

Экспрессия генов: от Ф. Крика (1958) до М. Никитина (2023)

А. А. Чиркин, профессор кафедры химии и естественнонаучного образования
Витебского государственного университета имени П. М. Машерова

Аннотация. В статье представлены наиболее важные исследования о механизмах экспрессии генов и её регуляции за последние 70 лет. Рассмотрены возможные пути использования данных о регуляции экспрессии генов в химической биологии и фундаментальной медицине.

Abstract. The article presents the most important research on the mechanisms of gene expression and its regulation over the past 70 years. Possible ways of using data on the regulation of gene expression in chemical biology and fundamental medicine are considered.

Введение. Экспрессия генов — это процесс, в ходе которого наследственная информация от гена (последовательности нуклеотидов ДНК) преобразуется в функциональный продукт — РНК или белок. Экспрессия генов может регулироваться на всех стадиях процесса во время транскрипции, во время трансляции и на стадии посттрансляционных модификаций белков. У прокариот и эукариот гены представляют собой последовательности нуклеотидов ДНК. На матрице ДНК происходит транскрипция — синтез комплементарных РНК. Далее на матрице мРНК происходит *трансляция* — синтезируются первичные структуры белков. Существуют также гены, кодирующие нематричную РНК, например рРНК, тРНК, малые (микро) РНК, 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 макромолекулярного механизма жизни. 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 определённые 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 [1] (рис. 1), получившей дальнейшее развитие в его статьях 1970 года [2; 3] и затем расширенной последующими открытиями обратной

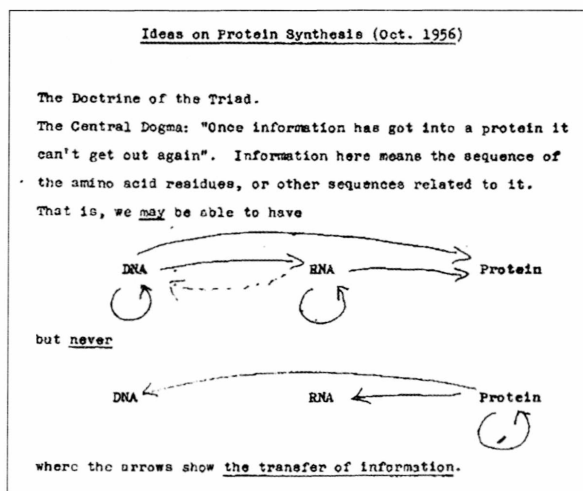


Рисунок 1 — Первое описание центральной догмы Ф. Криком (1956 год)

транскрипції і реплікації РНК у некотрых вірусах [4–6]. Цель работы заключаецца ў азнакомянні школьнікаў, студэнтаў і ўчыцеляў з развіццём і практычным значэннем ідэй цэнтральнай догмы молекулярнай біялогіі на працяжэнні апошніх 70 лет.

I. Этапы экспрэсіі генаў (іспользаваны матэрыялы із wiki/Gene_expression)

Транскрыпцыя. Праізвадства копіі РНК із цэпі ДНК называецца транскрыпцыяй і ажыццяўляецца РНК-полімеразаі, якія дадаваюць па адным рибонуклеотыду к растуццяй цэпі РНК у адпаведнасці з законам камплементарнасці нуклеотыдных асноваў. Эта РНК камплементарна матрычнай 3' → 5' цэпі ДНК, за ісключэннем таго, што асновы тыміны (Т) у ДНК заменены урацыламі (У, U) у РНК. У прокарыот транскрыпцыя ажыццяўляецца адным тыпам РНК-полімеразаі, якая звязваецца з блокам Прібнова ў ДНК з дапамогай белка сігма-фактара (σ-фактор), каб пачаць транскрыпцыю. У эукарыот транскрыпцыя ажыццяўляецца ў ядры трэма тыпамі РНК-полімеразаў, кожная із якіх павольна ў спецыяльнай паслядоўнасці ДНК, называемай *промотар*, і наборе ДНК-зв'язваючых белкаў — фактараў транскрыпцыі — для ініцыяцыі працэса. РНК-полімераза I адказвае за транскрыпцыю генаў рибасомнай РНК (рРНК). РНК-полімераза II транскрыбуе ўсе гены, кодыруючыя белкі, а таксама некаторыя некадыруючыя РНК (напрыклад, snРНК, snoРНК і доўгія некадыруючыя РНК). РНК-полімераза III транскрыбуе 5S рРНК, гены транспартнай РНК (тРНК) і некаторыя малыя некадыруючыя РНК. Транскрыпцыя заканчваецца, калі полімераза сустрачае паслядоўнасць, называемую *тэрмінатар*.

Процэсінг мРНК. Пры транскрыпцыі прокарыотычных генаў, кодыруючых белкі, ствараецца інфармацыйная РНК (мРНК), гатовая к трансляцыі ў белкі. Транскрыпцыя эукарыотычных генаў стварае пераходны транскрыпт РНК (пре-РНК), які пачатку павольна праймае рад модыфікацый, каб стаць транскрыптам. Тыпы і этапы працэса созревања разлічаюцца паміж кодыруючымі і некадыруючымі пре-РНК. Молекулы пре-РНК як для мРНК, так і для тРНК падвергаюцца сплайсінгу, на этапы і

задействаваныя механізмы разлічаюцца. Працэсінг пре-мРНК ўключае 5'-капіраванне, прадстаўляючае сабой набор ферментаўных рэакцый, якія дадаваюць 7-метылгуанозын (m7G) к 5'-канцу пре-мРНК і, такім чынам, абароняюць РНК ад дэградацыі экзонуклеазаі. Затым кэп m7G звязваецца з гетэродымэрам камплекса звязвання кэпа (CBC20/CBC80), які спрыяе экспарту мРНК у цытаплазму, а таксама абароняе РНК ад дэкапіравання. Другой модыфікацыяй з'яўляецца 3'-расчэпленне і поліадэніліраванне. Гэта праймае, калі сігнальная паслядоўнасць поліадэніліравання (5'-AAUAAA-3') прысутствуе ў пре-мРНК (знаходзіцца паміж паслядоўнасцю, кодыруючай белкі, і тэрмінатарам). Спачатку расчэпляецца пре-мРНК, а затым дадаваецца серыя прыкладна із 200 адэназінаў (A) з утварэннем полі(A)-хвоста, які абароняе РНК ад дэградацыі. Полі(A)-хвост звязан некалькімі полі(A)-зв'язваючымі белкамі (PABP), неабходнымі для экспарту мРНК і паўторнай ініцыяцыі трансляцыі. У працэсе, абратным дэадэніліраванню, полі(A)-хвосты скарачаюцца экзонуклеазаі CCR4-Not 3'-5', што часта прыводзіць да поўнаму распаду транскрыпта. Пре-мРНК сплайсуюцца з утварэннем зрелай мРНК, у якой выдзяляюцца фрагменты UTR, прадстаўляючыя сабой некадыруючыя часткі экзонаў на канцах мРНК. Часта важнай модыфікацыяй эукарыотычнай пре-мРНК з'яўляецца *сплайсінг* РНК. Большасцю эукарыотычных пре-мРНК з'яўляюцца з чаргуючыхся сегментаў, называемых экзонамі і інтронамі. У працэсе сплайсінга каталітычны камплекс РНК-белкаў, вядомы як сплайсасома, каталізуе дзве рэакцыі перэацэтыляцыі, якія удаляюць інтрон і высвабоджаюць яго ў форме лассавіднай структуры, а затым злучаюць суседнія экзоны разам. У шэрагу выпадкаў некаторыя інтроны ці экзоны могуць быць альбо удалены, альбо захаваны ў зрелай мРНК. Гэта так называемы *альтэрнатыўны сплайсінг* стварае серыю розных транскрыптаў, якіх праймае адзін гэн. Паскольку гэтыя транскрыпты патацыянальна могуць трансліравацца ў розныя белкі, сплайсінг павялічвае складанасць экспрэсіі эукарыотычных генаў і памер пратэама выд. Агульны працэсінг РНК з'яўляецца эвалюцыйным праймуствам, якое стала магчымым блэгодары

