

ЦЕНТРАЛНА ДОГМА НА МОЛЕКУЛЯРНАТА БИОЛОГИЯ

ПРОФ. ПЛАМЕНКА БОРОВСКА



Централната догма на молекулярната биология

- ▶ Обобщеният модел на протеиновата структура се нарича “централна догма на молекулярната биология”.
- ▶ *Транскрипцията е превръщането на информация от ДНК към РНК и е проста, поради прякото съответствие между четирите нуклеотидни бази на ДНК и РНК.*

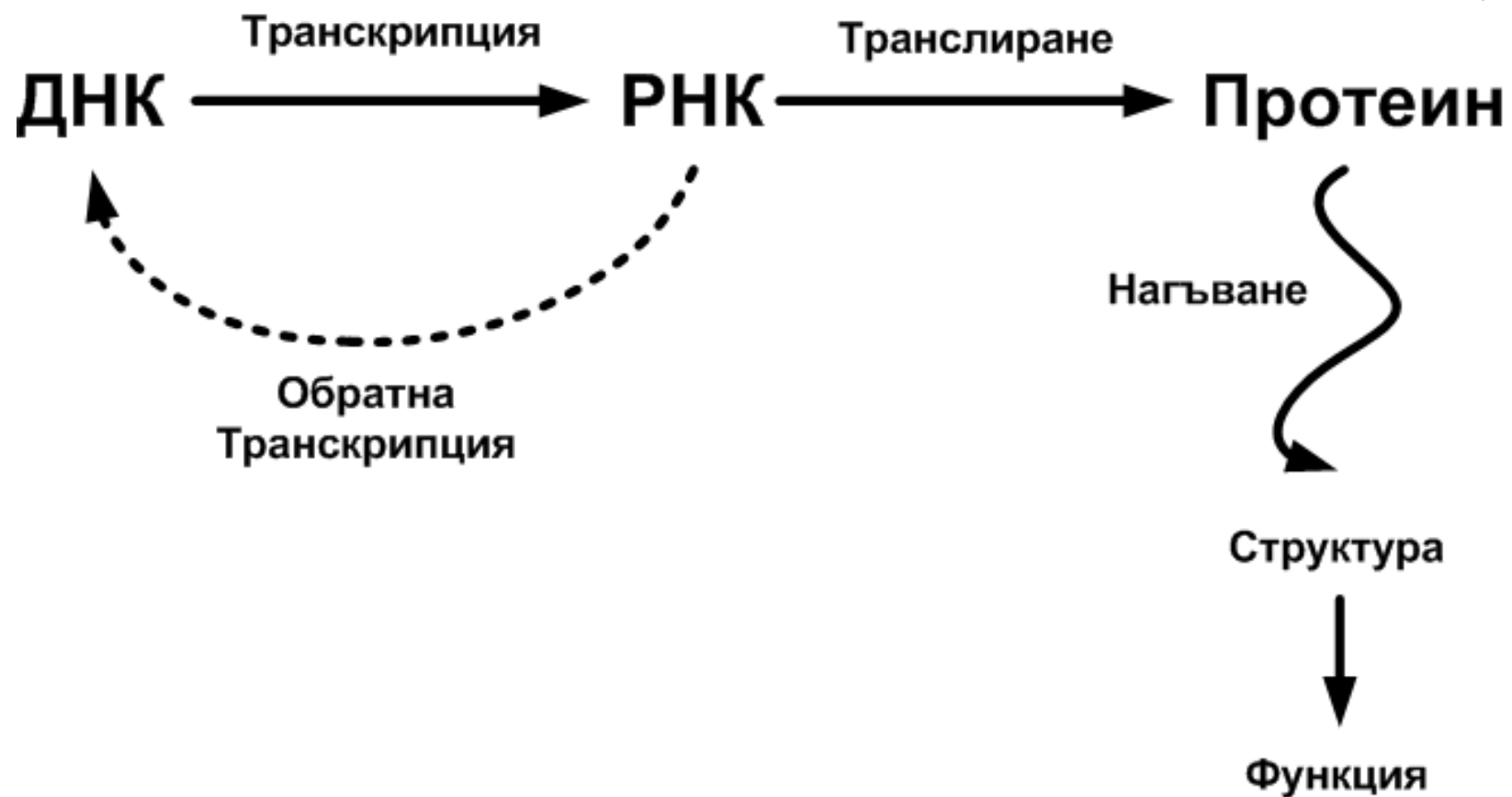
Централната догма на молекулярната биология

- ▶ Като цяло, *РНК копира ДНК* чрез процес, известен като *транскрипция*.
- ▶ За повечето цели, *РНК може да се разглежда като работно копие или шаблон на ДНК*. Обикновено е налице един или много малък брой примери на ДНК в клетката, където има множество копия на транскрибирани РНК.
- ▶ Общ термин, свързан с броя на нуклеотидните бази в определена секвенция е базови двойки, например "400 базови двойки". Този термин е общ, който буквално може да означава "400 двойки бази".
- ▶ По-често, обаче, въпреки наличието на 400 нуклеотиди в определена секвенция, се счита, че има още 400 нуклеотиди на допълващата нишка в другата посока.
- ▶ В този контекст, използването на базови двойки е мълчаливо признание за тяхното съществуване, което може да бъде от голямо значение, тъй като функцията, която се изследва, може да бъде от другата нишка. *В почти всички случаи, трябва да бъдат разглеждани двете нишки.*

