

Молекулярна фізіологія

Тема 11.

Редагування РНК і його роль у роботі нейрона

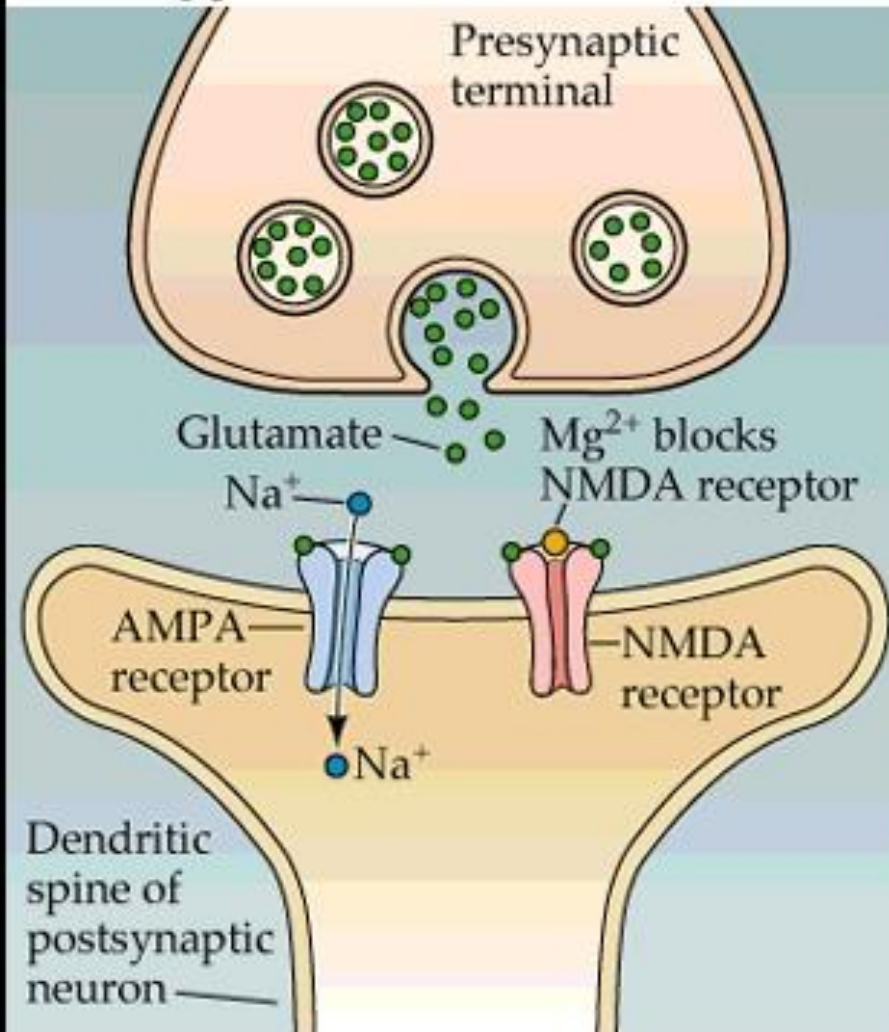
Олексій Болдирєв

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця
НАН України
«Моя наука»

