

УДК 548.73

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ БЕЛКОВ С ОДНОЦЕПОЧЕЧНЫМИ И ДВУЦЕПОЧЕЧНЫМИ РНК

Обзор

© 2021 А.Д. Никулин

*Институт белка Российской академии наук, 142290 Пущино,
Московская обл., Россия; электронная почта: nikulin@vega.protres.ru*

Поступила в редакцию 29.04.2021

После доработки 01.06.2021

Принята к публикации 01.06.2021

В обзоре на примерах ряда структур РНК-белковых комплексов обсуждается отличие специфического взаимодействия (узнавания) белков с одноцепочечными и двуцепочечными РНК. Показано, что в случае одноцепочечных РНК белки контактируют с основаниями РНК, что позволяет узнавать определенную последовательность нуклеотидов. В случае двуцепочечных РНК формирование таких контактов затруднено, и белки узнают уникальную конформацию пространственной структуры РНК, взаимодействуя преимущественно с сахарофосфатным остовом РНК.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: РНК-белковые взаимодействия, одноцепочечная РНК, двуцепочечная РНК, РНП-мотив, рибосомные белки.

DOI: 10.31857/S0320972521080133

ВВЕДЕНИЕ

РНК-связывающие белки участвуют в целом ряде важных для жизни клеток процессов, таких как регуляция трансляции, созревание, транспорт и локализация РНК, сплайсинг и деградация мРНК и др. Исследование структурных особенностей узнаваемых белками элементов РНК и определение структур специфических РНК-белковых комплексов позволяет пролить свет на то, как эти процессы реализуются, а впоследствии – целенаправленно и осознанно воздействовать на них. В Институте белка РАН структурно-функциональные исследования РНК-белковых комплексов ведутся уже более 30 лет. Начало этим работам положили исследования сотрудниками Института целого ряда рибосомных белков в комплексах с фрагментами рибосомных РНК при исследовании структуры бактериальных рибосом [1–7].

Вопрос классификации РНК-белковых взаимодействий неоднократно рассматривался в литературе, начиная с классического обзора Draper [8] в 1999 году и заканчивая недавним об-

зором РНК-белковых комплексов Corley et al. [9]. Специфически узнаваемые белками участки РНК можно разделить на два типа – одноцепочечные участки, в которых большая часть нуклеотидов не образуют пары с комплементарными им основаниями и открыта для контактов с атомами белка, и двуцепочечные участки, в которых такие пары формируются, и атомы оснований малодоступны для внешних контактов. Одноцепочечные РНК (оцРНК), как правило, представляют собой функционально активные участки молекул РНК, например шпильки с петлёй от 3 до 8 нуклеотидов (stem-loop). Кроме экспонированных одноцепочечных участков, молекулы РНК содержат большое количество сложных пространственных элементов, таких как сочленение трёх спиралей РНК (three-way junction), единичные выпетливания нуклеотидов (bulges), псевдоузлы (pseudoknots) и др. Они имеют сложную трёхмерную укладку, но поскольку большая часть нуклеотидов в них находится в спаренном состоянии, то часто такие области РНК называют двуцепочечной РНК (дцРНК). Разнообразие укладок пространственных элементов дцРНК приводит к тому, что белки, узнающие такие участки, подстраиваются под них и, как правило, имеют уникальную структуру.

Принятые сокращения: оцРНК – одноцепочечные РНК, дцРНК – двуцепочечные РНК, dsRBD – двуцепочечно-РНК связывающий домен.

ОСНОВНЫЕ СТРУКТУРНЫЕ МОТИВЫ БЕЛКОВ, УЗНАЮЩИХ ОДНОЦЕПОЧЕЧНЫЕ УЧАСТКИ РНК

Белки с РНП-доменом. Белки с РНП-доменом (рибонуклеопротеиновый домен, синонимы: РНК-связывающий домен, РНК-узнающий мотив; англ. ribonucleoprotein domain, RNP-domain, RNA-binding domain, RBD, RNA-recognition motif, RRM) являются, пожалуй, наиболее распространенными белками, узнающими оцРНК. Имеются данные, что не менее 0,5–1,0% генов человека содержат нуклеотидные последовательности, соответствующие аминокислотной последовательности РНП-домена [10]. Впервые РНП-домен был идентифицирован при сравнении последовательностей белков, входящих в состав малых ядерных РНП (мяРНП), в середине 1980-х годов [11, 12]. Он имел две консервативные последовательности: мотив РНП1 из восьми преимущественно положительно заряженных и ароматических аминокислот [K/R]-G-[F/Y]-[G/A]-[F/Y]-[I/L/V]-X-[F/Y] и мотив РНП2 в N-концевой части белков из шести а.о. [I/L/V]-[F/Y]-[I/L/V]-X-N-L [13]. Эти два участка разделены между собой вставкой примерно в 40 аминокис-

лот, а общая длина РНП-домена составляет 80–90 а.о. и включают в себя четырёхтяжёвый антипараллельный β -лист с двумя α -спиралями, расположенными с одной стороны β -листа. Аминокислотные остатки мотива РНП1 располагаются на тяже β_3 , а РНП2 – на тяже β_1 .

Определение структур более чем 30 белков, содержащих РНП-домен (РНП-белки), в комплексах с фрагментами РНК позволило детально проанализировать возможные нюансы взаимодействия представителей этого класса белков с РНК и детализировать принципы идентификации близких по последовательности РНК [13–15]. Классический пример такого белка – белок U1A, компонент малой ядерной РНП U1 (мяРНП U1) – одной из пяти мяРНП, формирующих сплайсосому [16, 17] (рис. 1). РНП-белки способны связывать различные по длине одноцепочечные участки РНК – от двух (СВР20 [18, 19], нуклеолин [20, 21]) до восьми нуклеотидов (U2B'' [22]). В большинстве случаев три консервативных а.о. фенилаланина или тирозина в положениях 3 и 5 РНП1 и в положении 2 РНП2 (рис. 1, в) контактируют с двумя основаниями РНК таким образом, что все вместе формируют непрерывную область стэкинг-взаимодействий. Анализ структур показывает, что

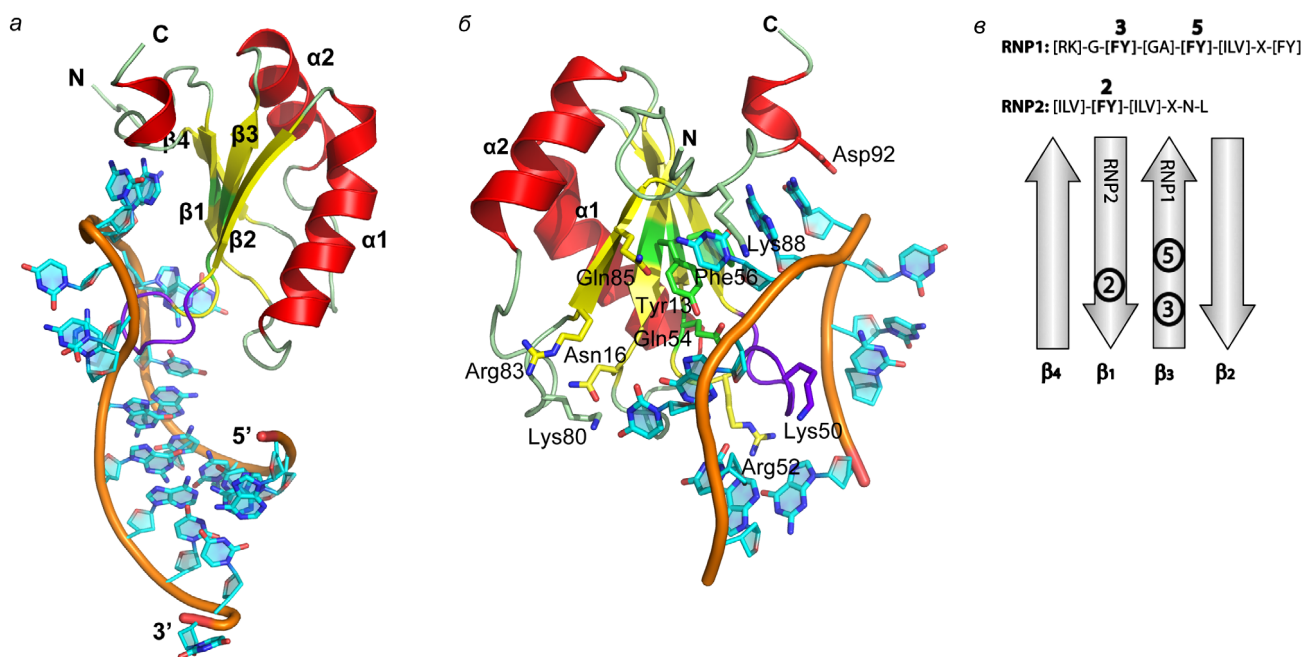


Рис. 1. Особенности пространственной организации белков с РНП-доменом. *а* – Пространственная структура белка U1A в комплексе со шпилькой II U1 мяРНК (PDB 1URN). Обозначены элементы вторичной структуры белка и концы фрагмента РНК, использованного при кристаллизации комплекса. Здесь и далее изображения трёхмерных структур построены на основе координат атомов структур в программе PyMol. *б* – Область взаимодействия белка U1A с U1 мяРНК. Обозначены наиболее важные аминокислотные остатки, взаимодействующие боковыми цепями с атомами оснований РНК. *в* – Расположение консенсусов РНП1 и РНП2 на β -листе РНК-связывающего домена. Выделены ароматические остатки консенсусов

РНП-белки сохраняют в большинстве случаев консервативный консенсус РНП-мотивов, однако имеются исключения из этого правила [13]. Тем не менее во всех случаях β -лист выполняет роль «подложки», которая определяет положение связываемой молекулы РНК, а боковые цепи а.о., направленные к РНК, — роль «крючков», обеспечивающих взаимодействие белка с РНК [23].

Важной особенностью РНП-белков является возможность объединения нескольких доменов для кооперативного узнавания РНК так называемыми «тандемными доменами» [24]. В этом случае два РНП-домена, связанных между собой короткой перетяжкой-линкером, взаимодействуют с двумя последовательными последовательностями РНК. Такая структурная организация белка позволяет значительно увеличить область РНК-белкового интерфейса и повысить сродство белка к оцРНК. Впервые кооперативное узнавание оцРНК тандемными РНП-белками было обнаружено в белке Sxl, который специфически взаимодействует с последовательностью UGU₈ [24]. Начало последовательности РНК — UGU — узнается первым доменом белка, а дальнейшая олиго(U)-последовательность — вторым доменом Sxl. В этом случае происходит узнавание полностью развернутой одноцепочечной РНК, что отличает этот белок от большинства РНП-белков, где происходит связывание шпильчатой структуры РНК с небольшим одноцепочечным участком.

Анализ последовательностей оцРНК показывает относительно низкую специфичность их узнавания РНП-белками. Например, белок SRSF2 RRM может связывать последовательности UCCAGU и UGGAGU, причём пара GG взаимодействует с белком в том же участке на поверхности β -листа, что и пара CC [24]. Таким образом, РНП1- и РНП2-мотивы обеспечивают некую платформу для взаимодействия белков с одноцепочечными участками РНК, а за узнавание определенных последовательностей РНК отвечают либо концевые участки белка, либо его партнеры — другие белки. В настоящее время считается, что РНП1/2 являются «LEGO-блоками» для постройки оцРНК-связывающих белков, работающих одновременно с другими белками [13, 15].

Для ознакомления с особенностями структур белков с РНП-доменами можно рекомендовать обзоры (например, [25]) и базы данных по классификации структур (Pfam PF00076, InterPro IPR000504).

Белки с КН-доменом. Вторым по распространенности оцРНК-связывающим мотивом после РНП-домена, является, пожалуй, так на-

зываемый «КН-домен» (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K (hnRNP K) homology domain). Он имеет размер порядка 70 а.о. и характеризуется аминокислотным мотивом [ILV]-I-G-X-X-G-X-X-[ILV] центральной части домена [26]. Структурно КН-домен представляет собой двухслойный белок с трёхтяжевым β -листом и тремя α -спиралями с одной из его сторон и имеет два разных типа пространственной укладки полипептидной цепи. Эукариотические белки (КН-домен типа I) и бактериальные белки (тип II) имеют общий «минимальный кор» $\beta\alpha\alpha\beta$, который дополняется одной α -спиралью и одним β -тяжем с С-конца белка (тип I) или с N-конца (тип II) относительно центральной части белка. В результате эукариотический КН-домен типа I имеет топологию $\beta\alpha\alpha\beta\alpha$ с антипараллельным β -листом, а бактериальный КН-домен типа II имеет топологию $\alpha\beta\beta\alpha\beta$ (рис. 2, а).

