

Лекция 1

Молекулярная генетика

Профессор Л.И. Хрусталева

С использованием ряда
слайдов, подготовленных к.
б.н. Фесенко И.А.

ДНК направляет синтез РНК, а РНК направляет сборку белка – это, так называемая, «Центральная догма» молекулярной биологии



Репликация ДНК

Скорость репликации:

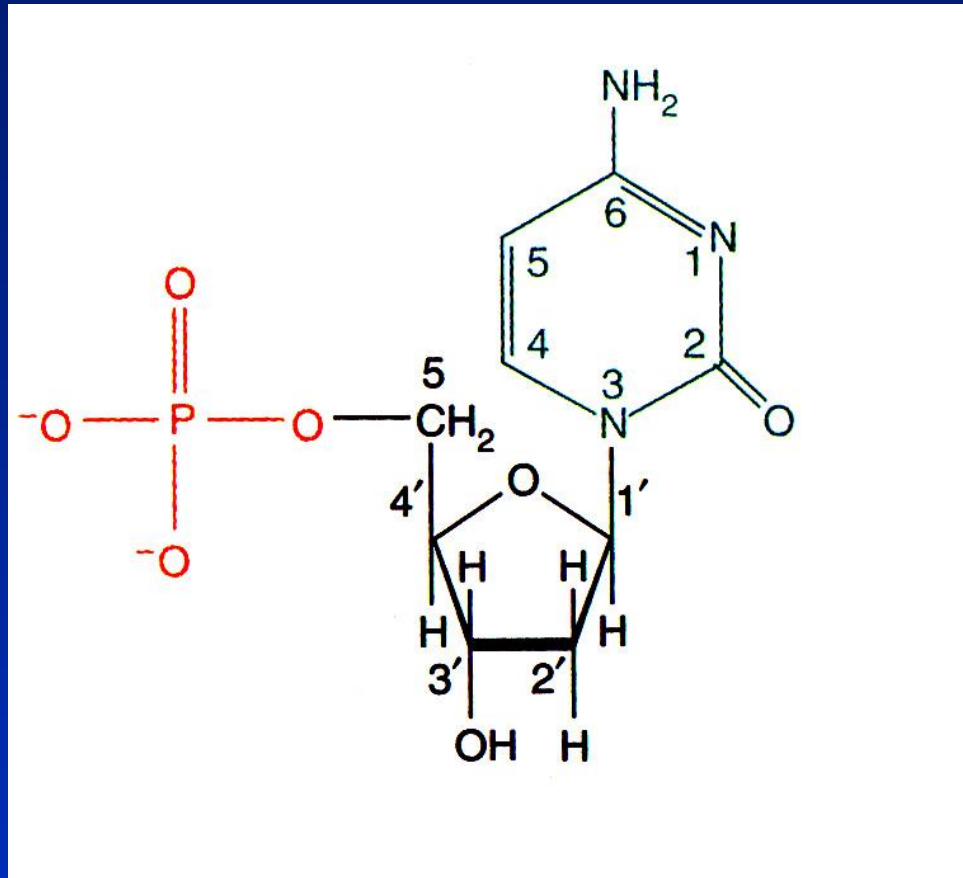
500 нуклеотидов/сек у прокариот

50 нуклеотидов/сек у эукариот

Точность копирования ДНК очень высока:

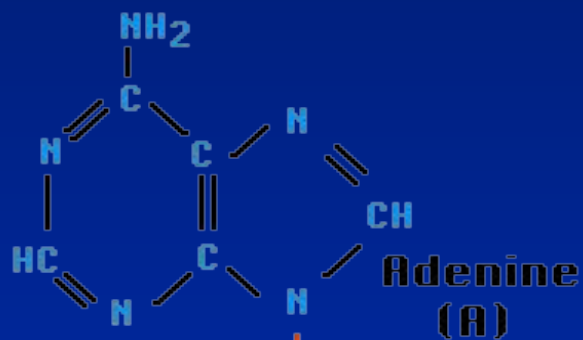
одна ошибка на 1 000 000 000 нуклеотидов

Нуклеотиды состоят из азотистого основания, сахара (дезоксирибозы) и остатка фосфорной кислоты

