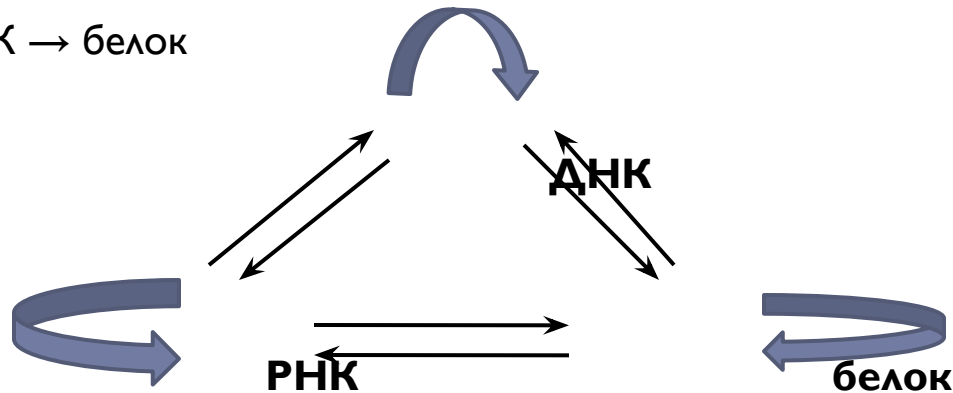


Матричный синтез информационных макромолекул

- ? Основным свойством нуклеиновых кислот является **хранение** и **реализация** генетической информации в процессе размножения и функционирования клетки.
- ? В процессе **реализации** генетической информации осуществляется синтез молекул ДНК, РНК и белков.
- ? Этот синтез носит матричный характер - **матрицами** являются сами молекулы ДНК и РНК.
- ? Перенос генетической информации осуществляется, согласно представлению, которое Ф.Крик назвал **центральной догмой молекулярной биологии**, в направлении ДНК → РНК → белок



Типы переноса генетической информации

? Выделяют 3 типа процессов переноса информации;

? Общий перенос;

? Специализированный перенос;

? Запрещенный

? перенос

? **Общий перенос**

? ДНК → ДНК

? белок

? репликация ДНК

? ДНК → РНК

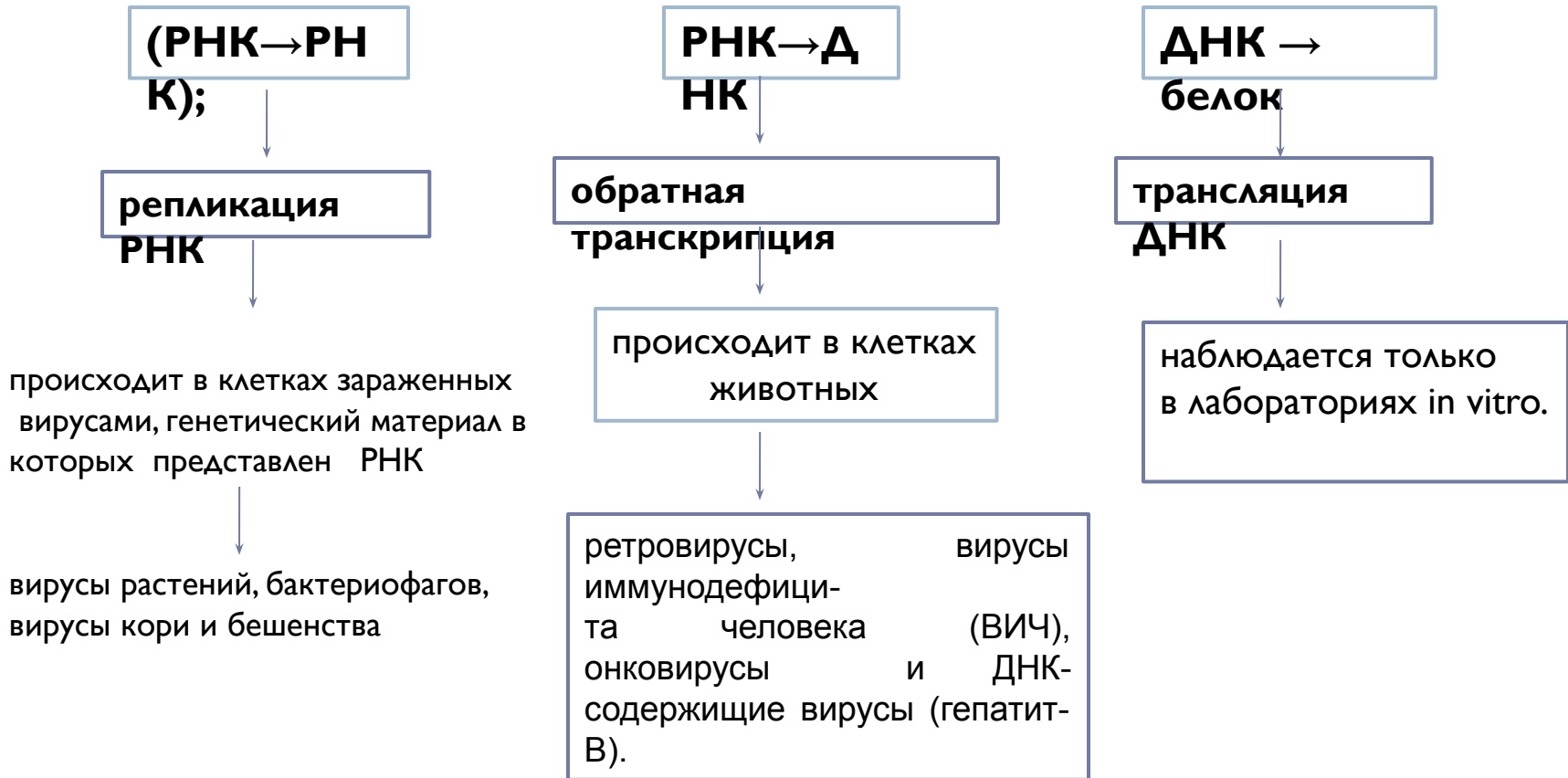
? транскрипция ДНК

? РНК → РНК

? трансляция

? РНК

Специализированный перенос происходит в клетках при особых обстоятельствах и включает следующие процессы:



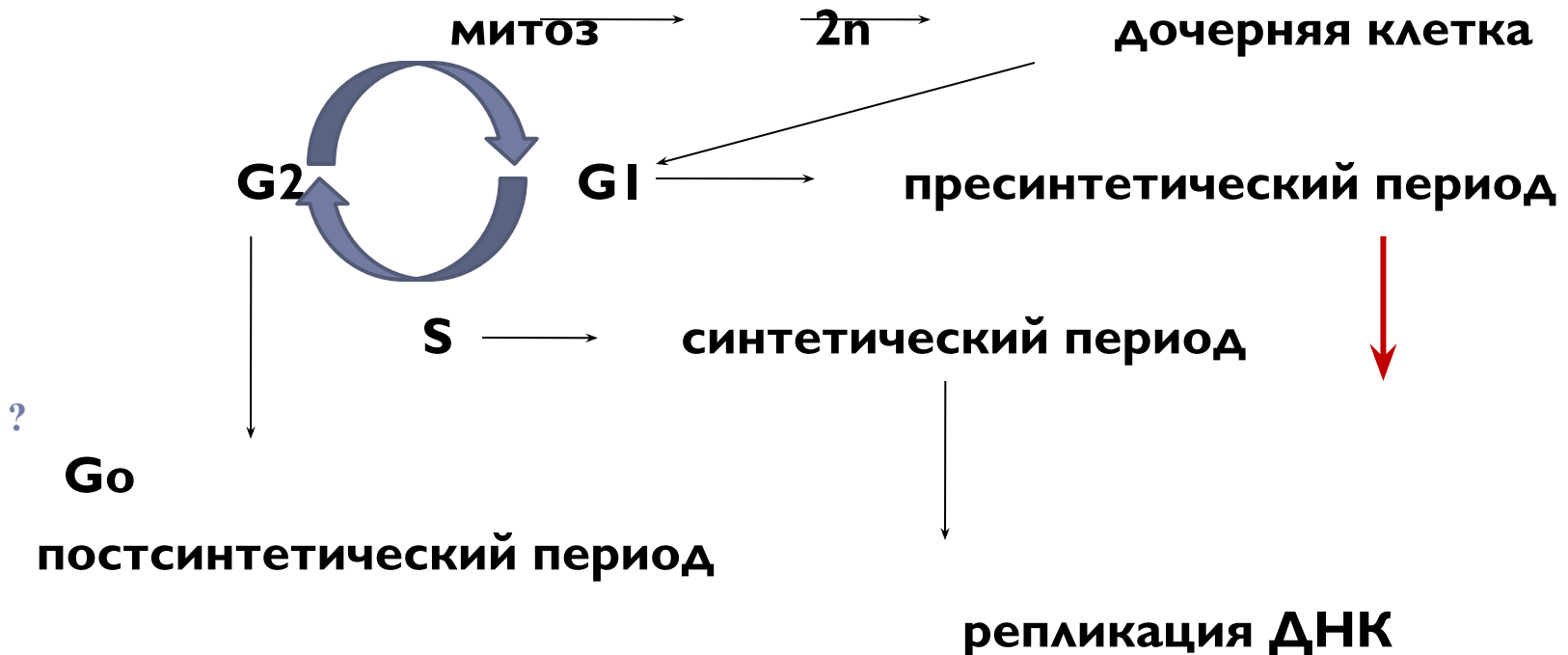
Запрещённый перенос информации

? Подразумевает перевод информации с *аминокислотной последовательности белка на последовательность нуклеотидов и аминокислот*

