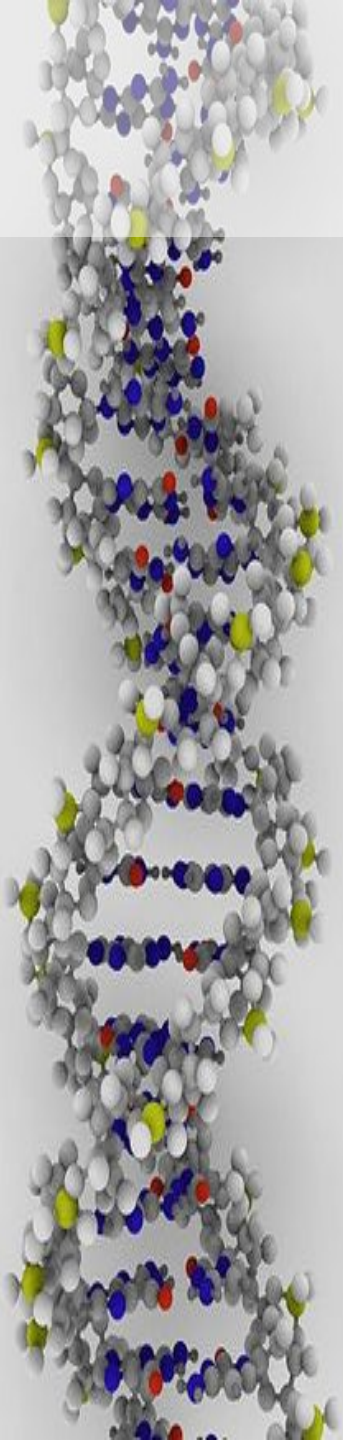


Лекція 2

Тема: Молекулярні основи спадковості. Реалізація спадкової інформації

Лектор:
канд. біол. наук
Шкарупа Володимир Миколайович



Питання:

1. Рівні організації спадкового матеріалу. ДНК та РНК – їх роль в збереженні та перенесенні інформації.
2. Генетичний код .
3. Ген, визначення, класифікація і будова.
4. Молекулярні механізми реалізації генетичної інформації в клітині та їх регуляція.
5. Нехромосомна спадковість
6. Генна інженерія і біотехнологія.

Рівні організації спадкового матеріалу. ДНК та РНК – їх роль в збереженні та перенесенні інформації

1. Генний. Структурна одиниця рівня – **ген**. В генах задована інформація про будову макромолекул, які обумовлюють розвиток ознак організму. Порушення структури гена змінює сенс генетичної інформації, призводить до появи генних мутацій.

2. Хромосомний. Структурна одиниця рівня – **хромосома**. При мітозі, завдяки розходженню хромосом, спадковий матеріал рівномірно розподіляється між дочірніми клітинами. Различные гены, находящиеся в хромосомах, способны оказывать влияние друг на друга. Под воздействием разнообразных факторов структура хромосом может изменяться, что сопровождается хромосомными перестройками (мутациями).

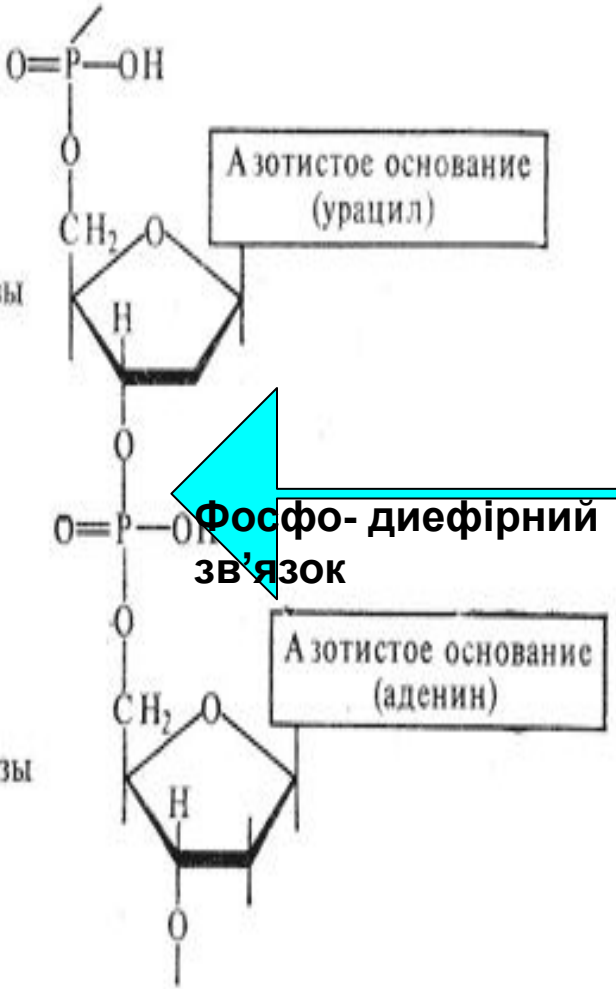
3. Геномний. Всю совокупность взаимодействующих генов, содержащуюся в гаплоидном наборе хромосом клеток

**ДНК и РНК -
матеріальні носії
генетичної
інформації**

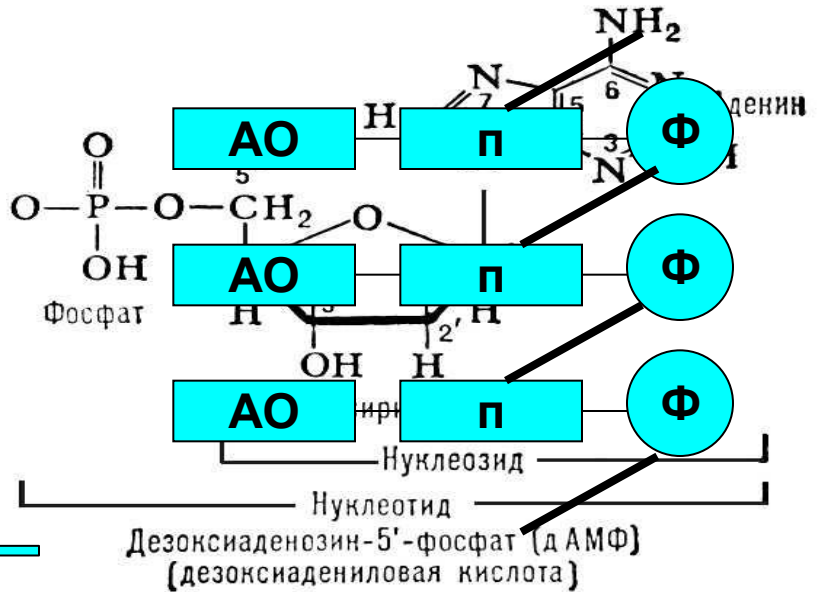
НУКЛЕІНОВІ КИСЛОТИ – нерегулярні біополімери (маркомолекули),
 (ДНК И РНК)
 мономерами яких є **НУКЛЕОТИДИ**.

(мононуклеотид)_n = полінуклеотид

Остаток нуклеотида
 Остаток пентозы
 Остаток нуклеотида
 Остаток пентозы

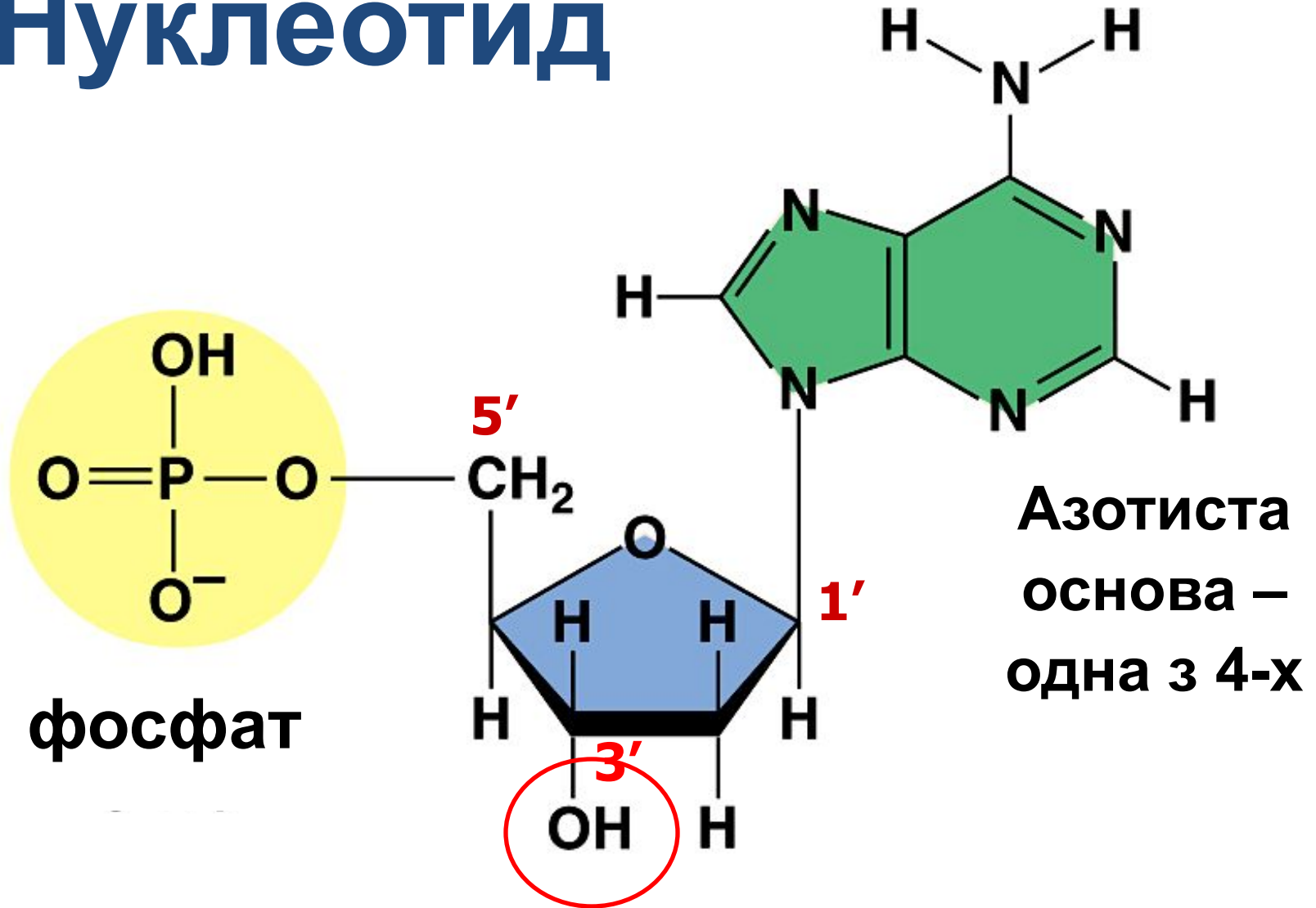


Фосфо-дифірний зв'язок



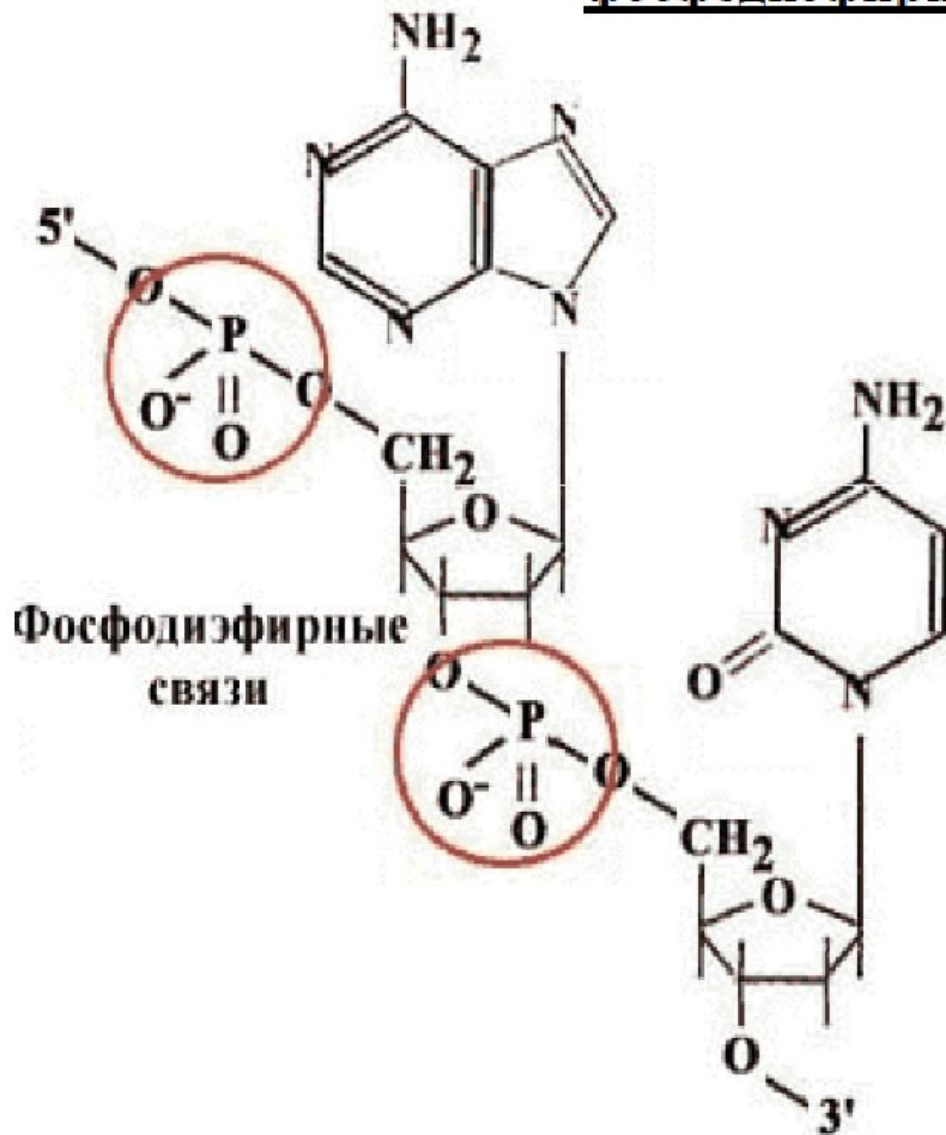
Полінуклеотидний ланцюг

Нуклеотид



Пентоза (рибоза / дезоксирибоза)

Нуклеотиды соединяются друг с другом в полимерную цепочку с помощью фосфодиэфирных связей.



Азотистые основания не принимают участия в соединении нуклеотидов одной цепи.

Нуклеїнові кислоти

ДНК

РНК

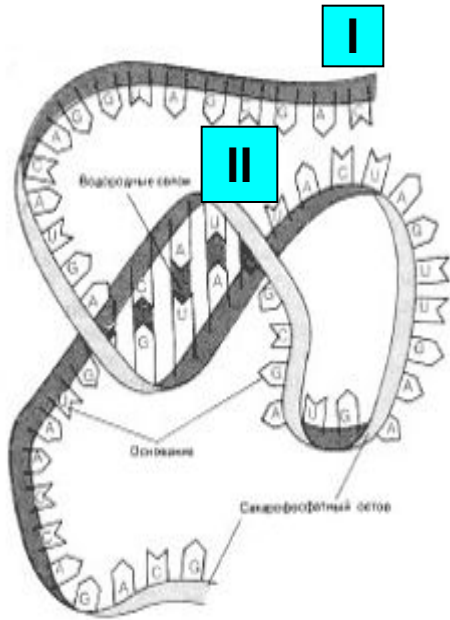
рРНК (80%)

іРНК=мРНК (10%)

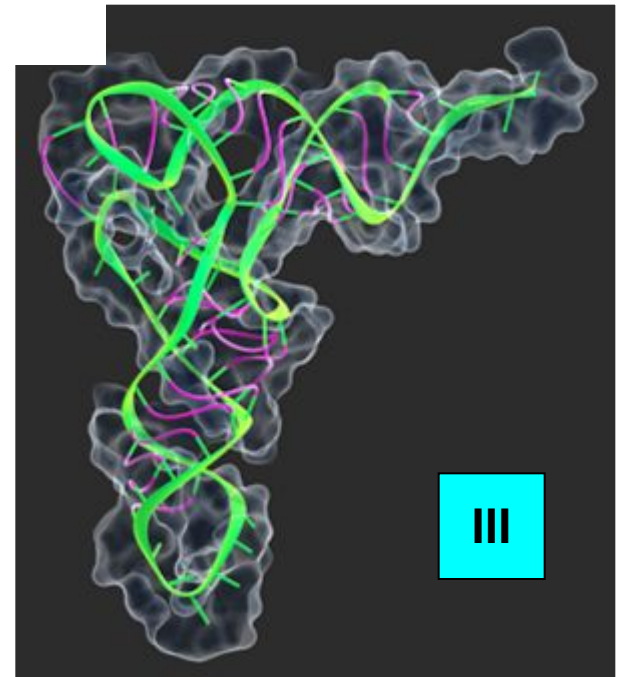
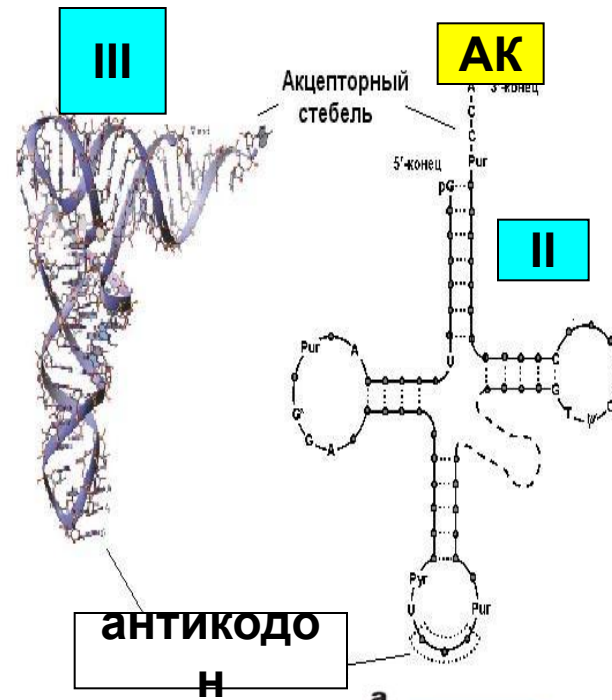
тРНК (10%)

	ДНК	РНК
Функції	Збереження і передача генетичної інформації	рРНК - структурний і функціональний компонент рибосом тРНК - транспорт АК до рибосом иРНК - передача коду спадкової інформації про первинну структуру білка
Здатність до самоподвоєння	Реплікація за принципом комплементарності	-

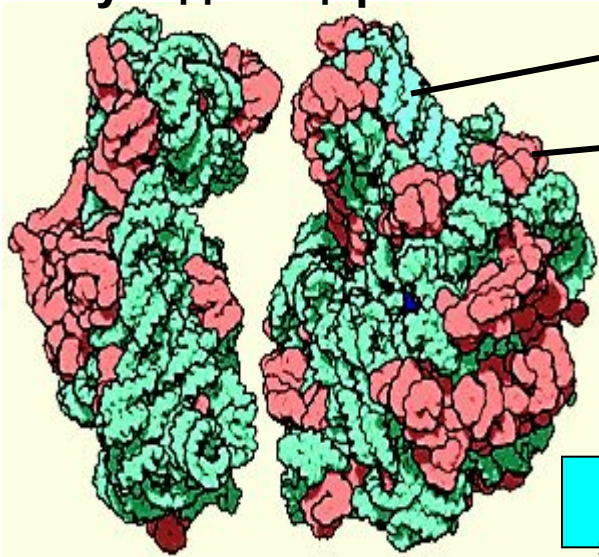
іРНК



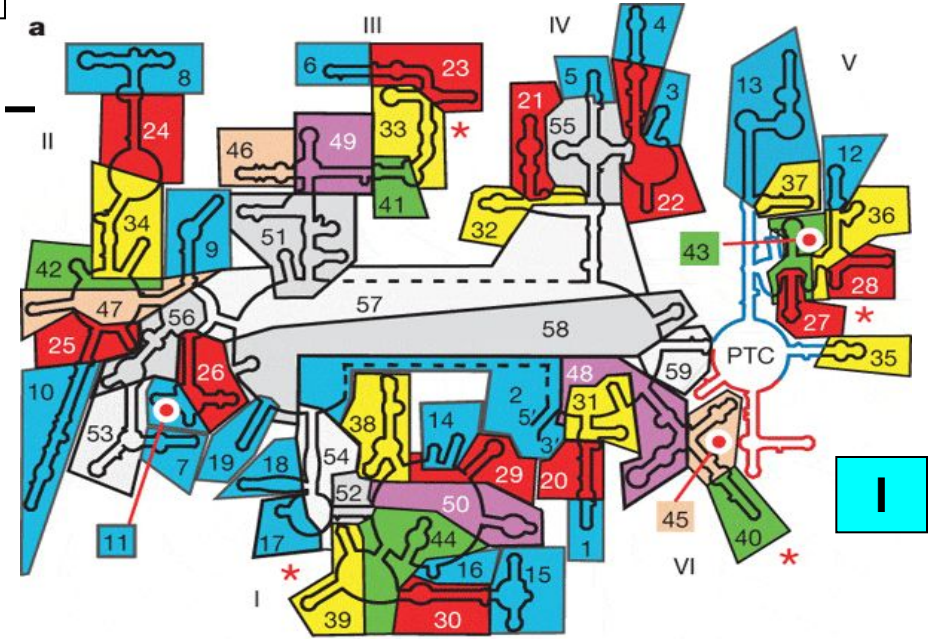
тРНК

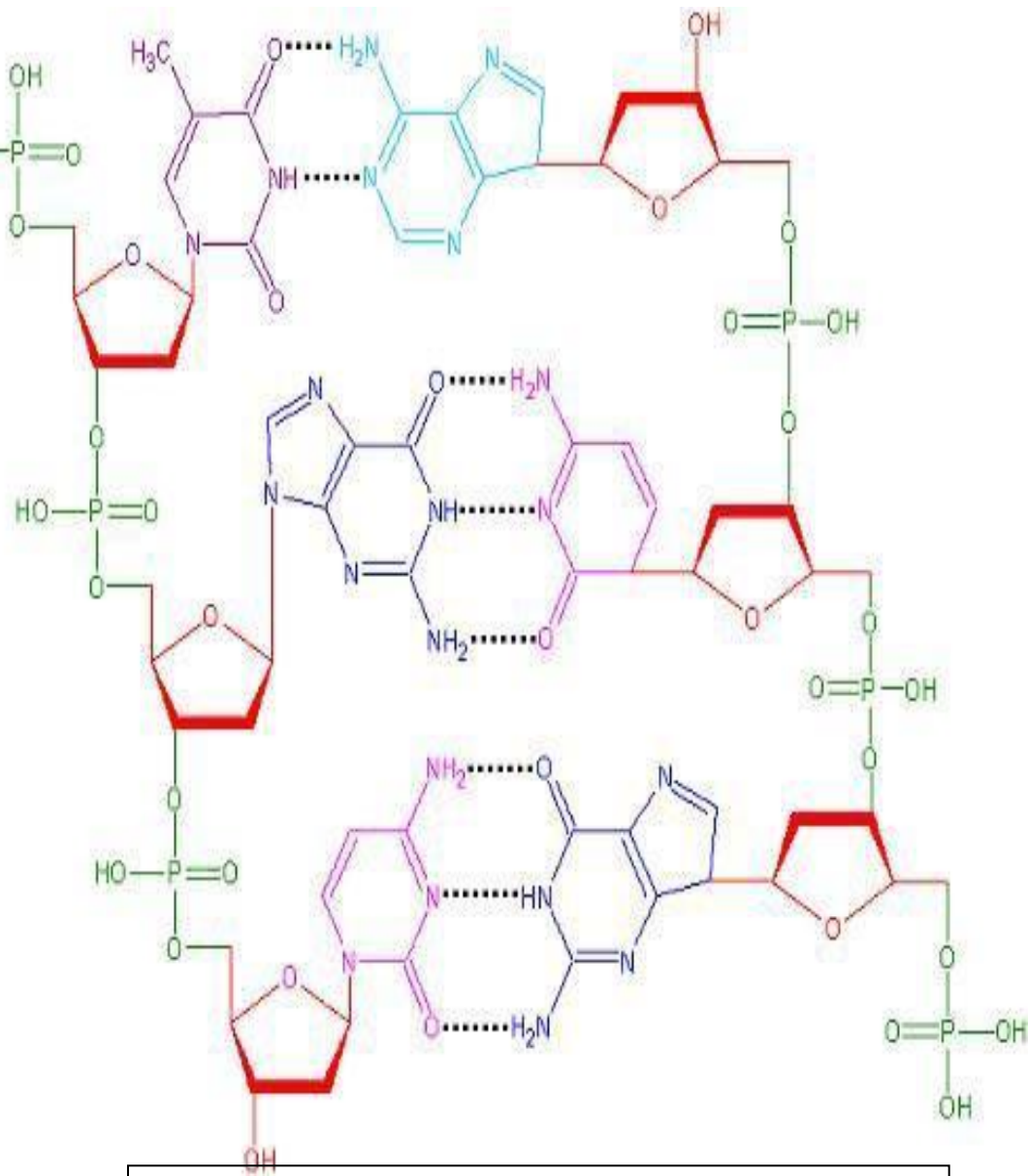


Субодиниці рибосом



рРНК
білки





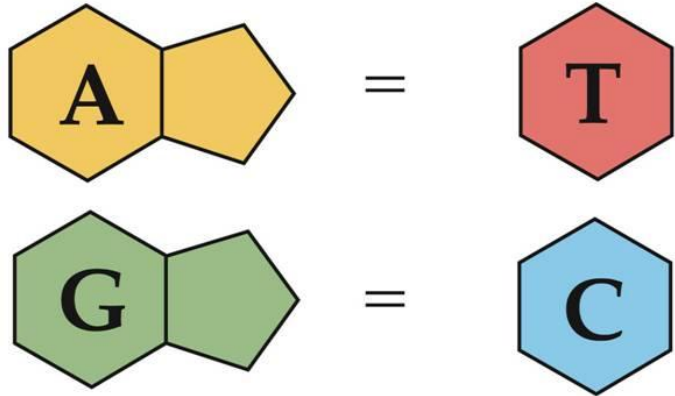
1 виток – 10 н.п.

