

Redagowanie i rearanżacja — dwa sposoby przekształcania informacji genetycznej eukariontów

Cezary Żekanowski
Zakład Genetyki
Instytut Matki i Dziecka
Warszawa

1. Wstęp

Do połowy lat siedemdziesiątych powszechnie przyjmowano zasadę prostej zależności sekwencji nukleotydowej pierwotnego transkryptu od sekwencji nukleotydowej odpowiedniego genu. Odkrycie genów podzielonych, a w połowie lat osiemdziesiątych zjawiska redagowania RNA, uczyniło tę informacyjną zależność bardziej złożoną.

Wiadomo również, że struktura całego genomu wegetatywnego niektórych organizmów eukariotycznych, może być w sposób znaczący i uporządkowany przekształcana w czasie ich cyklu życiowego.

2. „Defektywne” geny świdorców i gRNA

W 1984 r., w mitochondriach afrykańskiego świdorca *Trypanosoma brucei*, powodującego śpiączkę lub trypanosomatozę u niektórych zwierząt żyjących w Afryce, wykryto funkcjonalny mRNA genu podjednostki drugiej oksydazy cytochromowej (coII). Gen coII, znajdujący się w mitochondrialnym DNA, jest jednak „defektywny” — nie zawiera czterech reszt A. Brak czterech nukleotydów w sekwencji kodującej powinien całkowicie zmieniać sens odpowiadającego mu mRNA. Pierwotny transkrypt zostaje zatem uzupełniony o nukleotydy brakujące. Wiele transkryptów innych mitochondrialnych genów świdorców przekształcanych jest podobnie, przez potranskrypcyjne wstawianie i wycinanie U. Proces ten nazwano redagowaniem RNA (ang. RNA editing) (1). W jego wyniku mogą powstawać otwarte ramki odczytu, miejsca startu i końca translacji czy sekwencje niezbędne do wycinania intronów.

Redagowanie zachodzi po transkrypcji, ponieważ w całym mitochondrialnym RNA tego organizmu wykryto transkrypty nieredagowane, redagowane częściowo i redagowane błędnie. Bezpośrednio dowodzą tego doświadczenia przeprowadzone w układach *in vitro* (2).

Niektóre z transkryptów mitochondrialnych genów świdrowców, zmieniane są w sposób znaczący — ponad 60% sekwencji kodujących może być tworzonych po transkrypcji. Na przykład w pre-mRNA genu ND7 — kodującym podjednostkę dehydrogenazy NADH — jest 291 miejsc redagowania, w których dodawanych jest 553, a usuwanych — 89 U (3). Sekwencja nukleotydowa takich mRNA jest całkowicie różna od sekwencji odpowiadających im genów (zwanymi dlatego „kryptogenami”).

Redagowanie jest procesem w zasadzie kierunkowym i zachodzi stopniowo od końca 3' do 5' pre-mRNA. Informację niezbędną do poprawienia transkryptów dostarczają krótkie, liczące od 35 do 78 nukleotydów, korygujące RNA (gRNA, *guide RNA*). Są one komplementarne do odcinków zredagowanych, dojrzałych, w mRNA (oprócz klasycznego, możliwe jest parowanie G:U i A:C). Przyłączenie gRNA do niezredagowanego pre-mRNA jest możliwe dzięki istnieniu tzw. sekwencji kotwiczących w mRNA. Znajdują się od 3' strony miejsca redagowania i są w pełni komplementarne na odcinku od 4 do kilkunastu nukleotydów do fragmentu 5' odpowiednich gRNA. W przypadku ekstensywnie redagowanych transkryptów sekwencje kotwiczące w mRNA, rozpoznawane przez odpowiadające im sekwencje na 5' końcu gRNA, tworzone są kolejno podczas redagowania (4,5).

Redagowanie w obrębie odcinka transkryptu kryptogenu zmienianego przy użyciu jednej cząsteczki gRNA (domeny) zachodzi stopniowo, ale proces nie jest prawdopodobnie dokładnie spolaryzowany i jest „omylny”. Znalezione transkrypty niepełnie „poprawione” oraz takie, które w obrębie domen zredagowane były „nieprawidłowo” (6,7).

Powstało kilka hipotez opisujących mechanizm redagowania RNA u świdrowców. We wszystkich przyjmuje się, że zasadniczą rolę pełnią gRNA i reakcja rozpoczyna się utworzeniem dupleksu gRNA:mRNA, między sekwencjami kotwiczącymi obu cząsteczek (8). Pierwszy niesparowany nukleotyd dupleksu wyznacza prawdopodobnie miejsce redagowania mRNA. Sugeruje się, że redagowanie może następnie zachodzić w sposób uporządkowany, tak że zmianie ulegają kolejno nukleotydy w miejscach niesparowanych. Proces redagowania może polegać również na zachodzących w sposób statystyczny, w miejscu redagowania, procesach wycinania i wstawiania U. Transkrypty poprawione „właściwie” tworzą z gRNA niedostępną redagowaniu strukturę dwuniciową (7,9). Oba modele nie rozstrzygają natury biochemicznego mechanizmu reakcji.

W 1991 r. Cech zaproponował, że redagowanie i składanie genowe (splicing) mają wspólne pochodzenie ewolucyjne i wspólny mechanizm, polegający na serii reakcji transestryfikacji (10). Wykorzystując tę sugestię i dostępne wyniki doświadczeń, Blum przedstawił transestryfikacyjną hipotezę opisującą biochemiczny mechanizm redagowania RNA w mitochondriach świdrowców (11).

