

Изучение механизма рибофагии, индуцированной различными условиями

Научный руководитель – Голубева Юлия Анатольевна

Соколов Сергей Ильич

Студент (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет
биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

E-mail: serg.sokol.3103@gmail.com

Рибофагия – эволюционно консервативный путь деградации рибосом в клетке, участие в котором принимает множество различных белков. Процесс активируется в случае различных стрессовых состояний, таких как голодание или наличие дефектных рибосом. В настоящее время известно лишь два специфичных рецептора рибофагии: RPL12^[1] и NUFIP1^[2], которые могут направлять рибосому на деградацию при голодании.

Полногеномный CRISPR/Cas9-скрининг, проведенный ранее в нашей лаборатории, выявил роль убиквитин-лигазы TRIM25 в рибофагии, индуцированной убиквитинилированием рибосом в условиях, имитирующих вирусную инфекцию (poly(I:C)), однако механизм процесса остается неясным.

Для более детального изучения механизма рибофагии, мы решили исследовать роль р62, являющегося широко известным адаптерным белком, который может направлять убиквитинилированные субстраты на деградацию, путем взаимодействия с белком LC3^[3], входящим в мембрану аутофагосомы. Также мы решили изучить влияние протеинкиназы R (PKR), которая является сенсором двуцепочечной РНК и приводит к фосфорилированию EIF2S1^[4].

С помощью метода генного редактирования CRISPR/Cas9 мы получили нокауты генов р62 и PKR на основе репортёрной клеточной линии на рибофагию, экспрессирующей RPL29-mCherry-GFP. Далее мы анализировали активацию рибофагии методом флуоресцентной микроскопии, оценивая соотношение сигналов mCherry/GFP.

Полученные результаты показали, что TRIM25 и р62 важны для рибофагии, индуцированной голоданием, торинном 2, циклогексимином и poly(I:C). Это, вероятно, свидетельствует о том, что TRIM25 и р62 работают кооперативно, опосредуя убиквитинилирование и последующую доставку рибосом в аутофагосомы для деградации. При этом PKR проявил свою роль лишь в индукции рибофагии, опосредованной poly(I:C), что может свидетельствовать об специфичной роли данного белка в индукции вирус-опосредованной рибофагии.

Источники и литература

- 1) Chen Y., Hu J., Zhao P., Fang J., Kuang Y., Liu Z., Dong S., Yao W., Ding Y., Wang X., Pan Y., Wu J., Zhao J., Yang J., Xu Z., Liu X., Zhang Y., Wu C., Zhang L., Fan M., Feng S., Hong Z., Yan Z., Xia H., C. Rpl12 is a conserved ribophagy receptor // Nature Cell Biology. 2025. Vol. 27. No. 2.
- 2) Wyant G.A., Abu-Remaileh M., Frenkel E.M., Laqtom N.N., Dharamdasani V., Lewis C.A., Chan S.H., Heinze I., Ori A., Sabatini D.M. NUFIP1 is a ribosome receptor for starvation-induced ribophagy // Science. 2018. Vol. 360. No. 6390. DOI: 10.1126/science.aar2663.

- 3) Alegre F., Moragrega Á.B., Polo M., Marti-Rodrigo A., Esplugues J.V., Blas-Garcia A., Apostolova N. Role of p62/SQSTM1 beyond autophagy: a lesson learned from drug-induced toxicity // *British Journal of Pharmacology*. 2018. Vol. 175. No. 3. DOI: 10.1111/bph.14093.
- 4) Humeau J., Leduc M., Cerrato G., Loos F., Kepp O., Kroemer G. Phosphorylation of eukaryotic initiation factor-2 α (eIF2 α) in autophagy // *Cell Death & Disease*. 2020. Vol. 11. No. 6. DOI: 10.1038/s41419-020-2642-6.