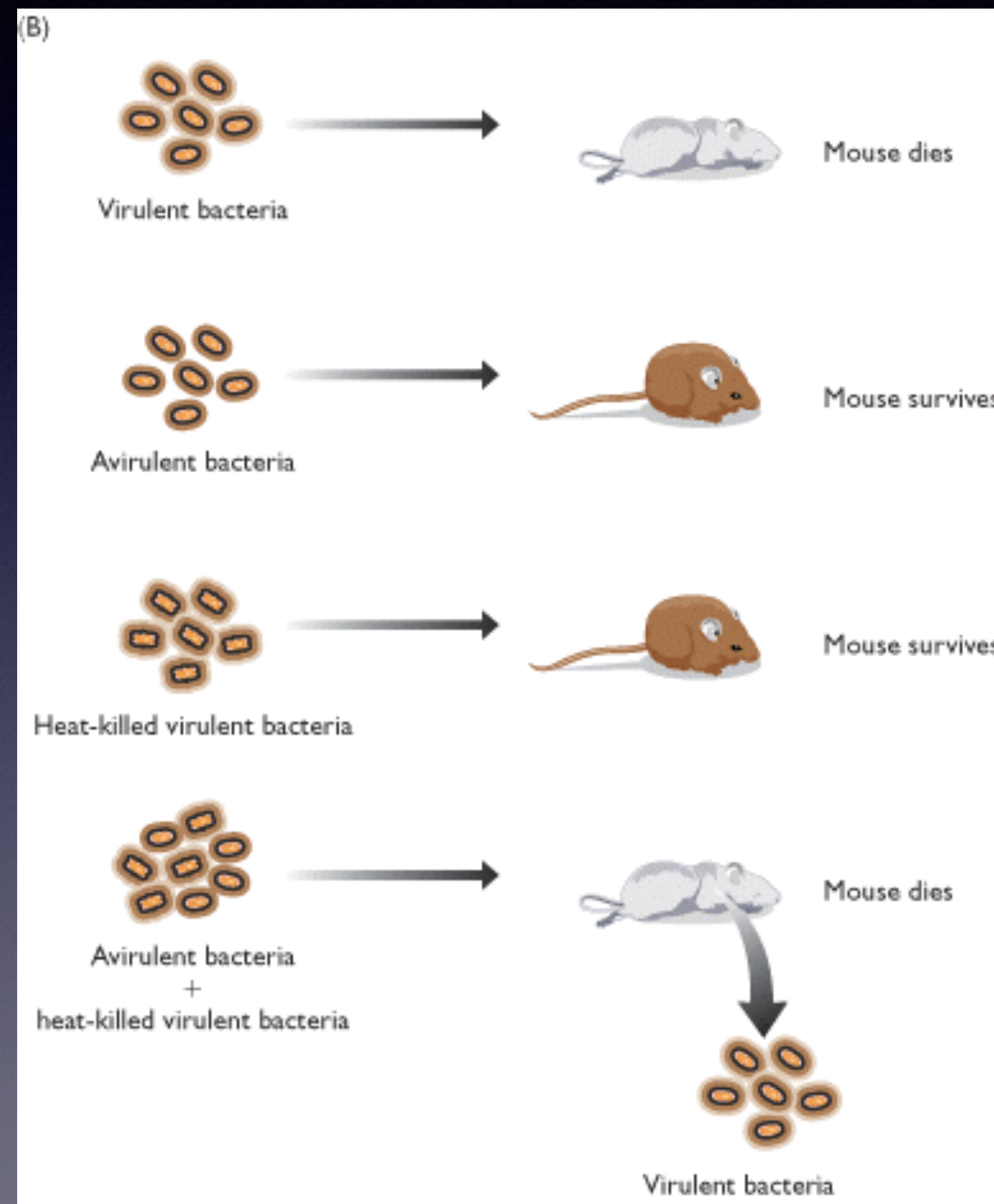


Biologia molekularna genu - replikacja

Funkcje informacji genetycznej

- Replikacja
 - powielanie genomu, utrzymywanie stabilności genomu
- Ekspresja
 - Odczytywanie informacji, niezbędne do funkcjonowania komórki
 - Regulowana

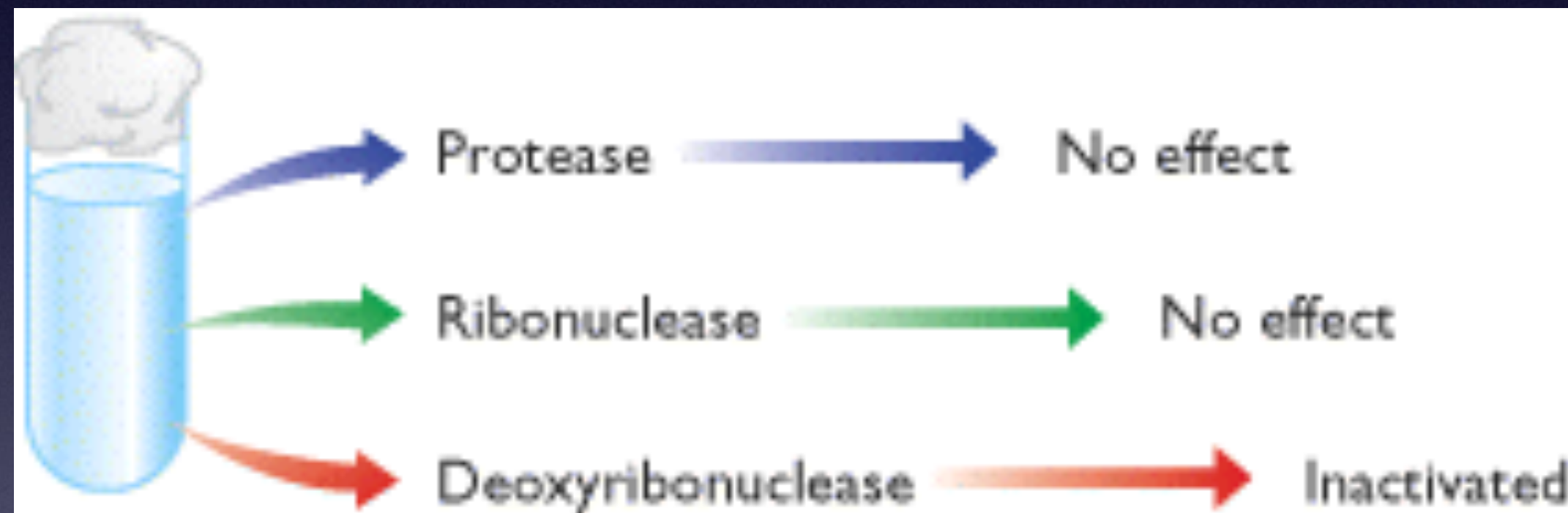
Materiał genetyczny



Frederick Griffiths, 1928

Bakterie zawierają „czynnik transformujący, zdolny do przekazania informacji z martwych bakterii do żywych

DNA



Czynnikiem transformującym jest DNA

Oswald Avery, Colin MacLeod, Maclyn McCarty, 1943

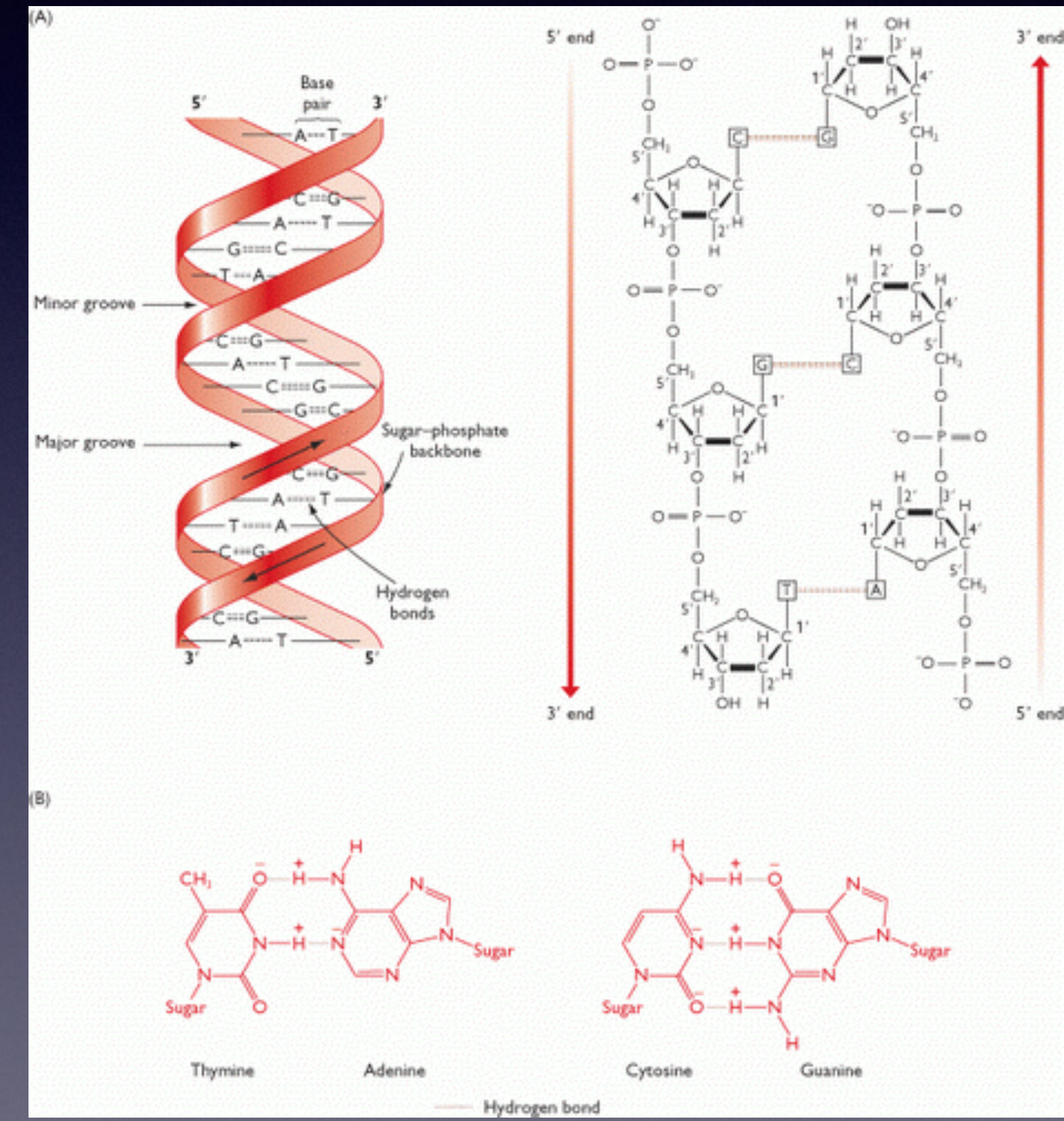
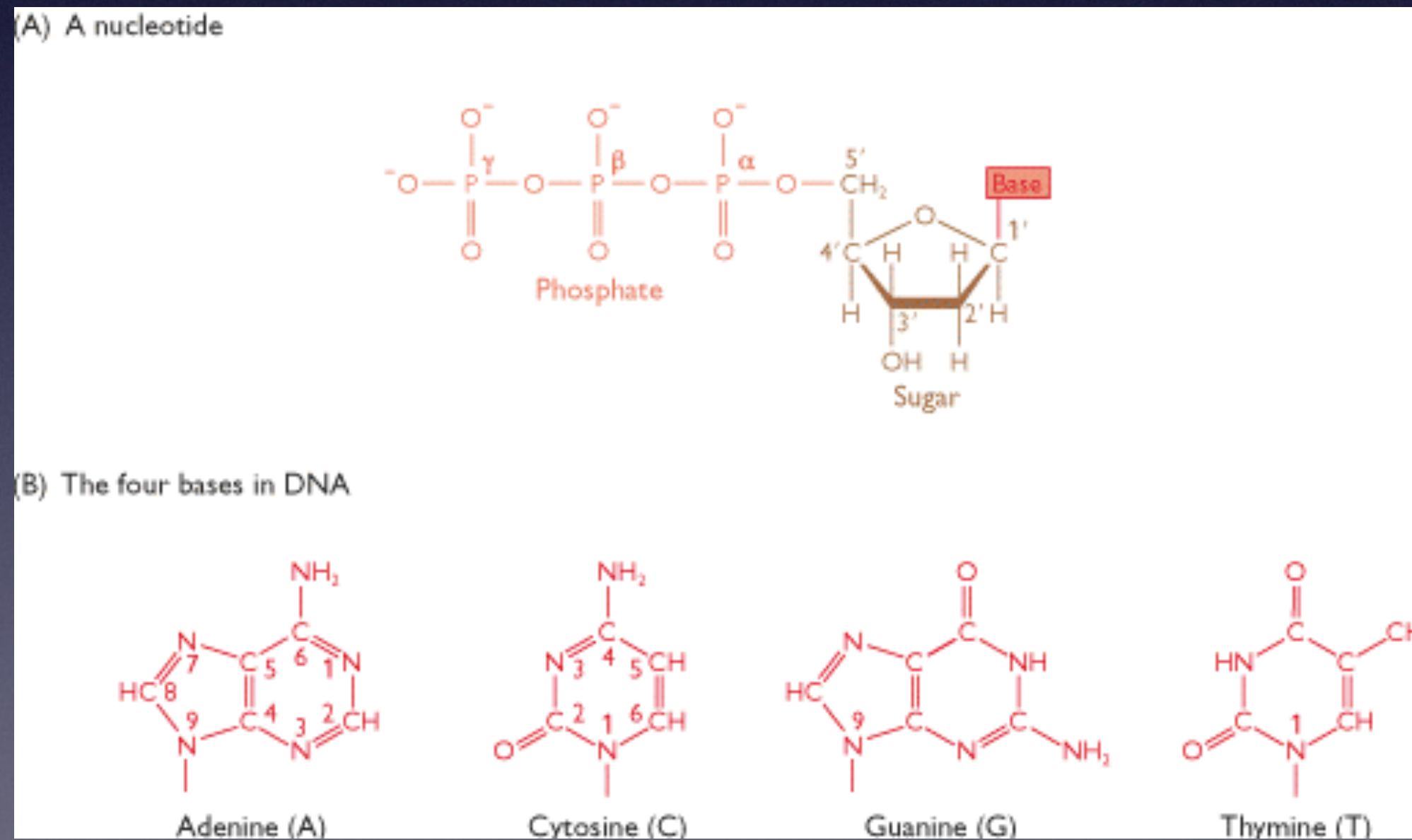
Materiał genetyczny

- Materiałem genetycznym są kwasy nukleinowe
- Materiałem genetycznym organizmów komórkowych jest kwas deoksyrybonukleinowy (DNA)



Budowa DNA

- DNA zbudowany jest z nukleotydów



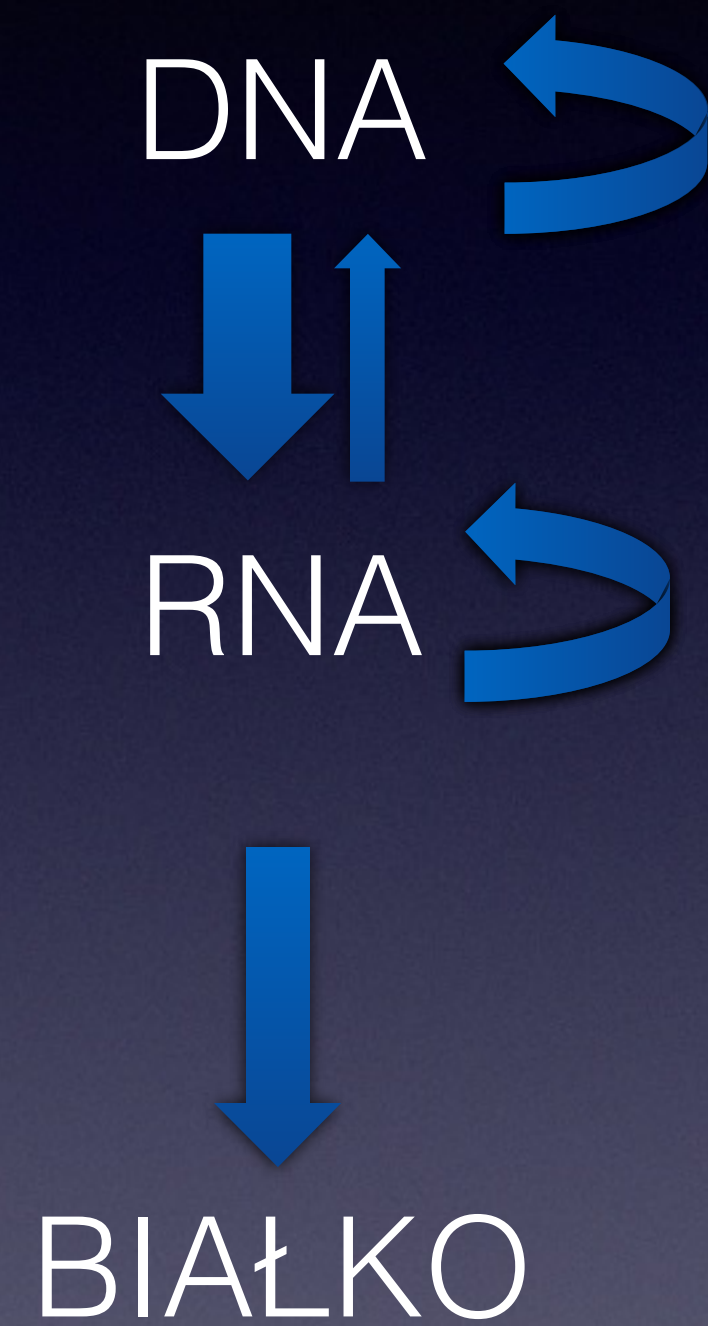
Zasada komplementarności

Na podstawie sekwencji jednej nici można jednoznacznie odtworzyć sekwencję nici komplementarnej

5'GATG TACTGATGACATA3'
3'CTACATGACTACTGTAT5'

5'GATG TACTGATGACATA3'
3'CTACATGACTACTGTAT5'

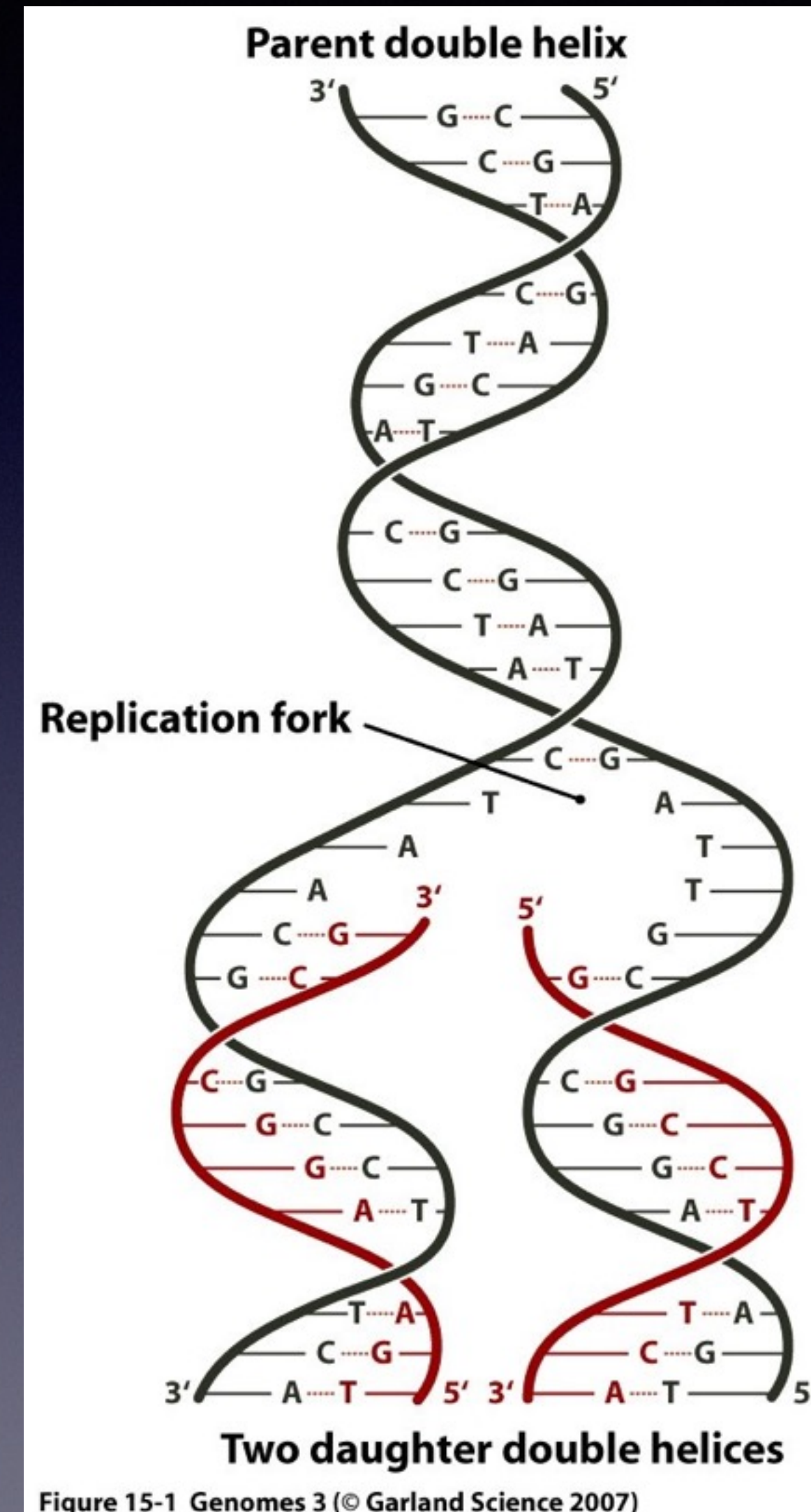
Centralna hipoteza (“dogmat”)



