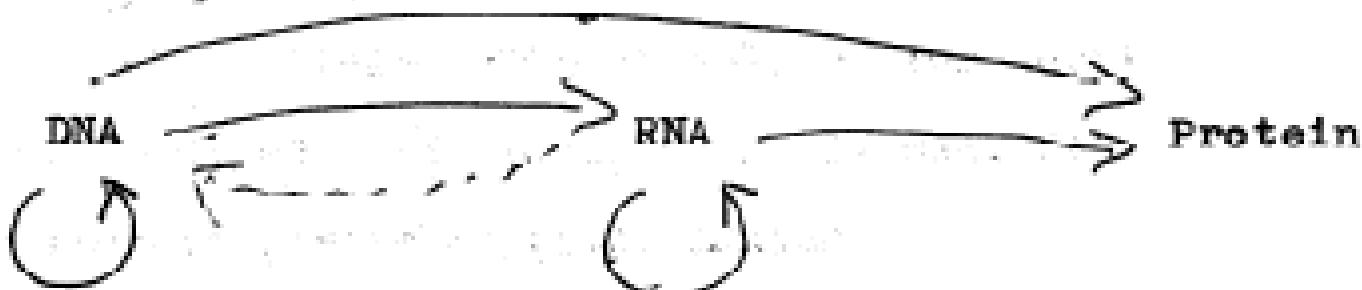


**Передача генетической информации**

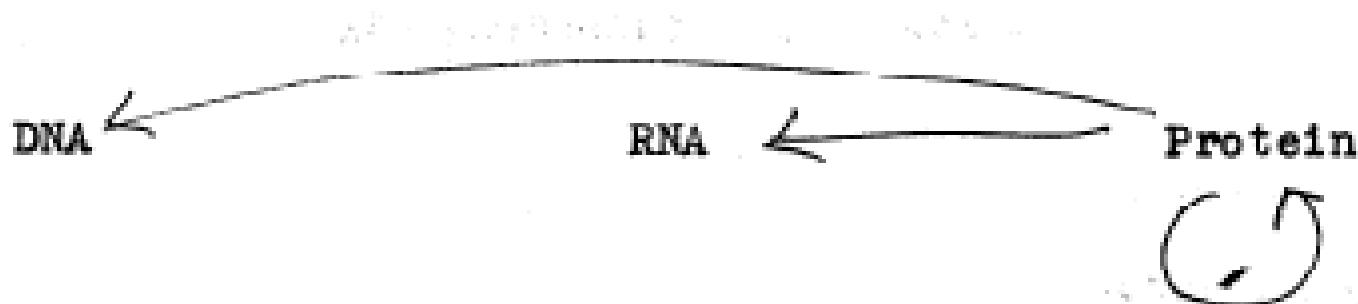
**Репликация, транскрипция, трансляция.**  
**Альтернативный сплайсинг.**

# Центральная догма молекулярной биологии

That is, we may be able to have



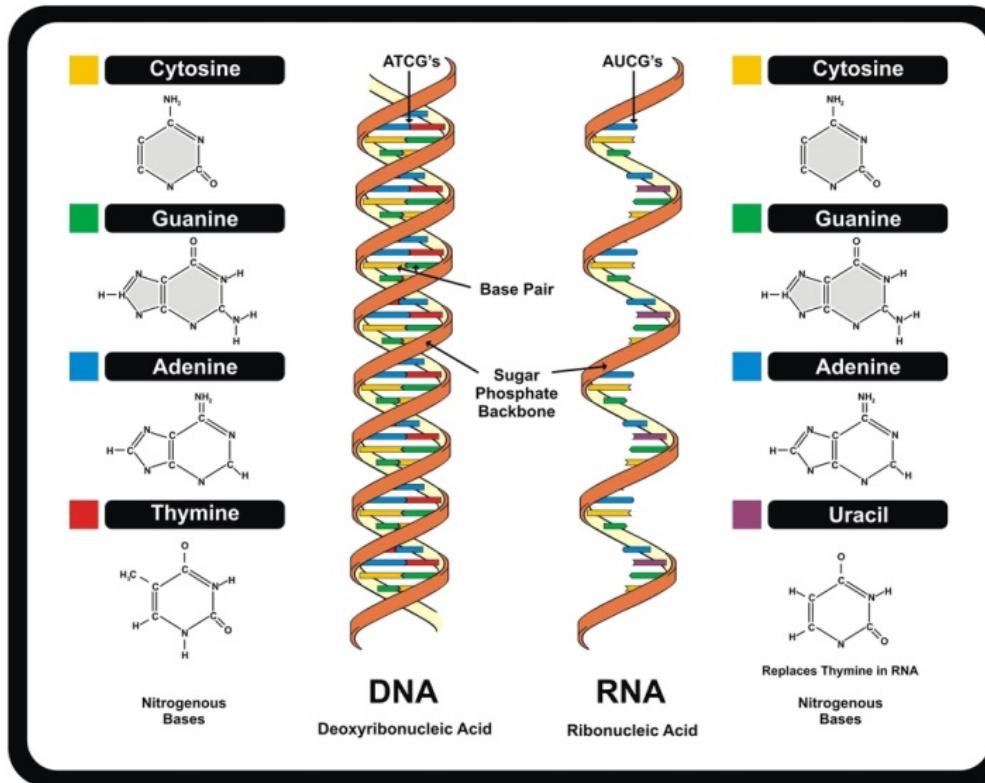
but never



where the arrows show the transfer of information.

Сформулирована Френсисом Криком в 1958 году

# Основные молекулы, участвующие в передаче генетической информации



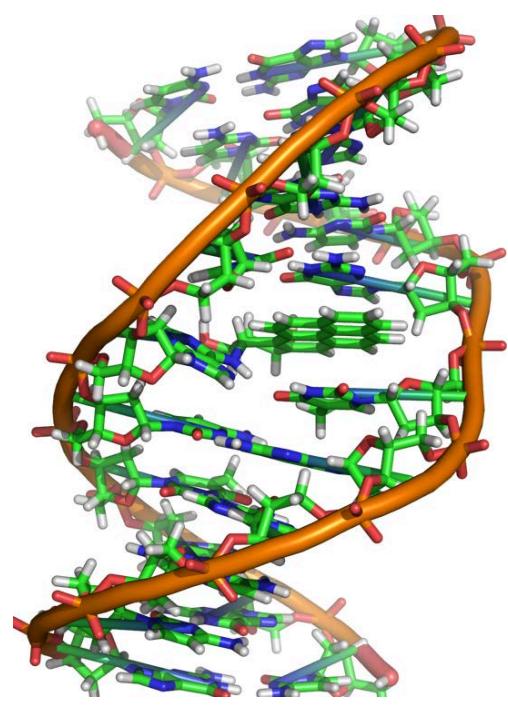
**ДНК** кодирует генетические инструкции, используемые при развитии и функционировании организмов

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.

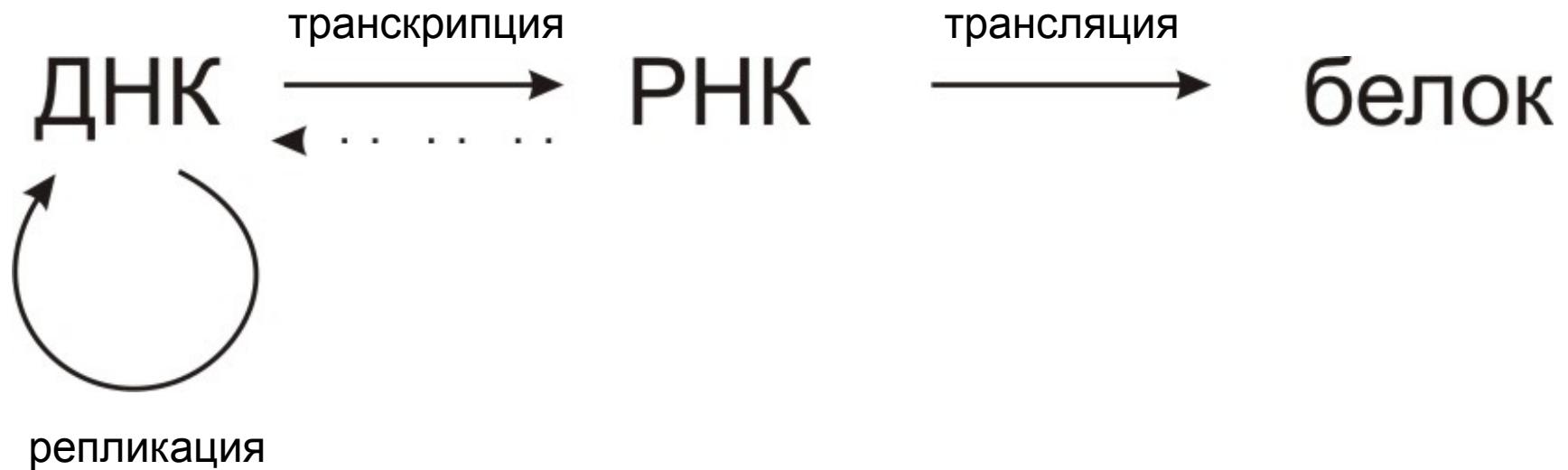


Френсис Крик Джеймс Уотсон Морис Уилкинс

# Функции биополимеров

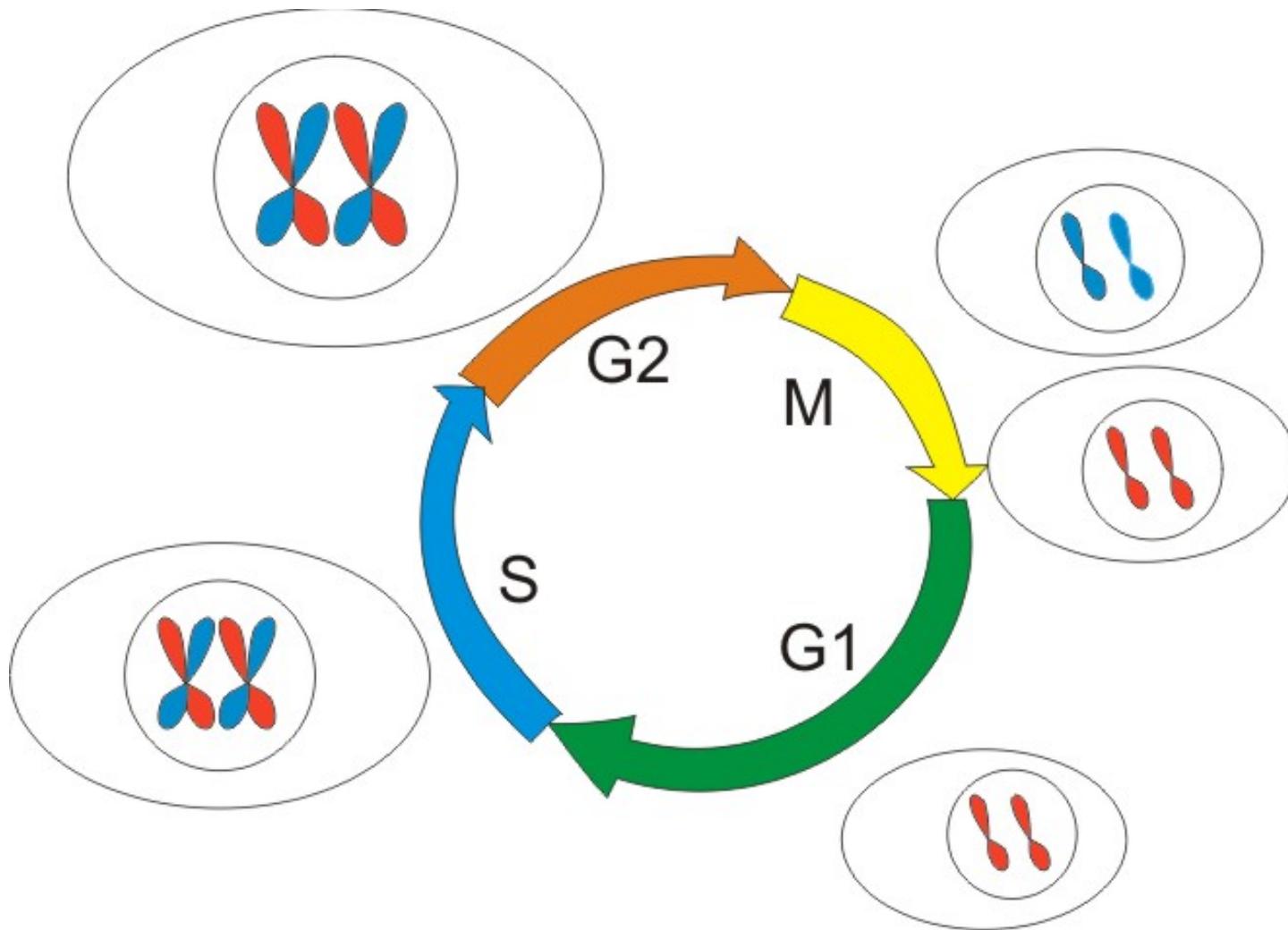
**Белки** выполняют различные функции. Ферменты катализируют биохимические реакции и играют важную роль в обмене веществ. Белки цитоскелета выполняют структурную или механическую функцию. Белки играют ключевую роль в сигнальных системах клеток, при иммунном ответе, а также в регуляции клеточного цикла.

# Центральная догма молекулярной биологии



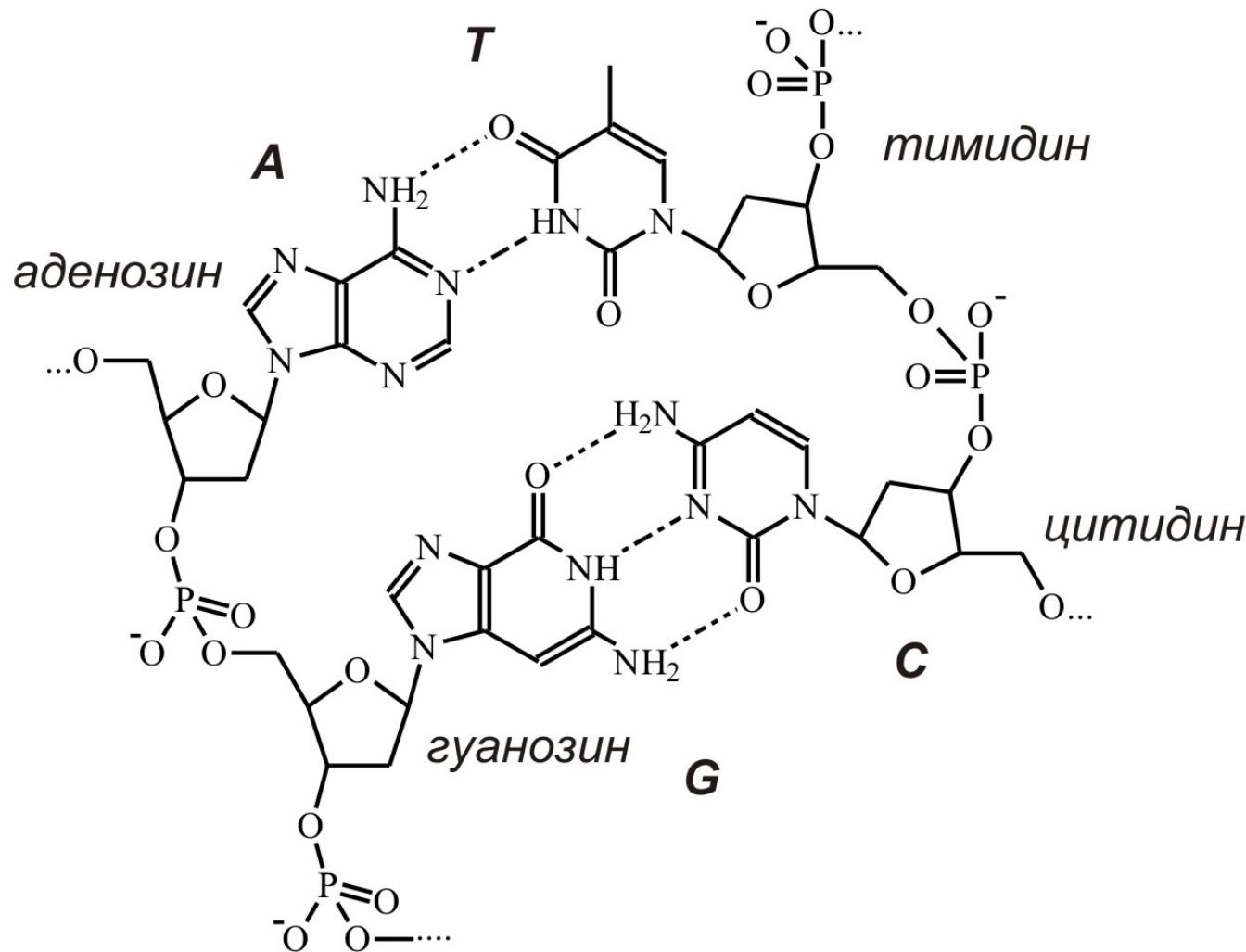
# Репликация

# Клеточный цикл



# Строение ДНК

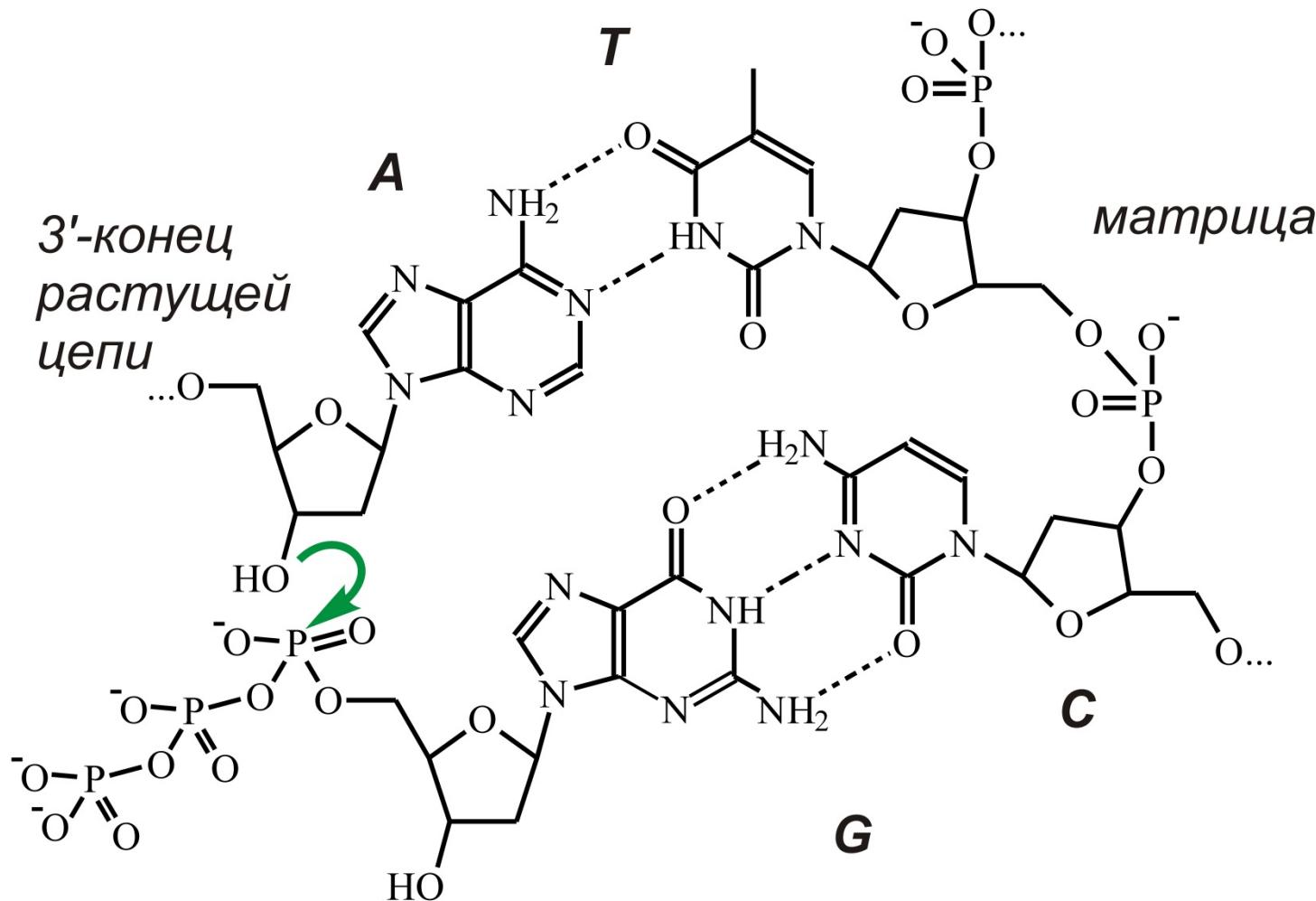
ковалентная структура, комплементарные пары



