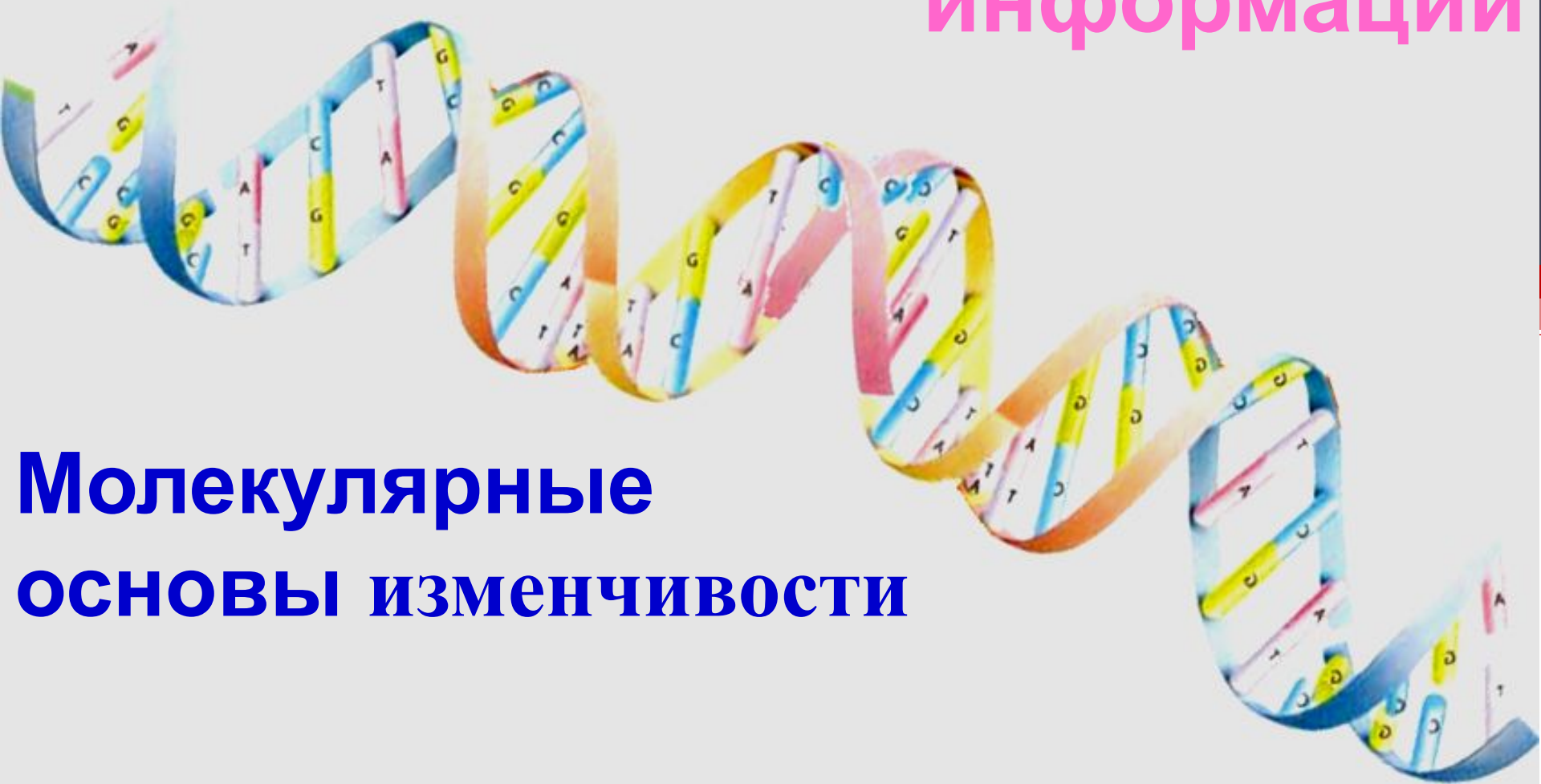


# Молекулярные основы реализации генетической информации



**Молекулярные  
ОСНОВЫ ИЗМЕНЧИВОСТИ**

# План лекции



## 1. Молекулярные механизмы экспрессии генов:

- строение гена
- схема реализации гена в признак;
- классификация генов.

## 2. Регуляция экспрессии генов:

- прокариот (лактозный оперон);
- эукариот (транскриптон).

## 3. Генные мутации (трансгенации):

- классификация генных мутаций;
- механизм возникновения мутаций;

## 4. Изменения *структурных* генов:

- замена оснований;
- сдвиг рамки считывания;
- генетические последствия

## 5. Изменения *функциональных* генов:

- регулятора, оператора, промотора;
- генетические последствия.

# 1. Молекулярные механизмы экспрессии генов:

**Ген** — это единица наследственности и изменчивости.

Ген — это участок молекулы ДНК, несущий информацию о синтезе определенного белка или РНК.

## Строение гена

Гены эукариот имеют **прерывистое** строение (экзон-интронную организацию): состоят из **экзонов** — последовательностей, **кодирующих информацию** о структуре белка, и **интронов** — **некодирующих** последовательностей.

**ГЕН человека** — это участок ДНК, который слева имеет **начало** гена (**5'-конец**), справа **конец** гена (**3'-конец**), в середине расположенные **экзоны** и **интроны**.