W hipotezie tej wykorzystuje się fakt, że wszystkie gRNA mają na końcach 3', dodawane po transkrypcji przez terminalną transferazę urydylową, sekwencje oligo(U). W mitochondrialnym RNA — stosując metodę PCR — zi-

dentyfikowano cząsteczki, w których gRNA są przyłączone kowalencyjnie przez koniec 3' oligo(U) do miejsc w pre-mRNA poddawanych redagowaniu. Przyпуска się, że U ulegają insercji (lub delecji) najprawdopodobniej w wyniku dwóch reakcji transestryfikacji (rys. 1).

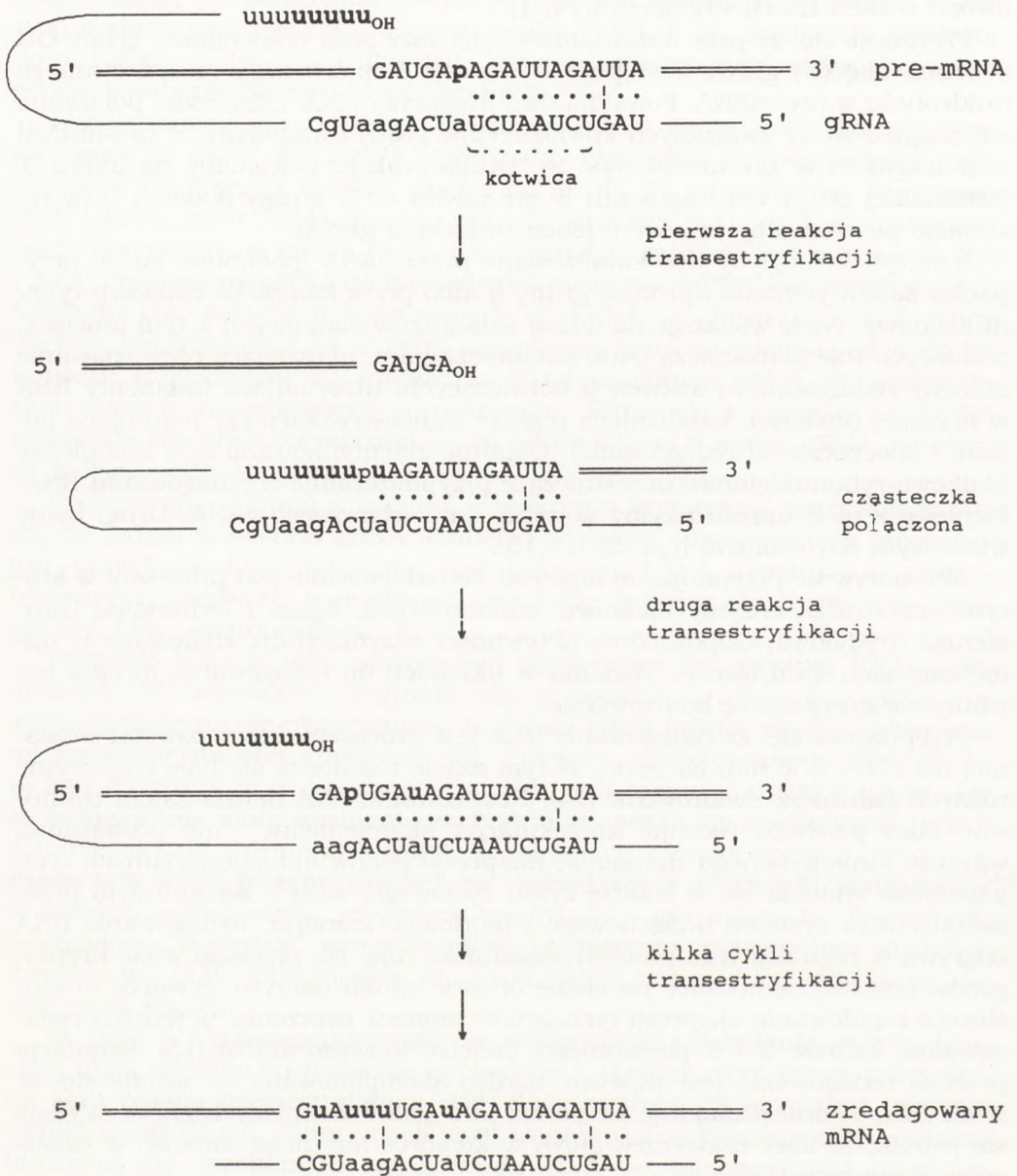
Przyjmuje się, że przy wstawianiu U pierwszy atak nukleofilowy grupy OH z końca oligo(U) gRNA następuje od strony 3' pierwszego niesparowanego nukleotydu w pre-mRNA. Powstają dwa fragmenty RNA: cząsteczka połączona (składająca się ze związanych kowalencyjnie gRNA i fragmentu 3' pre-mRNA) oraz fragment 5' pre-mRNA (rys. 2). Druga reakcja polegałaby na ataku 3' terminalnej grupy OH fragmentu 5' pre-mRNA od 5' strony dodanej U (w rezultacie powstawałby krótszy o jeden nukleotyd gRNA).

