

УДК 577.241

## НОВЫЕ ФУНКЦИИ МАЛЫХ ЯДРЫШКОВЫХ РНК

© 2013 г. Ю.А. Макарова<sup>1,2\*</sup>, С.М. Иванова<sup>3</sup>,  
А.Г. Тоневицкий<sup>2,4,5</sup>, А.И. Григорьев<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН,  
119991 Москва, ул. Вавилова, 32; факс: (495)135-1405,  
электронная почта: j-makarova@yandex.ru

<sup>2</sup> Научно-технический центр БиоКлиникум, 115088 Москва, ул. Угрешская, 2,  
стр. 85; факс: (495)665-61-89, электронная почта: mail@bioclinicum.com

<sup>3</sup> Дорожная клиническая больница им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД»,  
109386 Москва, ул. Ставропольская, 23, корп. 1; факс: (495)350-58-76,  
электронная почта: ivanova.revm@yandex.ru

<sup>4</sup> НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, 1  
25315 Москва, ул. Балтийская, 8; факс: (495)601-2366

<sup>5</sup> Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119991 Москва,  
ГСП-1, Ленинские горы; факс: (495)939-01-26, электронная почта: tonevitsky@mail.ru

<sup>6</sup> Институт медико-биологических проблем РАН, 123007 Москва,  
Хорошевское ш., 76а; факс: (499)195-2253, электронная почта: grigoriev@imbp.ru

Поступила в редакцию 30.01.13

После доработки 21.02.13

Малые ядрышковые РНК (snoРНК) представляют собой одну из наиболее многочисленных и хорошо изученных групп некодирующих белок РНК. SnoРНК принимают участие в процессинге рРНК. Однако в последние несколько лет появились данные, свидетельствующие о том, что snoРНК участвуют и в других процессах, в том числе в регуляции альтернативного сплайсинга, в регуляции трансляции и окислительного стресса, а также вовлечены в патогенез ряда наследственных и онкологических заболеваний. Таким образом, спектр функций snoРНК значительно шире, чем было принято считать.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** snoРНК, scaРНК, sdРНК, miРНК, некодирующие РНК, РНК-сайленсинг, онкогенез.

Изучение некодирующих белок РНК (нкРНК) – это одно из наиболее динамично развивающихся и интересных направлений современной биологии. С конца 1990 гг., когда были описаны функции малых ядрышковых РНК (snoРНК) и феномен РНК-интерференции, количество вновь обнаруженных нкРНК неуклонно растет и уже давно превысило число известных белков [1–3]. Новый импульс в развитии данной области дало широкое применение последних технологий секвенирования [4, 5]. Оказалось, что в клетке присутствуют неописанные

ранее семейства нкРНК, а хорошо изученные нкРНК обладают новыми, неизвестными ранее функциями [6]. Например, выяснилось, что участие одной из наиболее изученных групп нкРНК – snoРНК – в клеточных процессах не ограничивается процессингом рРНК и малых ядерных РНК (snРНК) [7]. SnoРНК также направляют альтернативный сплайсинг и участвуют в клеточном ответе на стресс, а патологические изменения их экспрессии могут служить причиной возникновения ряда заболеваний. Кроме того, snoРНК могут давать начало более коротким, miРНК-подобным РНК, которые, благодаря комплементарным взаимодействиям с мРНК, способны регулировать интенсивность трансляции. Эти и другие известные к настоящему времени функции snoРНК описаны в настоящем обзоре. Следует отметить, что новые функции и способы процессинга обнаружены и у других нкРНК клетки, а именно, у РНК, входящих в состав РНП, участвующих в выработке устойчивости к лекарствам (т.н. vault particles) [8], У РНК [9], 7SL РНК [10] и даже у тРНК, чьи

Принятые сокращения: нкРНК – некодирующие РНК; РНП – рибонуклеопротеиды; snoРНК (small nucleolar RNAs) – малые ядрышковые РНК; sdРНК (sno-derived RNAs) – малые РНК, образующиеся из snoРНК; scaРНК (small Cajal body-specific RNAs) – малые РНК из телец Кахала; snРНК (small nuclear RNAs) – малые ядерные РНК; miРНК (microRNAs) – микроРНК; vРНК (vault RNAs) – малые РНК, входящие в состав т.н. vault particles; Ψ – псевдоурдин; IRES (internal ribosome entry site) – участок внутренней посадки рибосомы на мРНК.

\* Адресат для корреспонденции.

функции давно и хорошо изучены [11]. Так, оказалось, что при стрессе тРНК дают начало более коротким фрагментам, которые вызывают репрессию трансляции [11]. Таким образом, транскриптом устроен еще более интересно и сложно, чем предполагалось совсем недавно.

### SnoРНК УЧАСТВУЮТ В ПРОЦЕССИНГЕ рРНК

Наиболее известная и хорошо изученная функция snoРНК – это процессинг рРНК. 18S, 5.8S и 25/28S рРНК транскрибируются в составе единого предшественника (пре-рРНК), который подвергается разрезанию с образованием зрелых молекул рРНК. Одновременно происходят модификации нуклеотидов рРНК, самыми распространенными из которых являются метилирование рибозы по 2'-О-положению и превращение уридина в псевдоуридин [12]. В рРНК позвоночных содержится ~100 модификаций каждого вида [13].

SnoРНК участвуют в разрезании пре-рРНК и определяют сайты модификаций. По наличию характерных элементов нуклеотидной последовательности snoРНК делят на два семейства – С/Д и Н/АСА. Почти все РНК семейства С/Д направляют 2'-О-метилирование [14, 15], а большинство РНК семейства Н/АСА – псевдоуридилацию нуклеотидов рРНК [16].

SnoРНК семейства С/Д имеют длину ~70–90 нуклеотидов (н.) и содержат консервативные

элементы: боксы С (UGAUGA) и D (CUGA), расположенные на концах молекулы и сближенные за счет комплементарных взаимодействий ее концевых участков (рис. 1, а). В результате формируется структура, получившая название С/Д-мотив и включающая в себя боксы С, D и концевой двухцепочечный участок. С/Д-мотив служит местом связывания белков, формирующих С/Д РНП: 15,5 кДа, NOP56, NOP58 и фибрилларина, а также определяет стабильность и ядрышковую локализацию snoРНК [17]. В центральной части молекулы snoРНК присутствуют боксы С' и D', представляющие собой копии боксов С и D, часто вырожденные [18]. В направлении к 5'-концу от боксов D и/или D' расположен т.н. антисенс-элемент – последовательность длиной ~9–15 н., комплементарная участку рРНК и способная взаимодействовать с ним. 2'-О-метилированию подвергается нуклеотид рРНК, отделенный четырьмя нуклеотидами от бокса D/D' (рис.1, а). Саму модификацию осуществляет белок фибрилларин [19]. Несколько С/Д РНК (SNORD3, SNORD14, SNORD22, SNORD118 и, вероятно, SNORD13) необходимы для разрезания пре-рРНК [20–24]. Они содержат участки, комплементарные пре-рРНК и действуют как РНК-шапероны.

SnoРНК семейства Н/АСА имеют длину ~150 н., ассоциированы с четырьмя белками (GAR1, NOP10, NHP2 и дискерином) и содержат консервативные элементы Н (ANANNA) и АСА (ACA), локализованные в основании двух шпилек (рис. 1, б). В средней части шпилек рас-

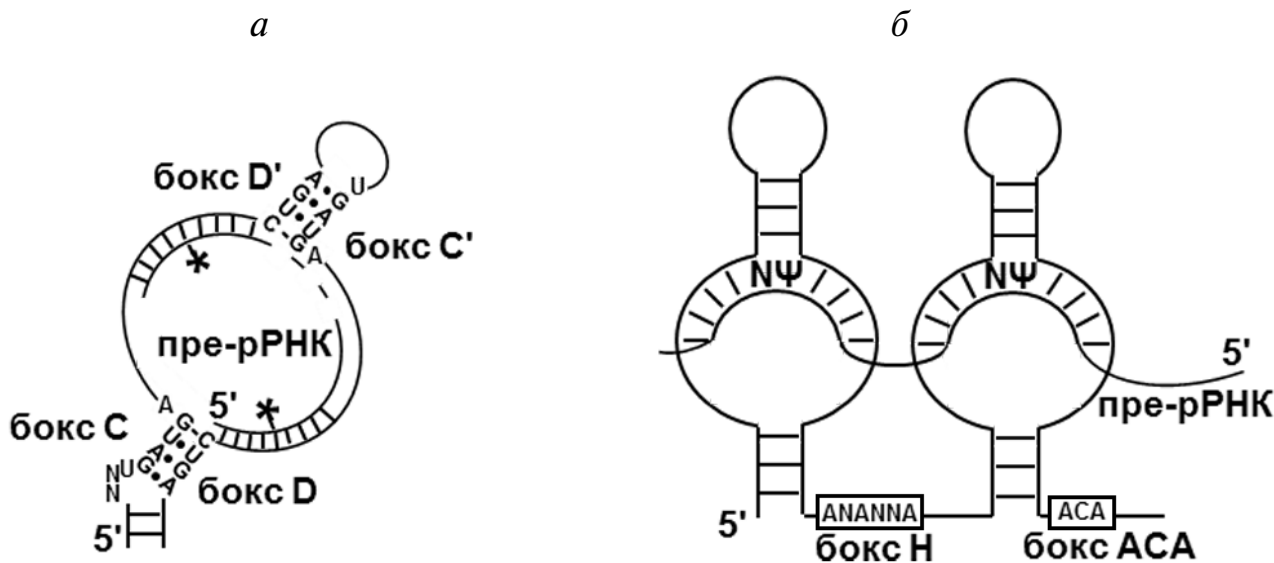


Рис. 1. SnoРНК семейства С/Д (а) и Н/АСА (б). 2'-О-метилированные нуклеотиды обозначены звездочками, псевдоуридилонный нуклеотид – знаком Ψ

положены антисенс-элементы, способные, как и в случае С/D РНК, комплементарно взаимодействовать с фрагментами рРНК. Псевдоуридилированию подвергается нуклеотид рРНК, экспонированный в образующемся одноцепочечном «окне» (рис. 1, б). Модификацию осуществляет белок дискерин [25]. H/ACA РНК SNORA73, подобно некоторым С/D РНК, не направляет модификаций и необходима для разрезания пре-рРНК [26]. Более подробно строение и функции snoРНК рассмотрены в обзорах [19, 27, 28].

Вопрос о значении модификаций рРНК чрезвычайно интересен, но пока далек от окончательного разрешения. Установлено, что модификации необходимы для нормального функционирования рибосомы, и, вероятно, обеспечивают правильную укладку рРНК, стабилизируют ее структуру и вносят вклад в правильное взаимодействие рРНК с другими участниками процесса трансляции [29–32]. Однако соответствующие механизмы и функциональное значение каждой модификации все еще остаются малоизученными.

