

2.2. Реализация генетической информации в клетке

- Репликация ДНК
- Генетический код и его свойства
- Этапы реализации генетической информации

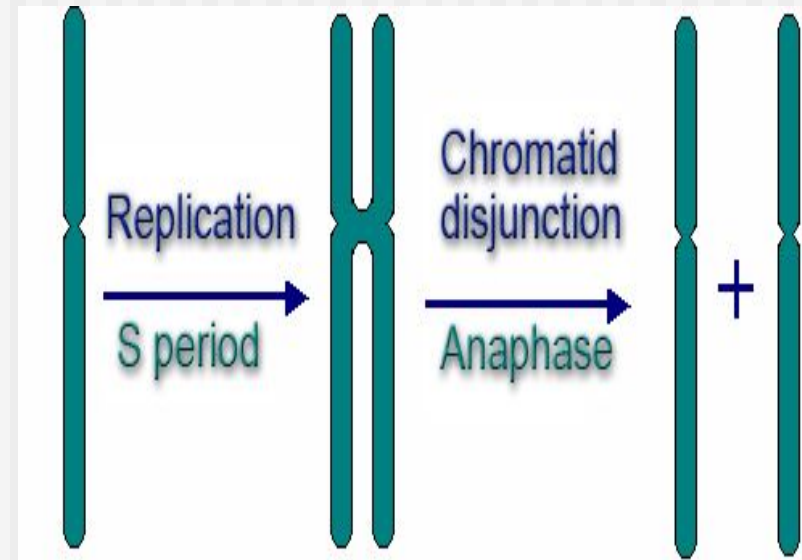
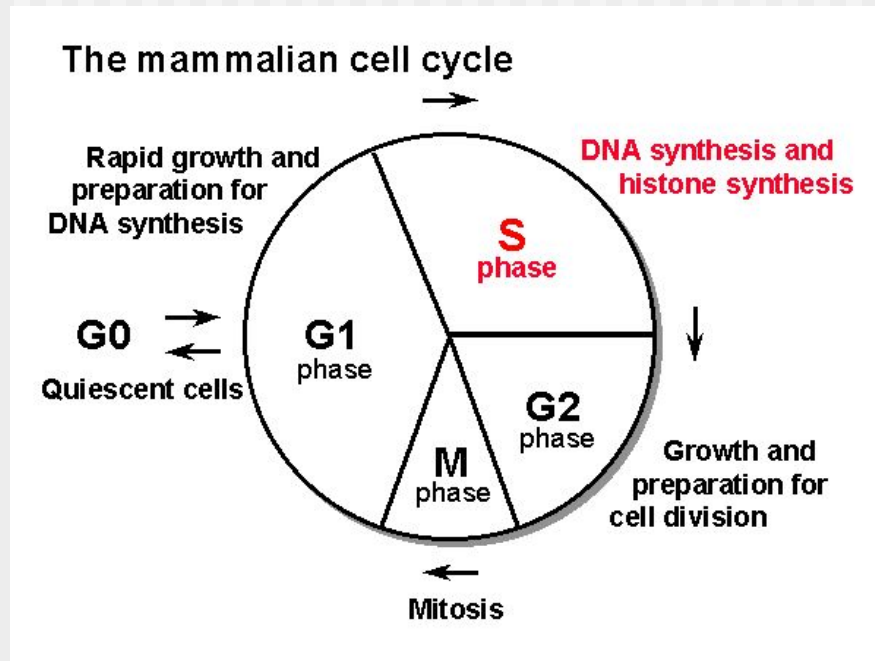
1.1. Репликация

Репликация – это молекулярный процесс точного копирования ДНК, в результате которого из одной молекулы ДНК образуются две новые молекулы.

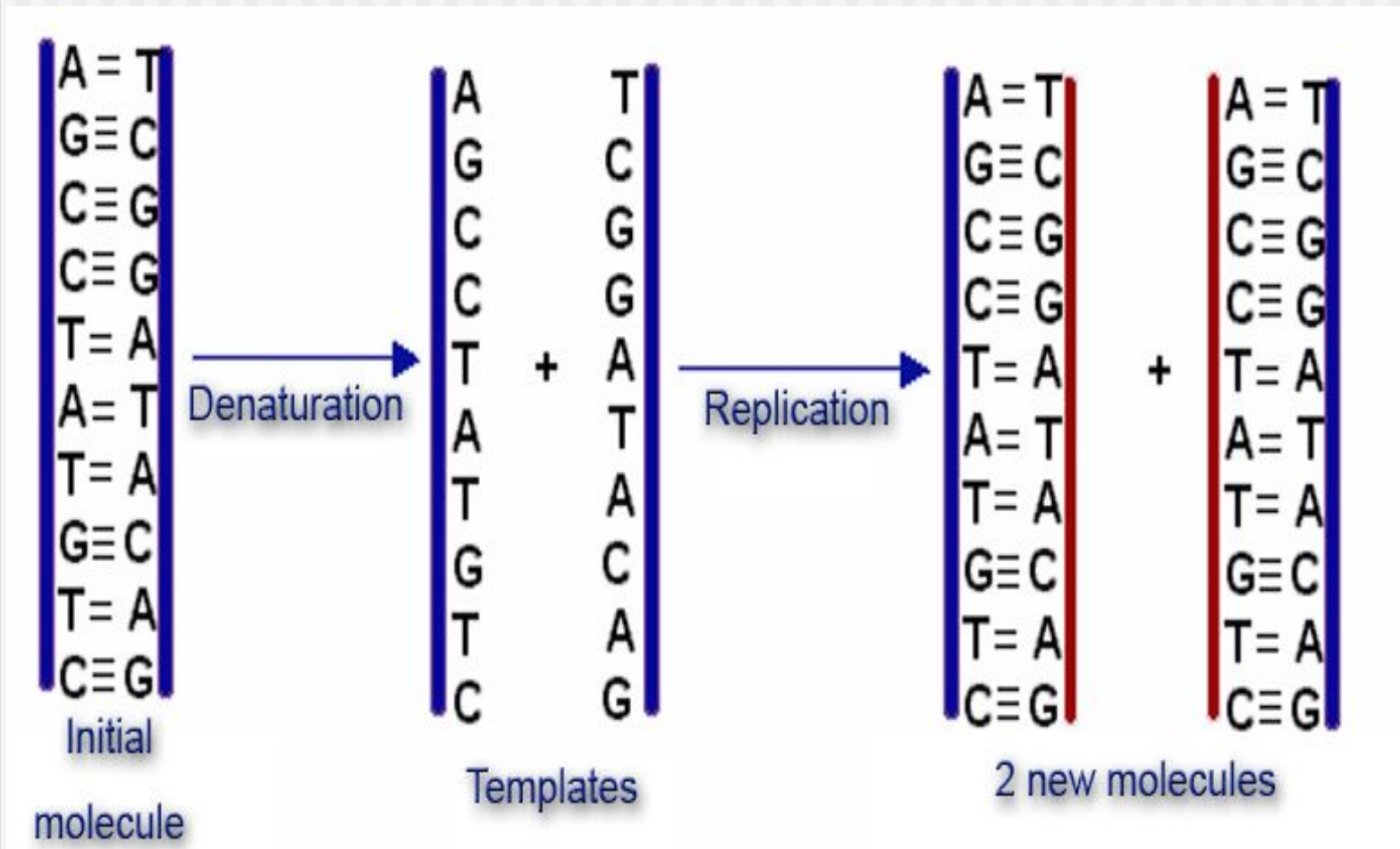
1.1. Репликация обеспечивает:

- Процесс удвоения и точную передачу генетического материала
- Процесс самовоспроизводства
- Наследственность
- Преемственность между поколениями и постоянство генетической информации в процессе клеточного деления

1.1. Реализация репликации:

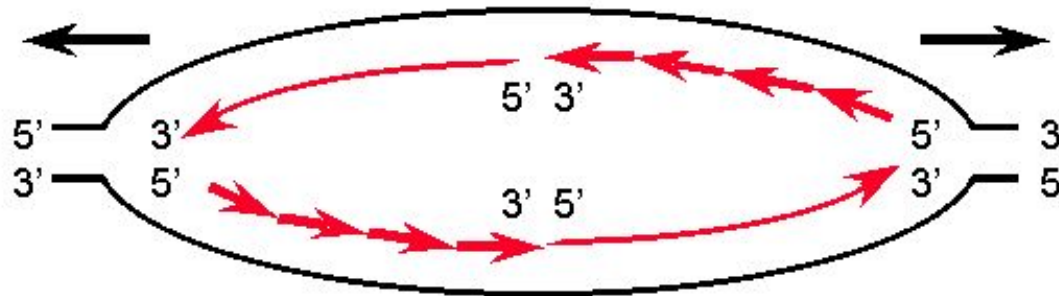


1.1. Схема репликации ДНК



1.1. Репликация в двух направлениях

Discontinuous synthesis of DNA



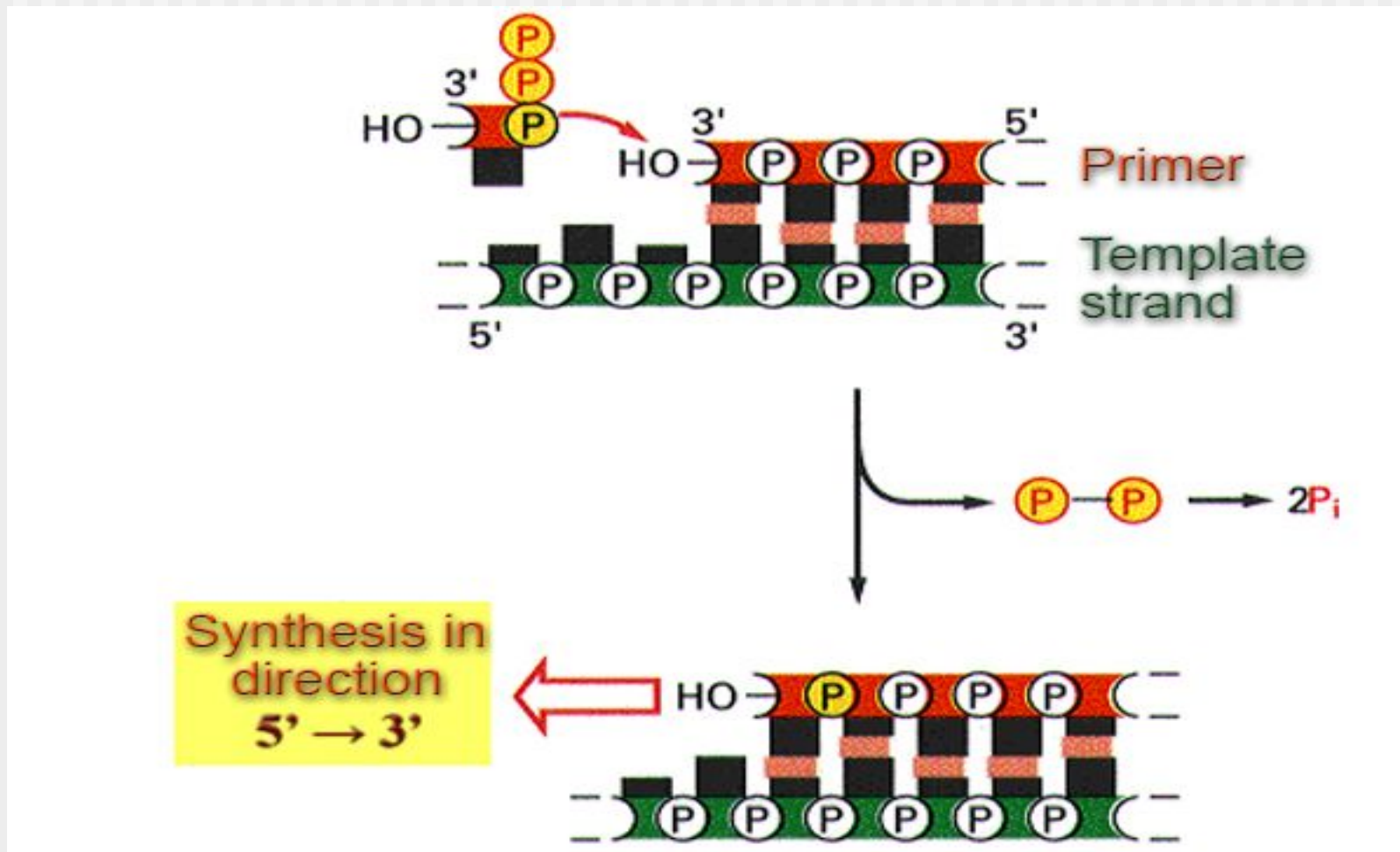
Because DNA is always synthesized in a 5' to 3' direction, synthesis of one of the strands...



...has to be discontinuous.

This is the lagging strand.

1.1. Направление репликации



1.1. Сложности процесса репликации

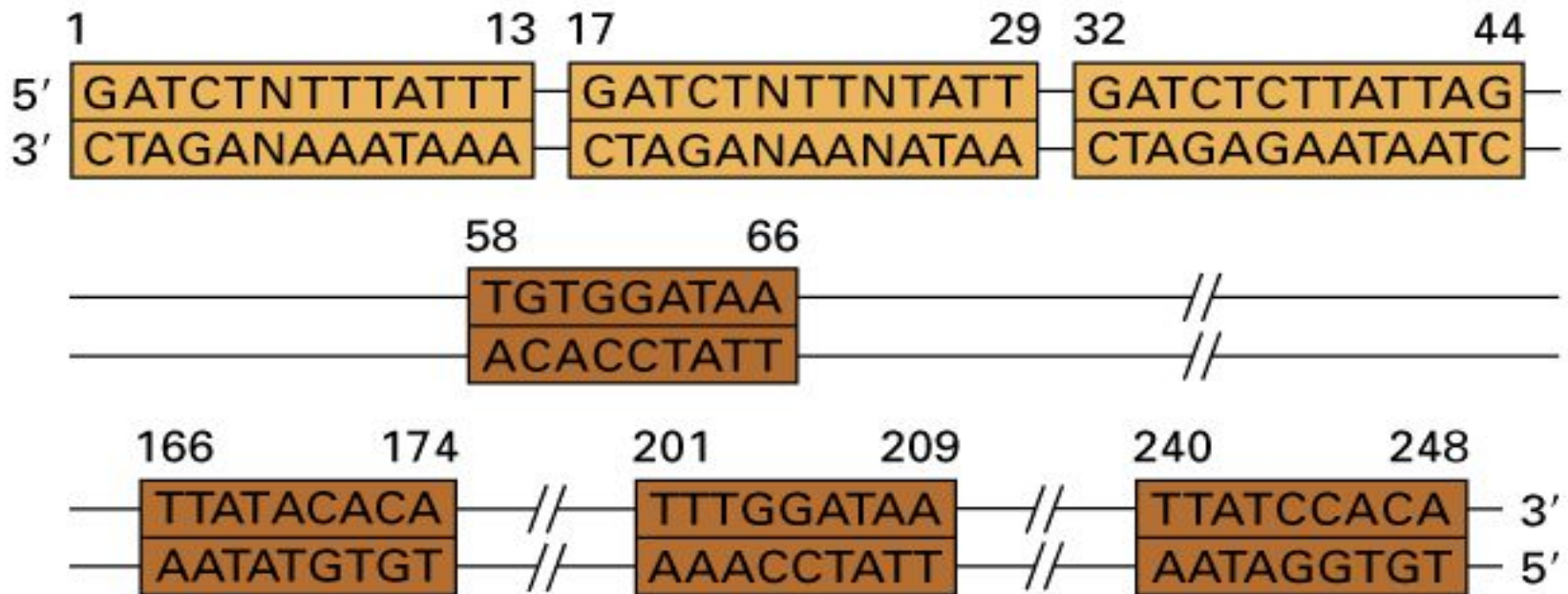
- Конформация длинных линейных и коротких кольцевых молекул ДНК
- Стремление цепей ДНК к ренатурации и образованию двуцепочечных фрагментов
- Специфичность ферментов и большое количество специфических реакций
- Асинхронность репликации эухроматиновых и гетерохроматиновых участков
- Необходимость энергии для обеспечения денатурации/ренатурации
- Необходимость механизмов предотвращения или исправления ошибок репликации

1.1. Аппарат репликации

- Цепи ДНК в качестве матрицы,
- Точка инициации ORI
- Свободные нуклеозидтрифосфаты (dNTP, NTP)
- Белки SSB
- Комплекс ферментов:
 - **геликаза**
 - **ДНК-полимераза**
 - **праймаза**
 - **топоизомеразы I и II**
 - **лигаза**

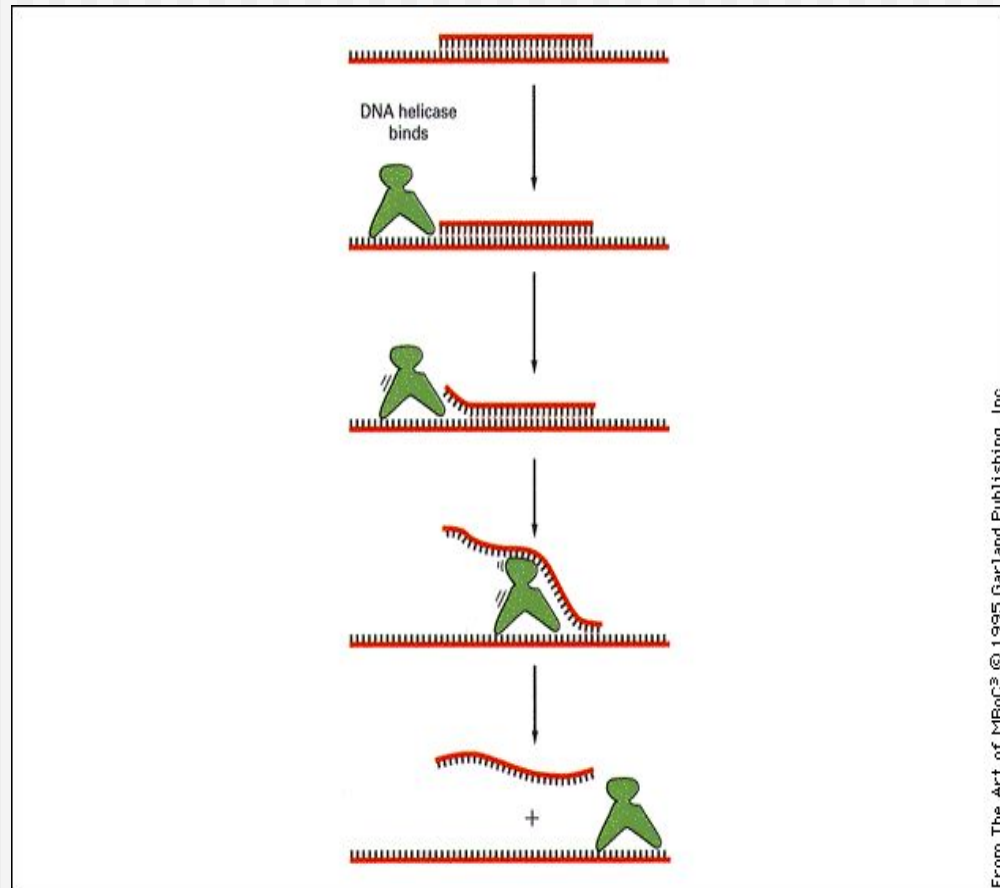
ORI – точка начала репликации

- состоит из около 300 пар нуклеотидов
- содержит участки, способные связывать специфические белки инициации



