

УДК 575.22:595.773.4

## КОМПЛЕКС SAGA: РОЛЬ В РАЗВИТИИ И ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ

© 2013 г. Д. Я. Гурский<sup>1\*</sup>, Д. В. Копытова<sup>1</sup>, С. Г. Георгиева<sup>1,2</sup>, Е. Н. Набирочкина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт биологии гена Российской академии наук, Москва, 119334

<sup>2</sup>Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук, Москва, 119991

Поступила в редакцию 27.05.2013 г.

Принята к печати 04.07.2013 г.

Гистонацетилтрансферазный комплекс SAGA осуществляет котранскрипционные модификации гистонов и участвует таким образом в регуляции экспрессии генов на уровне изменения структуры хроматина. SAGA вовлечен также в формирование и экспорт мРНК-частиц. В представленном обзоре рассмотрена роль SAGA и его субъединиц в развитии. Обсуждаются также заболевания, связанные с нарушением активности субъединиц этого комплекса.

**Ключевые слова:** комплекс SAGA, деубиквитиновый модуль, Gcn5, факторы экспорта мРНК, ENY2/Sus1, Sgf11, SCA7, спинномозжечковая атаксия типа 7, пигментная ксеродерма, миотоническая дистрофия типа 1, несовершенный остеогенез, сахарный диабет типа 2, рак молочной железы, эксцизионная репарация нуклеотидов.

**SAGA COMPLEX: THE ROLE IN VIABILITY AND DEVELOPMENT**, by D. Y. Gurskiy<sup>1\*</sup>, D. V. Kopytova<sup>1</sup>, S. G. Georgieva<sup>1,2</sup>, E. N. Nabirochkina<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Institute of Gene Biology Russian Academy of Sciences, Moscow, 119334, Russia; <sup>2</sup>Engelhardt Institute of Molecular Biology Russian Academy of Sciences, Moscow, 11339, Russia; \*e-mail: dima-gurski@yandex.ru). SAGA is a histone acetyltransferase complex, that cotranscriptionally performs histone modifications and is implicated in regulation of gene expression at the level of changes in chromatin structure. SAGA is also involved in mRNA biogenesis and export. In this review, we examined a contribution of SAGA and its subunits in the development. We also discuss the diseases associated with impaired activity of SAGA subunits.

**Keywords:** SAGA complex, deubiquitination module, Gcn5, mRNA export factors, ENY2/Sus1, Sgf11, SCA7, spinocerebellar ataxia type 7, Xeroderma pigmentosum, Myotonic dystrophy 1, Osteogenesis imperfecta, Diabetes mellitus type 2, breast cancer, NER.

DOI: 10.7868/S0026898413060074

Комплексы, ацетилирующие гистоны в ходе активации транскрипции, играют важную роль на многих этапах экспрессии генов. Они позволяют осуществлять регуляцию аппарата транскрипции на уровне перестройки хроматина в процессе активации и элонгации транскрипции. В настоящее время активно изучается участие этих комплексов в формировании мРНК-частиц. Отдельные субъединицы таких комплексов вовлечены во

взаимодействие с аппаратом экспорта мРНК. Так, белок Gcn5, компонент коактиваторного комплекса SAGA, первоначально был идентифицирован как ацетилтрансфераза гистона H3. SAGA имеет эволюционно консервативную модульную структуру и обладает как ацетилтрансферазной, так и деубиквитиновой активностью в отношении гистонов H2B и H2A. В клетках человека обнаружены SAGA и SAGA-подобный комплекс АТАС, содержащие

