



# Трансляция

# ТРАНСЛЯЦИЯ

- Перевод генетической информации мРНК, записанной с помощью четырех нуклеотидов, в первичную структуру белка (полипептид), записанную с помощью 20 аминокислот.
- Трансляция идет в рибосомах.
- Для перевода нуклеотидного кода в аминокислотную последовательность служат молекулы-адаптеры **аминоацил-тРНК**: на 3'-конце – аминокислота, а в другой части молекулы - триплет нуклеотидов (антикодон), комплементарный кодону мРНК.



# Рибосомы

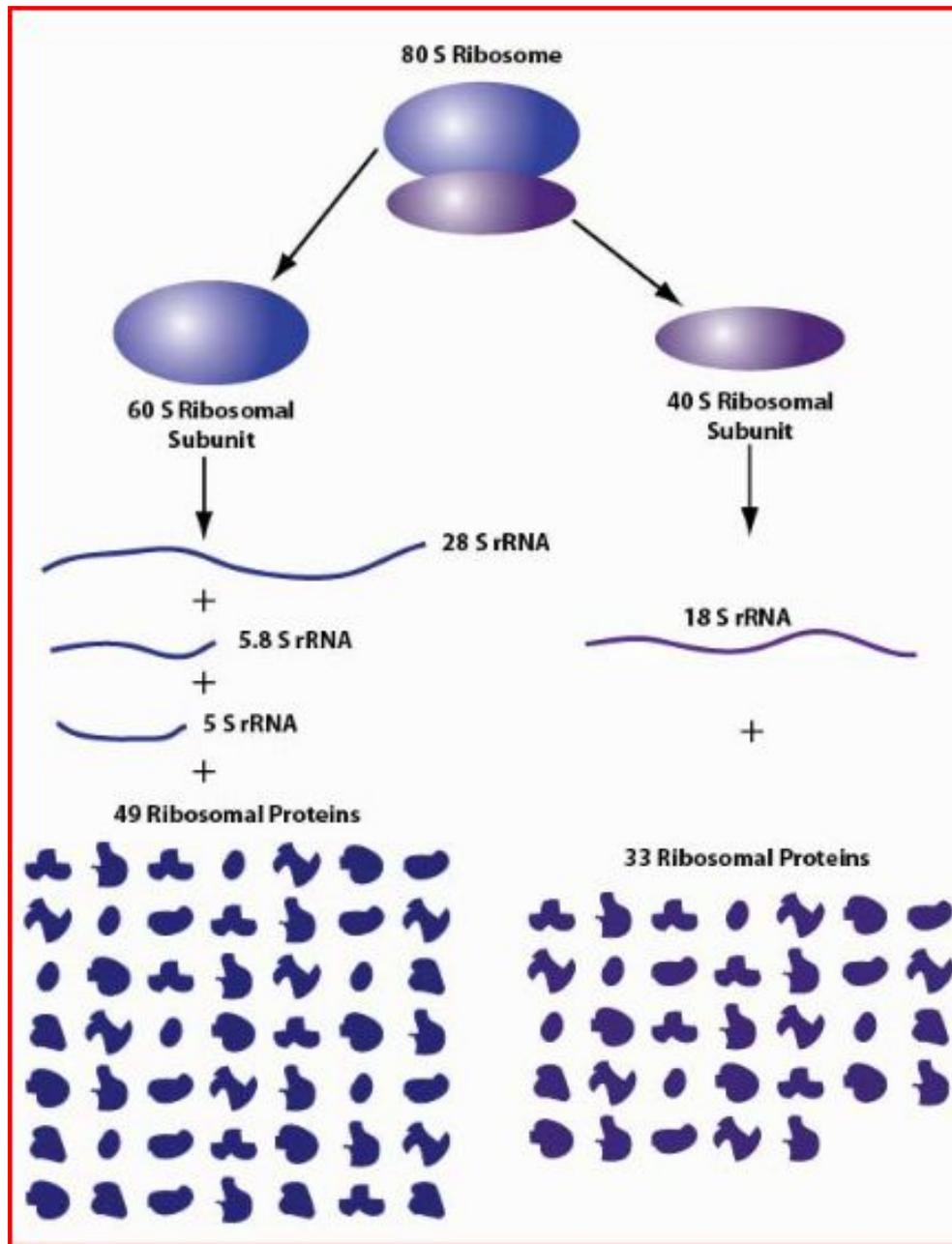
- Рибосомы - **внутриклеточный компартмент**, где происходит трансляция.
- **Полирибосомы** (полисомы) - несколько рибосом, транслирующих одну и ту же цепь мРНК.
- Шероховатый эндоплазматический ретикулум – рибосомы, связанные с мембранами, продуцируют мембранные и экспортные белки.
- Свободные полисомы синтезируют внутриклеточные белки.

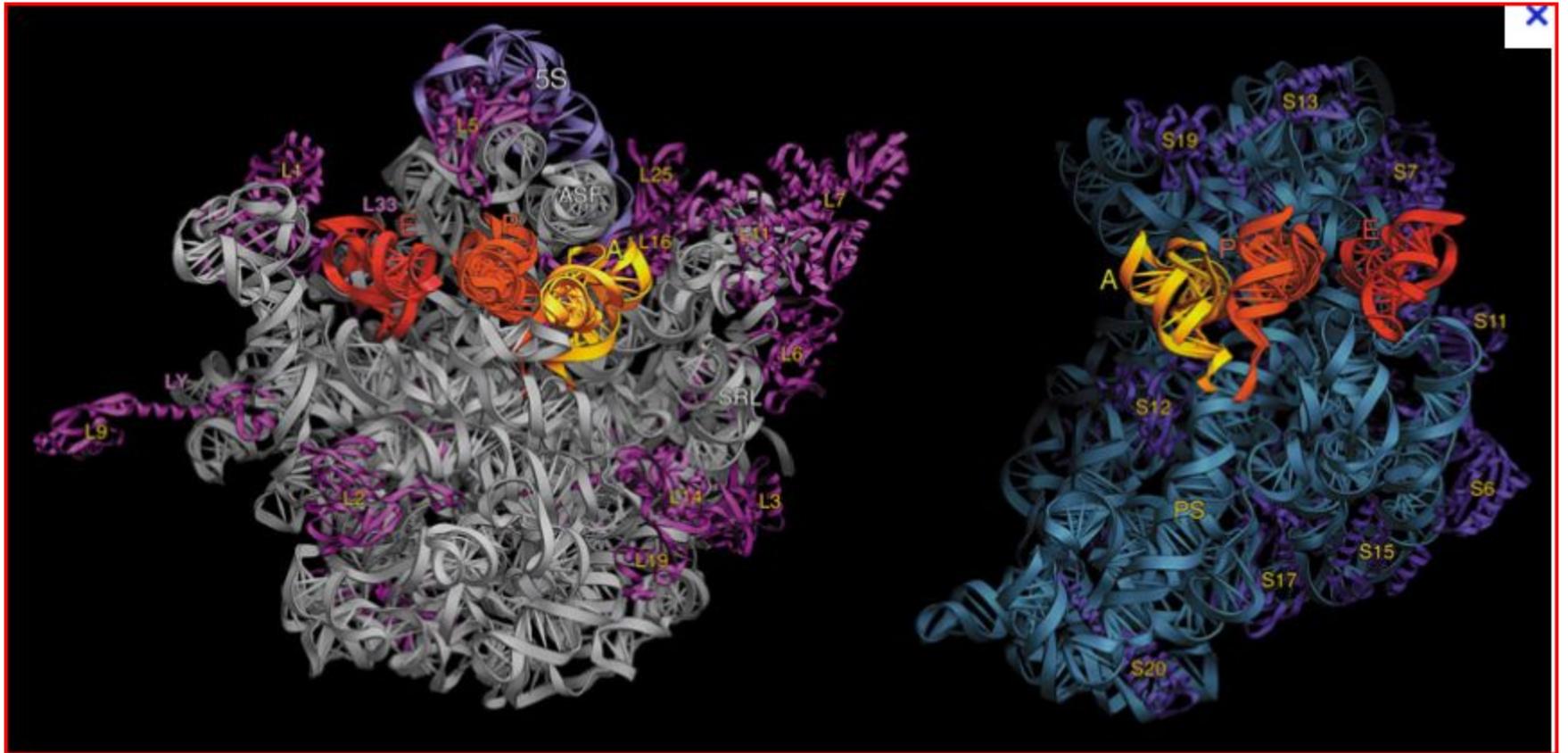
# Строение рибосом

- Химически рибосомы представляют собой **нуклеопротеины**, состоящие из РНК и белков в соотношении 1:1 у 80S рибосом эукариот и 2:1 у 70S рибосом прокариот.
- **Рибосомные РНК** синтезируются в **ядрышке**, белки образуются в цитоплазме и переносятся в ядрышко. Здесь спонтанно образуются рибосомные субчастицы путем объединения белков с соответствующими рРНК.