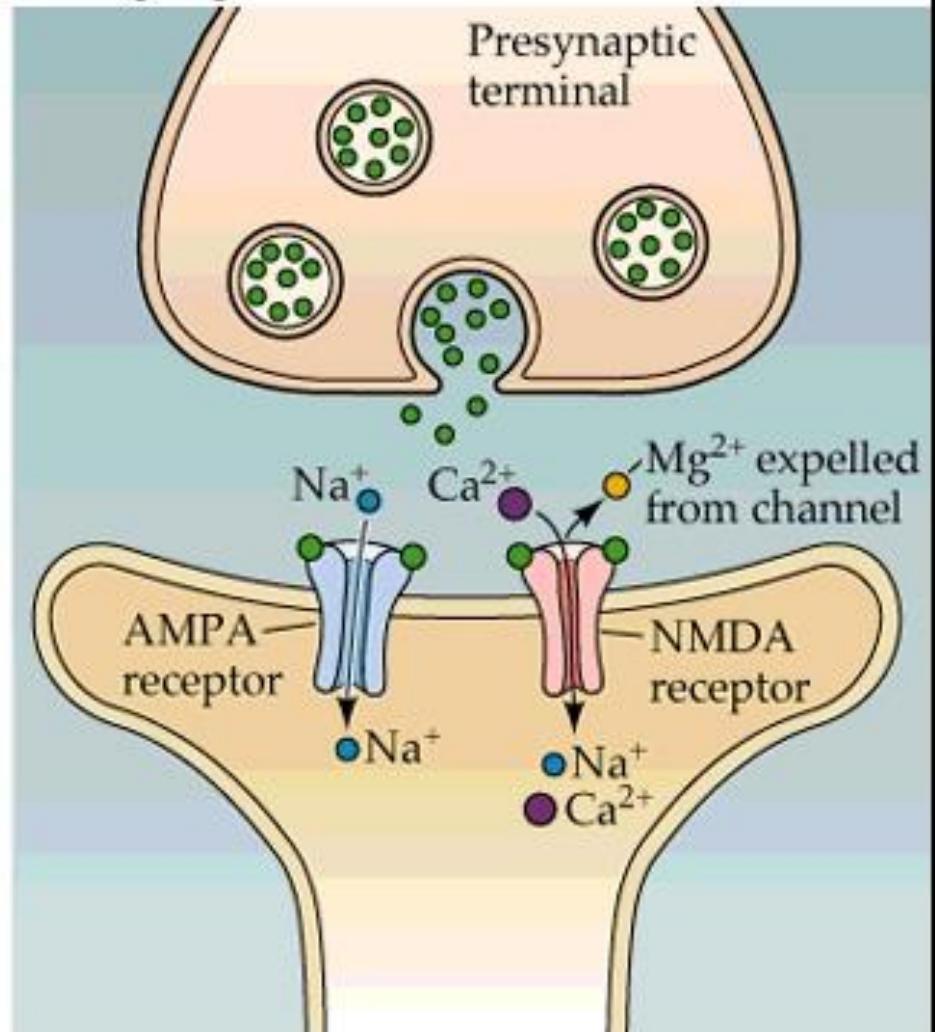


Рецептори глутамату

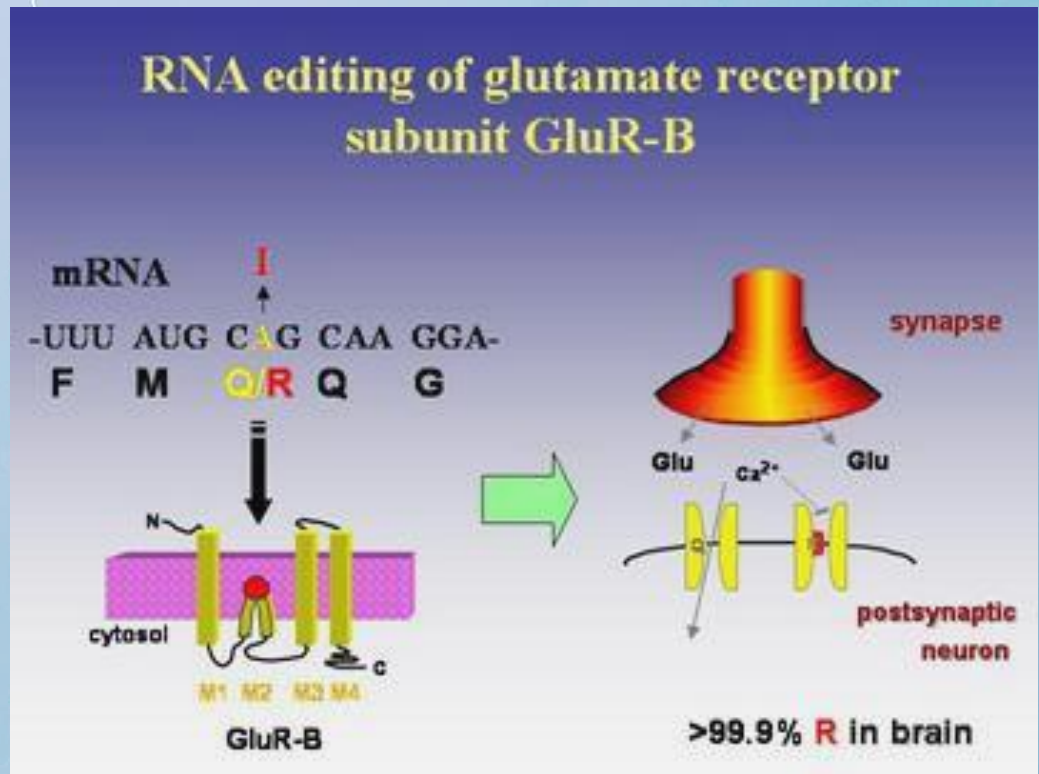
At resting potential



During depolarization



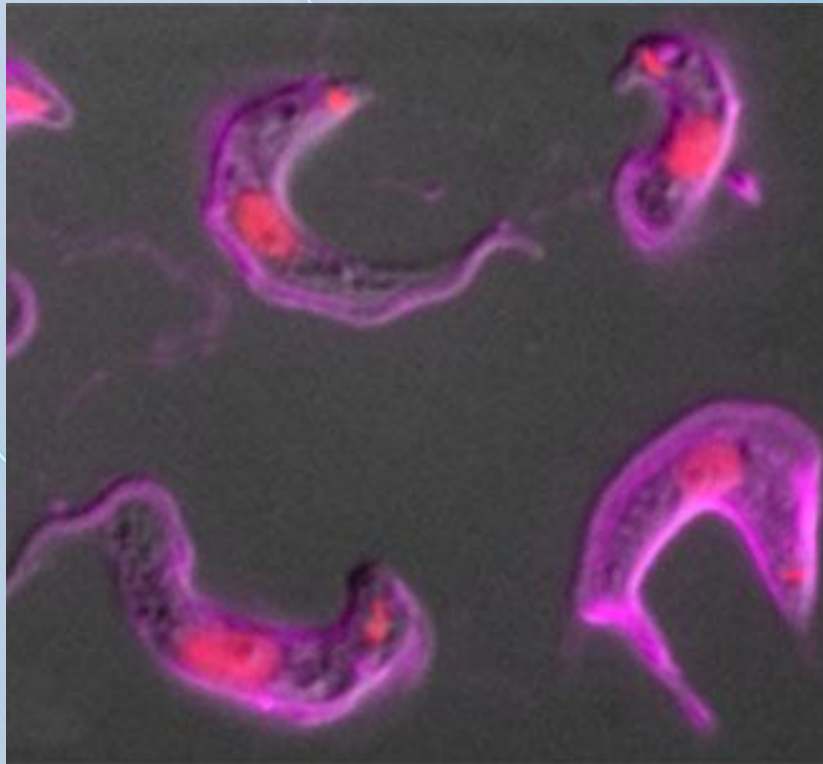
1991: заміна А на І



AMPA-глутаматний рецептор

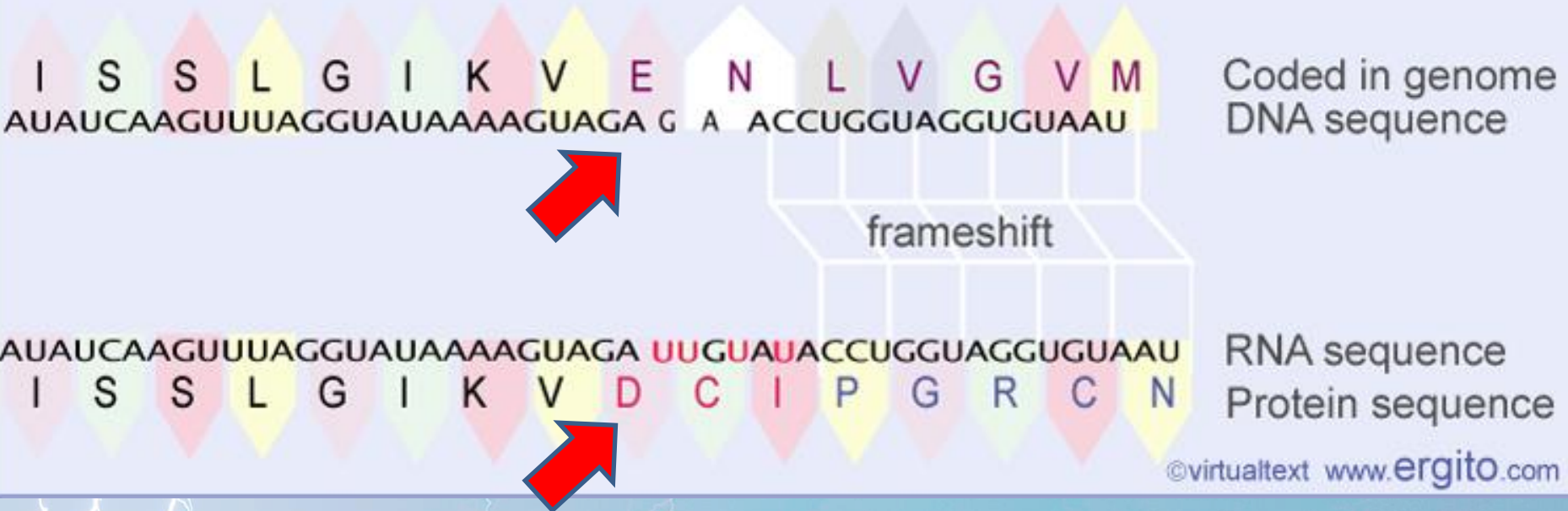
1986 Major transcript of the frameshifted *coxII* gene from trypanosome mitochondria contains four **nucleotides that are not encoded in the DNA**

Rob Benne, Janny Van Den Burg, Just P.J. Brakenhoff, Paul Sloof, Jacques H. Van Boom, Marijke C. Tromp

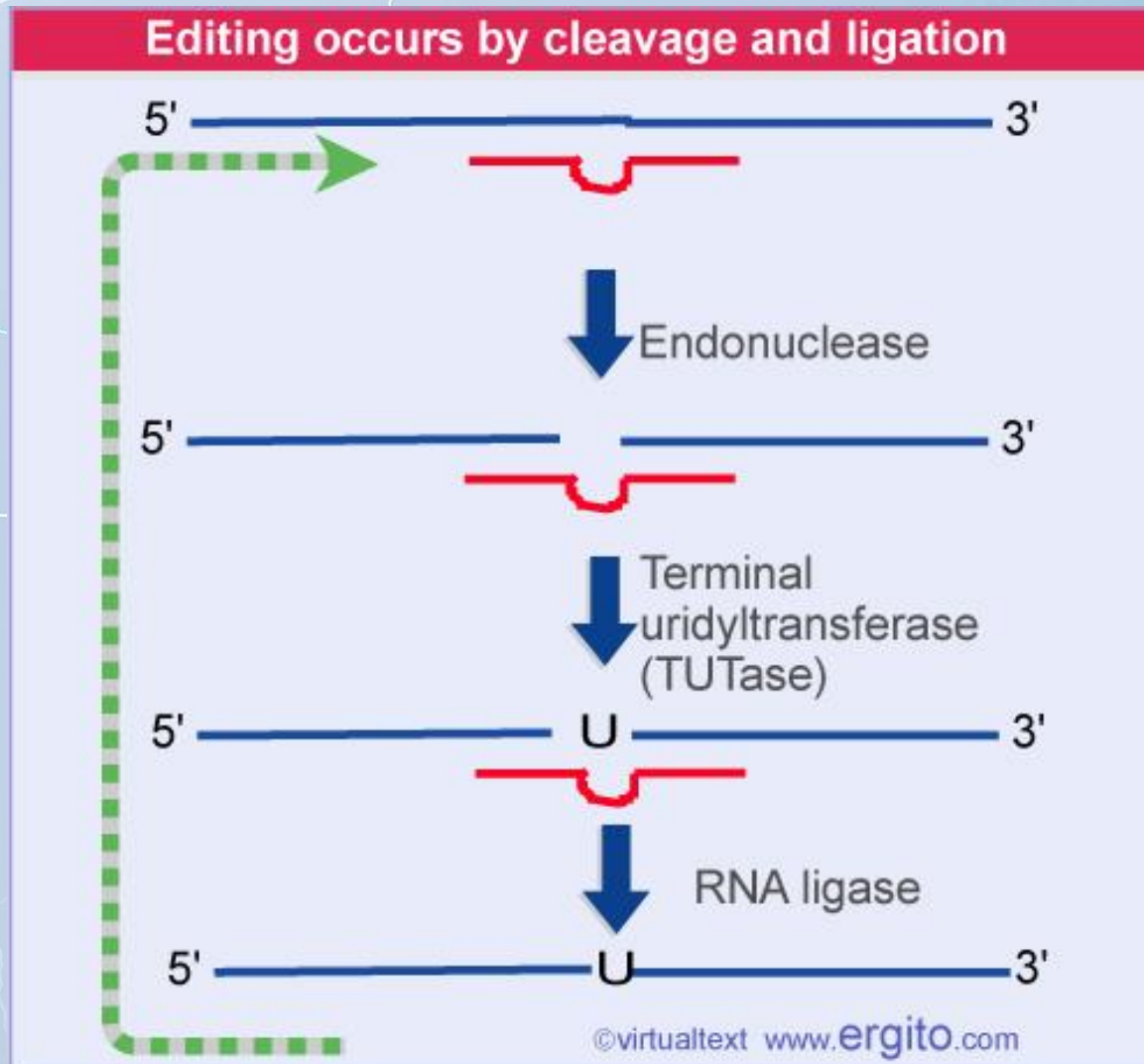


Механізм редагування РНК у кінетопластид

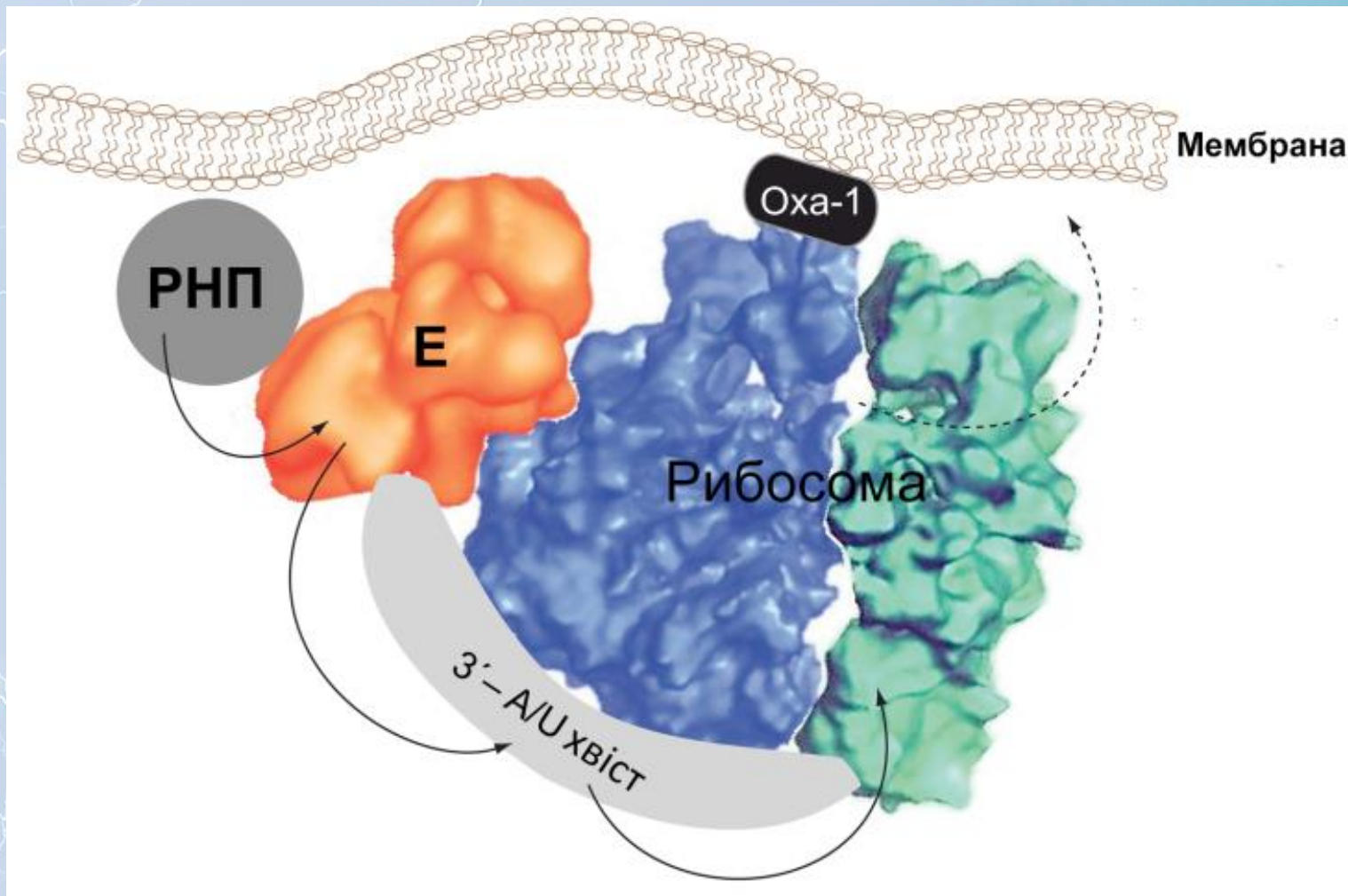
Uridine insertions create a frameshift in mRNA



