

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт белка Российской академии наук

Программа подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре
06.06.01 Биологические науки
Направленность (профиль) – Молекулярная биология

Будкина Карина Сергеевна

**Исследование роли РНК-связывающего белка YB-1 в формировании
стресс-гранул**

Аннотация научно-квалификационной работы

Научный руководитель:

Академик РАН, д.б.н. Л.П. Овчинников



Выпускник:

К.С. Будкина



Пушино
2020

РНП-гранулы представляют собой немембранные органеллы, состоящие из РНК и различных РНК-связывающих белков. В зависимости от локализации и выполняемых функций выделяют несколько типов таких органелл. В настоящее время большой интерес у исследователей вызывают стресс-гранулы. Образование этого типа гранул стимулируется воздействием внутренних и/или внешних факторов, таких как тепловой шок, окислительный стресс, аминокислотное голодание или воздействие УФ. Стресс-гранулы служат местом для стабилизации мРНК и сохранения её в неактивном состоянии до прекращения воздействия стрессовых факторов. Важную роль в формировании таких органелл играют РНК-связывающие белки, обладающие прионо-подобными свойствами из-за присутствия домена низкой сложности (LCD) в их структуре. К таким белкам относятся TIA1 и TIAR, TDP43, FUS и другие. Показано, что мутации в белках FUS и TDP43 приводят к нарушениям сворачивания с последующей агрегацией, которая облегчается локальным концентрированием белков при формировании стресс-гранул. Накопление таких нерастворимых агрегатов является одним из механизмов развития нейродегенеративных заболеваний, таких как боковой амиотрофический склероз (ALS), лобно-височная деменция (FTLD) и болезнь Альцгеймера (AD). Поэтому изучение регуляции формирования стресс-гранул является важным шагом в разработке методов предотвращения образования патологических агрегатов.

Еще одним белком, который был определен как маркер стресс-гранул, является Y-бокс связывающий белок 1 (YB-1). YB-1 является РНК-связывающим белком и сопровождает мРНК от её синтеза в ядре до деградации в цитоплазме. Этот белок обладает пространственной структурой, которая свойственна белкам-маркерам стресс-гранул. YB-1 содержит домен холодного шока (CSD) с двумя РНК-узнающими мотивами (RNP-1 и RNP-2), а также неструктурированный домен STD сходный с LCD. Для большинства белков, участвующих в формировании стресс-гранул показана их стимулирующая активность в этом процессе. В то же время по поводу роли YB-1 в сборке гранул имеются некоторые противоречия. Согласно одним источникам есть основания считать его негативным регулятором, согласно другим – YB-1 проявляет свойства индуктора в процессе сборки стресс-гранул. При этом попыток расшифровать механизм действия белка при окислительном стрессе не производилось.

Целью данной работы является исследование роли YB-1 в формировании стресс-гранул, а также определение механизма его действия.

Предполагается, что механизм действия YB-1 основан на его способности связывать РНК, а также плавить её вторичные структуры. Для проверки гипотезы были поставлены следующие экспериментальные задачи:

1. Проверить способность клеток со сниженной и повышенной экспрессией YB-1 формировать стресс-гранулы при окислительном стрессе.
2. Показать, как изменение количества YB-1 влияет на трансляцию и полисомный пул в условиях стресса.
3. Проверить, как изменение количества YB-1 влияет на РНК-обогащение и обогащение некоторыми белками (FUS, TDP43, FMRP) стресс-гранул в условиях окислительного стресса.
4. Идентифицировать и заменить аминокислотные остатки в белке YB-1, которые вовлечены в узнавание и плавление вторичных структур нуклеиновых кислот.
5. Проверить, как полученные мутантные формы влияют на формирование стресс-гранул в условиях окислительного стресса.