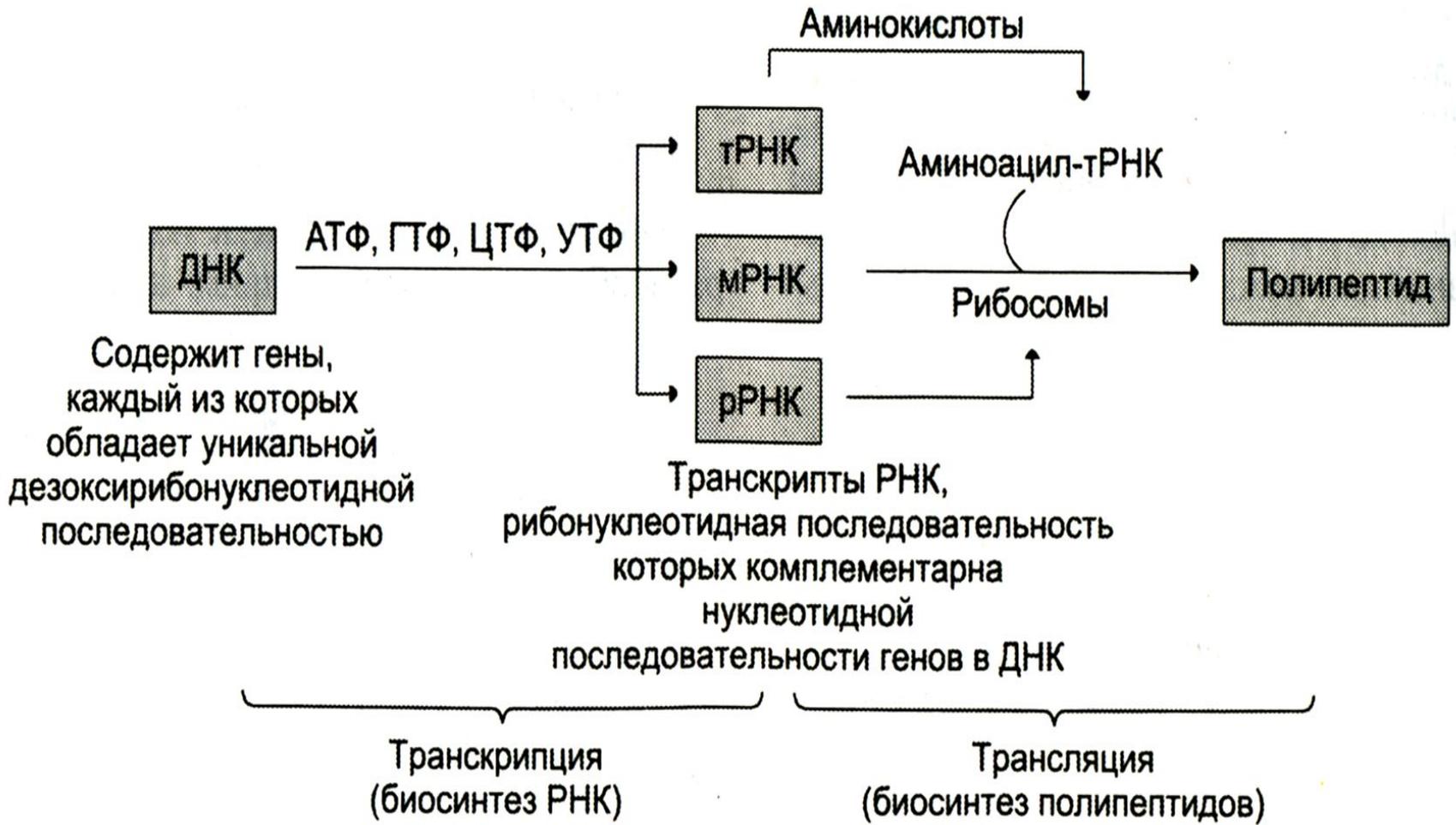


Обмен нуклеиновых кислот. Биосинтез белков.

- Нуклеиновые кислоты – уникальные молекулы. **ДНК** – хранит наследственную информацию о структуре белков, **РНК** реализуют ее в процессе синтеза белков.
- **Образование ДНК, РНК и белка осуществляется по механизму матричного синтеза.**

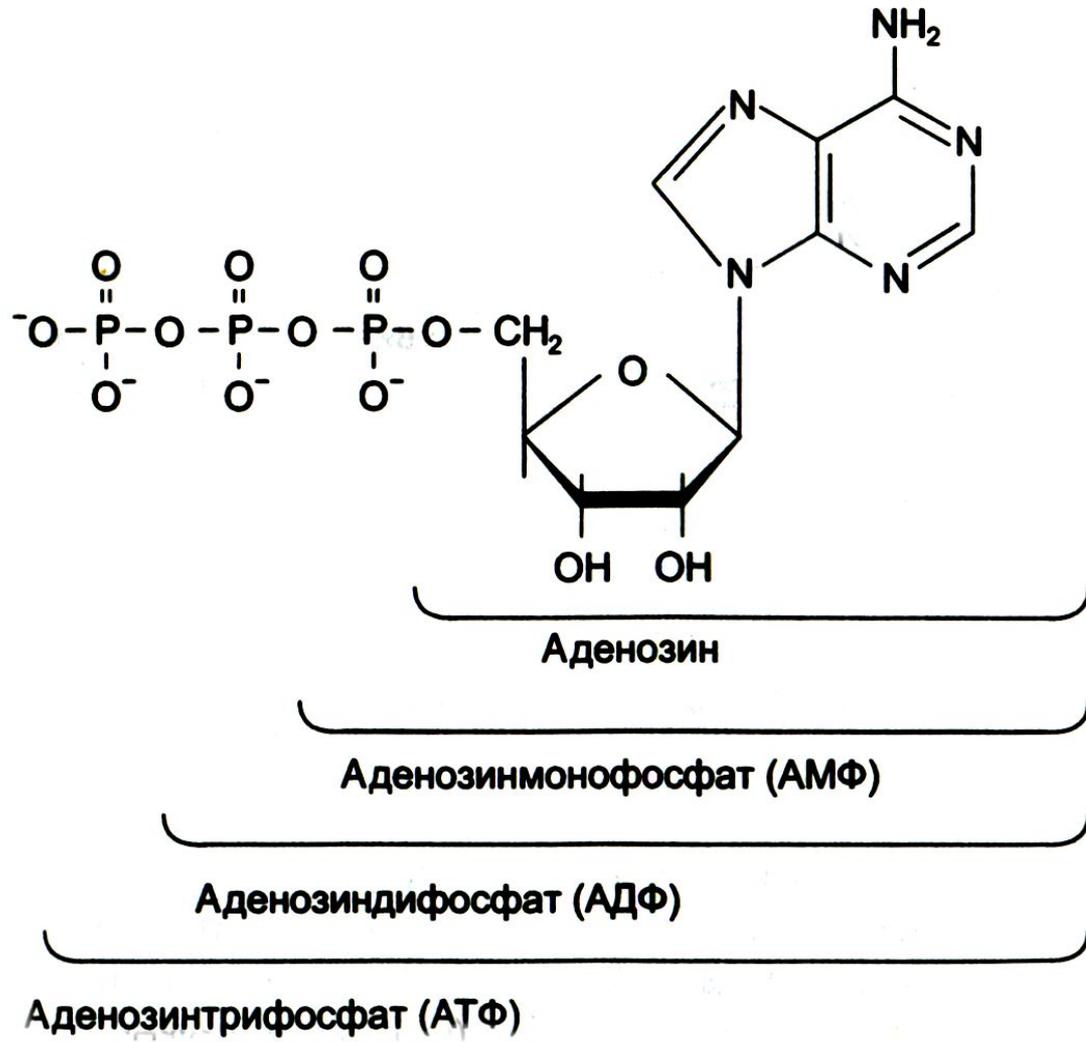


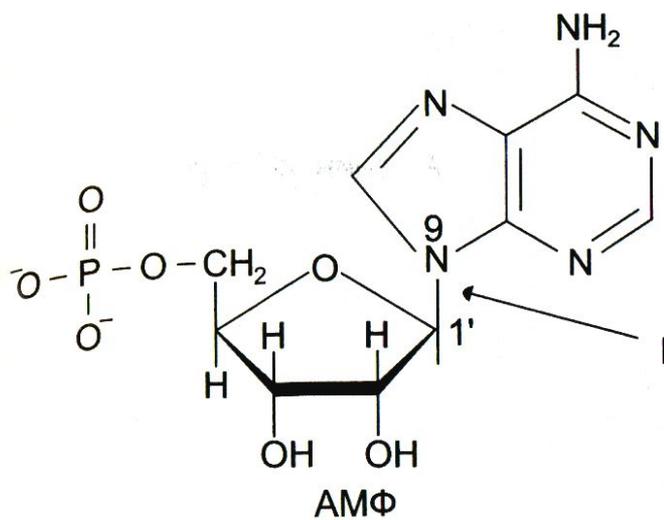
ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

- **Мишер (1869г.)** выделение ДНК из ядерного материала тимуса, селезенки и спермиев.
- **Чаргафф Э. (1951г.)** - соотношение пуринов и пиримидинов в ДНК.
- **Уотсон Д., Крик Ф. (1953г.)** – модель пространственной структуры ДНК.
- **Жакоб Ф., Моно Ж. (1961г.)** – гипотеза оперона, контролирующего синтез белка.
- **Ниренберг М. (1968 г.)** – расшифровка генетического кода.

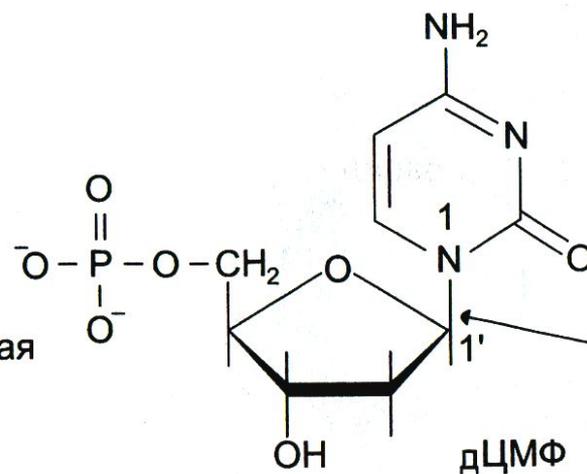
Строение нуклеиновых кислот

- Нуклеиновые кислоты – линейные полимеры, состоящие из **нуклеотидов**, соединенных **3-5 О-Р-О** связями.
- Нуклеотиды состоят из **азотистых оснований** (пуринов или пиримидинов), **сахаров** (рибозы или дезоксирибозы) и остатка **фосфорной кислоты**.
- Комплементарные азотистые основания соединяются в ДНК **водородными связями**
- Цепи ДНК антипараллельны: **5-ОР** и **3-ОН** концы.

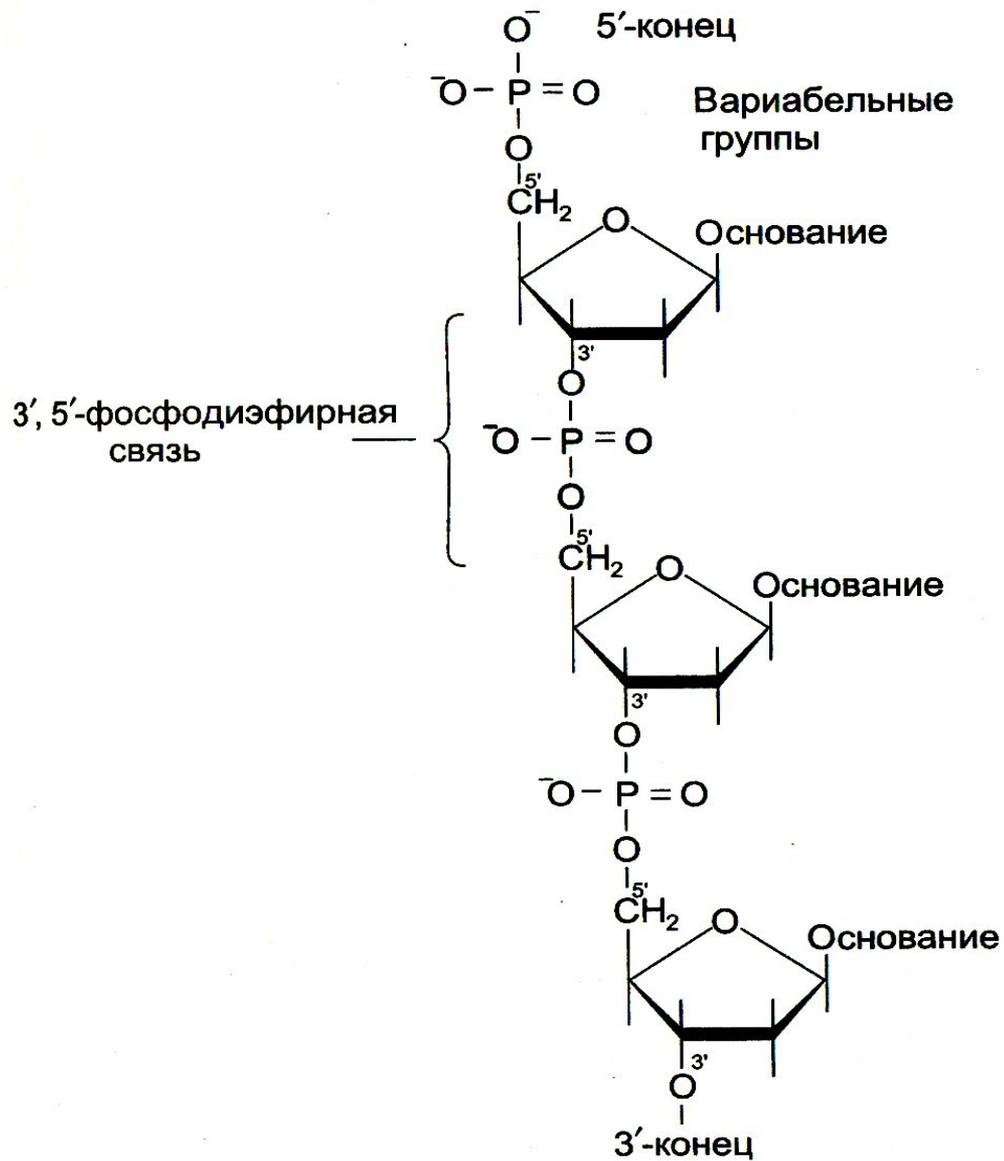




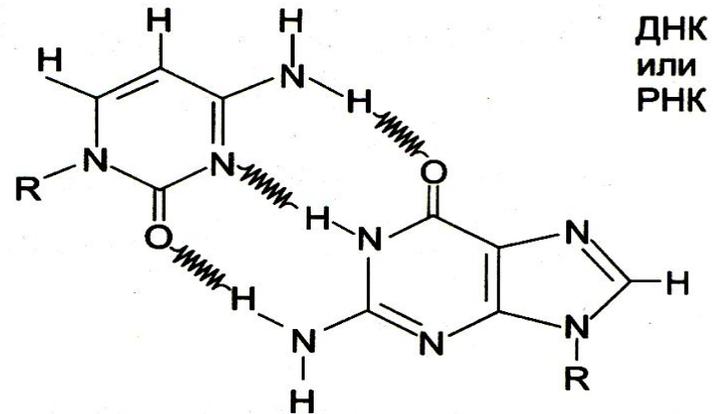
N-гликозидная
связь



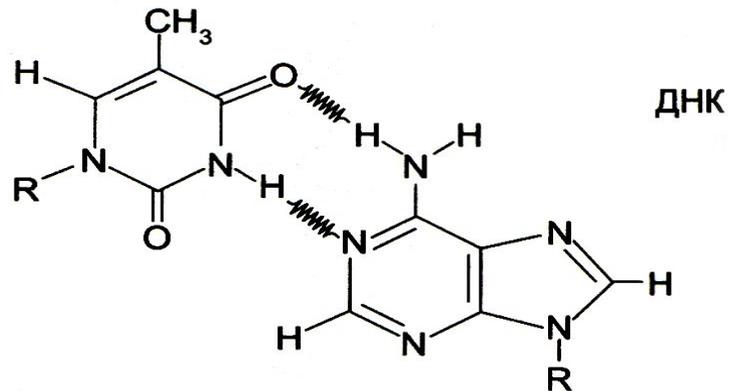
N-гликозидная
связь



Цитозин ⋮ Гуанин
(три водородные связи)



Тимин ⋮ Аденин
(две водородные связи)

