуру мРНК, упакованных в YB-1. Фосфорилирование может «нейтрализовать» олигомеризацию CTD, что может разрушить компактную структуру «бусины-на-нити» с образованием протяженных линейных филаментов мРНК. Однако нельзя исключать и противоположный эффект, поскольку дополнительные отрицательно заряженные остатки также могут увеличивать возникновение поливалентного взаимодействия с остатками аргинина.

в) положительно или отрицательно заряженные остатки CTD и предполагаемые сайты фосфорилирования. ось x – номер аминокислоты, x = 0 соответствует началу CTD (129 а.о. YB-1).

существование YB-1 преимущественно в неполисомной фракции, содержащей нетранслируемые мРНК [17]. Это наблюдение подтверждает роль YB-1 как репрессора трансляции и позволяет считать его основным компонентом нетранслируемых мРНК в цитоплазме. Однако содержание YB-1 значительно повышается в раковых клетках, в которых эффективность трансляции увеличена. Более того, YB-1, действуя как РНК-шаперон, также способствует трансляции некоторых специфических транскриптов, в том числе кодирующих белок HIF1 α [18], связанный с устойчивостью к гипоксии, и белок Snail1 [19], который регулирует адгезию клеточного матрикса. Как будет описано в этом обзоре, YB-1 способен либо стимулировать, либо ингибировать трансляцию мРНК в зависимости от дополнительных факторов, таких как посттрансляционная модификация, присутствие партнеров, а также взаимодействие с длинными некодирующими РНК [20].

II. YB-1 – МАЖОРНЫЙ БЕЛОК НЕТРАНСЛИРУЕМЫХ ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИХ мРНК

Анализ результатов iCLIP-эксперимента (individual-nucleotide resolution Cross-Linking and ImmunoPrecipitation), проведенного на клетках глиобластомы, показал, что YB-1 связывается с кодирующими последовательностями (CDS) и 3'-НТО, что косвенно подтверждает его преобладающее взаимодействие с нетранслируемыми мРНК в цитоплазме клеток [21]. От относительного количества белка YB-1 в составе мРНК может зависеть, какую роль YB-1 будет играть в регуляции трансляции. Особенно, если мы рассматриваем YB-1 как основной мРНК-связывающий белок, который формирует структуры мРНК путем образования нуклеопротеиновых полимеров [22]. В фибробластах мыши согласно технологии SILAC количество YB-1 составляет около 2×10^6 копий на клетку [23]. Глубокий протеомный анализ клеток HeLa также показал, что YB-1 занимает 248 место среди наиболее распространенных белков, и его количество составляет около $1,7 \times 10^6$ копий на клетку [24]. Кроме того, надо принимать во внимание, что YB-1 связывается преимущественно с нетранслируемыми мРНК, а не однородно распределяется по всем мРНК. В пролиферирующих клетках большинство мРНК непрерывно транслируются, и лишь небольшая часть пребывает в состоянии покоя (от 5 до 15% [25]). Доля полисомных и нетранслируемых мРНК значительно различаются от транскрипта к транскрипту. Многочисленные мРНК, кодирующие белки «домашнего хозяйства», транслируются почти непрерывно, в отличие от менее распространенных мРНК, кодирующих регуля-

торные белки, такие как факторы транскрипции [25], чья трансляция активируется эпизодически. В клетке HeLa содержится около 3×10^5 молекул мРНК, среди них количество нетранслируемых мРНК составляет около $1,5-4,5 \times 10^4$. Если предположить, что YB-1 преимущественно связан с нетранслируемыми мРНК и распределен среди них гомогенно, то в среднем на одну частицу мРНК может приходиться от 30 до 100 молекул YB-1. Следовательно, из-за его количественного преобладания над другими РНК-связывающими белками, имеет смысл рассматривать YB-1 как основной компонент нетранслируемых мРНК, что недавно подтверждено микроскопией высокого разрешения [26]. Поскольку многие нетранслируемые мРНК состоят из мРНК, кодирующих регуляторные факторы, то контроль над активацией трансляции мРНК, осуществляемой YB-1, может играть ключевую роль в важных клеточных процессах, таких как реакция на стресс.

Помимо преимущественной ассоциации с нетранслируемыми мРНК, YB-1 *in vitro* демонстрирует предпочтение к А/С-богатым гекса/гепта нуклеотидным последовательностям [27, 28], но также к другим последовательностям/структурам мРНК [18, 29, 30], которые могут служить основой для селективного связывания YB-1 со специфической мРНК. В частности, YB-1 может избирательно репрессировать трансляцию некоторых мРНК в клетках [17, 31], в том числе трансляцию своей собственной мРНК [28]. Несмотря на предложенный консенсусный мотив (U^U/C AUC) связывания, белок YB-1 рассредоточен по большинству транскрибируемых мРНК. Таким образом, в клетках YB-1 может упаковывать мРНК с небольшими предпочтениями по отношению к конкретным структурам или нуклеотидным последовательностям в мРНК.

Как упоминалось выше, доля мРНК, входящая в состав нетранслируемых мРНК, вероятно, зависит от функций белков, кодируемых этими транскриптами [25]. Следовательно, должен существовать механизм, регулирующий соотношение транслируемых и нетранслируемых мРНК для конкретных транскриптов в клетках [22]. Это соотношение может зависеть от скорости инициации трансляции мРНК, при этом низкая скорость может увеличивать долю нетранслируемых мРНК. Кроме того, могут быть задействованы другие РНК-связывающие белки, которые будут взаимодействовать со специфическими последовательностями/структурами мРНК, чтобы способствовать упаковке мРНК белком YB-1 [32].

III. УПАКОВКА мРНК БЕЛКОМ УВ-1 В СТРУКТУРЫ ВЫСОКОГО ПОРЯДКА

Атомно-силовая микроскопия (АСМ) и электронная микроскопия (ЭМ) – это методы для анализа структур нуклеопротеиновых комплексов в нанометровом диапазоне. Методом АСМ была обнаружена упаковка мРНК с помощью УВ-1 в структуры «бусины–на–нити» [14]. Действительно, насыщенные комплексы УВ-1 с мРНК удивительно компактны. Высота каждой гранулы, измеренная с помощью АСМ, составляет около 7 нм, в то время как одна гранула может содержать до 700 нуклеотидов РНК. Упаковка мРНК в структуру «бусины–на–нити» с помощью СТД домена УВ-1, наблюдаемое *in vitro*, вероятно, предотвращает сканирование 5'-НТО преинициаторным комплексом (PIC) в бесклеточной системе трансляции на основе ретикулоцитов кролика [14, 22].

Чтобы исследовать эту способность СТД упаковывать мРНК, были приготовлены несколько укороченных форм УВ-1, у которых положительные заряды в неструктурированном СТД были последовательно удалены, и проанализированы с помощью АСМ. Овчинников и его коллеги обнаружили, что укороченная форма УВ-1 (1–180 а.о.), которая содержит только один кластер положительно-заряженных аминокислотных остатков, прилегающих к домену холодового шока (146–156 а.о.), разворачивает мРНК в длинную и линейную нуклеопротеиновую нить [33] (рис. 1б). Ни один из других протестированных РНК-связывающих белков, G3BP-1, TDP-43 и PABPC1, и, насколько нам известно, ни один из других РНК-связывающих белков по литературным данным, не приводит к образованию таких линейных нуклеопротеиновых филаментов мРНК. Диаметр этих филаментов составляет около 3 нм, что соответствует одному слою укороченного олигомера УВ-1 (1–180 а.о.) вдоль мРНК (рис. 1б), поскольку диаметр ССД около 2 нм. Интересно отметить, что укороченный УВ-1 (1–180 а.о.) существенно не ингибировал трансляцию мРНК в системе трансляции на основе лизата ретикулоцитов кролика по сравнению с полноразмерным УВ-1 [13, 33, 34].

Таким образом, анализ комплексов мРНК с УВ-1 выявил структурную пластичность формируемых мРНК частиц. УВ-1 может либо плотно упаковывать мРНК, формируя компактную мРНК со структурой «бусин–на–нити», либо разворачивать мРНК в линейные нуклеопротеиновые филаменты (рис. 1б). Компактные мРНК не транслируются *in vitro*, тогда как развернутые, линейные мРНК доступны для рибосом и синтеза белка [33].

IV. СТРУКТУРНАЯ ОСНОВА САМОСБОРКИ YB-1 ВДОЛЬ мРНК

Единственным структурированным доменом YB-1 является домен холодного шока. В самом раннем исследовании Клоксом и коллегами была проанализирована ЯМР-структура CSD YB-1 [11]. Затем были опубликованы результаты других структурных анализов [33, 35]. Пространственная структура CSD YB-1 схожа со структурами бактериальных белков холодного шока (CSP). Однако в отличие от YB-1 бактериальные белки состоят исключительно из домена холодного шока и не имеют положительно-заряженных остатков, которые у YB-1 располагаются в STD. Кроме того, у бактериальных белков в CSD петля между 2 и 3 β -тяжами короче, чем у YB-1 (92–106 а.о.) и не несет многих положительно-заряженных остатков [14].