Обобщени модели и тяхното използване

- ▶ Отношенията между ДНК, РНК, протеини, структура и функция следват един обобщен модел. За съжаление, както повечето обобщения, той е крайно опростен за много ситуации.
- ▶ Биоинформатиците по принцип се занимават с информацията на по-абстрактно ниво: ДНК, РНК и аминокиселинните секвенции са "само" низове от букви.
- ▶ Понякога е лесно да се забрави, че това са реалните изображения на молекулите, които съществуват в клетъчния свят и следователно, трябва да си *взаимодействат с физическата среда като цяло, да не говорим за съществуването им в клетъчна среда.*
- ▶ *Колко трябва да знаят биоинформатиците за контекста на реалния свят на данните, които анализират, зависи от анализа, който се извършва.*
- ▶ В някои случаи са достатъчни доста повърхностни знания, докато други изискват по-дълбоко разбиране на основните физични и биологични процеси по време на работа.

Централната догма на молекулярната биология



Централната догма на молекулярната биология

- ▶ Съществуват интересни изключения в *РНК на ретровирусите*, най-известният пример е HIV (човешки вирус на имунната недостатъчност), който причинява СПИН.
- ▶ РНК в ретровирусите се използва за съхранение на информация. След това тя се копира (лошо в случай на HIV) в ДНК, и след това се интегрира в нуклеиновата киселина на клетката на човека.
- ▶ Този "трик" позволява на вируса (и неговата информация) да остане пасивен в продължение на дълги периоди в *относителна безопасност*, докато *оригиналният материал на РНК е по-вероятно да бъде активно разграждан* от клетъчните ензими.
- ▶ Тази способност за преобразуване от РНК към ДНК също е полезна за молекулярните биолози, като ДНК може да бъде по-лесно съхранявана или манипулирана чрез използване на стандартни техники.

Транслация

- ▶ За кодиране за всяка отделна аминокиселина в ДНК се използват три последователни нуклеотидните бази, наречени *triplets* или **кодони**
- ▶ Необходими са три бази, защото има 20 аминокиселини, но само четири нуклеотидни бази: с една база има четири възможни комбинации, с две бази - 16 (4²), с три бази - 64 (4³), което е повече от броя на аминокиселините.

Централната догма на молекулярната биология

- ▶ *РНК транскрипцията се използва от сложна молекулярна машина, наречена рибозома за да транслира* последователните кодони в аминокиселини в съответния ред.
- ▶ Специални *стоп-кодони*, като *UAA, UAG и UGA*, *принуждават рибозомата да прекрати удължаването* на полипептидната верига в определена точка.
- ▶ По същия начин, кодонът за аминокиселината метионин (*AUG в РНК*) често се използва като сигнал за начало на транслация.

Централната догма на молекулярната биология

- ▶ Участък от ДНК, между *началото и стоп-кодоните*, се нарича *отворена рамка за четене (open reading frame)*.
- ▶ Определените кодони зависят от това как е разделена секвенцията от нуклеотидните бази. От това зависи от къде започва броенето.
- ▶ Не съществува биологична причина първата нуклеотидна база, отчетена в ДНК секвенцията, да бъде свързана към областите на ДНК, кодиращи протеини.

Централната догма на молекулярната биология

- ▶ Общо решение е да се определят кодоните, специфицирани от всички възможни отворени рамки за четене и да се избере най-правдоподобната въз основа на резултатите.
- ▶ *Коректната отворена рамка за четене за определена област на ДНК като цяло е тази, с най-дългото разстояние между всеки старт и стоп кодони.*
- ▶ *Въпреки, че има изключения, особено в някои вируси и бактерии, всеки нуклеотид участва в кодирането на само една аминокиселина и следователно, само една отворена рамка за четене е вярна.*
- ▶ Некоректните рамки за четене обикновено са кратки и като следствие, не приличат на разпознаваеми протеини.

Централната догма на молекулярната биология

- ▶ При дадена секвенция и при три нуклеотидни бази във всеки кодон, е разумно да се приеме, че има три възможни рамки за четене, които започват съответно, с първата, втората и третата нуклеотидни бази.
- ▶ Това се дължи на факта, че всички последващи рамки за четене се повтарят и може да започне да се появят някъде другаде в секвенцията.
- ▶ Следователно, най-лесно е да се започне от началото. Важно е също да се разглежда другата верига на ДНК *базови двойки с тази, която е примерна, тъй като тя от своя страна има още три рамки за четене.*
- ▶ *По конвенция, прочитанията на секвенцията на едната нишка се означават като +1, +2 и +3, докато тези на допълващата нишка се значават като -1, -2 и -3.*

