

УДК 577.216

ТРАНСПОРТ мРНК В ЦИТОПЛАЗМЕ. АДАПТЕРЫ СВЯЗЫВАНИЯ мРНК С МОТОРНЫМИ КОМПЛЕКСАМИ МИКРОТРУБОЧЕК

© 2024 г. Ю. А. Вдовина^{а, *}, С. Г. Георгиева^а, Д. В. Копытова^а^аИнститут молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта Российской академии наук, Москва, 119991 Россия

*e-mail: yuvdov2020@gmail.com

Поступила в редакцию 10.11.2023 г.

После доработки 02.12.2023 г.

Принята к публикации 06.12.2023 г.

Процесс локализации мРНК в цитоплазме клетки включает направленный транспорт мРНК-частиц с использованием системы микротрубочек. Этот транспорт опосредован и регулируется специфическими факторами — адаптерами между молекулами мРНК и моторными белками микротрубочек. Адаптеры являются ключевым звеном механизма транспорта мРНК, однако они остаются недостаточно изученными. В представленном обзоре рассмотрены адаптеры связывания мРНК в цитоплазме и механизмы их взаимодействия с моторными белками микротрубочек, особенности и значение адаптерных белков в транспорте мРНК в процессе оогенеза и в функционировании нейронов.

Ключевые слова: цитоплазматический транспорт, мРНК-частица, адаптеры РНК, микротрубочки

DOI: 10.31857/S0026898424030018, EDN: JDPLWQ

ВВЕДЕНИЕ

В клетках эукариот процессы транскрипции и синтеза белка осуществляются в разных компартментах клетки. Транскрипция происходит в ядре, а затем синтезированная мРНК, несущая информацию о белке, экспортируется из ядра в цитоплазму. Большая часть мРНК равномерно без видимых особенностей распределяется по цитоплазме, это так называемая нелокализуемая мРНК. Направленное распределение мРНК особенно важно для нормального функционирования нейронов и формирования осевой симметрии в эмбриогенезе. В этих системах необходим направленный транспорт мРНК на большие расстояния и определенный паттерн их распределения. Подобные мРНК называются локализуемыми [1, 2].

Молекулы мРНК перемещаются в клетке в составе мРНК-частиц, в которых мРНК ассоциирована с белками, выполняющими различные функции. В цитоплазме локализуемая мРНК перемещается с помощью белков цитоскелета. Главным средством перемещения служат микротрубочки, обеспечивающие двунаправленный транспорт мРНК-частиц на большие расстояния. Во взаимодействии мРНК с моторными белками микротрубочек участвуют адаптерные белки, дефицит

которых в клетке ведет к нарушению всего процесса транспорта локализуемой мРНК. К настоящему времени найдено небольшое количество адаптерных белков, но общие принципы их функционирования, степень универсальности или разнообразия не установлены.

Большинство известных адаптерных белков были описаны в ходе изучения эмбриогенеза и оогенеза у *Drosophila melanogaster* и *Xenopus laevis* [3, 4], а также роли транспорта мРНК в обеспечении нейрональных функций у млекопитающих [5]. Нарушения транспорта мРНК в этих процессах приводят к морфологическим дефектам развития [3, 6] и ряду нейродегенеративных заболеваний [7, 8]. Обе модели давно изучаются и охарактеризованы на молекулярном уровне, а направленное движение мРНК к разным полюсам клеток делает их удобным инструментом для отслеживания движения мРНК-частиц.

В данном обзоре рассмотрена роль адаптерных белков в координации транспорта мРНК и механизм связывания как давно известных, так и новых адаптеров с моторными белками микротрубочек.

ТРАНСПОРТНЫЕ СИСТЕМЫ МИКРОТРУБОЧЕК

Активный транспорт локализуемых мРНК в клетке происходит с помощью моторных белков по системам цитоскелета. Транспортными системами для перемещения молекул служат сети микротрубочек и актиновых филаментов. В большинстве

Сокращения: GRD (glycine-rich domain) — глицин-богатый домен; HR (heptad repeat) — гептапептидный повтор; KH (K homology) — домен гомологии гЯРНК К (hnRNP K); TPR (tetratricoreptide repeat) — тетратрикопептидный повтор; RRM (RNA recognition motif) — домен распознавания РНК.

случаев для внутриклеточного транспорта молекул на большие расстояния используется цитоскелет микротрубочек, в то время как актиновые филаменты чаще используются для перемещения молекул на короткие расстояния и для закоривания их в месте локализации. Микротрубочки состоят из 13 протофиламентов, удерживающихся вместе с помощью многочисленных взаимодействий вдоль их боковой поверхности. Протофиламенты микротрубочек, состоящие из димеров α - и β -тубулина, расположены в определенной повторяющейся ориентации. Конец микротрубочки с открытой субъединицей β -тубулина называется (+)-концом, тогда как конец с открытой субъединицей α -тубулина называется (–)-концом. Во многих типах клеток микротрубочки выходят из немембранной органеллы, называемой центросомой. Внутри центросомы находятся многочисленные центры, организующие микротрубочки (ЦОМТ). Часто центросома находится рядом с ядром. В таких клетках (–)-концы микротрубочек располагаются внутри центросомы, а (+)-концы направлены на периферию клетки (рис. 1а). Организованная подобным образом микротрубочка по сути представляет собой поляризованную структуру.

В клетках млекопитающих направленный внутриклеточный транспорт изучают на поляризованных клетках, таких как нейроны и эпителиальные клетки. В нейронах, учитывая их значительные размеры, транспорт молекул по микротрубочкам осуществляется на большие расстояния. В большинстве нейронов микротрубочки растут из тела клетки по направлению к дистальному концу аксона, тогда как микротрубочки внутри дендритов этой же клетки имеют смешанную ориентацию – некоторые микротрубочки растут по направлению от тела клетки, в то время как другие берут начало на периферии отростка и растут по направлению к телу клетки [9] (рис. 1б). Таким образом, транспортная система микротрубочек в нейронах сильно поляризована. Моторные белки помогают доставлять по микротрубочкам не только белки, мРНК и органеллы по всей огромной длине аксона, но также способствуют сортировке различных “грузов” как по аксонам, так и по дендритам. Организация цитоскелета нейрональных микротрубочек облегчает оба эти процесса. Изучение аксонального транспорта и организации микротрубочек у *Caenorhabditis elegans* показало, что расстояние, пройденное “грузами” перед их конечной остановкой, определяется длиной микротрубочек, “грузы” часто останавливаются на концах микротрубочек [10] и локализуются на них. Все это делает транспорт молекул по микротрубочкам нейронов хорошей модельной системой для изучения внутриклеточного транспорта и локализации мРНК.

Большой интерес вызывает транспорт локализуемых мРНК в эмбриональном развитии и оогенезе

D. melanogaster и *X. laevis*. Асимметричная локализация мРНК необходима для формирования структуры эмбриона *D. melanogaster* и деления цитоплазмы на будущие соматические и зародышевые клетки. Полярность ооцита и будущего эмбриона зависит от точной локализации трех необходимых мРНК: gurken (grk), oskar (osk) и bicoid (bcd). Показано, что локализация всех трех мРНК зависит от активного транспорта вдоль микротрубочек. Однако и у *D. melanogaster*, и у млекопитающих, кроме уже изученных локализованных мРНК, существуют тысячи других, еще не изученных специфически локализованных мРНК. Ооцит содержит сеть микротрубочек, имеющих сложную и меняющуюся по мере его созревания полярную структуру с двуполосным движением [11] (рис. 1в), и представляет собой прекрасную модельную систему для изучения транспорта локализуемых мРНК.

Движение молекул по системе микротрубочек осуществляют тубулинзависимые АТФазы – кинезин и динеин.

Кинезинзависимый транспорт

Кинезин обеспечивает антероградный транспорт, осуществляемый в направлении периферии клетки от (–)-концов к (+)-концам микротрубочек. Ретроградный транспорт имеет противоположное направление – в сторону центросом – и является динеинзависимым. Эти две системы транспорта различаются на уровне взаимодействия моторных комплексов с транспортируемыми молекулами.

Суперсемейство кинезинов (KIF) насчитывает десятки изоформ, чья высокая вариабельность способствует специфическому распознаванию целого спектра переносимых молекул [12]. В табл. 1 представлены субъединицы основных кинезинов, обеспечивающих движение молекул.

Классическим кинезином является кинезин-1 (семейство KIF5), первый обнаруженный представитель этого суперсемейства [13, 14]. Кинезин-1 представляет собой гетеротетрамер, состоящий из двух тяжелых (KHC) и двух легких цепей (KLC). N-концевые глобулярные моторные домены гомодимера KHC содержат сайты связывания микротрубочек и молекул АТФ. С-концевые домены KHC взаимодействуют с KLC, которые, в свою очередь, отвечают за взаимодействие с адаптерными белками и переносимыми молекулами, а также участвуют в активации кинезина-1 [15]. В некоторых случаях KHC также принимают участие в связывании переносимых молекул. Например, в ооцитах *D. melanogaster* KHC могут напрямую эффективно связывать мРНК oskar при взаимодействии с белком atM1 (atypical Tropomyosin1-I/C) [16]. Однако в остальных известных случаях кинезин-1 не взаимодействует с мРНК непосредственно – во взаимодействии с мРНК принимают участие адаптерные белки.