# Репликация ДНК

## Полимеризация нуклеотидов

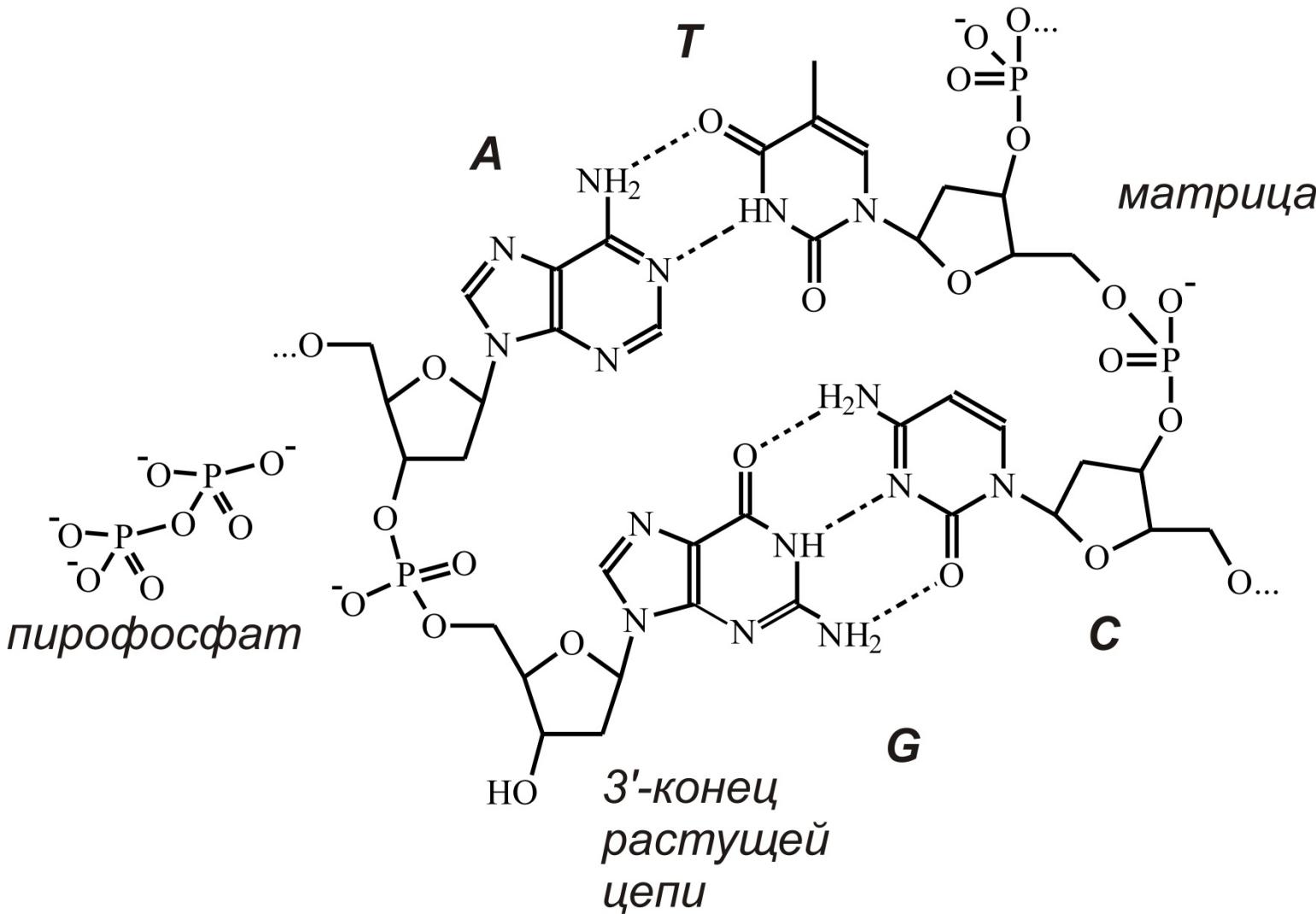
химическая основа - нуклеофильное замещение



# Репликация ДНК

## Полимеризация нуклеотидов

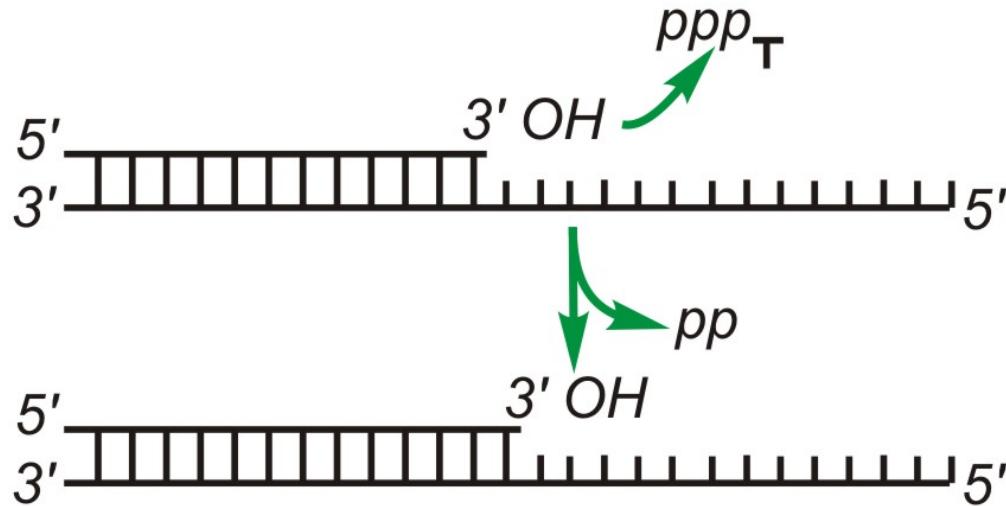
химическая основа - нуклеофильное замещение



# Репликация ДНК

## Полимеризация нуклеотидов

химическая основа - нуклеофильное замещение



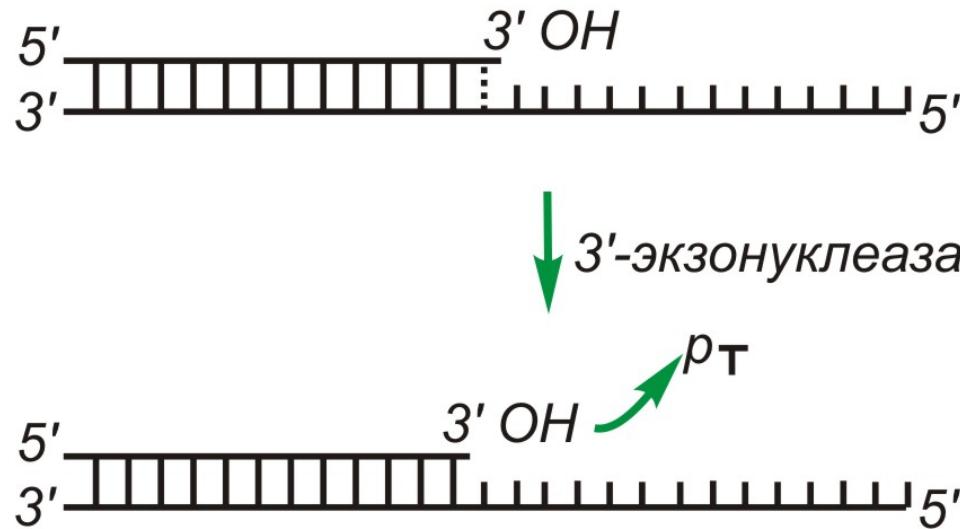
1. Удлиняется 3'-конец (гидроксил) ДНК затравки
2. Используется дезоксинуклеозид-5'-трифосфат
3. Встраивание происходит по принципу комплементарности
4. Уходящая группа пирофосфат



→ = 3' OH

# Редактирование

3'-экзонуклеазная активность  
имеется у многих ДНК-полимераз

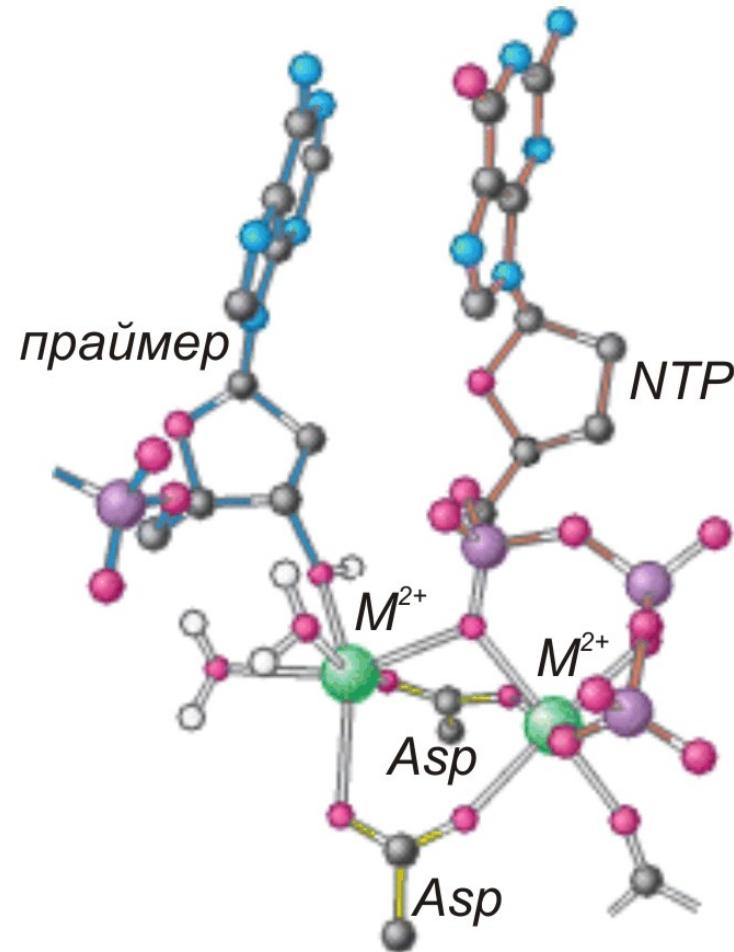
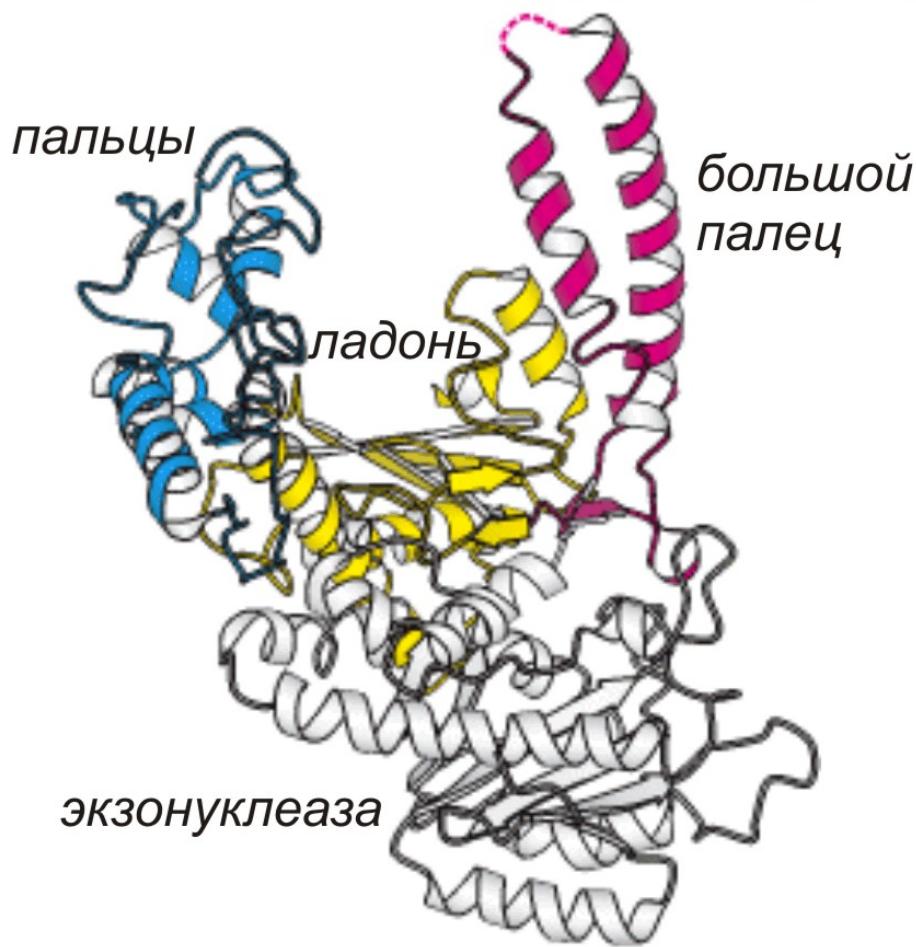


Если отбор осуществляется двумя независимыми способами  
точность отбора = произведению точностей индивидуальных стадий

Редактирование увеличивает точность примерно в 1000 раз

# Строение полимераз

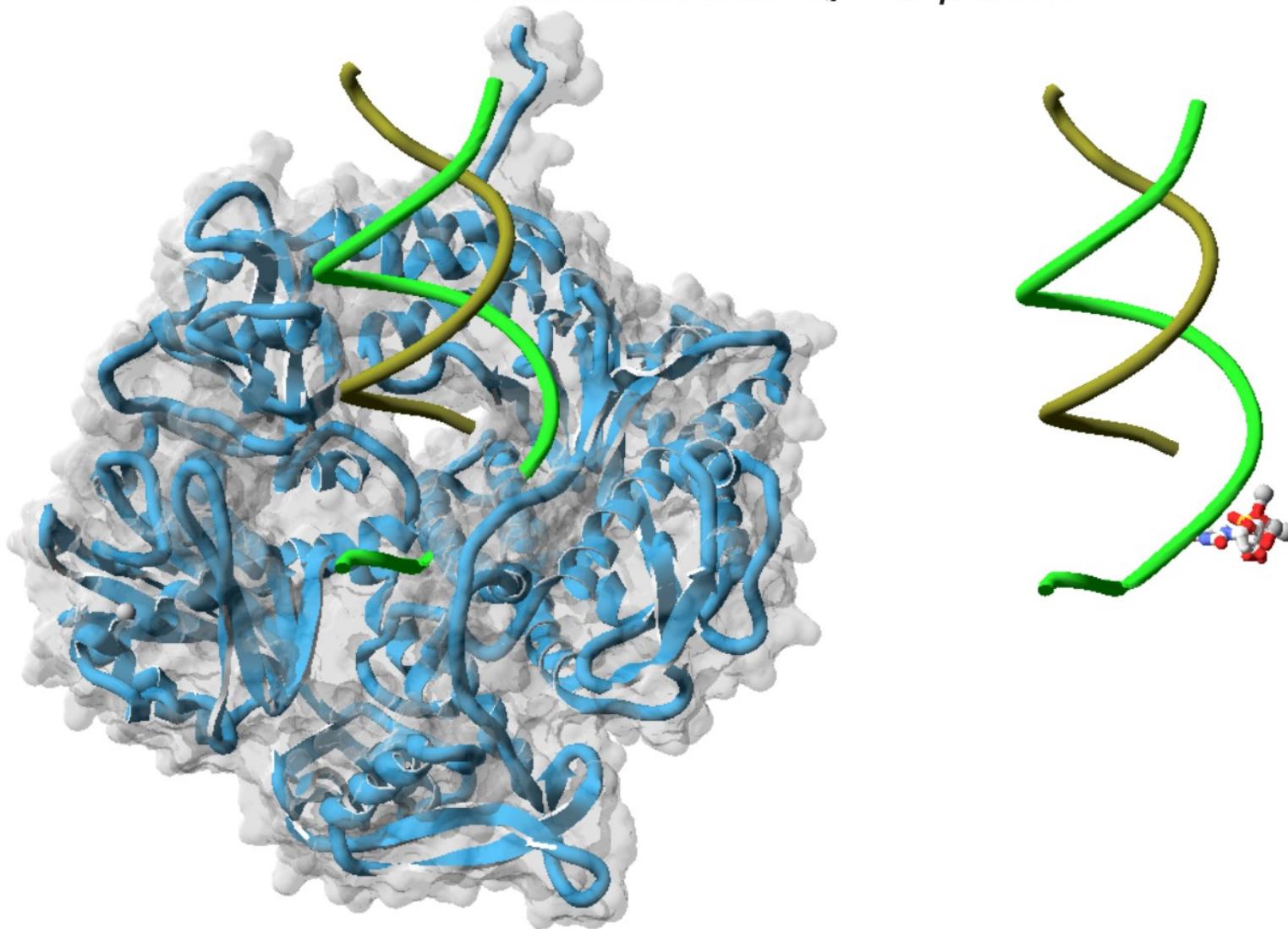
Фрагмент Кленова ДНК полимеразы I



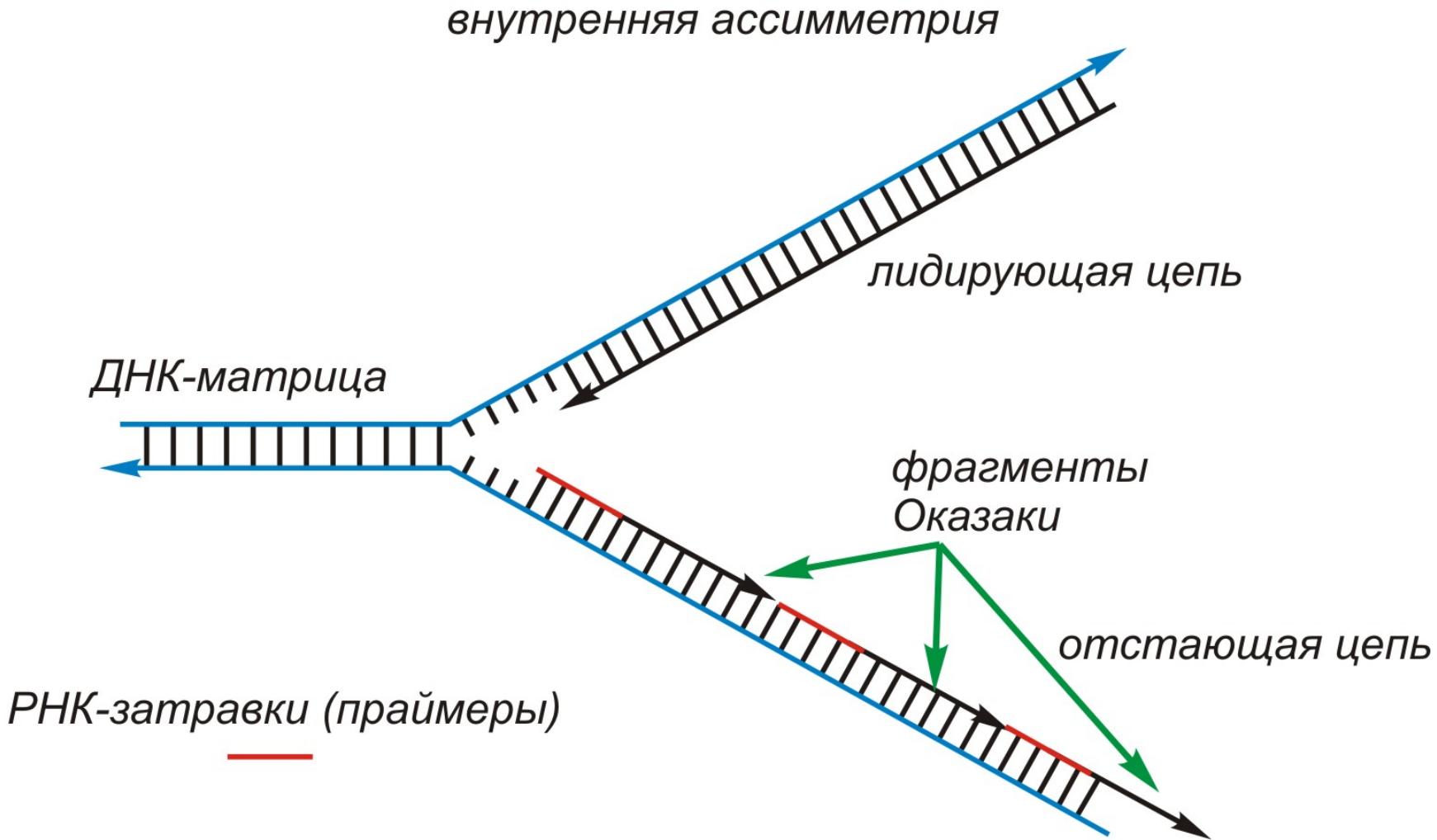
ионы магния координируют 3'-ОН и трифосфат

