

ОСНОВЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ГЕНЕТИКИ
генетические механизмы

БИОСИНТЕЗ БЕЛКОВ И НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

- Основной постулат молекулярной биологии и генетики:

ДНК -----> РНК-----> белок

- Основными генетическими механизмами являются процессы:
- репликация
- репарация ДНК,
- механизмы рекомбинации
- транскрипции (синтез РНК),
- трансляции (синтез белка)

1. Репликация (от ДНК к ДНК)
2. Транскрипция (от ДНК к РНК)
3. Трансляция (от РНК к белку)
4. Обратная транскрипция (от РНК к кДНК)



- **Синтез белка - это многоступенчатый энергозависимый процесс, который связан с функцией хромосом ядра клеток и функцией рибосом эндоплазматического ретикулума.**
- **Вся информация о человеке хранится в хромосомах, основными элементами которых являются дезоксирибонуклеиновые кислоты (ДНК).**
- **Высокополимерные ДНК в комплексе с молекулами многочисленных белков и составляют хромосому.**

- Молекула ДНК за счет остатков фосфорной кислоты заряжается отрицательно и присоединяет к своей поверхности по всей длине положительно заряженные белки-гистоны, образуя сложный белок дезоксирибонуклеопротеид, называемый хроматином.
- В составе хроматина имеются кроме гистонов и другие белки. В хромосомах спермиев некоторых видов, например у лося и сельди, белками, связанными с ДНК служат протамины.
- В структуре хромосомы молекула ДНК наряду с типичной одной двойной спиралью, может содержать участки состоящих из нескольких двойных спиралей, дополнительно закрученных крупными витками.

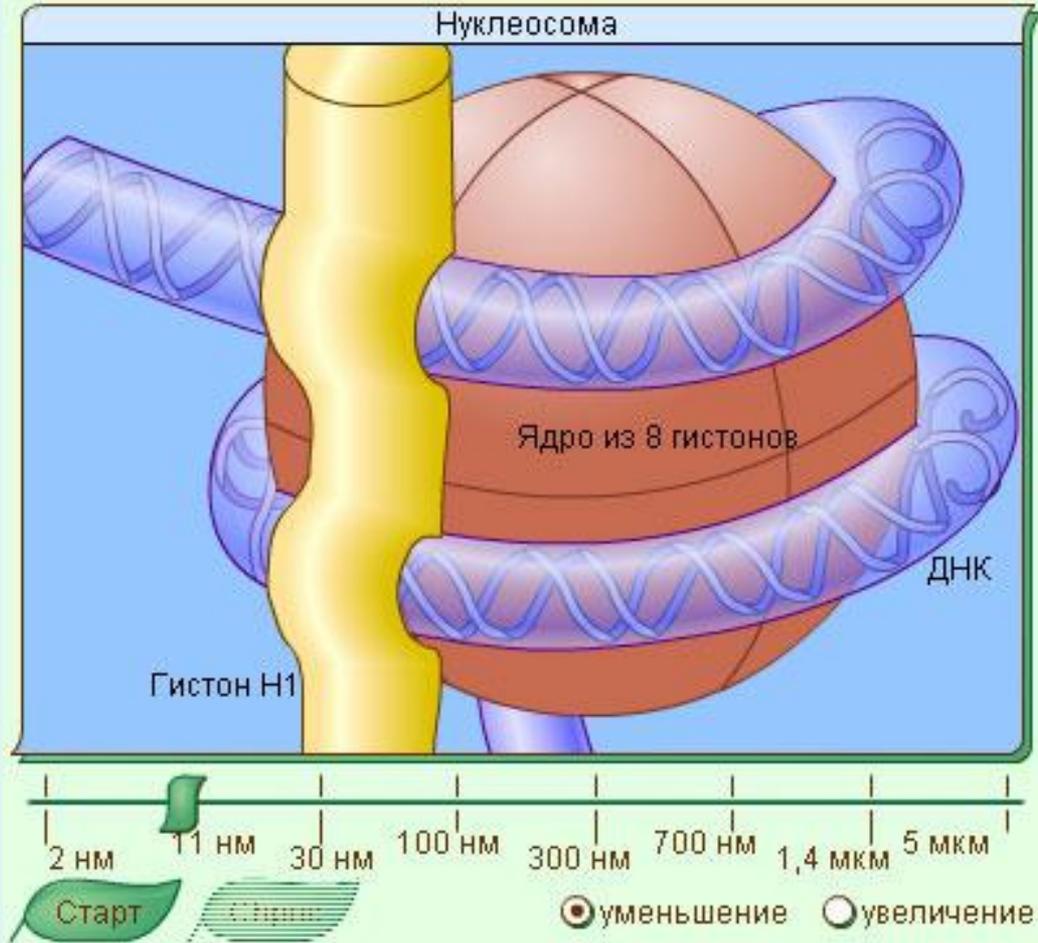
Хромосомы



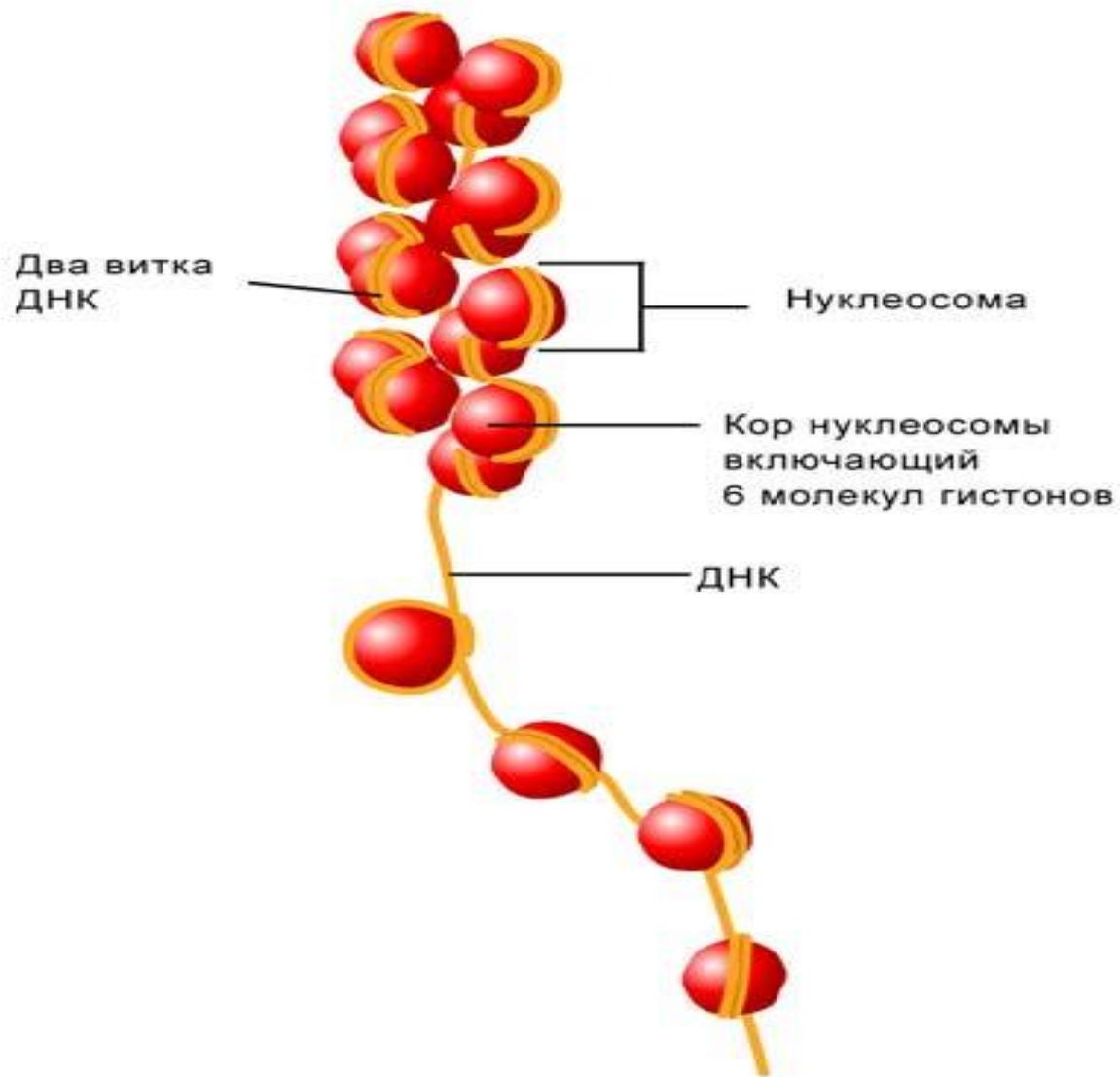
Структурная организация хромосом

- В хромосоме спираль ДНК соединяется группами из восьми молекул белка гистона и образует **нуклеосомы**
- **Нуклеосомы - участки хромосом, имеющие вид нанизанных на нить ДНК восьми глобулярных бусинок белка гистона.**
- **В свою очередь нуклеосомы и соединяющие их участки ДНК плотно упакованы в виде спирали толщиной в 36 нм.**
- **На каждый виток спирали приходится примерно 6 нуклеосом, которые по своим размерам и другим признакам соответствуют хромомере хромосом.**

Нуклеосома

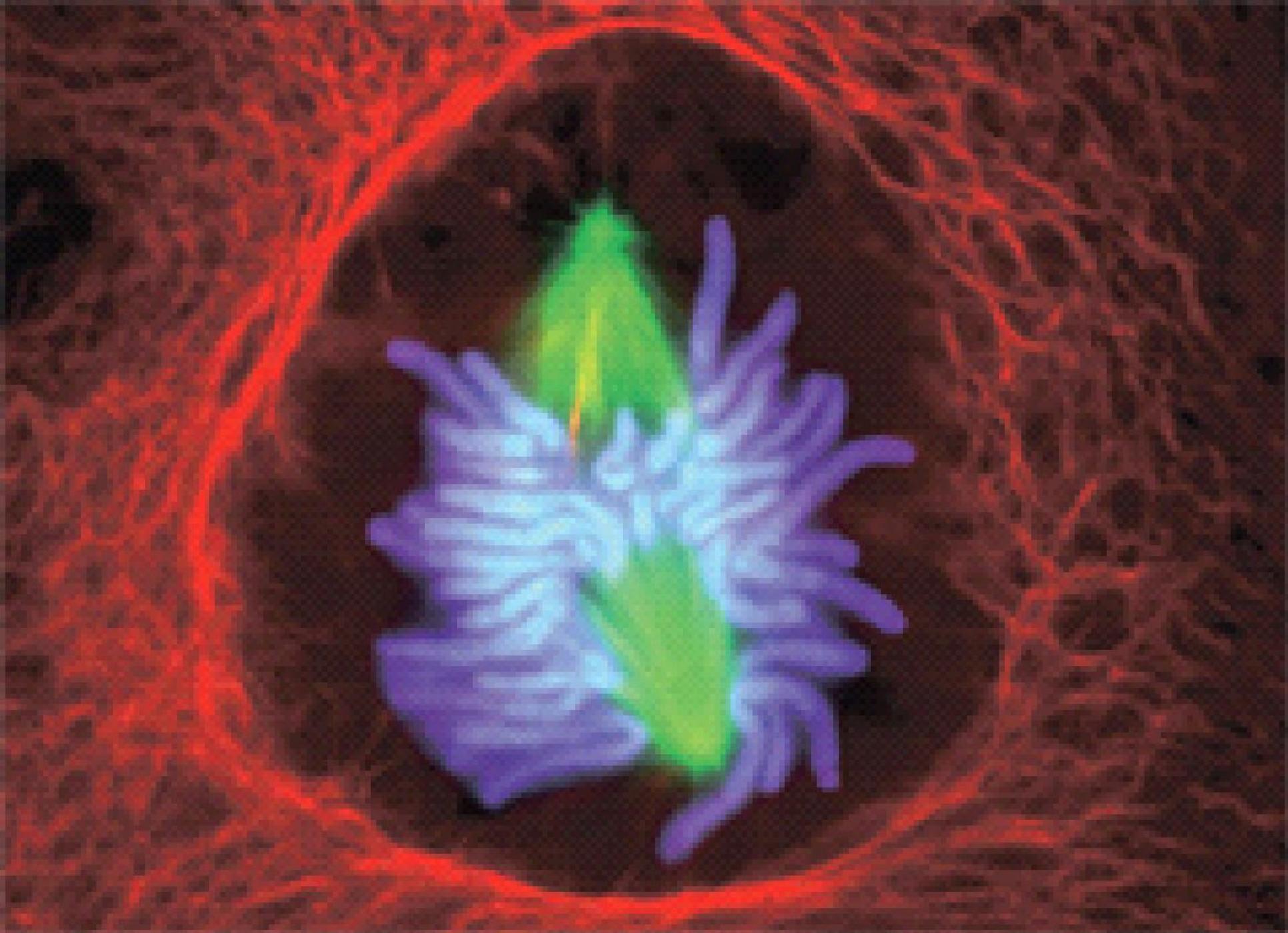


Структура нуклеосом



- Перед клеточным делением все элементы клетки удваиваются, в том числе и хромосомы (**процесс репликации**).
- Из полюсов веретена деления начинают расти микротрубочки.
- Они утыкаются с разных сторон в пары сестринских хромосом.
- Каждая микротрубочка утыкается в **определенный участок хромосом**.
- На ней образуется кольцо, к кольцу микротрубочек цепляется хромосома

- Микротрубочки, примерно так, как строится кирпичная труба, строятся **из белка тубулина**
- **Молекулы тубулина** складываются один на другой в тринадцать стержней, которые и формируют стенки «трубы» диаметром 25 нанометров.
- Цепляясь за хромосомы, **микротрубочки** натягивают пару хромосом и находятся в таком состоянии некоторое время, пока все хромосомные пары не будут натянуты другими микротрубочками



- Микротрубочки начинают тянуть хромосомы к полюсам веретена.
- Это сигнал к действию **фермента**, который аккуратно **разрезает пару хромосом** в месте их соединения.
- После разрезания пары хромосом микротрубочки укорачиваются.
- **Вокруг хромосом формируется ядерная мембрана.**
- **Далее мембранная перетяжка делит клетку пополам**

- В 1932 году Нобелевский лауреат Герман Мёллер обратил внимание на **особое поведение концевых участков хромосом**, которые предотвращали склеивание одних хромосом с другими.
- Он назвал их "**теломерами**", что в переводе с греческого означает "**концевые частички**".
- Длина теломер колеблется от 5 до 15 тысяч пар оснований ДНК.
- **Как оказалось, с каждым клеточным делением молекула ДНК укорачивается за счет укорочения теломеров.**
- **Главной функцией теломер является защита концов хромосом от деградаци и слипания во время клеточного деления.**

- Постепенное укорочение ДНК хромосом во время репликации является одной из теорий "старения" клеток (А.М. Оловников, 1971)
- Л. Хейфлик в начале 60-х годов показал, что клетки новорожденных детей могут пройти 80-90 делений, а соматические клетки 70-летних делятся только 20- 30 раз.
- Это явление названо лимитирующим эффектом Хейфика - ограничение на число клеточных делений.

