The background of the slide features several stylized, colorful atomic models. Each model consists of a central nucleus with small colored dots representing protons and neutrons, surrounded by multiple overlapping, semi-transparent elliptical orbits in various colors like purple, blue, green, and yellow. The models are scattered across the slide, creating a scientific and artistic atmosphere.

**ГЗ «Луганский государственный
медицинский университет»
Кафедра медицинской химии**

МАТРИЧНЫЕ СИНТЕЗЫ

часть 2

Трансляция

**Регуляция матричных синтезов
Ингибиторы матричных синтезов**

Ассистент Демьяненко Е.В.

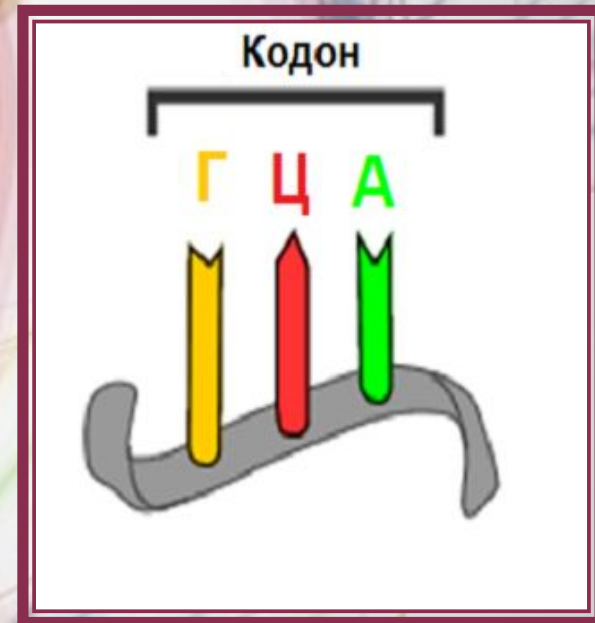
ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОД

Ген – участок молекулы ДНК, который кодирует последовательность аминокислот белка (структурные гены) либо выполняет регуляторные функции.

Генетическая информация в ДНК

«записана» при помощи **генетического**

кода – системы соответствия между последовательностью нуклеотидов и последовательностью аминокислот белка. «Буквами» генетического кода являются нуклеотиды, а «словами» – последовательности из трех нуклеотидов (триплеты или кодоны).



СВОЙСТВА ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОДА

- **Триплетность** – три нуклеотида формируют **кодон**, кодирующий аминокислоту. Всего насчитывают 61 смысловой кодон и 3 не кодирующих кодона (**стоп-кодона** или **нонсенс-кодона**).
- **Специфичность (или однозначность)** – каждому кодону соответствует только одна аминокислота.
- **Вырожденность** – одной аминокислоте может соответствовать несколько кодонов. Это повышает устойчивость информационного потока к неблагоприятным воздействиям различных факторов.
- **Универсальность** – биологический код одинаков для всех видов организмов на Земле (однако в митохондриях млекопитающих есть исключения).
- **Коллинеарность** – последовательность кодонов соответствует последовательности аминокислот в кодируемом белке.
- **Неперекрываемость (линейность)** – триплеты «читаются» с фиксированной стартовой точки последовательно и не накладываются друг на друга, располагаясь рядом.
- **Отсутствие знаков препинания** – между триплетами нет дополнительных нуклеотидов или каких-либо иных сигналов.
- **Однонаправленность** – при синтезе белка считывание кодонов идет последовательно, без пропусков или возвратов назад.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОД

Нуклеотид					
1-й	2-й				3-й
	У	Ц	А	Г	
У	УУУ } Фенилаланин УУЦ } УУА } Лейцин УУГ }	УЦУ } УЦЦ } Серин УЦА } УЦГ }	УАУ } Тирозин УАЦ } УАА } <i>стоп-кодонаы</i> УАГ }	УГУ } Цистеин УГЦ } УГА } <i>стоп-кодон</i> УГГ } Триптофан	У Ц А Г
Ц	ЦУУ } ЦУЦ } Лейцин ЦУА } ЦУГ }	ЦЦУ } ЦЦЦ } Пролин ЦЦА } ЦЦГ }	ЦАУ } Гистидин ЦАЦ } ЦАА } Глютамин ЦАГ }	ЦГУ } ЦГЦ } Аргинин ЦГА } ЦГГ }	У Ц А Г
А	АУУ } АУЦ } Изолейцин АУА } АУГ } Метионин <i>старт-кодон</i>	АЦУ } АЦЦ } Треонин АЦА } АЦГ }	ААУ } ААЦ } Аспарагин ААА } ААГ } Лизин	АГУ } АГЦ } Серин АГА } АГГ } Аргинин	У Ц А Г
Г	ГУУ } ГУЦ } Валин ГУА } ГУГ }	ГЦУ } ГЦЦ } Аланин ГЦА } ГЦГ }	ГАУ } ГАЦ } Аспарагиновая кислота ГАА } ГАГ } Глутаминовая кислота	ГГУ } ГГЦ } Глицин ГГА } ГГГ }	У Ц А Г

ТРАНСЛЯЦИЯ

Трансляция – это биосинтез белка на матрице мРНК.

Для синтеза полипептидной цепи необходимо большое количество компонентов.

КОМПОНЕНТЫ БЕЛОКСИНТЕЗИРУЮЩЕЙ СИСТЕМЫ

Компоненты	Функции
мРНК	Матрица – содержит линейную последовательность кодонов, определяющую первичную структуру белка
Аминокислоты	Субстраты для синтеза белков . Должны присутствовать все 20 АК в достаточном количестве
тРНК	Выполняют функцию адаптеров. Переносят АК к месту синтеза белка. Акцепторным концом взаимодействуют с АК, а антикодоном – с кодоном мРНК.
Аминоацил-тРНК синтетазы	Катализирует реакцию специфического связывания одной из 20 АК с соответствующей тРНК
Рибосомы	Внутриклеточные органеллы.
АТФ, ГТФ	Источники энергии
Белковые факторы	Специфические вне ribосомальные факторы инициации, элонгации, терминации
Ионы магния	Кофактор, стабилизирующий структуру рибосом

После переноса информации с ДНК на матричную РНК начинается синтез белков. Каждая зрелая мРНК несет информацию только об одной полипептидной цепи. Если клетке необходимы другие белки, то необходимо транскрибировать мРНК с иных участков ДНК.