# Строение полимераз

*Расположение субстратов*

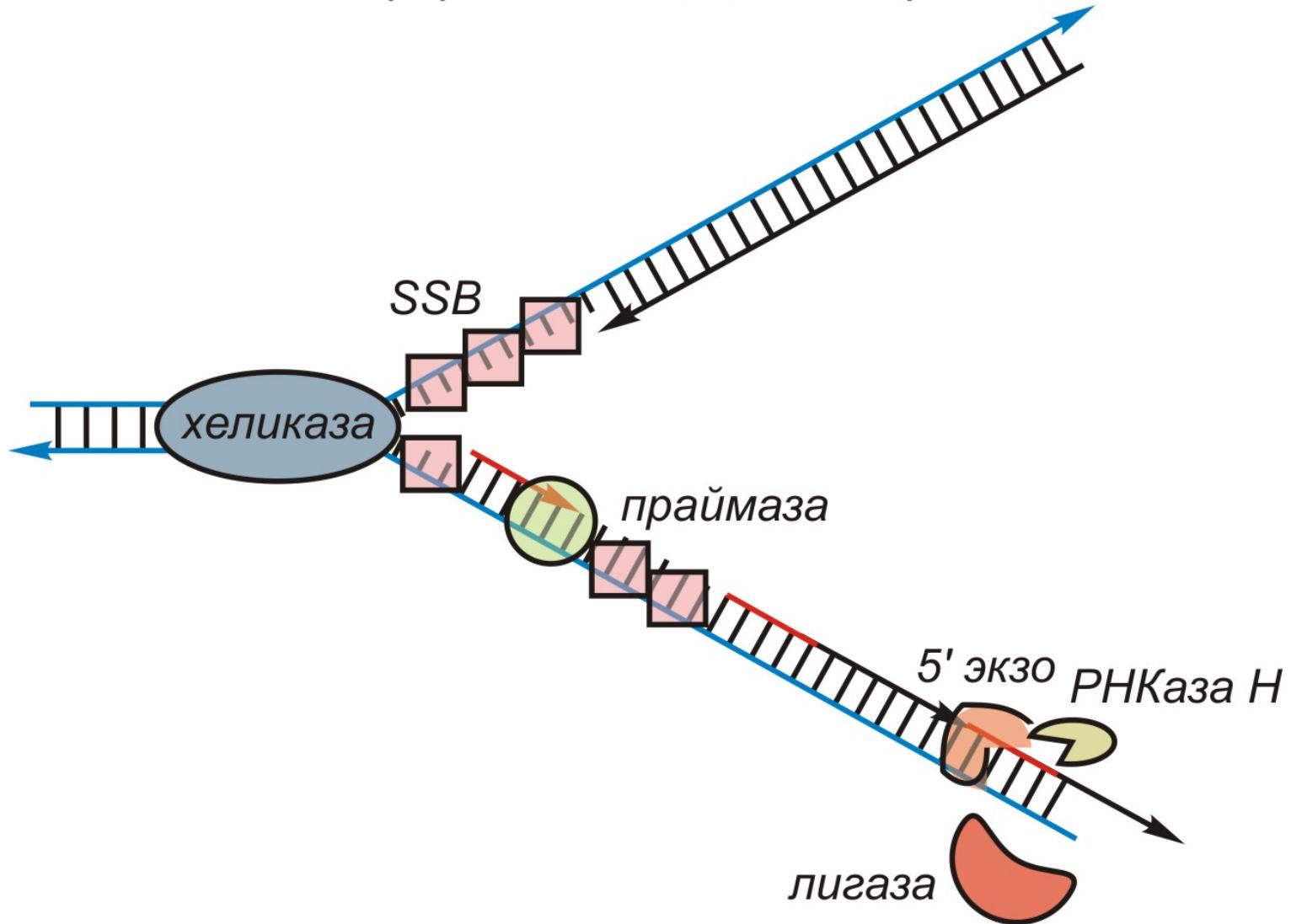


# Репликативная вилка

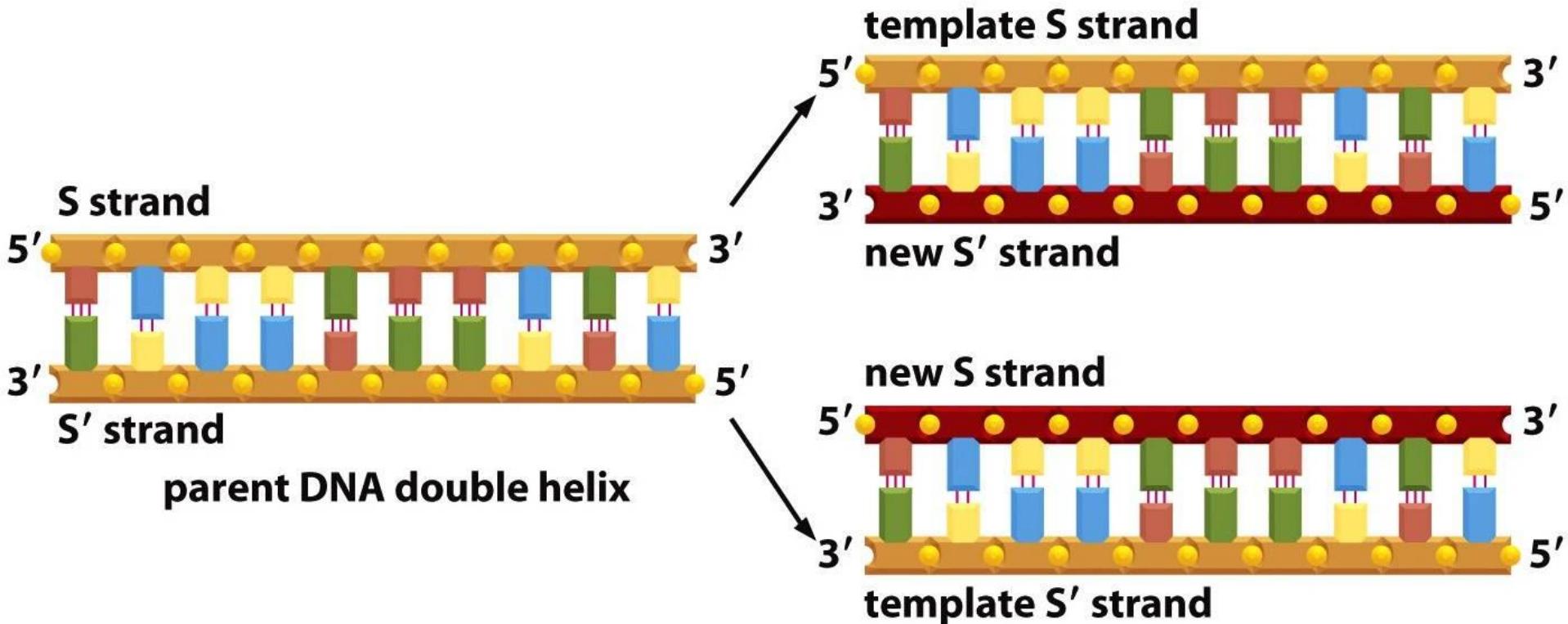


# Репликативная вилка

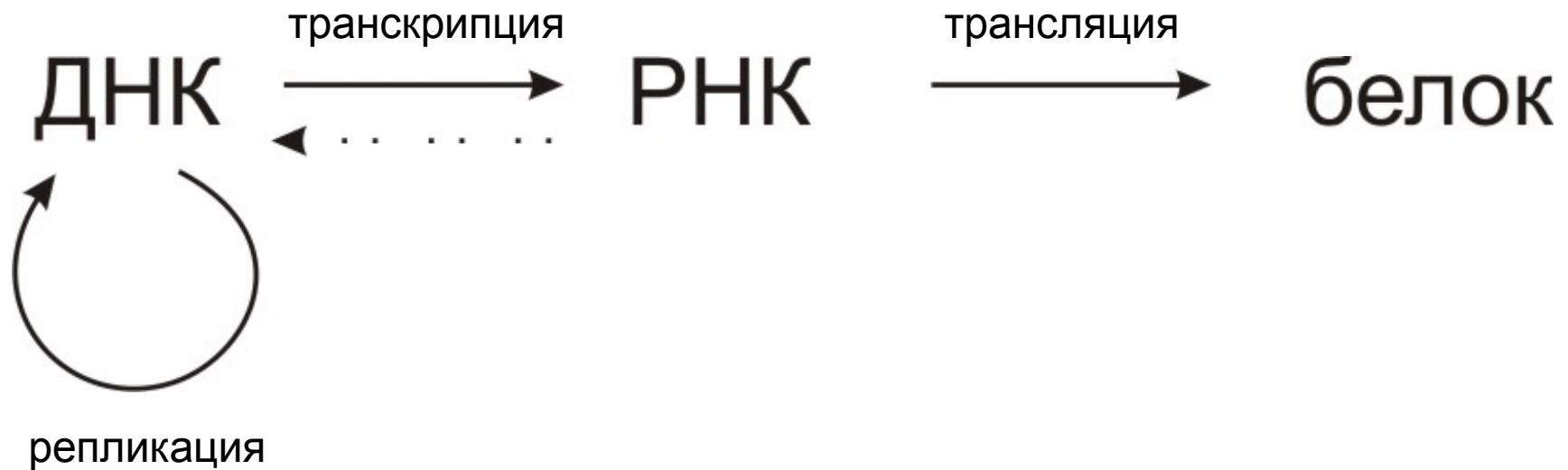
*ферментативный аппарат*



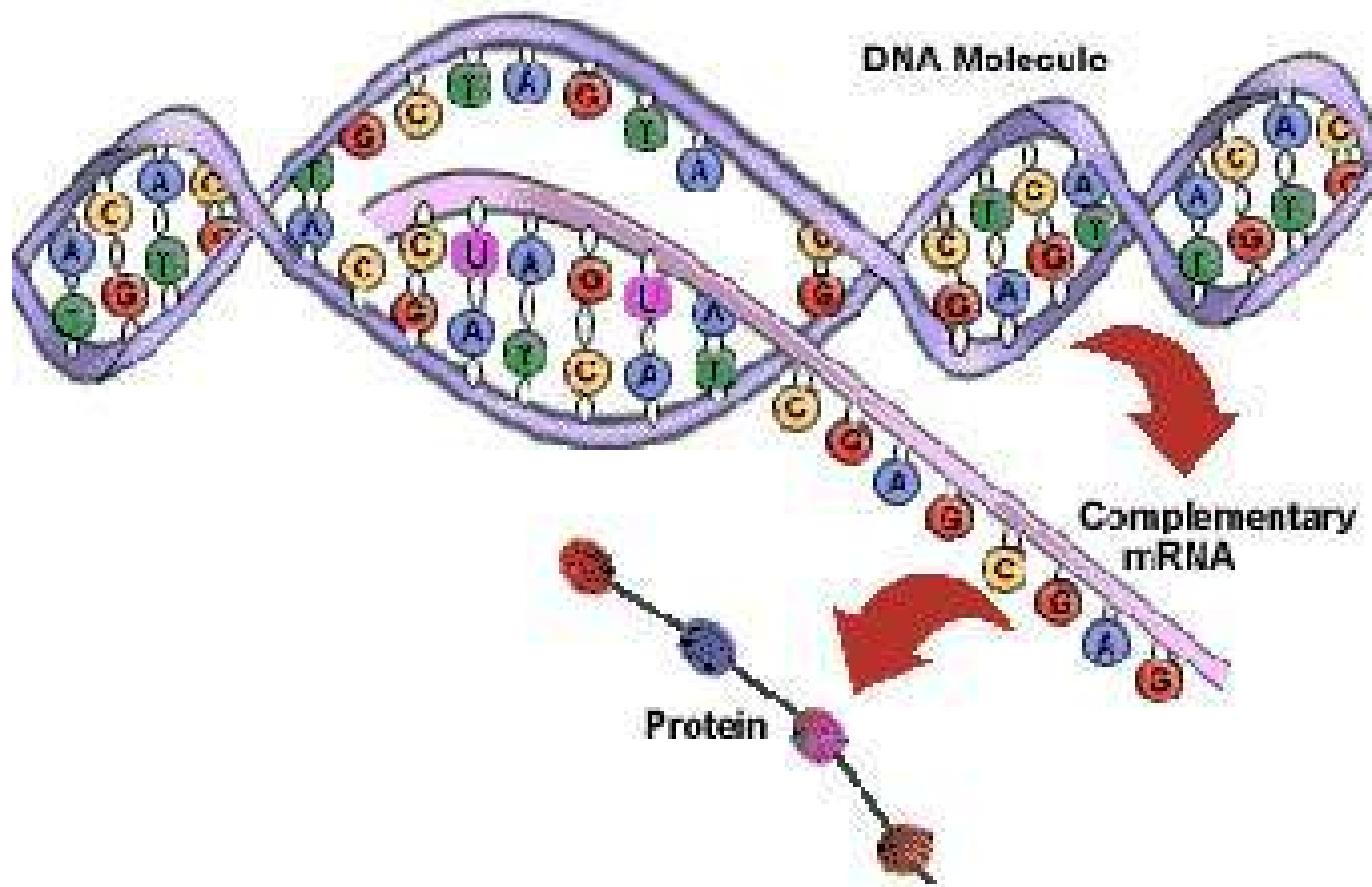
# Репликация ДНК



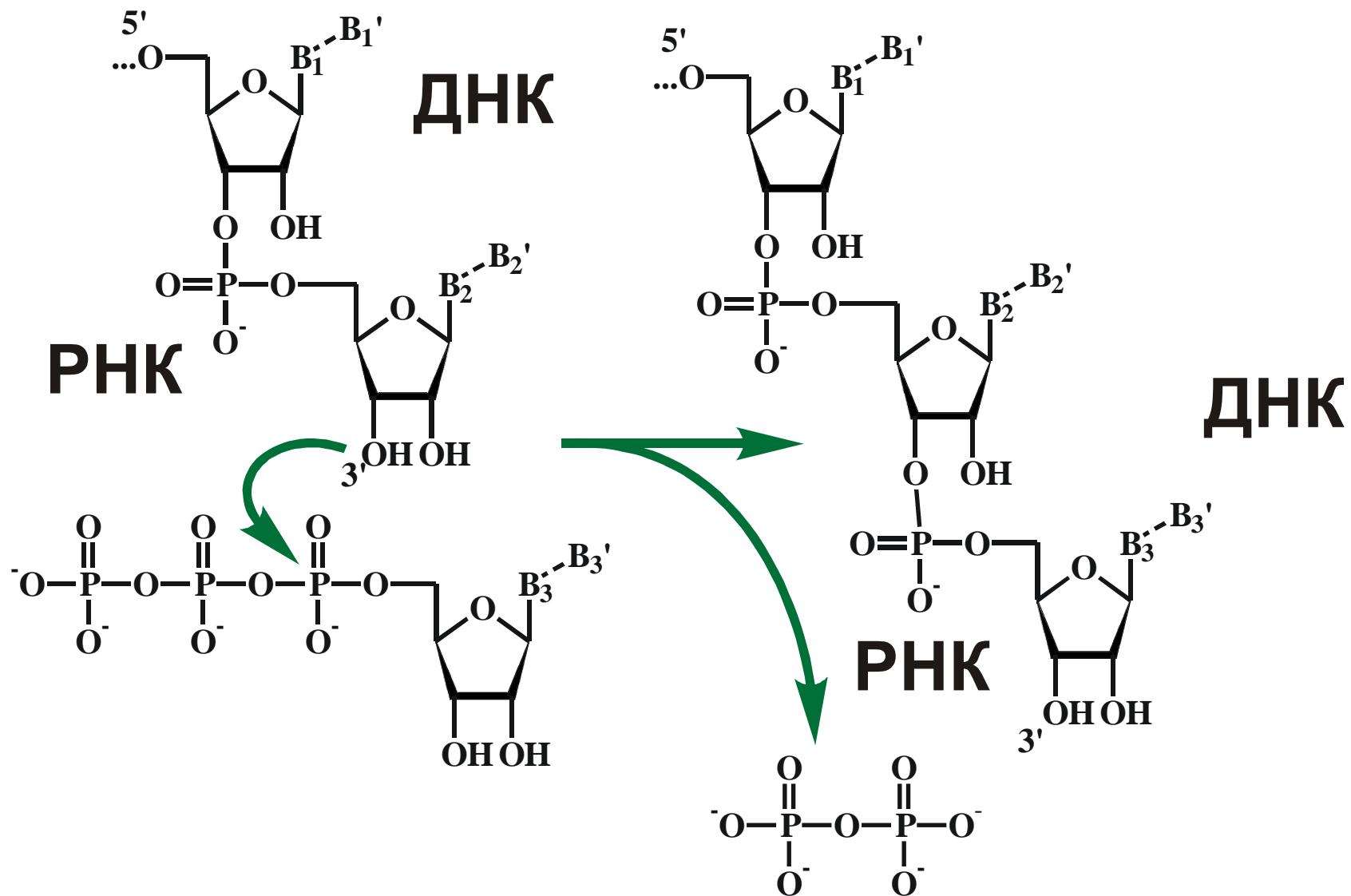
# Центральная догма молекулярной биологии



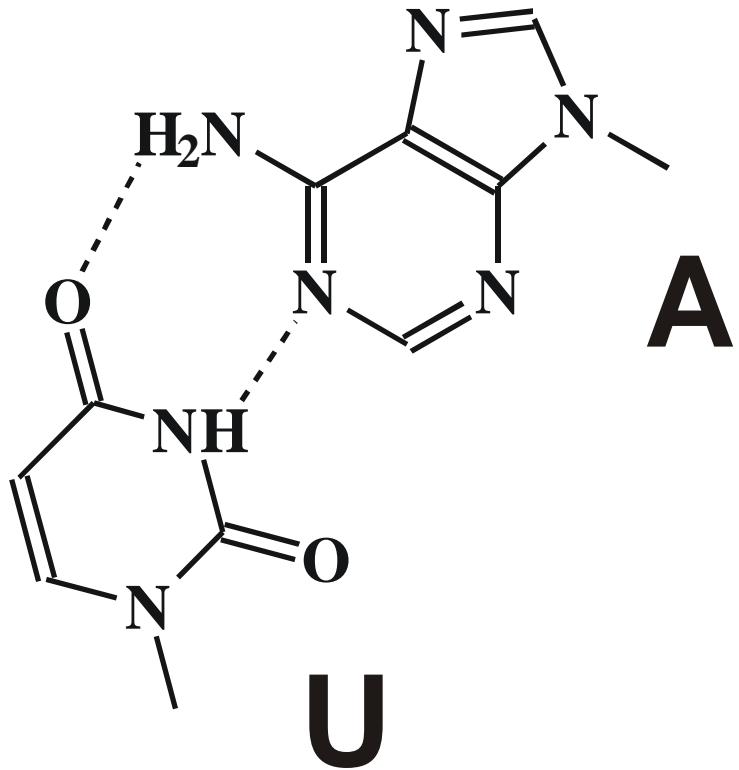
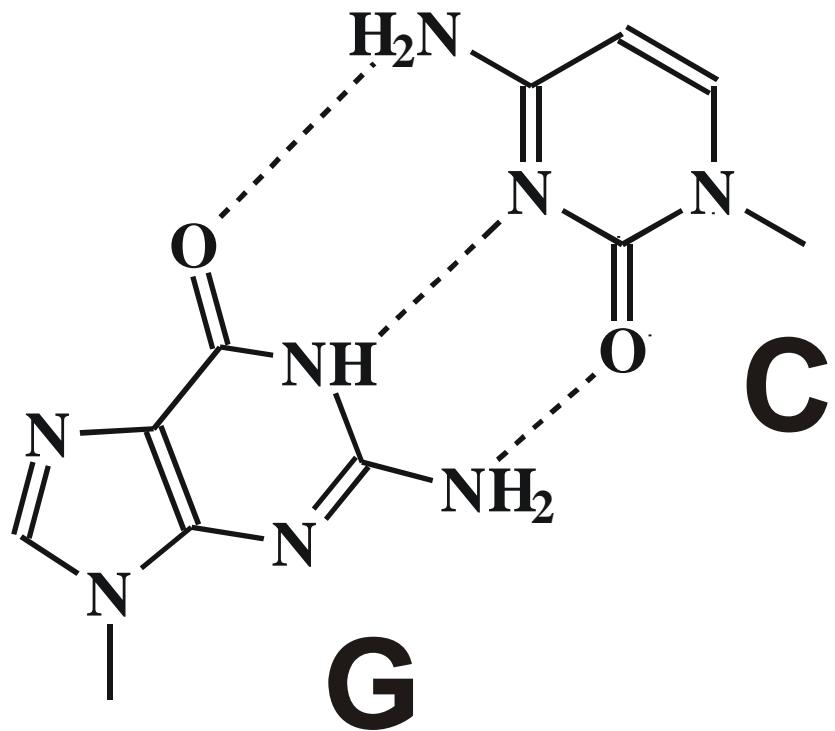
# Транскрипция



