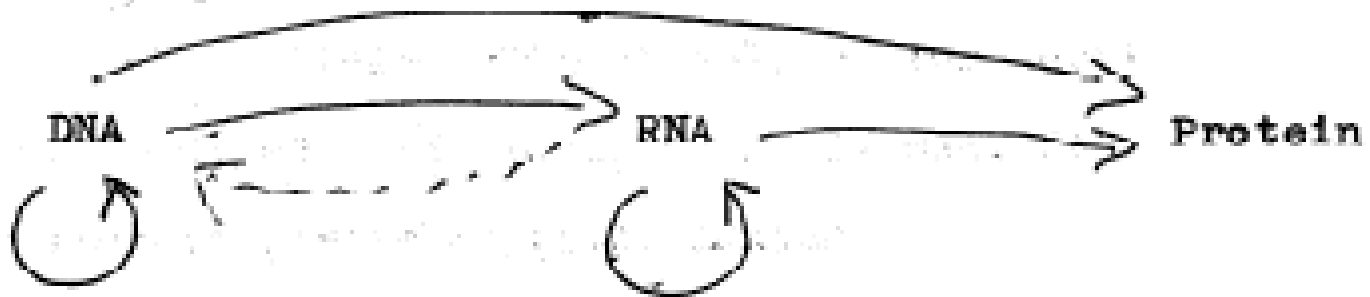


Передача генетической информации

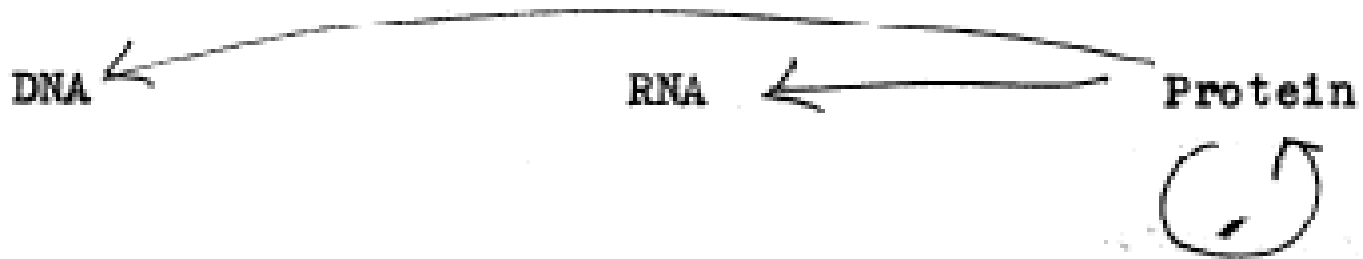
**Репликация, транскрипция, трансляция.
Альтернативный сплайсинг.**

Центральная догма молекулярной биологии

That is, we may be able to have



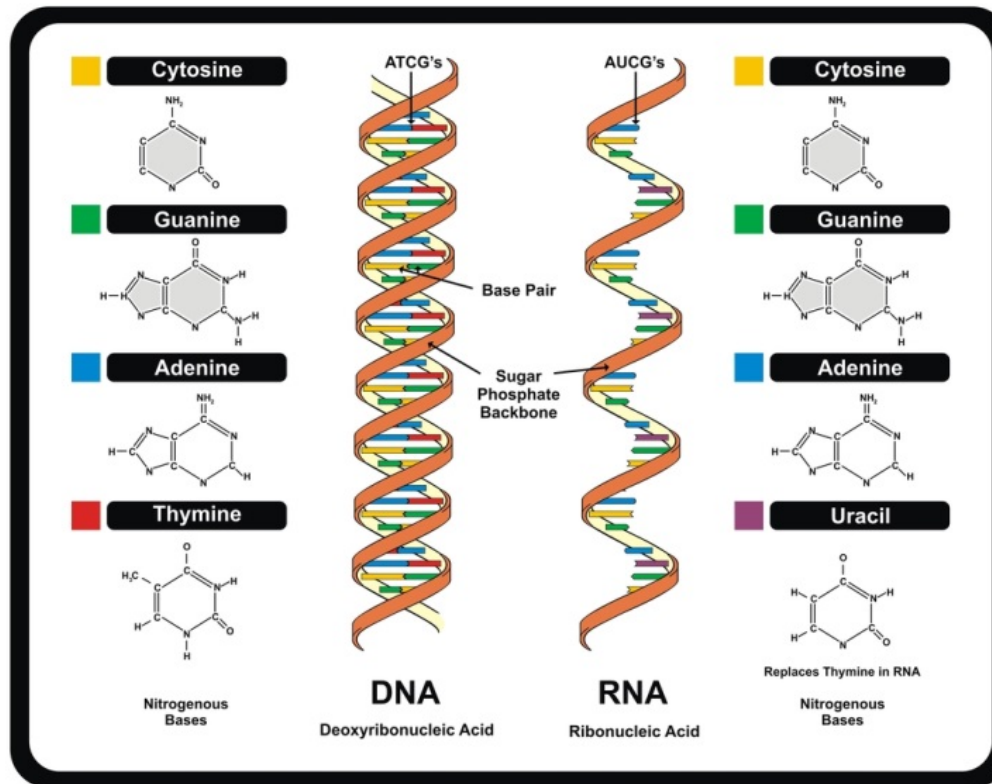
but never



where the arrows show the transfer of information.

Сформулирована Френсисом Криком в 1958 году

Основные молекулы, участвующие в передаче генетической информации



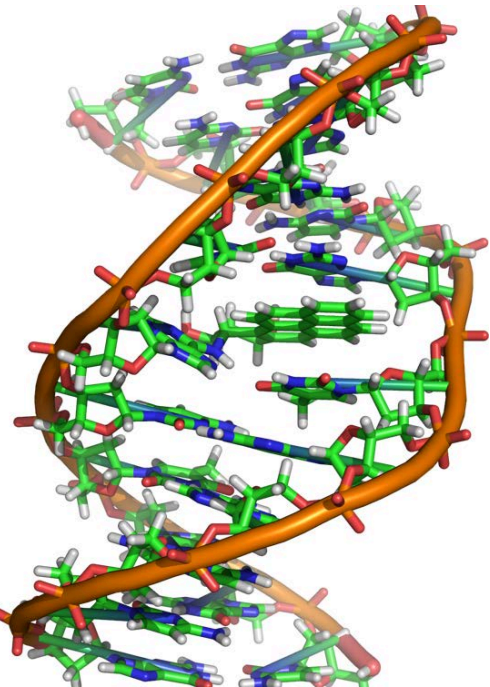
ДНК кодирует генетические инструкции, используемые при развитии и функционировании организмов

Матричные или кодирующие **РНК** – кодируют белки

Некодирующие **РНК** – входят в состав РНК-белковых комплексов (рибосома, теломераза), регулируют экспрессию генов, сплайсинг

Нобелевская премия по физиологии и медицине 1962 года

за открытия, касающиеся молекулярной структуры нуклеиновых кислот и их значения для передачи информации в живой материи.

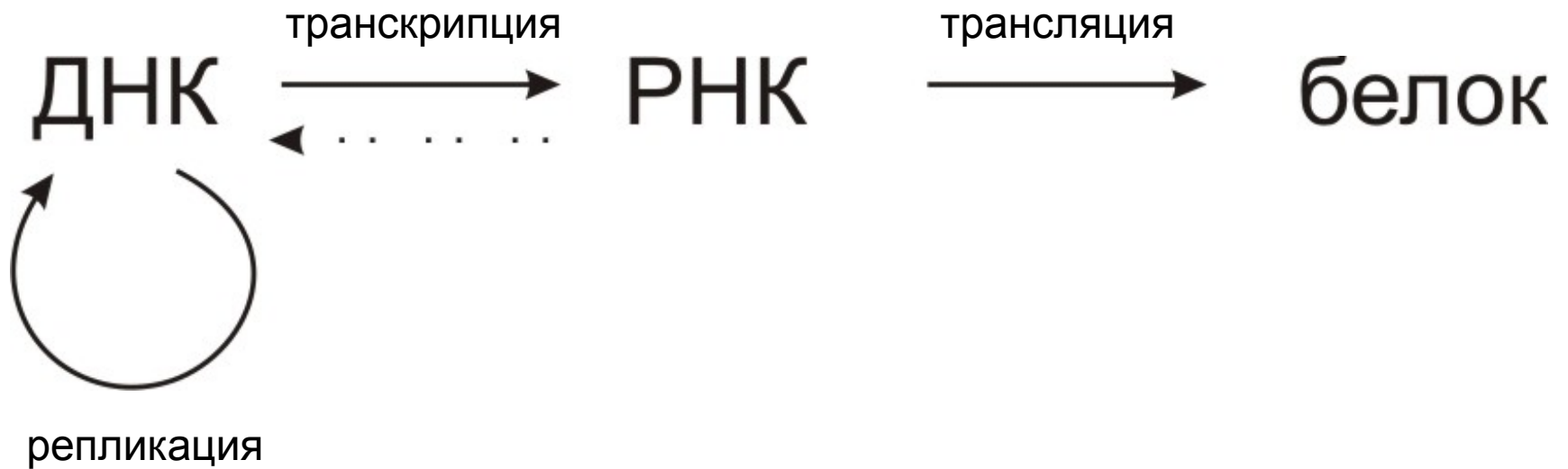


Френсис Крик Джеймс Уотсон Морис Уилкинс

Функции биополимеров

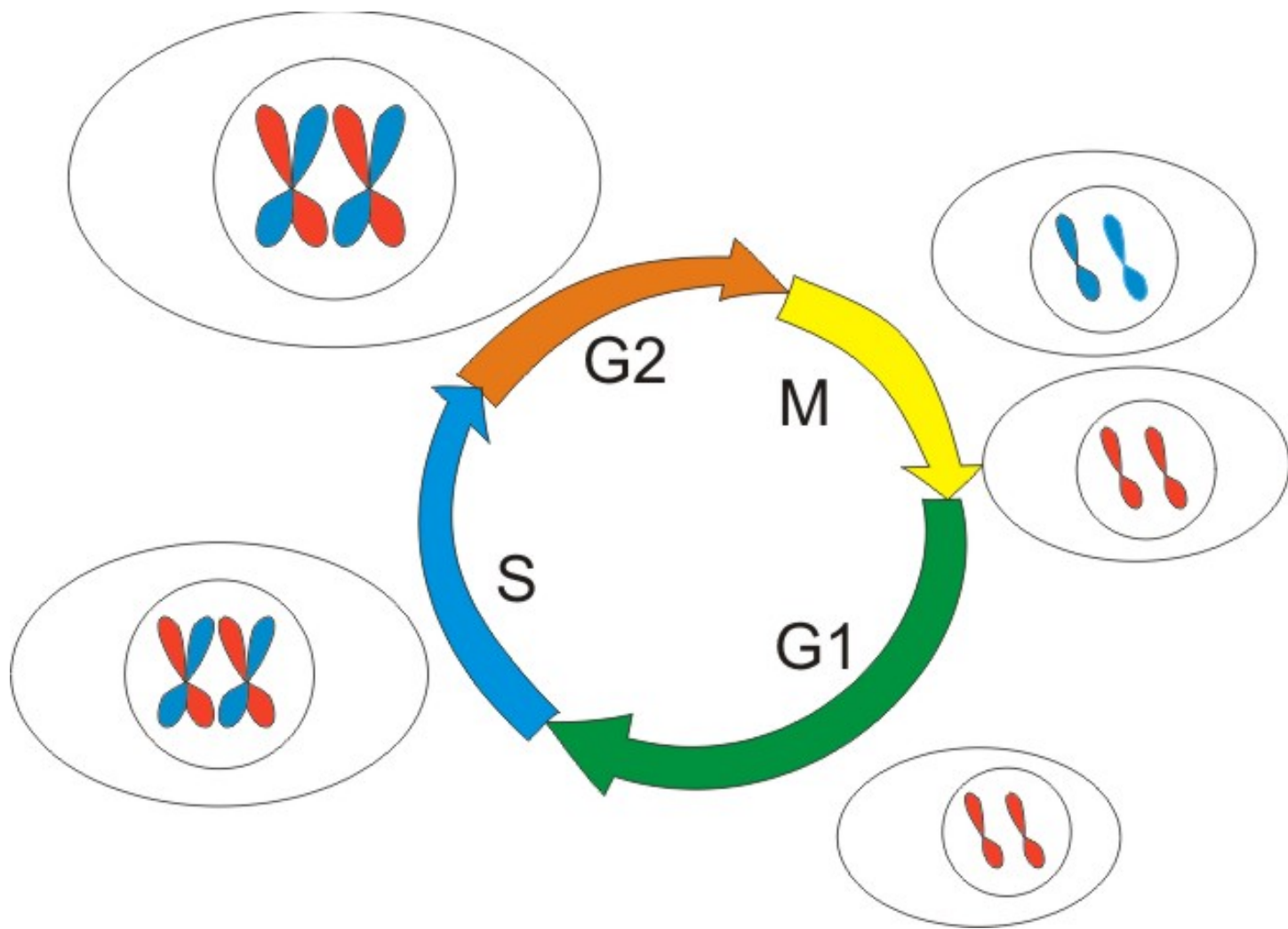
Белки выполняют различные функции. Ферменты катализируют биохимические реакции и играют важную роль в обмене веществ. Белки цитоскелета выполняют структурную или механическую функцию. Белки играют ключевую роль в сигнальных системах клеток, при иммунном ответе, а также в регуляции клеточного цикла.

Центральная догма молекулярной биологии



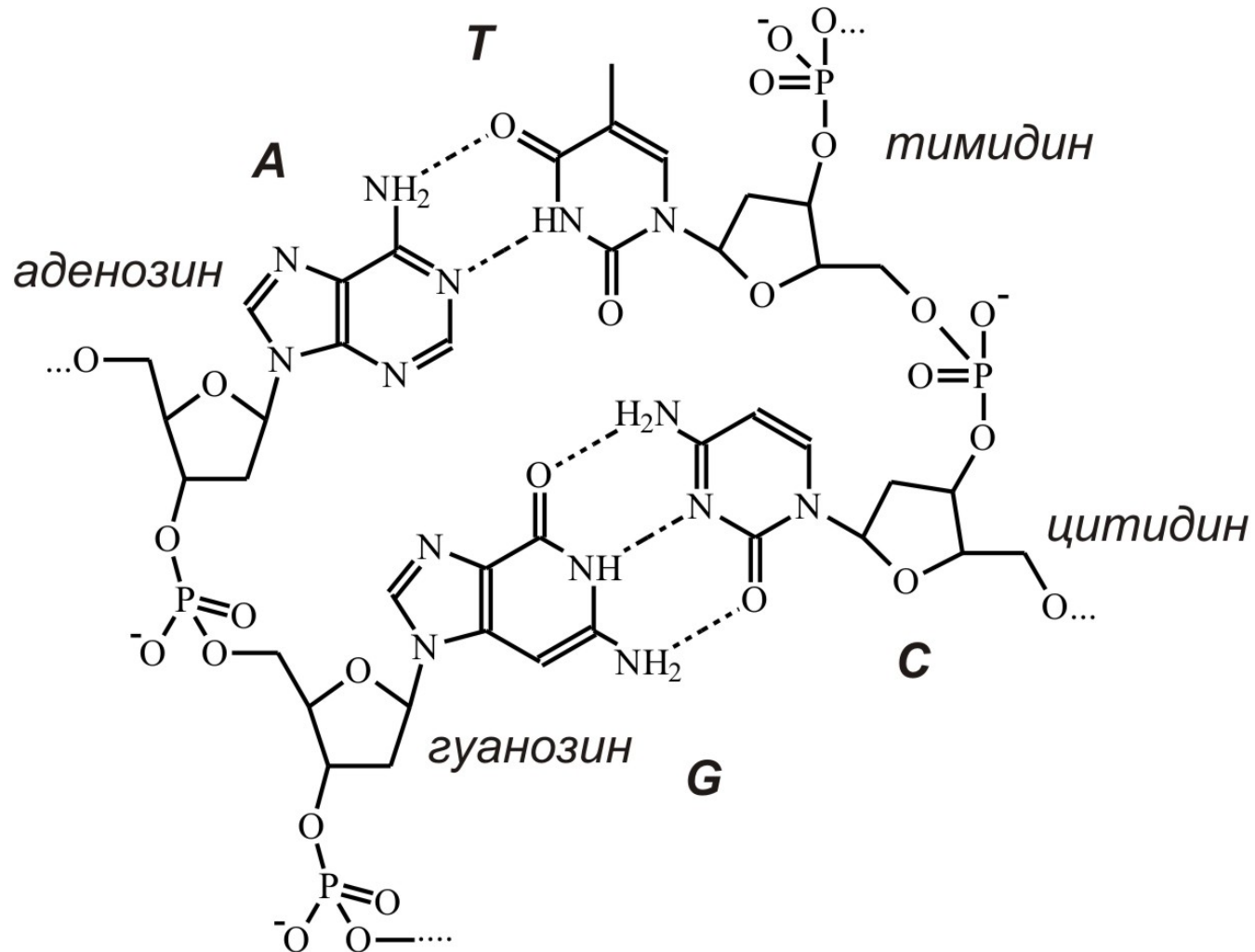
Репликация

Клеточный цикл



Строение ДНК

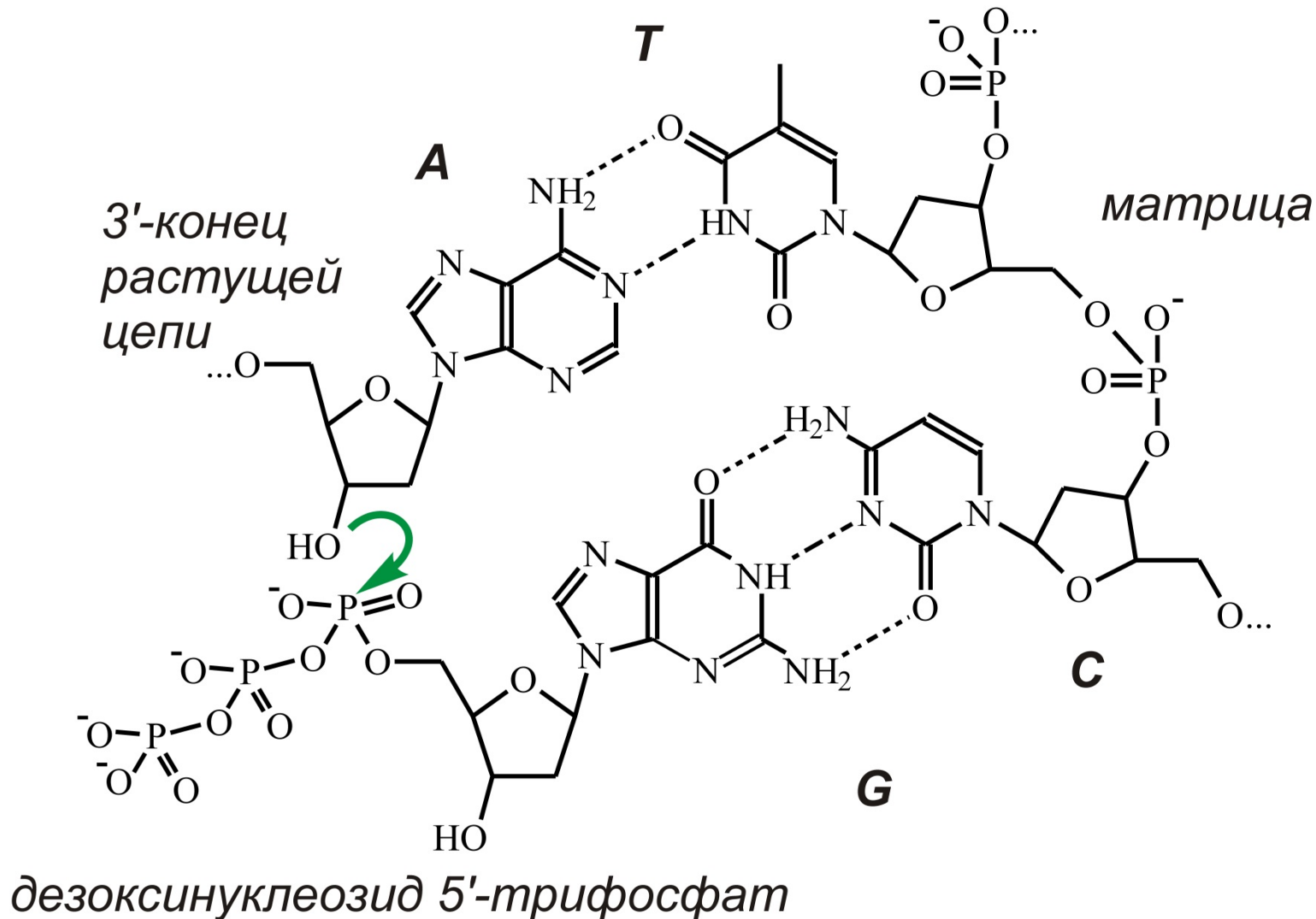
ковалентная структура, комплементарные пары