Биосинтез белков или трансляция происходит на рибосомах, внутриклеточных белоксинтезирующих органеллах.

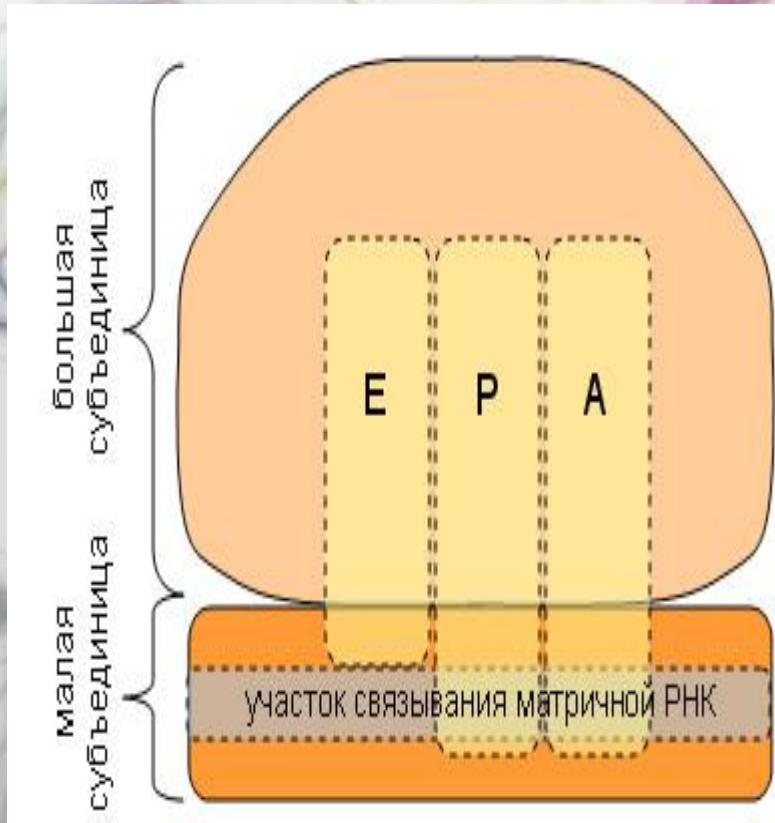
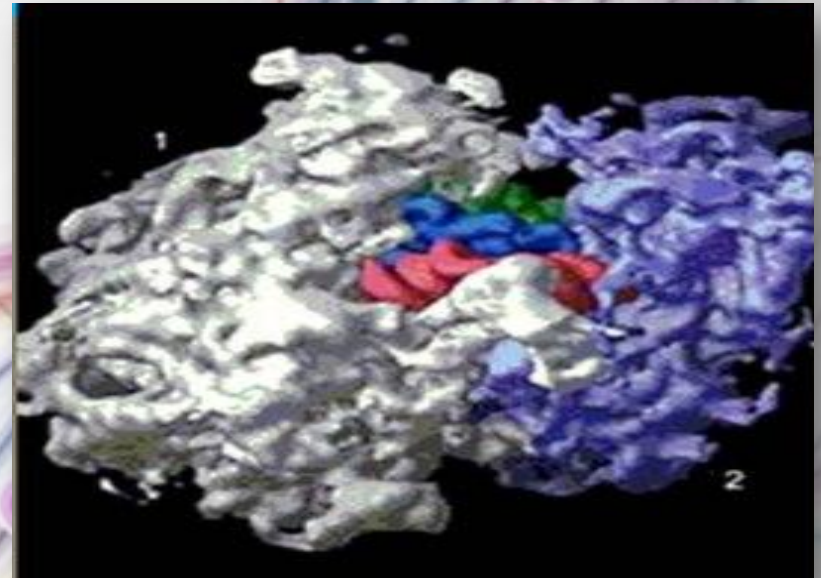
Рибосома — важнейший органоид живой клетки сферической или слегка эллипсоидной формы, состоящий из большой и малой субъединиц.

В эукариотических клетках рибосомы располагаются на мембранах эндоплазматического ретикулума, хотя могут быть локализованы и в неприкрепленной форме в цитоплазме. Синтез рибосом у эукариот происходит в специальной внутриядерной структуре — ядрышке.

Выделяют три основных стадии трансляции: инициация, элонгация, терминация.

РИБОСОМА

- 1 – большая субъединица
- 2 – малая субъединица



А – аминоацильный сайт
Р – пептидный сайт
Е – сайт выхода
Свободные рибосомы
Рибосомы ЭПС
Полисомы

Выделяют три основных стадии трансляции:

Инициация
Элонгация
Терминация

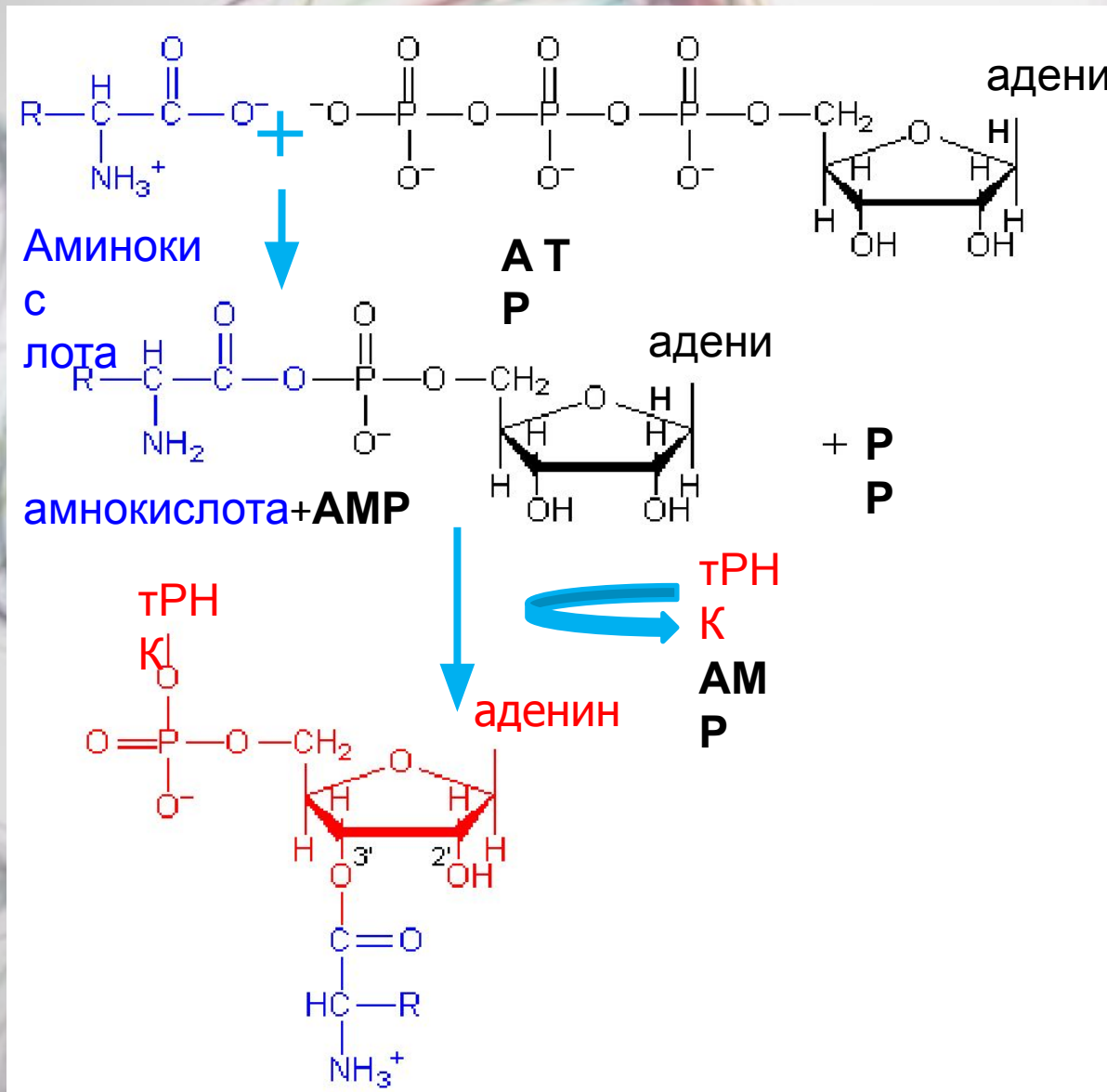
Синтезу белка предшествует процесс активации аминокислот.

Процесс осуществляется аминоацил-тРНК синтетазами и происходит в 2 стадии.

- 1) На первой стадии аминокислота присоединяется к ферменту и реагирует с АТФ с образованием соединения аминоацил-АМФ.
- 2) Затем аминоацил-АМФ аминоацильным концом взаимодействует с молекулой соответствующей тРНК с образованием аминоацил-тРНК

Реакция происходит в присутствии ионов магния. Всего 20 видов аминоацил-тРНК-синтетаз (по количеству видов протеиногенных аминокислот).

АКТИВАЦИЯ АМИНОКИСЛОТ



Аминокислота

+ АТФ

+ P-P

Аминоацил
аденилат

(аминоацил-
АМР)

+ тРНК

Аминоацил-
тРНК (3')

ИНИЦИАЦИЯ

Для инициации необходимы мРНК, ГТФ, малая и большая субъединицы рибосомы, три белковых фактора инициации (ИФ-1, ИФ-2, ИФ-3), метионин и тРНК для метионина.

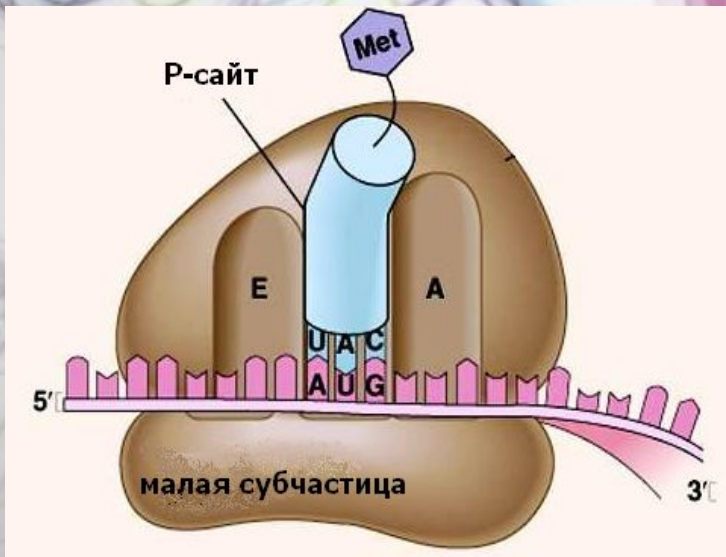
В начале этой стадии формируются два тройных комплекса:

- **первый комплекс** – мРНК + малая субъединица + ИФ-3,
- **второй комплекс** – метионил-тРНК + ИФ-2 + ГТФ.

После формирования тройные комплексы объединяются с большой субъединицей рибосомы. В этом процессе активно участвуют белковые факторы инициации, источником энергии служит ГТФ. После сборки комплекса иницирующая метионил-тРНК связывается с первым кодоном **АУГ** (кодирует метионин) матричной РНК и располагается в **Р-центре** (пептидильный центр) большой субъединицы.

А-центр (аминоацильный центр) остается свободным, он будет задействован на стадии элонгации для связывания аминоксил-тРНК.

После присоединения большой субъединицы начинается стадия элонгации.



