 МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ УКРАИНЫ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ УКРАИНЫ «КИЕВСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМЕНИ ИГОРЯ СИКОРСКОГО »

ФАКУЛЬТЕТ БИОМЕДЕЦИНСКОЙ ИНЖЕНЕРИИ КАФЕДРА БИОМЕДИЦИНСКОЙ КИБЕРНЕТИКИ

**Реферат**

По дисциплине «Биоинформатика»

на тему: «Полиаденилирование. Сплайсинг. Механизм сплайсинга. Альтернативный сплайсинг»

**Выполнила:**

студентка гр. БС-81

Соловьёва А.О.

**Проверил:**

ст. преп. Кисляк С. В.

Засчитано с \_\_\_.\_\_\_.\_\_\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

(підпис викладача)

Киев-2020

**Процессинг**

**Процессинг РНК (посттранскрипционные модификации РНК)** совокупность процессов в клетках [эукариот](https://dic.academic.ru/dic.nsf/ruwiki/1214528), которые приводят к превращению первичного транскрипта РНК (молекула РНК, образующаяся сразу после транскрипции и не подвергнутая существенным посттранскрипционным модификациям; у эукариот первичным транскриптом называется [пре-мРНК](http://humbio.ru/humbio/tarantul_sl/0000115c.htm)) в зрелую РНК.

Наиболее известен процессинг матричных РНК, которые во время своего синтеза подвергаются модификациям: кэпированию, сплайсингу и полиаденилированию. Также мо-дифицируются (другими механизмами) [рибосомные РНК](https://dic.academic.ru/dic.nsf/ruwiki/1121487), [транспортные РНК](https://dic.academic.ru/dic.nsf/ruwiki/1260583) и [малые ядерные РНК](https://dic.academic.ru/dic.nsf/ruwiki/312996).

Мы рассмотрим такие модификации, как сплайсинг и полиаденилирование.

**Полиаденилирование**

**Полиаденилирование** - это процесс присоединения большого количества остатков [аденозинмонофосфата](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%B4%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D0%B7%D0%B8%D0%BD%D0%BC%D0%BE%D0%BD%D0%BE%D1%84%D0%BE%D1%81%D1%84%D0%B0%D1%82" \o "Аденозинмонофосфат) (поли(А)-хвоста) к [3'-концу](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B0%D0%BF%D1%80%D0%B0%D0%B2%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%8C) первичной [мРНК](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%A0%D0%9D%D0%9A" \o "МРНК) (пре-мРНК).

3'-конец модифицируется сразу после завершения транскрипции. Специальный фермент –**полиаденилат-полимераза** присоединяет к 3'-концу каждого РНК-транскрипта от 100 до 250 остатков адениловой кислоты (поли(А)). Полиаденилатполимераза узнает специфическую последовательность **AAУAAA,** отщепляет от первичного транскрипта небольшой фрагмент в 11-30 нуклеотидов и затем присоединяет поли(А) последовательность. Принято считать, что такой "хвост" способствует последующему процессингу РНК и экспорту зрелых молекул мРНК из ядра.

Тот же самый сигнал **AAУAAA**, который является сигналом для начала полиаденилирования, является в то же самое время и сигналом для РНК-полимеразы II, что ей на этом месте надо прекратить строить мРНК по данному гену, что вполне логично: зачем строить дальше мРНК, если весь последующий кусок все равно будет отрезан.

После [полиаденилирования](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%BE%D0%BB%D0%B8%D0%B0%D0%B4%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%BB%D0%B8%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B5" \o "Полиаденилирование) мРНК подвергается [сплайсингу](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%BF%D0%BB%D0%B0%D0%B9%D1%81%D0%B8%D0%BD%D0%B3" \o "Сплайсинг)

**Сплайсинг**

Белок–кодирующий ген эукариот – это длинная линейная последовательность из сочетаний четырех нуклеотидов, содержащая транскрибируемую часть ДНК (которая может содержать несколько белок-кодирующих последовательностей), а также 5’ и 3’ нетранскрибируемые фланкирующие районы, которые необходимы для регуляции транскрипции и процессинга прематричной РНК (пре–мРНК).

Гены эукариот разделены на серию отрезков, при этом кодирующие белок фрагменты (экзоны) чередуются с некодирующими фрагментами (интронами). Во время транскрипции считывается вся протяженность гена, содержащая как экзоны, так и интроны. Затем в ходе созревания мРНК (или процессинга) в молекуле РНК вырезаются и удаляются участки, считанные с интронов, а те фрагменты, что были считаны с экзонов, соединяются в одну общую последовательность. Происходит их сшивка (сплайсинг).

