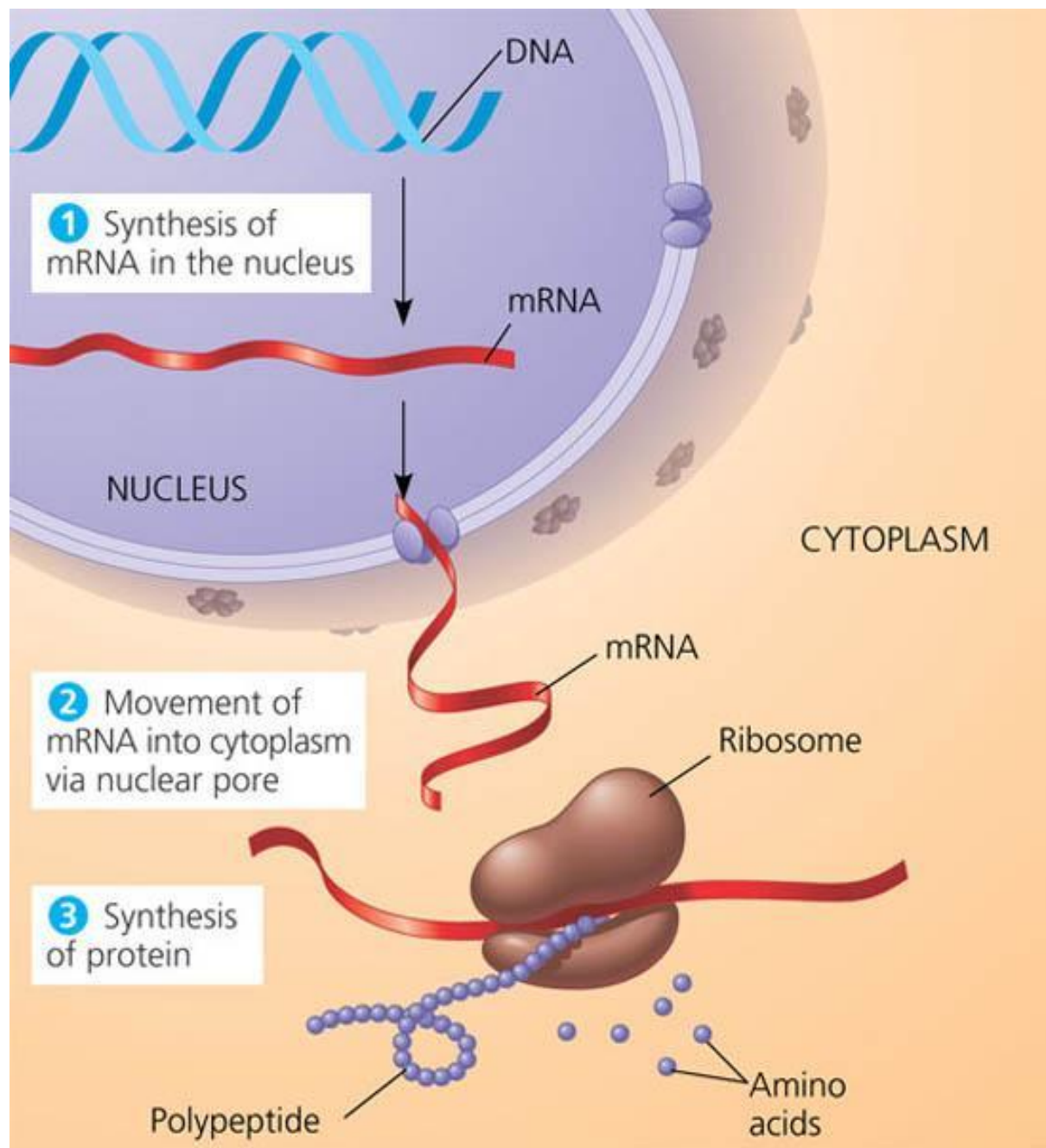
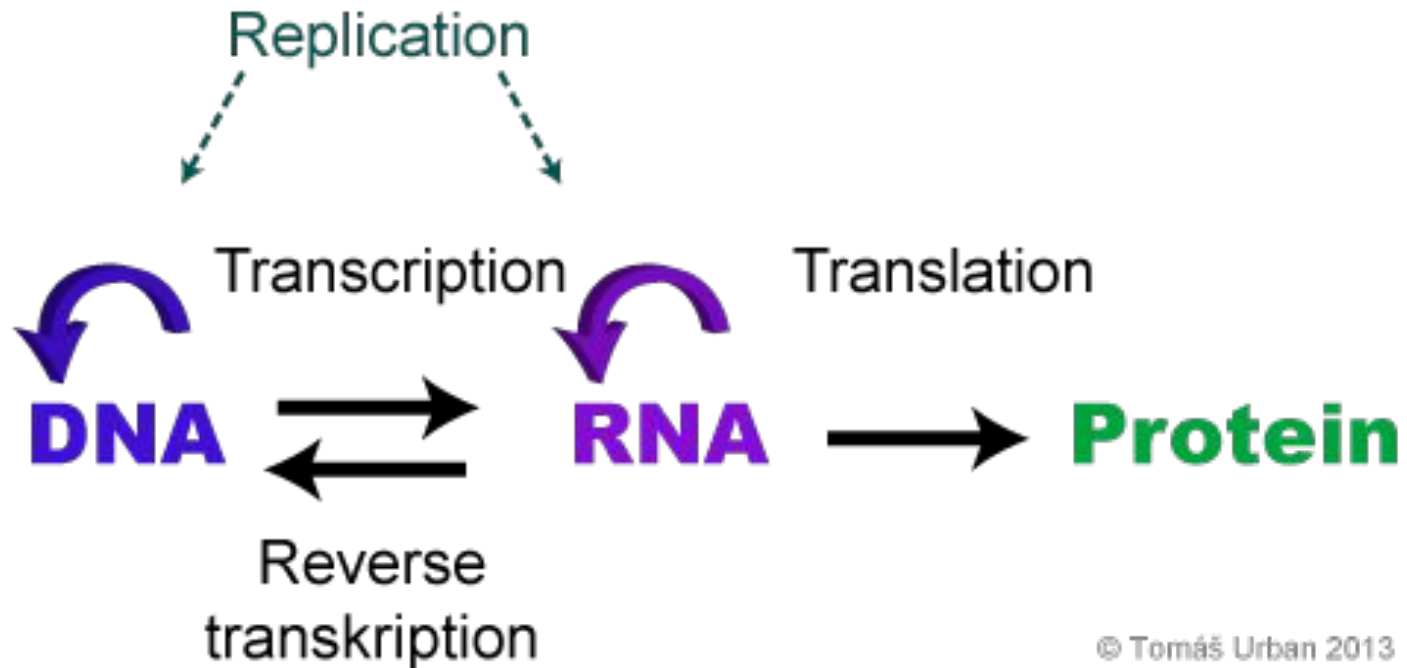


Реализация генетической информации в клетке



Центральная догма молекулярной биологии

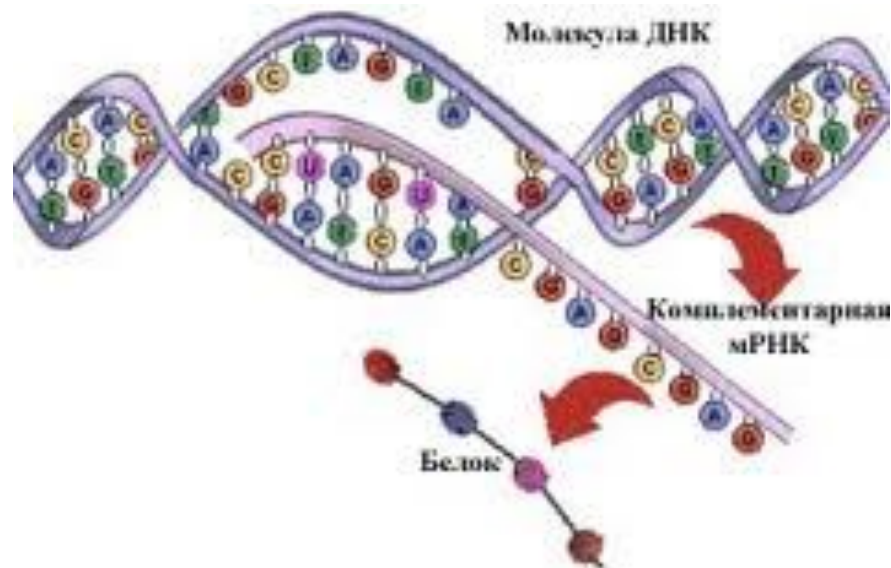
DNA → RNA → protein



Этапы:

1. Транскрипция

– синтез всех видов РНК на матрице ДНК



2. Трансляция

- передача генетической информации с нуклеотидного кода, записанного в молекулах и-РНК, в определенную последовательность аминокислот в полипептидной цепи синтезируемого белка (синтез первичной структуры белка).

Строение гена

```
graph TD; A[Строение гена] --> B[прокариоты]; A --> C[эукариоты]; B --> D[оперон]; C --> E[транскриптон]; F[Единица транскрипции] --> D; F --> E; D --- G[Полицистронная модель гена]; E --- H[Моноцистронная модель гена];
```

прокариоты

оперон

**Полицистронная
модель гена**

эукариоты

транскриптон

**Моноцистронная
модель гена**

**Единица
транскрипции**

Тонкое строение гена

- **Транскриптон**- единица транскрипции у эукариот, представляющая собой моноцистронную модель гена.
- **Оперон**- единица транскрипции у прокариот, представляющая собой полицистронную модель гена.

Тонкое строение гена

- **Цистрон**- элементарная единица функции, определяющая последовательность аминокислот в специфическом белке. **Цистрон** – это синоним гена.
- **Рекон**- элементарная единица рекомбинации при кроссинговере. Представляет собой пару нуклеотидов.
- **Мутон**- элементарная единица генетической изменчивости, т.е. минимальная единица цистрона, способная мутировать. Соответствует 1 паре нуклеотидов в ДНК.

Схема строения транскрипта

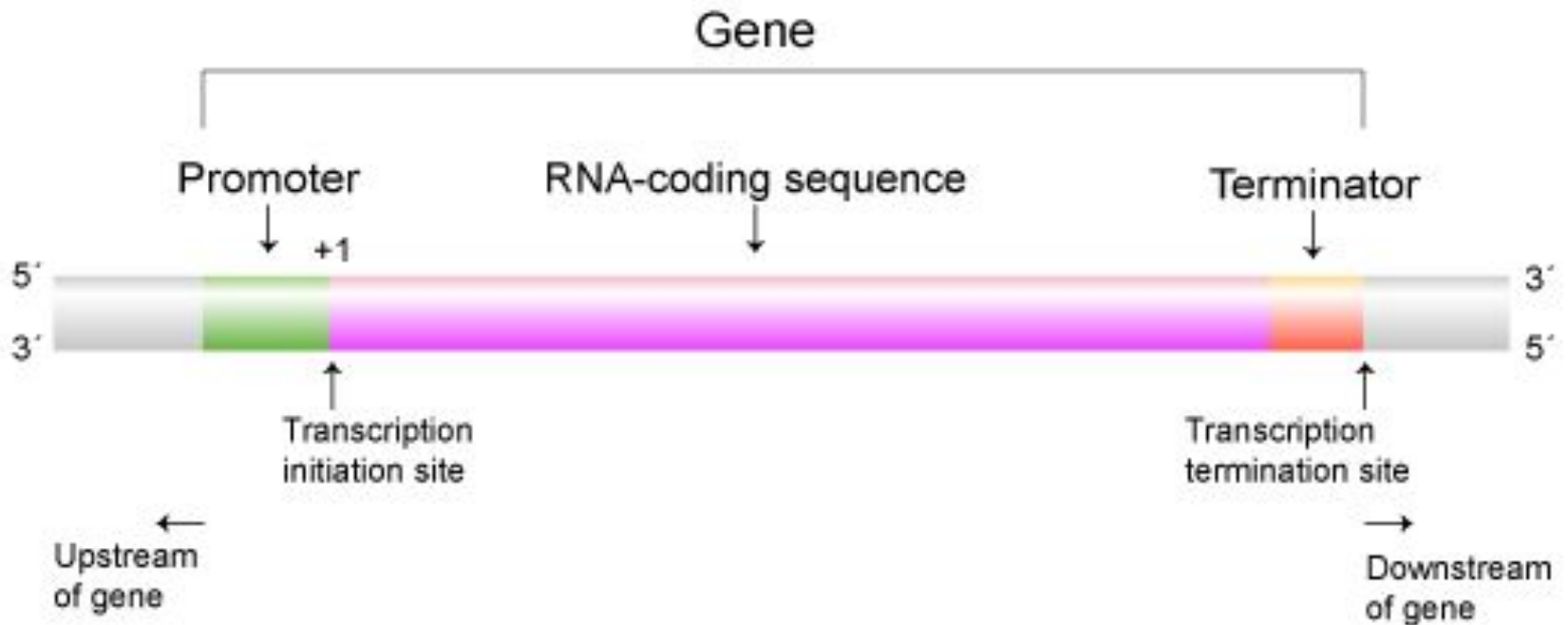
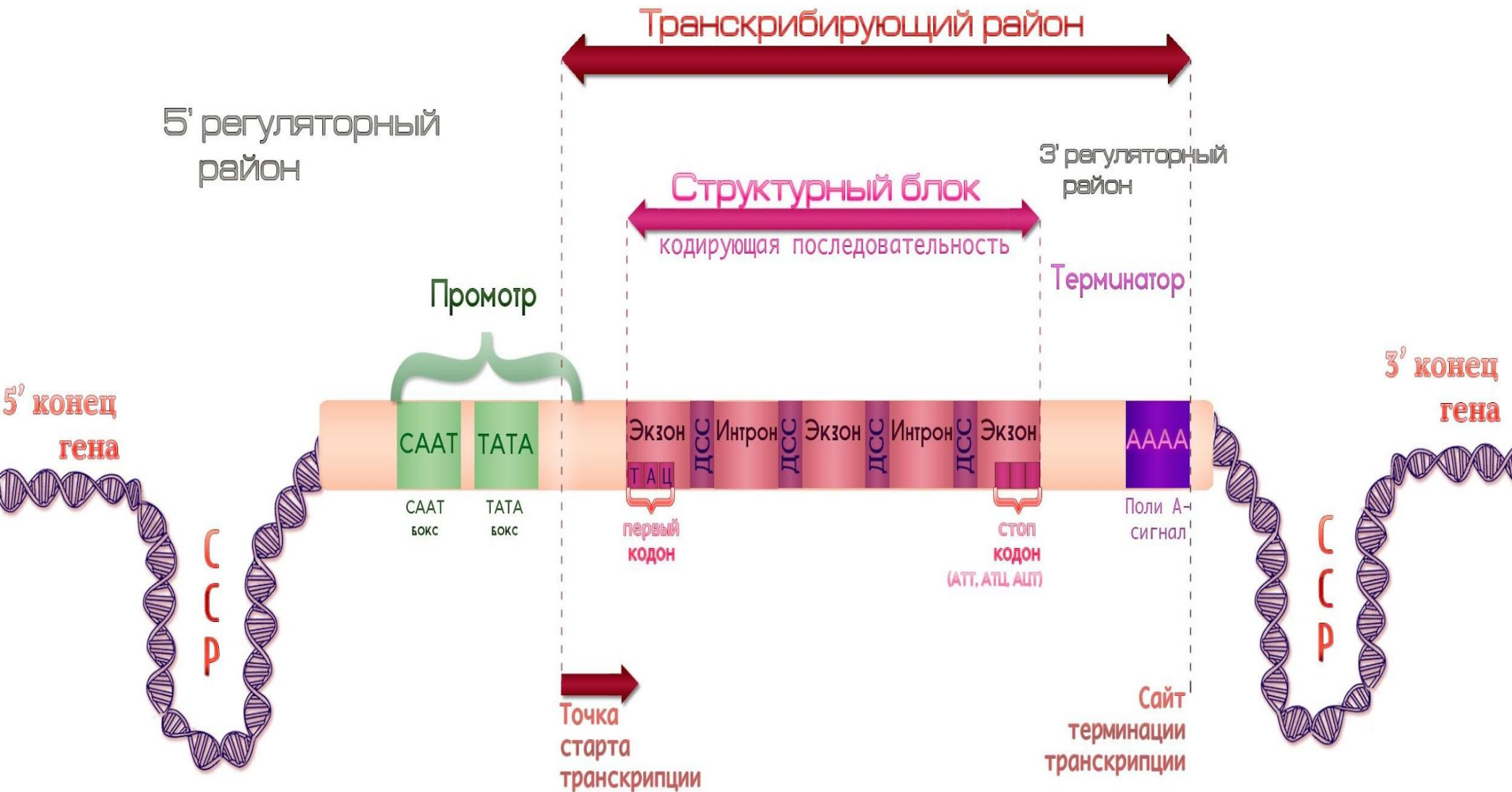
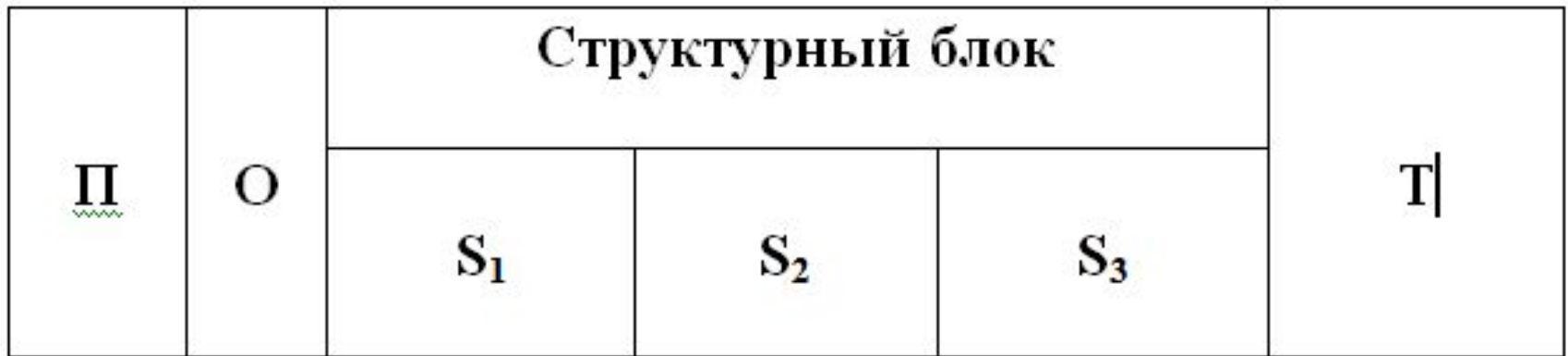


Схема строения транскрипта



Участок	Структура	Функция
Спенсерный сайт рестрикции (ССР)	Полидромный участок ДНК, разделяющий транскриптоны, образуя так называемые «шпильки» в ДНК. Состоит из инвертированных нуклеотидов (чаще гуанин и цитозин) по принципу «КАЗАК»	Разделение транскриптонов
Промотор (П)	ЦААТ блок – активный участок, состоящий из 70-80-100 пар нуклеотидов и заканчивается ЦААТ	Узнавание РНК-полимеразы
	ТАТА блок (блок Хогнесса) – состоит из 30 пар нуклеотидов, обогащен последовательностями аденина и тимина	Присоединение РНК-полимеразы
Сайт инициации транскрипции - ТАЦ	- который при трансляции будет соответствовать АК – метионин (ТАЦ на ДНК, дает УАГ на иРНК)	Точка инициации, стартовая точка
Структурный блок	ЭКЗОНЫ – смысловые участки	Несут информация о структуре белка
	ИНТРОНЫ – несмысловые участки	Не несут информация о структуре белка
	ДСС (донорные сайты сплайсинга) – последовательности нуклеотидов, разделяющие интроны и экзоны.	По ним идет вырезание интронов в процессе сплайсинга
	АТТ (УАА) АТЦ (УАЦ) АЦТ (УГА)	Триплеты ДНК, соответствующие стоп кодомам и-РНК
Терминатор (Т)	Нуклеотидная последовательность поли-А	где прекращается рост цепи РНК (точка

Схема строения оперона



- Промотор
- Оператор
- Структурный блок – S₁, S₂, S₃, (отвечают за синтез трех разных РНК, а следовательно и белков)
- Терминатор

У эукариот разделены во времени и пространстве

- Транскрипция – синтез РНК по матрице ДНК
- Процессинг РНК (созревание РНК)
- Трансляция РНК – синтез белка по матрице РНК
- Процессинг белка (созревание белка) – приобретение белком его окончательной структуры

В ядре
клетки

В цито-
плазме
клетки

Транскрипция - первый этап реализации наследственной информации.

