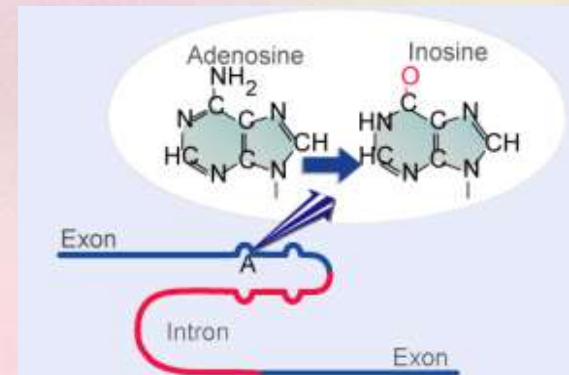




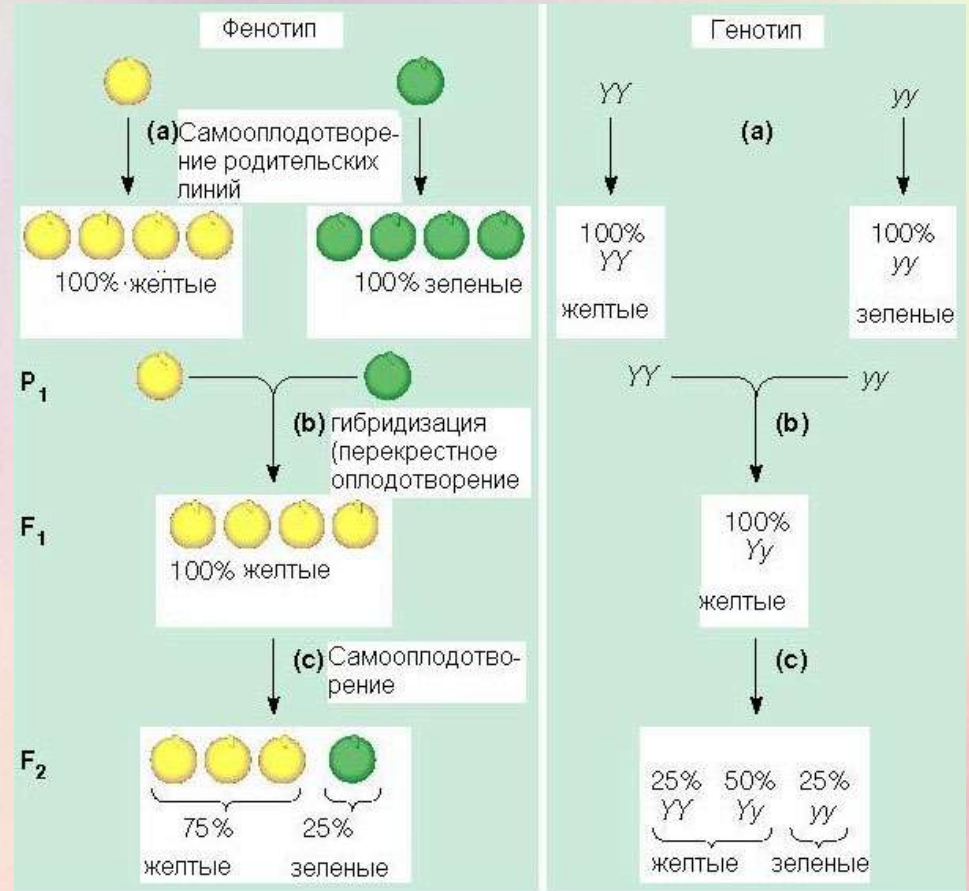
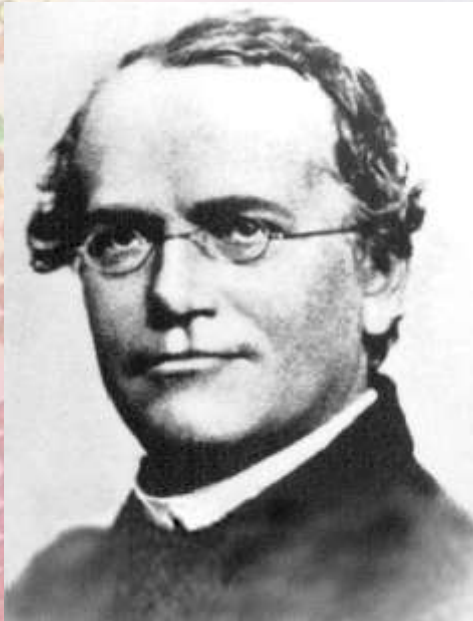
Главный редактор живых организмов

Почему редактирование РНК является столь важным для понимания всей биологии

Болдырев Алексей
МЦМФ НАНУ
alexey@biph.kiev.ua

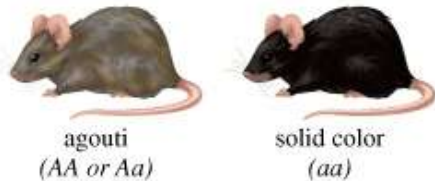


Гены и признаки



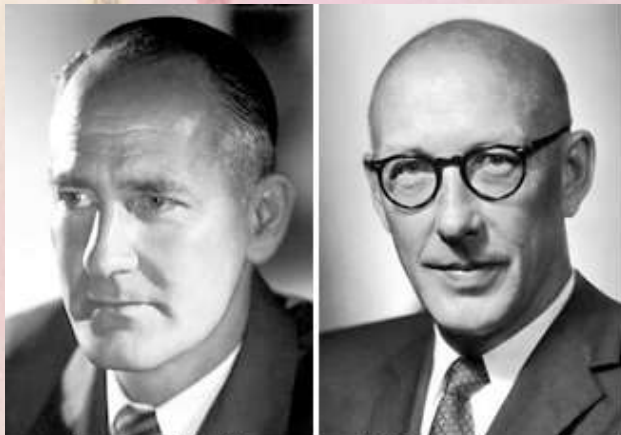
Один ген – один фермент

Люсьен Кено, мыши (1903)



Cuénot, L., *L'Hérédité de la pigmentation chez les souris*. (5^e Note.) In: *Archives de Zoologie expérimentale et générale*. p. I—XIII.

Verf. setzt seine Kreuzungsversuche mit Mäusen fort. Die einzelnen Kreuzungen, ein gelbes Männchen mit roten Augen und albinotisches Weibchen



George Wells Beadle
(1903 - 1989)

Edward Lawrie Tatum
(1909 - 1975)

Бидл и Татум, нейроспора (1941)

GENETIC CONTROL OF BIOCHEMICAL REACTIONS IN NEUROSPORA*

BY G. W. BEADLE AND E. L. TATUM

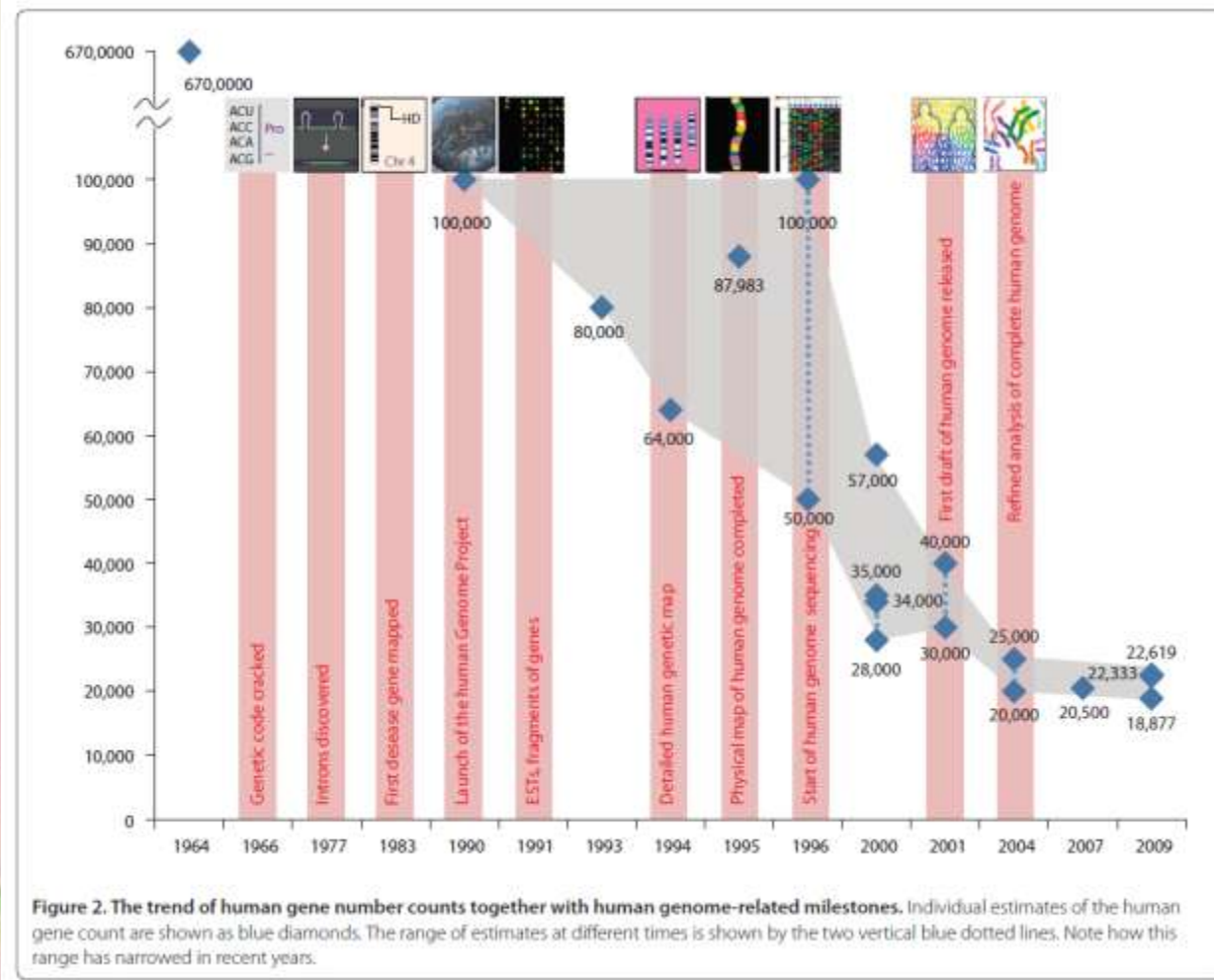
BIOLOGICAL DEPARTMENT, STANFORD UNIVERSITY

Communicated October 8, 1941

From the standpoint of physiological genetics the development and functioning of an organism consist essentially of an integrated system of chemical reactions controlled in some manner by genes. It is entirely