ядру у эукариот. У прокариот транскрипция и трансляция происходят вместе, в то время как у эукариот ядерная мембрана разделяет два процесса, давая время для процессинга РНК.

Созревание некодирующей РНК. У большинства организмов некодирующие гены (нкРНК) транскрибируются как предшественники, которые подвергаются дальнейшему процессингу. В случае рибосомных РНК (рРНК) их часто транскрибируют как пре-рРНК, содержащую одну или несколько рРНК. Пре-рРНК расщепляется и модифицируется (2'-О-метилирование и образование псевдоуридина) в определённых местах примерно 150 различными видами малых ядрышковых РНК (мякРНК, snoRNAs). Это класс малых РНК, участвует в химических модификациях (метилировании и псевдоуридилровании) рибосомных РНК, а также тРНК и малых ядерных РНК. МякРНК связываются с белками, образуя мякРПП (мяк-рибонуклеопротеиды). В то время как часть мякРНК образует пару оснований с РНК-мишенью и, таким образом, размещает модификацию в точном месте, белковая часть выполняет каталитическую реакцию. У эукариот, в частности, мякРПП (snoRNP), называемая РНКазой, расщепляет пре-рРНК 45S на 28S, 5.8S и 18S рРНК. Процессинг тРНК включает удаление 5'-последовательности РНКазой Р, 3'-конца тРНКазой Z и нематричный 3'-конец ЦЦА (ССА) добавляется нуклеотидилтрансферазой. МикроРНК (миРНК) сначала транскрибируются в виде первичных транскриптов в форме пре-миРНК с экзпом и поли-А-хвостом и процессируются в короткие структуры «стебель — петля» из 70 нуклеотидов, известные как пре-миРНК в ядре клеткой ферментами Drosha (с активностью РНКазы III) и Pasha (связывающий двуцепочечную РНК). После экспорта они процессируются в зрелые микроРНК в цитоплазме путём взаимодействия с эндонуклеазой Dicer, которая также инициирует образование РНК-индуцированного комплекса молчания (RISC), включающего белок Argonaute.

Экспорт РНК. У эукариот большая часть зрелой РНК экспортируется в цитоплазму из ядра через ядерные поры при ассоциации с белками-экспортинами. Транспорт мРНК также требует правильной ассоциации с Epxon Junction Complex (EJC), что гарантирует

завершение правильного процессинга мРНК перед экспортом.

Функции РНК. Для некоторых РНК (некодирующих РНК) зрелая РНК представляет собой конечный генный продукт. Информационная РНК является носителем информации, кодирующей синтез одного или нескольких белков: мРНК, кодирующая одну белковую последовательность (распространённую у эукариот), является моноцистронной, в то время как мРНК, несущая несколько белковых последовательностей (распространённая у прокариот), известна как полицистронная. Рибосома транслирует мРНК в цепь аминокислот (белок). Каждая мРНК состоит из трёх частей: 5'-нетранслируемой области (5'UTR), белок-кодирующей области или открытой рамки считывания (ORF) и 3'-нетранслируемой области (3'UTR). Кодирующая область несёт информацию для синтеза белка, закодированную генетическим кодом, в виде триплетов. Каждый триплет нуклеотидов кодирующей области называется кодоном и соответствует сайту связывания, комплементарному триплету антикодона в тРНК. Каждая молекула мРНК транслируется во множество белковых молекул, в среднем около 2800 у млекопитающих. У прокариот трансляция обычно происходит в момент транскрипции (котранскрипционно), часто с использованием матричной РНК, которая всё ещё находится в процессе создания на цепи ДНК. У эукариот трансляция может происходить в различных областях клетки в зависимости от того, где должен находиться записываемый белок. Основными местоположениями являются цитоплазма для растворимых цитоплазматических белков и мембрана эндоплазматического ретикулума для белков, которые предназначены для экспорта из клетки или встраивания в клеточную мембрану.

Свёртывание белков. При трансляции последовательности мРНК в линейную цепь аминокислот образуется предшественник белка в виде развёрнутого полипептида или случайного клубка. Затем полипептид сворачивается в свою характерную и функциональную трёхмерную структуру из случайного клубка. Аминокислоты взаимодействуют друг с другом, образуя чётко определённую трёхмерную структуру, известную как *нативное состояние*. Правильная трёхмерная структура необходима для функционирования белка. Неспособность свернуться в заданную форму

обычно приводит к образованию неактивных белков с различными свойствами, включая токсичные прионы. Считается, что некоторые нейродегенеративные и другие заболевания возникают в результате накопления белков с неправильной укладкой. Белки, называемые шаперонами (часто белки теплового шока), помогают новообразованному белку свернуться в трёхмерную структуру, необходимую для его функционирования. Точно так же шапероны РНК помогают РНК достигать своей функциональной формы. Образование третичной структуры белка является одной из основных функций эндоплазматического ретикулаума у эукариот [7].

Транслокация. Секреторные белки эукариот или прокариот должны пройти секреторный путь. Вновь синтезированные белки направляются к каналу транслокации эукариотического Sec61 или прокариотического SecYEG типов с помощью сигнальных пептидов. Эффективность секреции белка у эукариот сильно зависит от используемого сигнального пептида. Многие белки предназначены для других частей клетки, кроме цитозоля, и широкий спектр сигнальных последовательностей или (сигнальных пептидов) используется для направления белков к месту функционирования. У прокариот это обычно простой процесс из-за ограниченной компартиментализации клетки. Однако у эукариот существует множество различных процессов нацеливания, обеспечивающих попадание белка в нужную органеллу. Не все белки остаются внутри клетки, и многие из них экспортируются, например пищеварительные ферменты, гормоны и белки внеклеточного матрикса. У эукариот путь экспорта хорошо развит, и основным механизмом экспорта этих белков является транслокация в эндоплазматический ретикулум с последующим транспортом через аппарат Гольджи.

