

Молекулярная биология. Лекция 1

# Генетическая информация

## Репликация ДНК

# Молекулярная биология

наука об **информационных**  
**процессах** в клетке,  
протекающих на молекулярном  
уровне

- Потенциальное разнообразие белков огромно –  $20^n$ ,  
где  $n$  – длина цепочки (в среднем 300 а.к.)
- Каждый организм синтезирует лишь малую часть из этого многообразия – белки с **определенной первичной последовательностью**

**Откуда он знает – какие?**

# Генетическая информация

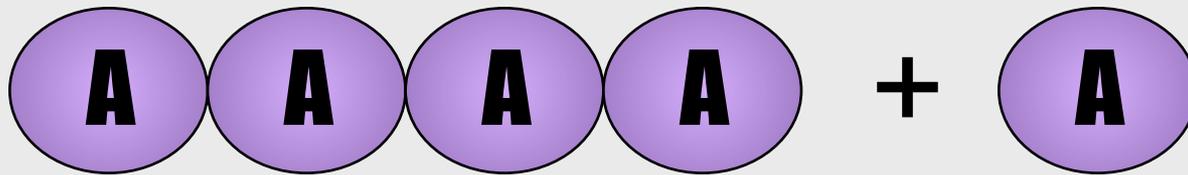
- вся информация о строении клеток и организма в целом, записанная в молекулах ДНК
- Необходима для синтеза всех **Нерегулярных** полимеров

# Принципы передачи информации

1. Матричный

2. Усиления в результате многократного копирования

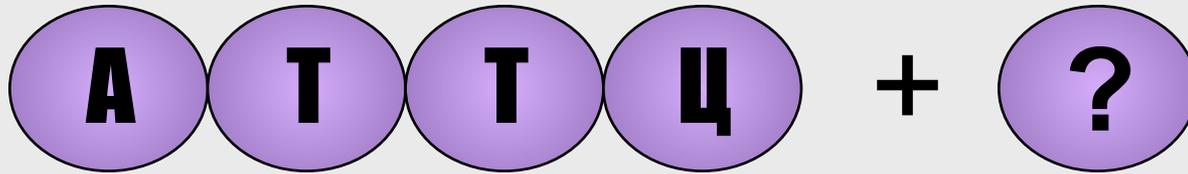
- Вспомним сначала, что нужно для синтеза **регулярного** полимера – например, полисахарида:



- мономеры
- фермент
- АТФ

# 1. Матричный принцип

- Что нужно для синтеза **Нерегулярного** полимера?



- Все то же самое  
+ информация

**Кто** отвечает на вопрос?

# Молекула-матрица

- Молекула, у которой фермент «спрашивает» какой мономер ставить на следующее место в цепи
- Ответ – в последовательности мономеров матрицы

**Вывод:**

- Матрица сама должна быть

**Нерегулярным полимером!**

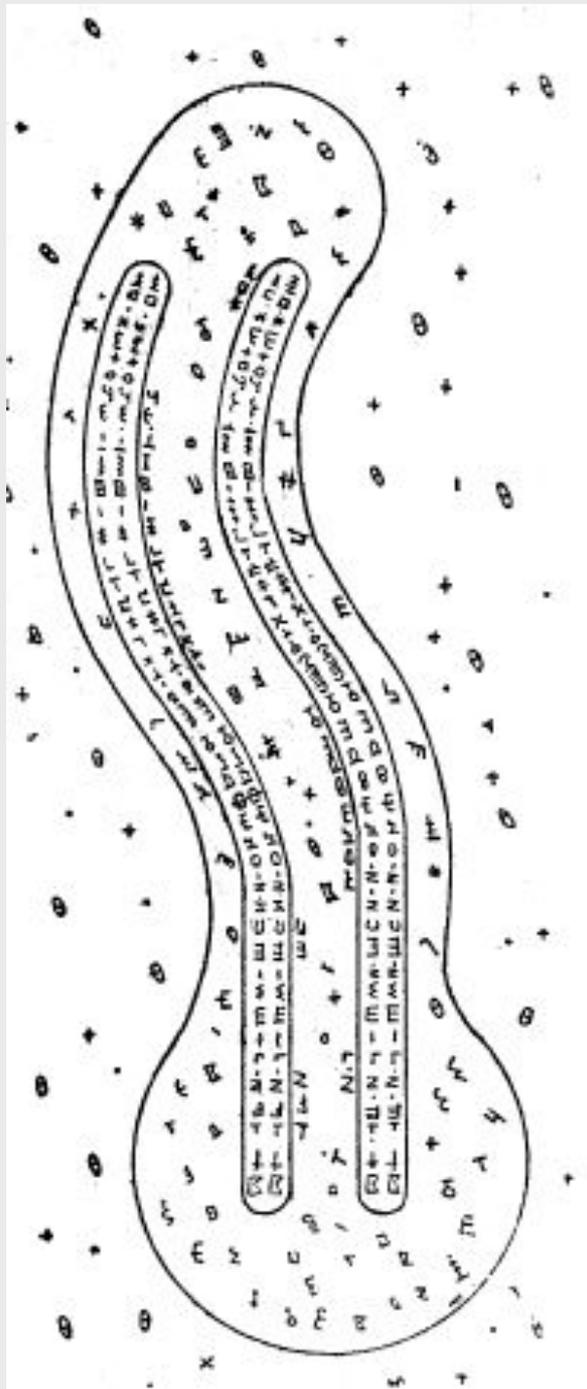
# Идея о молекулах-матрицах



1927

Николай Константинович  
Кольцов

1872-1940



Кольцов считал, что матрицами могут быть белки.

О ДНК тогда знали мало и полагали ее простой по строению молекулой.

Генонема

Рисунок Н.К. Кольцова

1952

Окончательно доказано, что носитель наследственной информации – ДНК (Херши, Чейз)



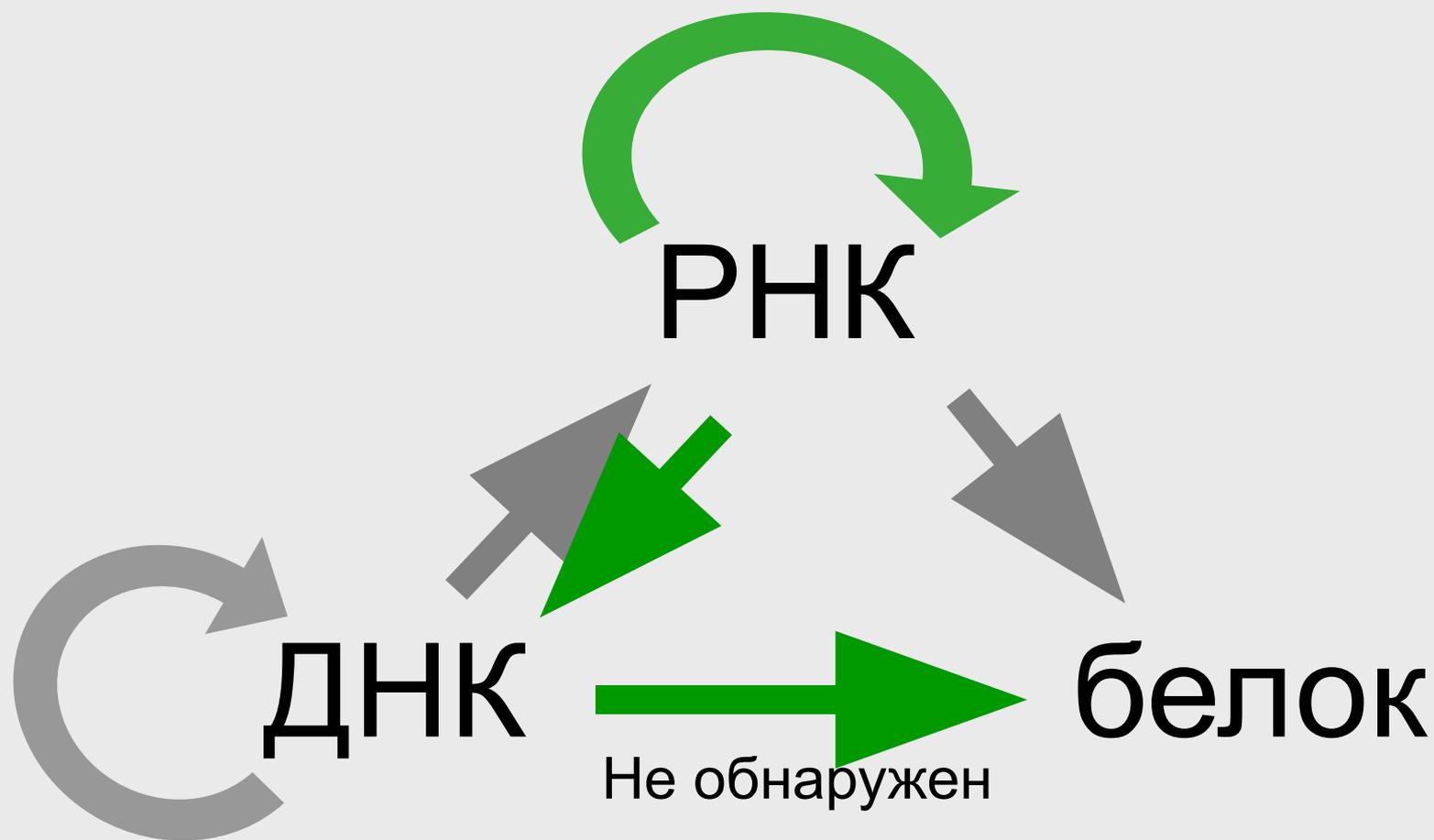
- ДНК – матрица
- Но она находится **в ядре**, а белки синтезируются **в цитоплазме**

