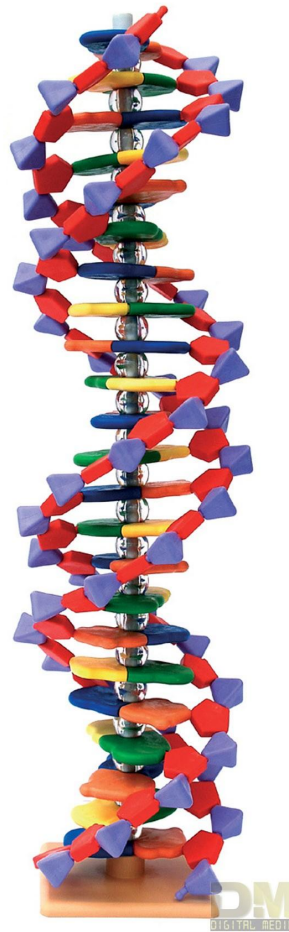
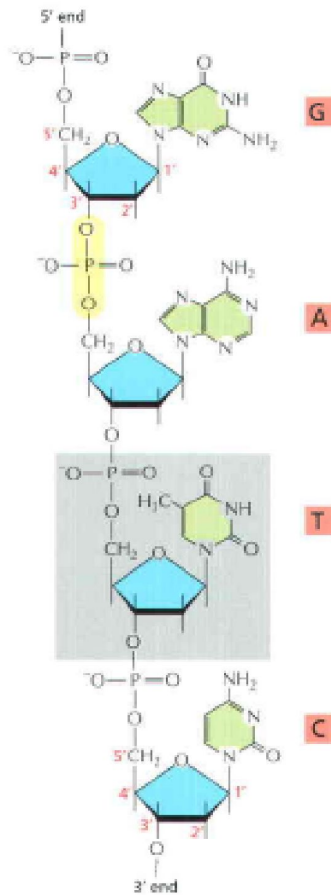


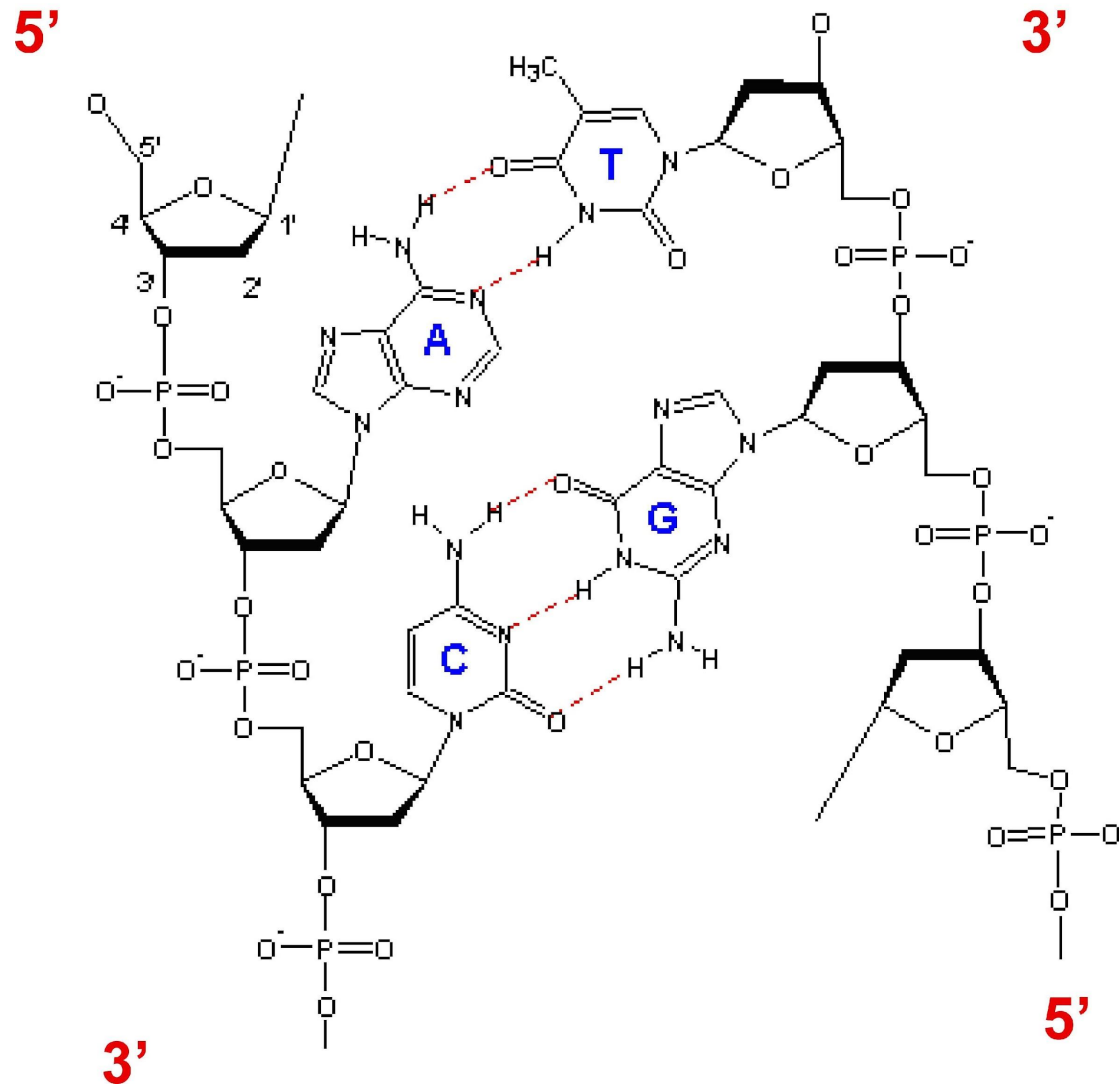
# Пространственная модель ДНК



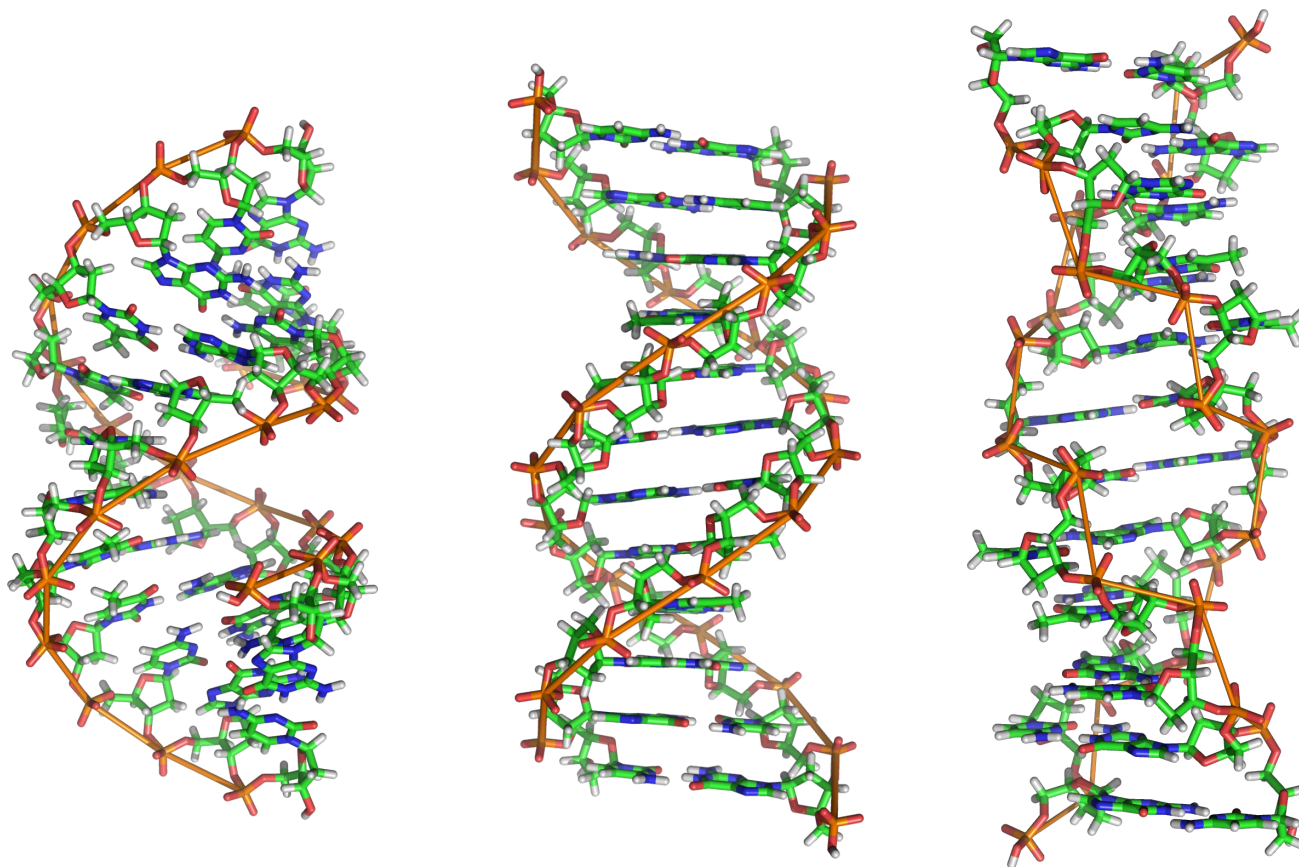
# Сахорофосфатные связи в цепи ДНК



# Взаимодействие между цепями ДНК

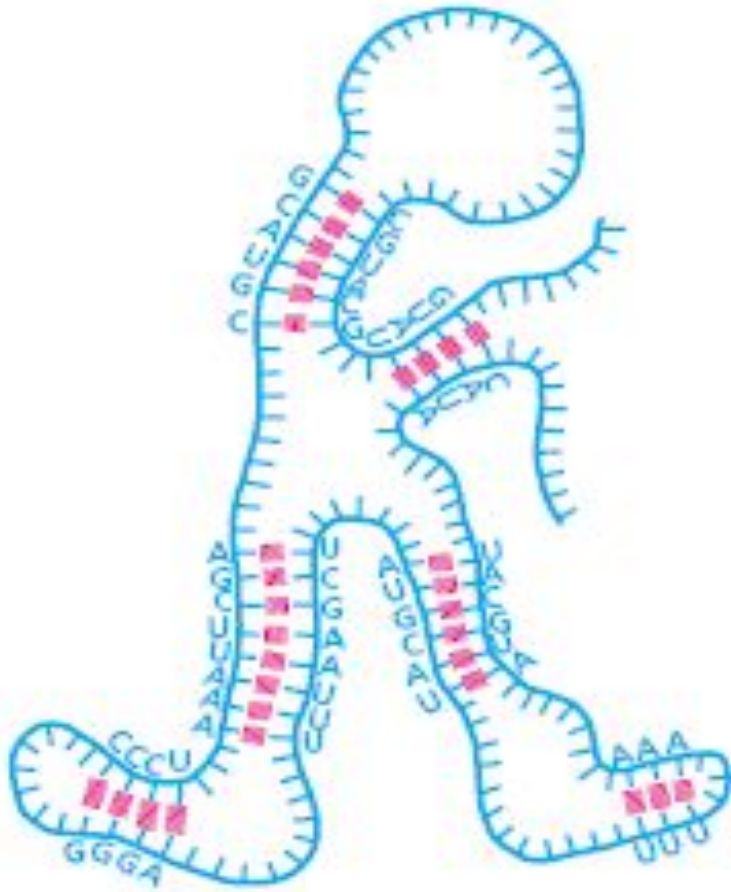


# Три конформации ДНК – А, В, Z



Конформации ДНК	A	B	Z
Тип спирали	правая	правая	левая
Количество оснований на 1 поворот спирали	11	10,5	12
Шаг спирали	28.2 Å	33.2 Å	45.6 Å
Диаметр	23 Å	20 Å	18 Å

# Молекула РНК дельта вируса гепатита

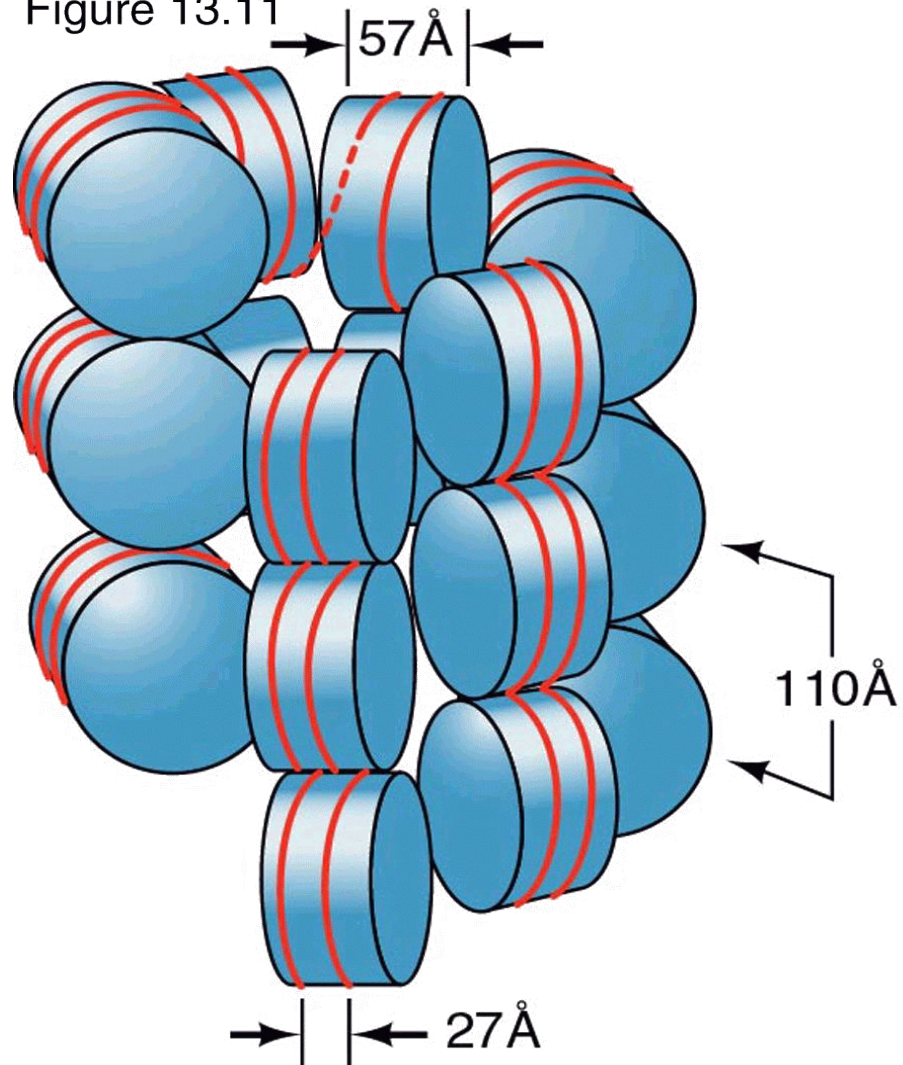




# Нуклеосомы

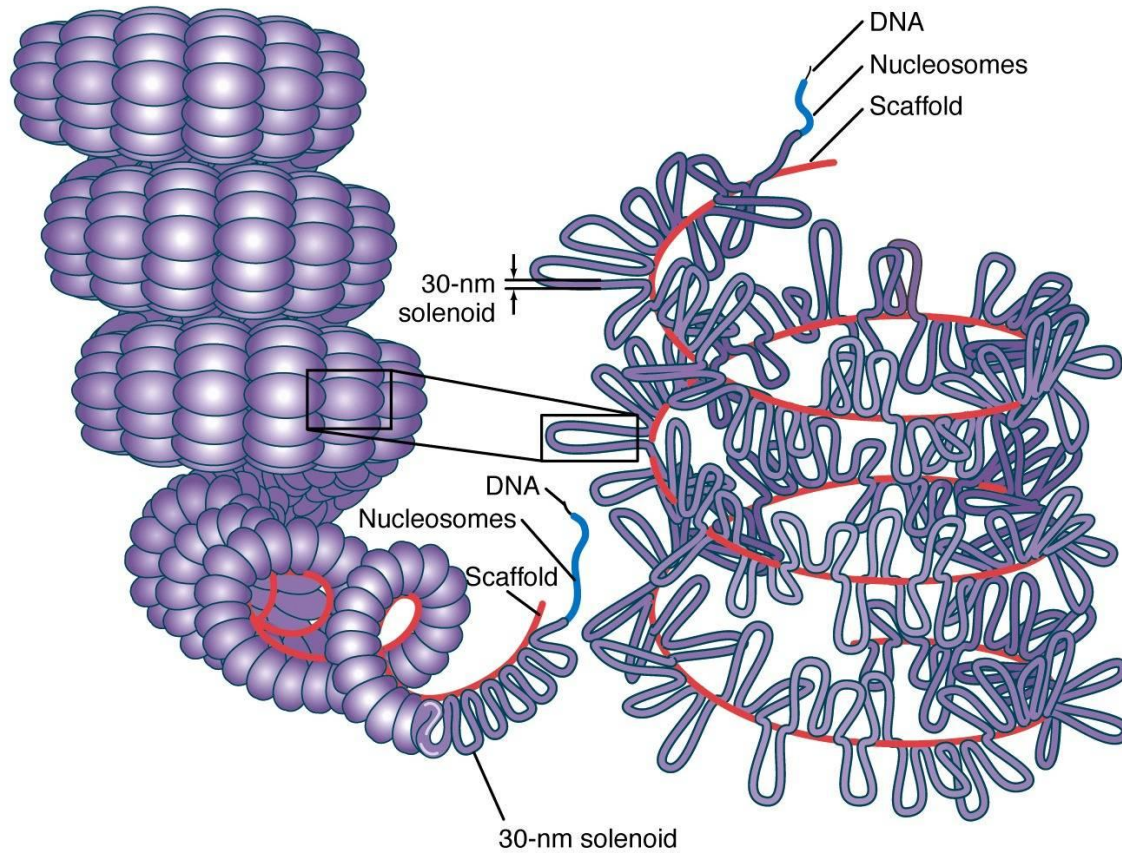
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Permission required for reproduction or display.

