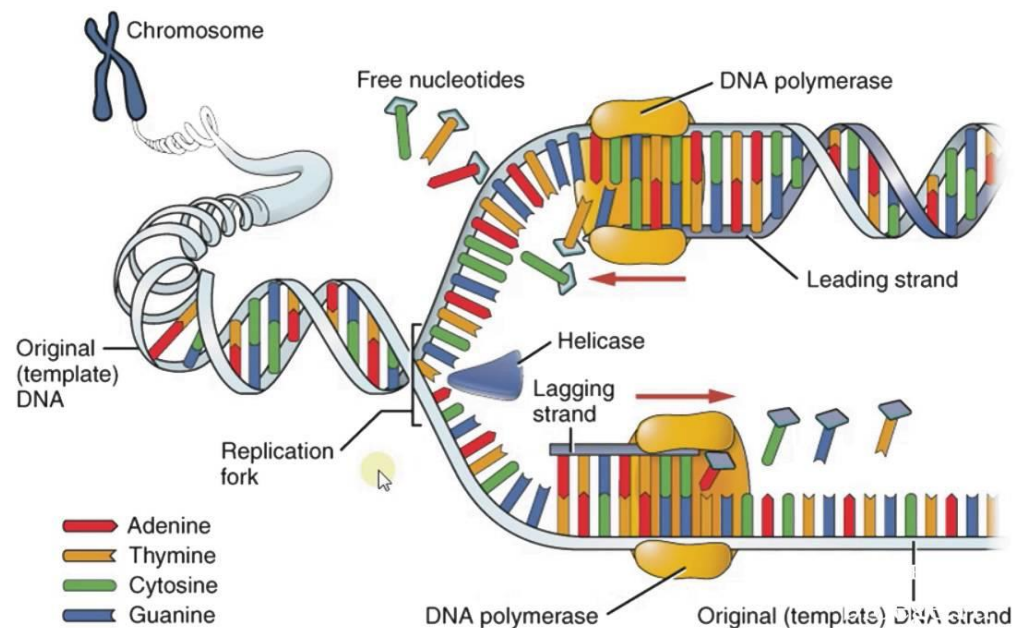


МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

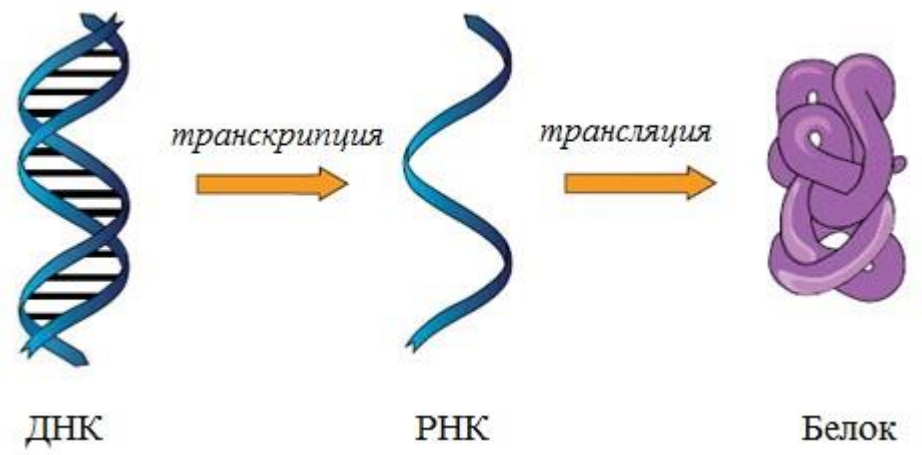
Кафедра біохімії
Непорада К.С.

МАТРИЧНІ БІОСИНТЕЗИ



План лекції

- Реплікація
- Транскрипція
- Трансляція



Матричні біосинтези

- **Реплікація** – біосинтез ДНК. Субстратами є дезоксирибонуклеозид-5-трифосфати.
- **Транскрипція** - процес перенесення генетичної інформації від ДНК до РНК. Біосинтез всіх видів РНК - мРНК, рРНК і тРНК - відбувається відповідно до послідовності нуклеотидів в ДНК, яка є матрицею. Субстратами є рибонуклеозид-5-трифосфати.
- **Трансляція** - процес декодування мРНК, в результаті якого інформація з мови послідовності нуклеотидів мРНК переводиться на мову амінокислотної послідовності білка. Відбувається трансляція на рибосомах, субстратами є амінокислоти (аміноацил-тРНК).
- Головними матричними процесами, притаманними всім живим організмам, є реплікація ДНК, транскрипція і трансляція.
- Кожен має 3 стадії:
 - Ініціація** – початок біосинтезу біополімеру.
 - Елонгація** – подовження ланцюга. (полімеризація мономерів)
 - Термінація** – закінчення біосинтезу біополімеру.

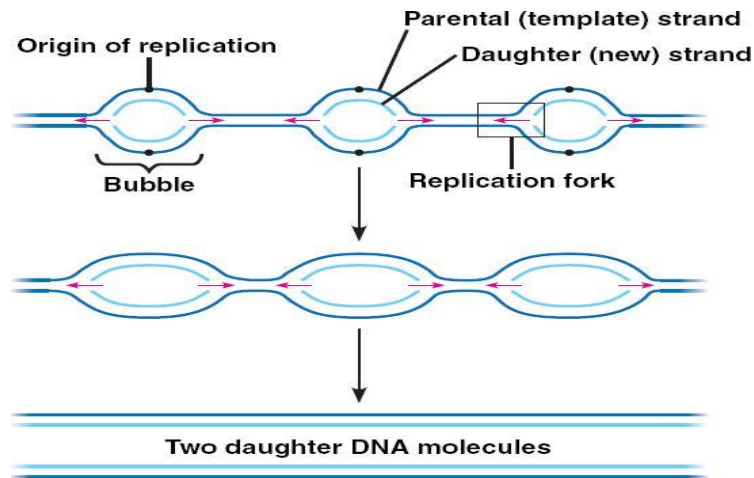
РЕПЛІКАЦІЯ ДНК

- **Реплікація** – це біосинтез ДНК, що відбувається в S-фазу клітинного циклу та відповідає за повне копіювання генетичної інформації для передачі її при поділу клітини.
- **Еукаріотична хромосома є полірепліконом** - вона містить велику кількість точок ініціації: загалом геном, містить близько 40 тис. точок ініціації – оріджинів, що забезпечує реплікацію ДНК за 9 годин.

Субстрати реплікації – **дезоксирибонуклеозид-5'-трифосфати (дАТФ, дГТФ, дЦТФ, дТТФ)**, як макроергічні сполуки. Саме при відщепленні пірофосфату під час полімеризації нуклеотидів з утворенням 3'-5'-фосфодієфірного зв'язку вивільняється енергія, яка забезпечує процес біосинтезу ДНК.

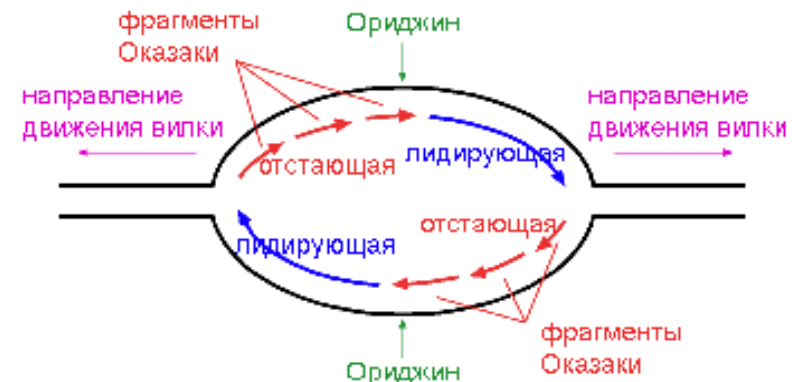
Для реплікації використовується більше 20 типів ферментів та білків. Весь комплекс називають ДНК-репліказною системою або реплісомою.

