Молекулярная биология. Лекция 1

Генетическая информация

Репликация ДНК

М.А. Волошина СУНЦ НГУ 2008

Молекулярная биология

наука об **информационных процессах** в клетке, протекающих на молекулярном уровне

- Потенциальное разнообразие белков огромно – $\mathbf{20^n}$,

  где **n** – длина цепочки (в среднем 300 а.к.)

- Каждый организм синтезирует лишь малую часть из этого многообразия – белки с **определенной первичной последовательностью**

Откуда он знает – какие?

Генетическая информация

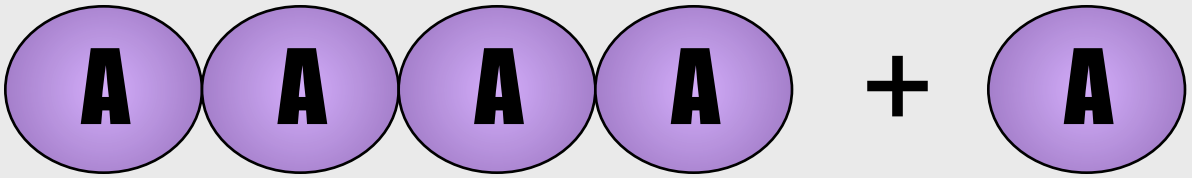
- вся информация о строении клеток и организма в целом, записанная в молекулах ДНК

- Необходима для синтеза всех **НЕрегулярных** полимеров

Принципы передачи информации

1. **Матричный**
2. **Усиления** в результате многократного копирования

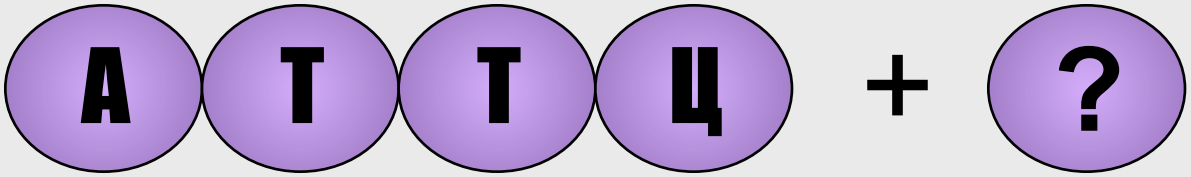
- Вспомним сначала, что нужно для синтеза **регулярного** полимера – например, полисахарида:



- мономеры
- фермент
- АТФ

1. Матричный принцип

- Что нужно для синтеза **НЕрегулярного** полимера?



- Все то же самое

+ **информация**

Кто отвечает на вопрос?

Молекула-матрица

- Молекула, у которой фермент «спрашивает» какой мономер ставить на следующее место в цепи
- Ответ – в последовательности мономеров матрицы

Вывод:

- Матрица сама должна быть

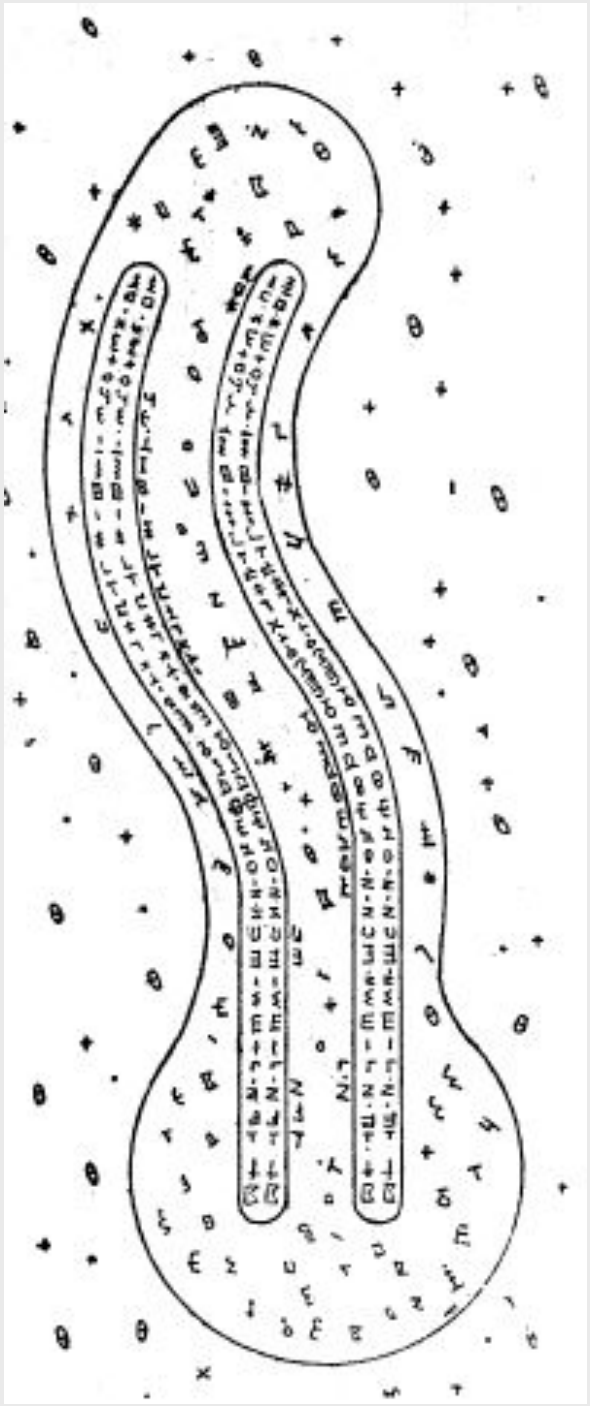
НЕрегулярным полимером!

Идея о молекулах-матрицах

1927

Николай Константинович
Кольцов

1872-1940



Кольцов считал, что матрицами могут быть **белки.**

О ДНК тогда знали мало и полагали ее простой по строению молекулой.

Генонема

Рисунок Н.К. Кольцова

1952

Окончательно доказано, что носитель наследственной информации – ДНК (Херши, Чейз)