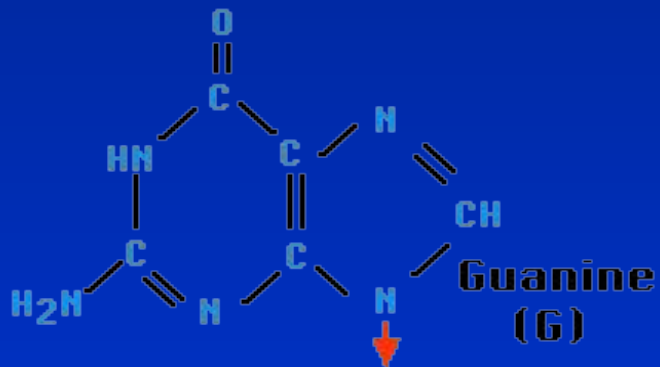


Азотистые основания

Пурины

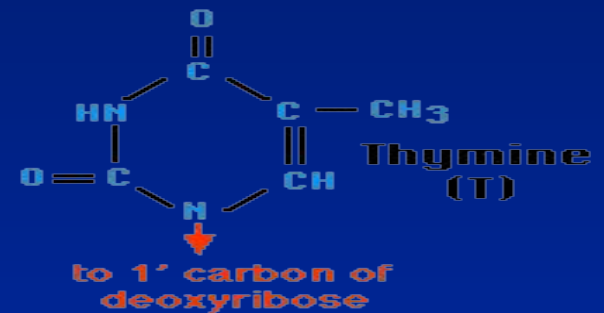


to 1' carbon of either pentose

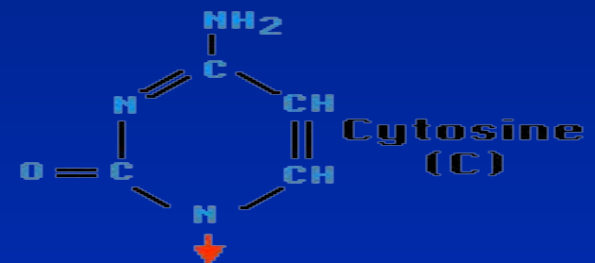


to 1' carbon of either pentose

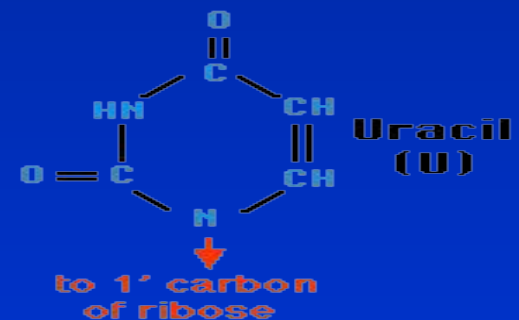
Пиримидины



to 1' carbon of deoxyribose

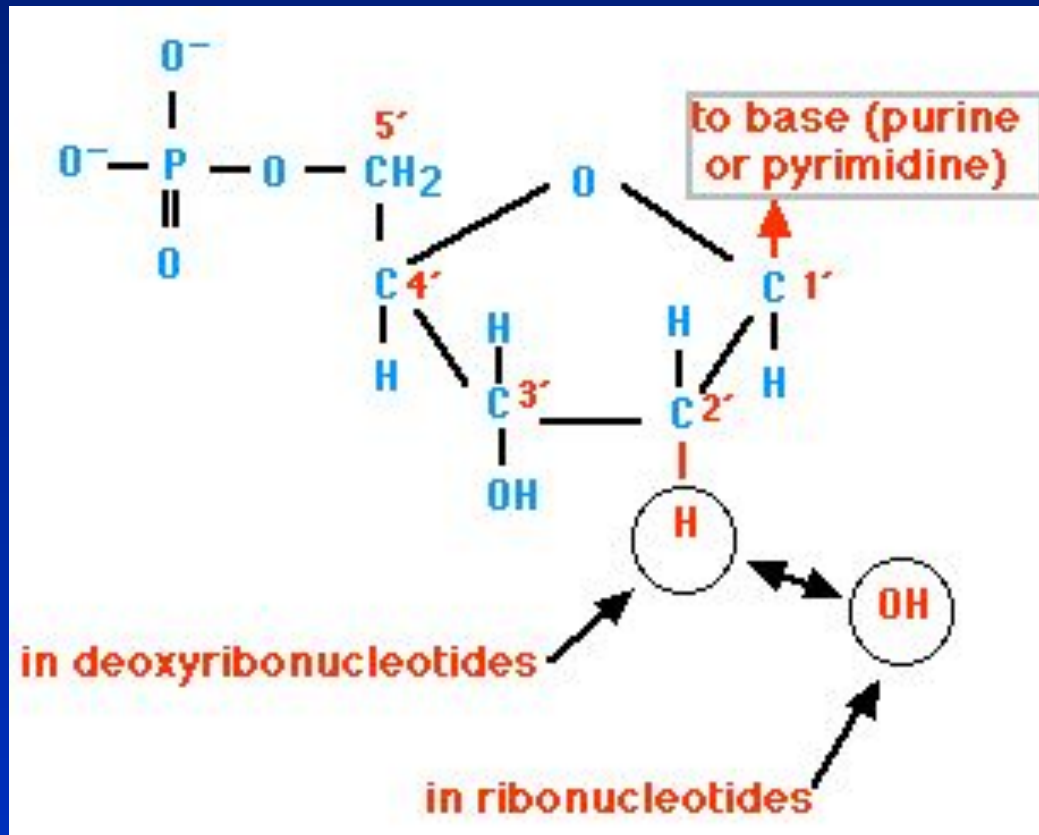


to 1' carbon of either pentose



to 1' carbon of ribose

Сахар + P



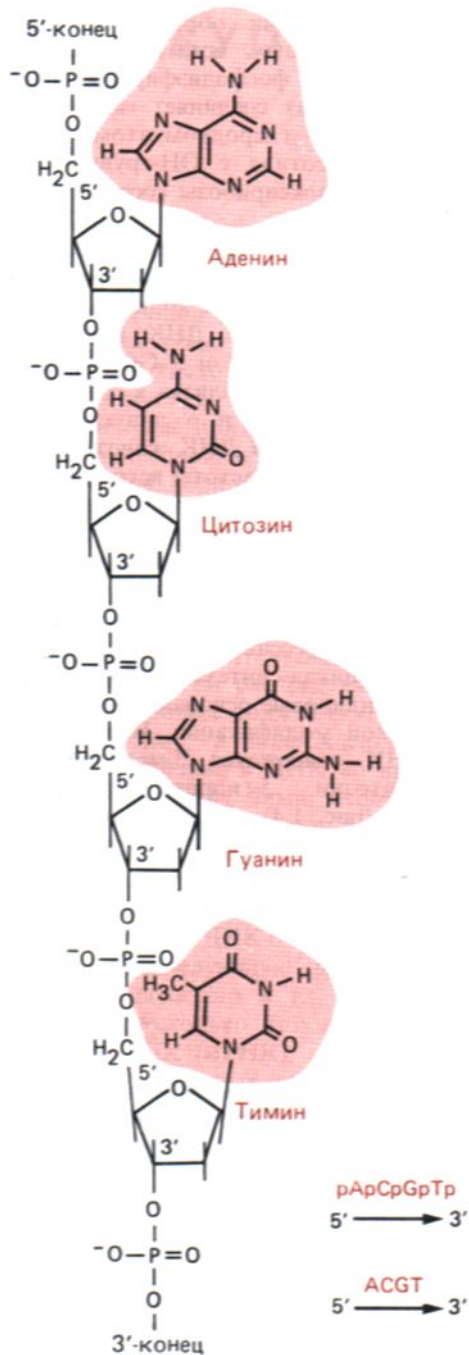
Номенклатура нуклеиновых кислот

В состав ДНК (РНК) нуклеотиды входят в виде монофосфатов:

- **dAMP - деоксиаденозин**
- **dGMP - деоксигуанозин**
- **dCMP - деоксицитидин**
- **dTMP - дезокситимидин**

В свободном виде в ядре нуклеотиды находятся в виде трифосфатов: dATP, dGTP, dCTP, dTTP для синтеза ДНК

ATP, GTP, CTP, UTP для синтеза РНК



В полинуклеотидной цепи сахар и фосфатная группа соединены фосфодиэфирной связью

Две нити соединены водородными связями, возникающими между азотистыми основаниями

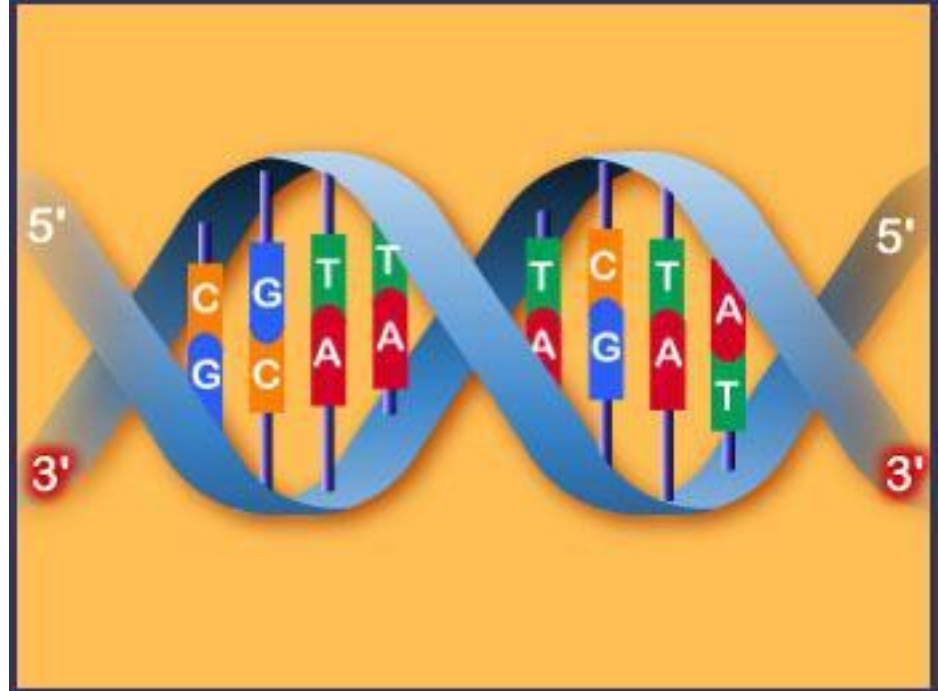
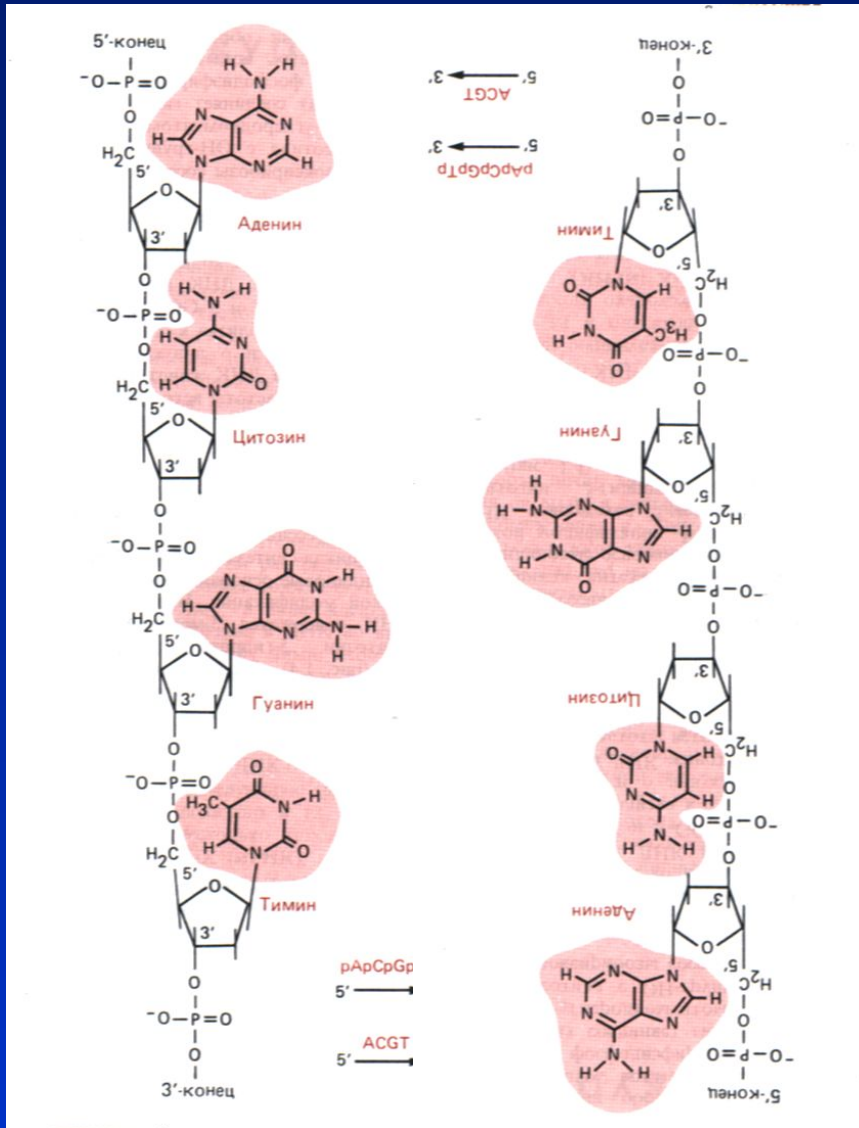


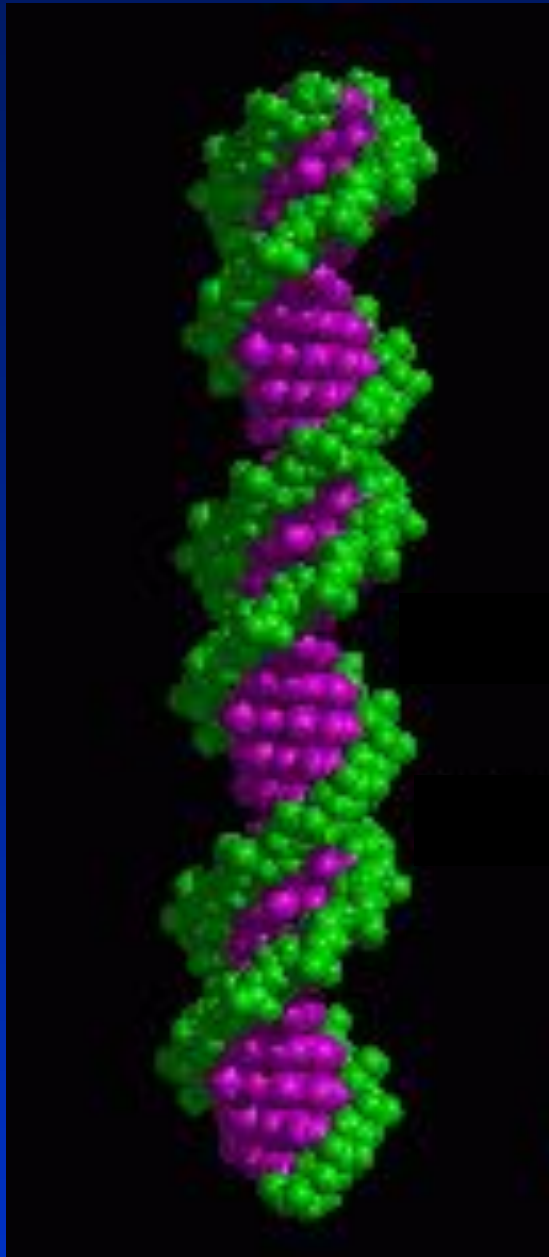
гуанин всегда связан с цитозинами $G \equiv C$

