

Сравнительная геномика регуляторных и метаболических систем

М. Гельфанд

ИПТТИ РАН

Отчетная конференция программы
«Молекулярная и клеточная биология»
Апрель 2009

Вторичные структуры РНК, регулирующие альтернативный сплайсинг генов дрозофилы

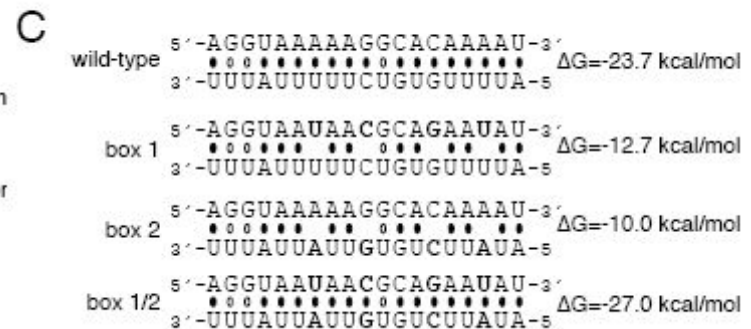
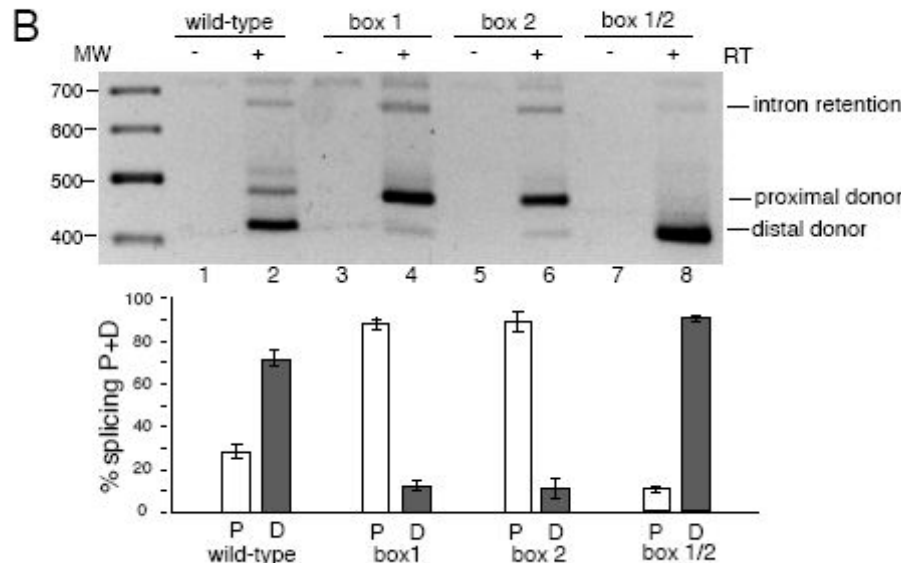
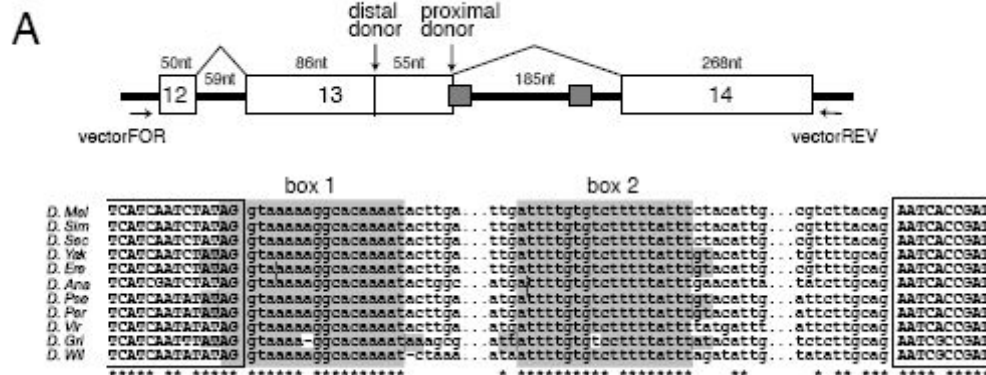
- Консервативные комплементарные последовательности на концах интронов
 - по 150 нт. с обоих концов интрона
 - консервативность минимум в 7 из 12 геномов
 - максимум 3 различия
 - стабильные (потенциально) спаренные участки
 - минимум 9 комплементарных пар оснований
 - минимум 2 пары GC
 - максимум 1 пара GU
- 202 интрона, содержащих такие последовательности (сковородки)