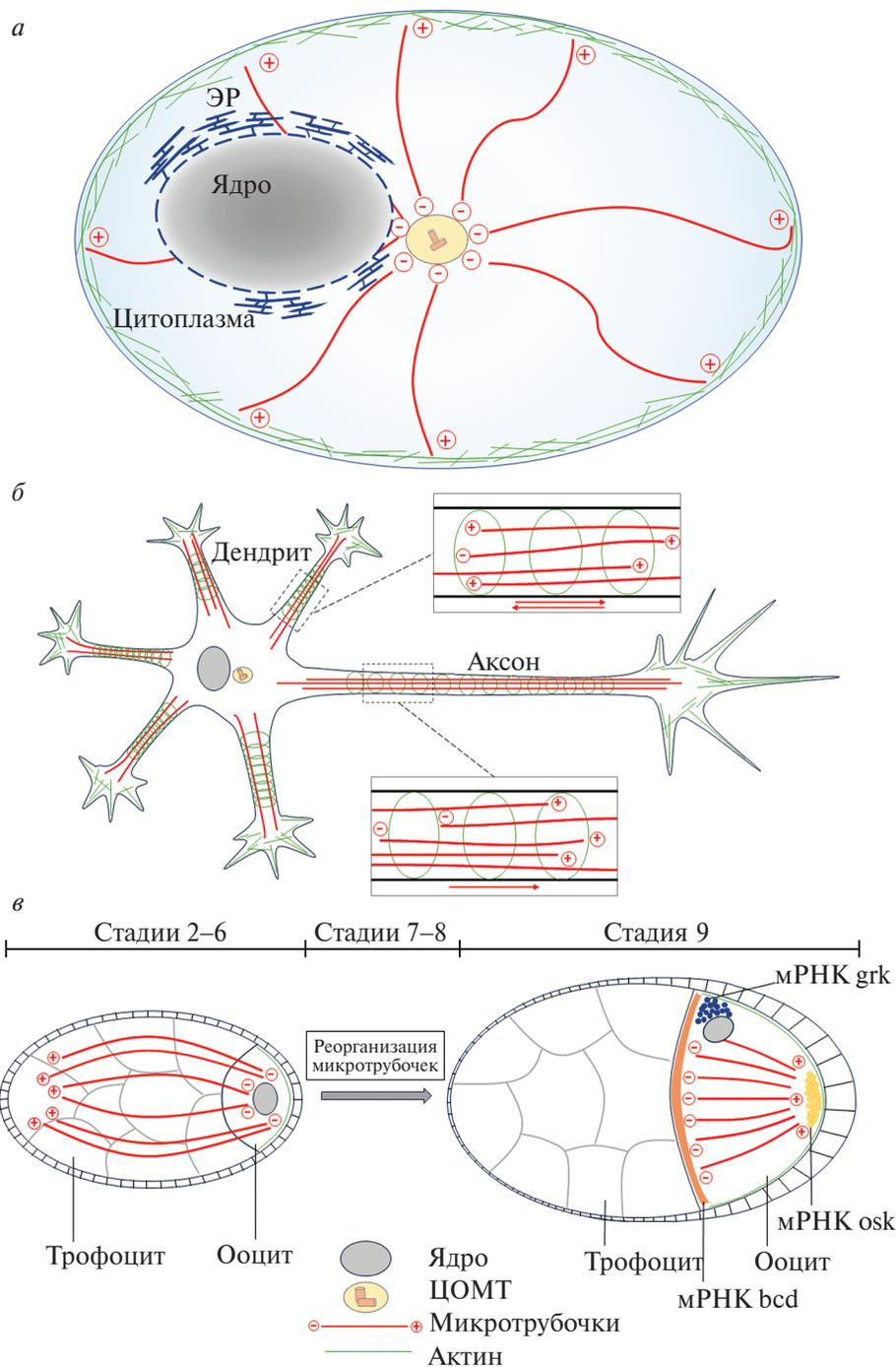


Рис. 1. Организация микротрубочек в различных типах клеток. Эукариотическая клетка – микротрубочки направлены от центра организации микротрубочек (ЦОМТ) к периферии клетки (а). Транспортная система микротрубочек в нейронах – в аксоне микротрубочки расположены в одной ориентации – к дистальному концу аксона; в дендритах – смешанная ориентация микротрубочек (б). Ооцит в процессе созревания – микротрубочки обеспечивают поляризацию ооцита и реорганизуются на различных стадиях (в). Актиновый цитоскелет обеспечивает клеточный каркас и участвует в закреплении “груза” в месте локализации. ЭР – эндоплазматический ретикулум. Полярность микротрубочек обозначена (+) или (–) (цитировано по [9, 11]).

Таблица 1. Субъединицы кинезиновых моторных комплексов

Комплекс	<i>Homo sapiens</i>	<i>Mus musculus</i> / <i>Rattus norvegicus</i> [#]	<i>Drosophila melanogaster</i>
Кинезин-1 (гетеротетрамер)	KIF5A/ /KIF5B/ /KIF5C (KHC)	Kif5a/ /Kif5b/ /Kif5c	Khc
	KLC1/ /KLC2/ /KLC3/ /KLC4 (KLC)	Klc1/ /Klc2/ /Klc3/ /Klc4	Klc
Кинезин-2 (гетеротример)	KIF3A	Kif3a	Klp64D
	KIF3B/KIF3C	Kif3b или Kif3c	Klp68D
	KIFAP3 (KAP3)	Kifap3	Kap3
Кинезин-2 (гомодимер)	KIF17	Kif17	Kif3c
Кинезин-5 (гомотетрамер)	KIF11 (Eg5)	Kif11	Klp61F

[#]Номенклатура идентична для обоих организмов.

Известен еще один комплекс, относящийся к другому семейству кинезинов, который принимает участие в транспорте мРНК. Кинезин-2 (семейство KIF3) – это гетеротример, состоящий из субъединиц KIF3A, KIF3B или KIF3C, а также кинезин-ассоциированного белка 3 (KAP3). Известно, что этот кинезиновый комплекс, как кинезин-1 и некоторые другие, участвует в транспорте мРНК в нейронах человека [17–19].

Динеинзависимый транспорт

Динеинзависимый транспорт в цитоплазме осуществляется лишь одним моторным комплексом, известным как цитоплазматический динеин-1

(далее динеин). В его функции входит ретроградный транспорт по микротрубочкам различных органелл, мРНК и белковых комплексов, а также позиционирование ядра, сборка и фокусировка веретена деления в митозе [20].

Динеин представляет собой крупный димерный белковый комплекс, в состав мономера которого входят следующие субъединицы: тяжелые цепи (DHC), промежуточные цепи (DIC), легкие промежуточные цепи (DLIC) и легкие цепи (DLC) (табл. 2). Подобно кинезинам, динеин имеет моторный домен (С-концевой домен DHC) и “хвост” (N-концевой домен DHC). В моторной части белка

Таблица 2. Субъединицы комплекса цитоплазматического динеина

Белок	<i>Homo sapiens</i>	<i>Mus musculus</i> / <i>Rattus norvegicus</i> [#]	<i>Drosophila melanogaster</i>
Тяжелая цепь динеина (DHC)*	DYNC1H1	Dync1h1	Dhc64C
Промежуточная цепь динеина (DIC)	DYNC1I1	Dync1i1	sw
	DYNC1I2	Dync1i2	
Легкая промежуточная цепь динеина (DLIC)	DYNC1LI1	Dync1li1	Dlic
	DYNC1LI2	Dync1li2	
Легкие цепи динеина (DLC) (три семейства):			
Tctex1	DYNLT1 DYNLT3	Dynlt1 Dynlt3	Dlc90F
Roadblock	DYNLRB1 DYNLRB2	Dynlrb1 Dynlrb2	robl
LC8	DYNLL1 DYNLL2	Dynll1 Dynll2	ctp

[#]Номенклатура идентична для обоих организмов.

*В скобках указано общее сокращенное название субъединицы. Все субъединицы динеина являются димерами одной из представленных в таблице изоформ.

расположен домен связывания с микротрубочками, а также кольцо из AAA-доменов, АТРазная активность которых способствует движению динеина вдоль микротрубочек. N-концевая область динеина участвует в его димеризации и опосредованном связывании молекул [21, 22].

Функционирование моторного комплекса динеина представляет собой сложно регулируемый процесс, зависящий от таких кофакторов, как динактиновый комплекс, BicD и Hook, Lis1 и NudE и других, еще не изученных белков [23–31].

ЗНАЧЕНИЕ АДАПТЕРОВ В КООРДИНАЦИИ ТРАНСПОРТА мРНК В ЦИТОПЛАЗМЕ

Наиболее хорошо изучено распределение локализуемой мРНК, имеющей определенный паттерн распределения. Направленный транспорт молекул мРНК, доставляемых по микротрубочкам к месту локализации, определяется их взаимодействием с адаптерными белками. В транспорте мРНК-частицы адаптерами служат РНК-связывающие белки, распознающие в мРНК сигнал локализации, также называемый zip-кодом [32]. Взаимодействие zip-кода со специфическим адаптером приводит к направленному движению мРНК-носителя, заданному свойствами адаптера. Определение zip-кодов мРНК затруднено тем, что консенсусная белоксвязывающая последовательность РНК очень вырождена, поэтому важную роль играет также сложная вторичная структура РНК. С другой стороны, хорошо охарактеризованы лишь немногие РНК-связывающие домены адаптеров, а многие еще не известны [32–34]. Вследствие этого на сегодняшний день описано очень мало механизмов транспорта мРНК. Факторы, необходимые для

локализации мРНК, изучают, как правило, в системах, где необходим направленный транспорт на большие расстояния – в ооцитах и нейронах.