# Центральная догма

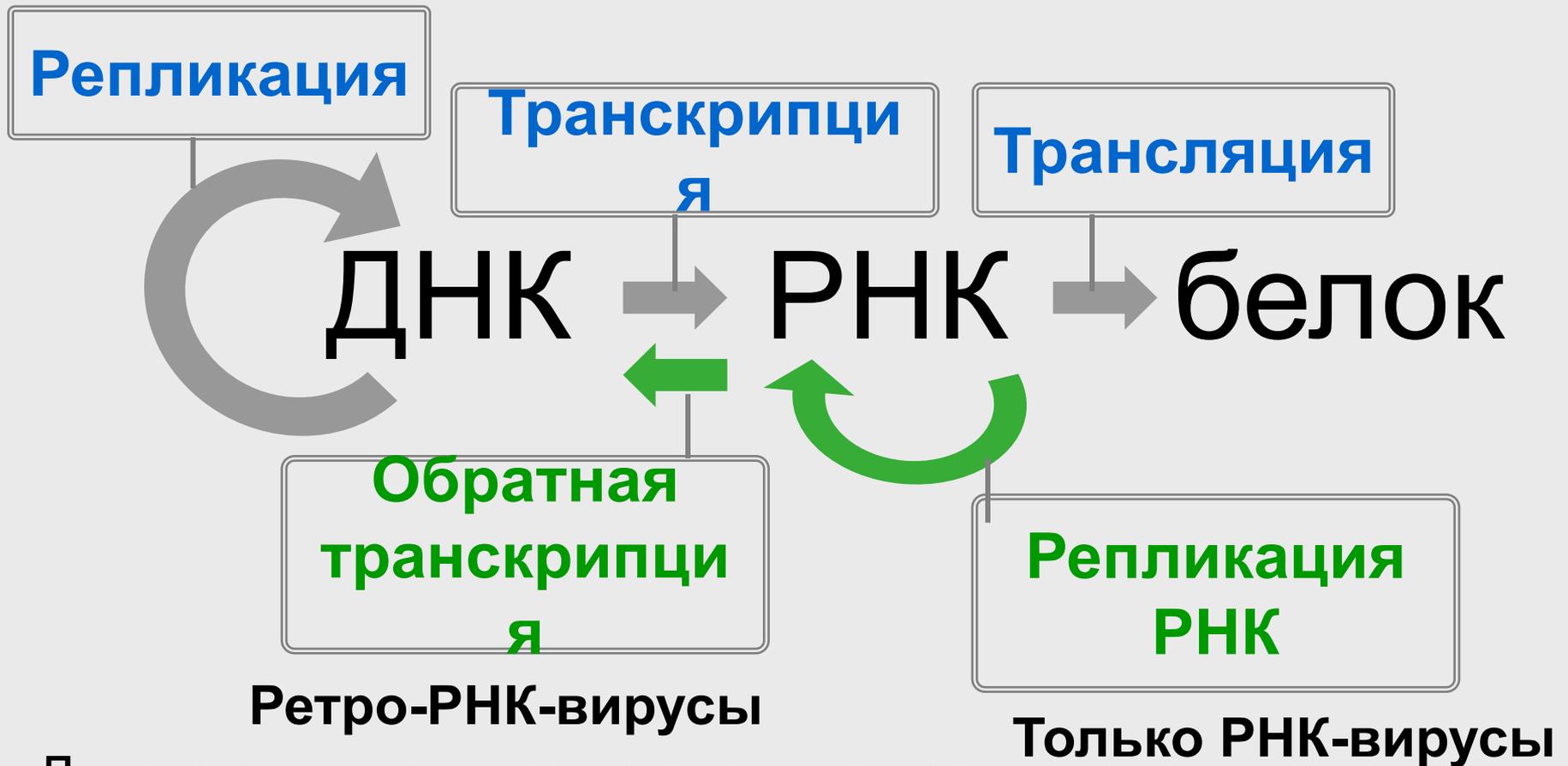


Матрицами могут быть только  
**нуклеиновые кислоты**

# Матричные синтезы, разрешенные по центральной догме

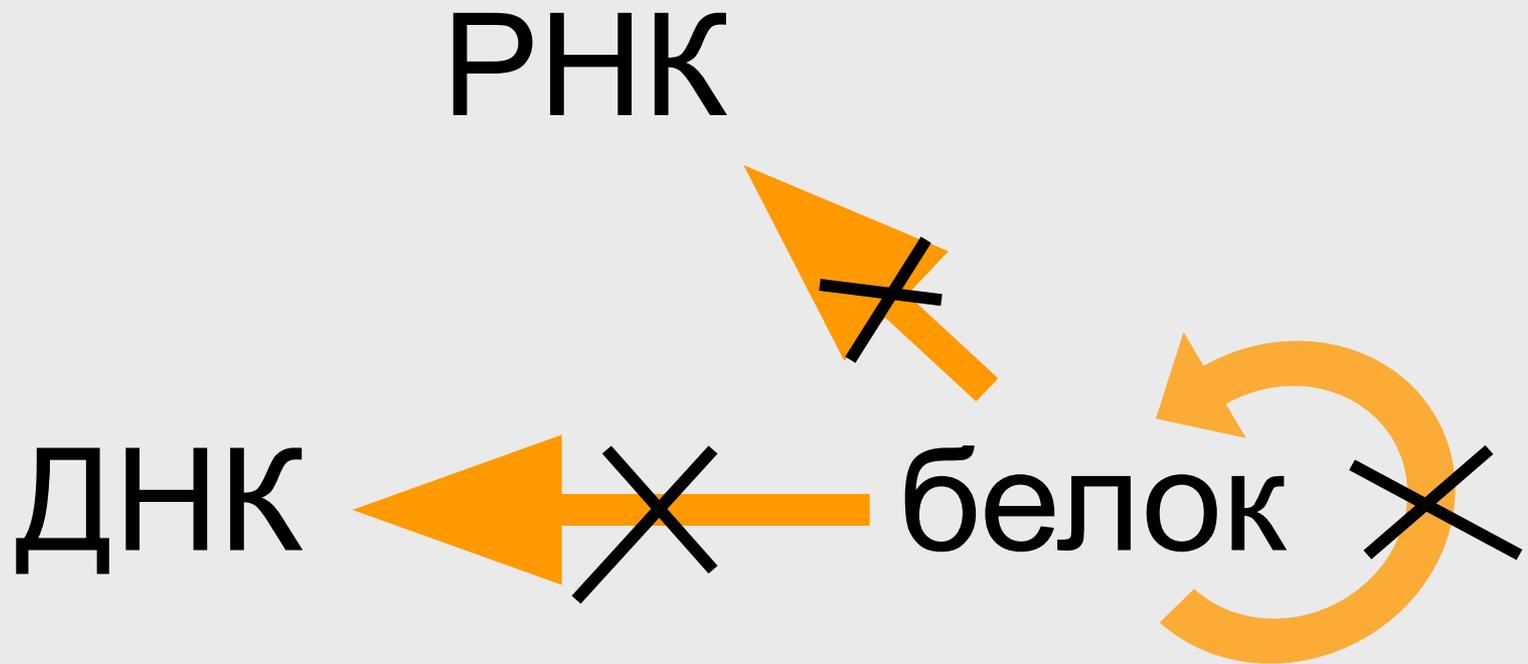


# Центральная догма



Другие организмы тоже получили от них этот фермент и используют в некоторых случаях

# Запрещенные матричные синтезы

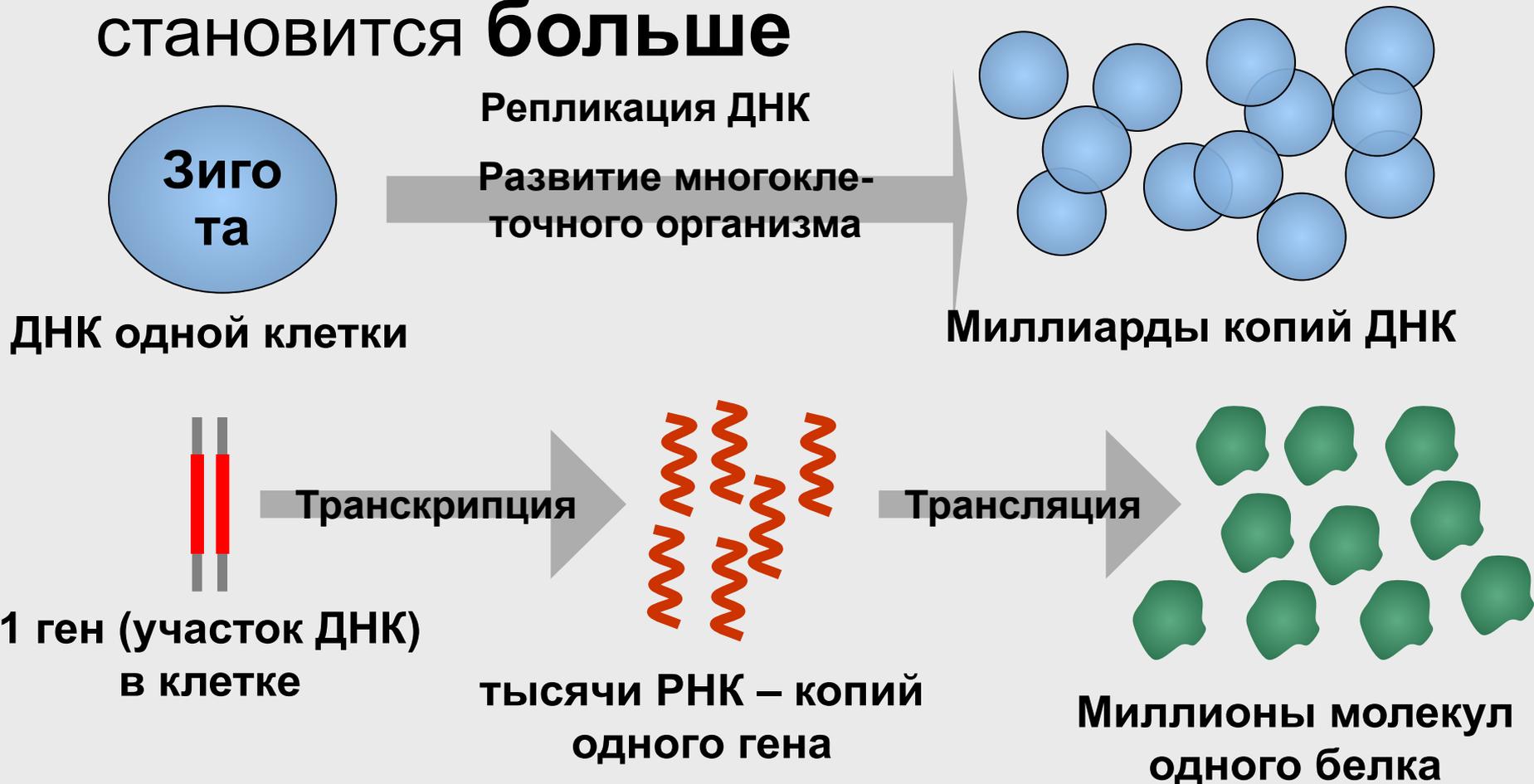


Белки никогда не бывают матрицами

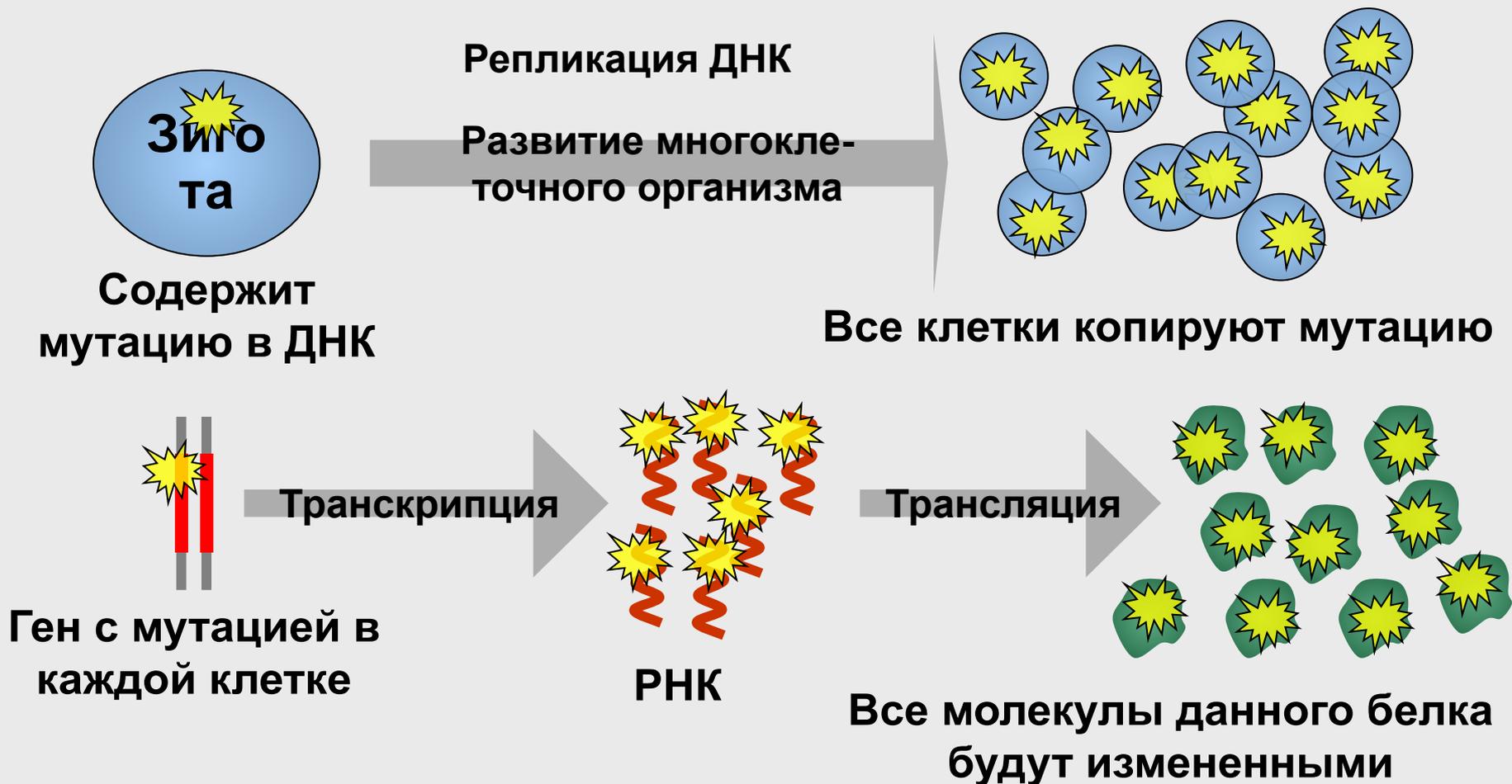
- По матричному принципу синтезируются все **нерегулярные** полимеры: **ДНК, РНК, белки.**
- Но **матрицами** могут быть только **нуклеиновые кислоты.**

