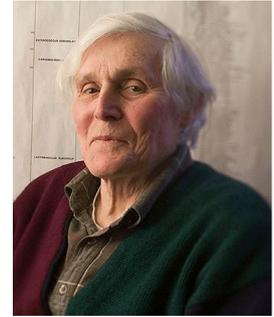


Мир РНК. Эволюция РНК-полимераз

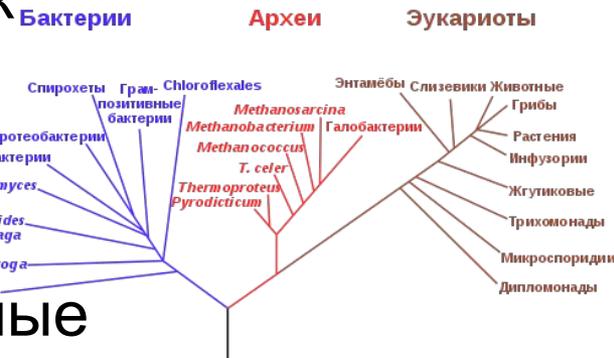
Идея «мира РНК» была впервые высказана Карлом Вёзе в 1968 году, развита Лесли Орджелом и окончательно сформулирована Уолтером Гильбертом в 1986 году.



Карл Вёзе
(1928-2012)

- РНК могли существовать полностью автономно, катализируя «метаболические» реакции
- Накопление случайных мутаций привело к появлению РНК, катализирующих синтез определённых белков, являющихся более эффективным катализатором
- Со временем возникли специализированные хранилища генетической информации — ДНК, а РНК сохранилась как молекула посредник.

Филогения живых организмов



Могущество РНК

- РНК участвует в критически важных процессах жизнедеятельности: АТФ — это рибонуклеотид.
- Биосинтез белка осуществляется с помощью различных видов РНК.
- Для репликации ДНК критически важна РНК.
- Для начала процесса удвоения ДНК необходима РНК-«затравка» (праймер);
- В процессе обратной транскрипции информация из РНК переписывается в ДНК.
- В процессе созревания РНК используются различные РНК, не кодирующие белки, включая малые ядерные РНК, малые ядрышковые РНК.

РНК-полимеразы

- **Бактерии** - один фермент катализирует синтез трёх типов РНК: мРНК, рРНК и тРНК. Основной фермент содержит 5 субъединиц (2 α -субъединицы, β , β' , ω).
- **Эукариоты** - РНК-полимераза I, РНК-полимераза II, РНК-полимераза III.
- **Археи** - один вид РНК-полимеразы, который очень похож на три основных типа РНК-полимераз у эукариот.
- **Вирусы** - РНК-полимеразы многочисленны. РНК-полимераза бактериофага Т7 состоит из одной субъединицы. Фермент похож и на

https://biomolecula.ru



[Лента](#)

[Спецпроекты](#)

[Авторы](#)

[Конкурс](#)

[Донаты](#)

[Партнеры](#)

[Объявления](#)

07 ФЕВРАЛЯ 2016

РНК-полимераза, горизонтальный перенос генов и связь поколений в лаборатории молекулярной генетики микроорганизмов ИМГ РАН

1639

1,6

0

2

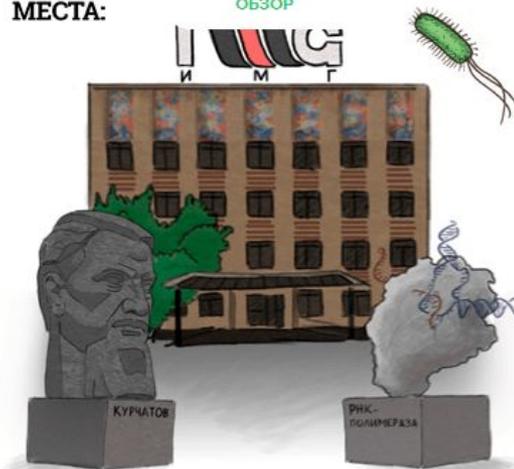


ДОБАВИТЬ В ИЗБРАННОЕ



МЕСТА:

ОБЗОР



Лаборатория молекулярной генетики микроорганизмов ИМГ РАН

АВТОР



Андрей Кульбачинский

РЕДАКТОРЫ



Антон Чугунов



Андрей Панов

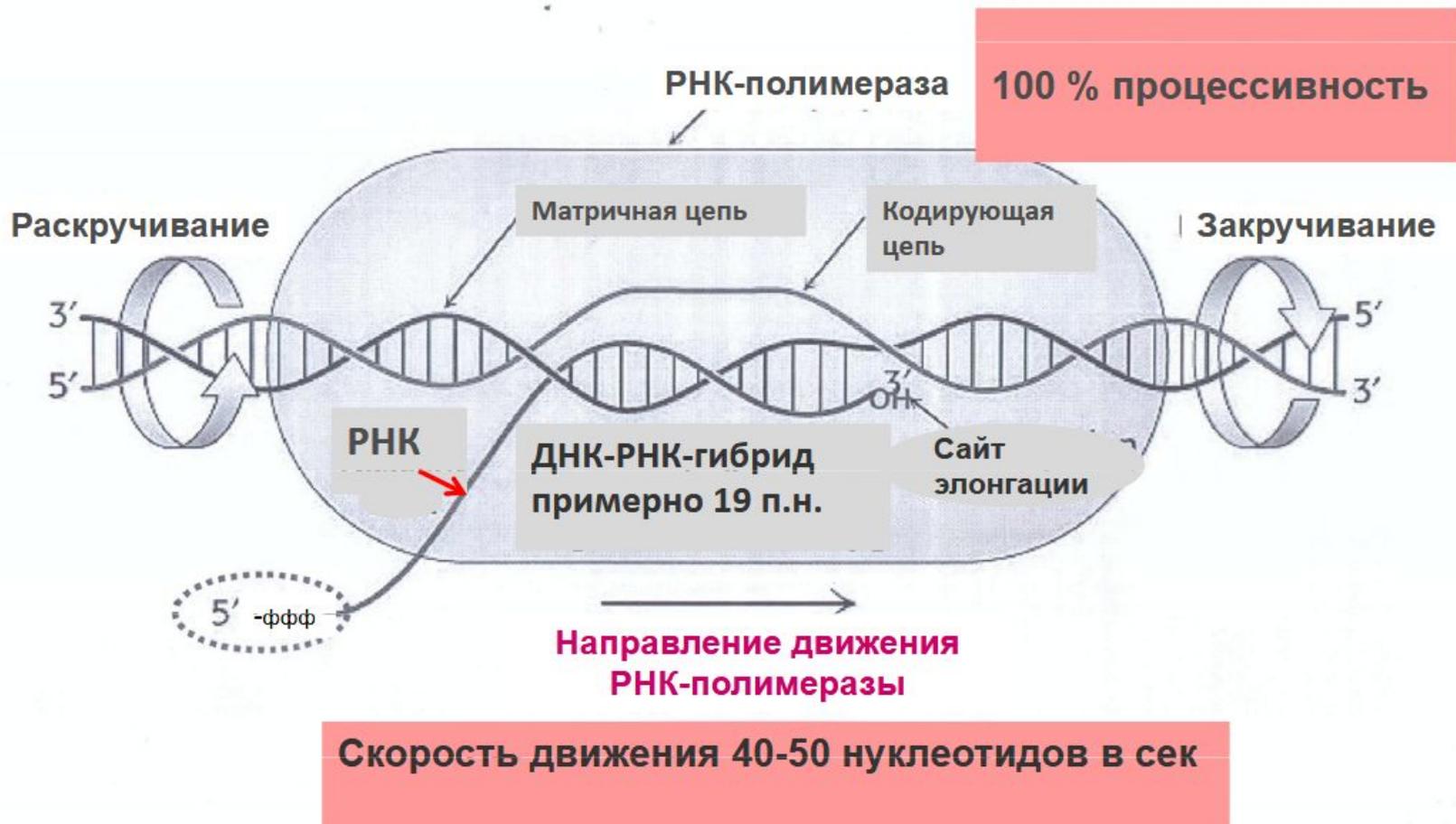
ТЕМЫ

[ГЕНЕТИКА](#) [ИМГ](#) [МЕСТА](#) [МИКРОБИОЛОГИЯ](#)

[РНК](#)

«Кто» стабилизирует нуклеотиды coding цепи ДНК в процессе транскрипции?

Элонгация транскрипции



Курс «Молекулярная биология клетки»

Основные концепции современной молекулярной биологии.

- Структура и стабильность генома. Структура ДНК, процессы репликации ДНК, репарации и пространственной организации генома.
- Реализация наследственной информации. Процессы, лежащие в основе "работы" (экспрессии) генов — транскрипция, трансляция. **Жизненный цикл мРНК и посттрансляционная судьба белковых молекул.**
- Клетка и окружающая среда. Взаимодействие клетки с окружающими её клетками через прямые межклеточные контакты и химические сигналы. Обмен веществ (метаболизм) и клеточный цикл.

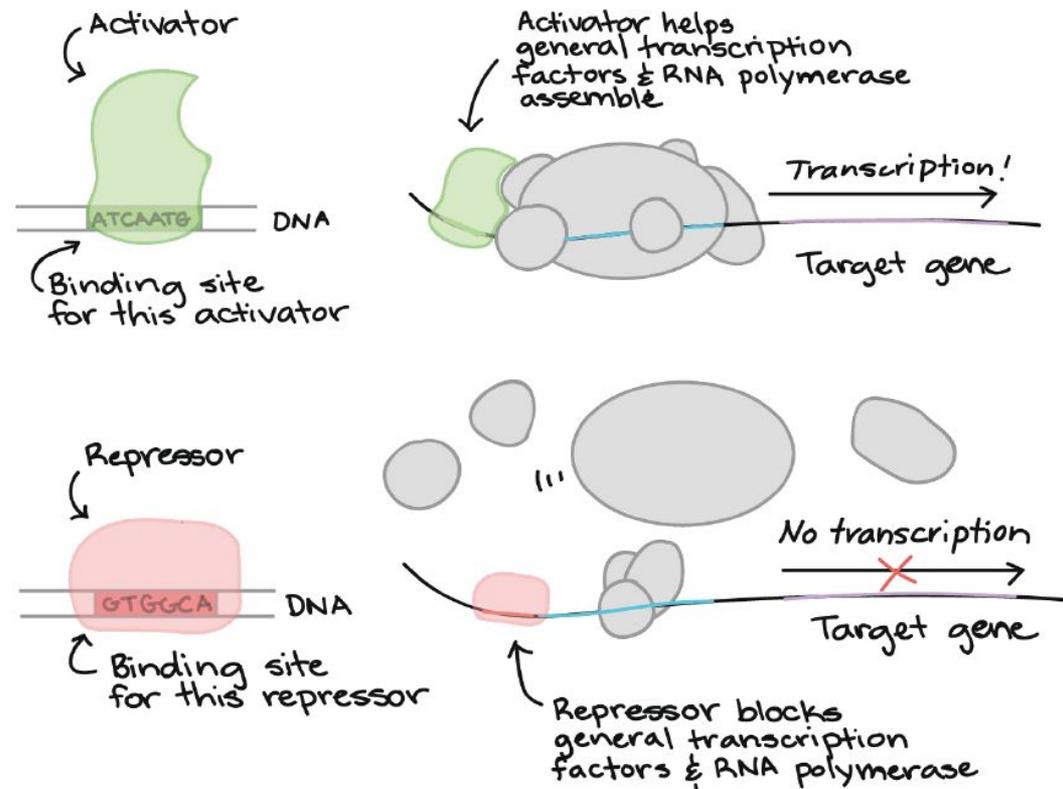
Лекция 7.

Регуляция экспрессии генов на уровне транскрипции

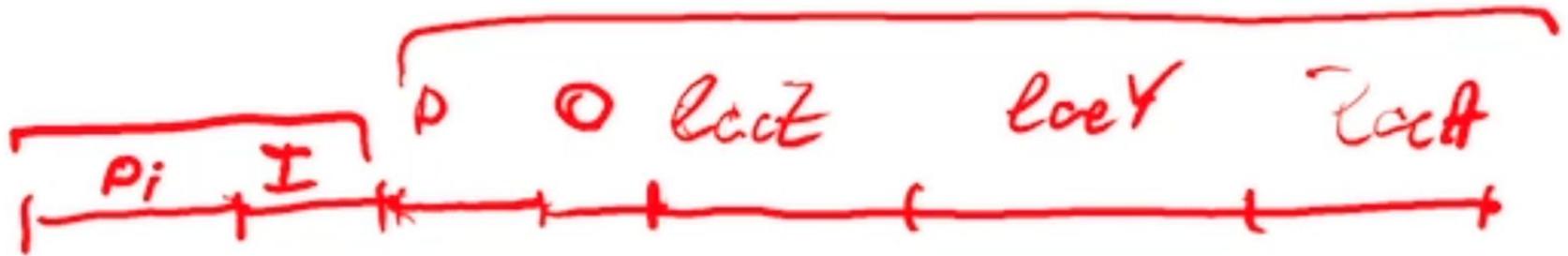
- транскрипционный активатор и репрессор
- опероны бактерий, регуляции транскрипции оперонов
- отличия в регуляции транскрипции у про- и эукариот

Регуляция транскрипции

- Транскрипция регулируется преимущественно на стадии инициации
- Транскрипционные факторы - ДНК-связывающие белки, способные активировать или подавлять транскрипцию
- ТФ - активаторы или репрессоры транскрипции