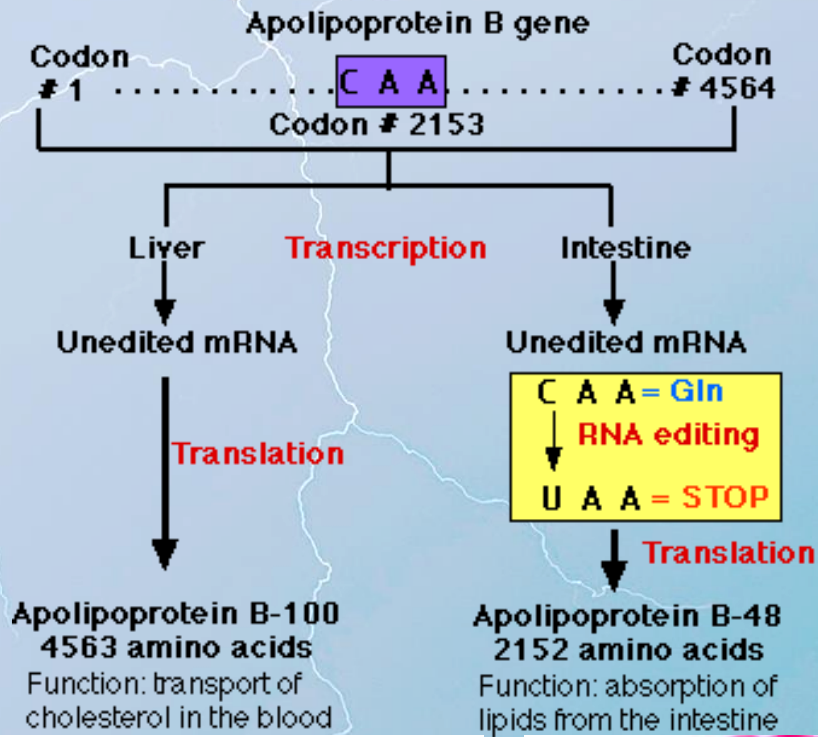
Механізм редагування РНК у кінетопластид



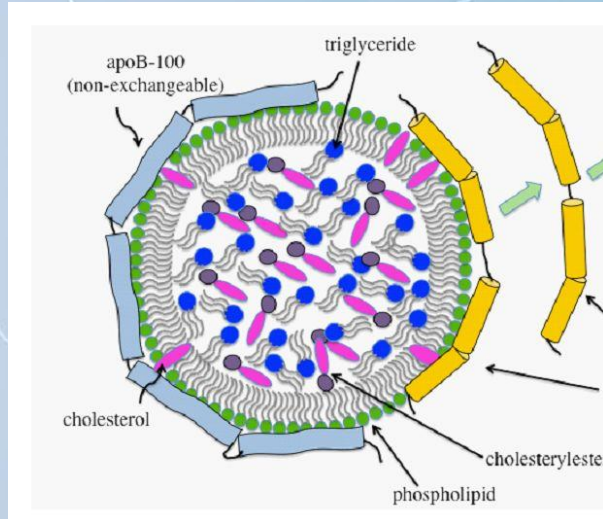
Едитосома у кінетопластид спряжена з трансляцією



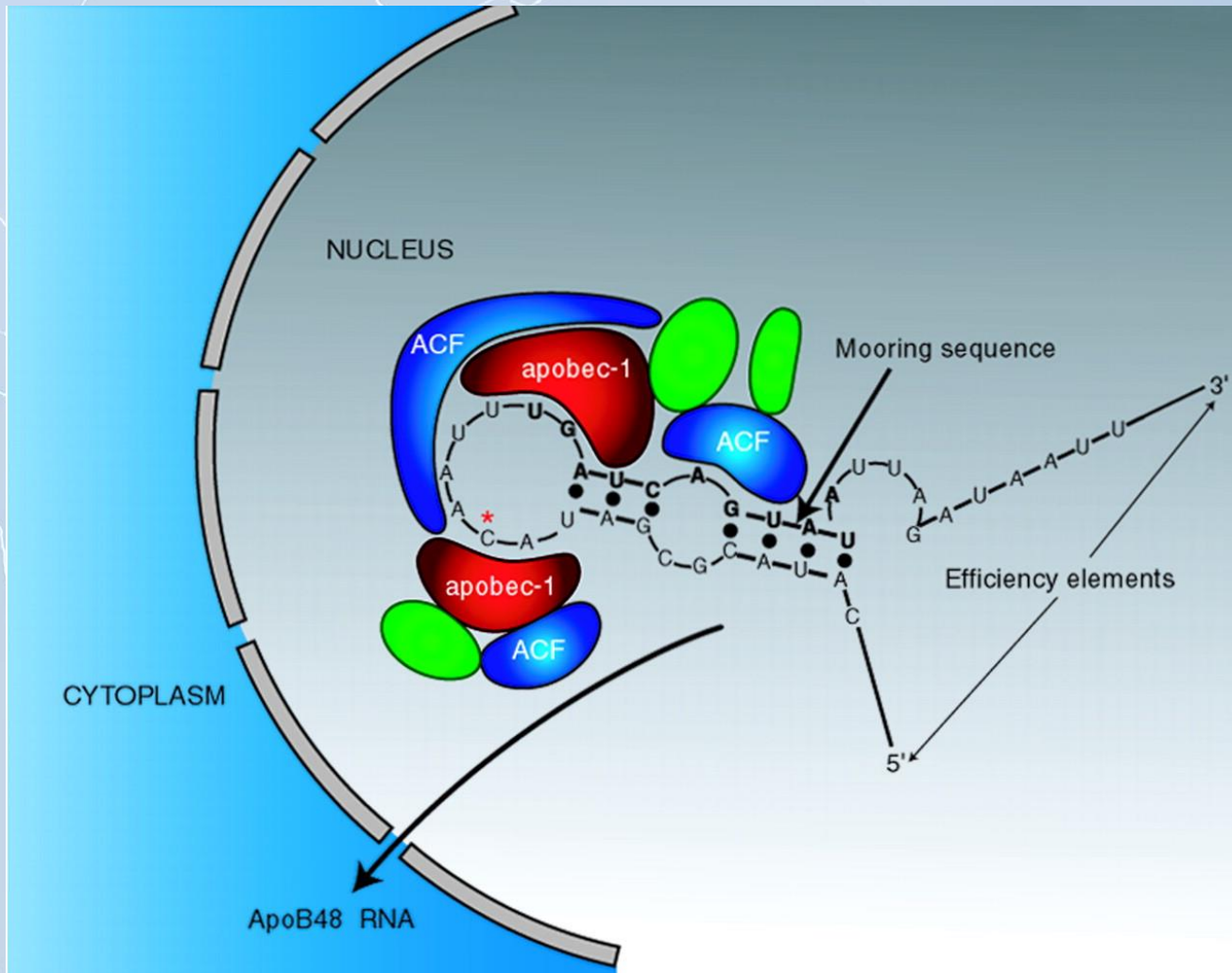
1987: заміна С на U



← Нуклеотид 6666



Редагування С на U



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

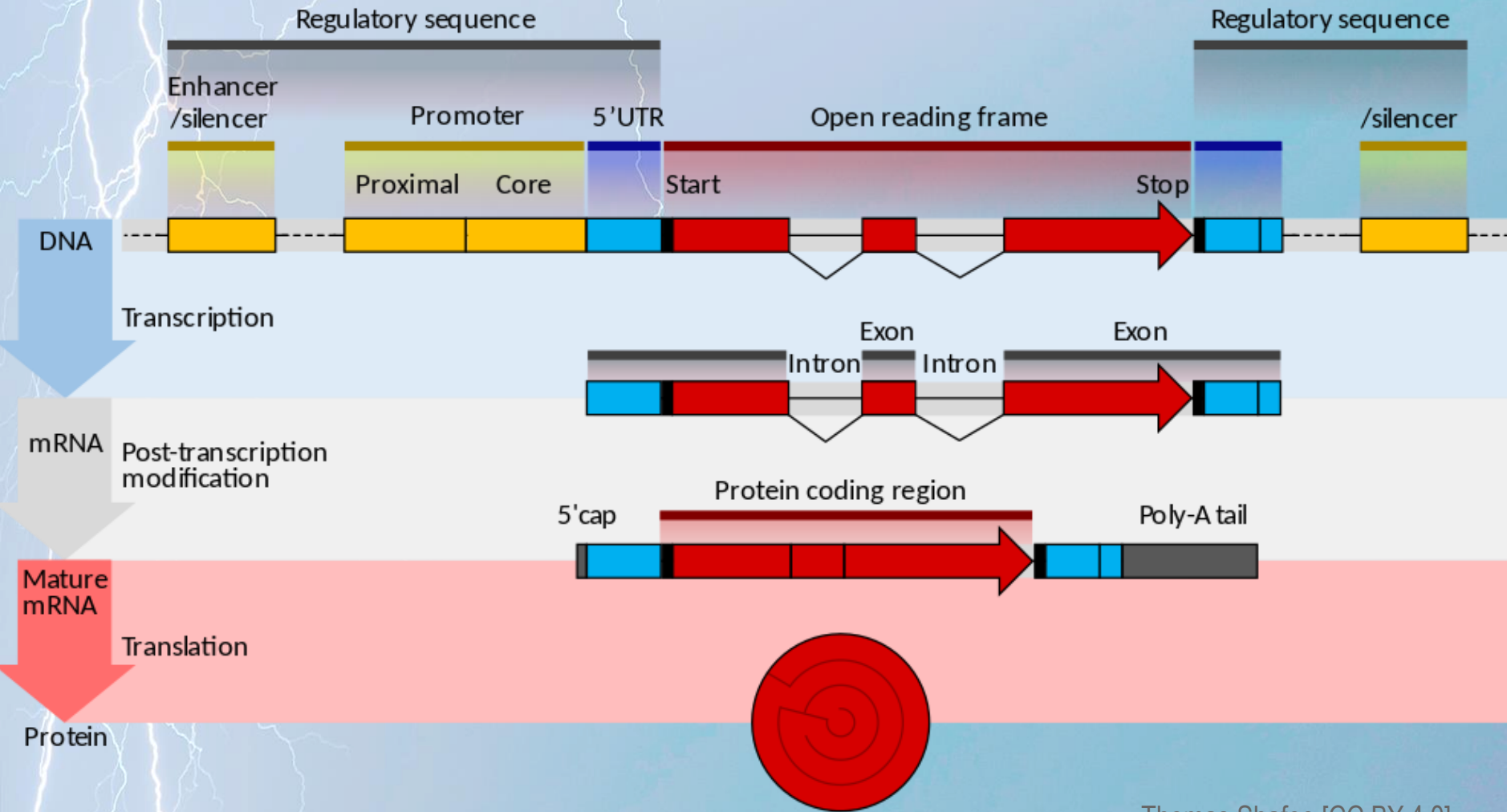
C-to-U RNA editing of apolipoprotein B. The model for an ~35-nucleotide region of apoB RNA flanking the edited base (asterisk) is shown.

