



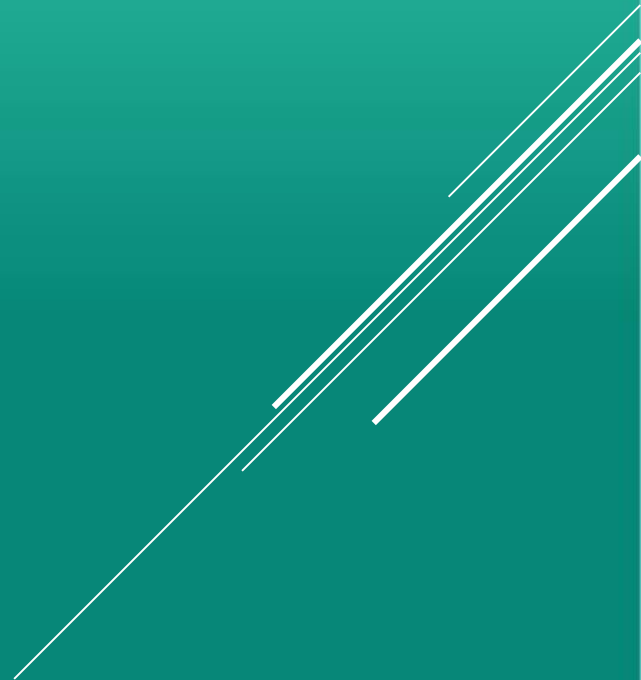
**ВОЛГОГРАДСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра фундаментальной медицины и биологии

Экспрессия генов

Волгоград, 2025 год

Транскрипция



Транскрипция

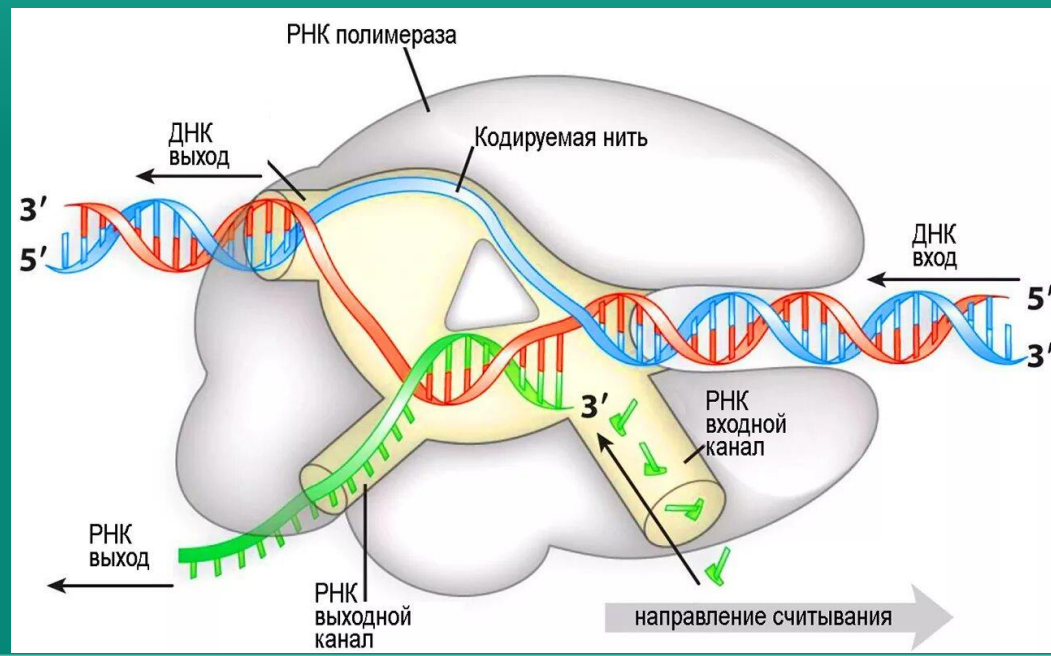
Транскрипция – это процесс синтеза копии мРНК на основе одной из цепей ДНК. Процесс транскрипции осуществляется с участием ферментов – РНК-полимераз, а также большой группы белков – регуляторов транскрипции.

Из-за особенностей строения генетического материала прокариотической и эукариотической клетки, процесс транскрипции проходит различно.



Транскрипция у прокариот

Инициация начинается со связывания РНК-полимеразы с двухцепочечной молекулой ДНК в области промотора (точки инициации) с образованием «закрытого комплекса». Затем цепи ДНК расплетаются и формируют «открытый комплекс», создающий условия для связывания матрицы с рибонуклеидами. Образуется транскрипционный пузырь в результате локального расплетения цепей ДНК, начинающегося от участка связывания ДНК с РНК-полимеразой.



Транскрипция у прокариот

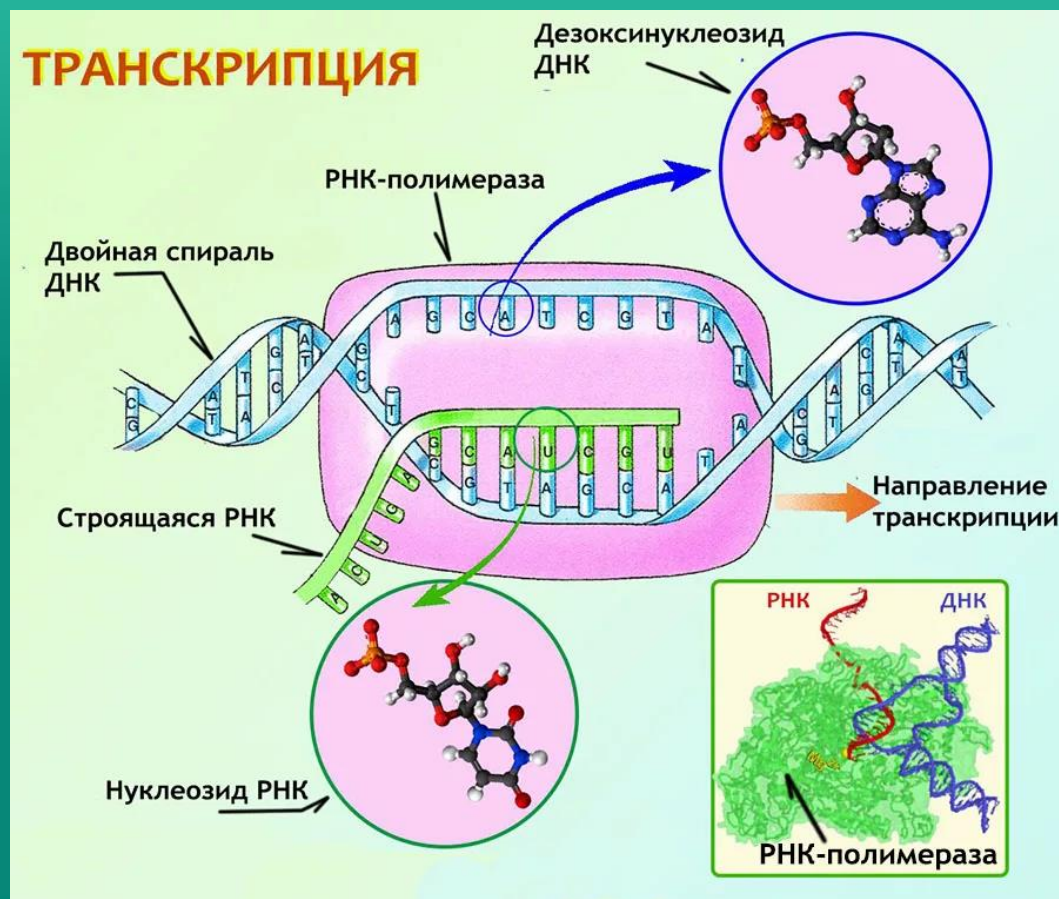
Далее происходит синтез первых нуклеотидных звеньев цепи РНК. Фермент остается в области промотора пока длина синтезированной цепи не достигнет 9 нуклеотидов. Если происходит ошибка синтеза, то фермент начинает синтез заново.