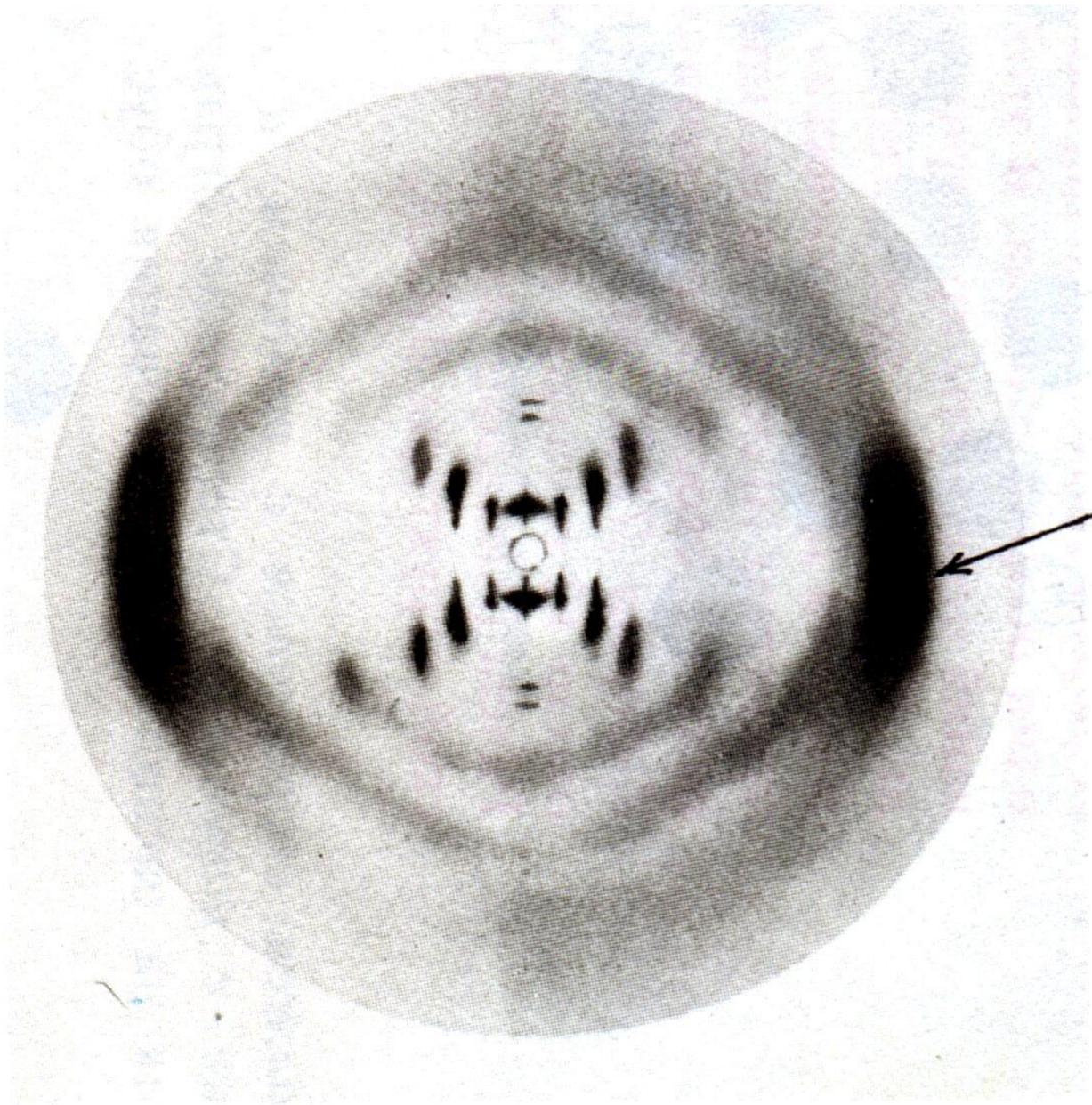


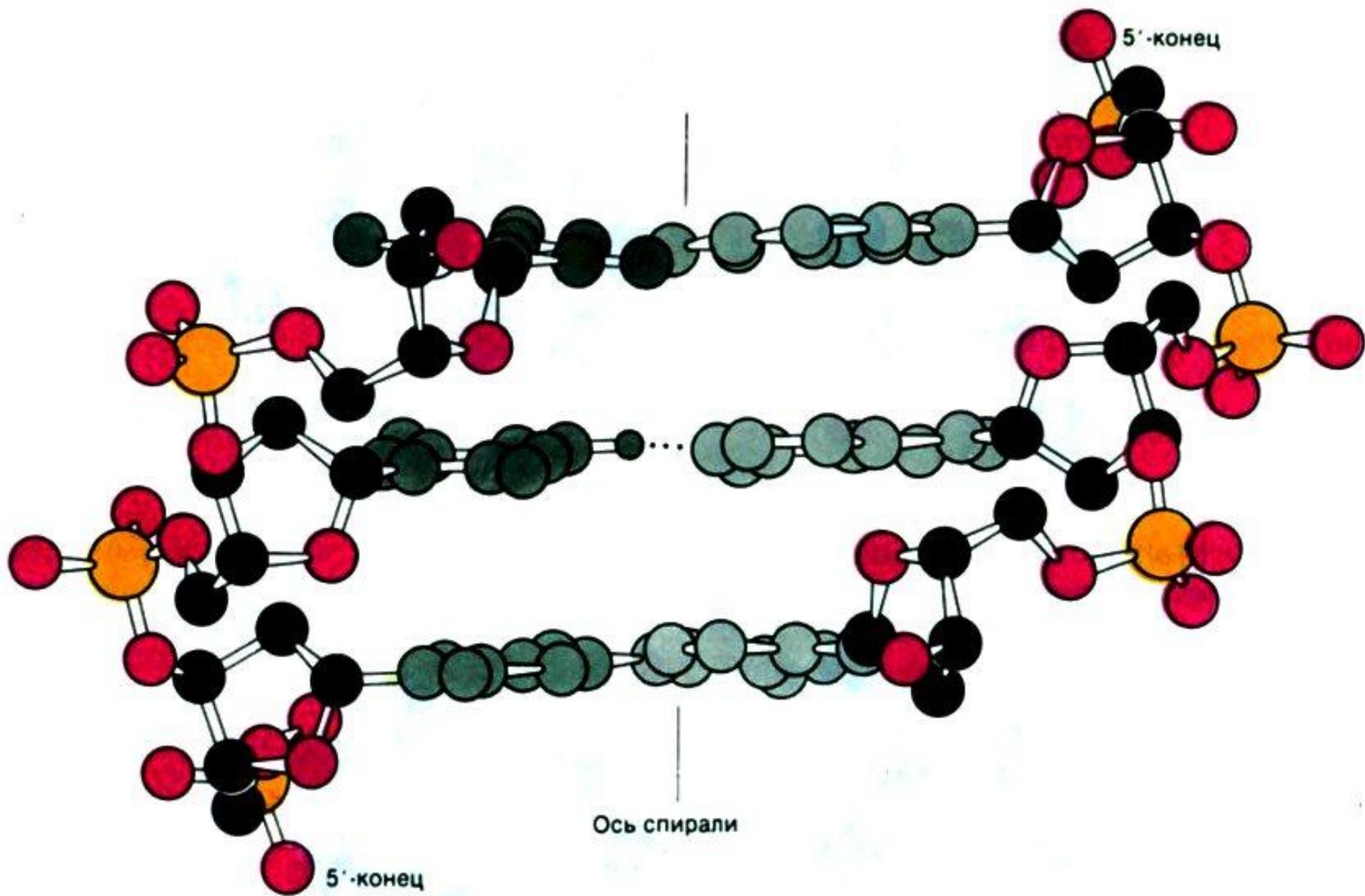
Пурины и пиримидины

- **Азотистые основания** – гетероциклические, плоские структуры, существуют в кето – и энольной форме, образуют производные (метилцитозин, гидроксиметилцитозин, метиламинопурин)
- Плохо растворимы в воде, разделяются тонкослойной хроматографией, поглощают УФ при 260 нм.

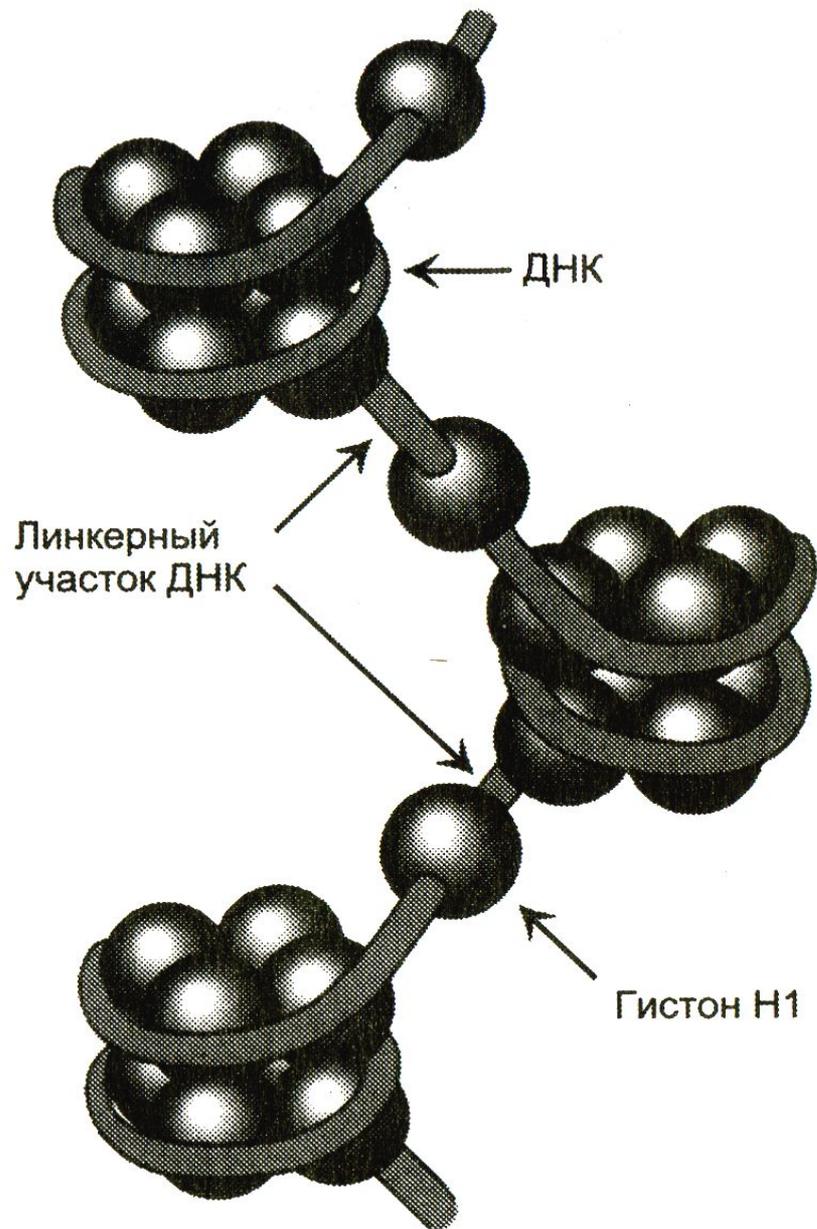
Пространственная структура нуклеиновых кислот

- **Первичная структура** – последовательность нуклеотидов
- **Вторичная структура** – двойная спираль ДНК (А, В, С, Д – переходные конформации); «петлеобразная» структура т РНК
- **Третичная структура** -суперспирали, кольцевые структуры.









Внешний обмен нуклеиновых кислот

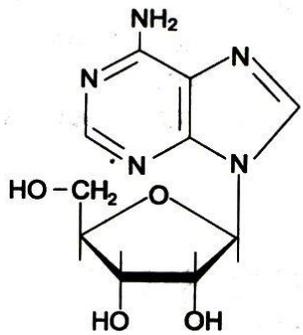
- Нуклеопротеины пищи в кислом желудочном соке распадаются на нуклеиновые кислоты и белки.
- **ДНК-аза и РНК-аза** поджелудочной железы гидролизуют 3'-5' O-P-O связи .
- **Фосфодиэстеразы** гидролизуют олигонуклеотиды до 3' и 5'-монопонуклеотидов.
- **Нуклеотидазы и фосфатазы** гидролизуют монопонуклеотиды до нуклеозидов и остатков фосфорной кислоты.

Метаболическая роль нуклеотидов

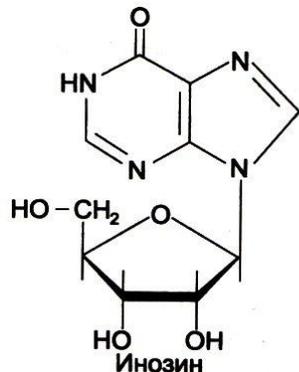
- **Мономеры** для синтеза ДНК и РНК
- Поддержание энергетического гомеостаза **АДФ – АТФ** (иногда другие нуклеотиды)
- Участие в синтезе углеводов (**УДФ**); липидов (**ЦТФ**)
- Участие в обезвреживании веществ (**УДФ - глю, ФАФС**)
- Образование нуклеотидных форм кофакторов (**НАД, НАДФН, ФАД, КоА**)
- Образование активной формы метионина (**аденозил – S met**), диацилглицерола – (**ЦДФ-диацилглицерол**), холина (**ЦДФ – фосфорилхолин**).
- **Циклические формы нуклеотидов** (**цАМФ, цГМФ, цИМФ**) – мессенджеры гормонов.
- Аллостерические эффекторы ферментов.

Катаболизм пуринов

- **АМФ** □ аденозин □ инозин □ гипоксантин □ ксантин □ **мочевая кислота**
- **ГМФ** □ гуанозин □ гуанин □ ксантин □ **мочевая кислота**
- Ключевой фермент – **ксантинооксидаза** (FMN^+ , Mo^{2+} , Fe^{2+}), конкурентный ингибитор – **аллопуринол**
- Только 15% мочевой кислоты распадается до аллантоевой кислоты, NH_3 , CO_2 и H_2O .
- **Накопление мочевой кислоты** – камни мочевыводящих путей; подагра.



Аденозин



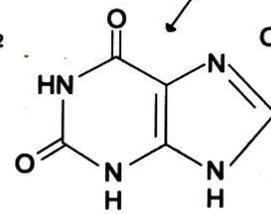
Инозин



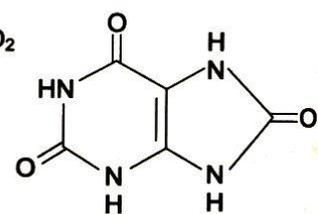
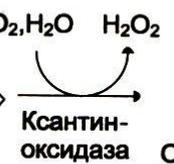
Рибозо-1-фосфат



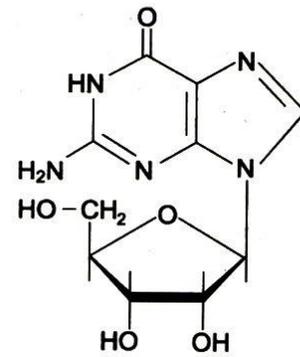
Гипоксантин



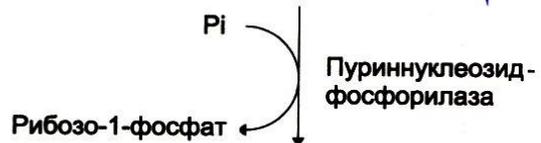
Ксантин



Мочевая кислота



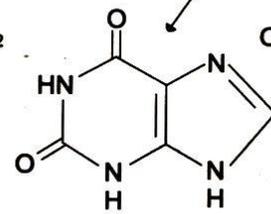
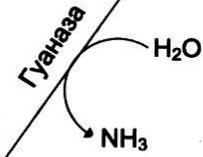
Гуанозин



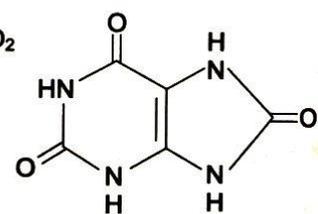
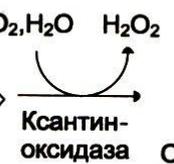
Рибозо-1-фосфат



Гуанин



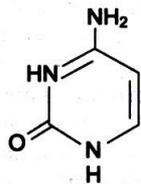
Ксантин



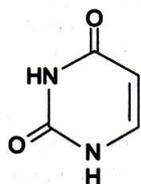
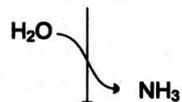
Мочевая кислота

Катаболизм пиримидинов

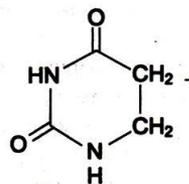
- ЦМФ □ УМФ □ **урацил**
ТМФ □ **ТИМИН**
- Восстановление и гидролиз пиримидинов □ раскрытие кольца □ **NH₃, CO₂, β- аланин, β – аминобутират.**
- Нарушение распада пиримидиннуклеотидов □ накопление НТФ в эритроцитах □ гемолиз; нарушения нервной системы.



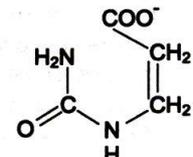
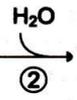
Цитозин



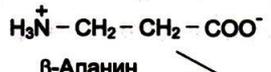
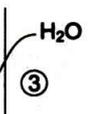
Урацил



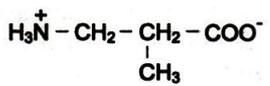
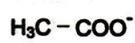
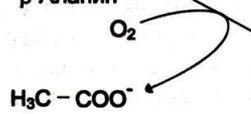
Дигидроурацил



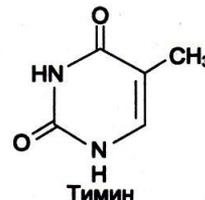
β-Уреидопропионат



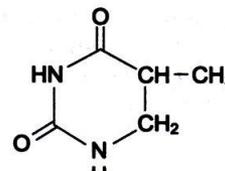
β-Аланин



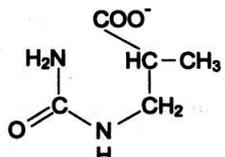
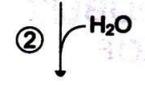
β-Аминоизобутират



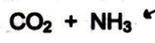
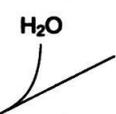
Тимин



Дигидротимин

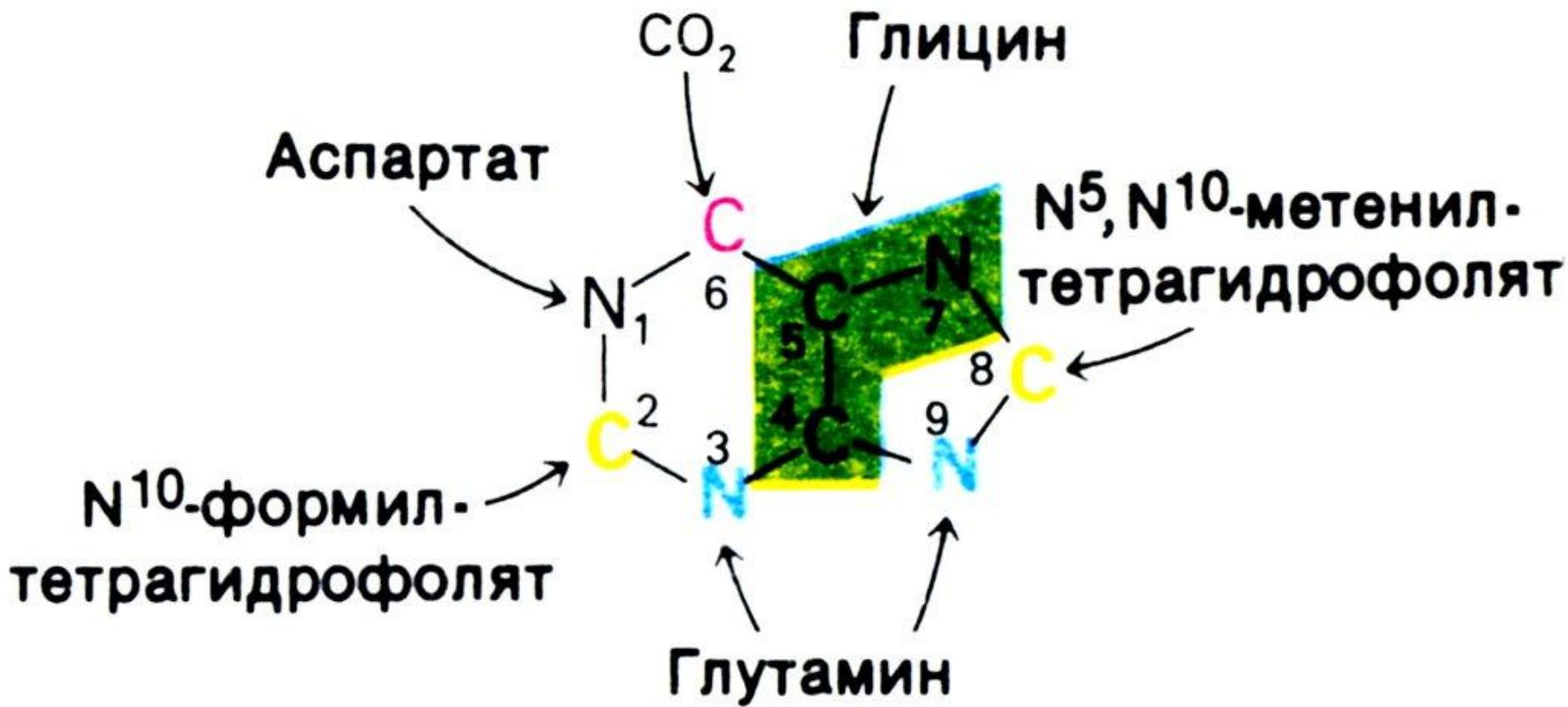


β-Уреидоизобутират



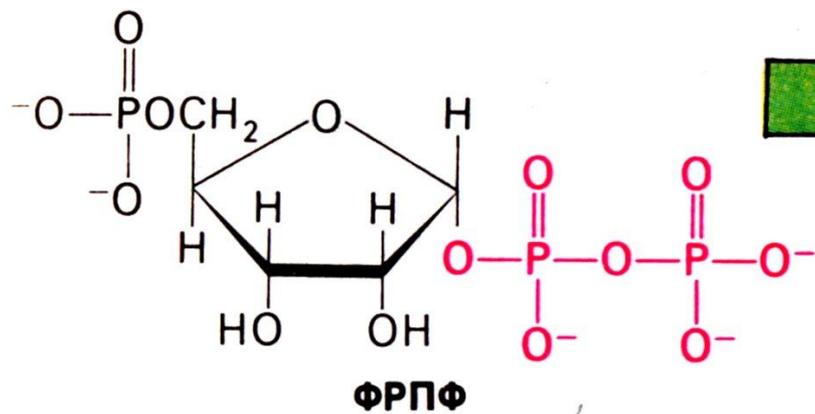
Синтез нуклеотидов

- Синтез нуклеотидов лимитируется **синтезом азотистых оснований de novo**.
- **Бьюкенен** с помощью меченых атомов показал происхождение атомов в гетероциклах (**асп, гли, глн, формил- и метенил - тетрагидрофолат, CO_2**).
- Источник **фосфата** – экзогенный.
- Источник рибозы – **глюкоза** (пентозофосфатный шунт).



