

**Тема: Структурно-
функциональная
организация
наследственного материала.**

- **ген** — это участок молекулы ДНК, дающий информацию о синтезе определенного полипептида или нуклеиновой кислоты.
- **генотип** - набор генов организма, которые он получает от своих родителей
- **геном** — содержание генов в гаплоидном наборе хромосом
- **фенотип** - совокупность всех внешних и внутренних признаков организма, развивающихся на основе генотипа под воздействием факторов среды
- **фен** — отдельный признак, определяемый одним геном.

- Ген является дискретной единицей.
- При выполнении основной функции — программировании синтеза белка — ген выступает как целостная единица, изменение которой вызывает перестройку структуры белковой молекулы. Это *цисстрон*. По величине он примерно равен гену.
- Дискретность гена заключается в наличии у него субъективных единиц. Элементарная единица изменчивости гена, единица мутации, названа *мутоном*, а единица рекомбинации (обмен участками гомологичных хромосом в профазе мейоза I) — *реконом*. Минимальные размеры мутона и рекона равны одной паре нуклеотидов.
- В настоящее время элементарной структурной единицей гена считают пару нуклеотидов, а функциональной — кодон.

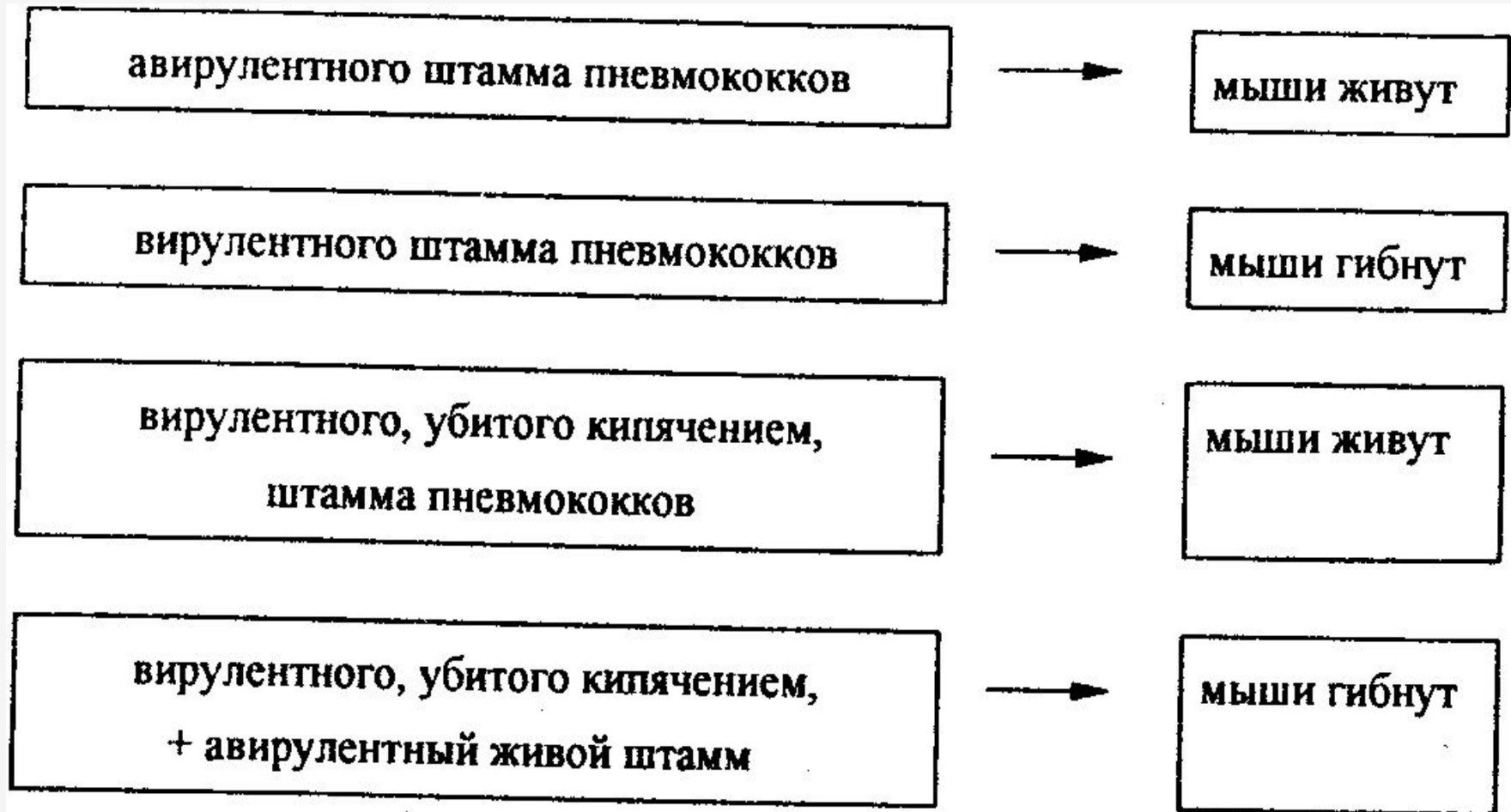
**Доказательства роли ДНК в
передаче наследственной
информации.**

Трансформация

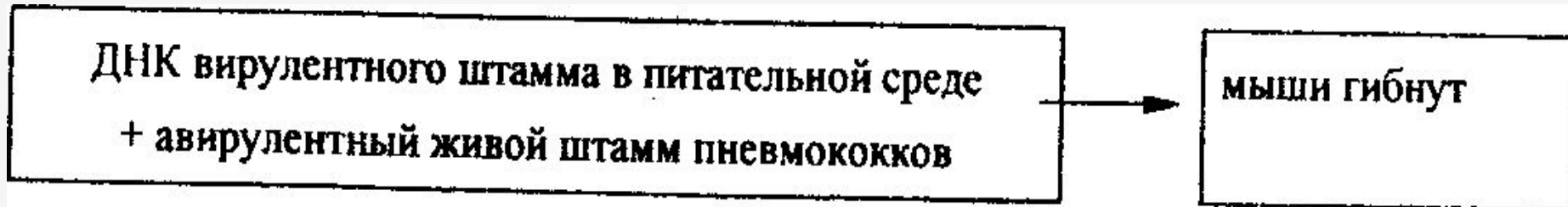
- *Трансформация* — это способность одного штамма бактерий встраивать участки молекулы ДНК другого штамма и приобретать при этом свойства последнего.
- В 1928 г. Ф. Гриффит обнаружил у пневмококков явление трансформации (преобразование свойств бактерий). Он показал, что клетки неvirulentных штаммов бактерий (шероховатые без капсул) приобретают свойства virulentных (гладких с капсулами) штаммов, убитых нагреванием.