Принятые сокращения: SAGA – ацетилтрансферазный комплекс (Spt-Ada-Gcn5-Acetyltransferase); Ada – адапторная субъединица SAGA (Alteration/Deficiency in Activation complex); АТАС – SAGA-подобный комплекс (ADA Two A Containing); DUBm – деубиквитиновый модуль SAGA (DeUBiquitination module); ENY2/Sus1 – многофункциональный компонент DUBm SAGA и других комплексов (ENhancer of Yellow 2/SL Upstream of ySa1); Gcn5 – ацетилтрансферазная каталитическая субъединица SAGA (General Control Nondepressive 5); Sgf – ассоциированный с SAGA фактор, компонент DUBm SAGA (SAGA Associated Factor); PCAF – ассоциированный с p300/CBP фактор, каталитическая гистонацетилтрансферазная субъединица комплекса SAGA млекопитающих (p300/CBP Associated Factor); Ubp8 – убиквитин-специфичная процессирующая протеаза 8, каталитическая деубиквитиновая субъединица SAGA дрожжей (UBiquitin specific processing Protease 8); USP22 – убиквитин-специфичная пептидаза 22, каталитическая деубиквитиновая субъединица SAGA человека (UBiquitin-Specific Peptidase 22); NER – эксцизионная репарация нуклеотидов (Nucleotide Excision Repair); Префиксы h – human (человек), d – drosophila (дрозофила), y – yeast (дрожжи) и m – mouse (мышь) используются при определяемом названии.

\* Эл. почта: dima-gurski@yandex.ru

hGcn5 или hPCAF в качестве ацетилтрансферазной каталитической субъединицы. Следует отметить, что наибольшим разнообразием отличаются комплексы SAGA млекопитающих. В состав SAGA и АТАС у дрозофилы входит каталитическая субъединица Gcn5 (dGcn5). У дрожжей найден только один комплекс SAGA, также содержащий белок Gcn5 (yGcn5) [1]. Комплекс SAGA активирует транскрипцию, благодаря присутствию в нем гистонацетилтрансферазы и взаимодействию с различными коактиваторами (Gal4, p53) [2–4].

Комплекс SAGA имеет модульную структуру. В SAGA дрожжей выделяют следующие модули: рекрутирующий (Tra1), гистонацетилтрансферазный (НАТ, yGcn5 – каталитическая субъединица, белки yAda2 и yAda3), деубиквитиновый (Ubr8, Sus1, ySgf11 и ySgf73), факторы, взаимодействующие с ТАТА-связывающим белком ТВР (белки ySpt3, ySpt8). Кроме того, в состав SAGA дрожжей входят архитектурные элементы, поддерживающие и стабилизирующие структуру комплекса (ySpt7, ySpt20, yAda1), ТВР-ассоциированные факторы (ТАФ), а также CHD1, компонент комплексов АТФ-зависимой перестройки структуры хроматина [5]. SAGA участвует во многих происходящих в ядре процессах, связанных с изменением структуры хроматина, транскрипцией, формированием и экспортом мРНК [5, 6]. Изучение комплексов SAGA сосредоточено преимущественно на их участии в транскрипции и ассоциированной с ней перестройкой структуры хроматина. В данном обзоре рассмотрены функции и роль SAGA в развитии высших эукариот, а также в возникновении некоторых заболеваний.

### SAGA И РАЗВИТИЕ ЭУКАРИОТ

Комплекс SAGA, играющий важную роль в регуляции экспрессии генов, отличается высокой консервативностью структуры. Входящие в состав SAGA субъединицы контролируют многие события в развитии организма.

Нокдаун гена гистонацетилтрансферазы Gcn5 ведет к прекращению метаморфоза дрозофилы на личиночной стадии, а мутации в доменной структуре этого белка летальны [7]. Важные функции выполняют также белки dAda2b и dAda3 – компоненты НАТ-модуля dSAGA: нокдаун генов этих белков вызывает гибель насекомых на стадии ранней куколки [8].

