

УДК 577.1

ПУТЕШЕСТВИЕ ИНФОРМОСОМ ВО ВРЕМЕНИ: РАННЯЯ КОНЦЕПЦИЯ мРНК В КОНТЕКСТЕ СОВРЕМЕННЫХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ ОБ мРНП

Обзор

© 2021 П.В. Иванов^{1,2,3}

¹ Division of Rheumatology, Inflammation, and Immunity, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, 02115 USA; e-mail: pivanov@rics.bwh.harvard.edu

² Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, 02115 USA

³ Harvard Medical School Initiative for RNA Medicine, Harvard University, Boston, Massachusetts, 02115 USA

Поступила в редакцию 27.05.2021

После доработки 09.07.2021

Принята к публикации 12.07.2021

На всём протяжении своего жизненного цикла матричная РНК (мРНК) существует в составе комплексов с белками. Впервые мРНК-содержащие частицы нерибосомной природы, называемые информосомами, были обнаружены в цитоплазматическом экстракте эмбрионов рыб сотрудниками лаборатории Александра Спирина, а позднее эти частицы были описаны и в живых клетках. Со временем были открыты и охарактеризованы и другие цитоплазматические, а также ядерные, мРНК-содержащие рибонуклеопротеины (мРНП). Несмотря на различия во внутриклеточной локализации, структуре и функциях, эти мРНП тем не менее обладают многими общими чертами, характерными также для информосом. В настоящем мини-обзоре рассматривается история открытия информосом, их характеристики и предполагаемые функции, а также их возможное родство с другими мРНП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: информосомы, мРНК, рибонуклеопротеины, мРНП, РНК-гранулы, биосинтез белка.

DOI: 10.31857/S0320972521090025

ВВЕДЕНИЕ: ТИПИЧНЫЙ ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ мРНК

Эукариотические информационные (матричные) РНК (мРНК) транскрибируются в ядре с помощью РНК-полимеразы II. В процессе транскрипции эти nascentные (растущие) транскрипты окружаются набором разнообразных РНК-связывающих белков (RBPs, RNA-binding proteins), которые активно участвуют в превращении молекул-предшественников мРНК (пре-мРНК) в молекулы зрелых мРНК. Созревание мРНК включает три основных этапа, а именно: сплайсинг РНК, экпирование 5'-конца и отщепление/полиаденилирование 3'-конца (см. обзор [1]). По завершении этих процессов стандартная молекула мРНК состоит из открытой рамки считывания (ORF, open reading frame), кодирующей последовательность белка, окру-

Принятые сокращения: мРНП – нуклеопротеиновые частицы на основе матричной (информационной) РНК; PBs – процессирующие тельца (processing bodies); RBPs – РНК-связывающие белки (RNA-binding proteins); SGs – стрессовые гранулы (stress granules).

жённой нетранслируемыми участками (UTRs, untranslated regions) – 5'- и 3'-UTRs соответственно. В свою очередь, UTRs имеют характерные признаки, такие как присутствие 7-метилгуанозина на 5'-конце мРНК (кэп) и последовательность из остатков аденина (A) на 3'-конце, образующая поли(А)-хвост. Созревание молекулы мРНК происходит в результате скоординированного действия множества ферментов и ассоциированных с ними ядерных белков, многие из которых являются РНК-связывающими белками [2]. Кроме того, другие RBPs, не участвующие в созревании ядерной мРНК, распознают последовательности и/или структуры, входящие в UTRs (*cis*-элементы) и участвуют в ряде процессов, определяющих судьбу мРНК [3]. В результате формируются различные нуклеопротеиновые частицы на основе матричной РНК (мРНП), отличающиеся по белковому составу и общей структуре [4].

По завершении процесса формирования мРНП в зависимости от состава частицы, мРНП могут быстро экспортироваться из ядра в цитоплазму, где могут быть сразу использованы для

трансляции мРНК, или же они могут оставаться в ядре как «молчащие» мРНК-содержащие частицы [5]. Некоторые мРНК транспортируются для трансляции в определенные участки клетки, например, в синапсы нейронов для продукции нейромедиаторов. Эти процессы сопровождаются активным ремоделингом мРНК путем связывания с цитоплазматическими РНК-связывающими белками [6]. Следует отметить, что в активно растущих клетках наблюдается более высокий уровень трансляции в сравнении с некоторыми специализированными клетками (такими как ооциты), в которых обычно происходит накопление мРНК, которые позднее используются для трансляции мРНК только на специфических стадиях развития этих клеток. Как активно транслируемые, так и нетранслируемые мРНК в итоге подвергаются процессу деградации, который завершает их жизненный цикл [7]. Общей особенностью метаболизма всех мРНК является невозможность их существования без взаимодействия с белковыми партнерами.

ОТКРЫТИЕ ИНФОРМОСОМ

Несмотря на то что в настоящее время общеизвестно, что молекулы мРНК не могут существовать в «обнаженном» виде, и на всех этапах своего жизненного цикла они взаимодействуют с белками, образуя различные мРНК, в начале 1960-х гг. предположение, что новосинтезированные молекулы мРНК находятся в комплексе с белками и могут существовать в свободном от рибосом состоянии, было довольно провокационным. Эта идея казалась тогда не имеющей смысла, т.к. основной функцией мРНК считалось их участие в синтезе белка в ассоциированном с рибосомами состоянии.

В 1964 г. Спирин и его коллеги предположили, что матричные РНК эукариотических клеток, находящиеся в цитоплазме и временно не подвергающиеся трансляции, существуют в комплексе с неизвестными белками, не имеющими отношения к рибосомам [8, 9]. Такие выводы были основаны на результатах исследования эмбрионов *Misgurnus fossilis* (вьюн обыкновенный) на поздних стадиях развития бластулы, которые подвергались предварительной инкубации с [¹⁴C]-аденином или [¹⁴C]-уридином, способными эффективно включаться в насцентные транскрипты [9]. С помощью центрифугирования экстрактов цитоплазмы эмбрионов в градиенте сахарозы было обнаружено, что вновь синтезированные транскрипты осаждаются после 80S рибосом (в промежутке между 20S и 75S). К удивлению исследователей, тот же подход, при-

менённый к цитоплазматическим экстрактам из эмбрионов, преинкубированных с радиоактивно мечеными аминокислотами, показал очень сходную картину седиментации. Принимая во внимание тот факт, что в эмбрионах *M. fossilis* новые рибосомы (или рибосомные РНК) не синтезируются вплоть до завершения гастроляции [8], было высказано предположение, что новосинтезированные молекулы РНК, оседающие в пострибосомной зоне, представляют собой молекулы мРНК в комплексах с белками [9].