II. Регуляция экспрессии генов

Регуляция экспрессии генов – это контроль количества и времени появления функционального продукта гена. Контроль экспрессии жизненно важен, чтобы позволить клетке производить нужные ей генные продукты; в свою очередь, это даёт клеткам гибкость для адаптации к изменчивой среде, внешним сигналам, повреждениям клетки и другим раздражителям. В более общем плане генная

регуляция даёт клетке контроль над всей структурой и функцией и является основой клеточной дифференцировки, морфогенеза, а также универсальности и приспособляемости любого организма.

Выделяют несколько типов генов в зависимости от того, как они регулируются. Конститутивный ген – это ген, который транскрибируется постоянно, в отличие от факультативного гена, который транскрибируется только при необходимости. Ген домашнего хозяйства – это ген, который необходим для поддержания основных клеточных функций и поэтому обычно экспрессируется во всех типах клеток организма (например, гены актина, фермента глицеральдегидфосфат-дегидрогеназы или убиквитина). Некоторые гены домашнего хозяйства транскрибируются с относительно постоянной скоростью, и эти гены можно использовать в качестве контроля в экспериментах при измерении скорости экспрессии других генов. Индуцибельный ген – это ген, экспрессия которого либо реагирует на изменение окружающей среды, либо зависит от положения в клеточном цикле.

Транскрипционная регуляция. У прокариот лактоза действует как индуктор и инактивирует репрессор, так что могут быть транскрибированы гены метаболизма лактозы. 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 (непоследовательные изменения в структуре ДНК, влияющие на транскрипцию). Прямое взаимодействие с ДНК – самый простой и прямой способ изменения уровня транскрипции белка. Гены часто имеют несколько сайтов связывания белков вокруг кодирующей области со специфической функцией регуляции транскрипции. Существует много классов регуляторных участков связывания ДНК, известных как *энхансеры*, *инсуляторы* и *сайленсеры*. Механизмы регуляции транскрипции разнообразны: от блокирования ключевых сайтов связывания ДНК для РНК-полимеразы до действия в качестве активатора и стимулирования транскрипции путём содействия связыванию РНК-полимеразы. Активность факторов транскрипции дополнительно модулируется

внутриклеточными сигналами, вызывающими посттрансляционную модификацию белка, включая фосфорилирование, ацетилирование или гликозилирование. Эти изменения влияют на способность фактора транскрипции прямо или косвенно связываться с промоторной ДНК, рекрутировать РНК-полимеразу или способствовать удлинению вновь синтезированной молекулы РНК. Ядерная мембрана у эукариот позволяет дополнительно регулировать факторы транскрипции продолжительностью их присутствия в ядре, что регулируется обратимыми изменениями их структуры и связыванием других белков.

Стимулы окружающей среды или эндокринные сигналы могут вызывать модификацию регуляторных белков, порождающую каскады внутриклеточных сигналов, что приводит к регуляции экспрессии генов. Стало известно, что существует значительное влияние специфических эффектов, не связанных с последовательностями ДНК, на транскрипцию. Эти эффекты называются *эпигенетическими* и включают: 1) структуру ДНК более высокого порядка (нуклеосомный уровень), 2) ДНК-связывающие белки, не относящиеся к последовательности, и 3) химическую модификацию ДНК. В целом эпигенетические эффекты изменяют доступность ДНК для белков и таким образом модулируют транскрипцию. У эукариот структура хроматина, контролируемая гистоновым кодом, регулирует доступ к ДНК, оказывая существенное влияние на экспрессию генов в областях эухроматина (ацетилирование гистонов) и подавление экспрессии генов гетерохроматина (метилирование гистонов). Эпигенетическая регуляция исключает изменение нуклеотидных последовательностей ДНК!

Энхансеры. Регуляторная область активного *энхансера* способна взаимодействовать с промоторной областью своего гена-мишени путём образования *петли ДНК*. Это может инициировать синтез информационной РНК (мРНК) с помощью РНК-полимеразы II, связанной с промотором в месте начала транскрипции гена. Петля стабилизируется одним архитектурным белком, прикреплённым к энхансеру, и другим, закреплённым к промотору, и эти белки соединяются, образуя димер. Специфические регуляторные факторы транскрипции связываются с мотивами последовательности ДНК на энхансере. Общие

факторы транскрипции связываются с промотором. Когда фактор транскрипции активируется сигналом, энхансер активируется и теперь может активировать свою мишень на промоторе. Активный энхансер транскрибируется на каждой цепи ДНК в противоположных направлениях связанными РНК-полимеразами II. *Медиатор* (комплекс, состоящий примерно из 26 белков во взаимодействующей структуре) передаёт регуляторные сигналы от факторов транскрипции, связанных с ДНК-энхансером, на промотор. Экспрессия генов у млекопитающих регулируется многими *цис-регуляторными* элементами, включая коровые промоторы и проксимальные промоторные элементы, которые расположены рядом с сайтами начала транскрипции генов, выше по цепи ДНК (по направлению к 5'-области смысловой цепи). Другие важные *цис-регуляторные* модули локализованы в областях ДНК, удалённых от сайтов начала транскрипции. К ним относятся энхансеры, глушители, изоляторы и привязывающие элементы.

Эпигенетические механизмы в регуляции транскрипции. Метилирование ДНК является широко распространённым механизмом эпигенетического влияния на экспрессию генов у бактерий и эукариот и играет существенную роль в подавлении и регуляции транскрипции. Метилирование чаще всего происходит по цитозину. Метилирование цитозина в основном реализуется в динуклеотидных последовательностях, где за цитозином следует гуанин (сайт CpG). Количество сайтов CpG в геноме человека составляет около 28 миллионов. В зависимости от типа клетки около 70 % сайтов CpG имеют метилированный цитозин. Метилирование CpG в промоторной области гена обычно подавляет транскрипцию гена, в то время как метилирование CpG в «теле» гена увеличивает экспрессию. Ферменты ТЕТ представляют собой семейство метилцитозиндиоксигеназы. Они способствуют деметилированию ДНК. Ферменты ТЕТ играют центральную роль в деметилировании метилированных цитозинов. Деметилирование CpG в промоторе гена под действием фермента ТЕТ увеличивает транскрипцию гена. Ферменты ТЕТ играют центральную роль в деметилировании ДНК, необходимым во время эмбриогенеза, гаметогенеза, памяти, обучения, зависимости и восприятия боли.

Посттранскрипційная регуляцыя. У эукарыот экспарт РНК забяспечвае дадатковы кантроль над экспрэсіяй генаў. Вёс транспарт у ядро і з ядра ажыццяўляецца праз ядэрную пору, і транспарт кантралюецца шырокім спектрам белкаў імпарту і экспарту. Экспрэсія гена, кодуючага белок, магчыма толькі ў тым выпадку, калі матрычная РНК, несучая код, выжывае дастаткова доўга, каб ёй можна было транскрыпіраваць. У тыпічнай клетцы молекула РНК стабільна толькі ў тым выпадку, калі яна спецыяльна абаронена ад дэградацыі, асабліва калі мРНК павінна пераадоўваць значныя адлегласці перад трансляцыяй. У эукарыот РНК стабілізуецца 5'-кэпам і поліадэніліраваным хвостам. Падзяржана дэградацыя мРНК іспользуецца не толькі як механізм абароны ад чужароднай РНК (обычна ад вірусу), но і як спосаб дэстабілізацыі мРНК. Калі молекула мРНК мае паслядоватэльнасць, камплемэнтарную малой інтэрфэрыруючай РНК, то яна становіцца мейсню для разрушэння пасрэдствам пуці РНК-інтэрфэренцыі.