# Второй принцип матричных синтезов – принцип усиления

- В ходе копирования информации становится **больше**



# Из-за принципа усиления изменения в молекуле ДНК реализуются на макроуровне

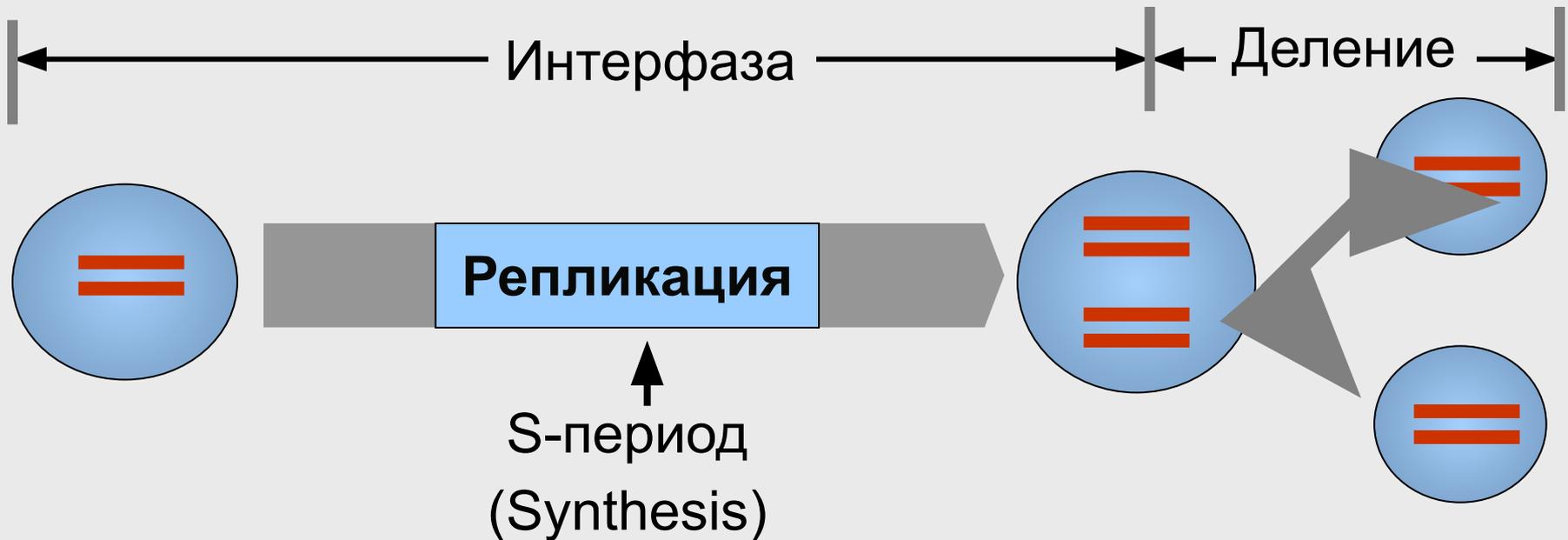


Репликация ДНК

- Универсальный биологический процесс передачи генетической информации в поколениях клеток и организмов, благодаря созданию точных копий ДНК.
- ДНК – единственная молекула клетки, способная к самоудвоению.

# Место репликации в клеточном цикле

- Репликация ДНК всегда предшествует делению клетки.

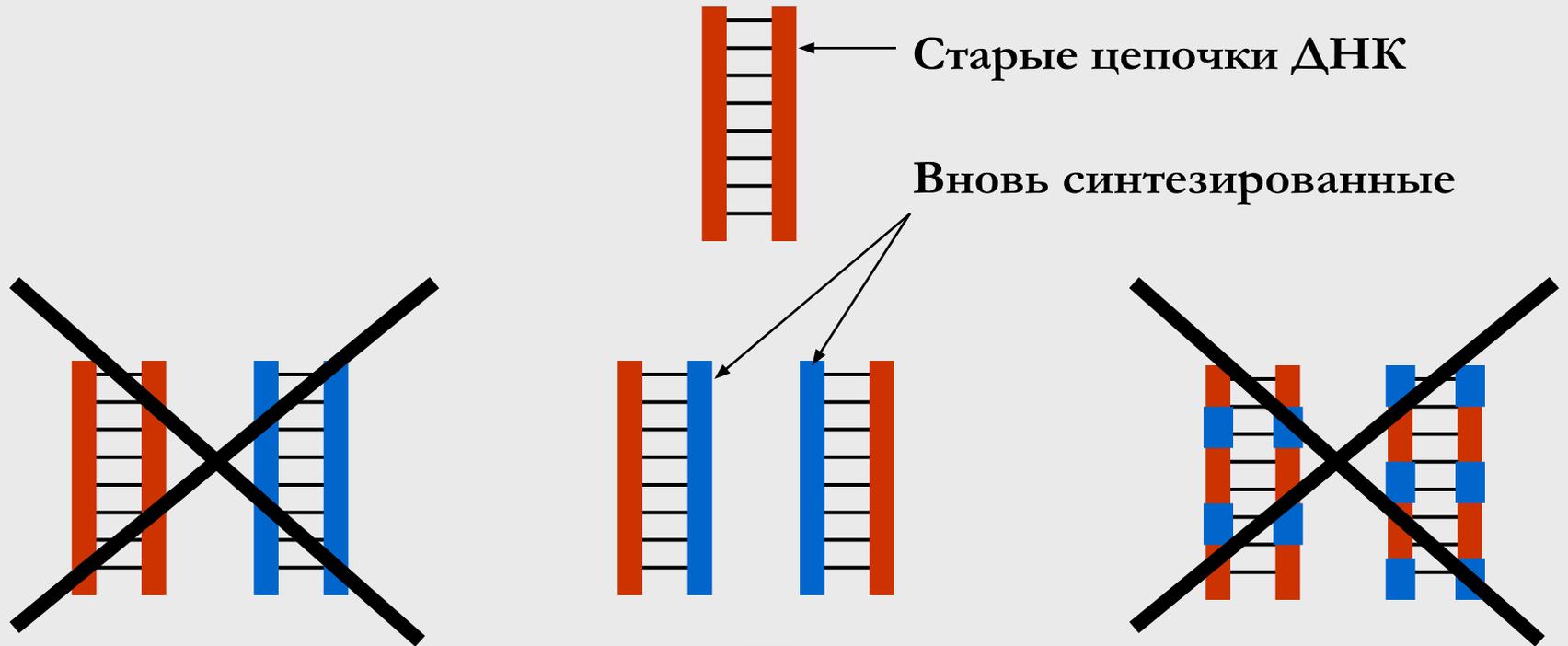


Каждая дочерняя клетка получает точную копию всей ДНК

# Принципы репликации

1. Комплементарность
2. Антипараллельность
3. Полуконсервативность
4. Униполярность
5. Прерывистость
6. Потребность в затравке