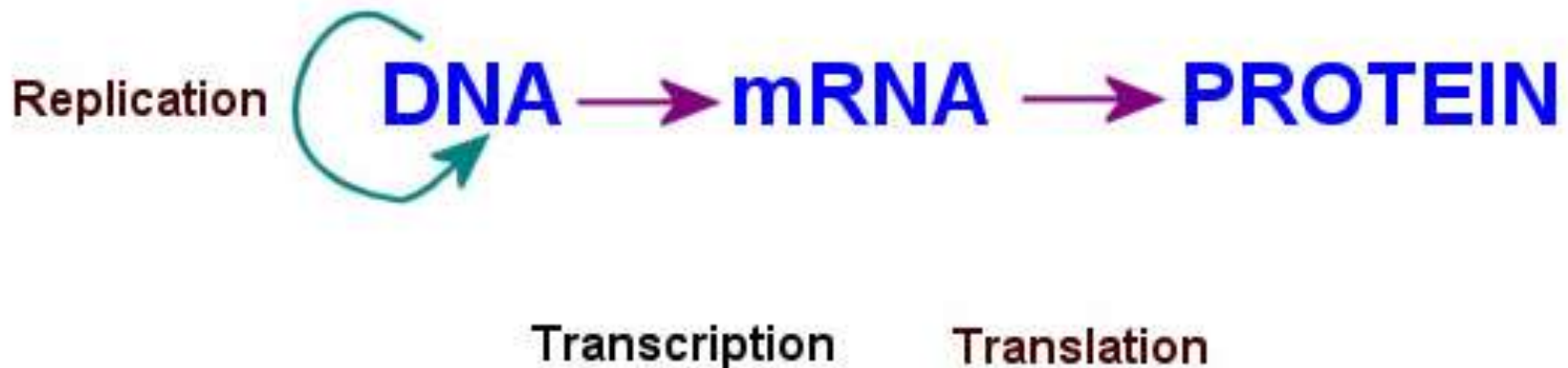
- От 27,462 до 153,478 генов у человека (CSH 2001)
- 22,333 – возможно. Но никто не знает точно (биоинформатик [Steven Salzberg](#), октябрь 2010)



55 000 – 2 000 000 белков

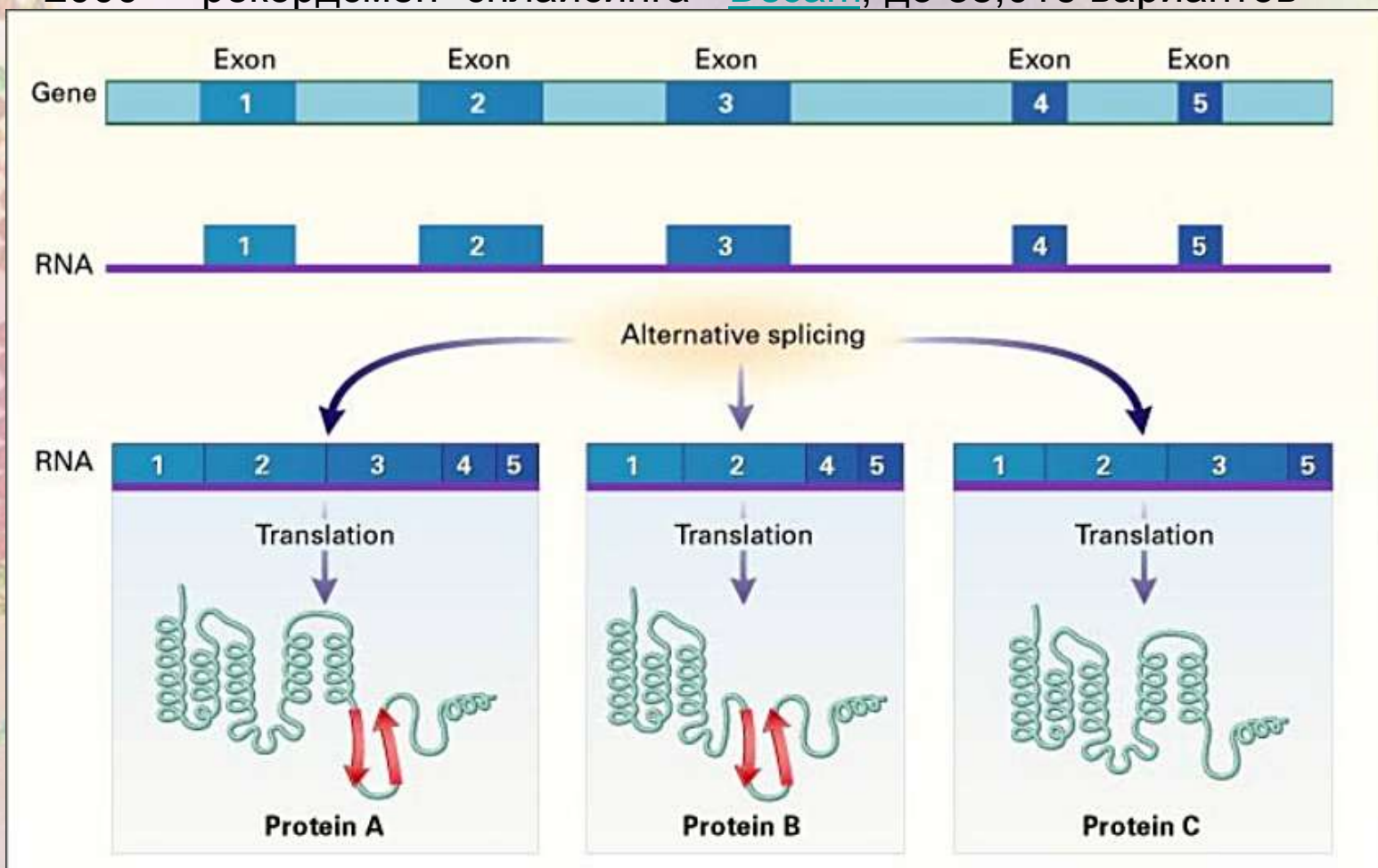
Как ДНК производит белки

Central Dogma of molecular biology

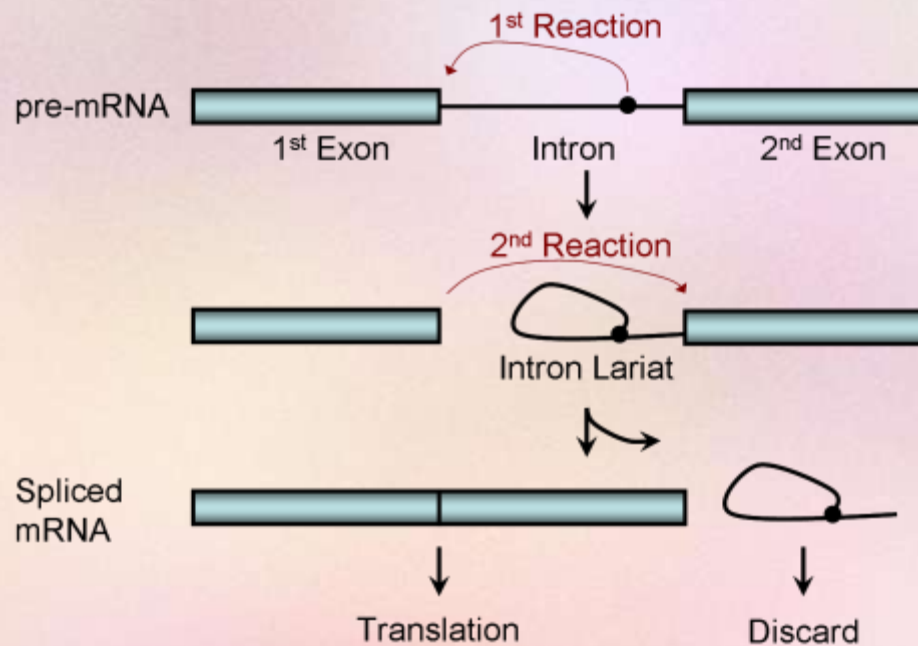
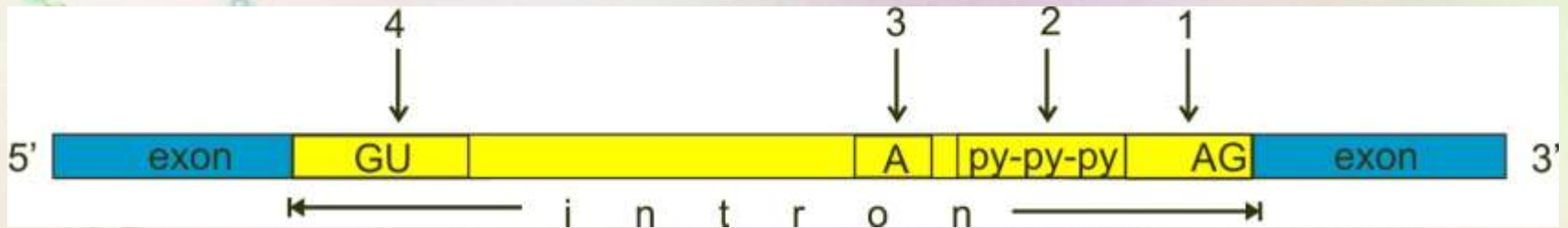


