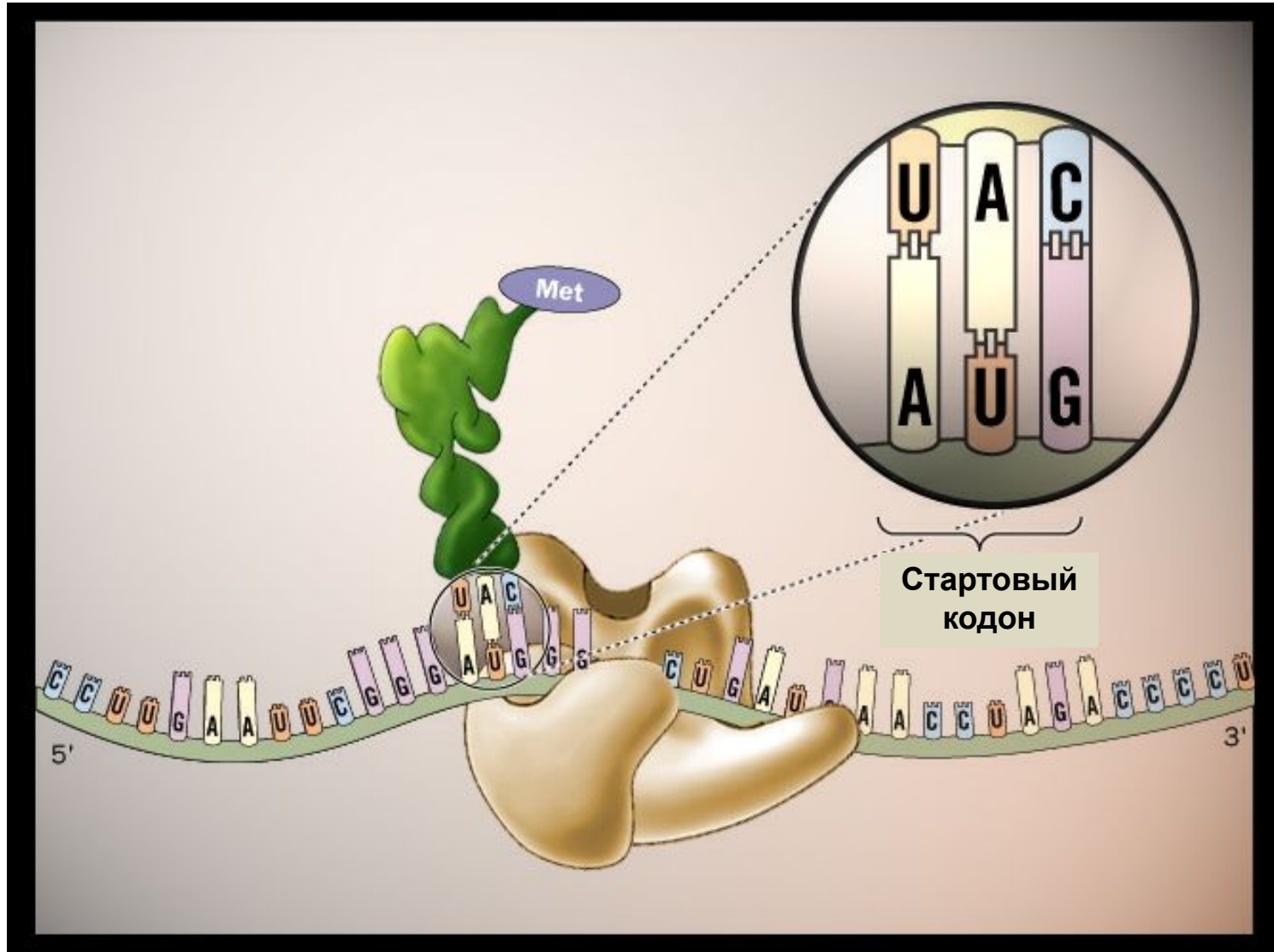
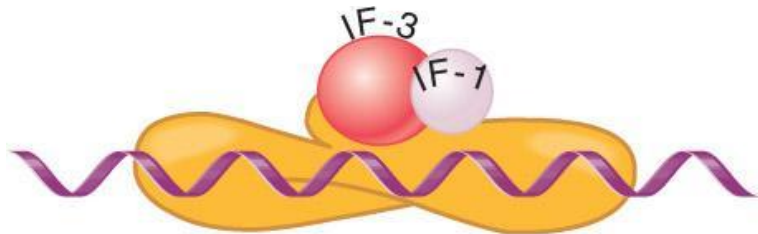


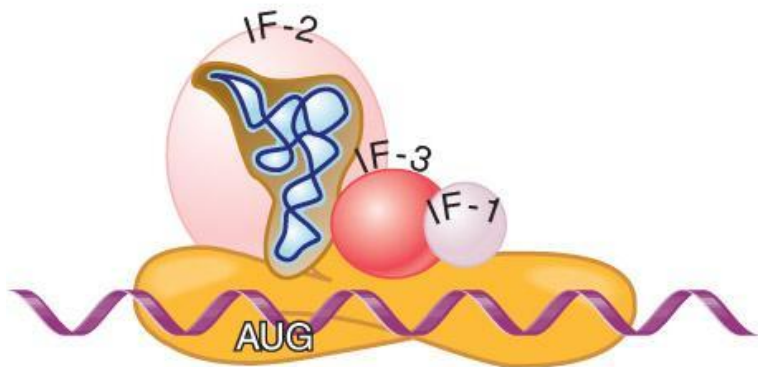
Инициация трансляции



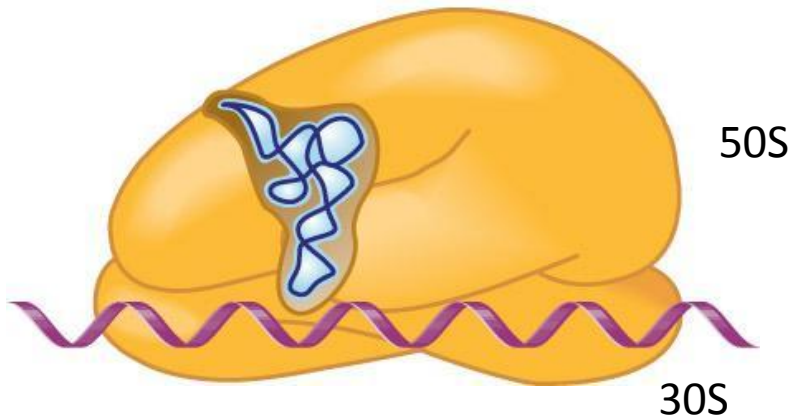
30S субчастица рибосомы прикрепляется к мРНК