В продолжение этого исследования Спирин с соавт. использовали метод, основанный на фиксации РНК в формальдегиде, который способствует эффективной перекрестной сшивке РНК-белковых комплексов [10]. Благодаря такой стабилизации стало возможным проанализировать распределение перекрестно-сшитых компонентов в градиенте плотности CsCl [11]. Было очевидно, что эти фиксированные формальдегидом пострибосомные комплексы содержат радиоактивно меченые аминокислоты и РНК, седиментирующие в один регион плотности. Исследуемые РНК также определенно отличались от рибосом/их субъединиц и свободной РНК, т.к. обладали низким значением плавучей плотности ~1,40–1,45 г/см³, находящимся между значениями, характерными для свободного белка и РНК [12]. Кроме того, значения плавучей плотности указывали на то, что в этих комплексах белок доминирует над РНК в соотношении ~3 : 1. В пострибосомной зоне было обнаружено семь таких РНК-белковых комплексов с коэффициентами седиментации, равными 20S, 30S, 40S, 50S, 55S, 65S и 75S, что указывало на воспроизводимость полученного результата [12]. Кроме того, эти комплексы могли быть количественно абсорбированы на нитроцеллюлозных мембранах, что было невозможно для свободной РНК или белков. Изучаемые комплексы также подвергались деградации проназой (неспецифическая протеаза из *Streptomyces griseus*) и рибонуклеазой, что исключало возможность существования ДНК в их составе [12]. Более того, высвобожденные в результате депротенизации и центрифугирования в градиенте плотности сахарозы радиоактивно меченые РНК-компоненты пострибосомных РНК имели коэффициенты седиментации, значительно отличающиеся от значений 18S и 28S, характерных для рибосомной РНК [12]. Данный факт говорит о том, что молекулы РНК в этих РНК не имели отношения к рибосомной РНК [13].

Важно отметить, что схожие РНК были также обнаружены в эмбрионах морского ежа [14] и в клетках HeLa, инфицированных вирусом ос-

повакцины [15]. В эмбрионах морского ежа радиоактивно меченые РНК, выделенные из пострибосомных РНП, количественно гибридизовались с ДНК, что указывало на их мРНК-подобную природу [14, 16]. В клетках HeLa, инфицированных вирусом осповакцины, в которых высоко экспрессируется только один транскрипт, а именно вирусная мРНК, также обнаруживались пострибосомные РНП [17, 18], содержащие ново-синтезированную вирусную мРНК [15].

В целом приведенные выше данные позволили предположить, что исследуемые пострибосомные рибонуклеопротеины с характерным низким значением плавучей плотности состоят из мРНК и белков, и при этом не содержат ни целых рибосом, ни их субъединиц. Эти мРНП получили название информосомы, отражающее тот факт, что РНК-составляющая этих частиц несет информацию (причём имеется в виду не только матрица, кодирующая последовательность белка), а также то, что белковый компонент частицы принимает активное участие в определении судьбы мРНК.

РАЗВИТИЕ КОНЦЕПЦИИ ИНФОРМОСОМЫ

Вскоре после открытия информосом они были обнаружены и в ряде других экспериментальных моделей, таких как неинфицированные клетки HeLa [19], пролиферирующие клетки эпидермиса гигантского шелкопряда [20], клетки печени крыс [21], культивируемые фибробласты мыши (L-клетки) [22], L-клетки, инфицированные вирусом Менго [23], а также клетки асцитной опухоли Эрлиха, инфицированные вирусом Сендай [24]. Все обнаруженные информосомы отличались друг от друга по размеру, однако сохраняли ключевые характеристики пострибосомных информосом. Интересно, что в двух ранних работах по анализу мРНП из пострибосомной зоны в нормальных клетках HeLa [19] и клетках печени крысы [21] было продемонстрировано образование 45S частиц, которые могли быть как информосомами, так и комплексами мРНК с 40S субъединицами рибосомы [21, 25]. Важно отметить, что анализ инфицированных вирусом клеток позволил идентифицировать специфические типы информосом, целиком ассоциированных с вирусной мРНК. Такие вирус-специфичные 45S информосомы были выделены и охарактеризованы [23, 24].

Еще одно важное наблюдение заключается в том, что при седиментации расположение информосом не ограничивается пострибосомной

зоной — они также могут быть обнаружены и в прерибосомной зоне [12, 26]. При центрифугировании в градиенте сахарозы цитоплазматических экстрактов эмбрионов вьюна ново-синтезированные радиоактивно меченые мРНК обнаруживались еще до пика, характерного для 80S рибосом, а именно в составе РНП с коэффициентами седиментации, равными 90S, 100S и 110S [12]. Эти мРНК не могли быть составными частями полисом, т.к. даже димер 80S рибосомы имел бы коэффициент седиментации, равный ~120S. Принимая во внимание тот факт, что плавучая плотность прерибосомных 90S и 110S компонентов схожа с плавучей плотностью пострибосомных 50S–75S компонентов (~1,39 г/см³), был сделан вывод, что пострибосомные мРНП в действительности являются информосомами [12]. Таким образом, стало возможным выделить две крупные субпопуляции информосом: пострибосомные (20S–75S) и прерибосомные (90S–110S). Поскольку обнаруженные информосомы различались по размеру, было логично предположить, что они также отличаются друг от друга по составу белков и мРНК [12].

Один из аспектов исследований, не удостоенный достаточным вниманием, заключается в существовании информосом, обладающих высоким коэффициентом седиментации, хоть и не таких многочисленных, как описанные ранее прерибосомные информосомы. Возможно, они представляют собой отдельные крупные частицы или же агрегацию меньших по размеру информосом, ведущую к формированию более крупного мРНП [13]. Биологическое значение таких высокомолекулярных частиц пока остаётся под вопросом, однако их функция может быть связана с процессами сборки РНК-содержащих гранул (см. ниже).

После обнаружения информосом в цитоплазме было высказано предположение о возможном существовании их аналогов в клеточном ядре. И действительно, несколькими исследователями группами было продемонстрировано существование мРНП, аналогичных цитоплазматическим информосомам, в ядерных экстрактах [27–32]. Ядерные мРНП отличаются по размеру, однако имеют сходные с цитоплазматическими коэффициенты плавучей плотности (~1,4 г/см³) [30, 31]. Белковый состав ядерных мРНП отличается от цитоплазматического, что свидетельствует в пользу того, что во время экспорта из ядра молекулы мРНК могут менять своих белковых партнеров.

И все же оставался один важный вопрос, существуют ли на самом деле информосомы *in vivo* или же их формирование является лишь арте-

фактом, сопровождающим разрушение и/или гомогенизацию клеток. Вначале было обнаружено, что добавление свободных, не связанных с белками, молекул РНК в цитоплазматические экстракты, полученные из клеток различных моделей, приводило к образованию искусственных информосоноподобных частиц, о чём можно было судить по их поведению в градиенте плотности CsCl [33, 34]. Эти частицы были гомогенными, и их формирование не зависело от природы добавляемых свободных РНК (ни от длины, ни от происхождения РНК, в частности, в большинстве экспериментов использовали рРНК из *E. coli*). Единственным ограничением при формировании таких комплексов было количество добавляемой РНК – её должно было быть немного, избыток молекул РНК не включался в состав РНП [34]. Данный факт свидетельствовал о том, что в клеточных экстрактах содержится титруемый и ограниченный по количеству «фактор загрузки», доступный для ассоциации с добавляемой свободной РНК [34]. На основе результатов других экспериментов [35, 36, 38] был сделан вывод, что этот «фактор загрузки» имеет белковую природу (является белком или группой белков), большой молекулярный вес, составляет примерно 0,3% от общей растворимой фракции экстракта и легко вступает в реакцию с введенной экзогенной РНК. Согласно результатам этих экспериментов, всё ещё оставалась вероятность того, что свободные эндогенные мРНК взаимодействуют с высвободившимися «факторами загрузки» с образованием искусственных информосом в процессе разрушения/гомогенизации клеток, что свидетельствовало бы против существования естественных информосом, формирующихся *in vivo*.