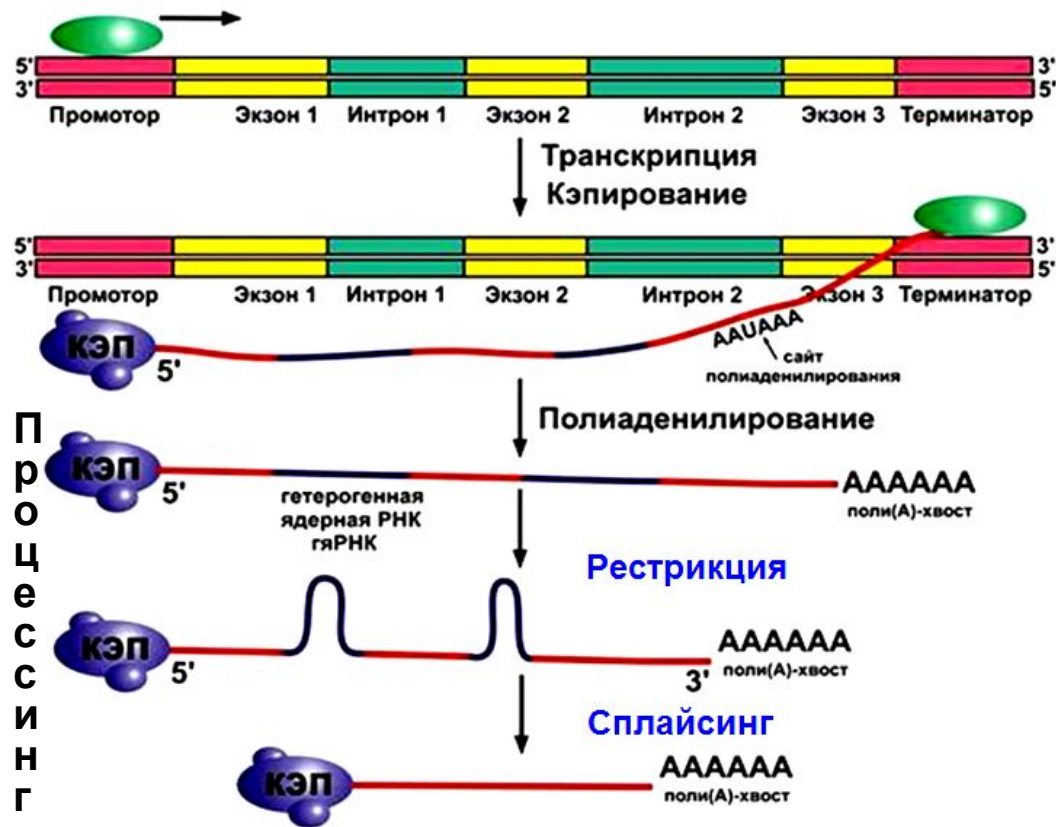
В **начале** каждого гена стоит кодон **инициатор** – **АУГ**,  
в **конце** гена стоит кодон **терминатор** – **УАА, УАГ, УГА**

# Процессинг

В ходе транскрипции образуется **про-и-РНК** - точная копия гена, затем происходит **процессинг** (посттранскрипционная модификация про-и-РНК): **1. рестрикция** (вырезание интронов); **2. сплайсинг** («склеивание» экзонов между собой)

При переходе от про-иРНК к мРНК, происходят изменения на концах молекулы.

Это **полиаденилирование** – присоединение поли-А-последовательности к 3'-концу, и **кэпирование** – присоединение гуанозин-3-фосфата к 5'-концу про-РНК. Концевые модификации обеспечивают стабилизацию мРНК и возможность ее продвижения к рибосомам.



# 1. Молекулярные механизмы экспрессии генов:

**Набор белков** – основа индивидуальной и видовой специфичности.  
**Наследственная (генетическая) информация** о структуре белков и РНК хранится в молекулах ДНК.

(Молекулы ДНК не принимают непосредственного участия в синтезе белков, т.к. они расположены в ядре, а сборка белковых молекул осуществляется в цитоплазме на рибосомах).

Информация из ядра к рибосомам поступает через **посредника и–РНК**

**Основная догма молекулярной биологии** –

**перенос генетической информации происходит**

**в направлении**

**ДНК** ↔ через **и–РНК** (м–РНК) □ **белок**

# 1. Молекулярные механизмы экспрессии генов:

**Экспрессия** (работа) **генов** – это процесс реализации генетической информации, закодированной в ДНК.

Экспрессия генов включает этапы:  
**транскрипцию, процессинг, трансляцию.**

## 1. ТРАНСКРИПЦИЯ

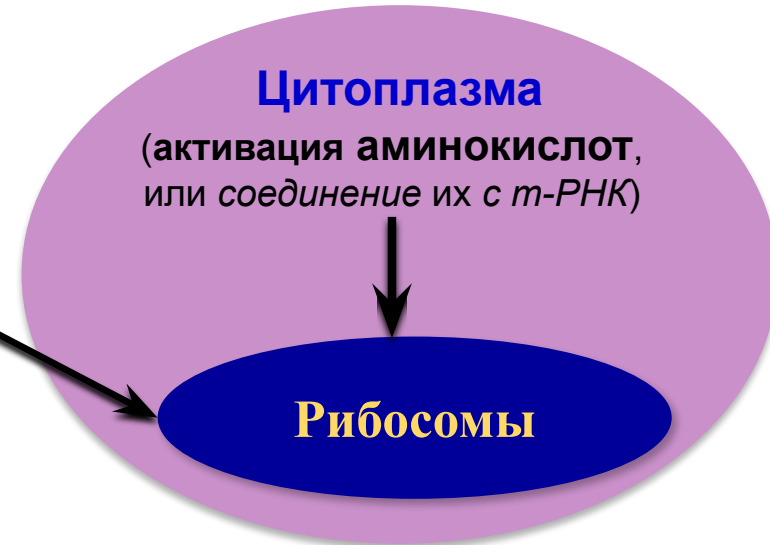
(синтез и-РНК, или переписывание информации с ДНК на РНК.