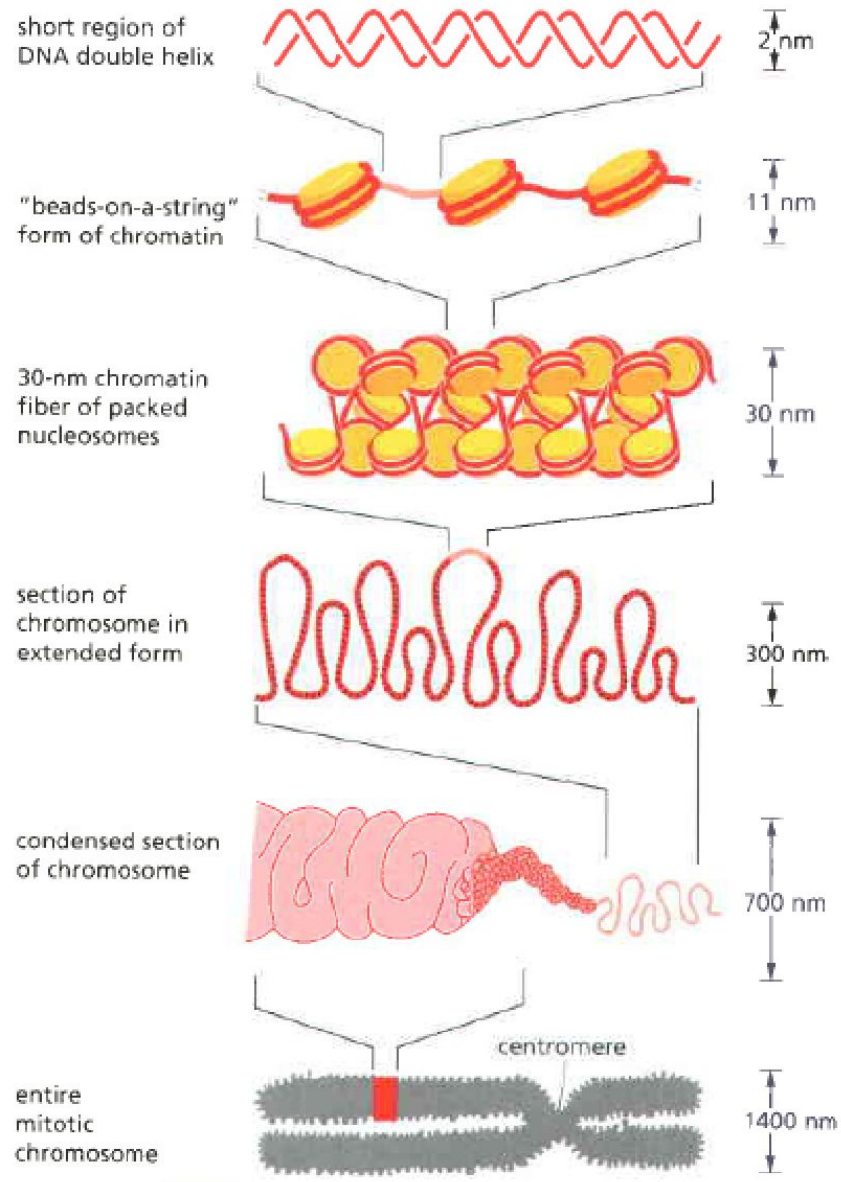
Figure 13.11



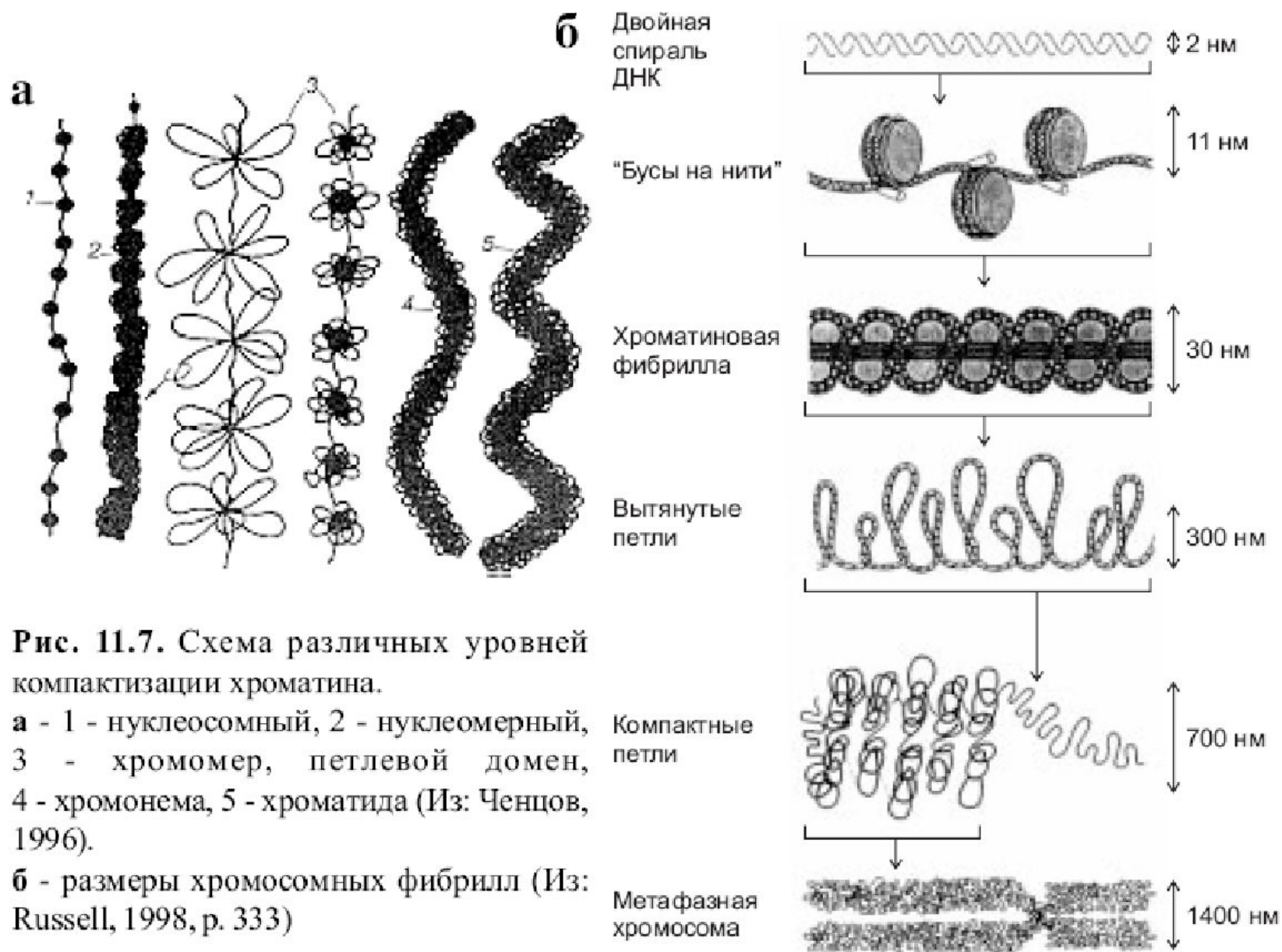


# Модель пространственной организации хроматина





Уровни упаковки ДНК в митотической хромосоме

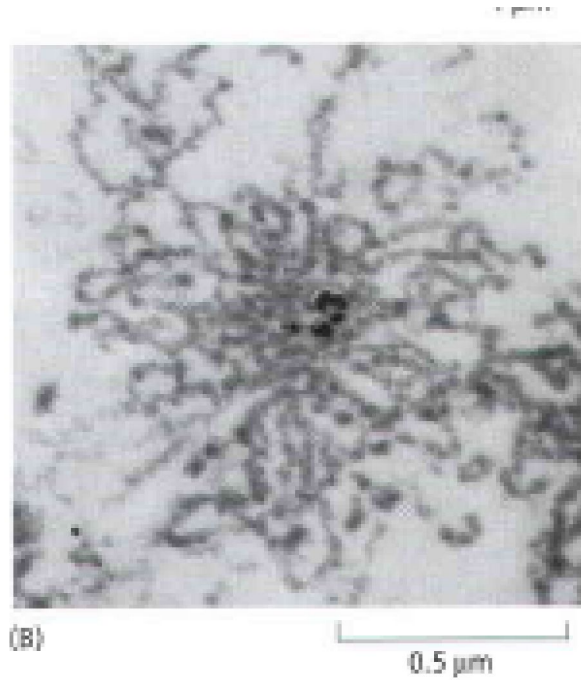


**Рис. 11.7.** Схема различных уровней компактизации хроматина.

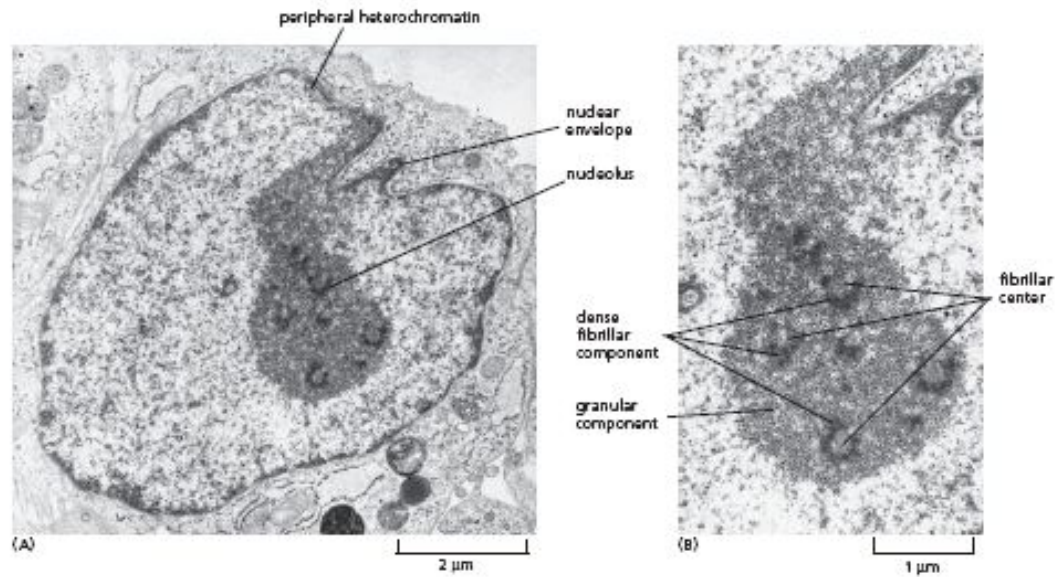
**а** - 1 - нуклеосомный, 2 - нуклеомерный, 3 - хромомер, петлевой домен, 4 - хромоноема, 5 - хроматида (Из: Ченцов, 1996).

**б** - размеры хромосомных фибрилл (Из: Russell, 1998, p. 333)

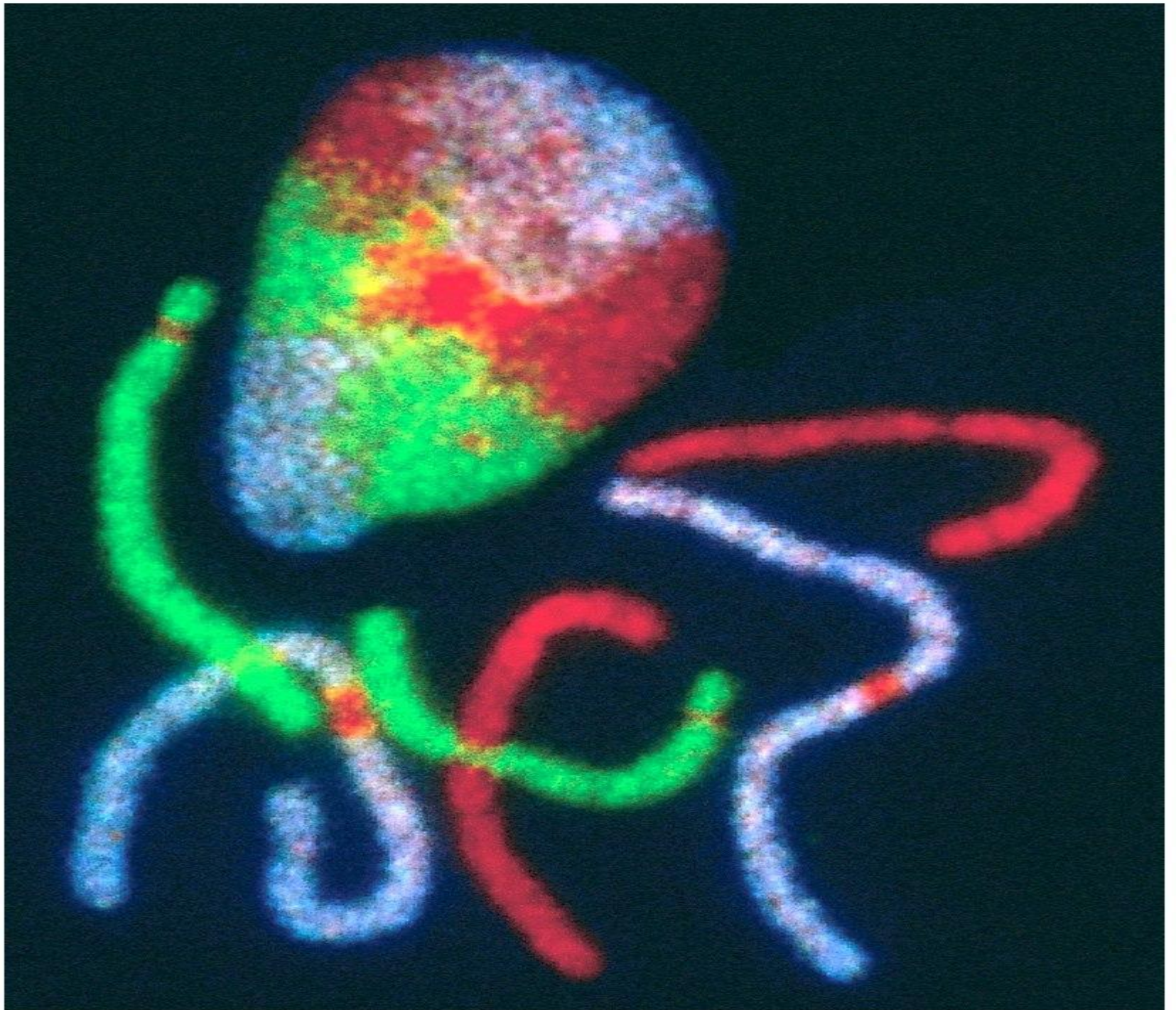
# Митотическая хромосома в разрезе



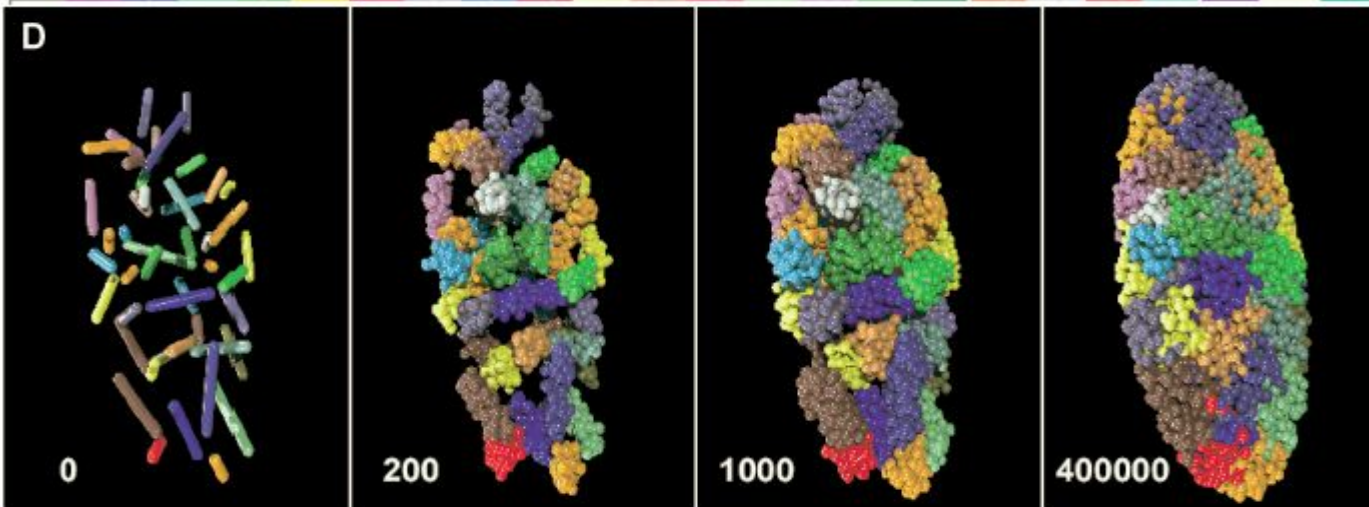
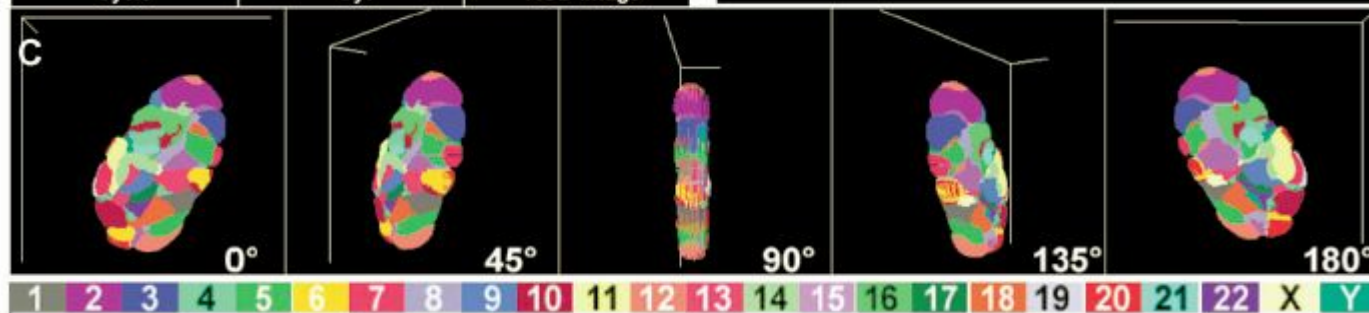
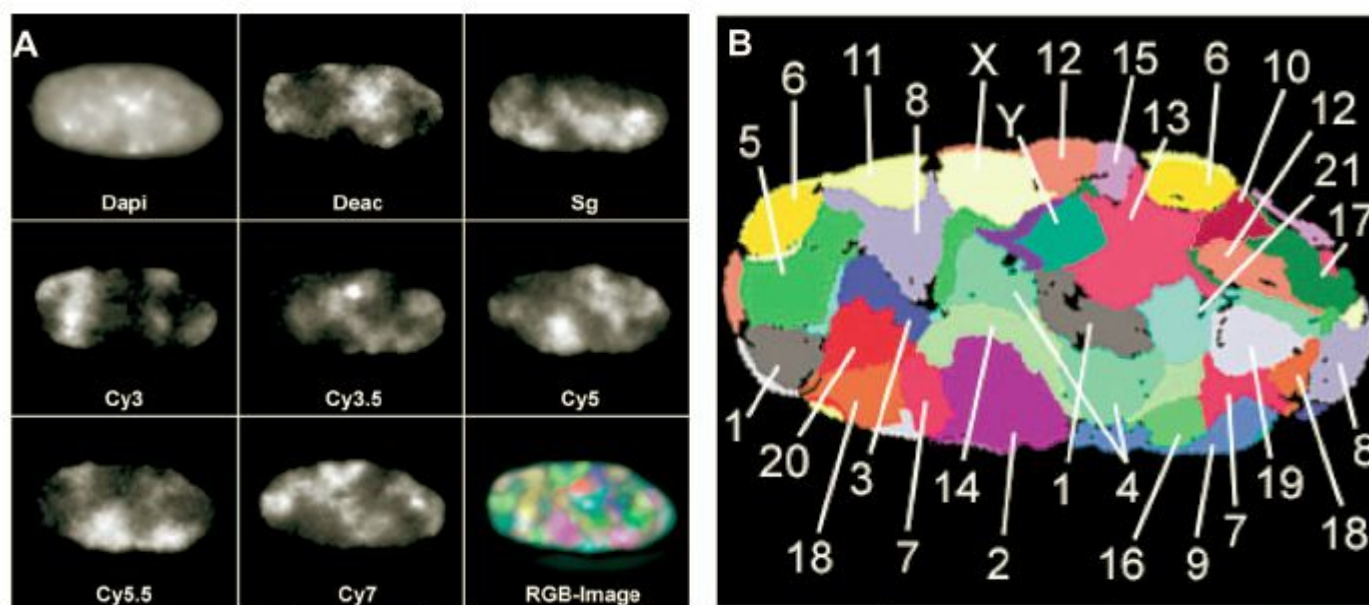
# Компоненты ядра и ядрышка





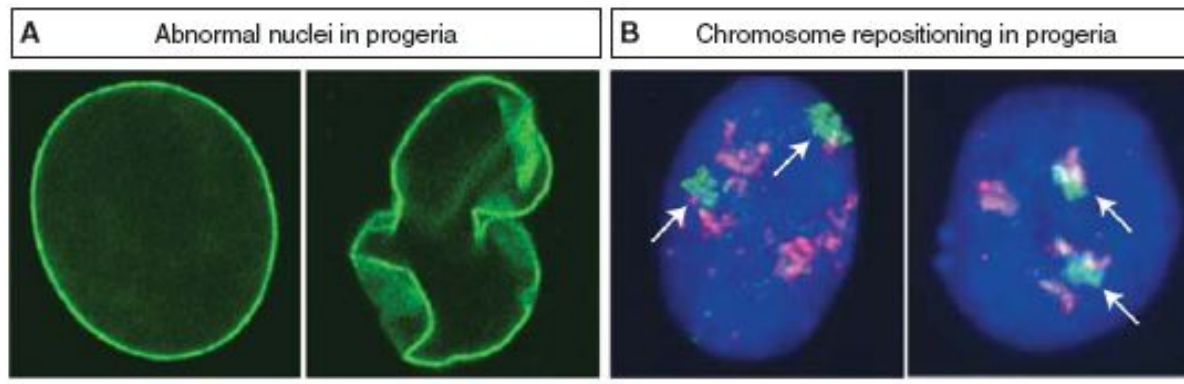








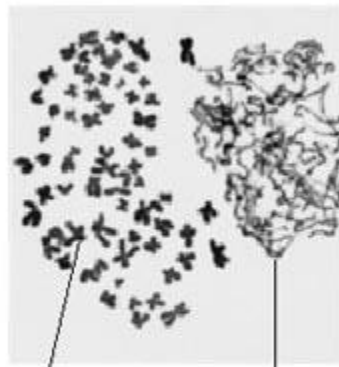
# Изменение формы ядра и позиционирования хромосомы 13 (зеленая) при прогерии



