

Лекция 8.

Обмен нуклеотидов

Матричные биосинтезы

Дисциплина: С.2.Б.5 биологическая химия, биохимия полости рта

Специальность: 060201 стоматология

НГМУ, кафедра медицинской химии

Д.б.н., доцент Суменкова Дина Валерьевна

- Нуклеотиды и их производные выполняют многообразные функции в организме человека: участвуют в синтезе нуклеиновых кислот, нуклеотидных коферментов (NAD, NADP, FAD, FMN), участвуют в образовании активных форм углеводов (УДФ-глюкоза), аминокислот (SAM), «энергетических молекул» (АТФ, ГТФ), участвуют в передаче сигнала гормонов в клетку (цАМФ, цГМФ).
- Нарушение процессов обмена нуклеотидов лежит в основе патогенеза некоторых заболеваний человека (подагра, мегалобластная анемия, иммунодефицитные состояния).
- Нуклеиновые кислоты – биомолекулы, участвующие в хранении и передаче наследственной информации. Синтез нуклеиновых кислот и белков (матричные биосинтезы) – основа роста организма.
- Методы молекулярной биологии – основа современной диагностики и терапии (ПЦР-анализ, генная терапия).
- В основе механизма действия ряда противовирусных и противоопухолевых препаратов лежит ингибирование процессов синтеза нуклеотидов и нуклеиновых кислот.

- Образование фосфорибозилдифосфата (ФРДФ) – ключевой момент в синтезе нуклеотидов
- Синтез и катаболизм пуриновых нуклеотидов: ход процесса, регуляция, «запасные» пути синтеза. Нарушения обмена пуриновых нуклеотидов
- Синтез и катаболизм пиримидиновых нуклеотидов: ход процесса, регуляция. Нарушения обмена пиримидиновых нуклеотидов
- Образование дезоксирибонуклеотидов
- Матричные биосинтезы: репликация, транскрипция, трансляция
- Синтез нуклеотидов и матричные биосинтезы – мишень действия противоопухолевых, противовирусных и антибактериальных лекарственных препаратов (**задание для самостоятельной работы, см. слайд 41 и 72**)

Знать:

- Основные метаболические пути превращения пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов
 - Химико-биологическую сущность процессов репликации, транскрипции, трансляции
- ✓ Использовать знания об обмене нуклеотидов, синтезе нуклеиновых кислот и белков для понимания механизмов роста и сохранения генома, механизмов возникновения заболеваний, связанных с нарушением изучаемых процессов, механизма действия противоопухолевых, противовирусных и антибактериальных лекарственных препаратов

- Пуриновые и пиримидиновые азотистые основания
- Структура пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов. Виды химических связей в нуклеотидах
- Строение и роль нуклеиновых кислот (ДНК и РНК)
Виды РНК и особенности их строения

**Вспомните самостоятельно
из курса химии, используя слайды 6-14**

Строение нуклеиновых кислот

Функция: хранение, передача, реализация наследственной информации

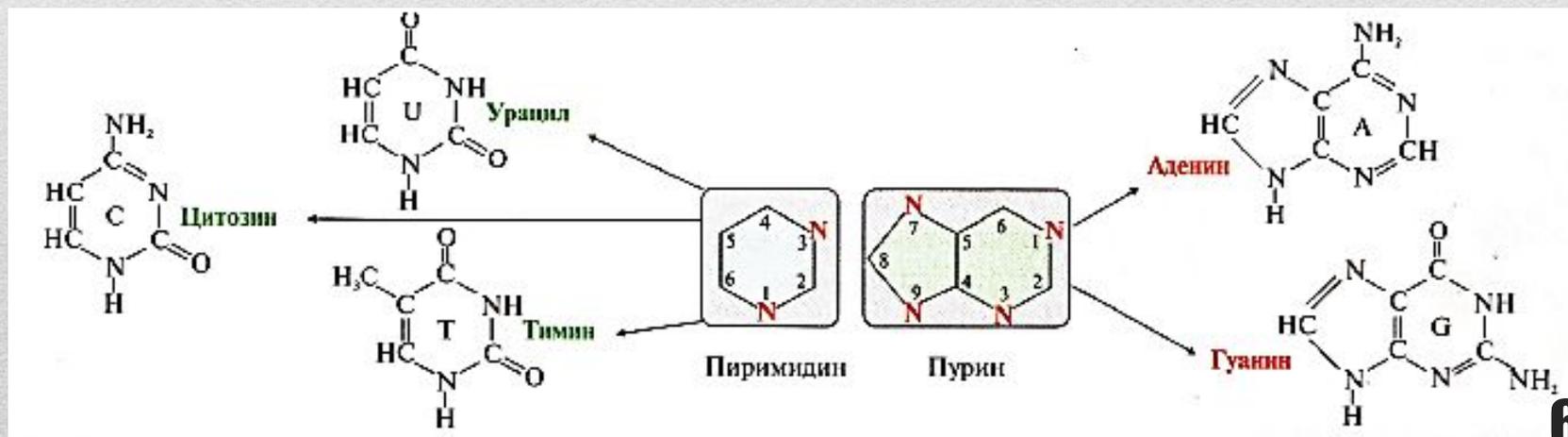
Нуклеиновые кислоты (НК) - биополимеры

Мономер – нуклеотид

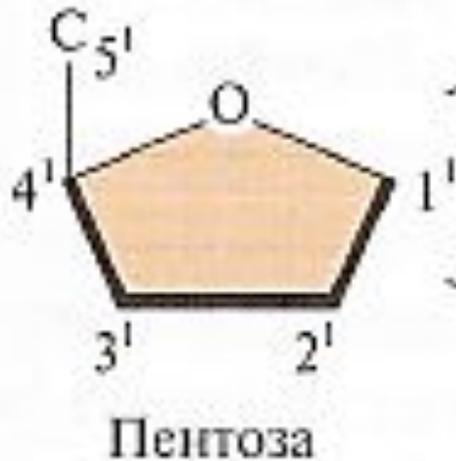
Строение нуклеотида:

азотистое основание + пентоза + остаток фосфорной кислоты

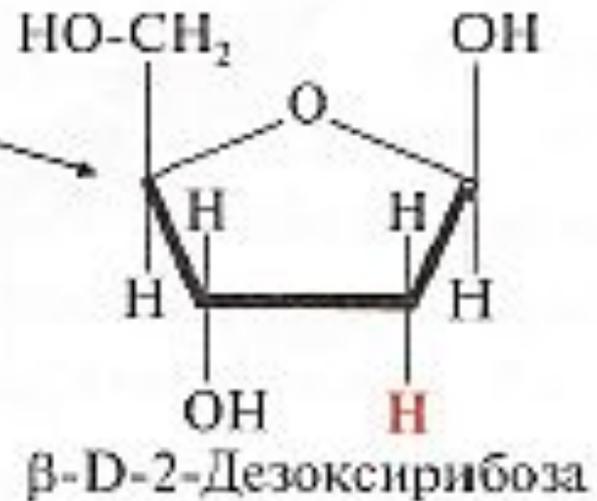
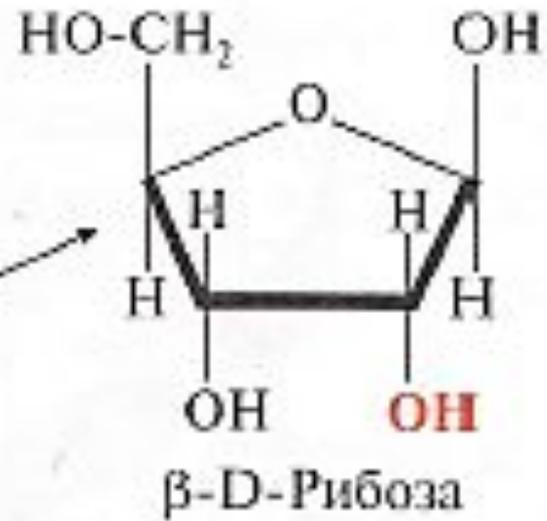
Азотистые основания (АО)

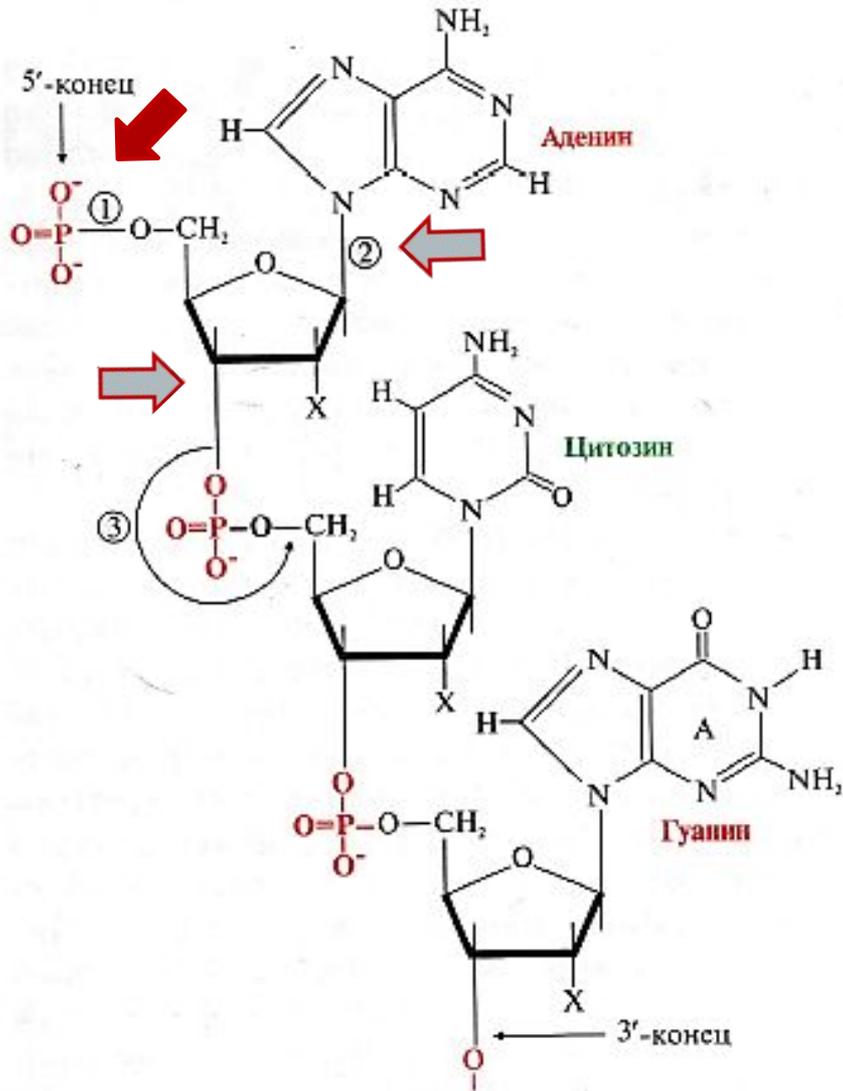


Пентозы в структуре нуклеиновых кислот



Два вида





Первичная структура НК: последовательность нуклеотидов

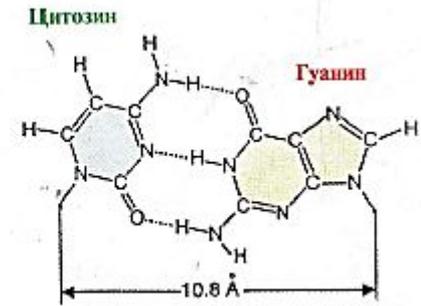
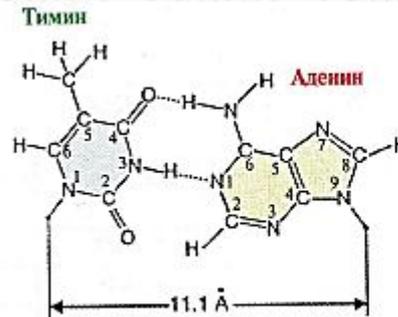
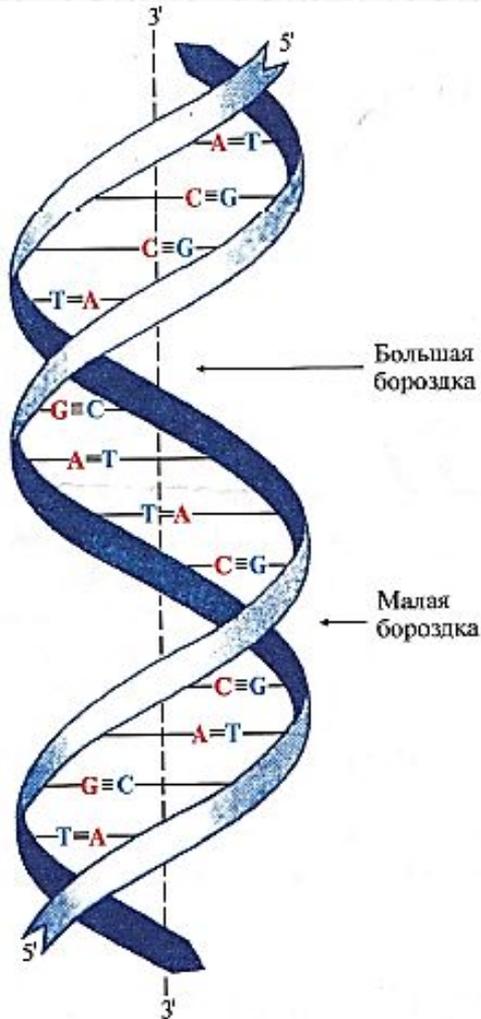
Химические связи:

- 1 - 5'-фосфоэфирная
- 2 - N-гликозидная
- 3 - 3',5' - фосфодиэфирная

Условные обозначения:

X – водород в ДНК
или -ОН в РНК

Вторичная структура ДНК: двойная спираль



- Правозакрученная спираль (виток = 10 н.п.)
- Цепи антипараллельны: **5' → 3'** и **3' → 5'**
- Водородные связи между АО цепей
- Стэкинг-взаимодействия (гидрофобные) между АО «в стопке»
- Комплементарность цепей (А-Т, Г-Ц)
- Правило Чаргаффа: А=Т, Г=Ц, А+Т / С+G – характеристика вида

- **Гистоновые белки:** белки с высоким содержанием лиз и арг
- 5 типов: H1, H2A, H2B, H3, H4
- **Негистоновые белки:** белки и ферменты, участвующие в матричных биосинтезах
- **Роль белков:** обеспечивают суперспирализацию и компактизацию ДНК

Нуклеосома

ДНК (≈ 146 н.п.) + 8 молекул гистонов (H2A, H2B, H3, H4)₂

Структура удерживается ионными связями между лиз, арг и остатками H_3PO_4

Линкерные участки

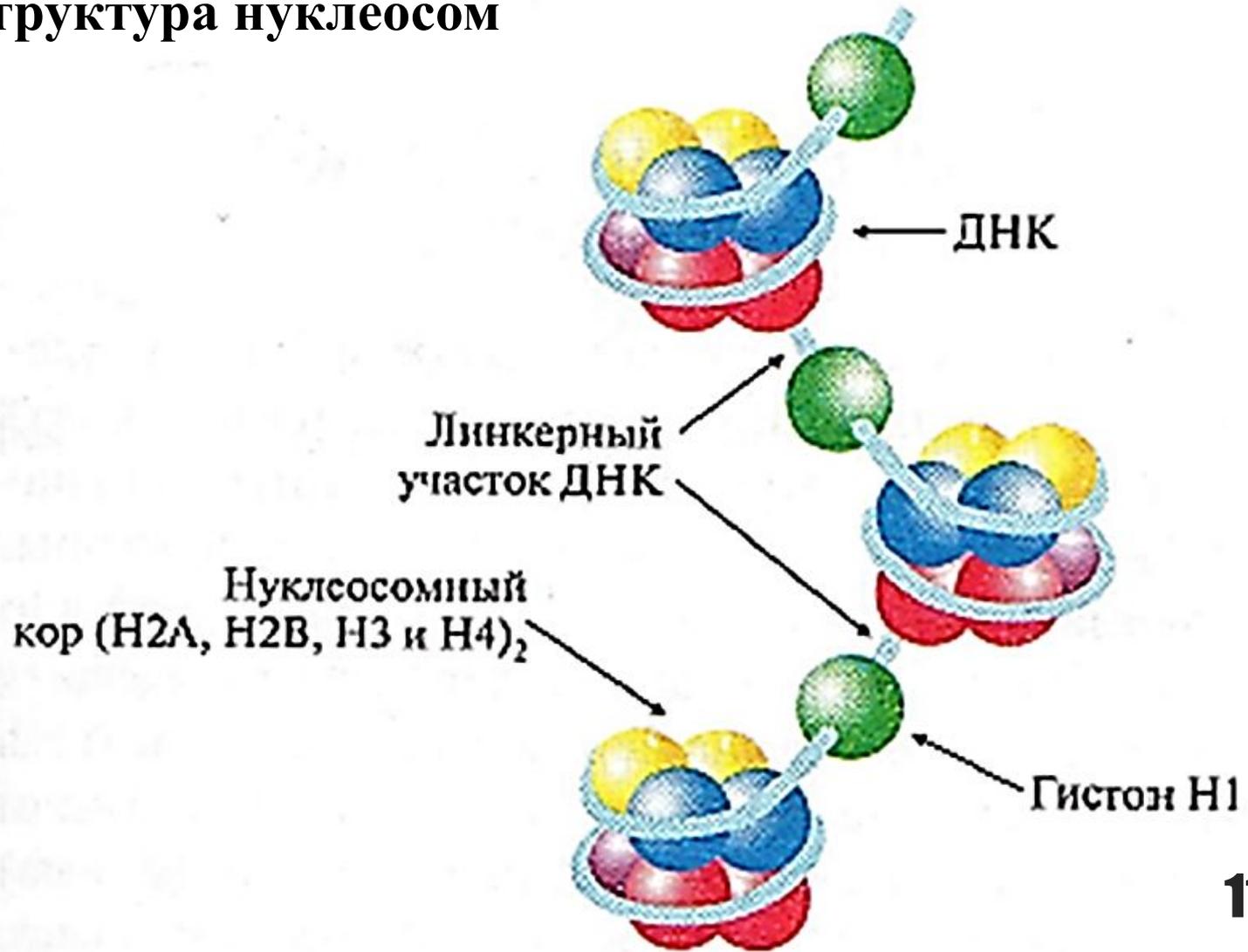
Участок ДНК (≈ 30 н.п.) между нуклеосомами, с которым связаны молекулы гистона H1

Гетерохроматин – «компактный» хроматин, транскрипционно неактивный

Эухроматин – деспирализованный хроматин с низким содержанием гистонов и высоким содержанием негистоновых белков (период транскрипции)

Третичная структура ДНК: нуклеопротеидные комплексы (хромосомы)

Структура нуклеосом



- Одноцепочечная
- Шпильки – спирализованные участки (водородные связи)
- Не соблюдается правило Чаргаффа

• Виды РНК:

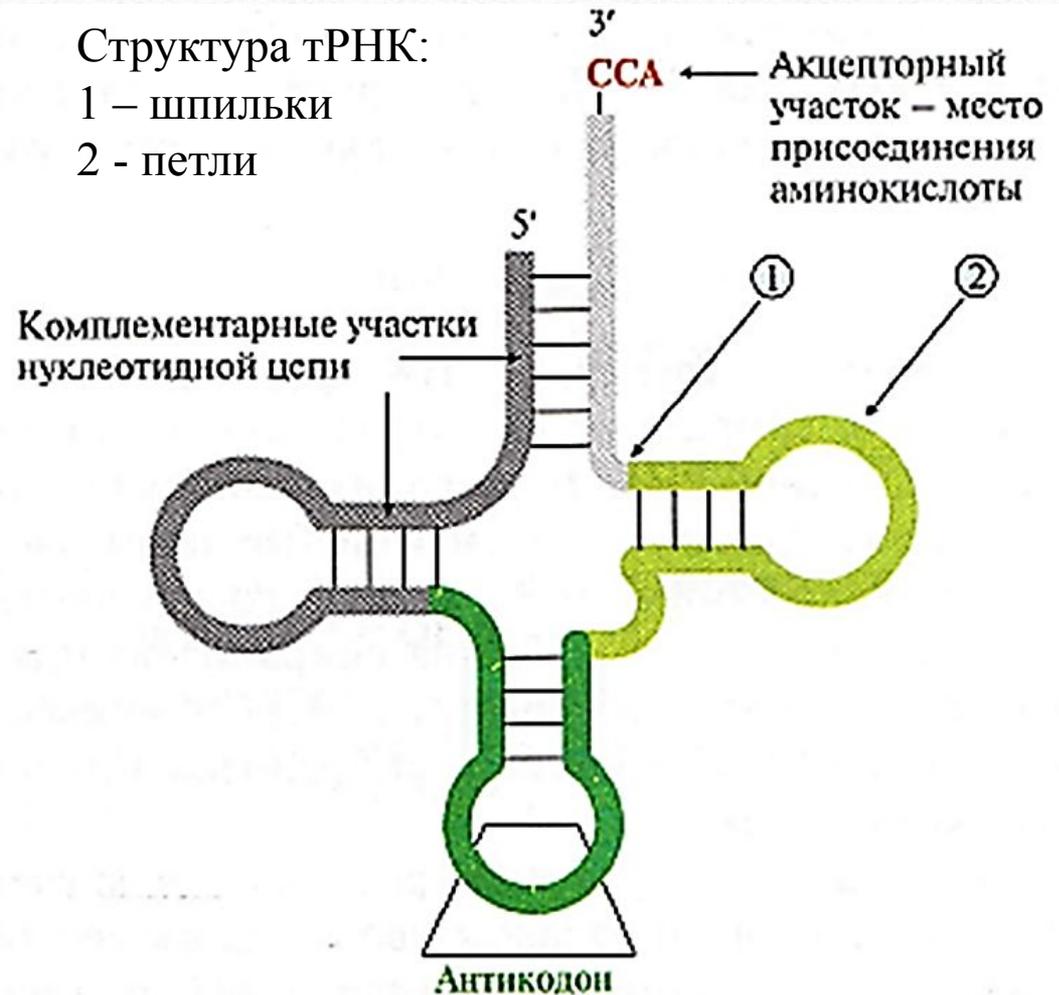
❖ мРНК

- матрица в синтезе белка
- 2-4% от общего количества РНК, разнообразная первичная структура
- 5' - «кэп»-конец: 7-метил ГТФ (защита от нуклеаз, участие в инициации трансляции)
- 3' - поли(А)-«хвост»: 150-200 остатков АМФ (выход из ядра, защита от нуклеаз)

- молекулы-адапторы:
переводят информацию
мРНК в последовательность
аминокислот в белке
- 15% от общего количества
РНК
- содержат
минорные нуклеотиды
(например,
с метилированными АО)

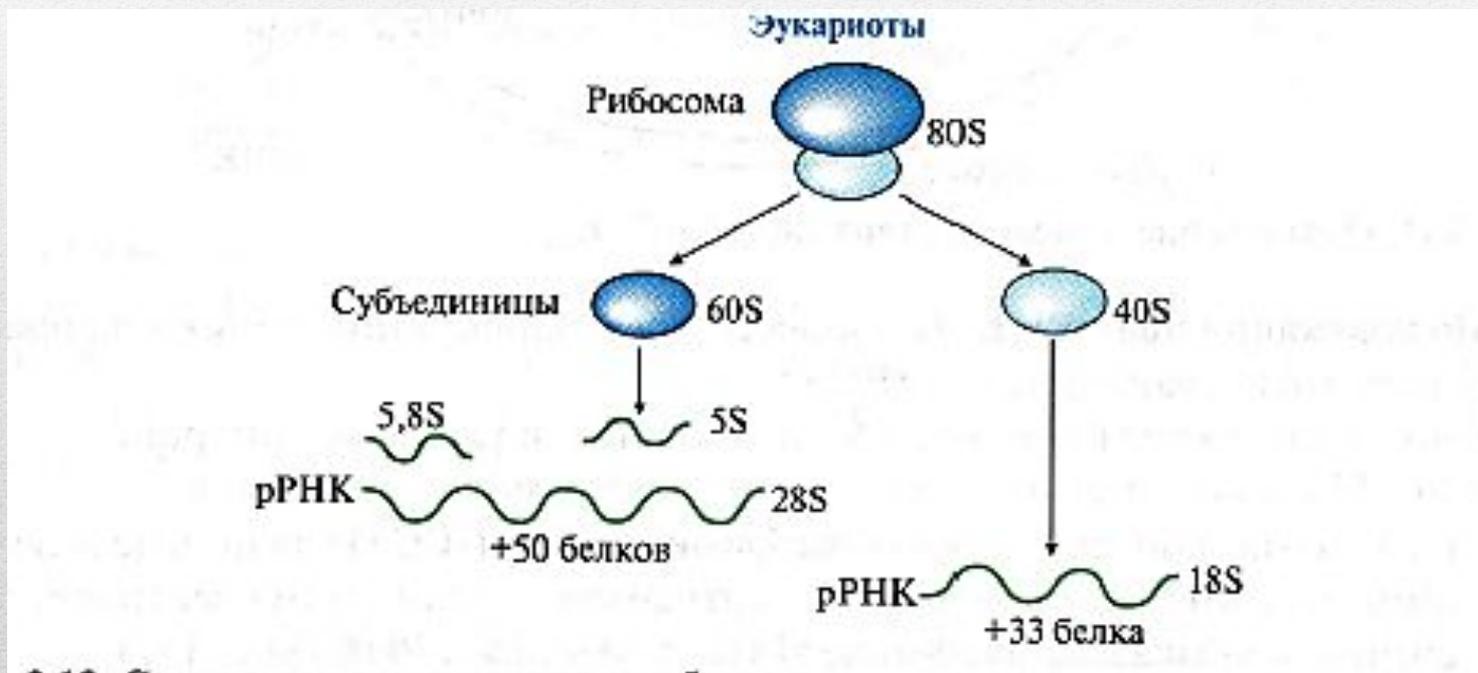
Структура тРНК:

- 1 – шпильки
- 2 - петли



 **тРНК**

- структурный компонент рибосом
 - 80% от общего количества РНК в клетке
 - 4 типа у эукариот: 5S, 5,8S, 18S, 28S
- S – единица Сведберга, скорость осаждения при центрифигировании



Продукты расщепления нуклеиновых кислот тканей и пищи используются повторно в незначительной степени.

Почти все клетки способны к синтезу нуклеотидов.