Екзони (Exons) в ДНК

- ▶ **Екзоните представляват протеин-кодиращи сегменти** и по същество са една от основните две подразделения на ДНК, които се транскрибират в РНК.
- ▶ Всички гени започват с екзони, които често са прекъсвани от **интрони (introns), представляващи сегменти, които не кодират протеини (non-protein coding segments)**.
- ▶ Екзоните са получили това наименование, защото те напускат ядрото на клетката и позволяват на секвенциите на ДНК да бъдат “изразени” (префиксът ех-идва от "expressed").
- ▶ **Екзоните са действителната част на веригата ДНК, която съдържа кодовете на определени части на протеина.**
- ▶ Броят на екзоните в ДНК може да варира при различните биологични видове.
- ▶ Преди формирането на функционалната mRNA (messenger RNA), се осъществява “разплитане” (**splicing complex**), наречено сплайсеосома (**spliceosome**) - разцепва веригата на ДНК като изрязва интроните и свързва екзоните.
- ▶ Екзоните се свързват и напускат клетъчното ядро като се използват за кодирането на протеините при транслацията.

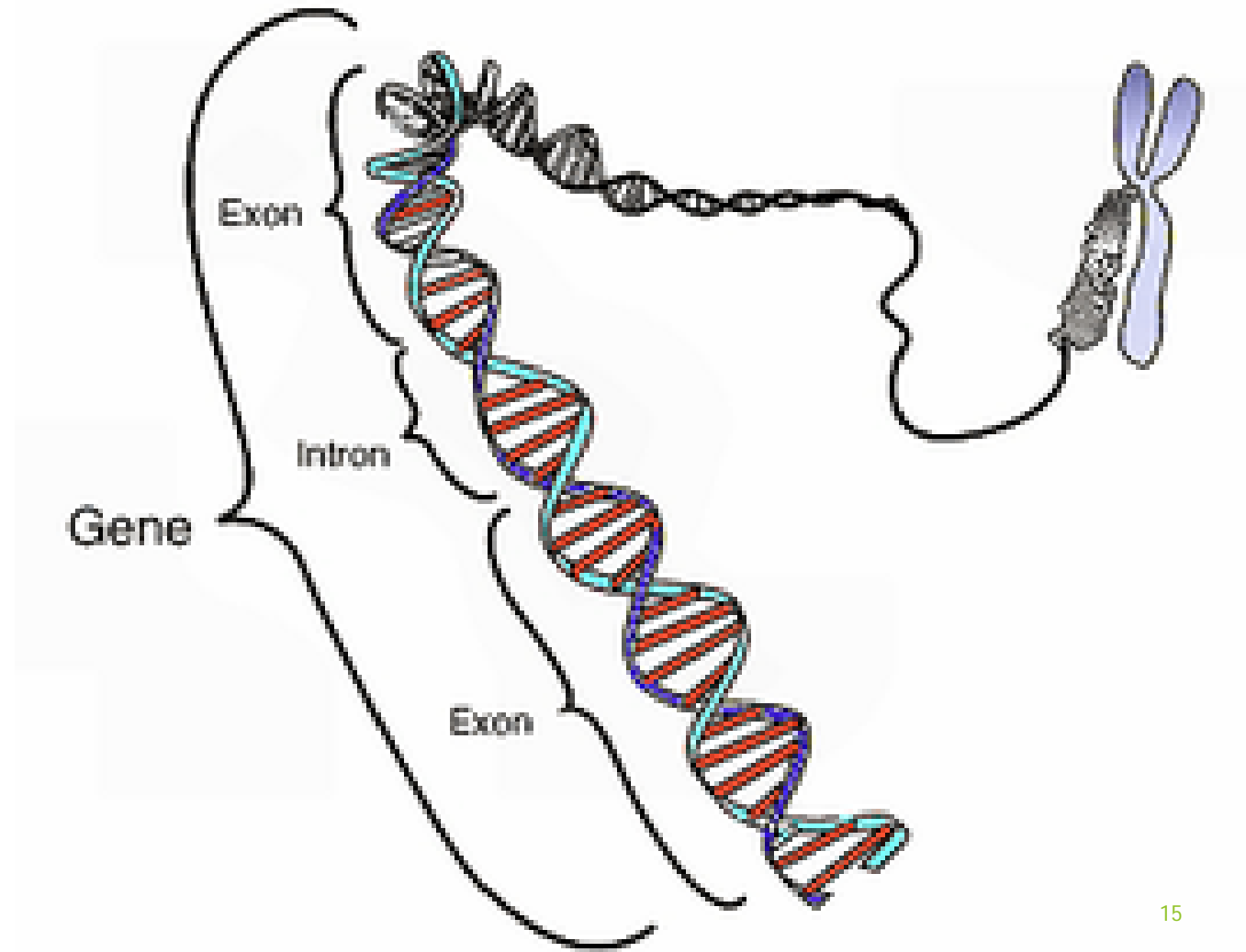
Интрон (Intron)

- ▶ *Интронът* представлява участък ДНК в гена, който не се транслира в протеин.
- ▶ Тези некодирани секции се транскрибират в mRNA (**pre**-mRNA, **precursor** – **предшественик**, messenger - куриер) и някои други видове РНК, които впоследствие се отстраняват от процес, наречен сплайсинг до получаването на “зряла” РНК (mature RNA).
- ▶ След сплайсинга на интроните (т.е. тяхното отстраняване), mRNA съдържа само последователности от екзони, които се транслират в протеини.