II

Вторинна структура ДНК

1950

Правила Чаргаффа

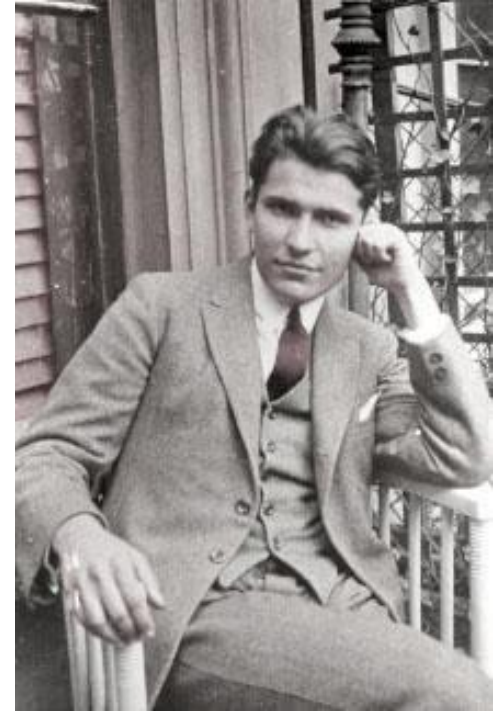


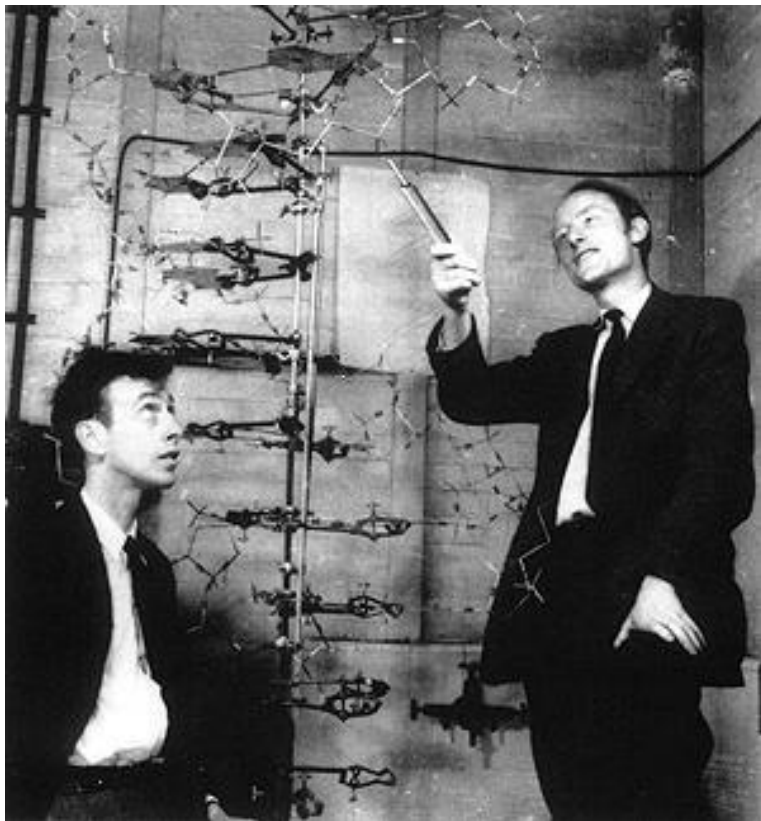
Purines = Pyrimidines

$$[A] + [G] = [T] + [C] = 50\%$$

Пояснення правилам Чаргаффа дали Уотсон і Крик

ДНК – це 2 ланцюги, з'єднанні за принципом комплементарності





1953

Відкрита
структура
ДНК

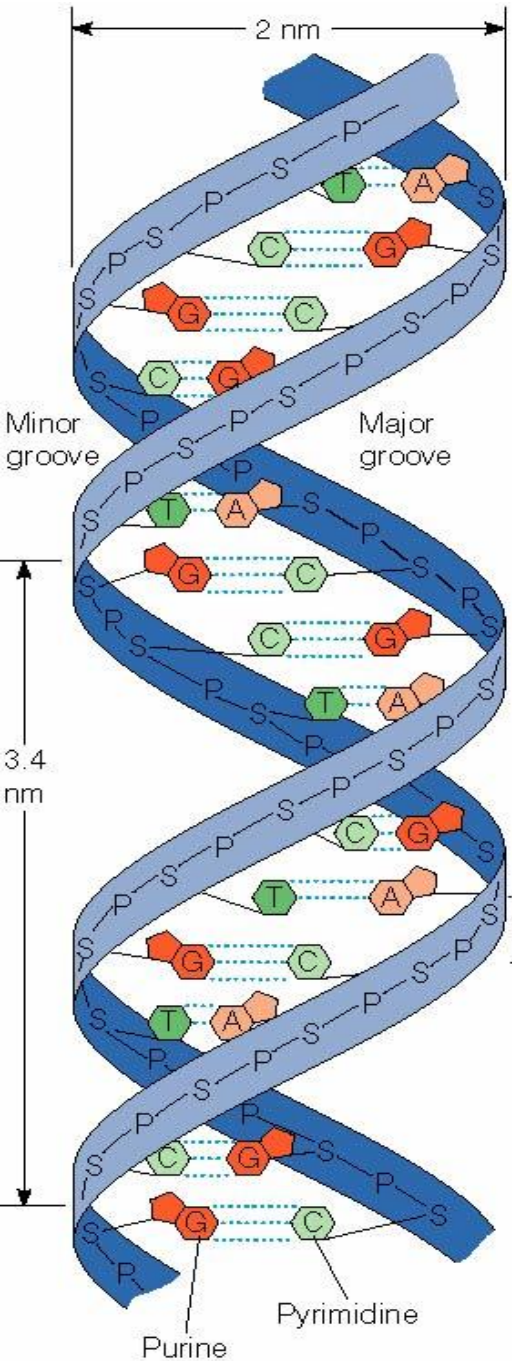
Дата
народження

молекулярної
біології

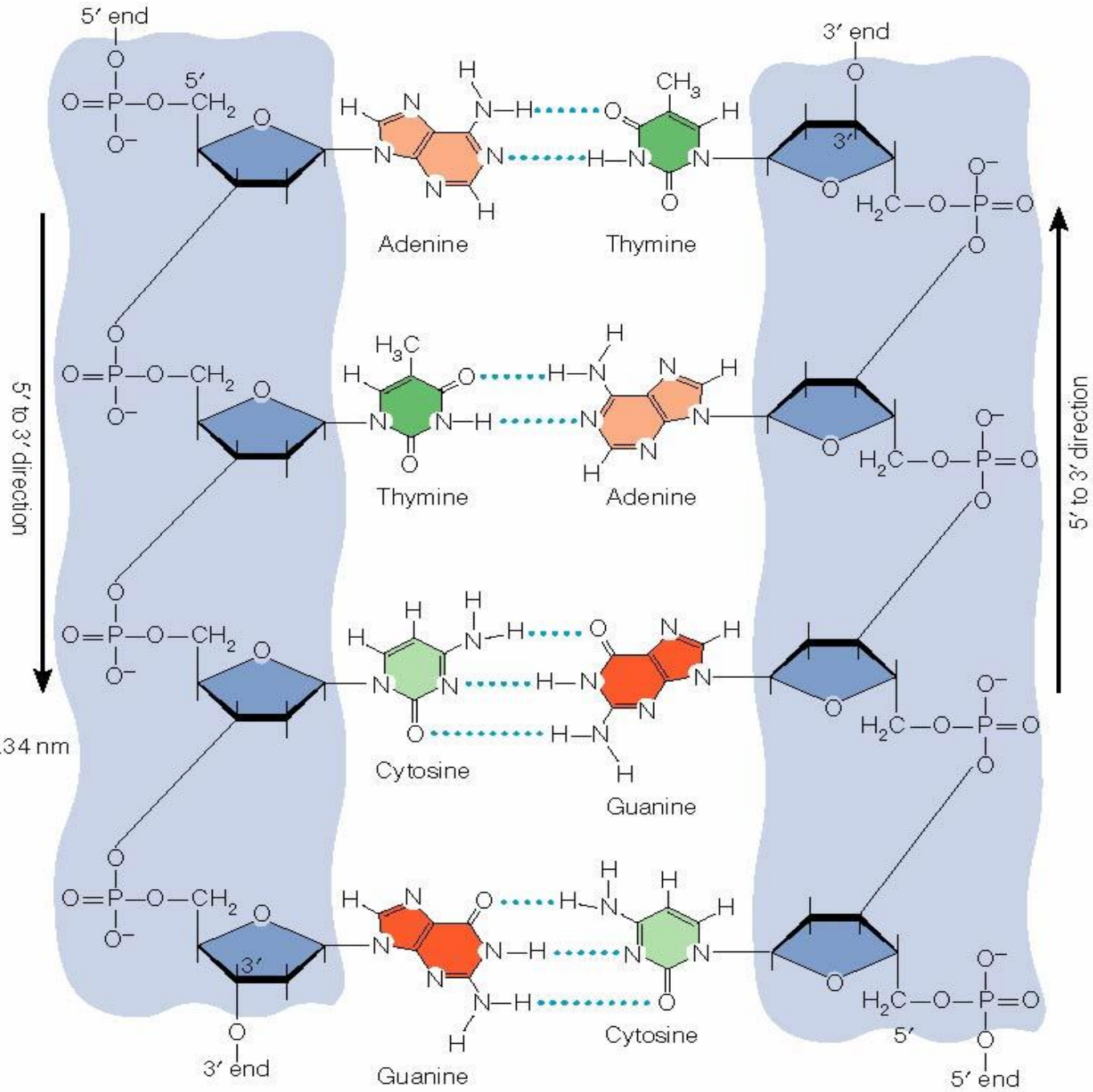


1962

Нобелівська
премія

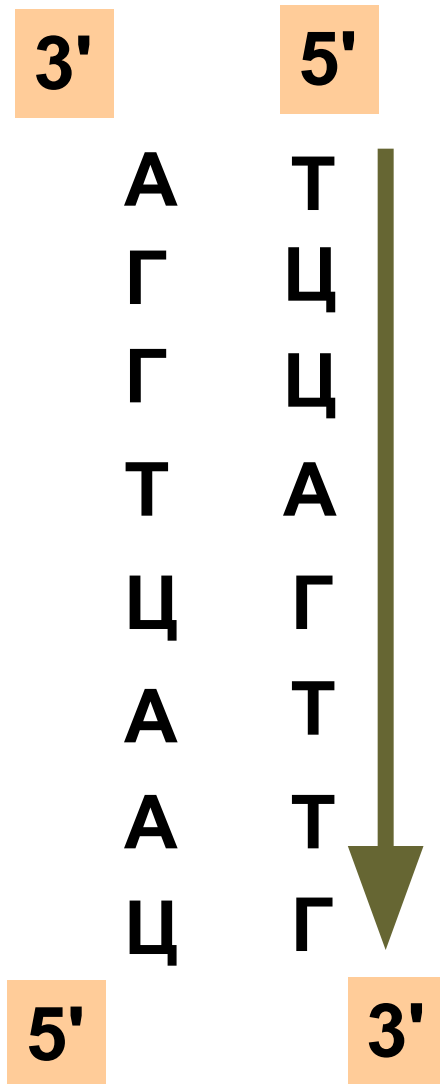


(a) Double helix



(b) Antiparallel orientation of strands

Принципи будови ДНК



Нерегулярність

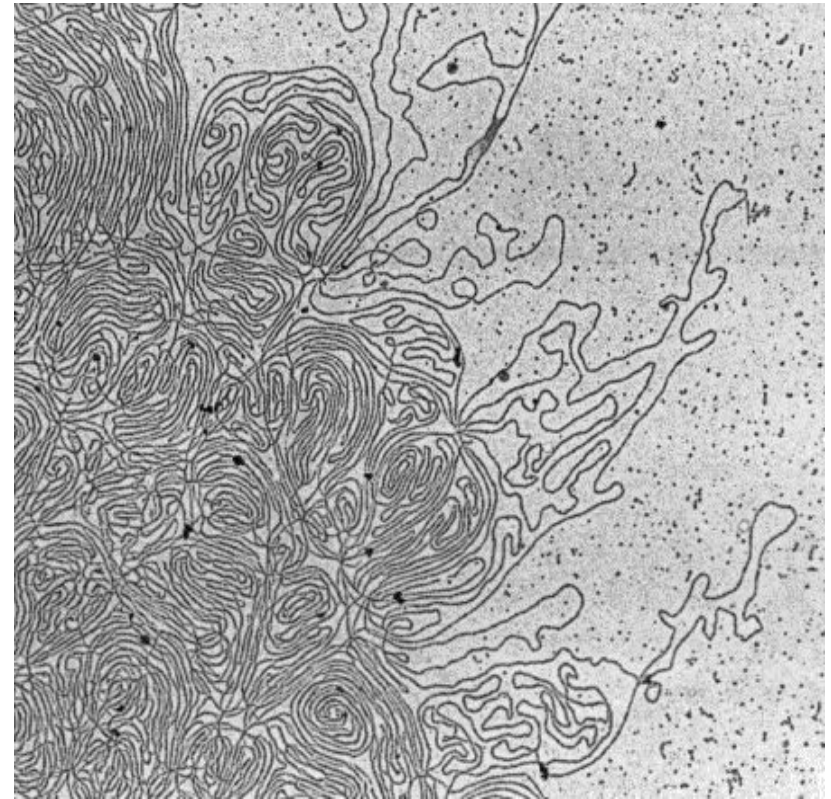
Дволанцюговість

Комплементарність

Антипаралельність



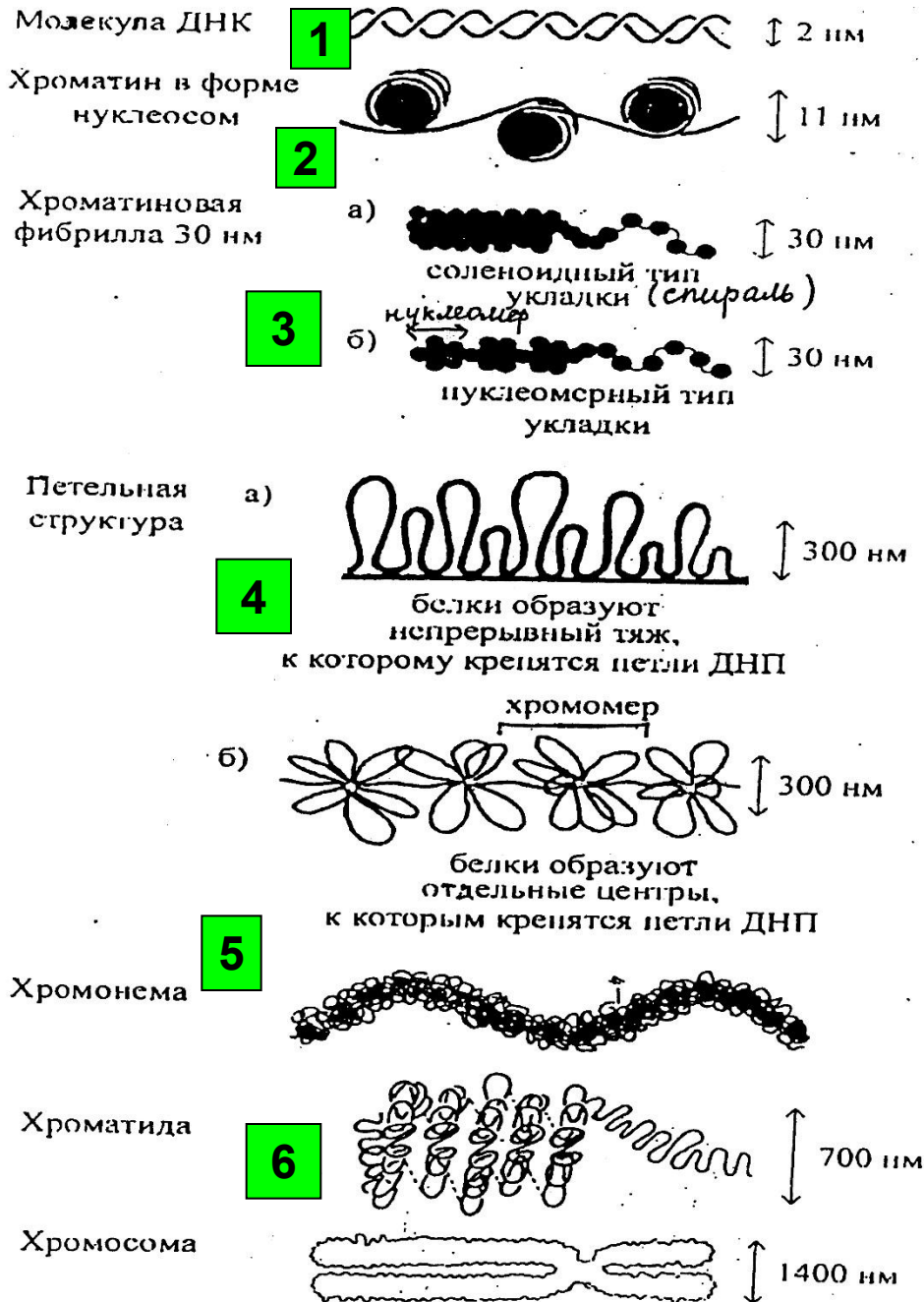
**ДНК бактеріальних
плазмід**



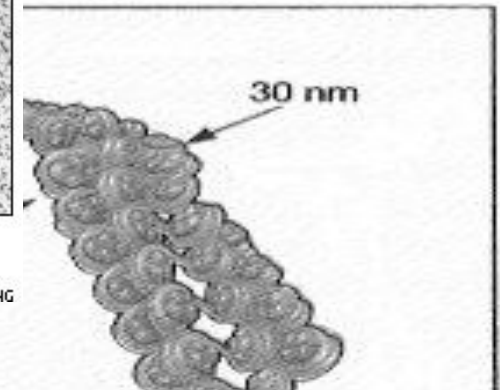
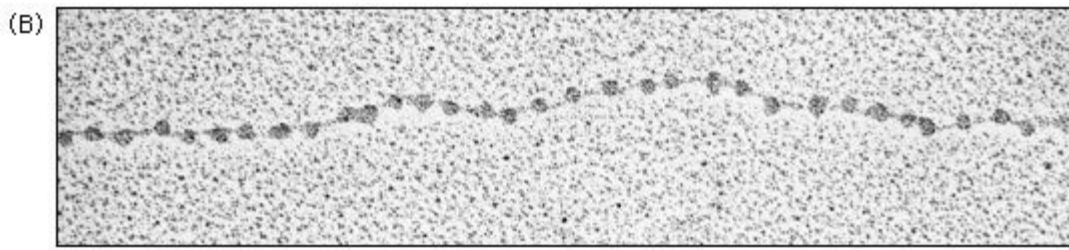
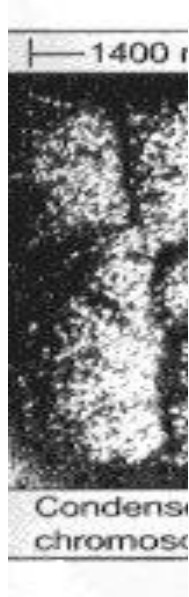
**ДНК, виділена
з однієї хромосоми людини**

Електронні фотографії

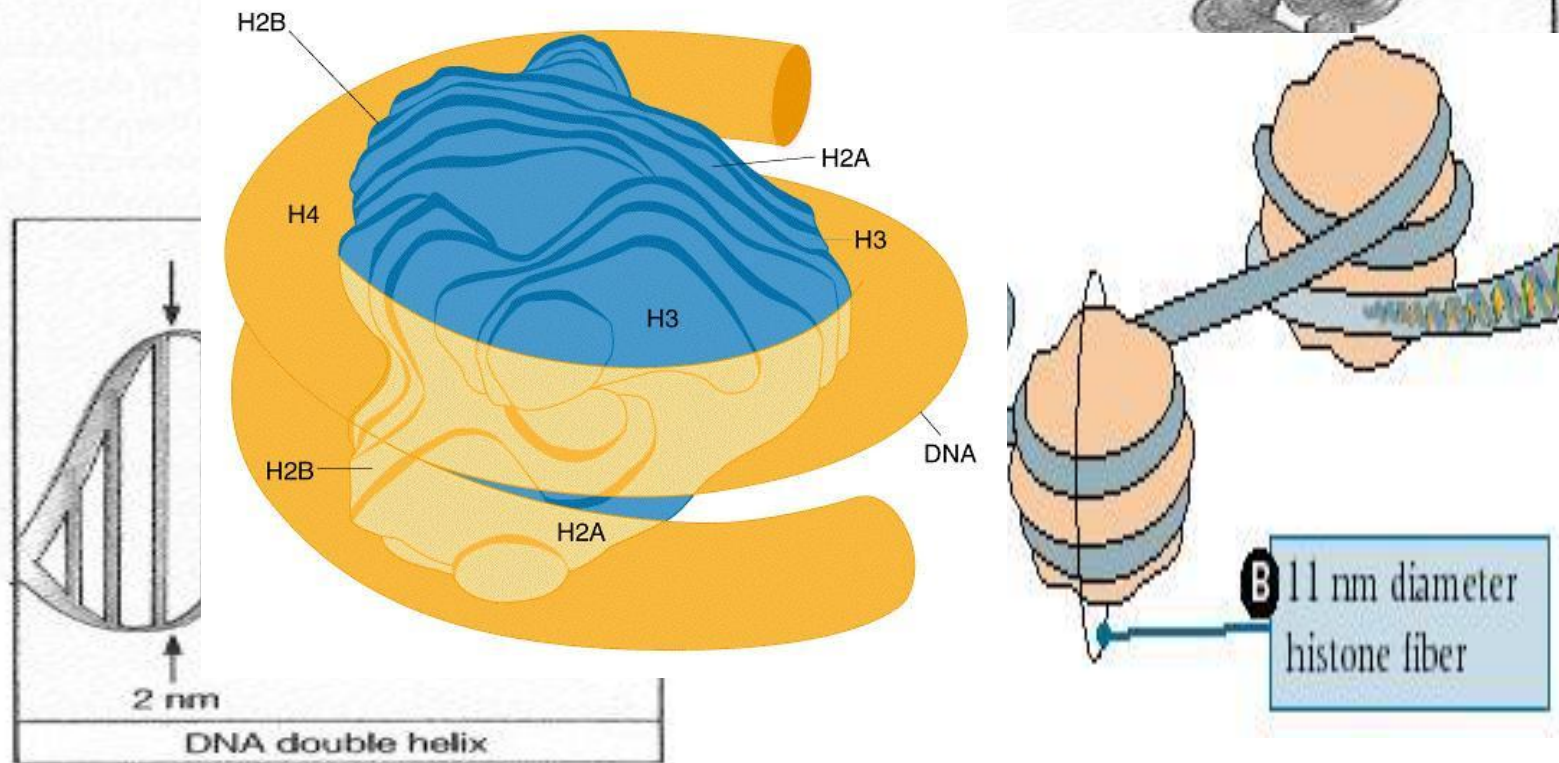
Рівні організації (компактизації) хроматину.