Схема опытов по трансформации Ф. Гриффитса

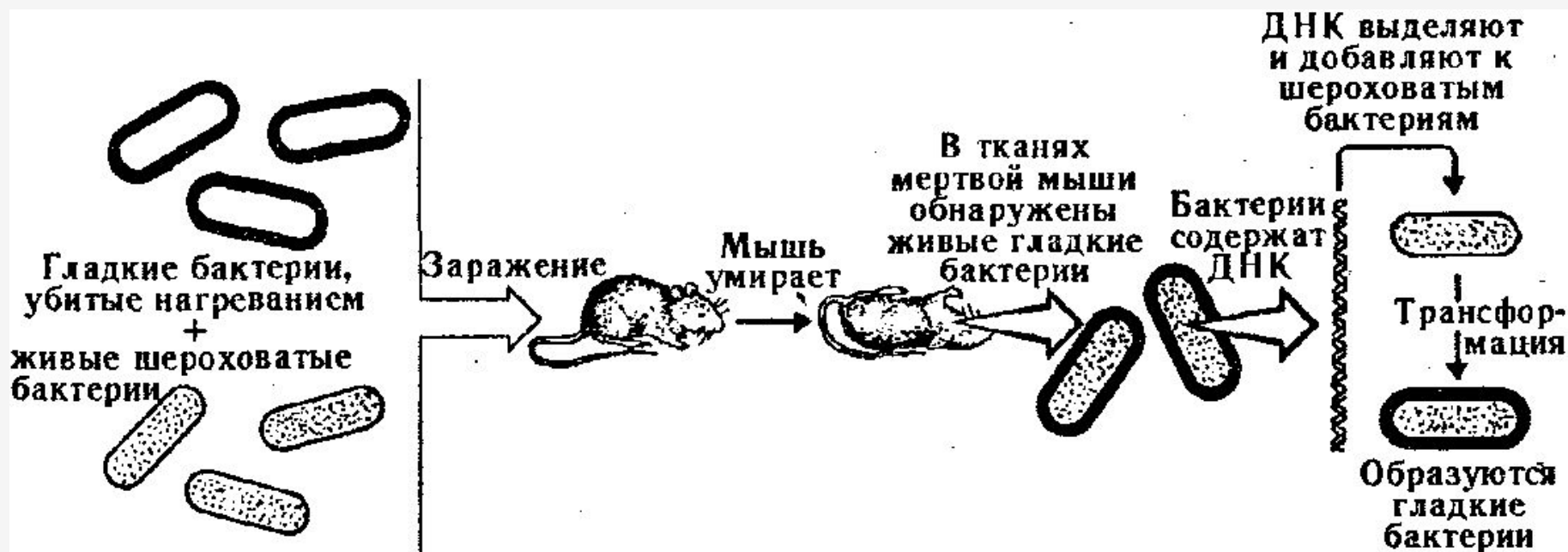
- Введение мышам:



- В результате анализа опытов было высказано предположение, что свойство вирулентности от одного штамма пневмококков к другому передают фрагменты молекулы ДНК.
- В 1944 г. О. Эйвери, К. МакЛеод и М. МакКартти подтвердили это предположение на более высоком методическом уровне. Из вирулентного штамма была выделена ДНК, которая в питательной среде была добавлена к авирулентному живому штамму пневмококка (шероховатым бактериям). При последующем введении этих пневмококков мышам происходила гибель мышей.

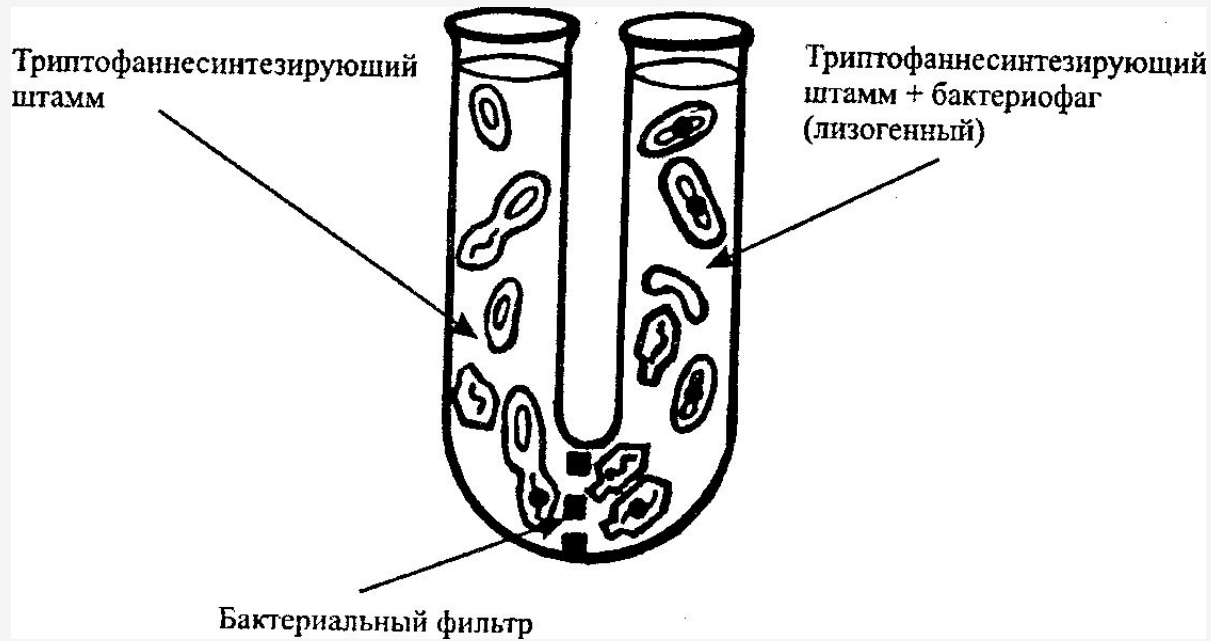


Трансформирующий фактор — это ДНК.



Трансдукция.

- Трансдукция — это способность бактериофагов переносить фрагменты ДНК от одного штамма бактерий к другому и передавать соответствующие свойства.
- В 1952 г. Н. Циндер и Дж. Ледерберг описали явление трансдукции.
- Рис. Схема опытов по трансдукции



- Еще одним доказательством того, что нуклеиновые кислоты, а не белки, являются носителями генетической информации, были опыты Х. Френкель-Конрата (1950) с вирусом табачной мозаики (ВТМ).
- При введении в растение табака:

белка вирулентного штамма вируса табачной мозаики	→	нет заболевания
РНК вирулентного штамма вируса табачной мозаики	→	развивается заболевание
белка вирулентного штамма вируса + РНК авирулентного	→	нет заболевания
белка авирулентного штамма вируса + РНК вирулентного	→	развивается заболевание

Химическая организация гена

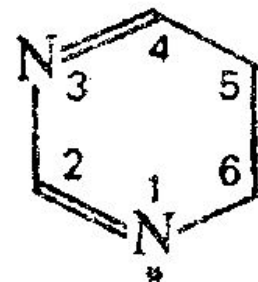
- Нуклеиновые кислоты являются макромолекулами, т. е. отличаются большой молекулярной массой.
- Это полимеры, состоящие из мономеров — *нуклеотидов*.
- В молекуле нуклеотида 3 компонента: *сахар, фосфат и азотистое основание* (пурин или пиримидин).
- Сахар, входящий в состав нуклеотида, представляет собой пентозу, т.е. содержит пять углеродных атомов.
- Азотистое основание может относиться к классу пуринов или к классу пиримидинов.
- Пурины – это аденин (А) и гуанин (Г), а пиримидины – цитозин (Ц) и тимин (Т) или урацил (У). В молекуле пуринов имеется два кольца, а в молекуле пиримидинов – одно.

