

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

Смолин Егор Алексеевич

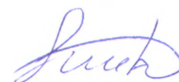
**Изучение влияния метилированного аденозина (m^6A) в
мРНК на регуляцию ее трансляции**

Аннотация научно-квалификационной работы
Пушино

Научный руководитель: к.б.н. Лябин Д. Н.



Выпускник: Смолин Е. А.



Пушино

2022

Для большинства мРНК эукариот инициация трансляции заключается в связывании с кэп-структурой на 5' конце мРНК фактора инициации 4E (eIF4E) в составе гетеротримерного комплекса eIF4F. Данное взаимодействие способствует посадке 43S пре-инициаторного комплекса. После дальнейшего этапа сканирования 5' нетранслируемой области мРНК до стартового кодона происходит сборка полной рибосомы и наступает следующая стадия трансляции – элонгация. Один из основных способов глобальной регуляции инициации трансляции основан на регуляции взаимодействия мРНК с инициаторным комплексом eIF4F за счет изменения кэп-связывающей активности eIF4E. Так в различных стрессовых условиях (аминокислотное голодание, недостаток факторов роста, гипоксия, нарушение энергетического баланса, обработка некоторыми видами ксенобиотиков и т.п.) снижается активность киназы mTOR, что приводит в частности к дефосфорилированию 4E-связывающего белка (4E-BP). В дефосфорилированном состоянии этот белок имеет большее сродство к eIF4E и препятствует его вхождению в 4F комплекс, тем самым подавляя инициацию трансляции по кэп-зависимому механизму. Некоторые вирусы для переключения работы клеточного аппарата трансляции на свои нужды используют кодируемые вирусным геномом протеазы для расщепления фактора инициации eIF4G (компонента 4F-комплекса). Расщепленный eIF4G может участвовать в инициации трансляции вирусных мРНК, но инициация трансляции клеточных мРНК по кэп-зависимому механизму при этом выключается. Однако в условиях, когда кэп-зависимая инициация трансляции подавлена, синтез некоторых белков, которые необходимы для выживания клеток и восстановления после стресса, продолжается посредством альтернативных механизмов. Альтернативные способы инициации трансляции включают независимые от кэпа механизмы посадки рибосомы. Вирусные мРНК могут демонстрировать трансляцию независимую от кэп-структуры благодаря наличию высоко структурированного мотив-внутреннего сайта посадки рибосомы (IRES) в 5'НТО. Подобные структуры многие годы пытались и пытаются обнаружить и в эукариотических мРНК, однако веских доказательств их существования до сих пор нет. Тем не менее, для некоторых клеточных мРНК был предложен другой механизм инициации трансляции, который не является ни кэп-, ни IRES-зависимым, а по-видимому, происходит посредством специальной структуры РНК, называемой кэп-независимым энхансером трансляции (cap-independent translation element - CITE). Кроме того, в недавних исследованиях было обнаружено, что инициация трансляции на мРНК, содержащих N6-метиладенозин (m6A) в их 5'НТО идет по кэп-независимому механизму. Четкого понимания причин и деталей этого явления на настоящий момент нет. Данный проект посвящен изучению влияния m6A на кэп-зависимую регуляцию трансляции. Для этого мы планируем выяснить, как наличие метилированного аденозина в мРНК влияет на ее трансляцию в условиях ингибирования кэп-зависимой инициации трансляции *in vitro* и *in vivo*. Понимание этого механизма трансляционного контроля в перспективе может указать на новые терапевтические цели при лечении ряда заболеваний.

В рамках данного проекта предполагается изучить влияние метилированного по 6 положению аденозина (m6A) в мРНК на регуляцию ее трансляции. В частности, необходимо выяснить, как данная модификация обеспечивает кэп-независимую инициацию трансляции в клетках.