Синтез всех видов РНК.

- **Единица транскрипции** – у прокариот является *оперон*, у эукариот *транскриптон*.
- **Матрица для транскрипции** – одна из цепочек ДНК – антисмысловая (антикодогенная)
- **Принцип транскрипции** – *комплементарность, антипараллельности, матричность*
- **Продукт транскрипции** – все виды РНК

Условия для транскрипции : наличие транскриптона, нуклеотиды, ионы магния, АТФ, Ферменты: ДНК-зависимая РНК-полимераза (I, II, III), рестриктазы, РНК-лигазы

Где идет процесс – в ядре

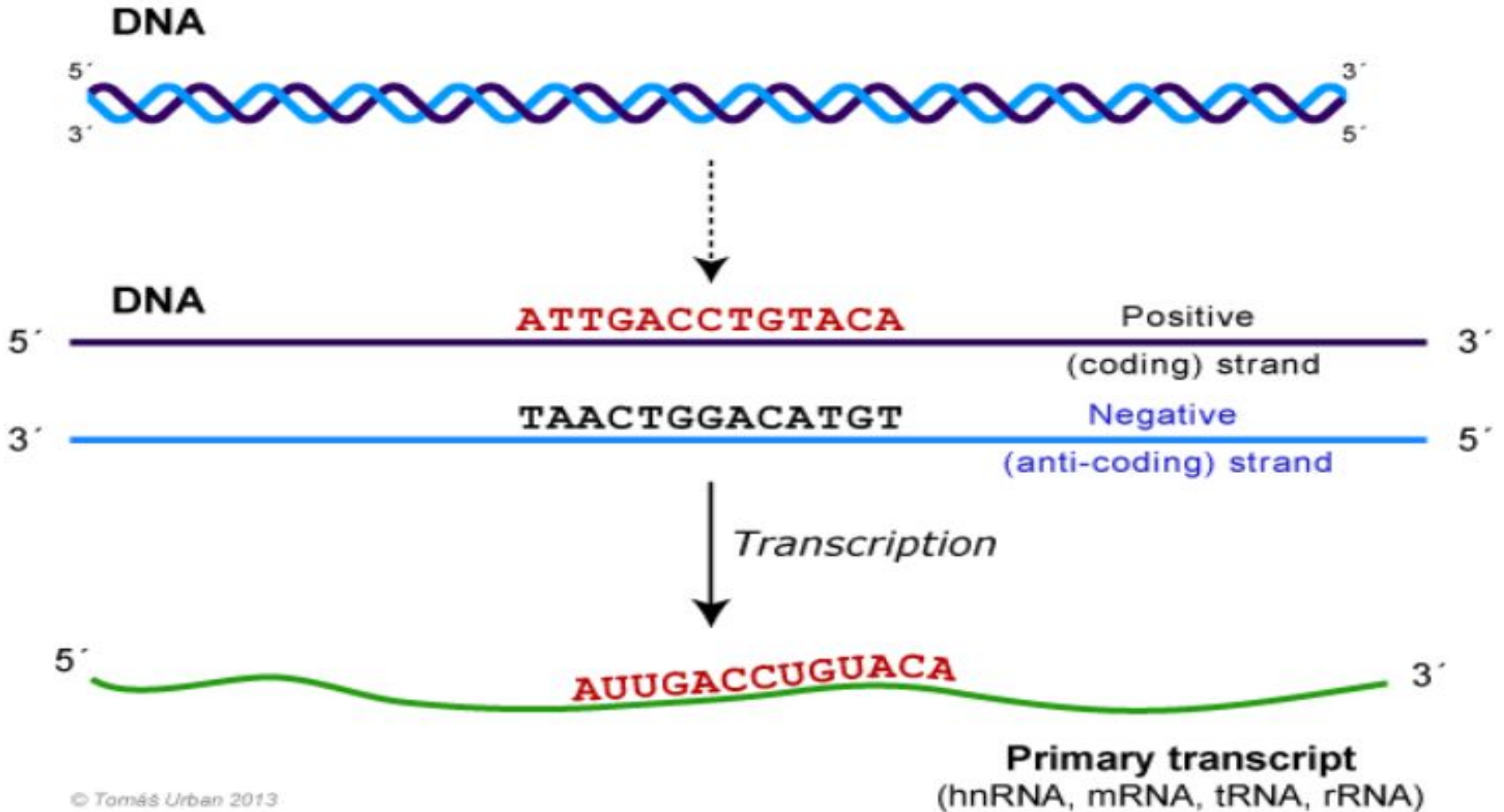
Этапы транскрипции:

1. **Инициация.** Процесс начинается с иницирующих кодонов промотора к которому прикрепляется РНК-полимераза

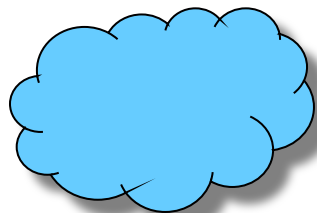
2. **Элонгация.** По принципу комплементарности от 5' к 3' концу.

3. **Терминация.** Процесс идет до терминального кодона (УАА, УАГ, УГА). В результате образуется ***про-РНК.***

Кодогенная и антикодогенные цепочки ДНК

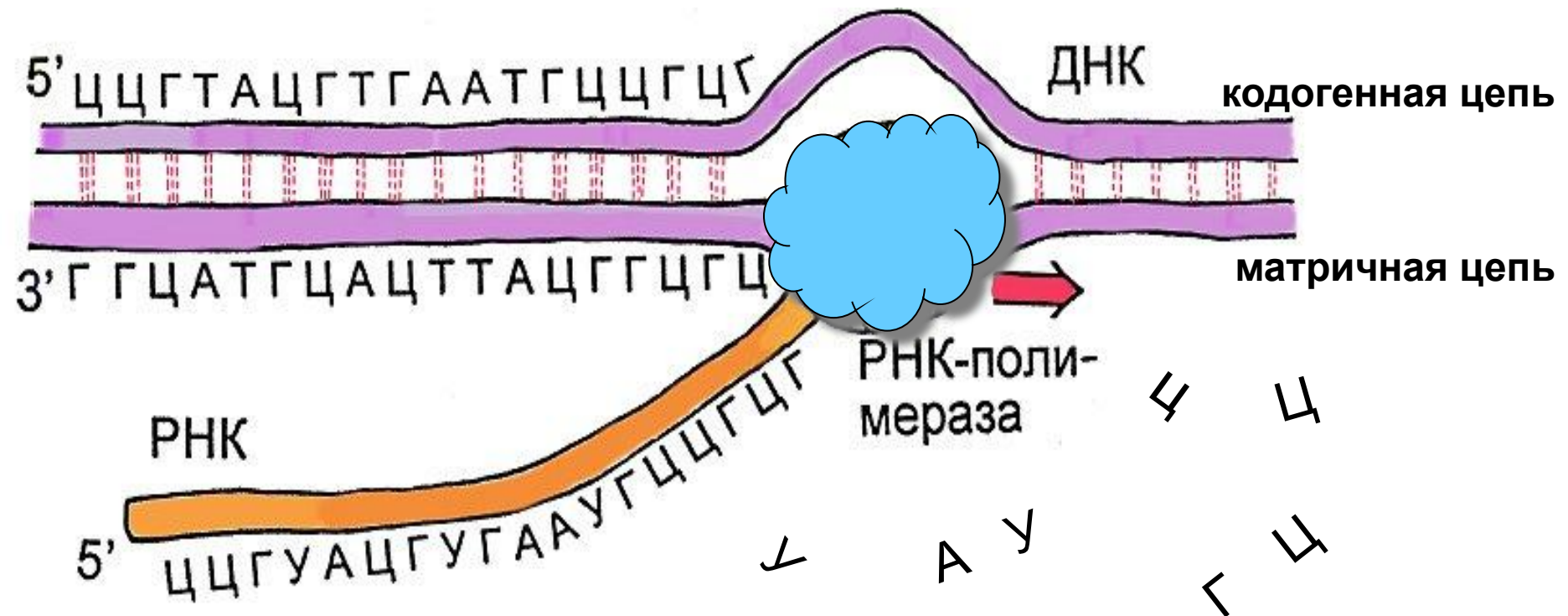


1. Инициация транскрипции: фермент **РНК-полимераза** связывается с промотором на одной из цепей ДНК.

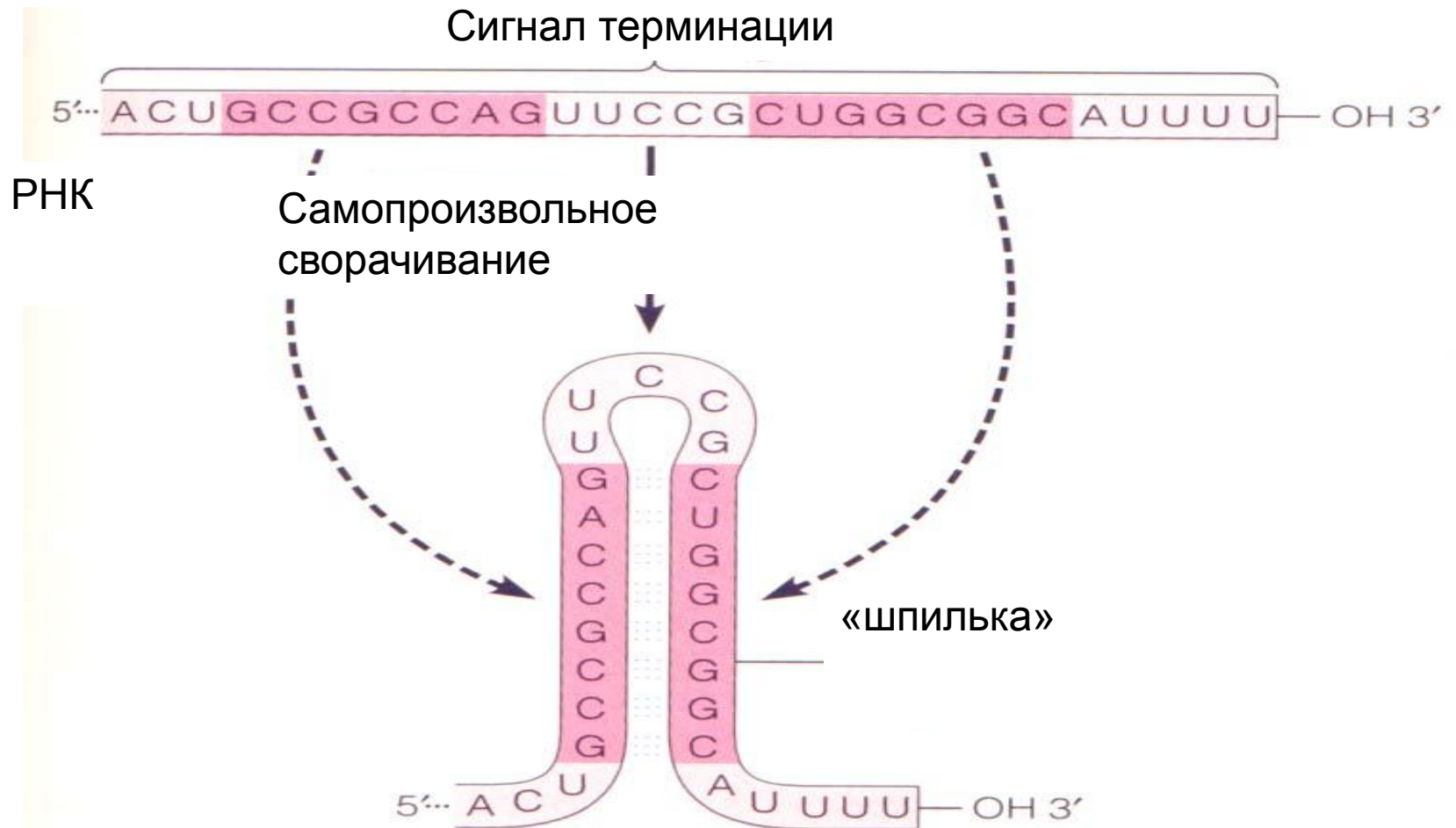


РНК-полимераза

2.Элонгация – по принципу комплементарности и антипараллельности на матричной цепи ДНК строится РНК-копия

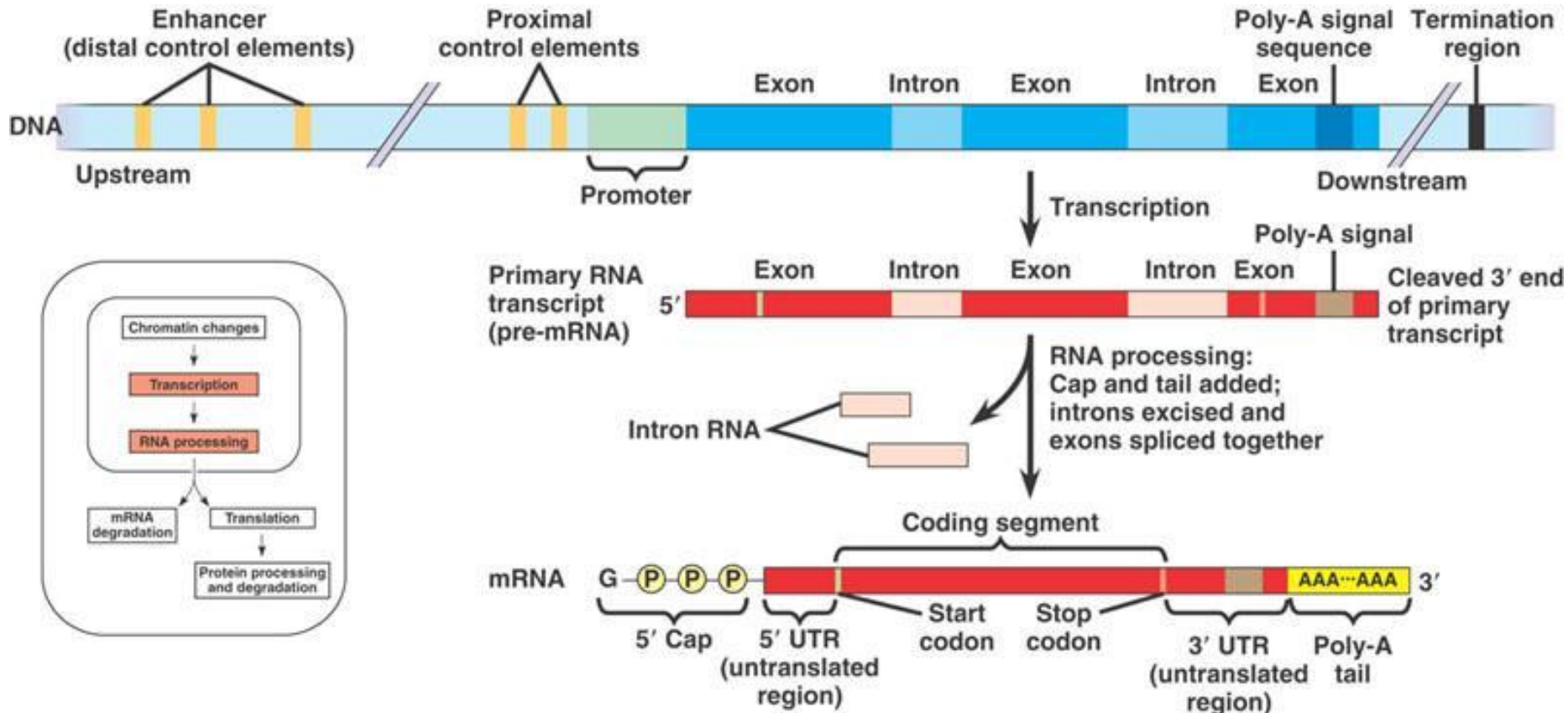


3. Терминация. Сигналом для этого служит образование «шпильки» на РНК, при этом РНК отсоединяется от ДНК



Процессинг:

1. Кэпирование – метилирование 5' конца.
2. Сплайсинг – удаление интронов и сшивание экзонов
3. Полиаденилирование – формирование поли-А хвоста на 3' конце.