# Полуконсервативность

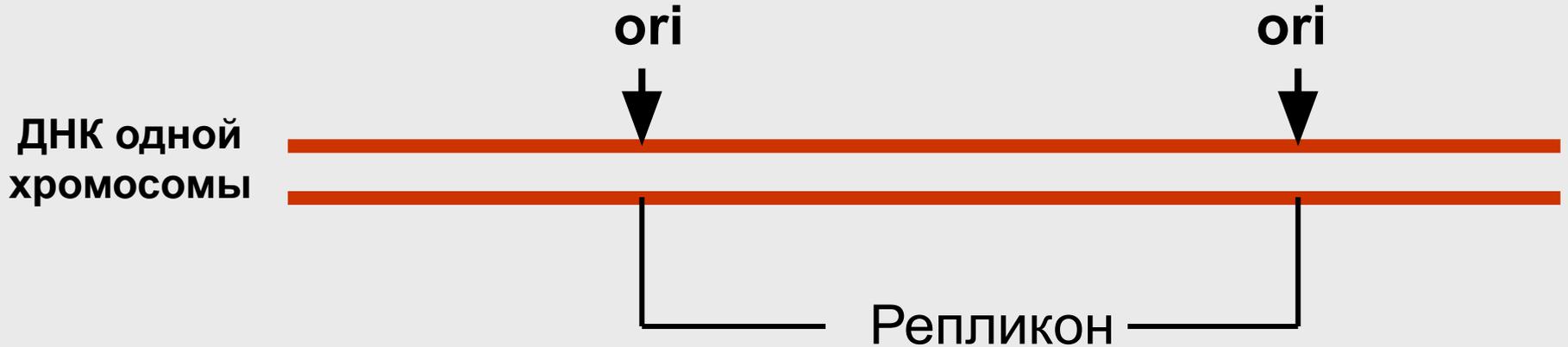


**Полуконсервативный**

Консервативный

Дисперсионный

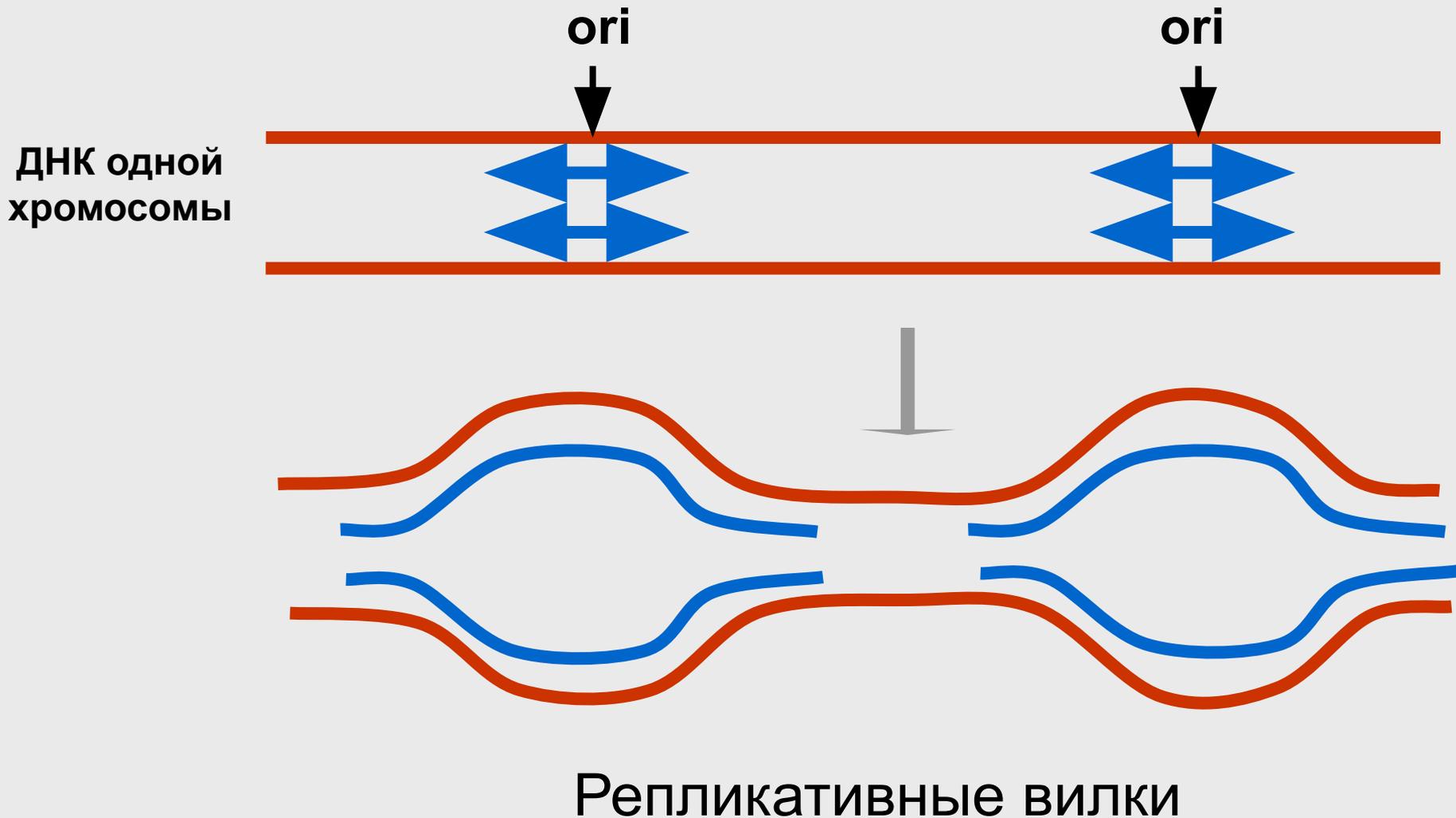
# Прерывистость репликации



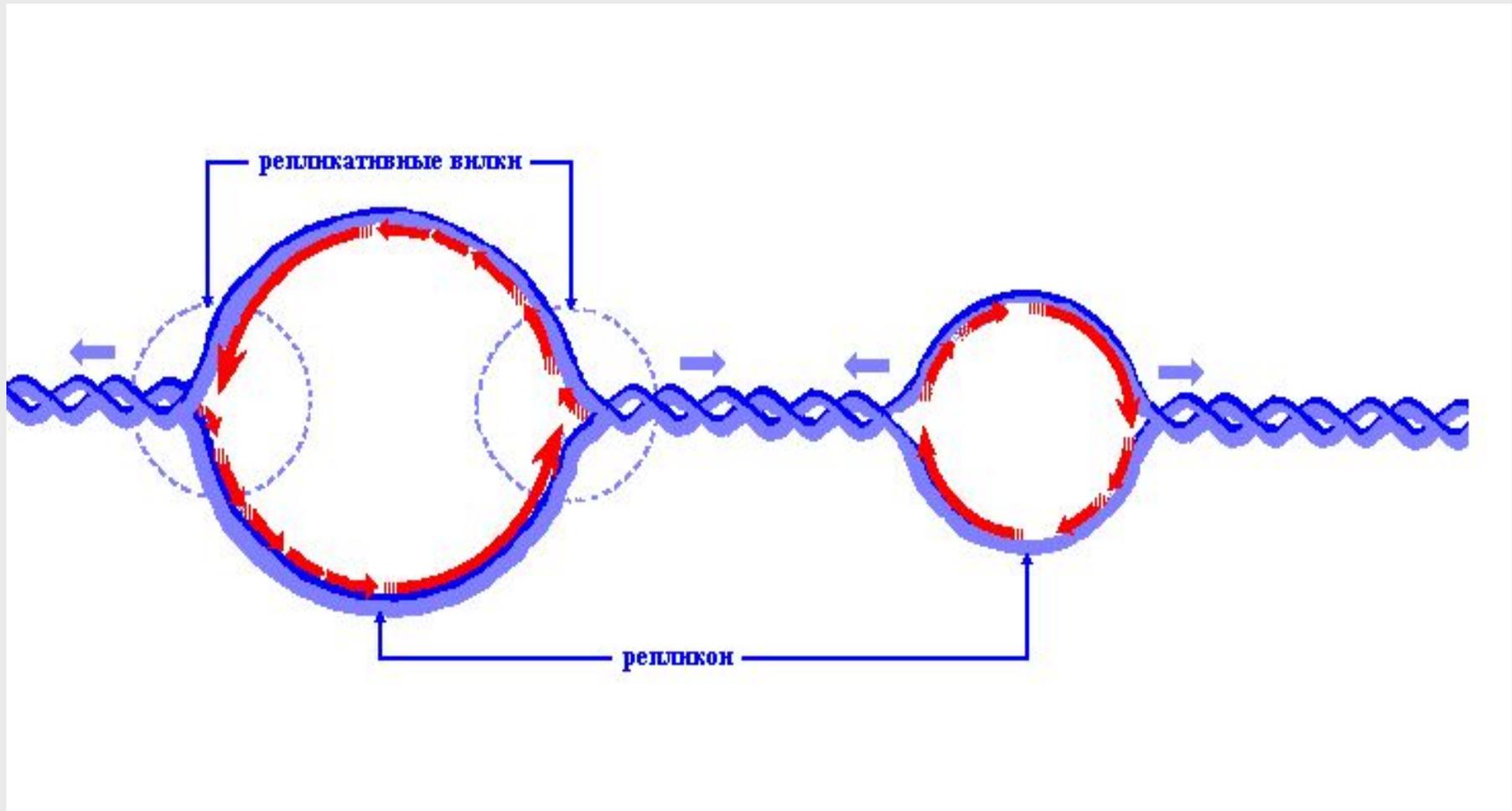
**Репликон** – расстояние между двумя сайтами начала репликации *ori* ~ 100 тыс. н.п.

**У прокариот** вся кольцевая молекула – **один репликон**

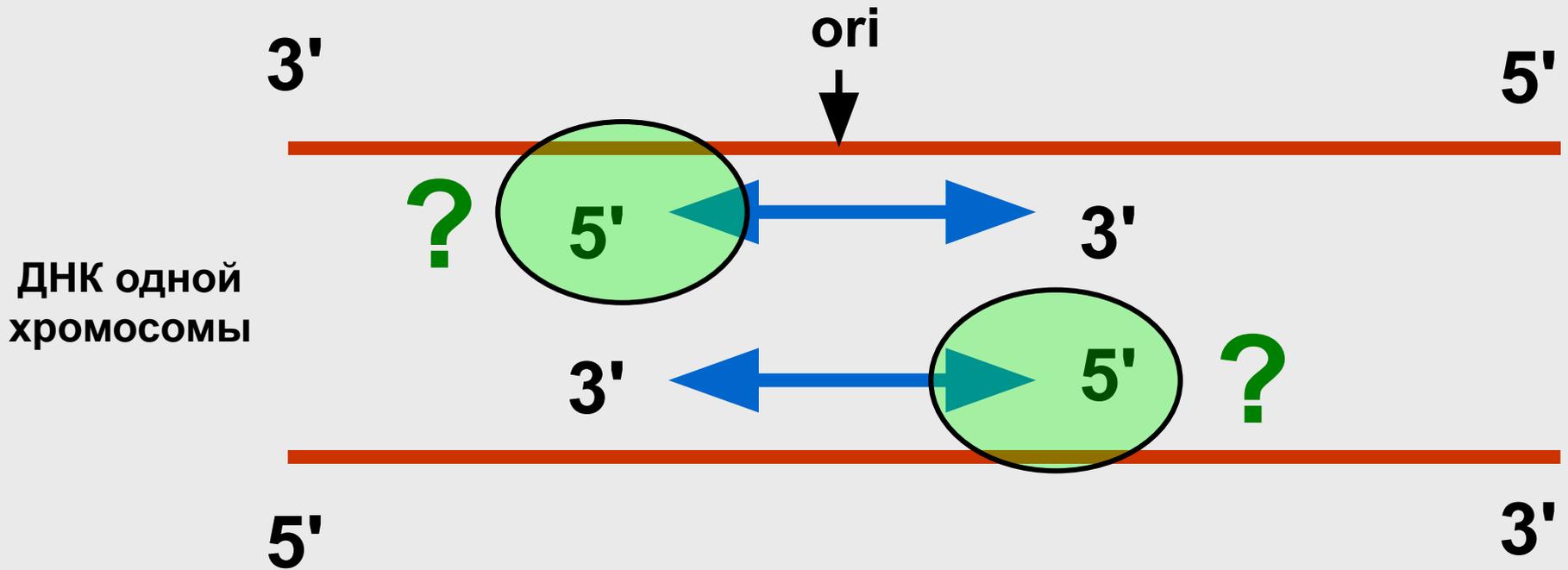
# Прерывистость репликации



# Прерывистость репликации



# Прерывистость репликации

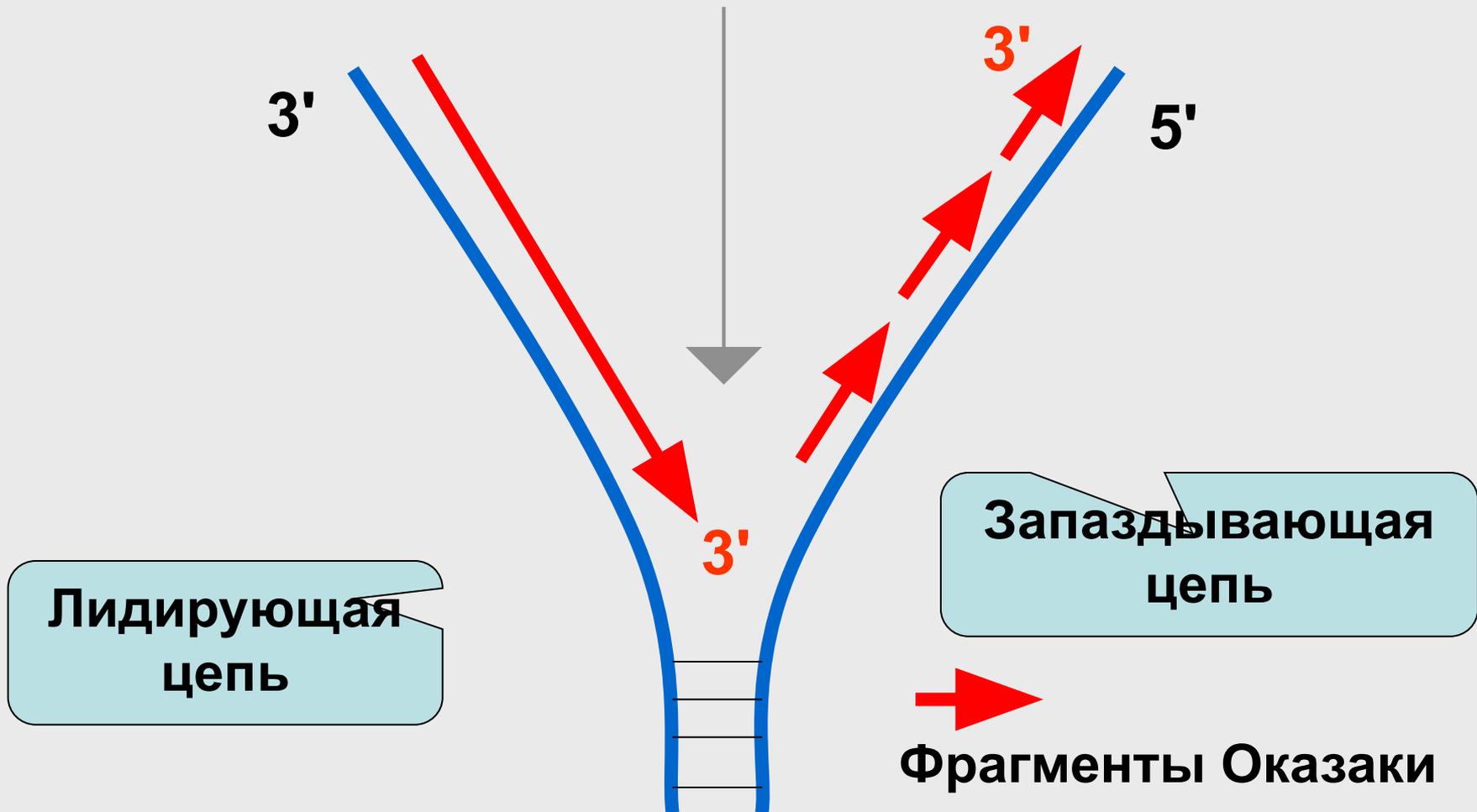


Противоречие с принципом **униполярности** –  
расти может только **3'** конец !

