

ЦЕНТРАЛЬНАЯ ДОГМА МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ И СОЗДАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПЬЮТЕРОВ

*А.А. Чиркин, Е.О. Данченко, Т.А. Толкачёва, О.М. Балаева-Тихомирова
Витебск, ВГУ имени П.М. Машерова*

Экспрессия генов – это процесс, в ходе которого наследственная информация от гена преобразуется в функциональный продукт – РНК или белок. У прокариот и эукариот гены представляют собой последовательности нуклеотидов ДНК. На матрице ДНК происходит транскрипция – синтез комплементарных РНК, а на матрице мРНК происходит трансляция – синтезируются белки. Существуют также гены, кодирующие нематричную РНК (например, рРНК, тРНК, малые микроРНК), которые экспрессируются (транскрибируются), но не транслируются в белки. Регуляция экспрессии генов позволяет клеткам контролировать собственную структуру и функцию и является основой их дифференцировки, морфогенеза и адаптации. Экспрессия генов является субстратом для эволюционных изменений, так как контроль за временем, местом и количественными характеристиками экспрессии одного гена может влиять на функции других генов в целом организме. Процесс экспрессии генов используется всеми известными формами жизни – эукариотами (включая многоклеточные организмы), прокариотами (бактериями и археями) и вирусами – для реализации механизма жизни. Таким образом, экспрессия генов является сформированным за 3,5 миллиарда лет эволюции жизни на планете Земля способом хранения, передачи и трансформации информации.

Генетическая информация, хранящаяся в ДНК, представляет собой генотип, тогда как фенотип является результатом «интерпретации» этой информации. Фенотипы проявляются в синтезе белков, которые контролируют структуру и развитие организма или действуют как ферменты, катализирующие определенные метаболические пути. Поэтому экспрессия генов – это процесс передачи и трансформации информации от генотипа к фенотипу. Экспрессия генов описывается в центральной догме молекулярной биологии, впервые сформулированной Фрэнсисом Криком в 1958 году (Нобелевская премия о ДНК, 1962 г.) и получившей дальнейшее развитие в статьях 1970 года, затем расширенной последующими открытиями обратной транскрипции и репликации РНК у некоторых вирусов [1]. Целью работы является изложение развития и практического значения идей центральной догмы молекулярной биологии на протяжении последних 70 лет.

Материал и методы. В работе произведен анализ опубликованных в престижных научных изданиях материалов о развитии теоретических представлений о механизмах экспрессии генов и способах ее регуляции, используемых в интересах вычислительной биологии.

Результаты и их обсуждение. Производство копии РНК из цепи ДНК называется транскрипцией и осуществляется РНК-полимеразами, которые добавляют по одному рибонуклеотиду к растущей цепи РНК в соответствии с законом комплементарности нуклеотидных оснований. Эта РНК комплементарна матричной 3' → 5' цепи ДНК, за исключением того, что основания тимины (Т) в ДНК заменены урацилами (У, U) в РНК. У прокариот транскрипция осуществляется одним типом РНК-полимеразы, которая связывается с блоком Прибнова в ДНК с помощью белка сигма-фактора (σ -фактор), чтобы начать транскрипцию. У эукариот транскрипция осуществляется в ядре тремя типами РНК-полимераз, каждая из которых нуждается в специальной последовательности ДНК, называемой промотором, и наборе ДНК-связывающих белков – факторов транскрипции – для инициации процесса. РНК-полимераза I отвечает за транскрипцию генов рибосомной РНК (рРНК). РНК-полимераза II транскрибирует все гены, кодирующие белок, а также некоторые некодирующие РНК (например, snРНК, snoРНК или длинные некодирующие РНК). РНК-полимераза III транскрибирует 5S рРНК, гены транспортной РНК (тРНК) и некоторые малые некодирующие РНК. Транскрипция заканчивается, когда полимераза встречает последовательность, называемую терминатором.

