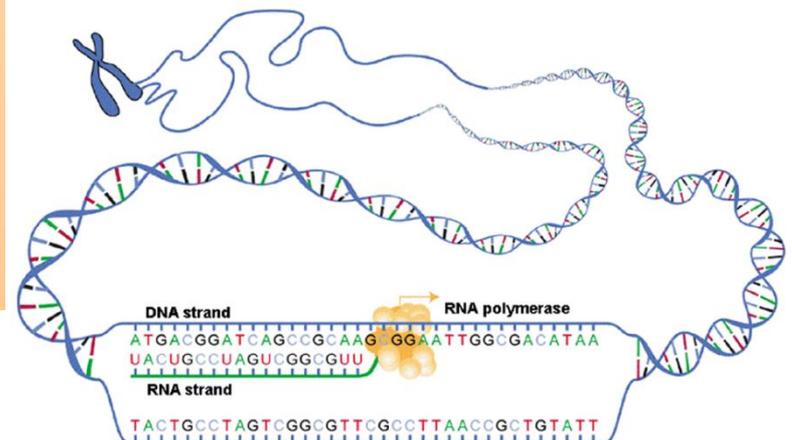
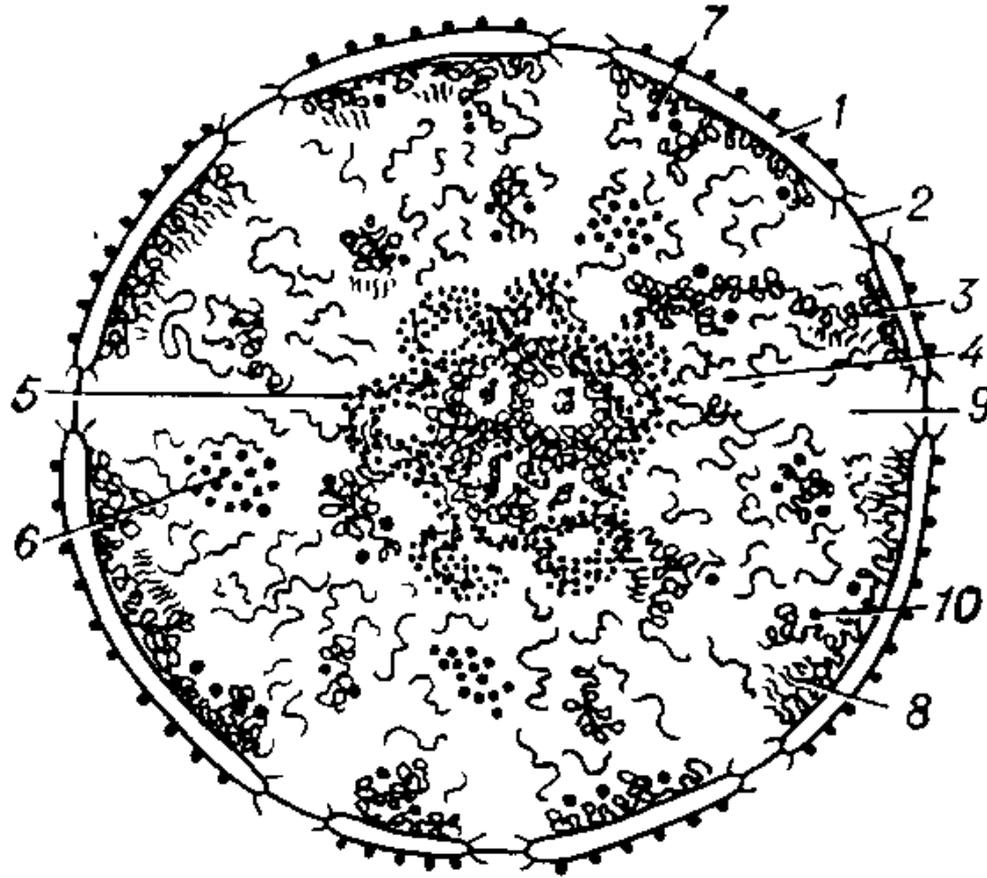


# Молекулярные ОСНОВЫ наследственности





**Функции ядра: хранение и передача наследственной информации**

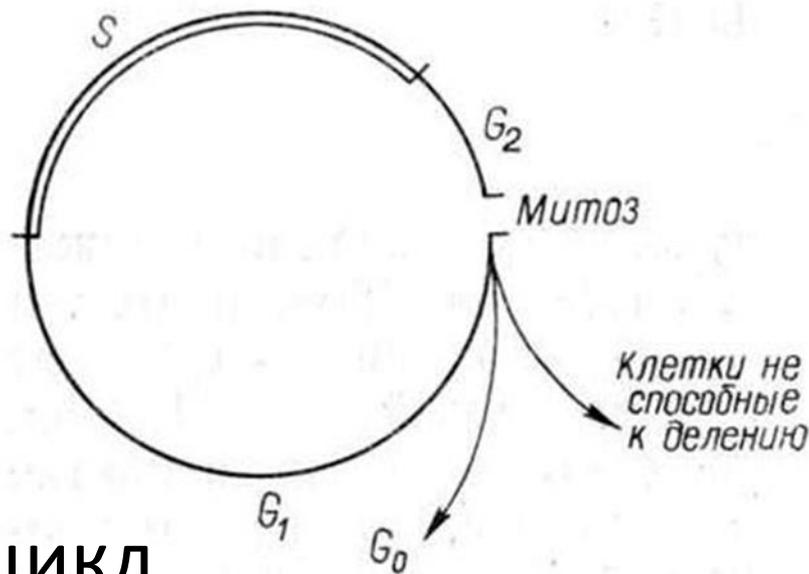
# Наследственный материал

## Хроматин

это одно из возможных структурно-функциональных состояний наследственного материала, характерное для неделящейся клетки

## Хромосомы

возможное структурно-функциональное состояние наследственного материала встречающееся во время митотического деления клетки



Клеточный цикл

# Химический состав хроматина (хромосом)

40% - ДНК,

60% - белков:

- ❖ 40% гистоновых белков (H1, H2а, H2в, H3, H4)
- ❖ 20% - негистоновых белков.



После утверждения в 20-х годах XX в. хромосомной теории наследственности в биологии **более сорока лет считали, что в нуклеопротеидной структуре хромосом генетическим материалом служат молекулы белка**. И лишь исследования 50-60-х гг. прошлого столетия доказали, что на самом деле хранение и передачу наследственной информации осуществляют нуклеиновые кислоты.

В 1869 г. швейцарский биохимик **Иоганн Фридрих Мишер** выделил из ядер клеток вещество, которое состояло из кислого и щелочного компонентов белковой природы. Он назвал это **вещество нуклеином**.

В 1889 г. немецкий гистолог **Рихард Альтман** обозначил кислый компонент нуклеина термином **«нуклеиновая кислота»**.

В конце XIX в. немецкий биохимик **Альбрехт Коссель** расшифровал химический состав нуклеиновой кислоты, показав, что она содержит фосфорную кислоту, углевод и азотистые основания

**Иоганн  
Фридрих  
Мишер**  
(1844-1895)

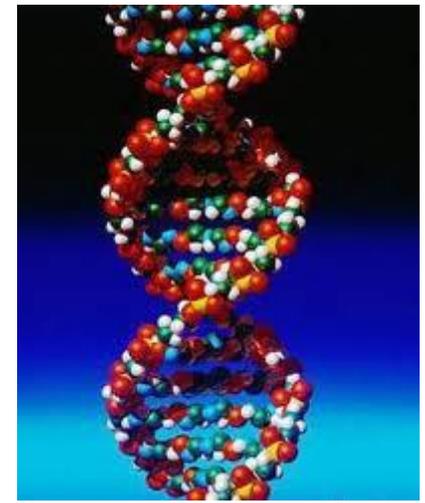


**Альбрехт  
Коссель**  
(1853-1927)



# Нуклеиновые кислоты

Это природные высокомолекулярные органические биополимеры, обеспечивающие хранение и передачу наследственной информации.

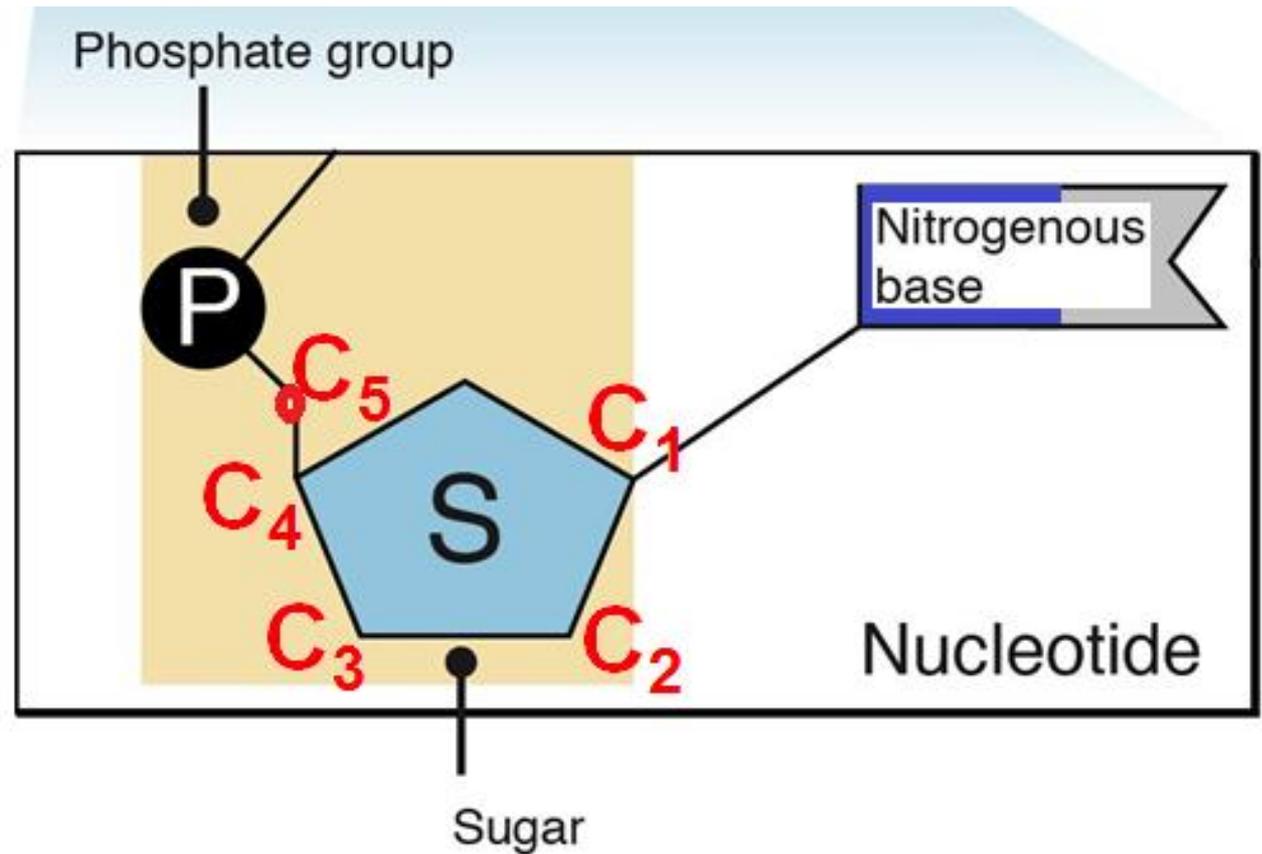
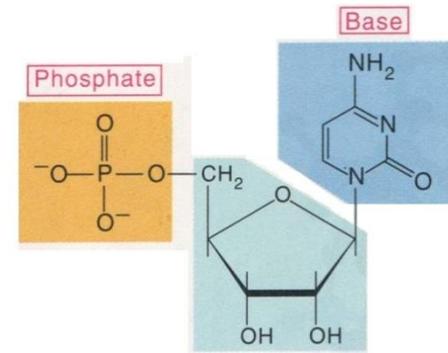


Ф. Левен, Д. Гулланд с сотрудниками (в цикле исследований, проведённых 1900-1932 гг.) установили, что **фосфорная кислота, углевод и азотистое основание соединены в блоки в виде мономеров – нуклеотидов**, расположенных вдоль линейной молекулы нуклеиновой кислоты.

- Нуклеиновая кислота, выделенная из ядер клеток, в качестве углевода содержит D-дезоксирибозу. Поэтому она получила название **дезоксирибонуклеиновой кислоты – ДНК**.
- Наряду с ядерной была выделена цитоплазматическая нуклеиновая кислота, содержащая в качестве углевода D-рибозу; она получила название **рибонуклеиновой кислоты – РНК**.

# Строение нуклеотида

- Углевод
- Азотистое основание
- Остаток фосфорной кислоты

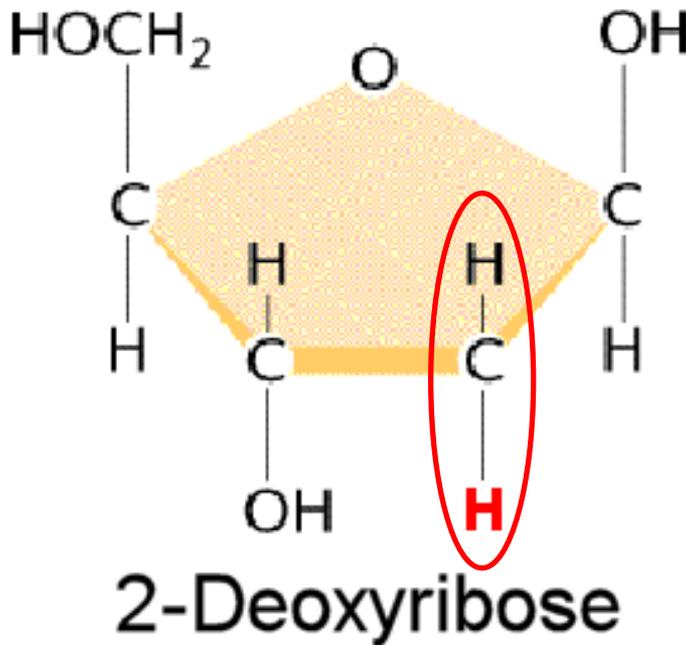


# Углевод (сахар, рибоза)

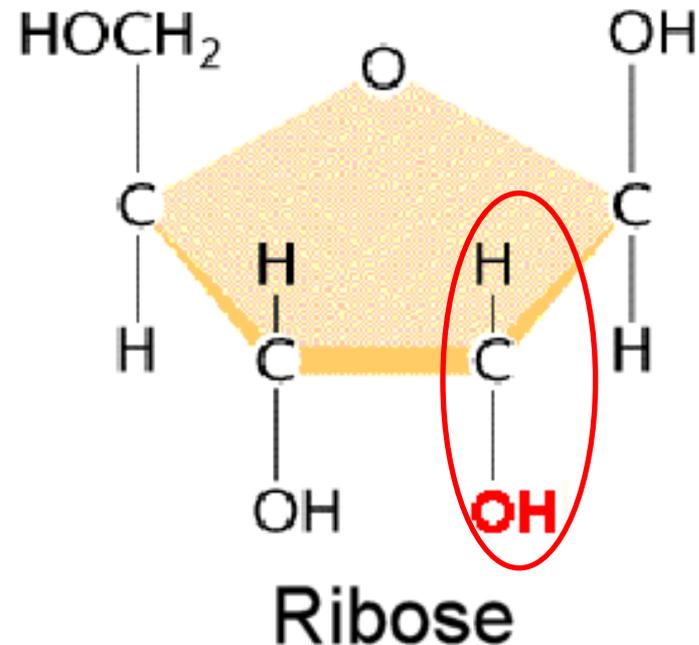
Две группы:

*дезоксирибоза*

*рибоза*



Только водород



Гидроксильная группа

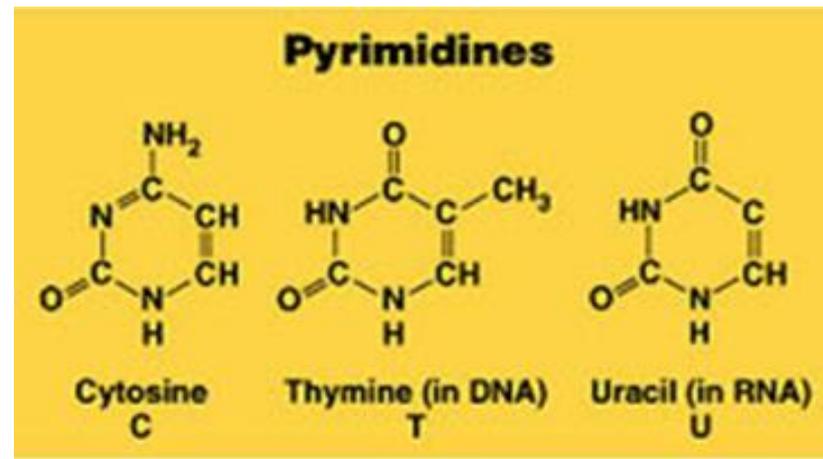
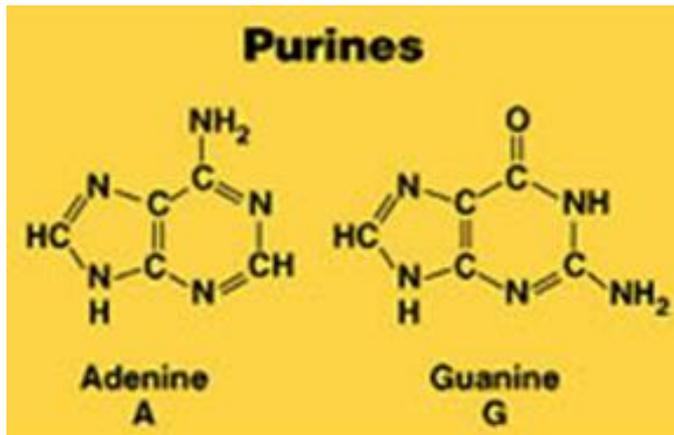
# Азотистое основание

## Пуриновые:

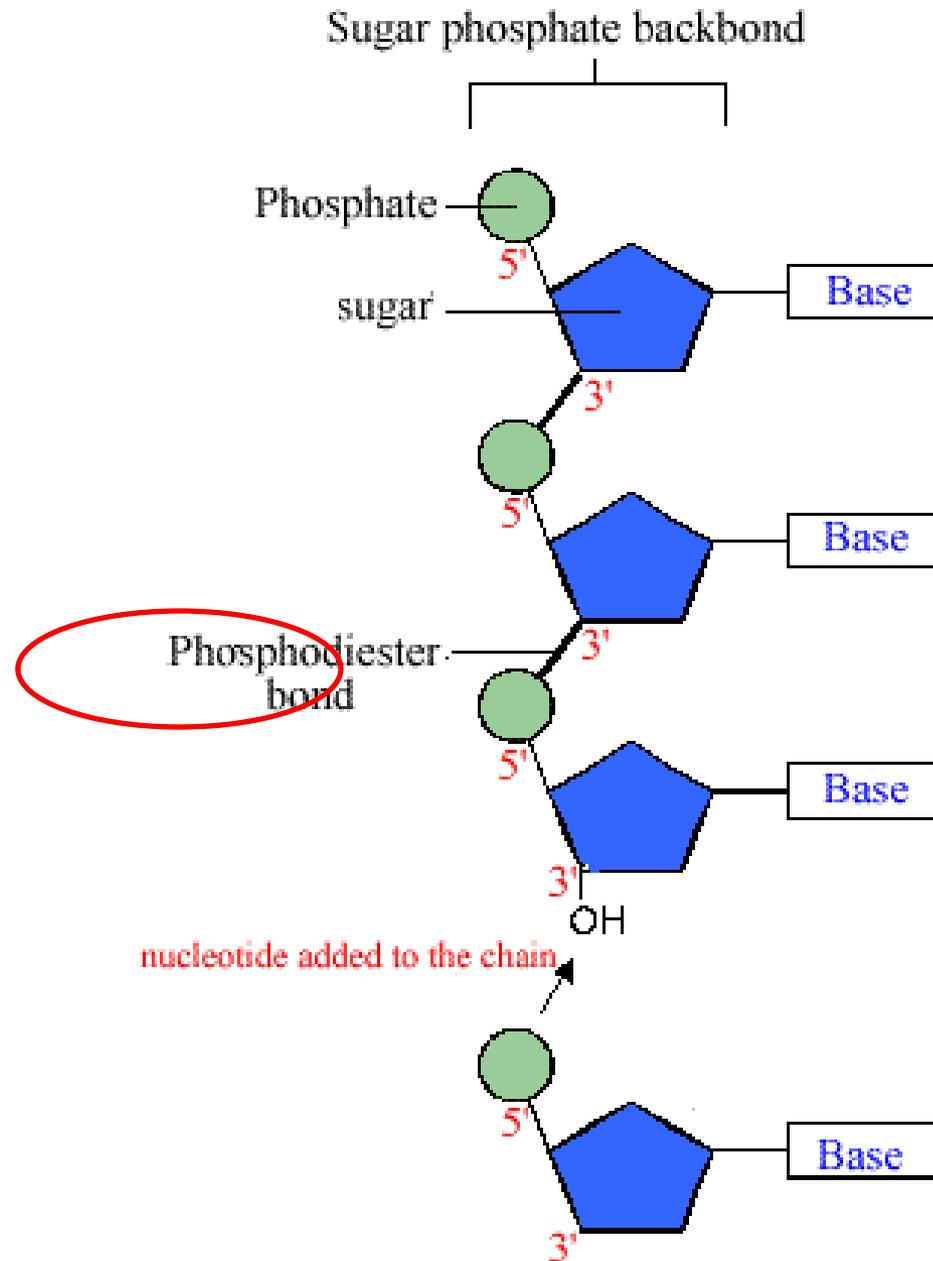
- *аденин*
- *гуанин*

## Пиримидиновые:

- *тимин*
- *цитозин*
- *урацил*

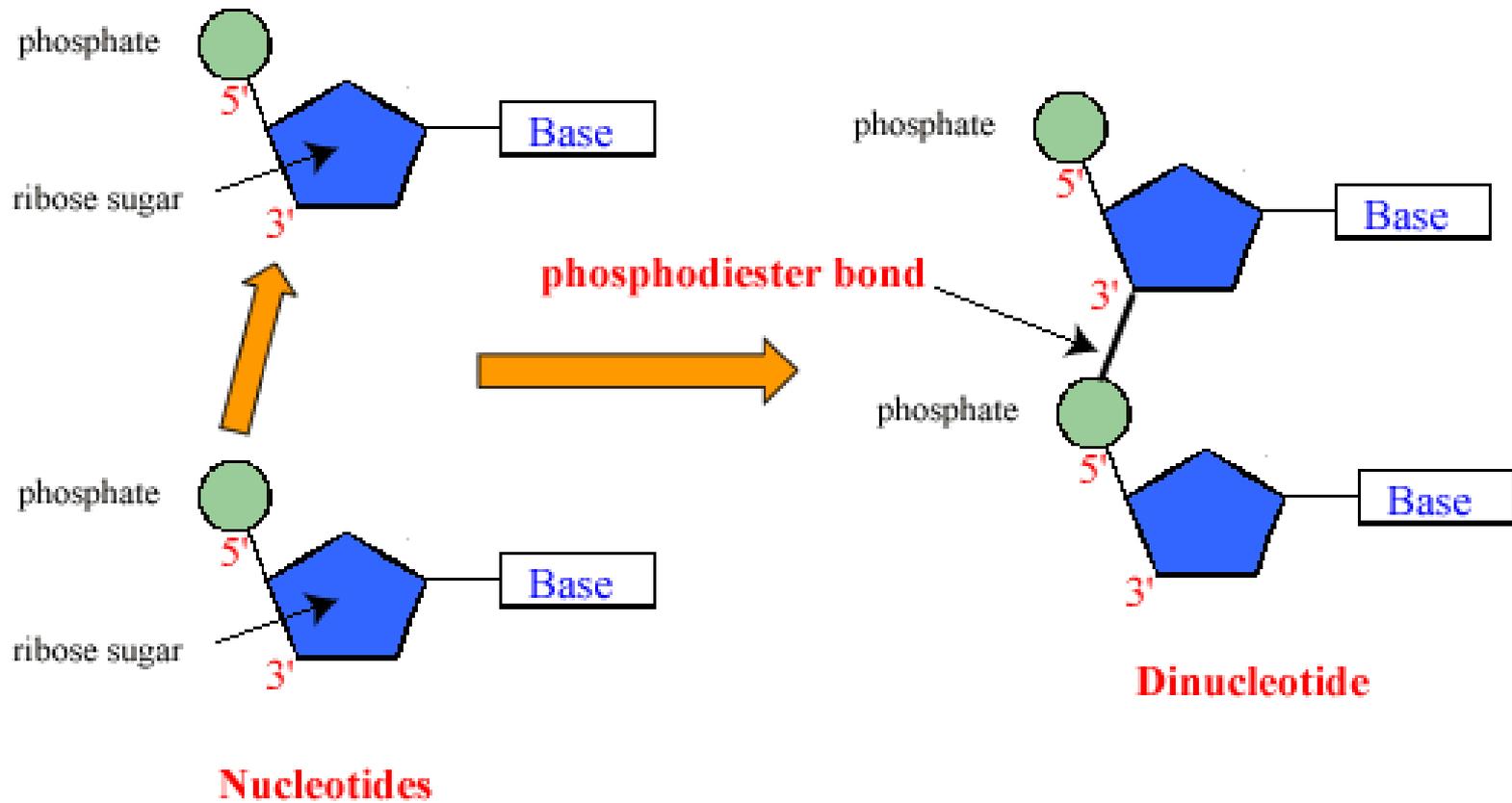


**5' конец**



**3' конец**

## Polynucleotide formation

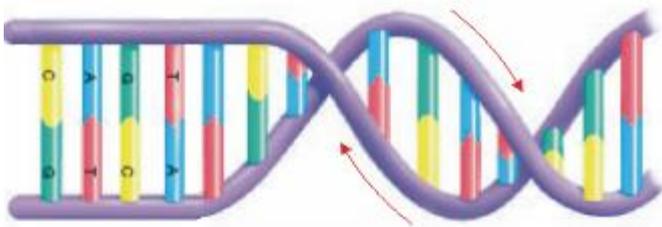


# ДНК

*Двухцепочечный*  
высокомолекулярный  
биополимер.

