

The background is a dark blue gradient. A thin, light blue curved line starts from the top left and arcs across the middle. A larger, semi-transparent blue triangular shape is positioned in the lower right, pointing towards the center.

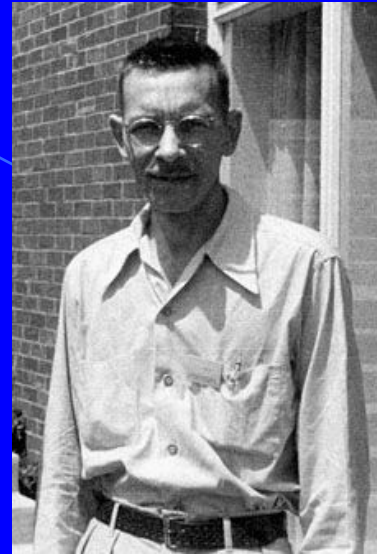
# Молекулярные основы наследственности



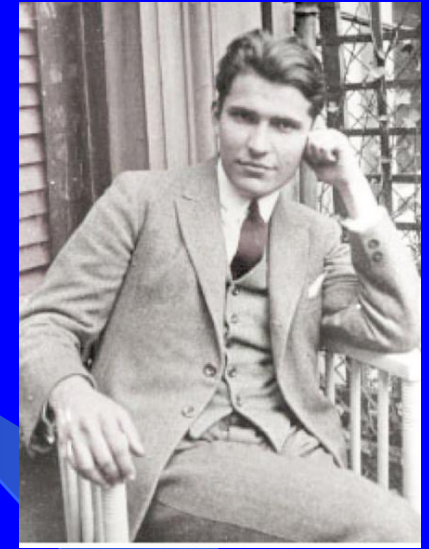
Фридрих Мишер



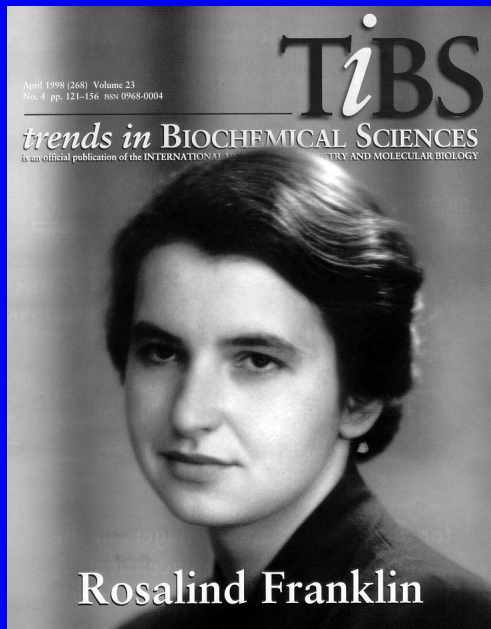
Освальд Эвери



Алфред Херши



Эрвин Чаргафф

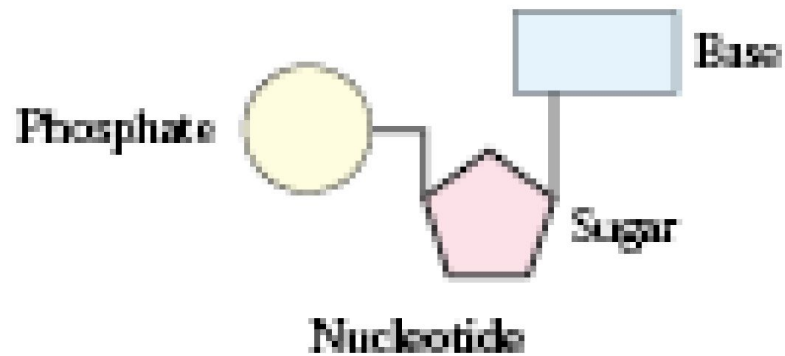


Rosalind Franklin



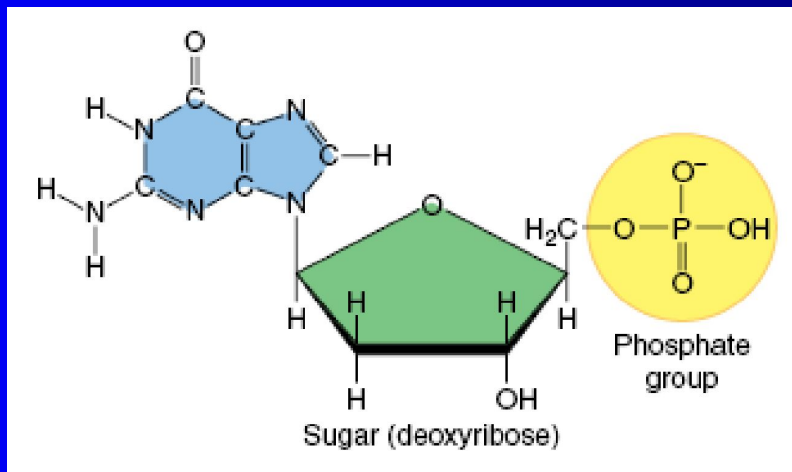
Watson (left) and Crick (right) in 1953

# ДНК

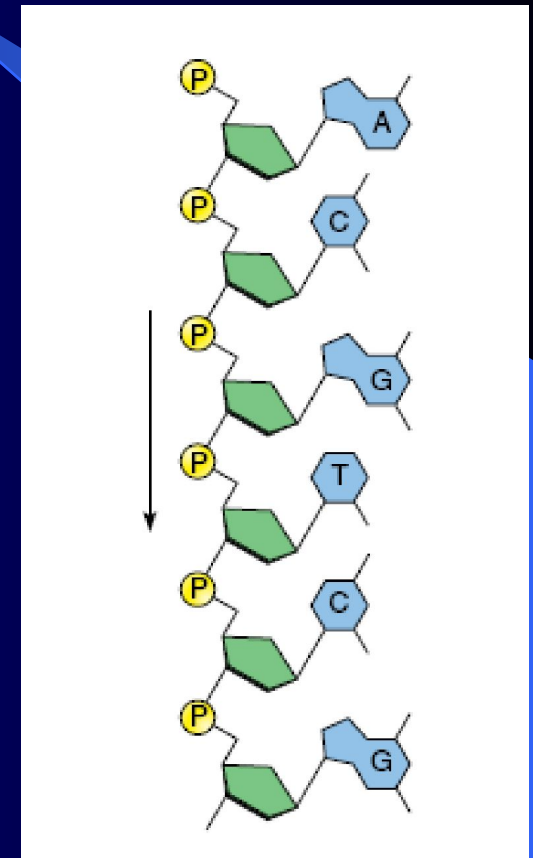


- Макромолекула
- Полимер
- Звено полимера - нуклеотид

# ДНК первичная структура



нуклеотид

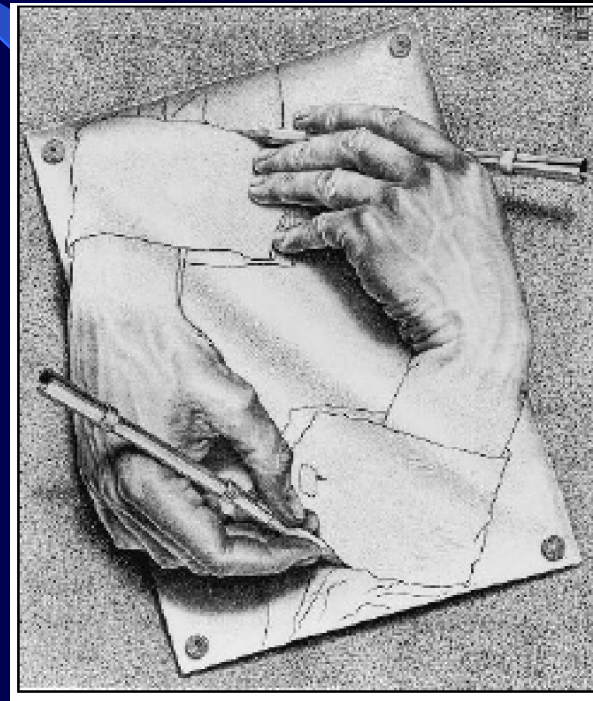
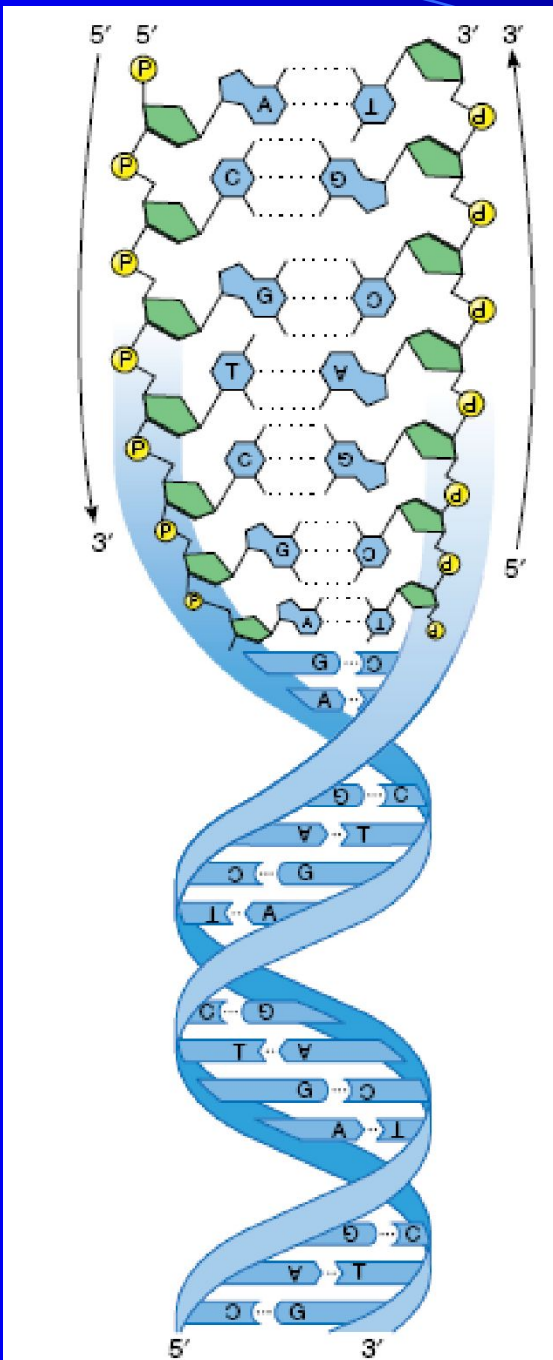


нуклеиновая кислота

# ДНК

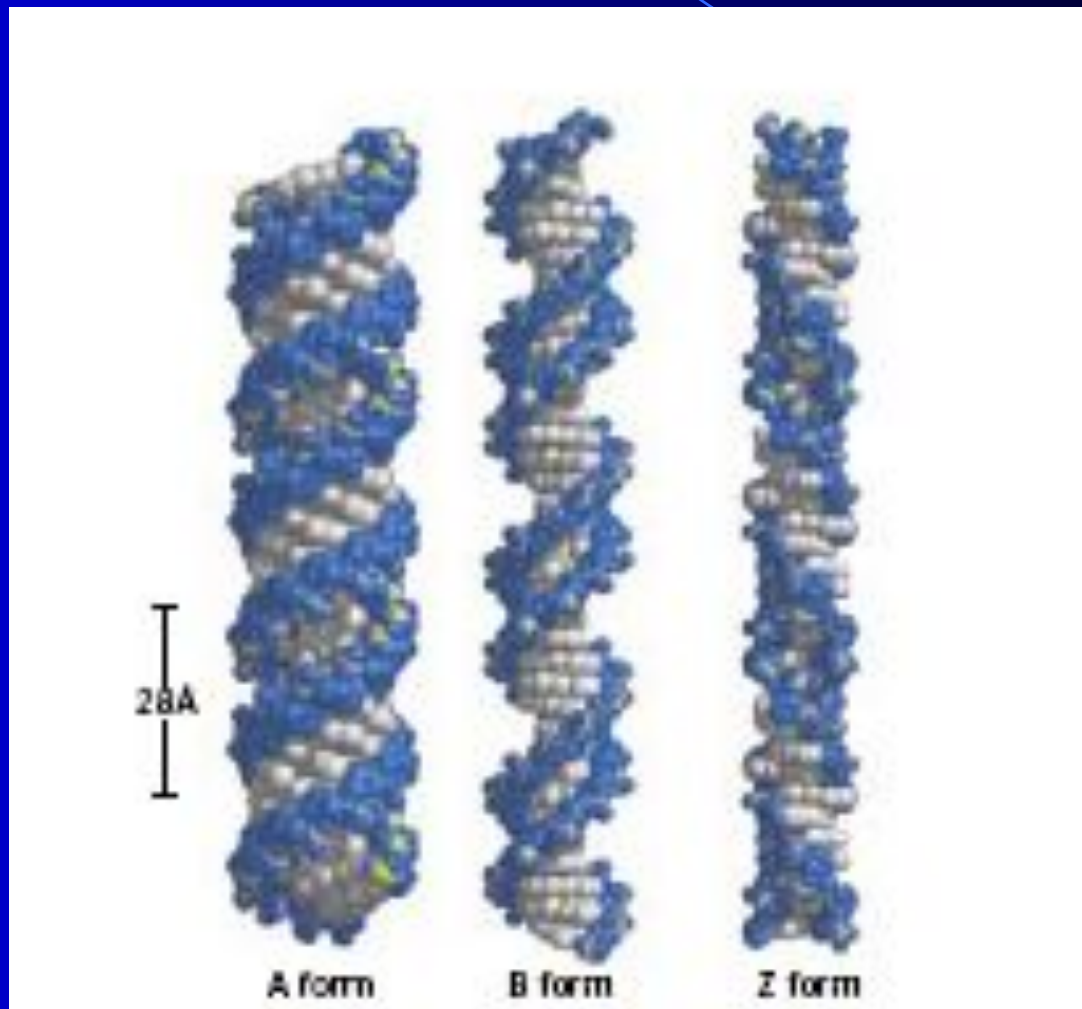
## вторичная структура

- Цепи ДНК антипараллельны
- Цепи ДНК комплементарны



# ДНК

## вторичная структура



# РНК

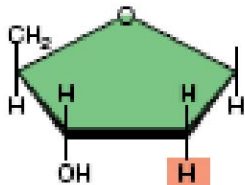
**DNA**  
Stores RNA- and protein-encoding information, and transfers information to daughter cells

a.



Double-stranded

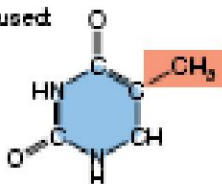
b.



Deoxyribose as the sugar

c.

Bases used



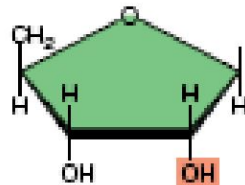
Thymine (T)  
Cytosine (C)  
Adenine (A)  
Guanine (G)

d.