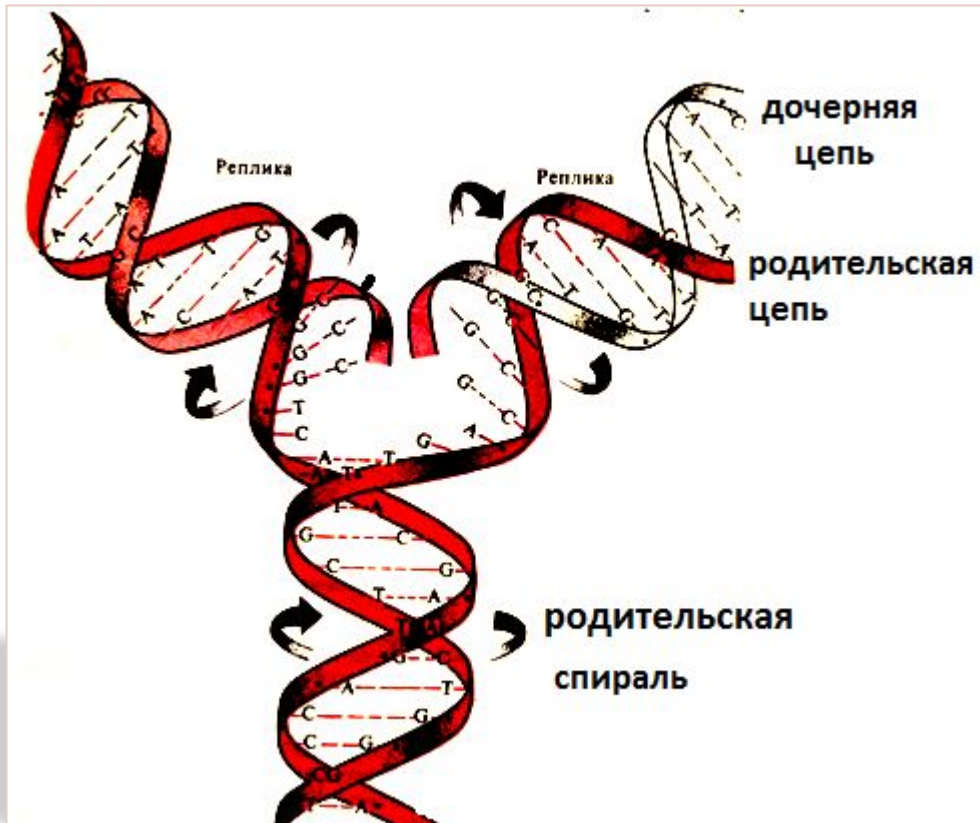
? **белок→ДНК** **белок→РНК**
белок→белок

? Все три вида переноса не наблюдались в
? эксперименте и пока не известны в природе.

Репликация ДНК, важнейший из внутриядерных процессов, обеспечивающий максимальную точность передачи информации от родительских молекул ДНК к дочерним в процессе их синтеза.



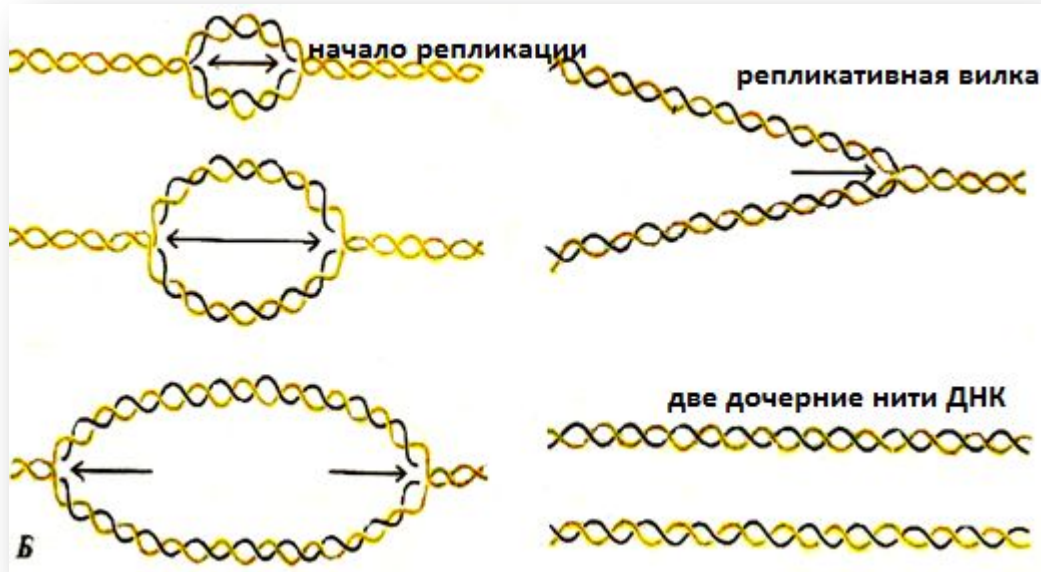
Полуконсервативная репликация ДНК



При полуконсервативной репликации на материнских цепях родительской молекулы ДНК синтезируются дочерние нити.

В результате образуется молекула ДНК, в которой одна нить новая, другая старая -материнская.

Процесс репликации



Основные принципы репликации:

1 - синтез дочерней ДНК является **матричным** процессом; матрицей является цепь родительской ДНК;

2 - в основе репликации лежит **принцип комплементарности**: нуклеотиды дочерних ДНК комплементарны нуклеотидам родительской ДНК- матрицы

3. Процесс переноса является **симметричным** - матрицами служат обе цепи ДНК.

4. Удлинение в цепи ДНК всегда происходит в направлении $5' \rightarrow 3'$ конец,

Инициация репликации

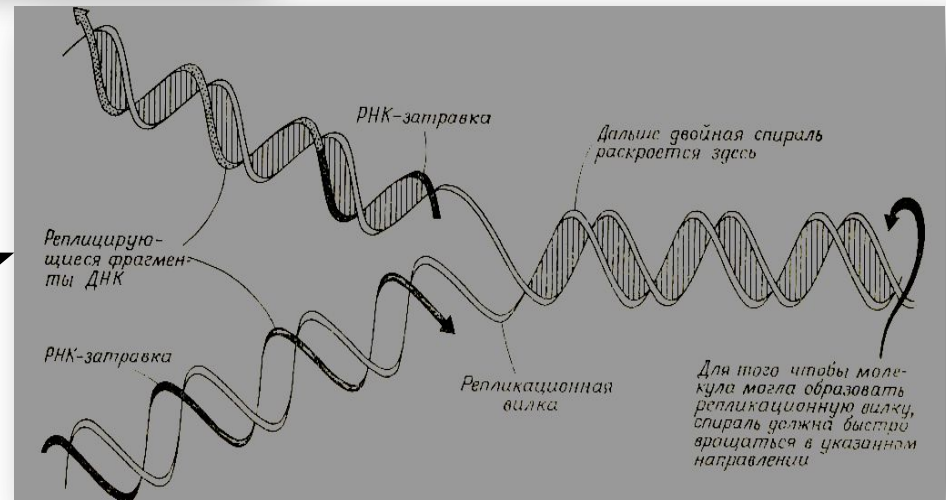
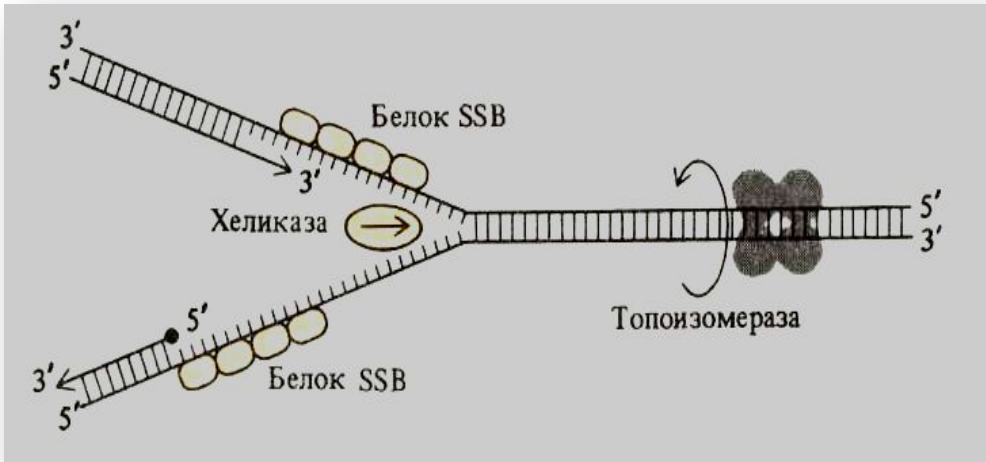