# Репликативная вилка

**Униполярность:**  
Растущий конец новой  
цепочки – всегда 3'

Направление движения вилки



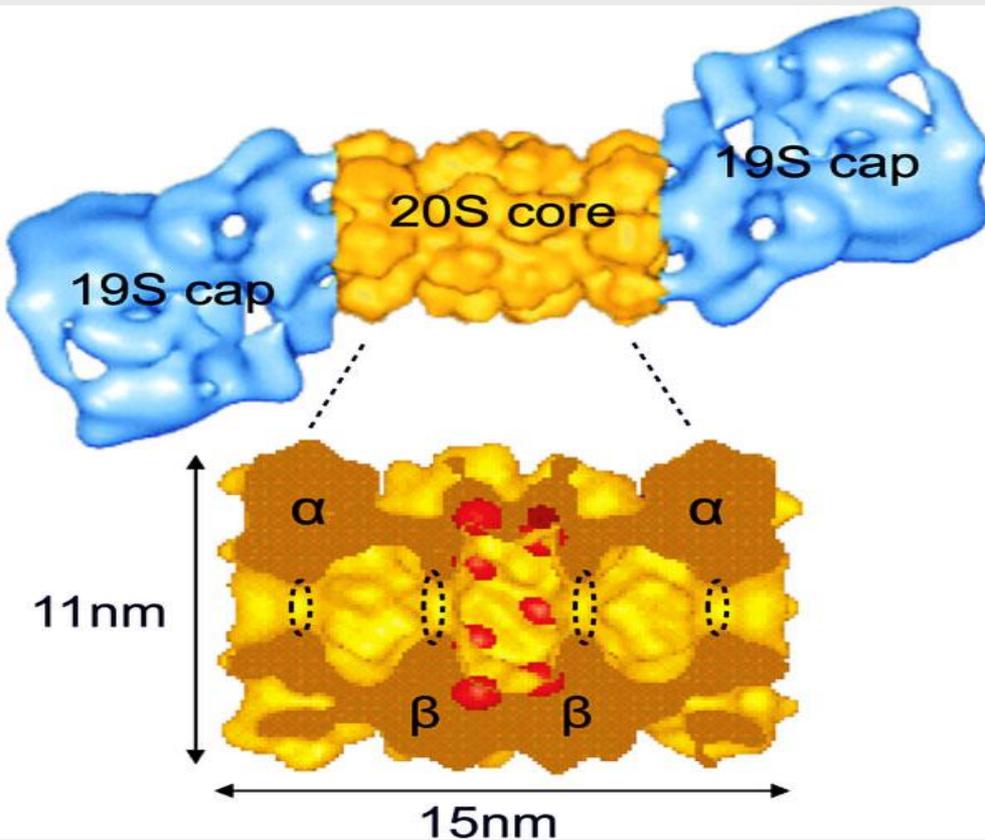
# Молекулярные машины

Комплекс белков и ферментов,  
действующих согласованно

- Реплисома
- Рибосома
- Сплайсосома
- Протеасома

Примеры  
молекулярных машин

# Структура протеасомы

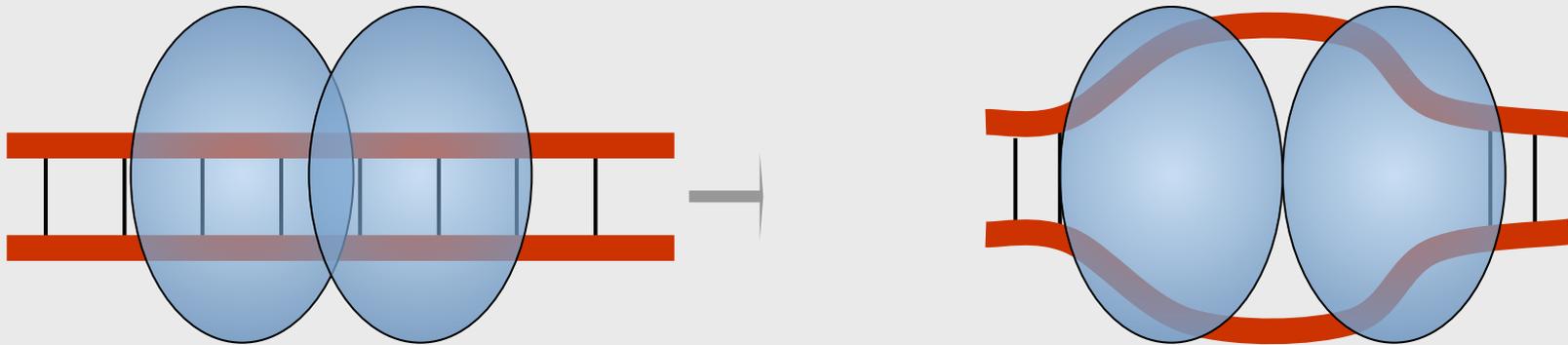


Протеасома — это белковый комплекс, который занимается в клетке избирательной деградацией белков.

Протеасома не занимается разбоем и не уничтожает первые встречные белки. Ее жертвы должны быть помечены «черной меткой» — цепочкой из не менее четырех маленьких белков убиквитинов - «состарившиеся», поврежденные и неверно сложенные белки (болезнь Альцгеймера, прионы) . «Пришивание» убиквитина к обреченному белку происходит в несколько стадий с помощью трех видов ферментов. Именно убиквитиновую цепочку и распознают 19S-частицы, после чего отправляют «смертника» «на эшафот».

# Молекулярная машина репликации

# 1. **Геликазы** раскручивают двойную спираль

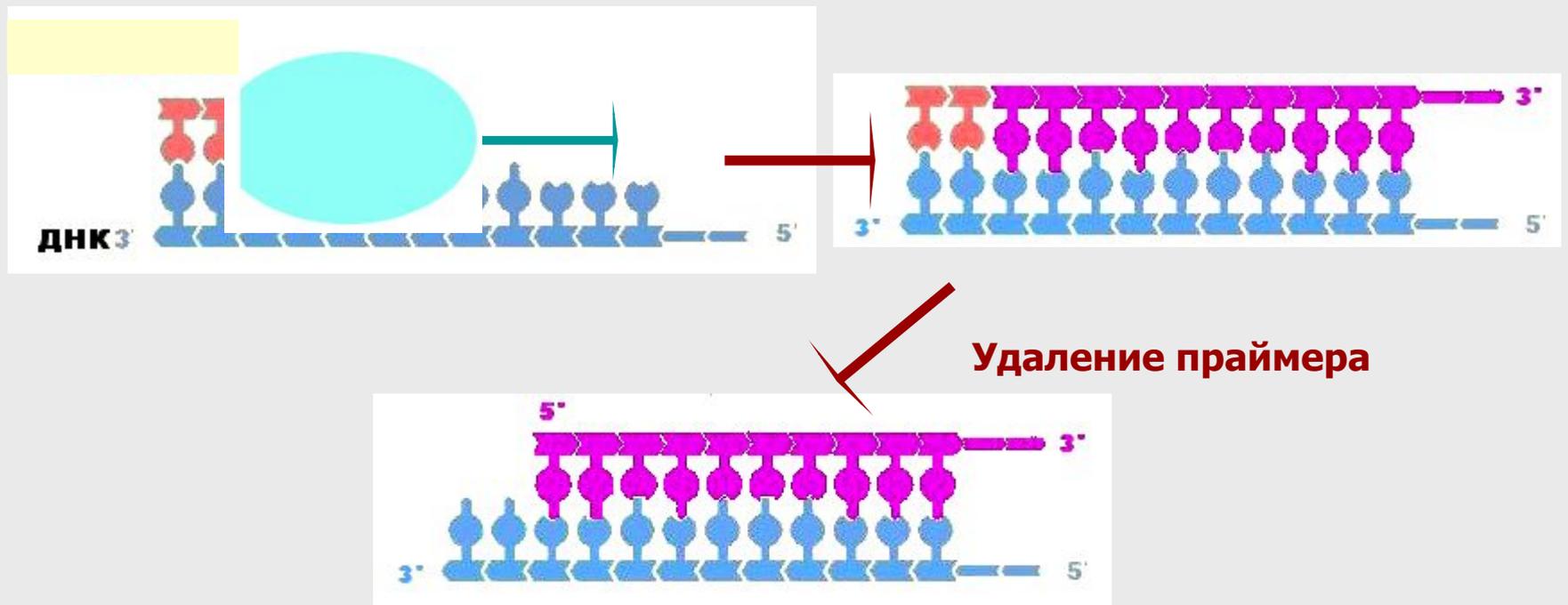


## 2. **Праймаза** синтезирует РНК-затравку (праймер)



3. **ДНК-полимераза III** синтезирует новую цепь ДНК

4. **ДНК-полимераза I** удаляет праймер и заделывает брешь

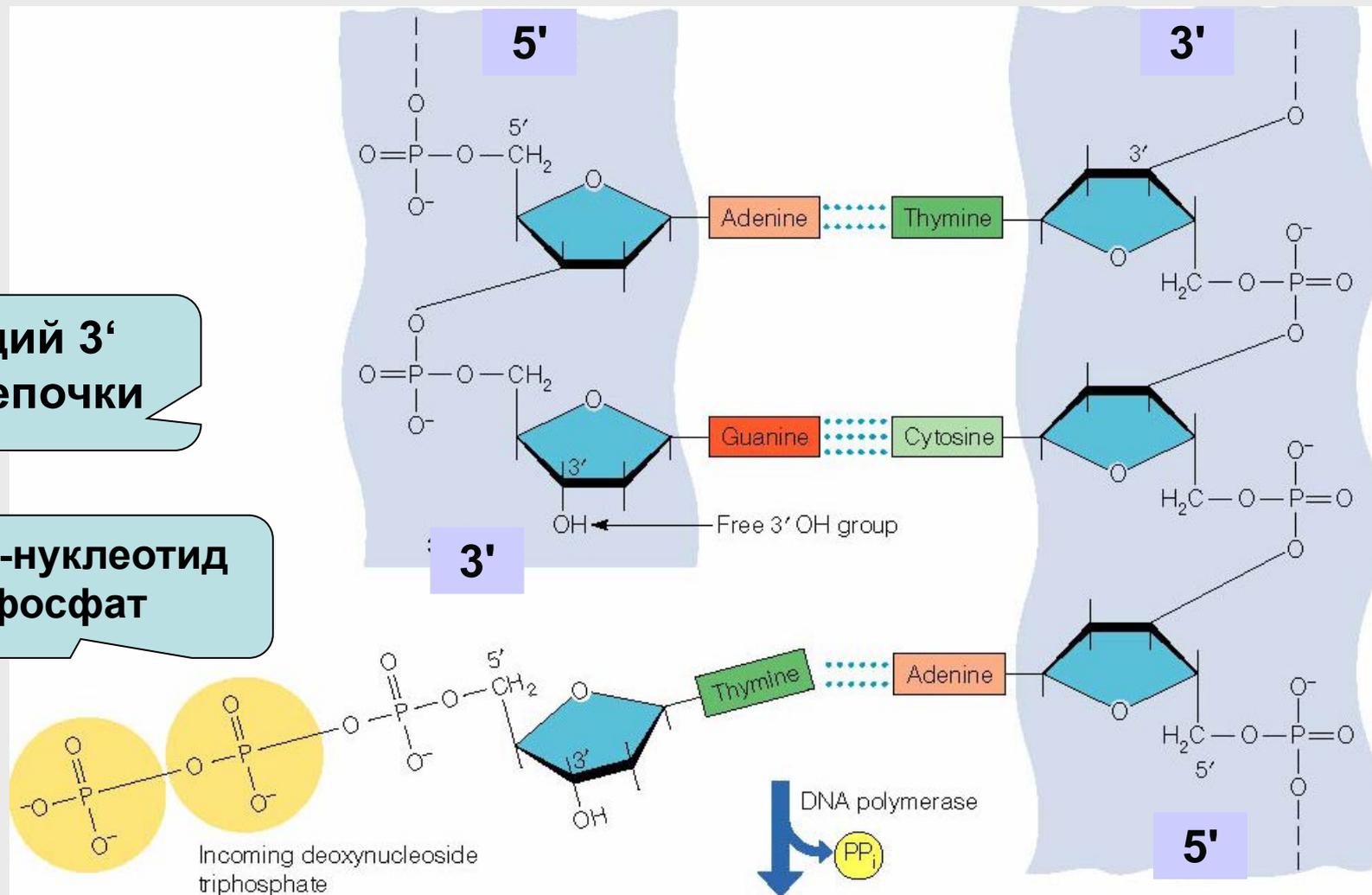


5. **Лигаза** – сшивает концы.

