

Механизм рекрутирования трансляционного аппарата к плазматической мембране при активации сигнальных каскадов

Научный руководитель – Шувалова Екатерина Юрьевна

Устинова Карина Игоревна

Студент (специалист)

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова,
Москва, Россия

E-mail: kustinovaaa@yandex.ru

Белок RACK1 (Receptor for Activated C Kinase 1) занимает уникальное положение в клетке, совмещая две ключевые функции. С одной стороны, являясь компонентом малой субъединицы рибосомы, он участвует в трансляции. С другой стороны, RACK1 выступает в роли сигнального адаптера, регулируя пролиферацию, миграцию и апоптоз за счет взаимодействия с киназами (например, PKC β II) и компонентами убиквитин-протеасомной системы. Таким образом, этот консервативный белок обеспечивает прямую связь между передачей сигнала и работой трансляционного аппарата, однако механизм его работы остается не до конца исследованным.

Для изучения механизма работы этого белка, мы применили систему индуцибельной деградации AID2 (auxin-inducible degron 2) в клетках человеческой линии HAP1. Методом CRISPR/Cas9 была получена линия, экспрессирующая эндогенный RACK1, слитый с мини-дегроном mAID и флуоресцентным белком mClover3, а также растительную убиквитинлигазу OsTIR1(F74G). Добавление синтетического ауксина 5-Ph-IAA приводило к быстрой деградации только свободной цитоплазматической фракции RACK1, тогда как рибосом-связанный пул оставался интактным, что было подтверждено данными полисомного профилирования и иммуноблоттинга. Таким образом, рибосома защищает RACK1 от деградации, что позволило нам специфически визуализировать именно рибосом-ассоциированный пул.

После истощения свободного пула RACK1 ауксином, клетки стимулировали форболовым эфиром (PMA) для активации PKC β II. С помощью конфокальной микроскопии было показано, что после стимуляции наблюдается синхронное перемещение как PKC β II, так и рибосом-связанного RACK1 к плазматической мембране. Полученные данные впервые демонстрируют, что при активации PKC β II взаимодействует не со свободным, а именно с рибосом-связанным RACK1. Это взаимодействие приводит к рекрутированию трансляционной машины к месту поступления сигнала — плазматической мембране. Такой механизм обеспечивает возможность локального синтеза белка непосредственно в компартментах клетки, где он требуется для быстрого ответа на стимул, что открывает новые перспективы для понимания пространственной организации трансляции.

Исследование выполнено при поддержке гранта РФФ № 25-14-00312

Источники и литература

- 1) Kolosov, P., Biziaev, N., & Alkalaeva, E. (2025). A Duality of Function: An Integrative Model of RACK1 as a Switch Between Translational and Signaling Hubs. *International journal of molecular sciences*, 26(23), 11733. <https://doi.org/10.3390/ijms262311733>