В целях поиска ответа на этот вопрос Спирин и его коллеги провели несколько экспериментов по гомогенизации эмбрионов вьюна в присутствии избытка свободной экзогенной РНК [35]. Полагали, что если информосомы образуются в результате ассоциации свободных эндогенных мРНК с «фактором загрузки» в процессе гомогенизации, то следовало бы ожидать, что экзогенная РНК может выступать в качестве эффективного конкурента, снижая уровень формирования информосом. Тем не менее результаты такого эксперимента по конкуренции между РНК ясно свидетельствовали в пользу того, что информосомы действительно существуют в живых клетках – до их разрушения, гомогенизации и фракционирования, т.к. добавление избытка экзогенной РНК не влияло на профили седиментации/распределения информосом и характерные для них значения плавучей плотности [35].

Способность различных экзогенных РНК индуцировать образование информосоноподобных частиц подняла другие важные вопросы. Что такое «фактор загрузки»? Это один белок или группа белков, которые кооперативно связываются с РНК? Обладает ли «фактор загрузки» какой-либо специфичностью связывания, зависимой от последовательности или структуры РНК? Несмотря на то что ответы на часть этих вопросов до сих пор отсутствуют, в ходе попыток идентифицировать/выделить «фактор загрузки» был получен важный результат, свидетельствующий о различной стабильности естественных и искусственных информосом. Фракционирование этих комплексов в градиенте плотности сахарозы в присутствии или в отсутствие формальдегида (со сшивками или без них) и последующий седиментационный анализ в градиенте плотности CsCl однозначно продемонстрировали эти различия. В отличие от искусственных информосоноподобных РНП, которые характеризовались нестабильностью и чьё образование было обратимо, процесс формирования естественных информосом был необратим и приводил к образованию стабильных во всех протестированных условиях частиц [36]. Еще одна интересная находка заключалась в том, что добавление эндогенных изолированных из эмбрионов вьюна РНК приводило к формированию значительно более стабильных информосоноподобных частиц по сравнению с добавлением экзогенных РНК [36].

Поиск «фактора загрузки» оказал важное влияние на развитие биологии РНК, в частности в области биосинтеза белка и регуляции трансляции. Анализ различных цитоплазматических информосом (например, «маскированных» и свободных), выделенных из спящих или активно делящихся клеток, показал, что в этих мРНК-содержащих комплексах присутствуют два основных белка и большое количество различных минорных белков. В отличие от рибосомных частиц, эти комплексы демонстрировали характерную устойчивость к удалению Mg^{2+} (например, при добавлении ЭДТА), который всё же мог быть удален из препарата информосом путём последовательного повышения концентрации хелатирующей соли [37]. Основные белки комплексов характеризовались значениями молекулярного веса, равными 50–55 кДа (р50) и 70–80 кДа (р70), которые были определены по их электрофоретической подвижности в денатурирующих гелях [38–43]. Результаты проведенного позднее биохимического анализа позволили предположить, что белок р70 обладает повышенным сродством к поли(А)-последовательности; впоследствии он получил название по-

ли(А)-связывающий белок (PABP, poly(A)-binding protein) [39, 43]. Белки р50 были позднее охарактеризованы как ДНК-связывающие факторы транскрипции, стимулирующие синтез мРНК с промоторов Y-бокса, при этом Y-бокс-связывающий белок 1 (YB-1 или YBX1) являлся универсальным для всех комплексов и был охарактеризован лучше других [44]. В состав этого белка входит большое число остатков пролина и аланина, он демонстрирует аномальную в сравнении с предсказанной электрофоретическую подвижность (36 кДа), характеризуется высоким значением изоэлектрической точки ($pI > 9$) и универсальным сродством к различным гетерогенным последовательностям молекул мРНК [45]. Оба белка, YB-1 и PABP, широко распространены и обладают характеристиками, подходящими для «фактора загрузки», такими как способность PABP связываться с поли(А)-хвостами и способность белка YB-1 связываться с большим количеством разнообразных последовательностей и структур РНК.

Следует отметить, что в процессе поиска «фактора загрузки» было также сделано несколько других важных открытий. Так, было показано, что многие РНК-связывающие белки, обнаруженные в свободных информосомах, присутствуют в их составе лишь в качестве минорных белков в ассоциированных с полисомами информосомах (см. ниже и рисунок). Данное наблюдение позволяет предположить, что во время ассоциации информосом с полисомами происходит их активный ремоделинг [37]. Позднее многие из этих РНК-связывающих белков были охарактеризованы как факторы инициации и элонгации трансляции. Аналогичным образом был обнаружен ряд новых РНК-связывающих белков, специфически связывающихся с 5'- или 3'-UTR, распознавая при этом определенные *cis*-элементы, такие как мотивы TOP (5'-концевые олигопиримидиновые мотивы [46]) или ARE (AU-rich elements [47], обогащенные остатками аденина и урацила элементы). Таким образом, физиологическая роль таких взаимодействий между РНК-связывающими белками и *cis*-элементами была продемонстрирована в контексте регуляции трансляции, метаболизма и определения локализации транскриптов, а также их роли в развитии патологических состояний.

СВЯЗЬ МЕЖДУ ИНФОРМОСОМАМИ И БИОСИНТЕЗОМ БЕЛКА

Многие из ранних работ в области исследования информосом были сделаны на эмбрионах

рыб и морского ежа, клетки которых значительно отличаются от активно пролиферирующих клеток, в которых биосинтез белка и его регуляция находятся под сильным влиянием экзогенных стимулов, таких как доступность питательных веществ и кислорода. Эмбриональное развитие, напротив, контролируется внутренними факторами, которые совместно именуют «часовым» механизмом. Одной из особенностей регуляции трансляции в раннем эмбриогенезе является то, что уникальные паттерны развития отражены в пространственно-временной регуляции трансляции мРНК [48, 49]. После транскрипции новосинтезированные мРНК экспортируются из ядра в цитоплазму, где они «хранятся» в молчащей («маскированной») форме вплоть до определенного времени на «часах развития», когда в нужный момент они станут доступными для трансляции. Существует значительный временной разрыв между моментом их экспорта в цитоплазму и действительным вовлечением в процесс биосинтеза белка. Например, такой временной разрыв ярко продемонстрирован в ходе развития эмбриона вьюна, у которого транскрипция ядерной информации происходит на стадии поздней гастрюлы, а ее реализация — только после гастрюляции [50].