↓

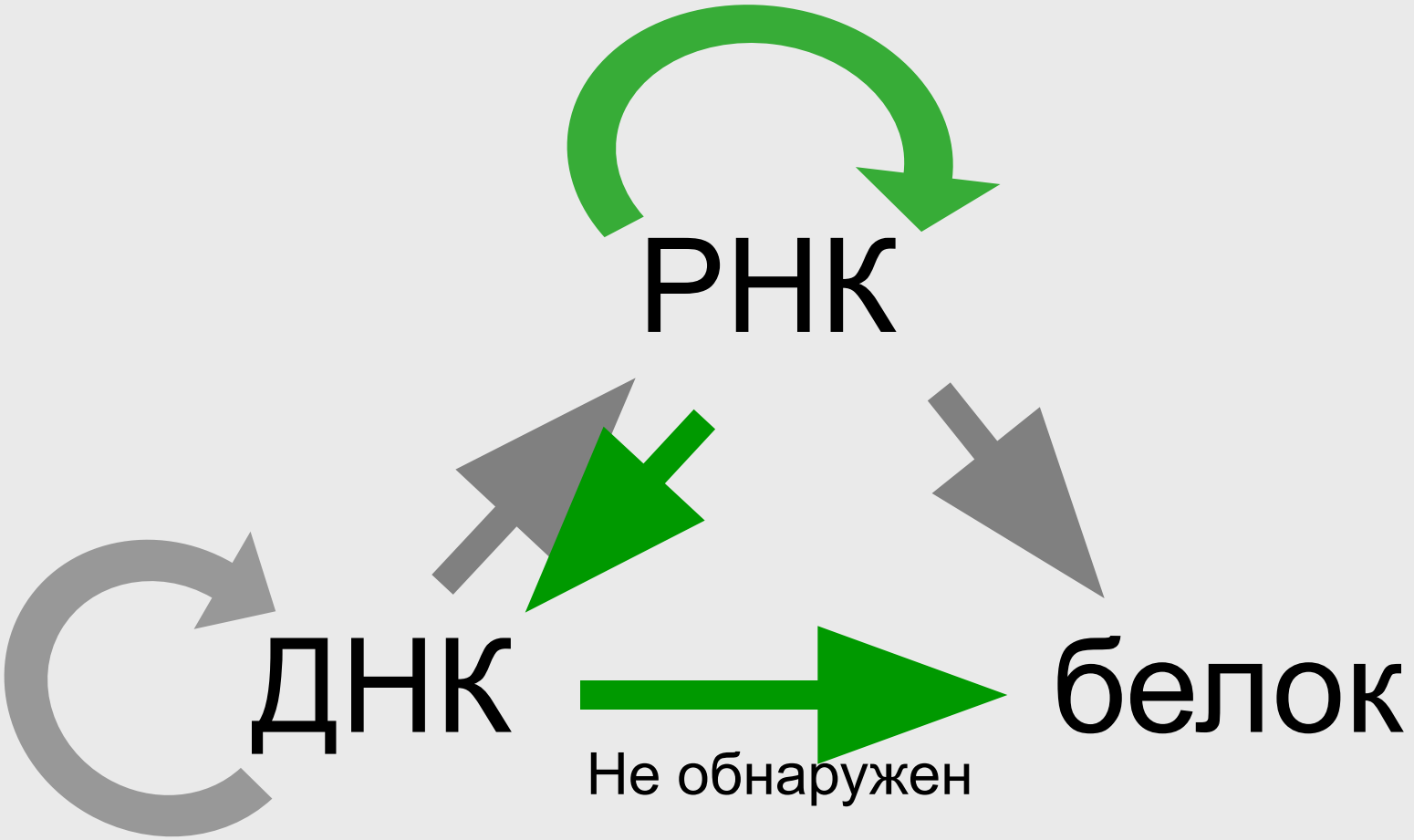
- ДНК – матрица

- Но она находится **в ядре**, а белки синтезируются **в цитоплазме**

Центральная догма

Матрицами могут быть только **нуклеиновые кислоты**

Матричные синтезы, разрешенные по центральной догме



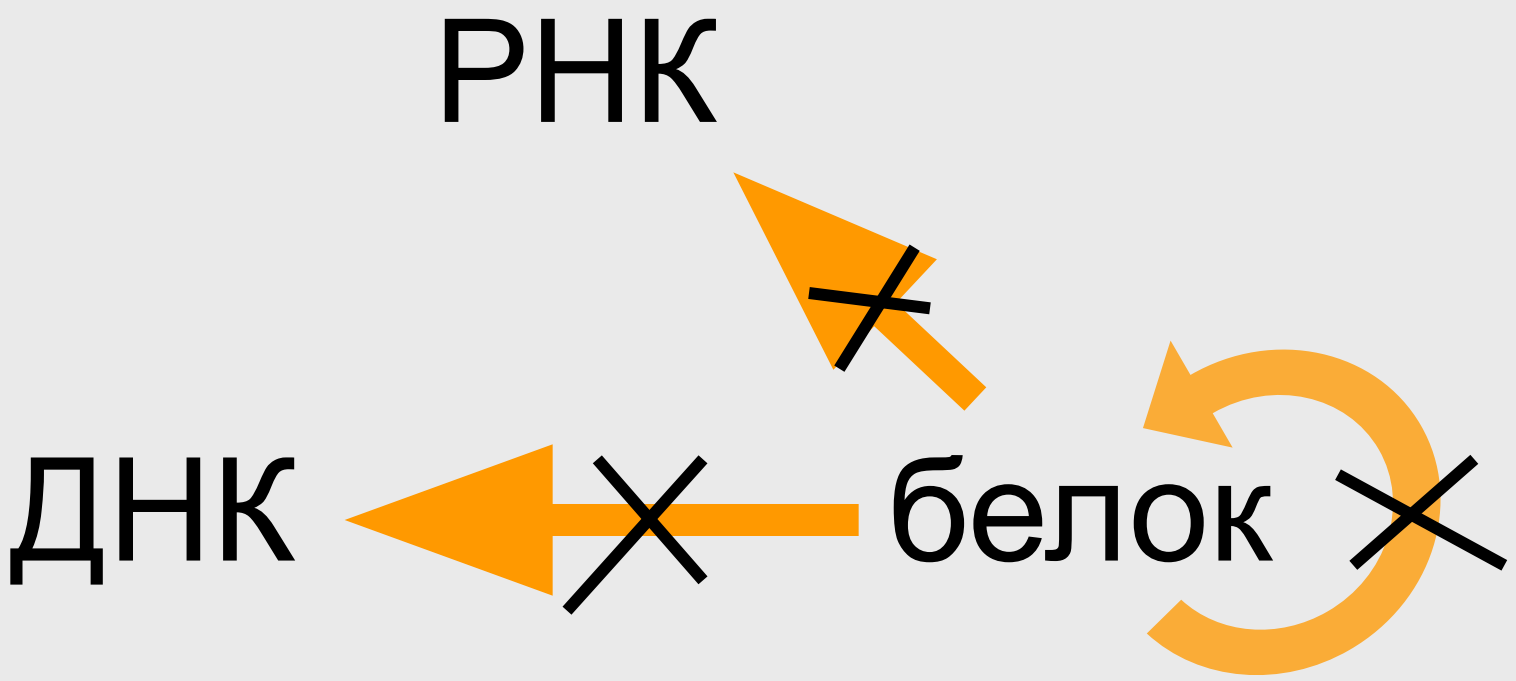
Центральная догма

Ретро-РНК-вирусы

Только РНК-вирусы

Другие организмы тоже получили от них этот фермент и используют в некоторых случаях

Запрещенные
матричные синтезы



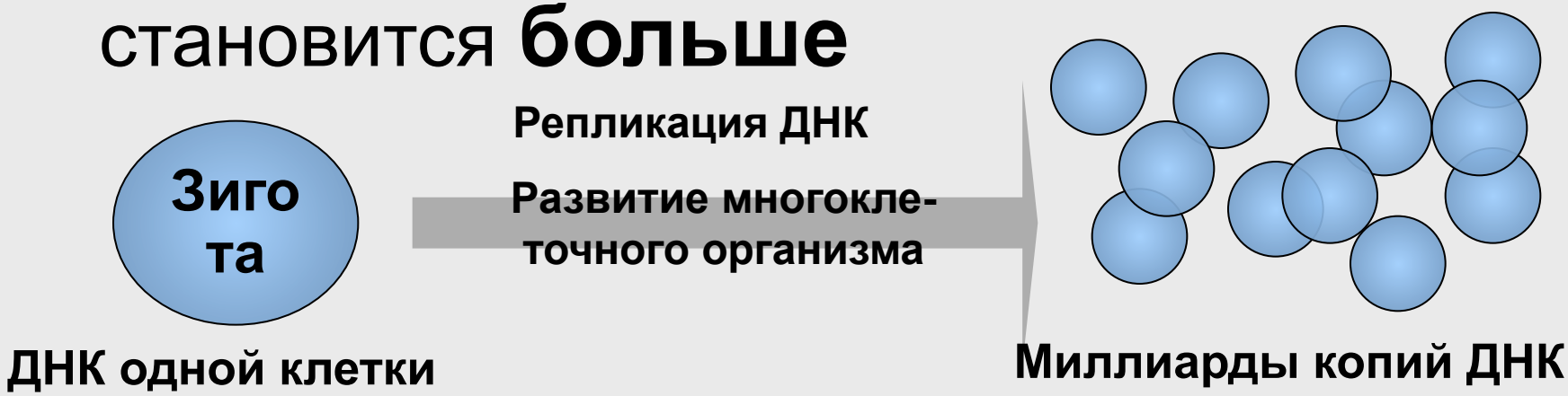
Белки никогда не бывают матрицами

- По матричному принципу синтезируются все **нерегулярные** полимеры: **ДНК, РНК, белки**.

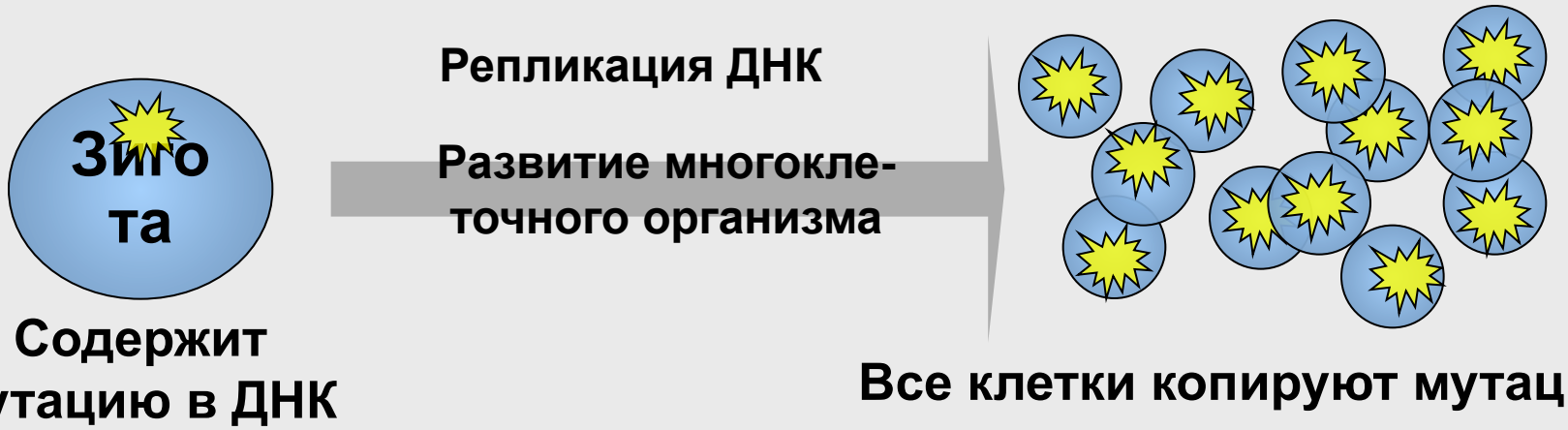
- Но **матрицами** могут быть только **нуклеиновые кислоты**.