Является носителем  
генетической  
информации.

Мономер -  
дезоксирибонуклеотид



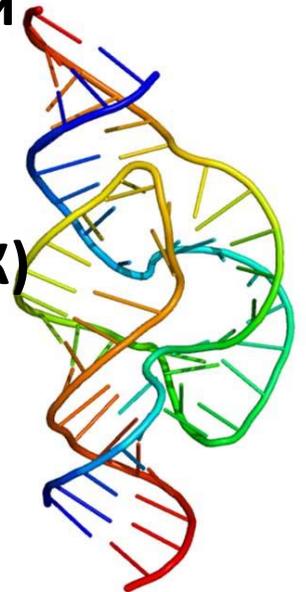
# РНК

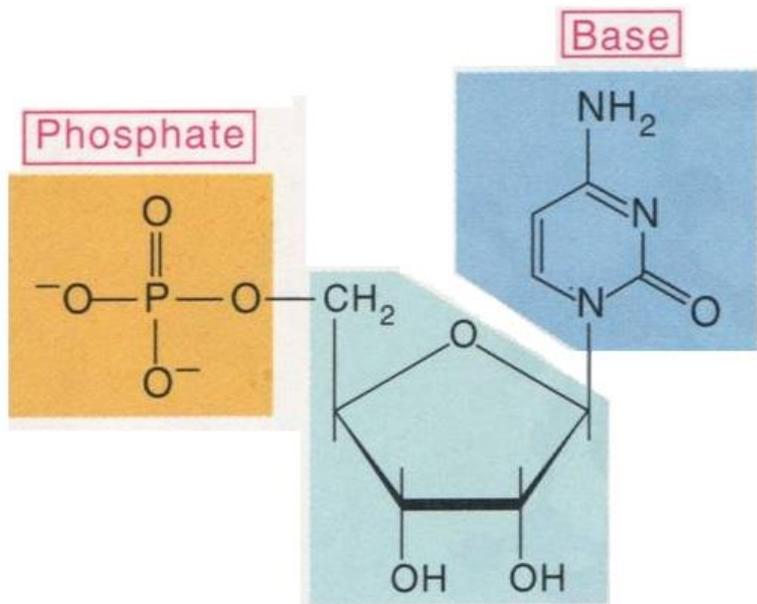
*Одноцепочечный*  
высокомолекулярный  
биополимер,

Мономером которого является  
рибонуклеотид.

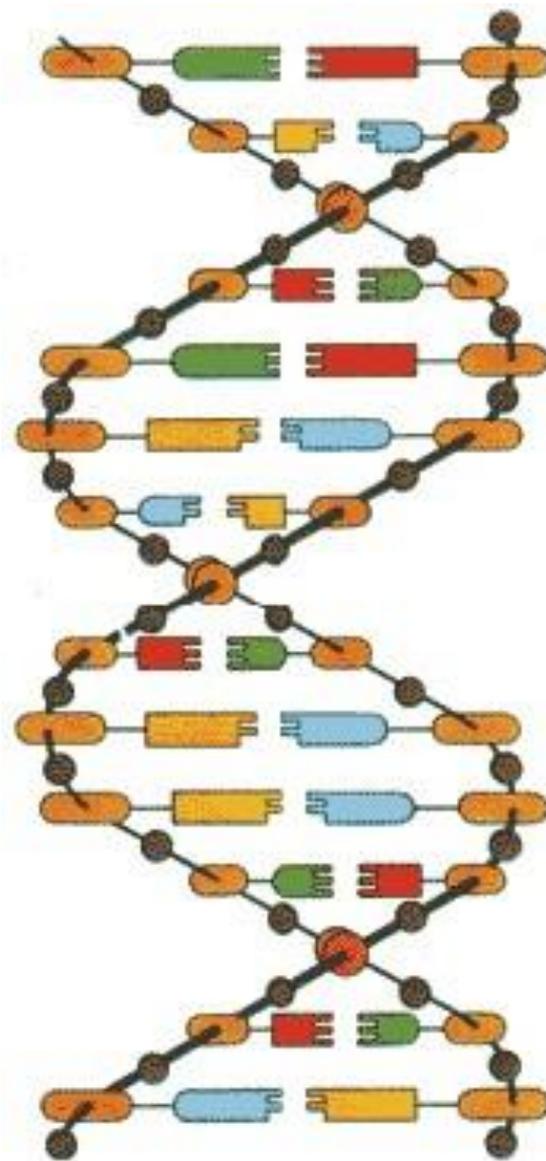
Виды РНК:

- Информационная или матричная (иРНК)
- Транспортная (тРНК)
- Рибосомальная (рРНК)



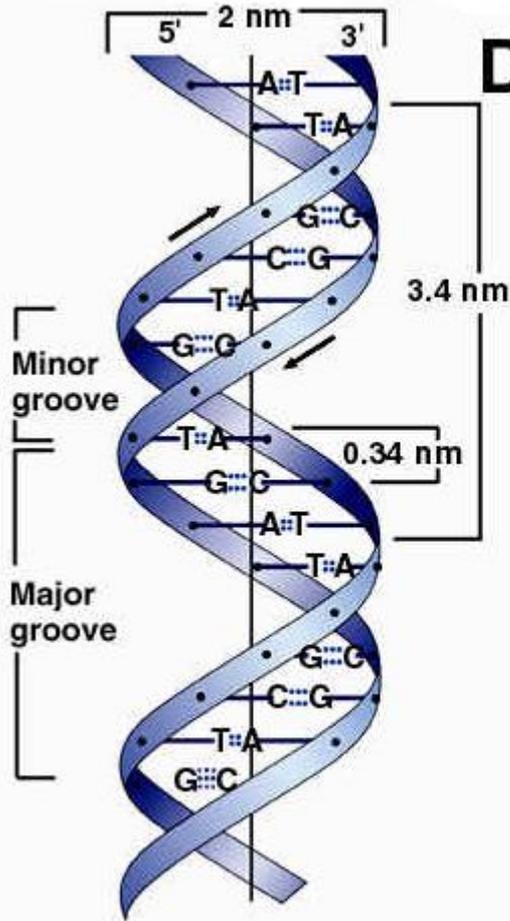


# Молекула ДНК

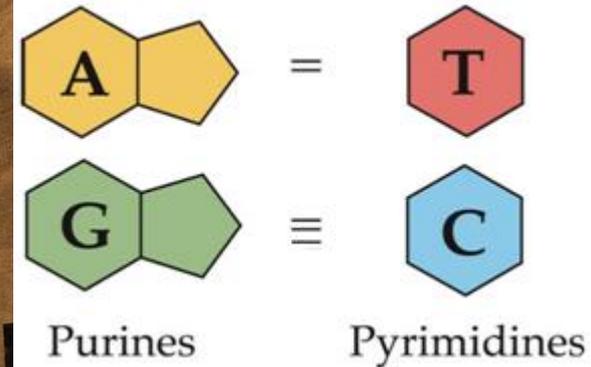
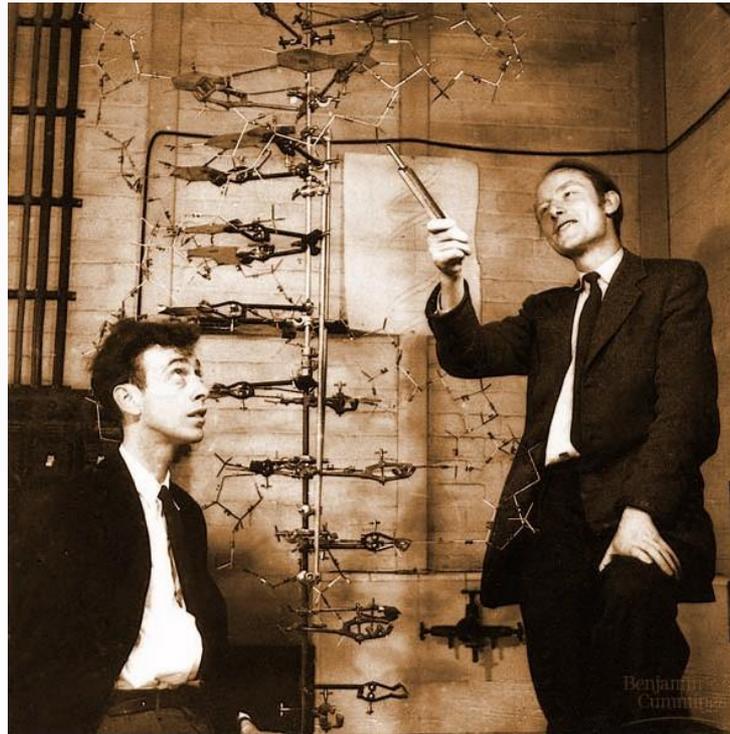


# Вторичная структура ДНК

## DNA Double-Helix Model



Описана в 1953  
James **Watson** и  
Francis **Crick**

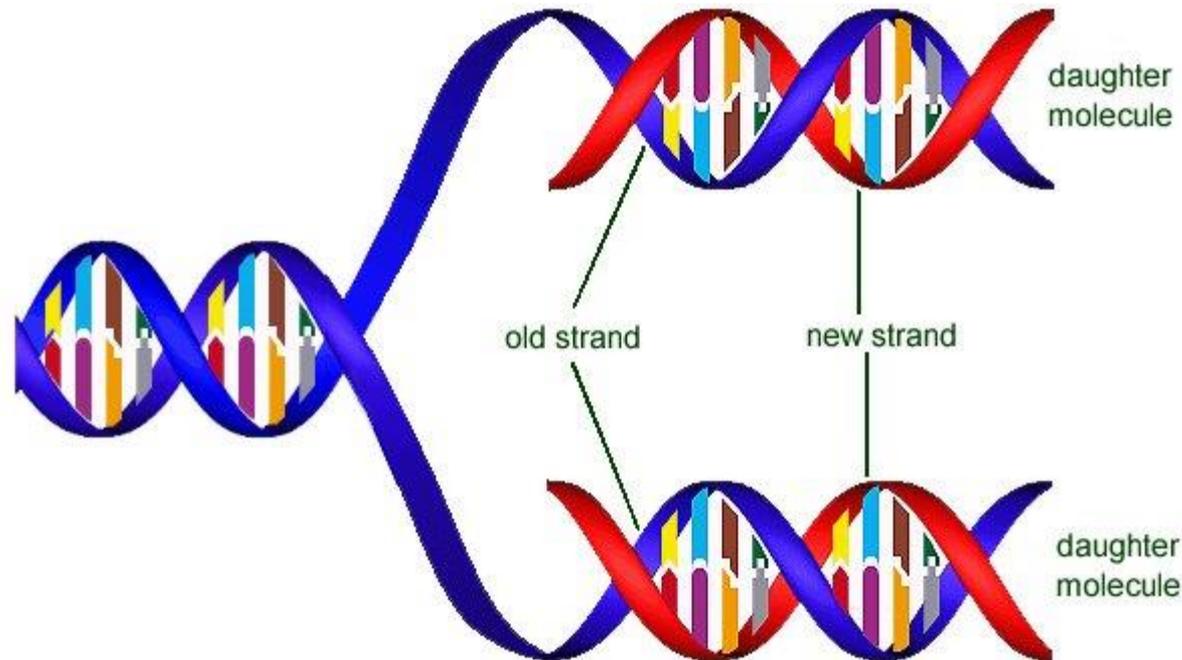


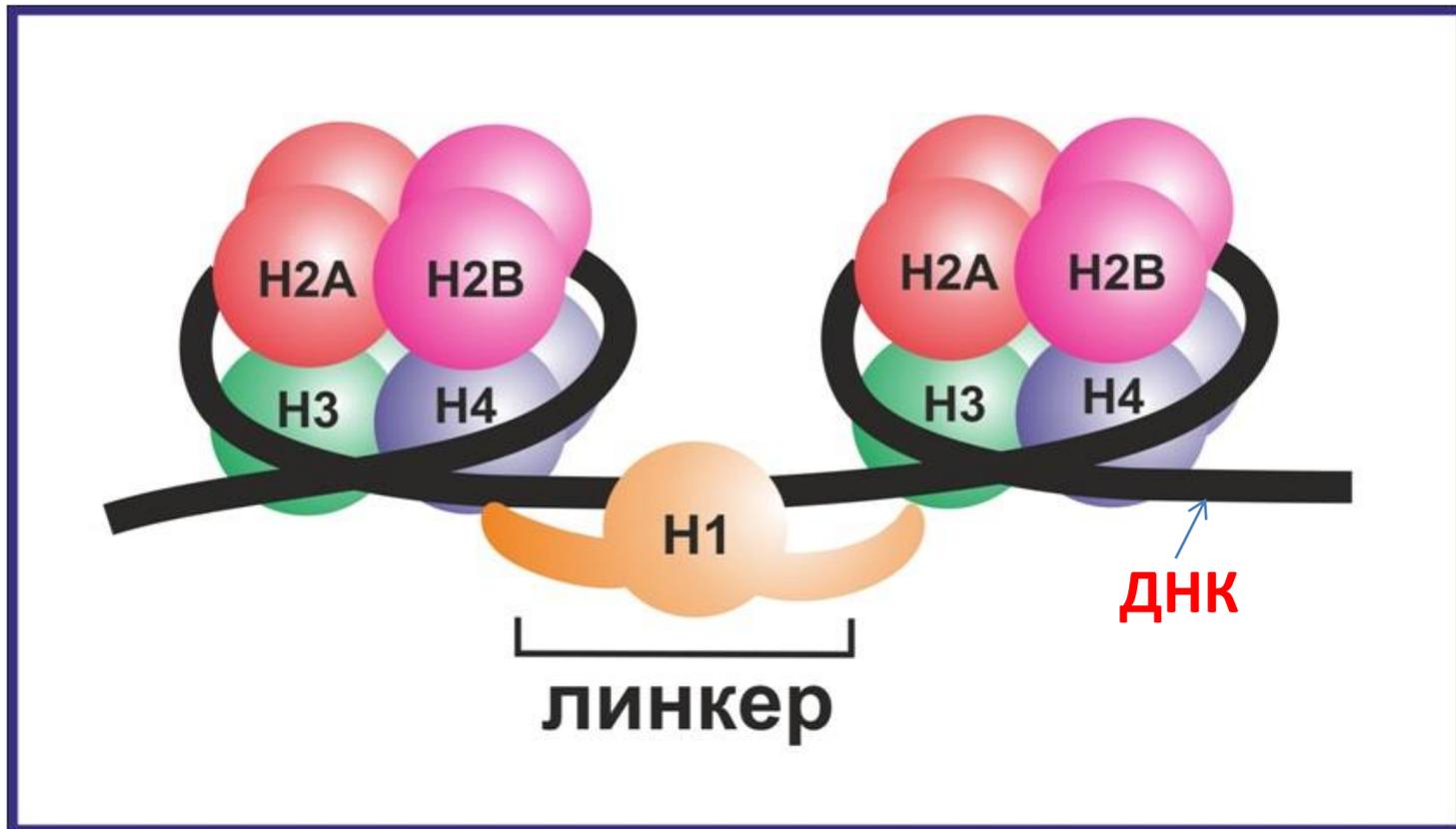
## Свойства ДНК

1. *репликация*
2. *репарация*

## Функции ДНК:

- *хранение,*
- *передача,*
- *реализация*





Что отвечает за хранение и передачу наследственной информации: ДНК, РНК или белок?

# Доказательства роли ДНК в передаче наследственной информации (опыты по трансформации и трансдукции).

**Трансформация** - изменение наследственных свойств клетки в результате проникновения в нее чужеродной ДНК.

**Пневмококки штамм S:**  
**Вирулентный**, образующий полисахаридную капсулу, колонии блестящие

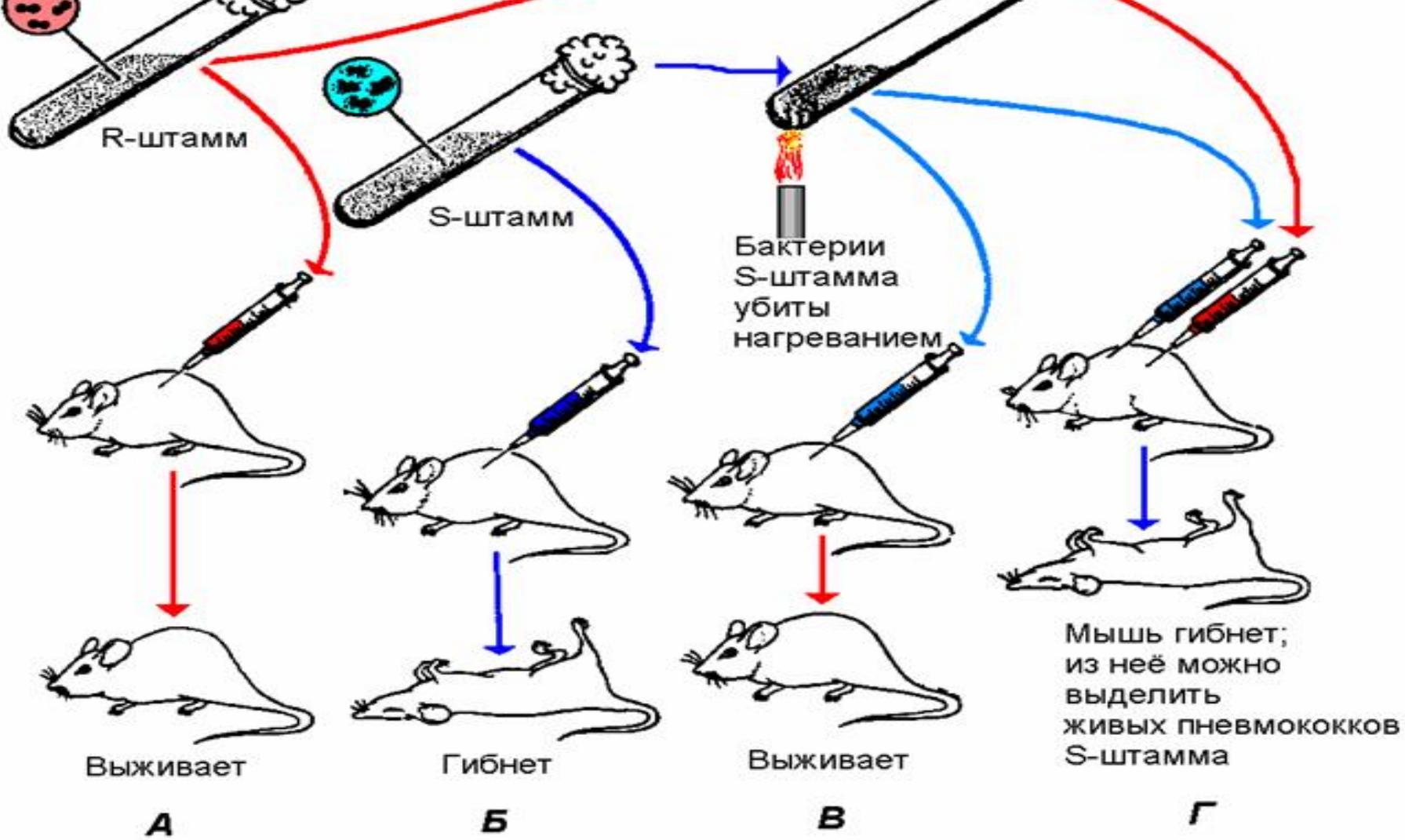


**Пневмококки штамм R:**  
**Авирулентный**, без капсулы, колонии матовые



Это явление было открыто в **1928г. Ф. Гриффитсом** при изучении бактерий.

Опыты по исследованию молекулярных механизмов трансформации проведены **О.Т. Эйвери, К.М. Маклеода и М. Маккарти** в 1944 году .



**Вывод:** под действием трансформирующего фактора живые авирулентные пневмококки приобрели вирулентные свойства штамма S<sub>2</sub>. В 1944г Эвери доказал, что этим фактором является ДНК.