# ДНК-полимераза использует нуклеотиды в виде 5' трифосфатов

Растущий 3' конец цепочки

Дезокси-нуклеотид трифосфат



Incoming deoxynucleoside triphosphate

DNA polymerase

PP<sub>i</sub>

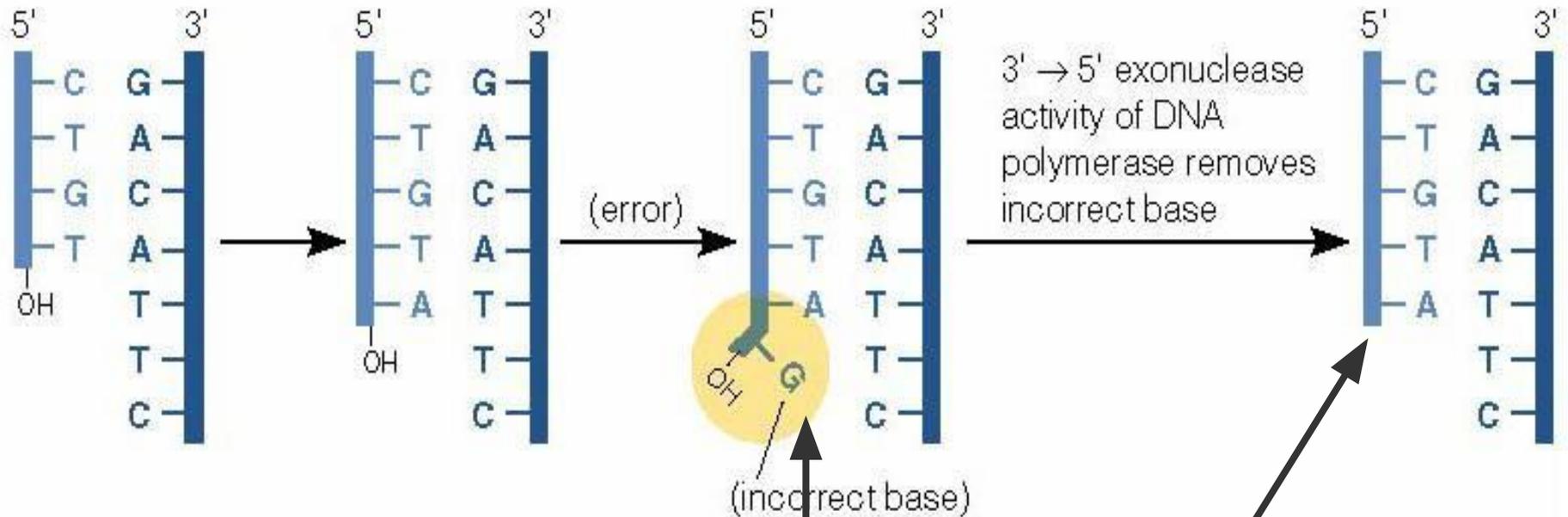
# Свойства ДНК-полимеразы

1. Присоединяет по одному нуклеотиду с 3' конца растущей цепочки.
2. Требуется для начала работы спаренного 3' конца.
3. Отщепляет один нуклеотид назад, если он не спарен – т.е. исправляет свои ошибки.



Логически  
связанные  
свойства !

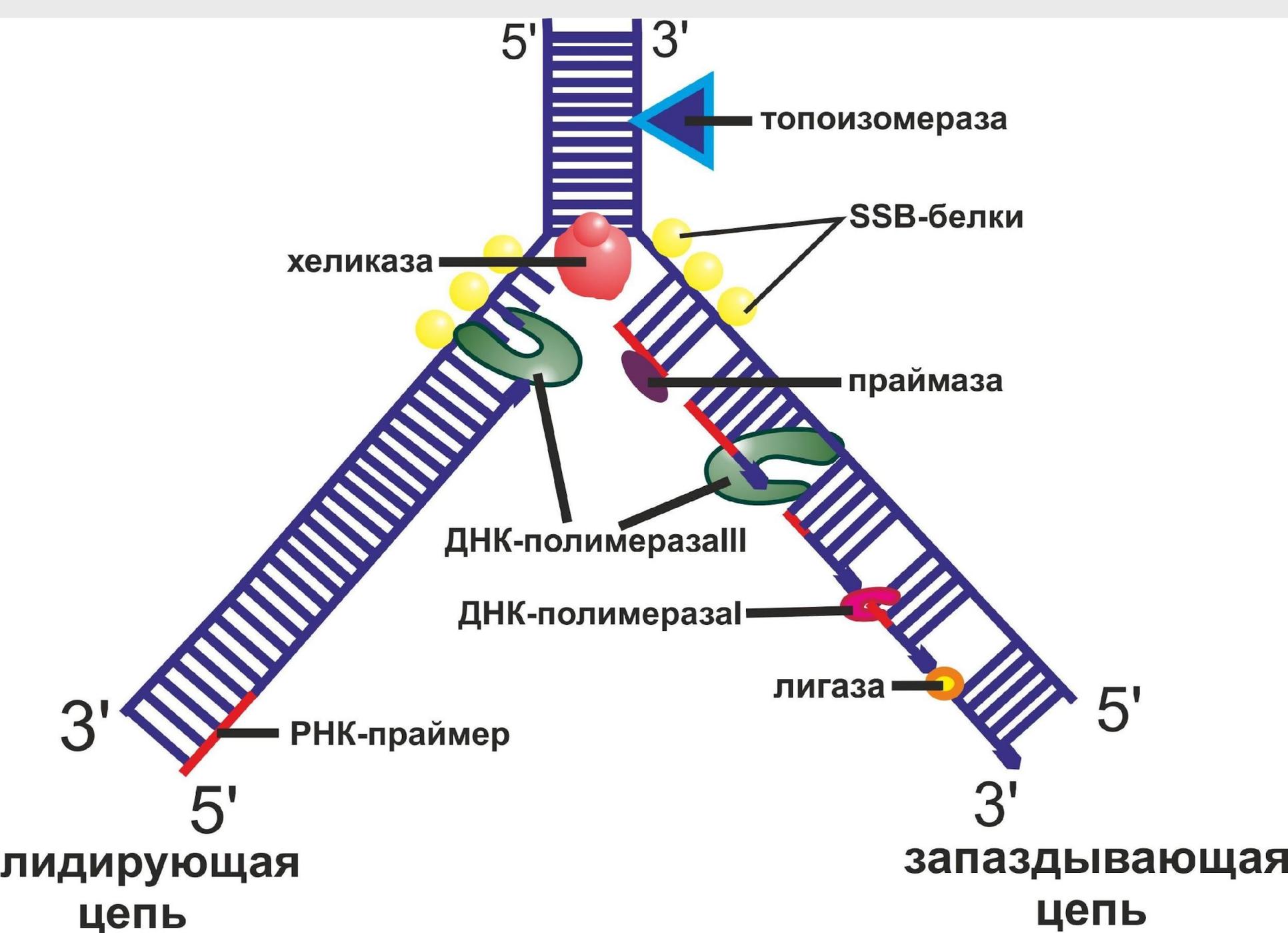
# ДНК-полимераза исправляет ошибки



Если новый нуклеотид не спарен – фермент не может двигаться дальше.

Тогда он выедает неверный нуклеотид и ставит другой.





# Скорость репликации ДНК

- У прокариот – 1000 нуклеотидов /сек
- У эукариот – 100 нуклеотидов /сек  
(медленнее, потому что ДНК сложно упакована – нуклеосомы и другие уровни упаковки)

# Выводы по репликации ДНК

- В результате репликации каждая дочерняя клетка получает **точную копию всей ДНК** содержащейся в материнской клетке.
- **ДНК всех клеток одного организма – одинаковая**, как по количеству молекул, т.е. хромосом, так и по их нуклеотидному составу.

# **Мутации и системы репарации**

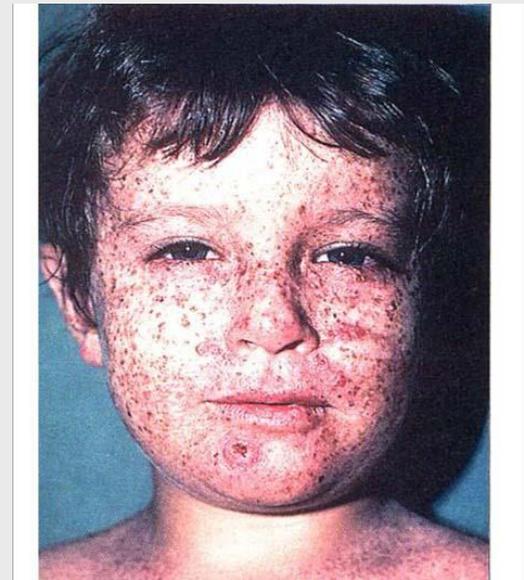
- Частота ошибок ДНК-полимеразы  $\sim 1 \cdot 10^{-9}$   
– 1 нуклеотид на миллиард.
- **Мутации** – это случайные наследуемые изменения последовательности ДНК клетки.
- Возникают как **ошибки** в нормальных клеточных процессах.
- Эти процессы имеют высокую точность – но не абсолютную.