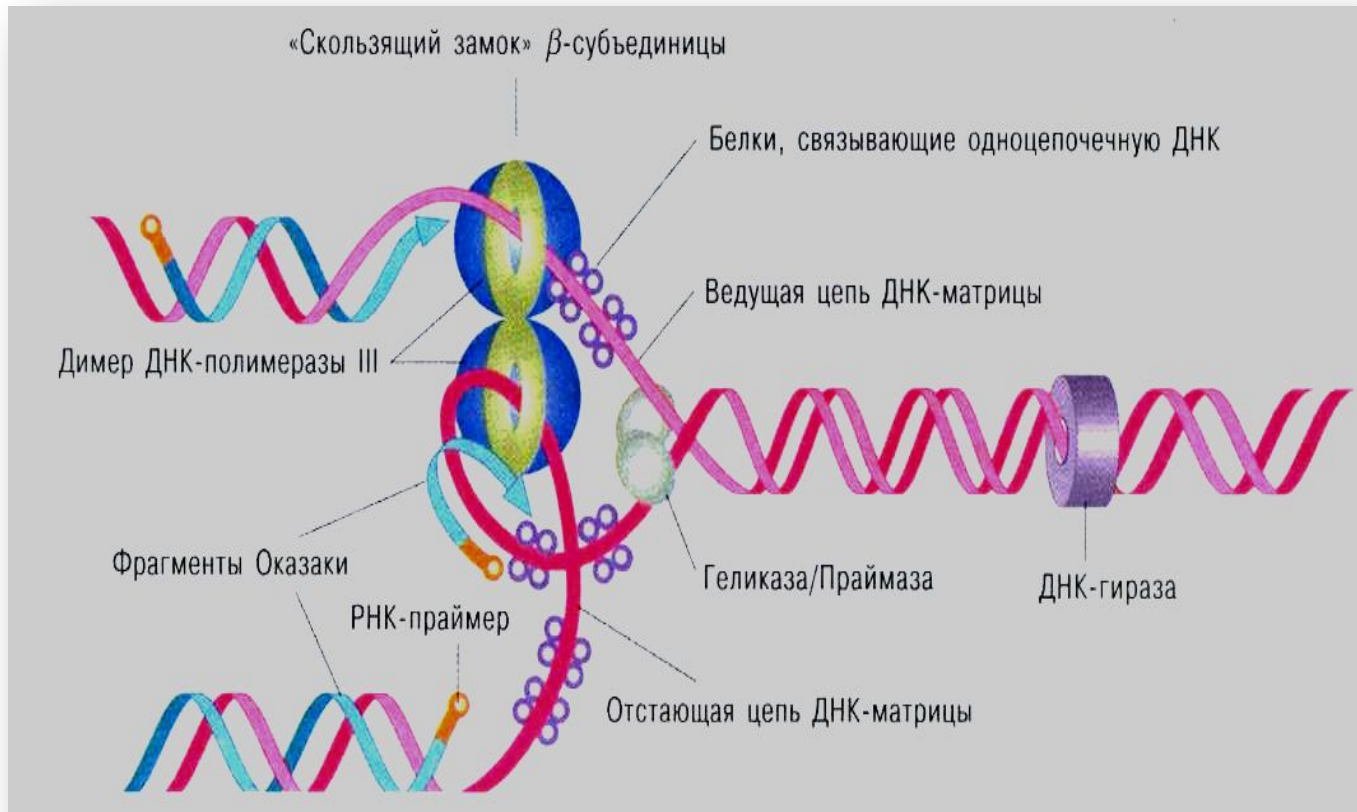
Схема вращения цепей ДНК при раскручивании молекул ДНК



Синтез фрагментов Оказаки на запаздывающей цепи дочерней ДНК



Расположение основных белков в репликационной вилке



Ферменты элонгации репликации у прокариот

У прокариот элонгацию осуществляют ДНК-полимеразы *I, II, III*, обозначаемые как *pol I*; *pol II*; *pol III*.

Фермент ДНК *pol III*, состоит из 10 субъединиц: $\alpha, \beta, \gamma, \delta, \delta', \epsilon, \theta, \chi, \psi$. Все 10 субъединиц образуют полную форму фермента, проводящего репликацию - **холофермента**.

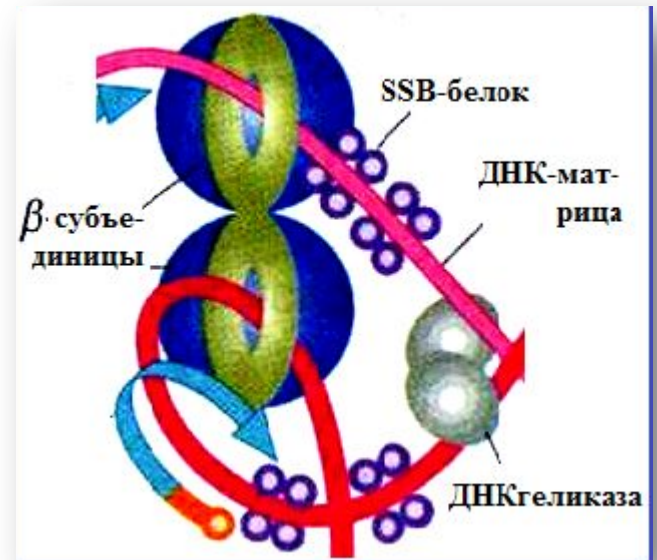
Субъединицы α, ϵ и θ образуют **полимеразный кор**, в котором α -субъединица обеспечивает полимеразную активность, присоединяя нуклеотиды к растущей дочерней цепи;

$\gamma, \delta, \delta', \chi, \tau,$ и ψ -субъединицы связывают РНК-затравку с матрицей и активизируют ДНК-полимеразу III, регулируя и усиливая действие полимеразного кора.

ДНК-полимераза I состоит из одной субъединицы и обладает тремя активностями: $5' \rightarrow 3'$ -экзонуклеазной, $3' \rightarrow 5'$ -экзонуклеазной и ДНК-полимеразной.

$3' \rightarrow 5'$ -экзонуклеазная активность ДНК *pol-I* обеспечивает удаление нуклеотидов с $5'$ -конца;
 $5' \rightarrow 3'$ -экзонуклеазная активность - разрушение праймера при синтезе фрагментов Оказаки

β -цепь выполняет роль «прищепки», которая крепит комплекс полимераз к цепи ДНК и уменьшает вероятность отделения фермента от матрицы до окончания репликации.



Ферменты элонгации репликации у эукариот

У эукариот в элонгации участвует сложный белковый комплекс, в состав которого входят: **ДНК-полимеразы α , β , δ , ϵ , γ , ξ** ; белок **RFC** (replication factor C), белок **PCNA** (proliferating cell nuclear antigen), белок **FEN** (флэп-эндонуклеаза), **ДНК-лигазы**, **ДНК-праймазы**.

ДНК-полимеразы ϵ и β принимают участие в репарации ДНК, **ДНК-полимераза γ** участвует в репликации митохондриальной ДНК.

ДНК-полимераза α начинает синтез дочерней цепи, наращивая РНК-праймер до 30-40 нуклеотидов,

С 3'-концом праймера связывается белок **RFC** (репликационный фактор), состоящий из 5 субъединиц. Самая крупная из них **RFC I**, соединившись с 3'-концом праймера, блокирует его синтез и способствует связыванию ДНК с белком **PCNA**

Белок **PCNA** обхватывает цепь ДНК и обеспечивает крепление на ней всего комплекса полимераз репликации, репликационных факторов и др

Дальнейший синтез продолжает **δ -полимераза**, состоящая из 4 субъединиц, в направлении **5'→3'** растущей цепи. Она же осуществляет коррекцию ошибок синтеза (то есть, обладает кроме **5'→3'**-активности еще и **3'→5'**-экзонуклеазной активностью).

Удаление праймеров осуществляет **РНК-аза**

H,

β -полимераза застраивает бреши, образовавшиеся после удаления РНК-участка праймера, обладая ДНК-полимеразной активностью.

Сшивание фрагментов обеспечивает **ДНК-лигаза**.

Экспрессия генетического материала

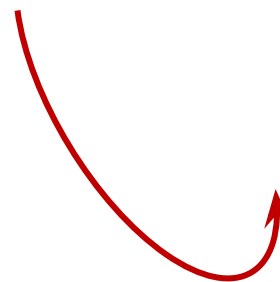
Экспрессия генетического материала – это процесс реализации наследственного материала, который осуществляется в клетках в процессе клеточного цикла и обеспечивает реализацию генетической информации путем ее активации. Механизмами экспрессии генов является транскрипция ДНК и трансляция РНК.

Транскрипция ДНК – это первая стадия реализации генетической информации, обеспечивающая перенос информации с молекулы ДНК на одноцепочную молекулу РНК, в ходе которого осуществляется биосинтез РНК на матрице ДНК.

Синтез РНК идет в направлении $5' \rightarrow 3'$, Матрицей служит та цепь ДНК, у которой направление цепи будет **антипараллельно** синтезирующейся РНК, то есть, нить ДНК с направлением $3' \rightarrow 5'$. Эта цепь называется **кодогенной** или **матричной**.

Процесс транскрипции осуществляется при участии комплекса ферментов – **РНК-полимераз** и белков, регуляторов транскрипции.

Трансляция мРНК – это процесс переноса информации с последовательности нуклеотидов мРНК на определенную последовательность аминокислот соответствующего белка. В процессе такого переноса информации происходит включение аминокислот (полимеризация) в растущие пептидные цепи в соответствии с последовательностью кодонов мРНК, иными словами говоря, происходит *синтез молекулярного пептида на матрице мРНК*.



В процессе трансляции принимают участие:



мРНК, синтезированная в ядре в процессе транскрипции, прошедшая созревание и транспортированная в комплексе со специальными белками в цитоплазму;

тРНК (несколько десятков видов), синтезированная в ядре, прошедшая созревание, модификацию и транспортированную в цитоплазму;

4 вида рРНК, синтезированные в ядре и, там же, образующие в комплексе с рибосомальными белками **субъединицы рибосом**. Эти субъединицы через поры ядерной мембраны поступают в цитоплазму.

4. 20 видов аминокислот, находящихся в цитоплазме:

20 видов ферментов аминоксил-тРНК-синтетаз.