- 1. Розпрямлена нитка** : 1 молекула ДНК + молекули гістонов, розміщених паралельно. Неактивний хроматин.
- 2. Нуклеосома**: 8 молекул гістонов + ділянка ДНК (~ 200 нуклеотидів). Найбільш активний хроматин.
- 3. Хроматинова фибрилла**: соленоїд (1 виток- 6-7 нуклеосом) або нуклеомера (об'єднання 8-10 нуклеосом).
- 4. Петельна структура**: хроматинова фібрилла утворює петлі або «розетки» (**хромомери**).
- 5. Хромонема**: зближення хромомерів за довжиною
- 6. Хроматида**: спіралью або петлеподібно упаковані хромонеми
Хроматида – нереплікована хромосома.



©1998 GARLAND PUBLISHING



1 молекула ДНК

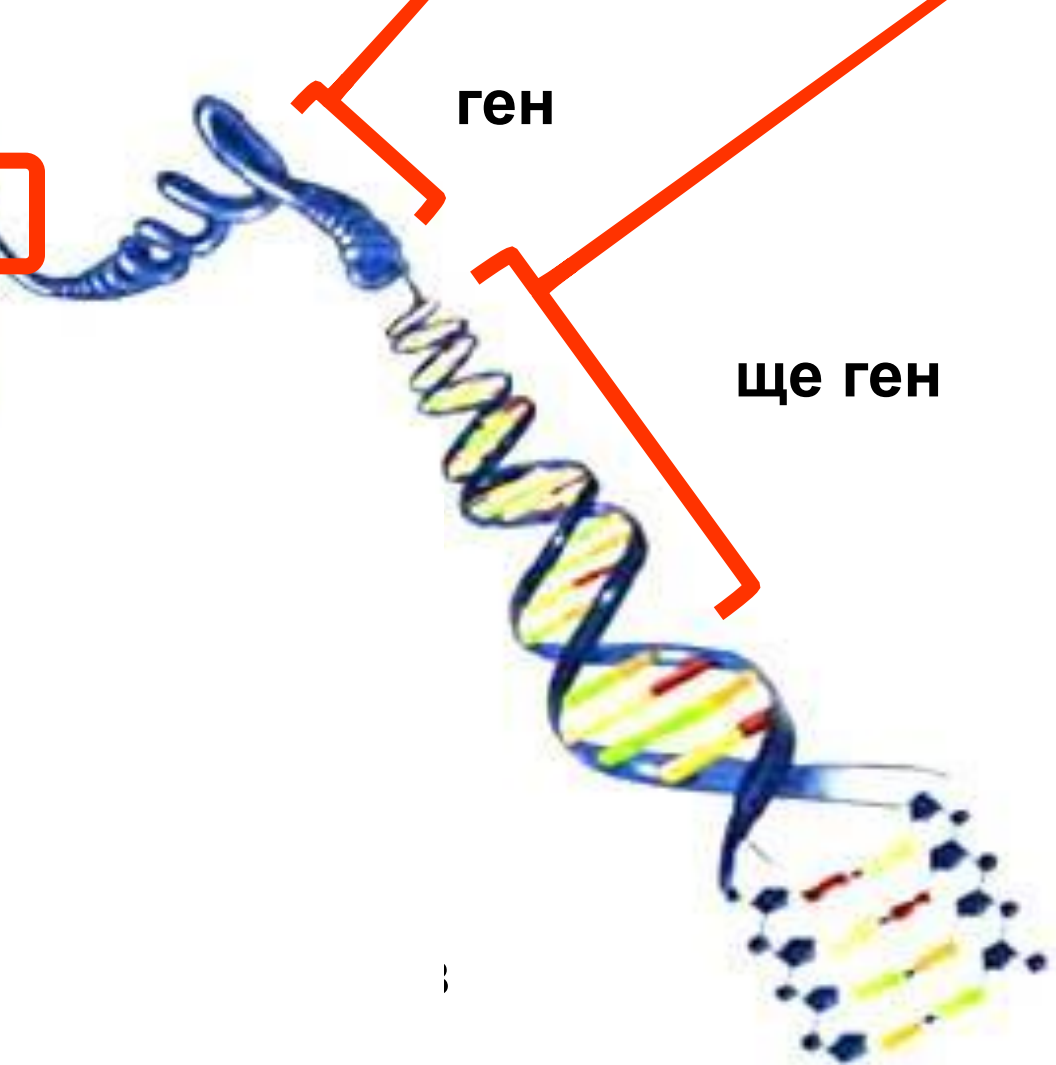


хромосома

ген

ще ген

ДНК



Хроматин (ДНП – дезоксирибонуклеопротейд)/хромосоми

Хімічний склад: ДНК (30-40%) + білки (65%) + РНК + ліпіди, іони

Білки:

- гістонові = основні (5 фракцій: H1, H2 α , H2 β , H3, H4)
- негістонові = кислотні (~ 100 фракцій)

Функції білків: компактизація ДНК
 регуляторна

В розтянутому стані довжина 2-ної спіралі ДНК, що міститься в кожній хромосомі людини = 5 см.

При компактизації відбувається вкорочення у 8000-10 000 разів.

Хроматин – диспергований стан ДНП, в інтерфазних ядрах

Хромосоми – суперспиралізований, конденсований стан ДНП, в цитозолі клітин, що діляться.

Найменша хромосома людини містить 50 млн пар нуклеотидів, найбільша – 250 млн пар нуклеотидів.

Еухроматин – *деспіралізована ділянка* хроматину, містить ділянки ДНК, що транскрибуються.

Функціонально активний хроматин

Гетерохроматин – *конденсована*, компактна, (генетично неактивна – не транскрибується) ділянка хроматину

Функціонально НЕактивний хроматин

Конститутивний гетерохроматин

– *постійно конденсовані ділянки ДНК* у всіх клітинах організму.

Функції:

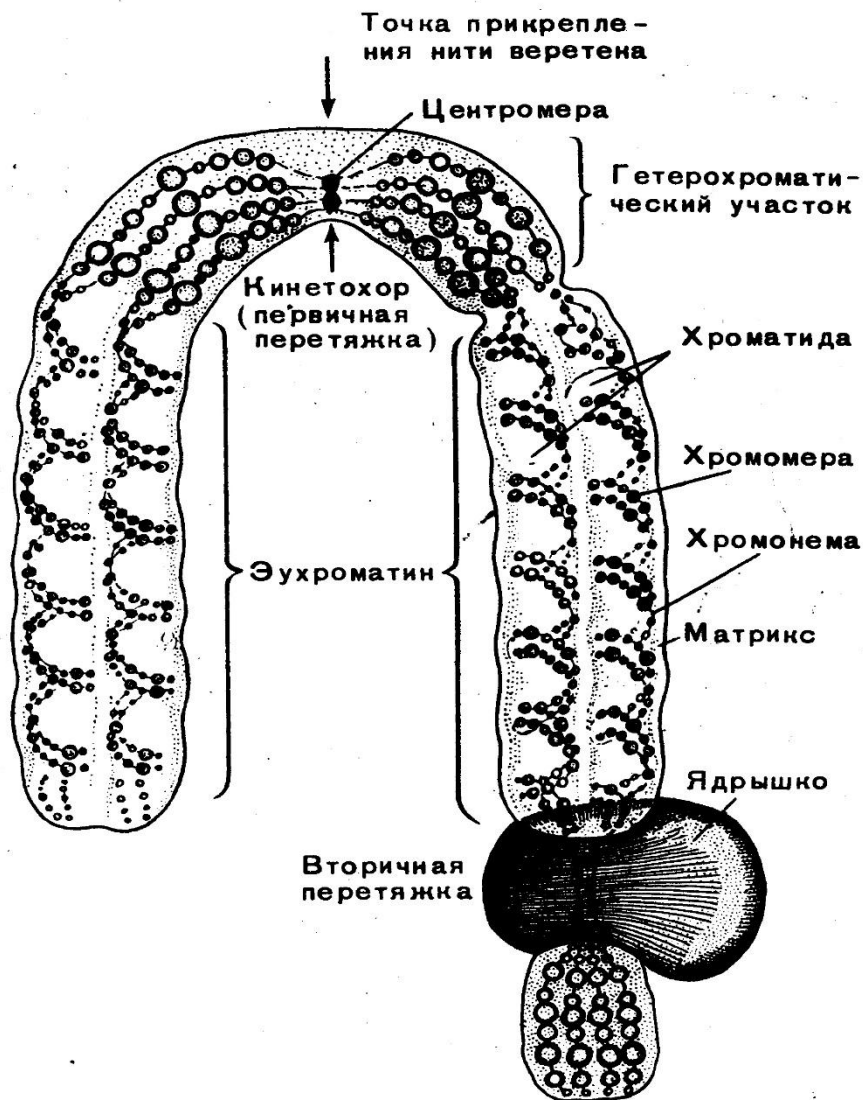
1. прикріплення хроматину до ядерної оболонки
2. впізнавання гомологічних хромосом при мейозі
3. «розділення» структурних генів.

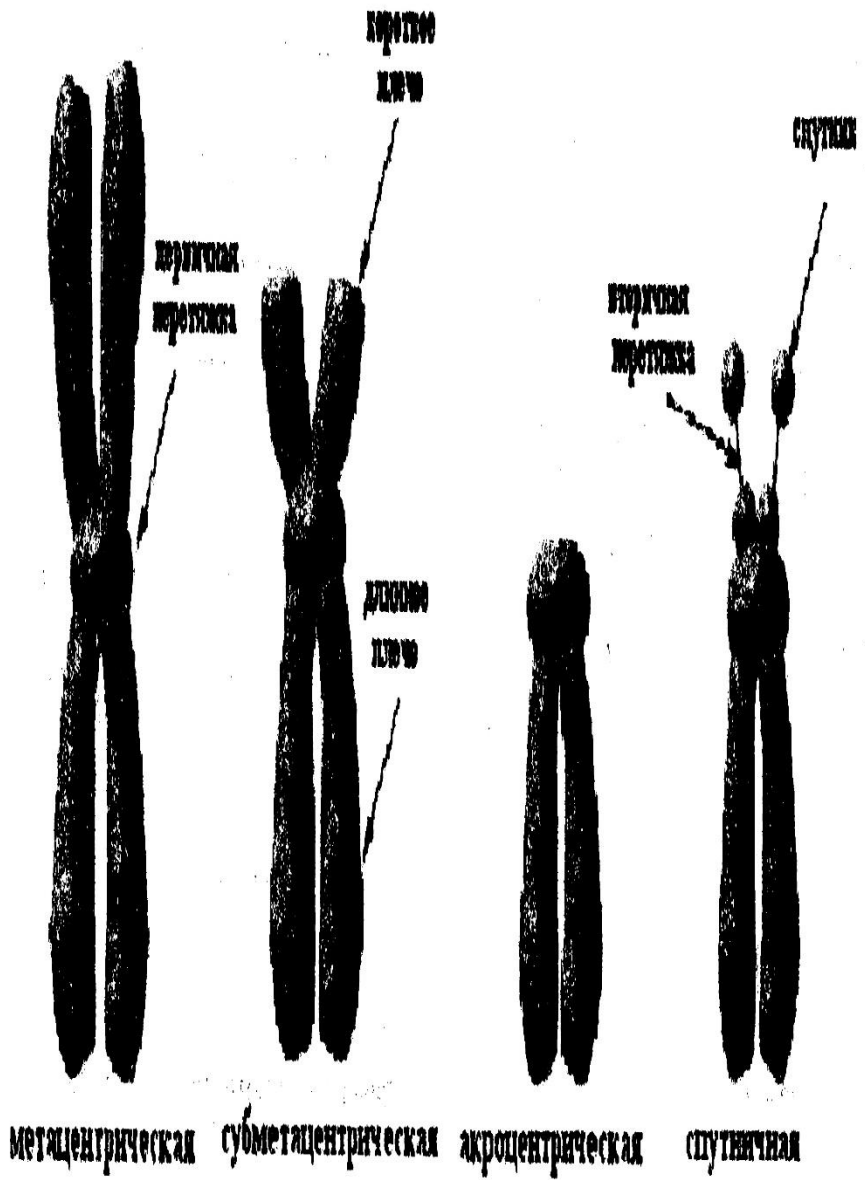
Факультативний гетерохроматин –

ділянки ДНК, які *можуть деконденсуватись* й переходити в активний (транскрибується) стан - еухроматин, що забезпечує забезпечує диференціювання клітин.

Будова метафазної хромосоми.

Після реплікації ДНК хромосома складається з 2 хроматид
(2 молекули ДНК) – це реплікована
хромосома.





Класифікація хромосом

□ за морфологією хромосом:

1. рівноплечі = **метацентричні**
2. нерівноплечі = **субметацентричні**
3. палочковидні = **ацентричні**
 - супутникові = центричні (з вторинною перетяжкою)

1. **точкові (телоцентричні)**

2. за індивідуальним набором генів

1. *аутосоми* = соматичні (у людини = 1-22 пара)
2. *статеві*

3. за забарвленням барвниками

Рутинне забарвлення – групи хромосом

Диференційне забарвлення – всі хромосоми

Гомологічні хромосоми – однакові за формою по формою, розміром, набором генів, диференційним забарвленням.

Функции ДНК:

1. ДНК является носителем генетической информации.

Функция обеспечивается фактом существования

генетического кода.

3. Реализация генетической информации в виде белков, а также любых других соединений, образующихся с помощью белков-ферментов.

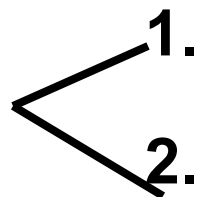
Функция обеспечивается процессами транскрипции и трансляции.

2. Воспроизведение и передача генетической информации в поколениях клеток и организмов.

Функция обеспечивается процессом репликации.

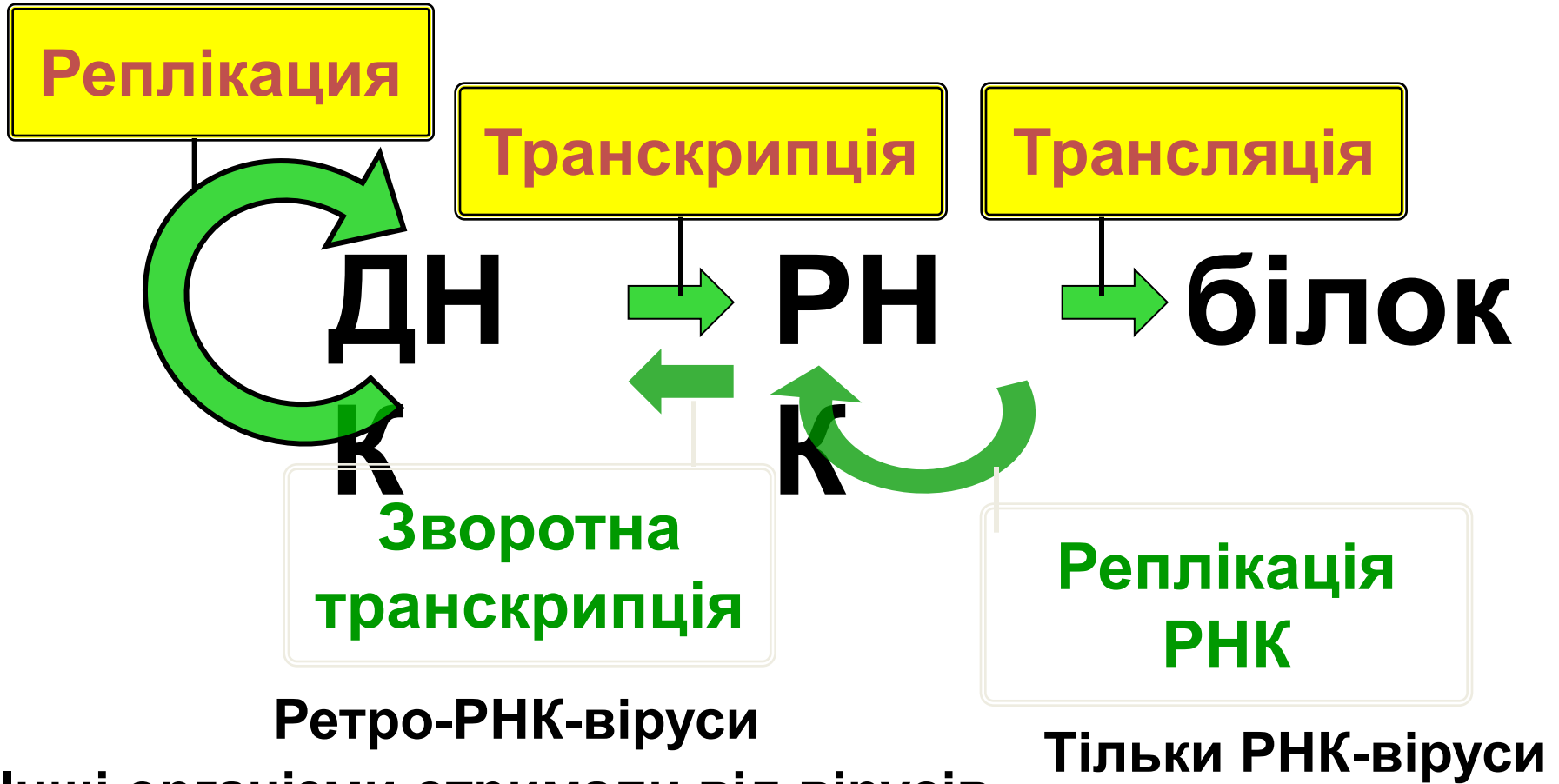
МАТРИЧНІ СИНТЕЗИ

Принципи
передачі
інформації

- 
1. **Матричний**
 2. **Посилення** в результаті багатократного копіювання

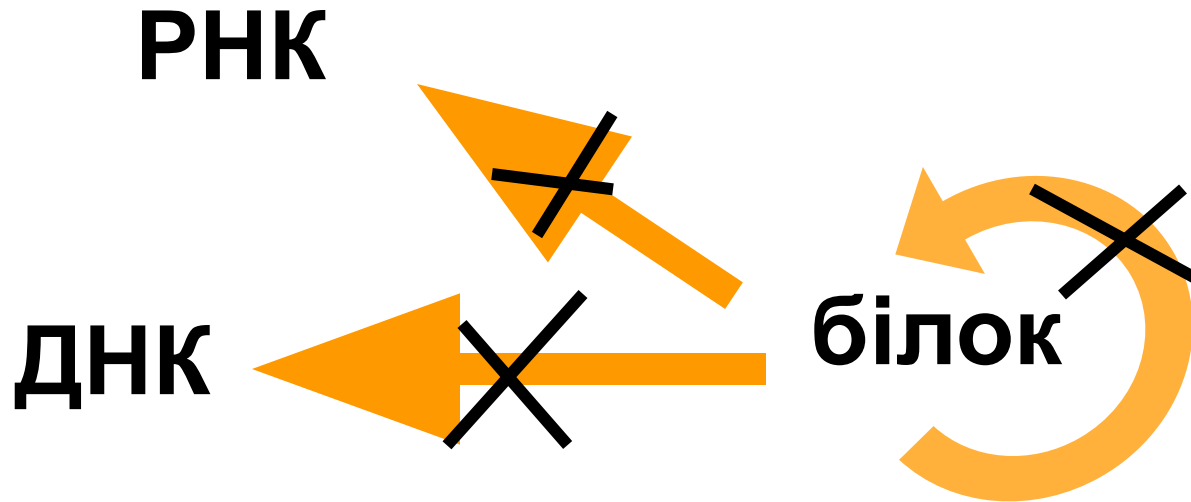
Центральна догма

Матрицями можуть бути лише нуклеинові кислоти



Інші організми отримали від вірусів цей фермент і використовують в деяких випадках