- **Спонтанный уровень** (внутренние причины мутаций):
  - Ошибки репликации
  - Ошибки деления клеток
  - Перемещение мобильных элементов
- **Мутагены** – факторы среды, повышающие спонтанную частоту мутаций:
  - Химические вещества
  - Радиация

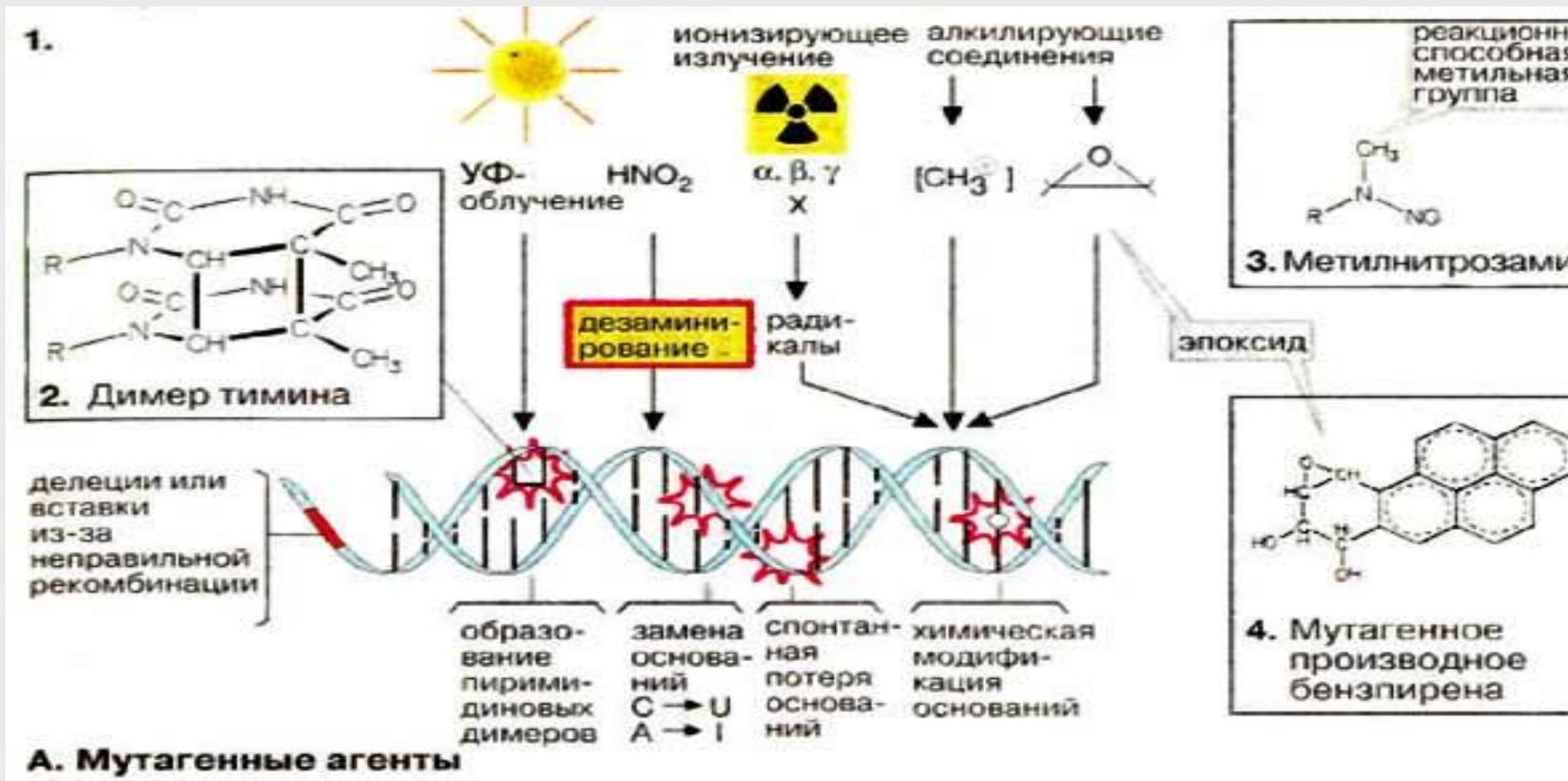
# Системы репарации

- Белки, которые исправляют ошибки и повреждения в ДНК.
- Дефекты этих систем ведут к тяжелым заболеваниям.

Пигментная  
ксеродерма – дефект  
системы репарации  
УФ-повреждений

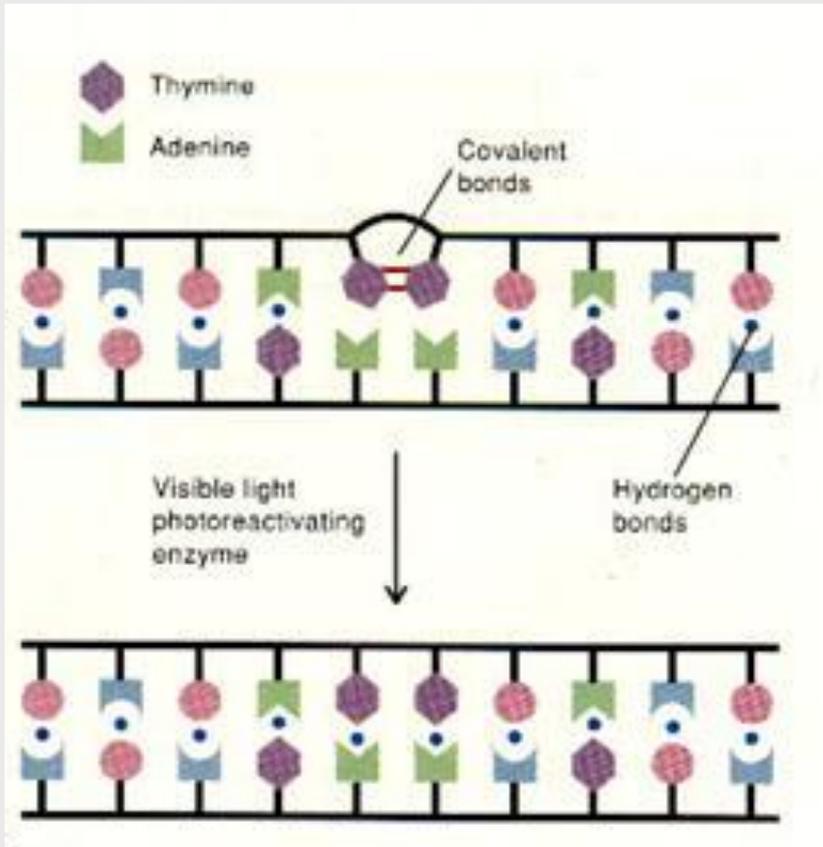


# Мутации и репарация ДНК



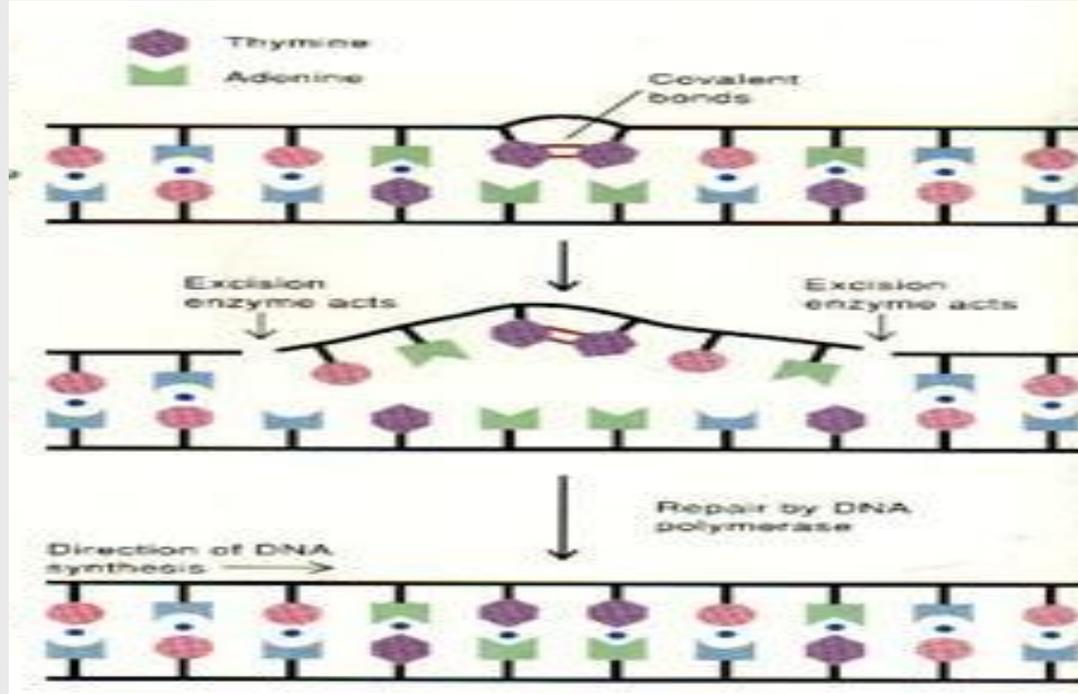
Генетическая информация кодируется последовательностью оснований ДНК и поэтому изменения в структуре или последовательности азотистых оснований приводят к мутациям. Многие **мутагены** вызывают нарушения регуляции роста и деления клеток и поэтому являются **канцерогенными**. Изменение в структуре генов (**мутация**) — важный *фактор биологической эволюции*. В то же время слишком высокая скорость мутаций ставит под вопрос существование индивидуальных организмов или целых видов. Поэтому клетки обладают **механизмами восстановления (репарации)**, которые корректируют большинство изменений ДНК, вызываемых мутациями.

# Репарация ДНК



- Выделяют виды репараций: **фотореактивация, темновая и SOS-реактивация.**
- Фотореактивация защищает клетку от негативного действия ультрафиолетовой радиации, которая вызывает образование тиминовых димеров. На солнечном свете (образуются особенные ферменты, которые разрушают связи между пиримидиновыми димерами).

# Репарация ДНК



- Феномен темновой репарации сложнее предыдущего. Его сущность заключается в том, что особенные ферменты находят мутованный участок ДНК и вырезают его. С помощью ДНК-зависимой ДНК полимеразы комплементарно возобновляется исходная структура молекулы, и ферменты лигазы сшивают ее с материнской нитью.  
**SOS-реактивация**

При множественных повреждениях участка с мутациями переводятся в неактивное состояние, а их роль исполняет невредимый участок ДНК

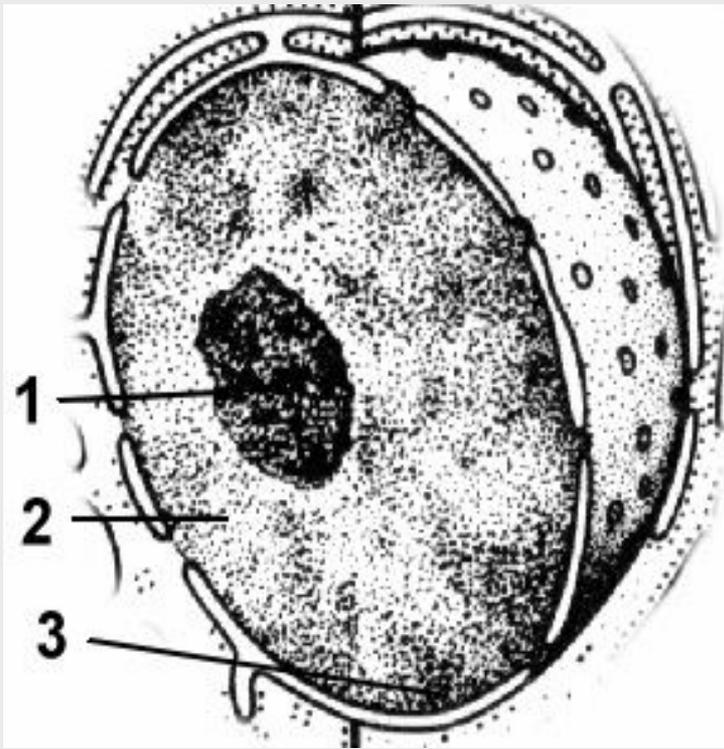
# Основные понятия по теме «Репликация»

- Место репликации в клеточном цикле
- Принципы репликации
- Лидирующая и запаздывающая цепи
- Состав ДНК клеток одного организма
- Мутации как следствие ошибок в нормальных процессах. Спонтанный уровень мутаций – естественное явление, он неизбежен.

