

Изучение молекулярных механизмов регуляции митохондриальной трансляции в клетках человека с помощью технологий редактирования генома

Научный руководитель – Левицкий Сергей Алексеевич

Красавина Дарья Георгиевна

Студент (бакалавр)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра молекулярной биологии, Москва, Россия

E-mail: dashakrasavina@gmail.com

Основные факторы регуляции митохондриальной трансляции, определяющие и координирующие ход трансляционного цикла, влияют на синтез белка для всех митохондриальных транскриптов. В связи с тем, что митохондриальные геномы кодируют только ограниченный набор белков, в ходе эволюции появились дополнительные мРНК-специфические механизмы, основную роль в регуляции которых играют трансляционные активаторы [1]. У дрожжей большинство трансляционных активаторов способствуют синтезу кодируемого белка путем прямого взаимодействия с внутренней мембраной митохондрий и со структурированными последовательностями в 5'-нетранслируемых областях (5'-НТО) специфических мРНК, содействуя в связывании рибосом с данной мРНК и адаптируя количество синтезируемого белка для эффективной сборки дыхательных комплексов. В отличие от дрожжей, у млекопитающих НТО в митохондриальных мРНК практически отсутствуют, что усложняет понимание механизма узнавания и специфической трансляции мРНК в клетках этих организмов. Тем не менее, предполагается, что у млекопитающих должна существовать схожая с дрожжевой система специфической регуляции трансляции индивидуальных мРНК. В ходе работ нами были получены три линии клеток человека с делетированными генами потенциальных регуляторов митохондриальной трансляции - *COX14*, *ZMYND17* и *PTCD2*.

Для линий клеток с делецией в гене *ZMYND17* было изучено влияние отсутствия функционального белка а) на синтез белка *COX1* и других митохондриальных белков, б) на функционирование митохондрий, в) на активность *СIV* комплекса, г) на изменения в составе суперкомплексов. Было показано, что отсутствие белка *Zmynd17* не сказывается на эффективности биосинтеза белка в митохондриях и в дальнейшем мы сконцентрировали наше внимание на белках *PTCD2* и *COX14*. Для линий клеток с делецией в гене *COX14* показано (а,б) снижение количества функционального белка *COX14* и избирательное снижение его уровня трансляции, в) изменение скорости истинного поглощения кислорода, г) изменение активности цитохром с оксидазы, д) изменение активности цитохром с оксидазы в клетках дикого типа по сравнению с клетками с делецией.

Для линий клеток с делецией в гене *PTCD2* показано, что (а) функциональная делеция *PTCD2* приводила к селективному снижению эффективности трансляции митохондриально кодируемых белков. Детальное исследование функциональной роли белка *PTCD2* продемонстрировало, что белок б) связывается с ассоциированными миторибосомами, а его отсутствие проявляется в снижении в) трансляции митохондриально кодируемого белка *СОIII*, г) потребления кислорода, д) активности комплекса *IV*, е) количества суперкомплексов высокого порядка - респирасом.

Работа выполнена при поддержке РФФИ, грант № 18-29-07002_мк

Источники и литература

- 1) 1. Fox, M.C. Control of mitochondrial gene expression in *Saccharomyces cerevisiae*. Annu. Rev.: 207–221. 1990