Все экзоны можно разделить на 4 класса: 5’–экзоны, внутренние экзоны, 3’–экзоны и экзоны, находящиеся в составе безинтронных генов. Процесс сплайсирования происходит на коротких участках мРНК, называемых сайтами сплайсинга. Выделяют донорный сайт, акцепторный сайт и сайт ветвления. Каждый тип сайта описывается определенной консенсусной последовательностью.

Число, внутренняя локализация интронов и их длина характерны для каждого гена. Экзоны, как правило, имеют небольшую длину, от 100 до 600 п.н., а длина интрона может варьировать в широких пределах – от нескольких десятков пар нуклеотидов до многих десятков тысяч. Обычно интрон начинается с динуклеотида GT и заканчивается AG, что обеспечивает правильный сплайсинг.

**Механизм сплайсинга**

Сплайсинг mРНК осуществляется сплайсосомой – рибонуклеопротеидным комплексом, включающим 5 малых ядерных РНК (U1, U2, U4,U5, U6) и более 100 белков. Некоторые белки напрямую участвуют в сплайсинге, большая их часть играет структурную роль и необходима для сборки малых ядерных рибонуклеопротеидных комплексов и их взаимодействий между собой и с пре-mРНК.

Описано несколько десятков белковых комплексов, называемых SR-белками(сплайсингрегулирующими), которые различны в разных тканях, а также в одной ткани на разных этапах развития организма. Эти богатые серином и аргинином белки связываются с определенными нуклеотидными последовательностями внутри экзонов и сигнализируют о вырезании или сохранении конкретного экзона в mРНК (рис. 4). Если они связываются с экзонным энхансером сплайсинга ( ESE ), то на 5′-конце соседнего интрона начинается формирование сплайсосомы (рис. 5). Если же другие SR -белки связываются с экзонным супрессором сплайсинга (ESS), тогда блокируется присоединение малых РНК сплайсосомы к фланкирующим интронам, что приводит к вырезанию этого экзона вместе с интронами.

В экзоне после взаимодействия SR -белков с ESE концы фланкирующих его интронов спариваются с малыми РНК. После того как 5′-конец интрона сближается с точкой разветвления, 2′-ОН группа аденилового нуклеотида оказывается в такой конформационной позиции, что с неизбежностью атакует границу экзон–интрон. Приближенный 3′-конец интрона атакуется 3′-ОН группой экзона.

Сшивание экзонов происходит с точностью до одного нуклеотида, что принципиально важно – при синтезе полипептидов не должно происходить сдвига рамки считывания.

**Альтернативный сплайсинг**

В некоторых клетках в мРНК информация считывается не со всех экзонов данного гена, а только с некоторых. В клетках другого типа – с другого набора экзонов. В результате с одного гена считывается несколько вариантов мРНК. Эти разные мРНК образуются в результате удаления фрагментов, соответствующих разным экзонам, и соответственно их сплайсинга, который в данном случае называется альтернативным.

Каждая из таких мРНК транслируется в определенной группе клеток, в результате чего синтезируется один из вариантов белка, в других клетках – другой набор экзонов и соответственно другой белок. Один активирующий сигнал включает только один ген, но за счет альтернативного сплайсинга синтезируется много различных белков.

Именно альтерна­тивным сплайсингом объясняется тот факт, что у человека синтезируется не менее разных типов белков, кодируемых всего ~ 20 × генами. Из всех генов человека, содержащих интроны, более 75 % служат матрицами для синтеза пре-mРНК, подвергаемых альтернатив­ному сплайсингу.

В результате альтернативного сплайсинга по каждому гену высших эукариот может об­разовываться в среднем три разных mРНК, а по некоторым генам даже несколько тысяч.

Образование альтернативно сплайсированных мРНК находится под контролем системы [*транс*](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D1%80%D0%B0%D0%BD%D1%81%D1%80%D0%B5%D0%B3%D1%83%D0%BB%D1%8F%D1%82%D0%BE%D1%80%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D1%8D%D0%BB%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82%D1%8B)-действующих белков ([факторов сплайсинга](https://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%A4%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%BE%D1%80_%D1%81%D0%BF%D0%BB%D0%B0%D0%B9%D1%81%D0%B8%D0%BD%D0%B3%D0%B0&action=edit&redlink=1)), которые связываются с *[цис](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A6%D0%B8%D1%81-%D1%80%D0%B5%D0%B3%D1%83%D0%BB%D1%8F%D1%82%D0%BE%D1%80%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D1%8D%D0%BB%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82%D1%8B" \o "Цис-регуляторные элементы)*[-сайтами](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A6%D0%B8%D1%81-%D1%80%D0%B5%D0%B3%D1%83%D0%BB%D1%8F%D1%82%D0%BE%D1%80%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D1%8D%D0%BB%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82%D1%8B" \o "Цис-регуляторные элементы) первичного транскрипта. Среди факторов сплайсинга выделяют активаторы и репрессоры сплайсинга: первые способствуют использованию отдельных его сайтов, а вторые, наоборот, предотвращают их использование. Механизмы альтернативного сплайсинга очень разнообразны, знание «кода сплайсинга» создаёт возможность предсказывать результаты сплайсинга конкретного гена в тех или иных условиях.