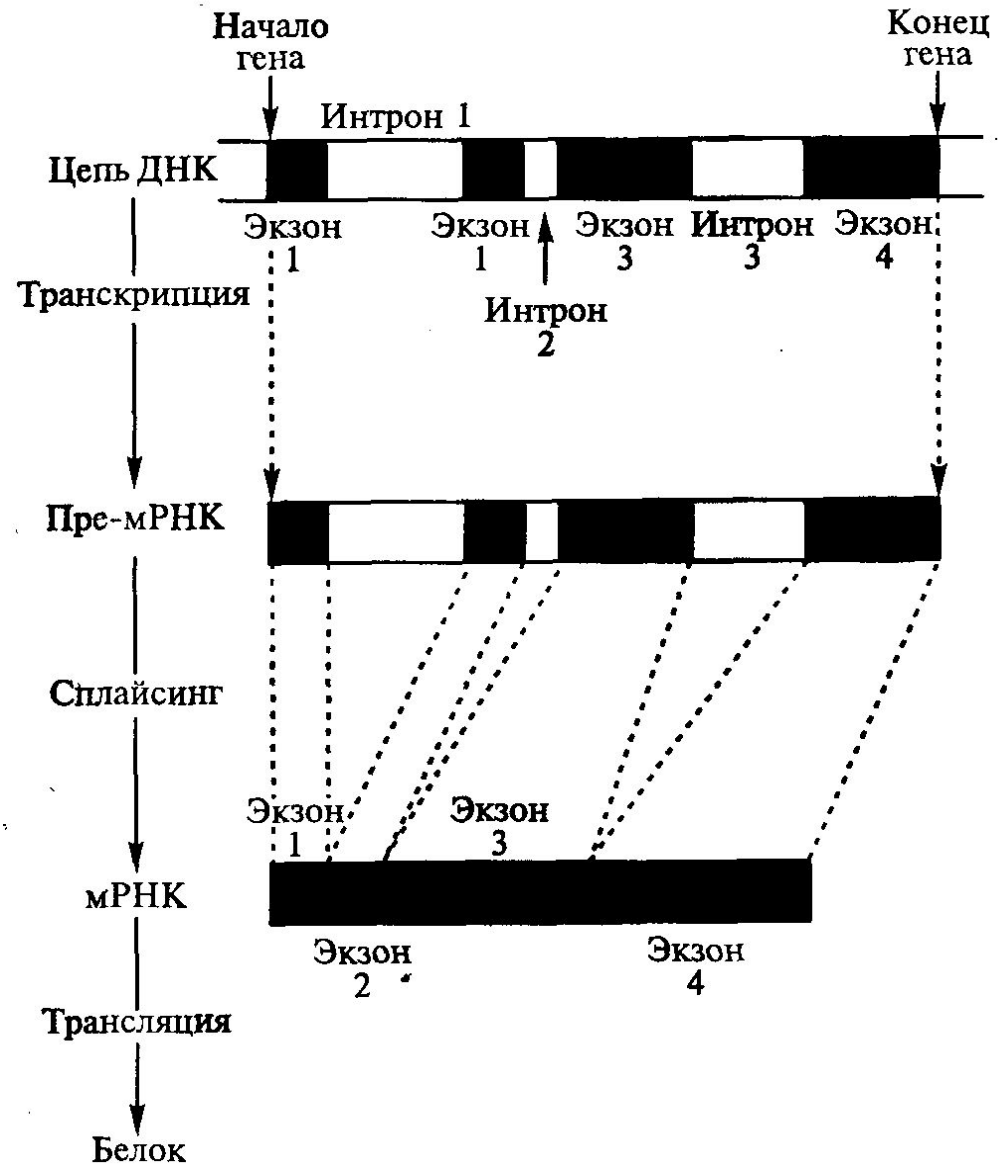


Модификация (процессинг)

Созревание *про-РНК* до *и-РНК*: кэпирование 5'-конца, заключающееся в присоединении к этому концу мРНК так называемой шапочки (кЭП-структуры, которая образована ГТФ) полиаденирование - присоединение поли-А, так же для сохранения информации на терминальном концесплайсинг - вырезание протяженных внутренних участков мРНК, так называемых интронов, и ковалентное воссоединение оставшихся фрагментов (экзонов) через обычную фосфодиэфирную связь.

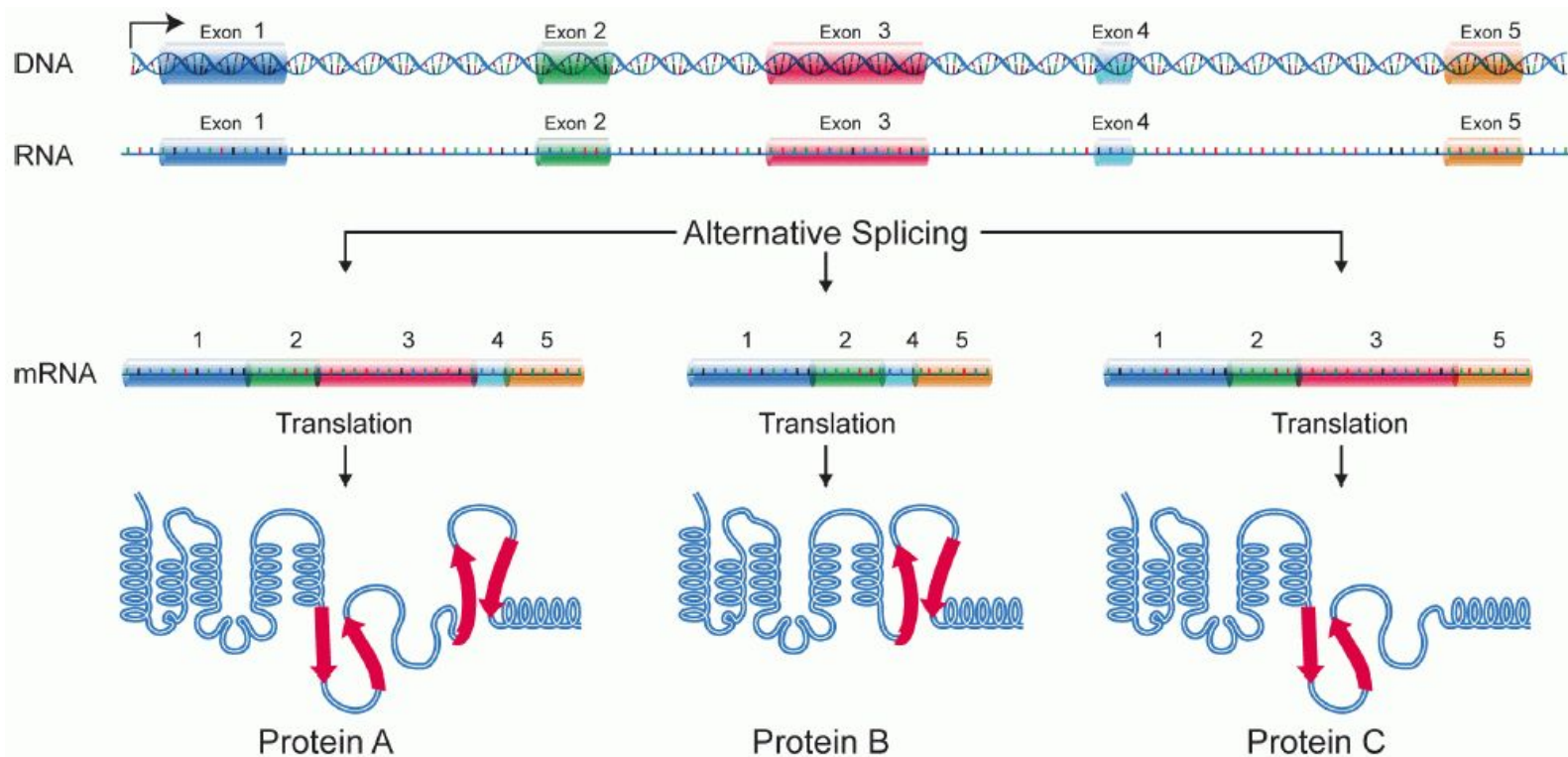
Затем происходит транспорт и-РНК из ядра в цитоплазму через ядерные поры

Схема этапов транскрипции



Альтернативный сплайсинг

- Процесс в ходе которого экзоны вырезаемые из про-м-РНК объединяются в различных комбинациях, что порождает различные формы зрелой м-РНК
- Количество генов - 21 000
- Количество белков - 120 000



Обратная транскрипция

В некоторых живых системах (вирусах) существует обратная транскрипция, когда информация вирусных РНК в зараженных клетках транскрибируется путем синтеза ДНК, которая включается в геном клеток хозяина и служит матрицей для синтеза новых вирусных РНК (например, ретровирусы, вирус СПИДа). Для этого вирусные частицы имеют специальный фермент – обратную транскриптазу (ревертазу).

Трансляция происходит в соответствии с **ГЕНЕТИЧЕСКИМ КОДОМ.**

Система записи наследственной информации о последовательности аминокислот в молекуле полипептида на языке нуклеотидов в молекуле ДНК (и-РНК) называется

***генетическим
кодом***

Свойства генетического кода:

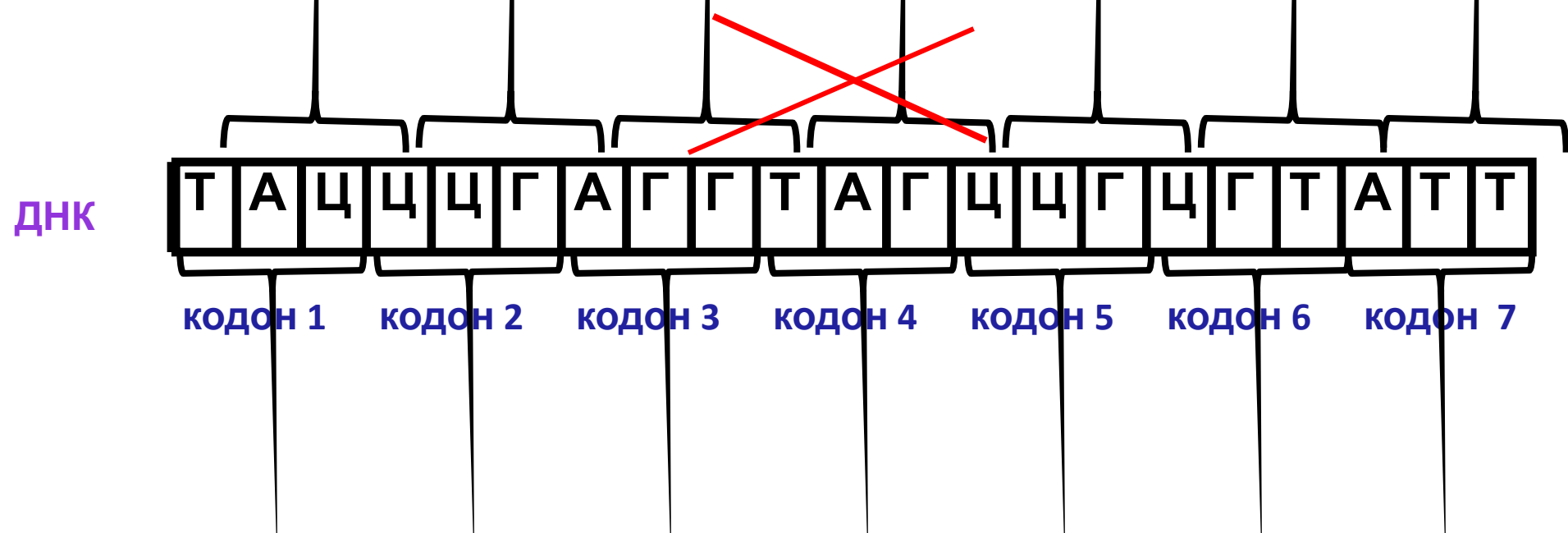
- Триплетность** – одну АМК кодируют три последовательно расположенных нуклеотида – триплет (или кодон).
- Избыточность (вырожденность)** – в состав белка входит 20 аминокислот, а число возможных триплетов из четырех разных нуклеотидов $4^3 = 64$, то есть каждая АМК кодируется несколькими триплетами, которые обычно различаются по последнему нуклеотиду.

Первый нуклеотид кодона	Второй нуклеотид кодона								Третий нуклеотид кодона
	У		Ц		А		Г		
У	УУУ	Фен	УЦУ	Сер	УАУ	Тир	УГУ	Цис	У
	УУЦ		УЦЦ		УАЦ		УГЦ		Ц
	УУА	Лей	УЦА		УАА	**	УГА	**	А
	УУГ		УЦГ		УАГ	**	УГГ	Три	Г
Ц	ЦУУ	Лей	ЦЦУ	Про	ЦАУ	Гис	ЦГУ	Арг	У
	ЦУЦ		ЦЦЦ		ЦАЦ		ЦГЦ		Ц
	ЦУА		ЦЦА		ЦАА	Глн	ЦГА		А
	ЦУГ		ЦЦГ		ЦАГ		ЦГГ		Г
А	АУУ	Иле	АЦУ	Тре	ААУ	Асн	АГУ	Сер	У
	АУЦ		АЦЦ		ААЦ		АГЦ		Ц
	АУА		АЦА		ААА	Лиз	АГА	А	
	АУГ*	Мет	АЦГ		ААГ		АГГ	Арг	Г
Г	ГУУ	Вал	ГЦУ	Ала	ГАУ	Асп	ГГУ	Гли	У
	ГУЦ		ГЦЦ		ГАЦ		ГГЦ		Ц
	ГУА		ГЦА		ГАА	Глу	ГГА		А
	ГУГ		ГЦГ		ГАГ		ГГГ		Г

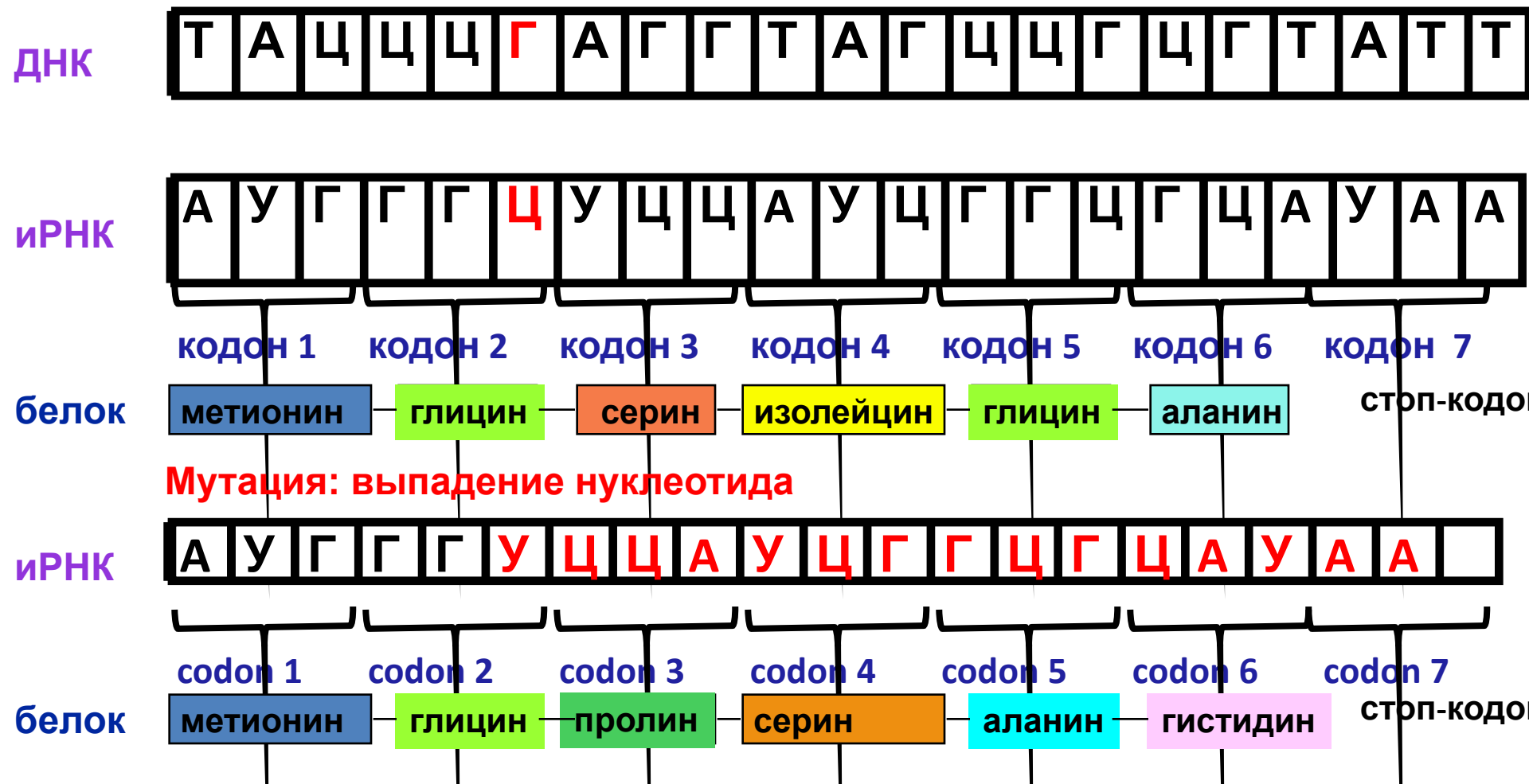
- Однозначность (специфичность)** – каждому триплету соответствует только одна АМК.

Свойства генетического кода

4. *Неперекрываемость* – информация начинается считываться с определенной точки, и каждый нуклеотид входит только в один триплет.



- 5. Непрерывность** - отсутствие запятых. Триплеты никак не отделены друг от друга. При выпадении нуклеотида его место занимает следующий. Происходит сдвиг рамки считывания (генная мутация).
- 6. Коллинеарность** – точное соответствие последовательности расположения триплетов в ДНК и АМК в белке.



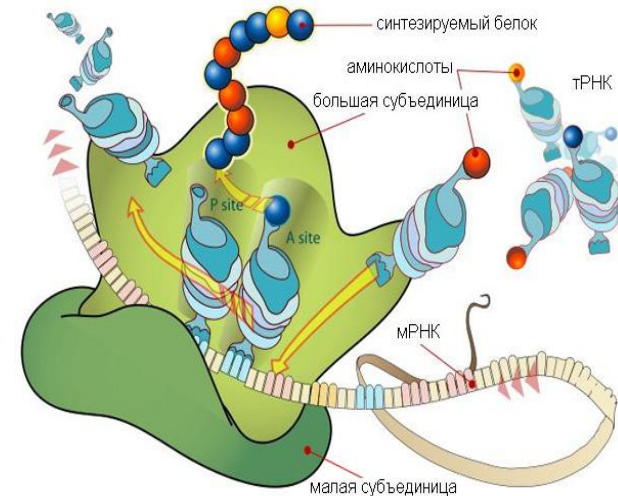
7. Универсальность – генетический код одинаковый у всех живых организмов, то есть одни и те же триплеты кодируют одни и те же аминокислоты.

Первый нуклеотид кодона	Второй нуклеотид кодона								Третий нуклеотид кодона
	У		Ц		А		Г		
У	УУУ	Фен	УЦУ	Сер	УАУ	Тир	УГУ	Цис	У
	УУЦ		УЦЦ		УАЦ		УГЦ		Ц
	УУА	Лей	УЦА		УАА	**	УГА	**	А
	УУГ		УЦГ		УАГ	**	УГГ	Три	Г
Ц	ЦУУ	Лей	ЦЦУ	Про	ЦАУ	Гис	ЦГУ	Арг	У
	ЦУЦ		ЦЦЦ		ЦАЦ		ЦГЦ		Ц
	ЦУА		ЦЦА		ЦАА	Глн	ЦГА		А
	ЦУГ		ЦЦГ		ЦАГ		ЦГГ		Г
А	АУУ	Иле	АЦУ	Тре	ААУ	Асн	АГУ	Сер	У
	АУЦ		АЦЦ		ААЦ		АГЦ		Ц
	АУА		АЦА		ААА	Лиз	АГА	А	
	АУГ*	Мет	АЦГ		ААГ		АГГ	Арг	Г
Г	ГУУ	Вал	ГЦУ	Ала	ГАУ	Асп	ГГУ	Гли	У
	ГУЦ		ГЦЦ		ГАЦ		ГГЦ		Ц
	ГУА		ГЦА		ГАА	Глу	ГГА		А
	ГУГ		ГЦГ		ГАГ		ГГГ		Г

Трансляция – процесс перевода генетической информации, заложенной в нуклеотидной последовательности мРНК, в аминокислотную последовательность полипептидной цепи.