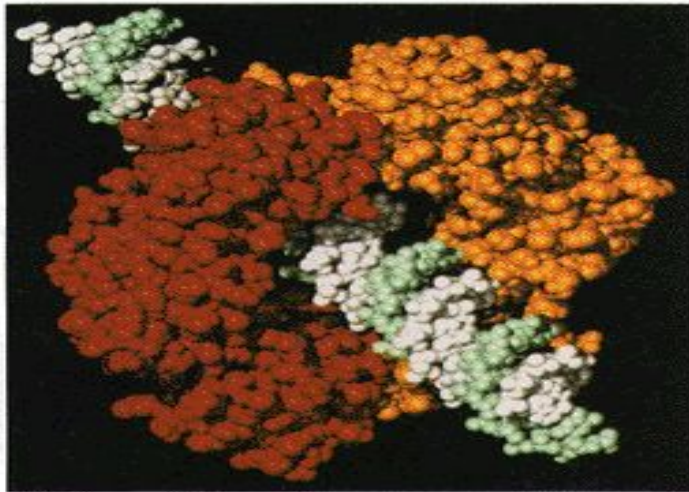
ДНК-геликаза

- Обеспечивает локальную деспирализацию и денатурацию ДНК, используя энергию гидролиза АТФ

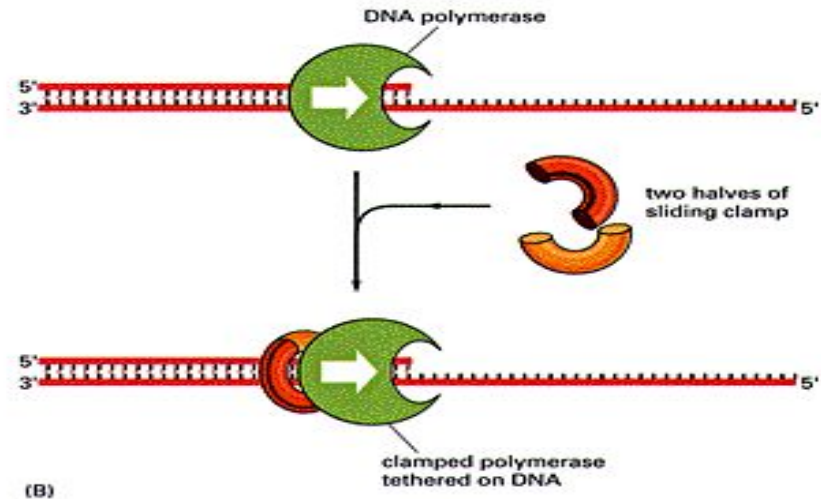


ДНК-полимераза

- катализирует реакцию полимеризации нуклеотидов



(A)



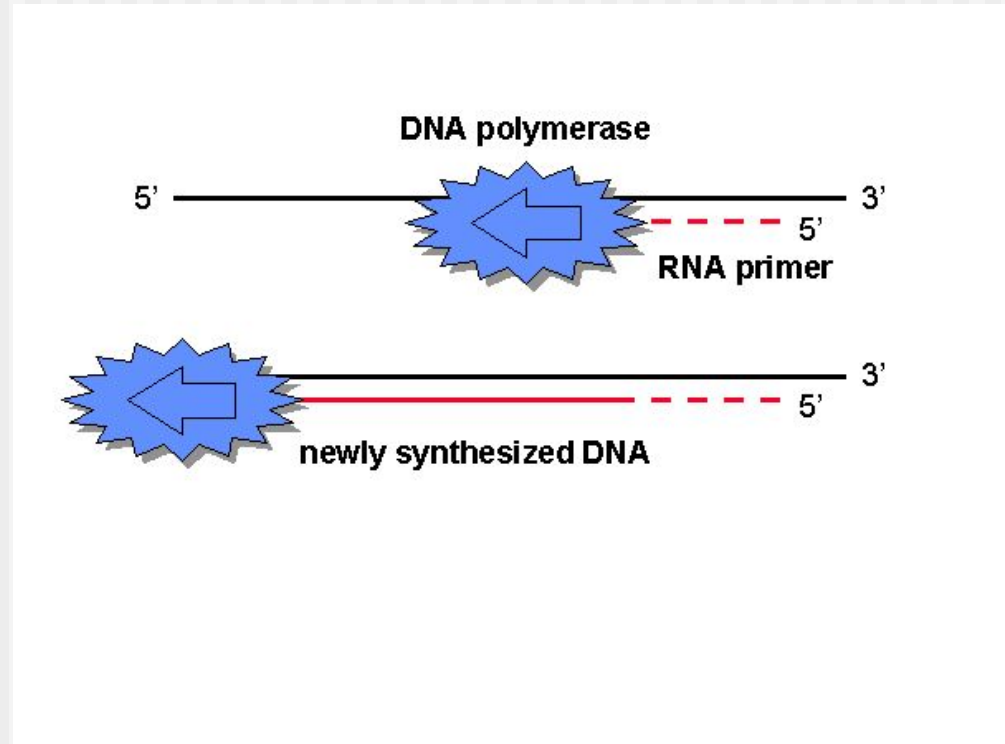
(B)

Типа ДНК-полимераз эукариот

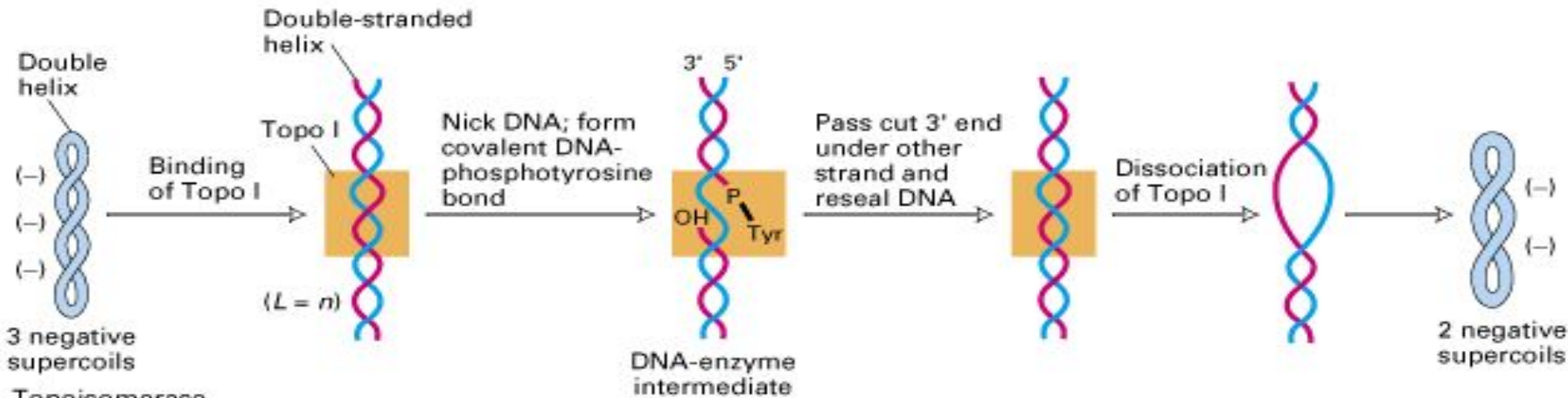
	α	β	γ	σ	ϵ
Локализация	ядро	ядро	митохондрии	ядро	ядро
Репликация	+	-	+	+	-
Репарация	-	+	-	-	+
Полимеразная активность	+	+	+	+	+
Эксонуклеазная активность	-	-	+	+	+
Синтезируемая цепь	отстающая	Репар.	обе	лидерная	Репар.

!!! ДНК-полимераза самостоятельно не может начать синтез новой цепи, она способна только к удлинению этой цепи при наличии затравки.