Чтобы изучить механизм, с помощью которого несколько молекул YB-1 взаимодействуют с одноцепочечными нуклеиновыми кислотами с образованием мРНК, Лев Овчинников и его коллеги проанализировали структуру комплексов фрагмента YB-1 (1–180 а.о.) с ДНК/РНК в растворе с помощью ЯМР-спектроскопии. Следует отметить, что ни полноразмерный YB-1, ни фрагмент YB-1 (1–219 а.о.) не поддаются ЯМР-анализу, возможно, из-за поливалентных взаимодействий между кислотными и основными кластерами аминокислотных остатков, расположенными на С-конце YB-1 [14]. Поэтому обсуждаемое исследование было выполнено с фрагментом YB-1 (1–180 а.о.), самым длинным фрагментом YB-1, поддающимся ЯМР-спектроскопии. Взаимодействие между YB-1 (1–180 а.о.) и достаточно длинными олигонуклеотидами (>20 нуклеотидов) инициирует мультимеризацию YB-1 с образованием структуры аналогичной структуре мРНК в клетках. Действительно, мультимеризация YB-1 вдоль оцРНК была подтверждена ЯМР-спектроскопией. Показано, что этот процесс требует присутствия остатков STD YB-1 (129–180 а.о.), фланкирующих С-конец CSD [33]. Анализ структур комплексов YB-1 (1–180 а.о.) с оцДНК, полученных как методом малоуглового рентгеновского рассеяния (MPP, SAXS), так и методом ЯМР-спектроскопии, показал, что YB-1 участвует в образовании удлиненного нуклеопротеинового филамента. При этом примерно 5 молекул белка YB-1 приходится на 30-нуклеотидную оцДНК, что соответствует 6 нуклеотидам на YB-1 (1–180 а.о.). Одноцепочечная РНК располагается между белками YB-1 (1–180 а.о.), которые наклонены друг относительно друга, чтобы обеспечить прохождение нуклеиновой кислоты. Таким образом, ДНК/РНК не компактизируются, а, скорее, следуют по спирали, создавая каналы

между молекулами YB-1 (1–180 а.о.). Расстояние между последовательными CSD составляет около 2,5 нм, что согласно молекулярно-динамическому моделированию обеспечивает жесткую структуру нуклеопротеиновых филаментов. Механизм, с помощью которого YB-1 олигомеризуется вдоль мРНК, основан на взаимодействии неструктурированного CTD (129–180 а.а) с CSD соседней молекулы YB-1 [33].

Интересно, что линейная структура нуклеопротеиновых филаментов, образующаяся в присутствии YB-1 (1–180 а.о.), разрушила вторичную структуру, типичную для свободной мРНК. В этом, вероятно, задействована мРНК-плавающая активность YB-1. Стоит отметить, что предотвращение образования вторичной структуры мРНК должно облегчать сканирование 5'-НТО при инициации трансляции. Такая активность может возникать и в том случае, когда полноразмерный YB-1 образует структуру «бусины–на–нити» путем уплотнения линейных филаментов мРНК. При высокой концентрации YB-1 остатки CTD, расположенные далеко от CSD, больше не взаимодействуют с мРНК [14] и могут участвовать в формировании компактных нетранслируемых гранул мРНК посредством межмолекулярных поливалентных взаимодействий между основными и кислотными остатками CTD. Возникает вопрос, действительно ли YB-1 может выполнять эту задачу в клеточном контексте. В клетках на упаковывающую активность YB-1 также, вероятно, могут влиять белковые партнеры, взаимодействующие с А/Р-доменом и CTD, а также посттрансляционные модификации, которыми особенно обогащен CTD [36, 37] (рис. 1в). Фосфорилирование аминокислотных остатков приводит к появлению отрицательного заряда и, следовательно, способно напрямую нейтрализовать CTD, что может иметь драматические последствия для структур мРНК. По этой причине трансляция упакованных белком YB-1 мРНК может зависеть от активности киназ (таких как АКТ и RSK), которые участвуют в фосфорилировании YB-1. Было показано, что в клетках NIH3T3 фосфорилирование YB-1 приводит к активации трансляции довольно большого набора мРНК. При этом не ясно, высвобождается ли YB-1 из мРНК, или образует линейные мРНК [17]. Однако до сих пор нет данных, четко указывающих на то, что YB-1 ведет себя как ингибитор или активатор трансляции в клетках, даже когда находится в нефосфорилированном состоянии. Для решения этой задачи требуются новые исследования. Важно отметить, что присутствие YB-1 в нетранслируемых мРНК не может использоваться в качестве строгого доказательства того, что YB-1 репрессирует трансляцию мРНК.

V. РОЛЬ YB-1 В СБОРКЕ СТРЕСС-ГРАНУЛ

Воздействие стрессовых факторов на клетку (гипоксия, окислительный стресс, вирусные инфекции и т.д.) [38] приводит к появлению в цитоплазме каплеподобных образований размером порядка микрометра. Такие немембранные структуры клетки получили название стресс-гранулы (СГ). Стресс-гранулы в основном содержат нетранслируемые мРНК, 40S рибосомные субчастицы, факторы инициации трансляции и РНК-связывающие белки [39], такие как HuR, G3BP, FMRP и, конечно же, YB-1. При этом 60S рибосомные субчастицы исключены из СГ, что указывает на то, что гранулы могут быть местами хранения нетранслируемых мРНК во время клеточного стресса. При этом стресс может рассматриваться как защитный механизм после вирусной инфекции для предотвращения трансляции вирусных мРНК [40]. Сборка СГ вызывается белок-белковыми, РНК-РНК и/или РНК-белковыми взаимодействиями [41–43]. В одном исследовании было предложено, что YB-1 активирует синтез G3BP-1 в клетках U2OS, что затем способствует сборке СГ [44]. Однако такое влияние YB-1 на уровень экспрессии G3BP-1 не является общим для всех типов клеток [45]. В независимом исследовании YB-1 был показан как незаменимый участник в сборке СГ после обработки арсенитом, а также важным при эндоплазматическом стрессе (ЭР-стресс) [45]. Однако роль YB-1 в сборке ЭР-индуцированных стрессовых гранул не была дополнительно изучена. Интересно, что в том же исследовании [45] критическая роль YB-1 была предложена при стрессе, индуцирующем расщепление тРНК на небольшие фрагменты. YB-1 может способствовать образованию СГ, формируя комплекс с фрагментами тРНК [45]. С другой стороны, переход YB-1 из мРНК на фрагменты тРНК может вызвать снижение растворимости нетранслируемых мРНК в цитоплазме, что может инициировать образование СГ. В отличие от tRNA-индуцированного образования СГ YB-1, по всей видимости, не является необходимым для образования СГ при окислительном и ЭР-стрессе, что подтверждается также двумя другими исследованиями [46, 47]. В дополнение к этому в недавнем крупномасштабном анализе YB-1 не был идентифицирован как белок, важный для сборки СГ [48]. Напротив, исследование показало увеличение образования СГ после того, как экспрессия YB-1 была снижена. Это свидетельствует в пользу идеи о том, что YB-1 негативно регулирует сборку СГ [49].

В то время как исследование роли YB-1 в сборке СГ при подавлении экспрессии YB-1 привело к противоречивым результатам, аналогичные исследования при избыточной экспрессии YB-1 в двух разных линиях

клеток (NRK и NG108-15) уверенно показали, что YB-1 ингибирует сборку СГ [46, 49]. Кроме YB-1 такая способность была отмечена у РНК-хеликазы eIF4A, чья оверэкспрессия ингибирует сборку СГ после окислительного стресса [50], а также у вирусного белка nsP3, который действует на один из ключевых белков сборки СГ – G3BP-1 [51]. Интересно, что и в случае YB-1, и в случае РНК-хеликазы была предложена РНК-шаперонная активность для рационального объяснения наблюдаемых явлений. В целом, предполагается, что YB-1 действует как некий стабилизатор мРНК в клетках, который предотвращает агрегацию/конденсацию нетранслируемых мРНК (рис. 2) [52]. Кроме того, YB-1, как показано для его гомолога из *Caenorhabditis elegans*, может предотвращать сборку СГ иным способом, негативно регулируя агрегацию специфичного для зародышевой линии белка PGL-1 в стволовых клетках зародышевой линии [53].

VI. ВОЗМОЖНЫЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

Таким образом, YB-1 является мажорным компонентом мРНК *in vivo* [54], а также упаковывает мРНК в нетранслируемые частицы «бусины–на–нити» *in vitro* [13, 14]. Однако, можно задаться вопросом, зависит ли возобновление трансляции нетранслируемых мРНК от активности дополнительных факторов, отсутствующих в опытах *in vitro*. Среди них мы можем выделить хеликазы и факторы инициации трансляции [55–57], а также их посттрансляционные модификации [58]. Чтобы инициировать трансляцию, преинициаторный комплекс 43S (PIC) должен встретить мРНК. С этой целью PIC распознает кэп-связывающий комплекс eIF4F, связанный с кэп-структурой мРНК. После этого PIC сканирует 5'-НТО пока не достигнет стартового кодона [59]. Однако стабильные вторичные структуры РНК могут препятствовать сканированию мРНК и блокировать трансляцию мРНК. Чтобы предотвратить такую блокировку необходимы РНК-хеликазы, такие как eIF4A [60, 61]. Хотя РНК-хеликазы обладают способностью расплетать вторичные структуры [62], неизвестно, способны ли РНК-хеликазы вносить структурные изменения в мРНК еще до активации репрессированной мРНК. Стабильная вторичная структура мРНК может быть разрушена РНК-хеликазами, чтобы разблокировать трансляцию, но в этом случае мРНК, вероятно, становится сильно уплотненной из-за гибкой природы оцРНК [63]. Кроме того, вторичные структуры мРНК могут вновь образоваться после работы РНК-хеликазы, если только РНК-хеликаза не проявляет также шаперонную активность, которая может сохранять мРНК

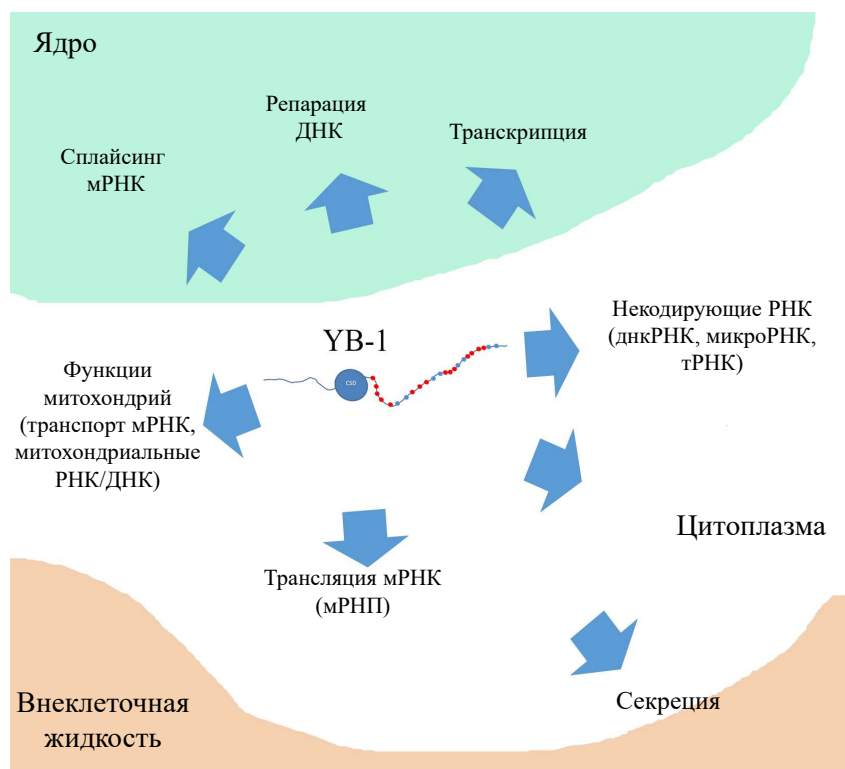


Рис. 2: Схематическое изображение роли YB-1 в регуляции трансляции и в ограничении сборки стрессовых гранул.

неструктурированной и сохранять ее доступность для рибосом [50]. Следовательно, белковые факторы, которые могут стабилизировать оцРНК, могут быть необходимы для увеличения доступности мРНК для РИС и рибосом. Можно провести параллель с белками SSB, которые помогают подготавливать одноцепочечную ДНК для репликации и рекомбинации вместе с хеликазами. Действительно, как у прокариот, так и у эукариот, белки SSB [64], gp32 [65] и RecA [66] полимеризуются вдоль оцДНК с образованием нуклеопротеиновых филаментов. Можно предположить, что YB-1 схожим образом мог бы способствовать инициации трансляции и, возможно, сканированию мРНК большими молекулярными комплексами, такими как РИС и рибосомы. YB-1 может быть хорошим кандидатом для удержания нетранслируемых мРНК в неструктурированном состоянии

в ожидании активации. В пользу этого говорит, во-первых, то, что фрагмент YB-1 (1–180) обладает способностью образовывать линейные нуклеопротеиновые филаменты с мРНК за счет консервативной РНК-шаперонной активности [33]. Во-вторых, YB-1 является пока единственным РНК-связывающим белком, обладающим способностью образовывать линейные филаменты с мРНК. Однако имеется очень мало информации о том, могут ли нуклеопротеиновые филаменты образовываться в клетках при участии полноразмерного YB-1. Флуоресцентная визуализация с высоким разрешением может дать некоторые ответы на этот вопрос [26, 67].

Стоит отметить, что формирование филаментов мРНК зависит от электростатических взаимодействий (по типу «застежки–молнии»), что означает, что для сохранения неструктурированных участков мРНК не требуется потребление АТФ. Это интересный момент, поскольку при адаптации к неблагоприятным условиям трансляция ограничена определенными механизмами. Сигнальный каскад mTOR воспринимает аминокислотные и энергетические сигналы, чтобы регулировать глобальную кэп-зависимую трансляцию посредством фосфорилирования 4E-BP1 и S6K1 [68]. Кроме того, различные стрессы активируют специфические киназы, такие как PERK и GCN2, для фосфорилирования α -субъединицы фактора инициации трансляции 2 (eIF2 α) что, в свою очередь, блокирует инициацию трансляции [69]. Поэтому в стрессовых условиях рибосомы диссоциируют с мРНК, что приводит к низкой эффективности трансляции, поддерживаемой малым числом рибосом на мРНК (моносомы, дисомы) [70]. Только при восстановлении оптимальных условий вновь появляются тяжелые полисомы, содержащие много рибосом на мРНК [71]. Однако наличие большого пула репрессированной мРНК не ассоциированной с рибосомами может представлять угрозу для клеток. Активные рибосомы являются основными факторами, препятствующими образованию вторичных структур мРНК в цитоплазме [72]. Таким образом, в отсутствие рибосом остается много свободных участков мРНК для образования стабильных вторичных структур и межмолекулярного спаривания оснований мРНК. В таких стрессовых условиях YB-1 может выполнять очень важную функцию, которая заключается в предотвращении образования внутри- и межмолекулярных вторичных структур в нетранслируемых мРНК и, как следствие, в предотвращении образования стрессовых гранул. Помимо этого белок может участвовать в подготовке мРНК к инициации трансляции без потребления АТФ, поддерживая ее в одно-

цепочечном состоянии. Это согласуется с обнаружением YB-1 как одного из критических регуляторных факторов, активируемых после снижения калорийности питания у крыс в недавнем полногеномном исследовании [73]. Важно отметить, что во время острого клеточного стресса нетранслируемые мРНК накапливаются в СГ, что увеличивает их концентрацию в стрессовых гранулах по сравнению с цитоплазмой. Таким образом, образование стрессовых гранул должно способствовать возникновению межмолекулярного спаривания оснований мРНК в СГ [41]. В соответствии с критической ролью взаимодействия РНК-РНК в сборке СГ, было показано, что сверхэкспрессия РНК-геликаз, eIF4A и DDX19A, негативно регулирует сборку СГ [50]. Более того, внутримолекулярное спаривание оснований может направлять некоторые РНК-связывающие белки, стабилизирующие СГ, из-за их высокого сродства к вторичным структурам мРНК [74]. Следовательно, критическая функция YB-1 может быть основана на его способности сохранять растворимость нетранслируемой мРНК путем предотвращения межмолекулярных взаимодействий мРНК, а также ограничивать доступ РНК-связывающим белкам, узнающих вторичную структуру, к нетранслируемой мРНК в цитоплазме без потребления АТФ.

VII. РЕЗЮМЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Благодаря огромному вкладу Льва Овчинникова и его коллег, мы обладаем лучшим представлением о структуре мРНК, упакованных белком YB-1. Понимание того, как YB-1 взаимодействует с мРНК, также имеет решающее значение для лучшего понимания других, связанных с нуклеиновыми кислотами, функций YB-1: сплайсинга пре-мРНК [75], транскрипции [76], процессинга некодирующих РНК [20, 77–79] (Рис. 3). Посредством структурной пластичности длинных некодирующих РНК (днкРНК), регулируемой YB-1, днкРНК могут выполнять свои функции, связанные с прогрессированием рака и лекарственной резистентностью [8, 20, 79–92]. Примечательно, что активность YB-1 в упаковке РНК и его РНК-шаперонная активность могут служить рациональным объяснением YB-1-зависимой активации трансляции транскриптов, кодирующих онкобелки, такие как Snail1 [19] и HIF- α [18], в дополнение к роли YB-1 в ответе на стресс и в дифференцировке клеток [6]. В то время как YB-1 обычно является цитоплазматическим белком и основным белком-партнером нетранслируемой мРНК в клетках млекопитающих [54], YB-1 также

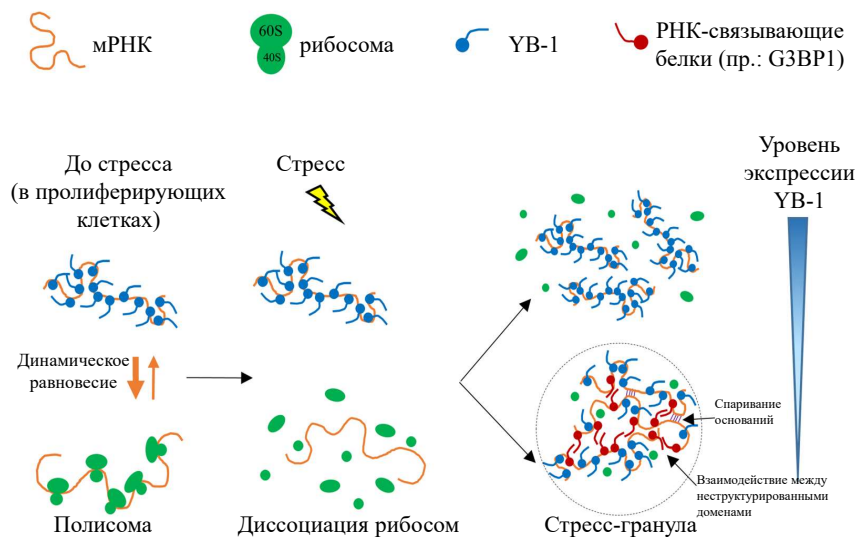


Рис. 3: Функции YB-1, связанные с его взаимодействием с нуклеиновыми кислотами.