Две α -спирали центральной части белка соединены консервативной петлей GxxG, входящей в состав мотива КН-домена. Показано, что белки с КН-подобной пространственной структурой без консервативного мотива GxxG обладают низким сродством к РНК, но могут модулировать РНК-связывающую активность других белков [27]. Считается, что глицины этой петли располагаются очень близко к атомам сахарофосфатного остова РНК, и их замена на другие а.о. может привести к стерическим препятствиям контакта белка с РНК. Особенность пространственной организации белков с КН-доменом приводит к тому, что основания четырёх последовательно расположенных оснований РНК направлены к поверхности белка и формируют сеть контактов с его аминокислотными остатками (рис. 2, б и в). Специфически узнаваемый тетрауклеотид имеет, как правило, в первом и четвёртом положении пиримидины, а во втором и третьем — аденины или цитозины [28]. Узнавание цитозина во втором положении реализуется формированием двух водородных связей атомов O2- и N3-основания с атомами боковой цепи аргинина центрального β -тяжа. Если вместо цитозина в данном положении находится аденин, то в белке происходит замена аргинина на более подвижный лизин. В третьем положении основание нуклеотида специфически узнается благодаря формированию двух водородных связей с амидной и карбонильной группами главной цепи одного из остатков второго (тип I КН-домена) или третьего (тип II) β -тяжа. Как аденин, так и цитидин могут формировать по две водородных связи в этом положении, а их дискриминация обеспечивается дополнительной водородной связью с атомом боковой цепи

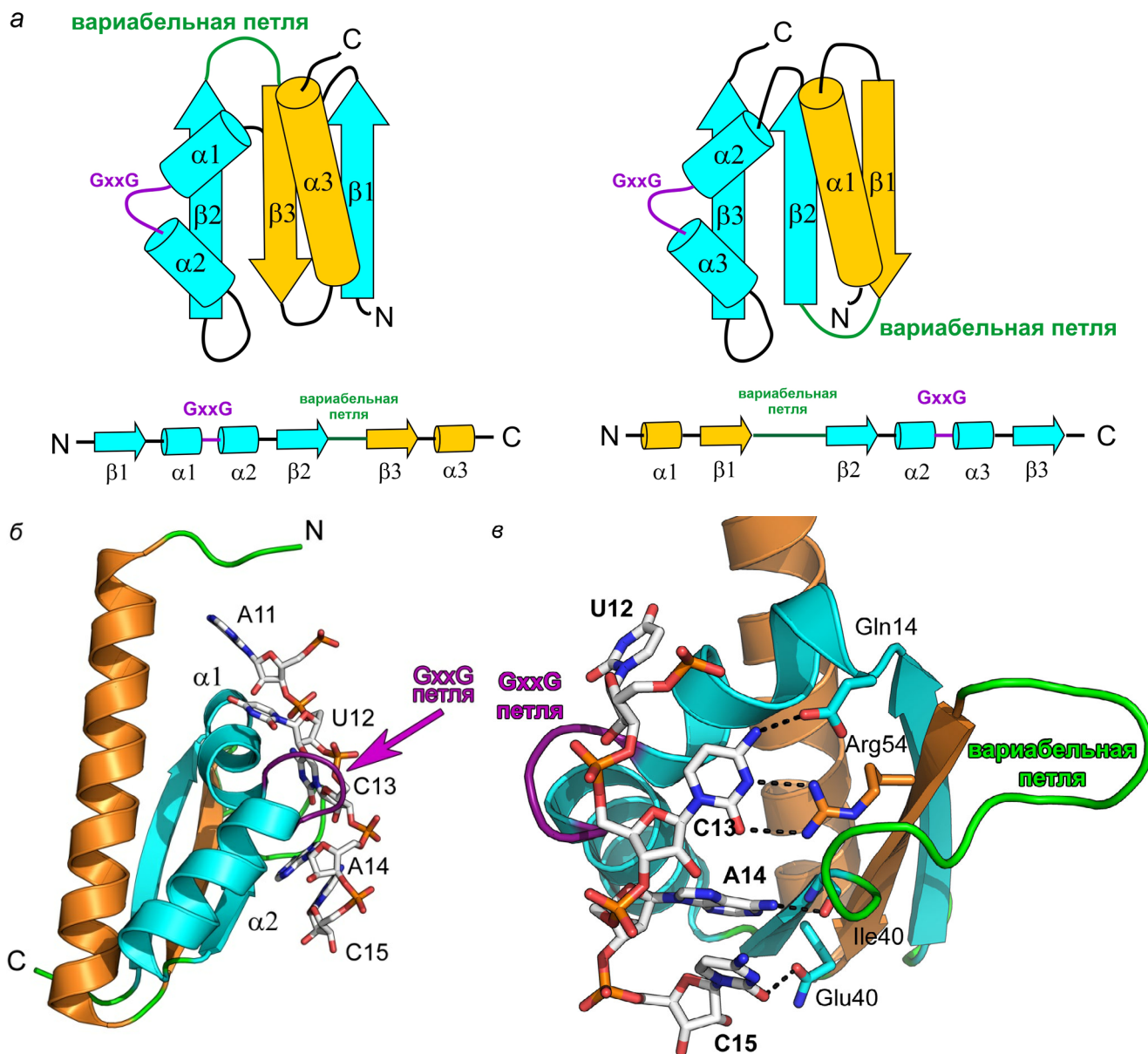


Рис. 2. Особенности пространственной организации белков с КН-доменами. *а* – Схема укладки элементов вторичной структуры в домене I-типа (слева) и в домене II-типа (справа). «Корова» часть белка выделена голубым цветом, дополнительные элементы – желтым. *б* – Структура комплекса белка Nova-2 КН3 (третий домен антигена Nova млекопитающих, важного семейства регуляторов метаболизма РНК в нейронах) со шпильчатой РНК (PDB 1EC6). Показан фрагмент РНК с A11 по C15. Малиновым цветом выделена область GxxG петли белка. *в* – Область взаимодействия тетрануклеотида $U_{12}C_{13}A_{14}C_{15}$ РНК с белком Nova-2 КН3. Водородные связи показаны пунктирными линиями

еще одного аминокислотного остатка из спирали $\alpha 2$ [29, 30].

Следует отметить, что для белков с КН-доменами также имеются примеры с дополнительными структурными элементами (например, белок STAR – Signal Transduction and Activation of RNA fold [31]) или с тандемными доменами (например, белок NusA [32]). Это повышает сродство белков к РНК с микромолярных до наномолярных величин константы диссоциации

комплексов [33]. Для ознакомления с особенностями структур белков с КН-доменами можно рекомендовать обзоры [29, 34] и базы данных по классификации структур (Pfam PF00013, InterPro IPR004088).

Белки с небольшими повторяющимися доменами. Белки с доменом «цинковые пальцы». Интересным примером РНК-связывающих мотивов являются домены типа «цинковых пальцев». Впервые такие домены были описаны, как не-

большие ДНК-связывающие домены размером примерно 30 а.о. с консенсусом [YF]-X-C-X-C-X(2,4)-C-X(3)-F-X(5)-L-X(2)-H-X(3,4)-H-X(5) [35–37]. Они имеют топологию $\beta\beta\alpha$, причём две консервативные пары остатков цистеина и гистидина связывают ион цинка, стабилизирующего структуру домена (рис. 3). Эти домены укладываются в большой желобок двуцепочечной спирали ДНК, при этом атомы боковых цепей заряженных а.о. взаимодействуют с атомами оснований с образованием водородных связей. Ион цинка не задействован во взаимодействии белка с ДНК, и его основная роль заключается в стабилизации структуры такого небольшого домена.

Как было найдено позже, ряд РНК-связывающих белков также содержат домены типа «цинковые пальцы». Так, белок Tis11d (вовлечён в регуляцию стабильности мРНК, связывается с AU-богатым элементом класса II (ARE) в 3'-некодирующем участке мРНК-мишени и способствует их деаденилированию и деградации [38, 39]) содержит два домена «цинковый палец» с мотивом C-X(8)-C-X(5)-C-X(3)-H (или CССН-тип), а нуклеокапсидный белок MMLV (Moloney murine leukaemia virus) содержит один такой домен (рис. 3) [40, 41]. В белке Tis11d каждый домен специфически узнаёт одноцепочечную последовательность UAUU в AU-богатом элементе (ARE) класса II 3'-некодирующем участке мРНК и способствует их деаденилированию и деградации. В этом комплексе четыре основания РНК попадают в карман каждого домена и формируют стэкинг с боковыми цепями фенилаланина (петля между третьим цистеином и гистидином «цинкового пальца») и тирозина (петля между вторым и третьим цистеинами «цинкового пальца»). Специфичность узнавания обеспечивают контакты атомов оснований с атомами главной цепи «цинковых пальцев» за единственным исключением – контакт боковой цепи глутамина Glu157.

Нуклеокапсидный белок вируса мышинной лейкемии MMLV особо интересен тем, что содержит минимальный домен «цинковый палец» (по-английски его даже назвали *knuckle* – фаланга пальца) типа C-X(2)-C-X(3)-H-X(4)-C (или CСНС) (рис. 3, б). Взаимодействие с РНК происходит аналогично белку Tis11d за счёт стэкинга оснований между тирозинами и триптофаном «цинковых пальцев», но в данном случае большинство контактов с атомами основания осуществляют боковые цепи аминокислотных остатков.

Суммируя имеющиеся данные, можно сказать, что белки с доменами «цинковые пальцы» узнают РНК благодаря формированию несколь-

ких, водородных связей между а.о. и основаниями, но важную роль играет стэкинг ароматических боковых цепей белка и оснований РНК. Для увеличения сродства белок–РНК и повышения специфичности белки этого типа также имеют несколько повторов «цинковых пальцев», однако в них нет выраженной специфичности к ДНК или к РНК, что является особенностью этого типа белков.

Белки с Puf-доменом (PUF повторы). Ещё одним примером небольших повторяющихся доменов, связывающих протяжённый оцРНК-тракт, является так называемый PUM-HD (Pumilio-homology domain). Своё название он получил от найденного в дрозофиле белка Pumilio, выполняющего важную роль в регуляции созревания [42]. Установлено, что белки этого типа взаимодействуют с некодирующим участком мРНК, располагающимся на её 3'-конце (3'-НТО мРНК), тем самым влияя на экспрессию многих генов [43, 44]. Белок Pumilio1 PUM-HD человека содержит восемь

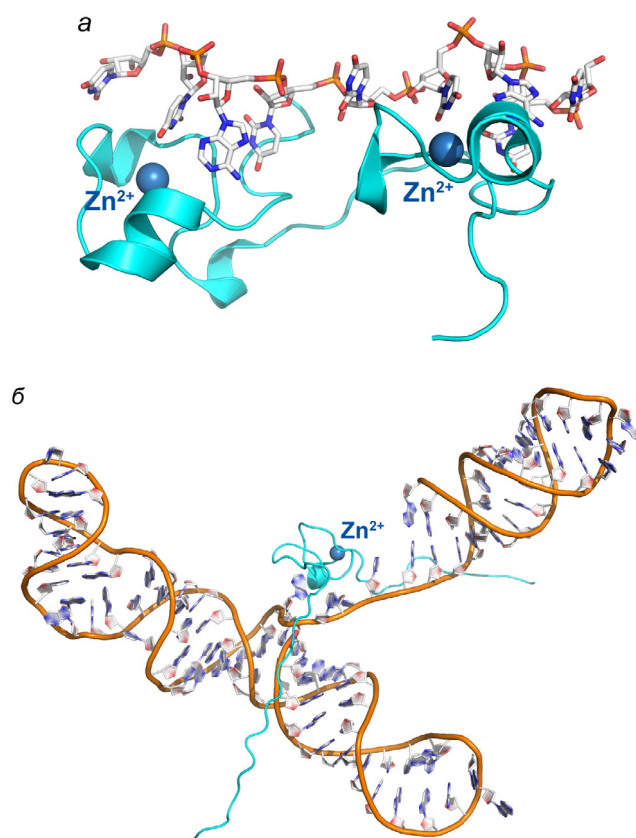


Рис. 3. Особенности пространственной организации белков с доменами типа «цинковые пальцы». а – Структура белка Tis11d в комплексе с 5'-UUAUUUAUU-3' РНК (PDB 1RGO). б – Структура белка MMLV в комплексе с сигнальной РНК (PDB 1U6P). Обозначены ионы цинка

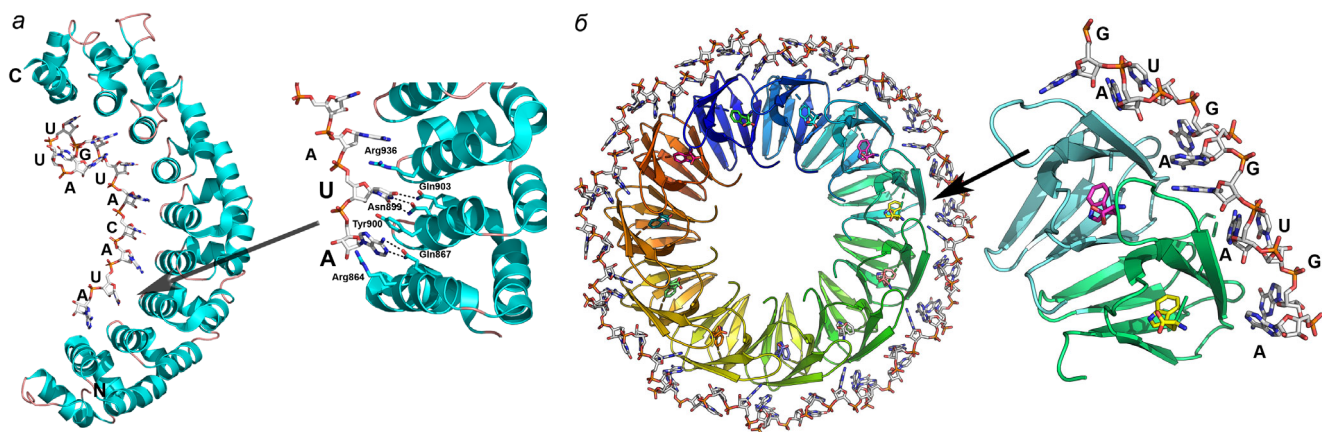


Рис. 4. Особенности пространственной организации белков с Pum-доменами и белка TRAP. *а* – Структура белка Pumilio1 PUM-HD человека в комплексе с десяти-нуклеотидной оцРНК (PDB 1M8Y). На врезке – детали взаимодействия РНК с белком в области контактов одного из повторов. *б* – Структура белка TRAP в комплексе с 53-нуклеотидной оцРНК, содержащей 11 GAG-триплетов, разделённых между собой AU-динуклеотидами (показаны по окружности белка) (PDB 1C9S). На поверхности β -листа мономеров белка расположены молекулы связанного триптофана. Справа – увеличенная область взаимодействия белок–РНК. Обозначены узнаваемые триплеты GAG и «спейсерные» AU

PUF-повторов длиной 37 а.о. каждый, а также *N*- и *C*-концевые последовательности, похожие по структуре и последовательности на PUF-повторы (рис. 4, *а*) [42].