# Строение рибосом

- Рибосома состоит из 2 субъединиц: малая (30S – прокариоты или 40S - эукариоты) и большая (50S – прокариоты или 60S – эукариоты).
- У эукариот малая субъединица содержит 33 белка и 18S рРНК, а большая – 49 белков, 5S, 5,8S и 28S рРНК.
- В микробной клетке – 10000 рибосом, в клетках эукариот – до 100000 рибосом.





# РИБОСОМНЫЙ ЦИКЛ ДЖ.УОТСОНА

- В начале синтеза полипептидной цепи субъединицы рибосомы объединяются на 5'-конце мРНК в функционирующую рибосому, а в конце синтеза диссоциируют на субъединицы.
- Для синтеза каждой новой полипептидной цепи необходимо собрать рибосому на 5'-конце мРНК.
- С одной мРНК одновременно могут транслироваться несколько полипептидных цепей, каждая своей рибосомой.

# ПЕРЕДАЧА ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ ПРИ СИНТЕЗЕ БЕЛКА

- **ДНК:** информация о последовательности аминокислот в полипептидной цепи записана в структурных генах в виде последовательности триплетов дезоксирибонуклеотидов.
- **мРНК:** в процессе транскрипции на мРНК создается аналогичная последовательность триплетов рибонуклеотидов (кодонов).
- **тРНК:** каждая из 20 протеиногенных аминокислот включается в 1-4 аминоксил-тРНК, имеющих одинаковый антикодон – триплет рибонуклеотидов, комплементарный соответствующему кодону мРНК.

# Генетический код

		Second Letter								
		T	C	A	G					
First Letter	T	TTT } Phe TTC } TTA } Leu TTG }	TCT } TCC } Ser TCA } TCG }	TAT } Tyr TAC } TAA Stop TAG Stop	TGT } Cys TGC } TGA Stop TGG Trp	Third Letter	T	G		
	C	CTT } CTC } Leu CTA } CTG }	CCT } CCC } Pro CCA } CCG }	CAT } His CAC } CAA } Gln CAG }	CGT } CGC } Arg CGA } CGG }		T		G	
	A	ATT } ATC } Ile ATA } ATG Met	ACT } ACC } Thr ACA } ACG }	AAT } Asn AAC } AAA } Lys AAG }	AGT } Ser AGC } AGA } Arg AGG }		T			G
	G	GTT } GTC } Val GTA } GTG }	GCT } GCC } Ala GCA } GCG }	GAT } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GGT } GGC } Gly GGA } GGG }		T			

# ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОД (мРНК)

- **Иницирующие кодоны** – АУГ и ГУГ (кодируют включение формилметионина у прокариот или метионина у эукариот), определяют стадию начала (инициации) синтеза белковой молекулы.
- **Смысловые кодоны** – кодируют включение аминокислот в синтезируемую полипептидную цепь.
- **Терминирующие кодоны** (нонсенс-кодоны УАА, УАГ и УГА) не кодируют включение аминокислот, а определяют завершение (терминацию) синтеза.

# ЭТАПЫ СИНТЕЗА БЕЛКА

- **Активация аминокислот** с образованием амино-ацил-тРНК (aa-тРНК)
- **Инициация** полипептидной цепи
- **Элонгация** полипептидной цепи
- **Терминация** полипептидной цепи
- **Сворачивание полипептидной цепи** (фолдинг) и процессинг (созревание)

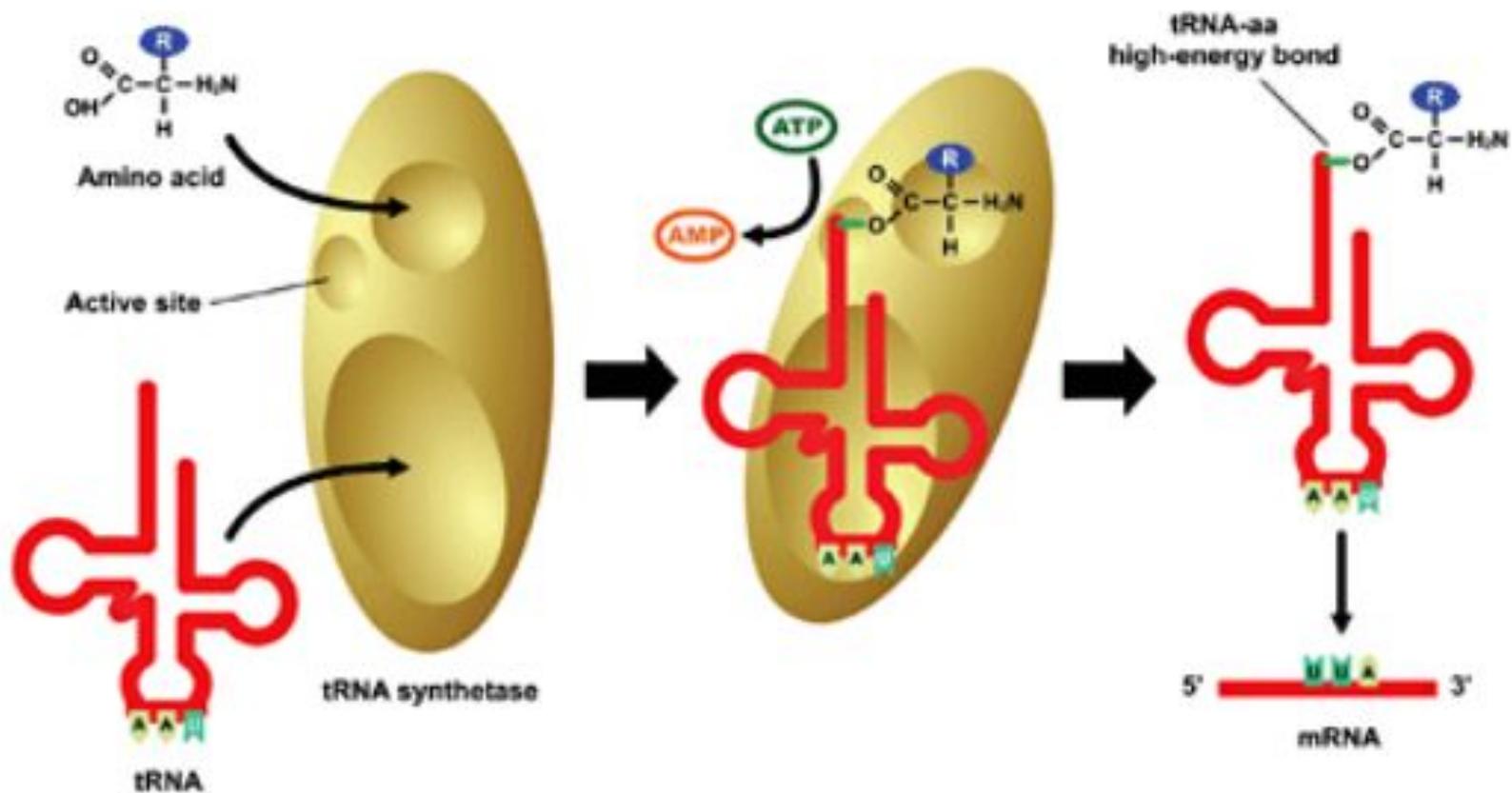
# Белоксинтезирующая система клетки

- **mРНК** – матрица, на которой записана последовательность аминокислот белка в виде последовательности триплетов.
- **Рибосомы** (полирибосомы) – место ферментативного соединения аминокислот.
- Набор всех типов **aa-tРНК** (64 типа, по числу кодонов генетического кода).
- **АТФ, ГТФ, ионы магния, регуляторные и вспомогательные факторы** белковой природы.