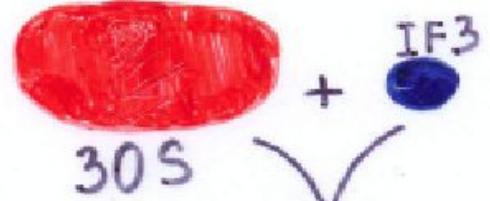


2 Фактор IF2 осуществляет посадку тРНК^{мет} в Р-сайт



3 IF-факторы удаляются и собирается комплекс 30S + 50S

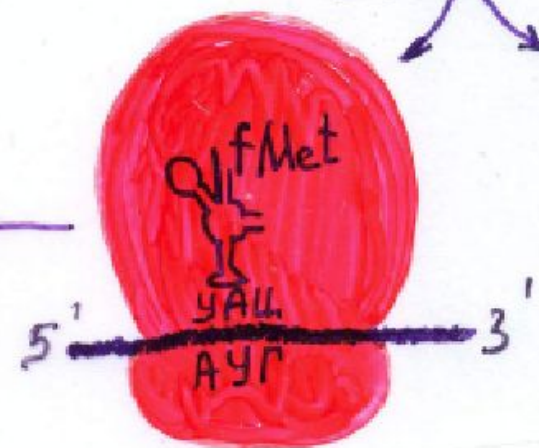




ИНИЦИАЦИЯ (ФАКТОРЫ IF1, IF2, IF3)