Инициация заканчивается, когда ферменту удастся продолжить синтез цепи и сдвинуться с промоторного участка



Транскрипция у прокариот

Элонгация. РНК-полимераза движется вдоль ДНК, обеспечивая рост цепи РНК. По мере своего движения, фермент расплетает дуплекс ДНК, постоянно формируя участок одноцепочечной матрицы для синтеза РНК.



Транскрипция у прокариот

Терминация может проходить двумя путями.

1. **ρ-независимая** терминация имеет две структурные особенности:

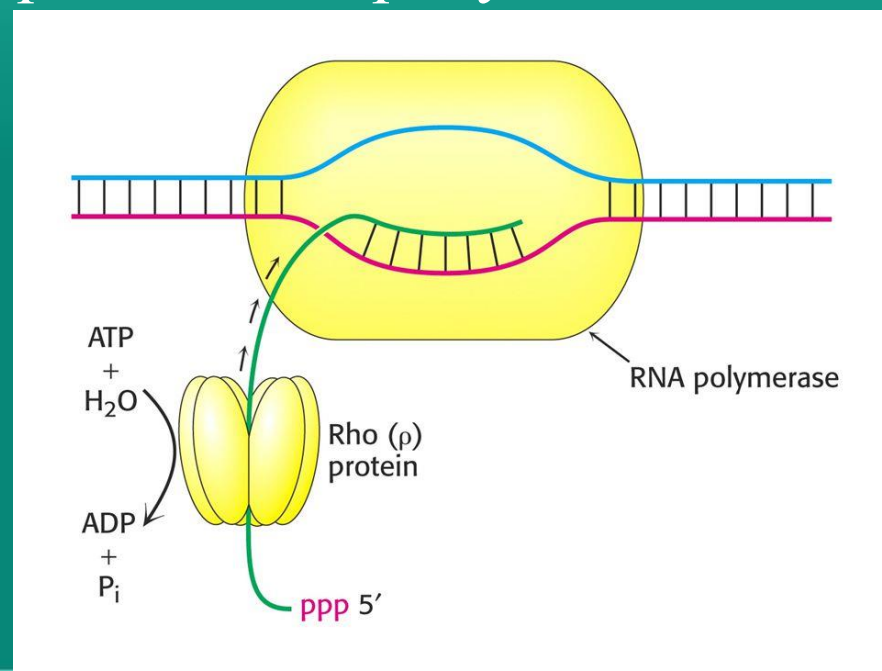
- короткий инвертированный повтор-шпильку
- участок, расположенный в самом конце транскрипционной единицы, богатый остатками урацила.

Шпилька содержит гуаниново-цитозиновый богатый участок, расположенный у основания стебля. Урацилово богатый участок дестабилизирует РНК-ДНК-гибрид. Когда РНК-полимераза сталкивается со шпилькой, гетеродуплекс разрушается.



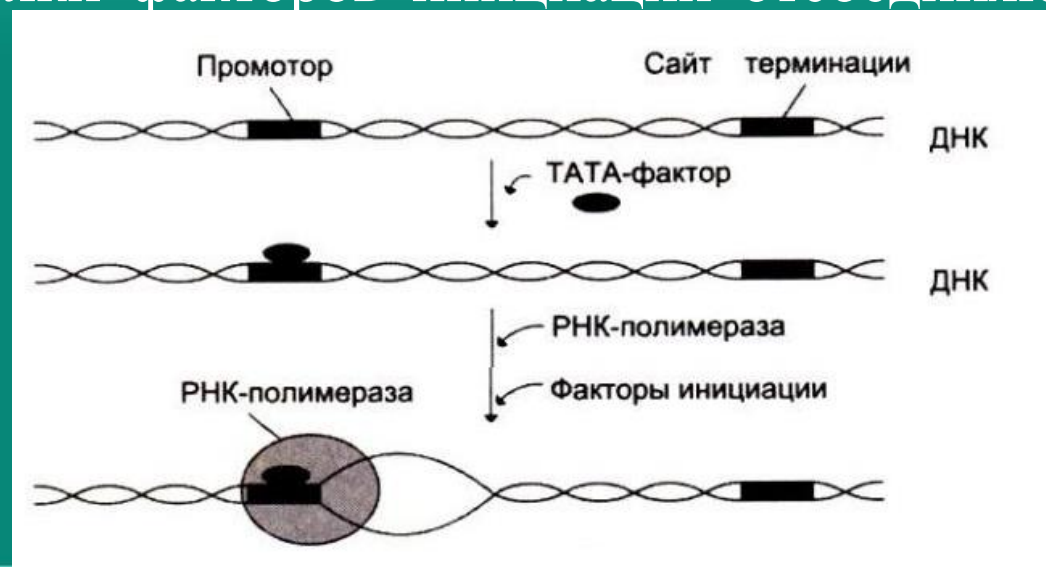
Транскрипция у прокариот

2. **ρ-зависимая терминация.** Фактор ρ-белок составляет 50% всех терминаторов *E.coli*. Он связывается с последовательностью РНК, расположенным внутри транскрипционной единицы перед сайтом терминации (сайтом rut). Затем ρ-фактор начинает двигаться вдоль цепи РНК до тех пор, пока не нагонит РНК-полимеразы. Когда полимераза достигает сайта терминации, ρ-фактор взаимодействует с находящимися внутри фермента гетеродуплексом РНК-ДНК, вызывая освобождение РНК из комплекса.



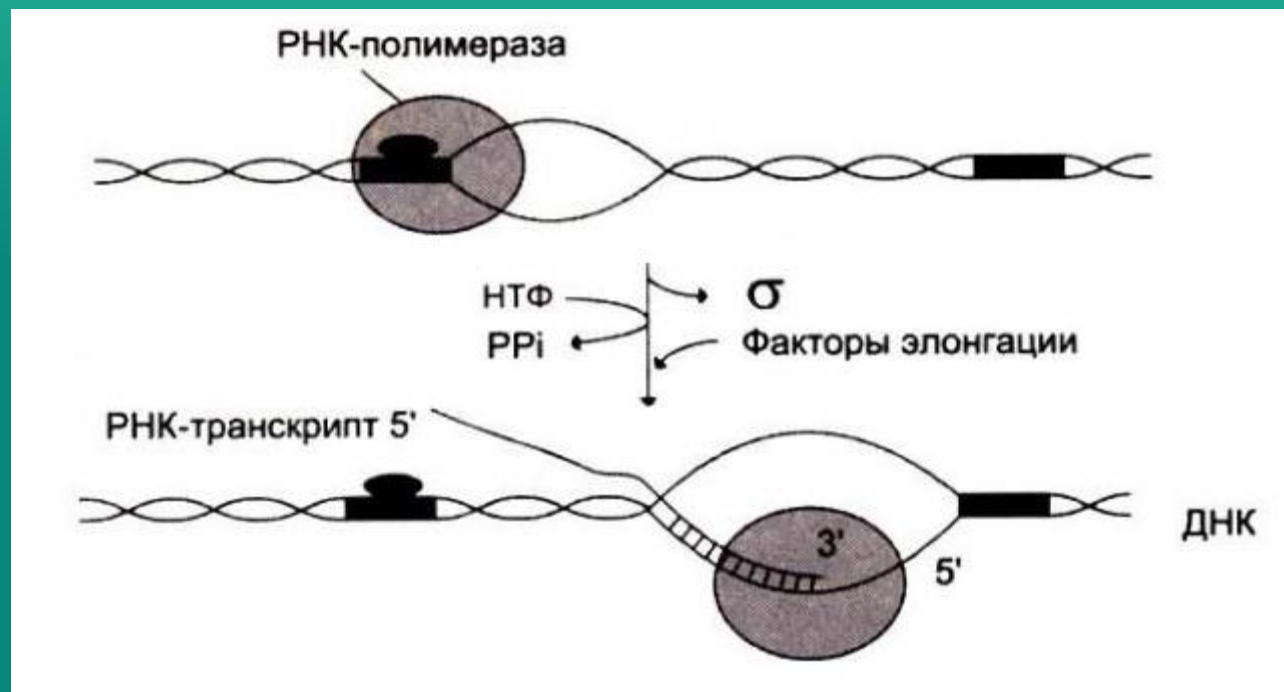
Транскрипция у эукариот

Инициация. Промотором служит ТАТА-бокс (так называется из-за присутствия в последовательности остатков аденина и тимина). Активация промотора происходит с помощью белка ТАТА-фактора связывающимся с ТАТА-боксом. Присоединение ТАТА-фактора облегчает взаимодействие промотора с РНК-полимеразой. Белки, которые называется факторы инициации, вызывают изменение конформации РНК-полимеразы и обеспечивают раскручивание приблизительно одно витка спирали ДНК, т.е. образуется транскрипционная вилка. После того как синтезирован рибоолигонуклеотид из 8-10 нуклеотидных остатков, белки факторов инициации отсоединяются и присоединяются белки факторов элонгации.