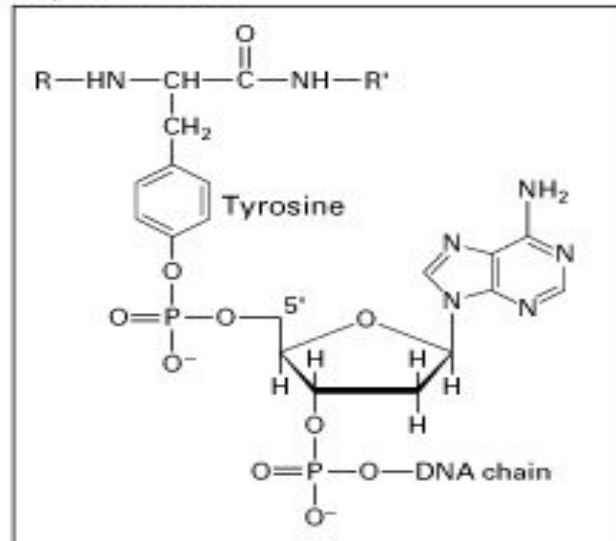
- Праймаза – обеспечивает синтез небольшого фрагмента РНК, выполняющего роль затравки**



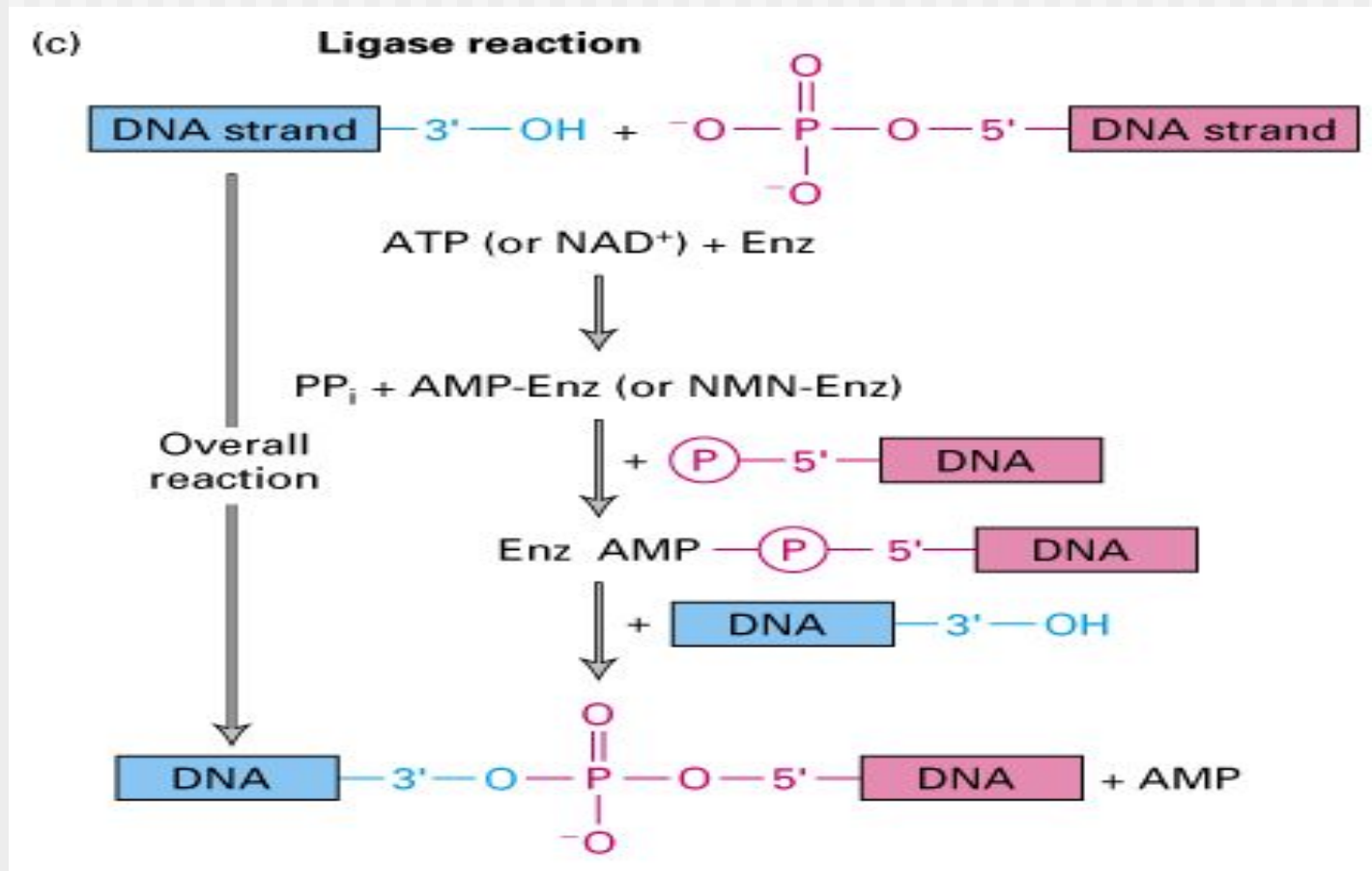
Топоизомеразы удаляют витки спирали за счет разрывов