Альтернативный сплайсинг

- 1977 – аденовирусы
- 1981 – кальцитонин
- 1981 – антитела
- 2000 – "рекордсмен" сплайсинга - [Dscam](#), до 38,016 вариантов

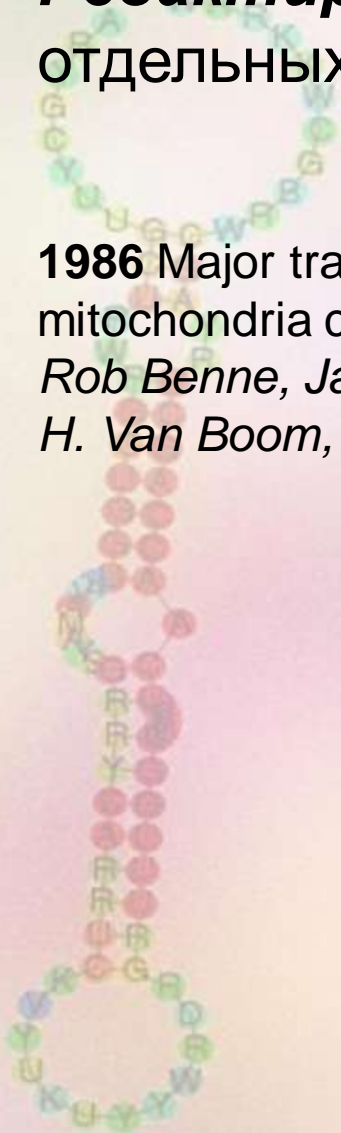
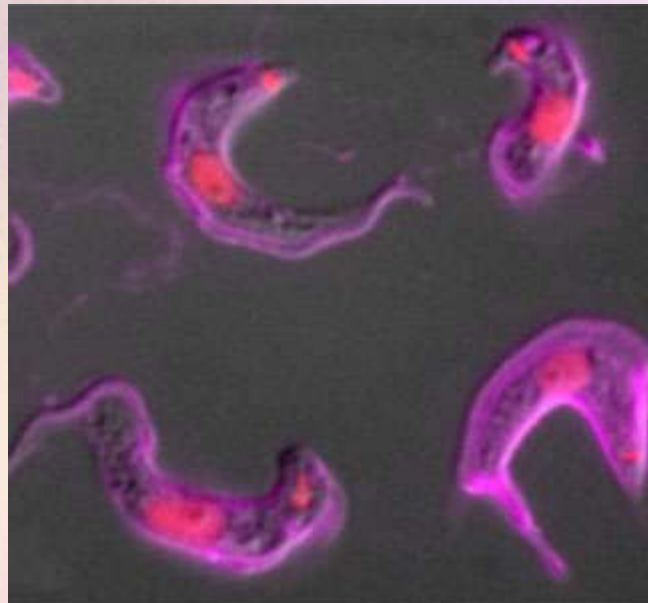


Механизм сплайсинга



Редактирование РНК – направленное изменение отдельных нуклеотидов в РНК после транскрипции

1986 Major transcript of the frameshifted *coxII* gene from trypanosome mitochondria contains four nucleotides that are not encoded in the DNA
Rob Benne, Janny Van Den Burg, Just P.J. Brakenhoff, Paul Sloof, Jacques H. Van Boom, Marijke C. Tromp



Типы редактирования РНК

*Вставки
нуклеотидов*

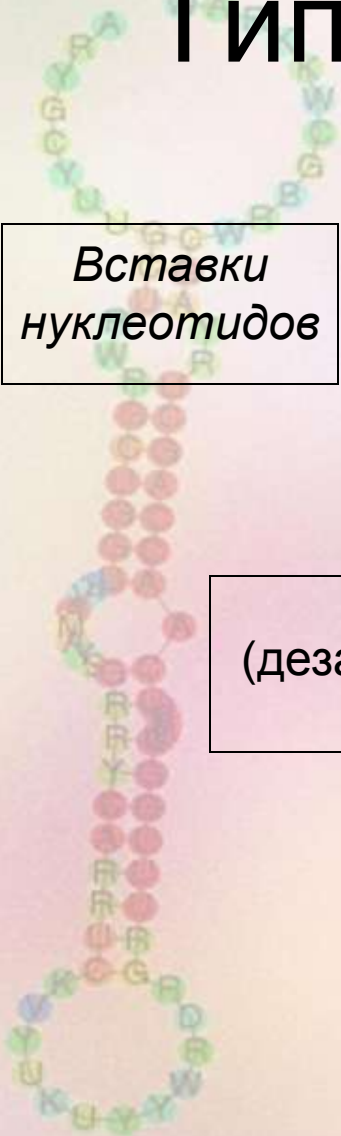
*Замена
нуклеотидов*

*Делеции
нуклеотидов*

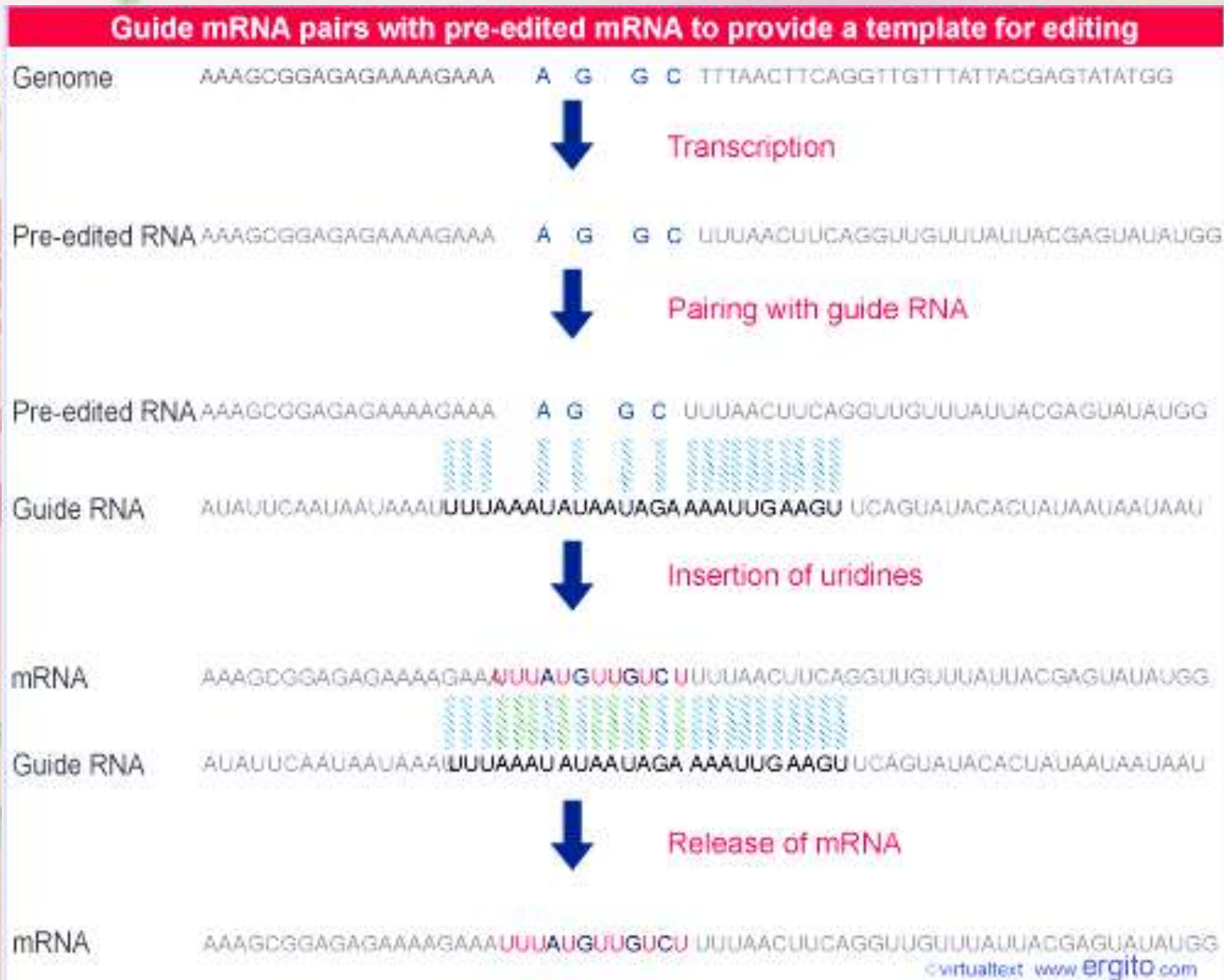
А на I
(дезаминирование
аденина)

G на A,
U на C
и пр.