Дополнительные белковые факторы : факторы инициации, элонгации и терминации трансляции.

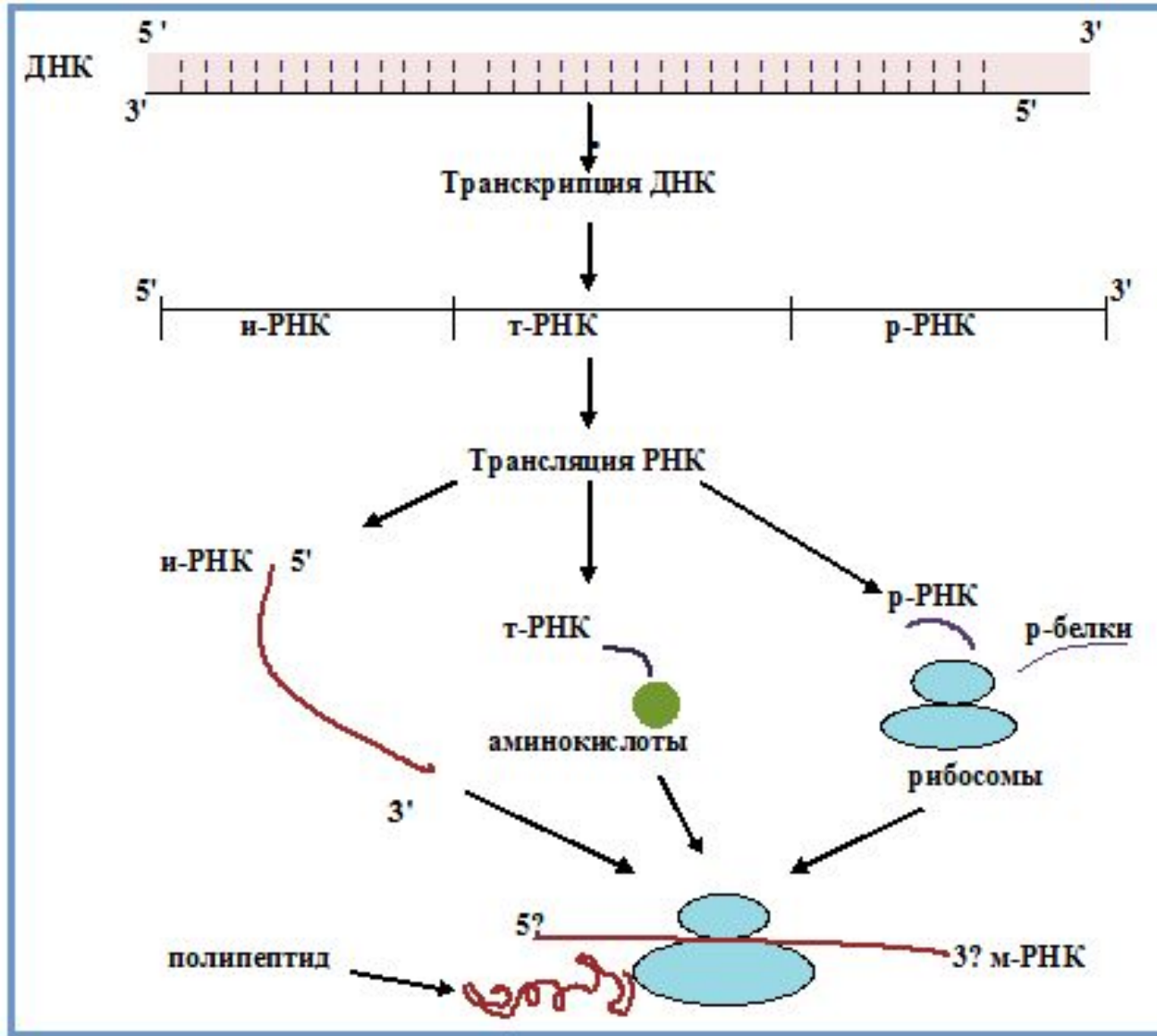
из белков собственных тканей

синтезированных в ней, из углеводов

поступивших извне с пищей



Экспрессия генетического материала



?

РНК-полимераза

?

У прокариот

у эукариот

?

$2\alpha + \beta, \beta' + \omega$
полимераза II

полимераза I

?

холофермент
РНК

28S-, 18S-, 5.8S-РНК

мРНК и мя-

+ σ

корфермент

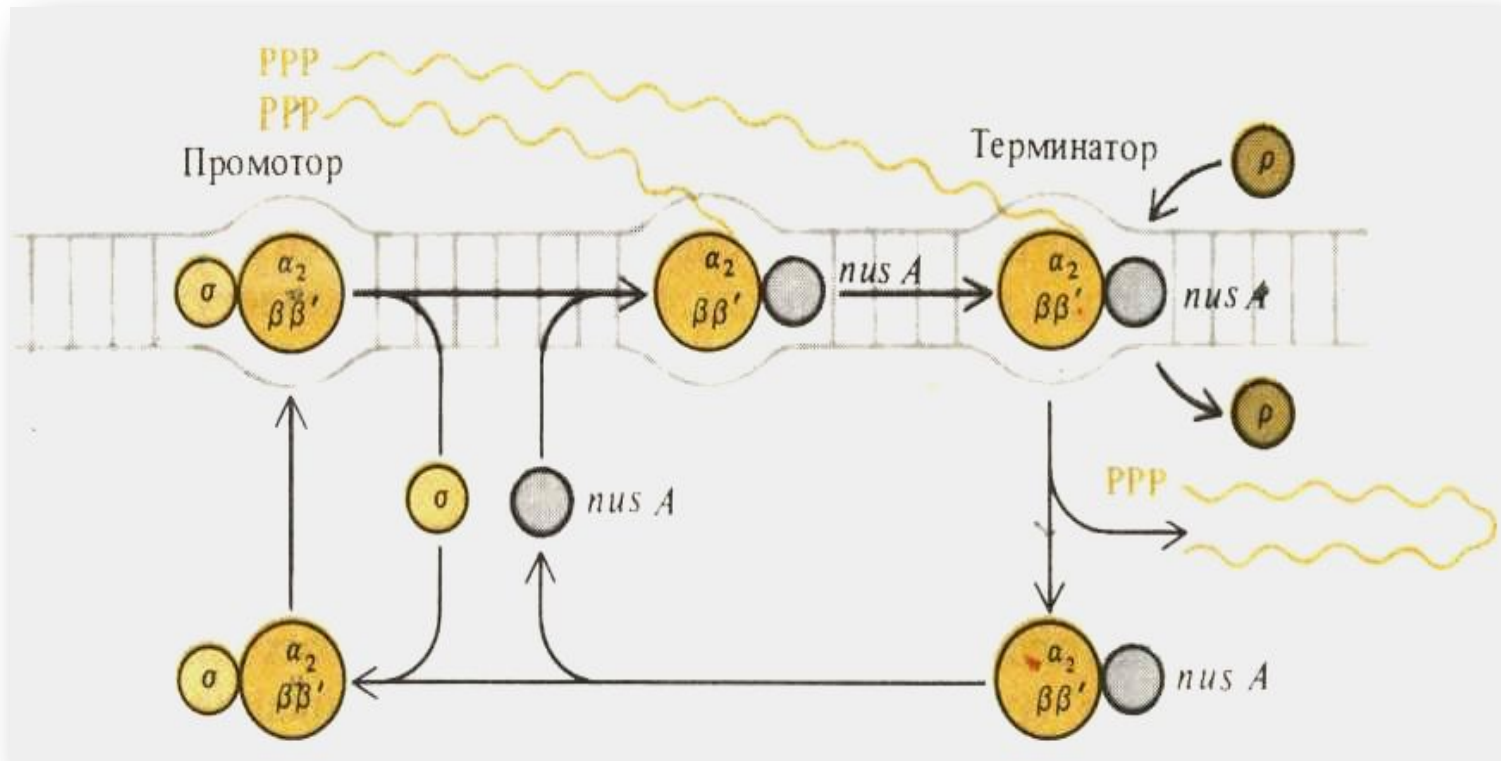
полимераза III

тРНК и 5.7S-РНК





Схема процесса транскрипции у *E. coli*



Стоп- сигнал и шпилька терминации транскрипции

? 5'- CCCACAGCCGCCAGUUC CGCUGGCGGGCAUUUU - OH 3'

? РНК-транскрипт

? Быстрая укладка цепи РНК
и образование «шпильки»