Статистический анализ

- Контроль: случайные концы интронов
 - уровень ложных предсказаний $6 \pm 4\%$
 - при более мягких параметрах интронов-сковородок намного больше, но уровень шума также растет.
- Свойства:
 - среди интронов-сковородок более 50% альтернативных (в среднем 17%)
 - у интронов-сковородок более слабые акцепторные сайты сплайсинга
 - среди сковородок больше длинных интронов
 - среди генов со сковородками много генов, экспрессирующихся в клетках нервной системы, особенно ионных каналов

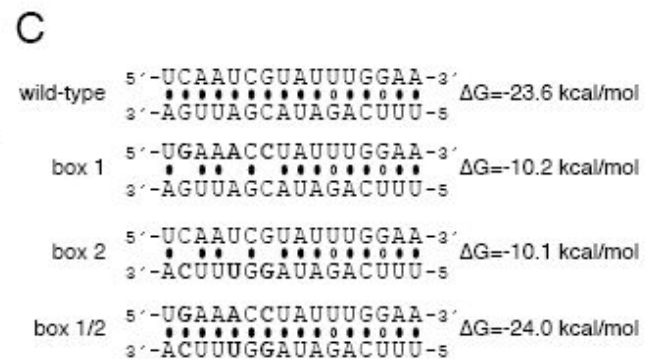
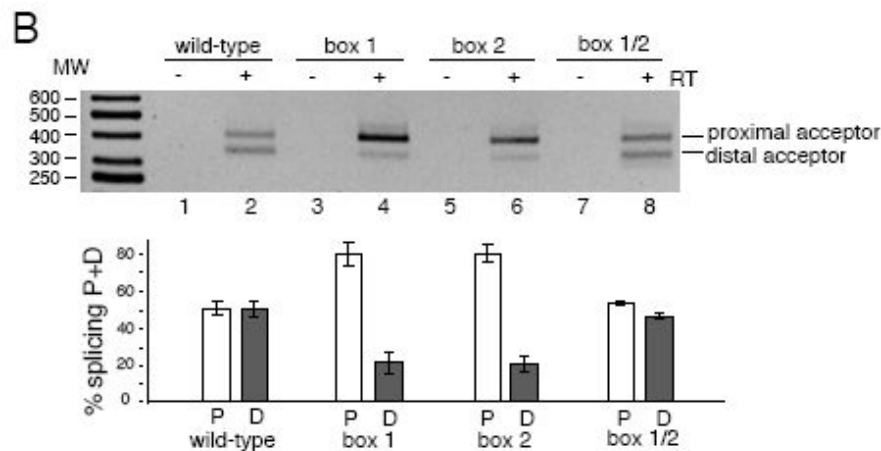
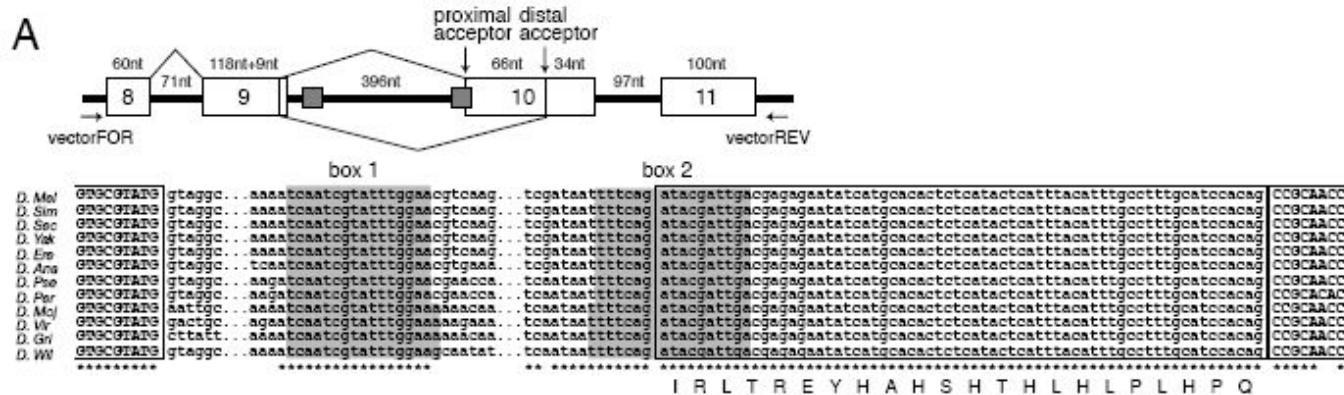
CG33298