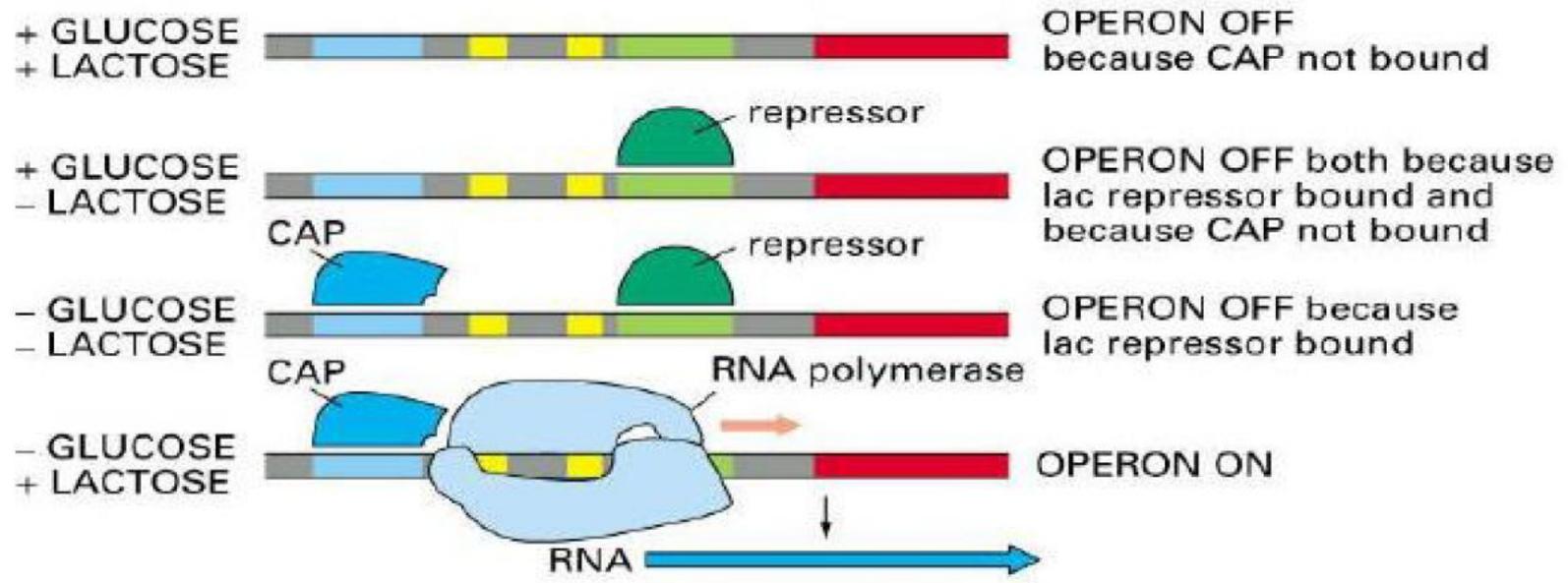
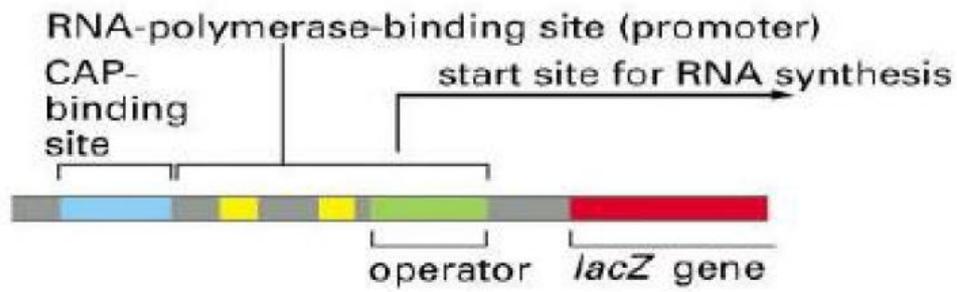
Лактозный оперон