Оріджини (origin, англ. «початок»)



Реплікація ДНК починається з невеликої ділянки - **оріджина** (origin), де здійснюється ініціація процесу, головним моментом якої є розходження ланцюгів ДНК. Далі по ходу реплікації такий реплікативний міхур розростається у двох протилежних напрямках. На кожному боці міхура існує так звана реплікативна вилка, у основі якої й відбувається синтез ДНК. Ділянку ДНК, де здійснюється реплікація, що розпочинається з однієї точки, називають **репліконом**.

Реплікація ініціюється синхронно на сусідніх 25-100 репліконах, які складають так звану реплікативну фабрику. При цьому різні ділянки хроматину реплікуються не одночасно: в останню чергу відбувається реплікація гетерохроматинових зон.



ІНІЦІАЦІЯ РЕПЛІКАЦІЇ ДНК

Стадію ініціації забезпечують ферменти:

ДНК-топоізомерази, ДНК-хеліказа, праймаза

Ферменти **ДНК-топоізомерази** мають нуклеазну активність і регулюють суперспіралізацію ДНК.

ДНК-топоізомерази Іb (тільки еукаріотичні) переводять будь-яку ДНК у максимально релаксований стан. Механізм їхньої дії: мультидоменний мономерний білок зв'язується з ДНК, оточуючи подвійну спіраль з усіх боків; здійснюється одноланцюговий розрив; один із кінців, які утворилися, отримує змогу вільно обертатися навколо інтактного ланцюга; після 3-4 випадкових обертів розрив зшивається, і фермент дисоціює. Оскільки оберти є вільними, вони здійснюються в напрямку зниження напруги - максимальної релаксації.

ДНК-полімераза здатна робити тільки одну операцію - продовжувати (редагуючи) 3'-кінець ланцюга ДНК, вона не може ініціювати синтез, створити перший фосфодієфірний зв'язок тому для початку синтезу ДНК необхідна затравка - **праймер**. Роль праймеру виконує нитка РНК (10-60 нуклеотидів). Вона синтезується комплементарно певної ділянки ДНК за участю **праймази** (ДНК-залежною РНК-полімеразою).

Ферменти **хелікази** (лат. helix — спіраль) розплітають короткі ділянки ДНК, які знаходяться безпосередньо перед реплікативною вилкою. **Для розділення кожної пари основ витрачається енергія гідролізу двох молекул АТФ**. Унаслідок цього відбувається розкручування ділянки суперспіралізованої молекули ДНК. У підтриманні цієї ділянки ДНК у розкрученому стані беруть участь **SSB**-білки (англ. single strand binding proteins), які зв'язують одноланцюгові нитки ДНК, протидіючи їх повторному об'єднанню.

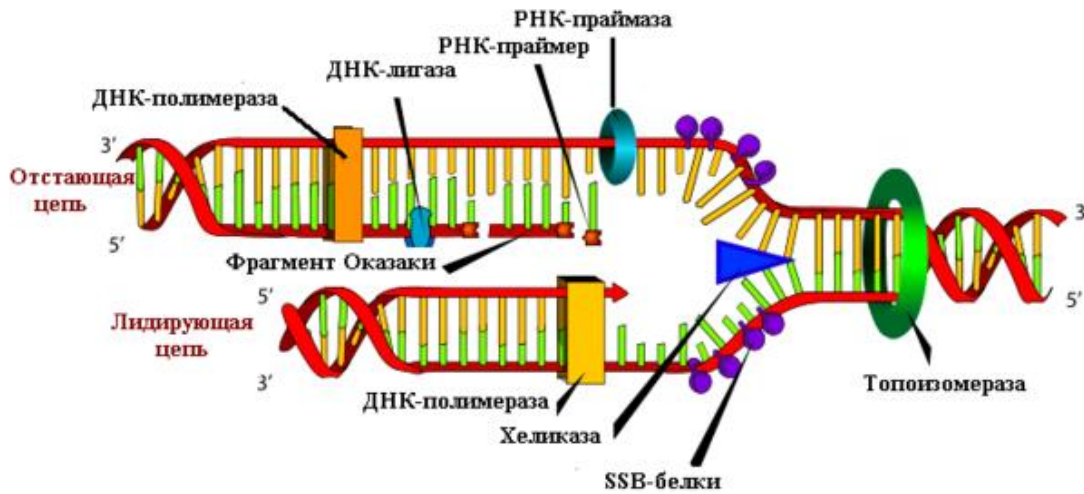
ЕЛОНГАЦІЯ РЕПЛІКАЦІЇ ДНК

Швидкість реплікації - 100 нуклеотидів на секунду, частота помилок не перевищує 1 на 10^9 – 10^{10} нуклеотидів.

Після розкручування подвійної спіралі ДНК утворюються дві одноланцюгові матриці, один ланцюг при цьому має напрямок $3' \rightarrow 5'$, а другий — $5' \rightarrow 3'$ (оскільки у дволанцюговій молекулі ДНК ланцюги антипаралельні).

Субстратами та джерелами енергії для синтезу нового ланцюга служать 4 дезоксирибонуклеозид-5-трифосфати — дАТФ, дГТФ, дЦТФ і дТТФ.

Синтез нових ланцюгів (елонгація) відбувається тільки в напрямку $5' \rightarrow 3'$, антипаралельно до матричного ланцюга. Напрямок одного ланцюга збігається з напрямком руху реплікативної вилки (**лідуючий ланцюг**), а на іншій проходить в протилежному напрямку (**відстаючий ланцюг**). Тому провідний ланцюг синтезується безперервно в напрямку руху реплікативної вилки, а відстаючий — переривчасто з утворенням фрагментів (100 нуклеотидів), які потім зшиваються. Ці фрагменти одержали назву **фрагментів Оказакі** (за прізвищем ученого, який їх відкрив у 1968 р.). Синтез фрагментів Оказакі також починається з праймерів, які після завершення синтезу фрагментів видаляються. Врешті фрагменти Оказакі з'єднуються один з одним за допомогою ферменту **ДНК-лігази**. Два нові ланцюги, з'єднані зі своїми комплементарними ланцюгами, утворюють дві дочірні подвійні спіралі, кожна з яких містить один материнський і один новосинтезований ланцюг (полуконсервативний спосіб).



<https://ru.wikipedia.org/wiki/>

Типи ДНК-полімераз

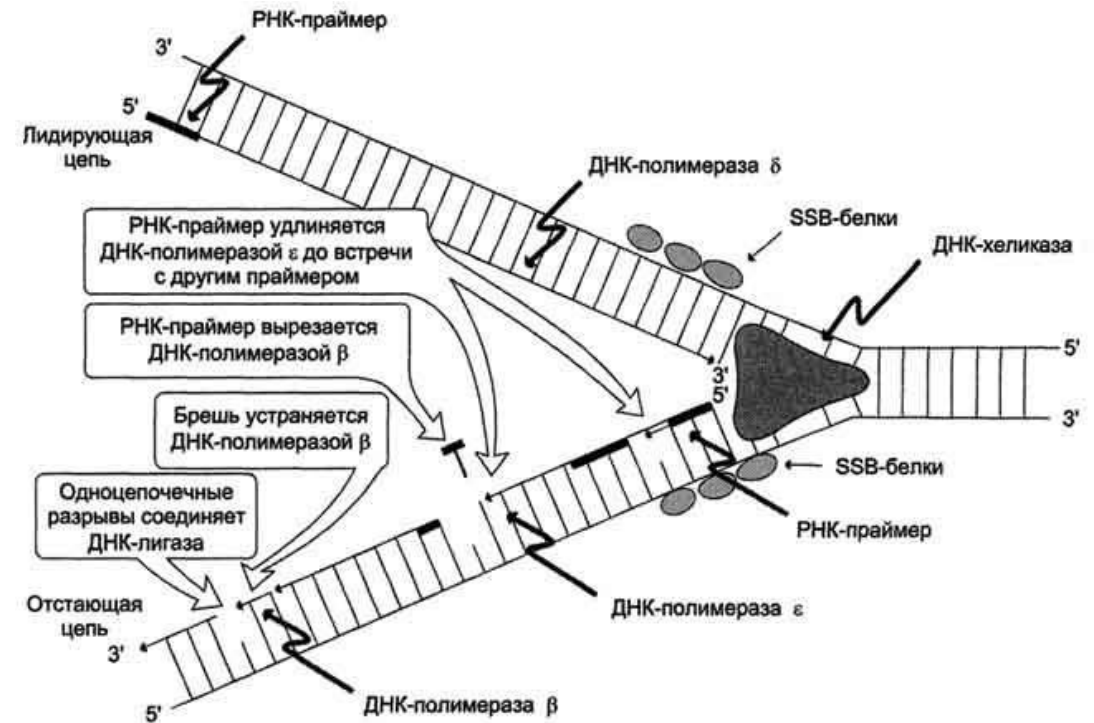
У синтезі еукаріотичних ДНК беруть участь 5 типів **ДНК-полімераз** — α , β , γ , δ , ϵ .