fMet tРНК

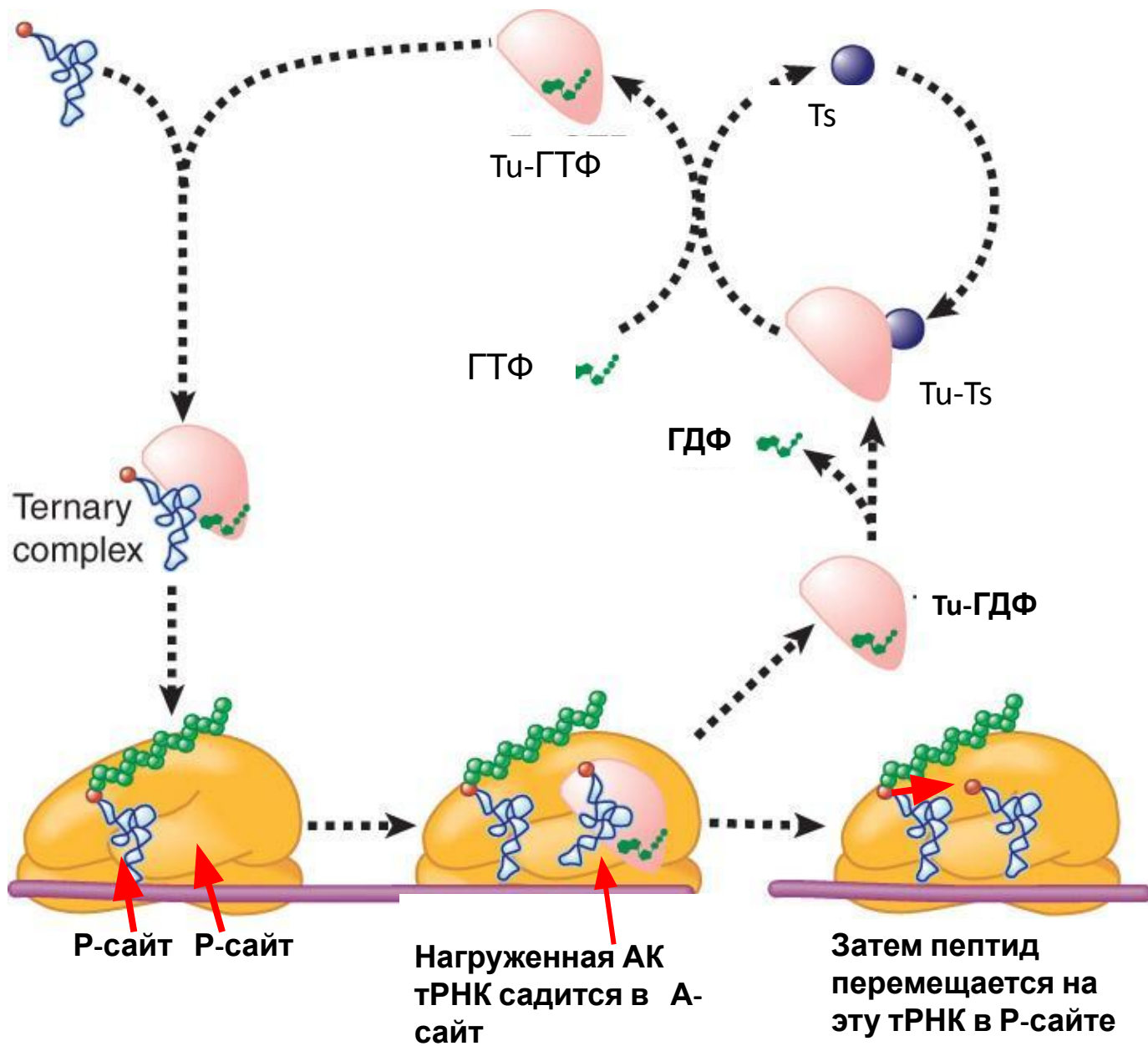


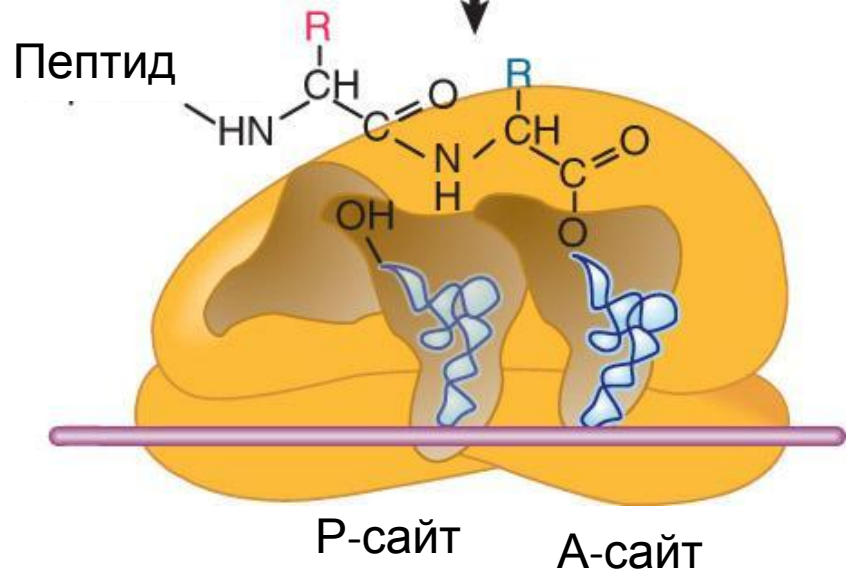
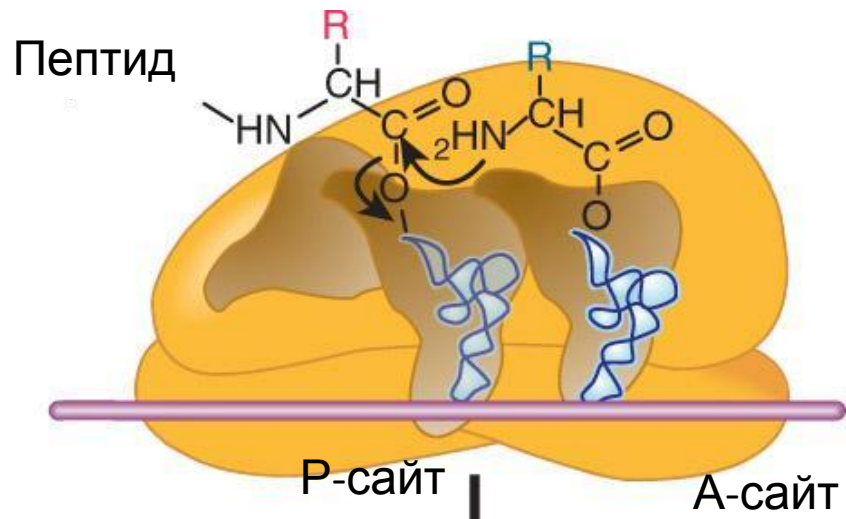
На стадии инициации в процессе трансляции у бактерий *E.coli* участвуют три белковых фактора – IF-1, IF-2 и IF-3.

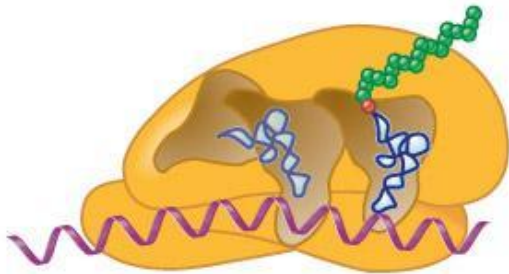
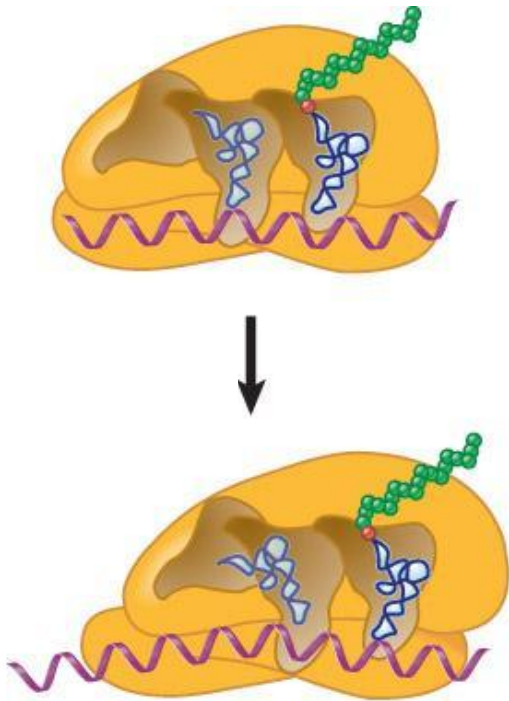
- ◆ **IF-3-фактор** прикрепляется к 30S-субчастице рибосомы и способствует его взаимодействию с мРНК.
- ◆ **F-1-фактор** закрывает А-сайт на 30S-субчастице рибосомы, обеспечивая тем самым посадку первой $fMet-tRNA^{fMet}$ на Р-сайт рибосомы и защищая А-сайт от посадки какой-либо другой нагруженной аминокислотой тРНК.
- ◆ **IF-2** – это маленький ГТФ связывающий белок, который в форме **IF-2-ГТФ** прикрепляется к нагруженной метионином $fMet-tRNA^{fMet}$ и помогает ей сесть на рибосому (на малую субчастицу).

Кроме того, **IF-3** помогает **tRNA^{fMet}** правильно осуществить взаимодействие с иницирующим кодоном AUG на мРНК.

- ◆ Когда большая субчастица рибосомы прикрепляется к малой субчастице, происходит гидролиз ГТФ, что приводит к диссоциации IF2-ГДФ и диссоциации IF1. Таким образом, большая субчастица рибосомы служит как «ГТФ-аза активирующий белок» для IF-2.
- ◆ Когда две субчастицы рибосомы оказываются соединенными вместе, мРНК оказывается в канале, который образуется между субчастицами рибосомы.