## 2. Процессинг)



## 3. ТРАНСЛЯЦИЯ

(синтез полипептида, или перевод последовательности нуклеотидов в последовательность аминокислот)



Транскрипция и трансляция у эукариот разобщены во времени:  
транскрипция протекает в **ядре**,  
трансляция происходит в **цитоплазме**.

# 1. Молекулярные механизмы экспрессии генов:

Для перевода последовательности нуклеотидов ДНК и РНК в последовательность аминокислот в белке используется *генетический код*.

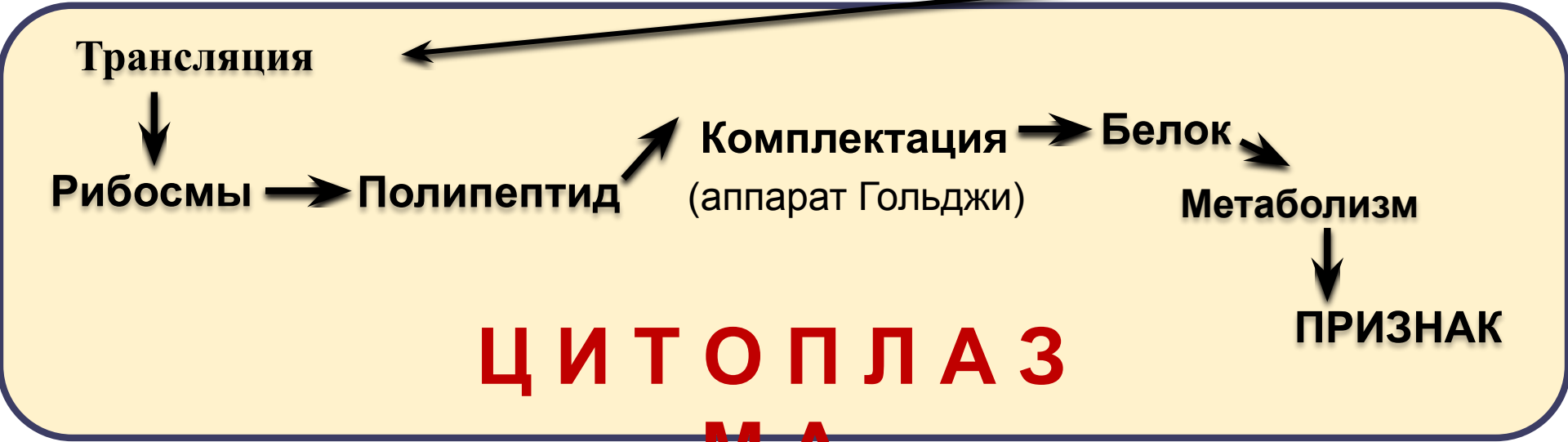
**Генетический код** – это система записи информации о первичной структуре белка при помощи соответствующей последовательности нуклеотидов в ДНК или в и-РНК

## Свойства генетического кода

- 1. Триплетность** — 1 аминокислоту кодирует 3 рядом стоящих нуклеотида
- 2. Универсальность** — Единый для всего живого
- 3. Вырожденность** — 1 аминокислоту кодирует несколько триплетов:  
(избыточность) **лейцин - ЦУУ, ЦУЦ, ЦУА, ЦУГ**
- 4. Коллинеальность** — Последовательность аминокислот в белке строго соответствует последовательности нуклеотидов в цепи ДНК  

<b>ДНК</b>	—	<b>ААА АТГ ЦТГ ТТТ ГЦТ АЦА ТАЦ</b>
<b>Белок</b>	—	<b>Фен Тир Ала Вал Глу Лей Сер</b>
- 5. Неперекрываемость** — Каждый нуклеотид кодона читается только один раз.

# Схема реализации гена в признак



## ЦИТОПЛАЗМА



Все гены по выполняемым функциям подразделяются на **структурные** и **функциональные**.

**Структурные** гены несут информацию о структуре белка и последовательности нуклеотидов в РНК.

**Функциональные** (ген регулятор) последовательности ДНК (промотор, оператор, терминатор) регулируют работу структурных генов.

В зависимости от механизма и вида регуляции — ослабления или усиления действия — среди них выделяют - модуляторы, ингибиторы, интенсификаторы, модификаторы.

В соматических клетках одного организма имеется одинаковый набор генов, но транскрибируются *только те* гены, продукты которых нужны клетке в данный момент для выполнения её функций.

## 2. Регуляция экспрессии генов

### прокариот (лактозный оперон)

Схема регуляции транскрипции у прокариот была предложена Ф. Жакобом и Ф. Моно в 1961 г. на примере лактозного оперона.



Ж. Люсьен Моно



Франсуа Жакоб

Регуляция **экспрессии**, или *работы* генов **осуществляется в основном на уровне транскрипции** с участием регуляторных белков. Она может быть *негативной* или *позитивной*.

При **негативной** – экспрессия гена **подавляется**,  
при **позитивной** – **активируется**.

**Негативную экспрессию** осуществляет **белок-репрессор**,  
**позитивную** - **белок-активатор** или **индуктор**.

Например, веществом-индуктором может служить *лактоза*.