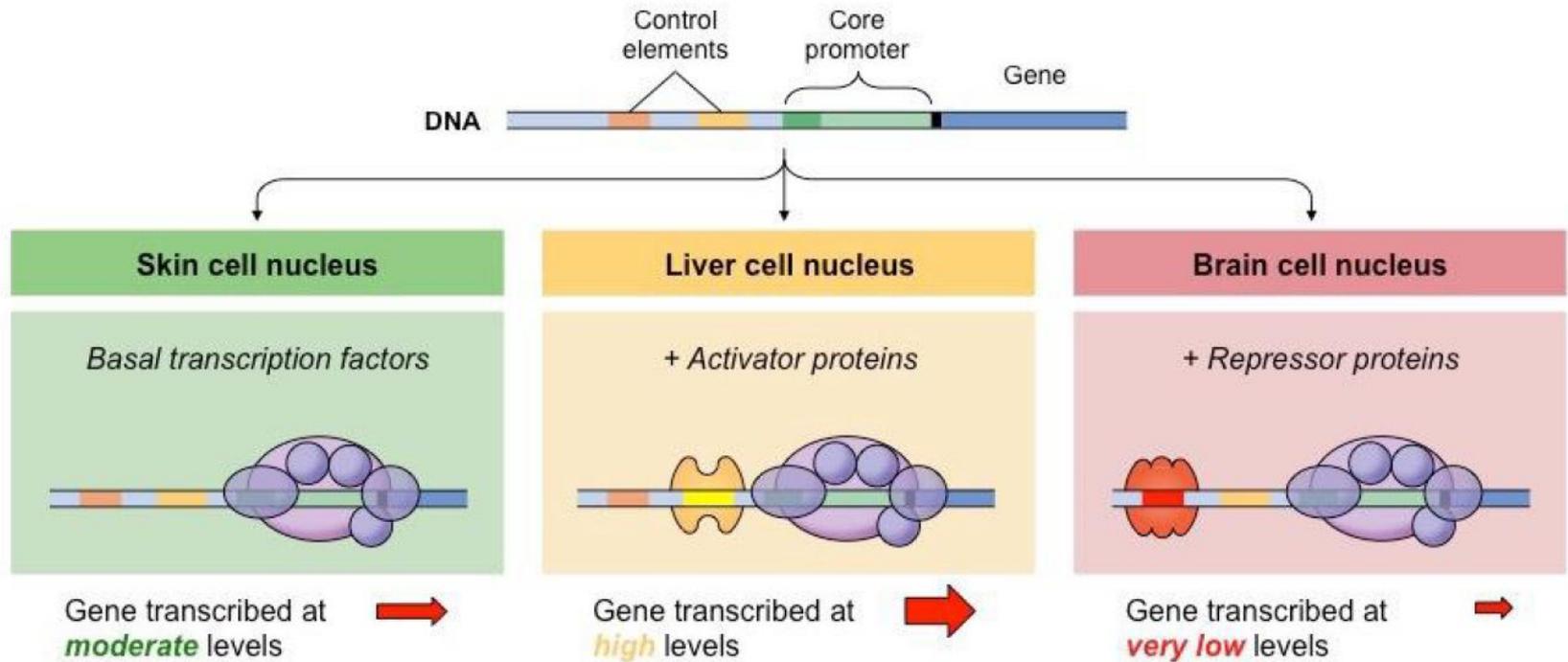
○ CAP активатор

♡ $lacI$ Lac-репрессор

Лактозный оперон



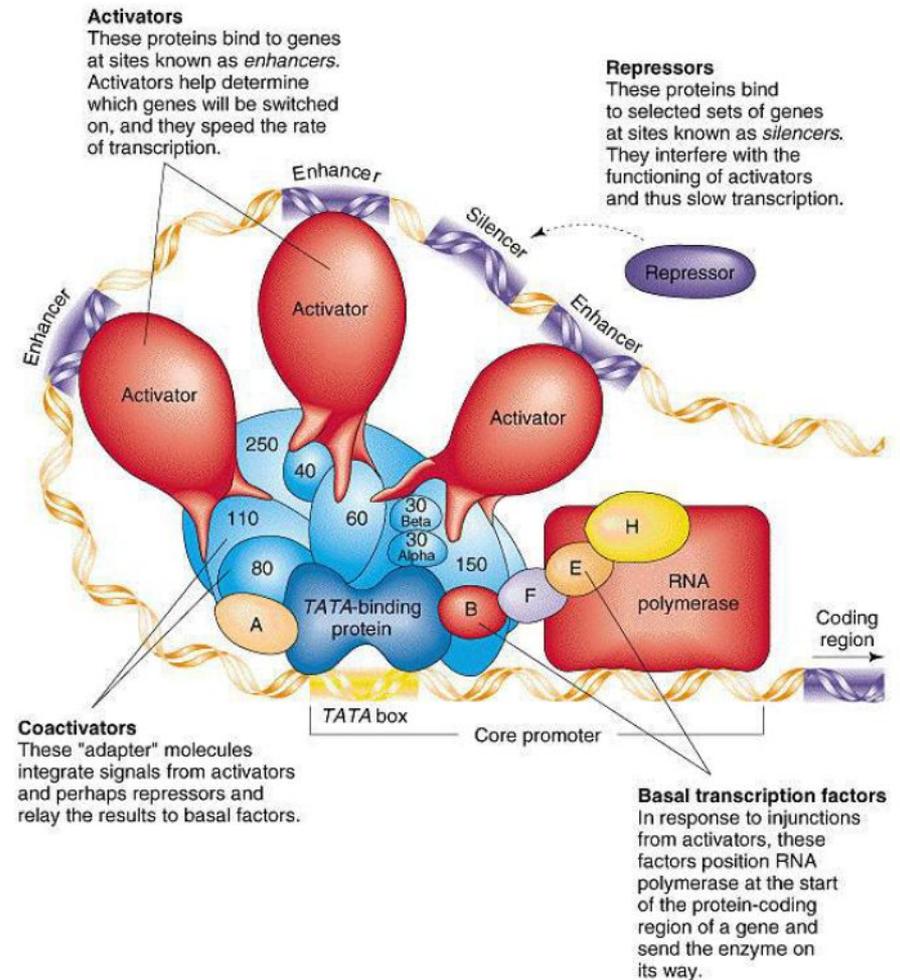
Регуляция у эукариот



- У эукариот регуляция транскрипции осуществляется за счет комбинаторного действия большого числа транскрипционных факторов

Энхансеры

- Энхансер - регуляторный элемент, расположенный на большом расстоянии от гена-мишени
- Энхансер влияет на транскрипцию за счет пространственных взаимодействий (энхансер-промоторных контактов)



Комплексы ремоделирования хроматина

• Изменения локальной структуры хроматина обеспечивает контроль генной экспрессии.

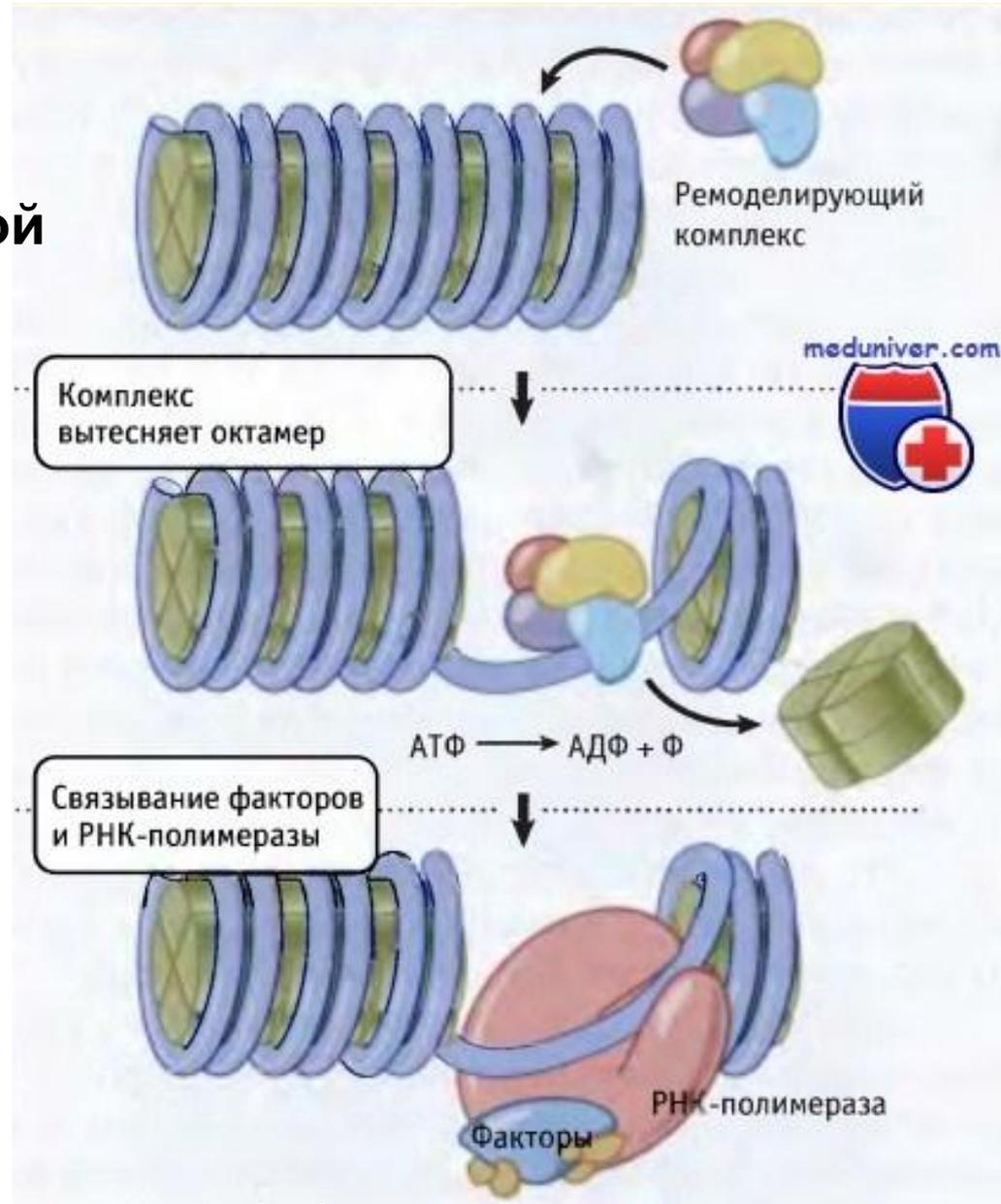
• Динамическая модель транскрипции хроматина основана на факторах, использующих энергию АТФ для вытеснения нуклеосом с участков специфических последовательностей.