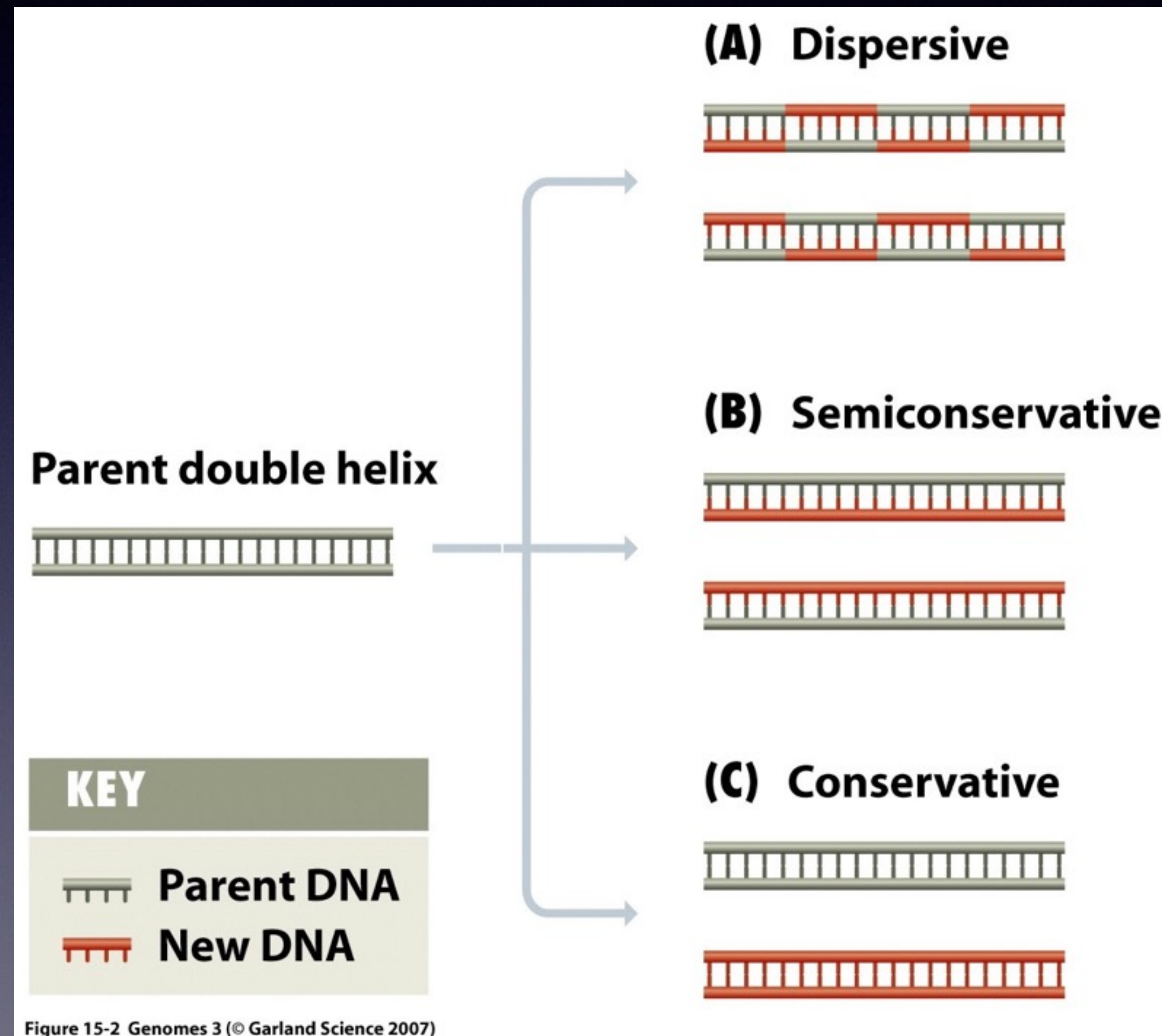
Replikacja

Model semikonserwatywny:

w każdej cząsteczce potomnej jedna
nić rodzicielska i jedna nowa



Inne modele replikacji



Rozproszony

Semikonserwatywny

Konserwatywny

Doświadczenie Meselsona i Stahla

The experiment

E. coli culture in $^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$ medium



Transfer to $^{14}\text{NH}_4\text{Cl}$ medium



00:20 min

One cell division



Extract DNA,
density gradient
centrifugation



$^{14}\text{N}-^{15}\text{N}$ -DNA

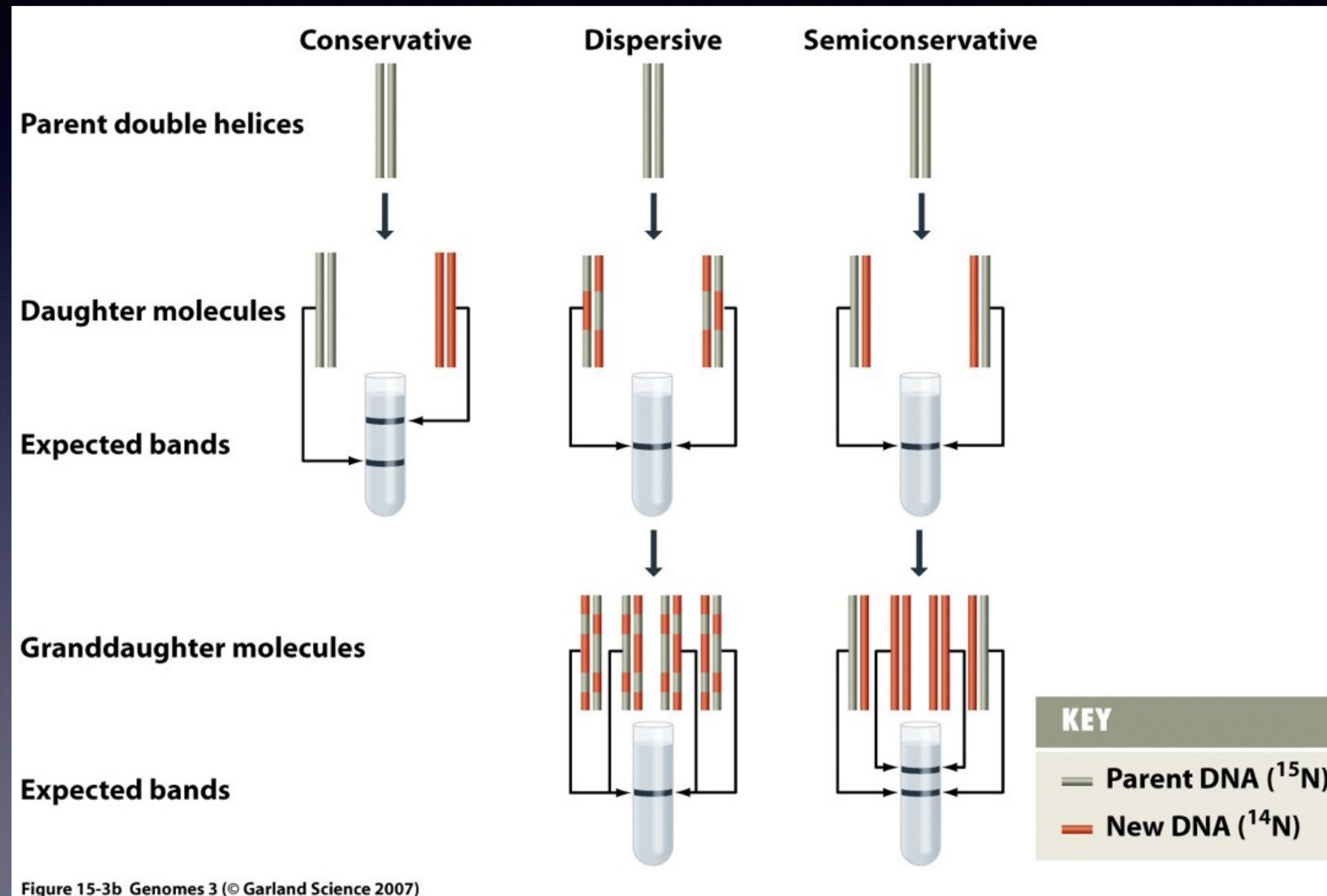
00:40 min

Two cell divisions



$^{14}\text{N}-^{14}\text{N}$ -DNA
 $^{14}\text{N}-^{15}\text{N}$ -DNA

Doświadczenie Meselsona i Stahl'a



Etapy replikacji

- Inicjacja
- Elongacja
- Terminacja

Inicjacja u bakterii

- Replikacja rozpoczyna się w miejscu *ori*
- Rozplecenie (topnienie) podwójnej helisy DNA

The structure of *oriC*

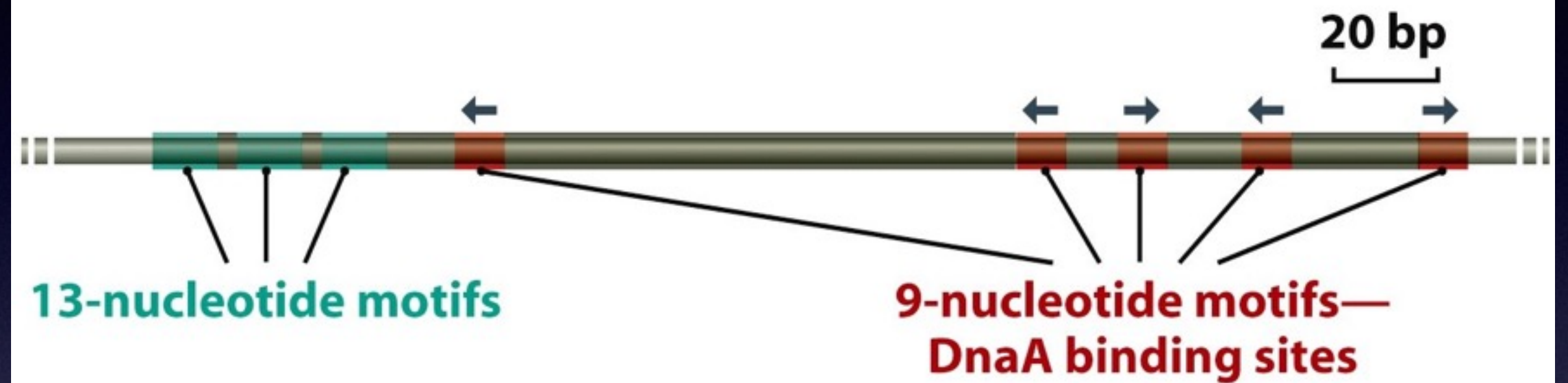


Figure 15-9a Genomes 3 (© Garland Science 2007)

Melting of the helix

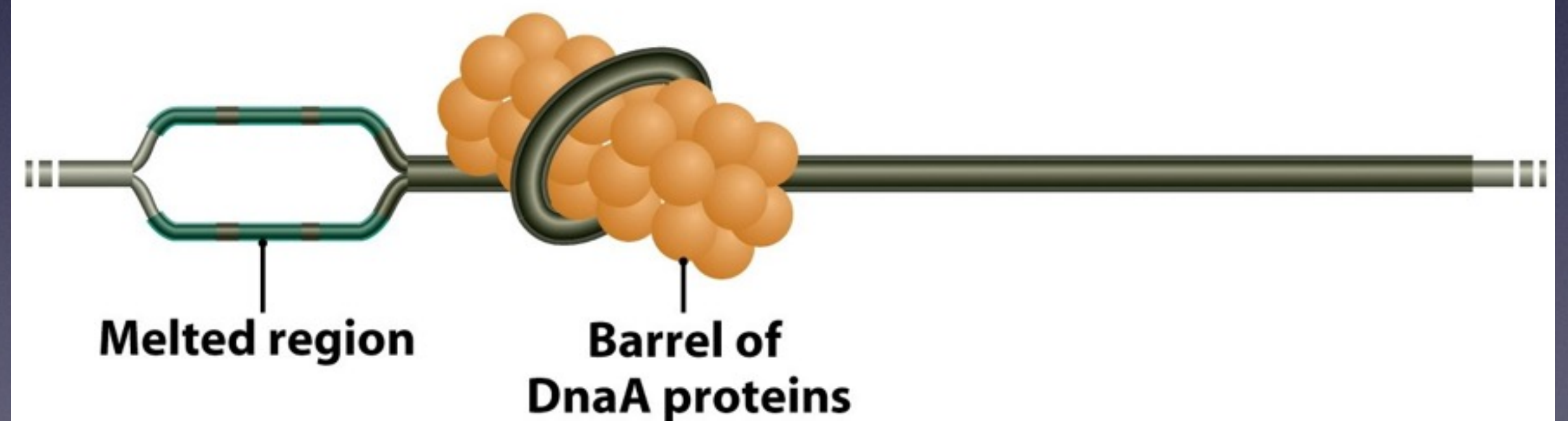
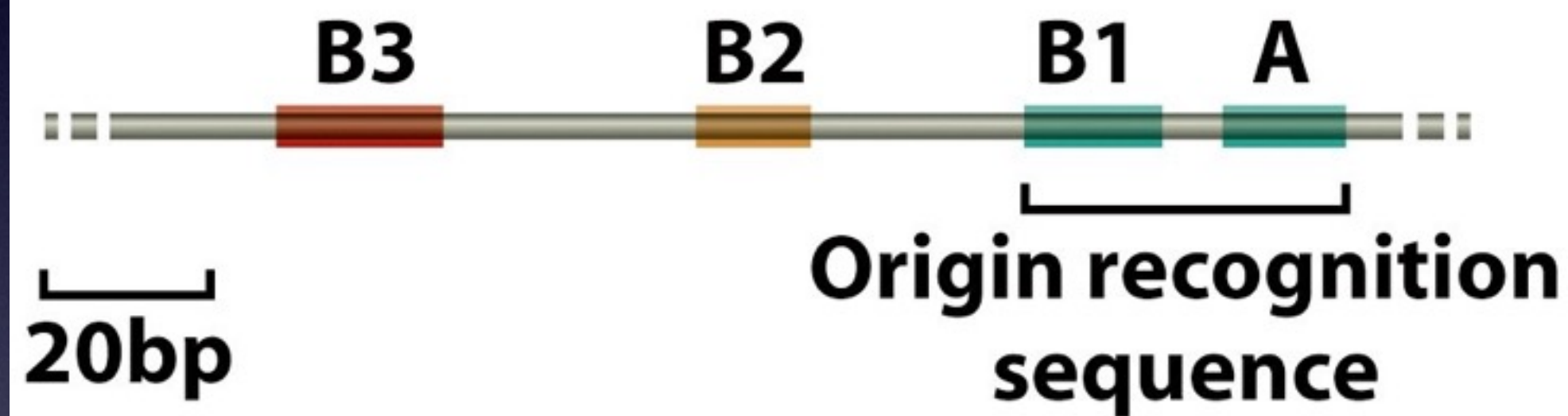


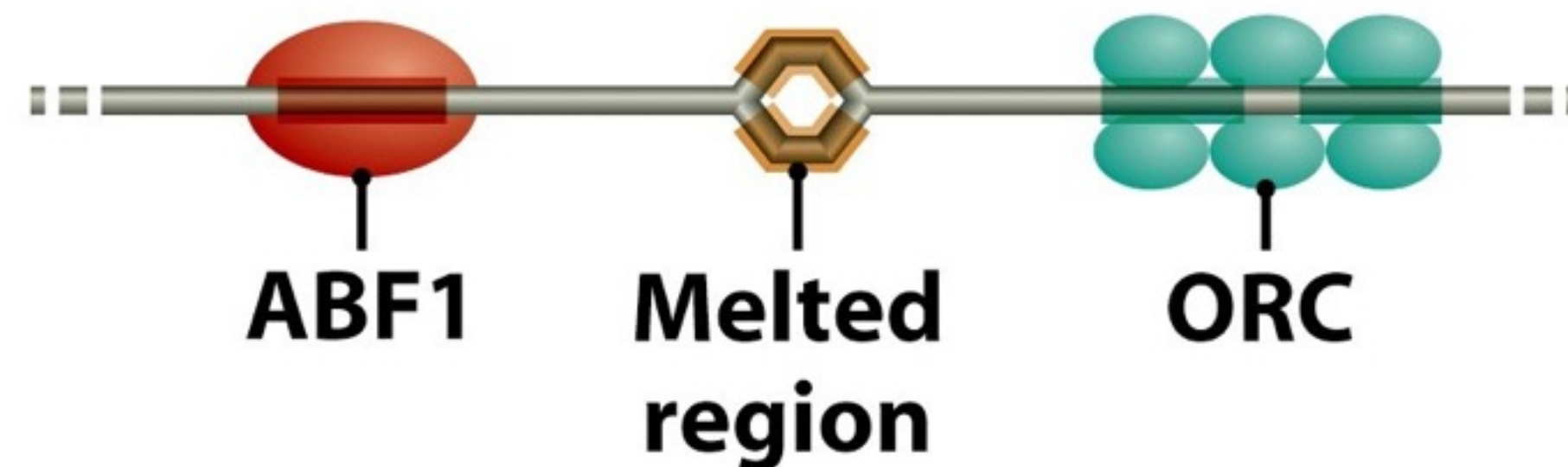
Figure 15-9b Genomes 3 (© Garland Science 2007)

Inicjacja u Eukaryota

(A) Structure of a yeast origin of replication



(B) Melting of the helix



Elongacja

Replication of a circular bacterial chromosome



← Direction of replication →

Figure 15-8a Genomes 3 (© Garland Science 2007)

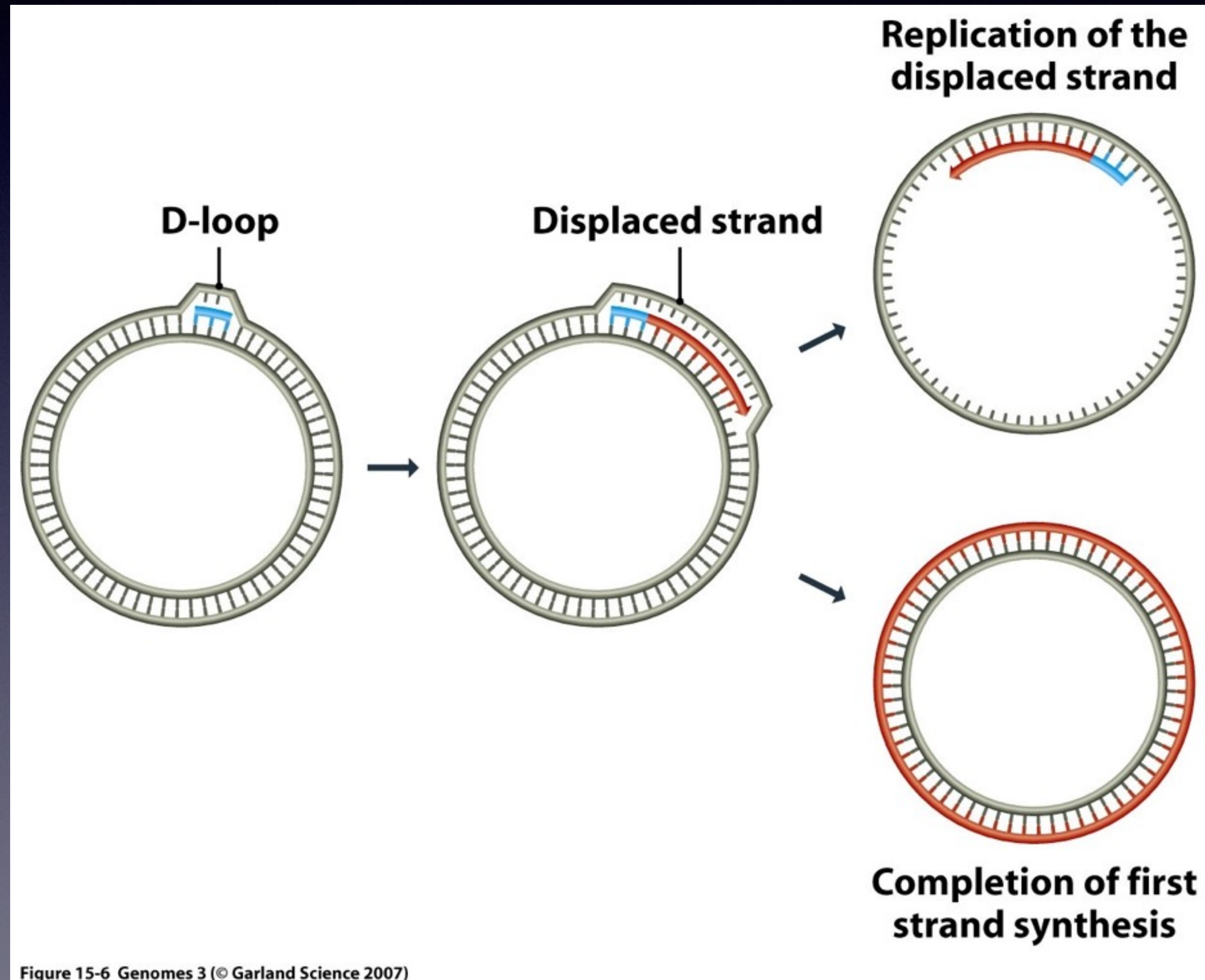
Replication of a linear eukaryotic chromosome



36 kb (yeast)
150 kb (humans)

Figure 15-8b Genomes 3 (© Garland Science 2007)