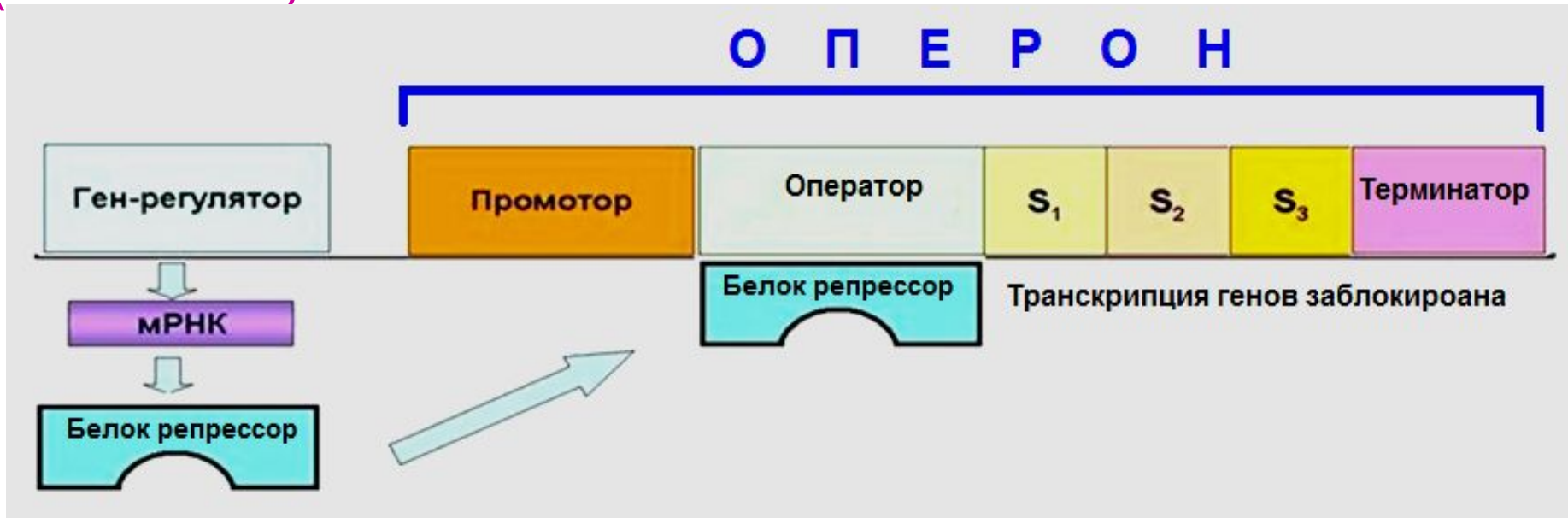
Когда лактоза связывается с белком-репрессором он диссоциируется (отсоединяется) от операторного участка и структурные гены транскрибируются.

# Оперон – это единица транскрипции,

**СОСТОИТ ИЗ:** *промóтора, оперáтора, структурных генов и термина́тора.*

В **гене-регуляторе** закодирована информация о белке-репрессоре. На основе этой информации, синтезируется **белок-репрессор**, который связывается с оператором и блокирует транскрипцию оперона.

**Оперон репрессирован**  
(не активен)



**Промотор** – место присоединения РНК-полимеразы к молекуле ДНК.

**Оператор** – последовательность ДНК, с которой связывается белок-репрессор.

**Терминатор** – участок ДНК, где происходит окончание транскрипции.

**Ген-регулятор** – контролирует работу оперона.

Если в клетку поступает **индуктор** (вещество, которое расщепляется под действием ферментов, закодированных в данном опероне), он **связывает** белок-репрессор (образует с ним химическое соединение), **освобождая оператор**.

РНК-полимераза прикрепляется к промотору и осуществляется транскрипция. Затем иРНК переходит в рибосомы, где синтезируются ферменты, расщепляющие индуктор .

Когда молекулы индуктора будут разрушены, белок-репрессор освобождается, и снова блокирует оператора. Работа оперона прекращается, а при поступлении индуктора опять возобновляется.

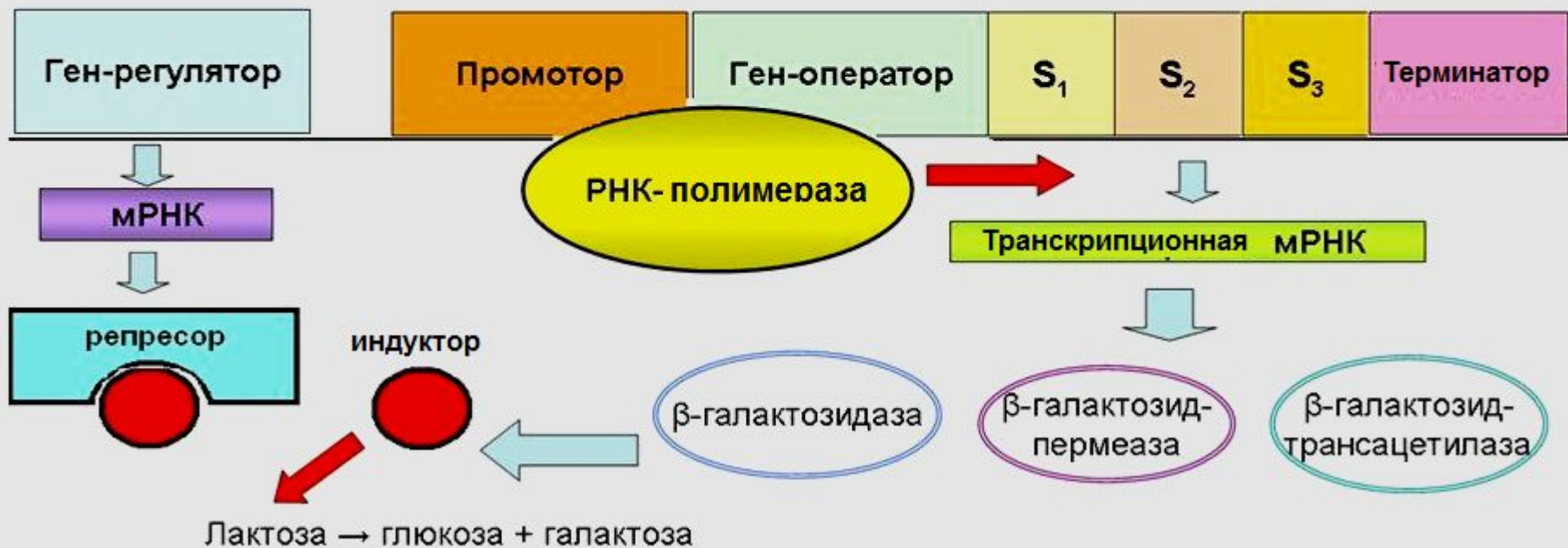
**Для каждого оперона имеется свой специфический индуктор.** Например, для лактозного оперона индуктором является лактоза, для фруктозного — фруктоза.