Транспорт мРНК в оогенезе и раннем эмбриогенезе

В процессе оогенеза происходит активный транспорт локализуемых мРНК, что ведет к поляризации ооцита и формированию осей развития эмбриона. Эти процессы хорошо изучены у *D. melanogaster* на примере локализации таких ключевых мРНК, как bicoid, gurken, oskar, K10 и staufer [2].

Egalitarian. Наиболее известен и детально описан механизм взаимодействия с динеин-динактиновым моторным комплексом активирующего адаптера BicD и адаптера РНК Egalitarian (Egl) у *D. melanogaster* [35] (рис. 2).

Адаптер РНК Egl распознает и напрямую связывается с сигналом локализации определенных мРНК, таких как K10, hairy и gurken [36]. Малейшее нарушение в связывании РНК с Egl ведет к нарушениям в локализации мРНК и, как следствие, к аномалиям в развитии эмбриона [37].

Существуют две модели активации динеинзависимого транспорта *in vivo* мРНК hairy и K10. Согласно первой модели, мРНК сама инициирует сборку моторного комплекса, регулируя взаимодействие BicD-Egl. Связанный с молекулой мРНК димер Egl эффективно взаимодействует с BicD и таким образом выводит его из состояния аутоингибирования. В результате такого разблокирования свободный N-конец BicD (BicD-N) вступает во взаимодействие с динеин-динактиновым комплексом и активирует его [38, 39].

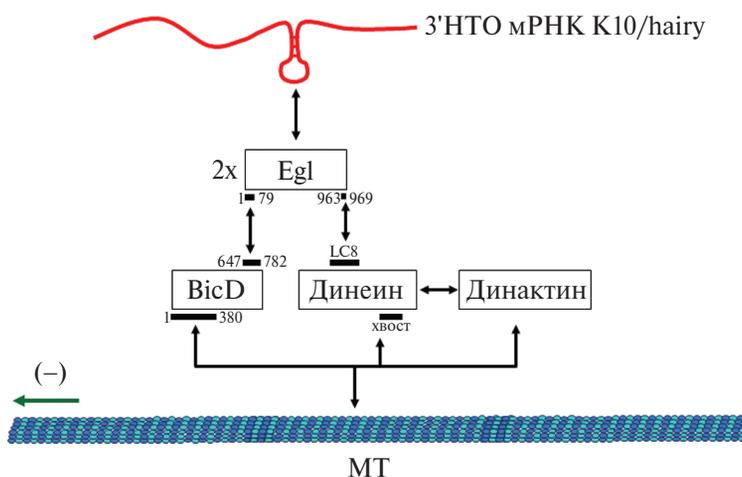


Рис. 2. Механизм взаимодействия мРНК K10/hairy с белками Egl-BicD и динеин-динактиновым моторным комплексом в зародышевых клетках *D. melanogaster*. На схеме обозначена 3'-нетранслируемая область (3'-НТО) мРНК, адаптеры РНК, моторные белки и микротрубочки (МТ). Двусторонние стрелки показывают известные белок-белковые или РНК-белковые взаимодействия. Домены белков обозначены линиями черного цвета. Длина указана в аминокислотах. Стрелка указывает направление движения моторного комплекса по микротрубочкам.

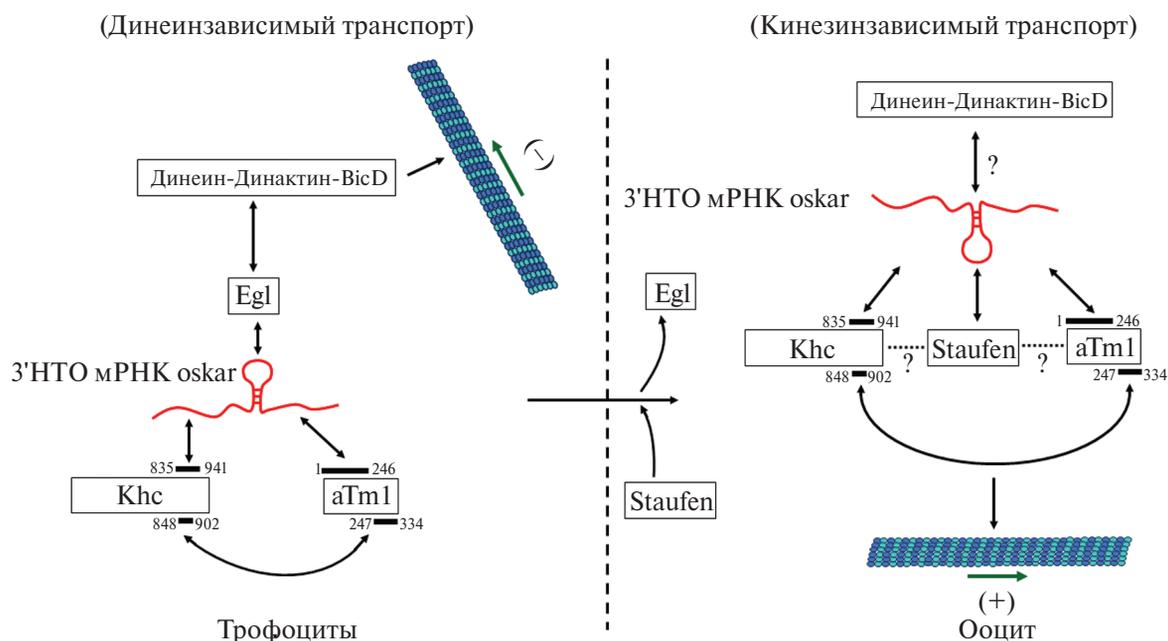


Рис. 3. Переключение направления транспорта мРНК *oskar* в зародышевых клетках *D. melanogaster*. На схеме обозначена 3'-нетранслируемая область (3'-НТО) мРНК, адаптеры РНК, моторные белки и микротрубочки (МТ). Двусторонние стрелки показывают известные белок-белковые или РНК-белковые взаимодействия. Домены белков обозначены линиями черного цвета. Длина указана в аминокислотных остатках. Стрелка указывает направление движения моторного комплекса по микротрубочкам.

Согласно другой модели, Egl взаимодействует с субъединицей LC8 DLC динеина [40]. Предполагается, что это взаимодействие приводит к димеризации Egl и увеличению его сродства к мРНК, что, в свою очередь, стимулирует дальнейшие этапы по взаимодействию мРНК-Egl с комплексом динеин-динактин-BicD-N [41, 42]. Поскольку комплекс динеин-динактин-BicD-N представляет собой минимальную рабочую систему движения по микротрубочкам *in vitro* как у *Drosophila*, так и у млекопитающих, высока вероятность эволюционной консервативности данного механизма [38].

Staufen и aTm1. Динеинзависимый транспорт мРНК-частиц ассоциирован с кинезинзависимым транспортом. Изучение транспорта мРНК *oskar* в зародышевых клетках *D. melanogaster* показало, что переключение направления транспорта может регулироваться сменой РНК-связывающих адаптеров (рис. 3).

На первом этапе динеин переносит мРНК *oskar* из трофоцитов в ооцит, взаимодействуя с белками BicD-Egl [43, 44]. Дальнейший транспорт мРНК *oskar* к заднему полюсу ооцита обеспечивают кинезин-1, адаптер РНК Staufen и стабилизирующий адаптер aTm1 [16, 45, 46].

Кинезин-1 связывается с мРНК *oskar* еще в трофоцитах и активируется позднее в ооците, когда присоединение Staufen вызывает диссоциацию Egl и, как следствие, инактивацию комплекса BicD-динеин [47, 48]. Показано, что оба адаптера связывания мРНК, Egl и Staufen, имеют перекрывающиеся

сайты связывания на мРНК *oskar* [49–51]. Интересно, что именно Egl способствует накоплению в ооците своего конкурента Staufen, поскольку опосредует транспорт мРНК *stau*, кодирующей Staufen [48]. В работе Gáspár и соавт. показано, что Staufen заменяет в мРНК-комплексе адаптер мРНК динеинзависимого транспорта [48], однако возможно, что для функционирования в кинезинзависимом транспорте, кроме Staufen, необходим еще один адаптер – aTm1.

Взаимодействие Staufen с кинезином было описано ранее при изучении транспорта Vg1-содержащей РНК-частицы у *X. laevis* [52]. Помимо транспорта мРНК *oskar*, Staufen участвует также в транспорте целого ряда других эмбриональных транскриптов у *D. melanogaster*, включая мРНК *bicoid* в ооците и мРНК *prospero* в нейробластах [49, 53, 54]. Кроме того, ортологи Staufen (*Stau1* и *Stau2*) принимают участие в транспорте мРНК в нейронах млекопитающих [55, 56]. Таким образом, есть основания полагать, что Staufen-опосредованный транспорт мРНК-частиц является распространенным и эволюционно консервативным.