АТФаза, участвующая в транслокации фосфолипидов.
Альтернативные донорные сайты => альт. С-концы.



Atrophin

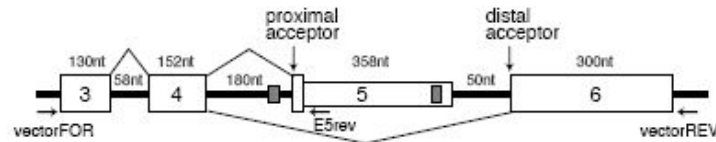
Корепрессор транскрипции, деацетилаза гистонов.
Новый альтернативный акцепторный сайт.



Nmnat

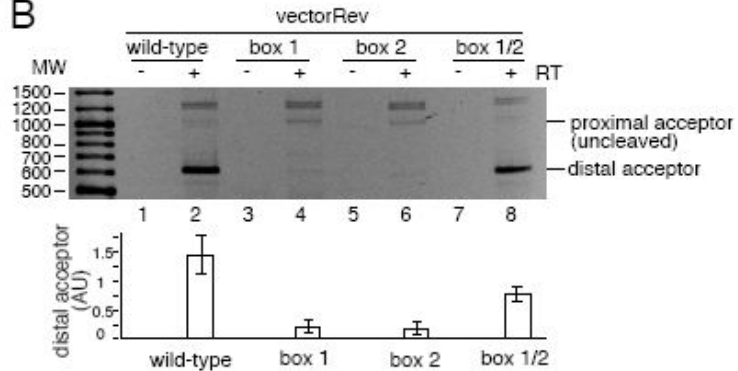
Никотинамид мононуклеотид аденилилтрансфераза.
Альтернативные донорные сайты => альт. С-концы.