Условия:

- иРНК (мРНК)
- Энергия АТФ
- Т-РНК + аминокислоты
- Р РНК + рибосомы
- Ферменты



Матрица для трансляции: и-РНК (м-РНК)

Продукт трансляции: первичный полипептид

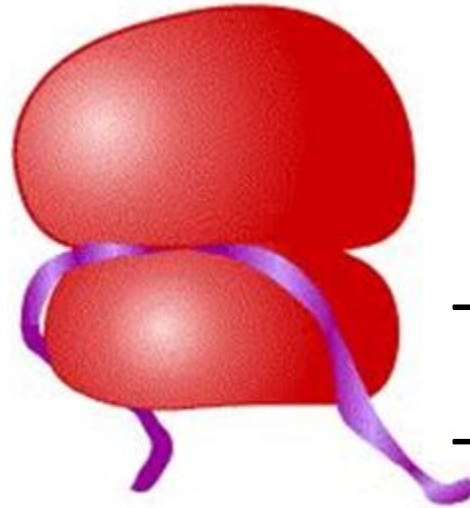
Принципы трансляции:

комплементарность, триплетность, неперекрываемость, непрерывности, универсальность

Этапы трансляции

По месту
прохождения:

- Цитозольный
- Рибосомальный



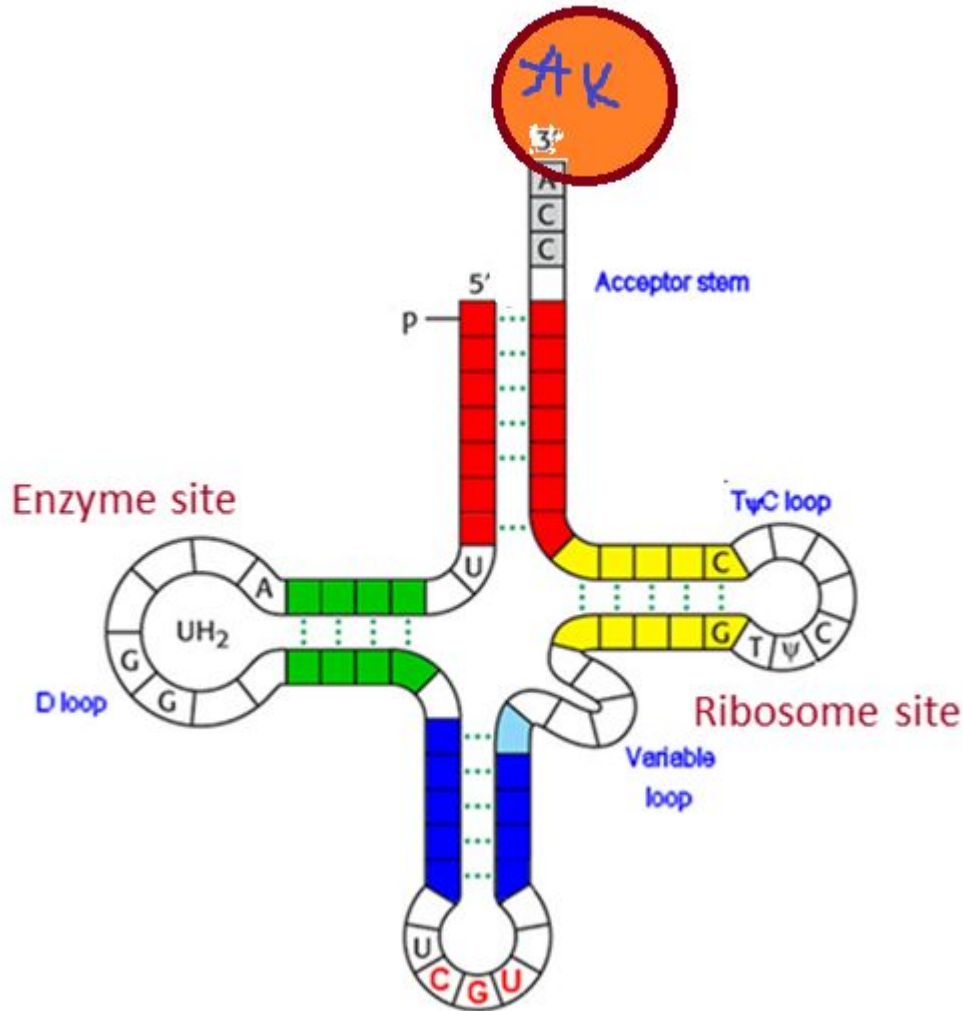
Стадии
рибосомального
этапа:

- Инициация
- Элонгация
- Терминация

Модификация белка (в аппарате Гольджи)

Принципы трансляции: триплетность, непрерывность, неперекрываемость, универсальность

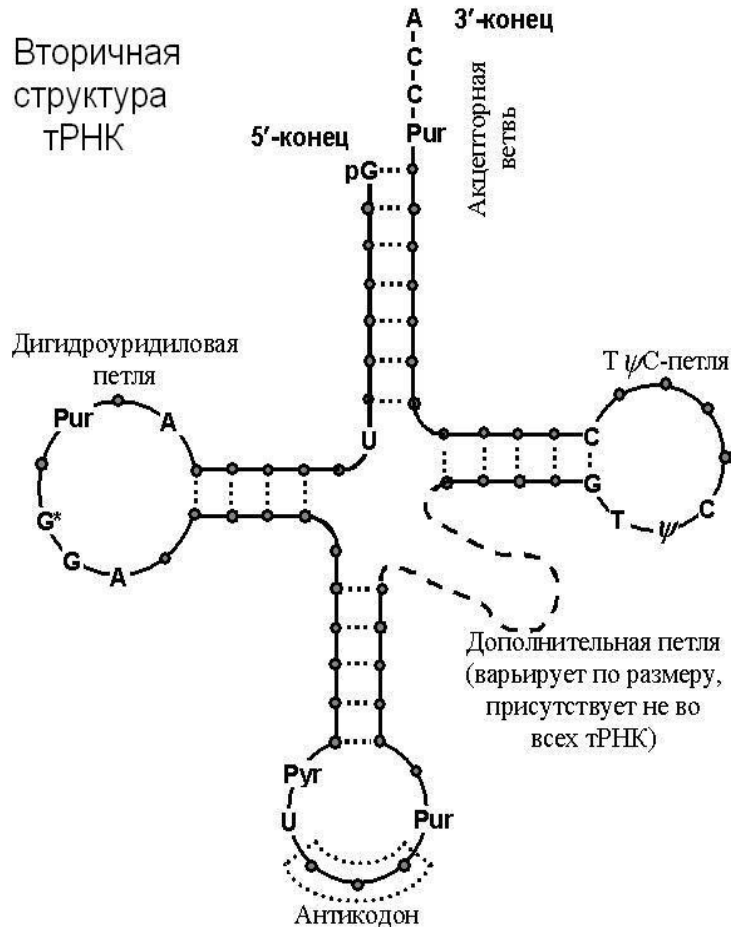
Цитозольный этап



- Активация тРНК
- Взаимодействие тРНК с аминокислотой
- Транспортировка аминокислоты к рибосоме

1.

Цитозольный:



- Молекула т_рНК имеет форму листа клевера. В ней два активных центра. Один из них – **антикодон** – Он отвечает за взаимодействие т-РНК с и-РНК и рибосомой. Второй активный центр – **акцепторная ветвь** – отвечает за взаимодействие с АМК.

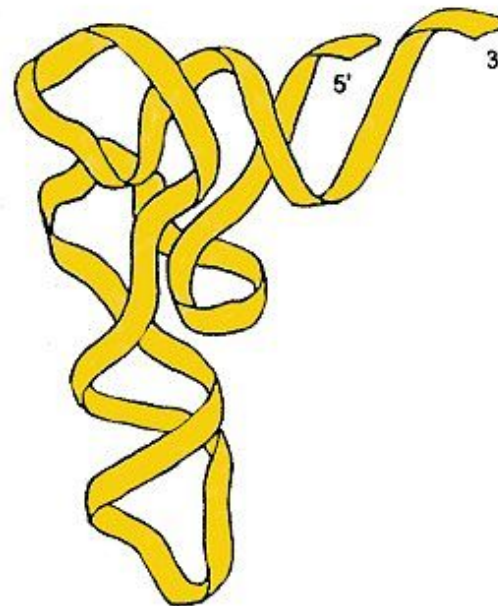
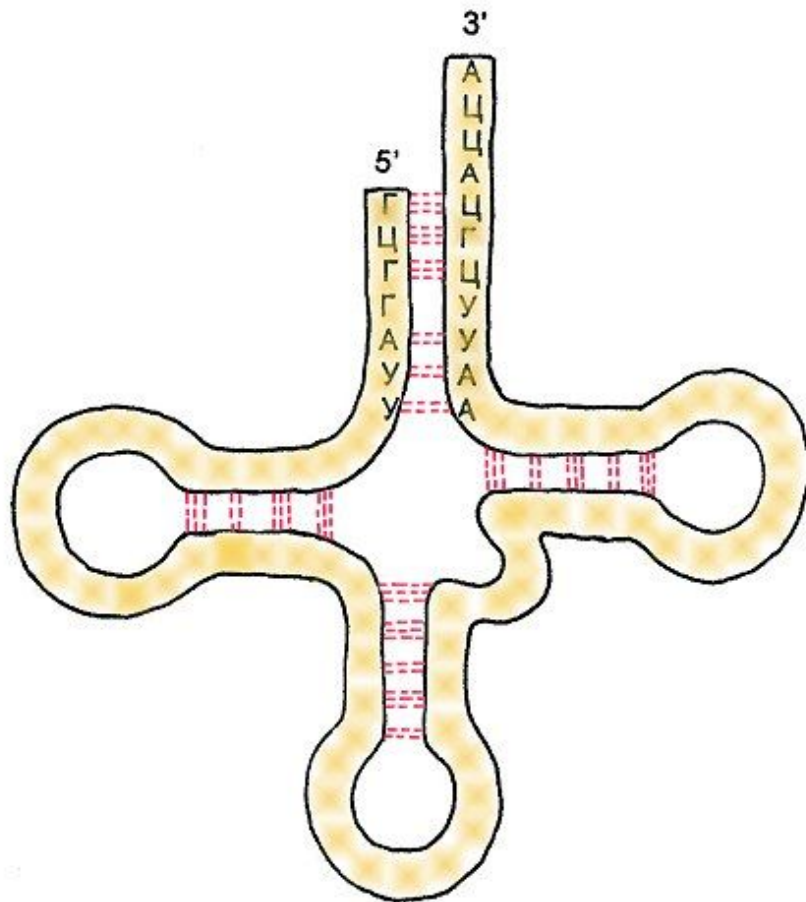
Присоединение АМК к т-РНК осуществляется с помощью специального фермента – **аминоацил-т-РНК-синтетазы**. При этом затрачивается одна молекула АТФ. Образующийся комплекс называется **аминоацил-т-РНК (а-а-тРНК)**.

- **Д-петля** - работают ферменты [Аминоацил-тРНК синтетазы](#)
- **Т-петля** - работают ферменты, обеспечивающие

Транспортная РНК (тРНК)



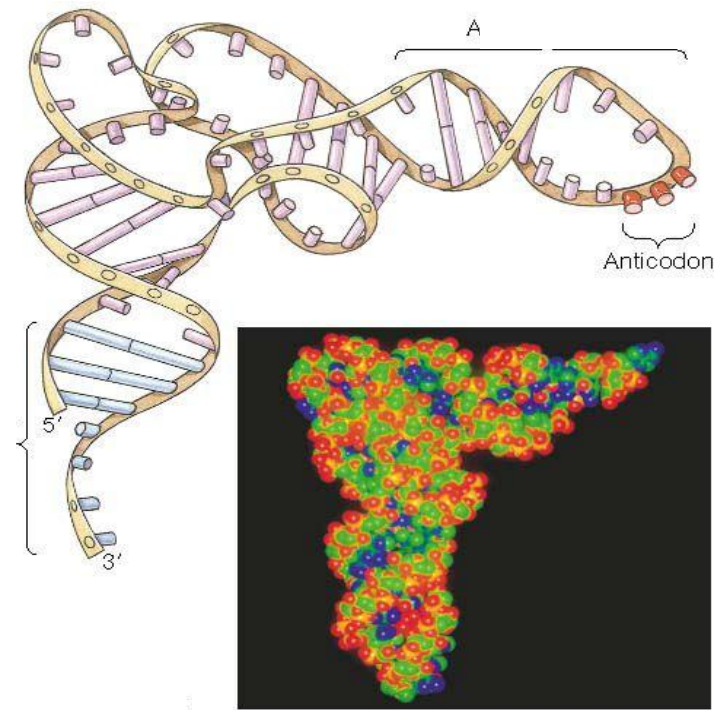
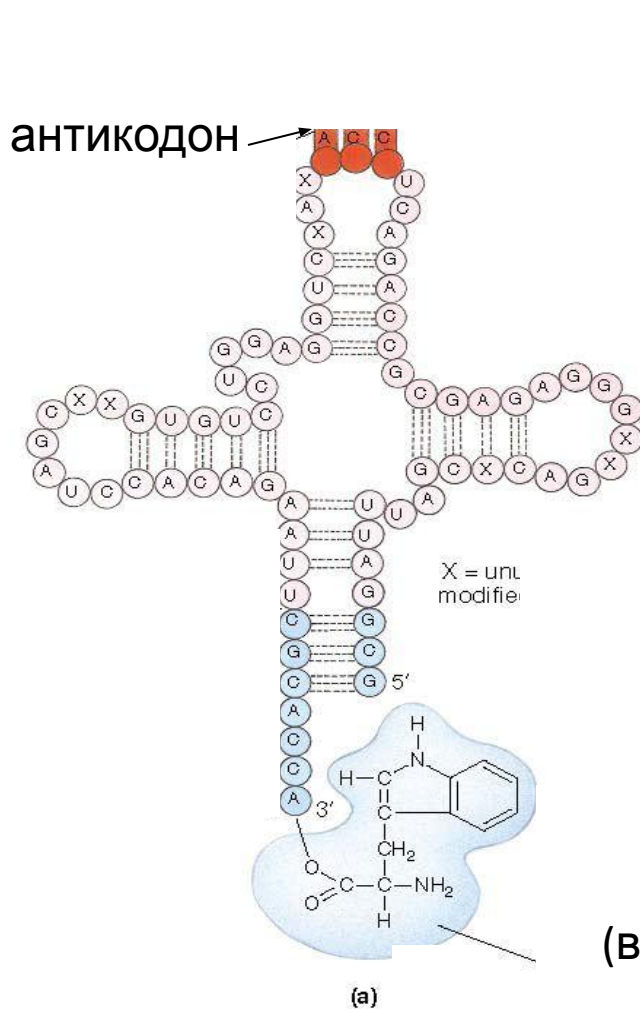
Транспортная -рнк



Структура молекулы тРНК с водородными связями, похожая на клеверный лист. Первичная последовательность указана только для части молекулы

Третичная структура

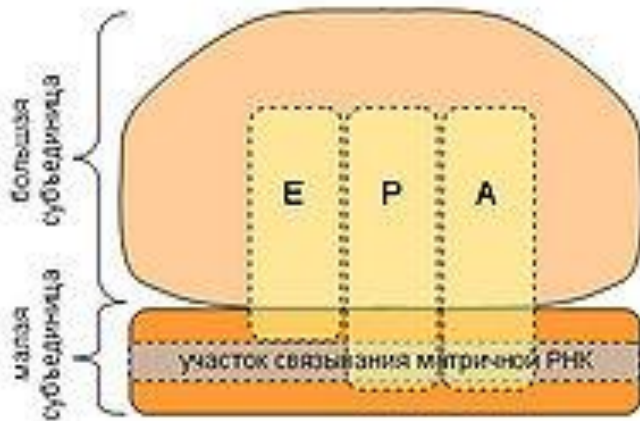
Транспортная РНК (тРНК) подвозит аминокислоты к рибосоме. Ее изображают в форме клеверного листа.



Аминокислота
(в данном случае: триптофан)

2. Рибосомальный этап - сборка полипептидной цепи на рибосомах в соответствии с генетическим кодом.

- Схема РНК-связывающих участков рибосомы.
- **A** — **аминоцильный участок**
- **P** — **пептидильный участок**,
- E — участок отсоединения тРНК от рибосомы



- Рибосомы – мелкие органоиды, состоящие из двух субъединиц – большой и малой.
- В рибосоме выделяют два активных центра, связывающих т-РНК:

1. **аминоцильный (A-центр)** – отвечает за присоединение т-РНК с аминокислотой
2. **пептидильный (P-центр)** – в нем находится т-РНК с цепочкой аминокислот, связанных пептидной связью.