# Синдром прогерии

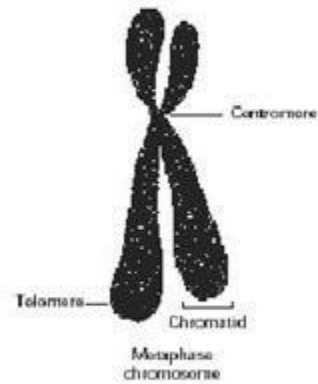


## Митотические хромосомы



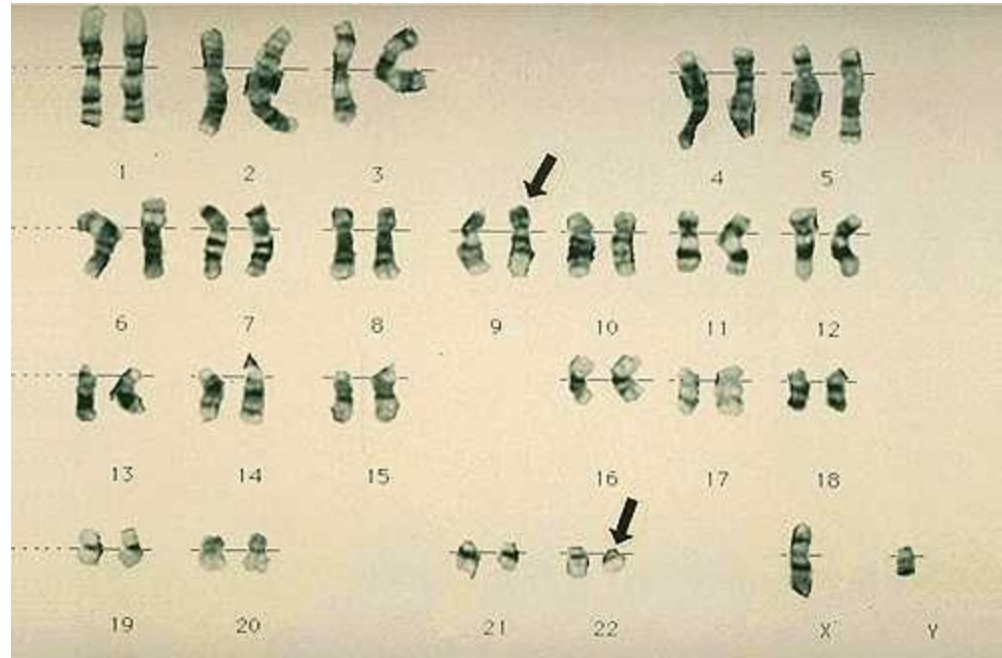
Митотическая  
пластинка

G<sub>1</sub>



Митотическая хромосома  
состоит из двух хроматид

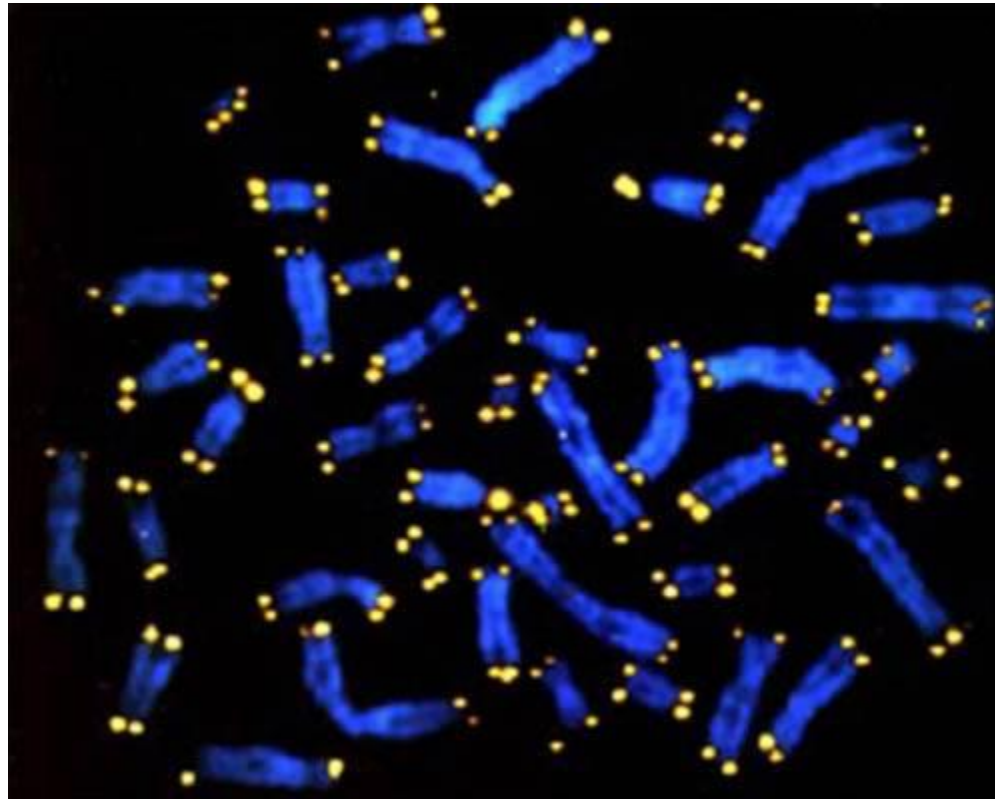
## Диплоидный набор хромосом человека

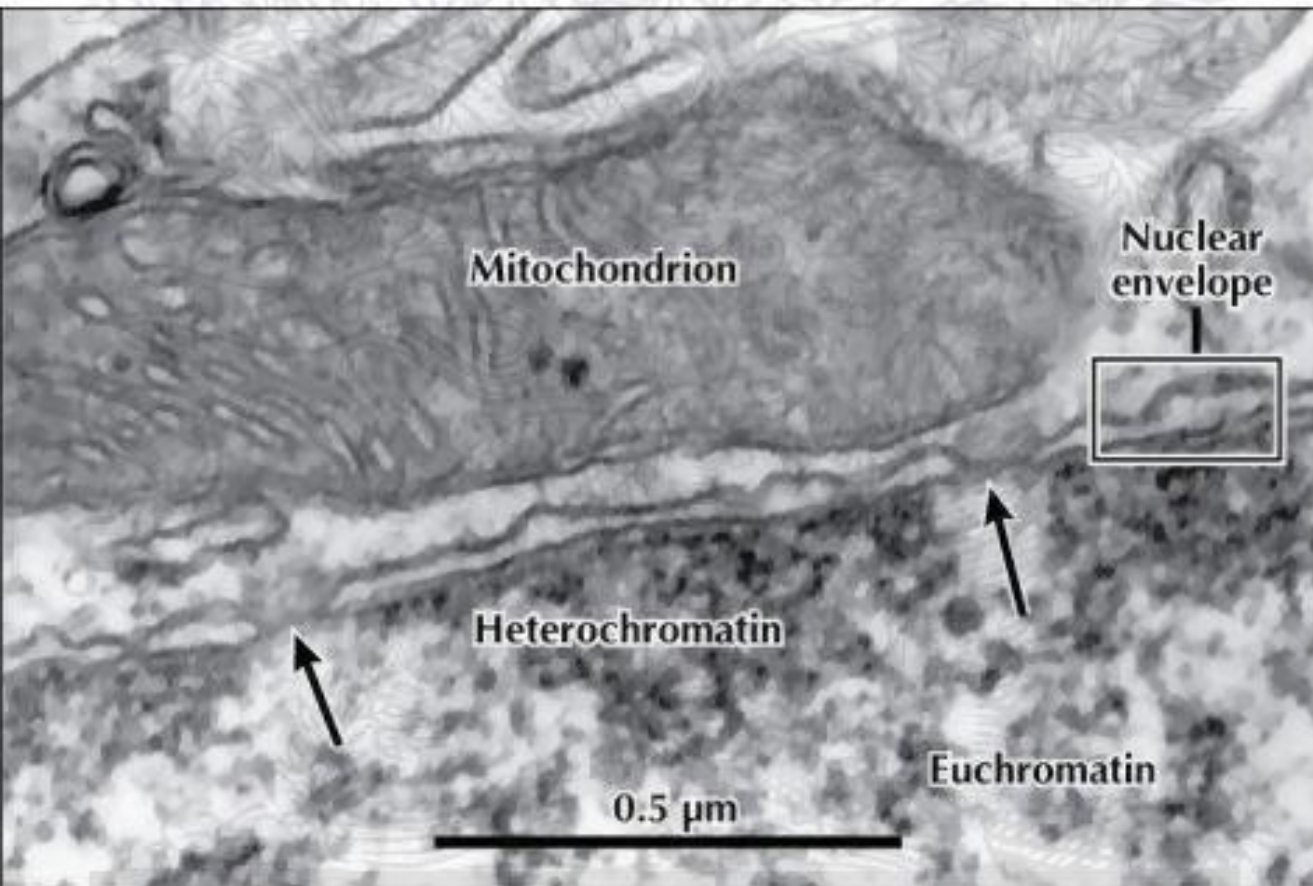


# Кинетохор – место прикрепления микротрубочек к хроматиде



# Хромосомы человека

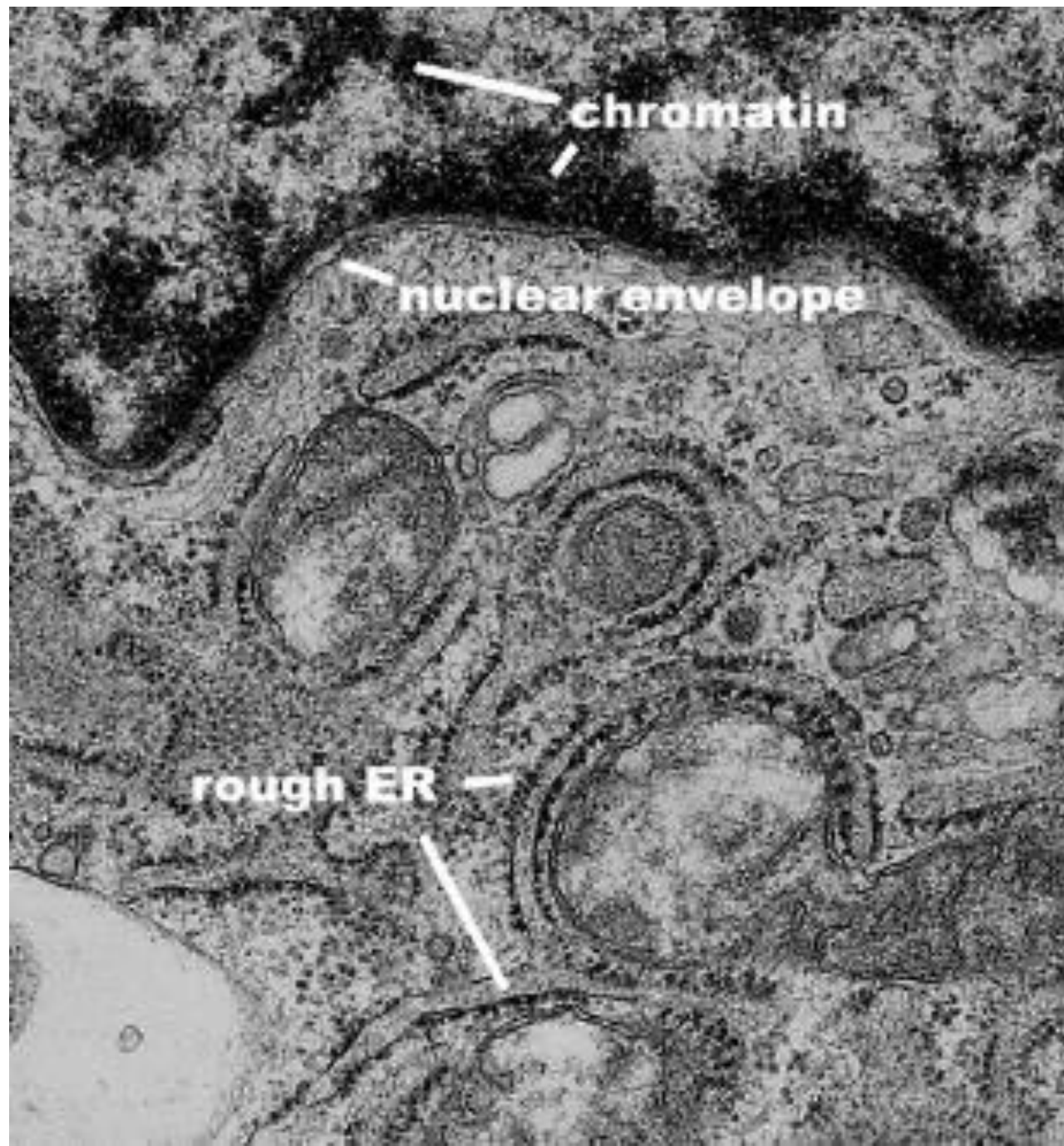


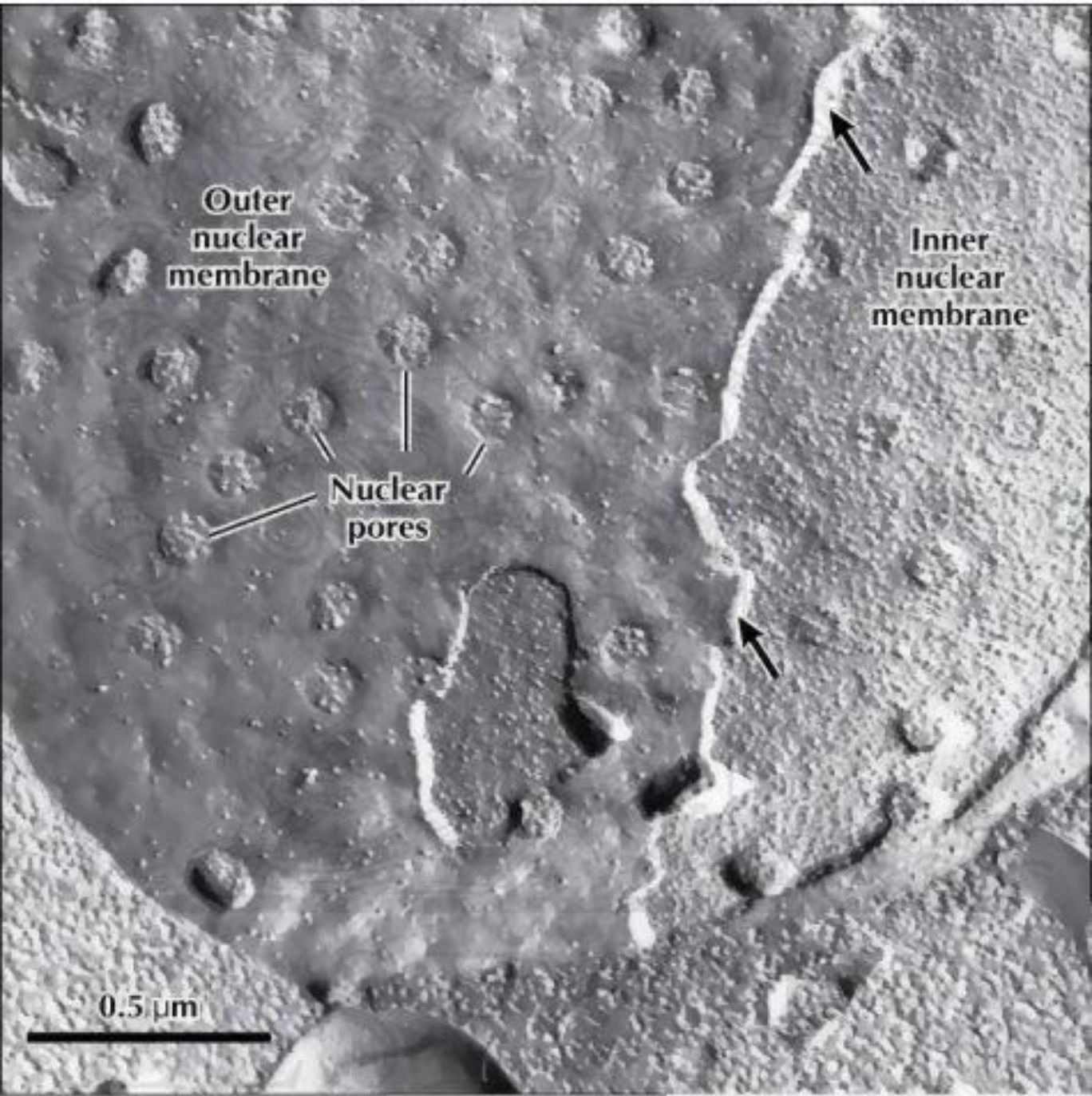


Перинуклеарное пространство - 20–40 нм

ELSEVIER

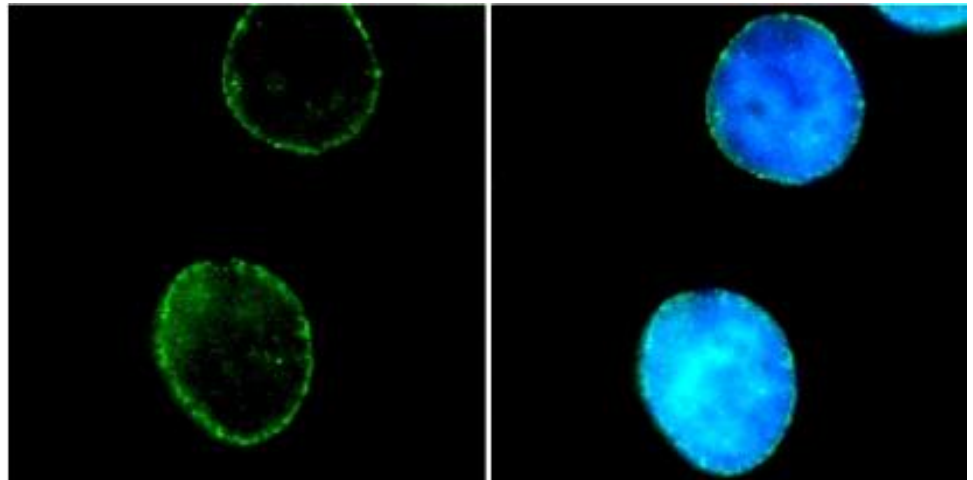
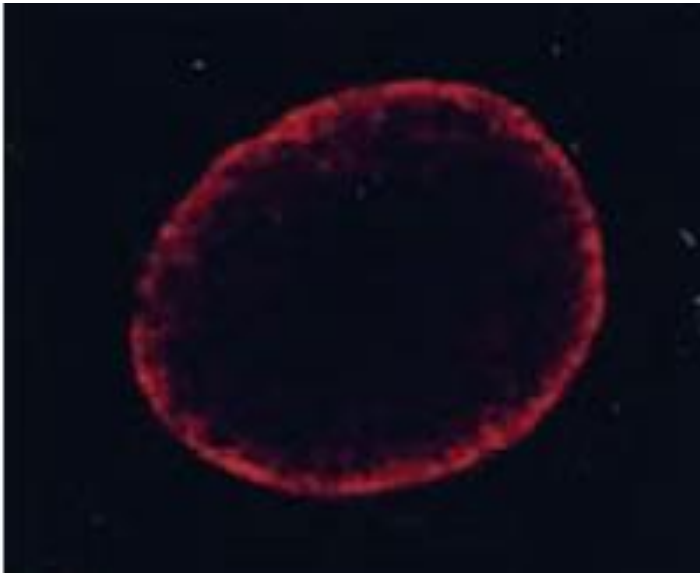