**RNA**  
Carries protein-encoding information, helps to make proteins

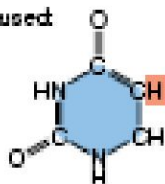


Generally single-stranded



Ribose as the sugar

Bases used



Uracil (U)  
Cytosine (C)  
Adenine (A)  
Guanine (G)

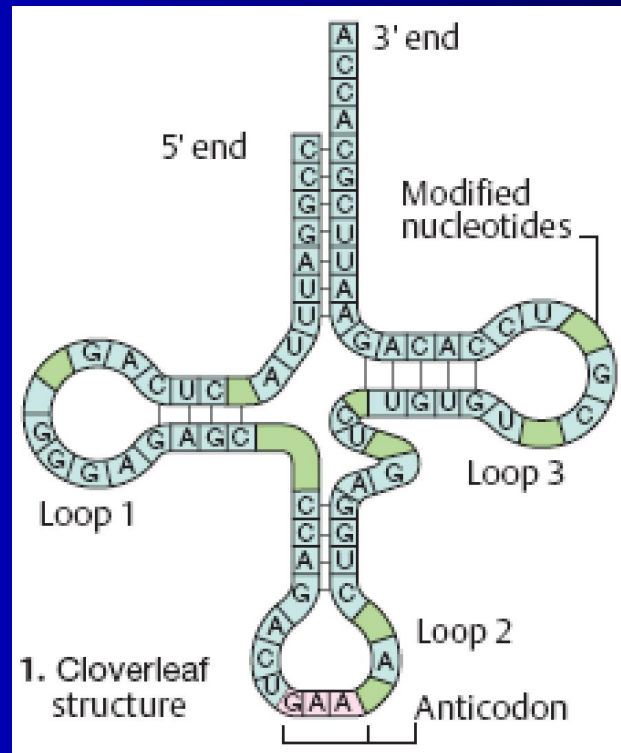
- РНК- полимер, состоящий из нуклеотидов, соединенных фосфодиэфирными связями
- РНК отличается от ДНК по составу:
  - содержит рибозу вместо дезоксирибозы,
  - содержит урацил вместо тимина
- Обычно это одноцепочечная молекула
- Существуют различные классы РНК

# Основные классы РНК

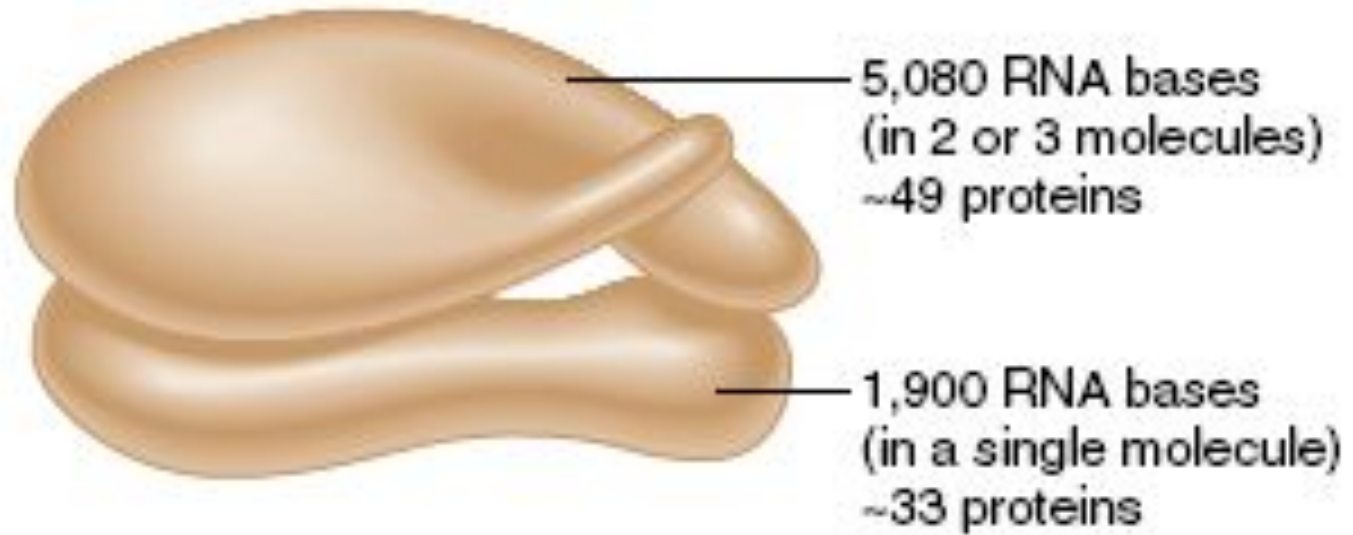
- тРНК (транспортная РНК)
- рРНК (рибосомная РНК)
- мРНК (матричная РНК)
- И еще целый мир РНК (малые интерферирующие РНК, микроРНК, антисмысловые РНК....)



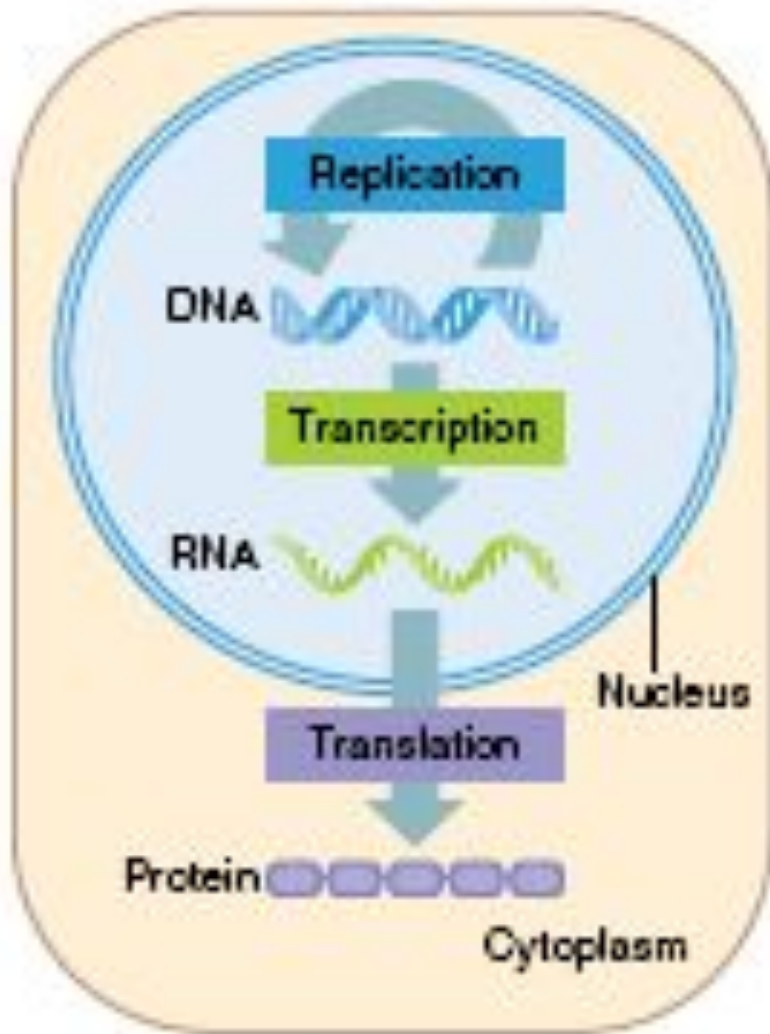
# ТРНК



# pPHK



# Перенос информации



## Основные варианты

варианты

- ДНК-ДНК
- ДНК-РНК
- РНК-белок

## Возможные варианты

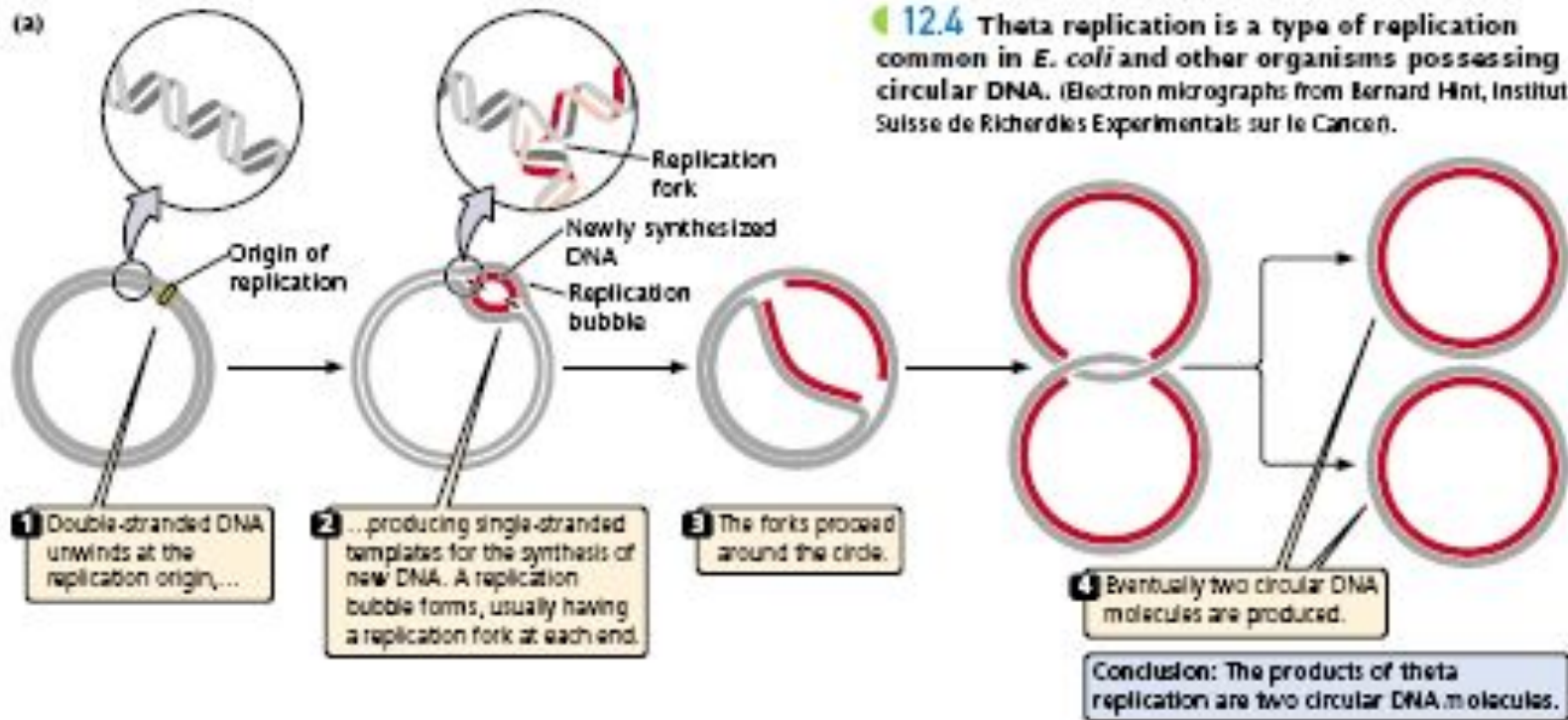
варианты

- РНК-ДНК
- РНК-РНК

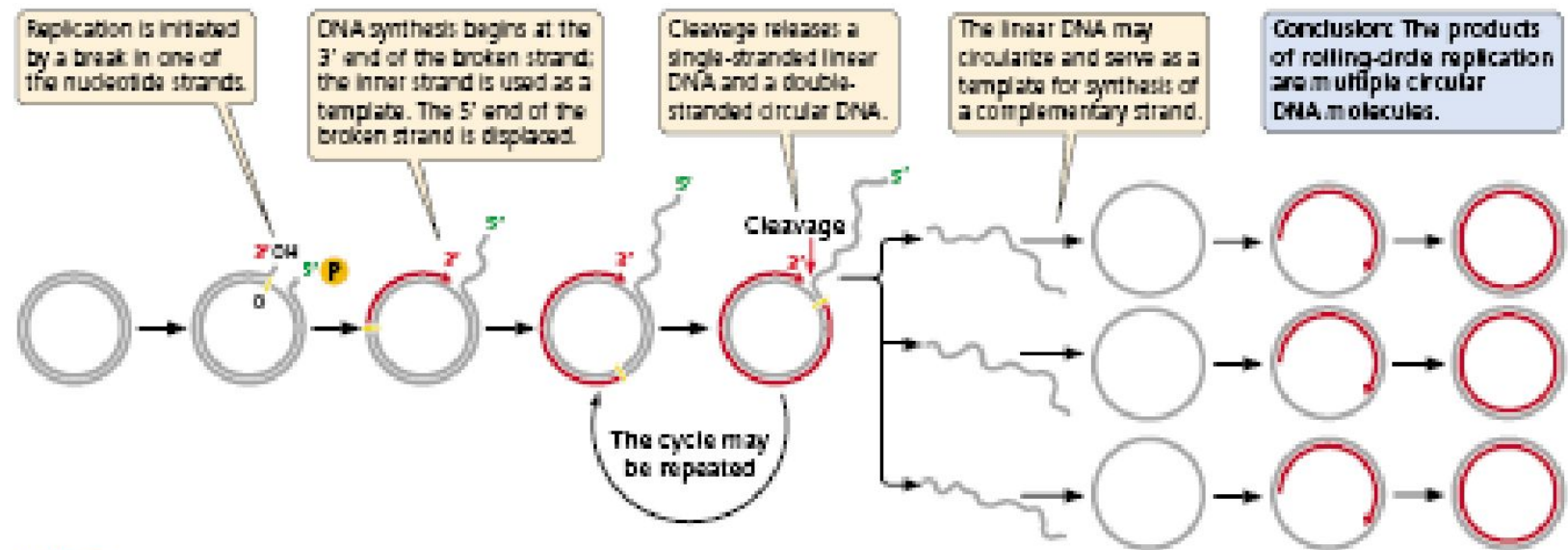
# Репликация ДНК

- Репликация кольцевых молекул
  - Репликация по типу «катящегося обруча»
  - Тетта- репликация
- Репликация линейных молекул

# Репликация ДНК

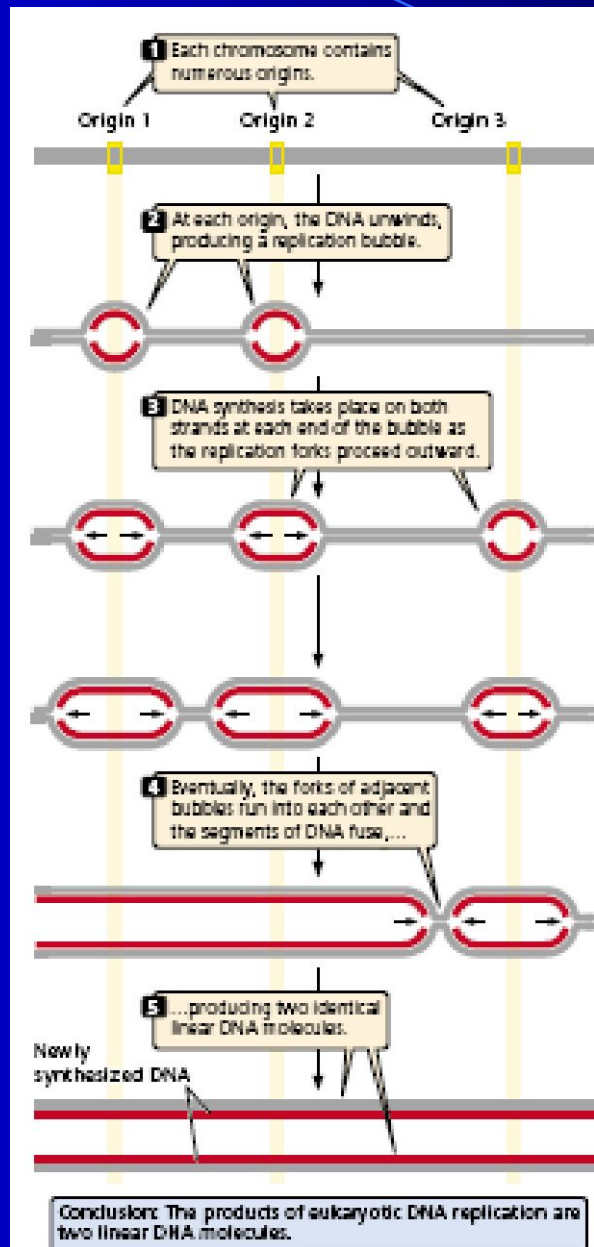


# Репликация ДНК



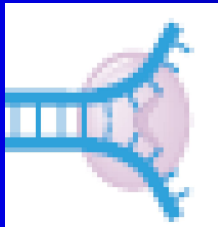
12.5 Rolling-circle replication takes place in some viruses and in the F factor of *E. coli*.