## 2. Регуляция экспрессии генов

### Оперон индуцирован (активен)

Лактоза связывает белок–репрессор и Lac-оперон переходит в **состояние индукции**:

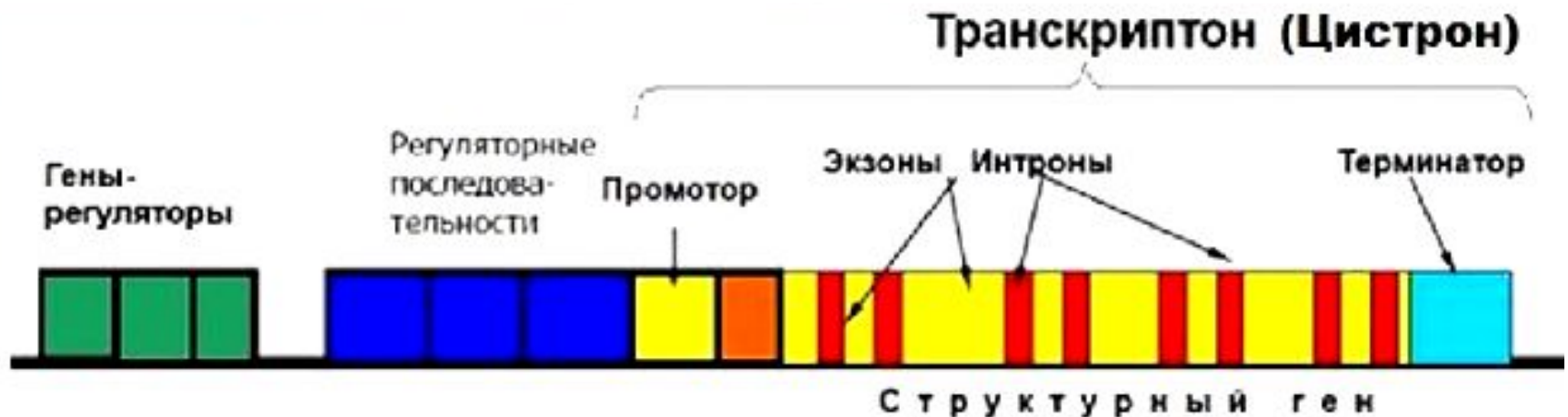
- ✓ Ген-оператор освобождается
- ✓ РНК-полимераза связывается с промотором
- ✓ Происходит транскрипция структурных генов
- ✓ Синтезируются ферменты метаболизма лактозы



## 2. Регуляция экспрессии генов

### эукариот (транскриптон)

Единица транскрипции у эукариот называется *транскриптоном*. Он состоит из неинформативной (акцепторной) и информативной (структурной) зон. Неинформативная зона начинается промотором. Далее следует группа генов-операторов, за которыми расположена информативная зона. Информативная зона образована структурными генами, разделенными вставками (спейсерами). Спейсеры не содержат информации о структуре белков. Структурные гены эукариот имеют **ЭКЗОН-ИНТРОННУЮ** структуру.



**У эукариот на один структурный ген приходится один транскриптон, которым управляет один ген-регулятор**

Таким образом, **у эукариот** синтез и-РНК и ее трансляция происходят *независимо* друг от друга в разных частях клетки в разное время — сначала *транскрипция* и созревание в **ядре**, а затем *трансляция* в **рибосомах цитоплазмы**.

Наличие неинформативных участков (**интронов**) в генах эукариот — универсальное явление. Считают, что интроны содержат запасную информацию, обеспечивающую изменчивость.

#### **Особенностями строения гена эукариот являются:**

- наличие достаточно большого количества регуляторных элементов;
- мозаичность (чередование кодирующих участков с некодирующими);
- наличие **экзонов** и **интронов**. Число экзонов и интронов различных генов разное, экзоны чередуются с интронами, общая длина интронов может превышать длину экзонов в два и более раз.

# Генные мутации

(Трансгенез)