Причины укорочения теломеров хромосом

- Для деления клетки **необходимо**, чтобы перед этим произошло удвоение хромосом.
- Ферменты ведущие синтез ДНК на ДНК-матрице (ДНК-полимеразы) – нуждаются в наличии **праймеров** .
- Функцию праймеров выполняет фрагменты РНК, синтезируемые на ДНК матрице ферментом праймазой.
- После завершения синтеза копий ДНК происходит удаление праймеров,
- В результате этого дочерние цепи ДНК оказываются недореплицированными, то есть короче материнских ДНК на размер **праймера (на 100-200 нуклеотидов)**, что приводит **укорочению теломеров.**

Теломеры

- Прогрессивное укорочение теломер является счетно-ограничительным механизмом митотических циклов и играет роль часов, отсчитывающих число делений клетки и продолжительность жизни.
- При каждом делении клетки теломеры дочерних клеток становятся короче на 100-200 нуклеотидов.
- По достижении критической длины теломеров ДНК запускаются процессы остановки клеточного цикла.
- Это состояние получило название сенесценса или "репликативного старения".
- Старение обусловлено исчезновением *теломер* и образованием "*липких*" концов хромосом, что вызывает их слипание.
- Далее запускаются реакции разрушения ДНК, в результате чего клетка утрачивает способность к репродукции и погибает.

Теломераза и бессмертие клетки

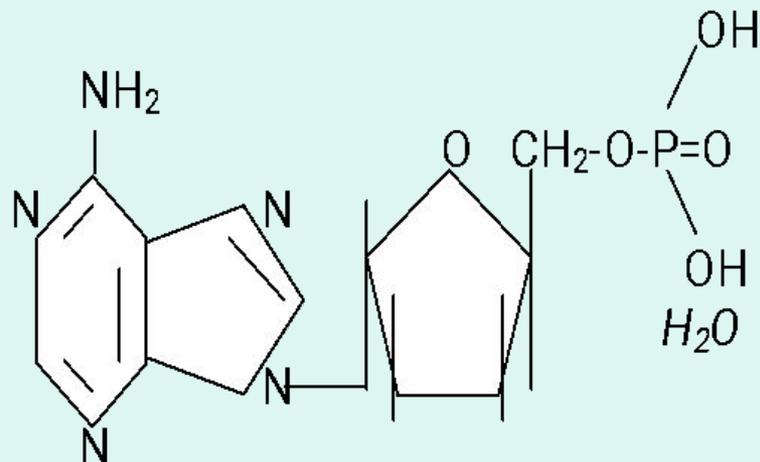
- В организме здорового человека есть клетки, которые могут делиться бесконечное количество раз и не подвержены старению. Это стволовые клетки, активированные лимфоциты, базальные клетки эпидермиса, мужские и женские половые клетки.
- В этих клетках имеется фермент теломераза, которая восстанавливает первоначальную длину теломер. Восстановление теломерных повторов ДНК в клетках с теломерными повторами ДНК в клетках с активной теломеразой приводит к отмене ограничений на число делений, и такие клетки приобретают бессмертие.
- Это явление называется «иммортализация».
- *При злокачественном перерождении клеток также происходит отмена ограничений на число делений клетки, благодаря активации гена теломеразы, и эти клетки становятся бессмертными.*

Особенности структуры нуклеиновых кислот

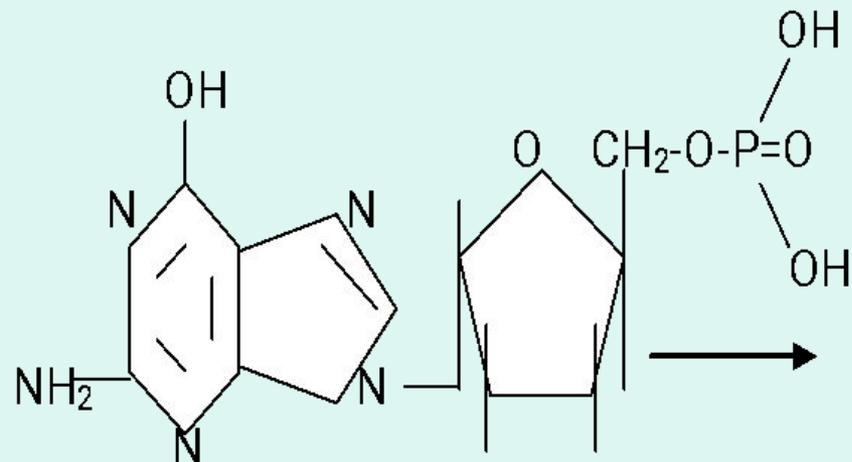
Нуклеотиды ДНК и РНК

- **Нуклеиновые кислоты любого типа (ДНК, РНК) состоят из мономеров, называемые нуклеотидами.**
- **Полинуклеотидные цепи, приобретая соответствующую пространственную конфигурацию, формируют структуру либо ДНК, либо РНК.**
- **Молекула мононуклеотида состоит из трех частей:**
 - **- азотистого основания (пуриновое, пиримидиновое)**
 - **- пентозы (рибоза или дезоксирибоза),**
 - **- фосфорной кислоты.**
- **Соединения образованные азотистым основанием и пентозой называется нуклеозидами**

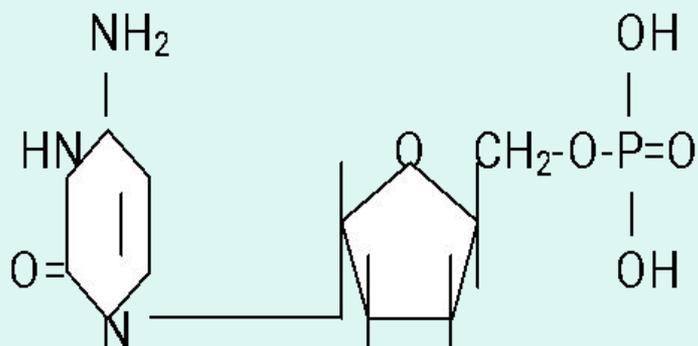
МОНОНУКЛЕОТИДЫ РНК



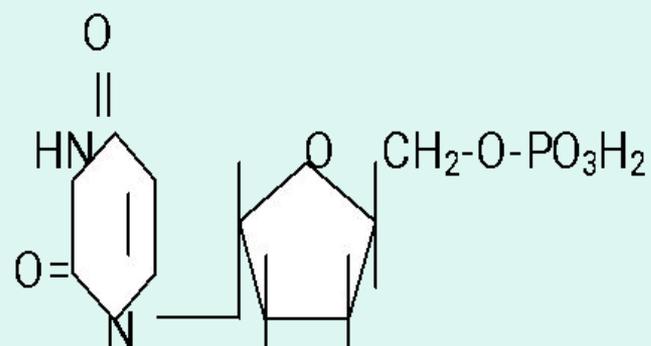
АМФ (аденозин - монофосфат)



ГМФ (гуанозин-монофосфат)



ЦМФ (цитидин - монофосфат)



УМФ (уридин - монофосфат)

Строение молекулы ДНК

- В молекуле ДНК полинуклеотидные цепи построены из нуклеотидов :d-АМФ, d-ГМФ, d-ЦМФ, d-ТМФ, т.е. содержащих в своей структуре дезоксирибозу.
- Из двух полинуклеотидных цепей комплиментарных друг другу, формируется молеку ДНК.
- В молекуле ДНК полинуклеотидные цепи укладываются антипараллельно друг другу и свернуты в спираль.
- Комплиментарность полинуклеотидных цепей объясняется правилами Чаргафа

Молекула ДНК - две комплементарные

полинуклеотидные цепи

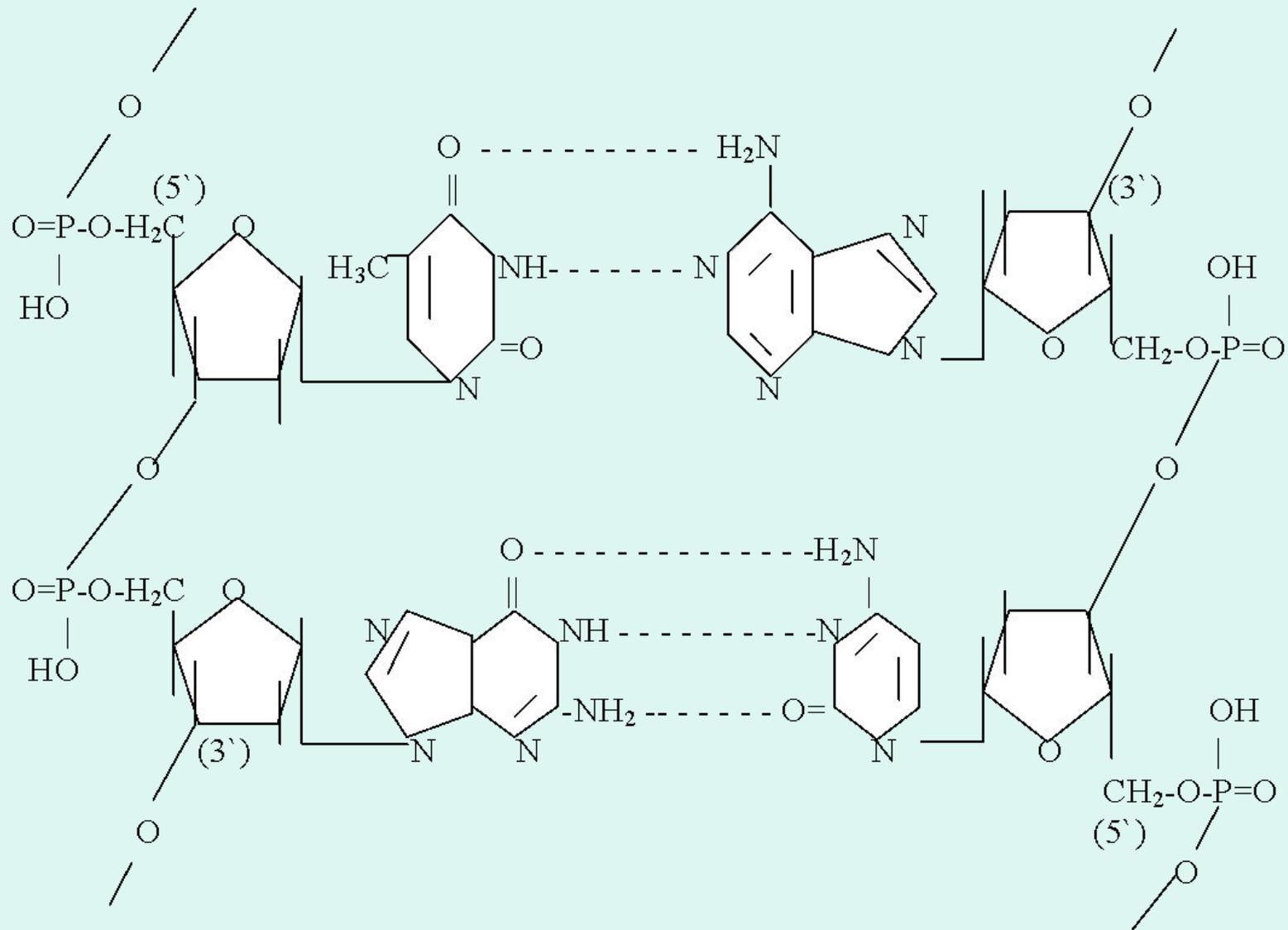
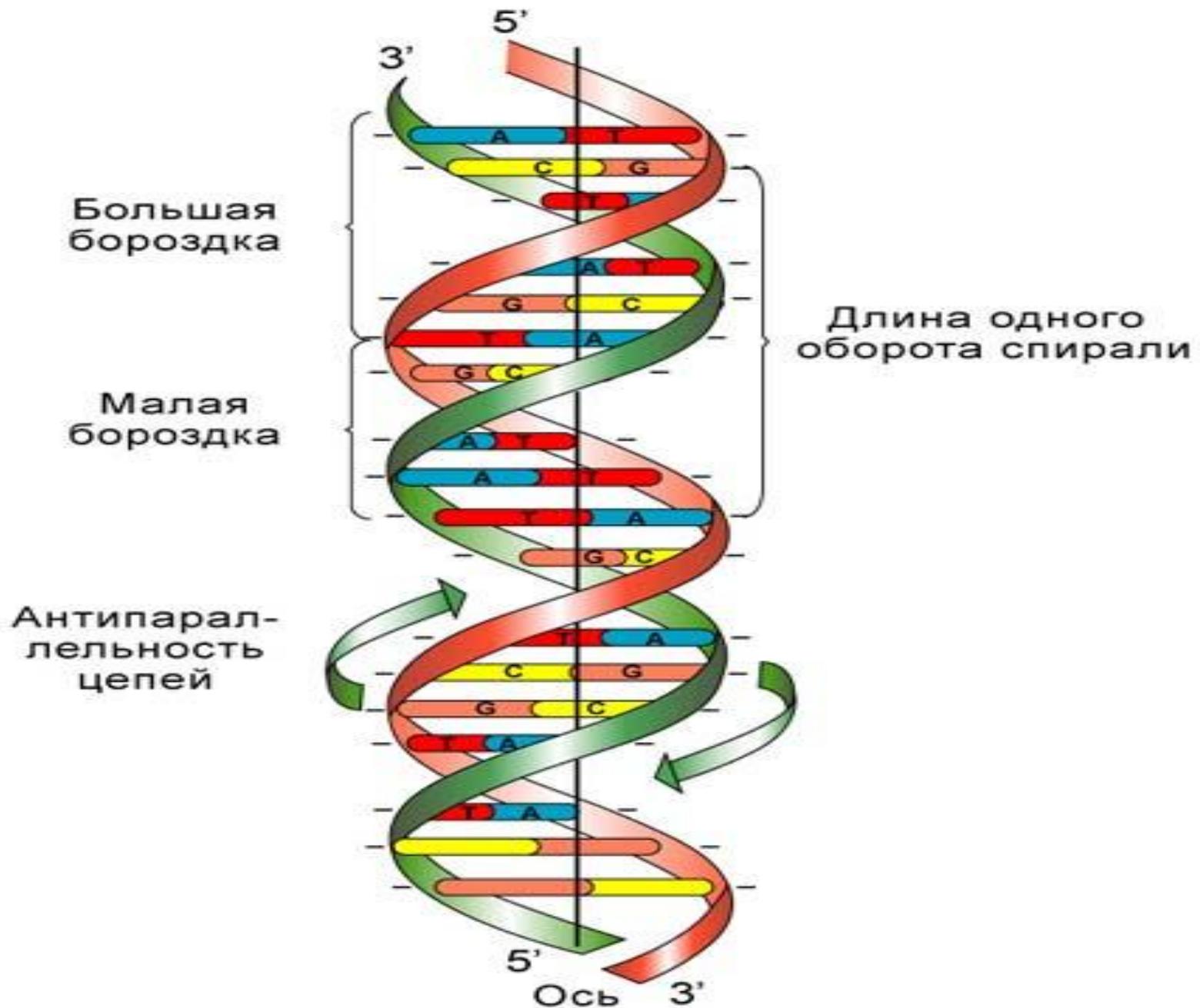