**Штамм пневмококка S<sub>2</sub>****Штамм пневмококка R<sub>3</sub>**

Вирулентный, образующий полисахаридную капсулу, колонии блестящие

Авирулентный, без капсулы, колонии матовые

I серия опытов

Ввели внутрибрюшинно мышам

Ввели внутрибрюшинно мышам

↓  
Все мыши погибли

↓  
Все мыши остались живы

II серия опытов

Нагрели (штаммы погибли)

Ввели внутрибрюшинно мышам

↓  
Все мыши живы

III серия опытов

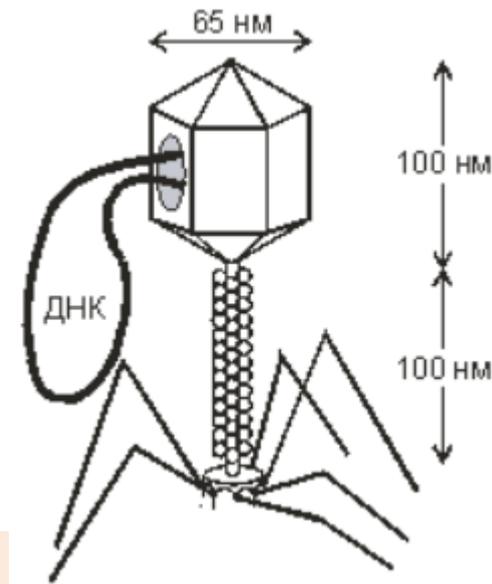
В колбе смешали убитые температурой штаммы S<sub>2</sub> и живые штаммы R<sub>3</sub>

Ввели внутрибрюшинно мышам

↓  
Часть мышей погибла

**Трансдукция** (от лат. transduction - перемещение) – процесс переноса фрагмента бактериальной ДНК из **клетки – донора** в клетку – реципиента **бактериофагом**, что приводит к изменению наследственных свойств **клеток-реципиентов**.

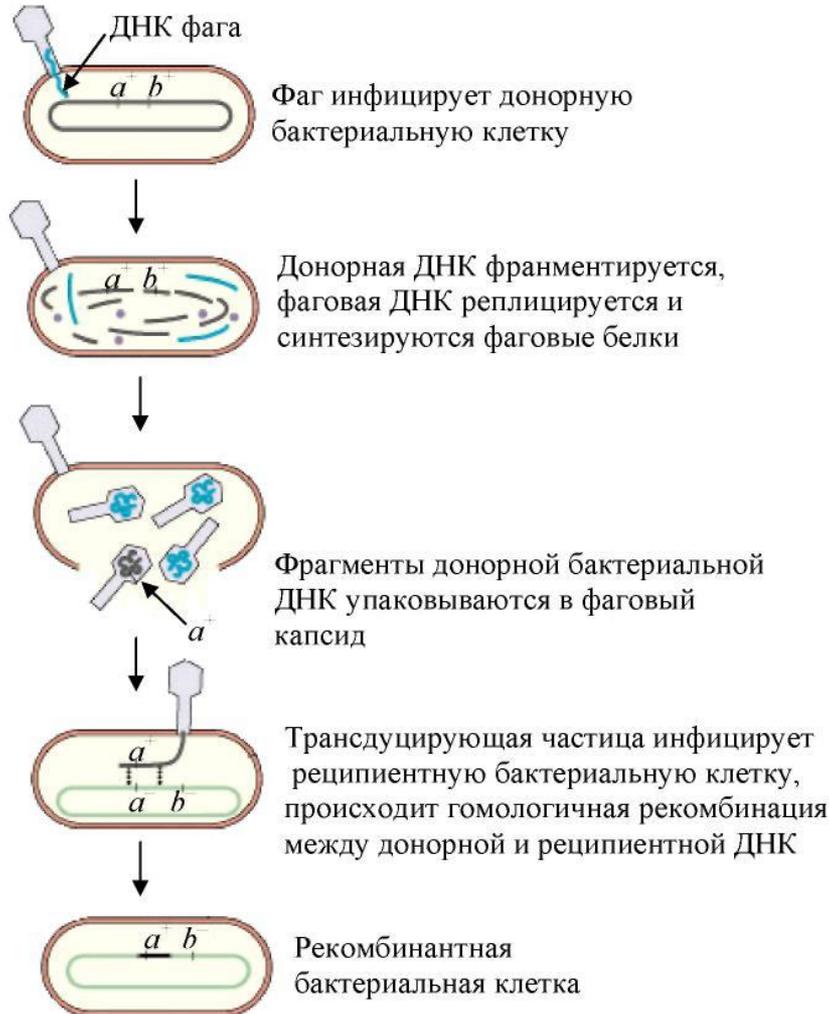
Явление трансдукции было открыто американскими учёными **Д. Ледербергом** и **Н. Циндером** в **1952 году**.



Известно два пути развития **фага** в бактериальной клетке:

- **литический** – после попадания в бактерию ДНК-фага сразу начинается репликация, синтез белков и сборка готовых фаговых частиц, после чего происходит лизис клетки. **Такие фаги называются вирулентными**;
- **лизогенный** – попавшая в бактериальную клетку ДНК-фага встраивается в ее хромосому и существует в ней как плазида, реплицируясь вместе с ДНК клетки-хозяина при каждом делении бактерии. **Такие бактериофаги называются умеренными (а явление – лизогения)**. Схема репликации такого профага подавлена репрессорами, которые сам фаг и синтезирует.
- При определенных условиях (снижение концентрации репрессора) профаг становится активным и переходит к литическому пути развития.

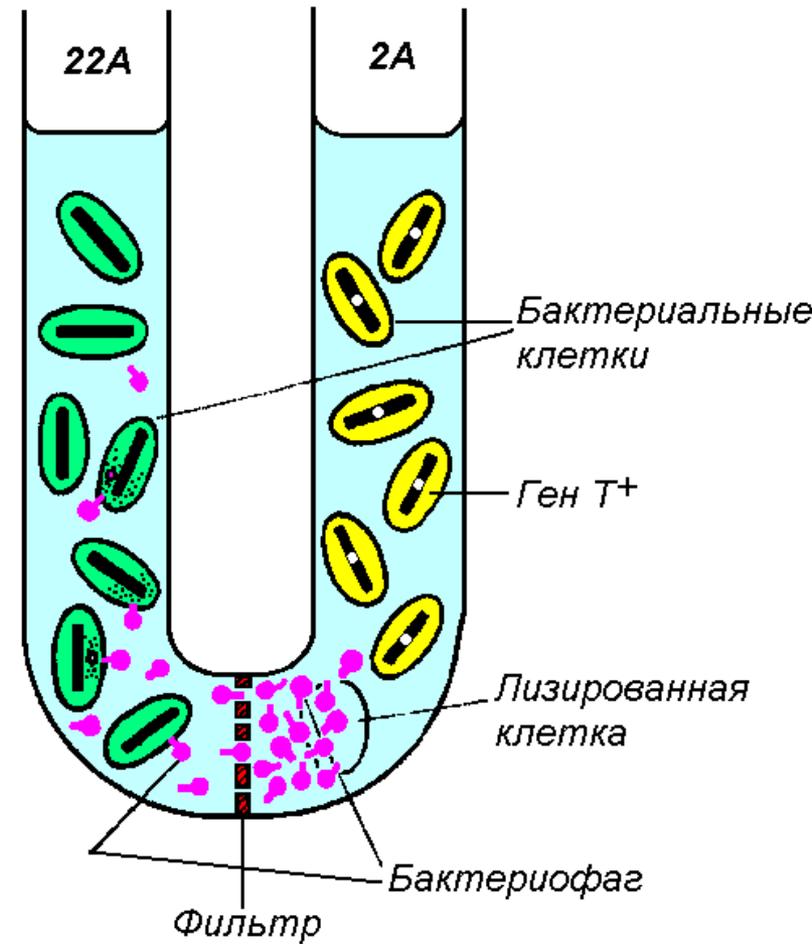
Первый из экспериментов был выполнен в 1952 году американскими генетиками **Джошуа Ледербергом** и **Нортоном Циндлером**. Нобелевская премия «за фундаментальные исследования организации генетического материала у бактерий».



**Джошуа Ледерберг**  
(1925 г.р)  
американский  
генетик и биохимик

Для эксперимента была использована **U-образная трубка**, которая в нижней части посредине была разделена бактериальным фильтром, через который бактериальные клетки не могли проникать сквозь из одной части трубки в другую.

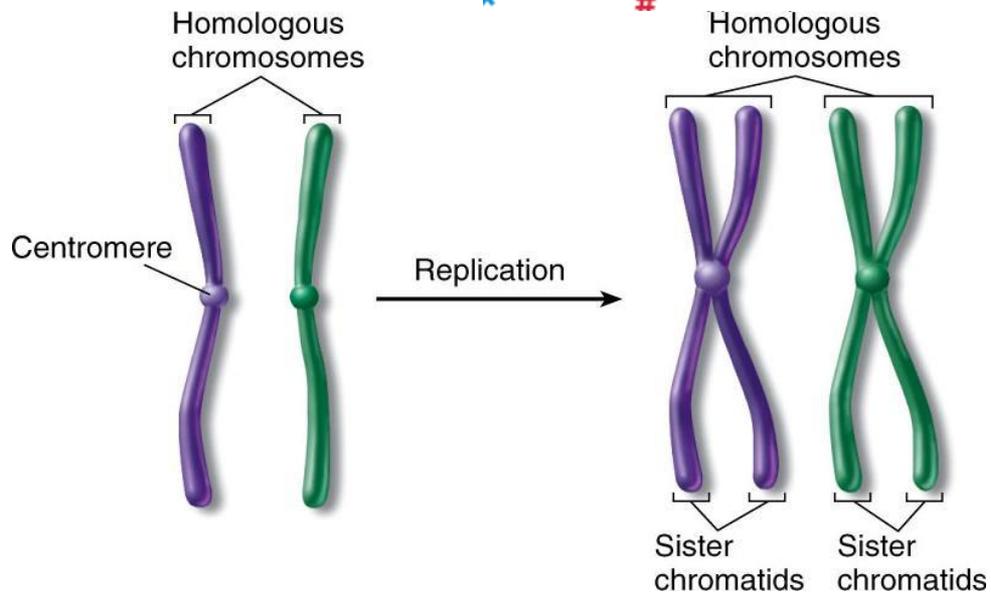
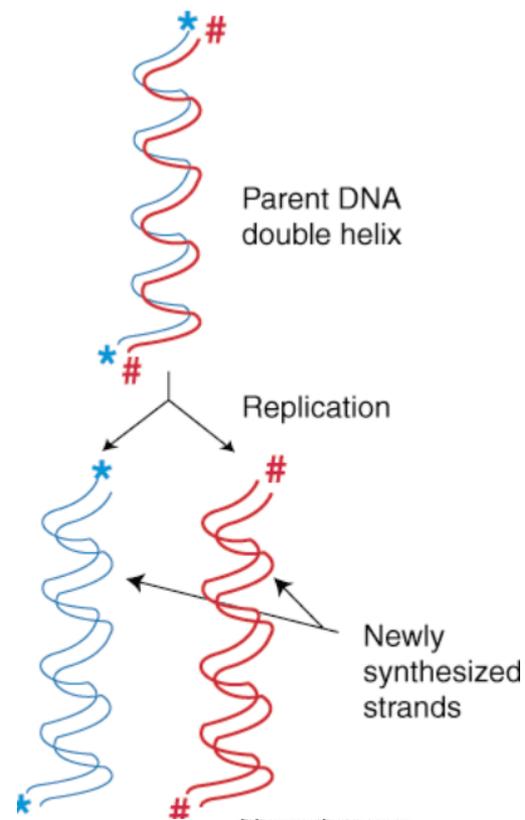
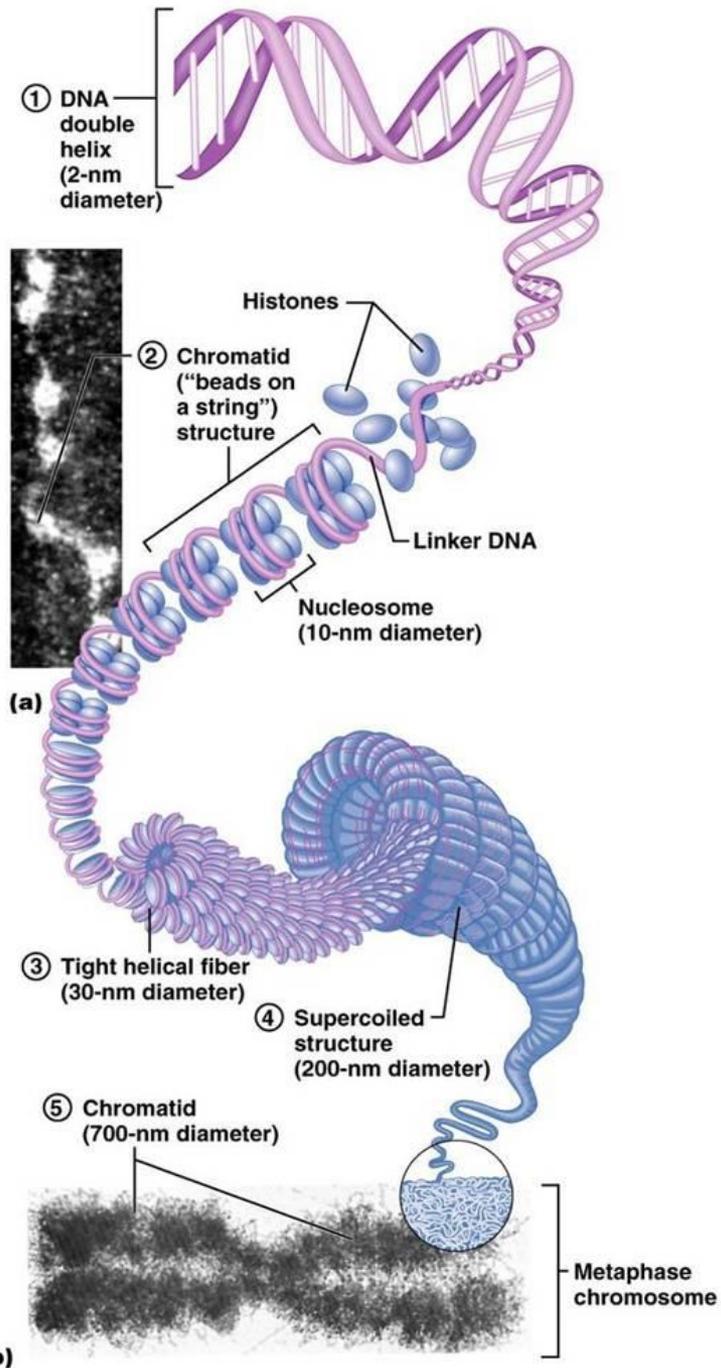
Трубку заполнили питательной средой. В одну половину этой трубки были помещены бактерии штамма **2A** (способный синтезировать триптофан), а в другую половину трубки – бактерии другого штамма – **22A** (не способный синтезировать триптофан).



После определенного периода инкубации бактерии штамма 22A при посеве на минимальную питательную среду дали небольшое количество колоний, способных синтезировать триптофан (трансдуцированные бактерии).

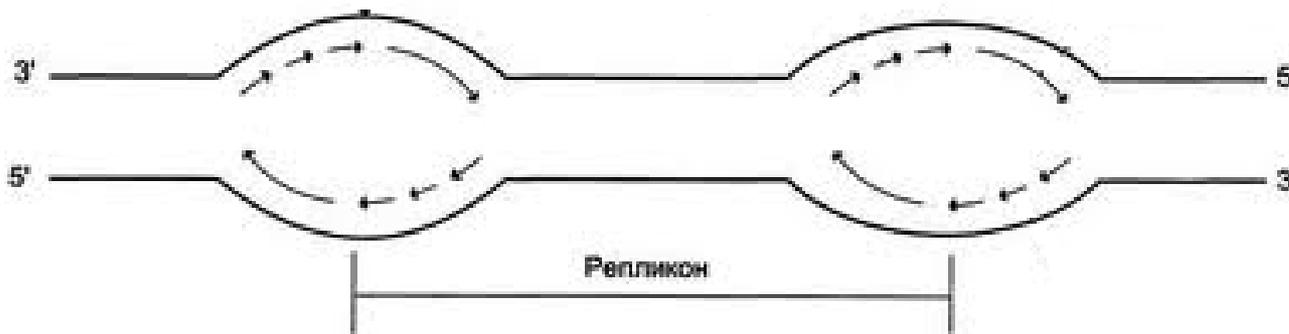
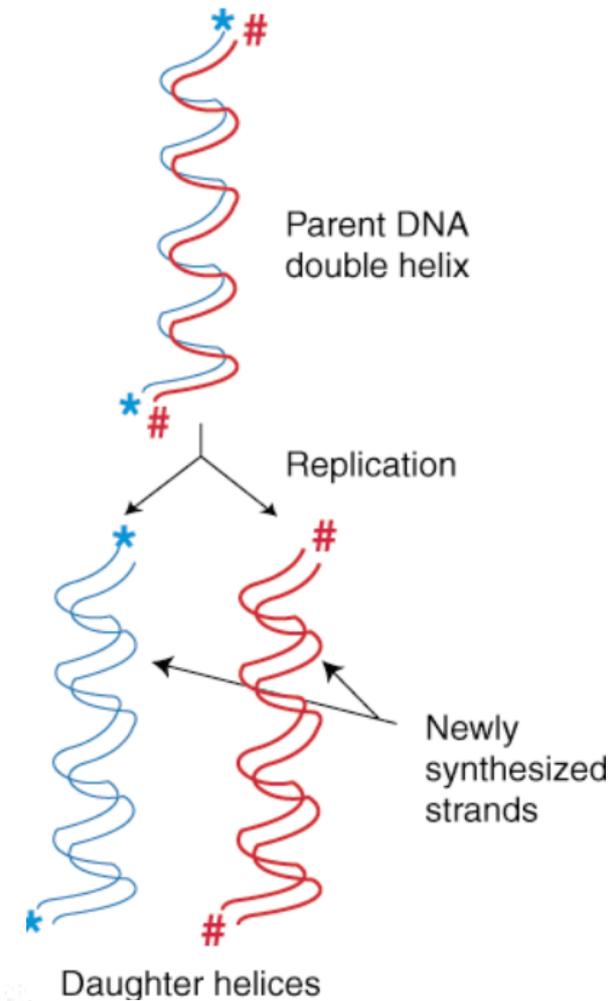
# Функция реализация генетической информации

# Хранение генетической информации



# Репликация.

– синтез дочерней молекулы ДНК, идущий во время синтетической (S) фазы жизненного цикла клетки на матрице родительской молекулы ДНК.



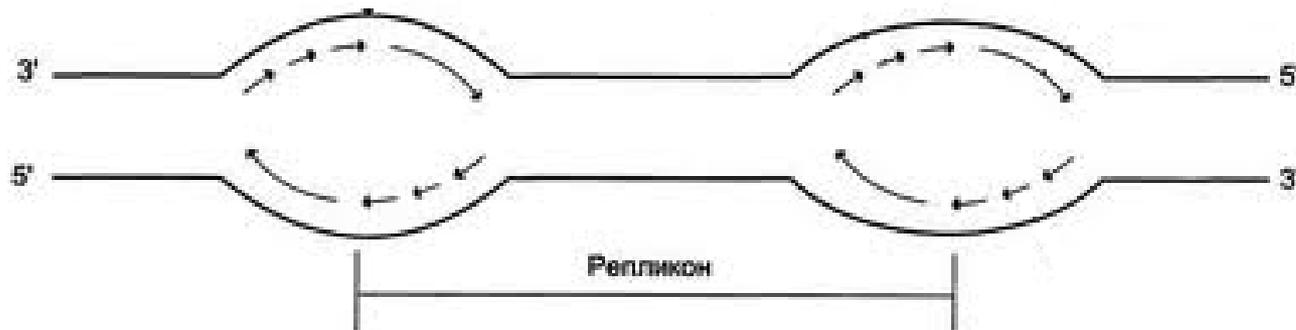
**Единица репликации – *репликон*.** Это участок молекулы ДНК между двумя точками, где в данный момент идет репликация. У прокариот один репликон, у эукариот – тысячи.