Транспорт мРНК в нейронах

Интенсивный транспорт молекул в нейронах обеспечивает их стабильную работу. Нейроны состоят из нескольких основных отделов – клеточного тела, дендритов и аксона. Локальная трансляция мРНК в дистальных отделах требует перемещения мРНК-частиц на большие расстояния по

микротрубочкам [57–59]. Изучение механизмов нейронального транспорта мРНК-частиц необходимо для понимания патогенеза и возможного лечения неврологических заболеваний человека [58, 60, 61]. Интерес к нейрональному транспорту повышался по мере технического развития методов молекулярной визуализации *in vivo* и работы с одиночными клетками и молекулами.

SFPQ. Адаптерными функциями обладает фактор сплайсинга SFPQ/PSF (Splicing factor proline- and glutamine-rich). Ранее было показано, что SFPQ входит в состав мРНК-частиц, транспортируемых кинезином-1 (KIF5) в нейронах, однако функция SFPQ оставалась неизвестной [62]. Изучение механизма SFPQ-зависимого транспорта мРНК-частиц и его участия в жизнеобеспечении аксонов выявило молекулярные механизмы, лежащие в основе дегенерации аксонов на ранних стадиях нейродегенеративных заболеваний [63]. Выяснилось, что SFPQ связывается с мРНК и тетрамером моторного комплекса кинезина-1 для транспортировки мРНК-частицы SFPQ к дистальным отделам аксонов [19, 64] (рис. 4).

Во взаимодействии с SFPQ принимают участие вариабельные С-концевые участки как KIF5A, так и KLC1 кинезина-1 [19]. В суперспиральном участке SFPQ располагается “Y-мотив”, характерный для адаптеров, взаимодействующих с KLC1. Мутация центрального тирозина в этом мотиве нарушает связывание SFPQ с TPR-доменом KLC1 [19, 65]. Взаимодействие двух белков может регулироваться также фосфорилированием KLC1 и предварительным взаимодействием SFPQ с мРНК. Известными

мРНК, переносимыми SFPQ, являются мРНК *bclw* и *Imnb2*. Нарушение их аксональной локализации ведет к гибели аксонов [19, 64]. Одной из известных причин их неверной локализации является мутация R280H в моторном домене KIF5A. Эта мутация в консервативном сайте кинезина-1 нарушает SFPQ-зависимый транспорт и ассоциирована с классической формой наследственной нейропатии – болезнью Шарко–Мари–Тута [19].

TDP-43. SFPQ и другие адаптерные белки часто колокализуются в нейронах. Их функции связывают с поддержанием гомеостаза нейронов, патогенезом бокового амиотрофического склероза и лобно-височной дегенерации. Объединяет эти заболевания нарушение функций белка TDP-43 (TAR DNA binding protein, 43 kDa) и его накопление в цитоплазме [66–68]. TDP-43 участвует в сплайсинге, а также, как адаптер, отвечает за транспорт мРНК по микротрубочкам и регуляцию трансляции в аксонах (мРНК *Nefl*) [69] и дендритах (мРНК *Rac1*, *GluR1*, *Map1b*, *CamKII*) [70, 71]. Ортологи TDP-43 различных организмов могут функционально замещать друг друга, что указывает на консервативность его функций. Известен ряд мутаций в TDP-43, вызывающих нарушения транспорта мРНК-частиц в аксонах двигательных нейронов, что приводит к развитию бокового амиотрофического склероза [69].

Недавно выявили колокализацию TDP-43 и мРНК-связывающих адаптеров *FMRP* и *Staufen1/2* в дендритах нейронов мышцы. По результатам микроскопического анализа и биохимических экспериментов предложена модель их

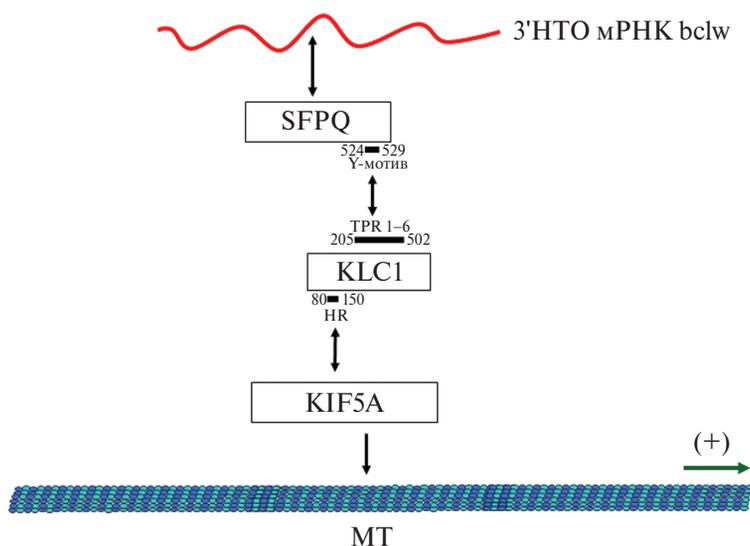


Рис. 4. Механизм взаимодействия мРНК *bclw* с SFPQ и кинезиновым моторным комплексом в сенсорных нейронах спинномозгового ганглия *R. norvegicus*. На схеме обозначена 3'-нетранслируемая область (3'-НТО) мРНК, адаптеры РНК, моторные белки и микротрубочки (MT). Двусторонние стрелки показывают известные белок-белковые или РНК-белковые взаимодействия. Домены белков обозначены линиями черного цвета. Длина указана в аминокислотных остатках. Стрелка указывает направление движения моторного комплекса по микротрубочкам. TPR – тетрапептидный повтор, HR – гептапептидный повтор.

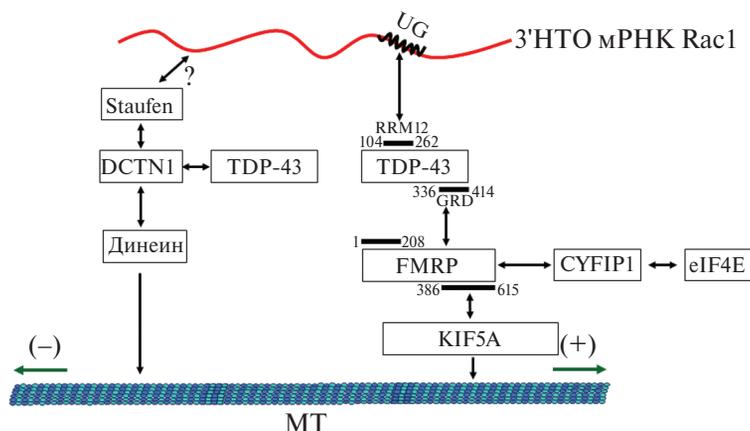


Рис. 5. Модель кооперативного действия TDP-43 с мРНК-связывающими адаптерами FMRP и Staufen1/2 в регуляции транспорта специфического набора нейрональных мРНК у *M. musculus*. На схеме обозначена 3'-нетранслируемая область (3'-НТО) мРНК, адаптеры РНК, моторные белки и микротрубочки (МТ). Двусторонние стрелки показывают известные белок-белковые или РНК-белковые взаимодействия. Домены белков обозначены линиями черного цвета. Длина указана в аминокислотных остатках. Стрелка указывает направление движения моторного комплекса по микротрубочкам. GRD – глицин-богатый домен, RRM – домен распознавания РНК.

кооперативного действия в регуляции транспорта специфического набора нейрональных мРНК (рис. 5).

Согласно этой модели, взаимодействие TDP-43 с FMRP рекрутирует связанную с TDP-43 мРНК на кинезин-1 (KIF5). С другой стороны, TDP-43 взаимодействует с UG-богатыми последовательностями мРНК и, связываясь с FMRP, уже ассоциированным с CYFIP1, участвует в репрессии трансляции мРНК в процессе ее локализации [72]. Известно также, что нокдаун TDP-43 отрицательно влияет на ретроградный транспорт нейрональных мРНК, опосредованный Staufen-1/2 [70, 71]. Показано, что TDP-43 взаимодействует с субъединицей динактинового комплекса DCTN1, возможно, это взаимодействие модулирует ретроградный транспорт мРНК. Известен пример мутации в DCTN1, ассоциированной с наследуемой формой паркинсонизма, которая приводит к нарушению взаимодействия DCTN1 с TDP-43 и его накоплению в цитоплазме [73].

APC. Реконструкция кинезин-2-зависимой системы транспорта мРНК в аксонах нейронов *M. musculus in vitro* выявила адаптерную функцию белка APC (adenomatous polyposis coli) [18]. Известно, что APC связывается с микротрубочками, а его мутантные формы обнаружены при раке толстой кишки и желудка [74]. APC обладает двумя отдельными сайтами связывания с мРНК и с моторным комплексом микротрубочек. В 3'-нетранслируемой области мРНК, транспортируемых APC, обнаружен G-богатый мотив. Различия в этом мотиве определяют сродство APC к мРНК и частоту переноса мРНК генов, экспрессирующихся на разном уровне.

На данный момент показано участие APC в транспорте мРНК двумя моторными комплексами – кинезином-1 (KIF5) и кинезином-2

(KIF3) [18, 75]. APC функционирует в виде димера, в котором каждый мономер связывает одну молекулу мРНК [18]. В число мРНК, транспортируемых APC, входят аксональные мРНК β -актина и β 2В-тубулина [76]. APC взаимодействует с субъединицей KAP3 кинезина-2 и таким образом рекрутирует мРНК [18] (рис. 6).