YB-1 в основном является цитоплазматическим белком и связан с мРНК, поэтому он может оказывать решающее влияние на трансляцию [17], а также участвовать в реализации функций некодирующих РНК [20, 91, 92]. YB-1 вовлечен в РНК-зависимые процессы в митохондриях [93, 94]. Кроме того, YB-1 секретируется из клеток и может быть обнаружен в везикулах, содержащих РНК [95–97], которые могут служить средством межклеточной коммуникации. YB-1 (или его фрагменты) также могут перемещаться (транспортироваться) из цитоплазмы в ядро. Присутствие YB-1 в ядре связывают с транскрипцией [76, 98, 99] (даже если вопрос о том, как YB-1 контролирует транскрипцию, является спорным [100]), регуляцией сплайсинга пре-мРНК [75, 101] и репарацией ДНК [102–104].

может быть обнаружен в ядре раковых клеток [105]. Этот фенотип, обычно связанный с плохим исходом заболевания [76], может быть обусловлен участием YB-1 в репарации ДНК [93, 106]. Сообщалось также о секреции YB-1 из клеток млекопитающих, которая может играть определенную роль в межклеточных взаимодействиях [107] путем обмена нуклеиновых кислот. Все эти вопросы требуют дополнительных исследований.

Обладая структурной пластичностью, YB-1 может либо активировать трансляцию мРНК, расплетая вторичную структуру, либо репрессировать мРНК, провоцируя образование компактных структур в виде «бусины–на–нити». Точная пространственно-временная регуляция

трансляционной активности мРНК белком YB-1 может быть обусловлена посттрансляционными модификациями в STD и CSD [17, 83, 108], а также взаимодействием с белками-партнерами [32, 89]. Функции YB-1, скорее всего, являются контекстными, то есть зависят от типа клеток, типа стрессового фактора, стадии дифференцировки и т.д. В пролиферирующих клетках (например, в раковых) YB-1 обычно присутствует в большом количестве [109, 110] и может способствовать расплетанию вторичных структур мРНК и, как следствие, повышению скорости трансляции мРНК. Посттрансляционные модификации YB-1, возникающие при активации клеточных сигнальных путей [108, 111] и/или белковые партнеры, такие как Lin28 [32], могут или стимулировать, или ингибировать упаковку мРНК белком YB-1 в маскированное состояние. Это, например, подтверждается сильной экспрессией YB-1 в семенниках, в которых он обеспечивает подавление/ингибирование/репрессию трансляции [5]. Будущие работы прояснят, как посттрансляционные модификации белковых партнеров могут регулировать судьбу упакованных белком YB-1 мРНК. Учитывая участие YB-1 в прогрессировании опухолей, в их устойчивости к стрессу и химиотерапии [108, 112, 113], а также транслокацию YB-1 в ядро при некоторых типах рака [76], можно считать YB-1 многообещающей мишенью для лечения рака [114], а идентификацию ингибиторов YB-1 одной из горячих тем исследований [115–117]. Возможно, что структурные данные, полученные для комплексов YB-1 с РНК, смогут предоставить важную информацию для достижения этой цели.

VIII. ПОСТСКРИПТУМ

Обзор написан в память о профессоре Льве Овчинникове. Лаборатория SABNP (Университет Париж-Сакле, Inserm U1204, Франция) более 15 лет сотрудничает со Львом Овчинниковым и его коллегами (Институт белка РАН, Пушкино, Московская область) для исследования взаимосвязи структуры и функций Y-бокс-связывающих белков. Некоторые из результатов этих исследований представлены в данном обзоре. Работать со Львом Овчинниковым было большим удовольствием. Лев Овчинников был признанным ученым, уважаемым международным научным сообществом за его работу по регуляции трансляции мРНК. Его человеческие и научные качества позволили получить важные результаты, которые, мы уверены, послужат основой для будущих исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Spirin, A.S. (1969) Informosomes, *European Journal of Biochemistry*, **10**, 20–35.
2. Evdokimova, V.M., Wei, C.L., Sitikov, A.S., Simonenko, P.N., Lazarev, O.A., Vasilenko, K.S., Ustinov, V.A., Hershey, J.W., Ovchinnikov, L.P. (1995) The Major Protein of Messenger Ribonucleoprotein Particles in Somatic Cells Is a Member of the Y-Box Binding Transcription Factor Family, *The Journal of Biological Chemistry*, **270**, 3186–3192.
3. Jain, S.K., Pluskal, M.G., Sarkar, S. (1979) Thermal Chromatography of Eukaryotic Messenger Ribonucleoprotein Particles on Oligo (DT)-Cellulose. Evidence for Common Messenger RNA-Associated Proteins in Various Cell Types, *FEBS Letters*, **97**, 84–90.
4. Minich, W.B., Maidebura, I.P., Ovchinnikov, L.P. (1993) Purification and Characterization of the Major 50-kDa Repressor Protein from Cytoplasmic MRNP of Rabbit Reticulocytes, *European Journal of Biochemistry*, **212**, 633–638.
5. Tafuri, S.R., Familiari, M., Wolffe, A.P. (1993) A Mouse Y Box Protein, MSY1, Is Associated with Paternal mRNA in Spermatocytes, *Journal of Biological Chemistry*, **268**, 12213–12220.
6. Lu, Z.H., Books, J.T., Ley, T.J. (2005) YB-1 Is Important for Late-Stage Embryonic Development, Optimal Cellular Stress Responses, and the Prevention of Premature Senescence, *Molecular and Cellular Biology*, **25**, 4625–4637.
7. Lyabin, D.N., Eliseeva, I.A., Ovchinnikov, L.P. (2014) YB-1 Protein: Functions and Regulation, *Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA*, **5**, 95–110.
8. Kohno, K., Izumi, H., Uchiumi, T., Ashizuka, M., Kuwano, M. (2003) The Pleiotropic Functions of the Y-Box Binding Protein, YB-1, *BioEssays*, **25**, 691–698.
9. Lyabin, D.N., Eliseeva, I.A., Smolin, E.A., Doronin, A.N., Budkina, K.S., Kulakovskiy, I. V., Ovchinnikov, L.P. (2020) YB-3 Substitutes YB-1 in Global mRNA Binding, *RNA Biology*, **17**, 487–499.
10. Wei, W.-J., Mu, S.-R., Heiner, M., Fu, X., Cao, L.-J., Gong, X.-F., Bindereif, A., Hui, J. (2012) YB-1 Binds to CAUC Motifs and Stimulates Exon Inclusion by Enhancing the Recruitment of U2AF to Weak Polypyrimidine Tracts., *Nucleic acids research*, **17**, 8622–8636.
11. Kloks, C.P.A.M., Spronk, C.A.E.M., Lasonder, E., Hoffmann, A., Vuister, G.W., Grzesiek, S., Hilbers, C.W. (2002) The Solution Structure and DNA-Binding Properties of the Cold-Shock Domain of the Human Y-Box Protein YB-1, *Journal of Molecular Biology*, **316**, 317–326.
12. Wolffe, A.P. (1994) Structural and Functional Properties of the Evolutionarily Ancient Y-box Family of Nucleic Acid Binding Proteins, *BioEssays*, **16**, 245–251.
13. Nekrasov, M.P., Ivshina, M.P., Chernov, K.G., Kovrigina, E.A., Evdokimova, V.M., Thomas, A.A.M., Hershey, J.W.B., Ovchinnikov, L.P. (2003) The MRNA-Binding Protein YB-1 (P50) Prevents Association of the Eukaryotic Initiation Factor EIF-4G with MRNA and Inhibits Protein Synthesis at the Initiation Stage, *Journal of Biological Chemistry*, **278**, 13936–13943.
14. Skabkin, M.A., Kiselyova, O.I., Chernov, K.G., Sorokin, A. V., Dubrovin, E. V., Yaminsky, I. V., Vasiliev, V.D., Ovchinnikov, L.P. (2004) Structural Organization of MRNA Complexes with Major Core MRNP Protein YB-1, *Nucleic Acids Research*, **32**, 5621–5635.
15. Evdokimova, V.M., Kovrigina, E.A., Nashchekin, D. V, Davydova, E.K., Hershey, J.W., Ovchinnikov, L.P. (1998) The Major Core Protein of