«Заборонені» матричні синтези



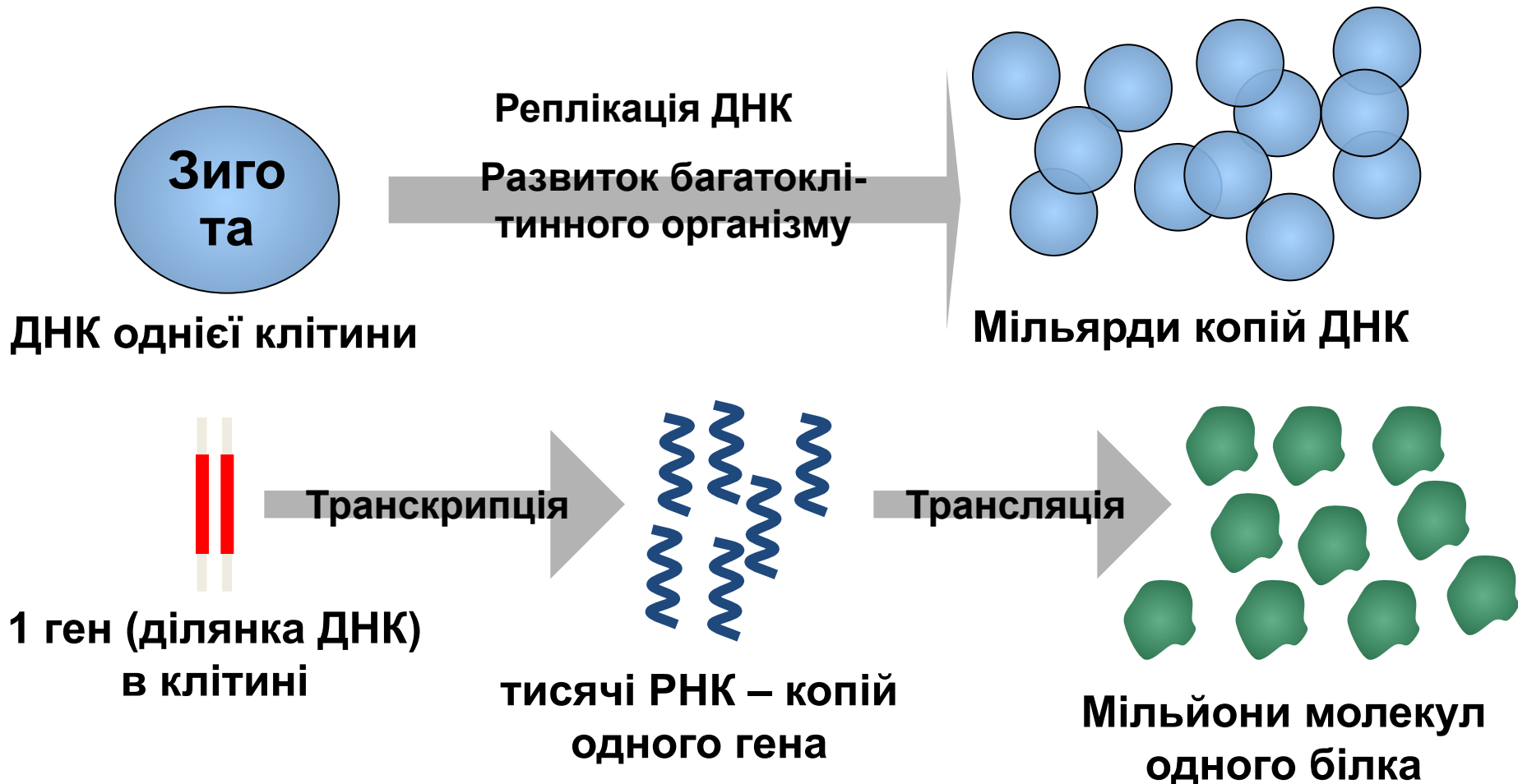
Білки ніколи не бувають матрицями

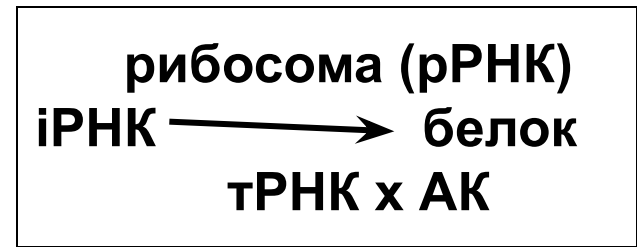
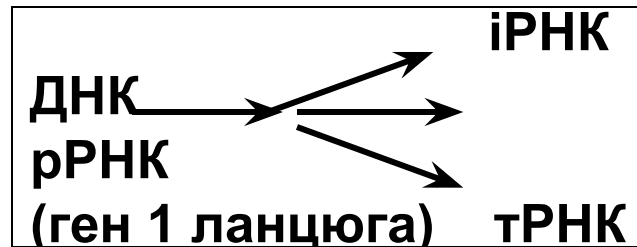
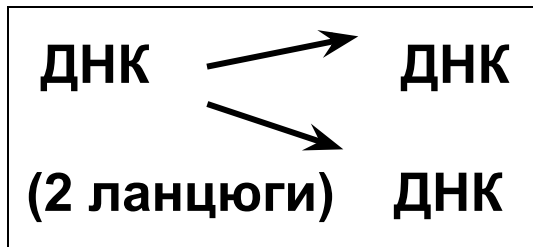
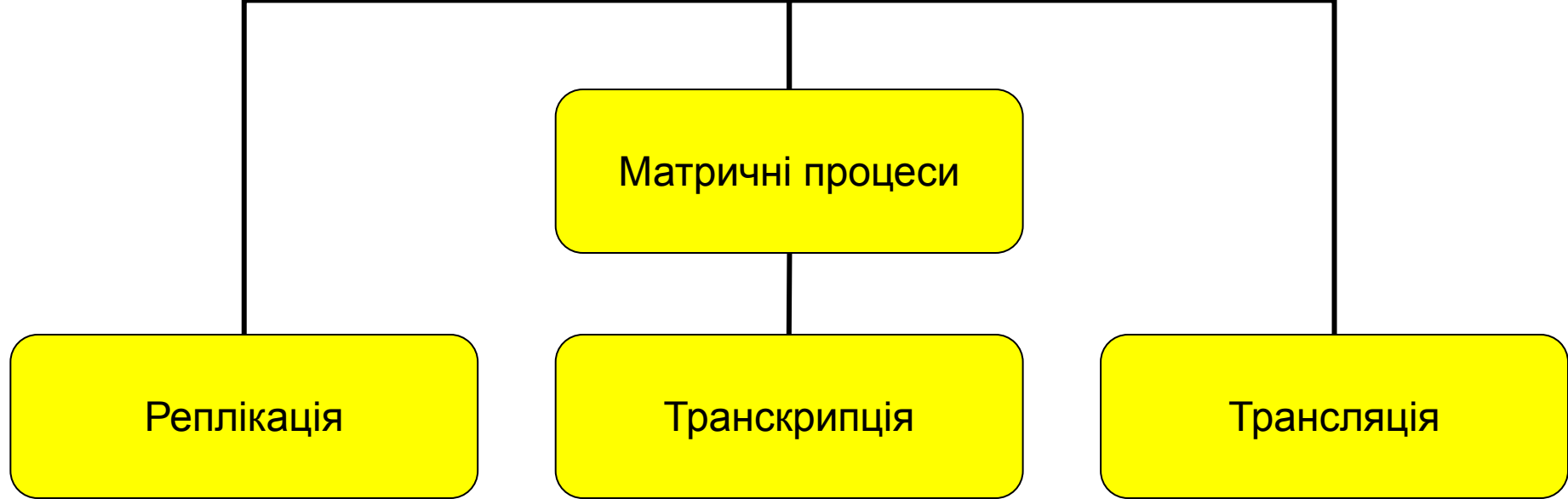
за матричним принципом синтезуються всі нерегулярні полімери: **ДНК, РНК, білки.**

Але матрицями можуть бути лише **нуклеїнові КИСЛОТИ.**

Другий принцип матричних синтезів – принцип посилення - в ході копіювання інформації стає **більше**

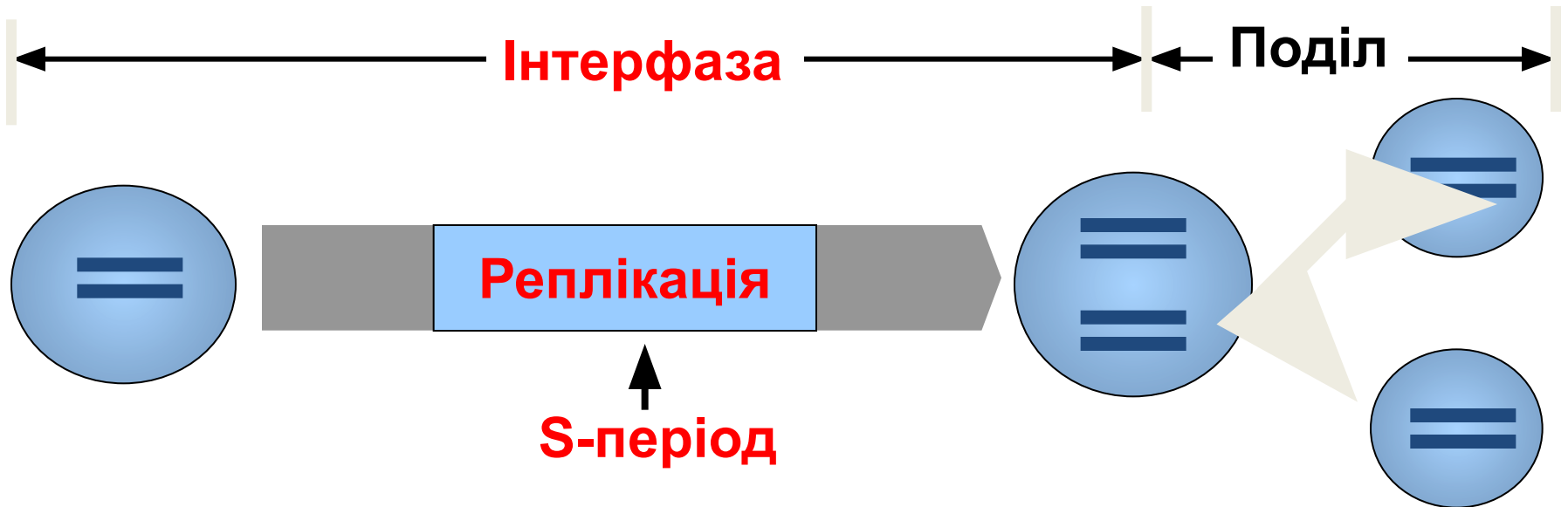
в тілі людини в середньому
= 37 трильйонів клітин





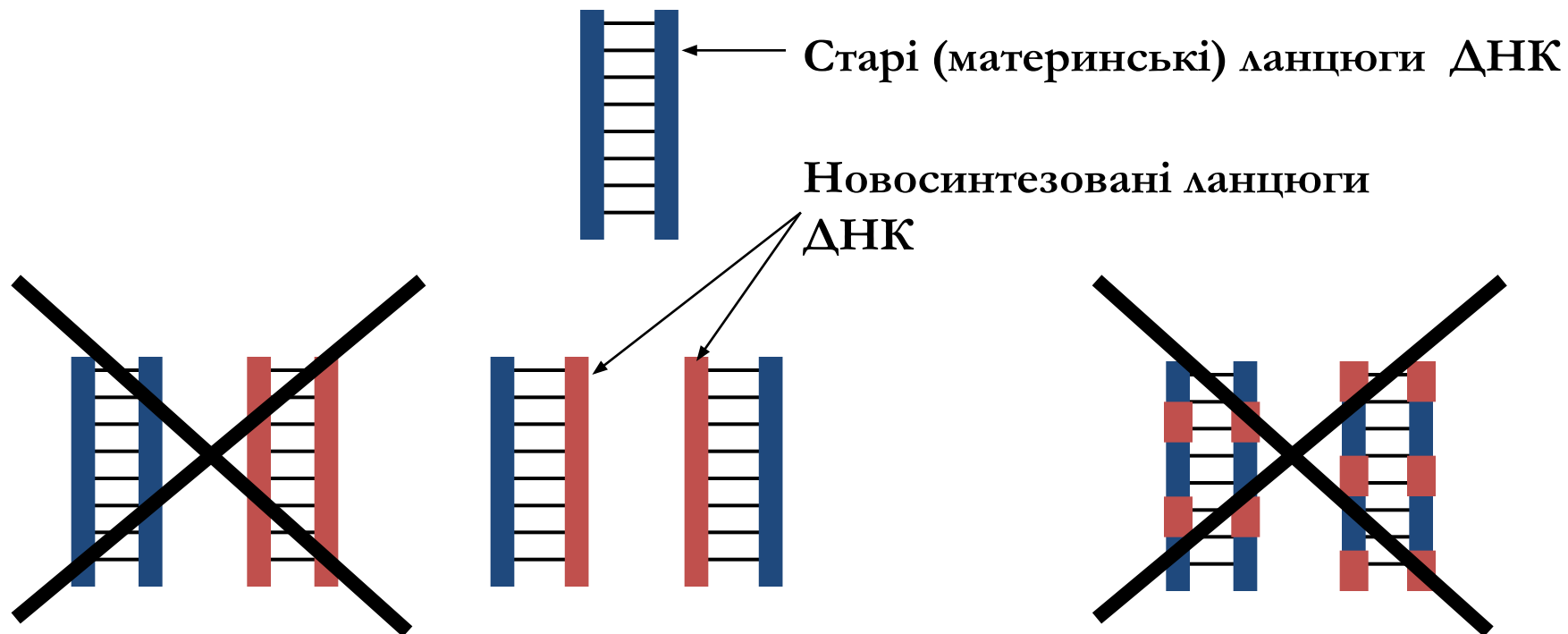
Місце реплікації в клітинному циклі

Реплікація ДНК завжди **передусь** поділу клітини



Кожна дочірня клітина отримує точну копію всієї ДНК

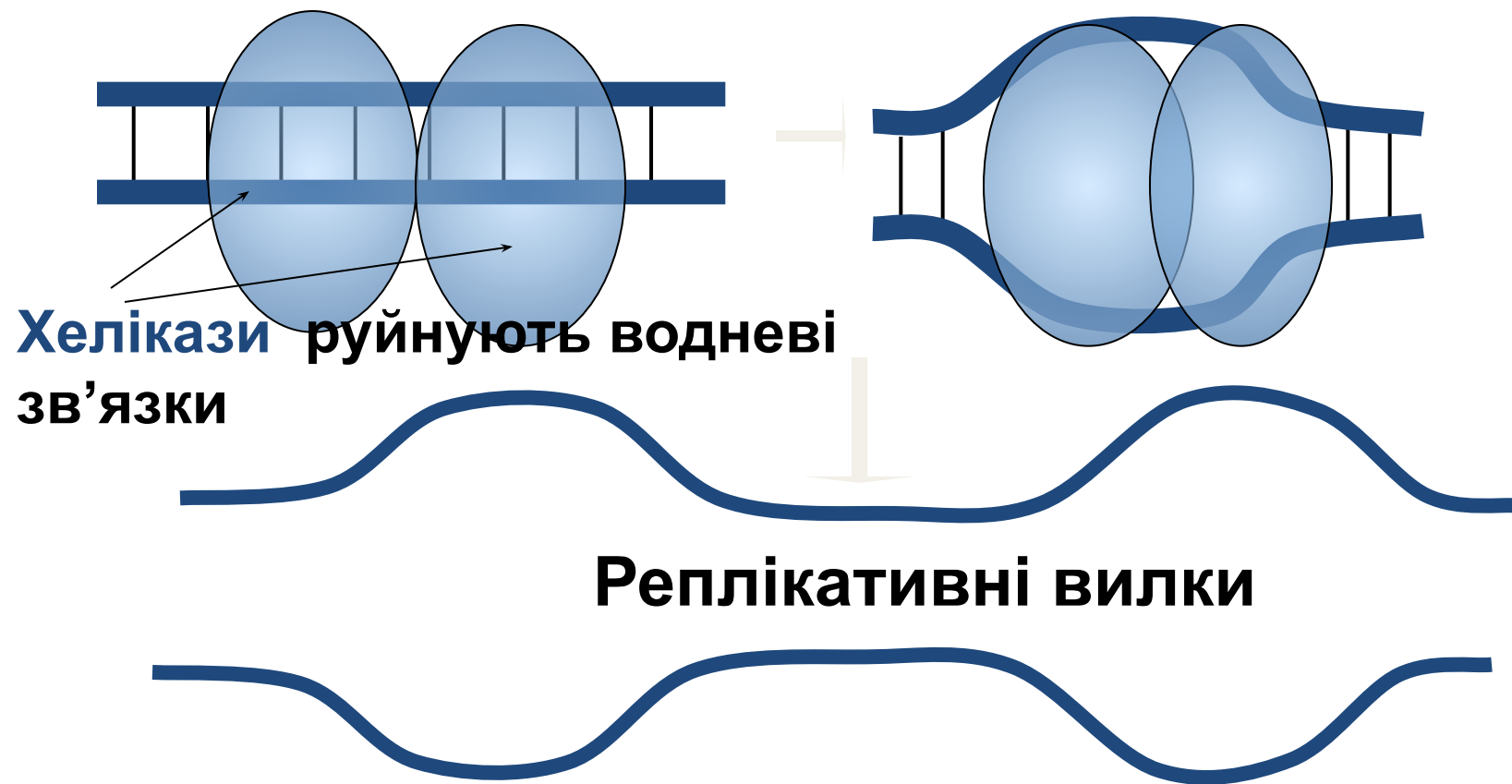
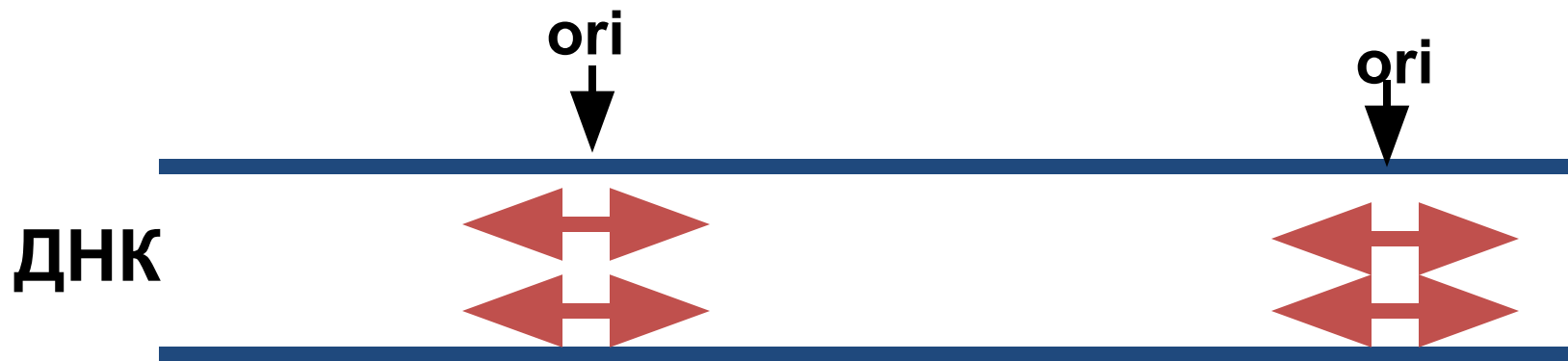
Напівконсервативність реплікації



Напівконсервативний

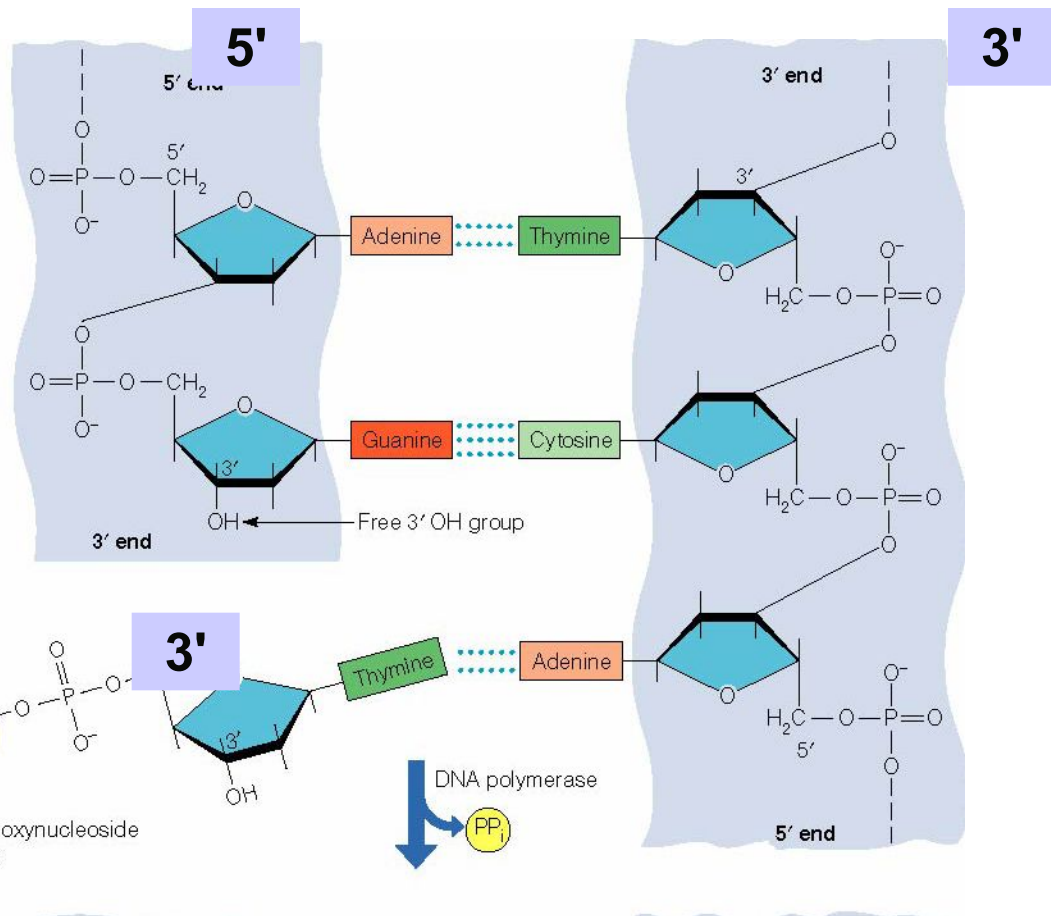
Консервативний

Дисперсійний



ДНК-полімераза використовує нуклеотиди у вигляді 5' трифосфатів

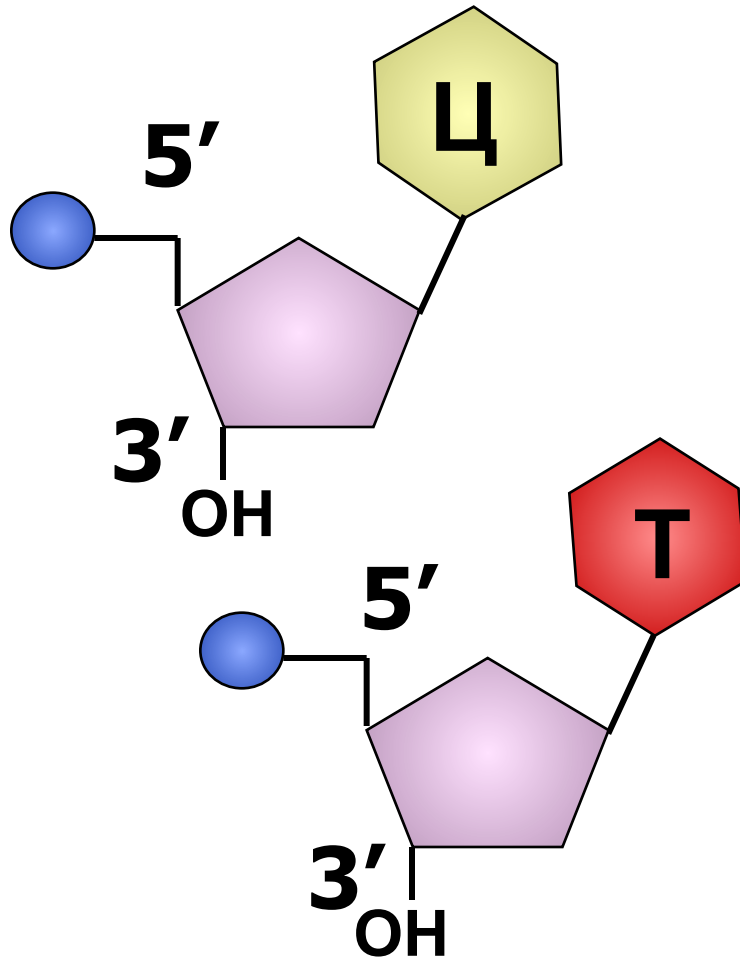
«Наростаючий» 3' кінець ланцюга



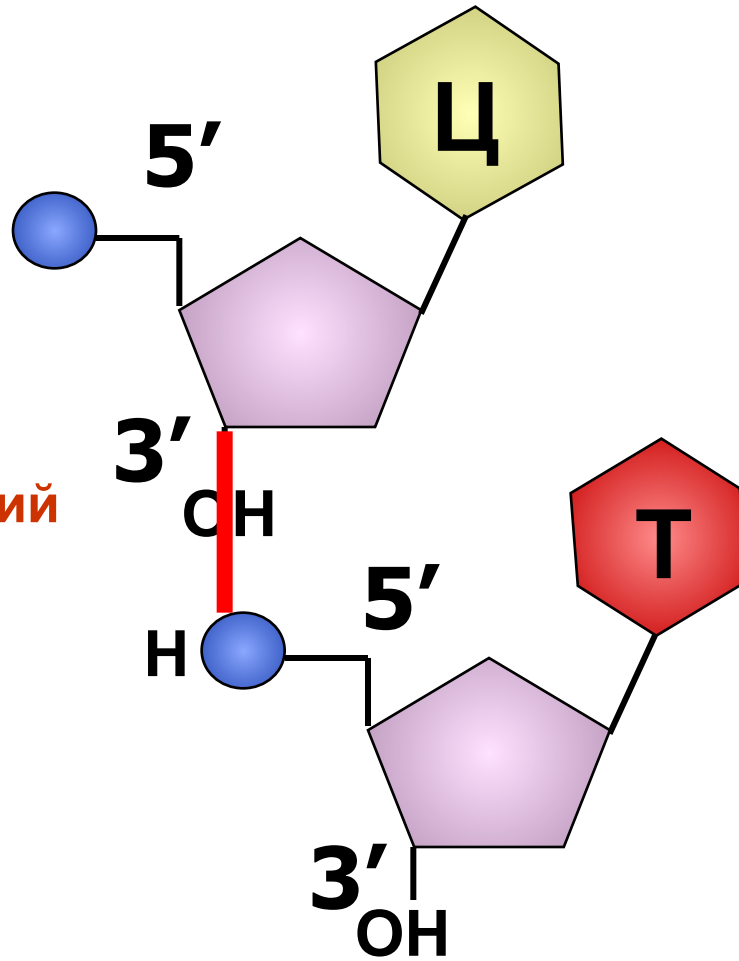
Дезокси-нуклеотид трифосфат

Incoming deoxynucleoside triphosphate

5'