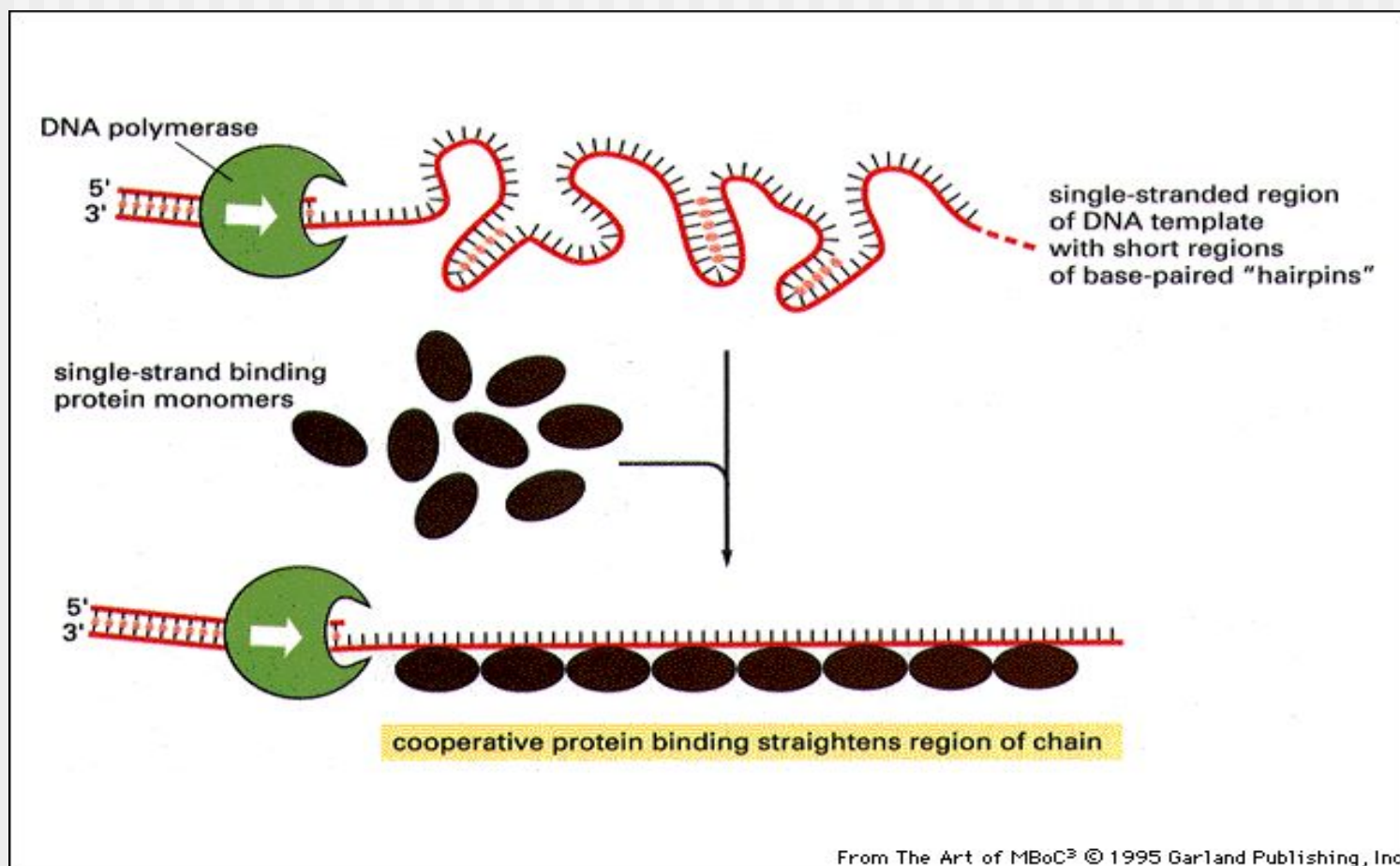
Topoisomerase



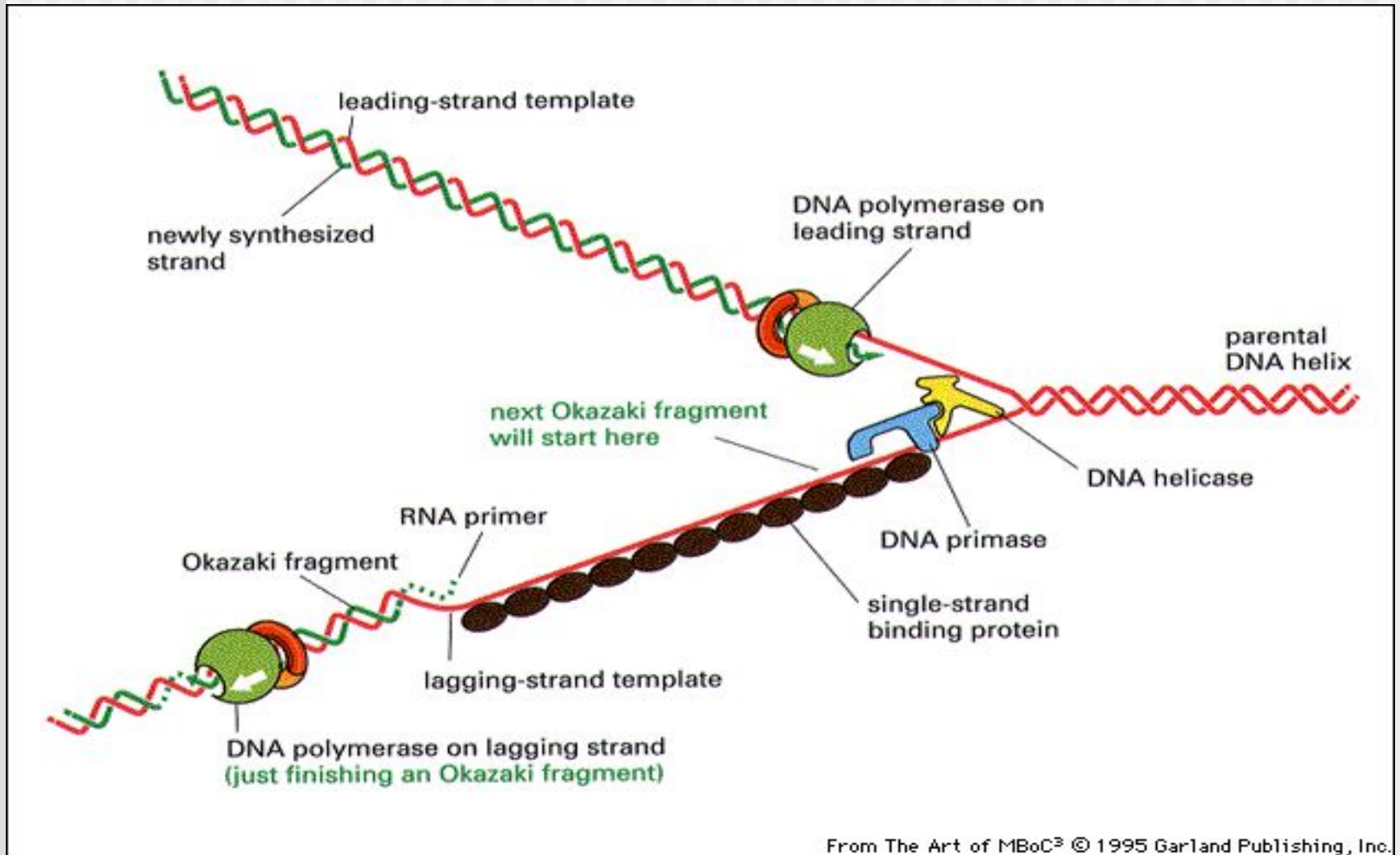
Лигаза – сшивает вновь синтезированные фрагменты



Белки SSB – стабилизируют цепь ДНК - матрицу в выпрямленном состоянии

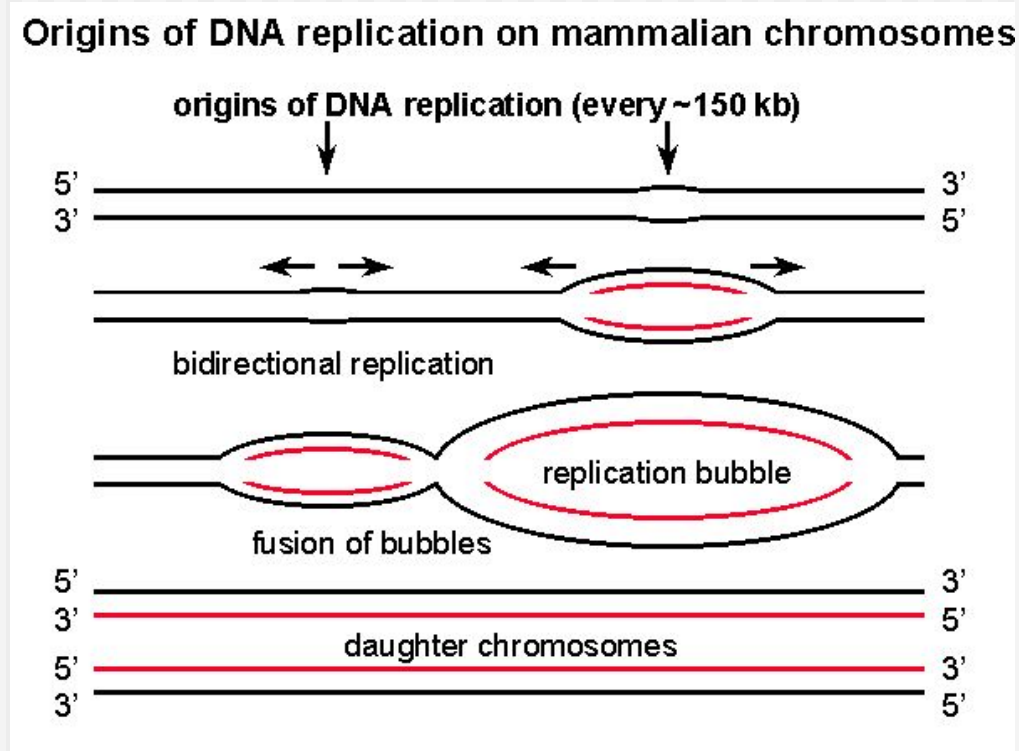


!!! Репликация обеспечивается слаженной работой всех компонентов аппарата репликации

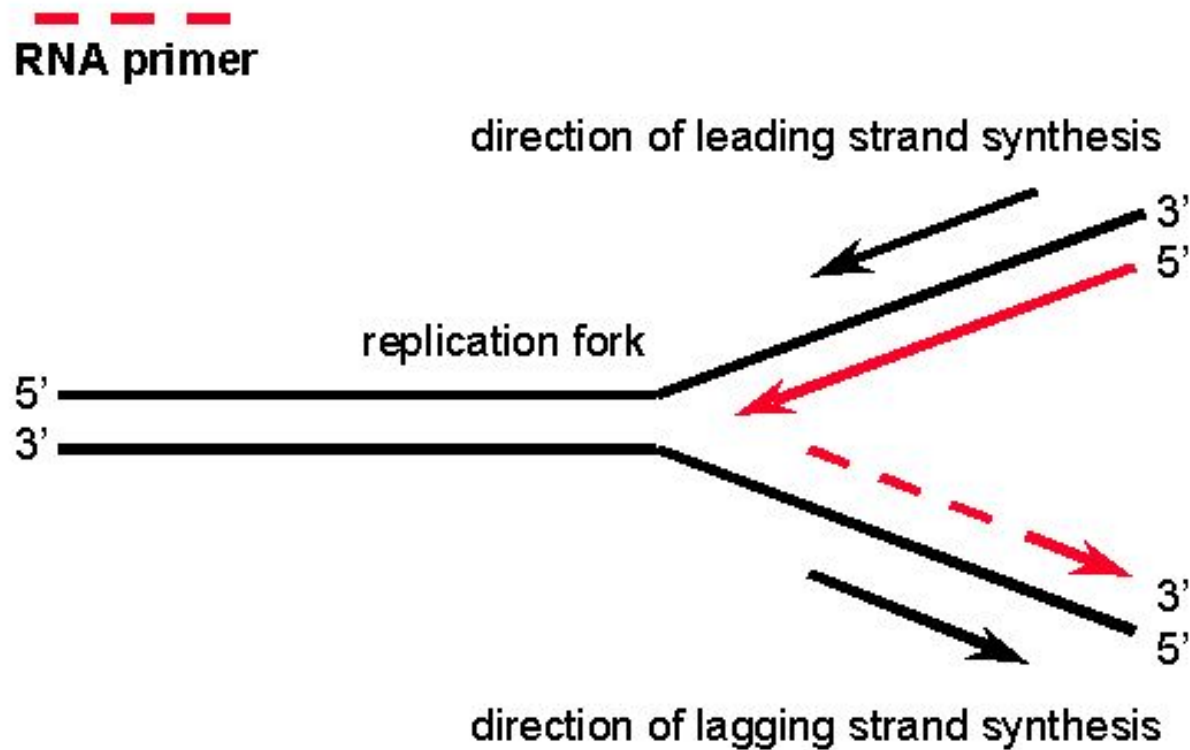


Репликон – функциональная единица репликации

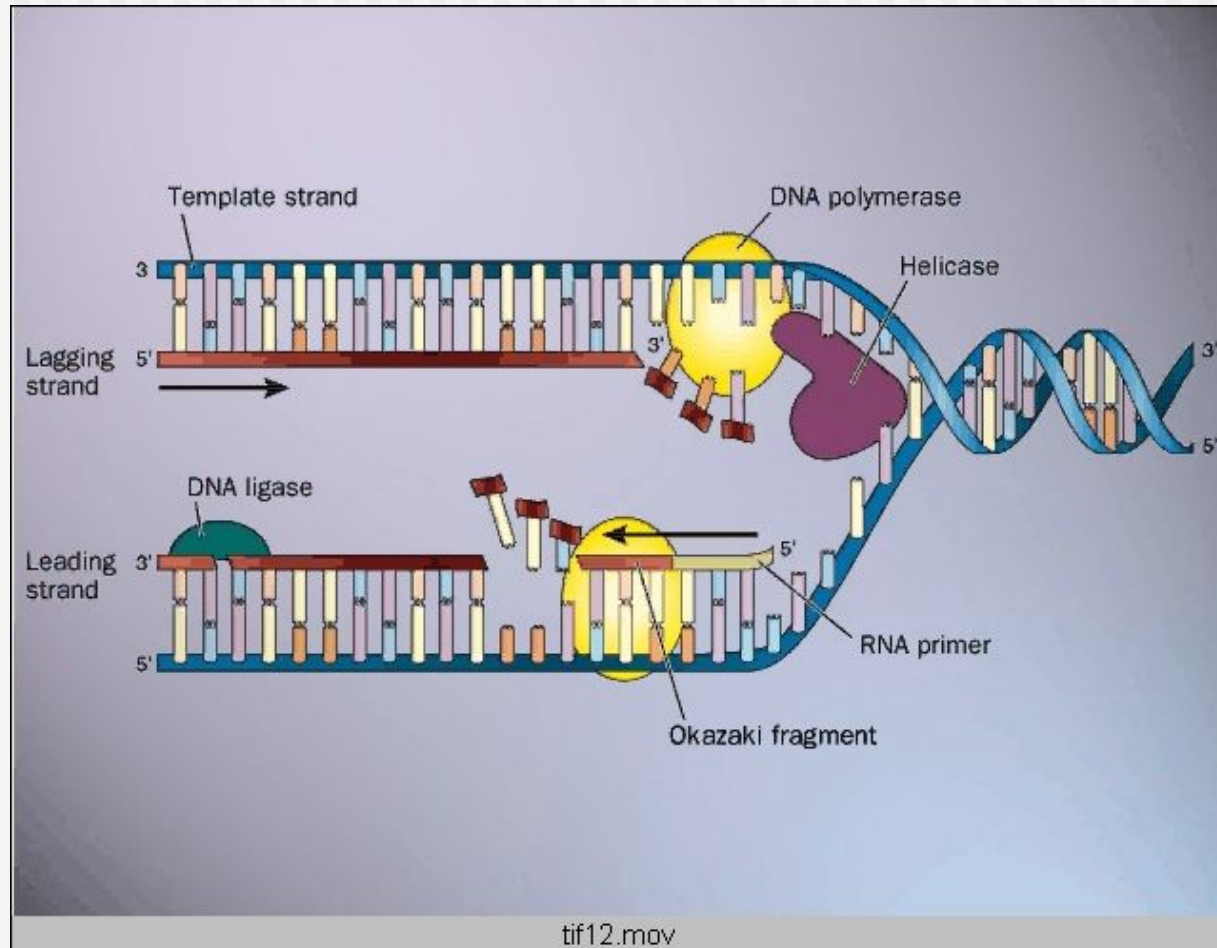
- СОСТОИТ ИЗ 100-300 ТЫС.П.Н.
- имеет точку начала (ori) и точку окончания (terminus)
- содержит две репликативные вилки
- у прокариот 1 репликон, а у эукариот – много