Reakcje te mogłyby być katalizowane przez gRNA (podobnie, jak w przypadku samowycinania intronów grupy I) albo przez kompleks białkowo-rybonukleinowy. Wiele wskazuje na udział składników białkowych w tym procesie, pełniących rolę pomocniczą i/lub katalityczną (np. ułatwiającą rozpoznawanie domeny redagowania i sekwencji kotwiczących, utrzymującą fragmenty RNA w fizycznej bliskości, katalizującą reakcje transestryfikacji czy regulującą poziom i specyficzność redagowania). Ostatnio zidentyfikowano dwa kompleksy białkowo-rybonukleinowe uczestniczące przypuszczalnie w redagowaniu RNA. Pierwszy z nich uczestniczyłby w wybieraniu właściwego gRNA. Drugi byłby właściwym edytosomem (rys. 2) (12,13).

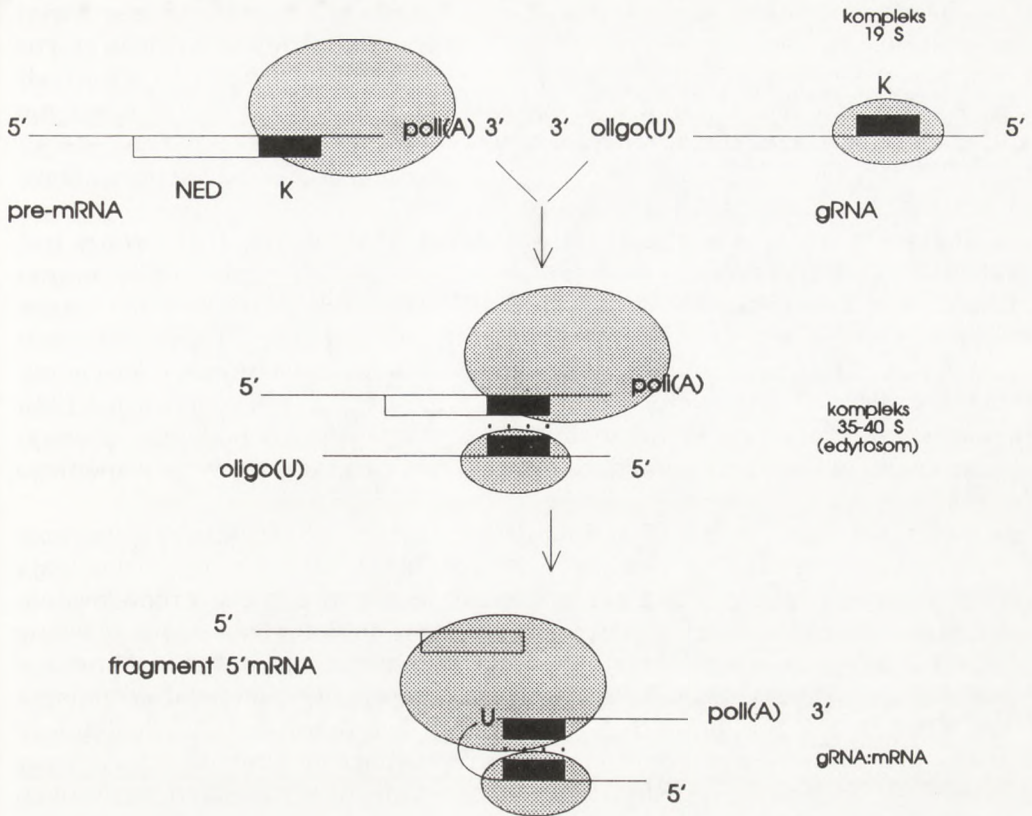
Alternatywnie przyjmuje się hipotezę, że redagowanie jest procesem w którym uczestniczą enzymy białkowe: endonukleaza, ligaza i terminalna transferaza urydylowa. Odpowiednie aktywności enzymatyczne znaleziono w mitochondriach świdrowców. Badania w układach do redagowania *in vitro* powinny rozstrzygnąć tę kontrowersję.

Przyпуска się, że redagowanie RNA jest procesem, który powstał wcześniej niż 200 – 300 mln lat temu. W tym czasie rozchodzą się linie ewolucyjne różnych gatunków świdrowców (14). Redagowanie RNA można zatem traktować jako pewnego rodzaju „molekularną skamienielinę”, nie pozbawioną wszakże funkcjonalnego znaczenia. Ekspresja genów mitochondrialnych tych pasożytów zmienia się w trakcie cyklu życiowego, wraz z zasadniczym przekształceniem systemu oddechowego i morfologii komórki. Redagowanie RNA odgrywa w regulacji tego procesu zasadniczą rolę. Na przykład wiele kryptogenów posiada zachodzące na siebie otwarte ramki odczytu. Stwarza to możliwość regulowania ekspresji tych genów poprzez tworzenie, w wyniku redagowania, końców 3' i 5' pierwotnego, policistronowego mRNA (15). Regulacja procesu redagowania jest zapewne bardzo skomplikowana — ocenia się, że w mt DNA *T. brucei* znajduje się ponad 200 genów kodujących gRNA. Wydaje się jednak, że ilość cząsteczek gRNA w komórce nie ulega zmianie, w czasie cyklu życiowego (16).

Wykrycie zjawiska redagowania RNA obala — przynajmniej jeśli chodzi o mitochondria świdrowców — kolejny z dogmatów biologii molekularnej: „jeden gen — jeden enzym”. Okazało się, że wiele genów (kryptogen i geny kodujące gRNA) dostarczają informacji niezbędnej do powstania jednego mRNA.



Rys. 1. Schematyczne przedstawienie reakcji zachodzących podczas redagowania pre-mRNA wg modelu transestryfikacyjnego.