- Messenger Ribonucleoprotein Particles (P50) Promotes Initiation of Protein Biosynthesis in Vitro, *The Journal of Biological Chemistry*, **273**, 3574–3581.
16. Minich, W.B., Ovchinnikov, L.P. (1992) Role of Cytoplasmic MRNP Proteins in Translation, *Biochimie*, **74**, 477–483.
 17. Evdokimova, V., Ruzanov, P., Anglesio, M.S., Sorokin, A. V., Ovchinnikov, L.P., Buckley, J., Triche, T.J., Sonenberg, N., Sorensen, P.H.B. (2006) Akt-Mediated YB-1 Phosphorylation Activates Translation of Silent mRNA Species, *Molecular and Cellular Biology*, **26**, 277–292.
 18. El-Naggar, A.M., Veinotte, C.J., Cheng, H., Grunewald, T.G.P., Negri, G.L., Somasekharan, S.P., Corkery, D.P., Tirode, F., Mathers, J., Khan, D., Kyle, A.H., Baker, J.H., LePard, N.E., McKinney, S., Hajee, S., Bosiljic, M., Leprivier, G., Tognon, C.E., Minchinton, A.I., Bennewith, K.L., Delattre, O., Wang, Y., Dellaire, G., Berman, J.N., Sorensen, P.H. (2015) Translational Activation of HIF1 α by YB-1 Promotes Sarcoma Metastasis, *Cancer Cell*, **27**, 682–697.
 19. Evdokimova, V., Tognon, C., Ng, T., Ruzanov, P., Melnyk, N., Fink, D., Sorokin, A., Ovchinnikov, L.P., Davicioni, E., Triche, T.J., Sorensen, P.H.B. (2009) Translational Activation of Snail1 and Other Developmentally Regulated Transcription Factors by YB-1 Promotes an Epithelial-Mesenchymal Transition, *Cancer Cell*, **15**, 402–415.
 20. Li, D., Liu, X., Zhou, J., Hu, J., Zhang, D., Liu, J., Qiao, Y., Zhan, Q. (2017) Long Noncoding RNA HULC Modulates the Phosphorylation of YB-1 through Serving as a Scaffold of Extracellular Signal-Regulated Kinase and YB-1 to Enhance Hepatocarcinogenesis, *Hepatology*, **65**, 1612–1627.
 21. Wu, S.L., Fu, X., Huang, J., Jia, T.T., Zong, F.Y., Mu, S.R., Zhu, H., Yan, Y., Qiu, S., Wu, Q., Yan, W., Peng, Y., Chen, J., Hui, J. (2015) Genome-Wide Analysis of YB-1-RNA Interactions Reveals a Novel Role of YB-1 in MiRNA Processing in Glioblastoma Multiforme, *Nucleic Acids Research*, **43**, 8516–8528.
 22. Kreto, D.A., Curmi, P.A., Hamon, L., Abrakhi, S., Desforges, B., Ovchinnikov, L.P., Pastré, D. (2015) MRNA and DNA Selection via Protein Multimerization: YB-1 as a Case Study, *Nucleic Acids Research*, **43**, 9457–9473.
 23. Schwanhüusser, B., Busse, D., Li, N., Dittmar, G., Schuchhardt, J., Wolf, J., Chen, W., Selbach, M. (2011) Global Quantification of Mammalian Gene Expression Control, *Nature*, **473**, 337–342.
 24. Nagaraj, N., Wisniewski, J.R., Geiger, T., Cox, J., Kircher, M., Kelso, J., Pääbo, S., Mann, M. (2011) Deep Proteome and Transcriptome Mapping of a Human Cancer Cell Line, *Molecular Systems Biology*, **7**, 548.
 25. Hendrickson, D.G., Hogan, D.J., McCullough, H.L., Myers, J.W., Herschlag, D., Ferrell, J.E., Brown, P.O. (2009) Concordant Regulation of Translation and MRNA Abundance for Hundreds of Targets of a Human MicroRNA, *PLoS Biology*, **7**.
 26. Mateu-Regué, À., Christiansen, J., Bagger, F.O., Winther, O., Hellriegel, C., Nielsen, F.C. (2019) Single MRNP Analysis Reveals That Small Cytoplasmic MRNP Granules Represent MRNA Singletons, *Cell Reports*, **29**, 736–748.e4.
 27. Stickeler, E., Fraser, S.D., Honig, A., Chen, A.L., Berget, S.M., Cooper, T.A. (2001) The RNA Binding Protein YB-1 Binds A/C-Rich Exon Enhancers and Stimulates Splicing of the CD44 Alternative Exon V4, *The EMBO Journal*, **20**, 3821–3830.
 28. Skabkina, O. V., Lyabin, D.N., Skabkina, M.A., Ovchinnikov, L.P. (2005) YB-1 Autoregulates Translation of Its Own MRNA at or Prior to the Step of 40S Ribosomal Subunit Joining, *Molecular and Cellular Biology*, **25**, 3317–3323.

29. Ray, D., Kazan, H., Chan, E.T., Castillo, L.P., Chaudhry, S., Talukder, S., Blencowe, B.J., Morris, Q., Hughes, T.R. (2009) Rapid and Systematic Analysis of the RNA Recognition Specificities of RNA-Binding Proteins, *Nature Biotechnology*,.
30. Ray, D., Kazan, H., Cook, K.B., Weirauch, M.T., Najafabadi, H.S., Li, X., Gueroussov, S., Albu, M., Zheng, H., Yang, A., Na, H., Irimia, M., Matzat, L.H., Dale, R.K., Smith, S.A., Yarosh, C.A., Kelly, S.M., Nabet, B., Mecnas, D., Li, W., Laishram, R.S., Qiao, M., Lipshitz, H.D., Piano, F., Corbett, A.H., Carstens, R.P., Frey, B.J., Anderson, R.A., Lynch, K.W., Penalva, L.O.F., Lei, E.P., Fraser, A.G., Blencowe, B.J., Morris, Q.D., Hughes, T.R. (2013) A Compendium of RNA-Binding Motifs for Decoding Gene Regulation, *Nature*, **499**, 172–177.
31. Somasekharan, S.P., Stoykov, N., Rotblat, B., Leprivier, G., Galpin, J.D., Ahern, C.A., Foster, L.J., Sorensen, P.H.B. (2012) Identification and Quantification of Newly Synthesized Proteins Translationally Regulated by YB-1 Using a Novel Click-SILAC Approach, *Journal of Proteomics*, **77**.
32. Samsonova, A., El Hage, K., Desforges, B., Joshi, V., Clément, M.J., Lambert, G., Henrie, H., Babault, N., Craveur, P., Maroun, R.C., Steiner, E., Bouhss, A., Maucuer, A., Lyabin, D.N., Ovchinnikov, L.P., Hamon, L., Pastré, D. (2021) Lin28, a Major Translation Reprogramming Factor, Gains Access to YB-1-Packaged mRNA through Its Cold-Shock Domain, *Communications Biology*, **4**, 1–16.
33. Kretov, D., Clément, M., Lambert, G., Durand, D., Lyabin, D., Bollot, G., Bauvais, C., Samsonova, A., Budkina, K., Maroun, R., Hamon, L., Bouhss, A., Lescop, E., Toma, F., Curmi, P., Maucuer, A., Ovchinnikov, L., Pastré, D. (2019) YB-1, an Abundant Core mRNA-Binding Protein, Has the Capacity to Form an RNA Nucleoprotein Filament: A Structural Analysis, *Nucleic acids research*, **47**, 3127–3141.
34. Zhang, J., Fan, J.S., Li, S., Yang, Y., Sun, P., Zhu, Q., Wang, J., Jiang, B., Yang, D., Liu, M. (2020) Structural Basis of DNA Binding to Human YB-1 Cold Shock Domain Regulated by Phosphorylation, *Nucleic Acids Research*, **48**, 9361–9371.
35. Yang, X.J., Zhu, H., Mu, S.R., Wei, W.J., Yuan, X., Wang, M., Liu, Y., Hui, J., Ying Huang, X. (2019) Crystal Structure of a Y-Box Binding Protein 1 (YB-1)–RNA Complex Reveals Key Features and Residues Interacting with RNA, *Journal of Biological Chemistry*, **294**, 10998–11010.
36. Sharma, K., D'Souza, R.C.J., Tyanova, S., Schaab, C., Wiśniewski, J.R., Cox, J., Mann, M. (2014) Ultra-deep Human Phosphoproteome Reveals a Distinct Regulatory Nature of Tyr and Ser/Thr-Based Signaling, *Cell Reports*, **8**, 1583–1594.
37. Martin, M., Hua, L., Wang, B., Wei, H., Prabhu, L., Hartley, A.V., Jiang, G., Liu, Y., Lu, T. (2017) Novel Serine 176 Phosphorylation of YBX1 Activates NF- κ B in Colon Cancer, *Journal of Biological Chemistry*, **292**, 3433–3444.
38. Buchan, J.R., Parker, R. (2009) Eukaryotic Stress Granules : The Ins and Out of Translation, *Molecular cell*, **36**, 932.
39. Markmiller, S., Soltanieh, S., Server, K., Mak, R., Jin, W., Fang, M., Luo, E., Krach, F., Yang, D., Sen, A., Fulzele, A., Wozniak, J., Gonzalez, D., Kankel, M., Gao, F., Bennett, E., Lecuyer, E., Yeo, G. (2018) Context-Dependent and Disease-Specific Diversity in Protein Interactions within Stress Granules, **172**, 590–604.
40. Reineke, L.C., Lloyd, R.E. (2013) Diversion of Stress Granules and P-Bodies during Viral Infection, *Virology*, **436**, 255–267.
41. Van Treeck, B., Protter, D.S.W., Matheny, T., Khong, A., Link, C.D.,

