

ГЕН

История развития представлений о гене:

- 1) Мендель указал некоторые свойства гена: доминантность, рецессивность, дискретность, стабильность, нахождение в гамете лишь одного наследственного фактора из двух.

- 2) Термин ген был введен в 1909 году **Иогансоном.**
- 3) В 1911 году английский врач Герроду делает вывод **«Гены управляют синтезом и активностью ферментов».**
- 4) Теория гена Т.Моргана (1926 год)
- 5) Представление о гене Н.Кольцова (1928год)
- 6) Физико-химическая концепция гена Уотсона и Крика (1953 год)
- 7) Открытие явления обратной транскрипции Темином и Балтимором (1970 год)

Определение гена

Ген – структурная единица наследственного материала, далее неделимая в функциональном отношении.

Ген – это системное образование, это наименьший участок хромосомы, обуславливающий синтез определенного продукта.

Ген – это элементарный, дискретный, материальный наследственный фактор, который определяет строение одной белковой полипептидной цепи, детерминирующей развитие того или иного признака.

Ген – это сложная динамическая система нуклеотидных последовательностей ДНК, принимающих участие в формировании признаков клетки и организма в целом.

Ген – это понятие биологическое, а не химическое. С химической точки зрения, молекулярной основой гена является действительно нуклеиновая кислота, но отрезок ДНК или РНК является геном лишь тогда, когда он находится в тесном взаимодействии с другими компонентами генетического аппарата клеток. Ген – это системное образование.

Основные положения системной концепции гена:

- **Ген** – это сложное системное образование. Оно включает структурно-функциональные и регуляторные участки.
- **Ген** не автономен, а является частью генетической структуры клетки, которая образована хромосомами, РНК, плазмогенами.
- **Ген** тесно связан с другими структурами клетки и организма (эндокринной, нервной, мембраной и т.д.).
- **Клетка и организм** оказывают влияние на **ген**, т.е. возможно обратное влияние хромосомы на ген.

Классификация генов:

1) Структурные гены

2) Гены модуляторы:

- Модификаторы**
- Интенсификаторы – повышают мутабельность генов (частоту мутаций)**
- Ингибиторы**

3) Регуляторные гены

Уровни организации наследственного материала:

- 1) Генный** (элементарная единица – ген)
- 2) Хромосомный** (элементарная единица – хромосома)
- 3) Геномный**- взаимодействие генов из разных пар хромосом

Плазмогены

Плазмогены – внеядерный генетический материал:

- гены хромосом пластид, митохондрий, клеточного центра, вирусов, плазмид (внехромосомные генетические элементы).

Особенности:

- Количество непостоянно
- Передаются только по женской линии
- Неравномерно распределяются между дочерними клетками

Функции:

- 1) Осуществляют генетический контроль за синтезом ряда ферментов цитоплазмы.
- 2) Взаимодействуют с хромосомами ядра, т.к. часть информации митохондрий содержится в ядре.

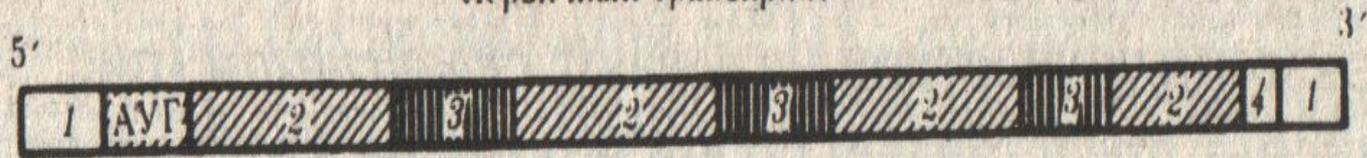
Свойства гена

- 1) Дискретность**
- 2) Стабильность**
- 3) Специфичность**
- 4) Способность к мутациям**
- 5) Дозированность**

Функции гена

- 1) Хранение наследственной информации
- 2) Передача наследственной информации в поколения
- 3) Управление биосинтезом белков и других соединений в клетке
- 4) Восстановление поврежденных генов (репарация ДНК и РНК)
- 5) Обеспечение наследственной изменчивости клеток и организма
- 6) Контроль за индивидуальным развитием клеток и организмов
- 7) Рекомбинация (процесс перегруппировки генов)