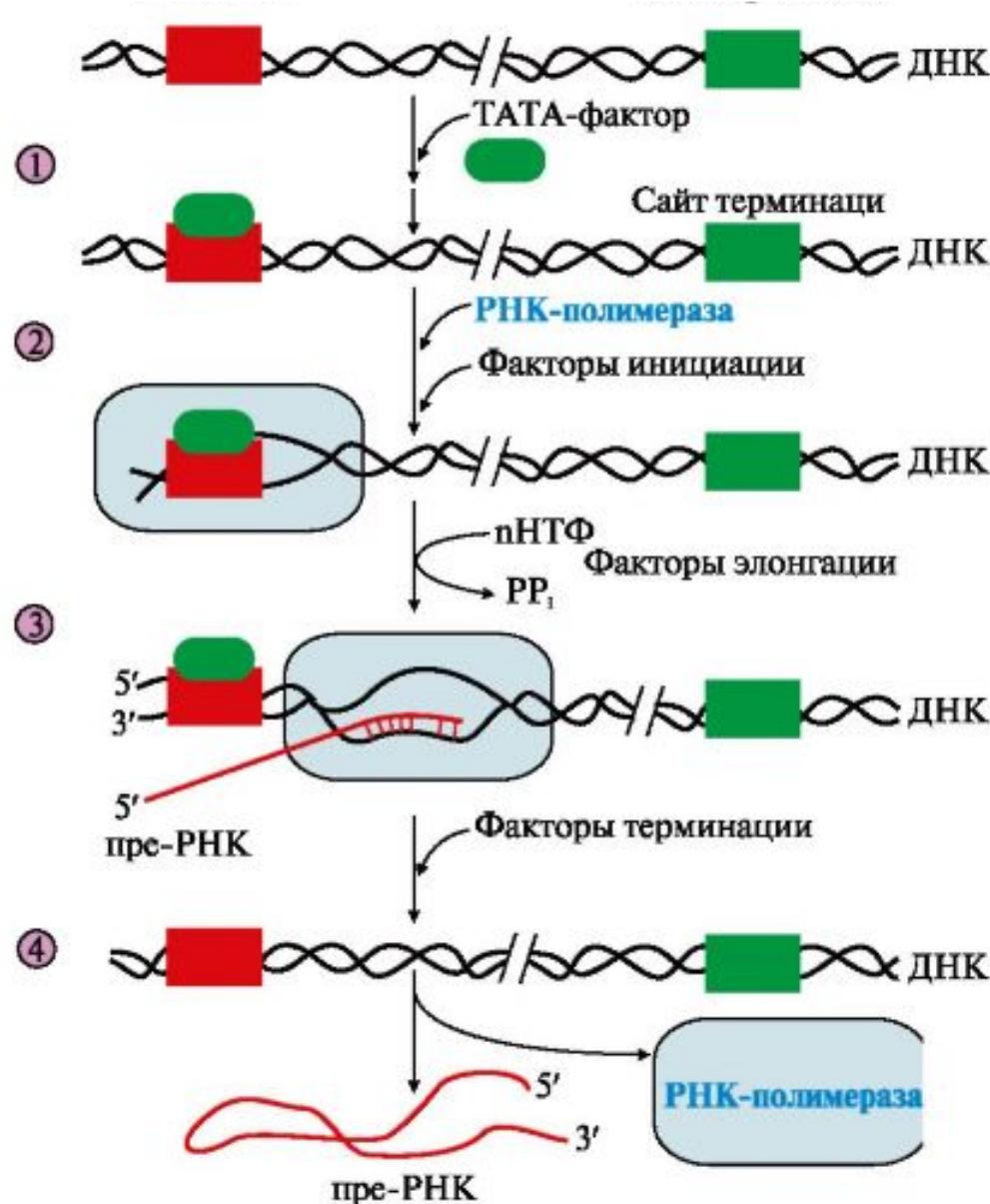
# Синтез РНК



# Синтез РНК, согласно информации закодированной в ДНК

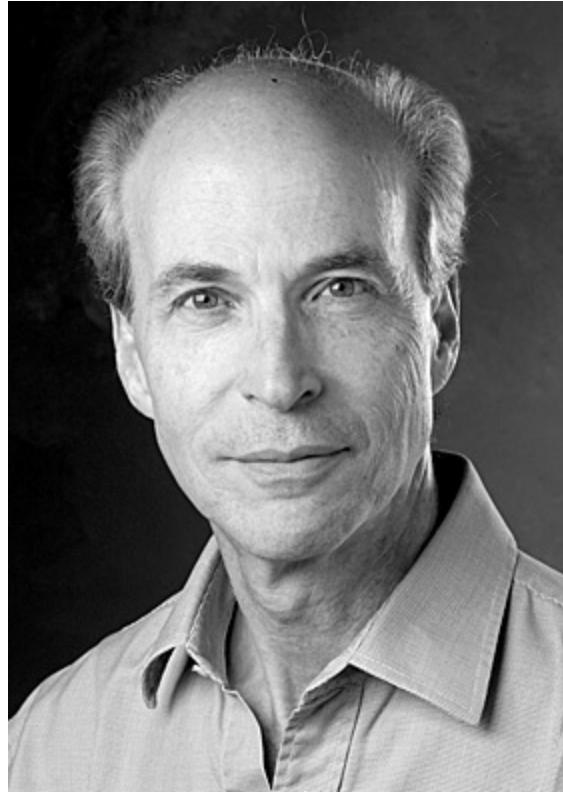


# Транскрипция



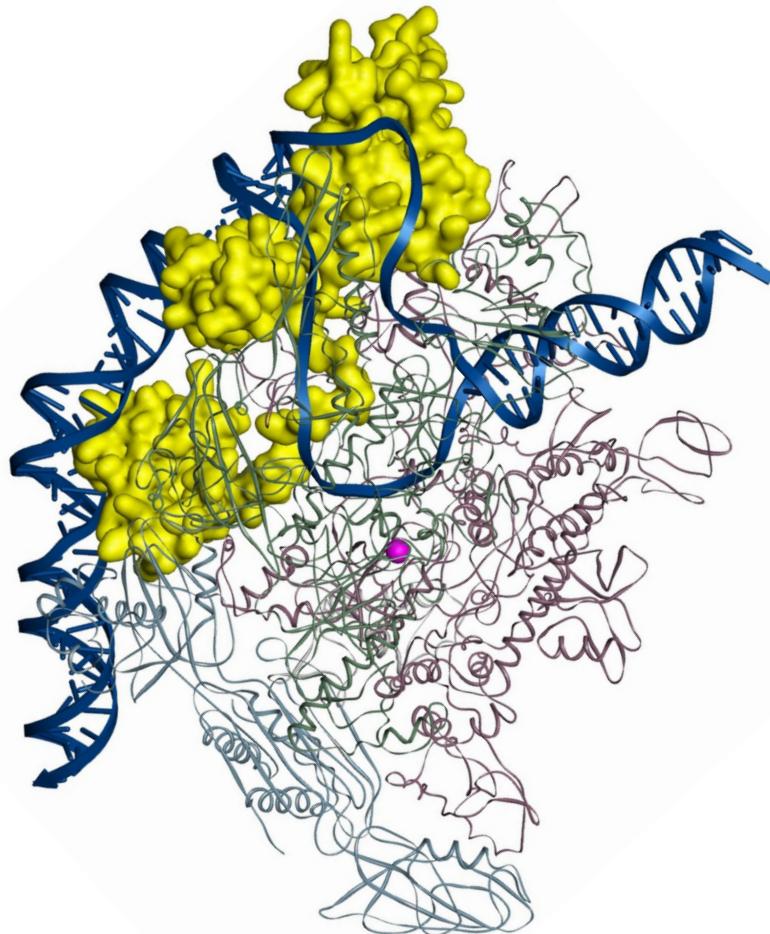
# Нобелевская премия по химии 2006 года

за изучение молекулярных механизмов транскрипции у эукариот



Роджер Корнберг

# Структура РНК-полимеразы



# Хромосомы

Двойная  
спираль ДНК

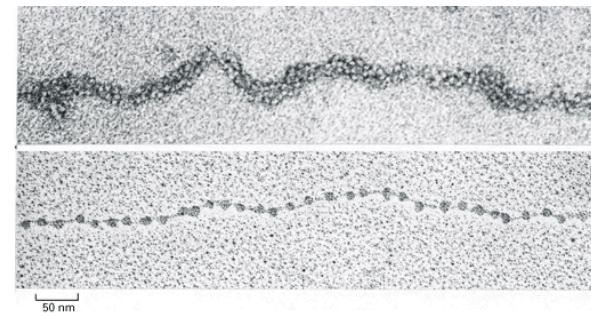
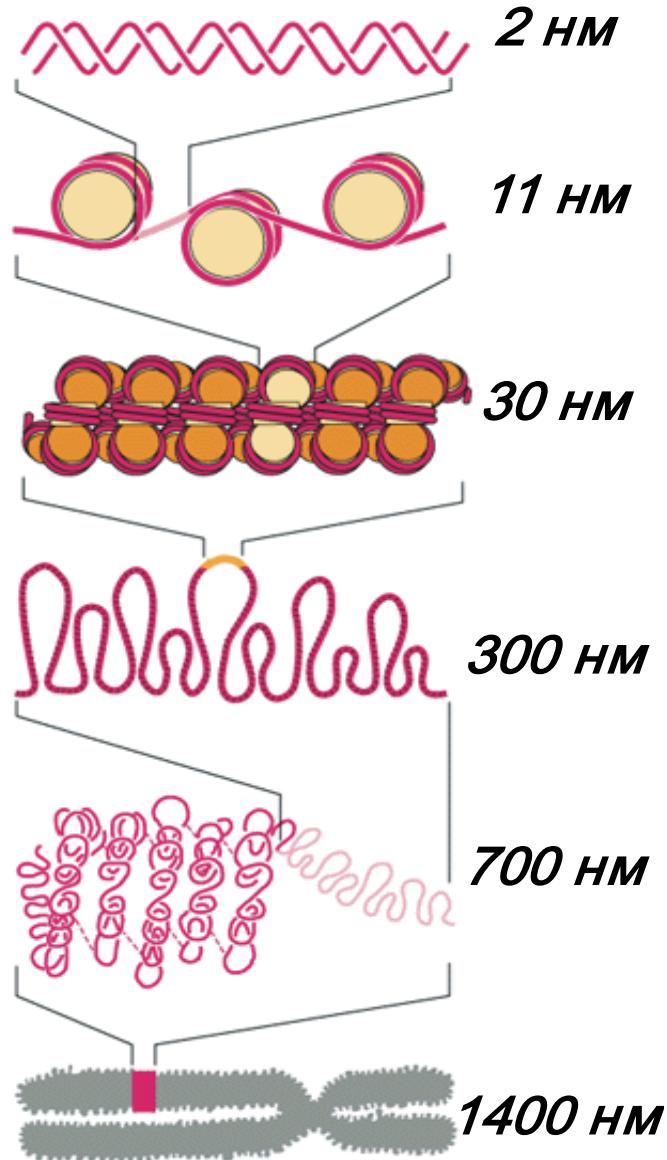
Нуклеосомы

30 нм спираль  
из нуклеосом

Участок  
хромосомы в  
растянутом  
виде

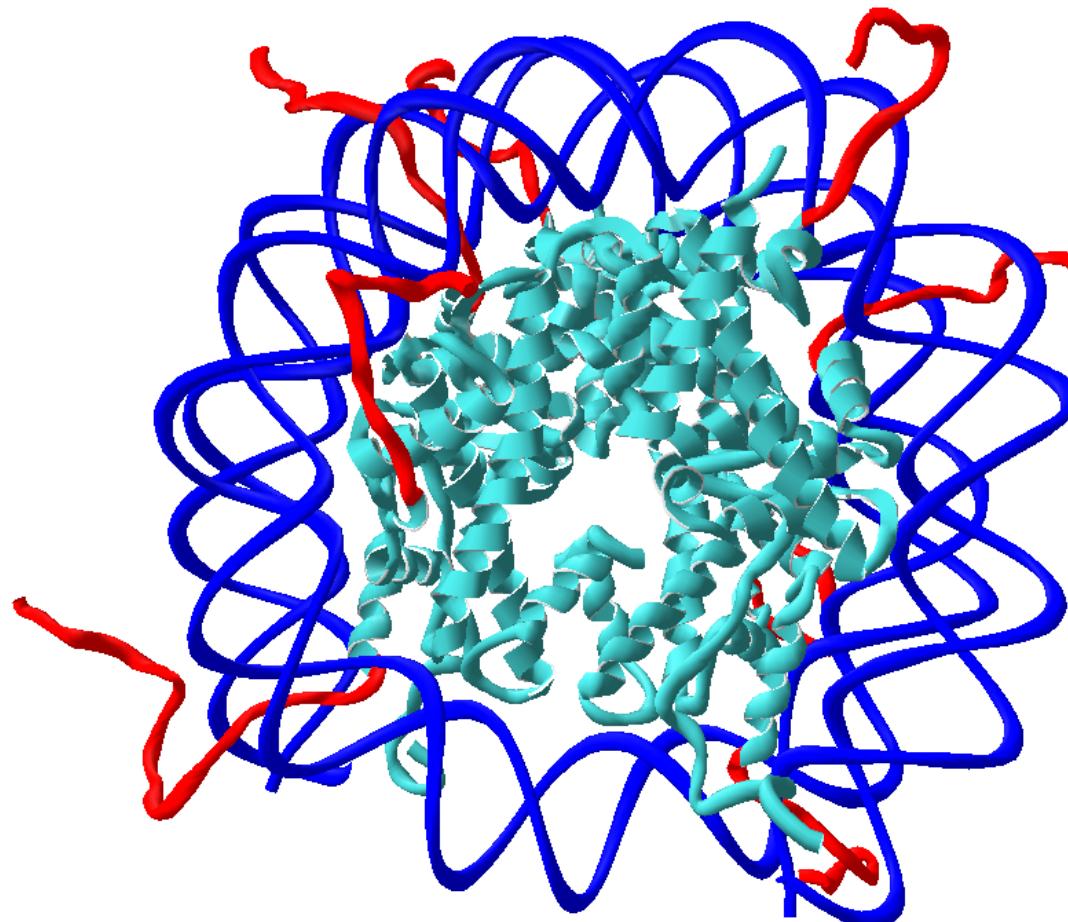
Конденсированные  
петли

Хромосома в  
митохондрии



# Хромосомы

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



# Транскрипция эукариот

## Общие принципы

Деконденсированный хроматин  
транскрипционно активен

Конденсированный хроматин  
транскрипционно неактивен

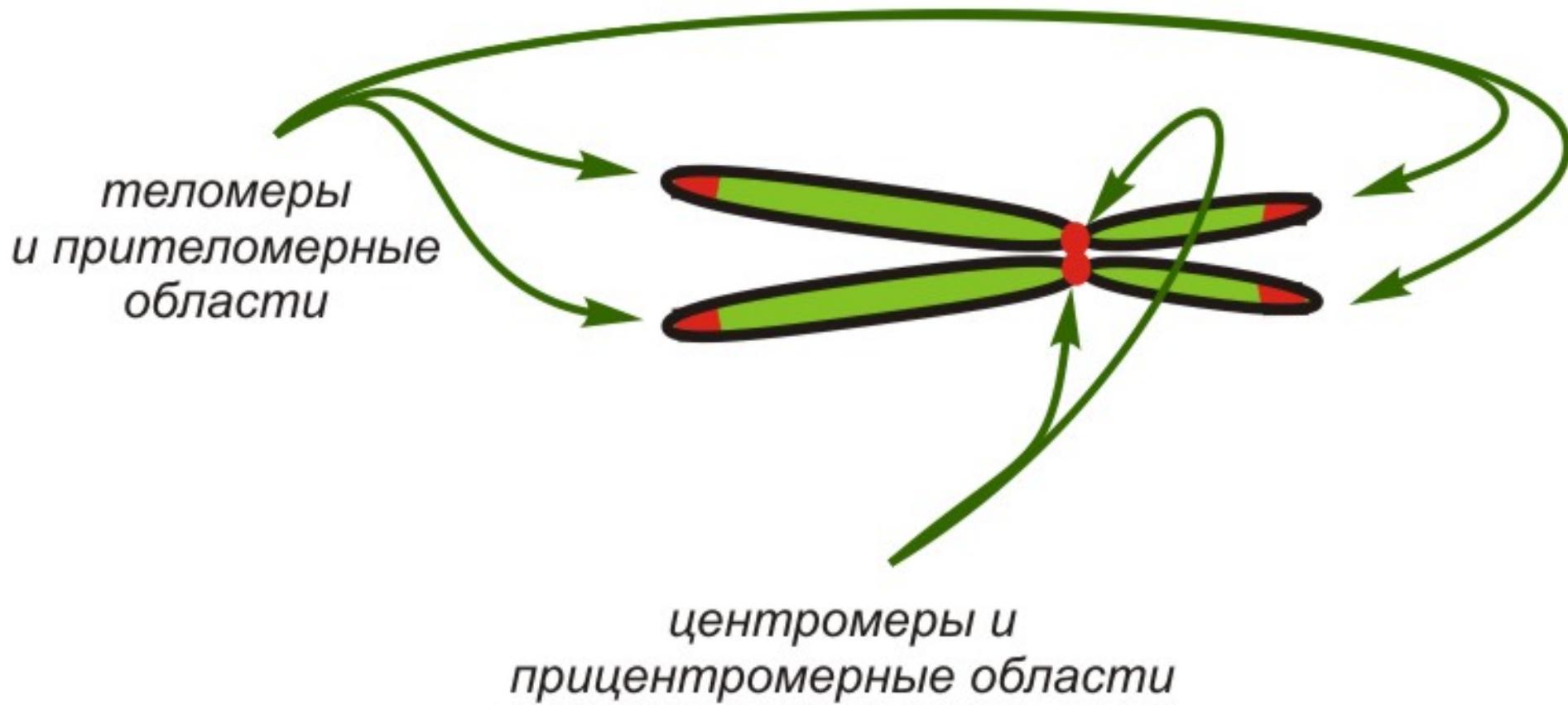


Какие цели преследует организм  
изменяя структуру хроматина?

Какие методы  
изменения структуры хроматина  
имеются в клетках?

