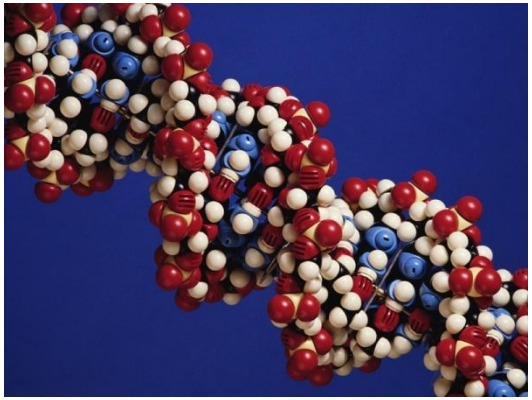
Тема лекции:



Структурно-функциональная организация наследственного материала (генный, хромосомный и геномный уровни). Реализация генетической информации в признак

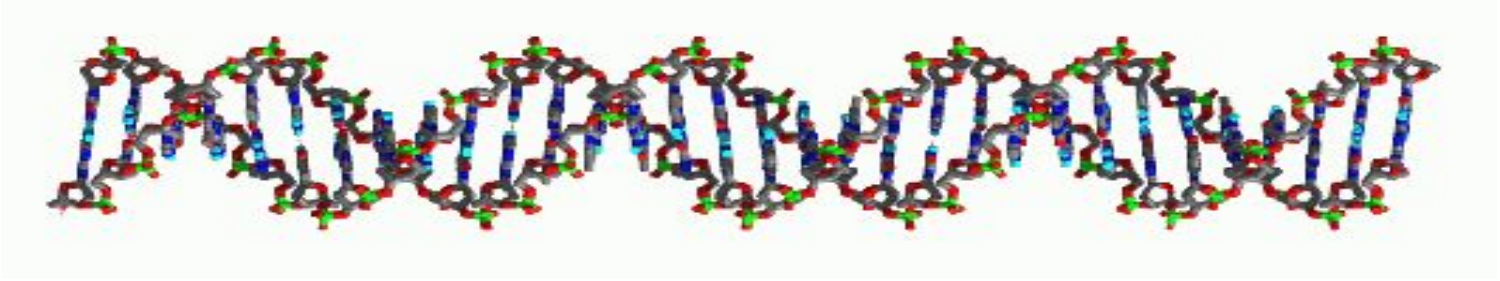
План:

1. Уровни организации наследственного материала.
2. Классификация генов.
3. Химическая и структурная организация гена.
4. Генетический код, его структура и свойства
5. Строение гена про- и эукариот
6. Этапы реализации генетической информации: транскрипция и посттранскрипционные процессы, трансляция и посттрансляционные процессы.

Материальная основа наследственности – нуклеиновые кислоты (*генетический материал*).

Общие свойства генетического материала:

1. Способность к самовоспроизведению.
2. Способность сохранять свою организацию постоянной.
3. Способность приобретать изменения и воспроизводить их.

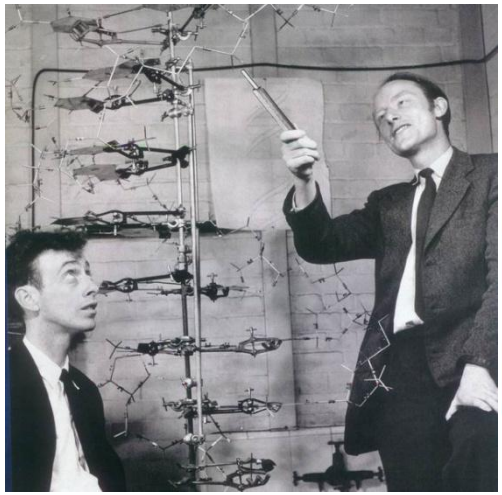


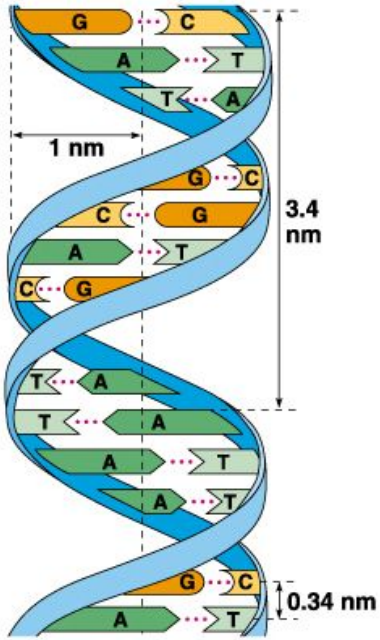
ИСТОРИЯ ФОРМИРОВАНИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ ОБ ОРГАНИЗАЦИИ МАТЕРИАЛЬНОГО СУБСТРАТА НАСЛЕДСТВЕННОСТИ И ИЗМЕНЧИВОСТИ

- В 1865 **Г. Мендель** - высказал первые предположения **об организации наследственного материала**
- В 1909 г. **В. Иогансен** назвал «наследственные задатки» Менделя **генами.**
- 80-е гг. XIX в. - описаны **митоз и мейоз**, в ходе которых между дочерними клетками распределяются ядерные структуры — хромосомы (В. Вольдейер, 1888).
- начало XX в. - Т. Бовери (1902—1907) и У. Сетгону (1902—1903) – Хромосомы как материальные носители наследственной программы.
- начало XX в. - Т. Морганом и его сотрудниками

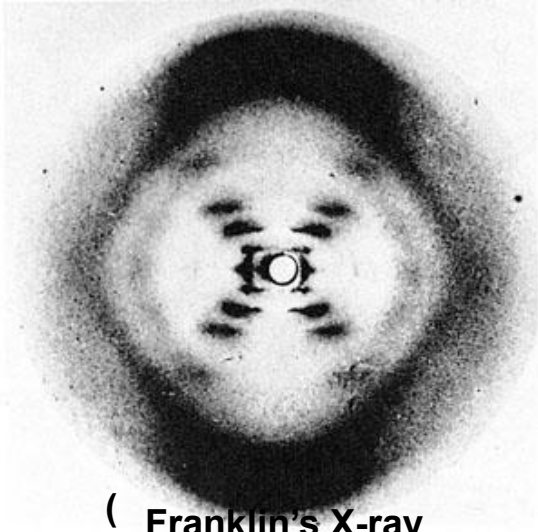
разработана хромосомной теории наследственности, установлено, что гены размещаются в хромосомах в линейном порядке.

- **1953 - создание Дж. Уотсоном и Ф. Криком *пространственной модели молекулы ДНК***





(a) Rosalind Franklin



(b) Franklin's X-ray diffraction Photograph of DNA

Figure 16.6 a, b

ИСТОРИЯ ФОРМИРОВАНИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ ОБ ОРГАНИЗАЦИИ МАТЕРИАЛЬНОГО СУБСТРАТА НАСЛЕДСТВЕННОСТИ И ИЗМЕНЧИВОСТИ

- **В 60-х гг. -** произведена полная ***расшифровка генетического кода,***
- установлено соответствие триплетов нуклеотидов в молекуле нуклеиновых кислот определенным аминокислотам.

- **В 70-х гг.** разработка методов *генной инженерии*.

- **XX столетие -** определение последовательности нуклеотидов в молекулах ДНК геномов различных организмов (прочтение ДНК-текстов).

к 2001 году прочитаны ДНК-тексты генома человека, представленные в целом 3 млрд. пар нуклеотидов

Сиквенирование-заводской процесс

более1,5 млрд п.н. в месяц

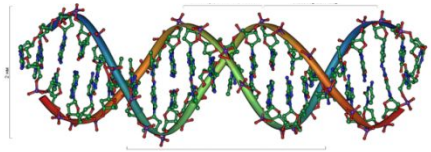
Сиквенс генома человека занял 9 месяцев 10 дней

И стоил 200 млн долларов…

После 10 лет разработки методов и инструментов

Уровни организации наследственного материала

Уровни организации генетического материала:



1. Генный.

Ген – минимальная структурно-функциональная единица наследственности, которая кодирует определенный признак.

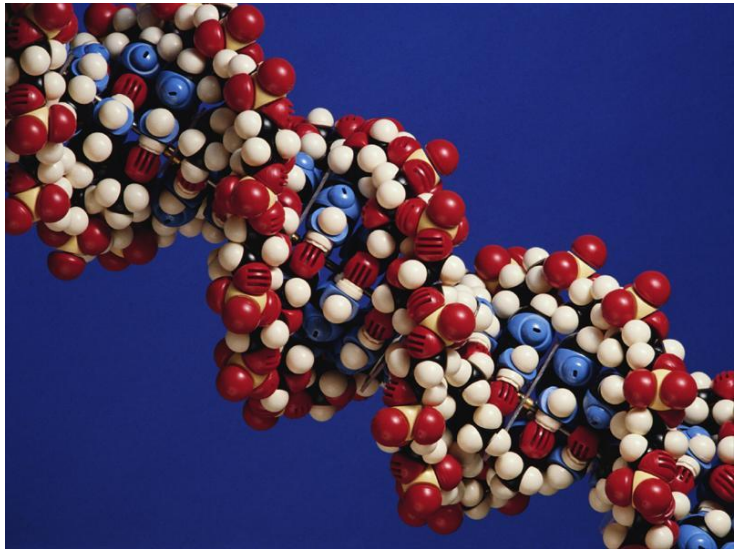
2. Хромосомный.

В каждой хромосоме свой набор генов.

3. Геномный:

Вся совокупность наследственного материала, заключенного в гаплоидном наборе хромосом данного вида организмов называется ГЕНОМОМ.

Генный уровень организации наследственного материала



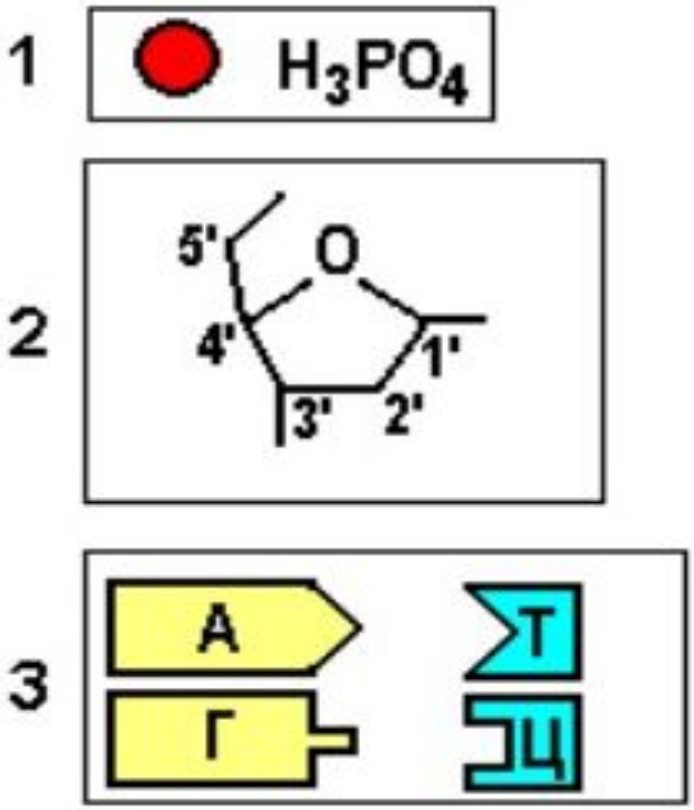
- ген – это элементарная единица *молекулярно-генетического уровня организации*

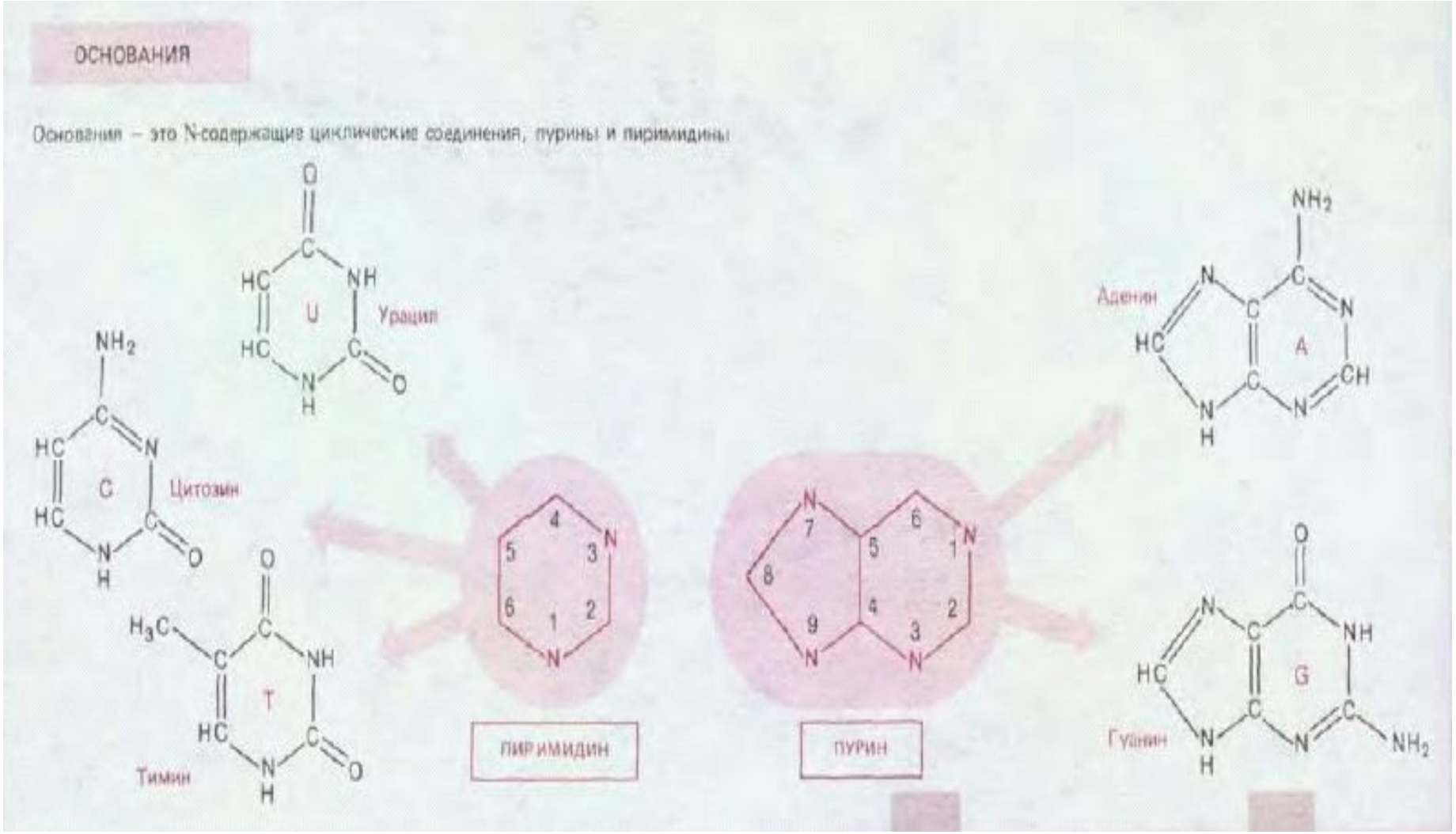
Ген – участок молекулы ДНК, кодирующий первичную структуру полипептида, или тРНК, или рРНК.

Особенности структурной организации ДНК.

Полимерная молекула, мономером которой является **н у к л е о т и д.**

В состав нуклеотида входят: **азотистое основание** (аденин, гуанин, тимин, цитозин), **сахар** – дезоксирибоза, **остаток фосфорной кислоты**.



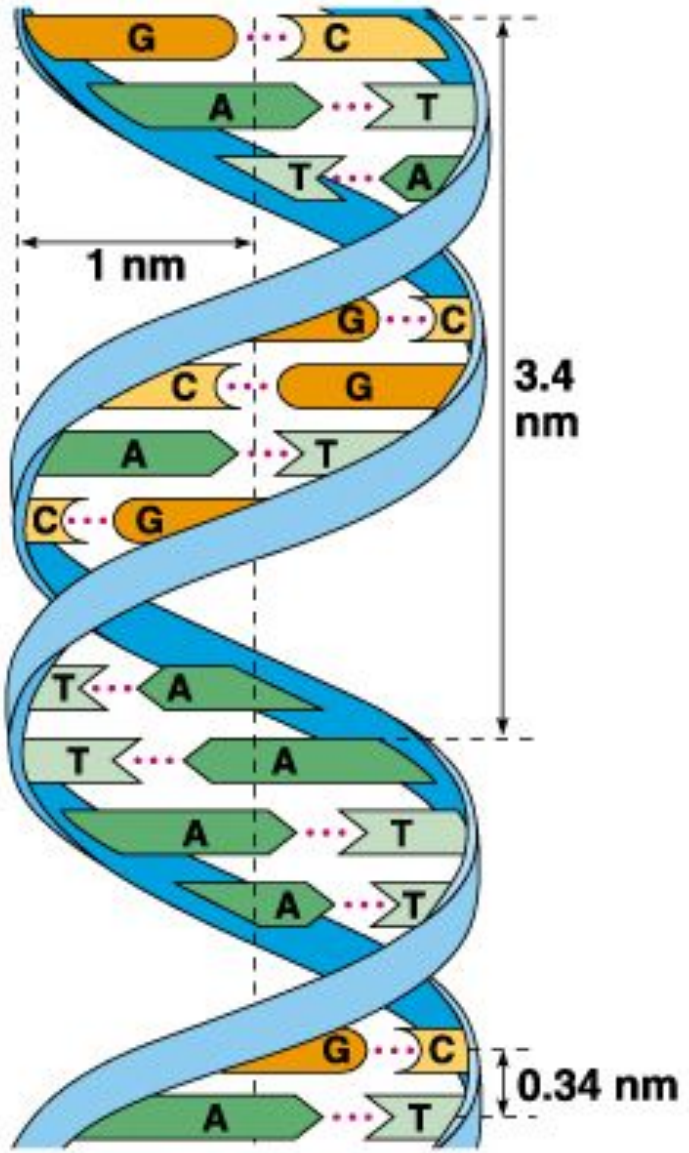


Азотистые основания
Пуриновые — аденин, гуанин
и пиримидиновые — тимин, цитозин

Нуклеиновые кислоты (НК)

Полинуклеотидные цепи спирально закручены друг около друга и вместе вокруг воображаемой оси

Диаметр двойной спирали ДНК — 2 нм, шаг общей спирали, на который приходится 10 пар нуклеотидов — 3,4 нм.

