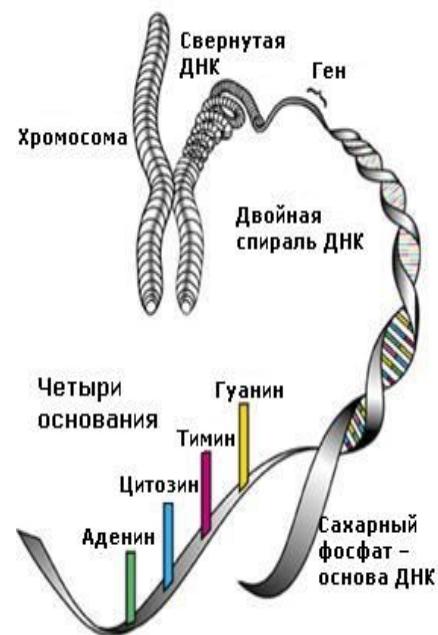
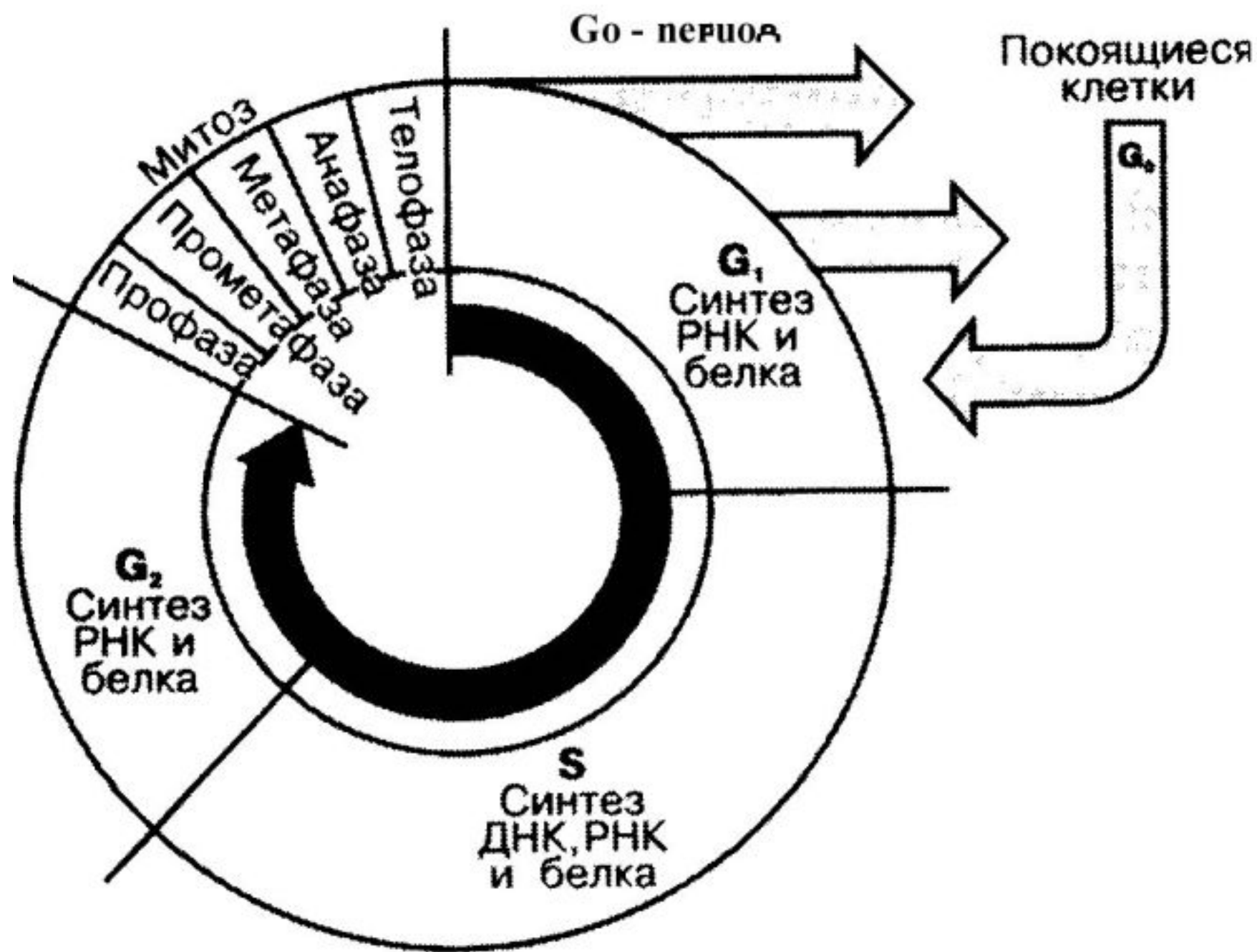


**Основы
молекулярной
биологии.
ДНК.РНК.
Биосинтез
белка.**



Лектор:
к.б.н. Смирнова С.



Клеточный цикл

ИНТЕРФАЗА		
G_1 1 период интерфазы	S 2 период интерфазы	G_2 3 период интерфазы
1. Транскрипция 2. Интенсивный синтез белка 3. Рост клетки	1. Редупликация (удвоение) ДНК 2. Синтез белков хромосом 3. Утолщение хромосом	Интенсивная подготовка к митозу
МИТОЗ		



Молекулярная биология – комплекс биологических наук, изучающих механизмы *хранения*, *передачи* и *реализации* генетической информации

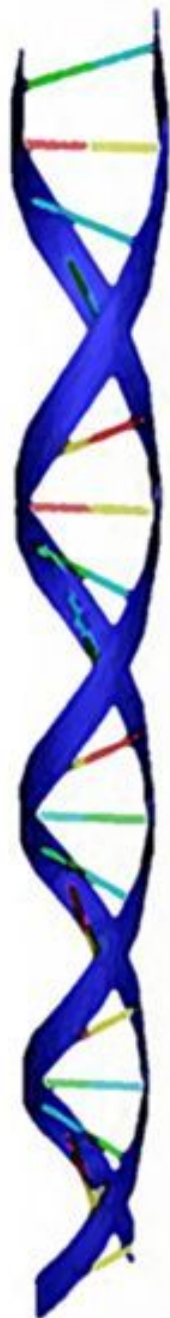
Центральная догма молекулярной биологии



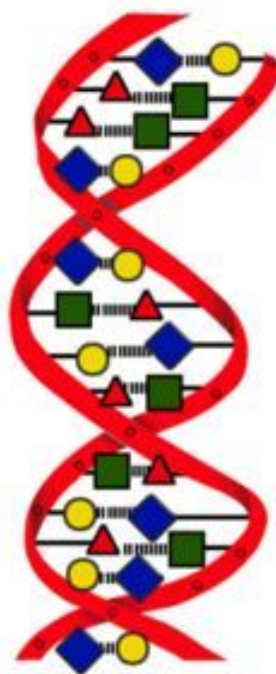
Молекулярная биология – это наука о биополимерах: белках и нуклеиновых кислотах (ДНК и РНК) и их взаимоотношениях

Центральная догма молекулярной биологии гласит, что информация, закодированная в ДНК, передается в РНК-мессенджер (мРНК), которая затем направляет синтез белка. Набор инструкций, позволяющих расшифровать нуклеотидную последовательность мРНК в аминокислоты, называется **генетическим кодом**. Универсальный характер этого генетического кода стимулировал достижения в области научных исследований, сельского хозяйства и медицины.

В природе существует 2 вида нуклеиновых кислот



ДНК
Дезоксирибо-
нуклеиновые
кислоты



ДНК



РНК

РНК
Рибонуклеиновые
кислоты

1953

**Открыта
структура
ДНК**

**Дата
рождения
молекулярной
биологии**



Джеймс
Уотсон

Фрэнсис
Крик



**James Dewey
Watson**

James D. Watson

**THE
DOUBLE HELIX**

*A Personal Account of the Discovery
of the Structure of DNA*

Francis Crick
James D. Watson

SCRIBNER CLASSICS



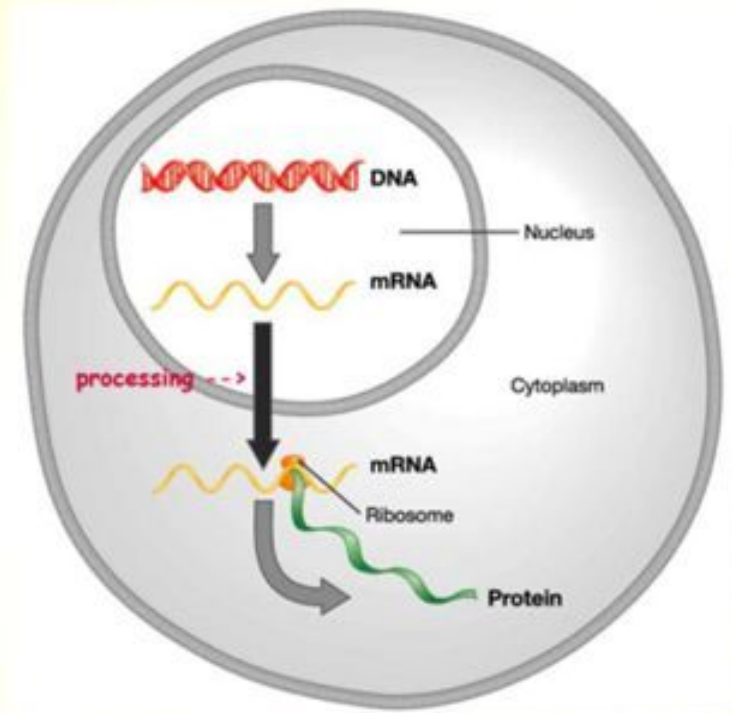
**Francis Harry Compton
Crick**

Нобелевская премия 1962

Нуклеиновые кислоты (НК)

К нуклеиновым кислотам относят высокополимерные соединения, образующие при гидролизе пуриновые и пиримидиновые основания, пентозу и фосфорную кислоту. Нуклеиновые кислоты содержат С, Н, О, Р и N.

Различают два класса нуклеиновых кислот: **рибонуклеиновые кислоты (РНК)**, содержащие сахар рибозу ($C_5H_{10}O_5$) и **дезоксирибонуклеиновые кислоты (ДНК)**, содержащие сахар дезоксирибозу ($C_5H_{10}O_4$).



Значение нуклеиновых кислот для живых организмов заключается в обеспечении хранения, реализации и передачи наследственной информации.

ДНК содержится в ядре, митохондриях и хлоропластах – хранят генетическую информацию. РНК – содержится еще и в цитоплазме и отвечает за биосинтез белка.



НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ

МОНОМЕРЫ - НУКЛЕОТИДЫ

**ДНК –
дезоксирибонуклеиновая
кислота**

**РНК
рибонуклеиновая
кислота**

Состав нуклеотида в ДНК

**Азотистые
основания:**

Аденин (А)
Гуанин (Г)
Цитозин (Ц)
Тимин (Т)

**Дезокси-
рибоза**

Остаток
фосфорной
кислоты

Информационная
(матричная)
РНК (и-РНК)

Транспортная
РНК (т-РНК)

Рибосомная РНК (р-РНК)

Состав нуклеотида в РНК

**Азотистые
основания:**

Аденин (А)
Гуанин (Г)
Цитозин (Ц)
Урацил (У):

Рибоза

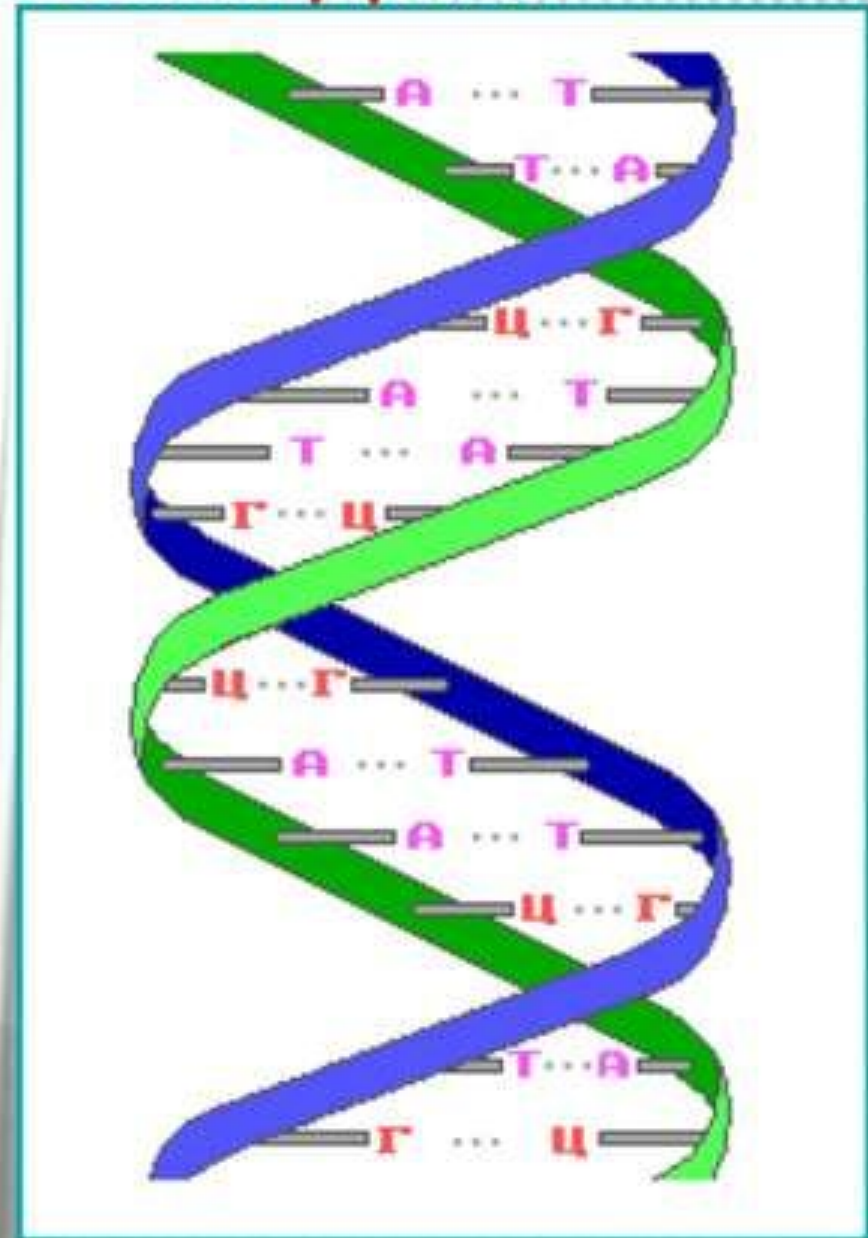
Остаток
фосфорной
кислоты



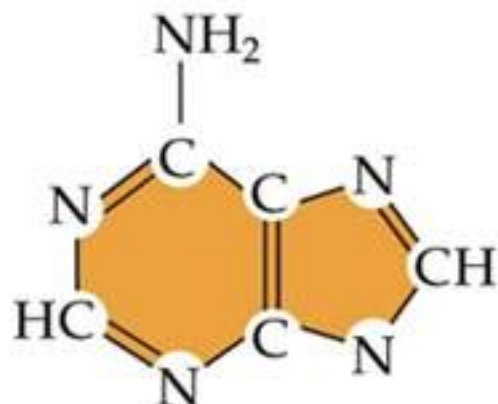
Схематическое строение ДНК

Нуклеотиды:

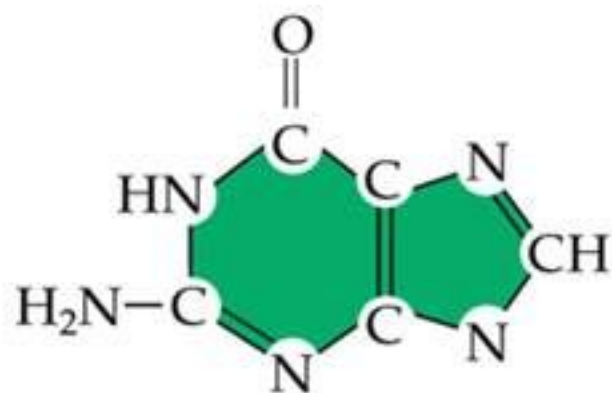
1. Расположены друг от друга на расстоянии **0,34нм**
2. Масса одного нуклеотида равна **345**.
3. Ширина спирали **2нм**
4. Эти величины **постоянные**



ДНК



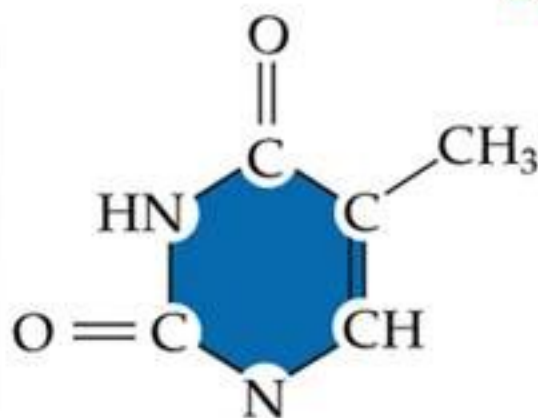
Аденин, А



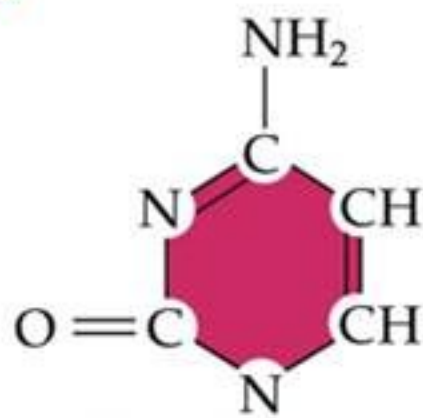
Гуанин, Г

Пурины

Пиримидины

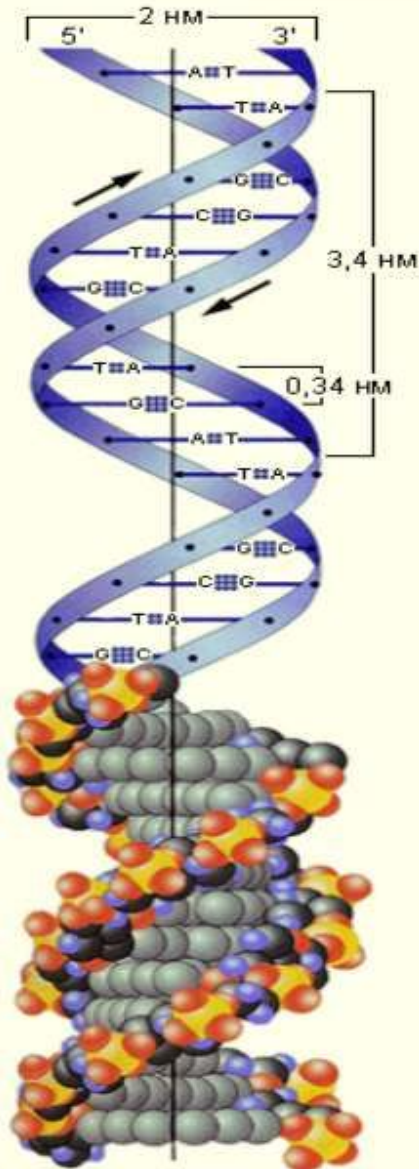


Тимин, Т



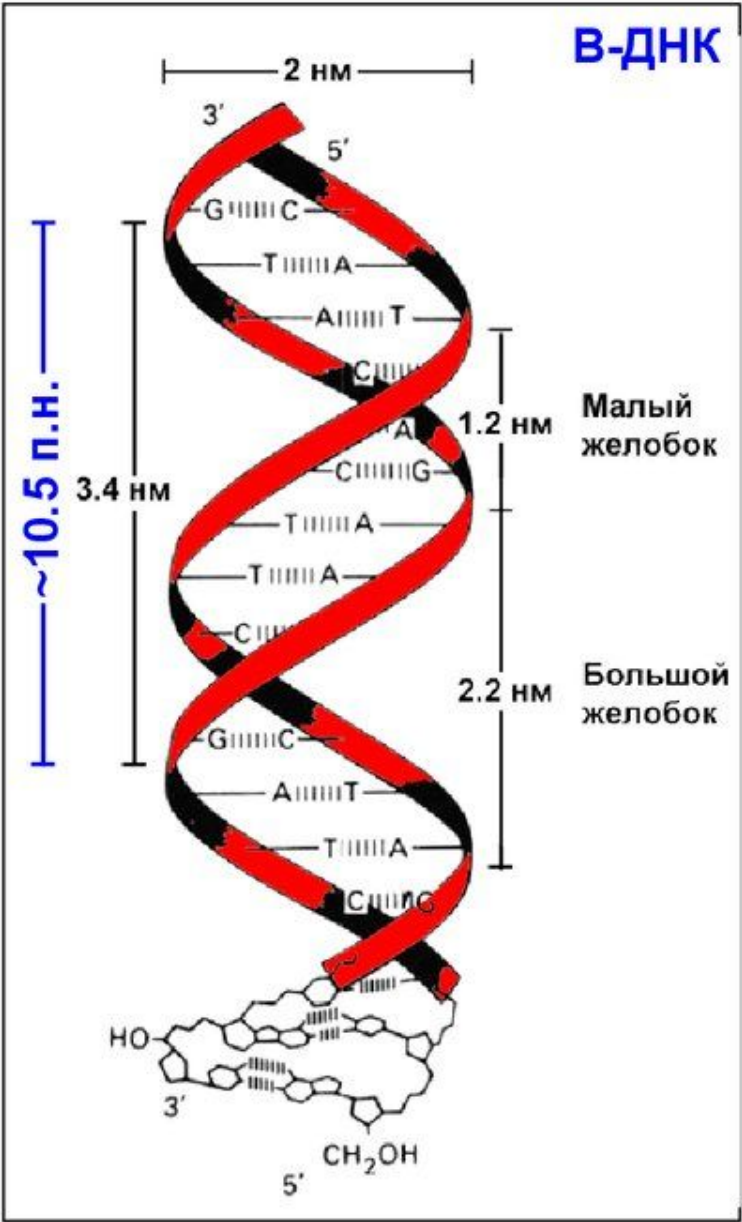
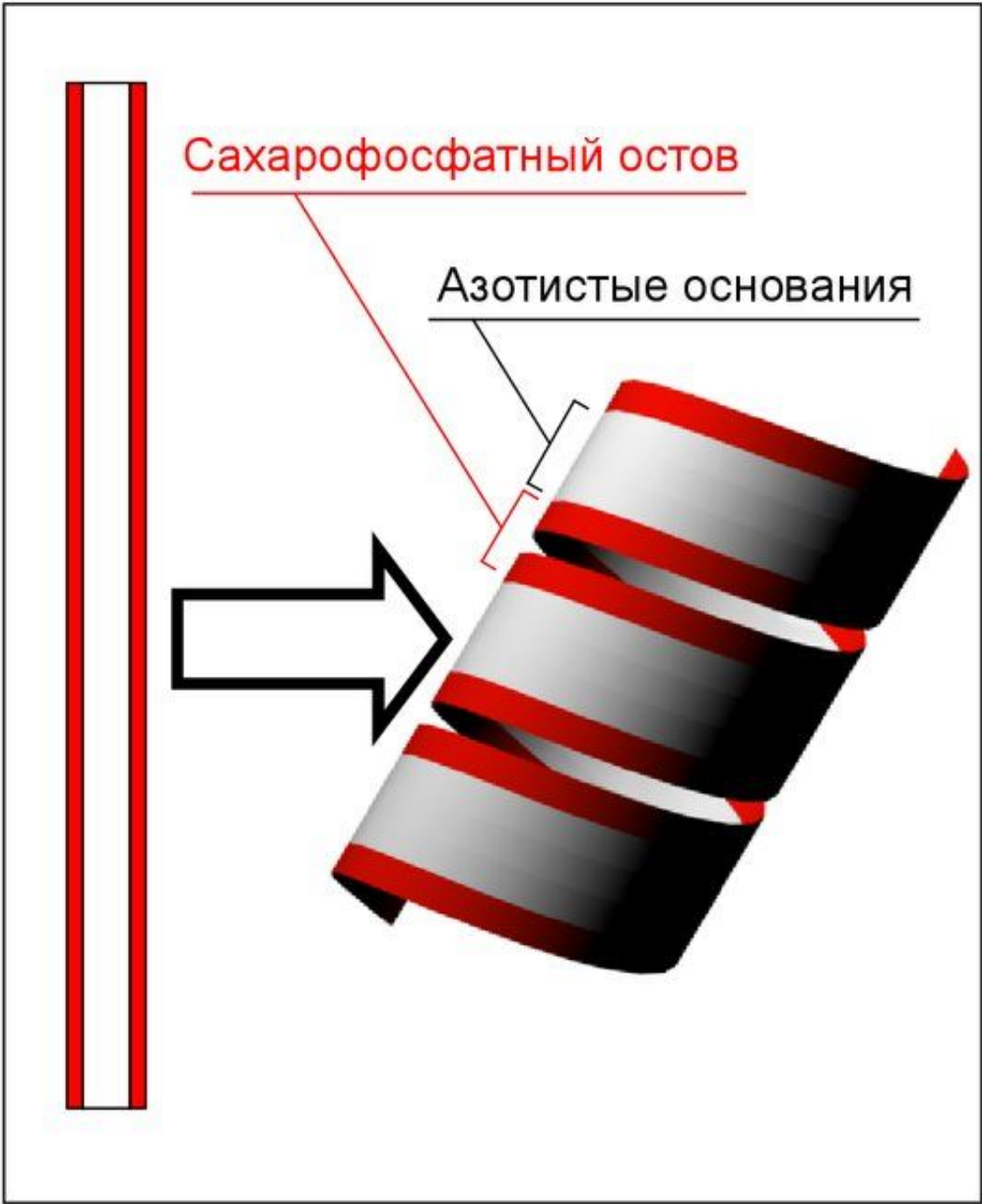
Цитозин, Ц

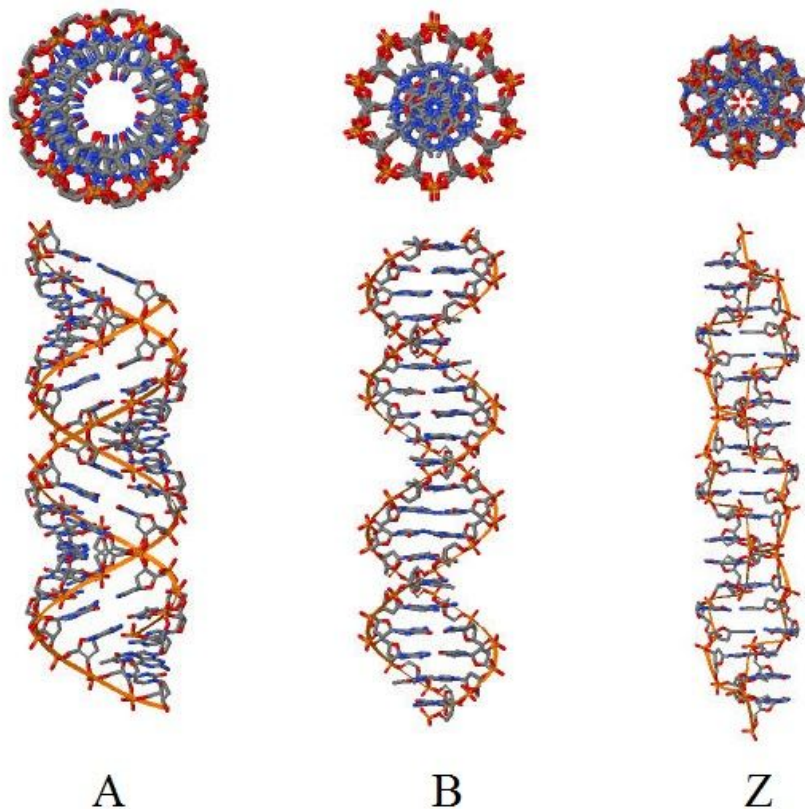
Параметры двойной спирали ДНК



- две цепи ДНК закручены в спираль вокруг общей оси
- цепи комплементарны и антипараллельны
- азотистые основания находятся внутри молекулы ДНК,
- снаружи находится сахаро-фосфатный скелет
- диаметр спирали - 2 нм, каждые 10 п.н. составляют один виток спирали
- Расстояние между нуклеотидами – 0,34 нм

Двойная спираль ДНК





Двойная спираль ДНК может быть представлена несколькими формами: **правозакрученными** **спиралями А и В**, и **левозакрученной Z-спиралью**. Наиболее распространенной формой является В-спираль, а спирали А и Z образуются при изменении условий.