В отсутствие KAP3 наблюдается лишь диффузное, т.е. ненаправленное движение APC-мРНК-частиц по микротрубочкам. Показано, что APC, связанный с мРНК, служит также активатором кинезина-2 и взаимодействием моторного комплекса с мРНК-APC увеличивает его процессивность. Согласно последним данным, активация моторного комплекса обусловлена изменением конформации APC, в результате которой открывается сайт взаимодействия с KAP3. APC является достаточно универсальным фактором, поскольку он обнаруживается также при транспорте таких мРНК, как Rab13, Net1, Trak2 и Kif1c, сосредоточенных в цитоплазматических отростках клеток человека и мышей, кинезином-3 (KIF1C) [77, 78].

Недавно было показано прямое взаимодействие APC с МТ-ассоциированным белком EB1 (end-binding protein 1), предположительно необходимое для распознавания полимеризующихся (+)-концов микротрубочек в процессе направленного транспорта APC-ассоциированных мРНК-частиц [75].

ZBP1. Адаптерные свойства белка ZBP1 (zipcode binding protein 1), также известного как IGF2BP1, выявлены при изучении механизма локализации мРНК β -актина. ZBP1 участвует в поддержании клеточной подвижности и нейропластичности в процессе эмбрионального развития млекопитающих [79–81]. Высокий уровень экспрессии ZBP1 в клетках взрослого организма связывают

с опухолевыми процессами [82, 83]. ZBP1 распознает специфичную последовательность в 3'-нетранслируемой области мРНК β-актина в ядре и в составе мРНК-частицы экспортируется в цитоплазму [84]. Сайты связывания с мРНК расположены в С-концевых доменах ZBP1, КН3 и КН4, связывающихся друг с другом в обратном направлении [85, 86]. Модель взаимодействия этих доменов с мРНК предполагает образование петли в транскрипте и, как следствие, возникновение сайтов связывания других белков мРНК-частицы [86, 87]. Трансляция ZBP1-зависимой мРНК может регулироваться фосфорилированием ZBP1 тирозинкиназой Src, что приводит к высвобождению мРНК в месте локализации [88, 89].

Показано, что транспорт мРНК β-актина в нейронах млекопитающих опосредован моторным комплексом кинезина-1 (KIF5) [90, 91], а в нейрональных клетках кинезином-5 (KIF11) [17] (рис. 7).

Предполагается, что потенциальным прямым адаптером между ZBP1 и кинезином-1 (KLC) в этом механизме служит белок PAT1 (Protein interacting with APP tail-1) [91]. Кинезин-1 не участвует в механизме транспорта мРНК β-актина в других типах клеток, он может быть специфичным участником нейронального транспорта. В других клетках движение мРНК-частицы ZBP1-β-актина по микротрубочкам опосредовано моторным комплексом кинезин-5 (KIF11) [17]. Нарушение активности кинезина-5, как и его нокдаун, вызывают аномалии в локализации мРНК β-актина. По данным экспериментов *in vitro* и *in vivo* С-концевой участок кинезина-5 прямо взаимодействует с RRM-доменами ZBP1 (RRM12). Этот

же механизм действует в транспорте двух других ZBP1-зависимых мРНК – Agr16 и α-актина [17, 92]. Таким образом, ZBP1 может быть общим адаптером для транспорта мРНК разными кинезиновыми моторными комплексами.

ТРАНСПОРТ мРНК ПО МЕХАНИЗМУ “АВТОСТОПА”

Предполагается также существование еще одного способа передвижения молекул по цитоскелету, при котором не происходит прямого взаимодействия с моторными комплексами. Этот тип транспорта получил название “автостопа” (“hitchhiking”), поскольку предполагает прикрепление молекул к другому “грузу”, перемещаемому по микротрубочкам по классическому механизму. Такими переносчиками служат, как правило, эндосомы или органеллы, а среди их “пассажиров” встречаются мРНК-частицы [93]. Принцип “автостопа” широко распространен у нитчатых грибов, а недавно его обнаружили и у млекопитающих, что свидетельствует о его возможной эволюционной консервативности.

мРНК-транспорт “автостопом” был впервые описан при изучении патогенного гриба растений *Ustilago maydis*. Показано, что мРНК “путешествует” на ранних эндосомах в двух направлениях – при помощи динеин-динактинового комплекса и кинезина-3. Совместное движение мРНК с эндосомой по микротрубочкам возможно благодаря взаимодействию РНК-связывающего адаптера Rrm4 с мембраносвязанным белком эндосомы Ura1. На С-конце Ura1 находится домен цинковых пальцев для связывания с эндосомой [94]. Таким образом,

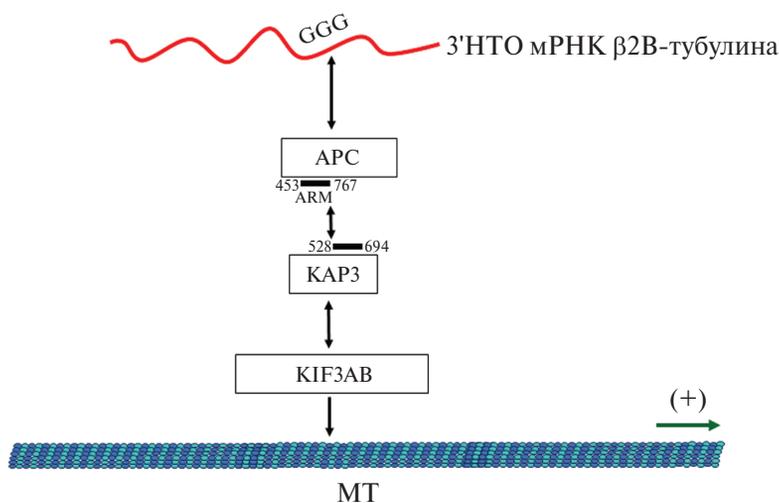


Рис. 6. Механизм взаимодействия APC с кинезином-2 и мРНК β2В-тубулина в нейронах *M. musculus*. На схеме обозначена 3'-нетранслируемая область (3'-НТО) мРНК, адаптеры РНК, моторные белки и микротрубочки (MT). Двусторонние стрелки показывают известные белок-белковые или РНК-белковые взаимодействия. Домены белков обозначены линиями черного цвета. Длина указана в аминокислотных остатках. Стрелка указывает направление движения моторного комплекса по микротрубочкам. ARM – домен armadillo.

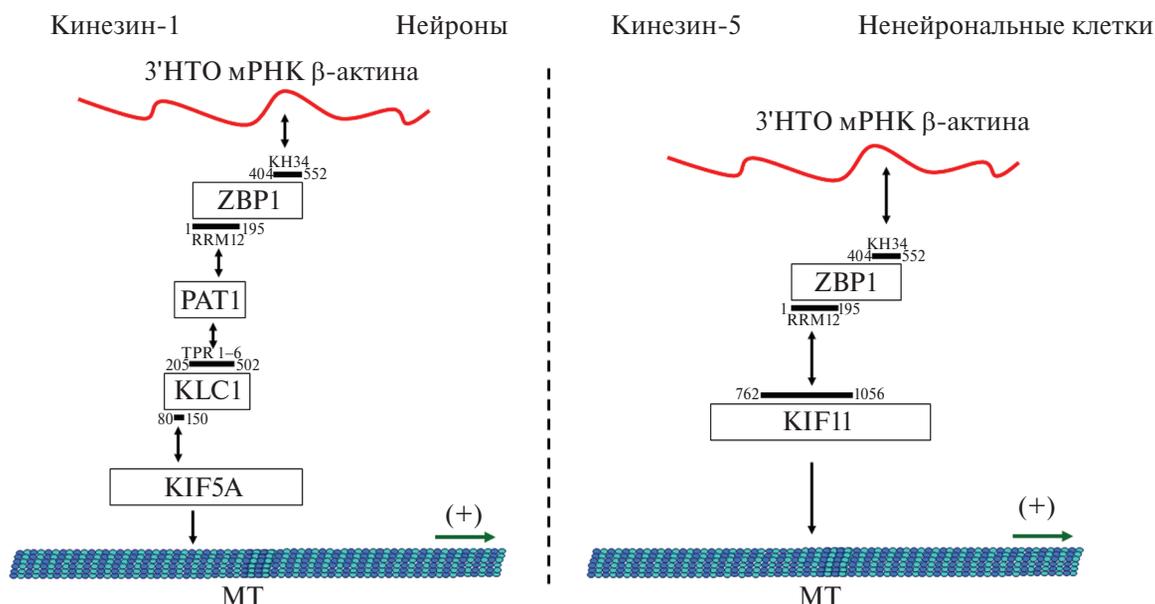


Рис. 7. Механизм взаимодействия ZBP1 с мРНК β -актина и с моторными комплексами кинезином-1 и кинезином-5 в нейронах и в ненейронных клетках *M. musculus* соответственно. На схеме обозначена 3'-нетранслируемая область (3'-НТО) мРНК, адаптеры РНК, моторные белки и микротрубочки (МТ). Двусторонние стрелки показывают известные белок-белковые или РНК-белковые взаимодействия. Домены белков обозначены линиями черного цвета. Длина указана в аминокислотных остатках. Стрелка указывает направление движения моторного комплекса по микротрубочкам. КН – домен гомологии гяРНК К, RRM – домен распознавания РНК, TPR – тетратрикопептидный повтор.