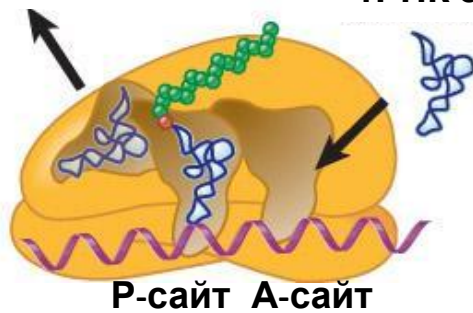






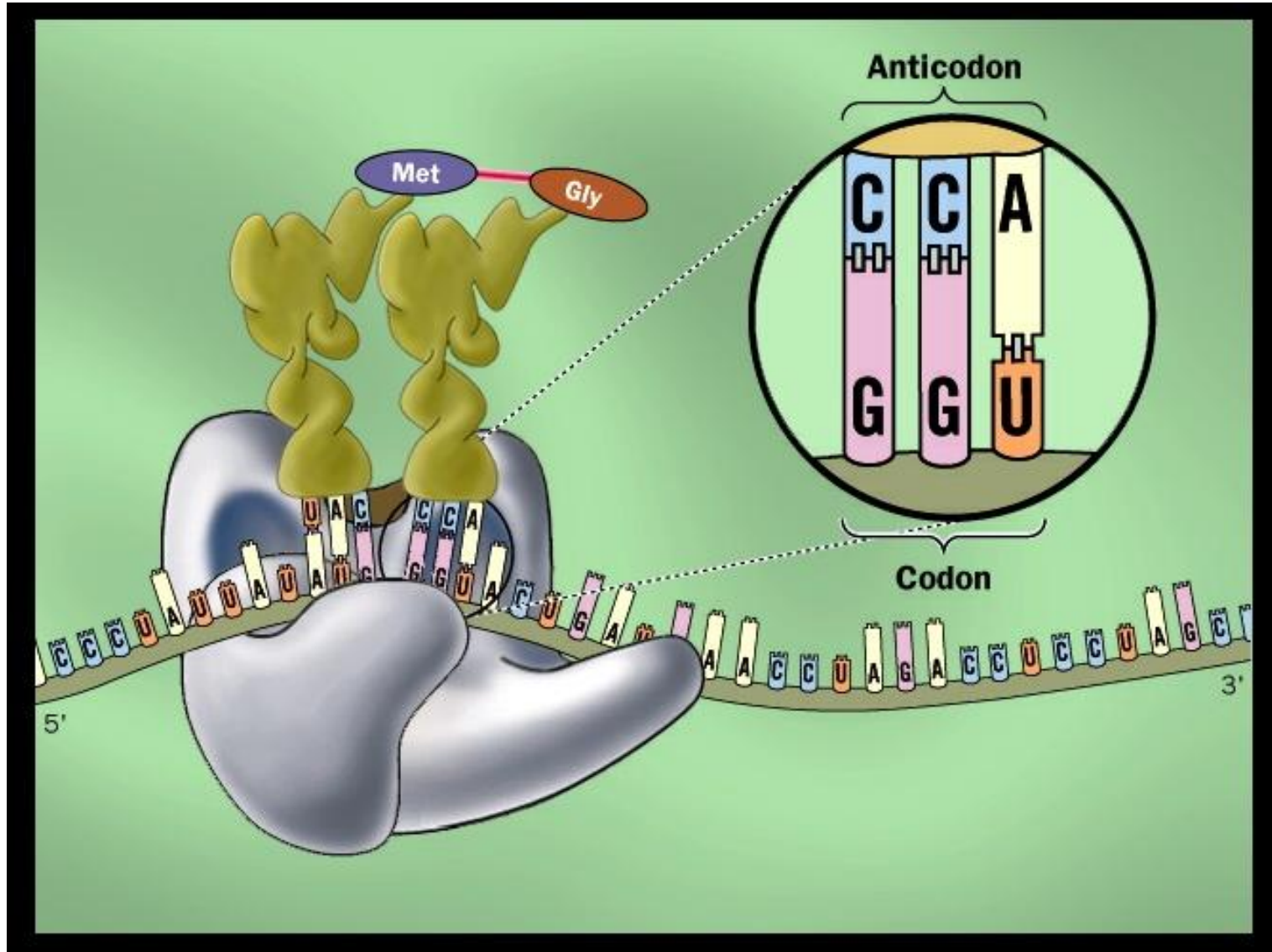
**Использованная
тРНК перемещается
в Е-сайт**

**Новая нагруженная аминокислотой
тРНК садится в А-сайт**



Р-сайт А-сайт

Элонгация



Второй этап синтеза белка – элонгация, требует участия факторов элонгации:

EF-Tu

EF-Ts

EF-G

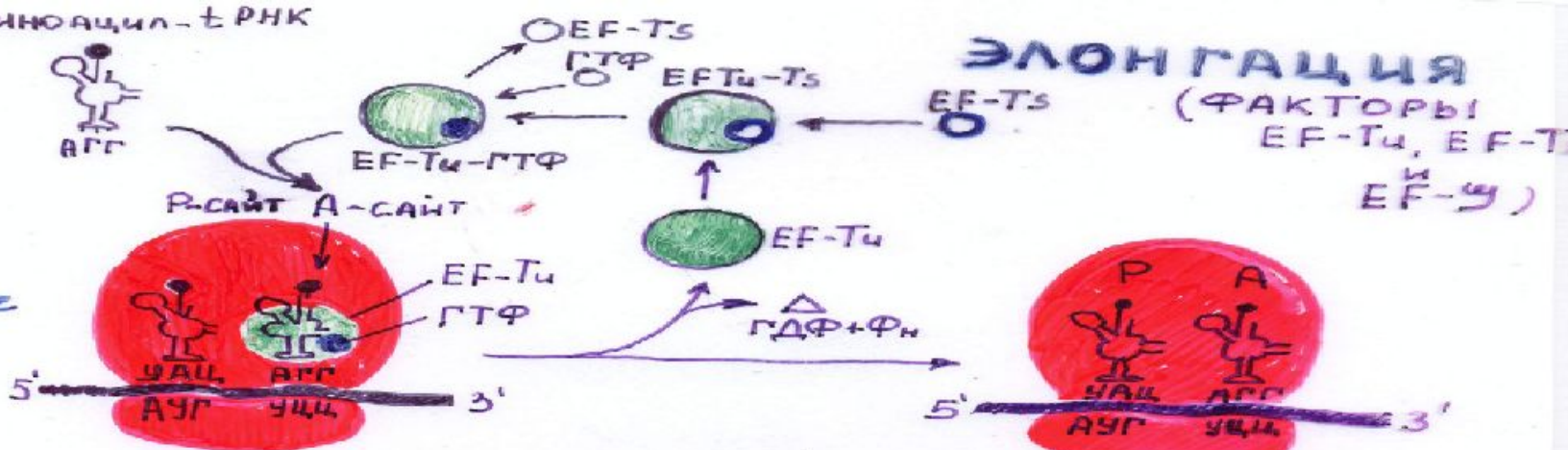
EF-Tu и EF-G являются маленькими ГТФ-связывающими белками.