Схема 4.1

Фрагмент молекулы ДНК

Двойная спираль ДНК



Правила комплиментарности Чаргафа

- В молекуле ДНК:
- 1. Количество аденина равно тимину, гуанина равно цитозину
- ($A=T$, $G=C$)
- 2. Сумма оснований имеющих у шестого атома аминогруппы равна сумме оснований имеющих у шестого атомы кетогруппы ($A+C=G+T$)
- 3. Сумма пуриновых оснований равна сумме пиримидиновых оснований
- ($A+G=T+C$)

Структура генетического кода

- Кодовым элементом в полинуклеотидной цепи ДНК, определяющим включение соответствующей аминокислоты в полипептидную цепь, служит триплет (триплетный код):
 1. Код универсален: одни и те же триплеты кодируют одни и те же аминокислоты у всех живущих на Земле организмов.
 - 2. Каждой аминокислоте соответствует свой код (ТТТ - фенилаланин, ЦТТ - лейцин, ТАТ - тирозин и др.).
 - 3. Триплетный код является вырожденным: аминокислота может кодироваться несколькими триплетами (ТТГ, ТТЦ - фенилаланин, ААГ, ААЦ - аспарагин и др.).
 - 4. Триплетный код не перекрывается.
 - 5. Имеет место иницирующий триплет и терминирующий стоп триплет (кодон).
- Иницирующий "стартовый" триплет (АТГ - триплет метионина, ГТГ - триплет валина) служит сигналом, означающим начало полипептидной цепи.
- Терминирующий стоп триплет (ТАА, ТАГ, ТГА), или бессмысленный код, не кодирует ни одну аминокислоту, и служит "стоп сигналом", означающим конец синтеза полипептидной цепи.

Триплетный код

Последовательность оснований в триплетах мРНК и кодируемые ими аминокислоты

UUU-фен	UCU-сер	UAU-тир	UGU-цис
UUC-фен	UCC-сер	UAC-тир	UGC-цис
UUA-лей	UCA-сер	UAA -	UGA -
UUG-лей	UCG-сер	UAG-	UGG-трп

CUU-лей	CCU-про	CAU-гис	CGU-арг
CUC-лей	CCC-про	CAC-гис	CGC-арг
CUA-лей	CCA-про	CAA-гln	CGA-арг
CUG-лей	CCG-про	CAG-гln	CGG-арг

AUU-иле	ACU-тре	AAU-асн	AGU-сер
AUC-иле	ACC-тре	AAC-асн	AGC-сер
AUA-иле	ACA-тре	AAA-лиз	AGA-арг
AUG-мет	ACG-тре	AAG-лиз	AGG-арг

GUU-вал	GCU-ала	GAU-асп	GGU-гли
GUC-вал	GCC-ала	GAC-асп	GGC-гли
GUA-вал	GCA-ала	GAA-глун	GGA-гли
GUG-вал	GCG-ала	GAG-глун	GGG-гли

ЧТО ТАКОЕ ГЕН?

- Под термином ген (цистрон) следует понимать участок ДНК, в котором в триплетной последовательности закодирована информация на первичную структуру конкретного белка.
- Ген начинается с иницирующего триплета и заканчивается терминирующим "стоп" триплетом.
- Поскольку человек обладает тысячами различных признаков - таких, например, как группа крови, цвет глаз, особенности строения скелета, уровень гормонального фона, черты характера, в каждой хромосоме должно находиться большое число генов, ответственных за синтез белков реализующие эти признаки.

Строение РНК

- РНК в отличие от ДНК бывает по большей части одноцепочечной.
- Формы РНК - транспортная (тРНК), рибосомальная (рРНК) и информационная, или матричная РНК (мРНК)
- Все виды РНК являются копиями одной из цепей ДНК.
- В молекуле м-РНК кодовым элементом, т.е. носителем генетической информации является также как и в ДНК, триплет нуклеотидов, который называется **кодоном**.
- В молекуле т-РНК триплет нуклеотидов, называется **антикодон**.

Строение мРНК

- Матричная (мРНК) или информационная РНК (иРНК) составляет 3-5% всей содержащейся в клетке РНК. Это одноцепочечная молекула, образуются на одной из цепей ДНК в процессе транскрипции.
- В созревшей молекуле мРНК кодовым элементом, т.е. носителем генетической информации является также как и в ДНК, триплет нуклеотидов, который называется кодоном.
- Вторичная структура мРНК - изогнутая цепь, а третичная подобна нити намотанной на катушку, роль которой играет особый транспортный белок - информофер.
- Большинство мРНК существует в клетке лишь в течение короткого времени.
- В бактериальных клетках это время измеряется минутами, а в эритроцитах млекопитающих синтез гемоглобина может продолжаться несколько дней после утраты ими ядра.
-

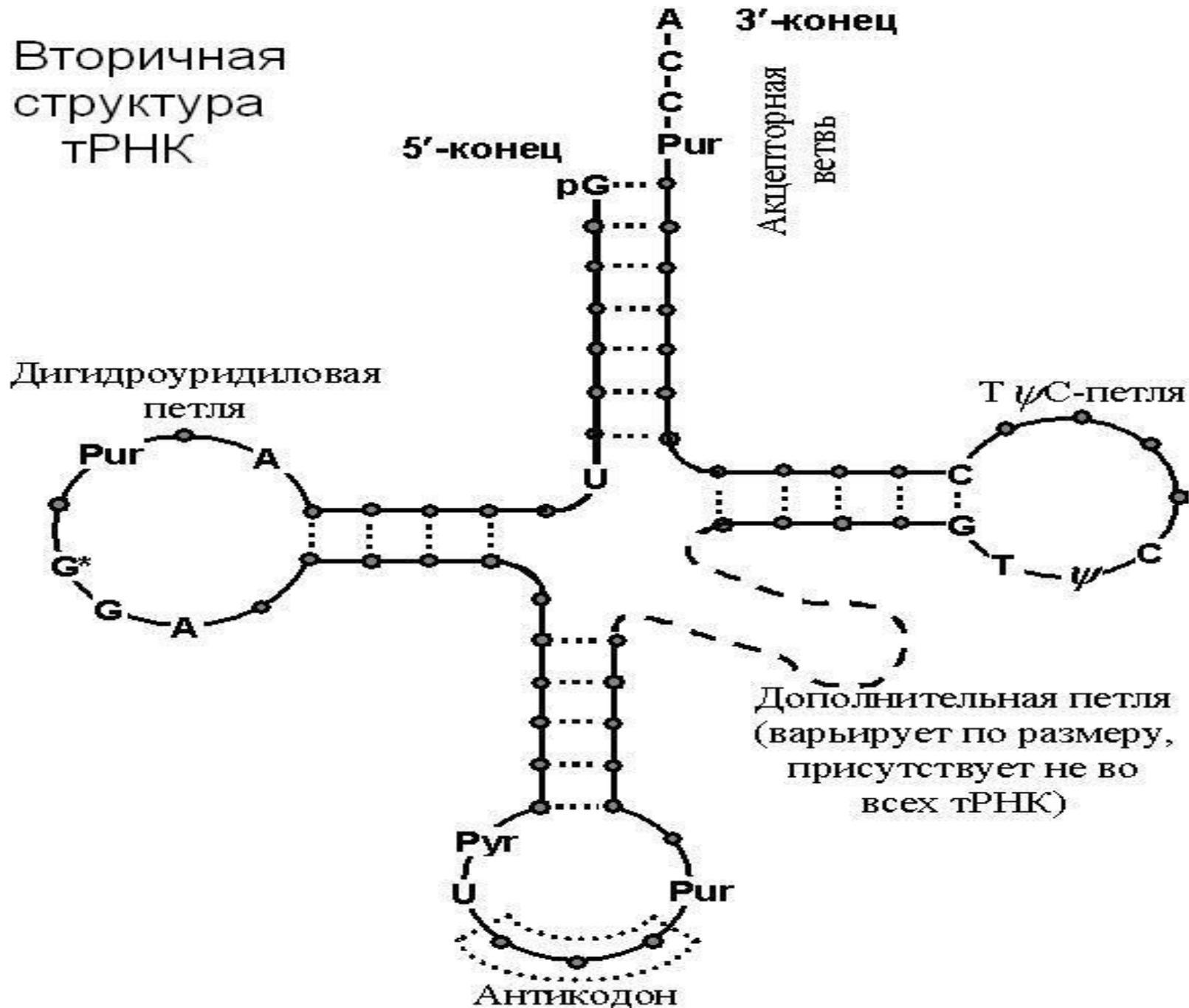
Рибосомная РНК

- Рибосомная РНК, составляющая более 80% всей РНК клетки кодируется особыми генами находящимися в нескольких хромосомах и расположенных в участке ядрышка, известном под названием ядрышкового организатора.
- По молекулярной массе различают три типа рРНК: 28S-рРНК, 18S-рРНК, 5S-рРНК. Последовательность оснований в рРНК сходна у всех организмов - от бактерий до высших растений и животных.
- Вторичная структура рРНК имеет спирализованные участки одиночной полинуклеотидной цепи. Соединяясь с белками, рРНК формирует структуру большой и малой субъединиц рибосом (где рРНК имеет форму клубка с нанизанными на нее белками рибосом).

Транспортная РНК (тРНК)

- На долю тРНК приходится примерно 15% всей клеточной РНК.
- У тРНК самая короткая полинуклеотидная цепь, составленная из 80 нуклеотидов.
- В структуру тРНК, наряду с обычными для РНК нуклеотидами входят и минорные нуклеотиды (до 10% от общего содержания нуклеотидов), например, риботимидиловая кислота (рТМФ) и инозинмонофосфат (ИМФ).
- тРНК содержит необычные нуклеотиды, такие, как дигидроуридинмонофосфат (H²-УМФ) и псевдоуридиловая кислота (п-УМФ),
- Наличие минорных и других не типичных нуклеотидов в структуре тРНК делает молекулу тРНК устойчивой к действию нуклеаз и препятствует спариванию оснований и спирализации полинуклеотидной цепи, обеспечивает формирование особенностей вторичной структуры молекулы тРНК, которая напоминает по форме клеверный лист.
-

Вторичная структура тРНК



Структурные участки тРНК

- В тРНК имеются следующие структурные участки:
- **1.Акцепторный участок** - представлен триплетом ЦЦА. Гидроксил 3`-ОН рибозы аденозина этого триплета свободен и к нему может присоединяться карбоксильной группой аминокислота.
- **2.Петля, несущая антикодон или антикодоновая петля** - образована семью нуклеотидами. Она содержит специфичный для каждой тРНК триплет нуклеотидов, называемый **антикодоном**.
- Антикодонным триплетом тРНК по принципу комплиментарности спаривается с кодоном мРНК..
- **3.Псевдоуридиловая петля**, состоит из семи нуклеотидов и обязательно содержит остаток псевдоуридиловой кислоты. Пентануклеотид Г-Т-пУ-Ц-Г этой петли одинаков для всех видов тРНК. Предполагают, что через этот пентануклеотид тРНК присоединяется к рибосоме.
- **4.Дигидроуридиловая петля**, или D-петля состоит из 8-12 нуклеотидных остатков, среди которых обязательно имеется несколько остатков дигидроуридиловой кислоты (H²-УМФ).
- Считают, D-петля необходима для связывания **аминоацил-тРНК-синтетазой**, которая участвует в узнавании аминокислотой своей тРНК и образованию комплекса **аминоацил-тРНК**.

МАТРИЧНЫЙ СИНТЕЗ ДНК

- Процесс самовоспроизведения ДНК называется *репликацией (редупликация)*.
- Удвоение ДНК происходит вследствие того, что цепи расходятся, а потом каждая цепь служит матрицей, на которой собирается комплементарная ей новая цепь ДНК.
- В результате образуются две дочерние, двуспиральные, неотличимые по строению от родительской ДНК молекулы.
- Каждая из них состоит из одной цепи исходной родительской молекулы ДНК и одной вновь синтезированной цепи.
- Такой механизм репликации ДНК, при котором от одного поколения к другому передается одна из двух цепей, составляющих родительскую молекулу ДНК, получил название *полуконсервативного* и был экспериментально доказан в 1958 году М. Мезельсоном и Ф. Сталь.

Молекулярные основы репликации и репарации ДНК

- ***Для репликации ДНК необходимо:***
-
- 1 - наличие структурного материала для сборки новых цепей ДНК:
- d-АТФ d-ТТФ d-ГТФ d-ЦТФ,
- 2 - расплетенные полинуклеотидные цепи ДНК-матрицы
- 3 - РНК-затравка (" праймеры"),
-

• **4 - Ферменты:**

- - Расплетают белки и ДНК-хеликаза
- - «Затравочная» ДНК-зависимая РНК-полимераза (ДНК-праймаза),
- - ДНК-полимеразы (репликаза) 1-, 2-, 3-типа
- -Теломераза,
- - Рибонуклеаза H
- - ДНК-лигаза и НАД
- - рестриктирующие эндонуклеазы
- –ДНК-топоизомераза,

- **Известно, что молекула ДНК состоит из двух комплиментарных и антипараллельно направленных полинуклеотидных цепей**
- **Каждая полинуклеотидная цепь имеет два конца:**
- **Один конец полинуклеотидной цепи несет гидроксильную группу (ОН), присоединенную к 3'-углероду в дезоксирибозе (3'-конец),**
- **на другом конце цепи в 5'-положении дезоксирибозы находится остаток фосфорной кислоты (5'-конец).**
- **Ферменты, синтезирующие новые дочерние нити ДНК, называемые ДНК-полимеразами, могут передвигаться вдоль матричных цепей только в направлении - от 3'-концов к 5'-концам.**
- **При этом синтез новой комплиментарной полинуклеотидной нити идет в 5' 3' направлении, то есть синтез новых цепей идет антипараллельно, униполярно.**

- Иногда ДНК-полимеразы могут давать "задний ход", то есть двигаться в направлении 5' 3'.
- В том случае, когда последнее добавленное при синтезе нуклеотидное звено оказалось не комплементарным нуклеотиду матричной цепи, оно будет замещено комплементарным нуклеотидом.
- Отщепив "неправильный" нуклеотид, ДНК-полимераза продолжает синтез в 3' 5' направлении.
- Такая способность к исправлению ошибок получила название *корректорской функции фермента* ДНК-полимеразы.