аденин с тимином $A = T$

Это правило называется **комплементарностью**

Цепи располагаются антипараллельно





Молекула ДНК (В-форма)

**Сахар и фосфатная группа формируют
*сахаро-фосфатный остов***

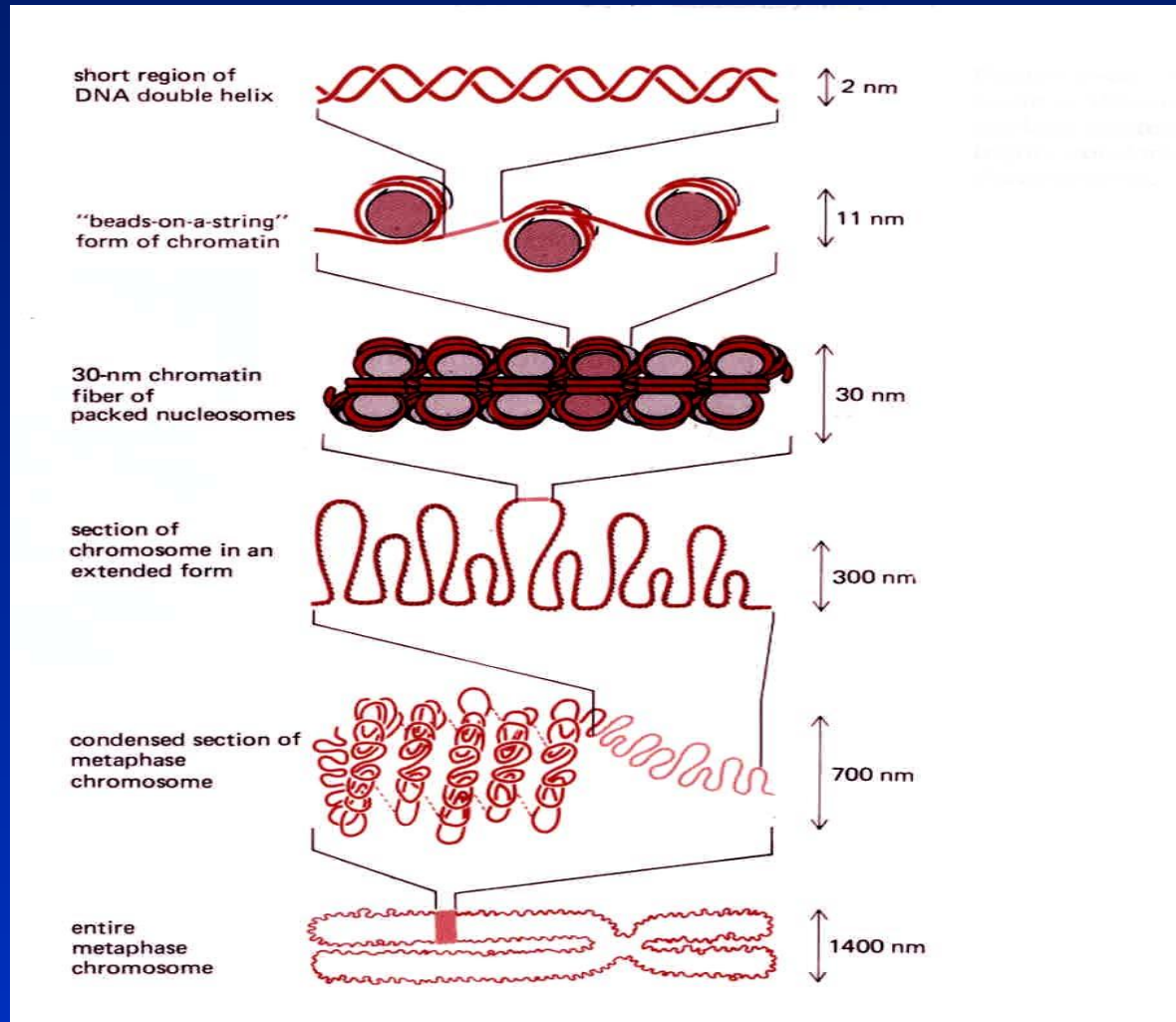
**Пуриновые и пиримидиновые основания
это плоские молекулы, которые соединены
в стопки, перпендикулярные к оси спирали**

На один виток спирали 10,4 пар оснований

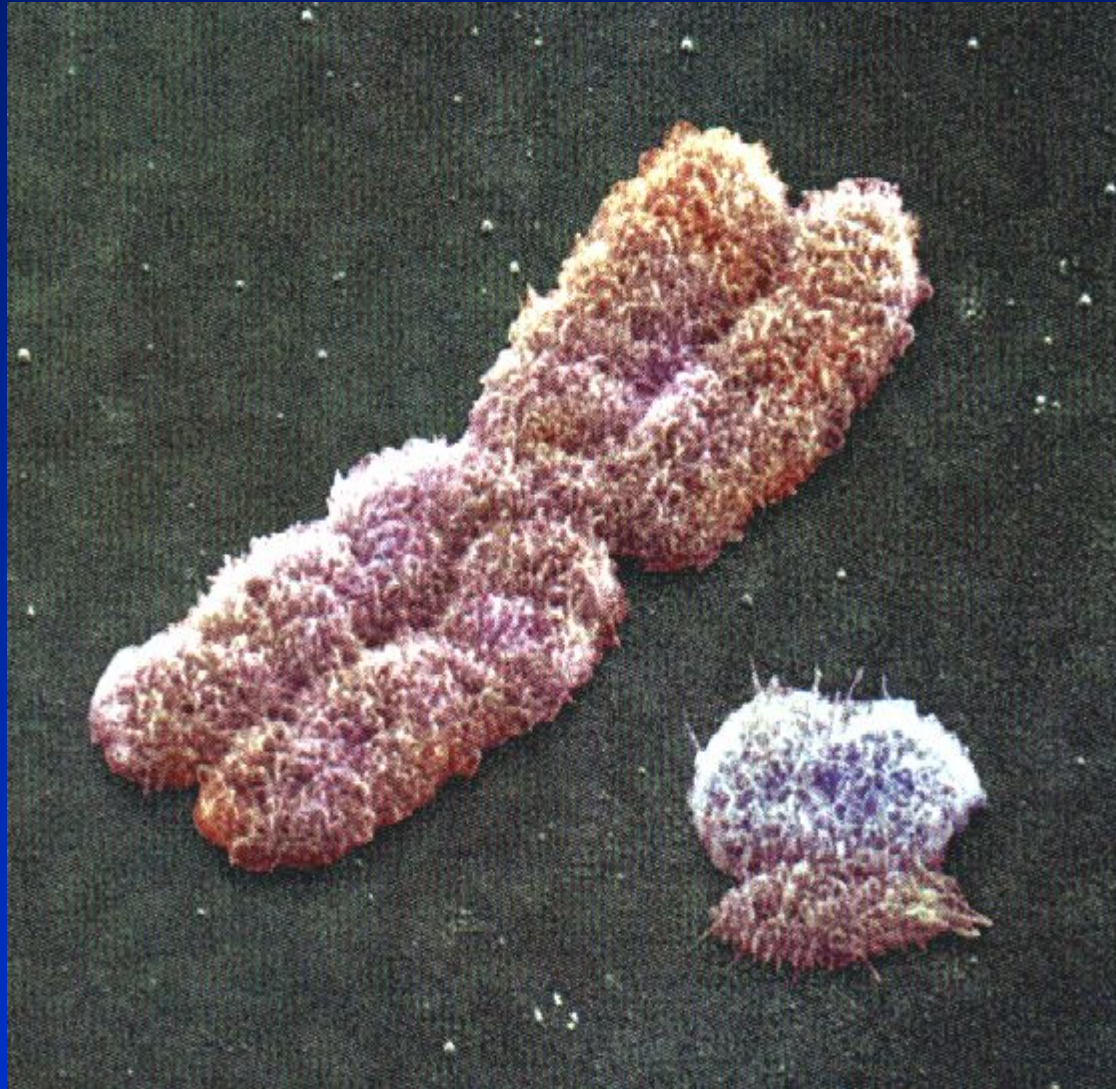
Зеленым показан сахаро-фосфатный остов

Фиолетовым показаны азотистые основания

Каждая молекула ДНК упакована в отдельную хромосому



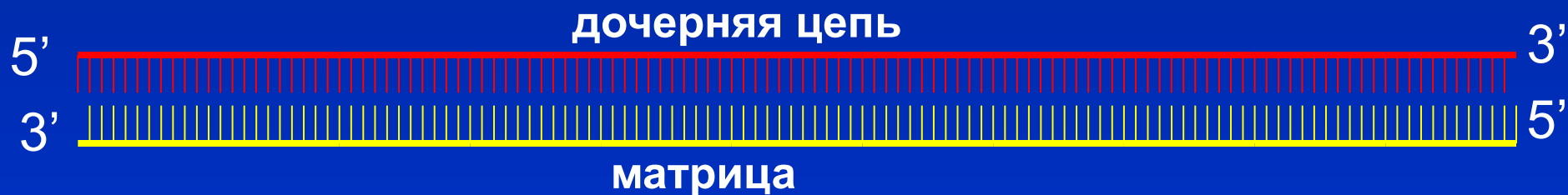
Половые хромосомы человека в сканирующем электронном микроскопе