Аминоацил-тРНК

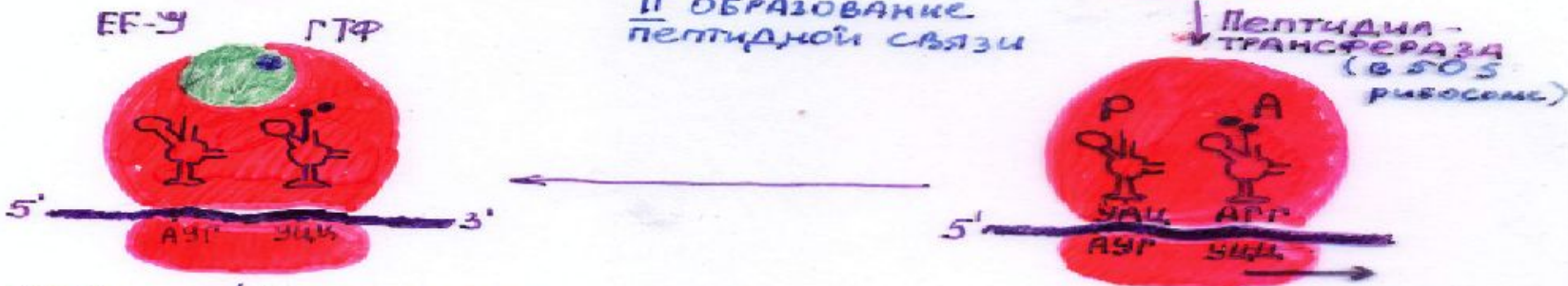


ЭЛОНГАЦИЯ

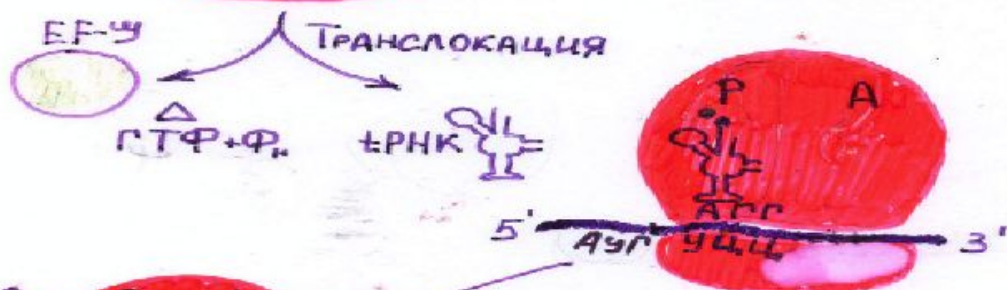
(ФАКТОРЫ EF-Tu, EF-Ts, EF-G)



II ОБРАЗОВАНИЕ ПЕПТИДНОЙ СВЯЗИ

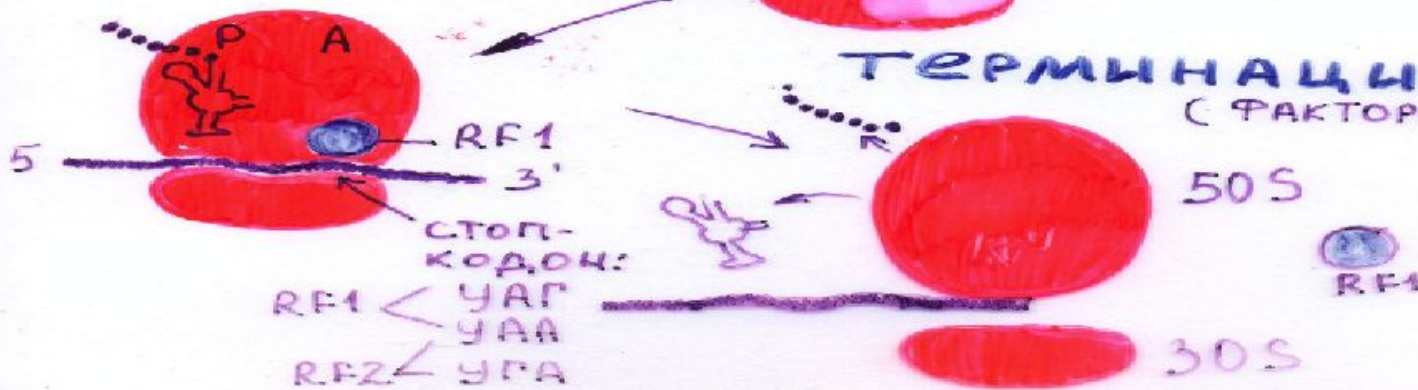


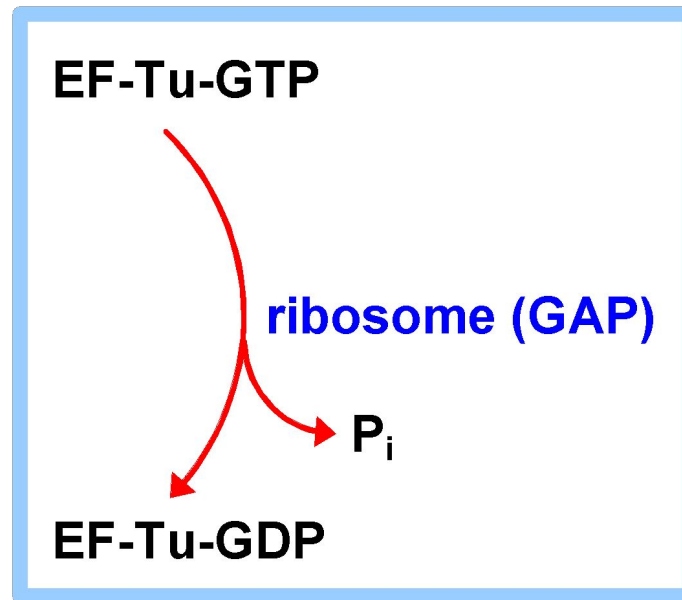
III ТРАНСЛОКАЦИЯ



ТЕРМИНАЦИЯ

(ФАКТОРЫ RF1 и RF2)