ДНК-полімерази — α , δ , ϵ беруть участь у реплікації ядерного хроматину.

ДНК-полімераза — β приймає участь у репарації ДНК.

ДНК-полімераза — γ реплікує мітохондріальну ДНК.

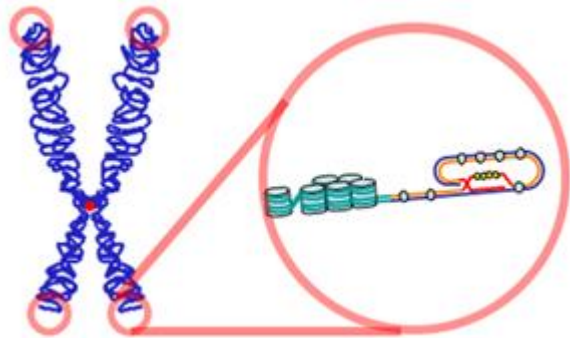
Ці ферменти, незалежно від типу клітин, в яких відбувається реплікація, приєднують нуклеотид до ОН-групи на 3'-кінці праймера ланцюга, який росте в напрямку 5' → 3'. Тому вони володіють 5' → 3' полімеразною активністю. Крім цього здатні корегувати помилки, відщеплюючи нуклеотиди в напрямку 3' → 5, тобто володіють 3' → 5'-екзонуклеазною активністю.



Северин С.Е. Биологическая химия с упражнениями и задачами: учебник / под ред. чл.-корр. РАНН С.Е. Северина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С.120.

Теломери та теломерази

Відмінність еукаріотичної хромосоми полягає в тому, що вона, на відміну від прокаріотичної, є лінійною - має два кінці. Унаслідок цієї простої обставини на 3'-кінцях матричних ланцюгів ДНК залишаються одноланцюгові хвости: два РНК-праймери на 5'-кінцях синтезованих ланцюгів видаляються, а прогалина не може бути заповненою, оскільки немає 3'-кінця, який міг би бути використаним як праймер. Одноланцюгові хвости піддаються швидкому нуклеазному гідролізу і після кожної реплікації хромосома має вкоротитися.



<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Telomere.png>

Кінцеві ділянки ДНК еукаріотичної хромосоми - **теломери** - складаються з невеликих елементів послідовності, що тандемно повторюються - теломерних повторів **(TTAGGG)_n**. Подовження теломер після реплікації здійснюється за допомогою спеціального ферменту - **теломерази**, яка є РНК-залежною ДНК-полімеразою та **запобігає втраті ДНК при кожній реплікації**.

Теломераза є активною в клітинах, що розвиваються, і злоякісно трансформованих клітинах і неактивною - у диференційованих соматичних клітинах вищих еукаріотів. Відповідно, певне критичне скорочення теломерів, яке відбувається в таких клітинах після кількох десятків клітинних поділів, є одним із механізмів активації програми їхньої загибелі.

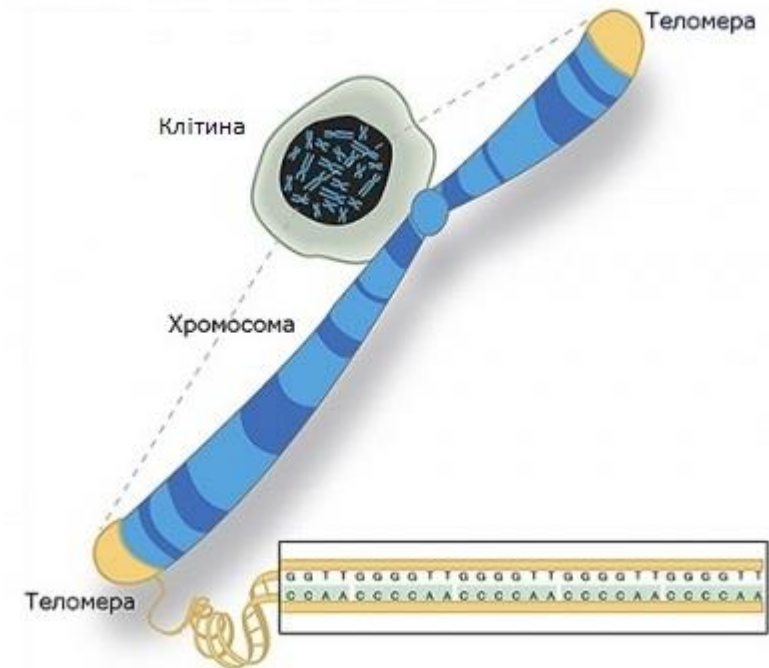
Проте, соматичні клітини практично позбавлені активності теломерази, що робить можливим здійснити тільки 50-70 циклів ділення, після чого клітини гинуть. Цей феномен називається лімітом Хейфліка.

Теломери та теломерази

- Кінці лінійних хромосом з 3`-кінця ДНК закінчуються повторюваними послідовностями нуклеотидів - теломерами, які синтезуються ферментом теломеразою.
- Структури теломер однакові у всіх хребетних - (TTAGGG) n.
- Скорочення теломер - ключовий фактор, що запускає розвиток дегенеративних захворювань і зменшує тривалість життя.
- Довжина теломер є прогностичним показником ризику захворювань, їх прогресування та передчасної смертності, а також характеристикою зниження виживаності у пацієнтів з ішемічною хворобою серця і інфекційними захворюваннями.
- Вимірювання активності теломерази може забезпечити більш ранній прогноз геномної стабільності довгострокової життєздатності, ніж довжина теломер.
- Оцінка різних аспектів стану теломер може допомогти в прогнозуванні перебігу різних захворювань і надати нові можливості для профілактичних і терапевтичних заходів, зокрема тимчасової активації ендогенної теломерази.