Replikacja małego genomu kolistego – pętla D



Replikacja małego genomu kolistego – rolling circle

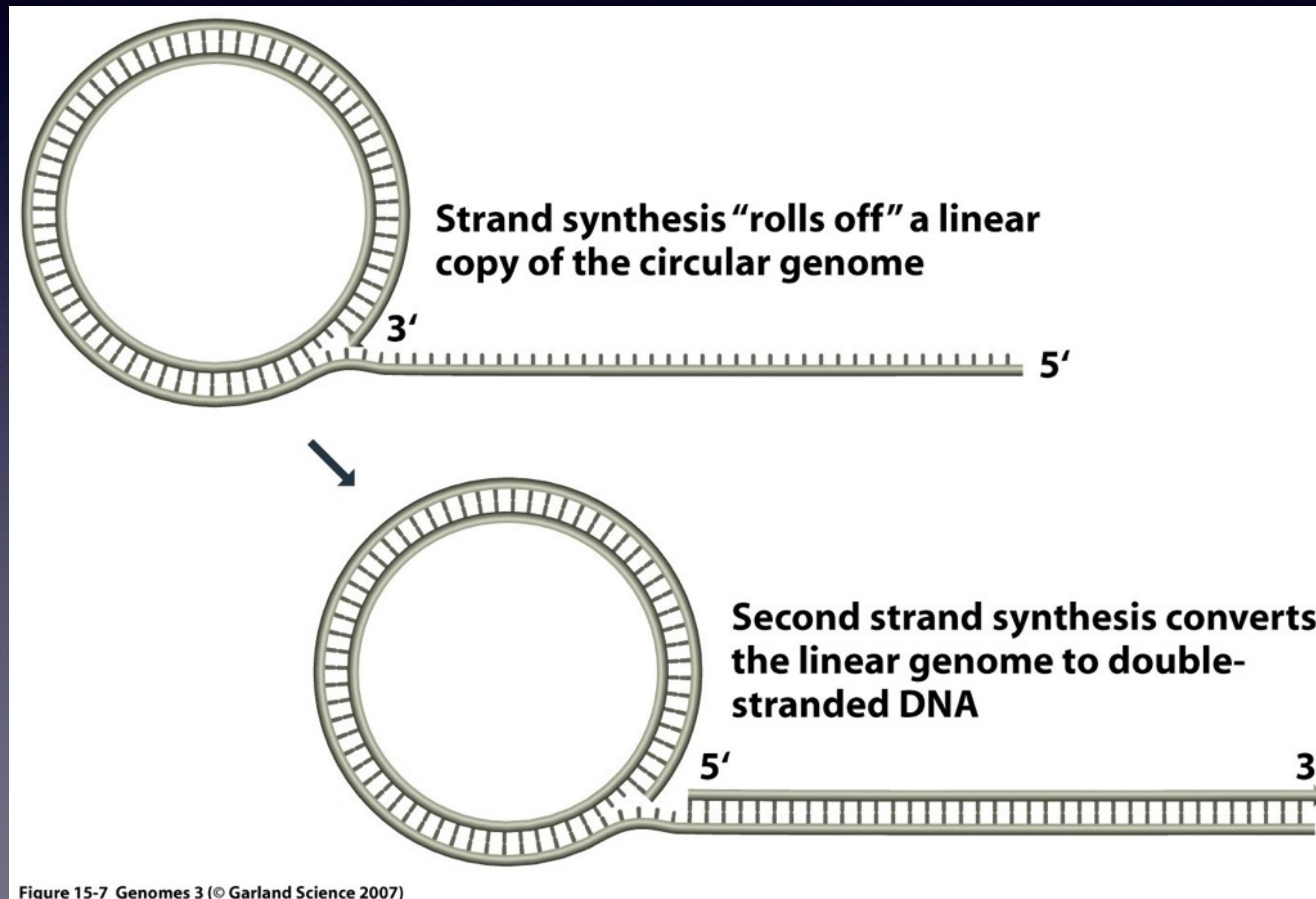
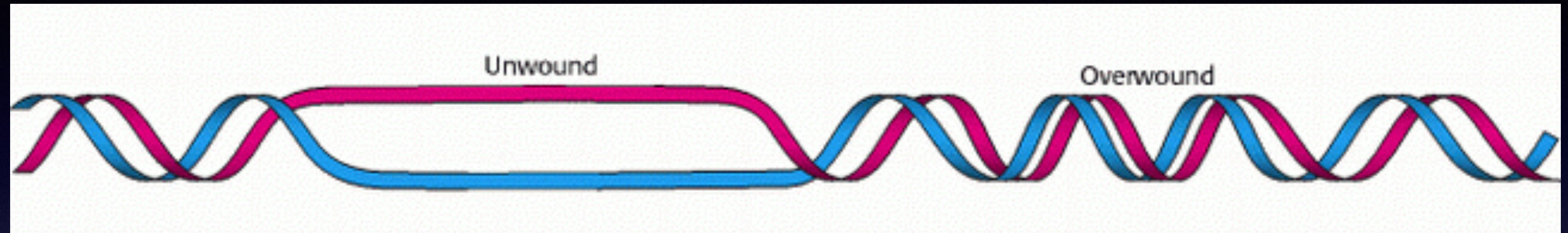


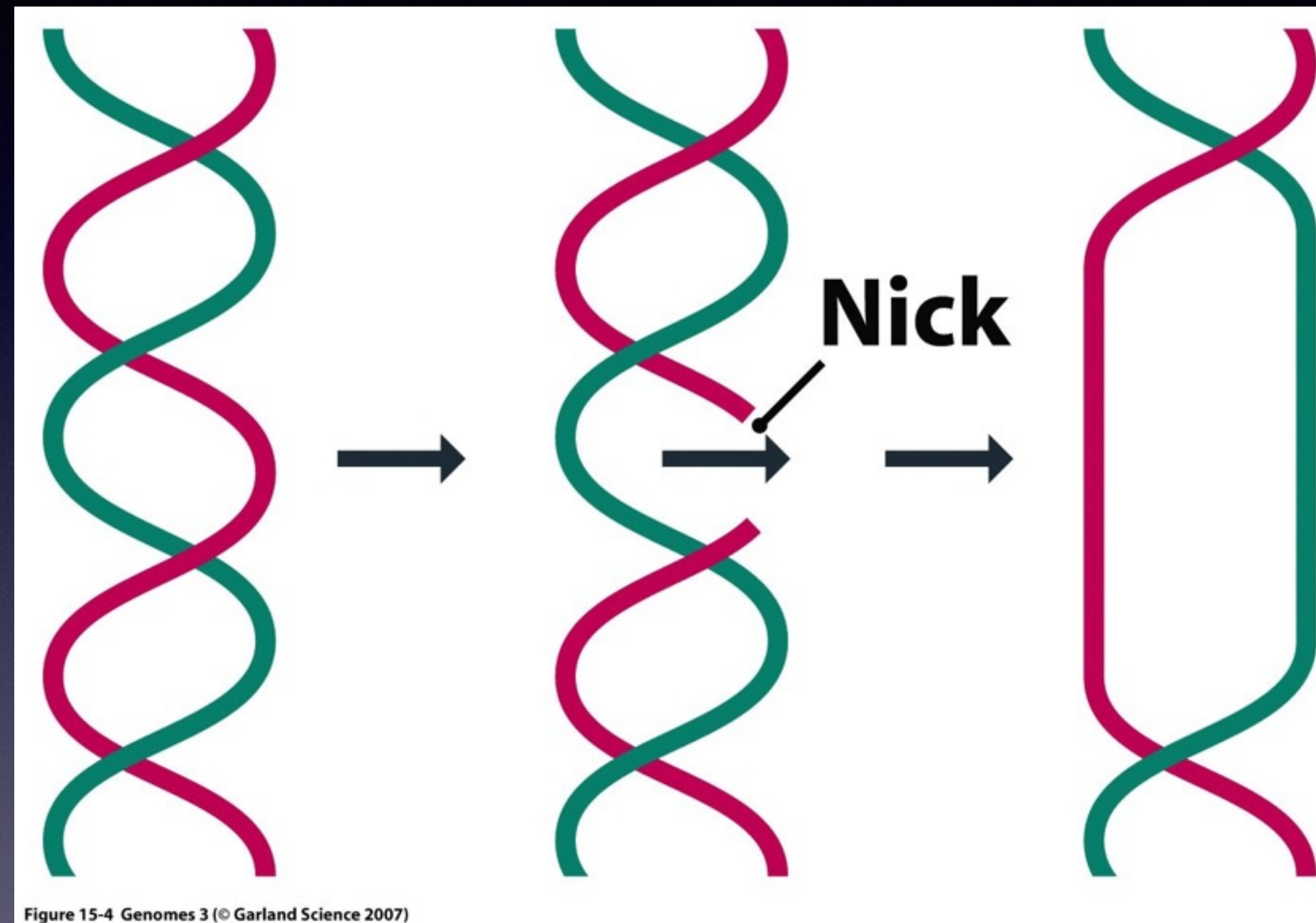
Figure 15-7 Genomes 3 (© Garland Science 2007)

Problem topologiczny



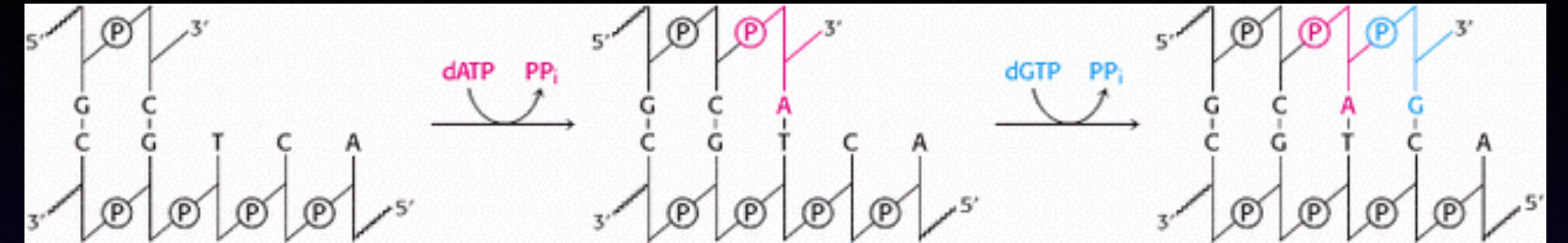
- Replikacja DNA postępując będzie generować naprężenia (superskręty)
- W DNA liniowym praktycznie nierozwiązywalne ze względu na upakowanie w komórce
- W DNA kolistym absolutnie nierozwiązywalne ze względu na brak wolnych końców

Problem topologiczny - topoizomerazy

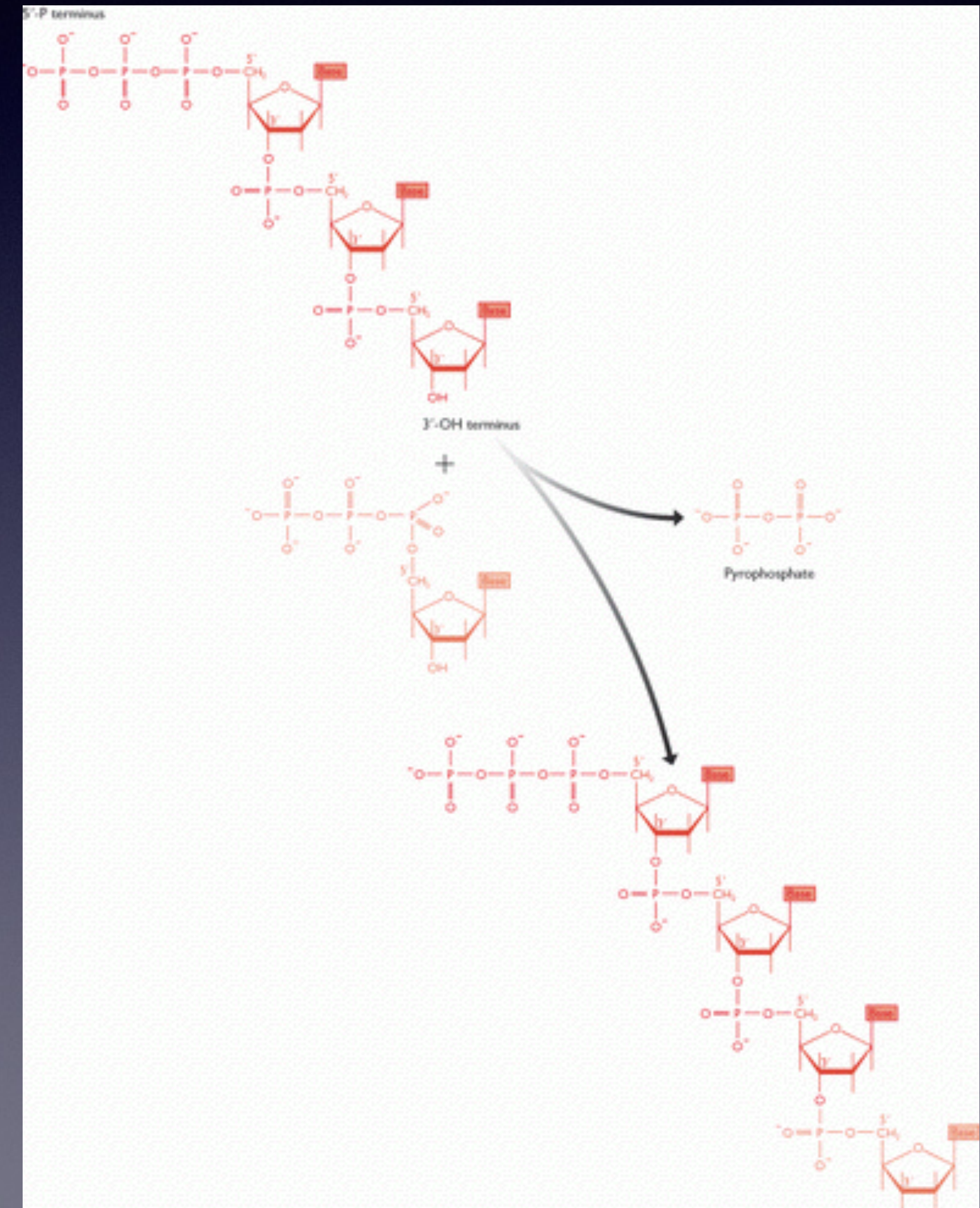


Topoizomeraza typu I wprowadza nacięcie w jednej z nici, przesuwając drugą nić przez przerwę i łącząc końce. Topoizomerazy typu II nacinają obie nici.

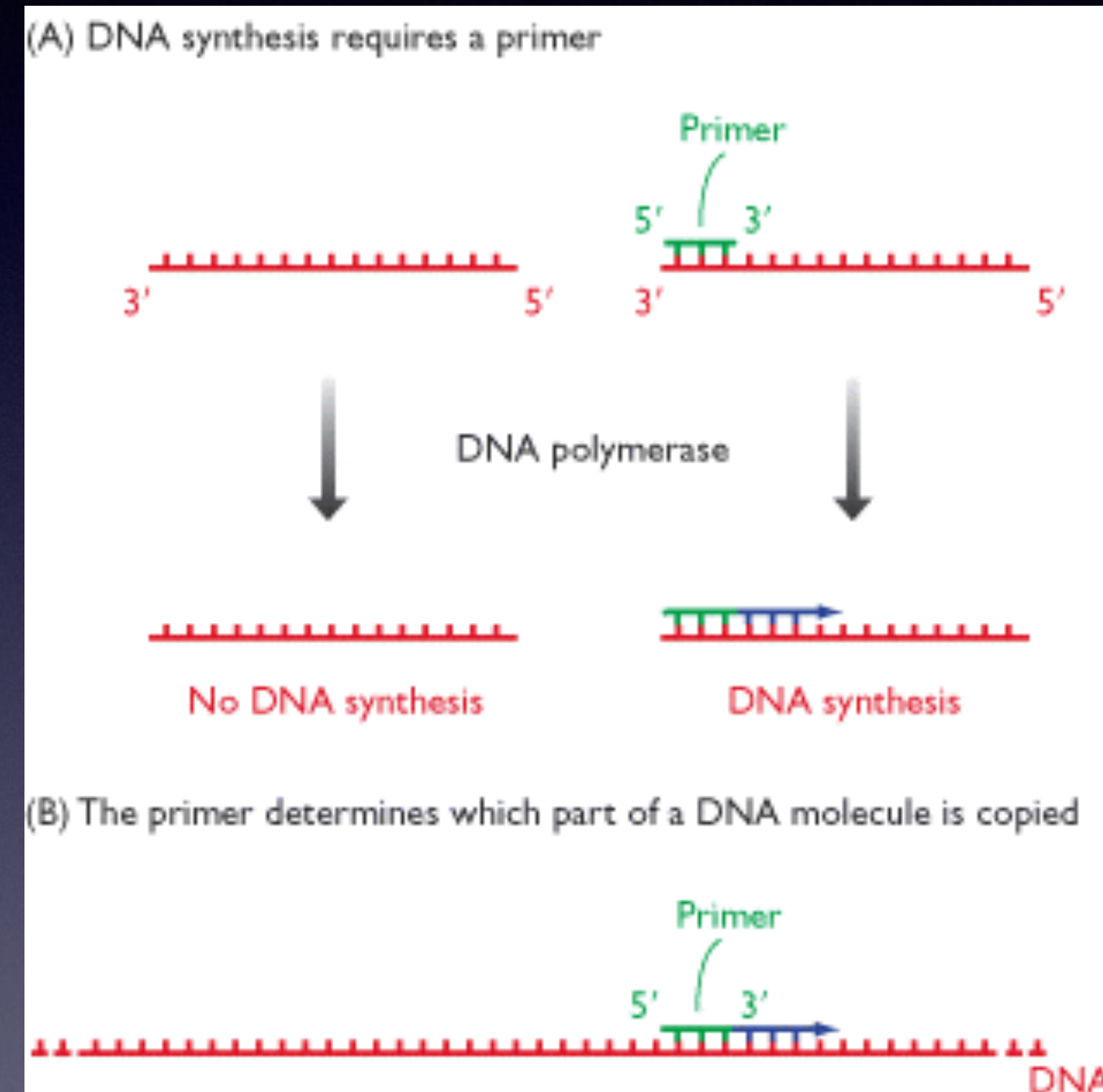
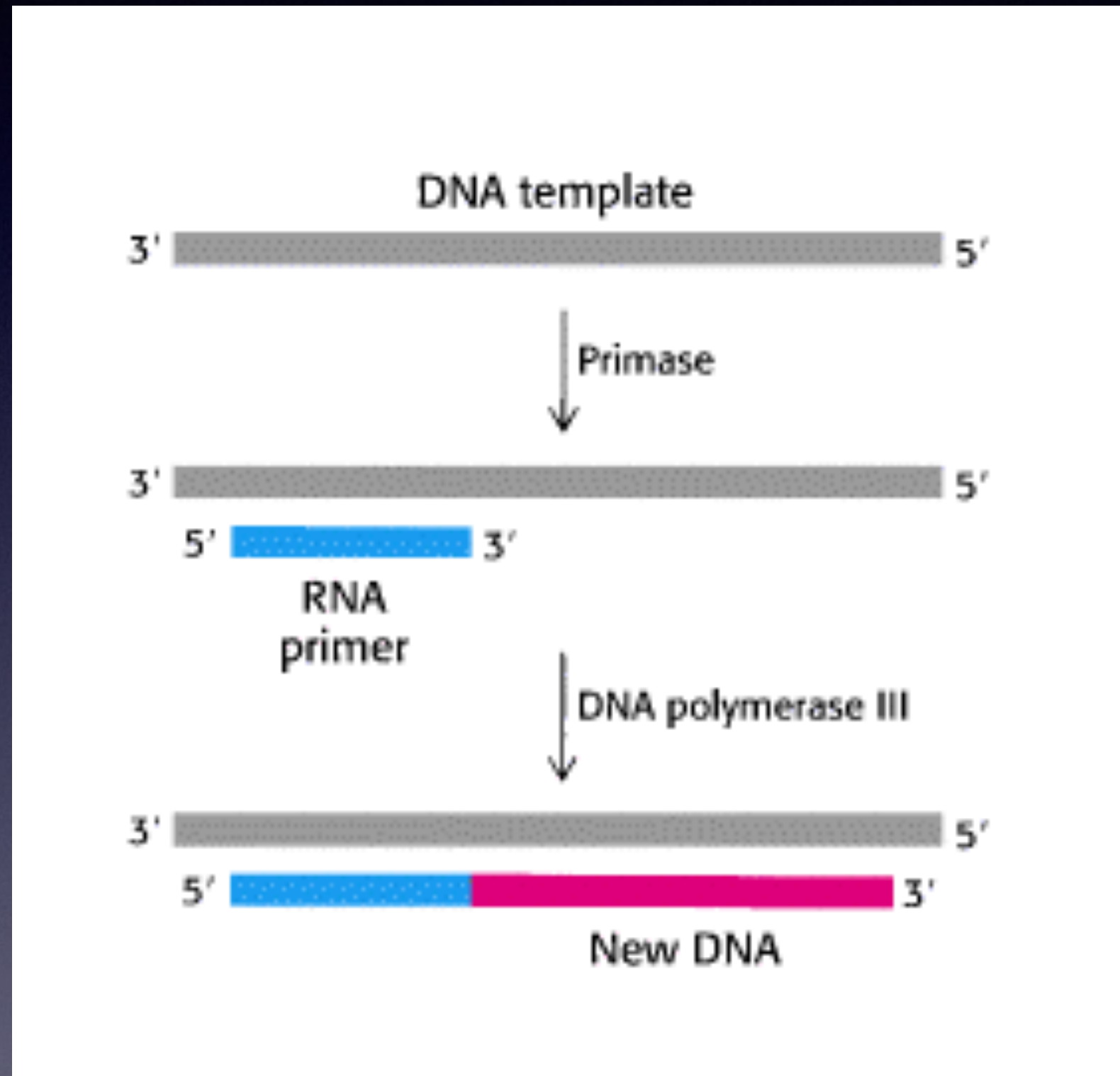
Synteza DNA - polimeraza



- Synteza DNA (i RNA też) zawsze zachodzi przez dołączanie nowych nukleotydów do grupy –OH na końcu 3' syntetyzowanej cząsteczki
- Substratem są trójfosforany nukleotydów, enzymem polimeraza (zależna od DNA polimeraza DNA)
- Polimeraza DNA potrafi dobudowywać nukleotydy do istniejącego łańcucha, nie potrafi rozpocząć syntezy