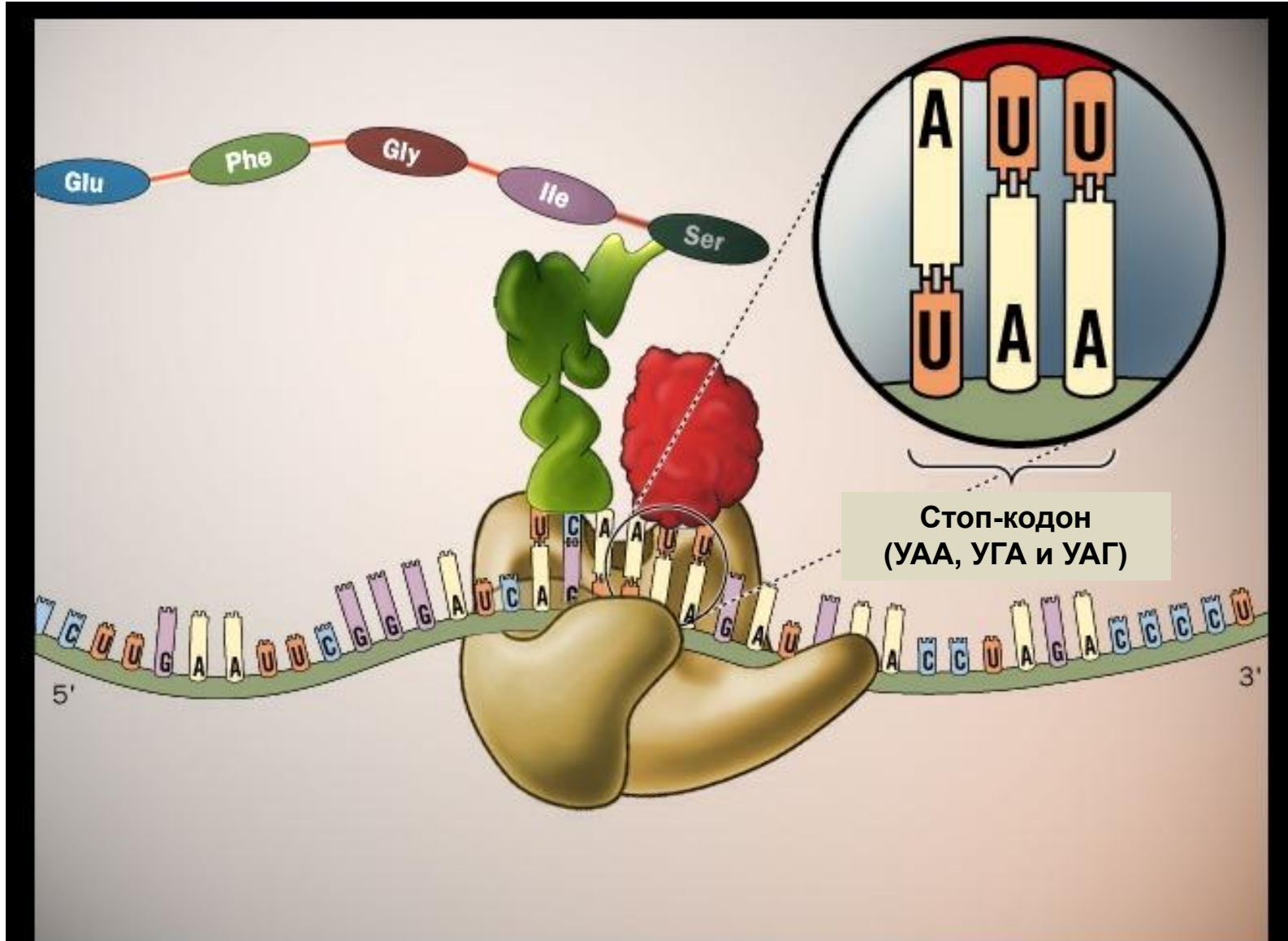




The change in ribosomal conformational associated with formation of a correct codon-anticodon complex leads to altered positions of active site residues in the bound EF-Tu, with **activation** of **EF-Tu GTPase** activity.

The **ribosome** thus functions as **GAP** for EF-Tu.