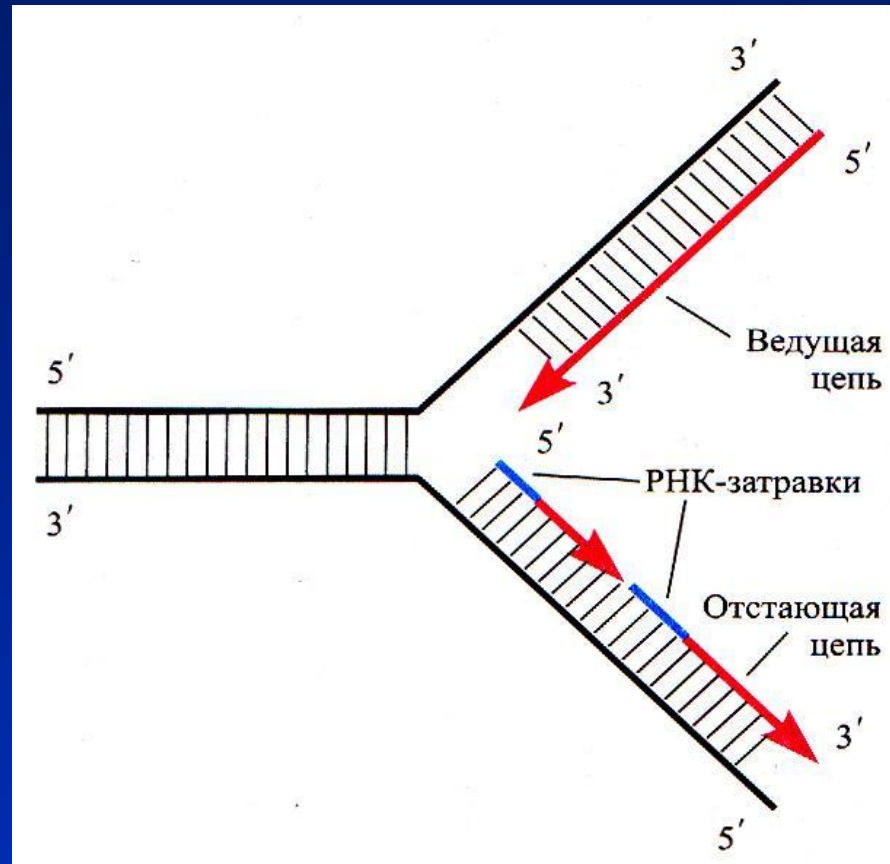
Область ДНК, где непосредственно синтезируются дочерние нити называется репликационная вилка



Все известные ДНК-полимеразы строят новые цепи на матрице в направлении $5' \rightarrow 3'$. Такой рост цепи называется от «головой к хвосту».



Синтез одной цепи, она называется лидирующей, протекает в направлении $5' \rightarrow 3'$ непрерывно



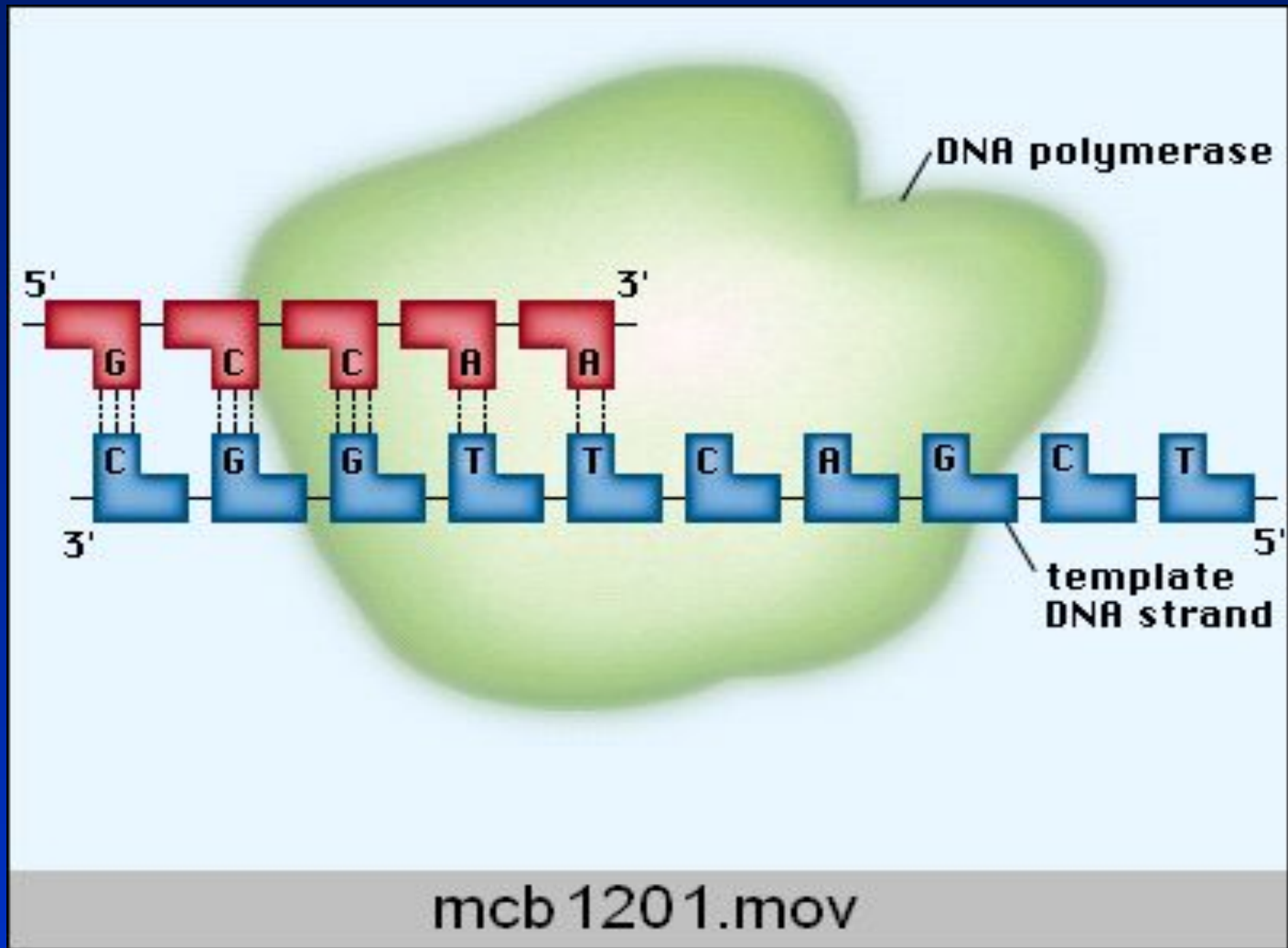
Синтез второй, отстающей цепи, идет в противоположном направлении ($3' \rightarrow 5'$) небольшими отрезками ДНК – фрагментами Оказаки

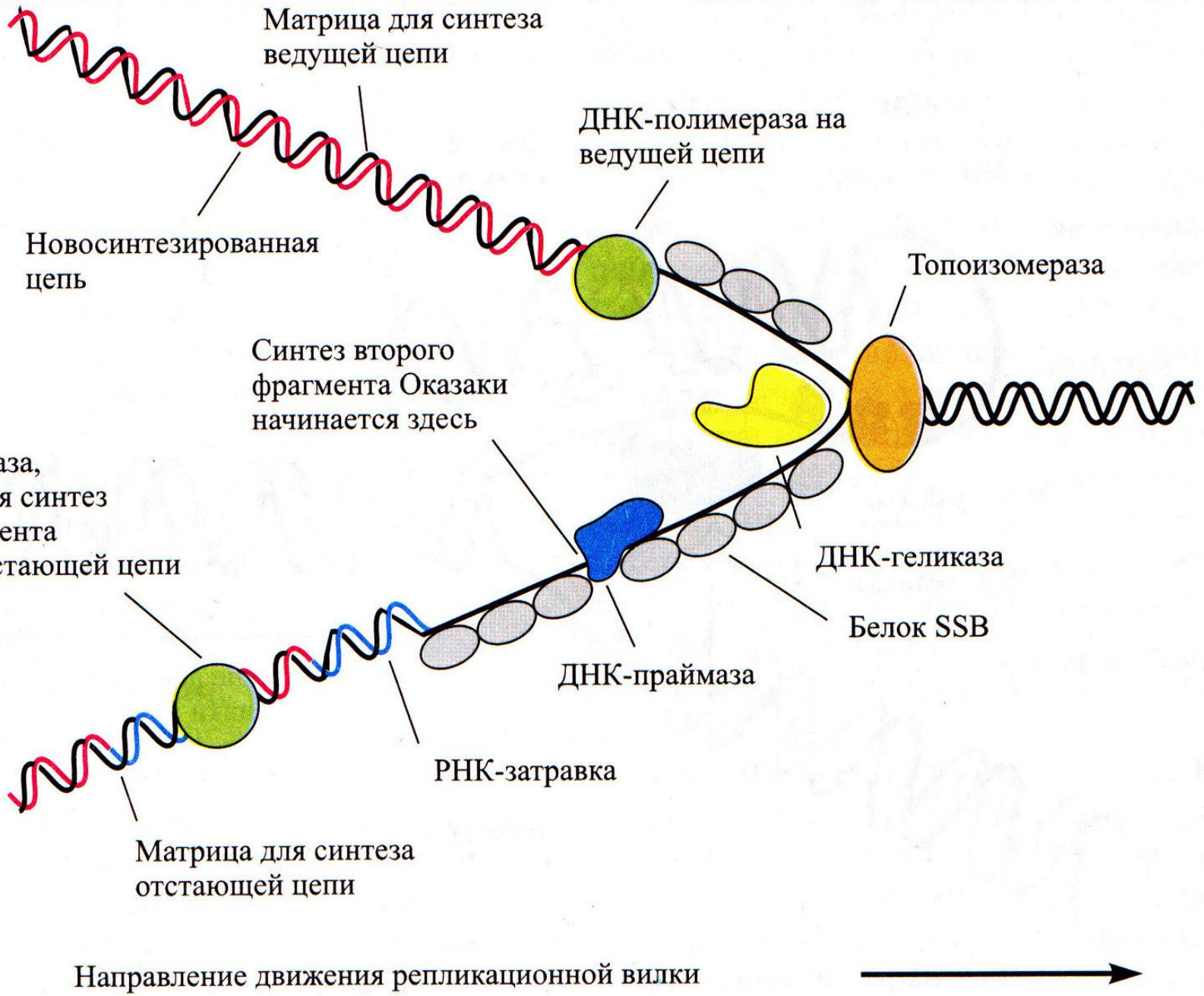
ДНК-полимераза

- Для работы нужен праймер (или затравка)
- Присоединяет нуклеотид только к уже имеющемуся 3'-ОН концу полипептидной цепи
- Молекулы ДНК с праймером, у которого не спарен 3'-ОН конец, не могут служить матрицей
- 3'-5' экзонуклеазная активность