Белок mGcn5 необходим для нормального развития мышей. Особи, содержащие нуль-аллель mGcn5<sup>-/-</sup>, погибают на 11-й день эмбрионального развития, так как у них наблюдается апоптоз клеток мезодермы [9]. Мыши с каталитически инактивированным mGcn5 живут несколько дольше – 17 дней, но у них нарушено формирование нервной трубки. Это свидетельствует о каких-то до-

полнительных, независимых от ацетилирования, функциях mSAGA [5, 10]. Следует отметить, что ацетилтрансфераза PCAF не играет важной роли в развитии мышей: нокдаун этой субъединицы не приводит к гибели организма. Однако гомозиготные особи, несущие и нуль-аллель mGcn5, и нуль-аллель mPCAF, погибают на 8-й день эмбрионального развития, что свидетельствует о важной роли гистонацетилтрансферазы в процессе эмбрионального развития [11, 12]. Нокдаун гена *Gcn5* в стволовых клетках млекопитающих приводит к потере их способности к дифференцировке и, в конечном итоге, – к гибели организма [13].

Компоненты деубиквитинового модуля SAGA также играют роль в развитии. Недавно установлено, что у дрозофилы и человека DUBm контролирует развитие нервной системы. Так, делеции как dSgf11, так и Nonstop приводят к дефектам формирования фоторецепторных клеток [14]. Роль компонентов DUBm SAGA млекопитающих в развитии в настоящее время активно изучается.

### КОМПЛЕКС SAGA, ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ И ДРУГИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Нарушения в функционировании организма, обусловленные изменением структуры и экспрессии компонентов SAGA, служат свидетельством многообразия их функций. Комплекс SAGA играет важную роль в поддержании целостности генома у различных организмов. Белок SAP130, известный ранее как компонент U2 малой ядерной РНП-частицы [15], также входит в состав комплекса SAGA человека и участвует в репарации поврежденной ультрафиолетом ДНК. hSAGA обладает повышенным сродством к поврежденному участку ДНК и обеспечивает повышение уровня ацетилированных нуклеосом вокруг него [16, 17]. Белок DDB1, также ассоциированный с hSAGA, вовлечен в эксцизионную репарацию нуклеотидов (NER) и способствует привлечению hSAGA к области повреждений в ДНК. Делеция DDB1 приводит к нарушению работы системы репарации и возникновению пигментной ксеродермы (*Xeroderma pigmentosum*), наследственного заболевания, при котором утрачивается способность к эксцизионной репарации пиримидиновых димеров. Пребывание на солнце при этом заболевании может привести к возникновению рака кожи [17, 18]. Комплекс hSAGA, освобождая поврежденный участок от нуклеосом и привлекая комплексы АТФ-зависимой перестройки хроматина, делает поврежденный участок доступным для репарационного аппарата. Подобные результаты получены и на клетках дрожжей: белки yGcn5 и yAda2 способны регулировать систему NER как ко-транскрипционно, так и независимо от транскрипции [19, 20]. Более того, ацетилирование ги-

стонов *uGcn5* в ответ на УФ-облучение может происходить и без участия компонентов NER [19].

Субъединицы *hSAGA* часто действуют как кофакторы и регуляторы экспрессии протоонкогенов. Например, *hTRRAP* и *hGcn5* регулируют активность онкобелка *c-Myc* и опухолевого супрессора *p53* [21]. *STAF65γ*, компонент *hSAGA*, также важен для работы различных *Myc*-зависимых генов. Для привлечения комплекса *SAGA* млекопитающих к регуляторным областям может быть необходима субъединица *Sgf29*. Функции этой субъединицы еще не изучены, однако нарушение ее экспрессии приводит к возникновению злокачественных опухолей. Известно, что в клетках рака печени грызунов *Sgf29* коэкспрессируется вместе с протоонкогеном *c-myc*. Кроме того, снижение экспрессии *Sgf29* ведет к подавлению экспрессии *c-Myc*-зависимых генов. Таким образом, *Sgf29* может контролировать процесс канцерогенеза, опосредованного *c-Myc* [22].

Белок *Gcn5* мыши вовлечен в регуляцию экспрессии генов циклинов *A* и *D3*, ядерного антигена пролиферирующих клеток (*PCNA*) и *cdc25b*, а также киназы *CDK1* и циклина *B1*. Кроме того, *Gcn5* млекопитающих ацетирует негистоновый белок *CDC6*, способствуя, таким образом, прохождению *S*-фазы клеточного цикла [23].