Направление синтеза в репликативной вилке



На отстающей цепи-матрице синтез идет в виде фрагментов Оказаки



Контроль репликации обеспечивают:

- ORI
- Сайт-специфические белки
- Белки регуляции клеточного цикла

Этапы репликации:

■ Инициация

- присоединение специальных белков к точке ORI
- локальная денатурация и образования репликативного глазка
- синтез праймера
- присоединение первых dNTP к праймеру

■ Элонгация

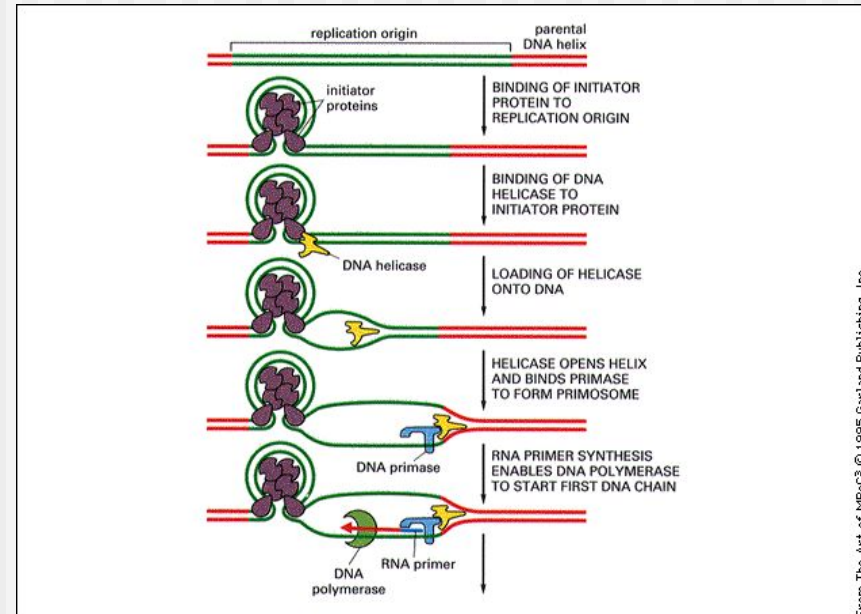
- удлинение новых цепей за счет полимеризации нуклеотидов
- выявление ошибок и их исправление

■ Терминация

- встреча соседних репликативных вилок
- удаление праймеров
- заполнение брешей
- сшивание фрагментов Оказаки
- ренатурация ДНК

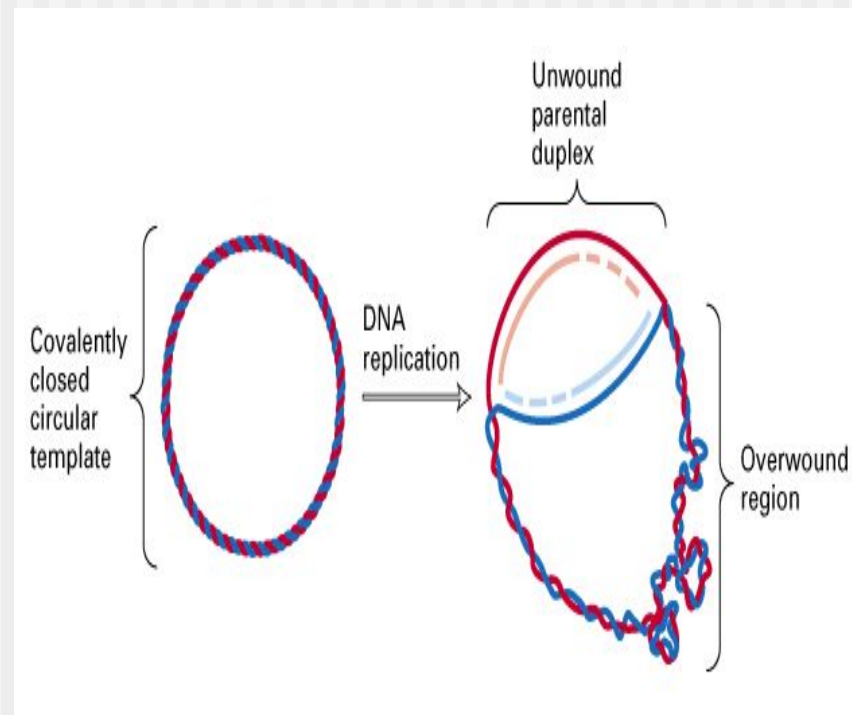
Инициация репликации

- присоединение специальных белков к точке ORI
- локальна денатурация и образования репликативного глазка
- синтез праймера
- Присоединение первых dNTP к праймеру



Особенности репликации у прокариот (тип Θ)

- Один репликон и одна точка ***ori***, которой ДНК фиксируется к плазмалемме
- Скорость – 1000 нукл/сек
- 3 типа ДНК-полимеразы (I,II,III)
тип III – основной, обладает полимеразной и экзонуклеазной активностями,
тип II – заполняет бреши и удаляет праймеры.