Репликация ДНК

Полимеризация нуклеотидов

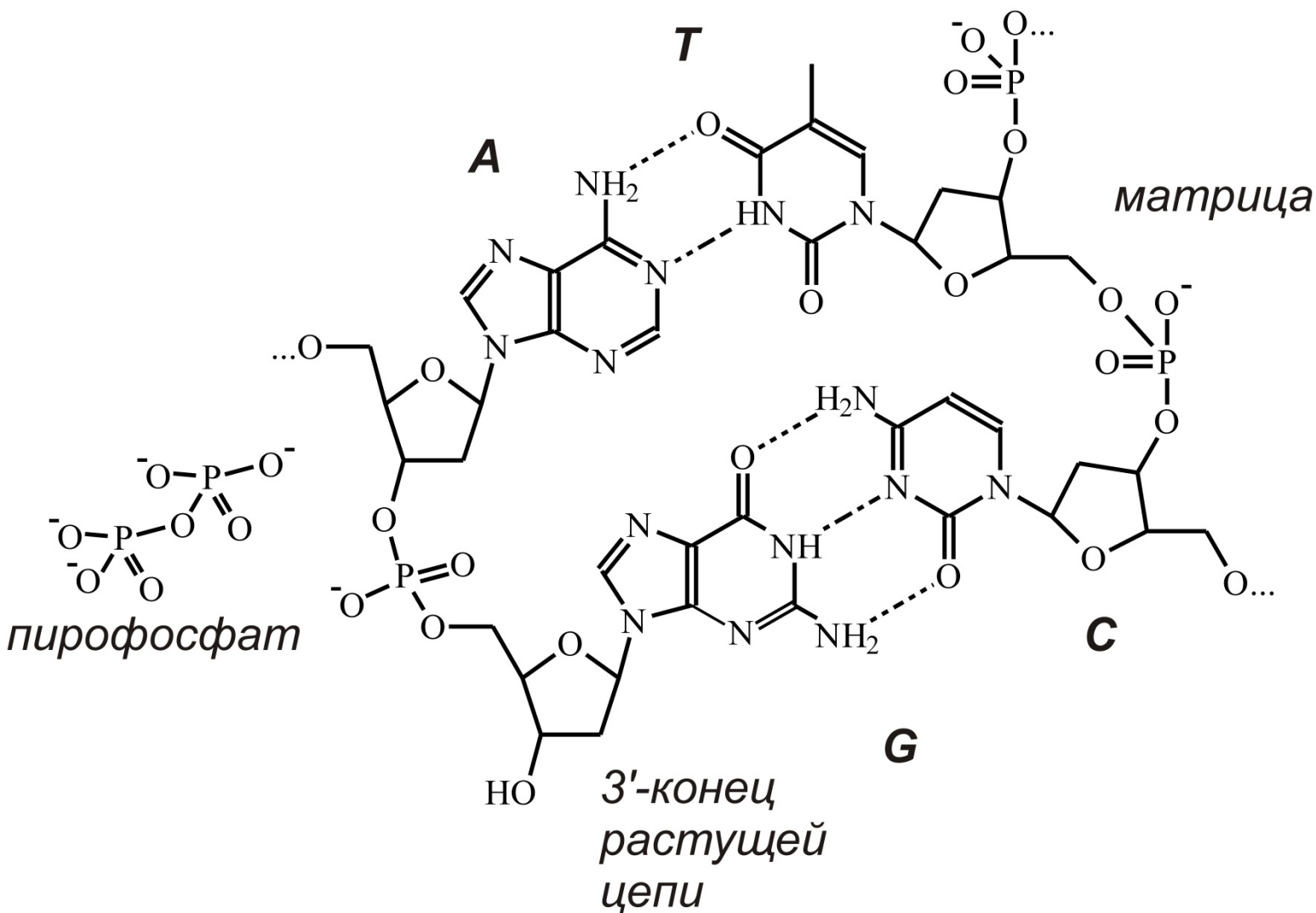
химическая основа - нуклеофильное замещение



Репликация ДНК

Полимеризация нуклеотидов

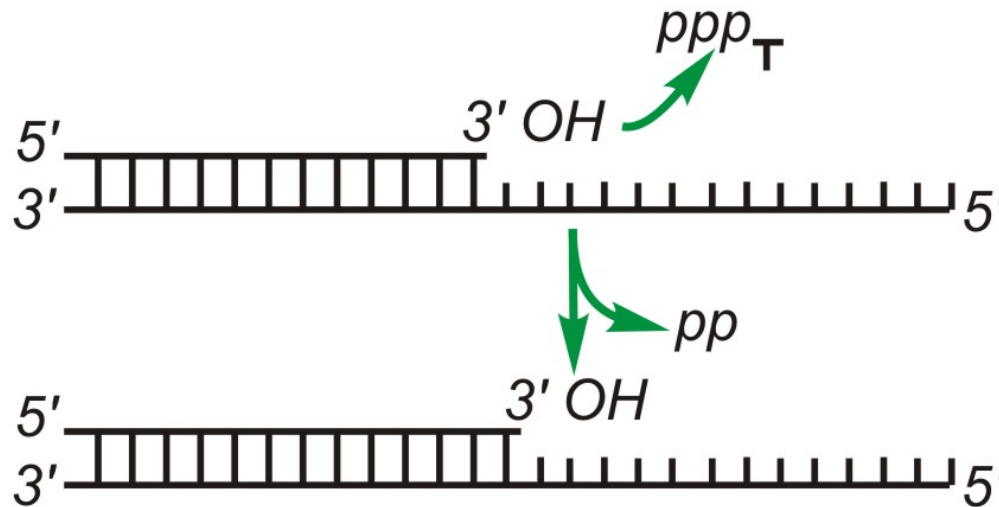
химическая основа - нуклеофильное замещение



Репликация ДНК

Полимеризация нуклеотидов

химическая основа - нуклеофильное замещение



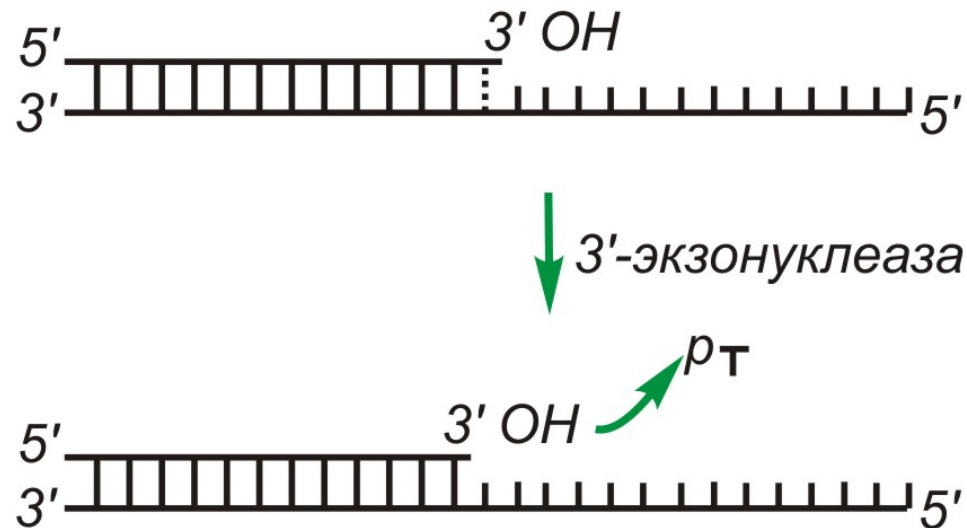
1. Удлиняется 3'-конец (гидроксил) ДНК затравки
2. Используется дезоксинуклеозид-5'-трифосфат
3. Встраивание происходит по принципу комплементарности
4. Уходящая группа пирофосфат



$\rightarrow = 3' OH$

Редактирование

*3'-экзонуклеазная активность
имеется у многих ДНК-полимераз*

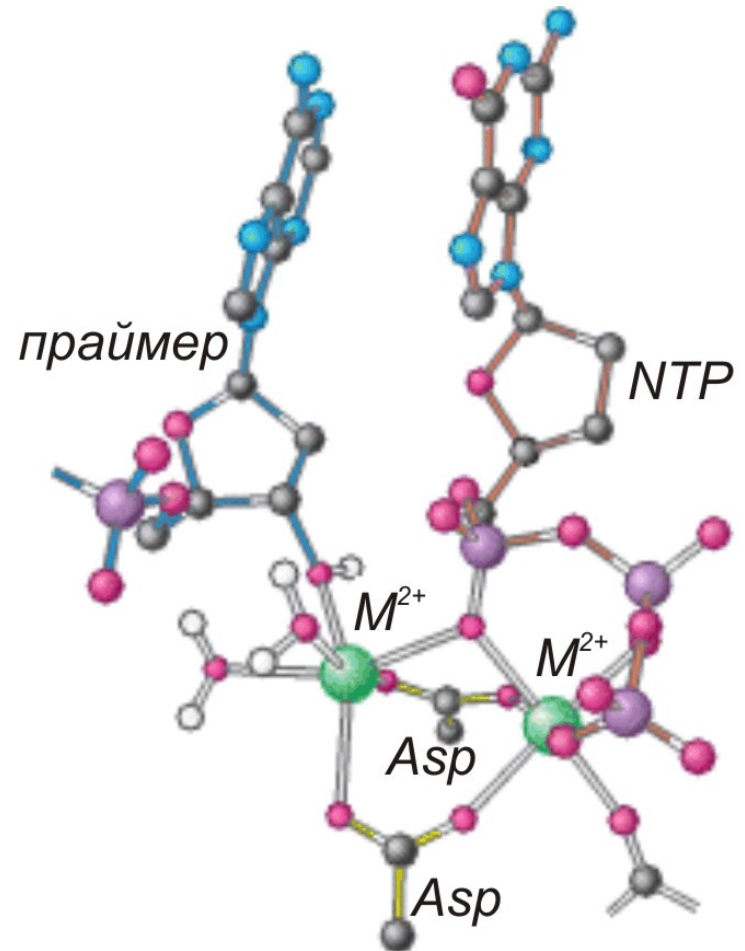
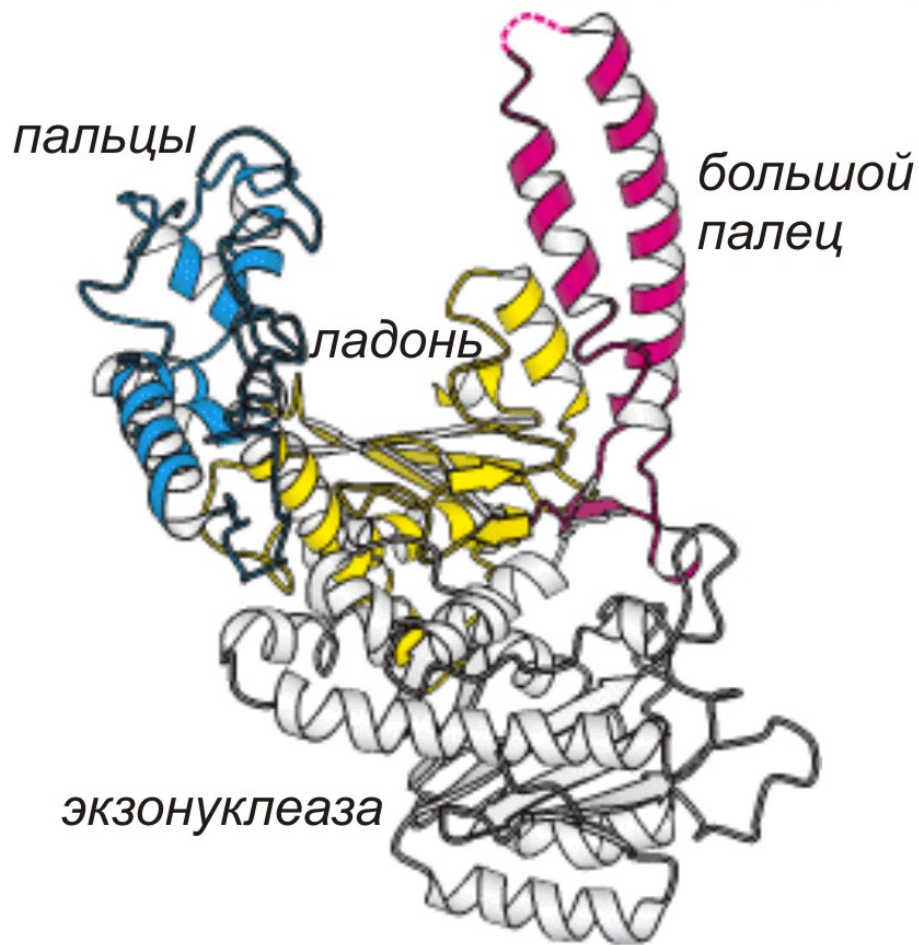


*Если отбор осуществляется двумя независимыми способами
точность отбора = произведению точностей индивидуальных стадий*

Редактирование увеличивает точность примерно в 1000 раз

Строение полимераз

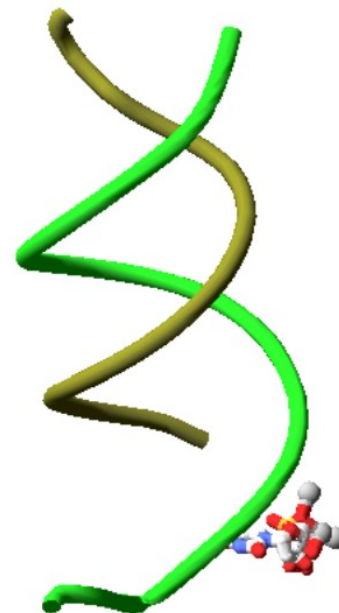
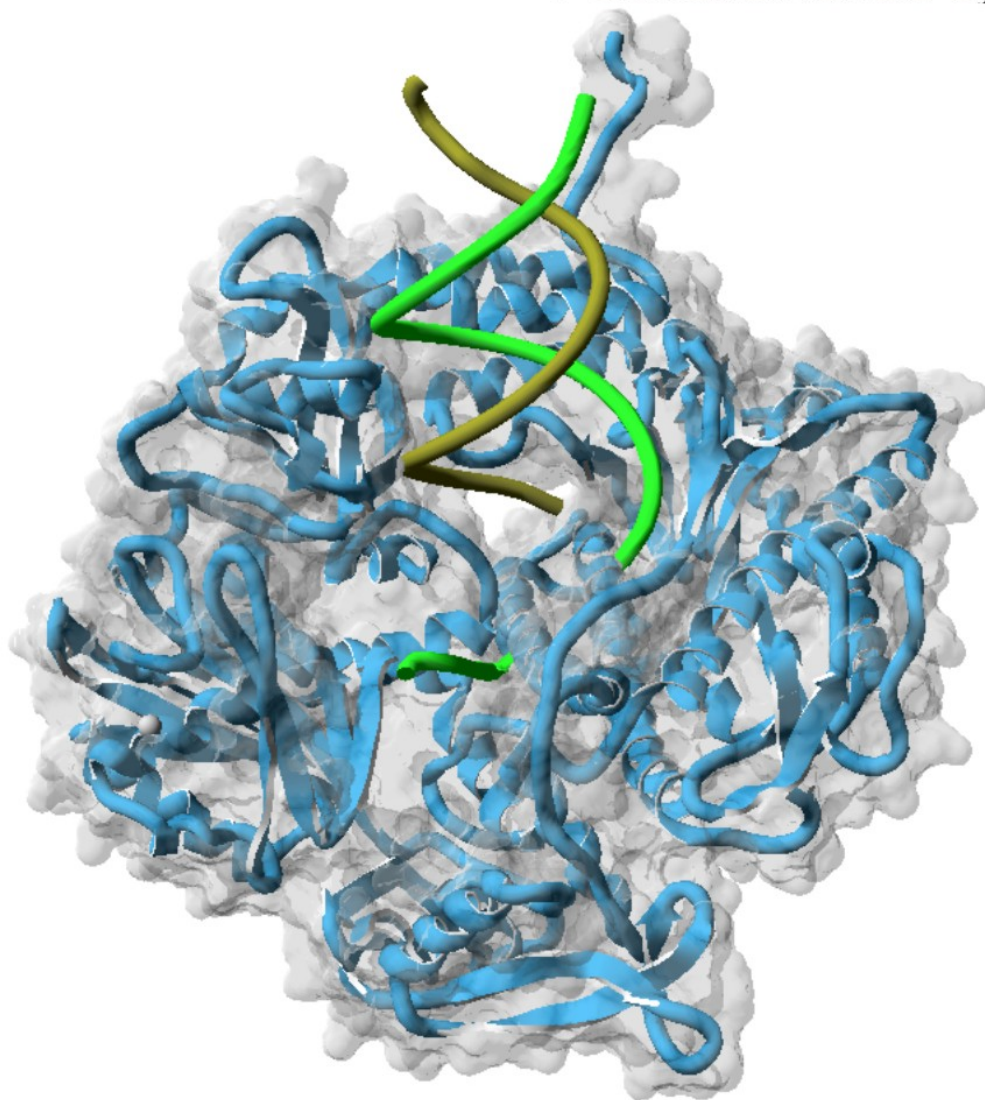
Фрагмент Кленова ДНК полимеразы I