Принципы строения ДНК



Нерегулярность

Двухцепочечность

Комплементарность

Антипараллельность

1950

Правила Чаргаффа

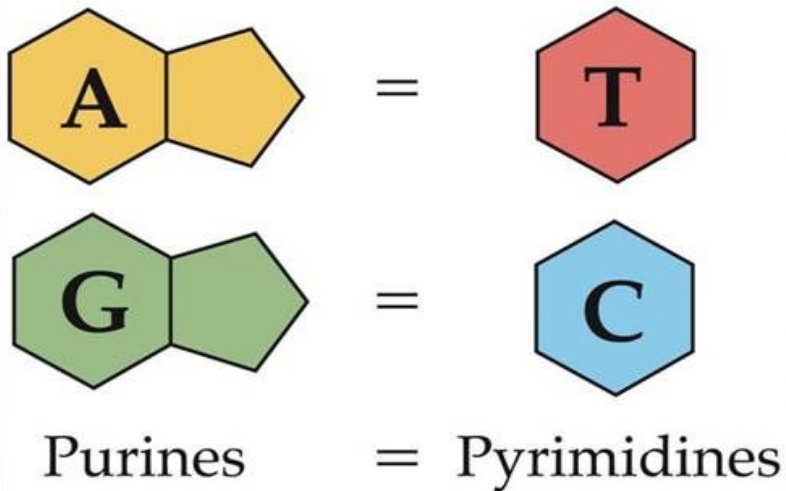


Эрвин Чаргафф

Правило Э. Чаргаффа

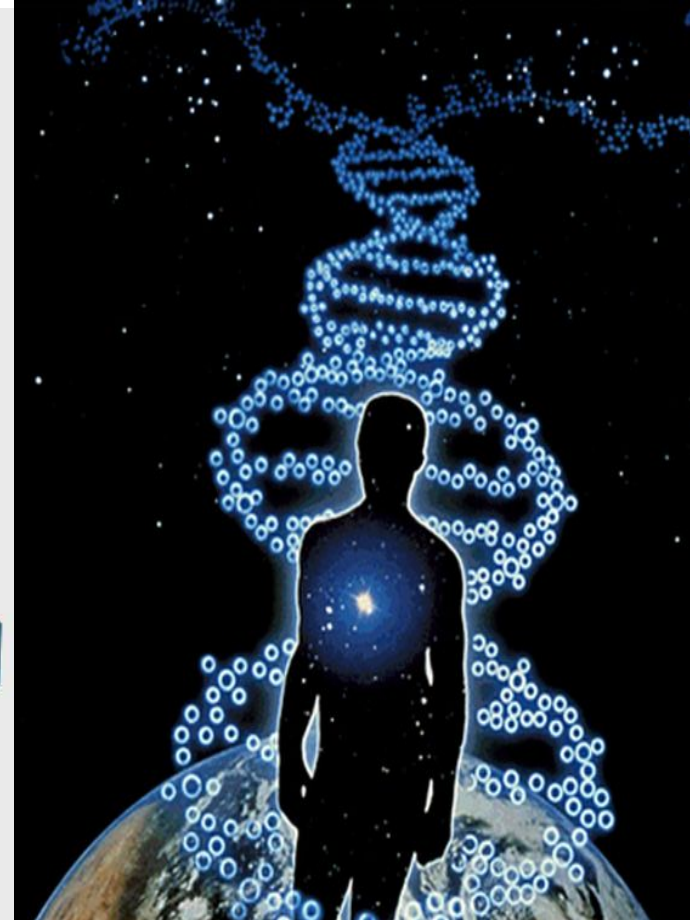
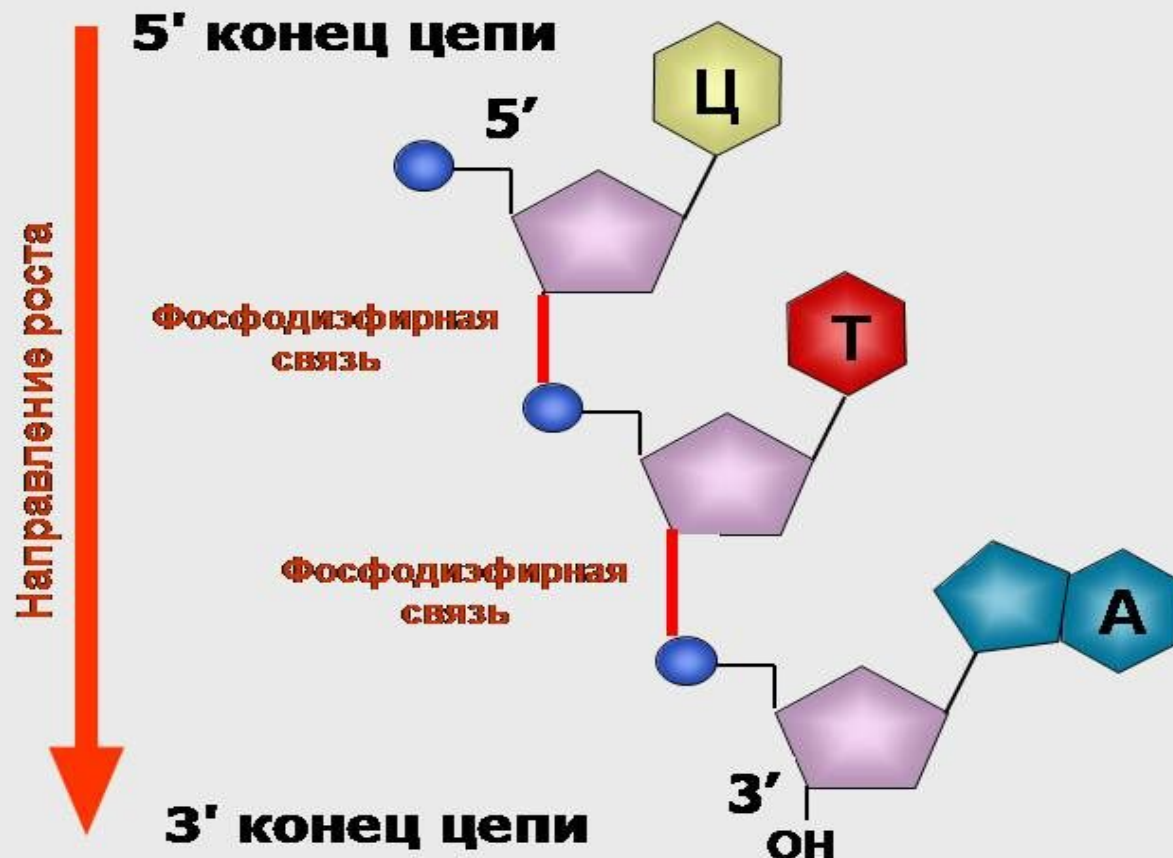
- Э. Чаргафф – известный американский биохимик
- *Содержание $A=T$ или $A/T=1$*
- *Содержание $G=C$ или $G/C=1$*
- *Значит число пиримидиновых оснований (Ц и Т) равно числу пуриновых оснований (А и Г)*

Правила Чаргаффа



$$[A] + [Г] = [T] + [Ц] = 50\%$$

$$\frac{A+Г}{Ц+T} = 1$$



**Растущий конец –
всегда 3'**

для всех нуклеиновых
кислот – ДНК и РНК



- ДНК – **самая большая** молекула в клетке.
Она намного больше белков и РНК
- Каждая хромосома = одна молекула ДНК
- 23 хромосомы человека = 23 молекулы ДНК
 ≈ 1 метр
- Самые длинные из них ≈ 8 см
- ДНК – это молекула-текст. В последовательности ее нуклеотидов записана **вся наследственная программа организма**

Проект «Геном человека» был запущен в 1990 году.
К сегодняшнему дню исследователи расшифровали более 99% ДНК.

Генетические исследования можно разделить на две условных группы:

- Собственно ДНК-анализ, при котором сравнивается несколько фрагментов ДНК (для **определения родства**) или изучается строение ДНК для выявления генетически обусловленных заболеваний.
- Кариотипирование, или хромосомный анализ, во время которого специалист изучает форму и структуру хромосом в клетках. Именно этот анализ проводится при планировании и ведении беременности, он выявляет хромосомные заболевания, например синдром Дауна или синдром Эдвардса.

Для анализа ДНК подходят разные виды биоматериала: кровь, сперма, клетки кожи, волосы, слюна. Однако в клинической практике чаще всего на анализ берут кровь из вены (10–20 мл) или, в случае проведения теста на отцовство, — клетки слизистой

Какие существуют ДНК-тесты и чем они полезны

- «Здоровье и долголетие» — можно оценить риски возникновения 150 заболеваний, в том числе онкологических, сердечно-сосудистых и других.
- «Генеалогия» — помогает узнать, откуда произошли предки человека, расширить представление об истории семьи.
- «Диета и фитнес» — рекомендации по питанию и образу жизни.
- «Планирование детей» — даёт картину генетических рисков ребенка при планировании беременности.
- «Таланты и спорт» — осведомленность о спортивных склонностях и талантах.
- «Эффективность лекарств» — помогает оценить эффективность действия лекарственных препаратов.

Анализ ДНК на отцовство стоит 15–20 тысяч рублей.

Полное генетическое обследование дает информацию о практически всех предрасположенностях. Такой тест обойдется в 70–85 тысяч рублей.

Обследование при планировании беременности стоит примерно 25–35 тысяч рублей и дает информацию о рисках осложнений во время вынашивания. Неинвазивный перинатальный тест на выявление риска развития патологий у плода стоит 35–55 тысяч рублей — цена варьируется от количества определяемых аномалий.

Функции ДНК

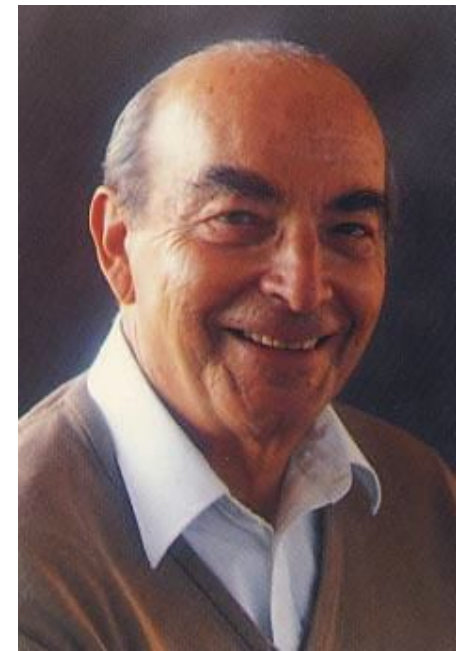
1. Хранение наследственной информации

2. Передача наследственной информации из поколения в поколение

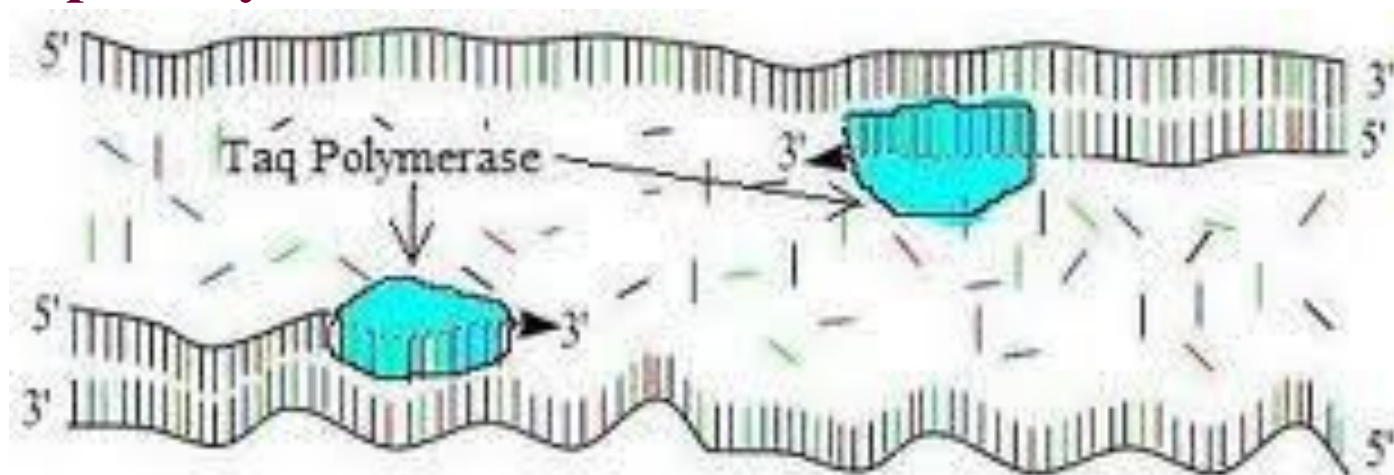
3. Роль матрицы в процессе передачи генетической информации к месту синтеза белка

ДНК-полимераза

- В 1956 г. Корнберг выделил из клеток бактерии *E. coli* фермент ДНК-полимеразу.
- Этот фермент осуществлял синтез ДНК при наличии в реакционной смеси всех четырех дезоксинуклеозидтрифосфатов: АТФ, ГТФ, ТТФ, ЦТФ и молекулы ДНК
- В 1959 г. получил нобелевскую премию «За открытие механизмов биологического синтеза рибонуклеиновой и дезоксирибонуклеиновой кислот».



Артур
Корнберг



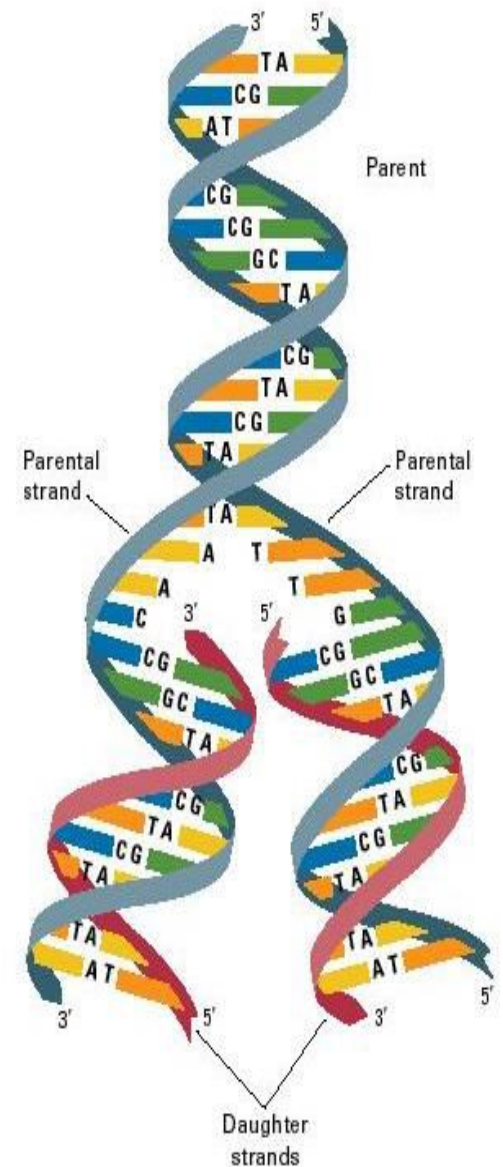
Репликация ДНК

Репликация ДНК — процесс синтеза дочерней молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты на матрице родительской молекулы ДНК.

«Каждая цепь двуцепочечной ДНК служит матрицей при синтезе комплементарной цепи и в результате образуются две пары цепей, в каждой из которых только одна является родительской» – Уотсон и Крик.

Основные этапы репликации:

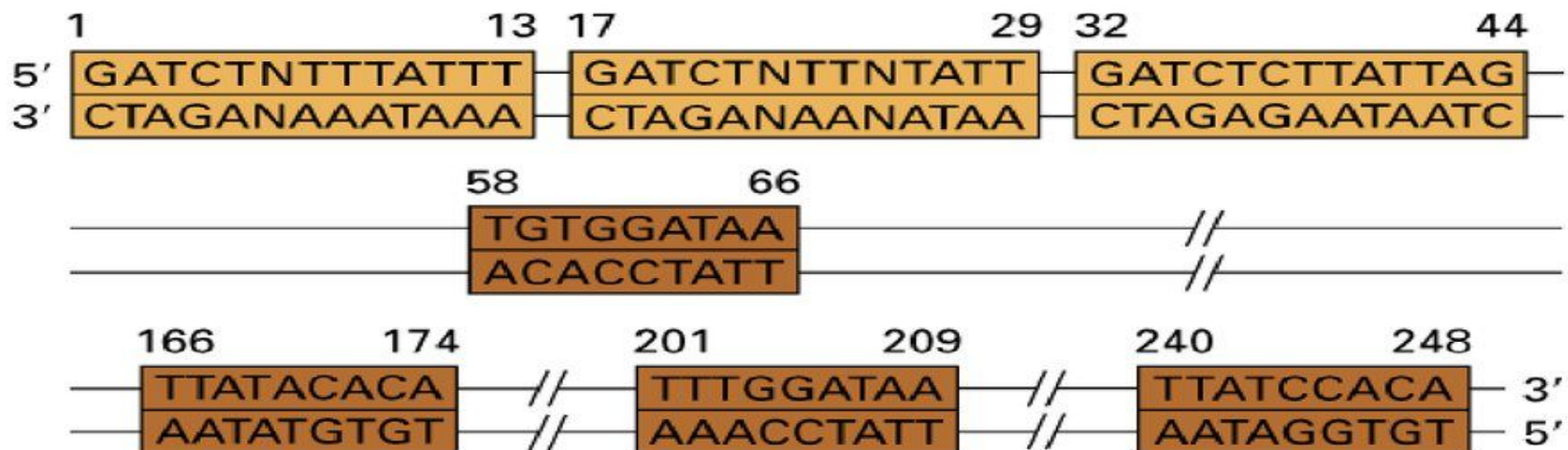
1. Инициация
2. Элонгация
3. Терминация



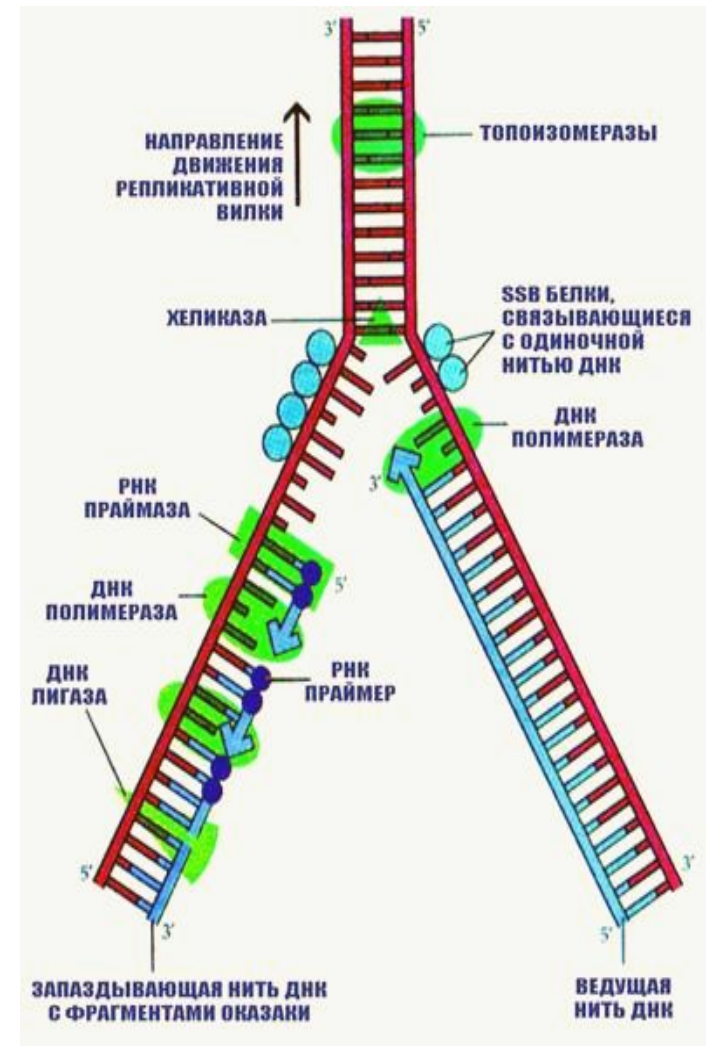
Ориджин репликации - участок ДНК, на котором начинается репликация (синтез лидирующей цепи ДНК). Участок ДНК, связывающий белки, вовлеченные в инициацию репликации.

ORI – точка начала репликации

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



Инициация репликации включает формирование репликационной вилки и синтез РНК-праймера. Процесс инициации начинается с присоединения к хромосоме белка DnaA, что приводит к разделению цепей и способствует работе основного расплетающего белка - **хеликазы (DnaB)**. С образовавшейся одноцепочечной ДНК связываются белки SSB, которые стабилизируют вилку репликации. Фермент **ДНК-праймаза** синтезирует один праймер на **лидирующей цепи ДНК** для начала репликации и много РНК-праймеров на **отстающей цепи** для синтеза фрагментов Оказаки.



Основные ферменты репликации

- **ДНК-полимераза** - фермент катализирующий полимеризацию дезоксирибонуклеотидов на матрице ДНК по принципу комплементарности
- **ДНК-лигаза** - фермент катализирующий образование фосфодиэфирных связей между 5'-фосфорильной и 3'-гидроксильной группами соседних дезоксинуклеотидов в местах разрыва двуцепочечной ДНК
- **ДНК-хеликаза** - фермент разделяющий цепи двухцепочечной ДНК на одинарные.
- **ДНК-топоизомераза** - фермент изменяющий степень сверхспиральности ДНК, путем внесения одноцепочечных разрывов в ДНК.
- **ДНК-праймаза** - это фермент РНК-полимераза, синтезирующий короткий фрагмент РНК, называемый праймером, комплементарный одноцепочечной матрице ДНК.

Элонгация (удлинение цепи).