Образование ФРДФ – центральное место в синтезе пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов

- Источник образования ФРДФ: рибозо-5-фосфат (продукт ПФП окисления глюкозы)

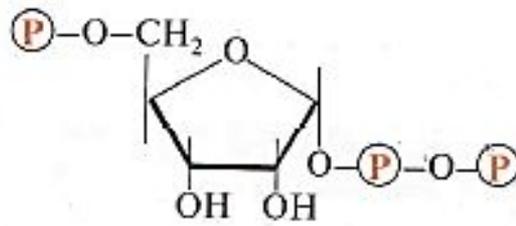


Образование фосфорибозилдифосфата (ФРДФ)

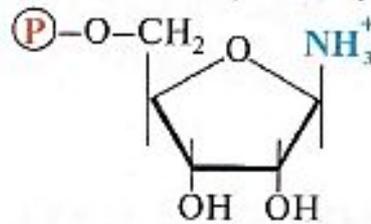
- Сборка пуринового гетероциклического основания осуществляется на ФРДФ при участии глицина, глутамина, аспартата, CO_2 и одноуглеродных производных N_4 -фолата в цитозоле:
 - формирование 5-членного кольца
 - формирование 6-членного кольца
 - образование первого пуринового нуклеотида — **инозинмонофосфата** (ИМФ)
- Синтез ИМФ включает 10 стадий и требует затрат 6 АТФ
 - образование **АМФ и ГМФ**

Синтез пуриновых нуклеотидов:

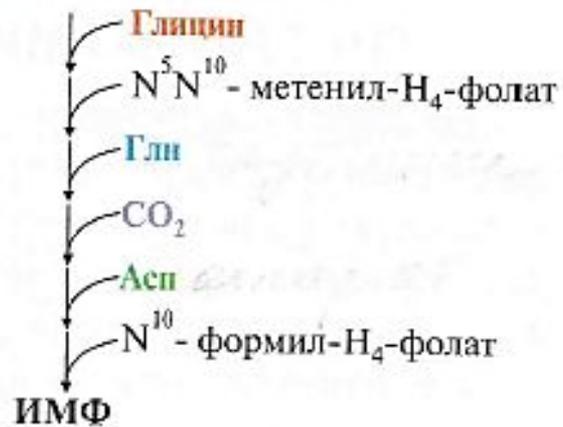
ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ *(см. схему реакций на слайде 17)*

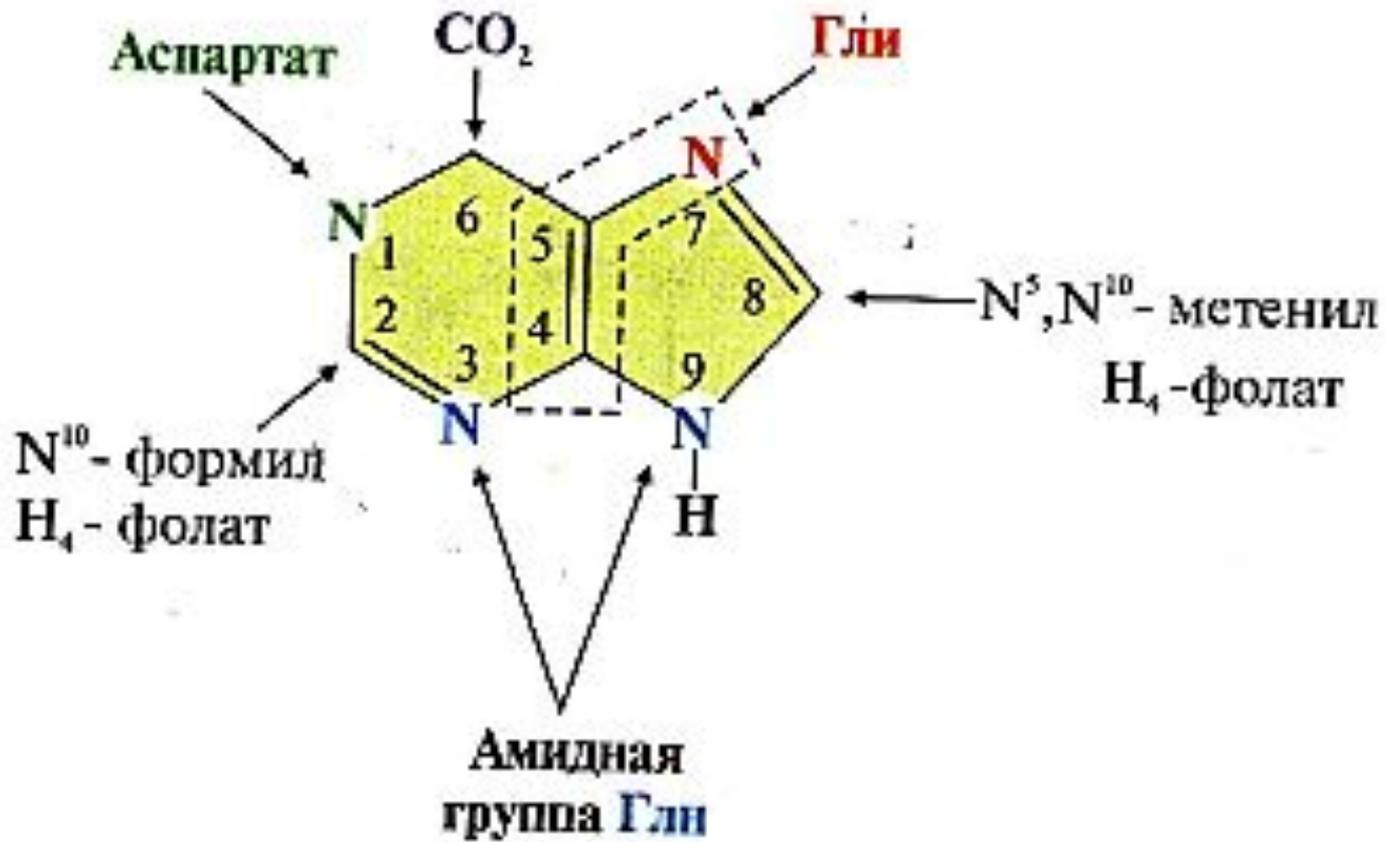


ФРДФ



5-Фосфорибозил-1-амин





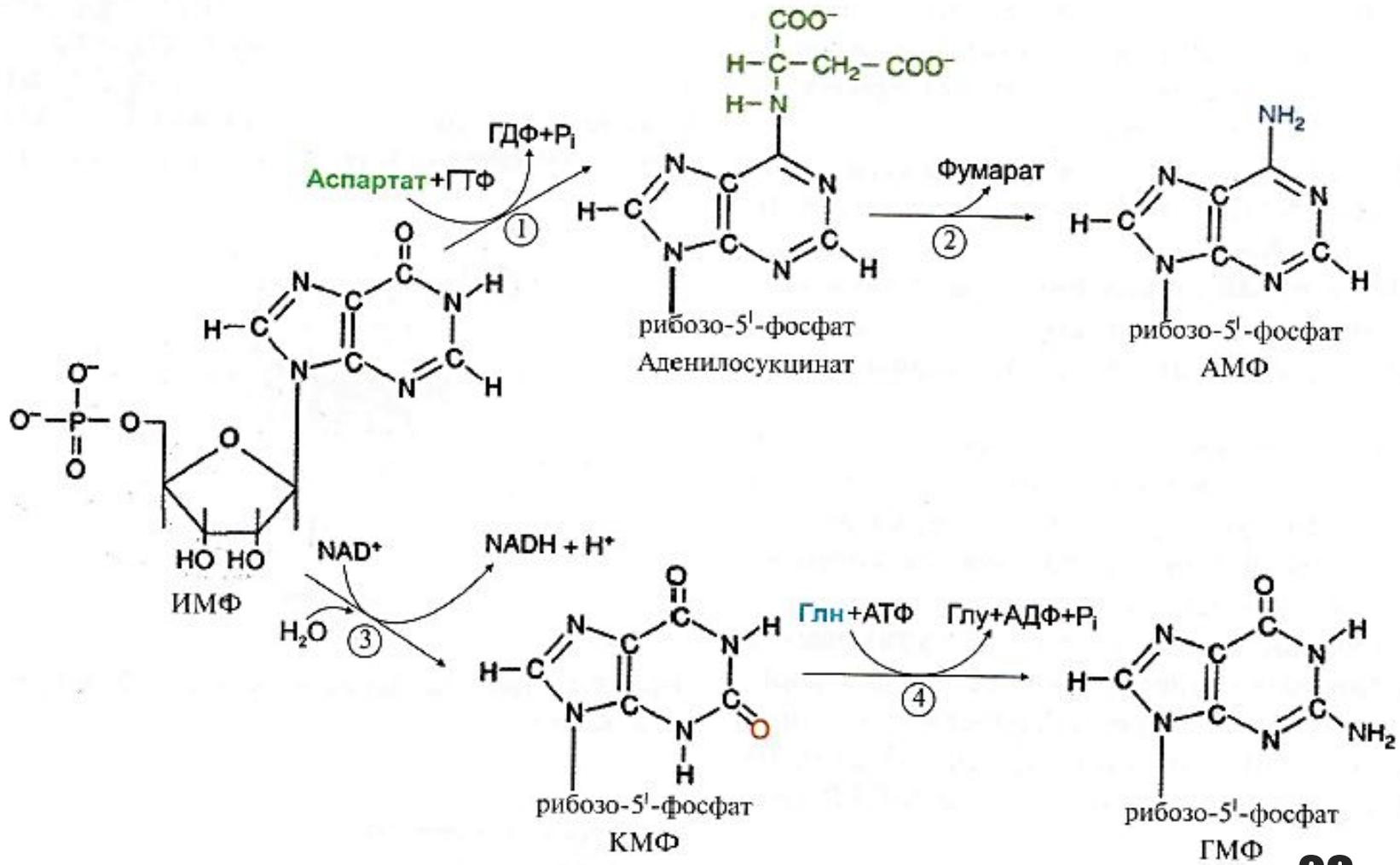
Происхождение атомов С и N в пуриновом основании

- В образовании АМФ из ИМФ участвует аспарат
- В образовании ГМФ из ИМФ участвует глутамин

Схема реакций представлена на слайде 20.

- Нуклеозидди- и трифосфаты синтезируются при участии АТФ и киназ:
 - $\text{АМФ} + \text{АТФ} \leftrightarrow 2\text{АДФ}$ (*аденилаткиназа*)
 - $\text{ГМФ} + \text{АТФ} \rightarrow \text{ГДФ} + \text{АДФ}$ (*гуанилаткиназа*)
 - $\text{ГДФ} + \text{АТФ} \rightarrow \text{ГТФ} + \text{АДФ}$
- Внимание! Образование АТФ происходит только путем субстратного и окислительного фосфорилирования

Образование АМФ и ГМФ из ИМФ
Образование АДФ, ГДФ, ГТФ



В синтезе АМФ из ИМФ участвуют ферменты:

- 1 – *аденилосуццинатсинтетаза*
- 2 – *аденилосуцциназа*

В синтезе ГМФ из ИМФ участвуют ферменты:

- 3 – *ИМФ-дегидрогеназа*
- 4 – *ГМФ-синтетаза*

КМФ – ксантозин-5-монофосфат

**Ферменты синтеза АМФ и ГМФ:
подписи к схеме слайда 20.**

• **Аллостерические ферменты:**

□ *ФРДФ-синтетаза*

□ *амидофосфорибозилтрансфераза*

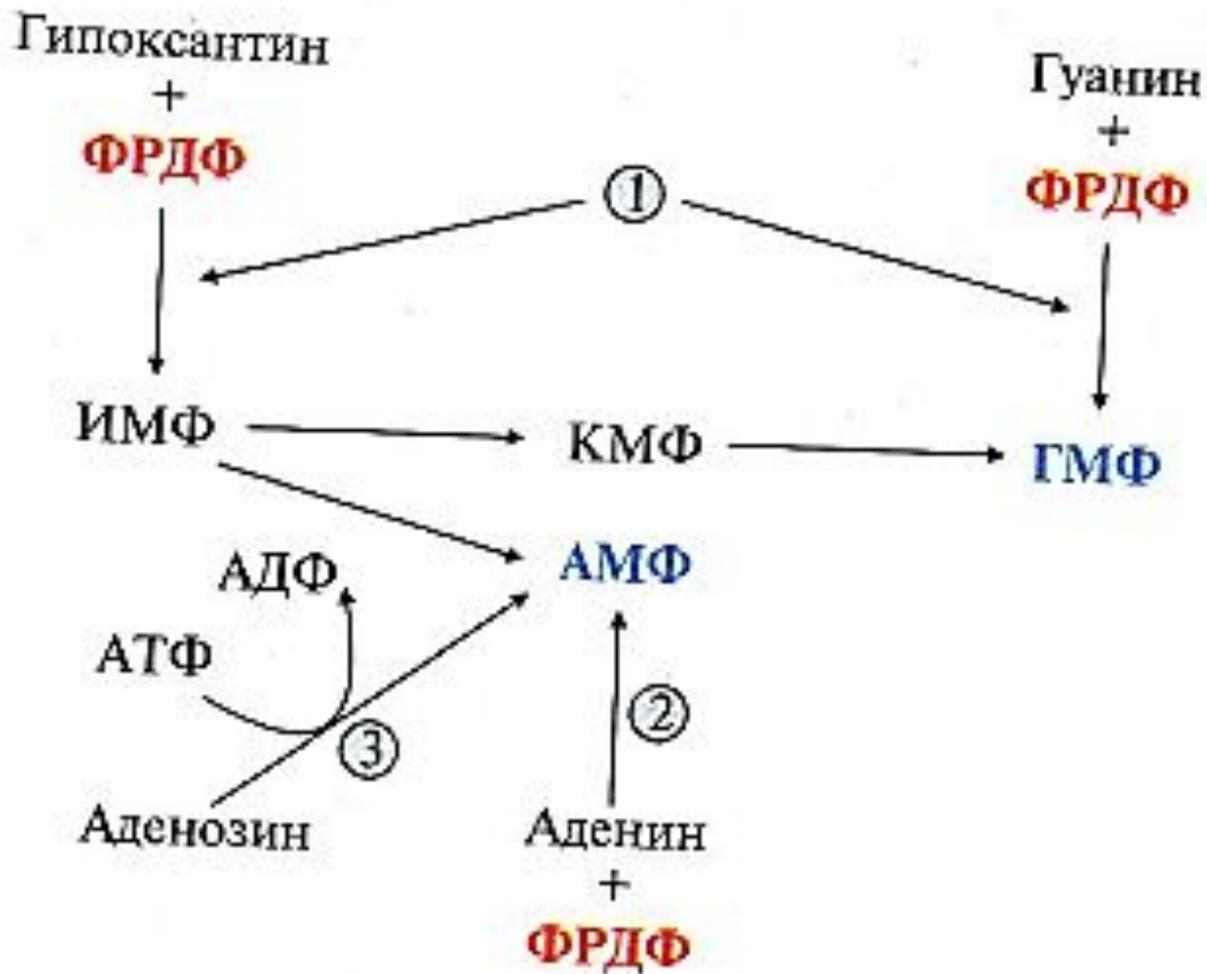
□ *ИМФ-дегидрогеназа*

□ *Аденилосукцинатсинтетаза*

Отрицательные эффекторы: АМФ, ГМФ

- В период активного роста тканей синтез пуриновых нуклеотидов из простых предшественников не способен полностью обеспечить нуклеиновые кислоты субстратами, поэтому в этих условиях важную роль играют «пути спасения»