Редагування РНК

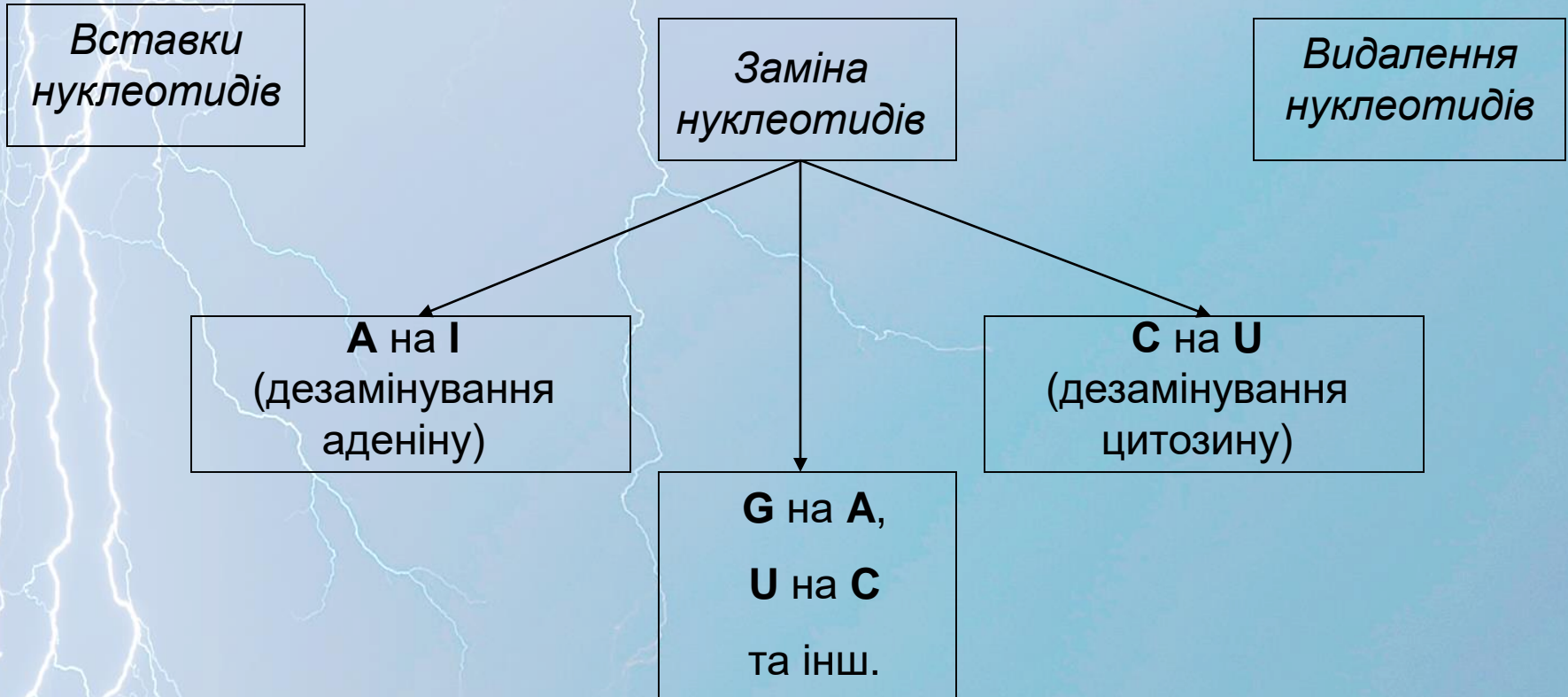
Редагування РНК – спрямована зміна окремих нуклеотидів у РНК після (чи під час) транскрипції

Редагування РНК – посттранскрипційна модифікація РНК, яка не є сплайсингом, ані кепуванням, ані поліаденилюванням, ані деградацією (хоча є й інші варіанти модифікацій 😊)

Співвідношення між ДНК і РНК



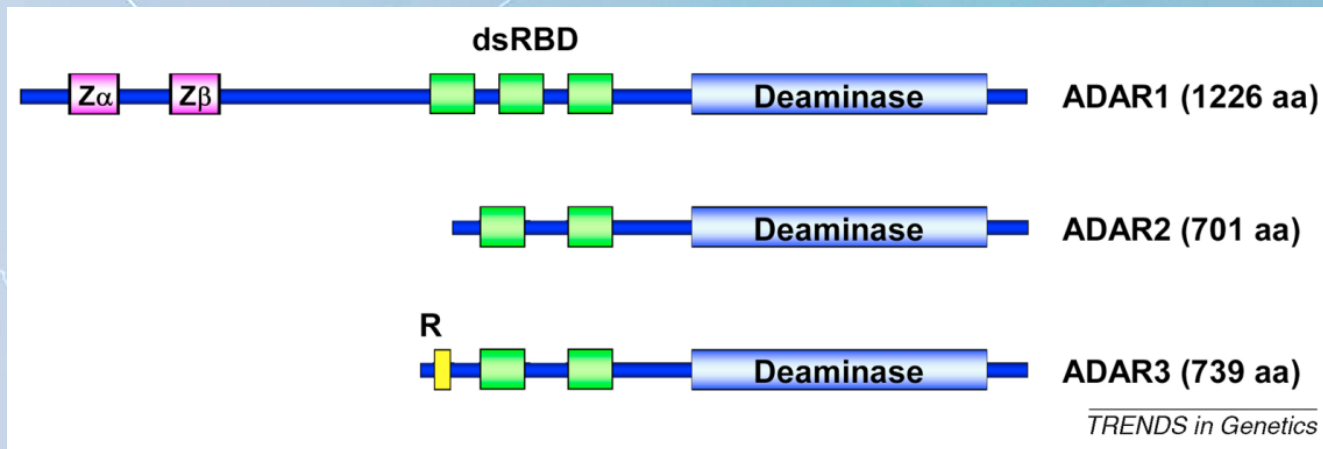
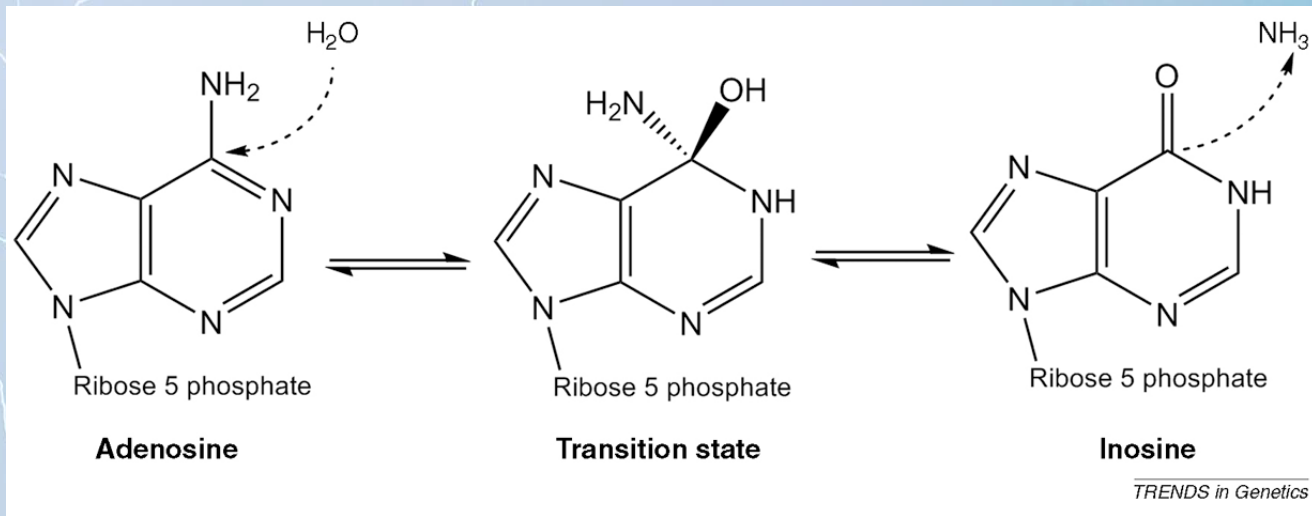
Типи редагування РНК




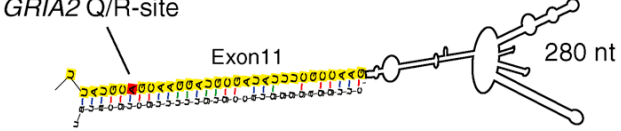
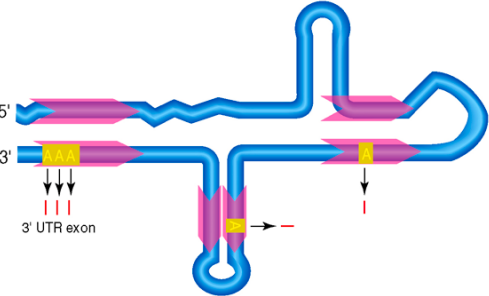
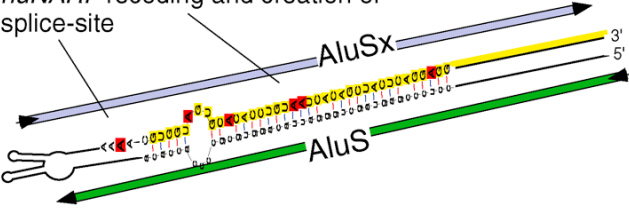
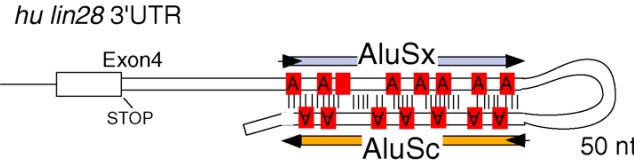

Physarum polyserphalum вставляє
ЦИТИДИНИ...