ионы магния координируют 3'-ОН и трифосфат

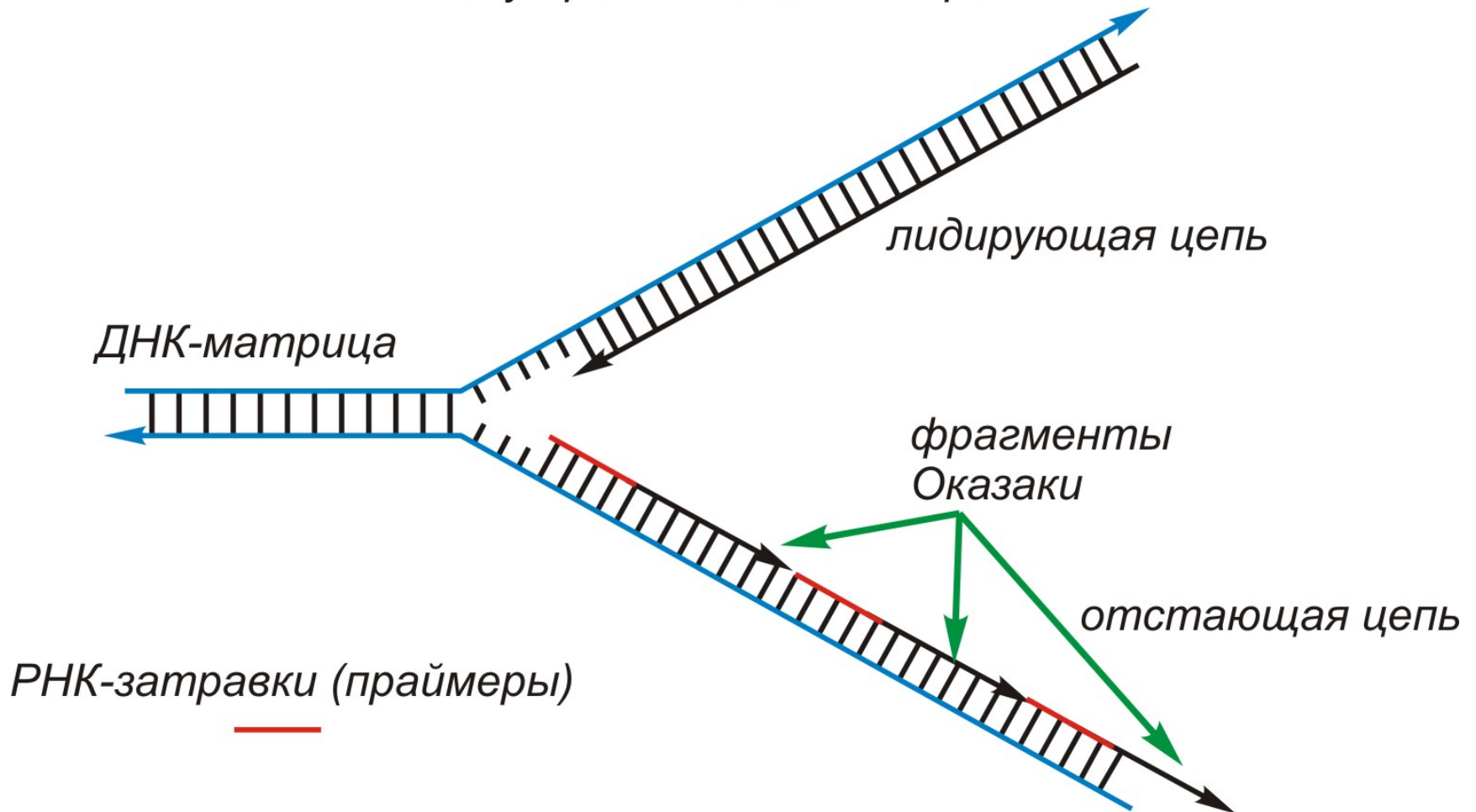
Строение полимераз

Расположение субстратов



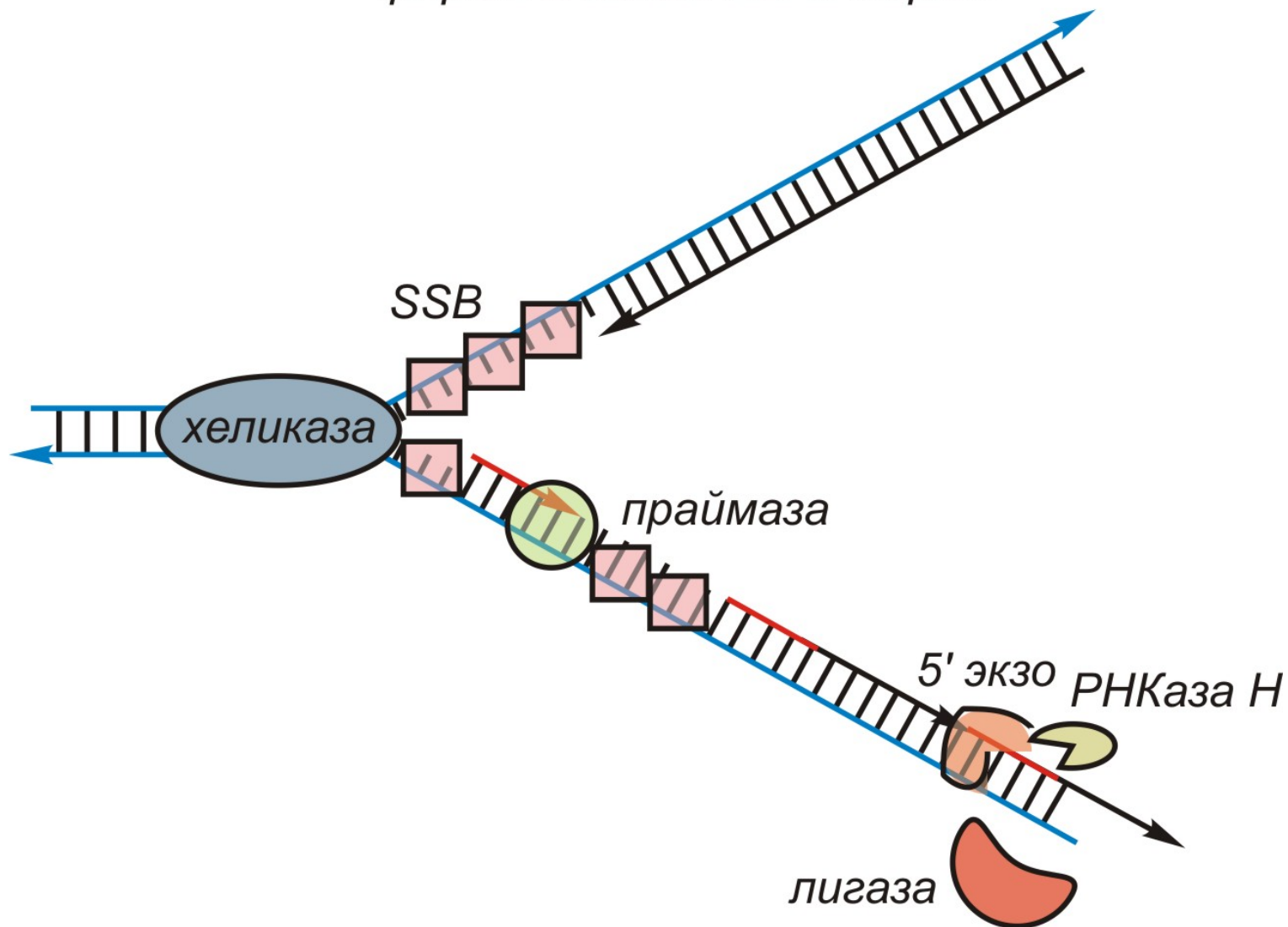
Репликативная вилка

внутренняя асимметрия

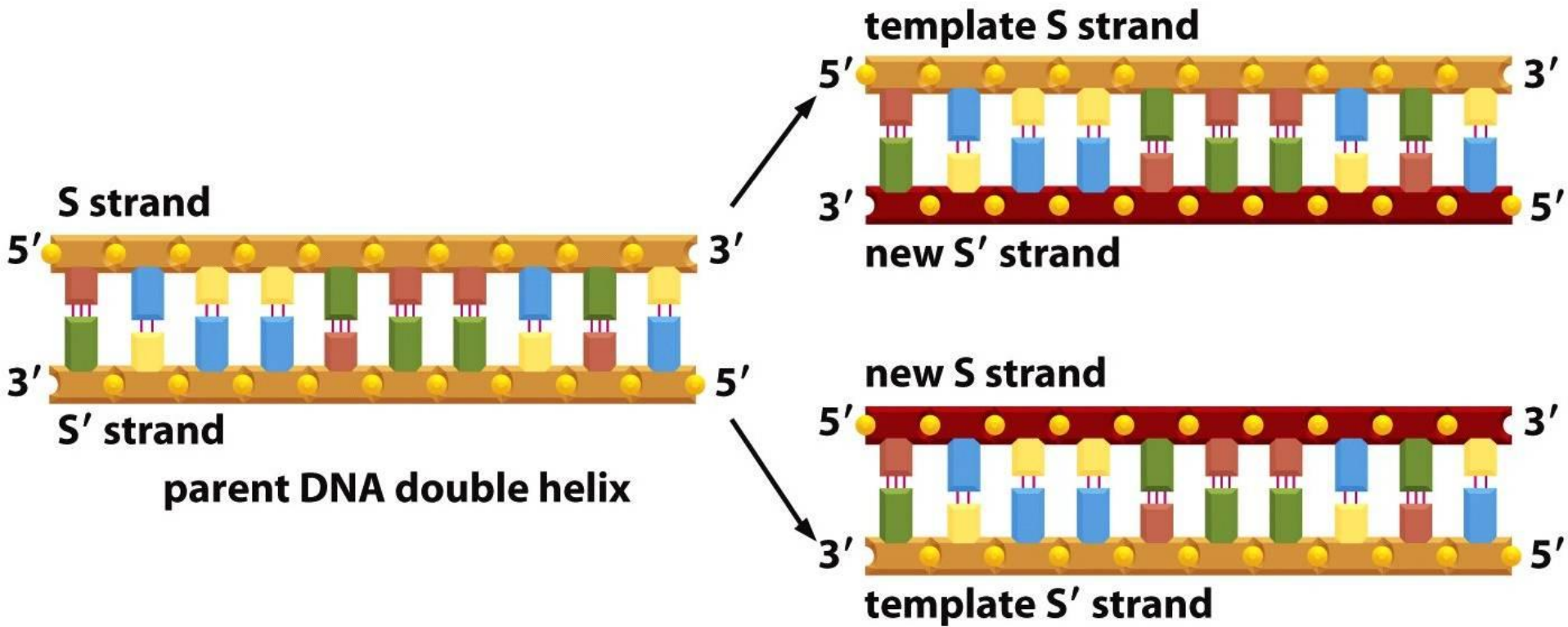


Репликативная вилка

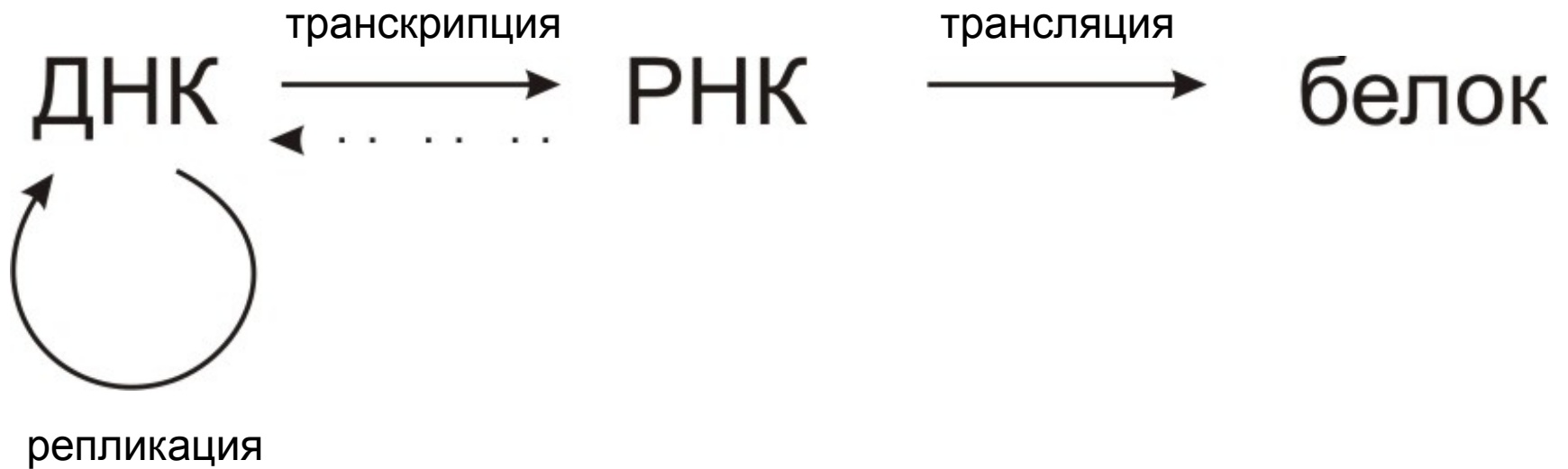
ферментативный аппарат



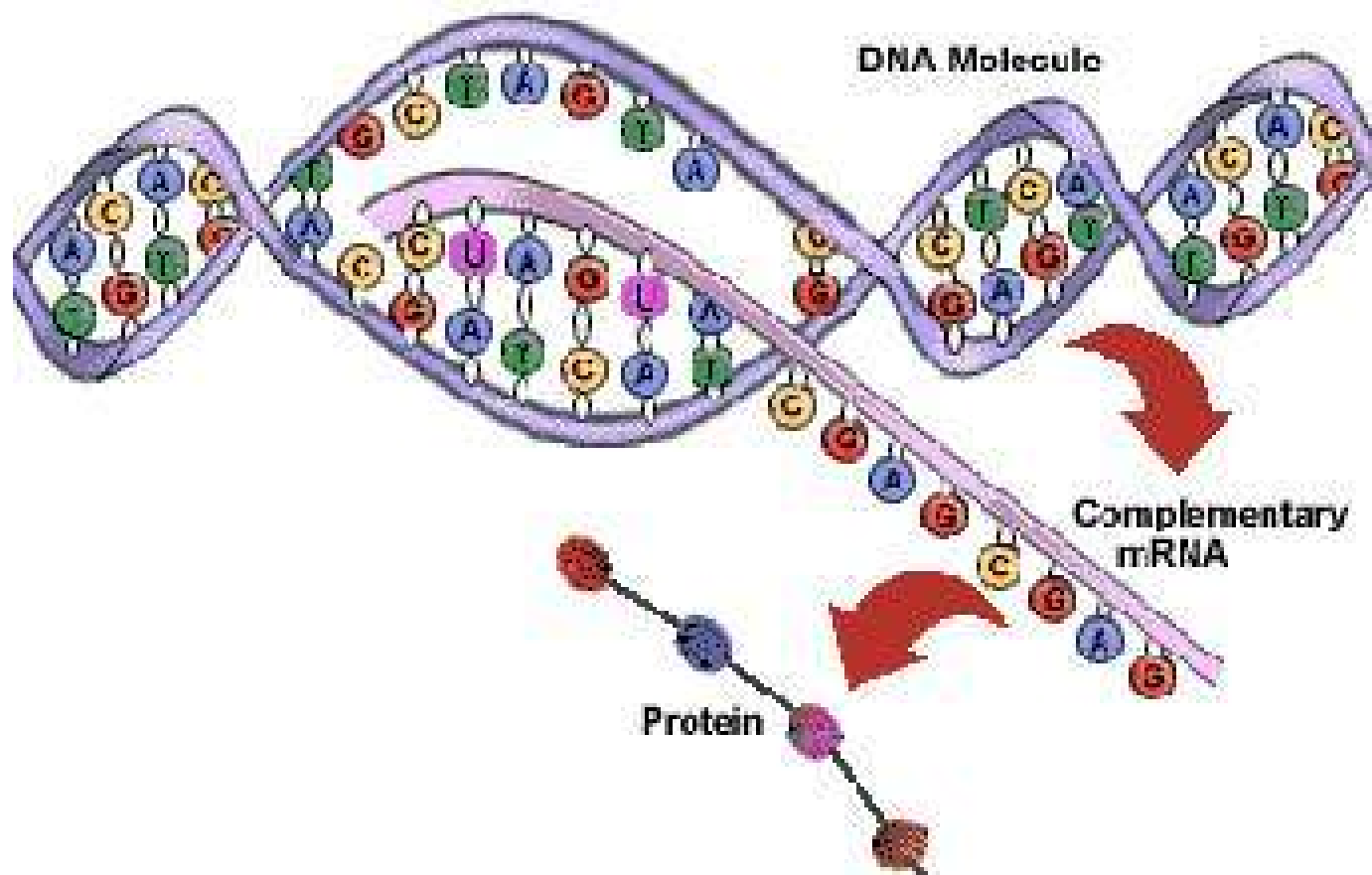
Репликация ДНК



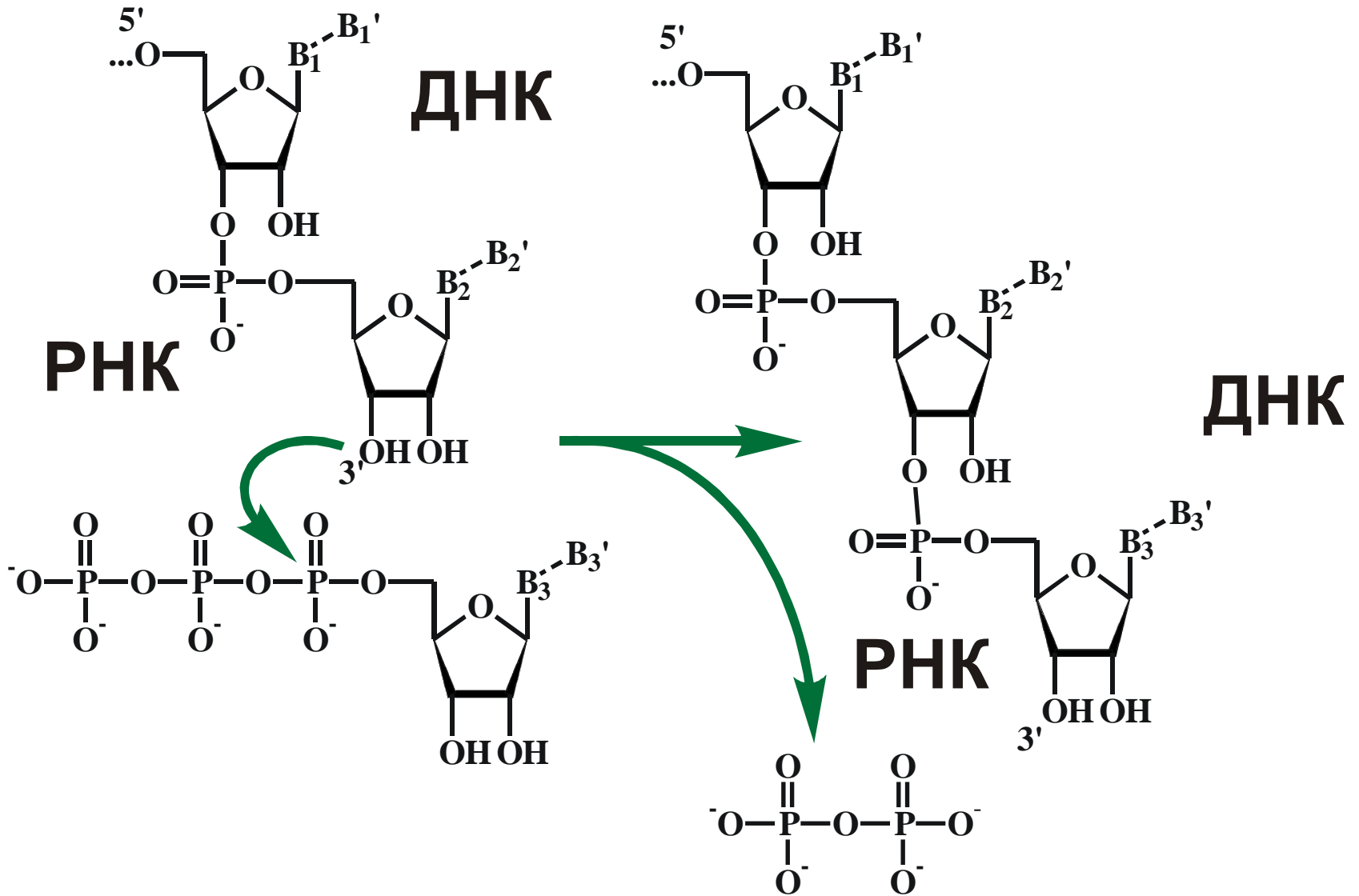
Центральная догма молекулярной биологии



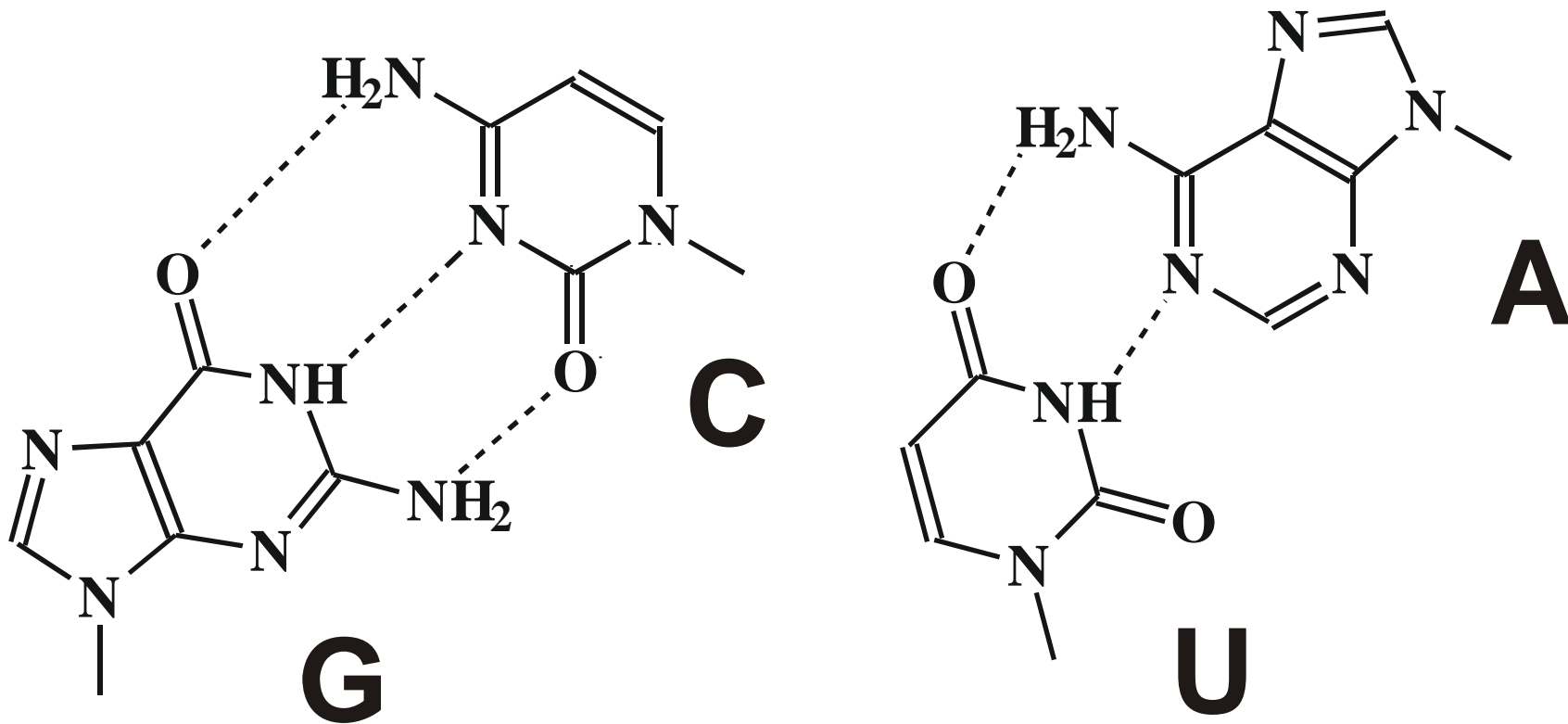
Транскрипция



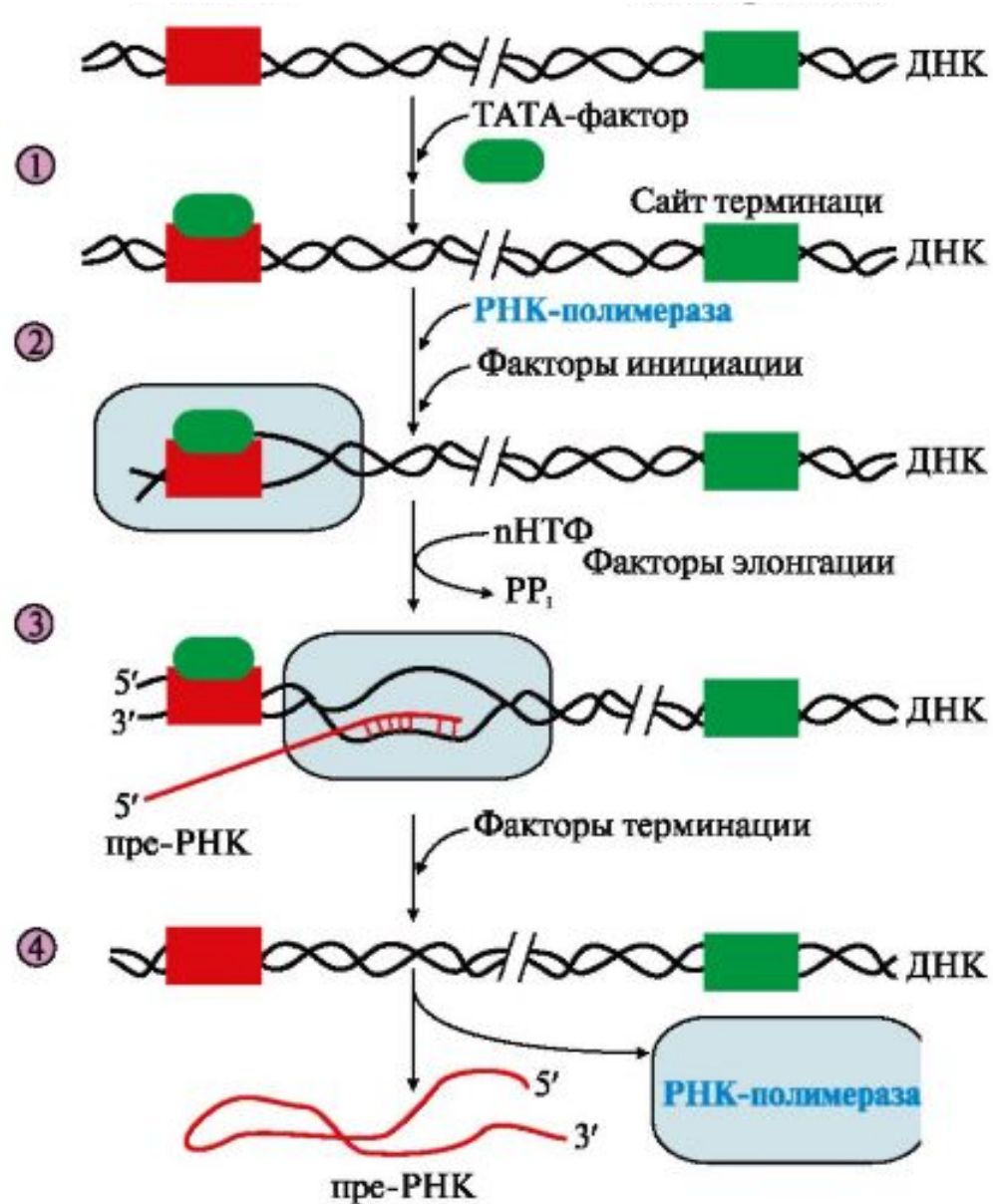
Синтез РНК



Синтез РНК, согласно информации закодированной в ДНК

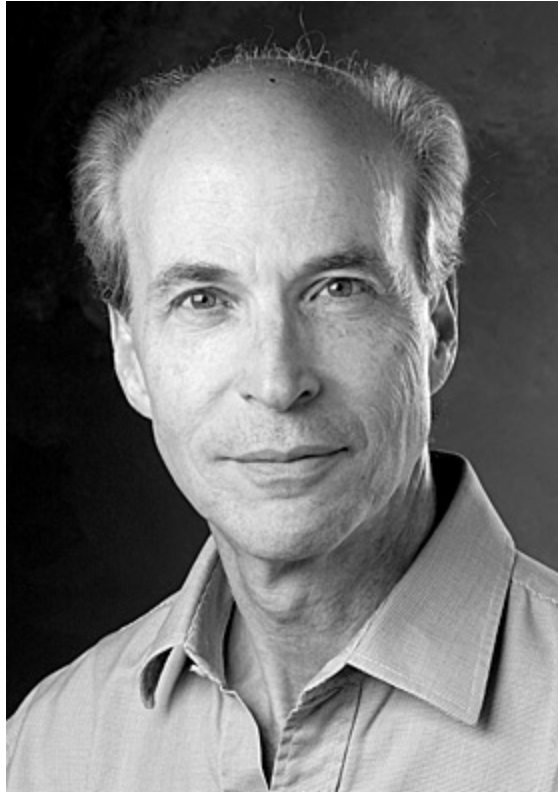


Транскрипция



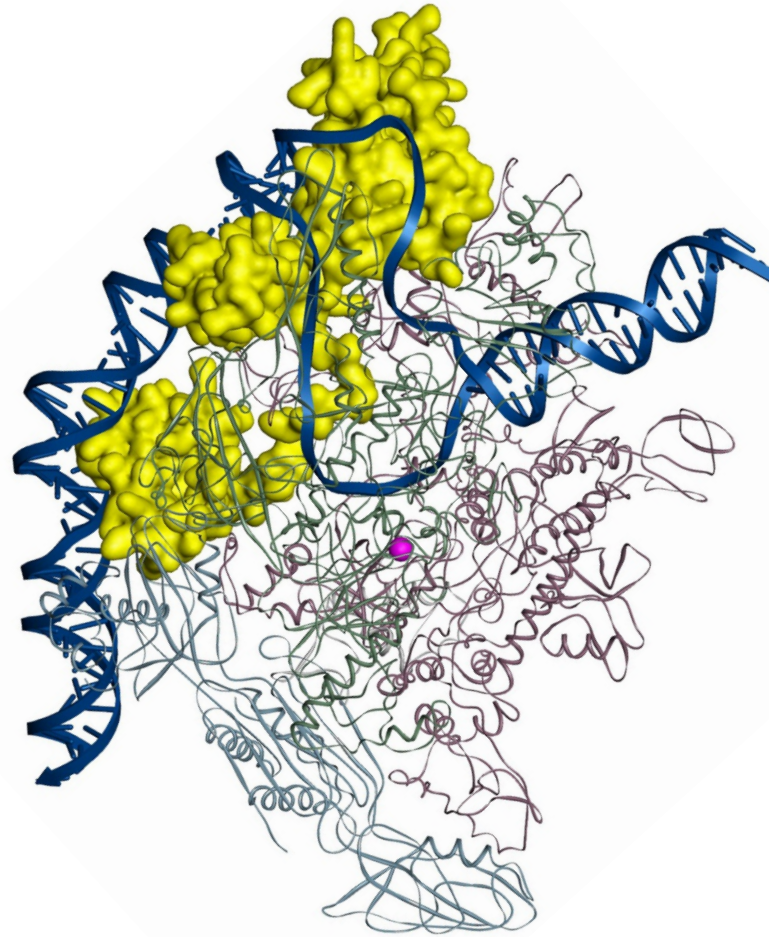
Нобелевская премия по химии 2006 года

за изучение молекулярных механизмов транскрипции у эукариот



Роджер Корнберг

Структура РНК-полимеразы



Хромосомы

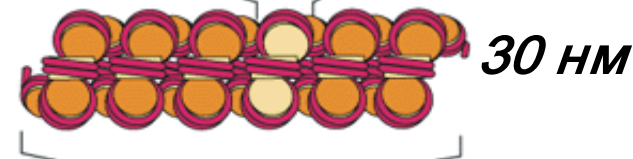
*Двойная
спираль ДНК*



Нуклеосомы