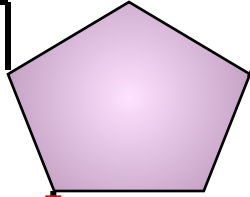
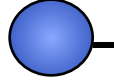


Фосфодієфірний
зв'язок

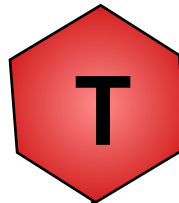
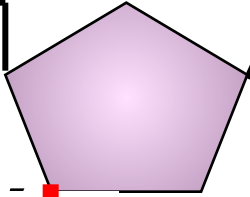
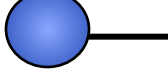


5' кінець ланцюга

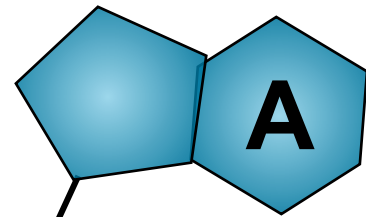
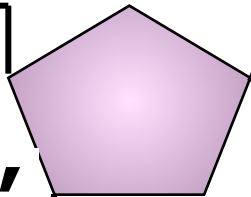
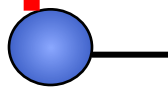
5'



Фосфодієфірний зв'язок



Фосфодієфірний ланцюг



3' кінець ланцюга

3'

ОН

Напрямок росту

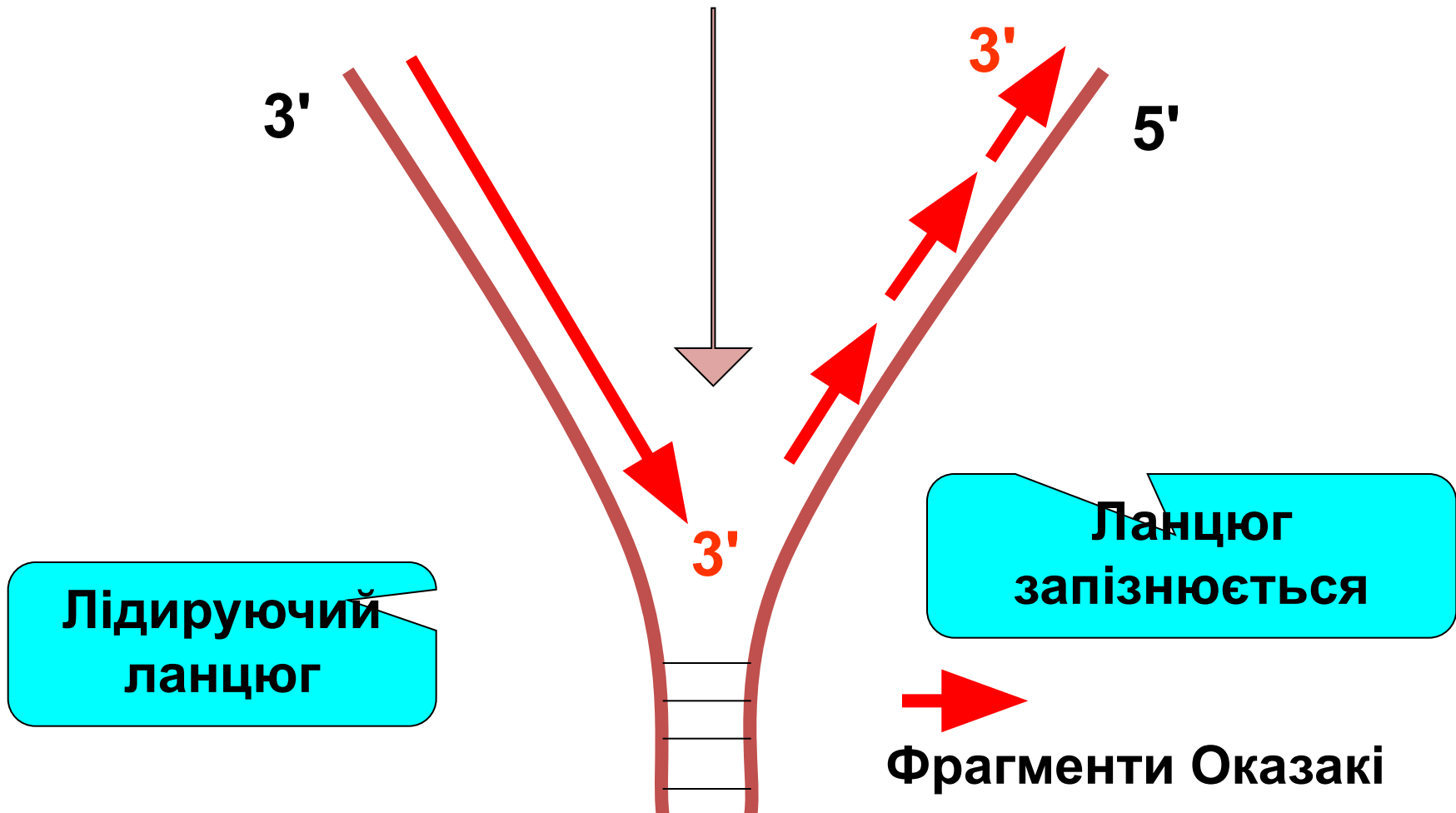


Реплікативна вилка

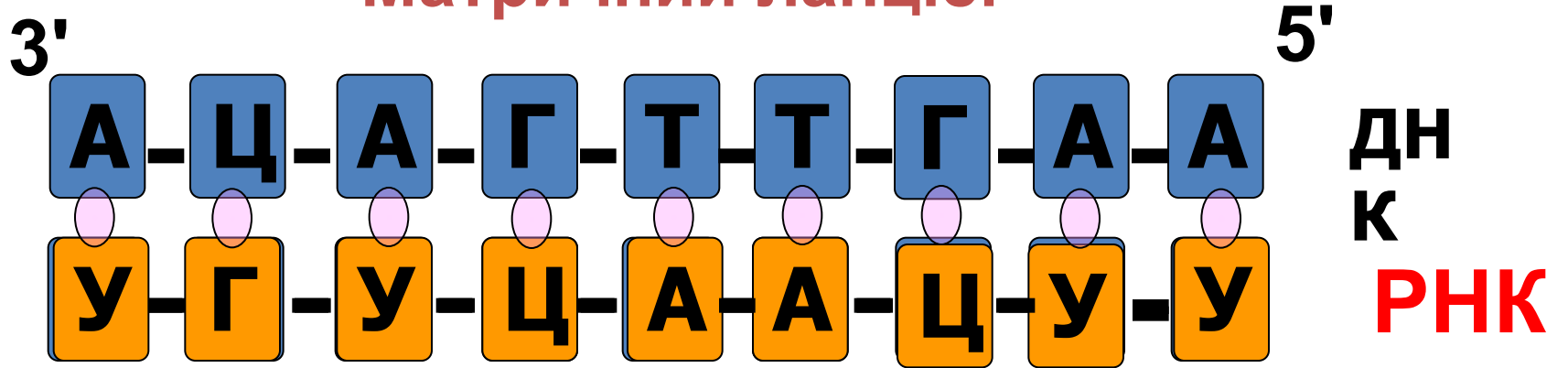
Уніполярність:

«Наростаючий» кінець
нового ланцюга – завжди
3'

Напрямок руху вилки



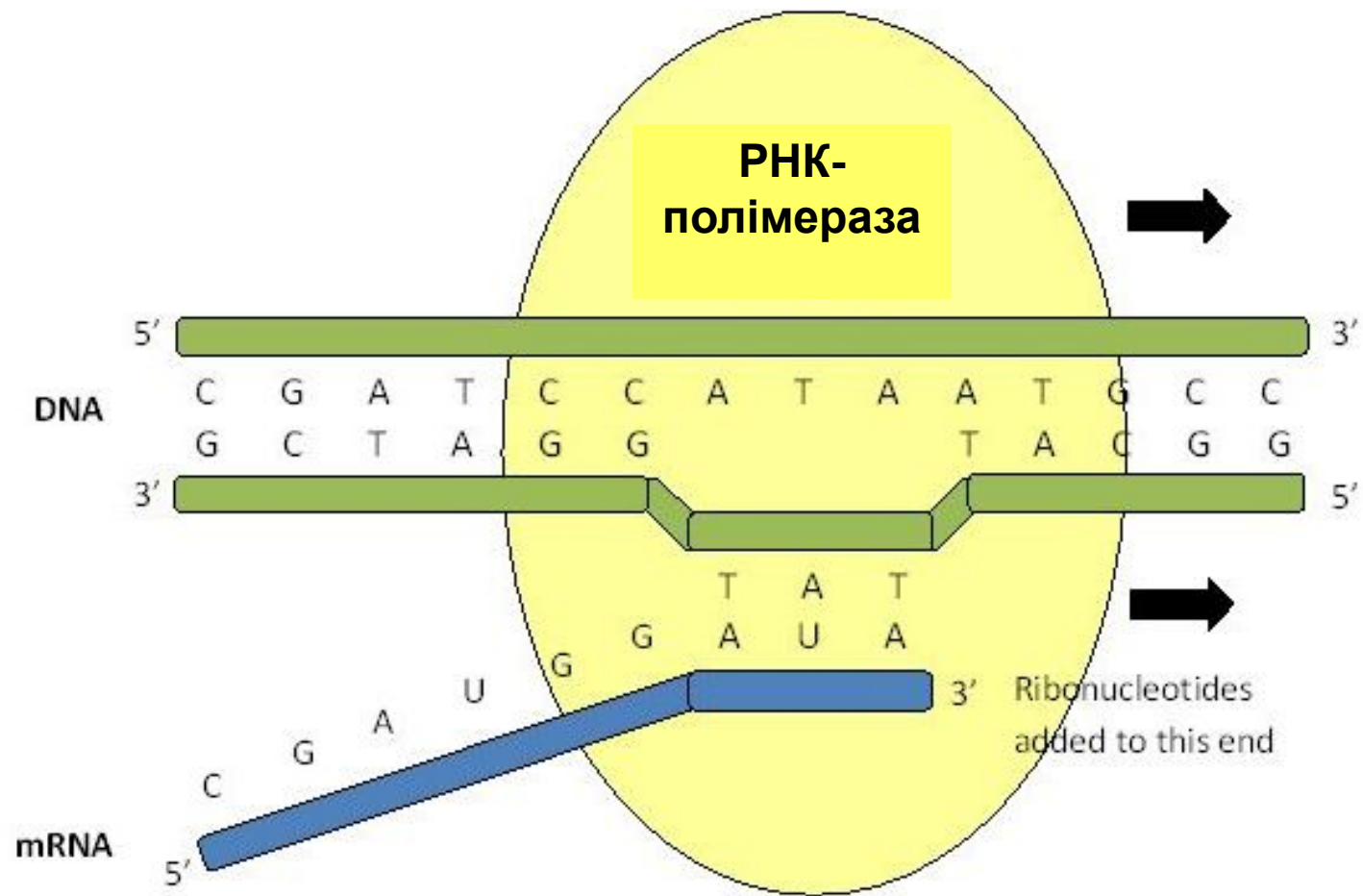
Матричний ланцюг



5'

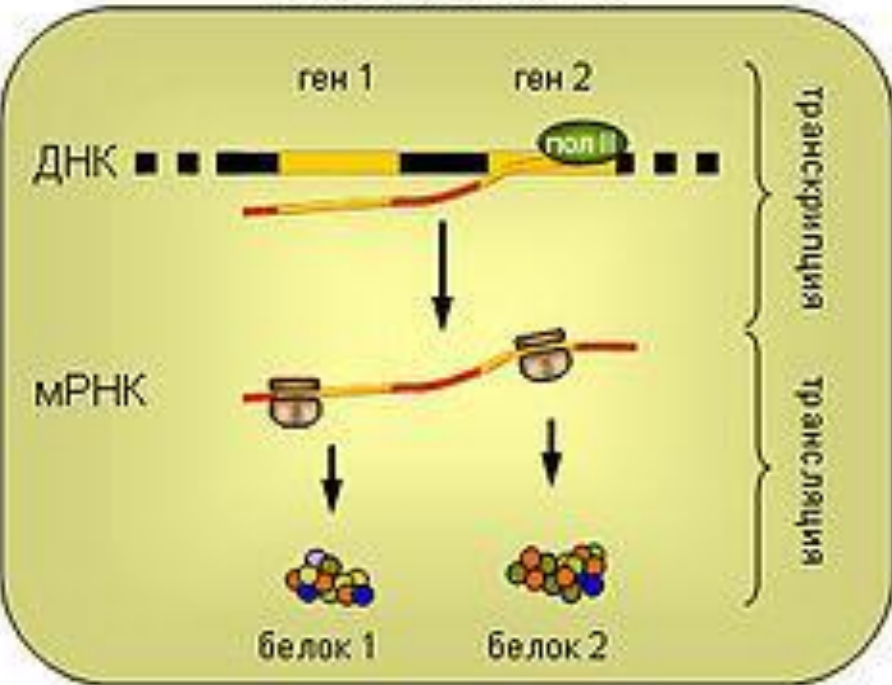
Змістовний ланцюг

ДН
3' К

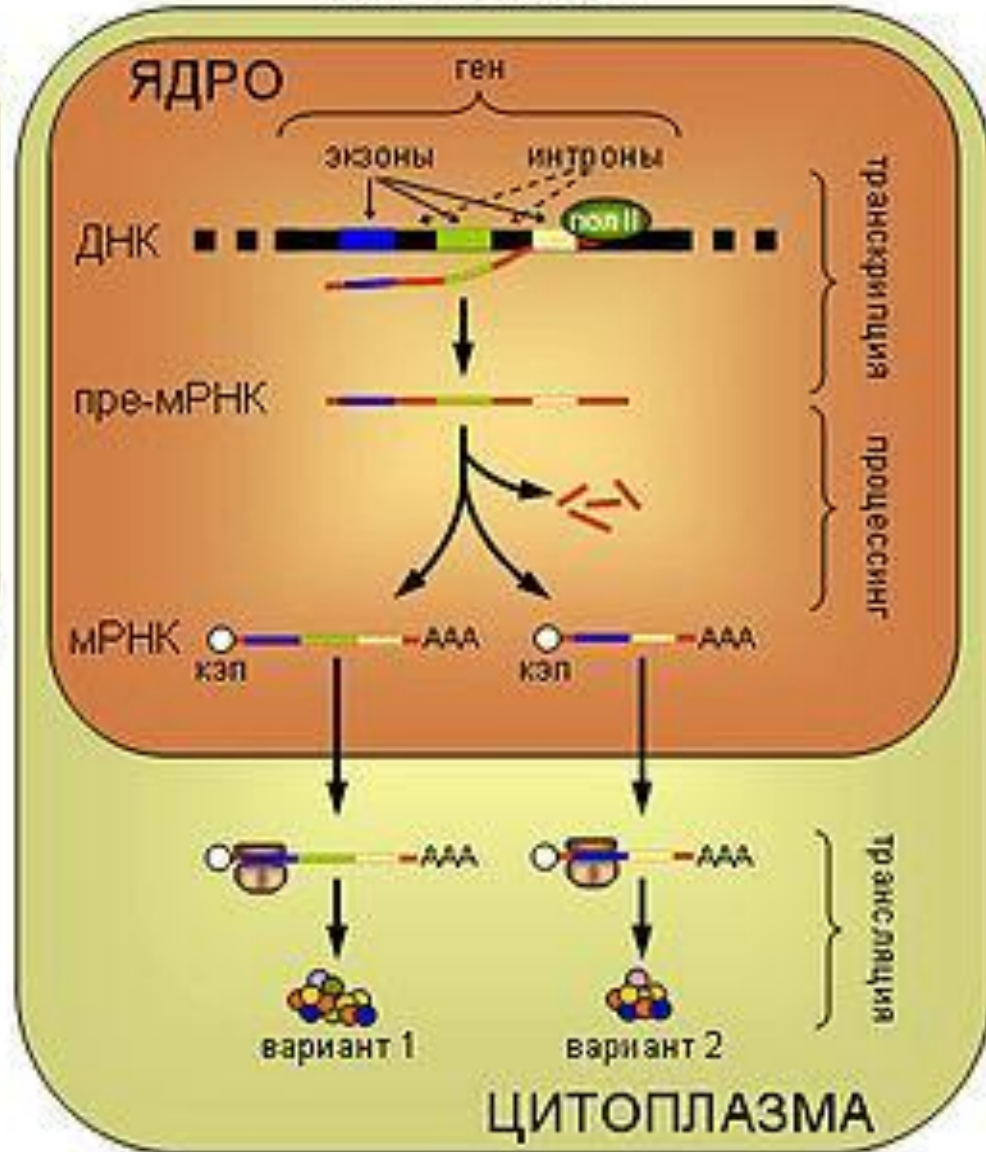


Процессинг

ПРОКАРИОТЫ

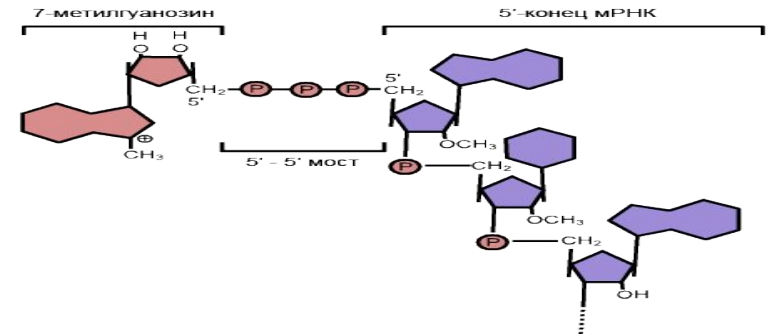


ЭУКАРИОТЫ

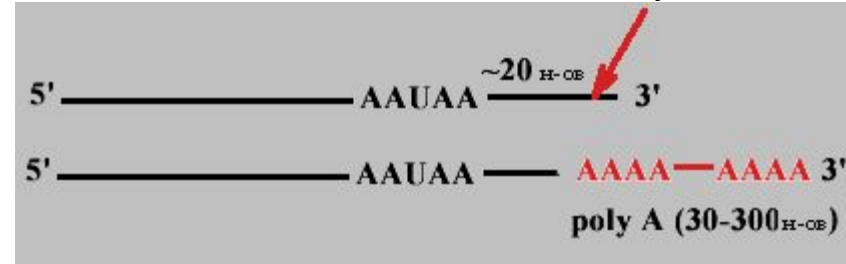


Етапи процесингу

1. Кепування

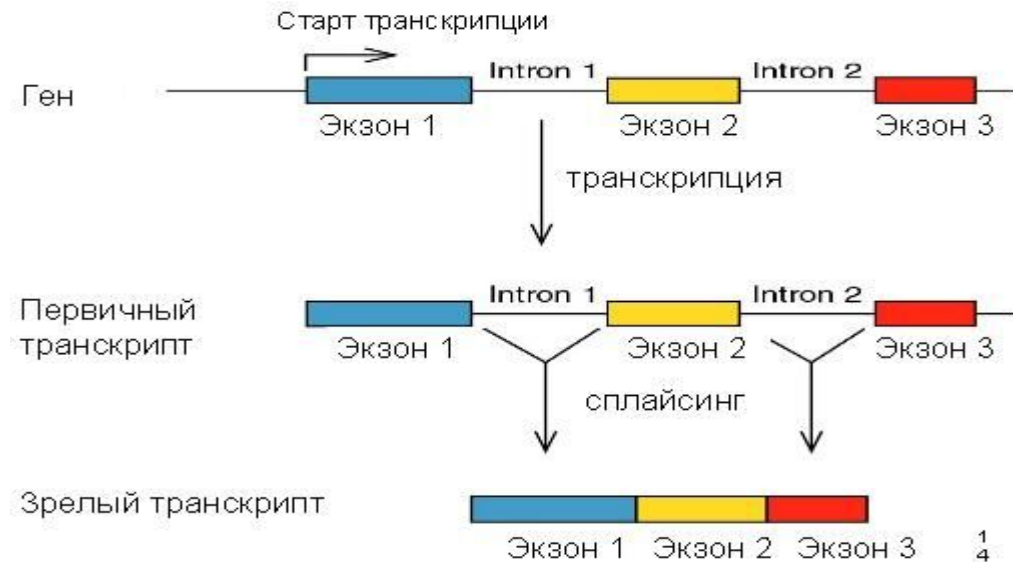


2. Поліаденілування

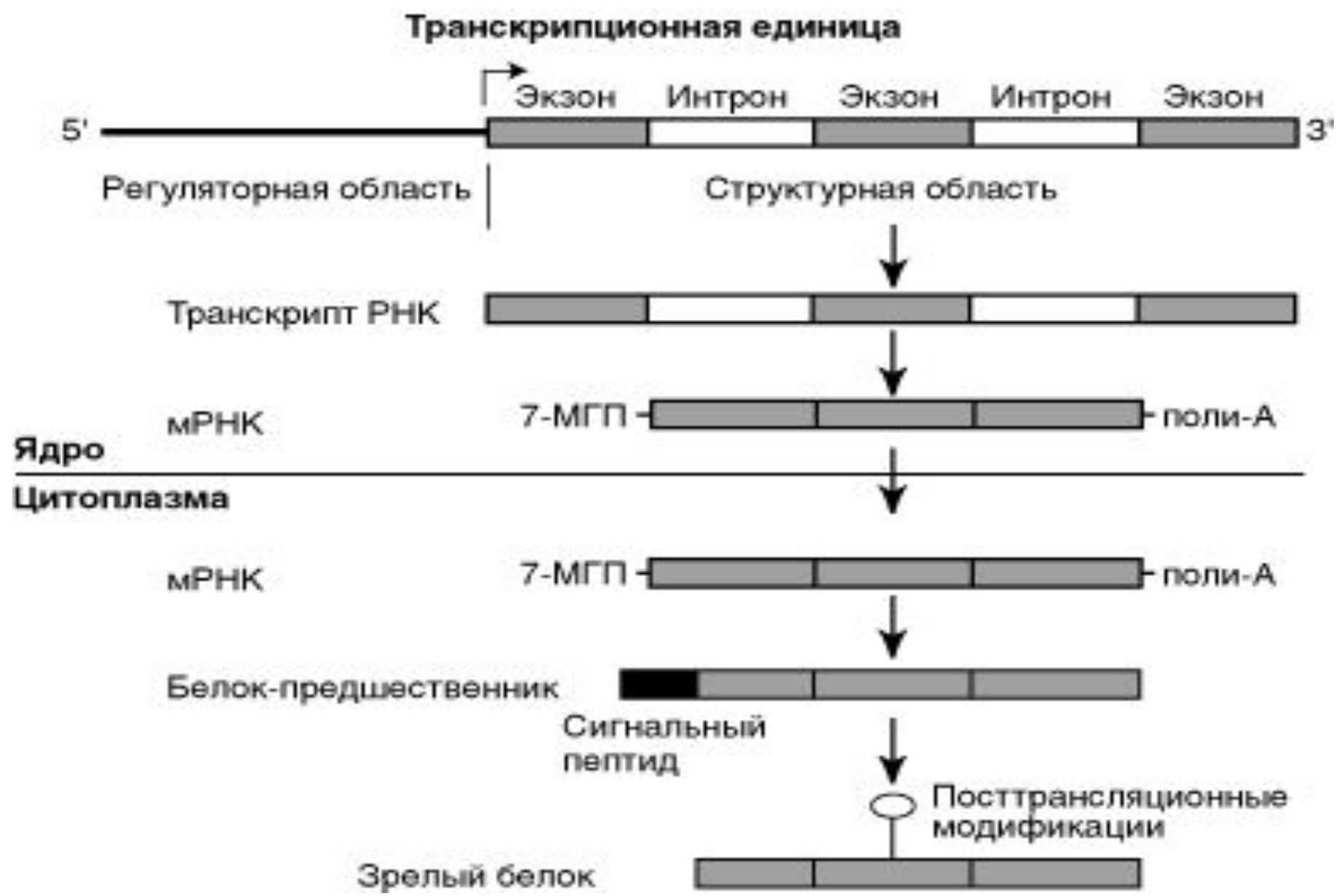


3. Сплайсинг

Схема сплайсинга

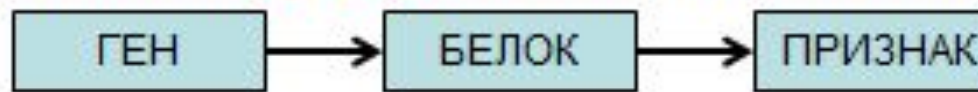


4. Метилування



Основные термины генетики

- **ГЕН** - единица наследственности данного признака,
 - **фрагмент молекулы ДНК** несущий информацию о первичной структуре конкретного **белка** (который обуславливает проявление конкретного **признака** в организме) или РНК



У человека:
1 ген – ок. 3000 пар нукл
Геном = 3×10^9 пар. нукл

- единица транскрипции у прокариот

- **ПРИЗНАК** – единица биохимической, морфологической, физиологической дискретности.