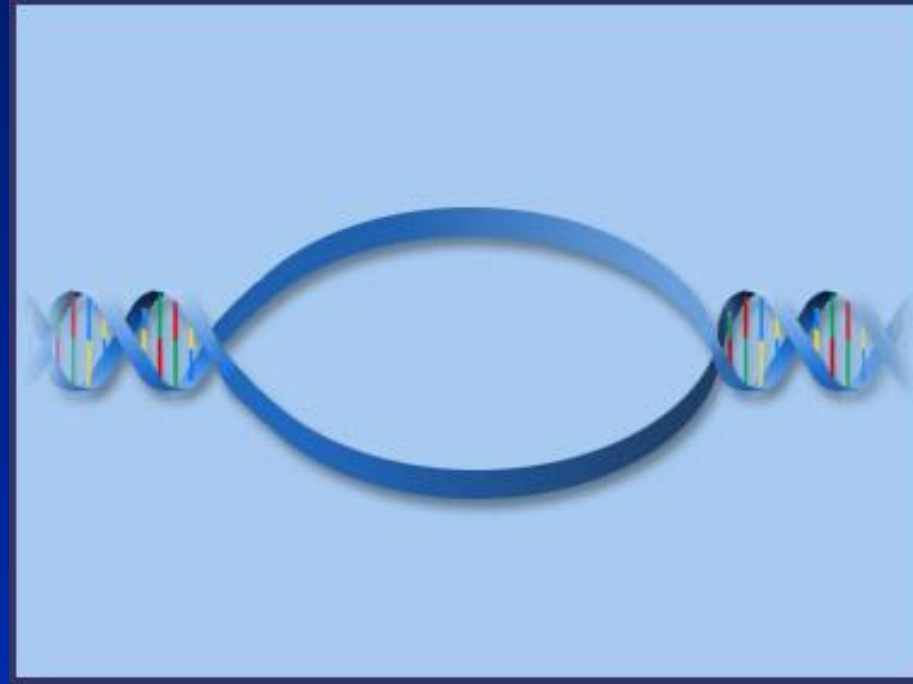
Репликация ДНК



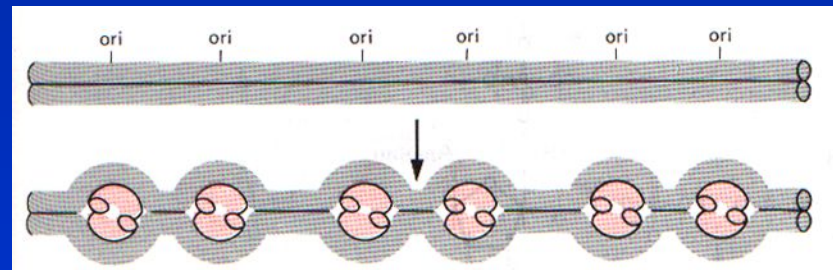


Расположение основных белков в репликационной вилке

Ориджин репликации – точка на молекуле ДНК, откуда начинается репликация. Участок ДНК с ориджином репликации



У эукариот хромосома имеет множество сайтов инициации репликации



- Репликон – единица репликации
- У высших эукариот репликоны удалены друг от друга на 100-200 Кв
- У млекопитающих 40 000-60 000 репликонов на диплоидный набор

Примечание: 1000вр (п.н. –пар нуклеотидов)= 1Кб
1000Кб = 1 Мб

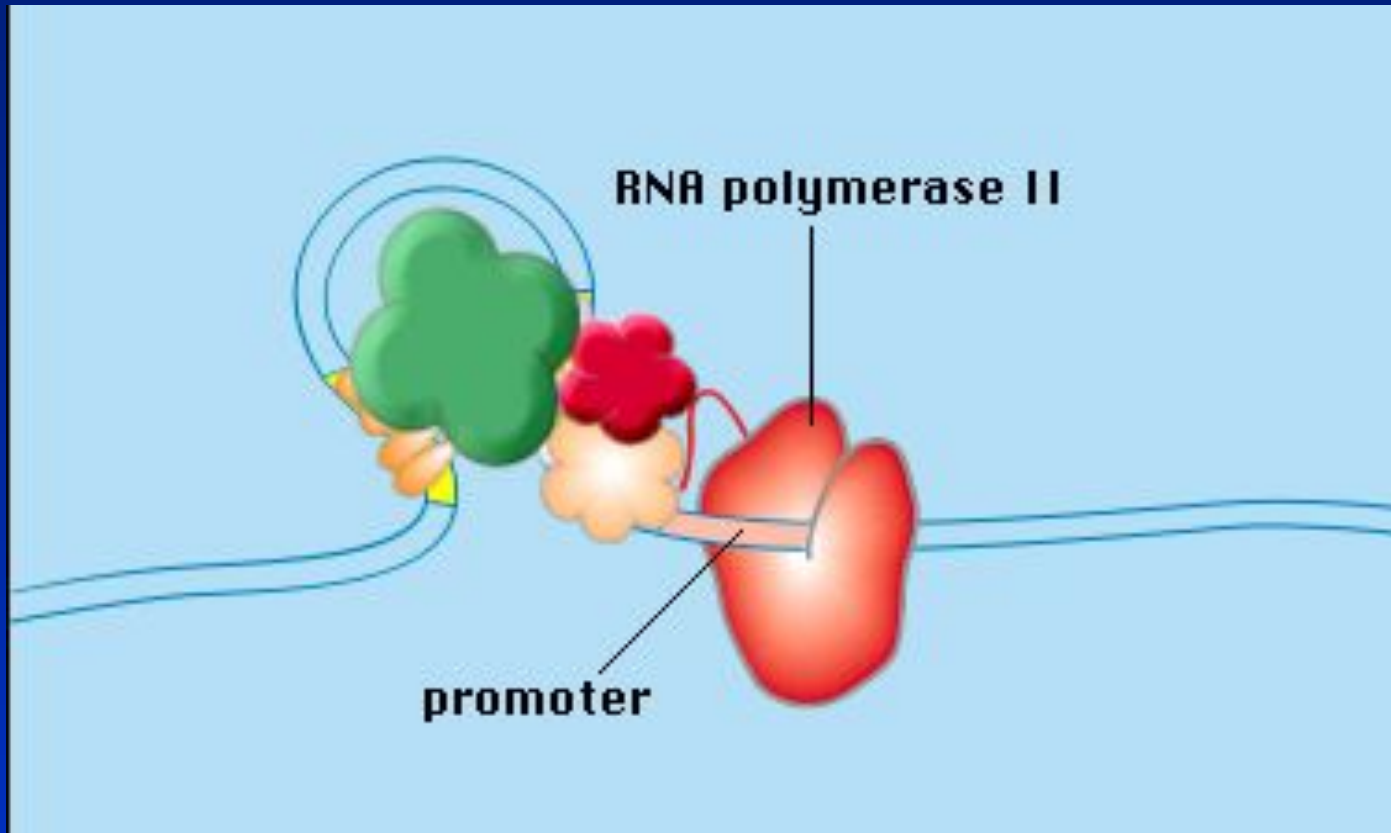
Экспрессия гена: *Транскрипция + Трансляция*

Транскрипция – процесс синтеза молекулы РНК на молекуле ДНК

Типы РНК:

1. Рибосомальная РНК (rRNA)
2. Транспортная РНК (tRNA)
3. 5S РНК (5S RNA)
4. Малые ядерные РНК (snoRNA)
5. Информационная РНК (mRNA)