Rys. 2. Proponowany model dwustopniowego tworzenia kompleksu redagującego. Do uformowania „edytosomu” niezbędne jest utworzenie dupletu między komplementarnymi odcinkami pre-mRNA i gRNA (na rysunku oznaczone literą K, od strony 3' w pre-mRNA domeny redagowania — NED). Kompleks 30 – 40 S uczestniczy w utrzymywaniu fragmentu 5' mRNA.

3. Redagowanie przywraca zasady uniwersalnego kodu genetycznego

Redagowanie w chloroplastach, chromoplastach i mitochondriach roślinnych ma nieco inny charakter niż u świdrowców (17,18,19). Wszystkie — z jednym wyjątkiem — przebadane do tej pory mitochondrialne mRNA są redagowane. W chloroplastach natomiast zidentyfikowano wiele genów, których transkrypty nie są redagowane. Zmiany dotyczą do kilkunastu procent wszystkich kodonów i w ponad 80% przypadków zmianie ulega ich znaczenie (zmiany pierwszej lub drugiej litery kodonu, niekiedy obu). Wymianie ulegają pojedyncze nukleotydy (od 2 do ponad dwudziestu w transkrypcie) i są to zmiany typu C → U i, rzadziej, U → C (20).

Redagowaniu podlegają, z dużo mniejszą częstotliwością, niektóre strukturalne RNA (26S rRNA), pseudogeny (21), a także odcinki położone między

genami, nie ulegające translacji i mające znaczenie regulacyjne (miejsca wiązania rybosomów, sekwencje niezbędne do wycinania intronów, miejsca startu i końca translacji itp.). Proces ograniczony jest przede wszystkim do otwartych ramek odczytu i może stanowić dobry wyznacznik aktywnych translacyjnie mRNA. Również kontrola złożonych zjawisk, jak np. cytoplazmatyczna sterylność pyłkowa (ang. CMS, *cytoplasmic male sterility*) zależy od nieprawidłowo zachodzącego redagowania mRNA genu *atp9* (22,23).

Przez wiele lat sądzono, że w mitochondriach roślinnych realizowany jest unikatowy kod genetyczny. Okazało się jednak, że w wyniku redagowania przywrócone zostają zasady kodu uniwersalnego. Znikają również (na poziomie RNA) różnice istniejące między genami mitochondrialnymi roślin i innych organizmów. Stosunowo rzadko pojawiają się zmiany powodujące odejście od, zachowywanej w toku ewolucji u innych organizmów, sekwencji genu (24). Redagowanie transkryptów organellowych zachodzi prawdopodobnie u wszystkich roślin wyższych. Być może proces ten przebiegał już u wspólnego przodka współczesnych roślin naczyniowych (17).

Do tej pory nie zidentyfikowano bezsprzecznie, w strukturze pierwszej drugorzędowej pre-mRNA, sekwencji wskazujących, które kodony wymagają redagowania (25,26,27). Wiadomo na pewno, że niektóre miejsca redagowania są zmieniane we wszystkich cząsteczkach RNA, inne natomiast są redagowane z różną (od 1% do 100%) częstotliwością (28). Sugeruje to, że praktycznie wszystkie C, we wszystkich RNA roślinnych, mogą być potencjalnie redagowane. O redagowaniu konkretnego nukleotydu decydowałaby jego dostępność lub stopień powinowactwa do kompleksu redagującego, zmieniający się wraz z kolejnymi zmianami transkryptu. Redagowanie w organellach roślinnych nie jest kierunkowe, a mechanizm biochemiczny polega prawdopodobnie na bezpośrednim przekształceniu C w U (lub odwrotnie). Istnieją jednak pewne dowody, że może polegać ono na wymianie nukleotydów. Nie wiadomo czy w redagowaniu transkryptów u roślin uczestniczą korygujące RNA. Redagowanie jest być może kontrolowane przez czynniki jądrowe (17,29,30).

Jeżeli wykrywane transkrypty „niewłaściwie” i niepełnie redagowane ulegają translacji, to jedną z funkcji redagowania może być zwiększanie fenotypowego polimorfizmu. Mogłyby wtedy powstawać białka o zmienionej sekwencji aminokwasowej, a być może również funkcji. Zmiany „milczące” (nie oddziałujące na strukturę przestrzenną białek) mogą natomiast, wpływając na konformację mRNA lub na proporcje użycia kodonów, stanowić jeden z mechanizmów regulacji translacji. Redagowanie RNA stwarza ponadto możliwość szybkiego uaktywniania istniejącej w komórce puli nieaktywnego pre-mRNA.

4. Redagowanie RNA jest zjawiskiem powszechnym

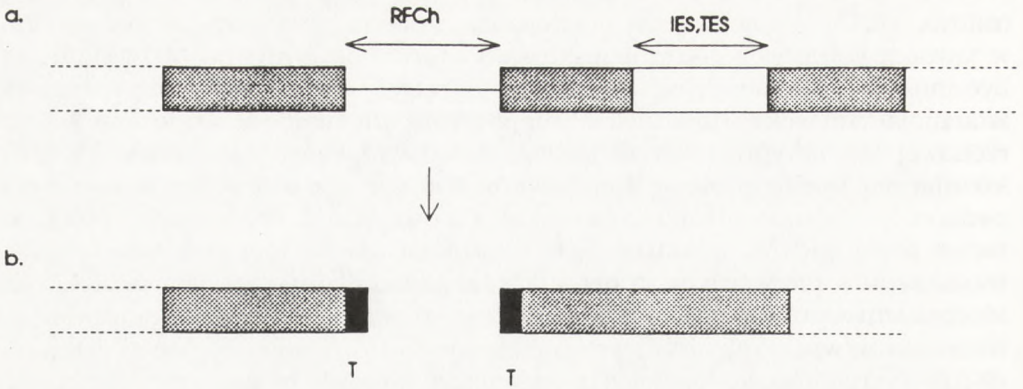
Redagowanie RNA występuje u wielu organizmów. Oprócz świdrowców (mRNA) i organelli roślin wyższych (mRNA, rRNA) (31), także w mitochondriach *Acanthamoeba castellani* (tRNA) (32), u *Physarum polycephalum*