Гистонацетилтрансфераза *hPCAF* обладает убиквитинирующей активностью и осуществляет убиквитинирование онкобелка *Hdm2*. Этот фермент участвует также в регуляции метаболизма белка *Chk2*, контролирующего клеточный цикл [24, 25].

Спинамозжечковая атаксия типа 7 относится к наследственным нейродегенеративным заболеваниям. Это заболевание проявляется нарушением координации движений и возникновением дефектов сетчатки. Считается, что в основе патогенеза спинамозжечковой атаксии лежит образование полиглутаминовых участков в домене *SCA7* (*SpinoCerebellar Ataxia type 7*) атаксинов *ATXN7* и *ATXN7L3*, которые входят в состав деубиквитиназного модуля *hSAGA*. Изучение роли *hSAGA* в возникновении спинамозжечковой атаксии типа 7 только началось, однако установлено, что включение глутаминов в *SCA7*-домены ведет к снижению уровня ацетилирования гистона *H3*, к нарушению привлечения комплекса *hSAGA* в промоторную область контролируемых им генов, к потере активности комплекса, а также к нарушению экспрессии генов, контролируемых формированием сетчатки глаза у млекопитающих [26, 27]. Следует отметить, что компонент деубиквитиназного модуля — *ATXN7* — ассоциирован с микротрубочками [28]. Таким образом, нарушения в динамике цитоскелета могут быть причиной прогрессирования нейродегенеративного заболевания.

Деубиквитиназа *USP22* человека входит в число 11 белков — прогностических маркеров злокачественных опухолей разного типа. *USP22*, подобно *PRC1* и *BM11*, может служить генетическим маркером опухолевых стволовых клеток [29–32]. Возможно, что *USP22* вместе с *hGcn5* участвует в специфической регуляции генов клеточного цикла. Кроме того, *USP22* и *Gcn5* млекопитающих защищают теломерную ДНК от повреждений, стабилизируя белок *TRF1*. Необходимо отметить, что эта регуляция осуществляется не на уровне транскрипции, однако включает деубиквитинирование *TRF1* [33].

Последние данные свидетельствуют о том, что другой многофункциональный компонент деубиквитиназного модуля *hSAGA* — белок *ENY2*, можно отнести к прогностическим маркерам первичного рака молочной железы [29].

Некоторые субъединицы комплекса *SAGA* участвуют в нескольких процессах. Так, *ENY2/Sus1* и *Sgf11*, субъединицы *DUBm*, входят в состав аппарата экспорта мРНК [34–36]. Многие белки, связанные с экспортом мРНК, могут вовлекаться в регуляцию репликации и клеточного цикла и, таким образом, в развитие различных опухолей [37–39]. Недавно был установлен механизм, посредством которого нарушения в функционировании факторов экспорта мРНК могут влиять на развитие таких заболеваний, как несовершенный остеогенез, или “болезнь хрустального человека” и миотоническая дистрофия типа 1 [40]. В обоих случаях нарушение взаимодействий отдельных факторов экспорта мРНК влияет на распределение мРНК между ядром и цитоплазмой и вызывает развитие указанных заболеваний [40–43].

В настоящее время изучается влияние многофункционального белка *hENY2* на регуляцию активности ферментов, связанных с метаболизмом инсулина, так как предварительные данные свидетельствуют об участии *hENY2* в прогрессировании сахарного диабета типа 2 [44].

Многообразие функций субъединиц эволюционно консервативного комплекса *SAGA* фенотипически проявляется многочисленными дефектами развития и возникновением различных заболеваний, в основе которых лежит нарушение работы компонентов этого комплекса. Это делает комплекс *SAGA* предметом активного изучения.