A

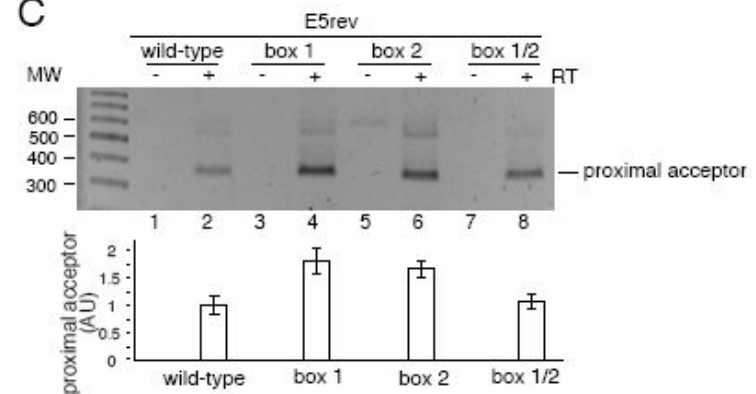


	box 1				box 2				
D. Mel	GAATTC	gtagggtggtcttctctgt...	ttcaaaagatacgtacactggaatgggggcccac...	gttttgcggtggtcaggtggtggtatcctcactta...	ctaacc--catgga--atgtag	GAAGTA			GAAGTA
D. Sim	GAATTC	gtagggtggtcttctctgt...	ttogaagatacgtacactggaatgggggcccac...	gttttgcggtggtcaggtggtggtatcctcactta...	ctaacc--cgtgga--atgtag	GAAGTA			GAAGTA
D. Sec	GAATTC	gtagggtggtcttctctgt...	ttogaagatacgtacactggaatgggggcccac...	gttttgcggtggtcaggtggtggtatcctcactta...	ctaacc--cgtgga--atgtag	GAAGTA			GAAGTA
D. Yak	GAATTC	gtagggtggtcttctctgt...	ttcaaaagatacgtacactggaatgggggcccac...	gttttcggtggtcaggtggtggtatcctcactta...	ctaacc--cgtgga--atgtag	GAAGTA			GAAGTA
D. Ere	GAATTC	gtagggtggtcttctctgt...	ttcaaaagatacgtacactggaatgggggcccac...	gttttcggtggtcaggtggtggtatcctcactta...	ctaacc--tgtgga--atgtag	GAAGTA			GAAGTA
D. Ana	GAATTC	gtagggtggaattctgtt...	cgatttgatacgtacactggaatgggggcccac...	gttaaatgggtggtcaggtggtggtatcctcactta...	ttatcctgtatgga--ttctag	GAAGTA			GAAGTA
D. Phe	GAATTC	gtagggtggaanaaccoc...	ccactctgatacgtacactggaatgggggcccac...	gatctctggtggtcaggtggtggtatcctcactta...	ctaacc--cgtgga--atgtag	GAAGTA			GAAGTA
D. Per	GAATTC	gtagggtggaanaaccoc...	ccactctgatacgtacactggaatgggggcccac...	gatctctggtggtcaggtggtggtatcctcactta...	ctaacc--cgtgga--atgtag	GAAGTA			GAAGTA
D. Mcj	AAATTC	gtaagtgctaa--cgtt...	gaaacttgatacgtacactggaatgggggcccac...	ttgtacagttttcaggtggtggtatcctcactta...	atbq--ataatgga--ttttag	GAAGTA			GAAGTA
D. Vv	GAATTC	gtaagtgccaa--cgtt...	aaaacttgatacgtacactggaatgggggcccac...	ttataggtggtcaggtggtggtatcctcactta...	atf--atgatgga--ttgtag	GAAGTA			GAAGTA
D. Gri	GAATTC	gtaagtgccaa--cgtt...	gaaacttgatacgtacactggaatgggggcccac...	ttataggtggtcaggtggtggtatcctcactta...	atf--atgatgga--ttgtag	GAAGTA			GAAGTA
D. Wv	AAATTC	gttaactcatcttccact...	ataatggatacgtacactggaatgggggcccac...	ttagttggtggtcaggtggtggtatcctcactta...	ttatattatgggataatag	GAAGTA			GAAGTA