# АКТИВАЦИЯ АМИНОКИСЛОТ

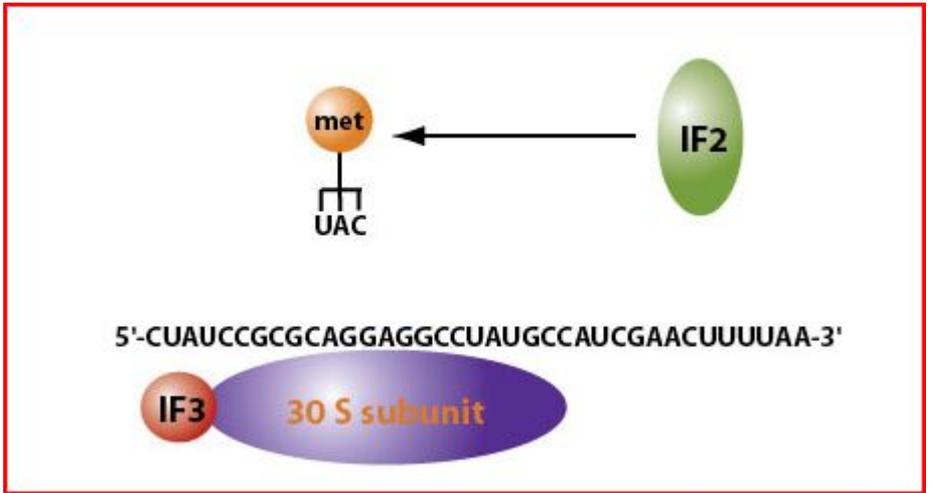
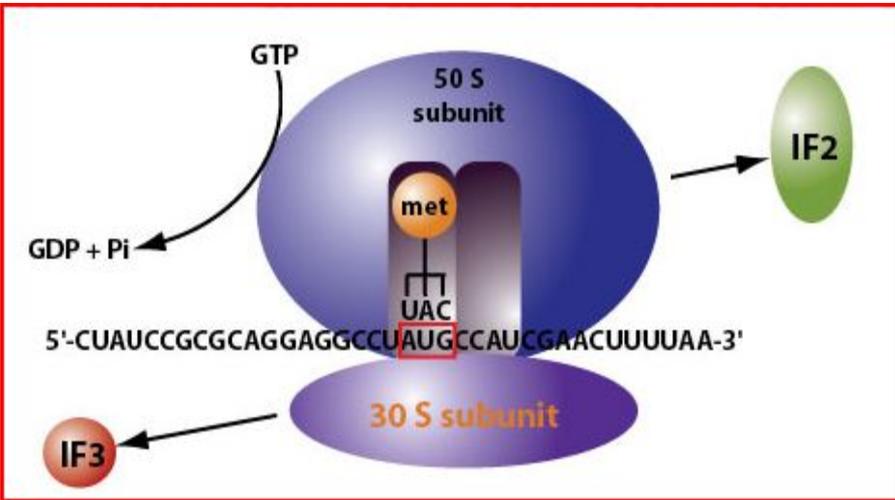
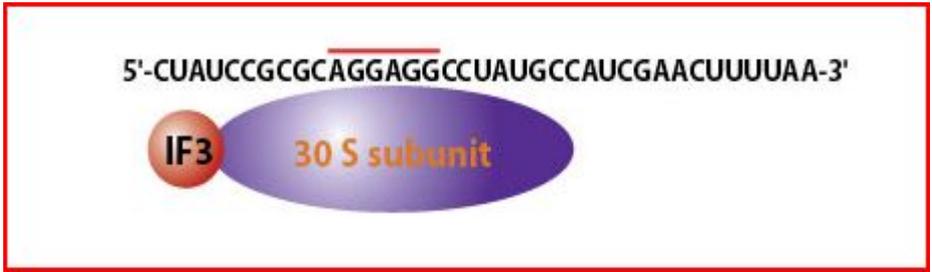
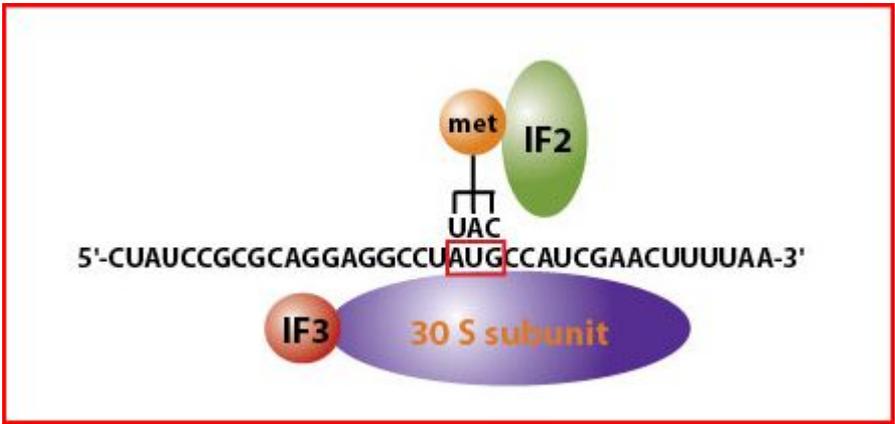
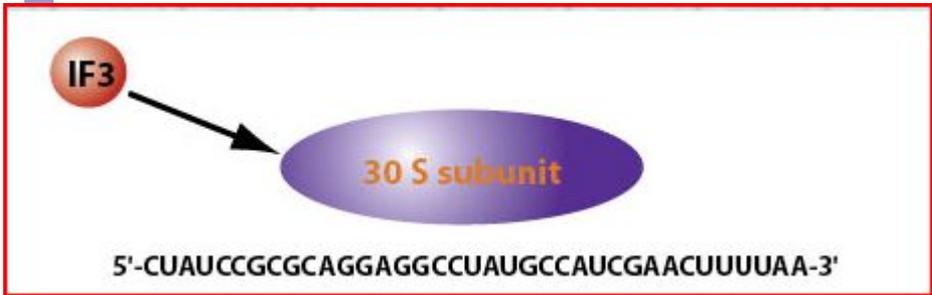
- В цитозоле **20 аминокислот** соединяются с **соответствующими тРНК** с образованием **аминоацил-тРНК**.
- Ферменты – **аминоацил-тРНК-синтетазы** имеют 4 участка в активном центре: для аминокислоты, для тРНК, для АТФ и для воды (гидролиз в случае присоединения «неправильной» аминокислоты).
- Аминоацил-тРНК-синтетазы способны распознавать ошибку и устранять ее.

# Образование аминокацил-тРНК



# Стадия инициации

- Необходимо: субъединицы рибосом, иницирующие факторы IF-1, IF-2, IF-3, (формил)метионин-тРНК, мРНК, ГТФ.
- Антикодон (формил)метионин-тРНК УАЦ комплементарен иницирующему кодону мРНК на 5'-конце мРНК.
- Перед АУГ на мРНК – последовательность Shine-Dalgarno, которая помогает правильному расположению рибосомы на иницирующем кодоне мРНК (через IF-2 или 16S-РНК).