Интересно, что 3'-концевая часть теломеразной РНК образует характерный для H/ACA РНК мотив: две шпильки, разделенные одноцепочечными участками, содержащими боксы H и ACA [33]. У человека в формировании этого мотива участвуют 240 из 451 н. теломеразной РНК, с ним ассоциированы все четыре белка H/ACA РНП, однако псевдоуридилирования он не направляет. Оказалось, что он необходим для стабильности, правильной локализации и функционирования теломеразы [25].

Помимо рРНК, snoРНК имеют и другие мишени. Так, несколько snoРНК участвуют в модификации snРНК U6, которая содержит 2'-О-метилованную рибозу и псевдоуридин [34]. Модификации snРНК U6 происходят в ядрышке. Остальные snРНК тоже подвергаются модификациям с участием С/D и H/ACA РНК, однако происходят они не в ядрышке, а в т.н. тельцах Кахала (Cajal bodies) – сферических образованиях, расположенных в ядре [35] (рис. 2). Их основная функция, вероятно, заключается в сборке snРНК-комплексов, которые далее транспортируются в другие отделы ядра. С/D и H/ACA РНК из тельц Кахала получили название scaРНК (small Cajal body-specific RNAs) [36]. Мишени ~20 snoРНК неизвестны [37]. Эти snoРНК представляют особый интерес, поскольку их функции еще не изучены и, когда будут установлены, могут расширить наши представления об участии snoРНК в клеточных процессах.

Следует отметить, что snoРНК позвоночных кодируются необычным образом: почти все их

гены локализованы в интронах других генов, по одному гену в интроне, а snoРНК процессируются при сплайсинге мРНК «гена-хозяина» (рис. 2). Многие из генов-хозяев кодируют белки, вовлеченные в трансляцию и ее регуляцию, например, факторы трансляции, рибосомные белки и белки ядрышка. Кроме того, известно уже более десятка генов-хозяев, экзоны которых не кодируют каких-либо полипептидов [38–40].

Недавно обнаружено, что ретропозоны Alu, расположенные в интронах, могут кодировать H/ACA РНК. Образующиеся после сплайсинга Alu РНК ассоциированы со всеми четырьмя белками H/ACA РНП, однако локализованы не в ядрышке или тельцах Кахала, а в нуклеоплазме. Таких AluACA РНК описано уже несколько сотен, и они, вероятно, формируют новую большую группу H/ACA РНК, функции которых еще предстоит установить [41].

К ядрышковым РНК относят также полирибонуклеотидный компонент РНКазы MRP (265 н. у человека). Эта эндонуклеаза, обнаруженная у всех эукариот, присутствует в ядрышке и митохондриях. В последних в ходе репликации ДНК РНКазы MRP формирует 3'-конец РНК-затравки, с чем и связано ее название (mitochondrial RNA processing) [42]. Однако основная часть РНКазы MRP локализована в ядрышке, где она разрезает пре-рРНК в сайте A3 первого внутреннего транскрибируемого спейсера (ITS1), высвобождая 5,8S рРНК.

РНКазы MRP имеет и другие субстраты, в частности, мРНК циклина B2, и таким образом вовлечена в контроль клеточного цикла [43, 44].

### **snoРНК МОГУТ СЛУЖИТЬ ПРЕДШЕСТВЕННИКАМИ miРНК**

В 2008 г. в ходе крупномасштабного секвенирования (deep sequencing) малых РНК (19–40 н.) было обнаружено, что snoРНК, наряду с другими малыми РНК клетки, образуют более короткие продукты [7]. Позже аналогичные данные были получены и другими исследователями [45–48]. Биоинформационный анализ более чем двадцати библиотек коротких РНК из разных организмов показал, что более половины snoРНК позвоночных, арабидопсиса и дрожжей дают начало коротким фрагментам, получившим название sdРНК (sno-derived RNA) [49]. SdРНК были обнаружены также у паразитического простейшего *Giardia lamblia* [50]. Оказалось, что значительная часть sdРНК, образовавшихся из одной и той же snoРНК, имеет одинаковые нуклеотидные последовательности. Иногда такие sdРНК, подобно miРНК [51], могут различаться несколькими

концевыми нуклеотидами. Некоторые sdРНК обнаружены сразу у нескольких позвоночных [45]. Таким образом, можно предполагать, что значительная часть sdРНК образуется в результате специфического процессинга, а не представляет собой продукты деградации snoРНК [48, 52].

SdРНК, произошедшие из разных семейств snoРНК, имеют характерные особенности. Так, у человека большинство sdРНК, произошедших из C/D snoРНК, образуют два размерных класса: ~17–19 и ~30 н., причем более короткие РНК образуются главным образом из 5'-концевой части молекулы, а более длинные — из срединной [49]. Н/АСА sdРНК человека образуются, как правило, из 3'-концевой шпильки snoРНК, и значительная их часть имеет размер ~20–24 н., что соответствует размеру miРНК [45, 49].

Действительно, Н/АСА sdРНК, подобно miРНК, были обнаружены в связи с иммунопредципитированными белками Ago (Ago1–4) в клетках человека [45, 46]. Эти белки являются основными компонентами комплекса RISC (RNA-induced silencing complex), который осуществляет сайленсинг генов: с белком Ago ассоциирует miРНК, и в результате ее комплементарного взаимодействия с мРНК-мишенью происходит подавление трансляции [53].

С помощью репортерных конструкций, содержащих в 3'-UTR гена люциферазы последовательности, комплементарные sdРНК, было показано, что и Н/АСА, и C/D sdРНК способны подавлять экспрессию генов [45, 47]. Однако открытым остается вопрос, имеют ли sdРНК мишени среди клеточных РНК. Пока такая ми-

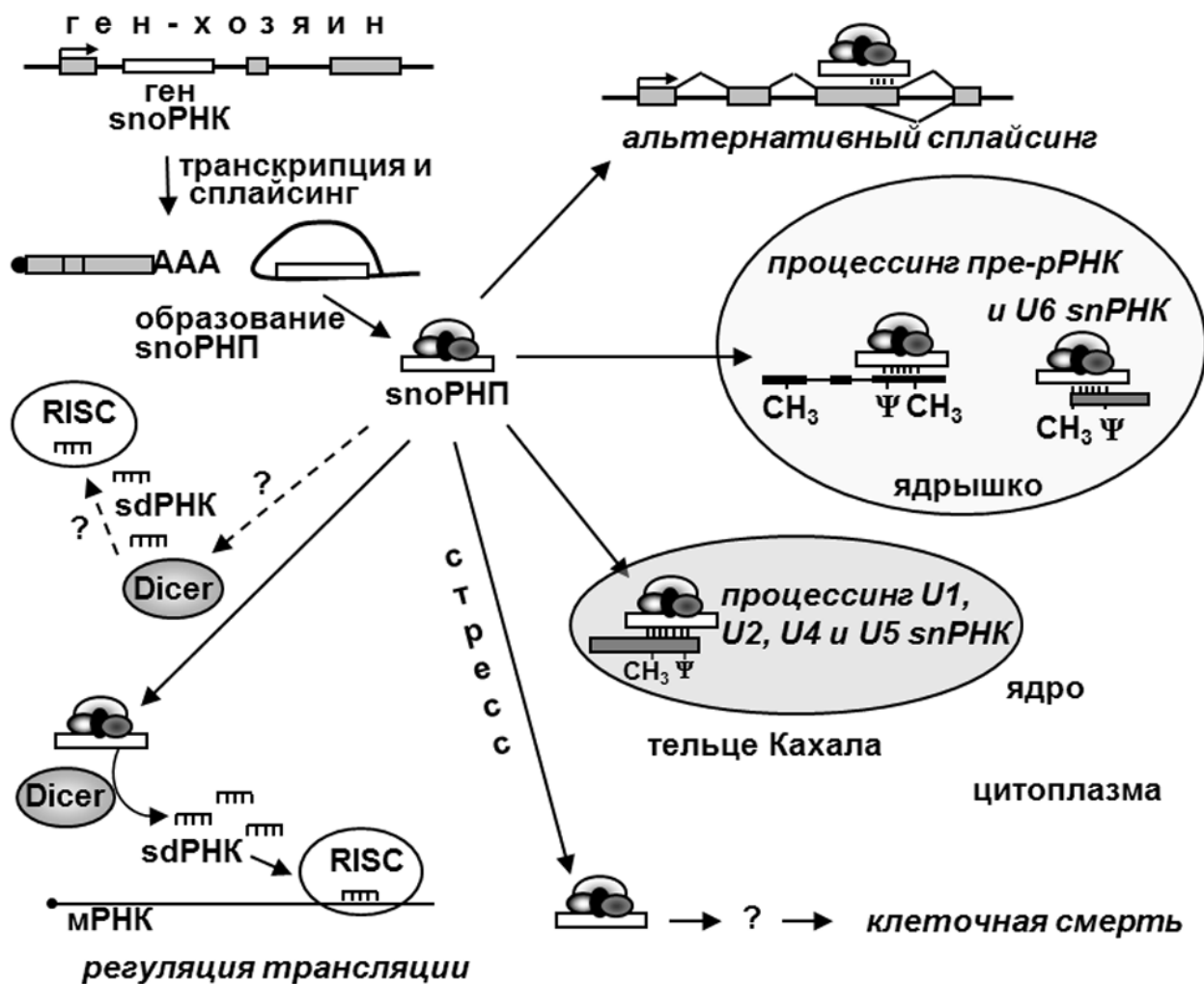


Рис. 2. Участие snoРНК в различных клеточных процессах

шень обнаружена только для одной sdРНК, образующейся из SCARNA15 [45]. Тем не менее, можно ожидать, что клеточные мишени будут найдены, и что sdРНК действительно способны функционировать как miРНК, поскольку участок miРНК, комплементарный мРНК, обычно очень короткий и потому должен встречаться во многих клеточных мРНК. Кроме того, оказалось, что некоторые miРНК, обнаруженные в независимых исследованиях, соответствуют фрагментам snoРНК (таблица). Геномные браузеры позволяют наглядно продемонстрировать эти находки (рис. 3).

SdРНК локализованы преимущественно в ядре, и лишь несколько H/ACA sdРНК обнаружены в цитоплазме [54]. Механизмы образования sdРНК пока не вполне ясны, хотя показано, что в их процессинге участвуют некоторые белки системы РНК-сайленсинга [49]. Возможно, в процессинг вовлечены и другие, еще не идентифицированные белки, поскольку нокаут основных белков пути РНК-сайленсинга вызывает лишь незначительное снижение количества sdРНК [49]. Пути процессинга, вероятно, различаются для разных семейств snoРНК и даже для разных видов snoРНК.