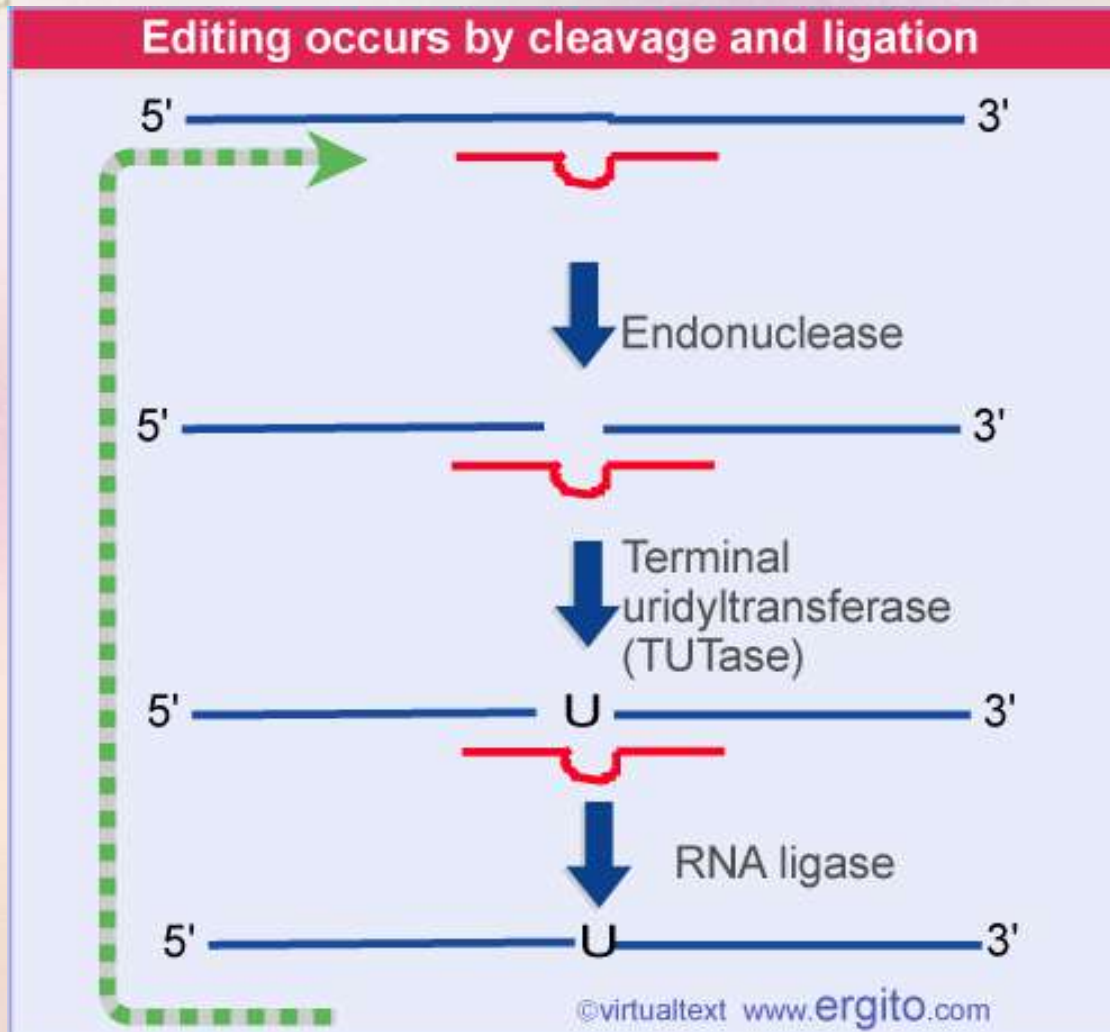
C на U
(дезаминирование
цитозина)



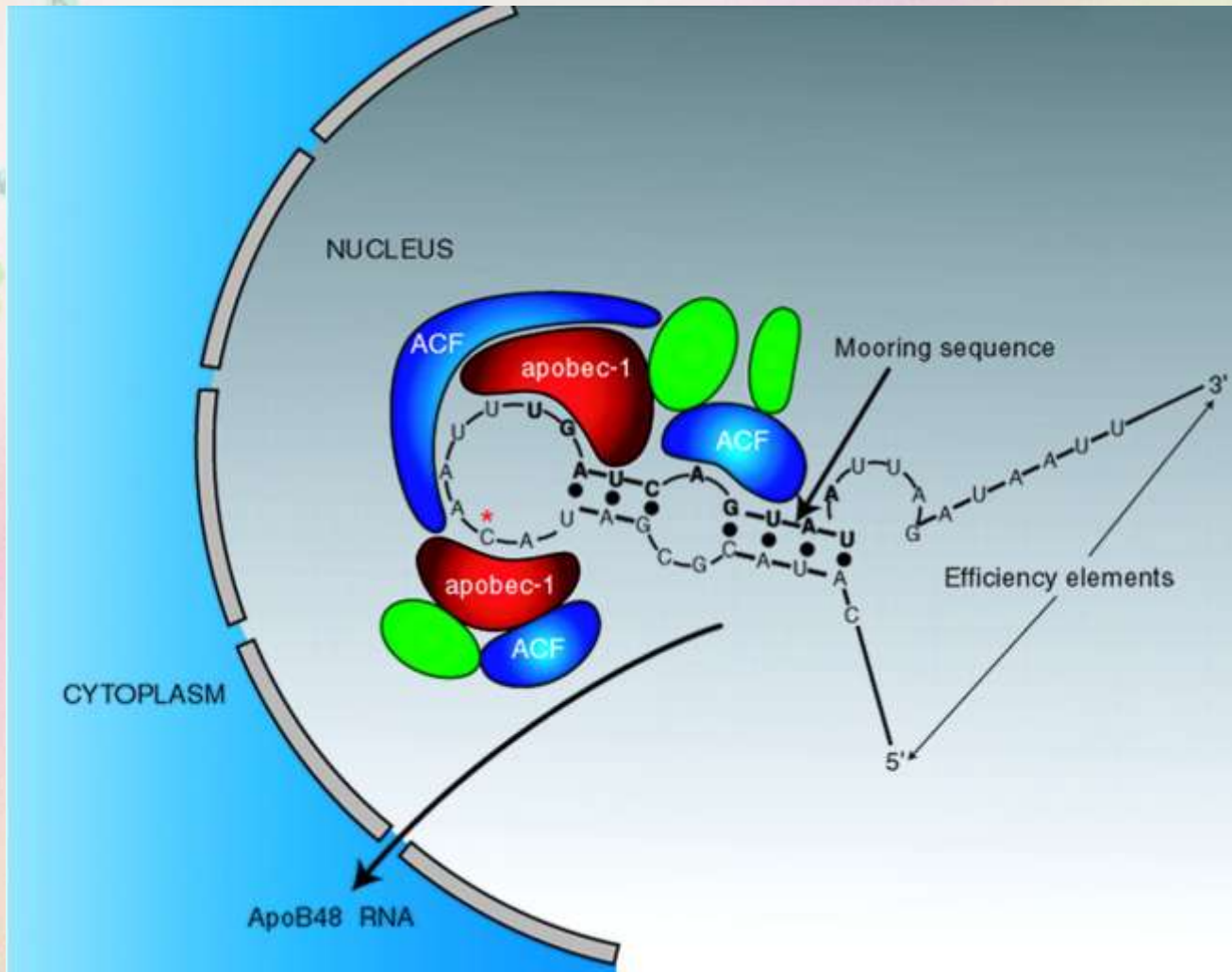
Механизм редактирования РНК у кинетопластид



Механизм редактирования РНК у кинетопластид



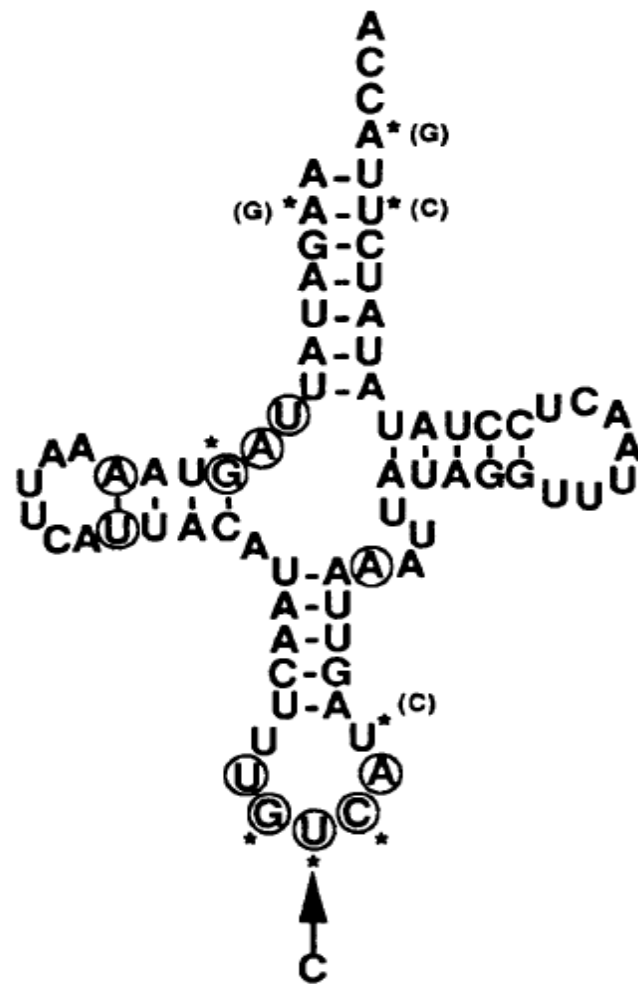
C-to-U RNA editing of apolipoprotein B. The model for an ~35-nucleotide region of apoB RNA flanking the edited base (asterisk) is shown.