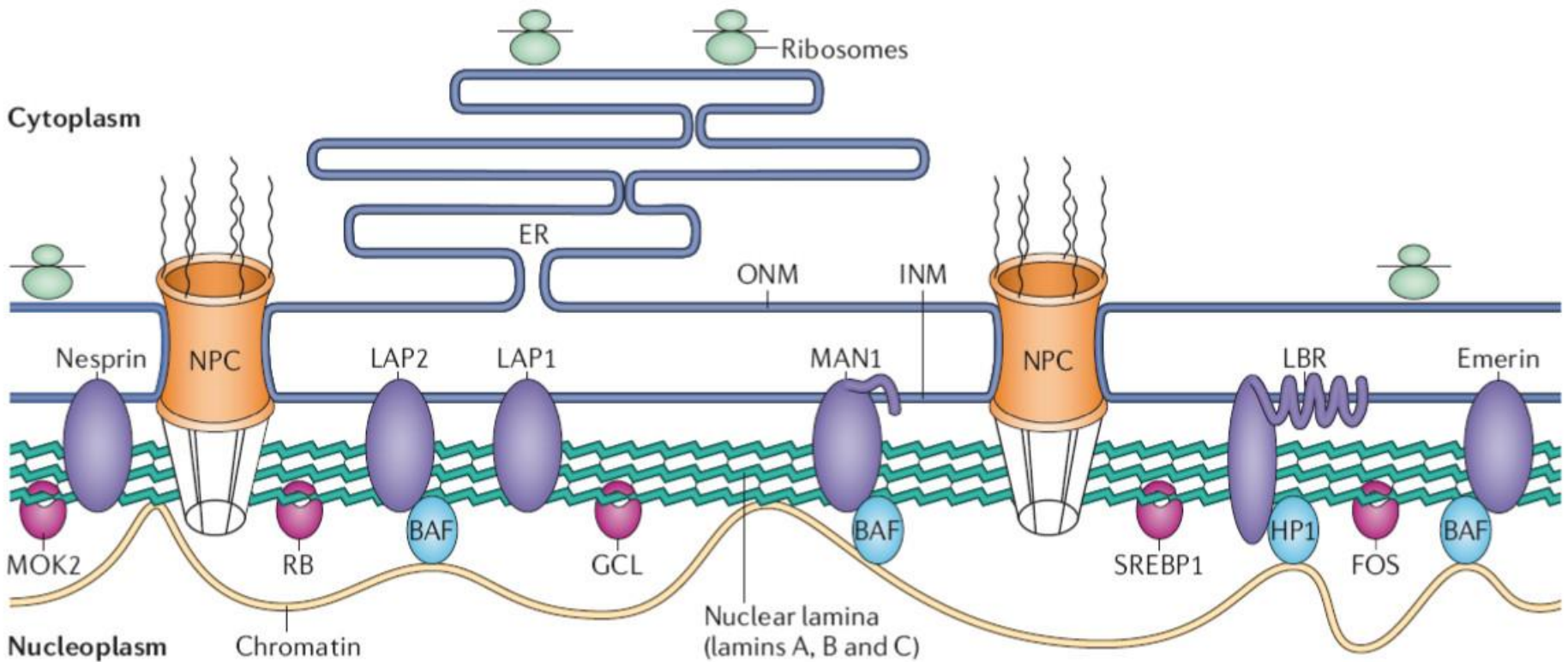




- Ядерная ламина (30-100 нм) представляет собой слой белков под внутренней ядерной мембраной и состоит из белков ламинов А-и В-типа и ряда интегральных белков внутренней ядерной мембраны, таких как рецептор ламина В (LBR), эмерин, а также различных изоформ ламин-связанных полипептидов 1 (LAP1) и других белков
- Молекулярная масса ламина А 74 кДа, ламина В 67 кДа, ламина С - в 65 кДа.
- Функция ламинов нарушена при ряде наследственных заболеваний, например, мутации и вариации гена LMNA ассоциированы с мышечной дистрофией Эмери-Дрейфуса, связанной с потерей функции emerin-lamin A/C комплекса, семейной частичной липодистрофией, конечностно-поясной мышечной дистрофией, дилатационной кардиомиопатией, болезнью Шарко-Мари-Тута и синдромом прогерии Хатчинсона-Гилфорда. Синдром прогерии, исключительно редкое расстройство, вызывается синтезом ламина А неправильной формы, называемой прогеринном.

# Ядро, окрашенное антителами к ламину В1 и В2

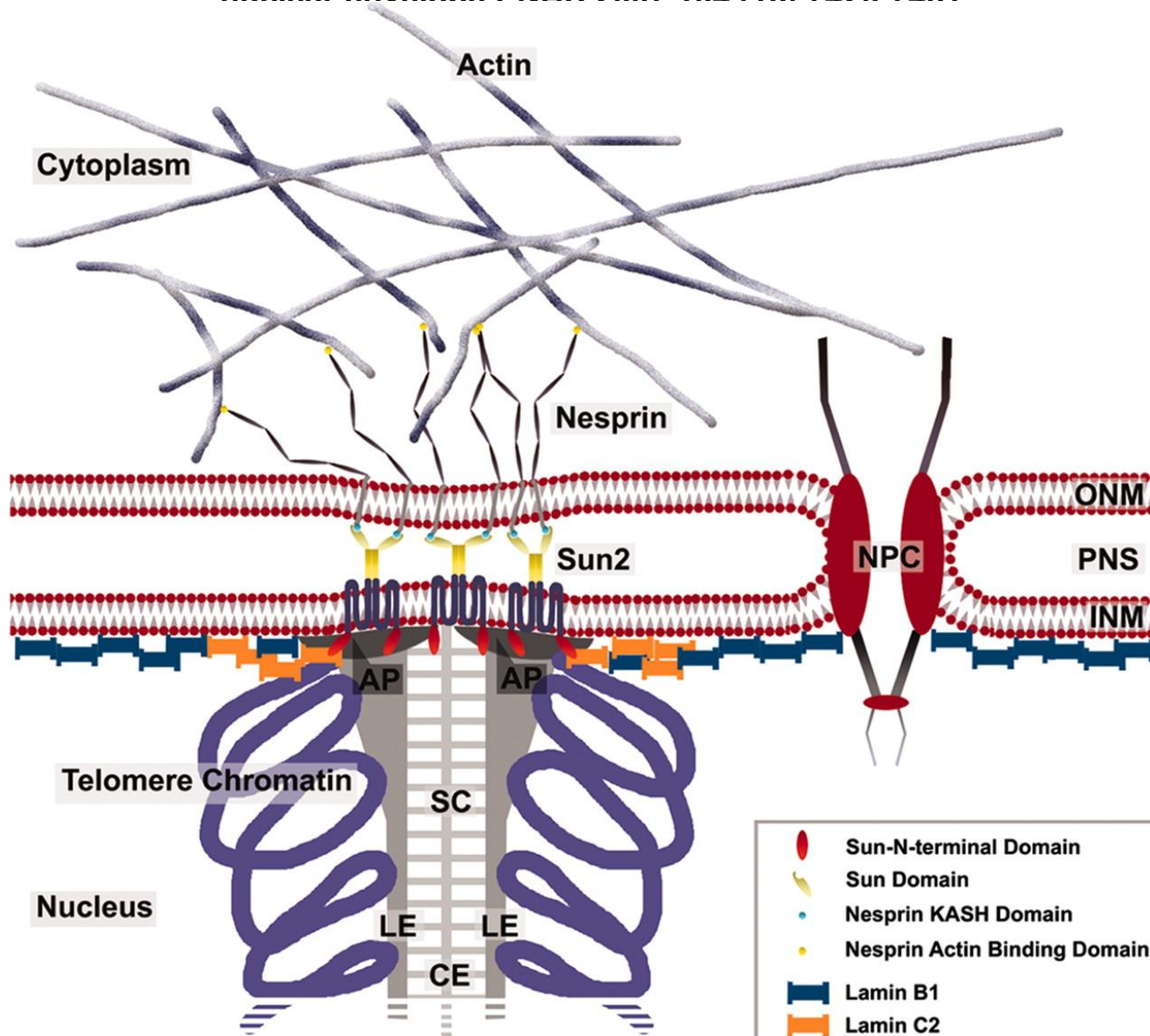




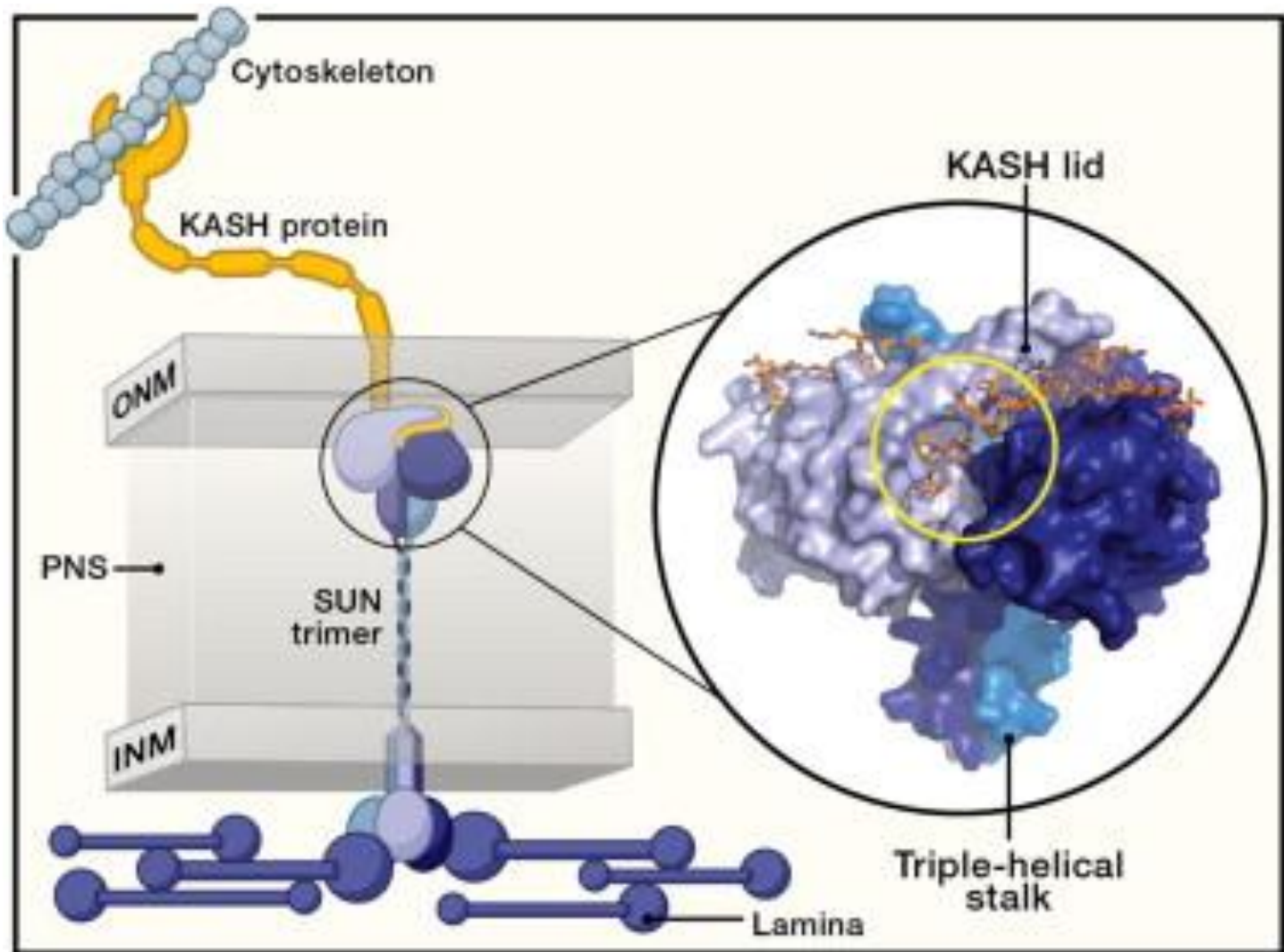
В состав ядерной ламины входят белки: несприн, эмерин, ламинассоциированные белки 1 и 2, рецептор ламина В и белок МАН 1 (nesprin, emerlin, lamina-associated proteins 1 and 2 (LAP1 and LAP2, the lamin B receptor (LBR) and MAN1). Факторы транскрипции прикрепляются к ядерной ламине изнутри. Среди них: ретинобластомный фактор регуляции и другие (retinoblastoma transcriptional regulator (RB), germ cell-less (GCL), sterol response element binding protein (SREBP1), FOS and MOK2). Barrier to autointegration factor (BAF) – белок, который прикрепляется к ядерной ламине и некоторым из перечисленных белков. Регуляторный белок 1 (HP1- Heterochromatin protein1 ) прикрепляется к хроматину и LBR. Henrique Douglas M Coutinho et al. *Immunity & Ageing* 2009, **6**:4



Johannes Schmitt, Ricardo Benavente, Didier Hodzic, Christer Höög, Colin L. Stewart, and Manfred Alsheimer Transmembrane protein Sun2 is involved in tethering mammalian meiotic telomeres to the nuclear envelope *PNAS* 2007 104 (18) 7426-7431

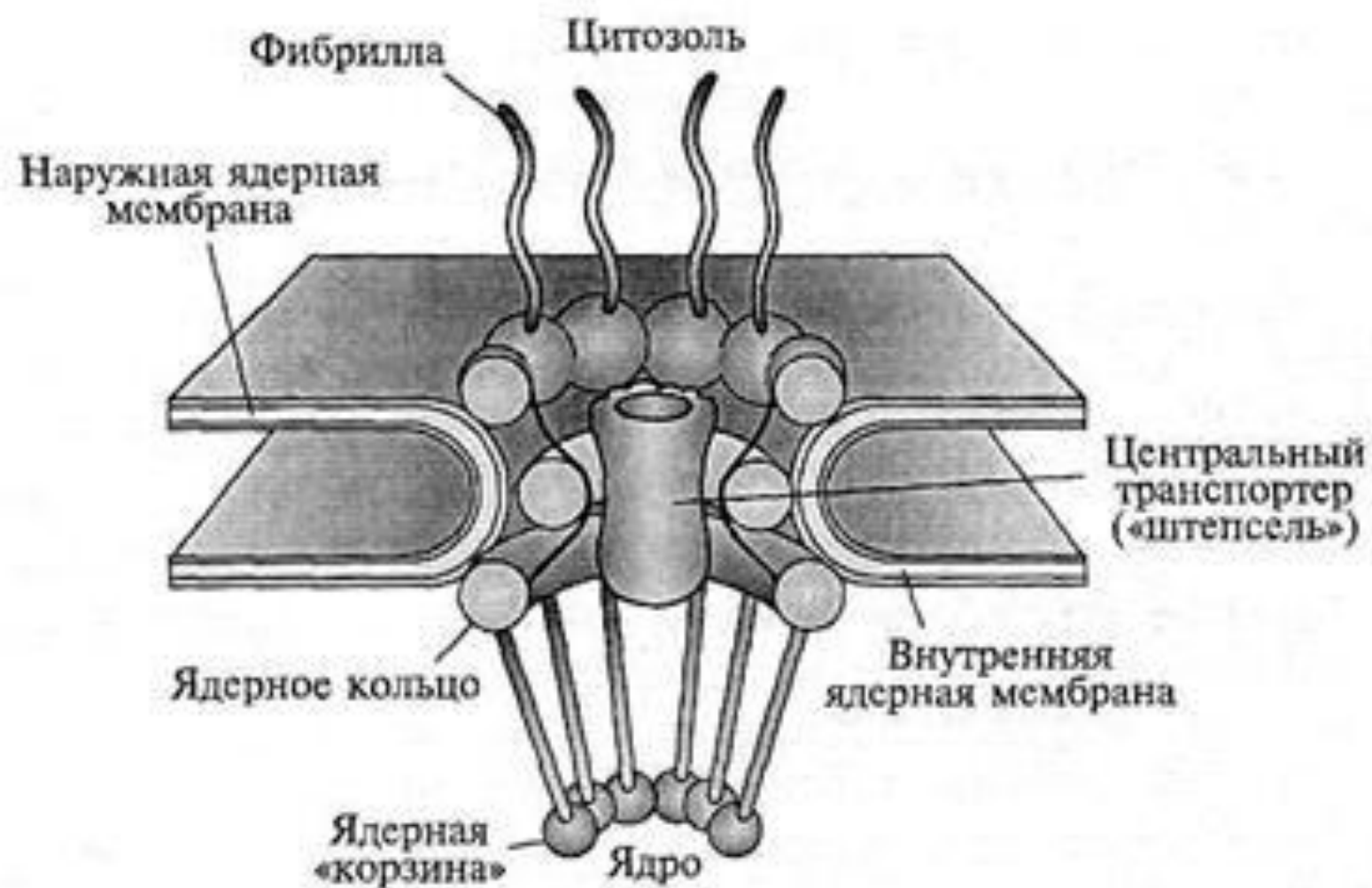


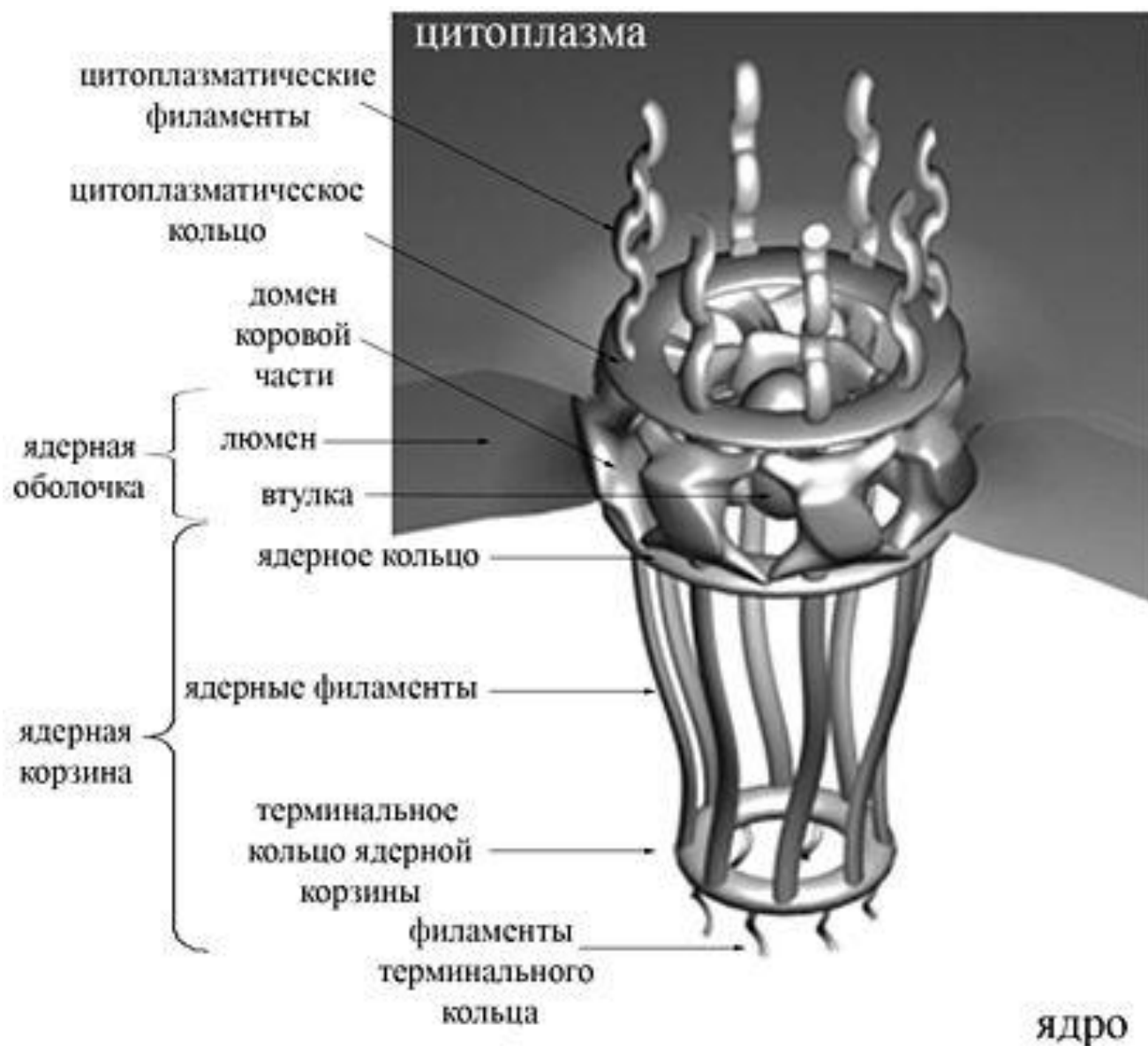
AP, attachment plate; CE, central element of the SC (synaptonemal complex); NPC, nuclear pore complex; PNS, perinuclear space; ONM, outer nuclear membrane.