# Репликация ДНК

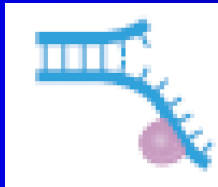


- У эукариот репликация начинается с нескольких сайтов
- Во время репликации образуется структура-«репликационная вилка»

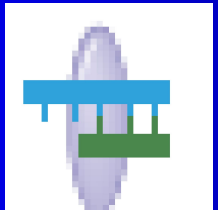
# Белки репликации ДНК



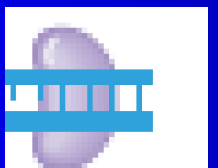
- Хеликаза и топоизомераза



- Связывающие белки

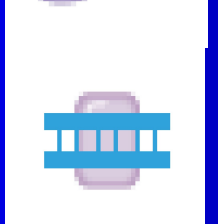


- Праймаза



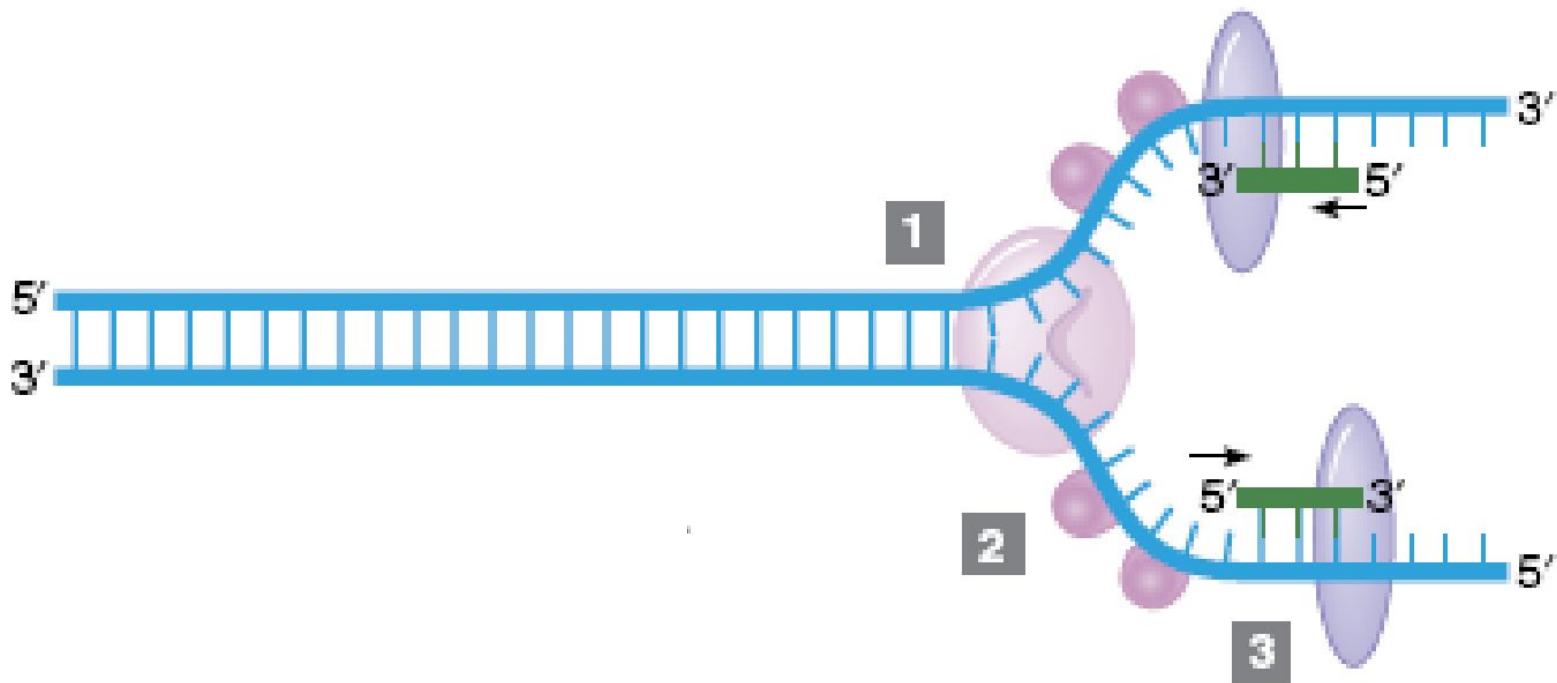
- ДНК-полимеразы

*(в клетках эукариот около 13 типов)*

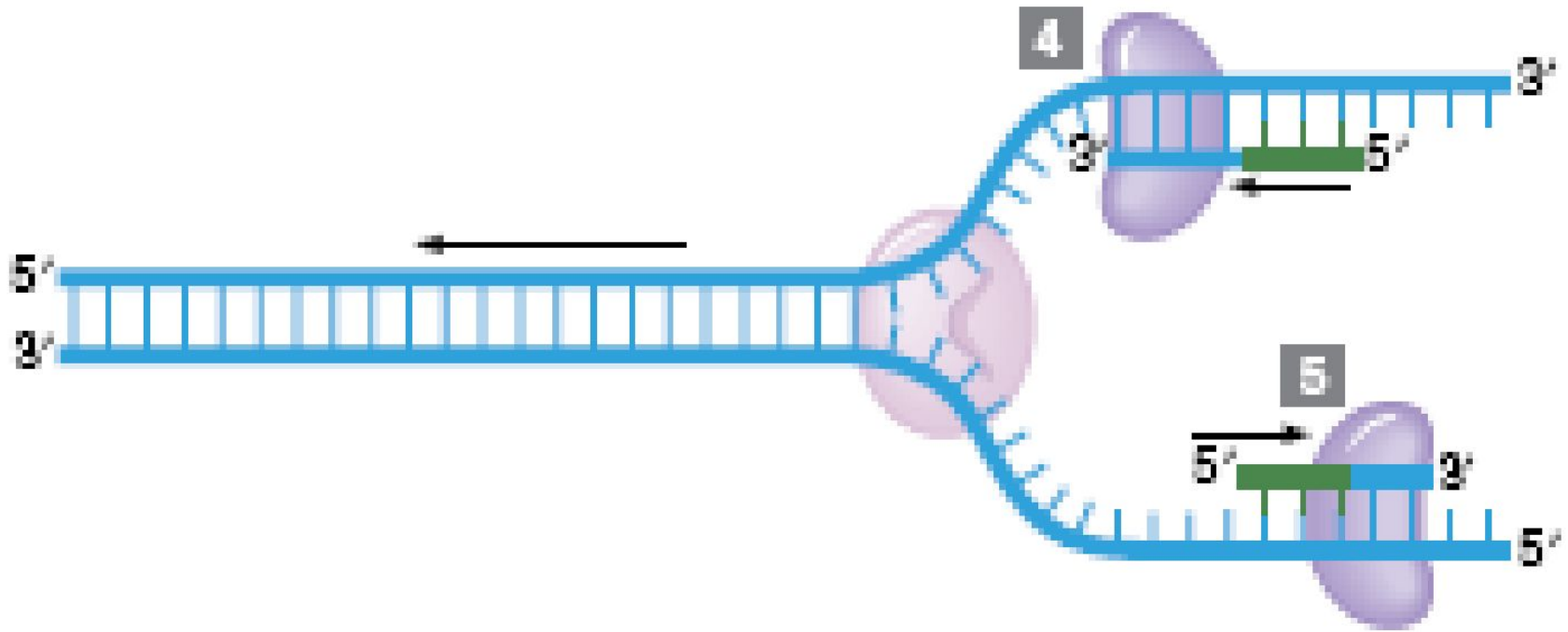


- Лигаза

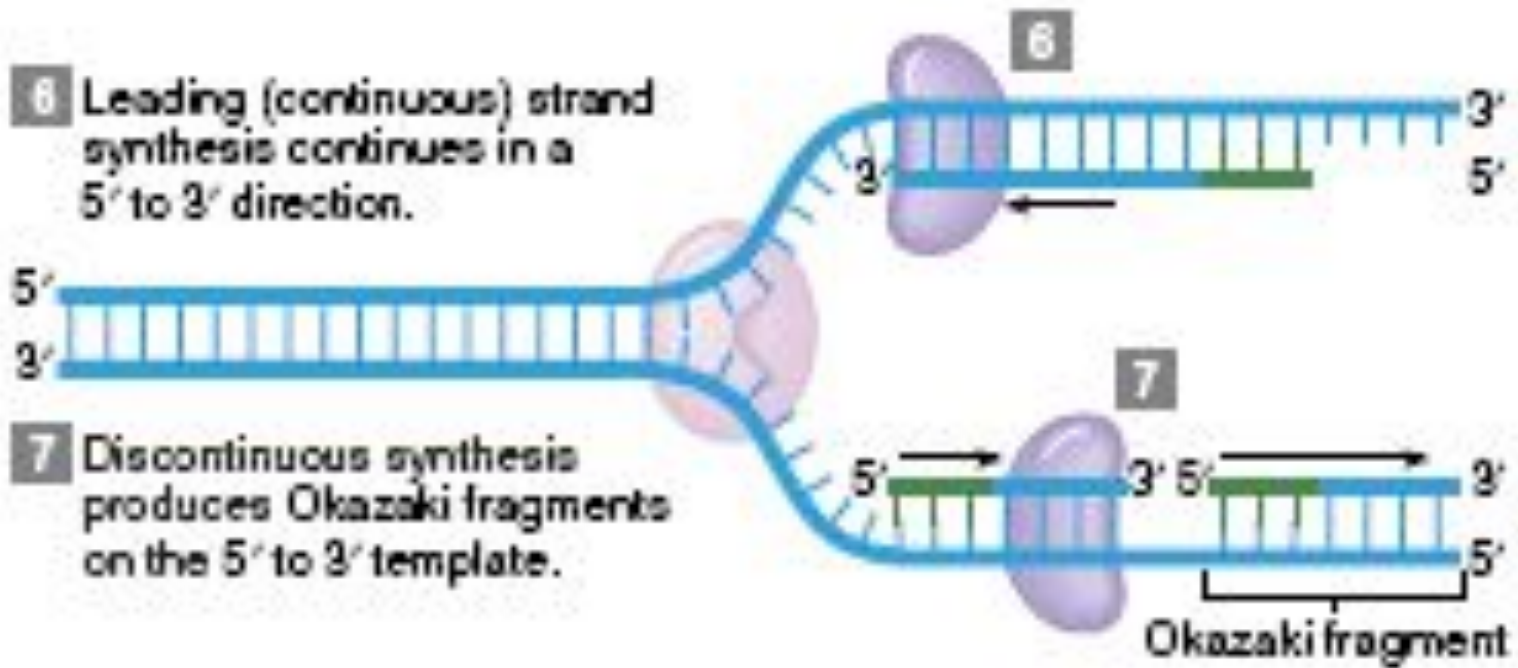




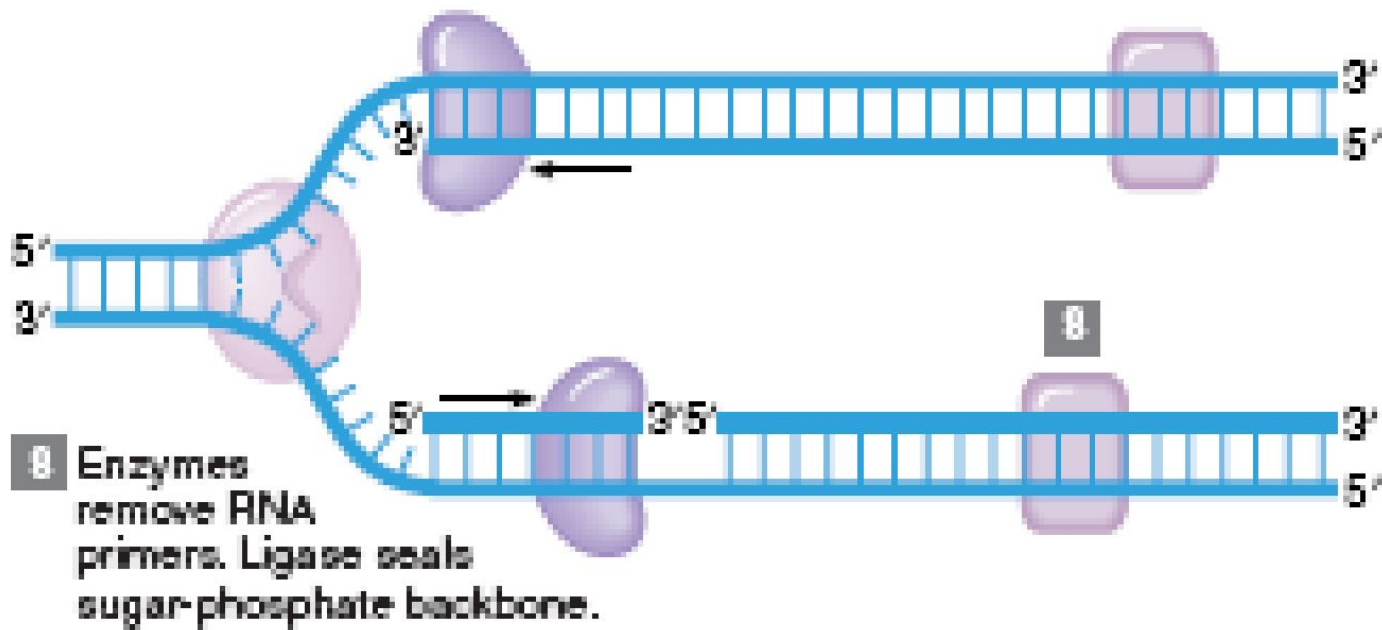
- Хеликаза связывается с ориджином репликации и разделяет цепи
- Связывающие белки предохраняют цепи ДНК от слипания
- Праймаза синтезирует короткую РНК на ДНК-матрице



- ДНК –полимераза добавляет нуклеотиды к РНК-праймеру
- ДНК-полимераза проверяет правильность присоединения нуклеотидов



- По одной из цепей синтез идет непрерывно, по другой – прерывисто (фрагменты Оказаки)