Тры асноўныя нетранскрыбуемыя абласці і мікрорНК. Тры асноўныя нетранскрыбуемыя абласці (3'UTR) матрычных РНК (мРНК) часта змяшчаюць рэгулятарныя паслядоватэльнасці, якія пастатранскрыпцыйна ўплываюць на экспрэсію генаў. Такія 3'-UTR часта змяшчаюць як сайты звязвання мікрорНК (мірНК), так і рэгулятарныя белкі. Звязваючы са спецыфічнымі сайтамі ўнутры 3'-UTR, мікрорНК могуць зніжаць экспрэсію генаў разлічных мРНК, або інгібіруюць трансляцыю, або вызываюць дэградацыю транскрыпта. 3'-UTR таксама можа мець участкі сайленсера, якія звязваюць белкі-рэпрэсары, інгібіруючыя экспрэсію мРНК. 3'-UTR часта змяшчаюць адгветныя элементы мікрорНК (MRE). MRE прадставляюць сабой паслядоватэльнасці, з якімі звязваюцца мікрорНК. Гэтыя пераадаўваючыя матывы ў межах 3'-UTR. Срэды ўсёх рэгулятарных матываў ў 3'-UTR (напрыклад, уключаючы сайленсерныя абласці) MRE складаюць прыблізна паловіну матываў. Вядома, што мікрорНК маюць ў сярэднім акало чатырыхсот цэлевых мРНК (ўплываючых на экспрэсію некалькіх сотен генаў). Прямые эксперыменты паказваюць, што адна мірНК можа знізіць стабільнасць сотен унікальных мРНК.

Другія эксперыменты паказваюць, што адна мірНК можа падаўляць прадукцыю сотен белкаў. Эфекты парушэння рэгуляцыі экспрэсіі генаў мікрорНК, па-відому, важны пры раку, пры псіхоневралогічных расстройствых і другіх захворваннях чалавека.

Внешняя рэгуляцыя трансляцыі. Неоміцын з'яўляецца прыкладам невялікай малекулы, якая зніжае экспрэсію ўсёх белковых генаў, што неабходна прыводзіць да гібелі клетак. Такім чынам, ён дзействуе як антыбіётік. Прямая рэгуляцыя трансляцыі хімічнымі рэчывамі менш распаўсюджана, чым кантроль транскрыпцыі або стабільнасці мРНК, но іногды іспользуецца. Інгібіраванне трансляцыі белка з'яўляецца асноўнай цэллю татсіннаў і антыбіётікаў, паколькі яны могуць забіць клетку, падаўляючы нармальны кантроль экспрэсіі генаў. Тыпічнымі інгібітарамі сінтэзы белка з'яўляюцца антыбіётік неоміцын і татсін рцын.

Пастатрансляцыйныя модыфікацыі белкаў. Пастатрансляцыйныя модыфікацыі (ПТМ) прадставляюць сабой ковалентныя модыфікацыі белкаў. Падобна сплайсінгу РНК, яны дапамагаюць значна разнаабадыць пратэом (спектр белкаў). Гэты модыфікацыі абычна каталізуюцца ферментамі. Кромэ таго, такія працэсы, як ковалентнае прысоедіненне к астаткам бокавой ланцы амінакіслот, часта могуць адмяняцца пратэалітычнымі ферментамі. Прычём некаторыя з іх, як пратэалітычнае расщепление белковага астава, неабратны. ПТМ іграюць многа важных ролей ў клетцы. Напрыклад, фосфарыліраванне-дэфосфарыліраванне ў актывацыі і дэактывацыі белкаў і ў сігналных путях і рада ферментаў (напрыклад, фосфарылаза, глікогенсінтаза). РТМ ўдзельніваюць ў рэгуляцыі транскрыпцыі: важнай функцыяй ацэтыліравання і метыліравання з'яўляецца модыфікацыя гістаонаў нуклеаасом, якая змяняе даступнасць ДНК для транскрыпцыі. Іх таксама можна ўбачыць і ў сістэме імунітэта, дзе ключавую ролю іграе гліказіліраванне. Адын тып ПТМ можа ініцыяваць другой тып ПТМ, як вядома з таго, як убівіцініраванне пачае белкі для дэградацыі пасрэдствам рэгуліруемага пратэаліза. Пратэаліз, пачома ўдзельнічае ў расщеплении белкаў, важны для іх актывацыі і дэактывацыі, а таксама для рэгуляцыі біялагічных працэсаў, такіх як транскрыпцыя ДНК і гібель клетак.

Уничтожение излишних транскриптов. В 2022 году опубликованы две работы на страницах журнала Nature о функционировании белкового комплекса с названием риксома [8; 9]. Описан белковый комплекс под названием риксома, он помогает осуществлять деградацию транскриптов РНК, которые сохраняются после окончания экспрессии генов. У многоклеточных организмов ДНК упакована в структуру под названием хроматин, который состоит из ДНК и гистоновых белков. ДНК намотана на нуклеосомы, состоящие из гистонов 2H2A, 2H2B, 2H3 и 2H4, и от плотности упаковки ДНК различают два состояния хроматина: 1) эухроматин (к гистонам присоединяются ацетильные группы) — активный, идёт экспрессия генов, и гетерохроматин (к гистонам присоединяются метильные группы) — служит только для переноса информации дочерним клеткам в виде хромосом. В последнем присутствует набор репрессорных модификаций гистонов. Среди белков, которые создают такие репрессорные модификации, имеются комплексы PRC1 и PRC2. PRC подавляют синтез РНК в гетерохроматине с помощью нескольких механизмов: они маркируют гены для репрессии, запускают компактизацию хроматина, предотвращают связывание с хроматином факторов, активирующих генную экспрессию и, возможно, также предотвращают добавление ряда активирующих модификаций гистонов.

Но как уже синтезированные РНК удаляются из факультативного гетерохроматина, оставалось неясным. Для выяснения этого вопроса изучена роль белкового комплекса под названием риксома в путях репрессии генов в клетках человека. Были установлены две ферментативные функции риксома: первая — роль эндонуклеазы, которая расщепляет РНК, вторая — роль киназы, которая присоединяет фосфатные группы к расщепленной молекуле, помечая её для деградации. Показано, что риксома напрямую взаимодействует с PRC1. Были проанализированы клетки, в которых

мутации риксома подавляли её рибонуклеазную или киназную активность. В обоих случаях экспрессировался набор генов, который в норме репрессирован в факультативном гетерохроматине. Это позволило сформулировать модель, согласно которой сначала PRC1 рекрутирует риксома в факультативный гетерохроматин. Далее риксома использует свою эндонуклеазную и киназную активность для разрезания РНК и подготовки её к деградации. Наконец, другой белок — экзорибонуклеаза XRN2 — заканчивает работу, расщепляя фосфорилированную РНК. Таким образом, PRC в клетках человека запускают каскад молекулярных событий, которые в конечном счёте селективно устраняют РНК из факультативного гетерохроматина. Накапливаются данные, которые указывают на РНК как на центральный остов, определяющий структуру хроматина, и определяют роль риксома в запуске деградации РНК [7–10].