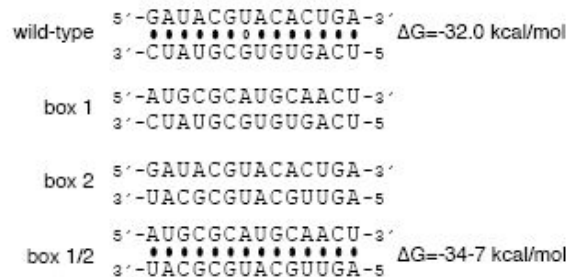
B



C



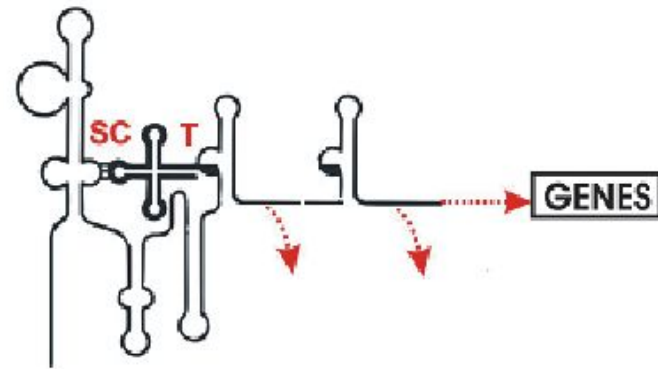
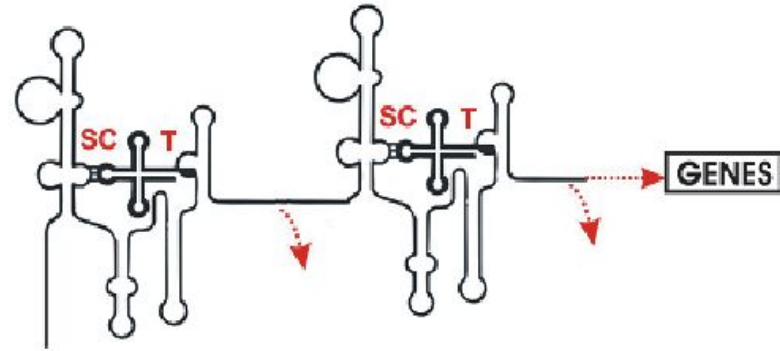
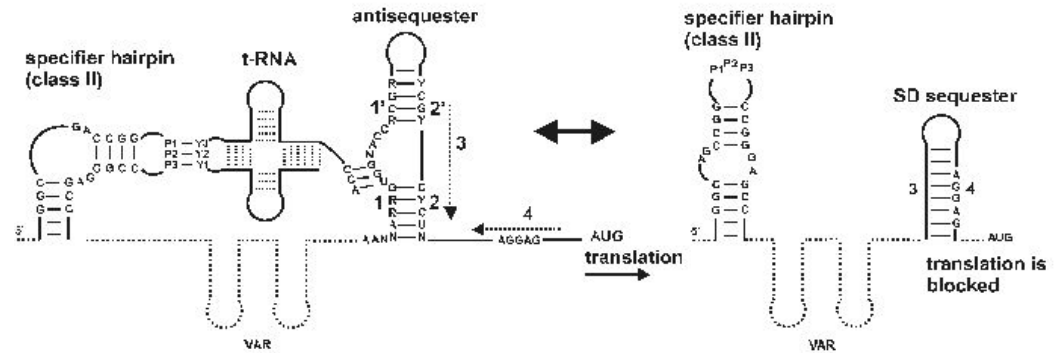
D