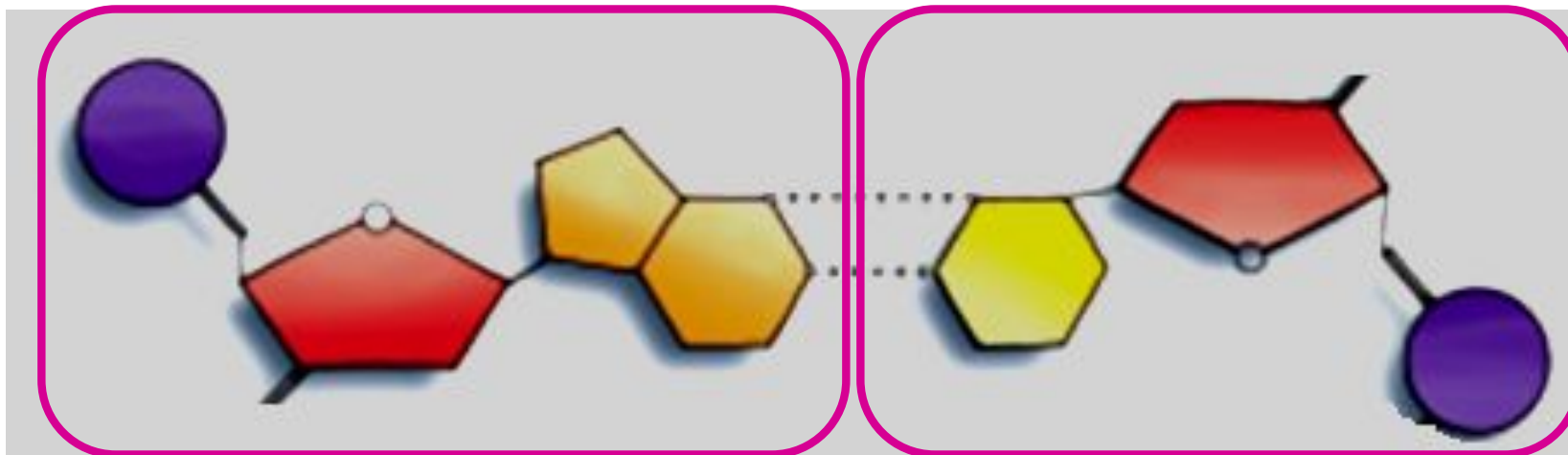


# Классификация генных мутаций

**Мутация** – это любое **изменение** в структуре ДНК под влиянием факторов среды

Единицей изменчивости является **МУТОН** – пара нуклеотидов в молекуле ДНК

## МУТОН



Гены ДНК работают под строгим контролем и обеспечивают **стабильность** наследственного материала.

Но иногда **случайно**, или под действием **мутагенных** (повреждающих) **факторов** среды происходят ошибки, которые изменяют последовательность ДНК или РНК.

Эти ошибки называются **генными мутациями**.

Мутации происходят как в **структурных**, так и в **функциональных** генах

# Мутации структурных генов

## Замена оснований

- Транзиции
- Трансверсии

## Сдвиг рамки считывания

- Вставка нуклеотидов
- Выпадение нуклеотидов

**Эти мутации изменяют структуру белка**

**Дупликации** - повторение участка гена;

**вставки** - появление в последовательности лишней пары нуклеотидов,

**делеции** - выпадение одной или более пар нуклеотидов;

**замены** нуклеотидных пар, инверсии (переворот участка гена на  $180^\circ$ ).

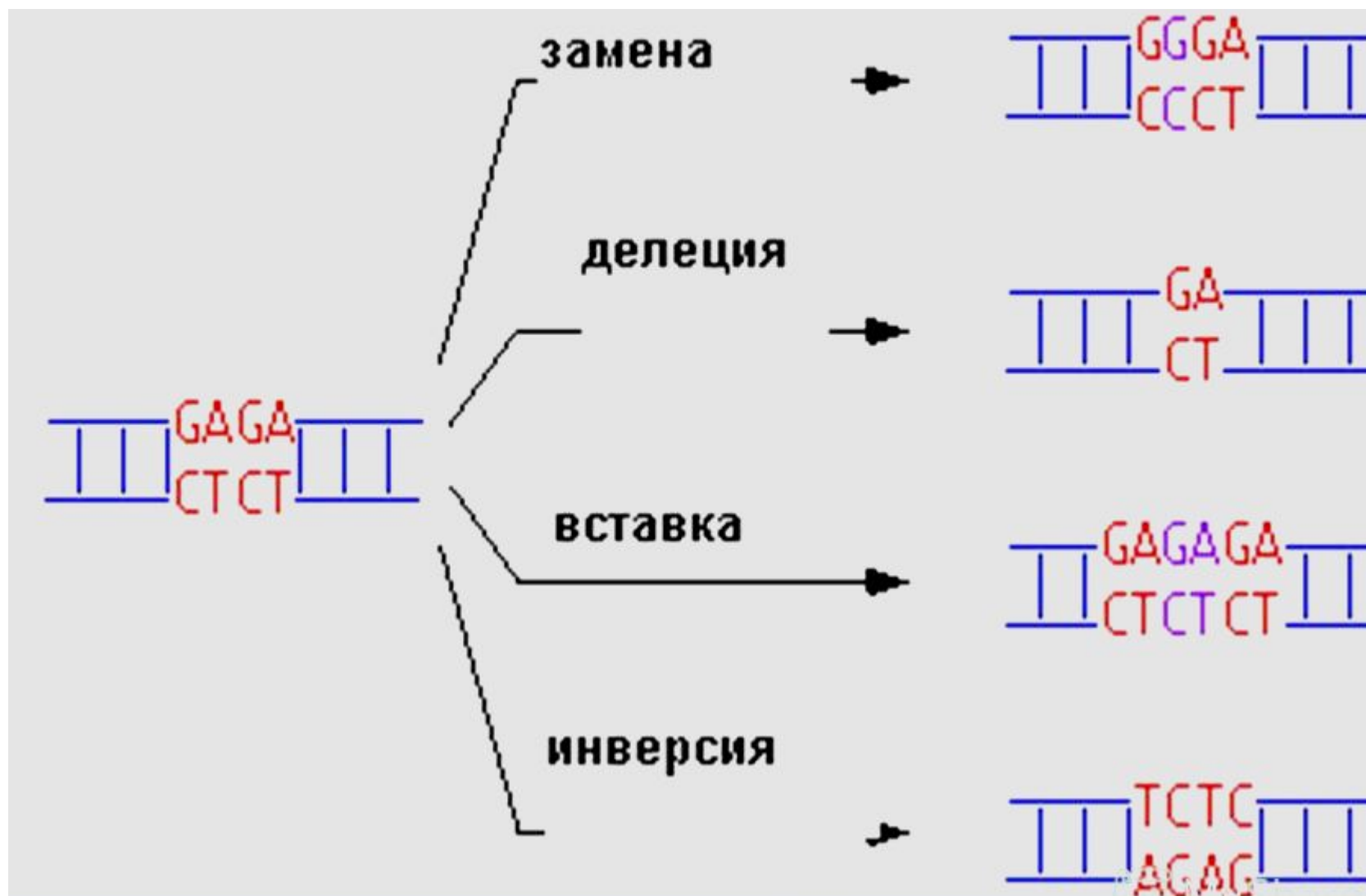
**Большая часть из них генных мутаций фенотипически не проявляется, поскольку они рецессивны.**