- Parker, R. (2018) RNA Self-Assembly Contributes to Stress Granule Formation and Defining the Stress Granule Transcriptome, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **115**, 2734–2739.
42. Molliex, A., Temirov, J., Lee, J., Coughlin, M., Kanagaraj, A.P., Kim, H.J., Mittag, T., Taylor, J.P. (2015) Phase Separation by Low Complexity Domains Promotes Stress Granule Assembly and Drives Pathological Fibrillization, *Cell*, **163**, 123–133.
43. Lin, Y., Protter, D.S.W., Rosen, M.K., Parker, R. (2015) Formation and Maturation of Phase-Separated Liquid Droplets by RNA-Binding Proteins, *Molecular Cell*, **60**, 208–219.
44. Somasekharan, S.P., El-Naggar, A., Leprivier, G., Cheng, H., Hajee, S., Grunewald, T.G.P., Zhang, F., Ng, T., Delattre, O., Evdokimova, V., Wang, Y., Gleave, M., Sorensen, P.H. (2015) YB-1 Regulates Stress Granule Formation and Tumor Progression by Translationally Activating G3BP1, *Journal of Cell Biology*, **208**, 913–929.
45. Lyons, S.M., Achorn, C., Kedersha, N.L., Anderson, P.J., Ivanov, P. (2016) YB-1 Regulates TiRNA-Induced Stress Granule Formation but Not Translational Repression, *Nucleic Acids Research*, **44**, 6949–6960.
46. Bounedjah, O., Desforges, B., Wu, T., Pioche-Durieu, C., Marco, S., Hamon, L., Curmi, P., Guerquin-Kern, J., Piétrement, O., Pastré, D. (2014) Free mRNA in Excess upon Polysome Dissociation Is a Scaffold for Protein Multimerization to Form Stress, *Nucleic Acids Research*, **42**, 8678–8691.
47. Bley, N., Lederer, M., Pfalz, B., Reinke, C., Fuchs, T., Glaß, M., Möller, B., Hüttelmaier, S. (2015) Stress Granules Are Dispensable for mRNA Stabilization during Cellular Stress, *Nucleic Acids Research*, **43**.
48. Wheeler, E.C., Vu, A.Q., Einstein, J.M., DiSalvo, M., Ahmed, N., Van Nostrand, E.L., Shishkin, A.A., Jin, W., Allbritton, N.L., Yeo, G.W. (2020) Pooled CRISPR Screens with Imaging on Microarray Reveals Stress Granule-Regulatory Factors, *Nature Methods*, **17**, 636–642.
49. Tanaka, T., Ohashi, S., Kobayashi, S. (2014) Roles of YB-1 under Arsenite-Induced Stress: Translational Activation of HSP70 mRNA and Control of the Number of Stress Granules, *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*, **1840**, 985–992.
50. Tauber, D., Tauber, G., Khong, A., Van Treeck, B., Pelletier, J., Parker, R. (2020) Modulation of RNA Condensation by the DEAD-Box Protein EIF4A, *Cell*, **180**, 411–426.e16.
51. Fros, J.J., Domeradzka, N.E., Baggen, J., Geertsema, C., Flipse, J., Vlak, J.M., Pijlman, G.P. (2012) Chikungunya Virus NsP3 Blocks Stress Granule Assembly by Recruitment of G3BP into Cytoplasmic Foci, *Journal of Virology*, **86**, 10873–10879.
52. Budkina, K., Hage, K. El, Cl, M., Bouhss, A., Joshi, V., Maucuer, A., Hamon, L., Ovchinnikov, L.P., Lyabin, D.N., Pastr, D. (2021) YB-1 Unwinds mRNA Secondary Structures in Vitro and Negatively Regulates Stress Granule Assembly in HeLa Cells, *Nucleic Acids Research*, **49**, 10061–10081.
53. Calculli, G., Lee, H.J., Shen, K., Pham, U., Herholz, M., Trifunovic, A., Dillin, A., Vilchez, D. (2021) Systemic Regulation of Mitochondria by Germline Proteostasis Prevents Protein Aggregation in the Soma of *C. Elegans*, *Science Advances*, **7**.
54. Singh, G., Pratt, G., Yeo, G.W., Moore, M.J. (2015) The Clothes Make the MRNP Fashion, *Annual Review of Biochemistry*, **84**, 325–354.
55. Sen, N.D., Zhou, F., Ingolia, N.T., Hinnebusch, A.G. (2015) Genome-Wide Analysis of Translational Efficiency Reveals Distinct but Overlapping Functions of Yeast DEAD-Box RNA Helicases Ded1

- and EIF4A, *Genome Research*, **25**, 1196–1205.
56. Wolfe, A.L., Singh, K., Zhong, Y., Drewe, P., Rajasekhar, V.K., Sanghvi, V.R., Mavrikakis, K.J., Jiang, M., Roderick, J.E., Van der Meulen, J., Schatz, J.H., Rodrigo, C.M., Zhao, C., Rondou, P., de Stanchina, E., Teruya-Feldstein, J., Kelliher, M.A., Speleman, F., Porco, J.A., Pelletier, J., Räätsch, G., Wendel, H.G. (2014) RNA G-Quadruplexes Cause EIF4A-Dependent Oncogene Translation in Cancer., *Nature*, **513**, 65–70.
 57. Parsyan, A., Svitkin, Y., Shahbazian, D., Gkogkas, C., Lasko, P., Merrick, W.C., Sonenberg, N. (2011) MRNA Helicases: The Tacticians of Translational Control, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **12**, 235–245.
 58. Thoreen, C.C., Chantranupong, L., Keys, H.R., Wang, T., Gray, N.S., Sabatini, D.M. (2012) A Unifying Model for MTORC1-Mediated Regulation of MRNA Translation., *Nature*, **485**, 109–13.
 59. Hinnebusch, A.G. (2017) Structural Insights into the Mechanism of Scanning and Start Codon Recognition in Eukaryotic Translation Initiation, *Trends in Biochemical Sciences*, **42**, 589–611.
 60. Sokabe, M., Fraser, C.S. (2017) A Helicase-Independent Activity of EIF4A in Promoting MRNA Recruitment to the Human Ribosome, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **114**, 6304–6309.
 61. Harms, U., Andreou, A.Z., Gubaev, A., Klostermeier, D. (2014) EIF4B, EIF4G and RNA Regulate EIF4A Activity in Translation Initiation by Modulating the EIF4A Conformational Cycle, *Nucleic Acids Research*, **42**, 7911–7922.
 62. Tseng-Rogenski, S.S., Chang, T.H. (2004) RNA Unwinding Assay for DEXD/H-Box RNA Helicases., *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, **257**, 93–102.
 63. Chen, H., Meisburger, S.P., Pabit, S.A., Sutton, J.L., Webb, W.W., Pollack, L. (2012) Ionic Strength-Dependent Persistence Lengths of Single-Stranded RNA and DNA, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **109**, 799–804.
 64. Hamon, L., Pastré, D., Dupaigne, P., Le Breton, C., Le Cam, E., Piétrement, O. (2007) High-Resolution AFM Imaging of Single-Stranded DNA-Binding (SSB) Protein-DNA Complexes, *Nucleic Acids Research*, **35**, e58.
 65. Shamo, Y., Friedman, A.M., Parsons, M.R., Konigsberg, W.H., Steitz, T.A. (1995) Crystal Structure of a Replication Fork Single-Stranded DNA Binding Protein (T4 Gp32) Complexed to DNA, *Nature*, **376**, 362–366.
 66. Roy, R., Kozlov, A.G., Lohman, T.M., Ha, T. (2009) SSB Protein Diffusion on Single-Stranded DNA Stimulates RecA Filament Formation, *Nature*, **461**, 1092–1097.
 67. Mateu-Regué, À., Nielsen, F.C., Christiansen, J. (2020) Cytoplasmic MRNPs Revisited: Singletons and Condensates, *BioEssays*, **42**, e2000097.
 68. Tahmasebi, S., Khoutorsky, A., Mathews, M.B., Sonenberg, N. (2018). Translation Dereglulation in Human Disease., *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **19**, 791-807.
 69. Wek, R.C., Jiang, H.Y., Anthony, T.G. (2006) Coping with Stress: EIF2 Kinases and Translational Control, *Biochemical Society Transactions*, **34**, 7–11.
 70. Shenton, D., Smirnova, J.B., Selley, J.N., Carroll, K., Hubbard, S.J., Pavitt, G.D., Ashe, M.P., Grant, C.M. (2006) Global Translational Responses to Oxidative Stress Impact upon Multiple Levels of Protein Synthesis, *Journal of Biological Chemistry*, **281**, 29011–29021.
 71. Rudland, P.S. (1974) Control of Translation in Cultured Cells: Continued Synthesis and Accumulation of Mes-

