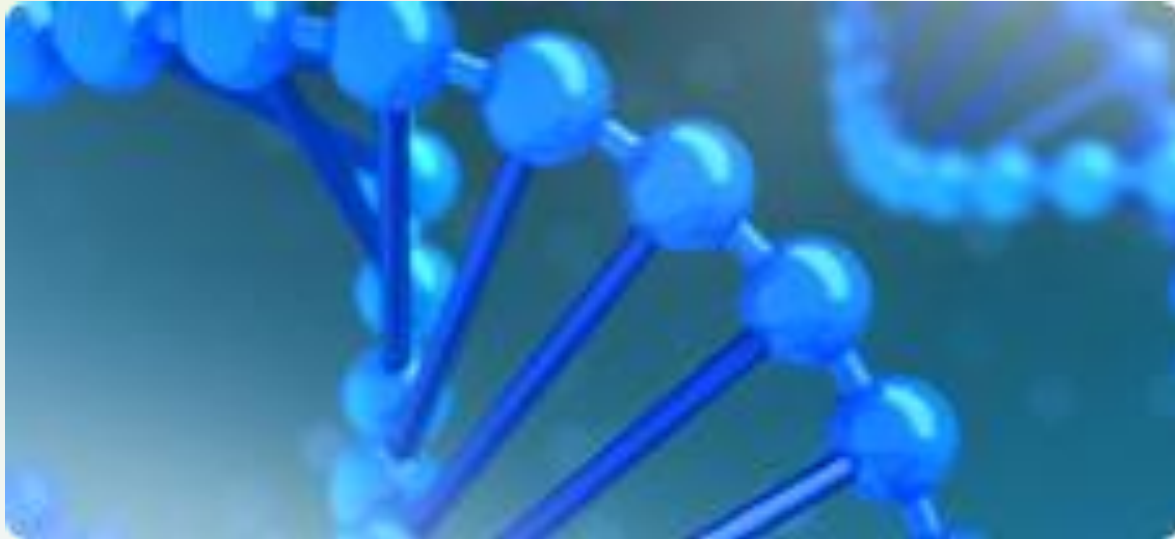
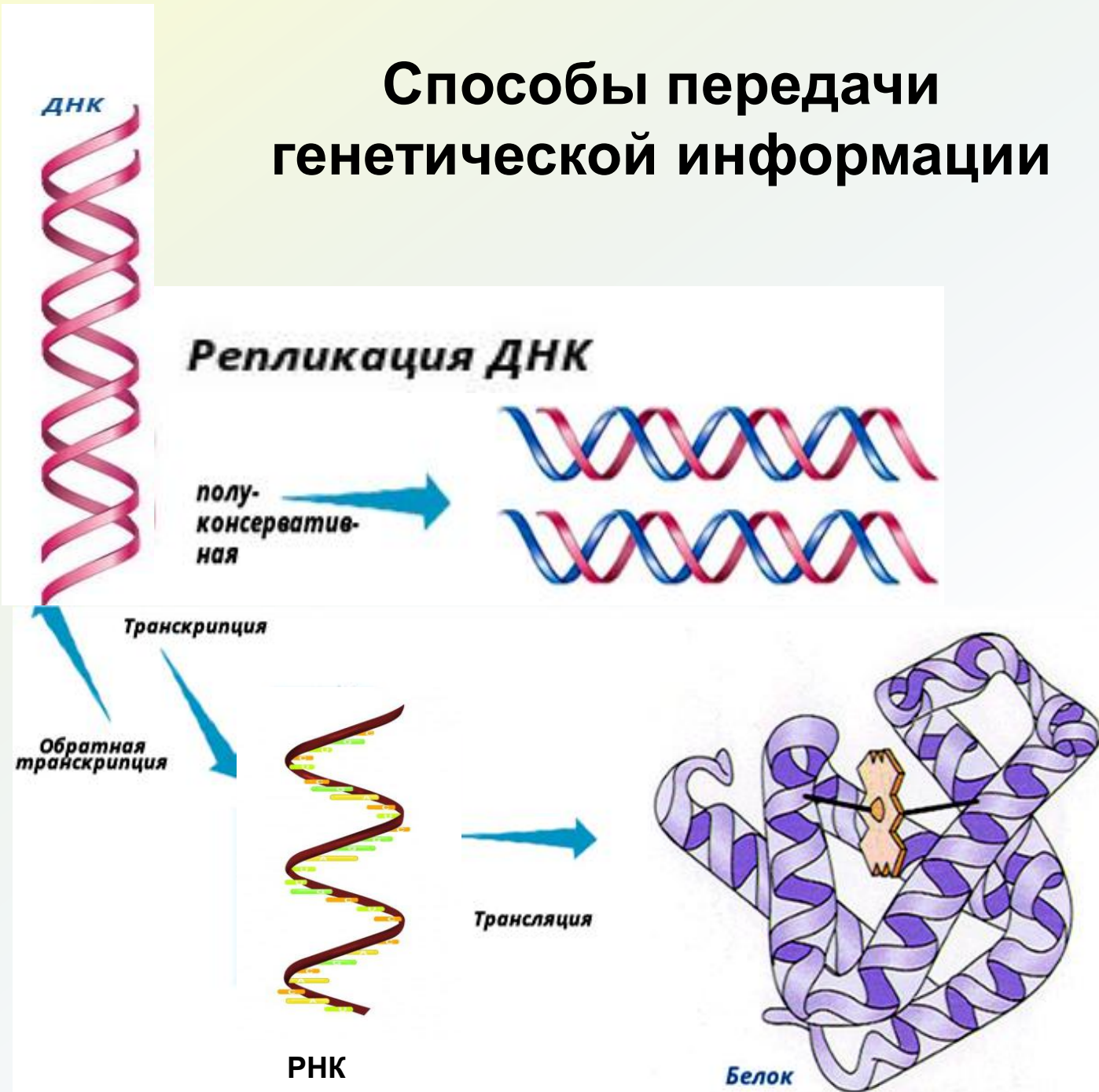


Биосинтез нуклеиновых кислот и белка

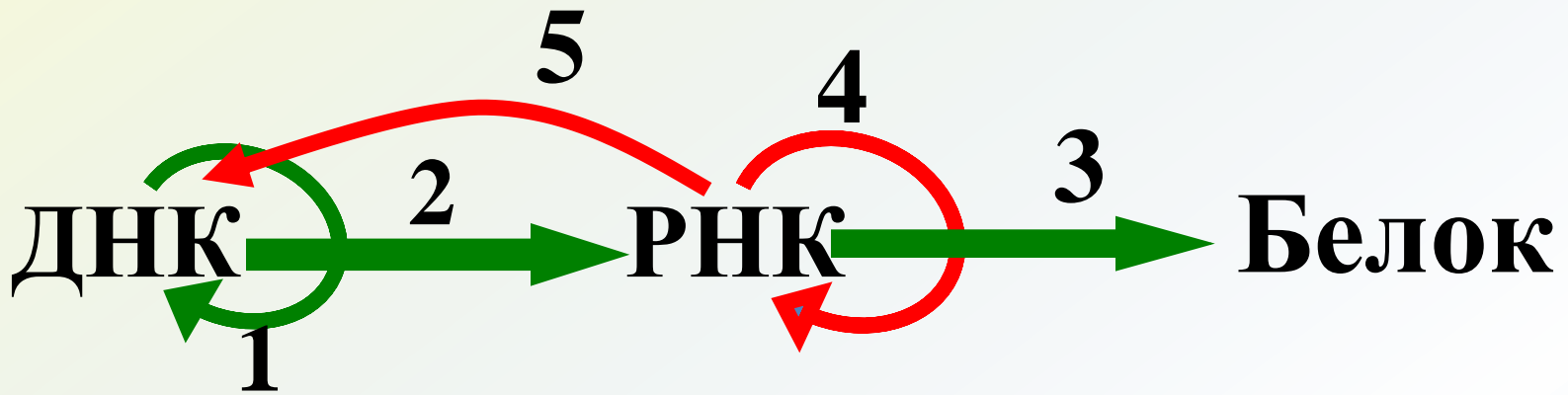


*Доцент кафедры
биологической химии
Петушок Н.Э.*

Способы передачи генетической информации



Основной постулат молекулярной биологии



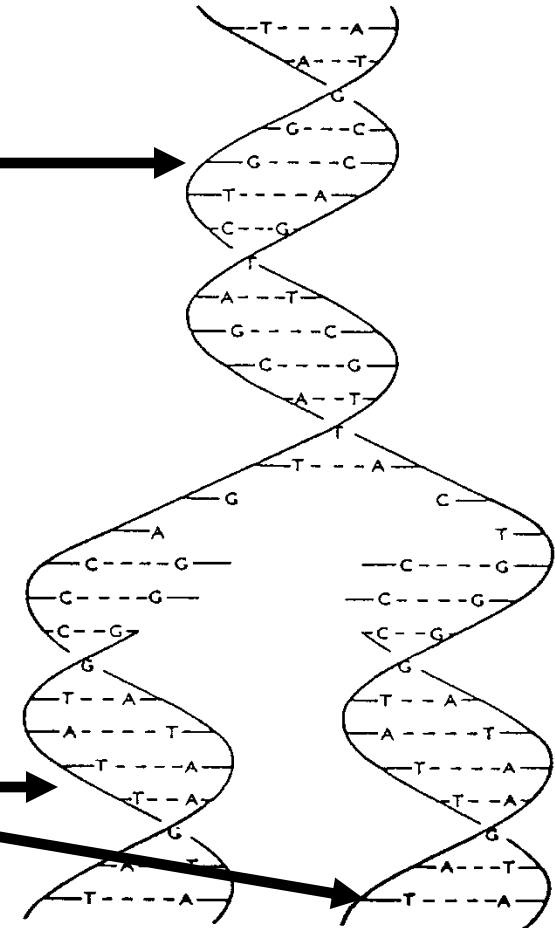
1. Репликация ДНК
2. Транскрипция
3. Трансляция
4. Репликация РНК
5. Обратная транскрипция

БИОСИНТЕЗ ДНК

(репликация)

Репликация ДНК осуществляется полуконсервативным способом

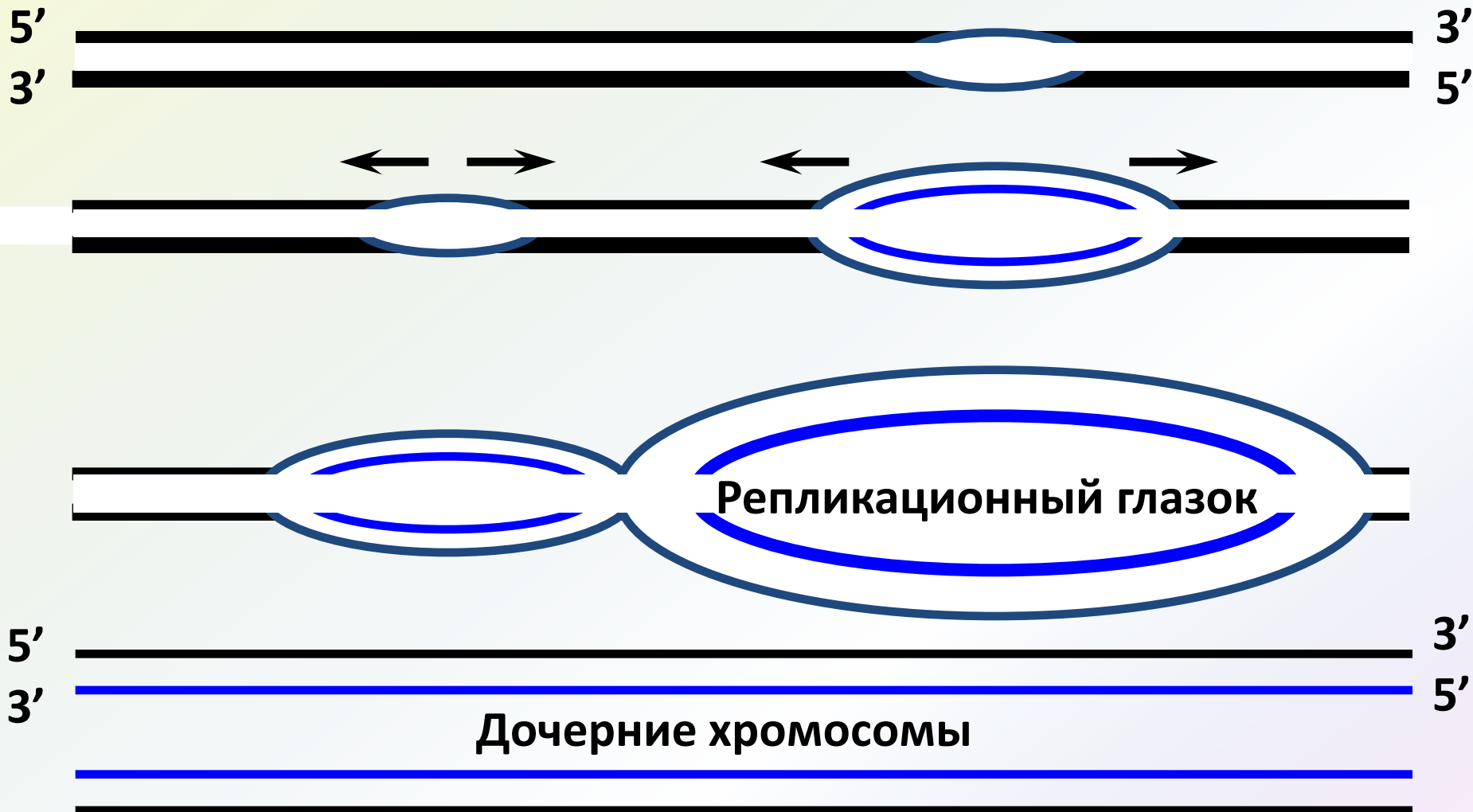
Материнская цепь ДНК



Дочерние цепи ДНК



Механизм репликации

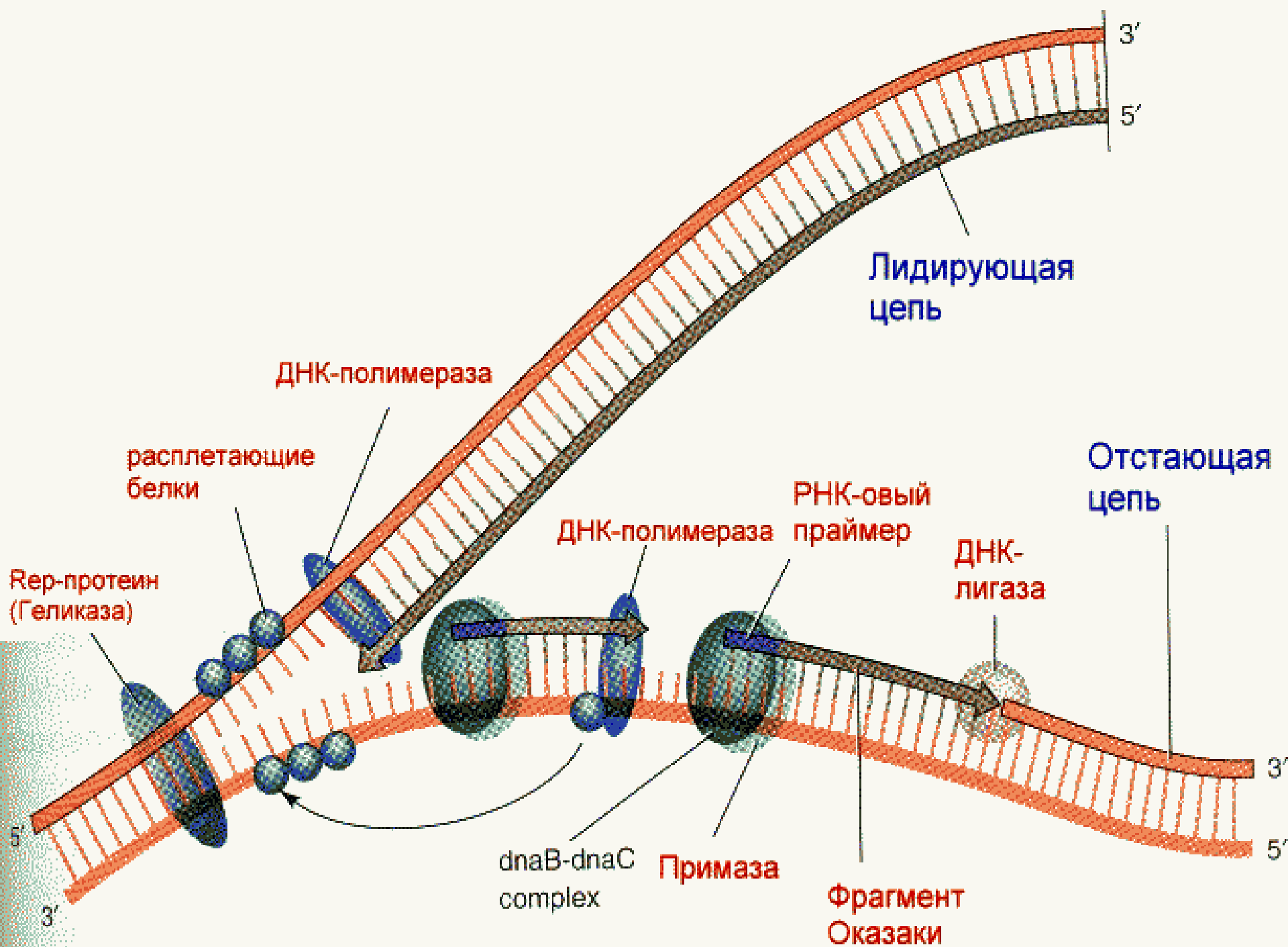


Ферменты репликации:

- ДНК-топоизомеразы
- ДНК-хеликазы
- ДНК-полимераза α , β , δ , ϵ
- ДНК-лигаза

+

ДНК-связывающие белки)



3'

5'

Лидирующая
цепь

ДНК-полимераза

расплетающие
белки

Рер-протеин
(Геликаза)

ДНК-полимераза

РНК-овый
праймер

Отстающая
цепь

ДНК-
лигаза

dnaB-dnaC
complex

Примаза

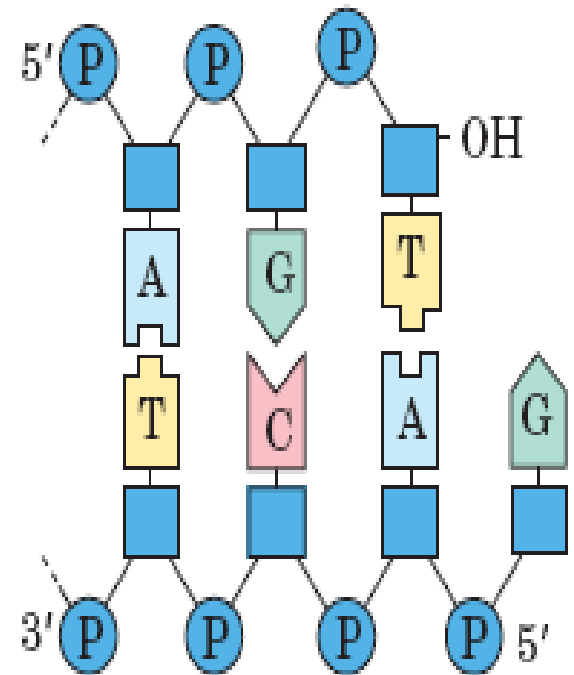
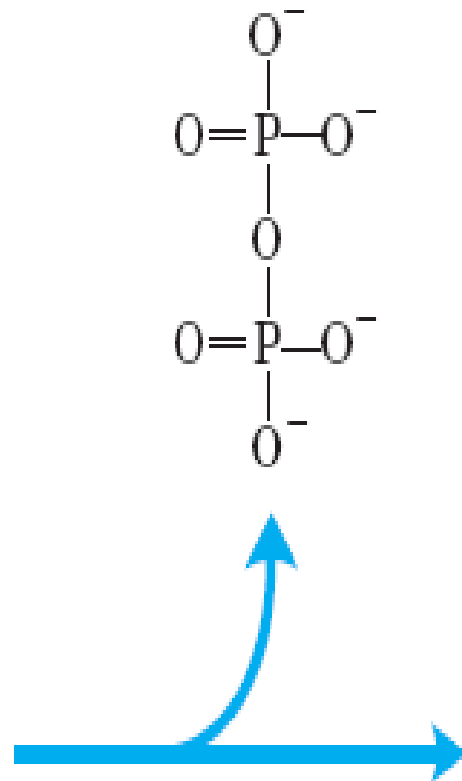
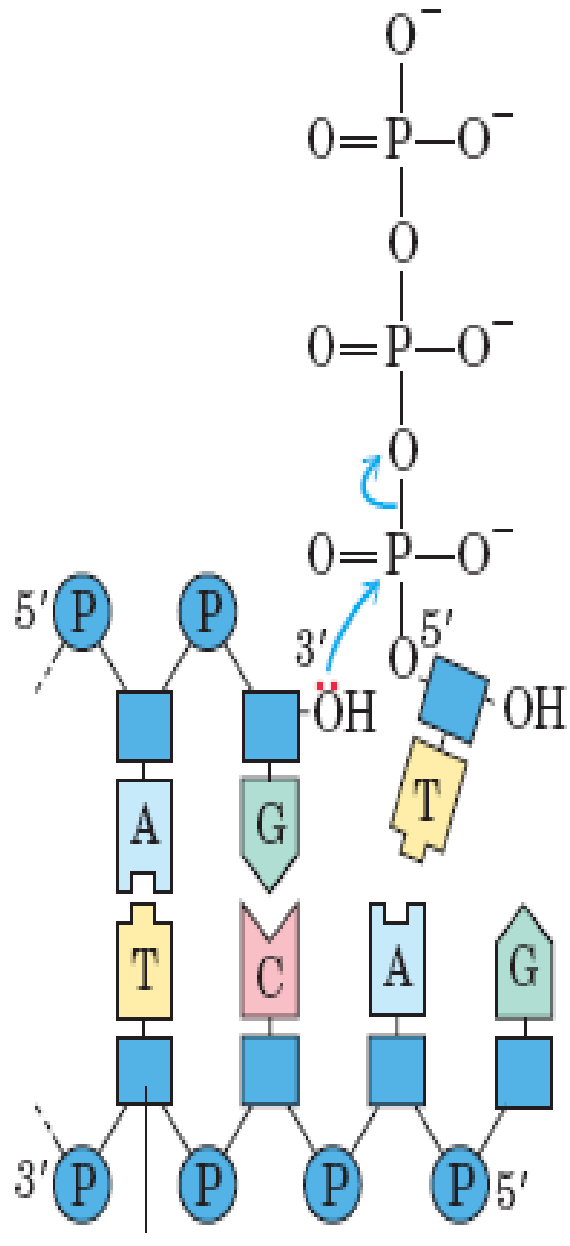
Фрагмент
Оказаки

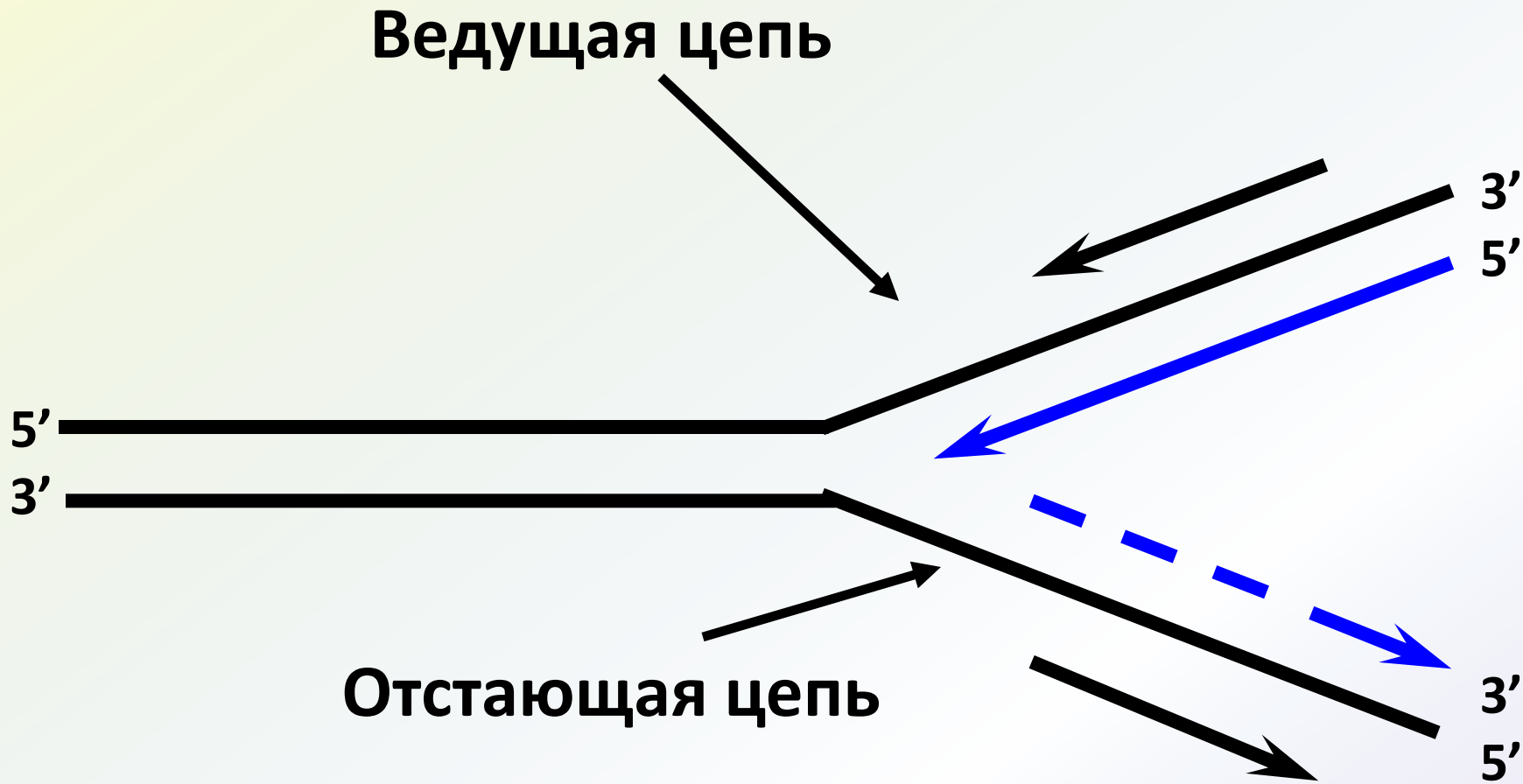
5'

3'

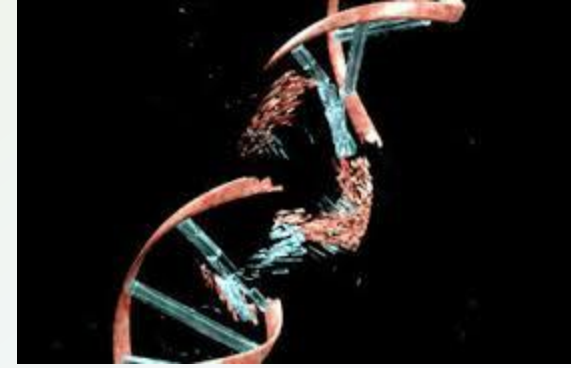
3'

5'





Повреждения ДНК:



- **повреждения одиночных оснований**
(дезаминирование, алкилирование оснований; включение аналогов оснований, инсерции и делеции нуклеотидов)
- **повреждение пары оснований** (ОБРАЗОВАНИЕ ТИМИНОВЫХ ДИМЕРОВ)
- **разрывы цепей**
- **образование перекрестных связей между основаниями или сшивок ДНК-белок**

До

После

Ультрафиолетовое
излучение



Репарация ДНК:

- ПРЯМАЯ
- ЭКСЦИЗИОННАЯ
- ПОСТРЕПЛИКАТИВНАЯ

Репарация ДНК

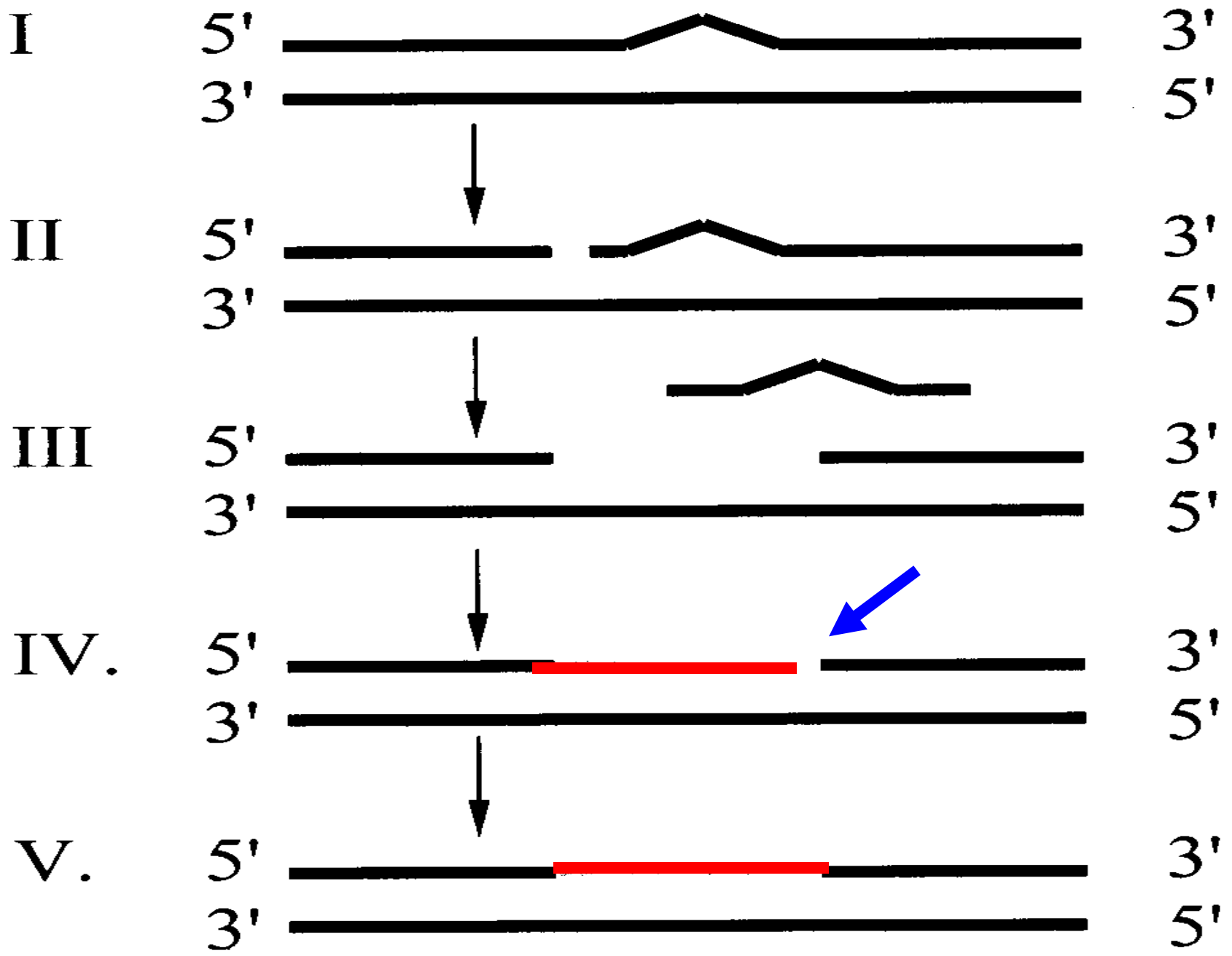
Прямая репарация

задействованы специфические ферменты, способные быстро (как правило, в одну стадию) устранять соответствующее повреждение, восстанавливая исходную структуру нуклеотидов

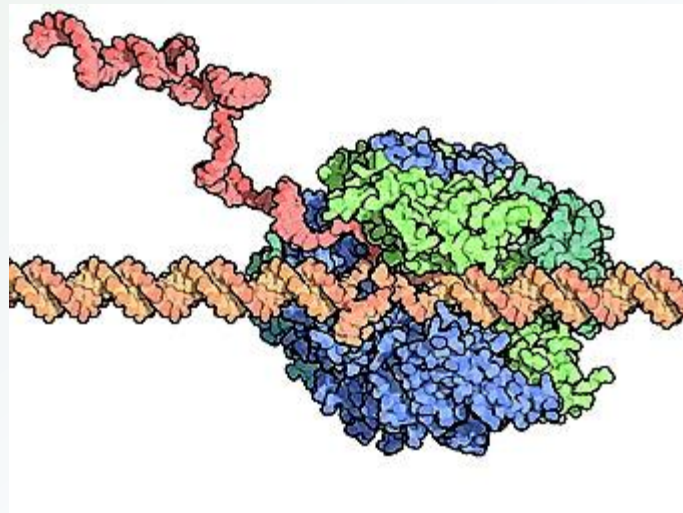
(O₆-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза, которая снимает метильную группу с азотистого основания, ДНК-инсертаза, фотолиаза)

Этапы эксцизионной репарации

1. **«УЗНАВАНИЕ» ПОВРЕЖДЕНИЯ**
2. **НАДРЕЗАНИЕ ЦЕПИ ДНК ВБЛИЗИ ПОВРЕЖДЕНИЯ (ИНЦИЗИЯ)**
3. **УДАЛЕНИЕ ПОВРЕЖДЕННОГО УЧАСТКА**
4. **РЕСИНТЕЗ ДНК НА МЕСТЕ УДАЛЕННОГО УЧАСТКА**
5. **ВОСТАНОВЛЕНИЕ НЕПРЕРЫВНОСТИ ЦЕПИ**