Каждый PUF-повтор состоит из трёх α -спиралей, формирующих изогнутый сегмент. оцРНК взаимодействует с вогнутой внутренней частью белка таким образом, что каждое основание располагается между двумя соседними повторами, а сахарофосфатный остов РНК имеет контактов с белком. Основания нуклеотидов находятся в стэкинге с боковыми цепями тирозинов и аргининов, а атомы Уотсон–Криковского края основания формируют водородные связи с боковыми цепями полярных и заряженных остатков спирали $\alpha 2$ каждого повтора [42]. Интересно, что если в качестве таких остатков выступают пара глутамин и аспарагин, то с повтором связывается урацил, если глутамин и цистеин – то аденин, если глутамин и серин – то гуанин, причём их заданные замены меняют специфичность белка к последовательности оцРНК [42, 45, 46]. В данном случае наблюдается экстремальный случай принципа повтора доменов для повышения сродства белка к РНК, поскольку каждый отдельный домен представляет собой PUF-повтор, узнающий индивидуальный нуклеотид.

Белок TRAP. Ещё одним представителем белков с большим количеством малых доменов, которые контактируют с оцРНК, является белок TRAP (tryptophan RNA binding attenuation protein). Белок TRAP регулирует в ряде бактерий экспрессию генов белков, отвечающих за синтез L-триптофана. При связывании белком свобод-

ных молекул триптофана он взаимодействует с некодирующим участком мРНК, располагающимся на 5'-конце мРНК, и формирует «терминационную петлю» на ней, что приводит к терминции трансляции [47, 48].

Белок TRAP представляет собой полностью β -белок (двухслойный антипараллельный β -сэндвич), который формирует четвертичную структуру в виде симметричного кольца из 11 мономеров (рис. 4, *б*). Триптофан связывается белком в области между двумя β -слоями. В структуре комплекса с 53-нуклеотидной оцРНК каждый из 11 повторов GAGAU связывается с одним из мономеров белка [47]. Триплеты GAG располагаются между двумя соседними мономерами и взаимодействует с ними, а динуклеотид AU служит «спейсером» между ними. Система водородных связей приводит к специфическому узнаванию оснований А и третьего G каждого триплета GAG. Между атомами белка и сахарофосфатного остова РНК контактов нет, за исключением водородной связи 2'-гидроксила рибозы основания G_3 с амидной группой главной цепи остатка Phe32. По всей видимости, такой контакт важен для избирательного связывания РНК, а не ДНК, поскольку последняя при той же самой последовательности нуклеотидов имеет сродство к TRAP в 10 000 раз меньше [49].

Белки с доменом «ОВ-фолд». Домен с укладкой «ОВ-фолд» назван так из-за вхождения в состав белков со способностью связывать олигонуклеотиды и олигосахариды (oligonucleotide/oligosaccharide binding). Это структура в виде β -бочонка из пяти β -тяжей. На практике ОВ-фолд-домены имеются в совершенно различаю-

щихся по функции белках размером 70–150 а.о. [50]. По структурной классификации SCOP, ОВ-фолд подразделяется на 16 суперсемейств, из которых только одно имеет название «nucleic acid-binding proteins» (суперсемейство SCOP 50249). ОВ-фолд не является определяющим для возникновения у белка РНК-связывающих свойств, а служит удобной платформой для построения белков с такими свойствами, поскольку представляет собой весьма жёсткую и стабильную структуру из-за плотной и стабильной упаковки β -листа.

Характерным примером РНК-связывающего белка этого семейства является фактор терминации транскрипции Rho из *E. coli*. В растворе он формирует гексамеры в виде не полностью замкнутого кольца (рис. 5) [51]. Мономер белка состоит из двух доменов: меньший по размеру *N*-концевой РНК-связывающий домен и больший по размеру *C*-концевой АТФазный домен. *N*-концевой домен белка Rho, кроме β -бочонка ОВ-фолда, включает в себя 47 а.о., формирующих три α -спирали на *N*-конце домена. В структуре комплекса этого домена с олиго(С)-РНК два цитидина связываются с областью тяжей $\beta 2$ и $\beta 3$, прикрываясь с одной стороны петлей между тяжами $\beta 1$ - $\beta 2$ и спиралью $\alpha 4$, а с другой стороны – петлей $\beta 2$ - $\beta 3$ [52]. Контакты между аминокислотными остатками белка и нуклеотидами

позволяют говорить о специфичности белка к цитидинам. Одно из оснований расположено в гидрофобном кармане между двумя тирозинами, а второе – образует водородные связи с боковыми цепями аргинина, аспарагина и гидроксильной группой боковой цепи тирозина. Контакт с 2'-ОН группой рибозы с белком не наблюдается, что соответствует данным о возможности белка Rho связывать как РНК, так и ДНК [52].

Имеется ещё целый ряд белков с доменами типа ОВ-фолд, которые проявляют ДНК/РНК-связывающие свойства, например, семейство белков холодового шока с доменом CSD (Pfam PF00313, InterPro IPR002059) [53–55], структурированный домен эукариотических белков YB-1 (относится к белкам с CSD-доменом) [56], домены бактериальных рибосомных белков S1 (InterPro IPR000110) и другие. Некоторую структурную гомологию можно обнаружить и между ОВ-фолдом и Sm-фолдом, который будет рассматриваться дальше.

Белки с доменом «Sm-фолд». Своё название Sm-фолд получил благодаря так называемым «Sm-белкам», входящим в состав эукариотических малых ядерных РНП (мяРНП) [57]. Семь гомологичных, но различающихся по последовательности Sm-белков (В/В', D₃, D₂, D₁, E, F и G), вместе с несколькими уридин-богатыми мяРНК формируют консервативную часть

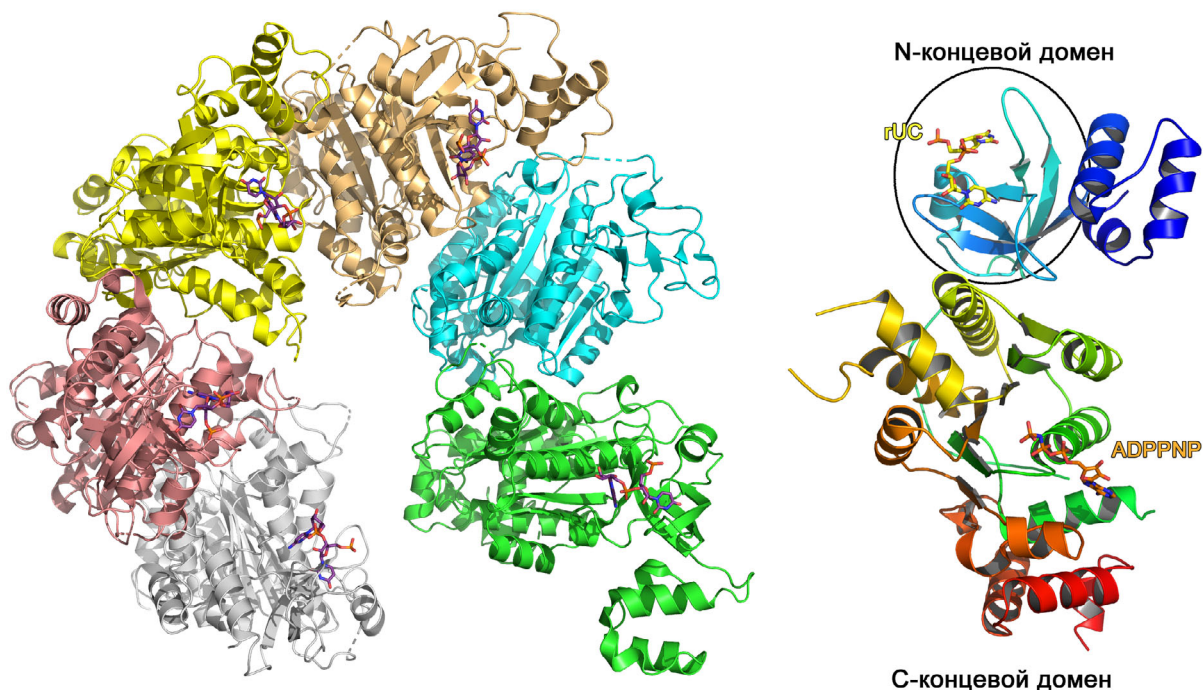


Рис. 5. Пространственная структура гексамерного фактора терминации транскрипции Rho из *Escherichia coli* в комплексе с короткой РНК и нуклеотидом ADPPNP (PDB 1PVO). Справа показан мономер фактора Rho со связанным динуклеотидом UC и молекулой ADPPNP. Овалом выделен домен «ОВ-фолд»

сплайсосомной мяРНК [58–60]. Sm-белки имеют длину около 80 а.о., организованных в структурно гомологичный ОВ-фолду пятитяжевый β -бочонок с *N*-концевой α -спиралью (рис. 6). В составе мяРНК они формируют кольцевой гетерогептамер, чем напоминают ранее рассмотренный белок Rho, однако это полностью замкнутое кольцо, и контакты между соседними номерами белка организованы крайними тяжами β -листа, а не дополнительными *C*-концевыми доменами. Следует отметить, что Sm-белки собираются в гептамеры только в присутствии мяРНК [58]. В эукариотах имеются белки, гомологичные перечисленным Sm; их называют

Lsm – «Like Sm» [61]. Они входят в состав РНК, участвующих в созревании и процессинге мРНК и тРНК, декэпировании мРНК и ряде других процессов [62]. Lsm-белки также формируют гетерогептамеры, однако для этого не требуется присутствие РНК [63].