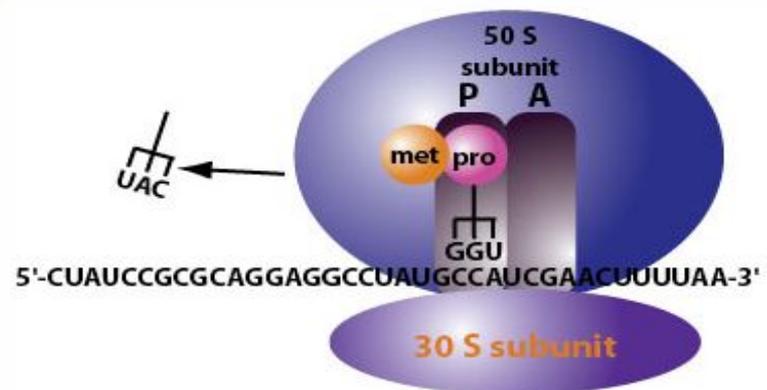
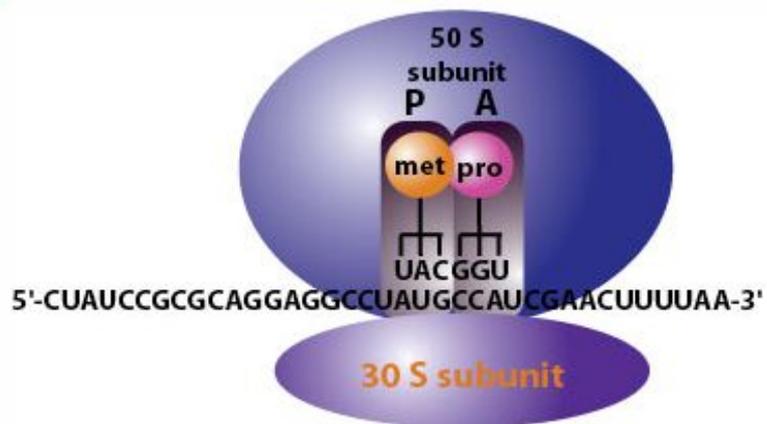
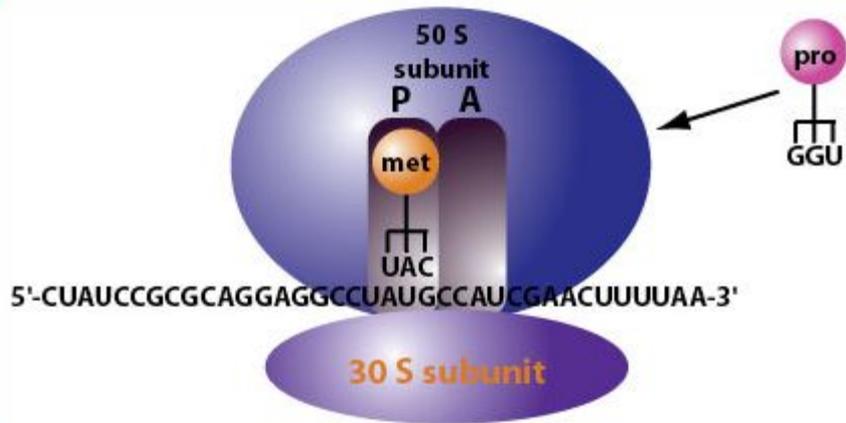


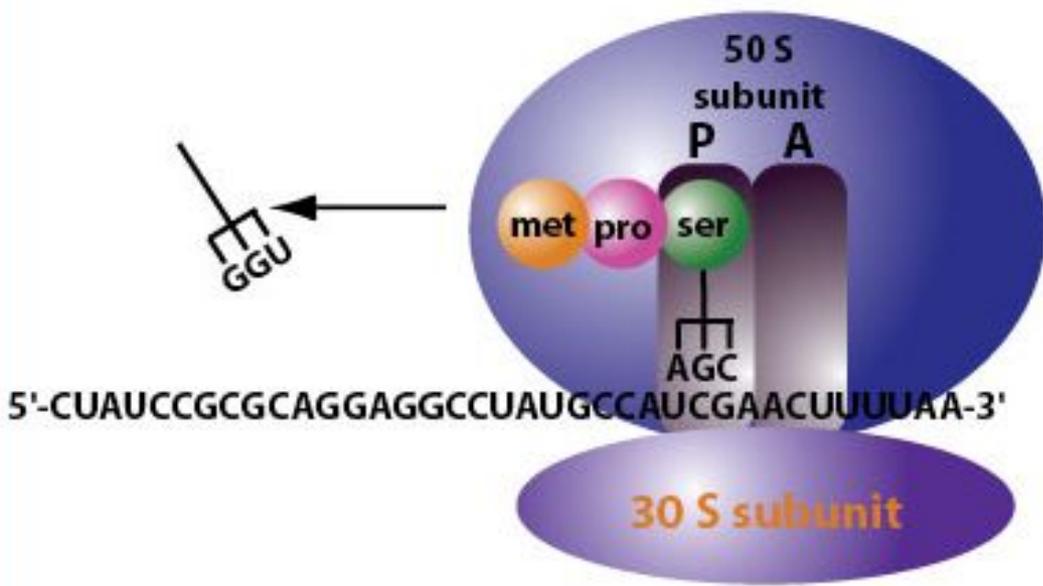
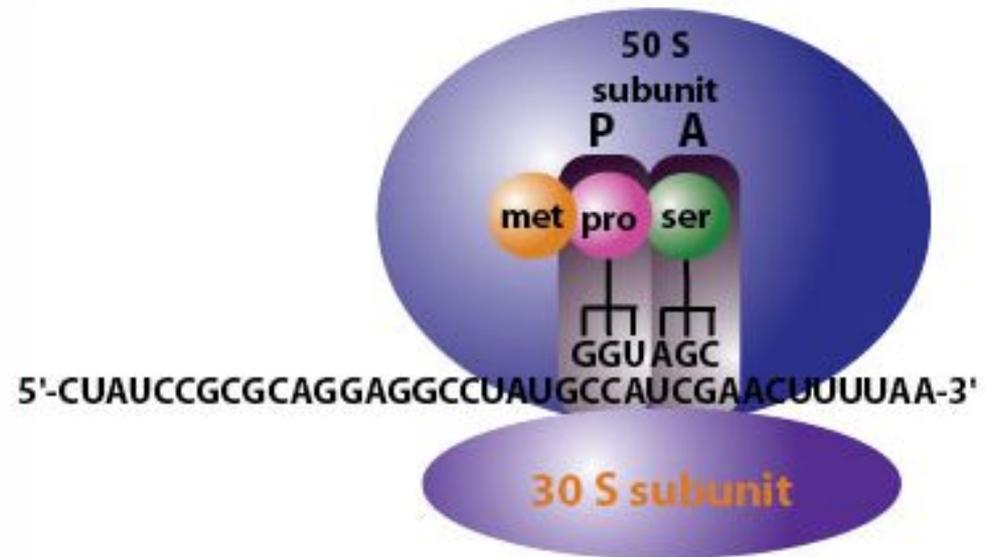
## Стадия инициации (продолжение)

- В рибосоме – два участка связывания aa-тРНК: А (аминоацильный) имеет основное сродство к амино-ацил-тРНК; Р (пептидильный) имеет сродство к пептидил-тРНК.
- В конце стадии инициации иницирующая (формил)метионин-тРНК находится в Р-участке рибосомы; в А-участке находится следующий кодон мРНК.
- В работающей рибосоме находятся 2 кодона мРНК.