Компоненты нуклеотидов

Основания



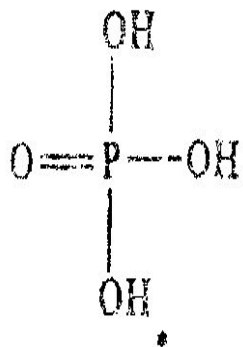
Пури́н —
два кольца



Пирими́дин —
одно кольцо

* Связь с сахаром

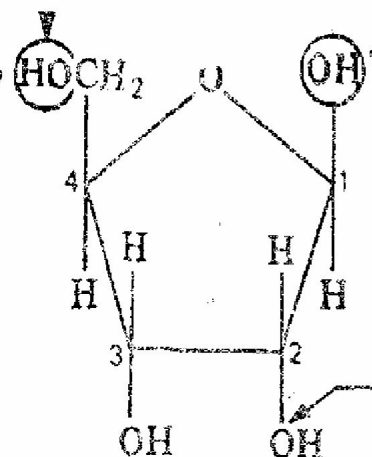
Фосфорная кислота



* Место присоединения сахара

Рибоза

5С-сахар



▼ Место присоединения фосфата

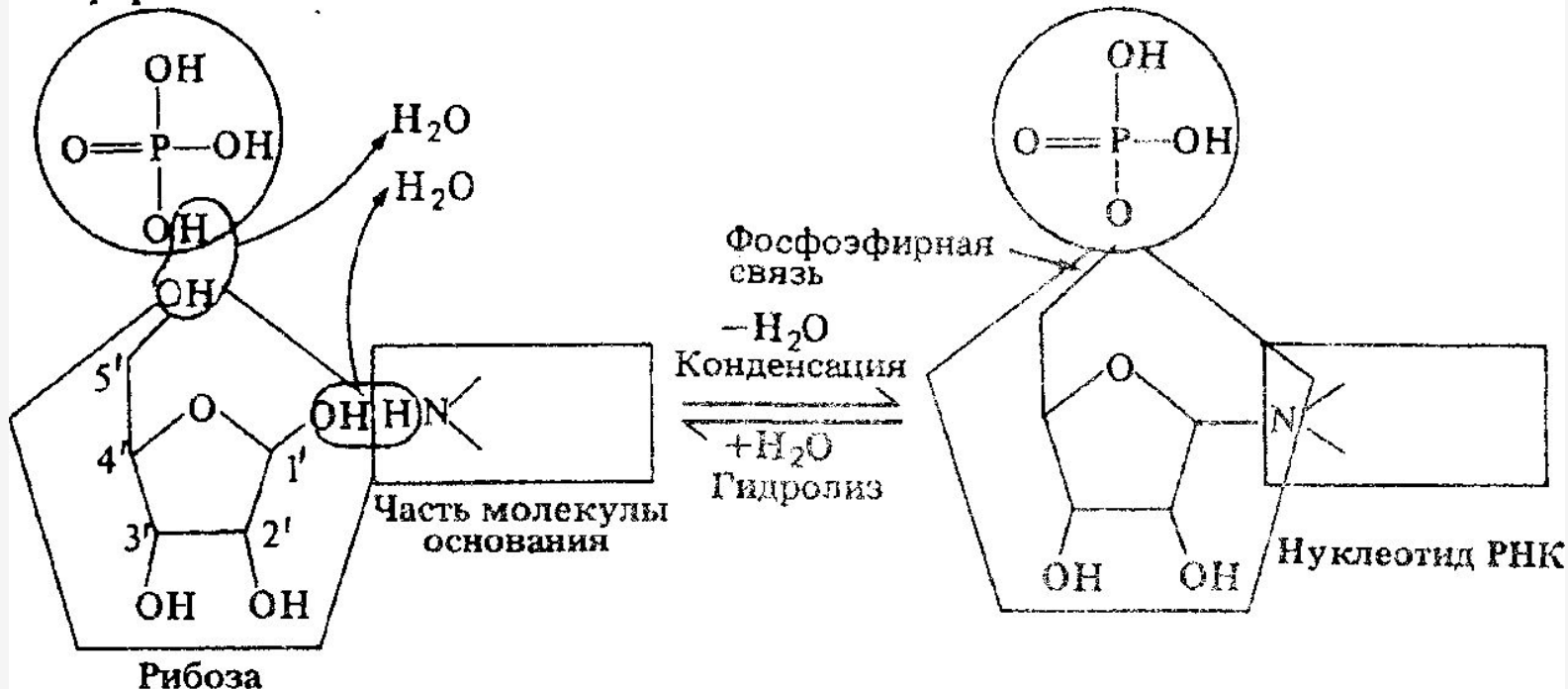
* Место присоединения основания

В дезоксирибозе этот кислород удален

Схема образования нуклеотида

- К первому атому углерода в молекуле пентозы С-1' присоединяется азотистое основание (аденин, гуанин, цитозин, тимин или урацил), а к пятому атому углерода С-5' с помощью эфирной связи — фосфат; у третьего атома углерода С-3' всегда имеется гидроксильная группа — ОН.

Фосфорная кислота



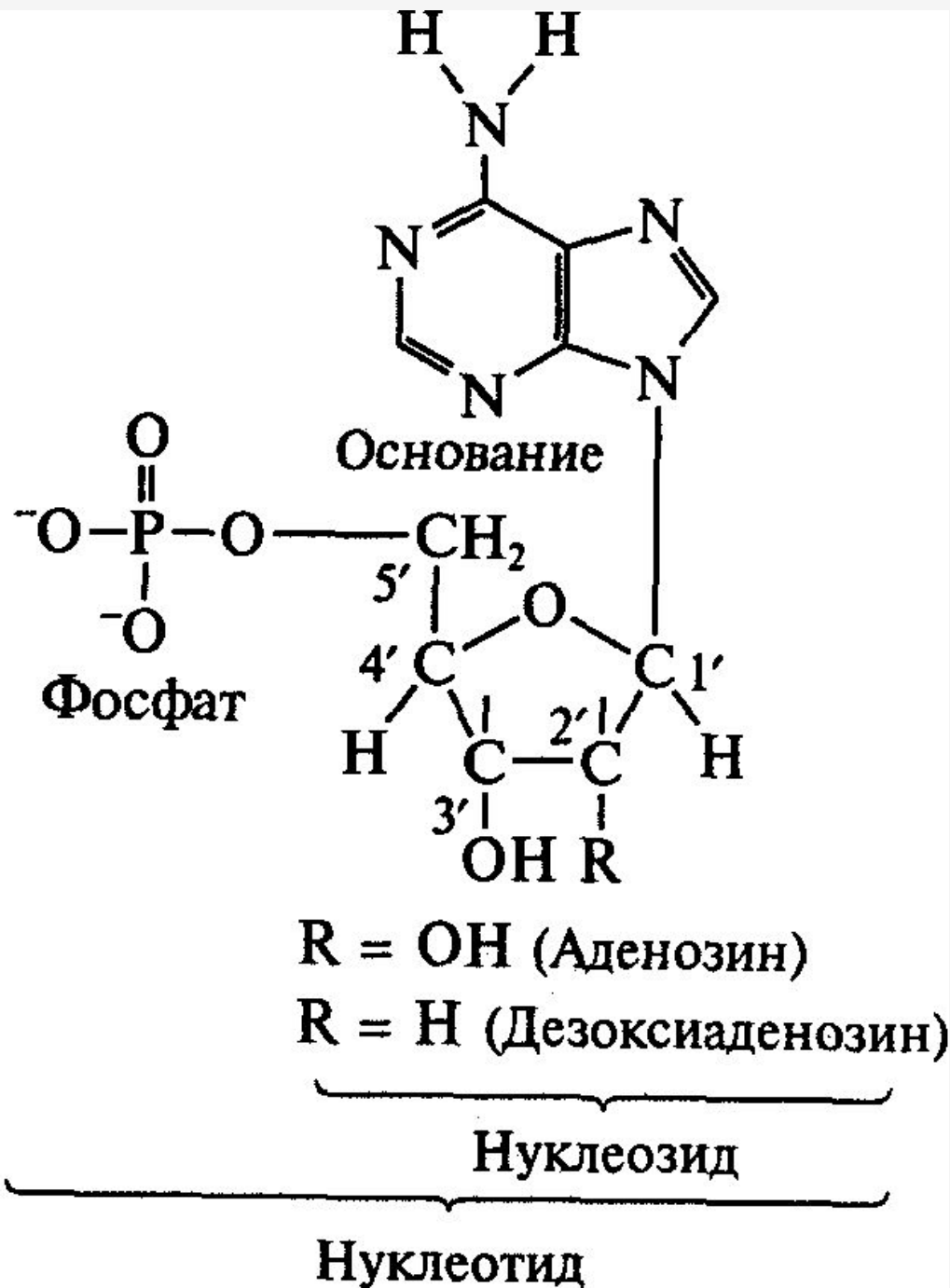
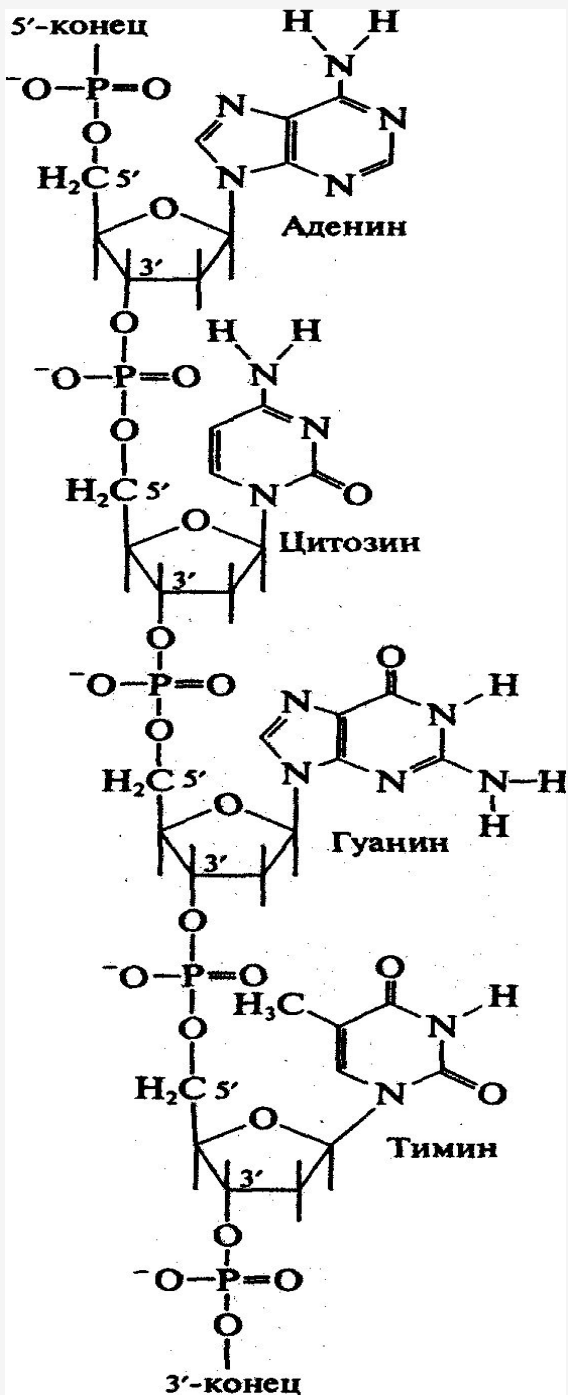