(mRNA, rRNA — możliwe są insercje wszystkich czterech nukleotydów) (33), w jądrach komórek ssaków łżyskowych i torbaczy (mRNA, tRNA) (34,35,36), być może w mitochondriach płazińców (37). Sygnały kierujące enzymem(ami) zmieniającymi sekwencje mRNA znajdują się niekiedy w strukturze I- i II-rzędowej transkryptu. W taki sposób redagowany jest np. transkrypt genu kodującego apolipoproteinę B u ssaków (38,39). Jednak w większości przypadków — jak się przypuszcza — w procesie tym uczestniczą komplementarne RNA (gRNA), dostarczające informacji niezbędnej do „poprawienia” transkryptów pierwotnych, a być może także katalizujących całą reakcję (40). Mechanizm wprowadzania zmian jest zróżnicowany. Przeważnie polega on na wstawianiu/wycinaniu lub wymianie nukleotydów/zasad. Niekiedy deaminacji lub aminacji zasad azotowych. „Redagowanie RNA” można zatem traktować jako termin opisowy zjawisk zachodzących w różny sposób i występujących u wielu grup organizmów o różnym pochodzeniu filogenetycznym (41,42).

5. Genom wegetatywny może być przekształcany

W równie ciekawy sposób przekształcany jest genomowy DNA orzęsków z rodziny *Hypotricta* (43,44). Orzęski te mają dwa rodzaje jąder: generatywny mikronukleus i wegetatywny makronukleus. Mikronukleus jest transkrypcyjnie nieaktywny i uczestniczy jedynie w wymianie materiału genetycznego podczas koniugacji. Makronukleus pełni funkcję jądra wegetatywnego. W czasie koniugacji tworzy się między komórkami mostek cytoplazmatyczny, a jądra generatywne przechodzą podział mejotyczny. Obie komórki wymieniają po jednym haploidalnym mikronukleusie, które następnie łączą się, tworząc diploidalny mikronukleus. Ulega on podziałowi — dając początek makronukleusowi i nieaktywnemu transkrypcyjnie mikronukleusowi. Wszystkie pozostałe — nie uczestniczące w koniugacji — jądra degenerują. Cały proces trwa około 100 godzin (45,46).

Obróbka DNA zawartego w mikronukleusie ma miejsce tuż po koniugacji i utworzeniu chromosomów politenicznych. Z chromosomów wycinane są tysiące elementów transpozycyjnych oraz równie liczne krótkie sekwencje IES (ang. *internal eliminated sequences*) — przerywające ciągłość genów. Pozostałe fragmenty łączone są — często w zmienionej kolejności — tworząc aktywne transkrypcyjne geny. Są one następnie wycinane z chromosomów w postaci krótkich, liniowych cząsteczek o wielkości około 2 kb (47). W tym samym czasie cały pozagenowy DNA (DNA powtarzalnych odcinków niekodujących, elementy transpozycyjne, IES) ulega rozpadowi. Do pozostałych, liniowych cząsteczek DNA dodawane są sekwencje telomerowe (48). Cząsteczki te ulegają wielokrotnemu powieleniu (do kilku tysięcy razy), tworząc jądro wegetatywne. W jądrze tym DNA występuje jedynie w postaci krótkich, długości jednego genu (*gene-size*), aktywnych transkrypcyjnie odcinków. Każda liniowa cząsteczka DNA składa się z odcinka kodującego, krótkich terminalnych sekwencji regulacyjnych i telomerów (rys. 3) (49).



Rys. 3. Schematyczne przedstawienie zjawiska reorganizacji DNA, zachodzącego podczas rozwoju makronukleusa. Szare prostokąty odpowiadają sekwencjom dwóch genów występujących w makronukleusie. RFCh — odpowiada DNA eliminowanemu w czasie fragmentacji chromosomów. IES — wewnętrzne sekwencje eliminowane. TES — elementy transpozonopodobne. T — telomery.

Na przykład makronukleus *Oxotricha nova* zawiera około 24 000 różnych typów odcinków o wielkości genu (około 10^3 kopii każdego). Oznacza to, że w jądrze wegetatywnym znajduje się od 2×10^7 do 2×10^8 pojedynczych cząsteczek DNA. Liczba kopii poszczególnych genów jest różna (najwyższa genów kodujących rRNA — 10^5), jest utrzymywana na stałym poziomie i nie zależy od wyjściowej liczby kopii danego genu w jądrze generatywnym (50).

U *O. nova* chromosomalna DNA składa się w około 40% z sekwencji powtarzalnych i wszystkie one ulegają eliminacji w czasie rozwoju makronukleusa. Z pozostałych 60% sekwencji unikatowych, zachowanych zostaje jedynie 5% — są to prawie wyłącznie sekwencje kodujące genów. Wycięciu i degradacji ulegają natomiast sekwencje unikatowe położone w odcinkach międzygenowych. Wycinanie genów zależy prawdopodobnie od sekwencji sygnałowych położonych blisko lub na złączach genów i flankujących je obszarów łącznikowego DNA.