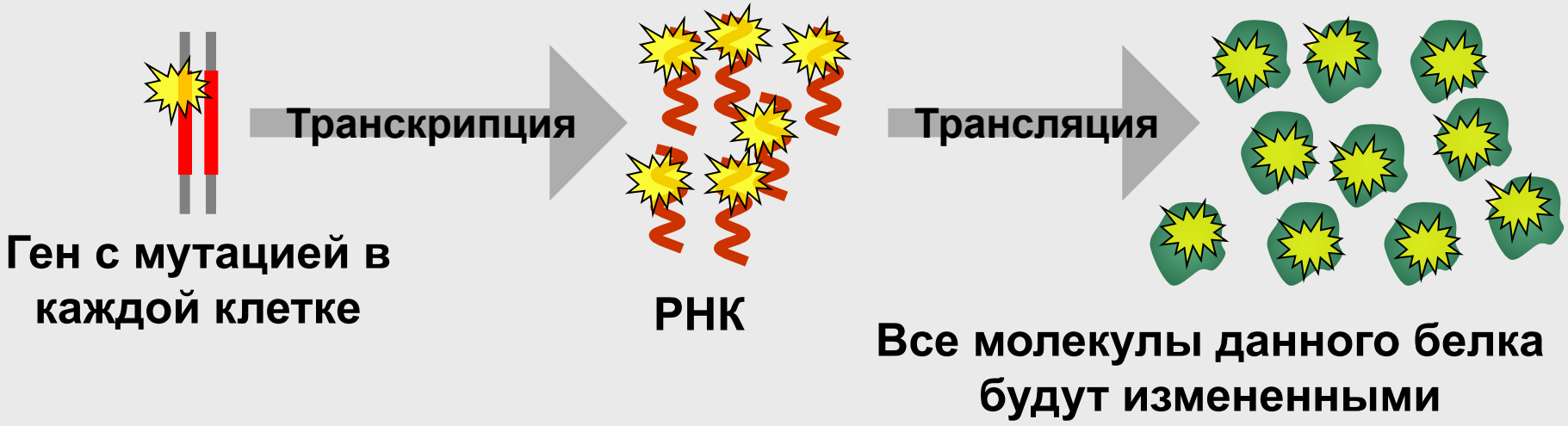
Второй принцип матричных синтезов – принцип усиления

- В ходе копирования информации становится **больше**



Из-за принципа усиления изменения в молекуле ДНК реализуются на макроуровне



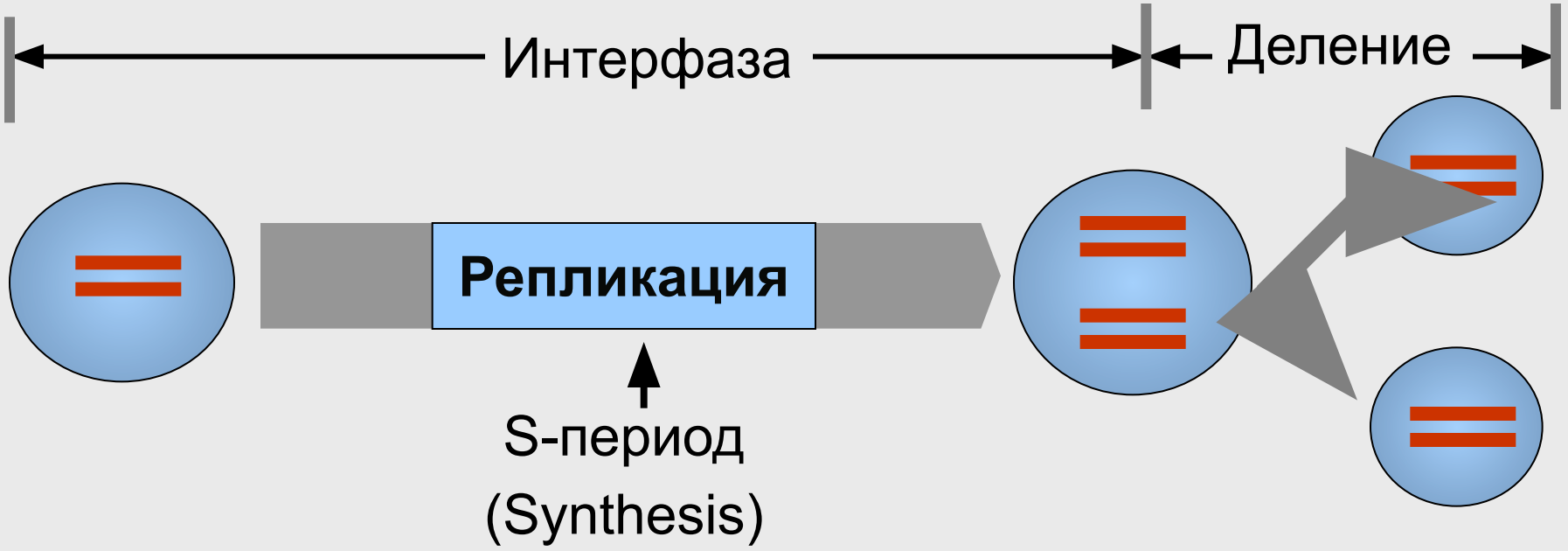


Репликация ДНК

- Универсальный биологический процесс передачи генетической информации в поколениях клеток и организмов, благодаря созданию точных копий ДНК.
- ДНК – единственная молекула клетки, способная к самоудвоению.

Место репликации в клеточном цикле

- Репликация ДНК всегда **предшествует** делению клетки.