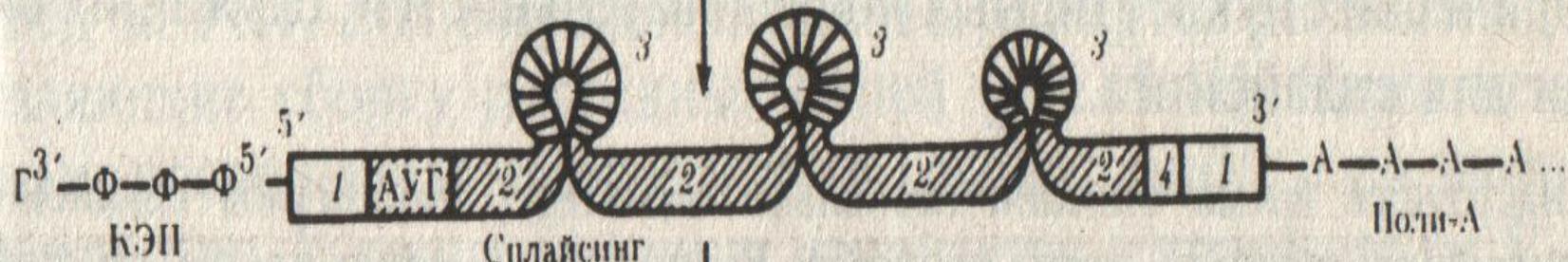
Первичный транскрипт



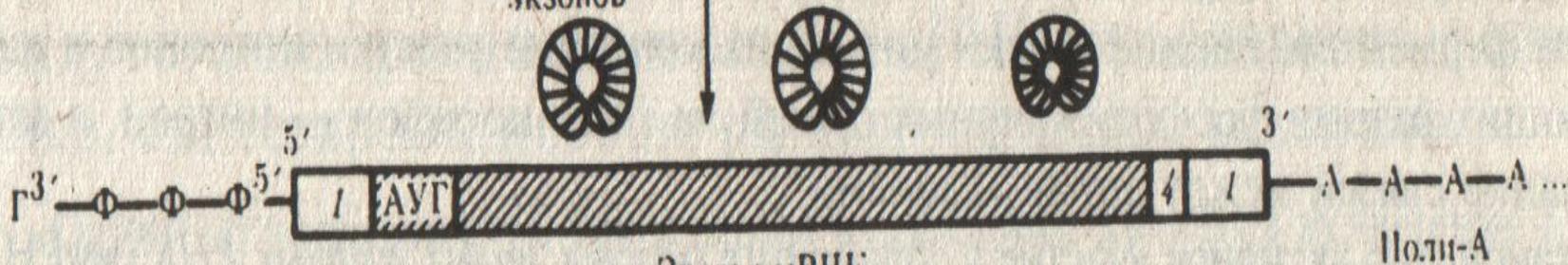
Модифицирование
концевых участков
первичного транскрипта



Удаление интронных
участков



Сплайсинг
экзонов



Зрелая мРНК

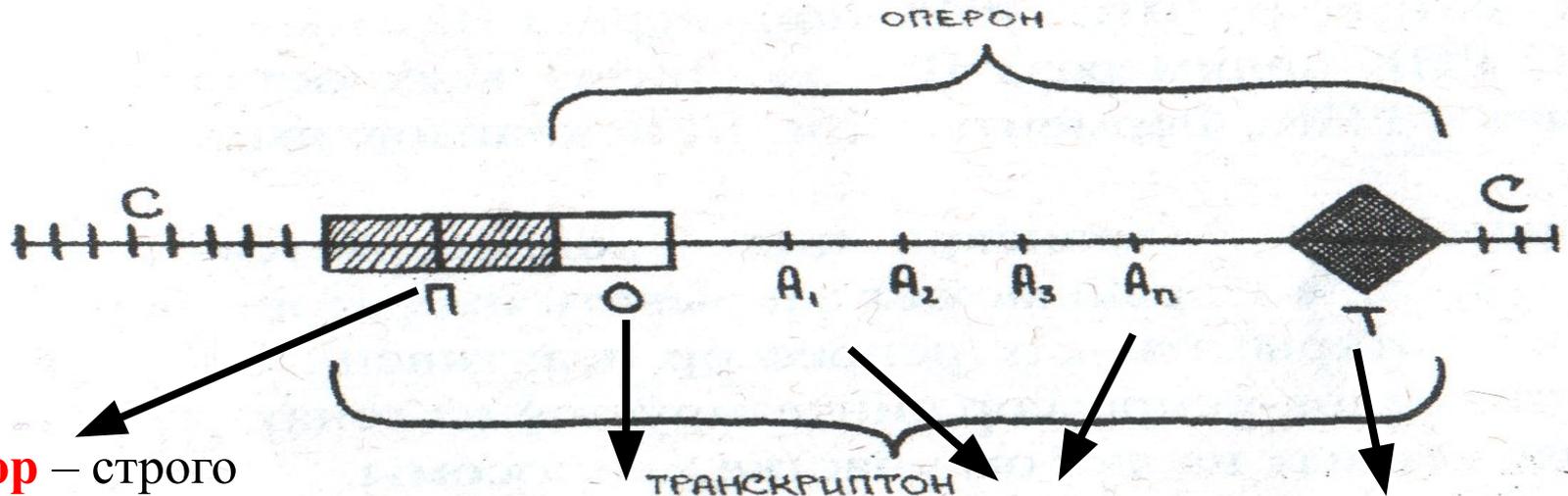
Строение гена эукариот



Гены прокариот состоят в основном из информационных участков (**ЭКЗОНОВ**).

Гены эукариот состоят из информационных и неинформационных зон (**ИНТРОНОВ И ЭКЗОНОВ**).

ТРАНСКРИПТОН



Промотор – строго определенная нуклеотидная последовательность, которая узнается ферментом РНК полимеразой.

Функция:

- 1) Это место присоединения РНК-полимеразы к молекуле ДНК
- 2) Определяет «смысловую» цепь ДНК

Оператор – регулирует транскрипцию

A_1, A_2, A_3, A_n – структурные гены

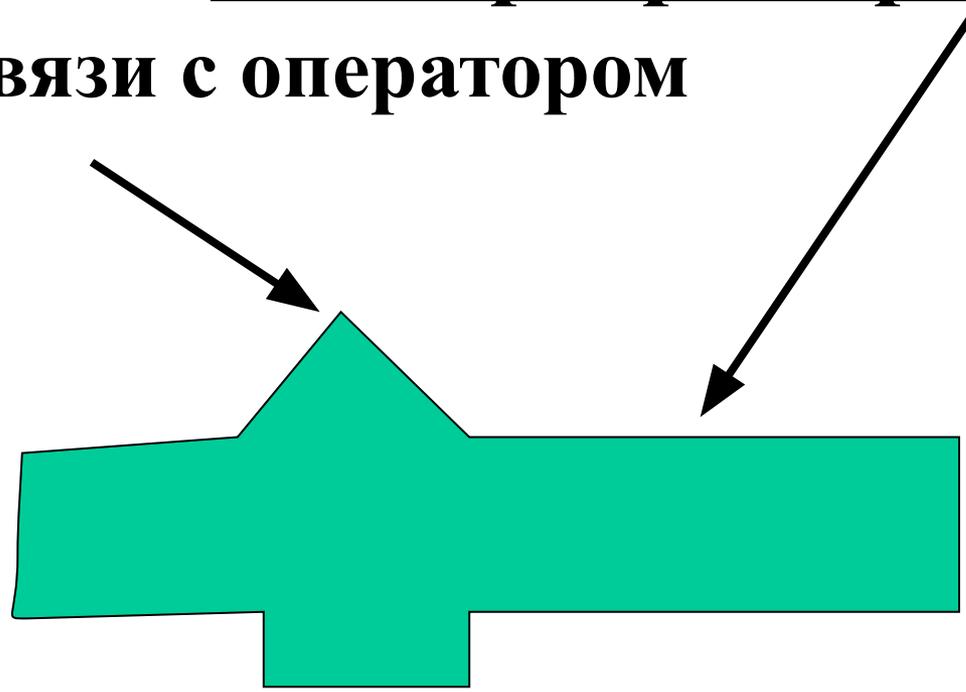
Терминатор – последовательность нуклеотидов, дойдя до которой РНК полимеразы соскальзывает с ДНК