# Стадия элонгации

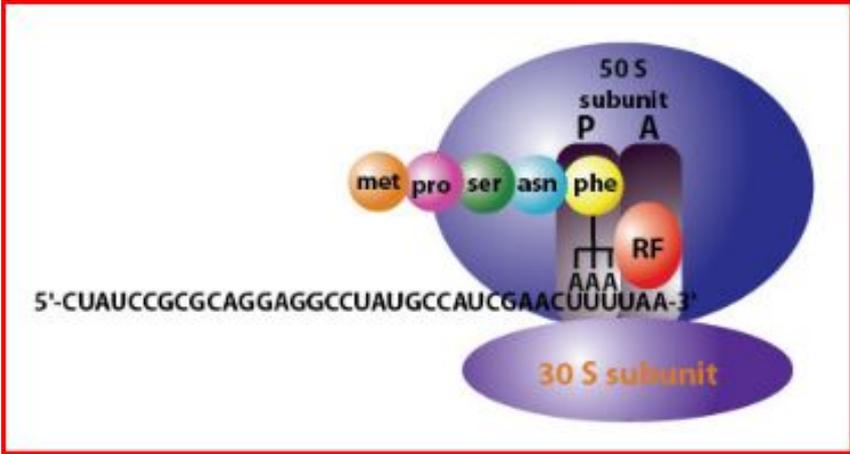
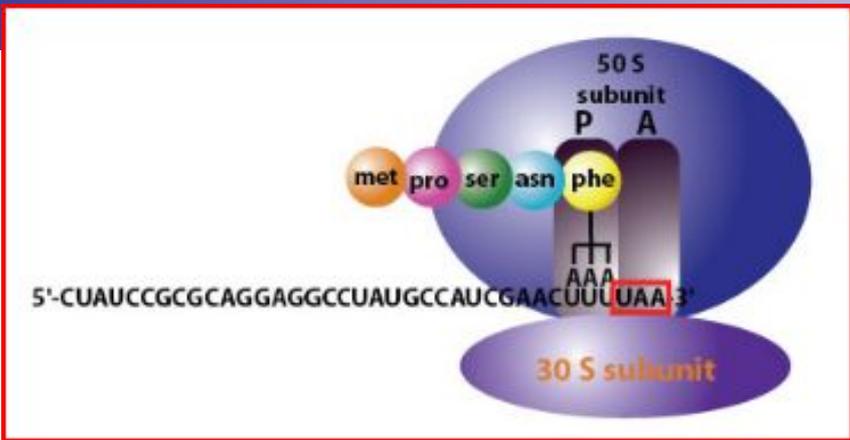
- Необходимы: **набор aa-тРНК**, факторы элонгации **EF-T** и **EF-g**, **ГТФ**.
- Этапы: **1)** присоединение aa-тРНК к кодону мРНК в А-участке; **2)** замыкание пептидной связи (пептидилтрансфераза) и образование дипептида в А-участке; **3)** транслокация – перемещение дипептида в Р-участок; **4)** в А-участок приходит третий кодон мРНК; **5)** с ним связывается соответствующая aa-тРНК и т.д.



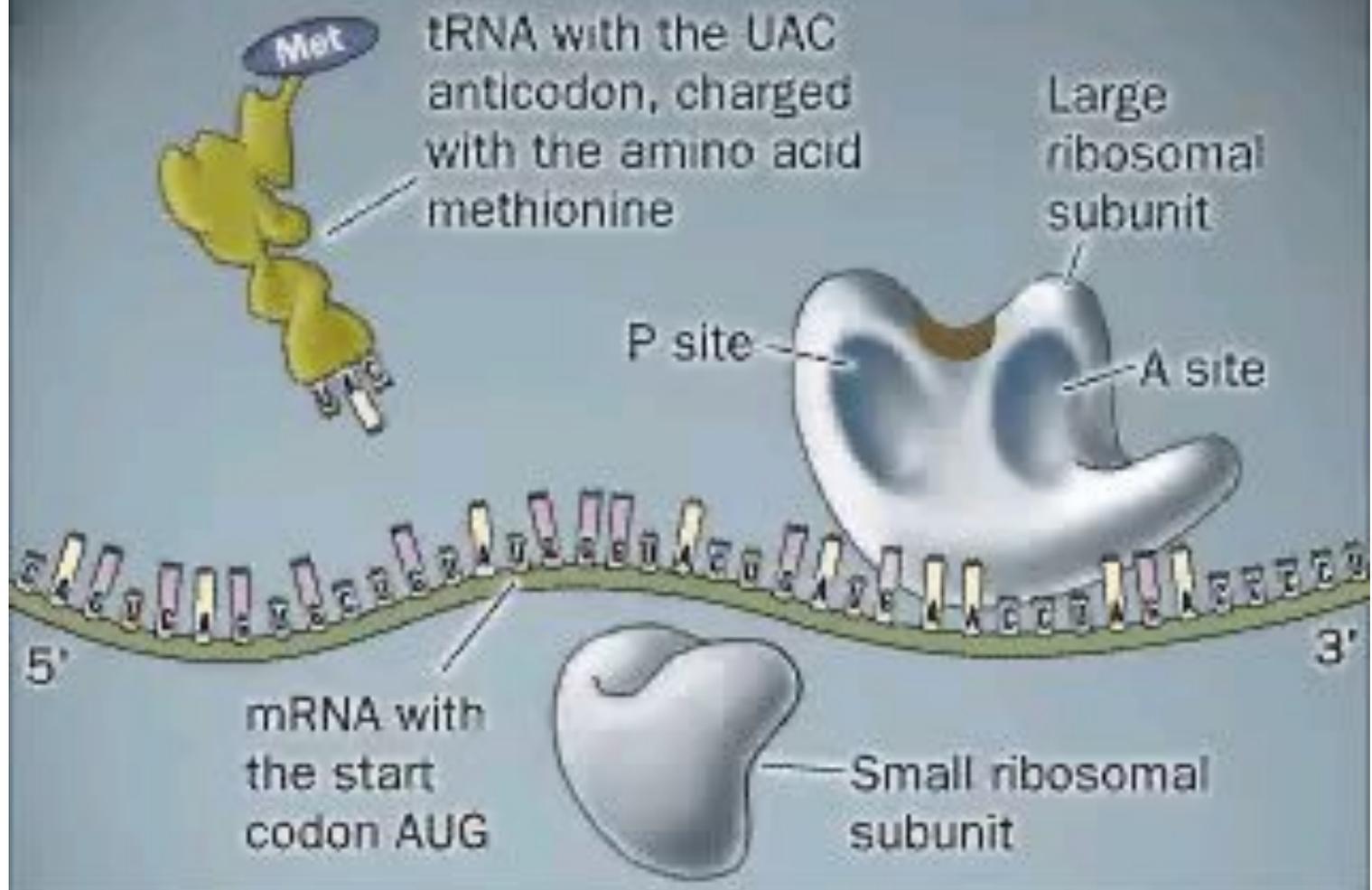


# Стадия терминации

- Факторы терминации FR-1 (УАА и УАГ) и FR-2 (УАА и УГА). Терминирующие кодоны (в скобках) не имеют aa-тРНК.
- При поступлении УАА, УАГ или УГА в А-участок через факторы FR-1 и FR-2 активируется пептидилэстеразная активность и система синтеза белка распадается на элементы: субъединицы рибосомы, мРНК и синтезированный пептид.

