

# Nonsense-mediated mRNA decay

**Nonsense-mediated mRNA decay (NMD)** je pretranslační proces, který zabraňuje produkci zkrácených proteinů, které by se syntetizovaly v důsledku přítomnosti předčasného stop kodonu (tzv. nonsense mutation) v mRNA. Taková defektní mRNA je degradována.

## Obrana před defektní mRNA

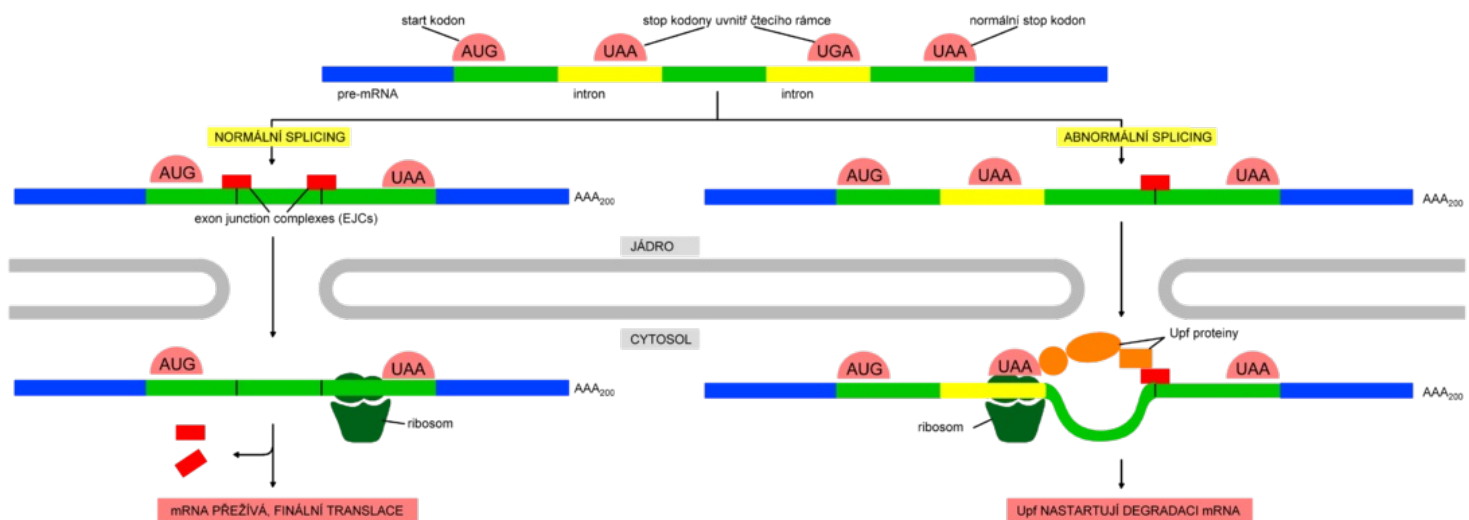
U eukaryot zahrnuje produkce mRNA nejen vlastní transkripci, ale zároveň i celou řadu jejích dalších úprav. Tyto procesy se odehrávají v **jádře, tedy nezávisle na ribosomech**. Až tehdy, když jsou posttranskripční úpravy úspěšně dokončeny, molekuly mRNA jsou transportovány do cytoplasmy, kde je jejich osud završen translací na ribosomech. Nicméně tento proces není zcela bezporuchový a může se tedy občas stát, že se do cytoplasmy odešle „nedbale“ upravená mRNA. Kromě toho i mRNA, která původně opustila jádro správně upravená, může být **poškozena či narušena až v cytosolu**. Nebezpečí translace poškozené či nekompletně upravené mRNA je natolik vysoké, že buňka disponuje ještě několika dalšími záložními mechanismy, kterými zabraňuje, aby byl výsledný protein zkrácený či jinak defektní. Aby nedošlo k translaci poškozené mRNA, iniciační mechanismy translace před jejím vlastním započatím ze všeho nejdříve rozpoznají **5' čepičku a poly-A ocásek**. Aby bylo zajištěno, že mRNA je před translací správně sestřižená splicingem, je na místa spojení exonů při sestřihu navázána malá skupina proteinů, tzv. exon junction complex (EJC), která pak slouží pro prvotní kontrolu (viz níže).