В образовании большинства H/ACA sdРНК не участвуют ядерная эндонуклеаза Drosha и РНК-связывающий белок DGCR8 [45]. Эти два белка, вовлеченные в РНК-сайленсинг, состав-

ляют основу комплекса, который получил название «микропроцессор». «Микропроцессор» осуществляет процессинг первичных транскриптов генов miРНК: узнает в их составе шпильку длиной около 70 н. (т.н. pre-miРНК), содержащую последовательность miРНК, и вырезает эту шпильку [55]. H/ACA snoРНК по размеру и вторичной структуре напоминают pre-miРНК, но роль «микропроцессора» в данном случае выполняет сплайсосома, которая вырезает snoРНК из первичного транскрипта, и экзонуклеазы, разрушающие интронные последовательности, фланкирующие snoРНК. Следует отметить, что помимо miРНК, образующихся из snoРНК, обнаружены и другие miРНК, созревающие неканоническим путем, т.е. без участия Drosha/DGCR8. Это, например, miРНК, процессирующиеся из т.н. митронов (mirtrons) – коротких интронов, которые после сплайсинга образуют вторичные структуры, сходные со вторичными структурами pre-miРНК [56]. Как и в случае H/ACA РНК, роль «микропроцессора» выполняет сплайсосома и, в ряде случаев, экзонуклеазы [57, 58]. В образовании H/ACA sdРНК принимает участие один из основных ферментов пути РНК-сайленсинга – эндонуклеаза Dicer [45]. В ходе процессинга «канонических» miРНК Dicer в комплексе с РНК-связывающим белком TRBP вырезает из pre-miРНК двуцепочечный фрагмент длиной ~22 н. Одна из цепей

SnoРНК человека, фрагменты которых аннотированы как miРНК

snoРНК				miРНК	
старое название	новое название <sup>1</sup>	семейство	идентификационный номер	название	идентификационный номер
HBII-99b	SNORD12B	C/D	NR_003695	hsa-miR-1259	JA682540
HBII-239	SNORD71	C/D	NR_003059	has-miR-768	NR_003059
–	SNORD126	C/D	NR_003693	hsa-miR-1201	JA682622
ACA34	SNORA34	H/ACA	NR_002968	hsa-miR-1291	NR_031623
ACA36b	SNORA36b	H/ACA	NR_002994	hsa-miR-664	NR_031705
HBI-61	SNORA81	H/ACA	NR_002989	hsa-miR-1248	NR_031650
ACA45	SCARNA15	H/ACA	NR_003011	ACA45 sRNA <sup>2</sup>	–

<sup>1</sup> В соответствии с принятой в 2006 г. Международным комитетом по номенклатуре генов (HUGO Gene Nomenclature Committee) новой номенклатурой названия snoРНК семейства C/D имеют вид SNORDn, где n – номер snoРНК, семейства H/ACA – SNORAn, scaРНК – SCARNA n. Тем не менее, названия snoРНК, данные их первооткрывателями еще до введения новой номенклатуры, по-прежнему широко используются.

<sup>2</sup> Способность ACA45 sRNA осуществлять сайленсинг клеточной мРНК CDC2L6 продемонстрирована в [45]. У мыши гомолог ACA45 sRNA аннотирован как miРНК miR-1839-5p (NR\_035501).

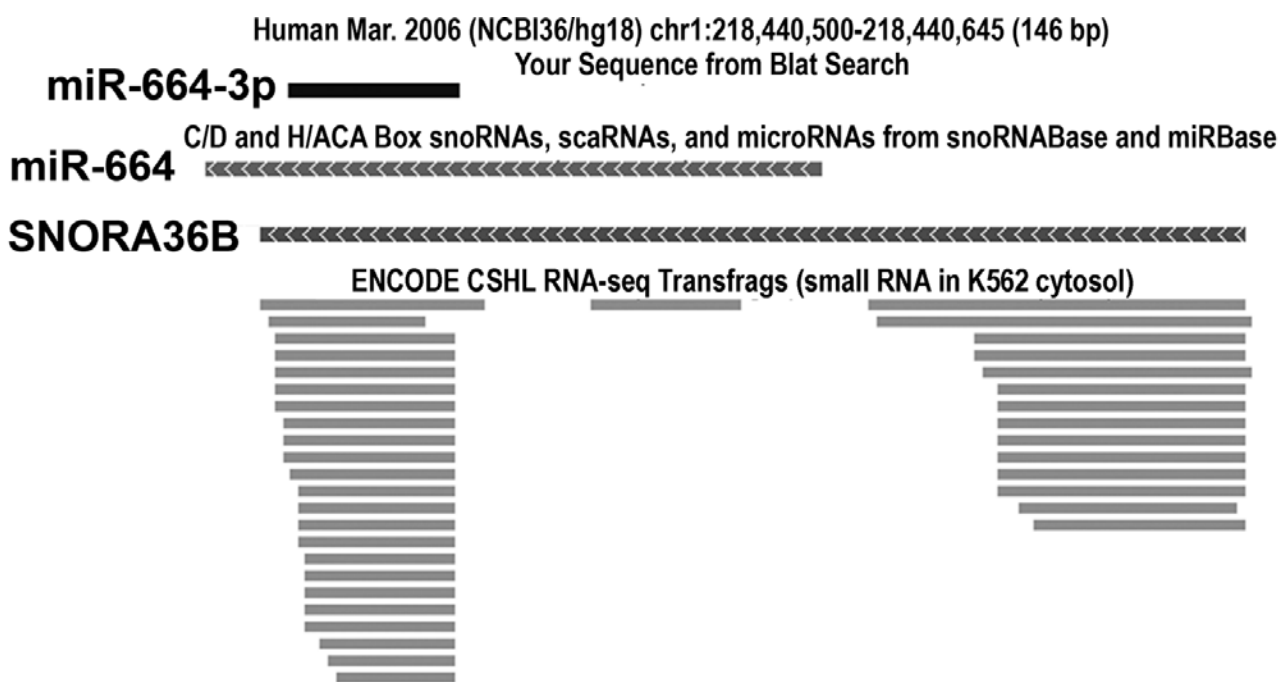
затем деградирует, а зрелая miРНК входит в состав RISC [55]. Н/АСА snoРНК содержат две шпильки, напоминающие обычный субстрат Dicer. Поэтому, вероятно, Dicer способен осуществлять процессинг Н/АСА snoРНК с образованием ~20–24 н. sdРНК, которые затем ассоциируют с белками Ago и могут участвовать в процессах РНК-сайленсинга.

Эндогенные субстраты Dicer оказались весьма разнообразными. Помимо snoРНК, ими служат многие другие нкРНК: тРНК [11], вРНК [8], 7SL РНК [10] и даже транскрипты ретропозона Alu [59]. Вероятно, это связано с тем, что все они имеют малый размер и выраженные вторичные структуры, что придает им сходство с pre-miРНК. Следует отметить, что Dicer, по данным большого числа наблюдений, локализован в цитоплазме клеток млекопитающих [55, 60], тогда как C/D sdРНК и большинство Н/АСА sdРНК — в ядре [54, 61]. Поэтому вопрос о том, каким образом Dicer осуществляет процессинг sdРНК, нуждается в дальнейшем исследовании. Интересно, что в последнее время Dicer, наряду с другими компонентами системы РНК-сайленсинга, обнаружен в ядре клеток млекопитающих [62–65], причем его нокдаун вызывает дефекты

процессинга пре-рРНК и изменения структуры ядрышка [63].

Процессинг C/D sdРНК изучен в значительно меньшей степени. Предсказанные вторичные структуры C/D РНК по сравнению с Н/АСА РНК намного более разнообразны, и C/D sdРНК далеко не всегда входят в состав шпильки. Процессинг большинства C/D sdРНК, вероятно, не зависит ни от Drosha/DGCR8, ни от Dicer [49] и осуществляется другим путем. Интересно, что последовательности C/D sdРНК в большинстве случаев включают в себя бокс С или С'. Возможно, их процессинг осуществляется благодаря узнаванию не характерных вторичных структур, а консервативных элементов первичной последовательности [47].

SdРНК, вероятно, представляют собой гетерогенную популяцию, в которой присутствуют как продукты деградации, так и продукты специфического процессинга. При этом, возможно, существуют несколько путей такого процессинга, в результате которых образуются sdРНК различной длины и различной функции. На сегодняшний день лучше всего изучен путь, в результате которого из snoРНК образуются miРНК-подобные sdРНК, участвующие в сайленсинге



**Рис. 3.** Пример гена snoРНК, независимо аннотированного как ген miРНК. Ген snoРНК SNORA36B человека одновременно аннотирован как ген miРНК miR-664. Показаны зрелая miРНК (miR-664-3p), ее предшественник (miR-664) и snoРНК SNORA36B. Внизу приведены короткие РНК, обнаруженные с помощью крупномасштабного секвенирования и соответствующие фрагментам snoРНК SNORA36B. Изображение получено с помощью геномного браузера Калифорнийского университета (UCSC, <http://genome.ucsc.edu>)

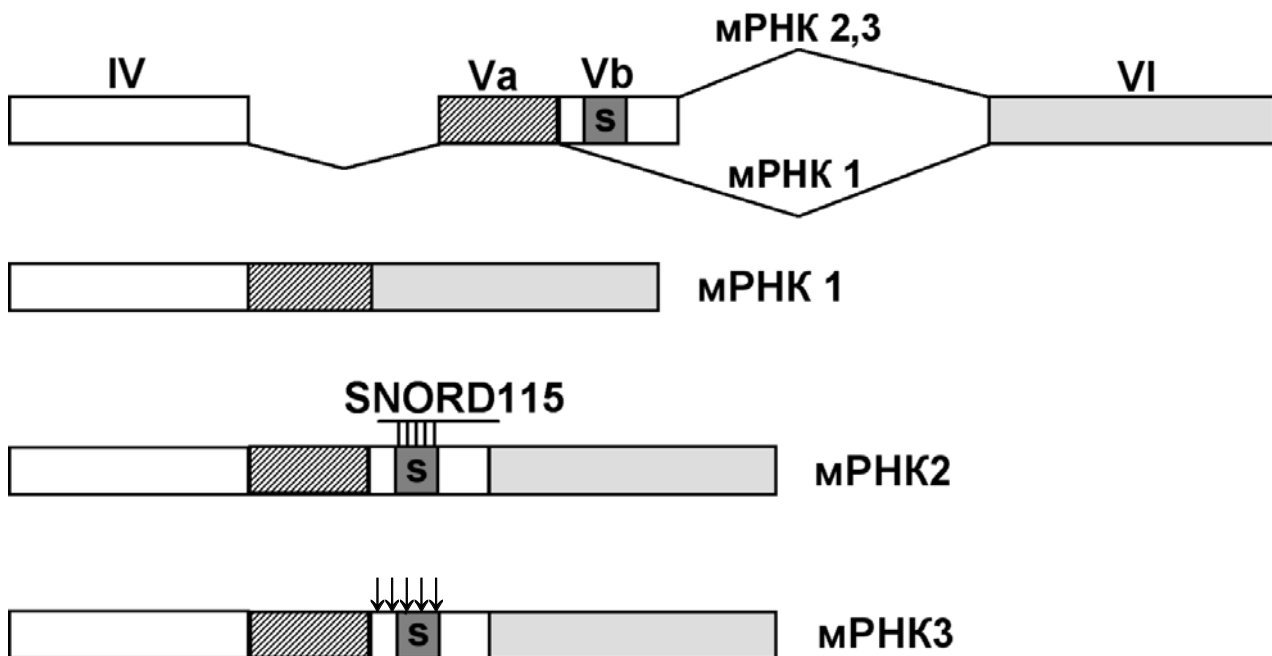
генов. Однако разнообразие и функции sdРНК этим, вероятно, не исчерпываются. Так, обнаружено, что один из компонентов «микропроцессора» – белок DGCR8 – способен ассоциировать с полноразмерными snoРНК и дестабилизировать их – вероятно, за счет активности еще не обнаруженной эндонуклеазы, которая ассоциирует с DGCR8. В результате образуются sdРНК, причем они отличаются от тех, которые участвуют в процессах сайленсинга [66]. Их функции еще предстоит выяснить.