III. Лабораторный анализ экспрессии генов

Несмотря на то, что конечным продуктом экспрессии генов являются белки, зачастую более простой и чувствительный метод — это измерение транскрипционной активности гена на уровне мРНК. Количественная оценка может быть также проведена несколькими способами: количественная ПЦР в реальном времени (qPCR), использование микрочипов и секвенирование РНК (RNA-Seq). Наиболее доступным и распространённым подходом среди перечисленных является количественная ПЦР. Общая схема эксперимента выглядит следующим образом — гомогенизация биологического материала, лизис, выделение РНК, синтез кДНК и ПЦР в режиме реального времени (рис. 2):

1. Целью гомогенизации является разрушение тканевой структуры клеточных стенок или мембран. Обычно ткани подвергают механическому воздействию: измельчению или растиранию в ступке. Помимо этого также используют действие осмотического шока,



Рисунок 2 — Этапы лабораторного анализа экспрессии генов

многократное замораживание-оттаивание, обработку ферментами (трипсин, лизоцим, β -галактуридаза, липаза) и органическими растворителями (толуол, этилацетат), ультразвук или высокое давление.

2. Зачастую оказывается недостаточно только фрагментировать полученный материал для выделения из него нуклеиновых кислот. В таких случаях необходимо также лизировать крупные фрагменты клеточных стенок или мембран лизирующим раствором для выделения РНК, ДНК и белков, который в течение длительного времени сохраняет целостность РНК и ДНК.

3. Выделение РНК является одним из важнейших этапов в анализе экспрессии генов. Итоговый результат эксперимента напрямую зависит от качества полученной РНК. Для этого используют сорбцию на кремниевом носителе (колоночная сорбция), связывание с магнитными частицами, фенол-хлороформную экстракцию, методы осаждения нуклеиновых кислот и др. При этом контролируют стабильность выделяемой РНК методом электрофореза в агарозном геле.

4. После того как молекулы РНК были выделены из целевого образца, необходимо получить комплементарную ДНК (кДНК) для последующего количественного ПЦР. В классическом представлении предполагалось, что процесс транскрипции идёт только в одном направлении от ДНК к РНК. Однако с открытием ретро-вирусов стало понятно, что и РНК может выступать в качестве матрицы для синтеза ДНК, это явление получило название «обратная транскрипция», а фермент, способный осуществить данную реакцию — «обратная транскриптаза», или «ревертаза». В анализе экспрессии генов существует два принципиальных подхода к постановке эксперимента: это проведение одностадийной обратной транскрипции, совмещённой с полимеразной цепной реакцией (ОТ-ПЦР), и двухстадийной, в которой ОТ и ПЦР проходят независимо.

5. Финальной частью анализа экспрессии генов является ПЦР в режиме реального времени. Стадия ПЦР проходит схожим образом как в одностадийной, так и в двухстадийной реакции. Метод использует общие принципы ПЦР, однако количество амплифицированной ДНК определяется в реальном времени после каждого цикла амплификации. При этом для

количественного определения используют два основных метода — интеркалирующие красители, которые встраиваются в двуцепочечные молекулы ДНК, и модифицированные олигонуклеотиды (ДНК-зонды), которые флуоресцируют после гибридизации с комплементарными участками ДНК. Использование зондов обеспечивает более специфичный сигнал для детекции, так как он исходит непосредственно после гибридизации с целевым участком генома в ограниченном праймерами пространстве. Благодаря этому нет необходимости проводить постаmplификационные анализы для того, чтобы убедиться в том, что получен целевой продукт.

Примечание. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) — экспериментальный метод молекулярной биологии, способ значительного увеличения малых концентраций определённых фрагментов ДНК в биологическом материале. Метод основан на многократном избирательном копировании определённого участка ДНК, ограниченного специфичными праймерами (олигонуклеотидами длиной 18–30 оснований). Таким образом амплификация происходит только в случае, если целевой фрагмент присутствует в исследуемом образце. Реакция состоит из трёх стадий денатурации, или «плавления» ДНК, когда двухцепочечная ДНК под действием высокой температуры переходит в одноцепочечное состояние; связывания (отжига) праймеров с матричной ДНК; элонгации, или удлинения цепи. Для проведения ПЦР в простейшем случае требуются следующие компоненты: ДНК-матрица, содержащая тот участок ДНК, который требуется амплифицировать, два праймера, комплементарные концам требуемого фрагмента, ДНК-полимераза, дезоксинуклеозидтрифосфаты (A, G, C, T), ионы Mg^{2+} , необходимые для работы полимеразы и буферный раствор [11].

IV. РНК-интерференция

РНК-интерференция — это процесс подавления экспрессии гена на стадии транскрипции, трансляции, деаденилирования или деградации 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. Процесс РНК-интерференции начинается с действия фермента Dicer, который разрезает длинные молекулы двуцепочечной РНК (dsRNA) на короткие фрагменты порядка 21–25 нуклеотидов, называемые siRNA. Одну из двух цепочек каждого фрагмента называют «направляющей», эта одноцепочечная РНК далее включается в состав РНК-белкового комплекса RISC. В результате активности RISC одноцепочечный фрагмент РНК соединяется с комплементарной последовательностью молекулы мРНК и вызывает разрезание мРНК белком Argonaute либо ингибирование трансляции и / или деаденилирование мРНК. Эти события приводят к подавлению экспрессии соответствующего гена, эффективность которого ограничена концентрациями молекул малых РНК — siRNA и микроРНК (рис. 3).

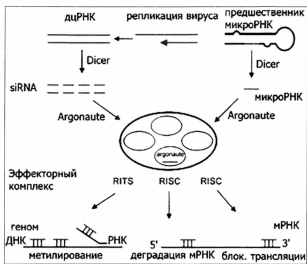


Рисунок 3 — Схема этапов РНК-интерференции (см. также раздел «Созревание некодирующей РНК») [14]

Как следует из анализа рисунка 3, процесс РНК-интерференции ведёт к остановке процесса экспрессии генов короткими фрагментами РНК на уровнях разрушения мРНК или метилирования нуклеотидных последовательностей генов.