<https://health-ua.com/article/36081-sistema-telomerytelomeraza-kak-molekulyarnogeneticheskij-indikator-starenij>

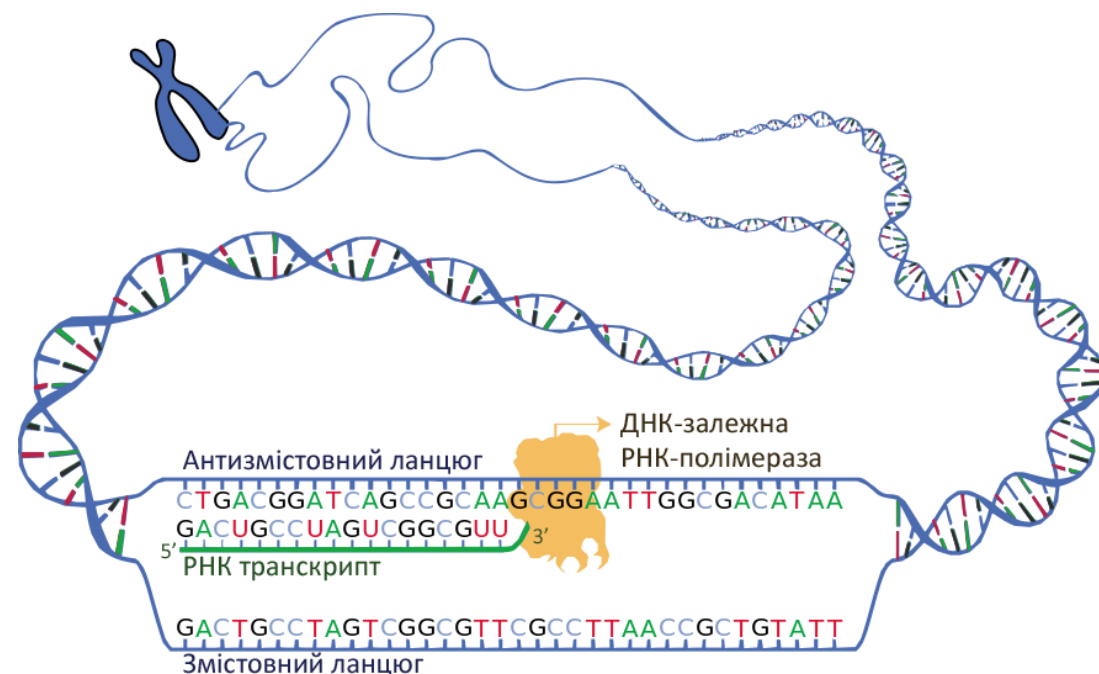
Довжина теломерної ділянки сильно варіює в залежності від виду організму, типу клітин та кількості раундів реплікації, яку пройшла ДНК. В середньому, вона складає 10-15 тис. пар основ у людини і може сягати аж до 100 тис пар основ у деяких видів гризунів.



ТРАНСКРИПЦІЯ

Транскрипція — процес синтезу РНК з використанням ДНК як матриці, іншими словами, це перенесення генетичної інформації з ДНК на РНК.

Синтез молекул РНК починається в певних послідовностях (сайтах) ДНК — промоторах і завершується в термінуючих ділянках (сайтах термінації). Ділянка ДНК, обмежена промотором і сайтом термінації, являє собою одиницю транскрипції — транскриптон.

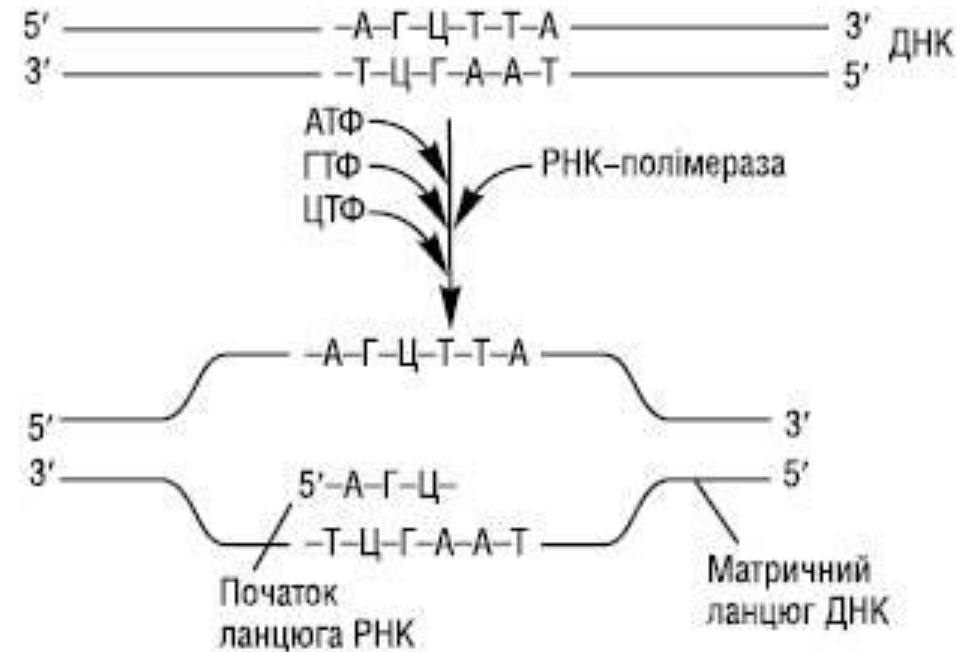


<https://uk.wikipedia.org/>

ТРАНСКРИПЦІЯ

На першій стадії відбувається зв'язування РНК-полімерази з промотором ДНК-матриці. Взаємодію РНК-полімерази з промотором полегшує ТАТА-фактор, який взаємодіє зі специфічною послідовністю нуклеотидів промотора — ТАТААА-(ТАТА-бокс).

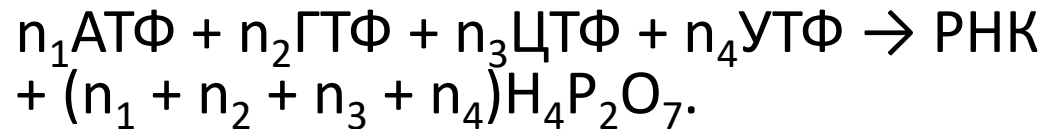
Синтез молекули РНК відбувається в напрямку 5'→3' антипаралельно матричному ланцюгу ДНК. У процесі елонгації (подовження полінуклеотидного ланцюга) РНК-полімераза пересувається вздовж матриці ДНК і комплементарно їй послідовно приєднує нуклеотиди за допомогою фосфодієфірних зв'язків з утворенням зростаючого ланцюга РНК.



ТРАНСКРИПЦІЯ. Типи РНК-полімераз

Субстратами транскрипції є рибонуклеозид-5'-трифосфати (АТФ, ГТФ, ЦТФ, УТФ).

Загальна схема РНК-полімеразної реакції

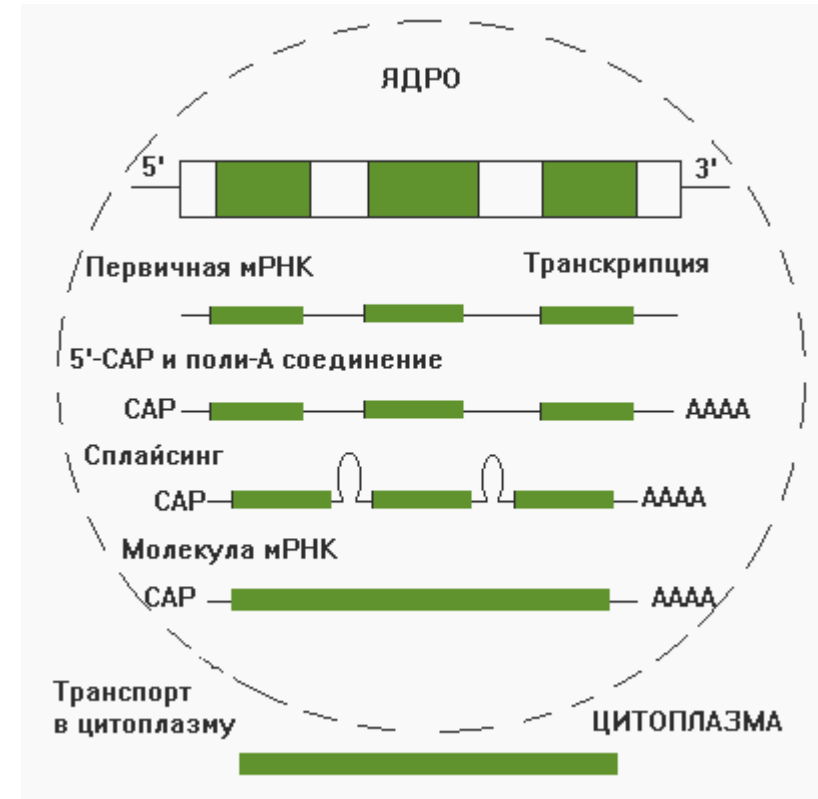


Для транскрипції не потрібен праймер.