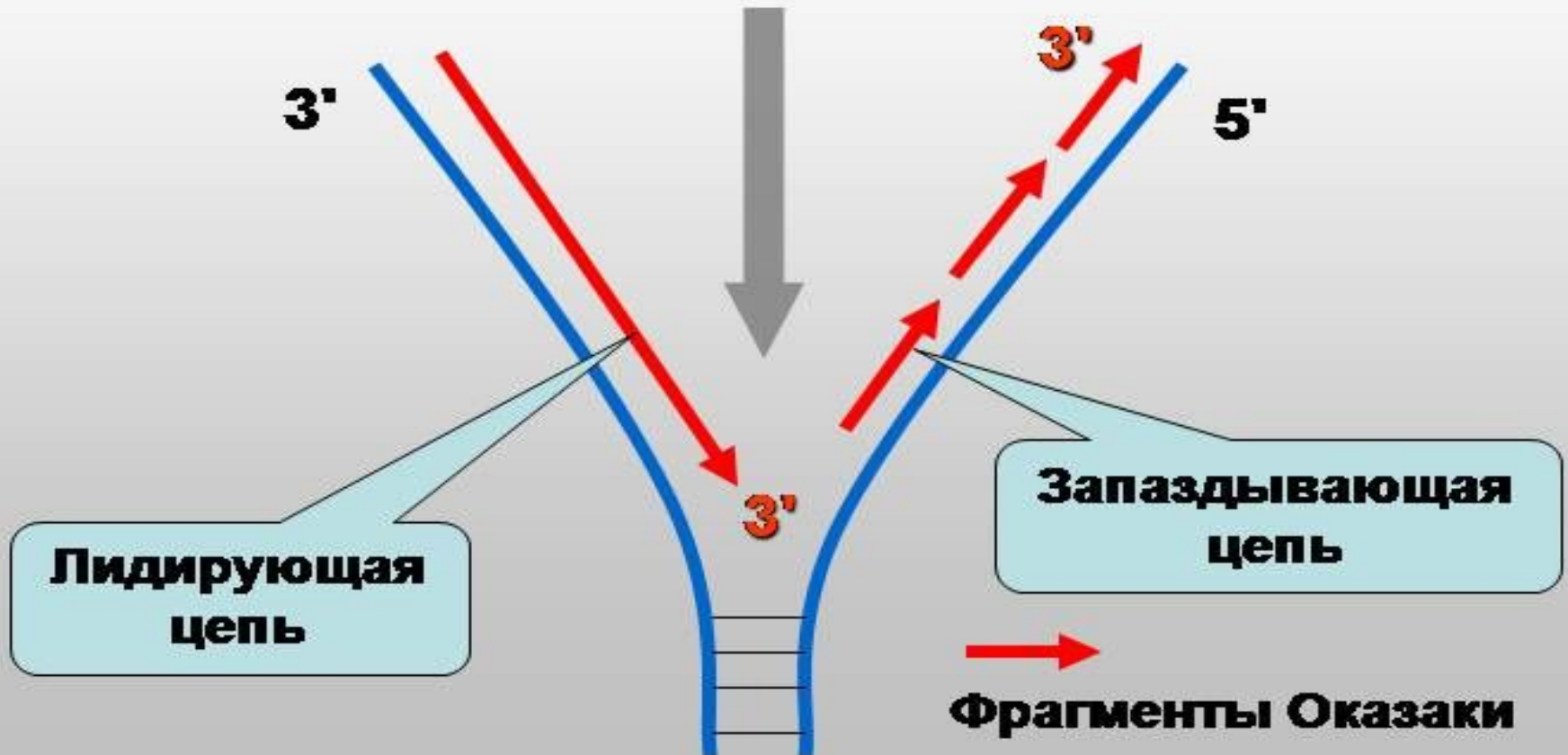
Комплекс ферментов репликации, называемый реплисомой, движется вдоль молекулы ДНК-матрицы, расплетая ее и наращивая комплементарные цепи ДНК.

Униполярность:

Растущий конец новой цепочки — всегда 3'

Репликативная вилка

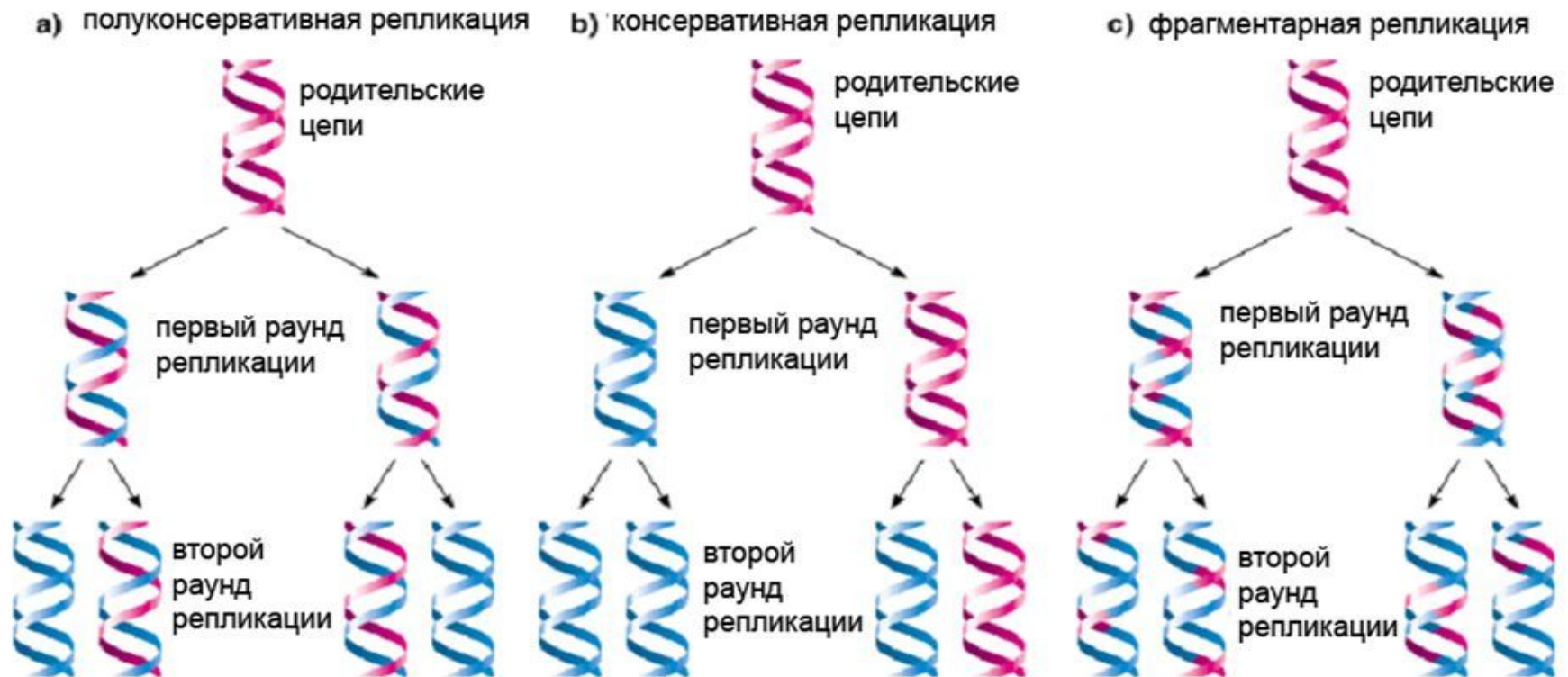
Направление движения вилки



Терминация (окончание репликации).

В ДНК имеются сайты терминации репликации, содержащие специфические последовательности, с которыми связываются терминаторные белки, препятствующие дальнейшему продвижению репликативной вилки. Синтез ДНК заканчивается.

Альтернативные модели репликации ДНК



Репарация ДНК

- Репарация генетических повреждений — свойство живых организмов восстанавливать нарушения и повреждения, возникшие в ДНК в результате ошибок репликации, а также при воздействии разнообразных эндогенных и внешних мутагенных факторов.
- Повреждение ДНК — это не мутация.
- Мутация — это наследственное (фиксированное) изменение в нуклеотидной последовательности генома организма.



ДНК является единственной молекулой, которая способна к репарации

Для ДНК характерно:

- Наличие большого числа репарационных систем.
- В клетках имеются белки, специально «патрулирующие» ДНК и осуществляющие поиск дефектов.
- Большинство репарационных систем удаляет не только сами поврежденные нуклеотиды, но и находящиеся рядом участки, т.е. удаляются секции поврежденных нуклеотидов.
- Поскольку ДНК – является двойной спиралью, то неповрежденная цепь служит матрицей для восстановления целостной молекулы ДНК

Двухцепочечная ДНК

Возникновение двухцепочечного разрыва

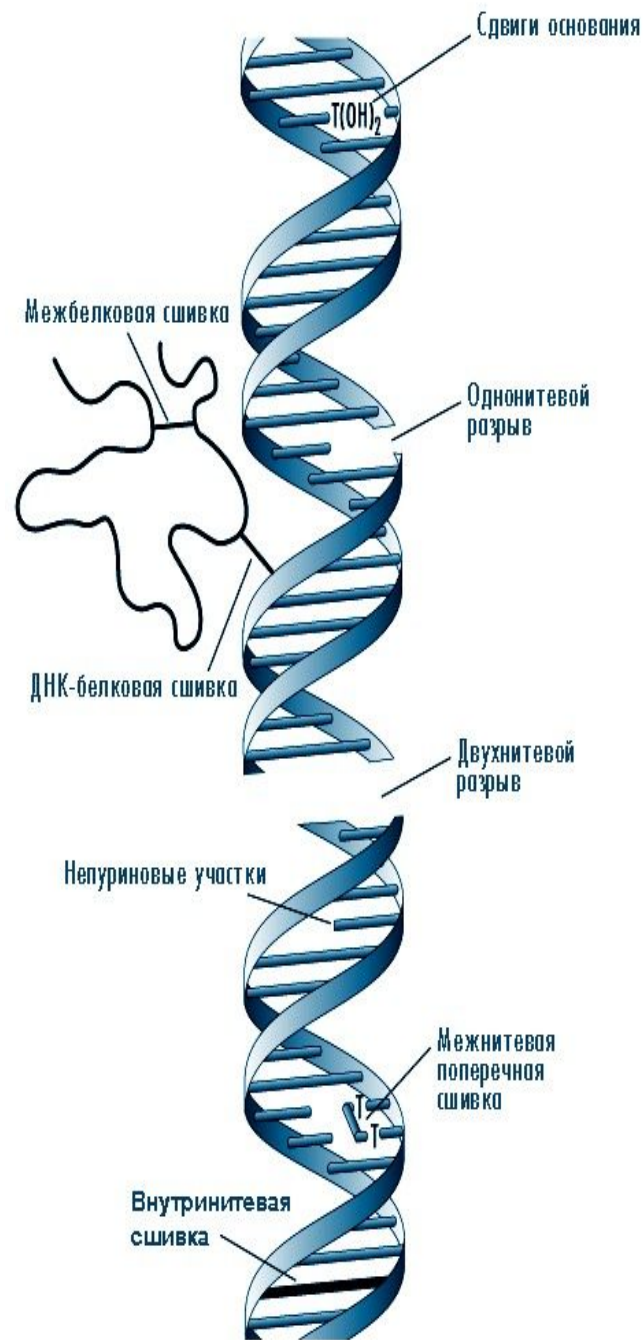
Начало репарации: Ku-антиген узнает двухцепочечные концы ДНК

Ku-антиген сближает двухцепочечные концы

Нуклеазы «подрезают» концы ДНК

ДНК-полимеразы заново синтезируют участки ДНК

ДНК-лигаза «сшивает» ДНК



Повреждения ДНК бывают:

- 1.Репарируемые и нерепарируемые.
- 2.Спонтанные и индуцированные.
- 3.Индукцируемые экзогенными факторами.
- 4.Индукцируемые эндогенными факторами.

1. **Репарируемые** повреждения удаляются собственными системами клеток, например, возникающие под действием УФ-лучей. Подавляющее большинство повреждений ДНК репарируются.

Нерепарируемые повреждения возникают редко.

2.**Спонтанные** повреждения возникают без каких либо направленных воздействий, а индуцированные — под действием физических, химических или биологических факторов.

Повреждения ДНК, вызванные индуцируемыми экзогенными и эндогенными факторами.

Причины

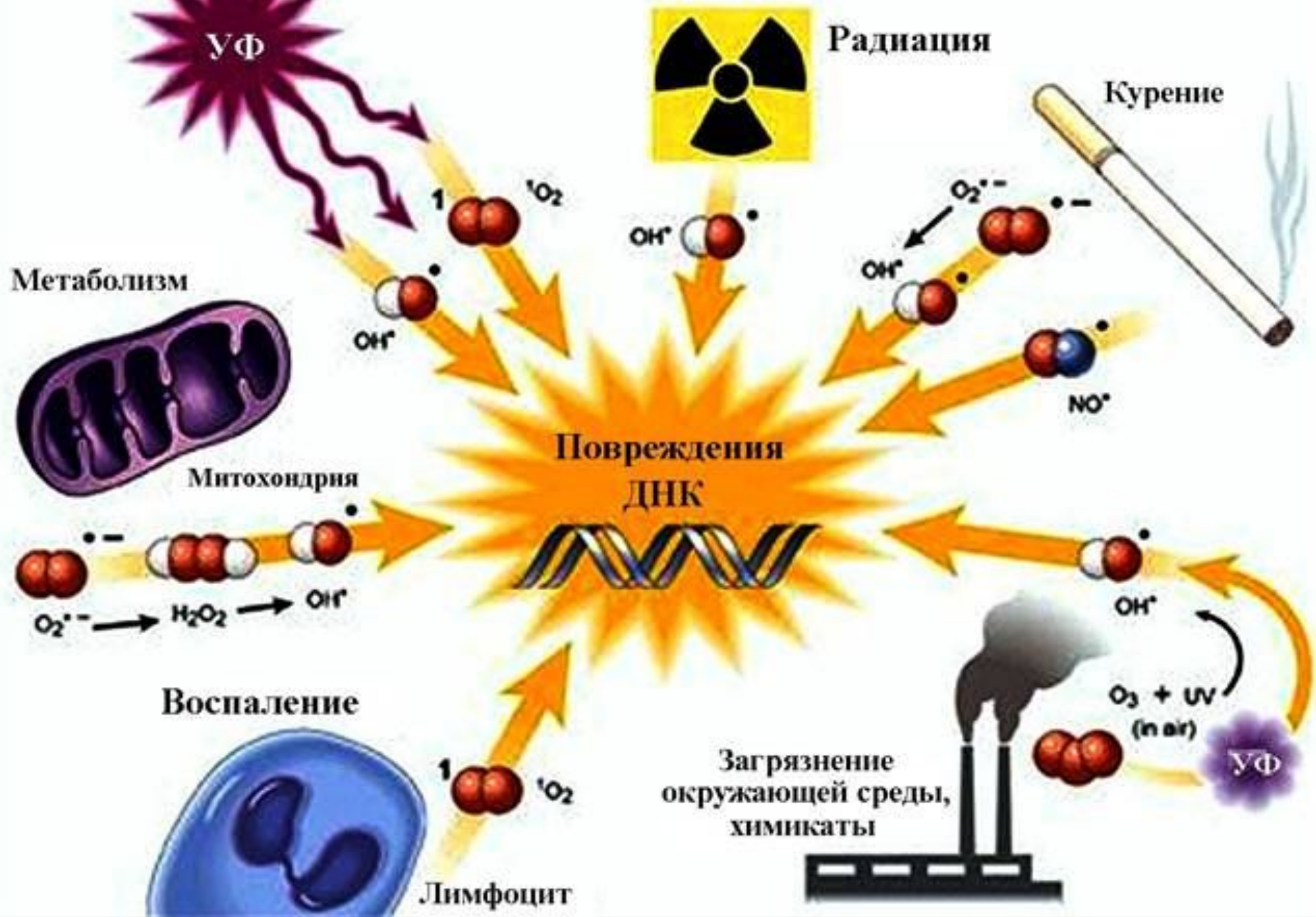
Экзогенные

Мех.воздействия,
электрический ток,
высокая, низкая
температура,
электромагнитные волны,
ионизирующая радиация,
кислоты, щелочи, соли
тяжелых металлов,
лекарства, микробы,
вирусы, грибы,
психогенные факторы

Эндогенные

Избыток или дефицит
 O_2 , ионов H^+ , K^+ , Ca^{++} ,
свободные радикалы,
колебания
осмотического
давления, метаболиты
продукты распада
микробов, медиаторы
повреждения,
иммунные комплексы
др.

Формирование свободных радикалов



Грецкий орех



Миндаль



Болгарский перец



Петрушка



Витамин Е

Авокадо



Подсолнечное масло



Витамин С

Лимон



Брокколи



Антиоксиданты

Морковь



Абрикос



Креветки



Кунжут



Бета-каротин

Манго



Шпинат



Селен

Треска



Лосось



Индукцированные повреждения вызывают:

Физические факторы – все виды радиации, ультрафиолетовый свет (УФ-свет), СВЧ, температура.

Химические факторы – полициклические и гетероциклические ароматические углеводороды, ароматические амины, мутагены (нитрозогуанидин и этилметансульфонат и др.), уретан, формальдегид, азотистая кислота и др.

Биологические факторы: афлатоксин и другие эндо- и экзотоксины, активные формы кислорода и др.

Благодаря системе репарации из 1000 повреждений ДНК различного типа лишь 1 приводит к мутации.

Биологический смысл репарации

Устраняет повреждения в молекулах ДНК, предотвращая образование наследственно закрепленных нарушений генетического материала – мутаций.

Более 150 генов участвуют в репарации ДНК. Приблизительно каждые 9 секунд ДНК повреждается в процессе жизнедеятельности. Каждое из повреждений быстро ликвидируется, если клетке, в которой оно произошло, не предназначено погибнуть. Одной из причин возникновения целого ряда наследственных заболеваний и раковых опухолей является нарушение репарации ДНК.

Трихотриодистрофия

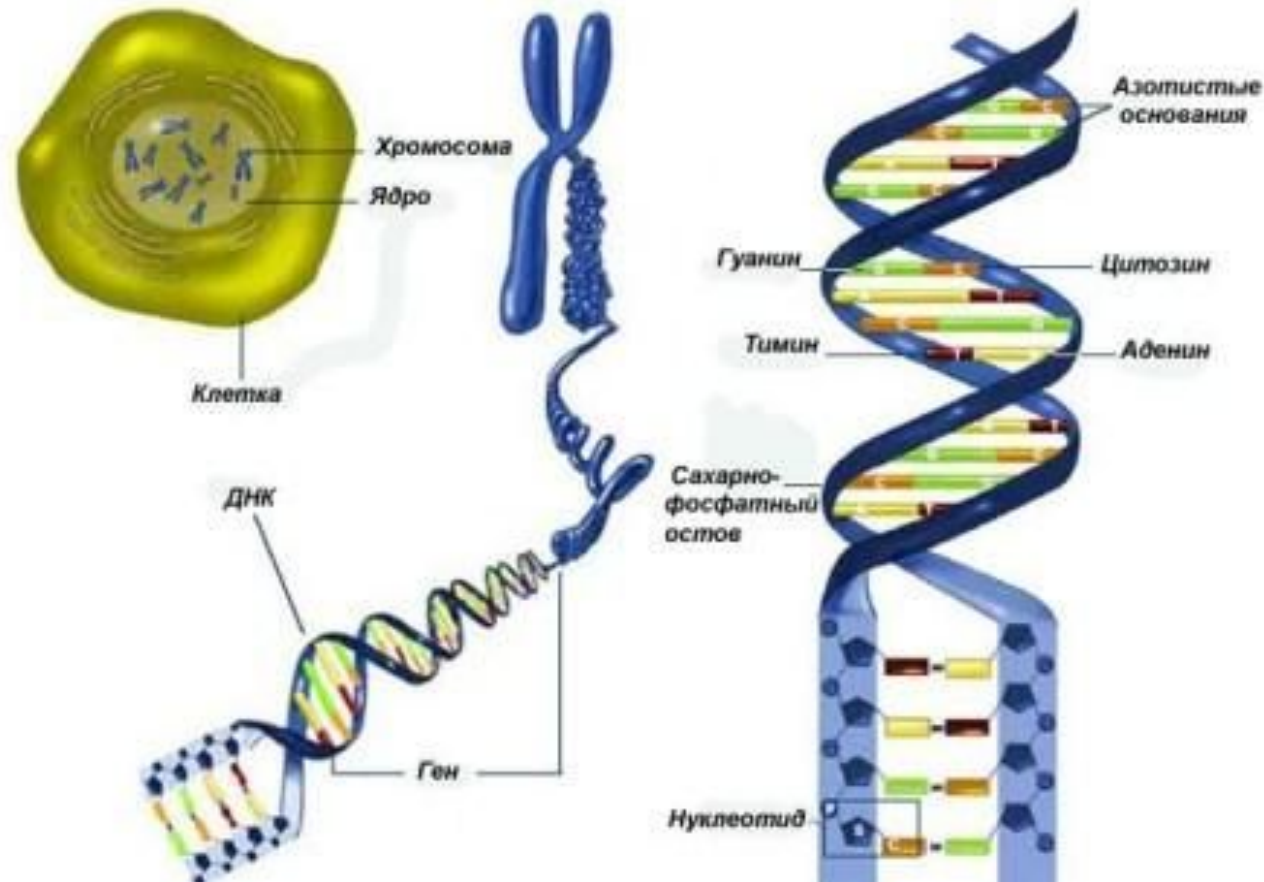
Нарушена эксцизионная репарация



Клинические проявления:

- умственная отсталость**
- повышенная фоточувствительность**
- ихтиоз (чешуйчатая кожа)**
- неврологические нарушения - дефекты роста и развития**

Ген является элементарной структурно-функциональной единицей наследственности, определяющий развитие определенного признака клетки или организма. В результате передачи генов в ряду поколений обеспечивается преемственность признаков родителей.



Г. Мендель был первым, кто в 1865 г. утверждал о единице наследственности, он назвал ее "наследственным фактором".

Слово "ген" было введено В. Иоганн - Сеном в 1909 г. для обозначения единицы наследственности, занимающий особое место (локус) в хромосоме.

В 1948 г. Дж. Бидл и Э. Тейтем предложили гипотезу "Один ген - один белок" и рассматривали ген как единицу наследственного материала, содержащего информацию для образования одного белка.



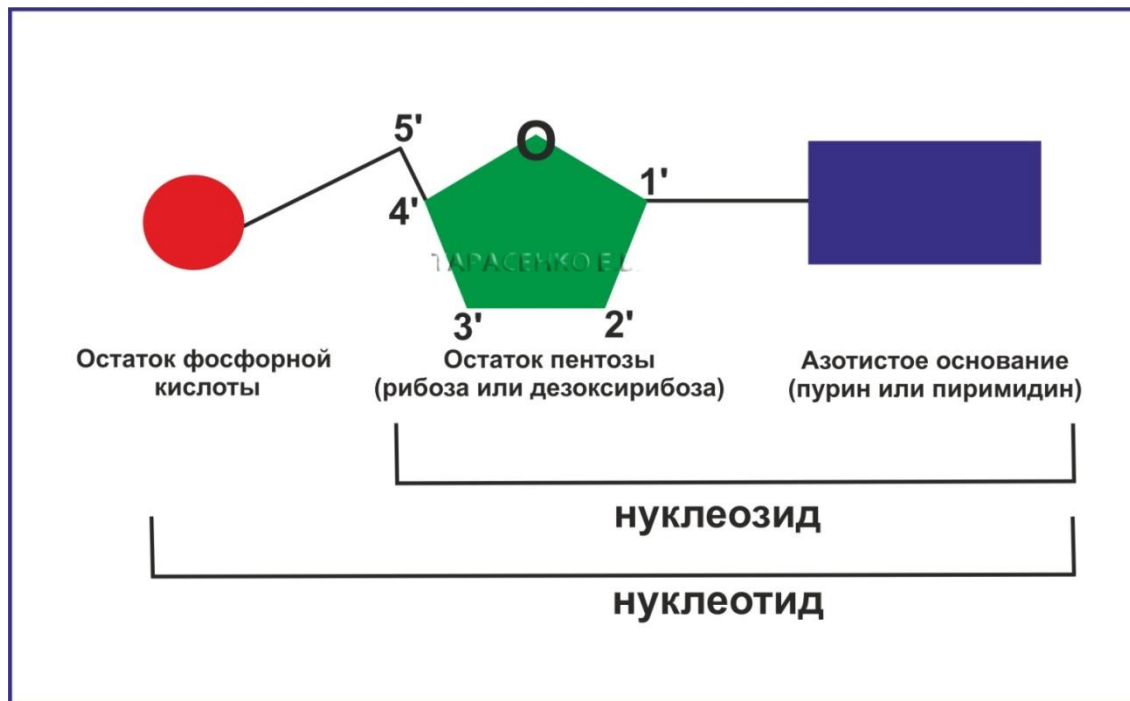
**Эдвард Лоурье
Тэйтем
(1909-1975)**

Согласно современной концепции, **гены - это участки ДНК, имеют уникальную последовательность нуклеотидов, кодирующих определенные иРНК, тРНК или рРНК.** С помощью трех разновидностей РНК происходит синтез белков, которые осуществляют метаболизм и обуславливают развитие признаков.

Ген - это минимальное количество наследственного материала необходим для синтеза определенной РНК. Минимальные размером гены состоят из нескольких десятков нуклеотидов, например, гены тРНК. Гены больших макромолекул рРНК и иРНК содержат несколько сот и даже тысяч нуклеотидов.

Химическое строение гена.

Ген — участок молекулы ДНК, состоящий из последовательности нуклеотидов, являющихся мономером ДНК, либо РНК. Нуклеотид — сложное органическое соединение, состоящее из: а) азотистых оснований пуринового (аденин, гуанин), пиримидинового (тимин, урацил, цитозин) ряда, б) остатков фосфорной кислоты, в) остатка пентозы.



Структура гена.

Гены включают в себя такие единицы:

1. Мутоны — минимально одна пара нуклеотидов, способных мутировать.
2. Реконы — минимально две пары нуклеотидов, способных рекомбинировать (меняются местами между собой).
3. Цистрон (ген) — функциональное название гена. Содержат десятки сотен пар нуклеотидов, контролирующих синтез полипептидов.