Startery



Prymaza

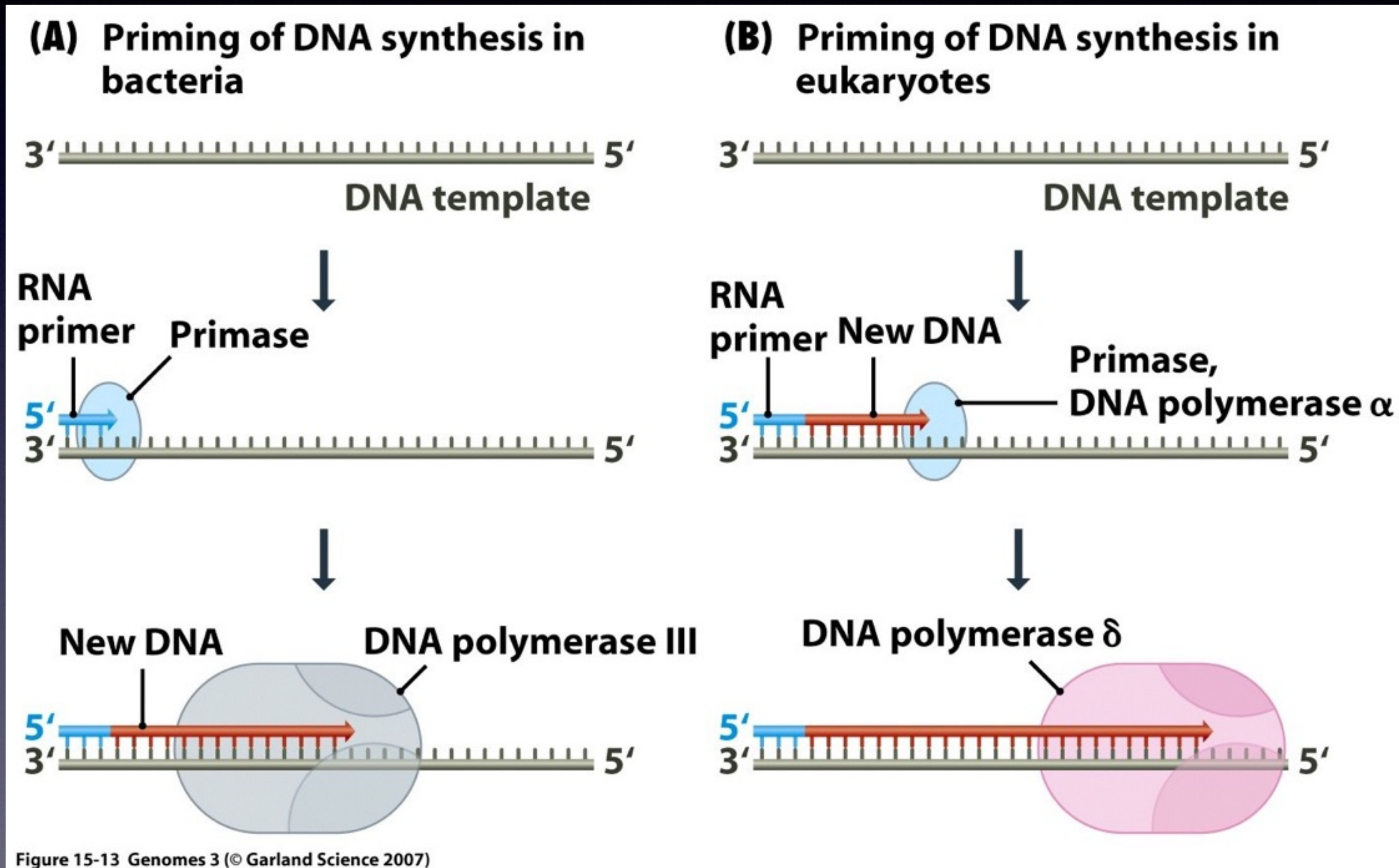
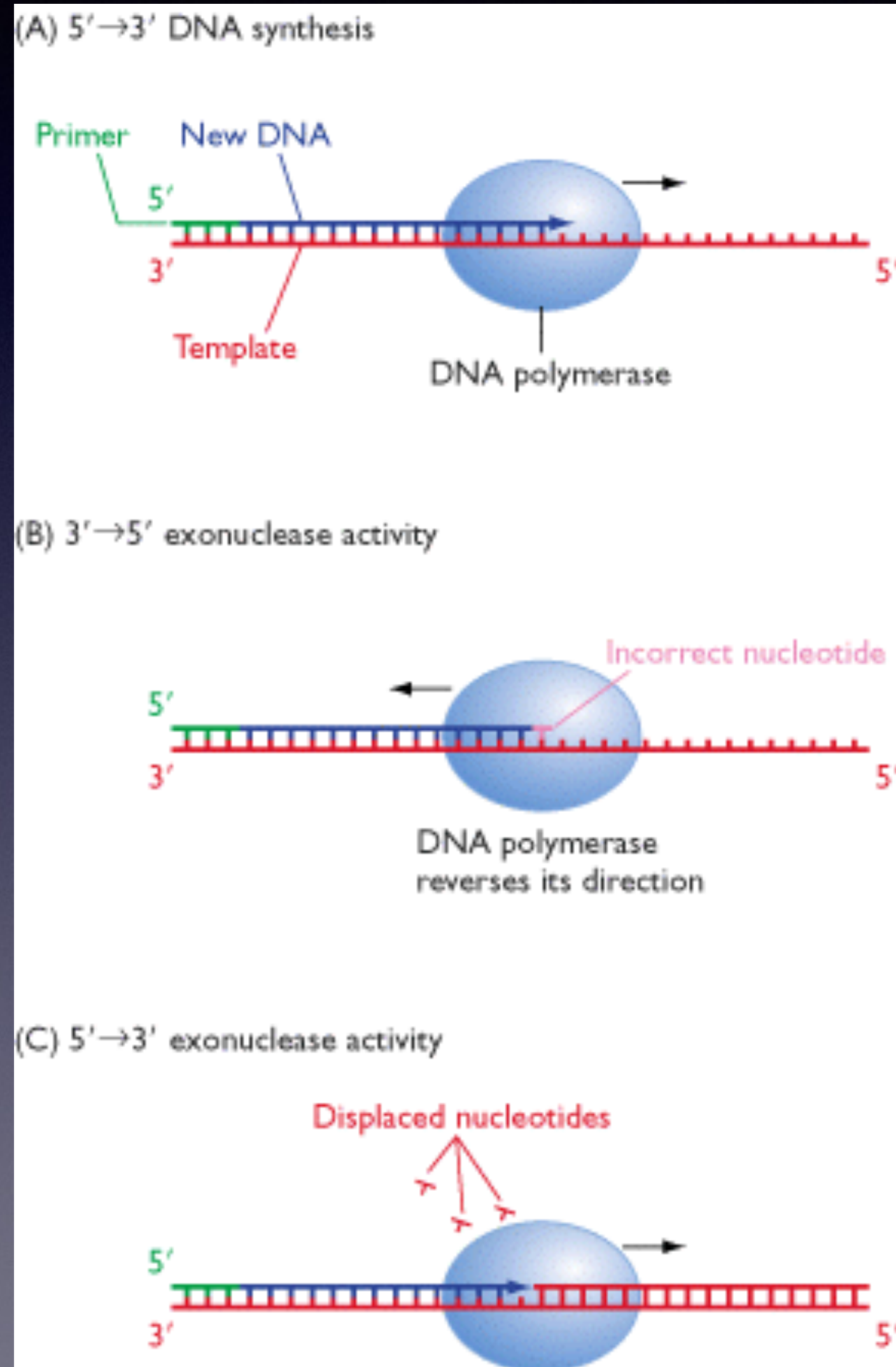


Figure 15-13 Genomes 3 (© Garland Science 2007)

U Eukaryota:
kompleks pol α :
podjednostki prymazy
i polimerazy DNA

Prymaza (polimeraza RNA zależna od DNA) syntetyzuje starter (RNA) dla polimerazy DNA, która go wydłuża.

Aktywności polimeraz DNA



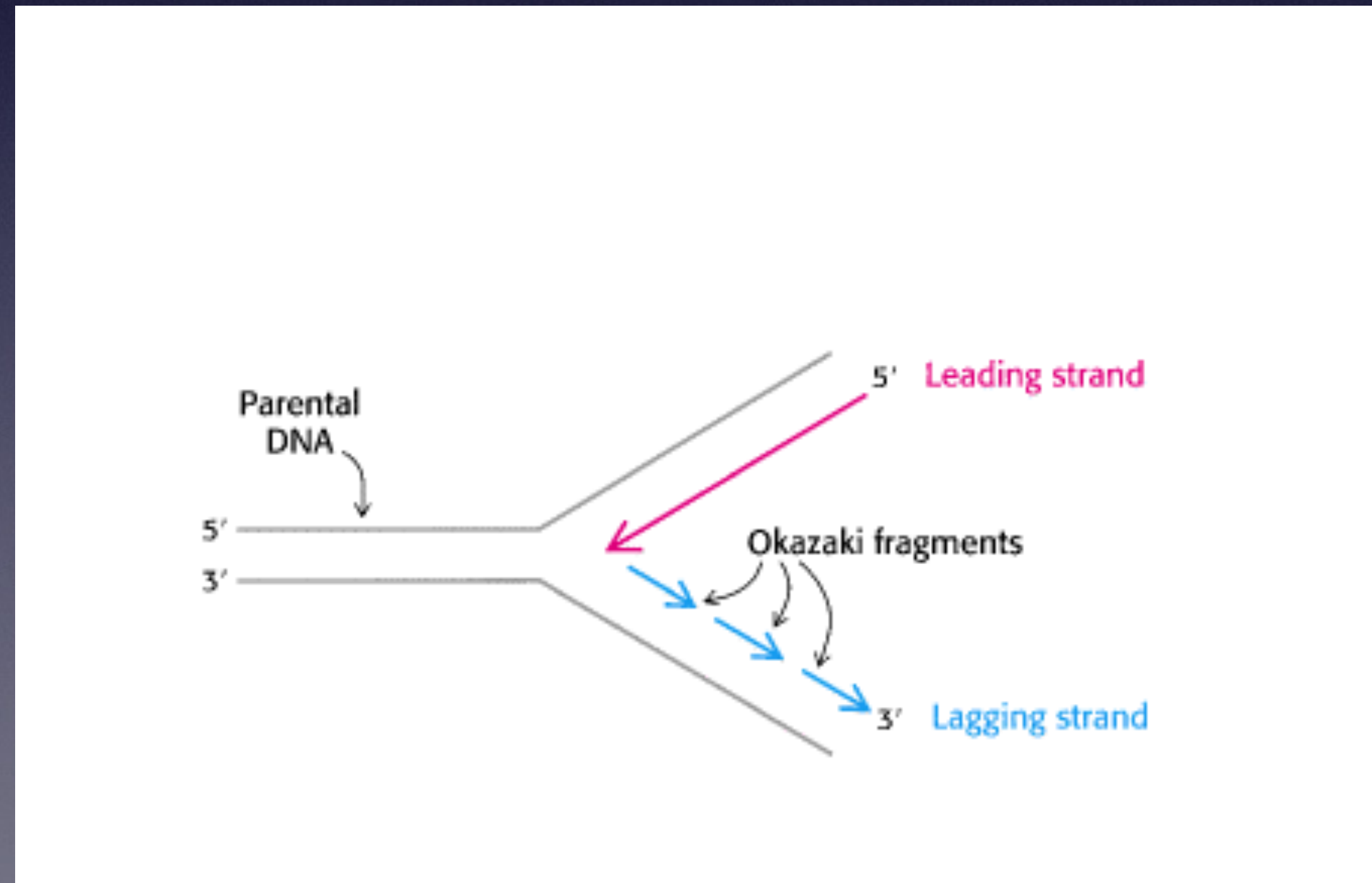
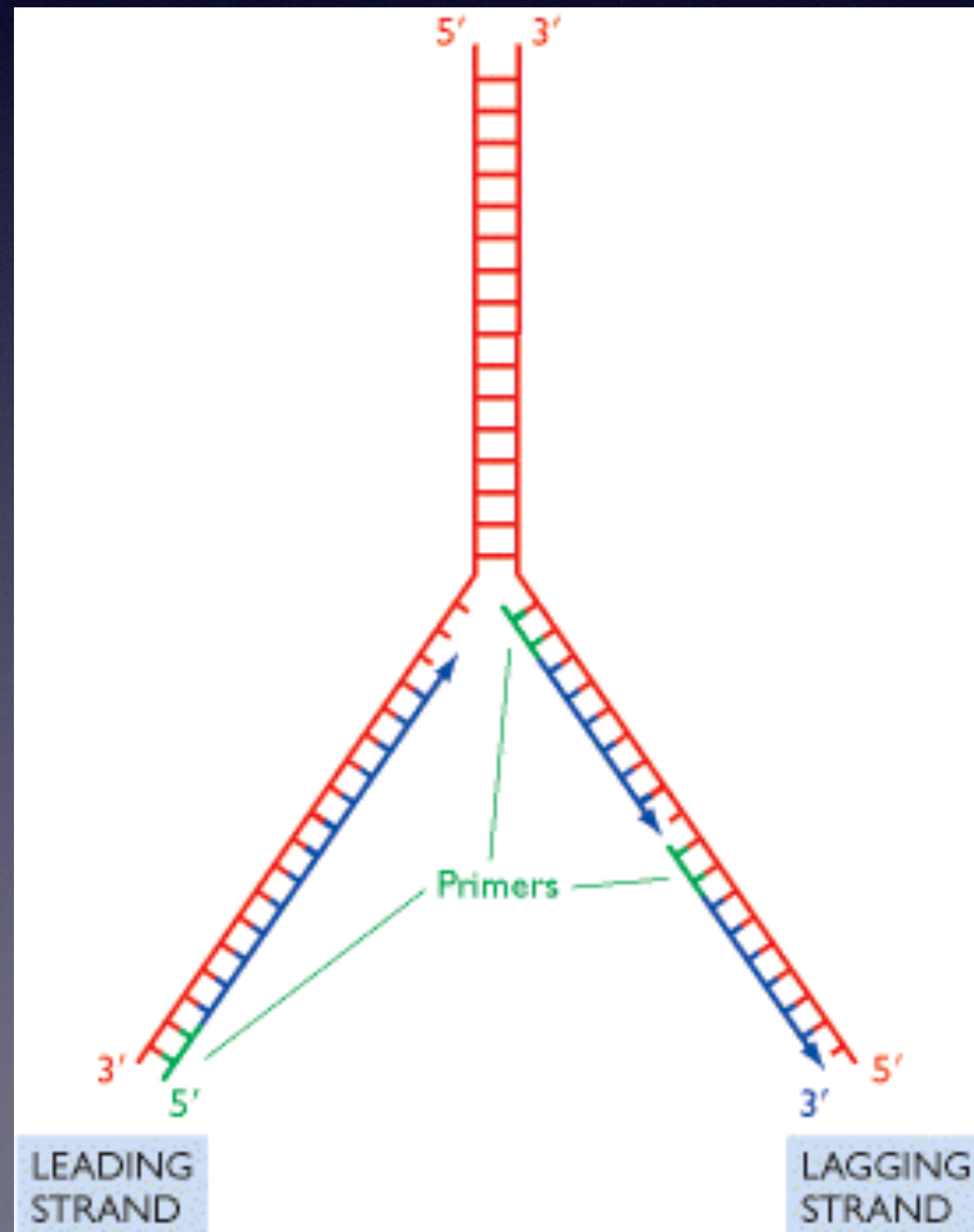
Synteza DNA

Egzonukleaza 3'-5' –
korekcja błędów

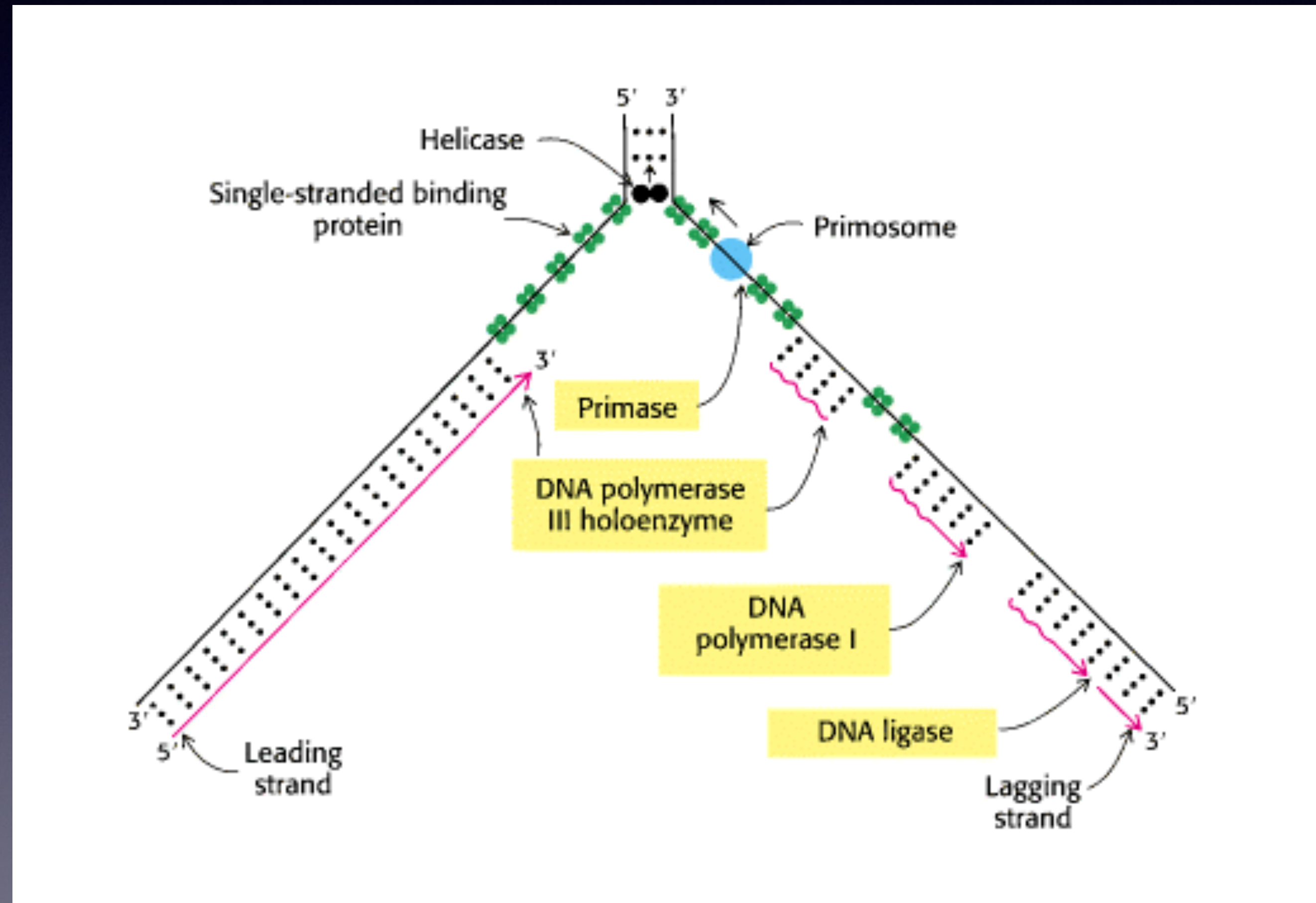
Egzonukleaza 5'-3' –
naprawa uszkodzeń,
usuwanie starterów

Problem nici nieciągłej

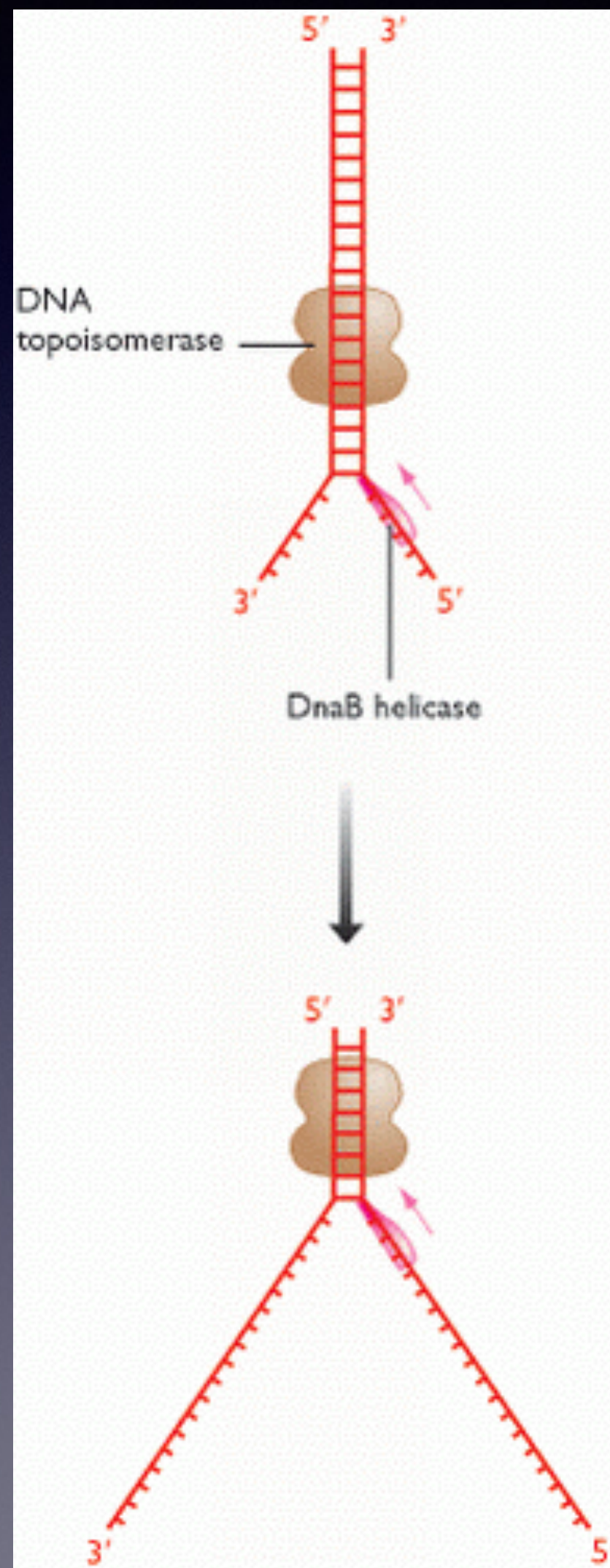
Na nici nieciągłej trzeba co pewien odcinek ponawiać syntezę startera – fragmenty Okazaki