История. РНК-интерференция была известна как посттранскрипционный сайленсинг генов. В 2006 году американские учёные Эндрю Файер и Крейг Мелло получили Нобелевскую премию в области физиологии и медицины

за работы по изучению РНК-интерференции у нематоды *Caenorhabditis elegans*, опубликованные в 1998 году https://vlab.fandom.com/ru/wiki/%D0%A0%D0%9D%D0%9A-%D0%B8%D0%BD%D1%82%D0%B5%D1%80%D1%84%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%BD%D1%86%D0%B8%D1%8F-cite_note-Fire-2 [13]. В 2004 году были представлены схема РНК-интерференции и кочующая из публикации к публикации иллюстрация этого процесса на растительном объекте (рис. 4).



Рисунок 4 — Цветки *Petunia hybrida*, в клетках которых экспрессия генов окраски снижена РНК-интерференцией. Слева растение дикого типа; растения справа содержат участки подавления генов фиолетовой окраски цветков [14]

Механизм РНК-интерференции. Рибонуклеиновый компонент системы РНК-интерференции может быть представлен эндогенными и экзогенными короткими двуцепочечными олигонуклеотидами двух типов — микроРНК и малыми интерферирующими РНК (англ. *Small interfering RNA*, siRNA). Малые интерферирующие РНК представляют собой двуцепочечные РНК длиной 21–25 нуклеотидов с двумя неспаренными выступающими нуклеотидами на 3'-концах. Каждая цепочка нуклеотидов имеет фосфатную группу на 5'- и гидроксильную группу на 3'-конце. Такая структура siRNA образуется в результате активности фермента Dicer, субстратом которого являются длинные двуцепочечные РНК или короткие РНК, содержащие шпильки. Дуплексы малых интерферирующих РНК поступают далее в каталитический комплекс RISC, где при участии белка Argonaute происходит расплетение дуплекса и образование комплементарного комплекса короткой антисмысловой РНК со специфической последовательностью в кодирующей области мРНК, что приводит к дальнейшей деградации последней. В отличие от микроРНК, малые интерферирующие РНК, как правило, точно спариваются с мишенью и приводят к

эндонуклеолитическому расщеплению единственной специфической мРНК. Каталитической частью RISC (комплекс сайленсинга, индуцированный РНК, англ. *RNA-induced silencing complex*) являются белки-эндонуклеазы семейства Argonaute, которые разрезают мРНК, комплементарные связанной малой интерферирующей РНК. Так как фрагменты, которые образуются после разрезания белком Dicer, являются двуцепочечными, потенциально каждая из цепочек может являться малой интерферирующей РНК (*asiRNA*). Однако лишь одна из двух цепочек, называемая ведущей цепочкой (*guide strand*), связывается с белком Argonaute и вызывает сайленсинг гена. Другая цепочка, называемая цепочкой-спутницей (*passenger strand, anti-guide strand*), подвергается деградации во время активации RISC. Хотя ранее считалось, что цепочки разделяет АТФ-зависимая геликаза, в настоящее время показано, что данный процесс является АТФ-независимым и осуществляется непосредственно белками, входящими в состав RISC. Выбор направляющей цепочки не зависит от направления, в котором Dicer разрезает двуцепочечную РНК до поступления в RISC. Белок R2D2 может являться фактором, различающим при связывании более стабильный 5'-конец цепочки-спутницы.

Селективный эффект РНК-интерференции на экспрессию генов делает РНК-интерференцию полезным инструментом для исследований с использованием культур клеток и живых организмов, так как синтетические двуцепочечные РНК, введенные в клетки, вызывают супрессию специфических генов. РНК-интерференция используется для крупномасштабных исследований в области молекулярной биологии, биохимии, биотехнологии и медицины. Так, например, РНК-интерференцию используют для систематического «выключения» генов в клетках и установления функций генов при изучении деления клетки.

Таким образом, мы рассмотрели процессы 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). Многообразие последовательностей пары А-Т, связанных двумя водородными связями, и 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.

V. ДНК-компьютеры

Рассмотрим некоторые вводимые определения. Нанокомпьютер — вычислительное устройство на основе электронных (механических, биохимических, квантовых) технологий с размерами порядка нескольких нанометров. Нанокомпьютер — это наночастица, запрограммированная на нужные химические свойства и поведение. Биоконьютер (также биологический компьютер, молекулярный компьютер) — компьютер, который функционирует как живой организм или содержит биологические компоненты. Создание биоконьютеров основывается на направлении молекулярных вычислений. В качестве вычислительных элементов используются белки и нуклеиновые кислоты, реагирующие друг с другом. Можно сказать, что молекулярные компьютеры — это молекулы, запрограммированные на нужные свойства и поведение. Молекулярные компьютеры состоят из сетевых нанокомпьютеров. В работе обычной микросхемы используют отдельные молекулы в качестве элементов вычислительного тракта. В словаре «Академик» [15] дано определение: *ДНК-компьютер* — вычислительная система, использующая вычислительные возможности молекул ДНК. Назовём первые попытки создания ДНК-компьютеров. В 1994 году Леонард Адлеман, профессор университета Южной Калифорнии, продемонстрировал, что с помощью ДНК можно весьма эффективно решать классическую комбинаторную «задачу о коммивояжере» (кратчайший маршрут обхода вершин). Классические компьютерные архитектуры требуют множества вычислений с пробованием каждого варианта. Метод ДНК позволяет сразу сгенерировать всевозможные варианты решений в виде цепочек дезоксирибонуклеозидов ДНК различной длины. Затем возможно быстро отфильтровать именно ту молекулу-нить, в которой закодирован нужный ответ. Проблемы, возникающие при этом: 1) требуется чрезвычайно трудоёмкая серия реакций, проводимых опытным биохимиком; 2) существует проблема

масштабирования задачи. Биокomпьютер Адлемана отыскивал оптимальный маршрут обхода для 7 вершин графа. Но чем больше вершин графа, тем больше биокomпьютеру требуется ДНК-материала. Было подсчитано, что при масштабировании методики Адлемана для решения задачи обхода не 7 вершин, а около 200, масса количества ДНК, необходимого для представления всех возможных решений, превысит массу нашей планеты.

В 1995 году идея памяти на основе ДНК была предложена Эриком Баумом, который заявил, что огромное количество данных может храниться в крошечном количестве ДНК из-за её сверхвысокой плотности. Это расширило горизонт вычислений ДНК в области технологии памяти. Область ДНК-вычислений можно отнести к подобласти более широкой области ДНК-нанонауки. Первоначальная идея заключалась в создании произвольных структур с использованием восходящей самосборки ДНК для приложений в кристаллографии. В 2018 году были продемонстрированы самособирающиеся структуры ДНК высотой от нескольких нанометров до нескольких десятков микрометров. Учёные-компьютерщики и биохимики начали исследовать «сборку плиток», целью которой было использование небольшого набора нитей ДНК в качестве плиток для выполнения произвольных вычислений при росте. В 2002 году был создан ДНК-компьютер, способный играть в крестики-нолики против игрока-человека. Калькулятор состоял из девяти ичеек, соответствующих девяти квадратам игры. Каждый бункер содержал субстрат и различные комбинации ДНК-ферментов. Сам субстрат состоял из нити ДНК, к которой на одном конце привита флуоресцентная химическая группа, а на другом конце — группа-репрессор. Флуоресценция активна только в том случае, если молекулы субстрата разрезаны пополам. В то же время была разработана искусственная нейронная сеть на основе ДНК, которая могла распознавать 100-битные рукописные цифры. Это достигалось путём предварительного программирования на компьютере с соответствующим набором весов, представленных весовыми молекулами с различной концентрацией, которые позже будут добавлены в пробирку, содержащую входные нити ДНК. Конструкция, называемая стержневой петлёй, состоящая из одной нити ДНК с петлёй на конце,

представляет собой динамическую структуру, которая открывается и закрывается, когда часть ДНК связывается с частью петли. Этот эффект был использован для создания компьютеров MAYA I и MAYA II, которые в некоторой степени могут играть в крестики-нолики.