Рибосомы состоят из нескольких десятков белков и рРНК. У бактерий они мельче (70S), у эукариот – 80S



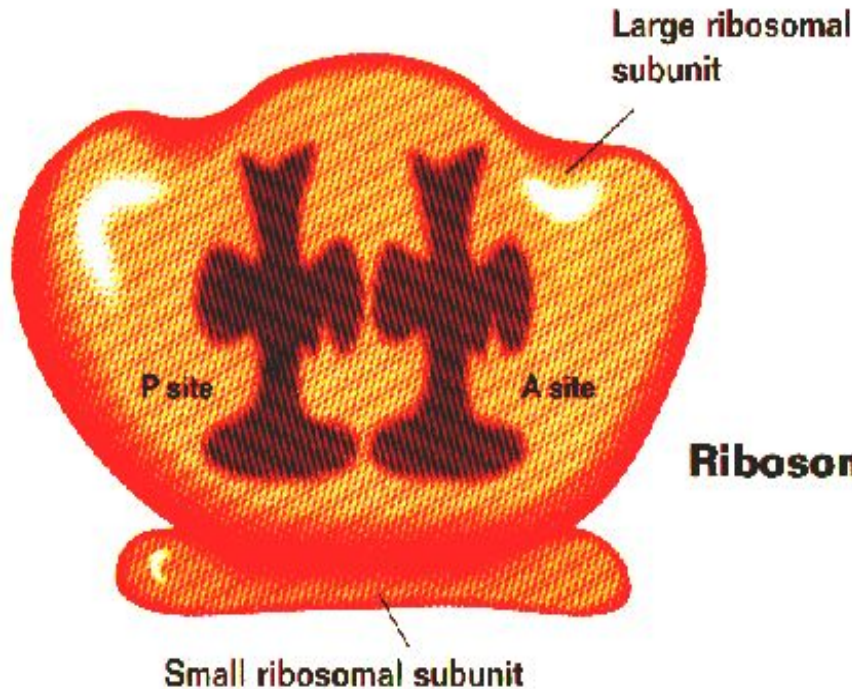
Большая
субъединица



Малая
субъединица

Условное изображение рибосомы. P и A –
пептидильный и аминоацильный участки

Строение рибосом



- Малая субчастица
- Большая субчастица

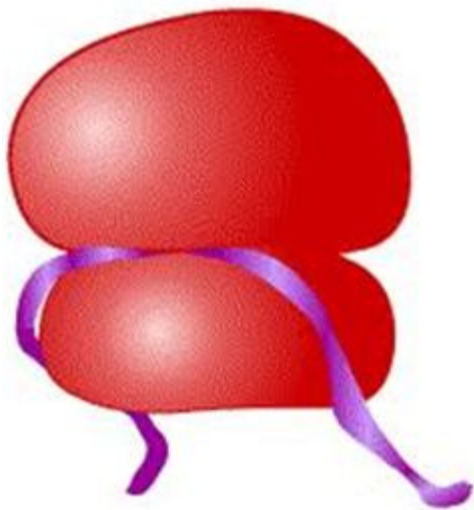
Ribosome Химический состав:
- рРНК (40%)
- белков (60%)

В большой субчастице 2
функциональных центра:

- Пептидильный центр
- Аминоацильный центр

- **Рибосомы** играют роль организующего центра в чтении генетической информации. Это молекулярная машина, построенная по единой схеме у всех организмов с некоторыми вариациями. Она состоит из двух рибонуклеопротеидных **субчастиц: малой и большой**. На рибосоме происходит взаимодействие иРНК с тРНК и синтезируется белок.
- При этом "руководит" образованием пептидных связей между аминокислотными остатками сама рибосома, которая имеет 2 центра: **аминоацильный** (центр узнавания аминокислоты) и **пептидильный** (центр присоединения аминокислоты к пептидной цепочке).
- р-РНК около 80%, образуют структурный каркас и функциональные центры универсальных белок-синтезирующих частиц - рибосом.

Рибосомальный этап



- 1.Инициация (начало)
- 2.Элонгация (удлинение цепи)
- 3.Терминация (окончание процесса)
- 4.Модификация (посттрансляционные процессы)

hybrid

medical animation



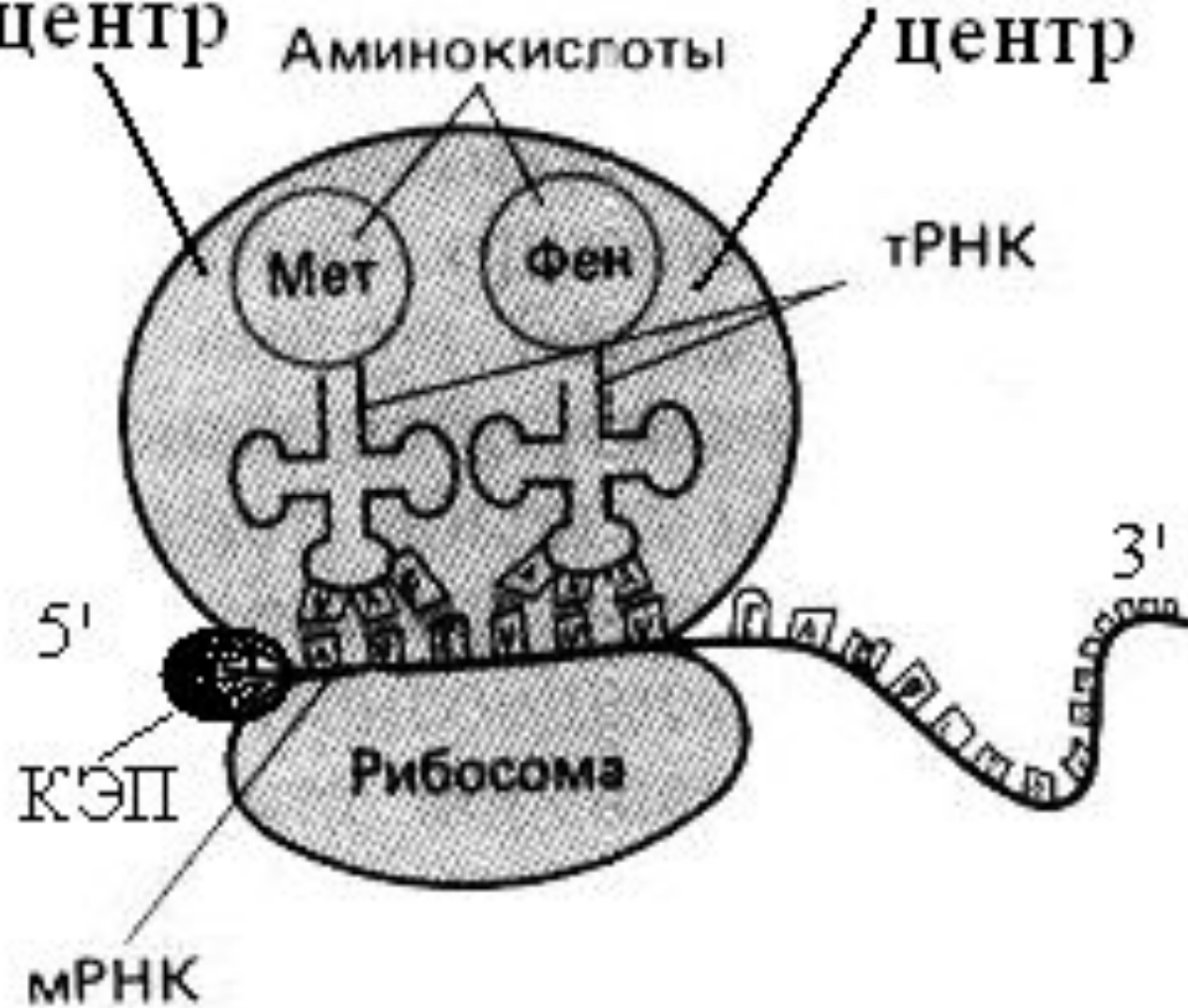
1. *Инициация.*

К участку м(и)-РНК с иницирующим кодоном АУГ присоединяется первая т-РНК с АК-метионин, которая является затравочной. При формировании данного иницирующего комплекса происходит объединение двух субъединиц рибосом. В результате этого к концу инициации в пептидильном участке рибосомы располагается — АК-метионин, а в аминоацильном — следующая т-РНК с соответствующей АК. Рибосома делает «шаг» на один триплет.

.

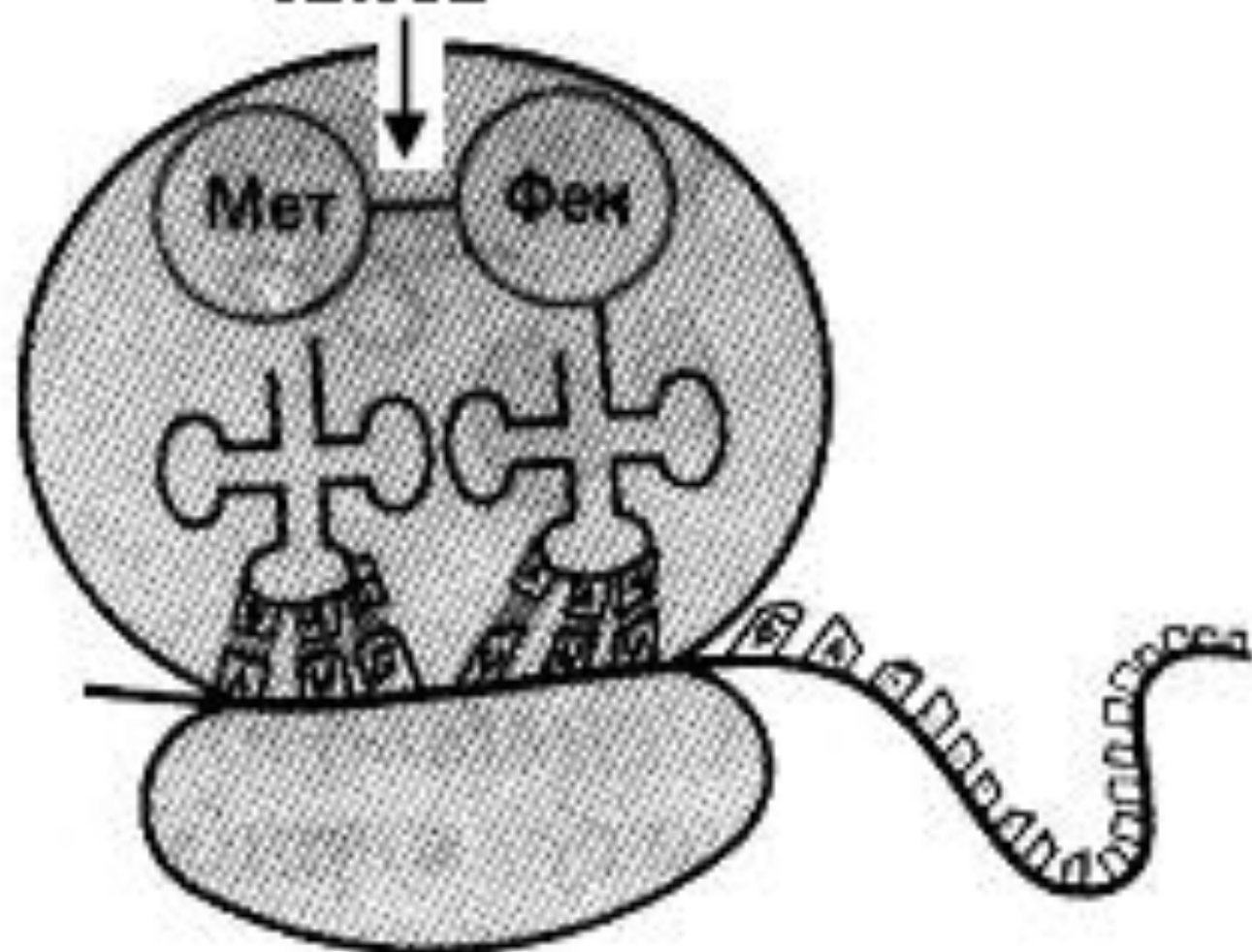
Пептидильный
центр

Аминоацильный
центр



2. Элонгация - удлинение по принципу триплетности генетического кода, неперекрываемости, непрерывности. Пептидильный и аминоацильный участки рибосомы находятся очень близко, поэтому между двумя АК, расположенными в них образуется пептидная связь под действием *пептидилтрансферазы*.

Пептидная
связь

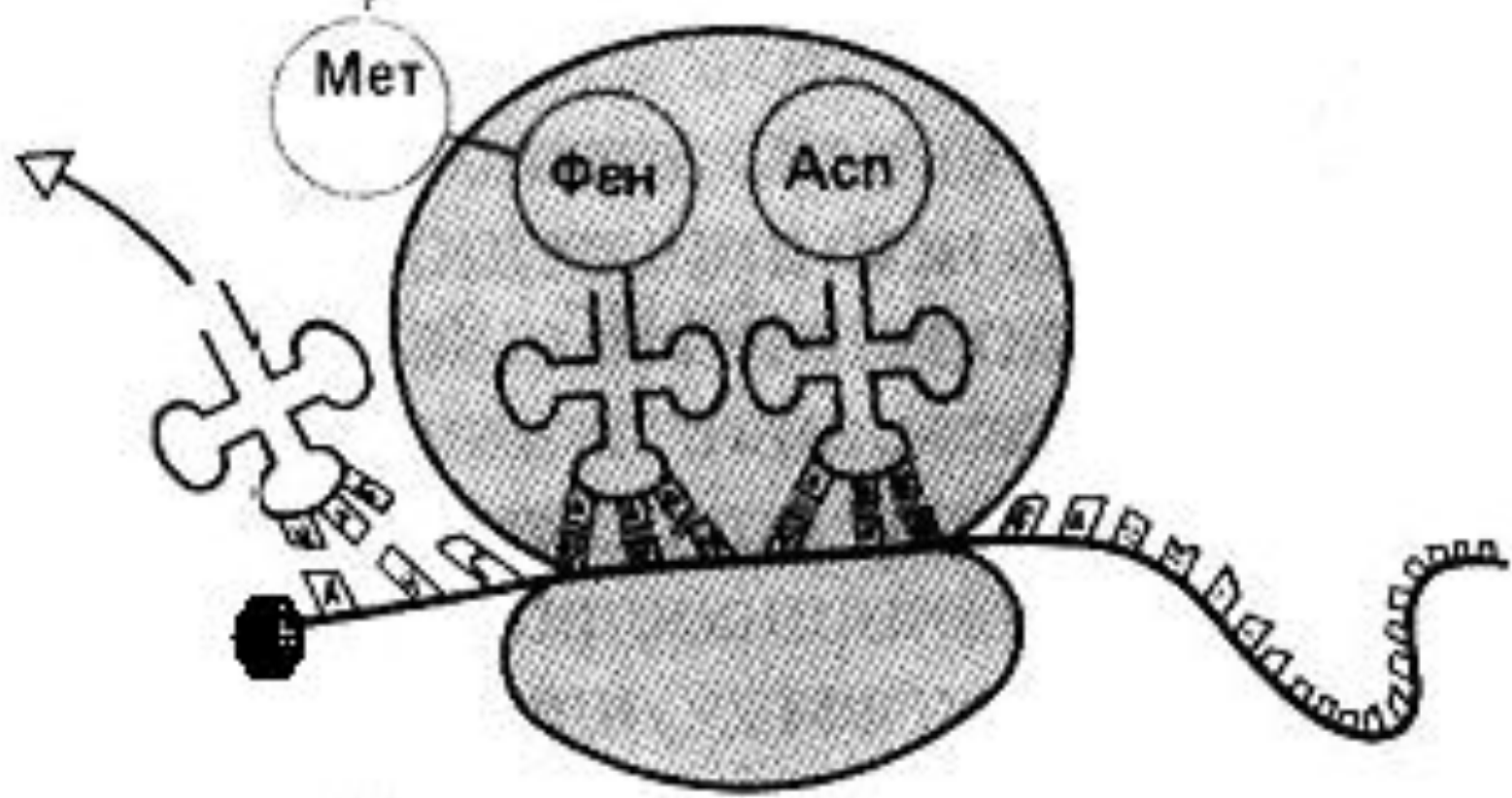


Растущий
полипептид

Мет

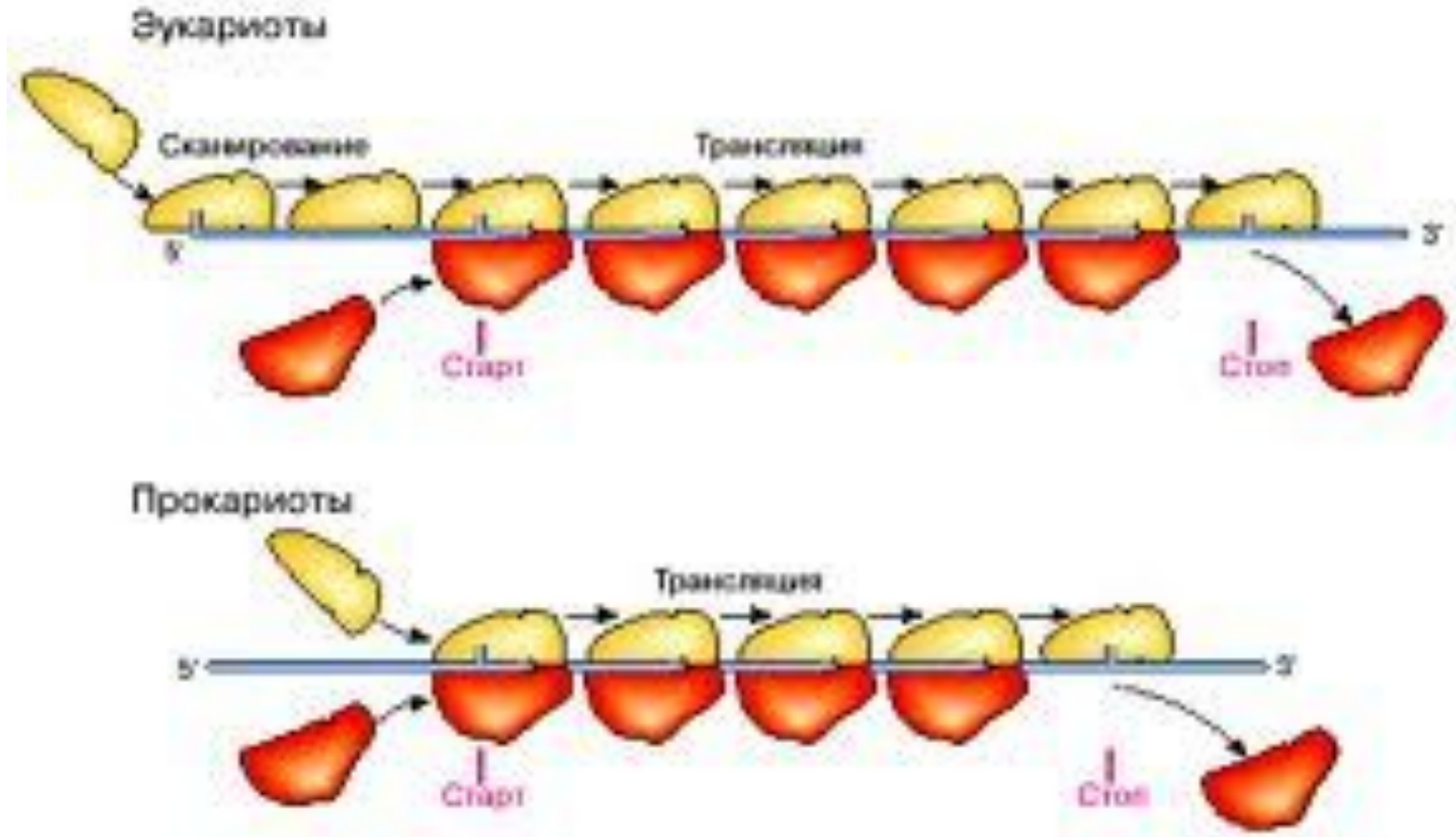
Фен

Асп



Полирибосома

По одной мРНК могут перемещаться несколько рибосом друг за другом – так синтезируется больше белка

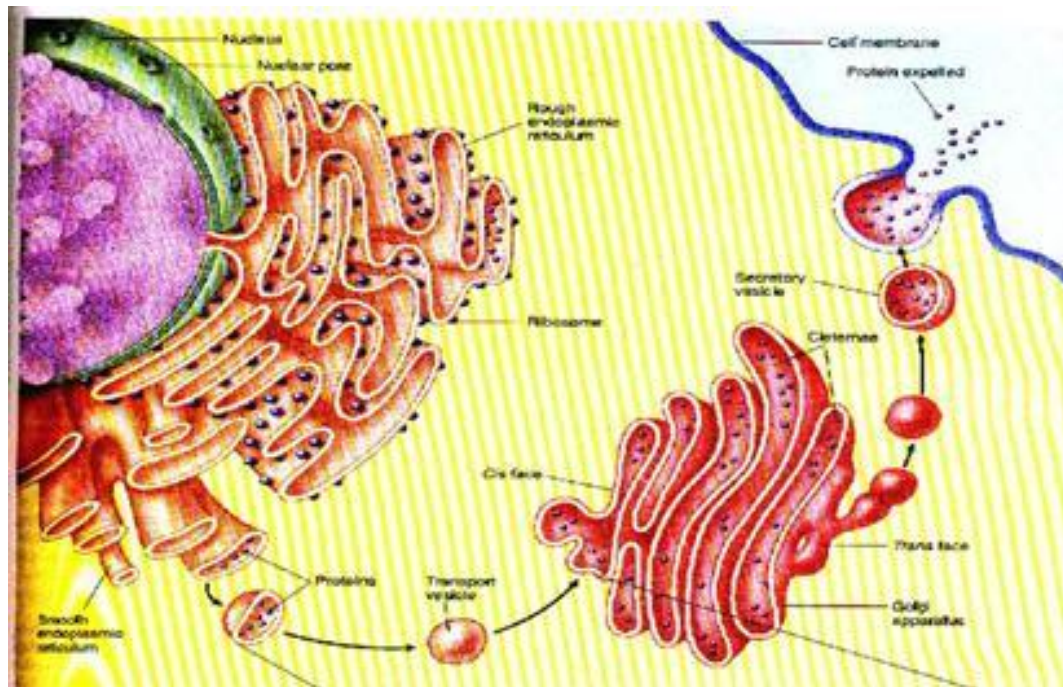


3. Терминация

Весь процесс идет до терминального кодона (УАА, УАГ, УГА), который входит в акцепторный участок рибосомы, после чего связь и-РНК с рибосомой теряется, рибосома распадается на 2 субъединицы.