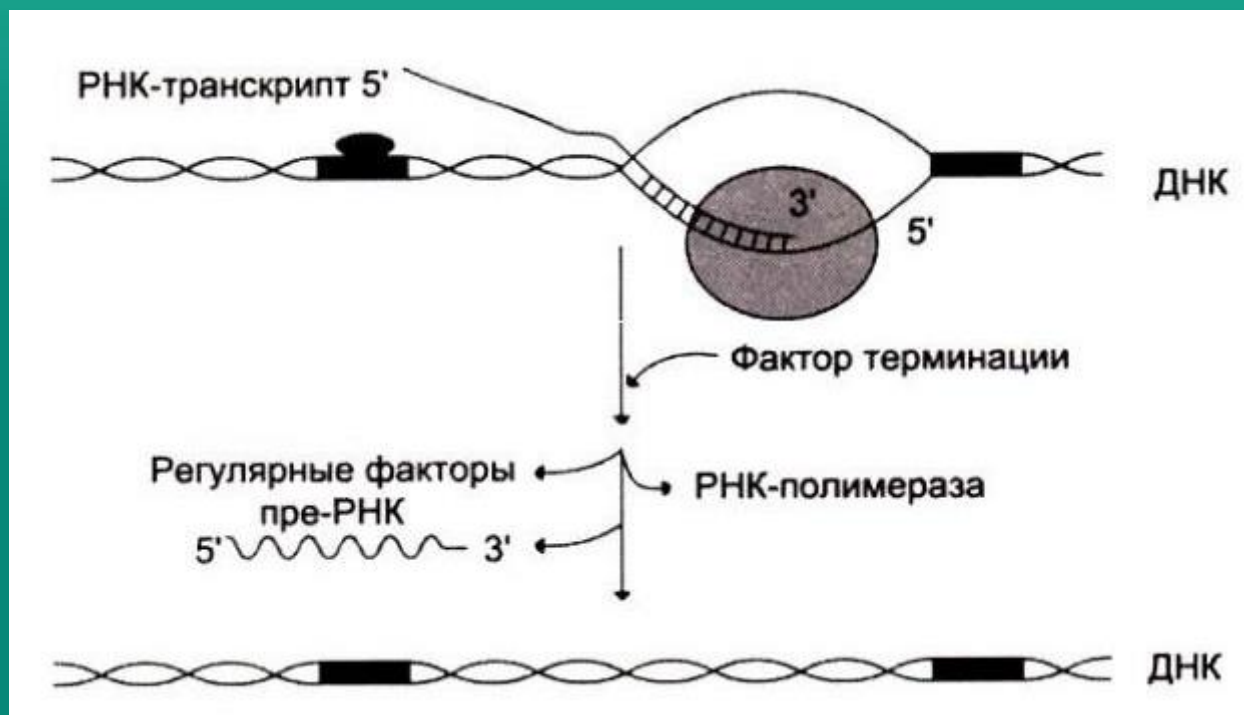
Транскрипция у эукариот

Элонгация. Белки факторы элонгации повышают активность РНК-полимеразы и облегчают расхождение цепей ДНК. Растущий конец цепи РНК по матрице в направлении 3'-5' впереди нее происходит расхождение, а позади нее – восстановление двойной спирали ДНК.



Транскрипция у эукариот

Терминация. Происходит на сайте терминации. Раскручивание двойной спирали ДНК в области сайта терминации делает его доступным для белков факторов терминации. Белки факторов терминации способствуют тому, что синтезированный предшественник РНК отделяется от ДНК и в дальнейшем претерпевает процесс созревания, после чего РНК становится активной для выполнения биологической функции

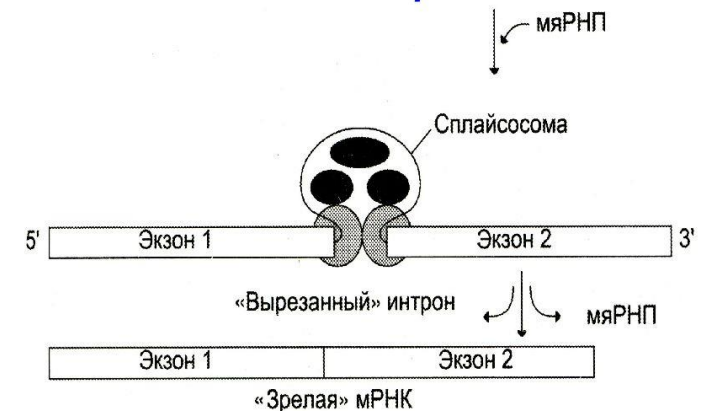


Посттранскрипционные модификации РНК

Сплайсинг - это удаление (сплайсосомами) из молекулы пре-мРНК (предшественника мРНК) интронов — участков, не кодирующих белок, и соединение между собой оставшихся кодирующих участков, экзонов. В результате сплайсинга образуется зрелая мРНК, которая содержит непрерывную последовательность, кодирующую белок. Сплайсинг бывает сплайсосомным (с участием сплайсосомы) и автосплайсингом (самокаталитическим, без белков, когда интрон сам выполняет катализ)