Как выяснили **Жакоб** и **Моно**,
работой оперона управляют **ГЕНЫ-
РЕГУЛЯТОРЫ**.

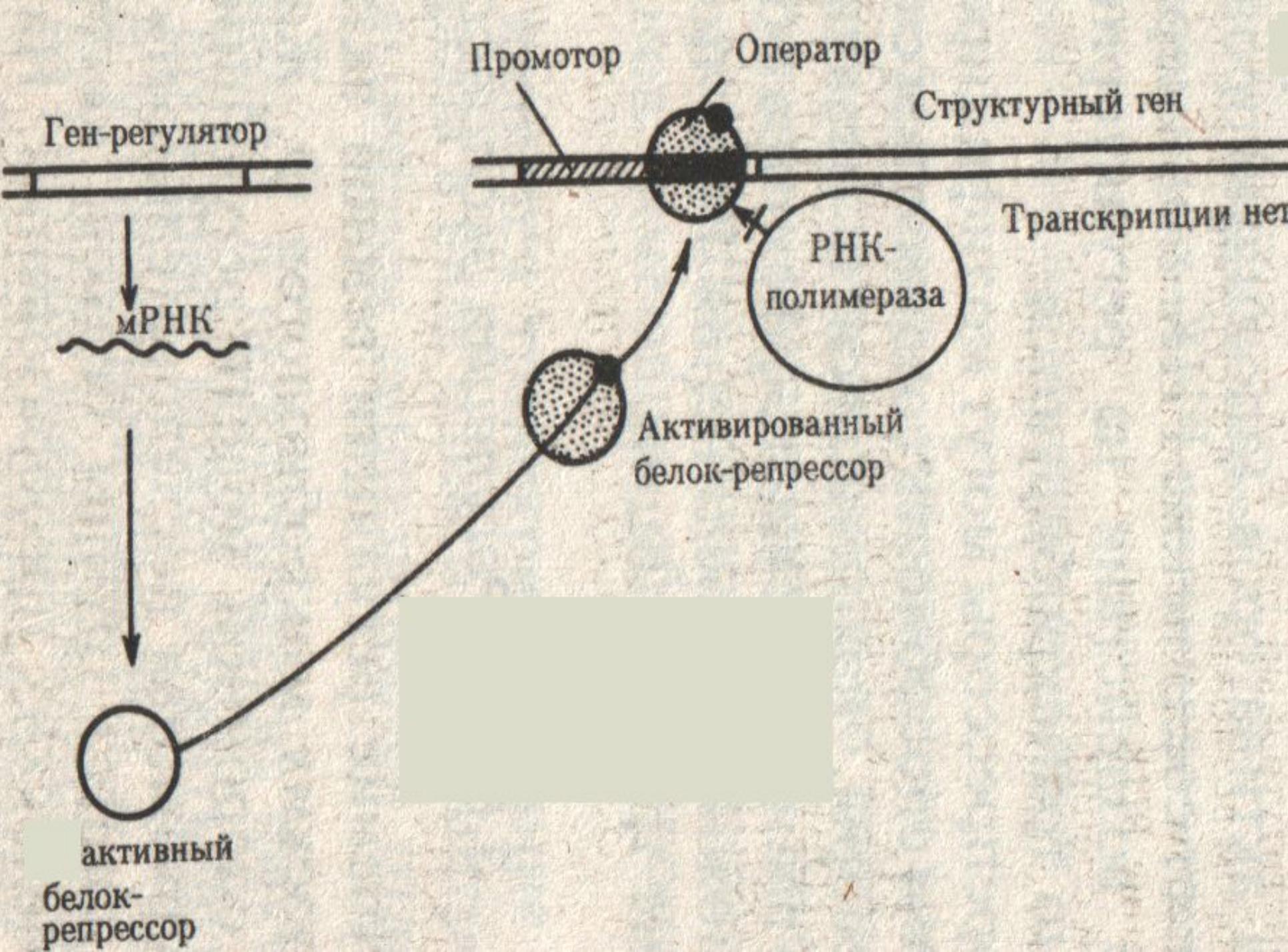
Гены-регуляторы управляют
работой **структурных генов** через
белки-репрессоры.

1. **Ген-регулятор** отвечает за синтез **активного белка-репрессора**.

1) зона связи с оператором



2) зона связи с субстратом (субстрат – любое вещество, информация о синтезе или распаде которого закодирована в данном транскрипционе).





Жак Моно: «Что хорошо и правильно для бактерии с генетической точки зрения, то правильно и для слона».