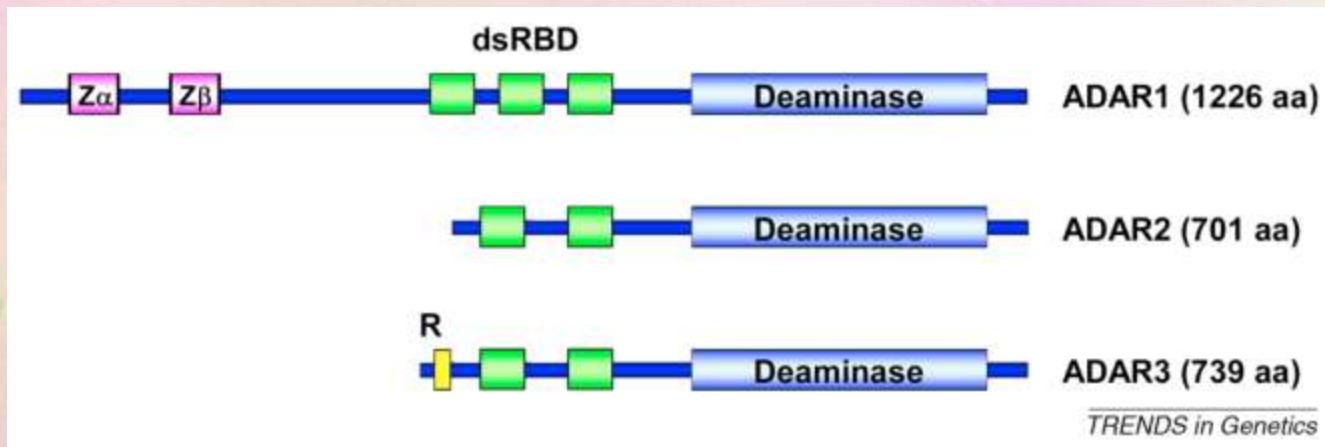
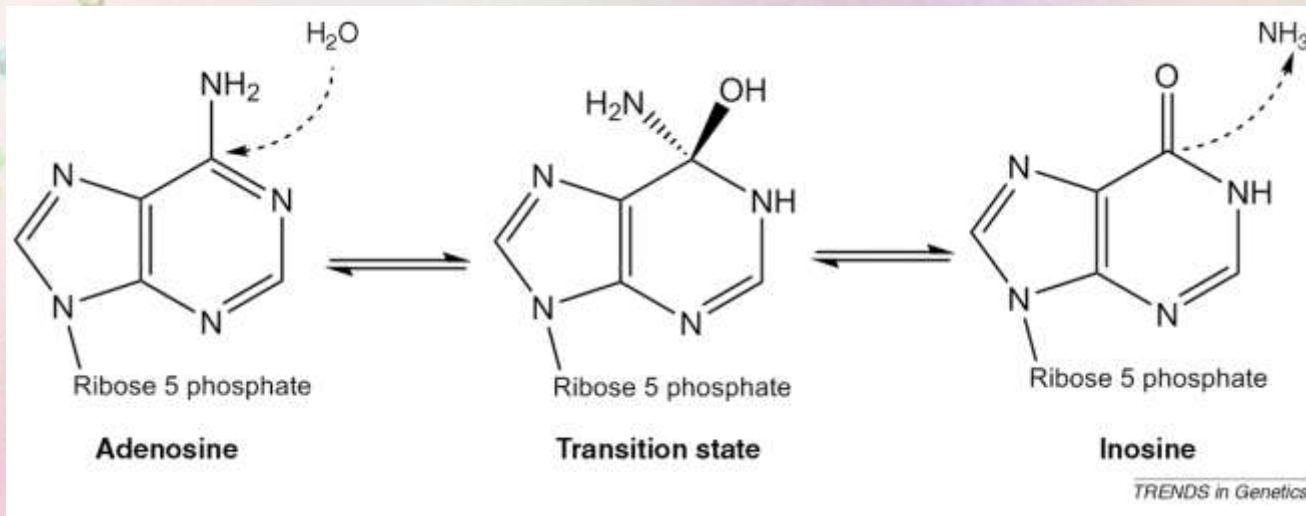
Blanc V , Davidson N O J. Biol. Chem. 2003;278:1395-1398

Редактирование тРНК


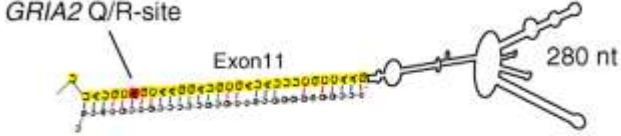
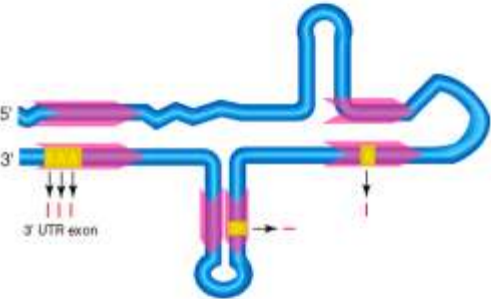
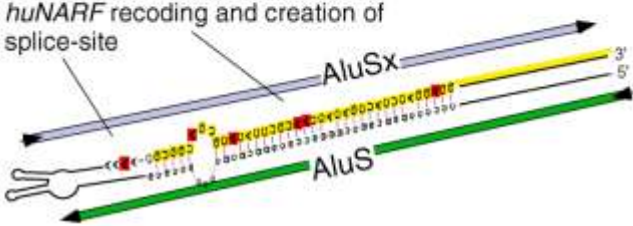
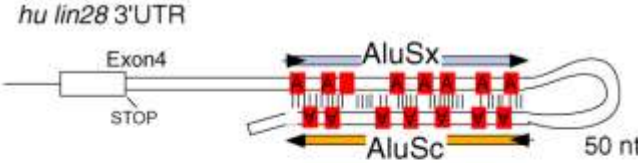

Основание в антикодоне	Основание в мРНК
A	U
C	G
G	C (или U)
U	A (или G)
I	A или C или U

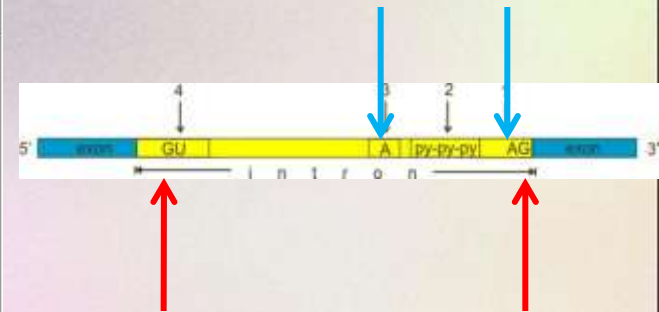


Аденозиндезаминазы эукариот (ADAR)

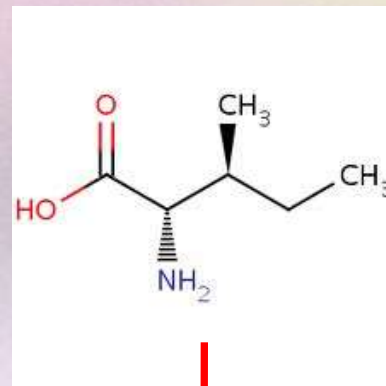
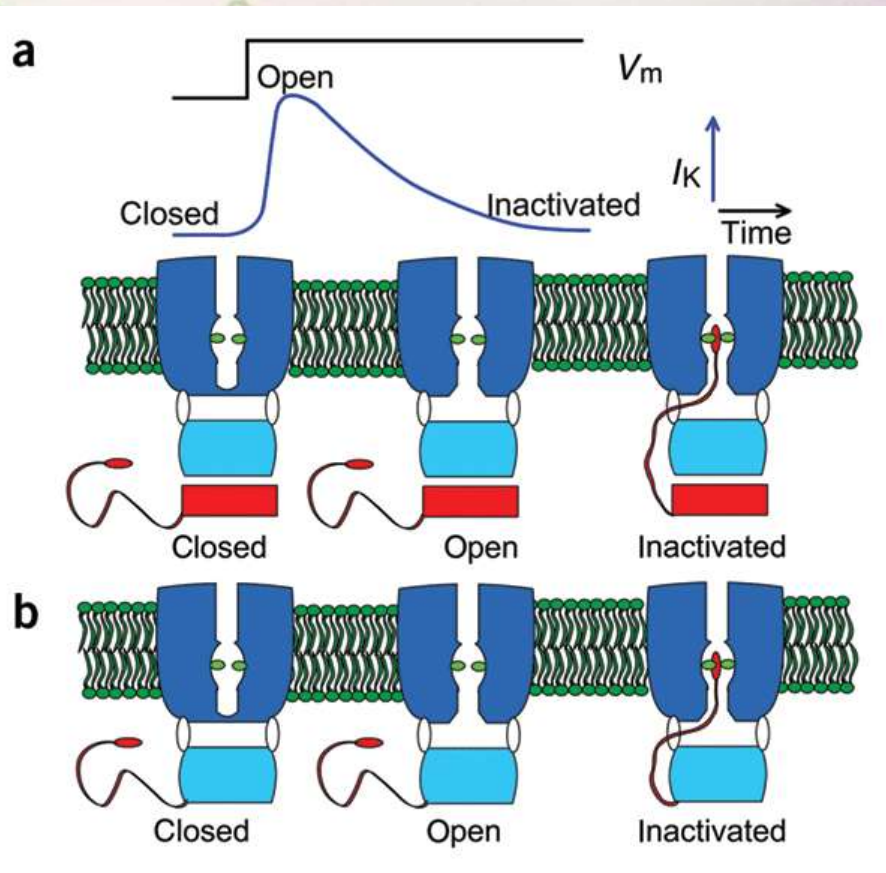