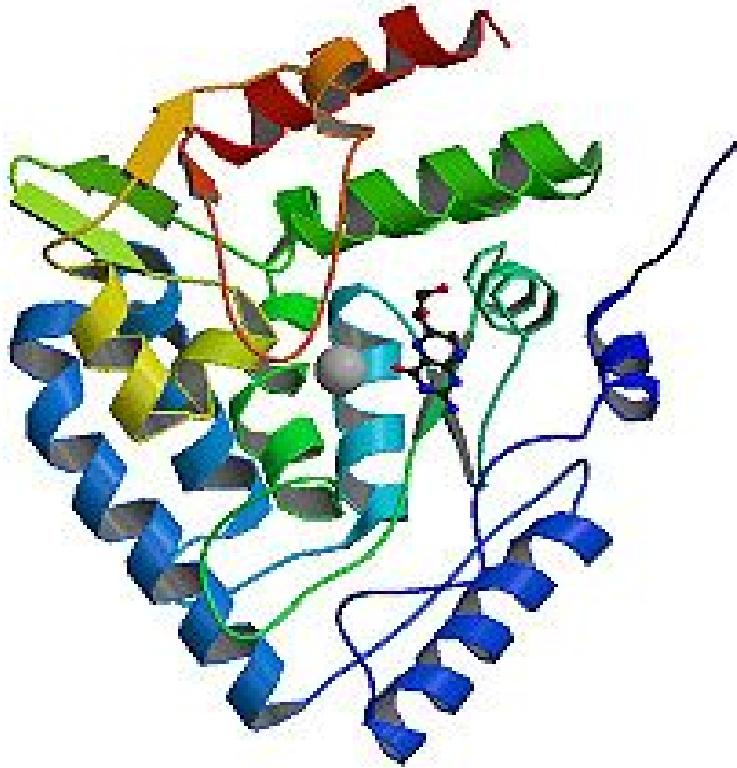
Интрон (Intron)

- ▶ Наименованието **intron** произхожда от термина *intragenic region* (интрагенен участък) и се нарича още *intervening sequence* (*намеса*)
- ▶ След отстраняването на интроните от процеса на сплайсинг, зрялата секвенция mRNA е готова за транслация.
- ▶ Алтернативният сплайсинг на интроните в рамките на гена може да осигури по-голямо разнообразие от протеинови секвенции, транслирани от един и същи ген.
- ▶ Управлението на сплайсинга на mRNA се осъществява от голямо разнообразие от сигнални молекули.
- ▶ Интроните могат да съдържат “стар код”, или секции на гена, които някога са били транслирани в протеини, но понастоящем са неактивни.
- ▶ Като цяло се приема, че интроните са отпадъчна ДНК (**junk DNA**), която няма биологична функция.

Разположение на екзоните и интроните в гена



Човешкият ген *TRN1*



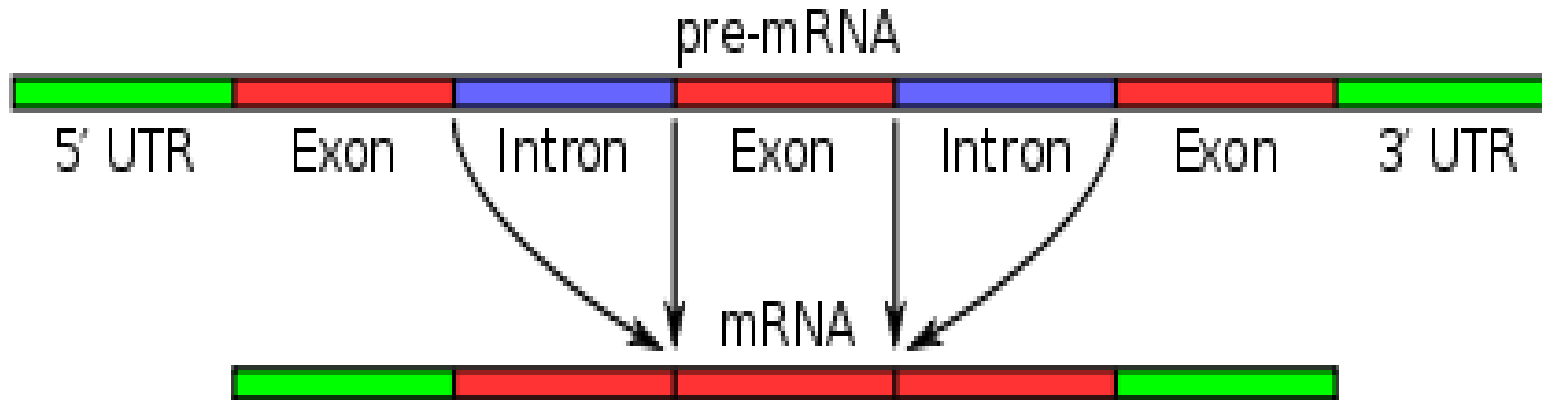
- Интроните са участъци от ДНК, които не кодират аминокиселини на протеин и дълго време са считани за отпадъчна ДНК
- В последно време това становище е оспорвано.
- Така напр., за точковата мутация (*point mutation*) в интрон 7 на човешкия ген *TRN1* е установено, че е силно свързана с развитието на психиатричното заболяване шизофрения