БИОСИНТЕЗ РНК (транскрипция)



Факторы, необходимые для транскрипции:

- Двухцепочечная ДНК
- ДНК-зависимая РНК-полимераза
- Рибонуклеозидтрифосфаты (АТФ, ГТФ, ЦТФ, УТФ)
- Регуляторные белки (факторы инициации, элонгации, терминации)
- Ионы магния и марганца

Транскрипция

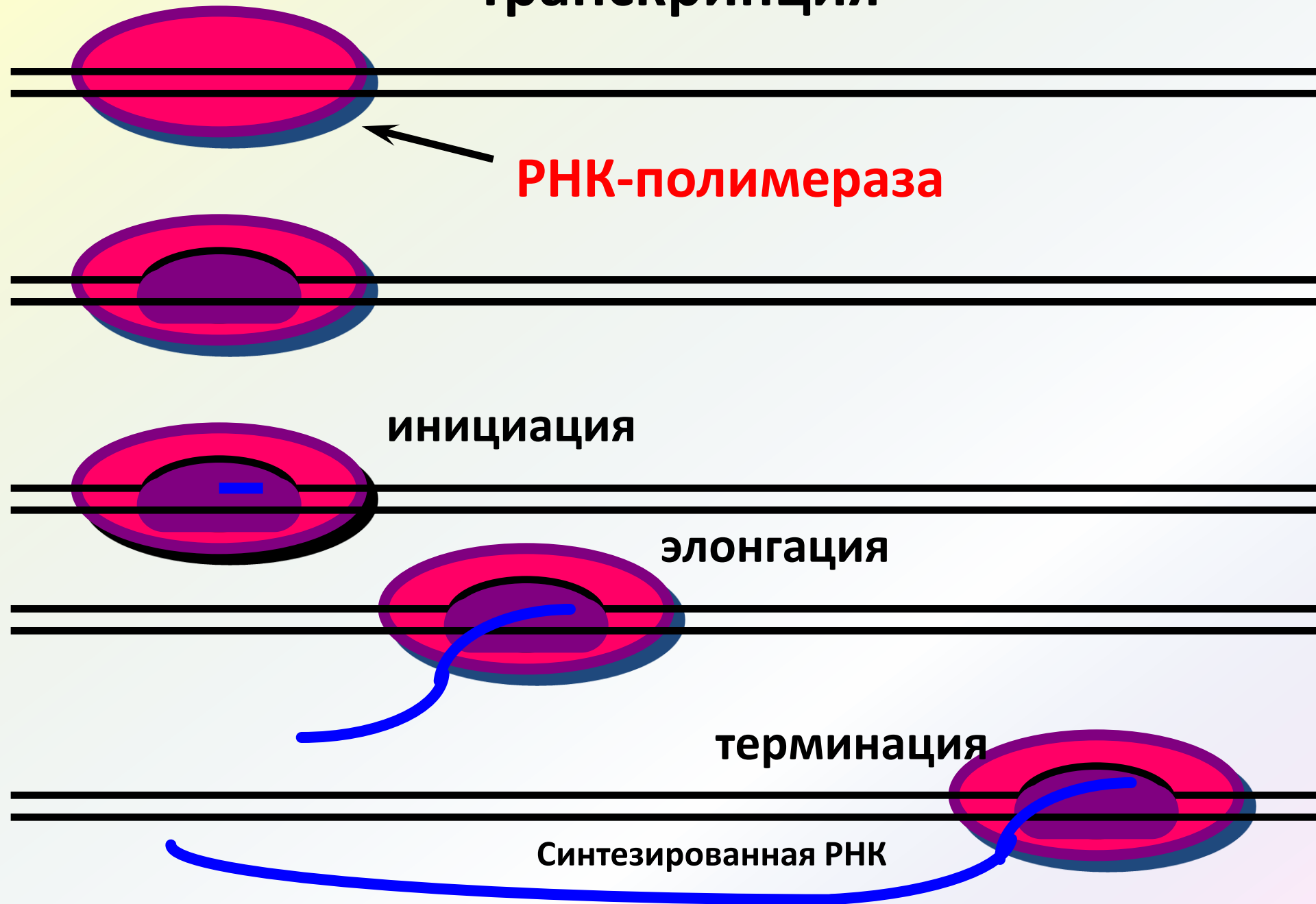
РНК-полимераза

инициация

элонгация

терминация

Синтезированная РНК



В эукариотических клетках существует 4 типа РНК-полимераз:

➤ В ядре:

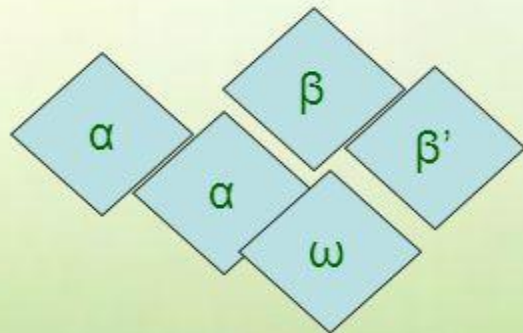
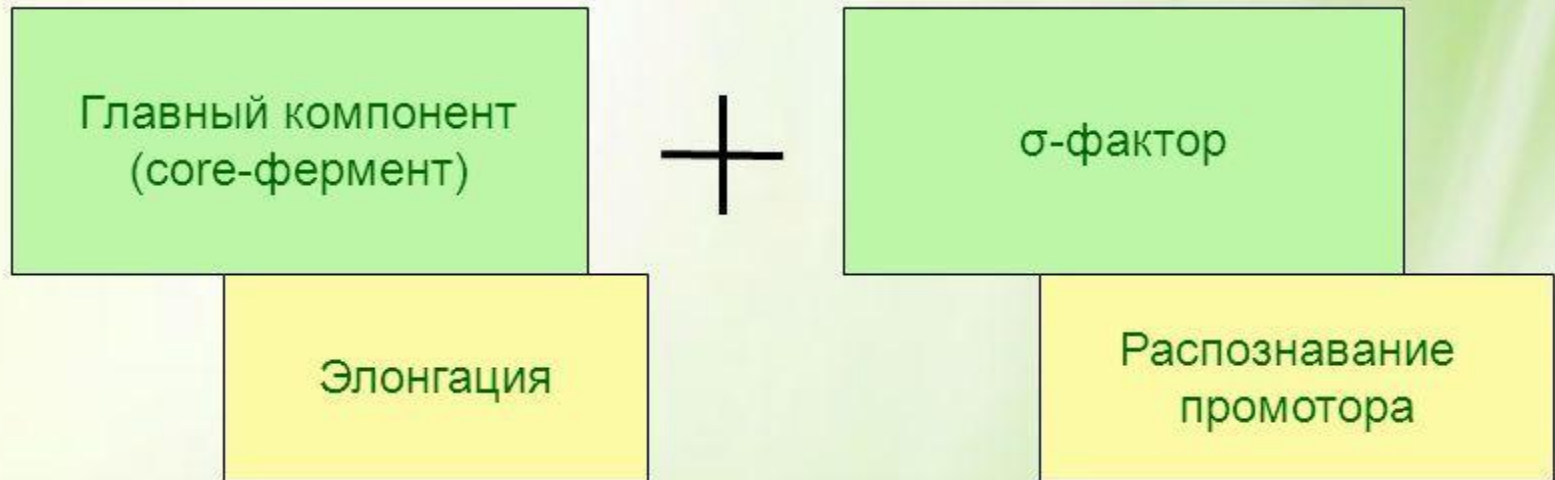
РНК-полимераза I (транскрипция рРНК)

РНК-полимераза II (транскрипция мРНК)