Спирин и его коллеги предположили, что существование «маскированных» форм молекул мРНК можно объяснить существованием информосом (см. подробное обсуждение в [13]), а именно тем, что белковый компонент этих мРНК предположительно играет регуляторную роль в принятии решения о том, будут ли мРНК накапливаться и «молчать», или же они будут доступны для ассоциации с рибосомами. Используя для этой цели эмбрионы вьюна, преинкубированные с радиоактивно мечеными аминокислотами (для детекции *de novo* транслированных полипептидов) или [¹⁴C]-уридином (для детекции новосинтезированных РНК), они получили цитоплазматические экстракты клеток эмбрионов одной и той же стадии развития (поздняя гастрюла). Затем экстракты смешали друг с другом и подвергли фракционированию путем центрифугирования в градиенте сахарозы, что привело к выявлению дифференциального распределения меченых мРНК и полипептидов между пострибосомными фракциями, моносомами и полисомами [25, 51]. Результаты этого эксперимента продемонстрировали, что биосинтез белка в полисомах идет на ранее синтезированных мРНК, в то время как новосинтезированные мРНК локализируются в трансляционно неактивных фракциях. На основе результатов центрифугирования в градиенте плотности CsCl было показано, что почти вся новосин-

тезированная мРНК (> 80%) присутствует в информосомах (плотность $\sim 1,40$ г/см³), в полисомах находится лишь небольшая часть мРНК ($\sim 1,51$ г/см³), а в 80S моносомах ничего обнаружено не было ($\sim 1,55$ г/см³) [25]. Эти биохимические данные согласуются с наблюдаемой задержкой трансляции новосинтезированных мРНК в эмбрионах ввиду образования «маскированных» мРНП [13].

Неожиданный результат показал анализ распределения мРНК информосом, 80S рибосом и полисом — значение плавучей плотности мРНК-фракции полисом было ниже соответствующего значения для моносом, что указывает на присутствие в полисомах компонентов, обладающих меньшей по сравнению с РНК плотностью, таких как дополнительные связанные белки [25]. Более того, диссоциация выделенных полисом на моносомы (при добавлении ЭДТА) сопровождалась высвобождением гетерогенных по коэффициенту седиментации мРНП, не свободных от мРНК, что также позволило предположить, что информосомы стабильны даже в присутствии ЭДТА [21, 25]. Поскольку комплексы обладали сходной плавучей плотностью ($\sim 1,4$ г/см³), эти результаты свидетельствовали о том, что высвобожденные мРНП являются информосомами [51]. Таким образом, было показано, что информосомы способны к ассоциации с транслирующими рибосомами, и мРНК в живой клетке не существует в «обнаженном» виде, независимо от того, транслируется она в данный момент или нет.

ИНФОРМОСОМЫ В СЛОЖНОМ МИРЕ мРНП

Основываясь на доступных экспериментальных данных, Спирин с соавт. предложили следующую концепцию взаимосвязей между мРНК и информосомами [52]:

1. эукариотические мРНК не существуют в свободном виде и в условиях *in vivo* всегда находятся в комплексе с белками;

2. мРНП нерибосомной природы являются информосомами;

3. многие эукариотические белки, участвующие в метаболизме РНК, обладают РНК-связывающей активностью;

4. отдельные белковые компоненты информосом (и других РНП) являются РНК-связывающими белками.

Еще в 1969 г. было сделано несколько прогнозов, основанных на предположениях, вытекающих из этой концепции [13]. Во-первых, было высказано предположение, что экспорт мРНК

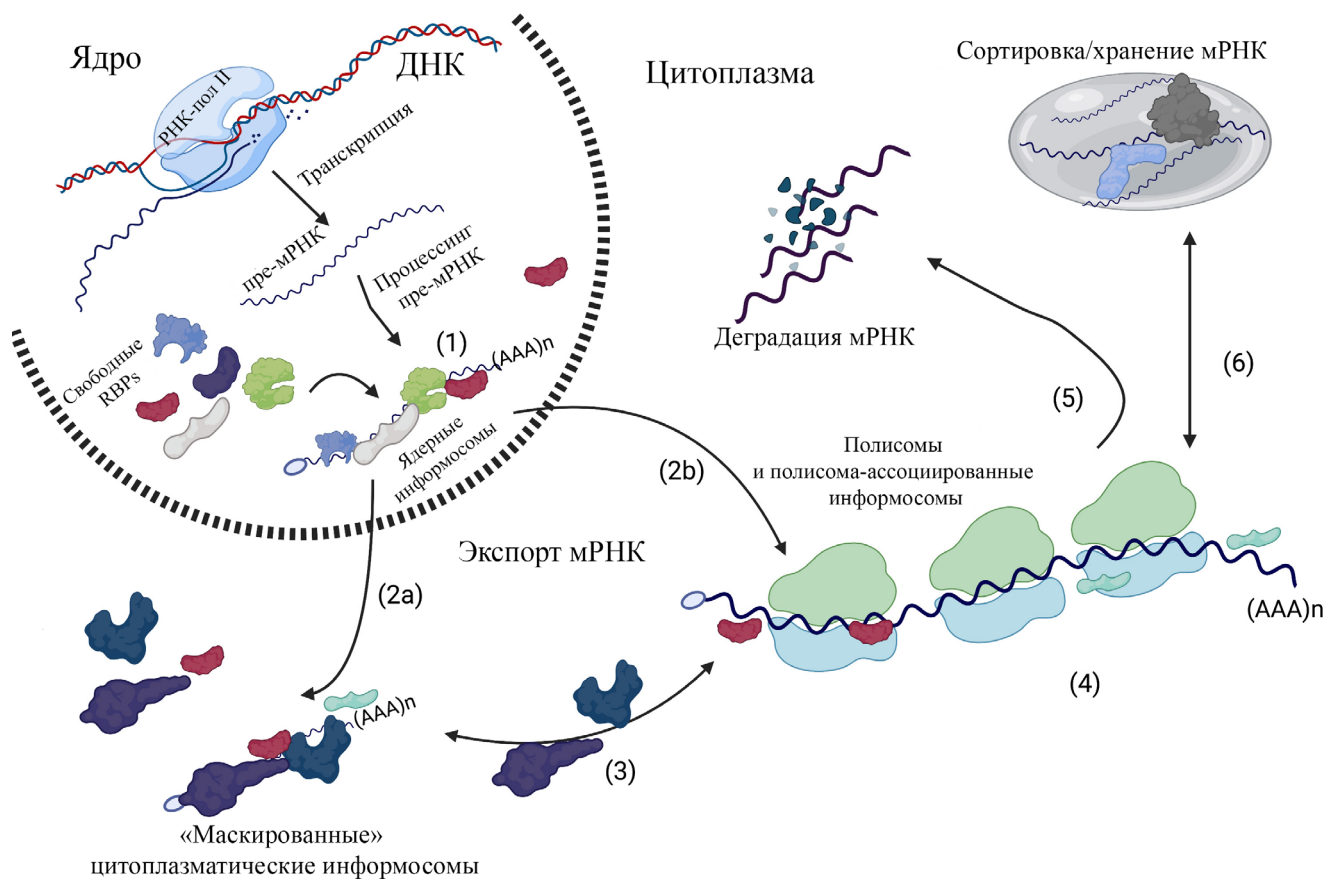
из ядра в цитоплазму происходит в виде информосом, в составе которых они могут быть немедленно транспортированы к транслирующим полисомам или же поступить на хранение в виде «маскированных» мРНП. Некоторые белки информосом могут содействовать такому транспорту, при этом неясно, меняется ли белковый состав информосом в процессе их транспорта из ядра в цитоплазму. «Прикрепление» информосом к транслирующим рибосомам ассоциировано с рядом изменений в информосомах или входящих в их состав белках [13]. Во-вторых, информосомы представляют собой форму мРНП, которая служит для защиты и стабилизации мРНК от дальнейшего процессинга, например, от действия таких ферментов как нуклеазы. Действительно, информосомы намного более устойчивы к действию рибонуклеаз в сравнении со свободной РНК, и белки информосом играют «защитную роль» [13]. В-третьих, информосомы являются составной частью механизма регуляции биосинтеза белка. Белковые компоненты информосом могут служить в качестве модуляторов трансляции, например, как репрессор трансляции [13]. Еще более интересным является то, что белки в составе информосом могут напрямую регулировать динамику ассоциации и диссоциации информосомы с транслирующими рибосомами.