Основные мишени ADAR

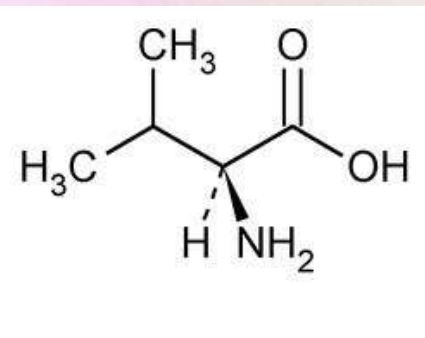
Type of RNA editing	Examples
<p>(a) Protein-coding pre-mRNAs</p> 	<p><i>GRIA2</i> Q/R-site</p> 
<p>(b) Repetitive elements</p> 	<p><i>huNARF</i> recoding and creation of splice-site</p>  <p><i>hu lin28</i> 3'UTR</p> 
<p>c. microRNA precursors</p> 	<p>pri-miRNA-99b: seed-sequence modification</p> <pre> 5'-GGCAC^{CC} ACCCGUAGA^{AC} CGA^C CUUG^C G GGC^C U 3'-CUGUG^{CC} UGGGUGUCU^{GU} GCU^C G^{AC} C^C CCG^C U </pre> <p>pri-miRNA-133a2: Drosha processing inhibition</p> <pre> 5'-GCUA^G GCUGGU^{AA} U^U GA^A ACCAAAUC^G ACU^G U 3'-CGAU^G UCGACCA^{AC} U^U CC^C UGGUUUAG^G UAA^C C </pre>



Калиевый канал Kv 1.1



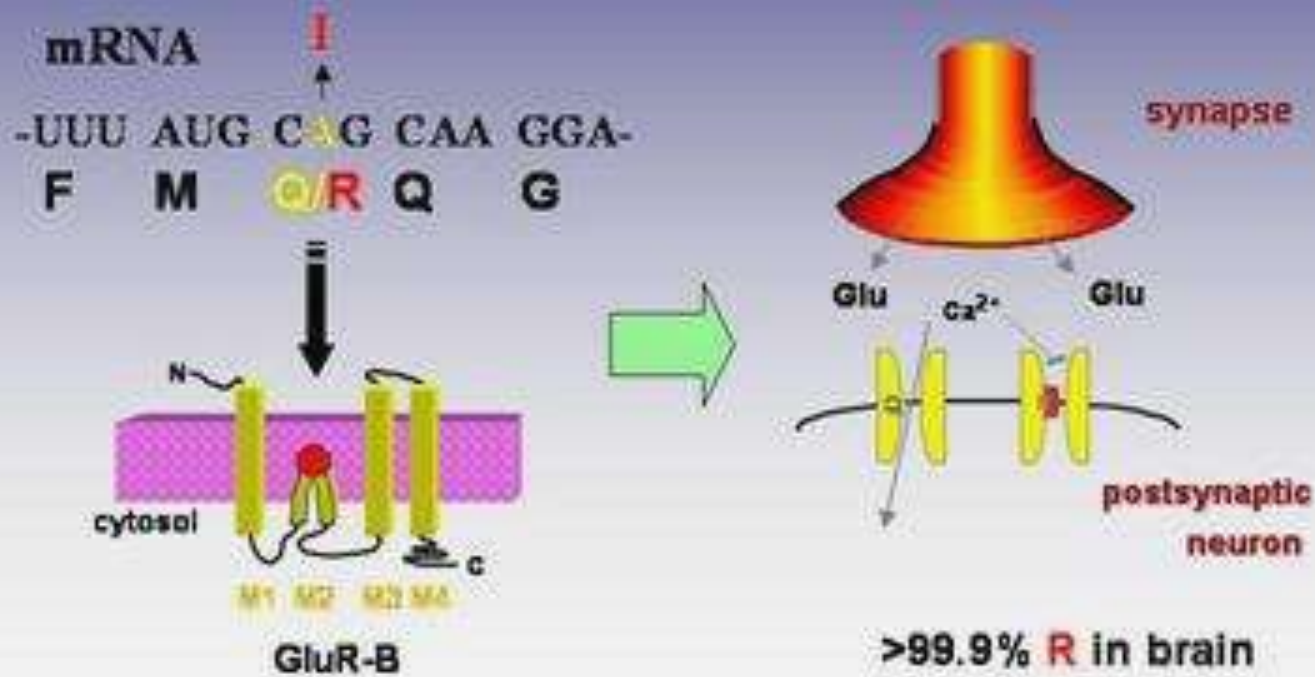
ИЗОЛЕЙЦИН



ВАЛИН

AMPA-глутаматный рецептор

RNA editing of glutamate receptor subunit GluR-B

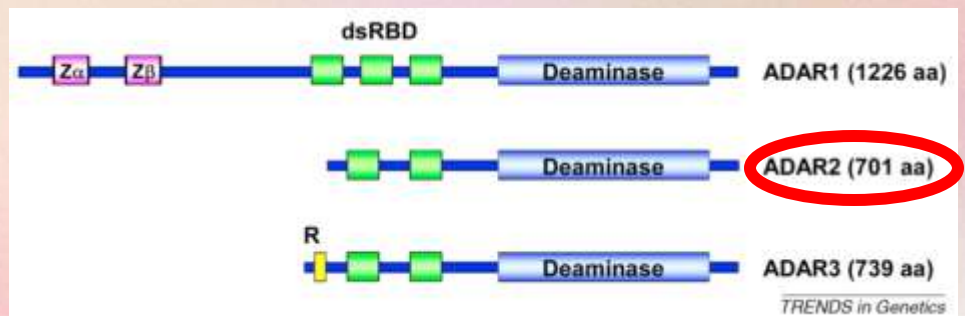
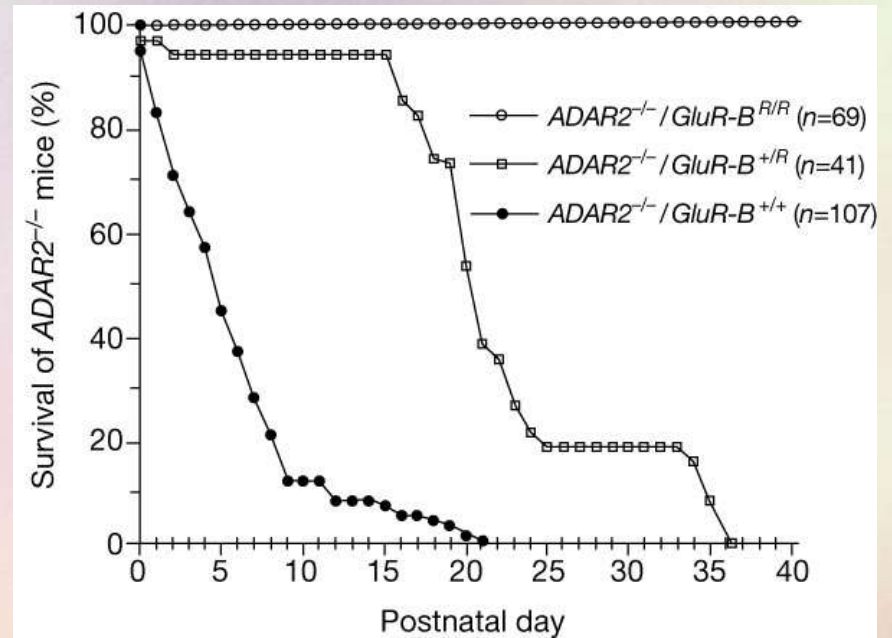
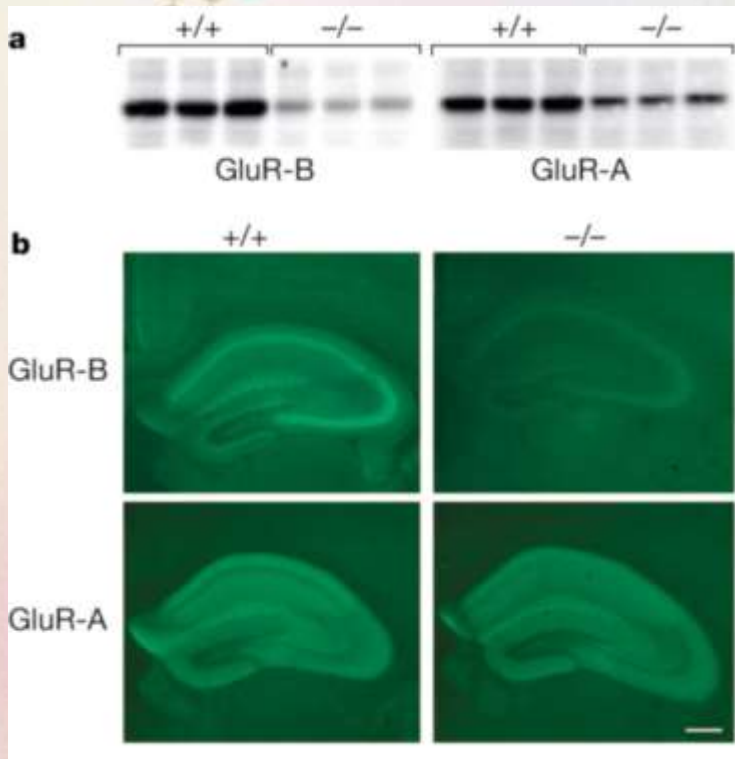