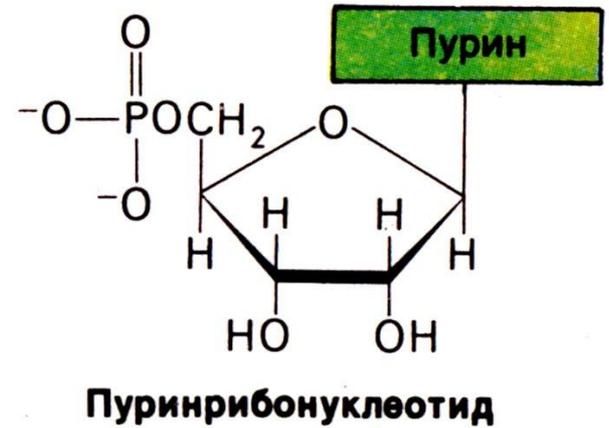
Биосинтез пуринов

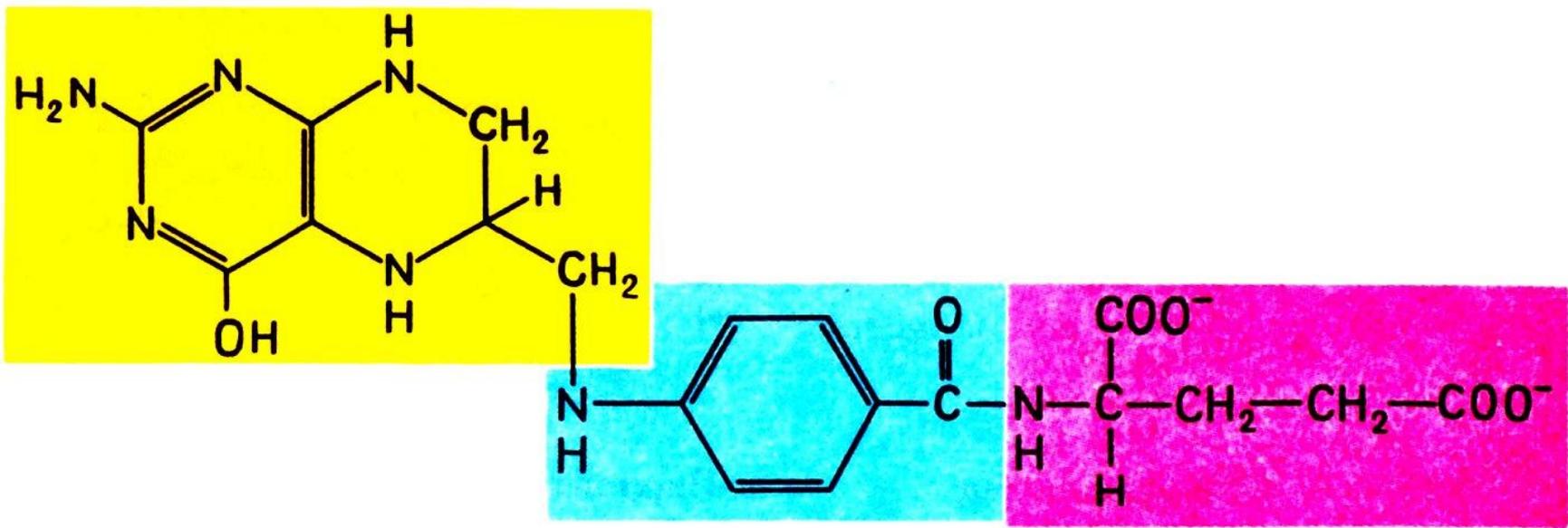
- На основе **5-фосфорибозил -1-пирофосфата** строится имидазольное кольцо, затем пуриновое.
- Общий предшественник пуриновых нуклеотидов – **инозинмонофосфат**.
- **ИМФ превращается в АМФ и ГМФ**
- **10- 20%** аденина и гуанина используются в готовом виде (в эмбриогенезе, у взрослых – в нервной ткани).



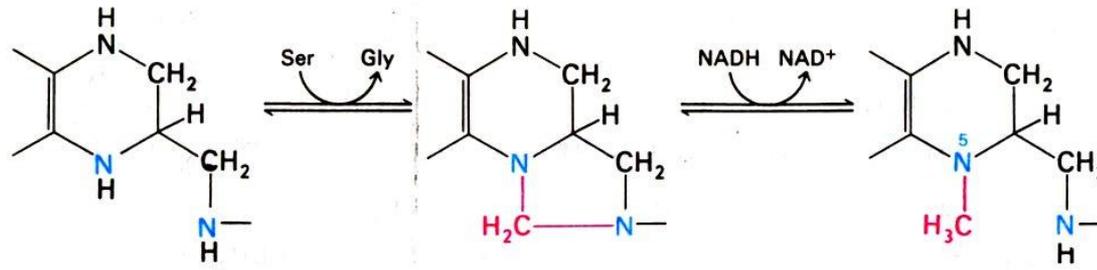
Пурин

PP_i





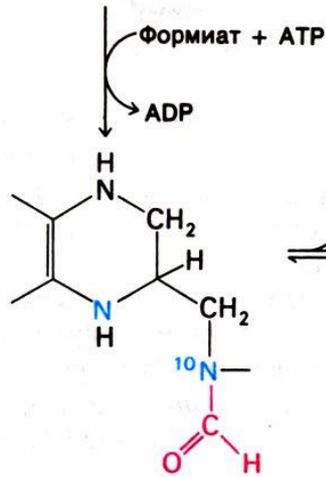
Тетрагидрофолат



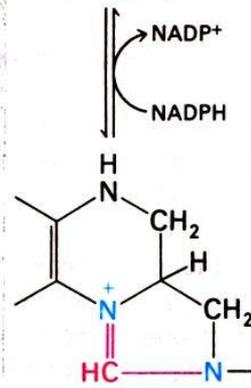
Тетрагидрофолат

***N*⁵,*N*¹⁰-метиле-
тетрагидрофолат**

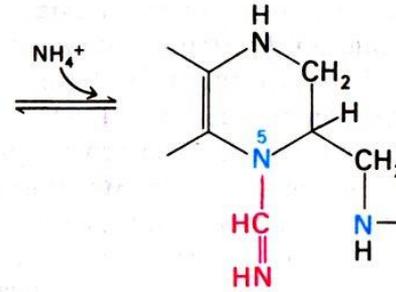
***N*⁵-метил-
тетрагидрофолат**



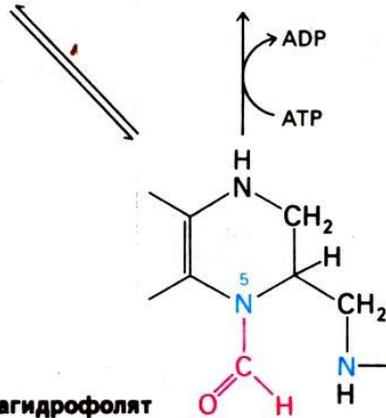
***N*¹⁰-формилтетрагидрофолат**



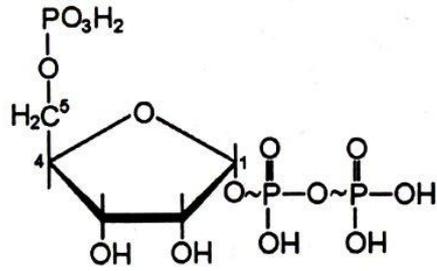
***N*⁵,*N*¹⁰-метенилтетрагидрофолат**



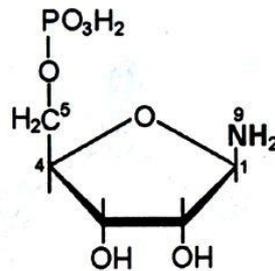
***N*⁵-формимино-
тетрагидрофолат**



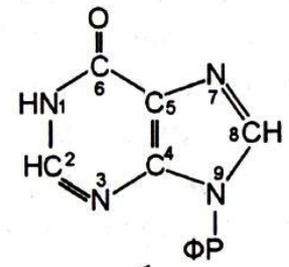
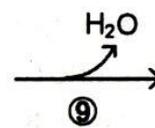
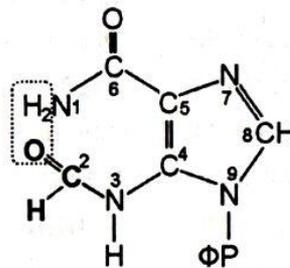
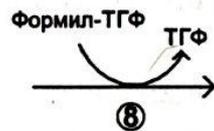
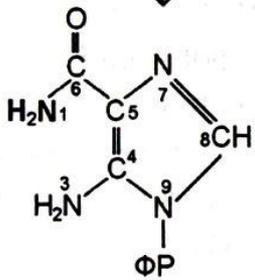
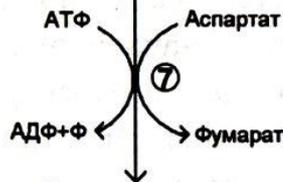
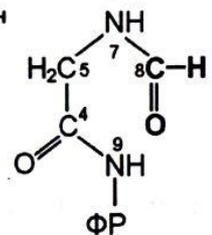
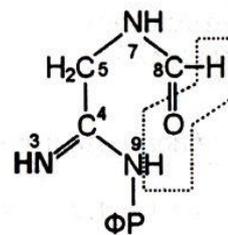
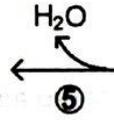
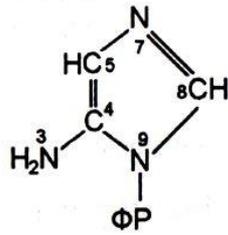
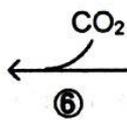
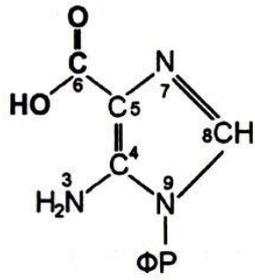
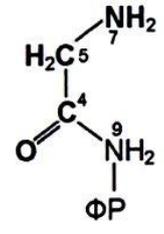
***N*⁵-формилтетрагидрофолат**



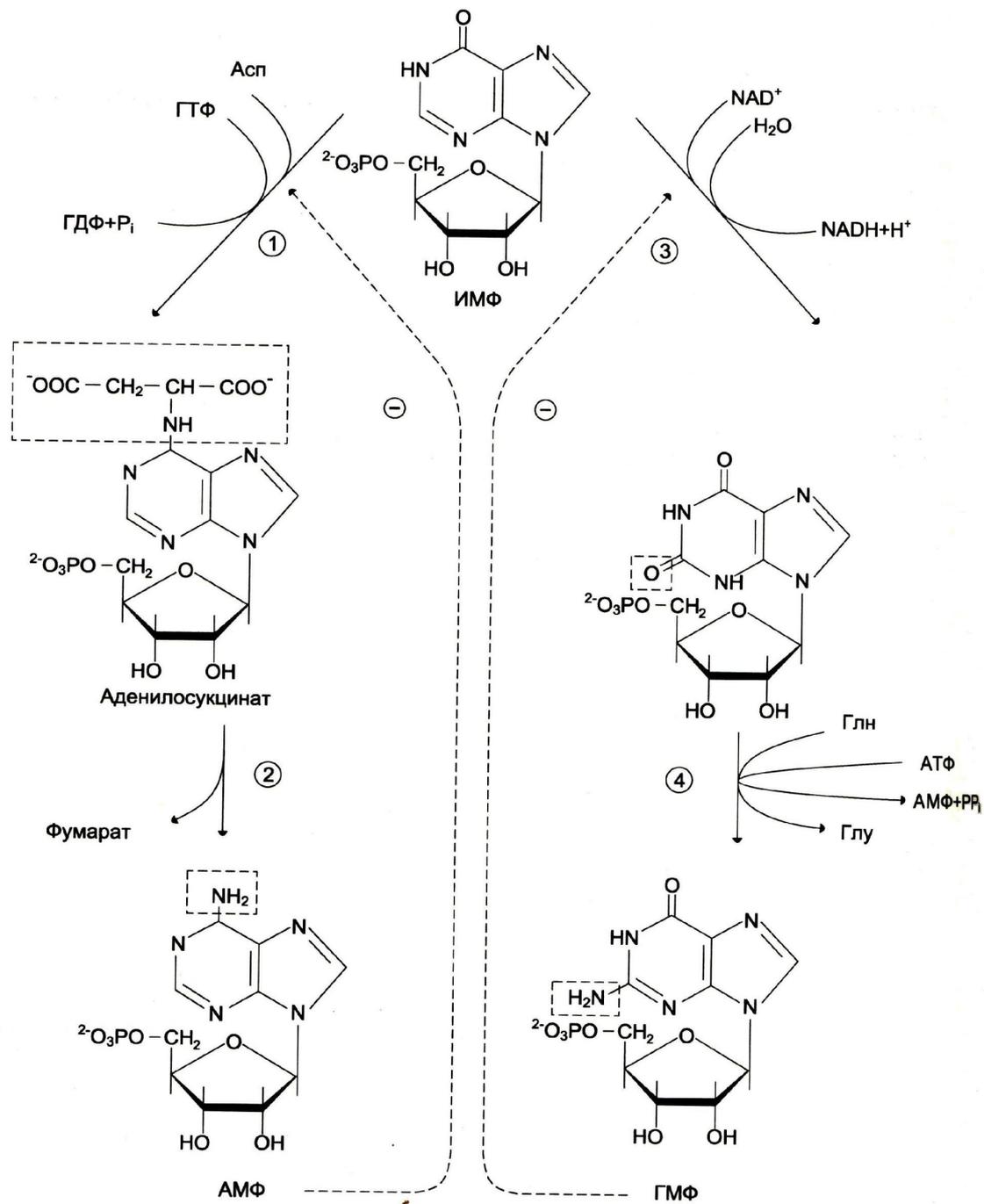
5'-Фосфорибозил-
-1-пирофосфат
(ФРПФ)



5'-Фосфори-
бозиламин (ФР-амин)

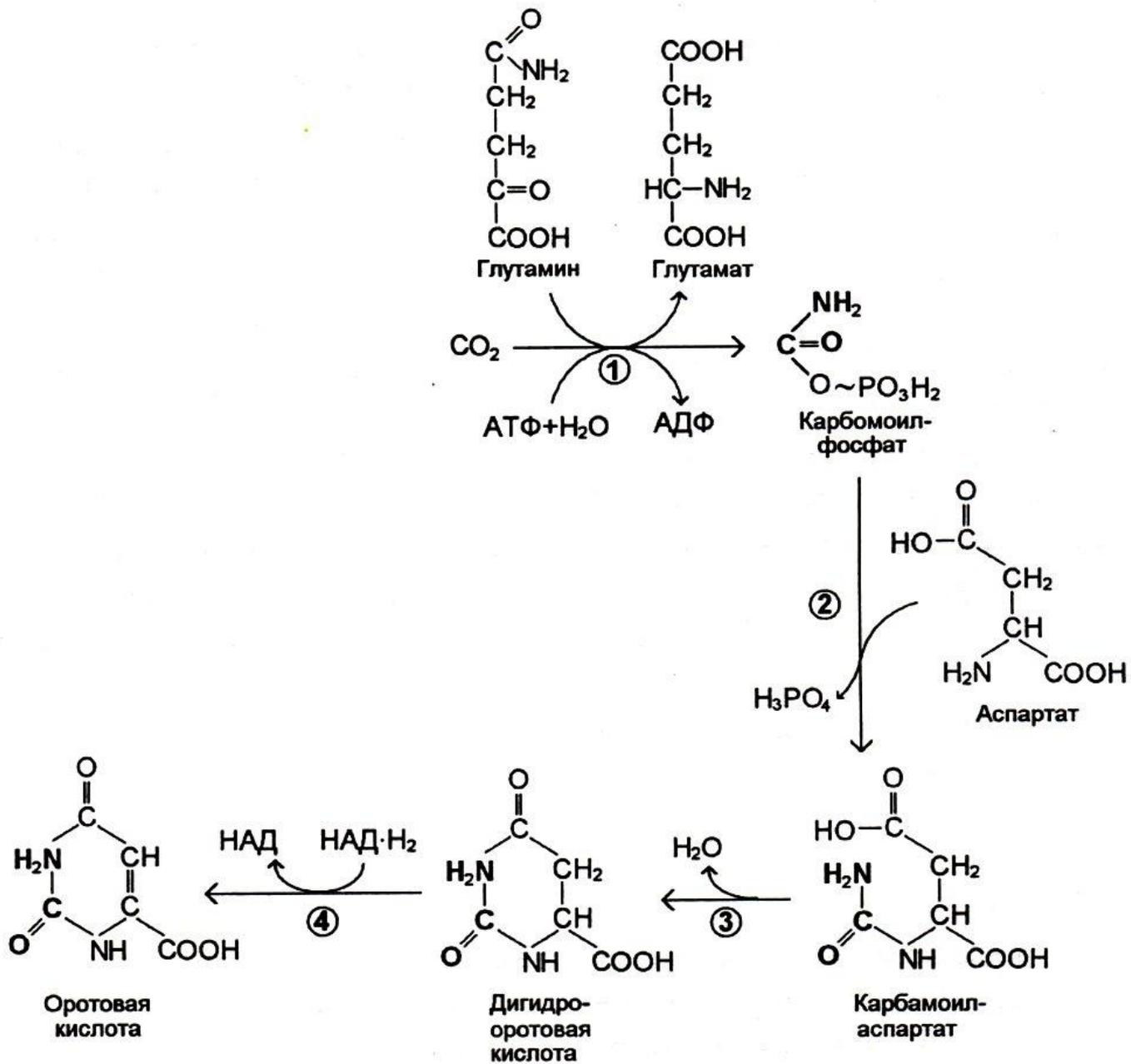


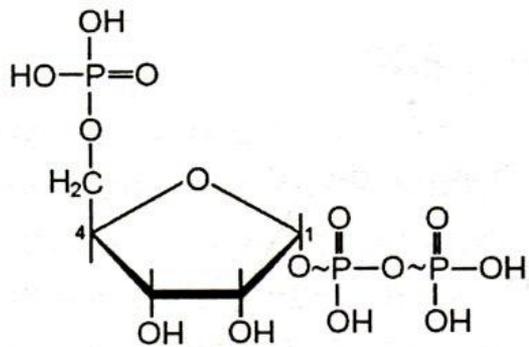
Инозинмонофосфат
(ИМФ)



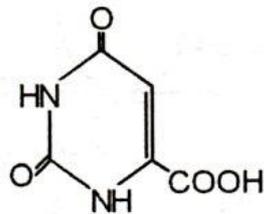
Биосинтез пиримидинов

- Биосинтез пиримидинов начинается с построения азотистого гетероцикла с участием **NH_3 , CO_2 , глн, асп.**
- Общий предшественник пиримидинов **оротовая кислота** соединяется с **1 – фосфорибозил-5 – пирофосфатом**, образуя **ОМФ** \square **УМФ**.
- **УМФ + глн** \square **ЦМФ**.
- Тимидиловый нуклеотид (для ДНК) образуется только на базе дезоксирибозы из **dУДФ** или **dЦДФ**.