Схема строения
нуклеотида



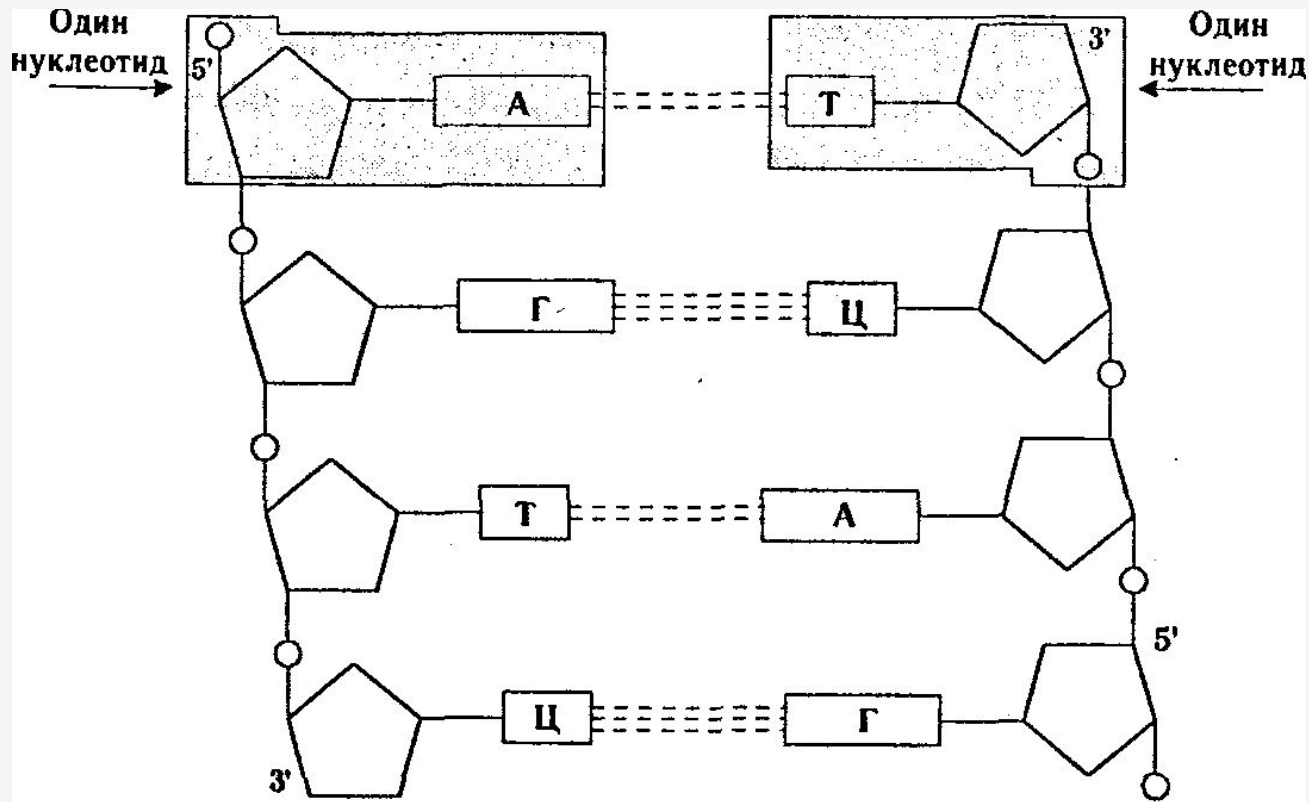
- Связь между нуклеотидами в полинуклеотидной цепи ДНК (полидезоксирибонуклеотид)
- Соединение нуклеотидов в макромолекулу нуклеиновой кислоты происходит путем взаимодействия фосфата одного нуклеотида с гидроксильной группой другого так, что между ними устанавливается *фосфодиэфирная связь*

Структура ДНК

- ДНК состоит из нуклеотидов, в состав которых входят сахар — дезоксирибоза, фосфат и одно из азотистых оснований — пурин (аденин или гуанин) либо пиримидин (тимин или цитозин).
- В разработке модели ДНК важную роль сыграли наблюдения Чаргаффа (1949) о том, что количественные отношения гуанина всегда равны содержанию цитозина, а содержание аденина соответствует содержанию тимина. Это положение было названо «правило Чаргаффа»:
- $A=T$; $G=C$ или $A+G / C+T = 1$
- т.е. пропорция пуриновых и пиримидиновых оснований всегда равная.
- Чаргаффом для характеристики нуклеотидного состава ДНК был предложен коэффициент специфичности, учитывающий долю гуанин-цитозиновых пар:

$$\frac{G+C}{A+T} \text{ или } \left[\frac{G+C}{A+T+G+C} \right] \times 100\%.$$

- Трехмерная модель ДНК была предложенной в 1953 г. американским биофизиком Дж. Уотсоном и английским биофизиком и генетиком Ф. Криком.
- Молекула ДНК включает две полинуклеотидные цепи, связанные между собой водородными связями между их азотистыми основаниями по **принципу комплементарности**. Аденин одной цепи соединяется двумя водородными связями с тимином другой цепи, а между гуанином и цитозином разных цепей образуются три водородные связи. Структура одной нити определяет последовательность нуклеотидов в другой. Такое соединение азотистых оснований обеспечивает прочную связь двух цепей и сохранение равного расстояния между ними на всем протяжении.
- Другой **принцип** объединения двух полинуклеотидных цепей в молекуле ДНК - **антипараллельность**: 5'-конец одной цепи соединяется с 3'-концом другой, и наоборот.