Гомологи эукариотических Sm/Lsm-белков найдены в археях и в бактериях. В бактериальных клетках Lsm-белки называются Hfq и играют роль глобального регулятора экспрессии генов [64, 65]. Архейные Lsm-белки называют SmAP (Sm Archaeal Protein); их функция в клетках до сих пор не очень ясна [61, 65]. Как архейные, так и бактериальные Lsm-белки фор-

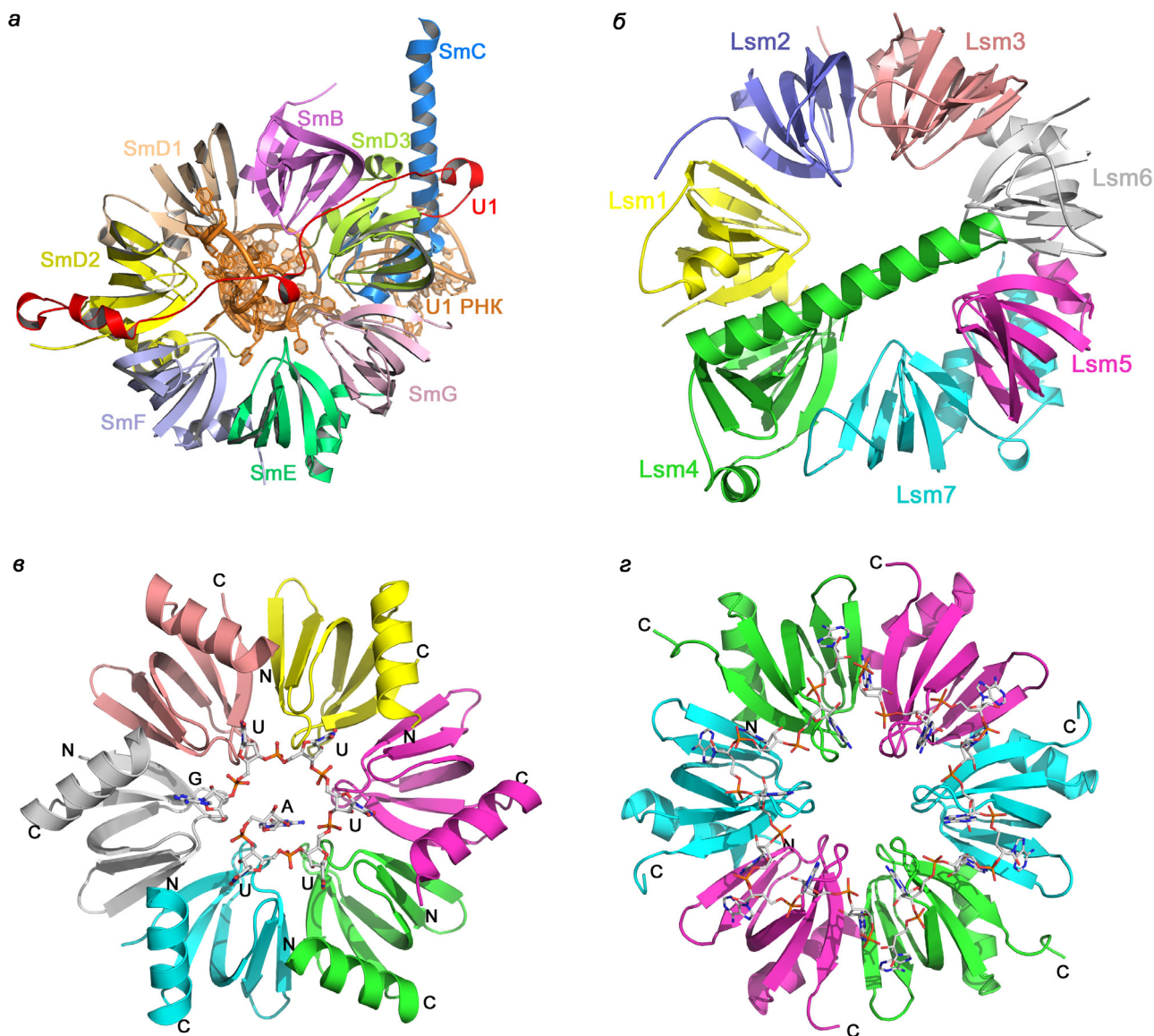


Рис. 6. Особенности пространственной организации Sm/Lsm-белков. *a* – Структура минимального U1 мяРНК человека (PDB 4PJO). В центре гептамера располагается U1 мяРНК. Белки комплекса обозначены разным цветом и подписаны. *б* – Структура гетерогептамера комплекса Lsm1-7 из дрожжей (PDB 4C92). *в* – Структура комплекса Hfq из *Staphylococcus aureus* с AU₅G РНК (PDB 1KQ2). *г* – Структура комплекса Hfq из *E. coli* с олиго(A)-РНК (PDB 3G1B)

мируют стабильные кольцевые мультимеры, причём архейные SmAP образуют гомогептамеры, а бактериальные Hfq – гомогексамеры.

Sm/Lsm-белки связывают олиго(U)-РНК во внутренней полости олигомера со стороны α -спиралей мономеров (рис. 6, в) [66]. Каждый уридин располагается в кармане, организованном двумя соседними мономерами, урацилы находятся в стэкинге с ароматическими боковыми цепями аминокислотных остатков петель $\beta 2$ - $\beta 3$ и $\beta 4$ - $\beta 5$, а атомы оснований РНК формируют водородные связи с атомами заряженных боковых цепей белка. Поскольку размер внутренней полости достаточно мал, то не все мономеры белка имеют одинаковые контакты с основаниями РНК из-за необходимости «входа» и «выхода» оцРНК.

Бактериальные белки Hfq имеют сродство также к олиго(A) РНК [67, 68]. Такая РНК связывается с противоположной от участка связывания олиго(U) РНК стороне гексамера Hfq (рис. 6, г). Аденины располагаются в гидрофобном кармане белка, формируют стэкинг с ароматическими боковыми цепями белка и ряд водородных связей с боковыми цепями аминокислотных остатков. Расстояние между специфически связываемыми аденинами здесь больше, чем в случае олиго(U)-РНК. В промежутке между ними расположены другие нуклеотиды, которые могут как взаимодействовать с аминокислотными остатками белка [67], так и располагаться на поверхности белка, не имея специфических контактов с атомами белка [69].

В Sm/Lsm-белках реализуется принцип повторения доменов для повышения сродства белка к РНК, точнее – к единичному основанию, уридину или аденину. Пространственная укладка элементов вторичной структуры здесь является фундаментом для создания стабильных мультимеров белка, которые работают как единое целое, а поверхность β -листа не используется в качестве «рабочей поверхности» для взаимодействия с РНК. Области узнавания расположены в карманах белка, организованных аминокислотными остатками петель между элементами вторичной структуры. Они включают гидрофобные а.о., организующие стэкинг с основаниями нуклеотидов, а также несколько заряженных/полярных аминокислотных остатков, формирующих систему водородных связей с атомами оснований.

БЕЛКИ, УЗНАЮЩИЕ ДВУЦЕПОЧЕЧНЫЕ УЧАСТКИ РНК

Двуцепочно-РНК-связывающий домен dsRBD.
В белках, взаимодействующих с дцРНК, выде-

ляют единственную консервативную структуру, называемую dsRBD (double-stranded RNA Binding Domain – дцРНК-связывающий домен) [70, 71]. Среди РНК-связывающих белков dsRBD находится на втором месте по встречаемости после РНП-домена, отвечающего за узнавание оцРНК. Он представляет собой небольшой домен 65–70 а.о. из трёхтяжёлого антипараллельного β -листа с расположенными на одной из его плоскостей *N*- и *C*-концевыми спиралями. Впервые dsRBD был идентифицирован при сравнении первичных структур ряда эукариотических белков, имеющих высокую специфичность к дцРНК, но низкое сродство к оцРНК и к любой ДНК, причём изменения в нуклеотидной последовательности дцРНК не влияли на сродство к ней dsRBD-белков [72].

Один из таких белков – второй домен РНК-связывающего белка А из *Xenopus laevis* (Xlrbpa-2), взаимодействует с участком дцРНК длиной 10 пар оснований (GGCGCGGCC)₂ в трёх областях (рис. 7) [73]. Первая (*N*-концевая α -спираль) и вторая (петля между тяжами $\beta 1$ и $\beta 2$) области белка контактируют с двумя удалёнными на виток спирали участками малого желобка РНК, а третья (*C*-концевая спираль) – с участком большого желобка двойной спирали. Аминокислотные остатки белка во всех трёх участках контактируют с атомами сахарофосфатного остова РНК, многие из них – с 2'-ОН-группами рибоз. Регулярная структура малого желобка А-формы дцРНК нарушается в области петли $\beta 1$ - $\beta 2$ Xlrbpa (область 2), причём с этим изменённым участком контактирует консервативный гистидин, важный для взаимодействия белка с дцРНК. Интересно, что для взаимодействия с дцРНК оказались важны не только определённые аминокислотные остатки, имеющие контакты с РНК, но и целый ряд гидрофобных остатков, формирующих правильную упаковку α -спиралей в структуре белка и определяющих необходимую ориентацию контактирующих с РНК заряженных остатков [70].

Рассматривая известные структуры dsRBD-белков в комплексах с дцРНК можно заметить, что эти белки имеют очень малое число контактов с основаниями РНК, а почти все контакты формируются с атомами сахарофосфатного остова и 2'-гидроксилом рибозы. Это наиболее существенное отличие dsRBD-белков от оцРНК-узнающих белков.

Для повышения сродства к дцРНК dsRBD-белки могут использовать дополнительные элементы вторичной структуры, такие как увеличенную *N*-концевую α -спираль или повторяющиеся домены [70, 71, 74]. Тем не менее, независимо от этого, dsRBD-белки формируют кон-

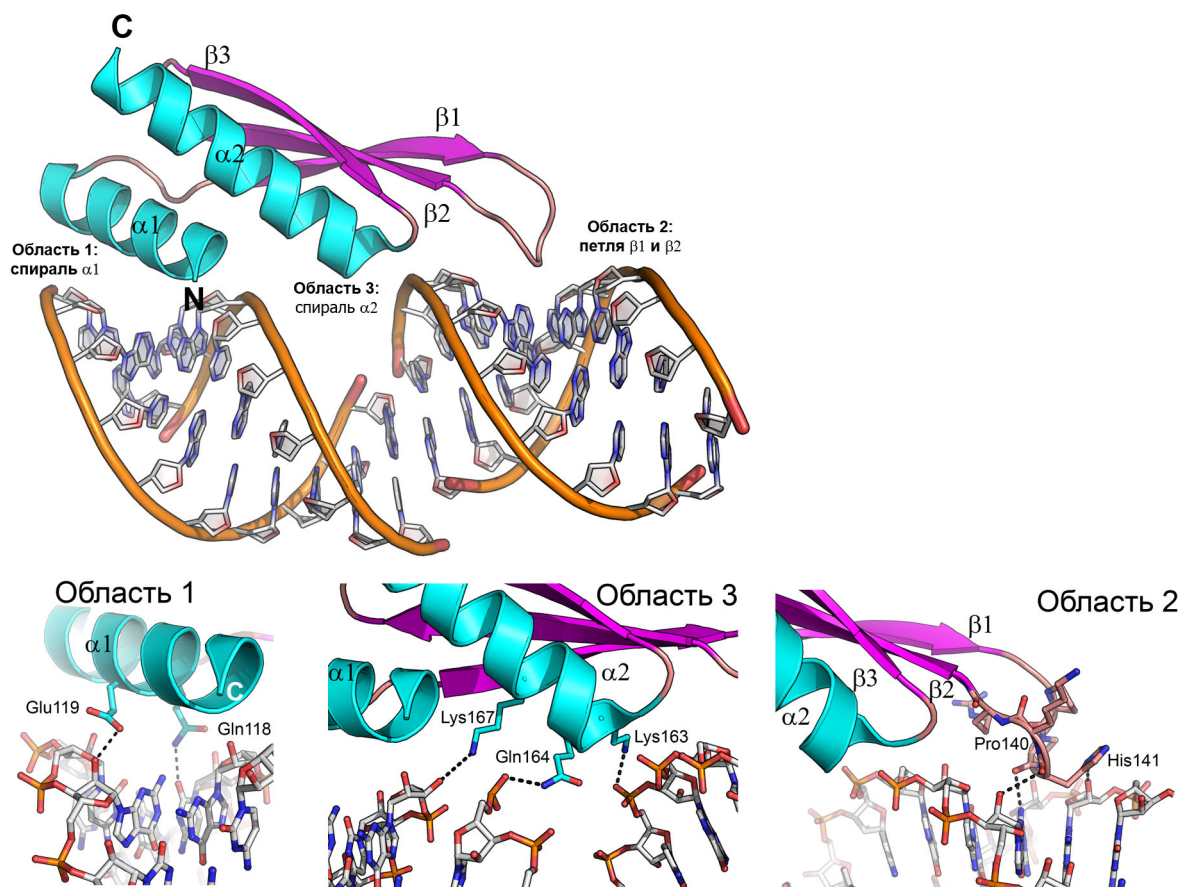


Рис. 7. Структура комплекса белка Xlrbra-2 и дцРНК (PDB 1D12). Показаны два соседних додекамерных фрагмента дцРНК (GGCGCGCGCC)₂. Обозначены элементы вторичной структуры белка и области его контактов с дцРНК. Внизу показаны три области РНК-белковых контактов в приближении

такты с атомами сахарофосфатного остова, а не с атомами оснований нуклеотидов дцРНК.

Рибосомные белки. Интересными примерами белков, узнающих сложные пространственные структуры РНК, являются рибосомные белки. Рибосома – макромолекулярный комплекс из нескольких рибосомных РНК (рРНК) и более 50 белков. рРНК имеет сложную пространственную структуру, способную самоорганизоваться *in vitro*. Сборка рибосомных субъединиц – это кооперативный процесс со строгой очередностью этапов, инициируемый взаимодействием первично-связывающихся рибосомных белков со специфически узнаваемыми участками рРНК. Их присоединение к рРНК приводит к значительной компактизации формируемых рибонуклеопротеиновых частиц и обеспечивает последующее присоединение остальных рибосомных белков [75, 76]. Первично-связывающиеся рибосомные белки взаимодействуют с рРНК независимо от других компонентов рибосомы, причём участки связывания белков на рРНК имеют сложную пространствен-

ную структуру [77, 78]. Эти РНК-белковые комплексы можно рассматривать, как комплексы белков с дцРНК. Важно отметить, что ряд первично-связывающихся рибосомных белков регулируют уровень своего синтеза, взаимодействуя с мРНК, которые их кодируют, таким образом, специфически узнавая две разные РНК-мишени. Изучение процессов авторегуляции синтеза рибосомных белков представляет очень интересную задачу для исследования принципов РНК-белкового узнавания и дискриминации двух разных РНК-мишеней одним белком. Ниже будут рассмотрены три бактериальных рибосомных белка, которые являются одновременно первично-связывающимися рибосомными белками и регуляторами трансляции бактериальных оперонов. Для эукариотических рибосомных белков аналогичных исследований не проводилось. Следует упомянуть, что в 2014 году была введена новая номенклатура наименований рибосомных белков для устранения несоответствия наименований рибосомных белков из бактерий, архей и эукариот [79]. Согласно

этой номенклатуры универсально-консервативные рибосомные белки, которые имеются в рибосомах из организмов всех трёх царств, имеют префикс «и», характерные только для бактериальных рибосом – «b», а только для эукариотических – «е».