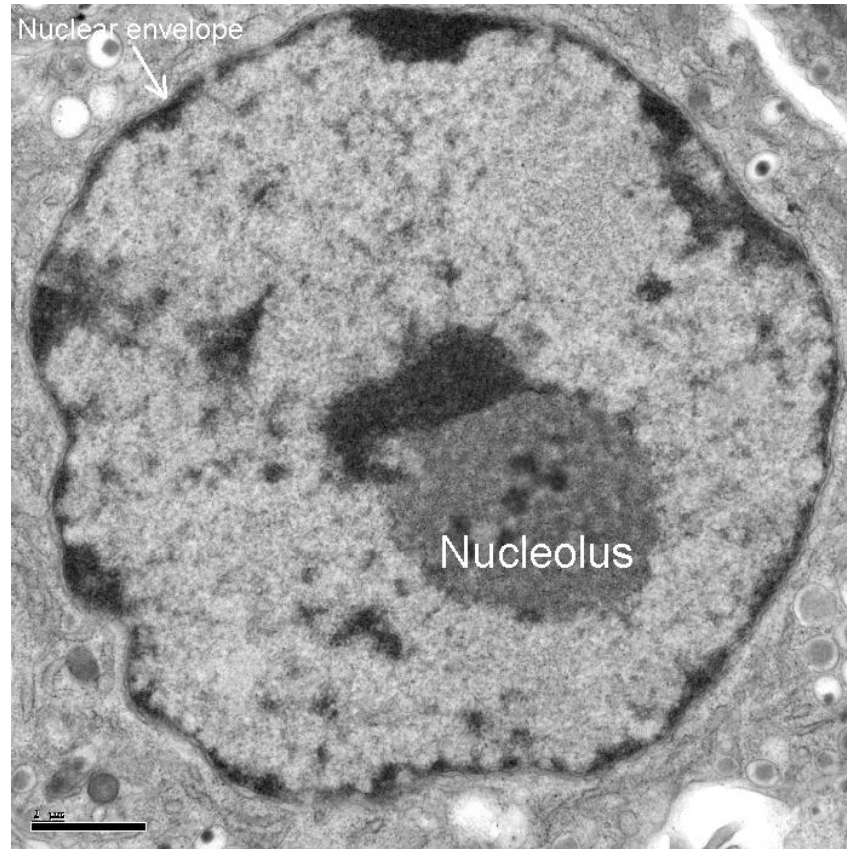
Brian Burke It Takes KASH to Hitch to the SUN  
Cell Volume 149, Issue 5, 25 May 2012, Pages 961–963



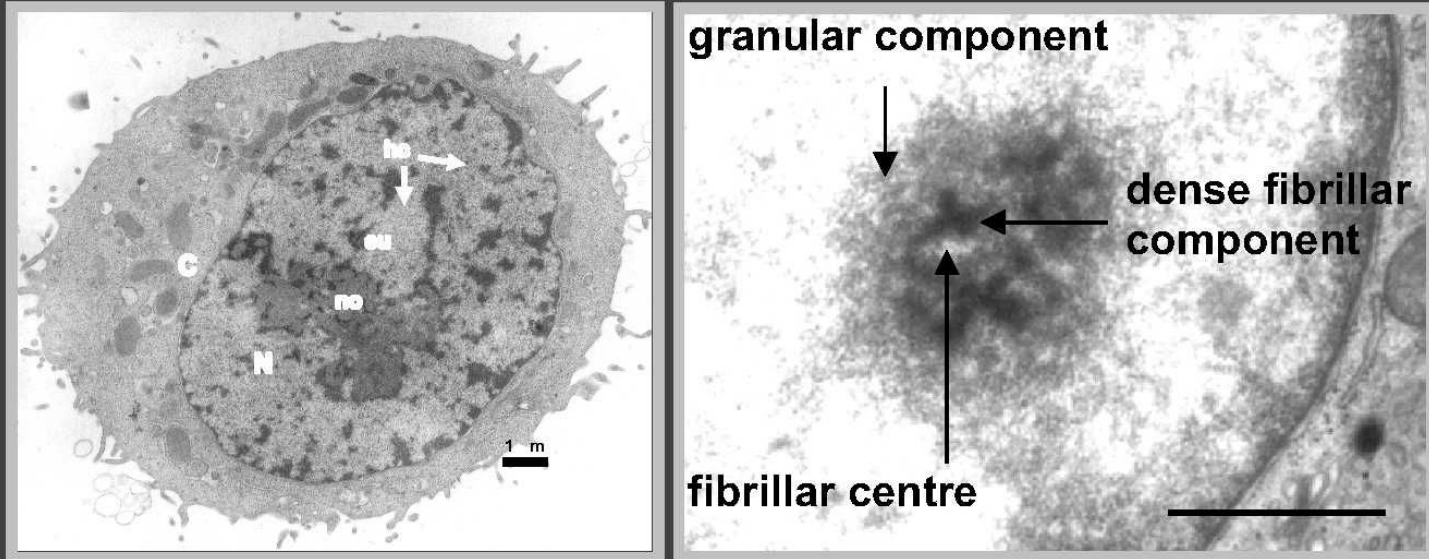




Ядрышко (1-5 нм в диаметре) - место синтеза рибосом на участках хромосом, содержащих гены рибосомальной РНК (рРНК), так называемых ядрышковых организаторах (ЯОР) У человека ЯОР расположены в коротких плечах 13, 14, 15, 21 и 22 хромосом

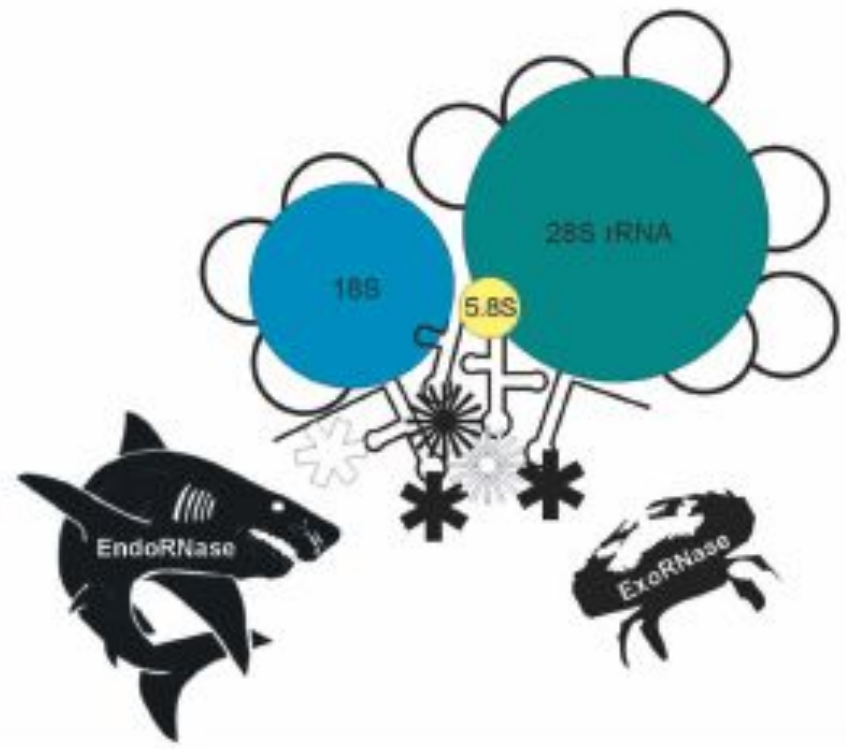
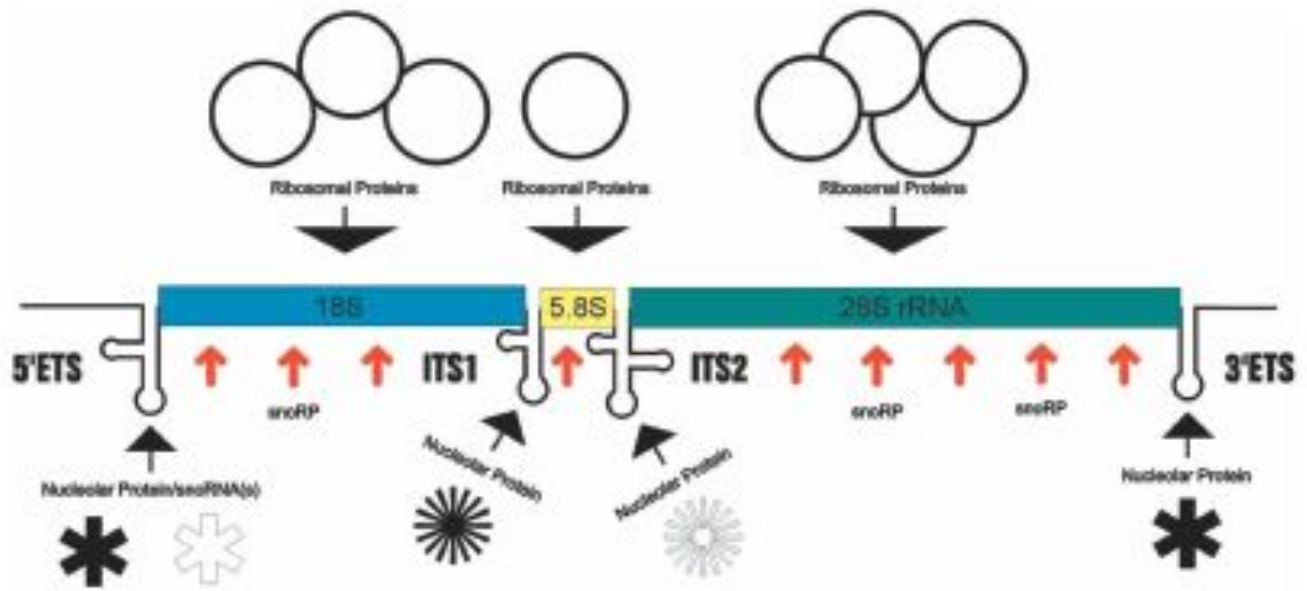


# Ultrastructure of the nucleolus

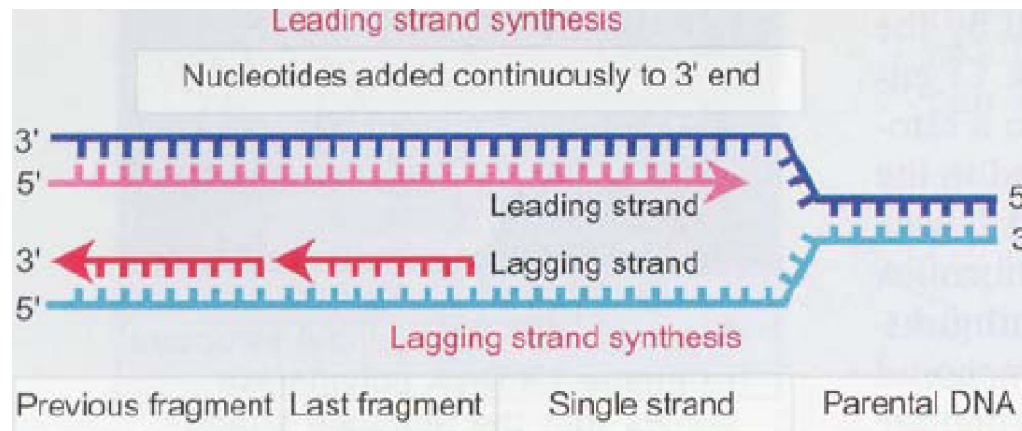


Гранулярный компонент – представляет собой гранулы 15-20 нм и расположен на периферии ядрышка  
Фибриллярный компонент содержит нити толщиной 100 – 200 нм  
Фибриллярные центры – участки скопления фибрилл с низкой электронной плотностью, окруженные зоной фибрилл с высокой электронной плотностью (плотный фибриллярный компонент)

- У человека гены, кодирующие рРНК, как и у других организмов, организованы в группы тандемных повторов, расположенных в центральных областях короткого плеча 13, 14, 15, 21 и 22-й хромосом.
- 80S рибосома эукариот состоит из большой 60S субъединицы (построенной на основе трех молекул рРНК — 5S, 5,8S и 28S) и малой 40S субъединицы (построенной на основе 18S рРНК).
- У эукариот 18S, 5.8S и 25/28 рРНК ко-транскрибируются РНК-полимеразой I, в то время как ген 5S рРНК транскрибируется РНК-полимеразой III.

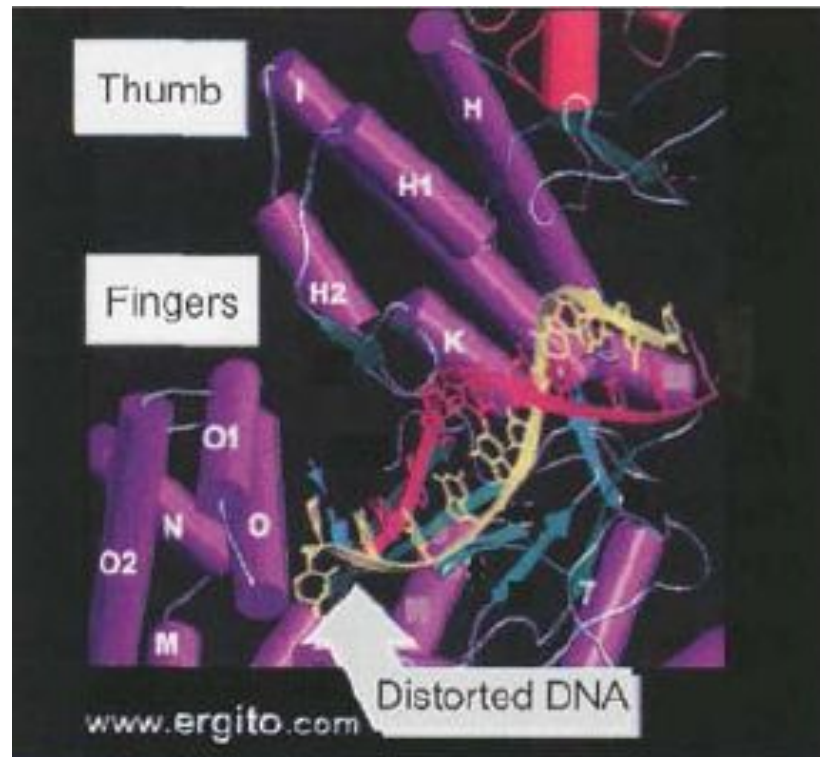


# Полуконсервативный синтез ДНК





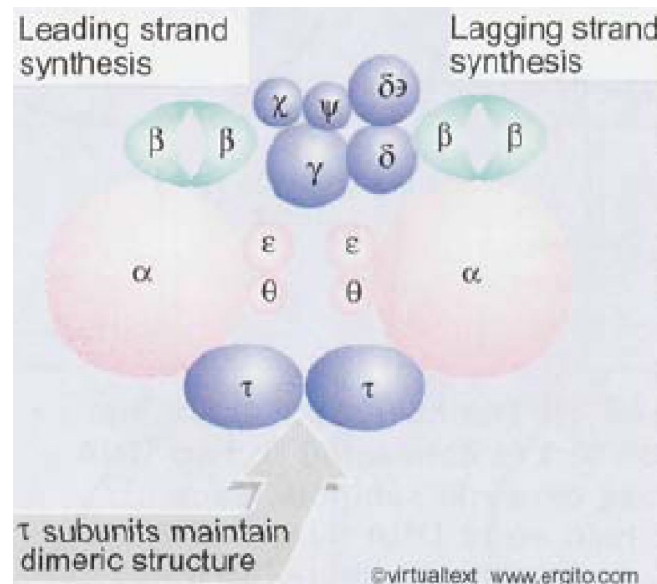
# ДНК-полимераза бактериофага T7



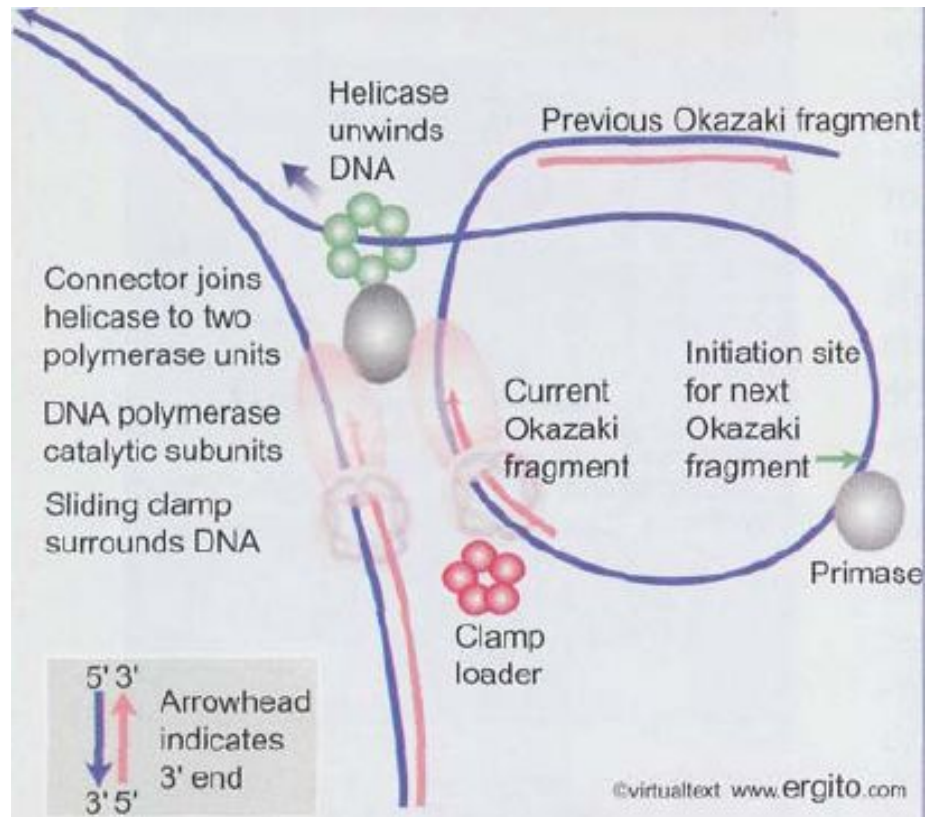
## ДНК-полимеразы прокариот на примере *E. coli*

	ДНК-пол -I	ДНК-пол -II	ДНК-пол -III
Молек. масса	103 кД	120 кД	900 кД
Колич. субъединиц	1	1	10
Скорость синтеза	600 нукл/мин	30 нукл/мин	60 000 нукл/мин
Количество молекул в клетке	400	100	1--20