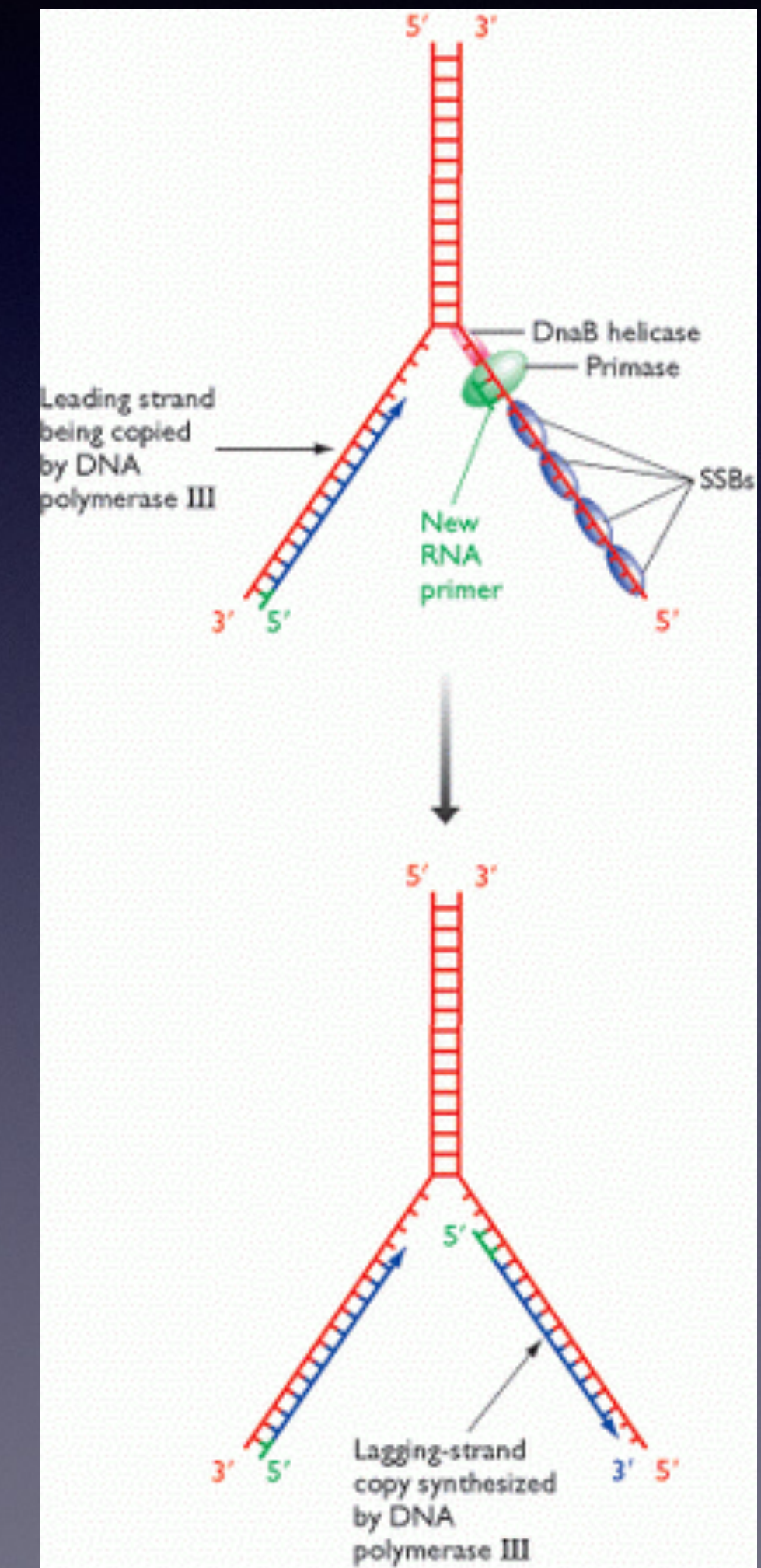
Maszynerya replikacyjna



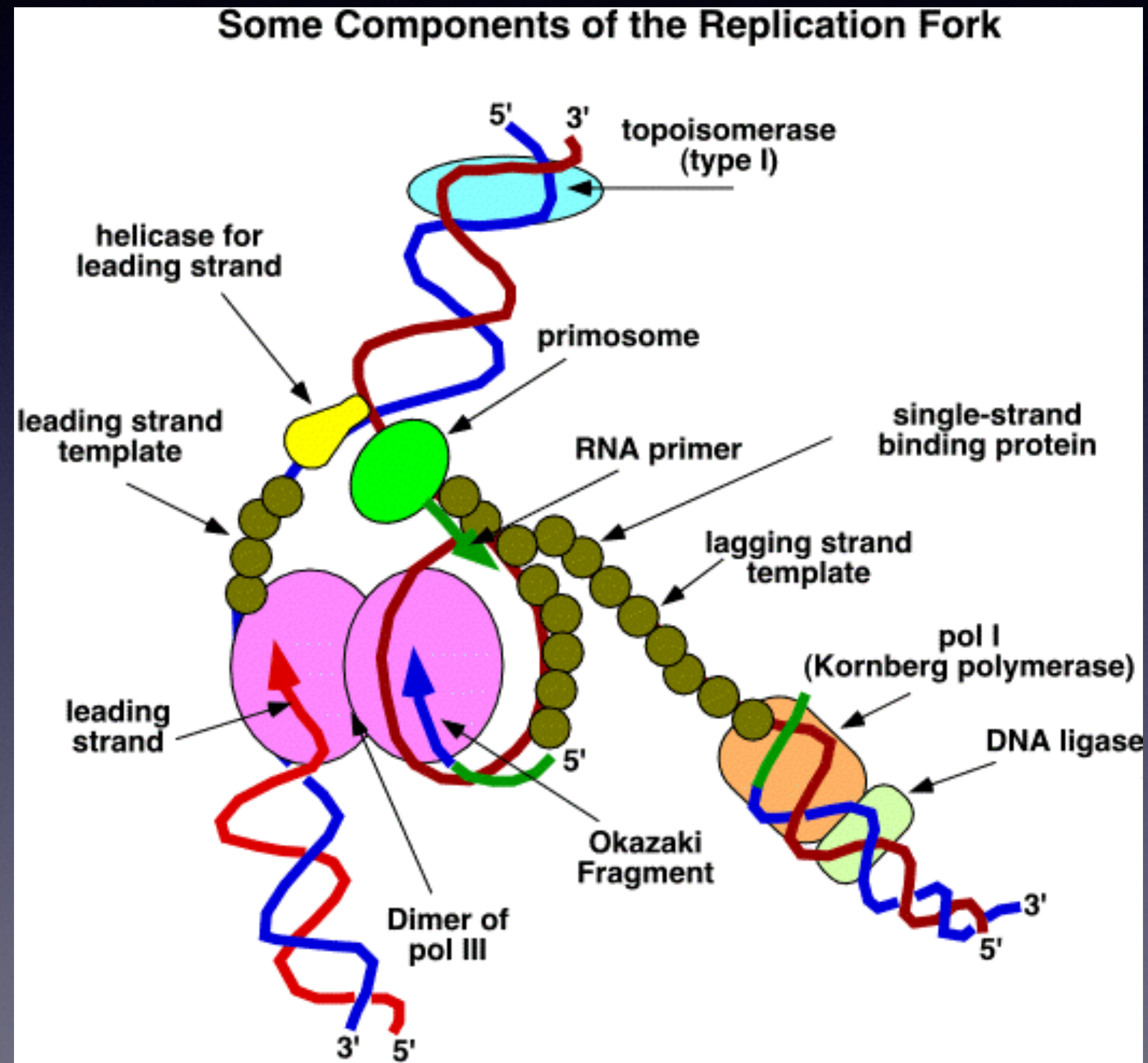
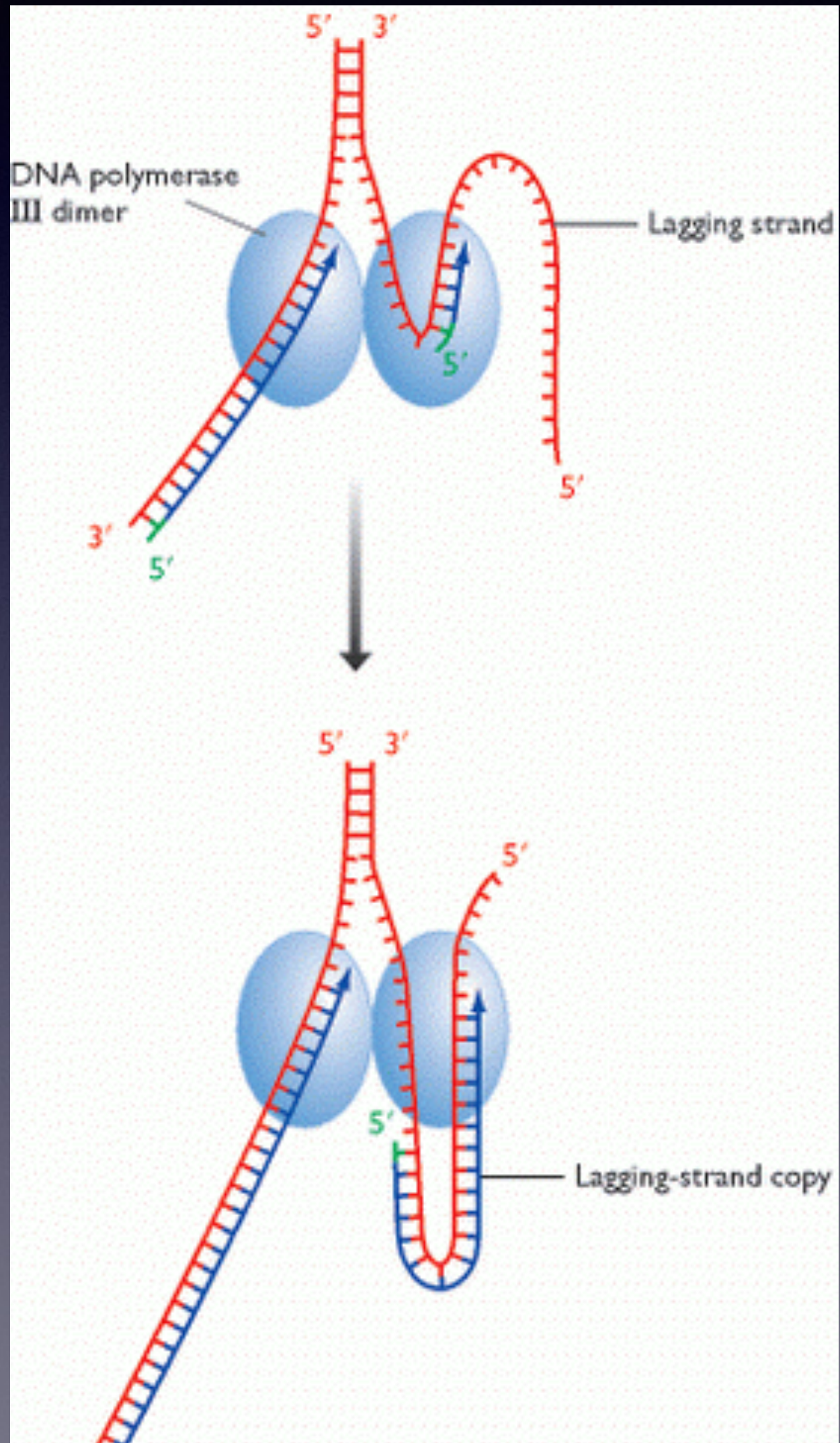
Maszynerya replikacyjna



- Topoizomeraza - usuwa naprężenia
- Helikaza (DnaB) - rozdziela nici
- SSB – stabilizuje jednoniciowy DNA
- Prymaza – syntetyzuje startery
- Polimeraza (-y)
- Ligaza – skleja fragmenty



Widelki replikacyjne - topologia

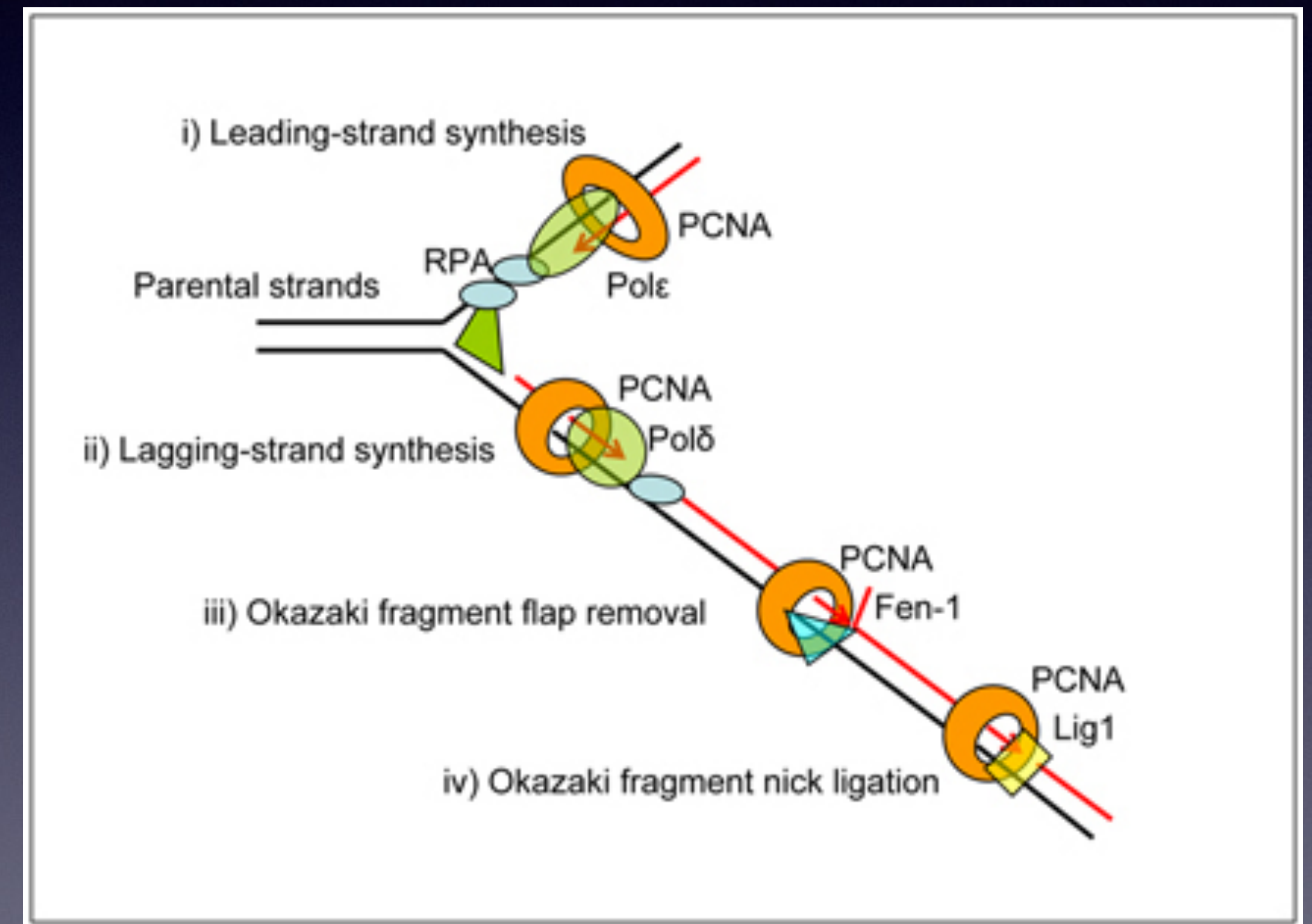




www.dnalc.org

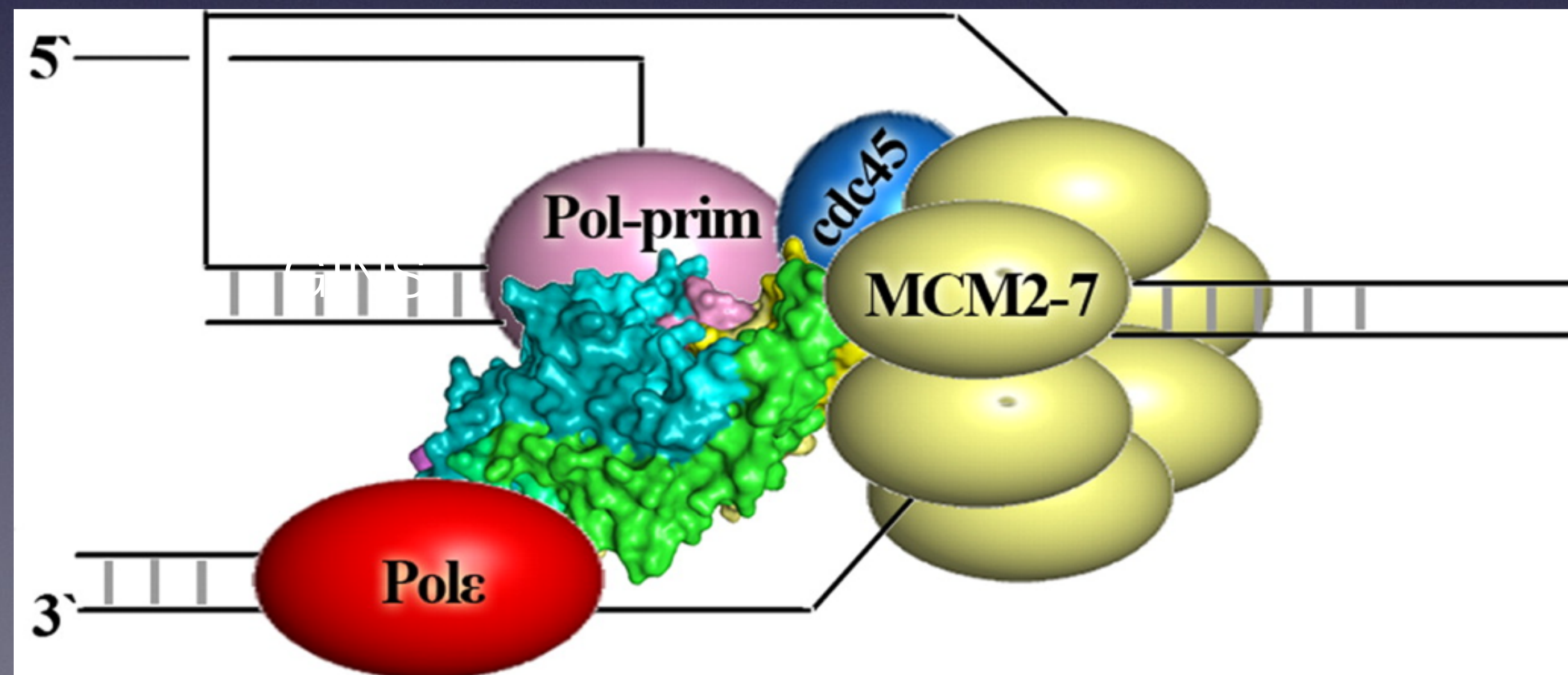
PCNA

- Proliferating Cell Nuclear Antigen
- Kompleks białkowy w formie pierścienia przesuwającego się po nici DNA w czasie replikacji
- Koordynuje różne etapy replikacji i syntezy DNA



Inne kompleksy białkowe

- MCM – Mini Chromosome Maintenance – pierścień przesuwający się razem z widełkami replikacyjnymi
- GINS – (Go, Ichi, Ni, San; 5,1,2,3) – pierścień współdziałający z MCM, przejście z fazy inicjacji do elongacji i utrzymanie elongacji



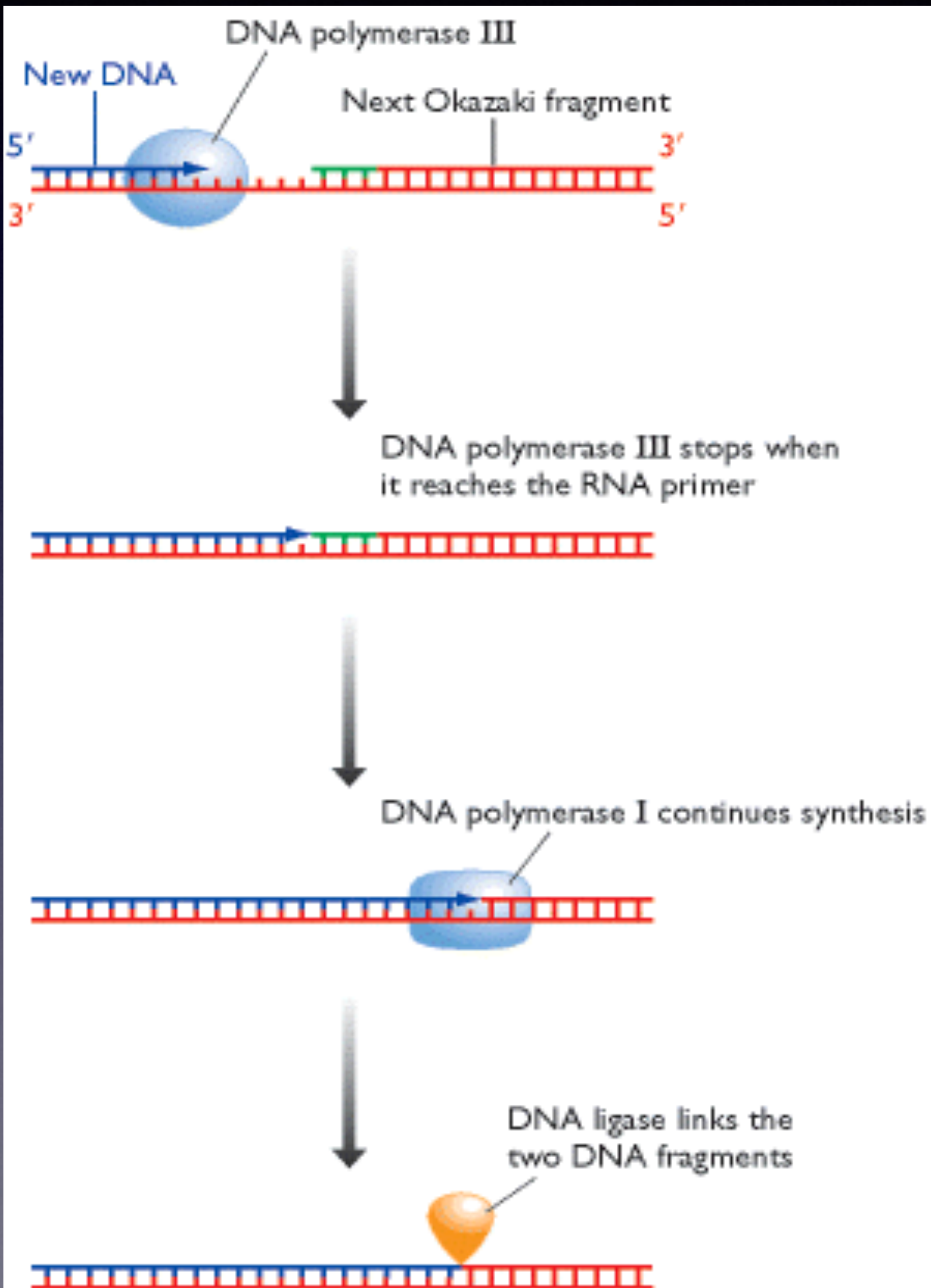
Polimerazy bakteryjne

PoIII (PolC) – główny enzym replikacyjny, ma aktywność Exo 3'-5' (korekta błędów), synteza do 1000 nt/s

PoIII nie ma aktywności Exo5'-3'

