

Определение участков лидера мРНК ATF5, обеспечивающих трансляцию ATF5 при клеточном стрессе

Научный руководитель – Теренин Илья Михайлович

Тумбинский Роман Сергеевич

Студент (специалист)

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

E-mail: tu_roman2018@mail.ru

Активирующий транскрипционный фактор 5 (ATF5) – ДНК-связывающий транскрипционный фактор семейства bZIP. ATF5 участвует в процессах клеточной дифференцировки, ответе клетки на различные стрессы [1]. Ввиду своих проапоптотических эффектов при хроническом стрессе семейство белков ATF связывают с развитием болезни Альцгеймера. В краткосрочной перспективе ATF5 усиливает экспрессию шаперонов и протеаз, тем самым предотвращает аутофагию. Таким образом, ATF5 связывают с развитием рака молочной железы, лимфомы, лейкемии, рака легких и ряда других онкологических заболеваний [2].

Хорошо известно, что во многих стрессовых условиях в клетке происходит фосфорилирование альфа-субъединицы eIF2 - белка, необходимого для инициации трансляции. Фосфорилирование eIF2 ингибирует образование тройственного комплекса (eIF2-GTP-tRNA^{met}), что препятствует трансляции подавляющего большинства клеточных мРНК [4]. мРНК ATF4 и ATF5 при этом продолжают эффективно транслироваться. Их 5'-нетранслируемые области содержат две открытые рамки считывания (uORF), расположенные перед основной рамкой (mORF), кодирующей транскрипционный фактор. Вторая рамка перекрывается с mORF и транслируется преимущественным образом при отсутствии клеточных стрессов. Во время стресса рибосомы иницируют трансляцию на mORF, минуя uORF2 [3].

В ходе работы показано:

1. Удаление uORF1 сохраняет устойчивость трансляции mORF к обработке индукторами клеточных стрессов.
2. Укорочение участка перекрывания uORF2 и mORF приводит к утрате устойчивой трансляции mORF.
3. Первые 44 нуклеотида 5'-нетранслируемой области мРНК ATF5 необходимы для устойчивой к стрессу трансляции основной рамки ATF5.
4. Пептид, закодированный в uORF2 мРНК ATF5 локализуется в цитоплазме клетки, в том числе, в условиях стресса.

Таким образом, приведенные нами примеры противоречат классической интерпретации устойчивой трансляции как результату перераспределения реиницирующих рибосом между uORF2 и mORF мРНК ATF5. Результаты данной работы указывают на необходимые элементы мРНК ATF4, ATF5, опосредующие их устойчивую трансляцию к клеточному стрессу.

Источники и литература

- 1) Fiorese CJ, Schulz AM, Lin YF, Rosin N, Pellegrino MW, Haynes CM. The Transcription Factor ATF5 Mediates a Mammalian Mitochondrial UPR. *Curr Biol.* 2016. Epub 2016 Jul 14. PMID: 27426517; PMCID: PMC4980197.

- 2) Sears TK, Angelastro JM. The transcription factor ATF5: role in cellular differentiation, stress responses, and cancer. *Oncotarget*. 2017 PMID: 29137451; PMCID: PMC5663623.
- 3) Holcik M, Sonenberg N. Translational control in stress and apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2005 PMID: 15803138.
- 4) Zhou D, Palam LR, Jiang L, Narasimhan J, Staschke KA, Wek RC. Phosphorylation of eIF2 directs ATF5 translational control in response to diverse stress conditions. *J Biol Chem*. 2008. Epub 2008 Jan 14. PMID: 18195013.