*30 нм спираль
из нуклеосом*



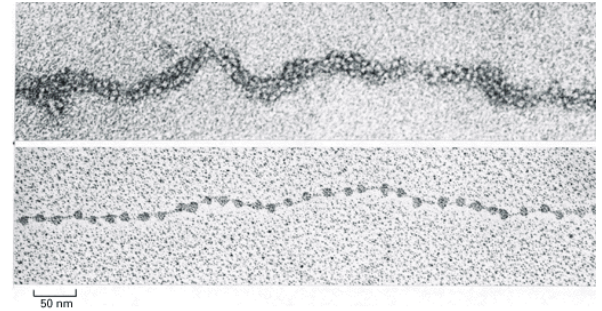
*Участок
хромосомы в
растянутом
виде*



*Конденсированные
петли*

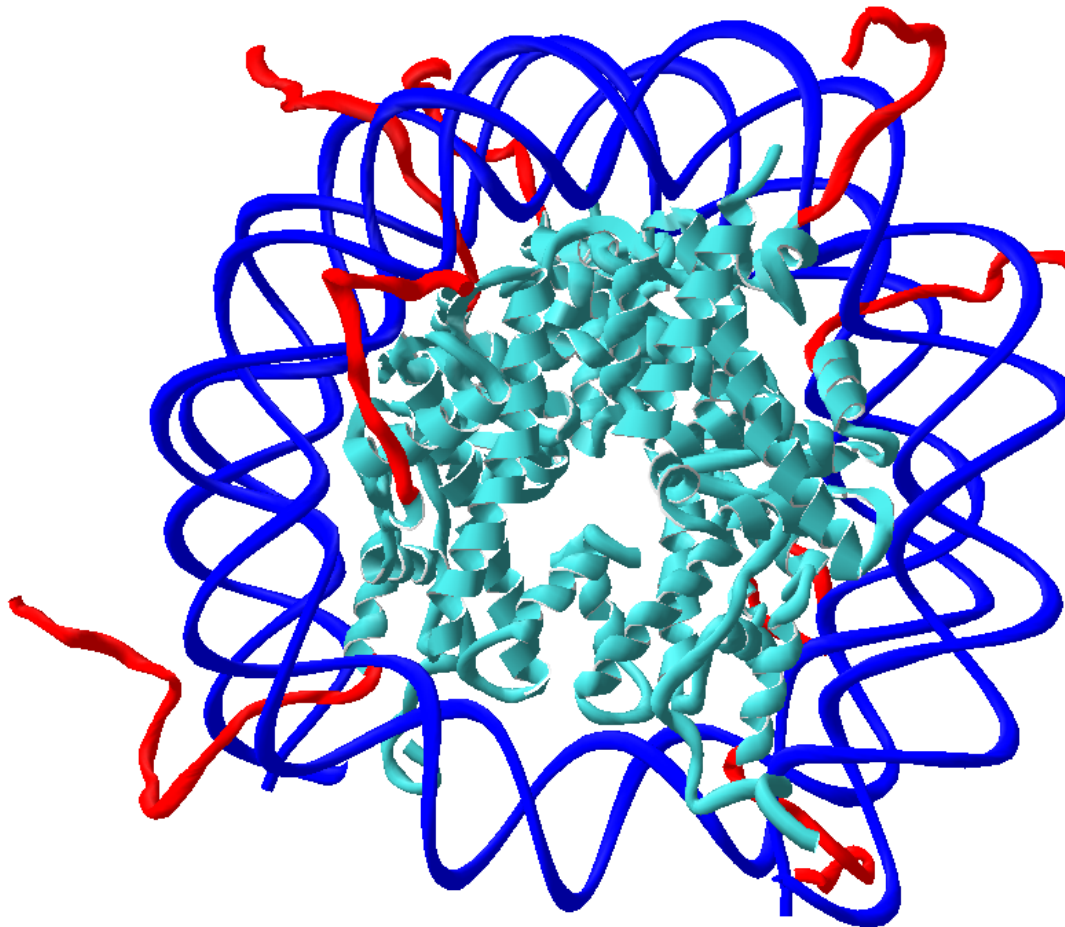


*Хромосома в
митозе*



Хромосомы

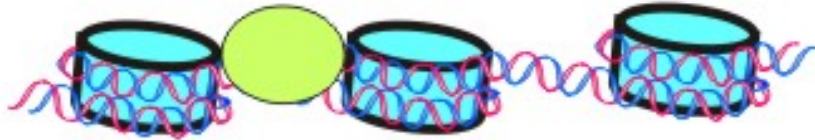
Нуклеосомы содержат
2xH2A 2xH2B
2xH3 2xH4
146 п.о. ДНК
H1



Транскрипция эукариот

Общие принципы

*Деконденсированный хроматин
транскрипционно активен*



*Конденсированный хроматин
транскрипционно неактивен*

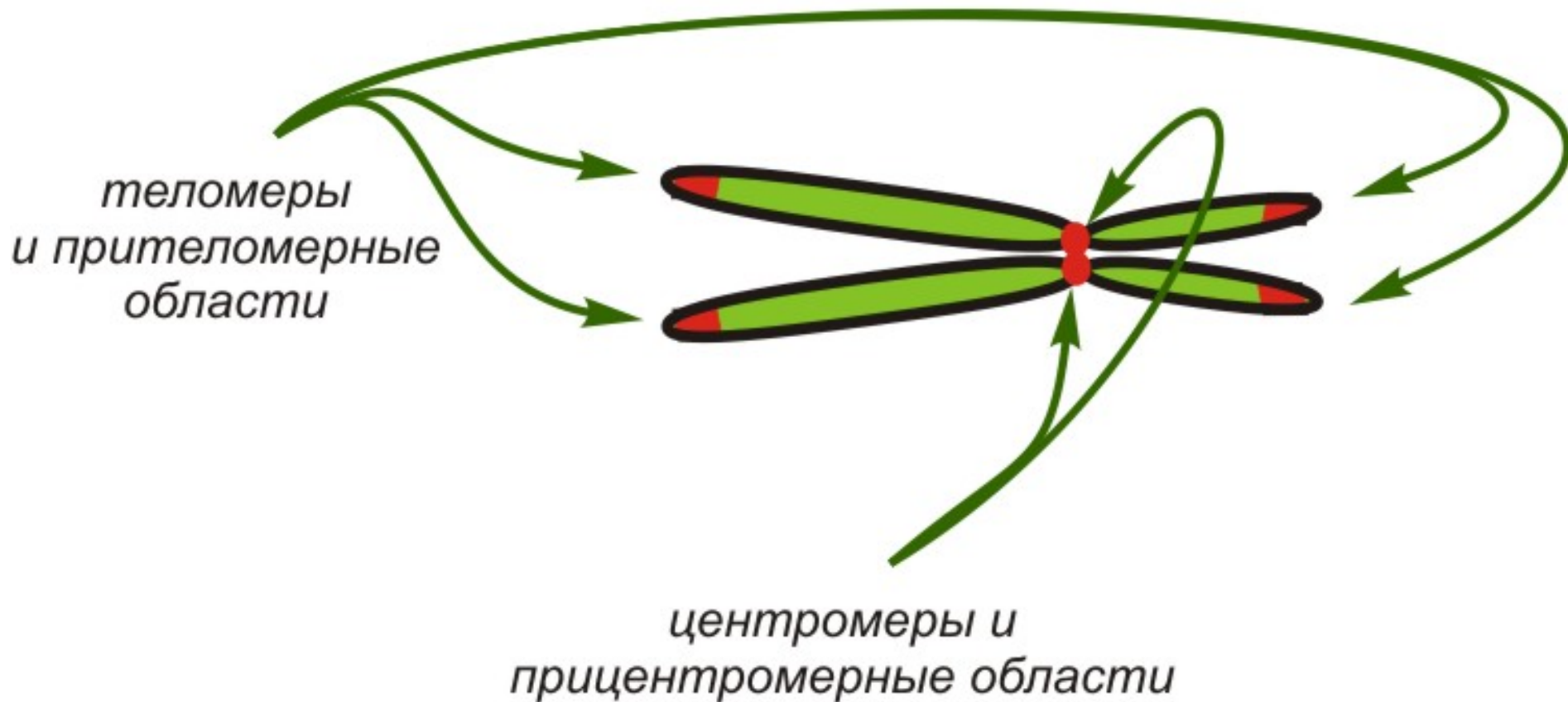


*Какие цели преследует организм
изменяя структуру хроматина?*

*Какие методы
изменения структуры хроматина
имеются в клетках?*

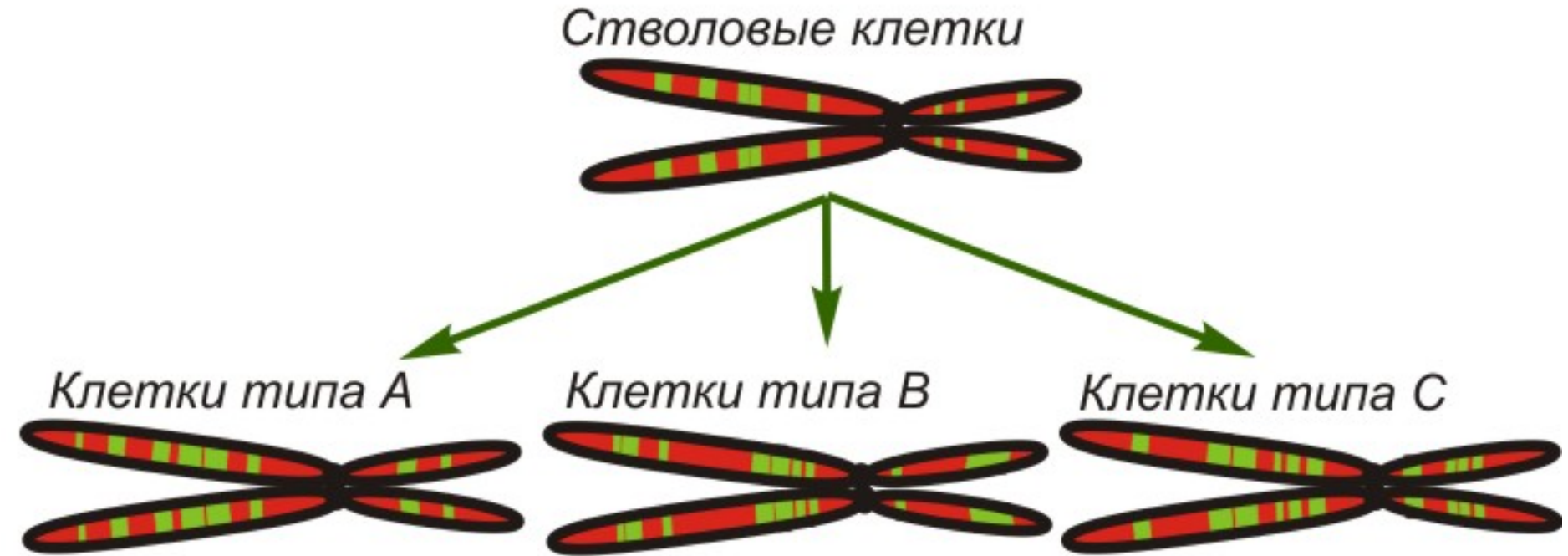
Цели изменения структуры хроматина

1. Конденсация структурных участков ДНК,
не предназначенных для транскрипции
(постоянно)



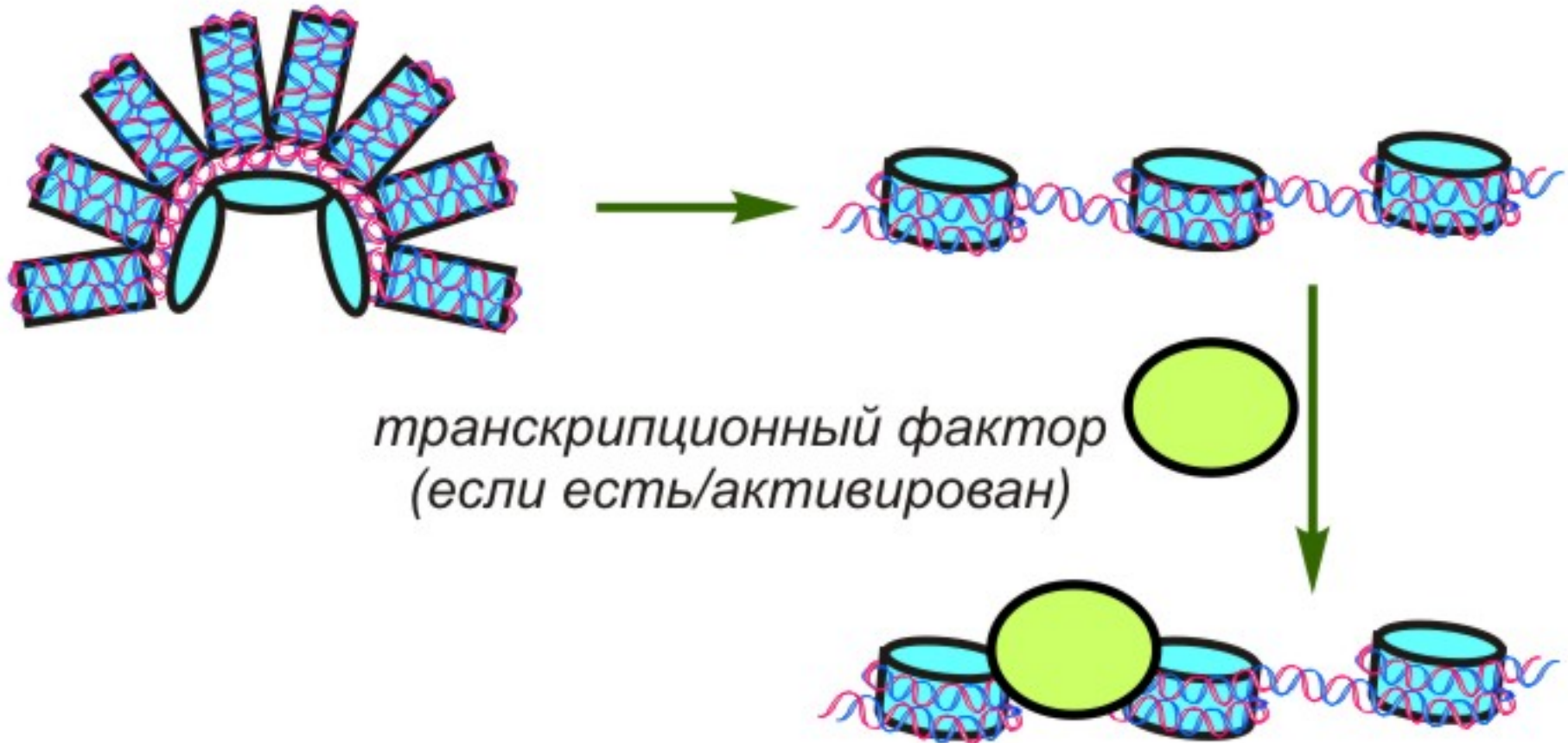
Цели изменения структуры хроматина

2. Инактивация генов, не требующихся в данном типе клеток (на определенной стадии дифференцировки, затем постоянно)