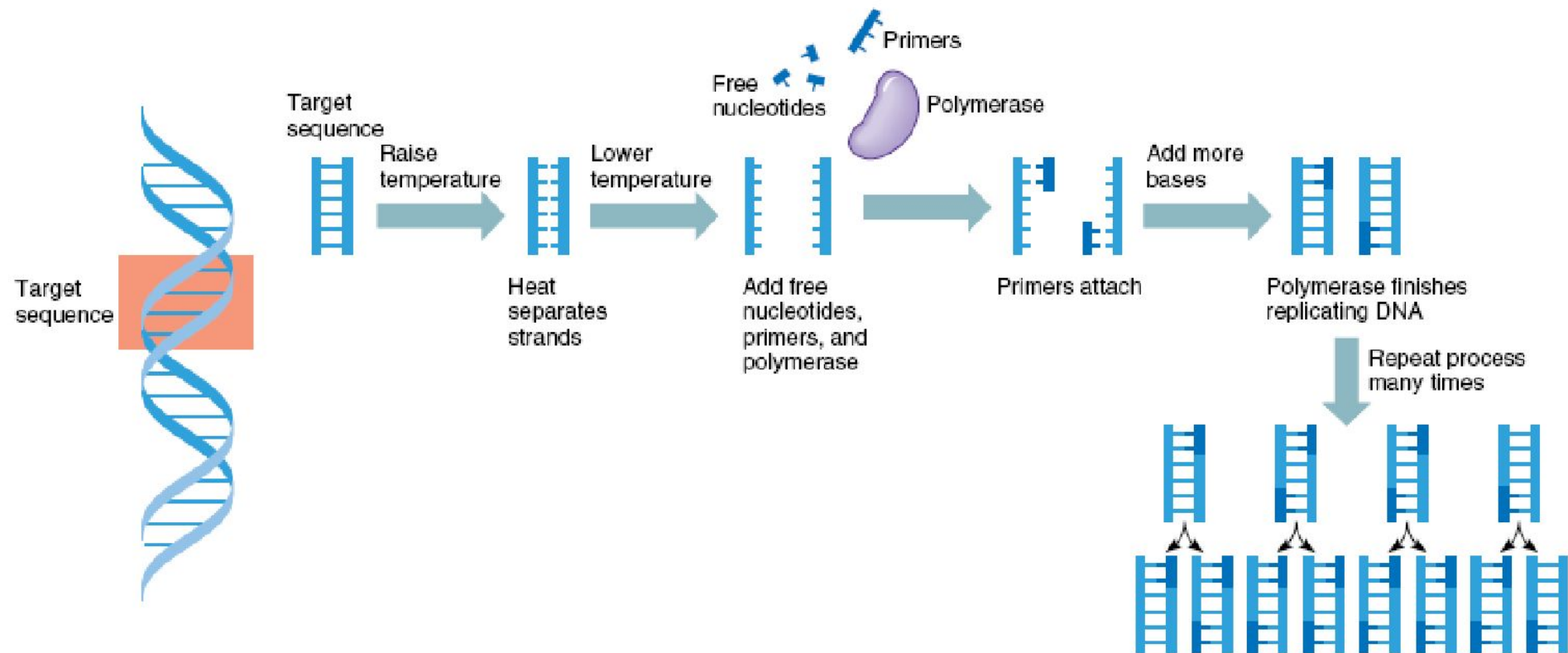


РНК -праймеры удаляются, лигаза сшивает брешы в ДНК

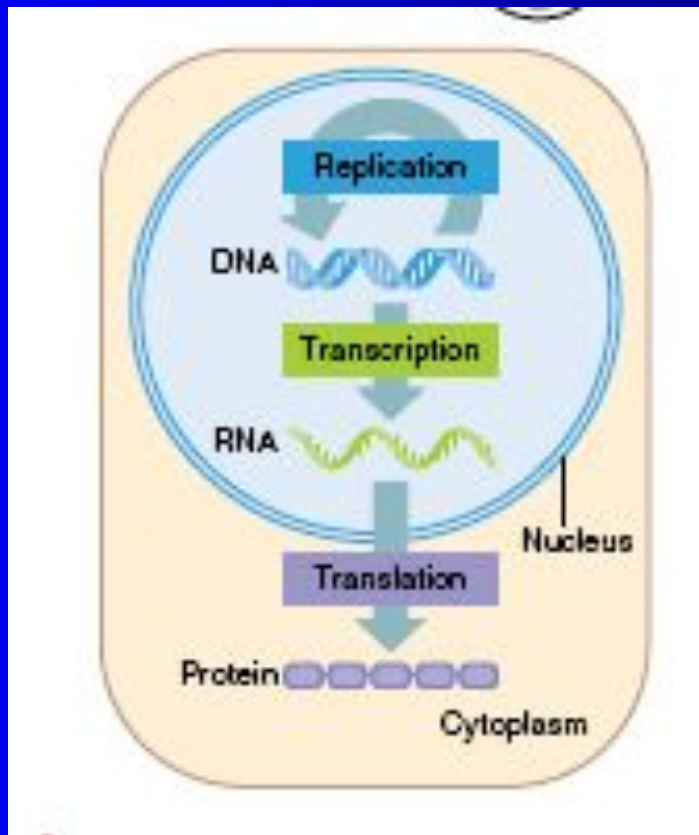
# Репликация ДНК

- Всегда полуконсервативна
- Начинается с области, которая называется ориджин
- Синтез ДНК инициируется фрагментами РНК, которые называются праймерами
- Элонгация всегда проходит в направлении 5'-3'.
- Репликация по лидирующей цепи непрерывна, по отстающей цепи- прерывиста
- Синтезируемая цепь комплементарна и антипараллельна своей матрице

# Репликация в пробирке – ПЦР.



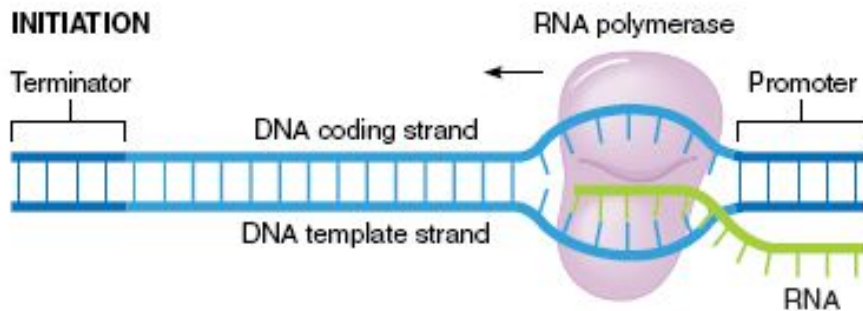
# Транскрипция



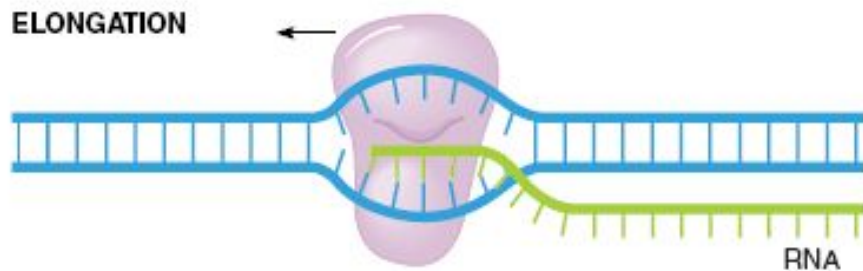
- Синтез РНК молекул на матрице ДНК
- Первый этап передачи генетической информации на пути от ДНК к белку (от генотипа к фенотипу)

# Этапы транскрипции

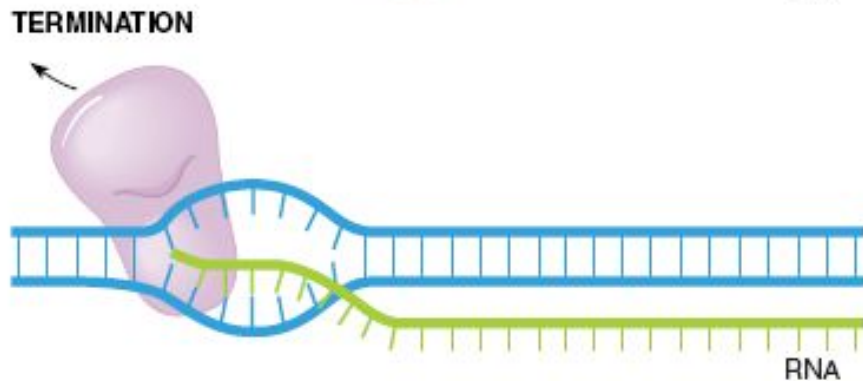
## INITIATION



## ELONGATION



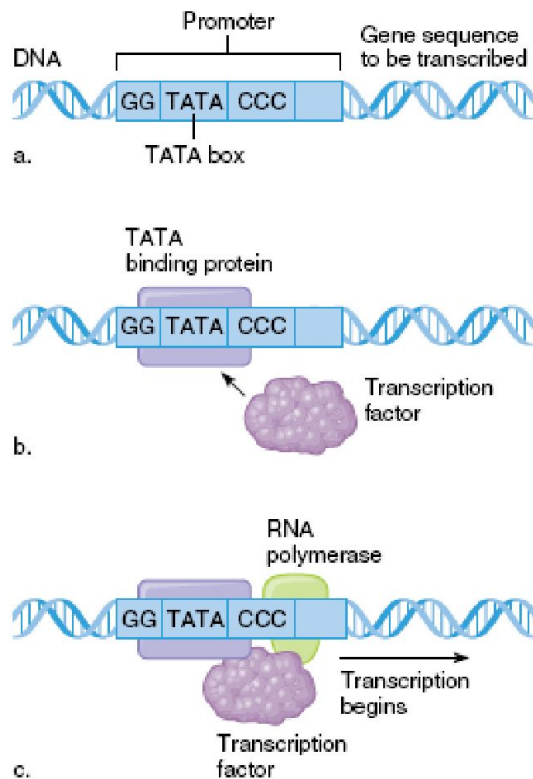
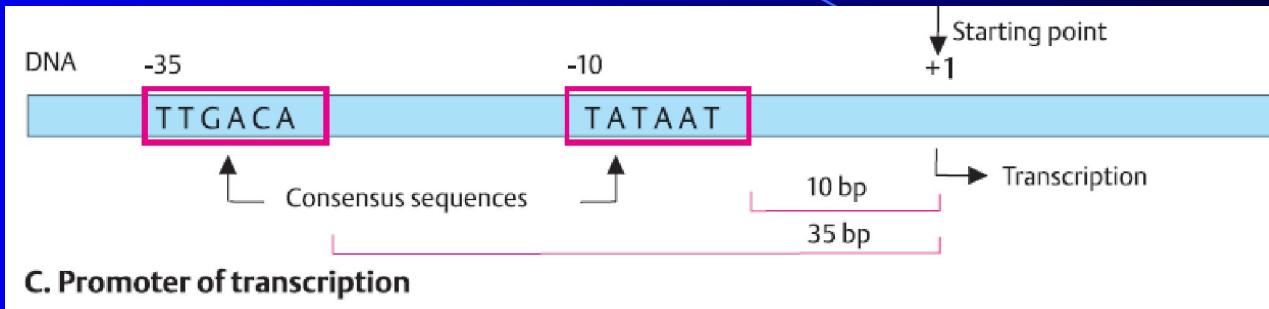
## TERMINATION