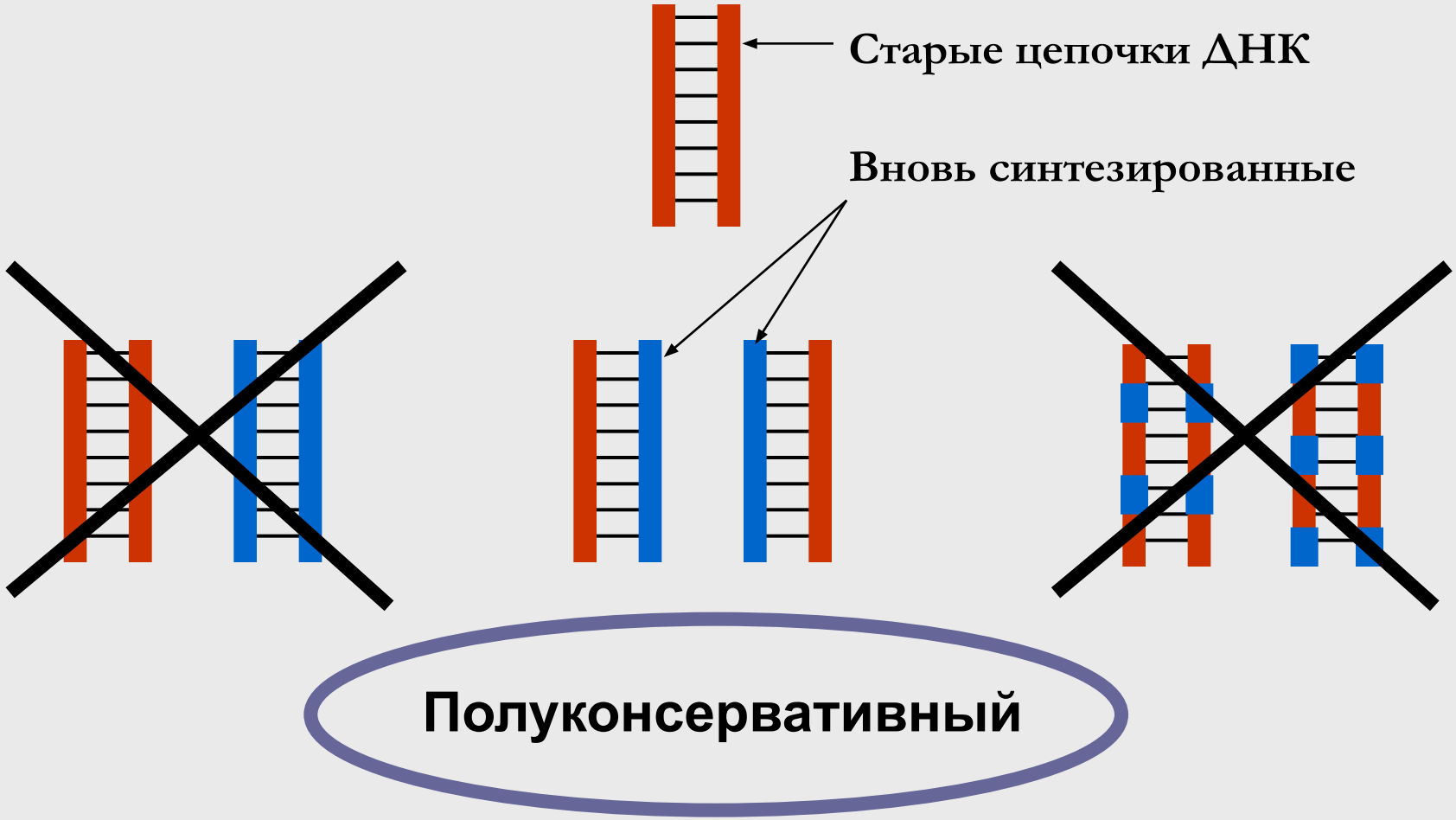


Каждая дочерняя клетка получает точную копию всей ДНК

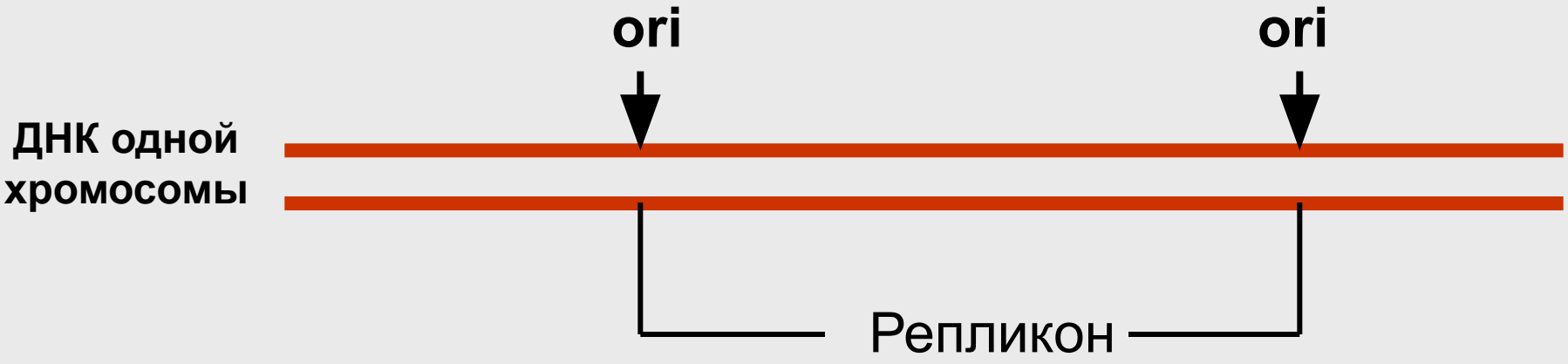
Принципы репликации

1. Комплементарность
2. Антипараллельность
3. Полуконсервативность
4. Униполярность
5. Прерывистость
6. Потребность в затравке

Полуконсервативность



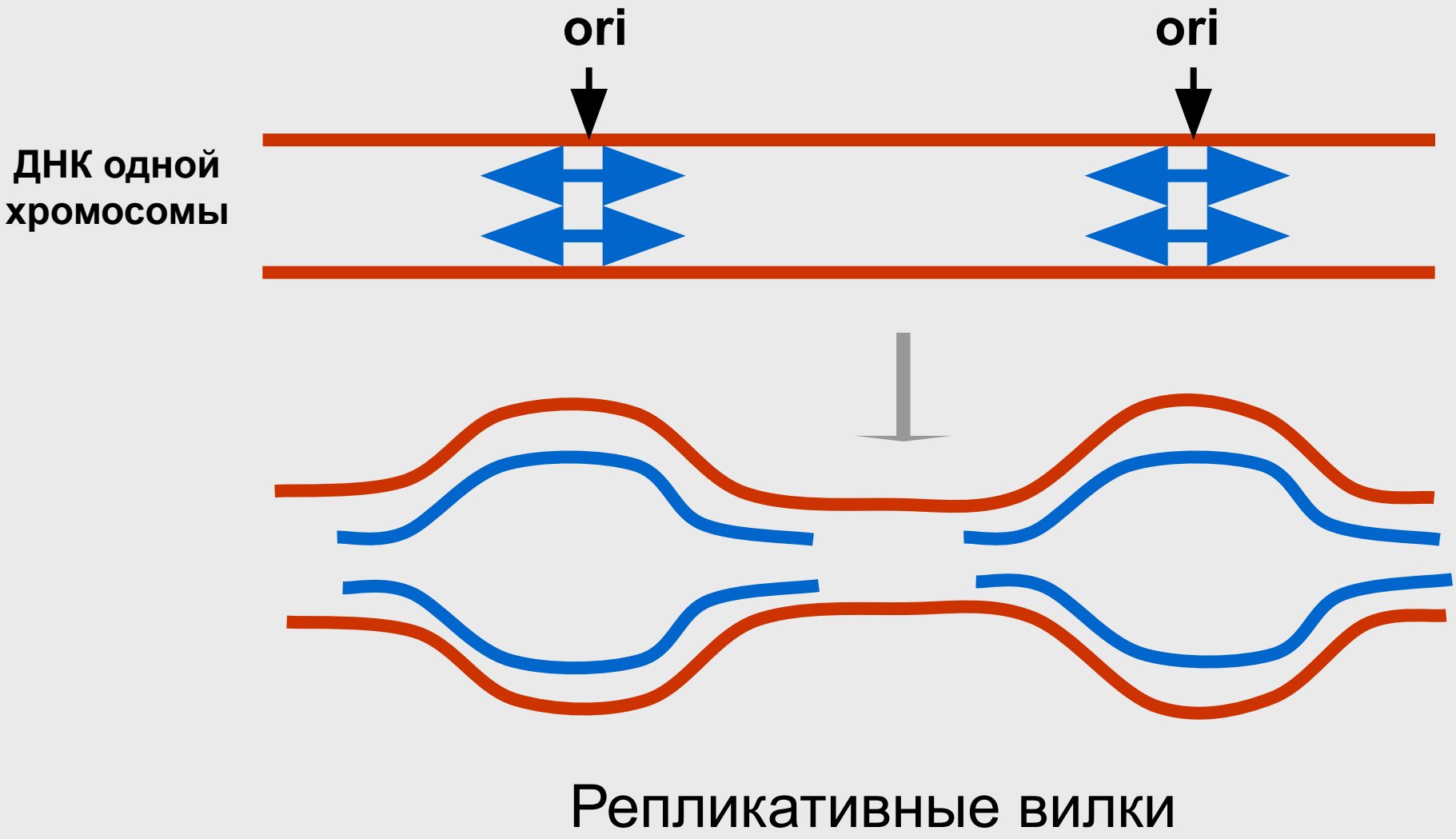
Прерывистость репликации



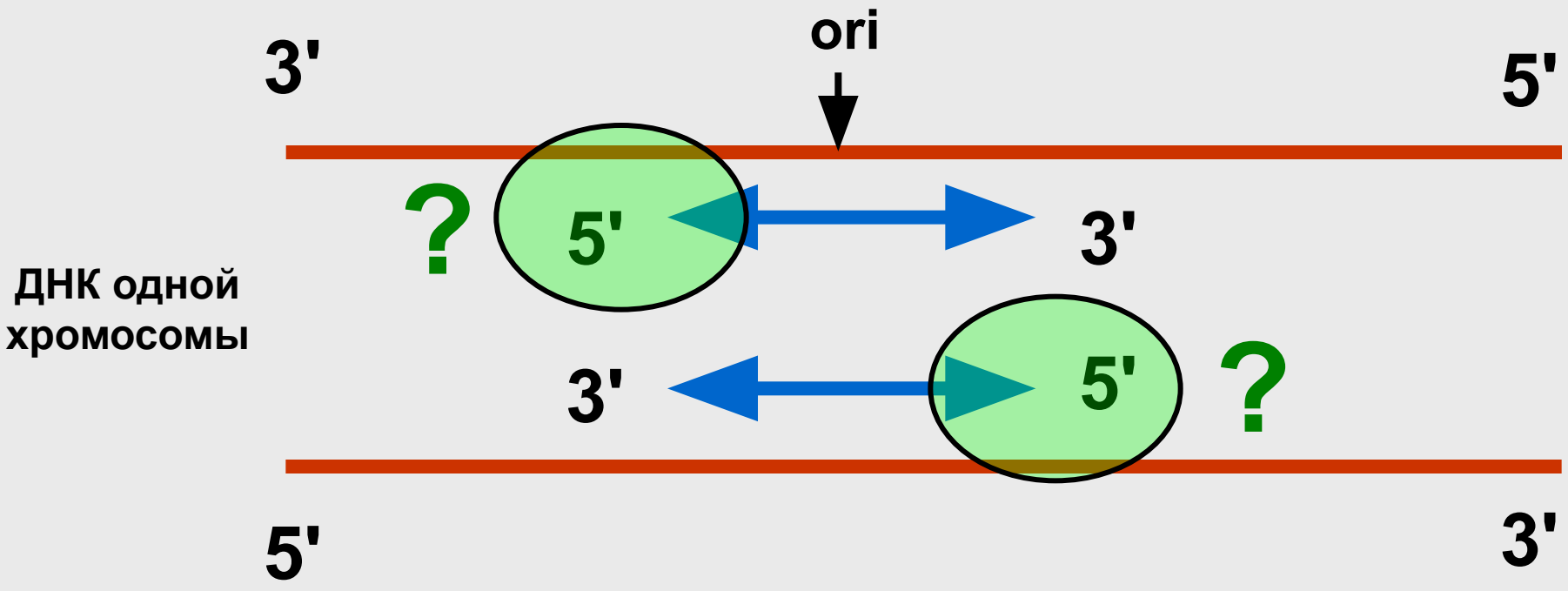
Репликон – расстояние между двумя сайтами начала репликации ***ori*** ~ 100 тыс. н.п.