**Модели альтернативного сплайсинга**

Существует пять моделей альтернативного сплайсинга:

1. *Пропуск экзона или кассетный экзон.*

В данном случае любой экзон может быть вырезан или включен в состав зрелой мРНК. Это — наиболее распространённая модель прохождения альтернативного сплайсинга у пре-мРНК млекопитающих, по некоторым подсчётам, более 38 % событий альтернативного сплайсинга у млекопитающих следует данной модели).

1. *Взаимоисключающие экзоны.*

Из двух экзонов в зрелую мРНК включается только один, но не оба (данная модель сложнее остальных, поскольку предусматривает скоординированное протекание, по крайней мере, двух событий альтернативного сплайсинга).

1. *Альтернативный донорный сайт.*

Используется альтернативный [5'-конец](https://ru.wikipedia.org/wiki/5%E2%80%B2-%D0%9D%D0%B5%D1%82%D1%80%D0%B0%D0%BD%D1%81%D0%BB%D0%B8%D1%80%D1%83%D0%B5%D0%BC%D0%B0%D1%8F_%D0%BE%D0%B1%D0%BB%D0%B0%D1%81%D1%82%D1%8C) интрона (донорный сайт), так что меняется 3'-конец вышестоящего экзона (у млекопитающих данный механизм ответственен примерно за 8 % событий альтернативного сплайсинга).

1. *Альтернативный акцепторный сайт.*

Используется альтернативный 3'-конец интрона (акцепторный сайт), так что меняется 5'-конец нижестоящего экзона (на этой модели основано примерно 18 % событий альтернативного сплайсинга у млекопитающих).

1. *Удержание интрона.*

Последовательность может быть вырезана как интрон или оставлена в зрелой мРНК. Этот способ отличается от пропуска экзона, поскольку сохраняемая последовательность не окружена интронами. Если оставленный интрон попадает в [кодирующую область](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%BE%D0%B4%D0%B8%D1%80%D1%83%D1%8E%D1%89%D0%B0%D1%8F_%D0%BE%D0%B1%D0%BB%D0%B0%D1%81%D1%82%D1%8C), то он должен кодировать аминокислотную последовательность с такой же [рамкой считывания](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9E%D1%82%D0%BA%D1%80%D1%8B%D1%82%D0%B0%D1%8F_%D1%80%D0%B0%D0%BC%D0%BA%D0%B0_%D1%81%D1%87%D0%B8%D1%82%D1%8B%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D1%8F), как и соседние экзоны. Если же он будет иметь другую рамку считывания или содержать [стоп-кодон](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D1%82%D0%BE%D0%BF-%D0%BA%D0%BE%D0%B4%D0%BE%D0%BD), белок будет нефункциональным. Это — самый редкий механизм альтернативного сплайсинга у млекопитающих (на него приходится примерно 3 % событий АС; в то же время, данный механизм достаточно широко распространён при [онкологических](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9E%D0%BD%D0%BA%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F) заболеваниях, где он служит одним из механизмов инактивации [генов-супрессоров опухолей](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%B5%D0%BD-%D1%81%D1%83%D0%BF%D1%80%D0%B5%D1%81%D1%81%D0%BE%D1%80_%D0%BE%D0%BF%D1%83%D1%85%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B9)).

**Использованные источники**

1. СМИРЯЕВ А.В., ПАНКИНА Л.К. ОСНОВЫ БИОИНФОРМАТИКИ. МОСКВА: 2013.
2. Дымшиц Г. М., Саблина О. В.  «Разорванные» гены и сплайсинг // Вавиловский журнал генетики и селекции. — 2014.
3. Патрушев Л.И. Экспрессия генов. – М.: Наука, 2000.
4. Храмеева Е. Е. Дальние взаимодействия в геномах эукариот и регуляция сплайсинга: дис. канд. биолог. - МОСКВА, 2014.