У еукаріот для транскрипції використовуються три ДНК-залежних РНК-полімерази. **РНК-полімераза I** локалізована в ядерці, де вона каталізує синтез рРНК у вигляді великого первинного транскрипта (45S прерРНК), що містить молекули рРНК 18S, 5,8S і 28S. **РНК-полімераза II** знаходиться в нуклеоплазмі і бере участь в синтезі первинного транскрипта пре-мРНК (гяРНК). **РНК-полімераза III** також локалізована в нуклеоплазмі і бере участь в синтезі тРНК і 5S-рРНК.

Транскрипція

Термінація транскрипції настає після досягнення РНК-полімеразою сайтів термінації (стоп-сигналу). Первинні транскрипти РНК або пре-РНК, що утворилися, є комплементарними копіями транскриптонів ДНК і містять як **інформативні (екзони)**, так і **неінформативні (інтрони)** ділянки. Молекули пре-РНК піддаються далі посттранскрипційному процесингу.



Посттранскрипційний процесинг

Дозрівання пре-мРНК з утворенням функціональної матриці називають процесингом (processing).

Він складається з трьох операцій:

- Кепування - модифікація 5'-кінця з утворенням так званого кепу (cap).
- Сплайсинг (splicing) - вирізання інтронів і зшивання екзонів - процес, у результаті якого мРНК стає копією лише кодуючої частини гена або її фрагментів: сплайсинг часто може відбуватися кількома альтернативними шляхами (альтернативний сплайсинг).
- Поліаденілування - приєднання до 3'-кінця polyA послідовності, яке тісно пов'язане з термінацією транскрипції.

Альтернативний сплайсинг - варіант сплайсингу матричних РНК (мРНК), при якому в ході експресії гена на основі одного і того ж первинного транскрипту (пре-мРНК) відбувається утворення декількох зрілих мРНК, відповідно, різних білків.

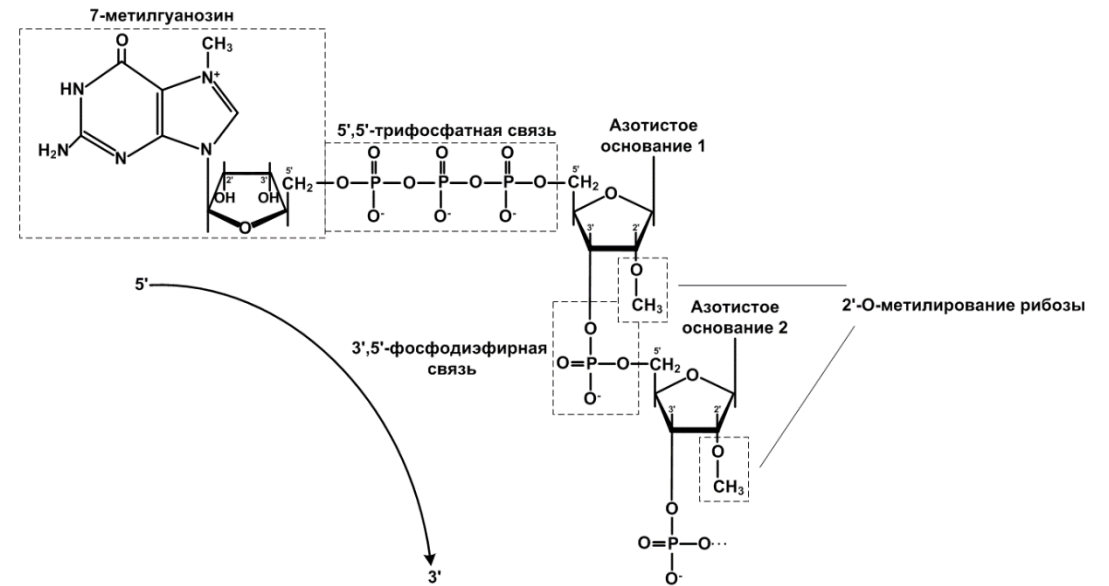
Альтернативний сплайсинг вважається основним процесом, що призводить до поліморфізму білків, які значно перевищують кількість генів у геномі.

Так, наприклад, у геномі людини знаходиться менше 19 тисяч функціональних генів. Водночас кількість відомих білків людини, за базою даних UniProt, перевищує 154 тисячі ([UniProtKB results: Homo sapiens](#)).

Посттранскрипційний процесинг

Функціональне значення кепу:

- Захист 5'-кінця від деградації: особливість зв'язку між першими двома нуклеотидами робить цей зв'язок непомітним для екзонуклеаз.
- Участь в інших реакціях процесингу: стимулює сплайсинг першого інтрона та поліаденілування 3'-кінця.
- Транспорт мРНК у цитоплазму здійснюється завдяки взаємодії з ядерною порою: саме своїм 5'-кінцем мРНК виштовхується в цитоплазматичний простір.
- Ініціація трансляції: саме кеп є первинною точкою збирання рибосоми та інших елементів ініціації білкового синтезу.



Будова 5'-кінця кепованої мРНК

<https://uk.wikipedia.org/>

ГЕН

Згідно з визначенням Міжнародного консорціуму онтології послідовностей (Sequence Ontology Consortium), **ген** - це «певна визначена зона послідовності ДНК, яка відповідає одиниці спадковості та асоційована з регуляторними ділянками, ділянками, що транскрибуються, та / або іншими функціональними ділянками послідовності».

Усі гени багатоклітинного організму можна розділити на дві групи:

- 1) гени, від яких залежать певні універсальні функції та які активні в усіх клітинах, - «гени домашнього господарства» (housekeeping genes);
- 2) гени, що специфічно активуються у клітинах певного типу.

Одними з найважливіших типів продуктів транскрипції генів є мРНК - матричні РНК, які використовуються далі як матриці для синтезу білків. Крім того, досить велика кількість генів кодує різноманітні молекули РНК, які не піддаються трансляції (є кінцевими продуктами): рРНК - рибосомні РНК; тРНК - транспортні РНК; мікро-РНК та інш. типи РНК.

З точки зору біологічної хімії, **ген – це ділянка ДНК, в якій закодована амінокислотна послідовність одного поліпептидного ланцюга або структура тРНК, рРНК.**