- **ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОД** – строгая «словарь кодонов»

последовательность триплетов нуклеотидов в молекуле ДНК

определяет

последовательность включения АК в синтезе полипептидной цепи.

Реализация генетического кода (экспрессия генов)

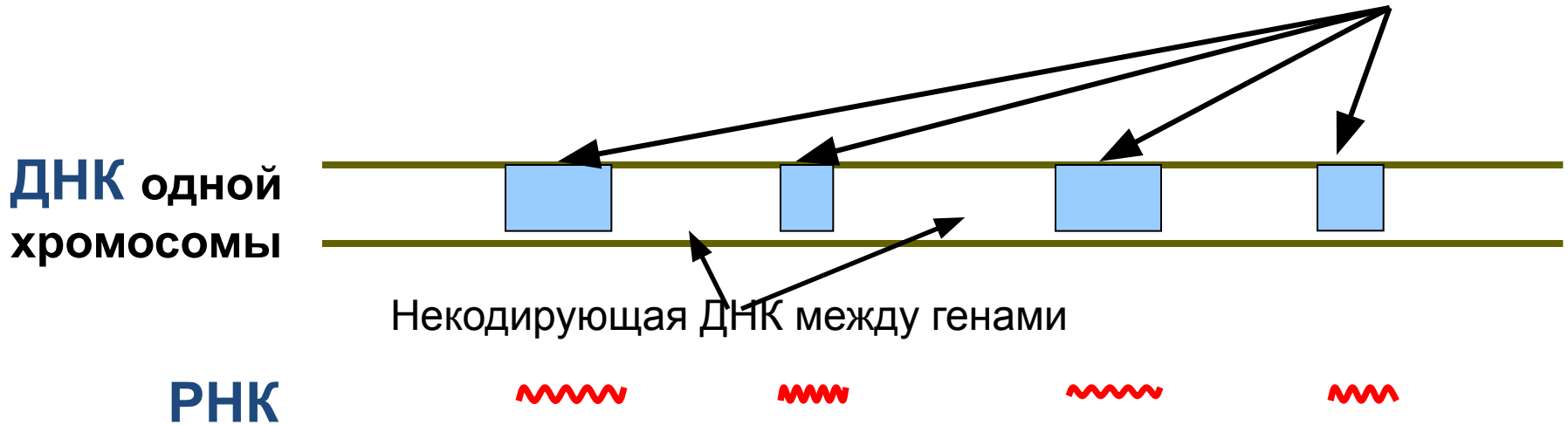
транскрипция

трансляция

матричные процессы

Ген

Транскрибується не вся ДНК, а лише окремі її ділянки – **гени**



ГЕН - единица наследственности данной черты,

- **фрагмент молекулы ДНК**, який несе інформацію про первинну структуру конкретного **білка (поліпептиду)**, тРНК, рРНК, що забезпечує прояв конкретної **ознаки** в організмі

Центральна догма

транскрипція

трансляція

ДН → **РН** → **білок**

Принцип
копіювання

К

К

Комплементар-
ність

Генетичний код

ГЕНЕТИЧНИЙ КОД – «СЛОВНИК КОДОНІВ» - строга

послідовність триплетів (кодонів)
нуклеотидів в молекулі ДНК



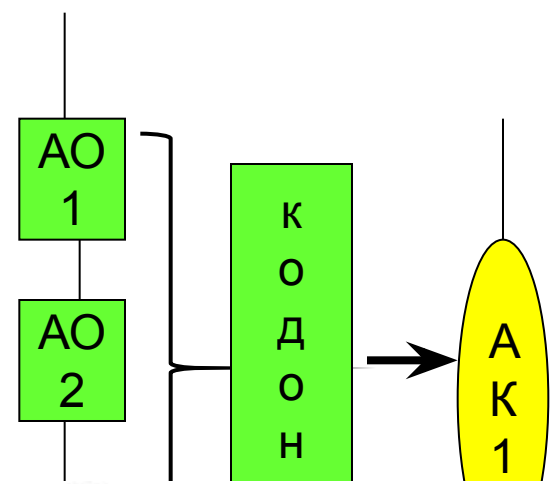
послідовність включення АК
в синетзі поліпептидного ланцюга.

Реалізація
генетичного коду
(експресія генів)



Властивості генетичного коду

- 1. триплетність
- 2. універсальність
- 3. відсутність «розділових знаків»
- 4. неперекривність
- 5. колінеарність (лінійність)
- 6. вирожденість
- 7. наявність нонсенс-кодонів (стоп-кодонів)



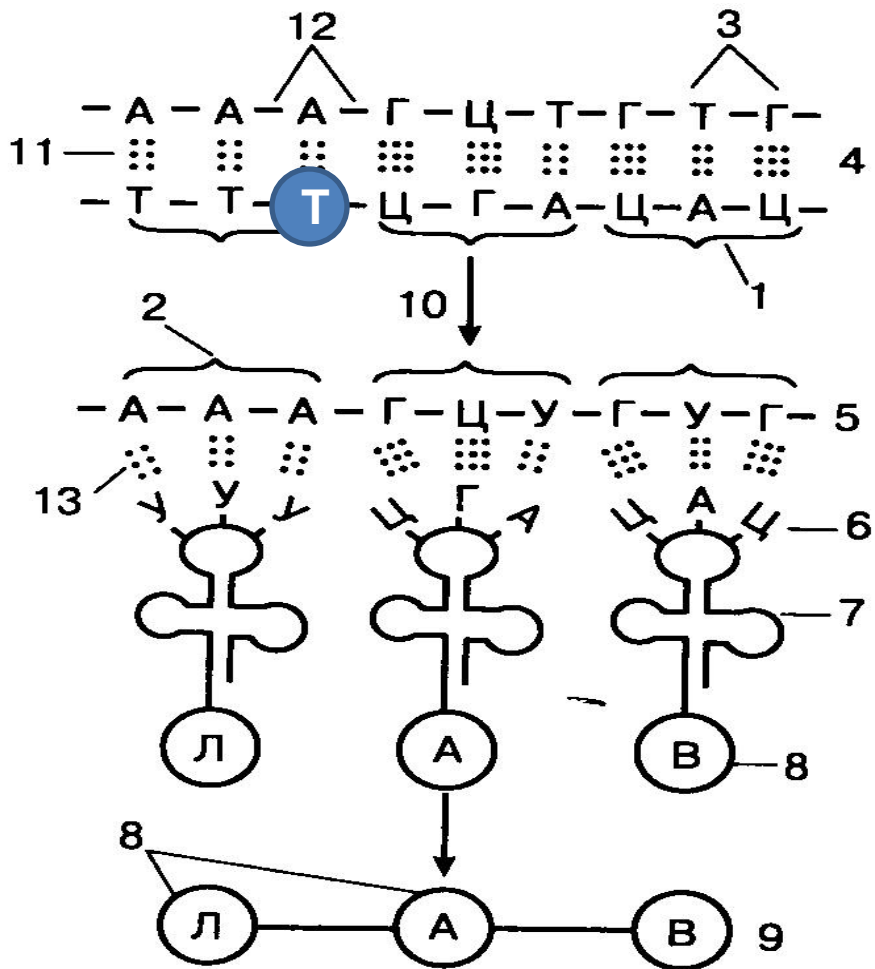
Вторая позиция кодона

	U	C	A	G		
Первая позиция кодона	U	Phe Phe Leu Leu	Ser Ser Ser Ser	Tyr Tyr STOP STOP	Cys Cys STOP Trp	U C A G
	C	Leu Leu Leu Leu	Pro Pro Pro Pro	His His Gln Gln	Arg Arg Arg Arg	U C A G
	A	Ile Ile Ile Met	Thr Thr Thr Thr	Asn Asn Lys Lys	Ser Ser Arg Arg	U C A G
	G	Val Val Val Val	Ala Ala Ala Ala	Asp Asp Glu Glu	Gly Gly Gly Gly	U C A G
					Третья позиция кодона	

ДНК
К

УСТОН
↓
признак
К

Трансляція



Необхідні умови:

- матриця – іРНК
- тРНК x АК
- Макроерги –АТФ, ГТФ
- Ферменти - транспептидаза

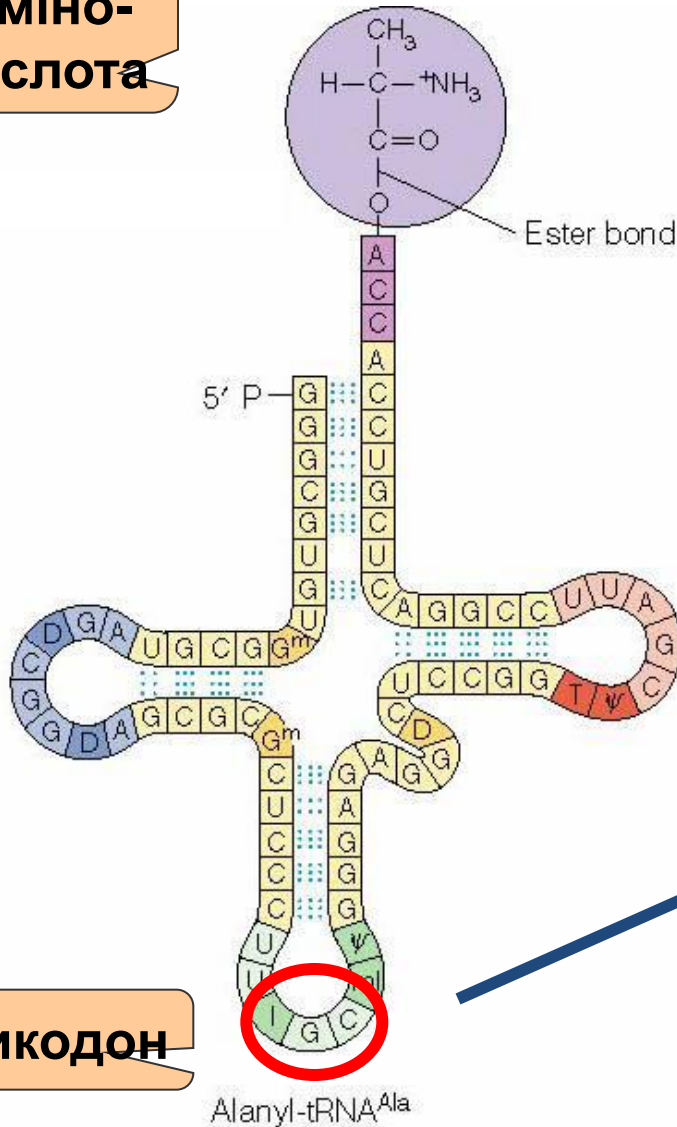
Етапи:

- утворення комплексу тРНК x АК
- Сборка рибосоми на іРНК
- антикодон тРНК комплементарно з'єднується з с кодоном іРНК
- амінокислоти з'єднуються в поліпептид

- в інтерфазі:
у еукаріот і прокаріот:
в рибосомах

Транспортні РНК

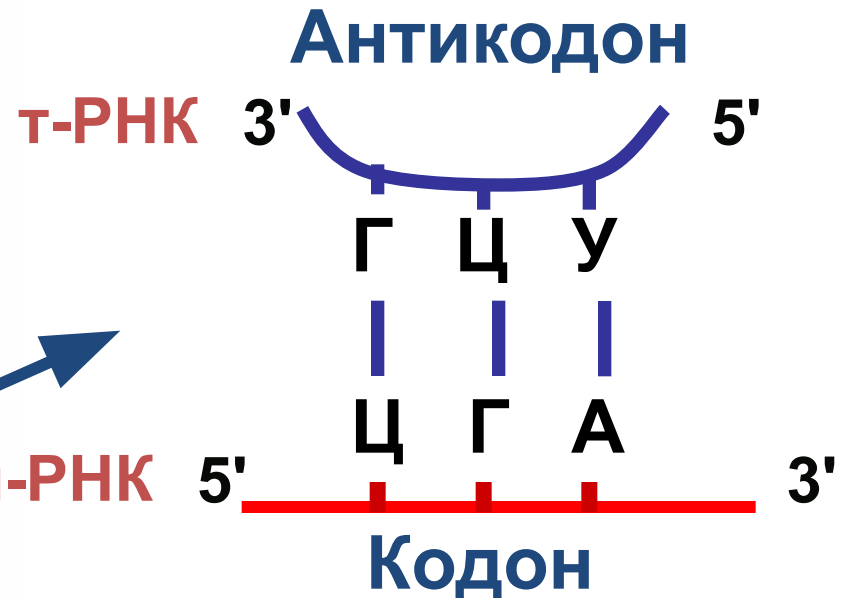
Аміно-кислота



Антикодон

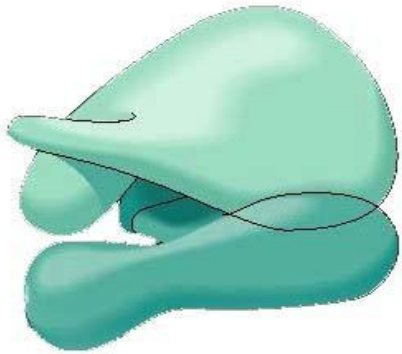
Alanyl-tRNA^{Ala}

Один кінець впізнає **КОДОН** в м-РНК, інший – несе амінокислоту.

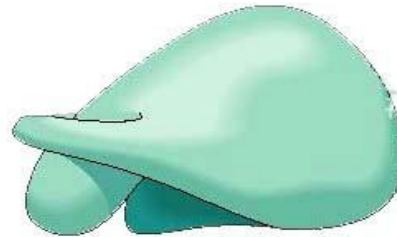


Рибосома – молекулярний апарат трансляції

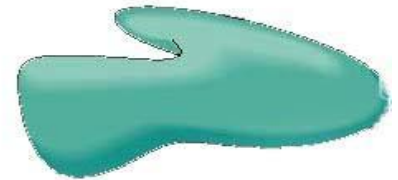
р-РНК + білки



**Рибосома в
робочому стані**



**Велика
субодиниця**

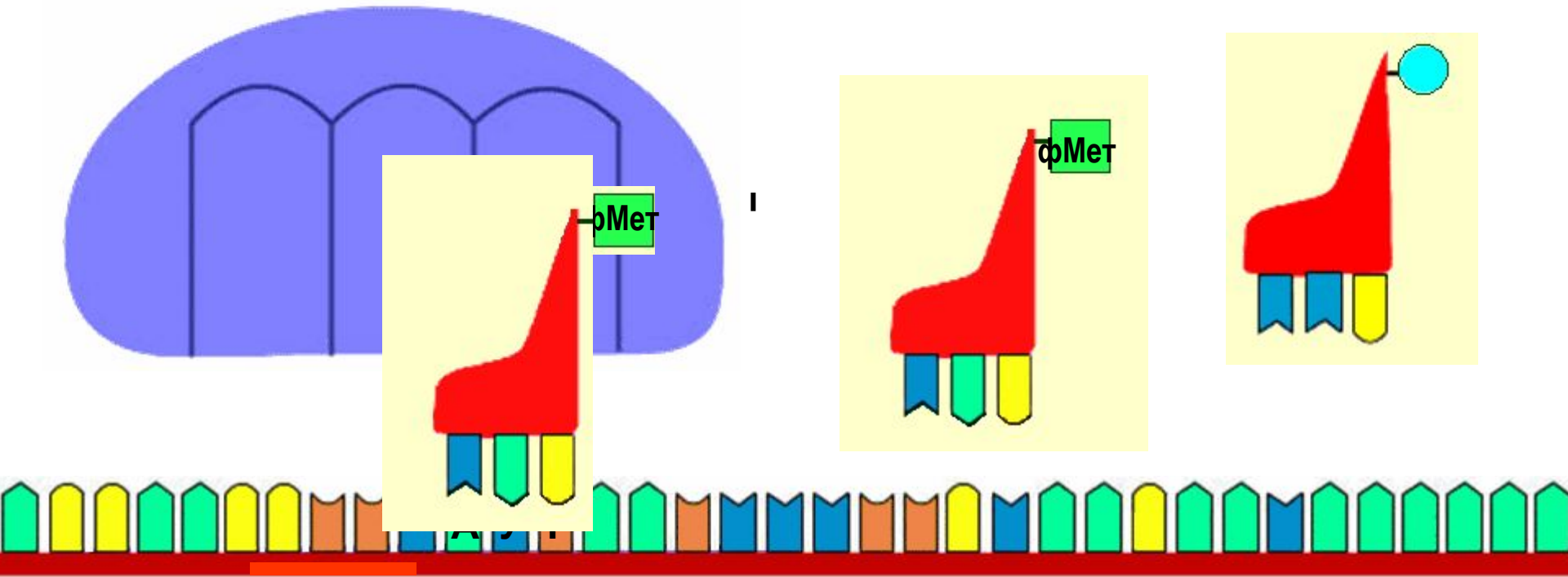


**Мала
субодиниця**

**Функції р-РНК в
рибосомі**

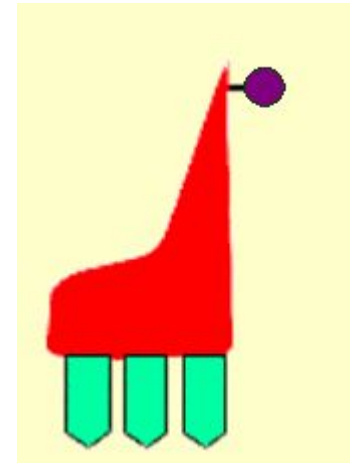
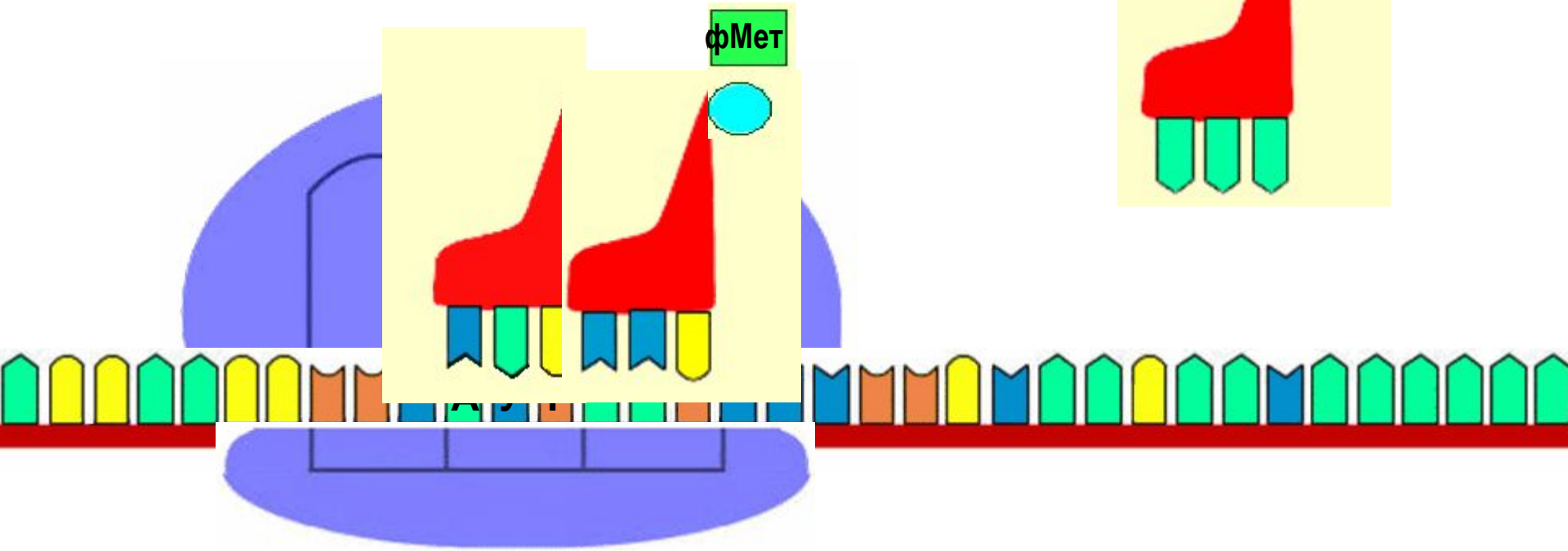
- 1. структурна** (каркас)
- 2. каталітична** (утворення пептидного зв'язку)
- 3. впізнає сайт початку трансляції** на м-РНК (лідерна послідовність + АУГ)