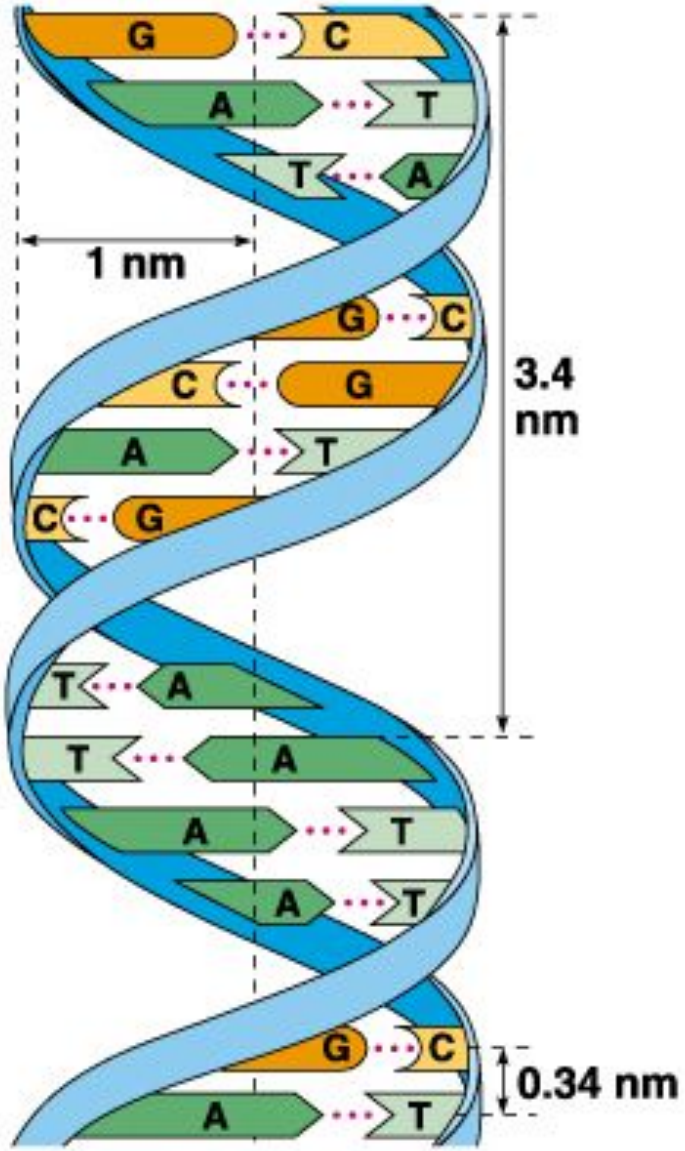


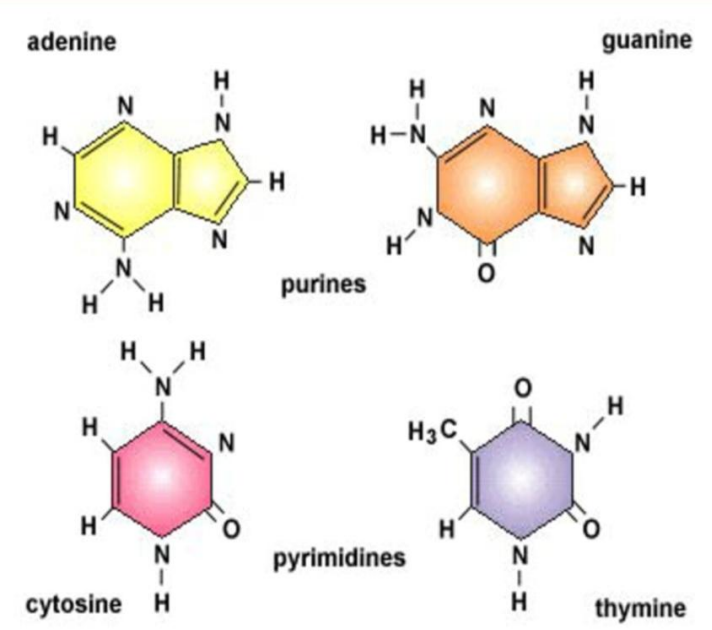
Нуклеиновые кислоты (НК)

"правило Чаргаффа":
в любом фрагменте ДНК
содержание остатков гуанина всегда
соответствует содержанию
цитозина, а аденина — тимину.

А = Т; Г = Ц

$$\text{или } \frac{А + Г}{Ц + Т} = 1$$



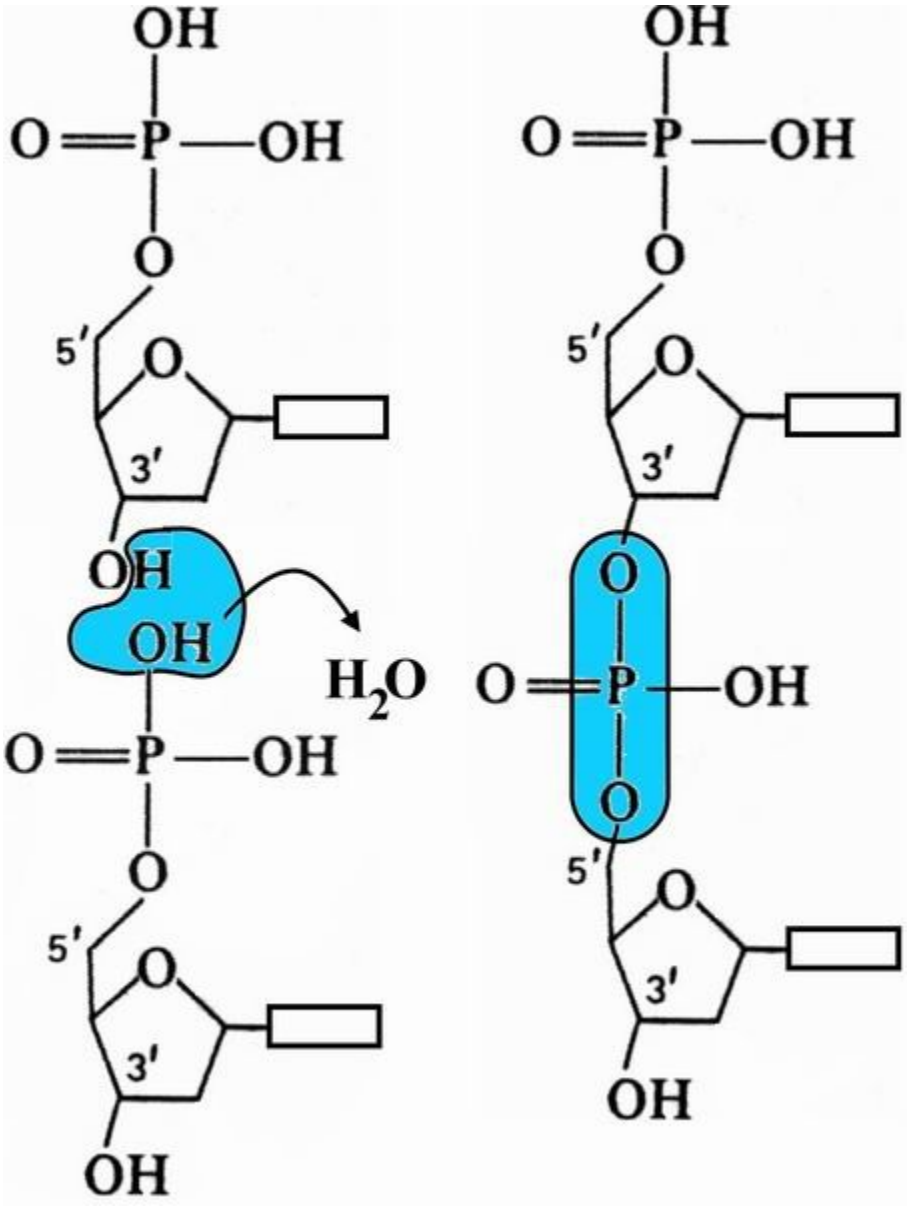


Названия нуклеотидов (А, Т, Г, Ц):

Аденин – адениловый;
гуанин – гуаниловый;
цитозин – цитидиловый;
тимин – тимидиловый нуклеотиды.

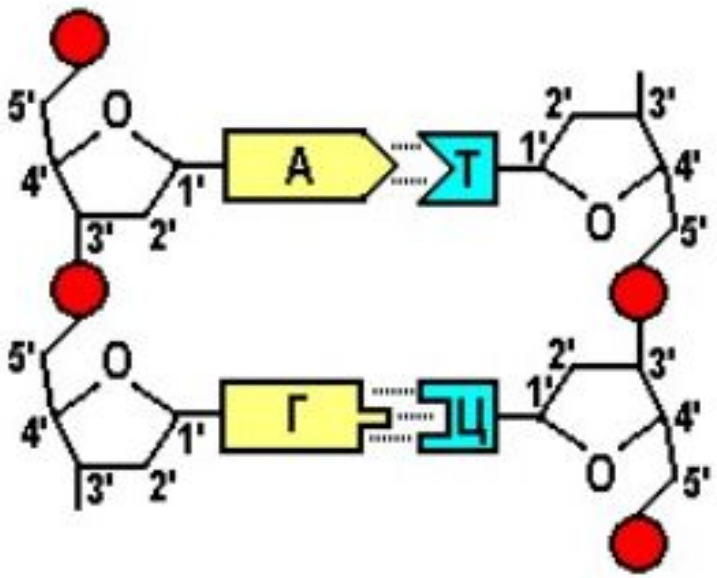
Характеристика ДНК

между 3'-углеродом остатка сахара одного нуклеотида и остатком фосфорной кислоты другого возникает **фосфодиэфирная связь.**



Характеристика ДНК

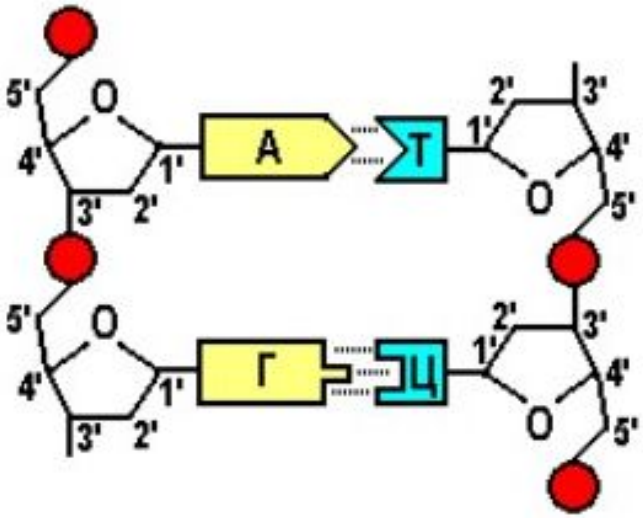
водородные связи возникают между азотистыми основаниями нуклеотидов, располагающихся друг против друга



принцип комплементарного взаимодействия пар оснований: против аденина - тимин на другой цепи, а против гуанина - цитозин на другой, то есть аденин комплементарен тимину и между ними две водородные связи, а гуанин — цитозину (три водородные связи).

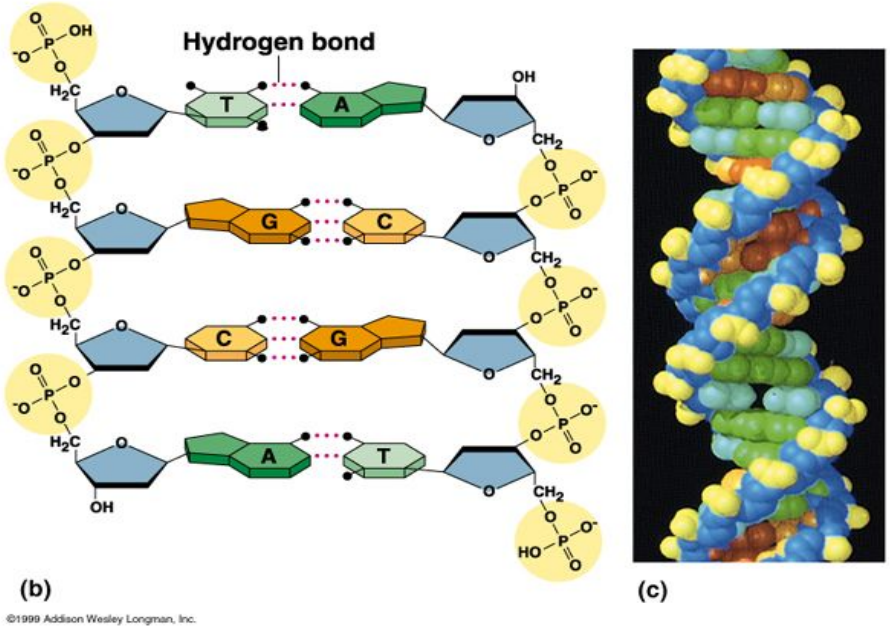
Комплементарностью **называют способность нуклеотидов к избирательному соединению друг с другом.**

Характеристика ДНК

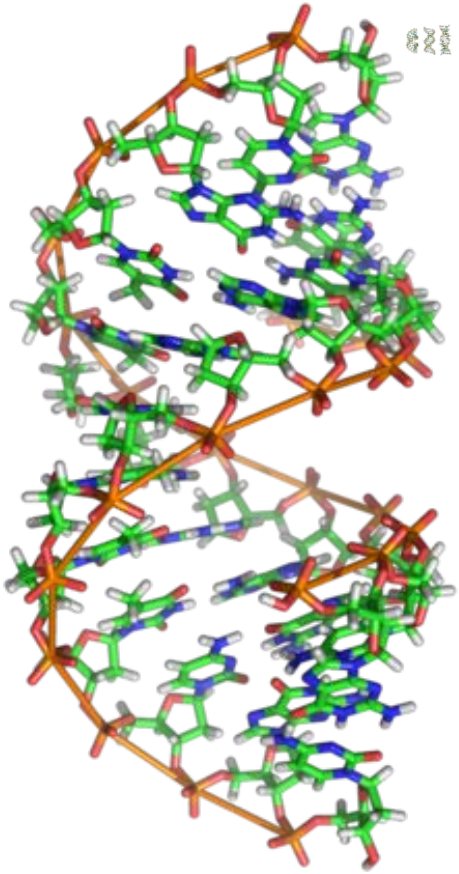


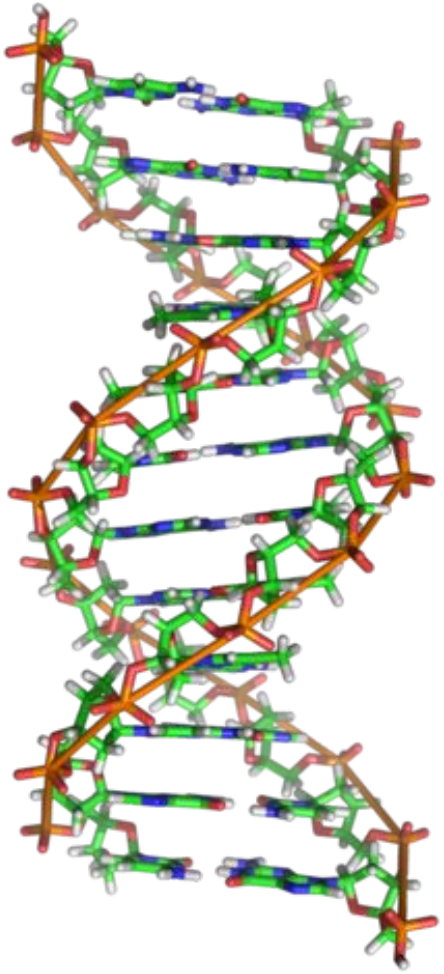
Цепи ДНК антипараллельны (разнонаправлены), то есть против 3'-конца одной цепи находится 5'-конец другой.

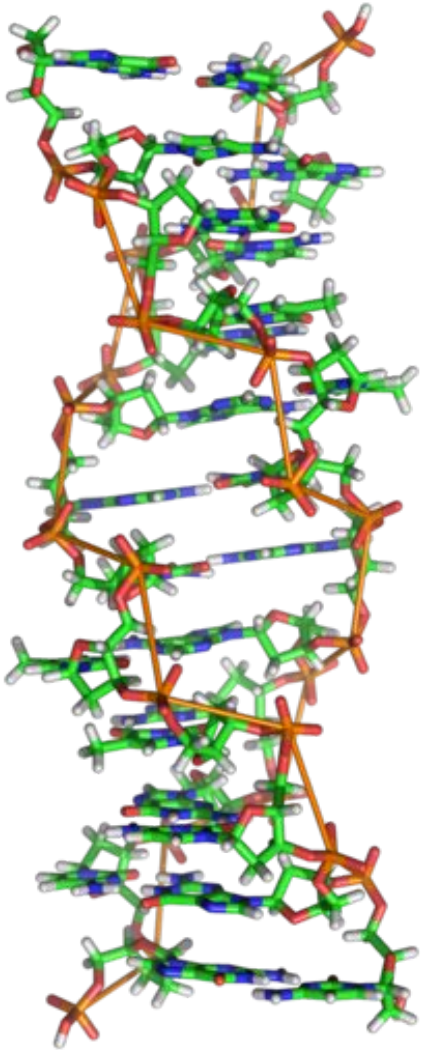
На периферию молекулы обращен сахаро-фосфатный остов. Внутрь молекулы обращены азотистые основания.



Разновидности ДНК







A-форма B-форма Z-форма

ДНК –имеет сходное строение у всех организмов

- **Видовые различия** выражаются в количестве и последовательности нуклеотидов

- **Внутривидовые различия**
  - неоднозначная последовательность нуклеотидов в экзонах уникальных генов, интронах,
  - различная локализация МГЭ и гетерохроматина

- Особая система записи минокисло белка в виде нуклеотидов на молекуле ДНК и РНК

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ код и его свойства

В 1954 г. Гамов:
кодирование информации в молекулах ДНК осуществляется сочетаниями нескольких нуклеотидов

Каждая аминокислота полипептидной цепи кодируется сочетанием трех последовательно расположенных в цепи ДНК нуклеотидов, называемых **ТРИПЛЕТАМИ** или **КОДОНАМИ**

Первое положение (5′-конец) ↓	Второе положение U	C	A	G	Третье положение (3′-конец) ↓
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
	Phe	Ser	Tyr	Cys	C
	Leu	Ser	Стоп	Стоп	A
	Leu	Ser	Стоп	Trp	G
C	Leu	Pro	His	Arg	U
	Leu	Pro	His	Arg	C
	Leu	Pro	Gln	Arg	A
	Leu	Pro	Gln	Arg	G
A	Ile	Thr	Asn	Ser	U
	Ile	Thr	Asn	Ser	C
	Ile	Thr	Lys	Arg	A
	Met	Thr	Lys	Arg	G
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
	Val	Ala	Asp	Gly	C
	Val	Ala	Glu	Gly	A
	Val	Ala	Glu	Gly	G

из четырех нуклеотидов образуется 4^3 = 64 триплета ДНК
61 кодирует различные аминокислоты;
3 - бессмысленные, или «нонсенс-триплеты», они не шифруют аминокислот : АТТ, АЦТ, АТЦ.