Запасные пути синтеза пуриновых нуклеотидов : роль «пути спасения»



Пути спасения в синтезе пуриновых нуклеотидов

К слайду 24:

- 1 – *гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансфераза*
- 2 – *аденинфосфорибозилтрансфераза*
- 3 – *аденозинкиназа*

**Ферменты «пути спасения» в
синтезе пуриновых нуклеотидов**

- Отщепление фосфата, аминогруппы, рибозы с образованием азотистых оснований гипоксантина и ксантина (*см. схему реакций на слайде 27*)
- Терминальный фермент катаболизма: **ксантиноксидаза** (аэробная дегидрогеназа)
- ✓ Кофакторы: Fe^{3+} , Mo^{2+} , FAD
- **Конечный продукт: мочевая кислота**
- ✓ образуется в основном в печени и кишечнике
- ✓ выводится с мочой и через кишечник
- ✓ слабая кислота: в биологических жидкостях находится в комплексе с белками или в виде натриевой соли (ураты)
- ✓ в крови: 0,15 – 0,47 ммоль/л (3-7 мг/дл)
- ✓ выводится в сутки: 0,4 – 0,6 г мочевой кислоты и уратов

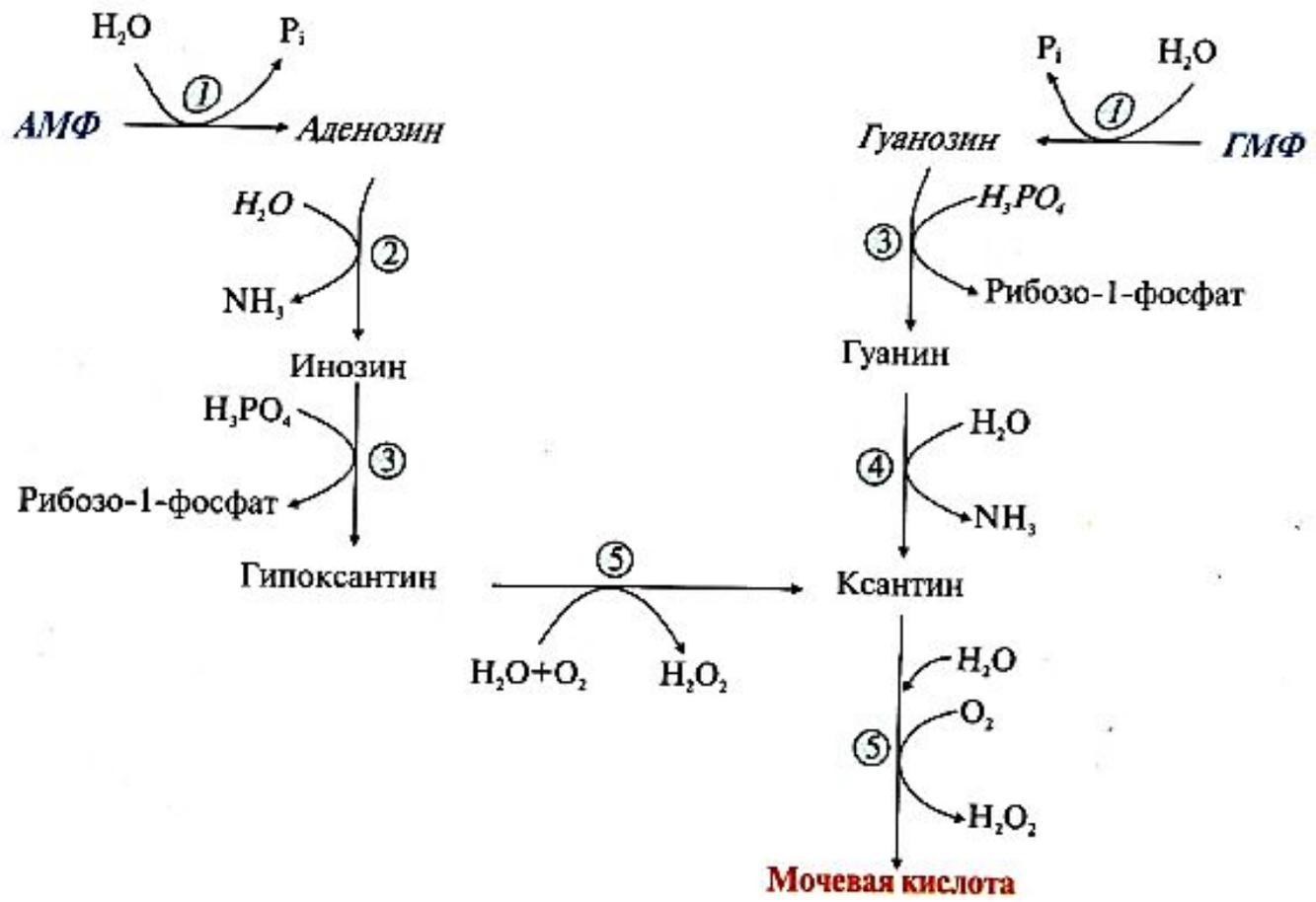


Схема реакций катаболизма пуриновых нуклеотидов

К слайду 27:

- 1 – *фосфатаза (нуклеотидаза)*
- 2 – *аденозиндезаминаза*
- 3 – *пуриннуклеозидфосфорилаза*
- 4 – *гуаназа*
- 5 – *ксантиноксидаза*

**Ферменты катаболизма пуриновых
нуклеотидов**

- **Дефект генов ферментов**
- ✓ гиперактивация или устойчивость ФРДФ-синтетазы к аллостерическим ингибиторам
- ✓ снижение активности гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы (уменьшается повторное использование пуринов)
- **Подагра** (гиперурикемия, отложение мочевой кислоты в суставах)

Аллопуринол (лекарственный препарат) – структурный аналог гипоксантина, используется в лечении подагры.

Каков механизм действия препарата?

Катаболизм пуринов останавливается на стадии гипоксантина, который лучше растворяется в жидкостях организма, чем мочевая кислота.

Основные этапы синтеза:

- Формирование пиримидинового кольца (оротата) из глутамина, аспартата, CO_2
- Взаимодействие оротата с ФРДФ с образованием УМФ
- Фосфорилирование УМФ
- Образование ЦТФ из УТФ

- $\text{глутамин} + \text{CO}_2 + 2 \text{ АТФ} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{карбамоилфосфат} + 2 \text{ АДФ} + \text{P}_i$ (**карбамоилфосфатсинтетаза II**)
- присоединение аспартата (образование карбамоиласпартата), отщепление воды (образование циклического дигидрооротата)

Данные реакции катализирует мультиферментный комплекс **КАД-фермент**:

□ **карбамоилфосфатсинтетаза**

□ **аспартаттранскарбамоилаза**

□ **дигидрооротаза**

- окисление дигидрооротата при участии NAD-дегидрогеназы с образованием оротата
- реакция с ФРДФ: перенос фосфорибозила на оротат и декарбоксилирование оротидинфосфата с образованием УМФ (**УМФ-синтаза**: трансфераза и декарбоксилаза)

Образование оротата и УМФ

- Мутация в гене УМФ-синтазы приводит к нарушению образования УМФ их оротата и вызывает наследственное заболевание, которое сопровождается *оротацидурией*
- Клинические проявления: **мегалобластная анемия**, нарушение работы ЖКТ, сердца, интеллектуальной и двигательной активности
- Причина проявлений: «пиримидиновый голод»

□ Фосфорилирование УМФ: образование УТФ

- $\text{УМФ} + \text{АТФ} \rightarrow \text{УДФ} + \text{АДФ}$
- $\text{УДФ} + \text{АТФ} \rightarrow \text{УТФ} + \text{АДФ}$

Реакции катализируют *киназы*

□ Образование ЦТФ:

$\text{УТФ} + \text{глутамин} + \text{АТФ} \rightarrow \text{ЦТФ} + \text{глутамат} + \text{АДФ} + \text{H}_3\text{PO}_4$
(*ЦТФ синтетаза*)

**Фосфорилирование УМФ и
образование ЦТФ**

Аллостерическая регуляция по механизму отрицательной обратной связи:

- УТФ ингибирует КФС II в составе КАД-фермента
- УМФ и ЦМФ ингибируют УМФ-синтазу
- ЦТФ ингибирует ЦТФ-синтетазу

Регуляция синтеза пиримидиновых нуклеотидов

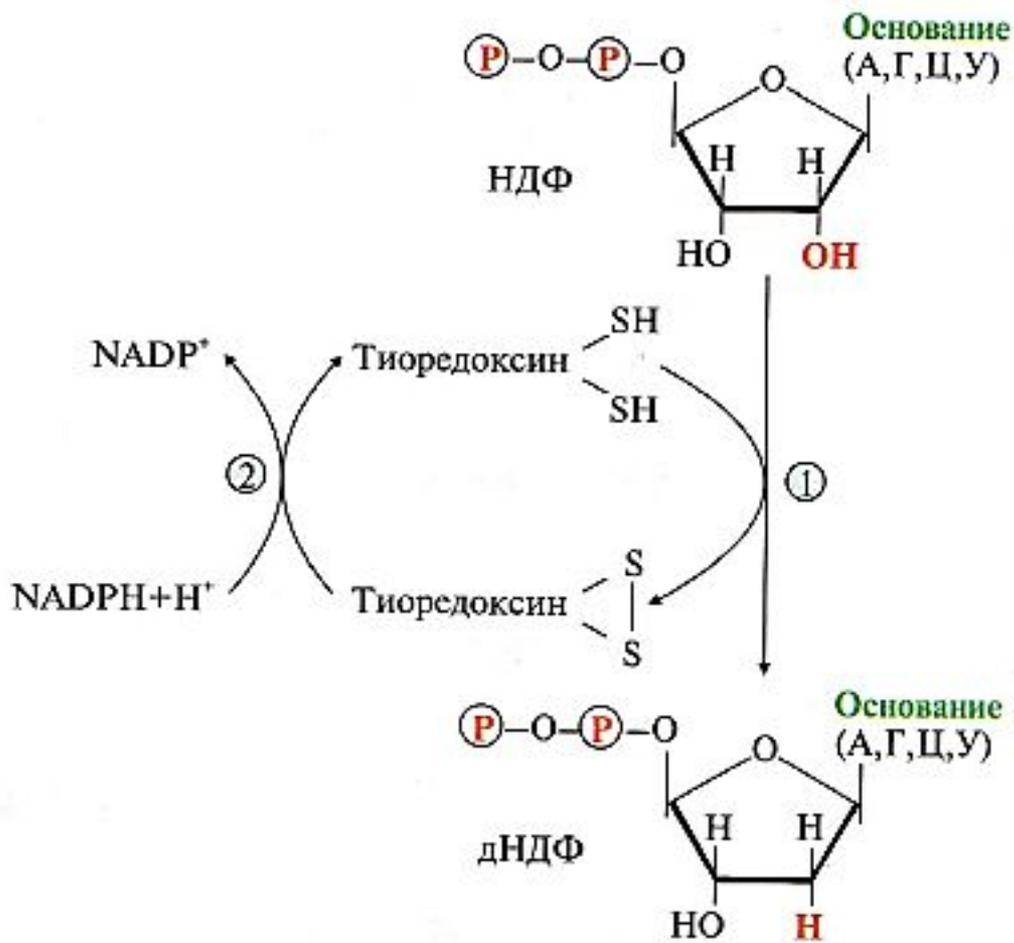
- Отщепление остатков фосфорной кислоты и рибозы (аналогично катаболизму пуриновых нуклеотидов)
- Пиримидиновые основания разрушаются ферментными системами: например