**Матрица для репликации – материнская цепь ДНК - *кодогенная*.**

**Продукт репликации – дочерние цепи ДНК.**

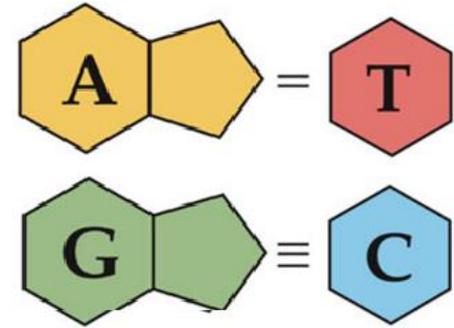
**Когда и где происходит репликация – в синтетический период интерфазы**

**Биологическое значение репликации – обеспечение непрерывности хромосом, точная передача информации в дочерние клетки при делении**



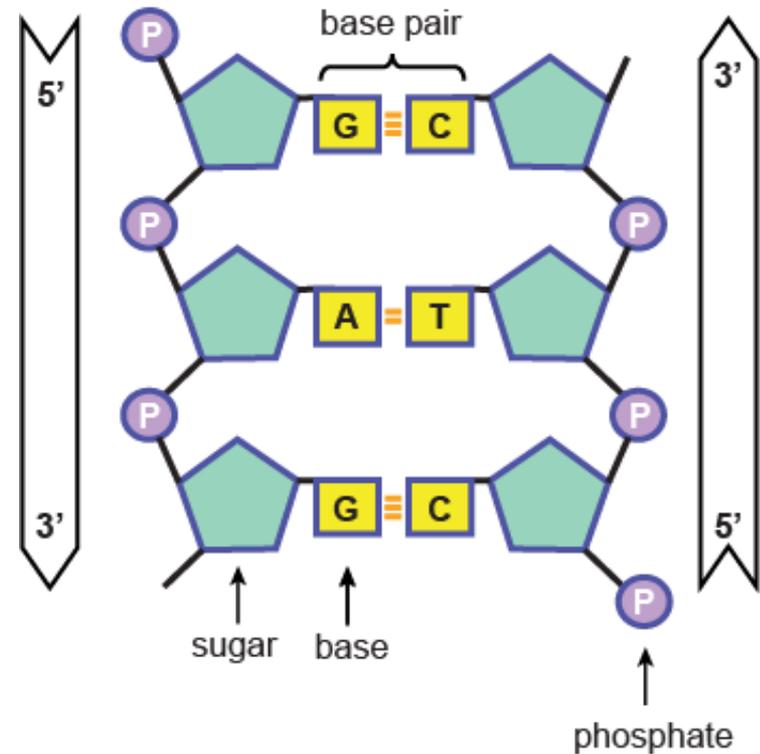
# Принципы репликации:

1. Принцип комплементарности

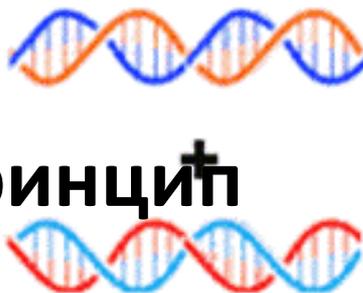


2. Принцип антипараллельности

3. Принцип полуконсервативности



4. Матричный принцип

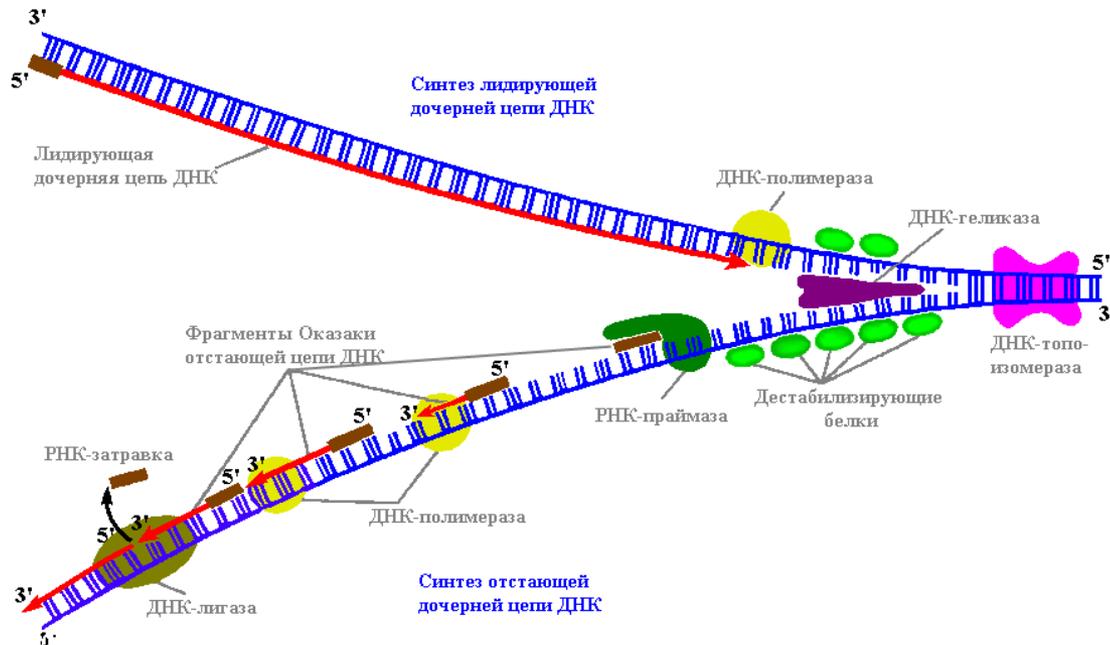


# Условия необходимые для репликации

В ядре должны быть:

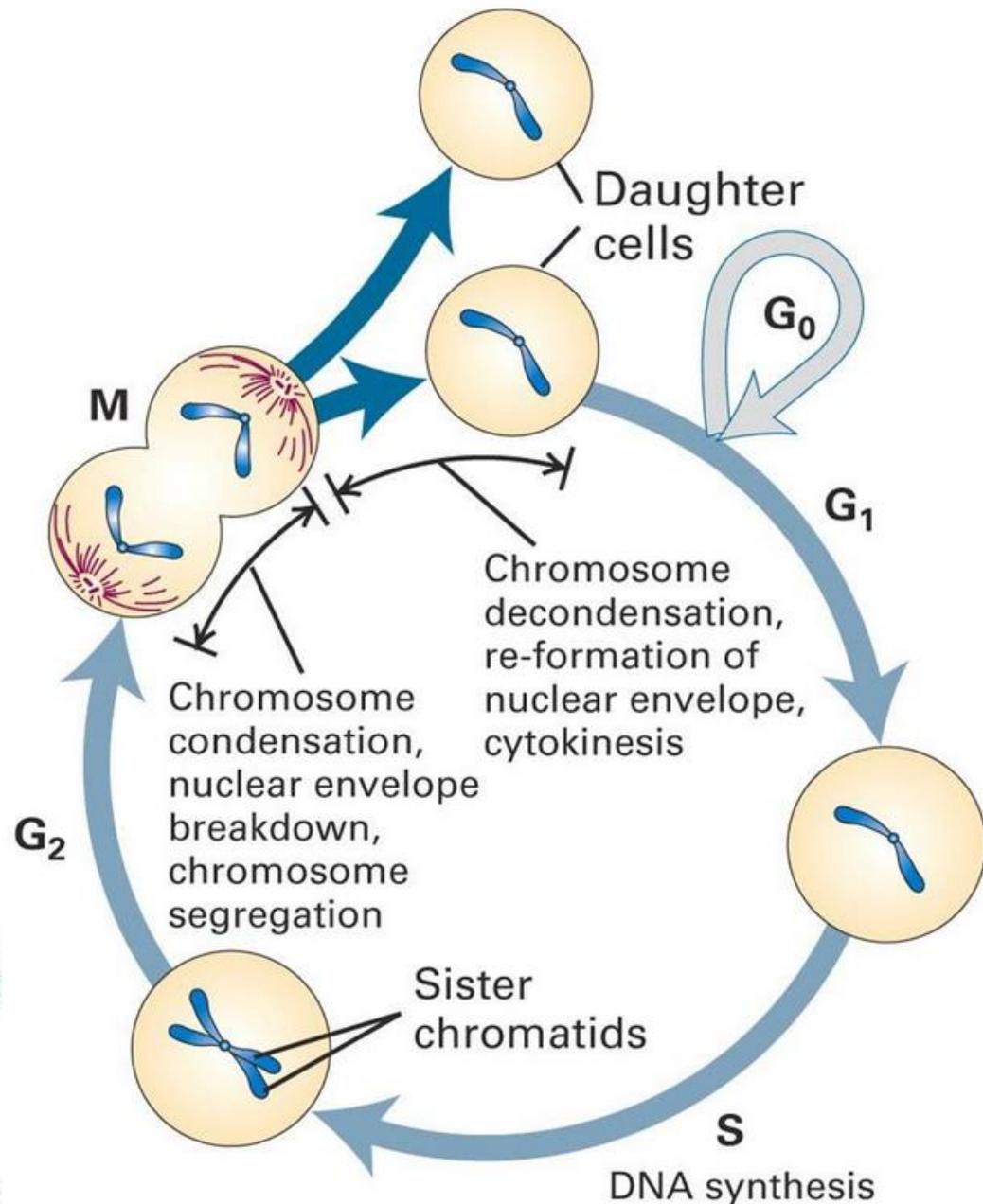
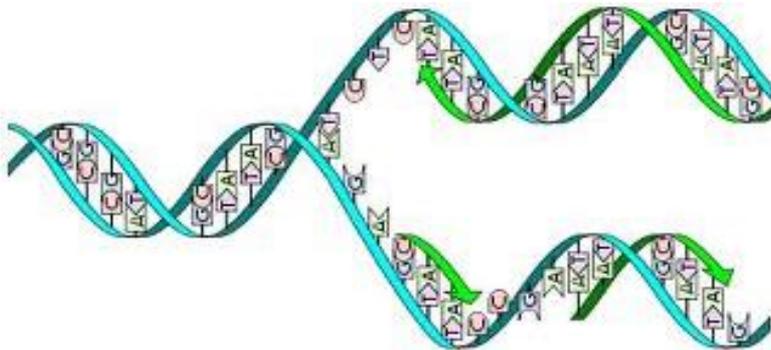
- 1. Нуклеотиды:** дезоксирибонуклеотид трифосфаты – дАТФ, дГТФ, дЦТФ, дТТФ (из нуклеоплазмы)
- 2. Энергия АТФ**
- 3. Ферменты:**
  - **Праймаза** - фермент, необходимый для образования РНК – праймера.
  - **РНК-праймер** затравка для репликации.
  - **ДНК-полимеразы (I, II, III)** для синтеза ДНК.
  - **ДНК - топоизомераза (гираза)** блокирует одну из нитей ДНК и разрывает фосфатидную перемычку в одной из ее цепей.

- **Геликаза** разрывает водородные связи в двухцепочечной молекуле ДНК и раскручивает нить.
- **ДСБ** - ДНК-связывающий белок, который обволакивает раскрученные нити ДНК и препятствует их соединению.
- **Рибонуклеаза H** удаляет затравки из вновь синтезированной нити.
- **ДНК-лигаза** сшивает новые нити.



# Этапы репликации:

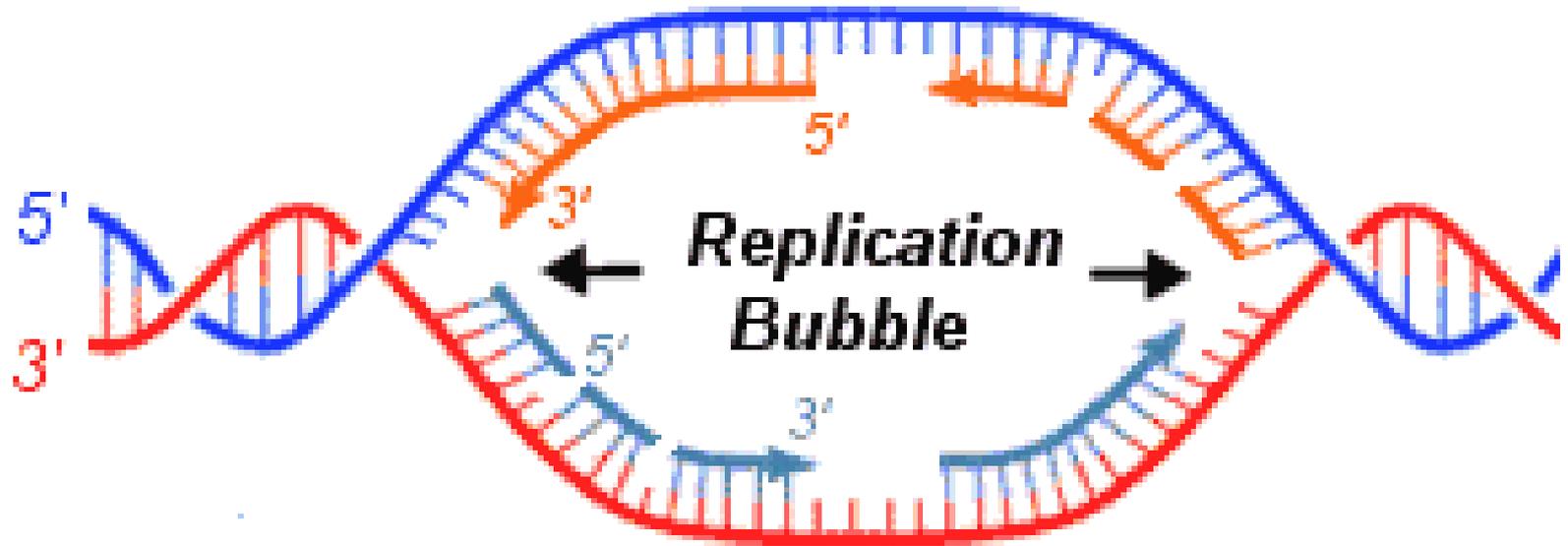
1. **Инициация** -  
начало
2. **Элонгация** –  
построение новой  
цепочки
3. **Терминация** -  
окончание



# Инициация

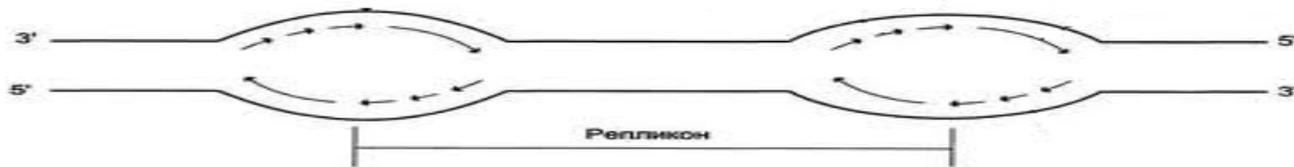
Фермент *ДНК-топоизомераза (гираза)* блокирует одну из нитей ДНК и разрывает фосфатидную перемычку в одной из ее цепей, а фермент *геликаза* разрывает водородные связи в двухцепочечной молекуле ДНК, используя энергию АТФ для расплетения двойной спирали ДНК. Как только нити ДНК разошлись *ДСБ* обволакивает их и препятствует их скручиванию. В результате этого в месте раскрутки «вилка репликации», которая имеет вид «глазка».

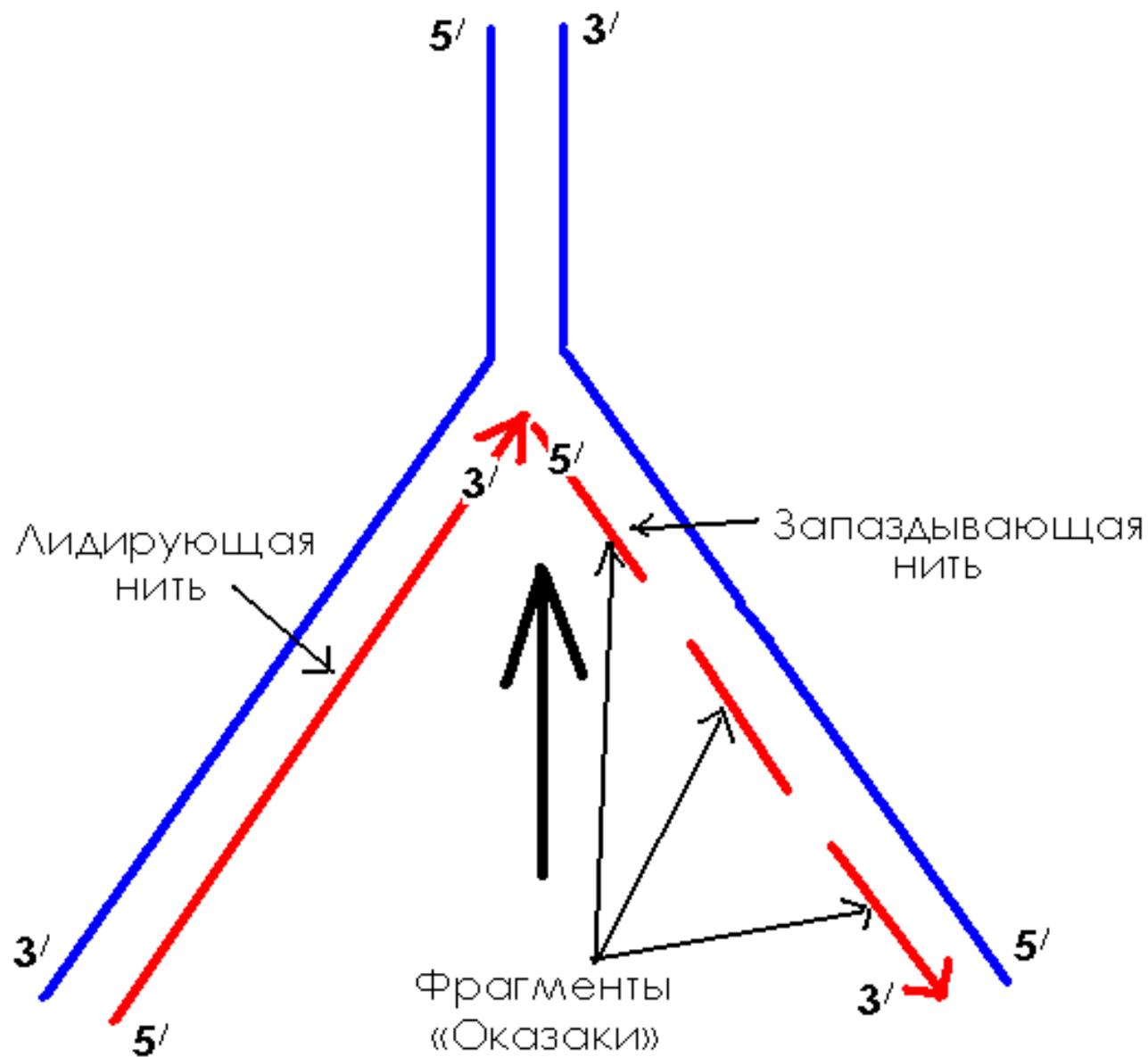
**Репликативная вилка** – это часть молекулы ДНК, в которой в данный момент осуществляется синтез новой ДНК.

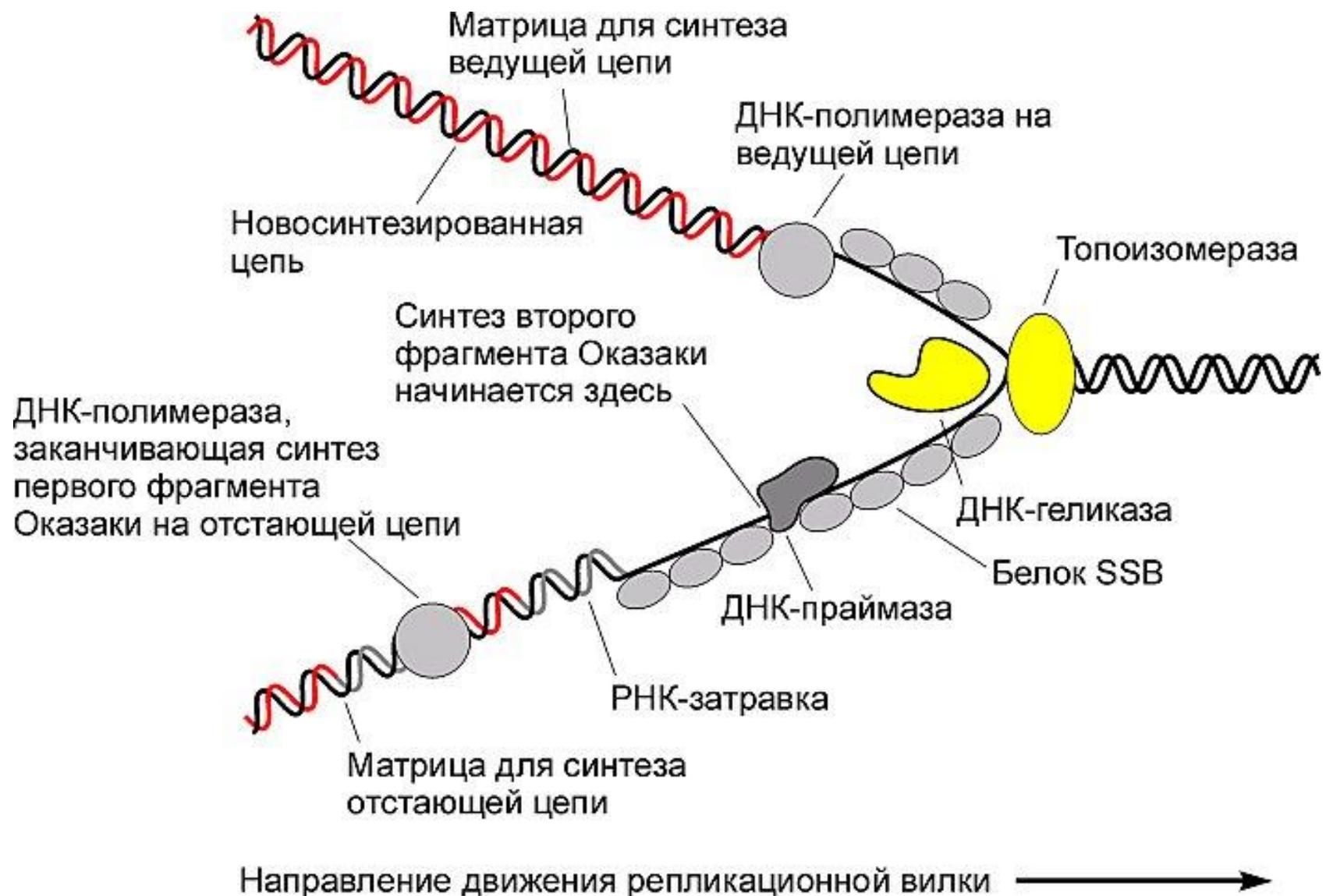


# Элонгация

Синтез дочерней цепи на материнской цепи идет в направлении *от 5' к 3'/концу* - антипараллельно. Синтез начинается *с РНК-праймера*, который, представляет собой короткий набор рибонуклеотидов и обеспечивает прикрепление к точке инициации *ДНК-полимеразы*. *ДНК-полимеразы* начинают встраивать нуклеотиды по принципу комплементарности. Нить на которой процесс синтеза ДНК направлен к вилке репликации и идет непрерывно называется *лидирующей*. Вторая нить называется *запаздывающей*, т.к. процесс синтеза идет фрагментами Оказаки. *Каждый фрагмент начинается с праймера и заканчивается точкой терминации*. Несмотря на то, что синтез в каждом отдельном фрагменте идёт «назад» от «вилки репликации» удлинение вновь синтезированной цепочки направлено к «вилке».



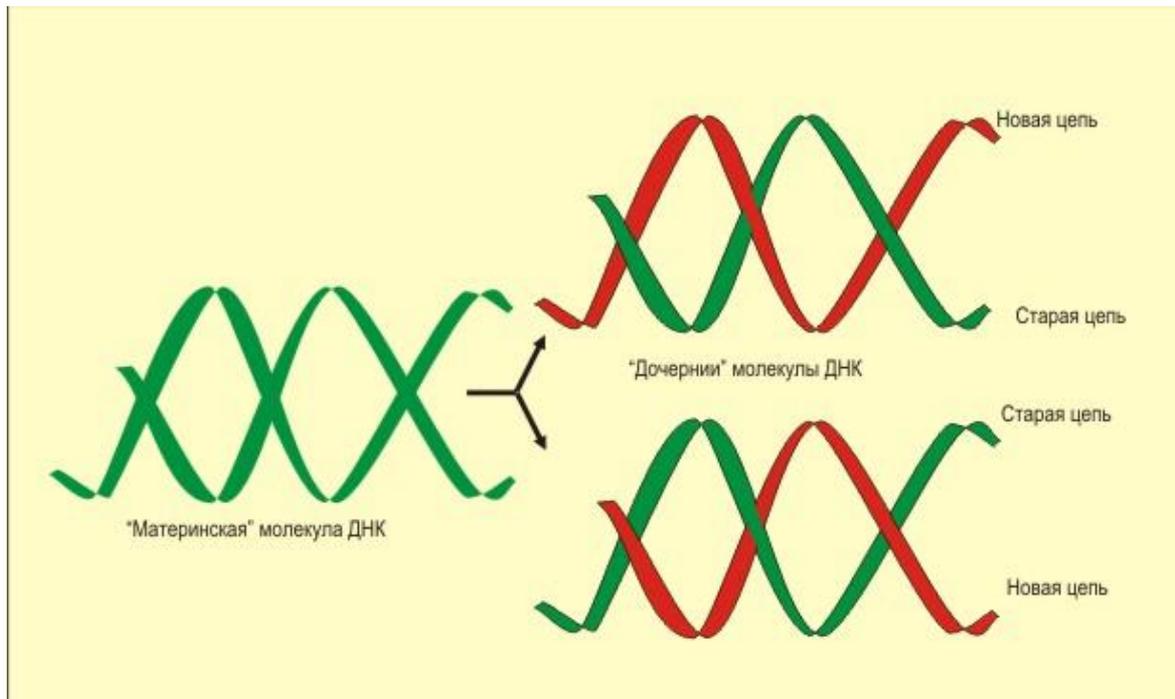




# Терминации

Процесс синтеза идет до точки терминации (УАА, УАГ, УГА).

*Рибонуклеаза Н* удаляет затравки, а *лигаза* сшивает фрагменты в единую цепь.