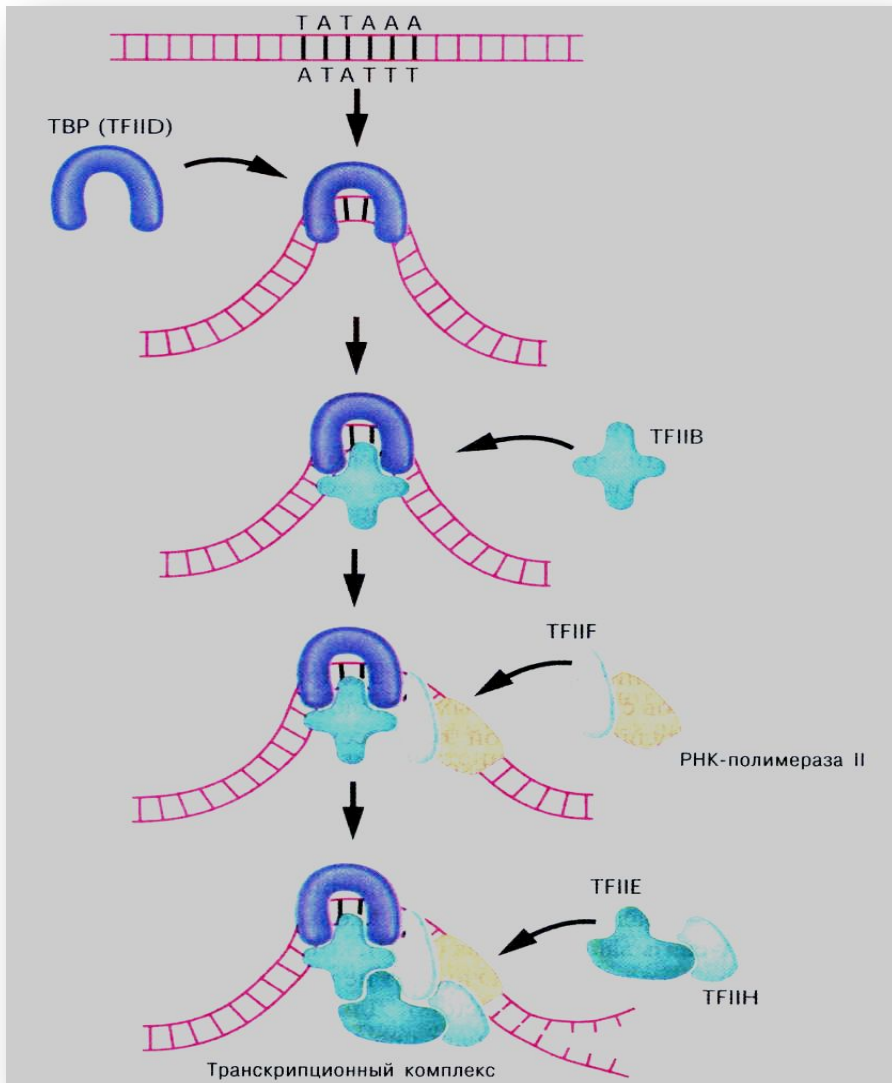
? U C
? U G
? G-C
? A-U

? C-G
? C-G
? G-C
? C-G
? C-G
? G-C
? A A

? 5'-CCCAC UUUU - OH 3'



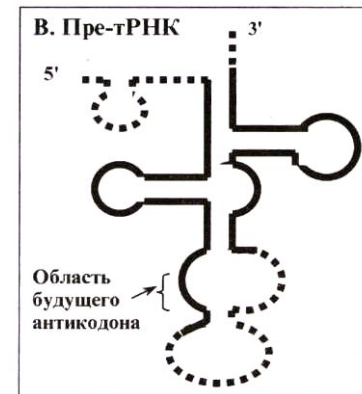
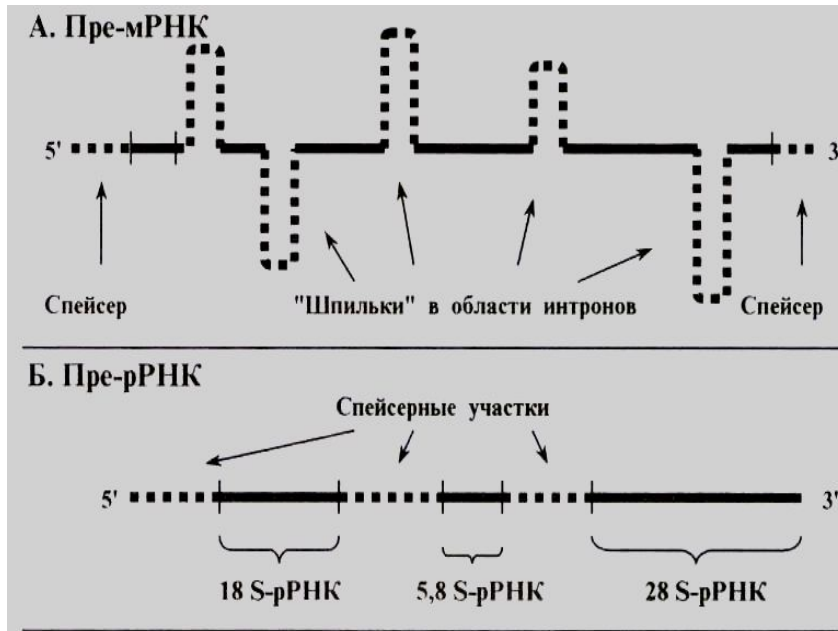
Иницирующий комплекс транскрипции

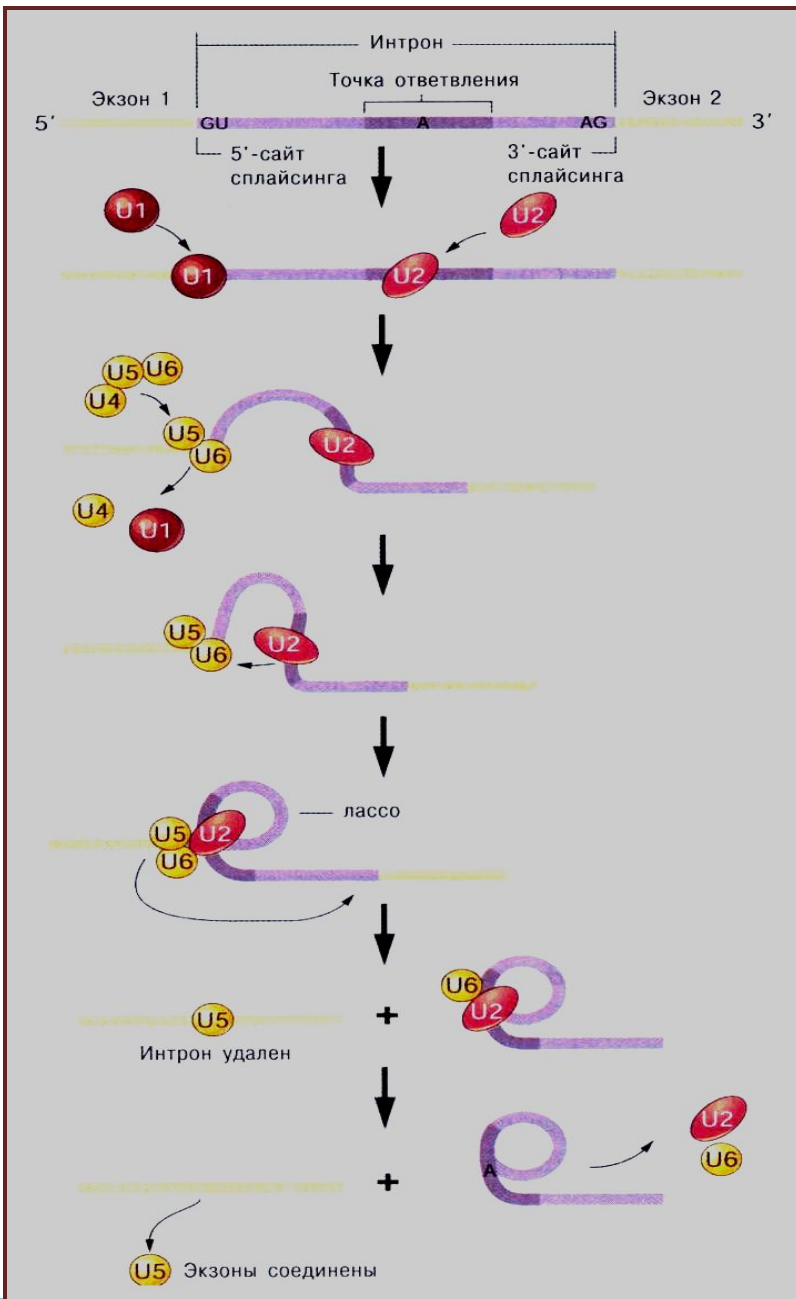


Первым с промотором транскриптона связывается белок, узнающий ТАТА-бокс: **ТАТА-связывающий белок ТВР**.

С ТВР связываются еще 10 белков – ТВР-ассоциированных факторов или **ТАФ-белки** (ТВР-associated factors).

ТВР-белок и ТАФ-белки вместе составляют комплекс **общих факторов транскрипции ТФИД**, и еще ряда активирующих транскрипцию комплексов: **TFIIB, TFIIF, TFIIЕ и TFIIH**. Каждый из этих комплексов выполняет свою функцию: **TFIIA** (3 субъединицы) стабилизирует связь ТВР с промотором, **TFIIB** (1 субъединица) обеспечивает узнавание точки начала транскрипции; **TFIIF** (2 субъединицы) стимулирует элонгацию, **TFIIH** (7 субъединиц) обеспечивает расплетание спирали ДНК, то есть, обладает функцией хеликазы. Все эти комплексы функционируют в клетках любого типа и также является общими факторами транскрипции.