PoII (PolA) – ma dodatkowo aktywność Exo 5'-3', usuwa startery i dokańcza syntezę, do 20 nt/s

Ligaza łączy zsyntetyzowane fragmenty (nie jest polimerazą)

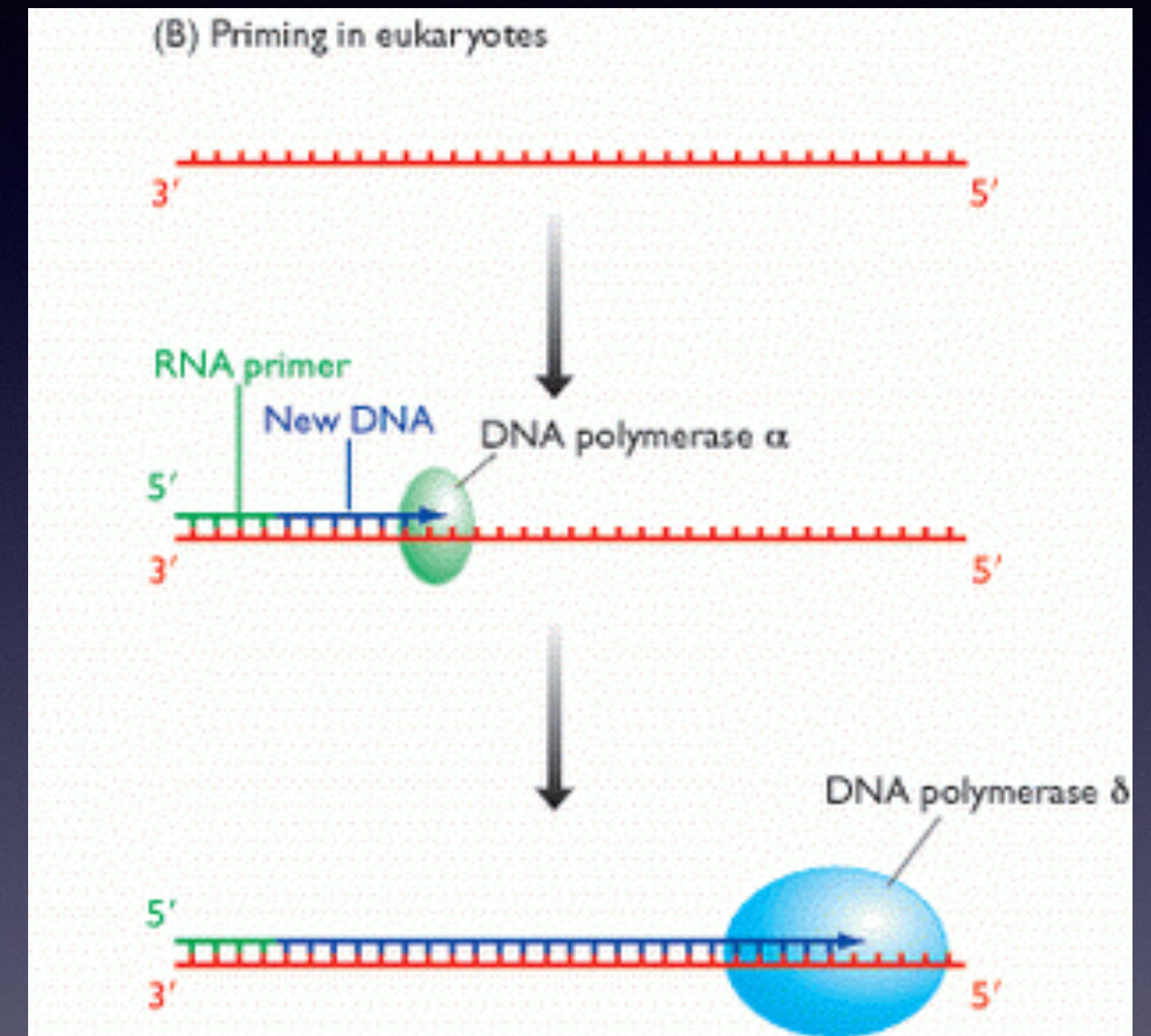


Polimerazy bakteryjne c.d.

- PolII (PolB)– naprawa uszkodzonego DNA w fazie stacjonarnej
- PolIV i polV – synteza DNA w fazie stacjonarnej (polIV) i przy znacznych uszkodzeniach genomu (polV)

Polimerazy Eukaryota

- Pol α – prymaza, wydłuża startery
- Pol β – naprawa DNA
- Pol δ – główny enzym replikacyjny
- Pol ϵ – replikacja, kontrola cyklu kom., naprawa DNA
- Pol γ – replikacja DNA w mitochondriach



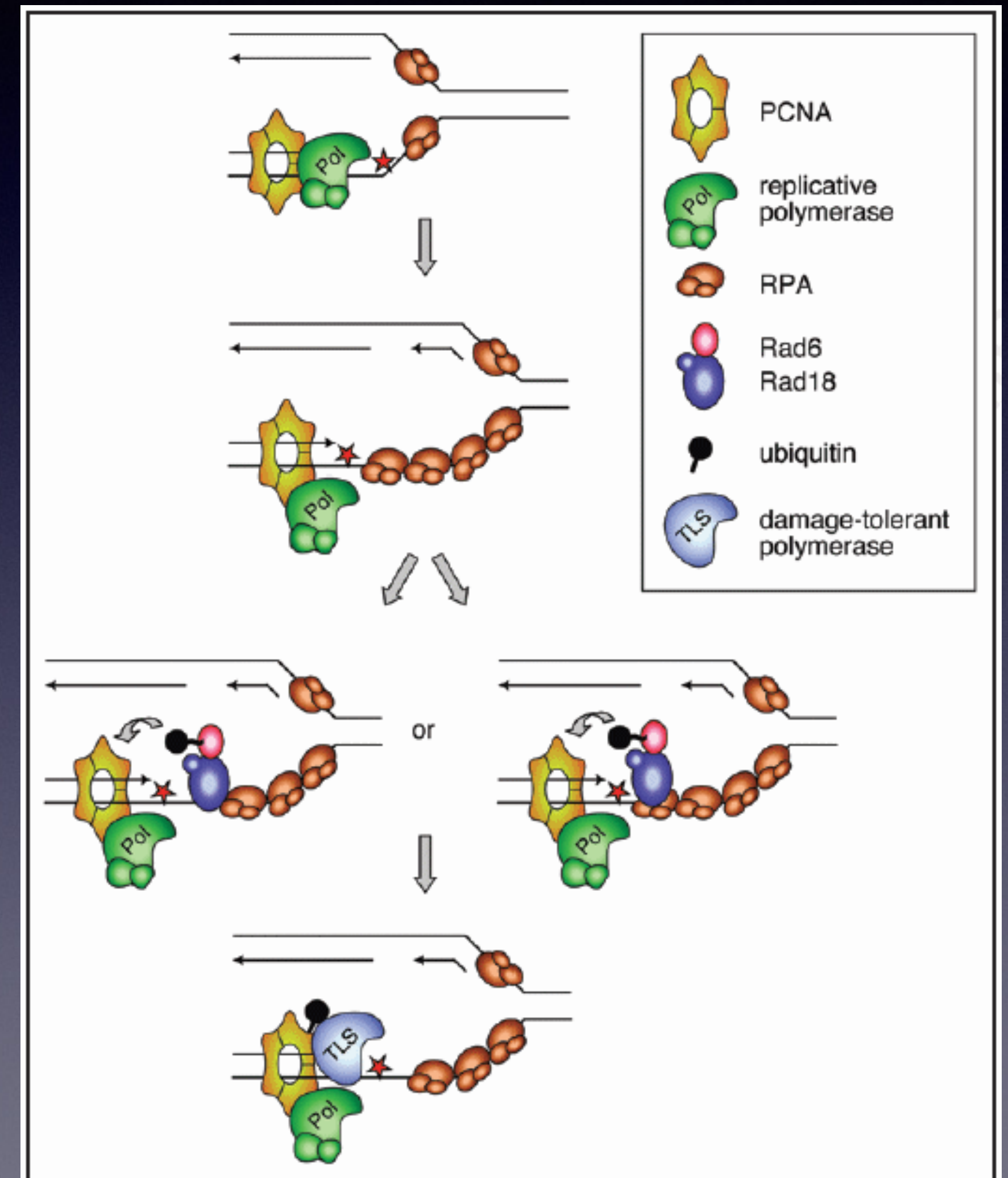
Polimerazy eukariotyczne nie mają aktywności Exo 5'-3', startery RNA usuwają nukleazy FEN1, RnazaH i inne białka

Dwie klasy polimeraz

- O dużej wierności – mało błędów, ale wrażliwe na uszkodzenia w matrycy
 - zatrzymują się w miejscu uszkodzenia
 - standardowe enzymy replikacyjne
- O niskiej wierności – więcej błędów, ale mniej wrażliwe na uszkodzenia matrycy
 - są w stanie kontynuować syntezę mimo uszkodzeń matrycy – TLS (trans-lesion synthesis)
 - mechanizm umożliwiający dokończenie replikacji uszkodzonego DNA (zapobiega rearanżacjom genomu)

Rola PCNA

- Ubikwitynacja i deubikwitynacja PCNA przełącza między replikacją TLS i wierną



Trochę zamieszania

- Synteza DNA rozpoczyna się zawsze od startera RNA
- Replikacja DNA rozpoczyna się od miejsca *ori*

Synteza DNA rozpoczyna się zawsze od startera RNA?

- Odkryty w 2013 enzym PrimPol, aktywny w mitochondriach ssaków
- Jest polimerazą DNA typu TLS
- Jest w stanie zainicjować syntezę DNA od startera z DNA!!

Molecular Cell Article

PrimPol, an Archaic Primase/Polymerase Operating in Human Cells

Sara García-Gómez,¹ Aurelio Reyes,² María I. Martínez-Jiménez,¹ E. Sandra Chocrón,¹ Silvana Mourón,³ Gloria Terrados,^{1,7} Christopher Powell,² Eduardo Salido,⁵ Juan Méndez,^{3,6} Ian J. Holt,^{4,6} and Luis Blanco^{1,6,*}

¹Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, CSIC-UAM, 28049 Madrid, Spain

²MRC Mitochondrial Biology Unit, Wellcome Trust/MRC Building, Cambridge CB2 0XY, UK

³Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), 28029 Madrid, Spain

⁴MRC National Institute for Medical Research, Mill Hill, London NW71AA, UK

⁵Hospital Universitario de Canarias, Universidad de la Laguna, 38320 Tenerife, Spain

⁶These authors are co-senior authors

⁷Present address: Institute of Molecular Biology and Tumor Research (IMT), Philipps-Universität Marburg, 35032 Marburg, Germany

*Correspondence: lblanco@cbm.uam.es

<http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2013.09.025>

Replikacja DNA rozpoczyna się od miejsca *ori*?

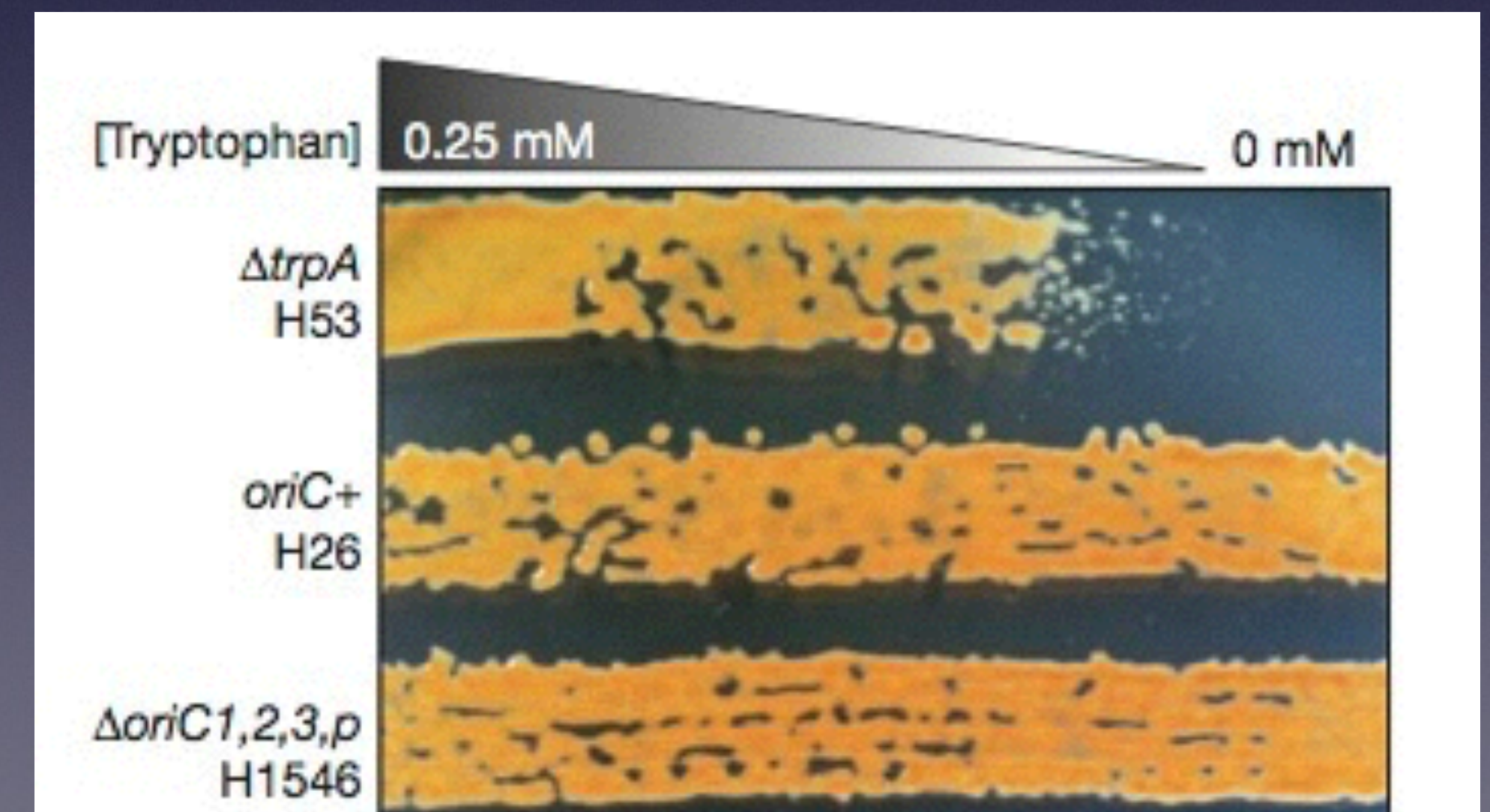
- Szczep *Haloferox volcanii* (Archaea) pozbawiony wszystkich miejsc *ori*
- Rośnie nawet szybciej od dzikiego
- Inicjacja replikacji przez rekombinację

LETTER

doi:10.1038/nature12650

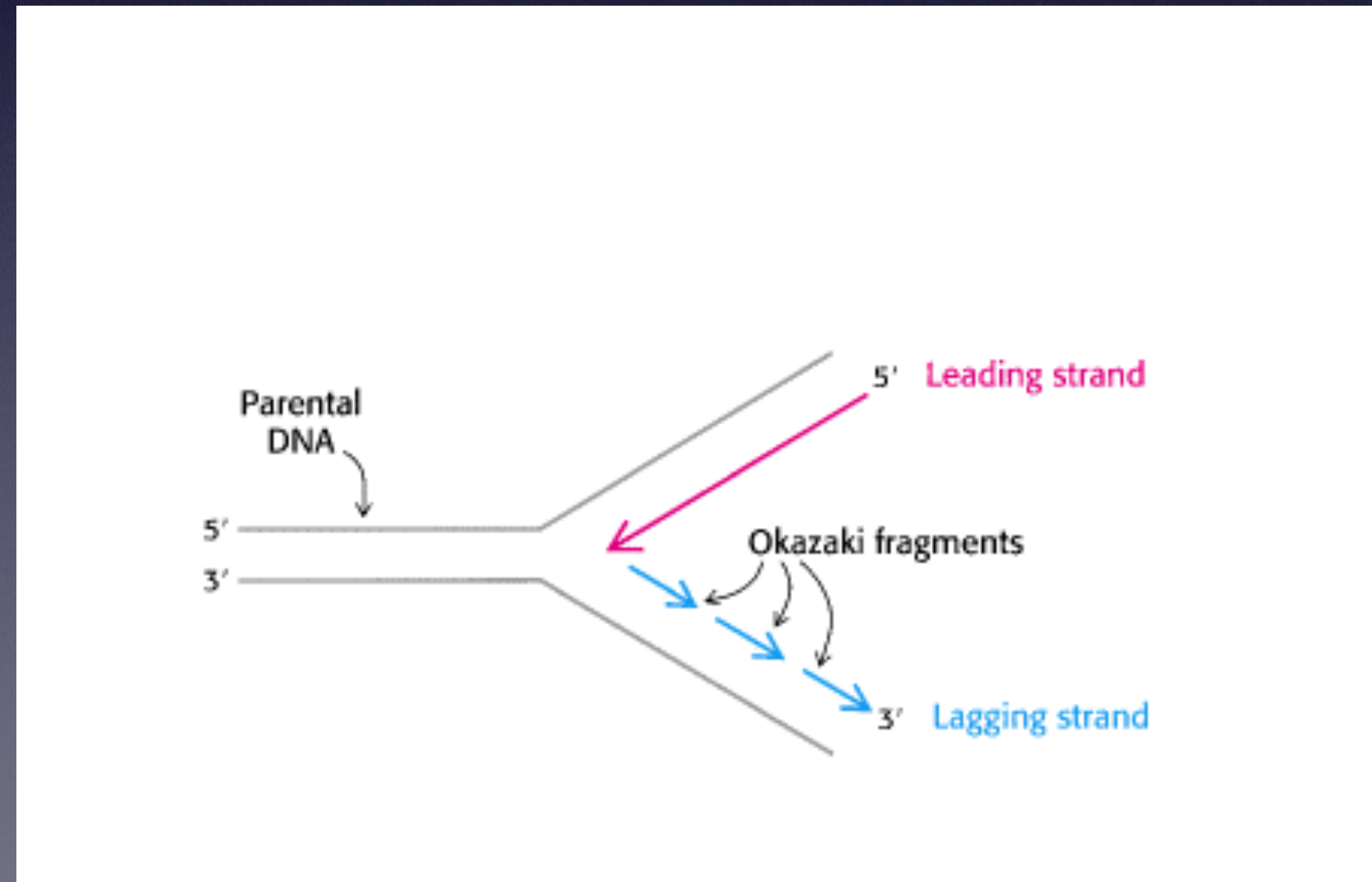
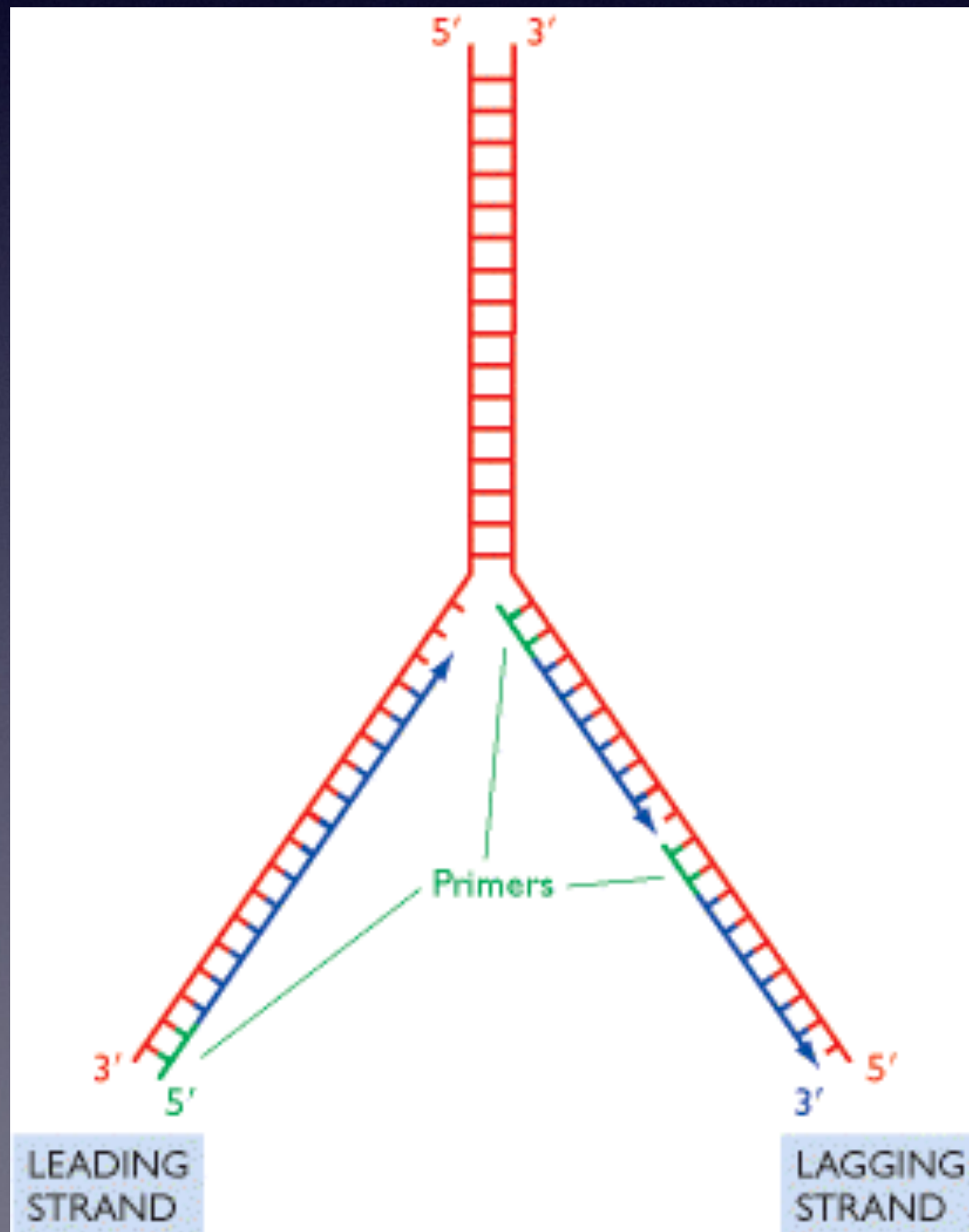
Accelerated growth in the absence of DNA replication origins