- senger RNA in Nondividing Cultures, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **71**, 750–754.
72. Beaudoin, J.D., Novoa, E.M., Vejnar, C.E., Yartseva, V., Takacs, C.M., Kellis, M., Giraldez, A.J. (2018) Analyses of mRNA Structure Dynamics Identify Embryonic Gene Regulatory Programs, *Nature Structural and Molecular Biology*, **25**, 677–686.
73. Ma, S., Sun, S., Geng, L., Song, M., Wang, W., Ye, Y., Ji, Q., Zou, Z., Wang, S., He, X., Li, W., Esteban, C.R., Long, X., Guo, G., Chan, P., Zhou, Q., Belmonte, J.C.I., Zhang, W., Qu, J., Liu, G.H. (2020) Caloric Restriction Reprograms the Single-Cell Transcriptional Landscape of Rattus Norvegicus Aging, *Cell*, **180**, 984–1001.
74. Sanchez de Groot, N., Armaos, A., Graña-Montes, R., Alriquet, M., Calloni, G., Vabulas, R.M., Tartaglia, G.G. (2019) RNA Structure Drives Interaction with Proteins, *Nature Communications*, **10**, 1–13.
75. Jayavelu, A.K., Schnöder, T.M., Perner, F., Herzog, C., Meiler, A., Krishnamoorthy, G., Huber, N., Mohr, J., Edelman-Stephan, B., Austin, R., Brandt, S., Palandri, F., Schröder, N., Isermann, B., Edlich, F., Sinha, A.U., Ungelenk, M., Hübner, C.A., Zeiser, R., Rahmig, S., Waskow, C., Coldham, I., Ernst, T., Hochhaus, A., Jilg, S., Jost, P.J., Mullally, A., Bullinger, L., Mertens, P.R., Lane, S.W., Mann, M., Heidel, F.H. (2020) Splicing Factor YBX1 Mediates Persistence of JAK2-Mutated Neoplasms, *Nature*, **588**, 157–163.
76. Bargou, R.C., Jürchott, K., Wagener, C., Bergmann, S., Metzner, S., Bommer, K., Mapara, M.Y., Winzer, K.J., Dietel, M., Dörken, B., Royer, H.D. (1997) Nuclear Localization and Increased Levels of Transcription Factor YB-1 in Primary Human Breast Cancers Are Associated with Intrinsic MDR1 Gene Expression, *Nature Medicine*, **3**, 447–450.
77. Zhang, E., He, X., Zhang, C., Su, J., Lu, X., Si, X., Chen, J., Yin, D., Han, L., De, W. (2018) A Novel Long Noncoding RNA HOXC-AS3 Mediates Tumorigenesis of Gastric Cancer by Binding to YBX1, *Genome Biology*, **19**, 154.
78. Gandhi, M., Groß, M., Holler, J.M., Coggins, S.A.A., Patil, N., Leupold, J.H., Munschauer, M., Schenone, M., Hartigan, C.R., Allgayer, H., Kim, B., Diederichs, S. (2020) The LncRNA LincNMR Regulates Nucleotide Metabolism via a YBX1 - RRM2 Axis in Cancer, *Nature Communications*, **11**, 1–15.
79. Cui, Y., Li, F., Xie, Q., Zhao, S., Guo, T., Guo, P., Hu, S., Hao, J., Tian, C., Yu, W., Li, Z., Fang, L., Zhao, L., Chen, M., Wu, T., Gu, C. (2020) YBX1 Mediates Autophagy by Targeting P110 β and Decreasing the Sensitivity to Cisplatin in NSCLC, *Cell Death and Disease*, **11**, 1–14.
80. Zheng, X., Zhang, J., Fang, T., Wang, X., Wang, S., Ma, Z., Xu, Y., Han, C., Sun, M., Xu, L., Wang, J., Yin, R. (2020) The Long Non-Coding RNA PIK3CD-AS2 Promotes Lung Adenocarcinoma Progression via YBX1-Mediated Suppression of P53 Pathway, *Oncogenesis*, **9**, 1–17.
81. Feng, M., Xie, X., Han, G., Zhang, T., Li, Y., Li, Y., Yin, R., Wang, Q., Zhang, T., Wang, P., Hu, J., Cheng, Y., Gao, Z., Wang, J., Chang, J., Cui, M., Gao, K., Chai, J., Liu, W., Guo, C., Li, S., Liu, L., Zhou, F., Chen, J., Zhang, H. (2021) YBX1 Is Required for Maintaining Myeloid Leukemia Cell Survival by Regulating BCL2 Stability in an M6A-Dependent Manner, *Blood*, **138**, 71–85.
82. Zhao, P., Deng, Y., Wu, Y., Guo, Q., Zhou, L., Yang, X., Wang, C. (2021) Long Noncoding RNAsNHG6 Promotes Carcinogenesis by Enhancing YBX1-Mediated Translation of HIF1 α in Clear Cell Renal Cell Carcinoma, *FASEB Journal*, **35**, DOI 10.1096/fj.202000732RR

83. Kosnopfel, C., Sinnberg, T., Sauer, B., Busch, C., Niessner, H., Schmitt, A., Forchhammer, S., Grimm, C., Mertens, P.R., Hailfinger, S., Dunn, S.E., Garbe, C., Schitteck, B. (2018) YB-1 Expression and Phosphorylation Regulate Tumorigenicity and Invasiveness in Melanoma by Influencing EMT, *Molecular Cancer Research*, **16**, 1149–1160.
84. Dimartino, D., Colantoni, A., Balarino, M., Martone, J., Mariani, D., Danner, J., Bruckmann, A., Meister, G., Morlando, M., Bozzoni, I. (2018) The Long Non-Coding RNA Lnc-31 Interacts with Rock1 mRNA and Mediates Its YB-1-Dependent Translation, *Cell Reports*, **23**, 733–740.
85. Ban, Y., Tan, P., Cai, J., Li, J., Hu, M., Zhou, Y., Mei, Y., Tan, Y., Li, X., Zeng, Z., Xiong, W., Li, G., Li, X., Yi, M., Xiang, B. (2020) LNCAROD Is Stabilized by M6A Methylation and Promotes Cancer Progression via Forming a Ternary Complex with HSPA1A and YBX1 in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, *Molecular Oncology*, **14**, 1282–1296.
86. Nikhil, K., Raza, A., Haymour, H.S., Flueckiger, B. V., Chu, J., Shah, K. (2020) Aurora Kinase A-Ybx1 Synergy Fuels Aggressive Oncogenic Phenotypes and Chemoresistance in Castration-Resistant Prostate Cancer, *Cancers*, **12**, 660.
87. Zhang, Y., Huang, Y.X., Wang, D.L., Yang, B., Yan, H.Y., Lin, L.H., Li, Y., Chen, J., Xie, L.M., Huang, Y.S., Liao, J.Y., Hu, K.S., He, J.H., Er Saw, P., Xu, X., Yin, D. (2020) LncRNA DSCAM-AS1 Interacts with YBX1 to Promote Cancer Progression by Forming a Positive Feedback Loop That Activates FOXA1 Transcription Network, *Theranostics*, **10**, 10823–10837.
88. Hartley, A.V., Wang, B., Mundade, R., Jiang, G., Sun, M., Wei, H., Sun, S., Liu, Y., Lu, T. (2020) PRMT5-Mediated Methylation of YBX1 Regulates NF-KB Activity in Colorectal Cancer, *Scientific Reports*, **10**, 1–14.
89. Zhang, F., Duan, C., Yin, S., Tian, Y. (2020) MicroRNA-379-5p/Ybx1 Axis Regulates Cellular EMT to Suppress Migration and Invasion of Nasopharyngeal Carcinoma Cells, *Cancer Management and Research*, **12**, 4335–4346.
90. Shibata, T., Watari, K., Kawahara, A., Sudo, T., Hattori, S., Murakami, Y., Izumi, H., Itou, J., Toi, M., Akiba, J., Akagi, Y., Tanaka, M., Kuwano, M., Ono, M. (2020) Targeting Phosphorylation of Y-Box-Binding Protein YBX1 by TAS0612 and Everolimus in Overcoming Antiestrogen Resistance, *Molecular Cancer Therapeutics*, **19**, 882–894.
91. Kretov, D.A., Mordovkina, D.A., Eliseeva, I.A., Lyabin, D.N., Polyakov, D.N., Joshi, V., Desforges, B., Hamon, L., Lavrik, O.I., Pastré, D., Curmi, P.A., Ovchinnikov, L.P. (2019) Inhibition of Transcription Induces Phosphorylation of YB-1 at Ser102 and Its Accumulation in the Nucleus, *Cells*, **9**, 104.
92. de Souza-Pinto, N.C., Mason, P.A., Hashiguchi, K., Weissman, L., Tian, J., Guay, D., Lebel, M., Stevnsner, T. V., Rasmussen, L.J., Bohr, V.A. (2009) Novel DNA Mismatch-Repair Activity Involving YB-1 in Human Mitochondria, *DNA Repair*, **8**, 704–719.
93. Alemasova, E.E., Naumenko, K.N., Kurgina, T.A., Anarbaev, R.O., Lavrik, O.I. (2018) The Multifunctional Protein YB-1 Potentiates PARP1 Activity and Decreases the Efficiency of PARP1 Inhibitors, *Oncotarget*, **9**, 23349–23365.
94. Gopal, S.K., Greening, D.W., Mathias, R.A., Ji, H., Rai, A., Chen, M., Zhu, H.J., Simpson, R.J. (2015) YBX1/YB-1 Induces Partial EMT and Tumorigenicity through Secretion of Angiogenic Factors into the Extracellular Microenvironment, *Oncotarget*, **6**, 13718–13730.
95. Blenkiron, C., Hurley, D.G., Fitzgerald, S., Print, C.G., Lasham, A. (2013) Links between the Oncoprotein YB-1