Бета-аланин включается в состав карнозина и ансерина (мышечные пептиды)

Катаболизм пиримидиновых нуклеотидов

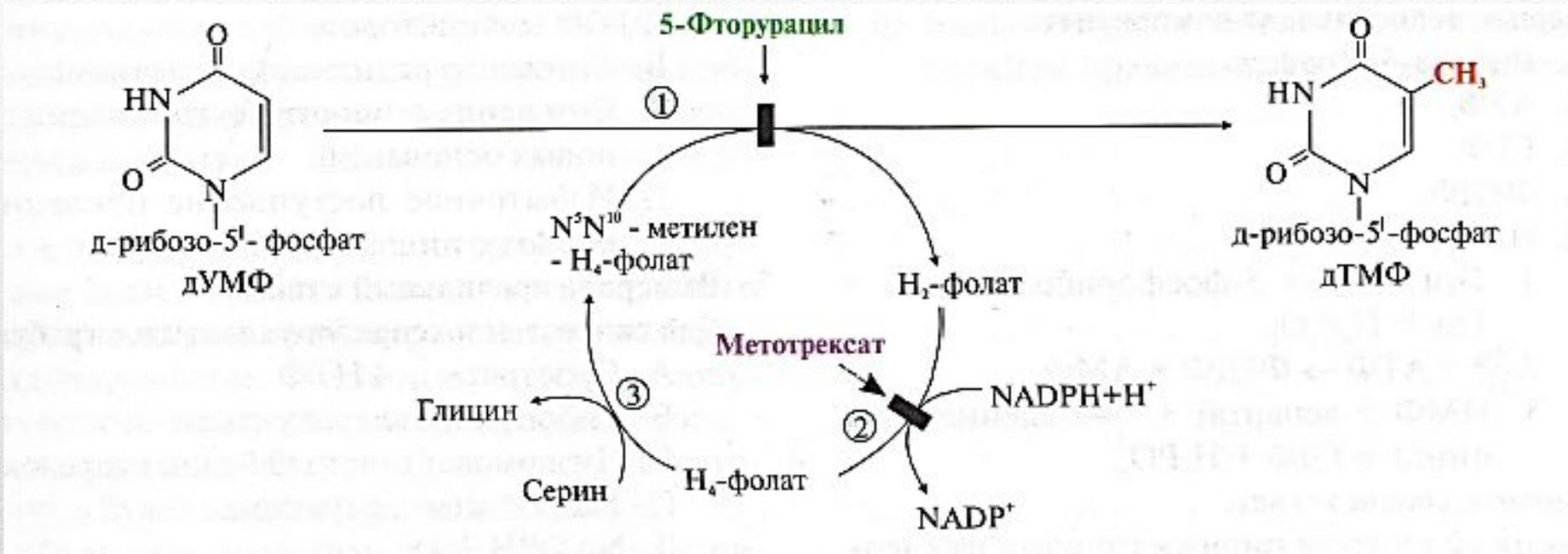
- ❑ Образование дНДФ (А, Г, Ц, У) из НДФ
- ❑ Образование дТМФ из дУМФ
 - Внутриклеточная концентрация дезоксирибонуклеотидов низкая
 - Активность процесса их образования повышается перед делением клеток во время репликации
 - **2 ферментных комплекса:**
 - ▢ ***рибонуклеотидредуктаза*** (восстановление рибонуклеотидов с образованием дезоксипроизводных):
 - ✓ рибонуклеотидредуктаза
 - ✓ белок-восстановитель тиоредоксин
 - ✓ тиоредоксинредуктаза
 - ▢ ***тимидилсинтаза***



«Работа» рибонуклеотидредуктазы

- Аллостерический фермент
- Отрицательные эффекторы: дНТФ
- дАТФ – ингибитор восстановления всех рибонуклеотидов
- **Иммунодефициты:** накопление дАТФ, связанное со снижением активности аденозиндезаминазы (фермент реакции гидролитического дезаминирования аденозина) приводит к ингибированию рибонуклеотидредуктазы и лишает клетки-предшественники В и Т-лимфоцитов образования дезоксирибонуклеотидов и синтеза ДНК

Регуляция активности рибонуклеотидредуктазного комплекса



Тимидилсинтазный комплекс ферментов и его ингибирование фторурацилом и метотрексатом

- **1- Тимидилсинтаза** (включение одноуглеродного радикала в дУМФ)
- **2- Дигидрофолатредуктаза**
- **3- Сериноксиметилтрансфераза** (перенос оксиметильной группы с серина на H_4 -фолат с образованием метилен- H_4 -фолата)

- Изучить информацию по теме: «Ферменты синтеза нуклеотидов – мишени действия противоопухолевых и противовирусных препаратов» (см. список литературы)
- Составить таблицу (препарат – механизм действия – область применения) и охарактеризовать препараты: фторурацил, метотрексат, ацикловир, азидотимидин

- Большая часть используемых в клетках нуклеотидов синтезируется de novo из простых предшественников (с участием аминокислот, производных фолиевой кислоты). Центральное место в синтезе нуклеотидов занимает образование фосфорибозилдифосфата.
- «Запасные» пути синтеза (из имеющихся в клетке азотистых оснований и нуклеозидов) играют важную роль в образовании пуриновых нуклеотидов.
- Нарушение катаболизма пуриновых нуклеотидов лежит в основе патогенеза подагры. Нарушение синтеза пиримидиновых нуклеотидов лежит в основе патогенеза мегалобластной анемии.
- Механизм действия ряда противовирусных и противоопухолевых лекарственных препаратов связан с нарушением синтеза нуклеотидов (задание для самостоятельной работы).

1. Биохимия с упражнениями и задачами: учебник для студентов ВУЗов / ред. С. Е. Северин. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 384 с. (С. 183-191, для выполнения самостоятельной работы «Лекарственные препараты-ингибиторы синтеза нуклеотидов» см. С. 189)
2. Березов Т. Т. Биологическая химия: учебник для студ. мед. вузов / Т. Т. Березов, Б. Ф. Коровкин. - 3-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 2004. - 704 с. (глава 13, С. 470-478)

Литература по теме «Обмен нуклеотидов»

Матричные биосинтезы

Репликация

Транскрипция

Трансляция



РЕПЛИКАЦИЯ: синтез ДНК

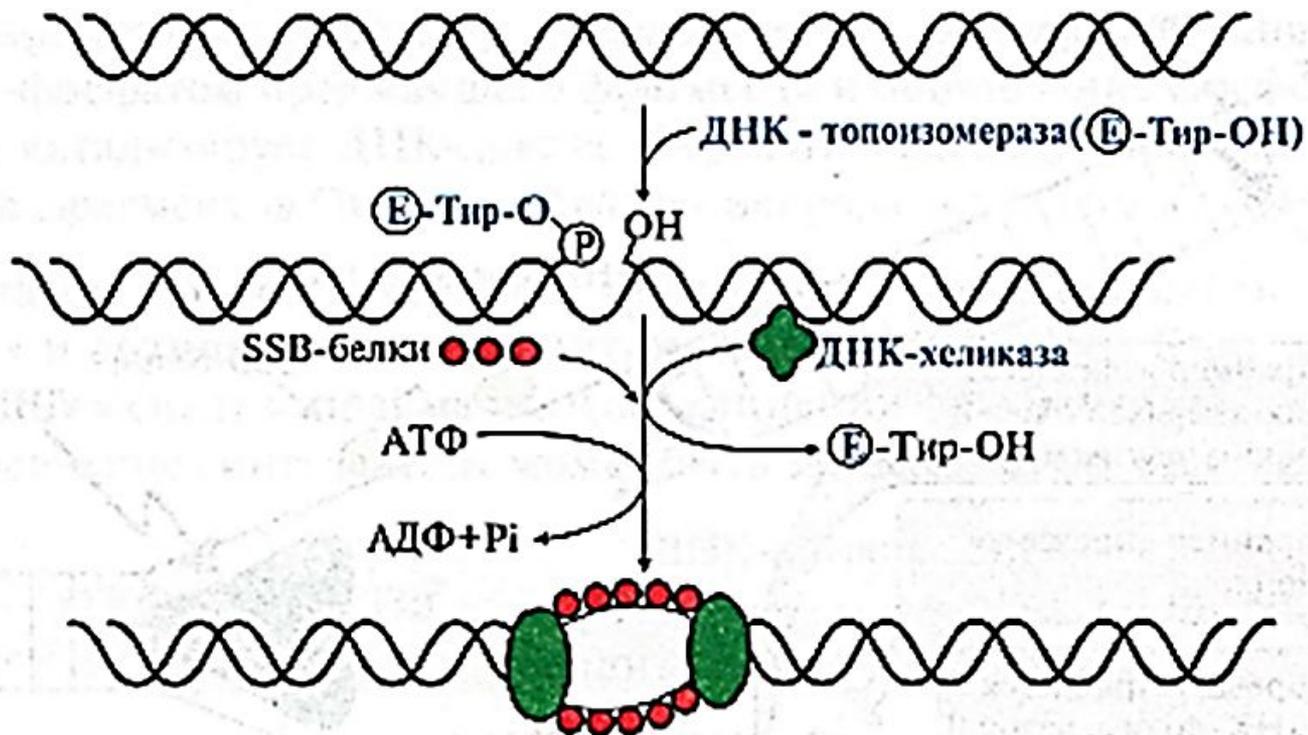
- Протекает **в ядре** в S-фазу клеточного цикла перед митозом
- Стимулы: гормоны, ростовые факторы, белки-циклины
- **Матрица:** обе нити ДНК, образуются **2 репликативные вилки**
- **Направление синтеза** новых цепей: 5' - 3' **по принципу комплиментарности и антипараллельности**
- Участки синтеза – *ориджины репликации*
- Участок ДНК между соседними ориджинами - *репликон*
- Этапы репликации: инициация, элонгация, терминация
- **Субстраты и источники энергии:** дАТФ, дГТФ, дТТФ, дЦТФ
- Кофактор: Mg²⁺
- Полуконсервативный процесс синтеза: каждая дочерняя молекула ДНК содержит одну родительскую нить и одну синтезированную
- **Образуется идентичная молекула ДНК** (клетка 4n)

1 этап репликации: инициация

Формирование репликативной вилки:

1. **ДНК-топоизомераза** гидролизует 3',5'-фосфодиэфирную связь в одной из цепей ДНК и присоединяется к 5'-концу в точке разрыва
2. **ДНК-хеликаза**, используя энергию АТФ, разрывает водородные связи и обеспечивает локальное разделение двойной спирали ДНК
 - **ДНК-топоизомераза** восстанавливает 3',5'-фосфодиэфирную связь и отделяется
 - **SSB (single strand binding)–белки** связываются с одноцепочечными участками, препятствуя комплементарному скручиванию цепей

Схема инициации репликации

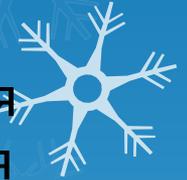


2 этап репликации: элонгация

Синтез новых цепей ДНК



- Лидирующая цепь: 3' - 5' (синтез непрерывный по ходу движения репликативной вилки)
- Отстающая цепь: 5' - 3' (рост этой цепи начинается после того, как на лидирующей цепи синтезируется участок из ≈ 200 нуклеотидов, синтез идет против движения репликативной вилки в виде фрагментов Оказаки)
- Синтез цепей начинается с образования «затравки» (РНК-праймера из ≈ 10 нуклеотидов)



Ферменты:

✓ **ДНК-полимераза α** синтезирует РНК-праймер и небольшой участок ДНК

✓ **ДНК-полимераза δ** удлиняет лидирующую цепь

✓⁴⁸ **ДНК-полимераза δ или ϵ** удлиняют отстающую цепь

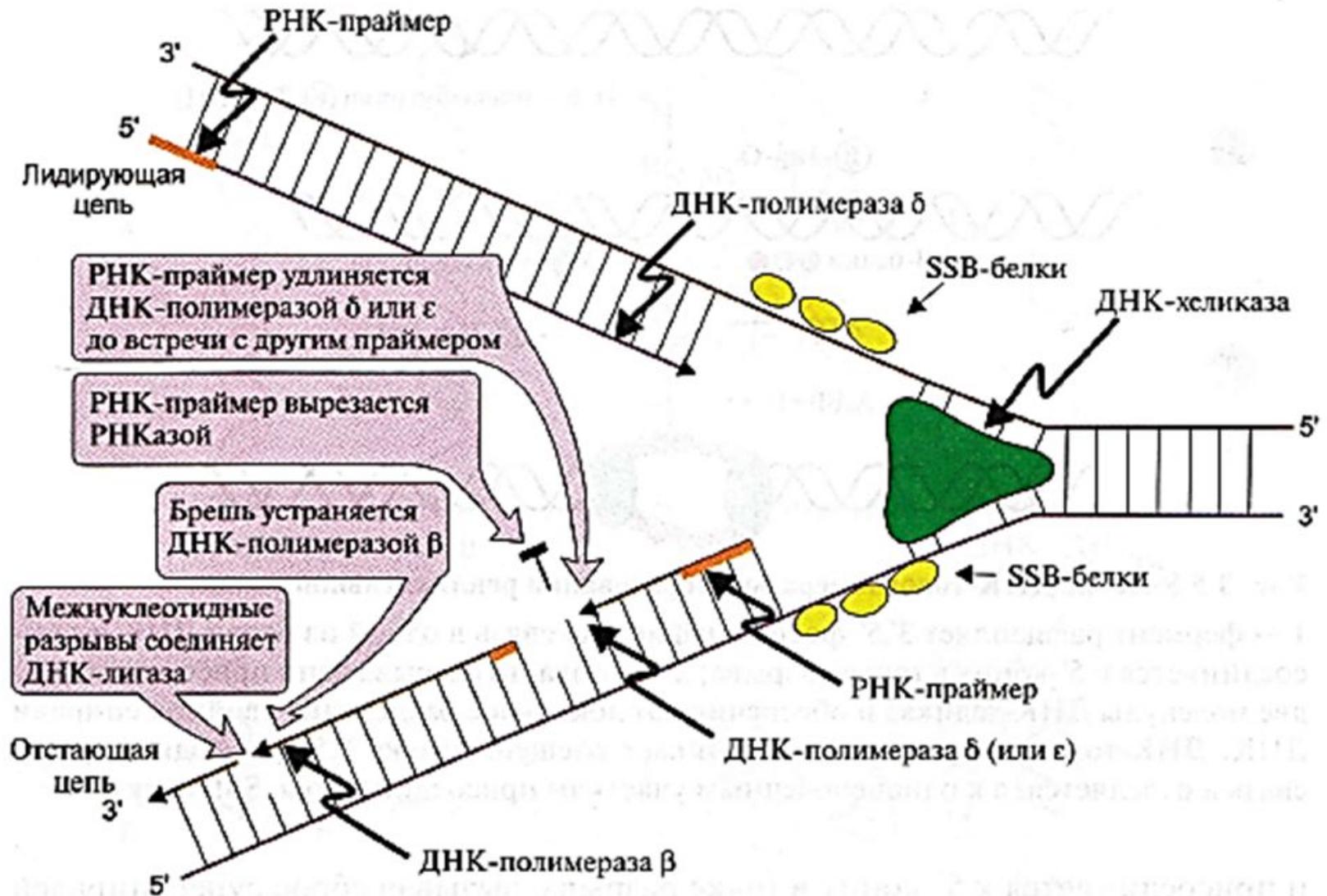


3 этап репликации: терминация

Исключение праймеров Завершение формирования отстающей цепи ДНК

- **Эндонуклеаза (РНКаза)** удаляет РНК-праймер
- **ДНК-полимераза β** заполняет «брешь»
- **ДНК-лигаза** объединяет фрагменты, затрачивая энергию АТФ

Схема репликативной вилки



Репарация ошибок и повреждений ДНК

□ Причина повреждений ДНК:

действие факторов окружающей и внутренней среды

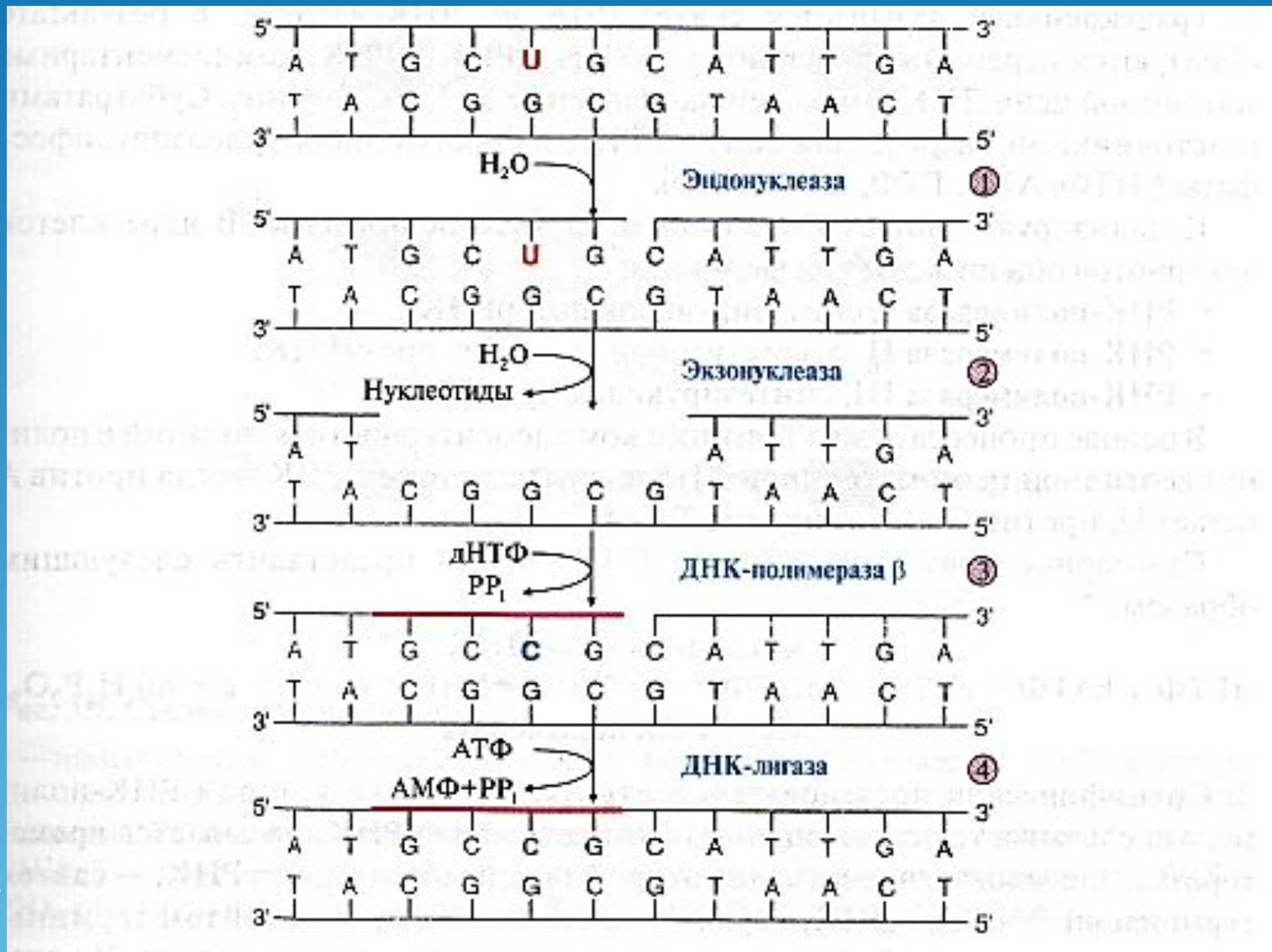
- Повреждение ДНК происходит с частотой от нескольких сотен до 1000 случаев в каждой клетке, каждый час

□ Виды повреждений:

- дезаминирование АО (цитозин превращается в урацил), метилирование АО
- депуринизация, депиримидинизация
- образование пиримидиновых димеров (действие УФО)
- разрыв цепей, ковалентные сшивки между цепями
- ошибки репликации

Система репарации – ферменты (нуклеазы, полимеразы, лигазы)

Схема работы системы репарации ДНК



Роль системы репарации

Репарация необходима для сохранения генома и возможна благодаря существованию 2-х цепей ДНК

Снижение активности ферментов репарации приводит к накоплению мутаций

Полагают, что от 80 % до 90 % всех раковых заболеваний связаны с нарушением репарации ДНК

ПРИМЕР: пигментная ксеродерма – наследственное заболевание, связанное с мутацией генов системы репарации ДНК; УФО таких больных приводит к накоплению мутаций в клетках кожи и развитию рака

ТРАНСКРИПЦИЯ: синтез РНК

- Протекает **в ядре** вне зависимости от фаз клеточного цикла
- **Матрица:** нить ДНК 3' - 5'
- **Субстраты и источники энергии:** АТФ, ГТФ, ЦТФ, УТФ
- **Направление синтеза:** 5' - 3' по принципу комплиментарности и антипараллельности
- Этапы: инициация, элонгация, терминация
- Участвуют факторы инициации, элонгации и терминации
- **Образуются комплиментарные матрице продукты:** мРНК, тРНК, рРНК
- **Ферменты:**
 - РНК-полимераза I (синтез пре-рРНК)
 - РНК-полимераза II (синтез пре-мРНК)
 - РНК-полимераза III (синтез пре-тРНК)

1 этап транскрипции: инициация

- Промотор – последовательность ДНК (ТАТА), с которой связывается РНК-полимераза
 - Сайт терминации – участок завершения синтеза РНК
 - Транскриптон – участок ДНК ограниченный промотором и сайтом терминации
1. «Активация» промотора с помощью ТАТА-фактора
 2. Взаимодействие промотора с РНК-полимеразой и факторами инициации

Факторы инициации обеспечивают расплетение двойной нити ДНК длиной в один виток (10 н.п.)

2 этап транскрипции: элонгация и терминация

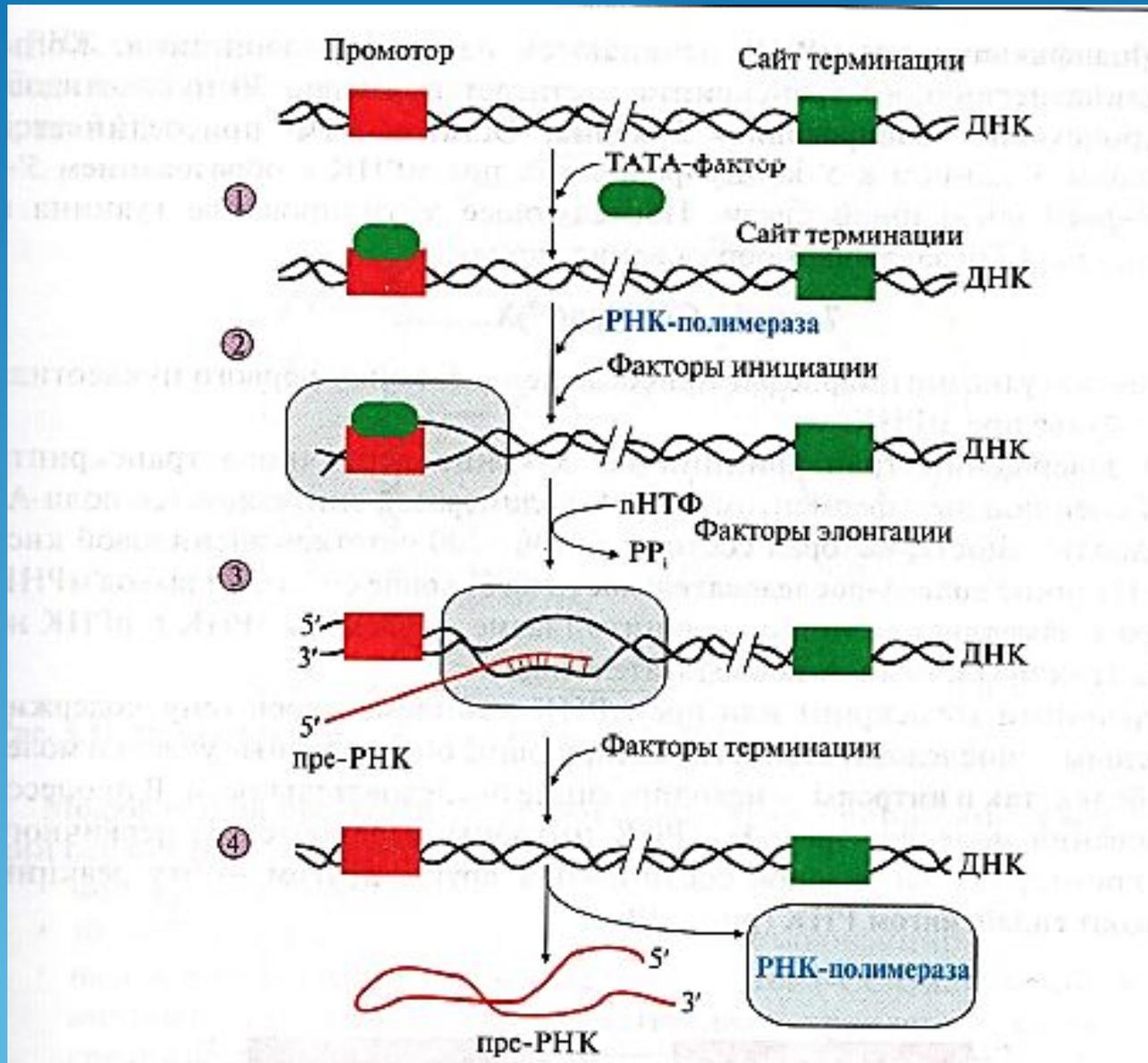
- Элонгация: рост нити пре-РНК

Факторы элонгации (E, H, F) повышают активность РНК-полимеразы и облегчают расхождение цепей. Один ген может одновременно транскрибироваться несколькими молекулами РНК-полимеразы

- Терминация: прекращение транскрипции

Факторы терминации облегчают отделение пре-РНК и РНК-полимеразы от матрицы ДНК

Схема транскрипции



Посттранскрипционные модификации пре-РНК

«Созревание» пре-мРНК

- «Кэпирование» на стадии элонгации
- Образование поли(А)- «хвоста» после транскрипции
- Сплайсинг – удаление интронов (некодирующих последовательностей) и соединение экзонов