В многообразии белков обнаружено около 20 различных аминокислот

Свойства генетического кода

- ***Специфичность*** -
- Каждый триплет способен кодировать только одну определенную аминокислоту.
- ***Универсальность*** -
- полное соответствие кода у различных видов живых организмов
- ***Вырожденность***
- многие аминокислоты шифруются несколькими триплетами
- Возникшее новое сочетание из трех нуклеотидов кодирует ту же самую аминокислоту
- ***непрерывность и неперекрываемость кодонов при считывании*** –
- соседние триплеты не перекрывают друг друга, т.е. каждый отдельный нуклеотид входит в состав только одного триплета.

Классификация генов

1. **Структурные гены (3-5% ДНК):**

Уникальные **(их продукты белки: ферменты, транспортные, строительные, рецепторные).**

много раз повторенные **(их продукты белки: рибосомные, гистоны)**

2. **Гены тРНК и рРНК (их продукты: тРНК и рРНК, повторы 300-1600 раз).**

3. **Прыгающие гены (МГЭ) – способны перемещаться по геному; продукт не обнаружен; влияют на активность структурных генов, рядом с которыми они в данный момент находятся.**

Перемещение МГЭ – один из механизмов комбинативной изменчивости

Свойства генов:

- 1. **Лабильность** – способность генов мутировать – изменять нуклеотидную последовательность. Есть гены, мутации которых «запрещены» (гены гистонов, актина, ферментов репликации, транскрипции, трансляции).
- 2. **Стабильность** – способность генов восстанавливать (сохранять) свою структуру (несмотря на мутации) за счет механизмов репарации ДНК.
- 3. **Множественность молекулярных форм генов** – способность генов (благодаря повторным мутациям) существовать в популяциях в разных молекулярных формах.

для ~40% генов обнаружены разные молекулярные формы

Гены человека, встречающиеся в человеческих популяциях в разных молекулярных формах

1. **Гены эритроцитарных антигенов систем:**

- **АВО: 3 основных варианта (А,В,О)**
- **Резус (Rh): гены CDE и их варианты C^w, C^x, C^n, c, D^n, d, E^w, e**

2. **Гены лейкоцитарных АГ системы HLA (A,B,C,D,DR): А – 20 форм, В – 50, С – 12**
3. **Гены β-глобиновых цепей Hb~190 форм**
4. **Гены α-глобиновых цепей Hb~70 форм**
5. **Гены фермента Г-6-ФД~100 форм**

Свойства генов:

- 4. **Аллельное состояние** – характерно для диплоидных организмов.
- 5. **Специфичность** – каждый ген контролирует синтез определенного продукта, который обладает своим полем действия (выполняет определенную функцию).
- 6. **Плейотропия** – множественный эффект гена (один ген контролирует формирование многих признаков).

Пенентрантность гена – это вероятность проявления гена

Пенентрантность гена выражают в % случаев его проявления к общему числу его носителей

Полная пенентрантность доминантного гена

Аа Аа Аа Аа Аа Аа Аа

● ● ● ● ● ● ●

Неполная пенентрантность доминантного гена

Аа Аа Аа Аа Аа Аа Аа

● ● ○ ○ ● ● ○

Экспрессивность – степень выраженности гена
(ген проявляется у всех гетерозигот, но в разной степени)

Понятие экспрессивности аналогично тяжести заболевания

Гены человека, экспрессия которых не зависит от среды:

.Гены эритроцитарных антигенов групп крови ABO(H), Rh, MN и др.
.Гены «секретор» (Se) и «не секретор» (se)
.Гены лейкоцитарных антигенов генного комплекса HLA
.Гены-детерминаторы пола
.Гены-тимидинкиназы (ощущение вкуса ФТМ)

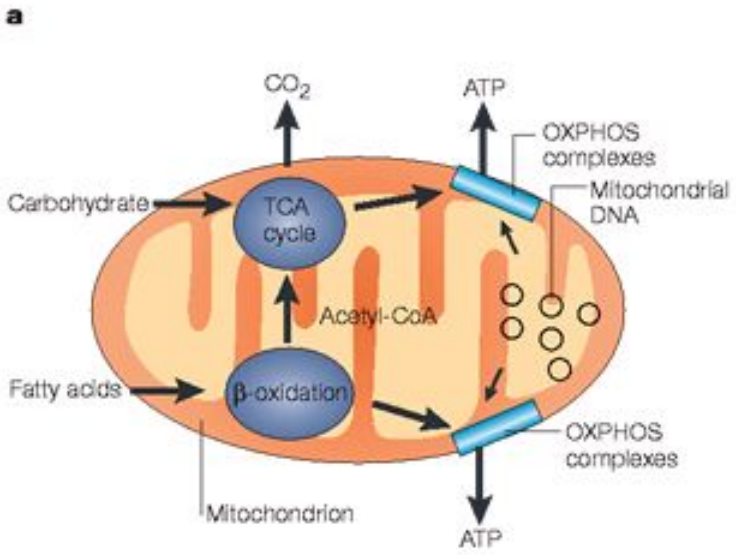
- **Строение генов про- и эукариот**

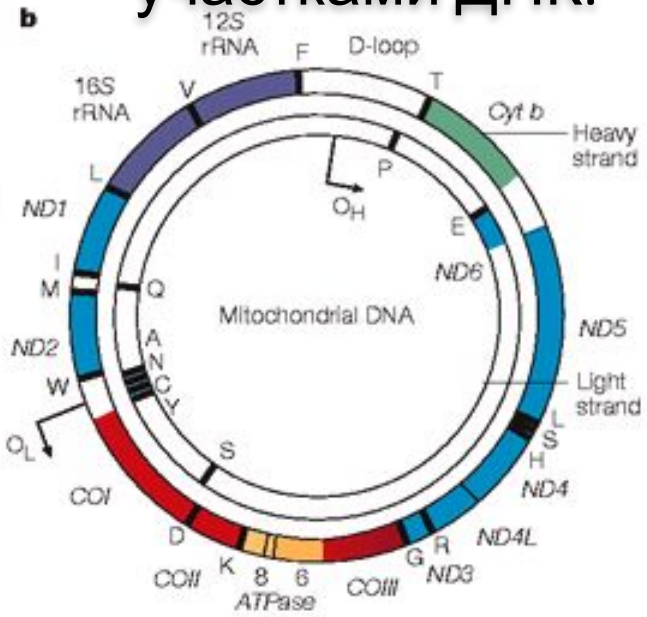
- **Несколько структурных генов**
- **Ген-регулятор**
- **Ген-оператор**

P O $S_1S_2S_3S_n$

Оперон прокариот

это непрерывная последовательность кодирующих нуклеотидов. **Функциональная единица генома прокариот – оперон** – включает несколько структурных генов, работа которых контролируется одними и теми же регуляторными участками ДНК.





Структура гена прокариот (ДНК-овых)

Непрерывная последовательность кодирующих нуклеотидов

первич. структура белка

ДНК АЦЦ-ГАТ-ТАТ-ЦЦА-АЦЦ…АТТ…

ТРАНСКРИПЦИЯ

иРНК УГГ-ЦУА-АУА-ГГУ-УГГ…УАА…

ТРАНСЛЯЦИЯ

ТРИ-ЛЕЙ-ИЛЕ-ГЛИ-ТРИ

Порядок нуклеотидов ДНК и последовательность аминокислот в белке КОЛЛИНЕАРНЫ

КОЛЛИНИАРНОСТЬ - последовательность нуклеотидов ДНК в гене соответствует определенной последовательности аминокислот в полипетидной цепи.

Гены эукариот

- имеют мозаичную структуру: состоят из кодирующих (экзонов) и некодирующих (интронов) участков

- Например, ген фенилаланингидрооксилазы – 13 экзонов и 12 интронов (90 тыс.н.п.).

Преимущества мозаичной структуры генов эукариот
повышается их информационную емкость (один ген может кодировать несколько полипептидов), увеличивается степень комбинативной изменчивости, обеспечивается более совершенная регуляция функции генов.
Интроны регулируют процессинг иРНК.

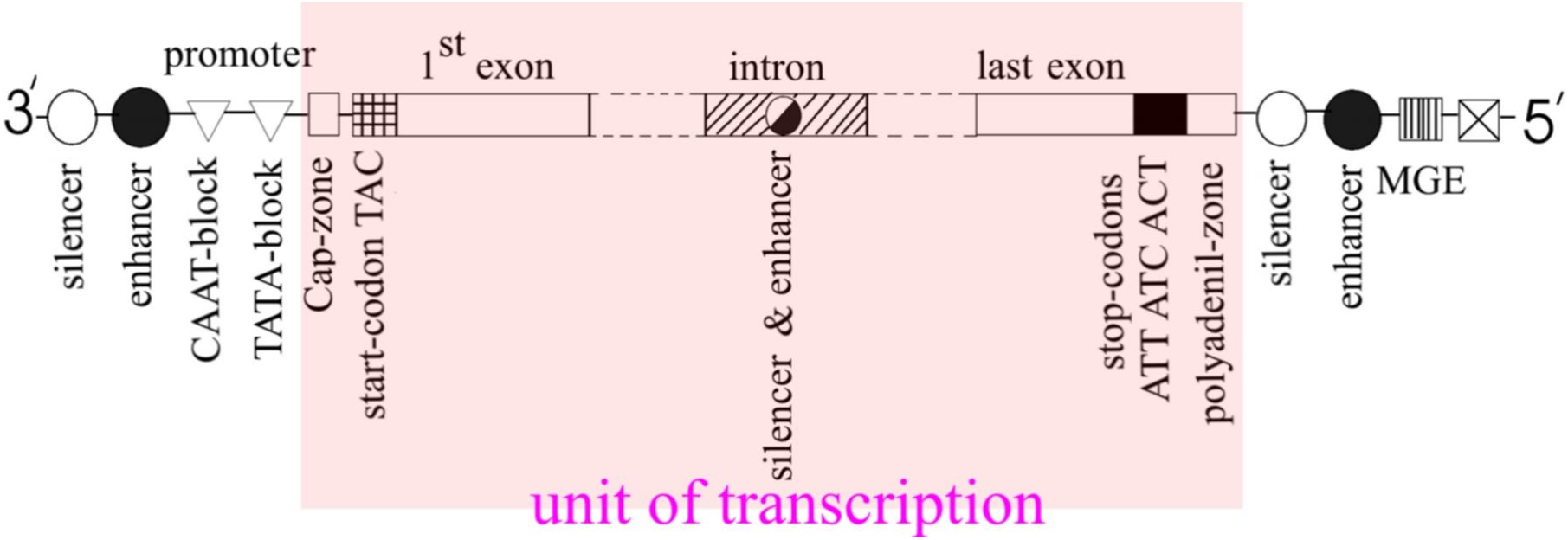
Уникальные нуклеотидные последовательности

- представлены единичными копиями на геном, в них локализованы в основном структурные гены ключевых ферментов

Повторяющиеся нуклеотидные последовательности

- повторены в геноме или многократно, или среднее число раз.
- В области средних повторов находятся структурные гены белков, часто обновляющихся клеточных структур (рибосом), а также гены тРНК, рРНК, гистонов.

- включает один **структурный ген** (транскрибируемая зона)
- и множество **регуляторных участков** ДНК (промотор с ТАТА-блоком, энхансер, сайленсер и др.)



Функциональная единица генома эукариот

Структурная организация гена эукариот:

Экзоны – нуклеотидные последовательности, кодирующие аминокислоты.
Интроны – не кодирующие нуклеотидные последовательности (их от 2 до 7 на ген).

Промотор (Р) - сайт для соединения с РНК-полимеразой.
Сайленсер – ослабляет транскрипцию.
Энхансер – усиливает транскрипцию.
Зона кэпирования (К) – для формирования в зрелой иРНК КЭПа - метиловой «шапочки».
Зона полиаденилирования (А) – для формирования в зрелой иРНК полиаденилового «хвоста».
Зона терминации транскрипции (Т).

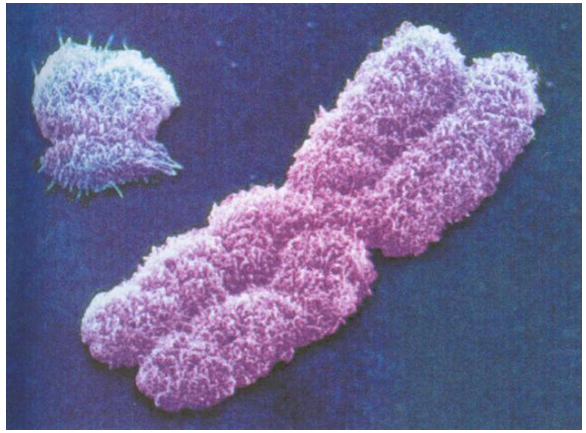
хромосомный уровень организации наследственного материала

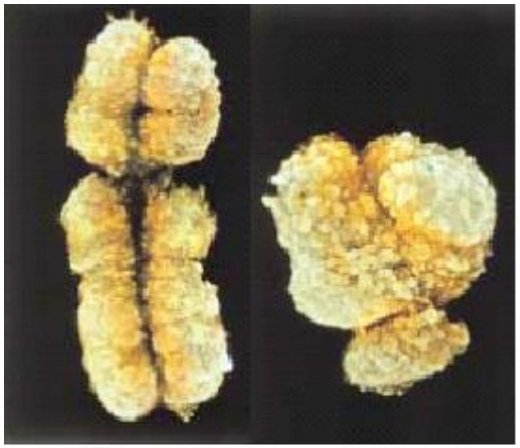
Хромосомы

- – это надмолекулярный комплекс ДНК и белков– ДНП

ДНП состоит на 40% из ДНК и 60 % белков

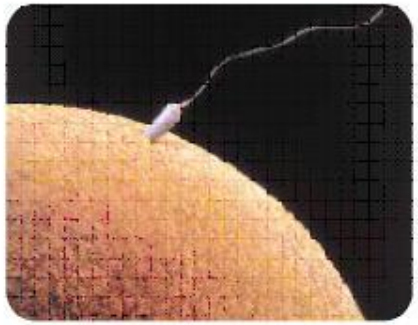
- **хромосомы – ДНП ядра**
- **(в соматических клетках человека- 46, ХХ или 46, ХУ, в гаметах 23, Х или 23, У)**





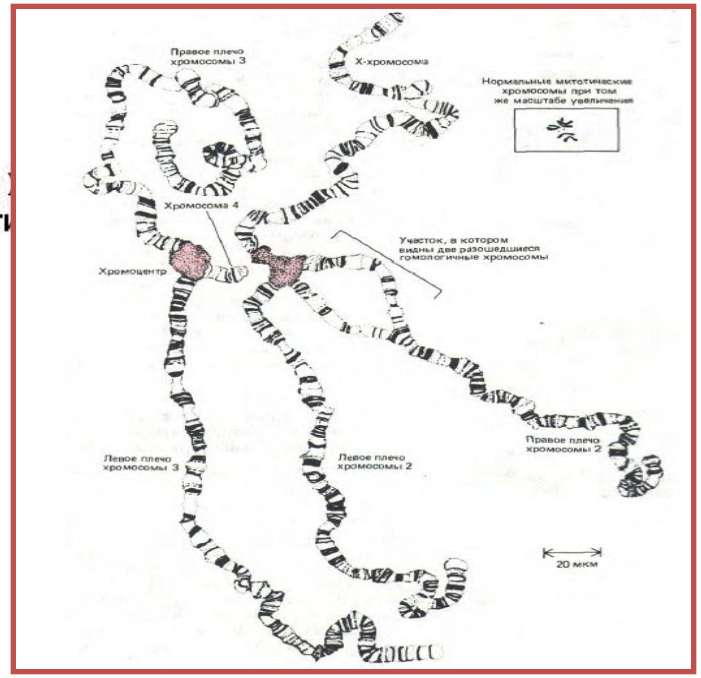
Микрофотография Х-хромосомы (слева) и Y хромосомы (справа).

(Biophoto Associates/Photo Researchers.)



Гаплоидный набор яйцеклетки млекопитающих всегда содержат Х хромосому, а спермий может нести либо Х, либо Y-хромосому.

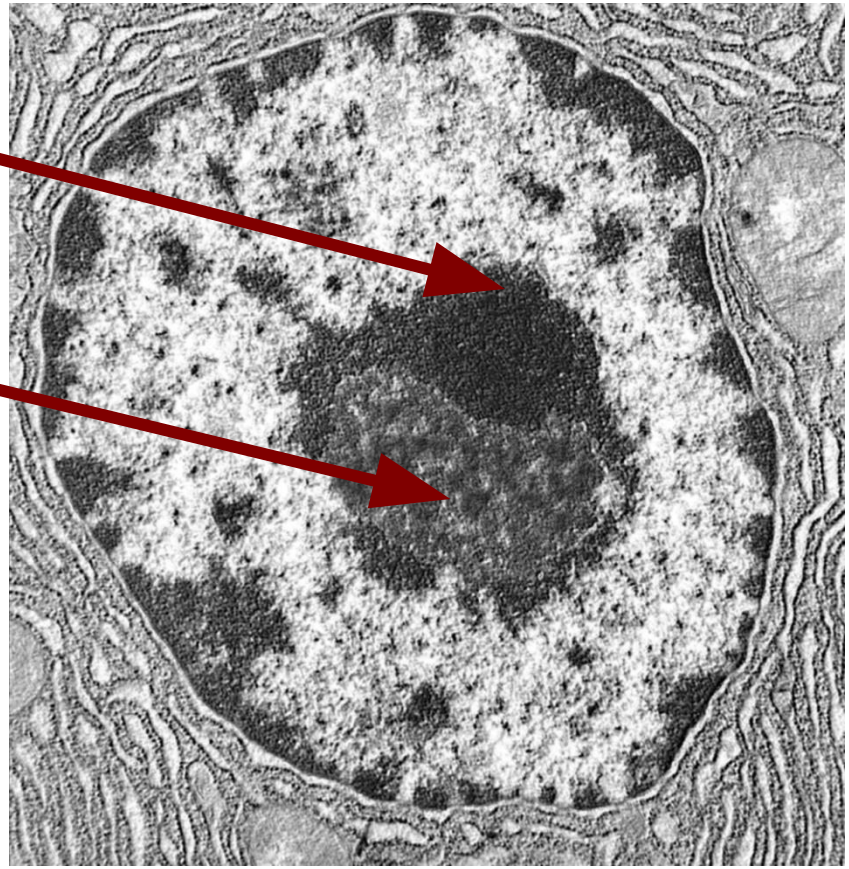
Полный набор политенных хромосом из клетки слюнной железы дрозофилы



Основным компонентом интерфазного ядра является (окрашенное вещество).