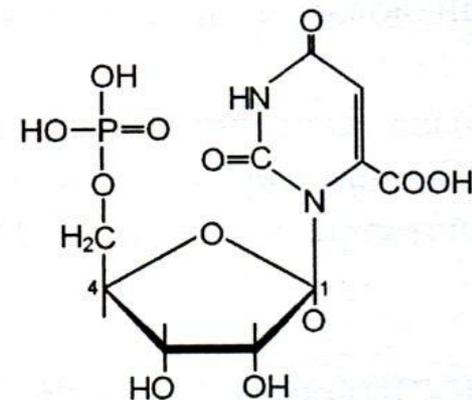
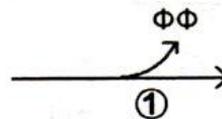




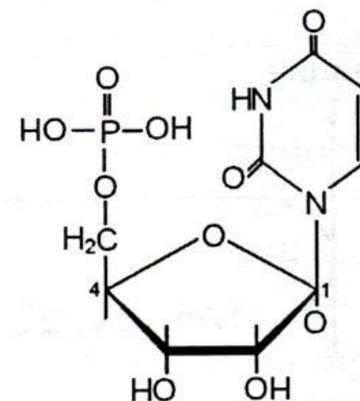
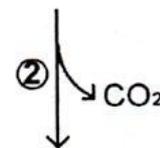
5-Фосфорибозил-
-1-пирофосфат
(α-форма)



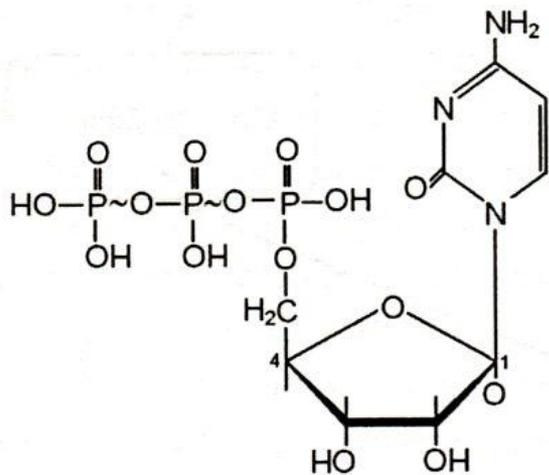
Оротовая
кислота



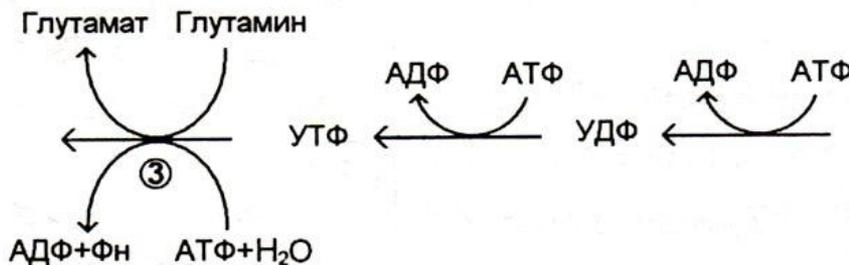
Оротидин-5'-монофосфат
(ОМФ)

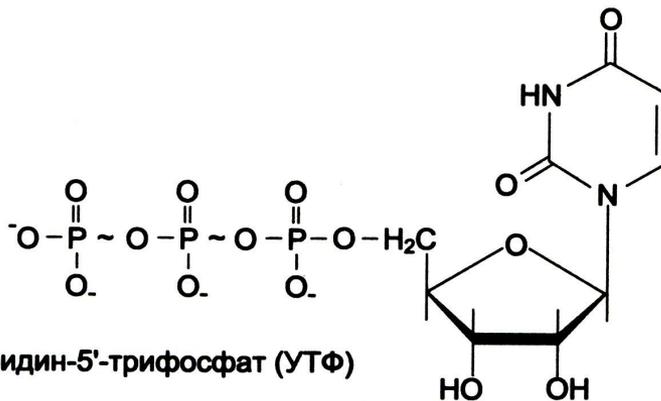


Уридин-5'-монофосфат
(УМФ)

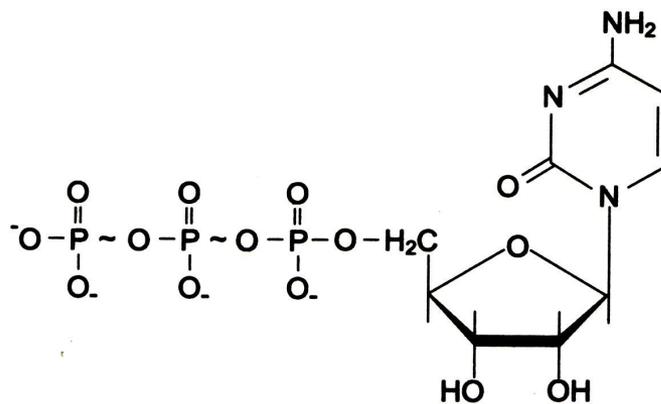
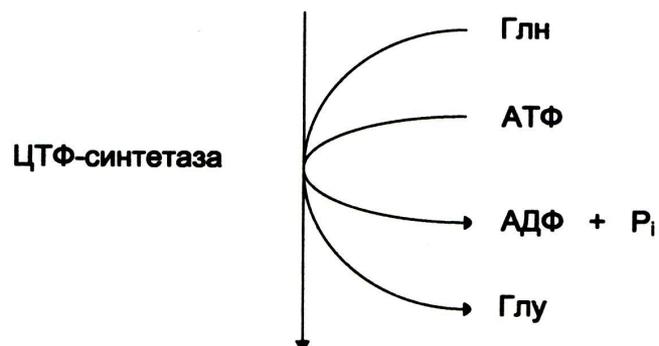


Цитидин-5'-трифосфат
(ЦТФ)





Уридин-5'-трифосфат (УТФ)



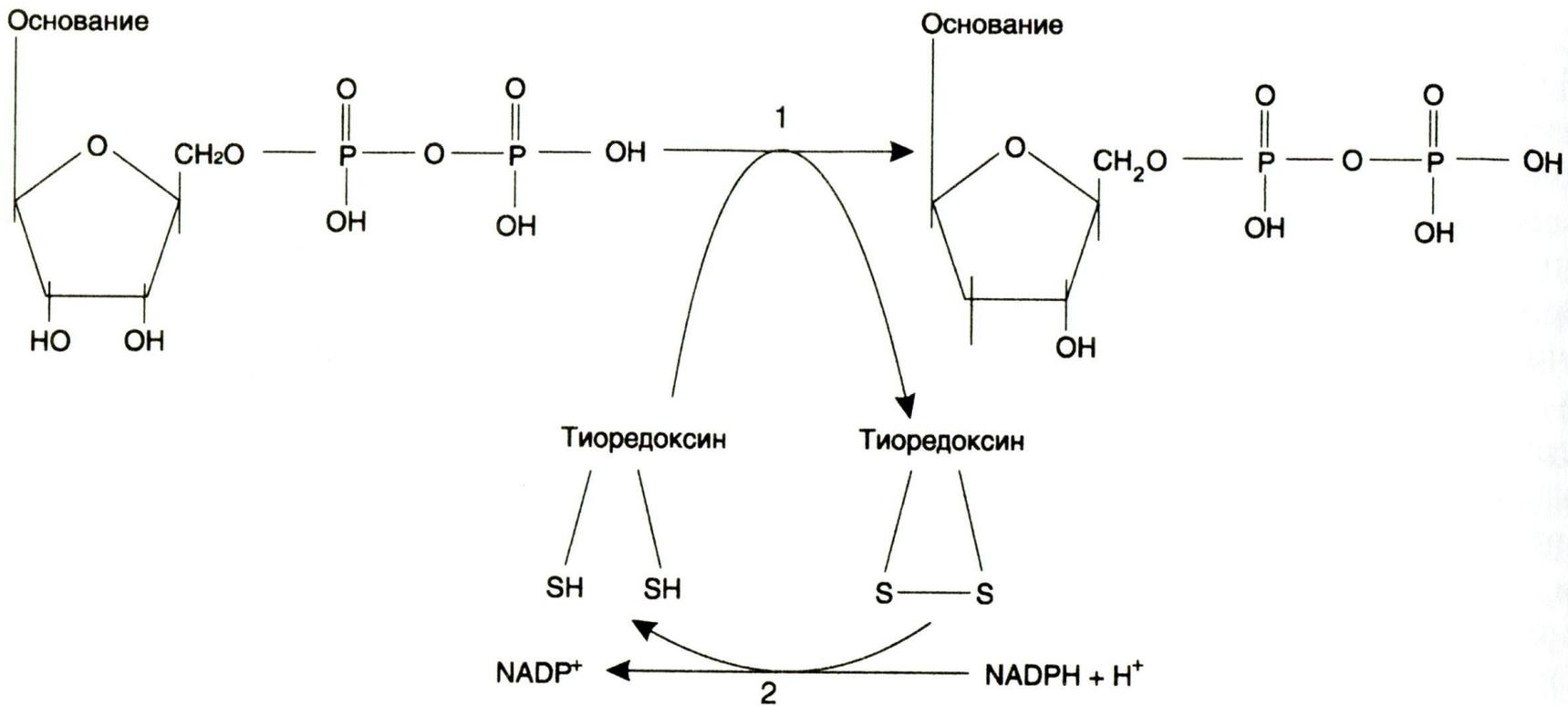
Цитидин-5'-трифосфат (ЦТФ)

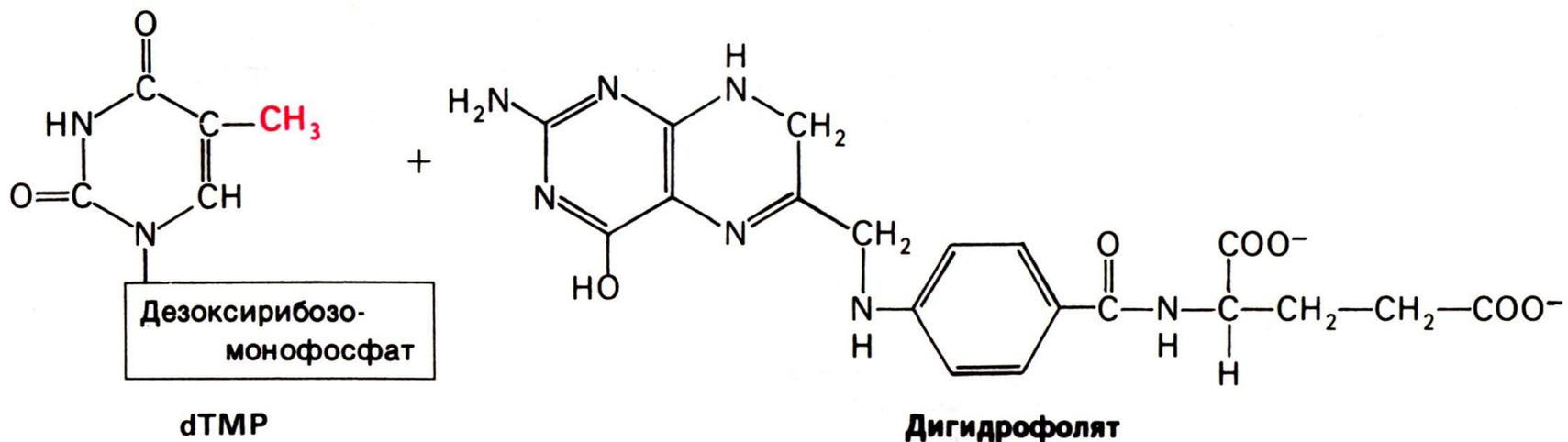
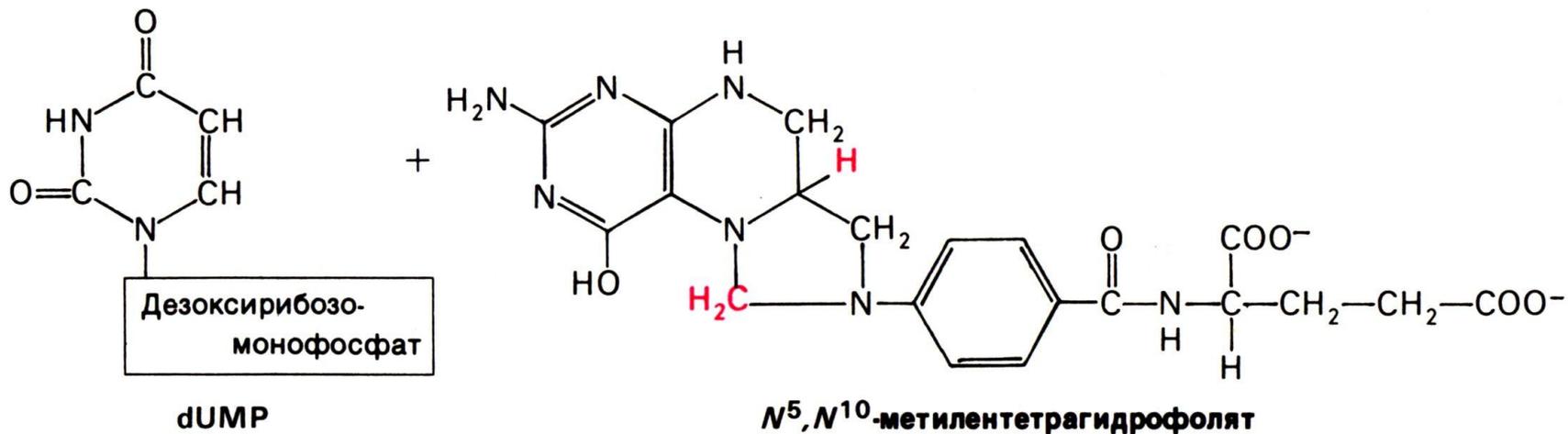
Образование нуклеозидтрифосфатов

- АМФ + АТФ \rightleftharpoons 2АДФ
- ГМФ + АТФ \rightleftharpoons ГДФ + АДФ
- ГДФ + АТФ \rightleftharpoons ГТФ + АДФ
- УМФ + АТФ \rightarrow УДФ + АДФ
- УДФ + АТФ \rightleftharpoons УТФ + АДФ
- Реакции катализируются
нуклеозидфосфокиназами

Синтез дезоксирибонуклеотидов

- Все нуклеотиды образуются с участием фосфор**рибозил**пирофосфата.
- Дезоксирибонуклеотиды образуются при **восстановлении рибозы** до **дезоксирибозы** в составе готовых нуклеотидов (НДФ).
- Ферменты: **рибонуклеотидредуктаза** (Fe^{2+}), **тиоредоксин редуктаза** (SH, NADFH).



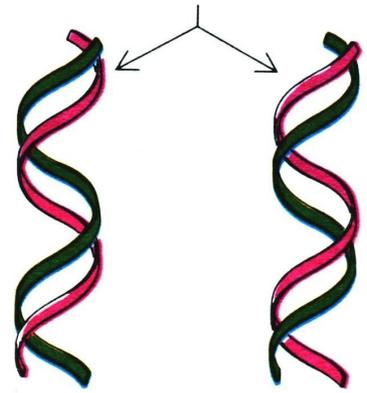


Репликация ДНК

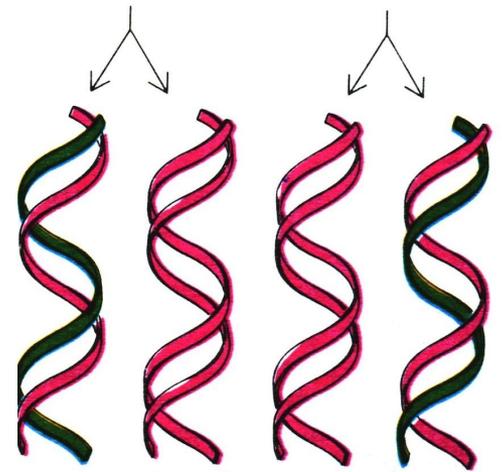
- Реакция **матричного** синтеза. Удвоение цепей ДНК, **матрицей** служит каждая из **одноцепочечных последовательностей «материнской» ДНК.**
- Репликация связана с **S- периодом** клеточного цикла (подготовка клетки к делению).
- Механизм репликации – **комплементарность, полуконсервативность.**
- **Результат** - образуются **двухроматидные хромосомы**, число хромосом не увеличивается..