- Инициация
- Элонгация
- Терминация

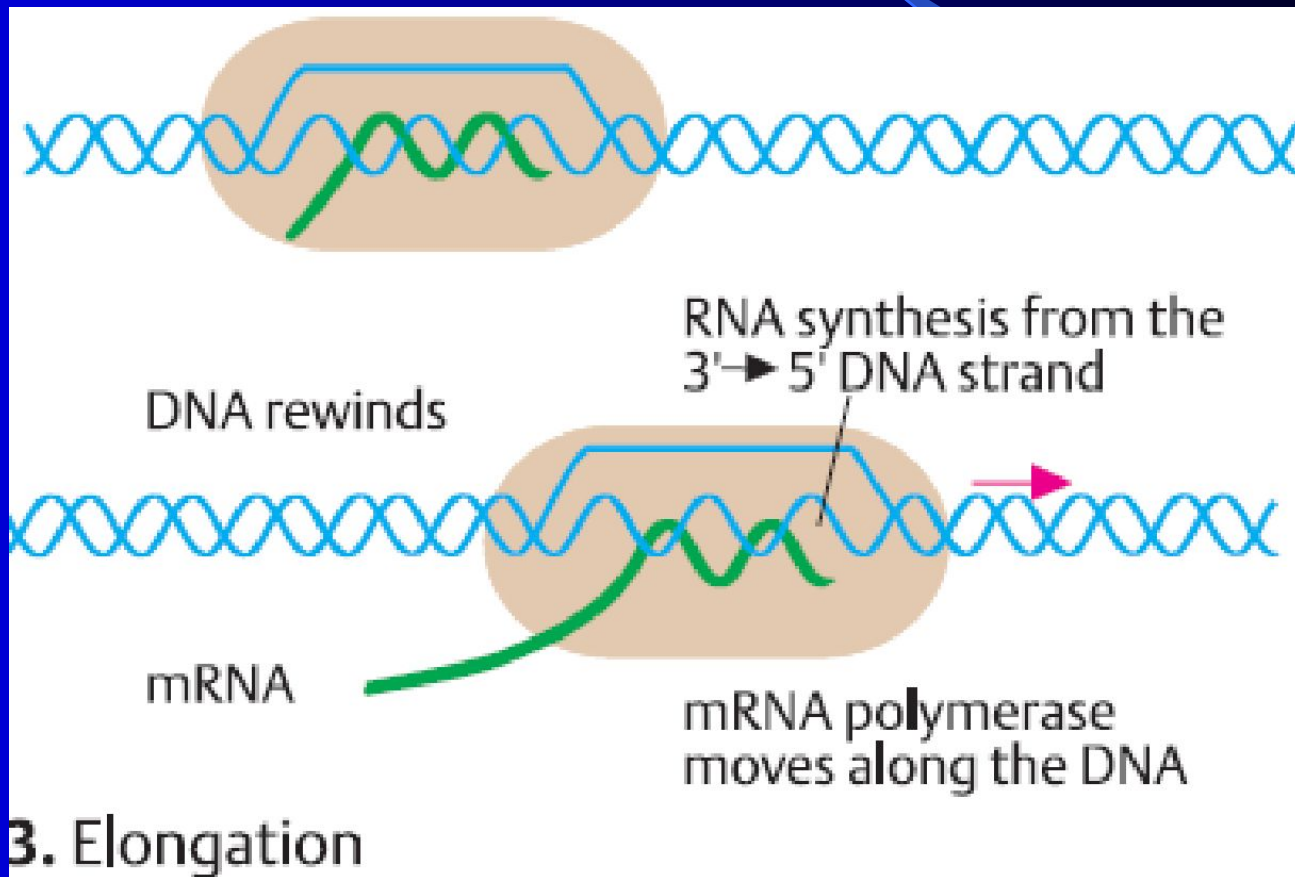


# Инициация

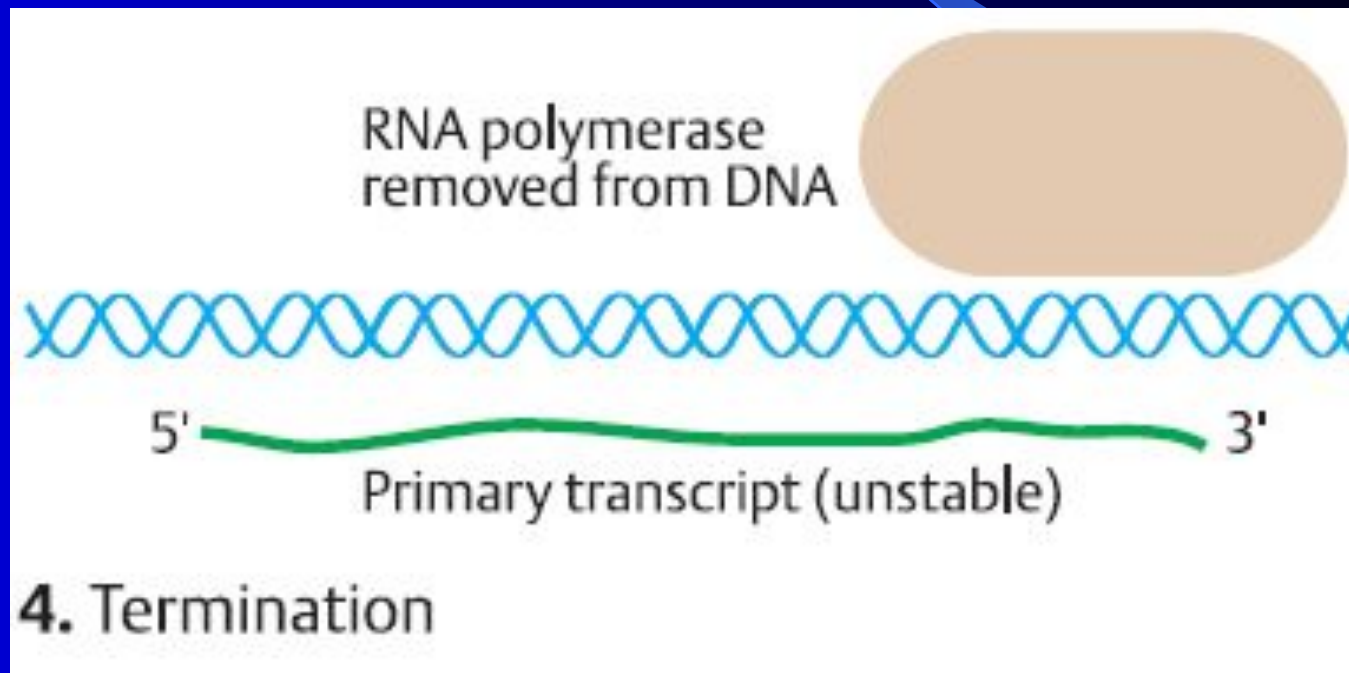


Промотор – особая последовательность ДНК, сигнализирующая о начале транскрипции. С промотором связываются факторы транскрипции и РНК-полимераза

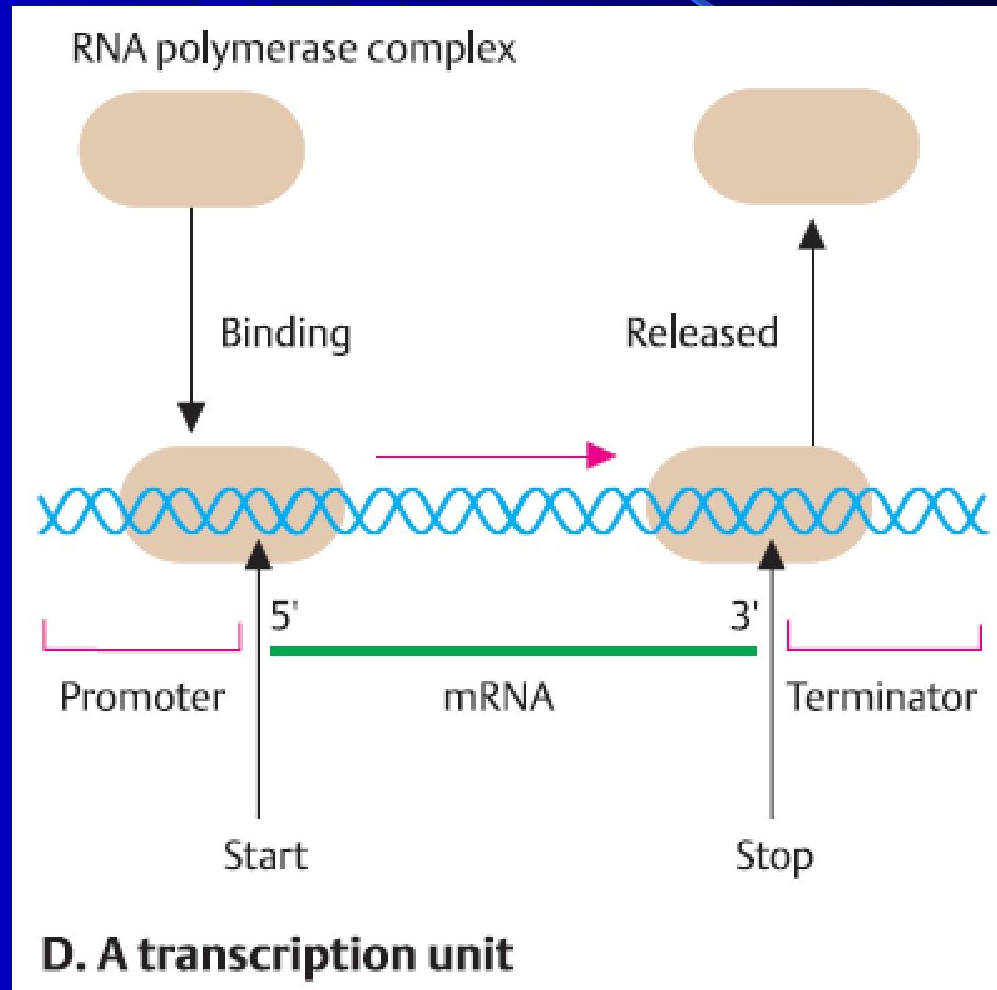
# Элонгация



# Терминация



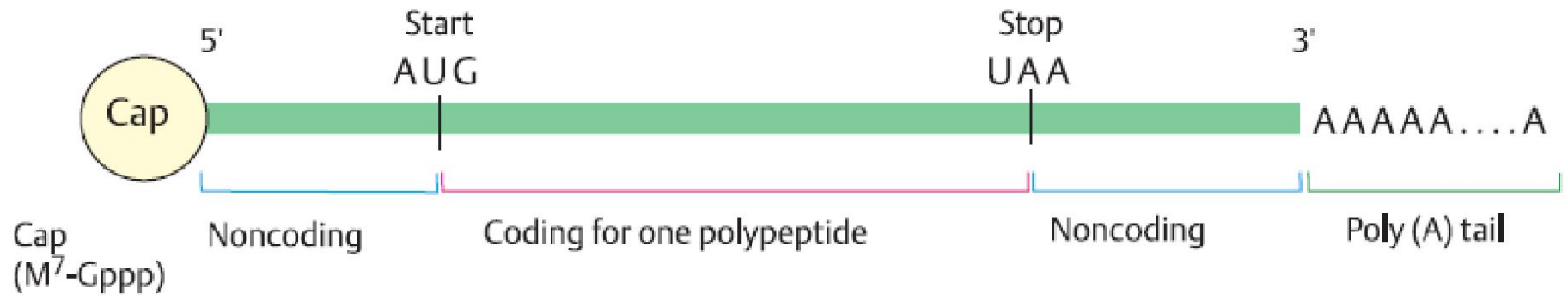
# Единица транскрипции



# Процессинг мРНК

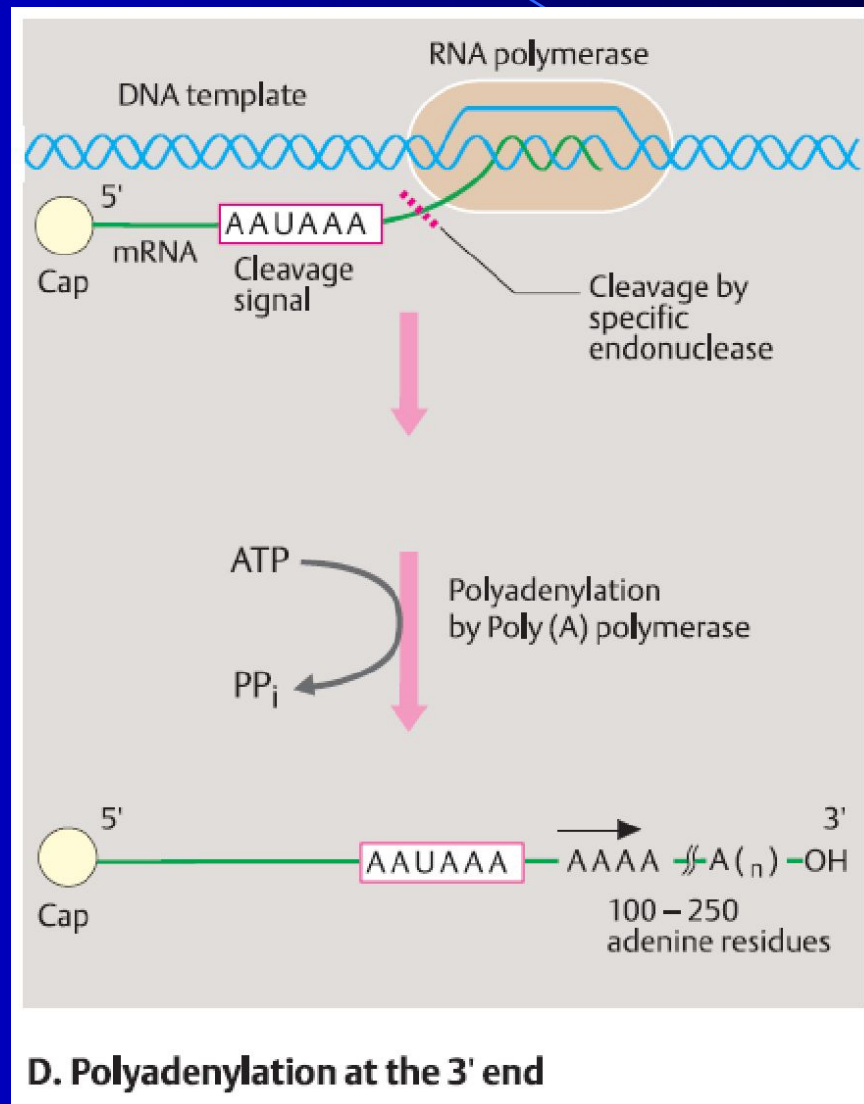
- Метилирование и кэпирование
- Полиаденилирование
- Сплайсинг

# Процессинг



**B. Prototype of a mature eukaryotic mRNA**

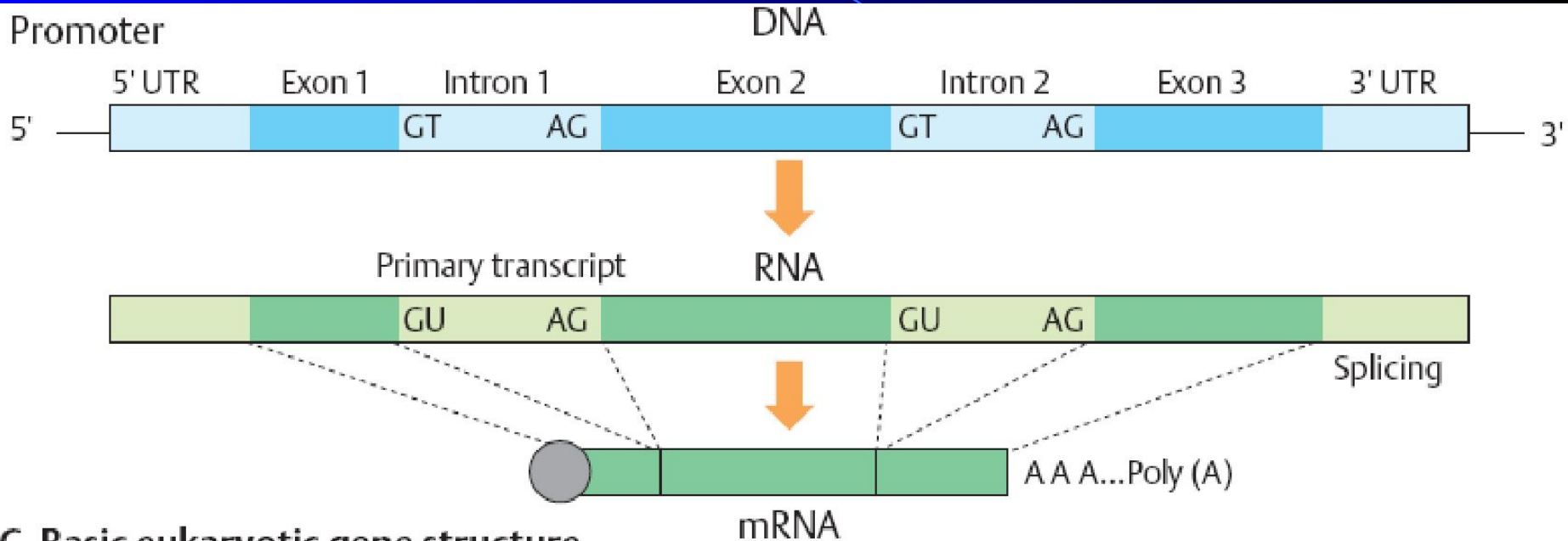
# Полиаденилирование



# Сплайсинг

- Гены имеют мозаичную структуру и состоят из кодирующих участков-экзонов и некодирующих участков-интронов.
- При сплайсинге участки пре-мРНК, соответствующие интронам вырезаются, а синтезированные с экзонов сшиваются (сплайсинг).