У **прокариот** вся кольцевая молекула – **один репликон**

Прерывистость репликации



Прерывистость репликации

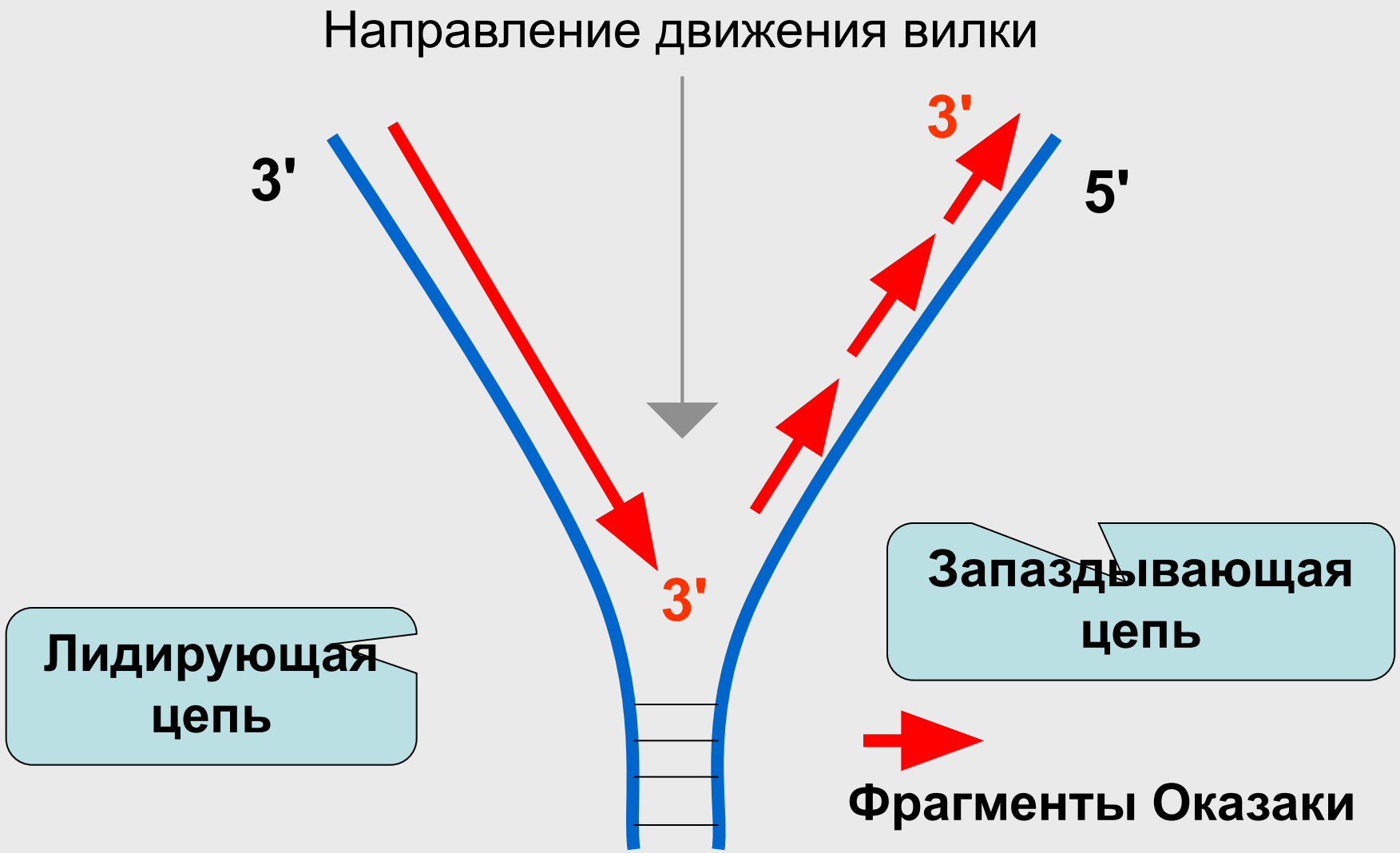


Противоречие с принципом **униполярности** – расти может только **3'** конец !

Репликативная вилка

Униполярность:

Растущий конец новой цепочки – всегда 3'



Молекулярные машины

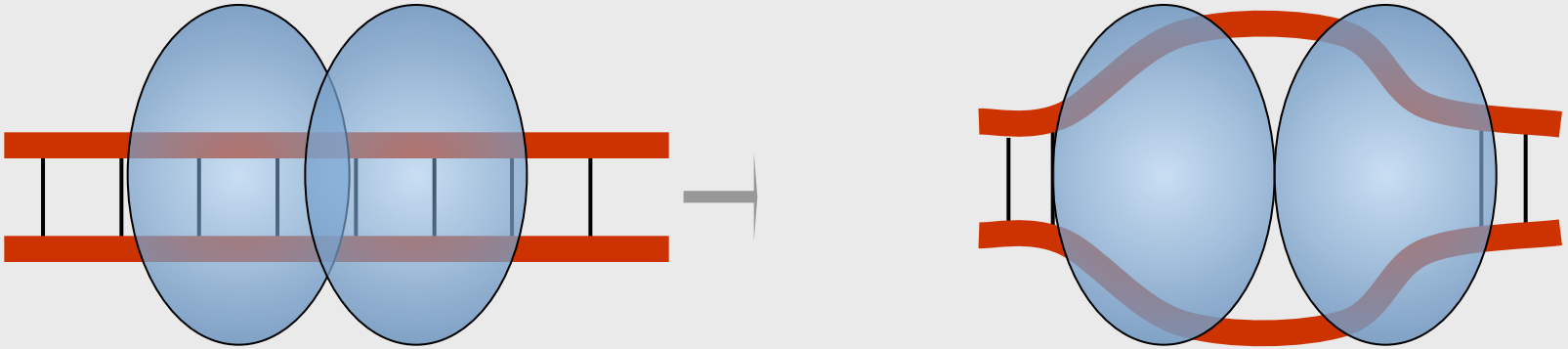
Комплекс белков и ферментов, действующих согласованно

- **Реплисома**
- Рибосома
- Сплайсосома
- Протеасома

Примеры молекулярных машин

Молекулярная машина репликации

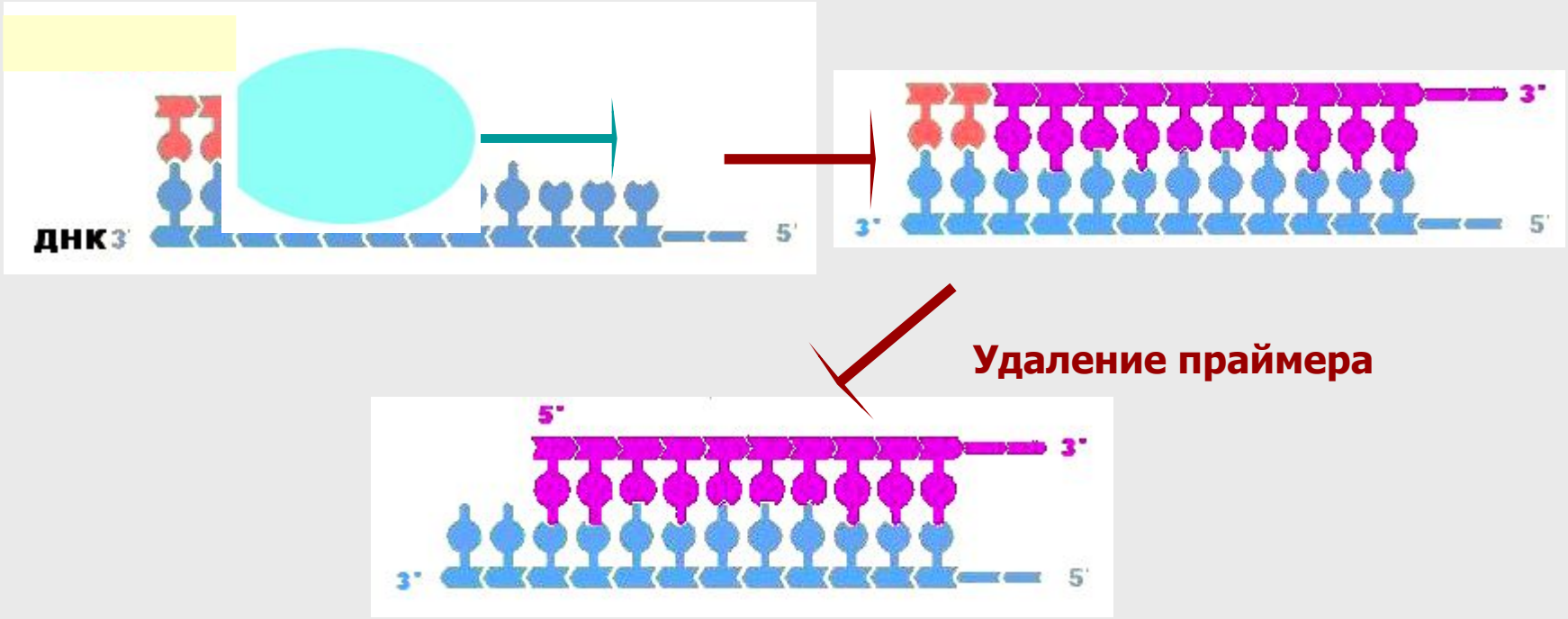
1. **Геликазы** раскручивают двойную спираль