Модель механизма

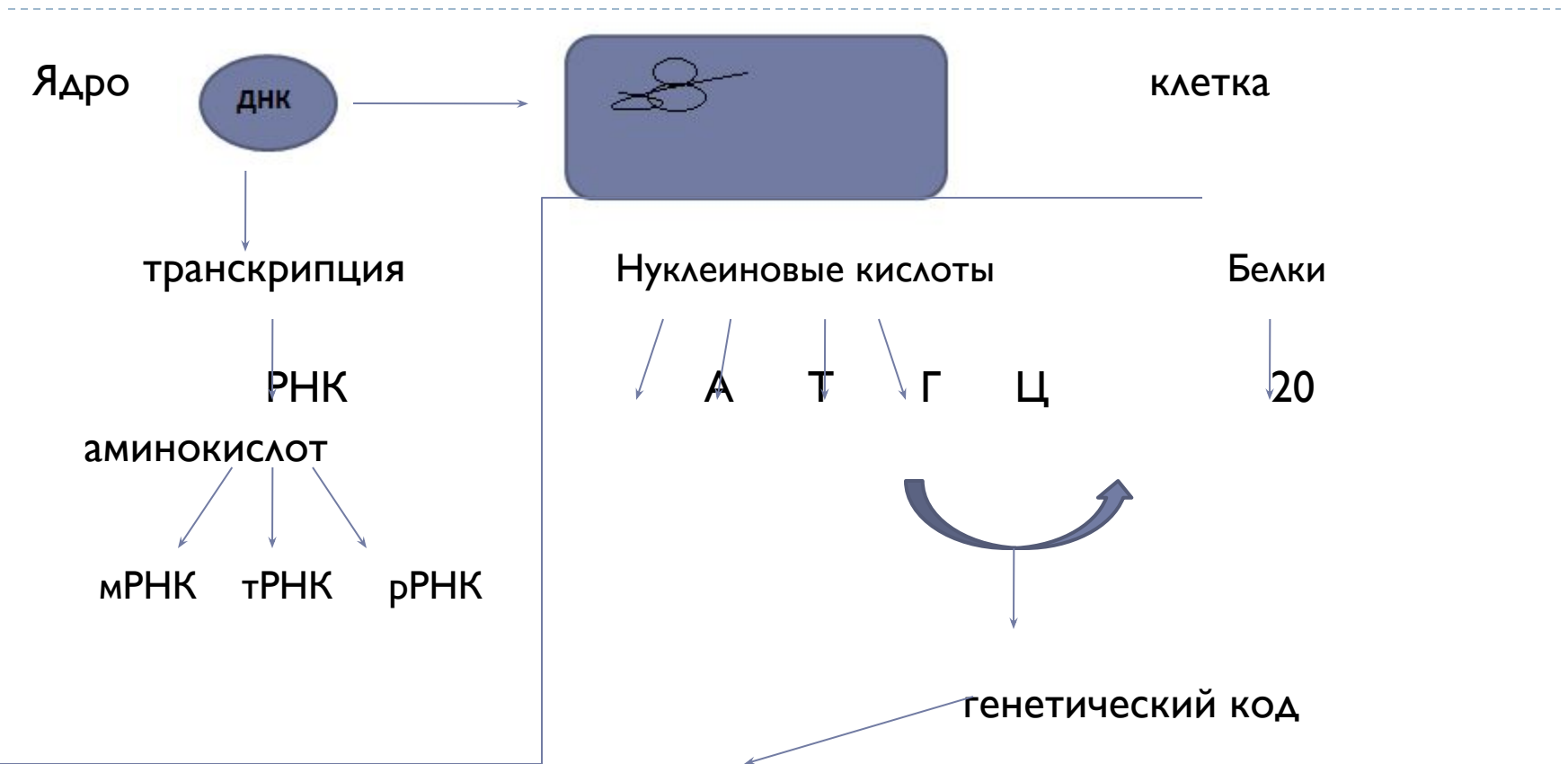
сплайсинга

мя-РНК находятся в ядре в комплексе с белками, образуя **малые рибонуклеопротеиновые частицы** (мяРНП), обозначаемые в зависимости от вида мяРНК, входящих в их состав: **U₁-РНП**, **U₂-РНП** и т.д. Комплекс нескольких мяРНП называется **сплайсосо-мами**, имеют эллипсоидную форму, коэф -фициент седиментации у млекопитающих 50-60S.

U₁-РНП связывается с 5'-точкой сплайсинга, а **U₂-РНП** – с точкой ответвления, сближают их; ОН-группа аденина точки ответвления разрывает фосфодиэфирную связь между 3'-концом экзона1 и 5'-концом интрона. Освобожденный 5'-конец интрона соединяется с аденином точки ответвления, образуя петлю типа «**лассо**».

U₆-РНП узнает 3'-конец сплайсинга, а ОН-группа свободного 3'-конца экзона 1 атакует 3'-конец сплайсинга, разрывает связь между интроном и 5'-концом экзона 2. Интрон с лассоподобной петлей высвобождается, а 3'-конец экзона 1 и 5'-конец экзона 2 сшиваются белками, входящими в составе **U₅-РНП**, образуя **зрелую молекулу мРНК**.

Генетический код



«устанавливается связь между двумя великими полимерными языками – языком нуклеиновых кислот и языком белков»

Ф.Крик

Генетической код – это система записи генетической информации, с помощью которой происходит перенос информации с алфавита нуклеиновых кислот на алфавит аминокислот белков.

Первое положение кодона (с 5'-конца)	Второе положение кодона				Третье положение кодона (с 3'-конца)
	У	Ц	А	Г	
У	УУУ – Фен	УЦУ – Сер	УАУ – Тир	УГУ – Цис	У
	УУЦ – Фен	УЦЦ – Сер	УАЦ – Тир	УГЦ – Цис	Ц
	УУА – Лей	УЦА – Сер	УАА – Стоп	УГА – Стоп	А
	УУГ – Лей	УЦГ – Сер	УАГ – Стоп	УГГ – Три	Г
Ц	ЦУУ – Лей	ЦЦУ – Про	ЦАУ – Гис	ЦГУ – Арг	У
	ЦУЦ – Лей	ЦЦЦ – Про	ЦАЦ – Гис	ЦГЦ – Арг	Ц
	ЦУА – Лей	ЦЦА – Про	ЦАА – Глн	ЦГА – Арг	А
	ЦУГ – Лей	ЦЦГ – Про	ЦАГ – Глн	ЦГГ – Арг	Г
А	АУУ – Иле	АЦУ – Тре	ААУ – Асн	АГУ – Сер	У
	АУЦ – Иле	АЦЦ – Тре	ААЦ – Асн	АГЦ – Сер	Ц
	АУА – Иле	АЦА – Тре	ААА – Лиз	АГА – Арг	А
	АУГ – Мет	АЦГ – Тре	ААГ – Лиз	АГГ – Арг	Г
Г	ГУУ – Вал	ГЦУ – Ала	ГАУ – Асп	ГГУ – Гли	У
	ГУЦ – Вал	ГЦЦ – Ала	ГАЦ – Асп	ГГЦ – Гли	Ц
	ГУА – Вал	ГЦА – Ала	ГАА – Глу	ГГА – Гли	А
	ГУГ – Вал	ГЦГ – Ала	ГАГ – Глу	ГГГ – Гли	Г

Свойства генетического

кода

? Универсальность

? Триплетность

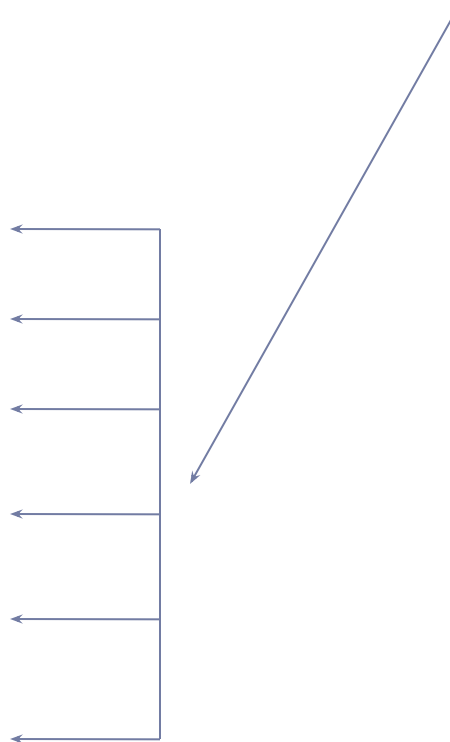
? Вырожденность

? Специфичность

? Непрерывность

? Колинеарность

?



Кэп

5'-НТО

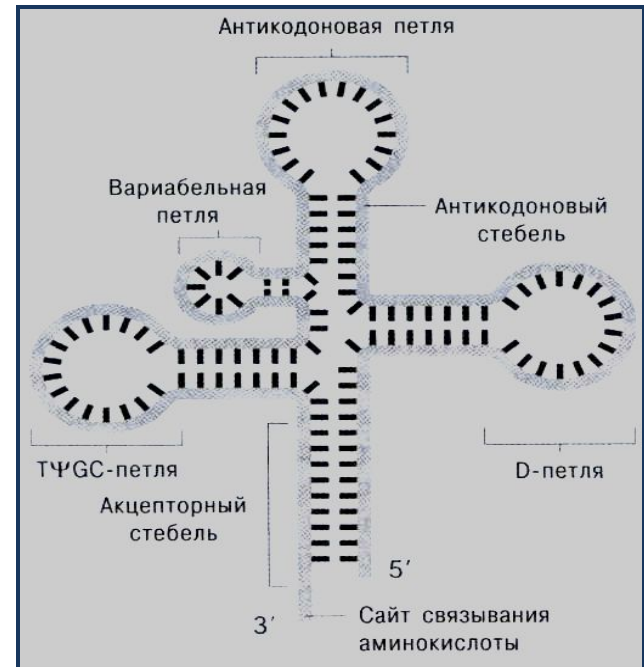
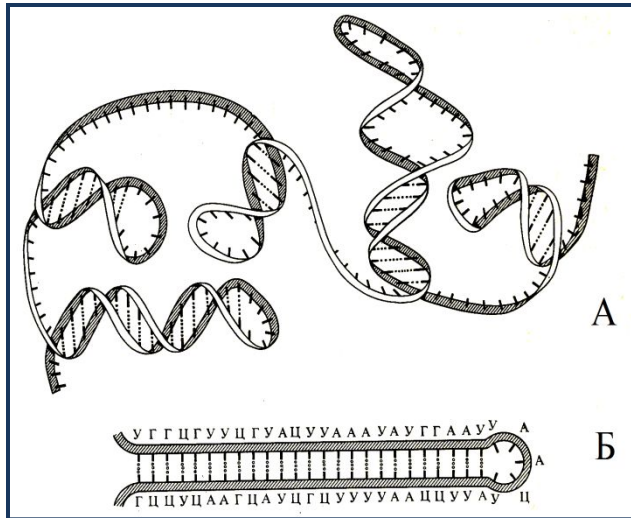
AUG