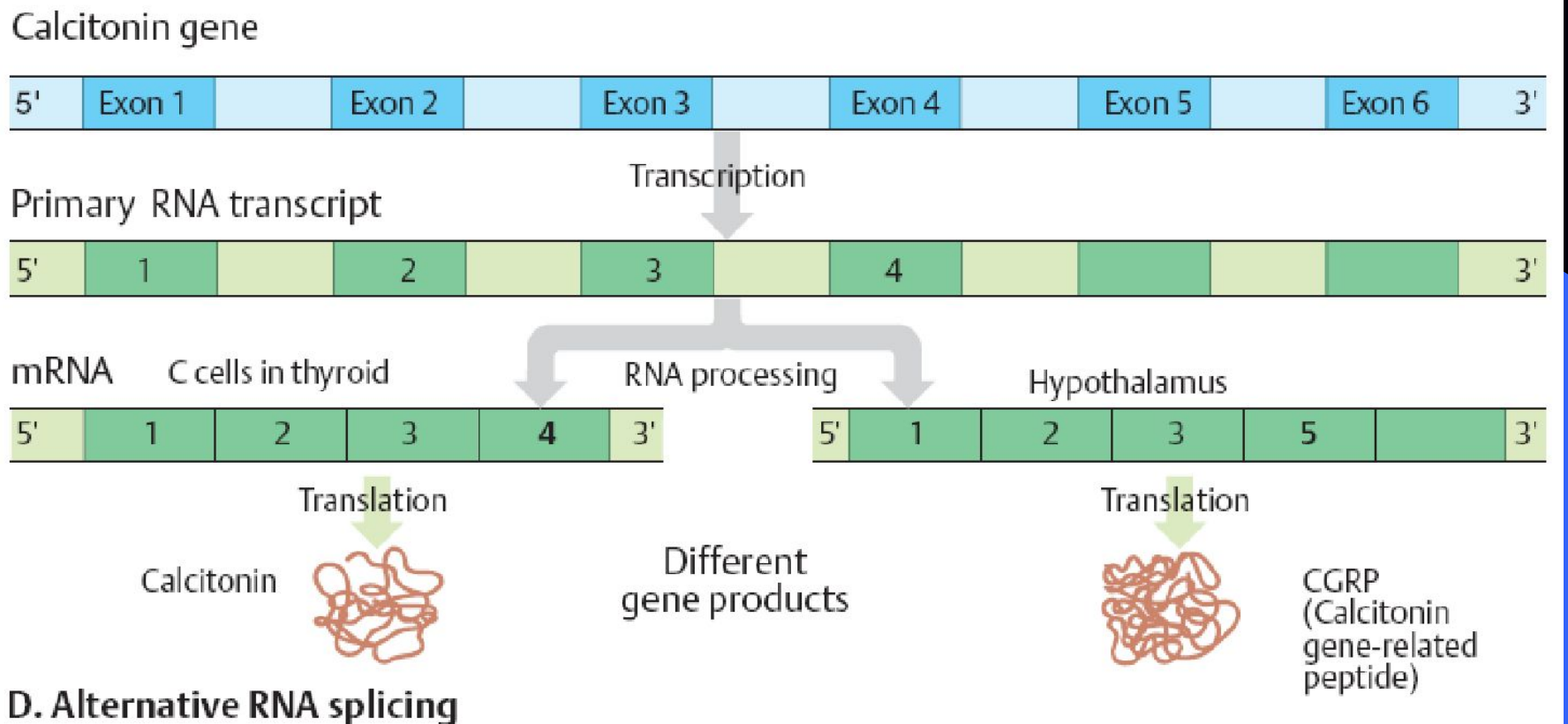


C. Basic eukaryotic gene structure

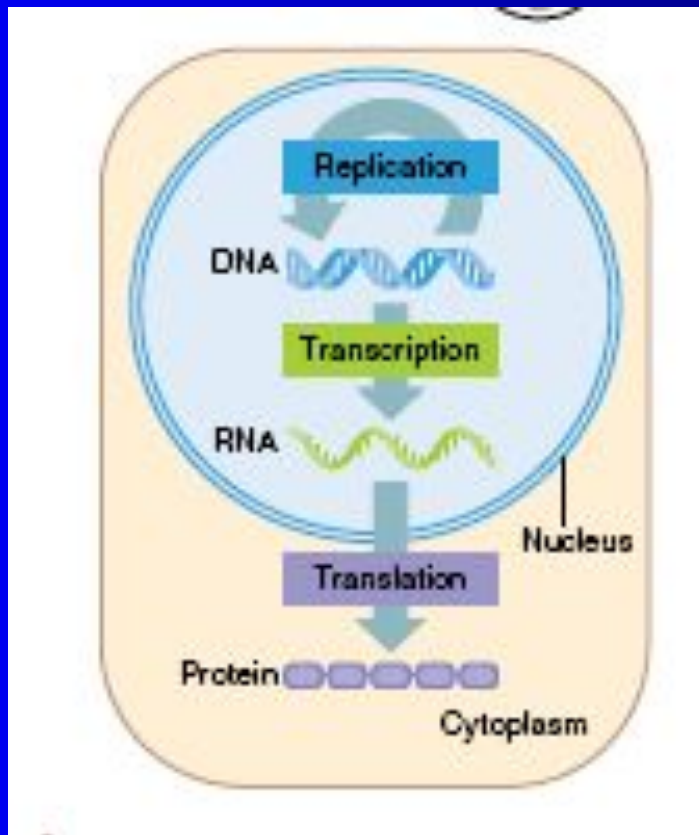
# Альтернативный сплайсинг

- Соединение РНК участков кодирующих экзоны в разных комбинациях с образованием различных зрелых мРНК

# Альтернативный сплайсинг

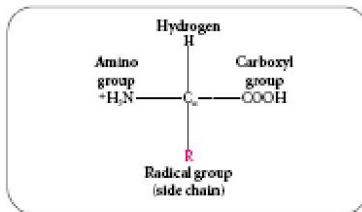


# Трансляция

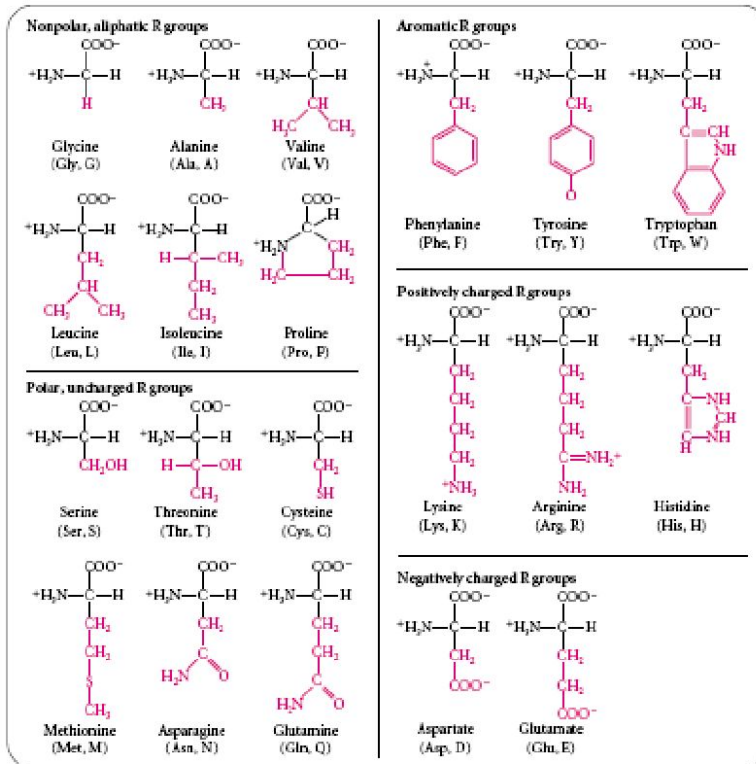


- Передача генетической информации с мРНК на белок
- Заключительный этап передачи генетической информации на пути от ДНК к белку (от генотипа к фенотипу)

# Белки и аминокислоты

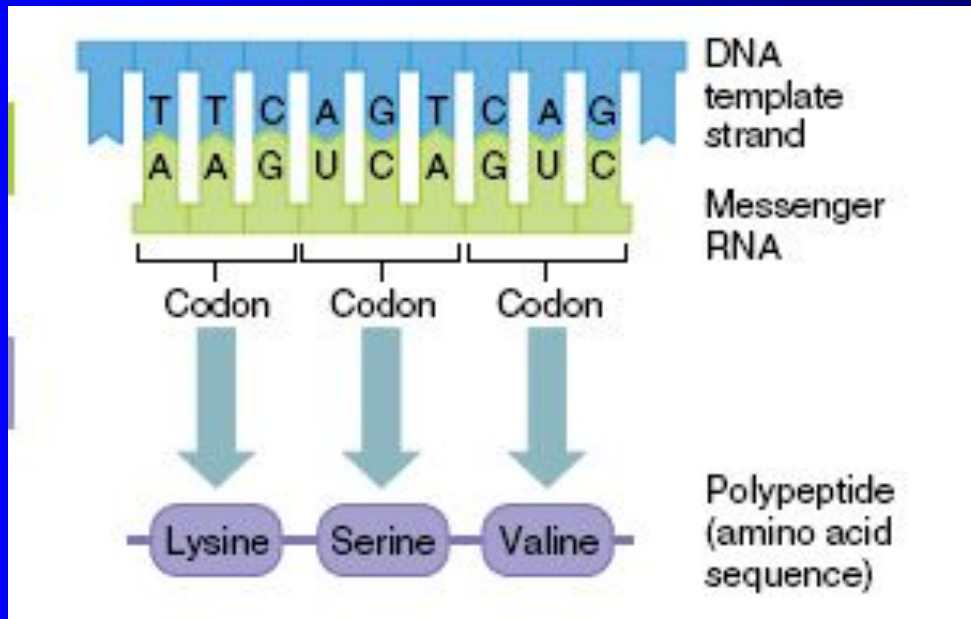


15.5 The common amino acids have similar structures. Each amino acid consists of a central (a) carbon atom attached to: (1) an amino group ( $NH_2^+$ ); (2) a carboxyl group ( $COO^-$ ); (3) a hydrogen atom (H); and (4) a radical group, designated R. In the structures of the 20 common amino acids, the parts in black are common to all amino acids and the parts in red are the R groups.



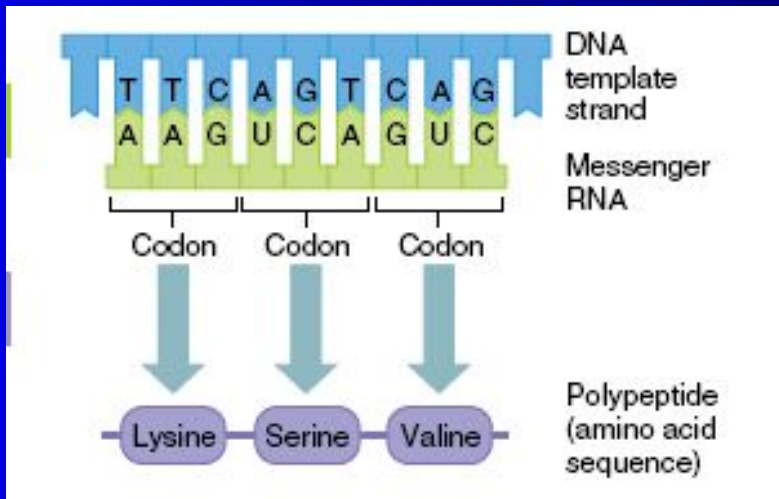
- Все белки состоят из аминокислот
- 20 основных аминокислот в белках

# Генетический код



- Соответствие между нуклеиновой кислотой и аминокислотой

# Генетический код

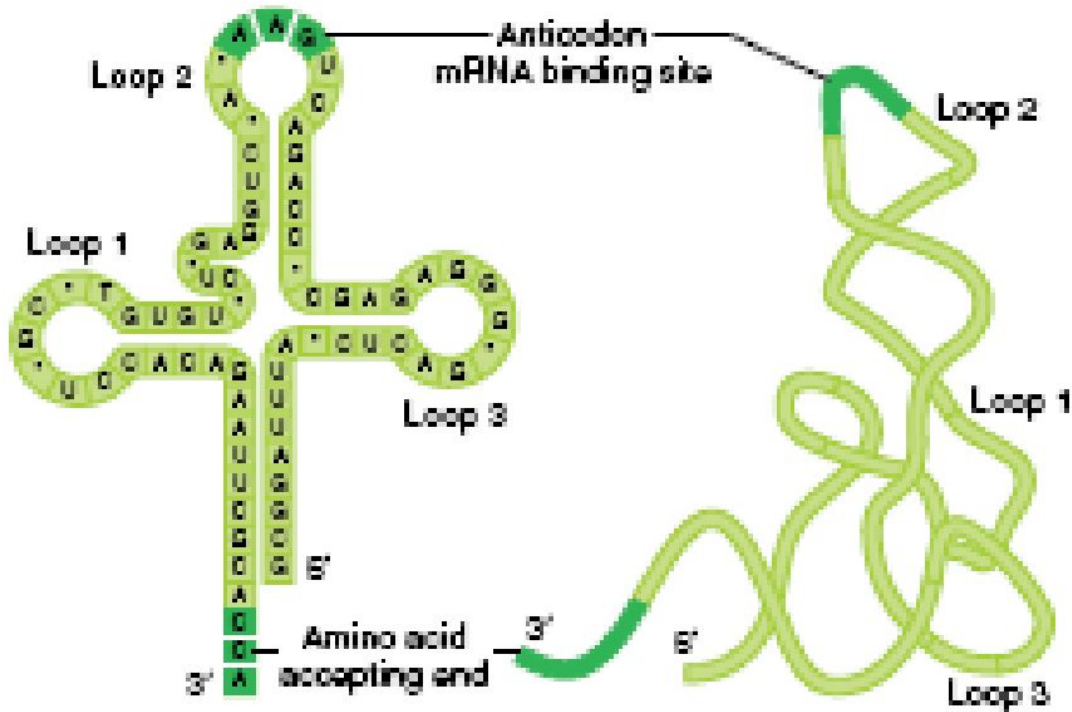


- Триплетный, т.е. одной аминокислоте соответствует три нуклеотида
- Вырожденный, т.е. определенной аминокислоте соответствует более чем один кодон
- Не перекрывающийся
- Универсальный

		Second base					
		U	C	A	G		
U	UUU	Phe	UCU	UAU	Tyr	UGU	Cys
	UUC		UCC	UAC		UGC	
	UUA	Leu	UCA	UAA	Stop	UGA	Stop
	UUG		UUG	UAG	Stop	UGG	Trp
C	CUU		CCU	CAU	His	CGU	
	CUC	Leu	CCC	CAC		CGC	Arg
	CUA		CCA	CAA	Gln	CGA	
	CUG		CCG	CAG		CGG	
A	AUU		ACU	AAU	Asn	AGU	Ser
	AUC	Ile	ACC	AAC		AGC	
	AUA		ACA	AAA	Lys	AGA	Arg
	AUG	Met	ACG	AAG		AGG	
G	GUU		GCU	GAU	Asp	GGU	
	GUC	Val	GCC	GAC		GGC	Gly
	GUA		GCA	GAA	Gln	GGA	
	GUG		GCG	GAG		GGG	

Число кодонов = 64  
 Число аминокислот = 20

# ТРНК

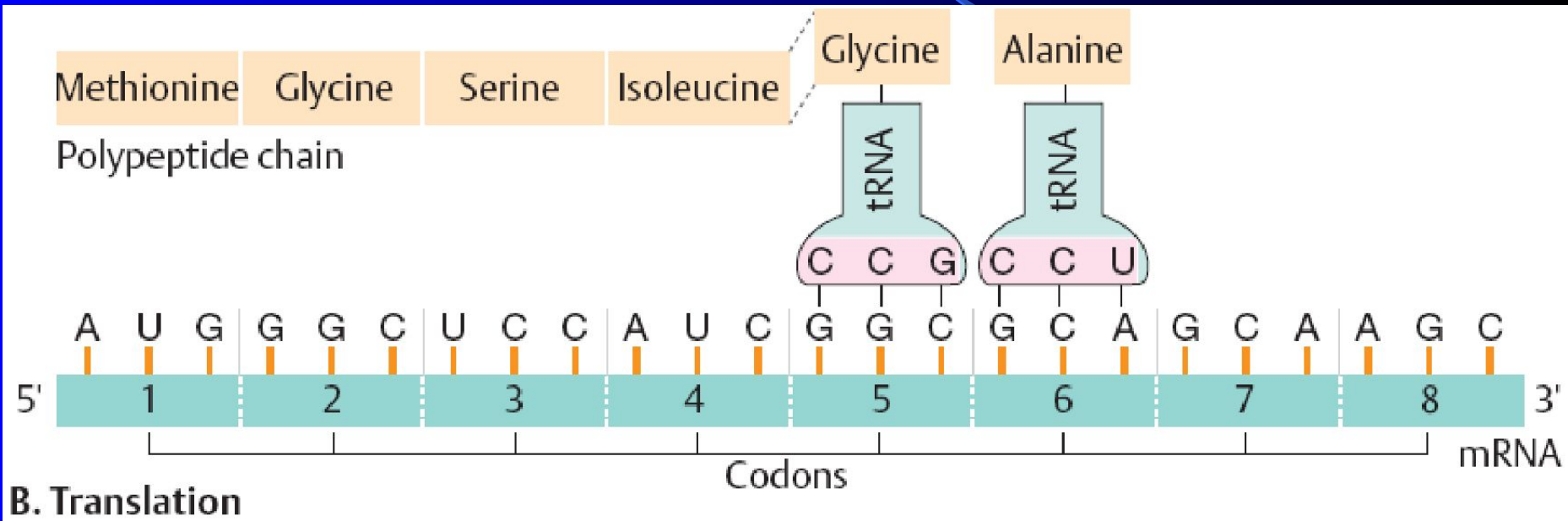


a.