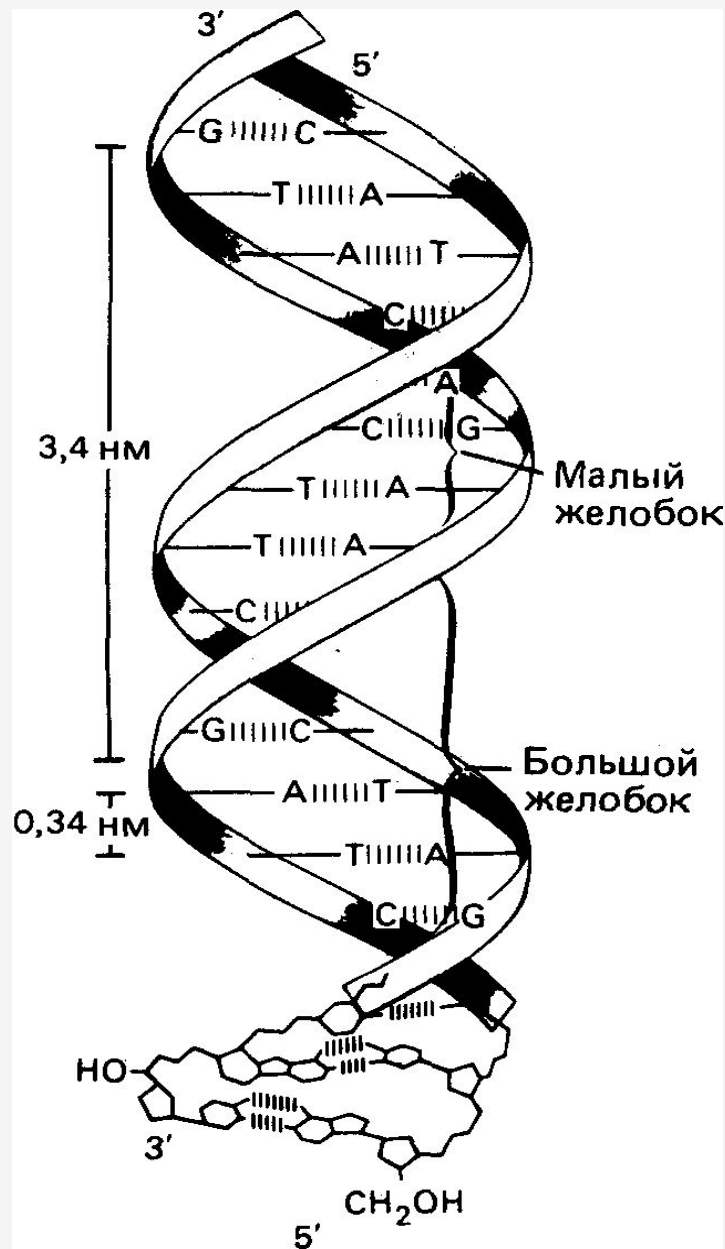
Сахаро-фосфатный остов Пары комплементарных оснований Сахаро-фосфатный остов
 Одна полинуклеотидная цепь Н-связь Одна полинуклеотидная цепь

○ Фосфат

 Дезоксирибоза (сахар)

А (аденин) }
 Г (гуанин) } Два кольца
 Т (тимин) }
 Ц (цитозин) } Два кольца

— — — — — Водородные связи



- Схематическое изображение В-формы двойной спирали ДНК. Видны большой и малый желобки. Указаны расстояние между ближайшими парами оснований и шаг спирали.
- Молекула ДНК, состоящая из двух цепей, образует спираль, закрученную вокруг собственной оси. Диаметр спирали составляет 2 нм, длина шага — 3,4 нм. В каждый виток входит 10 пар нуклеотидов. 10 пар оснований составляют полный оборот 360° , следовательно, каждая пара оснований повернута на 36 градусов вокруг спирали относительно следующей пары

Структурные свойства некоторых типов ДНК

Тип спирали	Число пар оснований на виток	Угол вращения одной пары, градусы	Расстояние между парами в Å 10^{-9}	Диаметр спирали Å 10^{-9}	Направление спирали
A	11	+ 32,7	2,56	23	правая
B	10	+ 36,0	3,38	19	правая
C	9,3	+ 38,6	3,32	19	правая
Z	12	-30,0	3,71	18	правая и левая

Строение и функции РНК

РНК — рибонуклеиновая кислота отличается от ДНК:

- - углеводом РНК, к которому присоединяются пуриновые или пиримидиновые основания и фосфатные группы, является ***рибоза***;
- - в состав РНК, как и в состав ДНК, входят азотистые основания аденин, гуанин и цитозин. Но РНК не содержит тимина, его место в молекуле РНК занимает урацил;
- - РНК — одноцепочечная молекула;
- - так как молекула РНК одноцепочечная, то правило Чаргаффа, установленное для ДНК, может не выполняться по равенству содержания оснований.

Рибонуклеиновые кислоты (РНК) в клетках про- и эукариот бывают трех основных видов: матричные РНК (мРНК), рибосомные РНК (рРНК) и транспортные РНК (тРНК).

Матричные РНК (информационная РНК)

выполняют функцию матриц белкового синтеза.

- В ядре клеток эукариот содержится РНК четвертого типа гетерогенная ядерная РНК (гяРНК), которая является точной копией (транскриптом) соответствующей ДНК.
- Процесс транскрипции осуществляется в ядре на ДНК, гяРНК после созревания будет служить матрицей для синтеза белка в цитоплазме.

Молекулы тРНК узнают в цитоплазме соответствующий триплет (кодон в мРНК) и переносят нужную аминокислоту к растущей полипептидной цепи.

Молекула тРНК содержит около 75 нуклеотидов, ковалентно связанных друг с другом в линейную цепочку. Иногда эту структуру называют «клеверным листом», конфигурация которого возникает благодаря нескольким внутрицепочечным комплементарным участкам.

- Молекулы всех видов тРНК имеют 4 основных плеча.
- *Акцепторное плечо* заканчивается последовательностью АЦЦ (5'—3'). Через 3' происходит связывание с карбоксильной группой аминокислоты.
- Остальные плечи тоже состоят из стеблей, образованных комплементарными парами оснований и петель из неспаренных оснований.
- *Антикодонное плечо* узнает нуклеотидный триплет (кодон).