# Схема ДНК-полимеразы III бактериальной клетки



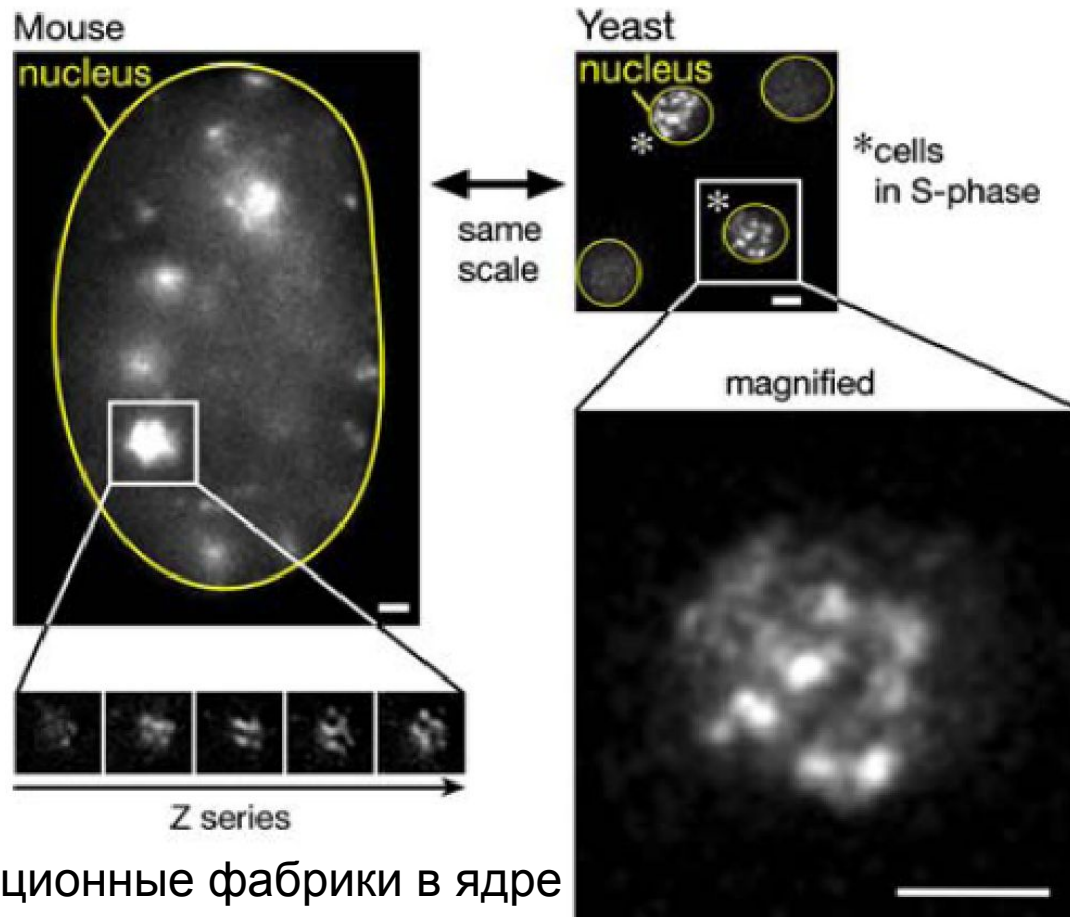
# Схема репликативной вилки



## Eukaryotic DNA polymerases undertake either replication or repair

DNA polymerase	Function	Structure
	High fidelity replicases	
$\alpha$	Nuclear replication	350 kD tetramer
$\delta$	"	250 kD tetramer
$\epsilon$	"	350 kD tetramer
$\gamma$	Mitochondrial replication	200 kD dimer
	High fidelity repair	
$\beta$	Base excision repair	39 kD monomer
	Low fidelity repair	
$\zeta$	Thymine dimer bypass	heteromer
$\eta$	Base damage repair	monomer
$\iota$	Required in meiosis	monomer
$\kappa$	Deletion and base substitution	monomer

## Репликационные фабрики в ядре мыши и дрожжей



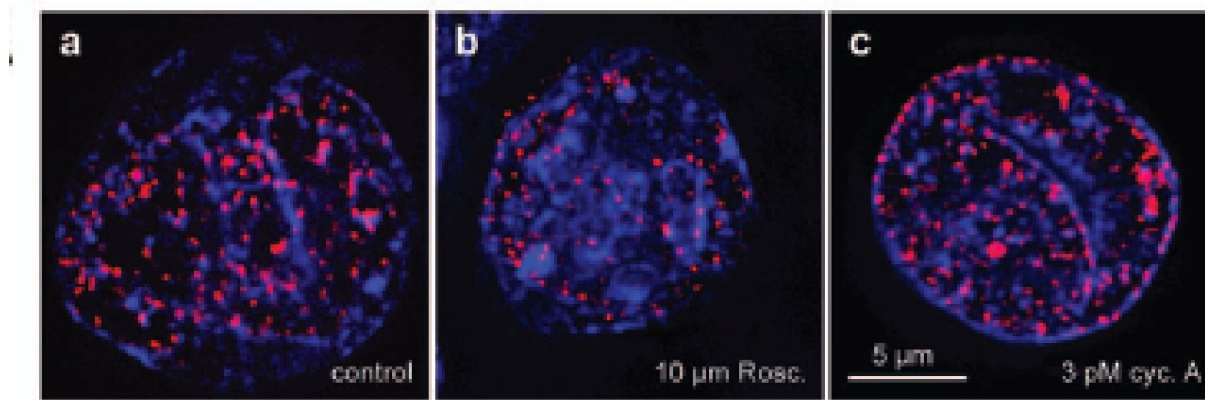
Крупные репликационные фабрики в ядре мыши составлены из нескольких мелких

В ядрах дрожжей содержится 15-20 репликационных фабрик

# Репликационные фабрики в ядрах СНО, активированных в экстракте ооцитов шпорцевой лягушки *Xenopus laevis*

В клетках эукариот содержится 100-1000 репликационных фабрик  
в каждой фабрике 10-100 репликонов.

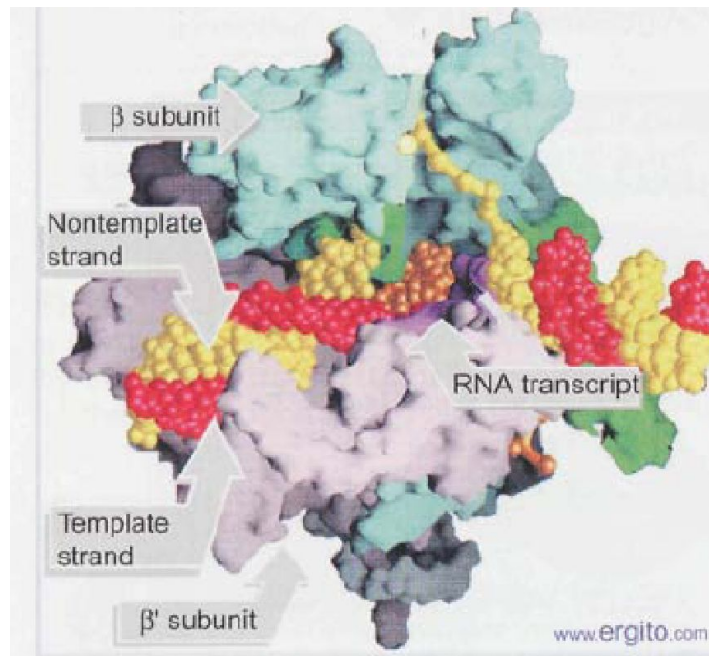
В клетках мыши каждый репликон содержит около 1 тыс. пар оснований



Roscovitine – ингибитор Cdk  
Сус. А – циклин А



# Пространственная модель РНК-полимеразы прокариотической клетки

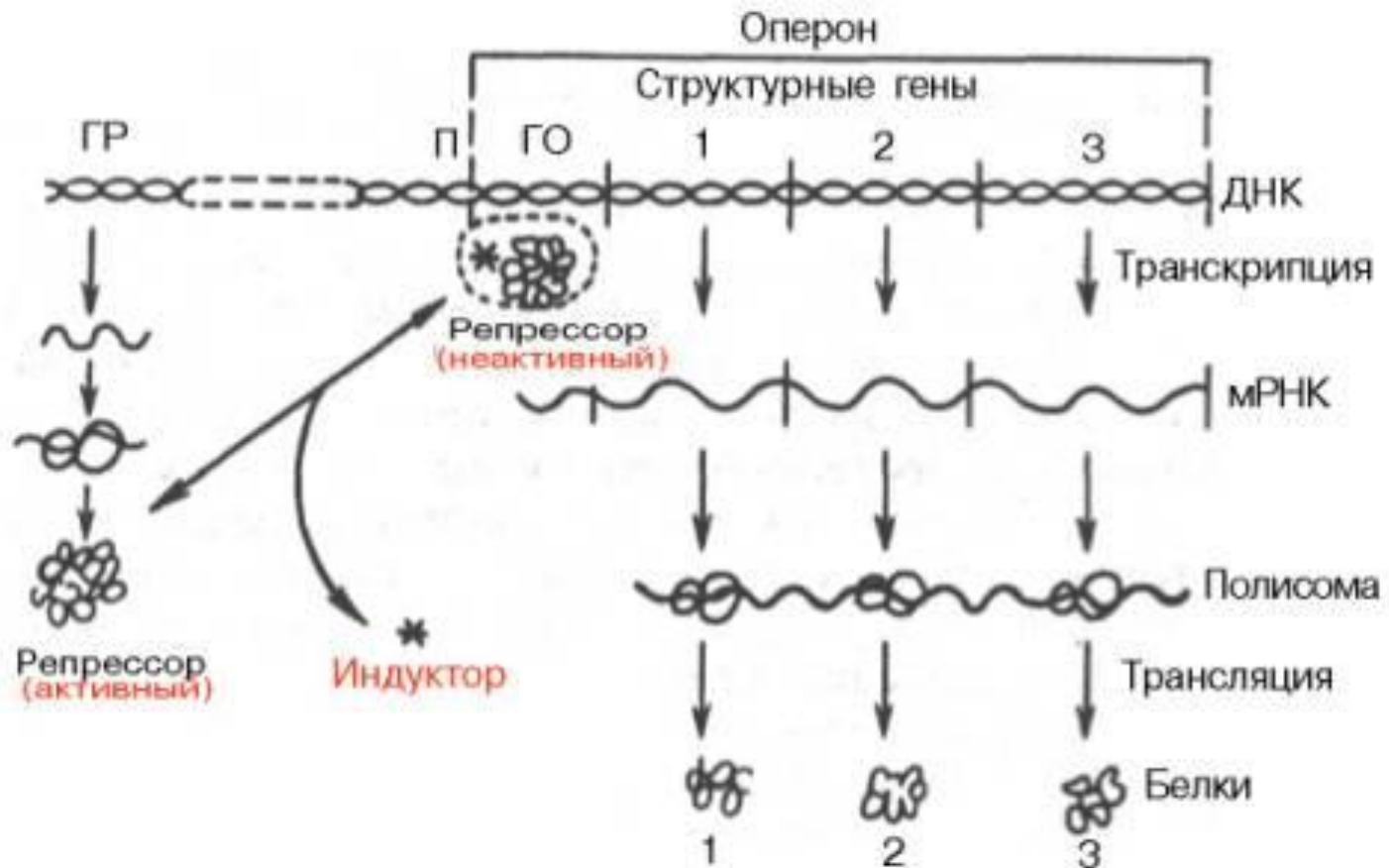


**Figure 9.8** The  $\beta$  (cyan) and  $\beta'$  subunit (pink) of RNA polymerase have a channel for the DNA template. Synthesis of an RNA transcript (copper) has just begun; the DNA template (red) and coding (yellow) strands are separated in a transcription bubble. Photograph kindly provided by Seth Darst.

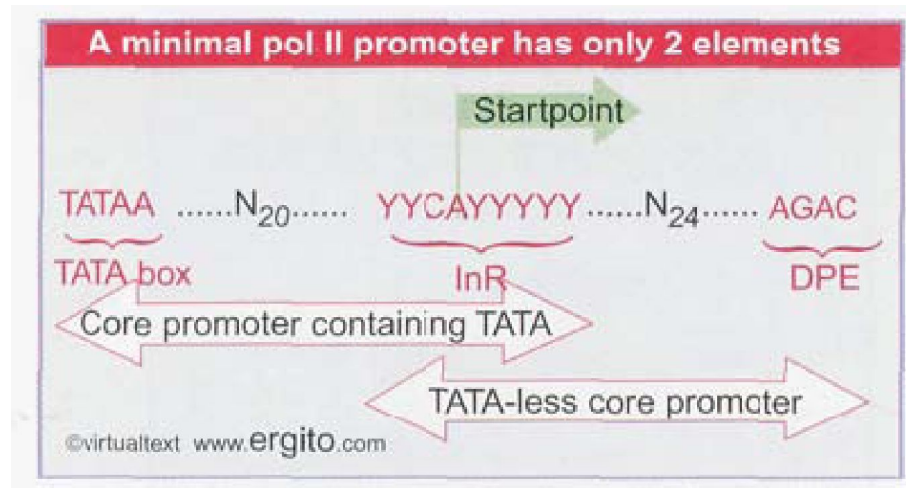
# Пространственная модель РНК-полимеразы II клетки дрожжей (12 субъединиц)