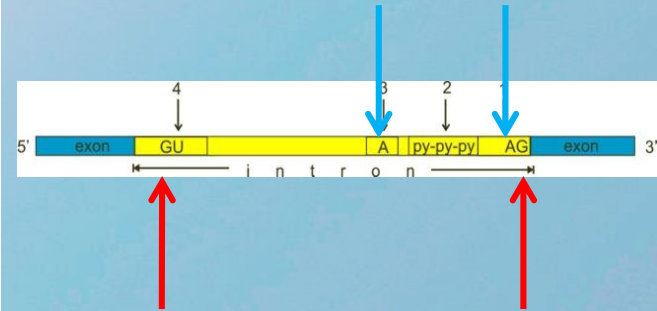


Аденозиндезамінази евкаріот (ADAR)

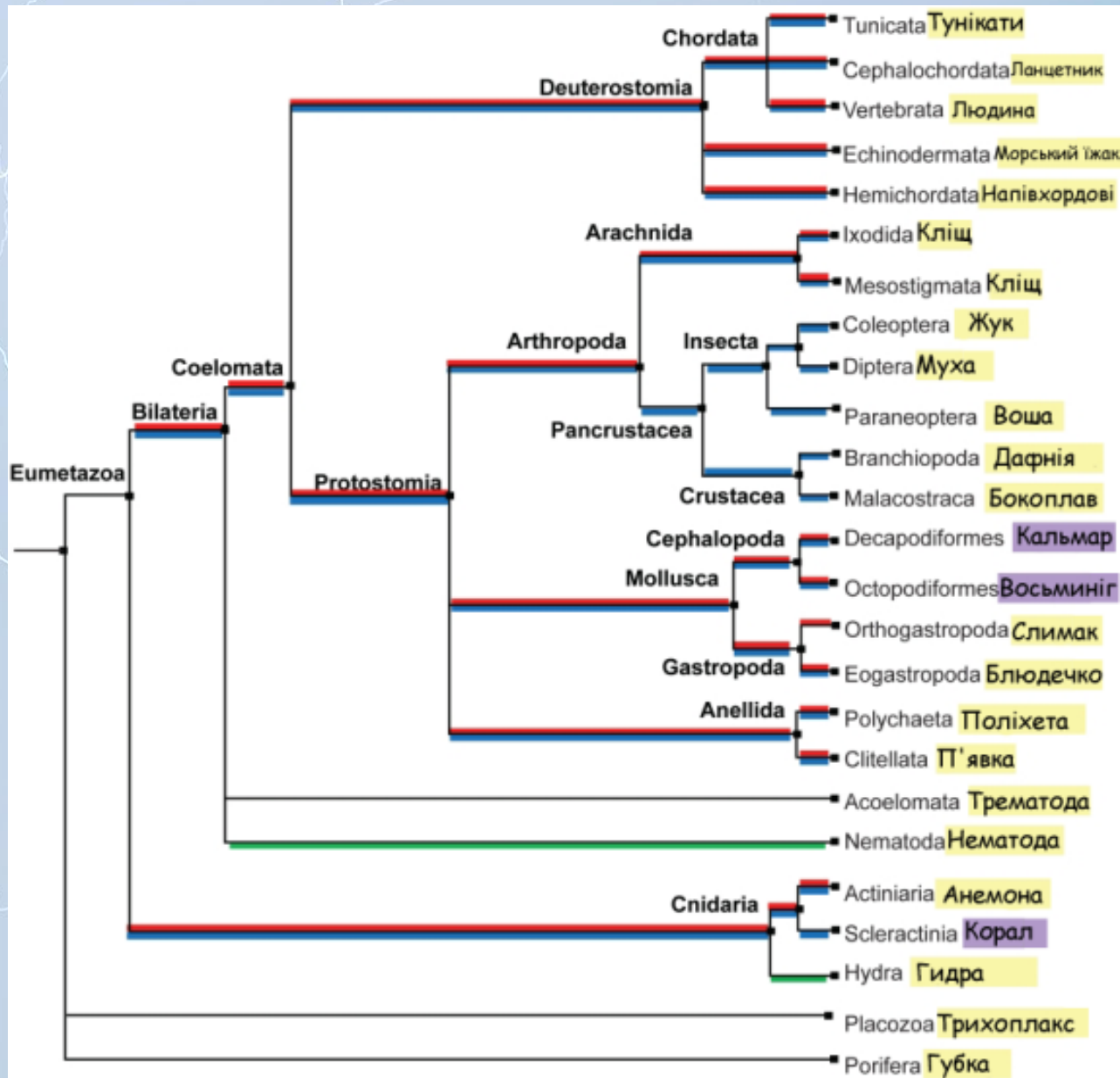


Основні мішені ADAR

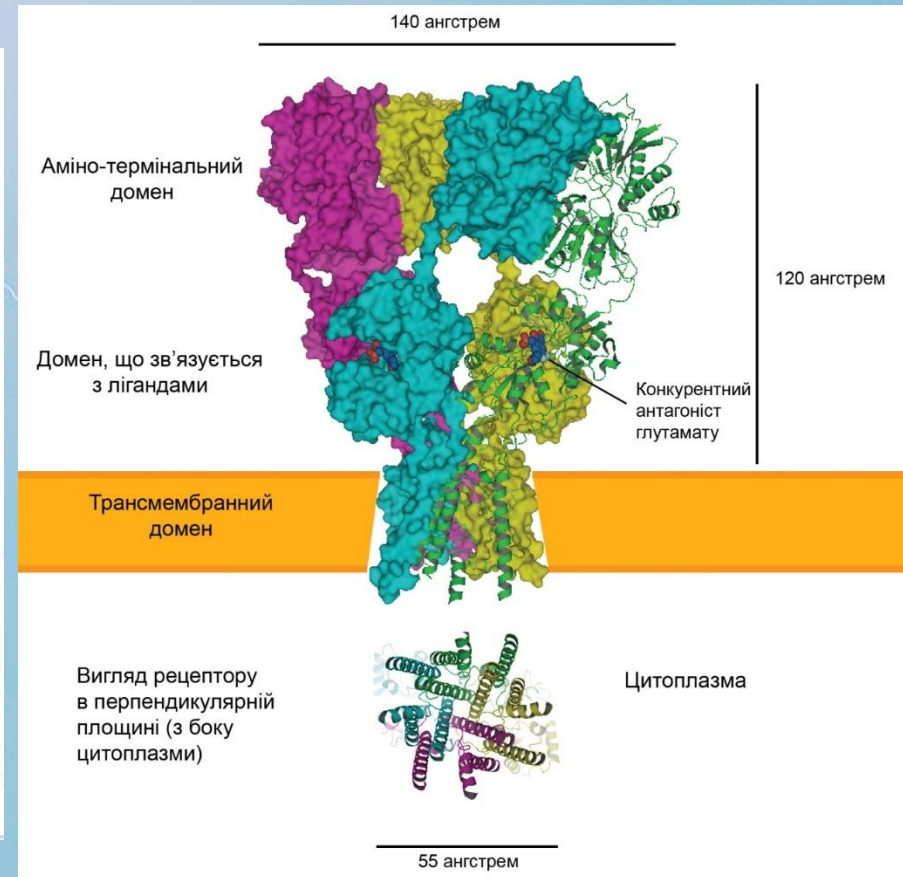
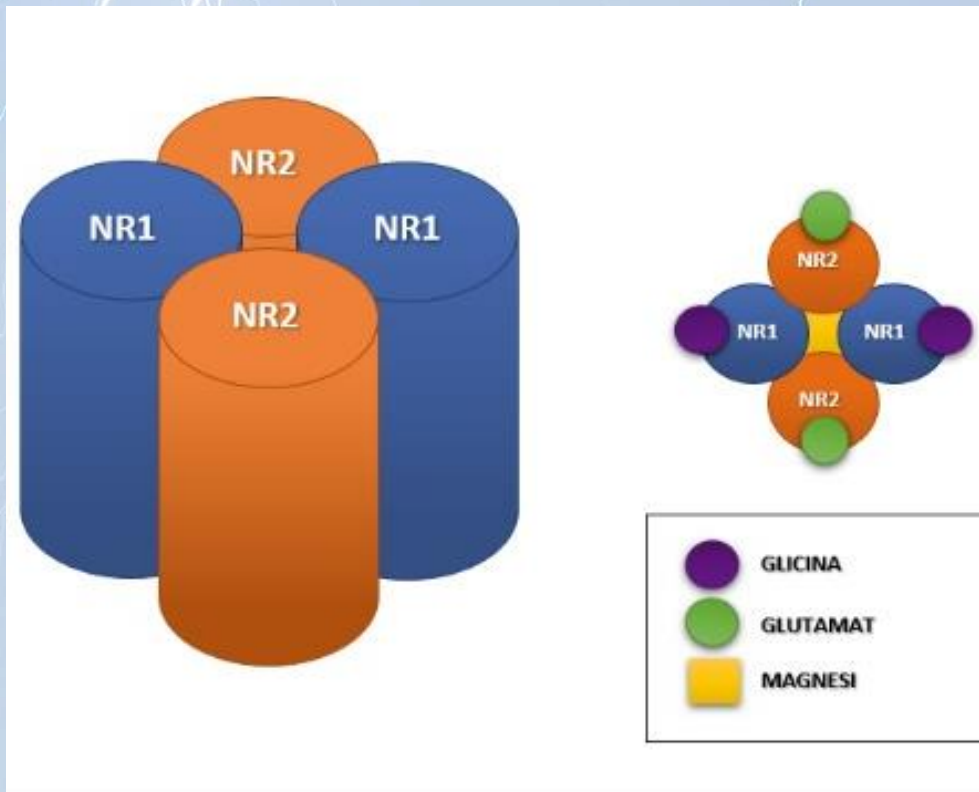
Type of RNA editing	Examples
<p>(a) Protein-coding pre-mRNAs</p> 	<p><i>GRIA2</i> Q/R-site</p> 
<p>(b) Repetitive elements</p> 	<p><i>huNARF</i> recoding and creation of splice-site</p>  <p><i>hu lin28</i> 3'UTR</p> 
<p>(c) microRNA precursors</p> 	<p>pri-miRNA-99b: seed-sequence modification</p> <pre>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