эндосома, как первичный “груз”, движется по микротрубочкам вместе с подвешенным за адаптер вторичным “грузом” – мРНК, не имеющей прямых контактов с мотором [95, 96].

В клетках млекопитающих и, в частности, человека обнаружены аналогичные транспортные системы, действующие как в нейронах, так и в других клетках. Одна система определяет транспорт мРНК-частиц на движущихся лизосомах. В роли адаптера для связывания двух “грузов” выступает белок ANXA11 (Annexin A11), который одновременно взаимодействует как с РНК, так и с лизосомой. Этот белок содержит участок связывания с РНК на N-конце и домен взаимодействия с мембраной лизосомы на C-конце. Мутации в этих доменах ANXA11 связаны с патогенезом бокового амиотрофического склероза [97].

Транспорт “автостопом” вовлечен также в доставку и локальную трансляцию мРНК Pink1 к дистальным отделам аксонов, что впоследствии обеспечивает процесс нейрональной митофагии. PINK1 – это короткоживущий белок, который нуждается в локальной трансляции. Переносчиками мРНК Pink1 служат движущиеся по микротрубочкам митохондрии, на которых Pink1 закоренена благодаря взаимодействию двух белков-адаптеров: SYNJ2BP на внешней мембране митохондрий и SYNJ2, связанного с мРНК. Известно, что нарушения в процессах нейрональной митофагии способствуют развитию нейродегенеративных

заболеваний, в том числе болезни Паркинсона и бокового амиотрофического склероза [98].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение механизмов транспорта мРНК в цитоплазме в настоящее время далеко от завершения. Известно не так много адаптерных белков, узнающих специфический zip-код РНК. Нахождение zip-кода РНК затруднительно, поскольку каждая РНК имеет свою специфичную вторичную структуру. Очевидно, что локализация мРНК в нужном месте клетки и в определенное время играет важную роль, а нарушения приводят к огромному количеству заболеваний и патологий (болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, лобно-височная деменция, болезнь Шарко–Мари–Тута). Интересно, что многие факторы, играющие определенную роль в ядре, сопровождают мРНК в цитоплазму и принимают участие в ее транспорте в цитоплазме. Возможно, что в транспорте нелокализуемой мРНК в цитоплазме принимают участие общие факторы созревания и экспорта транскрипта в ядре. Современные биохимические, биоинформатические подходы и более глубокие микроскопические исследования должны помочь найти новые адаптерные белки и выявить общие механизмы рекрутирования мРНК на микротрубочки, а также регуляцию этого сложного процесса.

Обзор написан за счет гранта Российского научного фонда (проект № 22-14-00270).

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Becalska A.N., Gavis E.R. (2009) Lighting up mRNA localization in *Drosophila* oogenesis. *Dev. Camb. Engl.* **136**, 2493–2503.
- Lasko P. (2012) mRNA localization and translational control in *Drosophila* oogenesis. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* **4**, a012294.
- Micklem D.R. (1995) mRNA localisation during development. *Dev. Biol.* **172**, 377–395.
- Kloc M., Zearfoss N.R., Etkin L.D. (2002) Mechanisms of subcellular mRNA localization. *Cell.* **108**, 533–544.
- Turner-Bridger B., Caterino C., Cioni J.-M. (2020) Molecular mechanisms behind mRNA localization in axons. *Open Biol.* **10**, 200177.
- Bashirullah A., Cooperstock R.L., Lipshitz H.D. (1998) RNA localization in development. *Annu. Rev. Biochem.* **67**, 335–394.
- Wang E.T., Taliaferro J.M., Lee J.-A., Sudhakaran I.P., Rossoll W., Gross C., Moss K.R., Bassell G.J. (2016) Dysregulation of mRNA localization and translation in genetic disease. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **36**, 11418–11426.
- Khalil B., Morderer D., Price P.L., Liu F., Rossoll W. (2018) mRNP assembly, axonal transport, and local translation in neurodegenerative diseases. *Brain Res.* **1693**, 75–91.
- Kapitein L.C., Hoogenraad C.C. (2015) Building the neuronal microtubule cytoskeleton. *Neuron.* **87**, 492–506.
- Yogev S., Cooper R., Fetter R., Horowitz M., Shen K. (2016) Microtubule organization determines axonal transport dynamics. *Neuron.* **92**, 449–460.
- Johnstone O., Lasko P. (2001) Translational regulation and RNA localization in *Drosophila* oocytes and embryos. *Annu. Rev. Genet.* **35**, 365–406.
- Hirokawa N., Noda Y., Tanaka Y., Niwa S. (2009) Kinesin superfamily motor proteins and intracellular transport. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **10**, 682–696.
- Brady S.T. (1985) A novel brain ATPase with properties expected for the fast axonal transport motor. *Nature.* **317**, 73–75.
- Vale R.D., Reese T.S., Sheetz M.P. (1985) Identification of a novel force-generating protein, kinesin, involved in microtubule-based motility. *Cell.* **42**, 39–50.
- Wong Y.L., Rice S.E. (2010) Kinesin's light chains inhibit the head- and microtubule-binding activity of its tail. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **107**, 11781–11786.
- Dimitrova-Paternoga L., Jagtap P.K.A., Cyrklaff A., Vaishali, Lapouge K., Sehr P., Perez K., Heber S., Löw C., Hennig J., Ephrussi A. (2021) Molecular basis of mRNA transport by a kinesin-1-atypical tropomyosin complex. *Genes Dev.* **35**, 976–991.
- Song T., Zheng Y., Wang Y., Katz Z., Liu X., Chen S., Singer R.H., Gu W. (2015) Specific interaction of KIF11 with ZBP1 regulates the transport of β -actin mRNA and cell motility. *J. Cell Sci.* **128**, 1001–1010.
- Baumann S., Komissarov A., Gili M., Ruprecht V., Wieser S., Maurer S.P. (2020) A reconstituted mammalian APC-kinesin complex selectively transports defined packages of axonal mRNAs. *Sci. Adv.* **6**, eaaz1588.
- Fukuda Y., Pazyra-Murphy M.F., Silagi E.S., Tasdemir-Yilmaz O.E., Li Y., Rose L., Yeoh Z.C., Vangos N.E., Geffken E.A., Seo H.S., Adelmant G., Bird G.H., Walensky L.D., Marto J.A., Dhe-Paganon S., Segal R.A. (2021) Binding and transport of SFPQ-RNA granules by KIF5A/KLC1 motors promotes axon survival. *J. Cell Biol.* **220**, e202005051.
- Reck-Peterson S.L., Redwine W.B., Vale R.D., Carter A.P. (2018) The cytoplasmic dynein transport machinery and its many cargoes. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **19**, 382–398.
- Roberts A.J., Kon T., Knight P.J., Sutoh K., Burgess S.A. (2013) Functions and mechanics of dynein motor proteins. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **14**, 713–726.
- Urnavicius L., Lau C.K., Elshenawy M.M., Morales-Rios E., Motz C., Yildiz A., Carter A.P. (2018) Cryo-EM shows how dynactin recruits two dyneins for faster movement. *Nature.* **554**, 202–206.
- King S.J., Brown C.L., Maier K.C., Quinyne N.J., Schroer T.A. (2003) Analysis of the dynein-dynactin interaction *in vitro* and *in vivo*. *Mol. Biol. Cell.* **14**, 5089–5097.
- Loening N.M., Saravanan S., Jespersen N.E., Jara K., Barbar E. (2020) Interplay of disorder and sequence specificity in the formation of stable dynein-dynactin complexes. *Biophys. J.* **119**, 950–965.
- Olenick M.A., Holzbaur E.L.F. (2019) Dynein activators and adaptors at a glance. *J. Cell Sci.* **132**, jcs227132.
- Qiu R., Zhang J., Xiang X. (2019) LIS1 regulates cargo-adaptor-mediated activation of dynein by overcoming its autoinhibition *in vivo*. *J. Cell Biol.* **218**, 3630–3646.
- Elshenawy M.M., Kusacki E., Volz S., Baumbach J., Bullock S.L., Yildiz A. (2020) Lis1 activates dynein motility by modulating its pairing with dynactin. *Nat. Cell Biol.* **22**, 570–578.
- Htet Z.M., Gillies J.P., Baker R.W., Leschziner A.E., DeSantis M.E., Reck-Peterson S.L. (2020) LIS1 promotes the formation of activated cytoplasmic dynein-1 complexes. *Nat. Cell Biol.* **22**, 518–525.
- Marzo M.G., Griswold J.M., Markus S.M. (2020) Pac1/LIS1 stabilizes an uninhibited conformation of dynein to coordinate its localization and activity. *Nat. Cell Biol.* **22**, 559–569.
- Gillies J.P., Reimer J.M., Karasmanis E.P., Lahiri I., Htet Z.M., Leschziner A.E., Reck-Peterson S.L. (2022) Structural basis for cytoplasmic dynein-1 regulation by Lis1. *eLife.* **11**, e71229.
- Garrott S.R., Gillies J.P., DeSantis M.E. (2022) Nde1 and Ndel1: outstanding mysteries in dynein-mediated transport. *Front. Cell Dev. Biol.* **10**, 871935.
- Jambhekar A., DeRisi J.L. (2007) Cis-acting determinants of asymmetric, cytoplasmic RNA transport. *RNA.* **13**, 625–642.
- Marchand V., Gaspar I., Ephrussi A. (2012) An intracellular transmission control protocol: assembly and transport of ribonucleoprotein complexes. *Curr. Opin. Cell Biol.* **24**, 202–210.