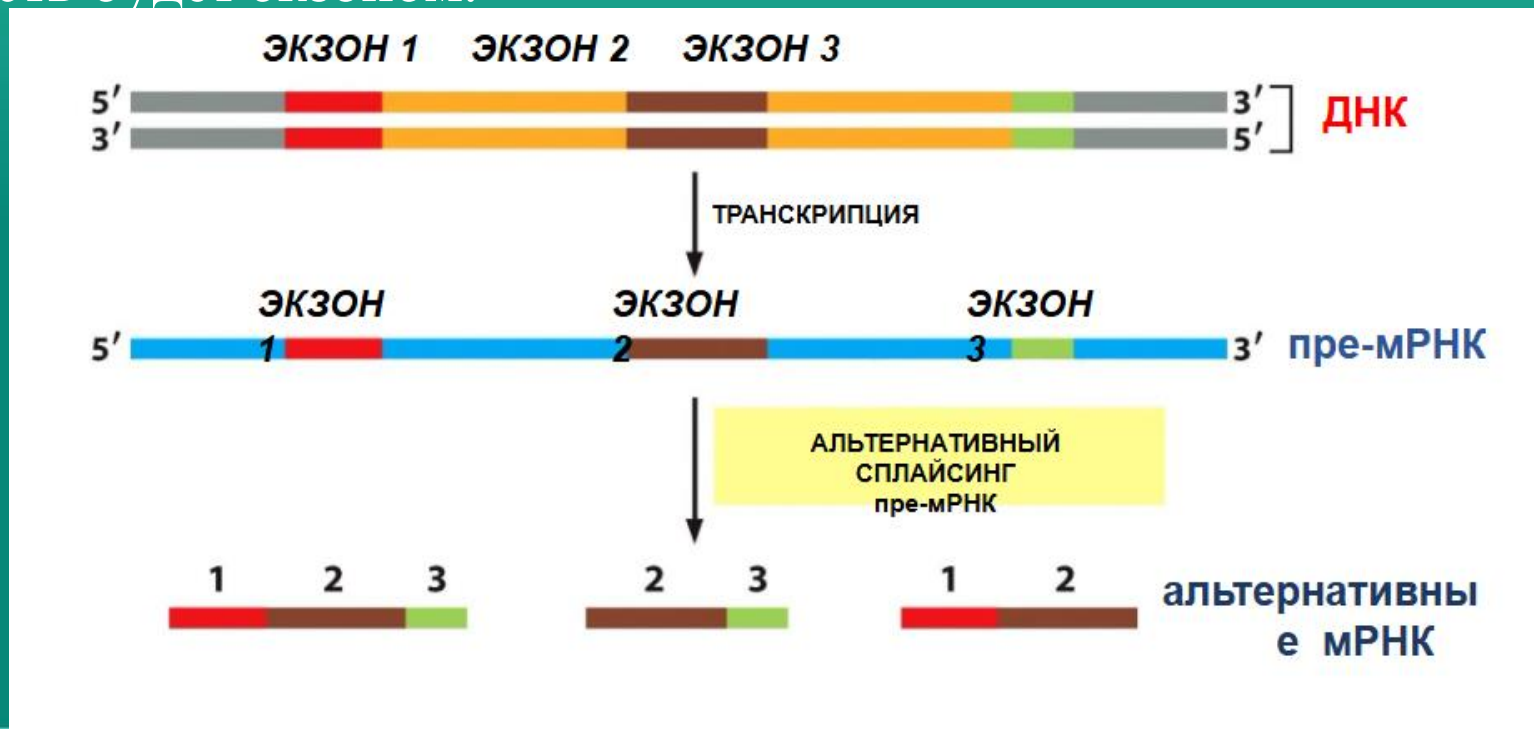


Сплайсома расщепляет 3',5'-фосфодиэфирную связь на границе экзона с интроном



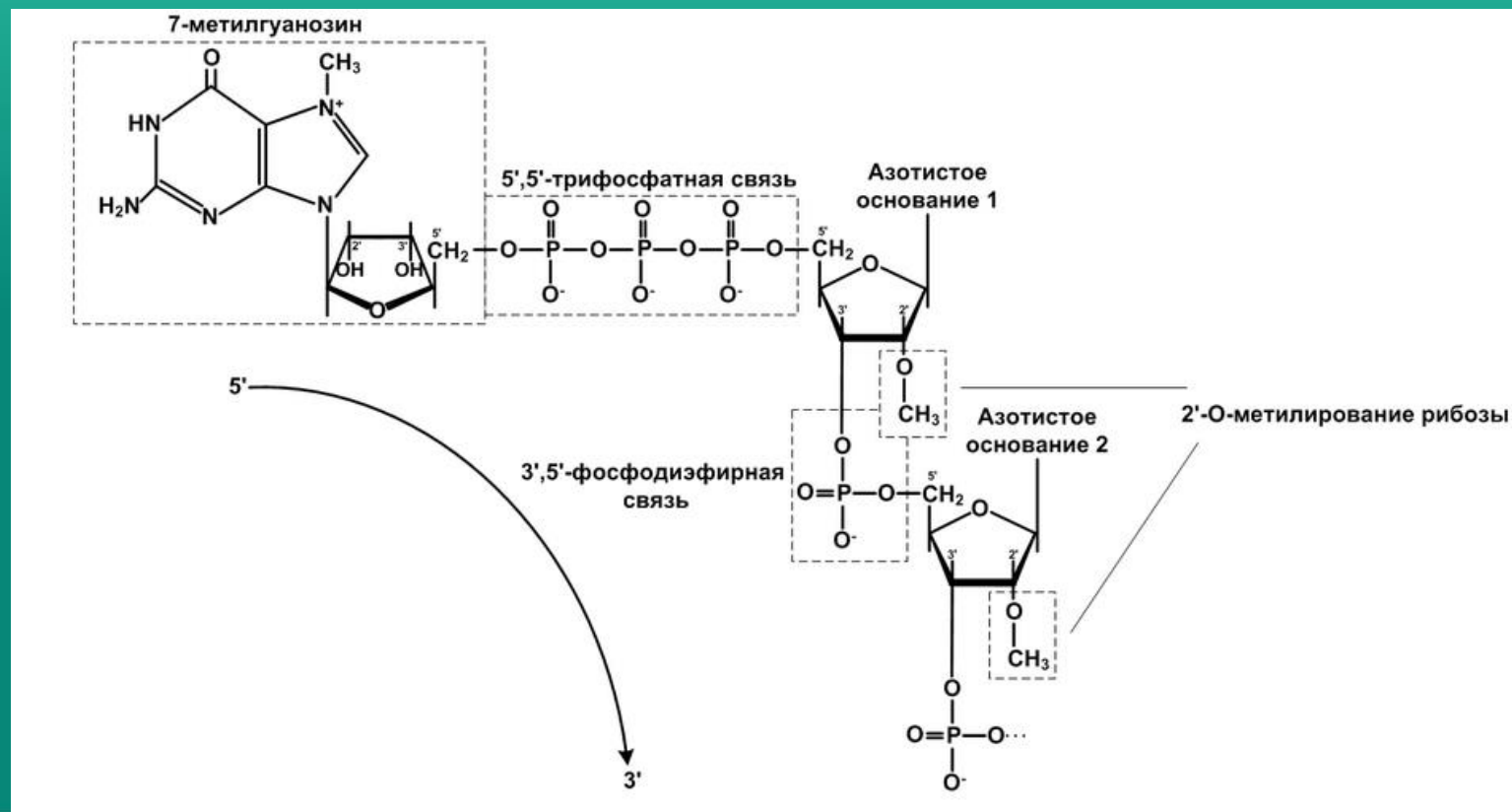
Посттранскрипционные модификации РНК

Альтернативный сплайсинг позволяет из одной пре-мРНК формировать разные варианты зрелой мРНК за счёт разного удаления интронов и соединения экзонов, что увеличивает белковое разнообразие из одного гена. Другими словами, в одних типах клеток определенная последовательность будет экзоном, а у других типов клеток эта же последовательность будет экзоном.