Впервые онХРОМАТИН описан ещё в 1880 году В. Флеммингом.

- **Гетерохроматин**
- **Эухроматин**



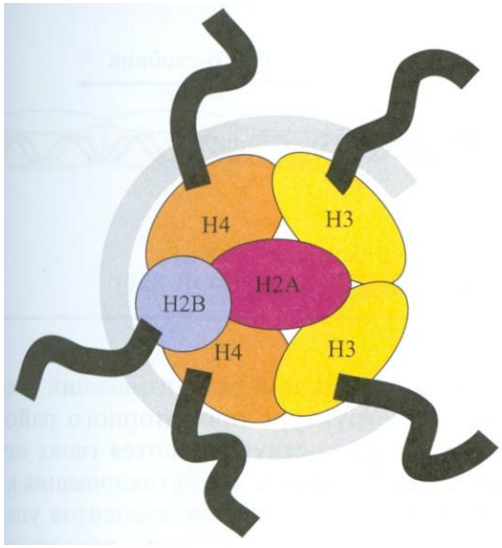
ГЕТЕРОХРОМАТИН - плотные, интенсивно окрашенные участки хроматина.

Он генетически инертен

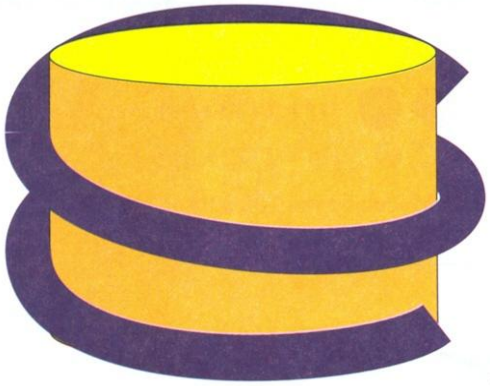
УРОВНИ КОМПАКТИЗАЦИИ ДНП. ИНТЕРФАЗНАЯ ХРОМОСОМА (три уровня: нуклеосомный, фибриллярный и хромонемный)

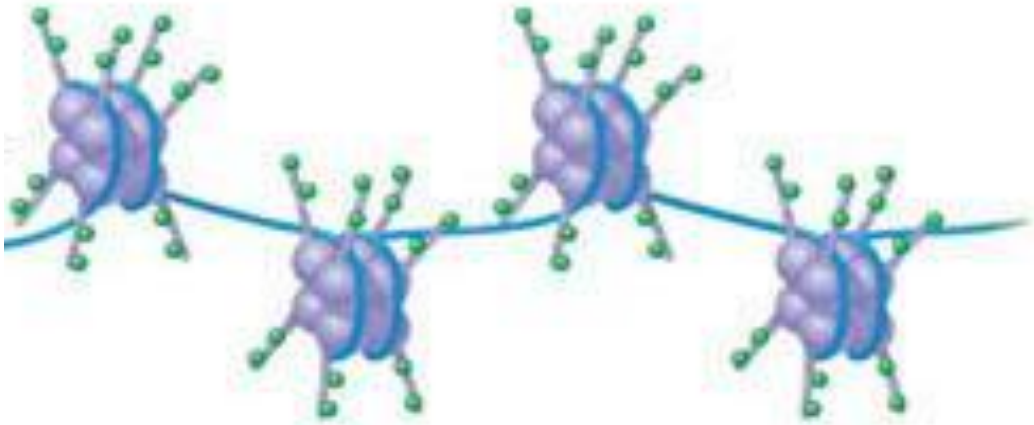
- Интерфазная хромосома – функционально активная

УРОВНИ КОМПАКТИЗАЦИИ ДНП: 1. НУКЛЕОСОМНЫЙ



- 4 класса гистоновых белков (из групп H3, H4, H2A, H2B) формируют ядро-нуклеус,
- вокруг которого ДНК делает 1.5 оборота – около 140 нуклеотидных пар,
- между нуклеосомами 50–70 нуклеотидных пар).

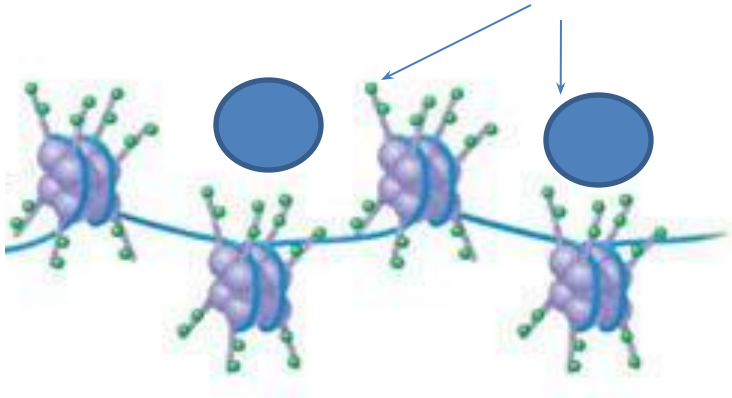


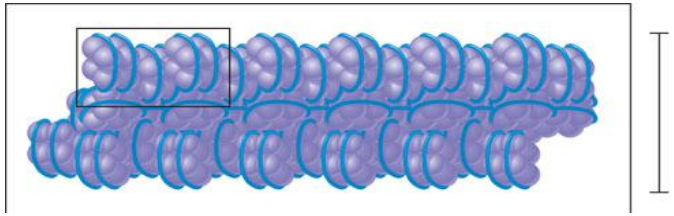


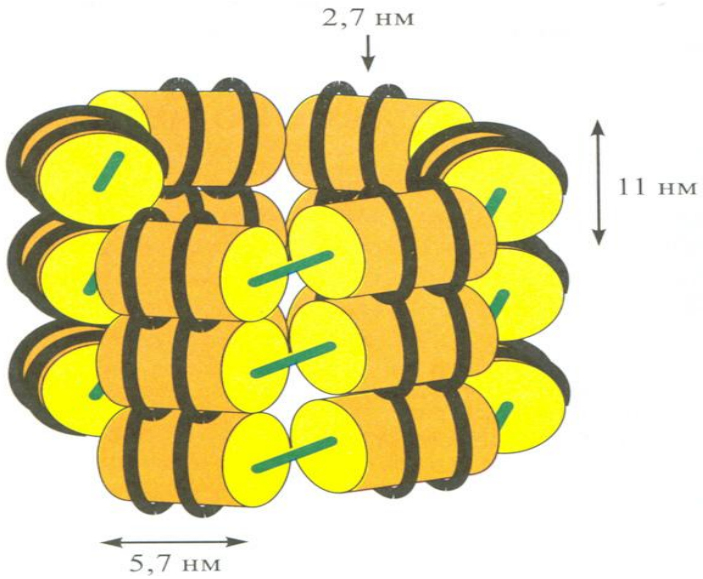
За счет нуклеосомной организации ДНК укорачивается 6–7 раз

УРОВНИ КОМПАКТИЗАЦИИ ДНП: 2. ФИБРИЛЛЯРНЫЙ

- При образовании фибриллы нуклеосомы сближаются за счет разности зарядов «хвоста» гистона (HI) и фосфатной группы ДНК
- Гистоновый белок H1 связывается с линкерной ДНК



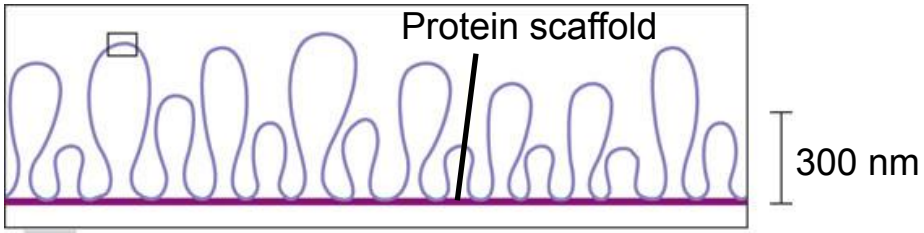




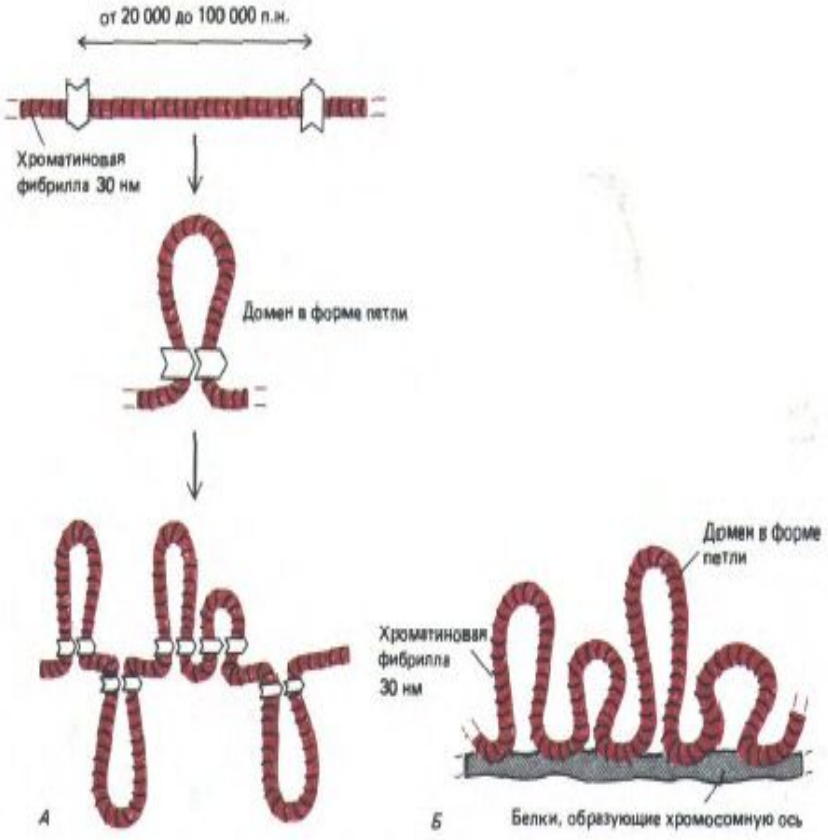
Структура нити хроматина диаметром 30 нм

УРОВНИ КОМПАКТИЗАЦИИ ДНП: 3. ХРОМОНЕМНЫЙ

- **Образование вытянутых и компактных петель**



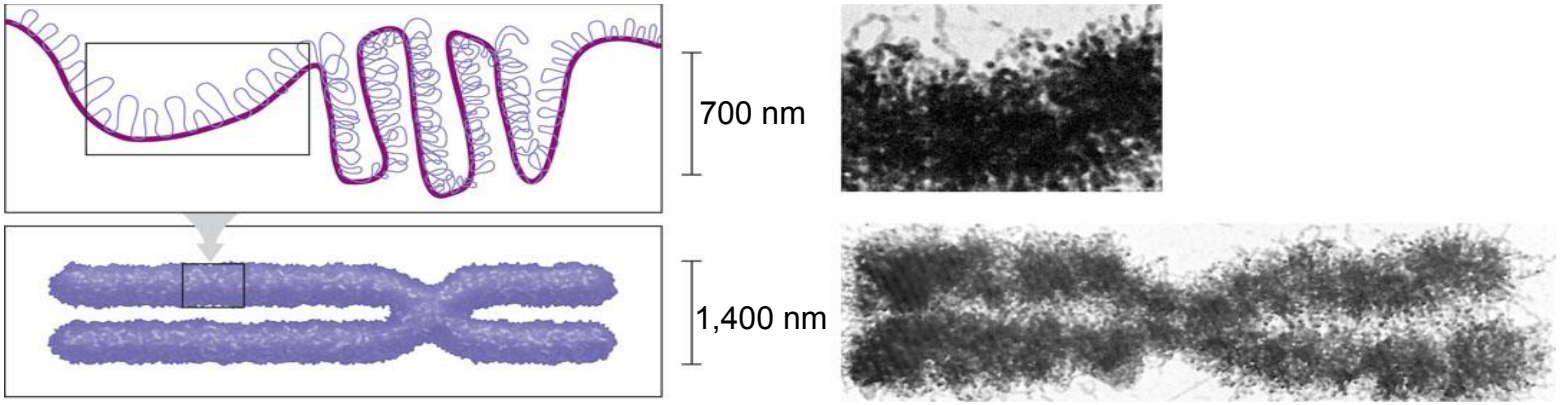
(c) Looped domains (300-nm fiber)



Каждая из петель содержит от 20000 до 100000 пар оснований двухцепочечной ДНК, входящей в состав 30 нм-хроматиновой фибриллы.

УРОВНИ КОМПАКТИЗАЦИИ ДНП: 4. МЕТАФАЗНАЯ ХРОМОСОМА

- <u>Метафазная хромосома</u> – функционально не активна, максимально конденсирована, различима в световой микроскоп



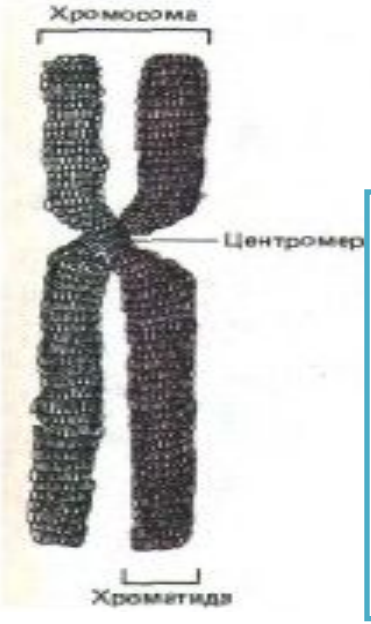
(d) Metaphase chromosome

Длина деконденсированной ДНК от нескольких сантиметров до 1.2-2м.

Длина митотической хромосомы измеряется микронами.

В результате

степень конденсации достигает 40 тысяч крат.



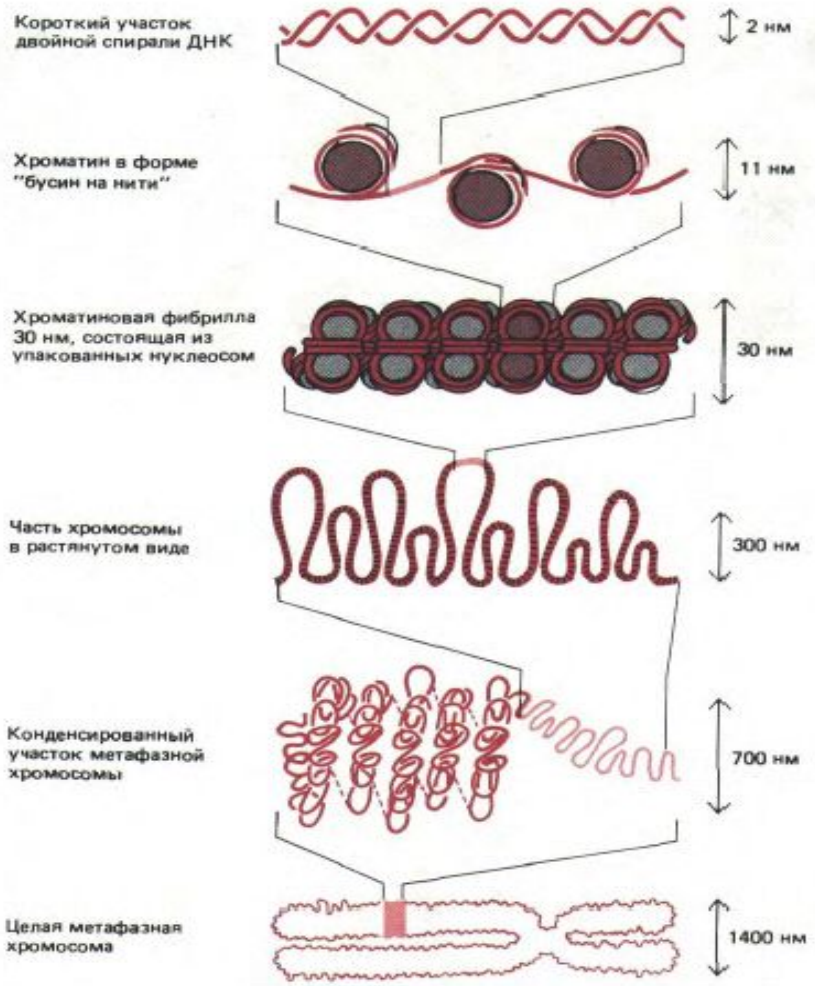
Аутосома I

7,2 см – искусственно растянутая

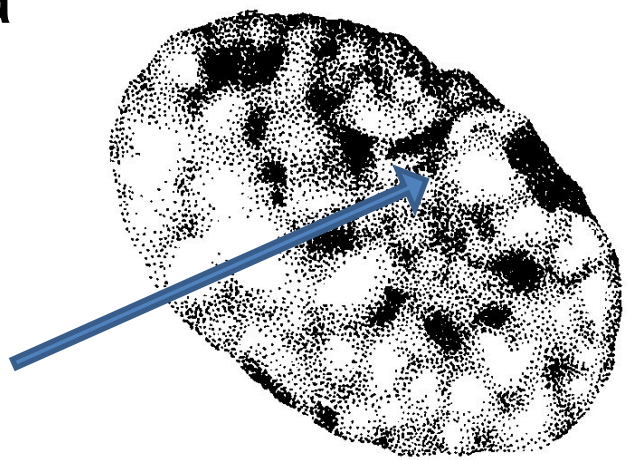
13 мм – в интерфазе

11 μ – в метафазе

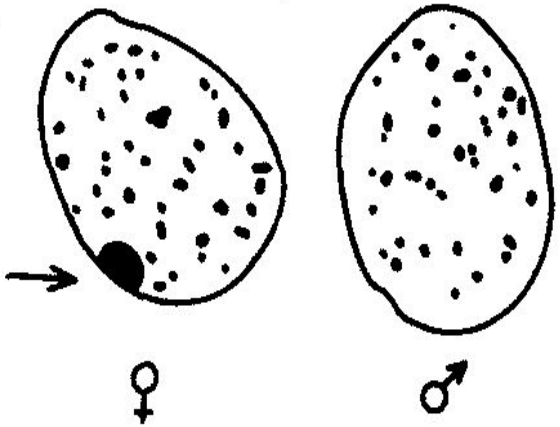
В 1200 раз укорочение!



В соматических клетках ♀♀ на периферии ядра глыбка хроматина – **тельце Барра или Х-хроматин** гетерохроматизированная одна из Х-хромосом



У-хроматин – гетерохроматинизированный район длинного плеча У-хромосомы.