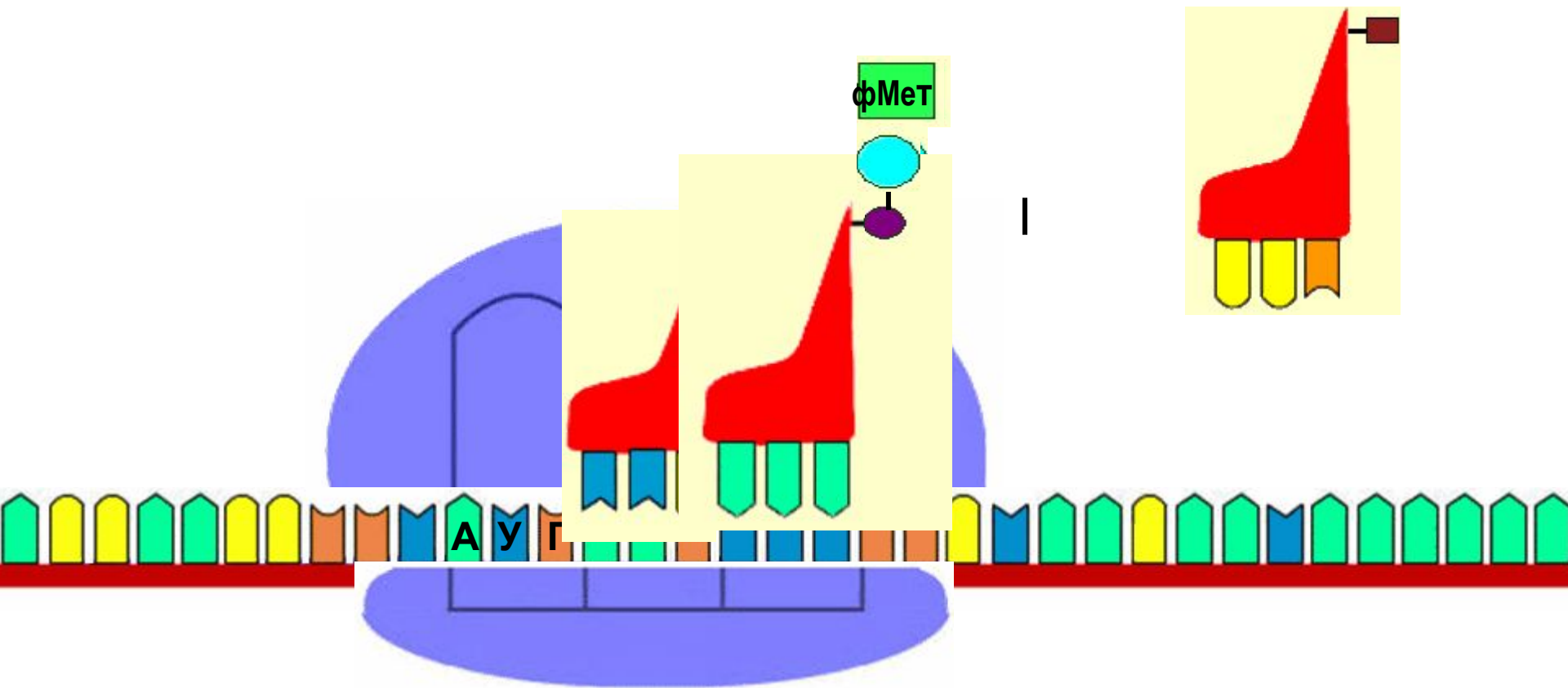
Иніціація



Послідовність
Шайна-Дальгарно

Элонгація



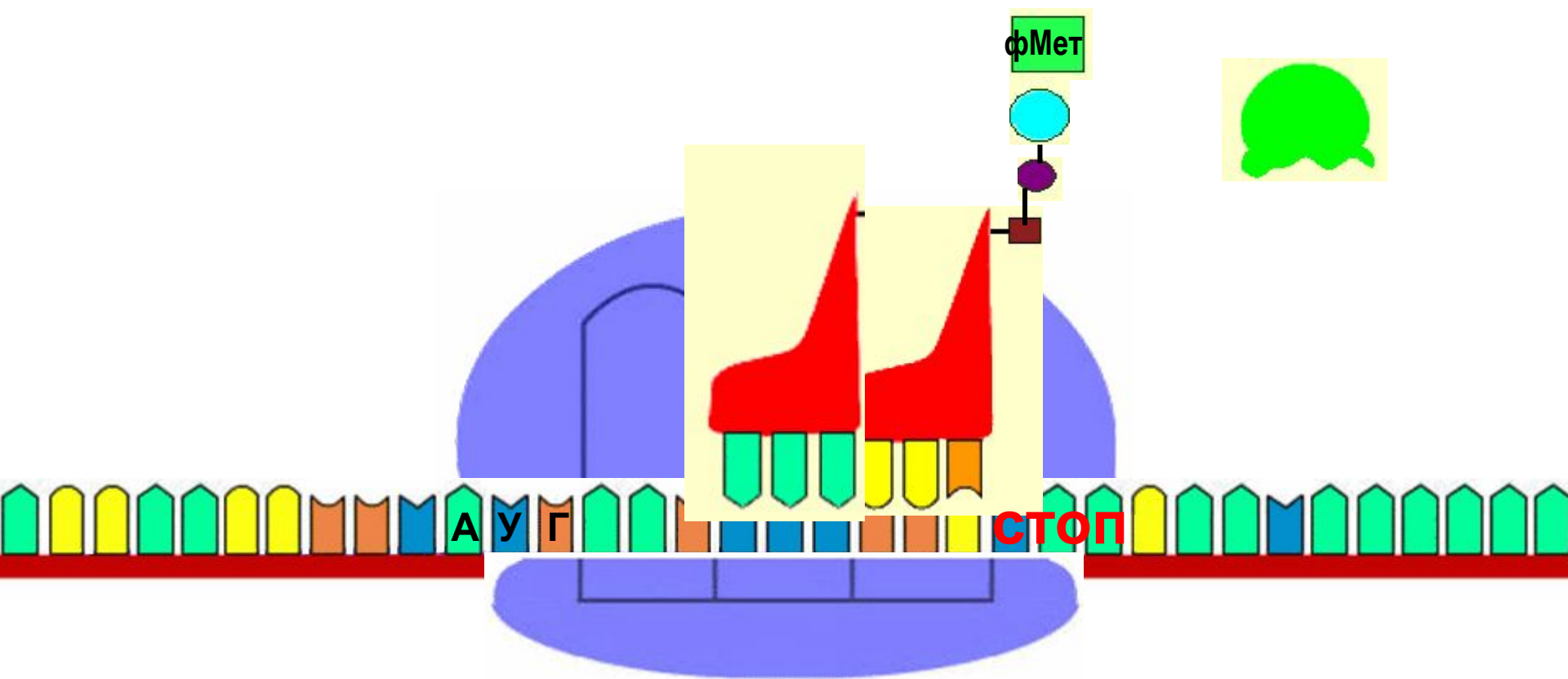


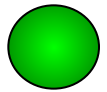
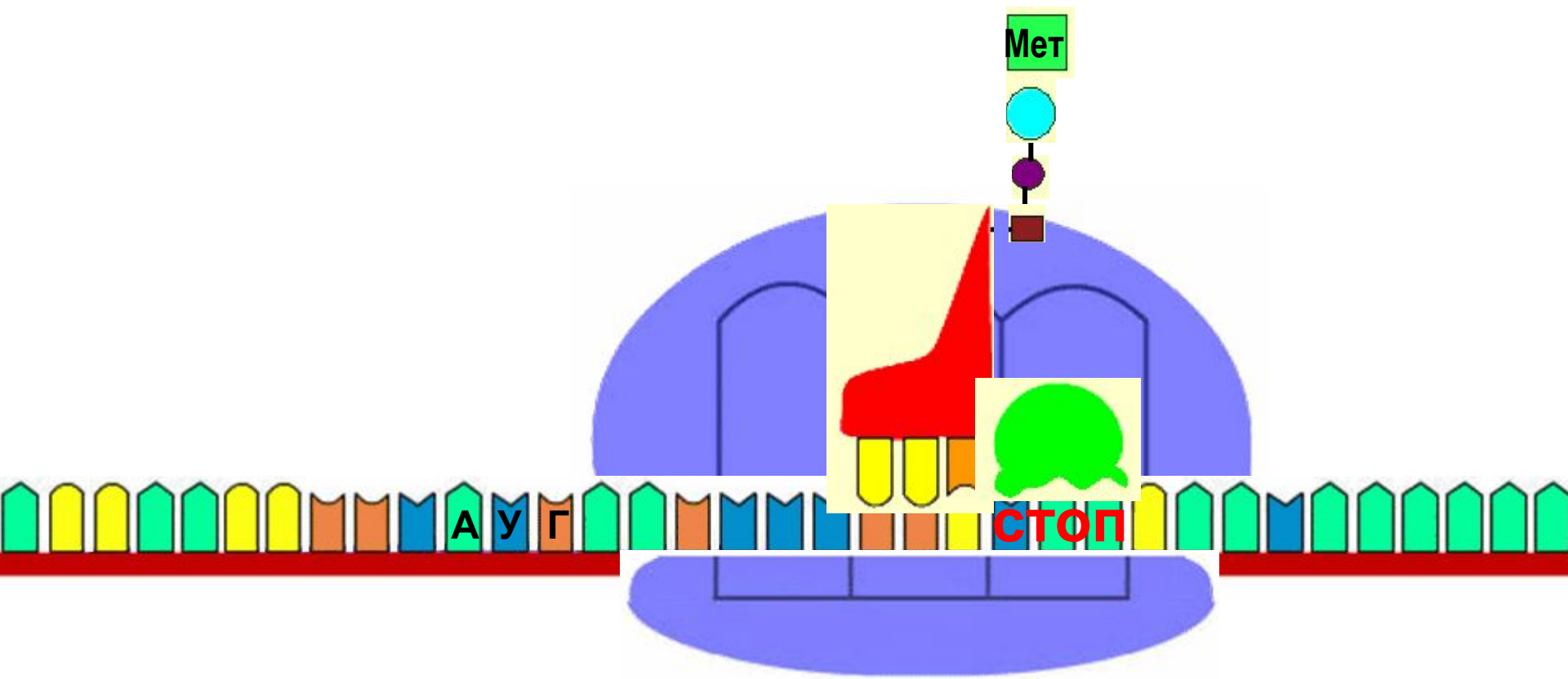
фМет

А у Г

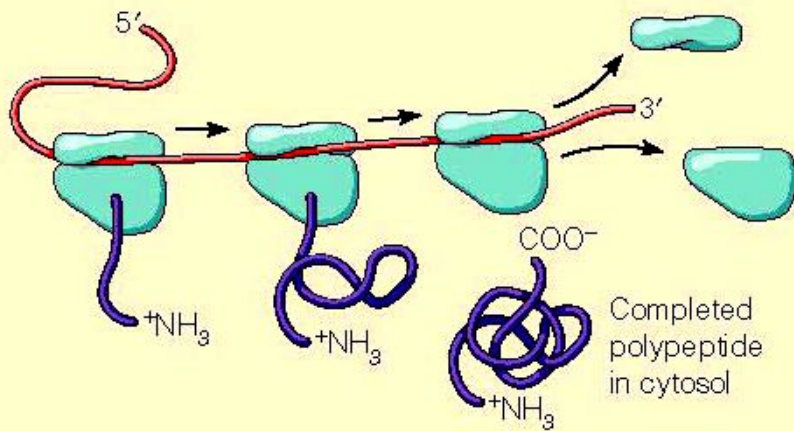
I

Термінація





В цитоплазмі



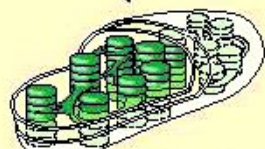
Remains in cytosol
Or is imported into an organelle



В ядро



В мітохондрії і пластиди



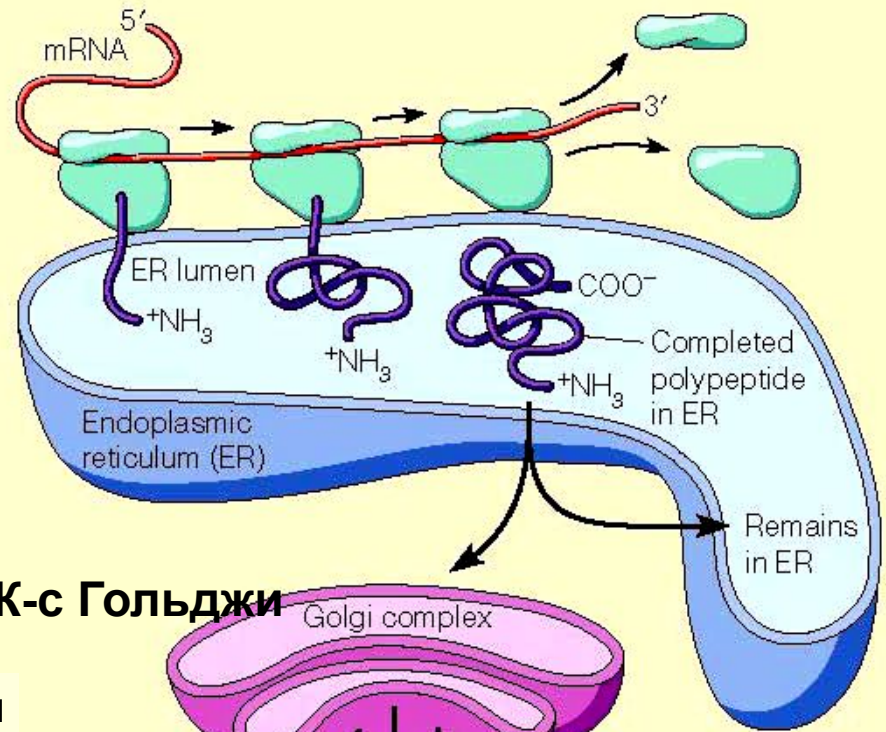
В пероксисоми



Peroxisome

Via nuclear pores

На ГЕПР (гранулярному ендоплазматичному ретикулумі)



К-с Гольджи

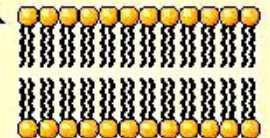
Golgi complex



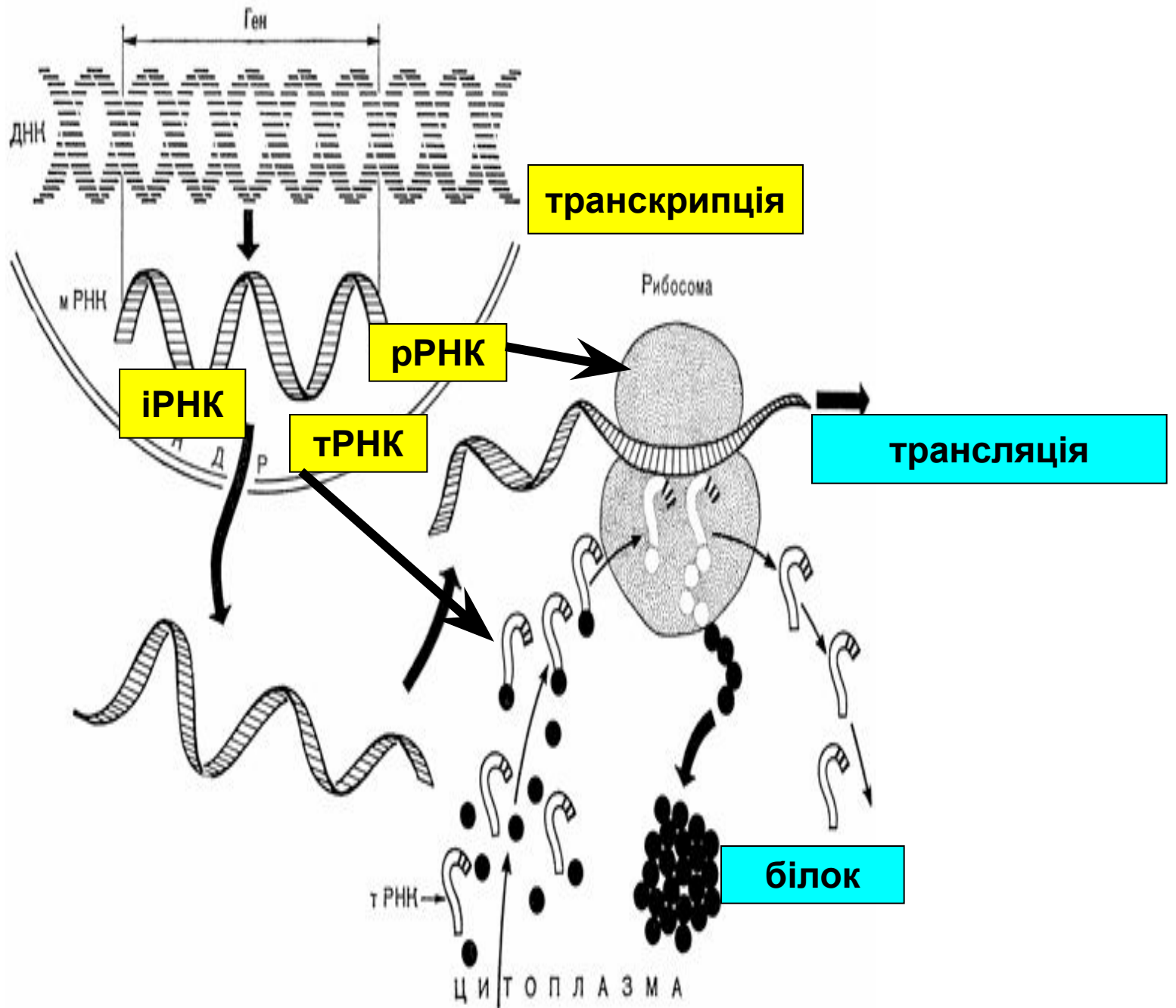
На экспорт

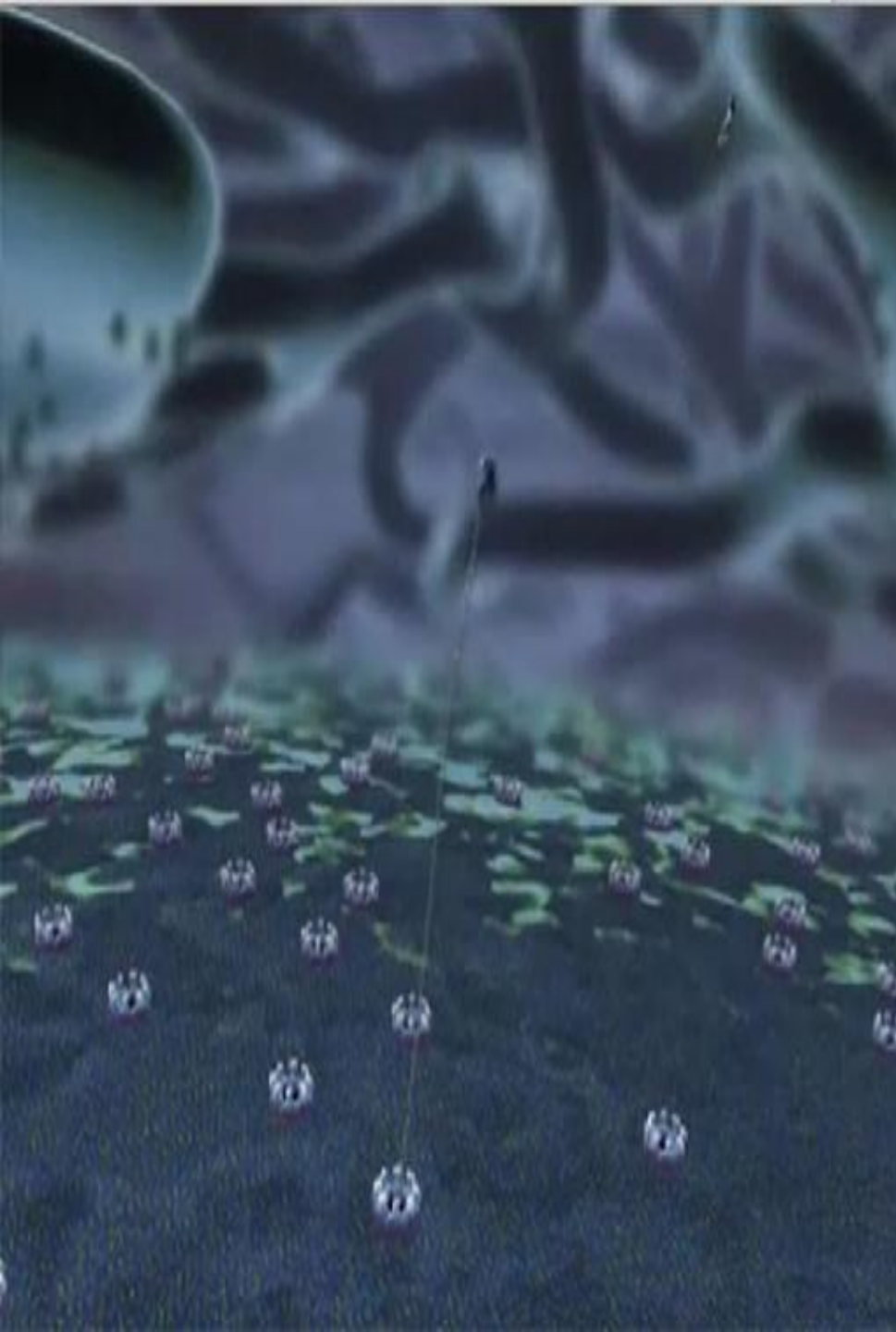


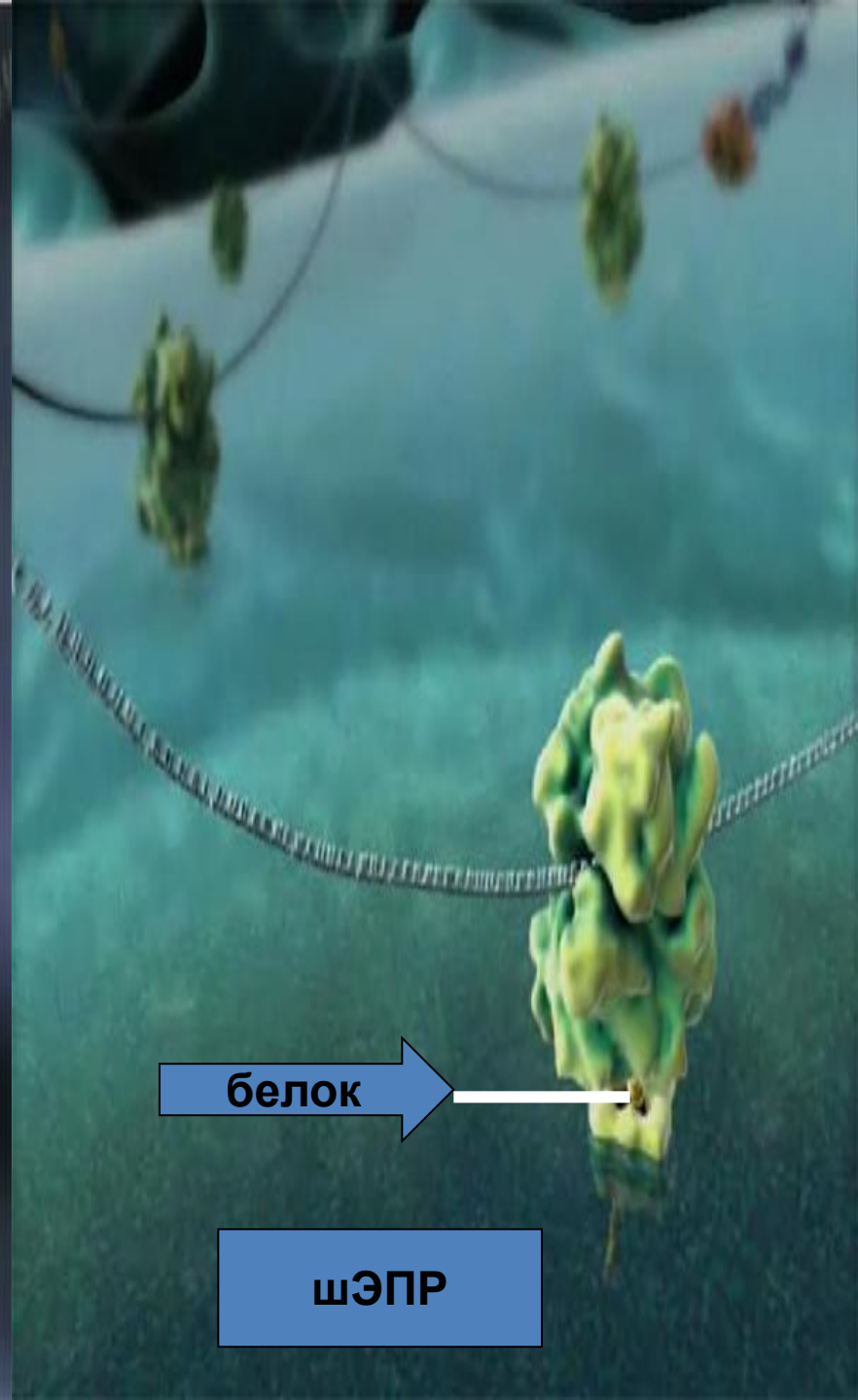
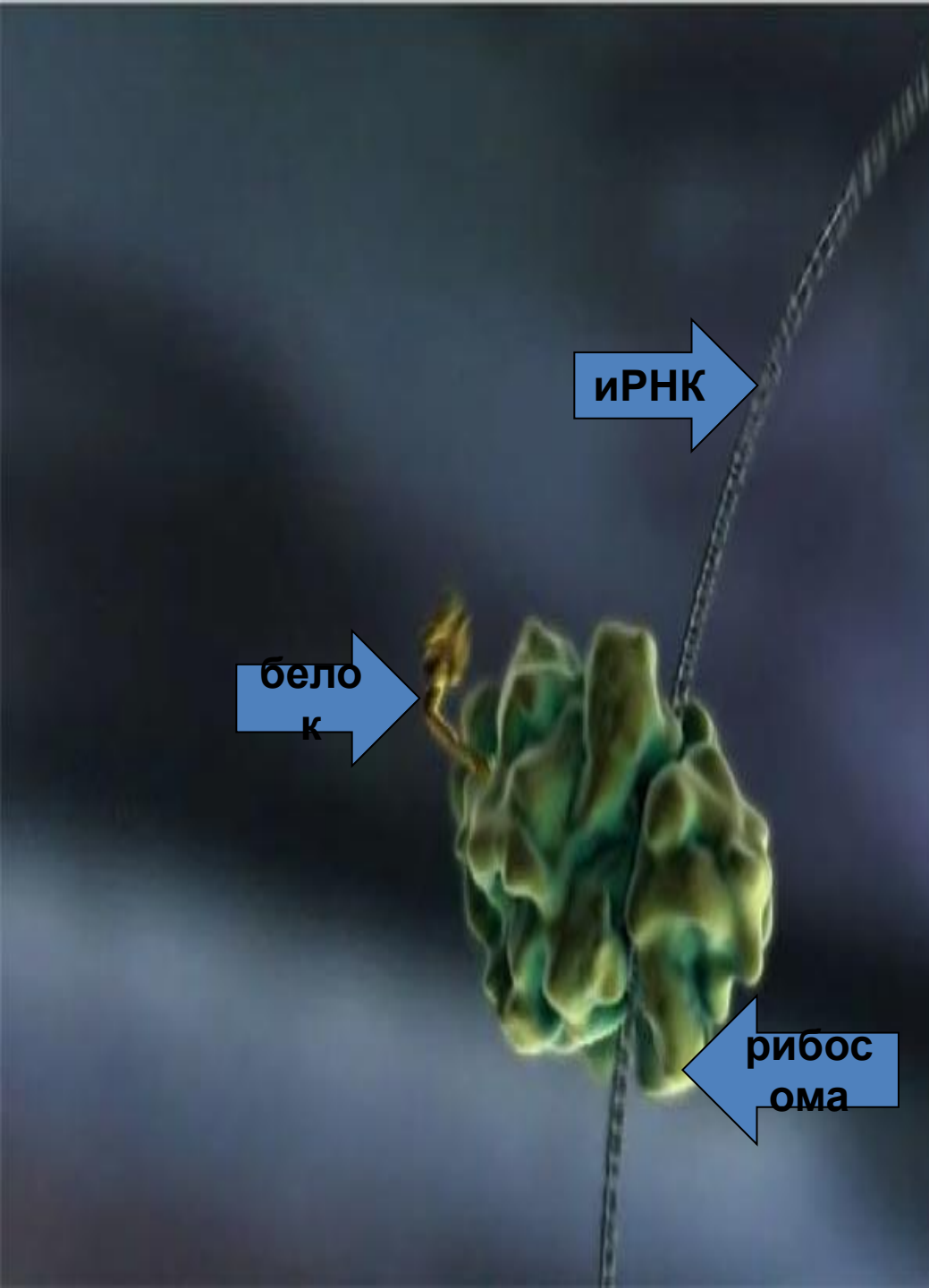
В лізосоми