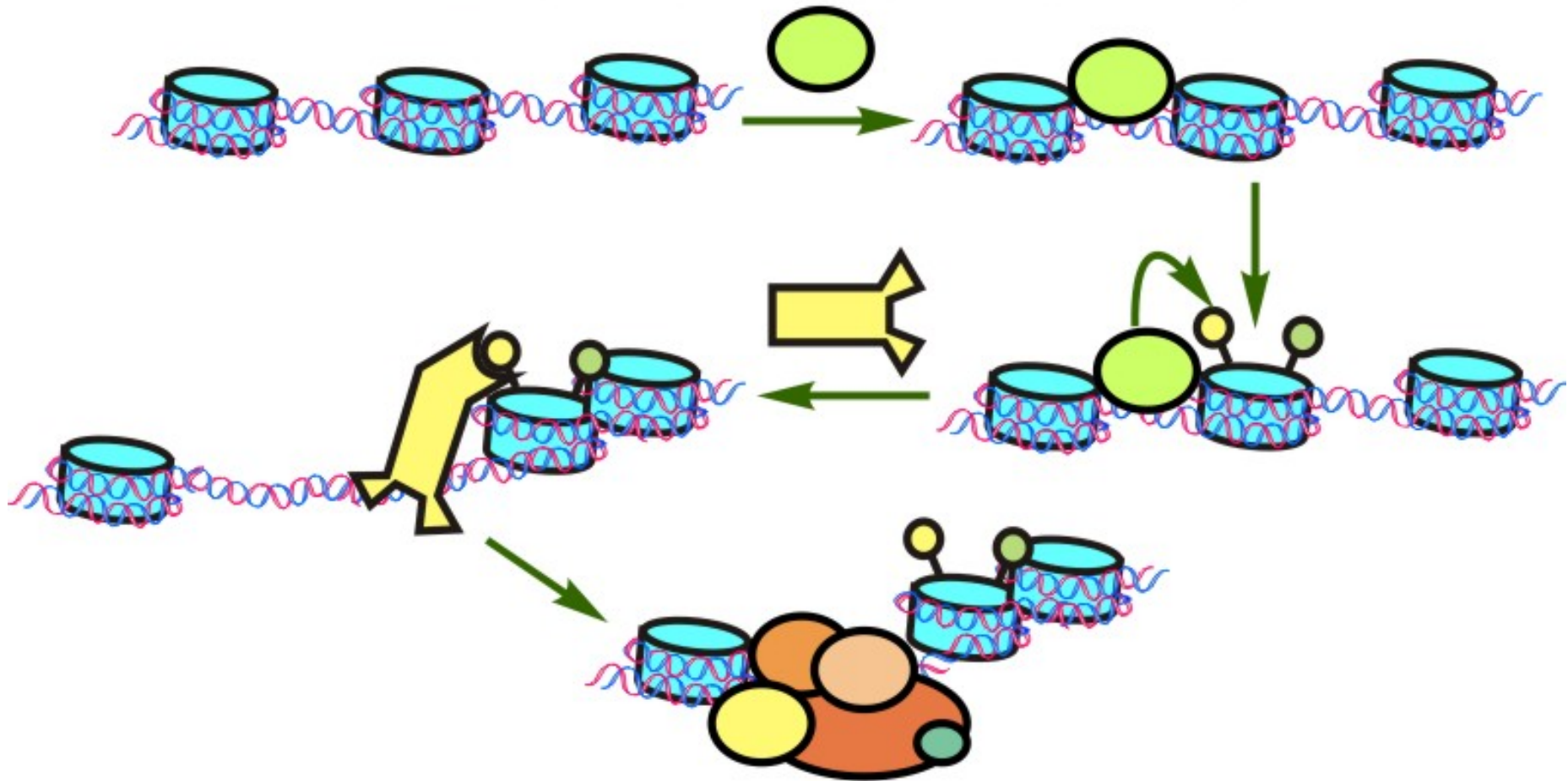
Цели изменения структуры хроматина

3. Создание/отмена временной возможности транскрипции
(в ответ на стимул/отсутствие стимула, временно)



Цели изменения структуры хроматина

4. Кратковременные изменения, связанные с индивидуальным этапом транскрипции (кратковременно)

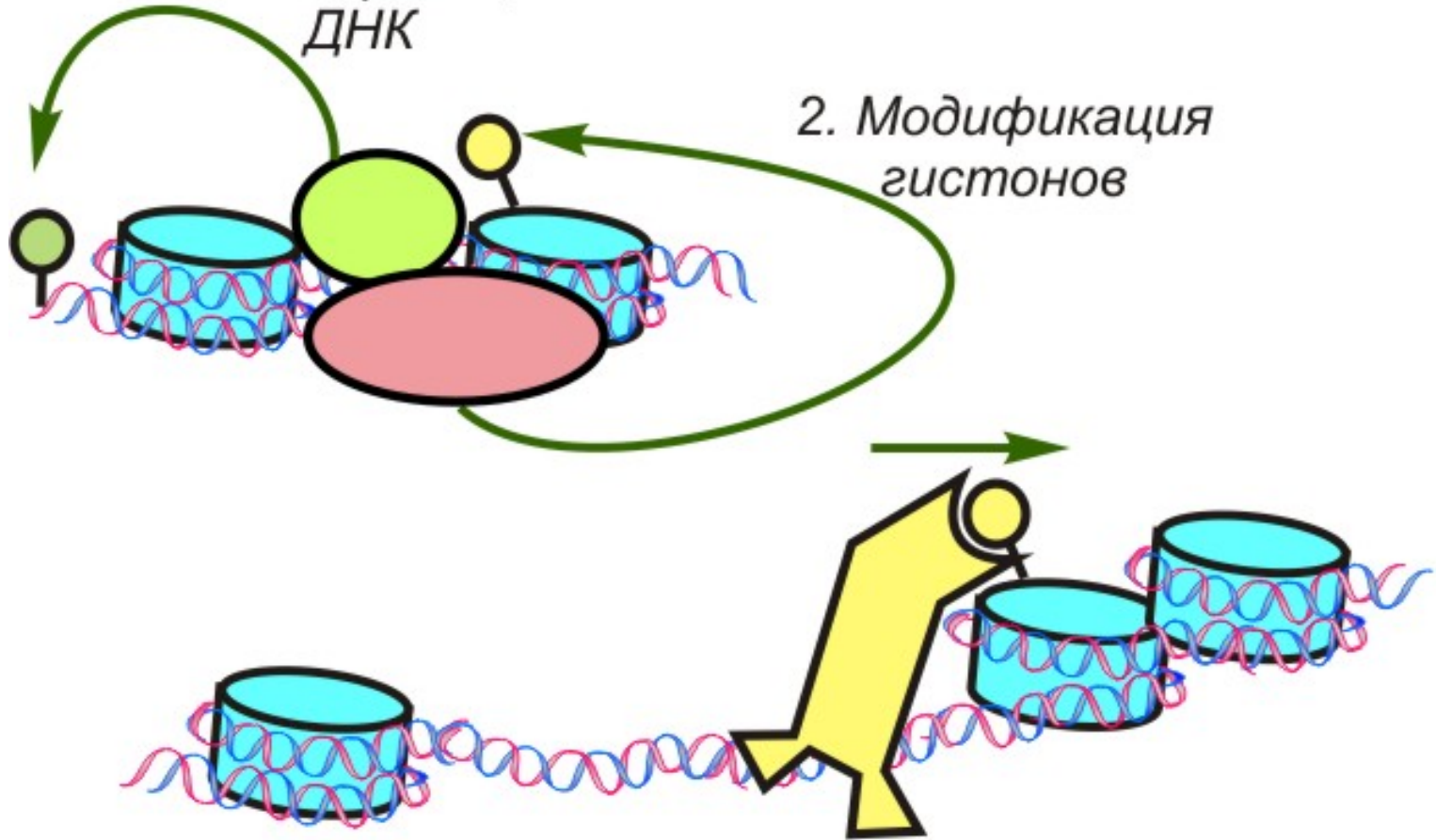


Влияние хроматина на транскрипцию

Способы изменения структуры хроматина

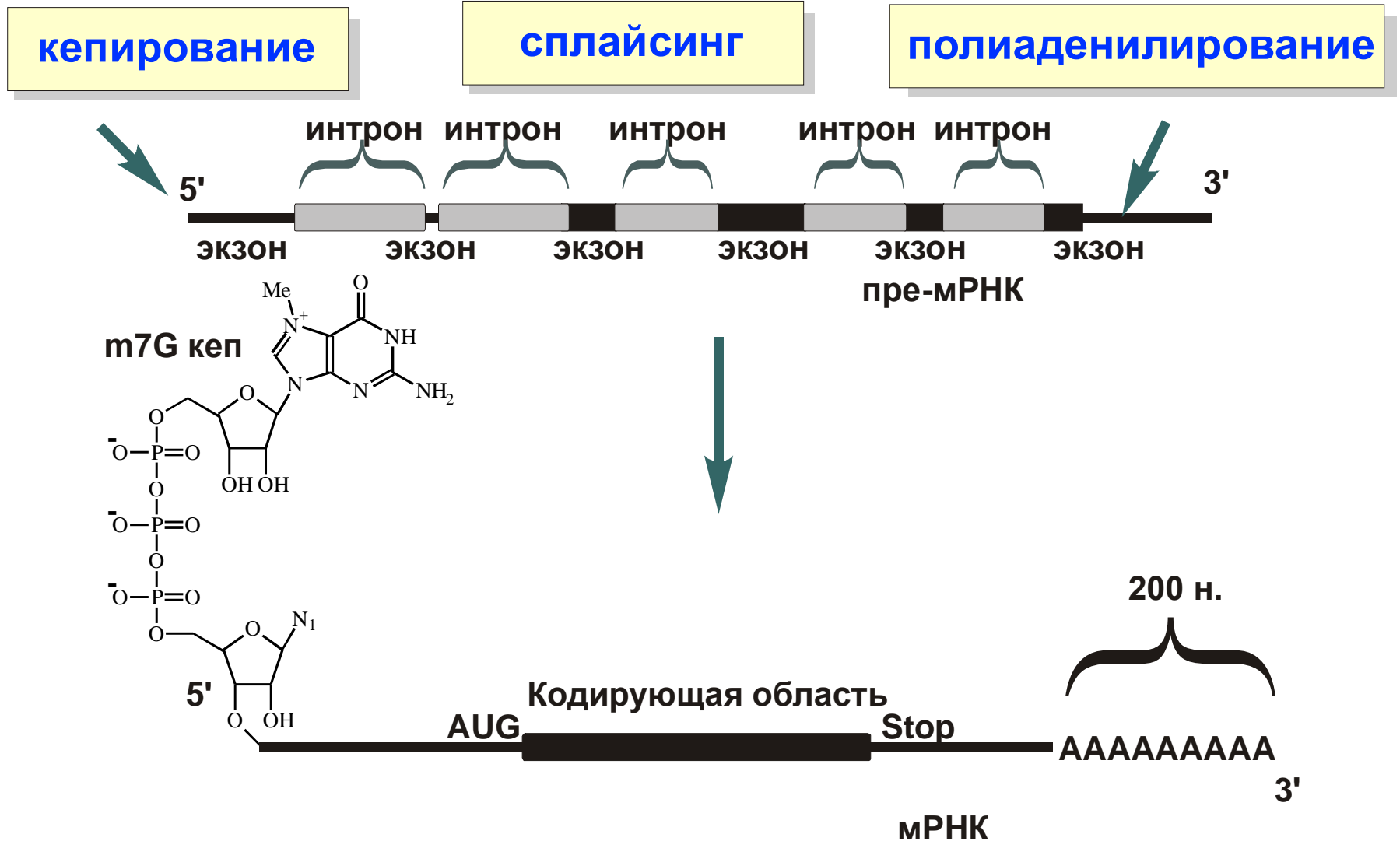
1. Модификация
ДНК

2. Модификация
гистонов



3. Белковые комплексы - АТРазы,
передвигающие нуклеосомы

Процессинг мРНК



Нобелевская премия по физиологии и медицине 1993 года

за открытие прерывистости генов



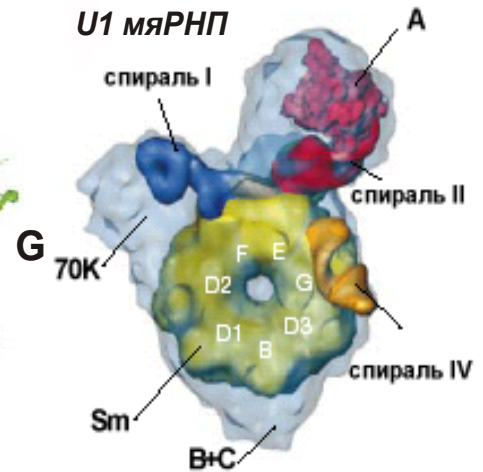
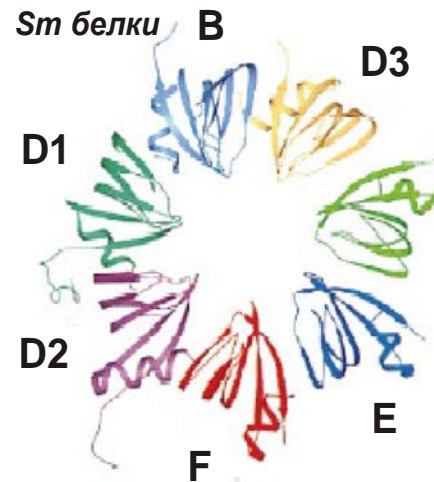
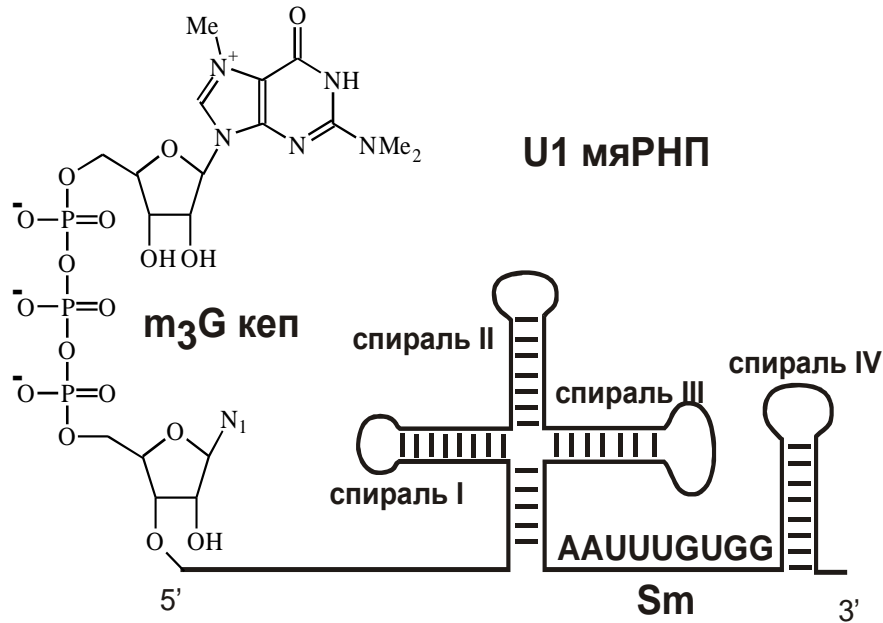
Филлип Шарп