Такие предположения перекликаются с более ранними концептуальными идеями, в которых термин «информационная РНК» использовался для описания промежуточных состояний РНК различного размера, не являющихся ни рибосомной, ни транспортной РНК, и обладающих способностью к гибридизации с ДНК («комплементарная РНК») [53, 54]. Одним из важных следствий такой концепции является то, что каждая «комплементарная РНК» все еще содержит последовательность-специфичную информацию, необходимую для гибридизации с определенной ДНК. Таким образом, в то время как любая мРНК может рассматриваться как «информационная» (матричная; имеется в виду её непосредственная роль в биосинтезе белка), было также высказано предположение о существовании других типов «информационных» РНК, которые не служат непосредственно в качестве источников информации для синтеза белка, но могут иметь, например, регуляторную функцию. Открытие информосом привело к значительному расширению знаний в этой области, продемонстрировав, что белковый компонент различных рибонуклеопротеиновых частиц, не содержащих рибосомы (вирусные РНП/мРНП, ядерные РНП/мРНП, цитоплазматические «маскированные» мРНП), может

активно влиять на их судьбу в клетке, в том числе на их внутриклеточную локализацию, стабильность или ассоциацию с рибосомами. В этом плане термин «информосомы» значительно шире, чем «мРНК», и он скорее служит для объединения различных РНП, которые могут содержать мРНК, а также РНП, в которых мРНК отсутствует (например, комплексы пре-мРНК или компоненты РНК-гранул).

Жесткий контроль определенных стадий метаболизма мРНК, таких как транспорт, деградация и трансляция мРНК, жизненно необходим для регуляции экспрессии генов. Все указанные процессы модулируются путем взаимодействия с РНК-связывающими белками (RBPs), кото-

рые находятся в комплексе с мРНК внутри мРНК. Утверждение, что RBPs играют значительную роль в определении судьбы и функций РНП, основанное на результатах изучения информосом, является фундаментальной основой для понимания структуры и функций рибонуклеопротеинов [55]. В ранних работах по информосомам было постулировано несколько принципов, которые могут быть применимы и к другим мРНК, многие из которых хорошо изучены (рисунок). Например, мРНК часто локализуются в определенных внутриклеточных компартментах [56]. Такая компартиментализация облегчает активацию определенных процессов биогенеза мРНК (процессинг мРНК и др.) как сос-



Информосомы и метаболизм мРНК. С помощью РНК-полимеразы II в ядре в результате транскрипции образуются пре-мРНК, которые затем подвергаются процессингу с образованием зрелых мРНК. Затем процессированные мРНК связываются с РНК-связывающими белками с формированием ядерных информосом (1). Эти ядерные комплексы экспортируются в цитоплазму, в которой они либо находятся в нетранслируемой форме («маскированные» цитоплазматические информосомы) (2a), либо ассоциируются с транслирующими полисомами с образованием полисома-ассоциированных информосом (2b). В процессе экспорта мРНК из ядра некоторые ядерные РНК-связывающие белки (RBPs) заменяются на свои цитоплазматические аналоги. В цитоплазме «маскированные» информосомы могут активироваться под действием внешних или внутренних стимулов и ассоциироваться с рибосомой с образованием полисома-ассоциированных информосом (4). В ходе трансляции мРНК (4) ассоциированные с полисомами информосомы могут отделиться от транслирующих рибосом и вернуться в «маскированную» форму (3), могут быть направлены на деградацию (5) или сортировку с последующим запасанием РНК-гранул, таких как стрессовые гранулы (stress granules) и процессирующие тельца (processing bodies) (6). Этот рисунок был создан на сайте BioRender.com

тавной части программы развития (классические «маскированные» информсомы эмбрионов вьюна) или в ответ на изменения условий (например, стресс) [57]. Многие мРНК являются динамичными, что означает возможность их ассоциации с другими РНК (например, обратимое взаимодействие информсомом с транслирующими рибосомами), а также могут менять свой состав в зависимости от изменений микроокружения (например, превращение ядерных информсомом в цитоплазматические в процессе экспорта мРНК).

Важным следствием концепции информсомы стало сопряжение различных связанных с мРНК процессов через взаимодействие мРНК с другими РНК-связывающими белками (рисунок). В настоящее время известно, что после завершения транскрипции и процессинга зрелые мРНК связываются со множеством различных белков (в частности, из семейства гетерогенных ядерных рибонуклеопротеинов (hnРНК), которые оказывают влияние на различных стадиях метаболизма мРНК (транспорт, определение локализации, стабильность)) [55]. По крайней мере некоторые из этих ядерных мРНК являются классическими ядерными информсомами (рисунок). После экспорта мРНК из ядра некоторые ядерные РНК-связывающие белки заменяются на другие, участвующие в регуляции метаболизма мРНК в цитоплазме. Некоторые из этих цитоплазматических белков обладают множественными функциями, т.е. они участвуют в определении локализации, поддержании стабильности или/и трансляции мРНК [58]. Множество мРНК, обнаруженных в специализированных клетках (например, ооциты), по поведению напоминают «маскированные» информсомы из эмбрионов вьюна, т.к. содержат белки, участвующие в определении их внутриклеточной локализации и стабилизации [57] (рисунок).