**Все изменения структурных генов приводят к миссенс или нонсенс мутациям**

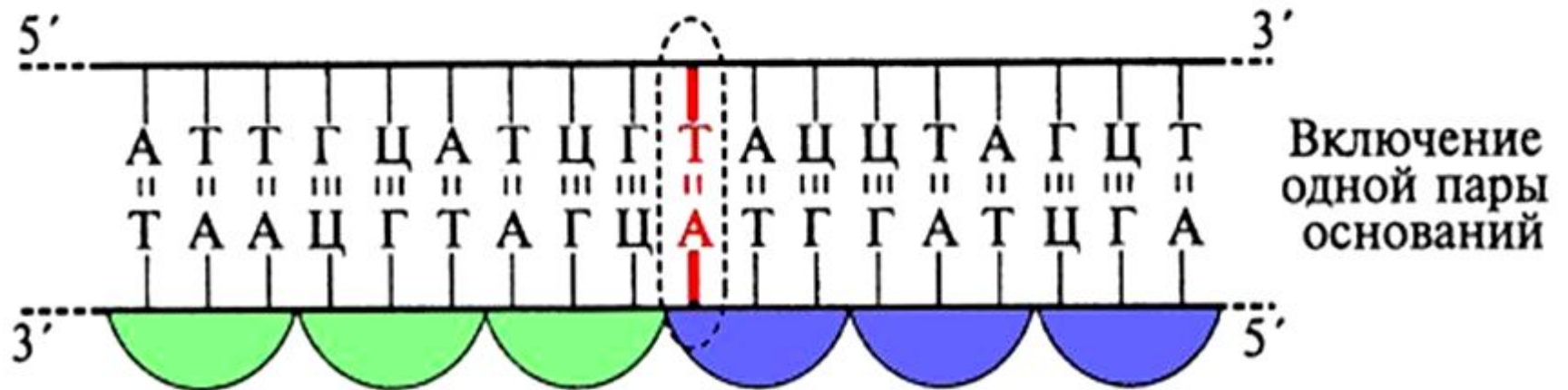
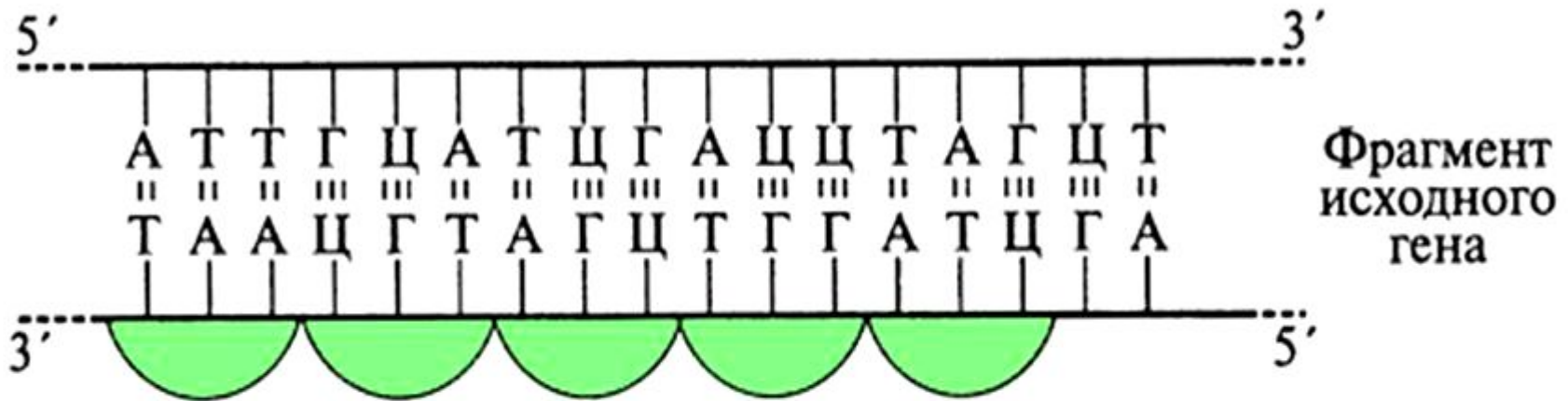
**Нонсенс- мутация** - вместо кодона для аминокислоты появляется стоп-кодон