**РНК-полимераза III (транскрипция тРНК и
5S рРНК)**

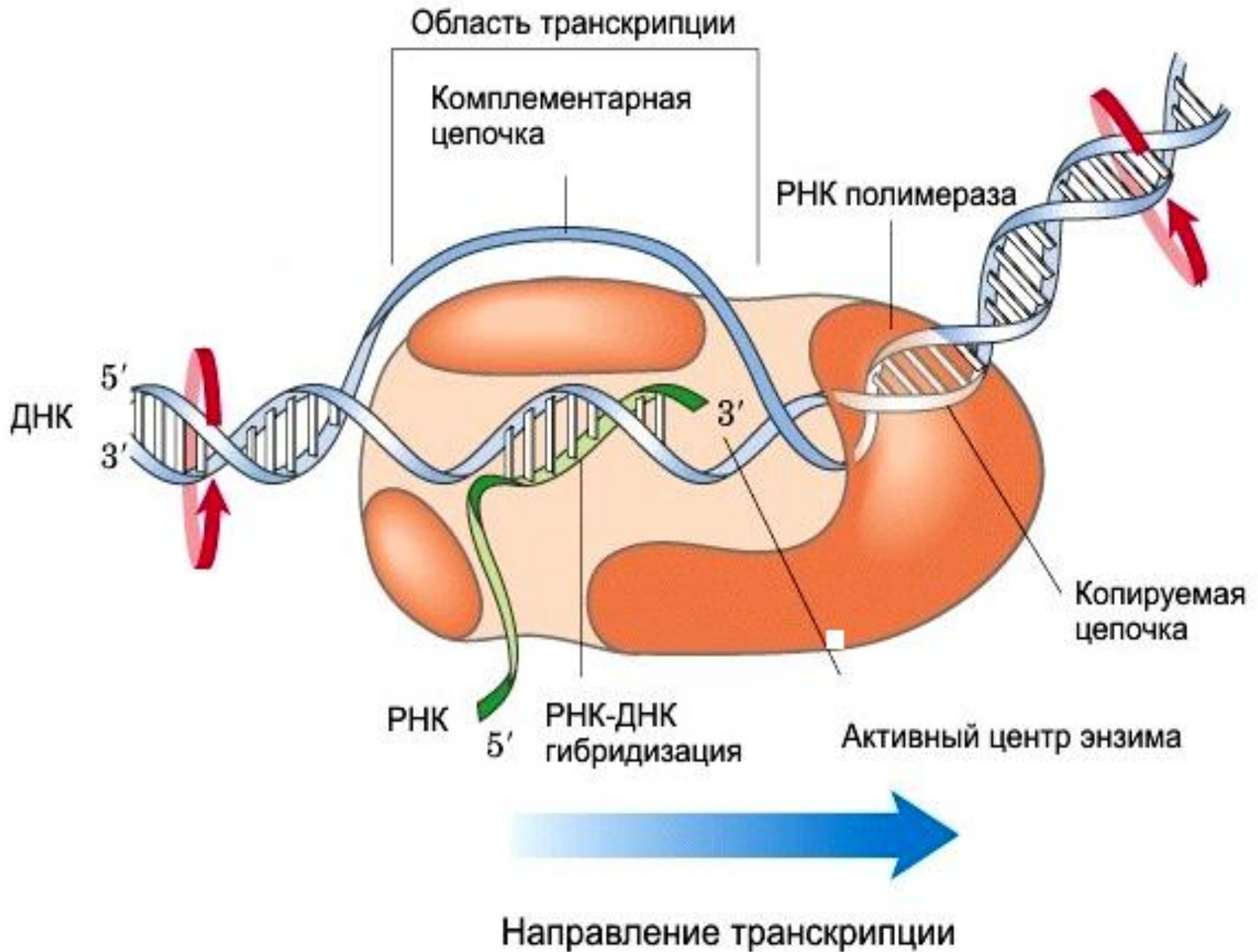
➤ Митохондриальная РНК-полимераза

РНК-полимераза

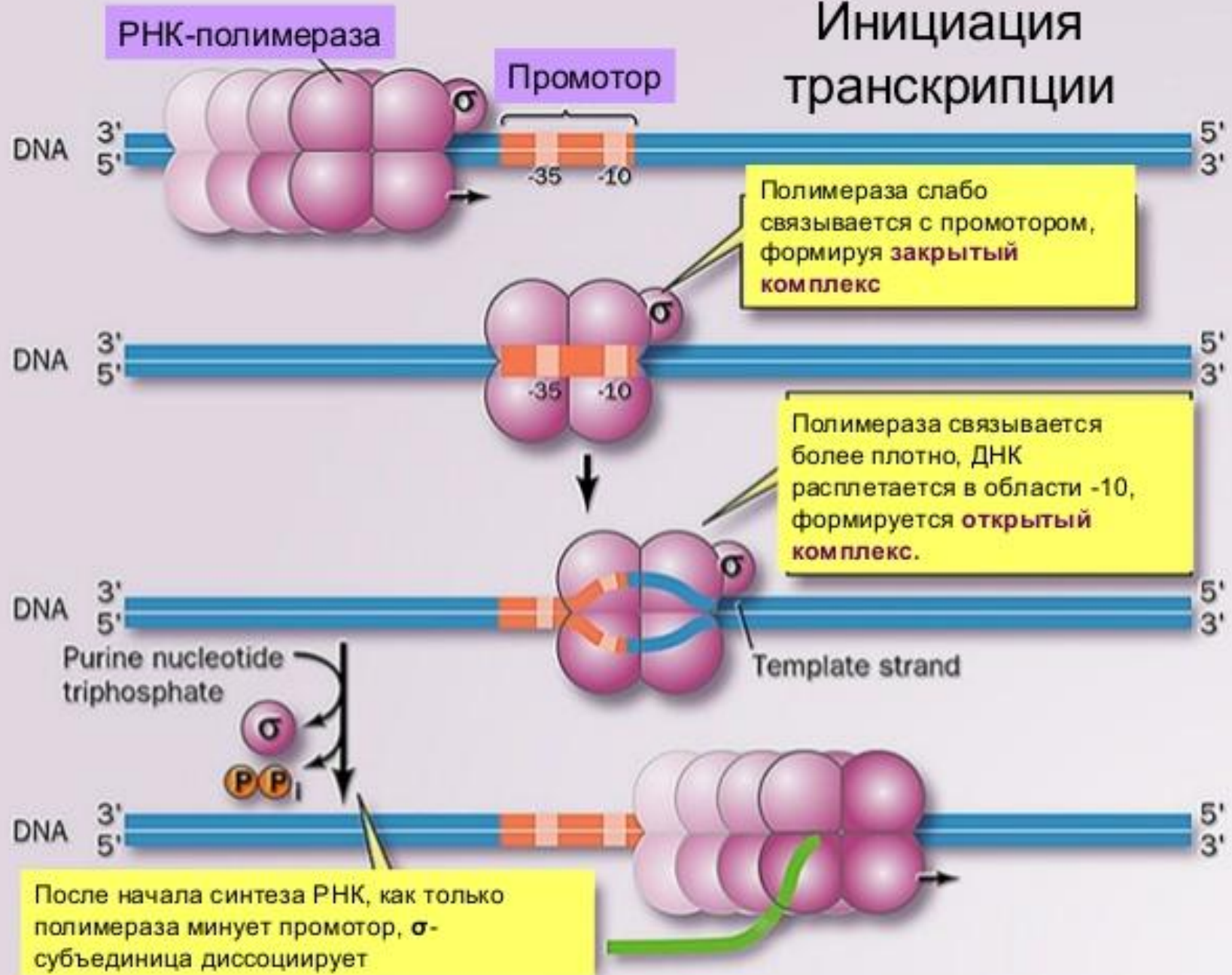


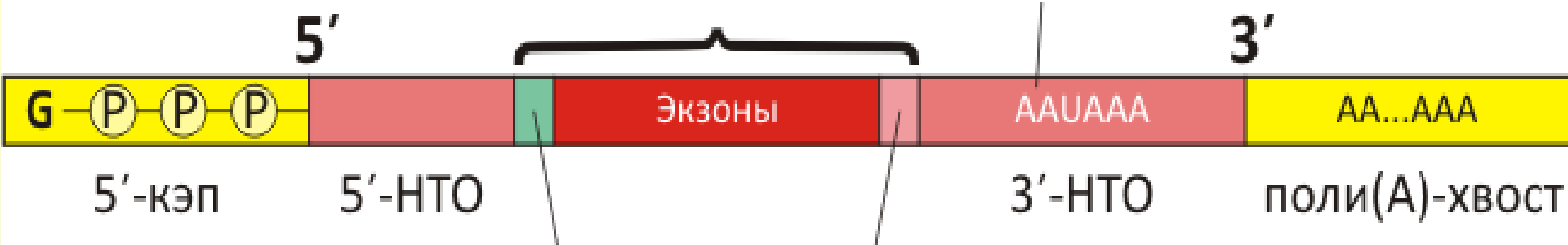
1	2
4	3

Структурные элементы РНК-полимеразы



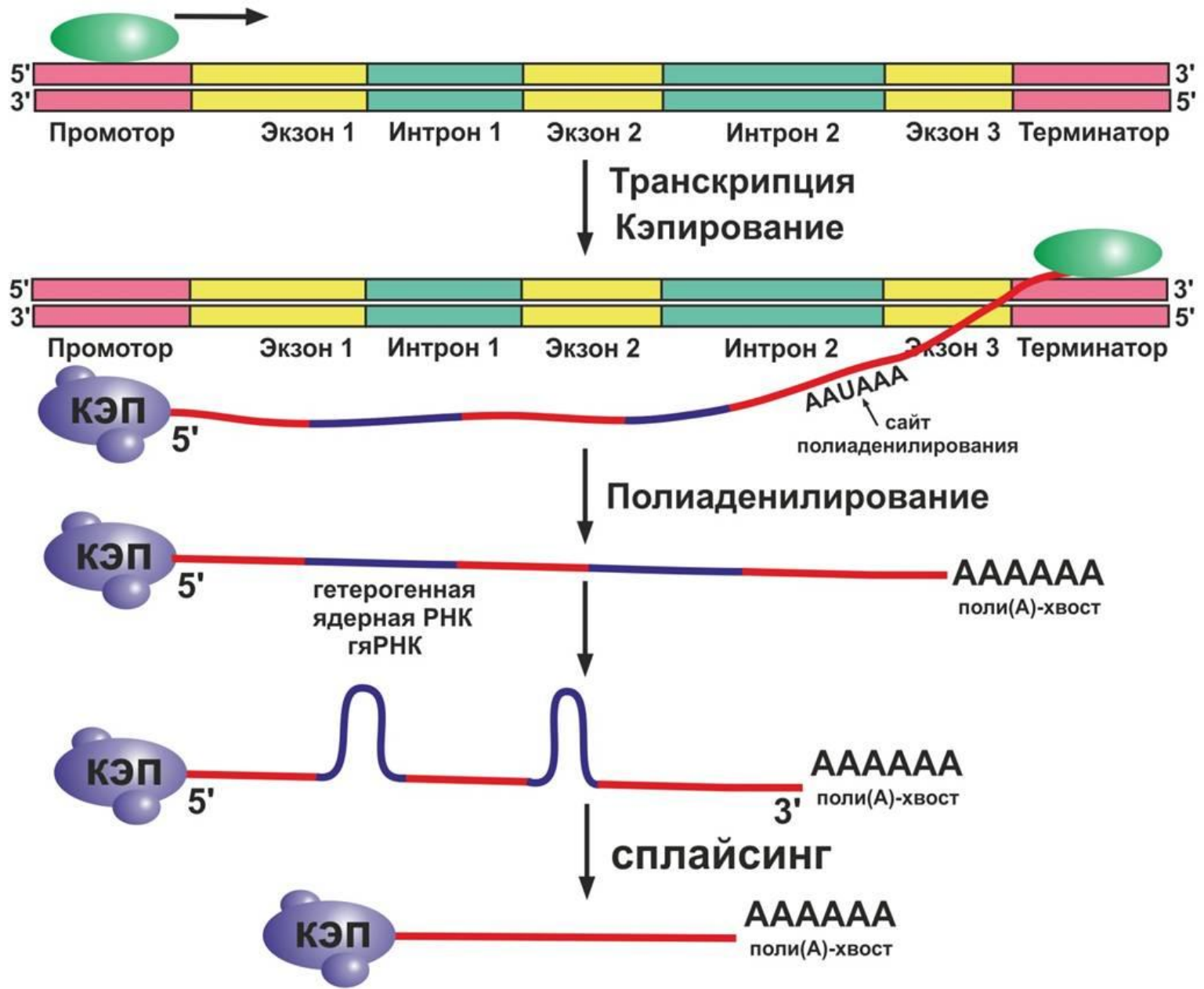
Инициация транскрипции





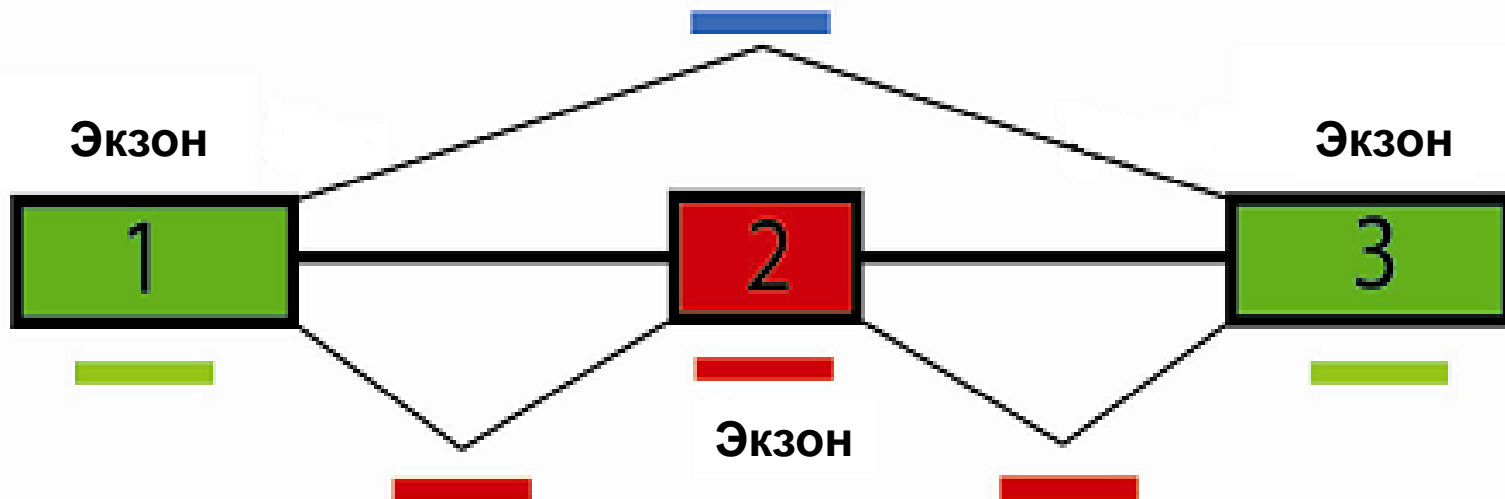
Процессинг мРНК

- **КЭПИРОВАНИЕ**
- **МОДИФИКАЦИЯ 3'-КОНЦА (полиаденилирование)**
- **СПЛАЙСИНГ (сплайсингу подвергаются только полиаденилированные мРНК)**

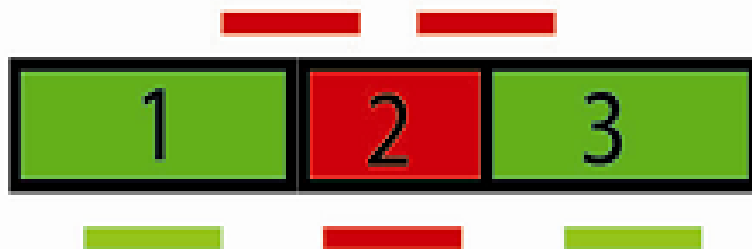


Альтернативный сплайсинг

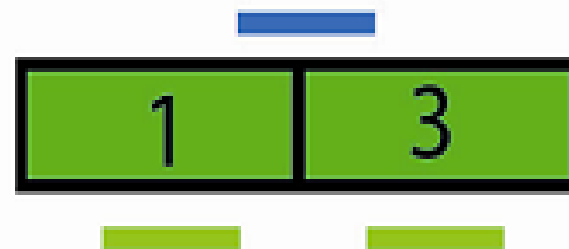
Пропуск экзона



Сплайсинг



Альтернативный сплайсинг



Процессинг тРНК

ФОРМИРОВАНИЕ 3'-КОНЦА

УДАЛЕНИЕ ИНТРОНА

МОДИФИКАЦИЯ ОСНОВАНИЙ

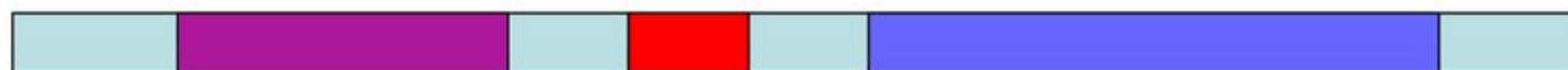
Процессинг рРНК

45 S → 28 S

18 S

5,8 S

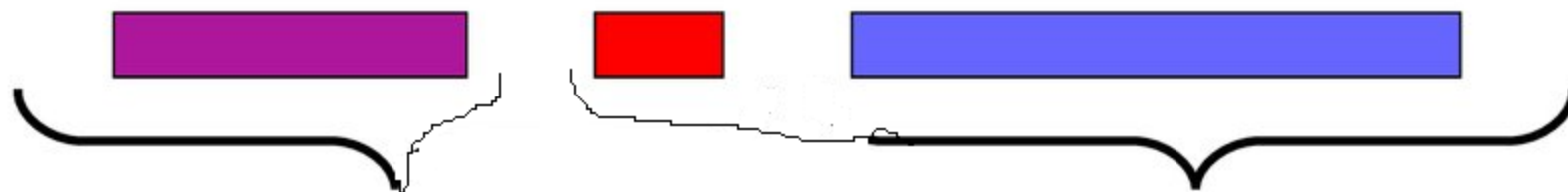
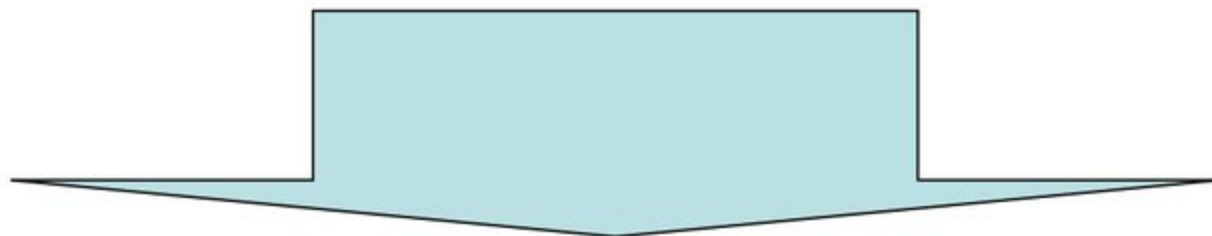
Синтез р-РНК



18 **S** РНК

5,8 **S** РНК

28 **S** РНК



малая

большая

субъединицы рибосомы

Особенности строения белков, регулирующих транскрипцию

- **ДНК-СВЯЗЫВАЮЩИЕ ДОМЕНЫ**
- **ДОМЕНЫ, АКТИВИРУЮЩИЕ
ТРАНСКРИПЦИЮ**
- **АНТИРЕПРЕССОРНЫЕ ДОМЕНЫ**
- **ДОМЕНЫ, СВЯЗЫВАЮЩИЕ
ЛИГАНДЫ**

**ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ
РЕГУЛЯЦИЯ**

**БАЗОВАЯ
РЕГУЛЯЦИЯ**

*Адапторные
элементы*

Энхансеры

Сайленсеры

**регуляторные
белки**

**ЦААТ-
элемент,
ЦГ-бокс,
октамер-
ный бокс**

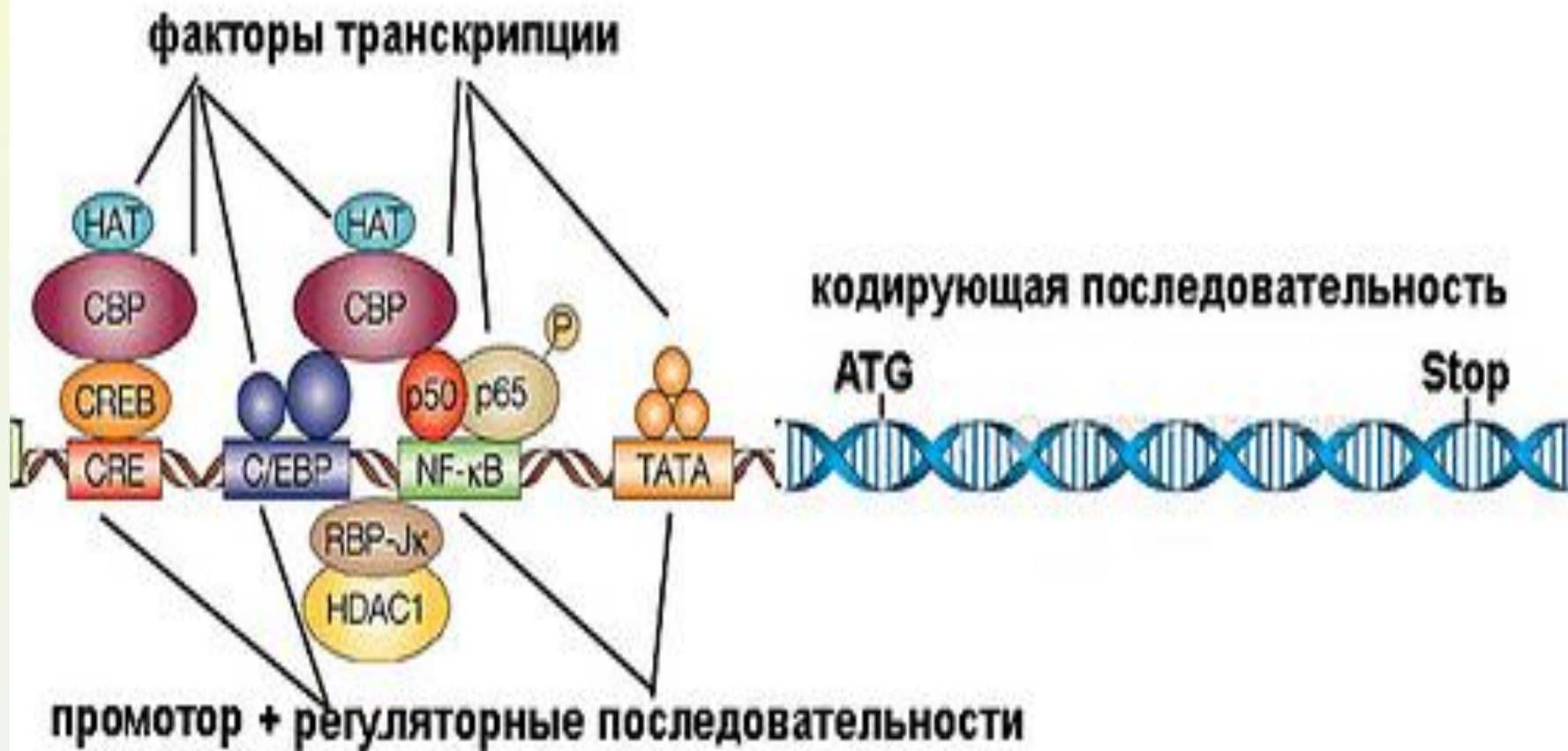
**факторы
транскрипции**

**ТАТА-
бокс**

**ТАТА-
фактор**

ГЕН

Регуляция транскрипции



Регуляция транскрипции

ДНК-связывающий белок

Энхансер

Дистальные контролирующие элементы

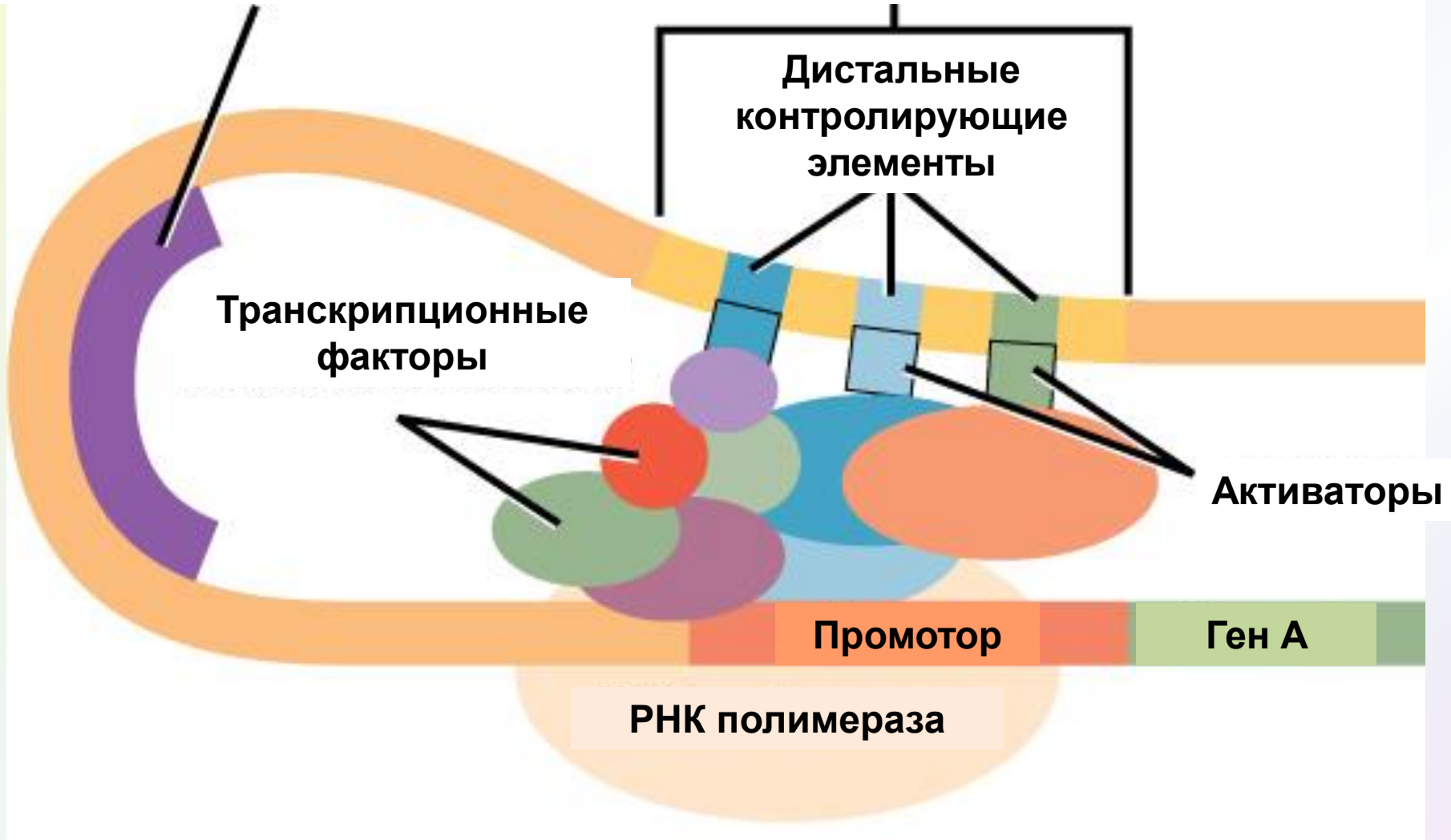
Транскрипционные факторы

Активаторы

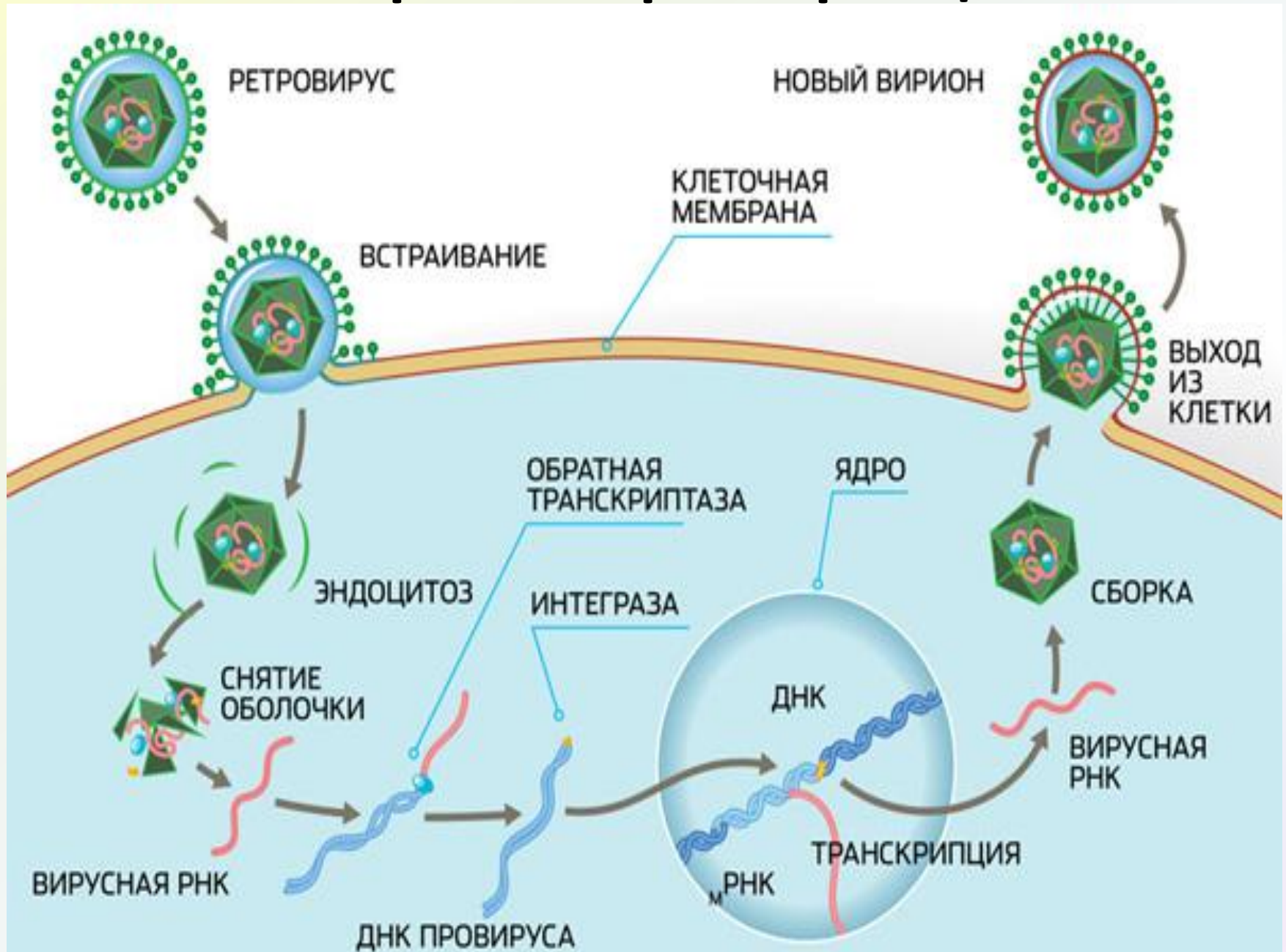
Промотор

Ген А

РНК полимераза



Обратная транскрипция

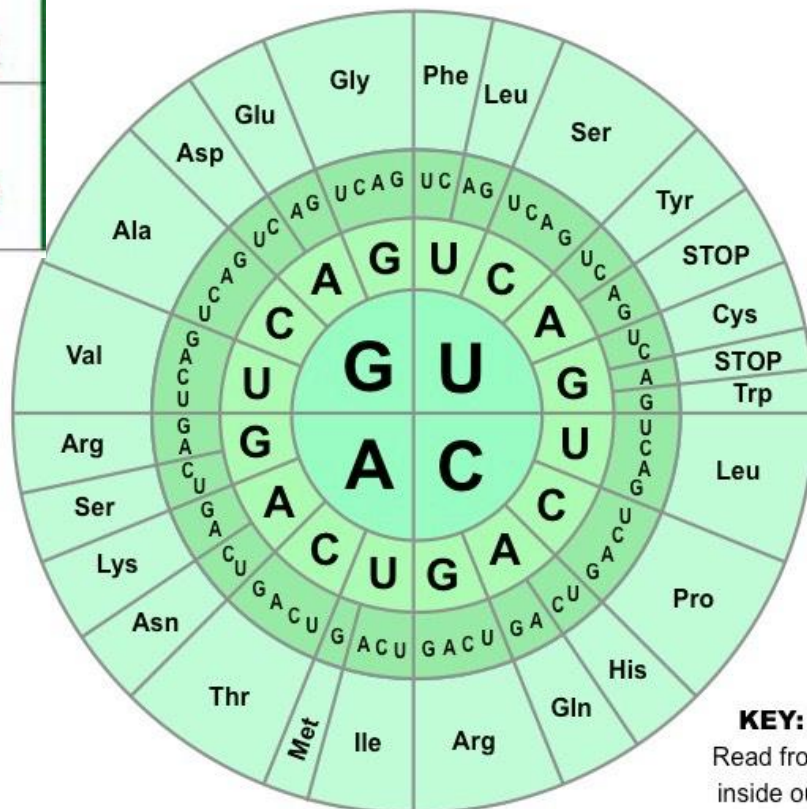


БИОСИНТЕЗ БЕЛКА **(трансляция)**

ВТОРАЯ БУКВА

U		C		A		G	
UUU } Фенил-аланин F	UCU } Серин S	UAU } Тирозин Y	UGU } Цистеин C	UUC } Фенил-аланин F	UCC } Серин S	UAC } Тирозин Y	UGC } Цистеин C
UUA } Лейцин L	UCA } Серин S	UAA } Стоп-кодон	UGA } Стоп-кодон	UUG } Лейцин L	UCG } Серин S	UAG } Стоп-кодон	UGG } Триптофан W
CUU } Лейцин L	CCU } Пролин P	CAU } Гистидин H	CGU } Аргинин R	CUC } Лейцин L	CCC } Пролин P	CAC } Гистидин H	CGC } Аргинин R
CUA } Лейцин L	CCA } Пролин P	CAA } Глутамин Q	CGA } Аргинин R	CUG } Лейцин L	CCG } Пролин P	CAG } Глутамин Q	CGG } Аргинин R
AUU } Изолейцин I	ACU } Треонин T	AAU } Аспарагин N	AGU } Серин S	AUC } Изолейцин I	ACC } Треонин T	AAC } Аспарагин N	AGC } Серин S
AUA } Изолейцин I	ACA } Треонин T	AAA } Лизин K	AGA } Аргинин R	AUG } Метионин M старт-кодон	ACG } Треонин T	AAG } Лизин K	AGG } Аргинин R
GUU } Валин V	GCU } Аланин A	GAU } Аспарагиновая кислота D	GGU } Глицин G	GUC } Валин V	GCC } Аланин A	GAC } Аспарагиновая кислота D	GGC } Глицин G
GUA } Валин V	GCA } Аланин A	GAA } Глутаминовая кислота E	GGA } Глицин G	GUG } Валин V	GCG } Аланин A	GAG } Глутаминовая кислота E	GGG } Глицин G

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОД



СВОЙСТВА ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОДА

- ТРИПЛЕТНОСТЬ
- УНИВЕРСАЛЬНОСТЬ
- ОДНОЗНАЧНОСТЬ (СПЕЦИФИЧНОСТЬ)
- ВЫРОЖДЕННОСТЬ
- НЕПЕРЕКРЫВАЕМОСТЬ
- ОДНОНАПРАВЛЕННОСТЬ
- КОЛИНЕАРНОСТЬ
- СУЩЕСТВОВАНИЕ НЕСКОЛЬКИХ ТИПОВ КОДОНОВ

Этапы трансляции:

- *Активация аминокислот*
- **Инициация**
- **Элонгация**
- **Терминация**
- *Посттрансляционная модификация белка*

Для трансляции необходимы:

- мРНК
- Рибосомы
- Набор всех типов аминоксил-тРНК
- Регуляторные факторы
(инициации, элонгации и терминации)
- Ионы магния
- АТФ и ГТФ

Активация аминокислот

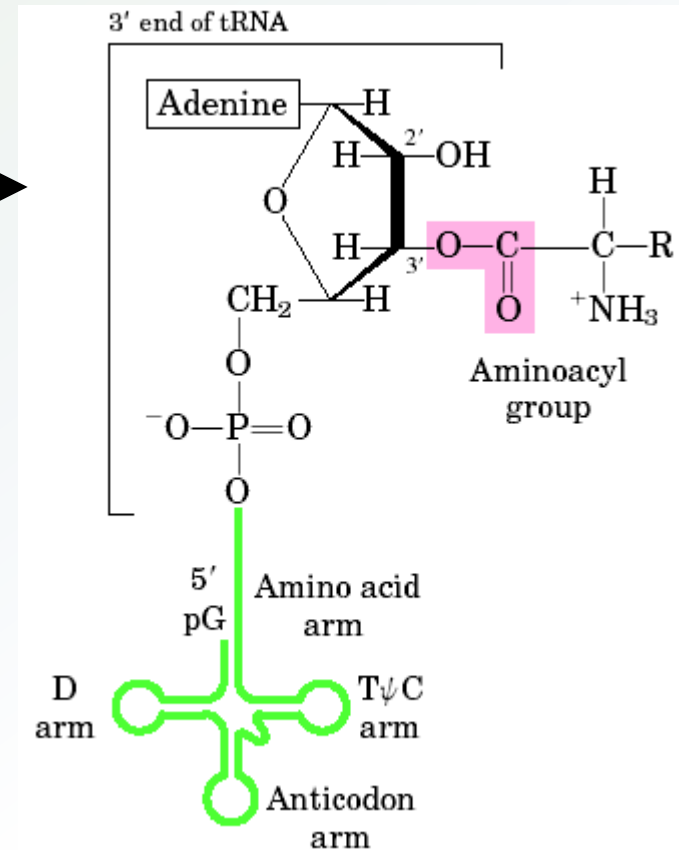
Аминокислота+тРНК+АТФ



→ Аминоацил-тРНК+АМФ+РР

Процесс катализируется

аминоацил-тРНК-синтетазами



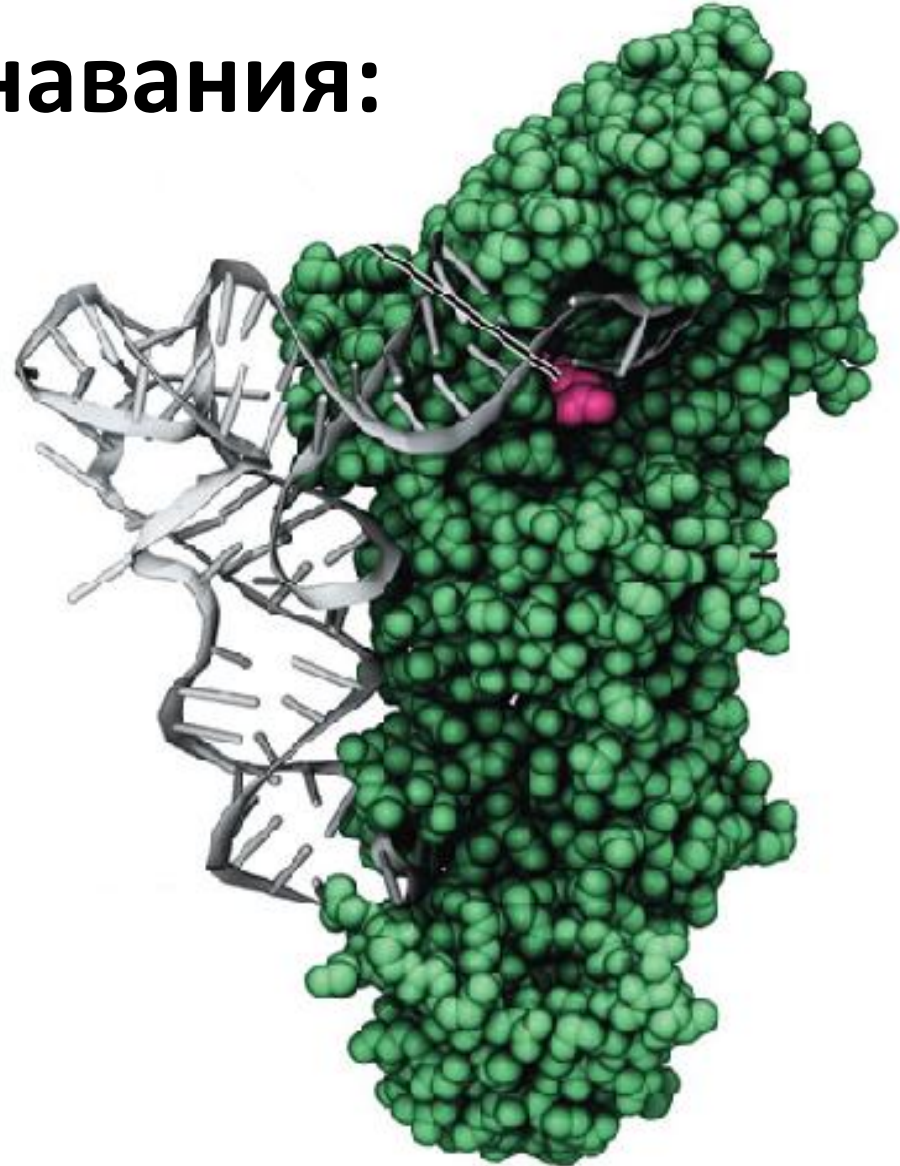
**В активном центре
аминоацил-тРНК-синтетаза
есть 4 участка для узнавания:**