### SnoРНК НАПРАВЛЯЮТ АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ СПЛАЙСИНГ

В 2006 году было обнаружено, что snoРНК способны направлять альтернативный сплайсинг [67] (рис. 2). Оказалось, что snoРНК SNORD115, мишень которой ранее не была известна, имеет длинный (18 н.) антисенс-элемент, комплементарный участку экзона Vb мРНК серотонинового рецептора 5-HT<sub>2C</sub> (рис. 4). Экзон Vb содержит сайленсер сплайсинга, который препятствует включению Vb в мРНК, так что в результате образуется короткая форма мРНК, кодирующая укороченный, нефункциональный белок (рис. 4, мРНК1) [68]. SnoРНК SNORD115

блокирует действие сайленсера и обеспечивает включение экзона Vb в мРНК. В результате образуется нормальный рецептор, обладающий высокой чувствительностью к серотонину (рис. 4, мРНК2) [67, 69]. Существует второй способ блокирования сайленсера: в экзоне Vb содержатся пять нуклеотидов, подвергающихся редактированию – дезаминированию аденозина (образуется инозин). Сайленсеру при этом перестает функционировать, и экзон Vb включается в состав мРНК. Однако инозин при трансляции прочитывается как гуанозин, поэтому рецептор содержит несколько аминокислотных замен и благодаря этому обладает пониженной чувствительностью к серотонину (рис. 4, мРНК3) [70]. В норме в клетке содержатся как отредактированная, так и нередактированная формы рецептора. Вероятно, таким образом осуществляется тонкая регуляция восприимчивости клеток головного мозга к серотонину. В настоящее время получены и другие свидетельства участия snoРНК в регуляции альтернативного сплайсинга [48, 71].

Механизмы альтернативного сплайсинга с участием snoРНК пока не вполне ясны. В настоящее время предложены две возможные схемы. Согласно первой из них, snoРНК направляют 2'-О-метилирование аденозина точки ветвления. В результате сплайсинг блокируется, и эк-



**Рис. 4.** Регуляция альтернативного сплайсинга мРНК серотонинового рецептора. Экзоны обозначены прямоугольниками и пронумерованы (римские цифры). Черными стрелками обозначены сайты редактирования, последовательность сайленсера – буквой «s»

зон, фланкирующий интрон с 3'-конца, исключается из зрелой мРНК. Хотя для клеточных snoРНК такой механизм до сих пор не обнаружен, показано, что искусственные snoРНК действительно могут направлять 2'-О-метилирование аденозина точки ветвления клеточных и вирусных пре-мРНК. Это приводит к образованию более коротких мРНК [72–75]. Согласно второй схеме, регуляцию сплайсинга осуществляют не полноразмерные snoРНК, а sdРНК, образующиеся в результате их процессинга. Имеющиеся данные пока противоречивы [71, 76, 77], однако показано, что некоторые из этих sdРНК связаны с ядерными hnРНП, вовлеченными в выбор сайта сплайсинга [71]. Вероятно, sdРНК, подобно антисенс-олигонуклеотидам, комплементарно взаимодействуют с пре-мРНК и препятствуют доступу к ней факторов сплайсинга, или же приносят с собой белки, осуществляющие сплайсинг. Именно такой способ регуляции предложен для snoРНК SNORD115 [71]. Интересно, что snoРНК не только регулируют альтернативный сплайсинг, но также способны снижать уровень мРНК-мишеней и кодируемых ими белков, причем участок, комплементарный мРНК, может быть удален от боксов D/D', и потому наблюдаемый эффект не связан с 2'-О-метилированием РНК-мишени [78]. Вероятно, такой нокдаун осуществляют sdРНК, образующиеся в результате процессинга snoРНК и локализованные не только в ядрышке, но и в нуклеоплазме [48, 79].

Существует более двух десятков snoРНК, мишени которых неизвестны [37]. Вероятно, ими окажутся мРНК, а функция snoРНК будет состоять в регуляции их сплайсинга, стабильности и трансляции. В связи с этим интересно отметить, что псевдоуридилирование стоп-кодонов мРНК приводит к их специфическому узнаванию тРНК, так что вместо окончания трансляции происходит включение аминокислоты, и синтез белка продолжается. Так, псевдоуридилирование кодона UGA (ΨGA) приводило к включению тирозина или фенилаланина [80].

К сожалению, поиск мишеней для таких snoРНК затруднен, поскольку каждая snoРНК благодаря малой длине антисенс-элемента имеет сотни потенциальных мишеней. Следует, впрочем, отметить, что при поиске мишеней для snoРНК SNORD116 выяснилось, что значительная их часть локализована в генах, подверженных альтернативному сплайсингу [81]. Вообще, вопрос о том, сколько мишеней имеет каждая snoРНК, чрезвычайно интересен. Особенно теперь, когда оказалось, что ядрышковые РНК имеют доступ к пре-мРНК, которые, согласно общепринятым представлениям, локализованы

в нуклеоплазме. Оказалось также, что от одного до трех неспаренных нуклеотидов в составе дуплекса антисенс-элемент: РНК-мишень не препятствуют регуляции сплайсинга с помощью snoРНК [71]. Видимо, традиционное представление о том, что количество мишеней соответствует числу антисенс-элементов, нуждается в пересмотре. Так, при поиске дополнительных мишеней для snoРНК SNORD115 обнаружено, что она регулирует сплайсинг еще по меньшей мере пяти мРНК, обеспечивая как включение, так и исключение экзонов [71]. Возможно, ситуация окажется аналогичной наблюдаемой для snРНК U1, которая участвует в сплайсинге и обычно имеет неполную комплементарность со своими многочисленными мишенями, а также для miРНК, каждая из которых тоже может иметь несколько мишеней и быть не полностью им комплементарна.

### сnoРНК УЧАСТВУЮТ В КЛЕТОЧНОМ ОТВЕТЕ НА СТРЕСС

Ядрышко является одним из ключевых звеньев клеточного ответа на стресс. Различные виды стрессовых воздействий могут приводить к изменению архитектуры ядрышка и даже его разрушению. Многие ядрышковые белки перемещаются в другие отделы клетки и принимают участие в клеточном ответе. Например, в клетках млекопитающих при стрессе некоторые рибосомные белки перемещаются в нуклеоплазму и взаимодействуют там с убиквитин-лигазой MDM2. В нормальных условиях MDM2 осуществляет убиквитинирование транскрипционного фактора p53, что приводит к его деградации. Взаимодействие с рибосомными белками ингибирует MDM2, что вызывает стабилизацию p53. В результате клетка перестает делиться или подвергается апоптозу [82].

В 2011 г. было обнаружено, что РНК-компонент ядрышка – snoРНК – тоже участвует в ответе на стресс. Оказалось, что в нейрональных стволовых клетках при гипоксии значительно возрастает экспрессия snoРНК SNORD14A и SNORD83B [83]. SNORD14A необходима для нормального протекания трансляции, поскольку участвует в разрезании пре-рРНК, а мишень SNORD83B неизвестна. В том же году было продемонстрировано, что при окислительном стрессе и обработке клеток избытком жирных кислот (пальмитата) возрастает экспрессия трех snoРНК: SNORD32A, SNORD33 и SNORD35A [84]. Все они кодируются интронами гена рибосомного белка RPL13A, а их мишенями служат нуклеотиды рРНК, хотя прямо участие этих



snoРНК в метилировании рРНК показано не было [85]. Утрата этих snoРНК вызывает устойчивость клеток к метаболическому стрессу, то есть они являются ключевыми участниками системы стрессового ответа, в том числе индукции клеточной гибели. При стрессе полноразмерные формы этих snoРНК аккумулируются не в ядре, а в цитоплазме. Увеличения степени метилирования рРНК при этом не происходит, поэтому вызываемый ими эффект, вероятно, не связан с модификацией рРНК [84]. Свидетельства в пользу присутствия в цитоплазме snoРНК, причем только на стадии процессинга, ранее были получены лишь для независимо транскрибирующихся snoРНК (SNORD3, SNORD13 и SNORD118) [19], а для интронных snoРНК такая возможность продемонстрирована впервые. Возможно, помимо рРНК, эти snoРНК имеют дополнительные мишени среди мРНК, и, выходя в цитоплазму при метаболическом стрессе, комплементарно взаимодействуют с ними и регулируют их трансляцию. Пути регуляции клеточных процессов snoРНК могут оказаться еще более разнообразны. Так, получены указания на то, что H/ACA snoРНК ACA11, напротив, подавляет клеточный ответ при окислительном стрессе [86].

#### **ИЗМЕНЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ snoРНК И СВЯЗАННЫХ С НИМИ БЕЛКОВ МОГУТ ВНОСИТЬ ВКЛАД В РАЗВИТИЕ РЯДА ЗАБОЛЕВАНИЙ**

В течение последних лет накапливаются данные о том, что изменения экспрессии отдельных snoРНК могут иметь существенные последствия не только для процессов внутри клетки, но и оказывать значительное влияние на весь организм. Это, прежде всего, результаты медицинских исследований, представленные ниже. Оказалось, например, что изменения экспрессии некоторых snoРНК могут приводить к серьезным заболеваниям. Кроме того, экспрессия ряда snoРНК изменяется при различных инфекциях, больших физических нагрузках и прочих воздействиях.

В течение долгого времени полагали, что утрата отдельных snoРНК и соответствующих модификаций рРНК, за некоторыми исключениями, не имеет серьезных последствий для клетки [87–91]. Более поздние исследования с использованием более чувствительных методов показали, что изменение уровня модификации большинства сайтов рРНК все же влияет на процесс трансляции, причем отсутствие модификаций в одних определенных сайтах имеет более выра-

женные фенотипические проявления, чем в других [92–97]. Однако большинство работ было выполнено на дрожжах или прокариотических системах, а не на многоклеточных организмах. Описанные ниже исследования последних лет демонстрируют, что изменение как общего уровня модификации нуклеотидов рРНК (позвоночных, так и изменение степени модификации отдельных нуклеотидов рРНК (связанное с изменениями экспрессии отдельных snoРНК) имеет существенные последствия для функционирования организма. Оказалось также, что изменения экспрессии snoРНК с неизвестными мишенями тоже могут приводить к выраженным фенотипическим проявлениям. Следует отметить, что интерпретацию данных осложняет то обстоятельство, что наблюдаемые эффекты могут быть обусловлены другими, «неканоническими» функциями snoРНК, которые обсуждались выше и которые только начали открываться исследователям.