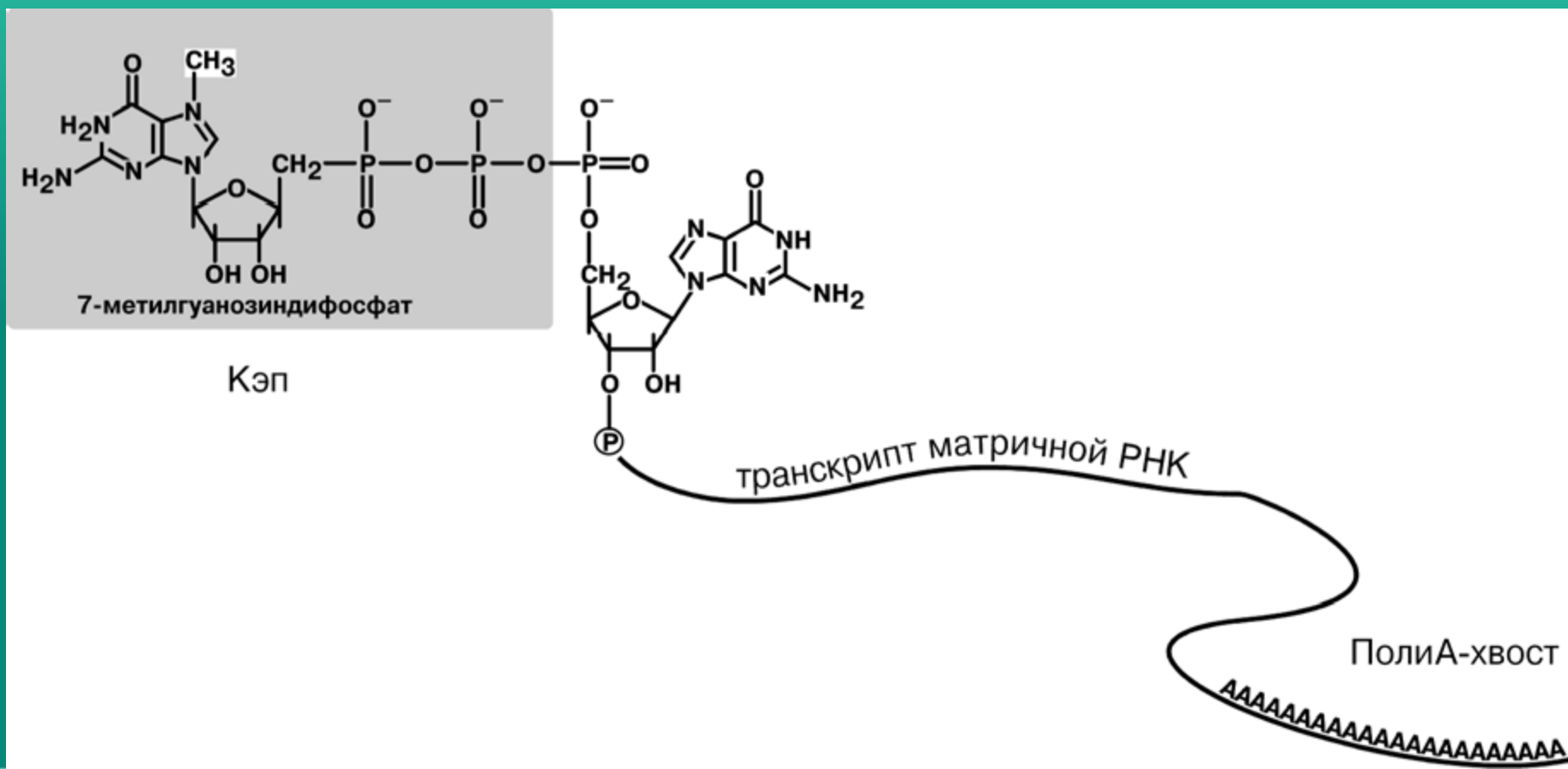
Посттранскрипционные модификации РНК

Модификация 5'-конца (кэпирование) - это присоединение на 5'-конец 7-метилгуанозин-3-фосфата. Кэпирование защищает 5'-конец от ферментов (рибонуклеаз), которые могут разрушить фосфодиэфирные связи

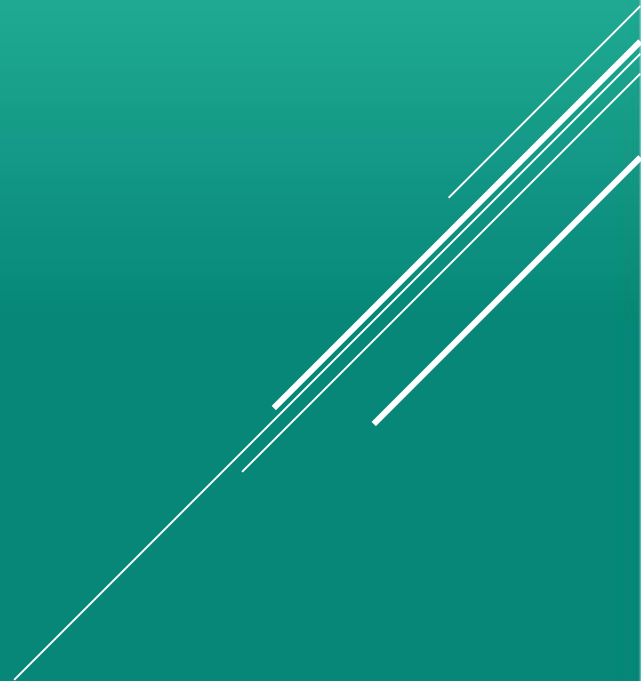


Посттранскрипционные модификации РНК

Модификация 3'-конца (полиаденилирование) - это присоединение на 3'-конец от 100 до 200 адениловых нуклотидов (поли-А-хвост) при помощи поли-А-полимеразы

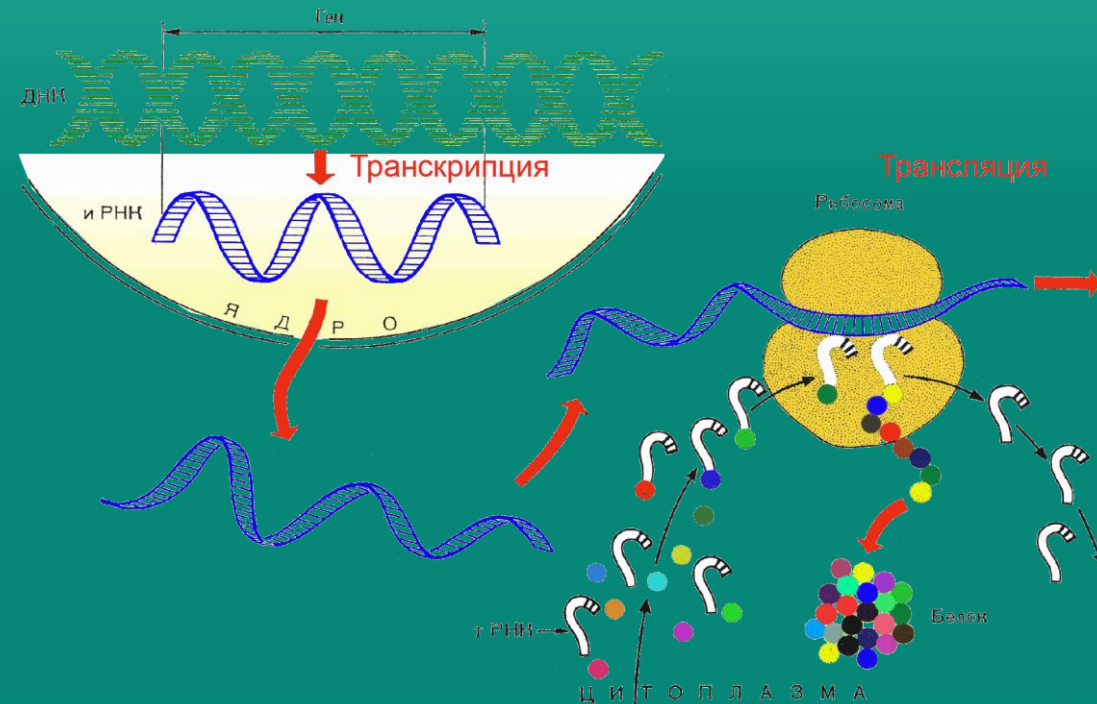


Трансляция



Трансляция

Трансляция – это синтез белковой молекулы (полипептида) на матрице и-РНК. Процесс происходит в цитоплазме клетки или на гранулярной ЭПС с помощью рибосом. В цитоплазме синтезируются белки для собственных нужд клетки, а белки, синтезируемые на ЭПС, транспортируются по ее каналам в комплекс Гольджи и выводятся из клетки.

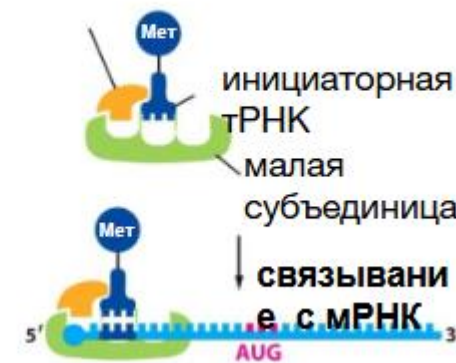


Трансляция

Инициация. Малая субъединица рибосомы соединяется с фактором инициации, который препятствует связыванию с большой субъединицей, но стимулирует объединению с тРНК с аминокислотой, других белков факторов инициации и ГТФ. Сформировавшийся комплекс способствует тому, что малая субъединица рибосомы начинает скользить по некодирующей части мРНК пока не достигнет стартового кодона AUG

Далее малая субъединица связывается с другими белками факторов инициации, ускоряющими присоединение большой субъединицы и образование полноценной рибосомы.