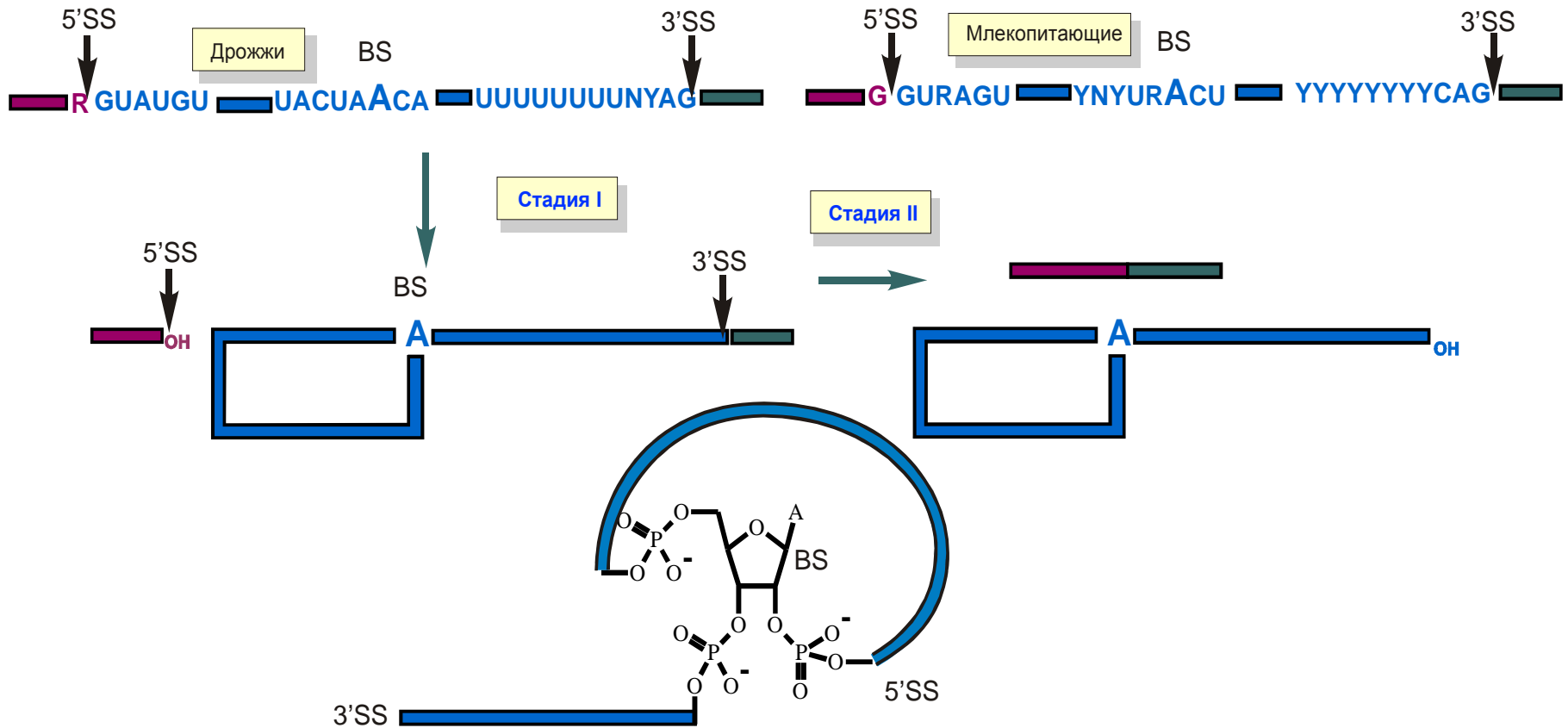
Ричард Робертс

Малые ядерные РНП

мяРНП=мяРНК+Sm белки

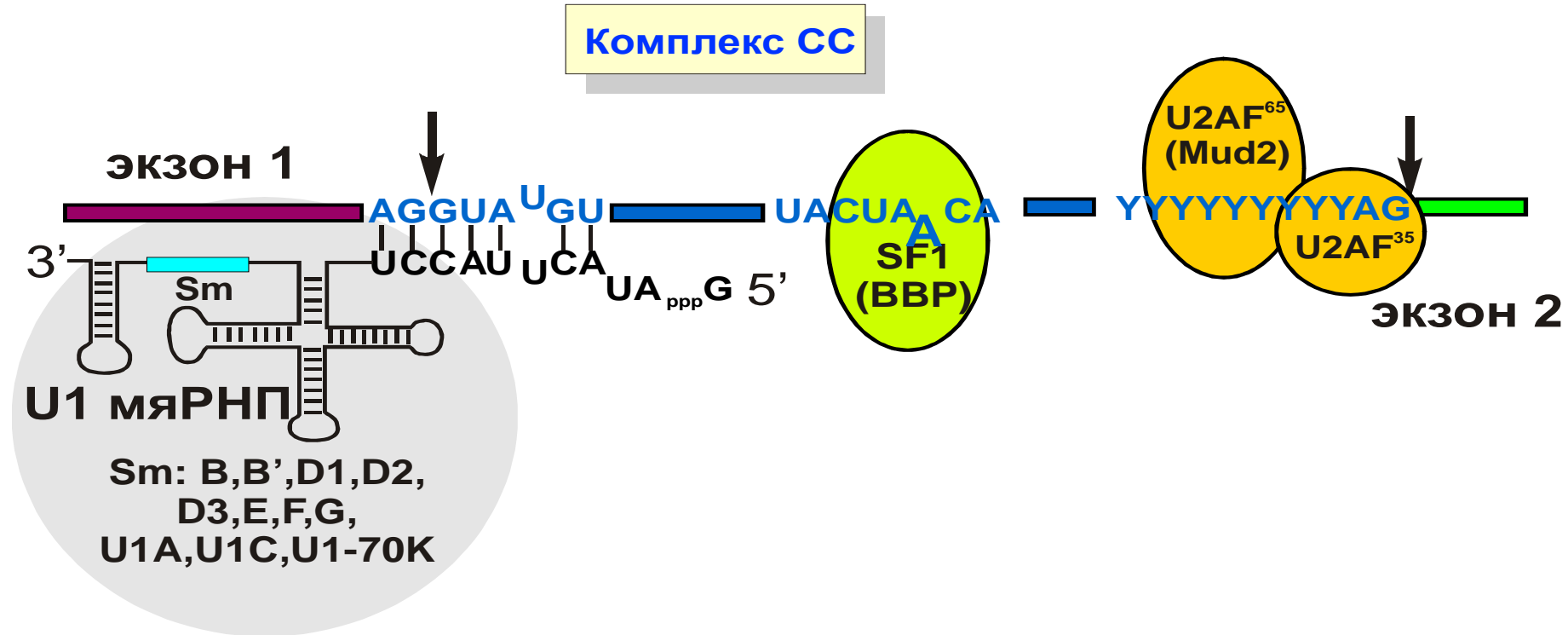


Сплайсинг

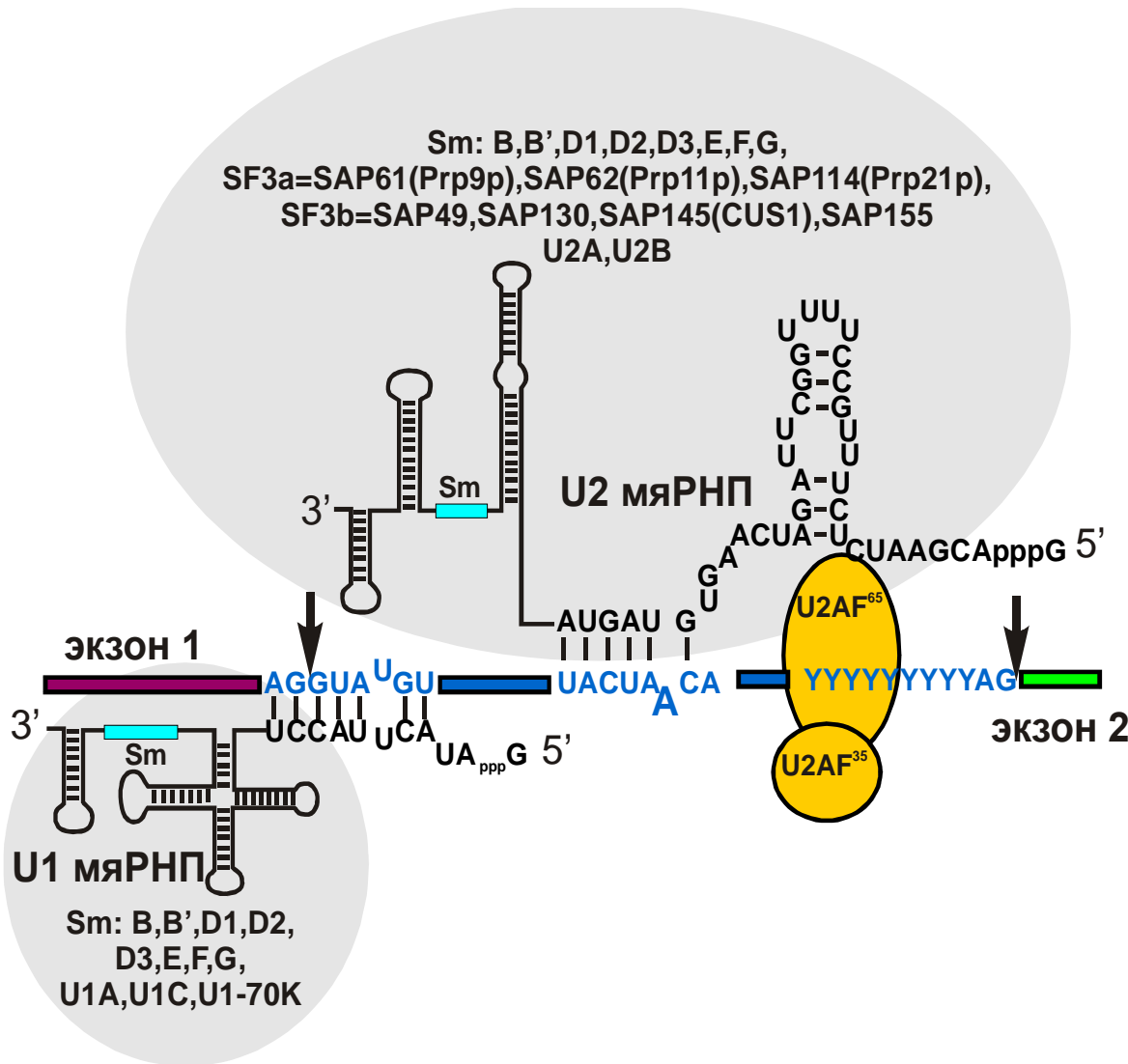


Сплайсинг

Узнавание интрона



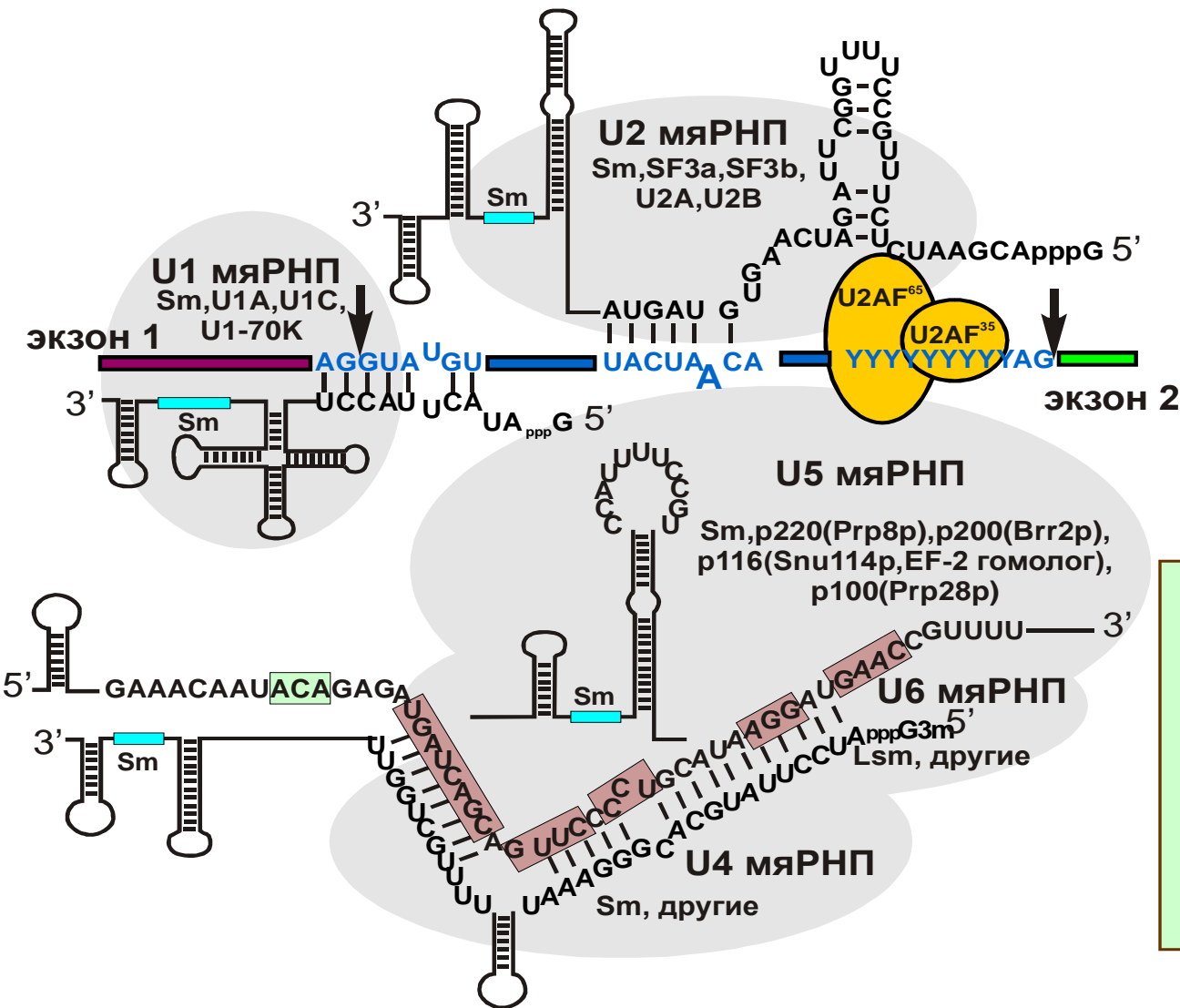
Комплекс А



Конформационные перестройки

1. Вытеснение SF1:
UAP56 (Sub2p),
взаимодействует
с U2AF
2. Вытеснение
SAP61(Prp9p)
из ВР-компл.
U2 мяРНК: (Prp5p)
3. Связывание
U2 мяРНК с ВР: U2AF

Комплекс В1



Конформационные перестройки

Связывание
U4/U6/U5 мРНК:
Crooked neck
(Cfl1p), (Prp31p),
U5-100K (Prp28p)

КОМПЛЕКС В2

U2 мяРНП

ЭКЗОН 2

3'

Sm

AUGAU GU

UACUACA

AG

ЭКЗОН 1

U5 мяРНП

3'

Sm

5'

5'

ACUAG

UGAUC

AU

UUUC

GUUUCUCUAAG

UCAAAGAGAUUU

U6 мяРНП

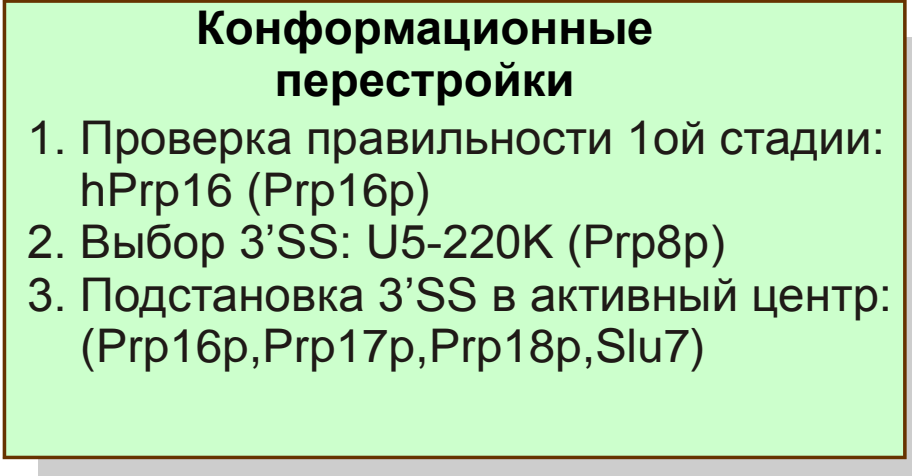
5'

3'

1. Расплетание U4/U6 дуплекса:
U5-200K(Brr2p)
2. Замещение U1 на U6 в 5'SS:
U5-100K(Prp28p)
3. Образование дуплекса U2/U6
4. Связь U5 и 5'SS (и 3'SS):
U5-220K(Prp8p)
5. Активация катализа:Spp2p
завис. связывание Prp2p

U6 мРНК

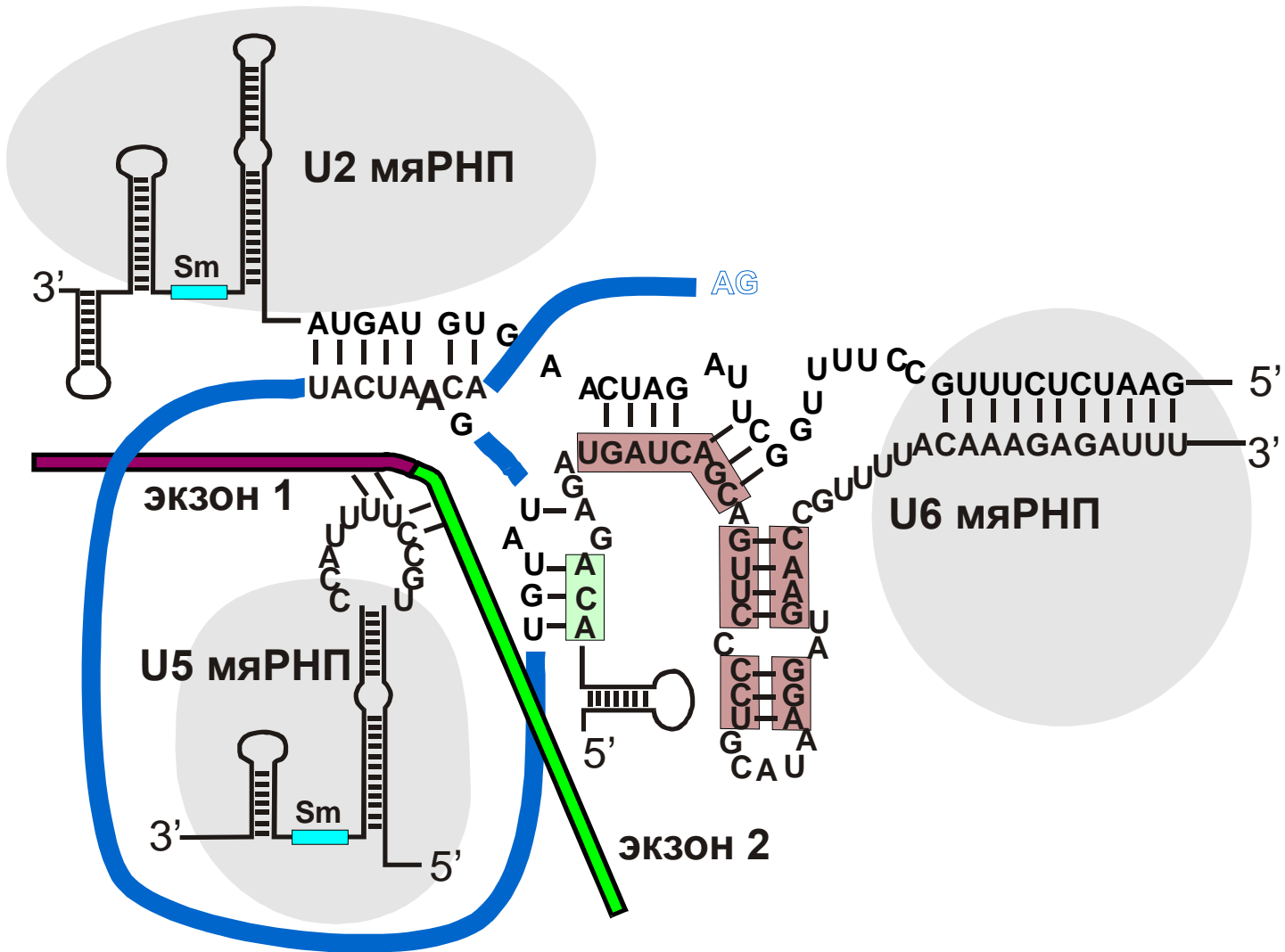
CC GUUUCUCUAAG—
| | | | | | | | | |
UACAAAGAGAUUU—



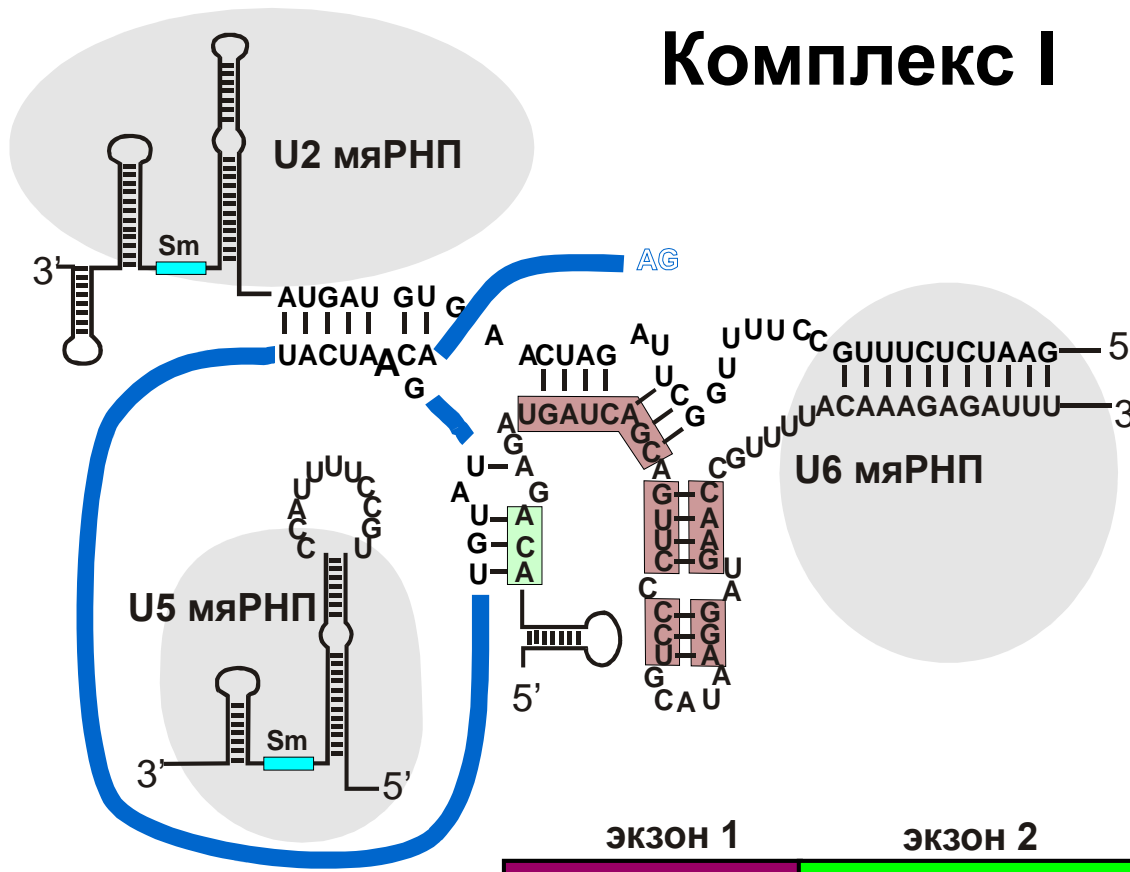
1. Проверка правильности 1ой стадии:
hPrp16 (Prp16p)
2. Выбор 3'SS: U5-220K (Prp8p)
3. Подстановка 3'SS в активный центр:
(Prp16p,Prp17p,Prp18p,Slu7)

1. Проверка правильности 1ой стадии:
hPrp16 (Prp16p)
2. Выбор 3'SS: U5-220K (Prp8p)
3. Подстановка 3'SS в активный центр:
(Prp16p,Prp17p,Prp18p,Slu7)

Комплекс C2



Комплекс I



Конформационные перестройки

1. Освобождение лигированных экзонов: HRH1 (Prp22p)
2. Разборка сплайсосомы: mDEAH9 (Prp43p)
3. Воссоединение U4/U6: (Prp24p)

Альтернативный сплайсинг

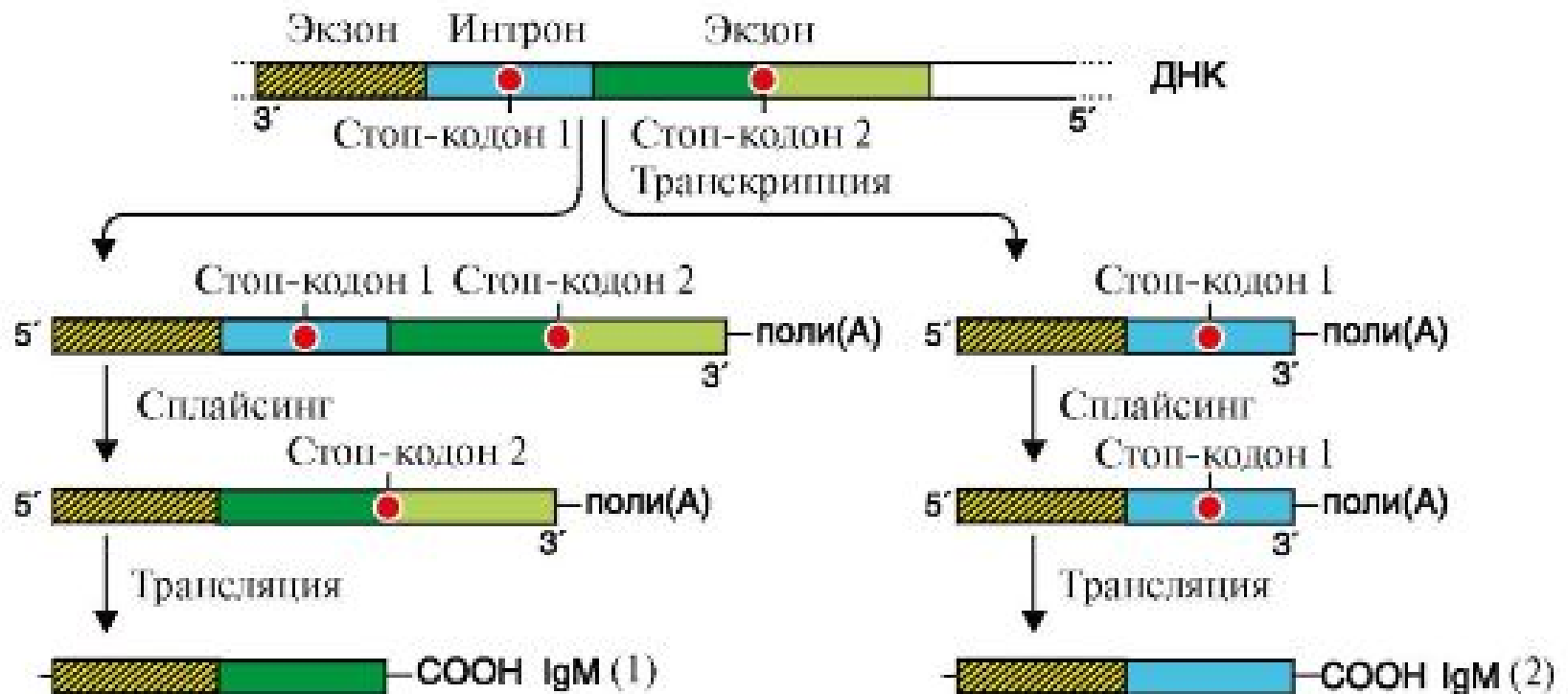


Ген кальцитонина кодирует разные белки.