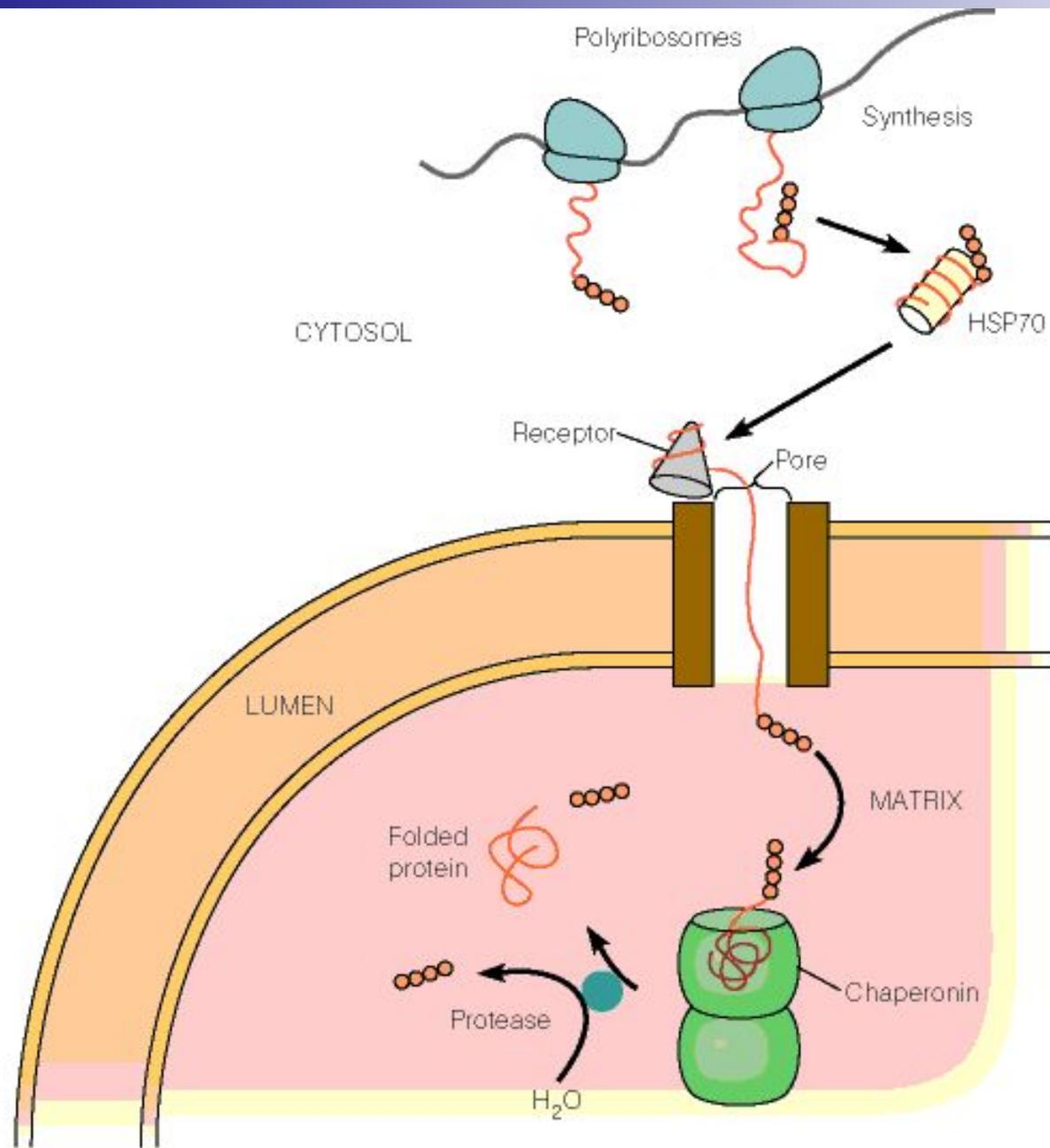


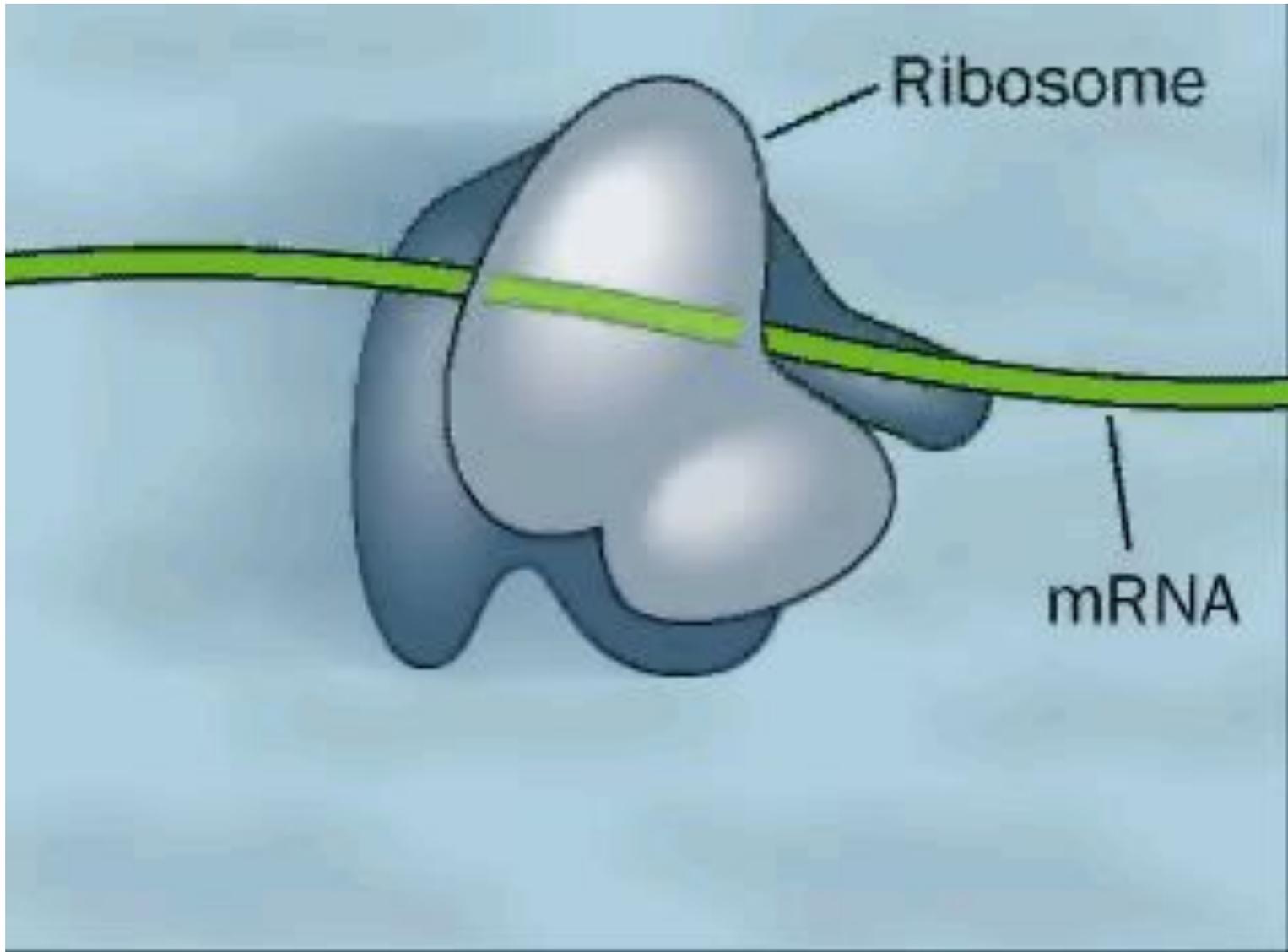
## Translation: INITIATION



# Фолдинг и процессинг

- От синтезированного пептида в цитозоле отщепляется иницирующая аминокислота (формил)метионин.
- Сигнальная последовательность на N-конце позволяет проникнуть через мембрану ЭПР.
- Складывание трехмерной структуры с помощью шаперонинов и отбраковка – с помощью белков теплового шока (семейство HSP).
- Модификация (гликозилирование, фосфорилирование и пр.).