Сучасний стан теорії гена

- Ген - ділянка молекули ДНК, що має певну послідовність нуклеотидів. Являє собою складну функціональну одиницю спадкової інформації, що складається з різних функціональних сегментів.
- Різні гени мають різний якісний і кількісний склад нуклеотидів.
- Кожен ген має певне місце (локус) у хромосомі.
- Гени здатні до рекомбінації (в процесі кросинговеру) і мутації, що забезпечує мінливість.
- У хромосомі є гени мРНК (структурні гени), гени рРНК і гени тРНК.
- Серед структурних генів є регуляторні гени, продукти яких регулюють роботу інших структурних генів.
- Ген особисто не приймає участі в синтезі білків, він є «матрицею» для посередників - різних молекул РНК, які безпосередньо беруть участь в синтезі білків.
- Кількість генів може подвоюватися в процесі реплікації, а потім розподілятися в дочірні клітини в результаті мітозу або мейозу.
- Ген може існувати у вигляді різних алелей, що визначають варіанти ознак.
- Певний структурний ген кодує синтез одного поліпептиду. Окремий білок може зумовлювати певну ознаку. Цим обумовлені моногенні ознаки.
- Клітина, орган або організм володіють багатьма складними ознаками, які складаються з взаємодії багатьох генів - це полігенні ознаки.
- Дія гена суворо специфічна, так як ген може кодувати тільки одну амінокислотну послідовність і регулює синтез тільки одного конкретного поліпептиду.
- Деякі гени мають плейотропну дію, визначаючи розвиток відразу декількох ознак. Наприклад, синдром Марфана.
- Дозування дії гена полягає в залежності інтенсивності прояву ознаки (експресивність) від кількості певного алеля. Наприклад, багато захворювань в гетерозиготному стані проявляються слабше, ніж у гомозиготному.
- На активність гена можуть вплинути як зовнішнє, так і внутрішнє середовище.
- Конститутивні гени - це гени, які постійно експресуються, так як білки, які вони кодують, необхідні для постійної клітинної діяльності, забезпечують синтез білків «домашнього господарства» - білки рибосом, цитохромів, ферментів гліколізу, переносників іонів і ін. Ці гени не вимагають спеціальної регуляції.
- Неконститутивні гени - ці гени зазвичай неактивні, але експресуються тільки тоді, коли білок, який вони кодують, потрібний клітині. Ці гени регулюються. Ці білки забезпечують диференціювання, специфічність структури і функції кожної клітини.
- Молекули ДНК здатні до репарації, тому не всякі пошкодження гена ведуть до мутацій.
- Генотип, будучи дискретним (що складається з окремих генів) функціонує як єдине ціле.

В.И. Павличенко, А.В. Абрамов Основы молекулярной биологии и генетики. Учебное пособие для студентов медицинских вузов. – Запорожье, 2007. – 293с.

ТРАНСЛЯЦІЯ. ГЕНЕТИЧНИЙ КОД

Унікальність різноманітних клітин обумовлена унікальністю їх білків.

Генетичний код – це декодування нуклеотидної послідовності нуклеїнових кислот в амінокислотну послідовність білку.

У ДНК є чотири типи нуклеотидів, а в білках-20 амінокислотних залишків: дуплетний код - $4 \cdot 4 = 16$ амінокислот, а триплетний утворює $4 \cdot 4 \cdot 4 = 64$ різних кодони.

Перше положення (5'-кінець)	Друге положення в кодоні				Третє положення (3'-кінець)
	У(Т)	Ц	А	Г	
У(Т)	УУУ } УУЦ } УУА } УУТ } Фен Лей	УЦУ } УЦЦ } УЦА } УЦГ } Сер	УАУ } УАЦ } УАА } УАГ } Тир Терм Терм	УГУ } УГЦ } УГА } УГТ } Цис Терм Три	У(Т) Ц А Г
Ц	ЦУУ } ЦУЦ } ЦУА } ЦУТ } Лей	ЦЦУ } ЦЦЦ } ЦЦА } ЦЦГ } Про	ЦАУ } ЦАЦ } ЦАА } ЦАГ } Гіс Глн	ЦГУ } ЦГЦ } ЦГА } ЦГТ } Арг	У(Т) Ц А Г
А	АУУ } АУЦ } АУА } АУТ } Іле Мет	АЦУ } АЦЦ } АЦА } АЦГ } Тре	ААУ } ААЦ } ААА } ААГ } Асн Ліз	АГУ } АГЦ } АГА } АГТ } Сер Арг	У(Т) Ц А Г
Г	ГУУ } ГУЦ } ГУА } ГУТ } Вал	ГЦУ } ГЦЦ } ГЦА } ГЦГ } Ала	ГАУ } ГАЦ } ГАА } ГАГ } Асп Глу	ГГУ } ГГЦ } ГГА } ГГТ } Глі	У(Т) Ц А Г

ВЛАСТИВОСТІ ГЕНЕТИЧНОГО КОДУ

Генетичний код має такі фундаментальні характеристики:

- **Триплетність.** Три нуклеотиди, кодон, кодують одну амінокислоту.
- **Специфічність.** Кожен окремий триплет кодує тільки одну певну амінокислоту.
- **Безперервність** - відсутність розділових знаків. Генетичний код не має «пунктуаційних позначок» між кодонами в структурних генах.
- **Універсальність.** Кодон в ДНК або мРНК визначає одну і ту ж амінокислоту в білку всіх організмів від вірусу до людини.
- **Виродженість.** Одна амінокислота часто має більш ніж один кодон.
- **Колінеарність.** ДНК - лінійний полінуклеотидний ланцюг, а білок - лінійна поліпептидний. Послідовність амінокислот в білку відповідає послідовності триплетів в його гені (у прокариот).
- **Односпрямованість** - процес зчитування інформації генетичного коду з матричного ланцюга молекули ДНК йде тільки в одному напрямку - від 5'-кінця до 3'-кінця.

Нобелівська премія з фізіології та медицини 1968



Фото з архіву Нобелівського фонду.
Роберт В. Холлі
Частка призу: 1/3



Фото з архіву Нобелівського фонду.
Хар Гобінд Хорана
Частка призу: 1/3



Фото з архіву Нобелівського фонду.
Маршалл В. Ніренберг
Частка призу: 1/3

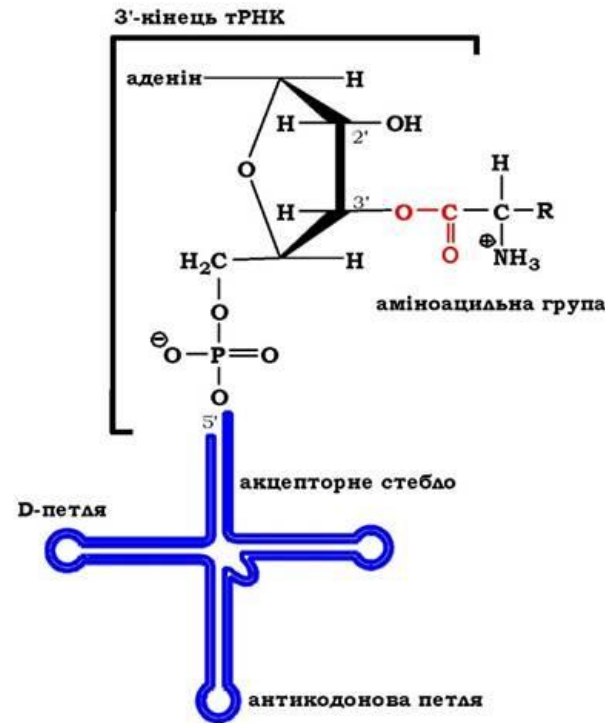
Нобелівську премію з фізіології та медицини 1968 р. Спільно отримали Роберт Холлі, Хар Гобінд Хорана та Маршалл В. Ніренберг "за їх інтерпретацію генетичного коду та його функції в синтезі білка".

Активація амінокислот та утворення aa-тРНК

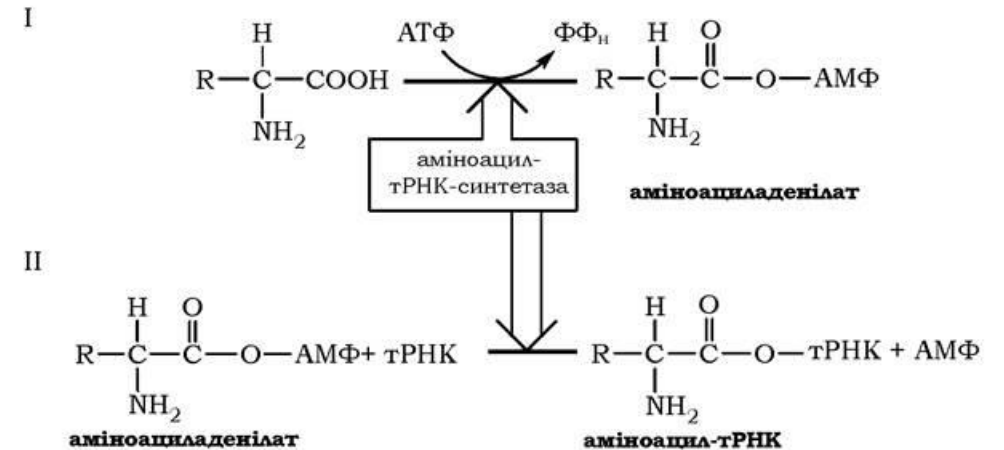
Процес приєднання амінокислот до тРНК каталізується аміноацил-тРНК-синтетазами. Кожна з 20 типів цих ферментів каталізує дві реакції:

- На першій стадії відбувається активування амінокислоти - її приєднання до АМФ з утворенням аміноациладенілату.
- Аміноациладенілат утворює проміжний комплекс з активним центром ферменту й ефективно атакує ОН-групу рибози 3'-кінцевого аденозину тРНК: відбувається перенесення амінокислоти на тРНК (aa-тРНК).