В щитовидной железе происходит синтез гормона кальцитонина, который участвует в регуляции обмена ионов кальция.

В мозге тот же первичный транскрипт подвергается другому варианту сплайсинга и получается мРНК, кодирующий белок, ответственный за вкусовое восприятие.

Альтернативный сплайсинг играет важную роль в разнообразии антител. В частности, он показан для генов, кодирующих Ig. На ранних стадиях развития пре-В-лимфоциты продуцируют IgM, которые связаны с клеточной мембраной. Они синтезируются на мРНК, содержащей экзон, в котором имеется информация о гидрофобном участке С-области Ig. С помощью этого участка происходит «заякоривание» IgM в мембране. Другой вариант мРНК приводит к образованию укороченной формы белка без гидрофобного участка, который секретируется во внеклеточное пространство.



Мутации в гене CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator) приводят к развитию кистозного фиброза.

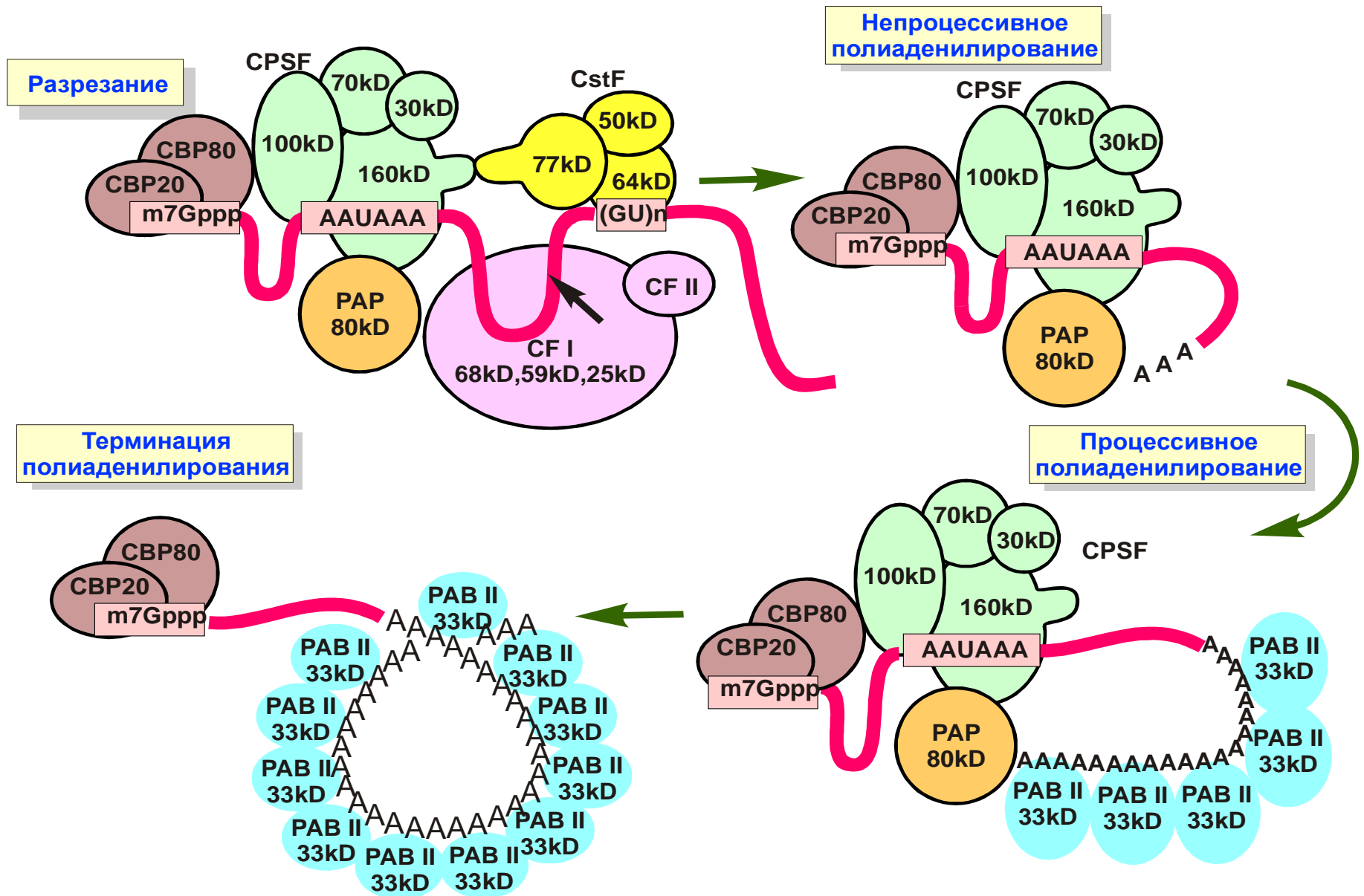
Здоровое легкое



**Легкое больного
кистозным фиброзом**

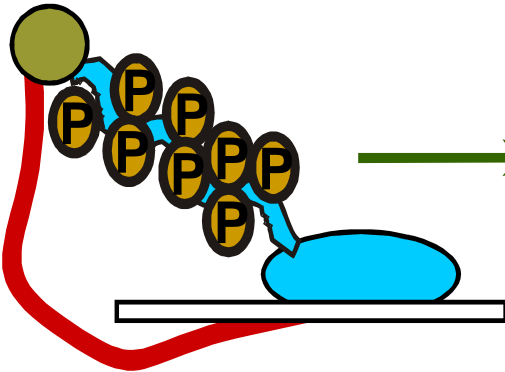


Процессинг 3'-конца мРНК

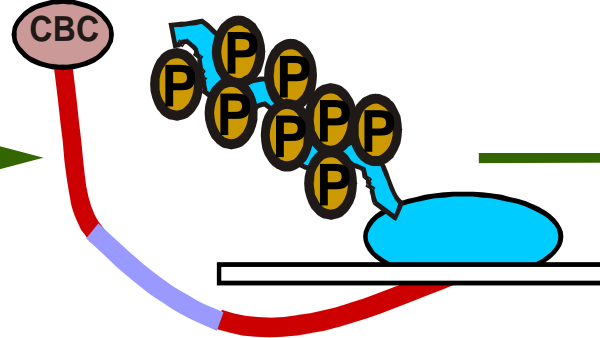


Координация созревания мРНК

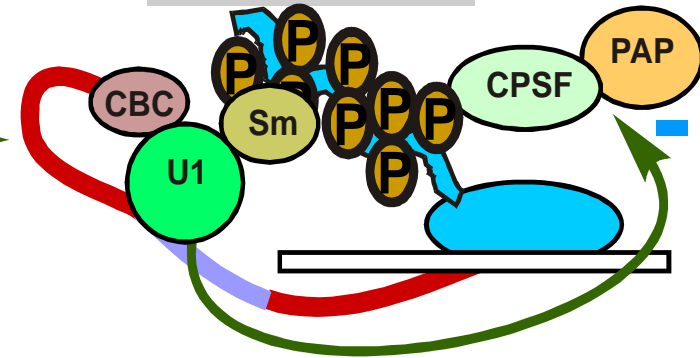
Кэпирование



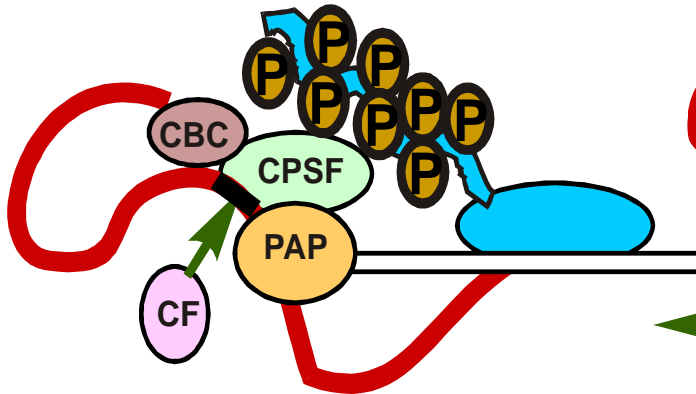
Связывание CBC



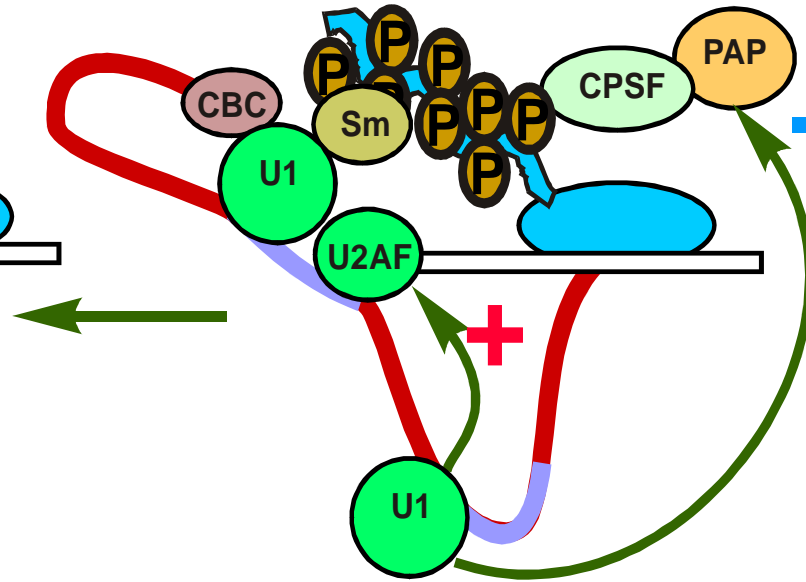
Вырезание первого интрона



Разрезание/
полиаденилирование



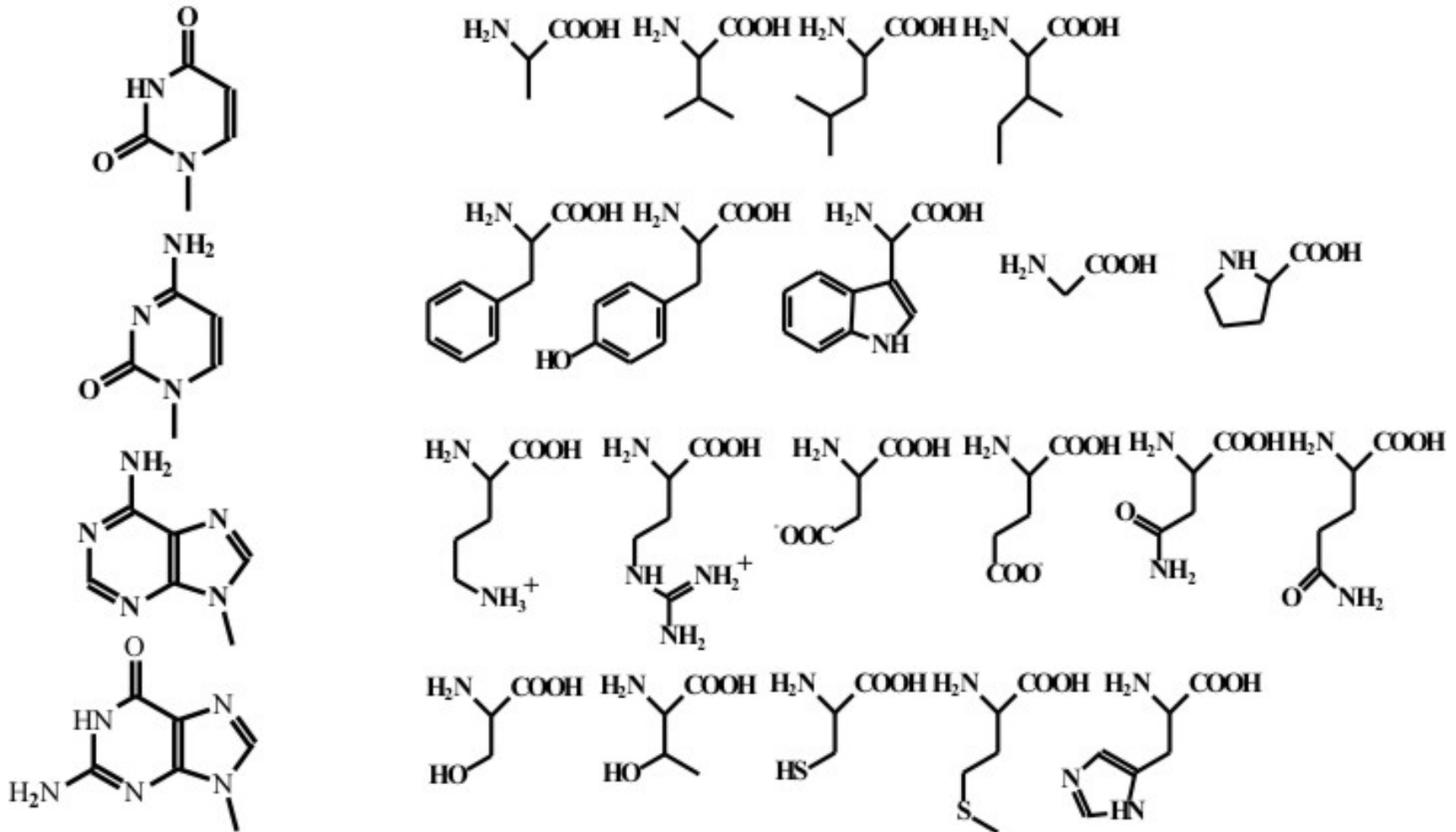
Сплайсинг



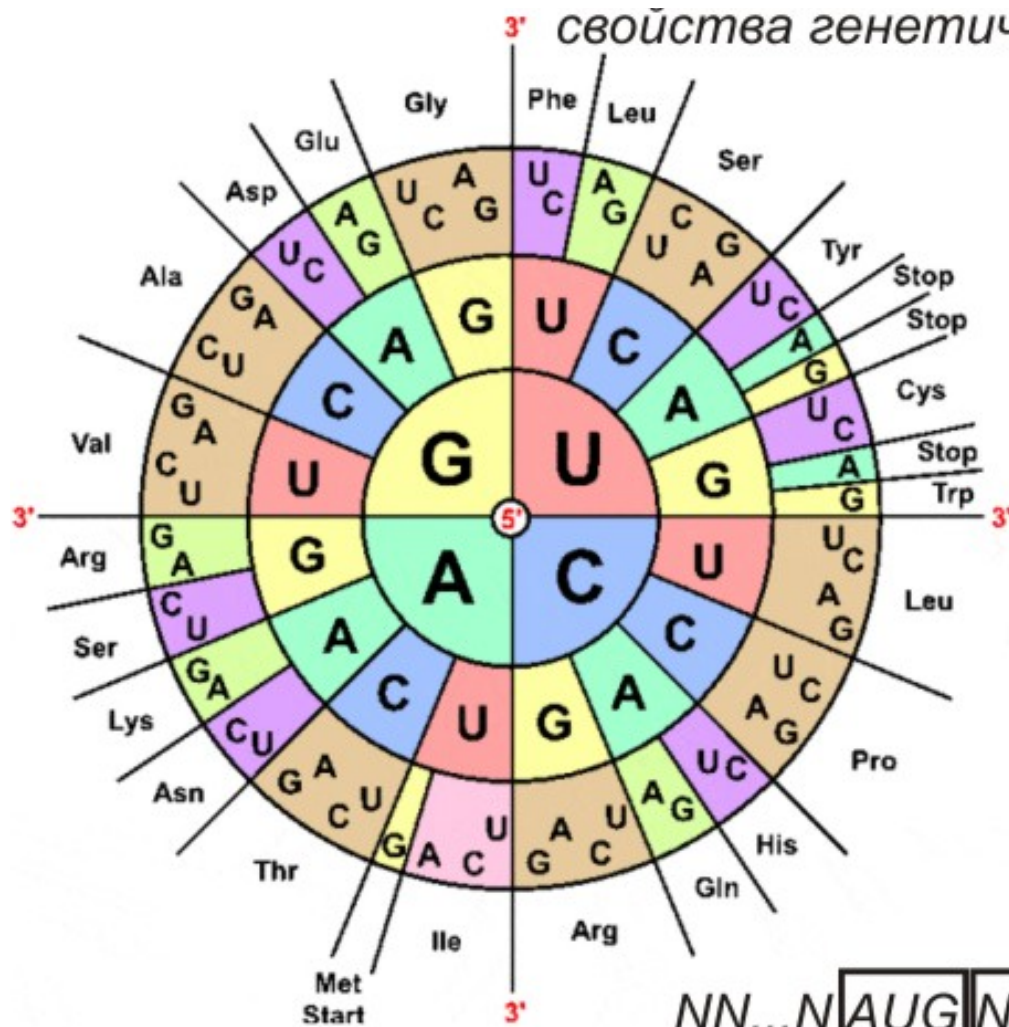
Трансляция

Генетический код

“перевод” с языка нуклеотидов на язык аминокислот



Генетический код



старт AUG (GUG, UUG) Met
стоп UGA, UAG, UAA

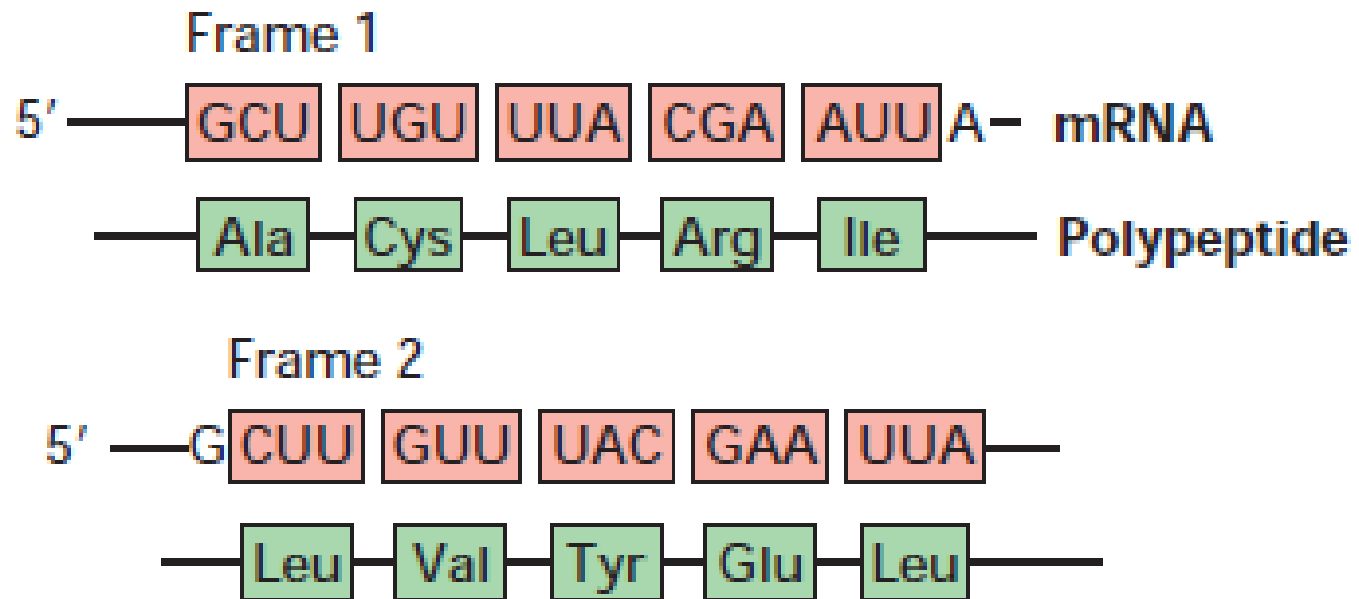
непрерывный,
вырожденный,
однозначный,
триплетный