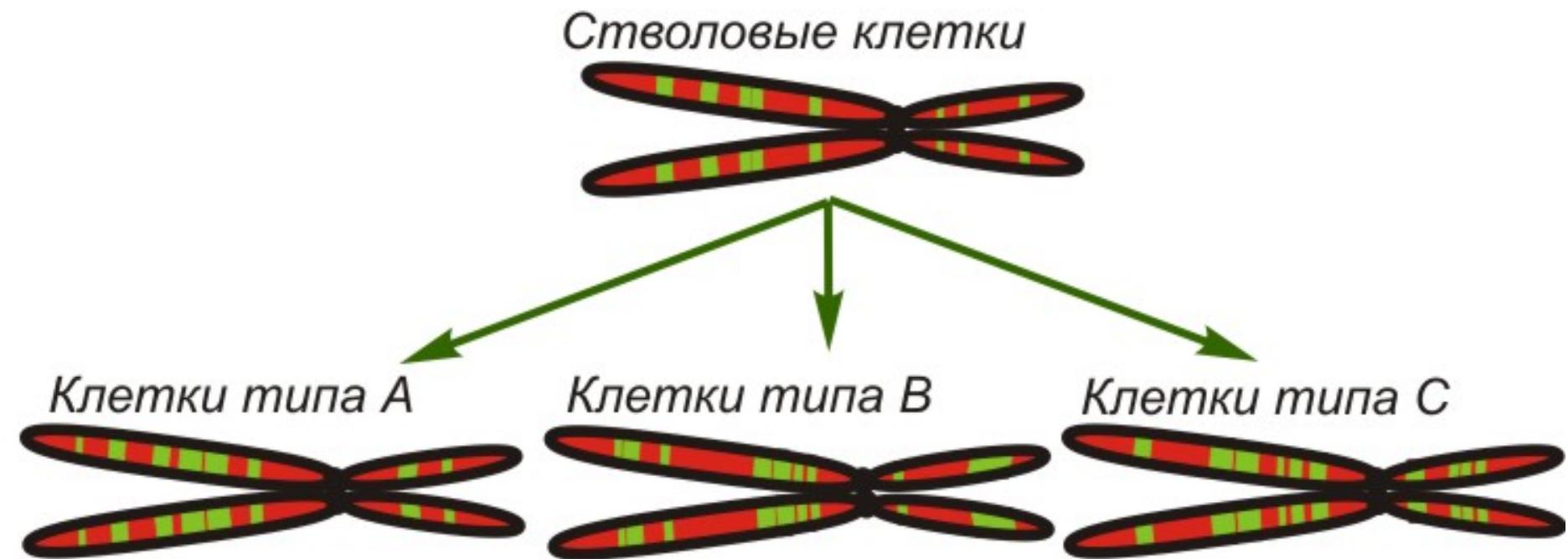
# Цели изменения структуры хроматина

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



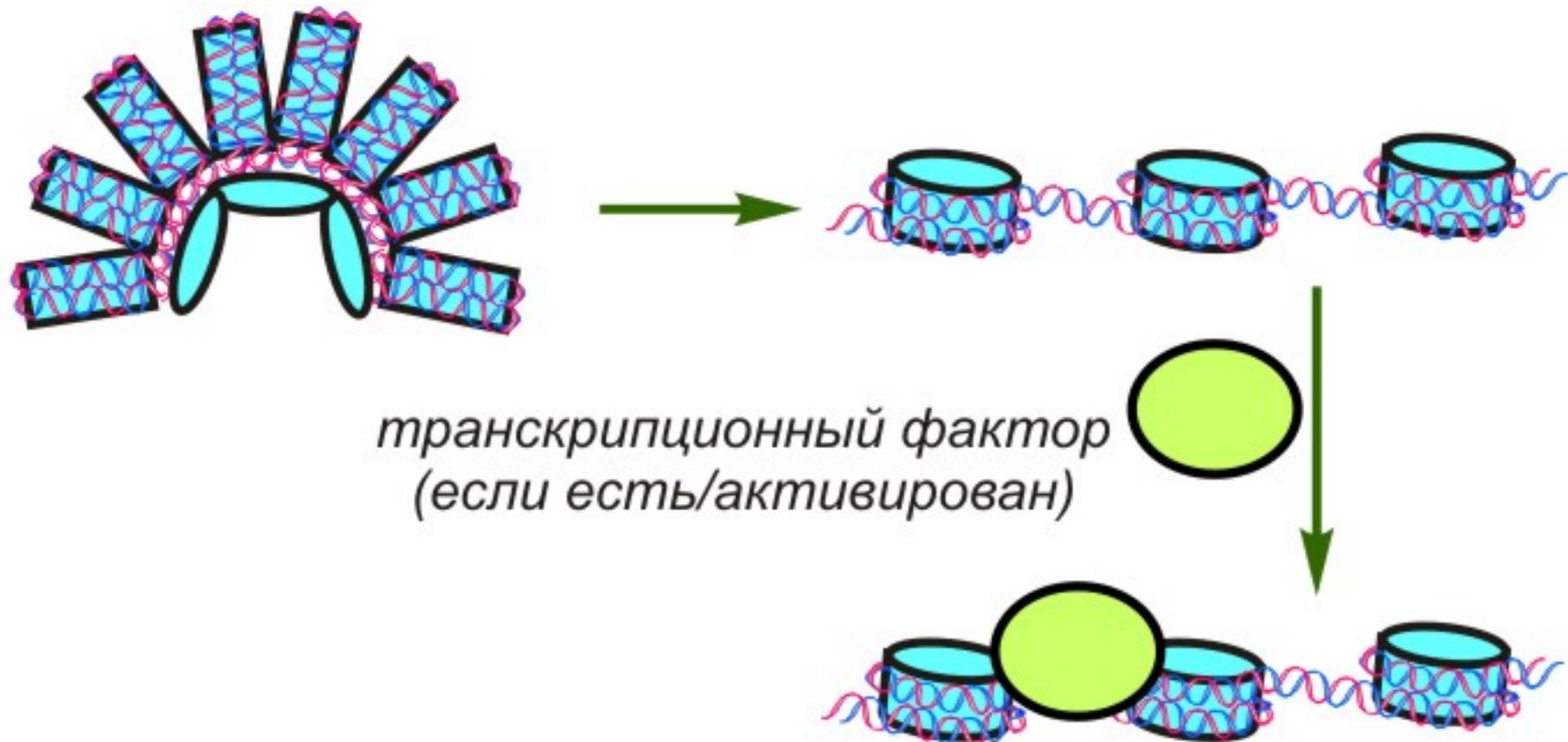
# Цели изменения структуры хроматина

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



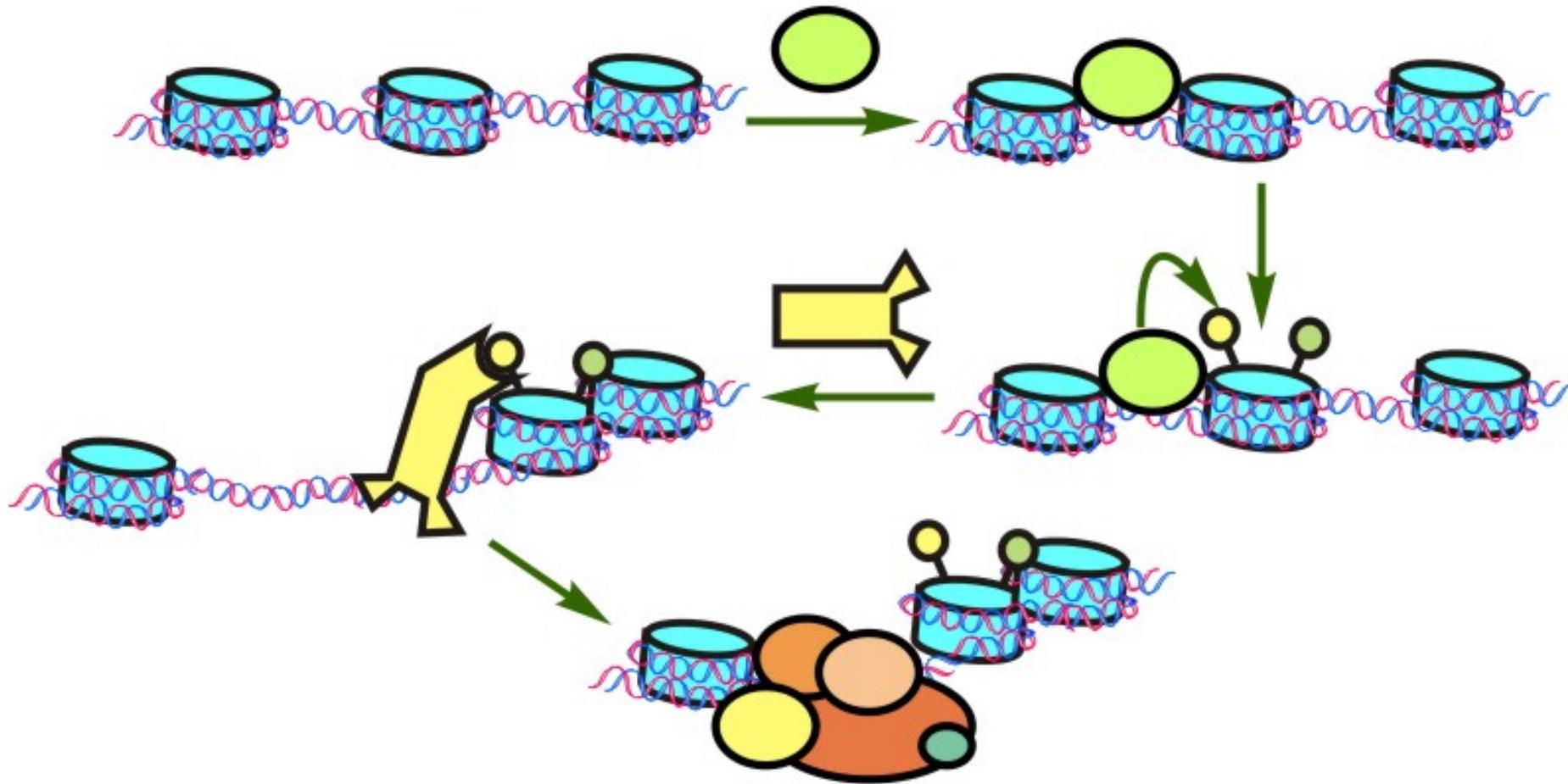
# Цели изменения структуры хроматина

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



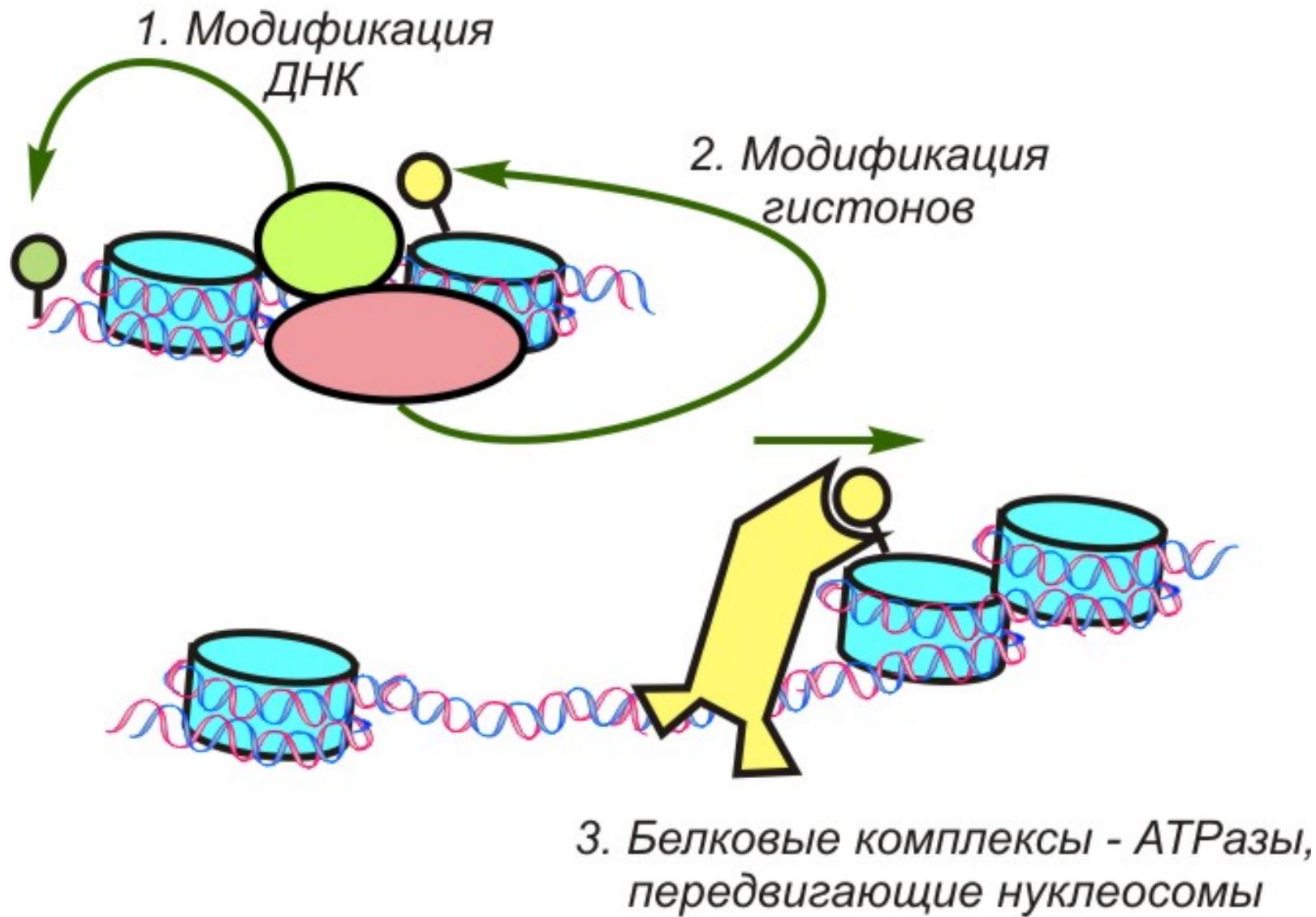
# Цели изменения структуры хроматина

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



# Влияние хроматина на транскрипцию

*Способы изменения структуры хроматина*

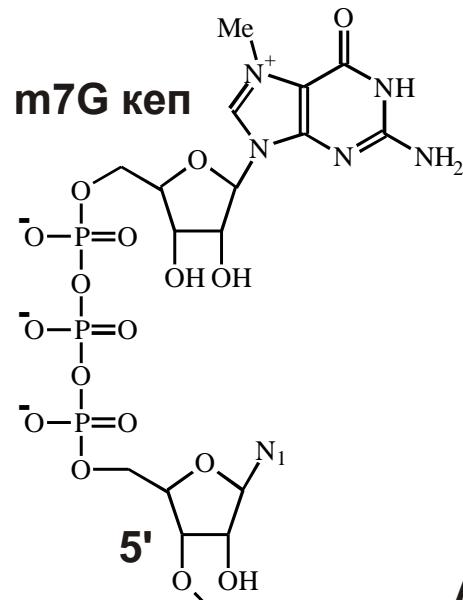
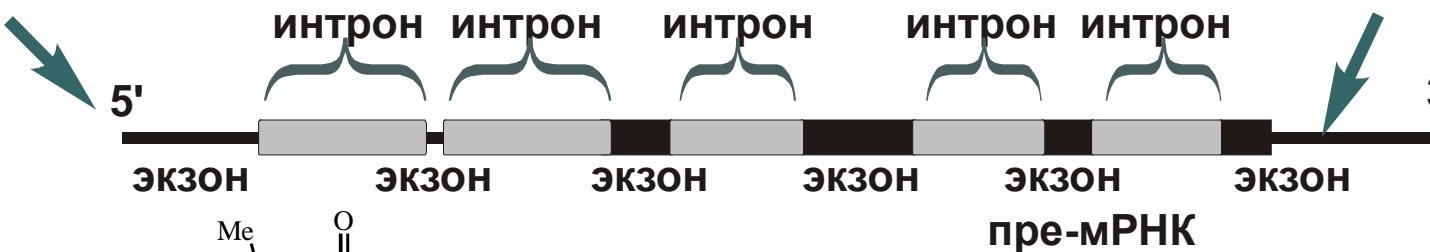


# Процессинг мРНК

кепирование

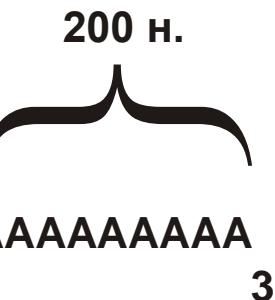
сплайсинг

полиаденилирование



Кодирующая область  
AUG Stop

мРНК



# Нобелевская премия по физиологии и медицине 1993 года

за открытие прерывистости генов

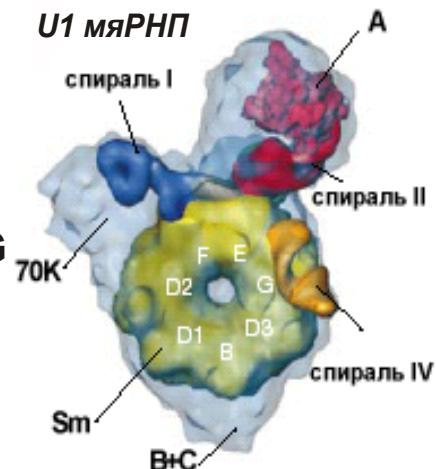
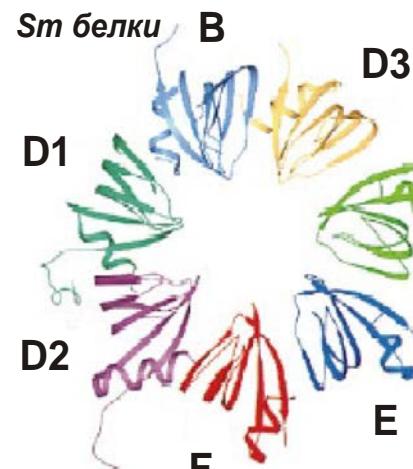
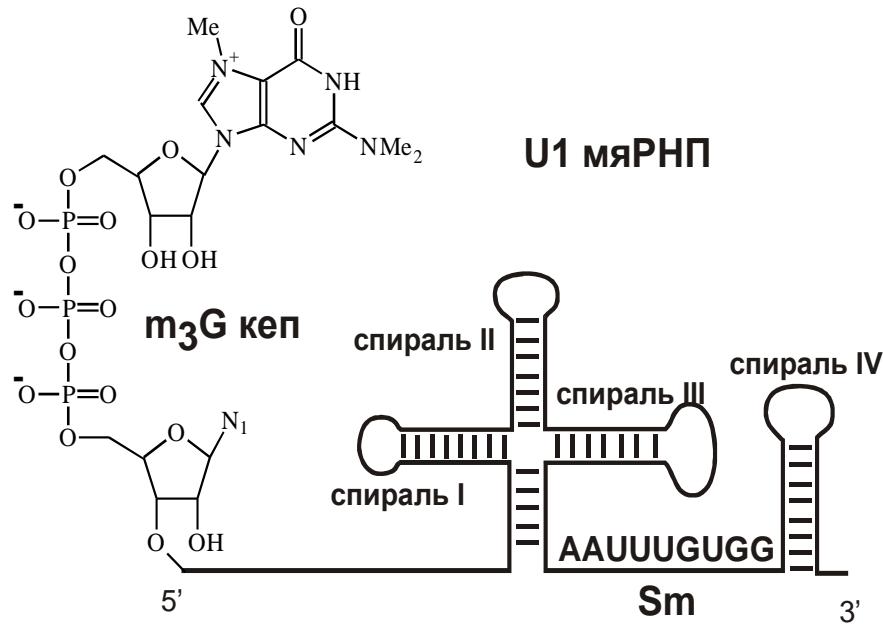