Wszystkie geny znajdujące się w DNA jądra generatywnego zawierają przerywające ich ciągłość unikatowe sekwencje IES, bogate w pary AT, o wielkości od 14 do 548 bp. Sekwencje te w czasie rozwoju makronukleusa są wycinane i eliminowane. Segmenty genów pozostające w DNA jądra wegetatywnego po wycięciu IES, są określane jako MDS (*macronuclear destined sequences*) (51).

Na końcach wszystkich IES znajdują się unikatowe, 2 – 19 bp proste odcinki powtórzone. Uczestniczą one najprawdopodobniej w precyzyjnym wycinaniu IES. Precyzyjnym — ponieważ większość IES leży w obrębie sekwencji kodujących. Po wycięciu, w genomowym DNA pozostaje jedna kopia sekwencji końcowej. Można przypuszczać, że sekwencje te są ewolucyjnie pierwotne i znajdowały się w genach przed włączeniem do nich IES. IES są usuwane z chromosomów politenicznych w postaci kuliście zamkniętych cząsteczek, zawierających 2 kopie prostych terminalnych sekwencji powtórzonych, roz-

dzielonych 10 bp sekwencją pochodzącą z przyległych MDS. Złącze jest najprawdopodobniej heterodupleksem składającym się z nici pochodzących z sekwencji flankujących IES z obu stron. Sugeruje to mechanizm wycinania oparty na powstawaniu nacięć, przesuniętych względem siebie, na obu niciach DNA (*staggered cuts*) (52,53,54). W chromosomalnym DNA — międzygenowym i w obrębie sekwencji kodujących — znajdują się również sekwencje podobne do transpozonów (Tec 1, Tec 2), o wielkości ok. 5 kb, w ok. 30 000 kopii w komórce. Wycinane są one w sposób bardzo podobny do IES, ok. 14 godzin wcześniej, a powstające fragmenty chromosomów są następnie łączone (55). Koliste produkty wycinania IES i elementów Tec nie są produktami pośrednimi procesu transpozycji, a przypominają raczej produkty rearanżacji genów immunoglobulin czy receptorów komórek T (56).

6. Geny „przemieszane”

Porównanie sekwencji kopii kilku genów znajdujących się w mikro- i makronukleusie wykazało, że obróbka niektórych genów może być jeszcze bardziej skomplikowana (57,58). W genomie *O. nova* znajduje się gen kodujący aktywę (al). Gen ten w mikronukleusie składa się z dziewięciu MDS rozdzielonych ośmioma IES o wielkości od 11 do 109 bp. W kopii znajdującej się w jądrze vegetatywnym MDS występują w kolejności od 1 do 9 — tworząc aktywny transkrypcyjnie gen. W mikronukleusie kolejność ich jest odmienna — przemieszana (*scrambled*): 3 - 4 - 6 - 5 - 7 - 9 - 2 - 1 - 8. Złącza między IES a MDS zawierają pary sekwencji powtórzonych (6 - 19 bp), dostarczających informacji niezbędnej do prawidłowego przebiegu wewnątrzcząsteczkowych rekombinacji, porządkujących strukturę genu „generatywnego” podczas rozwoju makronukleusa. Porządkowanie genu kodującego białko wiążące się z telomerami (α TBS), składającego się z 14 MDS rozdzielonych 13 IES (59) przedstawiono na rys. 4.

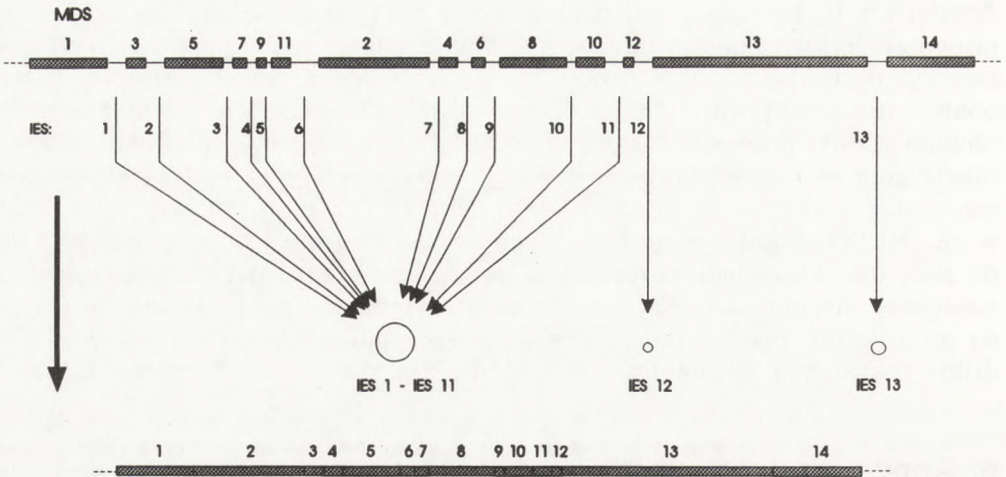
Nie wiadomo w jaki sposób geny „przemieszane” powstały w toku ewolucji. Jedną z możliwych, współczesnych funkcji wydaje się oczywista — „wygaszanie” transkrypcji genów znajdujących się w jądrze generatywnym.

Zjawisko rearanżacji genomu vegetatywnego występuje również u innych gatunków z rodziny *Hypotracha* (*Stylonychia lemnae*, *Euplotes crassus*, *O. fallax* i in.), jak również — choć na mniejszą skalę — u innych orzęsków (60,61,62).