2. **Праймаза** синтезирует РНК-затравку (праймер)

3. **ДНК-полимераза III** синтезирует новую цепь ДНК

4. **ДНК-полимераза I** удаляет праймер и заделывает брешь

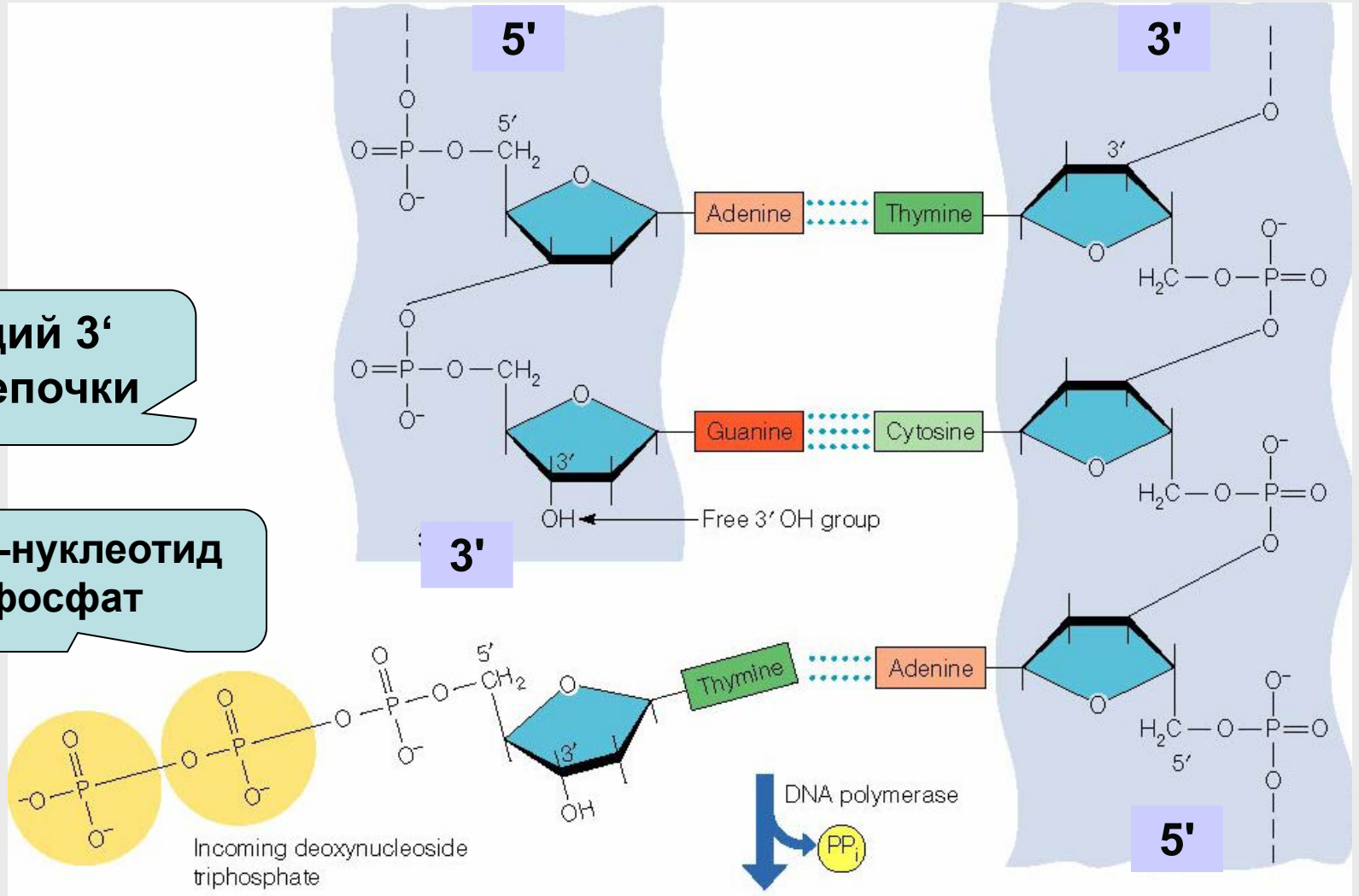


5. **Лигаза** – сшивает концы.

ДНК-полимераза использует нуклеотиды в виде 5' трифосфатов

Растущий 3‘ конец цепочки

Дезокси-нуклеотид трифосфат

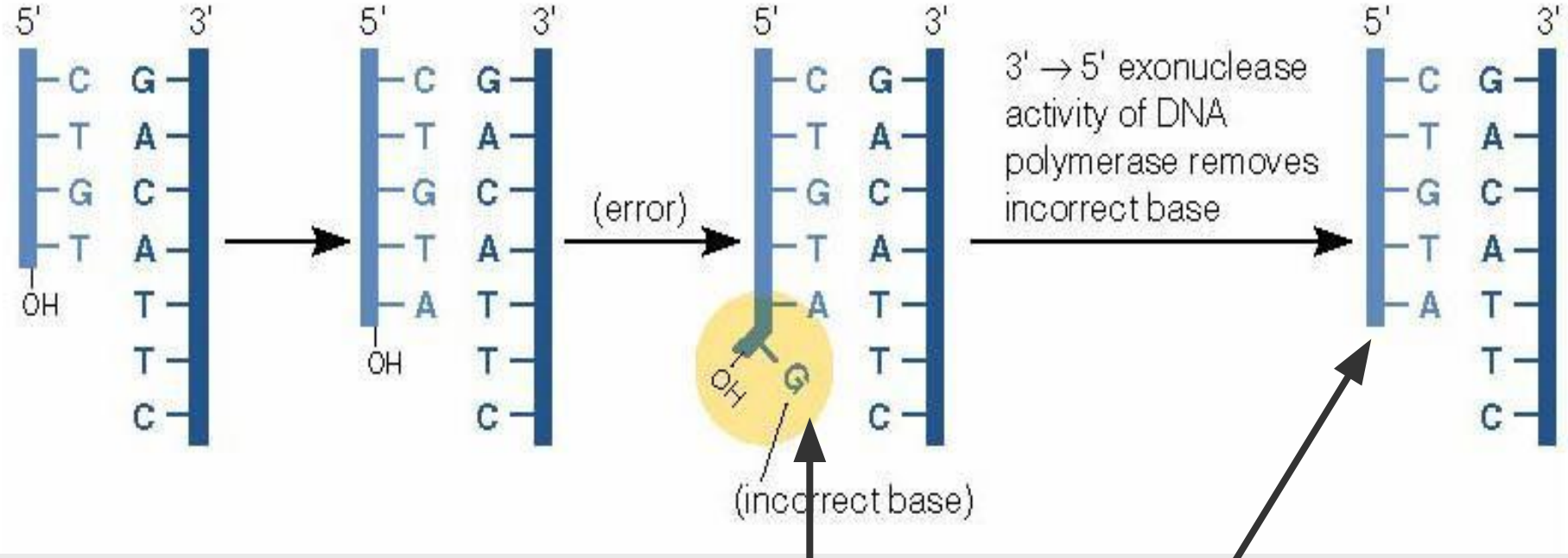


Свойства ДНК-полимеразы

1. Присоединяет по одному нуклеотиду с 3‘ конца растущей цепочки.
2. Требует для начала работы спаренного 3‘ конца.
3. Отщепляет один нуклеотид назад, если он не спарен – т.е. исправляет свои ошибки.

Логически связанные свойства !

ДНК-полимераза исправляет ошибки



Если новый нуклеотид не спарен – фермент не может двигаться дальше.

Тогда он выедает неверный нуклеотид и ставит другой.

Скорость репликации ДНК

- У прокариот – 1000 нуклеотидов /сек
- У эукариот – 100 нуклеотидов /сек

(медленнее, потому что ДНК сложно упакована – нуклеосомы и другие уровни упаковки)

Выводы по репликации ДНК

- В результате репликации каждая дочерняя клетка получает **точную копию всей ДНК** содержавшейся в материнской клетке.
- **ДНК всех клеток одного организма – одинаковая**, как по количеству молекул, т.е. хромосом, так и по их нуклеотидному составу.