Комплексы ремоделирования:

• SWI/SNF - удаление нуклеосом

• ISWI - сборка хроматина

• CHD - удаляет/деацетилюет



Резюме

- Регуляция транскрипции в основном проходит на уровне инициации и осуществляется за счет активности особых белков - транскрипционных факторов, которые могут подавлять (репрессоры) или активировать (активаторы) транскрипцию.
- Классическим объектом для изучения регуляции транскрипции является *лактозный оперон*. В его состав входит операторный участок и гены катаболизма лактозы. В клетке существует белок репрессор, который в отсутствии лактозы связывается с оператором и блокирует транскрипцию. Наличие лактозы в среде связывает репрессор и делает возможным транскрипцию в этой области, тем не менее для эффективной экспрессии необходимо наличие белка CAP, который активируется при отсутствии глюкозы в среде.

Резюме

- У эукариот регуляция транскрипции достигается путем взаимодействия множества *специфических транскрипционных факторов* с промоторами, что создает уникальные шаблоны экспрессии (паттерны) в разных типах клеток.
- Помимо промоторов, у эукариот имеются и другие цис-регуляторные элементы, принимающие участие в регуляции транскрипции. Это активирующие и репрессирующие регионы, расположенные на большом удалении от точки начала транскрипции (*энхансеры* и *сайленсеры*).

Резюме

- Регуляция транскрипции эукариот зависит от химических модификаций гистонов, что создаёт так называемый *гистоновый код*.
- Примерами типичных активирующих модификаций являются ацетилирование 27 лизина гистона H3 (метка энхансеров) и триметилирование 4 лизина гистона H3 (H3K4Me3, метка активных промоторов).

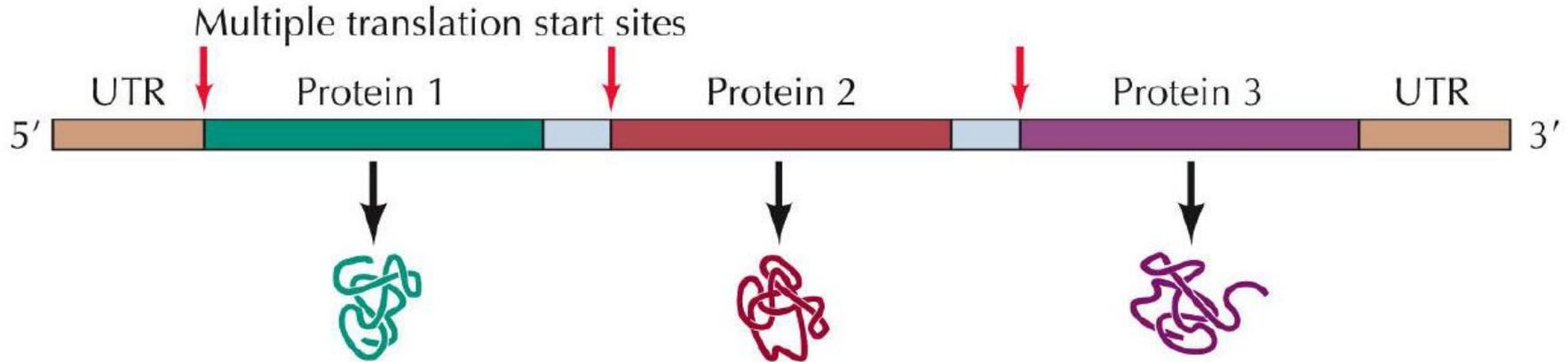
Лекция 8.

Созревание мРНК

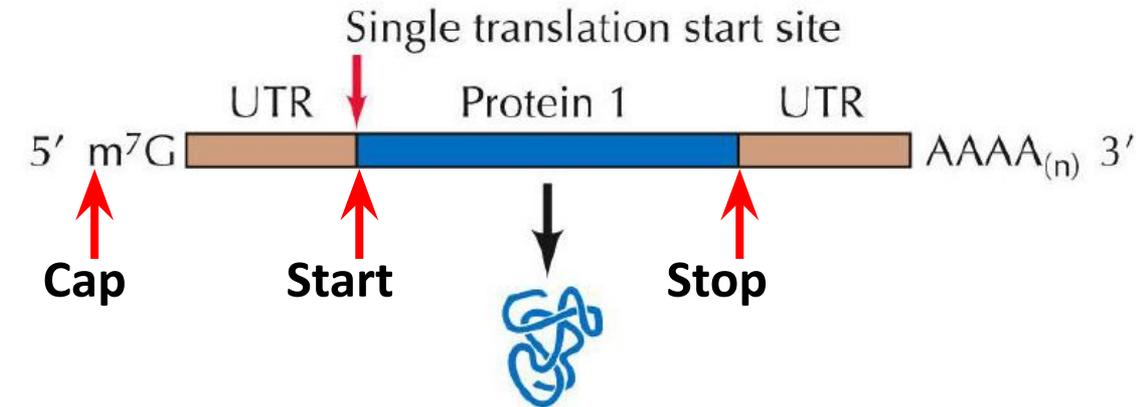
- процессы, происходящие с мРНК про- и эукариот в промежутке от транскрипции до трансляции
- структура и модификация матричной РНК
- сплайсинг