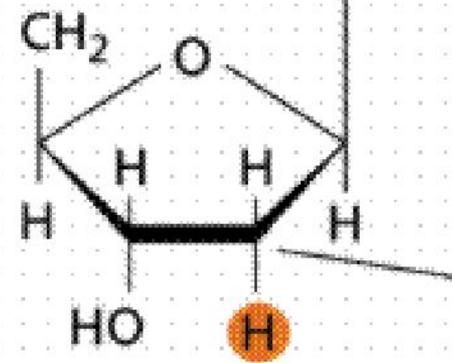
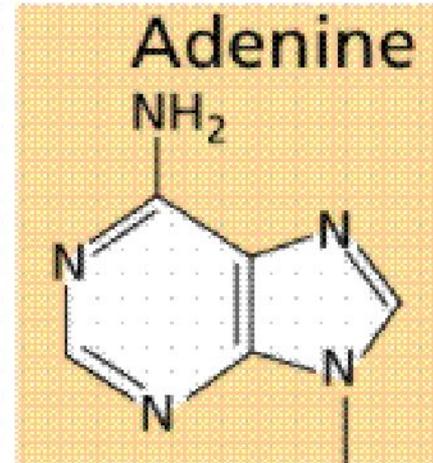
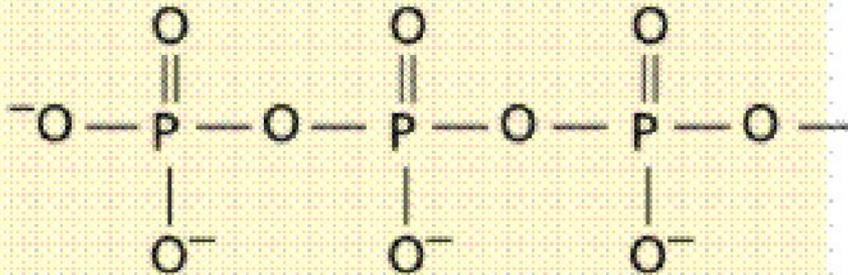
Синтез ДНК (репликация)

- Суммарно процесс синтеза ДНК можно представить следующей схемой:
- $m(\text{dATФ}+\text{dTТФ})+ n(\text{dГТФ}+\text{dЦТФ})\text{-----}\rightarrow\text{ДНК} + (m+n)\text{H}_4\text{P}_2\text{O}_7$
- Важнейшими особенностями этой многоступенчатой реакции является:
- ***1-В ходе синтеза ДНК трифосфорные эфиры дезоксирибонуклеозидов служат одновременно источниками энергии, освобождаемой при отщеплении пирофосфата.***
- ***2-Реакция идет в присутствии ДНК-матрицы.***
- ***3.Все вновь синтезируемые молекулы ДНК имеют структуру, идентичную первичной структуре ДНК-матрицы.***

Дезокси-АТФ

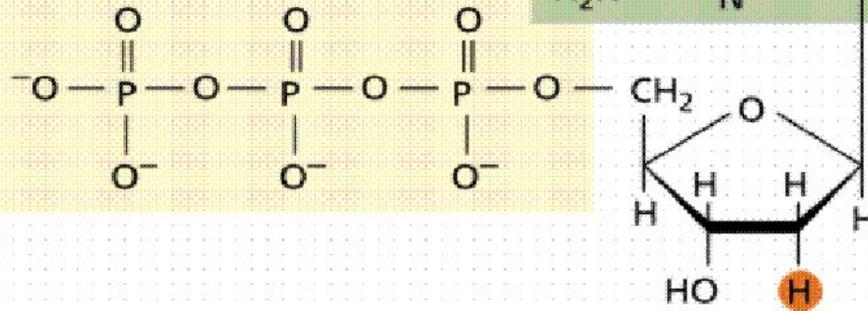
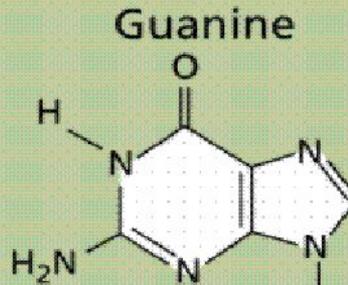
Deoxy-ATP
(deoxyadenosine
triphosphate)

Phosphate groups

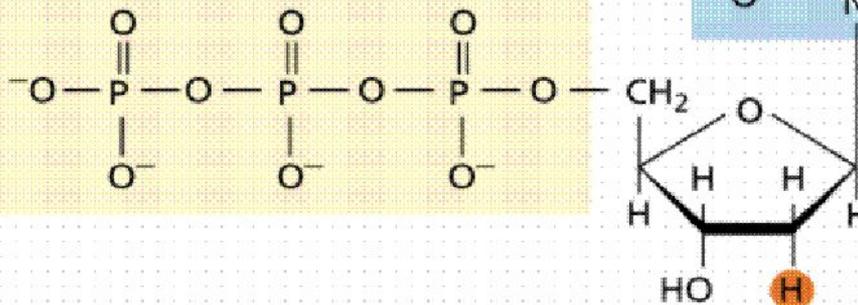
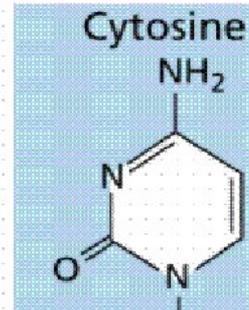


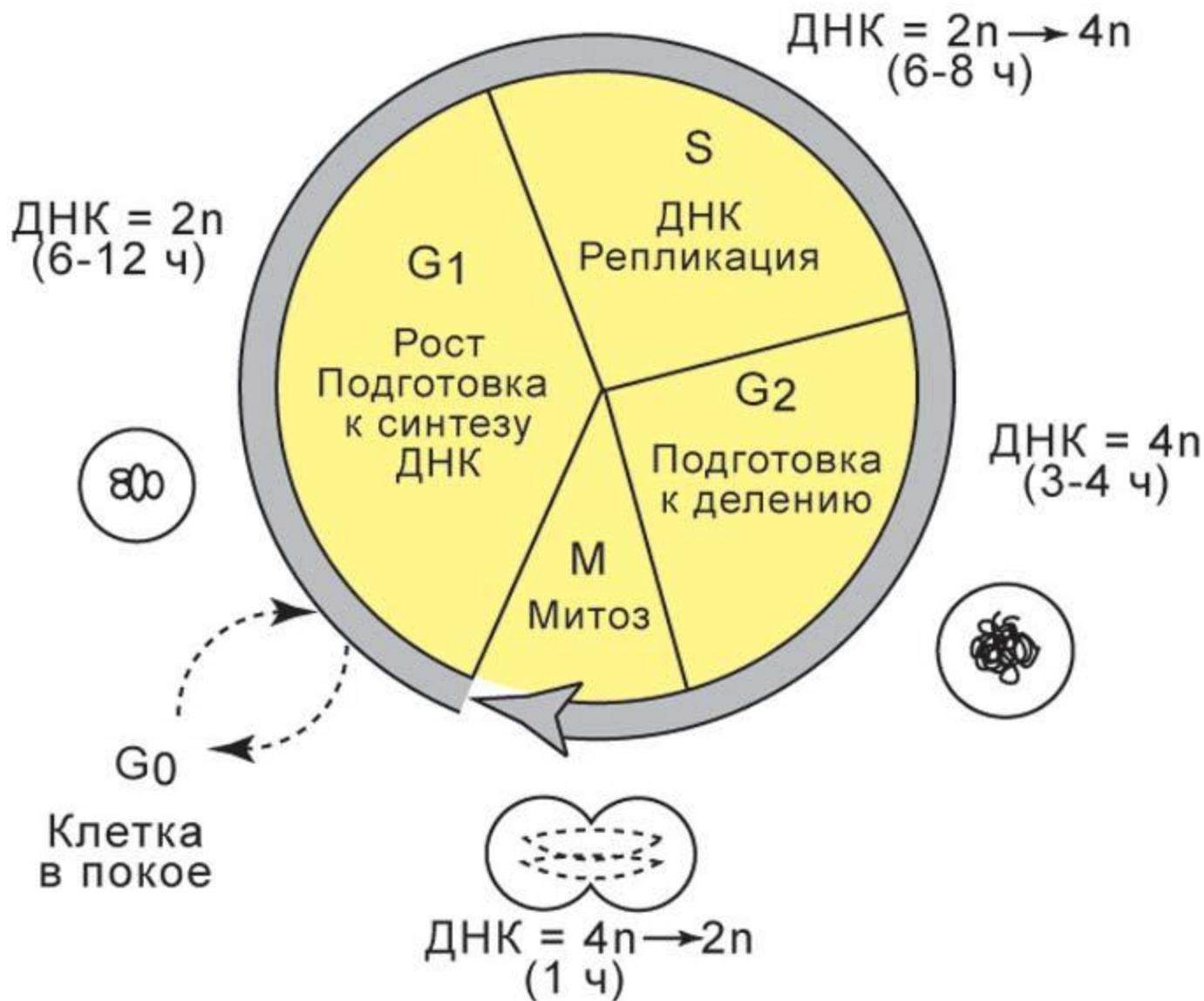
Deoxyribose
sugar

Deoxy-GTP
(deoxyguanosine
triphosphate)



Deoxy-CTP
(deoxycytidine
triphosphate)

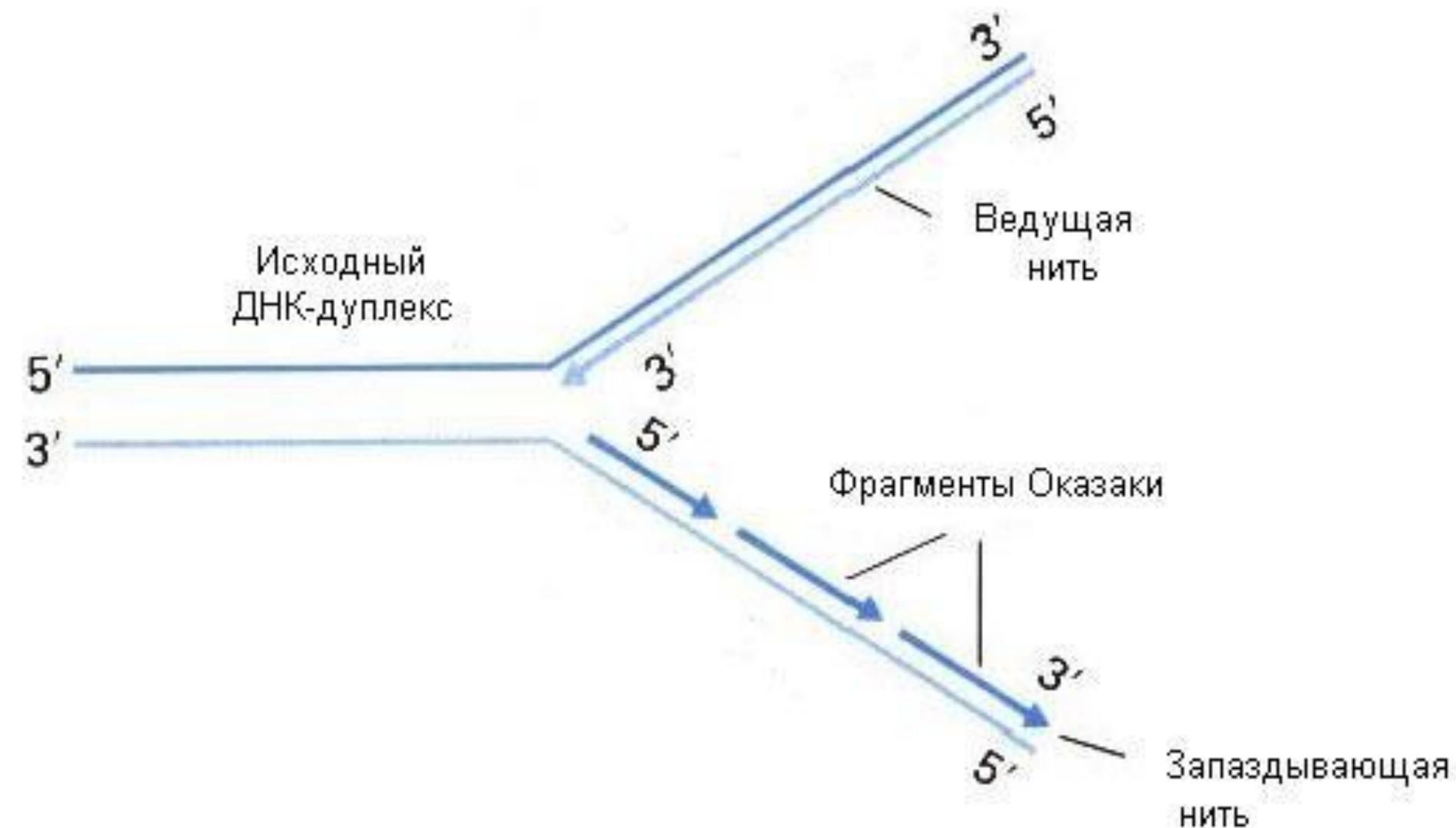




Синтез ДНК начинается раскручивания цепей ДНК

- Для того чтобы раскрутить двойную спираль ДНК необходимы белки-ферменты **ДНК-хеликазы**.
- **ДНК-хеликазы** быстро движутся вдоль цепей ДНК, используя для перемещения энергию гидролиза АТФ.
- Встречая на пути участок двойной спирали, они разрывают водородные связи между основаниями, разделяют цепи и продвигают репликационную вилку (см. рисунок).
- Вслед за этим с одиночными цепями ДНК связываются специальные **дестабилизирующие спираль белки** - **ДНК-топоизомеразами**, которые не позволяют одиночным цепям ДНК сомкнуться.
- При этом они не закрывают оснований ДНК, оставляя их доступными **для репликации**, т.е. для ДНК-полимераза.