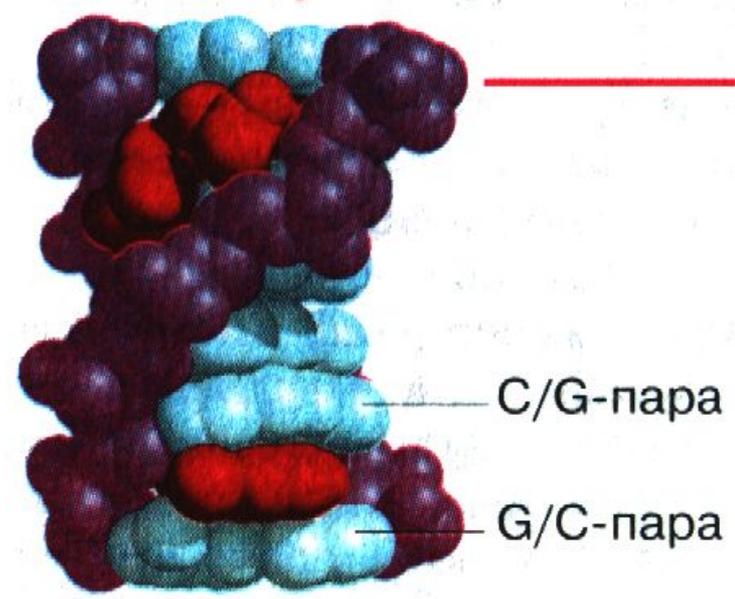
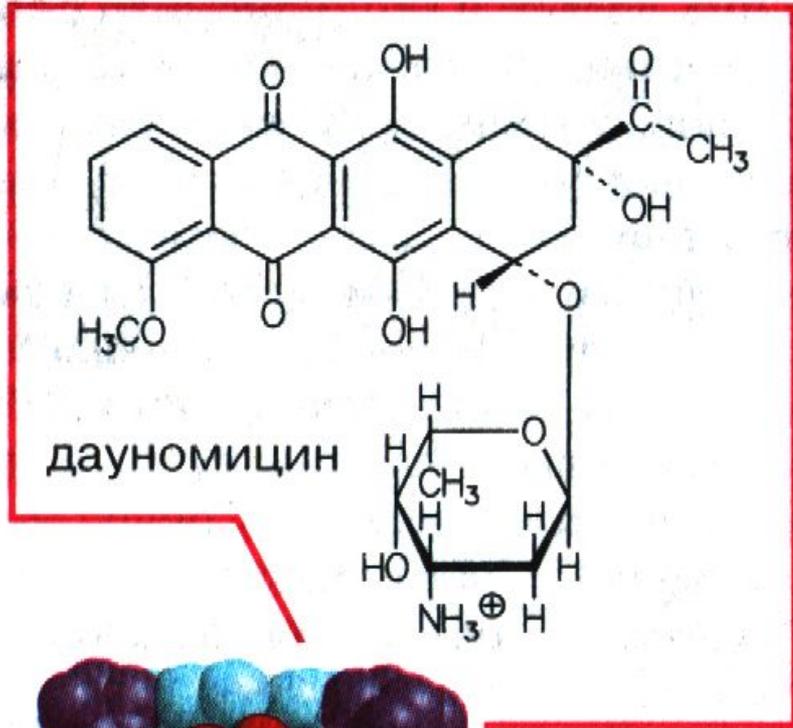




# Регуляция синтеза белка

- Возможна на всех стадиях.
- **Индукция синтеза белка** – вещество понижает сродство репрессора к гену-оператору, что освобождает дорогу РНК-полимеразе.
- **Репрессия синтеза белка** – вещество повышает сродство репрессора к гену-оператору, что прекращает работу РНК-полимеразы.
- В первом случае – экспрессия генов, т.е. синтез белков по генетической программе структурных генов. Во втором случае – подавление экспрессии генов.

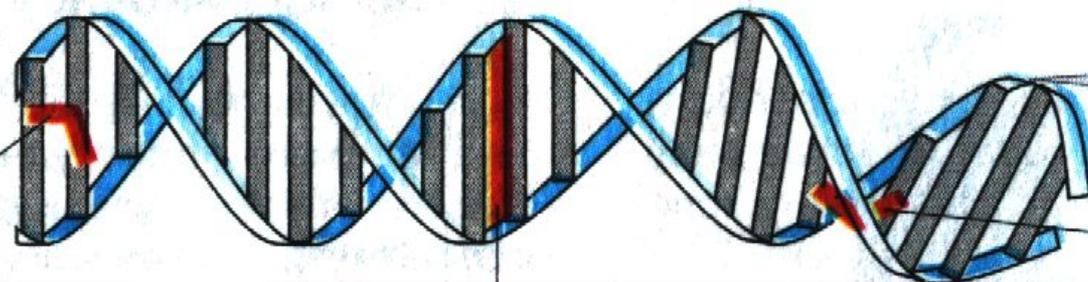




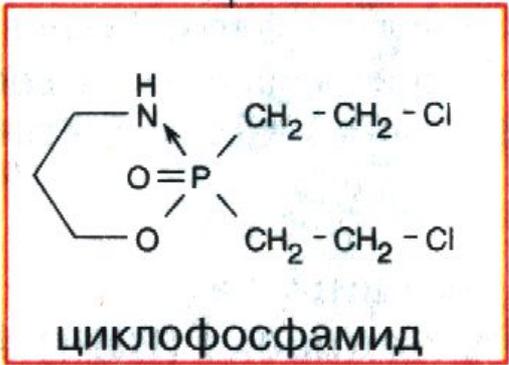
комплекс дауномицин-DNA

**Б. Интеркаляторы**

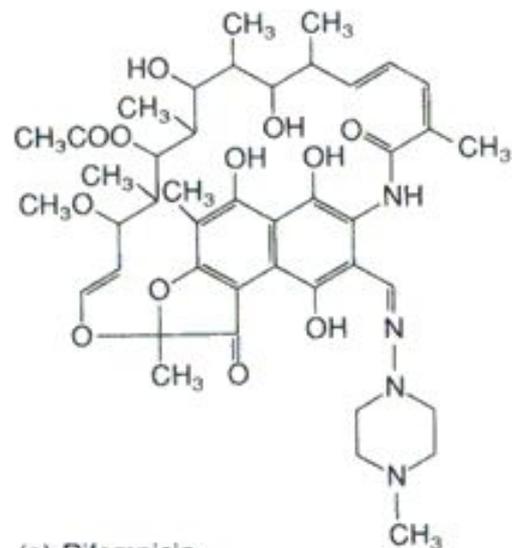
образование поперечных мостиков



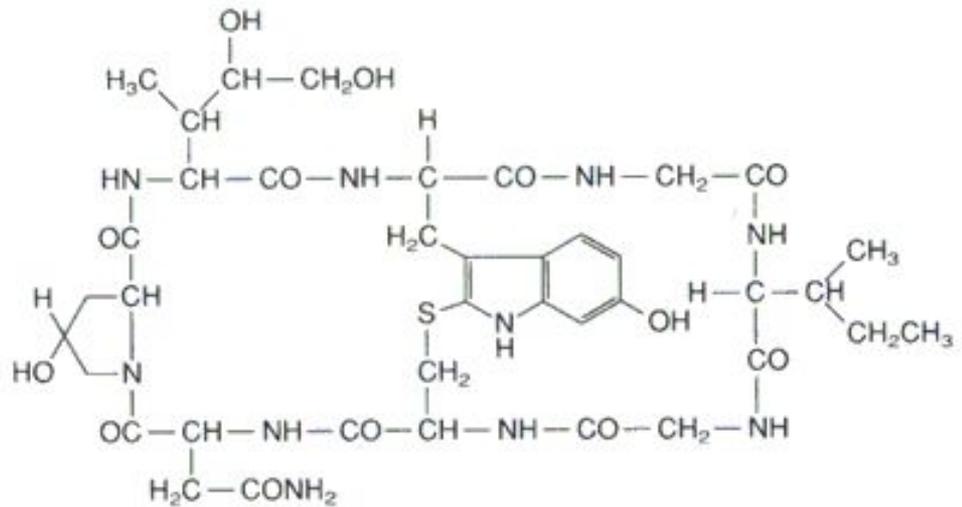
изгиб двойной спирали DNA



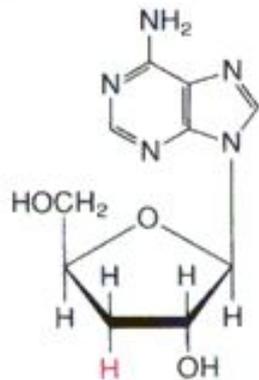
**А. Алкилирующие агенты и интеркаляторы**