Включение и работа транскриптона зависит от ряда факторов:

- Специализация клетки
- Физиологического состояния
- Возраста клетки
- Условий внешней среды

Этапы экспрессии генетической информации

В **1958** году **Ф. Крик** сформулировал центральную догму молекулярной биологии. Она показывает план потока информации в клетке

ДНК □ РНК □ белок □ признак

Затем эта формула была дополнена:

ДНК □□ ДНК □□ РНК □ белок □ признак

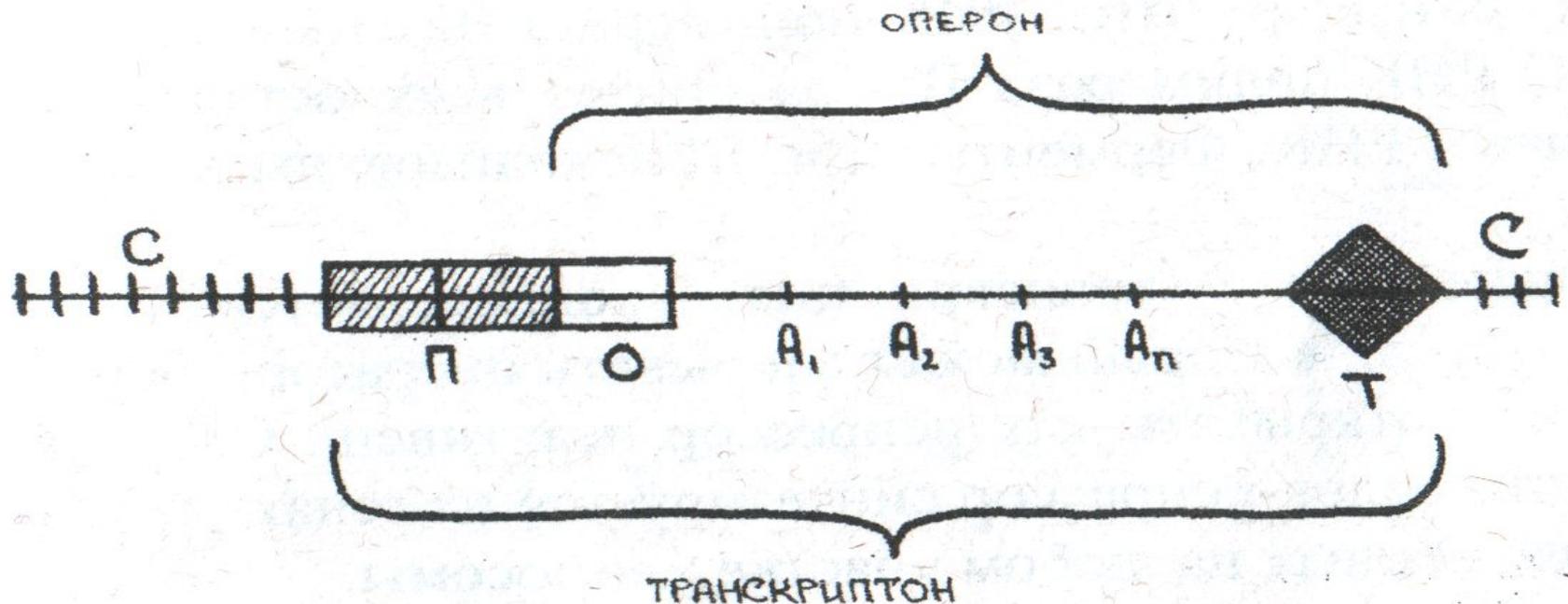
Этот поток включает у эукариот 6 процессов:

- репликацию ДНК
- транскрипцию
- обратную транскрипцию
- процессинг и сплайсинг РНК
- трансляцию
- процессинг белка

I этап Транскрипция —

Это переписывание информации с ДНК на нуклеотидную последовательность РНК.

Она начинается с включения в работу транскриптона.



Транскриптоны расположены на хромосоме и отделены друг от друга неинформационными зонами - спейсерами

У эукариот различают 3 вида РНК-полимераз, у прокариот – 1 вид.

- РНК-полимераза 1 – с её участием идёт синтез рРНК.**
- РНК-полимераза 2 – с её участием транскрибируются структурные гены.**
- РНК-полимераза 3 – с её участием идёт синтез тРНК**

Считывание идёт всегда только с одной цепи ДНК, которая называется смысловой (3' 5') →

Результатом этого этапа является гетерогенная ядерная РНК или незрелая РНК, или первичный транскрипт.

Установлено, что транскрипция идёт и на второй цепи ДНК, которую называли **антисмысловой**.

Там запись идёт с конца на начало, т. е. в обратном порядке (термодинамика не ясна).

Функции анти-РНК:

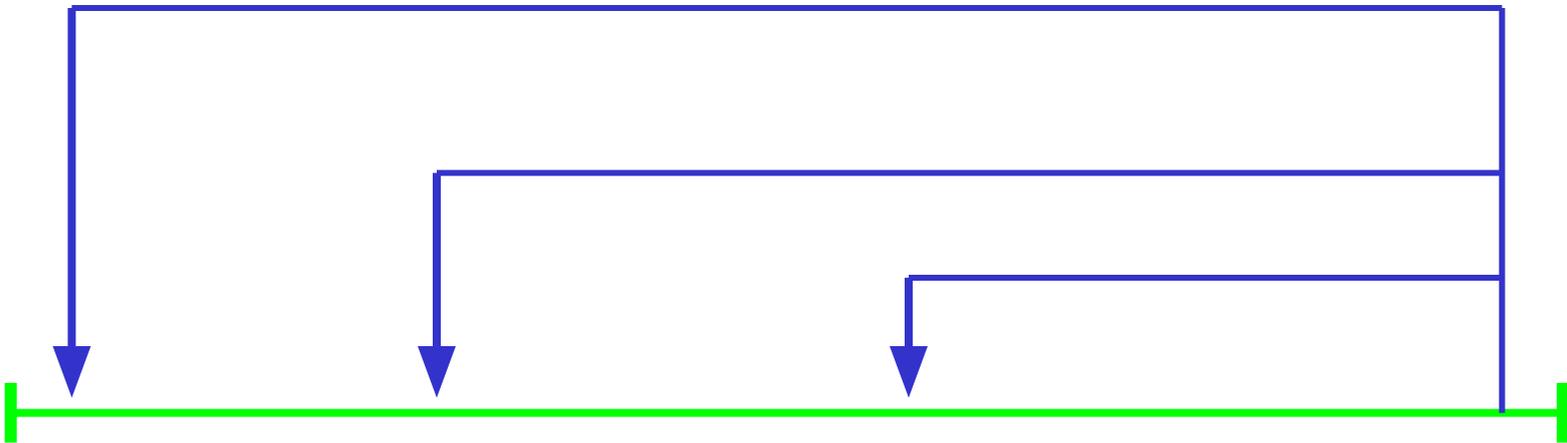
- В клетке антисмысловая и-РНК играет регулирующую роль в направлении дифференцировки.
- При образовании дуплекса (и-РНК + анти и-РНК) и-РНК не переносится из ядра на цитоплазму. Дуплекс быстрее разрушается ферментами.
- При введении в клетку анти и-РНК актина нарушается его синтез и не формируется цитоскелет.