ЭЛОНГАЦИЯ

Для этой стадии необходимы все 20 аминокислот, тРНК для всех аминокислот, белковые факторы элонгации, ГТФ. Удлинение цепи происходит со скоростью примерно 20 аминокислот в секунду.

Элонгация - циклический процесс. Второй цикл (и следующие циклы) элонгации включает **три шага**:

- 1) Присоединение аминоацил-тРНК (еще второй) к кодону мРНК (еще второму), аминокислота при этом встраивается в А-центр рибосомы. Источником энергии служит ГТФ.
- 2) Фермент **пептидилтрансфераза** осуществляет перенос метионина с метионил-тРНК (в Р-центре) на вторую аминоацил-тРНК (в А-центре) с образованием пептидной связи между метионином и второй аминокислотой. При этом уже активированная СООН-группа метионина связывается со свободной NH₂-группой второй аминокислоты. Здесь источником энергии служит макроэргическая связь между аминокислотой и тРНК.
- 3) Фермент **транслоказа** перемещает мРНК относительно рибосомы таким образом, что первый кодон АУГ оказывается вне рибосомы, второй кодон становится напротив Р-центра, напротив А-центра оказывается третий кодон. Для этих процессов необходима затрата энергии ГТФ. Так как вместе с мРНК перемещаются закрепленные на ней тРНК, то иницирующая первая тРНК выходит из рибосомы, вторая тРНК с дипептидом помещается в Р-центр.

Затем следует повторение цикла. Оно начинается с присоединения третьей аминоацил-тРНК к третьему кодону мРНК, аминокислота-3 становится в А-центр. Далее трансферазная реакция повторяется и образуется трипептид, занимающий А-центр, после чего он смещается в Р-центр в транслоказной реакции. В пустой А-центр входит четвертая аминоацил-тРНК и все повторяется.

Цикл элонгации повторяется столько раз, сколько аминокислот необходимо включить в полипептидную цепь.

ТЕРМИНАЦИЯ

Синтез белка продолжается до тех пор, пока рибосома не достигнет на мРНК особых терминирующих кодонов – **стоп-кодонов: УАА, УАГ, УГА**

Данные триплеты не кодируют ни одной из аминокислот, их также называют **нонсенс-кодонами**. При вхождении этих кодонов внутрь рибосомы происходит активация белковых факторов терминации, которые последовательно катализируют:

- 1) Гидролитическое отщепление полипептида от конечной тРНК.
- 2) Отделение от П-центра последней, уже пустой, тРНК.
- 3) Диссоциацию рибосомы.

Источником энергии для завершения трансляции является ГТФ.