## Abnormální splicing

Nejvýznamnější dohlížecí systém nad mRNA, nazývaný „**nonsense-mediated mRNA decay**“ (NMD), eliminuje defektní mRNA ještě před tím, než může být plně přeložena do proteinu. Tento mechanismus je uveden do hry v momentě, kdy buňka zjistí, že molekula mRNA nese nonsense (stop) kodon (UAA, UAG, UGA) na „nesprávném“ místě – což je situace často způsobená nepřesným splicingem. **Abnormální splicing často totiž způsobí náhodné „začlenění“ (nebo spíše nevystřihnutí) nonsense kodonu do čtecího rámce mRNA**. To se děje obzvláště u organismů, jako je člověk, u nichž mají introny obrovskou velikost.

## Mechanismus NMD

NMD začíná už ve chvíli, kdy je mRNA transportována z jádra do cytosolu. Jakmile se její 5' konec vynoří z jaderného póru, naváže se na ribosom, který mRNA začne okamžitě překládat. Jak translace progreduje, **exon junction complexes (EJC)**, navázané na mRNA v místech každého sestřihového místa, jsou postupně odstraňovány posunujícím se ribosomem. Za normálních okolností se stop kodon nachází na konci posledního exonu, takže ve chvíli, kdy k němu ribosom dorazí a ukončí translaci, by již na mRNA neměl být navázán žádný EJC. Avšak pokud ribosom nalezne předčasný stop kodon a dojde tak k předčasné terminaci, „vycítí“, že ještě nějaký EJC zbývá, a navázaná mRNA je degradována. Tímto způsobem umožňuje první kolo translace testovat způsobilost jakékoliv mRNA, která opustí jádro.



**Schéma NMD:** Podle jednoho modelu mRNA nese EJCs (exon junction complexes) označující místa úspěšně provedených sestřihů. V cytosolu se setkává s ribosomem, který provádí první „testovací“ kolo translace. Jak mRNA prochází úzkým kanálkem uvnitř ribosomu, EJCs jsou odstraňovány a v závěru je konečně „úspěšná“ mRNA uvolněna, aby podstoupila další kola již finální translace (*levá strana*). Nicméně pokud ribosom narazí na nějaký in-frame stop kodon ještě před tím, než odstraní poslední exon junction complex (*pravá strana*), mRNA podstoupí nonsense-mediated decay, který je nastartován Upf proteiny (*oranžové*), které se vážou na každý EJC.

## Význam NMD

Význam NMD se mohl obzvláště uplatnit v **evoluci**, kdy umožnil eukaryotickým buňkám snadněji „objevovat“ nové geny vytvořené úpravami, mutacemi či alternativními sestřihovými vzorci – a sice tak, že se vybíraly pro translaci pouze ty mRNA, které mohly produkovat proteiny o plné délce.

NMD je rovněž důležitý pro buňky vyvíjejícího se **imunitního systému**, kde rozsáhlé přestavby DNA mají často za následek předčasné terminační kodony. Dozor vykonávaný pomocí NMD totiž degraduje mRNA z takových „přestavěných“ genů, a tak zabraňuje potenciálním toxickým efektům zkrácených proteinů.

Kromě toho hraje NMD významnou roli ve **zmírňování symptomů** mnohých dědičných onemocnění. Dědičné choroby bývají obvykle způsobeny mutacemi, které poruší funkci určitého klíčového proteinu, jako jsou např. hemoglobin či faktory koagulační kaskády. Přibližně jedna **třetina veškerých genetických poruch u člověka je způsobena „nonsense mutacemi“** či mutacemi (např. mutace s posunem čtecího rámce nebo mutace sestřihových míst), které mají za následek umístění předčasného stop kodonu do čtecího rámce. U jedinců, kteří nesou jeden mutovaný a jeden funkční gen, NMD eliminuje aberantní mRNA, a tak způsobí, že se toxická bílkovina vůbec nevyrobí. Bez tohoto bezpečnostního systému by se u lidí s jedním funkčním a jedním mutovaným genem „způsobujícím nemoc“ projevily pravděpodobněji daleko horší příznaky.

## Odkazy

### Související články

- Posttranskripční úpravy
- Translace
- Mutace

### Externí odkazy

- Human Upf Proteins in NMD (<http://labs.biology.ucsd.edu/lykkeandersen/PDFs/Maquat05LykkeAndersen-highres.pdf>)
- The role of Upf proteins (<http://www.nature.com/emboj/journal/v20/n4/full/7593593a.html>)

### Použitá literatura

- ALBERTS, Bruce, et al. *Molecular Biology of the Cell*. 5. vydání. New York : Garland Science, 2008. ISBN 978-0-8153-4106-2.