**SnoРНК вовлечены в патогенез ряда наследственных и аутоиммунных заболеваний.** В настоящее время известно несколько наследственных заболеваний, в патогенезе которых принимают участие snoРНК и белки snoРНК. Так, отсутствие в клетках человека C/D snoРНК SNORD116 и, вероятно, SNORD115 вызывает развитие синдрома Прадера–Вилли (Prader-Willi syndrome, PWS) – тяжелого наследственного заболевания, сопровождающегося ожирением, умственной отсталостью и рядом других симптомов [98]. SNORD115 и SNORD116 – одни из самых необычных snoРНК человека, поскольку кодируются не единичными генами, а двумя кластерами по 48 и 29 генов соответственно [37] и экспрессируются преимущественно в головном мозге [99]. Кроме того, эти кластеры расположены в интронах гена гигантской (~ 460 т.п.н.) дицистронной РНК SNURF-SNRPN-UBE3A AS (один интрон – один ген) и подвержены импринтингу – snoРНК экспрессируются только с отцовского аллеля [100, 101]. Дискуссия о возможном участии этих генов в развитии PWS продолжалась почти десять лет, пока наконец в 2008 г. не был обнаружен пациент с микроделецией, в результате которой были полностью утрачены только гены snoРНК SNORD116 [102]. Пациент имел все основные диагностические признаки PWS. Это первое прямое свидетельство того, что утрата snoРНК служит причиной заболевания человека. Мишень SNORD116 неизвестна. Ее установление позволит пролить свет не только на механизмы возникновения PWS, но, возможно, откроет новые пути участия snoРНК в регуляции клеточных процессов.

Описанный пациент обладал некоторыми

необычными фенотипическими особенностями [102]. Поэтому, возможно, другие гены также могут вносить вклад в развитие характерного для PWS фенотипа, хотя и в меньшей степени [102]. Такими генами, вероятно, являются расположенные рядом гены snoРНК SNORD115 и ген регулируемого ею серотонинового рецептора 5-HT<sub>2C</sub> (см. выше). Хотя данные несколько противоречивы, обнаружено, что изменения процессинга мРНК 5-HT<sub>2C</sub>, связанные с отсутствием SNORD115, вызывают фенотипические особенности, характерные для PWS [67, 103–106]. Таким образом, нарушения экспрессии snoРНК вносят определяющий вклад в развитие PWS.

Мутации в генах белков H/ACA РНП – дискерина и, значительно реже, NOP10 и NHP2, вызывают врожденный дискератоз (*dyskeratosis congenita*) – наследственную болезнь, сопровождающуюся нарушениями функций костного мозга, дистрофическими изменениями кожи и рядом других симптомов. Поражаются, в первую очередь, ткани с высоким уровнем пролиферативной активности. Пациенты с этой болезнью имеют укороченные теломеры и обладают повышенной склонностью к онкологическим заболеваниям [107–109]. К дискератозу приводят также мутации в H/ACA РНК-подобном домене теломеразной РНК [110]. Возникает вопрос, обусловлено ли развитие заболевания дефектами синтеза теломер, дефектами процессинга рРНК или же задействованы оба механизма. Обнаружено, что мутации в гене дискерина вызывают снижение количества теломеразной РНК. Вероятно, клетки с пониженным уровнем теломеразной РНК не способны поддерживать синтез теломер на необходимом уровне [108]. С другой стороны, при изучении мышей с гипоморфной мутацией гена дискерина показано, что снижение уровня псевдоуридилирования рРНК появляется уже в первом поколении, одновременно с проявлениями дискератоза, а укорочение теломер наблюдается лишь начиная с четвертого поколения, причем одновременно нарастает количество патологий [111]. Вероятно, нарушение функционирования рибосом инициирует возникновение дискератоза, а нарушения синтеза теломер определяют последующее развитие болезни [111]. Похожие данные получены для *Danio rerio*: снижение экспрессии двух других белков H/ACA РНП, а именно, NOP10 [112] и Gar1p [113] вызывает нарушения синтеза рибосом, что приводит к стабилизации p53, p53-зависимой гибели гематopoэтических стволовых клеток [112] и характерному для дискератоза снижению количества клеток крови [113]. Таким образом, в патогенез данного заболевания вносят вклад и нарушения процессинга рибо-

сом, и дефекты синтеза теломер, причем оба эффекта вызваны нарушением функционирования H/ACA snoРНП.

Мутации в гене еще одной snoРНК – MRP приводят к ряду заболеваний, в частности, к гипоплазии хрящевой ткани и волосяного покрова (*cartilage-hair hypoplasia*), а также к ряду других болезней. Пациенты с этими заболеваниями тоже имеют повышенную склонность к злокачественным новообразованиям [114].

Антитела к snoРНП обнаружены при ряде аутоиммунных заболеваний. Так, антитела к РНКазе MRP (анти-Th/T0 антитела) и фибрилларину (компоненту C/D snoРНП) обнаружены при системном склерозе, системной красной волчанке и ряде других заболеваний [43, 115, 116]. Интересно, что воздействие солей ртути, а также серебра и золота, вызывает выработку антител к фибрилларину [117, 118]. Антитела к H/ACA РНП обнаруживаются очень редко [116]. Патогенный эффект антител к snoРНП неизвестен, однако они весьма полезны для диагностики аутоиммунных заболеваний и прогнозирования их развития [43, 119, 120].

**SnoРНК вовлечены в онкогенез.** В последние несколько лет появились данные о том, что экспрессия некоторых snoРНК нарушена при различных видах онкологических заболеваний, причем количество таких данных неуклонно растет [121, 122]. Они служат указанием на то, что snoРНК могут вносить вклад в процессы онкогенеза. Так, оказалось, что гены нескольких snoРНК локализованы в участках, которые часто амплифицированы при немелкоклеточном раке легких (*non-small cell lung cancer*), а кодируемые ими snoРНК имеют повышенный уровень экспрессии в опухолях [123]. Высокий уровень экспрессии одной из этих snoРНК (H/ACA РНК SNORA42) в тканях коррелирует с неблагоприятным исходом заболевания и может быть использован для прогнозирования течения болезни. Один из возможных механизмов онкогенного действия SNORA42 состоит в том, что ее гиперэкспрессия подавляет p53-зависимый апоптоз [124]. Повышенные уровни C/D snoРНК SNORD33, SNORD66 и SNORD76 детектируются не только в опухолях, но также в плазме, что может быть использовано для ранней и неинвазивной диагностики немелкоклеточного рака легких [123].

Гиперэкспрессия еще четырех snoРНК (C/D РНК SNORD25, SNORD27, SNORD30 и SNORD31) коррелирует с быстрым переходом от вялотекущей множественной миеломы к активной форме – множественной миеломе [125]. Интересно, что все эти snoРНК кодируются интронами одного и того же гена-хозяина. В его

интронах закодированы еще четыре snoРНК, а продуктом собственно гена-хозяина является нкРНК (UNG) [40].

SnoРНК могут быть не только онкогенами, но и онкосупрессорами. Так, C/D snoРНК SNORD43, SNORD44 и SNORD48 являются вероятными супрессорами рака молочной железы: низкий уровень их экспрессии ассоциирован с низким уровнем выживаемости [126]. Одна из этих snoРНК, SNORD44, кодируется интроном гена нкРНК *gas5*. Этот ген первоначально был обнаружен при поиске генов-онкосупрессоров [127], а позже оказалось, что в его интронах кодируется десять разных snoРНК [128]. НкРНК *gas5* индуцирует апоптоз, а ее экспрессия снижена при раке молочной железы [129]. Интересно, что ряд изоформ *gas5*, регулирующих апоптоз, содержат несплайсированные интроны с последовательностями snoРНК [129]. Кроме того, описан случай В-клеточной лимфомы, при котором в результате транслокации ген *gas5* оказался соединенным с геном *BCL6*, экспрессия которого часто нарушена при этом заболевании: химерный ген содержал промотор *gas5*, его первые три экзона, два гена snoРНК, локализованные в интронах *gas5*, а также полноразмерный ген *BCL6* [130]. Все эти данные позволяют предполагать, что в онкогенезе участвуют не только транскрипты *gas5*, но и snoРНК из интронов этого гена.

Еще одна snoРНК, C/D РНК SNORD50, кодируется интронами нк-гена-хозяина (U50HG) и является вероятным супрессором рака молочной железы и простаты [131, 132]. U50HG локализован в точке разрыва при одной из хромосомных транслокаций, наблюдаемых при В-клеточной лимфоме [133]. Механизмы участия SNORD50 в онкогенезе пока не ясны, однако обнаружено, что при раке простаты и молочной железы ее экспрессия часто снижена [131, 132]. В ряде случаев SNORD50 содержит двухнуклеотидную делецию, которая, впрочем, не затрагивает антисенс-элемент. Однако эта делеция в гомозиготном состоянии имеет статистически значимую связь с заболеванием раком простаты [132].

Полученные недавно данные свидетельствуют о том, что при злокачественных заболеваниях может быть нарушена экспрессия многих десятков генов snoРНК. Например, в клеточных линиях K562 и HL60, полученных от больных лейкозом, при сравнении их с нормальными лимфоцитами обнаружены множественные изменения экспрессии генов snoРНК [134]. В ходе изучения генов, дифференциально экспрессирующихся в чувствительных и устойчивых к тамоксифену (лекарству, используемому для лече-

нии рака молочной железы) опухолях, было обнаружено, что в их число входят и гены snoРНК [135]. При лейкозах, периферических Т-клеточных лимфомах и раке предстательной железы обнаружены нарушения экспрессии десятков snoРНК [136–138], причем в большинстве случаев наблюдалось снижение уровня экспрессии [136, 137]. При герминогенной опухоли яичка, напротив, отмечено увеличение уровня экспрессии некоторых snoРНК [139]. Одним из механизмов изменения уровня экспрессии snoРНК является изменение статуса метилирования промоторов генов-хозяев [139, 140].

Белки, входящие в состав snoРНК, также вовлечены в онкогенез. Например, при раке простаты наблюдается повышенный уровень экспрессии дискерина, причем повышение уровня экспрессии связано с прогрессией опухоли [141], а при злокачественной гепатоме (hepatocellular carcinoma) гиперэкспрессия дискерина служит неблагоприятным прогностическим признаком [142].

Вопрос о механизмах участия snoРНК и связанных с ними белков в процессах онкогенеза в настоящее время интенсивно изучается. Один из таких механизмов заключается в том, что нарушения экспрессии snoРНК изменяют паттерн модификации рРНК и, как следствие, возникают нарушения трансляции. Например, при агрессивных формах рака молочной железы наблюдается усиление метилирования рРНК и повышенная интенсивность синтеза рибосом [143], а при дискератозе (т.е. при снижении степени псевдоуридилирования рРНК) нарушена трансляция мРНК, содержащих IRES, в том числе мРНК опухолевого супрессора *p27* [144], что может объяснять повышенную склонность больных дискератозом к онкологическим заболеваниям. Трансляция IRES-содержащих мРНК, в частности, *p53* и *p27* нарушена также при снижении степени 2'-О-метилирования рРНК [32]. В то же время, в нескольких работах показано, что экспрессия большинства snoРНК и, вероятно, степень модификации соответствующих сайтов рРНК снижены при исследованных онкологических заболеваниях [136, 137]. Другие механизмы участия snoРНК в онкогенезе могут быть связаны с их способностью направлять альтернативный сплайсинг и давать начало miРНК-подобным малым РНК. Одновременно с изучением молекулярных механизмов участия snoРНК в процессах онкогенеза активно ведутся исследования, направленные на то, чтобы использовать данные об уровне экспрессии snoРНК для ранней диагностики раковых заболеваний, предсказания их исхода и подбора терапии.