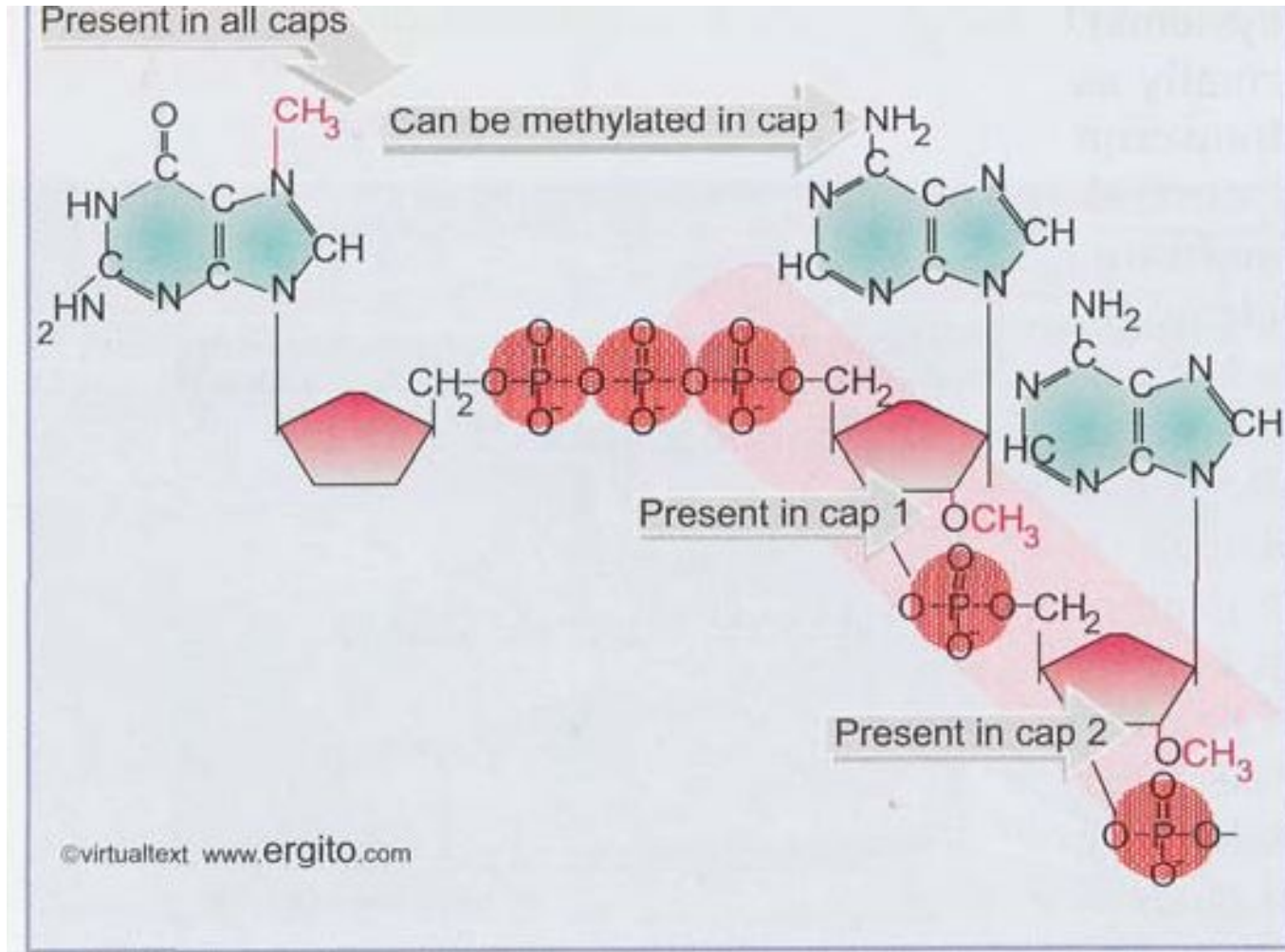
# Синтез иРНК у прокариот



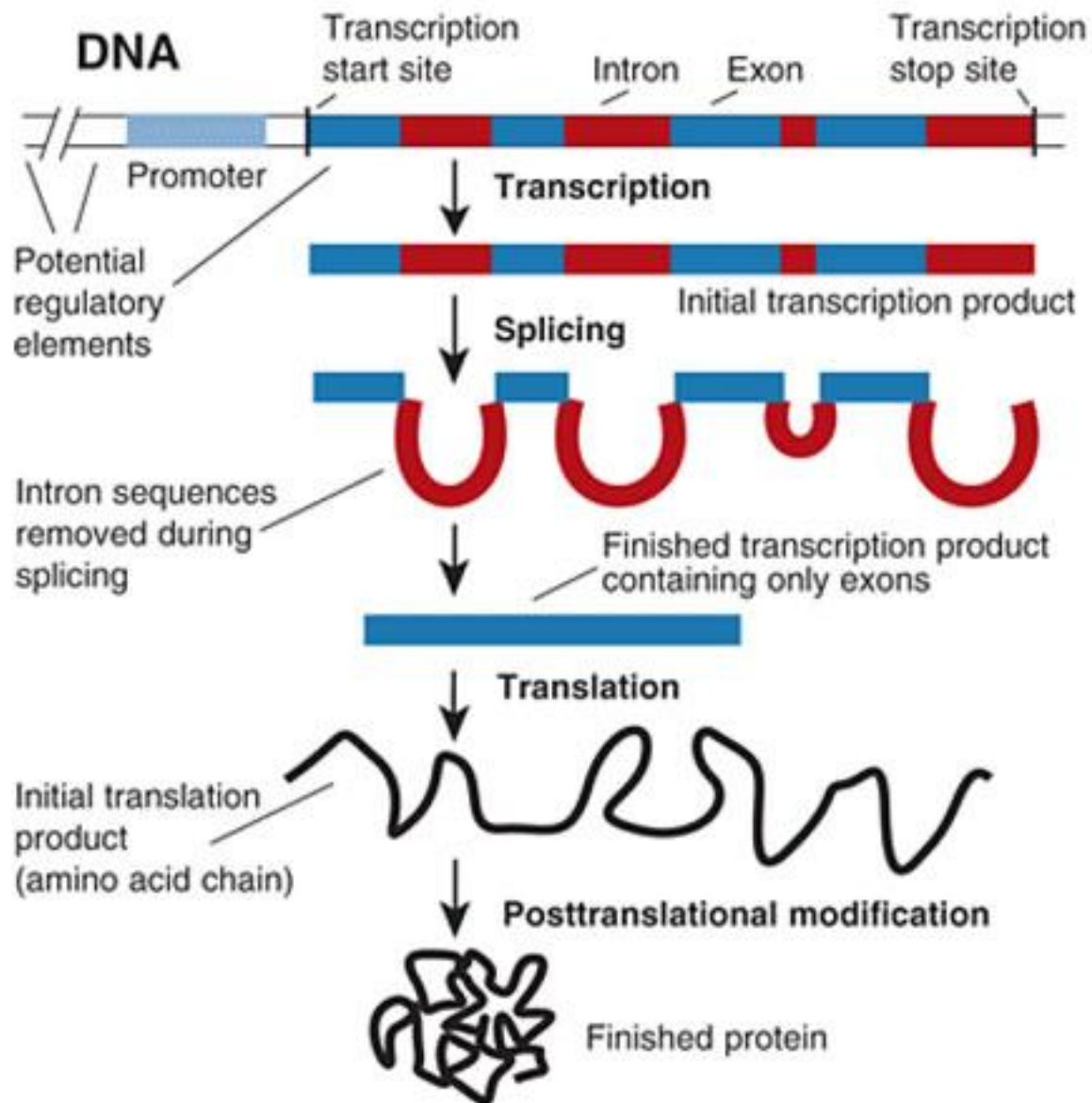
# Промотор для РНК-полимеразы II



# Кэп (7-метилгуанозин) на 3' конце эукариотической мРНК

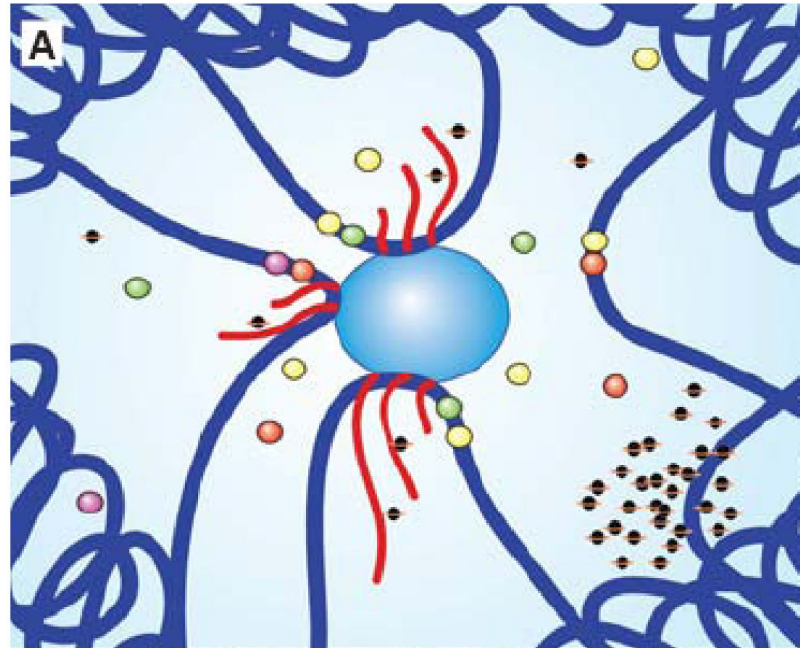


# Схема сплайсинга





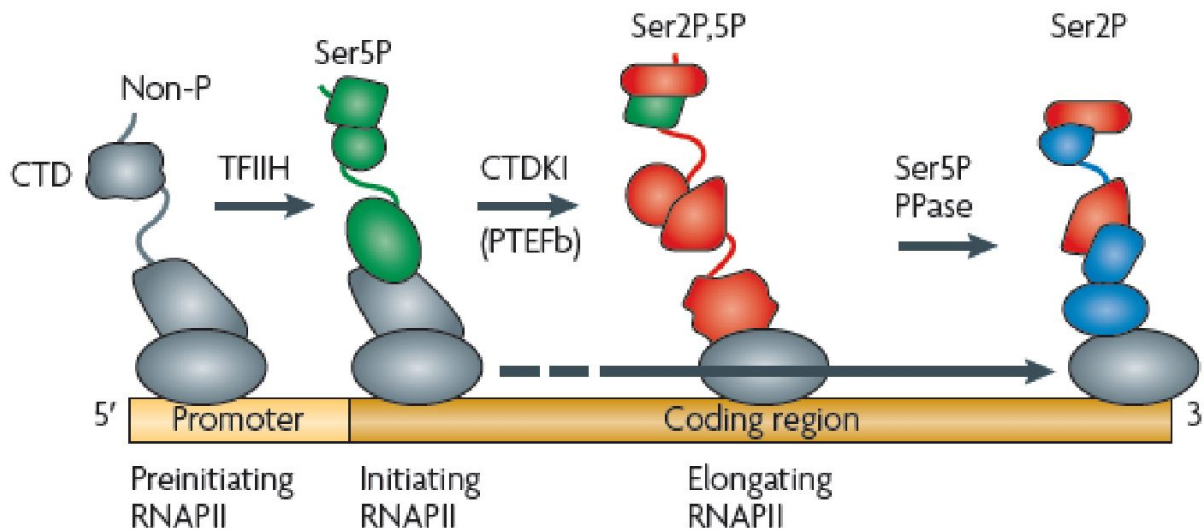
# Схема строения транскрипционной фабрики



Диаметр фабрики – 56, 75 нм, по данным разных авторов

В клетках HeLa приблизительно  
8000 фабрик RNAPII и 2000 RNAPIII

## Схема изменений в состоянии фосфорилирования большой субъединицы РНК-полимеразы -II процессе транскрипции



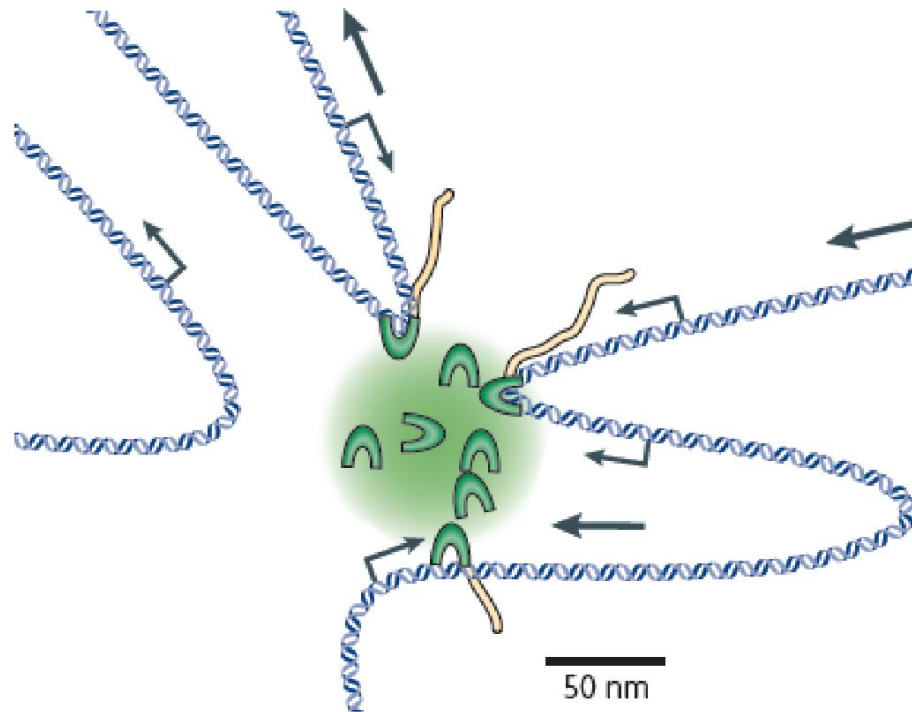
Большая субъединица ( RPB1) полимеразы RNAP II имеет С-терминальную область (CTD), состоящую из 52 tandemных серинбогатых повторов, которые могут быть посттрансляционно фосфорилированы.

Изначально RNAP II нефосфорилирована, затем, в процессе инициации Ser5 фосфорилируется с помощью фактора транскрипции TFIIF.

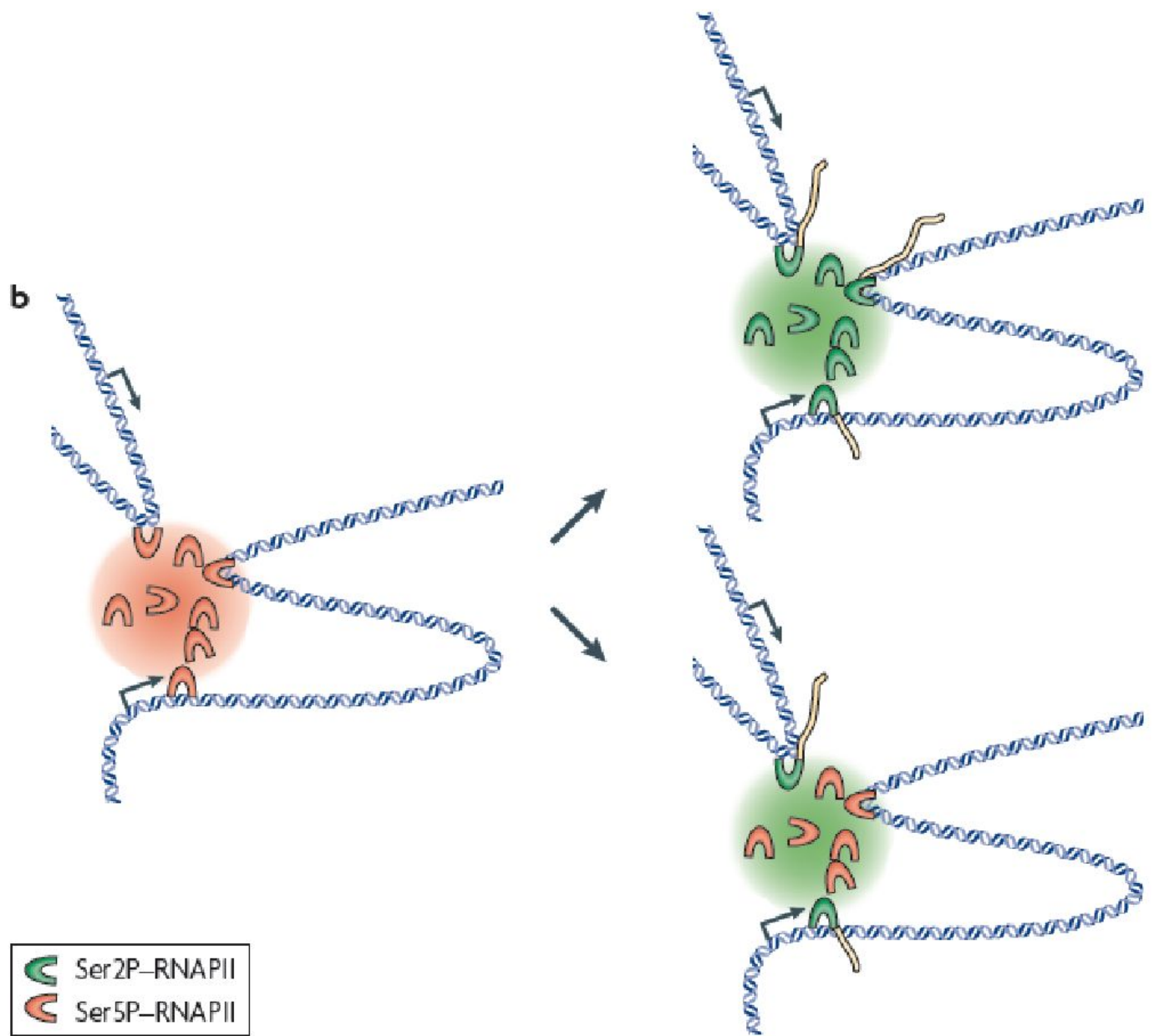
В процессе элонгации наблюдается Фосфорилирование серина Ser2 киназой CTDKI, которая является частью фактора элонгации PTEFb.

На завершающем этапе элонгации происходит дефосфорилирование по Ser5 с помощью протеинфосфатазы. Фосфорилирование Ser7 необходимо для транскрипции малых ядерных РНК.

# Схема транскрипционной фабрики



Зеленым цветом отмечены 8 молекул  
РНК-полимеразы, желтым - РНК

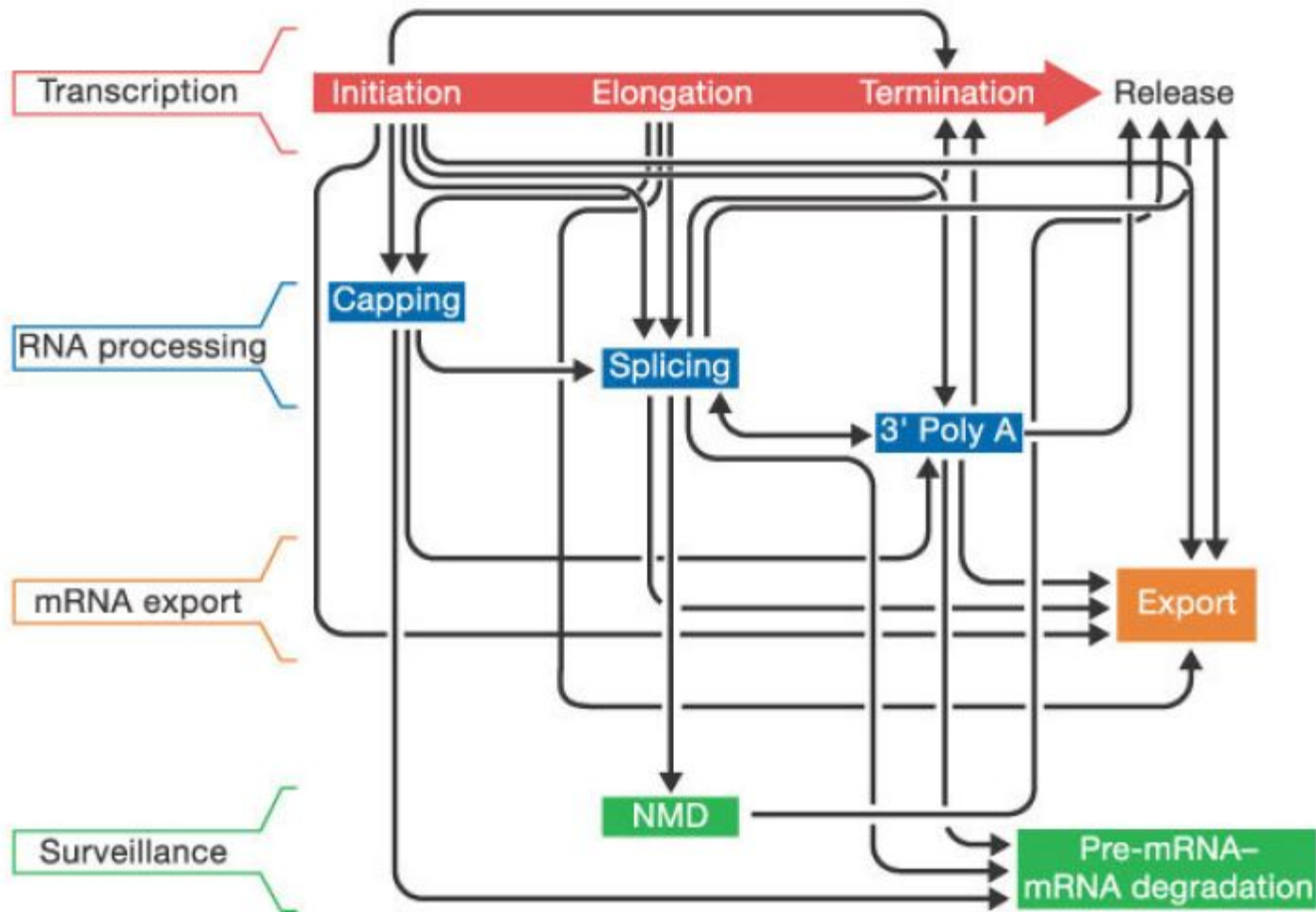


# Две возможные схемы сплайсинга генов, транскрибируемых на двух транскрипционных фабриках



с – транскрипция двух генов идет на общей транскрипционной фабрике  
в - транскрипция двух генов идет на разных транскрипционных фабриках,  
объединение в одну мРНК идет за счет факторов сплайсинга (желтые кружочки)

# Transcription

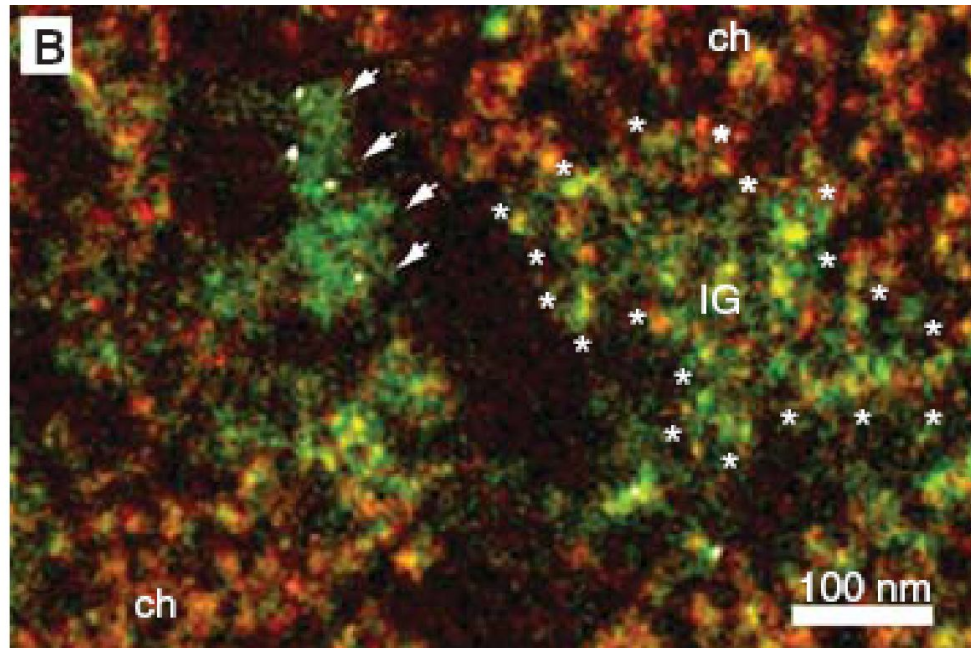


From ???

Taken from  
???