Исходные родительские молекулы



Дочерние молекулы первого поколения



Дочерние молекулы второго поколения

Репликация ДНК

- Этапы: **инициация, элонгация, терминация синтеза и созревание дочерней цепи (метилирование).**
- **Репарация ошибок и повреждений.**
- В репликации участвует большое количество белков-регуляторов и **комплекс ферментов :**
топоизомеразы, хеликазы, ДНК – полимеразы α , β , ϵ , Δ , ДНК – лигаза)

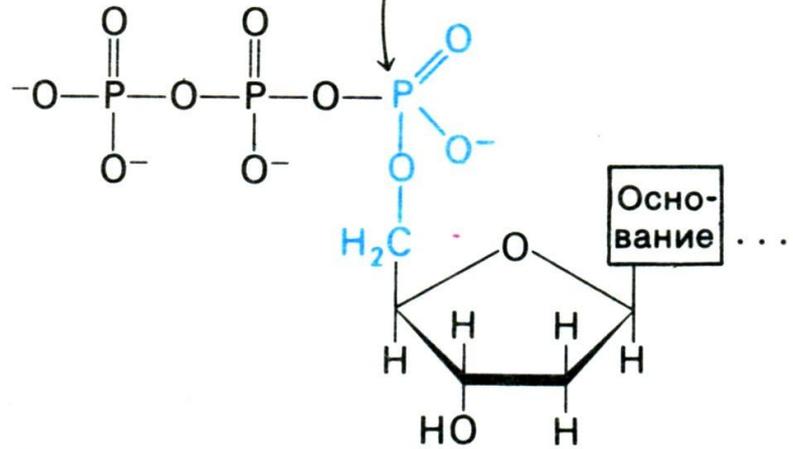
Репликация ДНК

- **Этап инициации:**
- Сигналом начала репликации служат **белковые факторы роста** (модифицирующие регуляторные белки?)
- Формирование одноцепочечных матриц: **топоизомераза** «разрезает» сахарофосфатный остов, **хеликаза** «расплетает» двойную спираль, **топоизомераза** восстанавливает О-Р-О связь.
- Формируется **репликативная «вилка»**, стабилизируются одноцепочечные участки (**SSB – белки**)

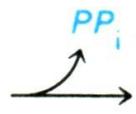
Репликация ДНК

- **Механизм реакции:**
- Субстратами служат дезоксинуклеозидтрифосфаты
- 3-ОН группа дезоксирибозы (рибозы) производит **нуклеофильную атаку α атома Р** в поступающем нуклеотиде. Оставшийся пирофосфат спонтанно гидролизуется.
- **Полимеразная реакция (образование одной О-Р-О связи) потребляет энергию гидролиза двух макроэргических связей.**

Затравочная цепь



М а т р и ч н а я
ц е п ь



Затравочная цепь



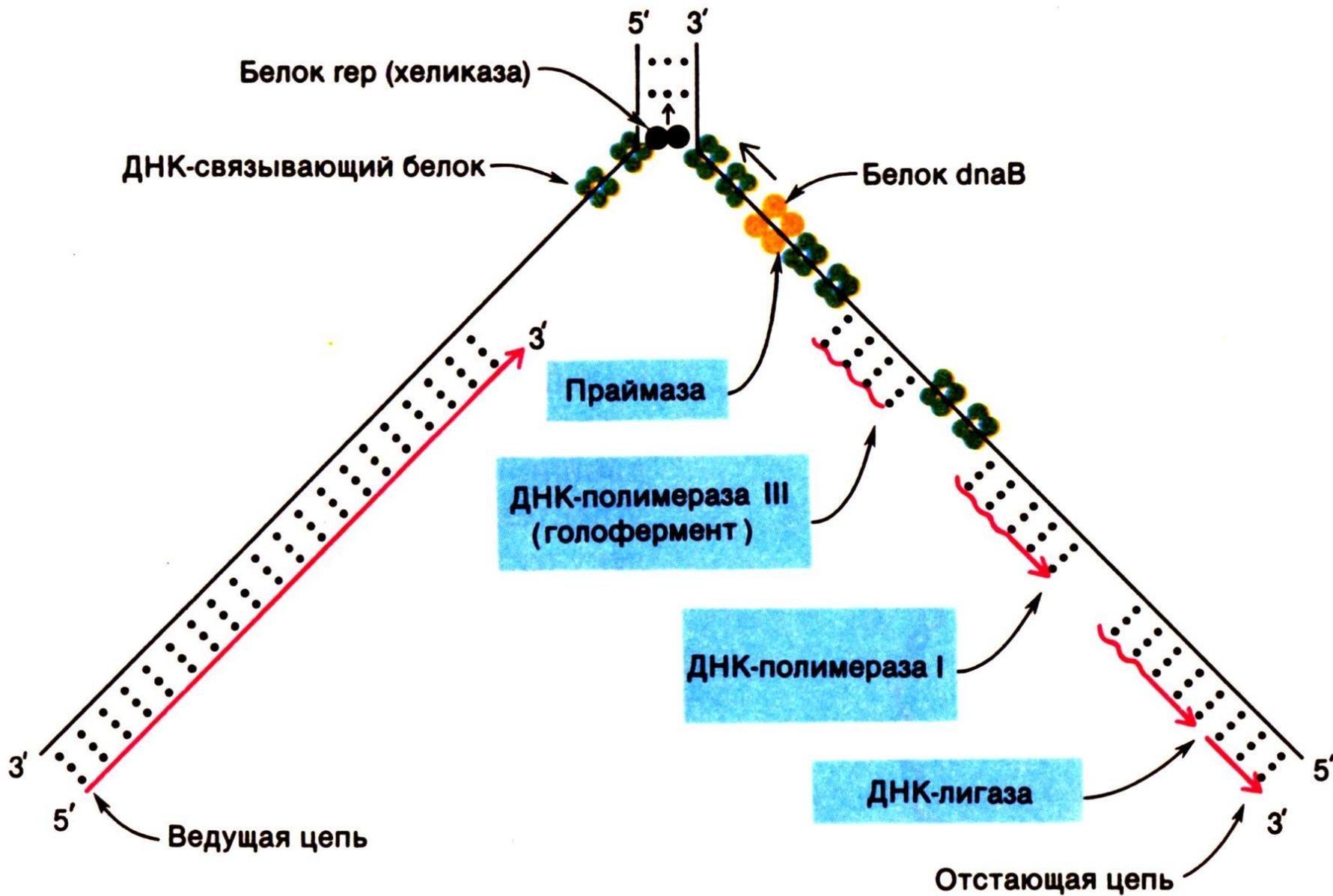
М а т р и ч н а я
ц е п ь

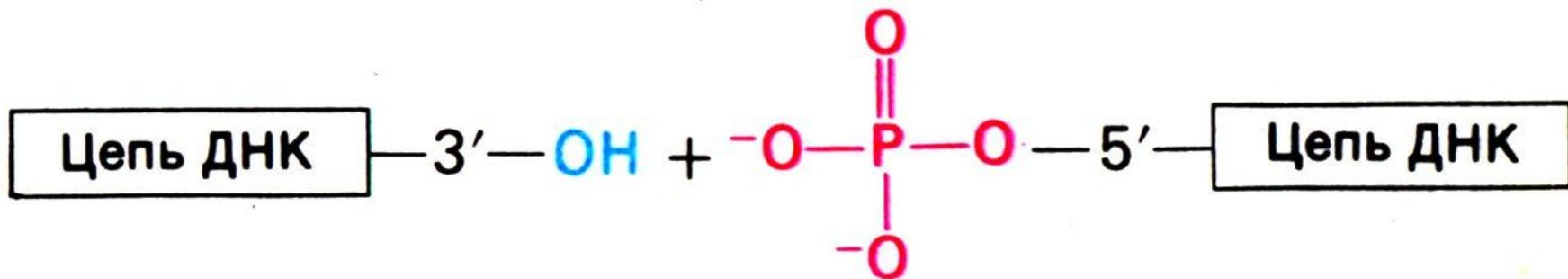
Репликация ДНК

- **Этап элонгации:**
- Направление синтеза **5' → 3'**
- **ДНК – полимераза α** синтезирует «затравку» (РНК- праймер) из 8-10 **рибонуклеотидов.**
- **ДНК – полимераза ϵ** к РНК – праймеру присоединяет 50 **дезоксирибонуклеотидов.**
- Основной синтез ведет **ДНК – полимераза Δ**
- **Н - связи между комплементарными основаниями возникают раньше, чем фосфодиэфирные между нуклеотидами**

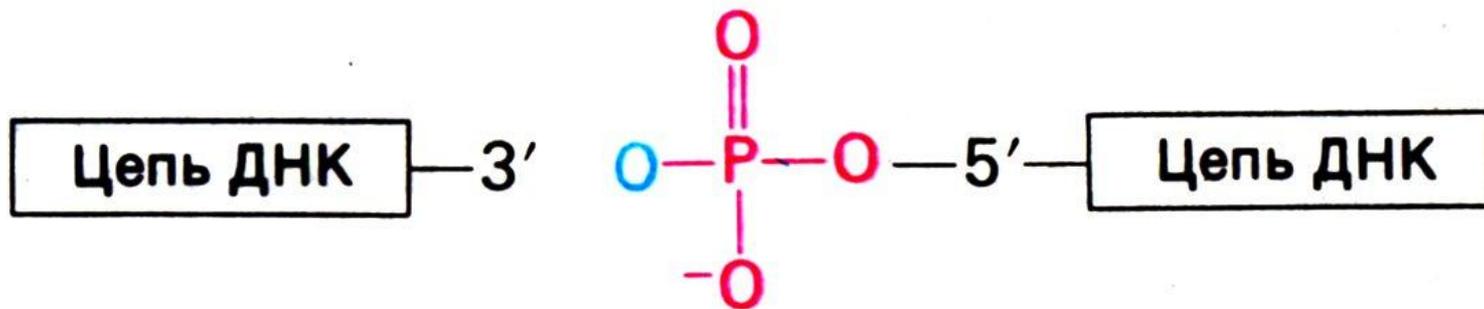
Репликация ДНК

- Реплицируются **одновременно обе** одноцепочечные **матрицы (5'→3')**
- **Одна** (лидирующая) цепь реплицируется **непрерывно**, **вторая** (отстающая) – **фрагментами**, против движения репликативной вилки.
- Каждый фрагмент создается **ДНК-полимеразой α** (РНК-праймер) и достраивается **ДНК-полимеразой ϵ** .
- **ДНК-полимераза β** отщепляет РНК-овые праймеры и застраивает бреши ДНК-овыми нуклеотидами.
- **ДНК-лигаза** «сшивает» фрагменты, катализируя реакцию между 3-ОН и 5-ОР концами (механизм, отличный от полимеразной реакции).



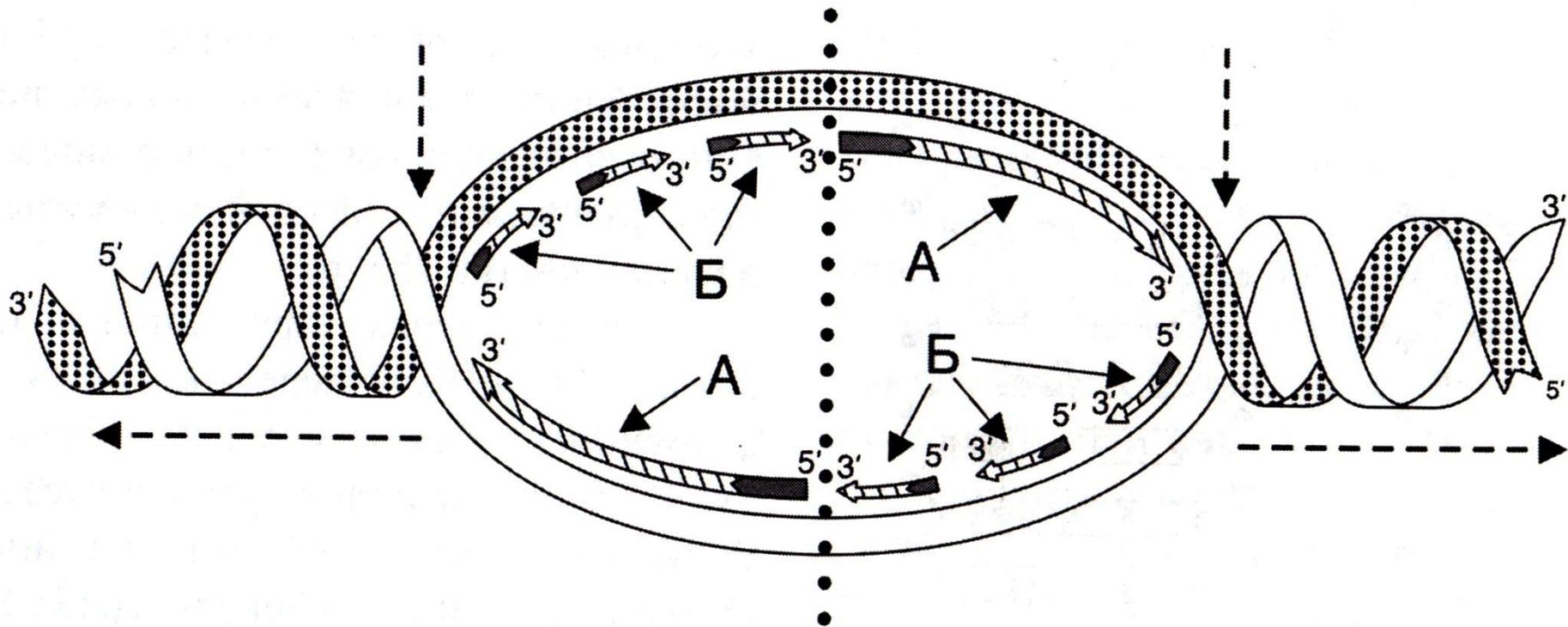


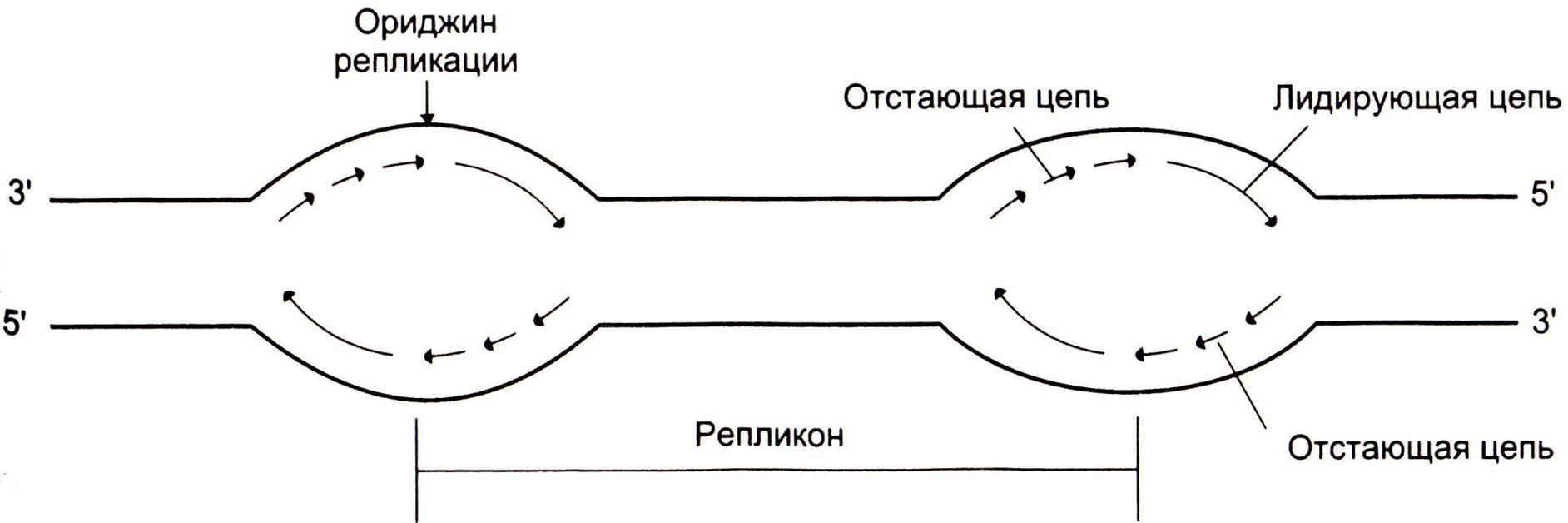
ДНК-лигаза
АТР (или NAD⁺)



Репликация ДНК

- Скорость репликации огромна, т.к. реакция идет в нескольких местах одновременно – **ориджины репликации**.
- Сайты репликации, ограниченные двумя ориджинами – **репликонами**.
- В ориджинах идет двунаправленная репликация до встречи репликонов (**модель катящихся колец**)

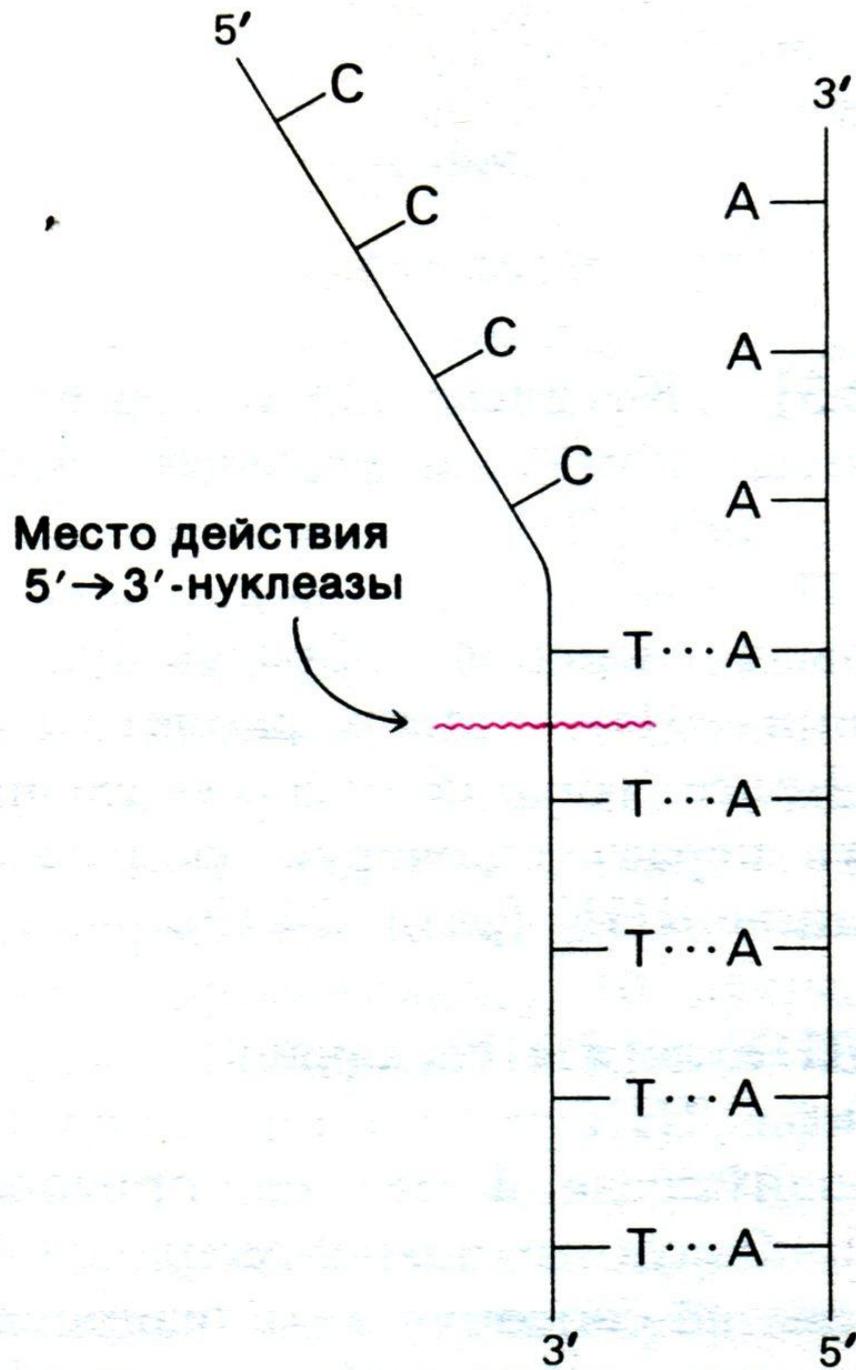




Репликация ДНК

- ДНК-полимеразы Δ и ϵ делают 1 ошибку на $10^5 - 10^6$ нуклеотидов (ДНК-полимераза α ошибается чаще).
- Полимеразы способны **редактировать свои ошибки**, обладая кроме **полимеразной еще двумя видами гидролазной** активности (экзо- и эндонуклеазной). Поэтому фермент узнает ошибочно встроенные нуклеотиды и удаляет их.