Практическое значение этого открытия в медицине:

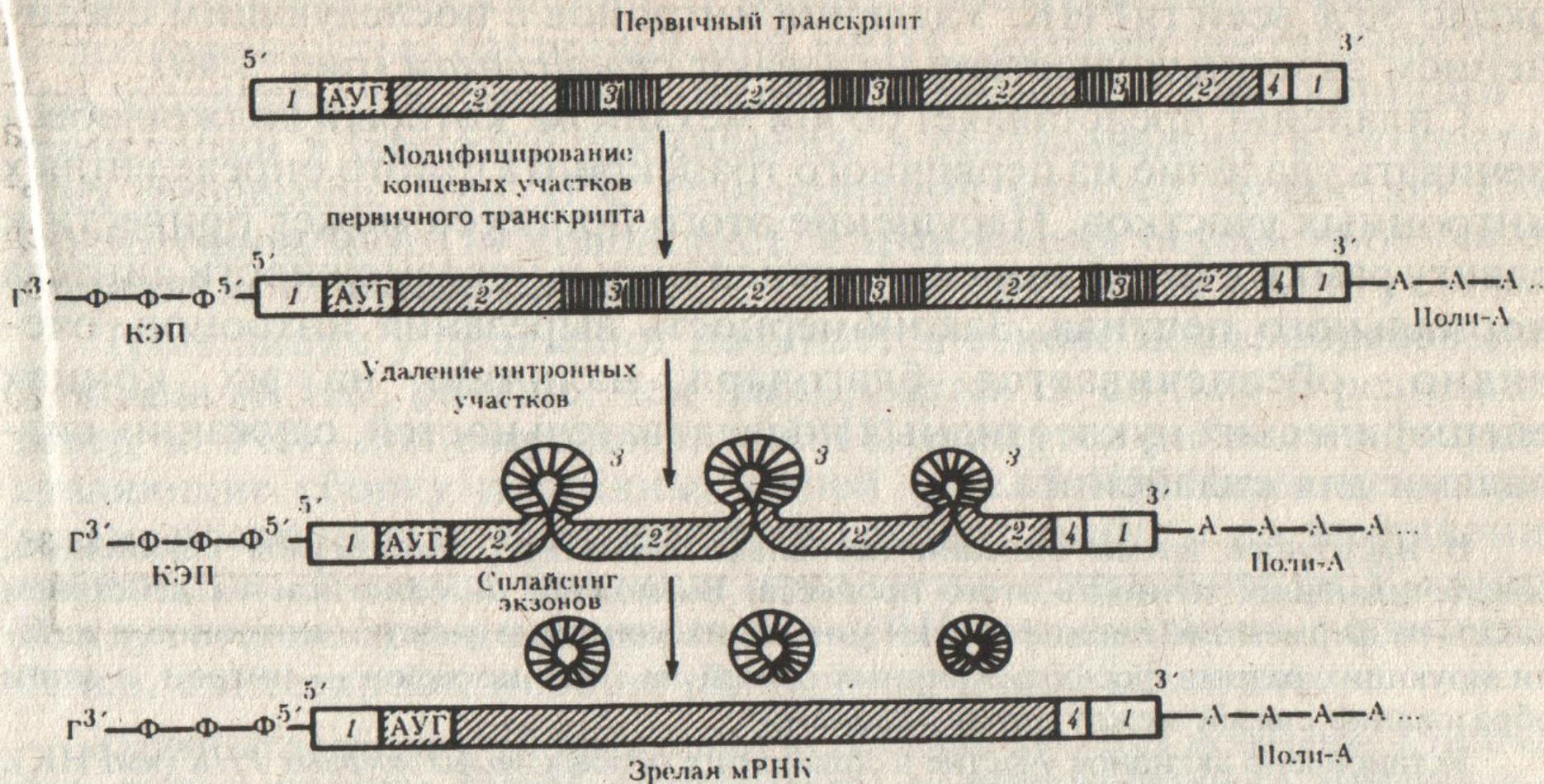
- Введение анти и-РНК вирусов саркомы Рауса, Герпеса, гриппа, СПИДа может предотвращать заражение.
- Анти и-РНК некоторых онкогенов в эксперименте устраняет злокачественное перерождение клеток.

Рамка считывания - установка начала транскрипции с первого нуклеотида структурного гена.