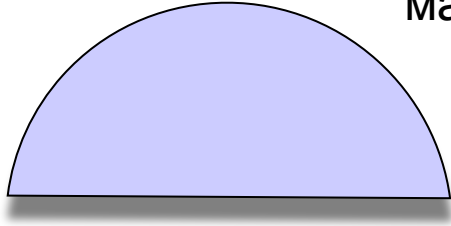
Посттрансляционные изменения – модификация

Образовавшийся первичный белок через ЭПС проходит в аппарат Гольджи, где осуществляется его модификация (белок приобретает вторичную структуру).



1.Инициация

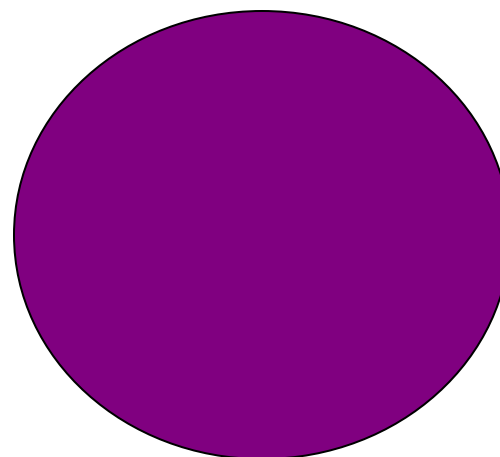
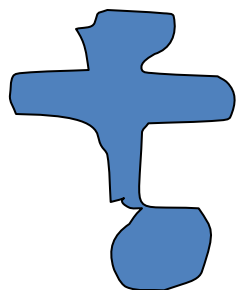
малая субъединица рибосомы



мРНК

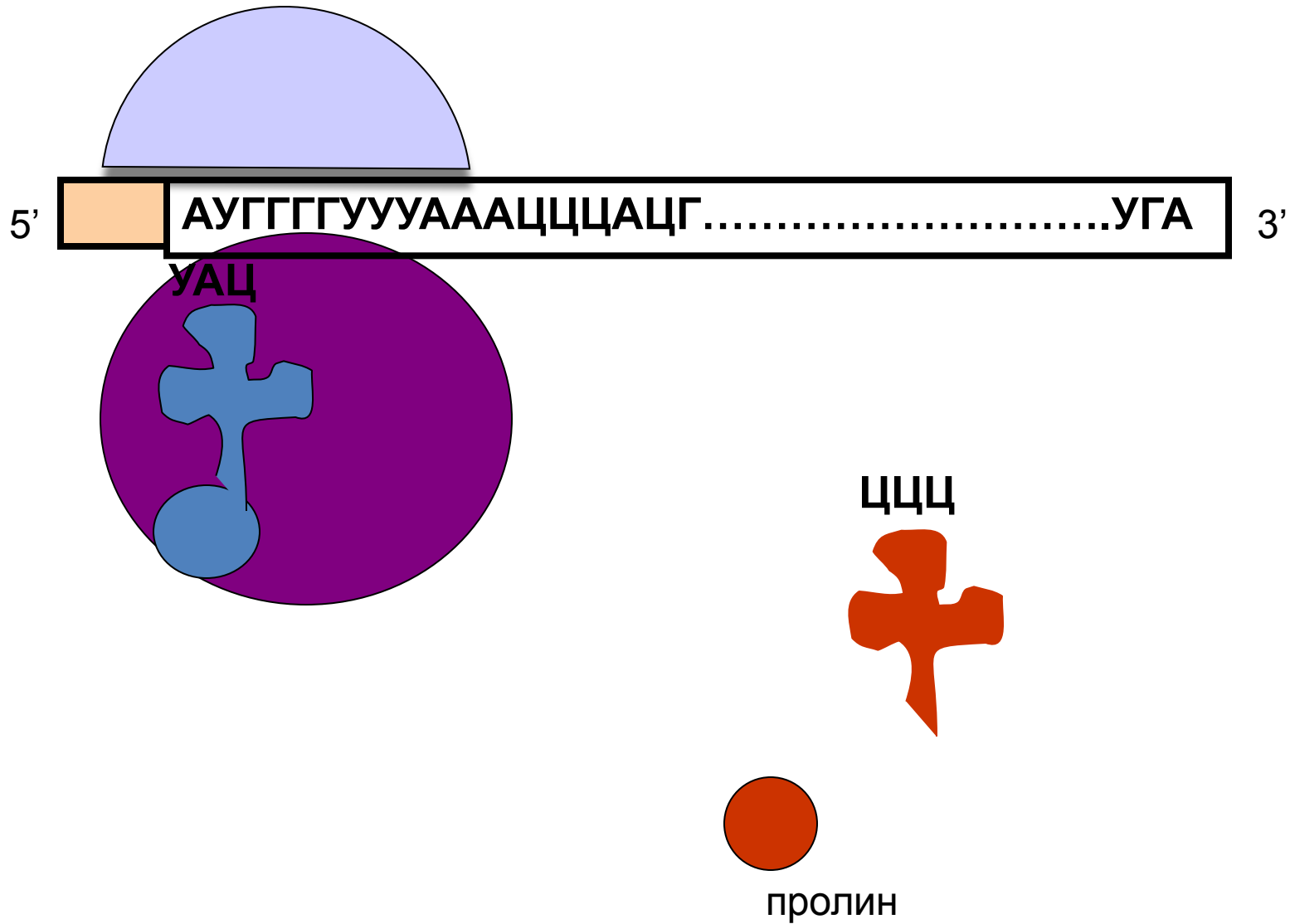


малая субъединица рибосомы



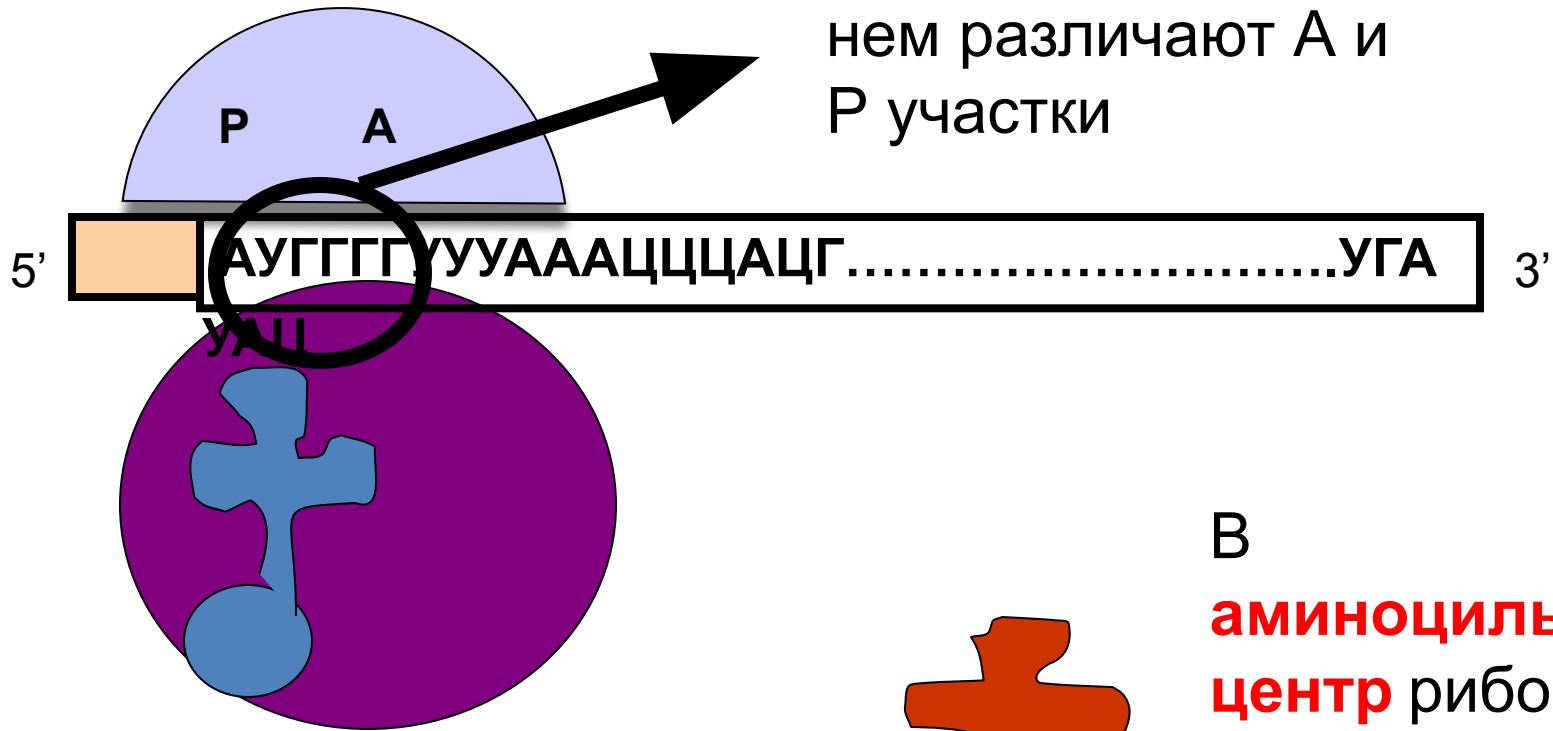
большая субъединица рибосомы

Иницирующий комплекс



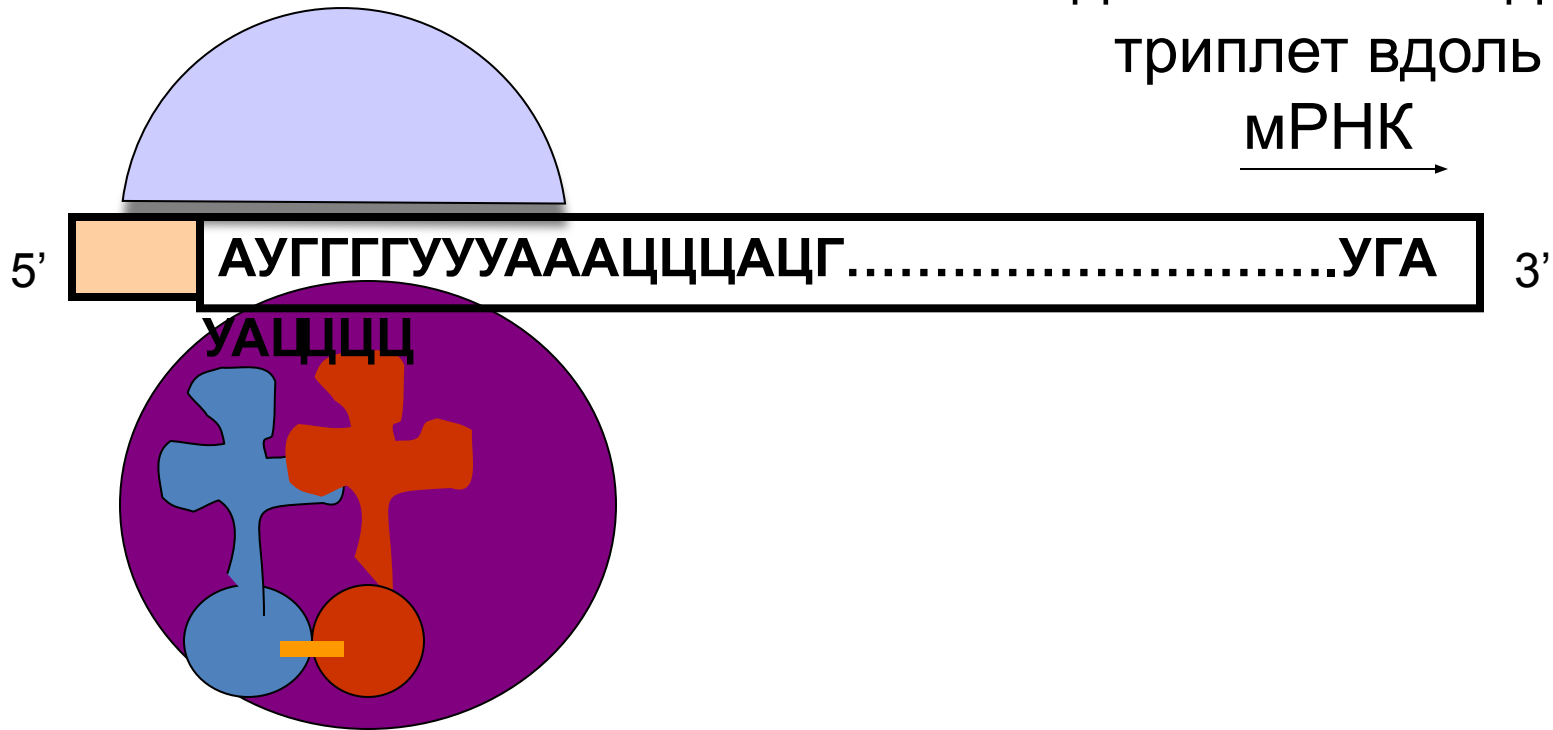
2.Элонгация

Функциональный центр рибосомы: в нем различают А и Р участки

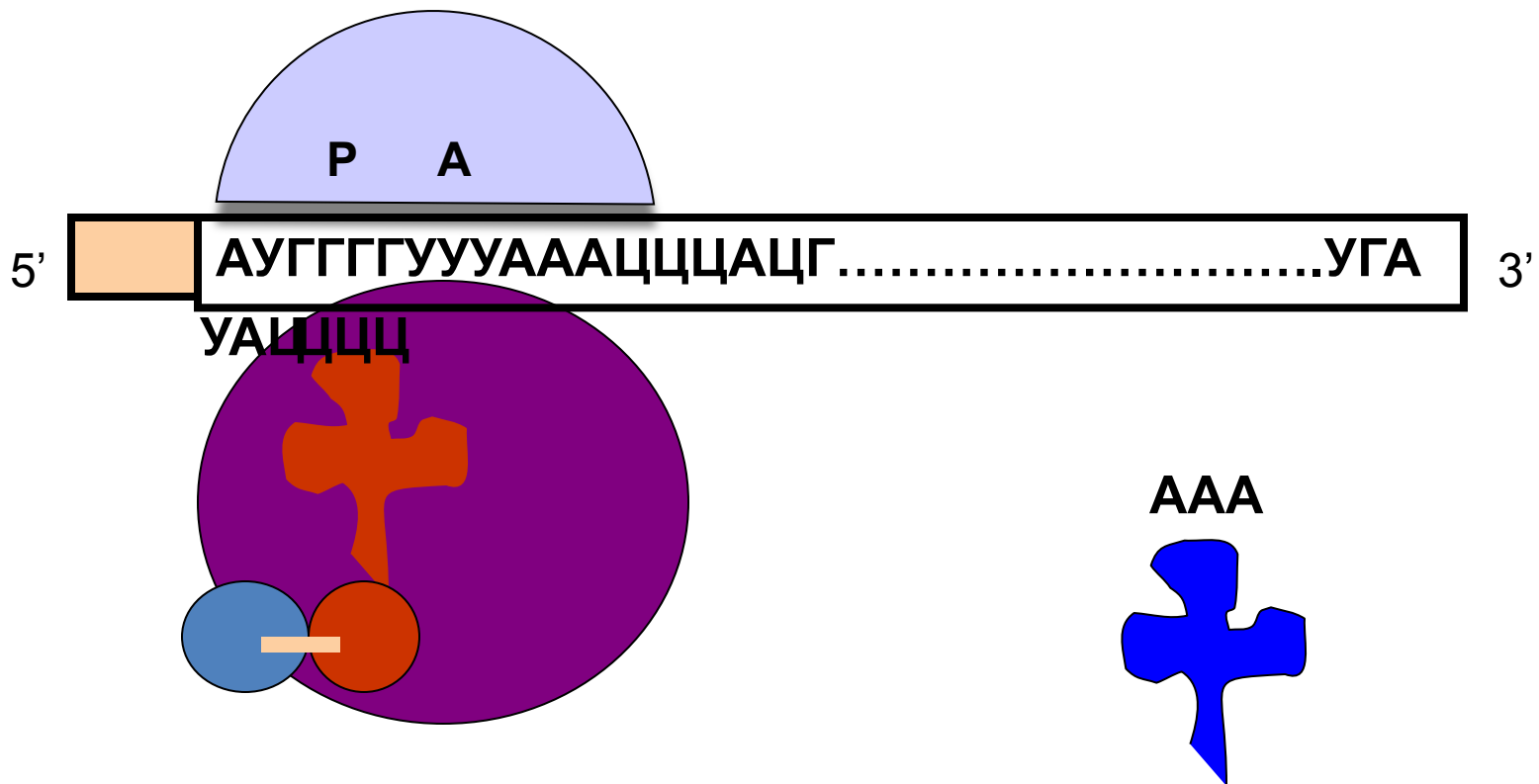


В **аминоцильный центр** рибосомы поступает т-РНК с аминокислотой.