(a) Rifampicin



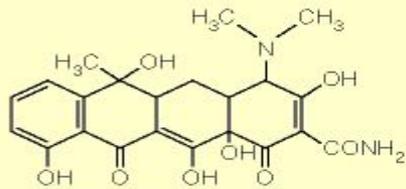
(b)  $\alpha$ -Amanitin



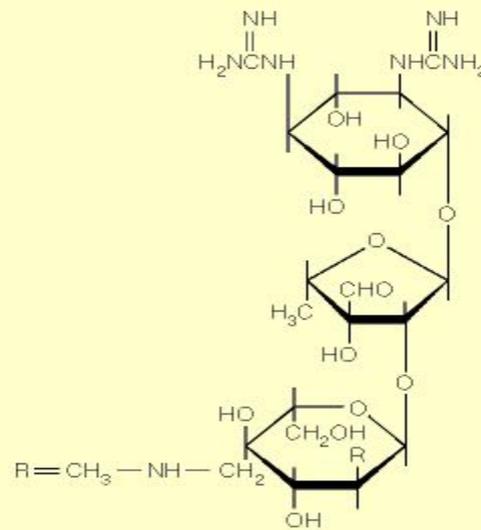
(c) Cordycepin (3'-deoxyadenosine)



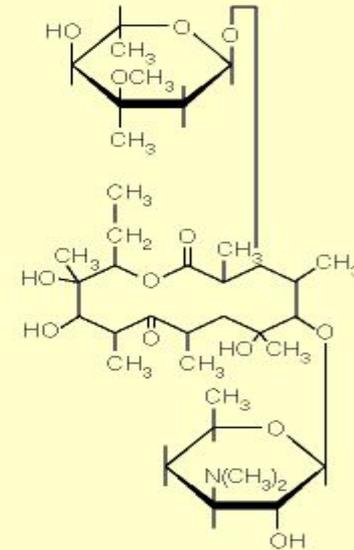
(d) Actinomycin D



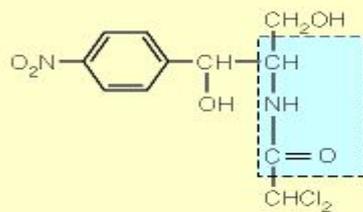
**Tetracycline:** Inhibits the binding of aminoacyl tRNAs to the ribosome and thereby blocks continued translation



**Streptomycin:** Interferes with normal pairing between aminoacyl tRNAs and message codons, causing misreading, and thereby producing aberrant proteins



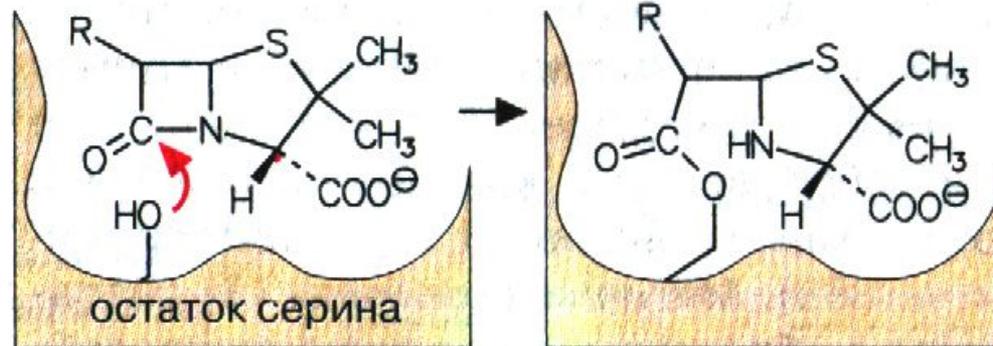
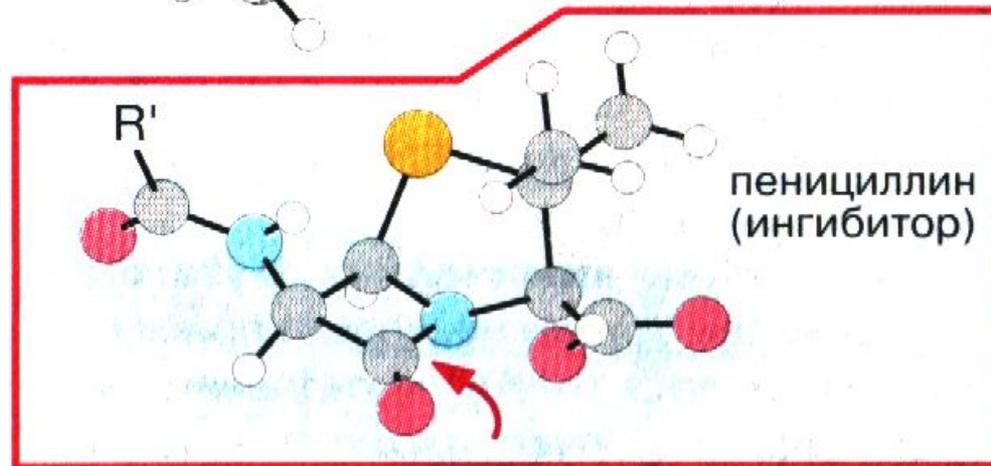
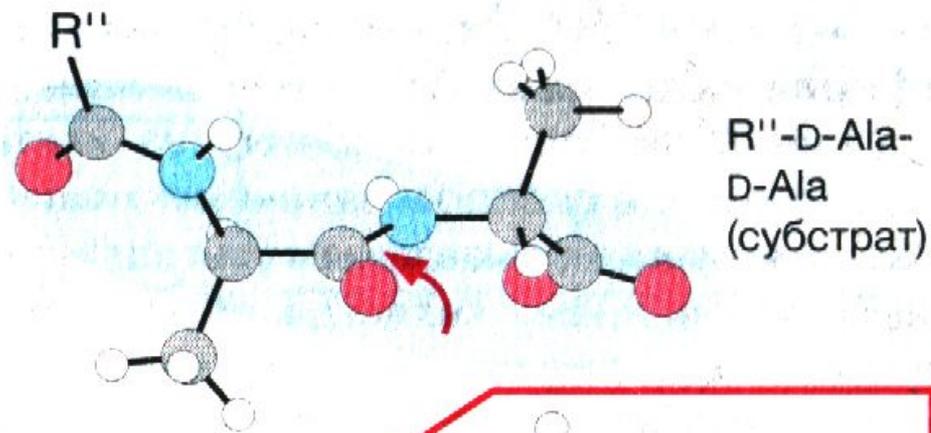
**Erythromycin:** Binds to a specific site on the 23S RNA and blocks elongation by interfering with the translocation step



**Chloramphenicol:** Blocks elongation, apparently by acting as competitive inhibitor for the peptidyltransferase complex. The amide link (in blue) resembles a peptide bond



**Puromycin:** Causes premature chain termination. The red portion of the molecule resembles the 3' end of the aminoacylated tRNA. It will enter the A site and transfer to the growing chain, causing premature chain release



комплекс фермент-ингибитор

ацилированный фермент

## В. Пенициллин как "суицидный субстрат"