Регуляция экспрессии генов – это контроль количества и времени появления функциональных продуктов гена. Контроль экспрессии жизненно важен, чтобы позволить клетке производить нужные ей генные продукты; в свою очередь, это дает клеткам гибкость для адаптации к изменчивой среде, внешним сигналам, повреждениям клетки и другим раздражителям. В более общем плане генная регуляция дает клетке контроль над всей структурой и функцией и является основой клеточной дифференцировки, морфогенеза, а также универсальности и приспособляемости любого организма. Регуляцию транскрипции можно разделить на три основных пути воздействия: генетические (прямое взаимодействие контрольного фактора с геном), модуляционное взаимодействие контрольного фактора с аппаратом транскрипции и эпигенетические (изменения в структуре ДНК, не затрагивающие последовательность нуклеотидов). Нобелевская премия 2006 года была посвящена РНК-интерференции – процессу подавления экспрессии гена на стадии транскрипции, трансляции, деаденилирования или дегградации мРНК при помощи малых молекул РНК. РНК-интерференция обнаружена в клетках многих эукариот, в том числе у животных, растений и грибов. Система РНК-интерференции играет важную роль в защите клеток от паразитирующих генов – транспозонов и вирусов, а также в регуляции развития, дифференцировки и экспрессии генов организма. Но регуляцию осуществляют молекулы РНК, состоящие всего из 21-25 нуклеотидов.

Таким образом, рассмотрен процесс экспрессии генов как пути передачи информации от ДНК к РНК на основе комплементарных взаимодействий в репликации ДНК (А-Т и Г-Ц) и в транскрипции (А-У и Г-Ц). Мно-

гообразии последовательностей пар А-Т, связанных двумя водородными связями и пар Г-Ц, связанных тремя водородными связями в ДНК и процессы трансляции на основе генетического кода, ведущие от информации, записанной четырьмя нуклеотидами к аминокислотной последовательности, записанной 20 (22) протеиногенными аминокислотами, оказалось привлекательной идеей для конструирования вычислительных устройств.

Биокомпьютер (также молекулярный компьютер, ДНК-компьютер) – компьютер, который функционирует как живой организм или содержит биологические компоненты. Создание биокомпьютеров основывается на направлении молекулярных вычислений. Молекулярные компьютеры обычно состоят из сетевых нано-компьютеров. Леонард Адлеман продемонстрировал, что с помощью ДНК можно весьма эффективно решать классическую комбинаторную «задачу о коммивояжере» (кратчайший маршрут обхода вершин). Известен конечный биоавтомат Бененсона-Шапиро – технология многоцелевого ДНК-компьютера, основанного на свойствах ДНК и белков для диагностики заболеваний и др. В качестве вычислительных элементов в подобных устройствах используются белки и нуклеиновые кислоты, реагирующие друг с другом посредством химических связей и взаимодействий. Однако 5 января 2023 36-летний российский доктор физико-математических наук М.П. Никитин опубликовал в престижном журнале *Nature Chemistry* экспериментальные доказательства того, что ДНК способна эффективно хранить и передавать информацию без комплементарности цепей двойной спирали. По данным автора, для любой одноцепочечной ДНК (оцДНК) существует великое множество других оцДНК с практически любой наперед заданной аффинностью (молекулярная коммутация). Компьютерное моделирование явления коммутации продемонстрировало устойчивую обработку информации системой, состоящей из 1000 олигонуклеотидов. Это позволяет создать 572-битную ячейку обработки информации, что превосходит битность всех существующих электронных компьютеров [2].

Заключение. Рассмотрены возможные пути использования данных о регуляции экспрессии генов в решении проблем «химической биологии и фундаментальной медицины». Механизм «молекулярная коммутация» должен сыграть прорывную роль в создании биологических компьютеров и решении злободневных проблем живых организмов.

1. Crick, F. Central dogma of molecular biology // *Nature*. - 1970. – Vol. 227 (5258). – P. 561–563.

2. Nikitin, M.P. Non-complementary strand commutation as a fundamental alternative for information processing by DNA and gene regulation // *Nature Chemistry*. – 2023. – Vol. 15. – P. 70-82.