Филлип Шарп

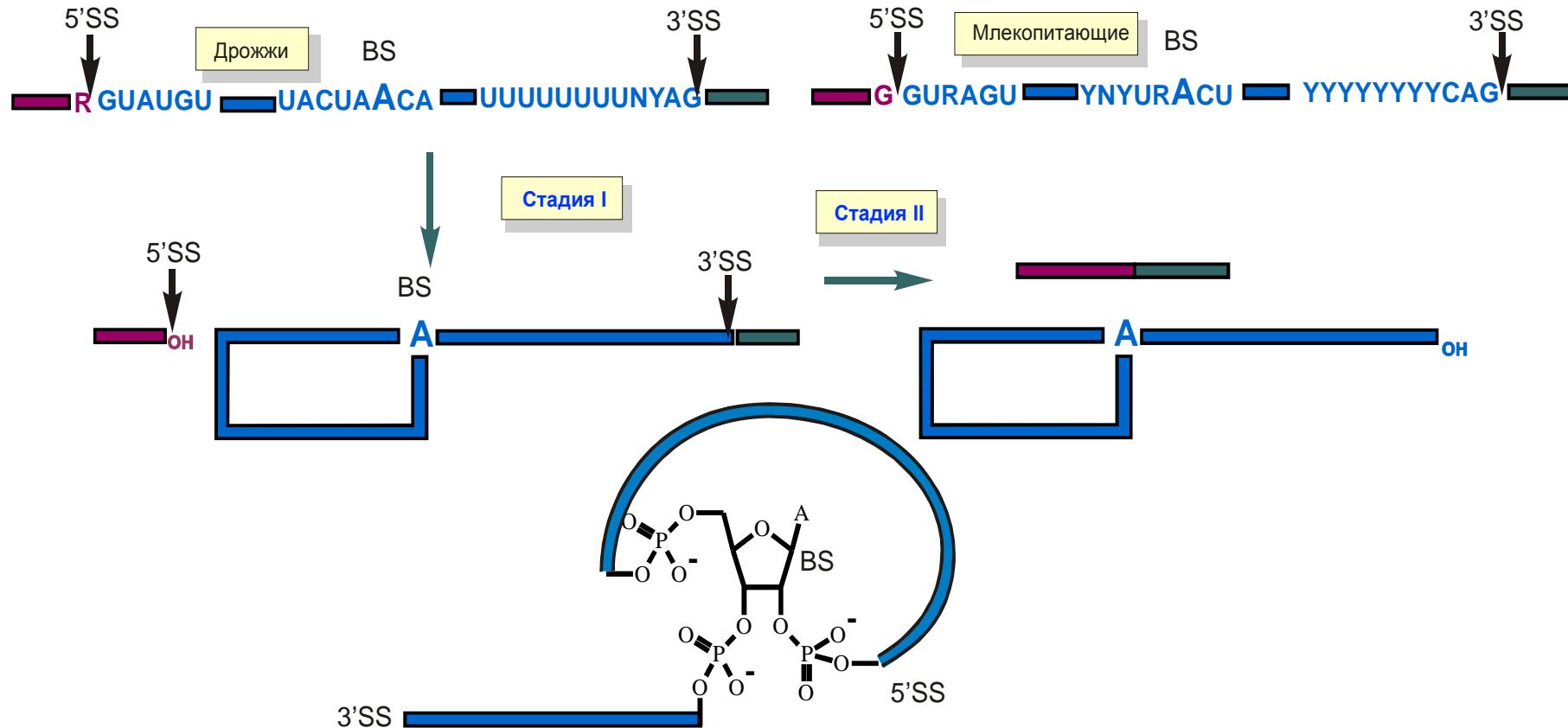


Ричард Робертс

# Малые ядерные РНП мяРНП=мяРНК+Sm белки

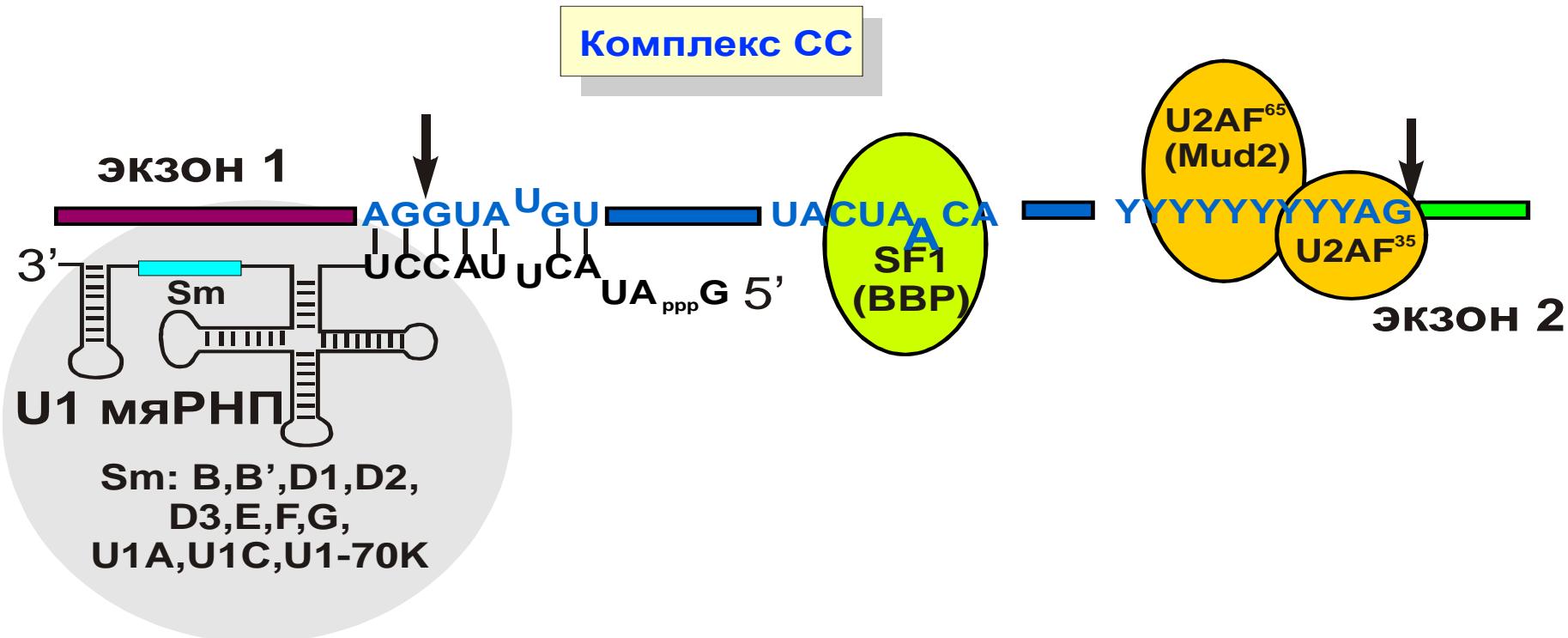


# Сплайсинг

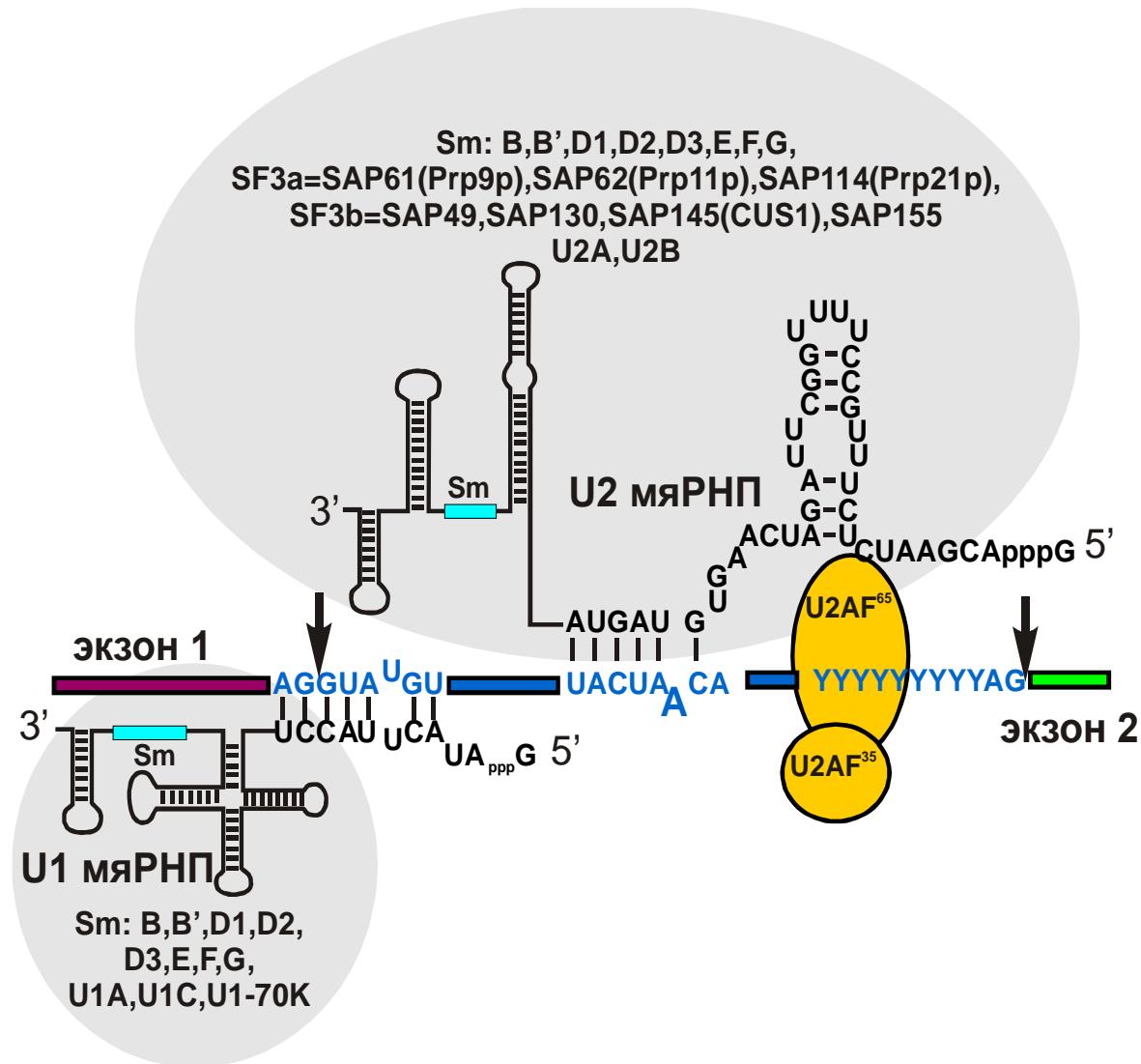


# Спlicing

## Узнавание интрана



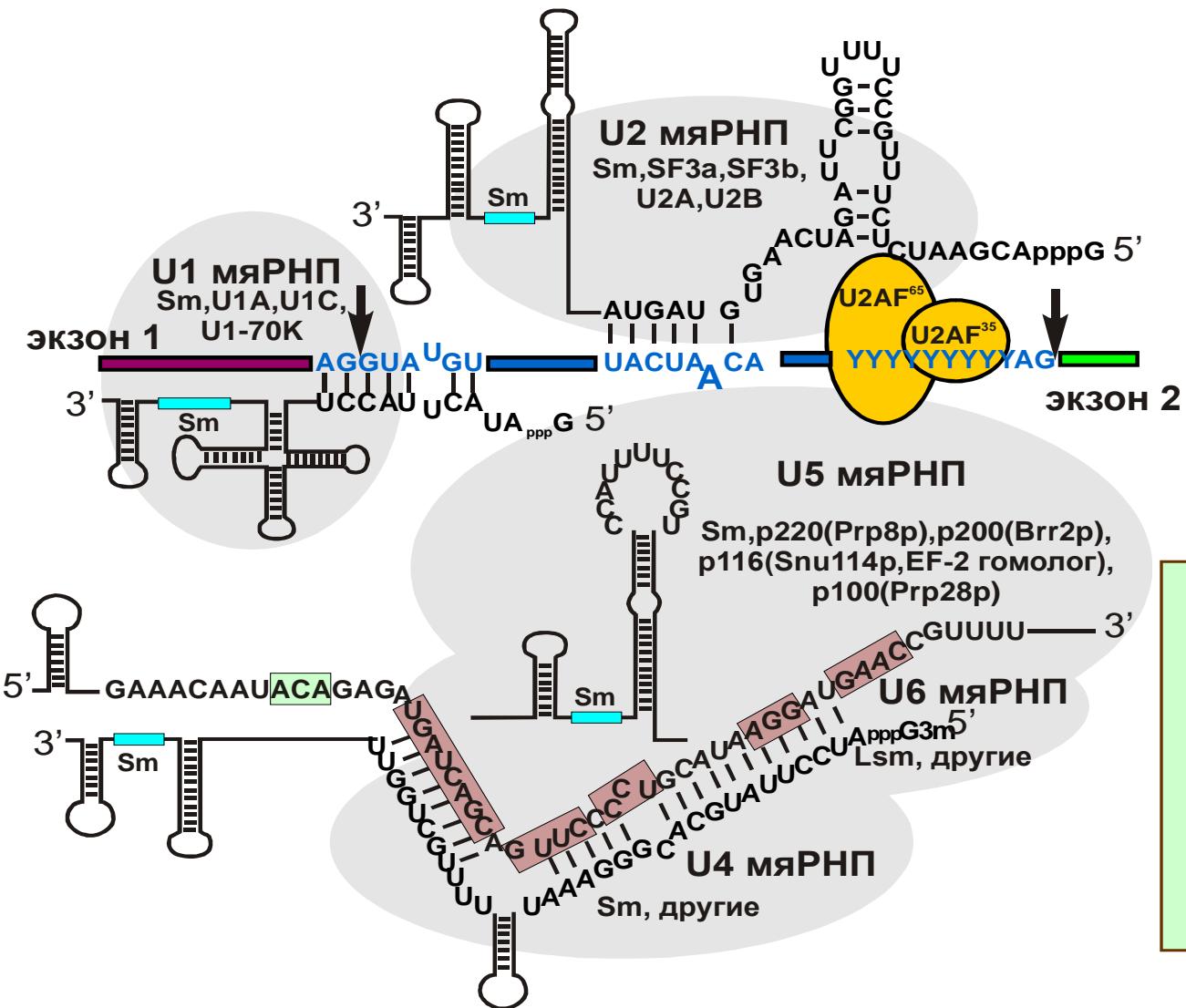
# Комплекс А



## Конформационные перестройки

- Вытеснение SF1: UAP56 (Sub2p), взаимодействует с U2AF
- Вытеснение SAP61(Prp9p) из BP-компл.
- Связывание U2 мяРНК с BP: U2AF

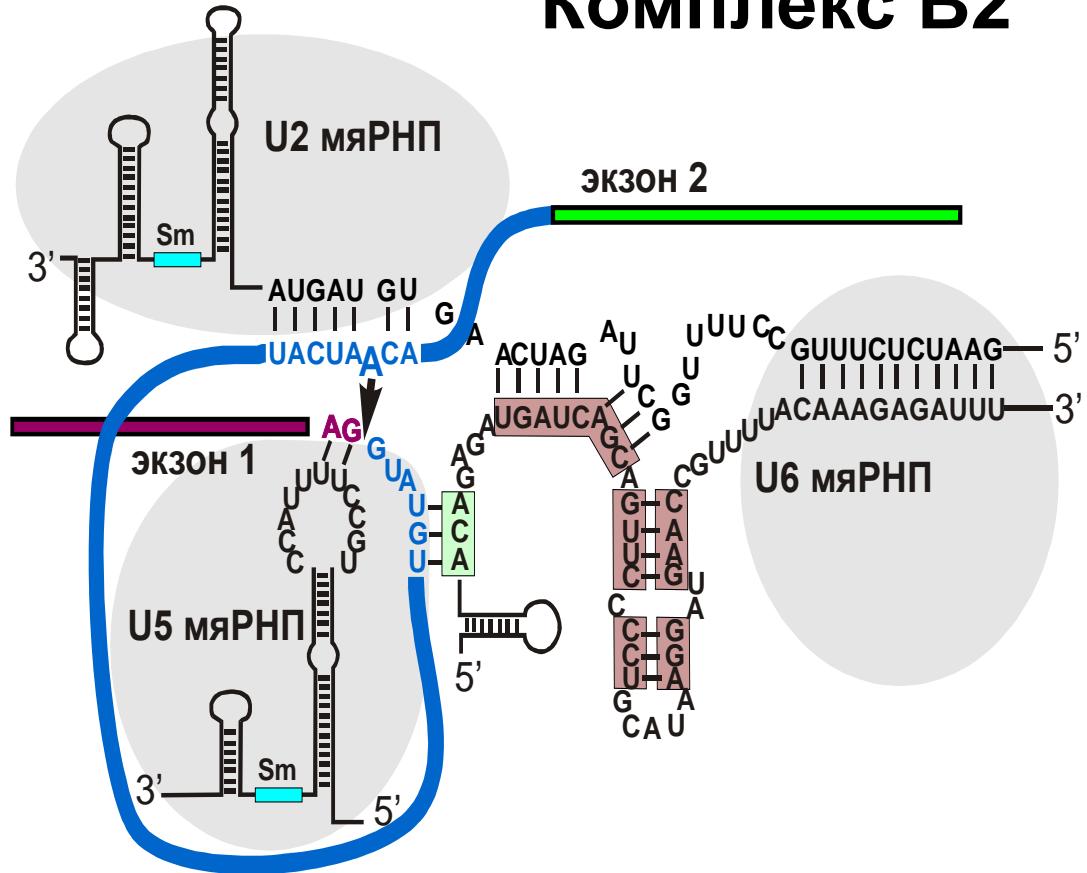
# Комплекс B1



## Конформационные перестройки

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

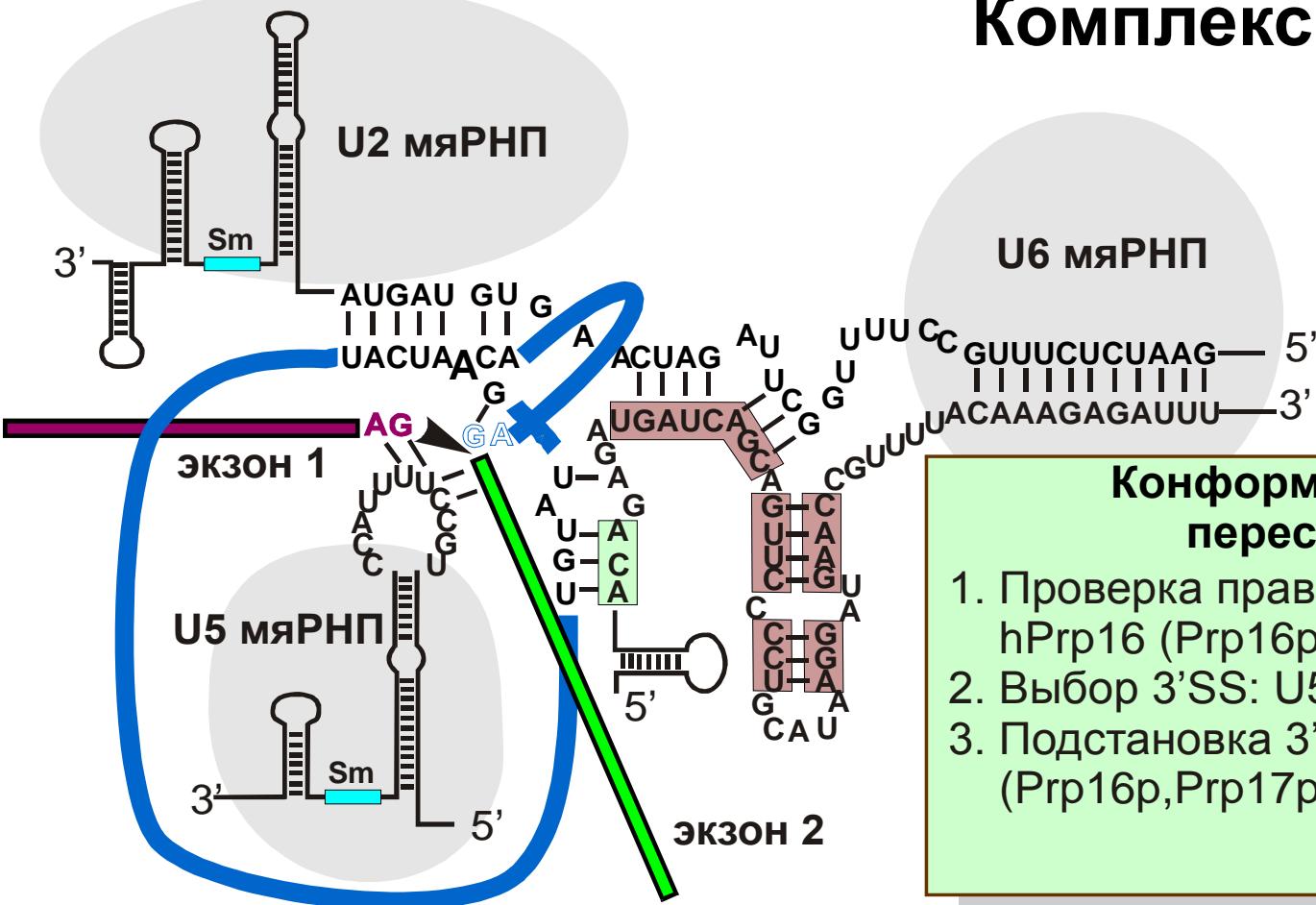
# Комплекс B2



## Конформационные перестройки

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

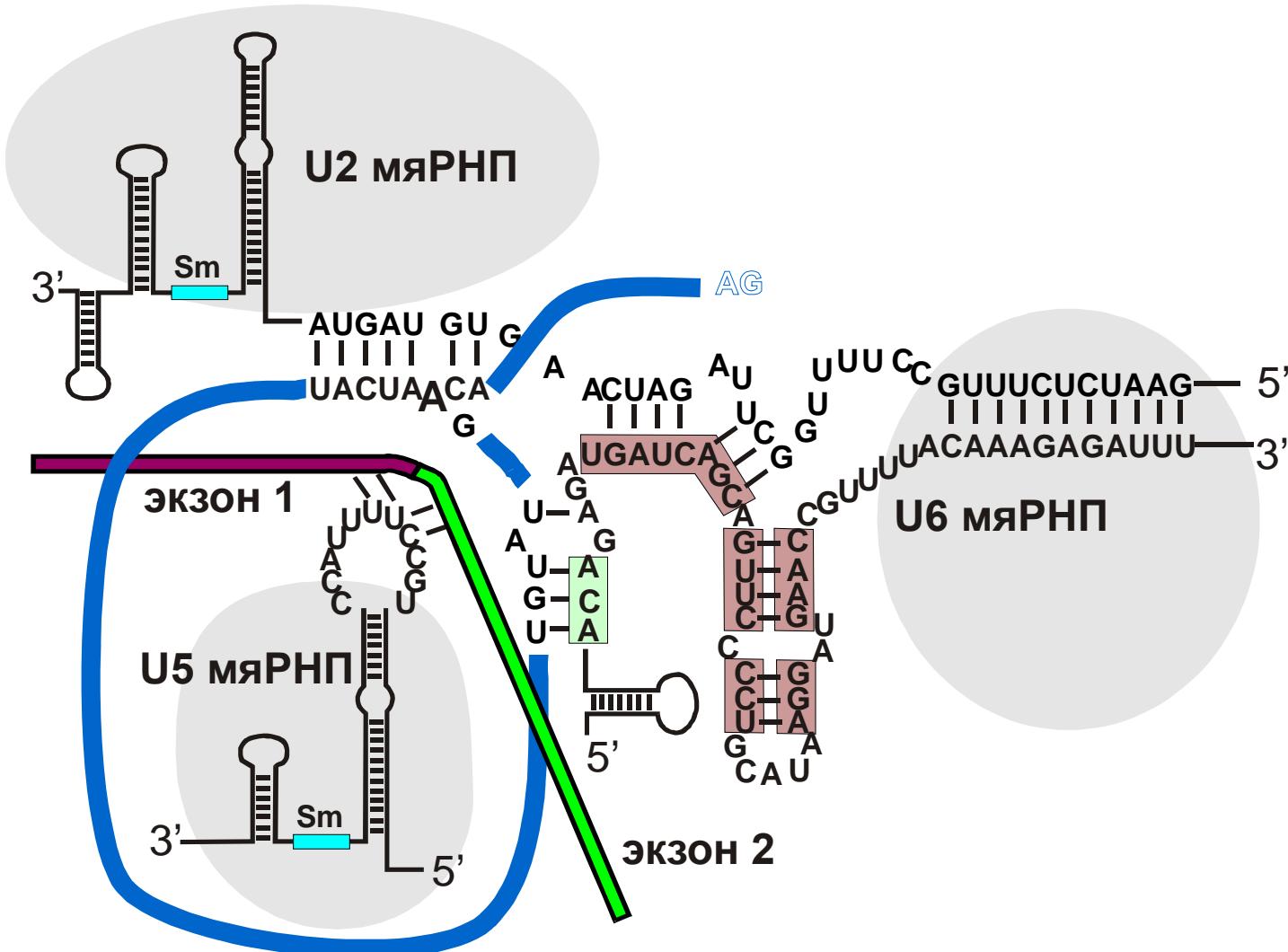
# Комплекс С1



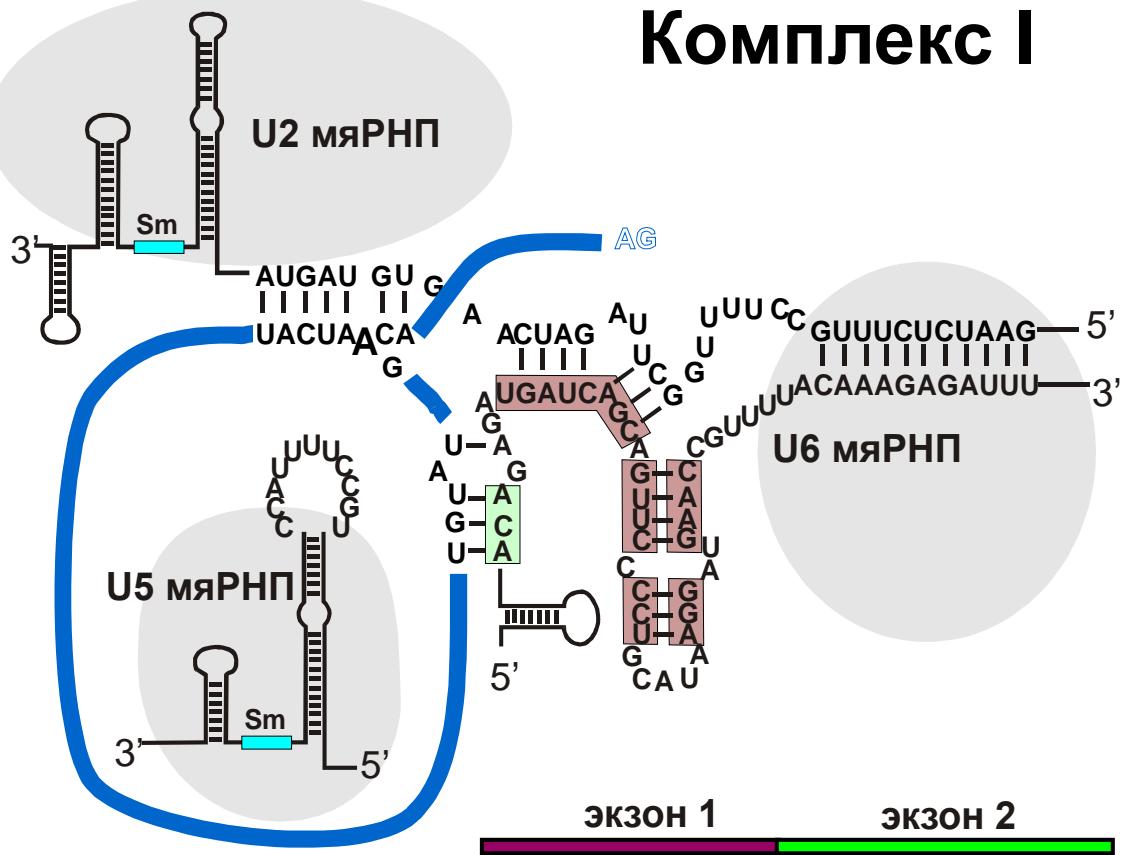
## Конформационные перестройки

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 сплайкосомы: mDEAH9 (Prp43p)
3. Воссоединение U4/U6: (Prp24p)

# Альтернативный сплайсинг

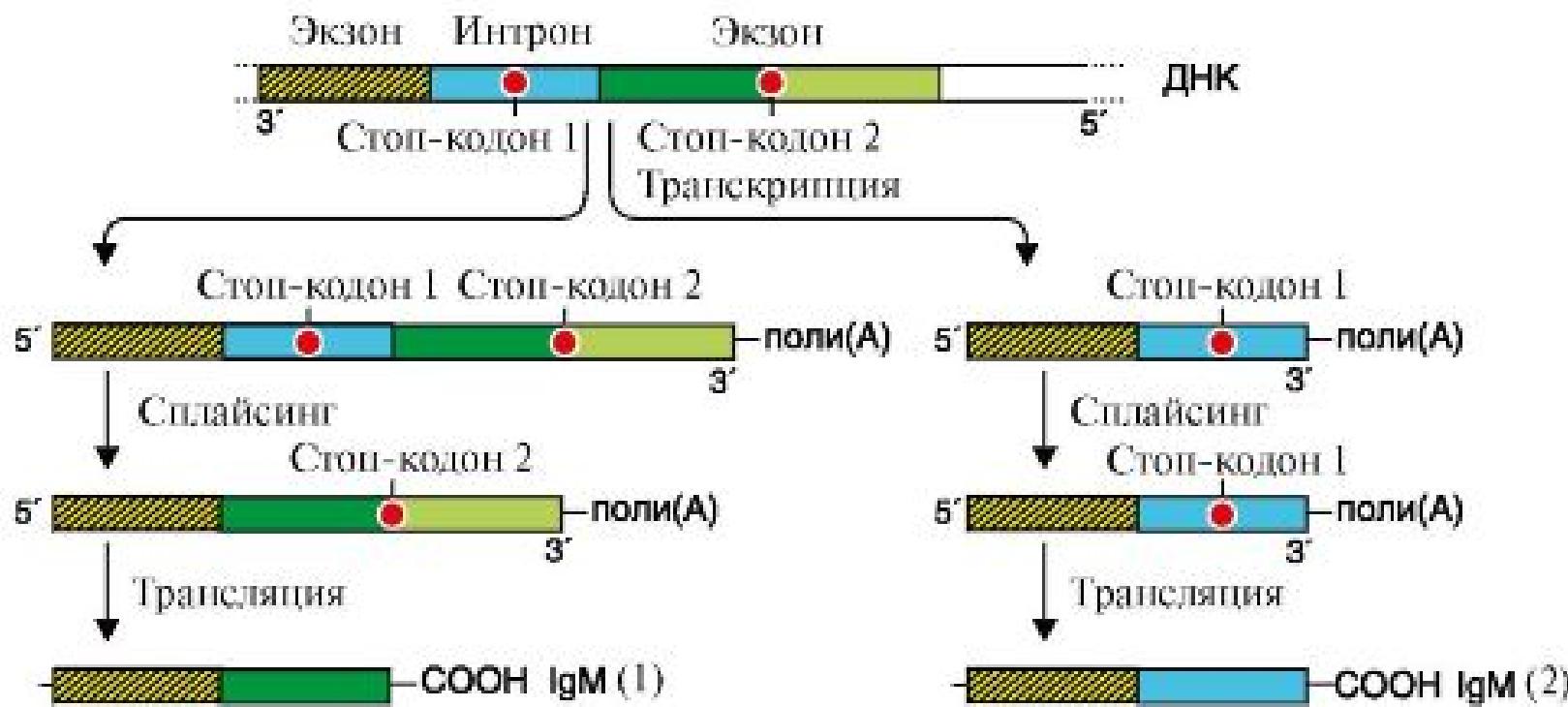


Ген кальцитонина кодирует разные белки.