РИБОСОМНЫЙ ЦИКЛ

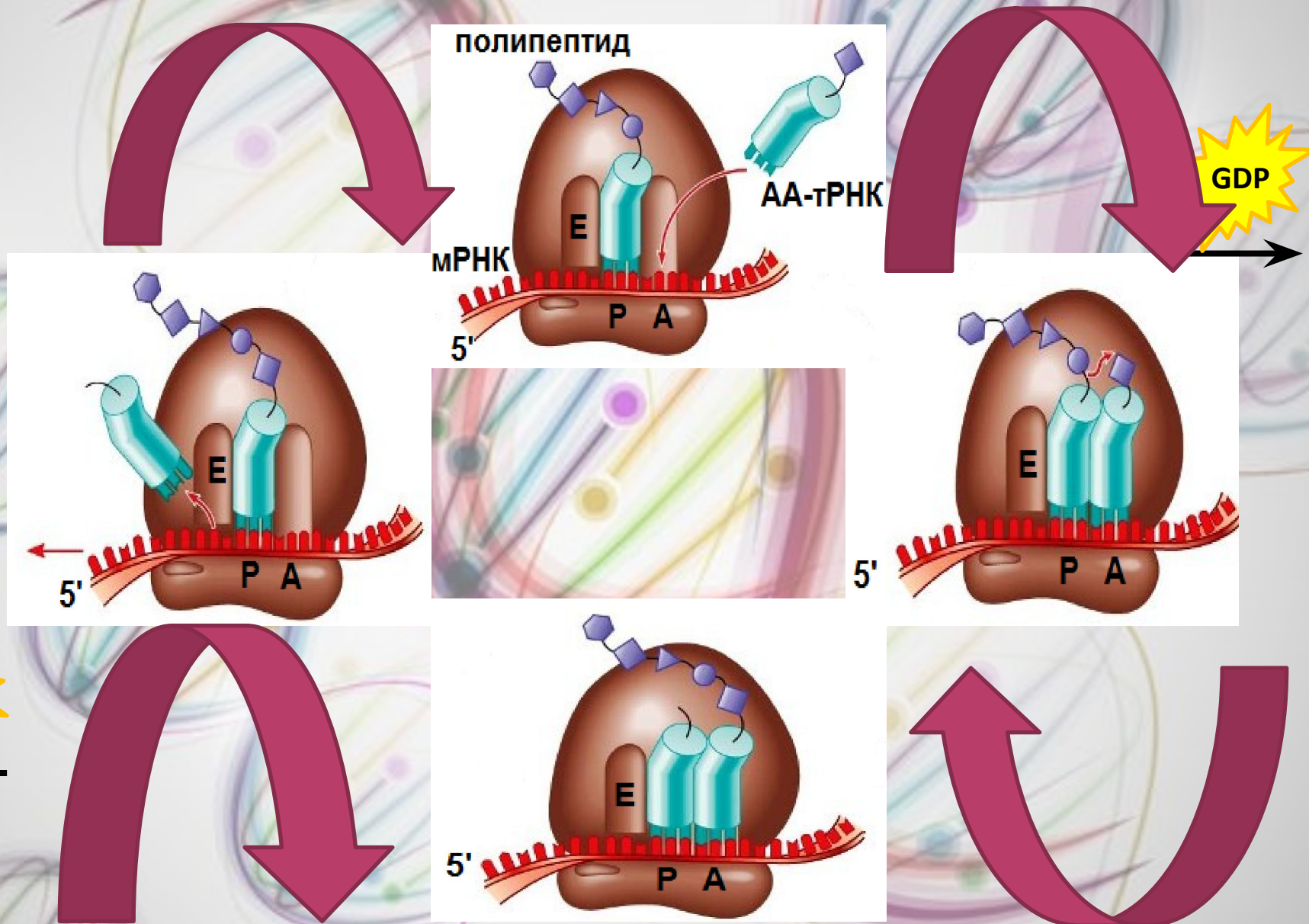
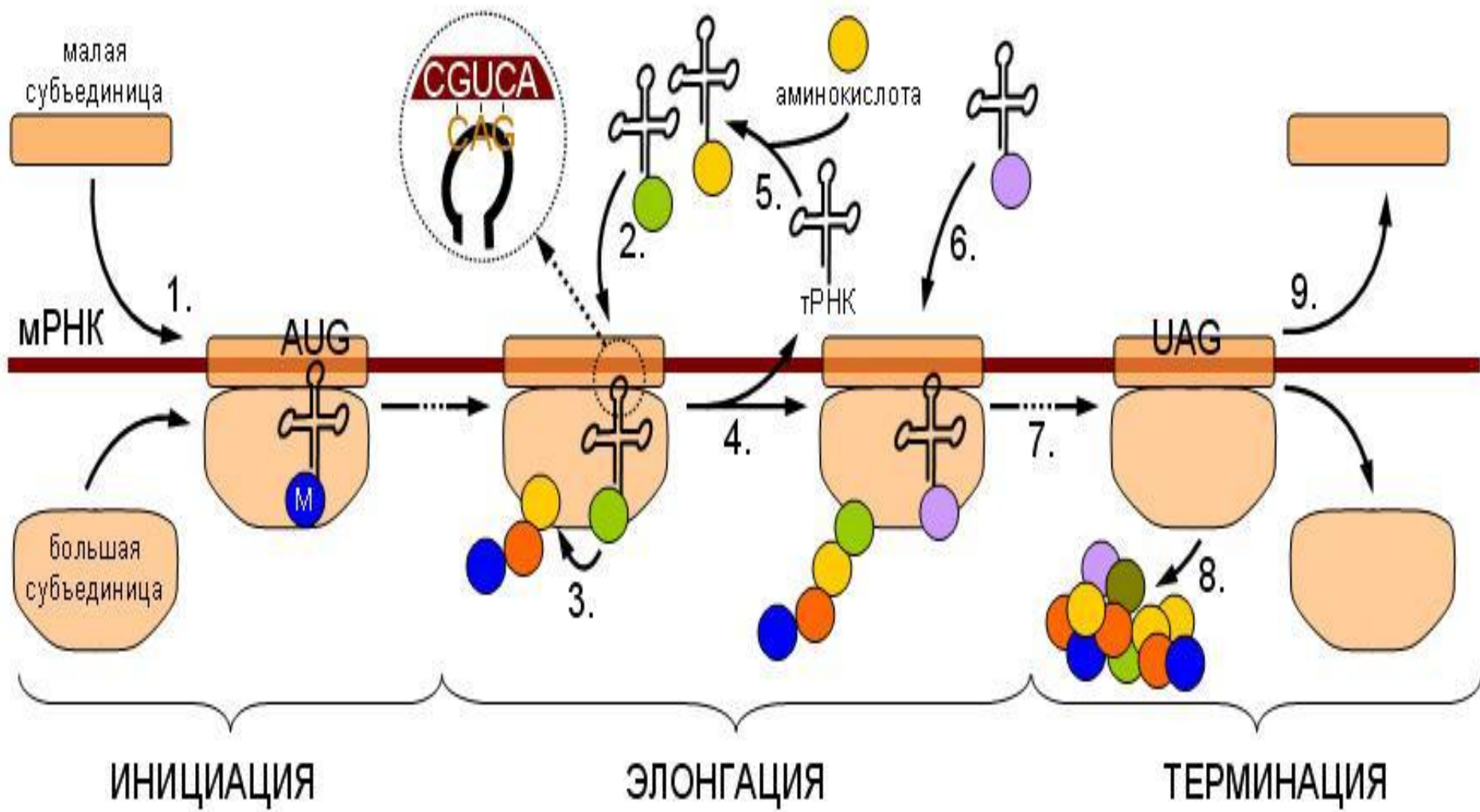
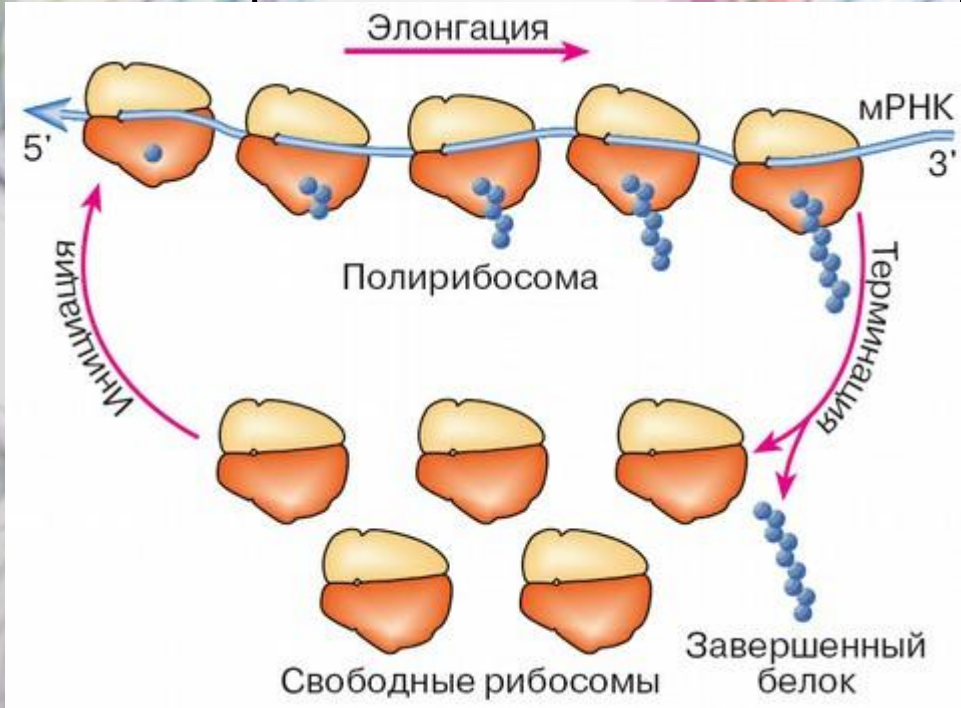