Michelle Hawkins^{1*}, Sunir Malla², Martin J. Blythe², Conrad A. Nieduszynski^{1*} & Thorsten Allers^{1*}



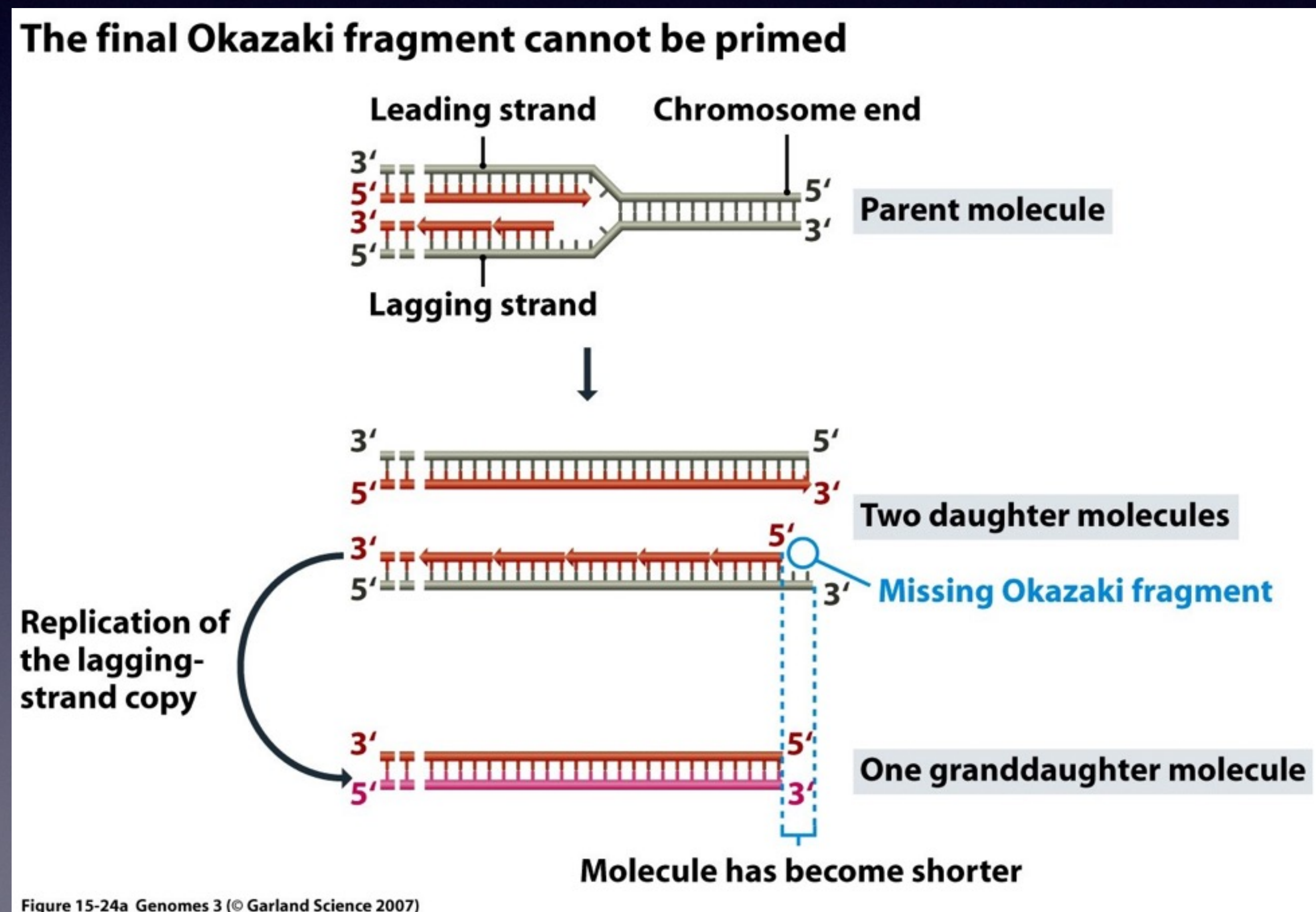
Problem nici nieciągłej

Na nici nieciągłej trzeba co pewien odcinek ponawiać syntezę startera – fragmenty Okazaki



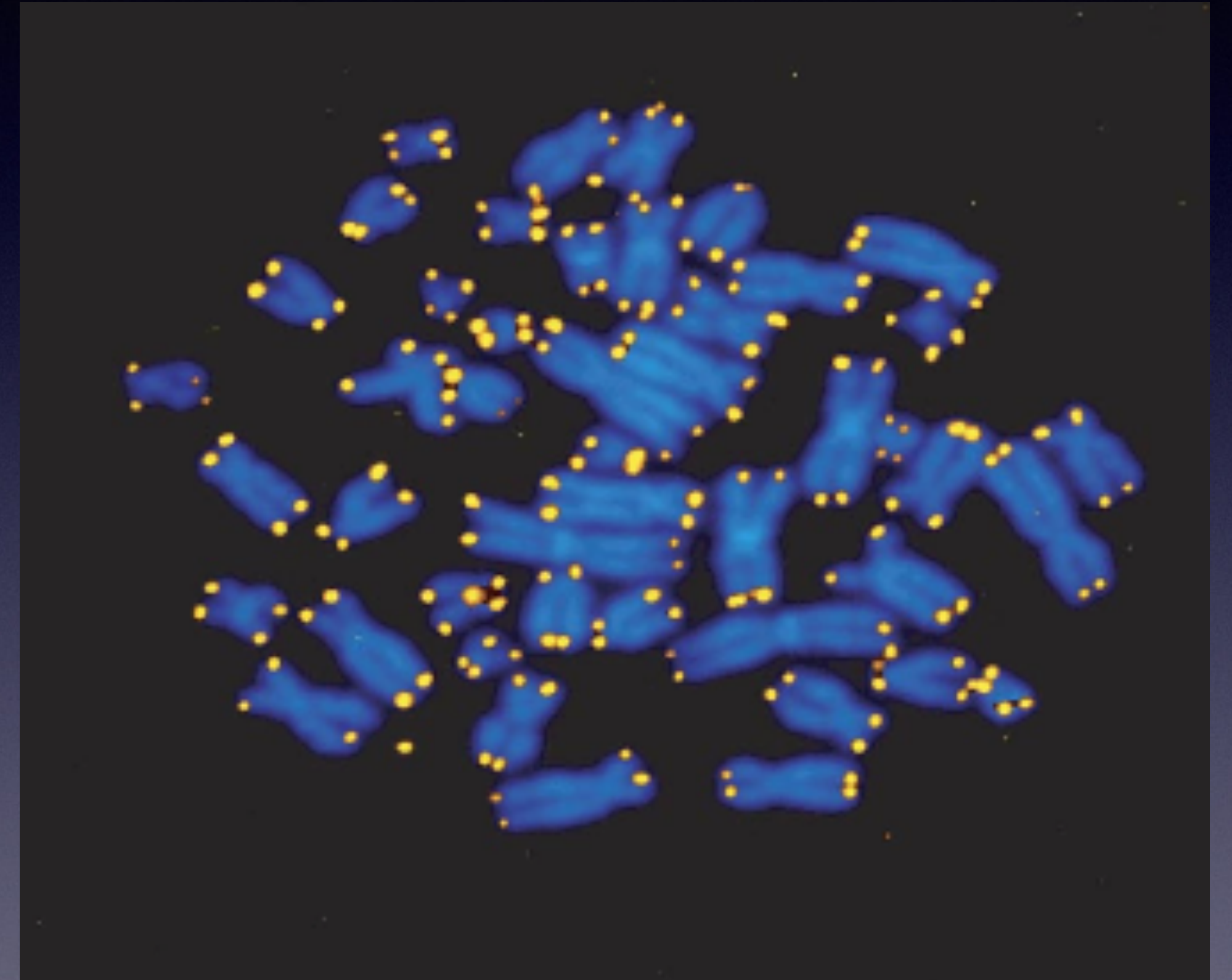
Problem zakończenia replikacji DNA liniowego

- Na końcu cząsteczki nie ma skąd zacząć nowego fragmentu Okazaki na nici opóźnionej
- Cząsteczka potomna będzie skrócona



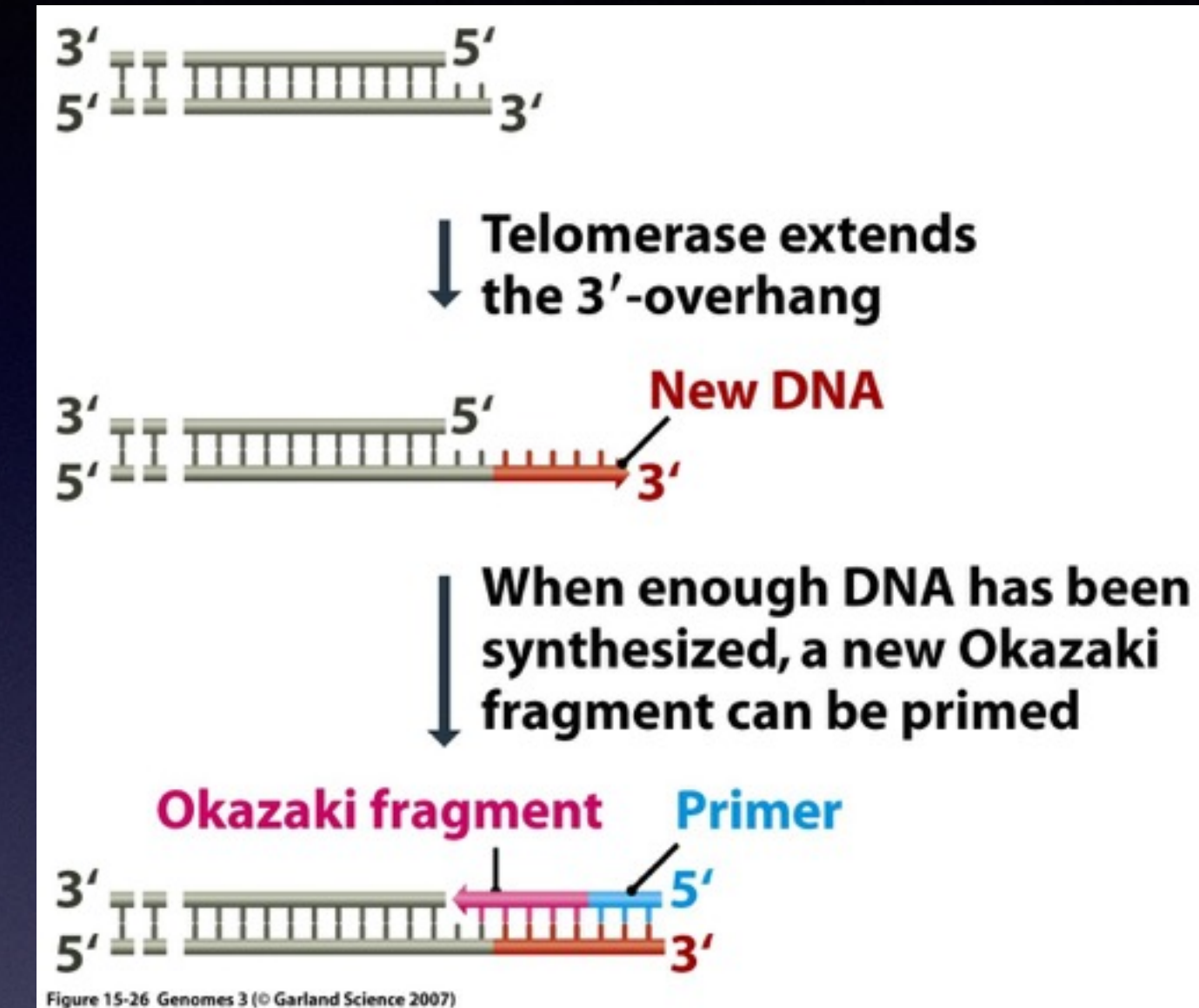
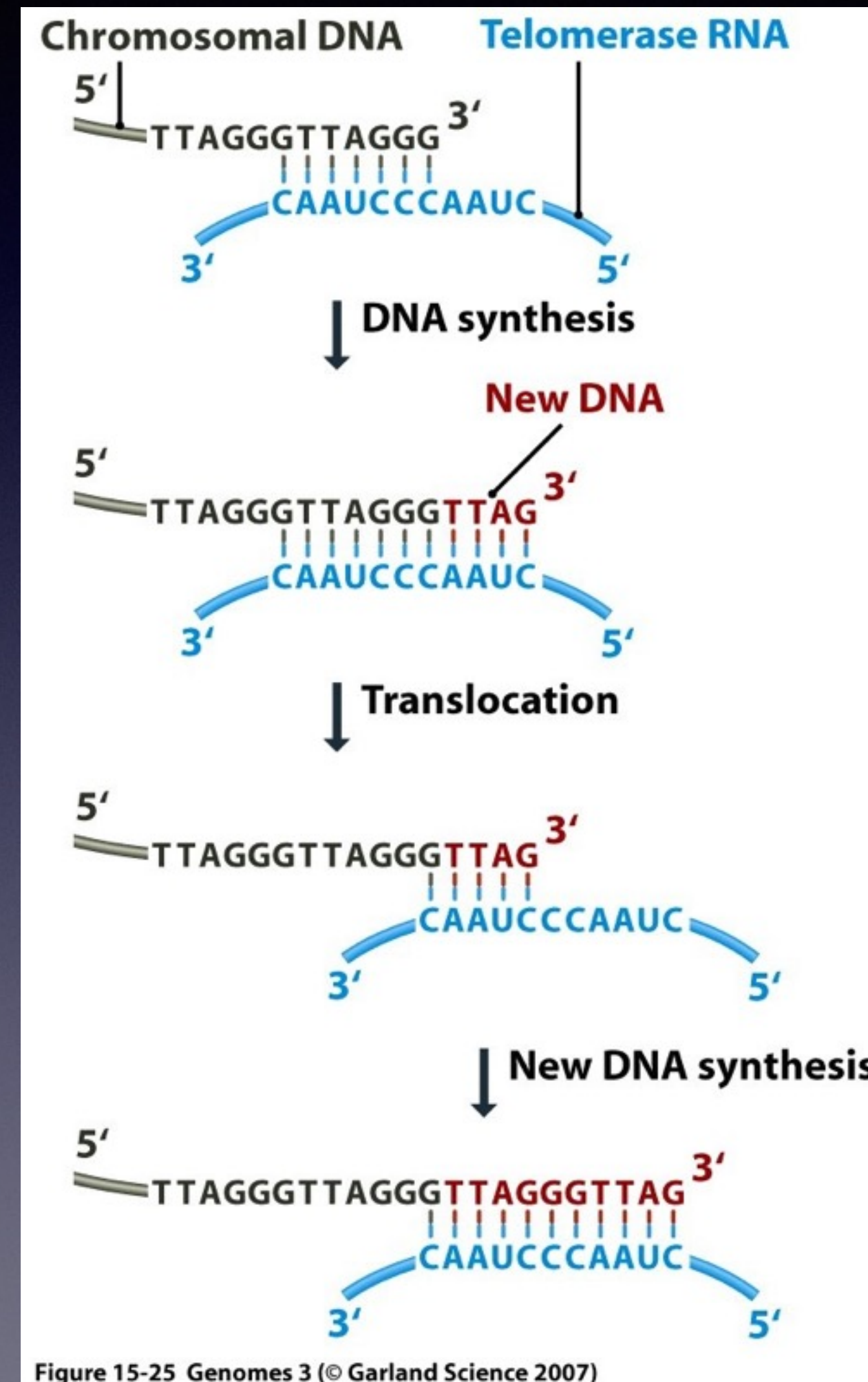
Telomery

- Końce chromosomów
- Sekwencje powtórzone (TTAGGG)
- Skracają się przy każdym podziale komórki
- W niektórych komórkach mogą jednak być odtwarzane



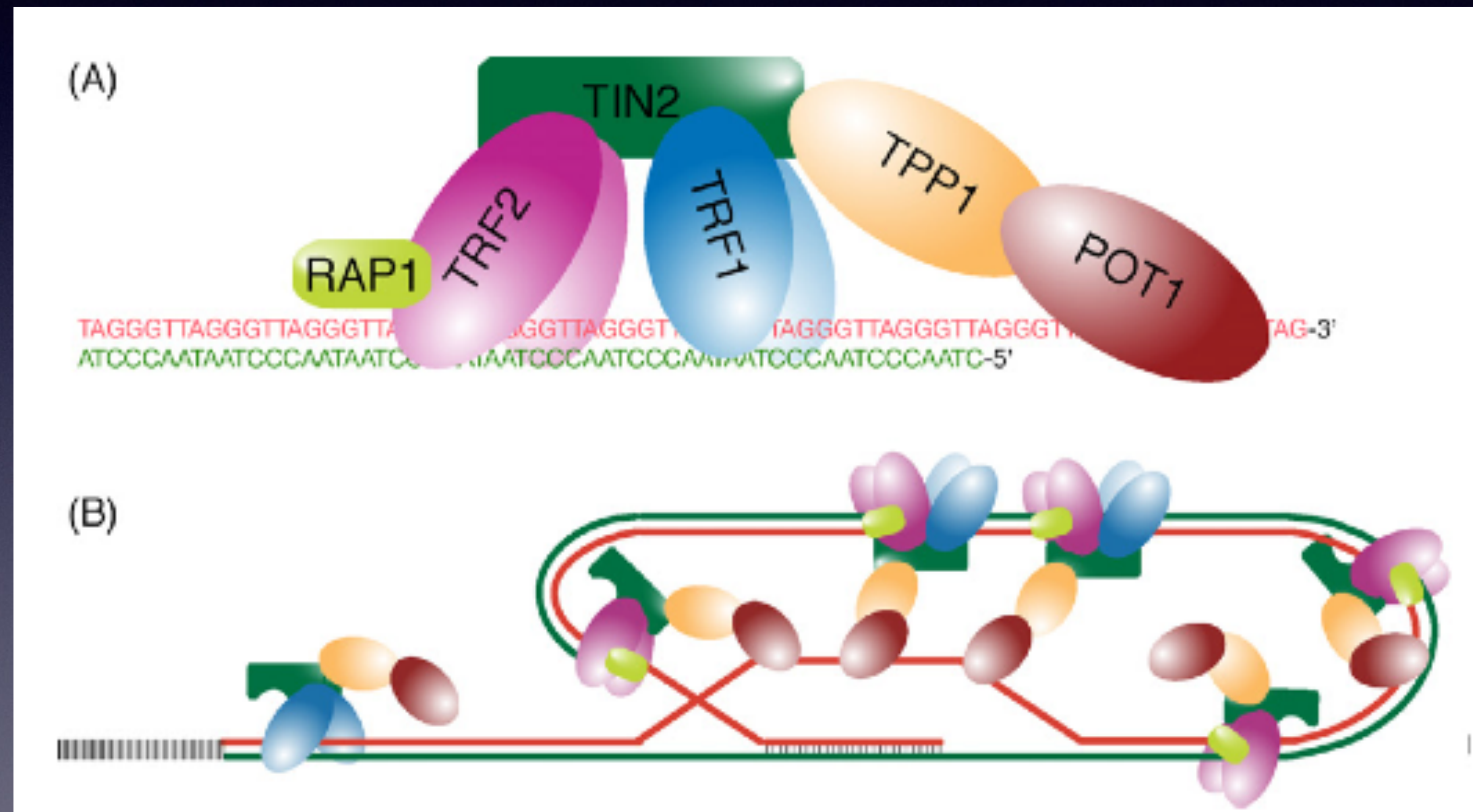
Telomery i telomeraza

- Telomeraza może wydłużać telomery wykorzystując fragment RNA
- Skracanie telomerów ogranicza liczbę podziałów niektórych komórek
- Aktywacja telomerazy związana jest z unieśmiertelnianiem komórek nowotworowych



Kompleks chroniący końce chromosomów

- Shelterin (ang. shelter = schronienie)
- Pozbawienie telomerów białek indukuje odpowiedź naprawy uszkodzeń DNA

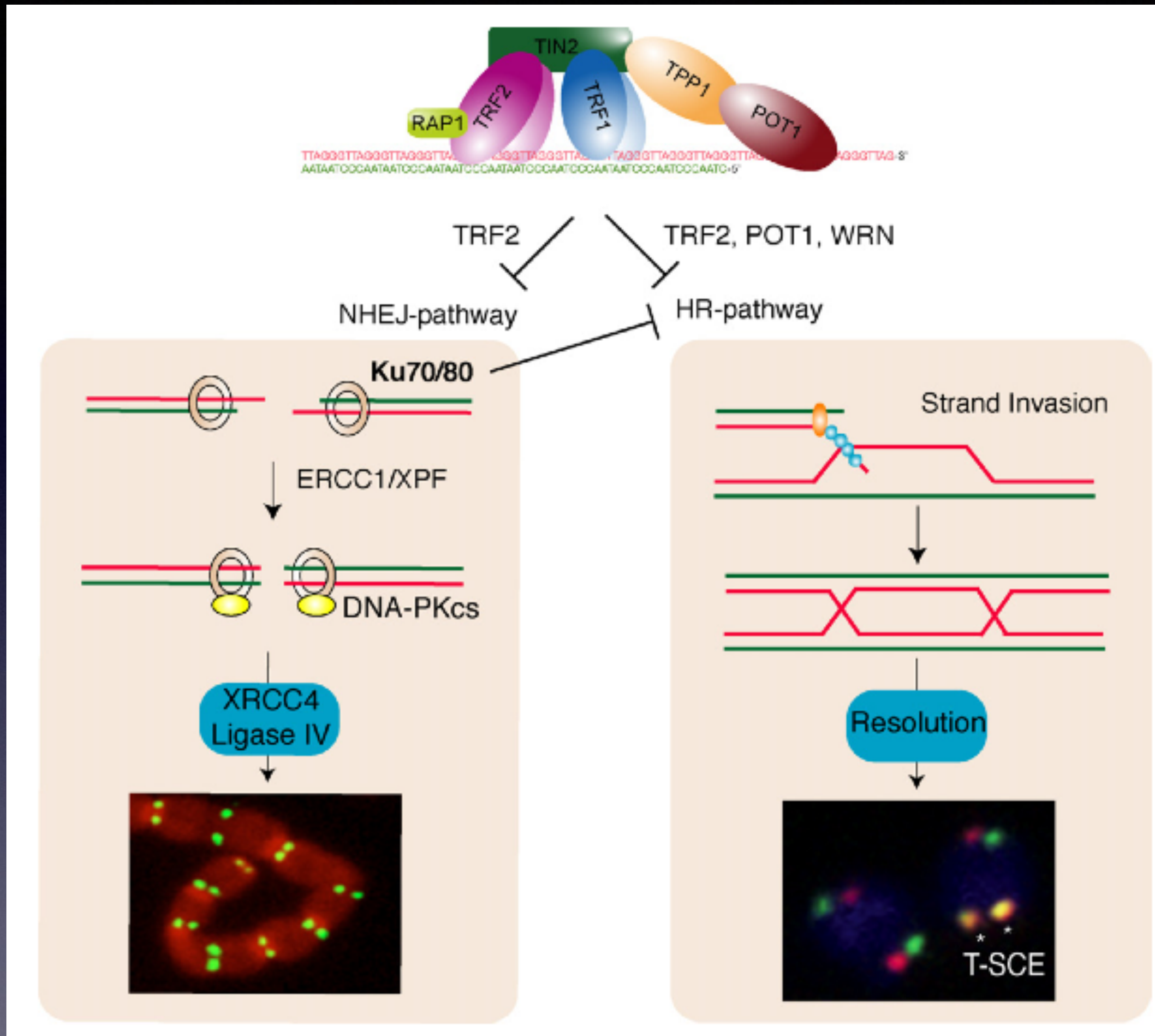


Telomery a starzenie

- Komórki somatyczne mają ograniczoną liczbę możliwych podziałów – granica Hayflicka
- Komórki linii płciowej (i macierzyste) dzielą się bez ograniczeń
- Granica Hayflicka związana jest ze skracaniem się telomerów
 - Aktywacja telomerazy wystarcza do unieśmiertelnienia i umożliwienia nieograniczonych podziałów