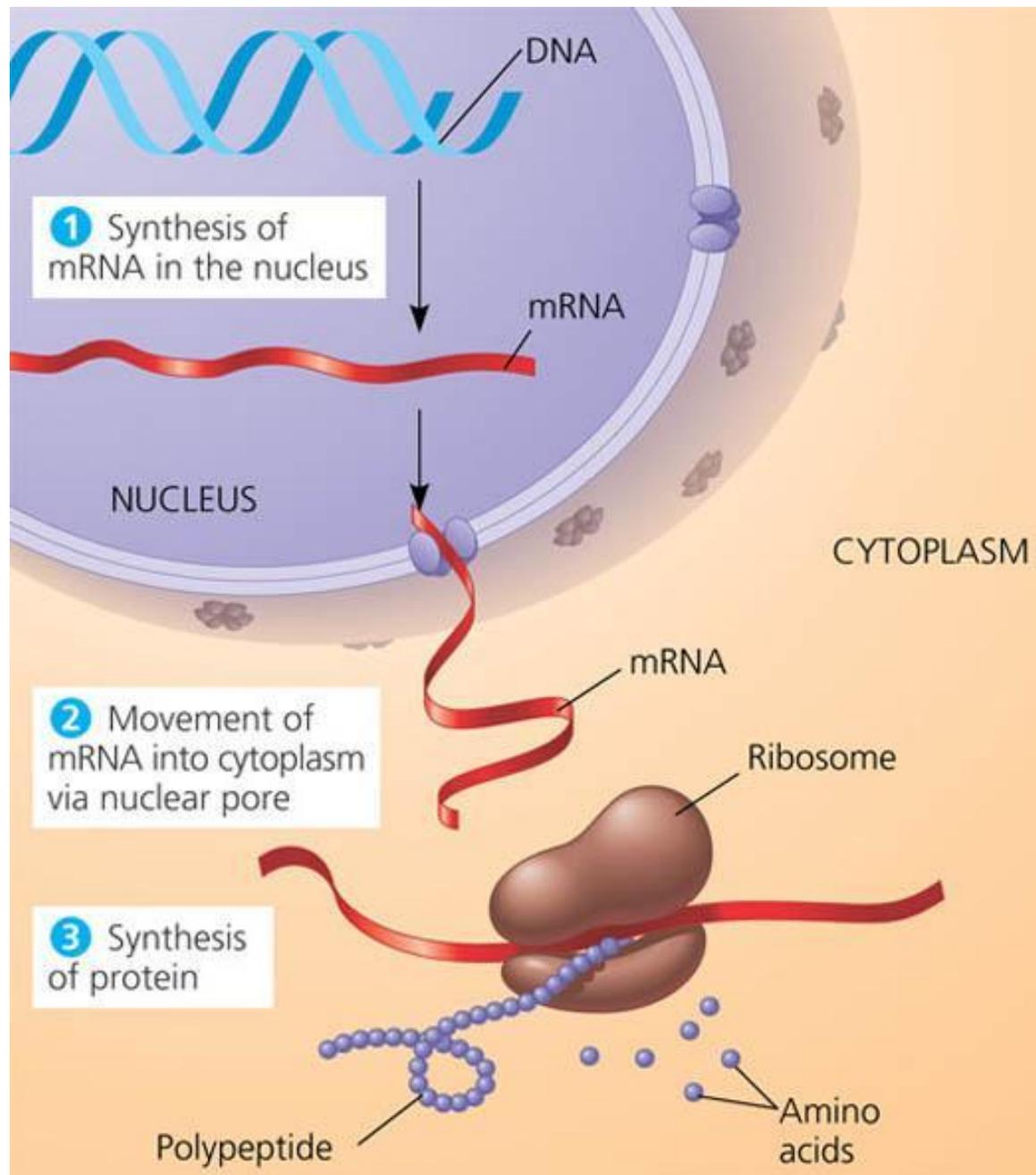


# Модификация

## **Пострепликативная репарация** –

один из важных моментов модификации новых молекул ДНК, когда происходит **проверка** дочерних нитей по материнской и **исправление ошибок репликации**.

# Реализация генетической информации в клетке



*Система записи наследственной информации о последовательности аминокислот в молекуле полипептида на языке нуклеотидов в молекуле ДНК (и-РНК) называется **генетическим кодом***

# Свойства генетического кода

- Триплетность
- Избыточность  
(вырожденность)
- Однозначность  
(специфичность)
- Колинеарность
- Не перекрываемость
- Непрерывность
- Универсальность

# Строение гена

**прокариоты**

***оперон***

**Полицистронная  
модель гена**

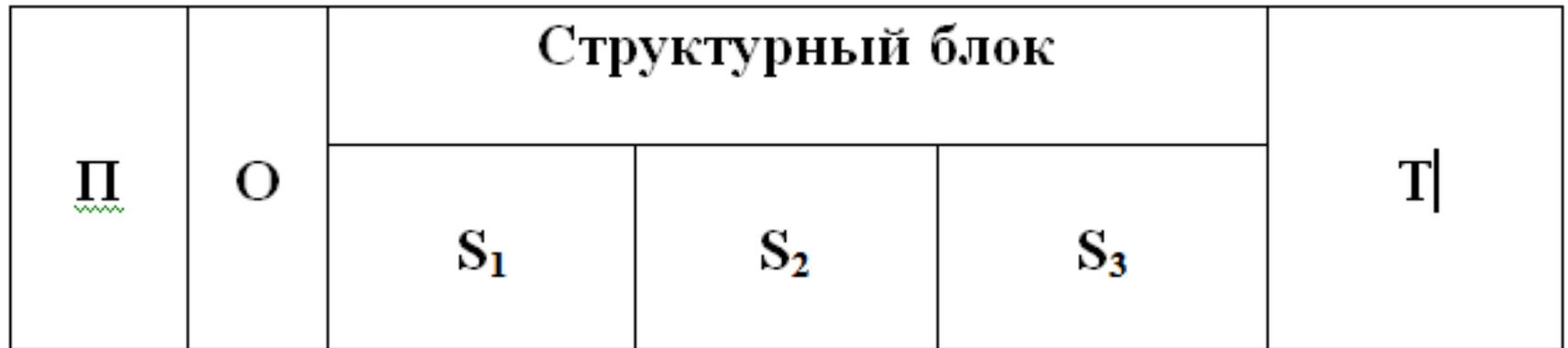
**эукариоты**

***транскриптон***

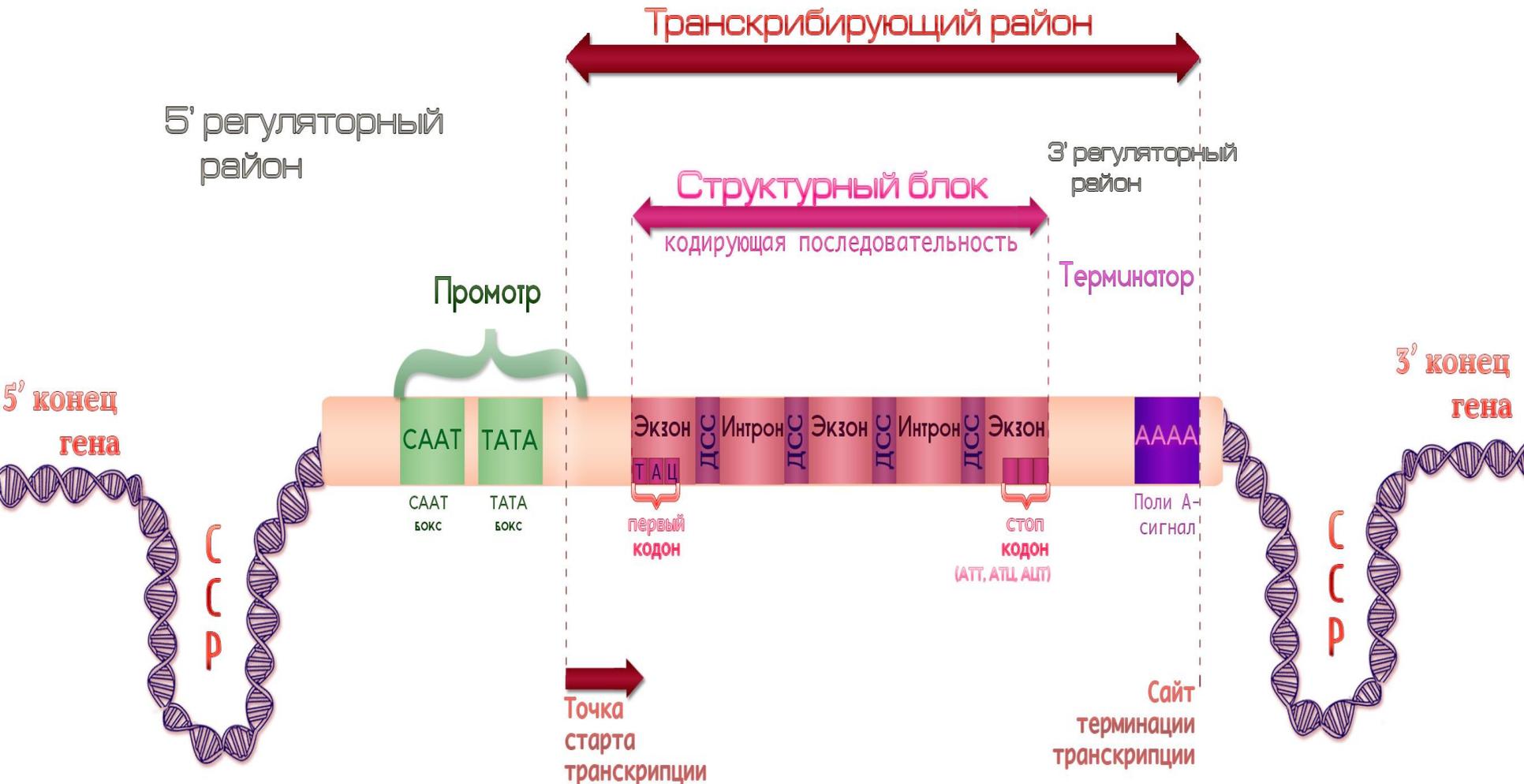
**Моноцистронная  
модель гена**

**Единица транскрипции**

# Схема строения оперона



# Схема строения транскриптона



Участок	Структура	Функция
<b>Спенсерный сайт рестрикции (ССР)</b>	Полидромный участок ДНК, разделяющий транскриптоны, образуя так называемые «шпильки» в ДНК. Состоит из инвертированных нуклеотидов (чаще гуанин и цитозин) по принципу «КАЗАК»	<b>Разделение транскриптонов</b>
<b>Промотор (П)</b>	<b>ЦААТ блок</b> – активный участок, состоящий из <b>70-80-100</b> пар нуклеотидов и заканчивается <b>ЦААТ</b>	<b>Узнавание РНК-полимеразы</b>
	<b>ТАТА блок (блок Хогнесса)</b> – состоит из <b>30</b> пар нуклеотидов, обогащен последовательностями аденина и тимина	<b>Присоединение РНК-полимеразы</b>
<b>Сайт инициации транскрипции - ТАЦ</b>	- который при трансляции будет соответствовать <b>АК – метионин (ТАЦ на ДНК, дает УАГ на иРНК)</b>	<b>Точка инициации, стартовая точка</b>
<b>Структурный блок</b>	<b>ЭКЗОНЫ</b> – смысловые участки	<b>Несут информация о структуре белка</b>
	<b>ИНТРОНЫ</b> – несмысловые участки	<b>Не несут информация о структуре белка</b>
	<b>ДСС (донорные сайты сплайсинга)</b> – последовательности нуклеотидов, разделяющие интроны и экзоны.	<b>По ним идет вырезание интронов в процессе сплайсинга</b>
	<b>АТТ (УАА) АТЦ (УАЦ) АЦТ (УГА)</b> Триплеты ДНК, соответствующие стоп кодомам и-РНК	<b>Остановка трансляции</b>
<b>Терминатор (Т)</b>	<b>Нуклеотидная последовательность поли-А</b>	<b>где прекращается рост цепи РНК (точка терминации)</b>

# Транскрипция - первый этап реализации наследственной информации.

## Синтез всех видов РНК.

- **Единица транскрипции** – у прокариот является *оперон*, у эукариот *транскриптон*.
- **Матрица для транскрипции** – одна из цепочек ДНК – кодогенная
- **Принцип транскрипции** – *комплементарность, антипараллельности, матричность*
- **Продукт транскрипции** – все виды РНК

## **Условия для транскрипции :**

- наличие транскриптона,
- нуклеотиды,
- ионы магния,
- АТФ,
- Ферменты: ДНК-зависимая РНК-полимераза (I, II, III), рестриктазы, РНК-лигазы

**Где идет процесс – в ядре**

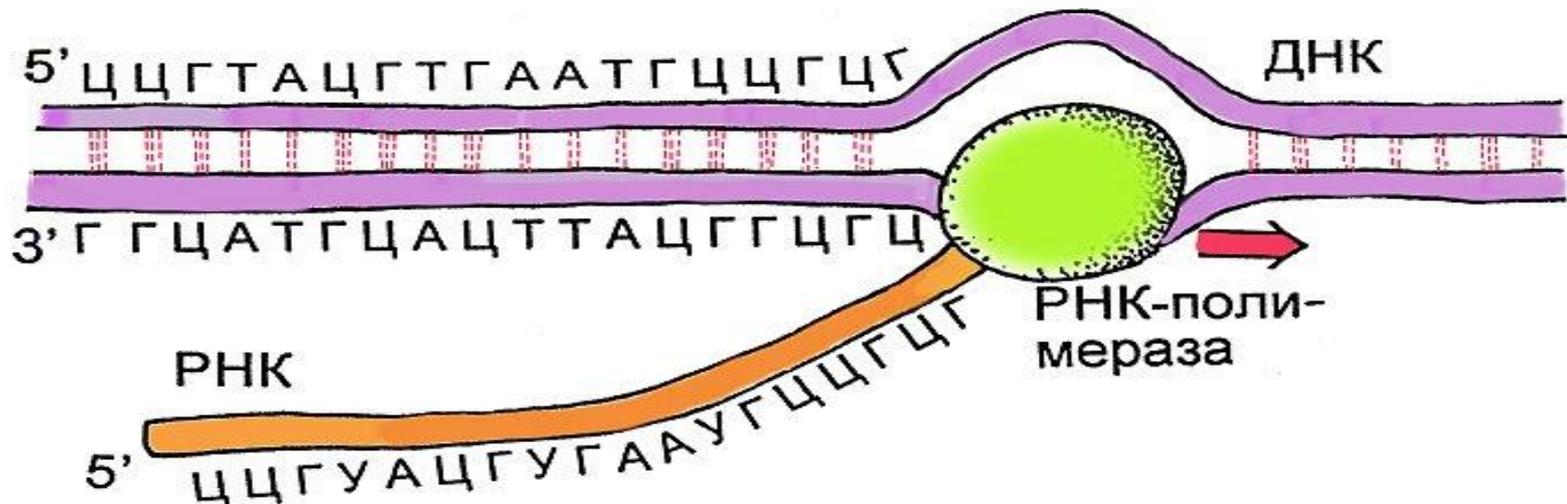
# Этапы транскрипции

1. **Инициация.** Процесс начинается с иницирующих кодонов промотора к которому прикрепляется РНК-полимераза

2. **Элонгация.** По принципу комплементарности от 5' к 3' концу.

3. **Терминация.** Процесс идет до терминального кодона (УАА, УАГ, УГА). В результате образуется **про-РНК**.

4. **Модификация (процессинг и сплайсинг)**

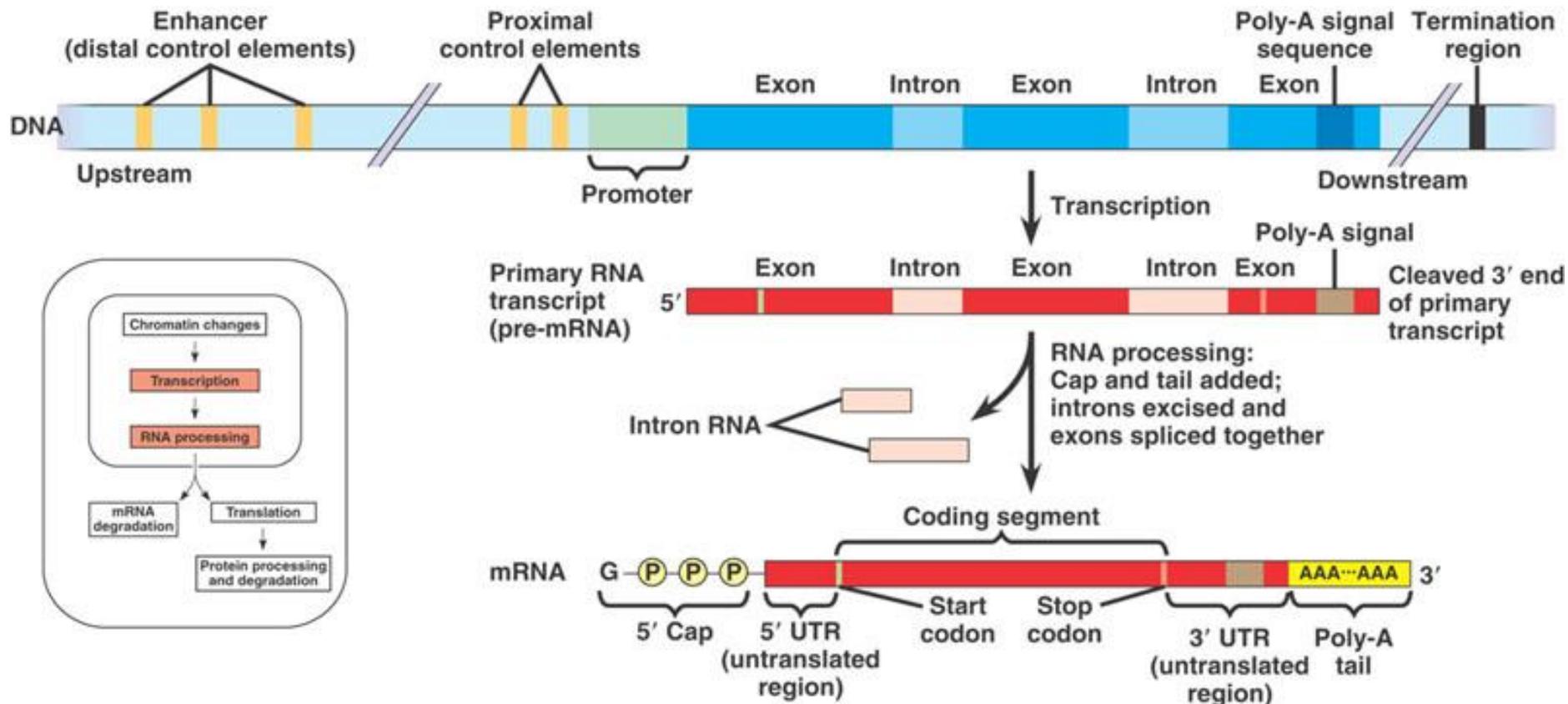


# Модификация:

## Процессинг:

1. кэпирование – метилирование 5' конца.
2. полиаденирование – формирование поли-А хвоста на 3' конце.

Сплайсинг : удаление интронов и сшивание экзонов.



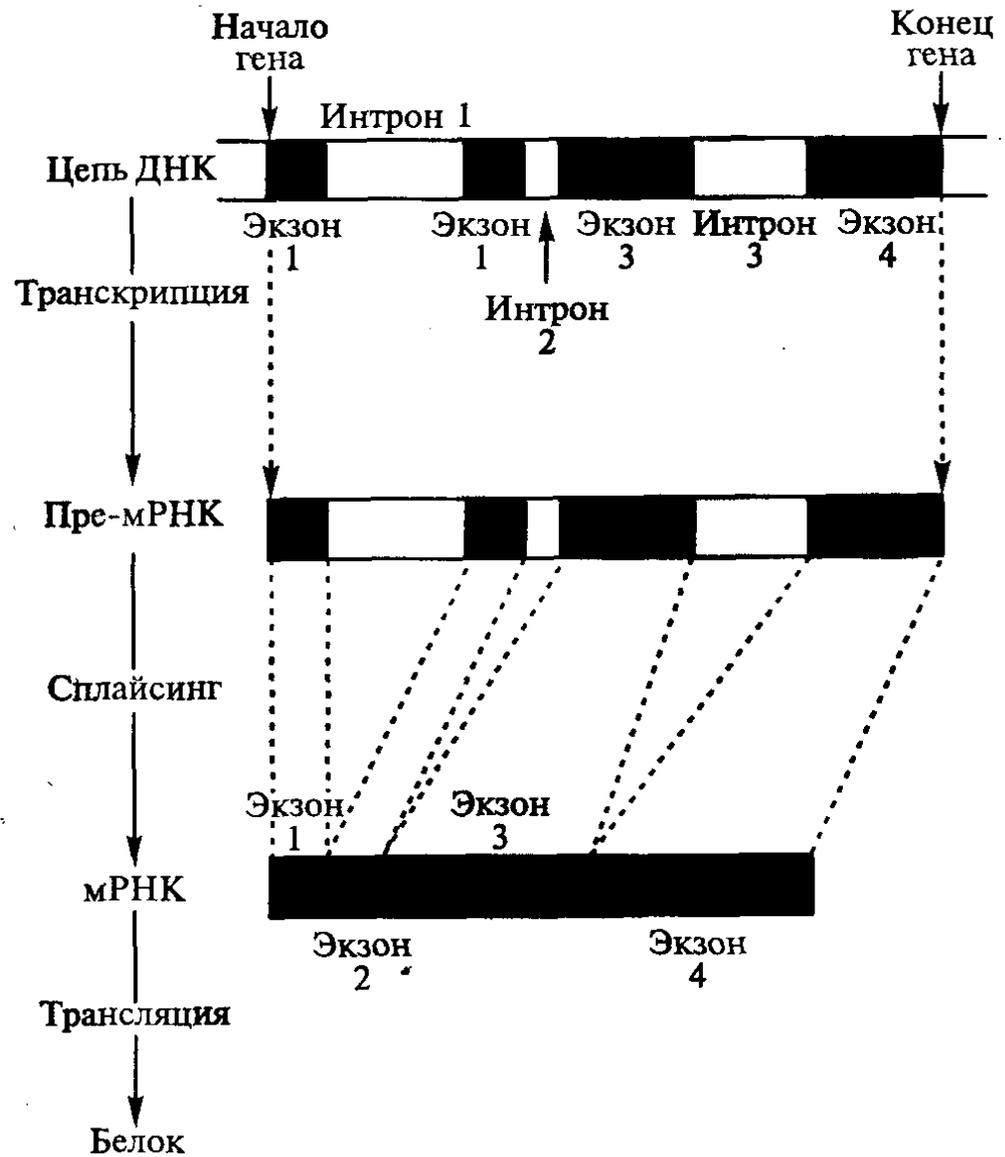
## Модификация

Процессинг: созревание *про-РНК* до *и-РНК*:  
**кэпирование** **5'-конца**, заключающееся в присоединении к этому концу **мРНК** так называемой шапочки (**кЭП**-структуры, которая образована ГТФ);  
**полиаденирование** - присоединение поли-А, так же для сохранения информации на терминальном конце  
Сплайсинг - **вырезание** протяженных внутренних участков мРНК, так называемых **интронов**, и ковалентное **воссоединение** оставшихся фрагментов **экзонов** через обычную фосфодиэфирную связь.