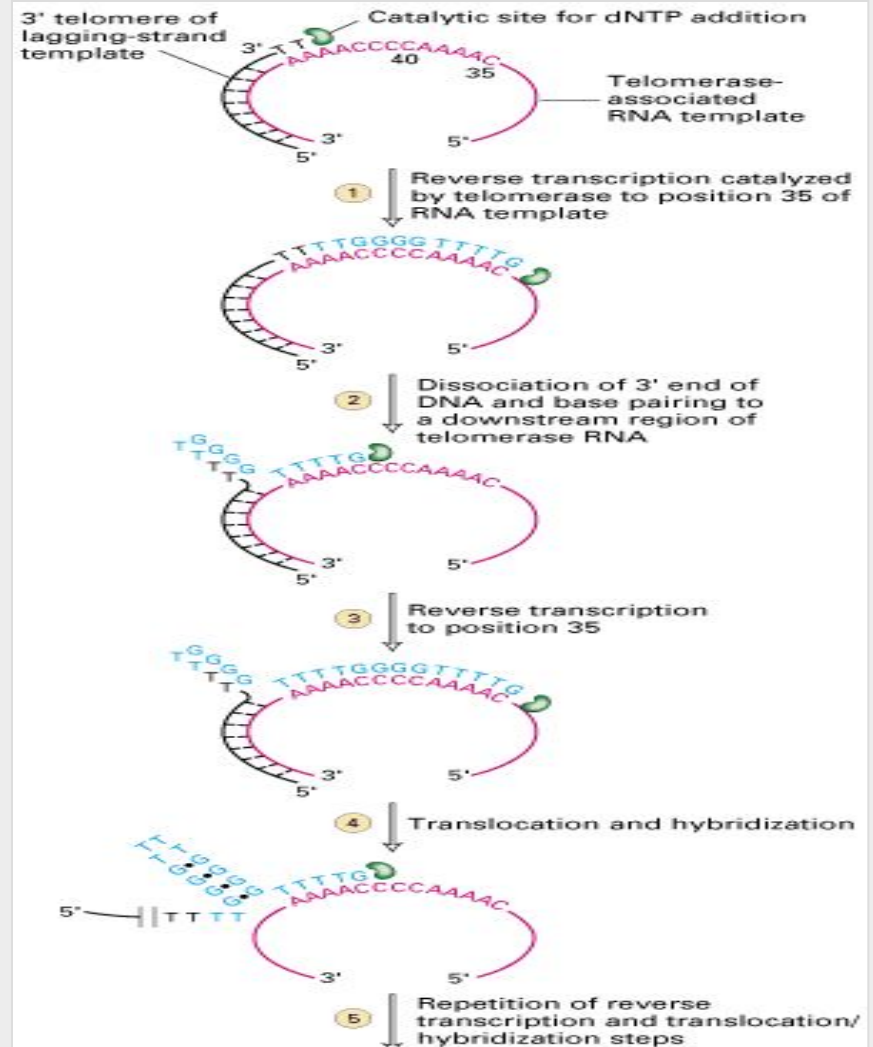
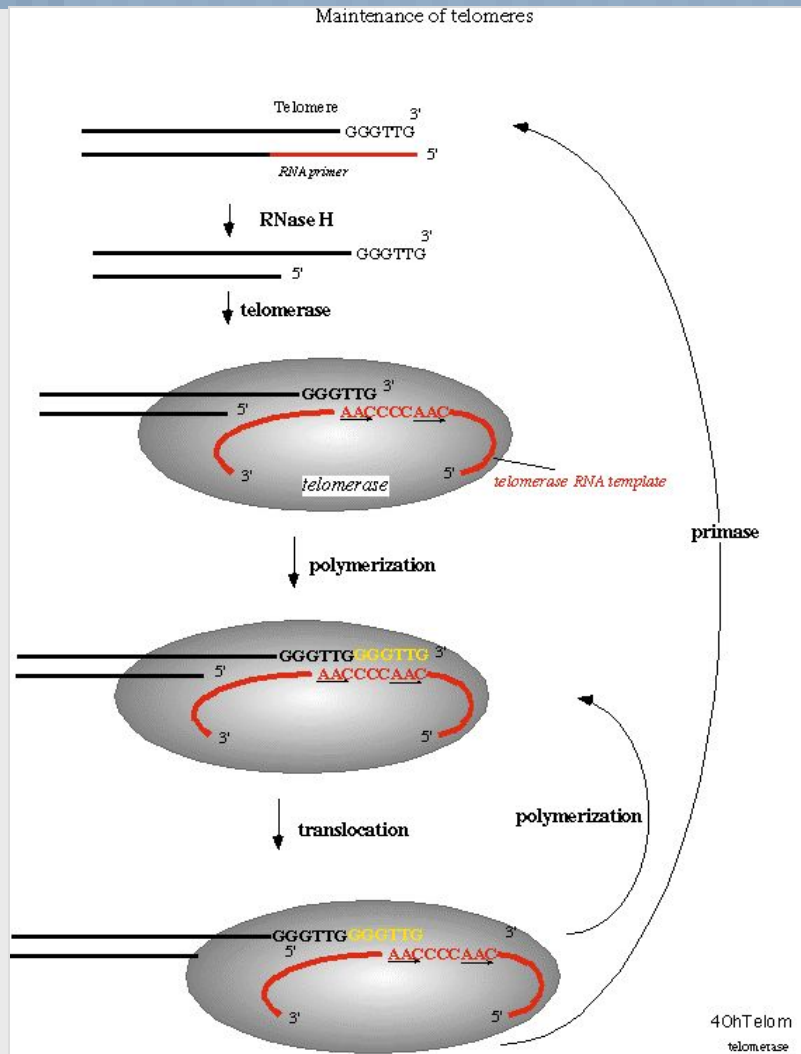


- **две репликативные Вилки**

Особенности репликации у эукариот

- Репликация начинается во многих точках ***ori*** и происходит асинхронно
- Скорость репликации 20-100 нукл.\сек
- 5 типов ДНК-полимеразы
- Из-за удаления последнего праймера отстающая цепь всегда короче
- Теломерные участки реплицируются по специальному механизму

Репликация теломерных участков



Теломеры и старение



30-ani



26-ani

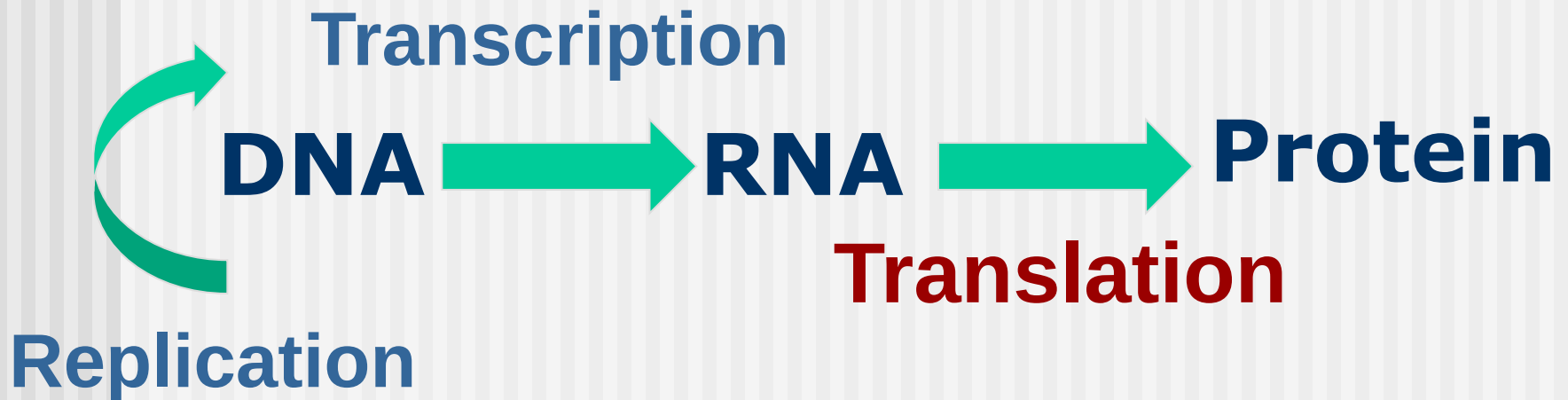


Доктор и больной С.В.
(32 года)

1.2. Генетический код

- Зашифровка наследственной информации о последовательности аминокислот в полипептидной цепи в виде последовательности триплетов нуклеотидов в молекуле ДНК (мРНК)

Центральная догма



Генетический код

G.Gamov, 1960: предполагает что генетический код является триплетным

S.Brenner, F.Crick, 1961: предполагает что чтение информации последовательно (5' - 3')

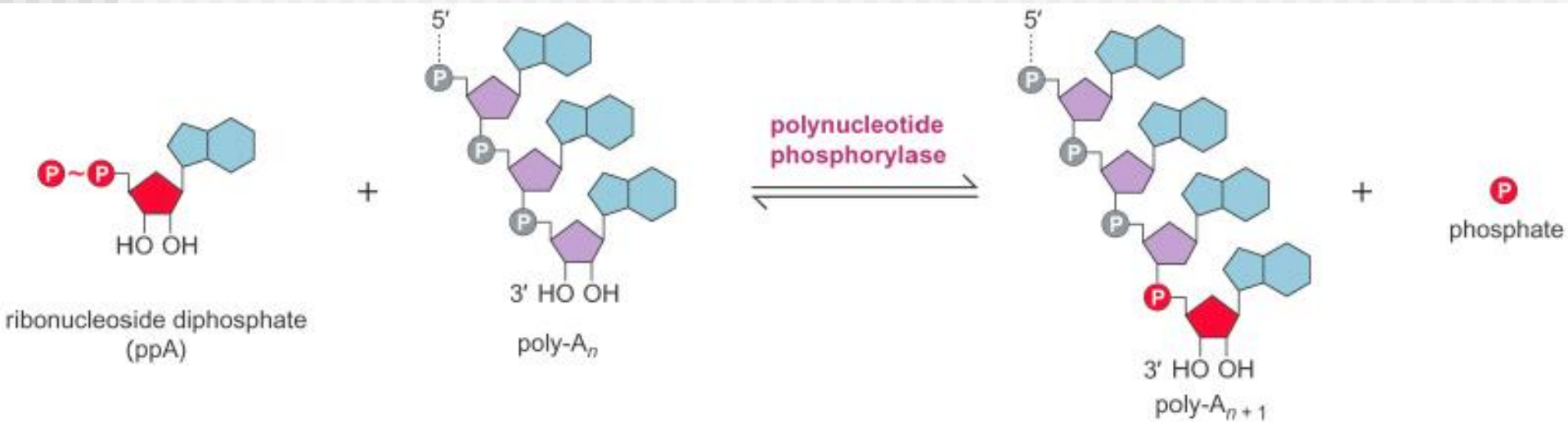
M.Nirenberg, I.Matthaei, 1961: синтез полифенилаланина