T-боксы

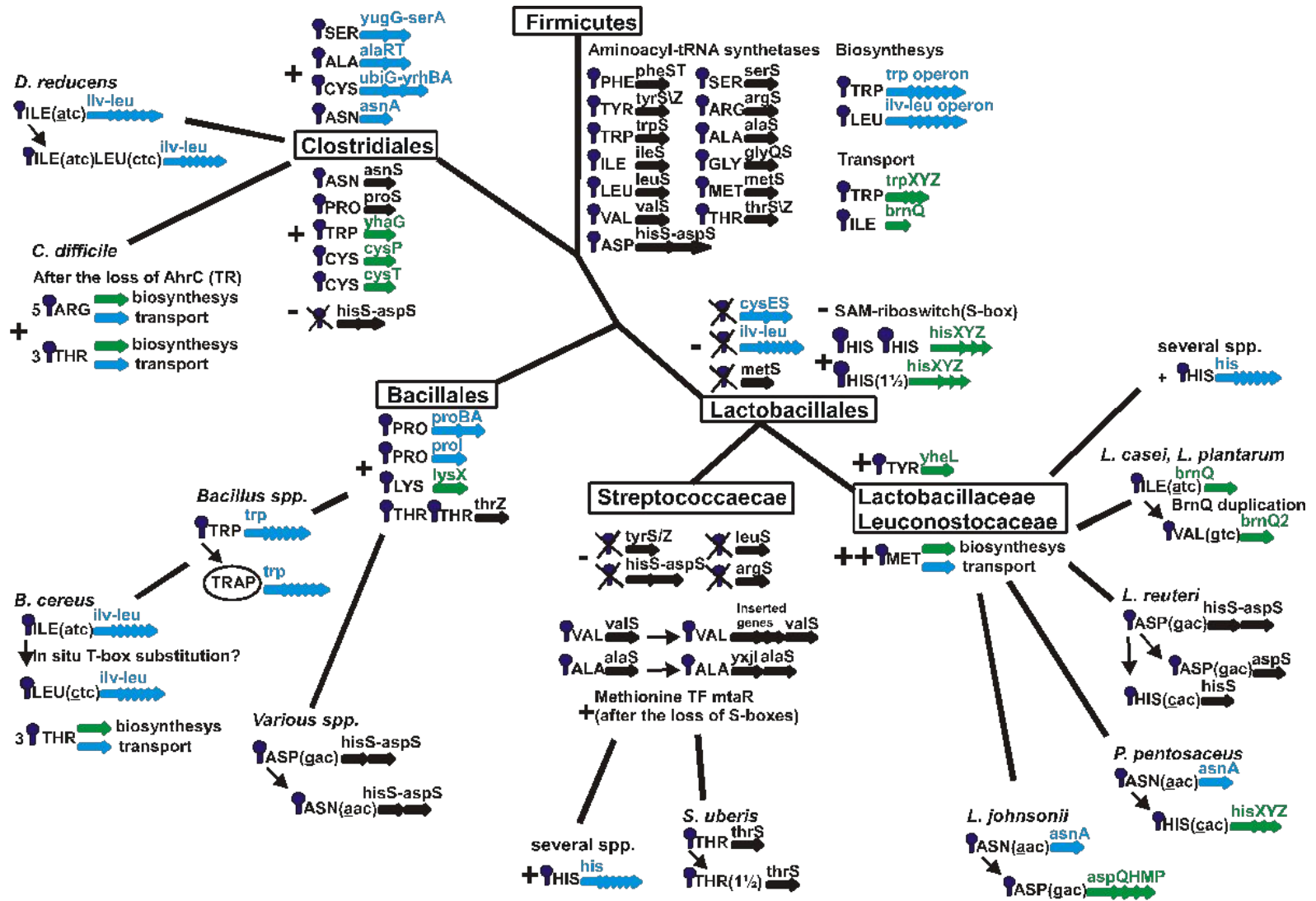
- 805 T-боксов в 96 бактериальных геномах

- Необычные структуры
 - T-боксы II типа, регуляция трансляции (Actinobacteria)
 - двойные
 - полуторные