7. Perspektywy

Przedstawione zjawiska oprócz oczywistego znaczenia poznawczego, mają poważne implikacje praktyczne.

Poznanie pełnej sekwencji nukleotydowej genomu nie zawsze jest równoznaczne z określeniem możliwych produktów białkowych czy nawet wyzna-



Rys. 4. Schemat przedstawiający porządkowanie genu α TBP podczas rozwoju makronukleusa *O. nova*. W rezultacie wycięcia 13 IES i szeregu rekombinacji porządkujących powstaje gen, który po wycięciu z chromosomu i dodaniu telomerów staje się aktywny transkrypcyjnie.

czaniem otwartych ramek odczytu. Trudno również przypisywać funkcje wyłącznie strukturalne sekwencjom niekodującym organizmów eukariotycznych.

Istnienie u afrykańskich świdrowców nowego, i nie występującego u ich żywicieli procesu biochemicznego, stwarza możliwość wyprodukowania selektywnych leków, skierowanych przeciw chorobom powodowanym przez te pasożyty (63).

Redagowanie mRNA apolipoproteiny B może być jednym z mechanizmów uczestniczących w skomplikowanym i niedokładnie poznanym procesie powstawania lipoprotein i regulacji poziomu lipidów we krwi. Krótsza forma apolipoproteiny Apo48, kodowana przez zredagowany mRNA, niezbędna jest do transportu lipidów do tkanek obwodowych. Stopień redagowania tego mRNA w tkance jelita cienkiego zmienia się w zależności od wielu czynników: wieku, stadium rozwojowego, poziomu hormonów tarczycy czy składu diety. Dłuższa wątrobową formą — Apo100 — potrzebna jest do transportu trójglicerydów, lecz również do transportu cholesterolu (Apo100 jest jednym z głównych składników LDL). Niedawno stwierdzono, że w szczepie myszy wykazującym przyspieszony proces starzenia, zwiększa się wraz z wiekiem powstawanie formy dłuższej. Być może stopniowa utrata zdolności redagowania mRNA, zakłóca metabolizm lipidów, prowadząc do arteriosklerozy nie występującej normalnie u gryzoni, a w konsekwencji przyspiesza proces starzenia (64).

Zjawiska zachodzące podczas rozwoju jądra wegetatywnego orzęsków stanowią doskonały — choć nie wykorzystany jeszcze — model do badania możliwych sposobów przekształcania genomu przez wyższe eukarionty.

Literatura

1. Hajduk S.L., Harris M.E., Pollard V. W., (1993), *FASEB J.*, 7, 54 – 63.
2. Harris M.E., Moore D.R., Hajduk S. L., (1990), *J. Biol. Chem.*, 265, 11368 – 11376.
3. Koslovsky D.J., Bhat G.J., Perrollaz A.L., Feagin J.E., Stuart K., (1990), *Cell*, 62, 901 – 911.
4. Maslov D.A., Simpson L., (1992), *Cell*, 70, 459 – 467.
5. Artes G.J., Spek H., Spaijer D., Burg J., Steeg H, Sloof P., Benne R., (1993), *EMBO J.*, 12, 1523 – 1532.
6. Sturm N.A., Maslov D.A., Blum B., Simpson L., (1992), *Cell*, 70, 469 – 476.
7. Decker C.J., Sollner-Webb B., (1990), *Cell*, 61, 1001 – 1011.
8. Blum B., Simpson L., (1992), *Proc. Natl Acad. Sci.*, 89, 11944 – 11948.
9. Sturm N.R., Simpson L., (1990), *Cell*, 61, 871 – 878.
10. Cech T.R., (1991), *Cell*, 64, 667 – 669.
11. Blum B., Sturm N.R., Simpson L., (1991), *Cell*, 65, 543 – 550.
12. Pollard V.W., Harris M.E., Hajduk S.L., (1992), *EMBO J.*, 11, 4429 – 4438.
13. Sloof P., Benne R., (1993), *FEBS Lett.*, 325, 146 – 151.
14. Covello P.S., Gray M.W., (1993), *Trends Genet.*, 9, 265 – 268.
15. Read L.K., Myler P.J., Stuart K., (1992), *J. Biol. Chem.*, 267, 1123 – 1128.
16. Stuart K., (1991), *Ann. Rev. Microbiol.*, 45, 327 – 344.
17. Gray M.W., Covello P.S., (1993), *FASEB J.*, 7, 64 – 71.
18. Gray M.W., Hanic-Joyce P.J., Covello P.S., (1992), *Ann. Rev. Plant Physiol. Mol. Biol.*, 43, 145 – 175.
19. Kuntz M., Camara B., Weil J.H., Schantz R., (1992), *Plant Mol. Biol.*, 20, 1185 – 1188.
20. Walbot V., (1991), *Trends Genet.*, 7, 37 – 39.
21. Aubert D., Bisanz-Seyer C., Herzog M., (1992), *Plant Mol. Biol.*, 20, 1169 – 1174.
22. Iwabuchi M., Kyojuka J., Shimamoto K., (1993), *EMBO J.*, 12, 1437 – 1446.
23. Hernould M., Suharsono S., Litvak S., Araya A., Mouras A., (1993), *Proc. Natl Acad. Sci.*, 90, 2370 – 2374.
24. Covello P.S., Gray M.W., (1990), *Nucl. Acid Res.*, 18, 5189 – 5196.
25. Gualberto J.M., Weil J.H., Grienenberger J.M., (1990), *Nucl. Acid Res.*, 18, 3771 – 3776.
26. Kumar R., Levings C. S. III., (1993), *Curr. Genet.*, 23, 154 – 159.
27. Maier R.M., Neckermann K., Hoch B., Akhmedov N.B., Kossel H., (1992), *Nucl. Acid Res.*, 20, 6189 – 6194.
28. Schuster R., Brennicke A., (1991), *Nucl. Acid Res.*, 19, 6923 – 6925.
29. Gualberto J.M., Bonnard G., Lamattina L., Grienenberger J. M., (1991), *Plant Cell*, 3, 1109 – 1120.
30. Lu B., Hanson M.R., (1992), *Nucl. Acid Res.*, 21, 1523 – 1525.
31. Pring D., Brennicke A., Schuster W., (1993), *Plant Mol. Biol.* 21, 1163 – 1170.
32. Lonergan K.H., Gray M.W., (1993), *Science*, 259, 812 – 816.
33. Miller D.L., Ling M.L., Wang S., Yang N., Costandy H., (1993), in: *RNA editing in mitochondria of Ph. polycephalum*, Eds. Brennicke A., Kück U., *Plant Mitochondria*, VCH Chemie, Weinheim.
34. Sommer B., Kohler H., Sprengel R., Seeburg P., (1991), *Cell*, 67, 11 – 19.
35. Janke A., Paabo S., (1993), *Nucl. Acid Res.*, 21, 1523 – 1525.
36. Beier H., Lee H.C., Sekiya T., Kuchino Y., Nishimura S., (1992), *Nucl. Acid Res.*, 20, 2679 – 2683.
37. Bessho Y., Ohama T., Osawa S., (1992), *J. Mol. Evol.*, 34, 331 – 335.
38. Hodges P., Scott J., (1992), *Trends Biochem. Sci.*, 17, 77 – 81.
39. Smith H.C., Backhaus J.W., (1992), *Nucl. Acid Res.*, 20, 6007 – 6014.
40. Benne R., (1992), *Mol. Biol. Rep.*, 16, 217 – 227.
41. Szymański M., Barciszewski J., (1990), *Post. Bioch.*, 36, 2 – 4.