РЕПЛИКАТИВНАЯ ВИЛКА



- **ДНК-полимеразы** не могут начинать синтеза ДНК на матрице без **затравочного полинуклеотидного фрагмента**, а способны только добавлять новые дезоксирибонуклеотиды к 3'-концу уже имеющейся затравочной полинуклеотидной цепи.
- Такую затравочную полинуклеотидную цепь называют **праймер (РНК затравкой)**
- **РНК-затравку синтезирует ДНК-праймаза (затравочная ДНК-зависимая РНК-полимераза)**
- **Праймеры**, отличается от остальной новосинтезированной цепи ДНК, поскольку состоит из рибонуклеотидов, и далее **удаляются специальными ферментами - ДНК-полимеразой 1 и рибонуклеазой H**

- Удаление крайних РНК-праймеров, комплементарных 3'-концам обеих цепей линейной материнской молекулы ДНК, приводит к тому, что дочерние цепи оказываются короче на 10-20 нуклеотидов.
- В этом заключается так называемая "проблема недорепликации концов линейных молекул ДНК".
- Проблема недорепликации 3'-концов линейных молекул ДНК решается эукариотическими клетками с помощью специального фермента - **теломеразы**.

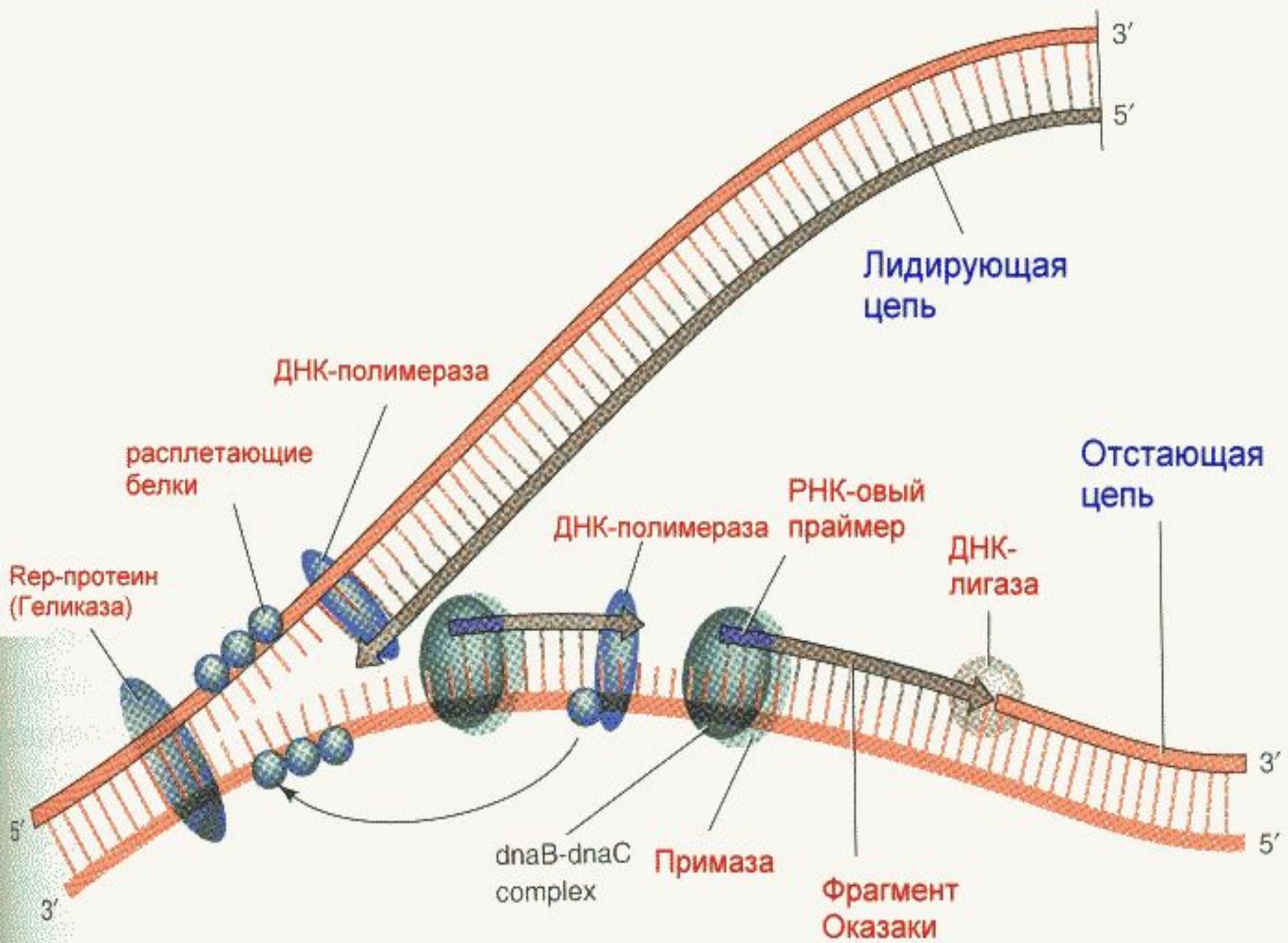
Синтез ДНК

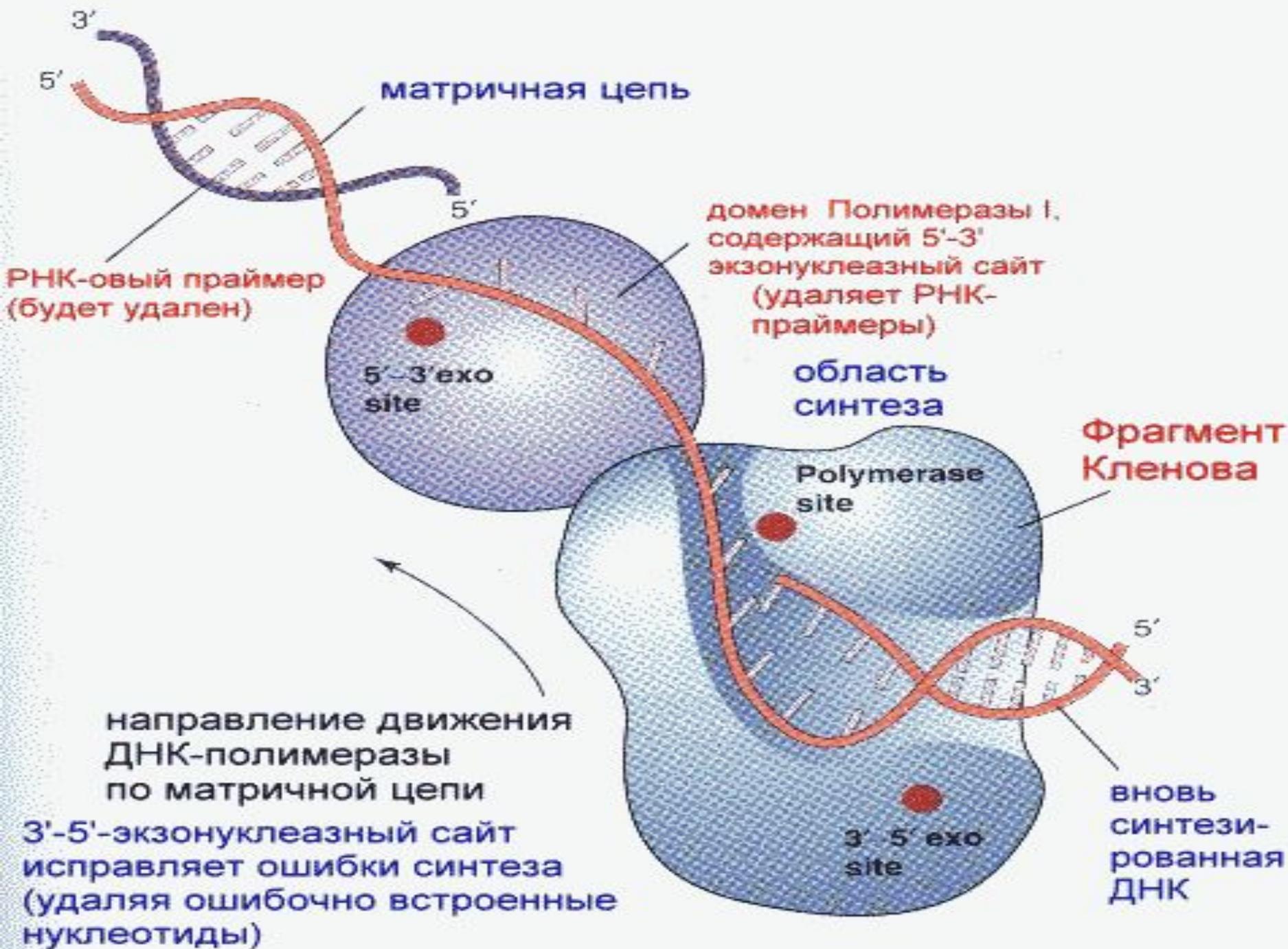
- **Под воздействием расплетающих белков (ДНК-хеликаза и дестабилизирующие белки) происходит разрыв водородных связей между комплиментарными основаниями двойной спирали матричной ДНК.**
- **В результате двойная спираль ДНК расплетается и расходится на отдельные цепи.**
- **Расплетание ДНК идет в двух направлениях приводит к формированию участка называемого репликационной вилкой.**
- **В направлении 5` → 3` от начала репликационной вилки при участии "затравочной" ДНК-зависимой РНК-полимеразы вдоль одной из полинуклеотидных цепей ДНК матрицы синтезируются **короткие цепи РНК-затравки – «праймеры»**, которые по нуклеотидному составу комплиментарны участку ДНК матрицы в области репликационной вилки.**

- Далее к праймеру с помощью ДНК-полимеразы 3 присоединяются соответствующие дезоксирибонуклеозиды в направлении $5' \longrightarrow 3'$
- В результате вдоль одной полинуклеотидной цепи матричной ДНК синтезируется непрерывная гибридная цепь РНК-ДНК, комплиментарная матричной полинуклеотидной цепи ДНК.
- После завершения синтеза дочерней цепи праймеры удаляются под воздействием ДНК-полимеразы 1 и рибонуклеазы H.

- Синтез дочерней полинуклеотидной цепи вдоль другой полинуклеотидной цепи матричной ДНК, ввиду ее антинаправленности ($3' \rightarrow 5'$) и специфичности **ДНК-полимеразы 3**, идет короткими **фрагментами в направлении $5' \rightarrow 3'$** , получивших название по имени ученого их обнаружившего – **фрагменты Оказаки**.
- Соединение фрагментов Оказаки между собой в направлении $3' \rightarrow 5'$ происходит с помощью **ДНК-лигазы**.

- **Эта реакция идет в две стадии:**
- *1. ДНК-лигазы реагирует с НАД, которая служит донатором АМФ. При этом образуется комплекс фермент - АМФ (Е-АМФ) и никотинамидмононуклеотид освобождается*
- *2. Под воздействием Е-АМФ свободные 5`-ОН и 3`-ОН концы фрагментов Оказаки замыкаются ковалентной связью, а комплекс Е-АМФ разрушается на ДНК-лигазу и АМФ.*
- ДНК-полимераза 1 одновременно выполняет роль "корректора"- удаляет с 3`конца полинуклеотидной цепи неправильно спаленный нуклеотид.
- **На этом синтез дочерних молекул ДНК заканчивается.**





Репарация ошибок репликации

- В ходе репликации самопроизвольно или под воздействием различных внешних факторов (радиация, ультрафиолетовое излучение, химические агенты и др.) могут совершаться ошибки, приводящие к изменению нуклеотидного состава и их последовательности соединения в цепях ДНК.
- Так при облучении ДНК светом с длиной волны, близкой к максимуму поглощения оснований (260-280нм), происходит образование тимидиновых димеров. Появляющиеся дефекты в одной или обеих цепях ДНК препятствуют правильной репликации.
- Эти дефекты репарируются комплексным действием трех ферментов: эндонуклеаза, ДНК-полимераза и ДНК-лигаза.
- *Вначале дефектный участок гидролитически удаляется эндонуклеазами, затем ДНК-полимераза типа 1 заполняет пробел комплиментарным нуклеотидом, а ДНК-лигаза сшивает концы полинуклеотидной цепи.*

Ошибки репликации

- Ошибки репликации, возникающие во время синтеза полинуклеотидных цепей дочерних молекул ДНК, **могут исправляться ДНК-полимеразой типа-3.**
- Эта ДНК-полимераза репарирует ошибки при неправильном спаривании нуклеотидов.
- Если произошла ошибка репликации, то этот нуклеотид тут же отщепляется ферментом благодаря его нуклеазной активности, а при правильном спаривании нового нуклеотида присоединяет его к уже имеющемуся фрагменту ДНК.
- **Нарушение процесса репарации может привести к мутациям, к нарушению процесса сохранения генетической информации.**

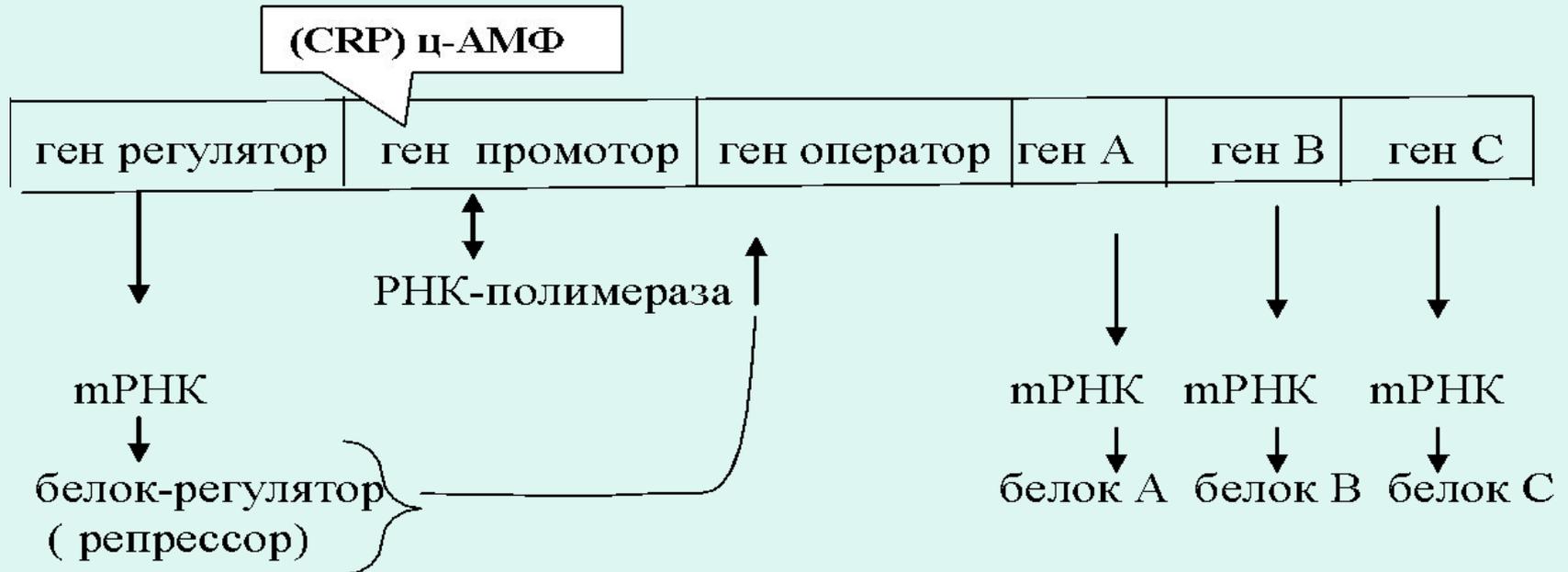
Транскрипция . Функциональная организация оперона.