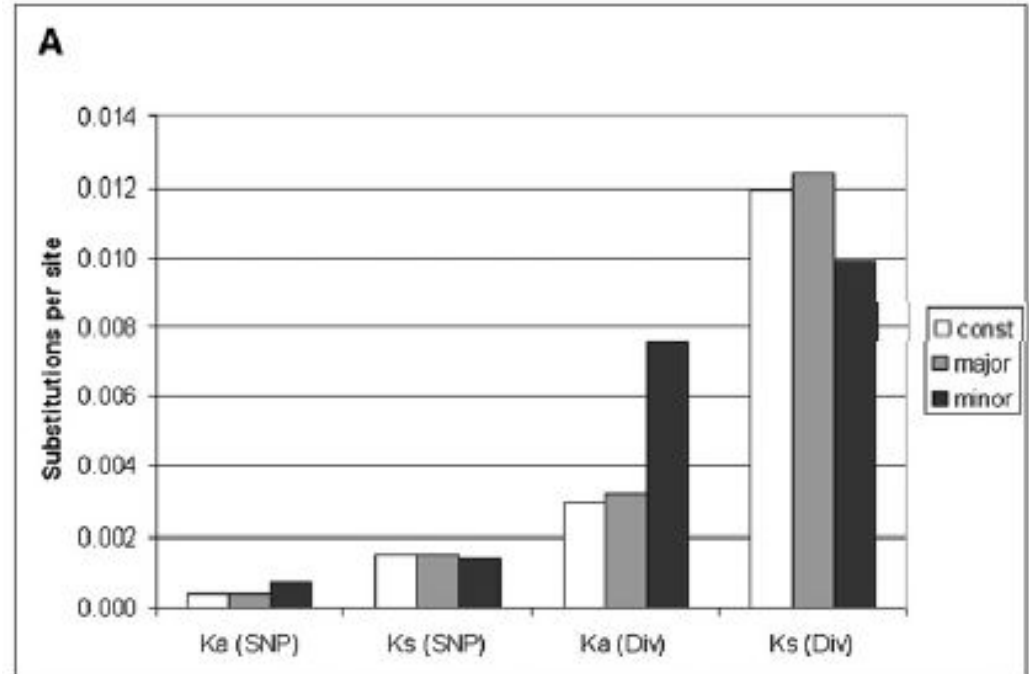
Реконструкция эволюционной истории

Дупликации, изменения специфичности



Положительный отбор в альтернативно сплайсируемых областях генов человека

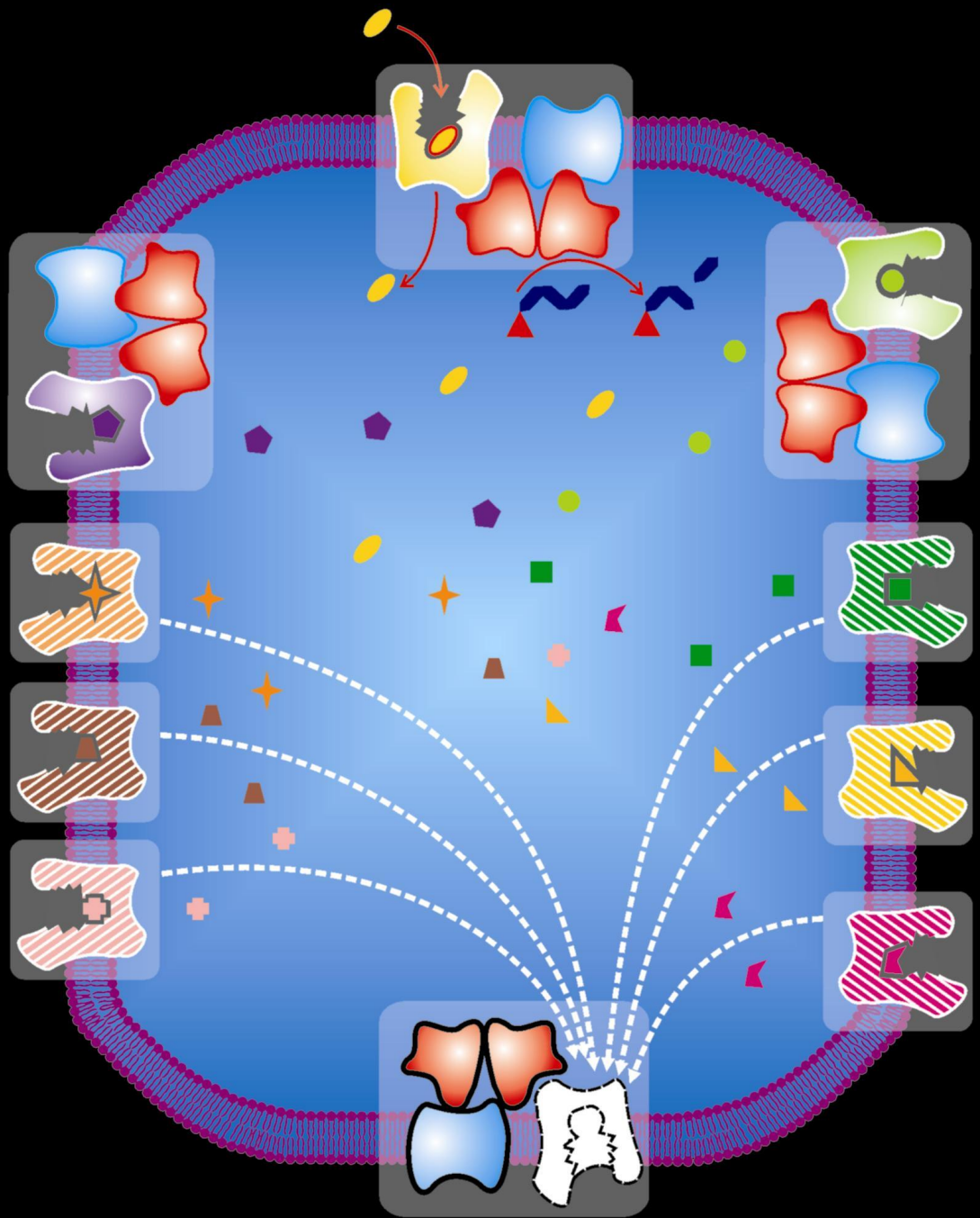
Тест МакДональда-Крейтмана: сравнение полиморфизмов (человек) и зафиксированных замен (человек-шимпанзе)