Работа выполнена при поддержке Программы Президиума Российской академии наук “Молекулярная и клеточная биология” и Российского фонда фундаментальных исследований (13-04-00368, 13-04-00635, 11-04-91339-ННИО\_а).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Spedale G., Timmers H.T., Pijnappel W.W. 2012. ATAC-king the complexity of SAGA during evolution. *Genes Dev.* **26**, 527–541.
- Brand M., Yamamoto K., Staub A., Tora L. 1999. Identification of TATA-binding protein-free TAFII-containing complex subunits suggests a role in nucleosome acetylation and signal transduction. *J. Biol. Chem.* **274**, 18285–18289.
- Balasubramanian R., Pray-Grant M.G., Selleck W., Grant P.A., Tan S. 2002. Role of the Ada2 and Ada3 transcriptional coactivators in histone acetylation. *J. Biol. Chem.* **277**, 7989–7995.
- Brown C.E., Howe L., Sousa K., Alley S.C., Carrozza M.J., Tan S., Workman J.L. 2001. Recruitment of HAT complexes by direct activator interactions with the ATM-related Tra1 subunit. *Science.* **292**, 2333–2337.
- Koutelou E., Hirsch C.L., Dent S.Y. 2010. Multiple faces of the SAGA complex. *Curr. Opin. Cell. Biol.* **22**, 374–382.
- Rodriguez-Navarro S. 2009. Insights into SAGA function during gene expression. *EMBO Rep.* **10**, 843–850.
- Carre C., Szymczak D., Pidoux J., Antoniewski C. 2005. The histone H3 acetylase dGcn5 is a key player in *Drosophila melanogaster* metamorphosis. *Mol. Cell. Biol.* **25**, 8228–8238.
- Qi D., Larsson J., Mannervik M. 2004. *Drosophila* Ada2b is required for viability and normal histone H3 acetylation. *Mol. Cell. Biol.* **24**, 8080–8089.
- Xu W., Edmondson D.G., Roth S.Y. 1998. Mammalian GCN5 and P/CAF acetyltransferases have homologous amino-terminal domains important for recognition of nucleosomal substrates. *Mol. Cell. Biol.* **18**, 5659–5669.
- Bu P., Evrard Y.A., Lozano G., Dent S.Y. 2007. Loss of Gcn5 acetyltransferase activity leads to neural tube closure defects and exencephaly in mouse embryos. *Mol. Cell. Biol.* **27**, 3405–3416.
- Xu W., Edmondson D.G., Evrard Y.A., Wakamiya M., Behringer R.R., Roth S.Y. 2000. Loss of Gcn5l2 leads to increased apoptosis and mesodermal defects during mouse development. *Nat. Genet.* **26**, 229–232.
- Yamauchi T., Yamauchi J., Kuwata T., Tamura T., Yamashita T., Bae N., Westphal H., Ozato K., Nakatani Y. 2000. Distinct but overlapping roles of histone acetylase P/CAF and of the closely related P/CAF-B/GCN5 in mouse embryogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **97**, 11303–11306.
- Tjeertes J.V., Miller K.M., Jackson S.P. 2009. Screen for DNA-damage-responsive histone modifications identifies H3K9Ac and H3K56Ac in human cells. *EMBO J.* **28**, 1878–1889.
- Weake V.M., Lee K.K., Guelman S., Lin C.H., Seidel C., Abmayr S.M., Workman J.L. 2008. SAGA-mediated H2B deubiquitination controls the development of neuronal connectivity in the *Drosophila* visual system. *EMBO J.* **27**, 394–405.
- Das B.K., Xia L., Palandjian L., Gozani O., Chyung Y., Reed R. 1999. Characterization of a protein complex containing spliceosomal proteins SAPs 49, 130, 145, and 155. *Mol. Cell. Biol.* **19**, 6796–6802.