Терминация трансляции

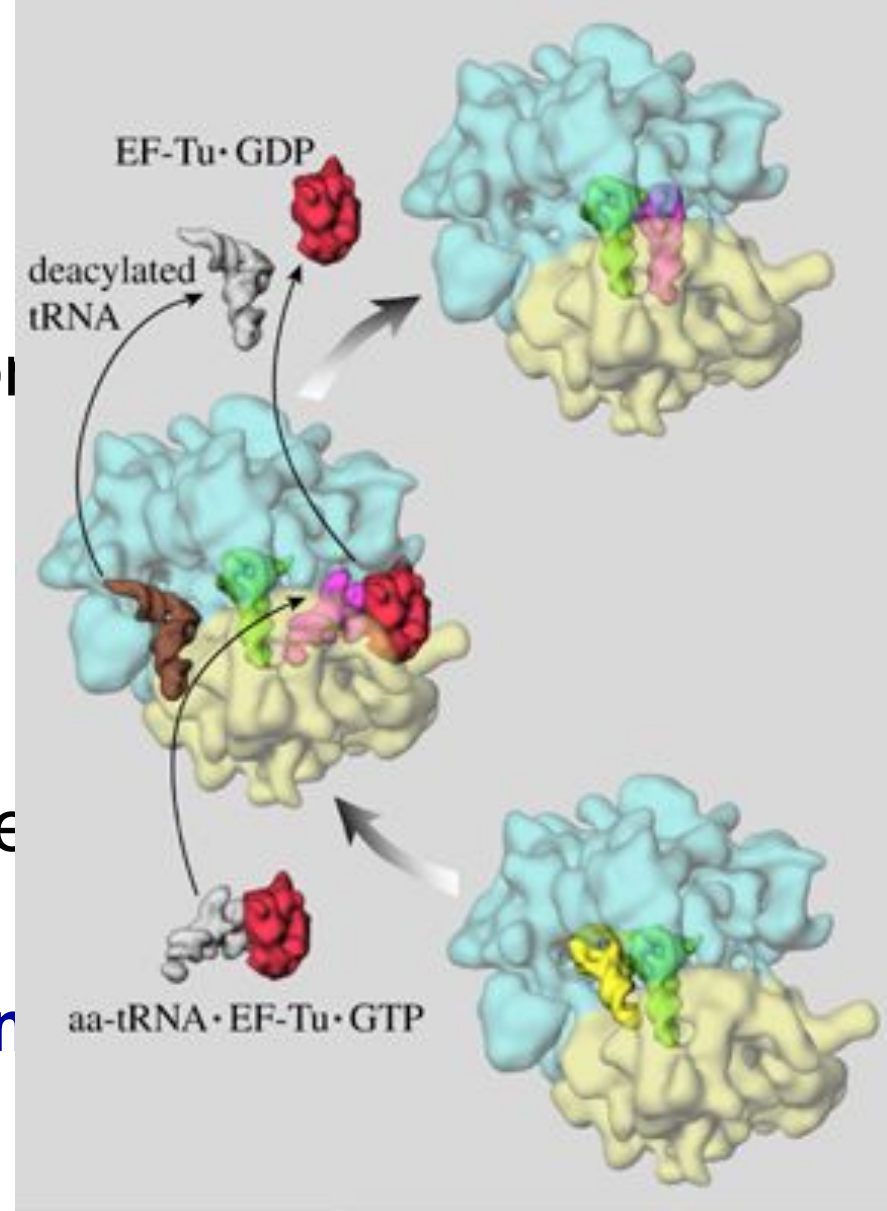


When EF-Tu delivers an aminoacyl-tRNA to the ribosome, the **tRNA** initially has a **distorted** conformation

As **GTP** on EF-Tu is hydrolyzed to **GDP + P_i**, **EF-Tu** undergoes a large conformational change & **dissociates** from the complex

The **tRNA** conformation relaxes, & the **acceptor stem** is **repositioned** to promote peptide bond formation.

This process is called **accommodation**.




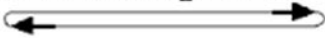
EF-Tu colored red

Ингибитор	Механизм действия
Ингибиторы трансляции прокариот	
Хлорамфеникол	Ингибирует действие пептидилтрансферазы прокариот
Стрептомицин	Ингибирует инициацию синтеза белка у прокариот
Тетрациклин	Ингибирует связывание аминоацил-тРНК с малой субъединицей рибосомы прокариот
Неомицин	Действие аналогично стрептомицину
Эритромицин	Ингибирует транслокацию большой субъединицы прокариот
Ингибиторы трансляции эукариот	
Пурамицин	Препятствует транслокации пептида, происходит ранняя терминация трансляции у прокариот и эукариот
Дифтерийный токсин	инактивирует действие фактора элонгации эукариот eEF-2
Рицин	Обнаружен в бобах, катализирует разрезание рРНК большой субъединицы рибосом эукариот
Циклогексамид	Ингибирует действие пептидилтрансферазы эукариот

Ингибиторы белкового синтеза прокариот

Антибиотик	Действие
1. Стрептомицин	Связывается с 30S субчастицей рибосомы и подавляет связывание тРНК ^{fMet} с Р-участком. Вызывает ошибки трансляции
2. Неомицин, канамицин	- « -
3. Хлорамфеникол, линкомицин	Ингибирует пептидилтрансферазную активность
4. Тетрациклин	Ингибирует посадку тРНК ^{Ак} на А-участок рибосомы
5. Эритромицин	Связывается с 50S субчастицей рибосомы и предотвращает сборку 70S рибосомы. На активную 70S рибосому не действует.
6. Пурамицин	Вызывает терминацию синтеза белка, действует как антагонист тРНК.
7. Фузидиевая кислота	Подавляет связывание тРНК ^{Ак} с А участком, блокируя высвобождение EF-G фактора после транслокации.
8. Кирромицин	Связывается с EF-Tu, стимулирует образование (EF-Tu)ГТФ, но подавляет освобождение EF-Tu.
9. Тиострептон	Блокирует транслокацию.

Some examples of bacterial genome organization

Bacterium	Chromosome(s)	Plasmids
<i>Escherichia coli</i> K12	one circular (4.6 Mb)	
<i>Bacillus subtilis</i>	one circular (4.2 Mb)	
<i>Xylella fastidiosa</i>	one circular (2.7 Mb)	two circular (51 + 1.3 Kb)
<i>Brucella melitensis</i>	two circular (2.1 + 1.2 Mb)	
<i>Vibrio cholera</i>	two circular (2.9 + 1.1 Mb)	
<i>Deinococcus radiodurans</i>	two circular (2.6 + 0.4 Mb)	two circular (177 + 45 Kb)
<i>Rhizobacterium melliloti</i>	two circular (3.4 + 1.7 Mb)	one circular megaplasmid (1.4 Mb)
<i>Paracoccus denitrificans</i>	three circular (2.0 + 1.1 + 0.64 Mb)	
<i>Streptomyces coelicolor</i> 	one linear (8.7-Mb invertron)	one linear (356 Kb) + one circular (31 Kb)
<i>Borellia burgdorferi</i> 	one linear (0.9-Mb hairpin)	multiple linear and circular (9 - 54 Kb)

Expanded from Ochman H. 2002. Bacterial evolution: chromosome arithmetic and geometry. *Curr. Biol.* 12:R427–28.