Дополнение к теме

**Теломеры**  
**и**  
**теломераза**

# 1. Организация генетического материала



В зависимости от места положения центромеры различают:

1. *Равноплечие хромосомы;*
2. *Неравноплечие хромосомы;*
3. *Резко неравноплечие хромосомы;*
4. *Одноплечие;*
5. *Спутничные.*

# Организация генетического материала

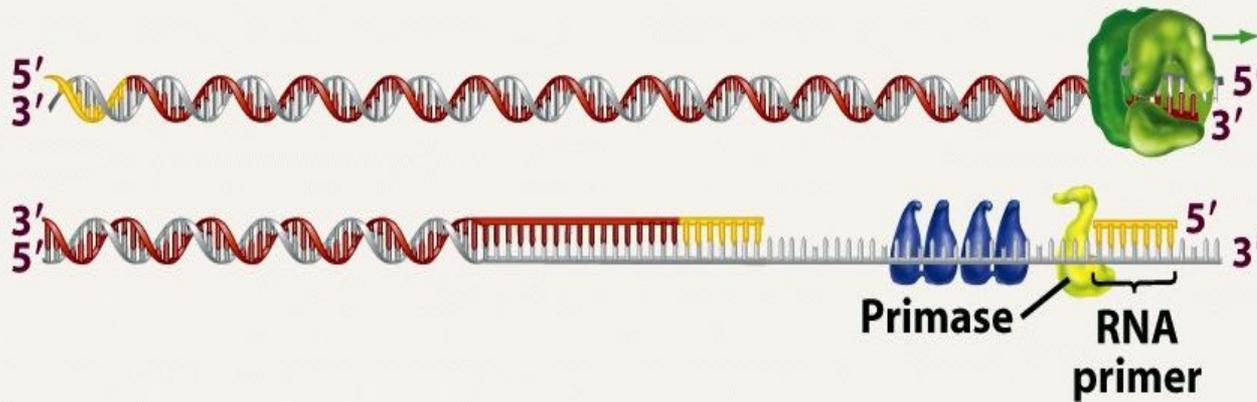


В хромосоме различают:

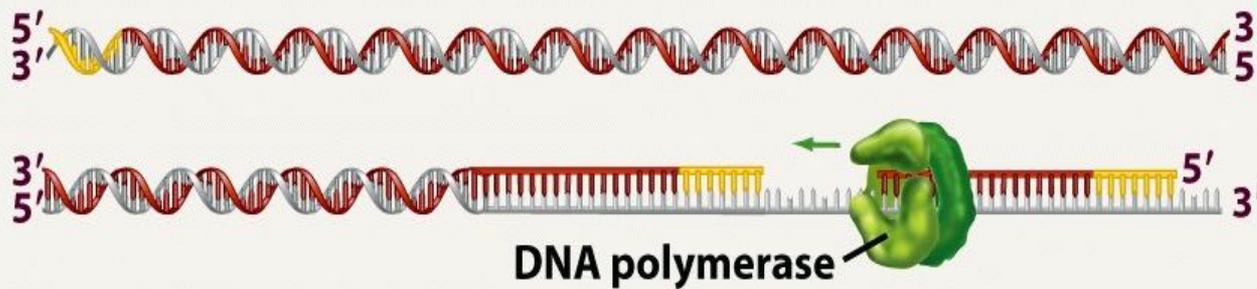
- 5 – первичную перетяжку;
- 6 – вторичную перетяжку (ядрышковый организатор);
- 7 – спутники (у спутничных хромосом);
- 8 – хроматиды (две до деления, одна после деления);
- 9 – теломеры.

# Проблема укорочения концов у линейных ДНК

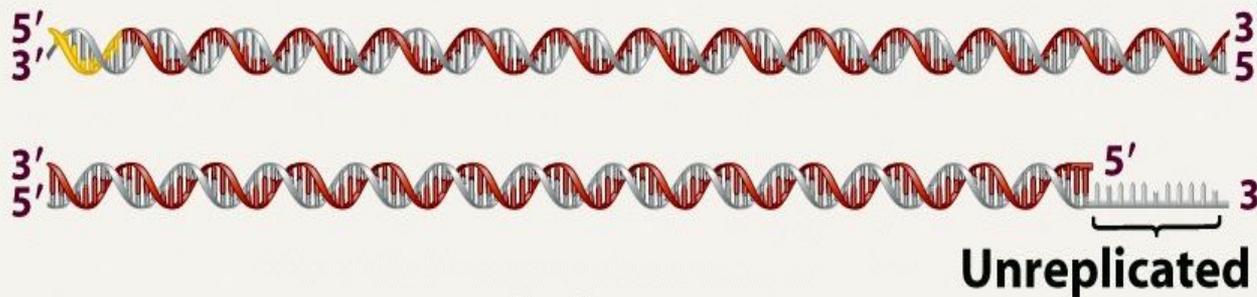
- Сформулирована – *А.М. Оловников, 1971*
- При каждой репликации новые цепи должны **укорачиваться с 5' концов**
- Почему? – Там выедается РНК-затравка, а достроить брешь ДНК-полимераза не может – нет спаренного конца.
- При каждом делении хромосома теряет 50 н.п. на концах – **теломерах.**



**2. DNA polymerase completes the leading strand. Primase synthesizes RNA primer at end of lagging strand.**



**3. DNA polymerase synthesizes the last Okazaki fragment in lagging strand.**



**4. No DNA synthesis occurs after primer is removed (no free 3' end for DNA polymerase); chromosome is shortened.**

Figure 14-14 Biological Science, 2/e

© 2005 Pearson Prentice Hall, Inc.

# Гипотеза Оловникова

- Укорочение концов – это внутренние часы, отмеряющие время жизни многоклеточного организма – число отпущенных ему делений, начиная с зиготы.
- Как только теломеры «закончатся» – клетка больше не делится и погибает.

# Но почему тогда клетки зародышевой линии делятся бесконечно?

- **Оловников**: должен существовать механизм удлинения концов хромосом.
- **Теломераза** – фермент, надстраивающий концы хромосом. [Грейдер, Блакберн, 1985](#)
- содержит РНК длиной 150 нуклеотидов и осуществляет обратную транскрипцию
- **Теломераза и обратная транскриптаза** – родственные белки, гомологичные по структуре и топологии.

# Теломераза

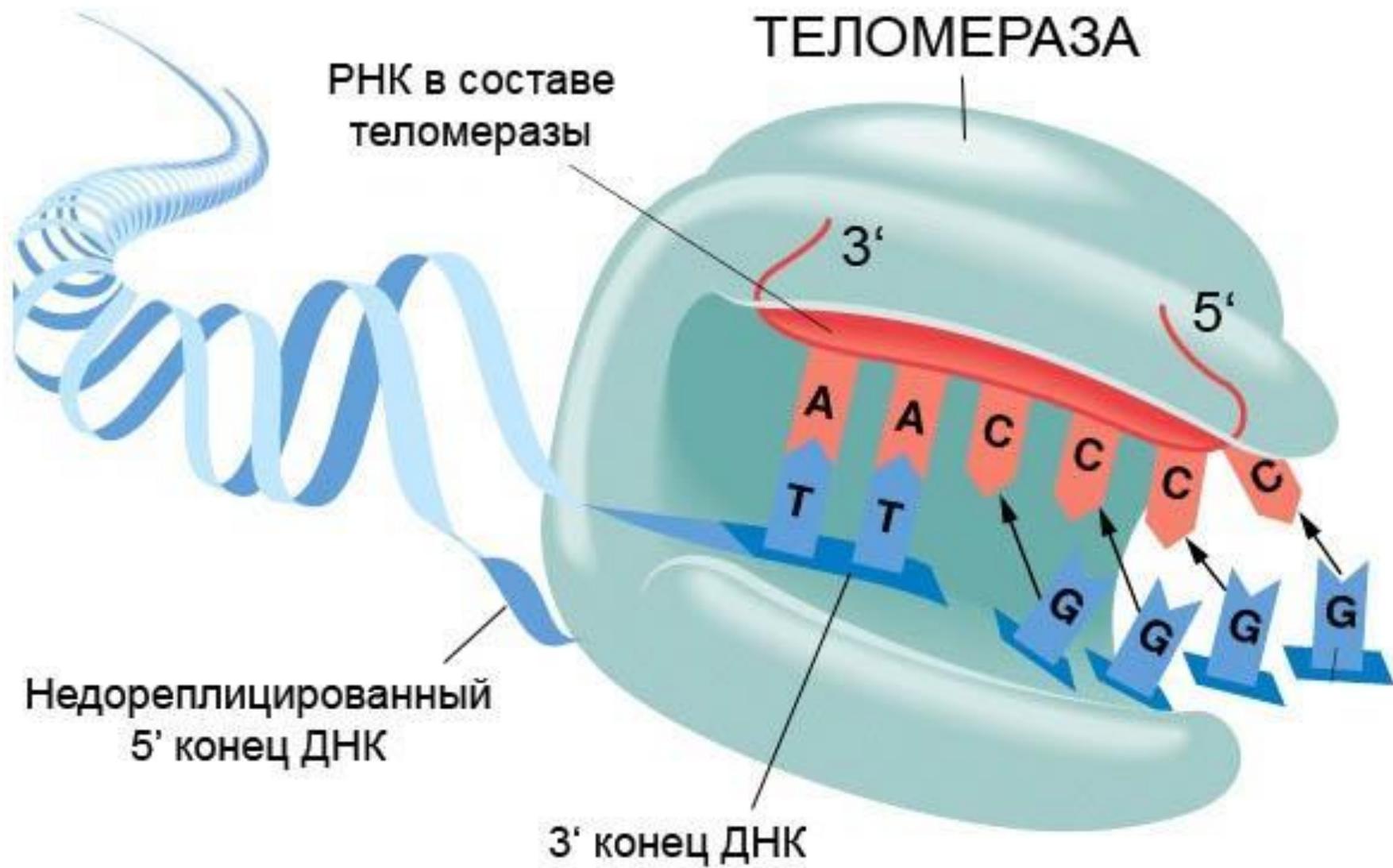
- фермент, надстраивающий концы хромосом, содержит РНК.

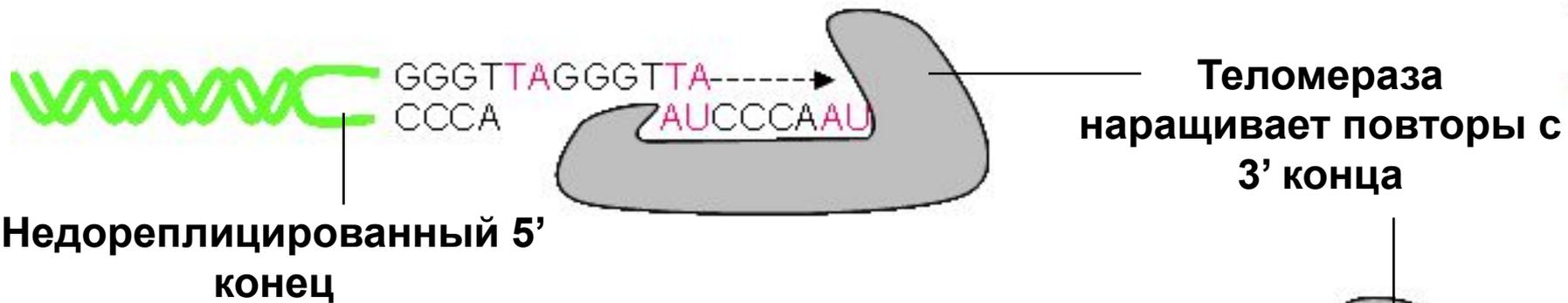
- удлинение происходит путем

**обратной транскрипции:**

**РНК → ДНК**

- На концах хромосом находятся длинные некодирующие повторы 5' – **ГГТ ТАГ** – 3'  
10-15 тысяч н.п. у человека





- Теломераза **активна** в клетках
  - **зародышевого пути**
  - **эмбриональных**
  - **СТВОЛОВЫХ**
  - **раковых** – поэтому они бессмертны
- Теломераза **неактивна**
  - **в соматических** клетках – ген для нее там, конечно же, есть, но выключен