Човешкият ген *TRN1*

- ▶ Генът *TRN1* е важен за човешкия мозък. Този ген, обаче, не се открива в мозъка на човека.
- ▶ Изследвани са ефектите на вариациите при гена *TRN1* като промени в личността и невропсихиатрични разстройства
- ▶ Мутантът A218C на човешкия ген *TRN1*, открит в интрон 7, се свързва тясно с шизофренията.
 - ▶ Корелацията (връзката) на мутацията на интрон с шизофренията показва, че интроните имат важна роля при транслацията, транскрипцията или друг, вероятно непознат аспект на произвеждането на протеини от ДНК.

pre-mRNA, с интрони

Интроните се отстраняват посредством сплайсинг

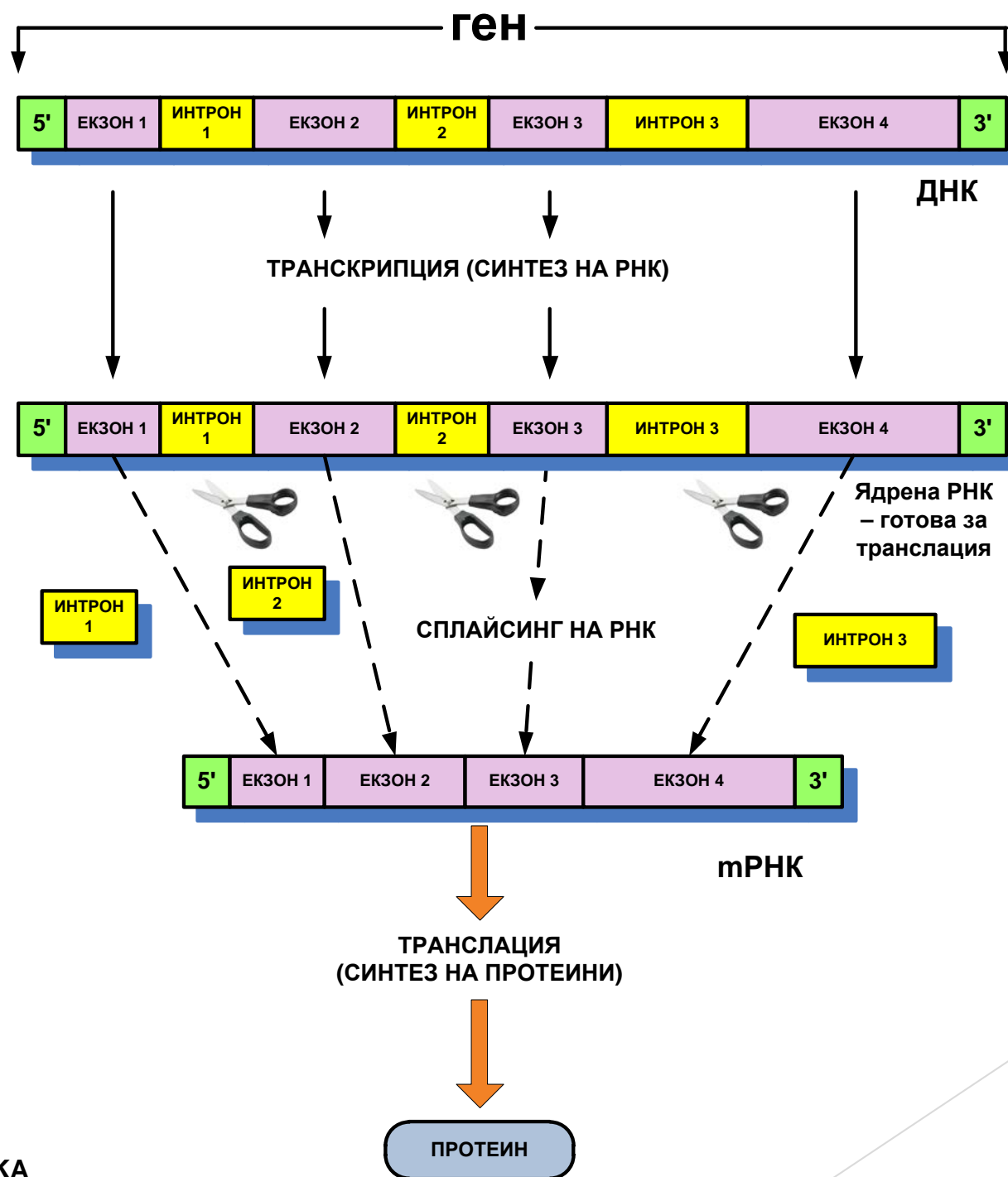