### Альтернативный сплайсинг

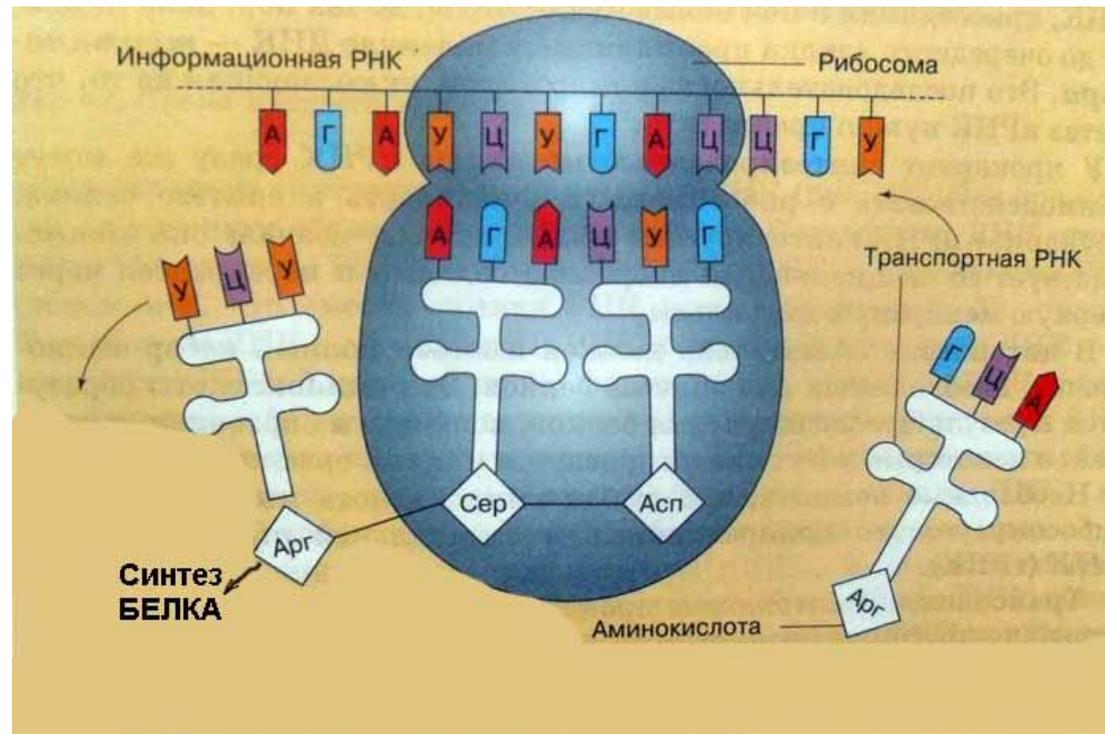
Затем происходит транспорт и-РНК из ядра в цитоплазму через ядерные поры

# Схема этапов транскрипции



# Трансляция

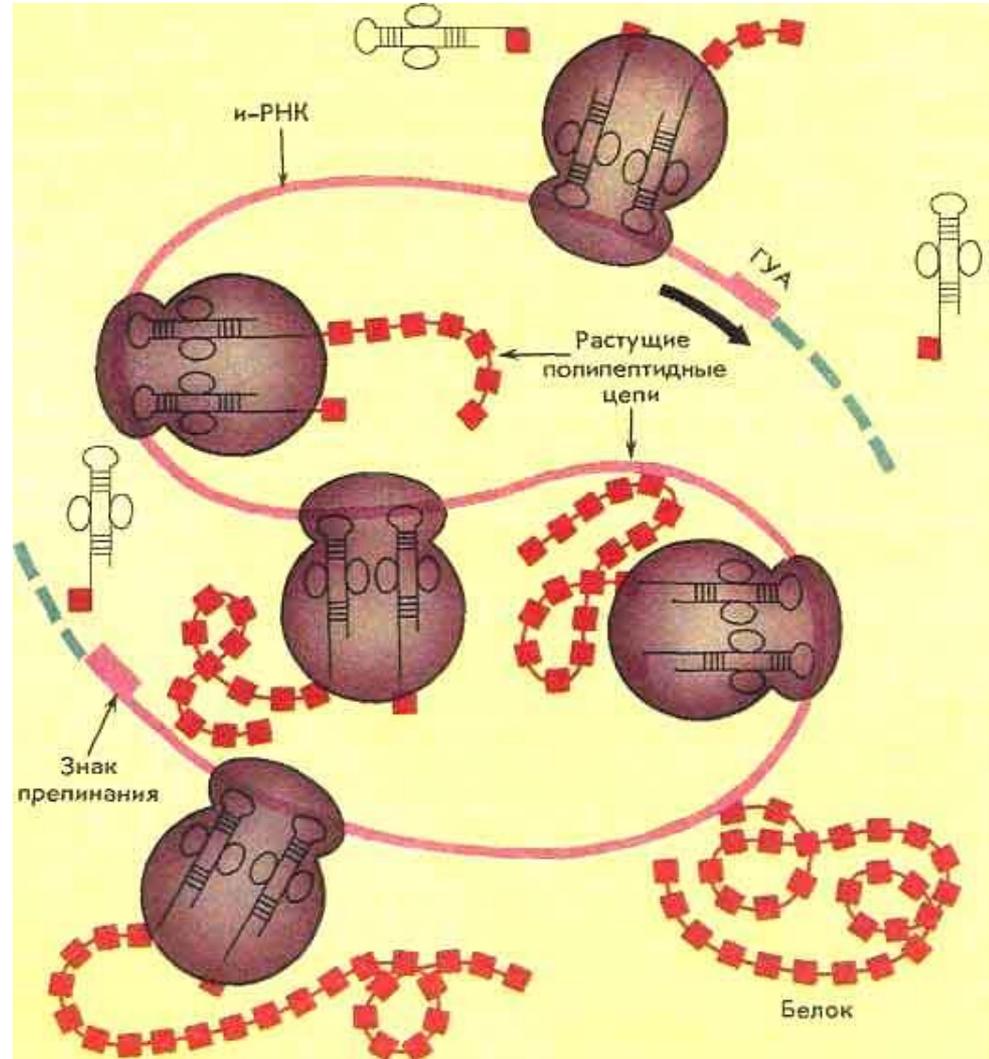
передача генетической информации с нуклеотидного кода, записанного в молекулах и-РНК, в определенную последовательность аминокислот в полипептидной цепи синтезируемого белка.



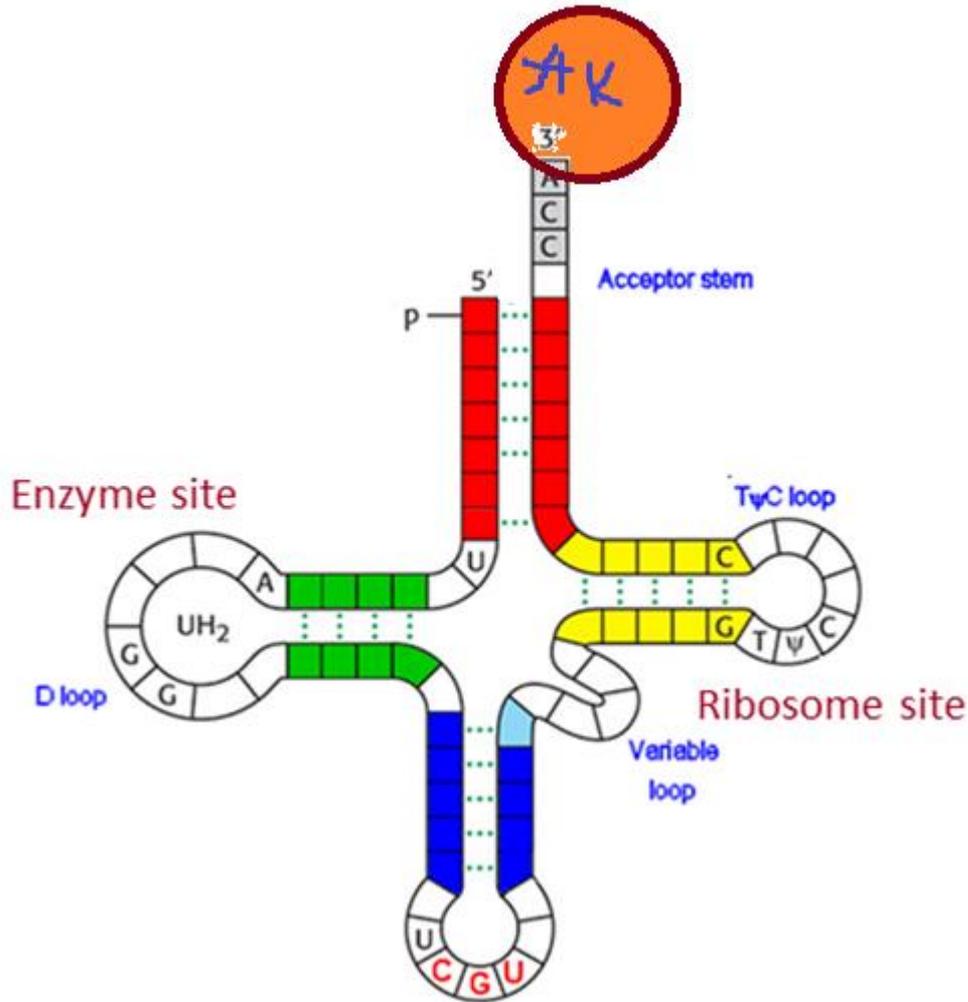
# Этапы трансляции

По месту  
прохождения:

**-цитозольный**  
**-рибосомальный**



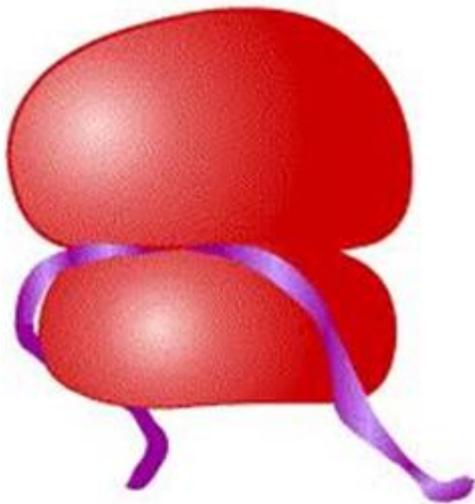
# Цитозольный этап



- Активация тРНК
- Взаимодействие тРНК с аминокислотой
- Транспортировка аминокислоты к рибосоме

## Рибосомальный этап

на этом этапе происходит сборка полипептидной цепи на рибосомах в соответствии с генетическим кодом.



Рибосомальный этап:

- Инициация
- Элонгация
- Терминация

# Трансляции

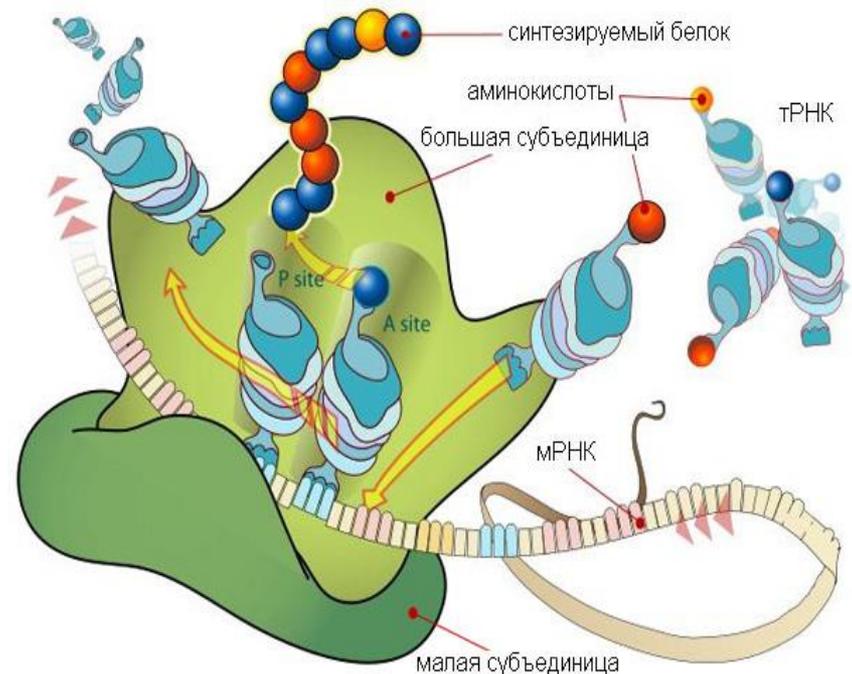
**Матрица для трансляции: и-РНК (м-РНК)**

**Принцип трансляции:** триплетность, непрерывность, неперекрываемость, универсальность

**Продукт трансляции:** первичный полипептид

**Условия трансляции:**

- ***т-РНК***
- ***Рибосомы***
- ***Аминокислоты***  
(строительный материал для белков)
- ***Энергия АТФ***
- ***Ферменты***



## Транспортная РНК (тРНК)



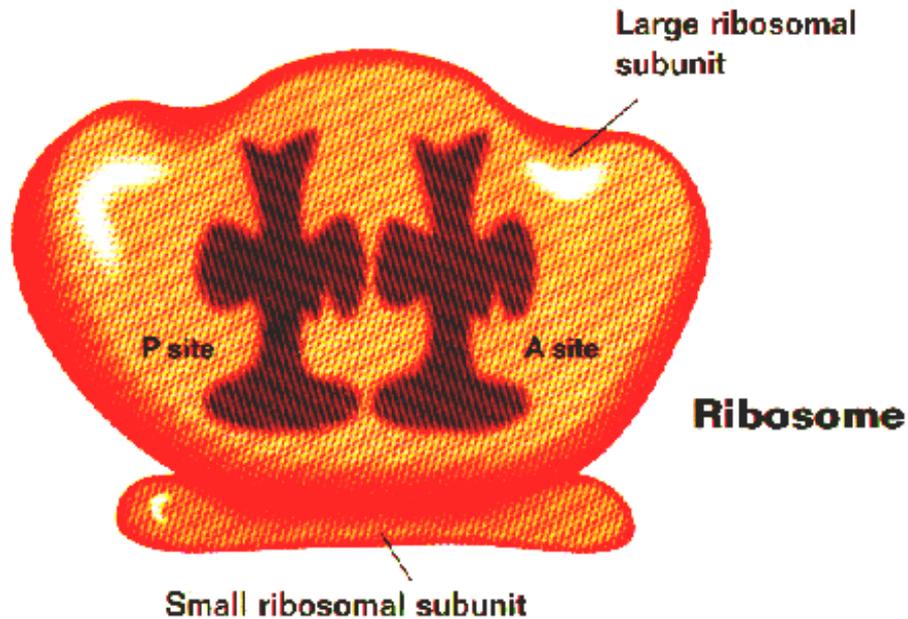
**Д-петля** - работают ферменты [Аминоацил-тРНК синтетазы](#), которые активируют аминокислоты и нагружают ими т-РНК. Каждая синтетаза (их должно быть не меньше 20) узнает только свою аминокислоту и навешивает ее на свою т-РНК.

**Т-петля** - работают ферменты, обеспечивающие присоединение тРНК к субчастице рибосомы

**Антикодонавая петля** - определяет какая аминокислота должна присоединиться к данной т-РНК.

**Акцепторная ветвь** место прикрепления аминокислот.

# Строение рибосом



- Малая субчастица
- Большая субчастица

## Химический состав:

- рРНК (40%)
- белков (60%)

В большой субчастице 2 функциональных центра:

- *Пептидильный* центр
- *Аминоацильный* центр

- **Рибосомы** играют **роль организующего центра** в чтении генетической информации. Это молекулярная машина, построенная по единой схеме у всех организмов с некоторыми вариациями.
- Она состоит из двух рибонуклеопротеидных **субчастиц: малой и большой**. На рибосоме происходит взаимодействие иРНК с тРНК и синтезируется белок.
- При этом "руководит" образованием пептидных связей между аминокислотными остатками сама рибосома, которая имеет 2 центра: **аминоацильный (центр узнавания аминокислоты)** и **пептидильный (центр присоединения аминокислоты к пептидной цепочке)**.
- р-РНК около 80%, образуют структурный каркас и функциональные центры универсальных белок-синтезирующих частиц - рибосом.

hybrid

medical animation



# 1. Инициация.

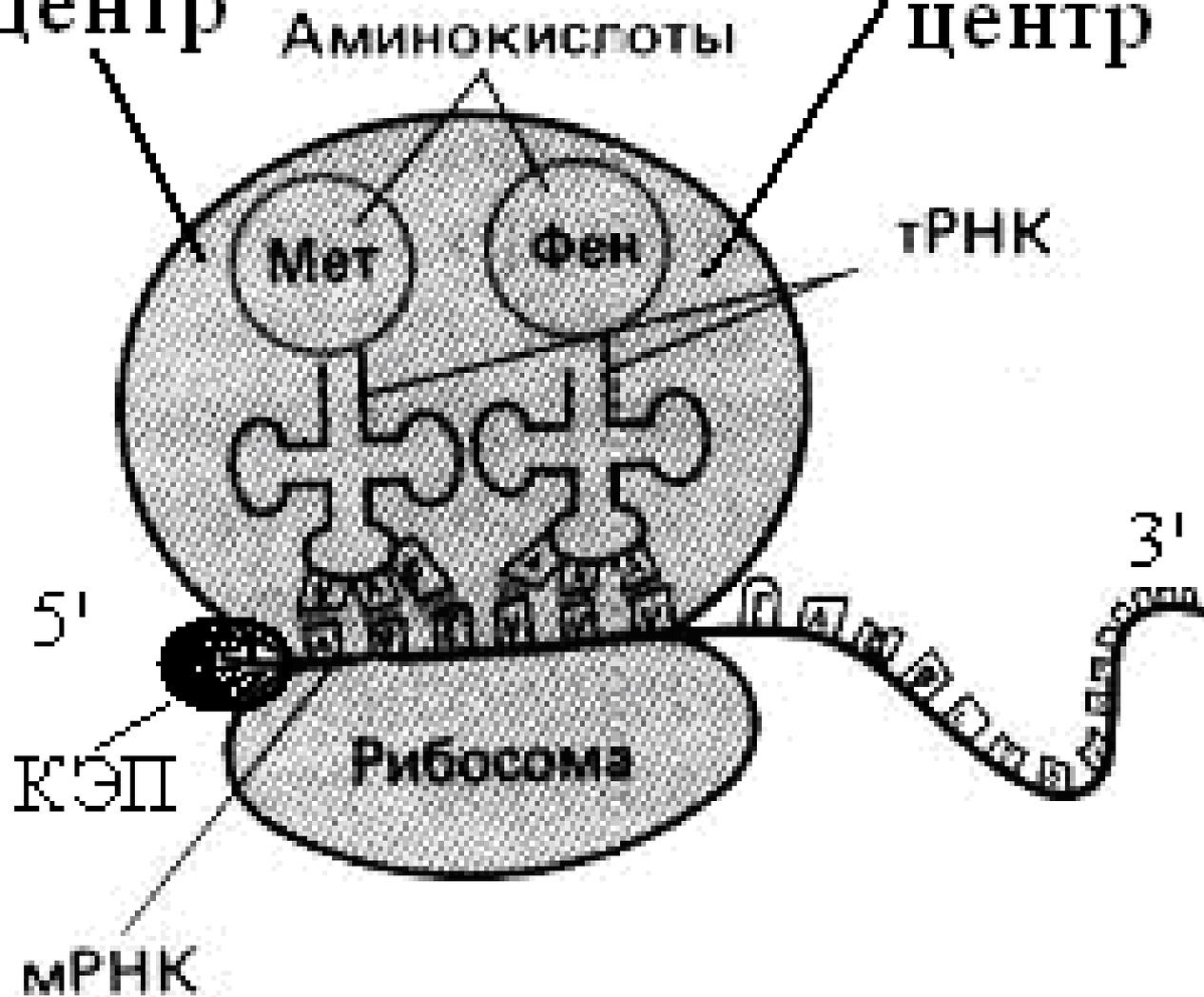
К участку м(и)-РНК с иницирующим кодоном АУГ присоединяется **первая т-РНК с АК-метионин**, которая является **затравочной аминокислотой**. При формировании данного иницирующего комплекса происходит объединение двух субъединиц рибосом.

*В результате этого к концу инициации в пептидильном участке рибосомы располагается – АК-метионин, а в аминоацильном – следующая т-РНК с соответствующей АК.*

Затем рибосома делает «шаг» на один триплет вдоль и-РНК

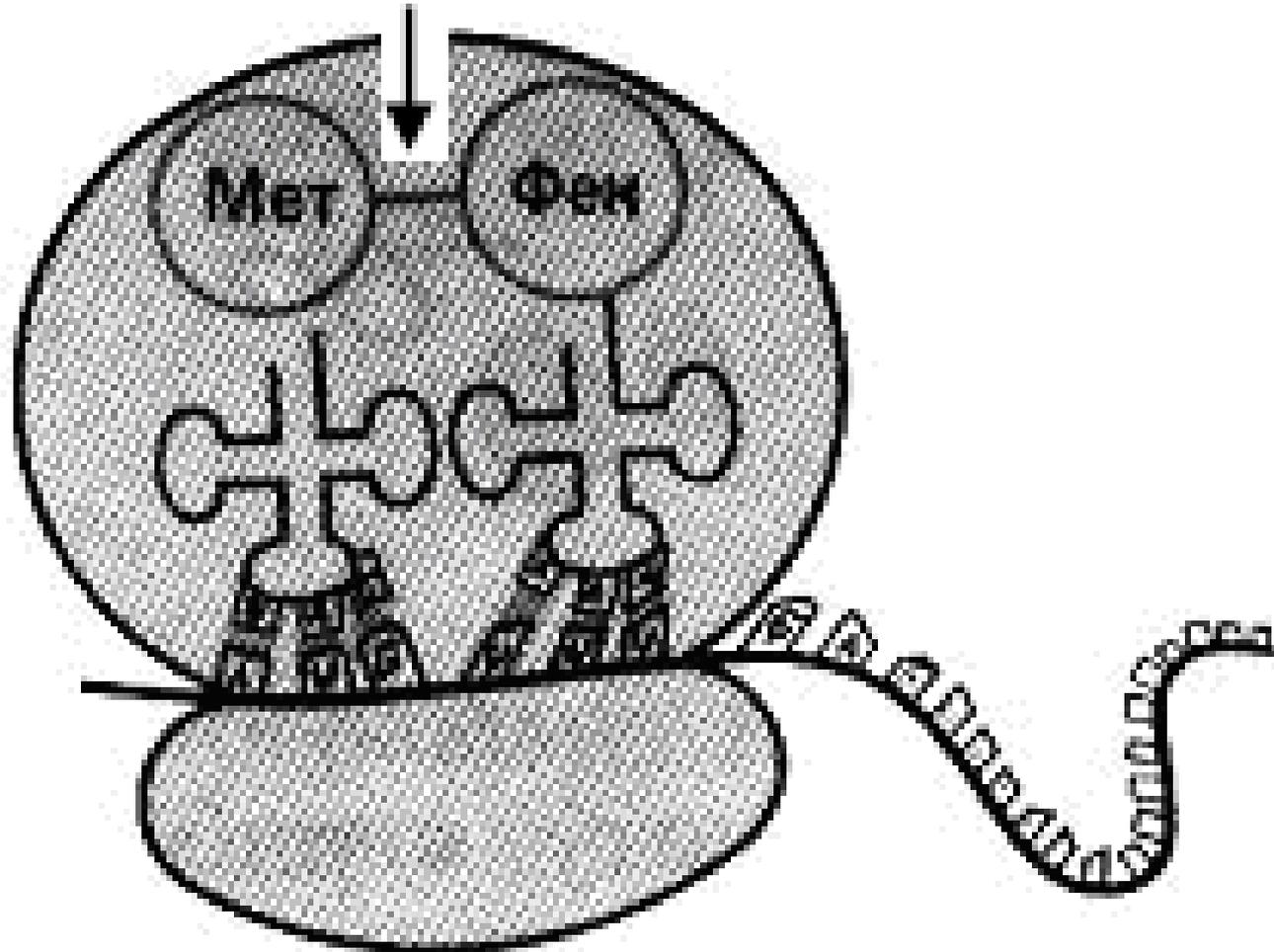
Пептидильный  
центр

Аминоацильный  
центр



**2. Элонгация** - удлинение по принципу триплетности генетического кода, неперекрываемости, непрерывности. Пептидильный и аминоацильный участки рибосомы находятся очень близко, поэтому между двумя АК, расположенными в них образуется пептидная связь под действием *пептидилтрансферазы*.