Феномен инактивации хромосомы Х в клетках женского организма - тонкий фактор регуляции соотношения доз генов для воспроизведения нормального фенотипа

Геномный уровень организации наследственного материала

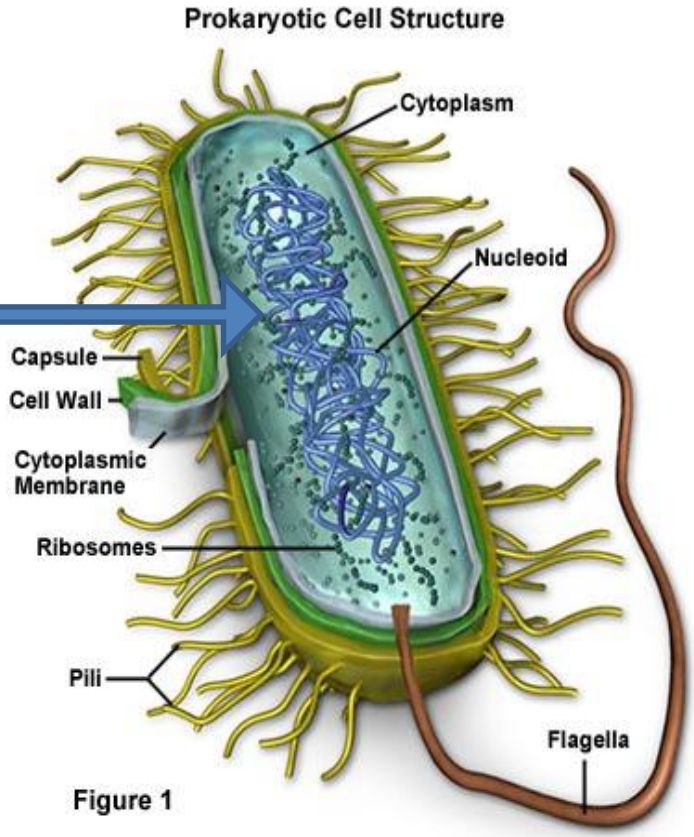
- **Вся совокупность наследственного материала, заключенного в гаплоидном наборе хромосом данного вида организмов называется ГЕНОМОМ**

В нуклеоиде

- 1 кольцевая хромосома (n)
- 2,5 тыс. генов в ДНК

В цитоплазме

- Внехромосомная ДНК в составе плазмид

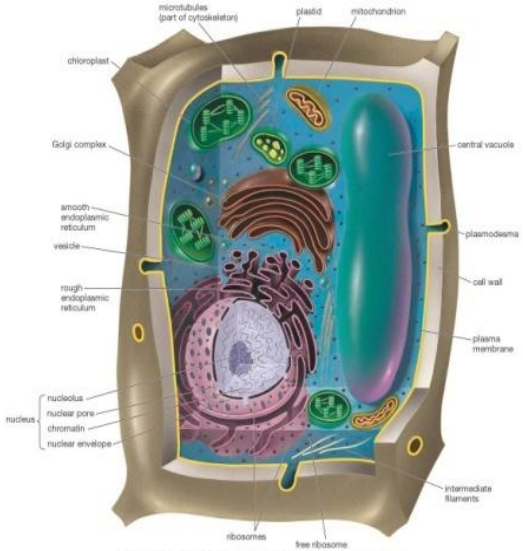


Геном прокариот
(на примере кишечной палочки)

длина ДНК в ядре клетки млекопитающего составляет примерно $2—5 \cdot 10^9$ пар нуклеотидов,
т.е. в 1000 раз превосходит длину молекулы ДНК бактерии

Геном эукариот

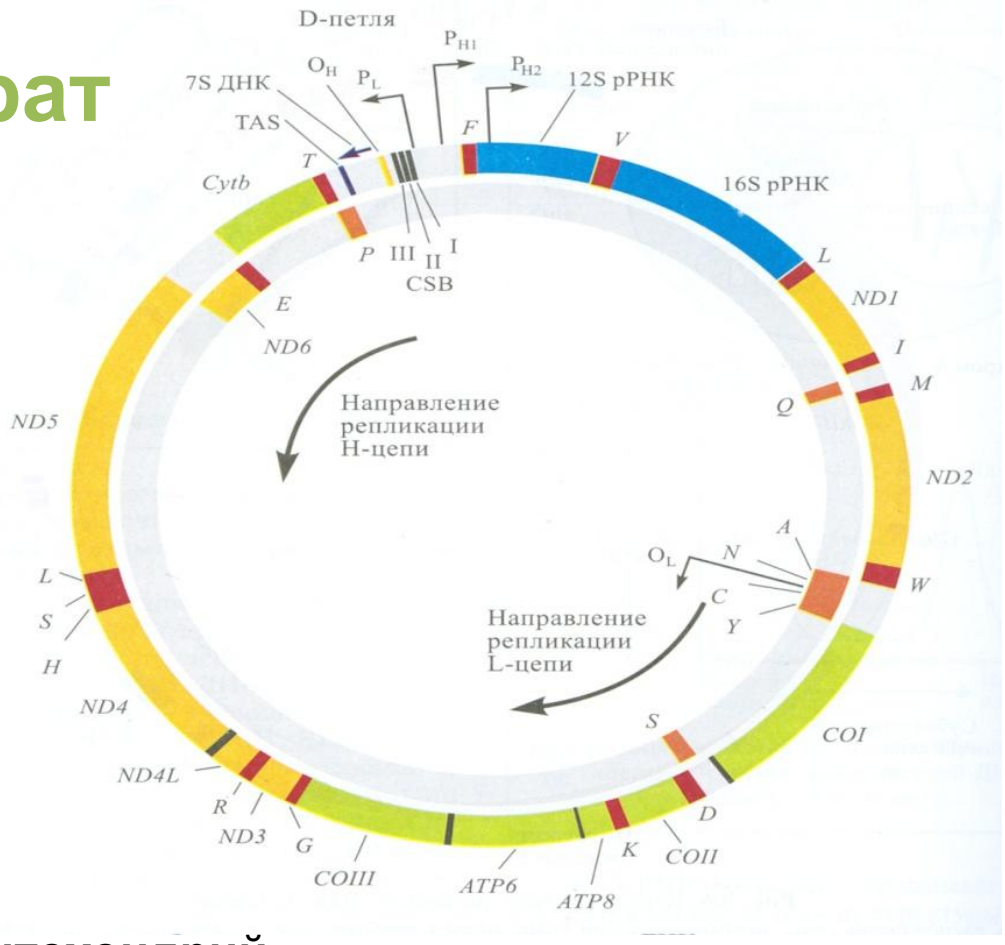
Наследственный аппарат клеток **человека** состоит из внеядерного – митохондриального и ядерного



Copyright © 2005 Pearson Prentice Hall, Inc.

Внеядерный аппарат

- ДНК двуспиральная
- Кольцевая
- 16569 НП
- 37 генов митохондриальных белков
- 2 гена рРНК
- 22 гена тРНК



– «голая» кольцевая ДНК митохондрий (кодирует 10% белов митохондрий)

Функционально-генетическая карта мтДНК человека

Геном митохондрий человека

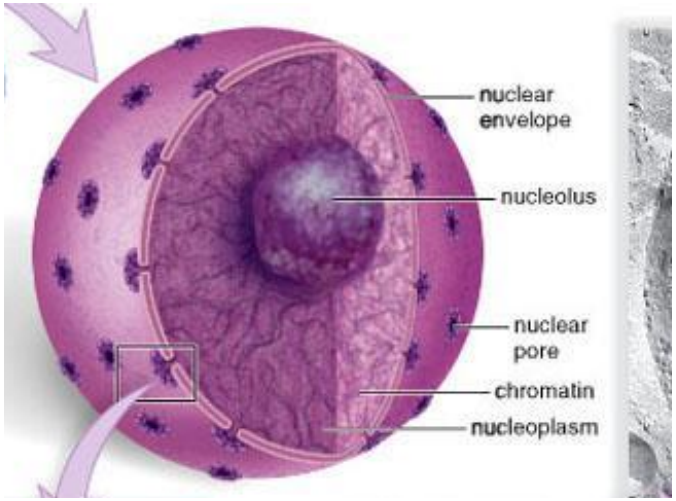
Внеядерный аппарат

- Хромосомы митохондрий распределяются в митозе и мейозе неравномерно,
- обеспечивают цитоплазматическую наследственность,
- не подчиняющуюся законам Менделя

Ядерный (основной) аппарат клеток человека

- представлен хромосомами – ДНП ядра

(в соматических клетках - 46, XX или 46, XY,
в гаметах 23, X или 23, Y).



ДНК хромосом включает более 3 млрд. пар нуклеотидов на гаплоидный набор, общая длина ДНК всех хромосом в клетке – около 2 м.

Ядерный (основной) аппарат клеток человека

В митозе и мейозе ядерные хромосомы сегрегируют к полюсам клетки,

а поэтому наследование признаков, контролируемых генами хромосом ядра,

подчиняется законам Менделя

- Шимпанзе – 48
- Лошадь – 64
- Свинья и кошка – 38
- Собака – 78
- Крыса – 42
- Лягушка – 26
- Сазан – 104
- Муха – 12
- Головная вошь – 12
- Таракан: самка – 24
  самец – 23
- Рак – 116
- Краб – 254
- Гидра – 32
- Малярийный плазмодий - 2

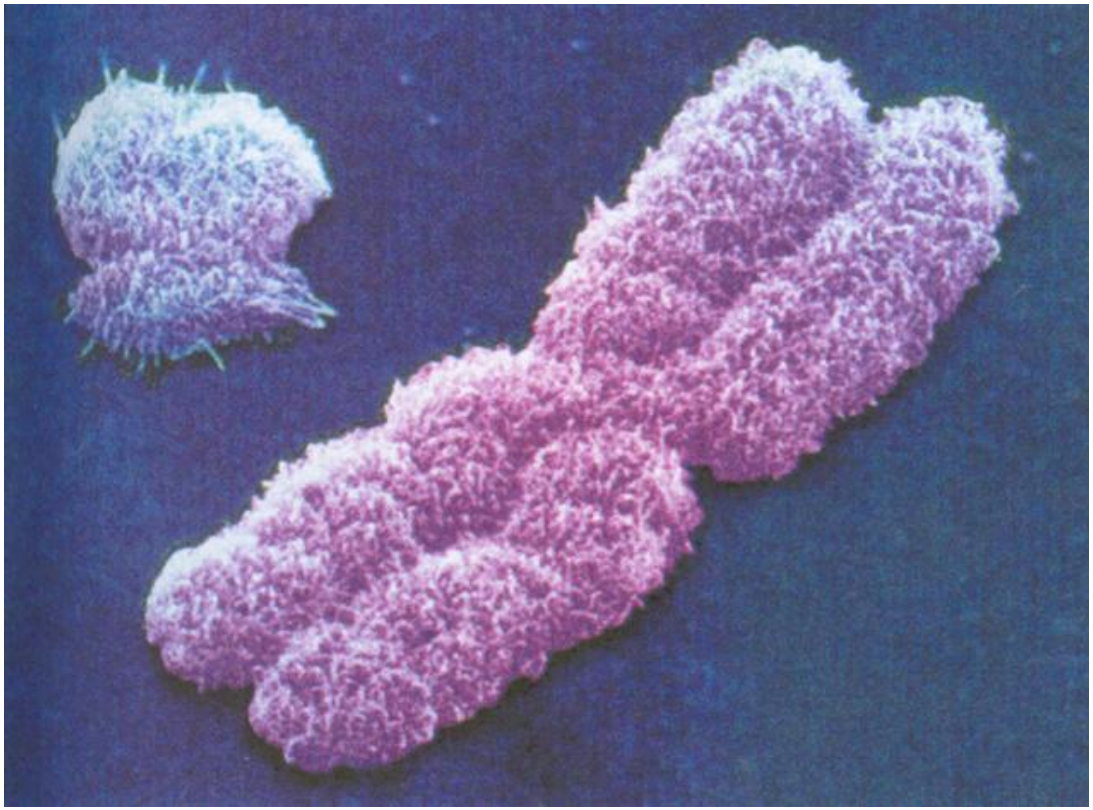
Кариотип 2n

46, XX ♀

норма

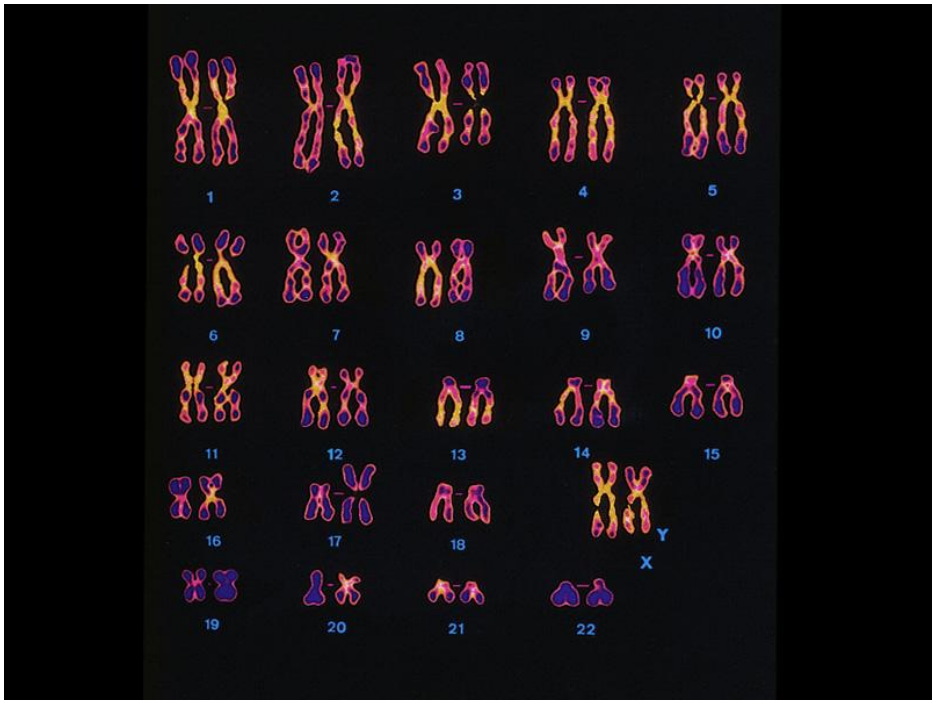
46, XY ♂

<u>Кариотип</u> – совокупность данных о числе, размерах и структуре метафазных хромосом



Кариотипический анализ –

- определение кариотипа и идиограммы. Исследуют кариотип человека в окрашенных микропрепаратах клеток на стадии метафазы



Прямой метод → Клетки красного костного мозга

Прямой метод → Клетки опухолей

Непрямой метод — Культивирование вне организма (in vitro) клеток:

- Крови (лимфоциты)
- Фибробластов кожи
- Околоплодной жидкости эмбриона

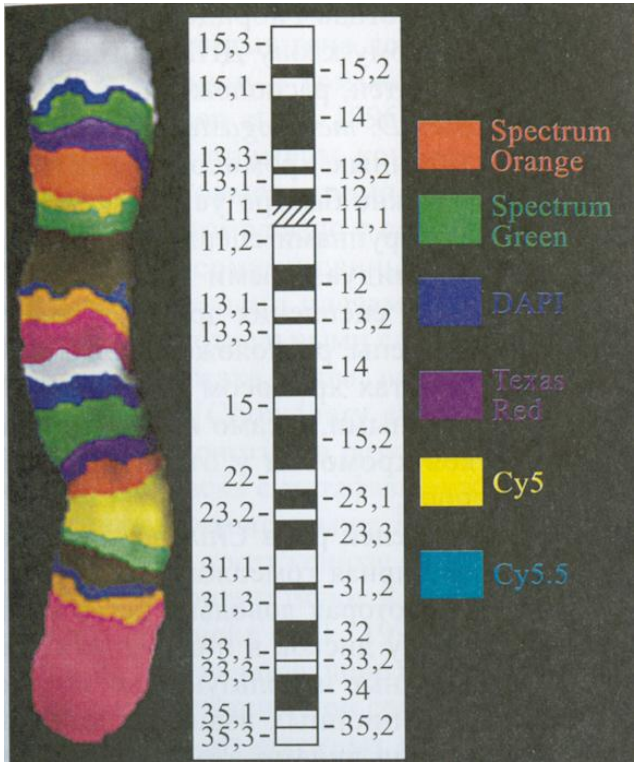
- **С учетом морфологических параметров аутосомы человека классифицированы на 7 групп (А – 3 пары, В – 2, С – 7, D – 3, E – 3, F – 2, G – 2),**
- половые хромосомы (Х и У) не имеют номера.
- По морфологическим показателям (рутинный метод кариотипического анализа) можно индивидуализировать с достаточной надежностью лишь **1, 2, 3, 9, 16 аутосомы и У-хромосому.**
- Для остальных хромосом можно определить только групповую принадлежность.

КАРИОТИПИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

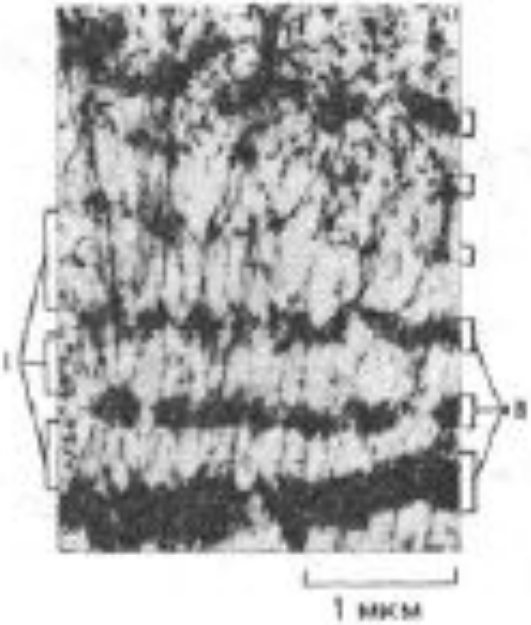
- позволяют индивидуализировать все хромосомы в кариотипе

- Методы дифференциального окрашивания хромосом основаны на выявлении с помощью различных красителей гетерогенности (неоднородности) хромосом по длине.

- Основная причина гетерогенности хромосом по длине – разное чередование гетеро- и эухроматина.