Мутации
и
системы репарации

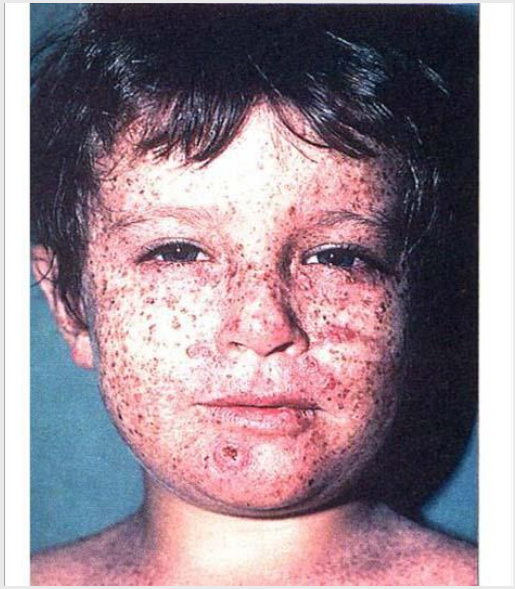
- Частота ошибок ДНК-полимеразы ~$1 \cdot 10^{-9}$ – 1 нуклеотид на миллиард.
- **Мутации** – это случайные наследуемые изменения последовательности ДНК клетки.
- Возникают как **ошибки** в нормальных клеточных процессах.
- Эти процессы имеют высокую точность – но не абсолютную.

- **Спонтанный уровень** (внутренние причины мутаций):
  - Ошибки репликации
  - Ошибки деления клеток
  - Перемещение мобильных элементов
- **Мутагены** – факторы среды, повышающие спонтанную частоту мутаций:
    - Химические вещества
    - Радиация

Системы репарации

- Белки, которые исправляют ошибки и повреждения в ДНК.
- Дефекты этих систем ведут к тяжелым заболеваниям.

Пигментная ксеродерма – дефект системы репарации УФ-повреждений



Основные понятия по теме «Репликация»

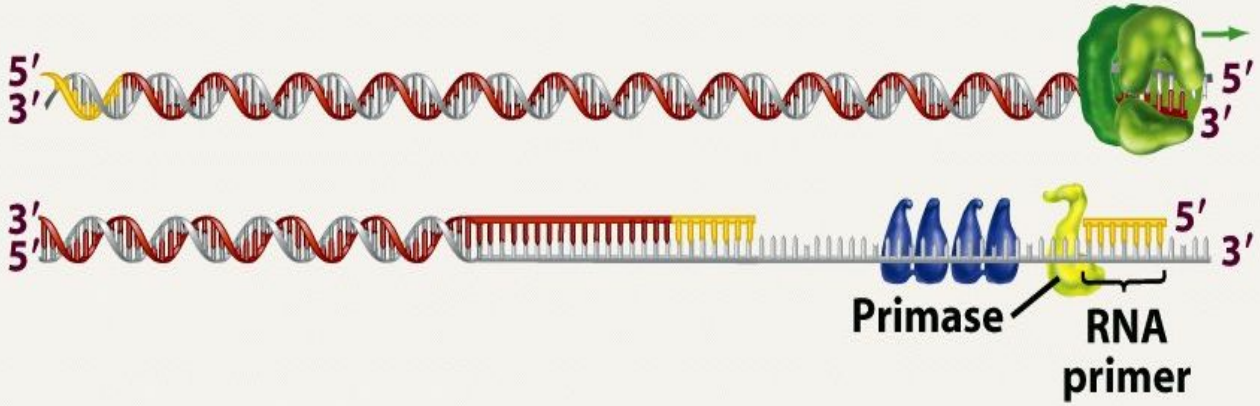
- Место репликации в клеточном цикле
- Принципы репликации
- Лидирующая и запаздывающая цепи
- Состав ДНК клеток одного организма
- Мутации как следствие ошибок в нормальных процессах. Спонтанный уровень мутаций – естественное явление, он неизбежен.

Дополнение к теме

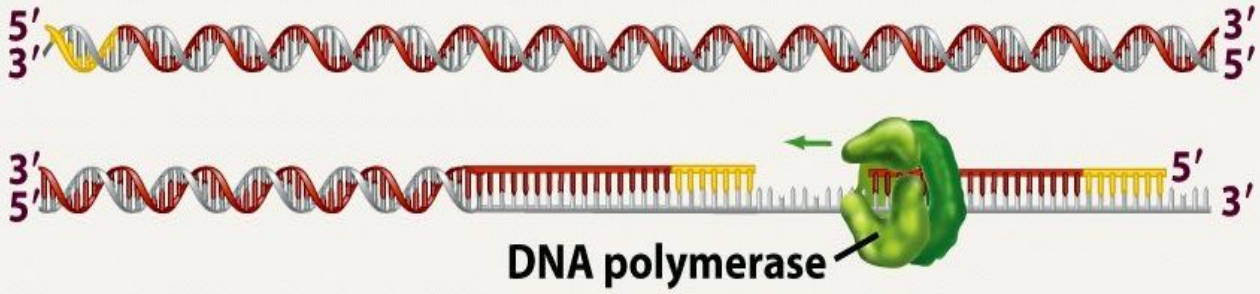
Теломеры и теломераза

Проблема укорочения концов у линейных ДНК

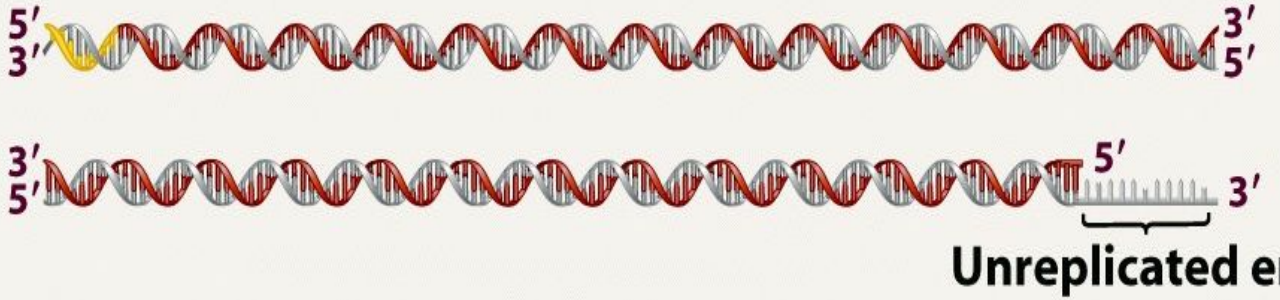
- Сформулирована – *А.М. Оловников,* 1971
- При каждой репликации новые цепи должны **укорачиваться** с 5‘ концов
- Почему? – Там выедается РНК-затравка, а достроить брешь ДНК-полимераза не может – нет спаренного конца.
- При каждом делении хромосома теряет 50 н.п. на концах – **теломерах**.



2. DNA polymerase completes the leading strand. Primase synthesizes RNA primer at end of lagging strand.



3. DNA polymerase synthesizes the last Okazaki fragment in lagging strand.



4. No DNA synthesis occurs after primer is removed (no free 3′ end for DNA polymerase); chromosome is shortened.

Figure 14-14 Biological Science, 2/e

© 2005 Pearson Prentice Hall, Inc.

Адрес рисунка http://www.uic.edu/classes/bios/bios100/f06pm/lect10.htm

Гипотеза Оловникова

- Укорочение концов – это внутренние часы, отмеряющие время жизни многоклеточного организма – число отпущенных ему делений, начиная с зиготы.
- Как только теломеры «закончатся» – клетка больше не делится и погибает.

Но почему тогда клетки зародышевой линии делятся бесконечно?

- Оловников: должен существовать механизм удлинения концов хромосом.
- **Теломераза** – фермент, надстраивающий концы хромосом. Грейдер, Блакберн, 1985
- содержит РНК длиной 150 нуклеотидов и осуществляет обратную транскрипцию
- **Теломераза** и **обратная транскриптаза** – родственные белки, гомологичные по структуре и топологии.

Теломераза

- фермент, надстраивающий концы хромосом, содержит РНК.