# Пептидная связь

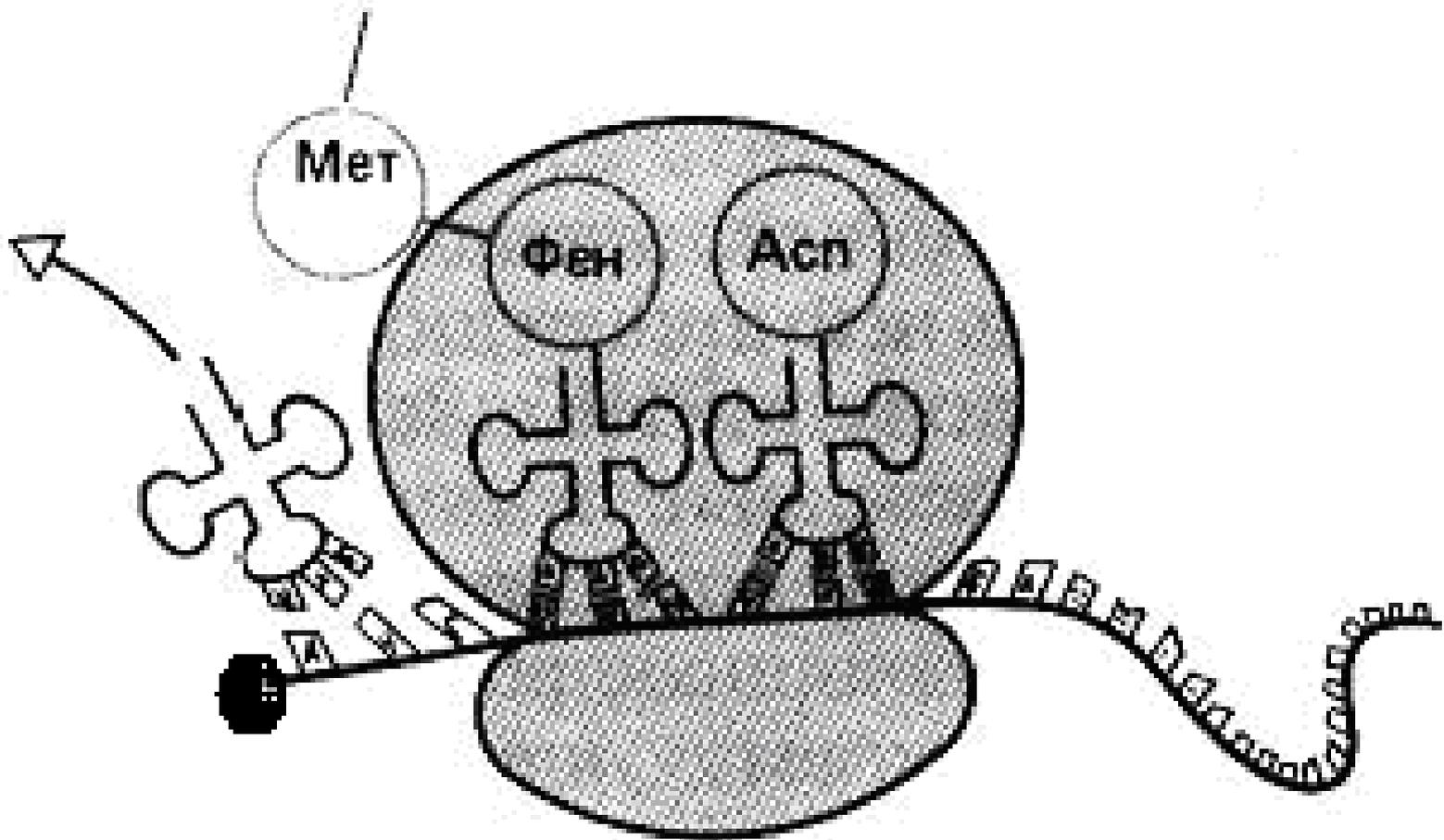


Растущий  
полипептид

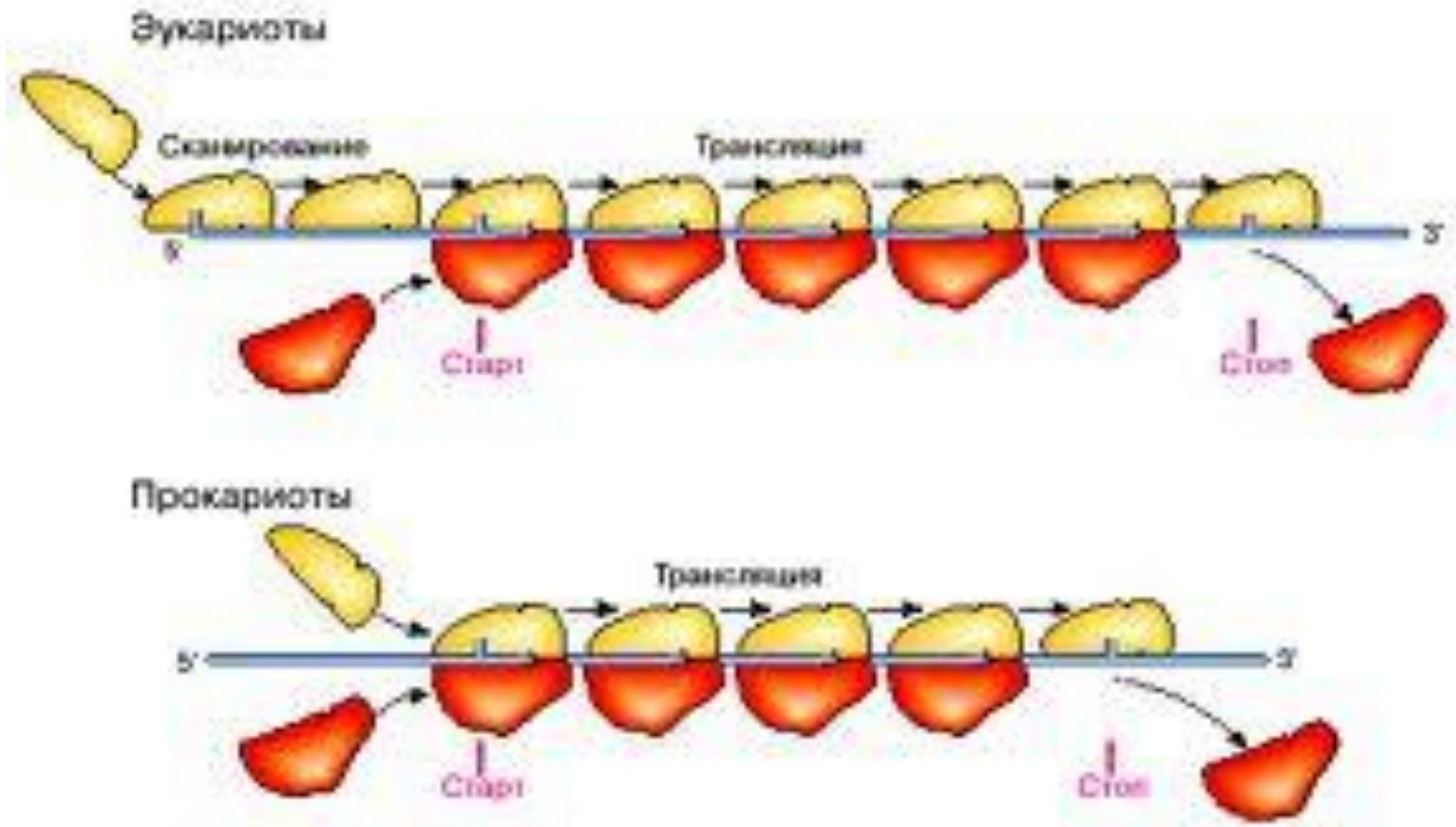
Мет

Фен

Асп



# Полирибосома

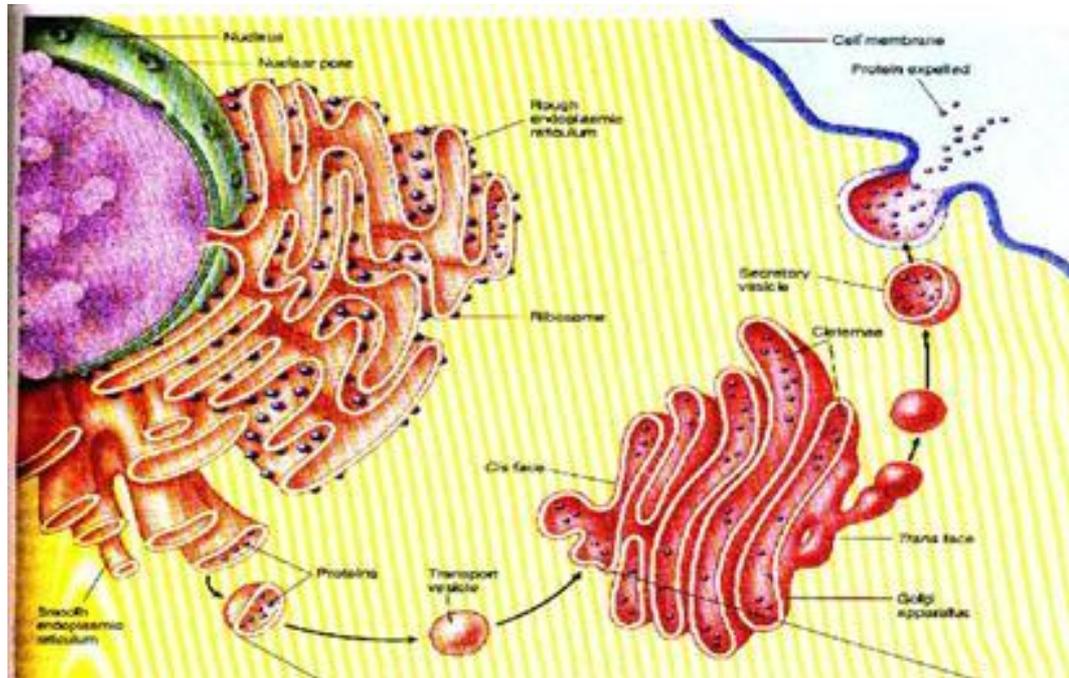


### 3. Терминация

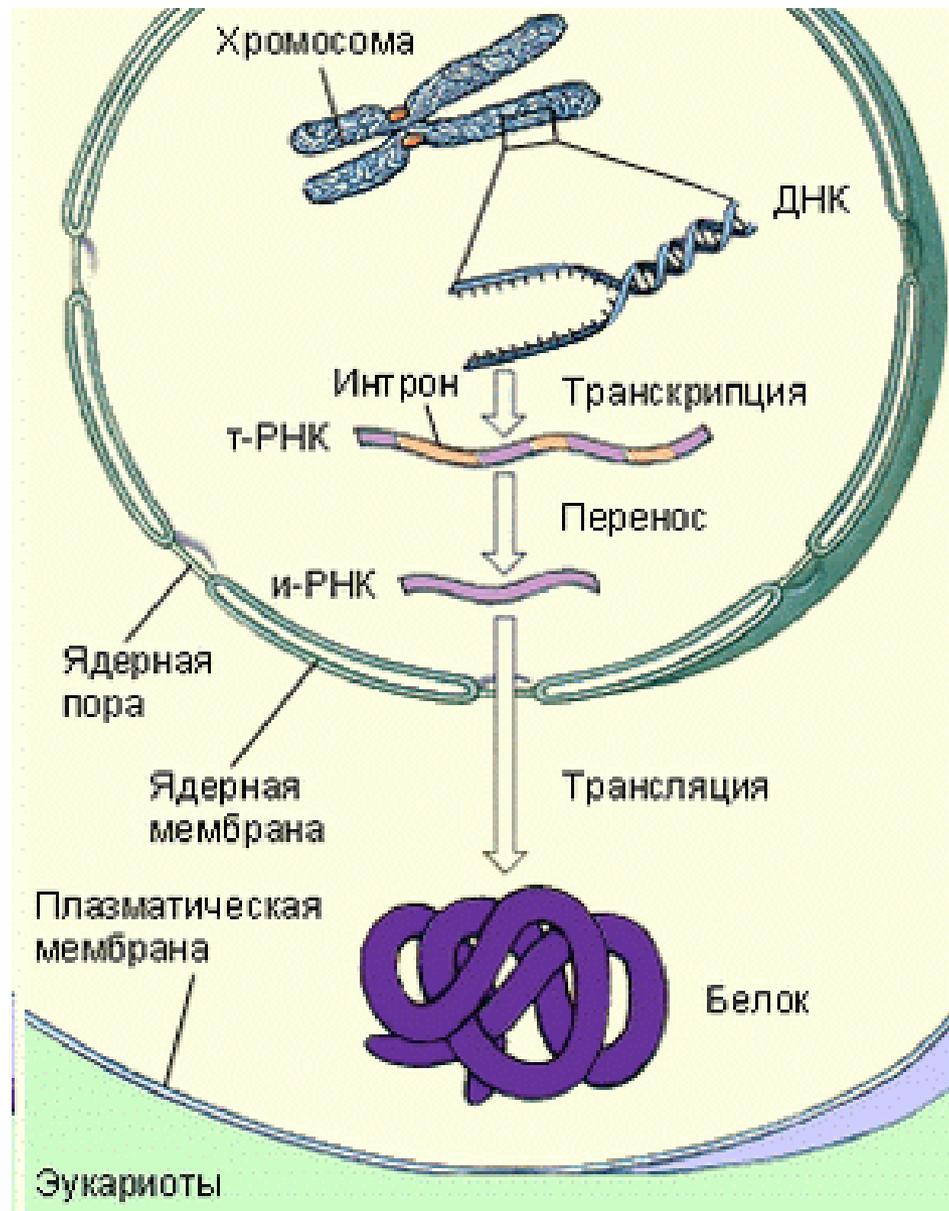
Весь процесс идет до терминального кодона (УАА, УАГ, УГА), который входит в акцепторный участок рибосомы, после чего связь и-РНК с рибосомой теряется, рибосома распадается на 2 субъединицы.

# Посттрансляционные изменения – модификация

Образовавшийся первичный белок через ЭПС проходит в аппарат Гольджи, где осуществляется его модификация (белок приобретает вторичную структуру).

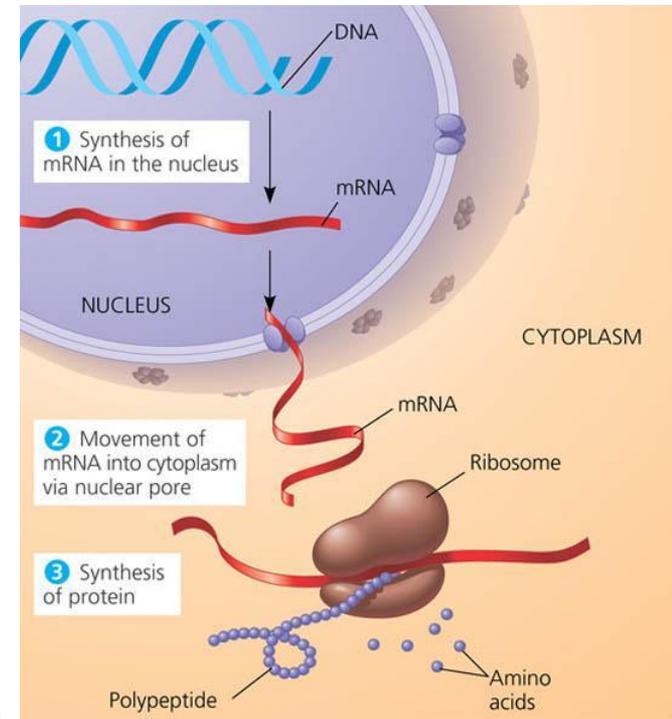


# Обобщенная схема синтеза белка



# Регуляция активности генов эукариот

- ✓ На уровне хроматина
- ✓ На уровне транскрипции и формирования иРНК
- ✓ Поттранскрипционный контроль (регуляция механизмов процессинга)
- ✓ Трансляционный контроль (на этапе инициации)
- ✓ Потрансляционный контроль (на этапе модификации)



**Неспецифическая:**

- **CAAT**
- **TATA**

**Тип  
регуляции**

**Специфическая** (регуляторные последовательности):

- **Энхансеры**
- **Сайленсоры**
- **Инсуляторы**

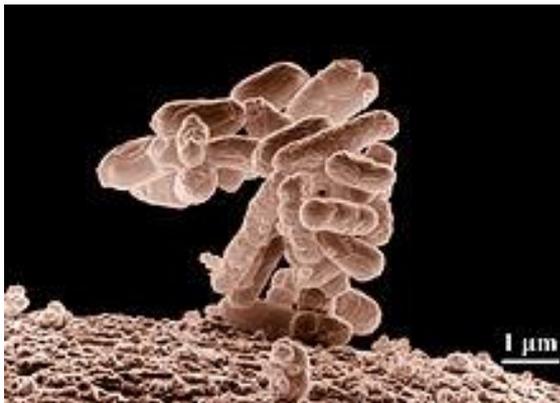
**ОРГАНИЗАЦИЯ ГЕНОМА  
ПРОКАРИОТ И ЭУКАРИОТ  
и процессы регуляции  
работы генов**

# Регуляция активности генов.

## Работа лактозного оперона.

Общую теорию регуляции синтеза белка разработали **Ф. Жакоб** и **Р.Моно** (1961).

Объект кишечная палочка



# Генетический аппарат клетки

- **Геном**- генетический материал ядра в гаплоидном наборе хромосом.
- **Геном** – суммарная длина ДНК в гаплоидном наборе хромосом.

Термин «геном» -  
Г. Винклер

**Функциональная**  
единица- ген.

- **Плазмон**-  
генетический  
материал  
цитоплазмы.

**Функциональная**  
единица-  
плазмоген.

# Размеры генома

- **Мелких ДНК-содержащих вирусов** 0,4-1 мкм (1200-3000 п.н.)
- **Геном пластид и митохондрий** – 5-100 мкм (15000-300000 п.н.).
- **Бактерий** – 1000-2000 мкм (3-6 млн. п.н.)
- ***E.coli*** – 1200 мкм (1,2 мм)
- ***Saccharomyces cerevisiae*** – 13390 т.п.н
- **Геном млекопитающих** –  $3 \times 10^9$  п.н.
- **Геном человека** – 1990 создана Международная организация по изучению генома человека -3,2 млрд. п.н;

- **Геномика** - направление в молекулярной биологии, занимающееся исследованием структуры и функций всей совокупности генов организма или значительной их части.

**Протеомика** – наука, изучающая белковый состав биологических объектов, а также модификации и структурно-функциональные свойства белковых молекул.

## Геном прокариот

1. **Объем генома E.coli** – 1200 мкн (1,2 мм)
2. **Информативная емкость генома** – 2000-4000 генов
3. **Нет дублицирующихся генов**
4. **Классы генов по генопродуктам:**
  - **Структурные** – кодируют белки
  - **Регуляторные** – кодируют белки-репрессоры
  - **Гены т-РНК** – кодируют молекулы т-РНК
  - **Гены р-РНК** – кодируют молекулы р-РНК

# Геном эукариот

1.  $\Sigma$  длина молекулы ДНК человека -187 см

## 2. Классы генов по генопродуктам:

- **Структурные** – независимые (уникальные последовательности) кодируют белки; транскрипция не связана с другими генами; активность этих генов регулируется гормонами
- **Регуляторные** – кодируют белки-репрессоры:
  1. **неспецифические:** TATA – блок, CAAT – блок, входящие в область промотора;
  2. **специфические:** **энхансеры** -усиливают транскрипцию, **инсуляторы**– ингибируют транскрипцию, **сайленсоры** - отключают работу гена, действуя через инсуляторы.

# Геном эукариот

- **Гены *m*-РНК** – кодируют молекулы т-РНК
  - **Гены *p*-РНК** – кодируют молекулы р-РНК
  - **Гены гистоновые** – кодируют гистоновые белки
3. Информативная емкость генома – **27 тысяч генов (у человека)**
  4. **Избыточность ДНК в геноме** – наличие **дублицирующихся генов**
  5. **Кластерные гены**: группы генов, объединенные в домены общей функцией

## По числу повторов:

- Уникальные – до 10 повторов на геном (структурные гены).(70%)
- Умеренно повторяющиеся - $10^2$  -  $10^5$  на геном (регуляторные, гистоновые, гены т-РНК, гены р-РНК).(10%)
- Множественно повторяющиеся – более  $10^5$  на геном.(20%)

В организации генома эукариот заложен принцип чередования уникальных и повторяющихся последовательностей (интерсперсия)

# Гены эукариот

**Ядерные**

**РНК-кодирующие**

**Белок-  
кодирующие**

**Гены  
«домашнего хозяйства»**

**Гены терминальной  
дифференцировки**

**Гены  
транскрипционных факторов**

**Гены  
т – РНК  
р – РНК**

**Гены  
мя – РНК  
микро-РНК**

**Митохондриальные**

# Повторяющаяся ДНК

- **Тандемные повторы** - расположены друг за другом. У дрозофилы – повторяющиеся единицы в 5-7 п.н. (AATAT), (AATAG), (AATATC) и др.

**1.Центромерная ДНК** (альфоидная)

**2.Теломерная ДНК** – GGGTTA

**3.Рибосомная ДНК**

- **Диспергированные повторы** – разбросаны по всему геному: **LINE** и **SINE** – МГЭ

# Мобильные генетические элементы и их роль

- **Вызывают** мутации генов
- **Формируют** хромосомные перестройки
- **Изменяют** активность и функции генов
- **Достраивание** хромосом после редупликации (дрозофилы)
- **Используют** для трансформации генов, клонирования генов.