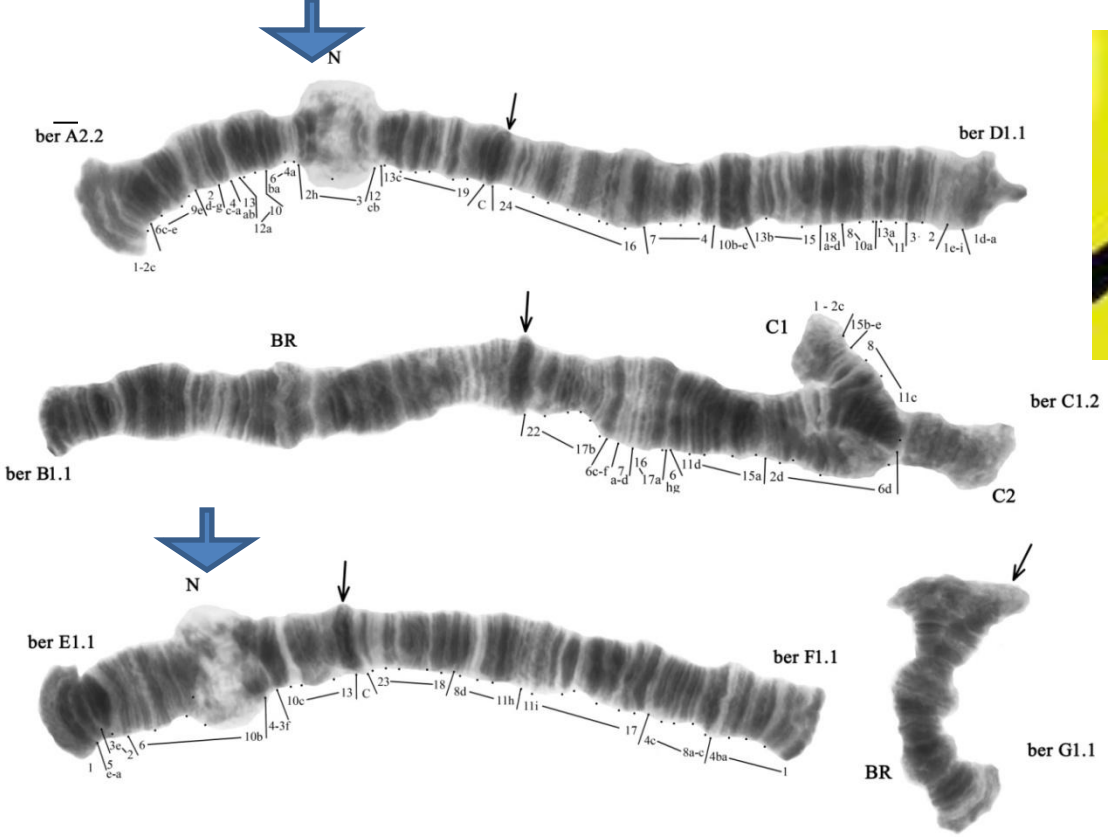
Методы дифференциального окрашивания хромосом

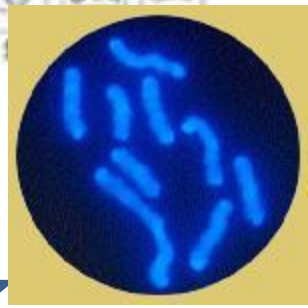


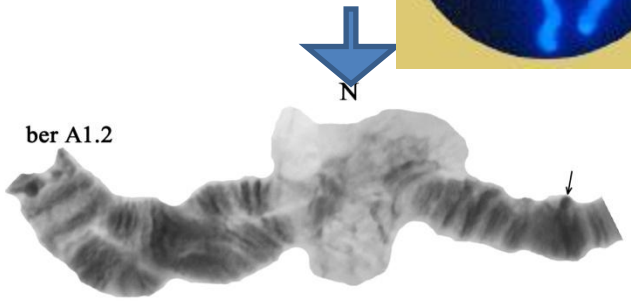
Электронная микрофотография небольшого участка политенной хромосомы

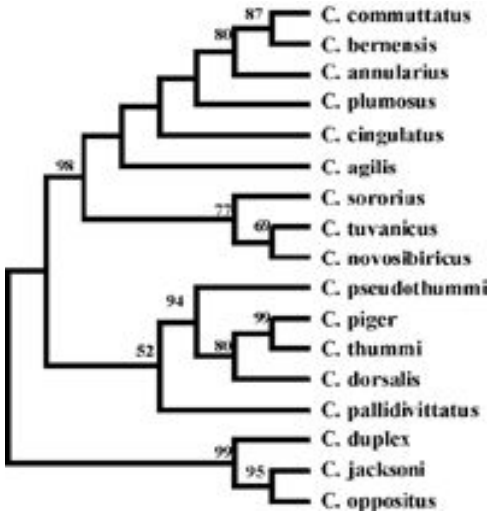
Световая микрофотография участка политенной хромосомы из клетки слюнной железы дрозофилы.

Видна характерная картина распределения дисков. Эти диски обнаруживаются в интерфазных хромосомах и являются отличительной чертой гигантских политенных хромосом.





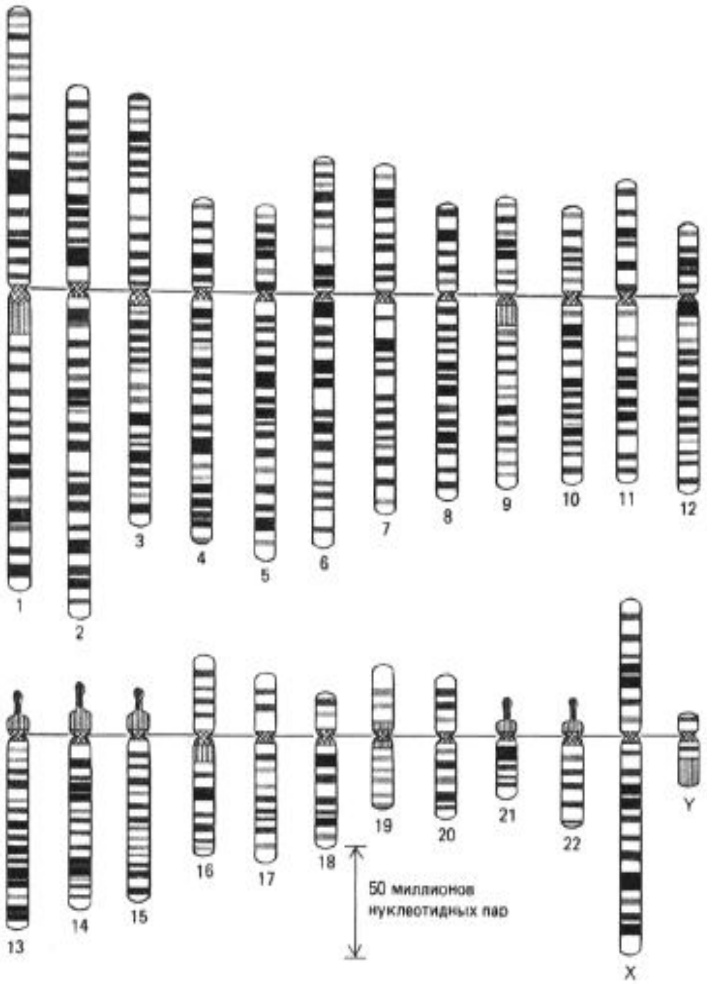




Кариотип *Chironomus sp.*

Картирование хромосом представлено по системе Кейла [Keyl, Keyl, 1962] и Девай с соавторами [Devai et al., 1989]. ber A2.2, ber D1.1 и т.д. – генотипические комбинации последовательностей дисков хромосом; BR – кольца Бальбиани, N – ядрышки. Стрелками указаны центромерные районы.

Идиограмма –
графическое изображение хромосом с учетом их абсолютной и относительной длины, центромерного индекса, наличия вторичной перетяжки и спутника



В зависимости от соотношения плеч – 3 типа хромосом

- **Метацентрические**
- **Субметацентрические**
- **Акроцентрические**

Центромерный индекс (отношение длины короткого плеча к длине хромосомы - %)

≥40	**метацентрик**
≥25	**субметацентрик**
<25	**акроцентрик**

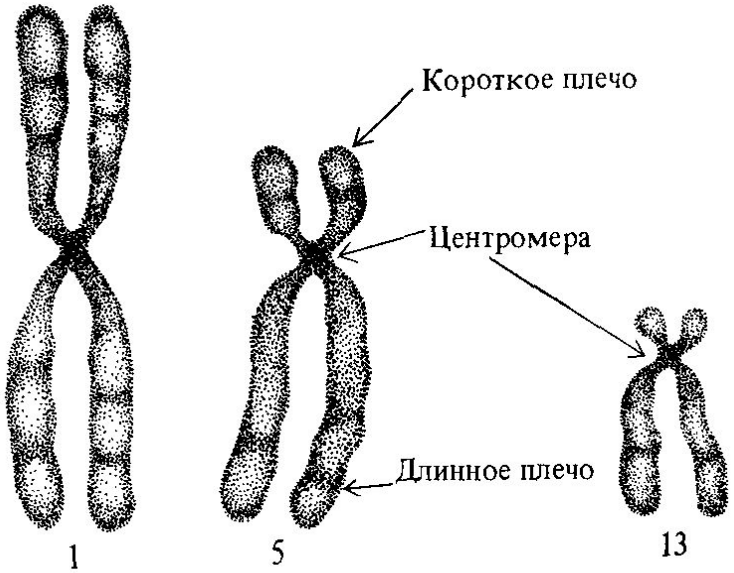
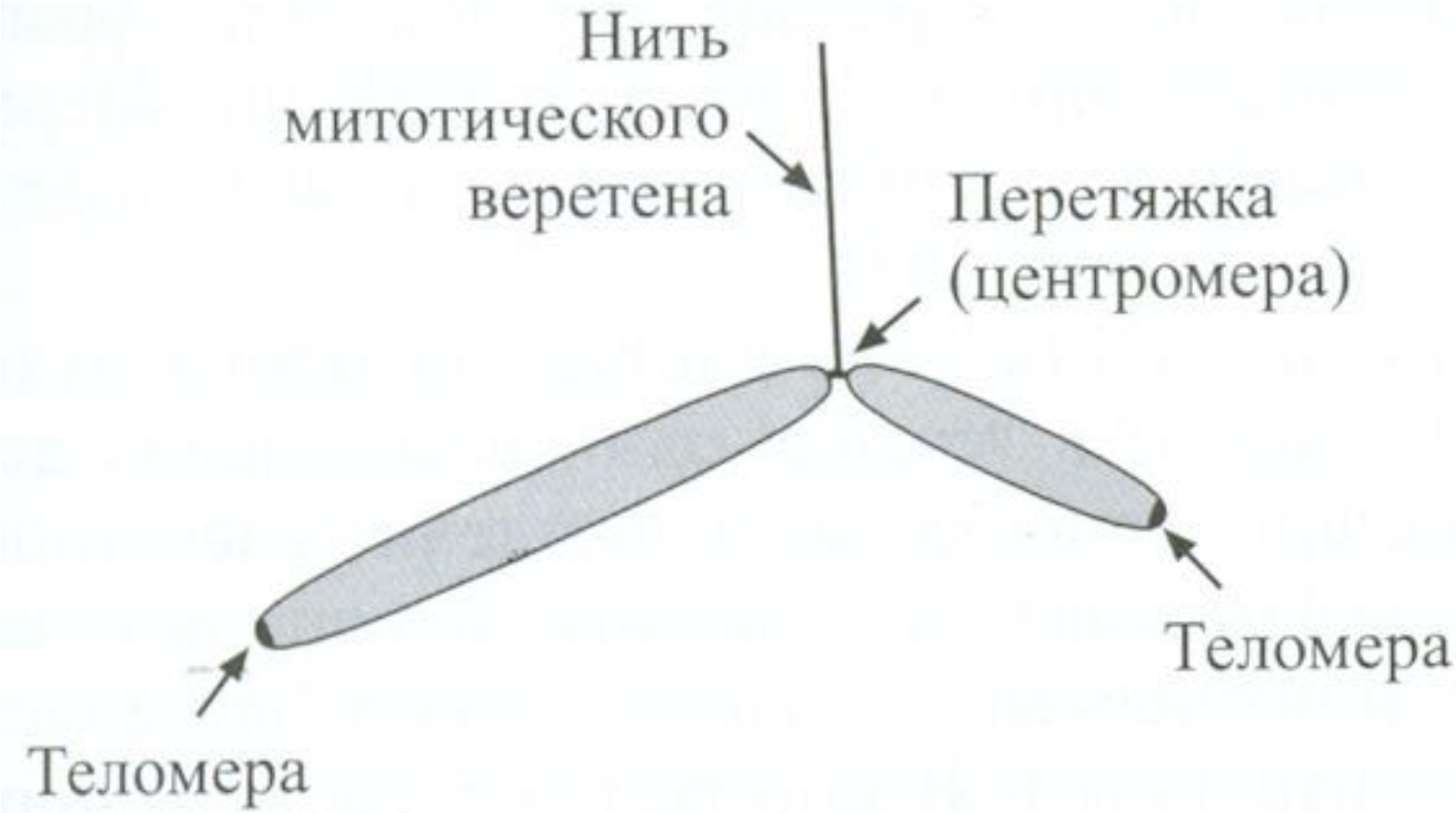


Рис. 1.8. Первая, пятая и тринадцатая хромосомы человека представляют на этом рисунке соответственно метацентрический, акроцентрический и телоцентрический типы хромосом.

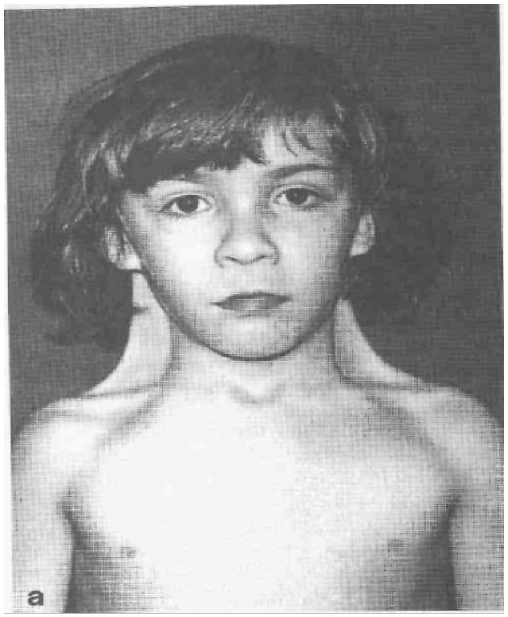

Нить
митотического
веретена
Перетяжка
(центромера)
Теломера
Теломера

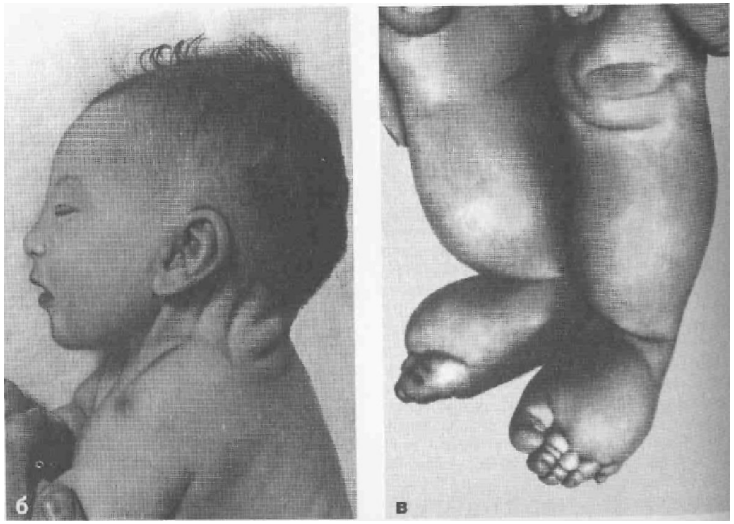
47, XXX ♀

47, XXY ♂

патология

45, X0 ♀





Синдром Шерешевского – Тернера – 45, X0

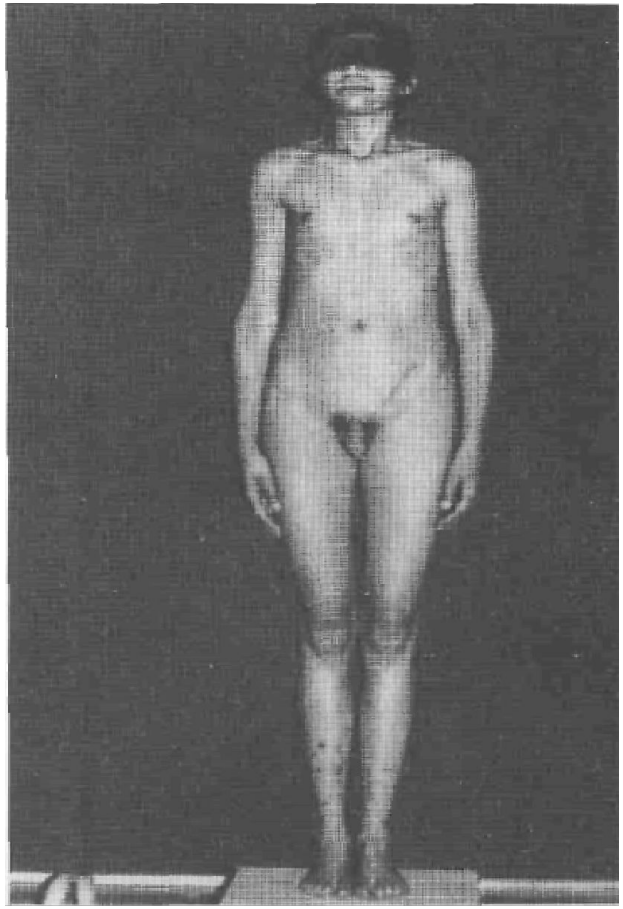
Диагностика хромосомных синдромов с помощью ПОЛОВОГО ХРОМАТИНА