Letters to Nature

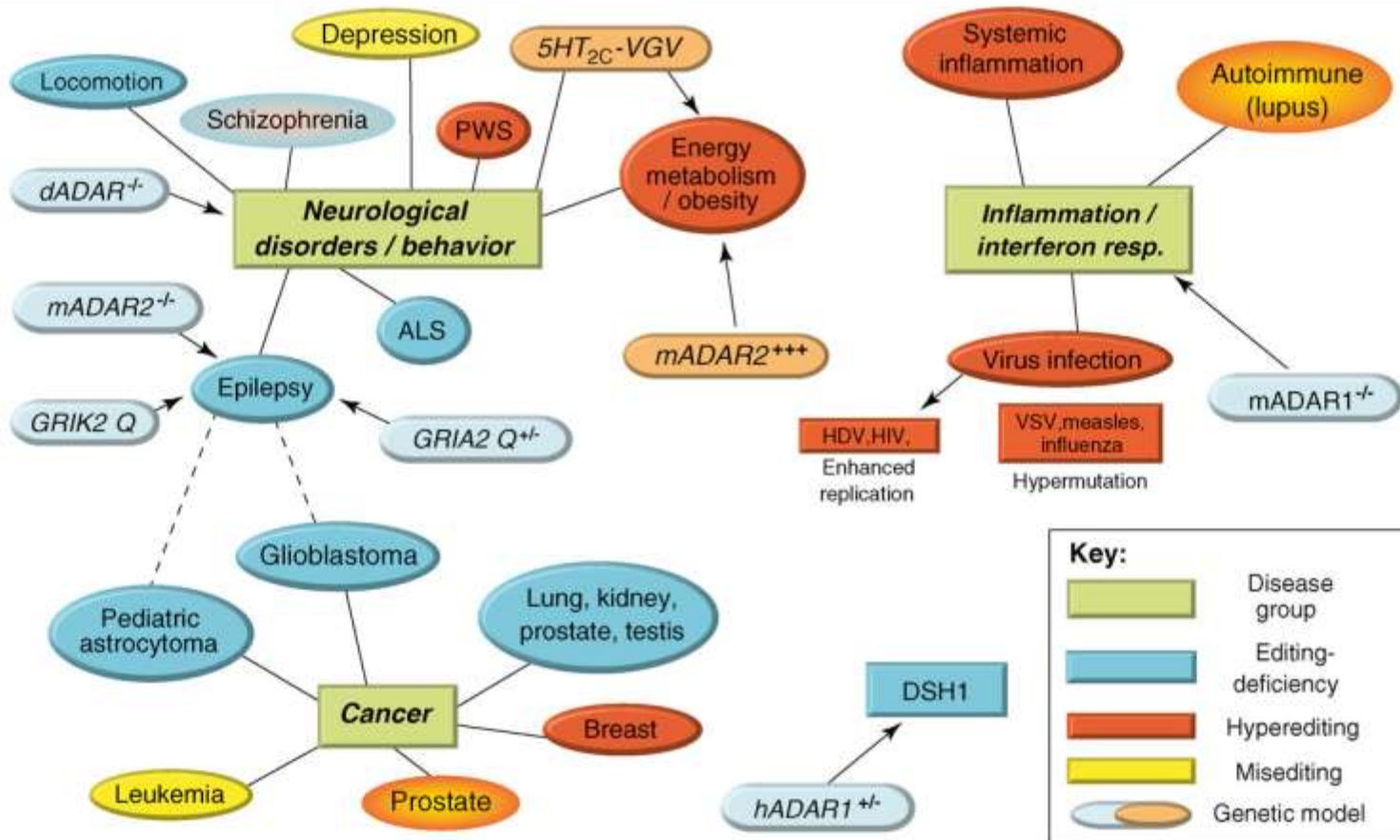
Nature 406, 78-81 (6 July 2000) | doi:10.1038/35017558; Received 10 March 2000; Accepted 22 May 2000

Point mutation in an AMPA receptor gene rescues lethality in mice deficient in the RNA-editing enzyme ADAR2

Miyoko Higuchi¹, Stefan Maas^{1,2,3}, Frank N. Single^{1,2}, Jochen Hartner¹, Andrei Rozov⁴, Nail Burnashev⁴, Dirk Feldmeyer⁴, Rolf Sprengel¹ & Peter H. Seeburg¹



РНКр при патологии



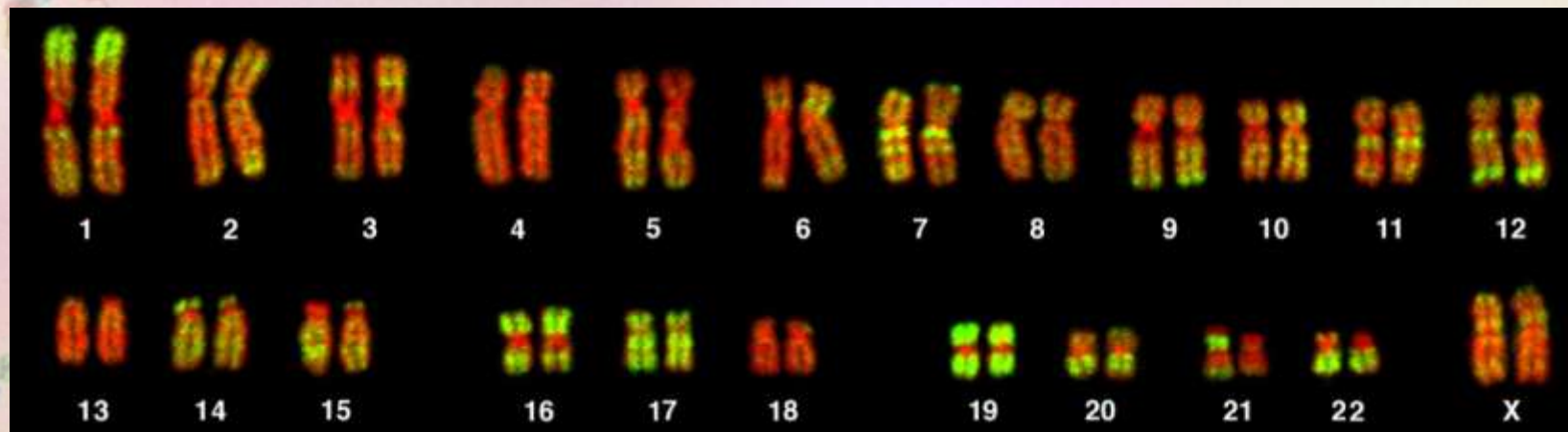
Alu повторы

60 млн лет назад появились в геноме приматов

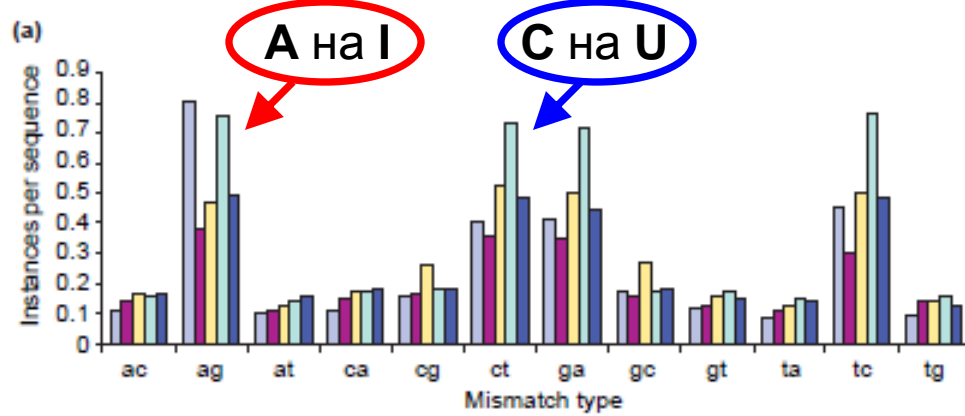
Около 300 пар оснований

10,7% генома человека

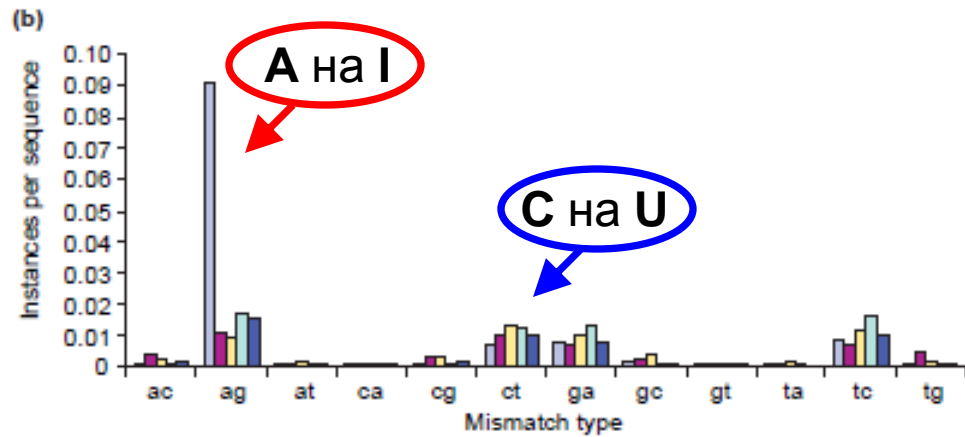
70-80% гомологии –консервативность выше, чем у других млекопитающих