Классификация генов

I. Структурные

- 1. Независимые**
- 2. Повторяющиеся**
- 3. Кластерные**

II. Регуляторные

- 1. Промотор**
- 2. Оператор**
- 3. Регулятор**
- 4. Энхансер**
- 5. Сайленсер**
- 6. Спейсер**
- 7. Псевдоген**

III. Регулирующие ход онтогенеза

- 1. Хроногены**
- 2. Гены пространственной организации**

Классификация генов по функциям:

I. Структурные гены транскрибируются и определяют структуру:

1. и-РНК и следовательно структурных белков
2. и-РНК и следовательно белков-ферментов
3. р-РНК
4. т-РНК.

Структурные гены несут информацию о структуре определенных полипептидов. Из этих участков ДНК транскрибируется иРНК, которая направляет синтез белков.

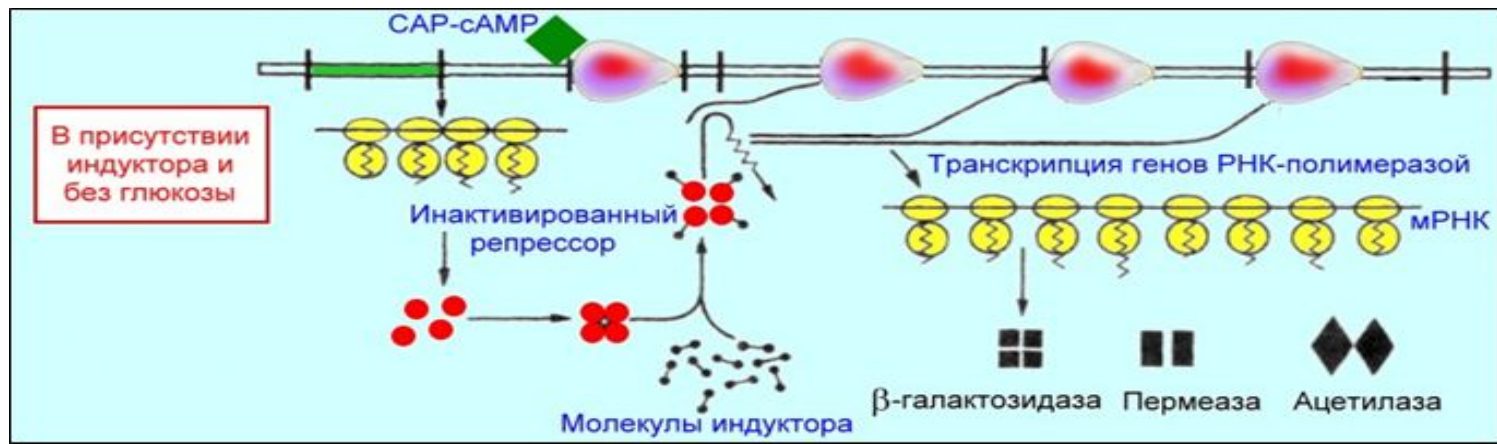


II. Функциональные. Выполняют регуляторные функции.

1. Влияют на активность структурных генов.
2. Подают сигнал начала и конца синтеза структурных генов.
3. Обозначают запуск или окончание процесса транскрипции.

К этим группам генов относятся промоторы, терминаторы, регуляторы и попираторы.

Регуляторные гены контролируют и регулируют процесс биосинтеза белка.



III. Гены, выполняющие функции модуляторов (они изменяют действие других генов, осуществляя тонкую регуляцию их активности):

1. Ингибиторы или супрессоры – гены подавители, подавляют активность других генов.
2. Интенсификаторы или усилители действия других генов.
3. Модификаторы, меняющие действие. Изменяют активность других генов в небольших пределах.

Свойства генов:

1. Способность контролировать определенные ферментативные реакции.
2. Свойство к мутированию.
3. Способность рекомбинировать.
4. Дискретность гена — наличие внутри гена более мелких дифференцированных структур.
5. Плейотропность — множественное действие гена, когда один ген отвечает за несколько признаков.
6. Дозированность гена — зависимость результата (количество белка, РНК, активность фермента) от дозы гена.
7. Пенетрантность — количественный показатель действия генов: частота фенотипического проявления гена в популяции (в процентах!).
8. Экспрессивность гена — свойство характеризует степень выраженности признака.
9. Проявление действия гена зависит от факторов внешней среды.

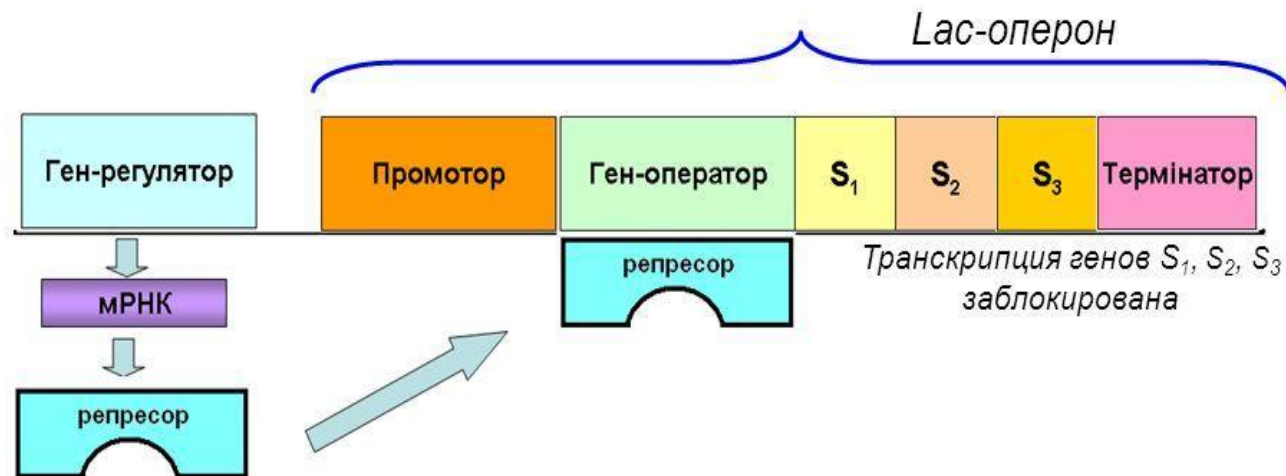
Число генов, полученное на основе расчетов или в результате расшифровки последовательностей нуклеотидов в геномах

Таксон	Вид	Число генов
Вирусы	Бактериофаг ØX174	9
Прокариоты	<i>Mycoplasma genitalium</i>	473
	<i>Bacillus subtilis</i>	4200
	<i>Escherichia coli</i>	4300
Грибы	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	6200
Членистоногие	<i>Drosophila melanogaster</i>	12 000
Моллюски	<i>Loligo peali</i>	> 35 000
Хордовые		
рыба	<i>Fugu rubripes</i>	70 000
мышь	<i>Mus musculus</i>	70 000
человек	<i>Homo sapiens</i>	22 000
Растения		
табак	<i>Nicotiana tabacum</i>	43 000
арабидопсис	<i>Arabidopsis thaliana</i>	16 000 – 33 000

Регуляция транскрипции у прокариот

- Оперон — функциональная единица генома у прокариот, в состав которой входят цистроны (гены, единицы транскрипции), кодирующие совместно или последовательно работающие белки и объединенные под одним (или несколькими) промоторами.
- Опероны по количеству цистронов делят на моно-, олиго- и полицистронные, содержащие, соответственно, только один, несколько или много цистронов (генов).
- Концепцию оперона для прокариот предложили в 1961 году французские ученые Жакоб и Моно, за что **получили Нобелевскую премию в 1965 году.**

Структура лактозного оперона



Франсуа Жакоб



Жак Люсьен Моно

Виды оперонов

Оперон — это тесно связанная последовательность структурных генов, определяющих синтез группы белков, которые участвуют в одной цепи биохимических преобразований. К наиболее хорошо изученным оперонам бактерий относят:

- **Лактозный (*lac*)-оперон**
- **Галактозный (*gal*)-оперон**
- **Триптофановый (*trp*)-оперон**

Рассмотрим механизмы регуляции активности генов на примере лактозного оперона кишечной палочки.

Лактозный оперон

Оперон – участок бактериальной хромосомы, включающий следующие участки ДНК: *P* – промотор, *O* – оператор, *Z*, *Y*, *A* – структурные гены, *T* – терминатор. (В состав других оперонов может входить до 10 структурных генов.)

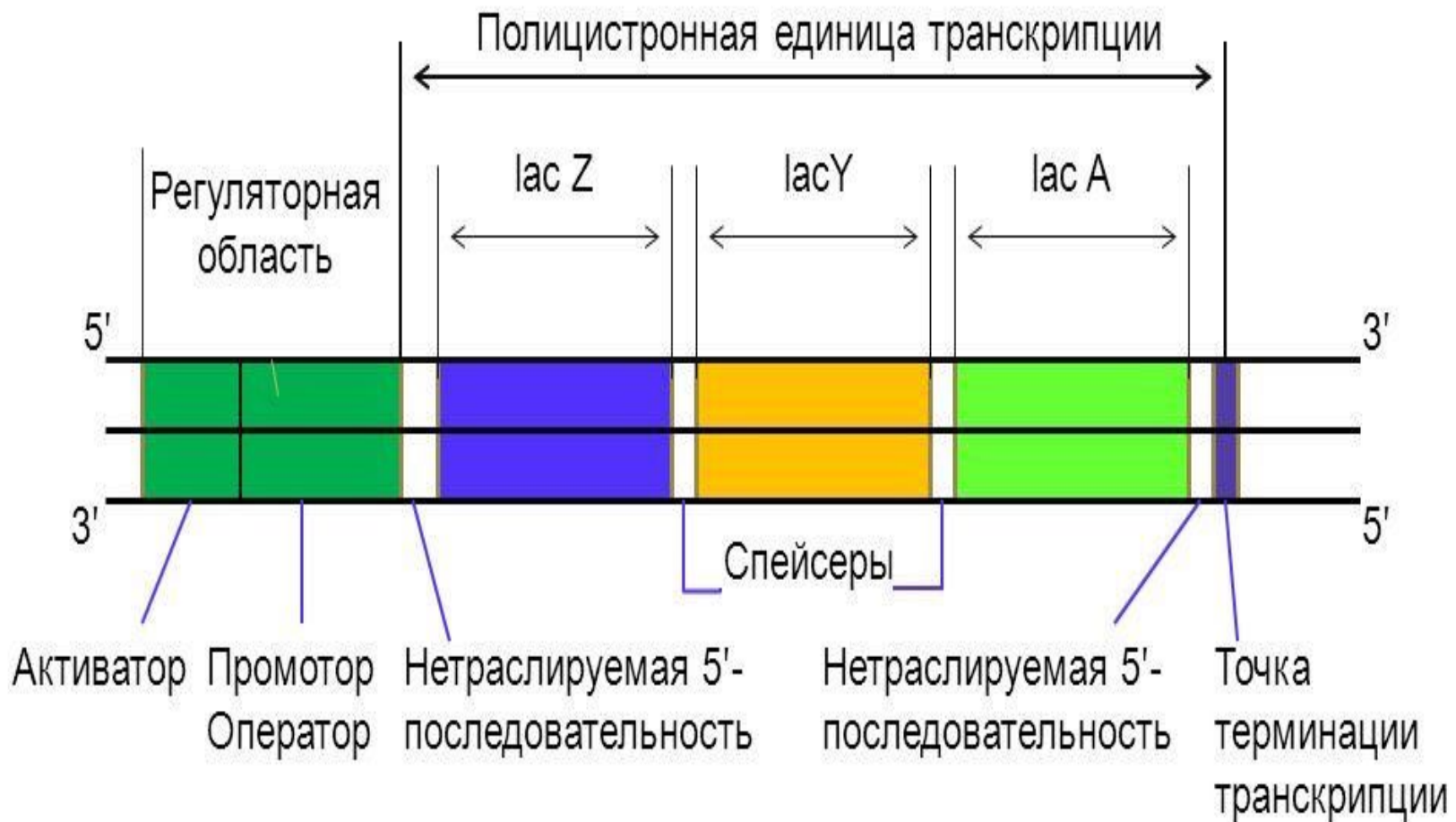
Промотор – место присоединения РНК-полимеразы.

Оператор – участок оперона, к которому присоединяются белки-репрессоры или активаторы транскрипции.

Структурные гены – гены кодирующие ферменты, участвующие в метаболизме лактозы.

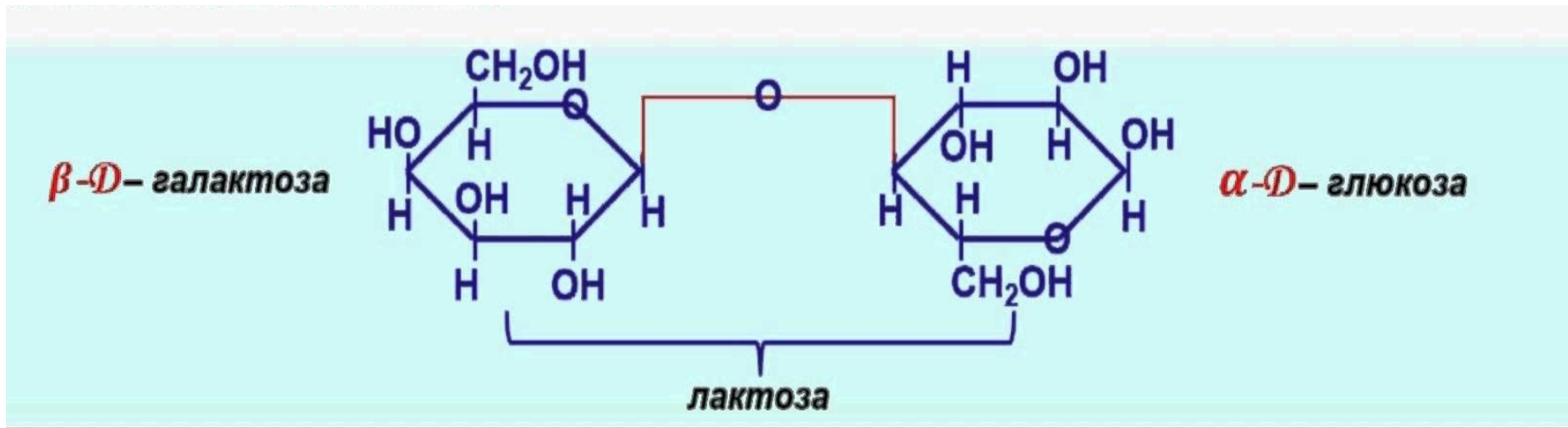
Терминатор служит для отсоединения РНК-полимеразы после окончания синтеза иРНК, соответствующей ферментам *Z*, *Y*, *A*, необходимым для усвоения лактозы.

Схема строения *lac*-оперона



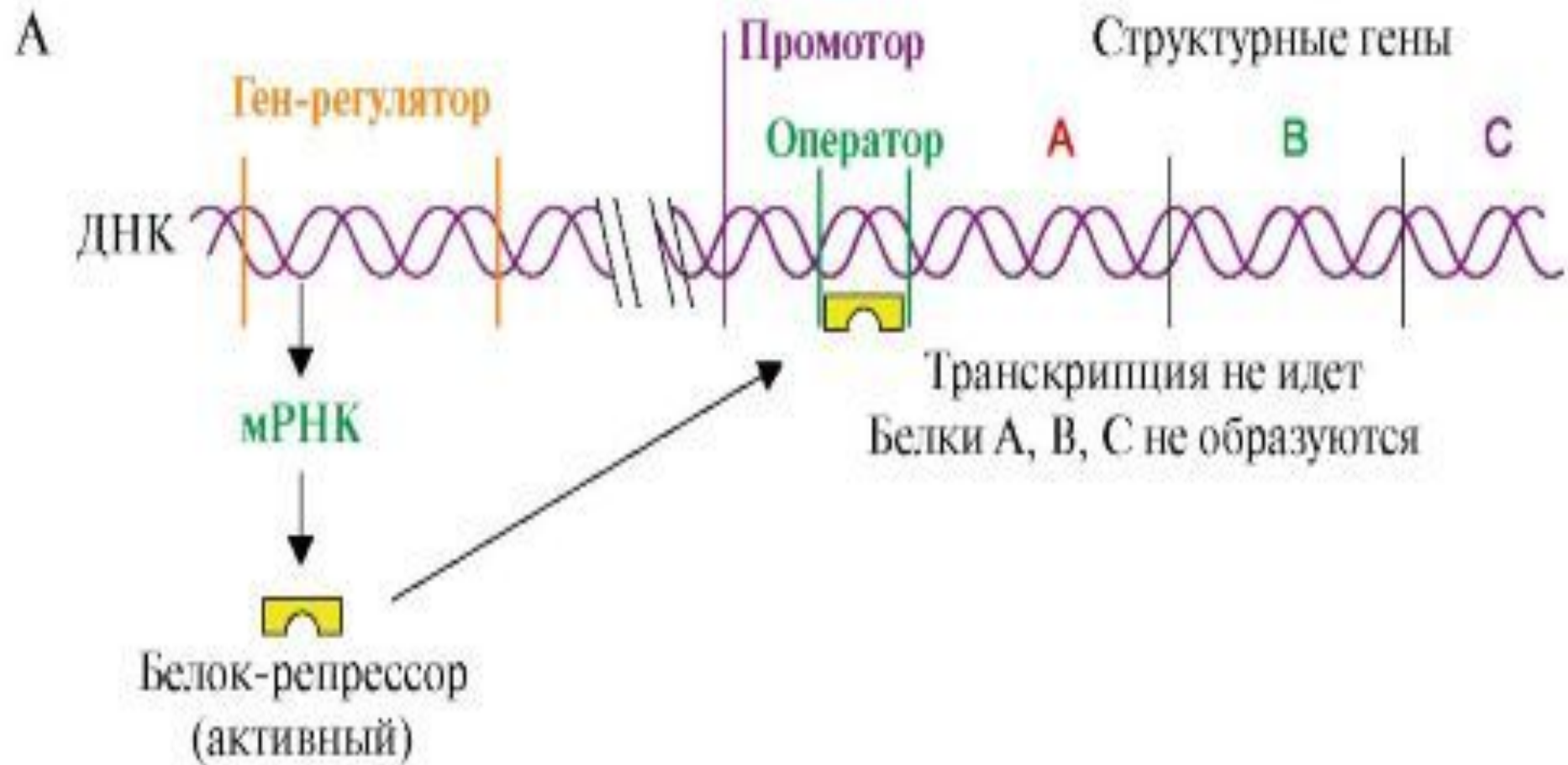
Механизм работы лактозного оперона

- Клетки *E. coli* обычно растут на среде, используя в качестве источника углерода глюкозу.
- Если в среде культивирования глюкозу заменить на дисахарид лактозу, то клетки адаптируются к изменившимся условиям, начав синтез трёх белков, обеспечивающих утилизацию лактозы.
- Один из этих белков - фермент β -галактозидаза, катализирующий гидролитическое расщепление лактозы до глюкозы и галактозы

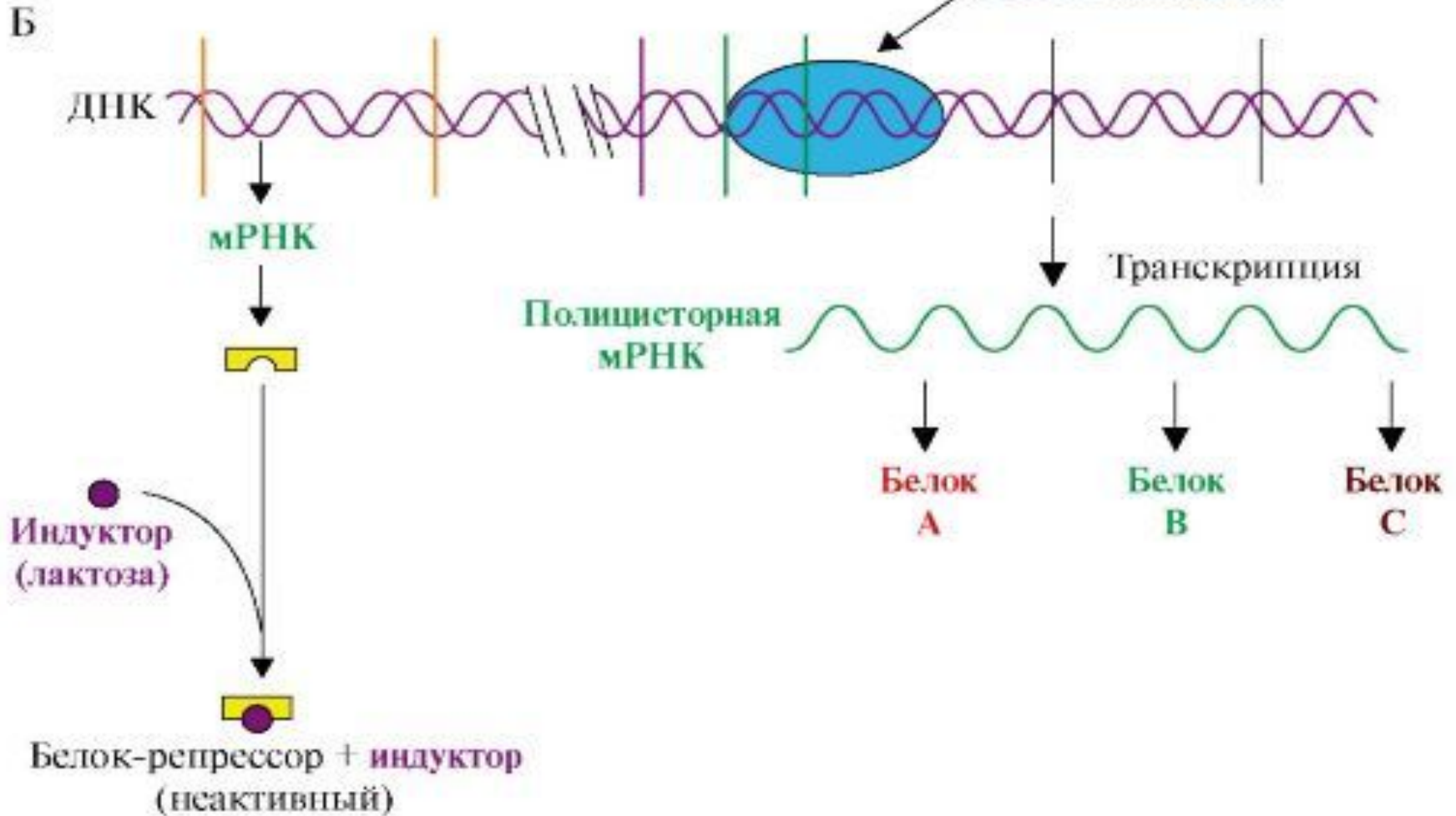


Механизм работы лактозного оперона

а) В отсутствие индуктора (лактозы) белок-репрессор связан с оператором. РНК-полимераза не может присоединиться к промотору, транскрипция структурных генов оперона не идёт



б) В присутствии лактозы белок-репрессор присоединяет её, изменяет свою конформацию и теряет сродство к оператору. РНК-полимераза связывается с промотором и транскрибирует структурные гены.



Структура оперона прокариот

1. Ген-промотор или промоторный участок — место первичного прикрепления фермента РНК-полимеразы.
2. Ген-оператор включает и выключает работу структурных генов. К нему присоединяются белки-эффекторы, которые называются репрессоры.
3. Структурные гены, располагающиеся единым блоком у прокариот, образуют центральное звено оперона.
4. Ген-регулятор находится изолированно на расстоянии от основной части оперона (но в одной хромосоме). Он кодирует синтез белка-репрессора, способного присоединяться к гену-оператору. Это присоединение определяет возможность или отсутствие процесса транскрипции. **Когда ген-оператор связан с белком-репрессором, транскрипция не идет. Когда же он свободен от белка-репрессора, транскрипция идет.** Т.е. РНК-полимераза может свободно двигаться вдоль оперона и осуществлять транскрипцию на структурных генах.
5. Белок-репрессор — активная молекула, способная связываться, либо с субстратами ферментативных реакций (эта форма белка-репрессора не позволяет ему связываться с опероном), либо с продуктами ферментативных реакций (эта форма, наоборот, позволяет ему связываться с опероном). Благодаря свойствам белка-репрессора происходит регуляция процесса транскрипции по механизму:
 - а) прямой активации (с субстратом) — индукция.
 - б) с продуктом реакции — репрессинг, либо ингибирование.