47, XXX ♀ **- 2 тельца Барра**

47, XXY ♂ патология - **1 тельце Барра**

и 1 у-хроматин

45, X0 ♀ **- нет полового хроматина**

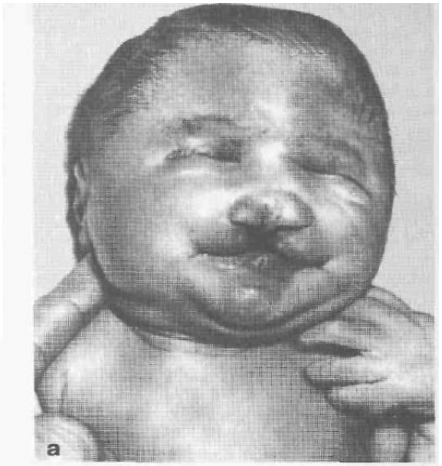


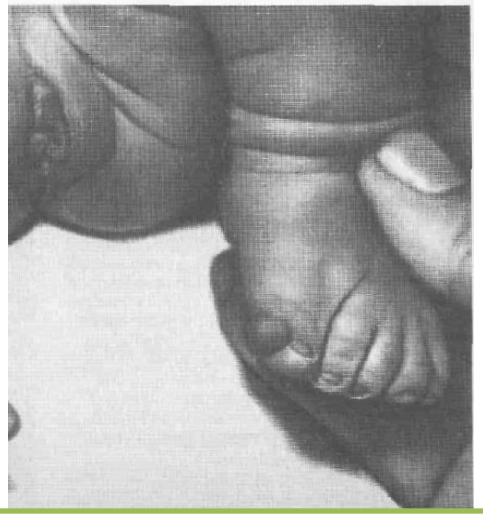
синдром Клайнфельтера-

48, XXXY – 2 тельца Барра и 1 Y-хроматин

48,XXYY - 1 тельце Барра и 2 Y-хроматина

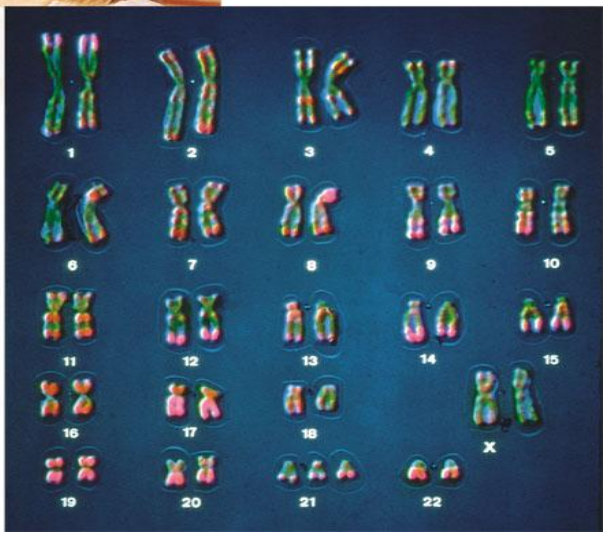
49,XXXXY - 3 тельца Барра и 1 Y-хроматин





Синдром Патау (трисомия по 13 хр.)
47, 13 13 13

Хромосомы 21 трисомии синдром (с. Дауна)
47, 21 21 21



Хромосомы 18 трисомии синдром (с. Эдвардса)
47, 18 18 18

- **Основные этапы реализации генетической информации**

- **Формирование признака –**

результат взаимодействия наследственности и среды

Признак – свойство организма биохимического, физиологического или морфологического характера, которое можно оценить количественно или качественно

ПРИЗНАК
(на молекулярном уровне)

Первичная структура белка (полипептид)

тРНК

рРНК

яд.РНК

Структурный белок

Транспортный белок (Hb)

Белок-регулятор генной активности

Фермент

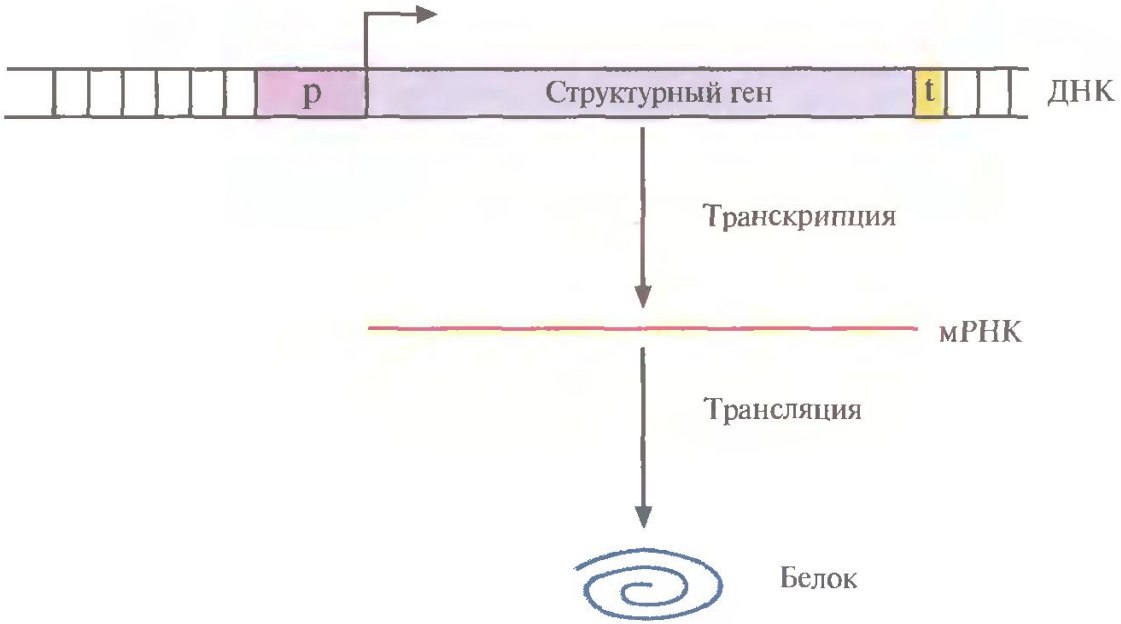
Циркулирующий белок (альбумины крови)

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ

От лат. - EXPRESSIO – выражение, сила проявления.

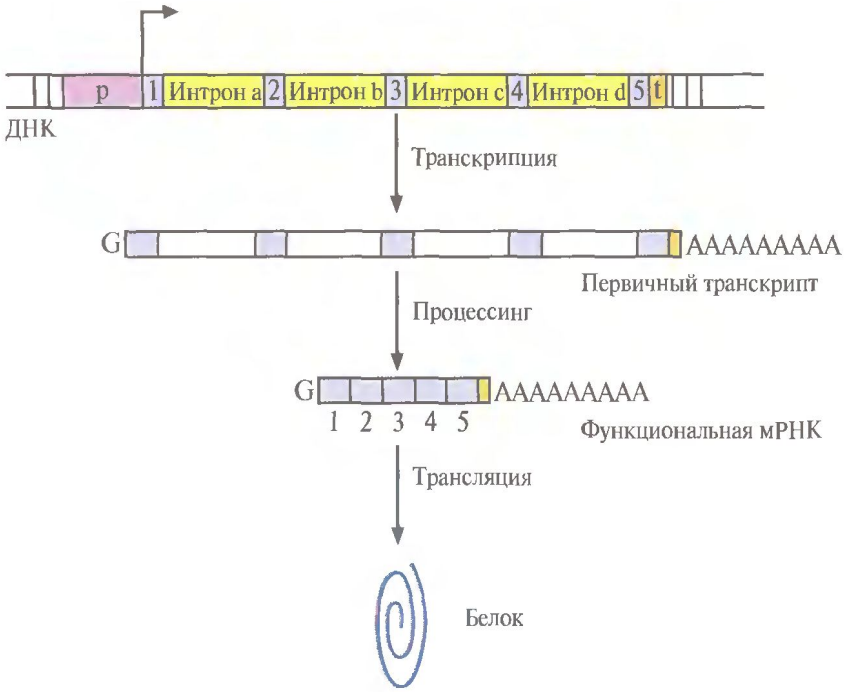
Процесс реализации генетической информации

- **1 – транскрипция (синтез иРНК на матрице ДНК),**
- **2 – трансляция (синтез белка на матрице иРНК).**



Основные этапы экспрессии генов у ДНК-вых прокариот:

- **1 – транскрипция (синтез про-иРНК на матрице ДНК),**
- **2 – процессинг (созревание про-иРНК в иРНК),**
- **3 – трансляция.**



Основные этапы экспрессии генов у эукариот:

Основные этапы экспрессии генов эукариот

ДНК → про-иРНК → иРНК → белок (полипептид)

1. Транскрипция (прямая)
2. Процессинг, сплайсинг
3. Трансляция

<u>Этапы экспрессии генов</u>

1. Претранскрипционный
2. Транскрипция
3. Процессинг и сплайсинг
4. Транспорт иРНК через ядерную мембрану

} В ядре

1. Трансляция
2. Посттрансляционный этап формирования функционально активного белка

} В цитоплазме

1. Претранскрипционный этап –

активация генов.
Активаторы: pH, ионы, БАВ, метаболиты и др.

<u>Внутриклеточные</u>

1. pH ±
2. Ионы ±
3. Белки (гистоновые, негистоновые) ±
4. Метаболиты ±
5. Медиаторы ±
6. БАВ ±
7. «Прыгающие гены» (их локализация)

<u>Внеклеточные</u>

1. Медиаторы ±
2. Гормоны ±
3. Др. раздражители

- Все вызывают изменения МП плазм. мембр. ядерная МБР хромосомы

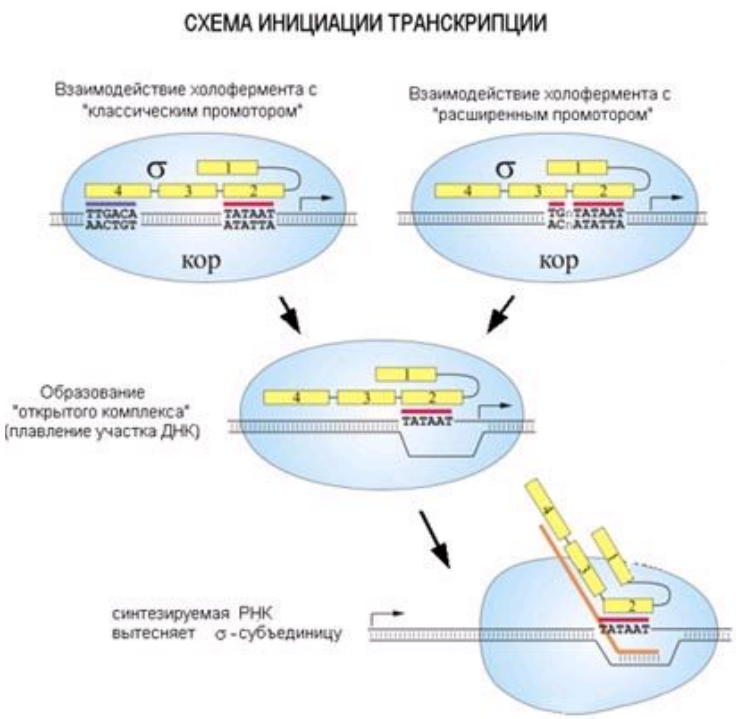
Регуляторы активности генов в претранскрипционный период

Функции регуляторов генной активности (в зоне действия)

1. Освобождают ДНК от белков
2. Деконденсация ДНП
3. Ослабляют водородные связи
4. Активируют РНК-полимеразу
5. Блокируют белок-репрессор – освобождают оператор от блока (у прокариот)
6. Активируют регуляторные зоны

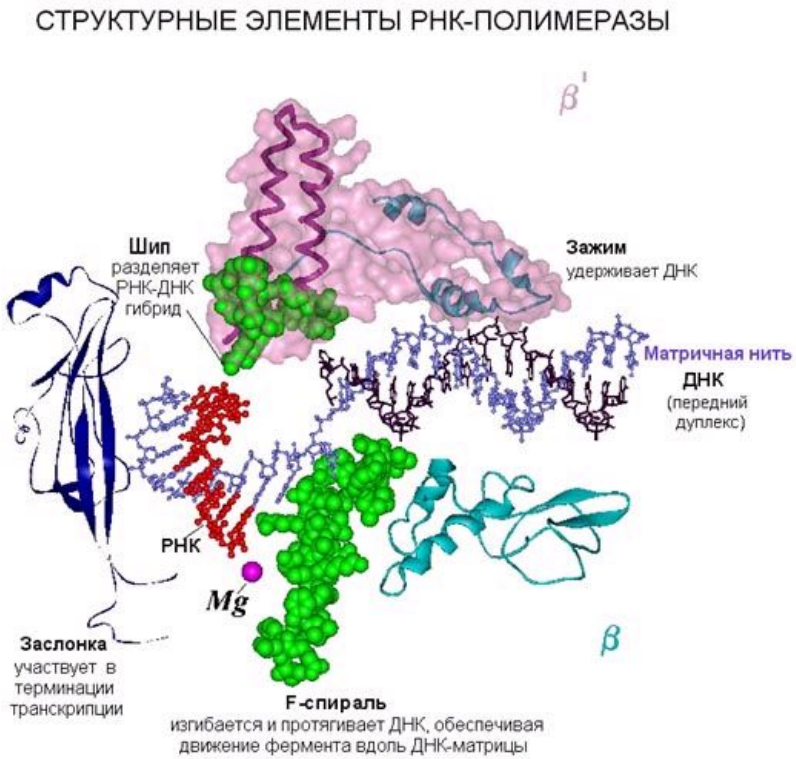
- начинается с присоединения РНК-полимеразы к «своему» промотору (ТАТА-блоку).

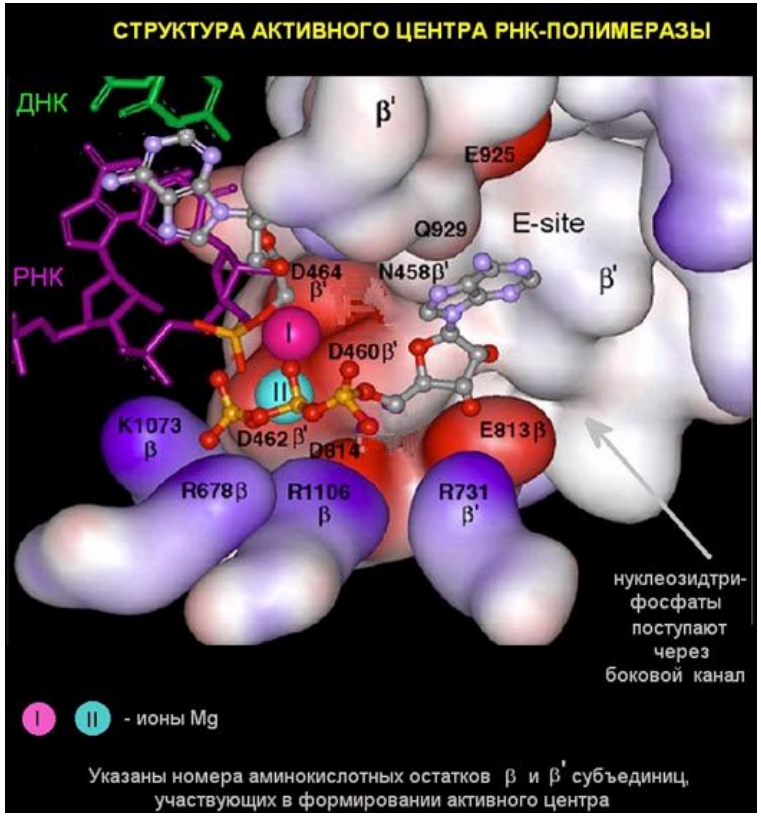
- происходит с одной полинуклеотидной цепи ДНК (кодогенной).
- Направление транскрипции 3’→5’.
- Нуклеотидная цепь иРНК растет в направлении 5’→3’.



- Транскрибируются все экзоны и интроны
- В итоге образуется про-иРНК, содержащая кодирующие и некодирующие нуклеотидные последовательности.

2. Транскрипция





РНК-полимераза – фермент транскрипции

Прямая транскрипция – синтез РНК на матрице ДНК

ДНК $\xrightarrow[\text{ф-т}]{}$ РНК $\xrightarrow[\text{РНК-полимераза}]{}$ Белок (1958 год – центральная догма генетики)

Обратная транскрипция – синтез ДНК на матрице РНК

РНК $\xrightarrow[\text{ф-т}]{1}$ ДНК $\xrightarrow[\text{ф-т}]{2}$ РНК $\xrightarrow{}$ Белок

Обратная транскрипция (в основе амплификации генов)

- **1) Кэпирование** – образование КЭП на 5’-конце про-иРНК.
- «Кэпирование» - присоединение к 5’-концу 7-метилгуанозина (образование «кэпа»). Служит для присоединения к рибосоме
- **2) Полиаденилирование** на 3’-конце (присоединение поли-А или поли-У).
- **«Полиаденилирование» - добавление к 3’-концу от нескольких десятков до нескольких сотен остатков адениловой кислоты (придает устойчивость иРНК)**
- **3) Процессинг – сплайсинг** – «вырезание» интронов и «сшивание» (ферментами-рибозимами) экзонов.

3. Процессинг про-иРНК:

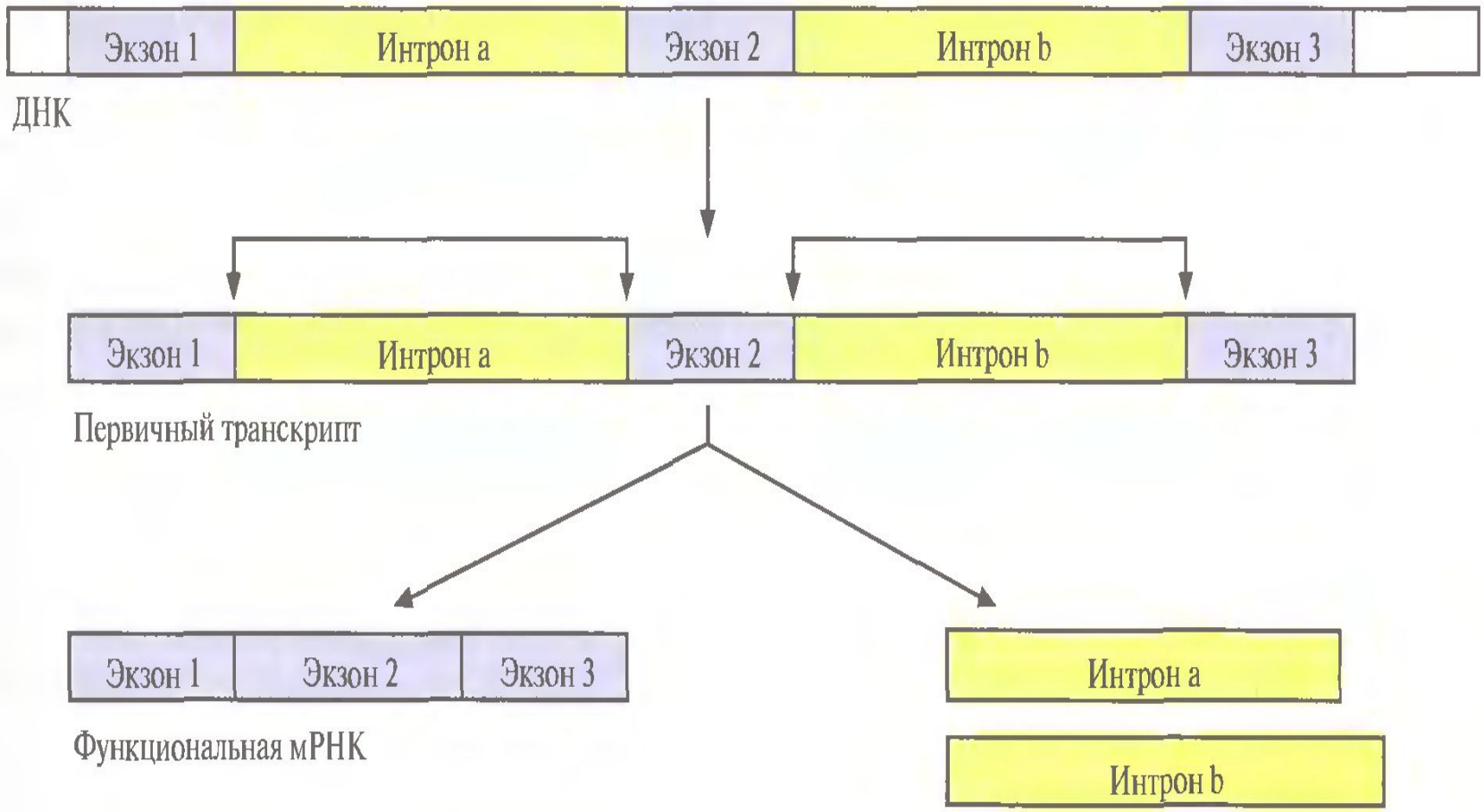


Рис. 3.12. Сплайсинг первичного транскрипта у эукариот. Угловыми стрелками указаны места соединения экзонов 1, 2 и 3 после удаления интронов a и b.