**Уровень экспрессии snoРНК изменяется при**

**различных состояниях организма.** Уровень экспрессии snoРНК может изменяться во время эмбриогенеза. Соответствующие изменения обнаружены у мыши в ходе дифференцировки эмбриональных стволовых клеток в нейроны [145, 146], а также при сравнении тканей миокарда младенцев и эмбрионов [147].

Обнаружено также, что подавление экспрессии трех C/D snoРНК (SNORD26, SNORD44 и SNORD78) у *Danio rerio* вызывает снижение уровня метилирования соответствующих сайтов рРНК и дефекты развития [148]. Однако открытым остается вопрос, связаны ли эти дефекты с изменением паттерна модификации рРНК или с утратой miРНК, которые, возможно, образуются из двух исследованных snoРНК (SNORD44 и SNORD78) [47].

Уровень экспрессии snoРНК различается в разных тканях. Кроме того, существенно отличается представленность различных snoРНК в одной и той же ткани [149, 150]. Это достаточно неожиданно, поскольку большинство snoРНК вовлечено в модификацию рРНК, а потому можно ожидать, что все они будут экспрессироваться на сопоставимом уровне.

У спортсменов при сильных физических нагрузках возрастает экспрессия нескольких десятков snoРНК, причем для возникновения этих изменений достаточно пятнадцати минут. Возможно, snoРНК участвуют в адаптации организма к стрессу. Интересно, что экспрессия большинства генов-хозяев при этом не изменяется [151].

Экспрессия значительного числа snoРНК меняется при вирусной инфекции [152, 153], а также при хирургическом вмешательстве [154]. Изменения профиля экспрессии ряда snoРНК обнаружены в миокарде в ходе изучения одного

из врожденных пороков сердца (тетрады Фалло, tetralogy of Fallot) [147] и в лейкоцитах американских солдат, получивших черепно-мозговые травмы в ходе военных операций последних лет [155]. В обоих упомянутых случаях у больных по сравнению со здоровыми людьми экспрессия большинства snoРНК была снижена.

Возможную физиологическую значимость и молекулярные механизмы этих изменений еще предстоит установить.

В заключение можно отметить, что в последние несколько лет получены многочисленные и неожиданные данные о роли snoРНК в организме. С одной стороны, описаны новые молекулярные механизмы участия snoРНК в клеточных процессах, и, с другой стороны, обнаружено, что изменения уровня экспрессии snoРНК имеют важное значение для клинической практики. В настоящее время наблюдается новый всплеск интереса к данной области, пришедший на смену некоторой стагнации, а полученные данные являются, вероятно, только вершиной айсберга, и мир snoРНК таит в себе еще много загадок.

Авторы признательны Д.А. Крамерову и Н.С. Васецкому за оказанную помощь.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 11-04-00439), программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Молекулярная и клеточная биология» и ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технического комплекса России на 2007–2013 годы» (государственные контракты № 16.552.11.2004 и 16.552.11.7057).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Rinn, J.L., and Chang, H.Y. (2012) *Annu. Rev. Biochem.*, **81**, 145–166.
- Tuck, A.C., and Tollervey, D. (2011) *Trends Genet.*, **27**, 422–432.
- Siomi, M.C., Sato, K., Pezic, D., and Aravin, A.A. (2011) *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, **12**, 246–258.
- Wang, Z., Gerstein, M., and Snyder, M. (2009) *Nat. Rev. Genet.*, **10**, 57–63.
- Metzker, M.L. (2010) *Nat. Rev. Genet.*, **11**, 31–46.
- Rother, S., and Meister, G. (2011) *Biochimie*, **93**, 1905–1915.
- Kawaji, H., Nakamura, M., Takahashi, Y., Sandelin, A., Katayama, S., Fukuda, S., Daub, C.O., Kai, C., Kawai, J., Yasuda, J., Carninci, P., and Hayashizaki, Y. (2008) *BMC Genomics*, **9**, 157.
- Persson, H., Kvist, A., Vallon-Christersson, J., Medstrand, P., Borg, A., and Rovira, C. (2009) *Nat. Cell. Biol.*, **11**, 1268–1271.
- Nicolas, F.E., Hall, A.E., Csorba, T., Turnbull, C., and Dalmay, T. (2012) *FEBS Lett*, **586**, 1226–1230.
- Ren, Y.F., Li, G., Wu, J., Xue, Y.F., Song, Y.J., Lv, L., Zhang, X.J., and Tang, K.F. (2012) *PLoS One*, **7**, e40705.
- Sobala, A., and Hutvagner, G. (2011) *Wiley Interdiscip. Rev. RNA*, **2**, 853–862.
- Panse, V.G., and Johnson, A.W. (2010) *Trends Biochem. Sci.*, **35**, 260–266.
- Maden, B.E. (1990) *Prog. Nucleic. Acid. Res. Mol. Biol.*, **39**, 241–303.
- Kiss-Laszlo, Z., Henry, Y., Bachellerie, J.P., Caizergues-Ferrer, M., and Kiss, T. (1996) *Cell*, **85**, 1077–1088.
- Cavaille, J., Nicoloso, M., and Bachellerie, J.P. (1996) *Nature*, **383**, 732–735.
- Ganot, P., Bortolin, M.L., and Kiss, T. (1997) *Cell*, **89**, 799–809.
- Samarsky, D.A., Fournier, M.J., Singer, R.H., and Bertrand, E. (1998) *EMBO J.*, **17**, 3747–3757.
- Kiss-Laszlo, Z., Henry, Y., and Kiss, T. (1998) *EMBO J.*, **17**, 797–807.
- Watkins, N.J., and Bohnsack, M.T. (2012) *Wiley Interdiscip. Rev. RNA*, **3**, 397–414.