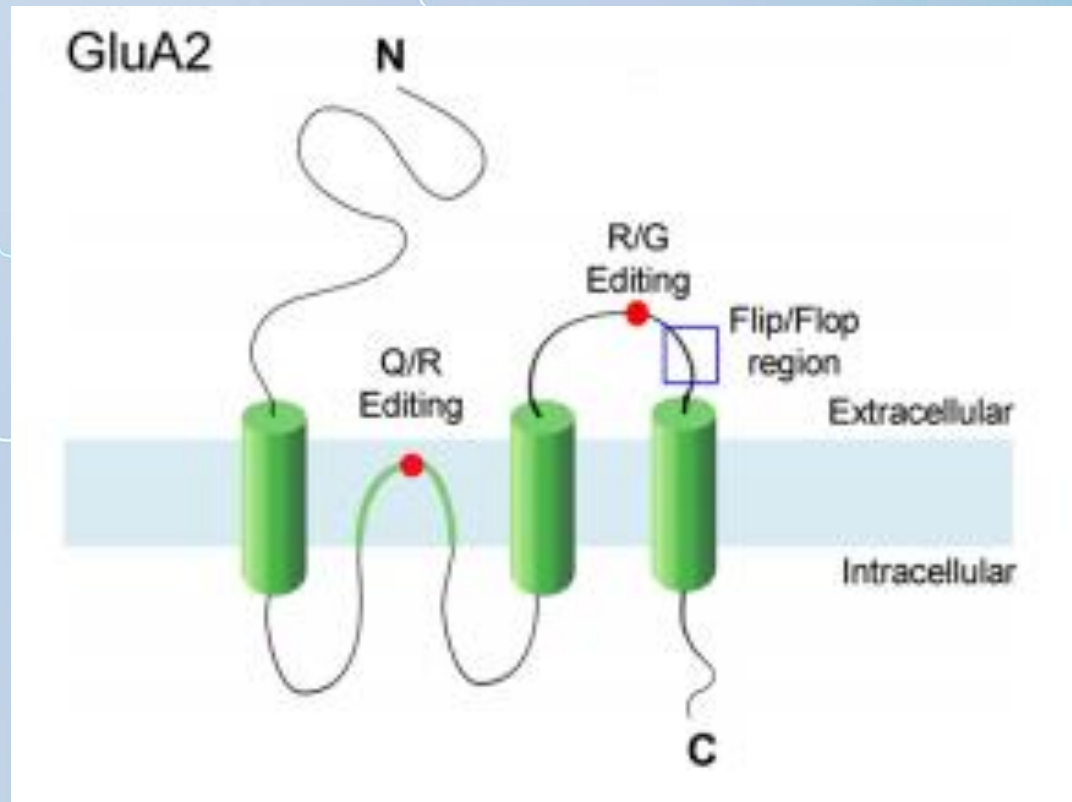
ADAR у різних тварин



NMDA та AMPA-рецептори



Структура та редагування AMPA-рецепторів

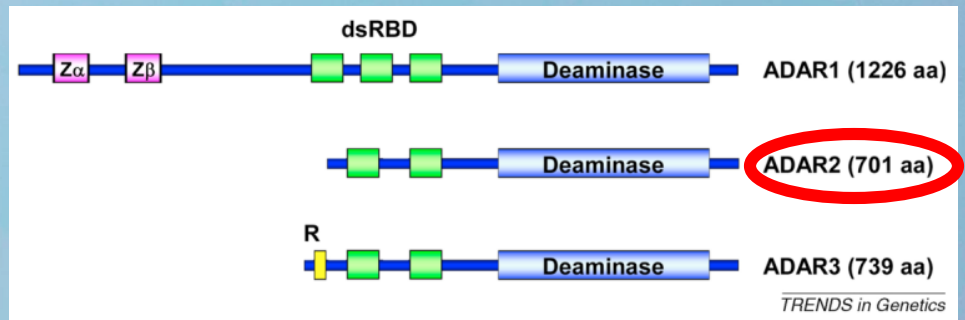
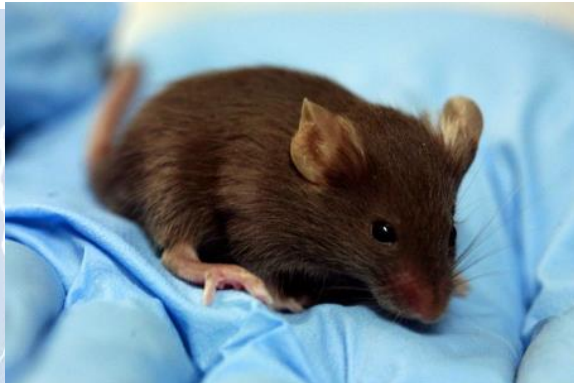
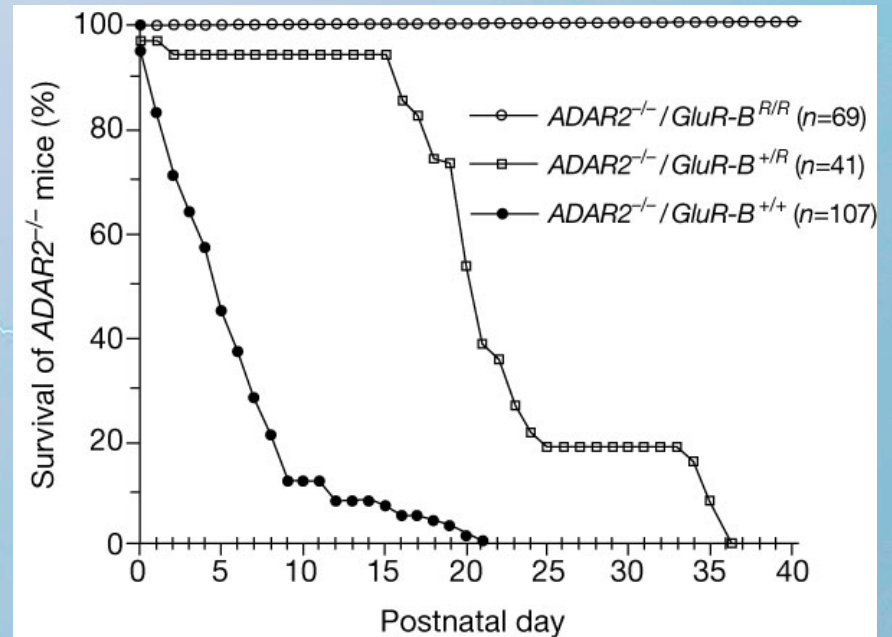
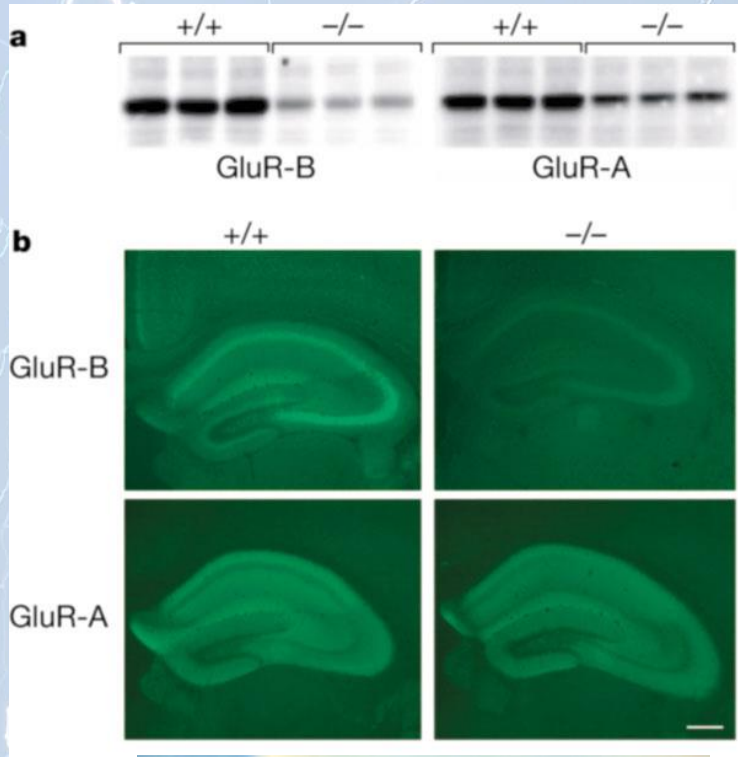


Letters to Nature

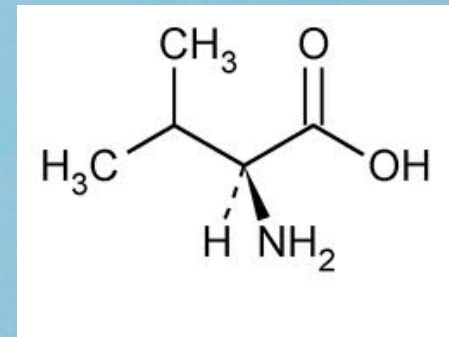
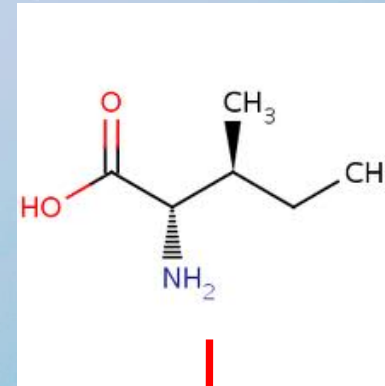
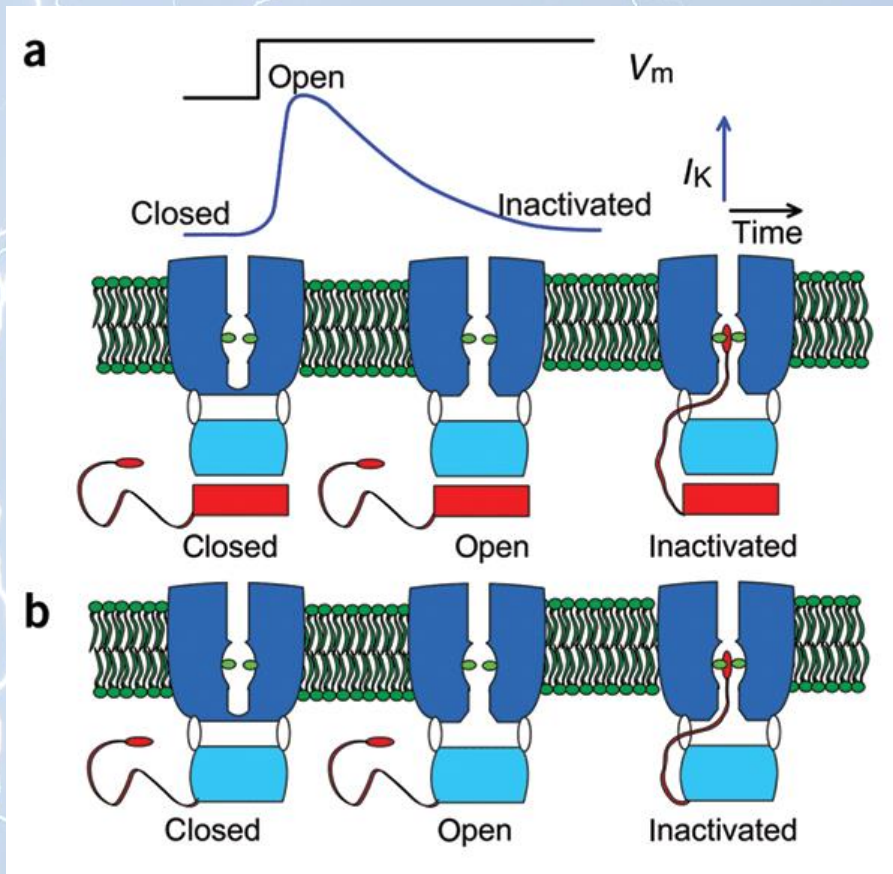
Nature 406, 78-81 (6 July 2000) | doi:10.1038/35017558; Received 10 March 2000; Accepted 22 May 2000

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



Калієвий канал K_v 1.1



RNA Editing Underlies Temperature Adaptation in K⁺ Channels from Polar Octopuses

Sandra Garrett¹ and Joshua J.C. Rosenthal^{1,2*}

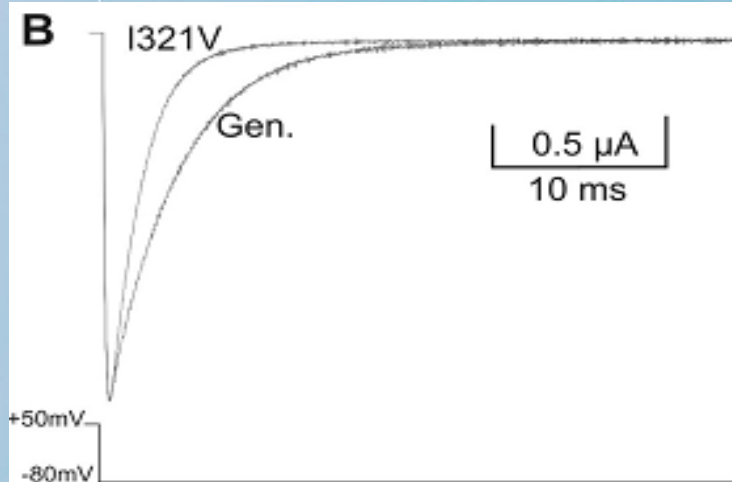
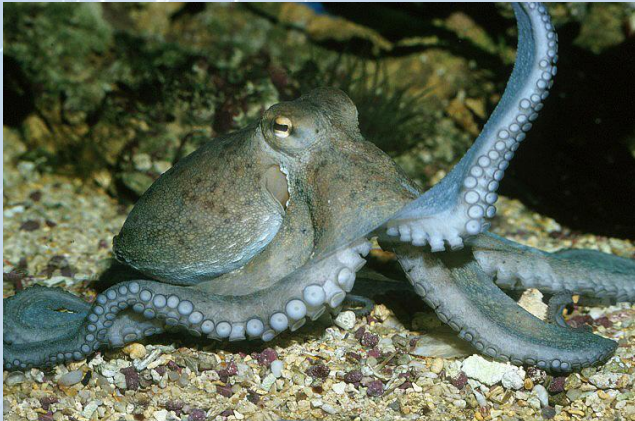
¹Institute of Neurobiology, University of Puerto Rico–Medical Sciences Campus, San Juan 00901, Puerto Rico. ²Department of Biochemistry, University of Puerto Rico–Medical Sciences Campus, San Juan 00936, Puerto Rico.