34. Corley M., Burns M.C., Yeo G.W. (2020) How RNA-binding proteins interact with RNA: molecules and mechanisms. *Mol. Cell.* **78**, 9–29.
35. Claußen M., Suter B. (2005) BicD-dependent localization processes: from *Drosophila* development to human cell biology. *Ann. Anat.* **187**, 539–553.
36. Dienstbier M., Boehl F., Li X., Bullock S.L. (2009) Egalitarian is a selective RNA-binding protein linking mRNA localization signals to the dynein motor. *Genes Dev.* **23**, 1546–1558.
37. Goldman C.H., Neiswender H., Baker F., Veeranan-Karmegam R., Misra S., Gonsalvez G.B. (2021) Optimal RNA binding by Egalitarian, a dynein cargo adaptor, is critical for maintaining oocyte fate in *Drosophila*. *RNA Biol.* **18**, 2376–2389.
38. Sladewski T.E., Billington N., Ali M.Y., Bookwalter C.S., Lu H., Kremontsova E.B., Schroer T.A., Trybus K.M. (2018) Recruitment of two dyneins to an mRNA-dependent Bicaudal D transport complex. *eLife.* **7**, e36306.
39. McClintock M.A., Dix C.I., Johnson C.M., McLaughlin S.H., Maizels R.J., Hoang H.T., Bullock S.L. (2018) RNA-directed activation of cytoplasmic dynein-1 in reconstituted transport RNPs. *eLife.* **7**, e36312.
40. Navarro C., Puthalakath H., Adams J.M., Strasser A., Lehmann R. (2004) Egalitarian binds dynein light chain to establish oocyte polarity and maintain oocyte fate. *Nat. Cell Biol.* **6**, 427–435.
41. Goldman C.H., Neiswender H., Veeranan-Karmegam R., Gonsalvez G.B. (2019) The Egalitarian binding partners dynein light chain and Bicaudal-D act sequentially to link mRNA to the dynein motor. *Dev. Camb. Engl.* **146**, dev176529.
42. Neiswender H., Goldman C.H., Veeranan-Karmegam R., Gonsalvez G.B. (2021) Dynein light chain-dependent dimerization of Egalitarian is essential for maintaining oocyte fate in *Drosophila*. *Dev. Biol.* **478**, 76–88.
43. Sanghavi P., Laxani S., Li X., Bullock S.L., Gonsalvez G.B. (2013) Dynein associates with oskar mRNPs and is required for their efficient net plus-end localization in *Drosophila* oocytes. *PLoS One.* **8**, e80605.
44. Jambor H., Mueller S., Bullock S.L., Ephrussi A. (2014) A stem-loop structure directs oskar mRNA to microtubule minus ends. *RNA.* **20**, 429–439.
45. Brenda R.P., Serbus L.R., Duffy J.B., Saxton W.M. (2000) A function for kinesin I in the posterior transport of Oskar mRNA and Staufien protein. *Science.* **289**, 2120–2122.
46. Zimyanin V.L., Belaya K., Pecreaux J., Gilchrist M.J., Clark A., Davis I., St Johnston D. (2008) *In vivo* imaging of oskar mRNA transport reveals the mechanism of posterior localization. *Cell.* **134**, 843–853.
47. Gáspár I., Sysoev V., Komissarov A., Ephrussi A. (2017) An RNA-binding atypical tropomyosin recruits kinesin-1 dynamically to oskar mRNPs. *EMBO J.* **36**, 319–333.
48. Gáspár I., Phea L.J., McClintock M.A., Heber S., Bullock S.L., Ephrussi A. (2023) An RNA-based feed-forward mechanism ensures motor switching in oskar mRNA transport. *J. Cell Biol.* **222**, e202301113.
49. Laver J.D., Li X., Ancevicus K., Westwood J.T., Smibert C.A., Morris Q.D., Lipshitz H.D. (2013) Genome-wide analysis of Staufien-associated mRNAs identifies secondary structures that confer target specificity. *Nucl. Acids Res.* **41**, 9438–9460.
50. Vazquez-Pianzola P., Schaller B., Colombo M., Beuchle D., Neuenschwander S., Marcil A., Bruggmann R., Suter B. (2016) The mRNA transportome of the BicD/Egl transport machinery. *RNA Biol.* **14**, 73–89.
51. Mohr S., Kenny A., Lam S.T.Y., Morgan M.B., Smibert C.A., Lipshitz H.D., Macdonald P.M. (2021) Opposing roles for Egalitarian and Staufien in transport, anchoring and localization of oskar mRNA in the *Drosophila* oocyte. *PLoS Genet.* **17**, e1009500.
52. Yoon Y.J., Mowry K.L. (2004) Xenopus Staufien is a component of a ribonucleoprotein complex containing Vg1 RNA and kinesin. *Development.* **131**, 3035–3045.
53. Ferrandon D., Elphick L., Nüsslein-Volhard C., St Johnston D. (1994) Staufien protein associates with the 3'UTR of bicoid mRNA to form particles that move in a microtubule-dependent manner. *Cell.* **79**, 1221–1232.
54. Broadus J., Fuerstenberg S., Doe C.Q. (1998) Staufien-dependent localization of prospero mRNA contributes to neuroblast daughter-cell fate. *Nature.* **391**, 792–795.
55. Bauer K.E., Segura I., Gaspar I., Scheuss V., Illig C., Ammer G., Hutten S., Basyuk E., Fernández-Moya S.M., Ehses J., Bertrand E., Kiebler M.A. (2019) Live cell imaging reveals 3'-UTR dependent mRNA sorting to synapses. *Nat. Commun.* **10**, 3178.
56. Heraud-Farlow J.E., Sharangdhar T., Li X., Pfeifer P., Tauber S., Orozco D., Hörmann A., Thomas S., Bakosova A., Farlow A.R., Edbauer D., Lipshitz H.D., Morris Q.D., Bilban M., Doyle M., Kiebler M.A. (2013) Staufien2 regulates neuronal target RNAs. *Cell Rep.* **5**, 1511–1518.
57. Hirokawa N., Takemura R. (2005) Molecular motors and mechanisms of directional transport in neurons. *Nat. Rev. Neurosci.* **6**, 201–214.
58. Stokin G.B., Goldstein L.S.B. (2006) Axonal transport and Alzheimer's disease. *Annu. Rev. Biochem.* **75**, 607–627.
59. Kapitein L.C., Hoogenraad C.C. (2011) Which way to go? Cytoskeletal organization and polarized transport in neurons. *Mol. Cell. Neurosci.* **46**, 9–20.
60. Cody N.A.L., Iampietro C., Lécuyer E. (2013) The many functions of mRNA localization during normal development and disease: from pillar to post. *Wiley Interdiscip. Rev. Dev. Biol.* **2**, 781–796.
61. Buchan J.R. (2014) mRNP granules. Assembly, function, and connections with disease. *RNA Biol.* **11**, 1019–1030.
62. Kanai Y., Dohmae N., Hirokawa N. (2004) Kinesin transports RNA: isolation and characterization of an RNA-transporting granule. *Neuron.* **43**, 513–525.
63. Salvadores N., Sanhueza M., Manque P., Court F.A. (2017) Axonal degeneration during aging and its functional role in neurodegenerative disorders. *Front. Neurosci.* **11**, 451.
64. Cosker K.E., Fenstermacher S.J., Pazyra-Murphy M.F., Elliott H.L., Segal R.A. (2016) The RNA-binding protein SFPQ orchestrates an RNA regulon to promote axon viability. *Nat. Neurosci.* **19**, 690–696.
65. Pernigo S., Chegkazi M.S., Yip Y.Y., Treacy C., Glorani G., Hansen K., Politis A., Bui S., Dodding M.P., Steiner R.A. (2018) Structural basis for isoform-specific kinesin-1 recognition of Y-acidic cargo adaptors. *eLife.* **7**, e38362.
66. Arai T., Hasegawa M., Akiyama H., Ikeda K., Nonaka T., Mori H., Mann D., Tsuchiya K., Yoshida M., Hashizume Y., Oda T. (2006) TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar

- degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **351**, 602–611.
67. Neumann M., Sampathu D.M., Kwong L.K., Truax A.C., Micsenyi M.C., Chou T.T., Bruce J., Schuck T., Grossman M., Clark C.M., McCluskey L.F., Miller B.L., Masliah E., Mackenzie I.R., Feldman H., Feiden W., Kretzschmar H.A., Trojanowski J.Q., Lee V.M. (2006) Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science*. **314**, 130–133.
 68. Baralle M., Buratti E., Baralle F.E. (2013) The role of TDP-43 in the pathogenesis of ALS and FTL. *Biochem. Soc. Trans.* **41**, 1536–1540.
 69. Alami N.H., Smith R.B., Carrasco M.A., Williams L.A., Winborn C.S., Han S.S.W., Kiskinis E., Winborn B., Freibaum B.D., Kanagaraj A., Clare A.J., Badders N.M., Bilican B., Chaum E., Chandran S., Shaw C.E., Eggan K.C., Maniatis T., Taylor J.P. (2014) Axonal transport of TDP-43 mRNA granules is impaired by ALS-causing mutations. *Neuron*. **81**, 536–543.
 70. Chu J.-F., Majumder P., Chatterjee B., Huang S.-L., Shen C.-K.J. (2019) TDP-43 regulates coupled dendritic mRNA transport-translation processes in co-operation with FMRP and Staufen1. *Cell Rep.* **29**, 3118–3133.e6.
 71. Wong C.-E., Jin L.-W., Chu Y.-P., Wei W.-Y., Ho P.-C., Tsai K.-J. (2021) TDP-43 proteinopathy impairs mRNP granule mediated postsynaptic translation and mRNA metabolism. *Theranostics*. **11**, 330–345.
 72. Majumder P., Chu J.-F., Chatterjee B., Swamy K.B.S., Shen C.-K.J. (2016) Co-regulation of mRNA translation by TDP-43 and Fragile X syndrome protein FMRP. *Acta Neuropathol.* **132**, 721–738.
 73. Deshimaru M., Kinoshita-Kawada M., Kubota K., Watanabe T., Tanaka Y., Hirano S., Ishidate F., Hiramoto M., Ishikawa M., Uehara Y., Okano H., Hirose S., Fujioka S., Iwasaki K., Yuasa-Kawada J., Mishima T., Tsuboi Y. (2021) DCTN1 binds to TDP-43 and regulates TDP-43 aggregation. *Int. J. Mol. Sci.* **22**, 3985.
 74. Munemitsu S., Souza B., Müller O., Albert I., Rubinfeld B., Polakis P. (1994) The APC gene product associates with microtubules *in vivo* and promotes their assembly *in vitro*. *Cancer Res.* **54**, 3676–3681.
 75. Baumann S.J., Grawenhoff J., Rodrigues E.C., Speroni S., Gili M., Komissarov A., Maurer S.P. (2022) APC couples neuronal mRNAs to multiple kinesins, EB1, and shrinking microtubule ends for bidirectional mRNA motility. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **119**, e2211536119.
 76. Preitner N., Quan J., Nowakowski D.W., Hancock M.L., Shi J., Tcherkezian J., Young-Pearse T.L., Flanagan J.G. (2014) APC is an RNA-binding protein and its interactome provides a link to neural development and microtubule assembly. *Cell*. **158**, 368–382.
 77. Wang T., Hamilla S., Cam M., Aranda-Espinoza H., Mili S. (2017) Extracellular matrix stiffness and cell contractility control RNA localization to promote cell migration. *Nat. Commun.* **8**, 896.
 78. Pichon X., Moissoglu K., Coleno E., Wang T., Imbert A., Robert M.C., Peter M., Chouaib R., Walter T., Mueller F., Zibara K., Bertrand E., Mili S. (2021) The kinesin KIF1C transports APC-dependent mRNAs to cell protrusions. *RNA*. **27**, 1528–1544.
 79. Eom T., Antar L.N., Singer R.H., Bassell G.J. (2003) Localization of a beta-actin messenger ribonucleoprotein complex with zipcode-binding protein modulates the density of dendritic filopodia and filopodial synapses. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **23**, 10433–10444.
 80. Hansen T.V.O., Hammer N.A., Nielsen J., Madsen M., Dalbaeck C., Wewer U.M., Christiansen J., Nielsen F.C. (2004) Dwarfism and impaired gut development in insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 1-deficient mice. *Mol. Cell. Biol.* **24**, 4448–4464.
 81. Welshhans K., Bassell G.J. (2011) Netrin-1-induced local β -actin synthesis and growth cone guidance requires zipcode binding protein 1. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **31**, 9800–9813.
 82. Bell J.L., Wächter K., Mühleck B., Pazaitis N., Köhn M., Lederer M., Hüttelmaier S. (2013) Insulin-like growth factor 2 mRNA-binding proteins (IGF2BPs): post-transcriptional drivers of cancer progression? *Cell. Mol. Life Sci. CMLS*. **70**, 2657–2675.
 83. Du Q.-Y., Zhu Z.-M., Pei D.-S. (2021) The biological function of IGF2BPs and their role in tumorigenesis. *Invest. New Drugs*. **39**, 1682–1693.
 84. Oleynikov Y., Singer R.H. (2003) Real-time visualization of ZBP1 association with beta-actin mRNA during transcription and localization. *Curr. Biol. CB*. **13**, 199–207.
 85. Farina K.L., Hüttelmaier S., Musunuru K., Darnell R., Singer R.H. (2003) Two ZBP1 KH domains facilitate beta-actin mRNA localization, granule formation, and cytoskeletal attachment. *J. Cell. Biol.* **160**, 77–87.
 86. Chao J.A., Patskovsky Y., Patel V., Levy M., Almo S.C., Singer R.H. (2010) ZBP1 recognition of beta-actin zipcode induces RNA looping. *Genes Dev.* **24**, 148–158.
 87. Nicastro G., Candel A.M., Uhl M., Oregioni A., Hollingworth D., Backofen R., Martin S.R., Ramos A. (2017) Mechanism of β -actin mRNA recognition by ZBP1. *Cell Rep.* **18**, 1187–1199.
 88. Hüttelmaier S., Zenklusen D., Lederer M., Dichtenberg J., Lorenz M., Meng X., Bassell G.J., Condeelis J., Singer R.H. (2005) Spatial regulation of beta-actin translation by Src-dependent phosphorylation of ZBP1. *Nature*. **438**, 512–515.
 89. Sasaki Y., Welshhans K., Wen Z., Yao J., Xu M., Goshima Y., Zheng J.Q., Bassell G.J. (2010) Phosphorylation of zipcode binding protein 1 is required for brain-derived neurotrophic factor signaling of local beta-actin synthesis and growth cone turning. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **30**, 9349–9358.
 90. Ma B., Savas J.N., Yu M.-S., Culver B.P., Chao M.V., Tanese N. (2011) Huntingtin mediates dendritic transport of β -actin mRNA in rat neurons. *Sci. Rep.* **1**, 140.
 91. Wu H., Zhou J., Zhu T., Cohen I., Dichtenberg J. (2020) A kinesin adapter directly mediates dendritic mRNA localization during neural development in mice. *J. Biol. Chem.* **295**, 6605–6628.
 92. Gu W., Katz Z., Wu B., Park H.Y., Li D., Lin S., Wells A.L., Singer R.H. (2012) Regulation of local expression of cell adhesion and motility-related mRNAs in breast cancer cells by IMP1/ZBP1. *J. Cell Sci.* **125**, 81–91.
 93. Salogiannis J., Reck-Peterson S.L. (2017) Hitchhiking: a non-canonical mode of microtubule-based transport. *Trends Cell Biol.* **27**, 141–150.
 94. Pohlmann T., Baumann S., Haag C., Albrecht M., Feldbrügge M. (2015) A FYVE zinc finger domain protein specifically links mRNA transport to endosome trafficking. *eLife*. **4**, e06041.

95. König J., Baumann S., Koepke J., Pohlmann T., Zarnack K., Feldbrügge M. (2009) The fungal RNA-binding protein Rrm4 mediates long-distance transport of ubi1 and rho3 mRNAs. *EMBO J.* **28**, 1855–1866.
96. Baumann S., Pohlmann T., Jungbluth M., Brachmann A., Feldbrügge M. (2012) Kinesin-3 and dynein mediate microtubule-dependent co-transport of mRNPs and endosomes. *J. Cell Sci.* **125**, 2740–2752.
97. Liao Y.-C., Fernandopulle M.S., Wang G., Choi H., Hao L., Drerup C.M., Patel R., Qamar S., Nixon-Abell J., Shen Y., Meadows W., Vendruscolo M., Knowles T.P.J., Nelson M., Czekalska M.A., Musteikyte G., Gachechiladze M.A., Stephens C.A., Pasolli H.A., Forrest L.R., St George-Hyslop P., Lippincott-Schwartz J., Ward M.E. (2019) RNA granules hitchhike on lysosomes for long-distance transport, using annexin A11 as a molecular tether. *Cell.* **179**, 147–164.e20.
98. Harbauer A.B., Hees J.T., Wanderoy S., Segura I., Gibbs W., Cheng Y., Ordonez M., Cai Z., Cartoni R., Ashrafi G., Wang C., Perocchi F., He Z., Schwarz T.L. (2022) Neuronal mitochondria transport Pink1 mRNA via synaptojanin 2 to support local mitophagy. *Neuron.* **110**, 1516–1531.e9.

CYTOPLASMIC mRNA TRANSPORT: ADAPTORS OF mRNA BINDING TO MICROTUBULE MOTOR PROTEINS

Y. A. Vdovina¹*, S. G. Georgieva¹, D. V. Kopytova¹

¹*Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia*

**e-mail: yuvdov2020@gmail.com*

The process of mRNA localization in the cytoplasm involves the directed transport of mRNP particles using the microtubule system. This transport is mediated and regulated by specific factors – adaptors between mRNA molecules and microtubule motor proteins. Adaptors are a key link in the mechanism of mRNA transport, but to date their identity and functioning are mostly unknown. In this review, we examine the features and importance of adaptor proteins in mRNA transport during oogenesis and in neuronal function. This article summarizes recent data on mRNA binding adaptors in the cytoplasm and the mechanisms of their interaction with microtubule motor proteins.

Keywords: cytoplasmic transport, mRNP particle, RNA adaptors, microtubules