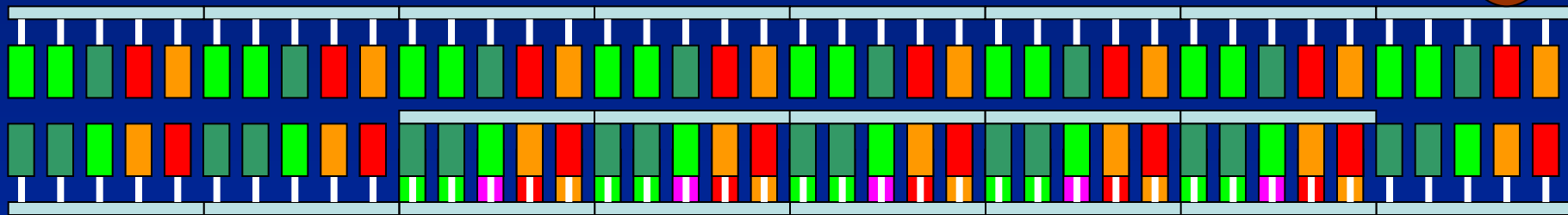
Транскрипция



Транскрипция осуществляется с помощью РНК-полимеразы

ПРОМОТОР

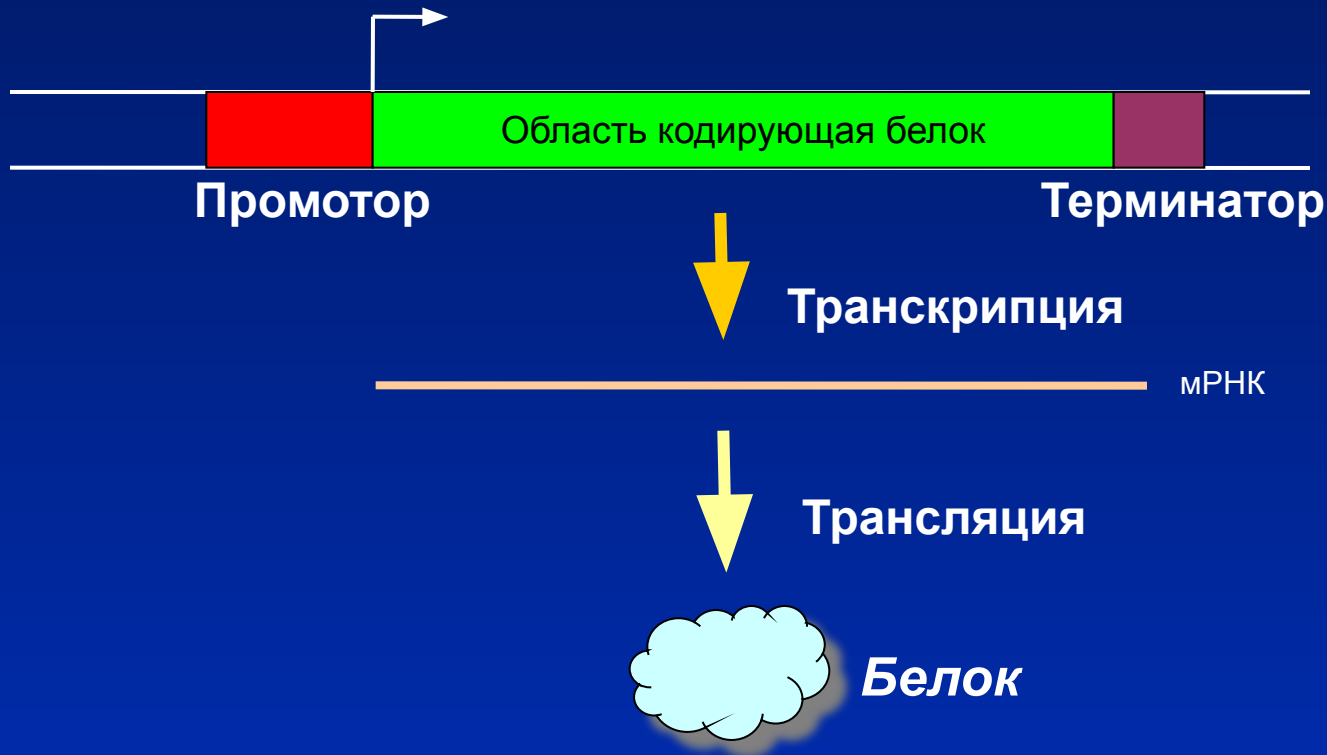
ТЕРМИНАТОР



- урацил
- аденин
- тимин
- гуанин
- цитозин

информационная РНК

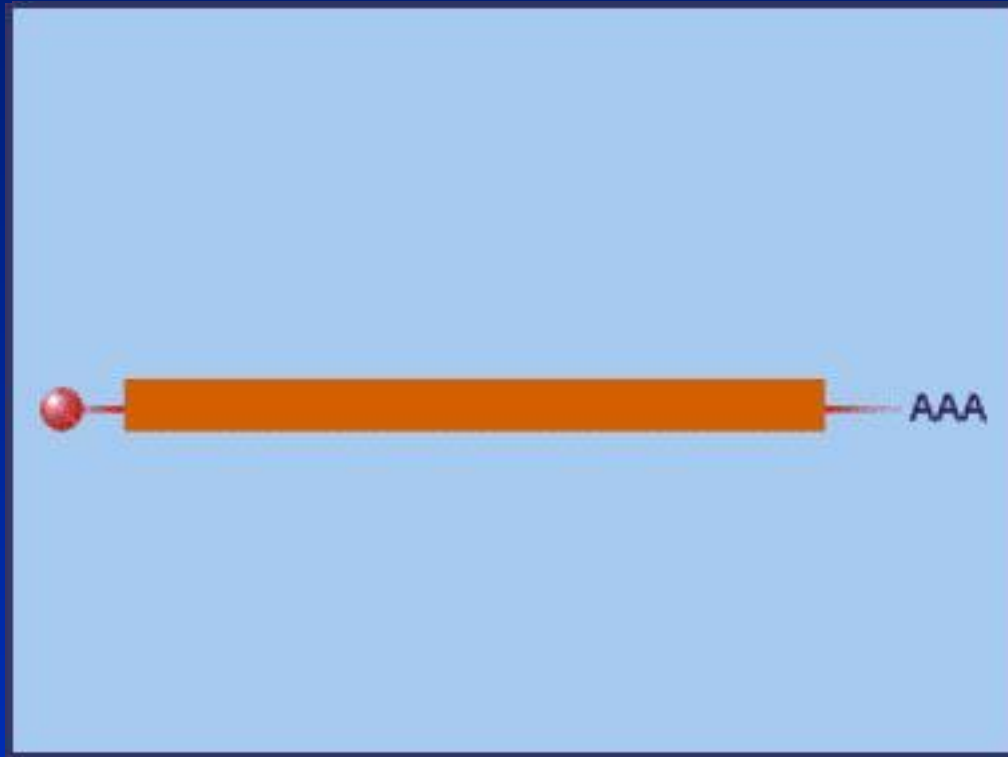
Схематическое изображение прокариотического гена



Схематическое изображение эукариотического гена



У эукариот после транскрипции происходит процессинг гяРНК



1. Процессинг РНК – удаление из него интронов
2. Добавление к 5' концу – 7-метилгуанозина – КЭП
3. Добавление к 3' концу РНК 100-200 остатков аденина – поли А-хвост

Эукариоты, в отличие от прокариот имеют 3 типа РНК-полимераз:

- 1. РНК-полимераза I осуществляет только транскрипцию рибосомальной РНК**
- 2. РНК-полимераза II осуществляют транскрипцию большинства генов**
- 3. РНК-полимераза III осуществляет синтез транспортной РНК, 5S-рибосомального гена и малых ядерных РНК**

Трансляция – процесс синтеза белка на основе иРНК (mRNA)

В процессе синтеза белка участвуют три типа РНК:

Информационная РНК синтезируется на ДНК матрице и транслируется на рибосомах

Транспортная РНК переносит аминокислоты к рибосомам, где протекает синтез белка

Рибосомальная РНК – структурная и функциональная часть рибосомы

Каждый триплет нуклеотидов (кодон) определяет включение одной аминокислоты

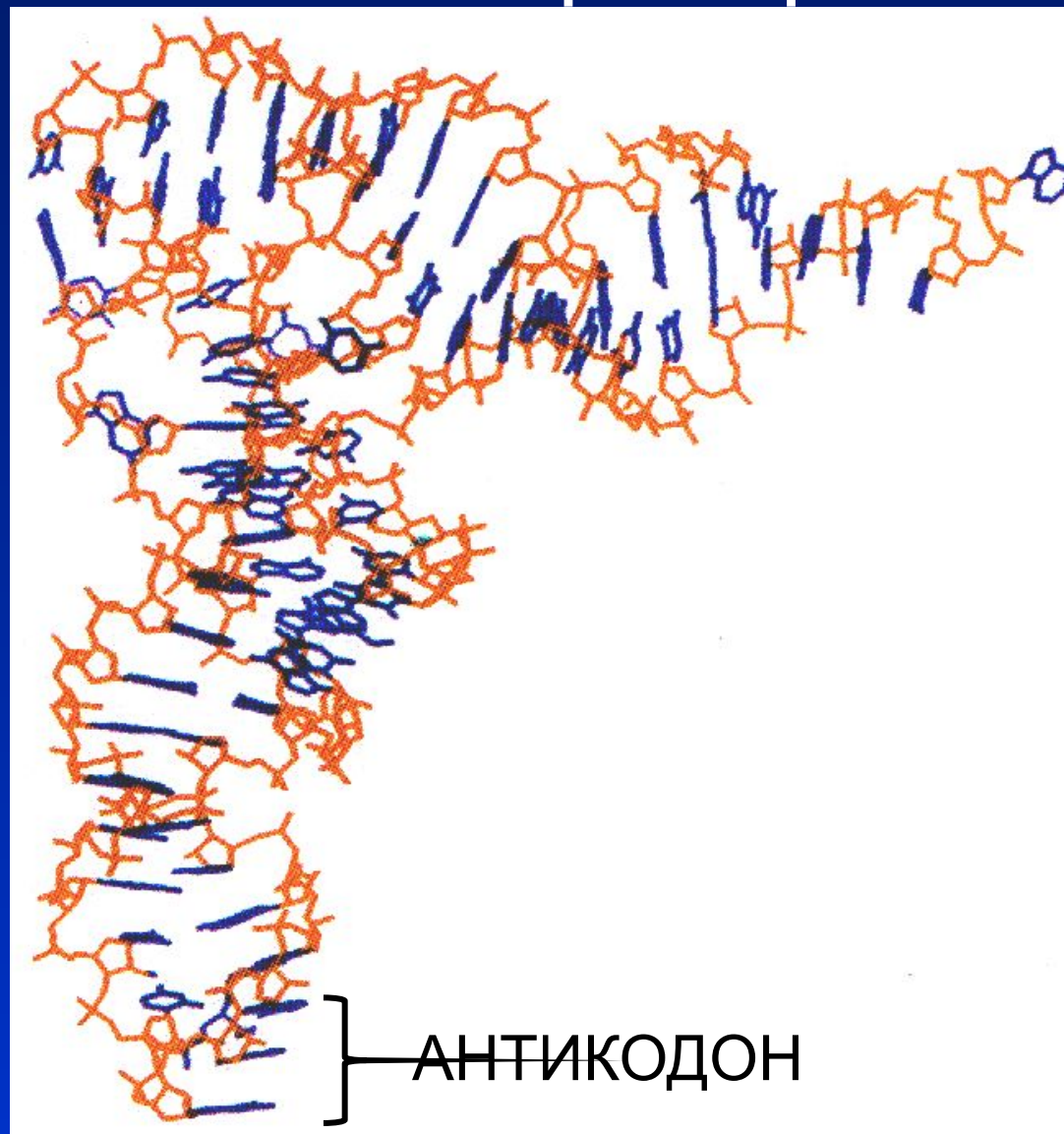
Генетический код – правила перевода последовательности нуклеотидов в аминокислотную последовательность белка.