- Согласно современным представлениям (Жакоб, Моно, 1965) гены молекулы ДНК, принимающие участие в синтезе РНК объединены в отдельные функциональные транскрибируемые группы, получившие название оперон (транскриптон)
- Длина оперона колеблется от 300 до 1 млрд нуклеотидов.
- Отдельные участки оперона выполняют разную функцию.
- Одна группа участков оперона относится к информативным,
- другая - к неинформативным

ОПЕРОН

- Информативные участки оперона (экзоны) представлены структурными генами или цистронами, в триплетной последовательности которых закодирована информация о структуре РНК (мРНК рРНК, тРНК) и полипептидной цепи,
- Неинформативные участки оперона выполняют другие функции и не содержат генетической информации. Их называют интронами.
- Интроны оперона регулируют функции структурных генов (экзонов).
- К ним относятся ген регулятор, ген оператор ген промотор и др. (темпоральные гены, протонкогены).

Функциональная организация оперона - транскрипта (Жакоб, Моно, 1965).



Функции генов оперона

- **Ген промотор - с него начинается транскрипция.**
- **К нему присоединяются белки, запускающие транскрипцию (цАМФ-рецептронный протеин) и белки облегчающие транскрипцию (РНК полимеразы) с соответствующего структурного гена (А, В, С).**
- **К гену оператору примыкают структурные гены, которые могут содержать участки интронов и экзонов.**
- **В одном опероне может быть один структурный ген - цистрон (моноцистронный оперон) или**
- **несколько цистронов (полицистронный оперон).**
- **В целом, оперон (транскриптон) представляет собой регулируемую группу генов. Из таких оперонных участков в целом и построена молекула ДНК.**

Механизм транскрипции (биосинтез РНК).

- Транскрипция идет в три фазы: фаза инициации, фаза элонгации и фаза терминации.
- **В фазу инициации** ДНК-зависимая РНК-полимераза присоединяется к промоторному гену оперона.
- Различают три типа РНК-полимеразы: 1, 2 и 3.
- РНК-полимераза - 1 ответственна за транскрипцию рРНК, РНК-полимераза- 2 – за синтез тРНК и 5SpРНК, а
- РНК-полимераза-3 участвует в синтезе мРНК.
- Для узнавания РНК-полимеразой соответствующего промотора, необходимо чтобы к промоторному гену присоединился специальный белок кислой природы иницирующий транскрипцию мРНК.
- Этот белок активируется 3',5'-АМФ и называется цАМФ-рецепторный протеин (CRP).
- **Связывание РНК-полимеразы с промотором приводит к локальному расхождению нуклеотидных цепей в этом участке гена. Одна из цепей служит матрицей.**

Фаза инициации

- В фазу **инициации первой**, исходной реакцией синтеза РНК является реакция присоединения 5`-3` фосфоэфирной связью к АТФ (или ГТФ) соответствующего второго рибонуклеотид трифосфата
- При этом **образуется динуклеотид** в котором у 5` углеродного атома рибозы сохранён трифосфат.

Фаза элонгации

- Затем наступает ***фаза элонгации*** - наращивание полинуклеотидной цепи РНК.
- В результате перемещения РНК-полимеразы вдоль ДНК идет наращивание полинуклеотидной цепи синтезируемой молекулы РНК.

Терминация

- ***Терминация*** (завершение) транскрипции происходит после достижения РНК-полимеразой терминирующих кодонов, являющихся стоп-сигналами.
- Одновременно, специальный белок - фактор терминации (ро-фактор) обрывает транскрипцию, взаимодействуя с терминирующими кодонами.
- Благодаря этому, формируется определенной длины молекулы РНК.

Первичный транскрипт -пре-РНК

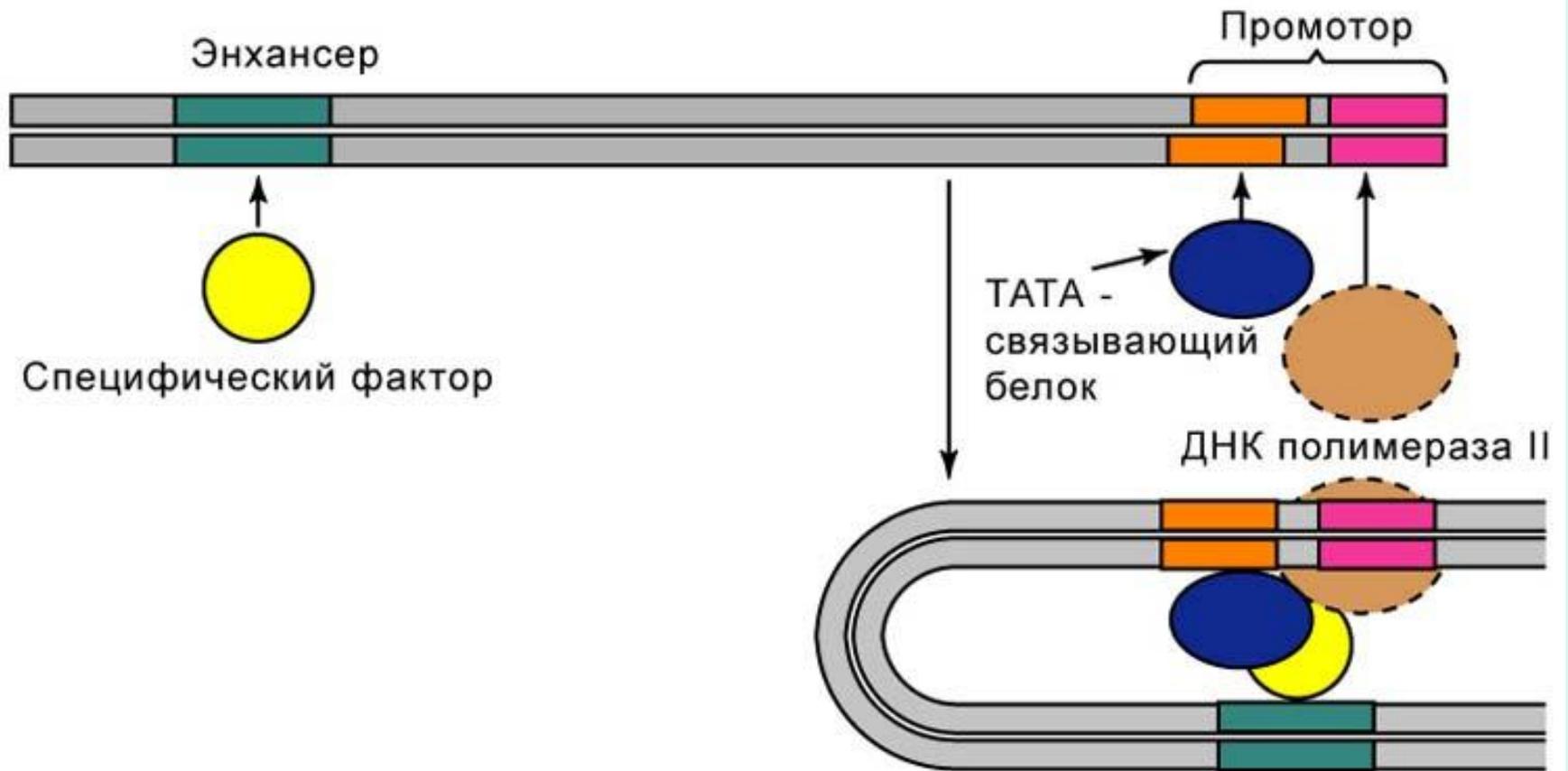
- Первичные продукты транскрипции являются полными копиями структурных генов ДНК. При этом в нем имеются информативные и неинформативные участки.
- Поэтому первичный транскрипт называют РНК-предшественниками (пре-РНК), которые связываются в ядре клеток с белками, образуя рибонуклеопротеиды.
- В ядре все предшественники РНК (пре-РНК) проходят стадию посттранскрипционного созревания, или процессинга.

Процессинг

В ходе процессинга удаляются неинформативные участки в пре-РНК и образуются функционально зрелые молекулы РНК.

- **Процессинг включает три операции:**
- **1.вырезание неинформативных участков из пре-РНК,**
- **2.сращивание информативных участков генов - сплайсинг,**
- **3.модификация 5` и 3`-концевых участков РНК**

Регуляция транскрипции



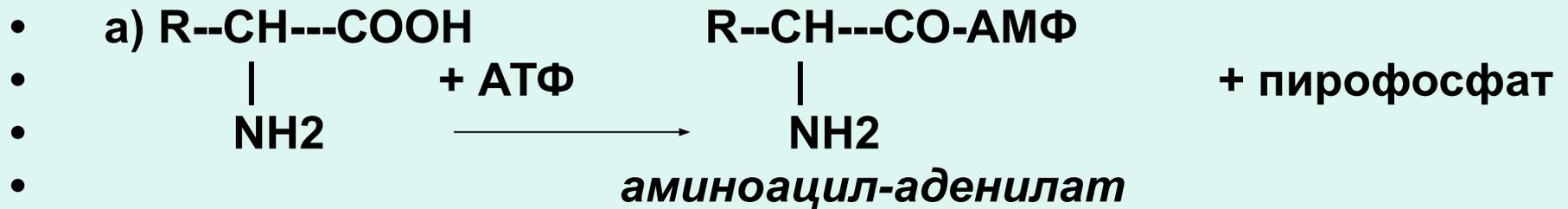
Молекулярные основы трансляции

- В процессе трансляции можно выделить два этапа, которые имеют разную локализацию в клетке: 1. **рекогниция, или узнавание аминокислот**, протекающий в гиалоплазме, и
- 2. **собственно биосинтез белка**, происходящий на рибосомах.
- ***Рекогниция, или узнавание аминокислот тРНК***
- Процесс рекогниции связан с адапторными функциями тРНК, которые обеспечиваются механизмами узнавания и связывания соответствующих аминокислот с акцепторным участком тРНК.
- **Факторами, обеспечивающие узнавание и связывание транспортными РНК своих аминокислот являются ферменты аминоксил-тРНК-синтетазы**, которых насчитывается минимум 20 типов.

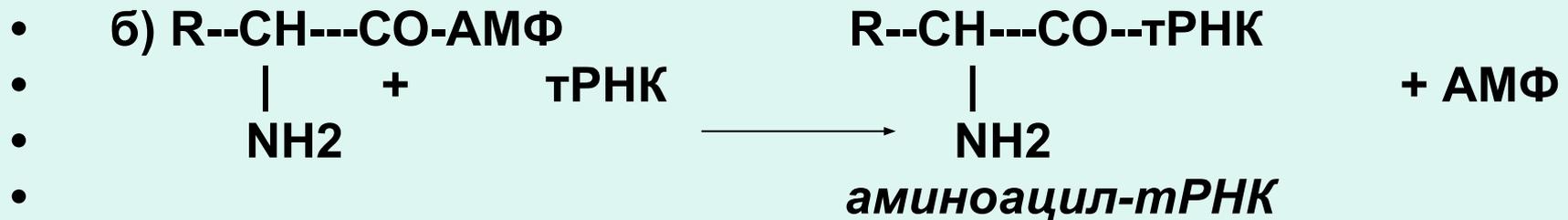
Механизм рекогниции

- Эти ферменты (аминоацил -тРНК- синтетазы) катализируют реакции активации аминокислот с

- образованием аминокацил-аденилата (а)



- затем образование аминокацил-тРНК (б):



Биосинтез белка и факторы трансляции

- Далее тРНК путем простой диффузии переносят присоединенную к ним аминокислоту к рибосомам, где происходит сборка белковой молекулы т.е. собственно синтез белка.
- Для обеспечения второго этапа трансляции необходимо наличие следующих факторов:
 - мРНК, аминоацил-тРНК,
 - факторы инициации (F1, F2, F3 и др.),
 - иницирующие аминоацил-тРНК (met-тРНК, формил-met-тРНК),
 - фермент пептидилтрансфераза,
 - ГТФ как источник энергии, факторы терминации и рибосомы.