20. Borovjagin, A.V., and Gerbi, S.A. (1999) *J. Mol. Biol.*, **286**, 1347–1363.
21. Enright, C.A., Maxwell, E.S., Eliceiri, G.L., and Sollner-Webb, B. (1996) *RNA*, **2**, 1094–1099.
22. Tycowski, K.T., Shu, M.D., and Steitz, J.A. (1994) *Science*, **266**, 1558–1561.
23. Peculis, B.A., and Steitz, J.A. (1993) *Cell*, **73**, 1233–1245.
24. Cavaille, J., Hadjiolov, A.A., and Bachellerie, J.P. (1996) *Eur. J. Biochem.*, **242**, 206–213.
25. Kiss, T., Fayet-Lebaron, E., and Jady, B.E. (2010) *Mol. Cell*, **37**, 597–606.
26. Morrissey, J.P., and Tollervey, D. (1993) *Mol. Cell. Biol.*, **13**, 2469–2477.
27. Makarova, Iu.A., and Kramerov, D.A. (2007) *Mol. Biol. (Mosk.)*, **41**, 246–259.
28. Hamma, T., and Ferre-D'Amare, A.R. (2010) *J. Biol. Chem.*, **285**, 805–809.
29. Baxter-Roshek, J.L., Petrov, A.N., and Dinman, J.D. (2007) *PLoS One*, **2**, e174.
30. Blanchard, S.C., and Puglisi, J.D. (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**, 3720–3725.
31. Liu, B., Liang, X.H., Piekna-Przybylska, D., Liu, Q., and Fourmier, M.J. (2008) *RNA Biol.*, **5**, 249–254.
32. Basu, A., Das, P., Chaudhuri, S., Bevilacqua, E., Andrews, J., Barik, S., Hatzoglou, M., Komar, A.A., and Mazumder, B. (2011) *Mol. Cell. Biol.*, **31**, 4482–4499.
33. Mitchell, J.R., Cheng, J., and Collins, K. (1999) *Mol. Cell. Biol.*, **19**, 567–576.
34. Tycowski, K.T., You, Z.H., Graham, P.J., and Steitz, J.A. (1998) *Mol. Cell*, **2**, 629–638.
35. Nizami, Z., Deryusheva, S., and Gall, J.G. (2010) *Cold Spring Harb. Perspect Biol.*, **2**, a000653.
36. Darzacq, X., Jady, B.E., Verheggen, C., Kiss, A.M., Bertrand, E., and Kiss, T. (2002) *EMBO J.*, **21**, 2746–2756.
37. Lestrade, L., and Weber, M.J. (2006) *Nucleic Acids Res.*, **34**, D158–162.
38. Makarova, Iu.A., and Kramerov, D.A. (2007) *Genetika*, **43**, 149–158.
39. Makarova, J.A., and Kramerov, D.A. (2005) *Gene*, **363**, 51–60.
40. Tycowski, K.T., Shu, M.D., and Steitz, J.A. (1996) *Nature*, **379**, 464–466.
41. Jady, B.E., Ketele, A., and Kiss, T. (2012) *Genes Dev.*, **26**, 1897–1910.
42. Shadel, G.S., and Clayton, D.A. (1997) *Annu. Rev. Biochem.*, **66**, 409–435.
43. Mattijssen, S., Welting, T.J., and Puijn, G.J. (2010) *Wiley Interdiscip. Rev. RNA*, **1**, 102–116.
44. Martin, A.N., and Li, Y. (2007) *Cell. Res.*, **17**, 219–226.
45. Ender, C., Krek, A., Friedlander, M.R., Beitzinger, M., Weinmann, L., Chen, W., Pfeffer, S., Rajewsky, N., and Meister, G. (2008) *Mol. Cell*, **32**, 519–528.
46. Burroughs, A.M., Ando, Y., de Hoon, M.J., Tomaru, Y., Suzuki, H., Hayashizaki, Y., and Daub, C.O. (2011) *RNA Biol.*, **8**, 158–177.
47. Brameier, M., Herwig, A., Reinhardt, R., Walter, L., and Gruber, J. (2011) *Nucleic Acids Res.*, **39**, 675–686.
48. Scott, M.S., Ono, M., Yamada, K., Endo, A., Barton, G.J., and Lamond, A.I. (2012) *Nucleic Acids Res.*, **40**, 3676–3688.
49. Taft, R.J., Glazov, E.A., Lassmann, T., Hayashizaki, Y., Carninci, P., and Mattick, J.S. (2009) *RNA*, **15**, 1233–1240.
50. Saraiya, A.A., and Wang, C.C. (2008) *PLoS Pathog.*, **4**, e1000224.
51. Starega-Roslan, J., Krol, J., Koscianska, E., Kozlowski, P., Szlachcic, W.J., Sobczak, K., and Krzyzosiak, W.J. (2011) *Nucleic Acids Res.*, **39**, 257–268.
52. Langenberger, D., Bermudez-Santana, C.I., Stadler, P.F., and Hoffmann, S. (2010) *Pac. Symp. Biocomput.*, 80–87.
53. Fabian, M.R., and Sonenberg, N. (2012) *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **19**, 586–593.
54. Taft, R.J., Simons, C., Nahkuri, S., Oey, H., Korbie, D.J., Mercer, T.R., Holst, J., Ritchie, W., Wong, J.J., Rasko, J.E., Rokhsar, D.S., Degnan, B.M., and Mattick, J.S. (2010) *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **17**, 1030–1034.
55. Okamura, K. (2012) *Wiley Interdiscip. Rev. RNA*, **3**, 351–368.
56. Ruby, J.G., Jan, C.H., and Bartel, D.P. (2007) *Nature*, **448**, 83–86.
57. Westholm, J.O., and Lai, E.C. (2011) *Biochimie*, **93**, 1897–1904.
58. Babiarz, J.E., Ruby, J.G., Wang, Y., Bartel, D.P., and Bilello, R. (2008) *Genes Dev.*, **22**, 2773–2785.
59. Kaneko, H., Dridi, S., Tarallo, V., Gelfand, B.D., Fowler, B.J., Cho, W.G., Kleinman, M.E., Ponicsan, S.L., Hauswirth, W.W., Chiodo, V.A., Kariko, K., Yoo, J.W., Lee, D.K., Hadziahmetovic, M., Song, Y., Misra, S., Chaudhuri, G., Buaas, F.W., Braun, R.E., Hinton, D.R., Zhang, Q., Grossniklaus, H.E., Provis, J.M., Madigan, M.C., Milam, A.H., Justice, N.L., Albuquerque, R.J., Blandford, A.D., Bogdanovich, S., Hirano, Y., Witta, J., Fuchs, E., Littman, D.R., Ambati, B.K., Rudin, C.M., Chong, M.M., Provost, P., Kugel, J.F., Goodrich, J.A., Dunaief, J.L., Baffi, J.Z., and Ambati, J. (2011) *Nature*, **471**, 325–330.
60. Smalheiser, N.R. (2008) *Biochim. Biophys. Acta*, **1779**, 678–681.
61. Liao, J.Y., Ma, L.M., Guo, Y.H., Zhang, Y.C., Zhou, H., Shao, P., Chen, Y.Q., and Qu, L.H. (2010) *PLoS One*, **5**, e10563.
62. Ando, Y., Tomaru, Y., Morinaga, A., Burroughs, A.M., Kawaji, H., Kubosaki, A., Kimura, R., Tagata, M., Ino, Y., Hirano, H., Chiba, J., Suzuki, H., Carninci, P., and Hayashizaki, Y. (2011) *PLoS One*, **6**, e23385.
63. Liang, X.H., and Crooke, S.T. (2011) *Nucleic Acids Res.*, **39**, 4875–4889.
64. Sinkkonen, L., Hugenschmidt, T., Filipowicz, W., and Svoboda, P. (2010) *PLoS One*, **5**, e12175.
65. Ohrt, T., Muetze, J., Svoboda, P., and Schwill, P. (2012) *Curr. Top. Med. Chem.*, **12**, 79–88.
66. Macias, S., Plass, M., Stajuda, A., Michlewski, G., Eyra, E., and Caceres, J.F. (2012) *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **19**, 760–766.
67. Kishore, S., and Stamm, S. (2006) *Science*, **311**, 230–232.
68. Canton, H., Emeson, R.B., Barker, E.L., Backstrom, J.R., Lu, J.T., Chang, M.S., and Sanders-Bush, E. (1996) *Mol. Pharmacol.*, **50**, 799–807.
69. Khanna, A., and Stamm, S. (2010) *RNA Biol.*, **7**, 480–485.
70. Burns, C.M., Chu, H., Rueter, S.M., Hutchinson, L.K., Canton, H., Sanders-Bush, E., and Emeson, R.B. (1997) *Nature*, **387**, 303–308.
71. Kishore, S., Khanna, A., Zhang, Z., Hui, J., Balwierz, P.J., Stefan, M., Beach, C., Nicholls, R.D., Zavolan, M., and Stamm, S. (2010) *Hum. Mol. Genet.*, **19**, 1153–1164.
72. Ge, J., Liu, H., and Yu, Y.T. (2010) *RNA*, **16**, 1078–1085.
73. Semenov, D.V., Vratskih, O.V., Kuligina, E.V., and Richter, V.A. (2008) *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1137**, 119–124.
74. Stepanov, G.A., Semenov, D.V., Kuligina, E.V., Koval, O.A., Rabinov, I.V., Kit, Y.Y., and Richter, V.A. (2012) *Acta Naturae*, **4**, 32–41.
75. Zhao, X., and Yu, Y.T. (2008) *Nat. Methods*, **5**, 95–100.
76. Shen, M., Eyra, E., Wu, J., Khanna, A., Josiah, S., Rederstorff, M., Zhang, M.Q., and Stamm, S. (2011) *Nucleic Acids Res.*, **39**, 9720–9730.
77. Bortolin-Cavaille, M.L., and Cavaille, J. (2012) *Nucleic Acids Res.*, **40**, 6800–6807.
78. Ono, M., Yamada, K., Avolio, F., Scott, M.S., van Koningsbruggen, S., Barton, G.J., and Lamond, A.I. (2010) *Mol. Biol. Cell*, **21**, 1569–1584.

79. Ono, M., Scott, M.S., Yamada, K., Avolio, F., Barton, G.J., and Lamond, A.I. (2011) *Nucleic Acids Res.*, **39**, 3879–3891.
80. Karijolic, J., and Yu, Y.T. (2011) *Nature*, **474**, 395–398.
81. Bazeley, P.S., Shepelev, V., Talebizadeh, Z., Butler, M.G., Fedorova, L., Filatov, V., and Fedorov, A. (2008) *Gene*, **408**, 172–179.
82. Suzuki, A., Kogo, R., Kawahara, K., Sasaki, M., Nishio, M., Maehama, T., Sasaki, T., Mimori, K., and Mori, M. (2012) *Cancer Sci.*, **103**, 632–637.
83. Liu, Z.H., Yang, G., Zhao, T., Cao, G.J., Xiong, L., Xia, W., Huang, X., Wu, L.Y., Wu, K., Fan, M., Shao, N.S., and Zhu, L.L. (2011) *Cell. Mol. Neurobiol.*, **31**, 1–5.
84. Michel, C.I., Holley, C.L., Scruggs, B.S., Sidhu, R., Brookheart, R.T., Listenberger, L.L., Behlke, M.A., Ory, D.S., and Schaffer, J.E. (2011) *Cell. Metab.*, **14**, 33–44.
85. Nicoloso, M., Qu, L.H., Michot, B., and Bachelier, J.P. (1996) *J. Mol. Biol.*, **260**, 178–195.
86. Chu, L., Su, M.Y., Maggi, L.B., Jr., Lu, L., Mullins, C., Crosby, S., Huang, G., Chng, W.J., Vij, R., and Tomasson, M.H. (2012) *J. Clin. Invest.*, **122**, 2793–2806.
87. Parker, R., Simmons, T., Shuster, E.O., Siliciano, P.G., and Guthrie, C. (1988) *Mol Cell. Biol.*, **8**, 3150–3159.
88. Li, S.G., Zhou, H., Luo, Y.P., Zhang, P., and Qu, L.H. (2005) *J. Biol. Chem.*, **280**, 16446–16455.
89. Lowe, T.M., and Eddy, S.R. (1999) *Science*, **283**, 1168–1171.
90. Qu, L.H., Henras, A., Lu, Y.J., Zhou, H., Zhou, W.X., Zhu, Y.Q., Zhao, J., Henry, Y., Caizergues-Ferrer, M., and Bachelier, J.P. (1999) *Mol. Cell. Biol.*, **19**, 1144–1158.
91. Piekna-Przybylska, D., Decatur, W.A., and Fournier, M.J. (2007) *RNA*, **13**, 305–312.
92. Liang, X.H., Liu, Q., and Fournier, M.J. (2007) *Mol. Cell*, **28**, 965–977.
93. Esguerra, J., Warringer, J., and Blomberg, A. (2008) *RNA*, **14**, 649–656.
94. Liang, X.H., Liu, Q., and Fournier, M.J. (2009) *RNA*, **15**, 1716–1728.
95. King, T.H., Liu, B., McCully, R.R., and Fournier, M.J. (2003) *Mol. Cell*, **11**, 425–435.
96. Badis, G., Fromont-Racine, M., and Jacquier, A. (2003) *RNA*, **9**, 771–779.
97. Baudin-Baillieu, A., Fabret, C., Liang, X.H., Piekna-Przybylska, D., Fournier, M.J., and Rousset, J.P. (2009) *Nucleic Acids Res.*, **37**, 7665–7677.
98. Cassidy, S.B., Schwartz, S., Miller, J.L., and Driscoll, D.J. (2012) *Genet. Med.*, **14**, 10–26.
99. Cavaille, J., Buiting, K., Kieffmann, M., Lalande, M., Brannan, C.I., Horsthemke, B., Bachelier, J.P., Brosius, J., and Huttenhofer, A. (2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**, 14311–14316.
100. Gray, T.A., Saitoh, S., and Nicholls, R.D. (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 5616–5621.
101. Runte, M., Huttenhofer, A., Gross, S., Kieffmann, M., Horsthemke, B., and Buiting, K. (2001) *Hum. Mol. Genet.*, **10**, 2687–2700.
102. Sahoo, T., del Gaudio, D., German, J.R., Shinawi, M., Peters, S.U., Person, R.E., Garnica, A., Cheung, S.W., and Beaudet, A.L. (2008) *Nat. Genet.*, **40**, 719–721.
103. Runte, M., Varon, R., Horn, D., Horsthemke, B., and Buiting, K. (2005) *Hum. Genet.*, **116**, 228–230.
104. Burger, J., Horn, D., Tonnies, H., Neitzel, H., and Reis, A. (2002) *Am. J. Med. Genet.*, **111**, 233–237.
105. Doe, C.M., Relkovic, D., Garfield, A.S., Dalley, J.W., Theobald, D.E., Humby, T., Wilkinson, L.S., and Isles, A.R. (2009) *Hum. Mol. Genet.*, **18**, 2140–2148.
106. Morabito, M.V., Abbas, A.I., Hood, J.L., Kesterson, R.A., Jacobs, M.M., Kump, D.S., Hachey, D.L., Roth, B.L., and Emeson, R.B. (2010) *Neurobiol. Dis.*, **39**, 169–180.
107. Nelson, N.D., and Bertuch, A.A. (2012) *Mutat. Res.*, **730**, 43–51.
108. Mason, P.J., and Bessler, M. (2011) *Cancer Genet.*, **204**, 635–645.
109. Vulliamy, T., Beswick, R., Kirwan, M., Marrone, A., Digweed, M., Walne, A., and Dokal, I. (2008) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 8073–8078.
110. Mason, P.J., Wilson, D.B., and Bessler, M. (2005) *Curr. Mol. Med.*, **5**, 159–170.
111. Ruggero, D., Grisendi, S., Piazza, F., Rego, E., Mari, F., Rao, P.H., Cordon-Cardo, C., and Pandolfi, P.P. (2003) *Science*, **299**, 259–262.
112. Pereboom, T.C., van Weele, L.J., Bondt, A., and MacInnes, A.W. (2011) *Blood*, **118**, 5458–5465.
113. Zhang, Y., Morimoto, K., Danilova, N., Zhang, B., and Lin, S. (2012) *PLoS One*, **7**, e30188.
114. Narla, A., and Ebert, B.L. (2010) *Blood*, **115**, 3196–3205.
115. Chung, L., and Utz, P.J. (2004) *Curr. Rheumatol. Rep.*, **6**, 156–163.
116. Van Eenennaam, H., Vogelzangs, J.H., Bisschops, L., Te Boome, L.C., Seelig, H.P., Renz, M., De Rooij, D.J., Brouwer, R., Pluk, H., Pruijn, G.J., Van Venrooij, W.J., and Van Den Hoogen, F.H. (2002) *Clin. Exp. Immunol.*, **130**, 532–540.
117. Pollard, K.M., Hultman, P., and Kono, D.H. (2010) *Chem. Res. Toxicol.*, **23**, 455–466.
118. Yang, J.M., Baserga, S.J., Turley, S.J., and Pollard, K.M. (2001) *Clin. Immunol.*, **101**, 38–50.
119. Welting, T.J., Raijmakers, R., and Pruijn, G.J. (2003) *Autoimmun. Rev.*, **2**, 313–321.
120. Aggarwal, R., Lucas, M., Fertig, N., Oddis, C.V., and Medsger, T.A., Jr. (2009) *Arthritis. Rheum.*, **60**, 1112–1118.
121. Mannoor, K., Liao, J., and Jiang, F. (2012) *Biochim. Biophys. Acta*, **1826**, 121–128.
122. Williams, G.T., and Farzaneh, F. (2012) *Nat. Rev. Cancer*, **12**, 84–88.
123. Liao, J., Yu, L., Mei, Y., Guarnera, M., Shen, J., Li, R., Liu, Z., and Jiang, F. (2010) *Mol. Cancer*, **9**, 198.
124. Mei, Y.P., Liao, J.P., Shen, J., Yu, L., Liu, B.L., Liu, L., Li, R.Y., Ji, L., Dorsey, S.G., Jiang, Z.R., Katz, R.L., Wang, J.Y., and Jiang, F. (2012) *Oncogene*, **31**, 2794–2804.
125. Lopez-Corral, L., Mateos, M.V., Corchete, L.A., Sarasquete, M.E., de la Rubia, J., de Arriba, F., Lahuerta, J.J., Garcia-Sanz, R., San Miguel, J.F., and Gutierrez, N.C. (2012) *Haematologica*, **97**, 1439–1443.
126. Gee, H.E., Buffa, F.M., Camps, C., Ramachandran, A., Leek, R., Taylor, M., Patil, M., Sheldon, H., Betts, G., Homer, J., West, C., Ragoussis, J., and Harris, A.L. (2011) *Br. J. Cancer*, **104**, 1168–1177.
127. Schneider, C., King, R.M., and Philipson, L. (1988) *Cell*, **54**, 787–793.
128. Smith, C.M., and Steitz, J.A. (1998) *Mol. Cell. Biol.*, **18**, 6897–6909.
129. Mourtada-Maarabouni, M., Pickard, M.R., Hedge, V.L., Farzaneh, F., and Williams, G.T. (2009) *Oncogene*, **28**, 195–208.
130. Nakamura, Y., Takahashi, N., Kakegawa, E., Yoshida, K., Ito, Y., Kayano, H., Niitsu, N., Jinnai, I., and Bessho, M. (2008) *Cancer Genet. Cytogenet.*, **182**, 144–149.
131. Dong, X.Y., Guo, P., Boyd, J., Sun, X., Li, Q., Zhou, W., and Dong, J.T. (2009) *J. Genet. Genomics*, **36**, 447–454.
132. Dong, X.Y., Rodriguez, C., Guo, P., Sun, X., Talbot, J.T., Zhou, W., Petros, J., Li, Q., Vessella, R.L., Kibel, A.S., Stevens, V.L., Calle, E.E., and Dong, J.T. (2008) *Hum. Mol. Genet.*, **17**, 1031–1042.
133. Tanaka, R., Satoh, H., Moriyama, M., Satoh, K., Morishita, Y., Yoshida, S., Watanabe, T., Nakamura, Y., and Mori, S. (2000) *Genes Cells*, **5**, 277–287.