**Нонсенс** мутация может возникнуть как в результате замены нуклеотида, так и при сдвиге рамки считывания.

**Выпадения и вставки** большого числа нуклеотидов часто являются нарушением рекомбинации (неравный кроссинговер).



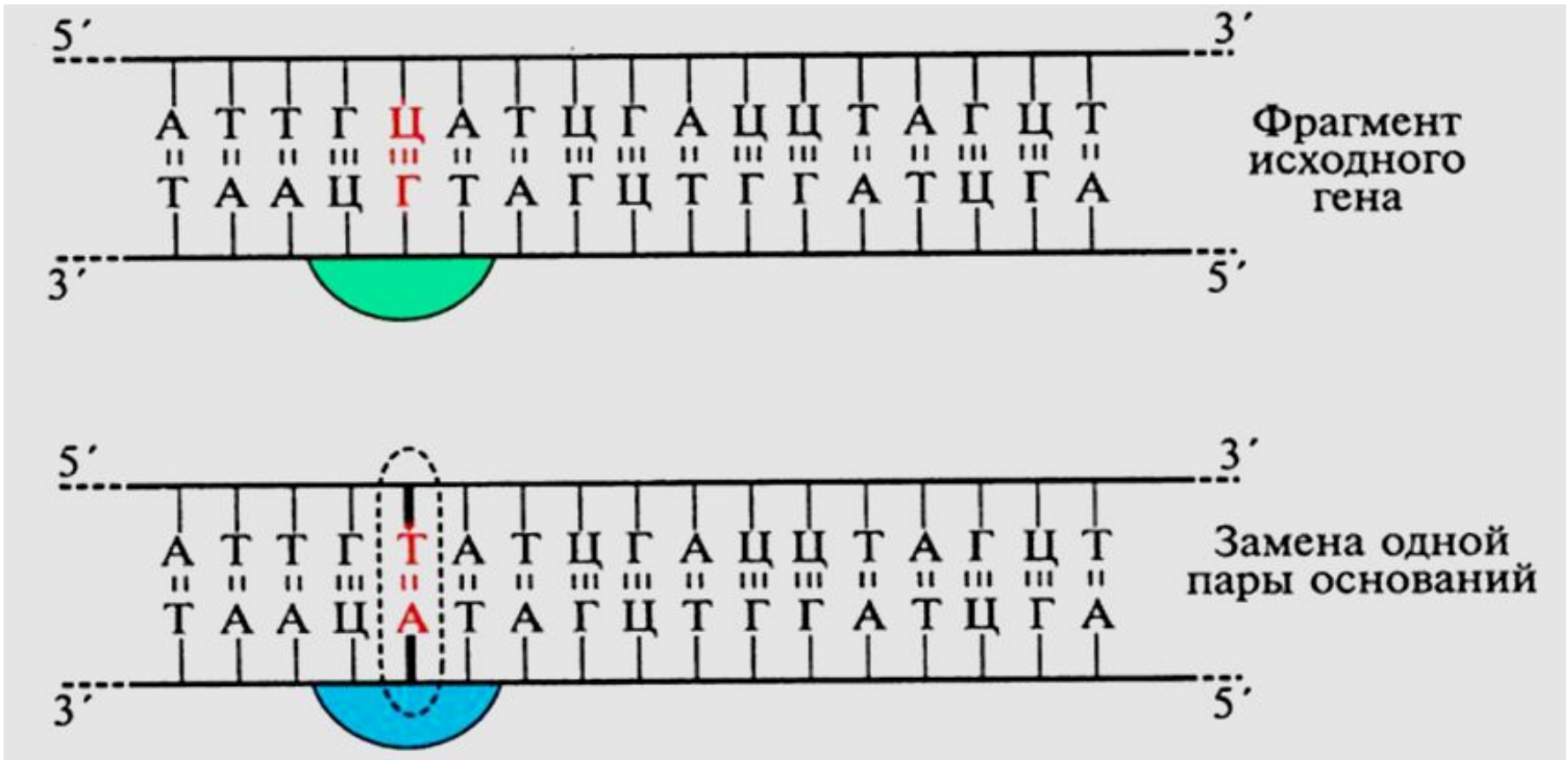
# Сдвиг рамки считывания



# Мутации замены оснований

Транзиции - замена **пурина** на **пурин**, или **пиримидина** на **пиримидин**;

Трансверсии – замена **пурина** на **пиримидин**

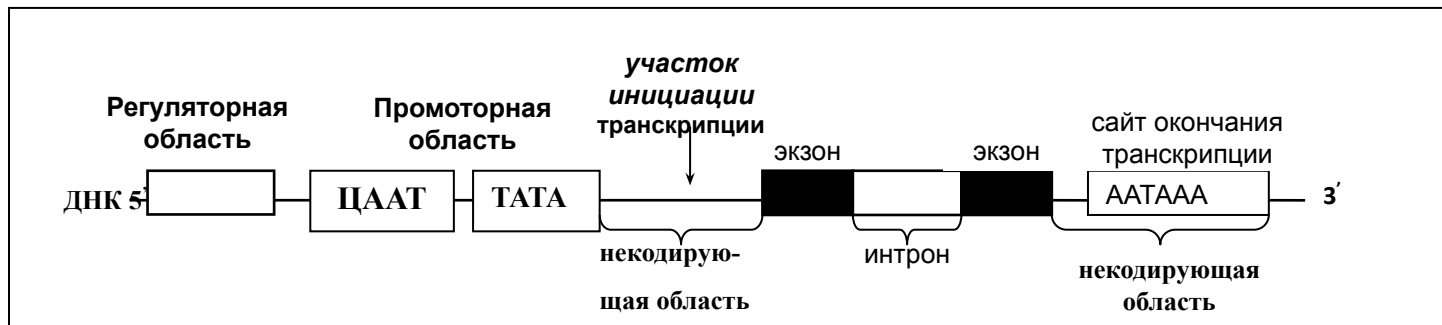


# Мутации функциональных генов

## Приводят к количественным изменениям белковых молекул

В клетках транскрибируется не только последовательность ДНК, кодирующая данный белок (структурный ген), но и значительные по длине участки генома, прилегающие к структурному гену (регуляторные участки).

Сигналы инициации транскрипции находятся именно в этих регуляторных участках ДНК. изменения в ТАТА участке приводят к тому, что транскрипция иницируется на других нуклеотидах и с гораздо более низкой частотой.



## Генетические последствия мутаций

В результате мутаций **функциональных** генов:

- белок не синтезируется вообще;
- белка синтезируется мало;
- белок синтезируется постоянно.