СХЕМА ТРАНСЛЯЦИИ



ПОЛИРИБОСОМЫ

По причине того, что продолжительность жизни матричной РНК невелика, перед клеткой стоит задача использовать ее максимально эффективно, т.е. получить максимальное количество "белковых копий". Для достижения этой цели на каждой мРНК может располагаться не одна, а несколько рибосом, встающих последовательно друг за другом и синтезирующих пептидные цепи. Такие образования называются полирибосомы.



На каждой рибосоме в этой структуре синтезируется своя белковая цепочка, что значительно увеличивает скорость синтеза белка в клетке

ПОСТТРАНСЛЯЦИОННАЯ МОДИФИКАЦИЯ БЕЛКОВ

В результате трансляции полипептидные цепи образуются в неактивной форме, поэтому необходимы дополнительные изменения – **процессинг**.

К реакциям процессинга относятся:

- 1) Удаление с N-конца метионина или даже нескольких аминокислот специфичными аминопептидазами.
- 2) Образование дисульфидных мостиков между остатками цистеина.
- 3) Частичный протеолиз – удаление части пептидной цепи, как в случае с инсулином или протеолитическими ферментами ЖКТ.
- 4) Присоединение химической группы к аминокислотным остаткам белковой цепи:
 - **фосфорной кислоты** – например, фосфорилирование по Сер, Тре, Тир используется при регуляции активности ферментов или для связывания ионов кальция
 - **карбоксильной группы** – например, при участии витамина К происходит γ -карбоксилирование глутамата в составе протромбина, проконвертина, фактора Стюарта, Кристмаса, что позволяет связывать ионы кальция при инициации свертывания крови

- **метильной группы** – например, метилирование аргинина и лизина в составе гистонов используется для регуляции активности генома
- **гидроксильной группы** – например, образование гидроксипролина и гидроксизина необходимо для созревания молекул коллагена при участии витамина С
- **йода** – например, в тиреоглобулине присоединение йода при образовании предшественников тиреоидных гормонов йодтиронинов

5) Включение простетической группы:

- **углеводных остатков** – например, гликирование требуется при синтезе гликопротеинов.
- **гема** – например, при синтезе гемоглобина, миоглобина, цитохромов, каталазы,
- **витаминных коферментов** – биотина, ФАД, пиридоксальфосфата и т.п.

6) Объединение протомеров в единый олигомерный белок, например, гемоглобин, лактатдегидрогеназа, креатинкиназа.

ФОЛДИНГ БЕЛКОВ

Фолдинг – это процесс укладки вытянутой полипептидной цепи в правильную трехмерную пространственную структуру. Для обеспечения фолдинга используется группа вспомогательных белков под названием **шапероны**. Они предотвращают взаимодействие новосинтезированных белков друг с другом, изолируют гидрофобные участки белков от цитоплазмы и "убирают" их внутрь молекулы, правильно располагают белковые домены. В целом шапероны способствуют переходу структуры белков от первичного уровня до третичного и четвертичного. При нарушении функции шаперонов и отсутствии фолдинга в клетке формируются белковые отложения – развивается амилоидоз.

РЕГУЛЯЦИЯ ТРАНСКРИПЦИИ

Так как транскрипция связывает ядро клетки и белки, клетки, то от качества и активности транскрипции зависит объем синтеза тех или иных белков, жизнедеятельность клетки, ее способность адаптироваться к окружающей обстановке.

Регуляция биосинтеза белка у прокариот осуществляется на уровне транскрипции

мРНК. В настоящее время принята теория оперона, сформулированная Франсуа Жакобом и Жаком Моно.

Оперон – это тесно связанная последовательность структурных генов, определяющих синтез группы белков (ферментов), которые участвуют в одной цепи биохимических преобразований.

К наиболее хорошо изученным оперонам относятся:

- Лактозный оперон
- Триптофановый оперон
- Галактозный оперон

СТРУКТУРА ОПЕРОНА

В структуре оперона выделяют определенные участки:

- **Конституитивные ферменты** – те, которые присутствуют в клетках всегда, независимо от ее активности
- **Индукцибельные ферменты** – те, которые синтезируются при появлении субстрата
- **Оперон** – группа тесно связанных между собой генов (несколько структурных генов или один ген-оператор), которые регулируют образование ферментов в организме
- **Ген-регулятор** – ген, регулирующий работу оперона, но не входящий в его состав. Он синтезирует белок-регулятор (чаще называемый белок-репрессор), который может быть в активной или неактивной форме.
- **Терминатор**

ЛАКТОЗНЫЙ ОПЕРОН

Лактозный оперон в целом отвечает за катаболизм лактозы.

При изучении *E.coli* было замечено, что в клетке может быть две взаимоисключающие ситуации:

- активность одного из ферментов катаболизма лактозы низка, если в среде имеется глюкоза.
- активность этого фермента резко повышается в обратной ситуации, т.е. при отсутствии глюкозы и при наличии лактозы.