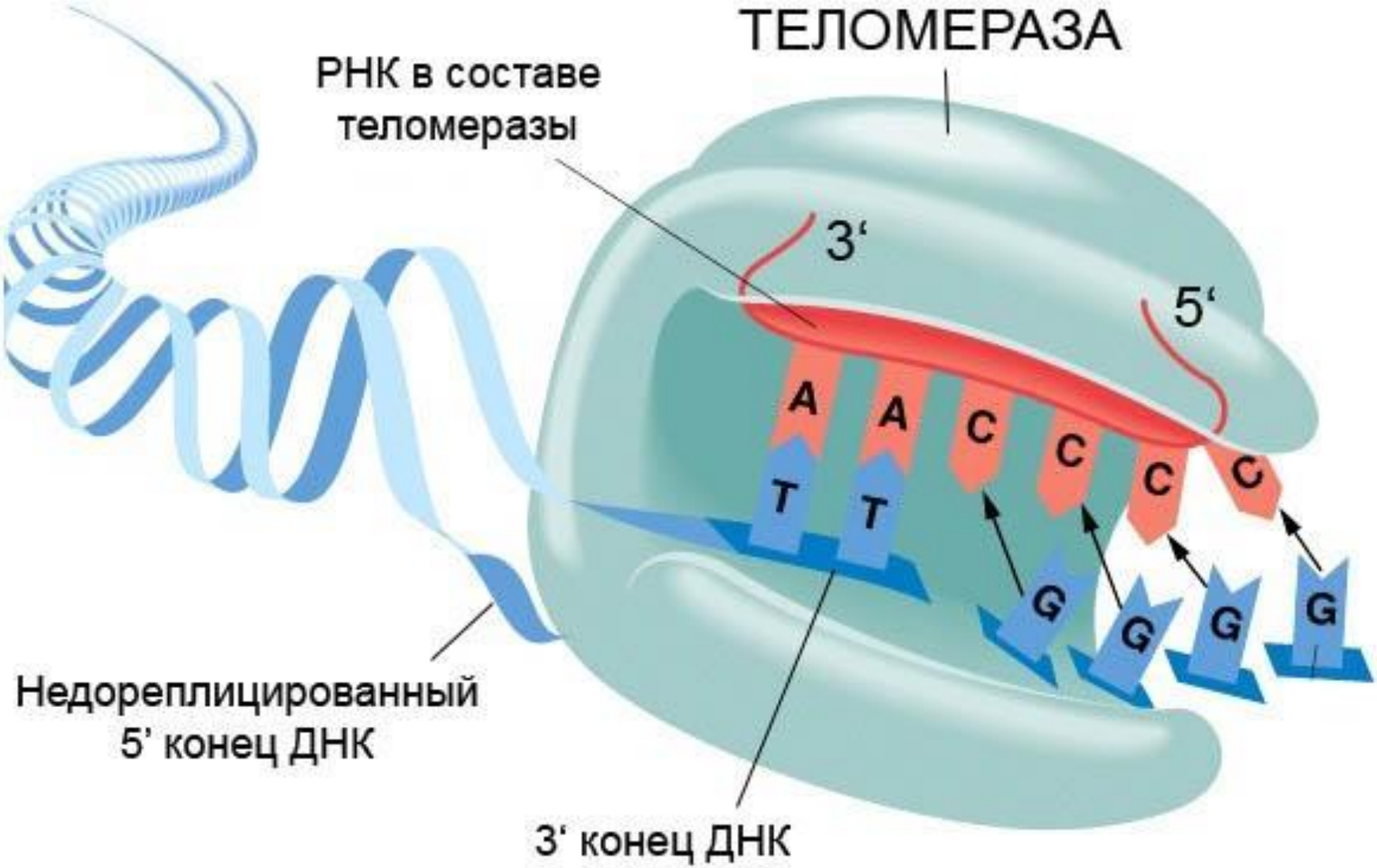
- удлинение происходит путем

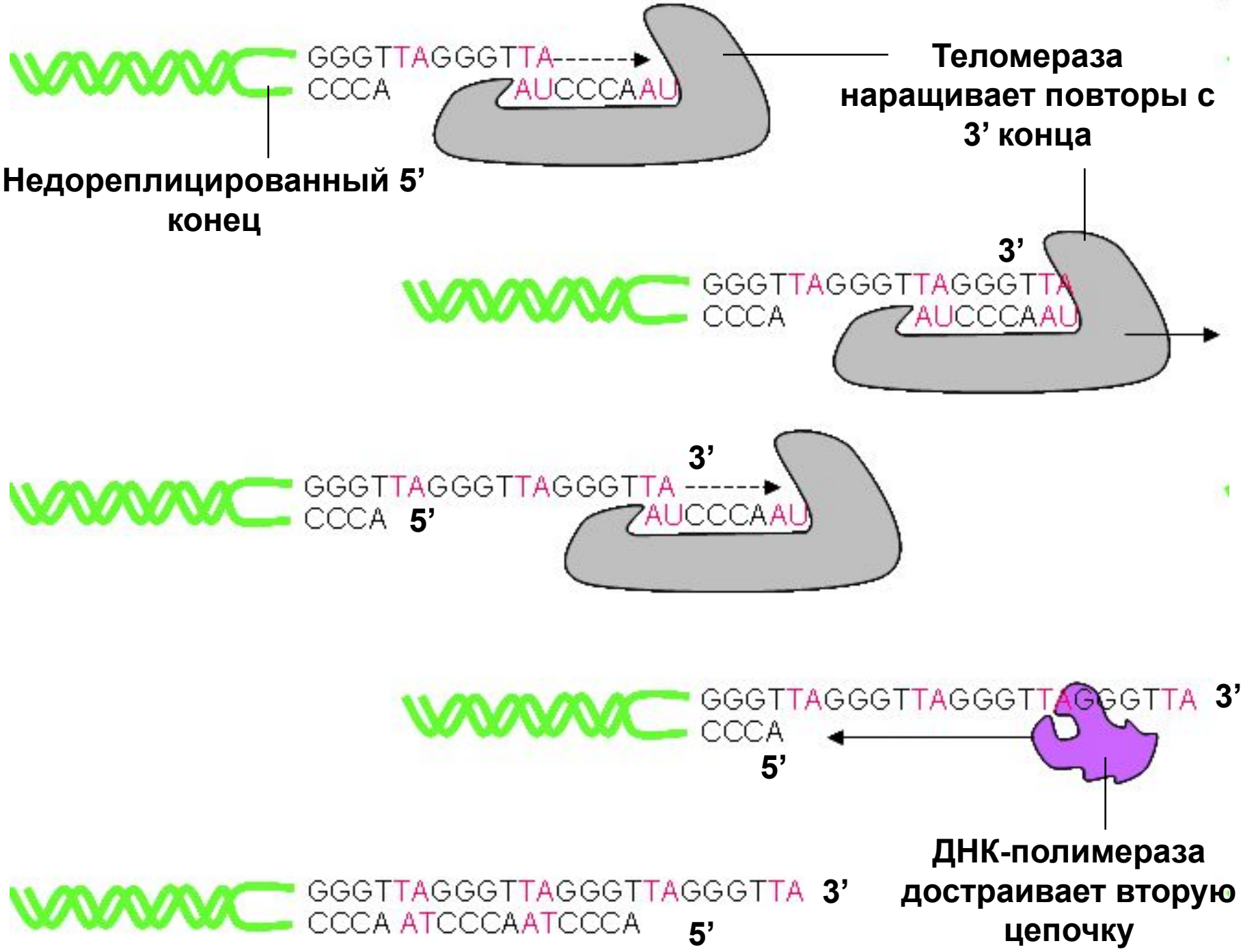
обратной транскрипции:

РНК → ДНК

- На концах хромосом находятся длинные некодирующие повторы 5’ – **ГГТ ТАГ** – 3’

  10-15 тысяч н.п. у человека


ТЕЛОМЕРАЗА
РНК в составе теломеразы
3‘
5‘
A
A
C
C
C
C
T
T
G
G
G
G
Недореплицированный 5’ конец ДНК
3‘ конец ДНК


GGGTTAGGGTTA
CCCA
AUCCCAAU
Теломераза наращивает повторы с 3’ конца
Недореплицированный 5’ конец
3’
GGGTTAGGGTTAGGGTTA
CCCA
AUCCCAAU
3’
GGGTTAGGGTTAGGGTTA
CCCA 5’
AUCCCAAU
GGGTTAGGGTTAGGGTTAGGGTTA 3’
CCCA
5’
ДНК-полимераза достраивает вторую цепочку
GGGTTAGGGTTAGGGTTAGGGTTA 3’
CCCA ATCCCAATCCCA
5’

- Теломераза **активна** в клетках
  - **зародышевого пути**
  - **эмбриональных**
  - **стволовых**
  - **раковых** – поэтому они бессмертны
- Теломераза **неактивна**
  - **в соматических** клетках – ген для нее там, конечно же, есть, но выключен

Авторские права

Вы скачали данную презентацию с сайта **Biologii.Net**, согласившись с тем, что

Вы можете свободно

- Использовать данную презентацию в образовательных целях с сохранением авторства.
- Использовать рисунки и отдельные слайды в своих презентациях и на сайтах со ссылкой на данный сайт или автора.

Вы НЕ имеете права

- Копировать, распространять или использовать ее другим способом для извлечения коммерческой выгоды.
- Выкладывать на интернет-сайтах для скачивания.
- Использовать слайды, текст и авторские рисунки без ссылок, выдавая их за свои.

Если вы не согласны с этими условиями, удалите презентацию с вашего компьютера.

© М.А. Волошина 2009

http://**http://**biologii.net