- and Small Non-Coding RNAs in Breast Cancer, *PLoS ONE*, **8**.
96. Liu, T.T., Arango-Argoty, G., Li, Z., Lin, Y., Kim, S.W. o., Dueck, A., Oszolak, F., Monaghan, A.P., Meister, G., DeFranco, D.B., John, B. (2015) Noncoding RNAs That Associate with YB-1 Alter Proliferation in Prostate Cancer Cells, *RNA (New York, N.Y.)*, **21**, 1159–1172.
97. Matsumoto, S., Uchiumi, T., Saito, T., Yagi, M., Takazaki, S., Kanki, T., Kang, D. (2012) Localization of MRNAs Encoding Human Mitochondrial Oxidative Phosphorylation Proteins, *Mitochondrion*, **12**, 391–398.
98. Kossinova, O.A., Gopanenko, A.V., Tamkovich, S.N., Krasheninina, O.A., Tupikin, A.E., Kiseleva, E., Yanshina, D.D., Malygin, A.A., Ven'yaminova, A.G., Kabilov, M.R., Karpova, G.G. (2017) Cytosolic YB-1 and NSUN2 Are the Only Proteins Recognizing Specific Motifs Present in MRNAs Enriched in Exosomes, *Biochimica et Biophysica Acta - Proteins and Proteomics*, **1865**, 664–673.
99. Shurtleff, M.J., Temoche-Diaz, M.M., Karfilis, K. V., Ri, S., Schekman, R. (2016) Y-Box Protein 1 Is Required to Sort MicroRNAs into Exosomes in Cells and in a Cell-Free Reaction, *eLife*, **5**, 1–23.
100. Shurtleff, M.J., Yao, J., Qin, Y., Nottingham, R.M., Temoche-Diaz, M.M., Schekman, R., Lambowitz, A.M. (2017) Broad Role for YBX1 in Defining the Small Noncoding RNA Composition of Exosomes, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **114**, E8987–E8995.
101. Yang, F., Cui, P., Lu, Y., Zhang, X. (2019) Requirement of the Transcription Factor YB-1 for Maintaining the Stemness of Cancer Stem Cells and Reverting Differentiated Cancer Cells into Cancer Stem Cells, *Stem Cell Research and Therapy*, **10**, 233.
102. Yang, F., Wei, J., Zhang, S., Zhang, X. (2017) Shrimp MiR-S8 Suppresses the Stemness of Human Melanoma Stem-like Cells by Targeting the Transcription Factor YB-1, *Cancer Research*, **77**, 5543–5553.
103. Dolfini, D., Mantovani, R. (2013) Targeting the Y/CCAAT Box in Cancer: YB-1 (YBX1) or NF-Y, *Cell Death and Differentiation*, **20**, 676–685.
104. Huan, W., Zhang, J., Li, Y., Zhi, K. (2019) Involvement of DHX9/YB-1 Complex Induced Alternative Splicing of Kruppel-like Factor 5 mRNA in Phenotypic Transformation of Vascular Smooth Muscle Cells, *American Journal of Physiology – Cell Physiology*, **317**, 262–269.
105. Kim, E.R., Selyutina, A.A., Buldakov, I.A., Evdokimova, V., Ovchinnikov, L.P., Sorokin, A. V. (2013) The Proteolytic YB-1 Fragment Interacts with DNA Repair Machinery and Enhances Survival during DNA Damaging Stress, *Cell Cycle*, **12**, 3791–3803.
106. Alemasova, E.E., Moor, N.A., Naumenko, K.N., Kutuzov, M.M., Sukhanova, M. V., Pestryakov, P.E., Lavrik, O.I. (2016) Y-Box-Binding Protein 1 as a Non-Canonical Factor of Base Excision Repair, *Biochimica et Biophysica Acta - Proteins and Proteomics*, **1864**, 1631–1640.
107. Naumenko, K.N., Sukhanova, M. V., Hamon, L., Kurgina, T.A., Alemasova, E.E., Kutuzov, M.M., Pastré, D., Lavrik, O.I. (2020) Regulation of Poly(ADP-Ribose) Polymerase 1 Activity by Y-Box-Binding Protein 1, *Biomolecules*, **10**, 1–26.
108. El-Naggar, A.M., Somasekharan, S.P., Wang, Y., Cheng, H., Negri,

- G.L., Pan, M., Wang, X.Q., Delaidelli, A., Rafn, B., Cran, J., Zhang, F., Zhang, H., Colborne, S., Gleave, M., Mandinova, A., Kedersha, N., Hughes, C.S., Surdez, D., Delattre, O., Wang, Y., Huntsman, D.G., Morin, G.B., Sorensen, P.H. (2019) Class I HDAC Inhibitors Enhance YB-1 Acetylation and Oxidative Stress to Block Sarcoma Metastasis, *EMBO reports*, **20**, e48375.
109. Uchiumi, T., Fotovati, A., Sasaguri, T., Shibahara, K., Shimada, T., Fukuda, T., Nakamura, T., Izumi, H., Tsuzuki, T., Kuwano, M., Kohno, K. (2006) YB-1 Is Important for an Early Stage Embryonic Development: Neural Tube Formation and Cell Proliferation, *The Journal of Biological Chemistry*, **281**, 40440–40449.
110. Lim, J.P., Shyamasundar, S., Gunaratne, J., Scully, O.J., Matsumoto, K., Bay, B.H. (2017) YBX1 Gene Silencing Inhibits Migratory and Invasive Potential via CORO1C in Breast Cancer in Vitro, *BMC Cancer*, **17**, 201.
111. Bader, A.G., Vogt, P.K. (2008) Phosphorylation by Akt Disables the Anti-Oncogenic Activity of YB-1, *Oncogene*, **27**, 1179–1182.
112. Kang, Y., Hu, W., Ivan, C., Dalton, H.J., Miyake, T., Pecot, C. V., Zand, B., Liu, T., Huang, J., Jennings, N.B., Rupaimoole, R., Taylor, M., Pradeep, S., Wu, S.Y., Lu, C., Wen, Y., Huang, J., Liu, J., Sood, A.K. (2013) Role of Focal Adhesion Kinase in Regulating YB-1-Mediated Paclitaxel Resistance in Ovarian Cancer, *Journal of the National Cancer Institute*, **105**, 1485–1495.
113. Yang, J.Y., Ha, S.-A., Yang, Y.-S., Kim, J.W. (2010) P-Glycoprotein ABCB5 and YB-1 Expression Plays a Role in Increased Heterogeneity of Breast Cancer Cells: Correlations with Cell Fusion and Doxorubicin Resistance, *BMC Cancer*, **10**, 388.
114. Lasham, A., Print, C.G., Woolley, A.G., Dunn, S.E., Braithwaite, A.W. (2013) YB-1: Oncoprotein, Prognostic Marker and Therapeutic Target?, *Biochemical Journal*, **449**, 11–23.
115. Khan, M.I., Adhami, V.M., Lall, R.K., Sechi, M., Joshi, D.C., Haidar, O.M., Syed, D.N., Siddiqui, I.A., Chiu, S.Y., Mukhtar, H. (2014) YB-1 Expression Promotes Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Prostate Cancer That Is Inhibited by a Small Molecule Fisetin, *Oncotarget*, **5**, 2462–2474.
116. Tailor, D., Resendez, A., Garcia-Marques, F.J., Pandrala, M., Going, C.C., Bermudez, A., Kumar, V., Rafat, M., Nambiar, D.K., Honkala, A., Le, Q.T., Sledge, G.W., Graves, E., Pitteri, S.J., Malhotra, S. V. (2021) Y Box Binding Protein 1 Inhibition as a Targeted Therapy for Ovarian Cancer, *Cell Chemical Biology*, **28**, 1206–1220.
117. Tanaka, T., Kasai, M., Kobayashi, S. (2018) Mechanism Responsible for Inhibitory Effect of Indirubin 3'-Oxime on Anticancer Agent-Induced YB-1 Nuclear Translocation in HepG2 Human Hepatocellular Carcinoma Cells, *Experimental Cell Research*, **370**, 454–460.