25-35% позиций в минорных альтернативных областях эволюционируют под влиянием положительного отбора - **это первый такой пример** (раньше были только отдельные гены)

Новый класс бактериальных транспортеров:

универсальное
«заряжающее
устройство» +
специфические
компоненты
(иногда
способные к
независимой
работе)



Другие исследования

- Регуляция транскрипции у бактерий
 - Метаболизм NAD (протеобактерии)
 - Катаболизм жирных кислот и разветвленных аминокислот (протеобактерии)
 - Синтез метионина и цистеина (стрептококки)
 - Ответ на радиационный стресс (дейнококки)
 - Дыхание (гамма-протеобактерии)
 - SOS-ответ (гамма-протеобактерии)
 - Системы рестрикции-модификации
- Моделирование
 - Модель поиска фактором транскрипции участков связывания в ДНК
 - Модель эволюции участков связывания факторов транскрипции
- Функциональная аннотация - другие объекты
 - Участки начала репликации
 - Системы синтеза низкомолекулярных микроцинов
 - РНК-переключатели в метагеномах
- Альтернативный сплайсинг
 - Консервативность альтернативных экзон-интронных структур в геномах млекопитающих
 - Ошибки сплайсинга и мутации, затрагивающие сайты сплайсинга

Публикации

• 2007

- Chem. Rev. (22.8)
- Proc. Natl. Acad. Sci. USA (9.6)
- Nucleic Acids Res. (6.9)
- Molecular Microbiology (5.5)
- J. Mol. Biol. (4.5)
- 2 × BMC Genomics (4.2)
- 3 × BMC Evol. Biol. (4.1)
- Appl. Environ. Microbiol. (4.0)
- FEMS Microbiol Lett. (2.3)
- Biometals (2.2)
- 4 × Мол. биология (0.8)
- PLoS ONE (-)

• 2008

- Am. J. Hum. Genet. (11.0)
- Nucleic Acids Res (6.9)
- RNA (5.8)
- Brief. Bioinform. (4.4)
- BMC Genomics (4.2)
- BMC Evol. Biol. (4.1)
- Physics of Life Rev. (-)

• 2009

- 2 × Nucleic Acids Res. (6.9)
- Structure (5.2)
- BMC Genomics (4.2)
- 2 × J Bacteriology (4.0)

Участники

- А.А.Миронов (АС - РНК, положительный отбор)
- Д.Д.Первушин (РНК и АС)
- А.Г.Витрецак (Т-боксы)
- **Д.А.Родионов**
(транспортеры)
- В.Е.Раменский, ИМБ (АС - положительный отбор)
- V.Raker, Барселона (РНК и АС - эксперимент)
- A.Osterman, Сан Диего (транспортеры)
- T.Eitinger, Берлин (транспортеры)
- А.Голанд
- С.Денисов
- Е.Ермакова
- Ф.Еникеева
- А.Е.Казаков
- Г.Ковалева
- Ю.Коростелев
- Е.Курмангалиев
- П.Мазин
- Р.Нуртдинов
- Е.Пермина
- Д.Равчеев
- А.Б.Рахманинова
- С.Родионова
- В.Сорокин
- Е.Ставровская
- Е.Храмеева
- О.Цой
- Другие проекты программы МКБ:
 - И.И.Артамонова, ИОГен (CRISPR)
 - К.В.Северинов, ИБГ (фаги, микроцины, Р-М системы)