Рибосомный белок uS8. Универсально-консервативный рибосомный белок uS8 (далее будет именоваться как S8) входит в число рибосомных белков, формирующих платформу малой рибосомной субчастицы [80–84]. Он важен для правильной сборки центрального домена 16S рРНК [81, 83, 85], а ряд мутаций в белке приводит к дефектам при ассоциации рибосомных субчастиц в рибосому [86]. Белок S8 связывается с участком спирали h21 16S рРНК в области нуклеотидов 595–598/640–644 [87–89]. Одновременно белок S8 является регулятором транскрипции *sps*-оперона *E. coli* по механизму обратной связи [90, 91]. Область связывания на *sps* мРНК очень схожа со структурой области связывания белка на спирали h21 16S рРНК, что изначально приводило к идее узнавания схожих по структуре элементов двух РНК [90, 92, 93].

Структура комплекса белка S8 с фрагментом 16S рРНК показала, что два домена белка контактируют с двумя соседними участками малого желобка спирали РНК, причём белок образует «мостик» над большим желобком РНК (рис. 8, а) [4]. Основная часть контактирующих с рРНК аминокислотных остатков сосредоточена в С-концевом домене белка, а преобладающая часть контактов реализуется с сахарофос-

фатным остовом рРНК. Консервативные нуклеотиды 595–598/640–644 отвечают за нарушения А-формы спирали дцРНК, образуя два триплета нуклеотидов, взаимосвязанных пересекающимися водородными связями. Эти же нуклеотиды формируют узнаваемую белком S8 поверхность на 16S рРНК [4].

Структура белка S8 из *E. coli* в комплексе с фрагментом узнаваемого участка мРНК *sps*-оперона показала незначительные отличия в последовательностях и пространственной структуре связываемых участков на рРНК и мРНК [94]. Контакты между аминокислотными остатками белка и мРНК распределены аналогично таковым в рибосомном комплексе. Несмотря на сходство структур узнаваемых белком участков РНК, белок S8 имеет существенную разницу в сродстве к мРНК. На данный момент разница в сродстве белка S8 к рРНК и мРНК не нашла строгого объяснения.

Сравнивая комплексы белка S8 с рРНК/мРНК и комплекс белка XlrpA-2 с дцРНК, нельзя не заметить внешнее сходство этих структур. Действительно, область взаимодействия дцРНК с белком в обоих случаях становится нарушенной регулярной структурой малого желобка РНК, которая является местом контакта единичных аминокислотных остатков с основаниями РНК. Этот участок окружён областями контактов заряженных и полярных аминокислотных остатков с сахарофосфатным остовом РНК, что обеспечивает закрытие области узнавания от воды и ионов и увеличивает выигрыш в

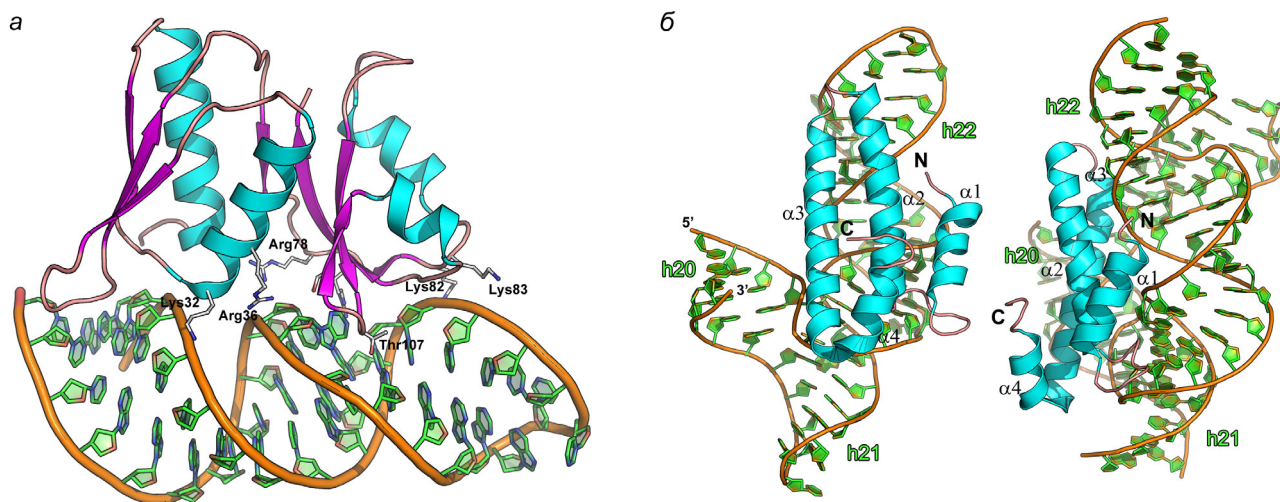


Рис. 8. Структуры комплексов рибосомных белков с РНК. *а* – Структура белка S8 из *Methanococcus jannaschii* в комплексе с фрагментом 16S рРНК (PDB 1I6U). Показаны контактирующие аминокислотные остатки белка S8. *б* – Структура комплекса белка S15 из *Thermus thermophilus* со специфическим фрагментом 16S рРНК (PDB 1DK1). Указаны спирали 16S рРНК (h21, h22 и h23) и спирали белка S15. Слева – вид со стороны белка S15, справа – вид повернут на 90° по вертикальной оси относительно левого рисунка

энергии при формировании РНК-белкового контакта. Однако в случае 16S рРНК нарушение структуры спирали РНК значительное и вызвано формированием двух нуклеотидных триплетов, а в случае Xlrpа-2 нарушение меньше и вызвано выпетливанием единичного нуклеотида. Таким образом, несмотря на внешнее сходство, участки связывания белка на РНК существенно отличаются по своей пространственной структуре.

Рибосомный белок uS15. Универсально-консервативный рибосомный белок uS15 (далее будет именоваться S15) также участвует в формировании платформы малой рибосомной субчастицы рибосомы, однако именно он первым присоединяется к центральному домену 16S рРНК и обеспечивает дальнейшее связывание с ним рибосомных белков S6, S18, S11 и S21 [80, 81, 95, 96]. Как и белок S8, он регулирует трансляцию своего оперона, связываясь с мРНК при избытке в клетке и подавляя его продукцию [97–100].

Рибосомный белок S15 – небольшой белок, состоящий из четырёх α -спиралей, упакованных в один домен. Белок S15 связывается с 16S рРНК в области трёх спиралей – h20, h21 и h22 (рис. 8, б) [83, 101]. Из почти двух десятков контактирующих с рРНК аминокислотных остатков только 4 являются положительно заряженными, а большая часть контактов формируется полярными боковыми цепями аминокислот с атомами сахарофосфатного остова РНК [5, 95]. Белок контактирует с 16S рРНК в двух областях: непосредственно в области сочленения трёх спиралей 16S рРНК (англ.: *three-way junction*) и с GU/GC-мотивом малого желобка двойной спирали рРНК, отстоящего на один виток от первого участка. Важной особенностью первого участка связывания является формирование триплета оснований, который служит ключевым элементом в фиксации конформации места соединения трёх спиралей 16S рРНК. С этим триплетом напрямую или через ион магния взаимодействуют боковые остатки аминокислот спирали $\alpha 3$. С соседними нуклеотидами контактируют аминокислотные остатки петли между спиральями $\alpha 1$ и $\alpha 2$. Большинство этих контактов реализуются посредством сахарофосфатного остова малого желобка РНК.

Вторая область РНК-белковых контактов располагается в верхней части спирали h22, где белок S15 специфически связывается с высококонсервативными нуклеотидами малого желобка GU/GC. Консервативные аминокислотные остатки района петли $\alpha 2$ - $\alpha 3$, направленные в сторону РНК, образуют непосредственно или через воду водородные связи со всеми четырьмя перечисленными нуклеотидами. На основании

структурных и биохимических данных о взаимодействии белка S15 с 16S рРНК предполагают, что именно область консервативных нуклеотидов GU/GC является специфически узнаваемой аминокислотными остатками белка, а контакты белка с областью соединения трёх спиралей 16S рРНК позволяют зафиксировать их взаимное расположение при сборке малой рибосомной субчастицы [5].

Моделирование структуры комплекса белка S15 со специфически узнаваемым участком мРНК показало, что этот участок имеет пространственную структуру типа «псевдоузла» (англ.: *pseudo-knot*) с дополнительным вторым участком связывания [102–106]. В целом структура узнаваемых участков на рРНК и мРНК оказалась в некоторой степени похожа, что и объясняет возможность узнавания одним белком двух разных РНК. Такая схожесть пространственной структурной организации участков узнавания двух различных РНК была названа авторами «молекулярной мимикрией» [106]. Однако разница в структурах мРНК и рРНК довольно заметная: в первом случае – это псевдоузел, а во втором – соединение трёх спиралей, что и является предполагаемой причиной отличия средства белка S15 к двум молекулам РНК.

Рибосомный белок uL1. Универсально-консервативный рибосомный белок uL1 (далее будет именоваться как L1) вместе со спиральями H76, H77 и H78 23S рРНК формирует подвижный функционально важный участок большой рибосомной субчастицы, называемый L1-выступом [107]. В *E. coli* белок L1 является регулятором трансляции L11-оперона, в состав которого входят гены рибосомных белков L1 и L11 [108, 109].

Белок L1 состоит из двух доменов, причём первый домен включает N-концевую и C-концевую части белка, а второй домен является вставкой среднего участка полипептидной цепи [107]. Первый домен имеет двухслойную структуру «расщеплённой abc/d-единицы» или «split β - α - β », а второй домен – уникальную для рибосомных белков трёхслойную укладку по Россману. Домены I и II соединены гибкой перетяжкой и могут несколько менять взаимную ориентацию в растворе [110].

Белок L1 в комплексах с фрагментами 23S рРНК имеет две области контактов с РНК (рис. 9, а) [3]. Одна из этих областей контактов располагается на поверхности домена I. Три тяжёлых β -листа этого домена формируют несколько вогнутую поверхность контакта со спиралью H77 23S рРНК. Можно отметить, что такая архитектура белка несколько напоминает структуру РНП-домена, который также включа-

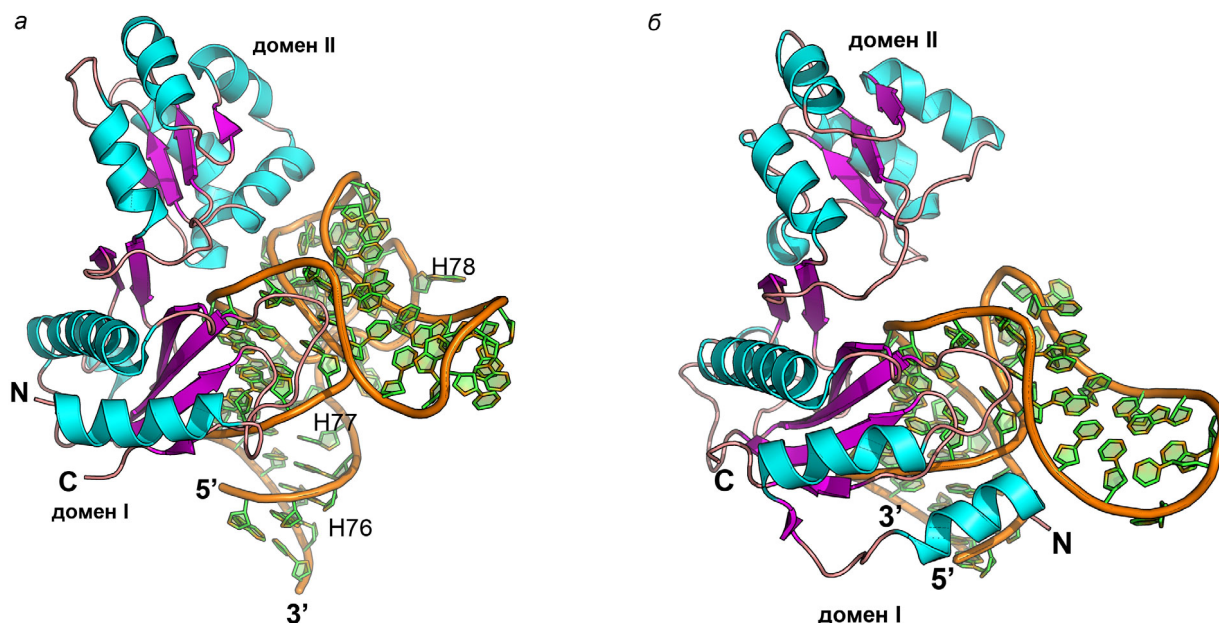


Рис. 9. Структуры комплексов рибосомных белков L1 с РНК. *а* – Структура комплекса рибосомного белка L1 из *Sulfolobus solfataricus* с фрагментом 23S рРНК из *T. thermophilus* (PDB 1MZR). Указаны спирали H76, H77 и H78 23S рРНК. *б* – Структура комплекса рибосомного белка L1 из *T. thermophilus* с фрагментом мРНК из *Methanococcus vannielii* (PDB 2HW8). Структуры ориентированы одинаково относительно домена I белка L1

ет контактирующую с РНК поверхность β -листа, однако последовательность белка L1 не имеет РНП-консенсусов, да и аминокислотные остатки белка L1 взаимодействуют не с оцРНК, а с малым желобком дцРНК. Большая часть контактов между белком и РНК в области первого домена реализуется посредством водородных связей с сахарофосфатным остовом РНК, однако имеется значимое количество водородных связей и с основаниями.