Обнаружение факта взаимодействия информсомом с транслирующими рибосомами открыло путь к изучению молекулярных механизмов регуляции трансляции. Изменение значения плавающей плотности, которое наблюдается у транслирующих полисом относительно 80S рибосом, свидетельствует о том, что произошло связывание дополнительных белков с полирибосомами [51]. В настоящее время стало совершенно ясным, что группы факторов трансляции, в особенности факторы инициации трансляции, в первую очередь взаимодействуют с мРНК, и лишь потом – с рибосомой [59]. Факторы инициации трансляции локализуются вокруг кэп-структуры и способствуют взаимодействию между малой 40S субъединицей рибосомы и

мРНК, а также обеспечению её правильного расположения относительно стартового AUG кодона. В этой связи следует отметить, что в отдельных работах высказывалось предположение, что информсомы возможно регистрировать в виде комплексов мРНК с 40S субъединицами рибосомы (45S информсомы), напоминающими рибосомные комплексы преинициации. При распознавании старт-кодона большая 60S субъединица рибосомы объединяется с т.н. преинициационным 48S комплексом с дальнейшим образованием функциональной 80S рибосомы [59]. В дальнейшем 80S рибосома участвует в процессе элонгации трансляции и синтезе насцентных полипептидов, закодированных в открытой рамке считывания молекул мРНК. После завершения трансляции 80S рибосома снова распадается на 60S и 40S субъединицы. Следует, однако, отметить, что эффективно транслируемые мРНК задействуют для собственной трансляции сразу множество рибосом, а после стадии терминации 40S субъединицы подвергаются рециклизации для участия в следующем раунде инициации трансляции на той же молекуле мРНК [60]. Этому процессу способствует циркуляризация мРНК, опосредованная взаимодействием фактора инициации трансляции eIF4G, связанным с кэп-структурой мРНК (в составе комплекса eIF4F), с поли(А)-связывающим белком (PABP), расположенным на поли(А)-хвосте [61]. Заманчиво предположить, что наблюдаемые информсомы, ассоциированные с полисомами, или высвобождающиеся из полирибосом, являются, по крайней мере, одним из представителей мРНК, ассоциированных с фактором трансляции.

Недавно было показано, что самоорганизация мРНК в различные не окруженные мембранной органеллы, называемые РНК-гранулами, представляет собой эволюционно консервативный феномен, лежащий в основе различных аспектов метаболизма мРНК [62, 63]. Были идентифицированы высокомолекулярные «гигантские» информсомы, которые могут быть продуктом самоагрегации. Таким образом, возможно предположить, что информсомы могут быть частью других мРНК-содержащих РНК-гранул. В контексте метаболизма мРНК лучше других были изучены два класса таких цитоплазматических РНК-гранул [64]. В первый класс входят т.н. процессирующие тельца, или РНК-гранулы, обогащенные деаденированными мРНК и специфическими факторами деградации мРНК, которые, как предполагается, участвуют в распаде и трансляции мРНК [65]. Второй класс мРНК-содержащих гранул составляют т.н. стрессовые гранулы, в которых содержится

мРНК, трансляция которой была приостановлена на уровне инициации [66, 67]. Стрессовые гранулы формируются при различных видах стресса. Полагают, что они оказывают влияние на выживаемость клеток через участие в репрограммировании трансляции [68]. Поскольку эти два типа гранул содержат множество молекул мРНК, связанных с различными РНК-связывающими белками, то классические информомосомы могут входить в состав этих РНК-содержащих гранул.

ВЫВОДЫ

Гипотеза о том, что мРНК всегда находятся в связанном с белками состоянии и существуют в виде информомосомы, более полувека назад носила революционный характер. Информомосомы являются динамичными структурами, и их сборка зависит и от мРНК, и от белков. Согласно модели информомосомы, взаимодействующие с мРНК белки играют не только структурную роль при формировании мРНП, но также участвуют в регуляции метаболизма мРНК. Следует отметить, что провозглашенный Спириным принцип, который звучит как «*omnia mea tecum porto*» («всё своё ношу с собой») [52], не ограничен инфор-

мосомами/мРНП, но также затрагивает другие РНП. Было высказано предположение, что в процессе эволюции РНП было достигнуто оптимальное стехиометрическое и структурное соответствие между РНК и их белковыми партнерами, определяющее их совместное функционирование в качестве рибонуклеопротеиновой частицы [69]. Эти биофизические принципы сборки РНК-содержащих комплексов в настоящее время интенсивно исследуются, т.к. многие из таких комплексов вносят значительный вклад в поддержание здоровья человека, а также играют роль в развитии заболеваний.

Благодарности. Павел Иванов выражает благодарность сотрудникам его лаборатории и доктору Claire Riggs за помощь в редактировании статьи.

Финансирование. Работа не была финансирована какими-либо фондами или проектами.

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

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов, выполненных автором.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bentley, D. L. (2014) Coupling mRNA processing with transcription in time and space, *Nat. Rev. Genet.*, **15**, 163-175, doi: 10.1038/nrg3662.
- Luna, R., Gaillard, H., Gonzalez-Aguilera, C., and Aguilera, A. (2008) Biogenesis of mRNPs: integrating different processes in the eukaryotic nucleus, *Chromosoma*, **117**, 319-331, doi: 10.1007/s00412-008-0158-4.
- Corley, M., Burns, M. C., and Yeo, G. W. (2020) How RNA-binding proteins interact with RNA: molecules and mechanisms, *Mol. Cell*, **78**, 9-29, doi: 10.1016/j.molcel.2020.03.011.
- Khong, A., and Parker, R. (2020) The landscape of eukaryotic mRNPs, *RNA*, **26**, 229-239, doi: 10.1261/rna.073601.119.
- Hershey, J. W. B., Sonenberg, N., and Mathews, M. B. (2019) Principles of translational control, *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, **11**, doi: 10.1101/cshperspect.a032607.
- Mateu-Regue, A., Nielsen, F. C., and Christiansen, J. (2020) Cytoplasmic mRNPs revisited: singletons and condensates, *Bioessays*, **42**, e2000097, doi: 10.1002/bies.202000097.
- Keene, J. D. (2007) RNA regulons: coordination of post-transcriptional events, *Nat. Rev. Genet.*, **8**, 533-543, doi: 10.1038/nrg2111.
- Aitkhozhin, M. A., Belitsina, N. V., and Spirin, A. S. (1964) Nucleic Acids in the early stages of development of fish embryos (based on the loach *Misgurnus Fossilis*), *Biokhimiia*, **29**, 169-175.
- Belitsina, N. V., Aitkhozhin, M. A., Gavrilova, L. P., and Spirin, A. S. (1964) The messenger ribonucleic acids of differentiating animal cells, *Biokhimiia*, **29**, 363-374.
- Spirin, A. S., Belitsina, N. V., and Lerman, M. I. (1965) Use of formaldehyde fixation for studies of ribonucleoprotein particles by caesium chloride density-gradient centrifugation, *J. Mol. Biol.*, **14**, 611-615, doi: 10.1016/s0022-2836(65)80213-3.
- Spirin, A. S., Belitsina, N. V., and Aitkhozhin, M. A. (1964) Messenger RNA in early embryogenesis, *Zhurn. Obshch. Biol.*, **25**, 321-338.
- Ovchinnikov, L. P., Aitkhozhin, M. A., Bystrova, T. F., and Spirin, A. S. (1969) Newt embryo informosomes: 1. Sedimentation and density parameters, *Mol. Biol. (USSR)*, **3**, 449-464.
- Spirin, A. S. (1969) The Second Sir Hans Krebs Lecture. Informosomes, *Eur. J. Biochem.*, **10**, 20-35.
- Spirin, A. S., and Nemer, M. (1965) Messenger RNA in early sea-urchin embryos: cytoplasmic particles, *Science*, **150**, 214-217, doi: 10.1126/science.150.3693.214.
- Belitsina, N. V., Ovchinnikov, L. P., Spirin, A. S., Gendon, Yu. Z., and Cheros, V. I. (1968) Informosomes of HeLa cells infected with vaccinia virus, *Mol. Biol. (U.S.S.R.)*, **2**.
- Infante, A. A., and Nemer, M. (1968) Heterogeneous ribonucleoprotein particles in the cytoplasm of sea urchin embryos, *J. Mol. Biol.*, **32**, 543-565, doi: 10.1016/0022-2836(68)90342-2.
- Joklik, W. K., and Becker, Y. (1965) Studies on the genesis of polyribosomes. II. The association of nascent messenger RNA with the 40 S subribosomal particle, *J. Mol. Biol.*, **13**, 511-520, doi: 10.1016/s0022-2836(65)80113-9.
- Shatkin, A. J., Sebring, E. D., and Salzman, N. P. (1965) Vaccinia virus directed RNA: its fate in the presence of actinomycin, *Science*, **148**, 87-90, doi: 10.1126/science.148.3666.87.