Aa-тРНК - макроергічна сполука: руйнування зв'язку між амінокислотою та тРНК є енергетично вигідним, що й забезпечує утворення пептидного зв'язку на рибосомі.



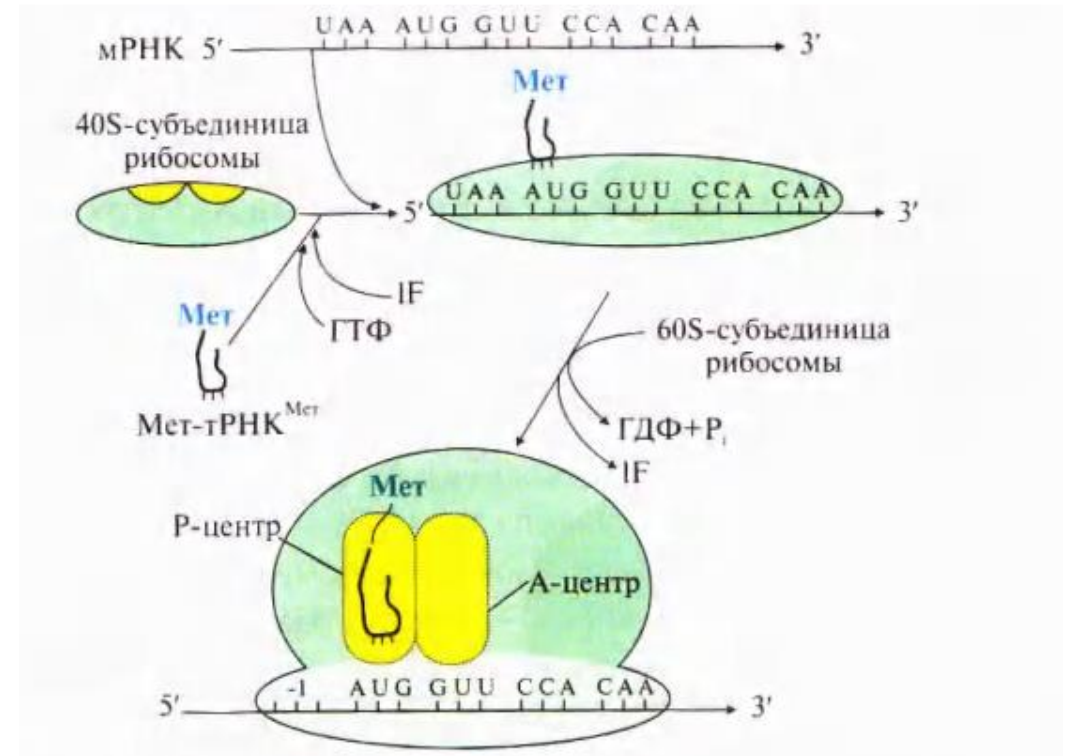
Загальна структура аміноацил-тРНК



Ініціація трансляції

Сутність ініціації полягає в:

- упізнанні стартового кодону, який задає початок і рамку зчитування інформації;
- збиранні рибосоми з двох субодиниць на мРНК у зоні стартового кодону;
- завантаженні ініціаторної aa-тРНК на стартовий кодон і водночас у Р-сайт рибосоми. Стартовим кодоном виступає метіоніновий кодон AUG, відповідно, ініціаторною є завжди Met-тРНК і Met.



Северин С.Е. Биологическая химия с упражнениями и задачами: учебник / под ред. чл.-корр. РАНН С.Е. Северина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С.137.

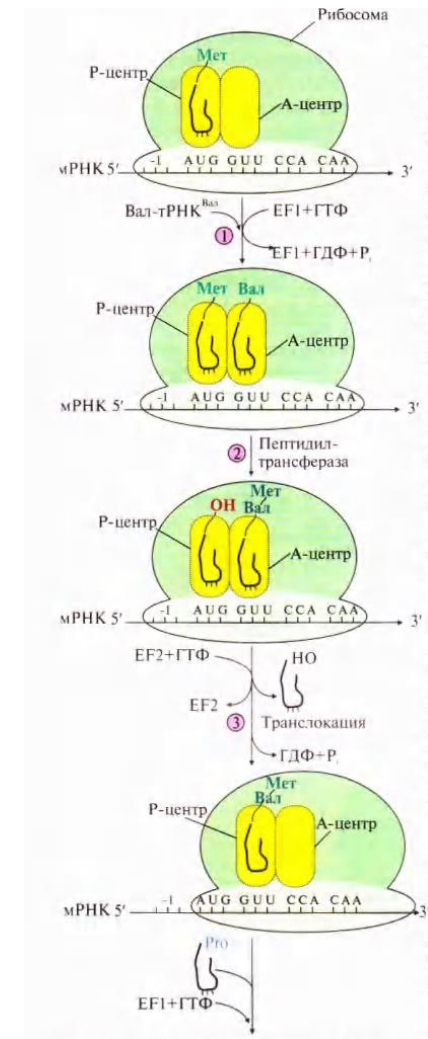
Елонгація трансляції

Цикл розпочинається з такої конфігурації системи, коли в Р-сайті знаходиться пептидил-тРНК, А-сайт є вільним від тРНК і в його межах на малій субодиниці розташований черговий кодон, який має бути впізнаним.

Перша операція циклу - зв'язування аа-тРНК з А-сайтом. Зв'язування має відбутися з високою специфічністю щодо взаємодій між кодоном і антикодоном - тільки споріднена до даного кодона тРНК має бути відібрана системою. Наслідком зв'язування є належне розташування акцепторних частин аа-тРНК і пептидил-тРНК відносно одна одної та каталітичного активного центру.

У результаті рибосома здійснює другу операцію - транспептидацію - перенесення пептидилу з пептидил-тРНК на амінокислоту у складі аа-тРНК. Наслідком є перебудова системи: в А-сайті опиняється пептидил-тРНК із подовженим на одну амінокислоту пептидилом, у Р-сайті - деаміноацильована тРНК.