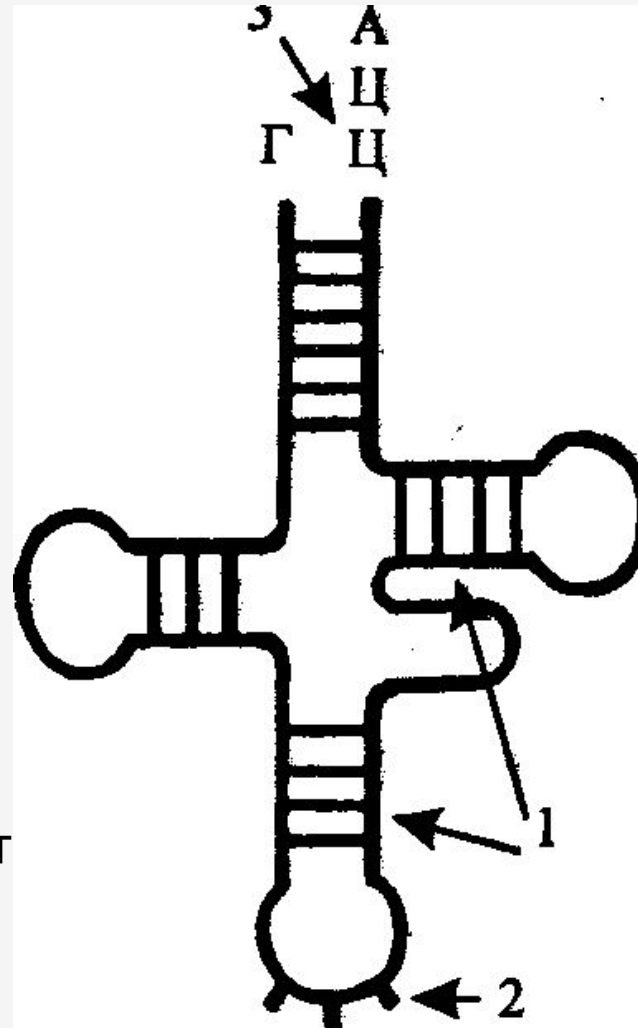
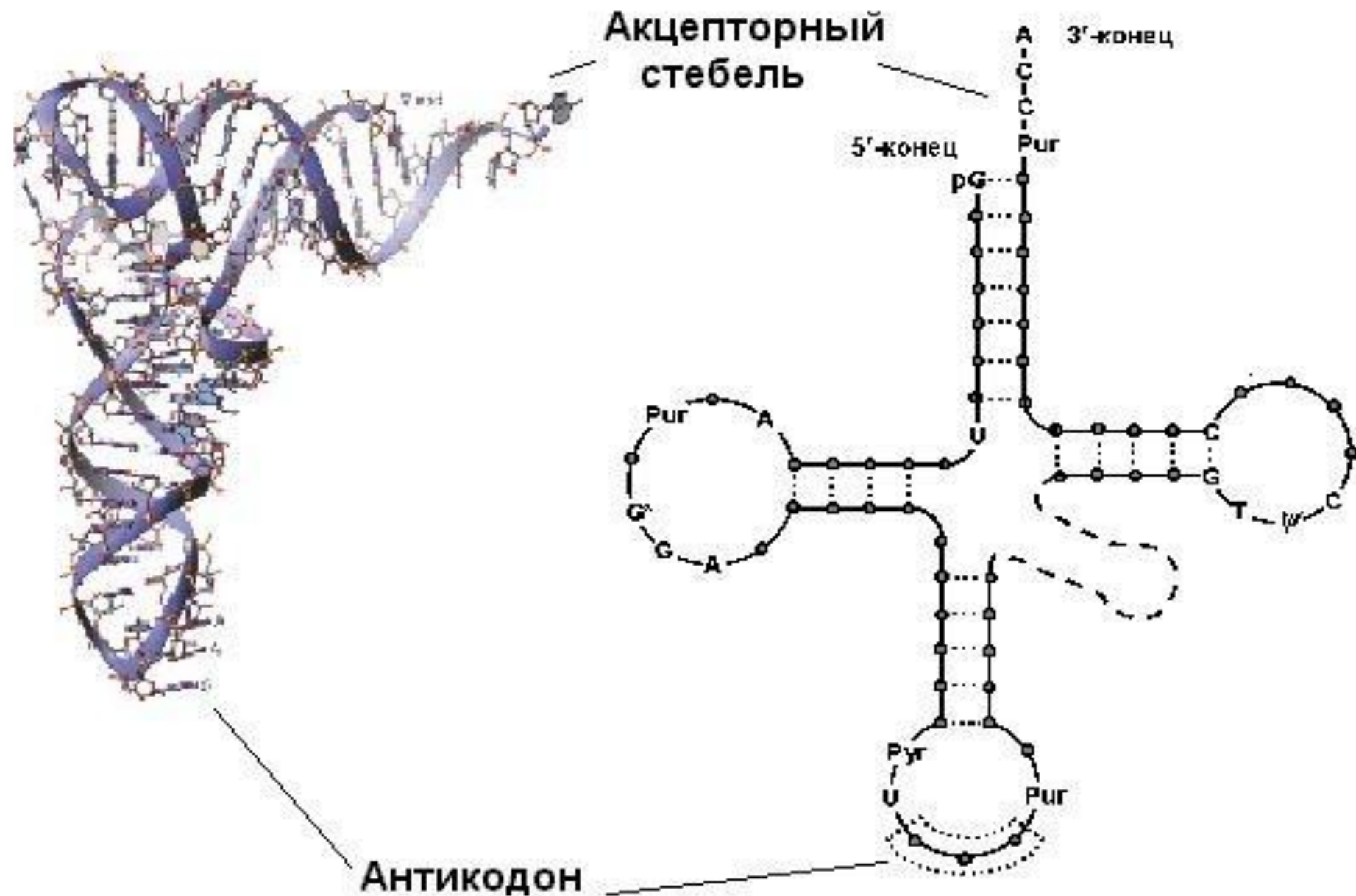


Схема строения транспортной РНК: 1 — водородные связи, 2 — антикодон, 3 — место прикрепления аминокислоты

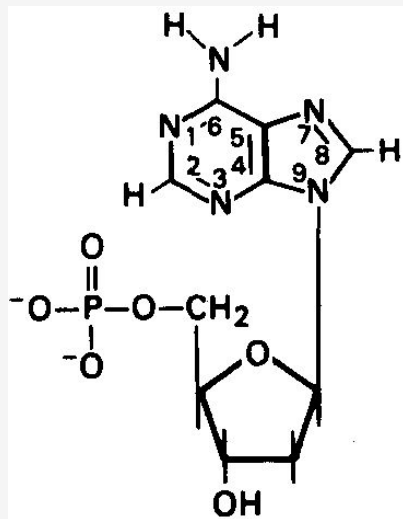
СТРУКТУРА тРНК



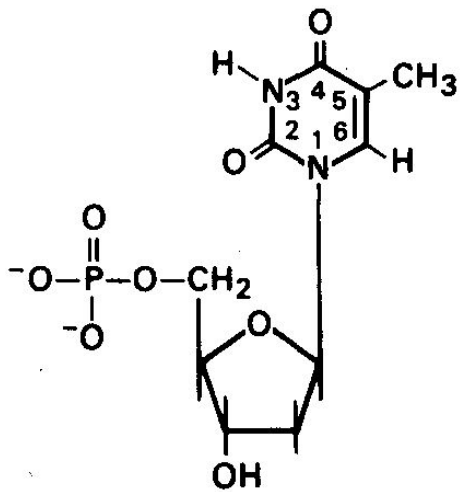
Рибосомальные РНК с белками образуют рибосомы. Рибосома состоит из большой и малой субъединиц. Для эукариот рибосома состоит из большой субъединицы с молекулярной массой $2,8 \times 10^6$ (60S) и малой, имеющей молекулярную массу $1,4 \times 10^6$ (40S), где S (Сведберг)—единица измерения коэффициента седиментации (мера массы макромолекулы). Эти субчастицы могут диссоциировать на белок и рРНК. Весовое соотношение *рРНК:белок* для эукариот составляет *1:1*. Все субчастицы рибосом состоят из рРНК, которые синтезируются в структуре ядрышек. В цитоплазме рибосомы упаковываются с рибосомными белками, приобретая достаточную устойчивость, и способны осуществлять большое число циклов трансляции.

Структурные формулы нуклеотидов — компонентов нуклеиновых кислот.

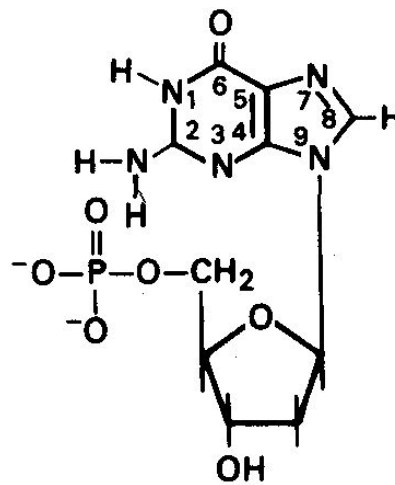
Дезоксирибонуклеотиды, встречающиеся в ДНК.