19. McConkey, E. H., and Hopkins, J. W. (1965) Subribosomal particles and the transport of messenger RNA in HeLa cells, *J. Mol. Biol.*, **14**, 257-270, doi: 10.1016/s0022-2836(65)80245-5.
20. Kafatos, F. C. (1968) Cytoplasmic particles carrying rapidly labeled RNA in developing insect epidermis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **59**, 1251-1258, doi: 10.1073/pnas.59.4.1251.
21. Henshaw, E. C. (1968) Messenger RNA in rat liver polyribosomes: evidence that it exists as ribonucleoprotein particles, *J. Mol. Biol.*, **36**, 401-411, doi: 10.1016/0022-2836(68)90164-2.
22. Perry, R. P., and Kelley, D. E. (1968) Messenger RNA-protein complexes and newly synthesized ribosomal subunits: analysis of free particles and components of polyribosomes, *J. Mol. Biol.*, **35**, 37-59, doi: 10.1016/s0022-2836(68)80035-x.
23. Levy, H. B., and Carter, W. A. (1968) Molecular basis of the action of interferon, *J. Mol. Biol.*, **31**, 561-577, doi: 10.1016/0022-2836(68)90428-2.
24. Volkova, M. Y., Zaides, V. M., and Zaslavsky, V. G. (1969) Slowly sedimenting particles present in cytoplasmic extract of Ehrlich ascites cells infected by Sendai virus, *Mol. Biol. (U.S.S.R.)*, **3**, 4-9.
25. Ovchinnikov, L. P., Belitsina, N. V., Avanesov, A., and Spirin, A. S. (1969) Postribosomal RNA-containing particles of cytoplasm of animal cells according to CsCl density gradient centrifugation data, *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **186**, 1202-1205.
26. Neifakh, A. A. (1959) Method of inactivation of nuclei by radiation and its possible applications for the investigation of nuclei functions during early development of fish, *Zhurn. Obshch. Biol. (Russian)*, **20**, 202-207.
27. Samarina, O. P., Asriian, I. S., and Georgiev, G. P. (1965) Isolation of nuclear nucleoproteins containing informational ribonucleic acid, *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **163**, 1510-1513.
28. Samarina, O. P., Krichevskaya, A. A., and Georgiev, G. P. (1966) Nuclear ribonucleoprotein particles containing messenger ribonucleic acid, *Nature*, **210**, 1319-1322, doi: 10.1038/2101319a0.
29. Samarina, O. P., Lerman, M. I., Tumanian, V. D., Anan'eva, L. N., and Georgiev, G. P. (1965) Characteristics of chromosomal information RNA, *Biokhimiia*, **30**, 880-893.
30. Samarina, O. P., Lukanidin, E. M., and Georgiev, G. P. (1967) On the structural organization of the nuclear complexes containing messenger RNA, *Biochim. Biophys. Acta*, **142**, 561-564, doi: 10.1016/0005-2787(67)90642-9.
31. Samarina, O. P., Lukanidin, E. M., Molnar, J., and Georgiev, G. P. (1968) Structural organization of nuclear complexes containing DNA-like RNA, *J. Mol. Biol.*, **33**, 251-263, doi: 10.1016/0022-2836(68)90292-1.
32. Samarina, O. P., Molnar, J., Lukanidin, E. M., Bruskov, V. I., Krichevskaya, A. A., and Georgiev, G. P. (1967) Reversible dissociation of nuclear ribonucleoprotein particle containing mRNA into RNA and protein, *J. Mol. Biol.*, **27**, 187-191, doi: 10.1016/0022-2836(67)90359-2.
33. Girard, M., and Baltimore, D. (1966) The effect of HeLa cell cytoplasm on the rate of sedimentation of RNA, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **56**, 999-1002, doi: 10.1073/pnas.56.3.999.
34. Ovchinnikov, L. P., Voronina, A. S., Stepanov, A. S., Belitsina, N. V., and Spirin, A. S. (1968) Informosome-like complexes were formed by RNA adding to animal cell homogenates, *Mol. Biol. (U.S.S.R.)*, **2**, 752-761.
35. Ovchinnikov, L. P., Avanesov, A. C., and Spirin, A. S. (1969) Informosomes from loach embryos, *Molek. Biol. (U.S.S.R.)*, **3**, 465471.
36. Ovchinnikov, L. P. and Avanesov, A. C. (1969) Informosomes of loach embryos. 3. Specificity of interaction of "informosome-forming" protein with RNA, *Mol. Biol. (U.S.S.R.)*, **3**, 5-12.
37. Spirin, A. S. (1994) Storage of messenger RNA in eukaryotes: envelopment with protein, translational barrier at 5' side, or conformational masking by 3' side? *Mol. Reprod. Dev.*, **38**, 107-117, doi: 10.1002/mrd.1080380117.
38. Blobel, G. (1972) Protein tightly bound to globin mRNA, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **47**, 88-95, doi: 10.1016/s0006-291x(72)80014-7.
39. Blobel, G. (1973) A protein of molecular weight 78,000 bound to the polyadenylate region of eukaryotic messenger RNAs, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **70**, 924-928, doi: 10.1073/pnas.70.3.924.
40. Jain, S. K., Pluskal, M. G., and Sarkar, S. (1979) Thermal chromatography of eukaryotic messenger ribonucleoprotein particles on oligo (dT)-cellulose. Evidence for common mRNA-associated proteins in various cell types, *FEBS Lett.*, **97**, 84-90, doi: 10.1016/0014-5793(79)80058-7.
41. Kumar, A., and Pederson, T. (1975) Comparison of proteins bound to heterogeneous nuclear RNA and messenger RNA in HeLa cells, *J. Mol. Biol.*, **96**, 353-365, doi: 10.1016/0022-2836(75)90165-5.
42. Morel, C., Kayibanda, B., and Scherrer, K. (1971) Proteins associated with globin messenger RNA in avian erythroblasts: isolation and comparison with the proteins bound to nuclear messenger-like RNA, *FEBS Lett.*, **18**, 84-88, doi: 10.1016/0014-5793(71)80413-1.
43. van Venrooij, W. J., van Eekelen, C. A., Jansen, R. T., and Princen, J. M. (1977) Specific poly-A-binding protein of 76,000 molecular weight in polyribosomes is not present on poly A of free cytoplasmic mRNP, *Nature*, **270**, 189-191, doi: 10.1038/270189a0.
44. Minich, W. B., Maidebura, I. P., and Ovchinnikov, L. P. (1993) Purification and characterization of the major 50-kDa repressor protein from cytoplasmic mRNP of rabbit reticulocytes, *Eur. J. Biochem.*, **212**, 633-638, doi: 10.1111/j.1432-1033.1993.tb17701.x.
45. Mordovkina, D., Lyabin, D. N., Smolin, E. A., Sogorina, E. M., Ovchinnikov, L. P., and Eliseeva, I. (2020) Y-box binding proteins in mRNP assembly, translation, and stability control, *Biomolecules*, **10**, doi: 10.3390/biom10040591.
46. Cockman, E., Anderson, P., and Ivanov, P. (2020) TOP mRNPs: molecular mechanisms and principles of regulation, *Biomolecules*, **10**, doi: 10.3390/biom10070969.
47. Ivanov, P., and Anderson, P. (2013) Post-transcriptional regulatory networks in immunity, *Immunol. Rev.*, **253**, 253-272, doi: 10.1111/imr.12051.
48. Stebbins-Boaz, B., and Richter, J. D. (1997) Translational control during early development, *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.*, **7**, 73-94, doi: 10.1615/critrevukargeneexpr.v7.i1-2.50.
49. Teixeira, F. K., and Lehmann, R. (2019) Translational control during developmental transitions, *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, **11**, doi: 10.1101/cshperspect.a032987.
50. Neyfakh, A. A. (1964) Radiation investigation of nucleocytoplasmic interrelations in morphogenesis and biochemical differentiation, *Nature*, **201**, 880-884, doi: 10.1038/201880a0.
51. Ovchinnikov, L. P., Bystrova, T. F., and Spirin, A. S. (1969) Sedimentation and density characteristics of ribosomes and their subunits from embryonic groundlings, *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **185**, 210-213.
52. Spirin, A. S. (1978) Eukaryotic messenger RNA and informosomes. Omnia mea mecum porto, *FEBS Lett.*, **88**, 15-17, doi: 10.1016/0014-5793(78)80596-1.
53. Spiegelman, S. (1961) The relation of informational RNA to DNA, *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, **26**, 75-90, doi: 10.1101/sqb.1961.026.01.013.