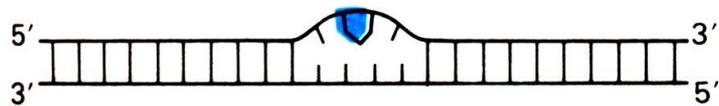


Репликация ДНК

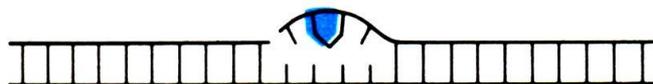
- **Ошибки в ДНК** (мутации) **возникают спонтанно** (ошибки репликации, дезаминирование нуклеотидов, депуринизация ДНК и т.д.)
- **Индукцируются мутагенными факторами** (физическими, химическими). Например, димеризация тимина под влиянием УФО.

Репликация ДНК

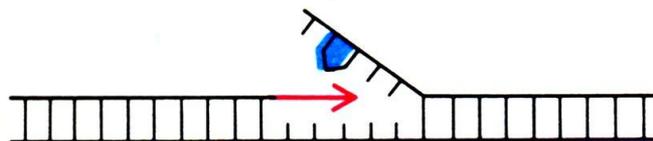
- **Комплекс ферментов репарации** узнает и вырезает поврежденные и химически измененные нуклеотиды,
- **ДНК-полимераза β** встраивает комплементарные нуклеотиды (если матрица сохранна!),
- **ДНК-лигаза** сшивает 3-ОН и 5-ОР КОНЦЫ.



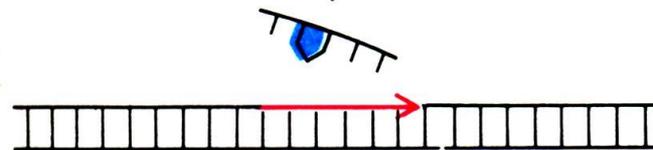
УФ-специфическая
эндонуклеаза вносит
одноцепочечный разрыв



ДНК-полимераза
синтезирует ДНК



ДНК-полимераза
вырезает лишнюю
ДНК в направлении 5'→3'



ДНК-лигаза
соединяет цепи

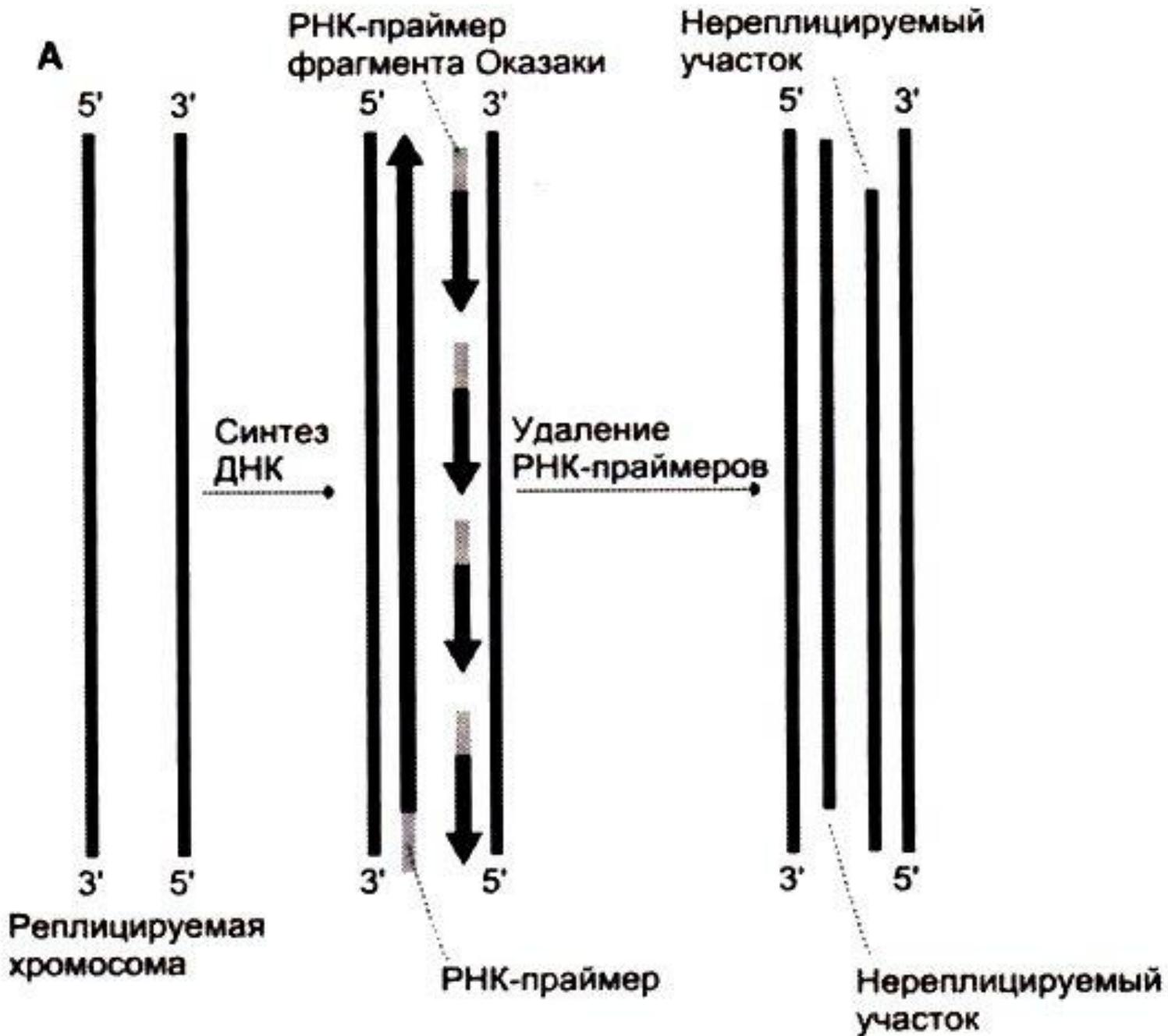


Репликация ДНК

- **Количество раундов репликации ДНК (а значит число возможных делений клетки)** зависит от длины **теломерных** участков на концах хромосом (**-GGGTTA-**)_n.
- После каждого раунда репликации теломерные участки укорачиваются (нет фермента, способного достраивать цепь 3'→5' на месте удаленного 5'- праймера)
- В активно пролиферирующих клетках **фермент теломераза (РНК –зависимая)** синтезирует теломерные повторы. Последовательность РНК служит матрицей для синтеза теломерных участков.

Репликация ДНК

- **Созревание молекулы ДНК:**
- Через несколько минут после завершения репликации происходит **метилование аденина** (в –GATC- участках) и **цитозина** (в –GC-) в дочерней цепи.
- **До метилирования дочерняя цепь отличается от материнской** и в ней могут быть репарированы ошибки.
- Фермент **метилтрансфераза (SAM)**
- **CH₃** группы не препятствуют репликации, но необходимы для регуляции транскрипции и формирования хромосом.



Теломераза

Б

Отрезок РНК - простетическая группа фермента

ДНК
3'
5'

A[GGGTТА]
CAAUCCCAAU

Синтез теломера

ДНТФ

1

3'

Синтезированный
теломерный повтор

ДНК
3'
5'

A[GGGTТА][GGGTТА]
CAAUCCCAAU

Транслокация теломеразы

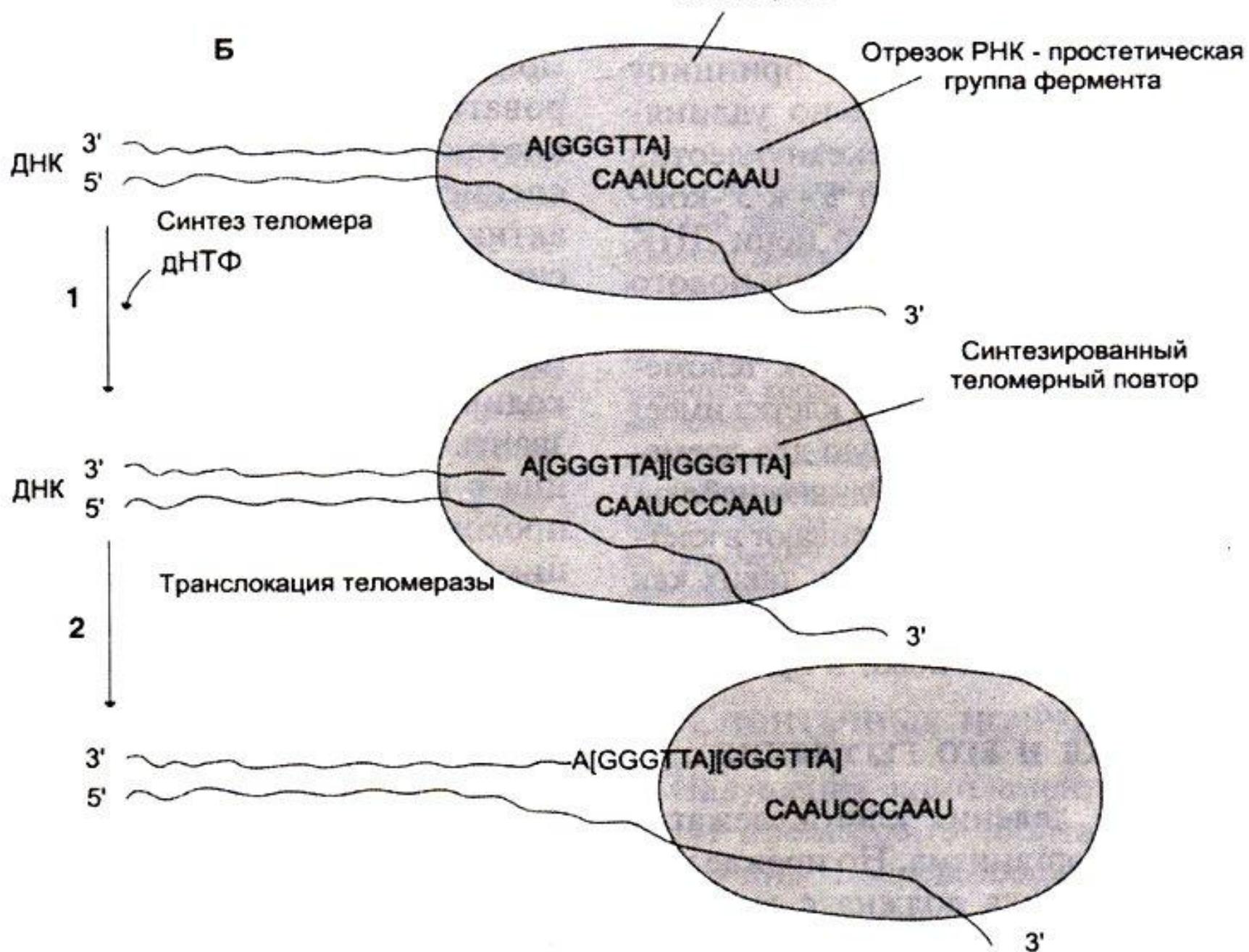
2

3'

3'
5'

A[GGGTТА][GGGTТА]
CAAUCCCAAU

3'



Ингибиторы репликации

- **Антибиотики** (дауномицин, доксорубицин, рифампицин, актиномицин Д) способны встраиваться (**интеркаляция**) между основаниями ДНК, ингибируя ее матричную активность.
- **Мелфалан** алкилирует ДНК, препятствуя репликации.
- **Налидиксовая кислота, новобиоцин, номермицин** – **ингибиторы ДНК-гираз** у прокариотов и **топоизомераз** у эукариотов.

Генетический код

AAA – лизин AAG – лизин AAC – аспарагин AAU – аспарагин	AGA – аргинин AGG – аргинин AGC – серин AGU – серин	ACA – треонин ACG – треонин ACC – треонин ACU – треонин	AUA – изолейцин AUG – метионин* AUU – изолейцин AUU – изолейцин
GAA – глутамат GAG – глутамат GAC – аспартат GAU – аспартат	GGA – глицин GGG – глицин GGC – глицин GUU – глицин	GCA – аланин GCG – аланин GCC – аланин GCU – аланин	GUA – валин GUG – валин GUU – валин GUU – валин
CAA – глутамин CAG – глутамин CAC – гистидин CAU – гистидин	CGA – аргинин CGG – аргинин CGC – аргинин CGU – аргинин	CCA – пролин CCG – пролин CCC – пролин CCU – пролин	CUA – лейцин CUG – лейцин CUU – лейцин CUU – лейцин
UAA – стоп** UAG – стоп** UAC – тирозин UAU – тирозин	UGA – стоп** UGG – триптофан UGC – цистеин UGU – цистеин	UCA – серин UCG – серин UCC – серин UCU – серин	UUA – лейцин UUG – лейцин UUC – фенилаланин UUU – фенилаланин

Примечание: * – у прокариот в начале транслируемой цепи мРНК кодирует молекулу формилметионина, отмечающую инициацию трансляции; ** – стоп-триплет не кодирует аминокислот, а указывает на завершение (остановку) синтеза создаваемой полипептидной цепи.

Транскрипция

- Считывание информации с ДНК-матрицы на РНК, **синтез тРНК, иРНК, рРНК** с помощью одной полимеразы (у прокариотов) или трех (у эукариотов).
- **Не связана с определенным этапом клеточного цикла.** Предшествует трансляции – синтезу белка.

Транскрипция

- **Механизм РНК – полимеразной реакции** тот же, что и ДНК – полимеразной, направление синтеза 5'→3', (субстратами служат нуклеозидтрифосфаты, **аденину ДНК комплементарен урацил в РНК**).
- **РНК-полимераза не требует «затравки».**
- **РНК – полимеразы не редактируют свои ошибки.**
- **У прокариотов РНК-полимераза синтезирует все виды РНК, у эукариотов РНК-полимераза I синтезирует т РНК, II – м РНК, III – р РНК.**
- **РНК-полимераза – олигомерный белок из 5 субъединиц (2 α β β' σ). Причем, σ – субъединица – одинакова для всех полимераз и отвечает за связывание с промотором.**

Транскрипция

- В ДНК – матрице выделяют **транскриптоны**. Участки, ограниченные **промоторами** и **сайтами терминации**, между которыми 1 **структурный ген** у эукариотов или несколько – у прокариотов.
- В каждом транскрипте есть информативные (**экзоны**) и неинформативные (**интроны**) сайты. в соответствии с таковыми в ДНК – матрице.

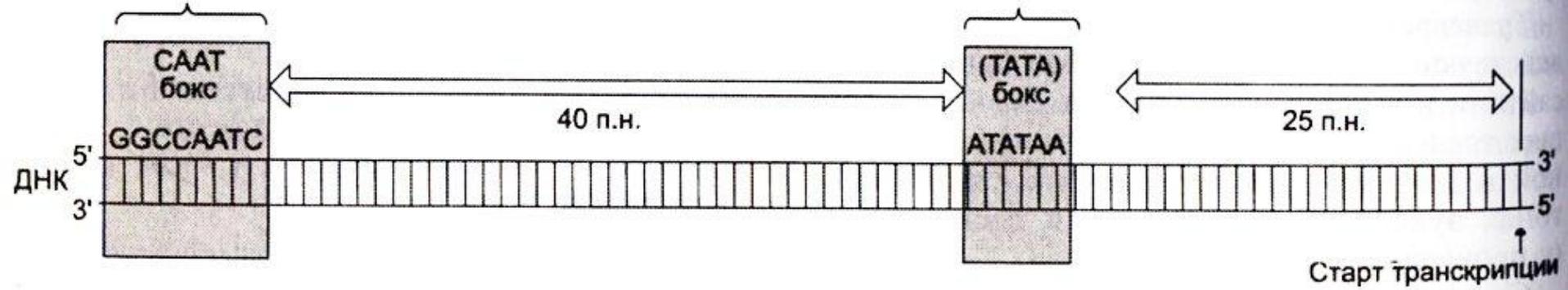
Транскрипция

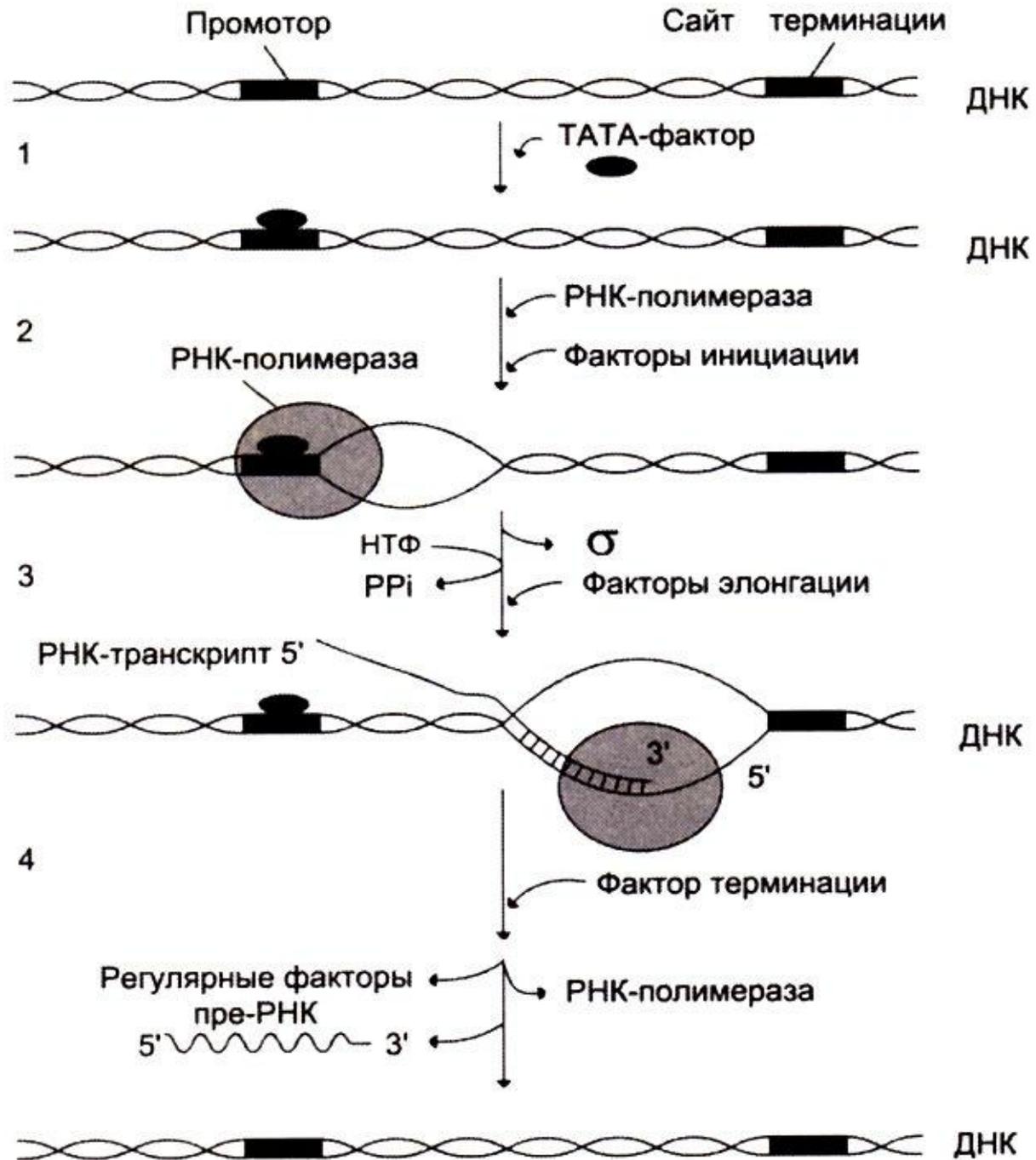
- 3 стадии транскрипции: **инициация, элонгация и терминация.**
- **Инициация синтеза начинается с «узнавания» полимеразой промоторного сайта (не менее 25 нуклеотидов от начала матрицы).**
- **Промотор (примерно 40 нуклеотидов) ограничен -ТАТА- и -СААТ- боксами, узнаваемых соответствующими белками – регуляторами начала транскрипции.**

Инициация транскрипции

- Для формирования транскрипционной вилки (раскручивание одного витка спирали ДНК-матрицы) к **ТАТА-боксу** присоединяется белковый фактор ТАТА
- **РНК-полимераза** начинает синтез пре-РНК, после присоединения 8-10 нуклеотидов σ субъединица фермента (узнающая промотор) отсоединяется.
-

Строение промотора эукариотов, узнаваемого РНК-полимеразой II





Элонгация транскрипции

- Белковые факторы элонгации обеспечивают **расплетение ДНК** перед продвижением РНК-полимеразы и **восстановление двойной спирали** позади нее.
- Растущий РНК-транскрипт образует временную гибридную (РНК-ДНК) молекулу.