Затем рибосома
сдвигается на один
триплет вдоль
мРНК

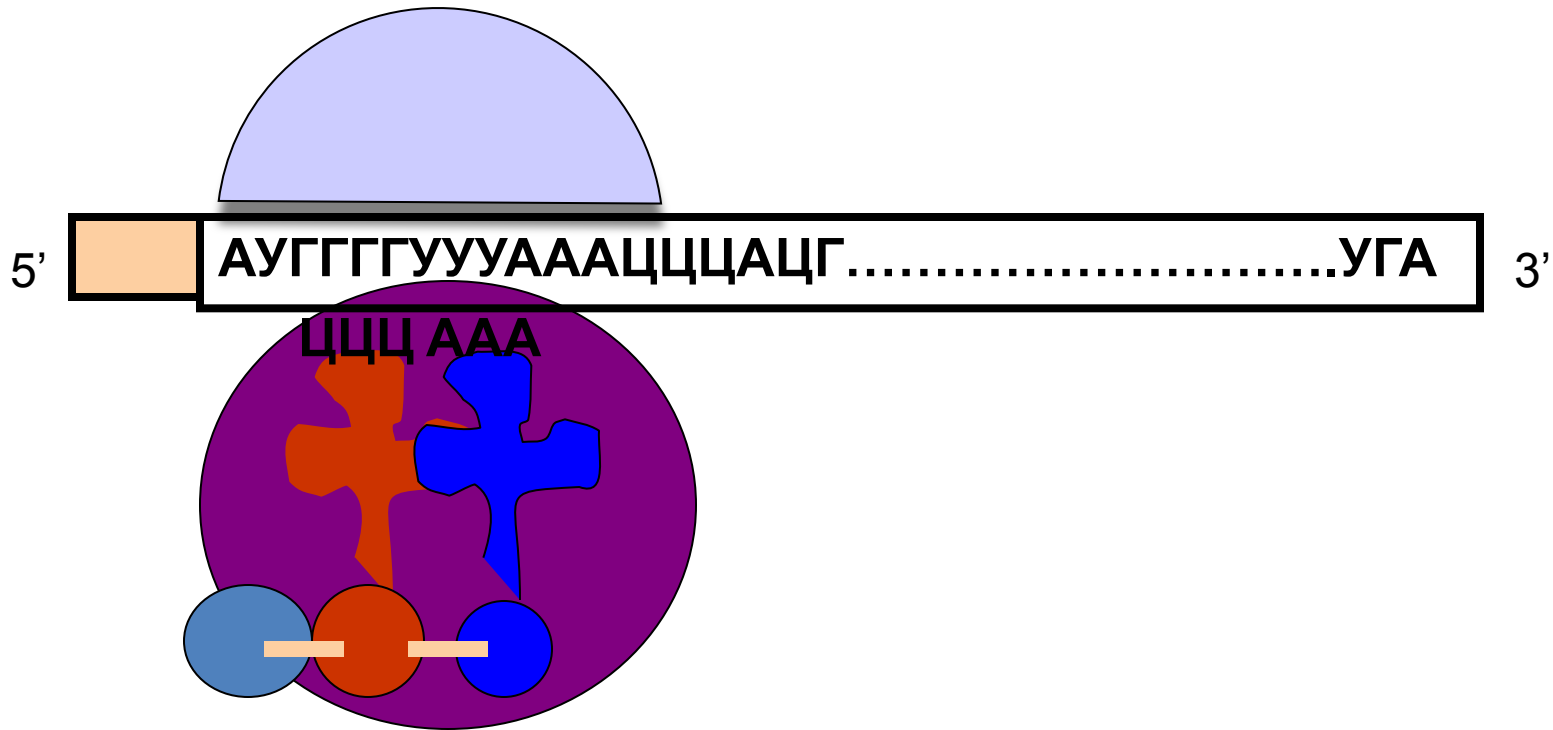


Между двумя
аминокислотами
образуется **пептидная
связь** и первая т РНК
уходит в цитоплазму за
новой аминокислотой



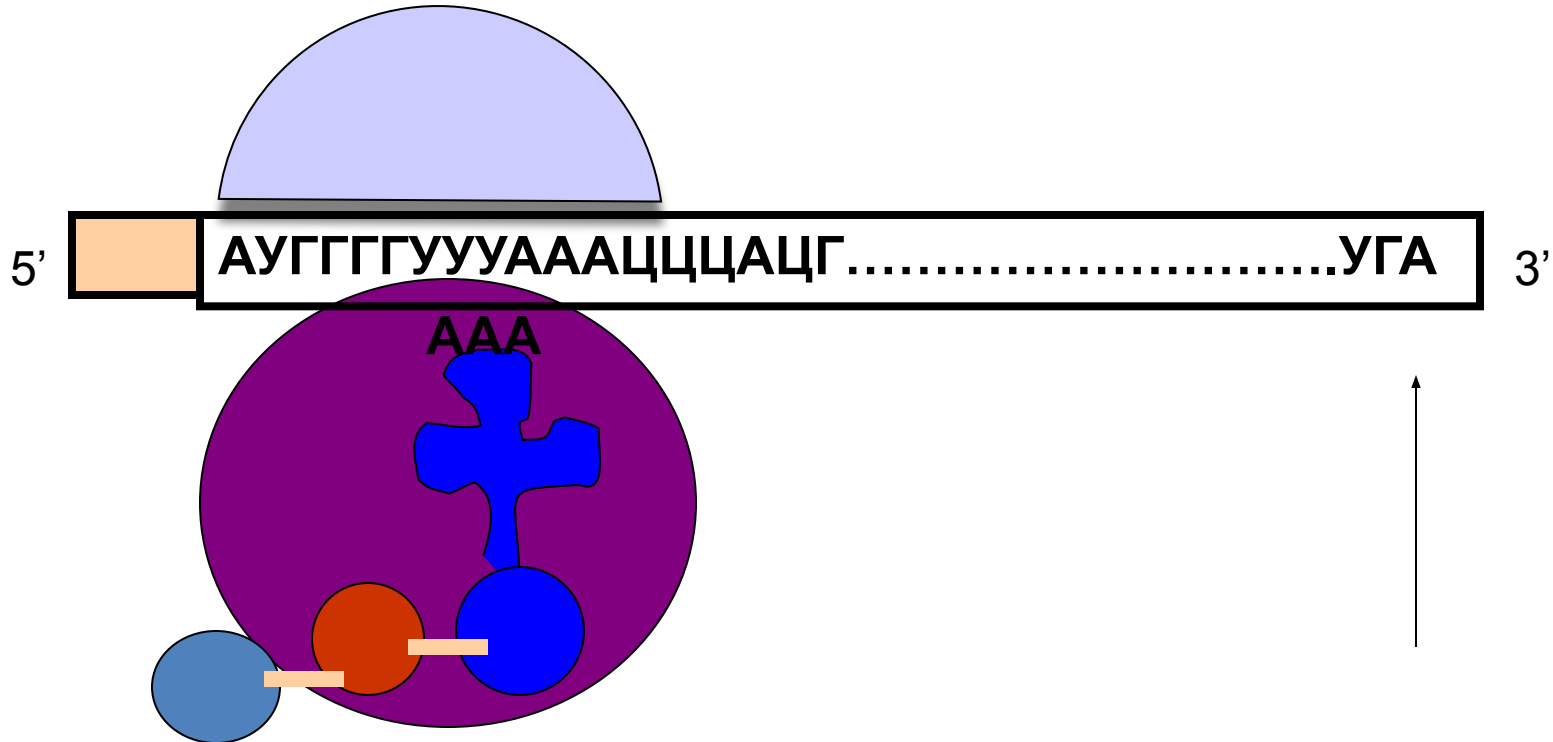
В А-участок подходит 3-я аминокислота

ЛИЗИН



Опять образуется
пептидная связь и опять
т РНК уходит, а
рибосома
передвигается на 1
триплет

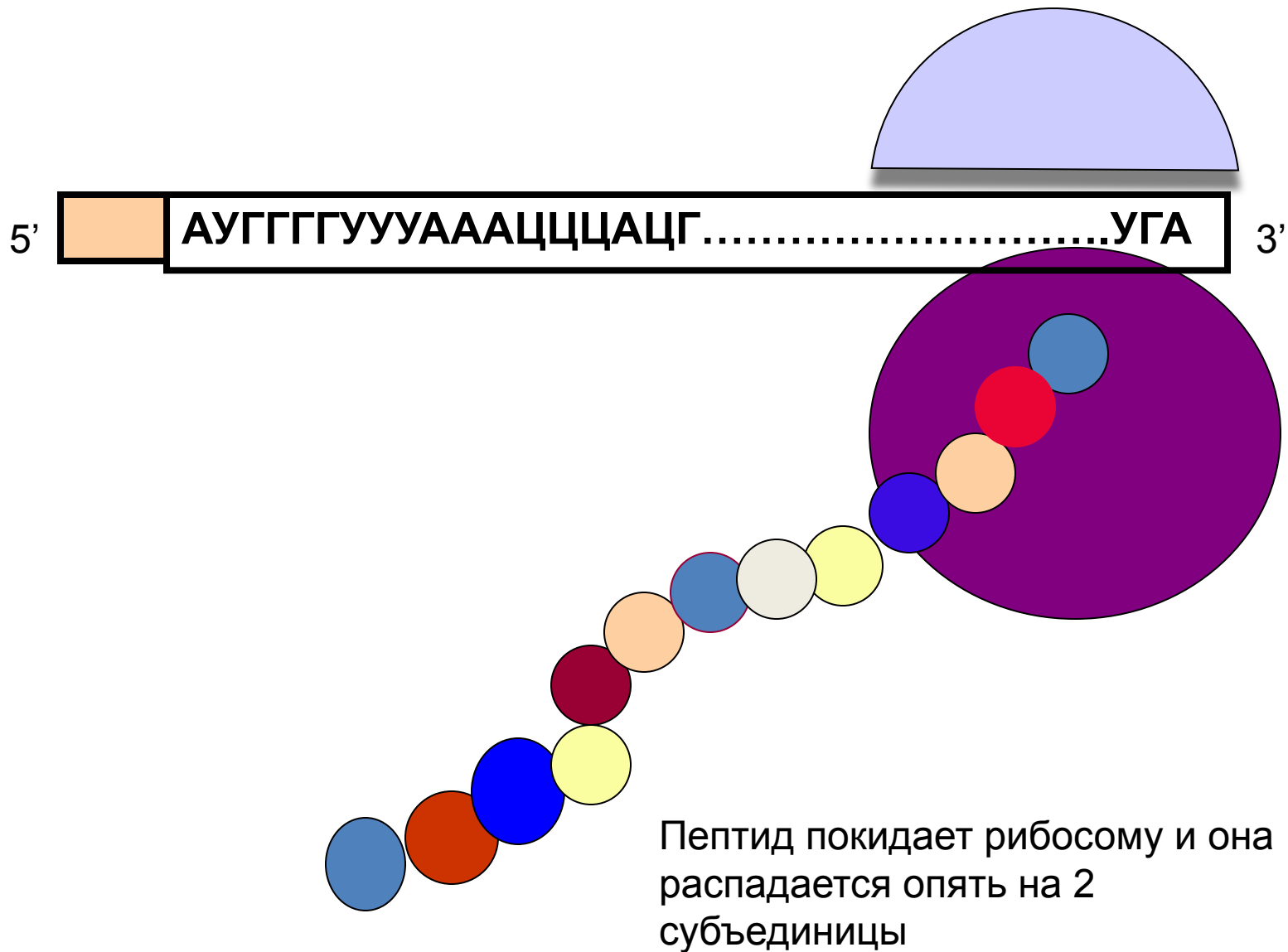
Рибосома продолжает движение,



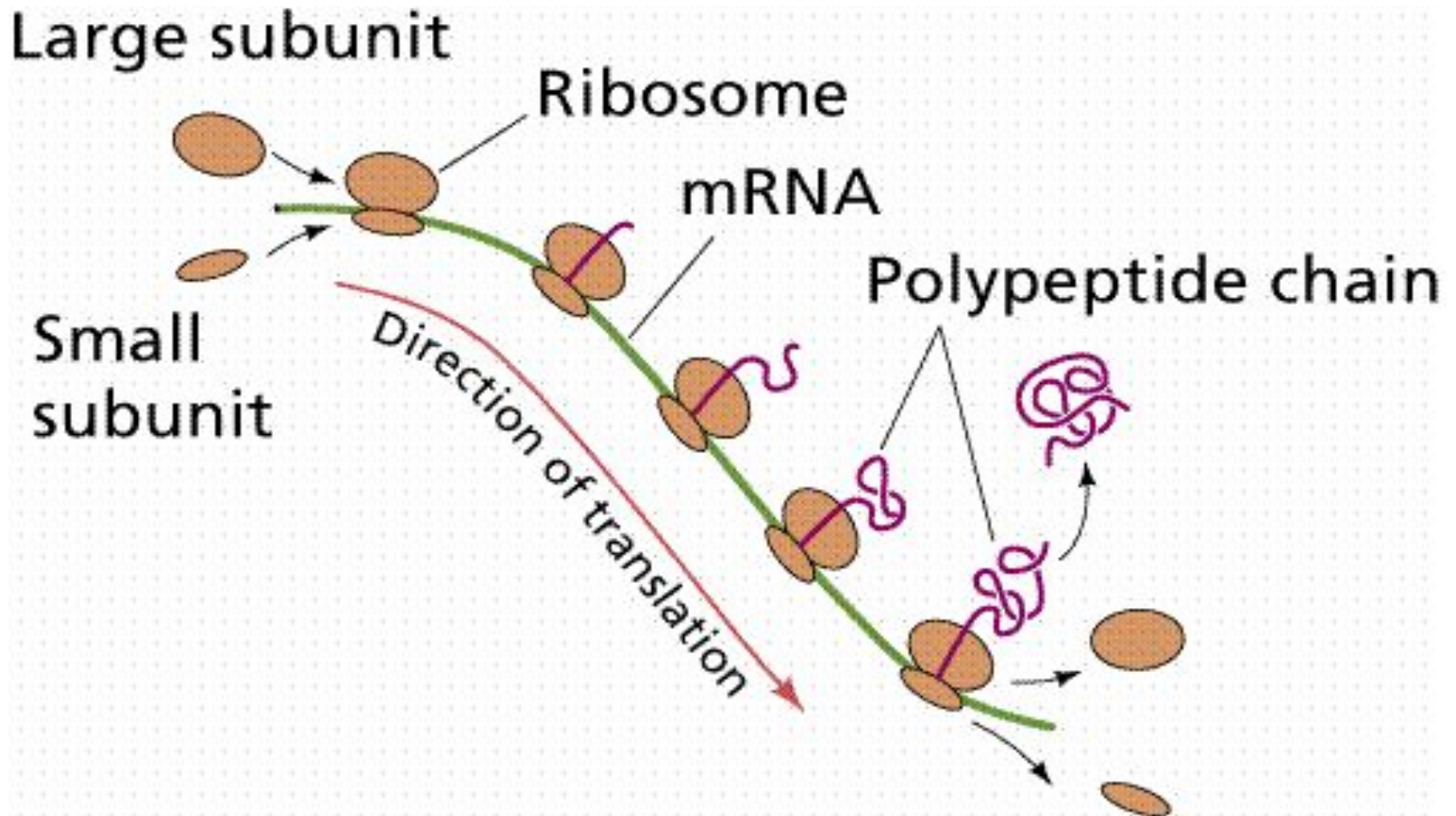
а пептид растет до тех пор, пока в А участок функционального центра не попадет один из стоп-триплетов

Никакая тРНК не присоединяется к ним и синтез белка оканчивается

3. Терминация

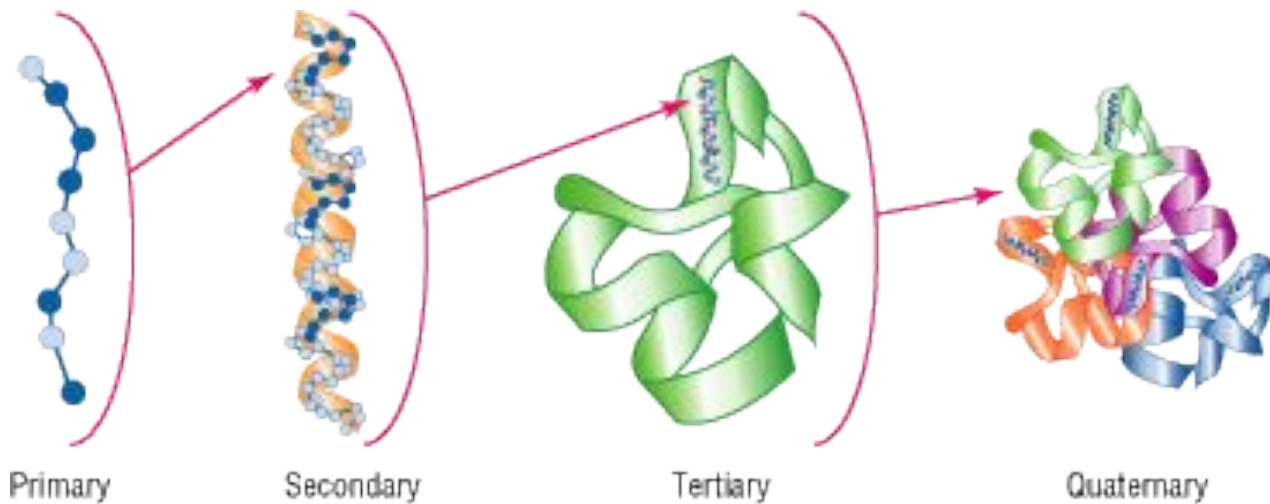


По одной мРНК могут перемещаться несколько рибосом друг за другом – так синтезируется больше белка

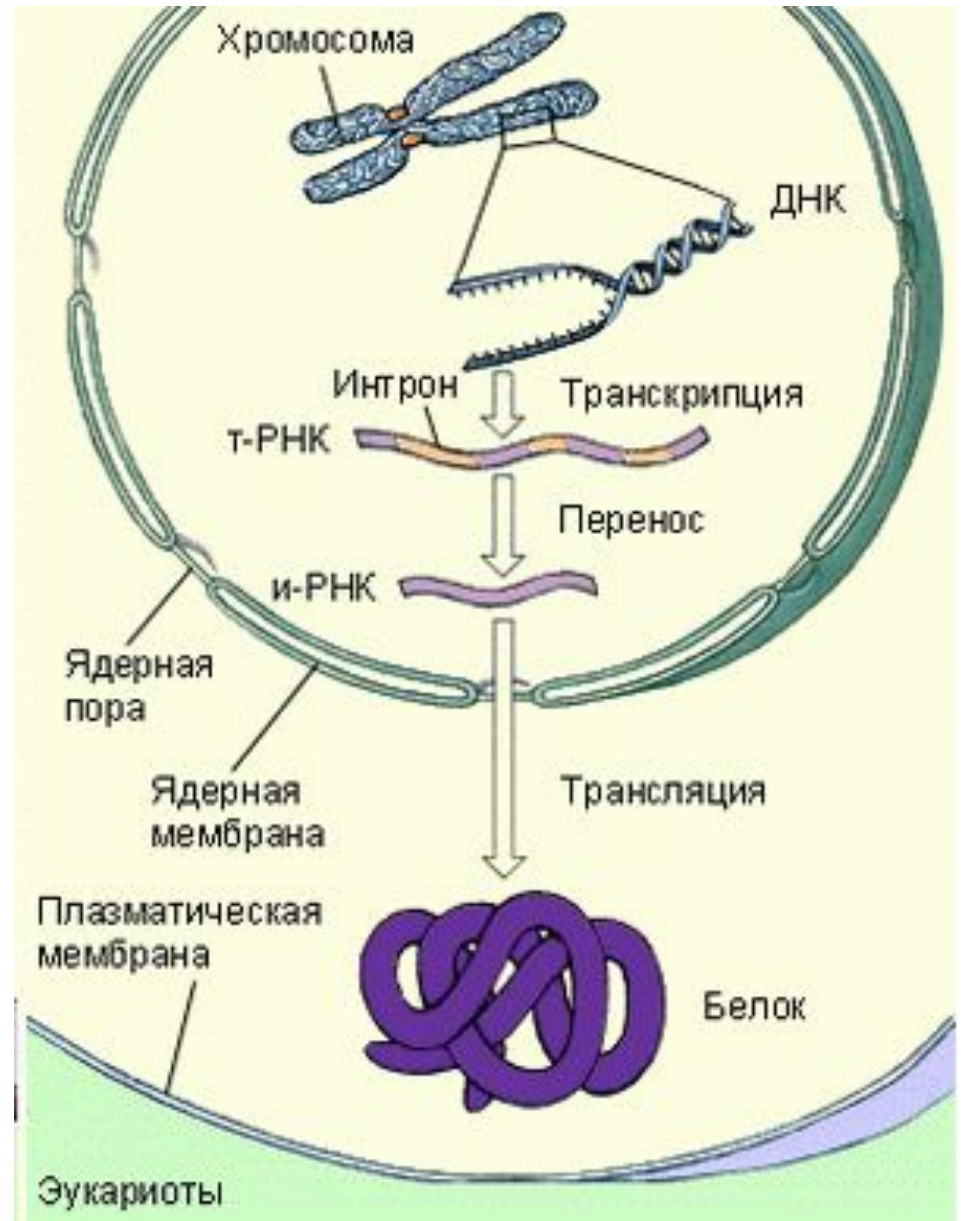


Фолдинг

– приобретение белком правильной конформации (2-ая,3-ая структура)



Обобщенная схема синтеза белка



Регуляция активности генов.