Зрялата секвенция mRNA е готова за
транслация

Множество кодове в ДНК

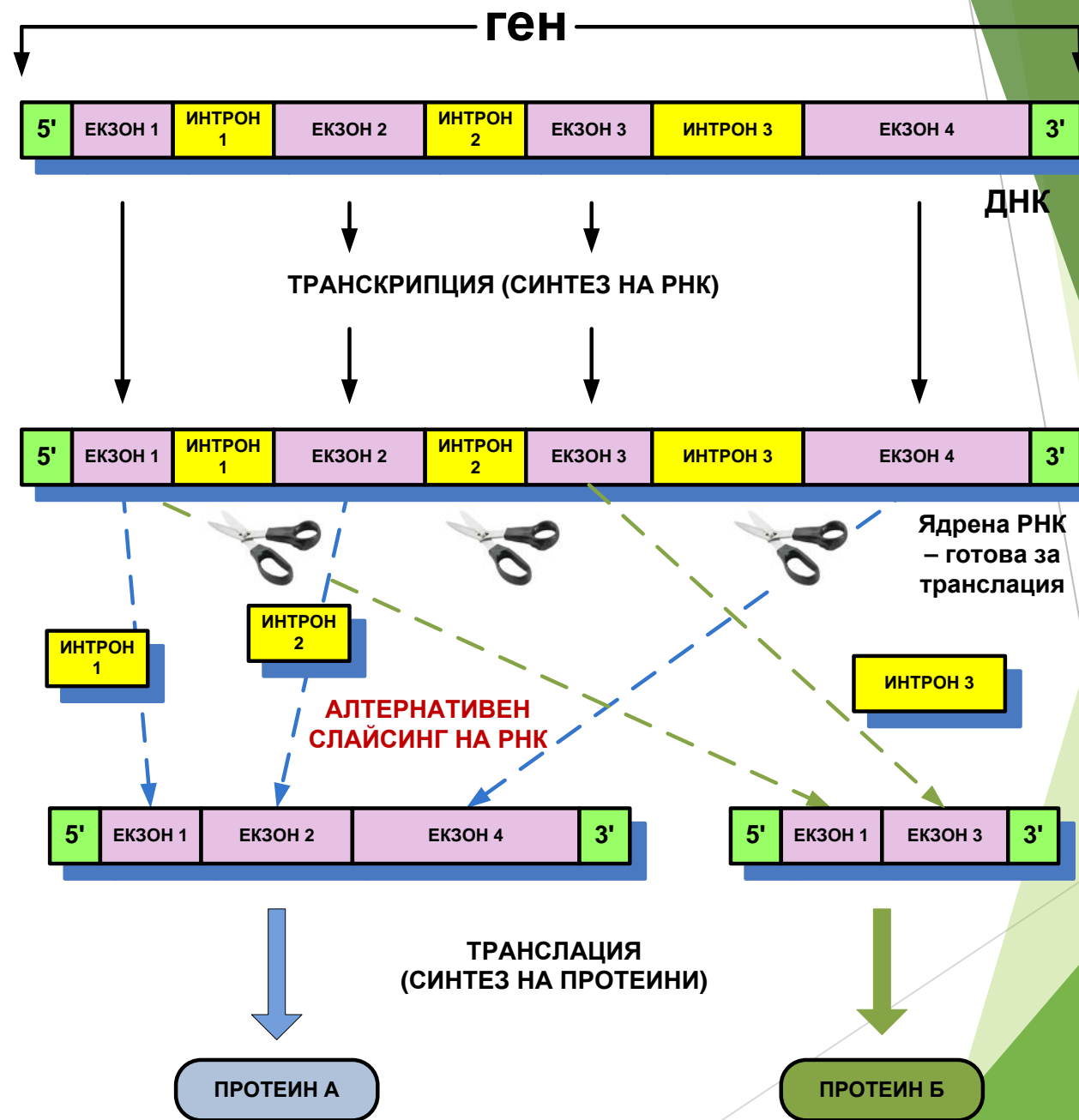
- ▶ Класическото схващане за ДНК е ясно формулирано: ДНК се транскрибира в РНК, интроните се отстраняват и останалите екзони се използват за създаване на протеин.
- ▶ Екзоните са кодиращи последователности в ДНК, интроните са части от ДНК/РНК, които прекъсват участъците с екзони.
- ▶ Първата стъпка включва синтез на РНК (транскрипция), при която ДНК се транскрибира в РНК, която съдържа както екзони, така и интрони.
- ▶ При следващата стъпка се осъществява сплайсинг на РНК, при който се отстраняват интроните.