факторы
инициации
трансляции

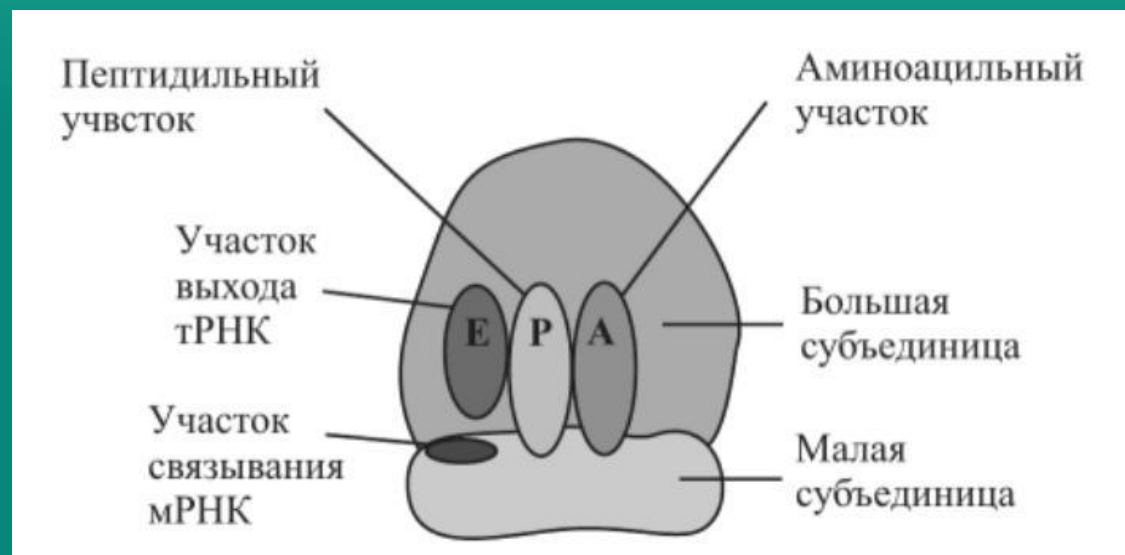


Активные центры рибосом

Сайт А (аминоацил связывающий участок, акцепторный) - связывает тРНК с аминокислотой.

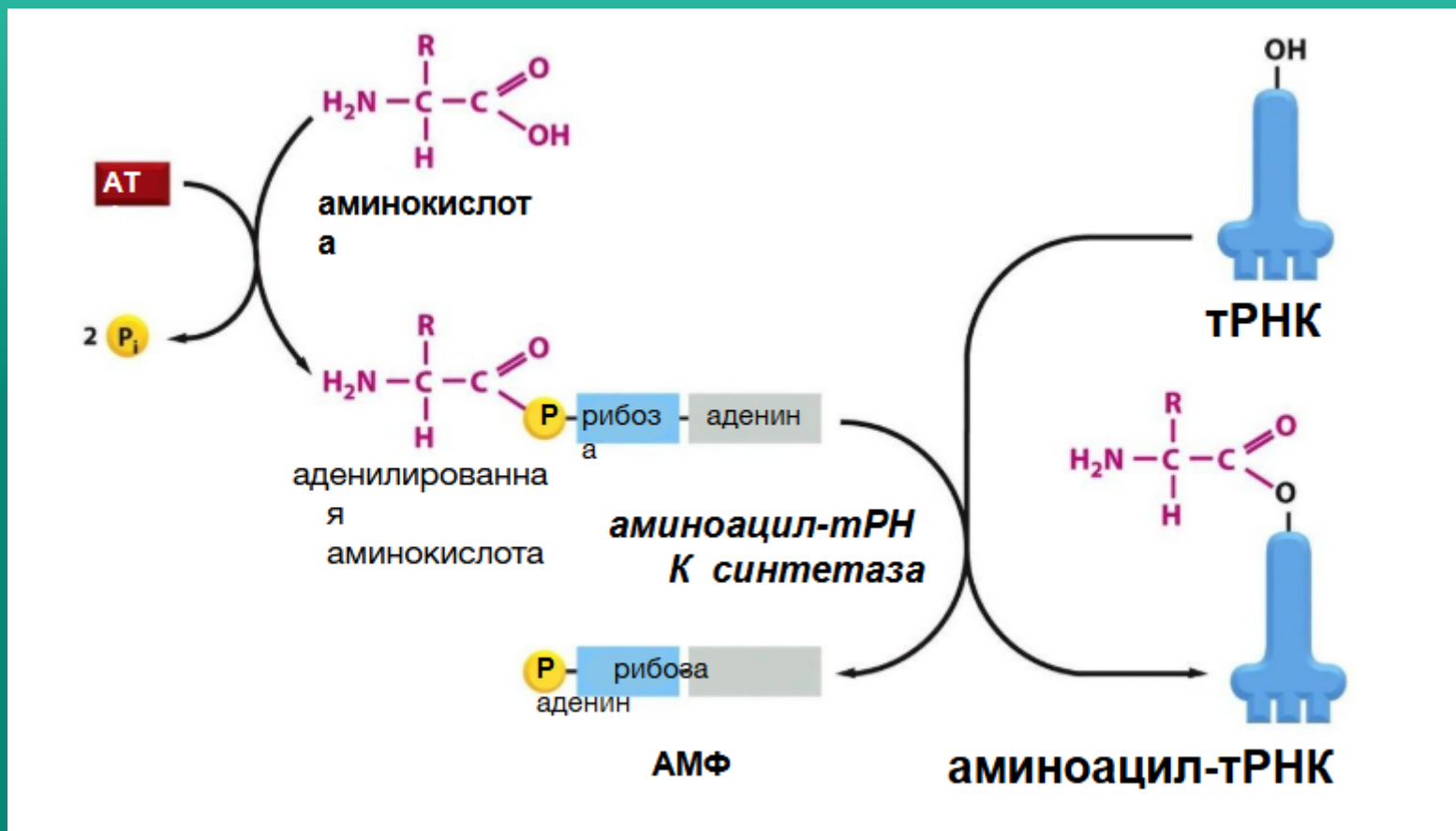
Сайт Р (пептидил-тРНК связывающий участок, донорный) - связывает тРНК, присоединенной к растущей полипептидной цепи

Сайт Е – место отсоединения тРНК от аминокислоты



Активация аминокислот

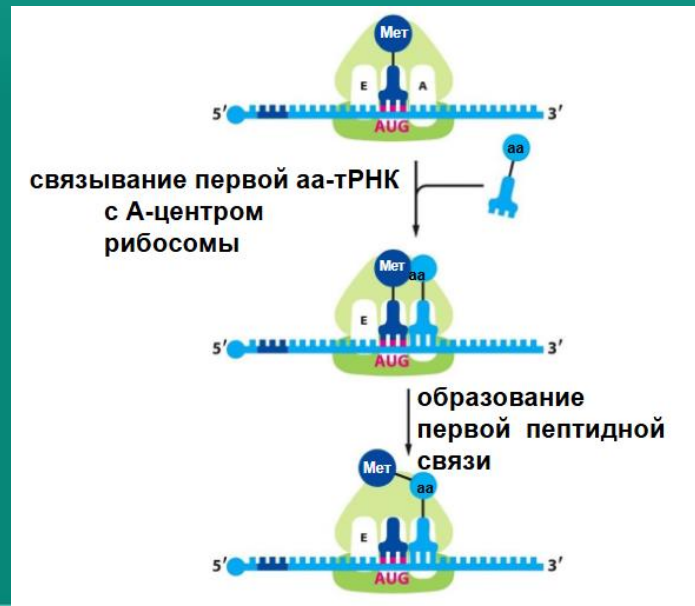
Активация аминокислот – это соединение аминокислоты с тРНК при помощи фермента **аминоацил-тРНК-синтазы** (в А центре рибосомы).