Вторая область РНК-белкового взаимодействия включает аминокислотные остатки спирали $\alpha 4$ и петли $\alpha 5$ - $\beta 6$ домена II белка L1, которые контактируют со сложной структурой 23S рРНК, сформированной двумя длинными петлями РНК. В этой области безоговорочно доминируют контакты боковых цепей заряженных аминокислотных остатков лизина и аргинина с атомами сахарофосфатного остова РНК. Число контактирующих с РНК аминокислотных остатков во второй области меньше, чем в первой, поэтому было высказано предположение, что именно контакты аминокислотных остатков домена I белка L1 с 23S рРНК являются определяющими в связывании, а контакты домена II с РНК стабилизируют рРНК-белковый комплекс.

Пространственная структура комплексов белка L1 с фрагментами мРНК показала причину существенной разницы в сродстве белка с рРНК и мРНК [111–113]. Участки мРНК, узна-

ваемые белком L1, имеют схожую структуру и последовательность нуклеотидов, однако в их составе отсутствует одна из петель РНК, поэтому вторая область РНК-белкового контакта является усеченной (рис. 9, б). Это приводит к практически полному отсутствию контактов во второй области и к значительному уменьшению сродства белка L1 с мРНК. Позднее было показано, что изолированный домен I рибосомного белка L1 имеет более низкое сродство к мРНК по сравнению с рРНК и играет определяющую роль при дифференциации между разными РНК [114, 115].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассматривая взаимодействие белков с одноцепочечными участками РНК, можно отметить разнообразие белковых мотивов, узнающих РНК. В ряде случаев важным элементом мотива является β -лист, который предоставляет «подложку» для РНК. Однако почти во всех случаях эта поверхность хоть и является местом РНК-белкового контакта, но не играет существенной роли при дискриминации последовательности РНК. Её выполняют области, сформированные близкорасположенными гидрофобными боковыми цепями белка, обеспечивающие позиционирование определенных оснований. Положительно заряженные или полярные боковые цепи

белка, выходящие в эти карманы, формируют ионные пары и водородные связи с атомами оснований, тем самым отвечая за специфичность узнавания нуклеотидов. Зачастую такие карманы формируют дополнительные, не входящие в состав консервативного мотива, структурные элементы белка. Специфические карманы могут формироваться и в отсутствие $\beta\beta$ -листа, но принцип позиционирования оснований РНК за счёт стэкинга с ароматическими остатками белка и узнавания за счёт контактов с полярными/заряженными боковыми цепями остатков в них сохраняется.

Рассматривая имеющиеся структуры белков в комплексах со сложными пространственными структурами РНК, можно заметить, что белки имеют небольшое число контактов с основаниями РНК, а почти все контакты образованы атомами сахарофосфатного остова. Связано это с особенностью конформации А-спирали двойной спирали РНК. Она имеет глубокий и закрытый от внешних контактов большой желобок, что затрудняет прямые контакты с основаниями дцРНК. Малый желобок А-спирали РНК, в свою очередь, мелкий и широкий, что благоприятно сказывается на доступности нуклеотидов, однако это одновременно повышает доступность потенциальных РНК-белковых контактов к внешним воздействиям (воде и ионам) и не позволяет получить значительный выигрыш в энергии при формировании комплексов. В результате доминирующими становятся контакты атомов белка с атомами сахарофосфатного остова, однако в таком случае затруднено или невозможно узнавание последовательности нуклеотидов, а происходит узнавание пространственной структуры РНК. Это наиболее существенное отличие взаимодействия РНК-связывающих белков с оцРНК и с дцРНК.

Ещё одной особенностью оцРНК-связывающих белков является то, что они связывают

короткие участки РНК — от 4 до 6 нуклеотидов. Такая небольшая область контактов не всегда достаточна для прочного связывания РНК, поэтому в оцРНК-связывающих белках часто используется повторение (дубликация) РНК-связывающих доменов. Это позволяет значительно увеличить область контакта и повысить стабильность образуемых РНК-белковых комплексов, а также разнообразить узнаваемые нуклеотидные последовательности.

В случае дцРНК-связывающих белков происходит узнавание уникальных стабильных пространственных структур РНК. По имеющимся данным, такие белки имеют заранее сформированную комплементарную область РНК на своей поверхности [116]. Требование комплементарности областей РНК-белковых контактов приводит к уникальности дцРНК-связывающих структур у белков. Исключением являются белки с dsRBD-доменом, которые взаимодействуют с дцРНК с «выпетливаниями» одиночных оснований. Остальные известные на текущий момент времени дцРНК-связывающие белки «узнают» уникальные пространственные структуры РНК, что обеспечивает необходимую специфичность и сродство между взаимодействующими молекулами.

Благодарности. Автор выражает благодарность С.В. Тищенко за полезные и конструктивные обсуждения в ходе создания этой работы, а также С.В. Никонову, М.Б. Гарбер и Н.А. Невской за заложение основ этой работы.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в финансовой или какой-либо иной сфере.

Соблюдение этических норм. Настоящий обзор не содержит описания выполненных автором исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fedorov, R., Meshcheryakov, V., Gongadze, G., Fomenkova, N., Nevskaya, N., et al. (2001) Structure of ribosomal protein TL5 complexed with RNA provides new insights into the CTC family of stress proteins, *Acta Crystallogr. Sect. D Biol. Crystallogr.*, **57**, 968-976, doi: 10.1107/S0907444901006291.
2. Perederina, A., Nevskaya, N., Nikonov, O., Nikulin, A., Dumas, P., et al. (2002) Detailed analysis of RNA-protein interactions within the bacterial ribosomal protein L5/5S rRNA complex, *RNA*, **8**, 1548-1557, doi: 10.1017/s1355838202029953.
3. Nikulin, A., Eliseikina, I., Tishchenko, S., Nevskaya, N., Davydova, N., et al. (2003) Structure of the L1 protuberance in the ribosome, *Nat. Struct. Biol.*, **10**, 104-108, doi: 10.1038/nsb886.
4. Tishchenko, S., Nikulin, A., Fomenkova, N., Nevskaya, N., Nikonov, O., et al. (2001) Detailed analysis of RNA-protein interactions within the ribosomal protein S8-rRNA complex from the Archaeon *Methanococcus jannaschii*, *J. Mol. Biol.*, **311**, 311-324, doi: 10.1006/jmbi.2001.4877.
5. Nikulin, A., Serganov, A., Ennifar, E., Tishchenko, S., Nevskaya, N., et al. (2000) Crystal structure of the S15-rRNA complex, *Nat. Struct. Biol.*, **7**, 273-277, doi: 10.1038/74028.
6. Gabdulkhakov, A., Mitroshin, I., and Garber, M. (2020) Structure of the ribosomal P stalk base in archaean *Methanococcus jannaschii*, *J. Struct. Biol.*, **211**, 107559, doi: 10.1016/j.jsb.2020.107559.
7. Kostareva, O. S., Nevskaya, N. A., Tishchenko, S. V., Gabdulkhakov, A. G., Garber, M. B., and Nikonov, S. V.

- (2018) Influence of nonconserved regions of L1 protuberance of *Thermus thermophilus* ribosome on the affinity of L1 protein to 23s rRNA, *Mol. Biol.*, **52**, 91-95, doi: 10.1134/S0026893318010090.
8. Draper, D. E. (1999) Themes in RNA-protein recognition, *J. Mol. Biol.*, **293**, 255-270, doi: 10.1006/jmbi.1999.2991.
 9. Corley, M., Burns, M. C., and Yeo, G. W. (2020) How RNA-binding proteins interact with RNA: molecules and mechanisms, *Mol. Cell*, 9-29, doi: 10.1016/j.molcel.2020.03.011.
 10. Iacobuzio-Donahue, C. A., Ashfaq, R., Maitra, A., Adsay, N. V., Shen-Ong, G. L., et al. (2003) Highly expressed genes in pancreatic ductal adenocarcinomas: a comprehensive characterization and comparison of the transcription profiles obtained from three major technologies, *Cancer Res.*, **63**, 8614-8622, doi: 10.1126/science.1058040.
 11. Swanson, M. S., Nakagawa, T. Y., LeVan, K., and Dreyfuss, G. (1987) Primary structure of human nuclear ribonucleoprotein particle C proteins: conservation of sequence and domain structures in heterogeneous nuclear RNA, mRNA, and pre-rRNA-binding proteins, *Mol. Cell. Biol.*, **7**, 1731-1739, doi: 10.1128/MCB.7.5.1731.
 12. Sillekens, P. T. G., Habets, W. J., Beijer, R. P., and van Venrooij, W. J. (1987) CDNA cloning of the human U1 SnRNA-associated A protein: extensive homology between U1 and U2 SnRNP-specific proteins, *EMBO J.*, **6**, 3841-3848.
 13. Muto, Y., and Yokoyama, S. (2012) Structural insight into RNA recognition motifs: versatile molecular lego building blocks for biological systems, *Wiley Interdisc. Rev. RNA*, **3**, 229-246, doi: 10.1002/wrna.1107.
 14. Messias, A. C., and Sattler, M. (2004) Structural basis of single-stranded RNA recognition, *Accounts Chem. Res.*, **37**, 279-287, doi: 10.1021/ar030034m.
 15. Cléry, A., Blatter, M., and Allain, F. H.-T. (2008) RNA recognition motifs: boring? Not quite, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **18**, 290-298, doi: 10.1016/j.sbi.2008.04.002.
 16. León, B., Kashyap, M. K., Chan, W. C., Krug, K. A., Castro, J. E., et al. (2017) A challenging pie to splice: drug-ging the spliceosome, *Angewandte Chemie Int. Edn.*, **56**, 12052-12063, doi: 10.1002/anie.201701065.
 17. Van der Feltz, C., Anthony, K., Brilot, A., and Pomeranz Krummel, D. A. (2012) Architecture of the spliceosome, *Biochemistry*, **51**, 3321-3333, doi: 10.1021/bi201215r.
 18. Mazza, C., Segref, A., Mattaj, I. W., and Cusack, S. (2002) Large-scale induced fit recognition of an m(7)GpppG Cap analogue by the human nuclear Cap-binding complex, *EMBO J.*, **21**, 5548-5557, doi: 10.1093/emboj/cdf538.
 19. Calero, G., Wilson, K. F., Ly, T., Rios-Steiner, J. L., Clardy, J. C., and Cerione, R. A. (2002) Structural basis of M7GpppG Binding to the nuclear Cap-binding protein complex, *Nat. Struct. Biol.*, **9**, 912-917, doi: 10.1038/nsb874.
 20. Johansson, C., Finger, L. D., Trantirek, L., Mueller, T. D., Kim, S., et al. (2004) Solution structure of the complex formed by the two N-terminal RNA-binding domains of nucleolin and a pre-rRNA target, *J. Mol. Biol.*, **337**, 799-816, doi: 10.1016/j.jmb.2004.01.056.
 21. Allain, F. H., Bouvet, P., Dieckmann, T., and Feigon, J. (2000) Molecular basis of sequence-specific recognition of pre-ribosomal RNA by nucleolin, *EMBO J.*, **19**, 6870-6881, doi: 10.1093/emboj/19.24.6870.
 22. Price, S. R., Evans, P. R., and Nagai, K. (1998) Crystal structure of the spliceosomal U2B'-U2A' protein complex bound to a fragment of U2 small nuclear RNA, *Nature*, **394**, 645-650, doi: 10.1038/29234.
 23. Oubridge, C., Ito, N., Evans, P. R., Teo, C. H., and Nagai, K. (1994) Crystal structure at 1.92 Å resolution of the RNA-binding domain of the U1A spliceosomal protein complexed with an RNA hairpin, *Nature*, **372**, 432-438, doi: 10.1038/372432a0.
 24. Handa, N., Nureki, O., Kurimoto, K., Kim, I., Sakamoto, H., et al. (1999) Structural basis for recognition of the Tra mRNA precursor by the sex-lethal protein, *Nature*, **398**, 579-584, doi: 10.1038/19242.
 25. Afroz, T., Cienikova, Z., Cléry, A., and Allain, F. H. T. (2015) One, two, three, four! How multiple RRM read the genome sequence, *Methods Enzymol.*, 235-278, doi: 10.1016/bs.mie.2015.01.015.
 26. Grishin, N. V. (2001) KH domain: one motif, two folds, *Nucleic Acids Res.*, **29**, 638-643, doi: 10.1093/nar/29.3.638.
 27. Oddone, A., Lorentzen, E., Basquin, J., Gasch, A., Rybin, V., et al. (2007) Structural and biochemical characterization of the yeast exosome component Rrp40, *EMBO Rep.*, **8**, 63-69, doi: 10.1038/sj.embor.7400856.
 28. Auweter, S. D., Oberstrass, F. C., and Allain, F. H.-T. (2006) Sequence-specific binding of single-stranded RNA: is there a code for recognition? *Nucleic Acids Res.*, **34**, 4943-4959, doi: 10.1093/nar/gkl620.
 29. Nicastro, G., Taylor, I. A., and Ramos, A. (2015) KH-RNA interactions: back in the groove, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **30**, 63-70, doi: 10.1016/j.sbi.2015.01.002.
 30. Lewis, H. A., Musunuru, K., Jensen, K. B., Edo, C., Chen, H., et al. (2000) Sequence-specific RNA binding by a nova KH domain, *Cell*, **100**, 323-332, doi: 10.1016/S0092-8674(00)80668-6.
 31. Ryder, S. P., and Massi, F. (2010) Insights into the structural basis of RNA recognition by star domain proteins, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **693**, 37-53, doi: 10.1007/978-1-4419-7005-3_3.
 32. Beuth, B., Pennell, S., Arnvig, K. B., Martin, S. R., and Taylor, I. A. (2005) Structure of a *Mycobacterium tuberculosis* NusA-RNA complex, *EMBO J.*, **24**, 3576-3587, doi: 10.1038/sj.emboj.7600829.
 33. Lunde, B. M., Moore, C., and Varani, G. (2007) RNA-binding proteins: modular design for efficient function, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **8**, 479-490, doi: 10.1038/nrm2178.
 34. Valverde, R., Edwards, L., and Regan, L. (2008) Structure and function of KH domains, *FEBS J.*, **275**, 2712-2726, doi: 10.1111/j.1742-4658.2008.06411.x.
 35. Diakun, G. P., Fairall, L., and Klug, A. (1986) EXAFS study of the zinc-binding sites in the protein transcription factor IIIA, *Nature*, **324**, 698-699, doi: 10.1038/324698a0.
 36. Ginsberg, A. M., King, B. O., and Roeder, R. G. (1984) Xenopus 5S gene transcription factor, TFIIIA: characterization of a CDNA clone and measurement of RNA levels throughout development, *Cell*, **39**, 479-489, doi: 10.1016/0092-8674(84)90455-0.
 37. Miller, J., McLachlan, A. D., and Klug, A. (1985) Repetitive zinc-binding domains in the protein transcription factor IIIA from *Xenopus oocytes*, *EMBO J.*, **4**, 1609-1614.
 38. Hudson, B. P., Martinez-Yamout, M. A., Dyson, H. J., and Wright, P. E. (2004) Recognition of the mRNA au-rich element by the zinc finger domain of TIS11d, *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **11**, 257-264, doi: 10.1038/nsmb738.
 39. Iwanaga, E., Nanri, T., Mitsuya, H., and Asou, N. (2011) Mutation in the RNA binding protein TIS11D/ZFP36L2 is associated with the pathogenesis of acute leukemia, *Int. J. Oncology*, **38**, 25-31, doi: 10.3892/ijo_00000820.
 40. Dey, A., York, D., Smalls-Mantey, A., and Summers, M. F. (2005) Composition and sequence-dependent binding of RNA to the nucleocapsid protein of Moloney murine leukemia virus, *Biochemistry*, **44**, 3735-3744, doi: 10.1021/bi047639q.