# ДНК митохондрий

- Секвенирована 1981 г.
- Кольцевая молекула, **16569 п.н.**
- Содержит **37 генов**: кодируют 13 белков, 22 молекулы т-РНК, 2 молекулы р-РНК
- Гены **не содержат интронов**
- Признаки наследуются **по материнской линии** и **не являются менделирующими.**

# Митохондриальная ДНК человека



# Особенности митохондриальной ДНК

- Чувствительна к активным формам кислорода
- Имеет высокую скорость мутирования
- Мутации митохондриальных генов могут быть причиной наследственных заболеваний, процессов старения и развития возрастной патологии.
- Определение нуклеотидной последовательности мит-ДНК позволяет установить эволюционное родство живых организмов.

***РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ  
ГЕНОВ У ПРОКАРИОТ и  
ЭУКАРИОТ***

## Единицы транскрипции:

- Транскриптон- единица транскрипции у эукариот, представляющая собой моноцистронную модель гена.
- Оперон- единица транскрипции у прокариот, представляющая собой полицистронную модель гена.
- Это участки ДНК (цистроны), которые содержат информацию о группе функционально связанных *структурных белков* и *регуляторных генов* (зон).

- ***И ТАК!!!!!! У прокариот гены,***  
контролирующие синтез белков-  
ферментов, катализирующих ход  
последовательных  
биохимических реакций,  
объединяются в ***структурно-  
функциональную единицу –  
оперон.***

# Виды оперонов

- Индукцибельный- регулятором является исходный продукт (субстрат). Субстрат **стимулирует** реакции своего метаболизма
- Репрессибельный- регулятором является конечный продукт (корепрессор). Он **тормозит** реакции, ведущие к его образованию.

# Состав оперона

- Структурные гены, кодирующие белки-ферменты
- Промотор – участок молекулы ДНК, к которому присоединяется РНК-полимераза
- Оператор – участок молекулы ДНК, место связывания с регуляторным белком-репрессором.
- Индуктор – метаболит, который связывается с белком-репрессором и переводит его в неактивную форму.

**Синтез белка** – репрессора **контролируется геном-регулятором**. Белок-репрессор **обладает сродством и к оператору и к метаболиту**.

У эукариот **единица транскрипции**  
транскриптон и в ДНК много  
транскриптонов, которые отделены друг от друга  
полидромными участками

Полидромный участок ДНК, разделяющий  
транскриптоны, образуя так называемые  
«шпильки» в ДНК. Состоит из  
инвертированных нуклеотидов (чаще гуанин  
и цитозин) по принципу «КАЗАК»

Функция:Разделение транскриптонов

# палиндромы

Словесные палиндромы:

КАЗАК

А РОЗА УПАЛА НА ЛАПУ АЗОРА

Палиндромы  
в нуклеиновых кислотах:

NNNNGATATCGATATCNNNN  
NNNNCTATAGCTATAGNNNN

ДНК

РНК-транскрипт



# Промотор (П)

- Последовательность нуклеотидов ДНК,  
**обеспечивающая узнавание и присоединение РНК-полимеразы**
- -Или акцепторная зона - с него **начинается синтез и-РНК и с ним взаимодействует особый белок репрессор или индуктор от этого будет зависеть будет или нет идти транскрипция**

## В промоторе (П) 2 блока:

- **1.ЦААТ блок** – активный участок, состоящий из 70-80-100 пар нуклеотидов и заканчивается ЦААТ
- **Функция:** узнавание РНК-полимеразы
- **2.ТАТА блок (блок Хогнесса)** – состоит из 30 пар нуклеотидов, обогащен последовательностями аденина и тимина
- **Функция-** присоединение РНК-полимеразы

# Сайт инициации транскрипции

- - ТАЦ - который при трансляции будет соответствовать АК – метионин (ТАЦ на ДНК)
- Точка инициации, стартовая точка

# Оператор (O)

- **-Смысловые участки ДНК** несут информация о структуре - функционально-связанных белков, т.е.способных присоединять **регуляторные белки**

# Структурный

- ЭКЗОНЫ – смысловые участки, несут информацию о структуре белка
- ИНТРОНЫ – несмысловые участки, не несут информацию о структуре белка
- ДСС – донорный сайт сплайсинга – последовательности нуклеотидов, разделяющие интроны и экзоны. По ним идет вырезание интронов в процессе сплайсинга Триплеты ДНК, соответствующие стоп кодонам и-РНК, остановка трансляции

# Терминатор (Т)

- Нуклеотидная последовательность *поли-А*, где прекращается рост цепи РНК (*точка терминации*)

# Генетический код

- Процесс транскрипции происходит по программе генетического кода

# Генетический код

- Генетический код – это система записи информации в молекулах ДНК, которая отражена в последовательности нуклеотидов, определяющих порядок расположения аминокислот в молекулах белков. Информация «переписывается» в ядре с молекулы ДНК на и-РНК. Таблицы генетического кода построены для и-РНК.

# Свойства генетического кода

- Триплетность. Одну аминокислоту кодирует последовательность из трех нуклеотидов, названная триплетом, или кодоном.
- 2. Вырожденность (избыточность). Каждая аминокислота зашифрована более, чем одним кодоном. Исключение составляют аминокислоты метионин и триптофан. Каждая из них кодируется только одним триплетом. Для кодирования 20 аминокислот используется 61 комбинация нуклеотидов. Триплет АУГ, кодирующий метионин, называют стартовым. С него начинается синтез белка. Три кодона (УАА, УАГ, УГА) несут информацию о прекращении синтеза белка. Их называют триплетами терминации.
- 3. Универсальность. У всех организмов на Земле одни и те же триплеты кодируют одинаковые аминокислоты.

# Свойства генетического кода

- 4. **Однозначность**. Каждый триплет кодирует только одну аминокислоту.
- 5. **Коллинеарность** – совпадение последовательностей аминокислот в синтезируемой молекуле белка с последовательностью триплетов в и-РНК (табл. 20).
- 6. **Неперекрываемость** один нуклеотид не входит в состав двух рядом стоящих триплетов.
- 7. **Непрерывность** кодоны следуют друг за другом

- **РЕГУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ ГЕНОВ:**

КАК ФУНКЦИОНИРУЕТ ВСЯ ЭТА СИСТЕМА ГЕНОВ????? Как происходит экспрессия определенных генов генома???????

- **Рассмотрим на примере лактозного оперона**

# Ф.Жакоб и Ж.Моно в 1961 представили общую теорию регуляции генов

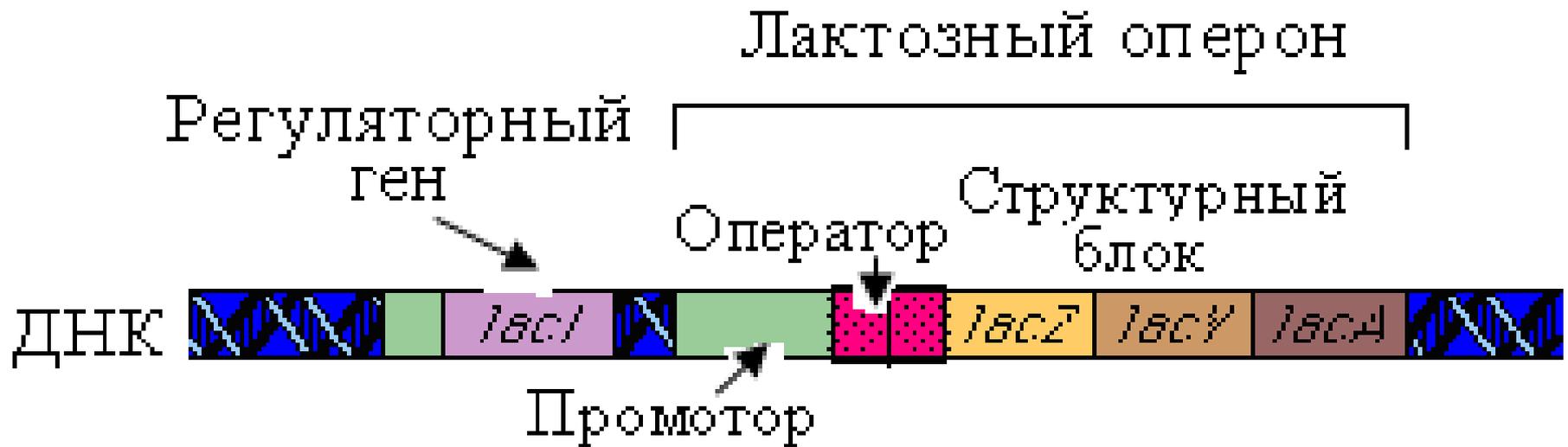
- **Сущность** теории сводится к **«выключению»** или **«включению»** генов как функционирующих единиц, к возможности или невозможности проявления их способности передавать информацию о структуре белка.

# *Существует два вида контроля экспрессии генов: **негативный и пассивный***

- **При негативном контроле экспрессии** генов *белок-репрессор* кодируется регуляторным геном, расположенным между промотором и структурной частью гена, что даёт возможности РНК-полимеразе соединиться с промотором и осуществлять транскрипцию. **При поступлении индуктора происходит связывание репрессора** и он превращается в неактивную форму **РНК-полимераза** свободно **проходит** к структурным генам и структурные

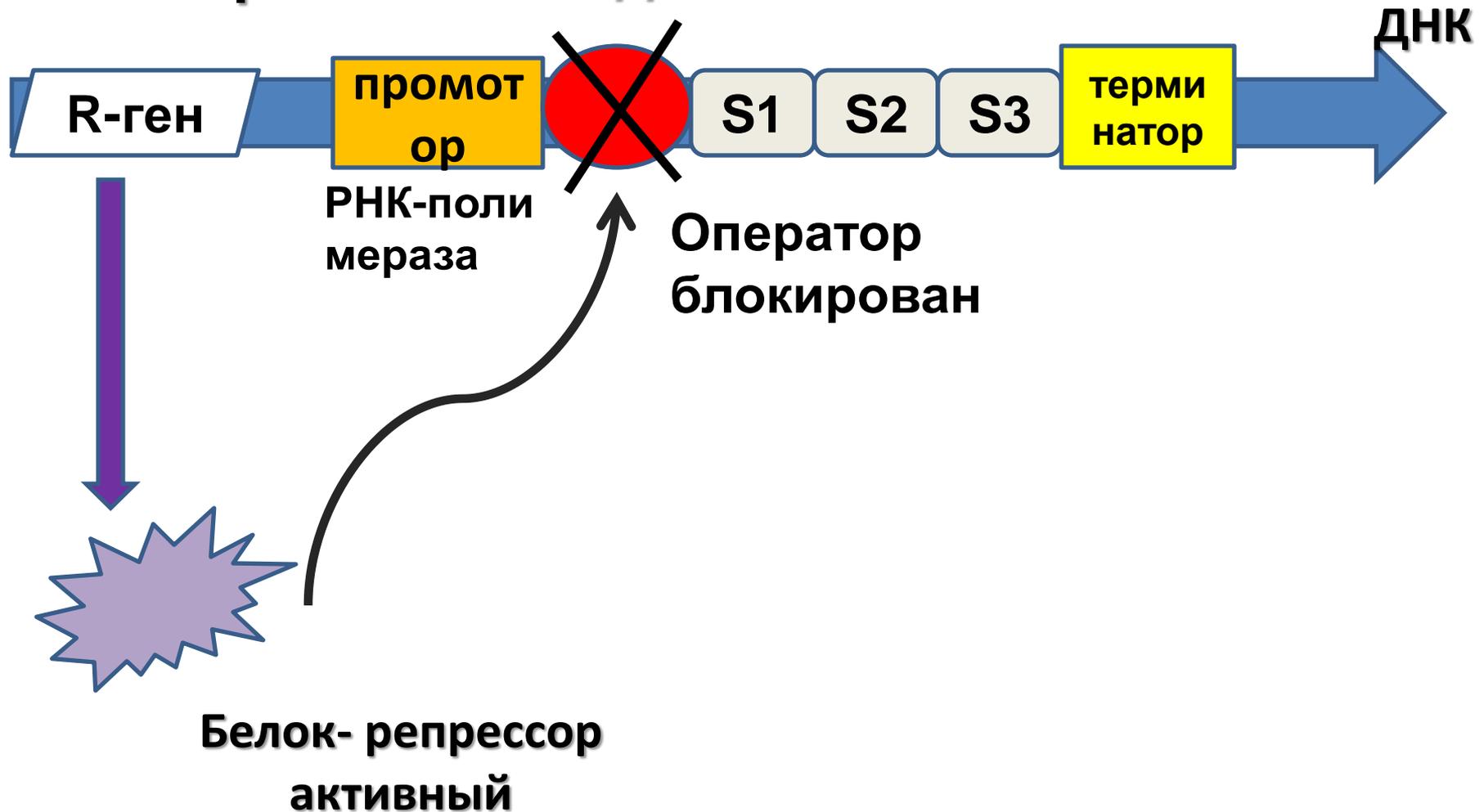
- **При позитивном контроле экспрессии генов** регуляторный белок присоединяется перед промотором ДНК и это облегчает присоединение РНК полимеразы с промотором ,после чего следует транскрипция. Такие белки называются активаторами (индукторами).

# Лактозный оперон



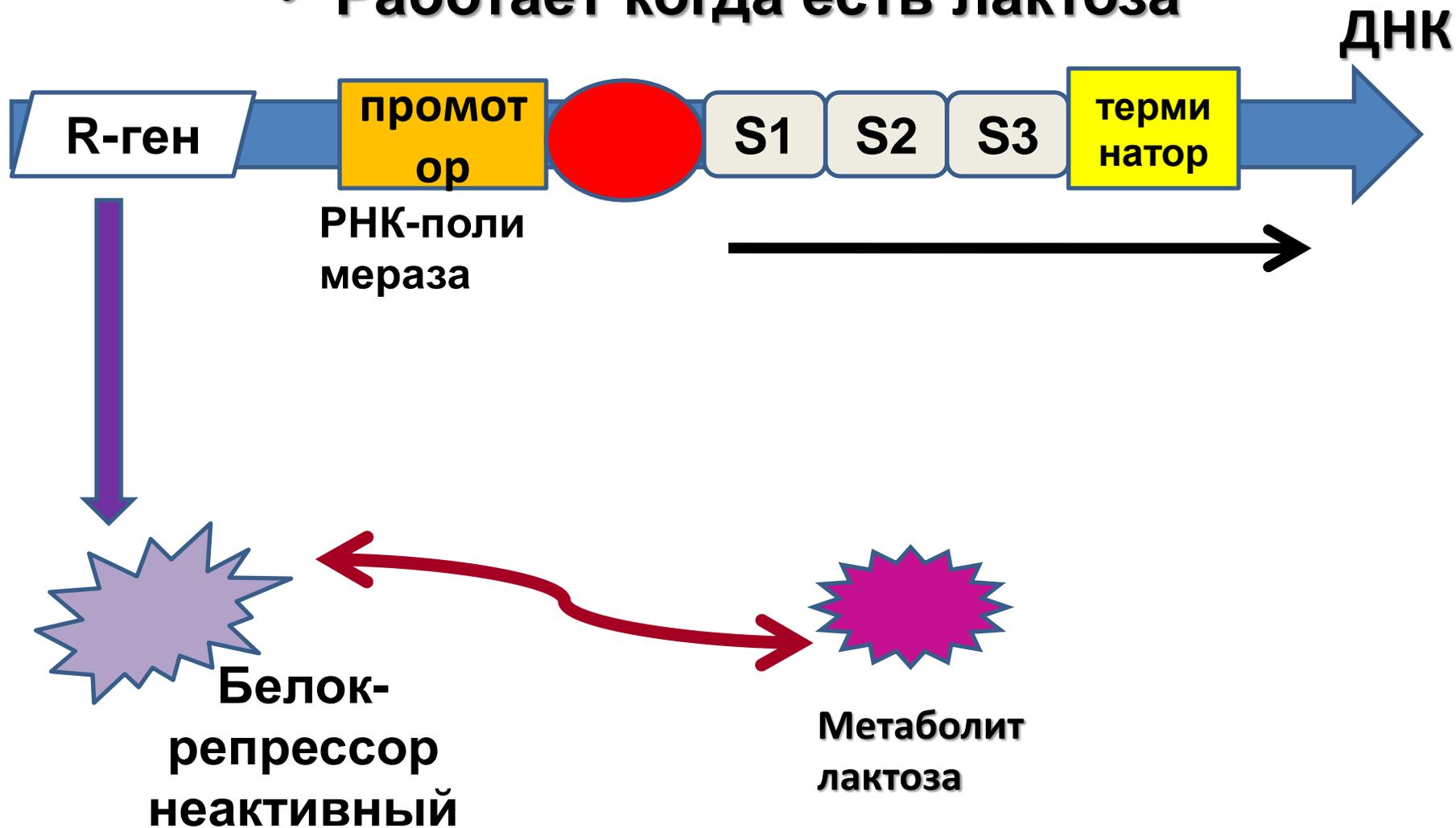
# Лактозный оперон E.coli

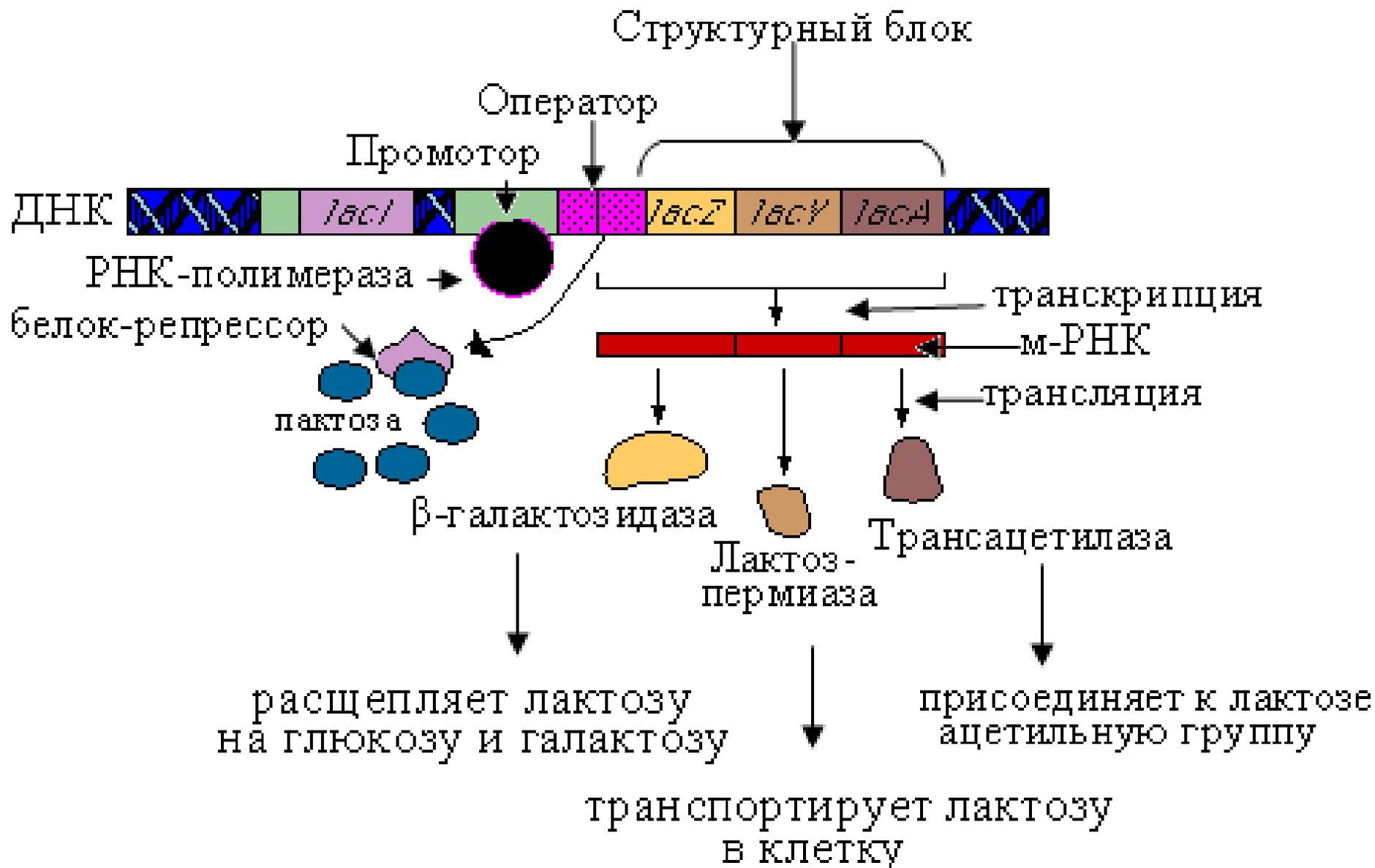
Не работает когда в клетке нет лактозы



# Лактозный оперон E.coli

- Работает когда есть лактоза





# Регуляция экспрессии генов у эукариот

- На уровне транскрипции:

В основу регуляции положено взаимодействие определенных участков ДНК с белками - **транскрипционными факторами (TF)**.

- 1. Связываются с промотором,** обеспечивая присоединение РНК-полимеразы
- 2. Энхансеры-** усилители транскрипции.
- 3. Сайленсеры** – ослабляют транскрипцию

- *Для прохождения транскрипции необходима деконденсация хроматина на соответствующем участке ДНК. Происходит освобождение нуклеосомных белков от ДНК.*
- *Ремоделирование структуры хроматина. Процесс ремоделирования связан с модификацией гистонов H3и H4 (метилирование, ацетилирование, фосфорилирование) под действие ферментов (метилазы, ацетилазы, киназы фосфорилирования).*
- *Метилирование ДНК, обычно по цитозину в ЦГ парах, затрудняет транскрипцию.*

## 5. Гормональная регуляция:

- **Стероидные гормоны** связываются с белком-рецептором в клетке, данный комплекс проникает в ядро, связывается с определенными участками ДНК, регулируя транскрипцию.
- **Пептидные гормоны** связываются с белками – рецепторами на мембране и передают сигнал внутрь клетки на белки цитоплазмы, в ответ на внутриклеточные изменения в ядро поступает сигнал, регулирующий экспрессию.

- На уровне процессинга

1. Точность сплайсинга обеспечивается взаимодействием белков-сплайсинга и **мя-РНК** (комплекс сплайосома). Сплайосома связывается с концевыми участками интрона ( 5' - конец интрона почти всегда содержит ГУ, а 3' - конец интрона содержит АГ), что способствует точному вырезанию интронов ферментами рестриктазами.

## На уровне трансляции

- *Редактирование РНК*
- *Общий контроль* - факторы инициации соединяются с метилированным гуанином на 5-конце м-РНК, в результате происходит соединение с малой субъединицей рибосомы, другой набор белков - F1 присоединяется к полиаденилатной последовательности на 3-конце. В этом случае м-РНК является активно транслируемой.

# На уровне трансляции

- *Негативная регуляция*: синтезируемый полипептид связывается с собственной м-РНК и блокирует дальнейший синтез.
- *Фосфорилирование белков-факторов* инициации (eIF) специальным ферментом приводит к нарушению связывания мет-тРНК с малой субъединицей рибосомы и синтез белка блокируется.

**Изменение конформации белков** – важнейший способ изменения их биологической активности!

Обеспечение правильного **фолдинга и рефолдинга** принадлежит **белкам - шаперонам**.

- **проинсулин**