Scienceexpress / www.sciencexpress.org / 5 January 2012 / Page 1 / 10.1126/science.1212795

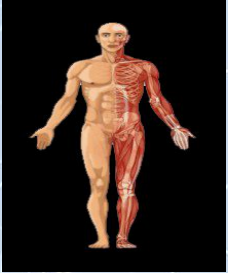


Editing percentages at site I321V for eight octopus species

Species	Collection site	Water temp. (°C)
1 <i>Octopus digueti</i>	Estero, Baja California	37
2 <i>Octopus dofleini</i>	Berllet, Rio Grande, PR	32
3 <i>Octopus vulgaris</i>	Inshore reef, Luquillo, PR	28
4 <i>Octopus bimaculoides</i>	Near shore rock ledge, Catalina Is., CA	18
5 <i>Octopus rubescens</i>	Near shore, Monterey, CA	10
6 <i>Benthic octopus piscatorum</i>	Benthic trawl, north Svalbard, Norway	0
7 <i>Bolitaepolypus arcticus</i>	Benthic trawl, north Svalbard, Norway	-1
8 <i>Pareledone</i> sp.	McMurdo station, Antarctica	-2



Кількість сайтів редагування в екзонах (2015)



115 сайтів ADAR

53 сайти ADAR

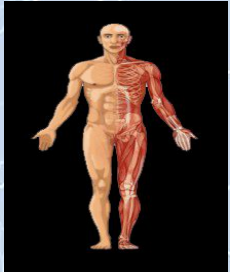


645 сайтів ADAR



у нервовій системі – 60% білків!

Кількість сайтів редагування в екзонах (2020)



>1000 сайтів ADAR

>100 сайтів ADAR



>2000 сайтів ADAR



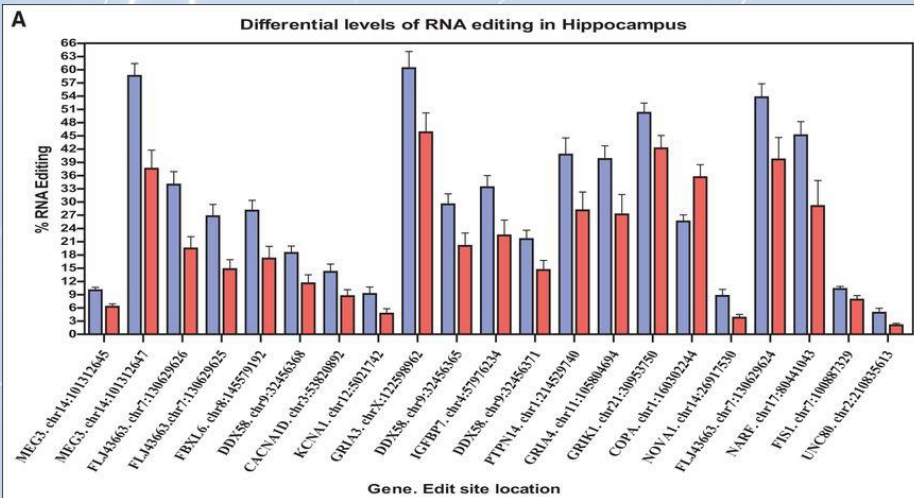
у нервовій системі – 60% білків!

Редагування РНК у нервовій системі

Описані вище рецептори в мозку, від змінності функції білка				
GluR2 (Gria2 , AMPA2)	Q/R R/G	Глутаматний AMPA-рецептор з іонним каналом	мозок	Непроникність каналу для кальцію
GluR3	R/G	Глутаматний AMPA-рецептор з іонним каналом	мозок	Прискорене відновлення після десенсетизації
GluR4	R/G	Глутаматний AMPA-рецептор з іонним каналом	мозок	Прискорене відновлення після десенсетизації
GluR5 (Grik1)	Q/R	Глутаматний кайнатний рецептор з іонним каналом	мозок	Непроникність каналу для кальцію
GluR6 (Grik2)	Q/R I/V Y/C	Глутаматний кайнатний рецептор з іонним каналом	мозок	Зміна проникності для іонів
KCNA1	I/V	Потенціал-залежний калієвий канал	мозок	Уповільнена інактивація каналу
Gabra3	K/E	Рецептор ГАМК з іонним каналом	мозок, кишечник	Зміна спорідненості до ГАМК
5HT_{2c}R	I/V, I/M, N/S, N/D N/G I/V	Серотоніновий рецептор	мозок	Змінене зв'язування із серотоніном, змінений транспорт рецептора
IGFBP7	K/R R/G	Інсуліновий рецептор, регуляція росту й міграції клітин гліоми	мозок, глія	змінює зв'язування з гепарином

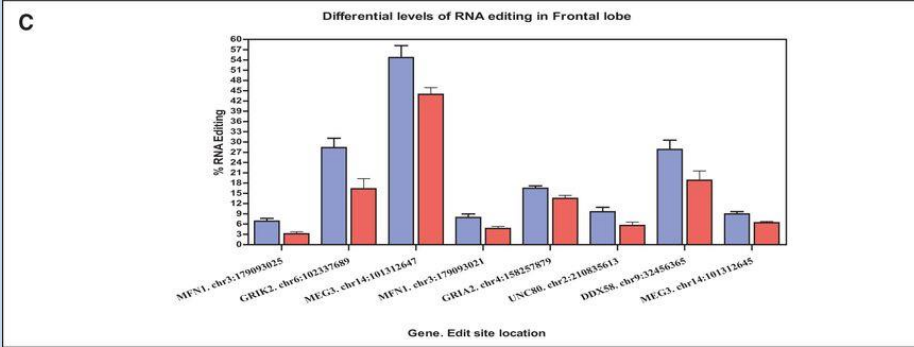
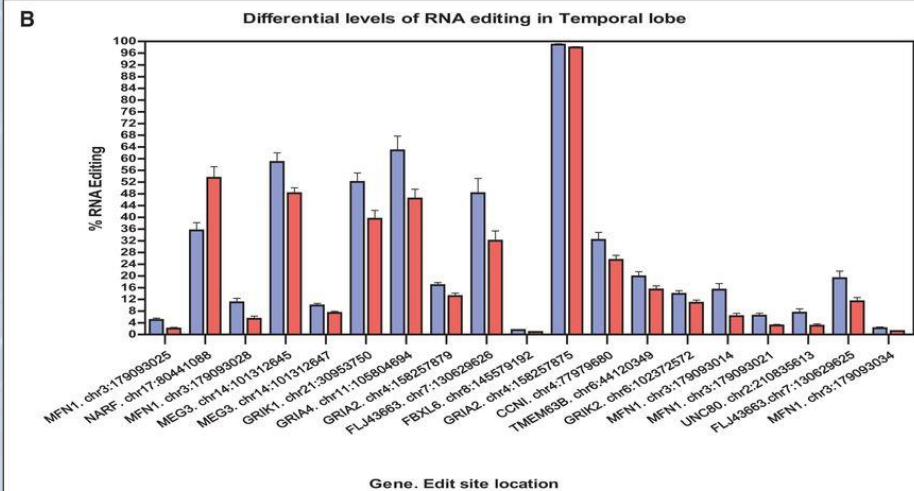
Редагування РНК у нервовій системі

KCNMA1	S/G	Кальційзалежний калієвий канал великої провідності		?
KIF20B	K/R	Кінезиновий білок, транспорт по мікротрубках , цитокінез	всюди	?
GANAB	Q/R	Глюкозидаза, відрізає N-зв'язані глікани від білків		?
OS9	E/G	Глікопротеїн системи деградації, пов'язаної з ретикулумом		?
STRN4 (стріатин, зінедин)	R/G	Білок цитоскелету , кальмодулін -зв'язуючий білок, передача сигналу в нейронах, нейронна пластичність	нейрони	?
BIN1 (амфіфізін II)	K/R	Тухлинний супресор, кардіоміопатія	мозок	?
SS18L1	S/G	Кальційзалежний активатор транскрипції, необхідний для нормального росту й галуження дендритів у нейронах кори	нейрони кори головного мозку	?
CADPS	E/G	Кальційзалежний активатор секреції й екзоцитозу щільних везикул		?
ATXN7 (атаксин 7)	K/R	Субодиниця ацетил-трансферази гістонів	мозок	?
Elavl2	I/V N/D	Нейрон-специфічний РНК-зв'язуючий білок, диференціація нейронів і синаптична пластичність	нейрони	?



RNA editing target sites that show significant differential levels of NDC and AD.

(A) In Hippocampus, 21 editing target sites exhibiting differential levels of A-to-I RNA editing were detected in AD (red bars) and in NDC (blue bars).