# Транскрипционные фабрики в клетках HeLa



Транскрипционные фабрики указаны стрелочками, интерхроматиновые гранулы (сплайсосомы) - звездочками

# Транскрипционные фабрики в клетках бактерий

**Pol-GFP factories**

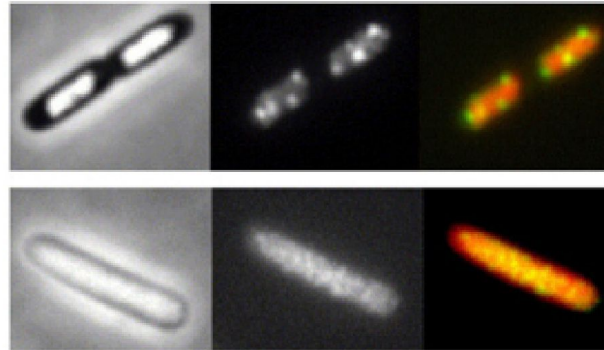
**Pol-GFP** in 3-4 foci

Rifampicin  
destroys foci,  
disperses **DNA**

cell, **DNA**

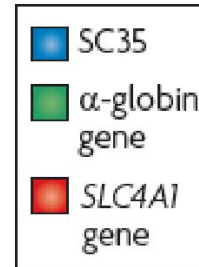
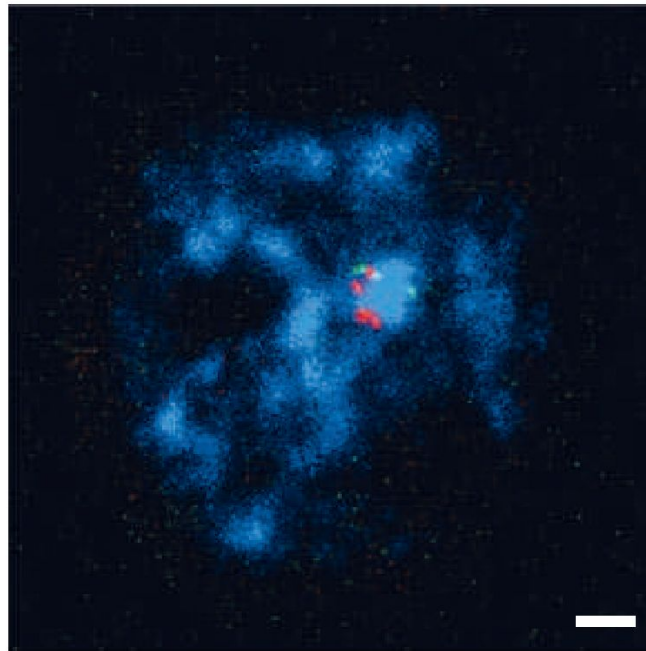
**pol-GFP**

merge



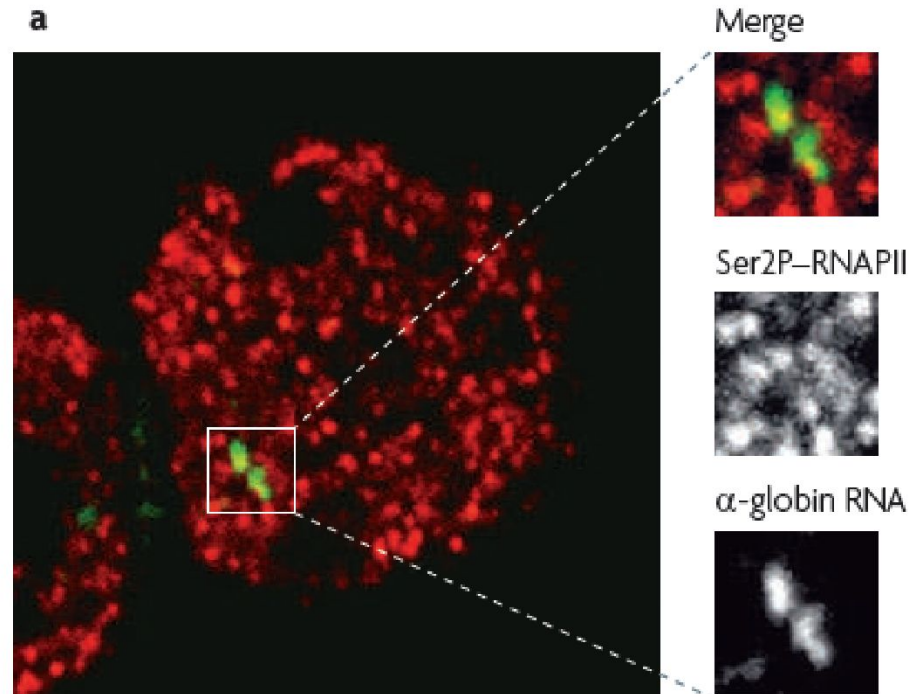
# Транскрипция двух генов в эритроблестах человека

б



SC35 – фактор сплайсинга

## Транскрипция глобиновых генов в эритроблестах человека

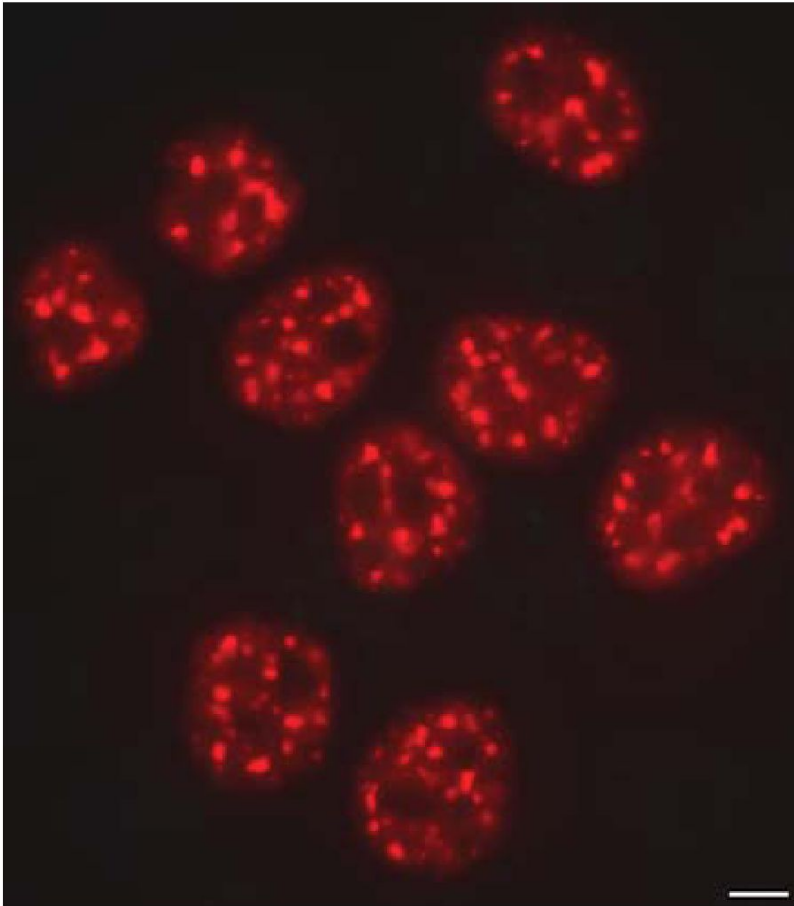


Красный цвет – РНК-пол II

Зеленый – РНК

Два глобиновых гена транскрибируются на разных полимеразных фабриках

# Интерхроматиновые гранулы (speckles, 20-25 нм) в клетках HeLa

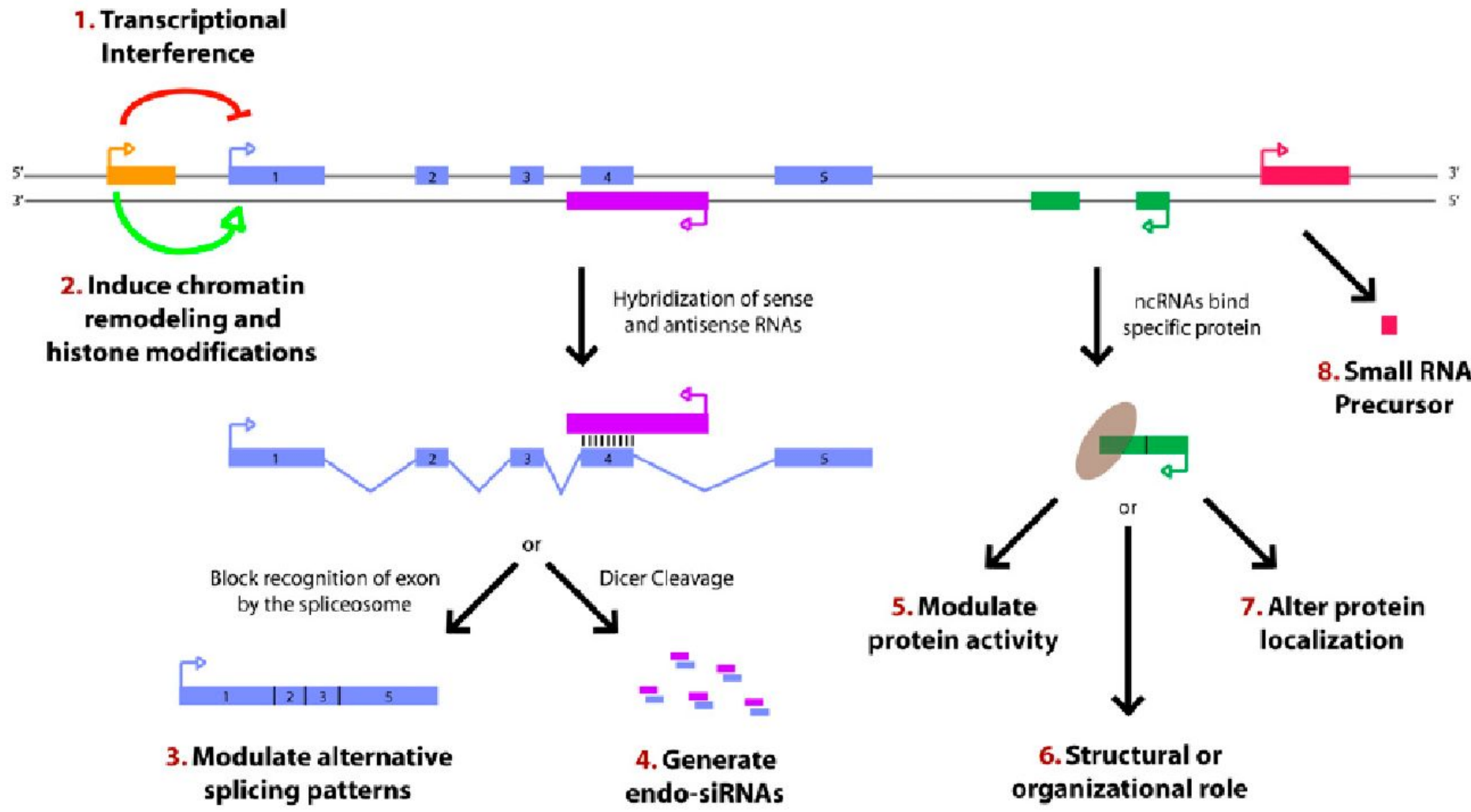


Гранулы содержат мРНК  
и факторы сплайсинга

Размер черточки – 5 мкм

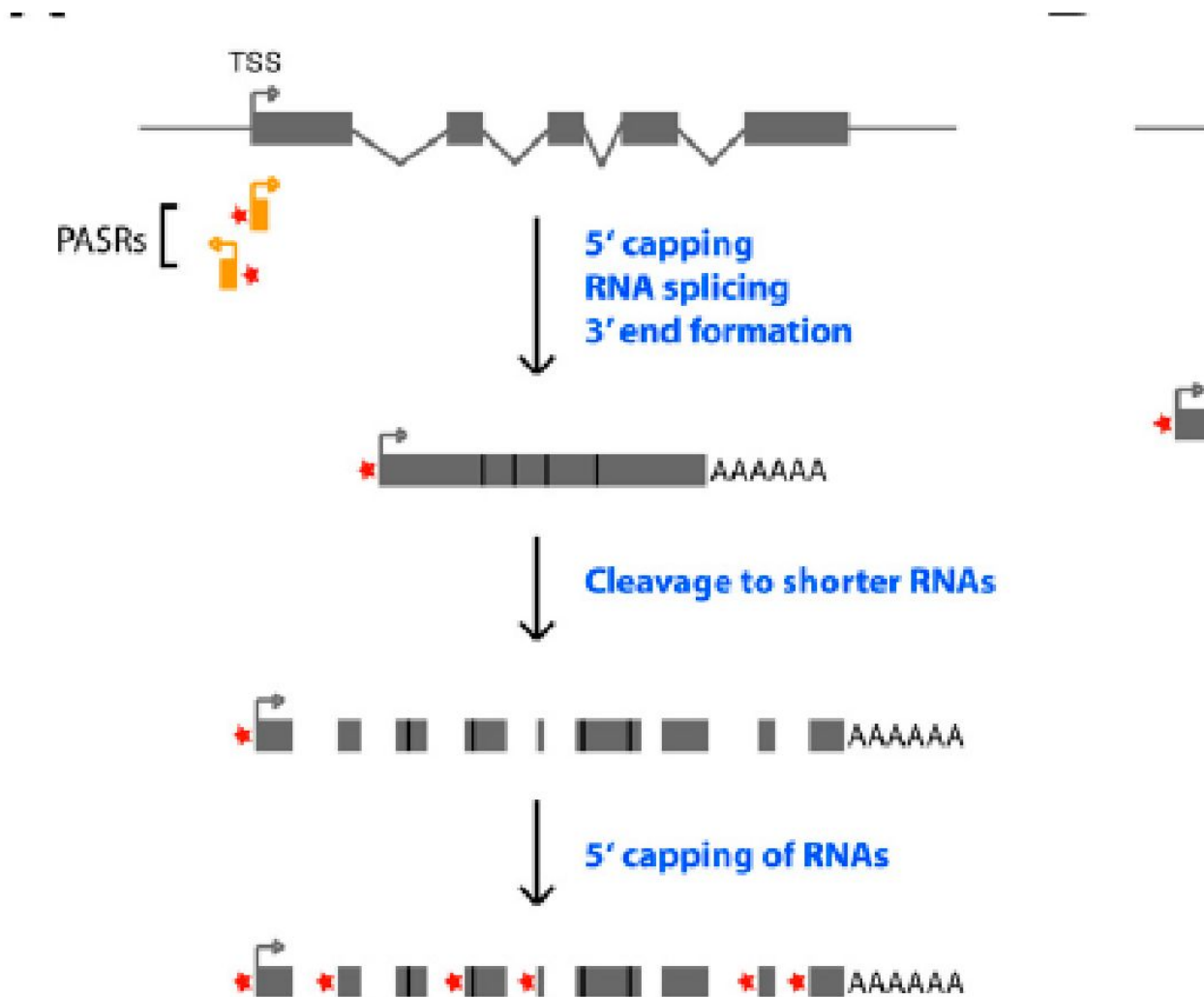


# Возможные функции некодирующих РНК (нкРНК) и малых интерференционных РНК (миРНК)

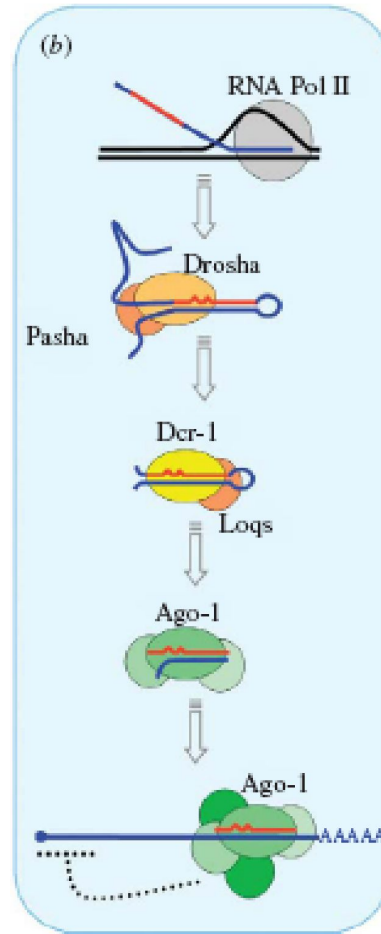


**Small interfering RNA (siRNA)**

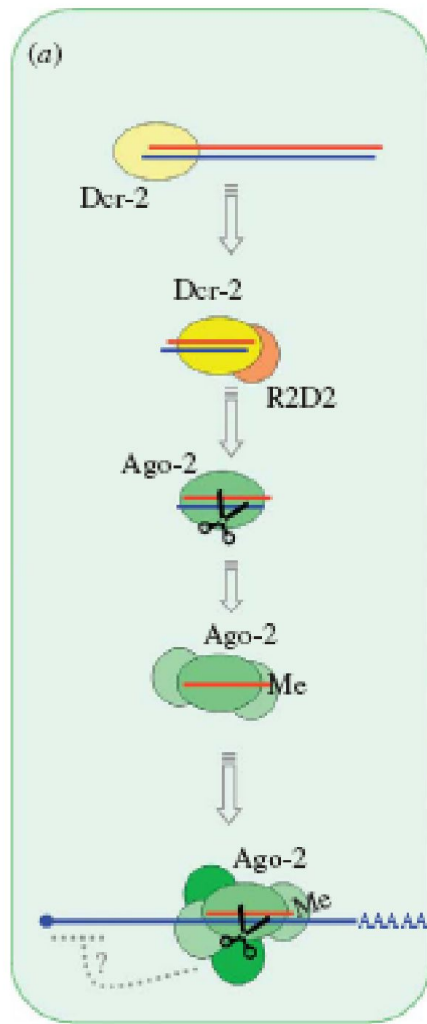
# Схема образования малых ядерных РНК путем разрезания нк РНК



# Регуляция трансляции с помощью микро РНК (miRNA)

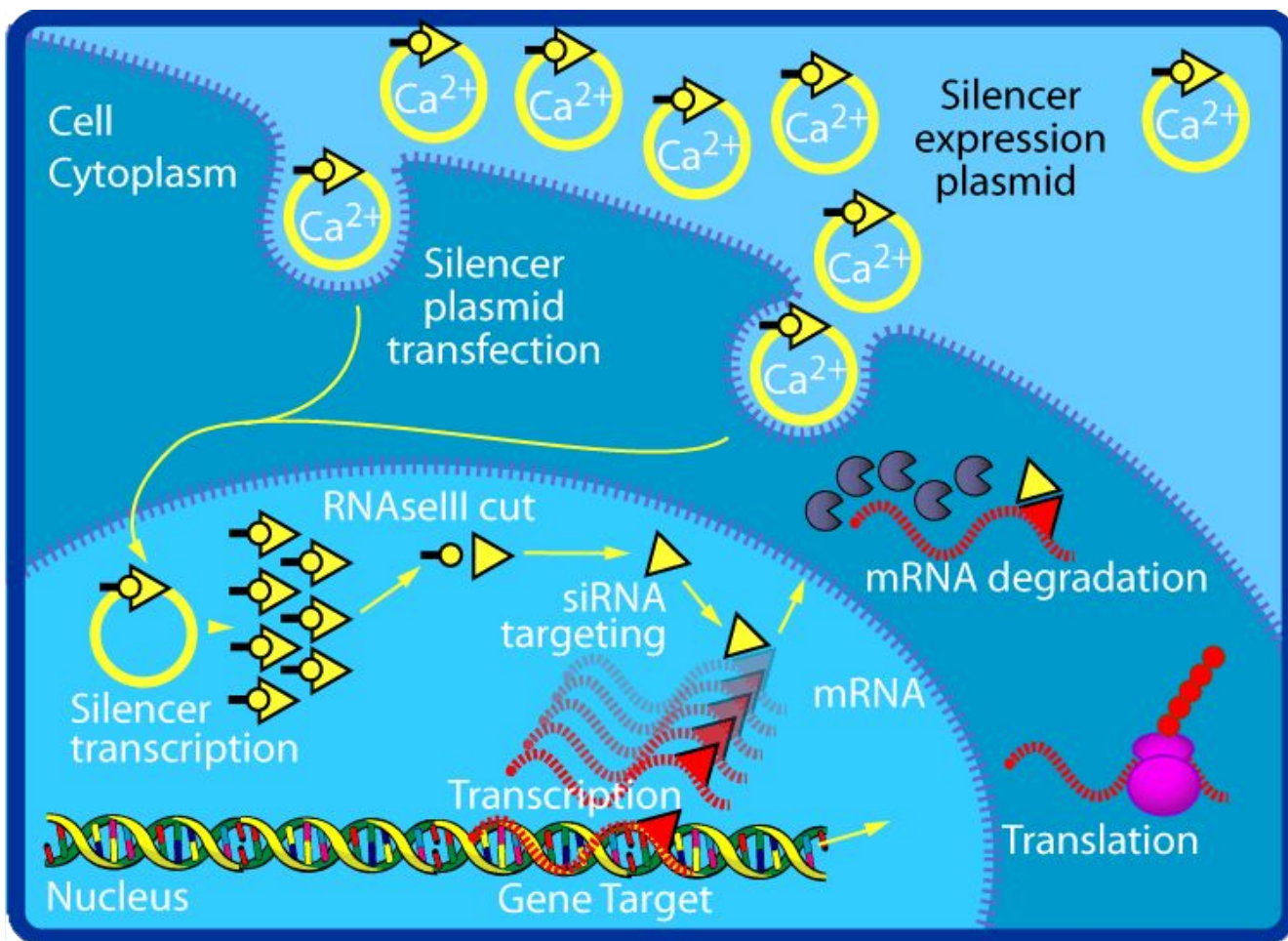


Предшественники miRNA транскрибируются и подвергаются процессингу РНКазами Drosha и Dicer-1 до зрелой miRNA. Последняя загружается в комплекс RISC, содержащий фермент Argonaute-1, который присоединяется к мРНК и привлекает ряд других белков – ингибиторов трансляции



РНКаза Dicer-2 разрезает двухцепочечную dsRNA на фрагменты малых интерфенирующих РНК (siRNA), которые попадают в ферментный комплекс RISC (RNA-induced silencing complex) и подвергают деградации РНК вируса с помощью белка Argonaute-2

Малые ингибиторные РНК (20-25 нуклеотидов) или small interfering RNA (siRNA) как средство для избирательного ингибирования экспрессии генов



# Гипотетическая модель участия длинных некодирующих РНК в регуляции транскрипции, как матрицы, на которой собираются комплексы белков, регулирующие транскрипцию