54. Spiegelman, S., Hall, B. D., and Storck, R. (1961) The occurrence of natural DNA–RNA complexes in *E. coli* infected with T2, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **47**, 1135–1141, doi: 10.1073/pnas.47.8.1135.
55. Bjork, P., and Wieslander, L. (2017) Integration of mRNP formation and export, *Cell. Mol. Life Sci.*, **74**, 2875–2897, doi: 10.1007/s00018-017-2503-3.
56. Fazal, F. M., Han, S., Parker, K. R., Kaewsapsak, P., Xu, J., et al. (2019) Atlas of subcellular RNA localization revealed by APEX-Seq, *Cell*, **178**, 473–490.e426, doi: 10.1016/j.cell.2019.05.027.
57. Kong, J., and Lasko, P. (2012) Translational control in cellular and developmental processes, *Nat. Rev. Genet.*, **13**, 383–394, doi: 10.1038/nrg3184.
58. Singh, G., Pratt, G., Yeo, G. W., and Moore, M. J. (2015) The clothes make the mRNA: past and present trends in mRNP fashion, *Annu. Rev. Biochem.*, **84**, 325–354, doi: 10.1146/annurev-biochem-080111-092106.
59. Jackson, R. J., Hellen, C. U., and Pestova, T. V. (2010) The mechanism of eukaryotic translation initiation and principles of its regulation, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **11**, 113–127, doi: 10.1038/nrm2838.
60. Hellen, C. U. T. (2018) Translation termination and ribosome recycling in eukaryotes, *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, **10**, doi: 10.1101/cshperspect.a032656.
61. Wells, S. E., Hillner, P. E., Vale, R. D., and Sachs, A. B. (1998) Circularization of mRNA by eukaryotic translation initiation factors, *Mol. Cell*, **2**, 135–140, doi: 10.1016/s1097-2765(00)80122-7.
62. Zhang, H., Ji, X., Li, P., Liu, C., Lou, J., et al. (2020) Liquid–liquid phase separation in biology: mechanisms, physiological functions and human diseases, *Sci. China Life Sci.*, **63**, 953–985, doi: 10.1007/s11427-020-1702-x.
63. Hyman, A. A., Weber, C. A., and Julicher, F. (2014) Liquid–liquid phase separation in biology, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, **30**, 39–58, doi: 10.1146/annurev-cellbio-100913-013325.
64. Ivanov, P., Kedersha, N., and Anderson, P. (2019) Stress granules and processing bodies in translational control, *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, **11**, doi: 10.1101/cshperspect.a032813.
65. Luo, Y., Na, Z., and Slavoff, S. A. (2018) P-Bodies: composition, properties, and functions, *Biochemistry*, **57**, 2424–2431, doi: 10.1021/acs.biochem.7b01162.
66. Hofmann, S., Kedersha, N., Anderson, P., and Ivanov, P. (2021) Molecular mechanisms of stress granule assembly and disassembly, *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.*, **1868**, 118876, doi: 10.1016/j.bbamcr.2020.118876.
67. Riggs, C. L., Kedersha, N., Ivanov, P., and Anderson, P. (2020) Mammalian stress granules and P bodies at a glance, *J. Cell Sci.*, **133**, doi: 10.1242/jcs.242487.
68. Advani, V. M., and Ivanov, P. (2019) Translational control under stress: reshaping the translome, *Bioessays*, **41**, e1900009, doi: 10.1002/bies.201900009.
69. Mitchell, S. F., and Parker, R. (2014) Principles and properties of eukaryotic mRNPs, *Mol. Cell*, **54**, 547–558, doi: 10.1016/j.molcel.2014.04.033.

INFORMOSOMES TRAVEL IN TIME: AN EARLY mRNA CONCEPT IN THE CURRENT mRNP LANDSCAPE

Review

P. Ivanov^{1,2,3}

¹ *Division of Rheumatology, Inflammation, and Immunity, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, 02115 USA; e-mail: pivanov@rics.bwh.harvard.edu*

² *Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, 02115 USA*

³ *Harvard Medical School Initiative for RNA Medicine, Harvard University, Boston, Massachusetts, 02115 USA*

Messenger RNA is complexed with proteins throughout its life cycle. The first mRNA-containing particles of non-ribosomal nature, named informosomes, were discovered in cytoplasmic extracts of fish embryos by the laboratory of Alexander Spirin, and later described in live cells. Over time, various other nuclear and cytoplasmic mRNA-containing ribonucleoproteins (mRNPs) have been found and characterized. Although these mRNPs are very diverse in their subcellular localization, structure and functions, they share many common characteristics with informosomes. In this mini-review, I will discuss the discovery of informosomes, their characteristics and proposed functions, and their potential relationship to other mRNPs.

Keywords: informosomes, mRNA, ribonucleoproteins, mRNP, RNA granules, protein biosynthesis