Структура мРНК

Prokaryotic mRNA

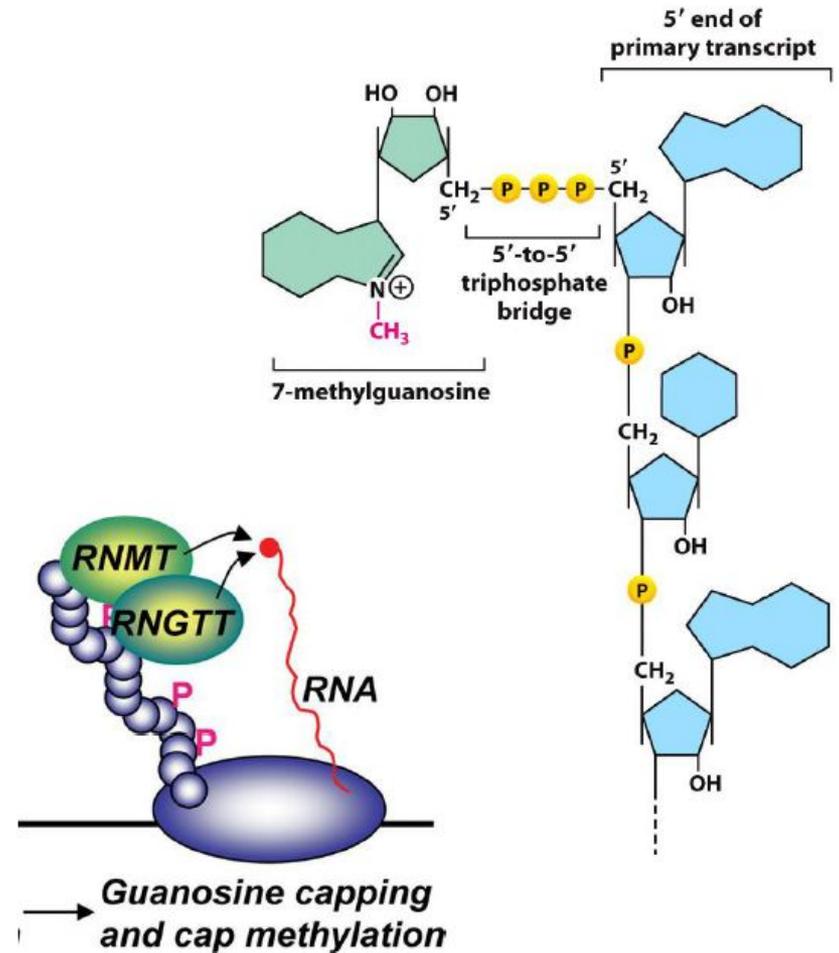


Eukaryotic mRNA

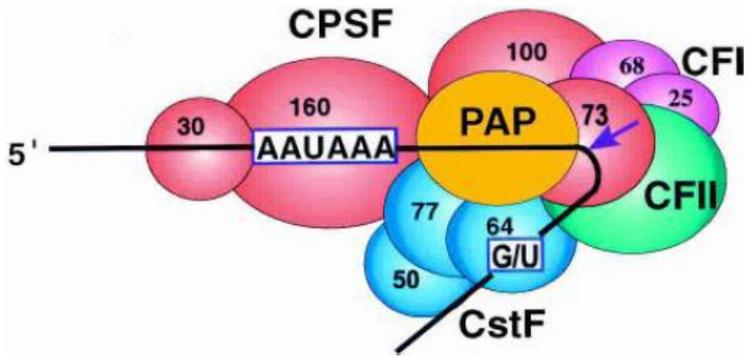
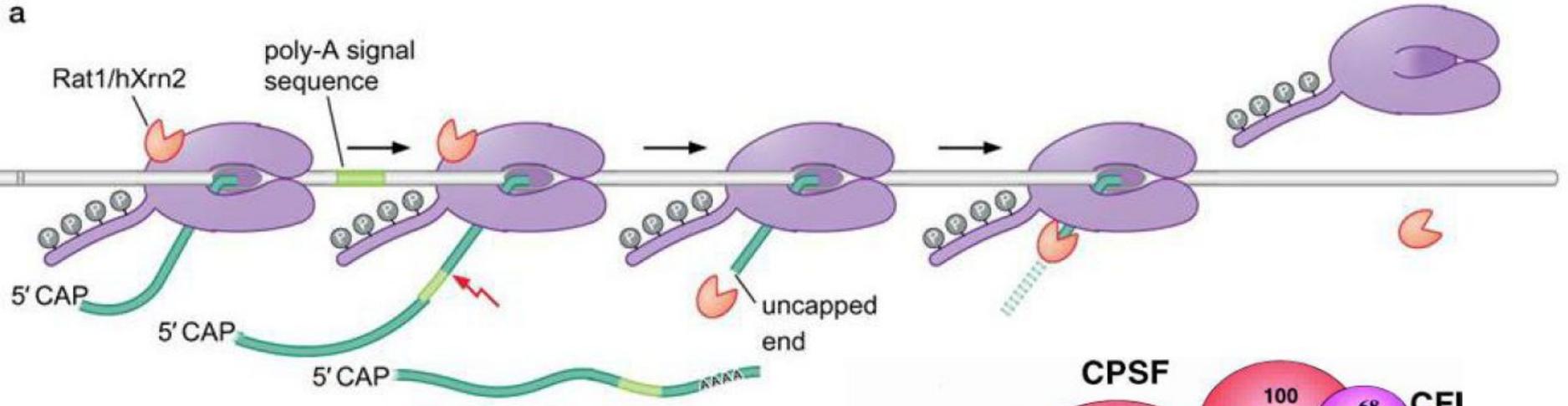


Кэп

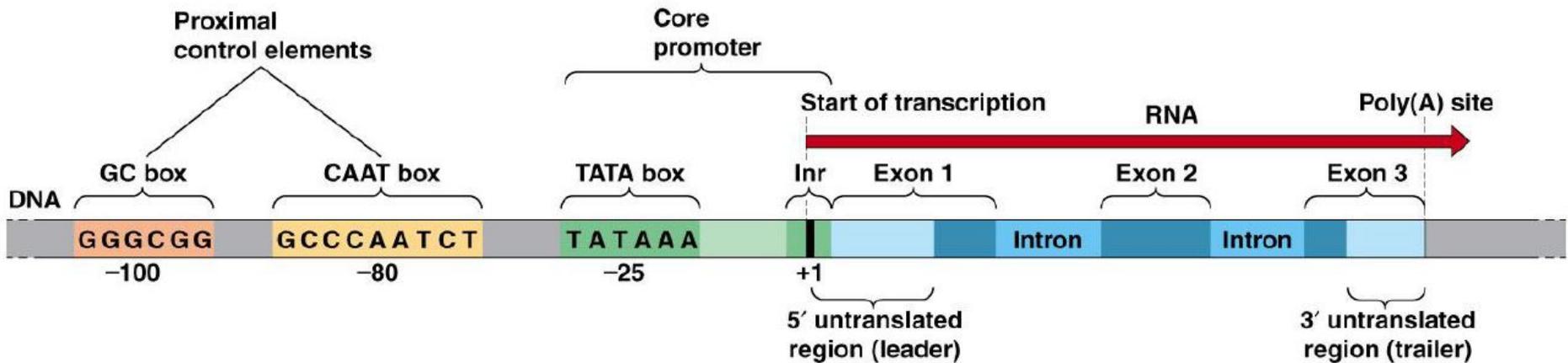
- Кэп - модифицированный нуклеотид, присоединенный к 5'-концу мРНК
- Основные функции кэпа - защита мРНК, участие в ядерном экспорте и инициации трансляции



Полиаденилирование



Структура гена эукариот

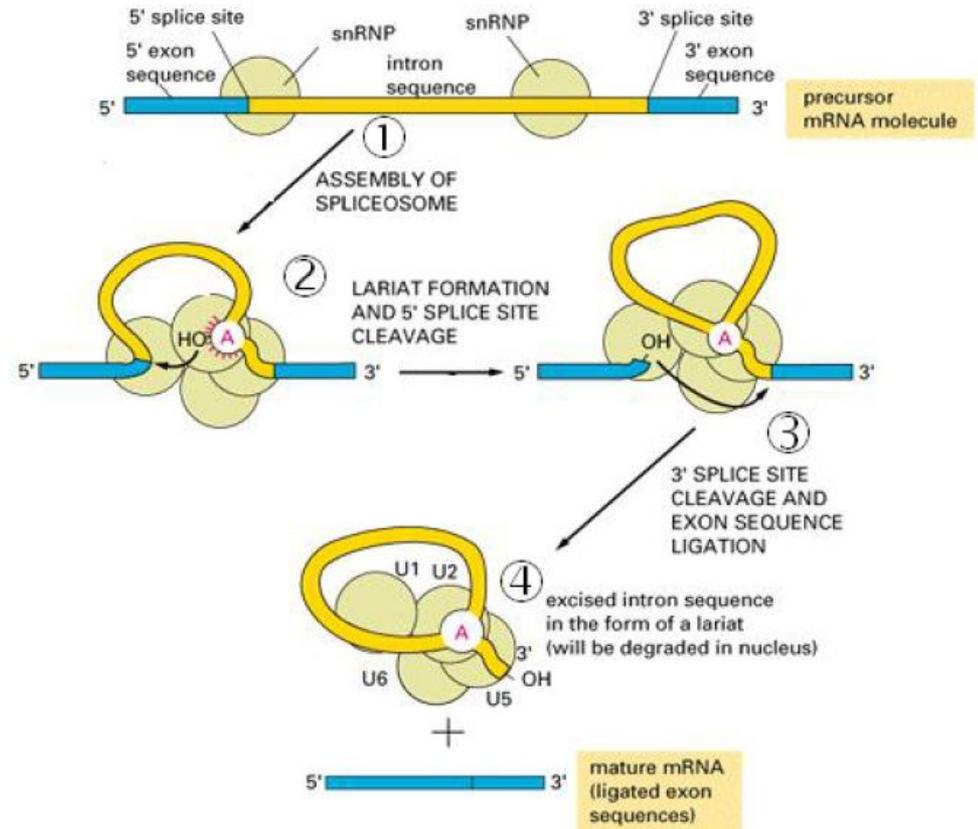


© 2012 Pearson Education, Inc.