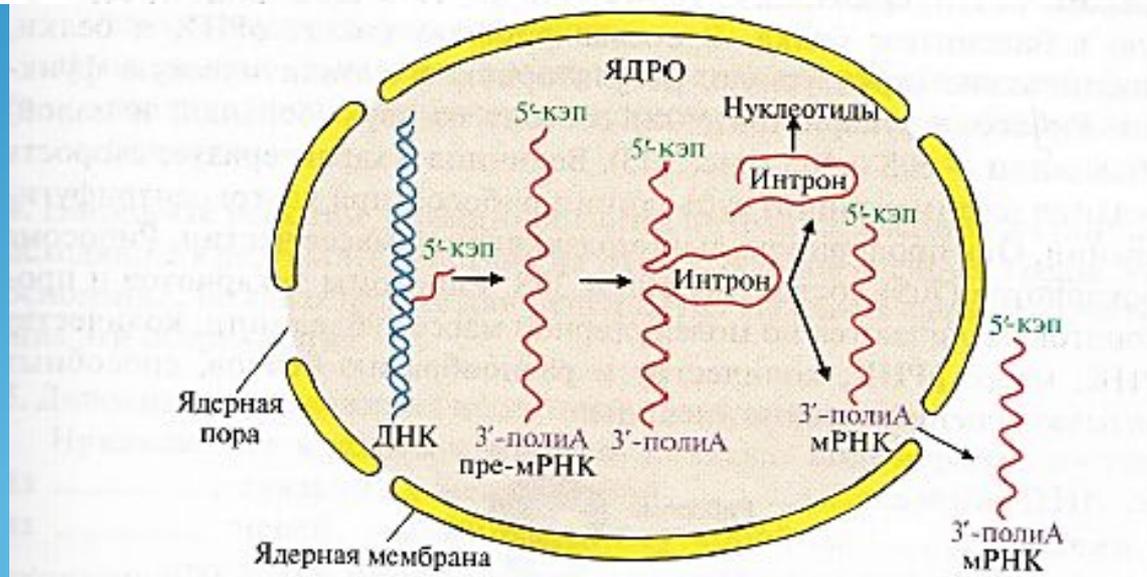
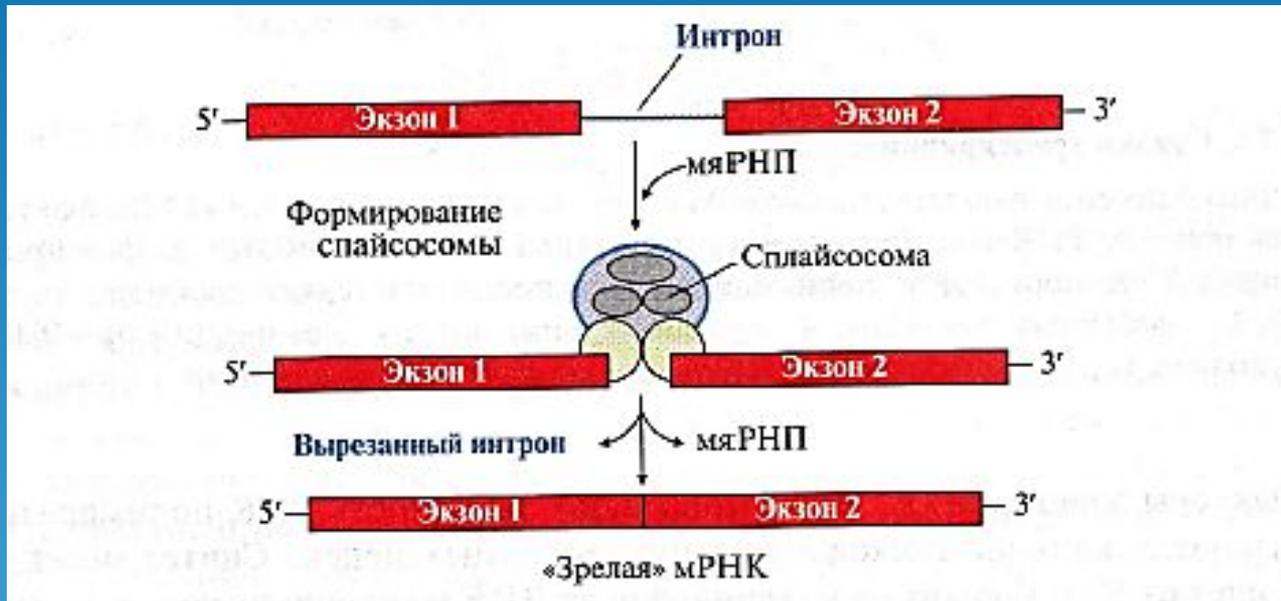
Участвуют малые ядерные рибонуклеопротеины (мяРНП), образующие комплексы – **сплайсосомы**

- Выход «зрелой» мРНК в цитоплазму

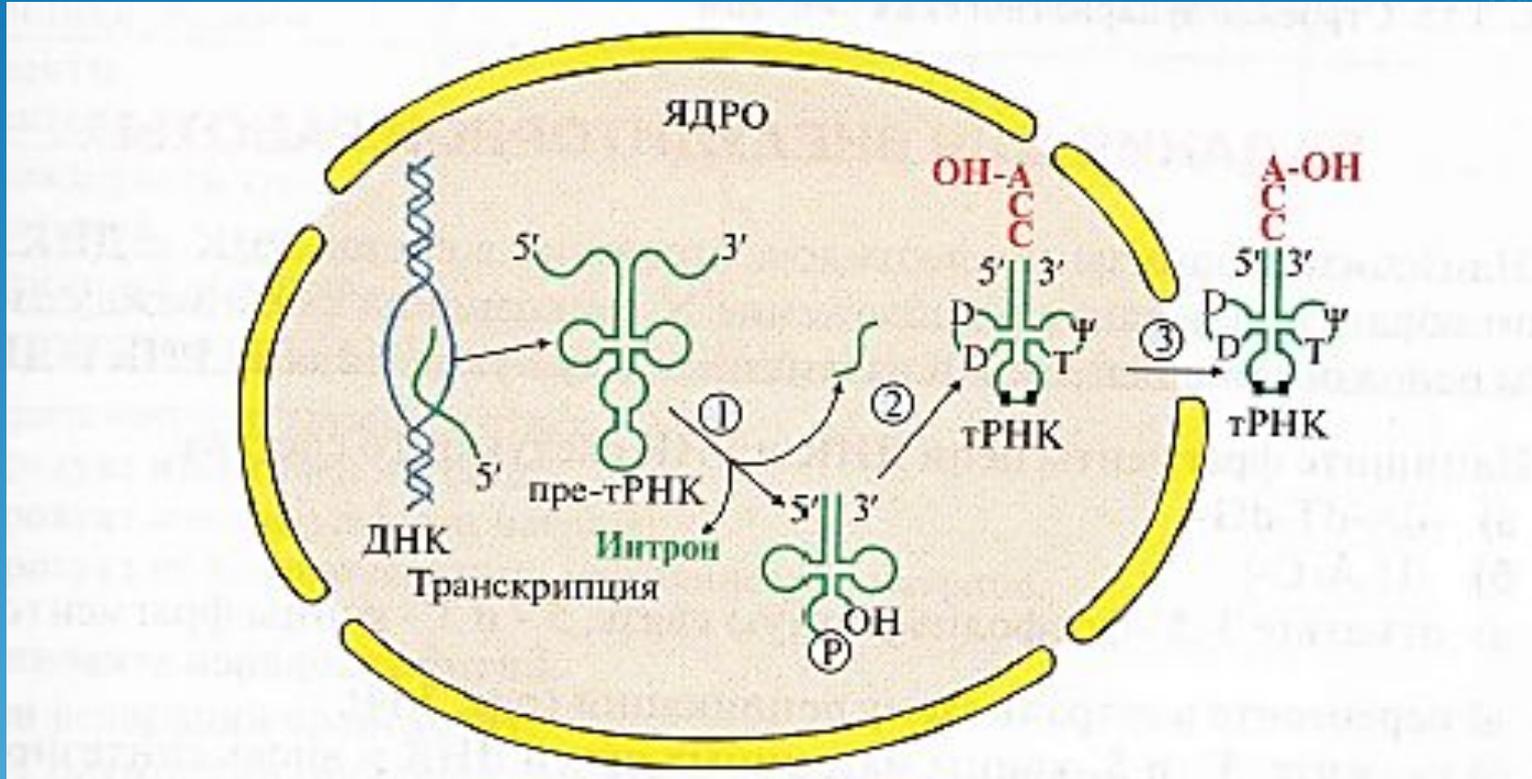
Альтернативный сплайсинг – механизм образования различных видов «зрелой» мРНК из одной и той же молекулы пре-мРНК в разных тканях

В результате в разных тканях при считывании информации с одного и того же гена образуются различные мРНК, а соответственно и различные белки

Схема «созревания» пре-мРНК

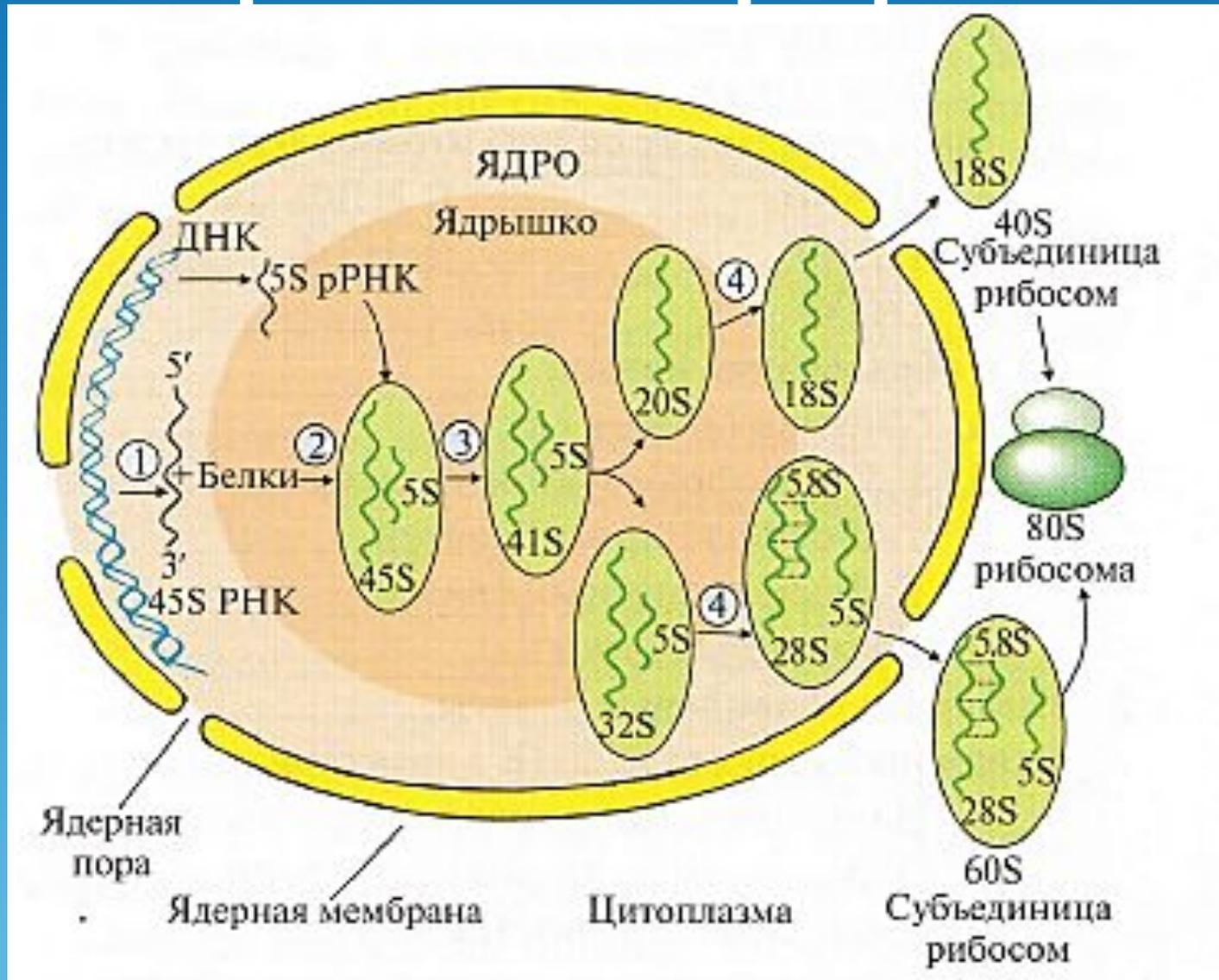


«Созревание» пре-тРНК



1. Удаление интронов
2. Модификация азотистых оснований (10-15%)
Формирование акцепторного участка и антикодона
- 60 3. Выход зрелых тРНК в цитоплазму

«Созревание» пре-рРНК



ТРАНСЛЯЦИЯ: синтез белка

- **Место синтеза:** рибосомы **Матрица:** мРНК
- **Субстраты:** аминокислоты (АК) **Адапторы:** тРНК
- **Источники энергии:** АТФ, ГТФ
- Кофактор: Mg²⁺ (стабилизирует структуру рибосом)
- Факторы инициации (IF), элонгации (EF), терминации (RF)
- **Активация АК:** связывание с тРНК (аминоацил-тРНК-синтетазы)
- **Иницирующая аминоксил-тРНК (аа-тРНК):** мет-тРНК
- **Иницирующий кодон мРНК:** AUG
- Этапы: инициации, элонгации, терминации
- **Образуется коллинеарный матрице продукт** – белок
(последовательность АК соответствует последовательности кодонов мРНК)
- **Биологический код:** запись информации о последовательности АК в белке с помощью последовательности нуклеотидов