Лактозный оперон

Регуляция

←
негативная
(белок-репрессор)

→
ПОЗИТИВНАЯ
(CAP-белок)

Условия:

-лактоза, +глюкоза



Оперон не работает

-лактоза, -глюкоза



Оперон не работает

+лактоза, +глюкоза



Оперон слабо активен

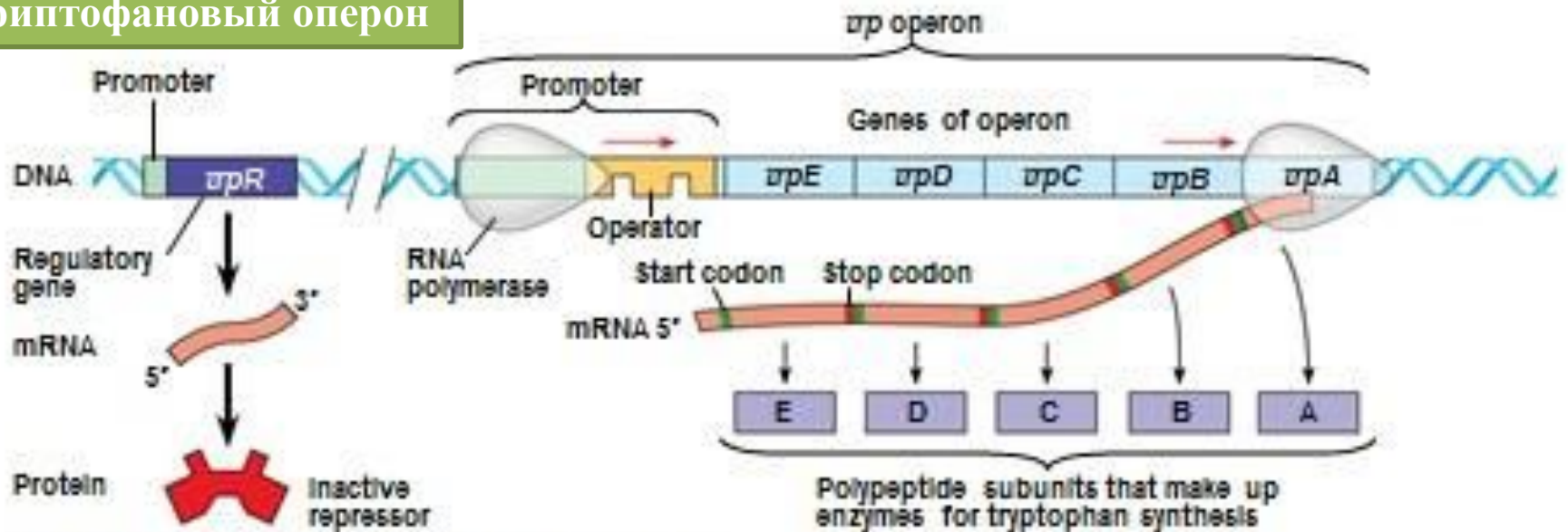
+лактоза, -глюкоза



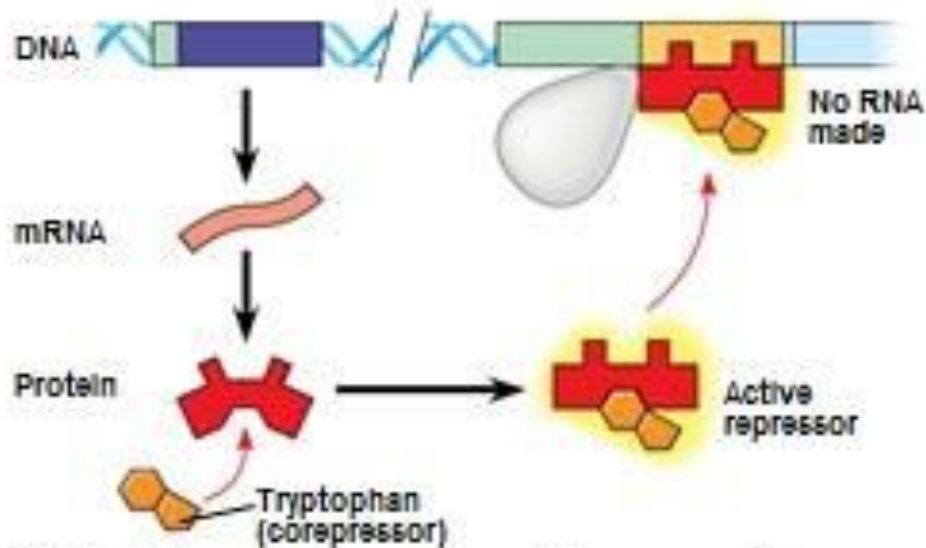
Оперон максимально активен

Триптофановый оперон (trp-оперон) клеток *E. coli*, содержащий пять структурных генов (A, B, C, D, E), необходим для образования трех ферментов, участвующих в синтезе триптофана. Эти ферменты являются репрессируемыми. Смысл этого способа регуляции: накопление в среде излишков продукта реакции (триптофана) “выключает” синтез белков-ферментов, синтезирующих этот продукт. Как и lac-оперон, trp-оперон “выключается” воздействием репрессора (trp-репрессора) на оператор. Однако, в отличие от lac-репрессора, trp-репрессор синтезируется в неактивной форме, поэтому не может сразу после своего синтеза блокировать оператор. В активную форму trp-репрессор переводит присоединение к нему корепрессора – триптофана. Активный trp-репрессор присоединяется к оператору, что приводит к невозможности построения мРНК на основе структурных генов оперона. В результате синтез белков-ферментов для синтеза триптофана становится невозможен. Таким образом, регуляция репрессируемых ферментов происходит при участии изначально неактивного репрессора, который приобретает активность лишь при взаимодействии с корепрессором – продуктом катализируемой реакции.

Триптофановый оперон



Триптофан отсутствует, репрессор инактивирован, оперон работает



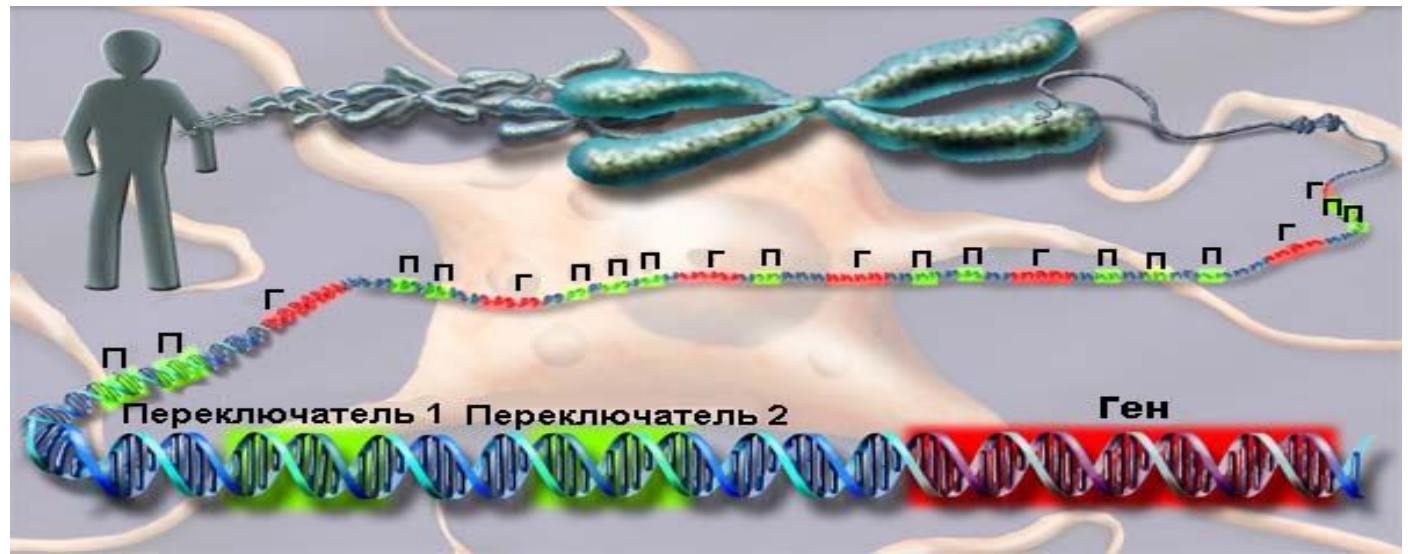
Триптофан имеется, репрессор активен, оперон выключен

Общими для всех организмов являются закономерности записи наследственной информации, принципы экспрессии генов в фенотипе – транскрипция и трансляция. Однако организация наследственного материала у прокариот и эукариот имеет свои особенности.

К 2000 году последовательности ДНК просто устроенных бактерий (50-60 видов) и вирусов расшифрованы с точностью до одного нуклеотида. Выделенные из вирусных частиц молекулы ДНК имеют либо линейную, либо кольцевую форму, двух- или одноцепочечную. В клетках прокариот наследственная информация содержится чаще всего в единственной кольцевой молекуле ДНК, которая располагается непосредственно в цитоплазме клетки. Например, ДНК кишечной палочки (*E.coli*) имеет длину около 1 мм, состоит из 4×10^6 п.н. и образует 4 300 генов. Большинство последовательностей нуклеотидов уникальны, кодируют белки и РНК.

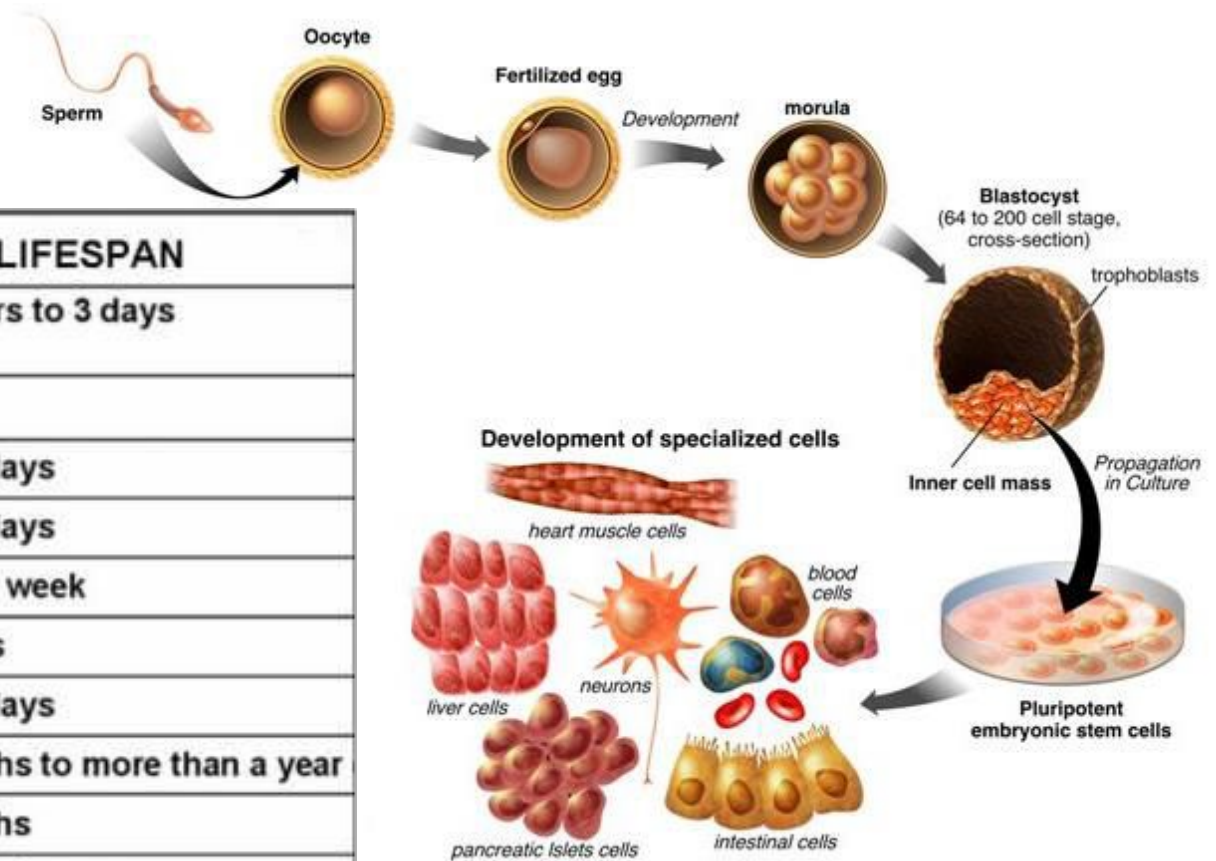
Особенности регуляции активности генов у эукариот:

1. Почти всегда оперон эукариот содержит только один структурный ген.
2. У эукариот структурные гены, ответственные за разные звенья той или иной цепи биохимических реакций, разбросаны по геному, а не сосредоточены в одном опероне.
3. У эукариот существует одновременное групповое подавление активности генов во всем ядре, в целой хромосоме, или в большом ее участке.
4. Существует система регуляции с помощью стероидных гормонов.
5. Транскрипция и трансляция у эукариот разобщены (у прокариот - сопряжены).



Зачем нужна регуляция эукариотам?

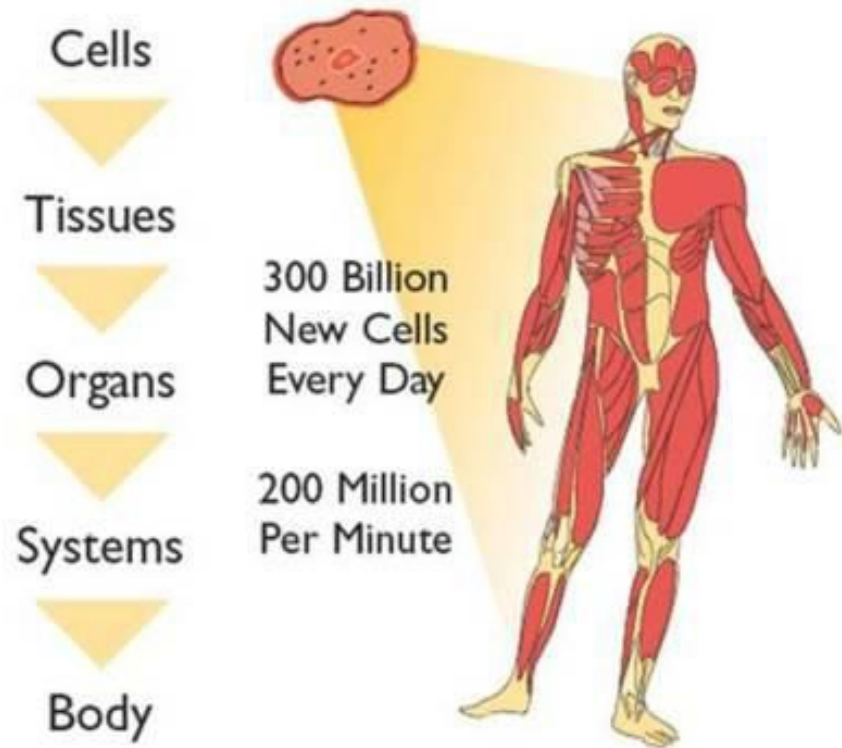
В организме человека имеется более 200 различных типов клеток, существенно различающихся по структуре и функциям



CELL TYPE	LIFESPAN
Granulocytes: eosinophils, basophils, neutrophils	10 hours to 3 days
Stomach lining cells	2 days
Sperm cells	2 to 3 days
Colon cells	3 to 4 days
Epithelia of small intestine	Up to 1 week
Platelets	10 days
Skin epidermal cells	2 to 4 days
Lymphocytes	2 months to more than a year
Red blood cells	4 months
Macrophages	Months to years
Endothelial cells	Months to years
Pancreas cells	1 year or more
Bone cells	25 to 30 years

Зачем нужна регуляция эукариотам?

Количество клеток в организме человека — около 100 триллионов



- При рождении человека в мозгу насчитывается около 14 миллиардов клеток.
- Это количество не увеличивается до самой смерти.
- **После того, как человеку исполняется 25 лет, ежедневно происходит сокращение количества клеток мозга на 100 тысяч.**

Эукариоты содержат ДНК ядре. Количество ДНК в эукариотических клетках в десятки, сотни, тысячи раз больше, чем у прокариот. Так, у человека ДНК состоит из 3,2 - 3,5 млрд нуклеотидов, ее длина в диплоидном наборе составляет 174 см. Структурные гены составляют лишь около 3%. Роль остальных участков не раскрыта, они не транскрибируются и получили название «молчащей» или "эгоистической" ДНК.

Избыточность ДНК эукариот объясняется также прерывистой организацией большинства генов. Кодрующие последовательности экзоны чередуются с не кодирующими – интронами. Количество таких участков варьирует в разных генах. Например, ген овальбумина кур включает 7 итронов, а ген проколлагена млекопитающих - 50. Эти участки транскрибируются, а затем удаляются из первичного транскрипта посредством сплайсинга.

Вступление клетки из интерфазы в митоз сопровождается дальнейшей суперспирализацией хроматина.

В разные периоды онтогенеза освобождаются от гистонов и транскрибируются те или иные гены ДНК, отличающиеся в разных клетках, что приводит к развитию организма. Таким образом, геном имеет определенный язык программирования, собственную программу, записанную в ДНК в голографическом виде.



Роль рибонуклеиновых кислот в белковом синтезе

Генетическая информация о структуре специфических белков, закодированная в ДНК, переносится из ядра в цитоплазму с помощью молекул РНК. В цитоплазме осуществляется биосинтез белка на рибосомах. Образующиеся белки определяют признаки клетки, а вместе с тем целого организма. Так происходит **экспрессия** (проявление) генетической информации.

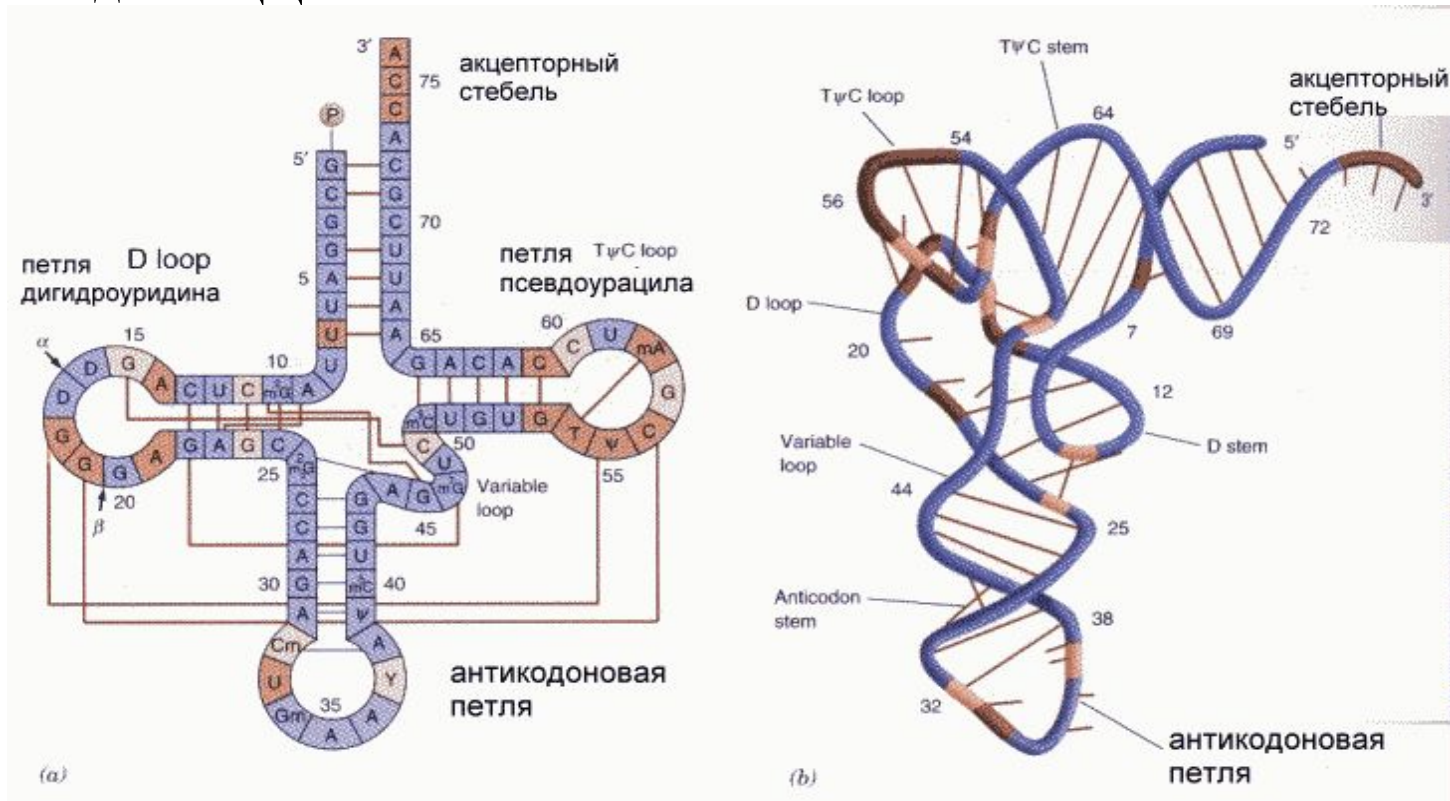
Непосредственное участие в биосинтезе белка принимают молекулы РНК трех видов: транспортная РНК (тРНК), рибосомная РНК (рРНК) и матричная, или информационная РНК (мРНК). Количество РНК в каждой клетке находится в прямой зависимости от количества вырабатываемого белка. Все виды РНК синтезируются непосредственно на ДНК, которая служит матрицей.

Основные типы РНК

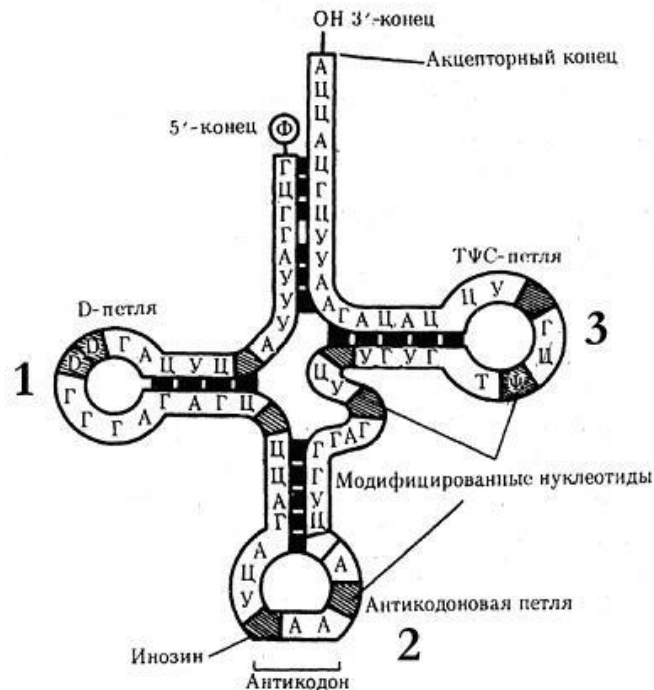
Тип РНК	Функция
♦ мРНК	Переносчик кода для биосинтеза белка
♦ рРНК	Формирует остов субъединиц рибосом
♦ тРНК	Посредник между аминокислотами и мРНК
♦ микроРНК (microRNA)	МикроРНК
♦ миРНК (siRNA)	Малая интерферирующая РНК
♦ мяРНК (snRNA)	Малые ядерные РНК -5 типов мяРНК (U1,U2,U3,U4,U5)
♦ мякРНК(snoRNA)	Малая ядрышковая РНК
scaRNA	РНК телец Кахаля, участвует в модификации snRNA и snoRNA
7SLРНК	Каркас в частице для транспорта белков в ЭПР
♦ тмРНК	Гибрид транспортной и матричной РНК
♦ piwiРНК, piРНК	
♦ РНК Xist	Участвует в инактивации X-хромосомы
rasiРНК, tasiРНК,	

Транспортная РНК (тРНК). Важная роль в процессе использования наследственной информации клеткой принадлежит тРНК. Доставляя **необходимые аминокислоты к месту сборки пептидных цепей**, тРНК выполняет функцию посредника. Каждой аминокислоте соответствуют две или большее число специфических тРНК.

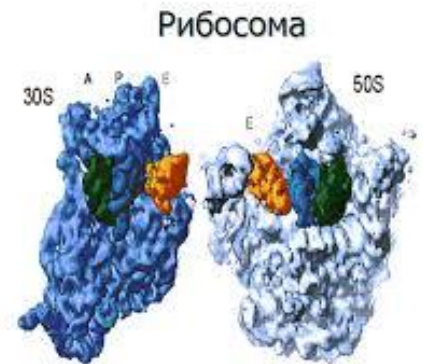
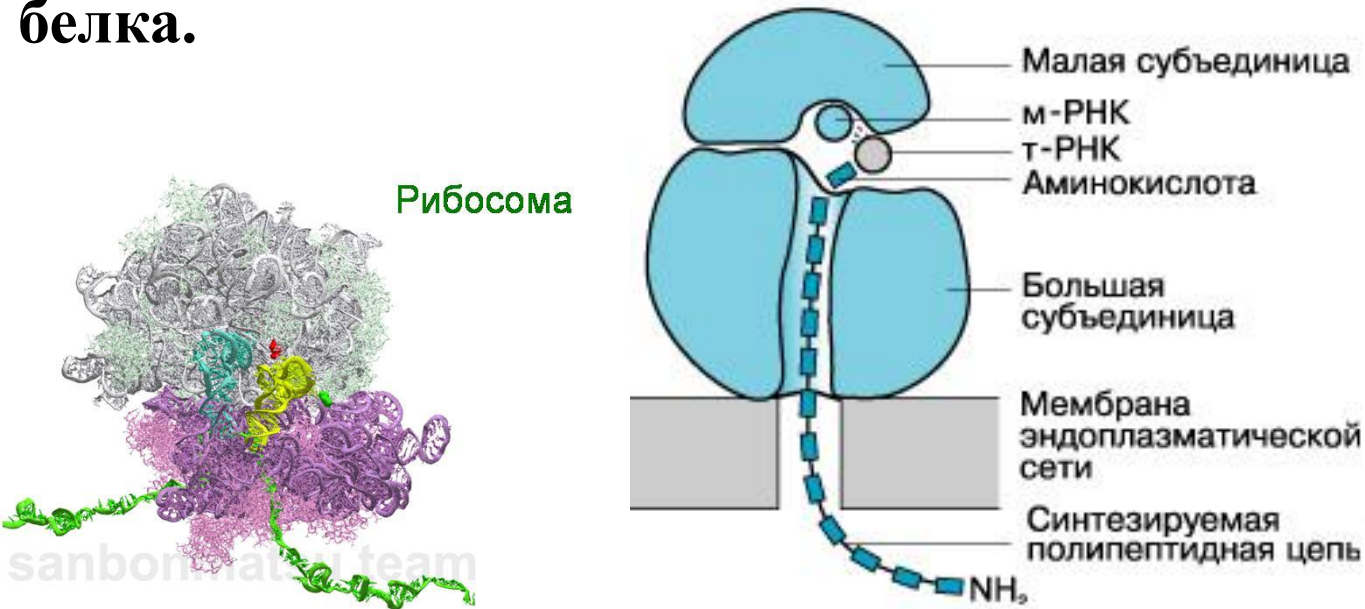
Молекулы тРНК представляют собой полинуклеотидные цепи, состоящие из относительно небольшого числа нуклеотидов – 75 - 95, что соответствует молекулярной массе 24 000 - 31 000 дальтон. В большинстве тРНК на 5'-конце находится гуанин, а на 3'-конце всех тРНК присутствует последовательность из трех нуклеотидов – ЦЦА.