- У эукариот гены имеют прерывистую структуру, состоящую из кодирующих и некодирующих участков (экзонов и интронов)

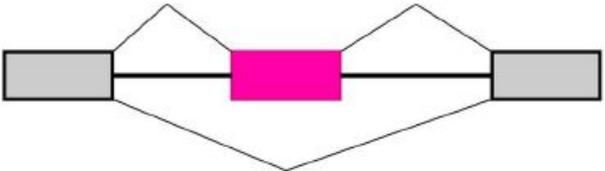
Сплайсинг

- Сплайсинг - процесс удаления интронов из мРНК при ее созревании
- Сплайсинг катализируется малыми ядерными РНК в комплексе с белками
- Сплайсинг происходит одновременно с транскрипцией

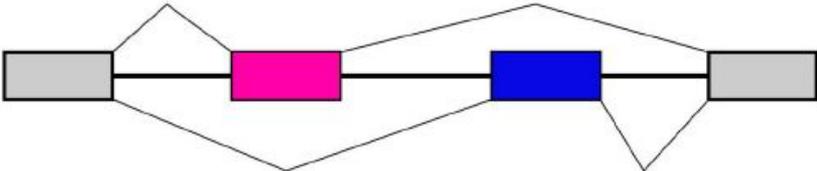


Альтернативный сплайсинг

Cassette Exon



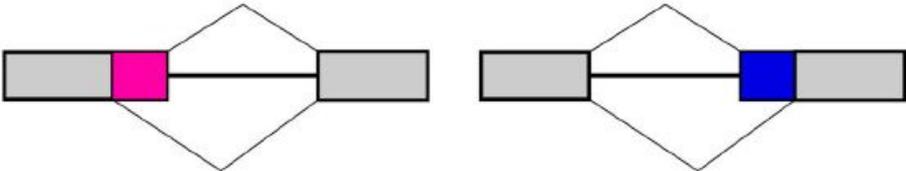
Mutually Exclusive Exons



Intron Retention

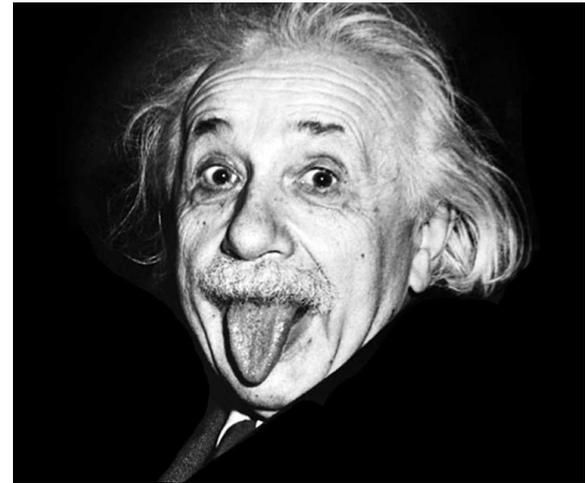


Alternative 5' or 3' Splice Sites



Caenorhabditis elegans vs. *Homo sapiens*

«Единственное, чему научила меня моя долгая жизнь: что вся наша наука перед лицом реальности выглядит примитивно и по-детски наивно — и всё же это самое ценное, что у нас есть.»
W. Einstein



Свободноживущая нематода

Caenorhabditis elegans

Маленький модельный геном животного

Геном: 100 млн п. о.

Белок кодирующих генов: ~20 000

Человек

Homo sapiens

Проект «Геном человека» 1990-2003

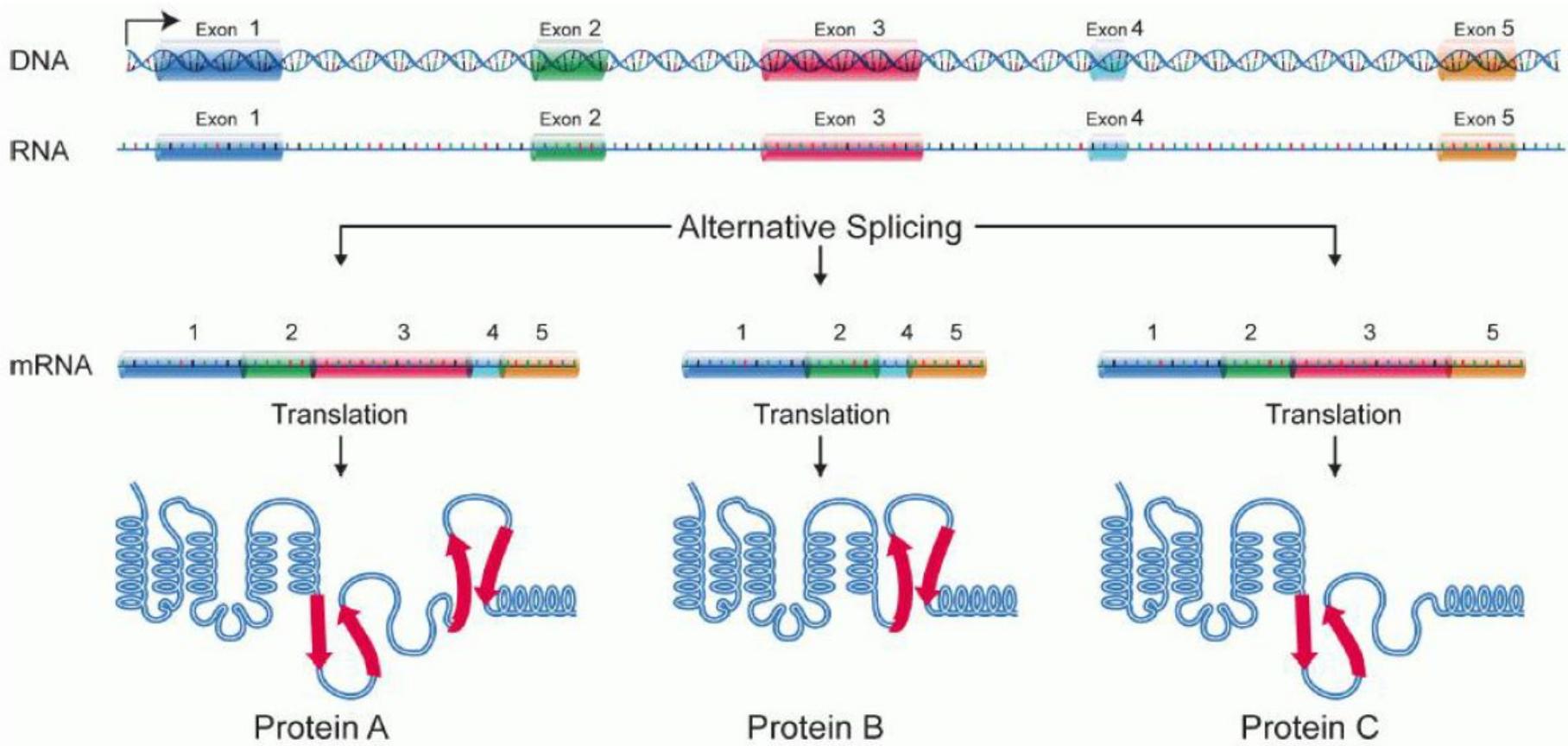
Геном: 3000 млн п. о.