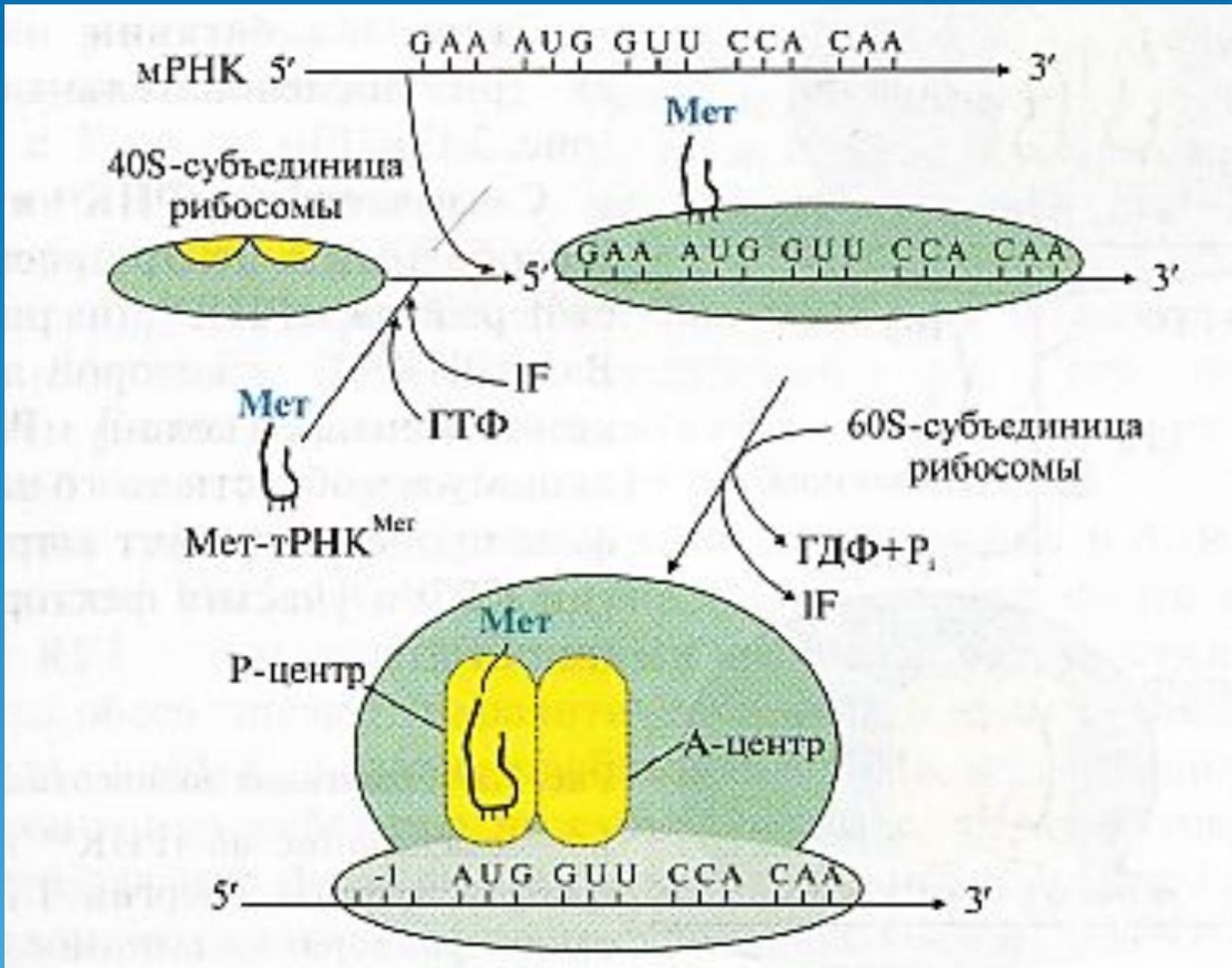
Из школьного курса биологии вспомните и объясните свойства биологического кода!

Свойства биологического кода

- Триплетность
- Наличие терминирующих кодонов (UAA, UAG, UGA)
- Специфичность
- Вырожденность
- Универсальность
- Однонаправленность
- Колинеарность

Активация аминокислот





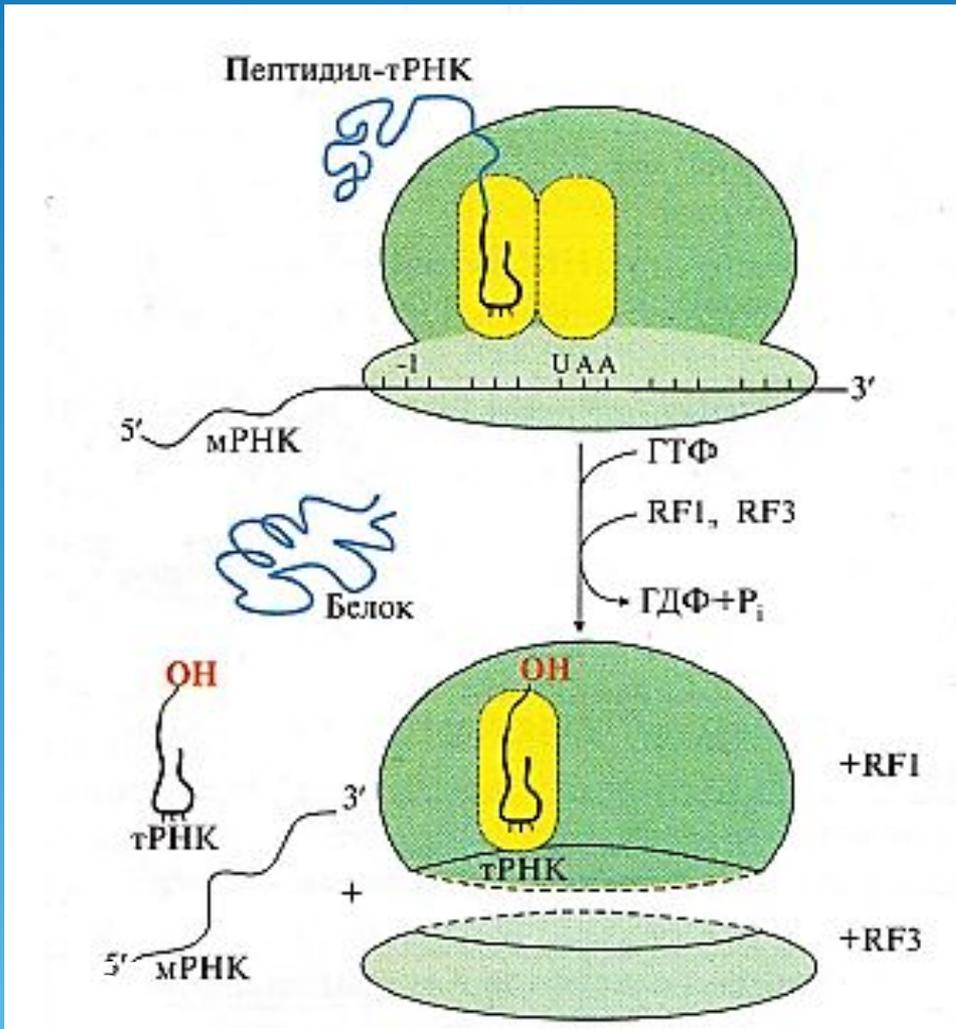
1 этап трансляции: инициация

К мРНК присоединяется малая субъединица рибосомы, фактор инициации IF, мет-тРНК и ГТФ. Когда комплекс свяжется с кодоном AUG, происходит присоединение большой субъединицы рибосомы, что сопровождается гидролизом ГТФ и отделением IF. **Формируется полноценная рибосома с пептидным (Р) и аминокильным (А) центрами**

2 этап трансляции: элонгация (рост пептидной цепи)

- **Стадии элонгации:**
- Связывание aa-тРНК в А-центре при участии фактора элонгации EF1 и с затратой энергии ГТФ
- Образование пептидной связи между АК Р-центра и АК А-центра при участии **пептидилтрансферазы**
- Перемещение рибосомы по мРНК (транслокация) в направлении от 5'- к 3'-концу с использованием энергии ГТФ и при участии фактора элонгации EF2
- Многократное повторение стадий

3 этап трансляции: терминация



Высвобождение пептида из связи с тРНК и рибосомой:

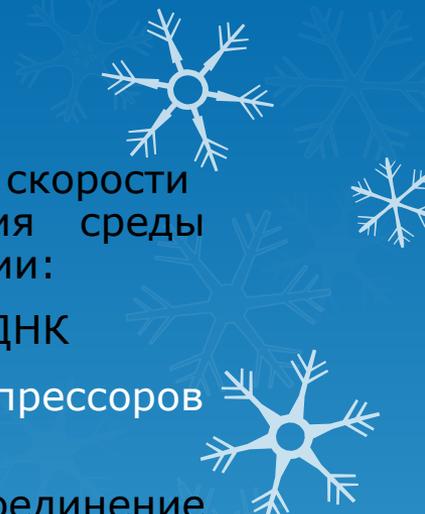
- Стоп-кодона UAA, UAG, UGA попадают в А-центр
- Высвобождение полипептида при участии факторов терминации RF1, RF3 и энергии ГТФ

Посттрансляционные модификации белков – образование функционально активных белков

- Частичный протеолиз
- Фолдинг – формирование пространственной структуры (II, III) при участии белков-шаперонов
- Модификация аминокислот (гликозилирование, фосфорилирование, ацилирование, метилирование.....)
- Образование дисульфидных связей (цистеин-цистеин)
- Присоединение простетической группы (сложные белки)
- Сборка протомеров в олигомерные белки (формирование IV структуры)

Регуляция матричных биосинтезов

- **Экспрессия генов** — процесс, в ходе которого наследственная информация от гена (последовательности нуклеотидов ДНК) преобразуется в функциональный продукт — РНК или белок
- Гены белков «домашнего хозяйства» (конститутивные) экспрессируются с постоянной скоростью и обеспечивают жизнеспособность клеток (например, гены ферментов энергетического обмена)

- 
- **Адаптивная регуляция** обеспечивает изменение скорости экспрессии генов в ответ на меняющиеся условия среды (индуцибельная экспрессия). Осуществляется при участии:
 - регуляторных белков, взаимодействующих с участками ДНК
 - индукторов (стимулируют экспрессию) или корепрессоров (подавляют экспрессию)

Индукторы или корепрессоры стимулируют присоединение регуляторных белков к регуляторным участкам ДНК

В качестве индукторов и корепрессоров выступают гормоны, ростовые факторы, продукты метаболических путей

Регуляторные участки ДНК:

- Энхансер – «усилитель» транскрипции
- Сайленсер – «тушитель» транскрипции

ПРИМЕР:

ХОЛЕСТЕРИН (как корепрессор) → БЕЛОК-РЕГУЛЯТОР → САЙЛЕНСЕР → ПОДАВЛЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГМГ-КоА-РЕДУКТАЗЫ (ключевой фермент синтеза холестерина) → СНИЖЕНИЕ СИНТЕЗА ХОЛЕСТЕРИНА

Примеры ингибиторов матричных биосинтезов

- Токсин белой поганки **аманитин** ингибирует РНК-полимеразу II (синтез мРНК)
- **Энтеротоксин возбудителя дифтерии** ингибирует трансляцию, модифицируя фактор элонгации EF2 и нарушая транслокацию рибосом
- **Интерфероны** (гликопротеины лимфоцитов и макрофагов, обладающие противовирусной активностью):
 - активируют РНК-азу, расщепляющую мРНК и рРНК
 - стимулируют синтез протеинкиназы, которая фосфорилирует и тем самым инактивирует фактор инициации трансляции IF2
- прекращается синтез белков в инфицированных клетках человека, клетка погибает, но останавливается размножение вирусов

Задание для самостоятельной работы

- Изучить информацию по теме: «Лекарственные препараты - ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот и белка» (см. список литературы)
- Составить таблицу (препарат – механизм действия – область применения) и охарактеризовать препараты: **доксорубицин**, **циклофосфан**, **фторхинолоны**, **рифамицины** (ингибиторы репликации и транскрипции), **тетрациклин**, **эритромицин**, **левомицетин** (ингибиторы трансляции)
- Охарактеризовать метод ПЦР-диагностики (см. список литературы)



Процессы репликации, транскрипции, трансляции (матричные биосинтезы) лежат в основе «производства» белков и ферментов, функционирование которых является основой жизни

Регуляция данных процессов лежит в основе адаптации организма

Нарушение данных процессов приводит к развитию заболеваний



Знания о нуклеиновых кислотах и механизмах матричных биосинтезов являются основой создания лекарственных препаратов, методов диагностики с использованием ДНК-технологий (ПЦР-диагностика) и методов терапии (генная терапия)

1. Биологическая химия: учебник для студ. мед. вузов / Т. Г. Березов, Б. Ф. Коровкин. - 3-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 2004. - 704 с. (глава 3, 13 и 14)
2. Биохимия с упражнениями и задачами: учебник для студ. мед. вузов / ред. Е. С. Северин. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 384 с. (раздел 3, С. 54-79; для выполнения самостоятельной работы «Лекарственные препараты-ингибиторы матричных биосинтезов» и «ПЦР-диагностика» см. С. 70, 73-77)

Литература по теме
«Матричные биосинтезы»