Рибосомы

- Рибосомы являются субклеточными образованиями, состоящими из двух субъединиц - большой и малой, отличающиеся молекулярной массой (S60, S40).
- Каждая субъединица состоит из рРНК и белковых молекул, т.е. по химической природе являются рибонуклеопротеидами.
- **Большая субъединица** рибосом содержит рибосомальные РНК типа 28S рРНК и 5S рРНК, **малая субъединица** - 18 S рРНК.
- Установлено, что каждая в отдельности субъединица рибосом неактивна и свободно перемещается в цитоплазме клеток

Сборка рибосом и фазы трансляции

- **Появление в клетке факторов инициации синтеза белка, мРНК, met-тРНК приводит к сборке субъединиц рибосом в единый функциональный комплекс, зафиксированный на мембране эндоплазматического ретикулума.**
- В клетке на одной мРНК может фиксироваться несколько рибосом.
- Такой работающий комплекс мРНК с несколькими рибосомами **называется полирибосомой.**
- После прекращения синтеза белка, рибосомы легко диссоциируют на субъединицы, становятся не активными и выносятся от мембран эндоплазматического ретикулума в цитозоль.
- **Весь процесс синтеза белка на рибосомах можно разделить на три фазы: инициация (начало), элонгация (удлинение полипептидной цепи) и терминация (окончание синтеза).**

Фаза инициации:

- **Биосинтез полипептидной цепи белковой молекулы начинается с появлением в цитозоле мРНК, которая в присутствии фактора инициации F3, образует комплекс с малой субъединицей рибосом, фиксируемой с 5`-конца мРНК в пределах иницирующего кодона, которым является либо кодон АУГ, либо ГУГ.**
- **Этим кодонам соответствует антикодон met-тРНК.**
- **В пределах малой субъединицы рибосом может вместиться только два кодона мРНК, и один из них иницирующий (АУГ, ГУГ), а другой любого типа используется в процессе элонгации.**
- **Одновременно, иницирующая met-тРНК образует комплекс с ГТФ и фактором инициации F2 и этот комплекс в присутствии фактора F1 присоединяется к малой субъединице рибосомы так, что антикодон met-тРНК спаривается с АУГ (ГУГ) кодоном мРНК.**

Формирование Р-(пептидильного) и А-(аминоацильного) центров рибосом

- После образования комплекса met-тРНК -мРНК -малая субъединица рибосом -ГТФ, фактор F3 освобождается.
- **Далее за счет энергии гидролиза ГТФ и высвобождения фактора F1, фактора F2 в комплексе с ГДФ и фосфорной кислоты, к малой субъединице рибосом присоединяется большая субъединица.**
- **Сборка рибосом завершается формированием в большой субъединице двух активных центров: Р-центр (пептидильный) и А-центр (аминоацильный).**
- **На уровне Р-центра оказывается met-тРНК, а А-центр остается свободным. На этом фаза инициации завершается**

Фаза элонгации:

- В присутствии фактора элонгации EF1 и за счет энергии гидролиза ГТФ в свободный А-центр комплиментарно кодону мРНК встраивается соответствующая аминоацил-тРНК.
- Под воздействием пептидилтрансферазы остаток метионина с met-тРНК Р-центра переносится к аминогруппе аминокислоты находящейся в А-центре в составе аминоацил-тРНК.
- В результате в А-центре образуется дипептидил т-РНК. тРНК оставшаяся в Р-центре высвобождается.
- Под воздействием вне рибосомального фактора элонгации EF2 и энергии гидролиза 2-х молекул ГТФ рибосома сдвигается в сторону локализации дипептидил-тРНК.
- В результате транслокации рибосомы относительно мРНК, дипептидил-тРНК оказывается в Р-центре, а на уровне сводобного А-центра обнажается новый кодон (триплет), к которому по правилу комплиментарности своим антикодоном присоединяется соответствующая аминоацил-тРНК.
- Далее цикл повторяется.

Фаза терминации:

- Синтез полипептидной цепи продолжается до тех пор, пока на пути рибосом не встретится один из терминирующих триплетов ("бессмысленных" кодонов) мРНК - УАА, УАГ или УГА.
- В области этих триплетов при участии вне ribосомальных белков- факторов терминации (F1, F2) - происходит гидролитическое расщепление связи между синтезированным пептидом и последней молекулой тРНК, и от рибосомы отделяется полипептидная цепь,
- которая по мере ее нарастания приобретает вторичную и третичную структуры.

Синтез белка

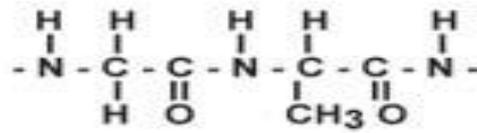


5' cap AUGAGAUACCAAGAACCUACCAAGGUAGAGCUUUAGCCCG AAAAAAAAAAAAAA 3'

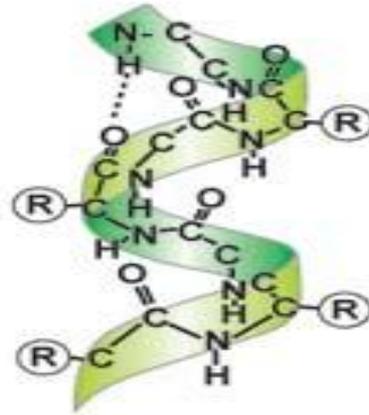
Посттрансляционные изменения

- В результате трансляции не всегда сразу образуется функционально активный белок, хотя с формированием третичной структуры у белковой молекулы формируется активный центр.
- В этой связи многие белки нуждаются в дополнительных посттрансляционных перестройках.
- Например, на рибосомах клеток островков Лангерганса синтезируется вначале белок проинсулин, от которого под воздействием специфических протеаз отщепляется полипептидный фрагмент и образуется функционально активный белок-гормон инсулин.
- В ряде случаев посттрансляционные изменения сопровождаются присоединением к синтезированному белку простетических групп с образованием сложного белка, или происходит объединение нескольких протомеров (субъединиц) в единый функциональный олигомерный белок.

1



2



3



4



Этапы формирования конформации белков:
1- первичная структура; 2- вторичная структура;
3 - третичная структура; 4 - четвертичная структура.

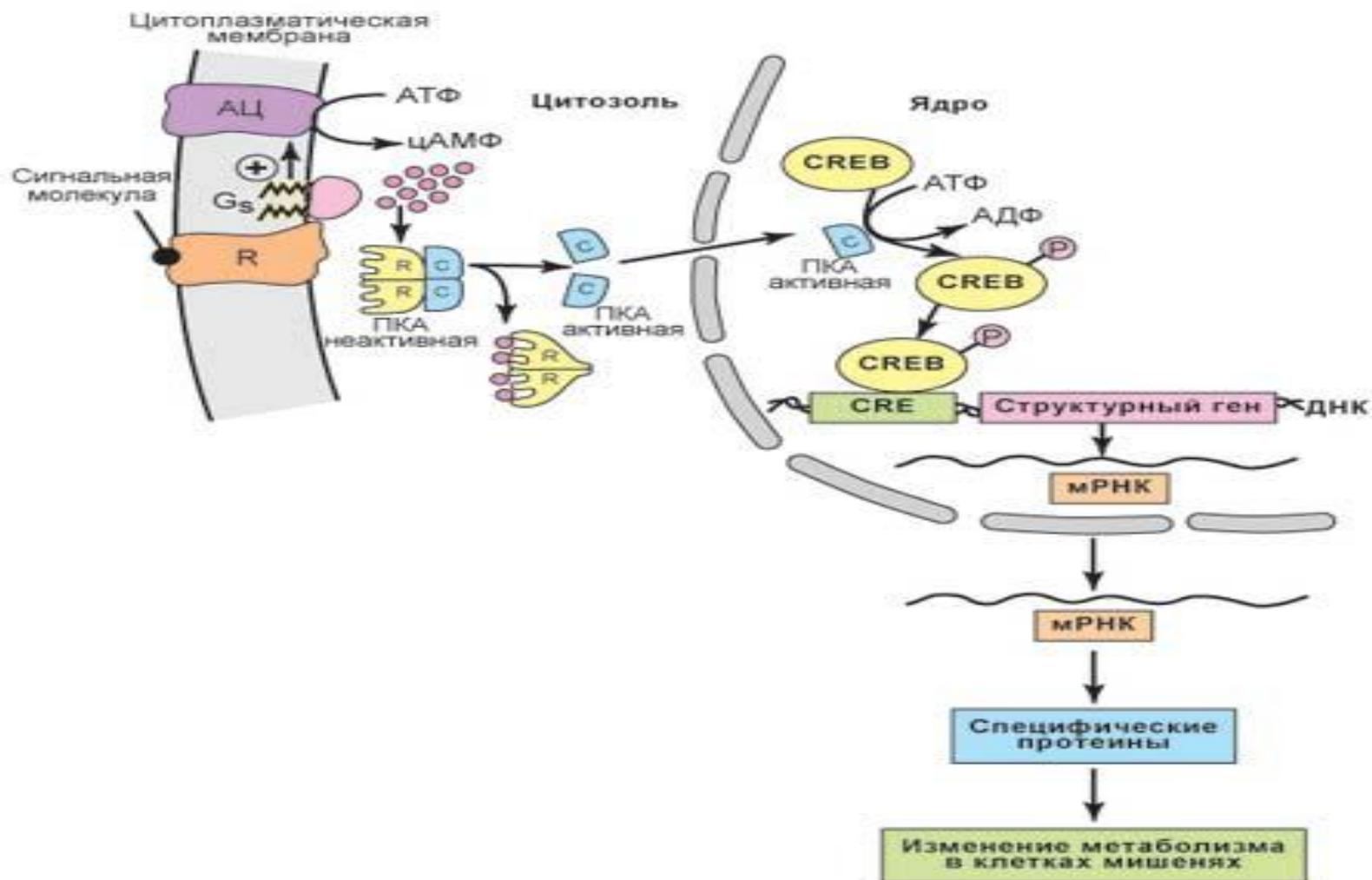
Ингибиторы матричных биосинтезов

- Токсины выделяемые патогенными бактериями, например, дифтерийный токсин, блокирует транслокацию рибосом, прекращая трансляцию, что вызывает гибель клеток слизистой оболочки зева и сердца.
- Вирусная инфекция (вирус оспы, гриппа, полимиелита и др.) блокирует синтез РНК и белков клетки - хозяина и переключает генетический аппарат на синтез белков
- Интерфероны защищают организм не только от вирусной инфекции, но и подавляют рост злокачественных опухолей. К таким же ингибиторам относятся антибиотики.
- По своему механизму воздействия на матричные биосинтезы антибиотики можно поделить на блокирующие репликацию ДНК, блокирующие транскрипцию (синтез РНК) и ингибирующие разные этапы процесса трансляции.

Антибиотики как ингибиторы матричных синтезов

- Антибиотики, взаимодействующие с ДНК и нарушающие ее матричную функцию, подавляющие репликацию или транскрипцию, или одновременно оба эти процесс, применяют для подавления опухолевого роста.
- Примером противоопухолевых антибиотиков являются **актиномицин Д (дактиномицин), рубомицин С (дауномицин) и митомицин С.**
- Антибиотики, взаимодействующие с белками рибосом и ингибирующие трансляционные процессы, применяются как антибактериальные средства, отличаются высокой избирательной активностью и поэтому мало токсичны для человека.
- **Тетрациклин** блокирует связывание аминоацил-тРНК с А участком малой субъединицей рибосом, ингибирует процесс элонгации,
- **Левомецитин** (хлорамфеникол) ингибирует фермент пептидилтрансферазу, связываясь с большой субъединицей рибосом.
- **Стрептомицин** - связывается с малой субъединицей рибосом, мешая продвижению рибосом по мРНК, блокирует индукцию и элонгацию.
- **Эритромицин и олеандомицин** - связываются с большой субъединицей рибосом, ингибирует транслокацию, пуромицин - ингибирует терминацию синтеза белка.

Аденилатциклазный путь, приводящий к экспрессии специфических генов



Синтез белка



5' cap AUGAGAUACCAAGAACCUACCAAGGUAGAGCUUUAGCCCG AAAAAAAAAAAAAA 3'

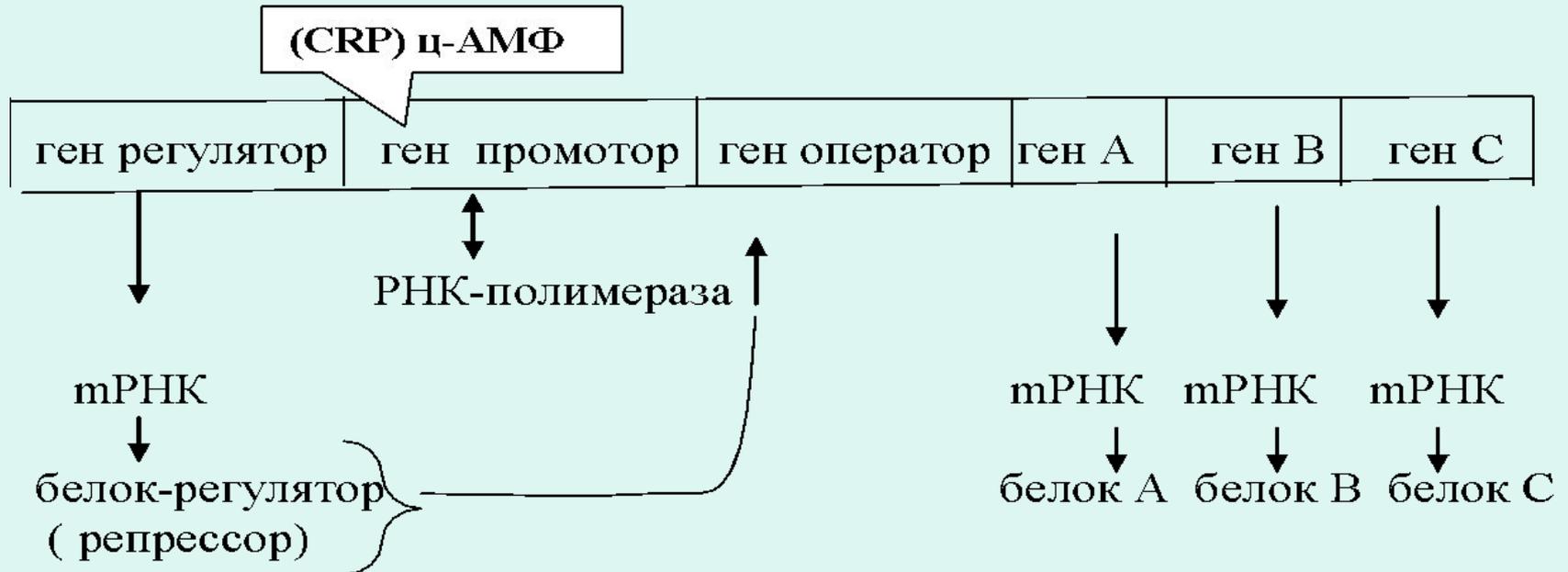
Регуляция биосинтеза белка

- Регуляция синтеза белка в системе оперона идет в двух направлениях:
- **1. Положительный регуляторный контроль** – осуществляется посредством цАМФ и других цАМФ чувствительных и зависимых протеинов - факторов инициации транскрипции, воздействующих на промотор.
- **2. Репрессия** по принципу обратной связи - осуществляется метаболитами, оказывающих **корепрессорный эффект**, усиливающий репрессию гена-оператора белком-репрессором.

ОПЕРОН

- Информативные участки оперона (экзоны) представлены структурными генами или цистронами, в триплетной последовательности которых закодирована информация о структуре РНК (мРНК рРНК, тРНК) и полипептидной цепи,
- Неинформативные участки оперона выполняют другие функции и не содержат генетической информации. Их называют интронами.
- Интроны оперона регулируют функции структурных генов (экзонов).
- К ним относятся ген регулятор, ген оператор ген, промотор и др. (темпоральные гены, протонкогены).

Функциональная организация оперона - транскриптона (Жакоб, Моно, 1965).