Кодон – триплет нуклеотидов, определяющий включение одной аминокислоты



- Генетический код вырожден
- Валин – GUU, GUC, GUA, GUG

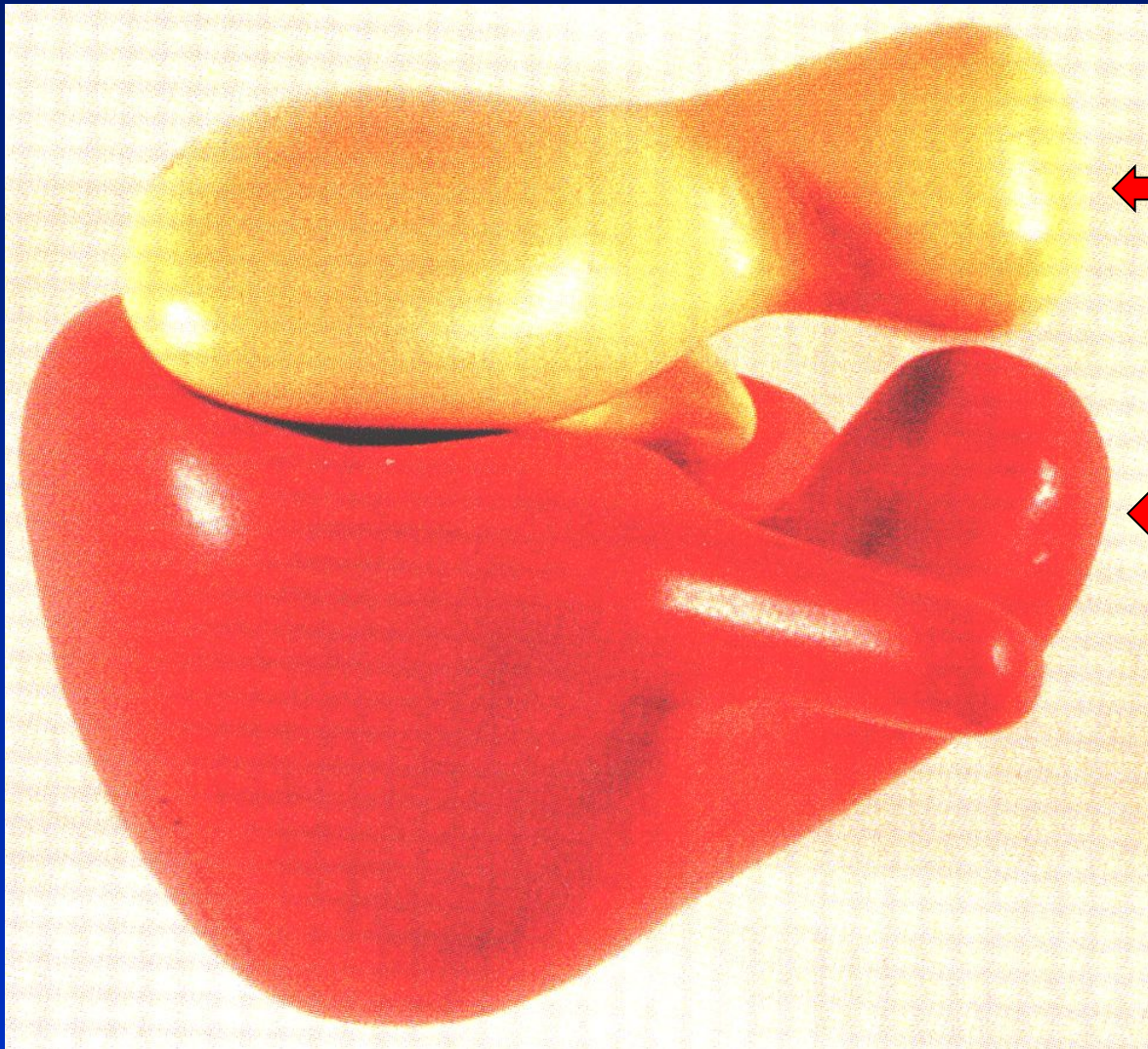
**Кодоны иРНК узнаются соответствующими
аминокислотами с помощью «адапторов» - молекул
транспортной РНК**