41. D'Souza, V., and Summers, M. F. (2004) Structural basis for packaging the dimeric genome of Moloney murine leukaemia virus, *Nature*, **431**, 586-590, doi: 10.1038/nature02944.
42. Wang, X., McLachlan, J., Zamore, P. D., and Hall, T. M. T. (2002) Modular recognition of RNA by a human pumilio-homology domain, *Cell*, **110**, 501-512, doi: 10.1016/s0092-8674(02)00873-5.
43. De Moor, C. H., Meijer, H., and Lissenden, S. (2005) Mechanisms of translational control by the 3' UTR in development and differentiation, *Semin. Cell Dev. Biol.*, **16**, 49-58, doi: 10.1016/j.semcdb.2004.11.007.
44. Wickens, M., Bernstein, D. S., Kimble, J., and Parker, R. (2002) A PUF family portrait: 3'UTR regulation as a way of life, *Trends Genet. TIG*, **18**, 150-157, doi: 10.1016/s0168-9525(01)02616-6.
45. Mackay, J. P., Font, J., and Segal, D. J. (2011) The prospects for designer single-stranded RNA-binding proteins, *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **18**, 256-261, doi: 10.1038/nsmb.2005.
46. Cheong, C.-G., and Hall, T. M. T. (2006) Engineering RNA sequence specificity of pumilio repeats, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 13635-13639, doi: 10.1073/pnas.0606294103
47. Antson, A. A., Dodson, E. J., Dodson, G., Greaves, R. B., Chen, X., and Gollnick, P. (1999) Structure of the Trp RNA-binding attenuation protein, TRAP, bound to RNA, *Nature*, **401**, 235-242, doi: 10.1038/45730..
48. Babitzke, P. (1997) Regulation of tryptophan biosynthesis: Trp-Ing the TRAP or how *Bacillus subtilis* reinvented the wheel, *Mol. Microbiol.*, **26**, 1-9, doi: 10.1046/j.1365-2958.1997.5541915.x.
49. Elliott, M. B., Gottlieb, P. A., and Gollnick, P. (1999) Probing the TRAP-RNA interaction with nucleoside analogs, *RNA*, **5**, 1277-1289, doi: 10.1017/s1355838299991057.
50. Theobald, D. L., Mitton-Fry, R. M., and Wuttke, D. S. (2003) Nucleic acid recognition by OB-fold proteins, *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.*, **32**, 115-133, doi: 10.1146/annurev.biophys.32.110601.142506.
51. Skordalakes, E., and Berger, J. M. (2003) Structure of the Rho transcription terminator, *Cell*, **114**, 135-146, doi: 10.1016/S0092-8674(03)00512-9.
52. Bogden, C. E., Fass, D., Bergman, N., Nichols, M. D., and Berger, J. M. (1999) The structural basis for terminator recognition by the Rho transcription termination factor, *Mol. Cell*, **3**, 487-493, doi: 10.1016/S1097-2765(00)80476-1.
53. Keto-Timonen, R., Hietala, N., Palonen, E., Hakakorpi, A., Lindström, M., and Korkeala, H. (2016) Cold shock proteins: a minireview with special emphasis on Csp-family of enteropathogenic yersinia, *Front. Microbiol.*, **7**, doi: 10.3389/fmicb.2016.01151.
54. Horn, G., Hofweber, R., Kremer, W., and Kalbitzer, H. R. (2007) Structure and function of bacterial cold shock proteins, *Cell. Mol. Life Sci.*, **64**, 1457-1470, doi: 10.1007/s00018-007-6388-4.
55. Amir, M., Kumar, V., Dohare, R., Islam, A., Ahmad, F., and Hassan, M. I. (2018) Sequence, structure and evolutionary analysis of cold shock domain proteins, a member of OB Fold family, *J. Evol. Biol.*, **31**, 1903-1917, doi: 10.1111/jeb.13382.
56. Lyabin, D. N., Eliseeva, I. A., and Ovchinnikov, L. P. (2014) YB-1 protein: functions and regulation, *RNA*, **5**, 95-110, doi: 10.1002/wrna.1200.
57. Hermann, H., Fabrizio, P., Raker, V. A., Foulaki, K., Hornig, H., et al. (1995) SnRNP Sm proteins share two evolutionarily conserved sequence motifs which are involved in sm protein-protein interactions, *EMBO J.*, **14**, 2076-2088.
58. Pomeranz Krummel, D. A., Oubridge, C., Leung, A. K. W., Li, J., and Nagai, K. (2009) Crystal structure of human spliceosomal U1 SnRNP at 5.5 Å resolution, *Nature*, **458**, 475-480, doi: 10.1038/nature07851.
59. Yong, J., Golembe, T. J., Battle, D. J., Pellizzoni, L., and Dreyfuss, G. (2004) SnRNAs contain specific SMN-binding domains that are essential for SnRNP assembly, *Mol. Cell. Biol.*, **24**, 2747-2756, doi: 10.1128/MCB.24.7.2747-2756.2004.
60. Kondo, Y., Oubridge, C., van Roon, A.-M. M., and Nagai, K. (2015) Crystal structure of human U1 SnRNP, a small nuclear ribonucleoprotein particle, reveals the mechanism of 5' splice site recognition, *eLife*, **4**, doi: 10.7554/eLife.04986
61. Mura, C., Randolph, P. S., Patterson, J., and Cozen, A. E. (2013) Archaeal and eukaryotic homologs of Hfq, *RNA Biol.*, **10**, 636-651, doi: 10.4161/rna.24538.
62. He, W., and Parker, R. (2000) Functions of Lsm proteins in mRNA degradation and splicing, *Curr. Opin. Cell Biol.*, **12**, 346-350, doi: 10.1016/S0955-0674(00)00098-3.
63. Sharif, H., and Conti, E. (2013) Architecture of the Lsm1-7-Pat1 complex: a conserved assembly in eukaryotic mRNA turnover, *Cell Rep.*, **5**, 283-291, doi: 10.1016/j.celrep.2013.10.004.
64. Sauer, E. (2013) Structure and RNA-binding properties of the bacterial LSm protein Hfq, *RNA Biol.*, **10**, 610-618, doi: 10.4161/rna.24201.
65. Мурина В. Н., Никулин А. Д. (2011) РНК-связывающие Sm-подобные белки бактерий и архей: сходство и различие структур и функций, *Усп. Биол. Химии*, **51**, 133-164.
66. Schumacher, M. A., Pearson, R. F., Möller, T., Valentin-Hansen, P., and Brennan, R. G. (2002) Structures of the pleiotropic translational regulator Hfq and an Hfq-RNA complex: a bacterial sm-like protein, *EMBO J.*, **21**, 3546-3556, doi: 10.1093/emboj/cdf322.
67. Link, T. M., Valentin-Hansen, P., and Brennan, R. G. (2009) Structure of *Escherichia coli* Hfq bound to polyriboadenylate RNA, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 19292-19297, doi: 10.1073/pnas.0908744106.
68. Vogel, J., and Luisi, B. F. (2011) Hfq and its constellation of RNA, *Nat. Rev. Microbiol.*, **9**, 578-589, doi: 10.1038/nrmicro2615.
69. Someya, T., Baba, S., Fujimoto, M., Kawai, G., Kumasaka, T., and Nakamura, K. (2012) Crystal structure of Hfq from *Bacillus subtilis* in complex with SELEX-derived RNA aptamer: insight into RNA-binding properties of bacterial Hfq, *Nucleic Acids Res.*, **40**, 1856-1867, doi: 10.1093/nar/gkr892.
70. Masliah, G., Barraud, P., and Allain, F. H.-T. (2012) RNA recognition by double-stranded RNA binding domains: a matter of shape and sequence, *Cell. Mol. Life Sci.*, **70**, doi: 10.1007/s00018-012-1119-x.
71. Gleghorn, M. L., and Maquat, L. E. (2014) 'Black sheep' that don't leave the double-stranded RNA-binding domain fold, *Trends Biochem. Sci.*, **39**, 328-340, doi: 10.1016/j.tibs.2014.05.003.
72. St Johnston, D., Brown, N. H., Gall, J. G., and Jantsch, M. (1992) A conserved double-stranded RNA-binding domain, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89**, 10979-10983, doi: 10.1073/pnas.89.22.10979.
73. Ryter, J. M., and Schultz, S. C. (1998) Molecular basis of double-stranded RNA-protein interactions: structure of a DsRNA-binding domain complexed with DsRNA, *EMBO J.*, **17**, 7505-7513, doi: 10.1093/emboj/17.24.7505.
74. Stefl, R., Xu, M., Skrisovska, L., Emeson, R. B., and Allain, F. H.-T. (2006) Structure and specific RNA binding of ADAR2 double-stranded RNA binding motifs, *Structure*, **14**, 345-355, doi: 10.1016/j.str.2005.11.013.
75. Spillmann, S., Dohme, F., and Nierhaus, K. H. (1977) Assembly *in vitro* of the 50 S subunit from *Escherichia coli*