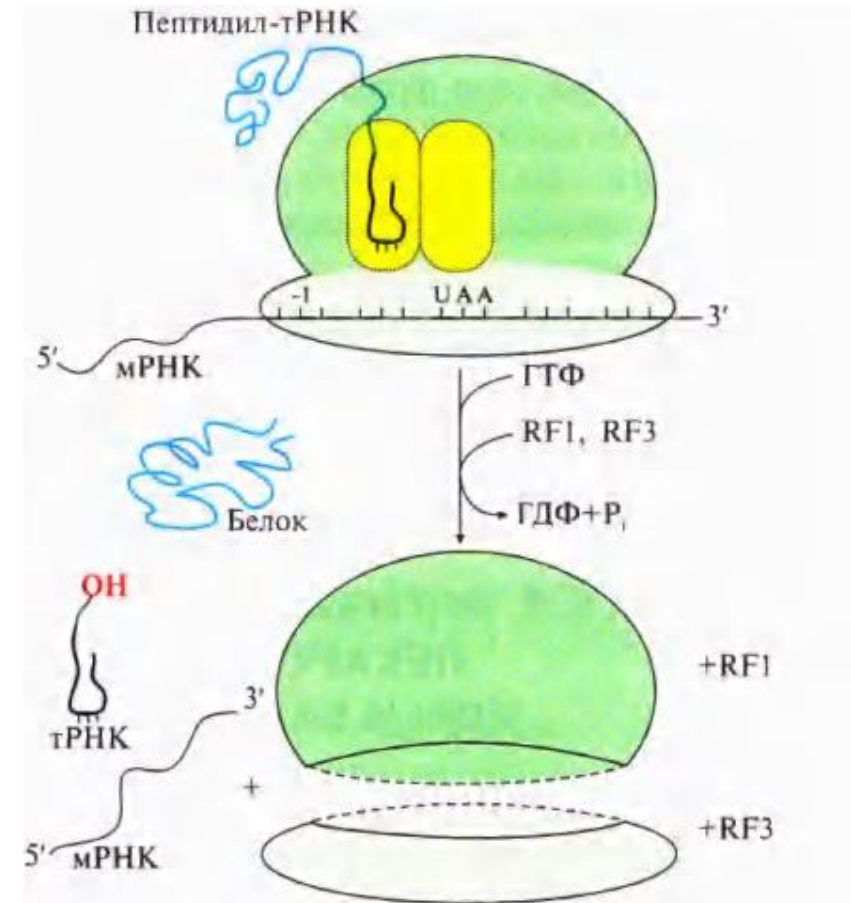
Третя операція - транслокація - полягає в переміщенні рибосоми на один кодон уздовж мРНК (молекули тРНК залишаються зв'язаними зі своїми кодонами), після чого розпочинається наступний елонгаційний цикл.



Северин С.Е. Биологическая химия с упражнениями и задачами: учебник / под ред. чл.-корр. РАМН С.Е. Северина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С.138.

Термінація трансляції

Коли після чергового елонгаційного циклу (який стане останнім) в А-сайті опиняється один із трьох **стоп-кодонів**, він упізнається фактором термінації трансляції RF1 або RF2 (RF - Release Factor) - жодна тРНК не містить відповідних антикодонів. Цей фактор рекрутує до рибосоми комплекс RF3·GTP. Під дією останнього спрацьовує пептидилтрансферазний центр рибосоми, намагаючись здійснити перенесення пептидилу. Оскільки в А-сайті немає звичайного субстрату транспептидації, відбувається перенесення на молекулу води - гідроліз зв'язку С-кінцевої амінокислоти з рибозою у складі пептидил-тРНК. На цьому закінчується власне термінація трансляції - з рибосоми звільняється поліпептид. Рибосома дисоціює.



Фолдінг та посттрансляційний процесинг

Термінація білкового синтезу на рибосомі не означає утворення функціонально активної молекули білка.

Процес укладання білка в нативну структуру - це пошук конформації, яка відповідає мінімуму вільної енергії для даної послідовності амінокислот, і, відповідно, є найстабільнішою.

Приклади процесингу:

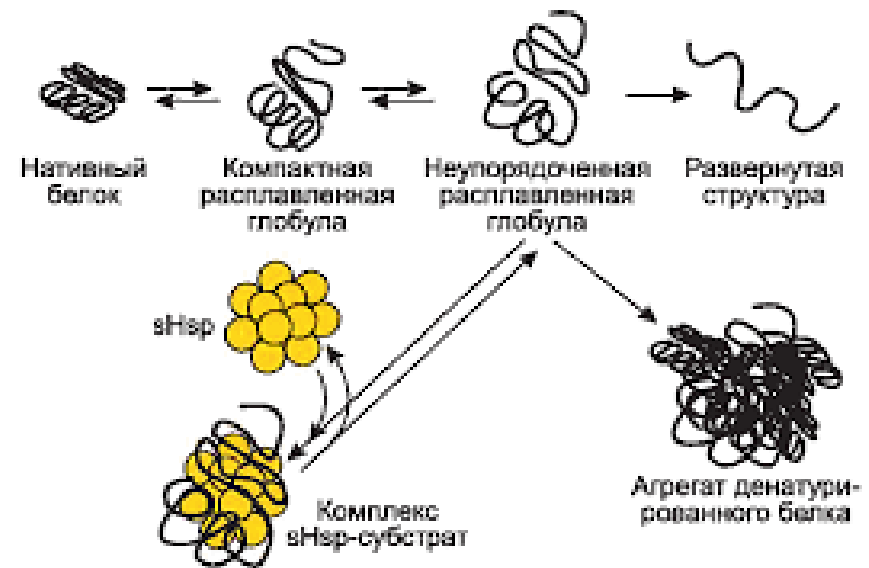
- Часткова протеолітична деградація (обмежений протеоліз) - відщеплення кінцевих ділянок ланцюга, частіше на N-кінці, або іноді розрізання ланцюга на окремі фрагменти. Часткова деградація є особливо характерною для секреторних білків і ферментів, які мають гідролітичну активність, - така деградація переводить білок у активну форму (пепсиноген, трипсиноген, ангіотензиноген, кініногени)

- Утворення дисульфідних містків - ковалентних S-S-зв'язків між двома наближеними у просторі залишками Cys.
- Ковалентні посттрансляційні модифікації амінокислотних залишків (фосфорилування (*глікогенфосфорилаза*), гідроксилування (*колаген*), ацетилювання (*гістони*), глікозилування (*антитіла, муцин, ТТГ, тощо*), приєднання полісахаридів (*протеоглікани*), простетичних груп (*гемоглобін, міоглобін*) і кофакторів (*холоферменти*) небілкової природи.

ШАПЕРОНИ

Фолдінг - створення рівноважних умов поступового пошуку нативної структури та захист від агрегації - забезпечуються спеціальними білками - шаперонами (від фр. *chaperon* – супроводжуючий). Шаперони не визначають ані нативну структуру білка, ані шлях її укладання - і те, й інше детермінується амінокислотною послідовністю. Головна функція шаперонів - забезпечити умови для швидкого пошуку нативної конформації, створюючи своєрідний «інкубатор» для неструктурованого поліпептидного ланцюга.

Більш універсальні шаперони відносять до родини HSP - білків теплового шоку (*heat shock proteins*).



Предбачуваний механізм взаємодії білків теплового шоку з частково денатурованими білками (Lindner R.A., Treweek T.M., Carver J.A., 2001)

Література

1. Біологічна і біоорганічна хімія: у 2 кн.: підручник. Кн. 1 Біоорганічна хімія / [Зіменковський Б.С., Музиченко В.А., Ніженковська І.В. та ін.]; за ред. Б.С. Зіменковського – К.: ВСВ «Медицина», 2014. – 272 с.
2. Біологічна і біоорганічна хімія: у 2 кн.: підручник. Кн. 2 Біологічна хімія / [Губський Ю.І., Ніженковська І.В., Корда М.М. та ін.]; за ред. Ю.І. Губського. – К.: ВСВ «Медицина», 2016. – 544 с.
3. Біохімія: підручник / за загальною редакцією професора А.Л. Загайка, проф. К.В. Александрової – Х.: Вид-во «Форт», 2014. – 728 с.
4. Губський Ю.І. Біологічна хімія / Губський Ю.І. - Київ-Тернопіль, Укрмедкнига, 2000. – 508 с.
5. Сиволоб, А.В. Молекулярна біологія : підручник / А.В. Сиволоб. - К. : Видавничополіграфічний центр «Київський університет», 2008. - 384 с.
6. Гонський Я.І. Біохімія людини / Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Калинський М.І Підручник. Тернопіль: Укрмедкнига, 2002.- 744 с.
7. Уотсон, Дж. Д. Двойная спираль. Воспоминания об открытии структуры ДНК. - М. : Регулярная и хаотическая динамика, 2001.
9. International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome // Nature. - 2004. - Vol. 431. -P. 931-945.