АКЦЕПТОРНЫЙ
УЧАСТОК

АНТИКОДОН

«Фабрика» по производству белка - РИБОСОМА



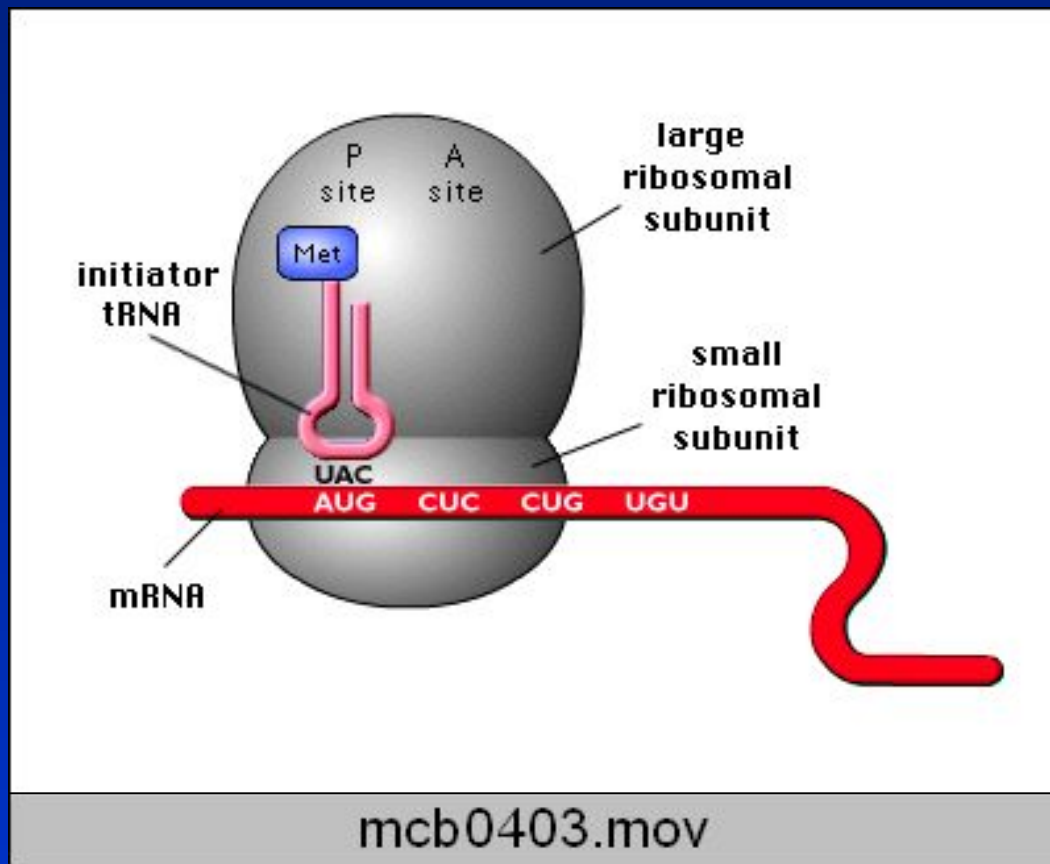
← малая
субъединица

← большая
субъединица

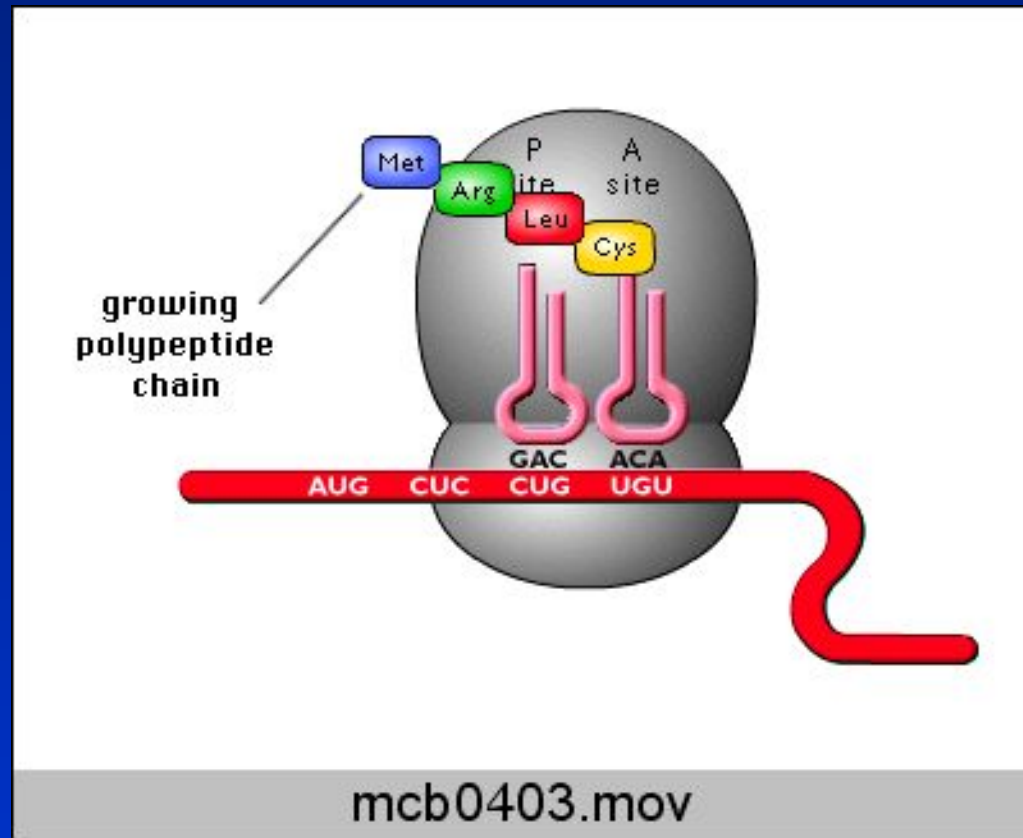
В рибосоме выделяют 2 участка: Р-участок и А-участок

Выделяют три этапа трансляции

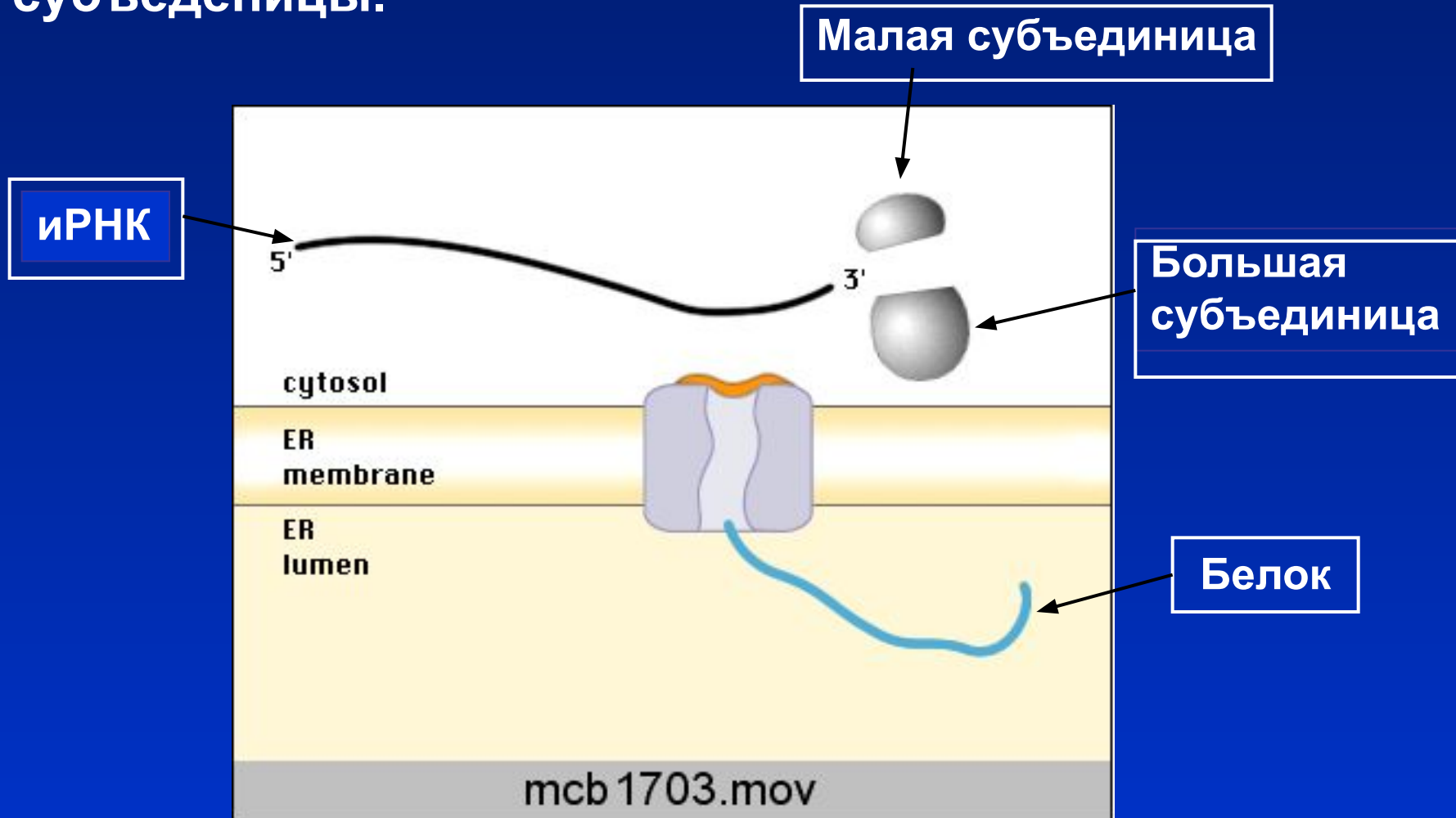
1-й этап: *Инициация* – первая фаза трансляции в процессе которой с информационной РНК связываются рибосома и особая иницирующая транспортная РНК

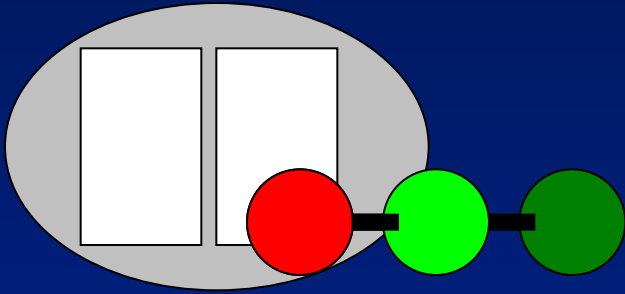


2-й этап: Элонгация – этап на котором происходит строительство полипептидной цепи. очередность присоединяемых аминокислот определяется очередностью кодонов. Между присоединяемыми аминокислотами образуется пептидная связь.

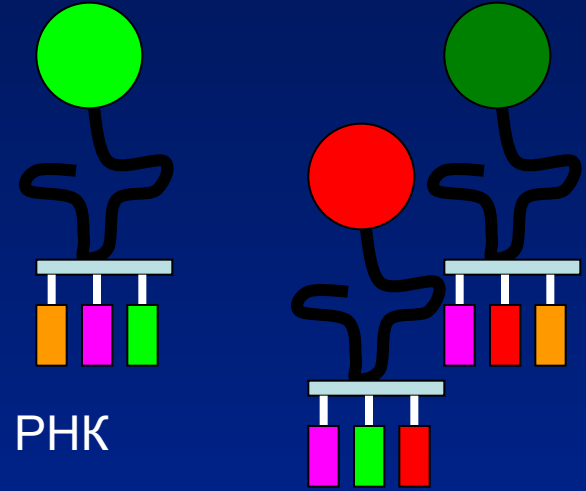


3-й этап: *Терминация* – когда рибосома достигает одного из трех стоп-кодонов, трансляция останавливается и рибосома распадается на 2 субъединицы.

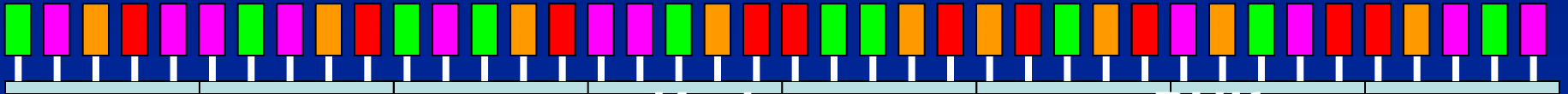




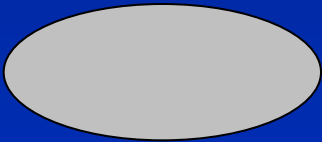
большая
субъединица



Транспортная РНК



Информационная РНК



малая
субъединица

Многие ингибиторы белкового синтеза прокариот – эффективные антибиотики

- *Тетрациклин* блокирует связывание аминоацил-тРНК с А-участком рибосом
- *Стрептомицин* препятствует переходу от инициаторного комплекса к рибосоме, нарушает декодирование
- *Эритромицин* блокирует реакцию транслокации на рибосомах

Проверь себя!

1. Если ДНК состоит из оснований гуанина и цитозина, то как можно определить двуцепочечная эта молекула или нет?
1. Какой минимум компонентов необходимо, чтобы информация от ДНК перешла к протеину?
1. Почему генетический код называется вырожденным?
1. Сколько один-нулеотид делеций необходимо для того, чтобы восстановить рамку считывания иРНК?
1. Как прокариотические и эукариотические рибосомы распознают 5' конец иРНК?

6. В-цепь гемоглобина человека содержит 146 аминокислот. Каков минимальный размер иРНК необходим для синтеза этого протеина?

7. Этот фрагмент цепи ДНК будет транскрибироваться:
3'-ТАСТААСТТАСГСТСГССТСА5'
 - а. Какой будет последовательность(сиквенс) транскрибируемой РНК с этого фрагмента?
 - б. Какой будет последовательность аминокислот, построенная с помощью этой РНК?

8. Нормальный протеин имеет следующую последовательность аминокислот на С-конце: *ser-thr-lys-leu*-COOH, а мутантный протеин: *ser-thr-lys-leu-leu-phe-arg*-COOH. В чем заключалась мутация?