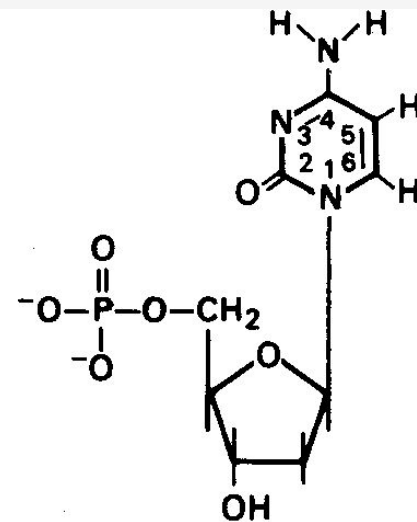
Дезоксиаденозин-
монофосфат, dAMP



Дезокситимидин-
монофосфат, dTMP

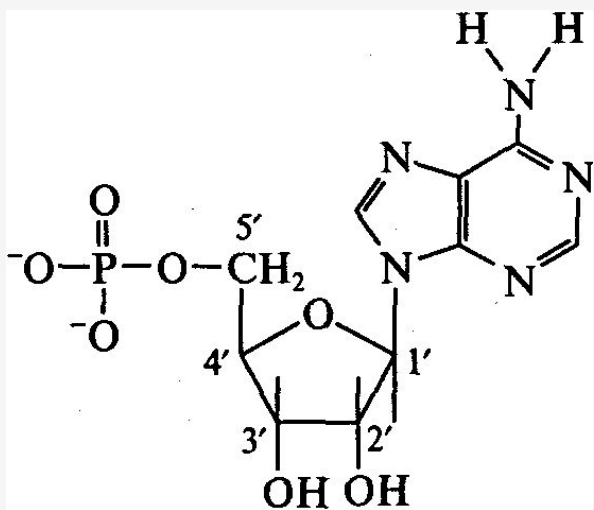


Дезоксигуанозин-
монофосфат, dGMP

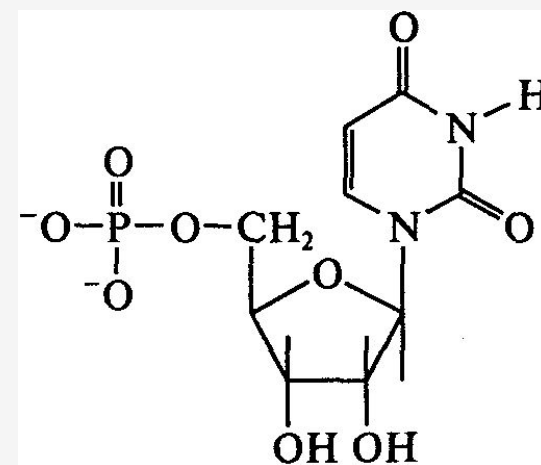


Дезоксицитидин-
монофосфат, dCMP

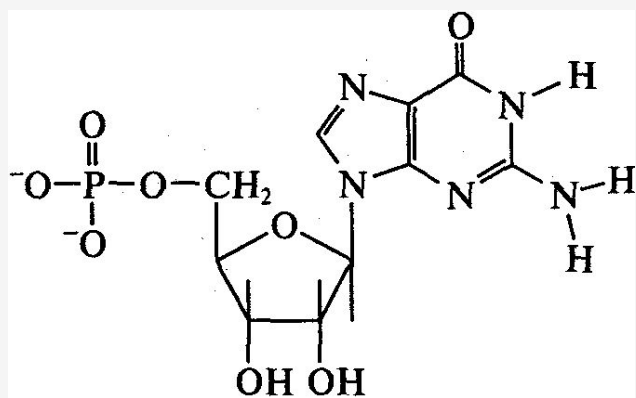
Рибонуклеотиды, встречающиеся в РНК.



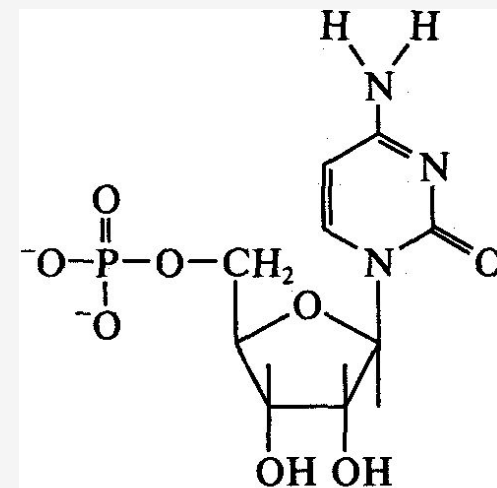
Аденозин-5'-монофосфат
(AMP)



Уридин-5'-монофосфат
(UMP)



Гуанозин-5'-монофосфат
(GMP)



Цитидин-5'-монофосфат
(CMP)

Генетический код

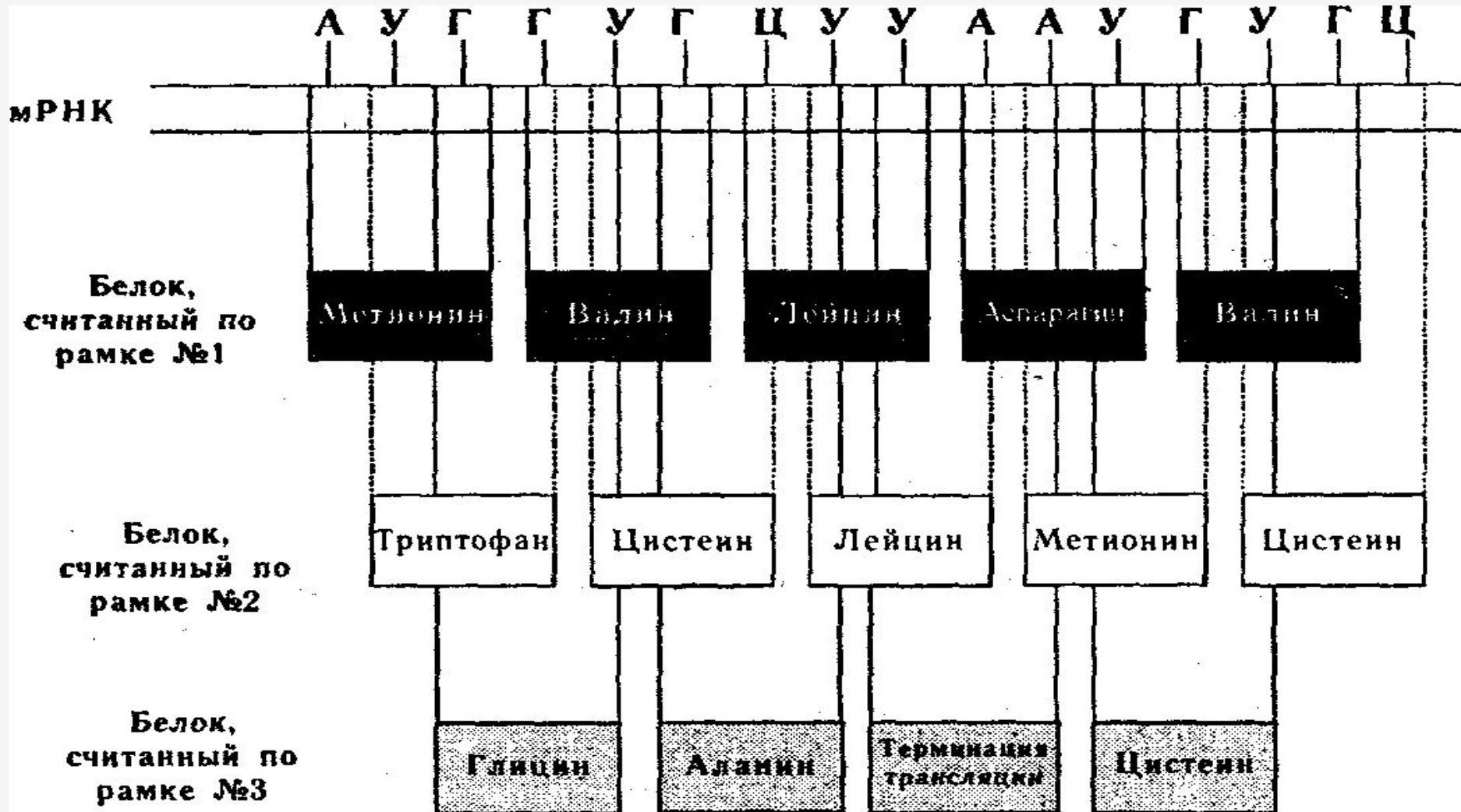
Генетический код — единая система записи наследственной информации в молекулах нуклеиновых кислот в виде последовательности нуклеотидов.