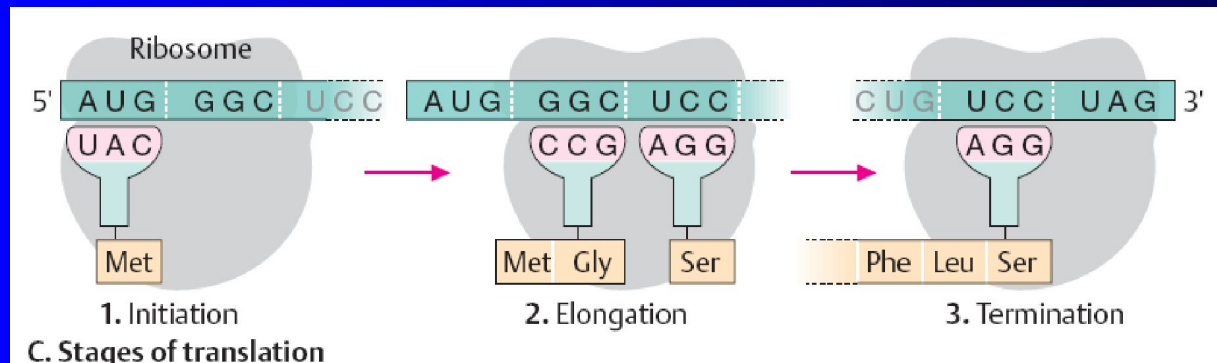
b.

c.



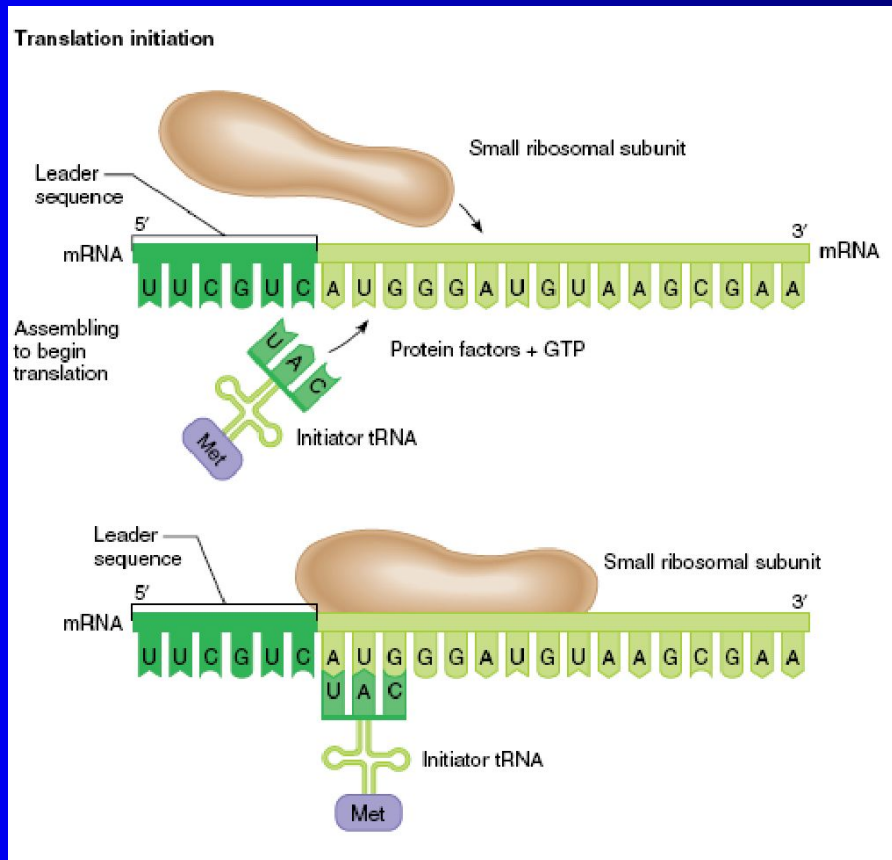


# Трансляция



- Биосинтез белка происходит на рибосомах

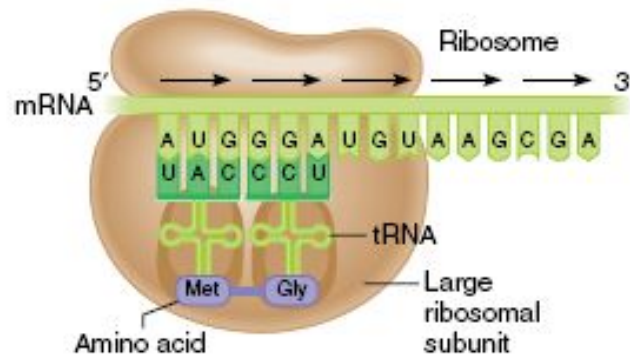
# Инициация трансляции



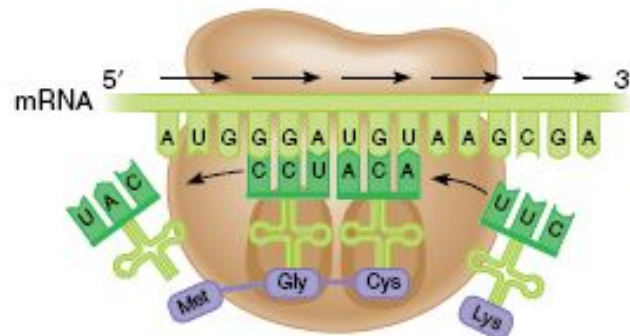
- **AUG** - единственный иницирующий кодон природных эукариотических мРНК
- В качестве инициаторной тРНК, узнающей кодон инициации **AUG**, служит специальная тРНК, имеющая особенности строения, отличающие ее от тРНК мет
- в инициации принимают участие по меньшей мере 11 белковых факторов
- Биосинтез белка начинается с образования комплекса между малой 30S субединицей рибосом, иниц. тРНК и участком транскрибируемой мРНК, содержащим сайт связывания рибосом, который включает в себя иницирующий (как правило, AUG) кодон

# Элонгация трансляции

## TRANSLATION ELONGATION



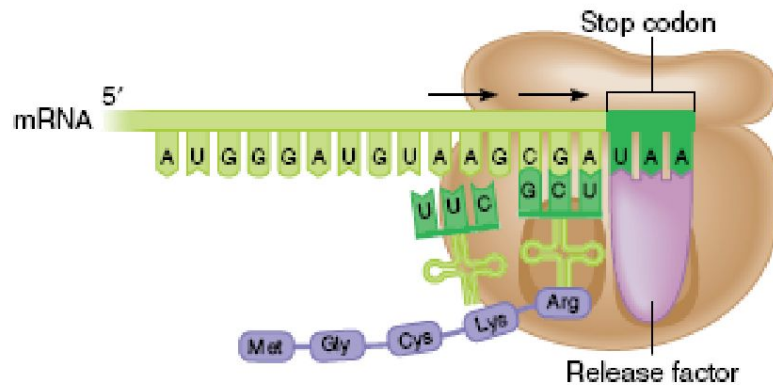
a.



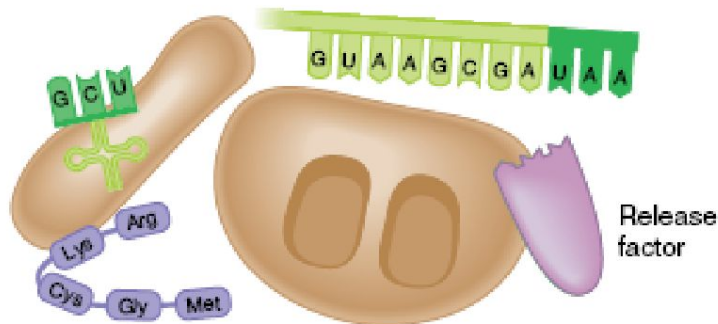
b.

# Терминация трансляции

## TRANSLATION TERMINATION



d. Ribosome reaches stop codon



e. Once stop codon is reached, elements disassemble

- Трансляция terminates после достижения стоп-кодона: UGA, UAG, UAA) (стоп-кодонам нет соответствующих тРНК)

- Геном человека 3.2 биллионов пар нуклеотидов
- 1.5% кодирует белки
- 31,000 генов, кодирующих белки
- Клетки человека производят 100,000 до 200,000 различных белков.

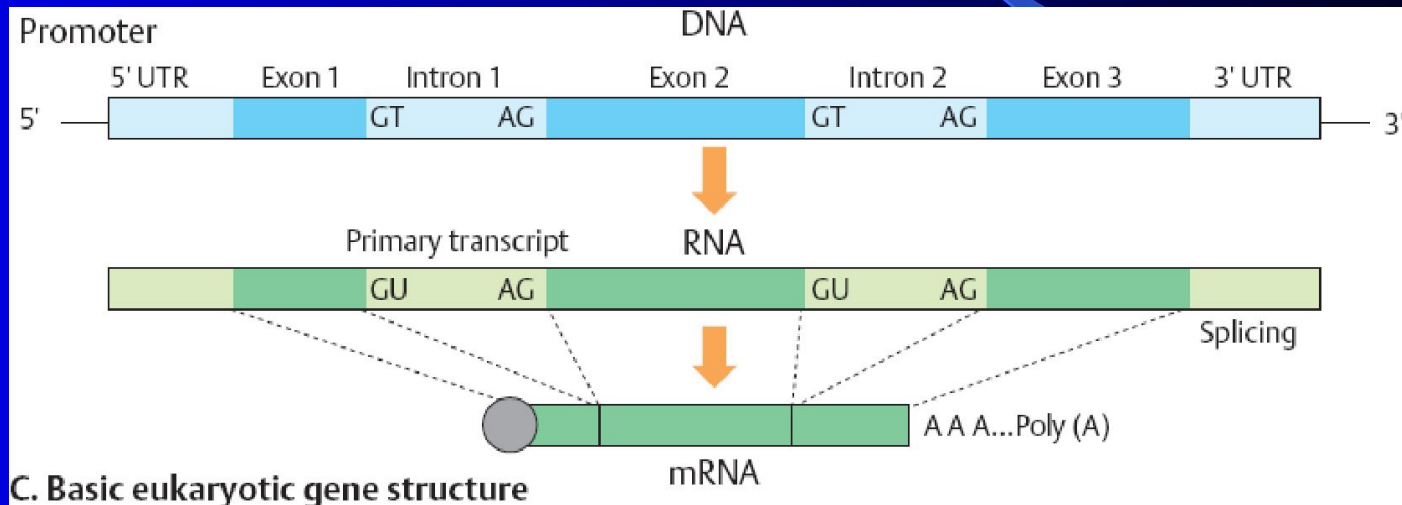


# Ген

- Один ген- один фермент
- Один ген- одна полипептидная цепь
- Один ген- одна мРНК

*Ген-участок ДНК или РНК ( у некоторых вирусов), определяющий линейную последовательность полипептидной цепи или одной молекулы РНК*

# Ген (эукариоты)



- Первый и последний экзоны содержат не транслируемую последовательности (соответственно 5' -UTR и 3' -UTR)
- Кодирующие участки - экзоны
- Не кодирующие участки - интроны



# Структура гена

- Каждый ген характеризуется рядом специфических регуляторных последовательностей ДНК, которые принимают участие в регулировании проявлений гена.
- Регуляторные последовательности могут находиться как в непосредственной близости от гена, (промоторы) так и на расстоянии многих миллионов пар оснований, (энхансеры и супрессоры)
- Таким образом, понятие гена не ограничено только кодирующим участком ДНК, а представляет собой более широкую концепцию, включающую в себя и регуляторные последовательности.

# Регуляция активности генов



# Уровни регуляции активности генов

- На уровне транскрипции
- На уровне РНК (процессинг РНК, стабильность мРНК)
- На уровне трансляции

# Гены

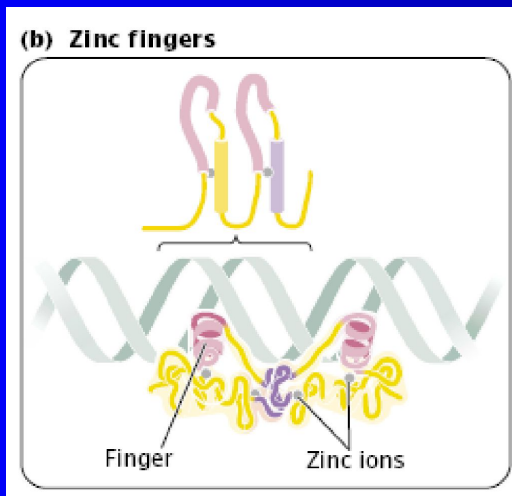
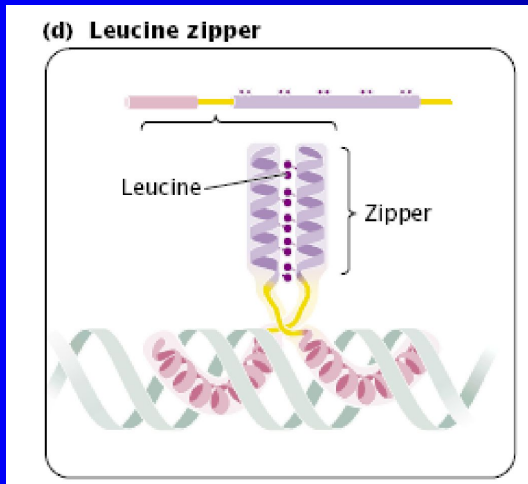
- **Структурные гены** кодируют белки, необходимые для катаболизма или биосинтеза или играют роль структурных белков
  - *(например ферменты и белки экстраклеточного матрикса).*
- **Регуляторные гены** — гены чьи продукты являются как РНК так и белками, которые взаимодействуют с другими последовательностями и влияют на транскрипцию или трансляцию.