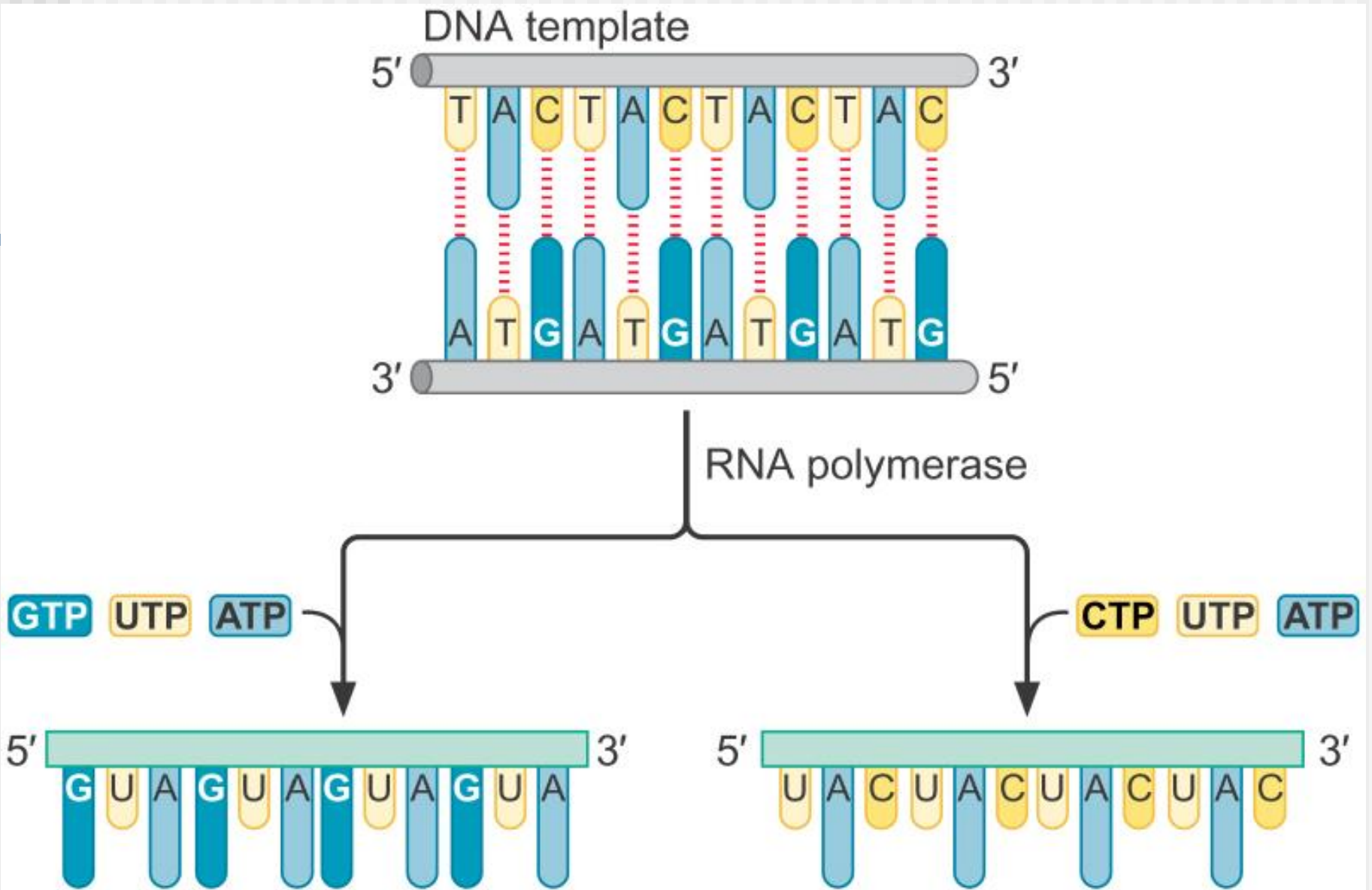
S.Ochoa et al., 1982; Bretscher,

Grunberg-Manago, 1962; Nirenberg, Matthaei,

Jones, 1962: расшифровка генетического кода

Образование полинуклеотидов





Получение олигорибонуклеотидов

кополимер	Кодон узнавания	Аминокислота	Последовательность кодона
(CU)''	CUC UCU CUC...	Leucine	5'-CUC-3'
		Serine	UCU
(UG)''	UGU GUG UGU...	Cystine	UGU
		Valine	GUG
(AC)''	ACA CAC ACA...	Threonine	ACA
		Histidine	CAC
(AG)''	AGA GAG AGA...	Arginine	AGA
		Glutamine	GAG
(AUC)''	AUC AUC AUC...	Polyisoleucine	5'-AUC-3'

Свойства генетического кода

1: Генетический код является триплетным

		second position						
		U	C	A	G			
U	first position (5' end)	UUU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys	U C A G
		UUC		UAC		UGC		
		UUA		UAA* stop		UGA* stop		
		UUG		UAG* stop		UGG		
C	CUU	Pro	CAU	His	CGU	Arg	U C A G	
	CUC		CAC		CGC			
	CUA		CAA		CGA			
	CUG		CAG		CGG			
A	AUU	Thr	AAU	Asn	AGU	Ser	U C A G	
	AUC		AAC		AGC			
	AUA		AAA		AGA			Arg
	AUG† Met		AAG		AGG			
G	GUU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gly	U C A G	
	GUC		GAC		GGC			
	GUA		GAA		GAA			
	GUG		GAG		GGG			

* Chain-terminating or "nonsense" codons

† Also used in bacteria to specify the initiator formyl-Met-tRNA^{fMet}

□ Каждая аминокислота определяется тремя нуклеотидами

□ Существуют 64 триплета (кодонов), 3 из которых безсмысловые (UUA, UAG, UGA)

□ Кодон AUG – иницирующий кодон

Генетический код

2: Генетический код является вырожденным

Вырожденный – одна и та же аминокислота может быть кодирована несколькими разными триплетами

**3: Генетический код
является
неперекрывающимся**

Неперекрывающийся –
кодонаы расположены один
за другим без пробелов

... AUG/CCA/CAC/ACC/CAA ...

4: Генетический код является непрерывным

Непрерывный –
последовательность
аминокислот в молекуле
белка соответствует
последовательности
триплетов в молекуле ДНК

**5: Генетический код
является
специфическим**

Специфический – один и тот же кодон (триплет нуклеотидов) определяет лишь одну аминокислоту

**6: Генетический код
является
универсальным**

Универсальный – один и тот же кодон определяет одну и ту же аминокислоту независимо от природы организма (вирусы, бактерии, грибы, растения, животные)

!!! 6:

**Существуют некоторые
незначительные
отклонения от
универсальности
генетического кода**

		second position				
		U	C	A	G	
U	first position (5' end)	UUU Phe UUC (GAA)†	UCU UCC Ser UCA (UGA)	UAU Tyr UAC (GUA)	UGU Cys UGC (GCA)	U C A G third position (3' end)
		UUA Leu UUG (UAA)	UCG	UAA stop UAG stop	UGA Trp UGG (UCA)	
		CUU CUC Leu CUA (UAG)	CCU CCC Pro CCA (UGG)	CAU His CAC (GUG)	CGU CGC Arg CGA (UCG)	
		CUG	CCG	CAA Gln CAG (UUG)	CGG	
A	first position (5' end)	AUU Ile AUC (GAU)	ACU ACC Thr ACA (UGU)	AAU Asn AAC (GUU)	AGU Ser AGC (GCU)	U C A G
		AUA Met AUG (CAU)‡	ACG	AAA Lys AAG (UUU)	AGA stop AGG stop	
		GUU GUC Val GUA (UAC)	GCU GCC Ala GCA (UGC)	GAU Asp GAC (GUC)	GGU GGC Gly GAA (UCC)	
		GUG	GCG	GAA Glu GAG (UUC)	GGG	

Генетический код митохондрий млекопитающих

1.3. Экспрессия генов

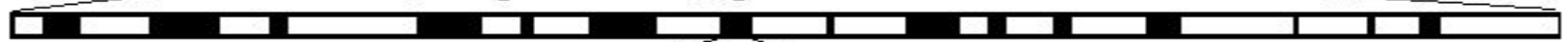
Экспрессия генов – совокупность этапов реализации генетической информации от молекулы ДНК (гена) до синтеза белка

(транскрипция, сплайсинг, трансляция)

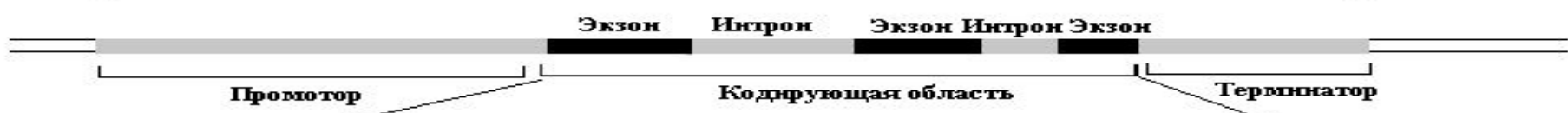
Хромосома длиной $1,5 \times 10^8$ bp содержит ~3000 генов



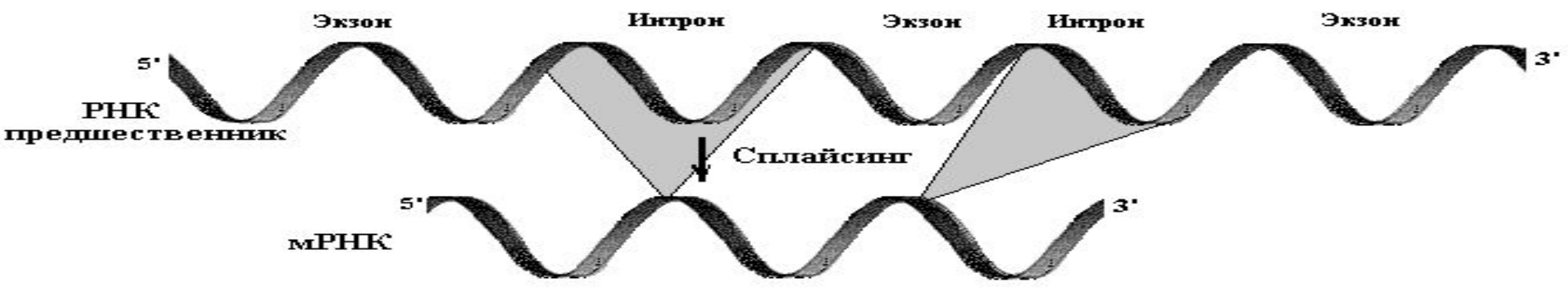
0,5% хромосомы содержат 15 генов



Ген длиной 10^5 bp



↓ Транскрипция



↓ Трансляция

БЕЛОК

Продолжение следует.....