Трансляция

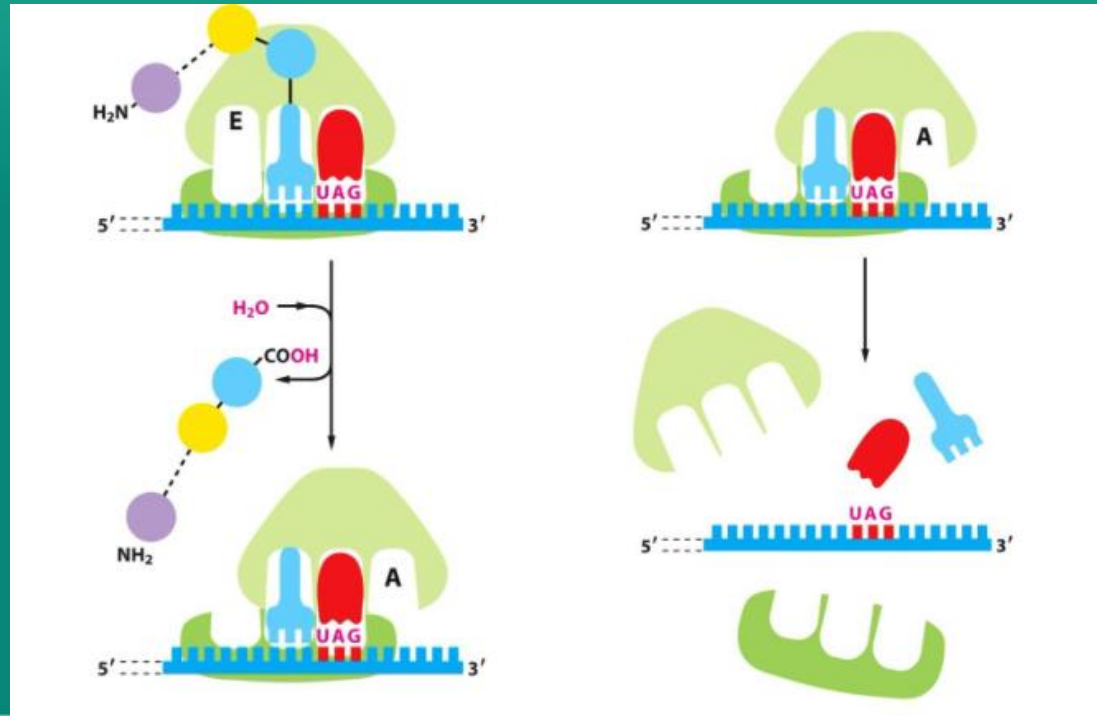
Элонгация. Белок фактора элонгации переносит «заряженную аминокислотой» тРНК в А-центр рибосомы. Рибосома катализирует перенос пептида, связанного с тРНК в Р-центре. Таким образом в Р-центре формируется пептидная связь между аминокислотами, связанных с тРНК. Растущий пептид удлиняется на один аминокислотный остаток.

Другой белок факторов элонгации катализирует транслокацию (перемещение) рибосомы по мРНК на один триплет, в результате которого тРНК+АК оказывается на Р-сайте.



Трансляция

Терминация осуществляется, когда в А-сайте рибосомы оказывается один из стоп кодонов – UAG, UAA, UGA. Из-за отсутствия тРНК, соответствующим этим кодоном, тРНК+АК остается связанным с Р-сайтом рибосомы. Белки фактором терминации катализируют отсоединение полипептидной цепи от мРНК и диссоциацию (освобождение) мРНК из рибосомы.

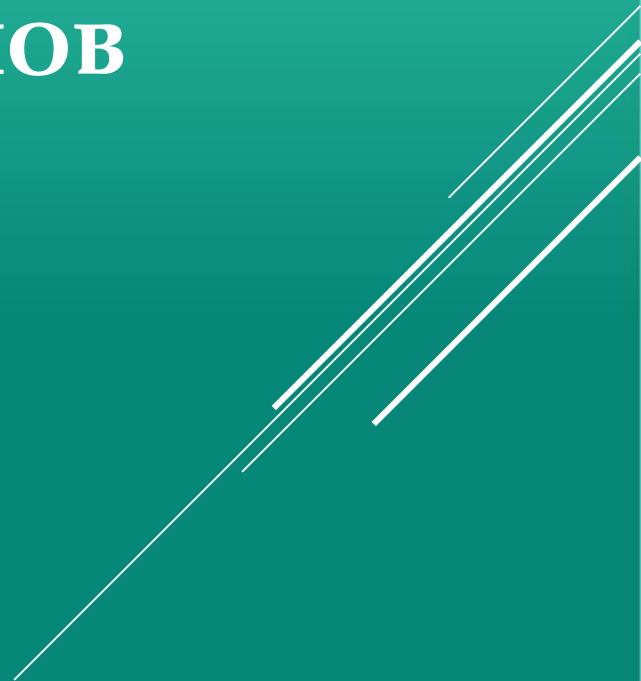


Посттрансляционные модификации белка

После прохождения трансляции, сформировалась первичная структура белка – линейная последовательность аминокислот, соединенных между собой пептидными связями. Необходим процесс «созревания» белка, т.е. сворачивание в сложную пространственную структуру. Этот этап называется фолдинг. Он происходит с помощью белков-шаперонов (белки теплового шока). В их структуре есть так называемые «цинковые пальцы» (т.к. эти белки содержат в своей структуре цинк), за счет которых происходит формирование зрелого белка.



Регуляция активности генов



Теория оперона. Лактозный оперон

Оперон – группа генов, кодирующих белки, участвующие в общем метаболическом пути. Присутствует только в прокариотических клетках. Он состоит из: промотора, оператора, структурных генов и терминатора

Лактозный оперон отвечает за катаболизм лактозы. 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 наблюдений была предложена схема регуляции оперона по механизму индукции:

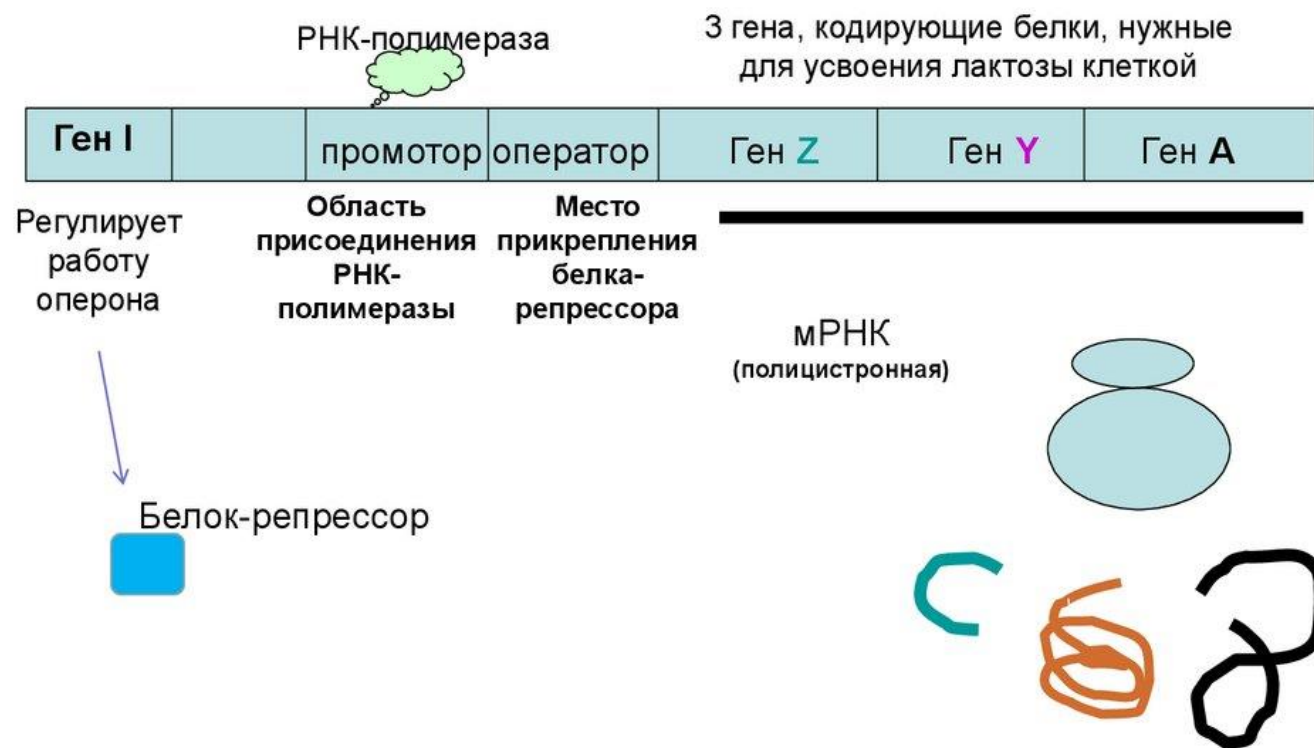
1. В отсутствие лактозы активный белок-репрессор связывается с оператором и блокирует синтез мРНК, кодирующей ферменты катаболизма лактозы. В результате эти ферменты не образуются.