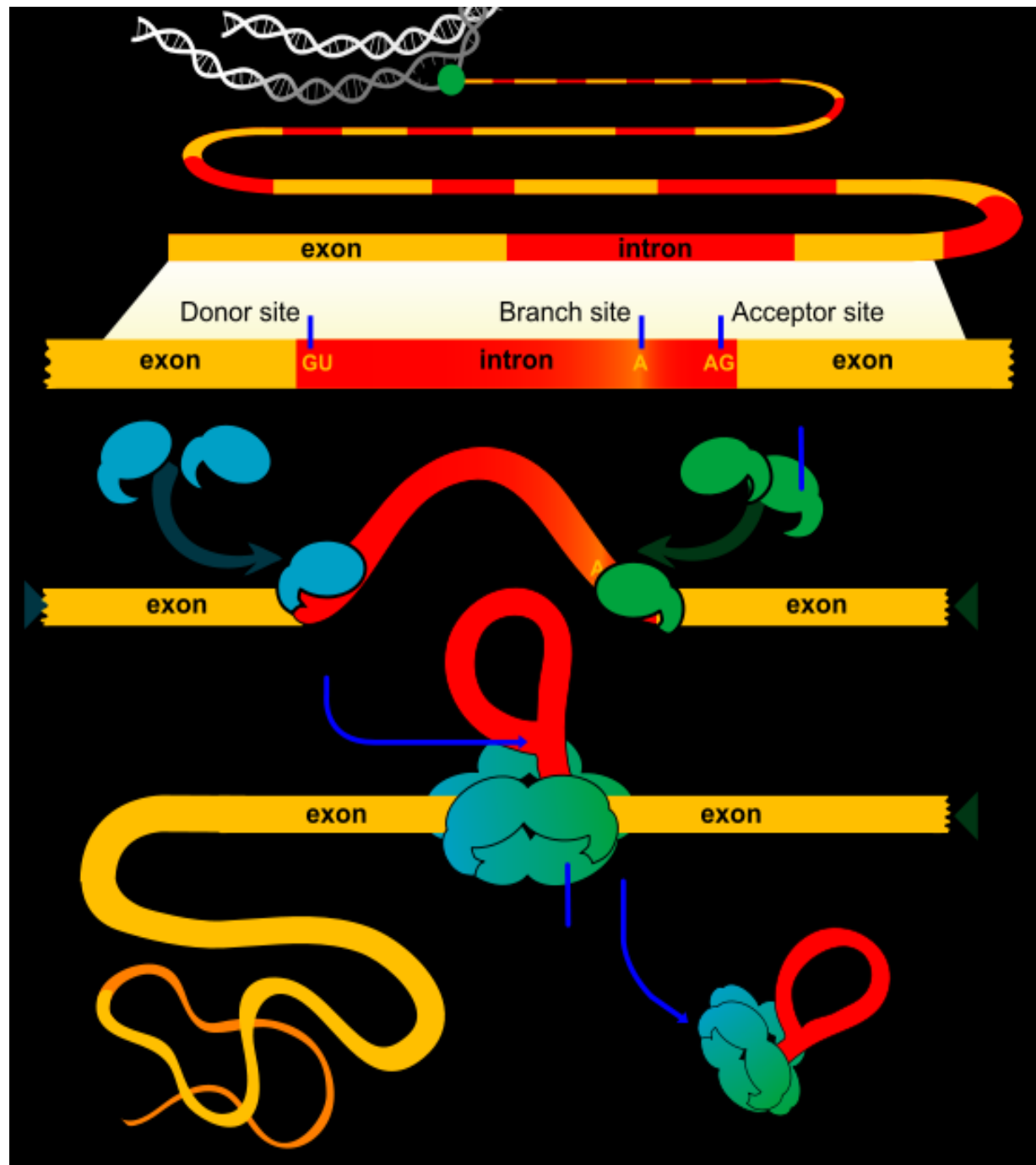
Сплайсинг на РНК (RNA Splicing)