- Brand M., Moggs J.G., Oulad-Abdelghani M., Lejeune F., Dilworth F.J., Stevenin J., Almouzni G., Tora L. 2001. UV-damaged DNA-binding protein in the TFIIIC complex links DNA damage recognition to nucleosome acetylation. *EMBO J.* **20**, 3187–3196.
- Martinez E., Palhan V.B., Tjernberg A., Lyman E.S., Gamper A.M., Kundu T.K., Chait B.T., Roeder R.G. 2001. Human STAGA complex is a chromatin-acetylating transcription coactivator that interacts with pre-mRNA splicing and DNA damage-binding factors *in vivo*. *Mol. Cell. Biol.* **21**, 6782–6795.
- Baker S.P., Grant P.A. 2007. The SAGA continues: expanding the cellular role of a transcriptional co-activator complex. *Oncogene.* **26**, 5329–5340.
- Yu Y., Teng Y., Liu H., Reed S.H., Waters R. 2005. UV irradiation stimulates histone acetylation and chromatin remodeling at a repressed yeast locus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **102**, 8650–8655.
- Ferreiro J.A., Powell N.G., Karabetsou N., Mellor J., Waters R. 2006. Roles for Gcn5p and Ada2p in transcription and nucleotide excision repair at the *Saccharomyces cerevisiae* MET16 gene. *Nucl. Acids Res.* **34**, 976–985.
- McMahon S.B., Wood M.A., Cole M.D. 2000. The essential cofactor TRRAP recruits the histone acetyltransferase hGCN5 to c-Myc. *Mol. Cell. Biol.* **20**, 556–562.
- Kurabe N., Katagiri K., Komiya Y., Ito R., Sugiyama A., Kawasaki Y., Tashiro F. 2007. Deregulated expression of a novel component of TFIIIC/STAGA histone acetyltransferase complexes, rat SGF29, in hepatocellular carcinoma: possible implication for the oncogenic potential of c-Myc. *Oncogene.* **26**, 5626–5634.
- Shimada M., Niida H., Zineldeen D.H., Tagami H., Tanaka M., Saito H., Nakanishi M. 2008. Chk1 is a histone H3 threonine 11 kinase that regulates DNA damage-induced transcriptional repression. *Cell.* **132**, 221–232.
- Linares L.K., Kiernan R., Triboulet R., Chable-Bessia C., Latreille D., Cuvier O., Lacroix M., Le Cam L., Coux O., Benkirane M. 2007. Intrinsic ubiquitination activity of P/CAF controls the stability of the oncoprotein Hdm2. *Nat. Cell Biol.* **9**, 331–338.
- Kass E.M., Poyurovsky M.V., Zhu Y., Prives C. 2009. Mdm2 and P/CAF increase Chk2 ubiquitination and degradation independently of their intrinsic E3 ligase activities. *Cell Cycle.* **8**, 430–437.
- McMahon S.J., Pray-Grant M.G., Schieltz D., Yates J.R., 3rd, Grant P.A. 2005. Polyglutamine-expanded spinocerebellar ataxia-7 protein disrupts normal SAGA and SLIK histone acetyltransferase activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **102**, 8478–8482.
- Helmlinger D., Hardy S., Sasorith S., Klein F., Robert F., Weber C., Miguet L., Potier N., Van-Dorsse-laer A., Wurtz J.M., Mandel J.L., Tora L., Devys D. 2004. Ataxin-7 is a subunit of GCN5 histone acetyltransferase-containing complexes. *Hum. Mol. Genet.* **13**, 1257–1265.
- Nakamura Y., Tagawa K., Oka T., Sasabe T., Ito H., Shiwaku H., La Spada A.R., Okazawa H. 2012. Ataxin-7 associates with microtubules and stabilizes the cytoskeletal network. *Hum. Mol. Genet.* **21**, 1099–1110.