Белок кодирующих генов: до 28 000

Белков: до 10^5

Один ген *Drosophila melanogaster*, известный как DSCAM, при независимом комбинировании в мРНК всех имеющихся экзонов может дать 38 016 изоформ

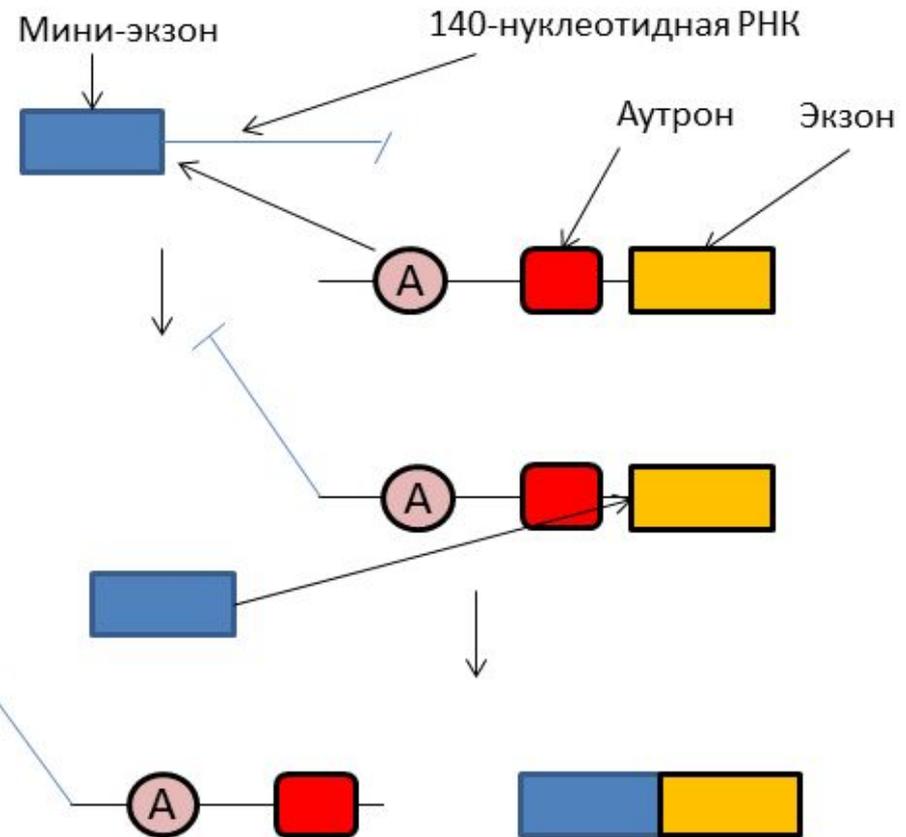
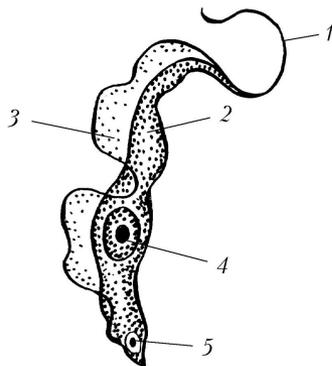
Альтернативный сплайсинг



Транс-сплайсинг

Транс-сплайсинг - разные транскрипты сшиваются в один.

Встречается у некоторых трипаносом (одноклеточные паразиты). В нём принимают участие некоторые малые ядерные РНК, а именно U2, U и U6.



Редактирование РНК

Редактирование РНК - химическая модификация оснований в составе РНК. Редактирование показано для ряда мРНК, тРНК и рРНК.

Редактирование мРНК можно рассмотреть на примере судьбы транскрипта гена APOB1. Особый комплекс, называемый эдитосомой, в состав которого входит цитидиндезаминаза APOBEC-1 (Apolipoprotein B mRNA Editing Catalytic polypeptide 1) осуществляет дезаминирование цитозина до урацила, что приводит к изменению последовательности белка вследствие изменения кодонов в транскрипте. Иногда редактирование мРНК может привести к преждевременному стоп-кодону, что характерно для мРНК NF1. Редактирование мРНК позволяет создать тканеспецифичные транскрипты даже после осуществления сплайсинга.

Резюме

- мРНК *прокариот* полицистронна, то есть содержит несколько рамок считывания для синтеза нескольких белков. мРНК *эукариот* как правило имеют только одну рамку считывания, а также содержит специфические модификации (поли-А хвост на 3'-конце и кэп на 5'-конце)
- *Кэп* представляет собой 7-метилгуанозин через 5'-5' дифосфатный мостик. Кэп защищает мРНК от многочисленных нуклеаз и участвует в транспорте, а также инициации трансляции.

Резюме

- 3' конец мРНК полиаденилирован. Полиаденилирование мРНК сопряжено с терминацией транскрипции. Специальный комплекс белков CPSF связывается с сигнальной последовательностью полиаденилирования, приводя к отщеплению транскрипта и рекрутируя поли-А-полимеразу, которая присоединяет адениновые нуклеотиды. Оставшийся незащищенный кэпом кусок РНК расщепляется нуклеазами.
- Структура генов эукариот *принципиально отличается наличием интронов* - некодирующих участков, находящихся между экзонами. Процесс вырезания интронов называется сплайсингом.

Резюме

- *Сплайсинг* обеспечивают белки и малые ядерные РНК (U1-U6). В ходе сплайсинга границы интронов узнаются малыми рибонуклеопротеинами (комплексами РНК с белками), и происходит сближение границ интрона и его выпетливание из транскрипта. Сплайсинг происходит одновременно с процессом транскрипции.
- *Альтернативный сплайсинг* - неодинаковое вырезание участков РНК - существенно увеличивает многообразие транскриптов. *Типы альтернативного сплайсинга:*
 - 1) Кассетный экзон - это экзон, который может вырезаться или оставаться интактным.
 - 2) Взаимоисключающие экзоны - пара экзонов, где только один входит в транскрипт.
 - 3) Удержание интрона - процесс, при котором интрон может не вырезаться из транскрипта.
 - 4) Альтернативные границы сплайсинга с 5' и 3' концов

Спасибо за внимание!