На основании этих наблюдений была предложена схема регуляции оперона по механизму индукции:

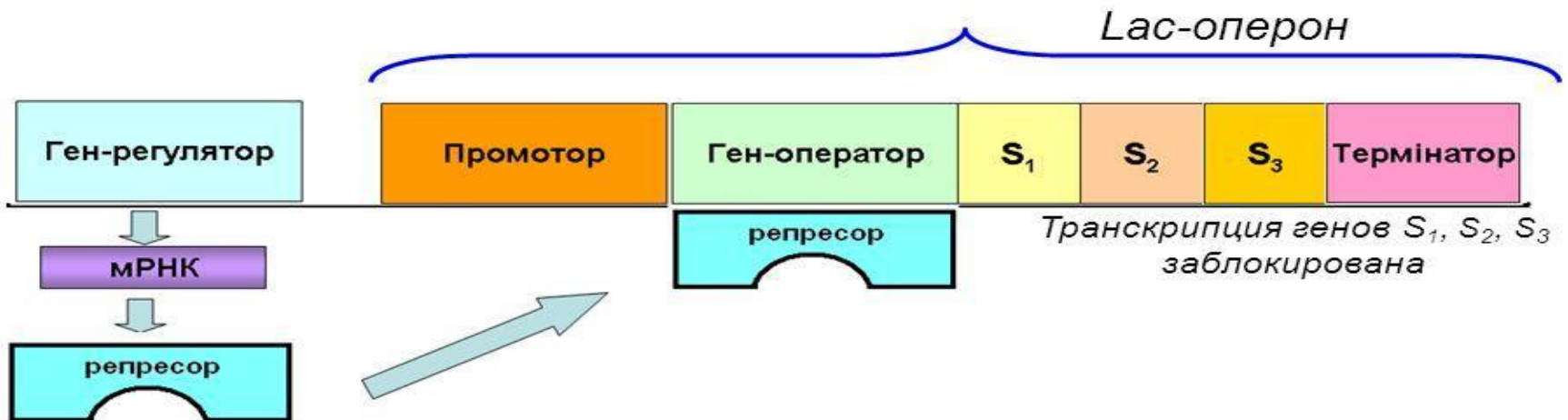
- В отсутствие лактозы активный белок-репрессор связывается с оператором и блокирует синтез мРНК, кодирующей ферменты катаболизма лактозы. В результате эти ферменты не образуются.
- Если глюкозы нет, а лактоза есть, то последняя связывается с белком-репрессором и ингибирует его, не давая связаться с геном-оператором. Это позволяет РНК-полимеразе считывать информацию, отвечающую за синтез ферментов катаболизма лактозы, и синтезировать мРНК.

Таким образом, лактоза является индуктором транскрипции.

ЛАКТОЗНЫЙ ОПЕРОН

Лас-оперон *E.coli*:

- Контролирует синтез ферментов катаболизма лактозы (β -галактозидазы и др.)
- При отсутствии лактозы в среде Лас-оперон находится в **состоянии репрессии**
- Активный белок-репрессор связывается с геном-оператором и блокирует транскрипцию структурных генов. β -галактозидаза не синтезируется



ТРИПТОФАНОВЫЙ ОПЕРОН

Триптофановый оперон в целом отвечает за синтез триптофана. Функционирование триптофанового оперона в некотором смысле противоположно лактозному. Регуляция осуществляется по механизму репрессии.

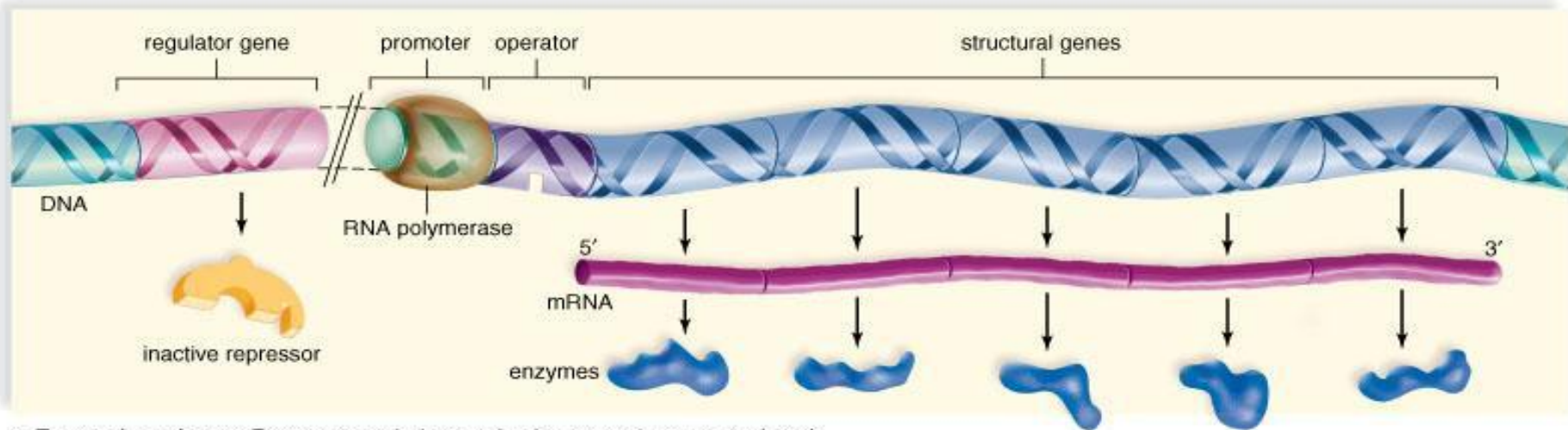
1. В отличие от лактозного оперона, белок-репрессор синтезируется в неактивном состоянии и не может заблокировать транскрипцию генов, кодирующих ферменты синтеза триптофана. Синтез этой аминокислоты будет в клетке продолжаться до тех пор, пока в питательной среде не появится триптофан.

2. Триптофан соединяется с белком-репрессором и активирует его. Далее такой активный комплекс присоединяется к гену-оператору и блокирует транскрипцию. Таким образом, при наличии триптофана в среде прекращается его внутриклеточный синтез, экономятся ресурсы и энергия бактериальной клетки.