Терминация транскрипции

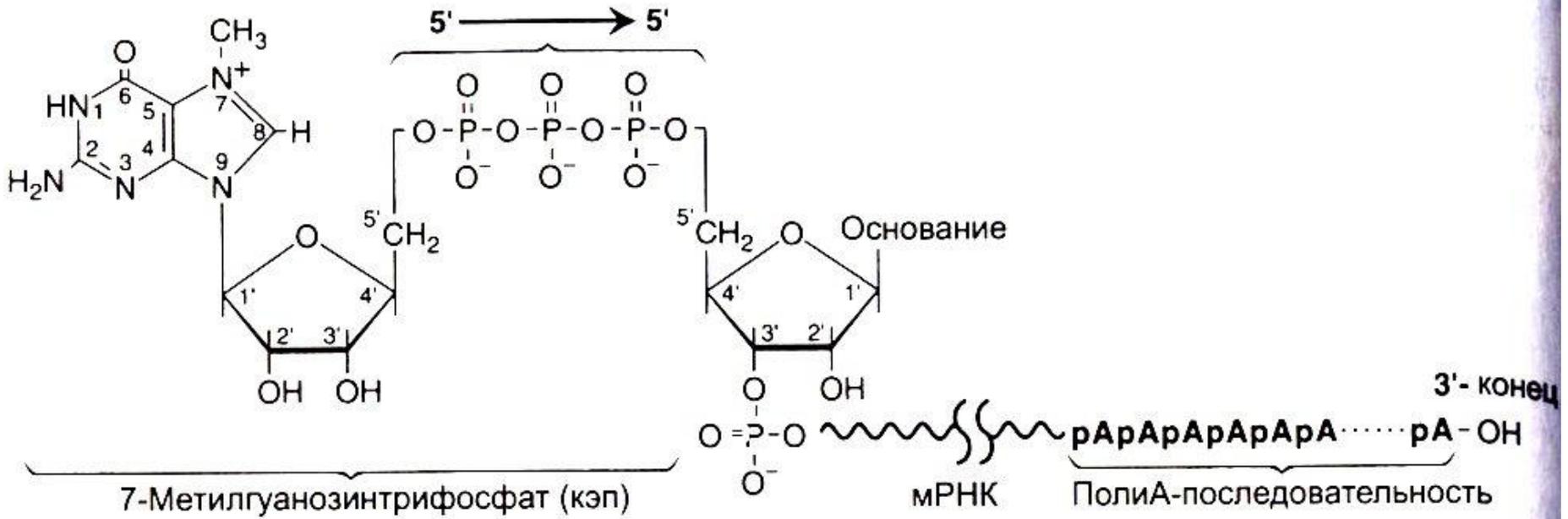
- При достижении РНК - полимеразой **сайта терминации** белковый фактор терминации освобождает пре-РНК из комплекса с ДНК – матрицей.
- К РНК – полимеразе может вновь присоединяться **σ – субъединица** и фермент вновь начнет транскрипцию с соответствующего промотора.

Созревание РНК-транскриптов

- **Процессингу** (созреванию) подвергаются все виды РНК (и, т, р).
- А) **Ковалентная модификация** 5- и 3-концов пре-РНК
- Б) **Сплайсинг** (вырезание интронных последовательностей)

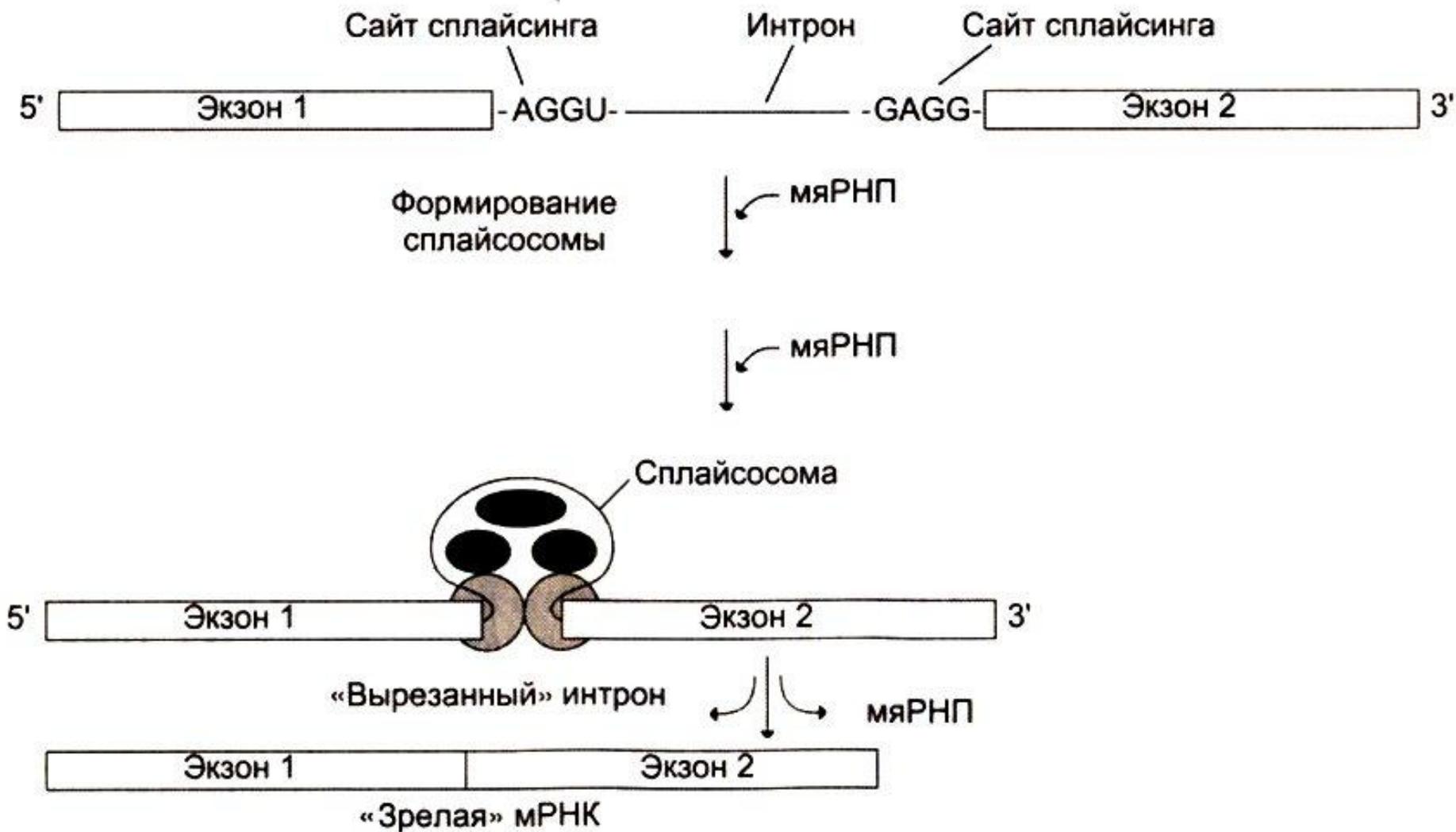
Ковалентная модификация иРНК

- **Гуанилил-трансфераза** присоединяет ГДФ к 5- ОР концу (5-О-Р-О-5 связь),
- **5 – кэпирование** происходит еще на стадии элонгации. **5 - кэп** охраняет молекулу от действия экзонуклеаз, способствует инициации трансляции.
- **Метилтрансфераза** образует **N₇- гуанин – СН₃**.
- **Поли - А – полимераза** многократно (100-200 раз) аденилирует **3-ОН конец**, что будет продлевать существование транскрипта в цитоплазме.
- **Все 3 фермента образуют комплекс с РНК-полимеразой II, работают только с претранскриптом иРНК.**



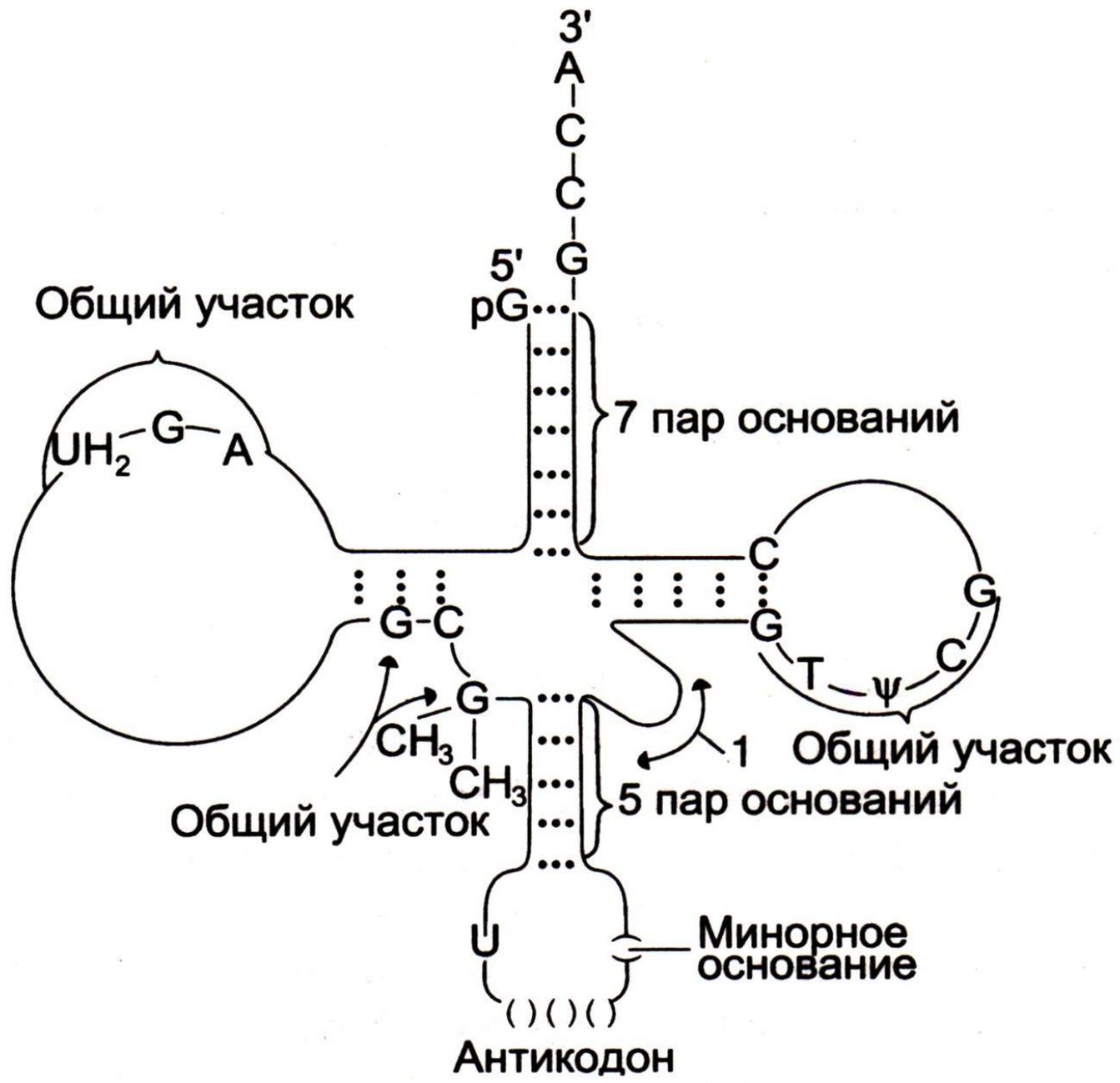
СПЛАЙСИНГ и РНК

- **Сплайсинг:** образование зрелой мРНК:
- **Вырезание интронных** последовательностей (ограниченных **AGGU-** и **-GAGG-** последовательностями) с помощью **комплекса малых ядерных РНК и белков**. Формируются сплайсосомы: **узнаются последовательности, вырезаются и сшиваются экзоны.**
- Альтернативный сплайсинг (**из одного предшественника – разные зрелые мРНК**)
- Длина пре-иРНК – 5000 нуклеотидов, длина мРНК 500- 3000 нуклеотидов.



Процессинг первичных транскриптов тРНК

- **РНК - аза** отщепляет нуклеотиды с **3 – ОН** конца до **3 – АСС** или присоединяет нуклеотиды до образования на **3 – ОН** конце **АСС** триплета.
- **Модификация оснований** (в зрелых тРНК много минорных оснований- метилгуанина, дигидроуридина).
- **Удаление интрона** и формирование **антикодона** в большой петле (длина первичного транскрипта 100 нуклеотидов, **зрелых т РНК – 70 – 90**).
- **Сколько видов тРНК в клетке? Чем они отличаются друг от друга?**



Созревание рибосомальных РНК

- Образуется множество **первичных транскриптов 5 S и 45 S.**
- **45 S** транскрипт в ходе **сплайсинга** образует **18 S, 5,8 S и 28 S.**
- **В комплексе с белками эти РНК в цитоплазме образуют большие и малые субъединицы рибосом.**
- **Сколько видов рибосом в клетке?**

Ингибиторы транскрипции

- **Рифампицин** связывается с β - субъединицей РНК –полимеразы, ингибируя образование первой фосфодиэфирной связи в транскрипте, на уже начавшийся синтез не влияет.

Трансляция

- **Перевод** генетической информации с кодонов мРНК на аминокислотную последовательность белка (**экспрессия гена**).
- **Генетический код**: триплетный, линейный, неперекрывающийся, специфический, универсальный, избыточный.
- **Соответствие кодонов и аминокислот** было расшифровано с помощью синтеза пептидов на искусственных полирибонуклеотидах (**AAA-AAA** → **лиз – лиз**). М. Ниренберг и Г. Маттеи

Трансляция

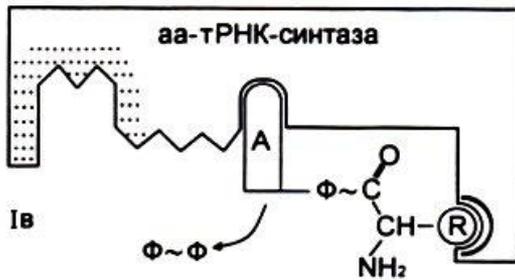
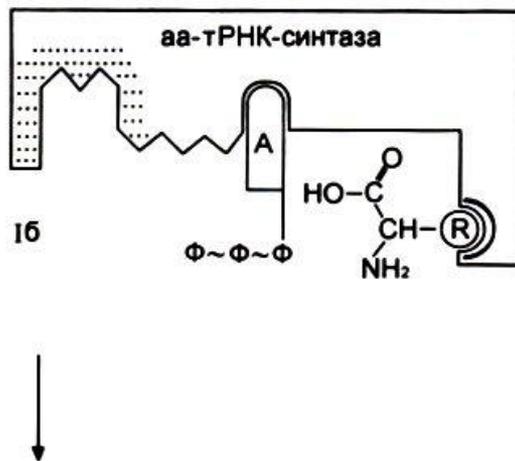
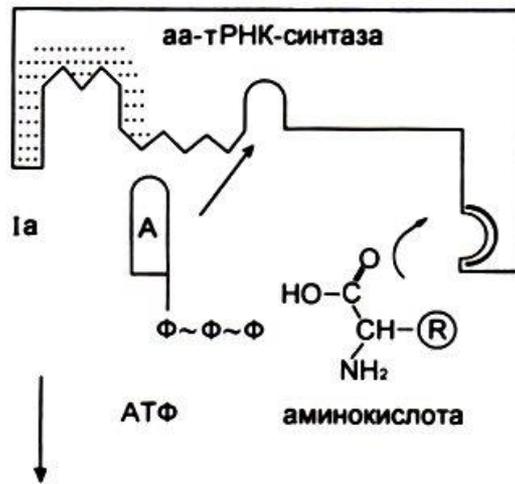
- Что необходимо для синтеза белка?
- **20 аминокислот**
- м РНК
- **Рибосома**
- **АТФ, ГТФ**
- **Белковые факторы регуляции инициации, элонгации и терминации.**
- **20 аминоксил- т РНК-синтетаз**
- **50 т РНК (одна т РНК способна связываться с несколькими кодонами м РНК – эффект «качания»)**

Узнавание и активация аминокислот в цитоплазме

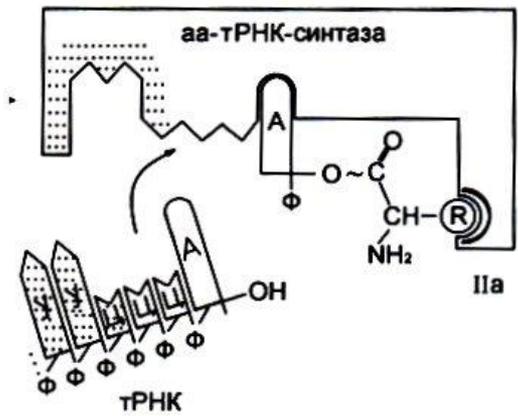
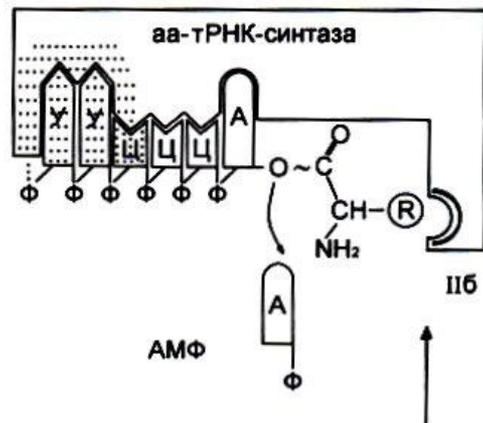
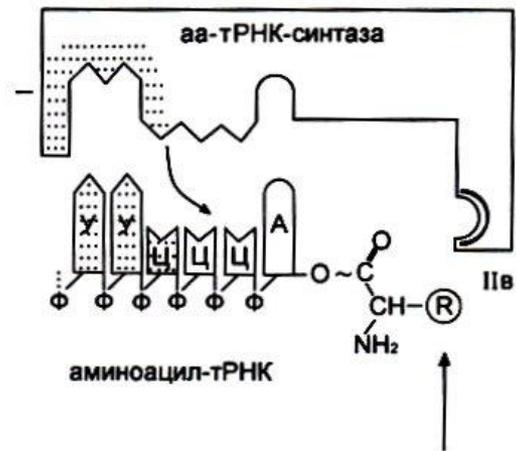
- Специфическая для каждой аминокислоты **аминоацил-тРНК-синтетаза** катализирует реакцию в два этапа:
- **Образование аминоациладенилата и перенос аминоацила на 3'-ОН группу т РНК.**
- Фермент совершает 1 ошибку на 1300 аминокислот (редактирует свою работу), т. к. имеет каталитический центр гидролиза.