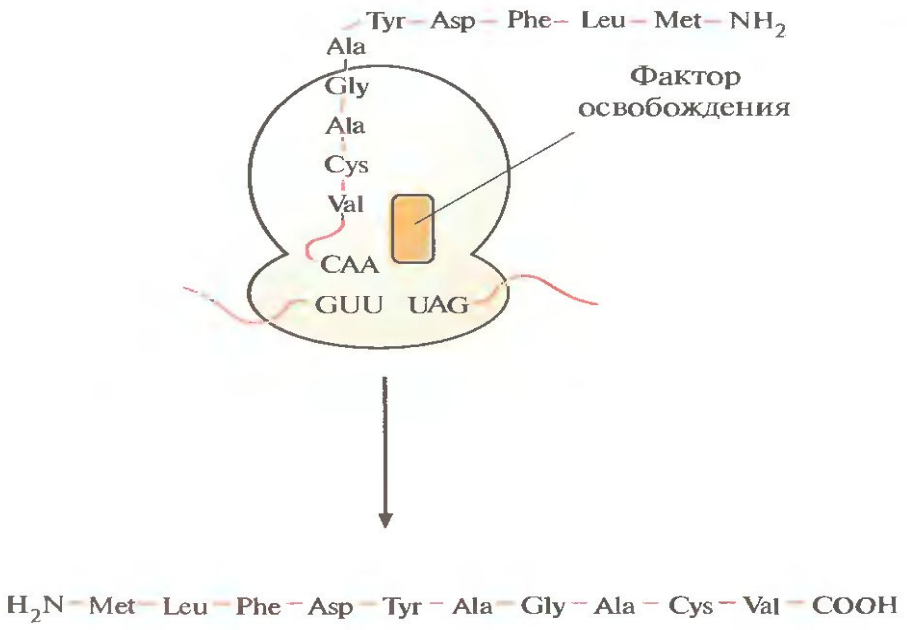
Аномальный процессинг болезнь Альцгеймера

- **Транспорт зрелой иРНК через ядерную мембрану**

4. Этап экспрессии генов

- **Зрелая иРНК 5’-концом (КЭП) подходит к полисомам и протягивается через них**

транслируются кодон-инициатор и все нуклеотиды кодирующей зоны, кодоны-терминаторы не транслируются.

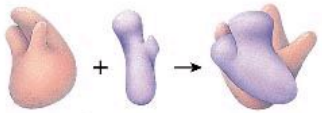


5. Трансляция.

Компоненты, необходимые для трансляции

1. Зрелая иРНК
2. Рибосомы (полисомы)
3. Набор тРНК (~60)
4. Набор аминокислот
5. Набор ферментов

Рибосомы (0,2 мкм ~ 60% белков, 40% - РНК (3 вида))

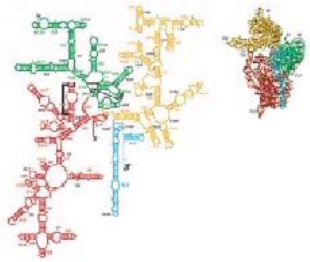


Большая субъединица Малая субъединица

Рибосома состоит из большой и малой субъединицы.

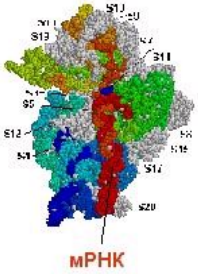
Основу структуры каждой субъединицы составляет сложным образом свернутая рРНК.

К каркасу из рРНК присоединяются рибосомные белки.



Вторичная и третичная структура рРНК малой субъединицы

(по Wimberly et al., Nature 2000, 407: 327-339)

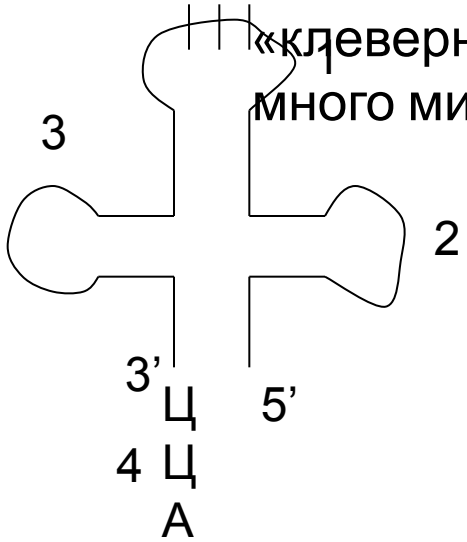


Структура малой субъединицы

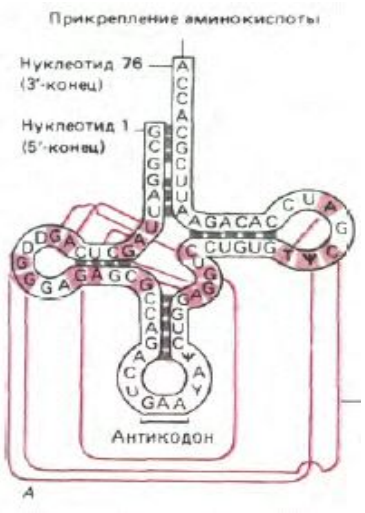
Строение рибосом

тРНК

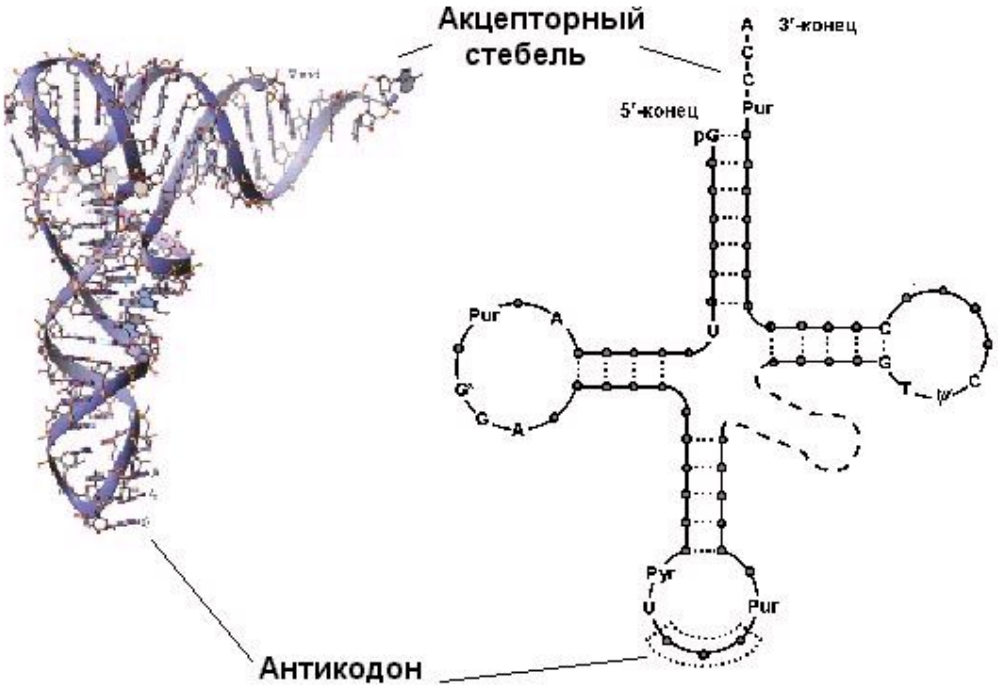
Имеет конфигурацию «клеверного листа», содержит 80 нукл., много минор. основ, поэтому петли:



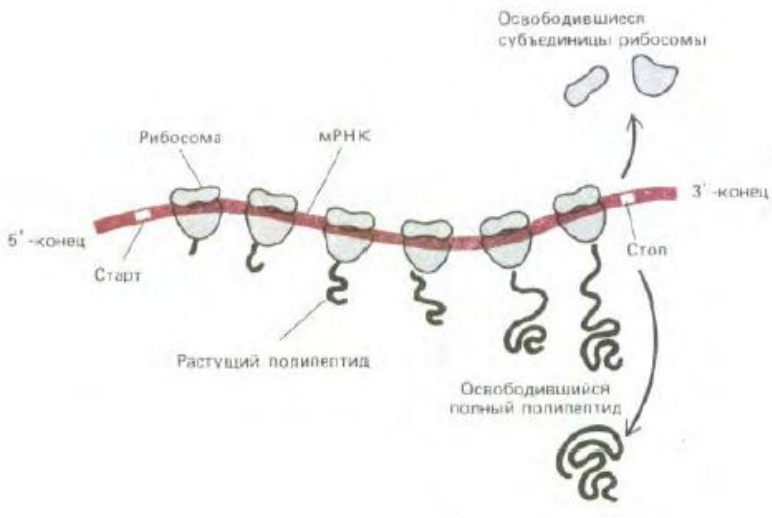
1. Антикодоновая (7 нукл., 3 из них компл. 1 из кодонов иРНК, кот. кодир. данную аминокислоту
2. Петля для соединения с рибосомой
3. Петля для соединения со своим «узнающим» ферментом
4. Акцепторный стебель –одинаковый у всех тРНК (АЦЦ), служит для присоединения своей аминокислоты

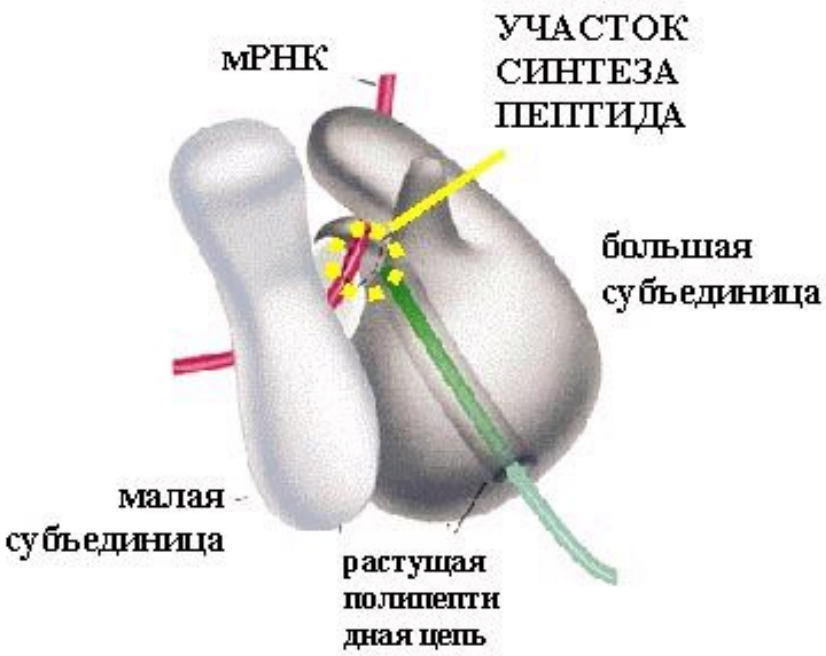


СТРУКТУРА тРНК



структура - тРНК вместе с аминокислотой называется аминоцил-тРНК.

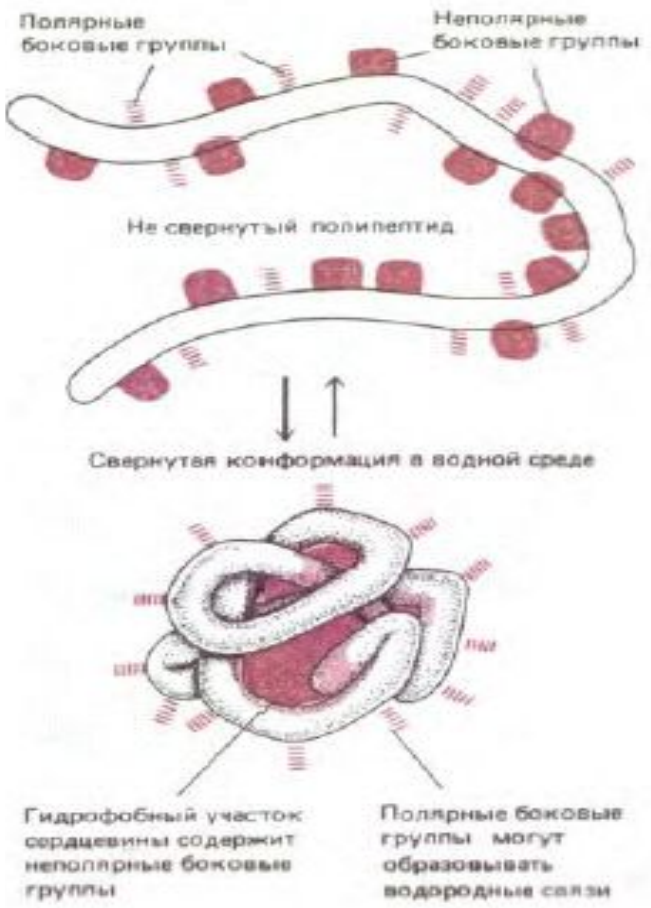




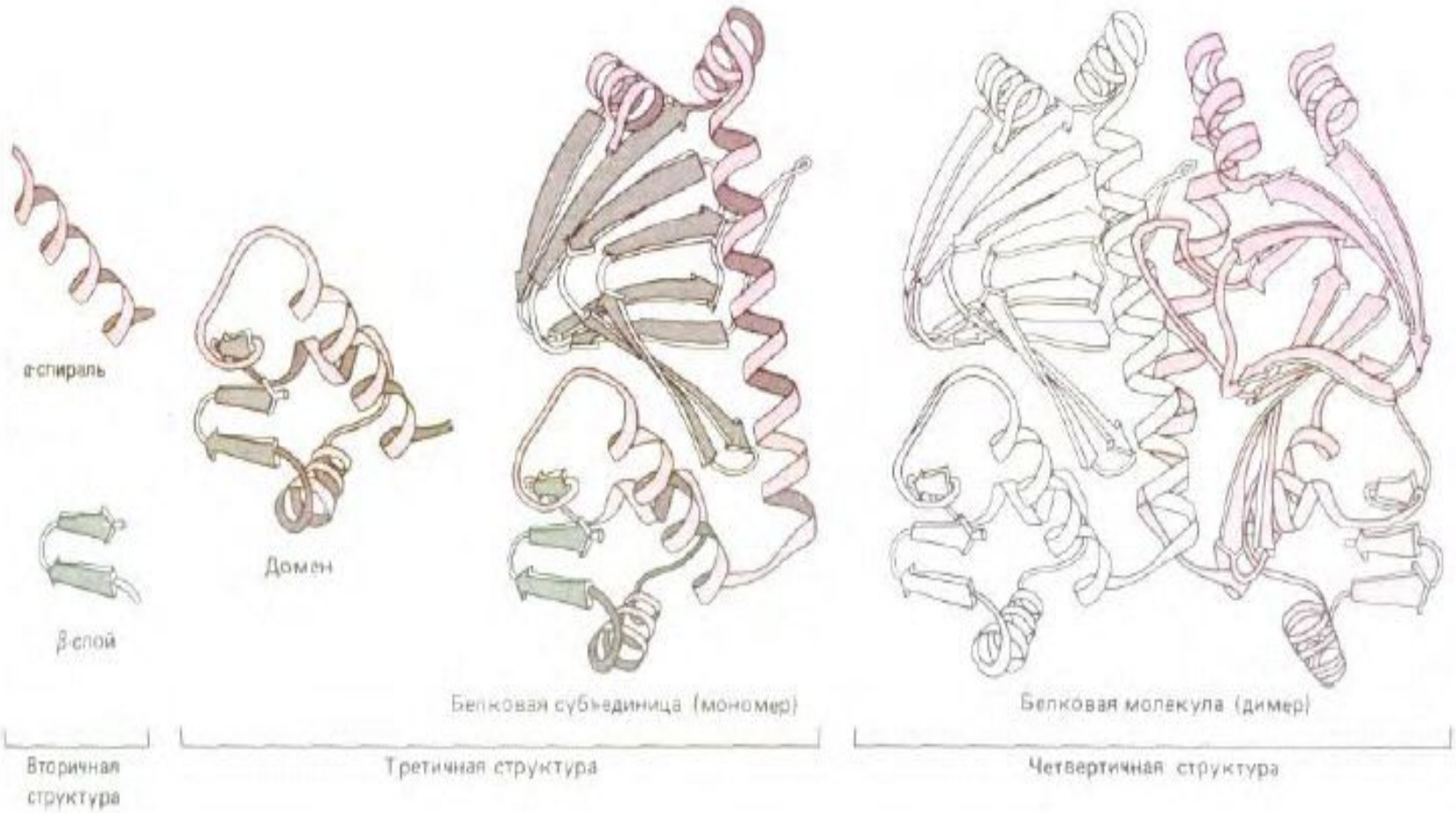
- Аминоцил т-РНК входит в рибосому, комплементарно связываясь с кодоном мРНК,
- происходит реакция, при которой аминокислотные остатки связываются друг с другом,
- т-РНК удаляется.

Биосинтез на рибосоме

- образование функционально активного белка:
- у эукариот «отрезается» метионин или триптофан,
- формируется вторичная, третичная, а для многих белков и четвертичная структура,
- присоединяются др. группировки и т.д.



6. Посттрансляционный этап –



Пространственная структура белка