- ribosomes: proteins essential for the first heat-dependent conformational change, *J. Mol. Biol.*, **115**, 513-523, doi: 10.1016/0022-2836(77)90168-1.
76. Held, W. A., and Nomura, M. (1973) Structure and function of bacterial ribosomes. XX. Rate-determining step in the reconstitution of *Escherichia coli* 30S ribosomal subunits, *Biochemistry*, **12**, 3273-3281, doi: 10.1021/bi00741a020.
 77. Никулин А. Д. (2002) Изучение взаимодействий рибосомных белков с рибосомными РНК, *Усп. Биол. Химии*, **42**, 61-88.
 78. Никулин, А. Д. (2018) Структурные особенности узнавания рибосомных РНК рибосомными белками, *Усп. Биол. Химии*, **58**, 241-284.
 79. Van, N., Beckmann, R., Cate, J. H., Dinman, J. D., Dragon, F., et al. (2014) A new system for naming ribosomal proteins, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **24**, 165-169, doi: 10.1016/j.sbi.2014.01.002.
 80. Held, W. A., Ballou, B., Mizushima, S., and Nomura, M. (1974) Assembly mapping of 30 S ribosomal proteins from *Escherichia coli*. Further studies, *J. Biol. Chem.*, **249**, 3103-3111.
 81. Gregory, R. J., Zeller, M. L., Thurlow, D. L., Gourse, R. L., Stark, M. J. R., et al. (1984) Interaction of ribosomal proteins S6, S8, S15 and S18 with the central domain of 16 S ribosomal RNA from *Escherichia coli*, *J. Mol. Biol.*, **178**, 287-302, doi: 10.1016/0022-2836(84)90145-1.
 82. Mougél, M., Eyermann, F., Westhof, E., Romby, P., Expert-Bezançon, A., et al. (1987) Binding of *Escherichia coli* ribosomal protein S8 to 16 S rRNA. A model for the interaction and the tertiary structure of the RNA binding site, *J. Mol. Biol.*, **198**, 91-107, doi: 10.1016/0022-2836(87)90460-8.
 83. Svensson, P., Changchien, L. M., Craven, G. R., and Noller, H. F. (1988) Interaction of ribosomal proteins, S6, S8, S15 and S18 with the central domain of 16 S ribosomal RNA, *J. Mol. Biol.*, **200**, 301-308, doi: 10.1016/0022-2836(88)90242-2.
 84. Chen, S. S., Sperling, E., Silverman, J. M., Davis, J. H., and Williamson, J. R. (2012) Measuring the dynamics of *E. coli* ribosome biogenesis using pulse-labeling and quantitative mass spectrometry, *Mol. bioSystems*, **8**, 3325-3334, doi: 10.1039/c2mb25310k.
 85. Menichelli, E., Edgcomb, S. P., Recht, M. I., and Williamson, J. R. (2012) The structure of aquifex aeolicus ribosomal protein S8 reveals a unique subdomain that contributes to an extremely tight association with 16S rRNA, *J. Mol. Biol.*, **415**, 489-502, doi: 10.1016/j.jmb.2011.10.046.
 86. Geyl, D., Böck, A., and Wittmann, H. G. (1977) Cold-sensitive growth of a mutants of *Escherichia coli* with an altered ribosomal protein S8: analysis of revertants, *Mol. Gen. Genet.*, **152**, 331-336, doi: 10.1007/BF00693088.
 87. Powers, T., and Noller, H. F. (1995) Hydroxyl radical footprinting of ribosomal proteins on 16S rRNA, *RNA*, **1**, 194-209.
 88. Moine, H., Cachia, C., Westhof, E., Ehresmann, B., and Ehresmann, C. (1997) The RNA binding site of S8 ribosomal protein of *Escherichia coli*: selex and hydroxyl radical probing studies, *RNA*, **3**, 255-268.
 89. Kalurachchi, K., Uma, K., Zimmermann, R. A., and Nikonowicz, E. P. (1997) Structural features of the binding site for ribosomal protein S8 in *Escherichia coli* 16S rRNA defined using NMR spectroscopy, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**, 2139-2144, doi: 10.1073/pnas.94.6.2139.
 90. Gregory, R. J., Cahill, P. B. F., Thurlow, D. L., and Zimmermann, R. A. (1988) Interaction of *Escherichia coli* ribosomal protein S8 with its binding sites in ribosomal RNA and messenger RNA, *J. Mol. Biol.*, **204**, 295-307, doi: 10.1016/0022-2836(88)90577-3.
 91. Yates, J. L., Arfsten, A. E., and Nomura, M. (1980) *In vitro* expression of *Escherichia coli* ribosomal protein genes: autogenous inhibition of translation, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **77**, 1837-1841, doi: 10.1073/pnas.77.4.1837.
 92. Cerretti, D. P., Mattheakis, L. C., Kearney, K. R., Vu, L., and Nomura, M. (1988) Translational regulation of the spc operon in *Escherichia coli*, *J. Mol. Biol.*, **204**, 309-325, doi: 10.1016/0022-2836(88)90578-5.
 93. Olins, P. O., and Nomura, M. (1981) Translational regulation by ribosomal protein S8 in *Escherichia coli*: structural homology between rRNA binding site and feedback target on mRNA, *Nucleic Acids Res.*, **9**, 1757-1764, doi: 10.1093/nar/9.7.1757.
 94. Merianos, H. J., Wang, J., and Moore, P. B. (2004) The structure of a ribosomal protein S8/Spc operon mRNA complex, *RNA*, **10**, 954-964, doi: 10.1261/rna.7030704.
 95. Agalarov, S. C., Sridhar Prasad, G., Funke, P. M., Stout, C. D., and Williamson, J. R. (2000) Structure of the S15,S6,S18-rRNA complex: assembly of the 30S ribosome central domain, *Science*, **288**, 107-113, doi: 10.1126/science.288.5463.107.
 96. Duss, O., Stepanyuk, G. A., Grot, A., O'Leary, S. E., Puglisi, J. D., and Williamson, J. R. (2018) Real-time assembly of ribonucleoprotein complexes on nascent RNA transcripts, *Nat. Commun.*, **9**, 5087, doi: 10.1038/s41467-018-07423-3.
 97. Portier, C., Dondon, L., and Grunberg-Manago, M. (1990) Translational autocontrol of the *Escherichia coli* ribosomal protein S15, *J. Mol. Biol.*, **211**, 407-414, doi: 10.1016/0022-2836(90)90361-O.
 98. Portier, C., Philippe, C., Dondon, L., Grunberg-Manago, M., Ebel, J. P., et al. (1990) Translational control of ribosomal protein S15, *Biochim. Biophys. Acta Gene Struct. Express.*, **1050**, 328-336, doi: 10.1016/0167-4781(90)90190-D.
 99. Philippe, C., Eyermann, F., Benard, L., Portier, C., Ehresmann, B., and Ehresmann, C. (1993) Ribosomal protein S15 from *Escherichia coli* modulates its own translation by trapping the ribosome on the mRNA initiation loading site, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **90**, 4394-4398, doi: 10.1073/pnas.90.10.4394.
 100. Philippe, C., Bénard, L., Eyermann, F., Cachia, C., Kirillov, S. V, et al. (1994) Structural elements of RpsO mRNA involved in the modulation of translational initiation and regulation of *E. coli* ribosomal protein S15, *Nucleic Acids Res.*, **22**, 2538-2546, doi: 10.1093/nar/22.13.2538.
 101. Mougél, M., Philippe, C., Ebel, J. P., Ehresmann, B., and Ehresmann, C. (1988) The *E. coli* 16S rRNA binding site of ribosomal protein S15: higher-order structure in the absence and in the presence of the protein, *Nucleic Acids Res.*, **16**, 2825-2839.
 102. Serganov, A., Ennifar, E., Portier, C., Ehresmann, B., and Ehresmann, C. (2002) Do mRNA and rRNA binding sites of *E. coli* ribosomal protein S15 share common structural determinants? *J. Mol. Biol.*, **320**, 963-978, doi: 10.1016/S0022-2836(02)00553-3.
 103. Serganov, A., Polonskaia, A., Ehresmann, B., Ehresmann, C., and Patel, D. J. (2003) Ribosomal protein S15 represses its own translation via adaptation of an rRNA-like fold within its mRNA, *EMBO J.*, **22**, 1898-1908, doi: 10.1093/emboj/cdg170.
 104. Springer, M., and Portier, C. (2003) More than one way to skin a cat: translational autoregulation by ribosomal protein S15, *Nat. Struct. Biol.*, **10**, 420-422, doi: 10.1038/nsb0603-420.
 105. Mathy, N., Pellegrini, O., Serganov, A., Patel, D. J., Ehresmann, C., and Portier, C. (2004) Specific recognition of RpsO mRNA and 16S rRNA by *Escherichia coli* ribosomal protein S15 relies on both mimicry and site differenti-

- ation, *Mol. Microbiol.*, **52**, 661-675, doi: 10.1111/j.1365-2958.2004.04005.x.
106. Ehresmann, C., Ehresmann, B., Ennifar, E., Dumas, P., Garber, M., et al. (2004) Molecular mimicry in translational regulation: the case of ribosomal protein S15, *RNA Biol.*, **1**, 66-73, doi: 10.4161/rna.1.1.958.
 107. Nikonov, S., Nevskaya, N., Eliseikina, I., Fomenkova, N., Nikulin, A., et al. (1996) Crystal structure of the RNA binding ribosomal protein L1 from *Thermus thermophilus*, *EMBO J.*, **15**, 1350-1359.
 108. Brot, N., Caldwell, P., and Weissbach, H. (1981) Regulation of synthesis of *Escherichia coli* ribosomal proteins L1 and L11, *Arch. Biochem. Biophys.*, **206**, 51-53, doi: 10.1016/0003-9861(81)90064-3.
 109. Yates, J. (1981) Feedback regulation of ribosomal protein synthesis in *E. coli*: localization of the mRNA target sites for repressor action of ribosomal protein L1, *Cell*, **24**, 243-249, doi: 10.1016/0092-8674(81)90520-1.
 110. Tishchenko, S., Nikonova, E., Kostareva, O., Gabdulkhakov, A., Piendl, W., et al. (2011) Structural analysis of interdomain mobility in ribosomal L1 proteins, *Acta Crystallogr. Sect. D*, **67**, 1023-1027, doi: 10.1107/S0907444911043435.
 111. Nevskaya, N. (2005) Ribosomal protein L1 recognizes the same specific structural motif in its target sites on the autoregulatory mRNA and 23S rRNA, *Nucleic Acids Res.*, **33**, 478-485, doi: 10.1093/nar/gki194.
 112. Nevskaya, N., Tishchenko, S., Volchkov, S., Kljashtorny, V., Nikonova, E., et al. (2006) New insights into the interaction of ribosomal protein L1 with RNA, *J. Mol. Biol.*, **355**, 747-759, doi: 10.1016/j.jmb.2005.10.084.
 113. Tishchenko, S., Nikonova, E., Nikulin, A., Nevskaya, N., Volchkov, S., et al. (2006) Structure of the ribosomal protein L1-mRNA complex at 2.1 Å resolution: common features of crystal packing of L1-RNA complexes, *Acta Crystallogr. Sect. D Biol. Crystallogr.*, **62**, 1545-1554, doi: 10.1107/S0907444906041655.
 114. Tishchenko, S., Nikonova, E., Kljashtorny, V., Kostareva, O., Nevskaya, N., et al. (2007) Domain I of ribosomal protein L1 is sufficient for specific RNA binding, *Nucleic Acids Res.*, **35**, 7389-95, doi: 10.1093/nar/gkm898.
 115. Tishchenko, S., Kostareva, O., Gabdulkhakov, A., Mikhaylina, A., Nikonova, E., et al. (2015) Protein-RNA affinity of ribosomal protein L1 mutants does not correlate with the number of intermolecular interactions, *Acta Crystallogr. Sect. D Biol. Crystallogr.*, **71**, 376-386, doi: 10.1107/S1399004714026248.
 116. Nevskaya, N. A., Nikonov, O. S., Revtovich, S. V., Garber, M. B., and Nikonov, S. V. (2004) Identification of RNA-recognizing modules on the surface of ribosomal proteins, *Mol. Biol.*, **38**, 789-798, doi: 10.1023/B:MBIL.0000043948.74962.05.

CHARACTERISTIC FEATURES OF PROTEIN INTERACTIONS WITH SINGLE- AND DOUBLE-STRANDED RNA

Review

A. D. Nikulin

*Institute of Protein Research Russian Academy of Sciences,
142290 Pushchino, Russia; E-mail: nikulin@vega.protres.ru*

The review discusses the difference between the specific interaction (recognition) of proteins with single-stranded and double-stranded RNA based on the structures of the RNA-protein complexes. It has been shown that in the case of single-stranded RNAs, proteins are in contact with RNA bases, which makes it possible to recognize a specific nucleotide sequence. In the case of double-stranded RNAs, the formation of the contacts is difficult and proteins recognize the unique conformation of the RNA spatial structure, interacting mainly with the RNA sugar-phosphate backbone.

Keywords: RNA-protein interaction, single-stranded RNA, double-stranded RNA, RNP, ribosomal proteins