Конечный биоавтомат Бененсона — Шапиро — технология многоцелевого ДНК-компьютера, разрабатываемая израильским профессором Эхудом Шапиро и Яковом Бененсоном из Вейцмановского института. Его основой являются уже известные свойства таких биомолекул, как ДНК и ферменты. Функционирование ДНК-компьютера сходно с функционированием теоретического устройства, известного в математике как «конечный автомат» или машина Тьюринга. Бененсон, Шапиро и их коллеги продемонстрировали ДНК-компьютер с использованием фермента FokI и расширили свою работу, продемонстрировав автоматы, которые диагностируют и реагируют на рак простаты посредством учёта недостаточной экспрессии генов *PPAP2B* и *GSTP1*. Их автоматы оценивали экспрессию каждого гена, по одному гену за раз, и при положительном диагнозе высвобождали молекулу однопечечной ДНК (оцДНК), которая является антисмысловой для фактора MDM2. MDM2 служит репрессором белка P53, который сам по себе является супрессором опухоли. Сложность реализации этой схемы состоит в том, что требуются два отдельных автомата, по одному для введения каждого биорегулятора. Весь процесс анализа занимает около часа. Этот метод требует присутствия переходных молекул, а также фермента FokI. Требование к ферменту FokI ограничивает применение его *in vivo*, по крайней мере для использования в «клетках высших организмов». Следует также отметить, что молекулы «программного обеспечения» в этом случае могут быть использованы повторно.

Кратко основная идея ДНК-вычислений состоит в следующем: от кремния к углероду; от микрочипов до молекул ДНК. Возможности органических молекул по обработке информации могут быть использованы в компьютерах для замены примитивных алгоритмов цифрового переключения. Однако в разработанных до сих ДНК-компьютерах использовались классические химические взаимодействия между комплементарными молекулами.

VI. Система М. П. Никитина

5 января 2023 года 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 мнению автора — 36-летнего доктора физико-математических наук, это исследование осуществлено на стыке наук, где физики понимают в биологии больше, чем биологи. Он доказал, что механизм экспрессии генов, которыми руководствовались учёные последние 70 лет, был неполным и обосновал новый механизм хранения и передачи генетической и иной биологической информации феноменом «молекулярная коммутация». На протяжении последних 70 лет представление биологов о хранении и передаче информации базировалось на гениальном открытии структуры ДНК Д. Уотсоном и Ф. Криком: «Молекула ДНК имеет две спирально закрученные цепи, которые связаны парами оснований аденин — тимин или гуанин — цитозин». Сформулированный закон «комплементарности» о строгой специфичности пар азотистых оснований («элементов» структуры ДНК) при формировании двойной спирали стал фундаментальным принципом в основе механизмов передачи информации в ДНК и процессов управления работой генов. Изящная модель двойной спирали прекрасно показывала возможность восстановления одной цепи за счёт другой и объясняла молекулярную сущность процессов передачи наследственной информации. Эта красота и понятность выстроенной в середине XX века модели долгое время закрывала учёным глаза на существование иных взаимодействий в живых объектах.

По мнению М. П. Никитина, для любой одноцепочечной ДНК (оцДНК) существует великое множество других оцДНК с практически любой наперёд заданной аффинностью. Аффинность (лат. *affinitas* — родственность) — термодинамическая характеристика, количественно описывающая силу взаимодействия веществ. Например, возьмём олигонуклеотид из десяти оснований. Тогда полностью комплементарный ему олигонуклеотид будет иметь максимальную силу средства — аффинность, т. е. полное соответствие пар А–Т, Г–Ц. Если же начать постепенно заменять во втором олигонуклеотиде азотистые

основания на произвольные, то их аффинность первому будет падать. Перебирая все варианты оцДНК из десяти букв, для каждой аффинности мы получим множество вариантов (плотный «континуум аффинностей»).

В этой же статье был представлен новый тип ДНК-компьютеров, основанный на данном явлении. Автор использовал алгебру логики (алгебра высказываний) — раздел математической логики, в котором изучаются логические операции над высказываниями. Чаще всего предполагается, что высказывания могут быть только истинными или ложными, т. е. используется так называемая *бинарная*, или *двоичная*, логика. Основоположником её является Дж. Буль, английский математик и логик, положивший в основу своего логического учения аналогию между алгеброй и логикой. К примеру, наиболее простой случай булевой логики, оператор YES, выглядит следующим образом: имеются олигонуклеотиды I (от англ. *Input* — ввод), Q (от англ. *Quencher* — гаситель) и S (*signal*), такие, что 1) S имеет в своём составе флуоресцентную метку, а Q — её гаситель; 2) Q предпочтительнее связывается с I , чем с S (константы диссоциации $K_d[IQ] < K_d[QS]$ и / или концентрации $[I] > [Q] > [S]$). При добавлении в раствор с несветящимся комплексом QS олигонуклеотида I происходит высвобождение светящегося S и образование комплекса IQ . Регистрируемое свечение расценивается как сигнал «Yes». Компьютерное моделирование явления коммутации продемонстрировало устойчивую обработку информации и системой, состоящей из 1000 олигонуклеотидов. Это позволяет создать 572-битную ячейку обработки информации, что превосходит битность всех существующих электронных компьютеров. Заметим, что разрядность (битность) — это свойство операционной системы, определяющее количество информации, которой одновременно оперирует компьютер. Исходя из определения, можно сделать вывод, что чем выше разрядность операционной системы компьютера, тем быстрее он работает. Примечательно, что предложенная М. П. Никитиным модель концептуально вообще не имеет ограничения по числу взаимодействующих таким образом олигонуклеотидов.

Открытое М. П. Никитиным явление позволило экспериментально показать и другой удивительный, не укладывающийся в современную

парадигму молекулярной биологии факт: любая неструктурированная одноцепочечная ДНК может специфично регулировать экспрессию заданного гена безотносительно их взаимной комплементарности. Всё зависит от наличия в среде или организме других олигонуклеотидов (также некомплементарных).