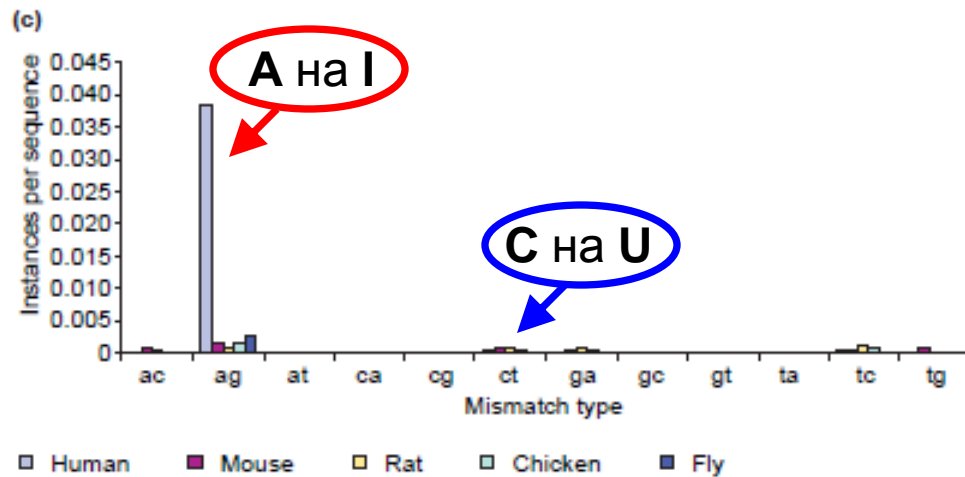
1 замена на транскрипт



3 замены на транскрипт

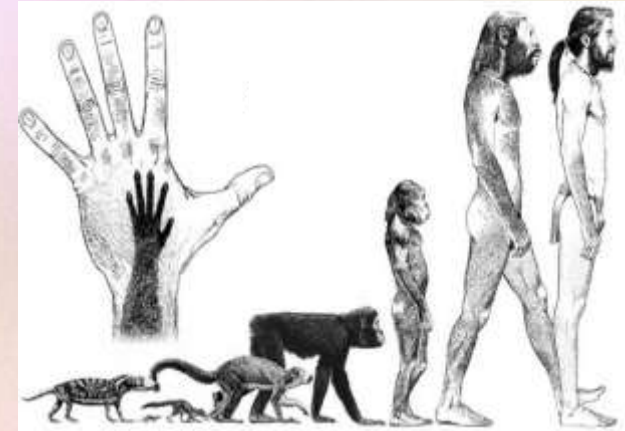
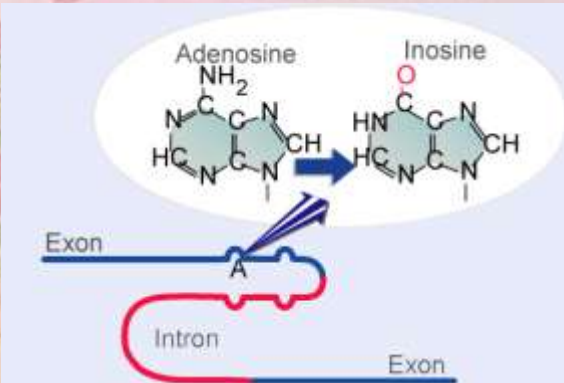
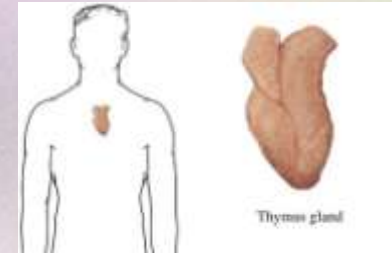


5 замен на транскрипт



□ Human ■ Mouse □ Rat □ Chicken ■ Fly

Роль в эволюции?



Главный Редактор:



Регулирует сплайсинг белка

Модифицирует функцию белка

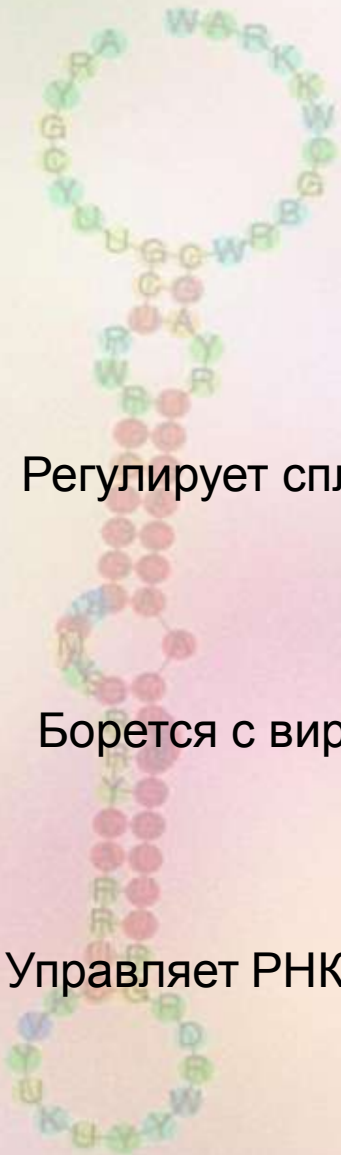
Уничтожает ненужную РНК

Борется с вирусами

Тканеспецифически изменяет экспрессию белка

Управляет РНК-интерференцией

Влияет на эпигенетическую адаптацию и эволюцию



У Редактора нет ничего СВЯТОГО



Код ДНК не гарантирует аминокислотную последовательность белка: летят рамки считывания, появляются стоп-кодоны, заменяются одни аминокислоты на другие.

тРНК доставляет не те аминокислоты при трансляции

Сплайсинг белков происходит как попало – новые сайты сплайсинга возникают, старые исчезают

"Мусорная ДНК" особенно активно используется Редактором для работы продвинутых эволюционно видов (человек и приматы) и органов (мозг и тимус)

И всё это слаженно работает в организме, а нарушение всех этих процессов приводит к БОЛЬШИМ неприятностям!!!!

Литература

Molecular diversity through RNA editing: a balancing act

Sanaz Farajollahi and Stefan Maas

Trends in Genetics Vol.26 No.5 (2010)

RNA editing: a driving force for adaptive evolution? *Willemijn M. Gommans, Sean P.*

Mullen, Stefan Maas

Bioessays. 2009 October ; 31(10): 1137–1145.

Is abundant A-to-I RNA editing primate-specific?

Eli Eisenberg, Sergey Nemzer, Yaron Kinar, Rotem Sorek, Gideon Rechavi and

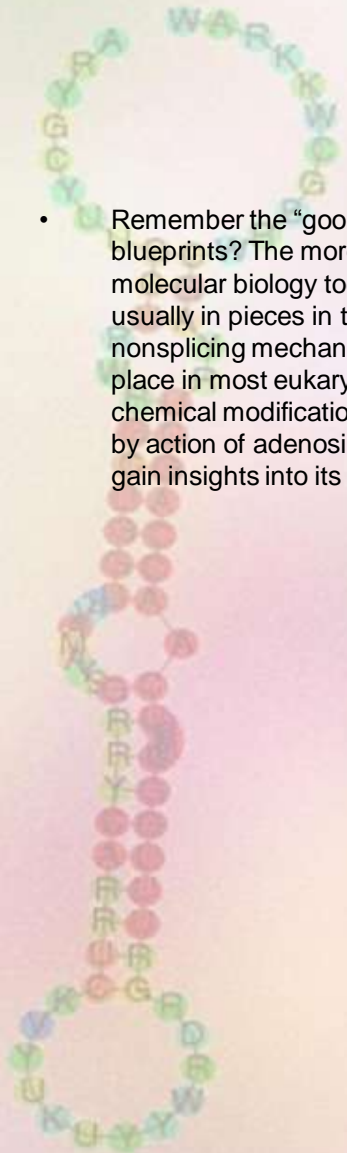
Erez Y. Levanon

TRENDS in Genetics Vol.21 No.2 (2005)

A scenic mountain landscape featuring a calm lake in the foreground, surrounded by green and brown hills. In the background, a large mountain peak is partially obscured by white clouds under a blue sky with scattered clouds.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

НАДЕЮСЬ, ВСЕМ БЫЛО
ИНТЕРЕСНО!

- 
- Remember the “good old days” when the central dogma ruled and nucleic acids were largely looked at as giant unalterable cellular blueprints? The more we learn about DNA and RNA, the more this doctrine looks like a quaint convention of a simpler time. Indeed, molecular biology today recognizes not only that RNA information can flow to DNA (reverse transcription), and that eukaryotic genes are usually in pieces in the DNA and must be spliced to make mature (and useful) RNA, but also that RNA itself can be altered in several nonsplicing mechanisms collectively referred to as editing. RNA editing is a phenomenon whose occurrence is now recognized to take place in most eukaryotic organisms. It varies from insertion of bases at specific places in mRNAs (mostly in simple eukaryotes) to chemical modification of bases in most other eukaryotes. The latter process most commonly involves conversion of adenosine to inosine by action of adenosine deaminase. At the [A-to-I RNA Editing website](#), you’ll find everything you need to know about this latter process and gain insights into its significance for the cells that perform it.