Вирионы – самые мелкие носители наследственности (РНК)

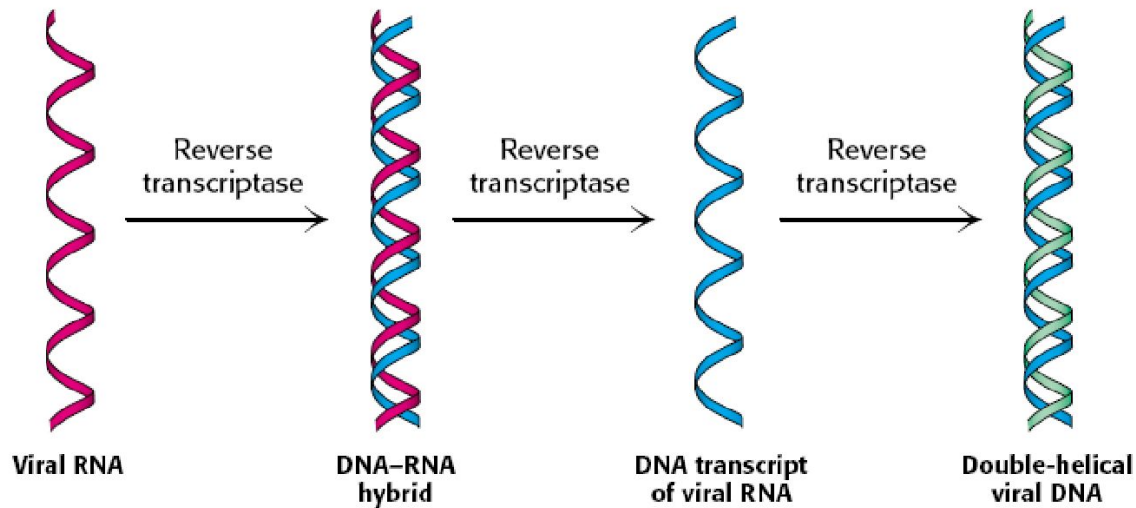
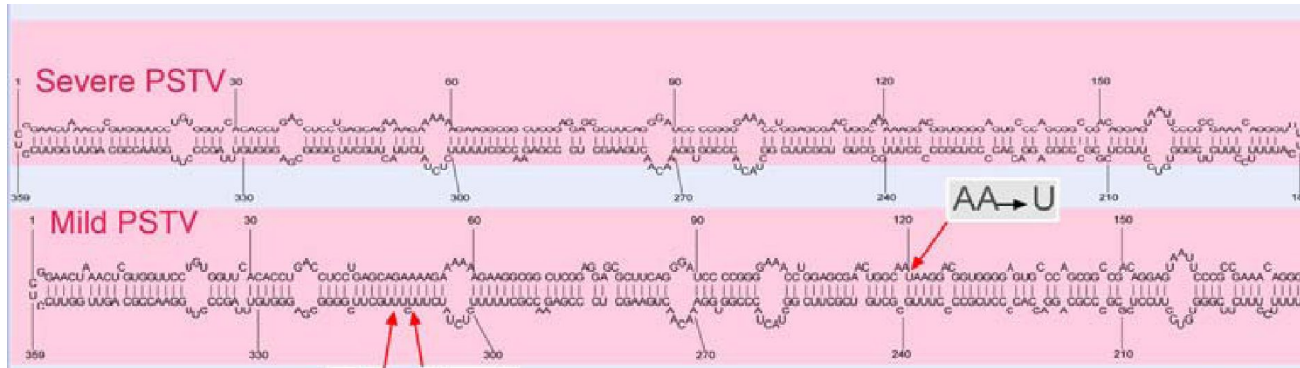


Таблица 4-5. Антибиотики - ингибиторы матричных биосинтезов как лекарственные препараты в отношении возбудителей многих болезней. **Левомецетин** (хлорамфеникол) также относят к антибиотикам широкого спектра действия. Он ингибирует синтез белка за счёт присоединения к 50S субъединице рибосомы, подавляя пептидилтрансферазную активность.

Антибиотики	Механизм действия
Ингибиторы репликации	
Дауномицин Доксорубицин	Внедряются («интеркалируют») между парами оснований ДНК и нарушают репликацию и транскрипцию
Актинормицин D	
Мелфалан	Алкилирует ДНК и нарушает репликацию
Номермицин Новобиоцин	Ингибируют ДНК-топоизомеразу II, ответственную за суперспирализацию ДНК, нарушают репликацию и транскрипцию
Ингибиторы транскрипции	
Рифамицины	Связываются с бактериальной РНК-полимеразой и препятствуют началу транскрипции
Ингибиторы трансляции	
Тетрациклины	Ингибируют элонгацию: связываются с 30S субъединицей рибосомы и блокируют присоединение aa-tРНК в А-центр
Левомецетин	Присоединяется к 50S субъединице рибосомы и ингибирует пептидилтрансферазную активность
Эритромицин	Присоединяется к 50S субъединице рибосомы и ингибирует транслокацию
Стрептомицин	Ингибирует инициацию трансляции. Связывается с 30S субъединицей рибосомы, вызывает ошибки в прочтении информации, закодированной в мРНК

Чрезвычайно токсичен белок **рицин**, выделенный из клещевины обыкновенной. Он представляет собой N-гликозилазу, которая удаляет один остаток аденина из 28S рРНК большой субъединицы рибосомы и ингибирует синтез белка у эукариотов. Рицин - белковый компонент касторового масла, иногда используемого в качестве слабительного средства. Из-за высокой токсичности рицина лечение касторовым маслом проводят короткими курсами, так как длительное употребление может вызвать непрекращающийся понос, нарушение работы кишечника и даже гибель больного.

У человека развитие некоторых бактериальных инфекций сопровождается ингибированием матричных синтезов. Наиболее изученный пример - ингибирование синтеза белков в клетках слизистой оболочки зева и гортани энтеротоксином возбудителя дифтерии *Corynebacterium diphtheriae*. Некоторые штаммы этого патогенного микроорганизма получают ген токсина от бактериального вируса, называемого β-фагом, который инфицирует бактерию и индуцирует синтез токсина - одноцепочечно-го белка с молекулярной массой 60 кД. В цитоплазме клеток хозяина под влиянием протеолитических ферментов токсин расщепляется на 2 фрагмента, один из которых является ферментом АДФ-рибозилтрансферазой. Этот фермент катализирует АДФ-рибозилирование и

184

инактивацию фактора элонгации EF-2 по реакции:



В условиях *in vitro* эта реакция обратима, но при рН и концентрации никотинамида, которые существуют в клетках, она становится необратимой. Модификация фактора EF-2 нарушает транслокацию рибосом, ведёт к прекращению биосинтеза белков в инфицированных клетках и к их гибели. С действием токсина связаны основные симптомы дифтерии.