Реакция активации аминокислот

- Аминокислота + АТФ + т РНК \rightarrow
- \rightarrow т РНК + АМФ + ФФ.
- 2 этапа:
- Аминокислота + АТФ
 \rightarrow аминоациладенилат + ФФ.
- Аминоациладенилат + т РНК-3'ОН \rightarrow
АМФ + т РНК-АК.

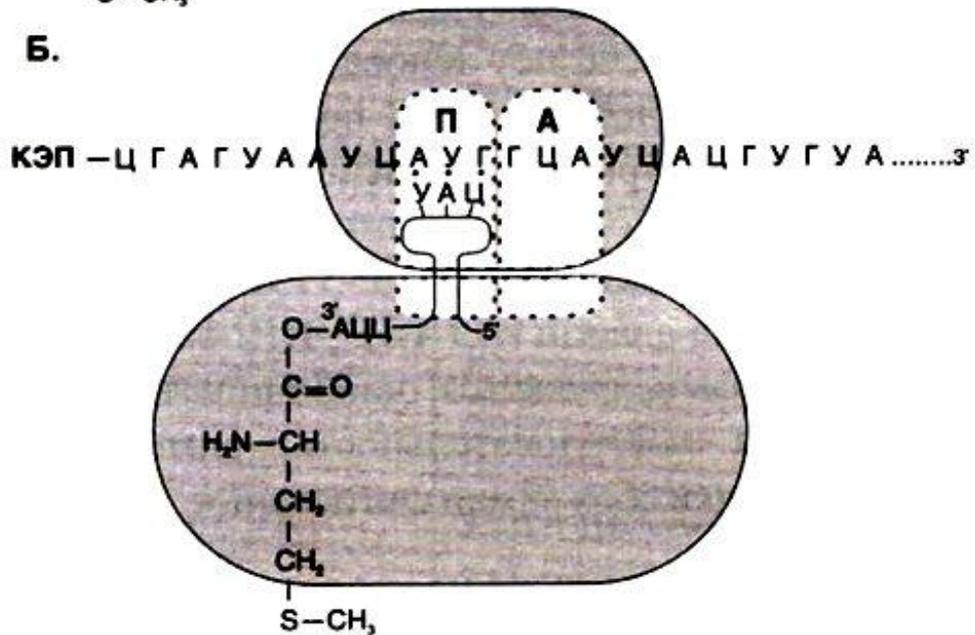
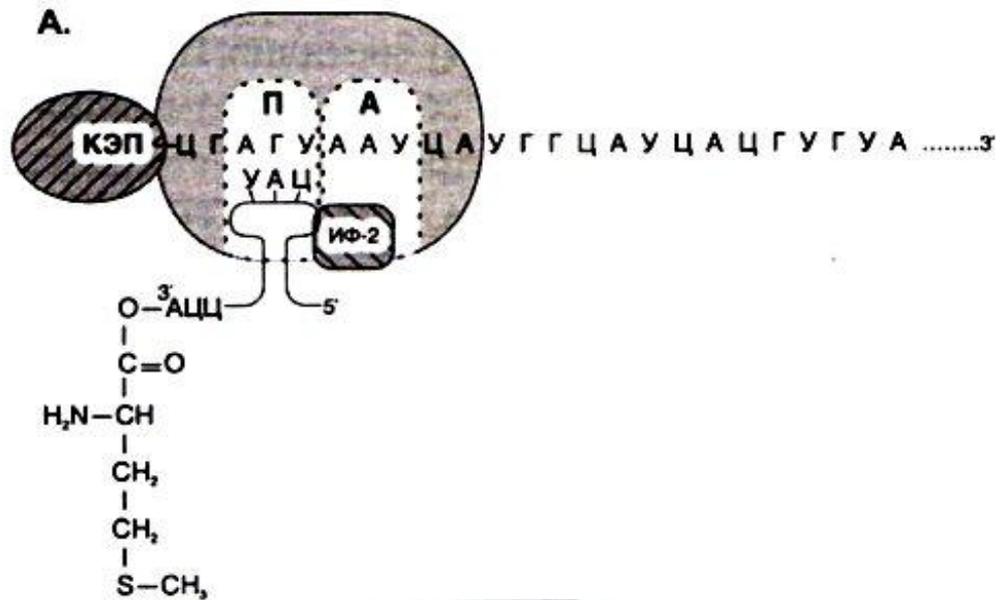


комплекс фермента
с аминоцил-аденилатом

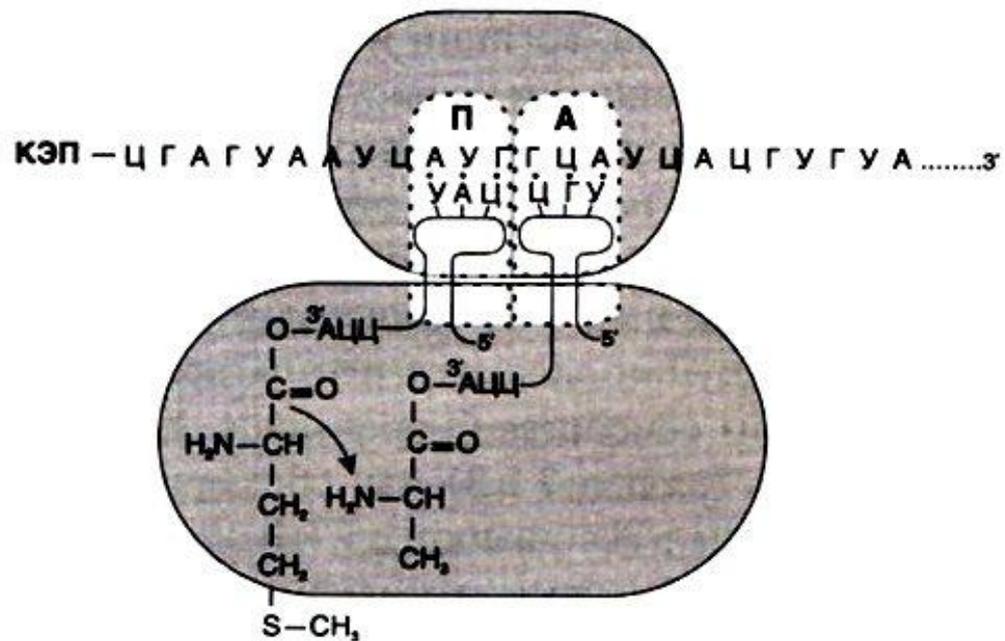


Инициация трансляции

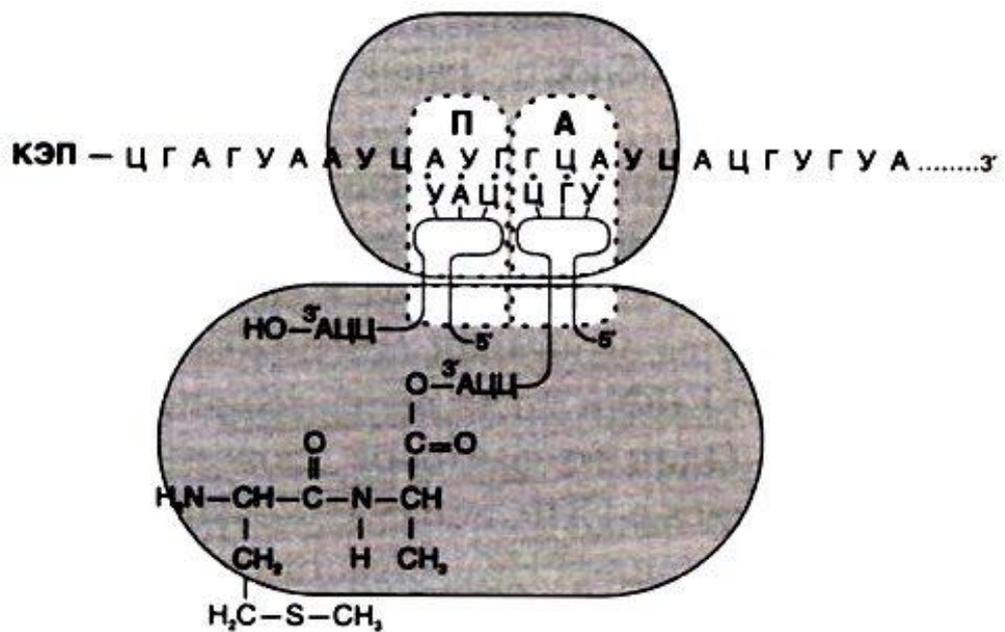
- Малая субъединица (40S) + т РНК-мет + ГТФ + eIF -2 (эукариотический иницирующий фактор).
- + eIF-3 + м РНК + АТФ □ скольжение малой субъединицы до AUG кодона.
- Гидролиз ГТФ позволяет присоединиться большой (60S) субъединицы, в пептидильном центре которой оказывается т РНК- мет. Аминоацильный центр пока свободен.



I.



II.

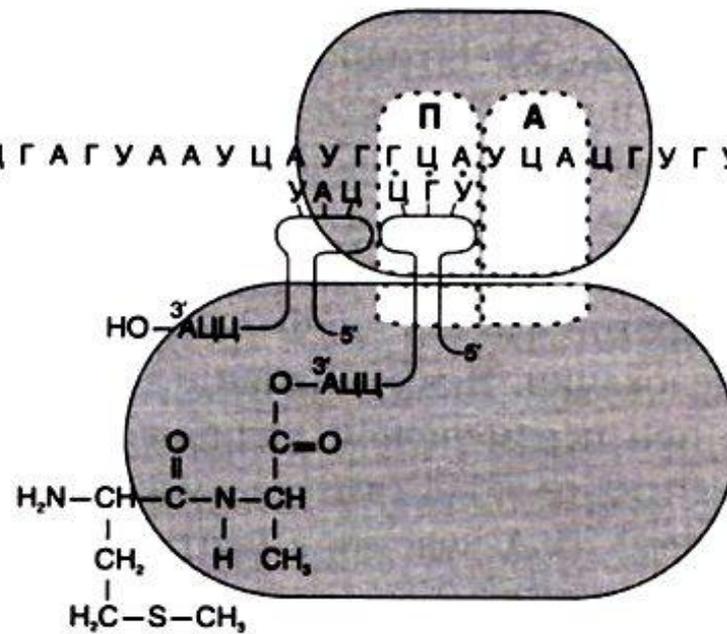


Элонгация трансляции

- Поступающие, нагруженные аминокислотами т РНК связываются с кодонами м РНК в **аминоацильном центре**.
- **Пептидилтрансфераза** большой субъединицы катализирует образование пептидной связи между аминокислотами.
- В **пептидильном** центре наращивается пептид, рибосома продвигается на один кодон (с участием фактора элонгации EF-2 и энергии гидролиза ГТФ).

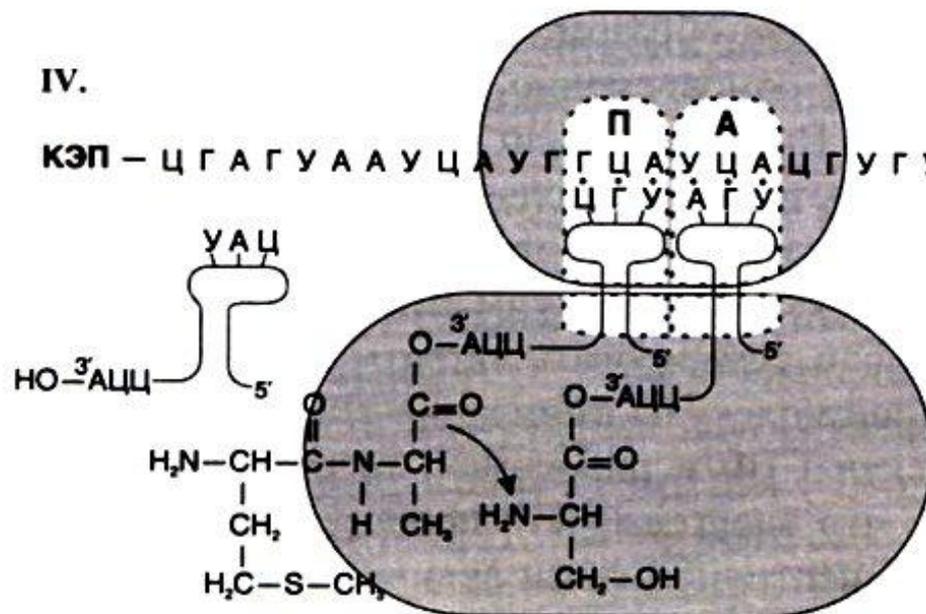
III.

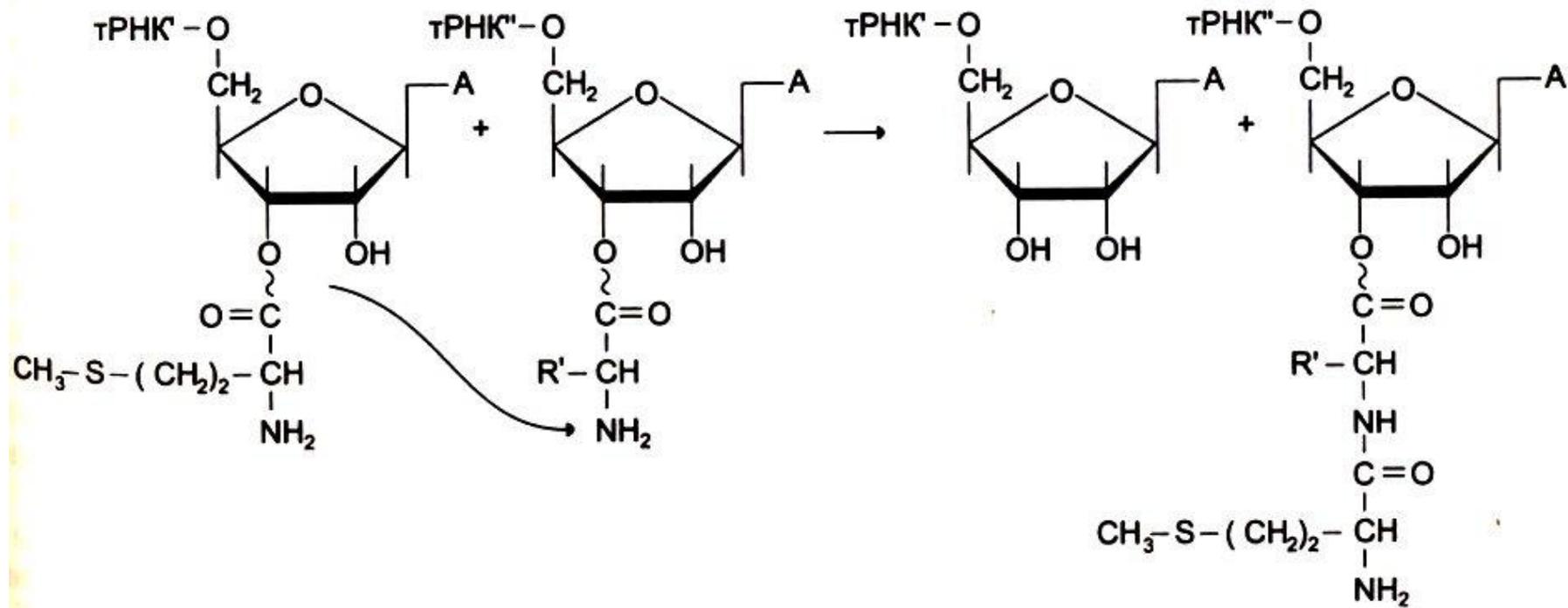
КЭП – ЦГАГУААУЦАУГГЦАУЦАЦГУГУА.....3



IV.

КЭП – ЦГАГУААУЦАУГГЦАУЦАЦГУГУА.....3





Терминация трансляции

- В **аминоацильном центре** оказывается **нонсенс – кодон** (UAG, UAA, UGA) для которого нет соответствующей т РНК.
- **Факторы терминации (RF)** освобождают пептид от последней т РНК, гидролизуют ГТФ, рибосома диссоциирует на малую и большую субъединицы.

Созревание белковых молекул

- **Посттрансляционный процессинг осуществляется ферментами ЭПС:**
- Лимитированный протеолиз
- Ковалентная модификация аминокислот
- Образование S – S мостов
- Формирование третичной пространственных структур (с участием шаперонов)
- Присоединение простетических групп, образование сложных белков.

Ингибиторы трансляции

- **Стрептомицин** – препятствует связыванию формилметионин-т РНК с рибосомой, нарушая инициацию трансляции. Связывается с белком малой субъединицы рибосом и нарушает правильное считывание информации с м РНК.
- **Пурамицин** связывается в А-участке рибосомы, конкурируя с аминоацил-т РНК и освобождает полипептид до завершения синтеза (как и **тетрациклины**)
- **Левомецетин** соединяется с большой субъединицей и ингибирует пептидилтрансферазную реакцию.
- **Пенициллины и цефалоспорины** нарушают процесс созревания белков клеточной стенки бактерий.
- **Эритромицин** взаимодействует с большой субъединицей рибосом и препятствует элонгации синтеза белка.

Действие токсинов

- **Аманитин** (**токсин бледной поганки**), циклический пептид, связывается с эукариотической РНК-полимеразой II, блокируя синтез м РНК.
- **Рицин** (**токсин клещевины**) является гликозилазой, удаляющей аденин из большой субъединицы рибосом.
- **Дифтерийный токсин**, является АДФ-рибозилтрансферазой, модифицирует фактор элонгации синтеза белка.



С НОВЫМ ГОДОМ !