аминокислоты

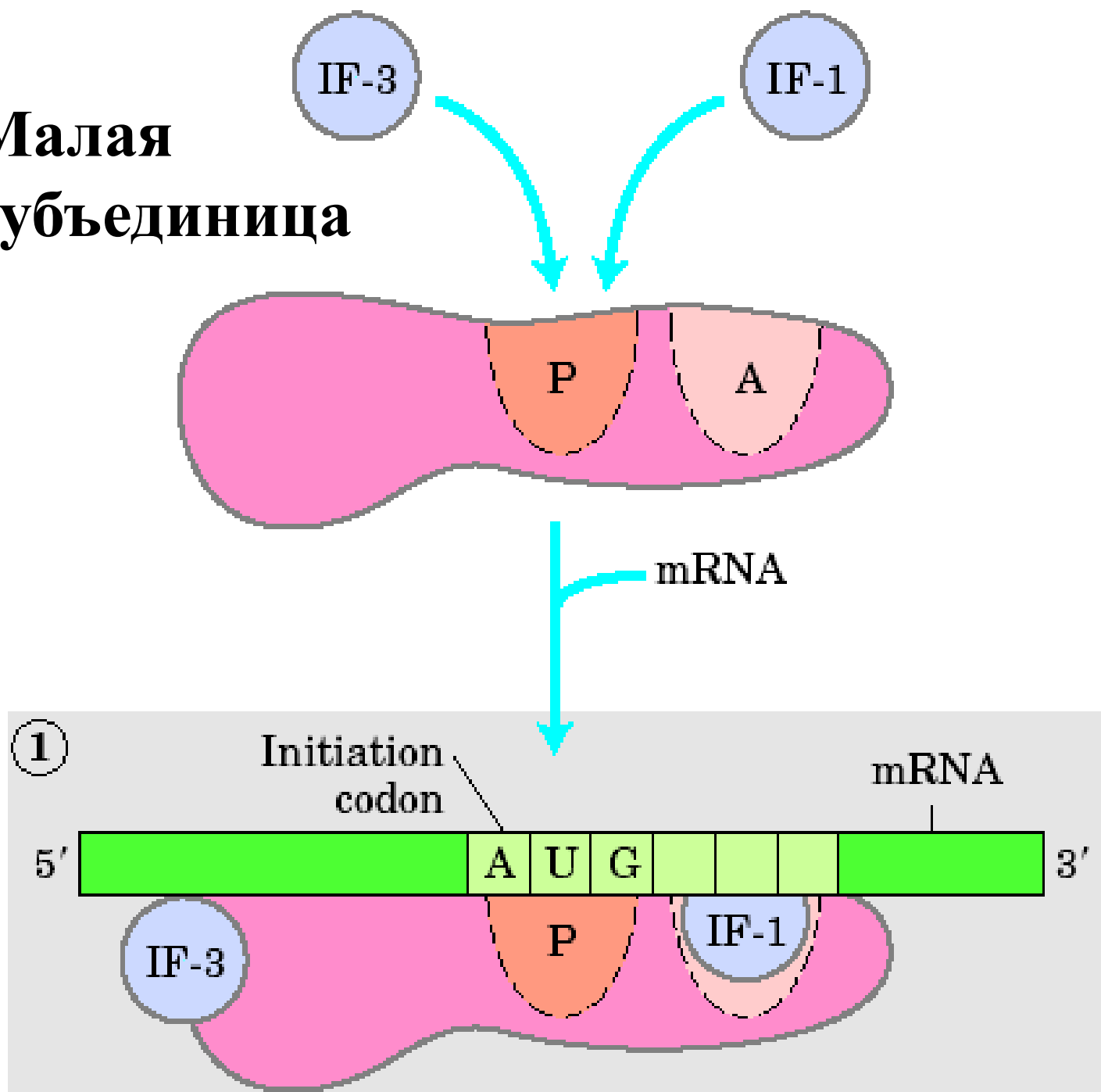
тРНК

АТФ

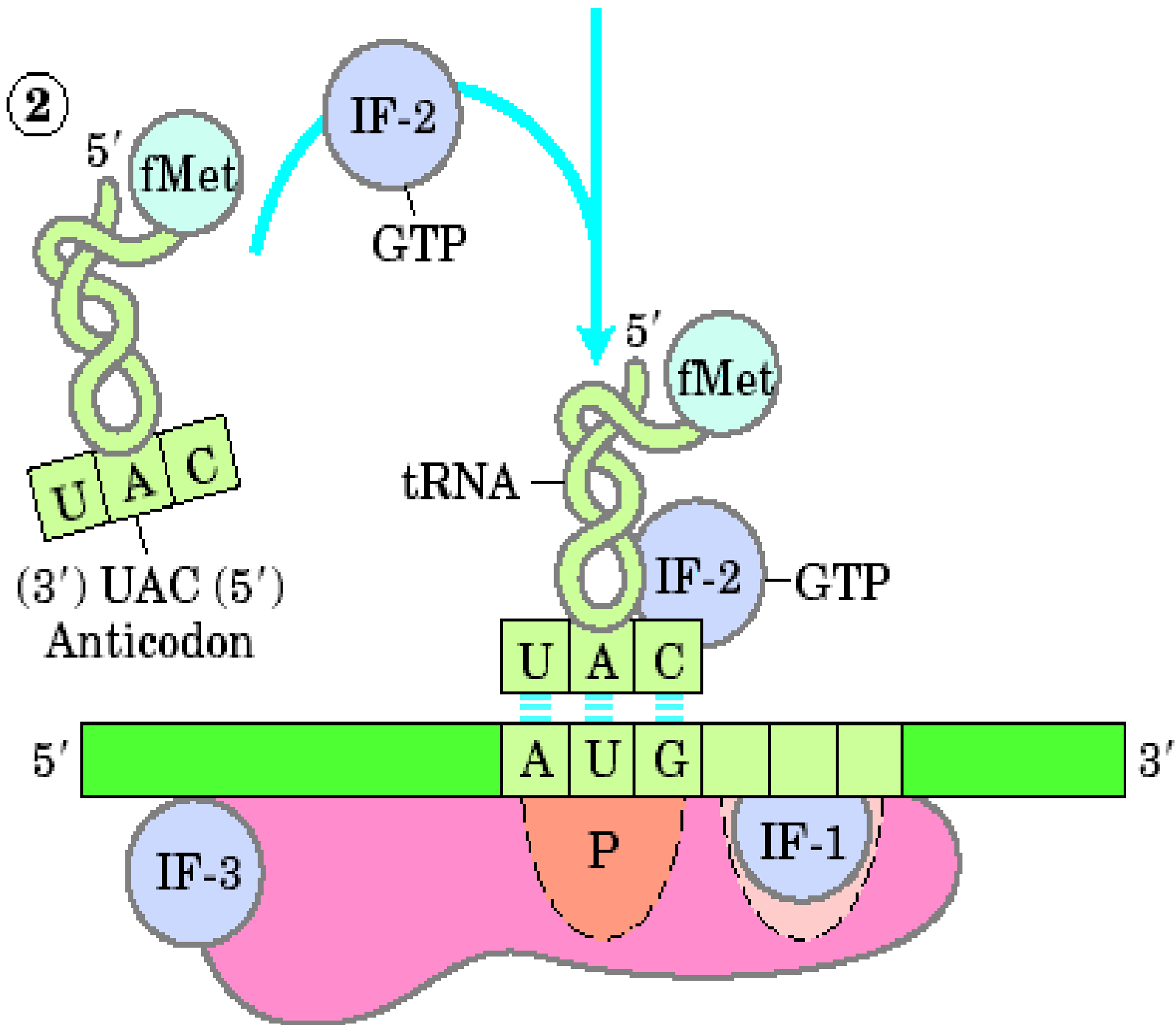
H_2O



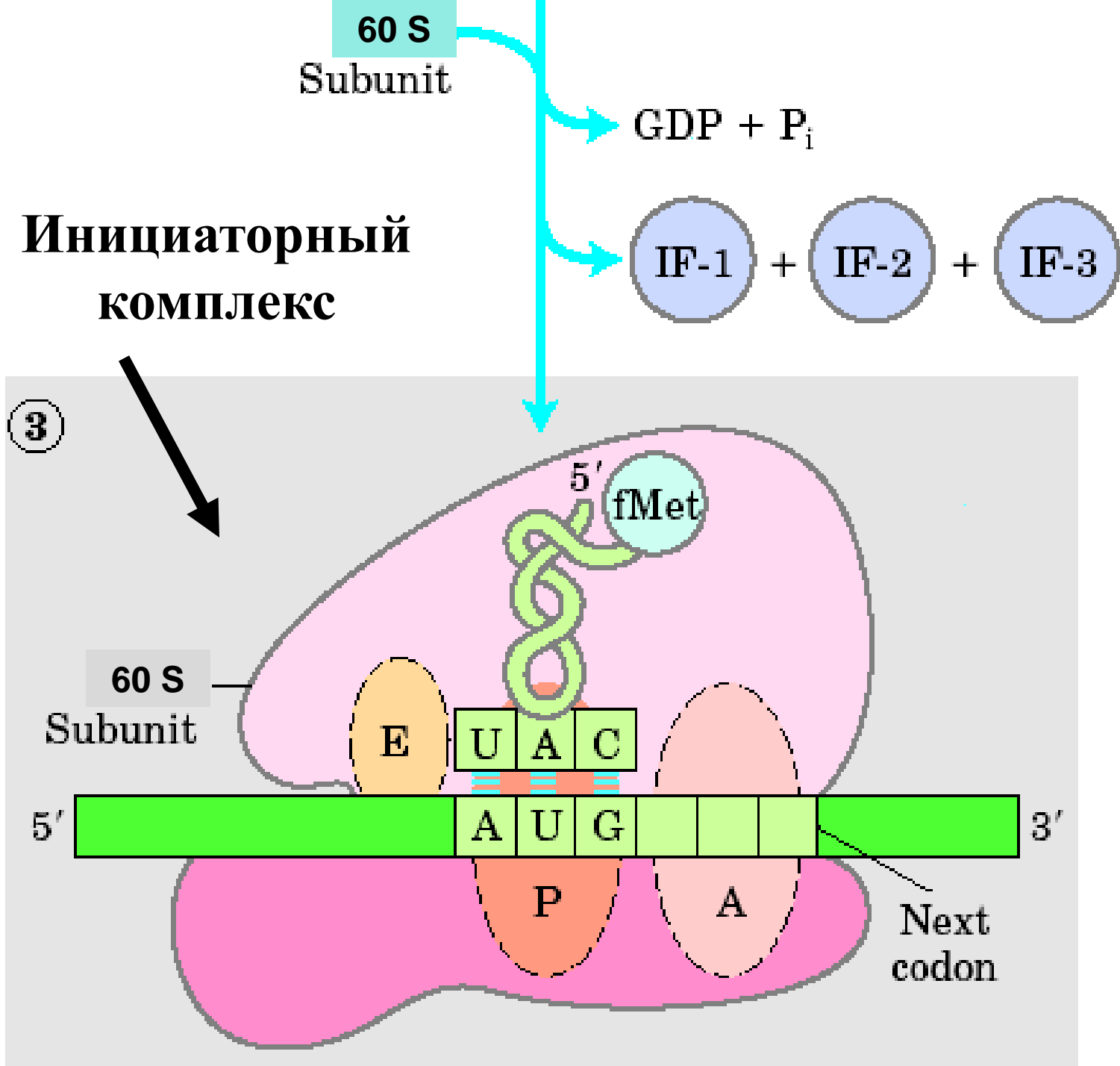
Малая
субъединица



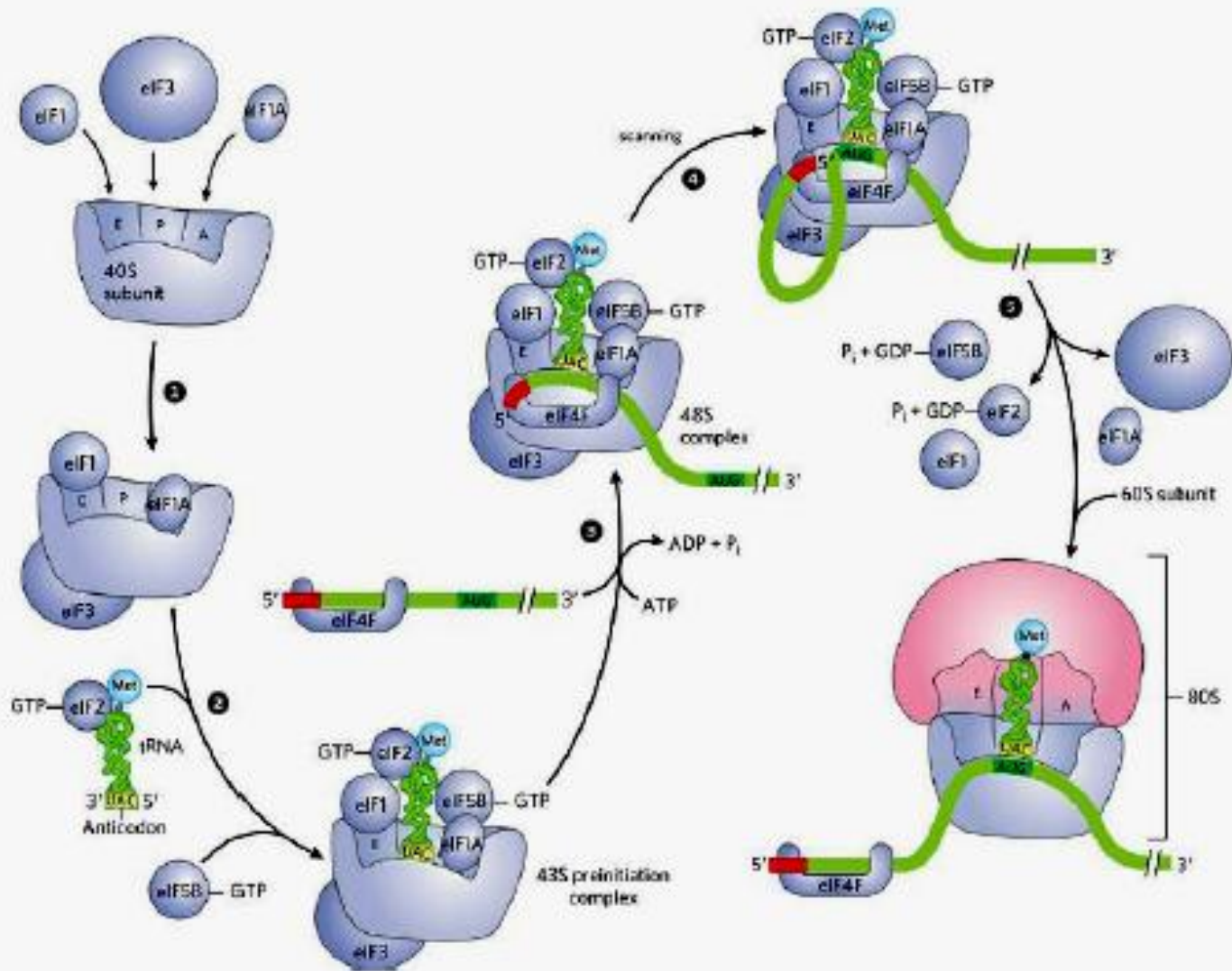
Initiation



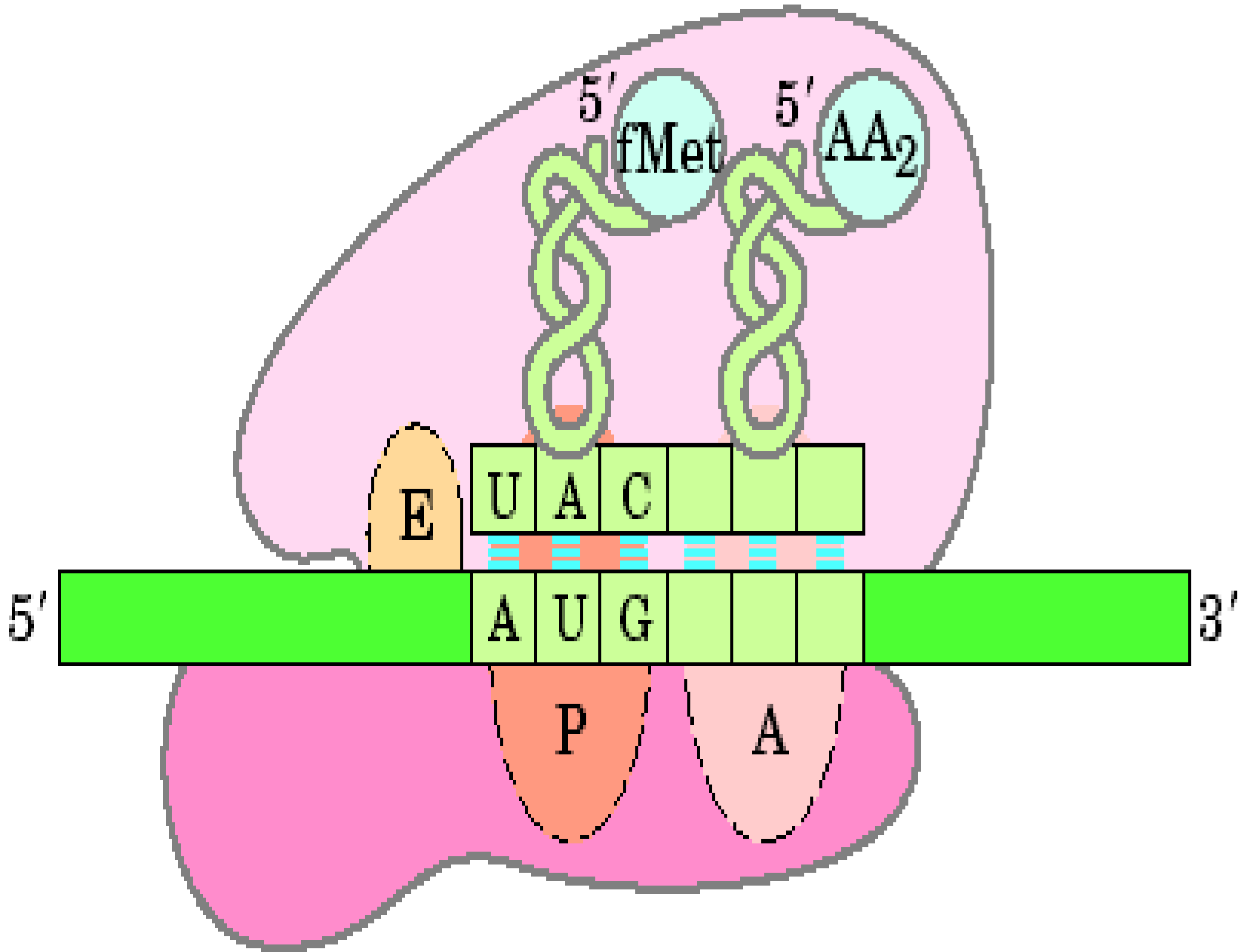
Инициация



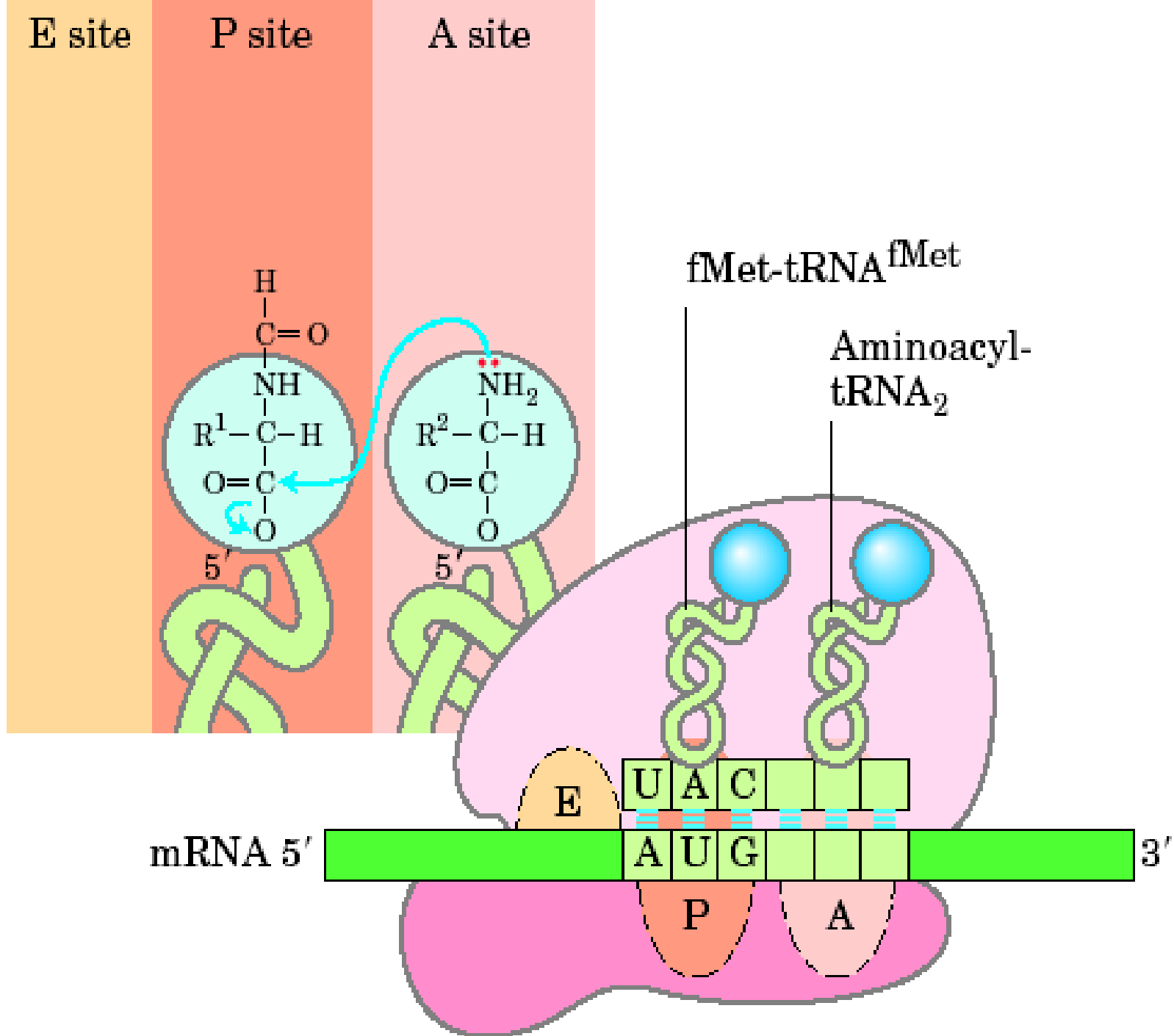
Инициация



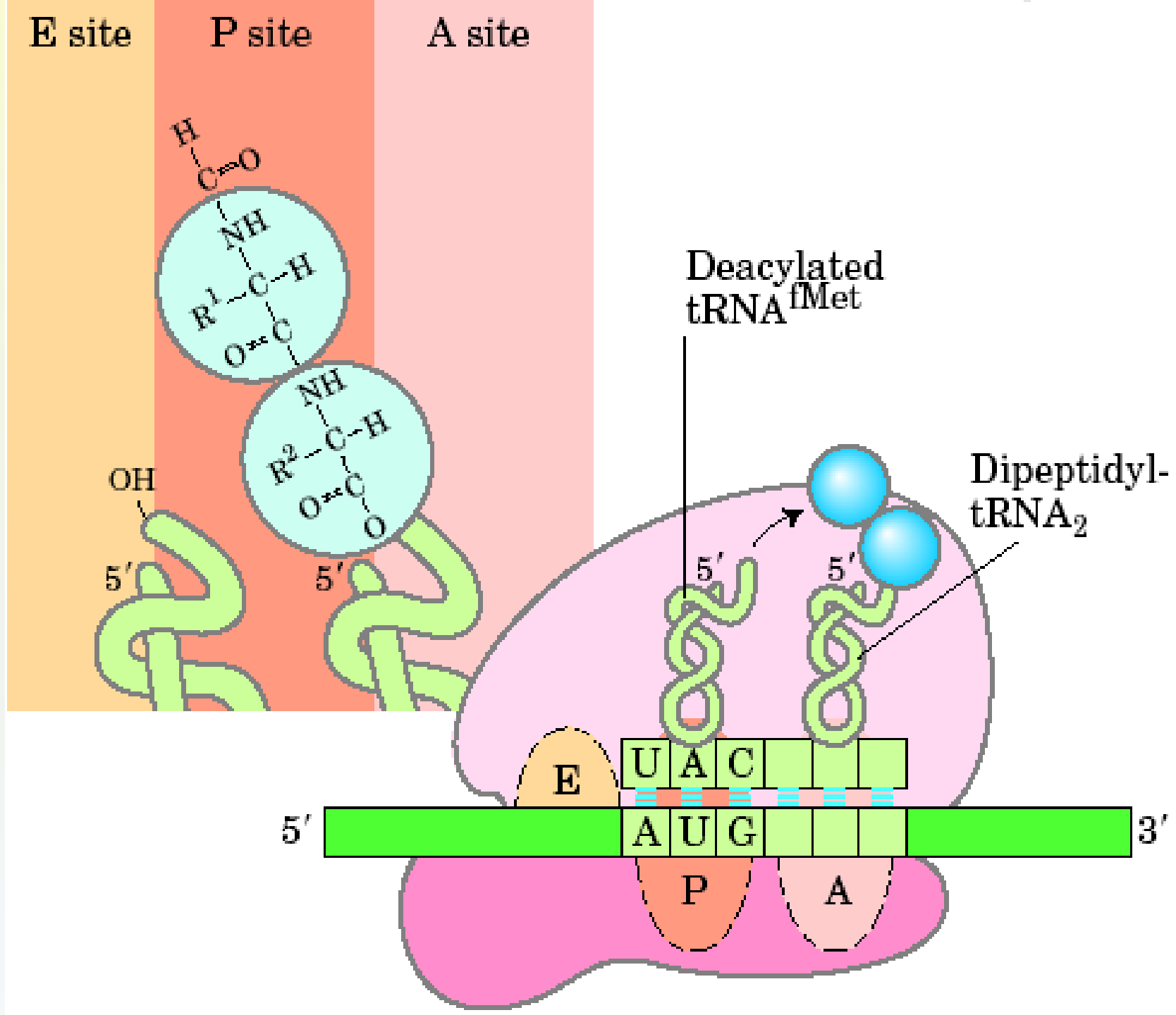
PROTEIN SYNTHESIS



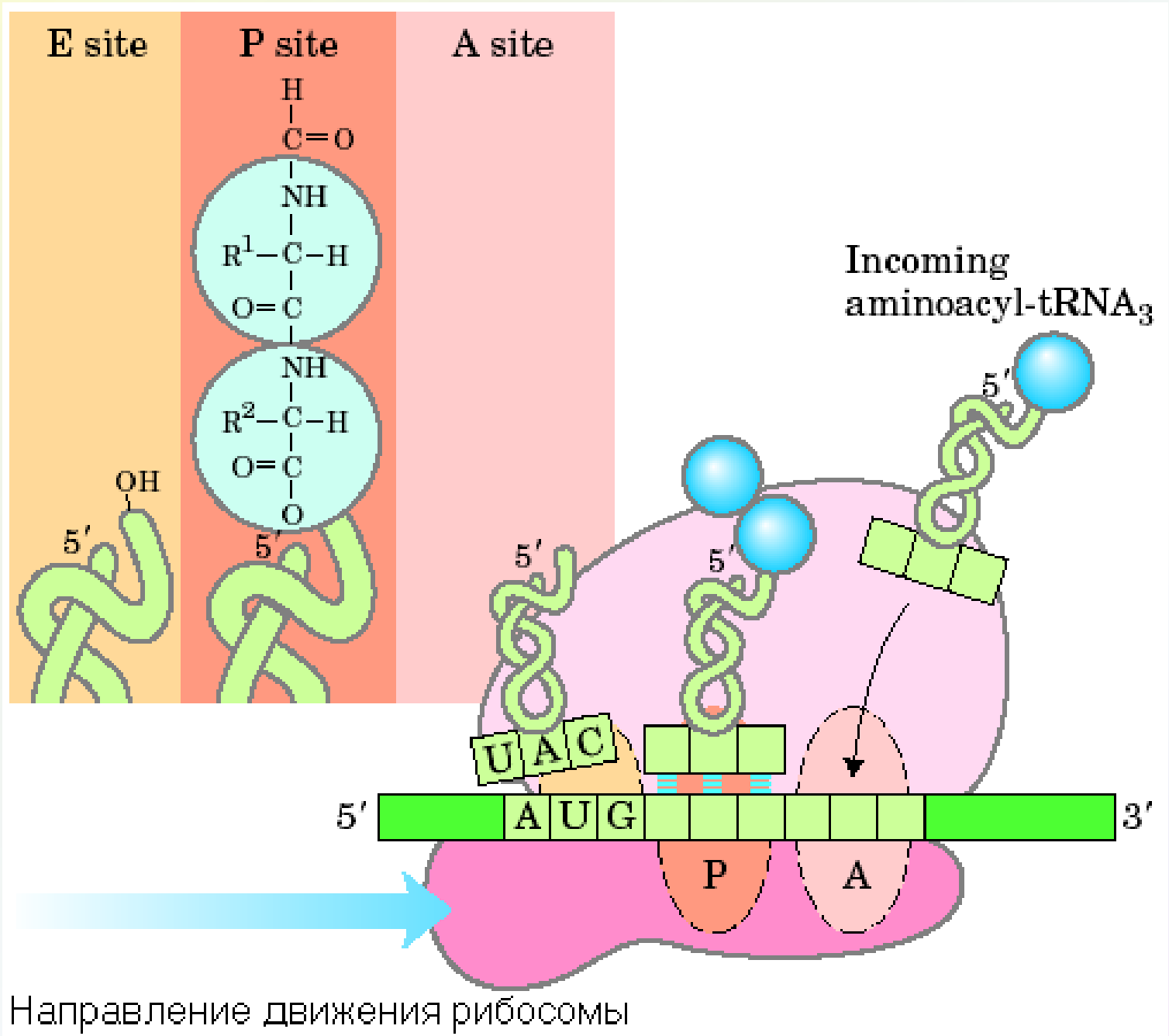
W
F
O
H
L
R
I
S
R



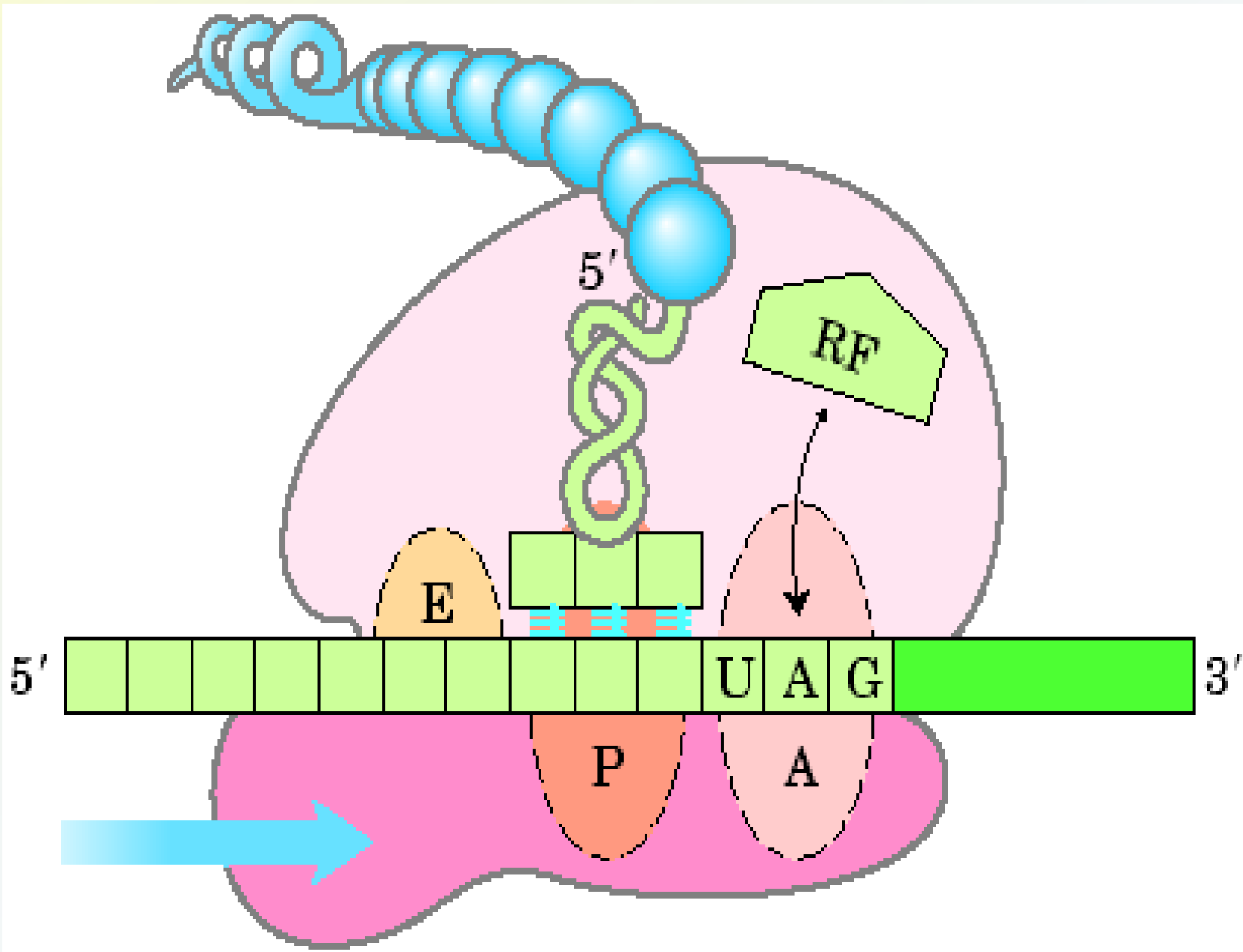
95014615R



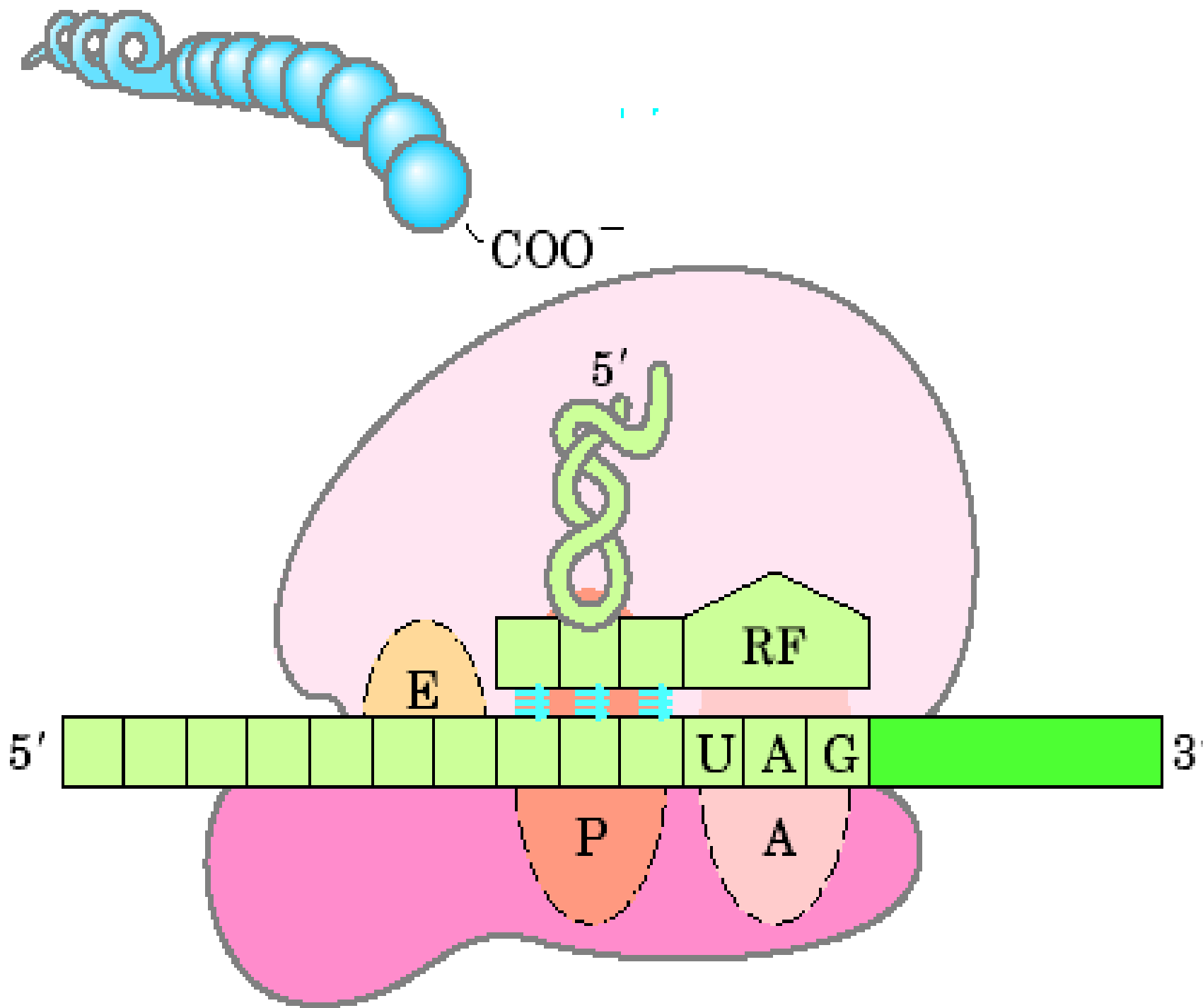
В
Г
О
Е
Л
В
Т
З
Я



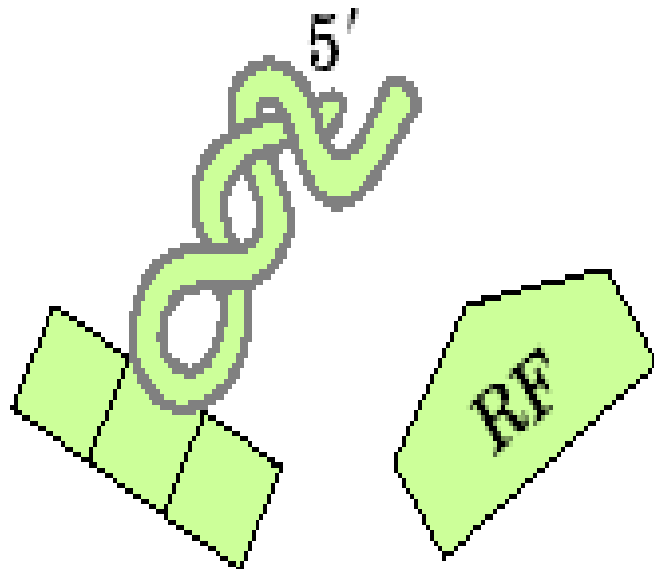
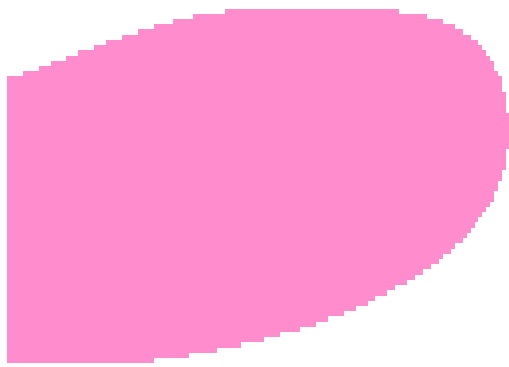
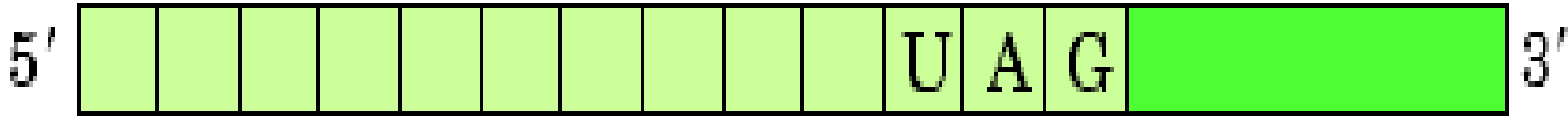
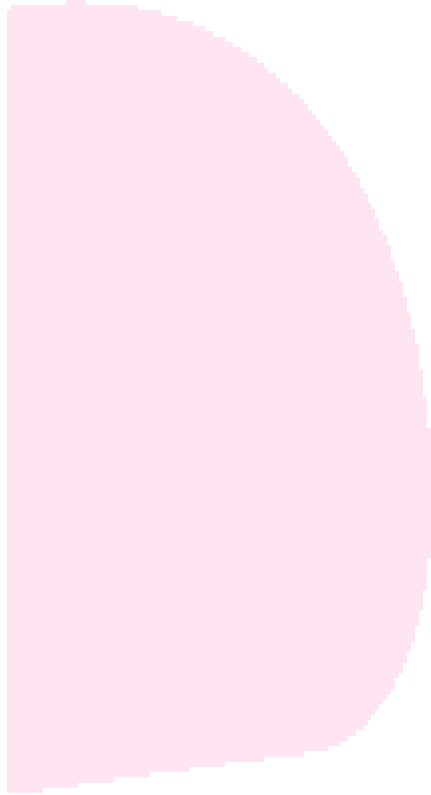
T
P
M
S
H
R
J
S
R



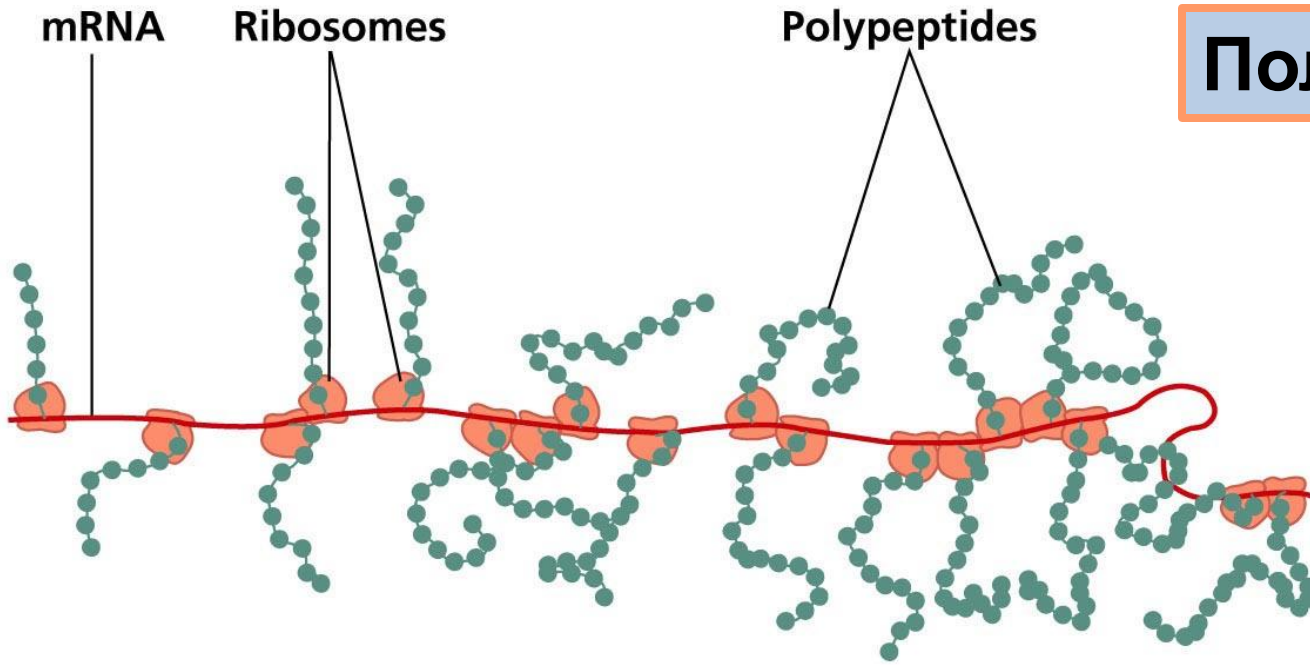
T
P
M
S
H
a
T
S
R



**T
P
P
M
N
H
A
T
N
R**



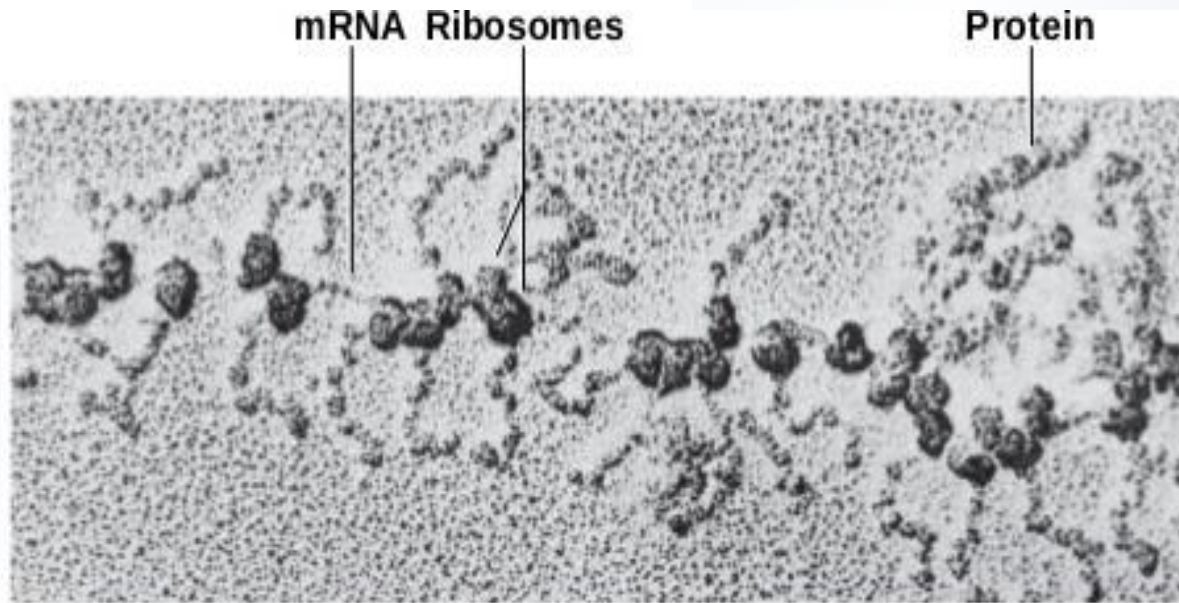
Полирибосомы



Direction of transcription

(a)

Copyright © 2006 Pearson Education, Inc