29. Armakolas A., Stathopoulos G.P., Nezos A., Theos A., Stathaki M., Koutsilieris M. 2012. Subdivision of molecularly-classified groups by new gene signatures in breast cancer patients. *Oncol. Rep.* **28**, 2255–2263.
30. Lin Z., Yang H., Kong Q., Li J., Lee S.M., Gao B., Dong H., Wei J., Song J., Zhang D.D., Fang D. 2012. USP22 antagonizes p53 transcriptional activation by deubiquitinating Sirt1 to suppress cell apoptosis and is required for mouse embryonic development. *Mol. Cell.* **46**, 484–494.
31. Piao S., Liu Y., Hu J., Guo F., Ma J., Sun Y., Zhang B. 2012. USP22 is useful as a novel molecular marker for predicting disease progression and patient prognosis of oral squamous cell carcinoma. *PLoS One.* **7**, e42540.
32. Zhang X.Y., Varthi M., Sykes S.M., Phillips C., Warzecha C., Zhu W., Wyce A., Thorne A.W., Berger S.L., McMahon S.B. 2008. The putative cancer stem cell marker USP22 is a subunit of the human SAGA complex required for activated transcription and cell-cycle progression. *Mol. Cell.* **29**, 102–111.
33. Atanassov B.S., Evrard Y.A., Multani A.S., Zhang Z., Tora L., Devys D., Chang S., Dent S.Y. 2009. Gcn5 and SAGA regulate shelterin protein turnover and telomere maintenance. *Mol. Cell.* **35**, 352–364.
34. Gurskiy D., Orlova A., Vorobyeva N., Nabirochkina E., Krasnov A., Shidlovskii Y., Georgieva S., Kopytova D. 2012. The DUBm subunit Sgf11 is required for mRNA export and interacts with Cbp80 in *Drosophila*. *Nucl. Acids Res.* **40**, 10689–10700.
35. Kopytova D.V., Krasnov A.N., Orlova A.V., Gurskiy D.Y., Nabirochkina E.N., Georgieva S.G., Shidlovskii Y.V. 2010. ENY2: couple, triple...more? *Cell Cycle.* **9**, 479–481.
36. Kopytova D.V., Orlova A.V., Krasnov A.N., Gurskiy D.Y., Nikolenko J.V., Nabirochkina E.N., Shidlovskii Y.V., Georgieva S.G. 2010. Multifunctional factor ENY2 is associated with the THO complex and promotes its recruitment onto nascent mRNA. *Genes Dev.* **24**, 86–96.
37. Jani D., Lutz S., Hurt E., Laskey R.A., Stewart M., Wickramasinghe V.O. 2012. Functional and structural characterization of the mammalian TREX-2 complex that links transcription with nuclear messenger RNA export. *Nucl. Acids Res.* **40**, 4562–4573.
38. Fujimura S., Xing Y., Takeya M., Yamashita Y., Ohshima K., Kuwahara K., Sakaguchi N. 2005. Increased expression of germinal center-associated nuclear protein RNA-primase is associated with lymphomagenesis. *Cancer Res.* **65**, 5925–5934.
39. Galan A., Rodriguez-Navarro S. 2012. Sus1/ENY2: a multitasking protein in eukaryotic gene expression. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **47**, 556–568.
40. Hurt J.A., Silver P.A. 2008. mRNA nuclear export and human disease. *Dis. Model Mech.* **1**, 103–108.
41. Johnson C., Primorac D., McKinstry M., McNeil J., Rowe D., Lawrence J.B. 2000. Tracking COL1A1 RNA in osteogenesis imperfecta. splice-defective transcripts initiate transport from the gene but are retained within the SC35 domain. *J. Cell. Biol.* **150**, 417–432.
42. Garcia-Lopez A., Monferrer L., Garcia-Alcover I., Vicente-Crespo M., Alvarez-Abril M.C., Artero R.D. 2008. Genetic and chemical modifiers of a CUG toxicity model in *Drosophila*. *PLoS One.* **3**, e1595.
43. Byers P.H., Steiner R.D. 1992. Osteogenesis imperfecta. *Annu. Rev. Med.* **43**, 269–282.
44. Dames P., Weise M., Puff R., Goke B., Parhofer K.G., Seissler J., Lechner A. 2012. Suppression of the nuclear factor Eny2 increases insulin secretion in poorly functioning INS-1E insulinoma cells. *Exp. Diabetes Res.* **2012**, 460869.