2. 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.

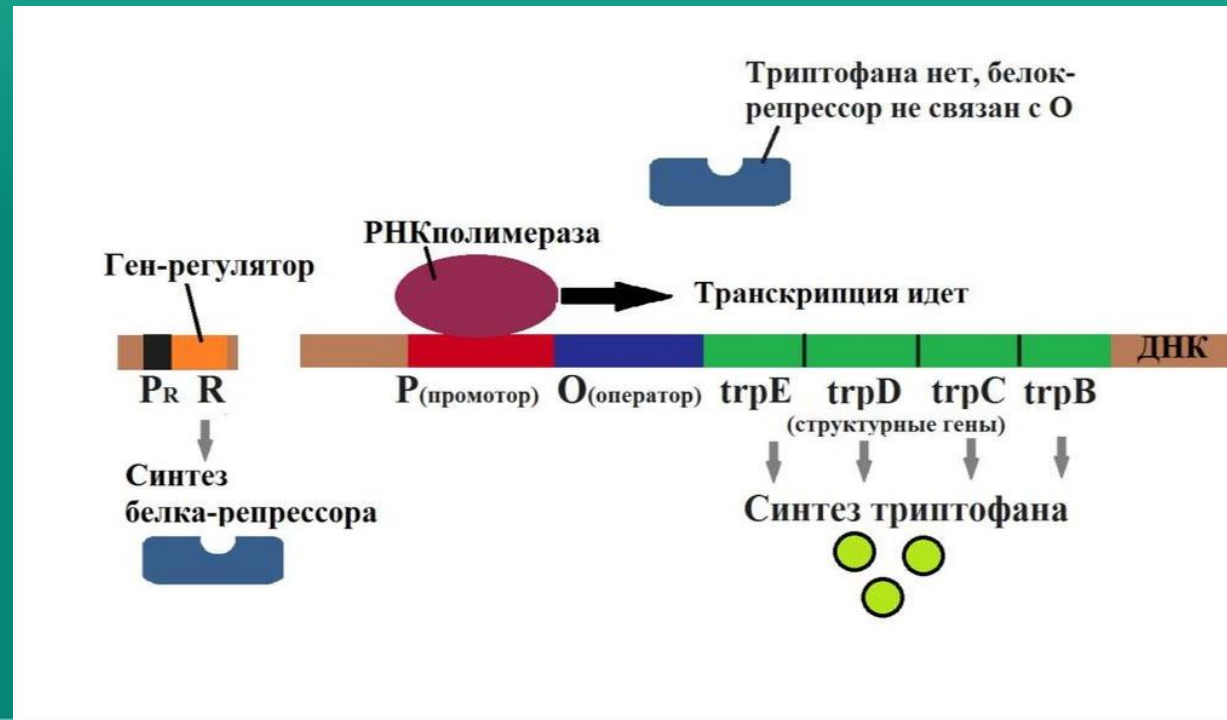
Теория оперона. Лактозный оперон

Строение лактозного оперона бактерии кишечной палочки (E.coli).



Теория оперона. Триптофановый оперон

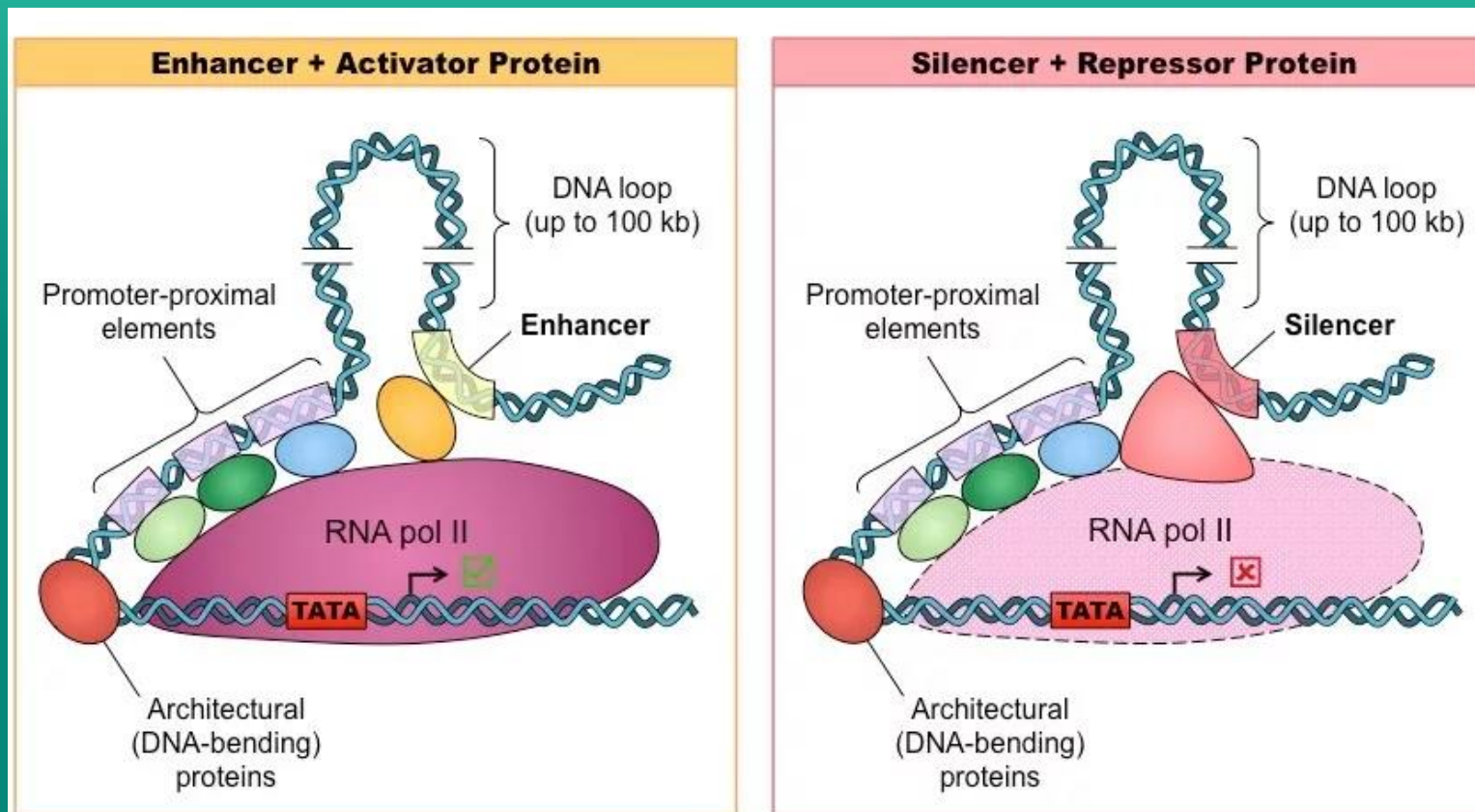
Триптофановый оперон отвечает за синтез триптофана. При наличии триптофана в среде, прекращается синтез белков и оперон не функционирует. Если в среде наблюдается отсутствие триптофана, то происходит синтез белков.



Экспрессия генов эукариот

Энхансер - небольшой участок ДНК, который после связывания с ним факторов транскрипции стимулирует транскрипцию с основных промоторов гена или группы генов.

Сайленсер - последовательность ДНК, которая блокирует транскрипцию гена, управляемого определённым промотором.





Спасибо за внимание!