В результате комплементарного соединения оснований, которые находятся в разных участках полинуклеотидной цепи тРНК, она приобретает структуру, напоминающую по форме лист клевера. В ней выделяют четыре главные части, выполняющие различные функции. Центральная антикодоновая ветвь содержит антикодон — специфический триплет нуклеотидов, который комплементарен соответствующему кодону мРНК и может образовывать с ним водородные связи. На противоположной стороне располагается акцепторный стебель, который присоединяет специфическую для тРНК аминокислоту к последовательности ЦЦА, стоящей на 3'-конце. Ветвь 1, содержащая минорный нуклеотид дигидроуридин, обеспечивает контакт тРНК с рибосомой, а ветвь 3, содержащая псевдоуридин, - с ферментом АРСазой

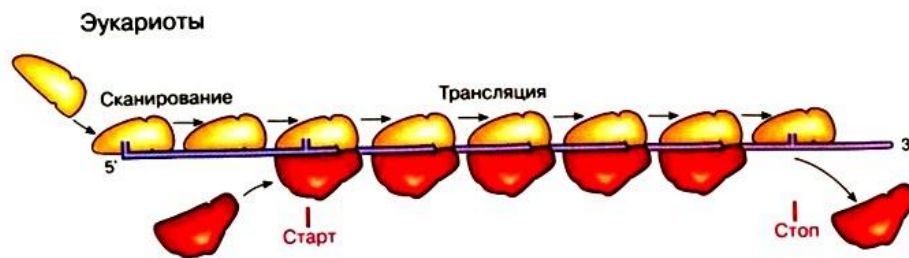


Рибосомная РНК (рРНК) составляет более 80% всей РНК клетки. Она кодируется особыми генами, находящимися в нескольких хромосомах и расположенными в зоне ядрышка, называемой ядрышковым организатором. В клетках человека содержится около 100 копий гена рРНК, локализованных группами на пяти хромосомах. С этого гена "списывается" первичный транскрипт, который разделяется на 3 молекулы: 28S, 18S и 5,8S рРНК. рРНК связывается с белковыми молекулами, образуя вместе с ними клеточные органеллы — рибосомы, которые находятся преимущественно в цитоплазме. **На рибосомах протекает синтез белка.**

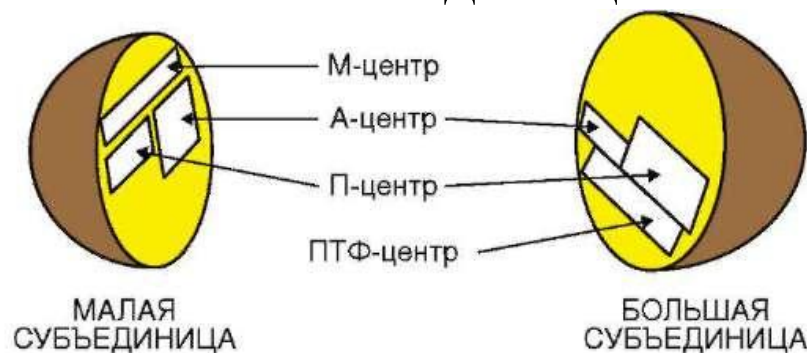


Каждая рибосома состоит из двух субчастиц – большой и малой. В эукариотической рибосоме малая субчастица 40S состоит из одной молекулы рРНК и 33-х молекул разных белков, большая - из трех разных молекул рРНК и около 40 белков. Прокариотические рибосомы и рибосомы митохондрий и пластид содержат меньше компонентов и имеют меньшие размеры. Молекулы рРНК выполняют, прежде всего, роль каркасов, на которых в строго определенном порядке крепятся рибосомные белки. Кроме того, рРНК обеспечивает связывание рибосомы с определенной нуклеотидной последовательностью мРНК, благодаря чему устанавливается начало считывания информации при образовании полипептидной цепи. 28S рРНК имеет каталитическую активность, то есть является рибозимом.

Рибосомные субчастицы отделяются друг от друга после окончания синтеза полипептидной цепи.



Специальные участки (или функциональные центры) рибосомы обеспечивают ее взаимодействие с тРНК. В первом - аминоациальном (А – центре) размещается тРНК, несущая аминокислотный остаток (аминоацил-тРНК). В П-центре (пептидильном) располагается тРНК, нагруженная цепочкой аминокислот, то есть растущим полипептидом. Участки образуются благодаря взаимодействию обеих субчастиц рибосом. В каждый момент биосинтеза белка в центрах рибосомы помещаются два кодона мРНК, которые взаимодействуют с двумя соответствующими им тРНК. Рибосомные субчастицы имеют замысловатую форму, обеспечивающую выполнение ими их функций. Они «подогнаны» друг к другу, но между ними остается щель. Через щель проходит "прочитанная" молекула мРНК, отсюда же выдвигается новосинтезированная полипептидная цепь.



синтезируемый белок

аминокислоты

большая субъединица

тРНК

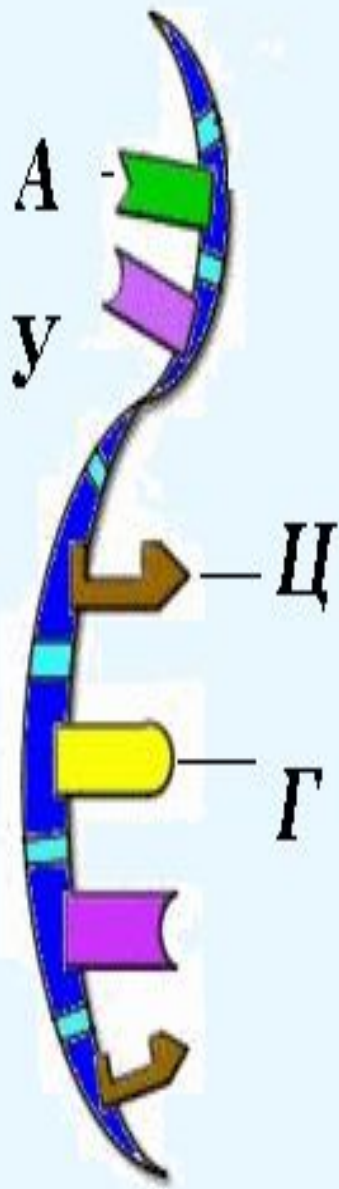
P site

A site

мРНК

малая субъединица

Матричная (мРНК) или информационная (иРНК) составляет всего 3 – 5% всей содержащейся в клетке РНК. Она переносит генетическую информацию от ДНК к рибосомам, где служит матрицей для биосинтеза полипептидных цепей. В любой данный момент в клетке присутствует чрезвычайно сложная смесь сотен мРНК, каждая из которых кодирует одну или несколько полипептидных цепей. Большинство мРНК существует в клетке в течение короткого времени, так как распадаются, выполнив свою функцию. Матричные РНК – это одноцепочечные молекулы самой разной длины. Минимальная длина определяется размером полипептидной цепи, которую она кодирует. Например, для синтеза белка, состоящего из 100 аминокислотных остатков, требуется мРНК из 300 нуклеотидов, поскольку каждая аминокислота кодируется тройкой нуклеотидов (**триплетом**). Однако мРНК всегда несколько длиннее, так как содержит ряд дополнительных участков. Так, на 5'-конце имеется не кодирующий "лидер" длиной от 25 до 150 оснований. мРНК прокариот обычно кодируют два или большее число полипептидов (их называют полигенными). Такие мРНК содержат межгенные области, или спейсеры, которые разделяют отдельные кодирующие участки и, видимо, помогают регулировать скорость транскрипции.



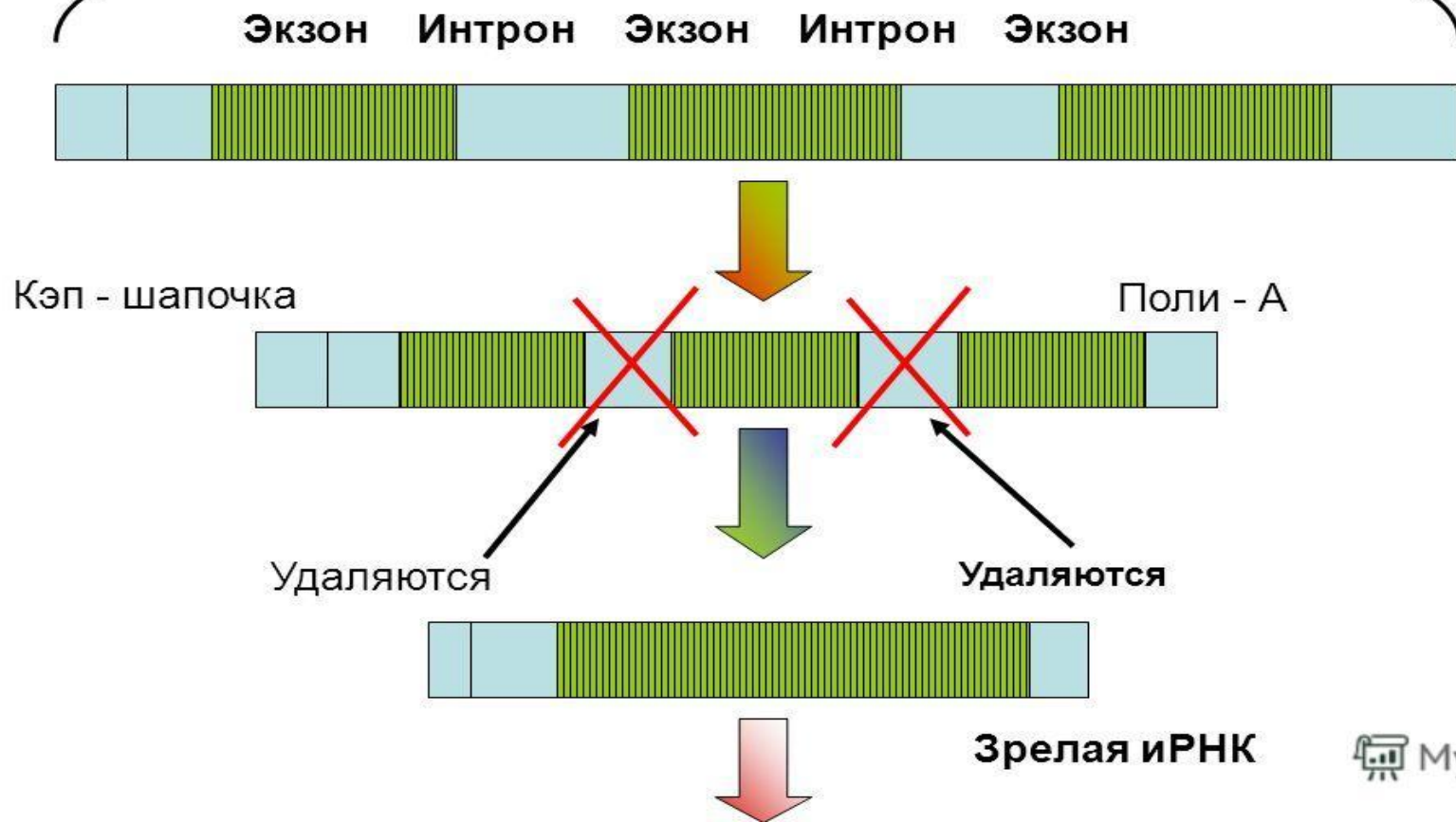
Отличия РНК от ДНК

1. Одноцепочечные молекулы
2. Сахар – **рибоза** вместо дезоксирибозы
3. **У** вместо Т
4. Намного **меньше** – сравнимы по размеру с белками.

Эукариотические мРНК обычно являются монокенными. Другое отличие эукариотических мРНК – это наличие в них 5'-концевого “кэпа” (от англ. cap – “шапка”), представляющего собой остаток 7-метилгуанозина, присоединенного посредством трифосфатной связи. Кроме того, на своем 3'-конце они содержат “хвост” из 100-200 последовательно присоединенных остатков А (аденилата). Эти характерные участки присоединяются к первичному транскрипту эукариотической мРНК в ходе процессинга.

Единицы транскрипции

Механизм процессинга и сплайсинг



Генетический код и его свойства

Генетический код - это способ записи генетической информации о структуре белков (полипептидов) посредством последовательности нуклеотидов в нуклеиновых кислотах (ДНК или РНК).

Последовательность нуклеотидов ДНК однозначно определяет порядок расположения аминокислот в полипептидной цепи. В то же время химическая природа мономеров (нуклеотиды и аминокислоты) совершенно различна, так что они не могут непосредственно взаимодействовать друг с другом. К тому же в нуклеиновых кислотах содержится всего 4 нуклеотида, а в белке - 20 аминокислот. Поэтому белок можно рассматривать как линейный текст, записанный при помощи алфавита из 20 букв, роль которых играют аминокислоты, который определяется (кодируется) другим текстом, записанным при помощи алфавита из 4-х букв — нуклеотидов молекулы ДНК. Следовательно, для каждой аминокислоты имеется свой кодон.

Простые математические расчеты показывают, что каждая аминокислота кодируется более, чем одним нуклеотидом. Однако сочетаний по 2 нуклеотида $4^2 = 16$ недостаточно для кодирования 20-ти аминокислот. При сочетании нуклеотидов по 3 получается $4^3 = 64$ кодона, что и реализуется в клетке.

		Вторая позиция кодона					
		U	C	A	G		
Первая позиция кодона	U	UUU } фенилаланин UUC } UUA } лейцин UUG }	UCU } UCC } серин UCA } UCG }	UAU } тирозин UAC } UAA } стоп-кодон UAG } стоп-кодон	UGU } цистеин UGC } UGA } стоп-кодон UGG } триптофан	U	C
	C	CUU } лейцин CUC } CUA } CUG }	CCU } CCC } пролин CCA } CCG }	CAU } гистидин CAC } CAA } глутамин CAG }	CGU } CGC } аргинин CGA } CGG }	U	C
	A	AUU } изолейцин AUC } AUA } AUG } метионин старт-кодон	ACU } ACC } треонин ACA } ACG }	AAU } аспарагин AAC } AAA } лизин AAG }	AGU } серин AGC } AGA } аргинин AGG }	U	C
	G	GUU } GUC } валин GUA } GUG }	GCU } GCC } аланин GCA } GCG }	GAU } аспарагиновая кислота GAC } GAA } глутаминовая кислота GAG }	GGU } GGC } глицин GGA } GGG }	U	C
		Третья позиция кодона					

Таблица генетического кода

Генетический код имеет следующие особенности.

1. Код триплетный, то есть одну аминокислоту определяет тройка нуклеотидов.
2. Код однозначный (специфичный): каждый кодон обозначает только одну, "свою" аминокислоту.
3. Код не имеет “запятых”, то есть отсутствуют сигналы, показывающие конец одного кодона и начало следующего. Поэтому в начале прочтения мРНК должна быть правильно установлена “рамка считывания”. Если в результате воздействия мутагенов произойдет выпадение или встраивание одного нуклеотида, то рамка считывания "сбивается" на один нуклеотид, и все последующие кодоны выйдут из правильной рамки, что приведет к образованию белка с искаженной аминокислотной последовательностью (мутации со сдвигом рамки считывания).
4. Генетический код вырожден, то есть одной аминокислоте может соответствовать более, чем один кодон. Только две аминокислоты – метионин и триптофан имеют по одному кодону. Лейцину и серину соответствует по 6 кодонов, глицину и аланину - по 4, а глутаминовой кислоте, тирозину и гистидину - по 2. Если аминокислота кодируется несколькими кодонами, то в большинстве случаев они различаются по третьей букве, то есть по нуклеотиду на их 3'- конце. Таким образом, специфичность каждого кодона определяется главным образом его первыми двумя нуклеотидами, третий же имеет меньшую специфичность.

5. Генетический код содержит триплеты, обозначающие начало и окончание синтеза белка. **АУГ** - инициирующий кодон (но во внутреннем положении он кодирует аминокислоту метионин). Терминирующие кодоны - **УАГ, УАА, УГА** (нонсенс-кодоны) не кодируют ни одну из известных аминокислот, сигнализируют об окончании синтеза белка.

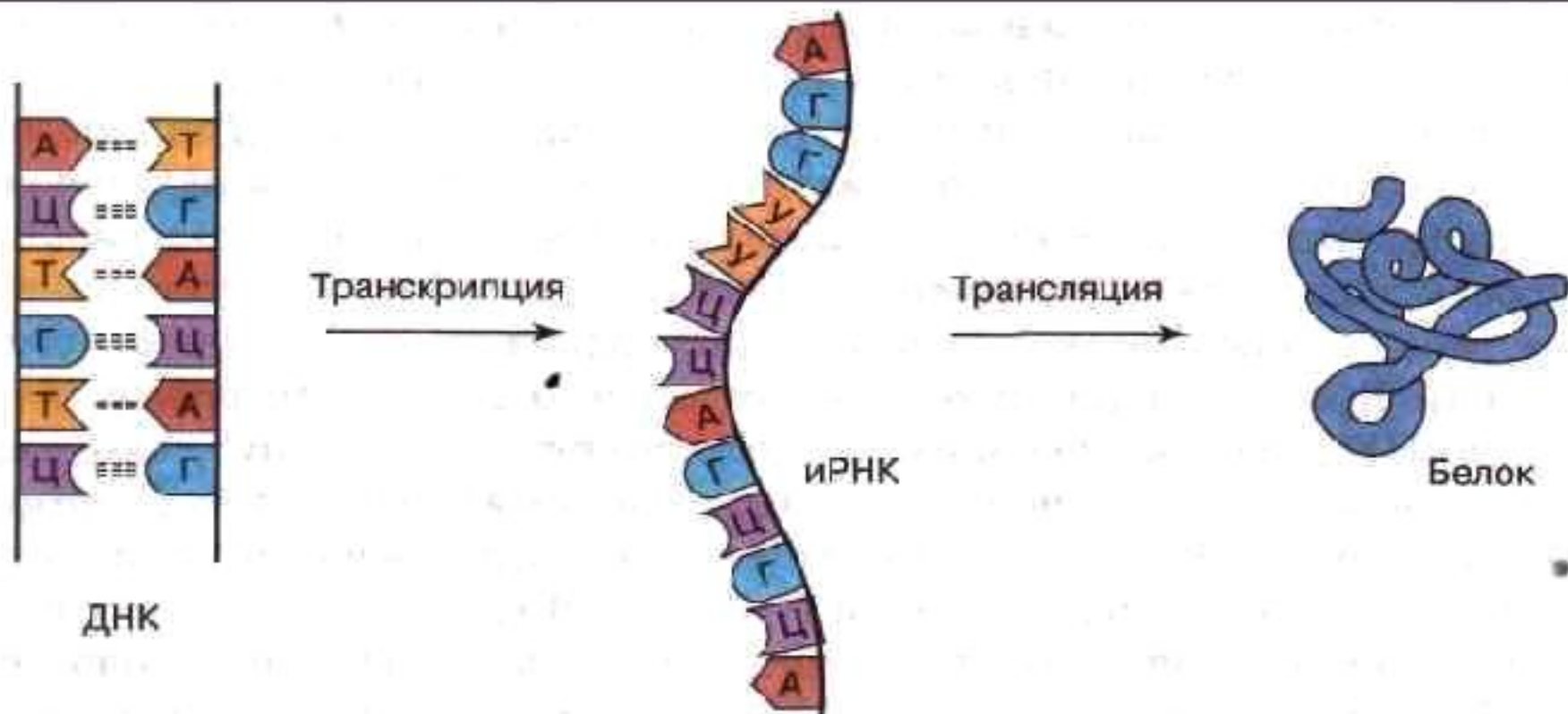
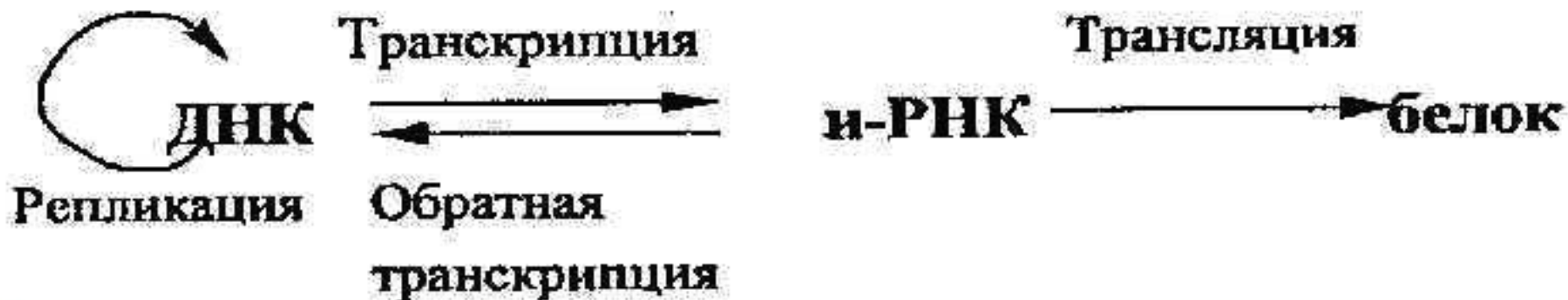
6. Важным свойством генетического кода является его неперекрываемость, то есть независимость отдельных триплетов. Вследствие этого отсутствуют ограничения в последовательности аминокислот в белках.

7. Удивительное свойство кода это его универсальность. Кодовые слова одинаковы у человека, животных, растений, многих бактерий. Это служит еще одним доказательством в пользу того, что все живые организмы произошли от единого предка, имевшего генетический код, сохранившийся на протяжении всей биологической эволюции. Благодаря универсальности кода возможна генная инженерия.

Центральная догма молекулярной биологии — обобщающее наблюдаемое в природе правило реализации генетической информации: информация передаётся от нуклеиновых кислот к белку, но не в обратном направлении. Правило было сформулировано Френсисом Криком в 1958 году и приведено в соответствие с накопившимися к тому времени данными в 1970 году. Переход генетической информации от ДНК к РНК и от РНК к белку является универсальным для всех без исключения клеточных организмов, лежит в основе биосинтеза макромолекул. Репликации генома соответствует информационный переход ДНК → ДНК. В природе встречаются также переходы РНК → РНК и РНК → ДНК (например у некоторых вирусов), а также изменение конформации белков, передаваемое от молекулы к молекуле.