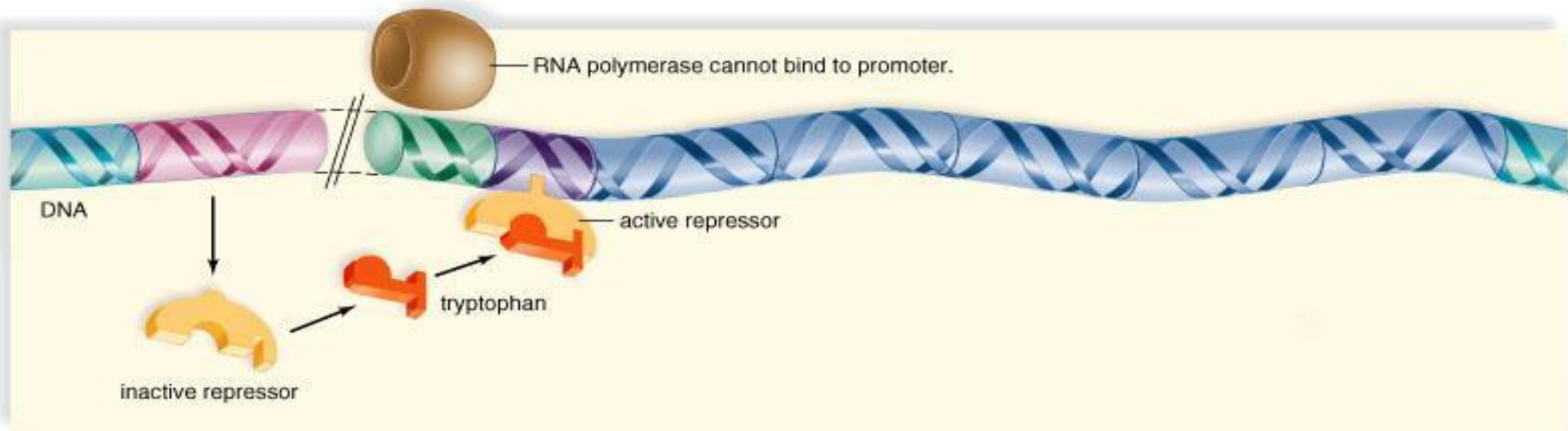
В этом случае триптофан является репрессором транскрипции.

ТРИПТОФАНОВЫЙ ОПЕРОН

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



a. **Tryptophan absent.** Enzymes needed to synthesize tryptophan are produced.



b. **Tryptophan present.** Presence of tryptophan prevents production of enzymes used to synthesize tryptophan.

ИНГИБИТОРЫ МАТРИЧНЫХ СИНТЕЗОВ

Существует большая группа веществ, ингибирующая синтез ДНК, РНК или белков.

- **Ингибиторы**
 - **Противоопу-холевые**
 - **Интерфероны**
 - **Антибиотики**
 - **Токсины**

ИНГИБИТОРЫ РЕПЛИКАЦИИ

Ингибиторы репликации и транскрипции используются в качестве **противоопухолевых препаратов**.

Противоопухолевые антибиотики	Механизм действия
Дауномицин	обладают способностью интеркалировать (встраиваться между нитей молекулы ДНК) между двумя соседними парами оснований Г-Ц. В результате возникает препятствие для движения ДНК- и РНК-полимеразы ("заедание молнии") и остановка репликации и транскрипции.
Доксорубицин	
Актиномицин Д	
Мелфолан	Алкилирует ДНК и нарушает репликацию
Номермицин	Ингибируют ДНК-топоизомеразу II, нарушают репликацию и транскрипцию
Новобицин	

ИНГИБИТОРЫ ТРАНСКРИПЦИИ

К ним относятся лекарственные вещества, обладающие противобактериальным действием.

В эту группу входит антибиотик **рифампицин**. Антибиотики из этого семейства ингибируют бактериальную **ДНК-зависимую РНК-полимеразу**, связываясь с β -субъединицей фермента и препятствует инициации транскрипции.

Эти антибиотики широко применяются для лечения туберкулеза. На работу ядерных РНК-полимераз эукариот препараты рифампицина не влияют

ИНГИБИТОРЫ ТРАНСЛЯЦИИ

Эта группа лекарственных веществ широко применяется в качестве антибактериальных средств.

Антибиотик	Механизм действия
Тетрациклины	Ингибируют элонгацию: связываются с 30S субъединицей рибосомы и блокируют присоединение аминоацил-тРНК в А-центр
Левомецетин	Присоединяется к 50S субъединице рибосомы и ингибирует пептидилтрансферазную активность
Эритромицин	Присоединяется к 50S субъединице рибосомы и ингибирует транслокацию
Стрептомицин	Ингибирует инициацию трансляции. Нарушение кодон-антикодонного взаимодействия. Он присоединяется к малой субъединице и вызывает ошибку считывания первого основания кодона.
Пуромицин	по структуре схож с тирозил-тРНК, входит в А-центр рибосомы и участвует в пептидилтрансферазной реакции, образуя связь с имеющимся пептидом. После этого комплекс пуромицин-пептид отделяется от рибосомы, что останавливает синтез белка.
Пенициллины Цефалоспорины	Блокируют фермент, образующий поперечные связи в структуре белков клеточной стенки бактерий

ИНГИБИТОРЫ МАТРИЧНЫХ СИНТЕЗОВ

Действие **интерферонов** на матричные синтезы заключается в инактивации факторов инициации трансляции. Интерферон активирует внутриклеточные протеинкиназы, которые, в свою очередь, фосфорилируют белковый фактор инициации ИФ-2 и подавляют его активность.

В качестве примера влияния **токсинов** на матричные синтезы рассмотрим α -Аманитин, октапептид бледной поганки (*Amanita phalloides*). Он блокирует РНК-полимеразу II эукариот и предотвращает продукцию мРНК.

АКТИВАТОРЫ МАТРИЧНЫХ СИНТЕЗОВ

Активация транскрипции используется в клинике намного реже и заключается в применении аналогов стероидных гормонов для достижения анаболического эффекта в органе-мишени.

The background features several overlapping, hand-drawn, teardrop-shaped outlines in various colors including purple, blue, green, and yellow. Inside these shapes, there are thin, intersecting lines and small colored dots, creating a complex, abstract pattern. The overall style is artistic and organic.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!