60 nm

Fig

Посттрансляционная модификация белков (процессинг)

- **Удаление метионина с N-конца**
- **Модификация молекулы белка (добавление простетических групп)**
- **Связывание между собой субъединиц олигомерного белка**

Посттрансляционная модификация белков

- **Химическая модификация аминокислот (гидроксилирование, метилирование)**
- **Ограниченный протеолиз**
- **Формирование структур белковой молекулы**
- **Транспорт белка к месту выполнения функции**

РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА БЕЛКА

- **регуляция на уровне экспрессии генов**
- **регуляция на стадии транскрипции**
- **регуляция на стадии процессинга мРНК**
- **время жизни мРНК**
- **регуляция на уровне трансляции**
- **регуляция на уровне посттрансляционной модификации белков**

На экспрессию генов у эукариот влияет

- Организация хроматина и доступность генов**
- Изменение количества генов**
- Перестройка генов или генетическая рекомбинация**

ИНГИБИТОРЫ МАТРИЧНЫХ БИОСИНТЕЗОВ

**ДЕЙСТВИЕ ИНГИБИТОРОВ МАТРИЧНЫХ БИОСИНТЕЗОВ КАК
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ОСНОВАНО НА:**

- МОДИФИКАЦИИ МАТРИЦ (ДНК ИЛИ РНК)**
- МОДИФИКАЦИИ БЕЛОКСИНТЕЗИРУЮЩЕГО АППАРАТА
(РИБОСОМ)**
- ИНАКТИВАЦИИ ФЕРМЕНТОВ**

Ингибиторы синтеза клеточной

стенки

Пенициллины
Монобактамы
Цефалоспорины
Карбапенемы
Гликопептиды
Бацитрацин
Циклосерин

Ингибиторы синтеза белка

ингибиторы 30S-субъединиц рибосом

Тетрациклины
Аминогликозиды

ингибиторы 50S-субъединиц рибосом

Макролиды
Хлорамфеникол
Линкомицин

Ингибиторы функций

цитоплазматической мембраны

Полимиксины

Антиметаболиты

(метаболизм фолиевой кислоты)

Сульфонамиды
Триметоприм

Ингибиторы синтеза

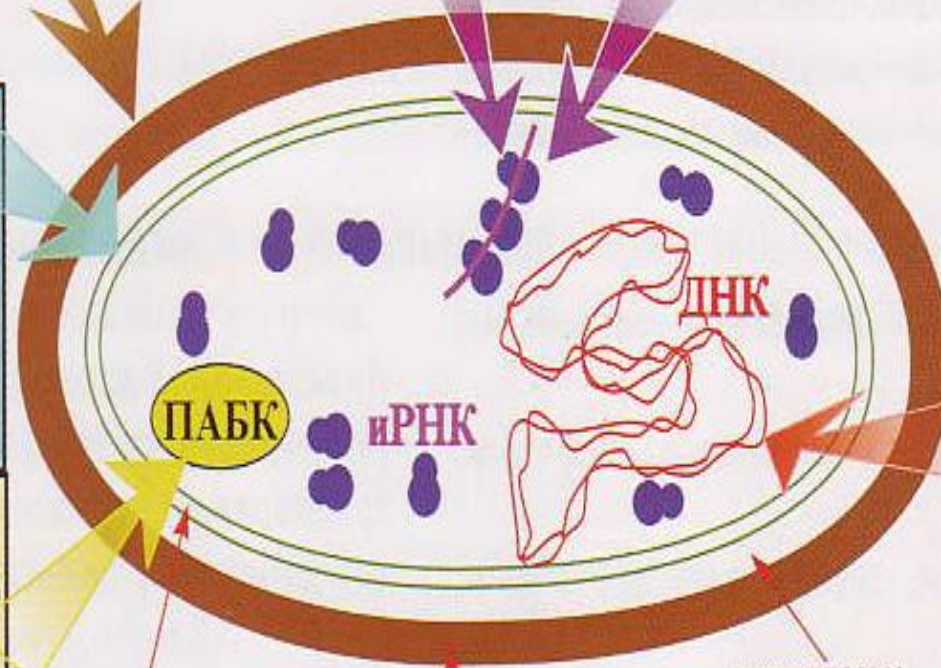
нуклеиновых кислот

Рифампицин

(ингибитор ДНК-зависимой РНК-полимеразы;
нарушение транскрипции)

Хиволоны

(ингибитор ДНК-гиразы;
нарушение репликации ДНК)



цитоплазматическая мембрана

клеточная стенка

периплазма
(бета-лактамаза,
аминогликозидмодифицирующие ферменты)