- **У прокариот может быть несколько рамок считывания.**
- **У эукариот только 1 рамка считывания.**



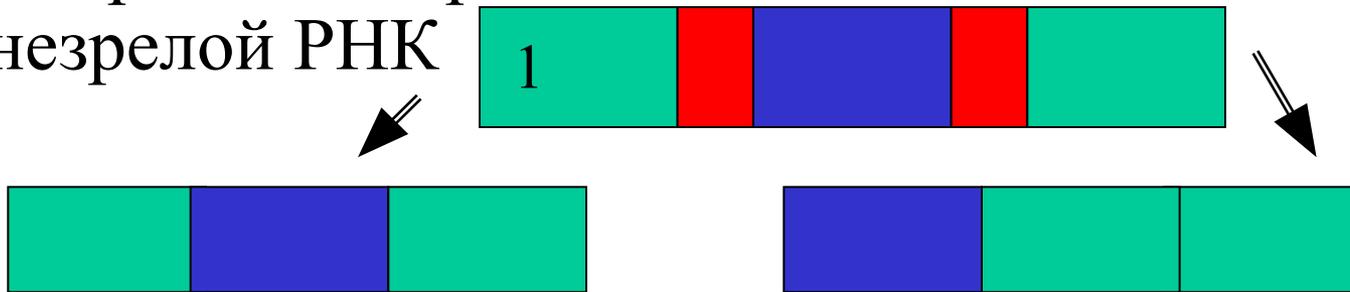
Вырезка интронов идет при помощи ферментов – **рестриктаз**. При помощи других ферментов – **лигаз** – идёт сшивание экзонных участков (**сплайсинг**).



Вырезка интронов идет при помощи ферментов – **рестриктаз**. При помощи других ферментов – **лигаз** – идёт сшивание экзонных участков (**сплайсинг**).

Альтернативный сплайсинг —

это образование разных видов и-РНК на основе одной незрелой РНК



Примеры:

- 1) Один и тот же ген в клетках щитовидной железы отвечает за синтез **кальцитонина**, а в нервной ткани — за синтез **нейропептида**.
- 2) Альтернативный сплайсинг характерен в системе генов **иммуноглобулинов** у млекопитающих. Он позволяет формировать на основе одной незрелой РНК несколько видов и-РНК для синтеза разных видов антител.

Нарушение сплайсинга

1) При **ревматизме, красной волчанке** (аутоиммунных заболеваниях) у больных обнаружены антитела против мРНК, что приводит к нарушению сплайсинга.

2) **Талассемия** – у больных пониженное содержание гемоглобина.

Незрелая РНК



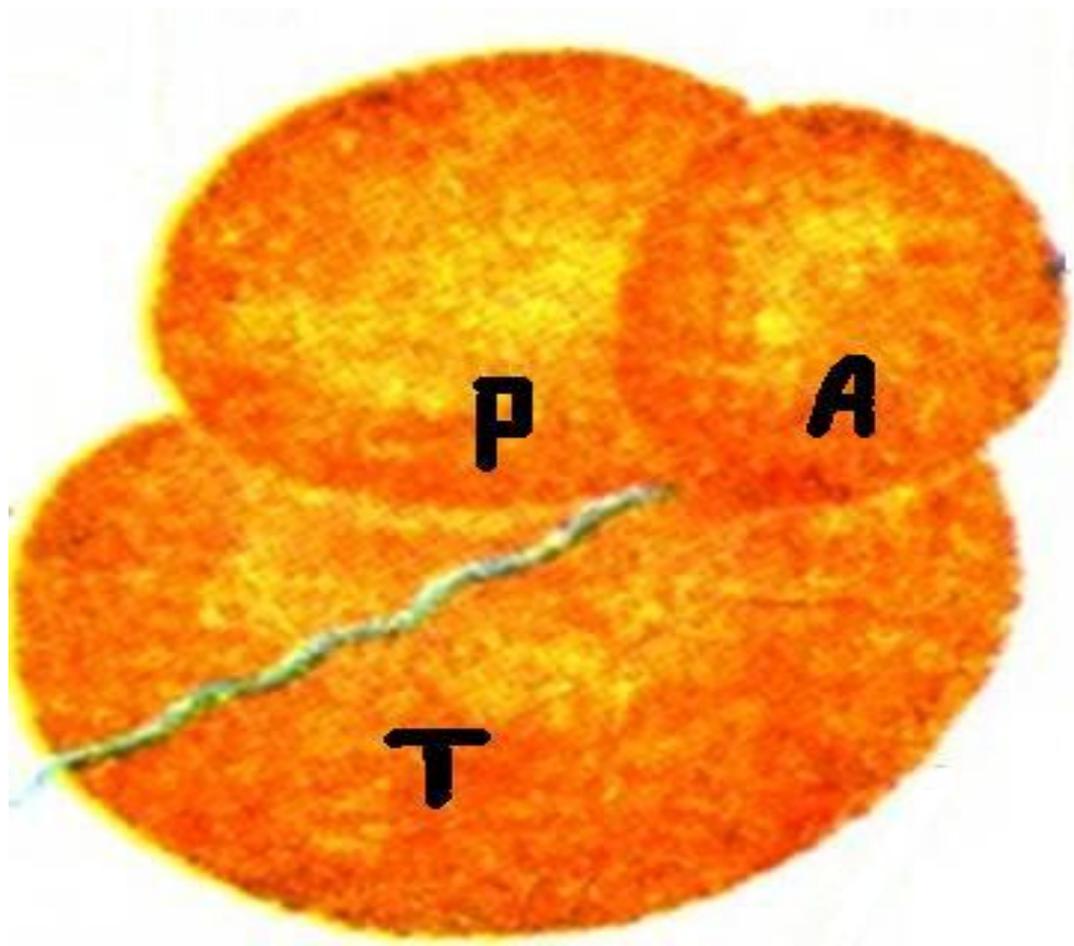
Норма



патология



Ш этап. ТРАНСЛЯЦИЯ – перевод
нуклеотидной последовательности
и-РНК в аминокислотную
последовательность белка