42. Żekanowski C., (1993), *Post. Bioch.*, 38, 156 – 164.
43. Prescott D.M., (1992), *BioEssays*, 14, 317 – 324.
44. Prescott D.M., (1992), *Trends Genet.*, 8, 439 – 445.
45. Kraut H., Lipps H.J., Prescott D.M., (1986), *Int. Review Cytol.*, 99, 1 – 28.
46. Kuhlmann H.W., Heckmann K., (1991), *Europ. J. Protozool.*, 26, 370 – 386.
47. Swanton M.T., Heumann J.M., Prescott D.M., (1980), *Chromosoma*, 77, 203 – 227.
48. Roth M., Prescott D.M., (1985), *Cell*, 41, 411 – 417.
49. Zahler A.M., Prescott D.M., (1988), *NAR*, 16, 6953 – 6972.
50. Boswell R., Klobutcher L., Prescott D.M., (1982), *Proc. Natl Acad. Sci.*, 79, 2495 – 2499.
51. Baird S.E., Klobutcher L.A., (1991), *J. Protozool.*, 38, 136 – 140.
52. Klobutcher L.A., Jahn C.L., (1991), *Curr. Opin. Genet. Devel.*, 1, 397 – 403.
53. Klobutcher L.A., Turner L.R., LaPlante J., (1993), *Genes Dev.*, 7, 84 – 93.
54. Tausta S.L., Turner L.R., Buckley L.K., Klobutcher L.A., (1991), *Nucl. Acid Res.*, 19, 3229 – 3237.
55. Baird S.E., Finoe M., Tausta S.L., Klobutcher L.A., (1989), *Mol. Cell. Biol.*, 9, 3793 – 3807.
56. Jaraczewski J.W., Jahn C.L., (1993), *Genes Dev.*, 7, 95 – 105.
57. Prescott D.M., Greslin A.R., (1992), *Devel. Genet.*, 13, 66 – 74.
58. Greslin A.F., Prescott D.M., Oka Y., Loukin S.H., Chapell J.C., (1989), *Proc. Natl Acad. Sci.*, 86, 6264 – 6268.
59. Mitcham J.L., Lynn A.L., Prescott D.M., (1992), *Genes Devel.*, 6, 788 – 800.
60. Bierbaum P., Doenhoff T., Klein A., (1991), *Mol. Microbiol.*, 5, 1567 – 1575.
61. Baird S.E., Klobutcher L.A., (1991), *J. Protozool.*, 38, 136 – 140.
62. Yao M.-Ch., Yao Ch.-H., Monks B., (1990), *Cell*, 63, 763 – 772.
63. Hajduk S., Adler A., Bertrand K., Fearon K., Hager K., Hancock K., Harris H., LeBlank A., Moore R., Pollard V.W., Priest J., Wood Z., (1992), *Am. J. Med. Sci.*, 303, 218 – 270.
64. Higuchi K., Kitagawa K., Kogishi K., Takeda T., (1992), *J. Lipid Res.*, 33, 1753 – 1764.

Editing and rearrangement — two ways of transformation of eucariotic genetic information

Summary

The application of tools of molecular biology has led to a profound increase in our current understanding of the nature of genetic information transformations during life cycle of various organisms. RNA editing and scrambled genes are examples. Both have some practical implications.

Key words:

RNA editing, gRNA, scrambled genes.

Adres dla korespondencji:

Cezary Żekanowski, Zakład Genetyki, Instytut Matki i Dziecka, ul. Kasprzaka 17a, 01 – 211 Warszawa.