

Множество РНК-мишеней белка YB-1 существенно отличается между нормальными и раковыми клетками молочной железы

Научный руководитель – Кулаковский Иван Владимирович

Ногина Дарья Сергеевна

Студент (специалист)

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

E-mail: nogina_daria@mail.ru

Y-бокс-связывающий белок (YB-1) - многофункциональный РНК- и ДНК-связывающий белок, который регулирует трансляцию и стабильность мРНК, может оказывать влияние на транскрипцию РНК и сплайсинг пре-РНК, репликацию и репарацию ДНК. YB-1 принимает участие в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток и ответе на стресс [1]. Повышенное количество YB-1 и его ядерная локализация в клетках рассматривается как маркер различных типов рака, в том числе рака молочной железы [2]. На сегодняшний день неизвестно, какую роль в раке молочной железы играет взаимодействие YB-1 с мРНК и влияет ли оно на процесс трансляции.

Для ответа на этот вопрос мы проанализировали данные экспериментов по иммунопреципитации РНК-YB-1 комплексов и данные рибосомного профайлинга, которые позволяют оценить уровень трансляции различных мРНК, в нормальных (MCF10A) и раковых (MCF7, MDA231, MDA453) линиях клеток. Во-первых, мы проанализировали изменения в связывании YB-1 с РНК в раковых клетках по сравнению с нормальными, и выявили группу РНК, связывание которых с YB-1 выросло. Анализ функционального обогащения терминами геномной онтологии показал, что эти мРНК кодируют белки, участвующие в биосинтезе белка и таргетинге белков в эндоплазматический ретикулум.

Затем мы изучили как изменения связывания YB-1 с мРНК отражаются на эффективности трансляции, которую оценивали как степень занятости мРНК рибосомами. Для этого мы выбрали мРНК из всех трех раковых линий, которые значительно изменили либо трансляцию, либо связывание с YB-1 и провели совместный анализ изменения трансляции и связывания мРНК. Выбранные мРНК сформировали несколько кластеров, соответствующих однонаправленным и разнонаправленным изменениям в трансляции и связывании YB-1. Функциональная аннотация показала, что мРНК, входящие в состав различных кластеров, преимущественно относятся к разным функциональным группам. Например, продукты тех мРНК, чья трансляция выросла, а связывание с YB-1 снизилось, задействованы в клеточной адгезии, регуляции транскрипции и трансляции. Продукты тех мРНК, и трансляция, и связывание с YB-1 которых повысились, - связывании 3' нетранслируемых областей мРНК.

Наконец, мы изучили вопрос ассоциации YB-1 с длинными некодирующими РНК (днРНК). Во всех проанализированных раковых линиях по сравнению с нормой сильно возросло связывание YB-1 с днРНК MALAT1 и NEAT1. Более того, в раковых линиях эти днРНК оказались выражено ассоциированы с рибосомами. Данный факт может косвенно указывать на изменение внутриклеточной локализации этих днРНК, например, переход в цитоплазму.

Выражается благодарность Елисейевой Ирине Александровне за предоставление данных и совместное с Иваном Владимировичем руководство проектом.

Источники и литература

- 1) Mordovkina D., et al. Y-Box Binding Proteins in mRNP Assembly, Translation, and Stability Control. *Biomolecules*. 2020.
- 2) Lasham A., et al. YB-1: oncoprotein, prognostic marker and therapeutic target? *Biochemical Journal*. 2013.