*В большинстве случаев продуктами регуляторных генов являются ДНК-связывающие белки.*

# Регуляторные элементы

- Также в геноме существует большое число последовательностей, которые не транскрибируются, но которые необходимы для регуляции других последовательностей – **регуляторные элементы**.
- Эти элементы в большинстве случаев являются местами взаимодействия с регуляторными белками, кодируемыми регуляторными генами

# ДНК-связывающие белки

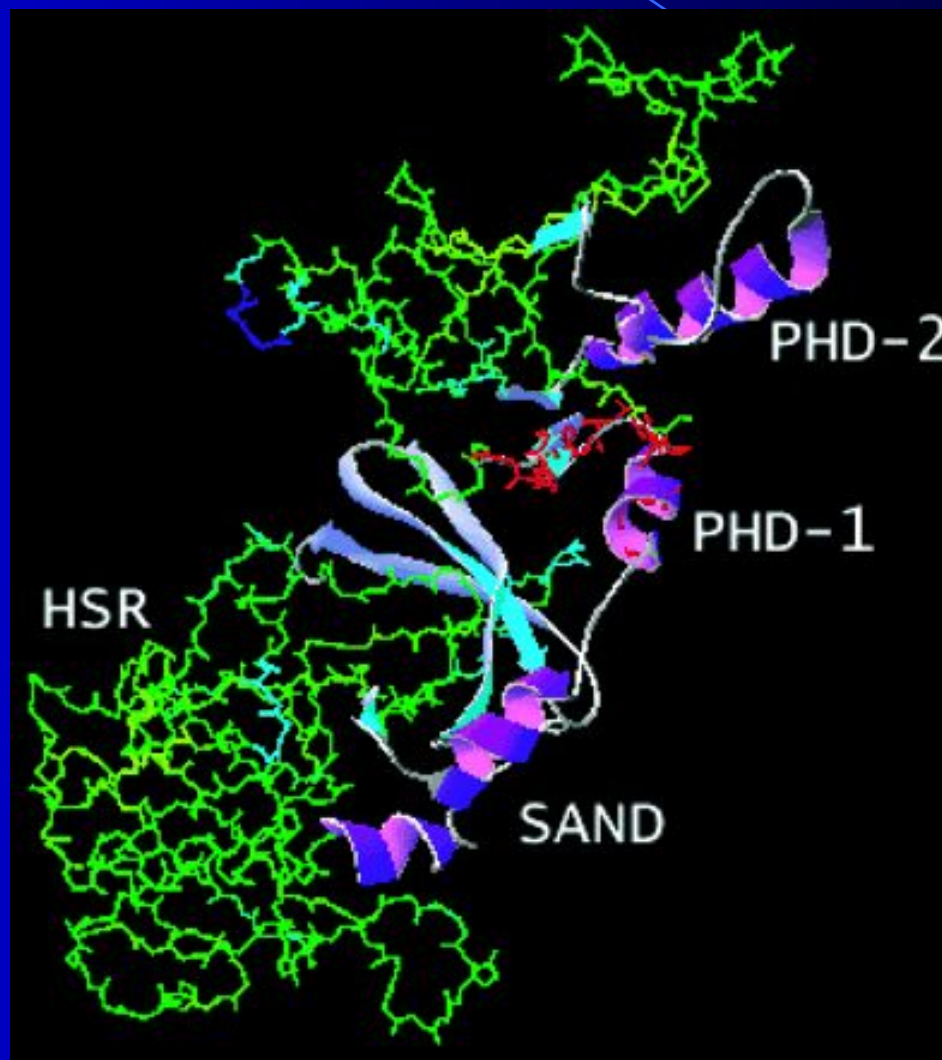


- Эти белки как правило имеют определенные функциональные участки, которые называют **доменами** состоящими из 60-90 аминокислот, которые ответственны за связывание с ДНК. Внутри домена только несколько аминокислот контактирующих с ДНК. Эти аминокислоты (аргинин, лизин, аспарагин) формируют водородные связи с основаниями в ДНК или взаимодействуют с остатком сахара.
- Другие домены этих белков могут взаимодействовать с другими молекулами и другими регуляторными белками. В зависимости от особенностей структуры ДНК-связывающего домена (его внутреннего **мотива**) регуляторные белки разделяют на различные группы (цинковые пальцы, стероидный рецептор, лейциновая застежка-молния и тд. ).

# Аутоиммунный полиграндулярный синдром 1 типа

- Тип наследования- аутосомно-рецессивный тип
- Мутантный ген AIRE, регулирующий аутоиммунитет картирован на хромосоме 21q22.3.
- Дебют заболевания –детский возраст
- Гипопаратиреоз
- Гипертиреоз
- Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность и первичный гипогонадизм
- Инсулинзависимый сахарный диабет
- Кандидоз кожи и слизистых, витилиго
- Аутоиммунный гепатит
- Гнездная алопеция

# Белок AIRE

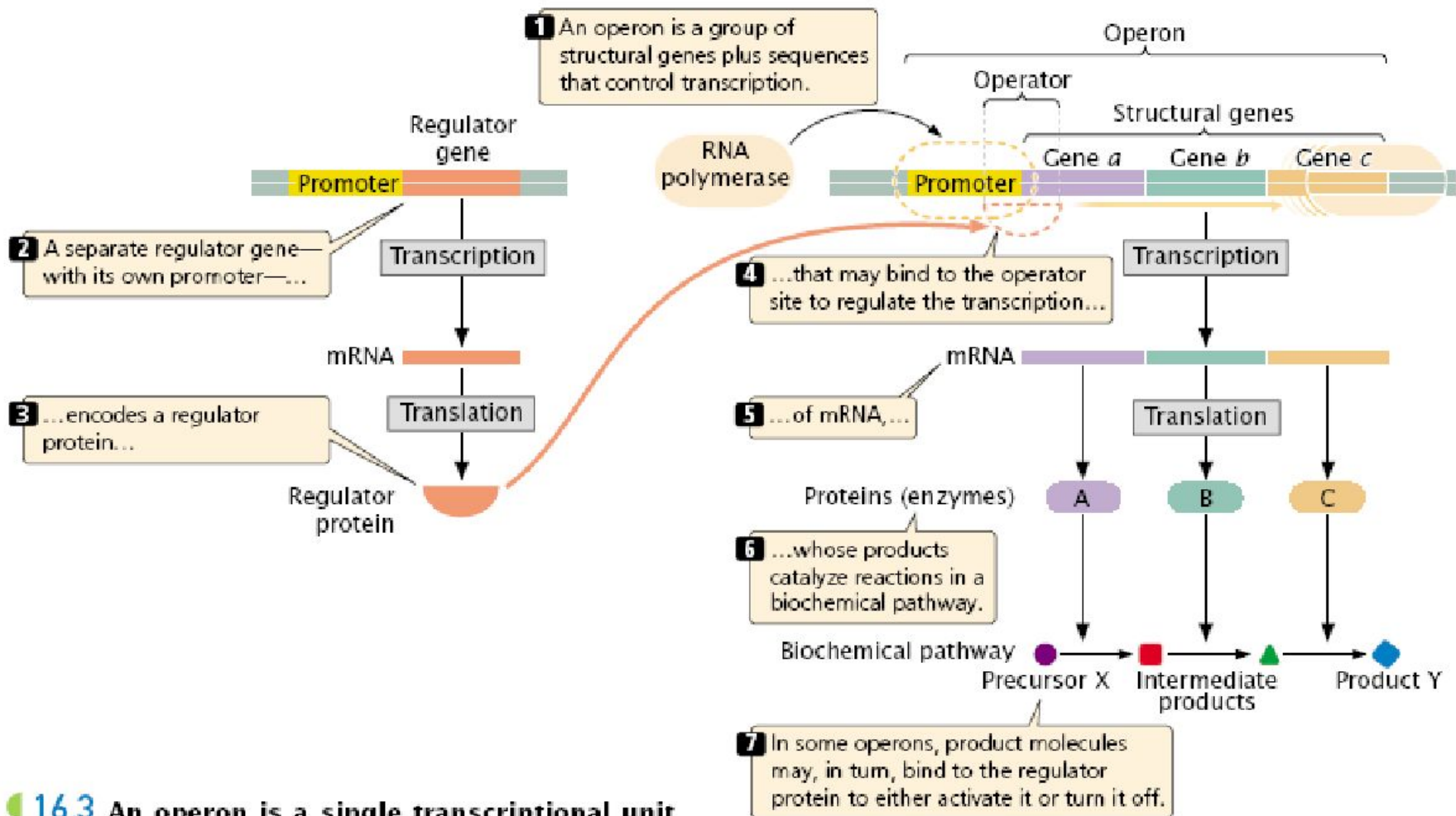




## Белок AIRE (аутоиммунный регулятор)

- Аутоиммунный регулятор связывается с ДНК-последовательностями и регулирует экспрессию генов, необходимых для обучения Т-клеток тимуса (элиминирование аутореактивных Т-клеток)
- При мутациях в этом гене, контроль нарушается и возникают множественные аутоиммунные нарушения в эндокринной системе, печени, ЖКТ.

# Оперон

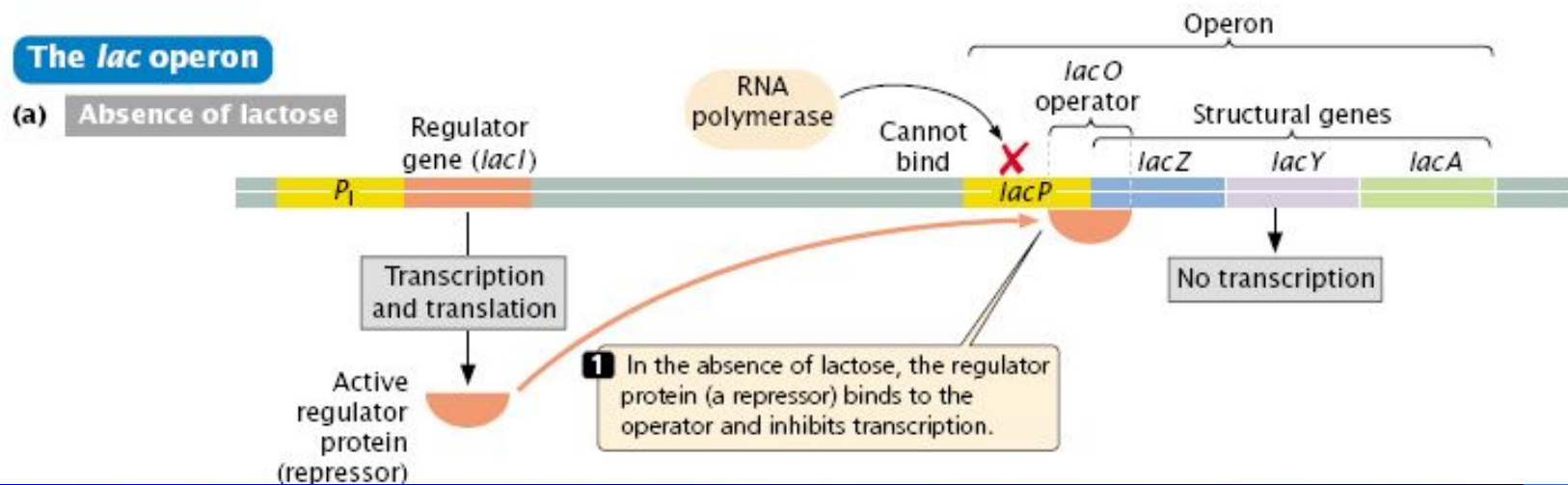


**16.3** An operon is a single transcriptional unit that includes a series of structural genes, a promoter, and an operator.

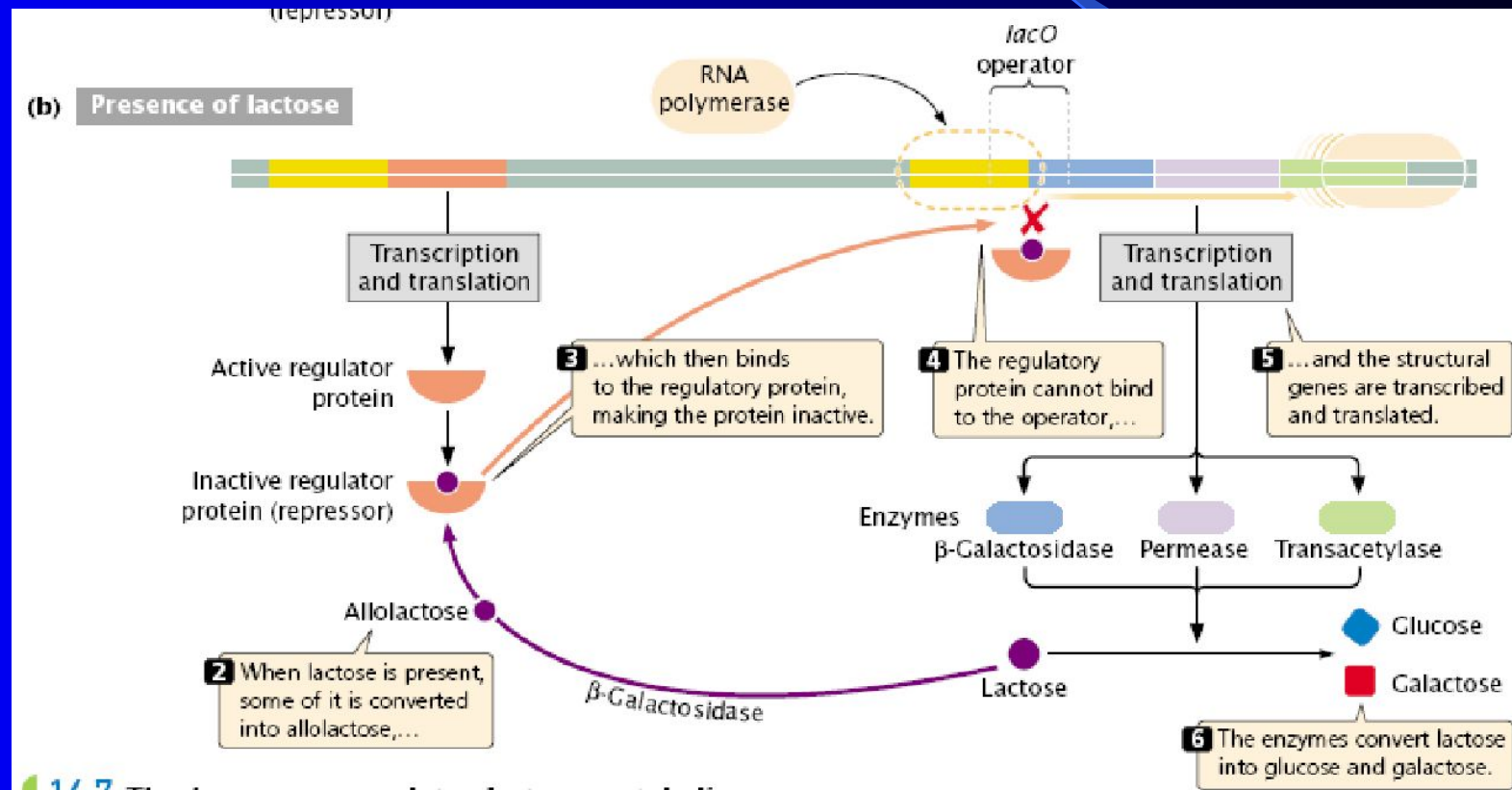
# Оперон

- Функционально-связанные структурные гены, расположенные в виде кластера
- Промотор для структурных генов
- Оператор – область ДНК, с которой связывается продукт регуляторного гена

# Модель оперона генетического контроля метаболизма лактозы



# Модель оперона генетического контроля метаболизма лактозы



16.7 The *lac* operon regulates lactose metabolism.

# РНК-интерференция

- РНК-интерференция (англ. *RNA interference, RNAi*) — процесс подавления экспрессии гена на стадии транскрипции, трансляции, деаденилирования или дегградации мРНК при помощи малых молекул РНК.

# МикроРНК

- МикроРНК кодируются ядерной ДНК растений и животных и вирусной ДНК у некоторых ДНК-содержащих вирусов. МикроРНК участвуют в подавлении активности генов: они комплементарно спариваются с участками мРНК и ингибируют их трансляцию. Кроме того, комплексы микроРНК с мРНК часто быстро расщепляются клеткой.

# микроРНК

- Около 40 % микроРНК кодируются генами, лежащими в интронах и небелоккодирующих генах, а в некоторых случаях даже в экзонах длинных небелоккодирующих генов