Редагування GlyR

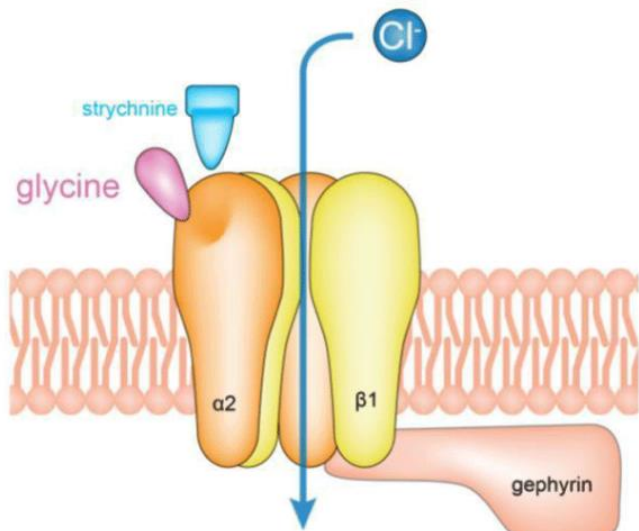
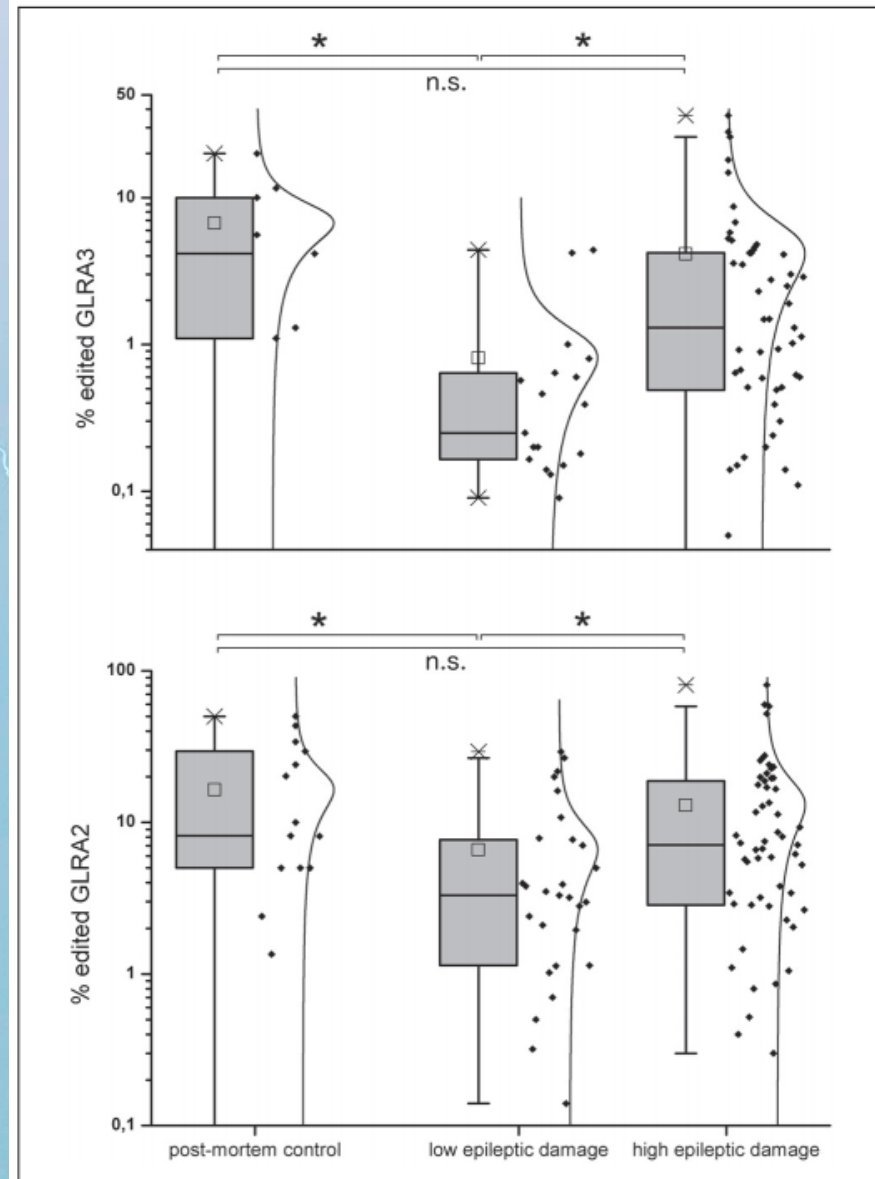
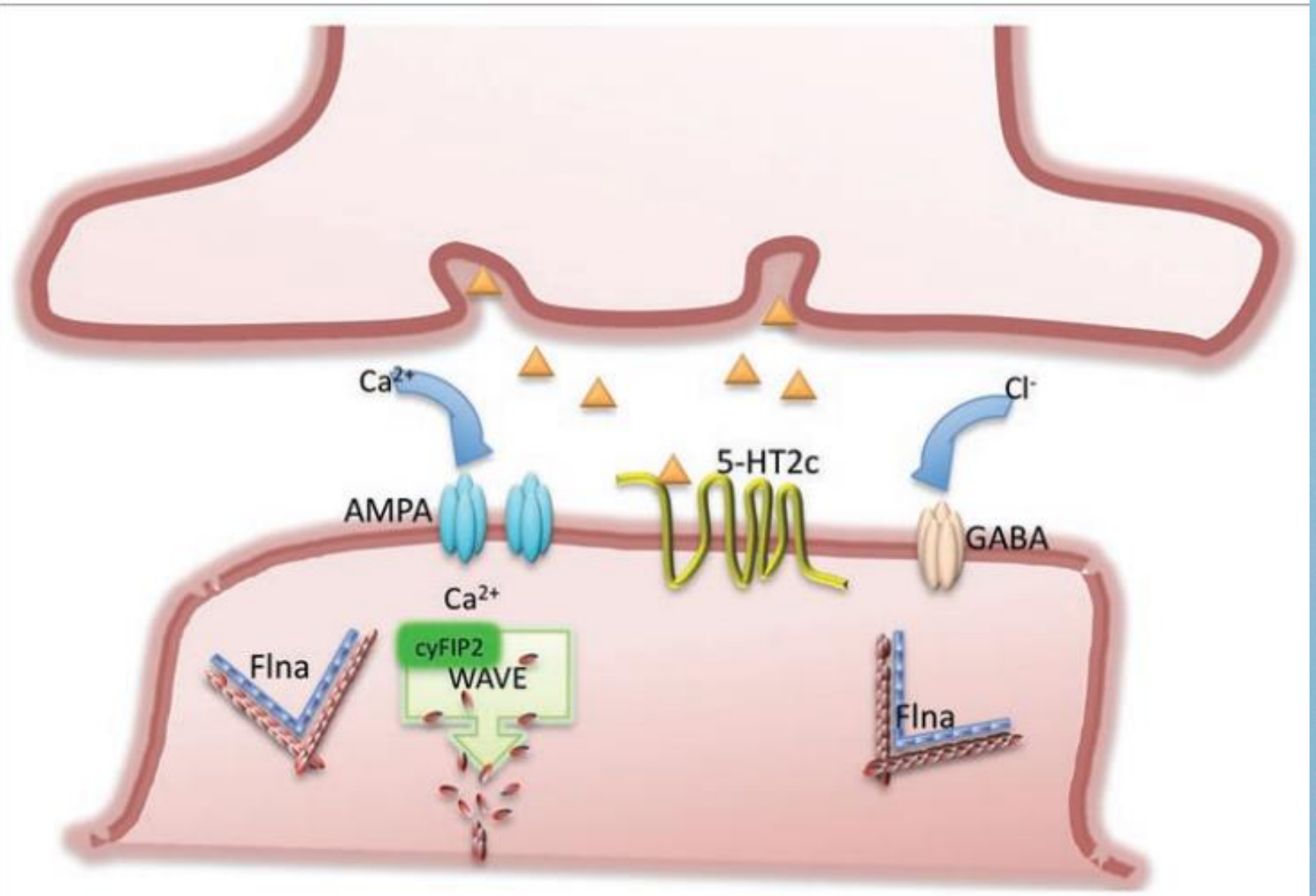


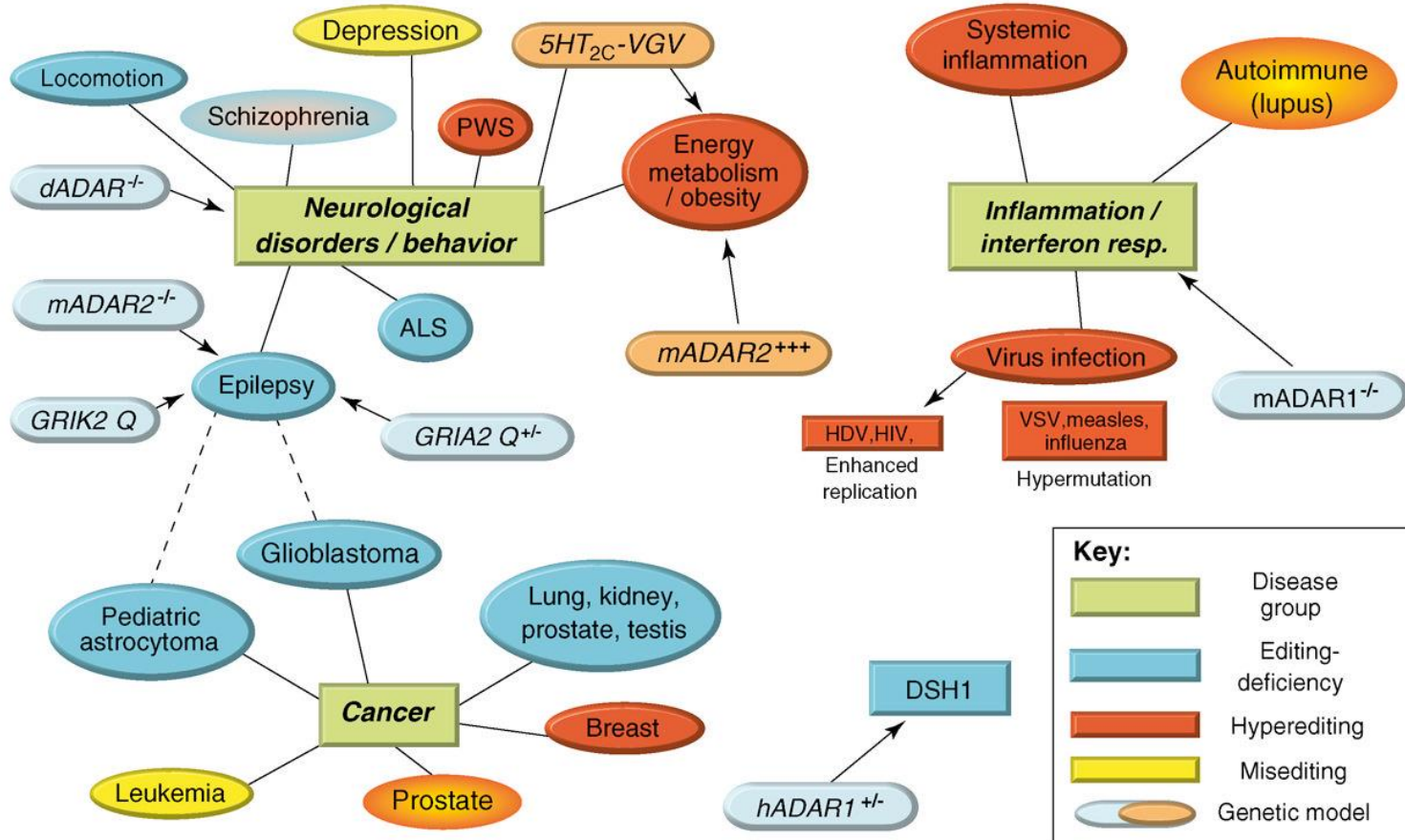
Figure 6: Glycine receptor (GlyR) viewed with 5th subunit (an alpha) removed.



Не тільки AMPA-рецептор у синапсі



РНКр при патології



ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!

**СПОДІВАЮСЬ, УСІМ БУЛО
ЦІКАВО І ЗРОЗУМІЛО!**