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 produцируют 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 «заякоревание» 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.

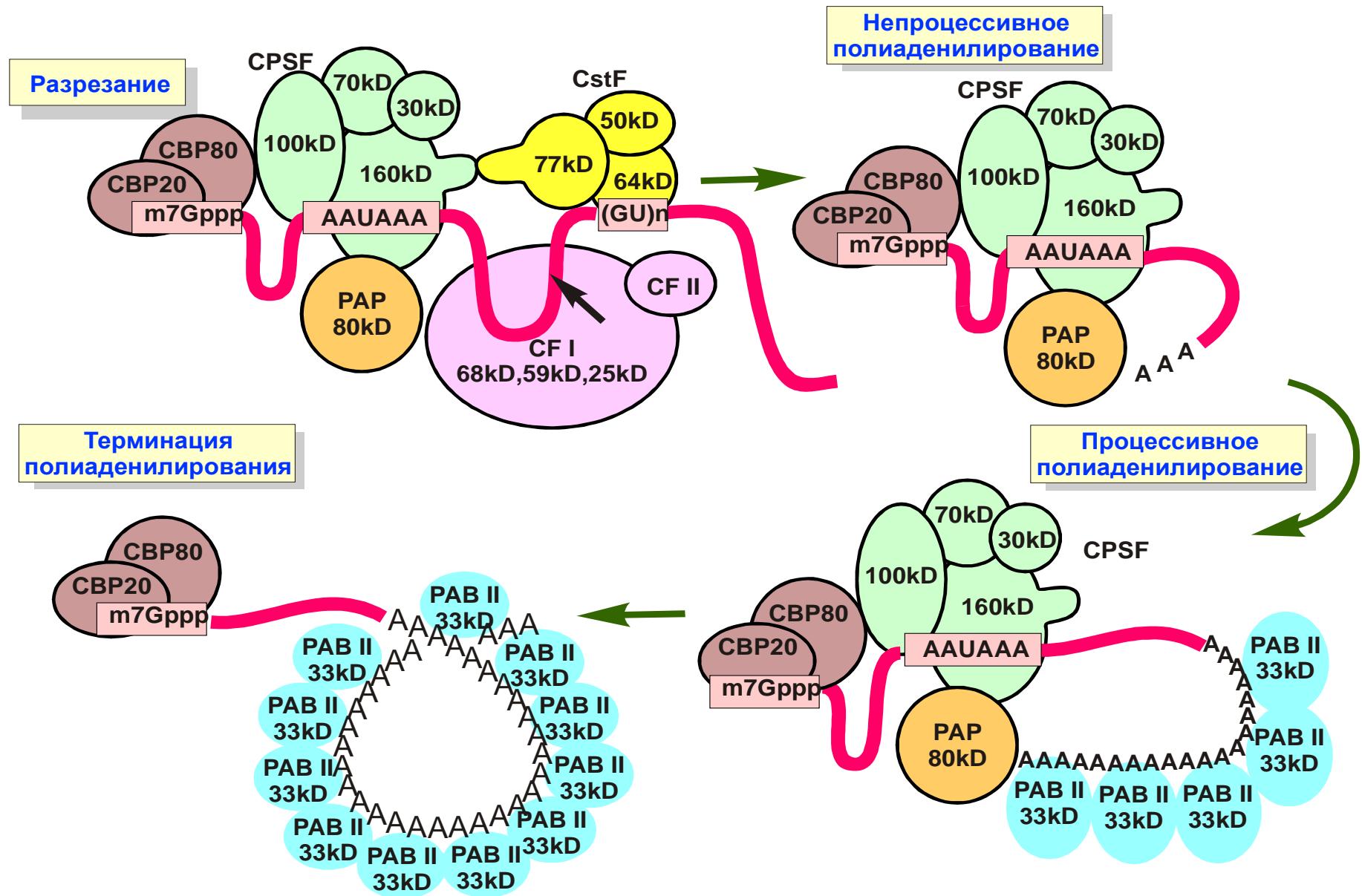
**Здоровое легкое**



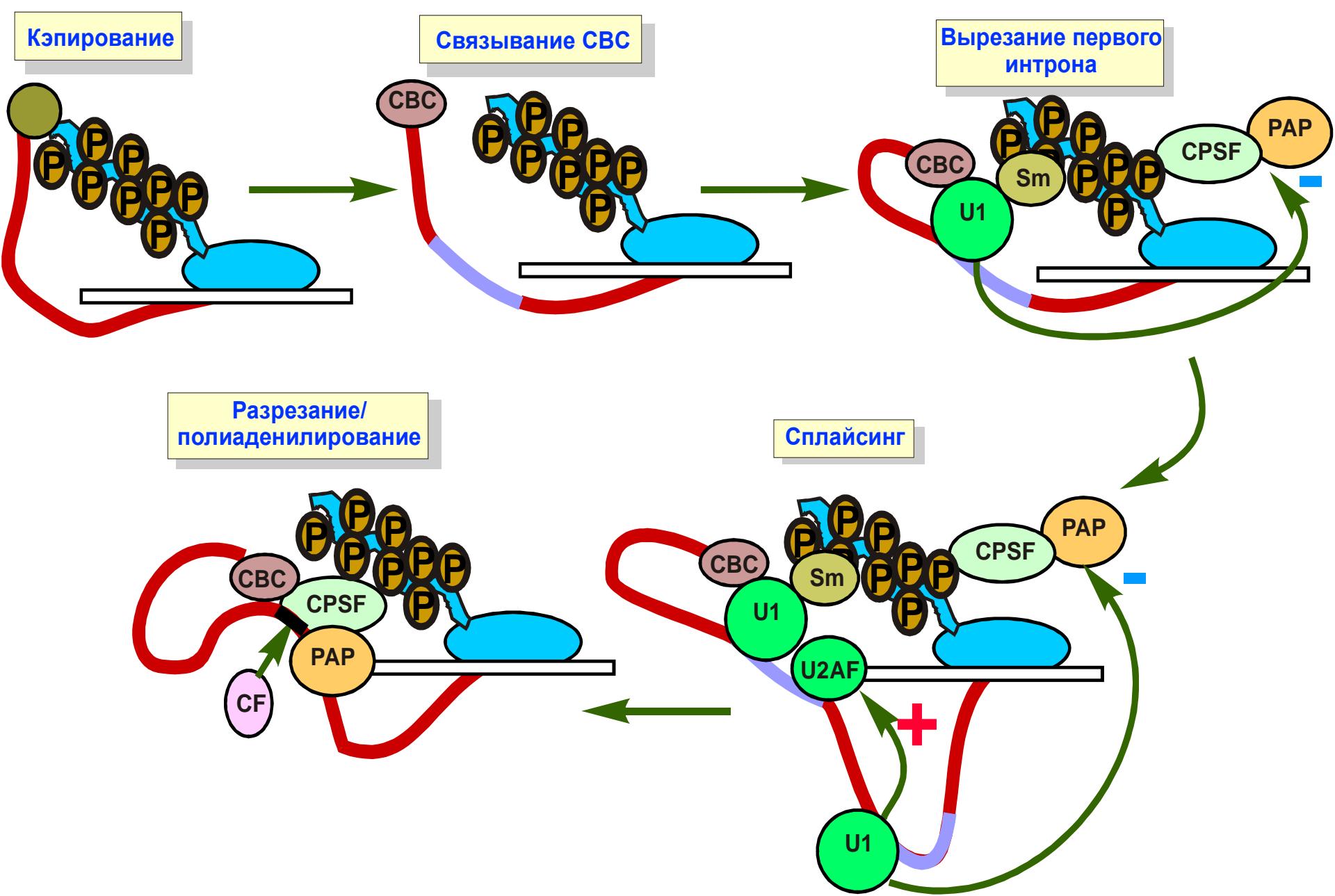
**Легкое больного  
кистозным фиброзом**



# Процессинг 3'-конца мРНК



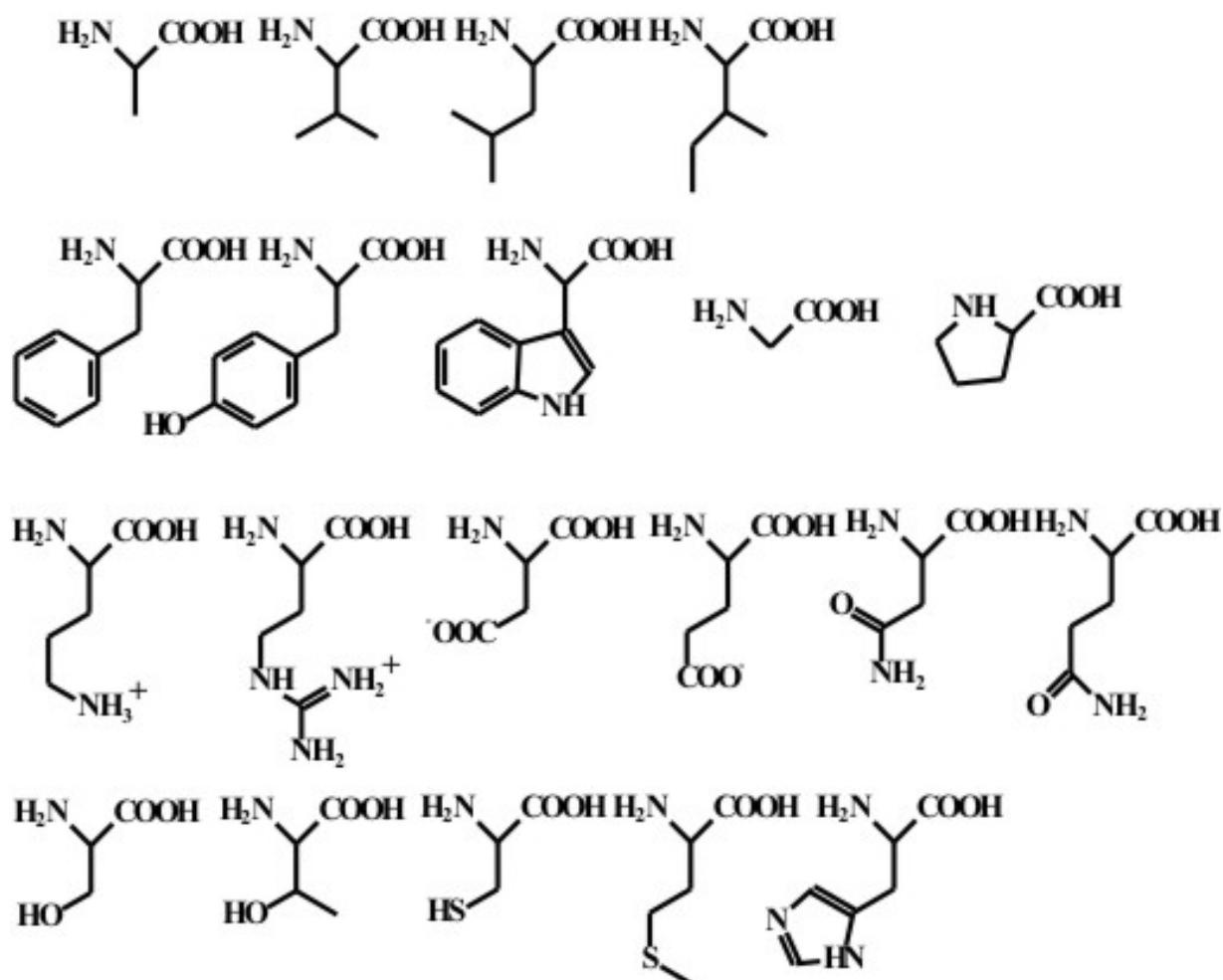
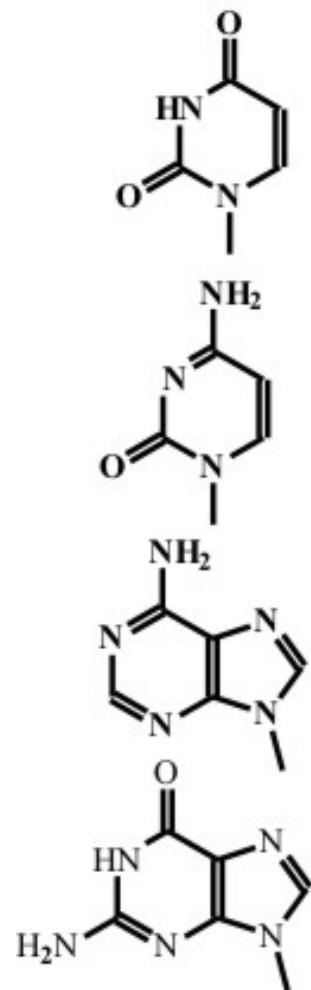
# Координация созревания мРНК



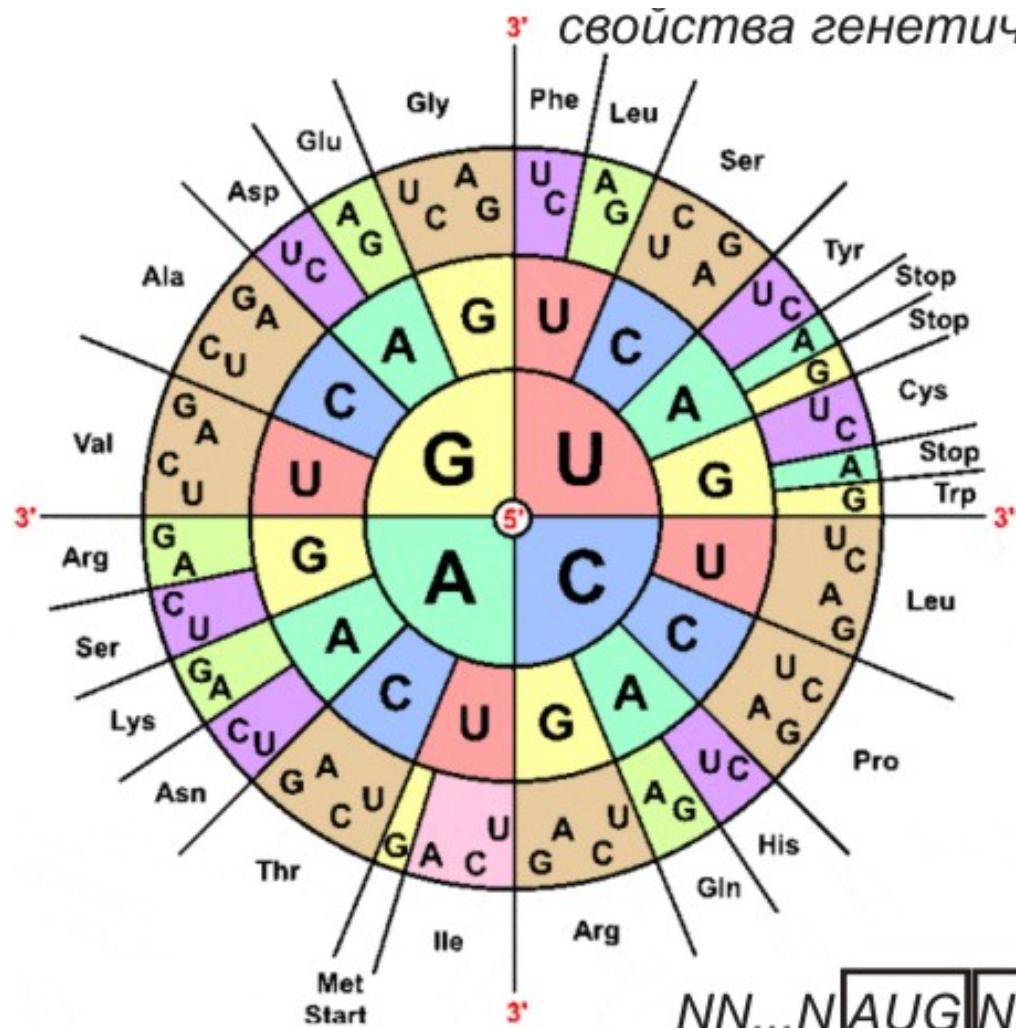
# Трансляция

# Генетический код

“перевод” с языка нуклеотидов на язык аминокислот



# Генетический код



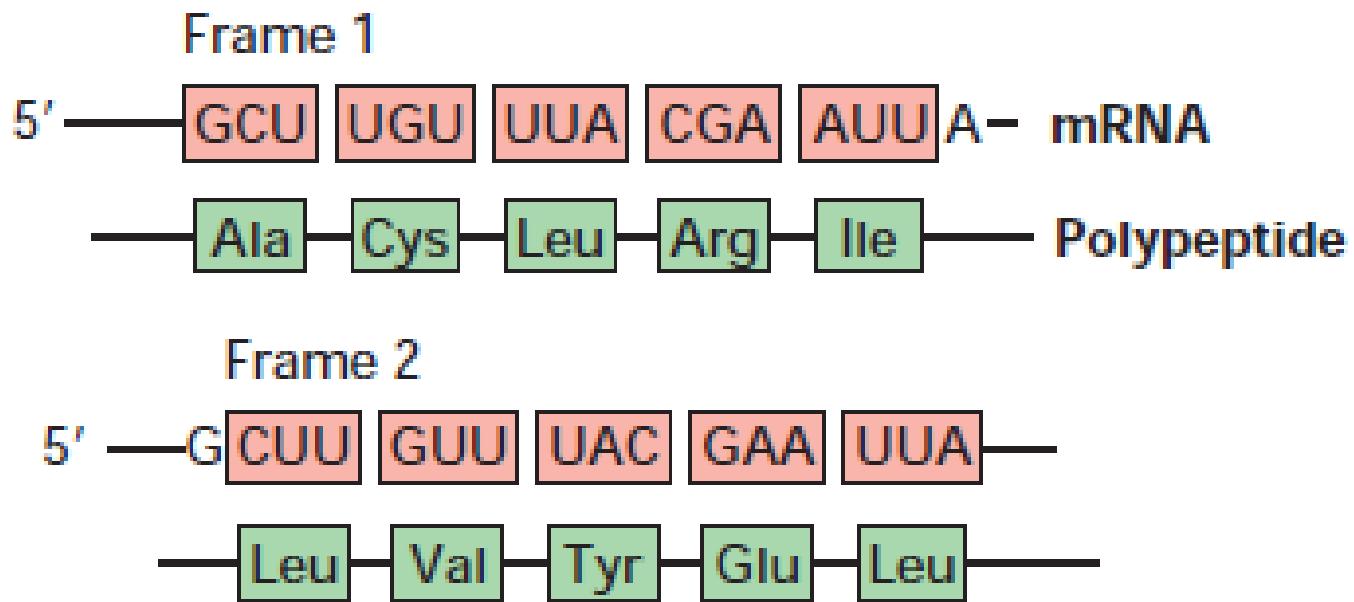
3' свойства генетического кода

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

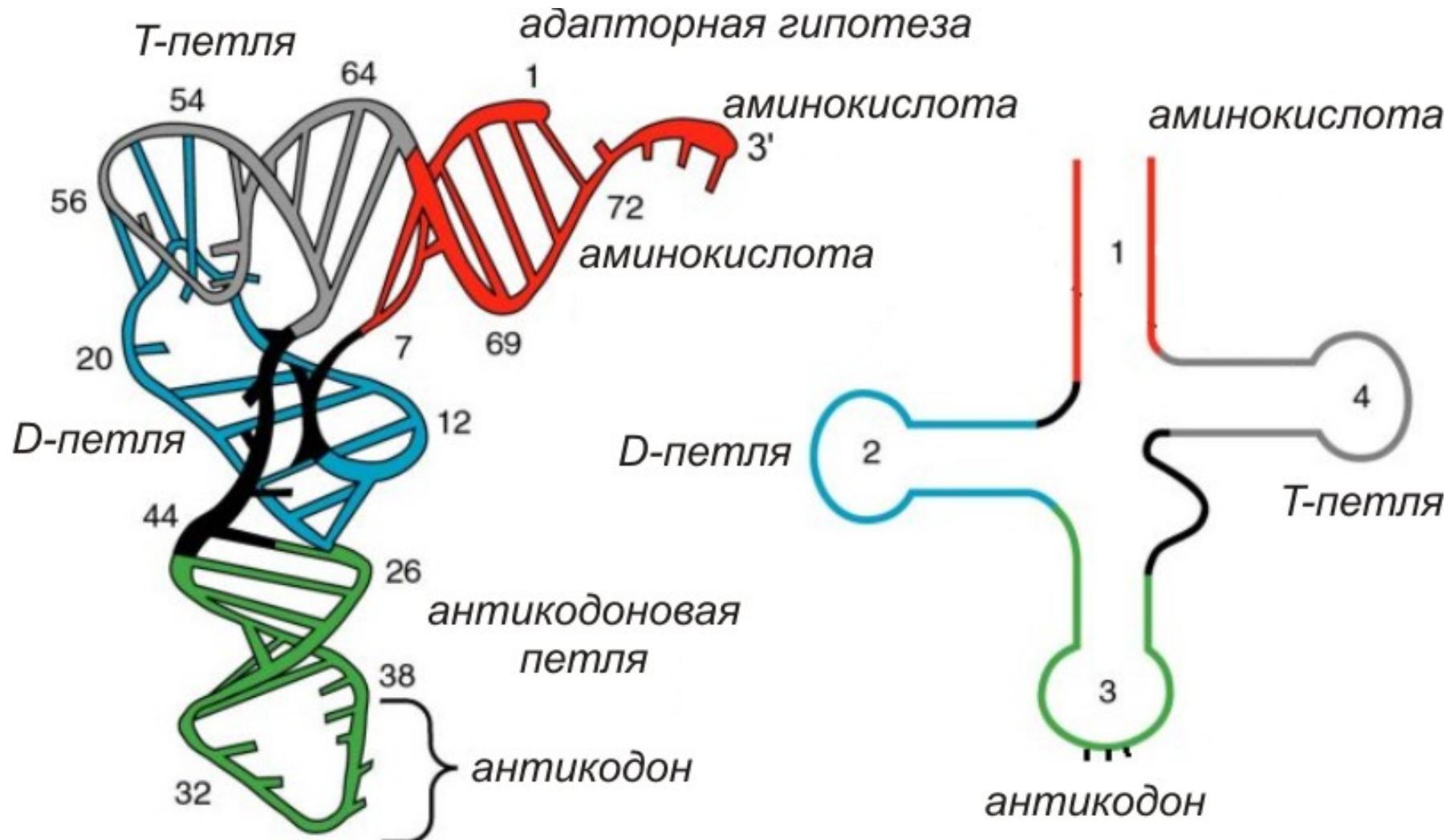
непрерывный,  
вырожденный,  
однозначный,  
триплетный