В мембрани







Регуляція експресії генів

Рівні регуляції:

1. Структурна організація генів
2. Структурна організація хроматину
3. Транскрипція
4. Процесинг
5. Трансляція
6. Посттрансляційна модифікація

Регуляція експресії на рівні структурної організації генів:

- ампліфікація генів

Регуляція експресії на рівні структурної організації хроматину:

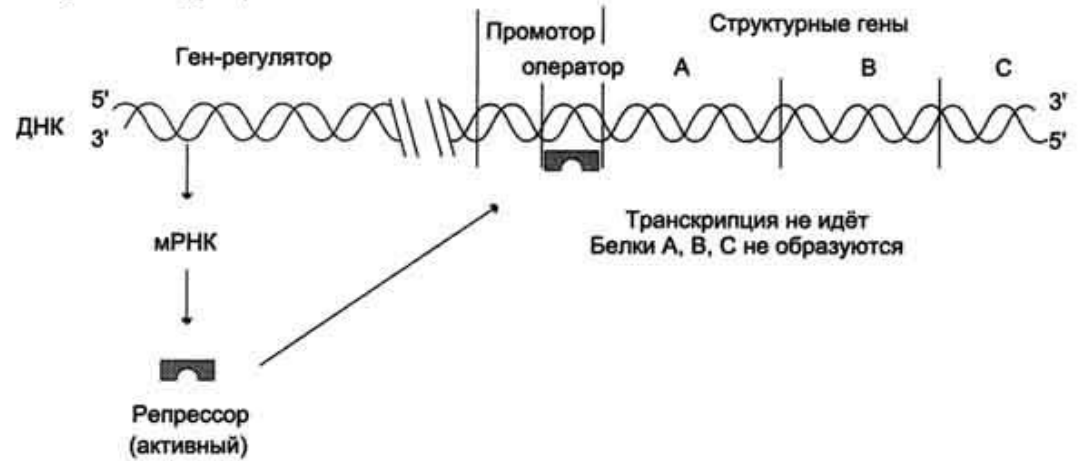
- Спіралізація-деспіралізація хроматину

Регуляція експресії на рівні транскрипції:

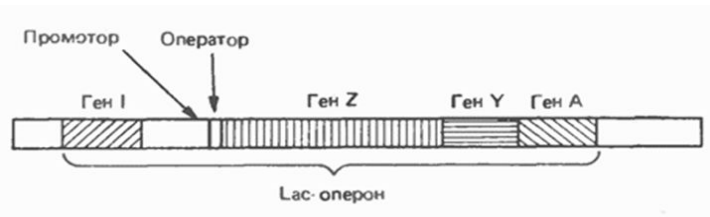
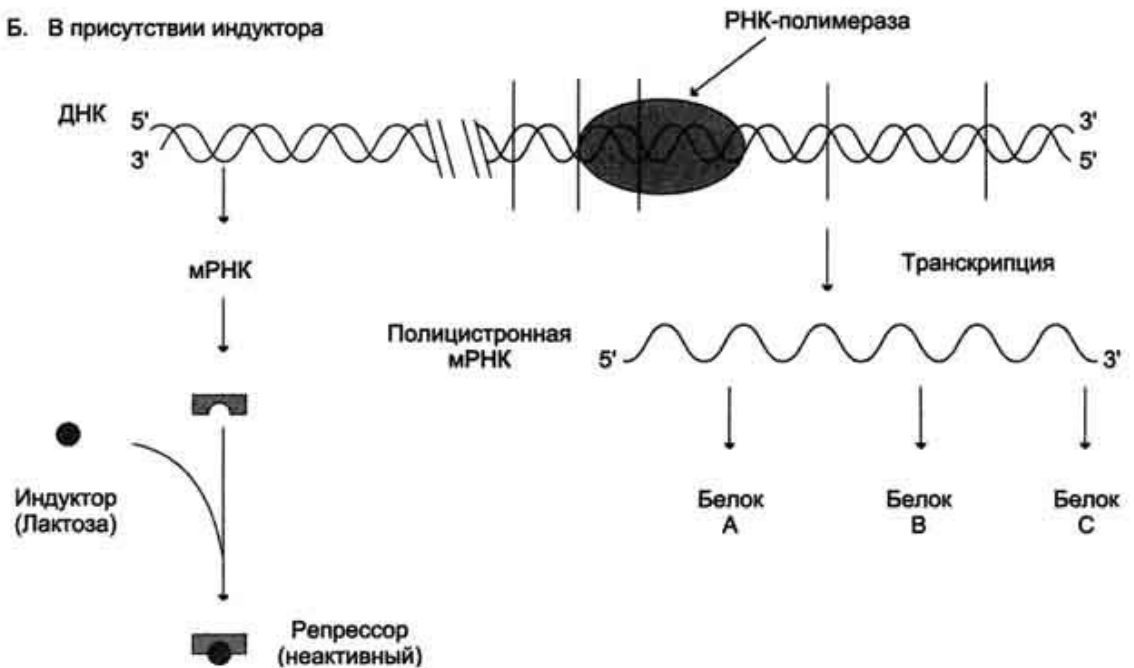
- Індукція синтезу білків (Lac-оперон)
- Репресія синтезу білків (триптофановий, гістидиновий оперони)

Лактозный оперон

А. В отсутствие индуктора

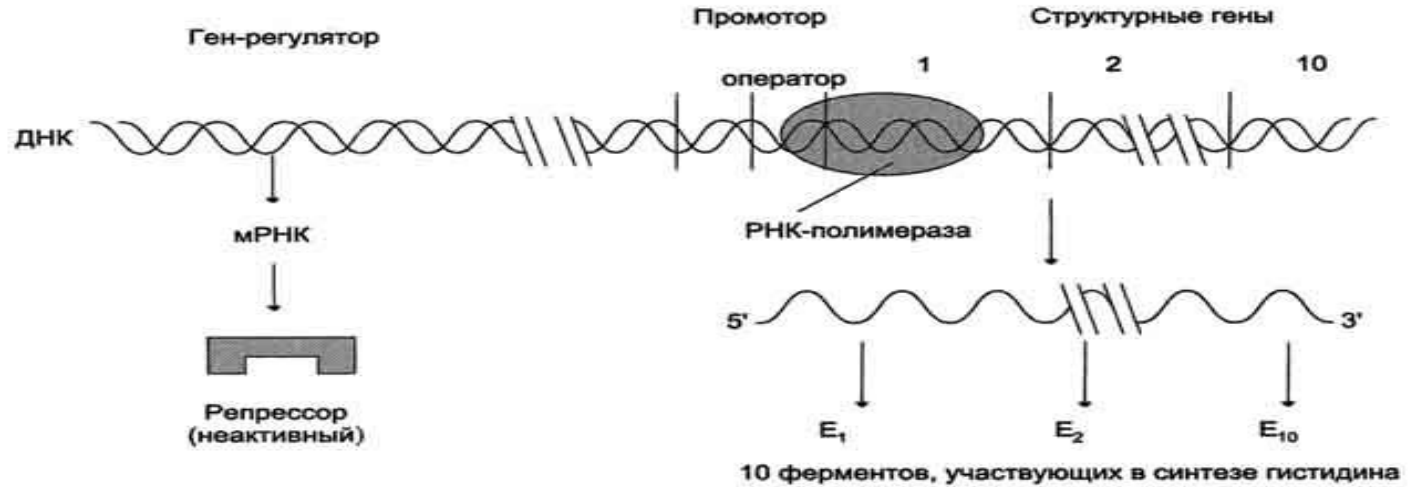


Б. В присутствии индуктора

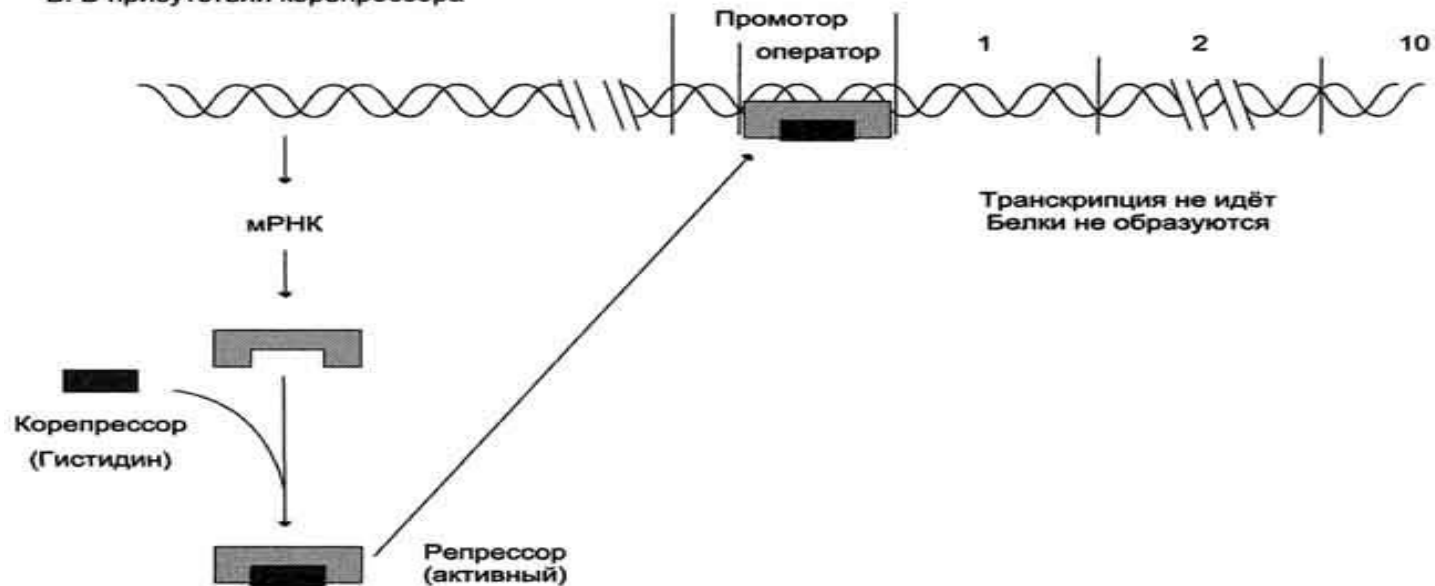


Гістидиновий оперон

А. В отсутствие корепрессора

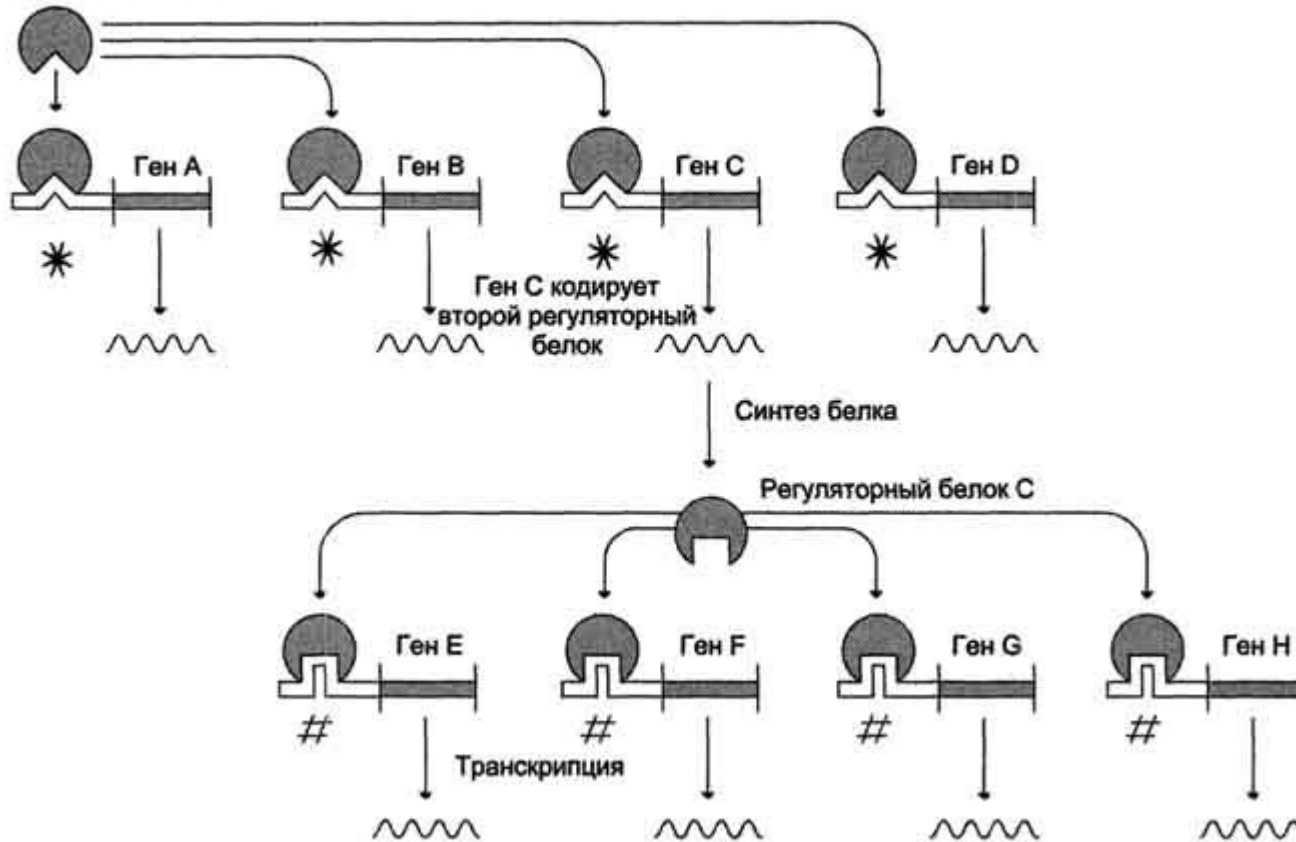


Б. В присутствии корепрессора



Регуляція транскрипції у еукаріот

Регуляторный белок X



Регуляція процесингу

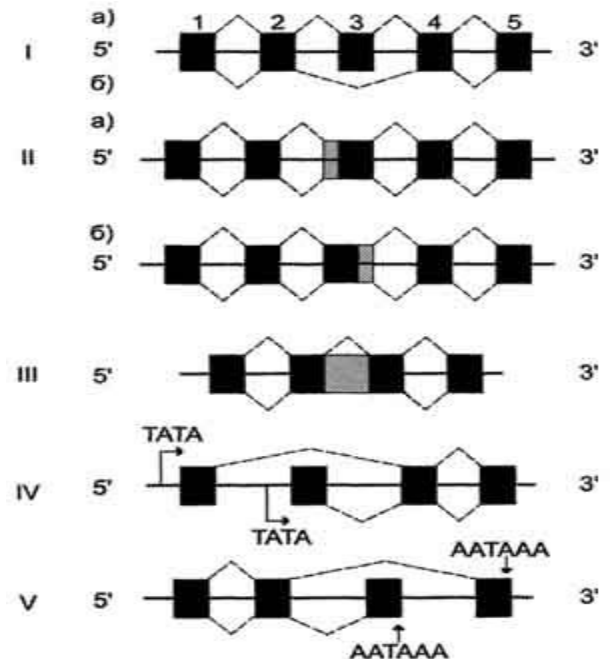
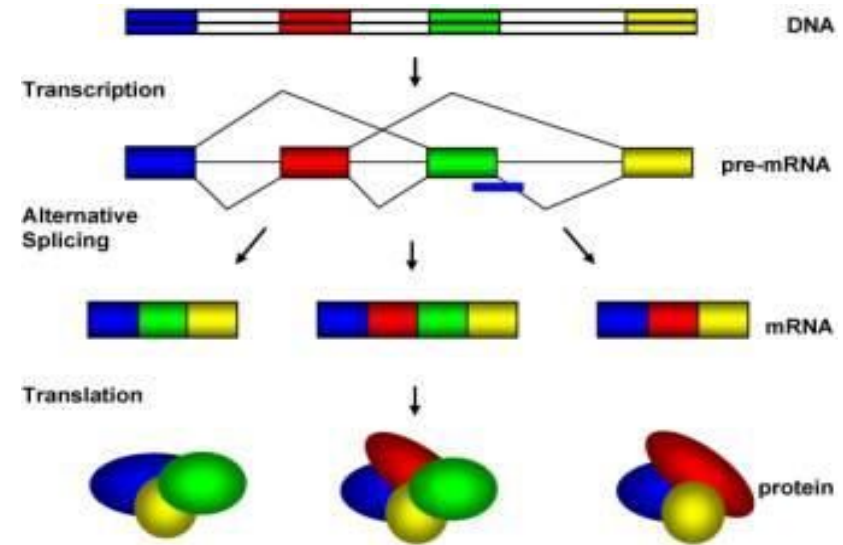
1. Альтернативний сплайсинг

(в процесі синтезу антитіл утворюються мембранозв'язані і секреторні форми антитіл)

2. Редагування мРНК

(апопротеїн В в клітинах печінки і тонкого кишечника)

3. Зміна стабільності мРНК.



Регуляція трансляції

1. Зміна швидкості трансляції

- синтез білків в ретикулоцитах
- синтез ферритину - білка, що забезпечує зберігання іонів заліза в клітині (посилюється при підвищенні внутрішньоклітинної концентрації заліза)

2. Відмінності в тривалості життя молекул (залежить від активності убіквітинової системи)

Фермент	$T_{1/2}$, ч
Орнитиндекарбоксилаза	0,5
Тирозинаминотрансфераза	2,0
Карбоксикиназа фосфоенолпирувата	5,0
Аргиназа	96
Альдолаза	118
Лактатдегідрогеназа	144
Цитохром С	150

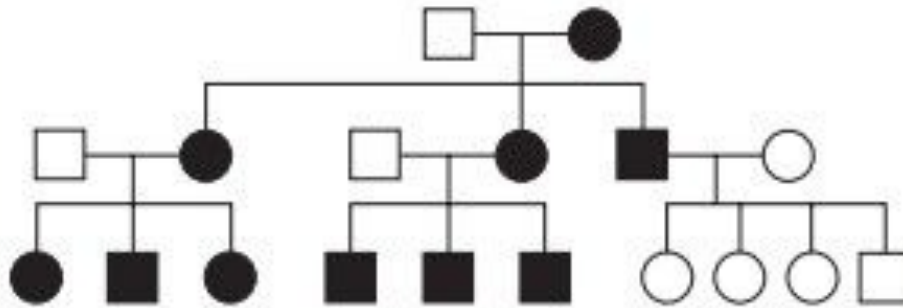
Цитоплазматична спадковість

— это явление, когда в наследовании признака участвуют компоненты цитоплазмы.

- За хранение и передачу наследственной информации отвечает молекула ДНК
- Молекула ДНК есть не только в ядре. В клетках есть органеллы, имеющие свою собственную ДНК:
 - МИТОХОНДРИИ** — их ДНК немного отличается от двухцепочечной спирали — это кольцевые молекулы (больше похоже на нуклеоид бактерий);
 - ПЛАСТИДЫ** — (лейкопласты, хромо — и хлоропласты)- их ДНК тоже имеет форму кольца.

- Характерная черта цитоплазматической наследственности — это **наследование по материнской линии**
- **Почему?** Потому что яйцеклетка отличается от сперматозоида большим количеством цитоплазмы, в которой содержатся эти органеллы. Митохондрии есть и в сперматозоиде, но в жгутике, а он при оплодотворении отваливается, так что эти митохондрии просто не попадают в новый организм.
- Пример

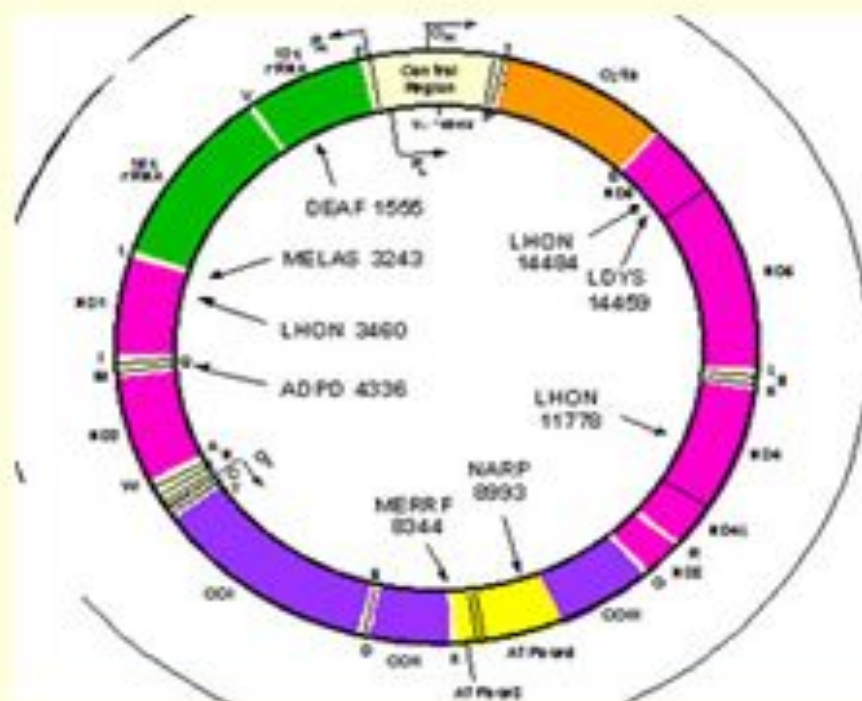
женности:



Родословная, иллюстрирующая наследование по женской линии признака, определяемого мтДНК, у человека (кружки – женский пол, квадраты – мужской).

Геном митохондрий человека

- - представлен одной кольцевой молекулой ДНК размером 16 569 пар нуклеотидов. Он кодирует 13 белков, 22 (все) транспортные РНК, две рибосомные РНК.



из chemistry.umeche.maine.edu

Дефекты митохондриального генома и патология

- Известны также заболевания, связанные с дефектами структурных митохондриальных белков, импорта белков в митохондрии, передачи сигналов между митохондриальным и ядерным геномом и другие формы патологий. В этой связи возникла и интенсивно развивается целая отрасль медицинской генетики человека – **митохондриальная медицина.**

Влияет ли цитоплазматическая наследственность на другие виды наследственности?

Было доказано, что хромосомная и нехромосомная наследственность могут взаимодействовать, приводя к более сложным случаям наследования.

**Благодарю за
совместную работу!**