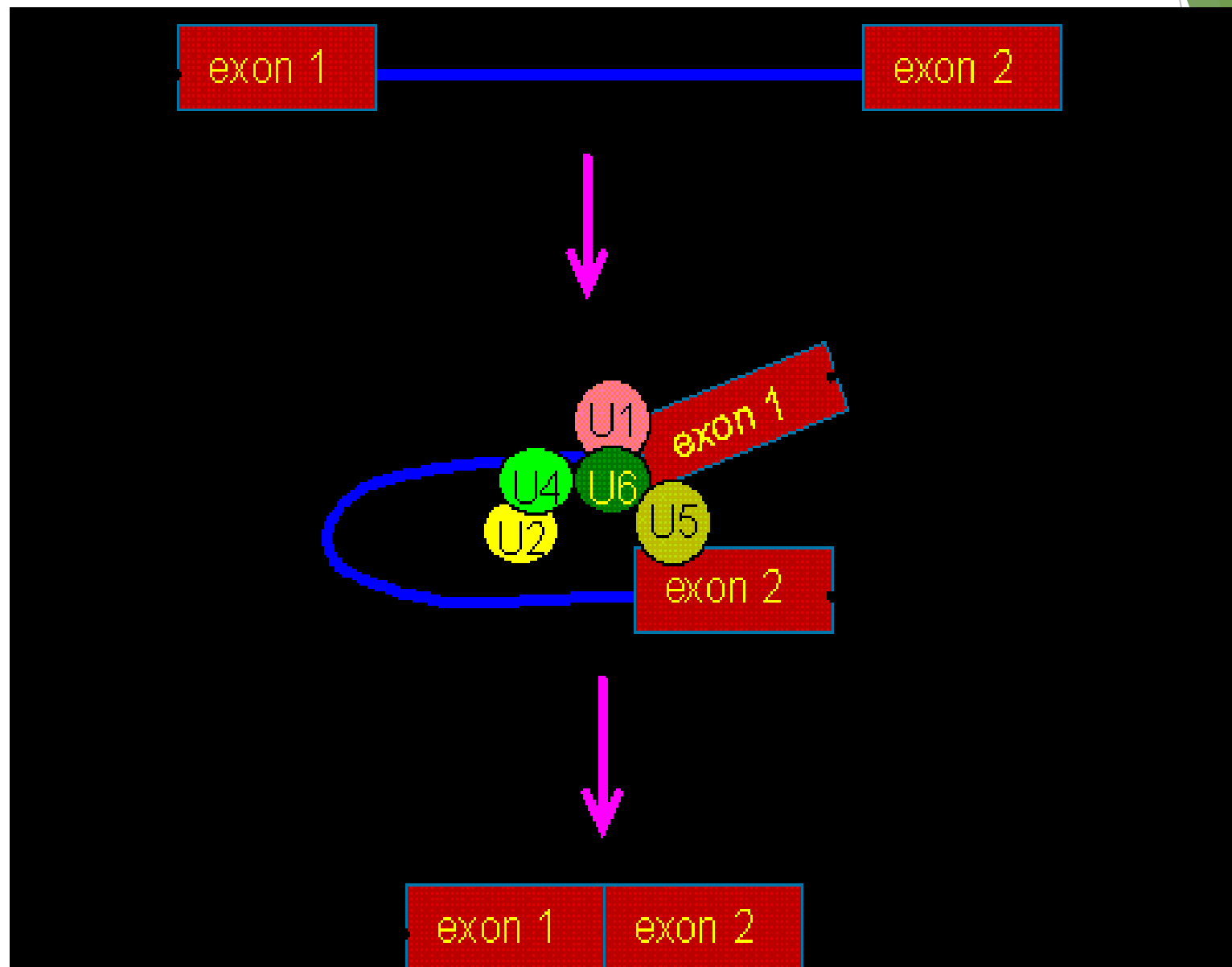


Алтернативен сплайсинг на РНК (Alternative RNA splicing)

При алтернативния сплайсинг екзоните се групират по различен начин и в резултат се генерират различни протеини от един и същ ген







<http://www.molecularstation.com/molecular-biology-images/502-dna-pictures/2-dnaanimation.html>

<http://www.digital-3d-art.com/pictures/dna-pictures/>

http://www.inmagine.com/searchterms/dna_structure.html

<http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/howgeneswork/protein>

<http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/howgeneswork>

<http://genome.gsc.riken.go.jp/hgmis/graphics/slides/scistructure.html>

http://medgadget.com/archives/2009/08/stereochemistry_of_dna_structure_imaged_with_cryoem.html

Tutorials <http://www.umass.edu/microbio/chime/>

Movies

<http://www.youtube.com/watch?v=qy8dk5iS1f0>

<http://www.youtube.com/watch?v=61ATabXiyw&feature=related>

<http://www.youtube.com/watch?v=l-hrLs03KjY&feature=related>

<http://www.youtube.com/watch?v=121ScQj8dls&feature=related>

<http://www.youtube.com/watch?v=oLz-II0eZvk&feature=related>

<http://www.youtube.com/watch?v=O0--nyv6O58&feature=related>

http://www.youtube.com/watch?v=qLnr_3J1IT8&feature=related - !!!

<http://www.youtube.com/watch?v=teV62zrm2P0&feature=related>

<http://www.youtube.com/watch?v=3aVT2DTbtA8&feature=related>

<http://www.youtube.com/watch?v=cDIKrLjRIY&feature=related>

<http://www.youtube.com/watch?v=AGUuX4PGICc&feature=related>

<http://www.youtube.com/watch?v=4PKjF7OumYo&feature=related>

<http://www.youtube.com/watch?v=rqDkYJn7w9Y&feature=related> hiv REPLICATION



RNA splicing

- ▶ <http://www.youtube.com/watch?v=HSD1AIA1r4Y&feature=related>
- ▶ <http://www.youtube.com/watch?v=4X8eK15R8yY>
- ▶ http://www.youtube.com/watch?v=FVuAwBGw_pQ&feature=related
- ▶ <http://www.youtube.com/watch?v=BpL4dgVGnCh&feature=related>
- ▶ <http://www.youtube.com/watch?v=qmBtqppU6jY&feature=related>
- ▶ <http://www.youtube.com/watch?v=9DyKSwCcAxw&feature=related>