Работа лактозного оперона.

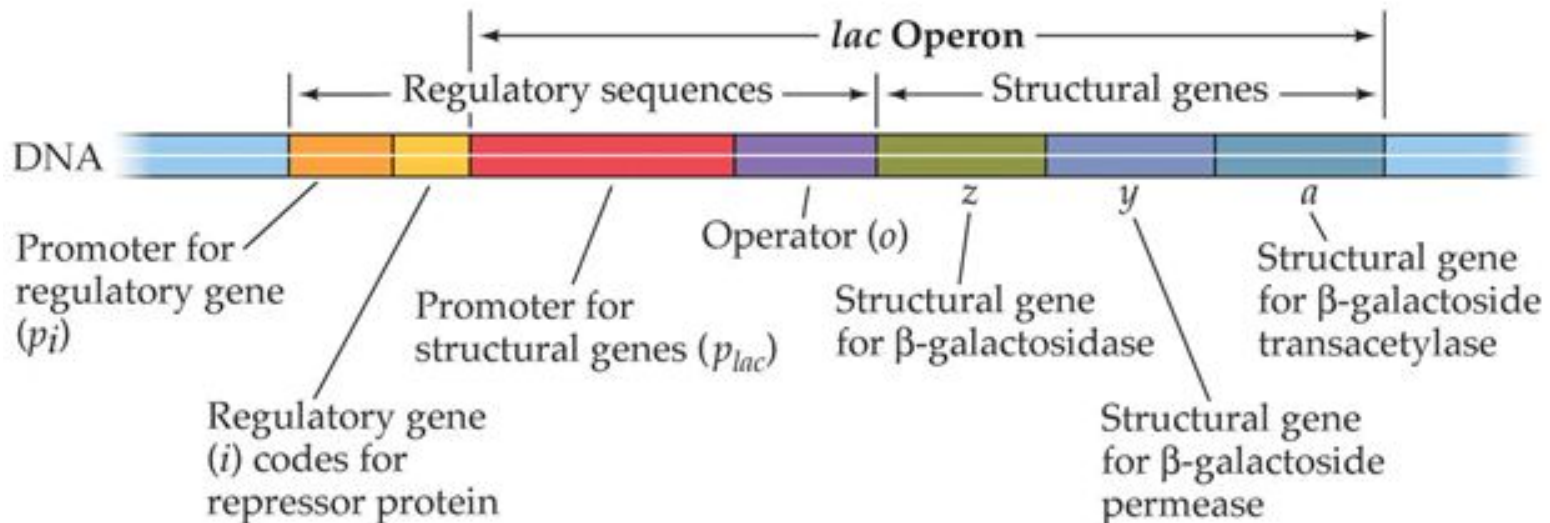
Общую теорию регуляции синтеза белка разработали **Ф. Жакоб** и **Р.Моно** (1961).

Объект кишечная палочка



Общие принципы

- Регуляция осуществляется с помощью специальных белков (**активаторы или репрессоры**), которые взаимодействуют со специальными регуляторными участками генов (**промоторы, операторы**)

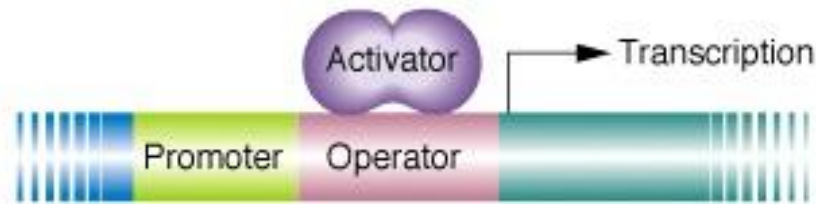


Механизмы регуляции

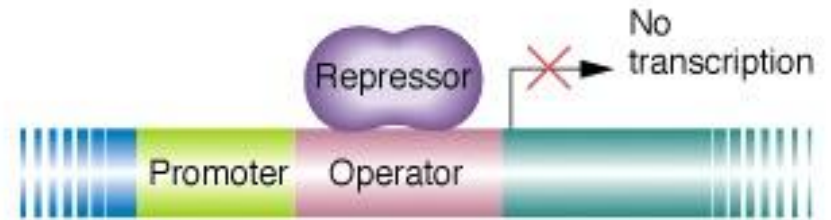
Позитивный – белок-активатор стимулирует транскрипцию

Негативный – белок-репрессор блокирует транскрипцию

Positive regulation



Negative regulation



(No activator)

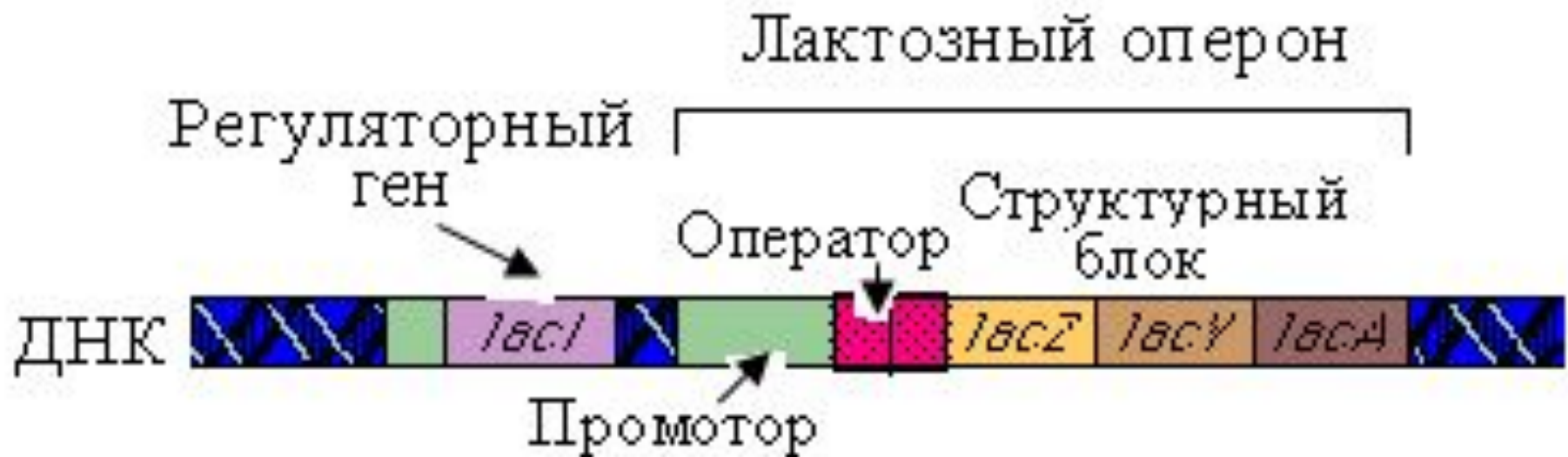


(No repressor)

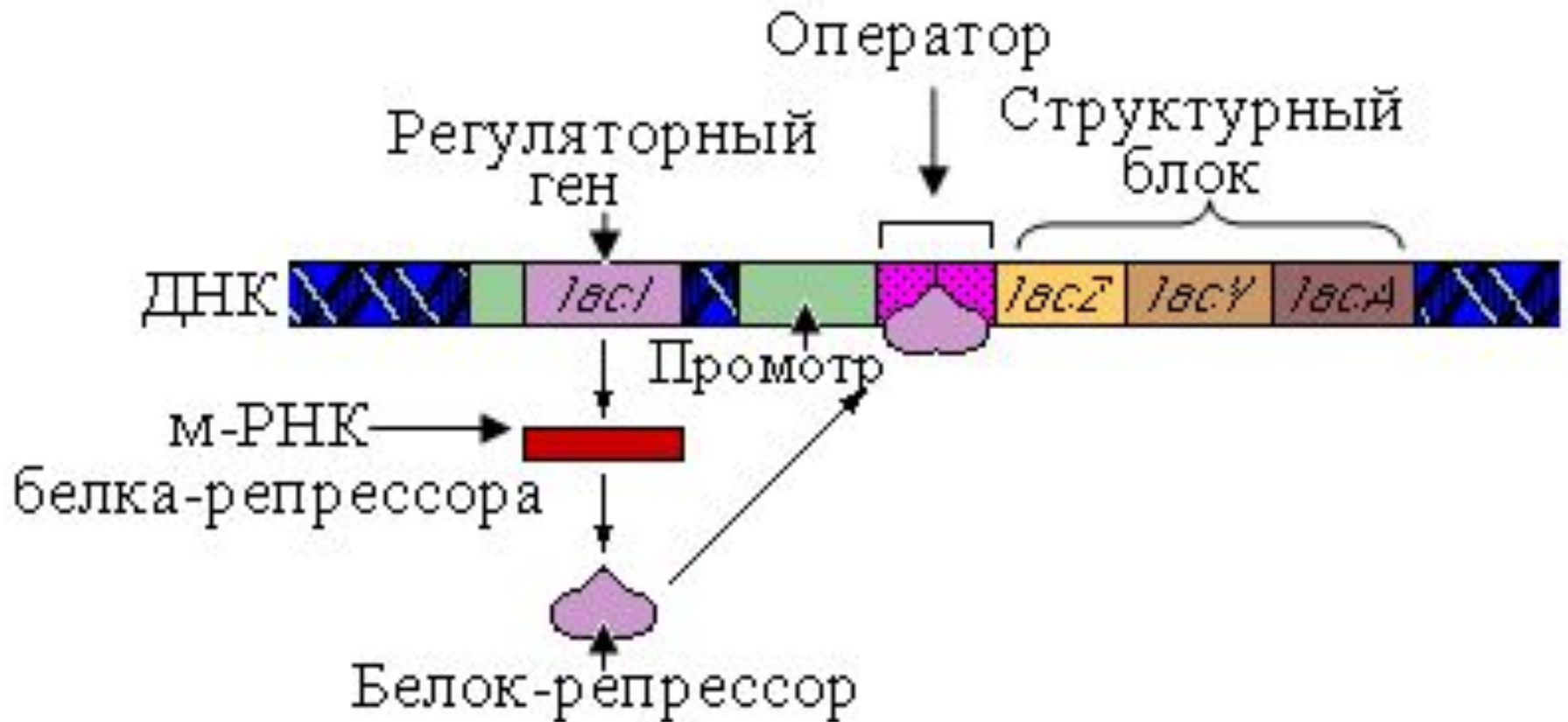
Механизмы регуляции

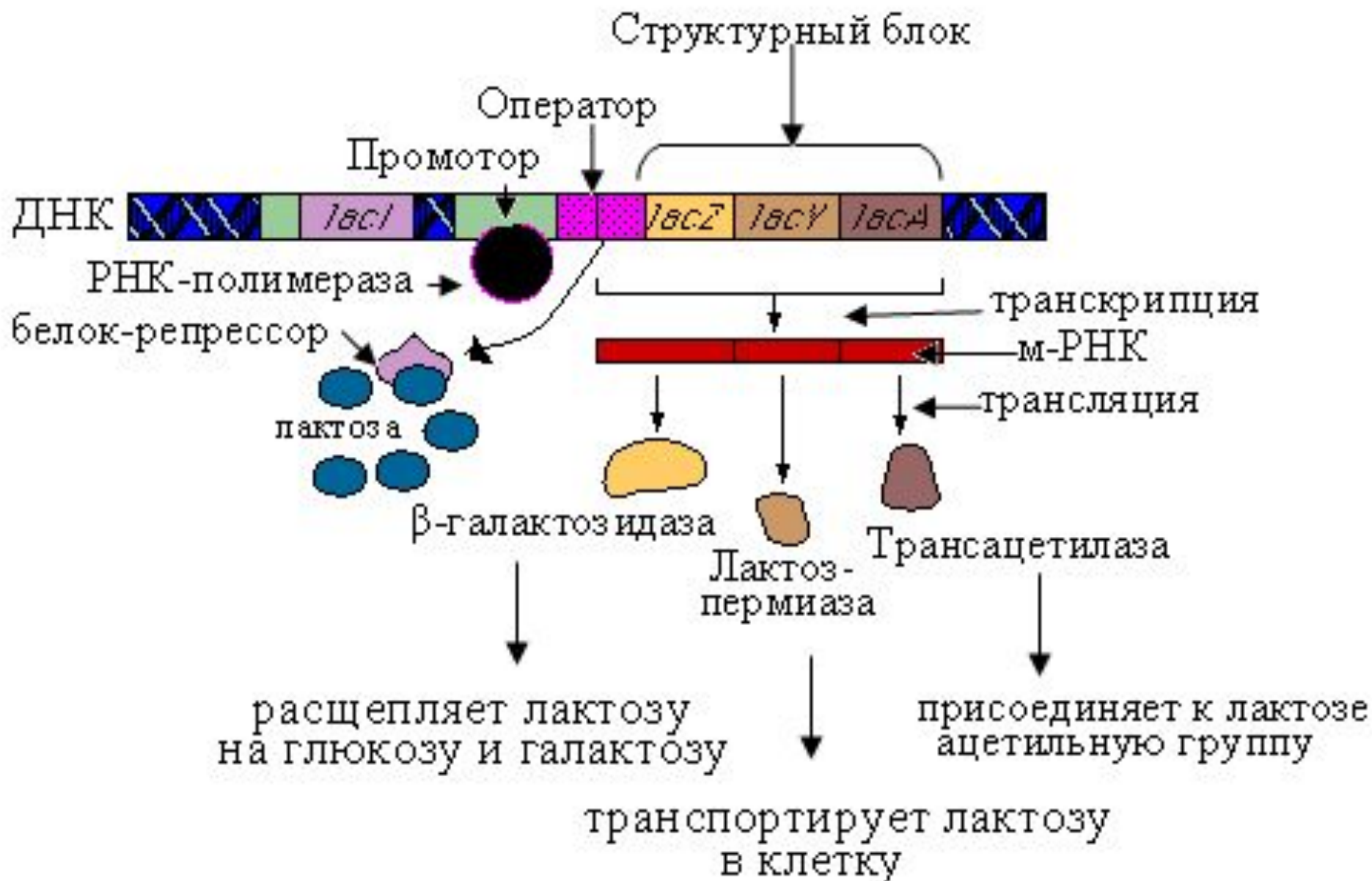
- У прокариот большая часть генов работает, поэтому преобладает негативная регуляция (проще выключить 5% генов, чем включить 95%)
- У эукариот работает 5% генов, поэтому преобладает позитивная регуляция.

Лактозный оперон



Работа лактозного оперона

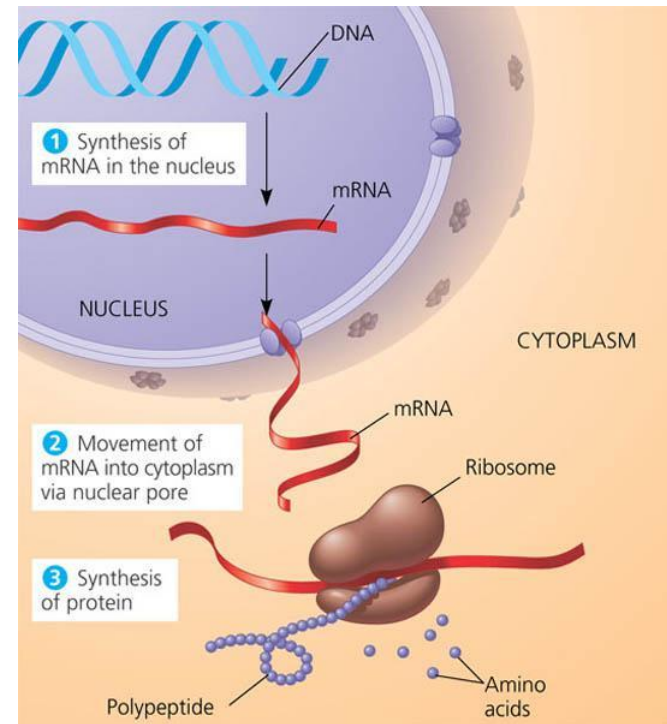




Регуляция активности генов

эукариот

- ✓ На уровне хроматина
- ✓ На уровне транскрипции и формирования иРНК
- ✓ Поттранскрипционный контроль (регуляция механизмов процессинга)
- ✓ Трансляционный контроль (на этапе инициации)
- ✓ Поттрансляционный контроль (на этапе модификации)



Неспецифическая:

- СААТ
- ТАТА

**Тип
регуляци
и**

Специфическая
(регуляторные последовательности):

- Энхансеры
- Сайленсоры
- Инсуляторы