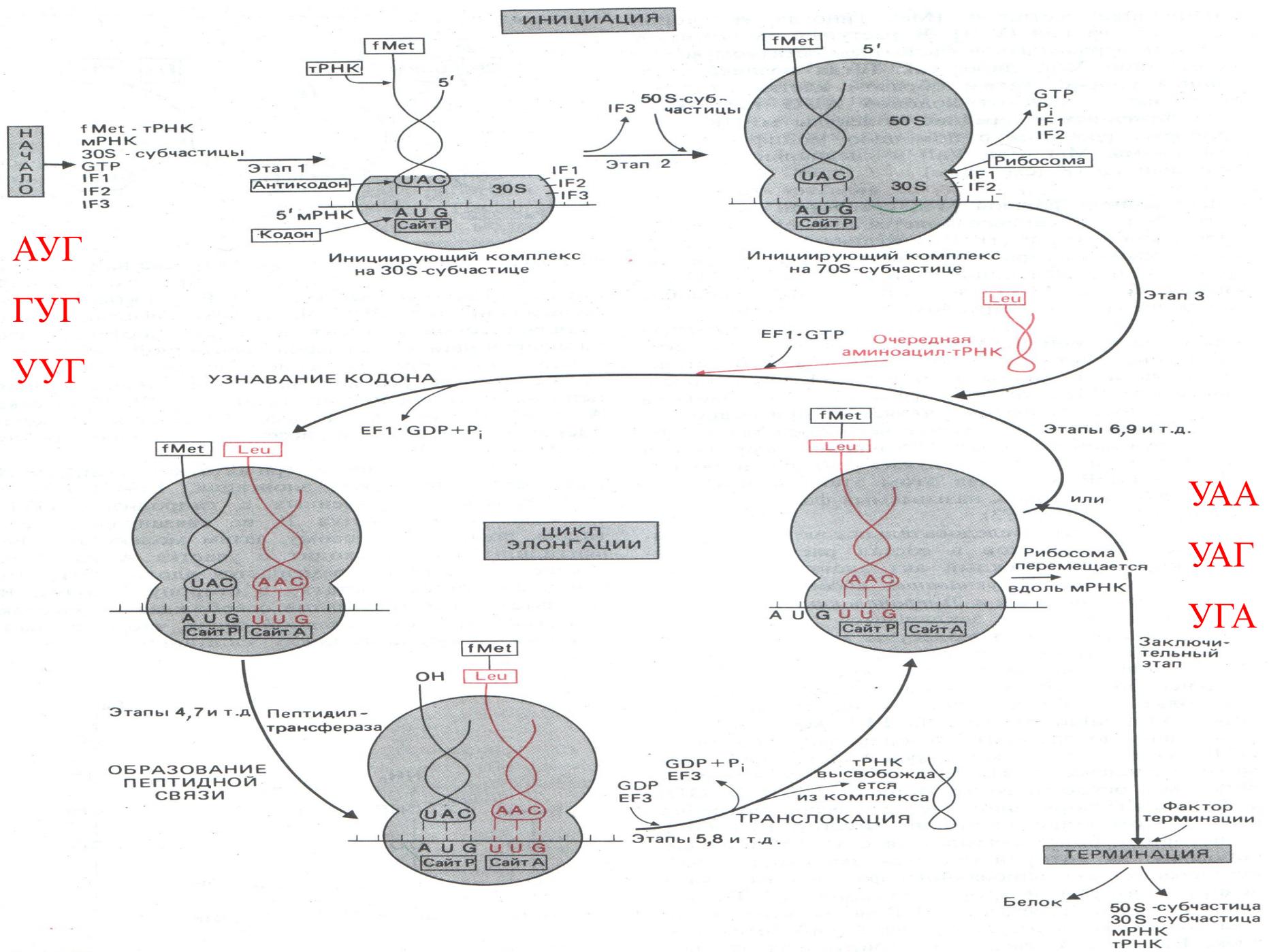


Рис. 25.1.

Правильность декодирования зависит от:

- 1) Связывания аминокислоты с т-РНК,
- 2) Связывания кодона и антикодона.

УОББЛИНГ-эффект – это такое взаимодействие кодона и антикодона, при котором два первых нуклеотида кодона и антикодона строго комплементарны, а третий может колебаться.

норма

мутация

и-РНК УУГ-лейцин

и-РНК УУА

уобблинг-эффект

т-РНК ААЦ

т-РНК ААЦ

IV этап – Процессинг белка – процесс созревания белковой молекулы.

- 1) Многие мембранные белки синтезируются в виде пре-белков. Они имеют на N-конце лидерную последовательность, которая обеспечивает узнавание мембран и встраивание внутрь.
- 2) Секреторные белки имеют на N-конце лидерную последовательность, которая обеспечивает их транспорт через мембрану.

Например, в аркуатном ядре промежуточного мозга
вырабатывается молекула

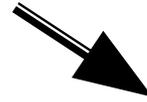
пропиомеланокортина – 265аминокислот.



ПО АКСОНАМ

В переднюю долю гипофиза:

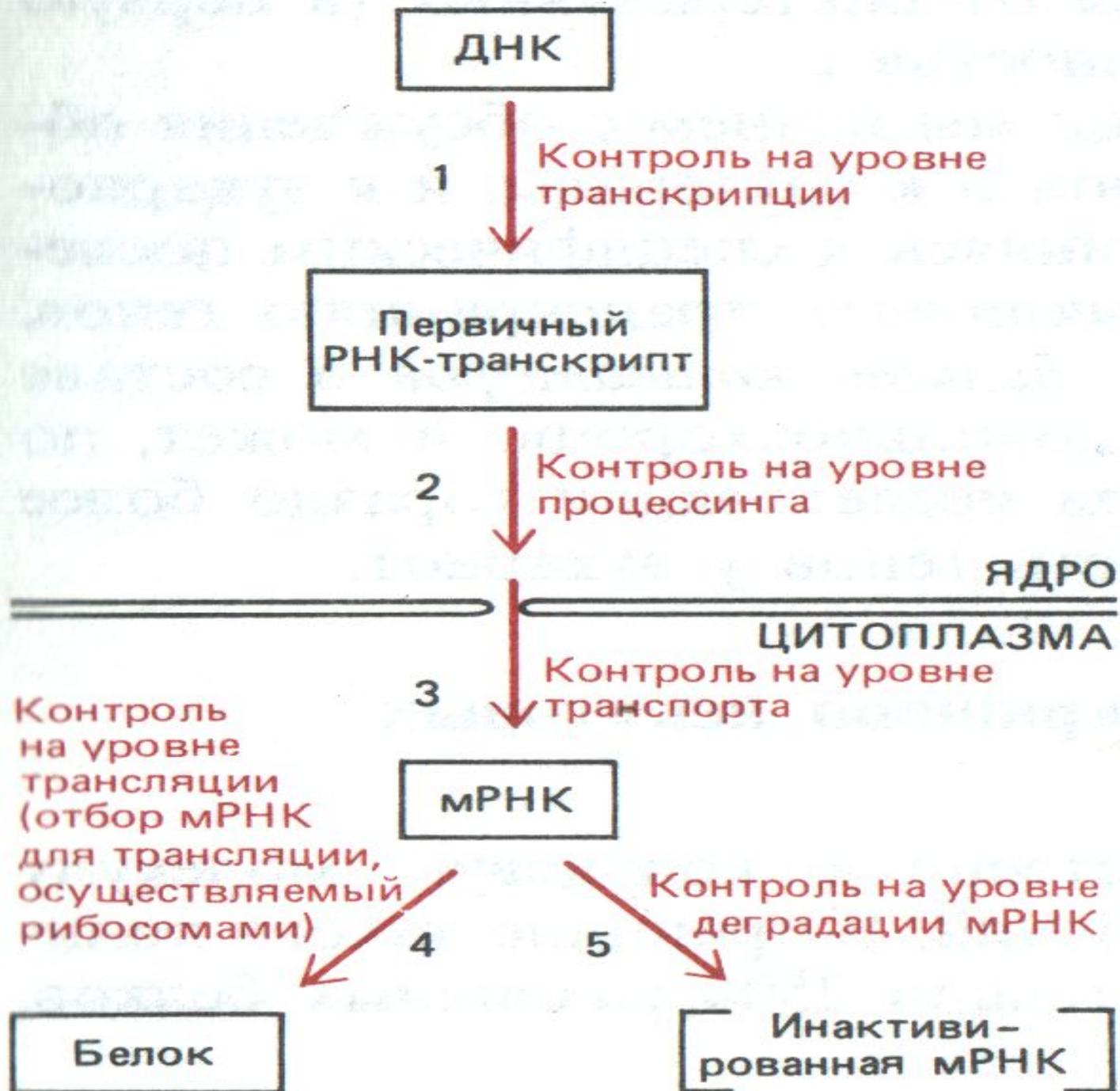
- 1) МСГ – 11АК
- 2) АКТГ – 39АК(активирует
кору надпочечников) обмен)
- 3) В-липопротеин – 92АК
(жировой обмен)



ПО АКСОНАМ

В спинной мозг:

- 1) α МСГ – 13 АК
- 2) α -липопротеин 59АК (жировой
обмен)
- 3) β -эндорфин 30 АК (обезболивающий):
 - а) В МСГ – 17 АК
 - б) Энкефалены 4АК (обезболивающий
эффект)



Ингибиторы белкового синтеза

- **Антибиотики, действующие только на прокариотов:**
- ТЕТРАЦИКЛИН – блокирует связывание т-РНК с рибосомой.
- СТРЕПТОМИЦИН – препятствует объединению большой и малой субъединицы рибосомы, нарушает процесс элонгации аминокислотной цепи.
- ЭРИТРОМИЦИН – нарушает переход т-РНК из А-участка в Р-участок рибосомы и продвижение рибосомы по цепи и-РНК.
- **Внимание:** митохондриальные рибосомы близки по чувствительности к прокариотическим
- **Антибиотики, эффективные как для прокариотов, так и эукариотов.**
- ПУРОМИЦИН - присоединяется к растущему концу полипептидной цепи, вызывает её преждевременное отделение от рибосомы.
- АКТИНОМИЦИН Д – связывается с ДНК и препятствует процессу транскрипции.
- **Антибиотики, эффективные для эукариот.**
- ЦИКЛОГЕКСИМИД – блокирует процесс транслокации на рибосомах, применяется при грибковых заболеваниях, ингибитор траскрипции.
- АНИЗОМИЦИН – блокирует пептидилтрансферазу
- АЛЬФА-АМАНИТИН – блокирует синтез и-РНК за счёт связывания с РНК-полимеразой 2.
- Применение антибиотиков, которые подавляют синтез белка во всех типах клеток (прокариот и эукариот) основано на том, что у паразитов синтез белка протекает быстрее, нежели у хозяев.

Отличие геномов у прокариот и эукариот.

Критерии	Прокариоты	Эукариоты
1. Ген. материал	В кольцевой хромосоме, расположенной в цитоплазме.	В разных хромосомах, заключён в ядре, имеет оболочку.
2. Хромосомы	Содержит мало белка	Много белков-гистонов и негист. прир.
3. Большую часть генома составляют	Структурные гены	Регуляторные гены
4. В рабочем состоянии	90% генов	5-10% генов
5. Объём генет. информации	Небольшой	Увеличивается
6. Процессы транскрипции и трансляции	Сопряжены	Разделены в пространстве и во времени
7. Рамка считывания	Каждый ген контролирует синтез определённого белка	Возможна другая рамка считывания
8. Индукторы	Продукты питания	Гормоны и физиологически активные вещества. Им. Значение – НС и эндокринная система
9. РНК-полимераза	1-вид	3-вид
10. Использование и-РНК	И-РНК используется многократно, т. е. м. давать до 50 копий	Повторное использование и-РНК под ? (считают – 1 раз)
11. Транскриптоны	Полигенны (включает несколько структурных генов)	Моногенный

Общие черты.

1. Хим. Организация наслед. М-ла в ДНК
2. Принцип записи генов.
3. ГЕН. Код
4. Принцип экспрессии

4. Первая успешная попытка конкретизации представлений о гене принадлежит Т. Г. Моргану, который