Функции генов оперона

- **Ген промотор - с него начинается транскрипция.**
- **К нему присоединяются белки, запускающие транскрипцию (цАМФ-рецептронный протеин) и белки облегчающие транскрипцию (РНК полимеразы) с соответствующего структурного гена (А, В, С).**
- **К гену оператору примыкают структурные гены, которые могут содержать участки интронов и экзонов.**
- **В одном опероне может быть один структурный ген - цистрон (моноцистронный оперон) или**
- **несколько цистронов (полицистронный оперон).**
- **В целом, оперон (транскриптон) представляет собой регулируемую группу генов. Из таких оперонных участков в целом и построена молекула ДНК.**

Регуляторные гены

- Кроме **собственно регуляторных генов** в системе оперона обнаружены целый ряд других генов, принимающих участие в регуляции процессов транскрипции и трансляции: процессинг гены и темпоральные гены.
- **Процессинг гены** транскрибируют синтез белков, контролирующих созревание м-РНК со структурных генов.
- **Темпоральные гены** - обеспечивают долгосрочную работу структурных генов, транскрибируя синтез белков - **факторов роста**. Факторы роста контролируют дифференцировку клеток, рост и развитие организма от эмбрионального до взрослого состояния.
- Первые сообщения о факторах роста появились в 1983 году в исследованиях Waterfield, обнаружившего фактор роста тромбоцитов - белка с молекулярной массой 22000 (PDGF), затем были обнаружены факторы роста дермы (DGF), факторы роста нервов (NGF), инсулин - подобный фактор и другие.
- **Протоонкогены**. Особое место среди темпоральных генов занимают **протоонкогены**, которые транскрибируют синтез эмбриональных белков - **протоонкобелков**, обеспечивающих в ранние периоды жизни организма контроль дифференцировки и роста клеток.

Протоонкогены

- Протоонкогены имеются во всех нормальных клетках. В связи с очень большой схожестью со структурой вирусных онкогенов они были названы протоонкогенами.
- Эти гены, через транскрибируемые ими протоонкобелки, регулируют нормальное поведение клетки - ее ответы на ростовые факторы, на гормоны, нормальный темп и "расписание" ее делений.
- Все протоонкобелки, имеют одинаковые полипептидные участки, что свидетельствует о сходности триплетного набора отдельных звеньев различных протоонкогенов.
- В функциональном плане различают 6 типов протоонкобелков

Мутации протоонкогенов

- Протоонкогены находятся под тщательным и жестким контролем других генов.
- Мутации протоонкогенов выводят их из-под воздействия контролирующих генов, делают их автономными.
- Как правило, опухолеродное действие различных канцерогенных факторов приводит к постоянной, не выключающейся активности протоонкогена.
- Хромосомные транслокации ведут к тому, что протоонкоген попадает под контроль постоянно действующего в данной ткани гена.
- И он работает непрерывно, не давая клетке выйти из цикла делений, или посылая непрерывные сигналы с мембраны в ядро, или приводя к синтезу ростовых факторов, посылающих для той же клетки сигналы к делению (аутокринная стимуляция).

Факторы роста

- Факторы роста известны как белки, индуцирующие [синтез ДНК](#) Факторы роста известны как белки, индуцирующие синтез ДНК и вхождение клетки в [митоз](#) , однако они могут выполнять и другие функции.
- [PDGF](#) PDGF ([тромбоцитарный фактор роста](#) PDGF (тромбоцитарный фактор роста) стимулирует дифференцировку [клеток PC12](#) (линия крысиной феохромоцитомы)
- [EGF](#) EGF ([фактор роста эпидермиса](#)) может подавлять пролиферацию клеток кишечного эпителия крыс.
- Факторы роста служат [хемоаттрактантами](#) Факторы роста служат хемоаттрактантами ([PDGF](#) - для фибробластов,
- [HGF/SF](#) HGF/SF ([гепатоцитарный фактор роста](#) HGF/SF (гепатоцитарный фактор роста /скэттер-фактор) - для [клеток MDCK](#) HGF/SF (гепатоцитарный фактор роста /скэттер-фактор) - для клеток MDCK (эпителий почки) - [Stoker 1989](#)).
- Кроме того, они оказывают влияние на [морфологию клеток](#) .
- Многие факторы обладают обеими активностями - индуцируют и морфологические изменения, и [пролиферацию клеток](#) Многие факторы обладают обеими активностями - индуцируют и морфологические изменения, и пролиферацию клеток , как например, PDGF, однако известны и факторы - [мотогены](#) Многие факторы обладают обеими активностями - индуцируют и морфологические изменения, и пролиферацию клеток , как например, PDGF, однако известны и факторы - мотогены , индуцирующие [подвижность клеток](#) Многие факторы обладают обеими активностями - индуцируют и морфологические изменения, и пролиферацию клеток , как например, PDGF, однако известны и факторы - мотогены , индуцирующие подвижность клеток ([Stoker M., 1989](#) Многие факторы обладают обеими активностями - индуцируют и морфологические изменения, и пролиферацию клеток , как например,

- Большинство полипептидных факторов роста действует одновременно по [паракринному](#) Большинство полипептидных факторов роста действует одновременно по паракринному и [аутокринному механизму](#) .
- Однако отдельные факторы, такие как [инсулиноподобные факторы роста](#) Однако отдельные факторы, такие как инсулиноподобные факторы роста , способны оказывать [эндокринное действие](#) Однако отдельные факторы, такие как инсулиноподобные факторы роста , способны оказывать эндокринное действие ([Holly J.M., Wass J.A., 1989](#)).
- Помимо этого, существует еще один способ действия факторов роста, который получил название [интракринного](#) Помимо этого, существует еще один способ действия факторов роста, который получил название интракринного ([Logan A., 1990](#)).
- Факторы роста при этом не секретируются и не нуждаются в поверхностных рецепторах, опосредующих их активность. Они остаются внутри клетки и действуют в качестве посредников, регулируя ее функции.
- Ряд цитоплазматических факторов роста и цитокинов, действующих подобным образом, достаточно хорошо изучены

- В регуляторных белках, обладающих интракринным действием, имеются сигнальные последовательности, обеспечивающие внутриклеточную локализацию.
- До сих пор очень мало известно о внутриклеточной компартиментализации факторов роста и их значении в рассматриваемых процессах.
- Полагают, что различные внутриклеточные пулы факторов роста могут использовать пара-, ауто- и интракринные механизмы для достижения специфического клеточного ответа.
- Действие факторов роста необходимо рассматривать в связи с другими стимуляторами, прежде всего гормонами, и с учетом типа клеток-мишеней и их тканевого микроокружения.
- Фактор роста, высокомитогенный для одного типа клеток, может действовать как ингибитор пролиферации для другого типа клеток.
- Так, полипептиды, которые индуцируют дифференцировку и останавливают пролиферацию лейкозных клеток, помогают росту недифференцированных эмбриональных клеток ([Williams L.T., 1989](#)).

- Последние исследования показали, женщины страдающие раком молочной железы, у которых выявлена опухоль, экспрессирующая рецепторы эпидермального фактора роста (ЭФР), получают гораздо меньше пользы от противоопухолевых препаратов на основе полициклических соединений.
- ЭФР это вещество ответственное за рост и деление клеток кожи и других тканей. Томас Буххолз и др. впервые показали, что причиной низкой эффективности химиотерапии в некоторых случаях, может быть экспрессия клетками опухоли рецепторов ЭФР.
- Установлено, что у женщин, страдающих раком молочной железы, происходит амплификация (активация) гена HER2, в результате чего на поверхности опухолевых клеток располагается большое число человеческих эпидермальных рецепторов фактора роста II типа (сокращенно - рецепторов HER2).
- Рецепторы HER2 на мембране нарушают нормальный клеточный цикл и вынуждают клетки бесконтрольно делиться.
- Установлено, что в случае экспрессии клетками опухоли рецепторов ЭФР, снижается вероятность успешной терапии опухоли стандартными химиопрепаратами, снижается вероятность положительного исхода болезни.
- Для лечения данного типа опухоли необходимо использовать препараты блокирующие синтез ЭФР, либо экспрессию рецепторов к нему на поверхности клеток. Таким препаратом является герцептин – это гуманизированное **моноклональное** антитело, разработанное с целью связывания с HER2 белком и блокирования его функции.

- Установлено, вырабатываемый в организме человека фактор роста **нейрегулин-1** способен эффективно защитить нервные клетки от разрушительных последствий инсульта.
- Тяжелые последствия инсульта связаны с гибелью большого количества нервных клеток, оставшихся без кислорода, и с последующим воспалением в результате нарушения кровоснабжения тканей головного мозга.
- Тяжелый инсульт угрожает больному параличом, потерей зрения и слуха и нарушениями речи.
- По данным американских исследователей, крысы, получившие после искусственного нарушения мозгового кровообращения нейрегулин-1, теряли в среднем на 90% нервных клеток меньше по сравнению с животным, лишенным нейрегулиновой терапии за тот же период.
- Эффект **нейрегулина-1** был ощутим даже когда его вводили животным 13 часов спустя после нарушения кровотока в сосудах мозга.

- Современные препараты, применяемые при инсульте, эффективны только том случае, если больной начал принимать их в течение первых трех часов после появления симптомов болезни.
- Анализ молекулярной структуры тканей мозга подопытных животных выявил способность нейрегулина-1 влиять на активность большого количества веществ, регулирующих отмирание клеток и воспалительные процессы.
- Кроме того, нейрегулин-1 препятствует образованию свободных радикалов - веществ, ускоряющих старение и гибель клеток.
- На основе нейрегулина-1 в скором времени будут созданы препараты, обладающие значительно большим по сравнению с традиционными лекарствами терапевтическим воздействием и сроком эффективного применения.

Опухолевые вирусы и

ОНКОГЕНЫ

- **Некоторые опухолевые вирусы не содержат онкоген, но, встраиваясь в хромосому рядом с протоонкогеном, активируют его, вызывая его непрерывную активность**
- **Поскольку протоонкогены, как варианты темпоральных генов, транскрибируют синтез эмбриональных белков, факторов роста и активно функционируют в ранние периоды жизни организма, обеспечивая его развитие от эмбриона до взрослого состояния,**
- **то вероятность мутаций, вследствие увеличения чувствительности к химическим, физическим и другим факторам в них резко возрастает и они превращаются в онкогены**

Превращение клеточных протоонкогенов

- Превращение клеточных протоонкогенов в онкогены может происходить в результате **и в результате повышения уровня экспрессии протоонкогена,**
- В основе изменения уровня экспрессии протоонкогенов могут лежать самые разнообразные процессы, такие как:
 - **1. амплификация гена,**
 - **2. транслокация его под более сильный промотор другого гена,**
 - **3. транскрипция гена с промоторов интегрированных ретро вирусов и мобильных элементов.**

Онкогенные вирусы

- Установлено, что гены и даже целые участки хромосом высших организмов могут иногда перемещаться с одного места на другое, от вируса к бактериальной или животной клетке, изменяя смысл генов.
- Оказалось, что такие явления наблюдаются и в организме человека.
- **Обнаружено, после включения ДНК онкогенных вирусов в хромосому клеток - хозяина некоторые вирусные гены продолжают транскрибироваться, другие находятся в неактивном состоянии.**
- Случается, что включение вирусной ДНК в геном клетки-хозяина приводит к трансформации клетки в опухолеподобное состояние.

Ретровирусы

- Как показали исследования, во многих зрелых онкогенных РНК-содержащих вирусах (ретровирусы) и в том числе в вирусах вызывающих лейкоз имеется фермент **РНК-зависимая ДНК-полимераза (т.е. обратная транскриптаза)**.
- После внедрения вируса в клетку на вирусной РНК, как на матрице, под воздействием обратной транскриптазы синтезируется ДНК.
- Вначале образуется гибридная молекула РНК-ДНК. Затем на одноцепочечной молекуле ДНК синтезируется комплиментарная ей вторая полинуклеотидная цепь.
- Вирусная ДНК затем интегрируется с геномом клетки-хозяина, т.е. целиком включается в ДНК клетки, образуя в ней группу вирусных генов в ряду собственных генов клетки.
- В составе генома происходит транскрипция вирусной ДНК и синтезируется большое число вирусной РНК, с которой синтезируются вирусные белки. Затем из этих белков и РНК происходит самосборка вирионов (**см.фильм**)
- В ходе этих процессов, в частности при включении ДНК вирусов в геном клетки, происходит модификация структуры генов оперона, в том числе и протоонкогенов.

Онкогены

- По фенотипическим проявлениям различают две группы онкогенов.
- Одна группа - ядерные (иммортилизирующие) онкогены, приводящие к образованию доброкачественных опухолей и
- вторая группа - трансформирующие онкогены - канцерогенные, вызывающие злокачественные опухоли.
- Как и протоонкогены, известны двадцать пять (25) видов онкогенов. Эффекты их проявляются попарно - по 2 из 25. Этим можно объяснить многообразие опухолей

Канцерогенез

- Некоторые опухолевые вирусы не содержат онкоген, но, встраиваясь в хромосому рядом с протоонкогеном, активируют его, вызывая его непрерывную активность ("**вставочный**" канцерогенез).
- **Онкоген, внесенный в клетку вирусом, или возникший из протоонкогена в результате мутации, или выведенный из-под контроля сдерживающих генов хромосомной транслокацией контролирует синтез "онкобелка" с измененными свойствами.**
- Этот онкобелок и вызывает процессы, которые определяют характерное асоциальное поведение клетки. т.е приводят формированию раковых клеток.

Протеин p53

- В последние годы найдено еще одно, по-видимому, наиболее общее звено канцерогенеза - **гены-супрессоры опухолей, подавляющие активность онкогенов.**
- **Главный представитель этих генов - ген, контролирующий синтез белка p53**
- **Этот ген, вернее, его продукт p53 жестко контролирует активность протоонкогенов, разрешая ее только в строго определенные периоды жизни клетки, когда, например, надо, чтобы клетка вступила в процесс деления.**

Протеин p53 и апоптоз

- Протеин p53 контролирует также *апоптоз*, направляя клетку к самоубийству, если у нее поврежден генетический аппарат - ее ДНК.
- **Тем самым протеин p53 стабилизирует генетическую структуру клетки, предотвращая появление вредоносных мутаций, в том числе и опухолеродных.**
- Онкогены некоторых вирусов связывают p53 и инактивируют его,
- это ведет к освобождению клеточных протоонкогенов, к отмене апоптоза и тем самым к накоплению жизнеспособных мутаций в клетке.
- **Многие, если не большинство опухолей человека возникают путем ступенчатой эволюции, в начале которой лежит инактивация гена p53 путем его случайной или индуцированной мутации**
- **или инактивации вирусным онкогеном.**