134. Vaz, C., Ahmad, H.M., Sharma, P., Gupta, R., Kumar, L., Kulshreshtha, R., and Bhattacharya, A. (2010) *BMC Genomics*, **11**, 288.
135. Huber-Keener, K.J., Liu, X., Wang, Z., Wang, Y., Freeman, W., Wu, S., Planas-Silva, M.D., Ren, X., Cheng, Y., Zhang, Y., Vrana, K., Liu, C.G., Yang, J.M., and Wu, R. (2012) *PLoS One*, **7**, e41333.
136. Valleron, W., Laprevotte, E., Gautier, E.F., Quelen, C., Demur, C., Delabesse, E., Agirre, X., Prosper, F., Kiss, T., and Brousset, P. (2012) *Leukemia*, **26**, 2052–2060.
137. Valleron, W., Ysebaert, L., Berquet, L., Fataccioli, V., Quelen, C., Martin, A., Parrens, M., Lamant, L., de Leval, L., Gisselbrecht, C., Gaulard, P., and Brousset, P. (2012) *Blood*, **120**, 3997–4005.
138. Martens-Uzunova, E.S., Jalava, S.E., Dits, N.F., van Leenders, G.J., Moller, S., Trapman, J., Bangma, C.H., Litman, T., Visakorpi, T., and Jenster, G. (2012) *Oncogene*, **31**, 978–991.
139. Cheung, H.H., Lee, T.L., Davis, A.J., Taft, D.H., Rennert, O.M., and Chan, W.Y. (2010) *Br. J. Cancer*, **102**, 419–427.
140. Ferreira, H.J., Heyn, H., Moutinho, C., and Esteller, M. (2012) *RNA Biol.*, **9**, 881–890.
141. Sieron, P., Hader, C., Hatina, J., Engers, R., Wlazlinski, A., Muller, M., and Schulz, W.A. (2009) *Br. J. Cancer*, **101**, 1410–1416.
142. Liu, B., Zhang, J., Huang, C., and Liu, H. (2012) *PLoS One*, **7**, e43147.
143. Belin, S., Beghin, A., Solano-Gonzalez, E., Bezin, L., Brunet-Manquat, S., Textoris, J., Prats, A.C., Mertani, H.C., Dumontet, C., and Diaz, J.J. (2009) *PLoS One*, **4**, e7147.
144. Yoon, A., Peng, G., Brandenburger, Y., Zollo, O., Xu, W., Rego, E., and Ruggero, D. (2006) *Science*, **312**, 902–906.
145. Skreka, K., Schaffner, S., Nat, I.R., Zywicki, M., Salti, A., Apostolova, G., Griehl, M., Rederstorff, M., Dechant, G., and Huttenhofer, A. (2012) *Nucleic Acids Res.*, **40**, 6001–6015.
146. Skreka, K., Zywicki, M., Karbiener, M., Huttenhofer, A., Scheideler, M., and Rederstorff, M. (2012) *J. Nucleic Acids*, **2012**, 283560.
147. O'Brien, J.E., Jr., Kibiryeva, N., Zhou, X.G., Marshall, J.A., Lofland, G.K., Artman, M., Chen, J., and Bittel, D.C. (2012) *Circ. Cardiovasc. Genet.*, **5**, 279–286.
148. Higa-Nakamine, S., Suzuki, T., Uechi, T., Chakraborty, A., Nakajima, Y., Nakamura, M., Hirano, N., and Kenmochi, N. (2012) *Nucleic Acids Res.*, **40**, 391–398.
149. Castle, J.C., Armour, C.D., Lower, M., Haynor, D., Biery, M., Bouzek, H., Chen, R., Jackson, S., Johnson, J.M., Rohl, C.A., and Raymond, C.K. (2010) *PLoS One*, **5**, e11779.
150. Yan, D., He, D., He, S., Chen, X., Fan, Z., and Chen, R. (2011) *PLoS One*, **6**, e21652.
151. Sakharov, D.A., Maltseva, D.V., Riabenko, E.A., Shkurnikov, M.U., Northoff, H., Tonevitsky, A.G., and Grigoriev, A.I. (2012) *Eur. J. Appl. Physiol.*, **112**, 963–972.
152. Hutzinger, R., Mrazek, J., Vorwerk, S., and Huttenhofer, A. (2010) *RNA Biol.*, **7**, 586–595.
153. Peng, X., Gralinski, L., Ferris, M.T., Frieman, M.B., Thomas, M.J., Proll, S., Korth, M.J., Tisoncik, J.R., Heise, M., Luo, S., Schroth, G.P., Tumpey, T.M., Li, C., Kawaoka, Y., Baric, R.S., and Katze, M.G. (2011) *MBio*, **2**.
154. Tamboli, R.A., Hajri, T., Jiang, A., Marks-Shulman, P.A., Williams, D.B., Clements, R.H., Melvin, W., Bowen, B.P., Shyr, Y., Abumrad, N.N., and Flynn, C.R. (2011) *PLoS One*, **6**, e28577.
155. Pasinetti, G.M., Ho, L., Dooley, C., Abbi, B., and Lange, G. (2012) *Am. J. Neurodegener. Dis.*, **1**, 88–98.

## NEW FUNCTIONS OF SMALL NUCLEOLAR RNAs

**J. A. Makarova<sup>1\*</sup>, S. M. Ivanova<sup>2</sup>,  
A. G. Tonevitsky<sup>3,4</sup>, A. I. Grigoriev<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> V. A. Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, ul. Vavilova 32, Moscow 119991, Russia; fax: (499)135-1405, E-mail: j-makarova@yandex.ru

<sup>2</sup> N. A. Semashko Hospital at Lublino, ul. Stavropolskaya 23, Moscow 109386, Russia; fax: (495)350-5876, E-mail: ivanova.revm@yandex.ru

<sup>3</sup> Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Baltiiskaya 8, Moscow 125315, Russia; fax: (495)601-2366

<sup>4</sup> M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow 119991, Russia; fax: (495)939-0126, E-mail: tonevitsky@mail.ru

<sup>5</sup> State Scientific Center of the Russian Federation, Institute for Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, Khoroshevskoye sh. 76A, Moscow 123007, Russia; fax: (499)195-2253, E-mail: grigoriev@imbp.ru

Received January 30, 2013

Revision received February 21, 2013

Small nucleolar RNAs (snoRNAs) are one of the most abundant and well-studied groups of non-coding RNAs. They are mostly engaged in rRNA processing. However, recent data indicate that snoRNAs are involved in other processes including regulation of alternative splicing, translation, and oxidative stress as well as pathogenesis of hereditary diseases and cancer. Therefore, snoRNAs have proved to have a wider range of functions than was assumed earlier.

**Key words:** snoRNA, scaRNA, sdRNA, miRNA, noncoding RNA, RNA silencing, oncogenesis