Это существенно изменяет и дополняет выше изложенные материалы о регуляции экспрессии генов. Более того, автор показал, что молекулярная коммутация даёт возможность лучше управлять экспрессией генов. Если в рамках стандартной парадигмы комплементарный механизм регуляции допускает приблизительно 10^{12} вариантов регуляции генов (в таком случае существует всего $4^{20} = 10^{12}$ различных 20-нуклеотидных олигонуклеотидов), то М. П. Никитин показал, что, используя те же 20-нуклеотидные последовательности, можно реализовать фантастическое количество 10^{172} вариаций регуляции работы гена.

Анализ возможных слабых аффинных взаимодействий с точки зрения молекулярной коммутации может улучшить специфичность генной терапии и безопасность ДНК/РНК-вакцин за счёт выявления и снижения побочных (нецелевых) действий вводимых препаратов. Для этого требуется создание программного обеспечения нового поколения, более точно предсказывающего слабо-аффинное взаимодействие нуклеиновых кислот, а также анализирующего их вовлечение в различные естественные процессы, принимая во внимание механизм молекулярной коммутации.

Необходимо отметить, что в молекулярной коммутации могут участвовать не только нуклеиновые кислоты. Белки и малые молекулы

также способны взаимодействовать по этому принципу, но предсказать их взаимные аффинности в настоящее время, к сожалению, всё ещё очень сложно. Но уже сейчас понятно, что продемонстрированное явление коммутации, будучи фундаментальным и естественным механизмом взаимодействия молекул друг с другом, может быть ключом к познанию природы самых разнообразных процессов: от неразгаданных тайн генетики, сложных заболеваний, мгновенной памяти и старения до вопросов возникновения жизни на Земле и её эволюции.

Заключение. В статье представлены наиболее важные исследования о механизмах экспрессии генов и её регуляции за последние 70 лет. Проанализированы 10 статей, опубликованных в престижном журнале «Природа» («Nature»). Рассмотрены возможные пути использования данных о регуляции экспрессии генов в решении проблем «химической биологии и фундаментальной медицины» — так называется научно-исследовательский институт СО РАН в г. Новосибирске. 36-летний российский учёный, доктор физико-математических наук, руководитель направления «Нанобиомедицина» Научно-технологического университета «Сириус» (г. Сочи) и заведующий лабораторией Московского физико-технического института (МФТИ) М. П. Никитин открыл новый фундаментальный механизм хранения и использования информации в ДНК «молекулярная коммутация», который должен сыграть прорывную роль в создании биологических компьютеров и решении злободневных проблем живых организмов.

Список использованных источников

1. Crick, F. H. On protein synthesis / F. H. Crick // Symposia of the Society for Experimental Biology. — 1958. — Vol. 12. — P. 138–163.
2. Crick, F. H. Central dogma of molecular biology / F. H. Crick // Nature. — 1970. — Vol. 227 (5258). — P. 561–563.
3. Crick, F. H. Central dogma reversed / F. H. Crick // Nature. — 1970. — Vol. 226 (5252). — P. 1198–1199.
4. Temin, H. M. RNA-dependent DNA polymerase in virions of Rous sarcoma virus / H. M. Temin, S. Mizutani // Nature. — 1970. — Vol. 226 (5252). — P. 1211–1213.
5. Baltimore, D. RNA-dependent DNA polymerase in virions of RNA tumour viruses / D. Baltimore // Nature. — 1970. — Vol. 226 (5252). — P. 1209–1211.
6. Iyer, L. M. (January 2003). Evolutionary connection between the catalytic subunits of DNA-dependent RNA polymerases and eukaryotic RNA-dependent RNA polymerases and the origin of RNA polymerases / L. M. Iyer, E. V. Koonin, L. Aravind // BMC Structural Biology. — 2003. — Vol. 3. — P. 1. doi:10.1186/1472-6807-3-1.

7. Laskey, R. A. Nucleosomes are assembled by an acidic protein which binds histones and transfers them to DNA / R. A. Laskey, B. M. Honda, A. D. Mills, J. T. Finch // *Nature*. — 1978. — Vol. 275 (5679). — P. 416–420.
8. Uckelmann, M. An added layer of repression for human genes. A protein complex called the rixosome helps to degrade RNA transcripts that linger after gene expression ceases. This discovery points to distinct roles for the rixosome in regulating chromatin in different species / M. Uckelmann, C. Davidovich // *Nature*. — 2022. — Vol. 604. — P. 41–42.
9. Zhou, H. Rixosomal RNA degradation contributes to silencing of Polycomb target genes / H. Zhou, C. B. Stein, T. A. Shafiq *et al.* // *Nature*. — 2022. — Vol. 604. — P. 167–174.
10. Открыт новый уровень репрессии генов у человека [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://medach.pro/post/2810>. — Дата доступа: 21.01.2023.
11. Биолабмикс [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://biolabmix.ru/>. — Дата доступа: 23.01.2023.
12. РНК-интерференция [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://vlab.fandom.com/ru/wiki/РНК-интерференция>. — Дата доступа: 24.01.2023.
13. Fire, A. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans* / A. Fire, S. Xu, M. Montgomery, S. Kostas, S. Driver, C. Mello // *Nature*. — 1998. — Vol. 391 (6669). — P. 806–811.
14. Matzke, M. A. Planting the Seeds of a New Paradigm [Электронный ресурс] / M. A. Matzke, A. J. M. Matzke // *PLoS Biol.* — 2004. — Vol. 2 (5). — e133. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0020133>. PMID 15138502. — Дата доступа: 25.01.2023.
15. ДНК-компьютер [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://dic.academic.ru/dic.nsf/ruwiki/145796>. — Дата доступа: 25.01.23.
16. Benenson, Y. Programmable and autonomous computing machine made of biomolecules / Y. Benenson, T. Paz-Elizur, R. Adar, E. Keinan, Z. Livneh, E. Shapiro // *Nature*. — 2001. — Vol. 414 (6862). — P. 430–434.
17. Nikitin, M. P. Non-complementary strand commutation as a fundamental alternative for information processing by DNA and gene regulation [Электронный ресурс] / M. P. Nikitin // *Nature Chemistry*. — 2023. — Vol. 15. — P. 70–82. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1038/s41557-022-01111-y>. — Дата доступа: 25.01.23.

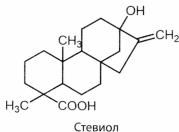
Хімія живого

СТЕВИЯ И СТЕВИОЗИД

Родина растения *Stevia rebaudiana* Bertoni (семейство астровые) Парагвай и Бразилия. Благодаря сладкому вкусу листьев индейские племена гуарани издавна использовали это растение в качестве подсластителя.

Латинское название этого растения отражает имена учёных, исследовавших его: испанских ботаников Стивуса (P. J. Esteve) (~ 1500–1556) и Бертони (M. S. Bertoni, 1857–1929) и парагвайского химика Ovidio Rebaudi (1860–1931).

Главное сладкое вещество стевии — гликозид diterпенового спирта стевииоластевиозид (слаще сахара примерно в 300 раз), привлекая внимание ученых и медиков как низкокалорийная альтернатива искусственным подсластителям (гликемический индекс равен нулю). В настоящее время стевия культивируется во многих странах Европы, Азии и Америки.



Підготувала Н. А. Ильина