NN...N

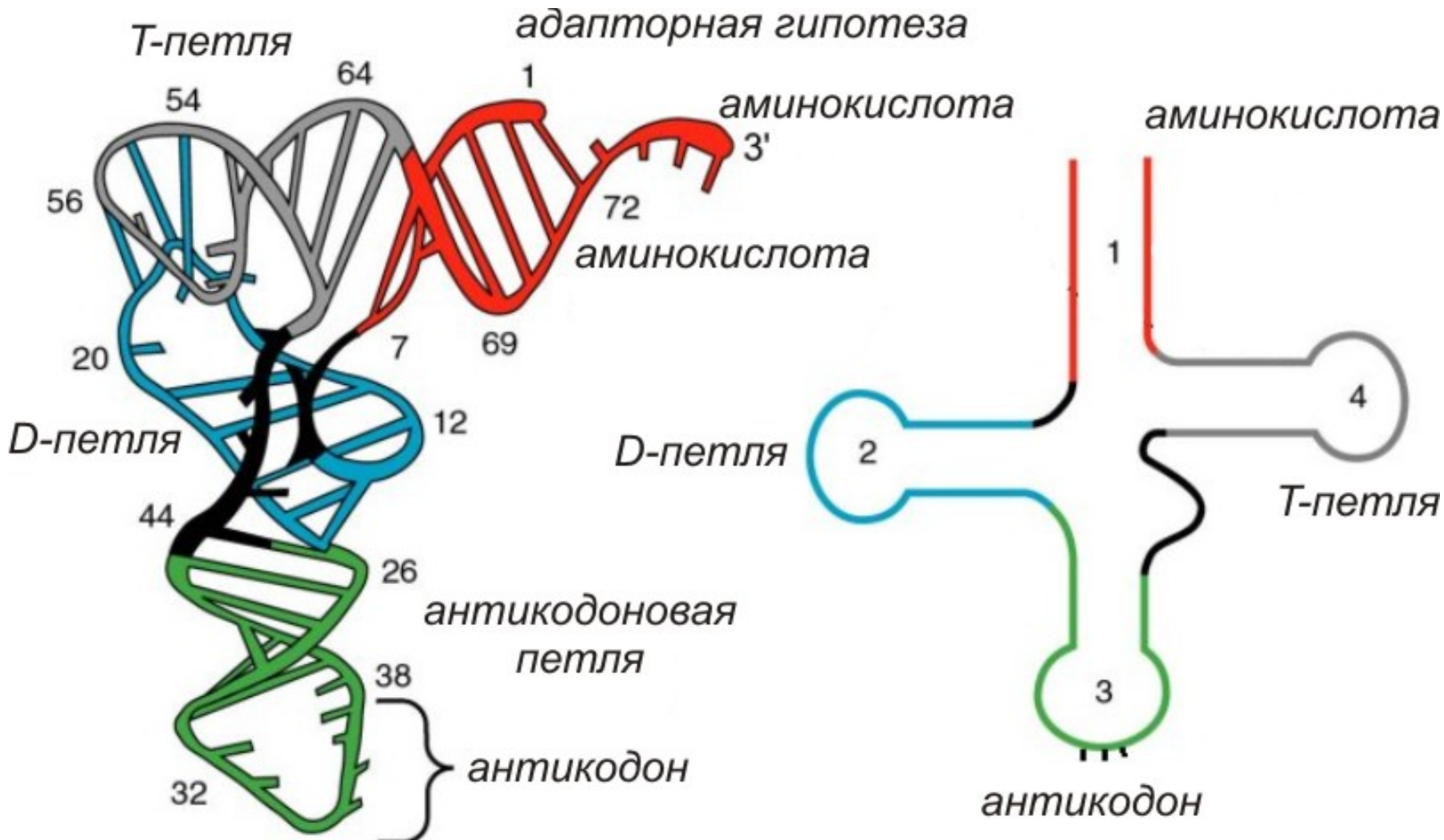
AUG	NNN	NNN	NNN	NNN	UGA
-----	-----	-----	-----	-----	-----

 NN...N

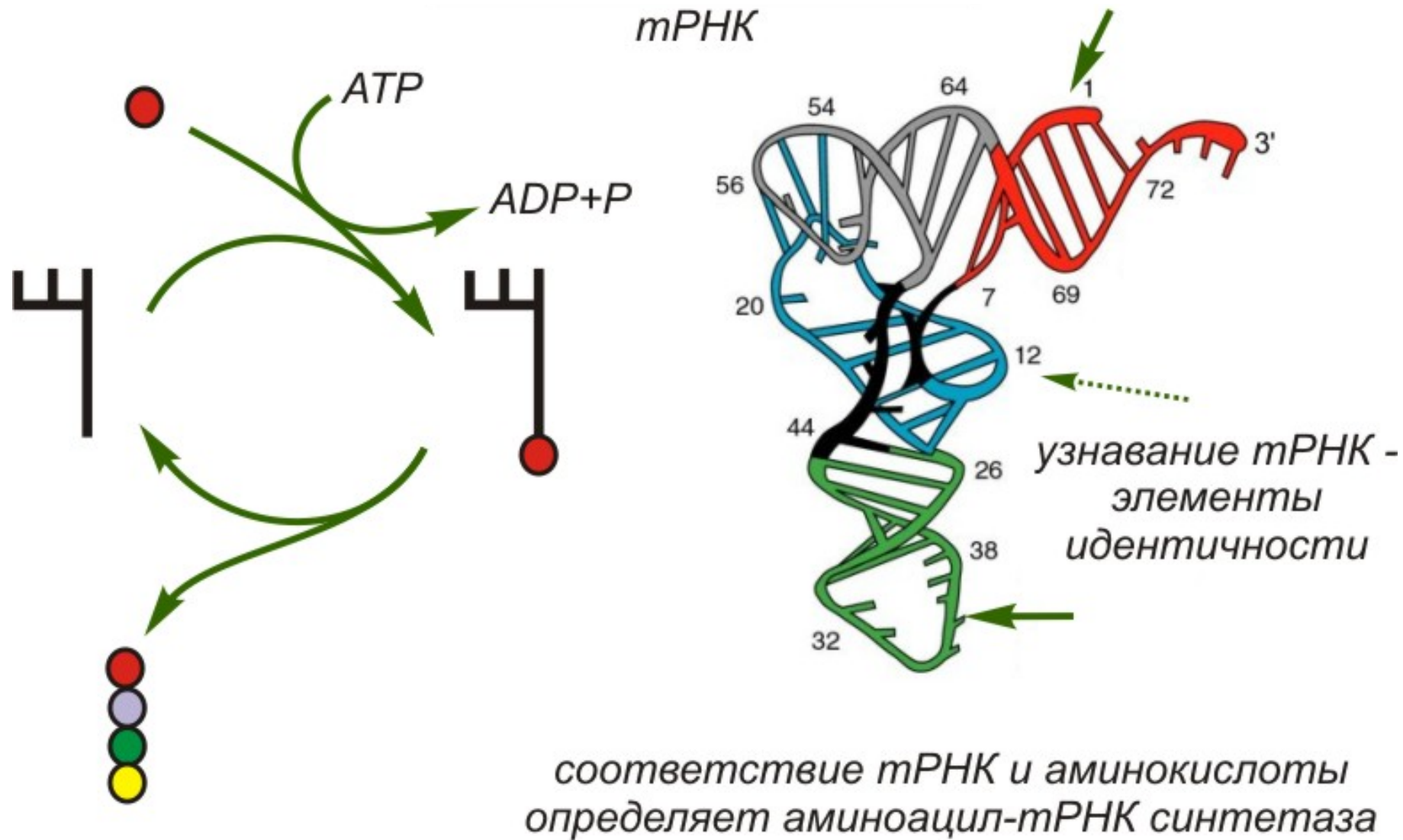
Генетический код



Генетический код



Генетический код



Рибосома

состав

малая субчастица

16S рРНК (1542 н.)

21 белок (S1-S21)

большая субчастица

23S рРНК (2904 н.)

5S рРНК (120 н.)

30 белков (L1-L36)

основная функция

декодирование мРНК

синтез белка

Рибосома

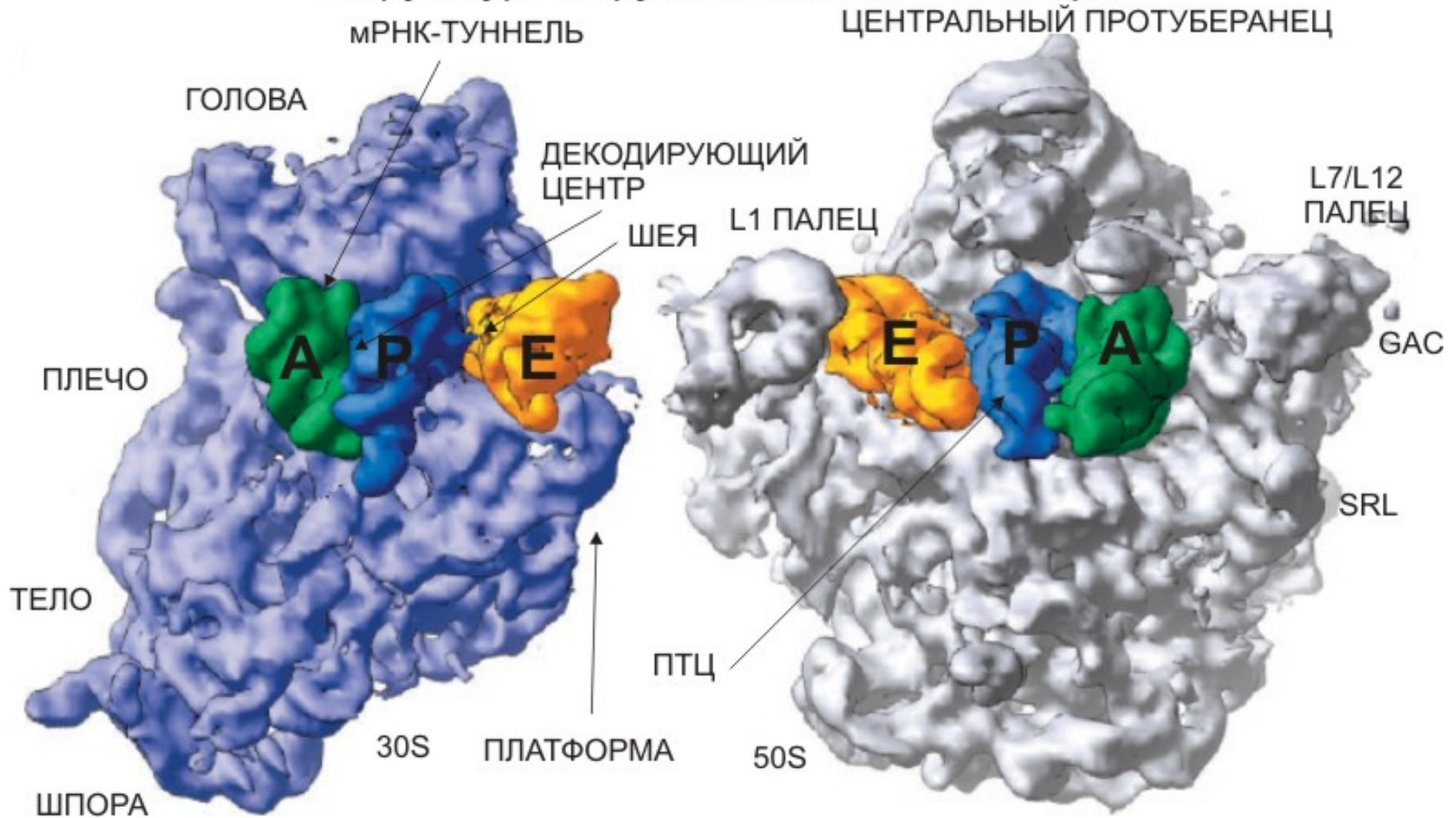
*за определение структуры рибосомы в 2008 году была
присуждена Нобелевская премия*



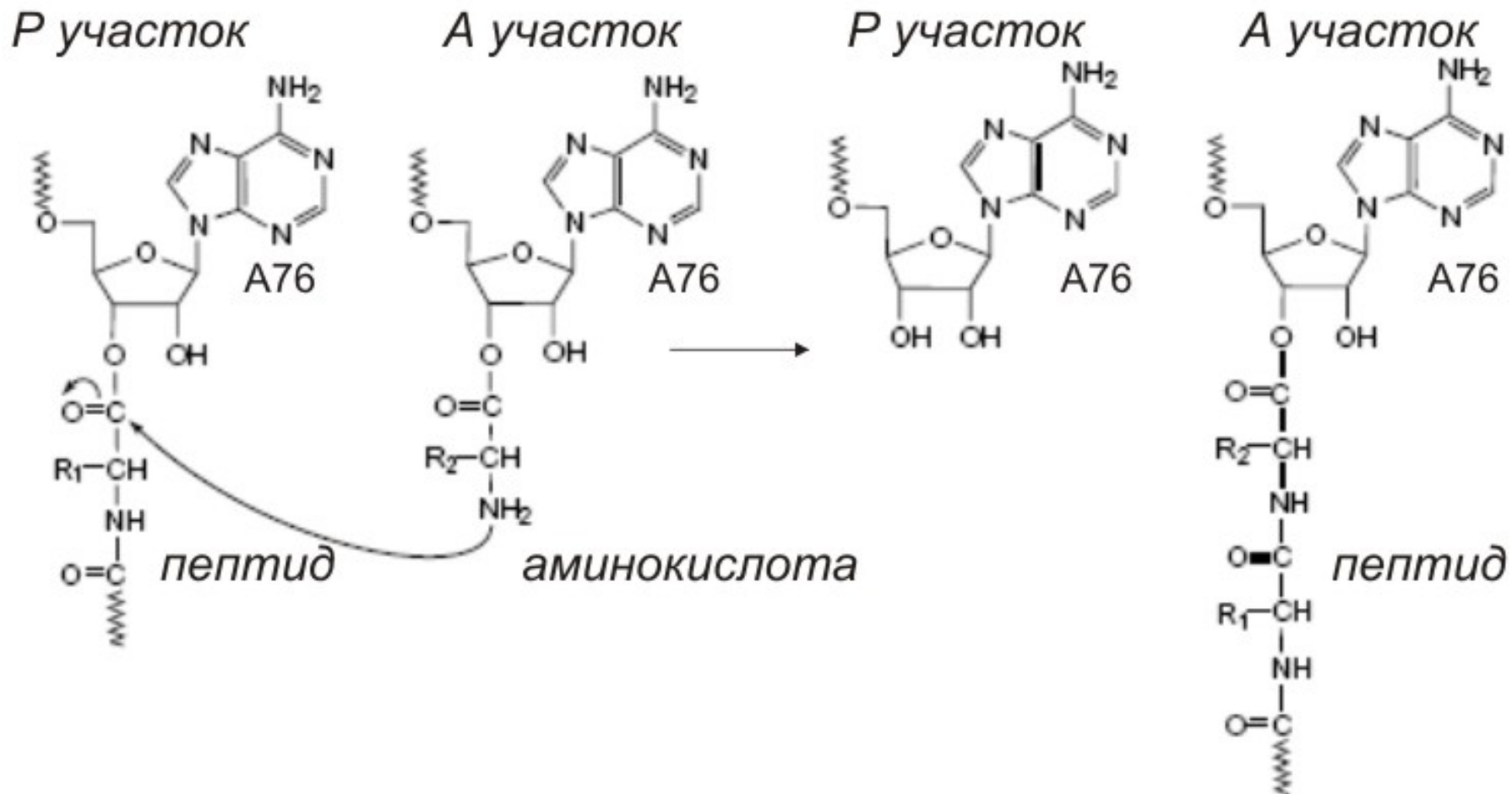
Ада Йонат, Венки Рамакришнан и Том Стайтц

Рибосома

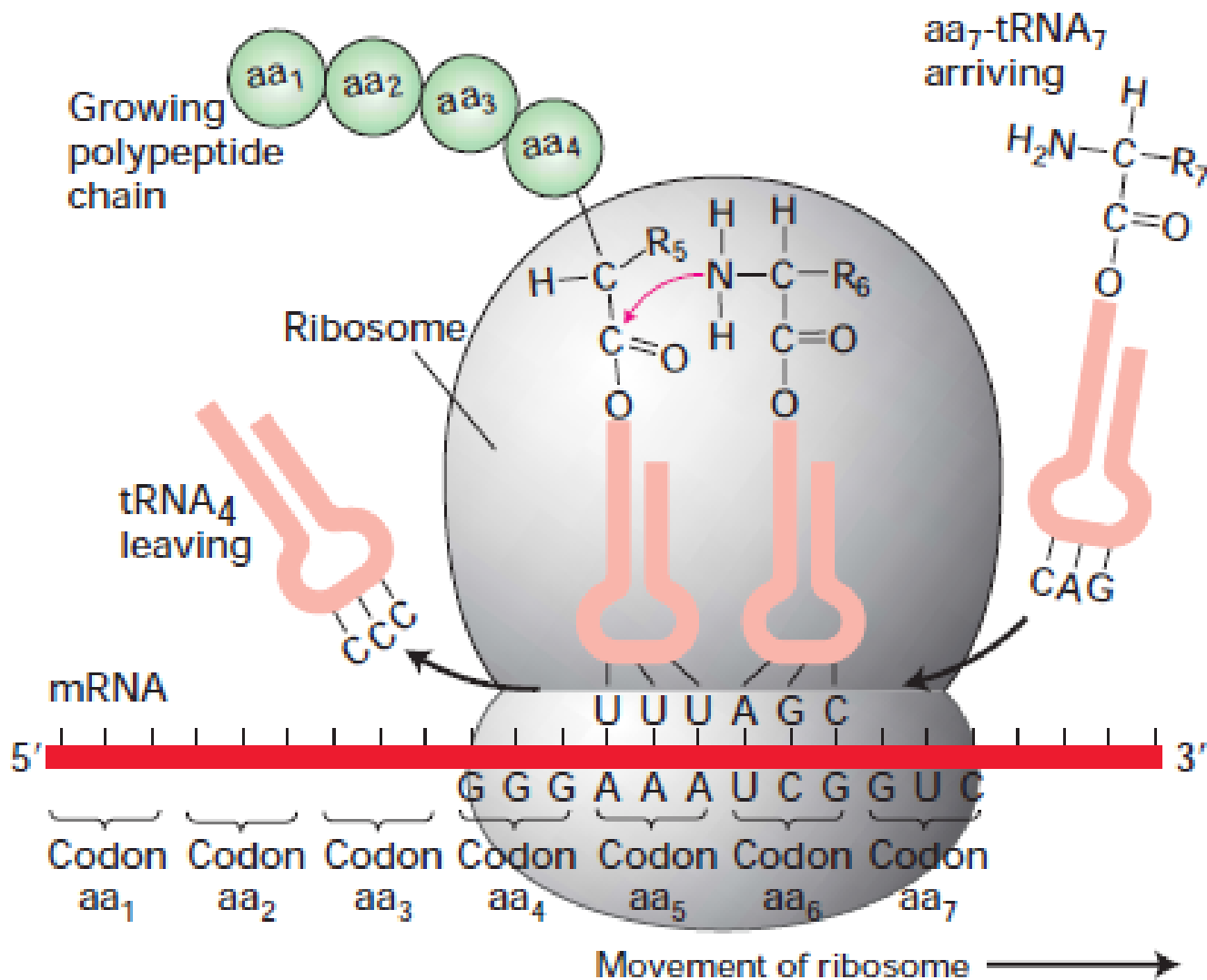
структура и функциональные центры



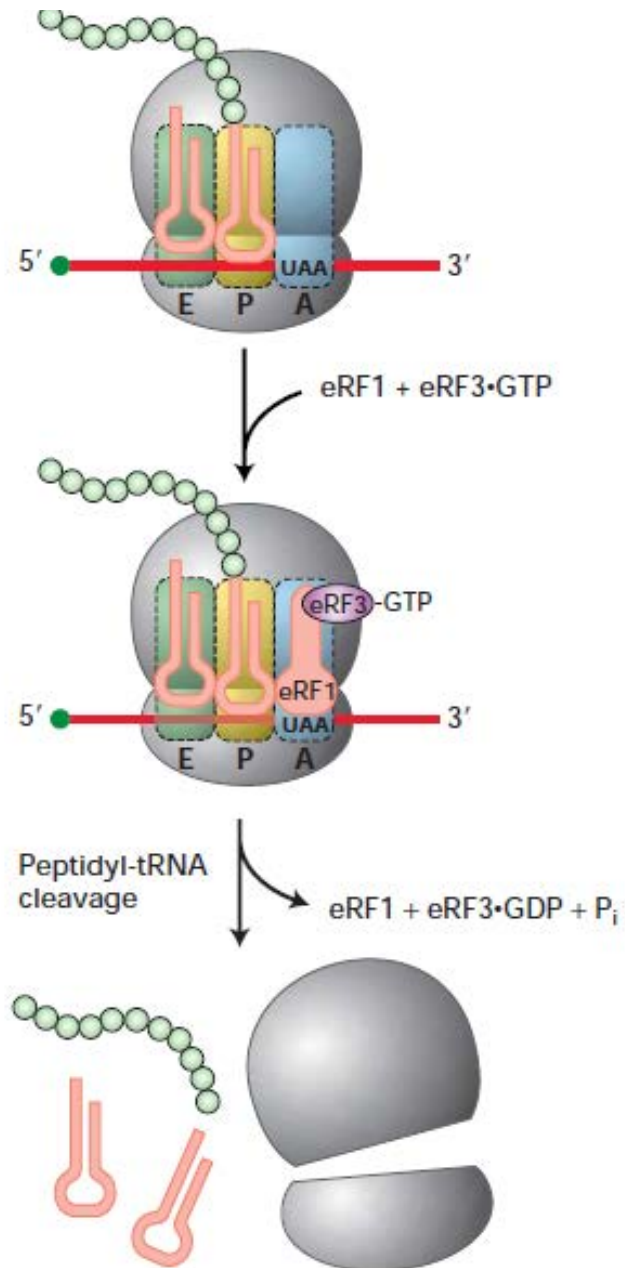
Присоединение аминокислоты к пептиду



Элонгация трансляции



Терминация трансляции



Центральная догма молекулярной биологии