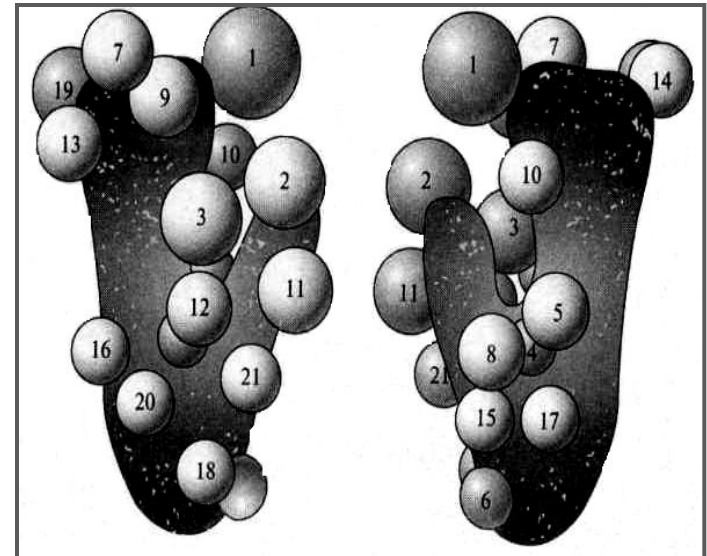
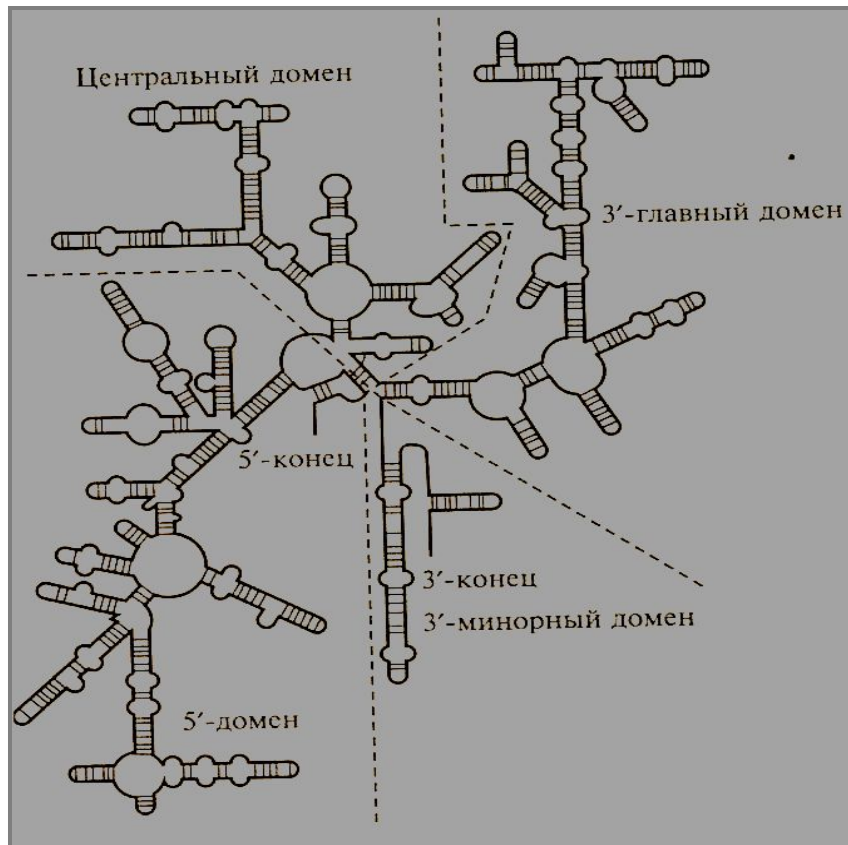
Транслируемая область