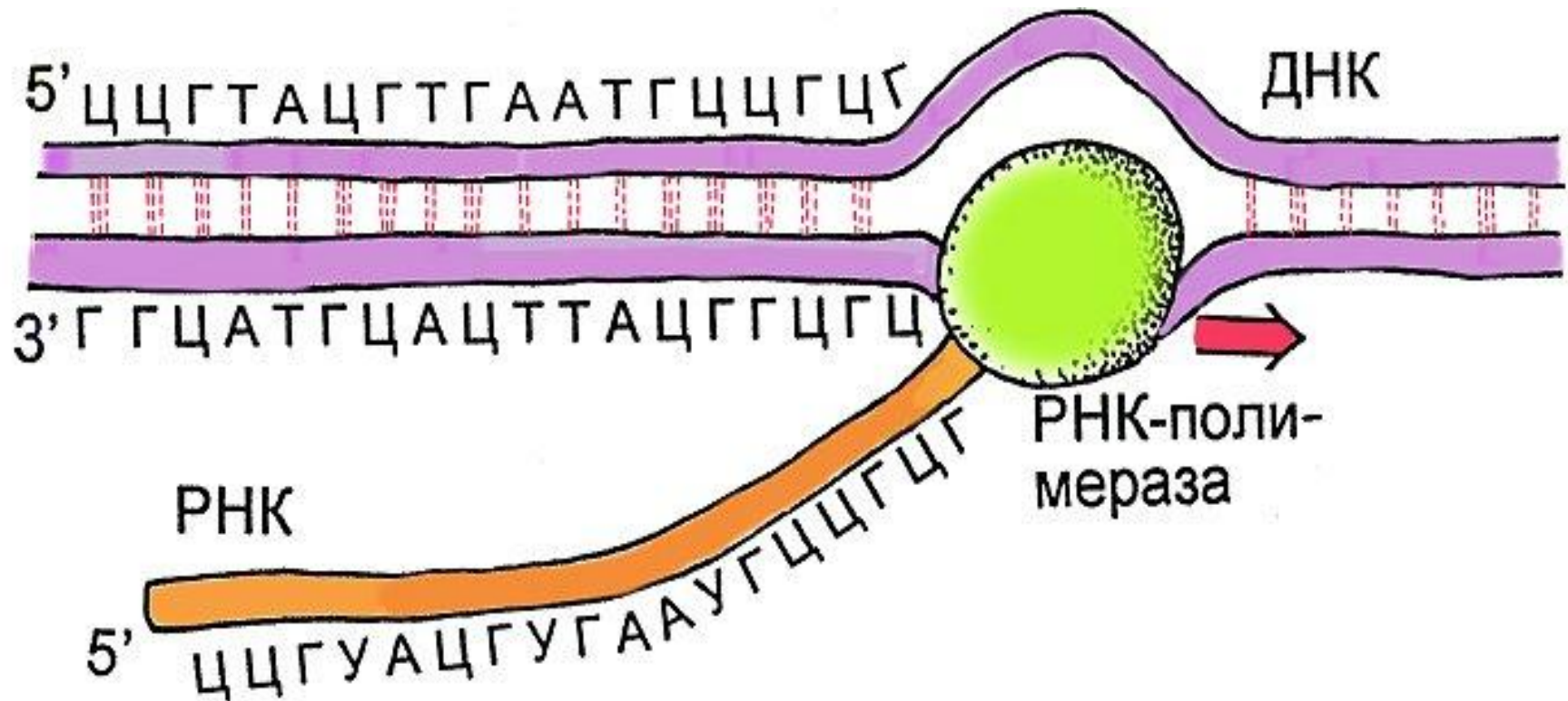


Центральная догма молекулярной биологии



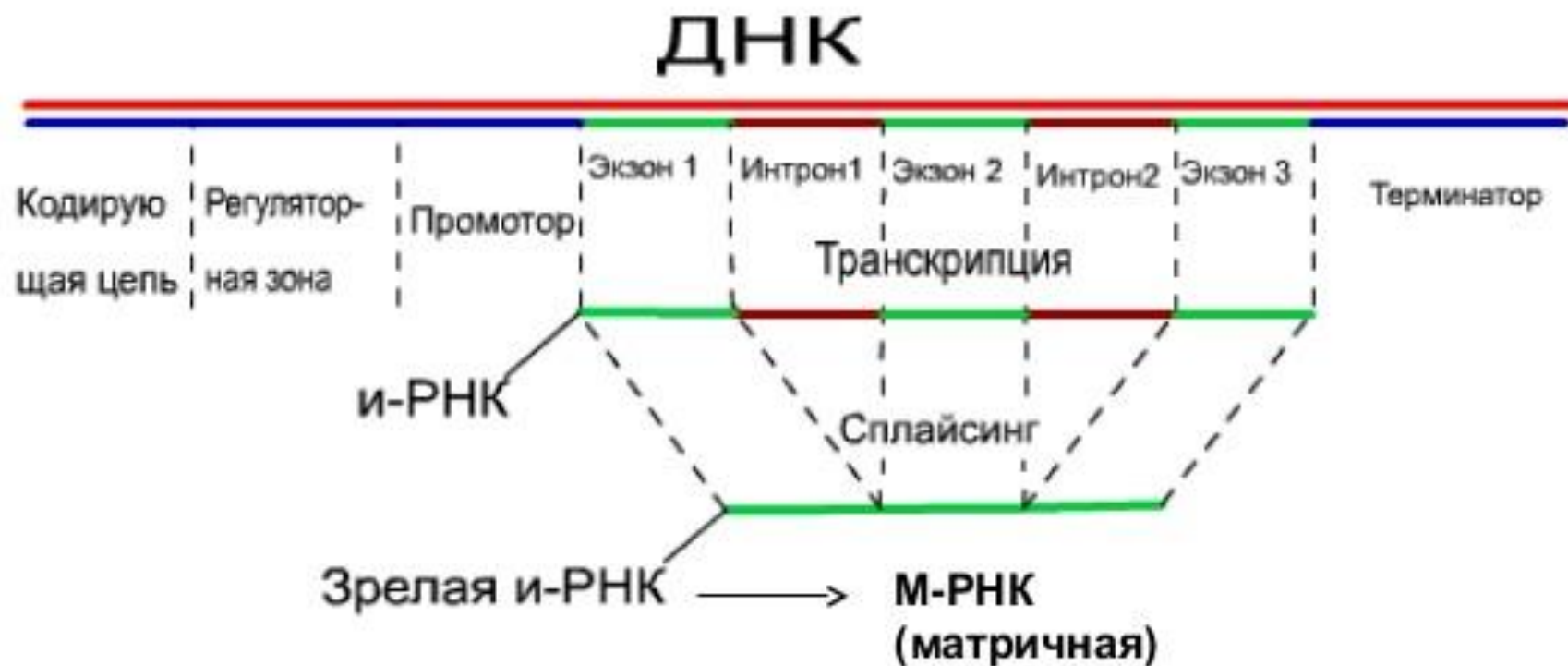
Транскрипции – синтез иРНК по молекуле ДНК.

Транскрипция, как и репликация, включает денатурацию – расплетание двойной цепочки ДНК и построение по одной из цепочек комплементарной цепочки РНК. Транскрипция идет в том же направлении, что и репликация – от 5' к 3'. Все это делает сложный фермент *РНК-полимераза*. При этом синтезируемая цепочка РНК почти сразу же по мере своего построения сходится с ДНК, обе цепочки которой снова образуют двойную спираль – *ренатурируют*.



Созревание И-РНК (процессинг)

Сплайсинг – вырезание фрагментов И-РНК, не содержащих информацию о белке.

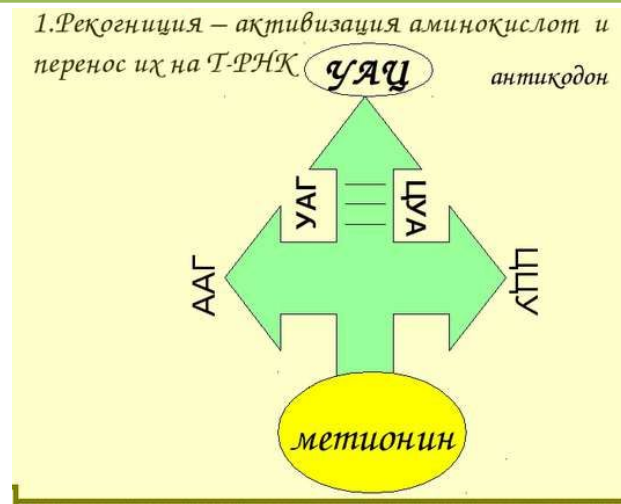


Синтез белка в клетке состоит из двух этапов: **рекогниции** и **трансляции**- собственно синтеза полипептида на рибосоме. Ключевым субстратом рекогниции является транспортная РНК.

Рекогниция - это подготовительный этап трансляции, суть которого в образовании ковалентной связи между тРНК и соответствующей аминокислотой.

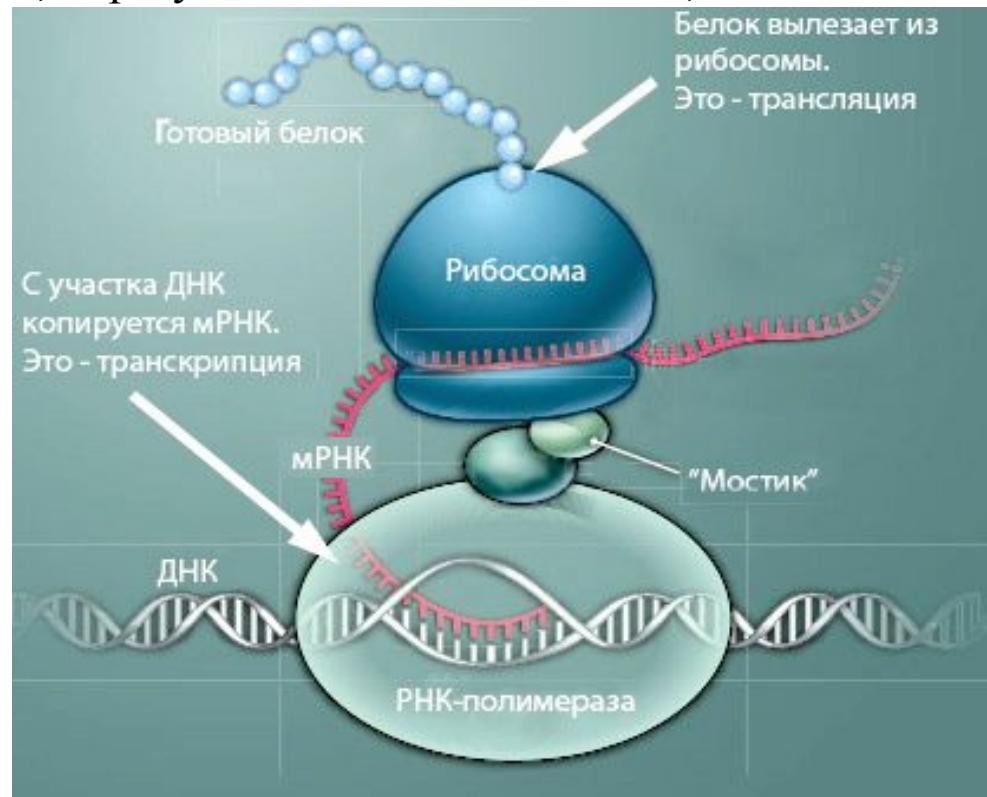
1. Активирование аминокислоты.
2. Присоединение аминокислоты к тРНК - аминоацилирование.

Обе стадии рекогниции осуществляются ферментом аминокил-тРНК-синтетазой (АРС-азой, кодазой). Существует 20 вариантов кодаз (по числу аминокислот). У каждой кодазы 3 центра опознавания. Каждая АРС-аза узнает третичную структуру тРНК.



Трансляция (биосинтез белков с использованием мРНК в качестве матрицы) осуществляется в клетках при помощи сложной белок-синтезирующей системы. Отдельные компоненты этой системы ассоциируют в единую структуру по мере ее функционирования и разобщаются по окончании синтеза. В состав белок-синтезирующей системы входят следующие структуры:

- рибосомы;
- матричная РНК;
- транспортная РНК;
- белковые факторы и ферменты инициации, элонгации и терминации трансляции;
- набор аминокислот;
- набор аминоксил-тРНК-синтетаз, образующих аминоксил-тРНК;
- макроэрги АТФ и ГТФ;
- ионы Mg^{2+} , Ca^{2+} , K^{+} , NH_4^{+} .

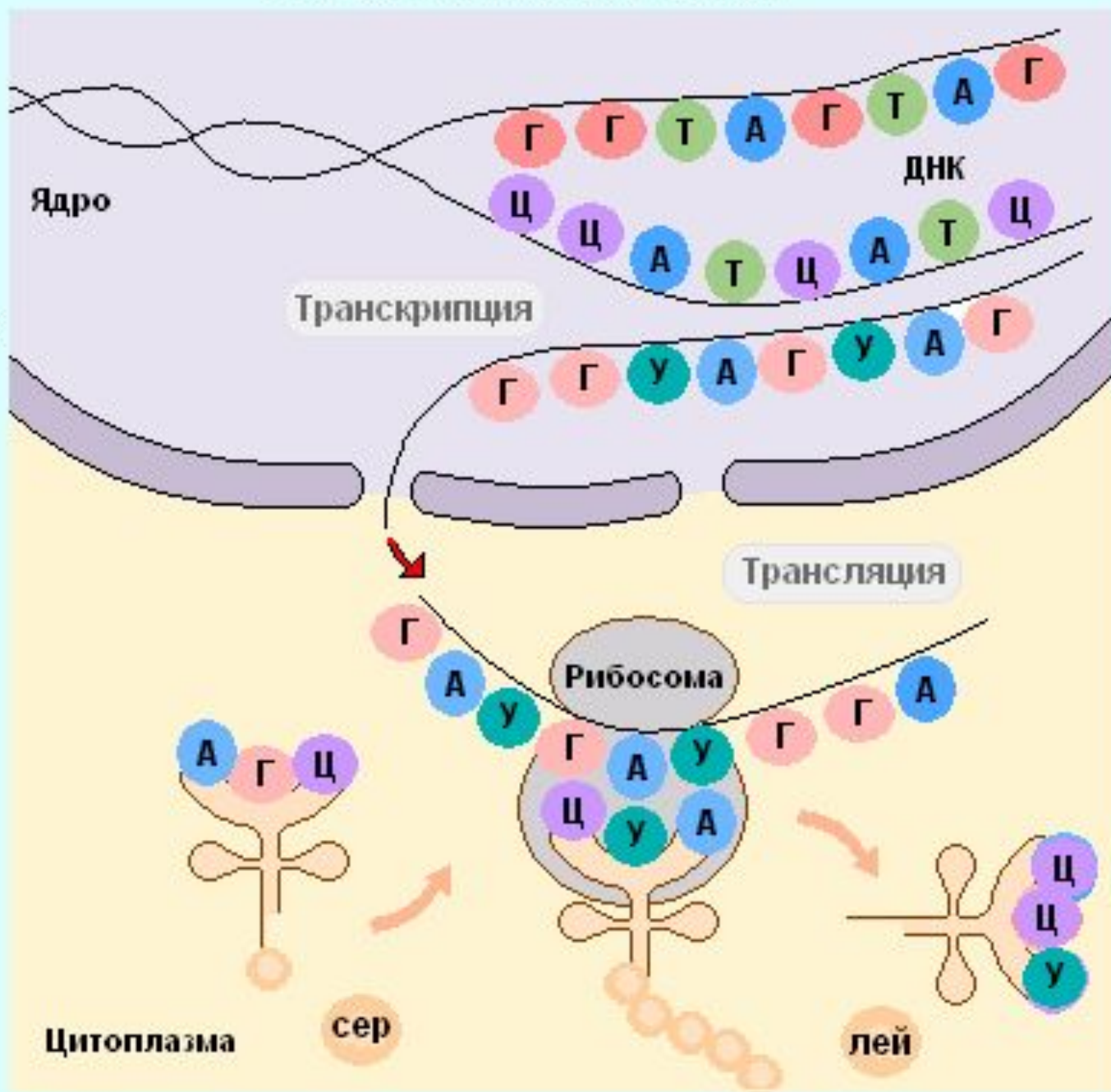




Нобелевскую премию по химии в 2009 году разделили трое биохимиков: **Ада Йонат** из израильского Института Вейцмана, **Венкатраман (Венки) Рамакришнан**, гражданин США, работающий в настоящее время в кембриджской Лаборатории молекулярной биологии Медицинского исследовательского совета, и **Томас Стайц** из Йельского университета.

Премия присуждена «за исследования строения и работы рибосом».

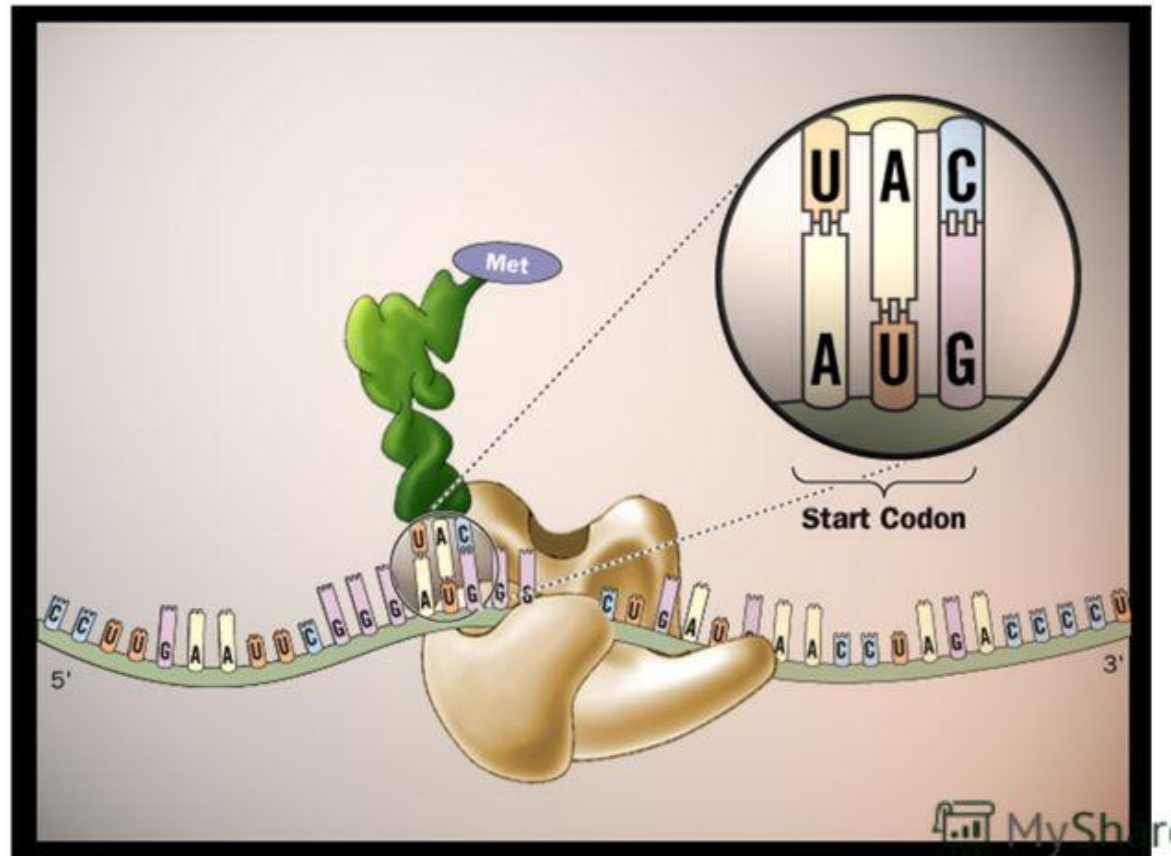
Этапы биосинтеза белка



Общая схема трансляции

- Инициация
- Элонгация
- Терминация

Инициация трансляции

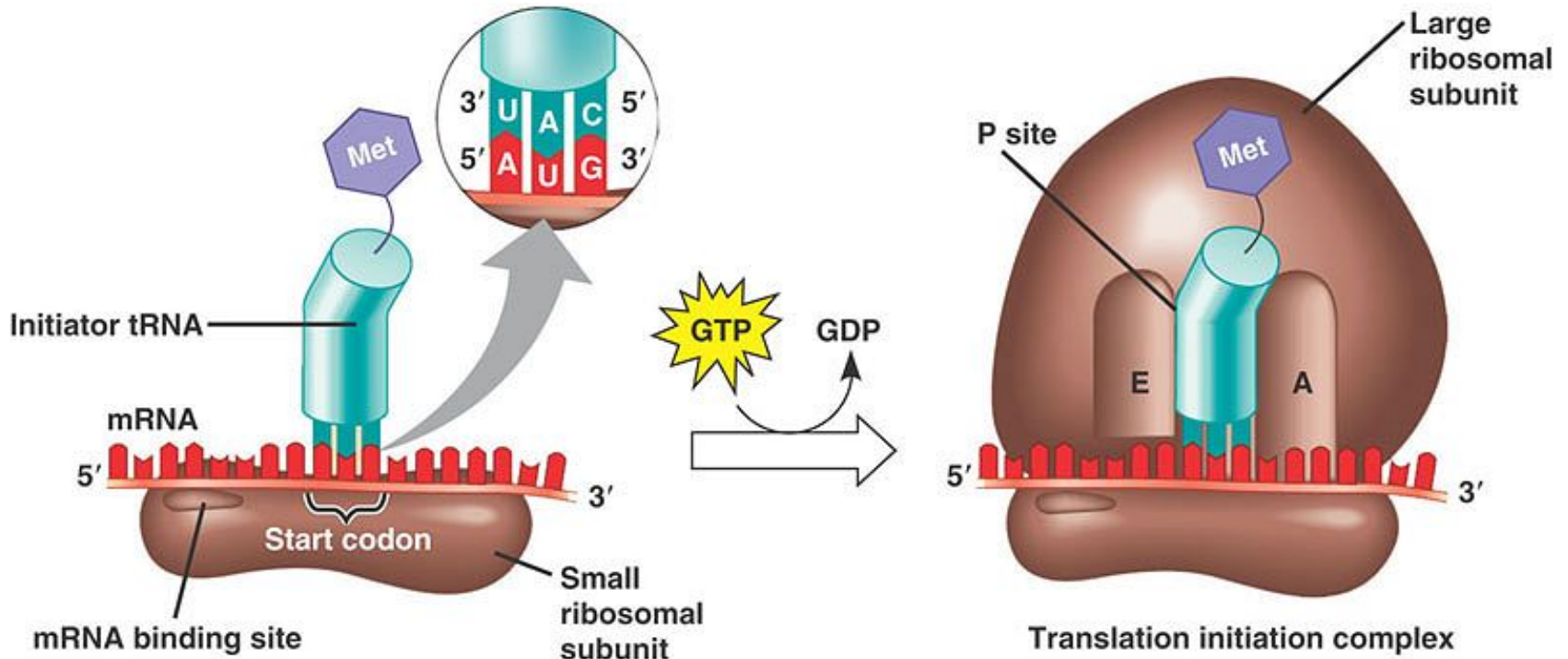


Для инициации необходимы мРНК, малая и большая субъединицы рибосомы, три белковых фактора инициации (ИФ-1, ИФ-2, ИФ-3), метионин и тРНК для метионина. В начале этой стадии формируются два тройных комплекса:

первый комплекс – мРНК + малая субъединица + ИФ-3,

второй комплекс – метионил-тРНК + ИФ-2 + ГТФ.

После формирования тройные комплексы объединяются с большой субъединицей рибосомы. После сборки комплекса **иницирующая** метионил-тРНК связывается с первым кодоном **АУГ** матричной РНК и располагается в П-центре (пептидильный центр) большой субъединицы. А-центр (аминоацильный центр) остается свободным, он будет задействован на стадии элонгации для связывания аминоксил-тРНК.



Самый продолжительный этап белкового синтеза — **элонгация**, в ходе которого рибосома с помощью aa-тРНК последовательно "читает" мРНК в виде триплетов нуклеотидов, следующих за иницирующим кодоном в направлении от 5' к 3'-концу, наращивая полипептидную цепочку за счёт последовательного присоединения аминокислот. Присоединение соответствующей аминоацил-тРНК в А-участке требует точного узнавания кодона. Фактор элонгации EF1 образует комплекс с ГТФ и молекулой аминоацил-тРНК. Благодаря этому аминоацил-тРНК может присоединиться к рибосоме. При этом произойдет высвобождение комплекса EF1-ГДФ и фосфата. Комплекс EF1-ГДФ затем вновь превращается в EF1-ГТФ при участии других свободных белковых факторов и ГТФ. а-Аминогруппа новой амино-ацил-тРНК в участке А осуществляет нуклеофильную атаку этерефицированной карбоксильной группы пептидил-тРНК, занимающей Р-участок. Эта реакция катализируется пептидилтрансферазой — белковым компонентом, входящим в состав 60S-рибосомной субъединицы.

После удаления пептидильного остатка с тРНК в Р-участке свободная молекула тРНК быстро покидает Р-участок. Комплекс ГТФ с EF2 участвует в процессе транслокации новообразованной пептидил-тРНК из А-участка в Р-участок. При этом происходит гидролиз ГТФ, используемого в качестве кофактора EF2, до ГДФ и фосфата. В результате транслокации вновь сформированная пептидил-тРНК и соответствующий ей кодон переходят в Р-участок, освобождая А-участок для нового цикла узнавания следующего кодона соответствующей молекулой аминоацил-тРНК и элонгации.

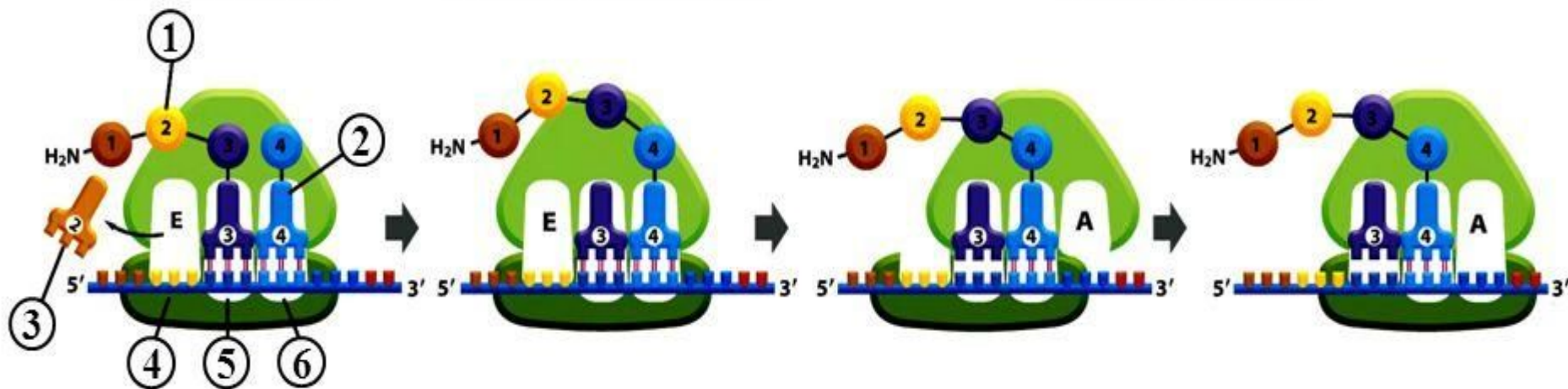
СИНТЕЗ БЕЛКА (ТРАНСЛЯЦИЯ)

Стадии элонгации

Стадия 1:
связывание

Стадия 2:
транспептидация

Стадия 3:
транслокация



Обозначения:

1 – растущая полипептидная цепь

2 – новая аминоацил-тРНК

3 – уходящая тРНК

4 – Е-центр

5 – Р-центр

6 – А-центр

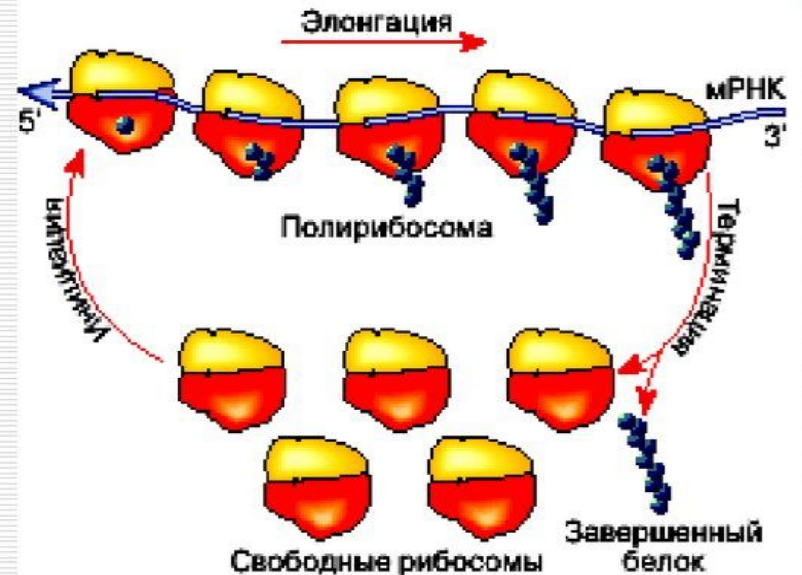
Терминация

Терминация представляет собой завершение синтеза полипептидной цепи и освобождение ее от рибосомы. После многих циклов элонгации, в результате которых синтезируется полипептидная цепь белка, в А-участке появляется терминирующий или нонсенс-кодон. В норме отсутствуют молекулы тРНК, способные узнавать нонсенс-кодоны. Появление в А-участке терминирующего кодона распознается так называемыми факторами высвобождения (R-факторами).