Los komórki, która utraciła telomery

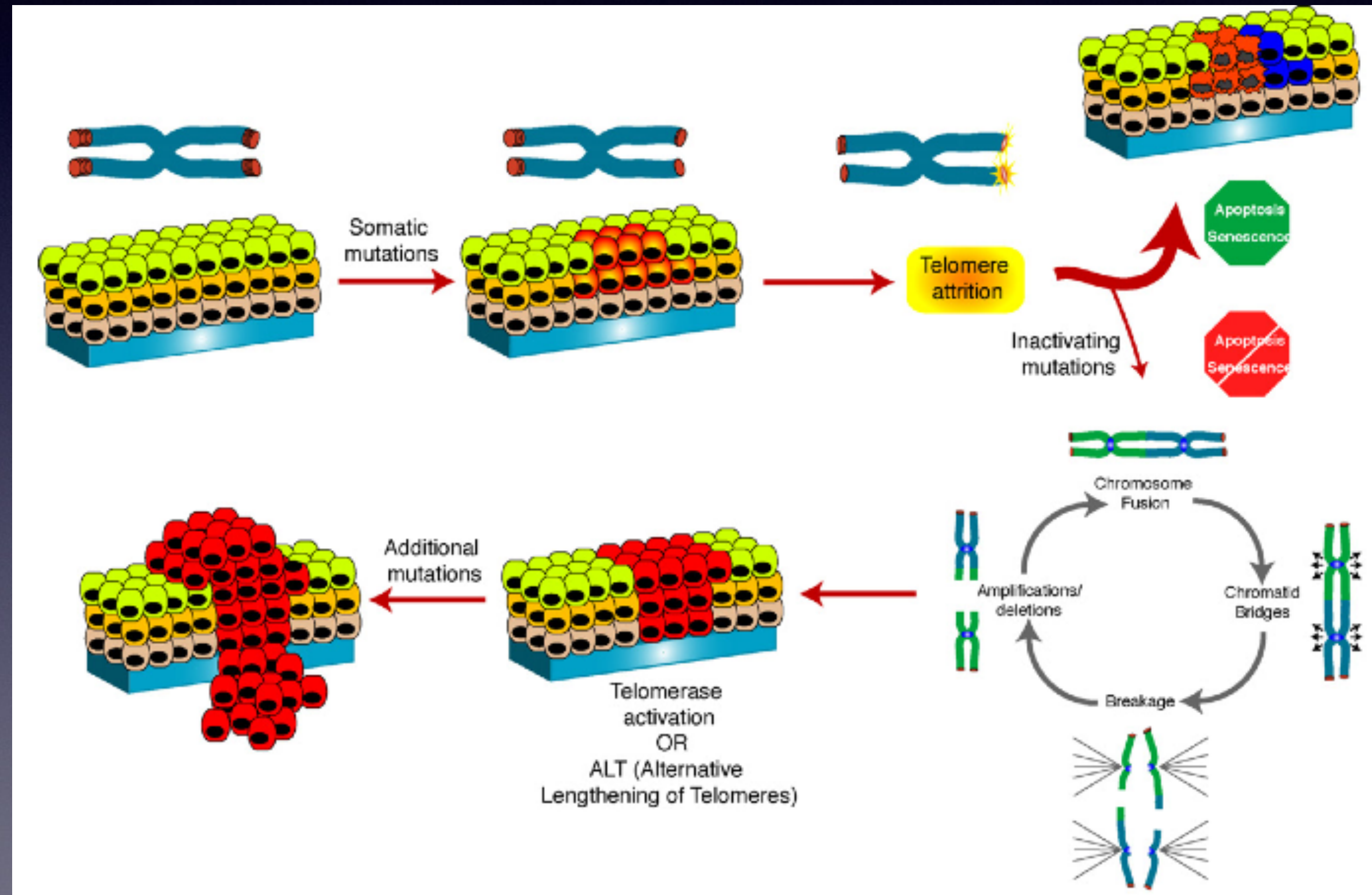
- Aktywacja szlaków odpowiedzi na uszkodzenia DNA
- Sygnał uszkodzeń genomowych – zastopowanie cyklu komórkowego (tzw. kryzys replikacyjny)
- Ograniczenie zdolności podziałowej jest ważnym mechanizmem ochronnym
 - Zapobieganie nowotworom
 - Utrzymywanie zróżnicowania klonalnego populacji komórek macierzystych



Telomery a odpowiedź na uszkodzenia DNA

Telomery a nowotwory

- W komórkach z defektywnym szlakiem odpowiedzi na uszkodzenia DNA (np. defekty p53) komórki ze skróconymi (lub uszkodzonymi) telomerami wciąż się dzielą
- Efektem są rearanżacje chromosomów (fuzje, translokacje)
- W komórkach nowotworowych ponowna aktywacja telomerazy

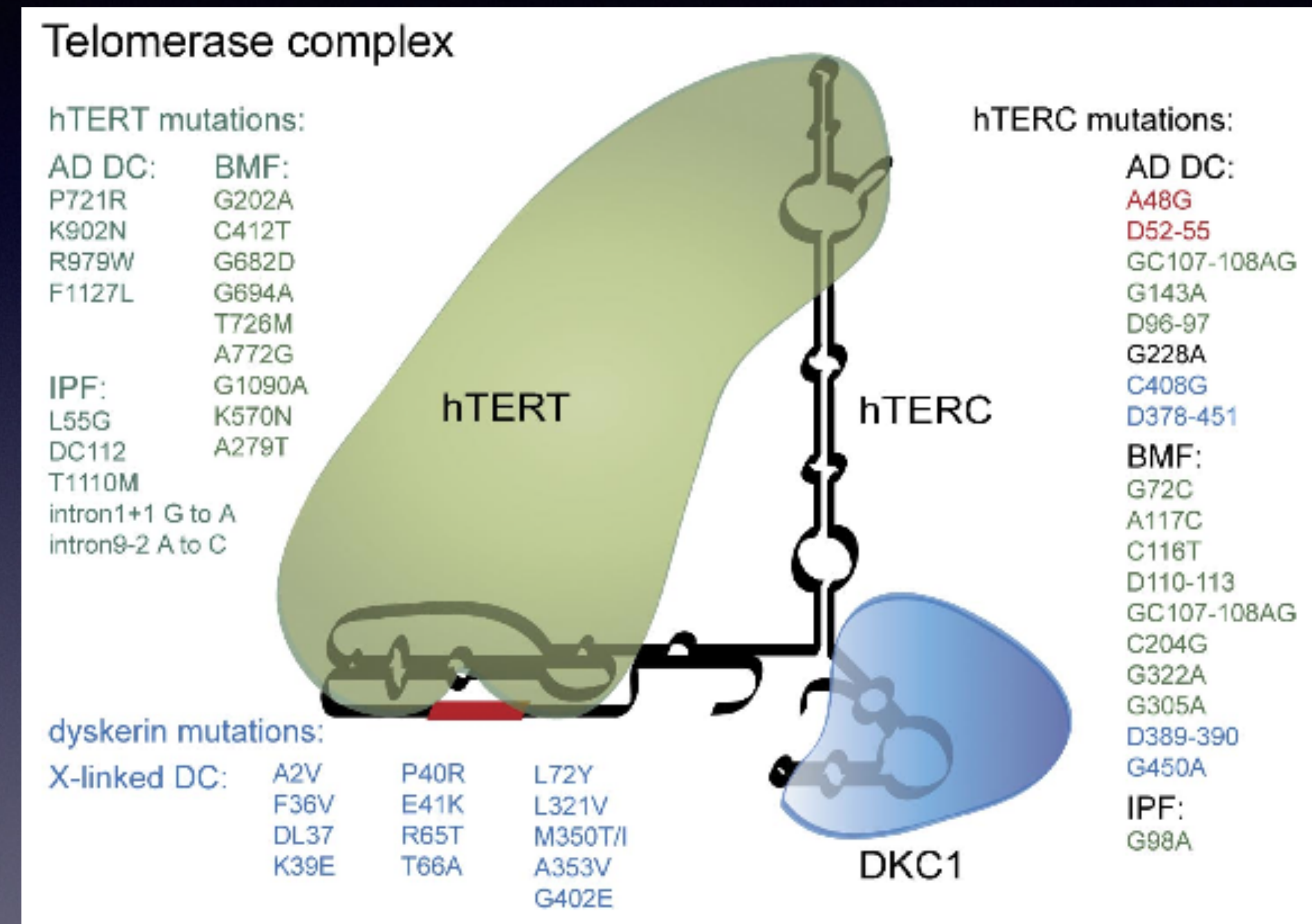


Dwa oblicza telomerów

- Telomery chronią przed uszkodzeniami DNA i zaburzeniami chromosomów, które mogą prowadzić do nowotworzenia, ale...
- Aktywność telomerazy unieśmiertelnia komórki (aktywna w 90% nowotworów)

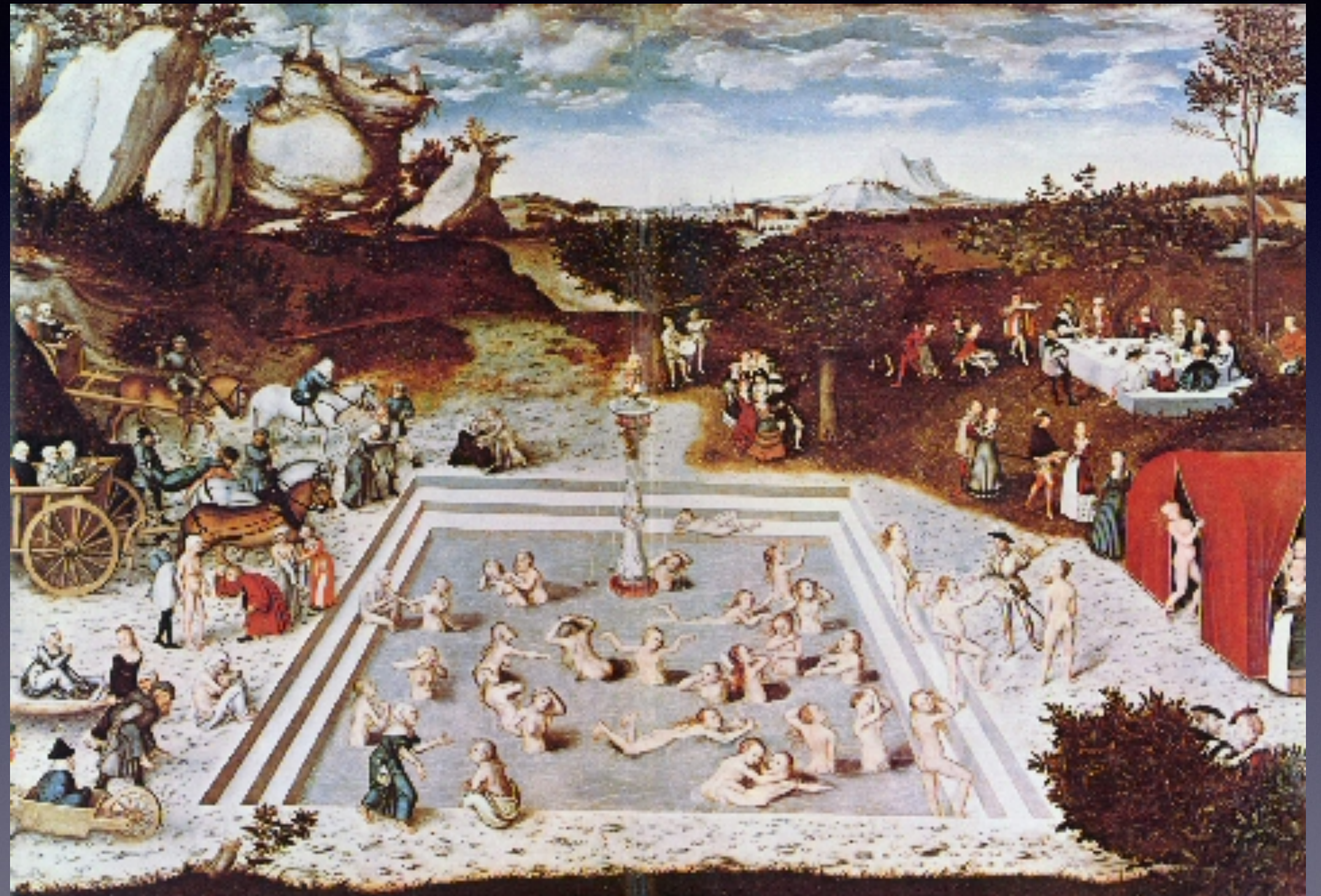
Telomery a starzenie

- U drożdży defekt telomerazy – ustanie podziałów po kilku pokoleniach
- U roślin, bezkręgowców i myszy – podobnie (defekt po kilku pokoleniach)
- U człowieka – nawet częściowa utrata telomerazy (heterozygota) powoduje poważne defekty:
 - niedokrwistość
 - defekty układu odpornościowego
 - zwłóknienie płuc



Co nam może dać telomeraza

- Wieczna młodość??
- Leki przeciwnowotworowe?



Wieczna młodość?

- Starzenie się komórek somatycznych, nie dzielących się (np. układ nerwowy) – nie zależy od telomerów
- Telomery odgrywają rolę w starzeniu się komórek macierzystych i komórek układu odpornościowego
- Skracenie telomerów jest ważnym mechanizmem przeciwnowotworowym
- Systemy podtrzymujące stabilność DNA komórek somatycznych nie są lepsze, niż jest to absolutnie niezbędne (“disposable soma”)

“Magiczna moc telomerazy”



So now you know why RENEUVE™ is such a paradigm-shifting product. It delivers the exact enzymes that degrade past your 25th birthday. It's just like bringing a dying plant back to life with just some water and fertilizer. **RENEUVE™ is the "water and fertilizer that your cells need to flourish."**

"But is it easy to use?"

Yes! RENEUVE™ is available as a 30-milliliter (30cc), single-dose liquid. This single vial of RENEUVE™ represents a **"full-body cellular reset" for a full-grown adult.** RENEUVE™ is taken orally every 6 months. You can drink the product right from the bottle, or mix it into your favorite beverage. **It doesn't get easier than that!**

(RENEUVE™ is sold as a dietary supplement only, and is not sold to treat, prevent, diagnose, or cure any diseases or illnesses. Please consult a physician before taking this or any dietary supplement. If you are pregnant or nursing you should be aware that RENEUVE™ contains grain alcohol to extend shelf life--equivalent to drinking 1 shot of 80-proof alcohol.)

Search

JAN MARINI SKIN RESEARCH

Where To Buy : About Jan Marini : Skin Care Management System : Products : News : Testimonials : Contact Us

AGE INTERVENTION®
Regeneration Booster
Reset Your Cells' Aging Clock!

The Science of Topical Telomerase Enzyme Therapy
A clock that regulates aging.

- Overview
- Face Cream
- Face Serum
- Hands
- Eye Cream
- Regeneration Booster

RéVive.
RESEARCH. RENEWAL. RESULTS.™

PEAU MAGNIFIQUE

Peau Magnifique Resets Your Skin's Aging Clock...

Peau Magnifique. Big words for even bigger results in bio-engineered skincare. RéVive continues to push the envelope further from the scalpel to the test tube. Peau Magnifique resets your skin's "aging clock" by a minimum of five years. Telomerase converts resting adult stem cells to newly minted skin cells, i.e. recruits youth. The results are incredible and life changing.

What you will immediately notice is; Increased glow with a more robust appearance. A smoother, more even skin tone. Will reduce redness and inflammation.

Long-term you will have: Stimulated generation of new skin cells. Firmer skin with a 45% reduction in wrinkles. Increased long-term skin clarity.

The Peau Magnifique will be presented in our limited edition luxury gift box.

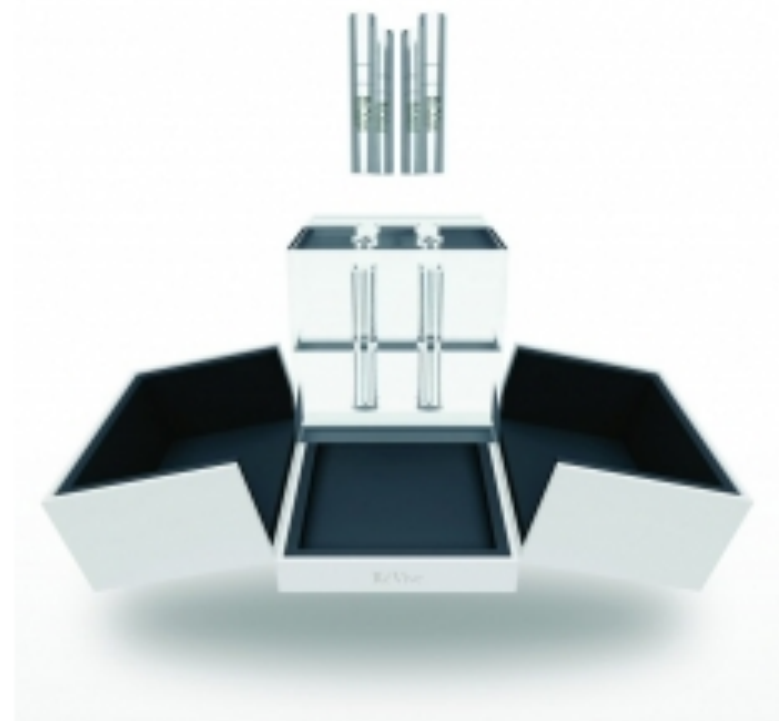
Complimentary Revive Deluxe Travel Set with your order

9 Bonus Awards

Reference: RV-401-PM

£875.00

Exportable Info
Select Currency:



“Magiczna moc telomerazy” c.d.

STRONA GŁÓWNA > KOSMETYKI > PRZECIWMARSZCZKOWA KURACJA Z TELOMERAMI W TLE

Przeciwmarszczkowa kuracja z telomerami w tle

09-03-2010



zmien rozmiar tekstu **A⁺** **A⁻**

Dr Irena Eris wprowadza na rynek nową linię kosmetyków dla dojrzałych kobiet. Seria Telomeric wykorzystuje mechanizmy działania telomerów w procesie redukcji zmarszczek i widocznego odmładzania skóry.

Telomery - z greckiego telos „koniec” + meros „część” - to specyficzne czapeczki znajdujące się na końcach chromosomów, które chronią DNA przed uszkodzeniami. Bez nich chromosomy ulegałyby skracaniu przy każdym kolejnym podziale komórki. Wraz z każdym podziałem telomery ulegają skróceniu - są więc swoistym zegarem molekularnym odmierzającym, ile razy komórka może się podzielić. Gdy telomery ulegają skróceniu, komórki się starzeją.

Odkrycie mechanizmu działania telomerów zostało uhonorowane Nagrodą Nobla 2009 w dziedzinie fizjologii i medycyny. Badania nad telomerami przyczyniły się do bliższego poznania mechanizmów starzenia się organizmu, nowotworzenia, niektórych chorób dziedzicznych. Teraz odkrycie to znalazło także swoje zastosowanie w kosmetyce. Aktywny składnik kosmetyków z nowej linii - Telomeric, ma utrzymywać telomery w dobrym stanie, a przez to opóźnić wejście w fazę starzenia fibroblastów.



Seria TELOMERIC polecana jest kobietom po 60 roku życia. Według producenta kosmetyki zapewnią sprężyste, wyraziste kontury twarzy oraz jednolity kolor skóry, bez bruzd, rumienia, rozszerzonych porów i przebarwień.

OPRAC.: SENIOR.PL

Zastrzeżenia odpowiedzialności

POWIADOM ZNAJOMEGO DODAJ LINK WERSJA DO DRUKU KANAŁ RSS

Terapie przeciwnowotworowe

- Telomeraza jest aktywna w $>90\%$ nowotworów
- Inhibitory telomerazy
 - chemiczne
 - siRNA
 - przeciwciała (szczepienia)



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2009

"for the discovery of how chromosomes are protected by telomeres and the enzyme telomerase"



Photo: Gerbil, Licensed by Attribution Share Alike 3.0

Elizabeth H. Blackburn

🕒 1/3 of the prize

USA

University of California
San Francisco, CA, USA



Photo: Gerbil, Licensed by Attribution Share Alike 3.0

Carol W. Greider

🕒 1/3 of the prize

USA

Johns Hopkins University
School of Medicine
Baltimore, MD, USA



Photo: Jussi Pulkkonen

Jack W. Szostak

🕒 1/3 of the prize

USA

Harvard Medical School;
Massachusetts General
Hospital
Boston, MA, USA;
Howard Hughes Medical
Institute