NN...N AUG NNN NNN NNN NNN UGA NN...N

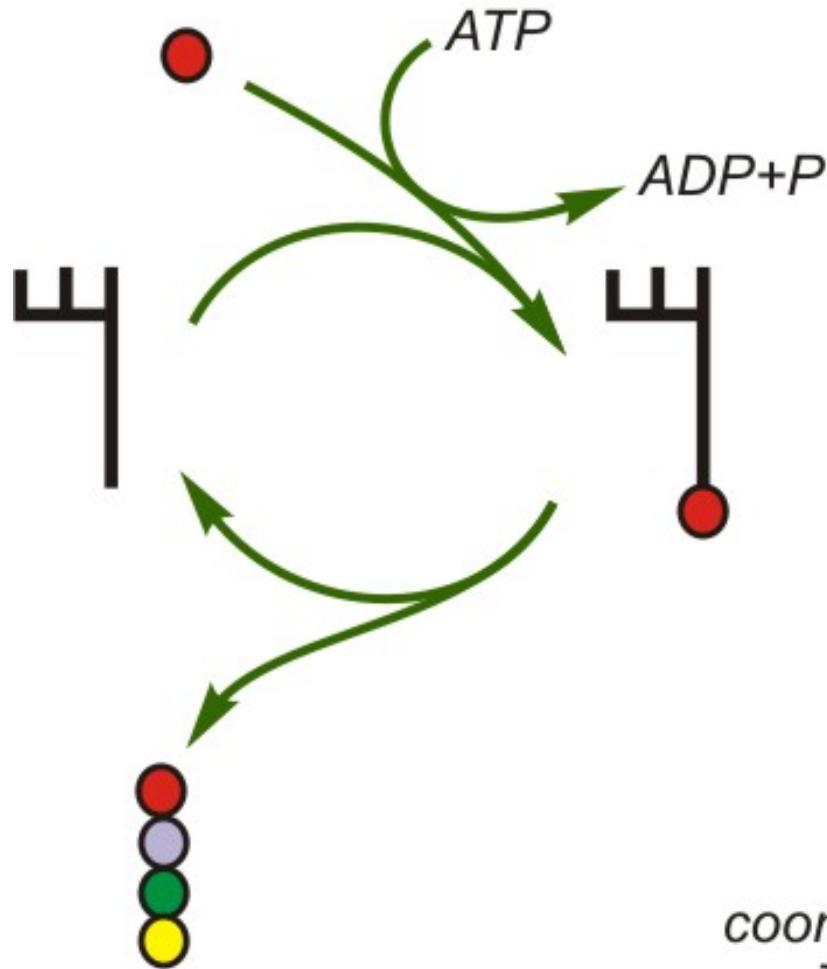
# Генетический код



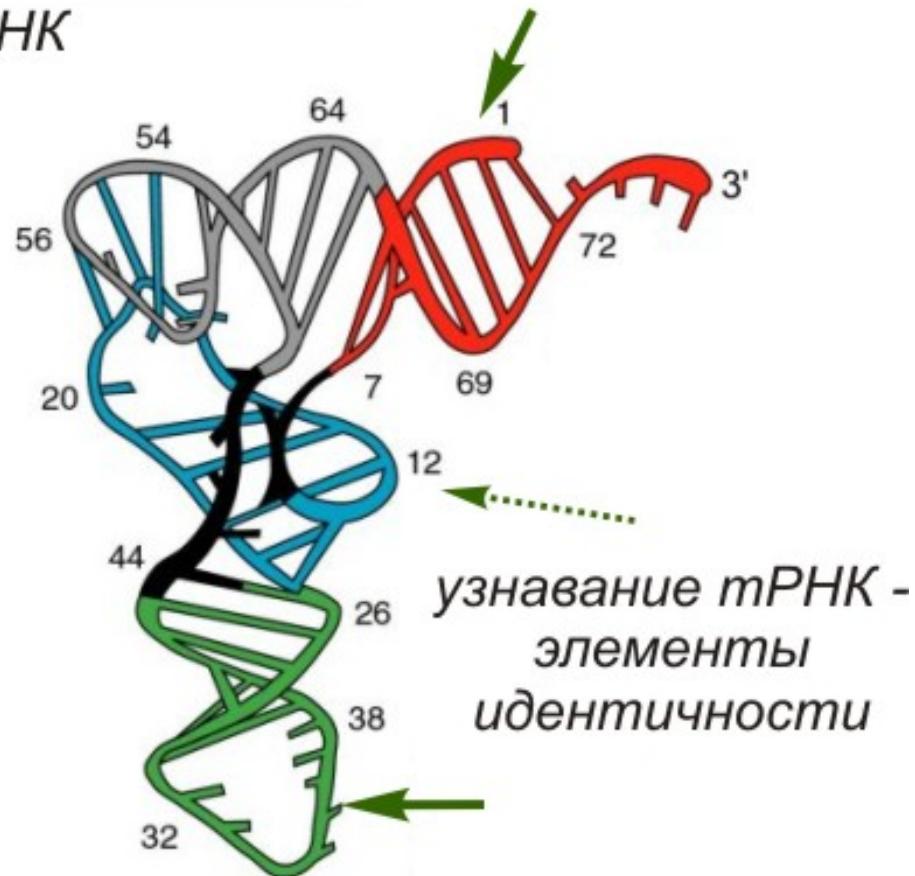
# Генетический код



# Генетический код



*mPHK*



соответствие *tPHK* и аминокислоты  
определяет аминоацил-*tPHK* синтетаза

# Рибосома

состав

малая субчастица

16S pРНК (1542 н.)

21 белок (S1-S21)

большая субчастица

23S pРНК (2904 н.)

5S pРНК (120 н.)

30 белков (L1-L36)

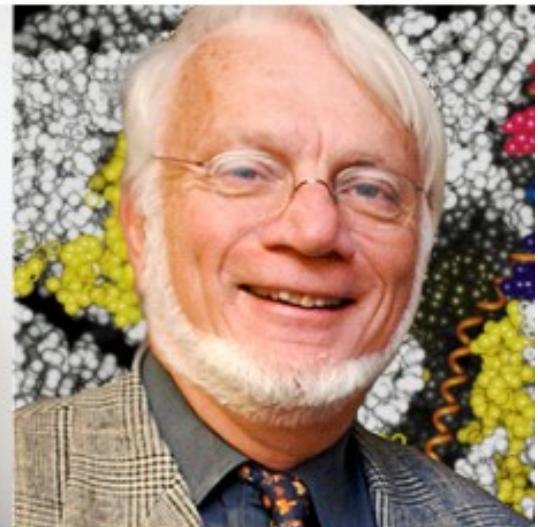
основная функция

декодирование мРНК

синтез белка

# Рибосома

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



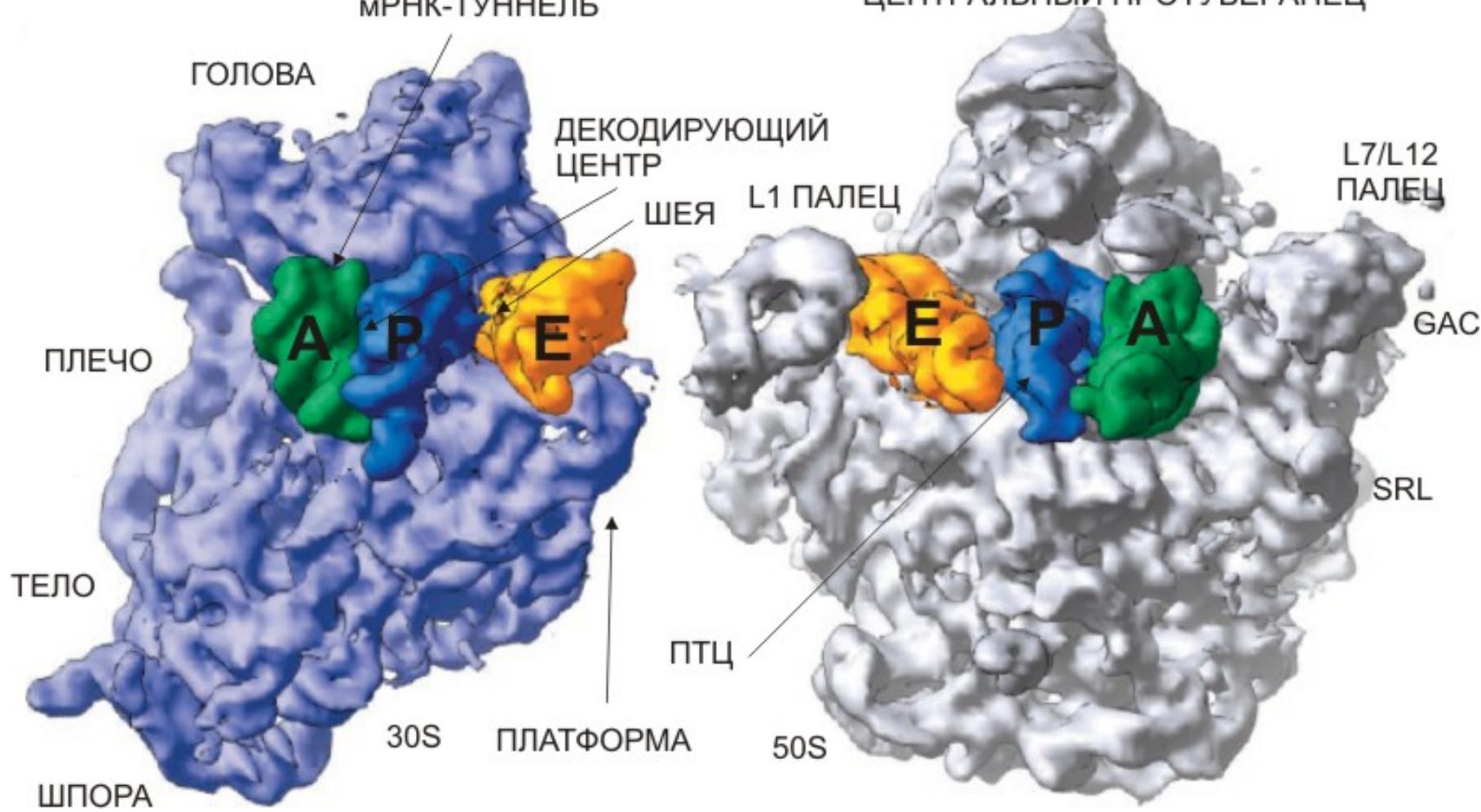
*Ада Йонат, Венки Рамакришнан и Том Стайтц*

# Рибосома

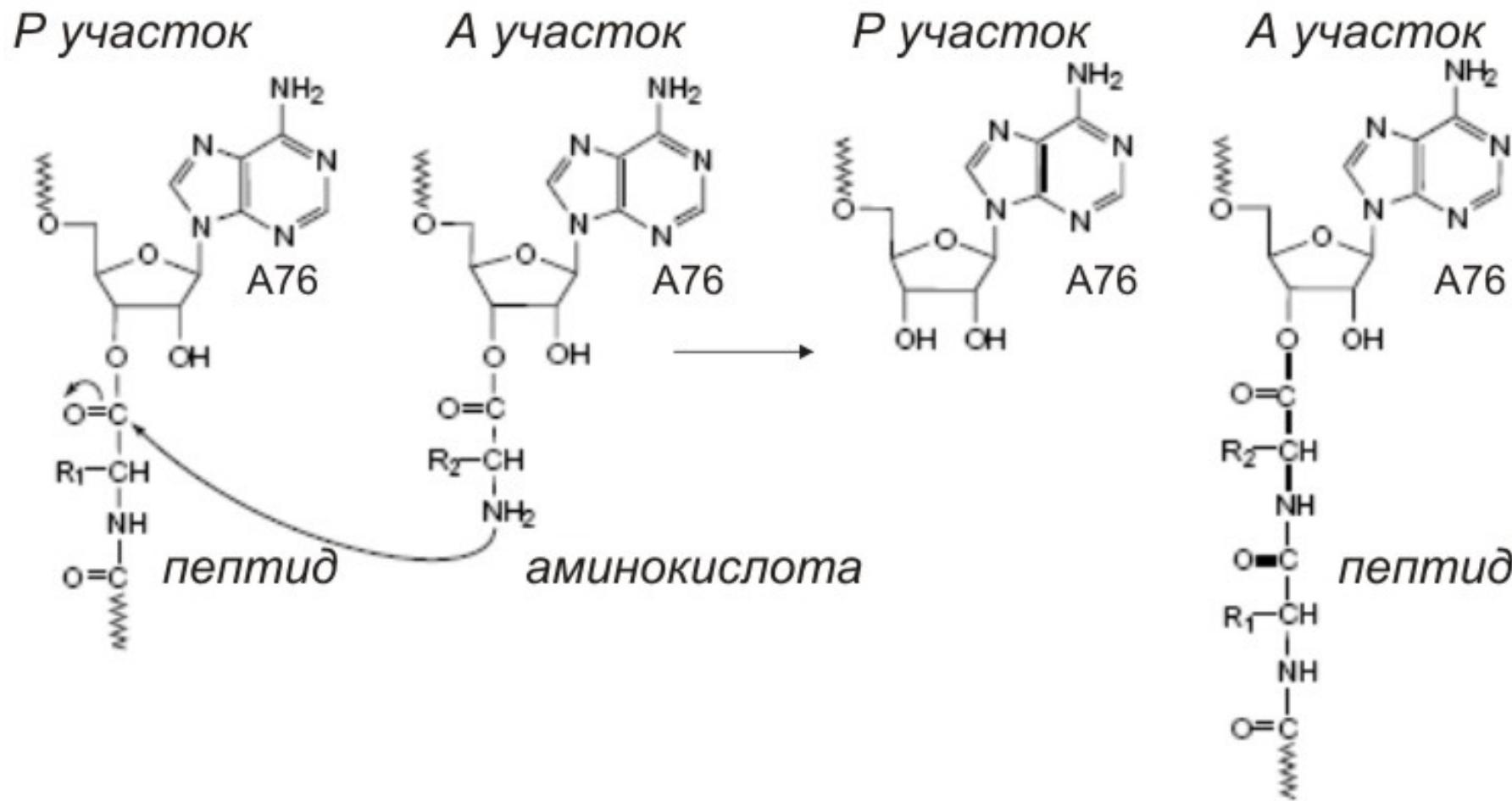
*структура и функциональные центры*

мРНК-ТУННЕЛЬ

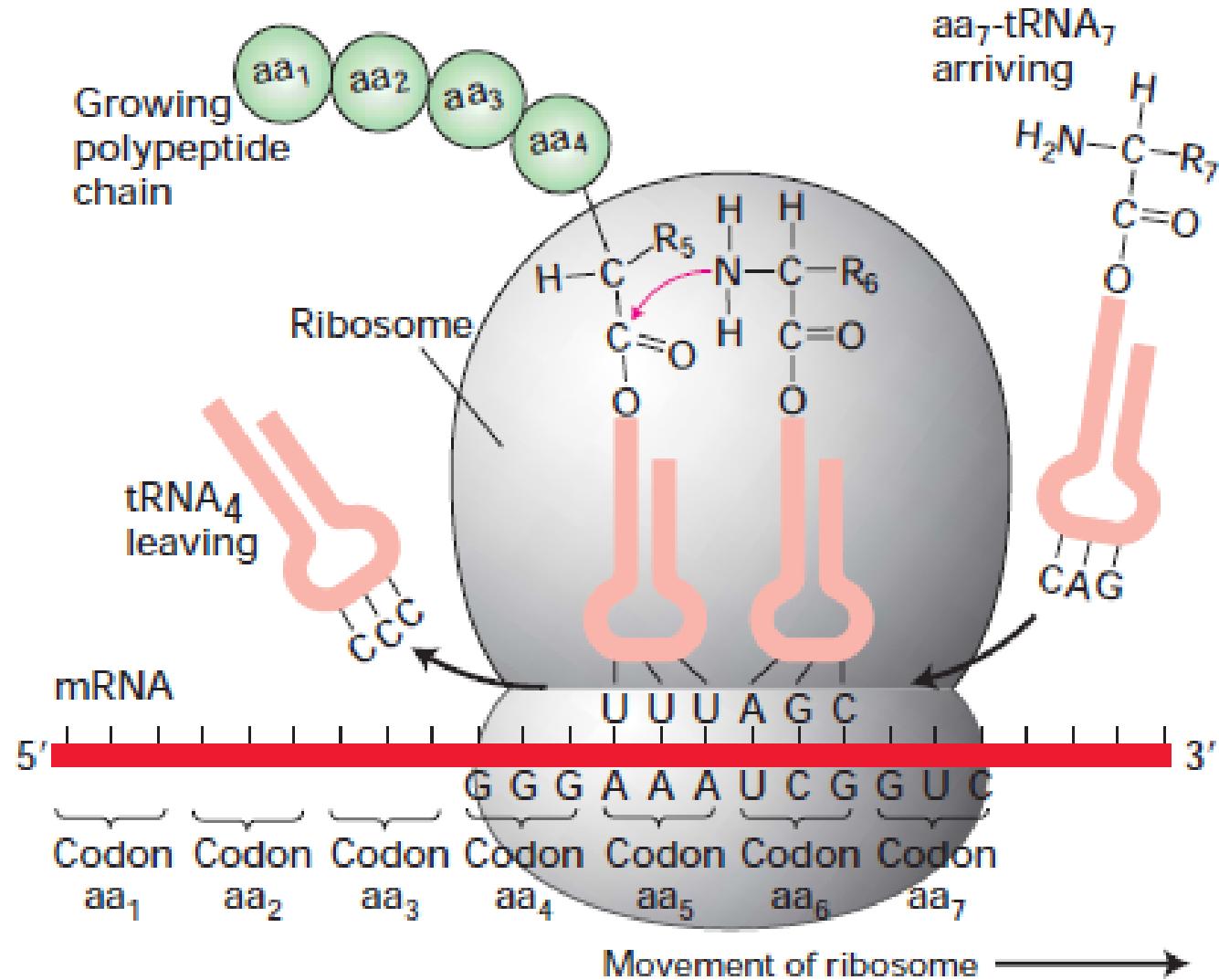
ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ПРОТУБЕРАНЦ



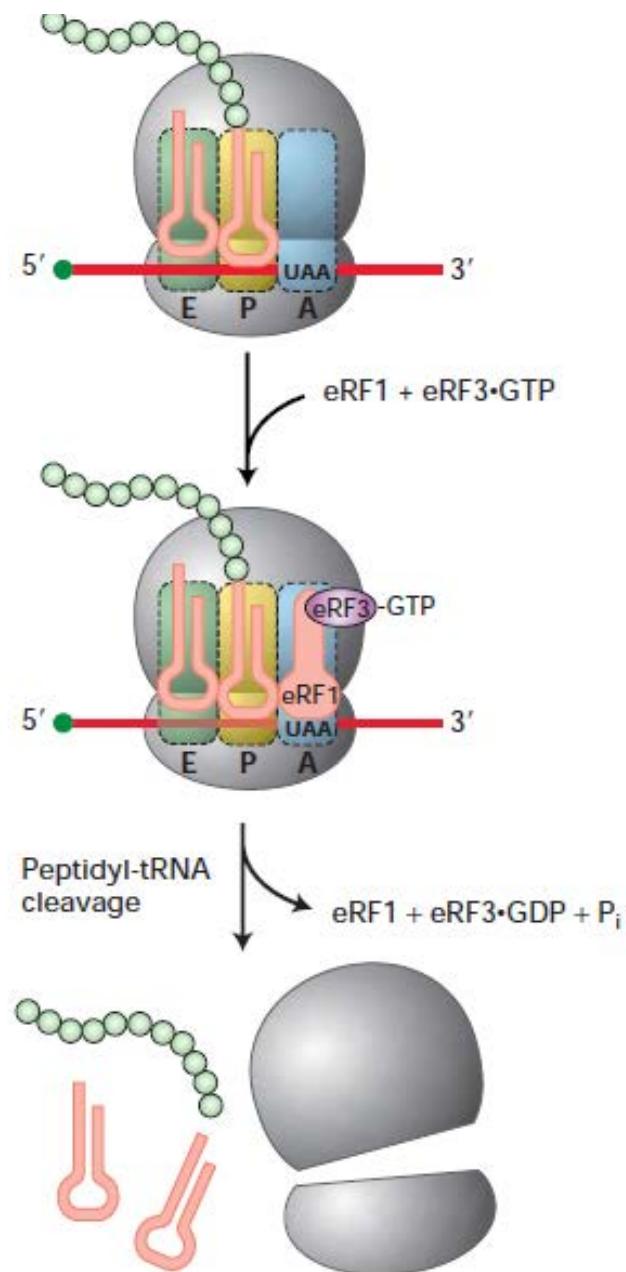
# Присоединение аминокислоты к пептиду



# Элонгация трансляции



# Терминация трансляции



# Центральная догма молекулярной биологии