3. Терминация – окончание трансляции

Стоп-кодоны:

- ☐ УАА
- ☐ УАГ
- ☐ УГА



Уровни структурной организации биополимеров

Первичная структура –
полная ковалентная структура молекулы

Вторичная структура – совокупность спиральных участков молекулы (не зависящая от состава мономеров).

Белки – *водородные связи*.

Нуклеиновые кислоты – *водородные связи (уотсон-криковские пары),
стэкинг-взаимодействия*.

Третичная структура – полная трехмерная структура молекулы (зависящая от состава мономеров)

Белки – *все виды связей*.

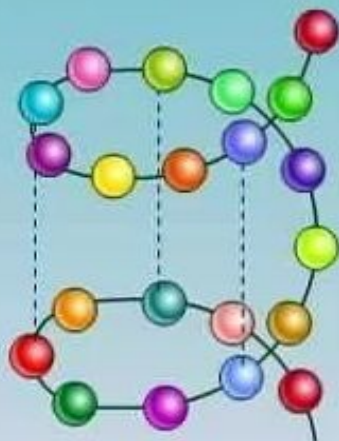
Нуклеиновые кислоты – *водородные связи (не уотсон-криковские пары)*.

Четвертичная структура – пространственное расположение не связанных ковалентно единиц третичной структуры (*нековалентные связи*).

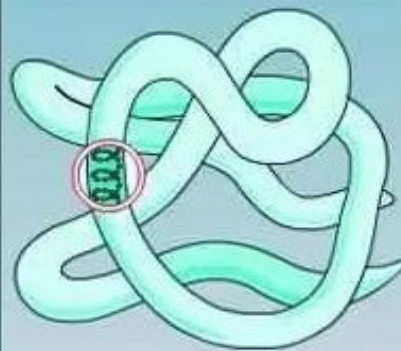
I структура



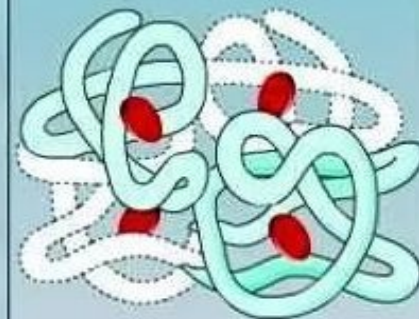
II структура



III структура



IV структура





Функции белков

Функция

Примеры и пояснения

Строительная	Белки участвуют в образовании клеточных и внеклеточных структур: входят в состав клеточных мембран (липопротеины, гликопротеины), волос (кератин), сухожилий (коллаген) и т.д.
Транспортная	Белок крови гемоглобин присоединяет кислород и транспортирует его от легких ко всем тканям и органам, а от них в легкие переносит углекислый газ; в состав клеточных мембран входят особые белки, которые обеспечивают активный и строго избирательный перенос некоторых веществ и ионов из клетки во внешнюю среду и обратно.
Регуляторная	Гормоны белковой природы принимают участие в регуляции процессов обмена веществ. Например, гормон инсулин регулирует уровень глюкозы в крови, способствует синтезу гликогена, увеличивает образование жиров из углеводов.
Защитная	В ответ на проникновение в организм чужеродных белков или микроорганизмов (антигенов) образуются особые белки — антитела, способные связывать и обезвреживать их. Фибрин, образующийся из фибриногена, способствует остановке кровотечений.
Двигательная	Сократительные белки актин и миозин обеспечивают сокращение мышц у многоклеточных животных.
Сигнальная	В поверхностную мембрану клетки встроены молекулы белков, способных изменять свою третичную структуру в ответ на действие факторов внешней среды, таким образом осуществляя прием сигналов из внешней среды и передачу команд в клетку.
Запасающая	В организме животных белки, как правило, не запасаются, исключение: альбумин яиц, казеин молока. Но благодаря белкам в организме могут откладываться про запас некоторые вещества, например, при распаде гемоглобина железо не выводится из организма, а сохраняется, образуя комплекс с белком ферритином.
Энергетическая	При распаде 1 г белка до конечных продуктов выделяется 17,6 кДж. Сначала белки распадаются до аминокислот, а затем до конечных продуктов — воды, углекислого газа и аммиака. Однако в качестве источника энергии белки используются только тогда, когда другие источники (углеводы и жиры) израсходованы.
Каталитическая	Одна из важнейших функций белков. Обеспечивается белками — ферментами, которые ускоряют биохимические реакции, происходящие в клетках. Например, рибулезобифосфаткарбоксилаза катализирует фиксацию CO ₂ при фотосинтезе.

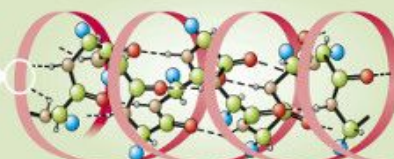
СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ БЕЛКОВ

СТРОЕНИЕ

Полипептидная цепь



Спиральная структура



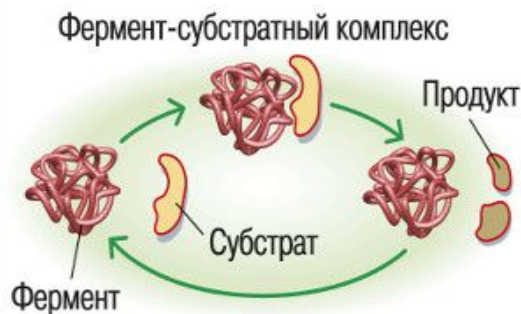
Глобулярный белок



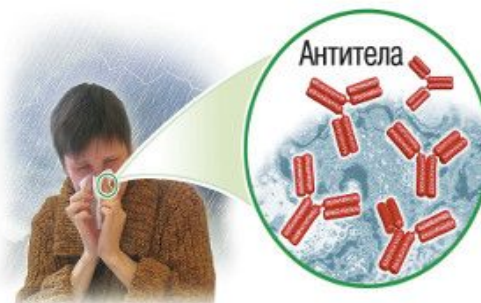
ЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ



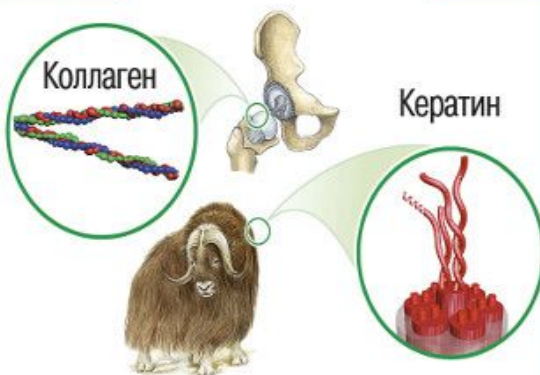
КАТАЛИТИЧЕСКАЯ



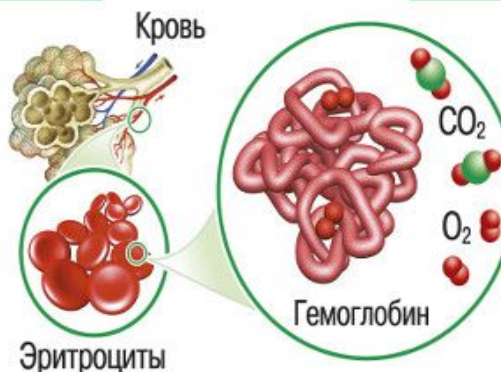
ЗАЩИТНАЯ



СТРОИТЕЛЬНАЯ



ТРАНСПОРТНАЯ

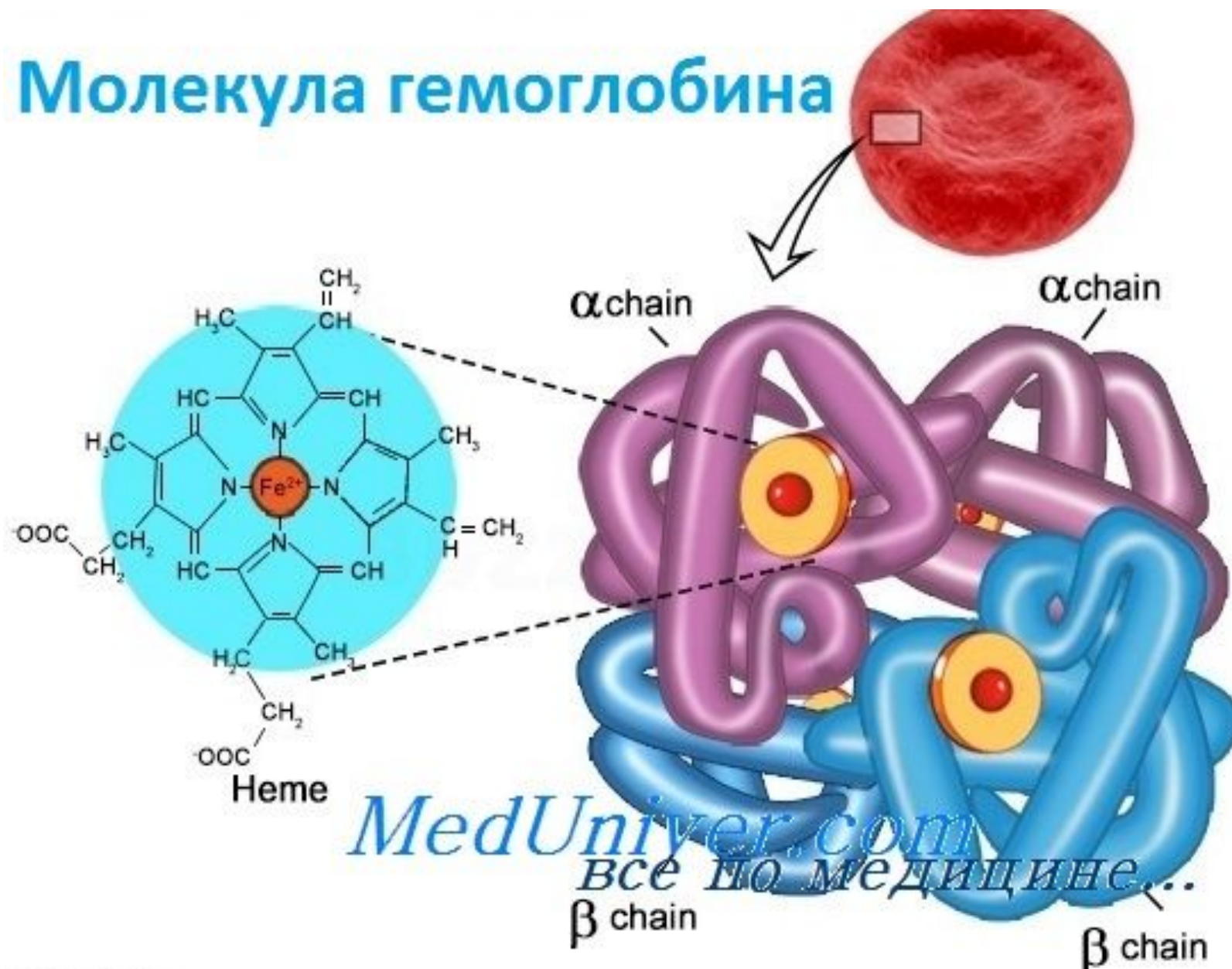


ДВИГАТЕЛЬНАЯ



ФУНКЦИИ

Молекула гемоглобина



**Посттрансляционные модификации
участвуют практически во всех клеточных
событиях, в том числе:**

Экспрессии генов

Сигнальной трансдукции

Белок-белковых взаимодействиях

Клеточном метаболизме

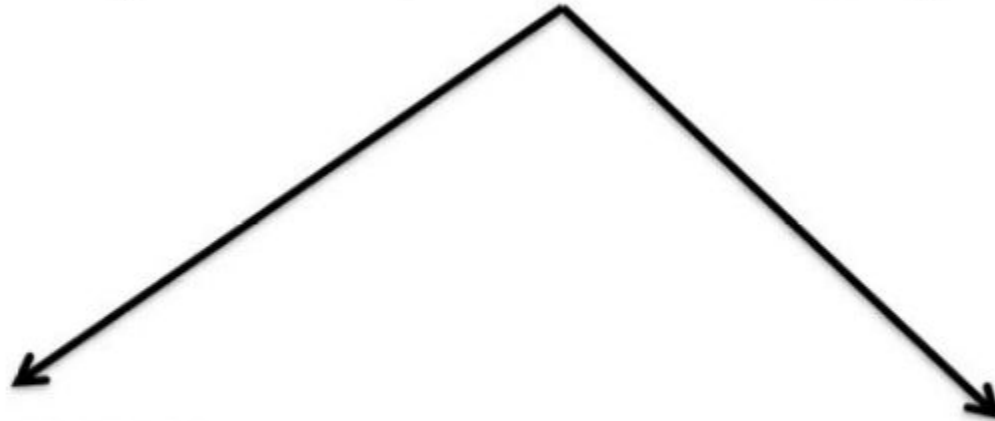
Локализации белков

Межклеточных взаимодействиях

Репарации ДНК

Транслокации белков через биологические
мембраны

Посттрансляционные модификации



Ковалентные

(химическое присоединение
дополнительных групп)

НЕковалентные

(фолдинг, процессинг)

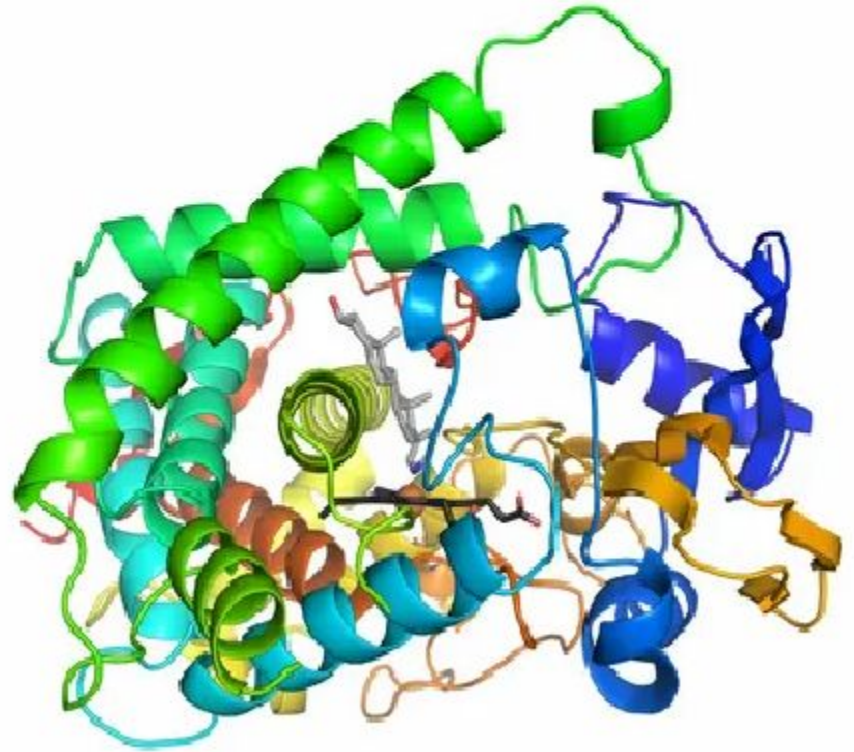
Виды посттрансляционных ковалентных (химических) модификаций белков



Фосфорилирование
Ацетилирование
Амидирование
Сумоилирование
Формилирование
Гликозилирование
Убиквитинирование
Пальмитоилирование
Миристоилирование
Нитрование
Гидроксилирование
Сульфатирование
Метилирование
Йодирование

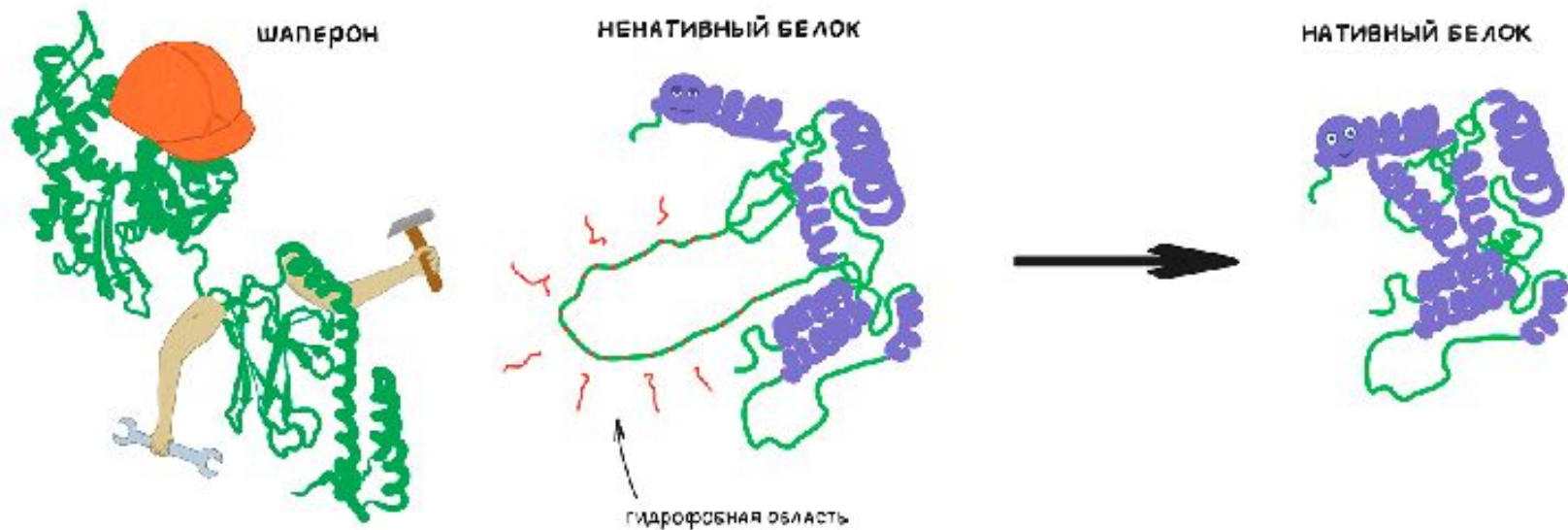
Фолдинг белка

Фолдингом белка (укладкой белка, от англ. folding) называют процесс спонтанного сворачивания полипептидной цепи в уникальную нативную пространственную структуру (так называемая третичная структура).



- В фолдинге участвуют **белки-шапероны**.
- Большинство только что синтезированных белков может сворачиваться при отсутствии **шаперонов**

- **Шапероны** — класс белков, главная функция которых состоит в восстановлении **правильной третичной структуры** повреждённых белков, а также образование и диссоциация белковых комплексов.



- Многие **шапероны являются белками теплового шока**, то есть белками, экспрессия которых начинается в ответ на рост температуры или другие клеточные стрессы
- Белки теплового шока – **Hsp (heat shock protein)**. Hsp60, Hsp70
- Шапероны участвуют в **фолдинге только что созданных белков в тот момент, когда они «вытягиваются» из рибосомы.**
- Другие шапероны участвуют в **исправлении потенциального вреда, который возникает из-за неправильного сворачивания белков**

- **Фолдинг белков** происходит **в эндоплазматическом ретикулуме**
- В нём содержатся необходимые для фолдинга **шапероны и ферменты**
- Кроме того ЭПС обладает уникальным окислительным потенциалом, облегчающим образование **дисульфидных связей** в процессе укладки белка.
- Из эндоплазматического ретикулума белки с корректной укладкой отправляются к месту назначения.
- **Белки с нарушенной укладкой** подвергаются **ассоциированной с эндоплазматической сетью деградации**

Необходимые пояснения:

- Один шаг это полный виток спирали ДНК – поворот на 360°
- Один шаг составляют 10 пар нуклеотидов
- Длина одного шага – 3,4 нм
- Расстояние между двумя нуклеотидами – 0,34 нм
- Молекулярная масса одного нуклеотида – 345 г/моль
- Молекулярная масса одной аминокислоты – 120 г/мол
- В молекуле ДНК: $A+G=T+C$ (Правило Чаргаффа: $\sum(A) = \sum(T)$, $\sum(G) = \sum(C)$, $\sum(A+G) = \sum(T+C)$)
- Комплементарность нуклеотидов: $A=T$; $G=C$
- Цепи ДНК удерживаются водородными связями, которые образуются между комплементарными азотистыми основаниями: аденин с тиминам соединяются 2 водородными связями, а гуанин с цитозином тремя.
- В среднем один белок содержит 400 аминокислот;
- вычисление молекулярной массы белка:

$$M_{\min} = \frac{a}{b} \times 100\%,$$

где $M_{\min}$ – минимальная молекулярная масса белка,
 a – атомная или молекулярная масса компонента,
 b – процентное содержание компонента.

В молекуле ДНК на долю цитидиловых нуклеотидов приходится 18%. Определите процентное содержание других нуклеотидов в этой ДНК.

Решение:

1) т.к. Ц = 18%, то и Г = 18%;

2) на долю А+Т приходится $100\% - (18\% + 18\%) = 64\%$, т.е. по 32%

В молекуле ДНК обнаружено 880 гуанидиловых нуклеотидов, которые составляют 22% от общего числа нуклеотидов в этой ДНК. Определите: а) сколько других нуклеотидов в этой ДНК? б) какова длина этого фрагмента?

Решение:

1) $\sum(\Gamma) = \sum(\Psi) = 880$ (это 22%); На долю других нуклеотидов приходится $100\% - (22\% + 22\%) = 56\%$, т.е. по 28%; Для вычисления количества этих нуклеотидов составим пропорцию:

$$22\% - 880$$

$$28\% - x, \text{ отсюда } x = 1120$$

2) для определения длины ДНК нужно узнать, сколько всего нуклеотидов содержится в 1 цепи:

$$(880 + 880 + 1120 + 1120) : 2 = 2000$$

$$2000 \times 0,34 = 680 \text{ (нм)}$$

Дана молекула ДНК с относительной молекулярной массой 69 000, из них 8625 приходится на долю адениловых нуклеотидов. Найдите количество всех нуклеотидов в этой ДНК. Определите длину этого фрагмента.

Решение:

- 1) $69\,000 : 345 = 200$ (нуклеотидов в ДНК), $8625 : 345 = 25$ (адениловых нуклеотидов в этой ДНК), $\sum (\Gamma + \Psi) = 200 - (25 + 25) = 150$, т.е. их по 75;
- 2) 200 нуклеотидов в двух цепях, значит в одной – 100.
 $100 \times 0,34 = 34$ (нм)

Что тяжелее: белок или его ген?

Решение: Пусть x – количество аминокислот в белке, тогда масса этого белка – $120x$, количество нуклеотидов в гене, кодирующем этот белок, – $3x$, масса этого гена – $345 \times 3x$. $120x < 345 \times 3x$, значит ген тяжелее белка.

Альбумин сыворотки крови человека
имеет молекулярную массу 68400.

Определите количество аминокислотных
остатков в молекуле этого белка.

Решение: $68400 : 120 = 570$ (аминокислот в
молекуле альбумина)

Гемоглобин крови человека содержит 0,34% железа. Вычислите минимальную молекулярную массу гемоглобина.

Решение: $M_{\min} = 56 : 0,34\% \times 100\% = 16\,471$

Альбумин сыворотки крови человека имеет молекулярную массу 68400. Определите количество аминокислотных остатков в молекуле этого белка.

Решение:

$68400 : 120 = 570$ (аминокислот в молекуле альбумина).

Дана молекула ДНК с относительной молекулярной массой 69 000, из них 8625 приходится на долю адениловых нуклеотидов.

Найдите количество всех нуклеотидов в этой ДНК. Определите длину этого фрагмента.

Решение:

1) $69\,000 : 345 = 200$ (нуклеотидов в ДНК),

$8625 : 345 = 25$ (адениловых нуклеотидов в этой ДНК),

$\Sigma(\text{Г}+\text{Ц}) = 200 - (25+25) = 150$, т.е. их по 75;

2) 200 нуклеотидов в двух цепях, значит в одной – 100.

$100 \times 0,34 = 34$ (нм)

Это не конец,



**а только начало
молекулярной биологии**



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