

ИЗУЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РОЛИ УБИКВИТИНЛИГАЗЫ MKRN3, АССОЦИИРОВАННОЙ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ ПОЛОВЫМ РАЗВИТИЕМ

Гусева Е.А.^{1,2,3}, Згода В.Г.⁴, Донцова О.А.^{1,3}, Сергиев П.В.^{1,2,3}

¹Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования «Сколковский институт науки и технологий», Центр наук о жизни, Москва

²ФГБОУ ВО «Московский Государственный Университет имени М.В.Ломоносова», НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, Москва

³ФГБОУ ВО «Московский Государственный Университет имени М.В.Ломоносова», Химический факультет, Москва

⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», Москва

MKRN3 относится к семейству убиквитинлигаз Makorin RING finger (MKRN), все представители которого имеют в своей структуре мотивы C3H, Cys-His и безымянного пальца (RING finger) [1]. В недавнем исследовании геномных ассоциаций (GWAS) была выявлена взаимосвязь между наследуемыми полиморфизмами вариантов Mkrn3 и возрастом менархе у девушек, что указывает на важную роль MKRN3 в регуляции времени наступления пубертатного периода [3]. При детальном изучении было показано, что MKRN3 с помощью различных механизмов тормозит выработку гонадотропин-рилизинг-гормона, который в свою очередь непосредственно запускает наступления пубертатного периода [7].

Недавно была обнаружена новая мутация в гене Mkrn3, вызывающая состояние, подобное синдрому Прадера-Вилли без отклонений в половом развитии. Новые данные позволяют предполагать, что функции MKRN3 в организме не ограничены регуляцией полового созревания.

Целью работы является изучение биологической функции и поиск новых мишеней убиквитинлигазы MKRN3.

С помощью иммунопреципитации фьюжна MKRN3 и домена, стабилизирующего комплекс убиквитинлигазы с мишенью, нам удалось существенно расширить спектр предполагаемых партнеров MKRN3. В частности, мы продемонстрировали, что с MKRN3 совыделяется большое число белков, ассоциированных с трансляцией, транспортом в эндоплазматический ретикулум и нонсенс-опосредованным распадом (NMD).

Далее мы показали, что при индукции столкновения рибосом с помощью антибиотика количество полисом в присутствии MKRN3 снижается.

При исследовании влияния MKRN3 на трансляцию, мы показали, что MKRN3 взаимодействует с большой субъединицей рибосомы в области р-стебля. При изучении состава комплекса MKRN3 и рибосомы мы обнаружили белки, ассоциированные с NMD и процессингом 3'UTR. Взаимодействие MKRN3 с мРНК в области 3'UTR также подтверждают полученные нами данные секвенирования РНК совыделяющихся с MKRN3.

Таким образом, можно предположить, что MKRN3 играет важную роль в процессинге 3'UTR мРНК и процессах, ассоциированных с трансляцией.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 24-14-00048.