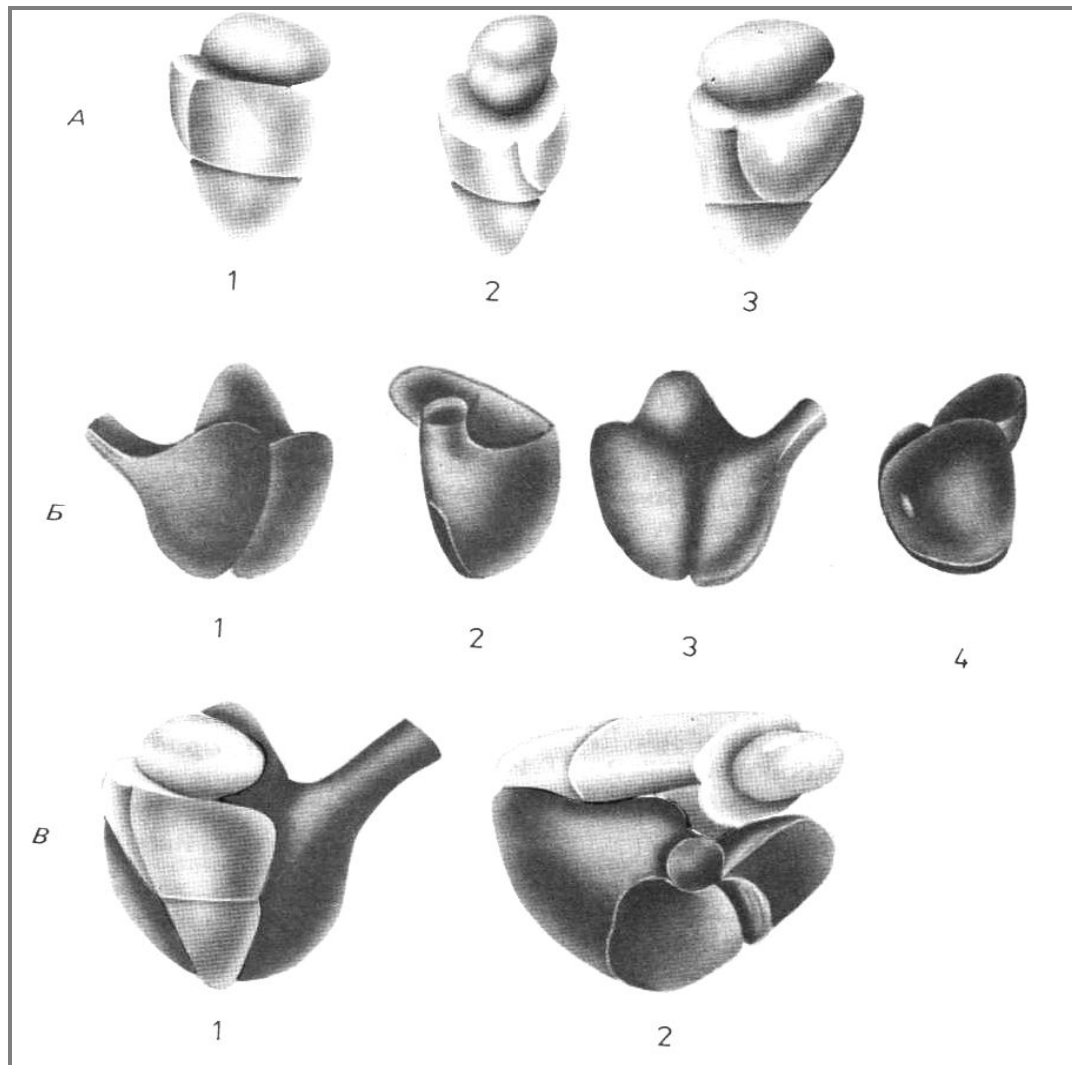
Стоп

3'-НТО

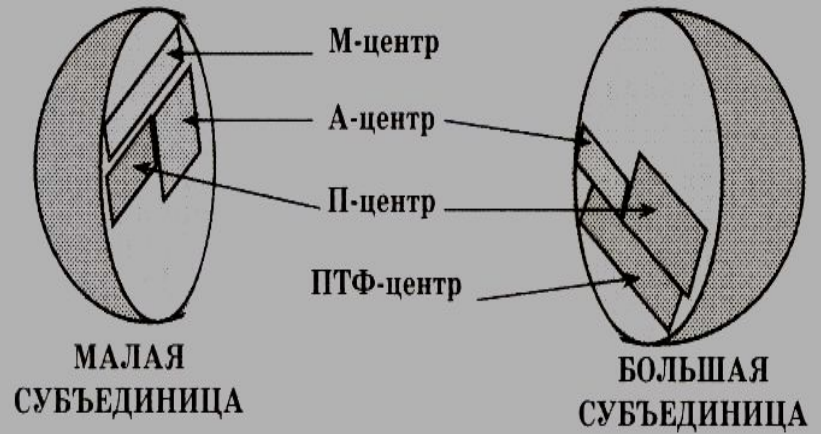
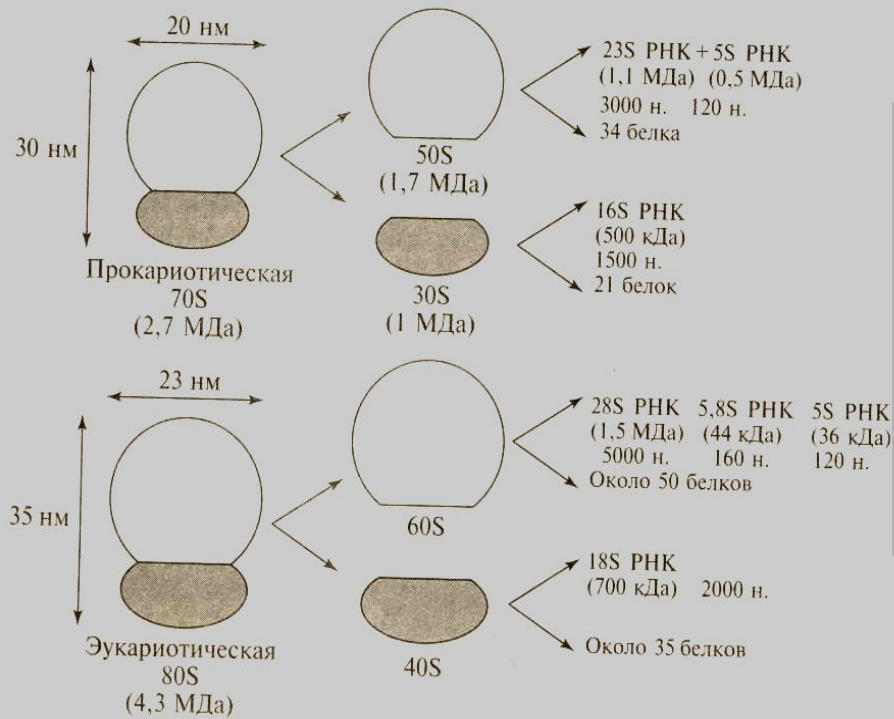
поли(A)⁺

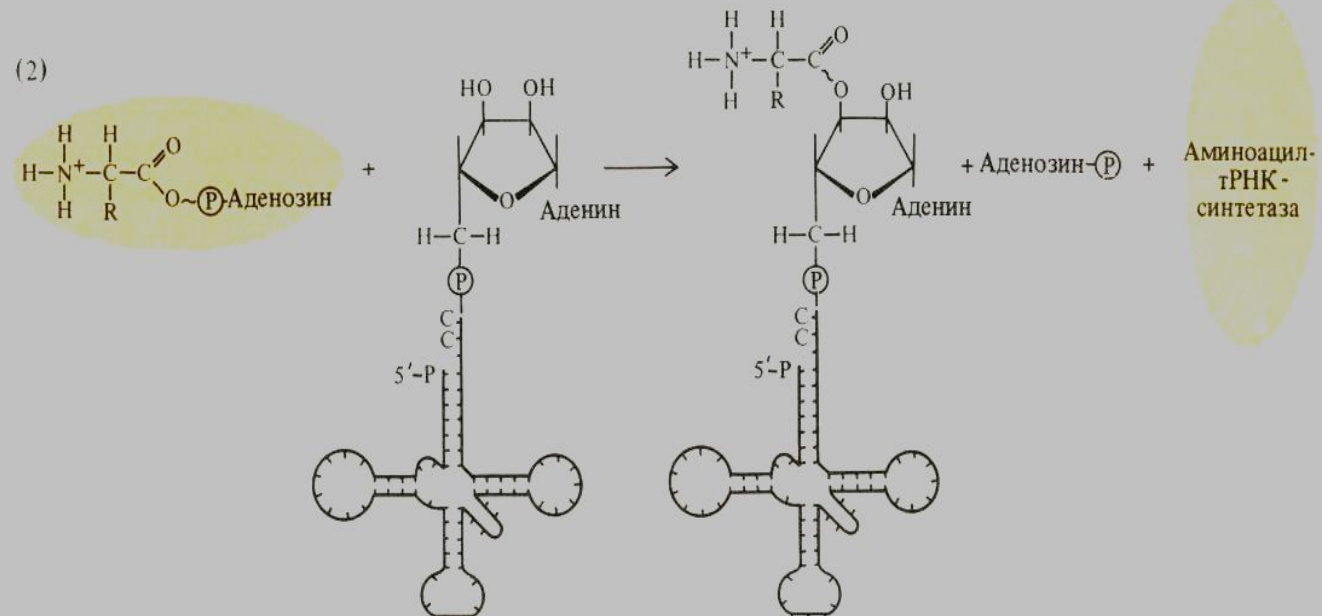
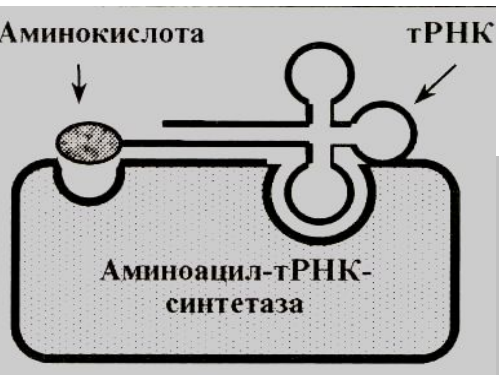






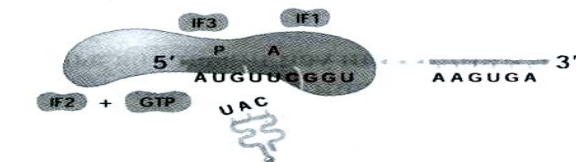
Недиссоциированная рибосома → Субчастицы → Компоненты



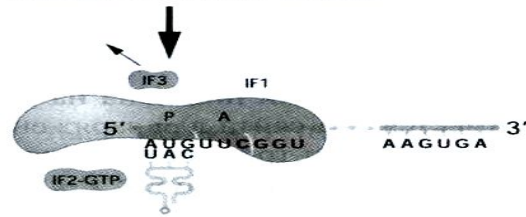




Инициация

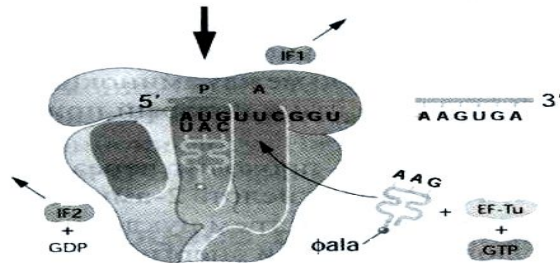


1. мРНК связывается с малой субъединицей и с факторами инициации (IF1,2,3)



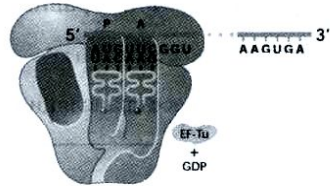
Инициация комплекса

2. Инициаторная тРНК ^{fmet} связывается с кодоном мРНК в Р-сайте, а фактор IF-3 освобождается



3. С комплексом связывается большая субъединица, факторы IF1 и IF2 освобождаются. Фактор EF-Tu связывается с тРНК, обеспечивая ее контакт с А-сайтом

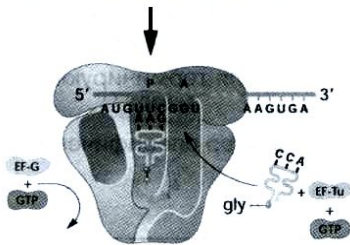
Элонгация



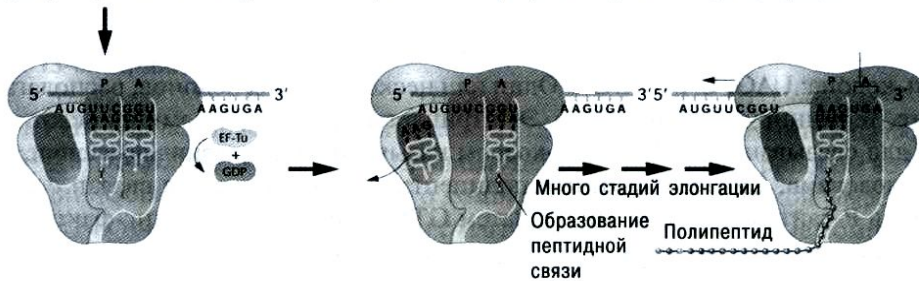
1. А-сайт занимает вторая заряженная тРНК, этому способствует фактор EF-Tu. Начинается первая стадия элонгации



2. Формируется дипептидная связь, тРНК освобождается и продвигается в Е-сайт рибосомы



3. С помощью фактора EF-G мРНК сдвигается на три основания, первая стадия элонгации завершена

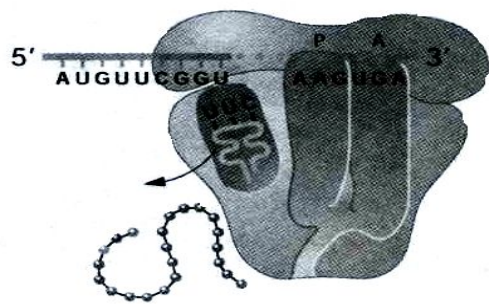


4. С участием фактора EF-Tu А-сайт занимает третья тРНК, начинается вторая стадия элонгации

5. Формируется трипептид, вторая стадия элонгации завершена. Молекула тРНК продвигается в Е-сайт

6. Синтезированная полипептидная цепь выходит из рибосомы

Терминация



1. Освобождение тРНК и выход полипептидной цепи