Генетический код основан на использовании алфавита, состоящего всего из четырех букв-нуклеотидов, отличающихся азотистыми основаниями: А, Т, Ц, Г.

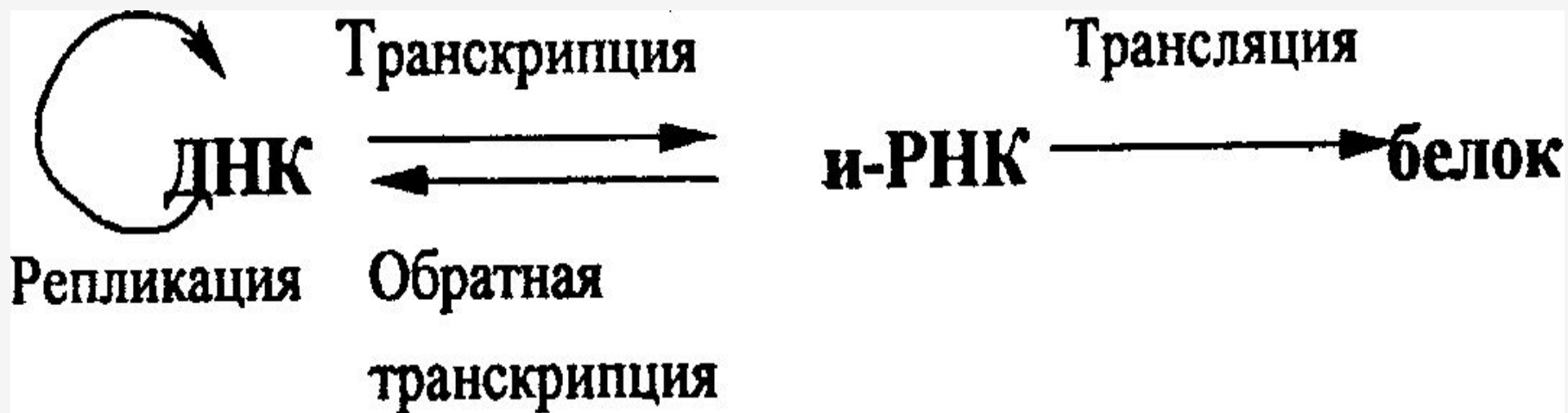
Свойства генетического кода

1. Генетический код триплетен. *Триплет (кодон)* - последовательность трех нуклеотидов, кодирующая одну аминокислоту.
2. Вырожденность - одна аминокислота может кодироваться несколькими триплетами (аминокислот 20, а триплетов — 64), исключение составляют метионин и триптофан, которые кодируются только одним триплетом. Три триплета УАА, УАГ, УГА — это стоп-сигналы (терминирующие кодоны), прекращающие синтез полипептидной цепи. Триплет, соответствующий метионину (АУГ), выполняет функцию инициирования (возбуждения) считывания и не кодирует аминокислоту, если стоит в начале цепи ДНК.
3. Однозначность — каждому данному кодону соответствует одна и только одна определенная аминокислота.
4. Генетический код не перекрываем — процесс считывания генетического кода не допускает возможности перекрывания кодонов. Начавшись на определенном кодоне, считывание следующих идет без пропусков вплоть до нонсенс-кодонов. Таким образом, генетический код не содержит знаков пунктуации.
5. Коллинеарность — линейное соответствие между последовательностью триплетов в экзонах гена и аминокислот в пептидной цепи.
6. Генетический код универсален. Т. е. вся информация в ядерных генах для всех организмов, обладающих разным уровнем организации (например, бабочка, ромашка, рак, лягушка, удав, орел, человек), кодируется одинаково.

Изменения в белке, происходящие при сдвиге рамки считывания.
Нуклеотидную последовательность можно прочесть по одной из трех рамок считывания, причем каждый раз будет получаться новый белок.



Центральная догма молекулярной биологии



Свойства гена

- **Специфичность гена** заключается в том, что (каждый структурный ген обладает только ему присущим порядком расположения нуклеотидов и детерминирует синтез определенного полипептида, рРНК или тРНК).
- **Целостность гена** состоит в том, что при программировании синтеза полипептида ген выступает как неделимая единица.
- **Дискретность гена** определяется наличием в нем субъединиц. Минимальной структурной субъединицей гена считают пару комплементарных нуклеотидов, а минимальной функциональной единицей – кодон.
- **Гены** относительно стабильны и изменяются (мутируют) редко.
- **Лабильность** – способность гена изменяться (мутировать).
- **Плейотропное (множественное действие)** - один ген может отвечать за проявление нескольких признаков.
- **Экспрессивность** - степень фенотипического проявления гена
- **Пенетрантностью** - частота (вероятность) проявления гена.

Репликация ДНК

Процесс синтеза дочерней молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты на матрице родительской молекулы ДНК. В ходе последующего деления материнской клетки каждая дочерняя клетка получает по одной копии молекулы ДНК, которая является идентичной ДНК исходной материнской клетки. Этот процесс обеспечивает точную передачу генетической информации из поколения в поколение.

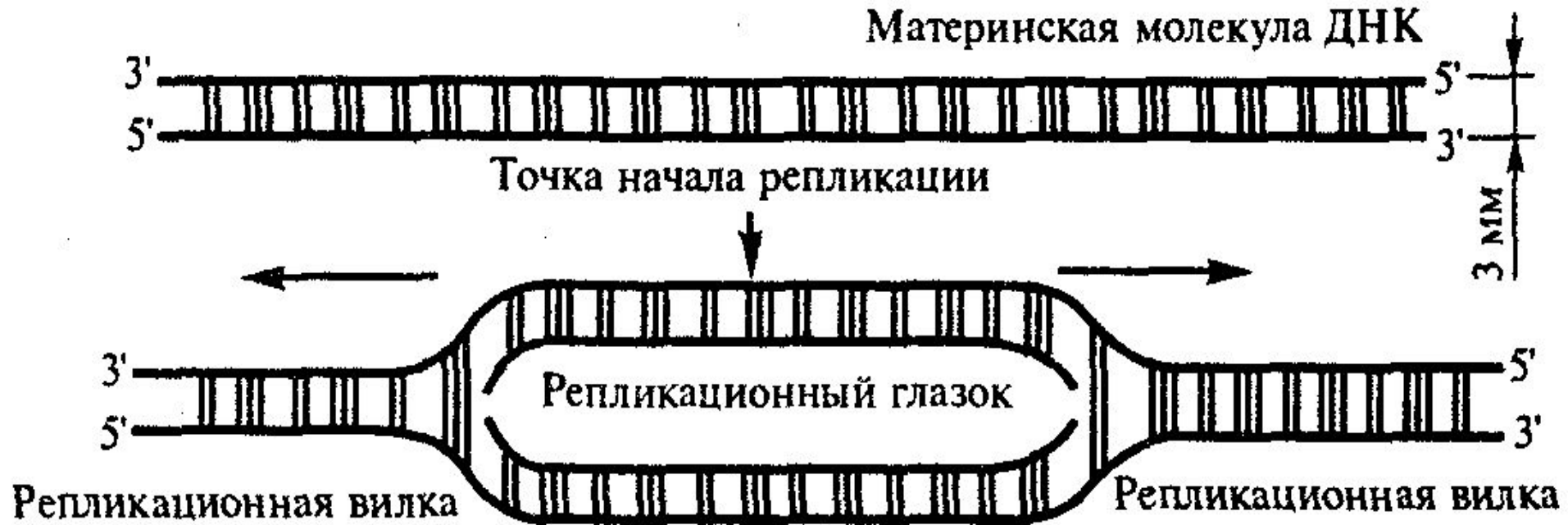
Репликация ДНК — ключевое событие в ходе деления клетки. Принципиально, чтобы к моменту деления ДНК была реплицирована полностью и при этом только один раз. Это обеспечивается определёнными механизмами регуляции репликации ДНК. Репликация проходит в три этапа:

1. **инициация репликации**
2. **элонгация**
3. **терминация репликации.**

Характеристики процесса репликации

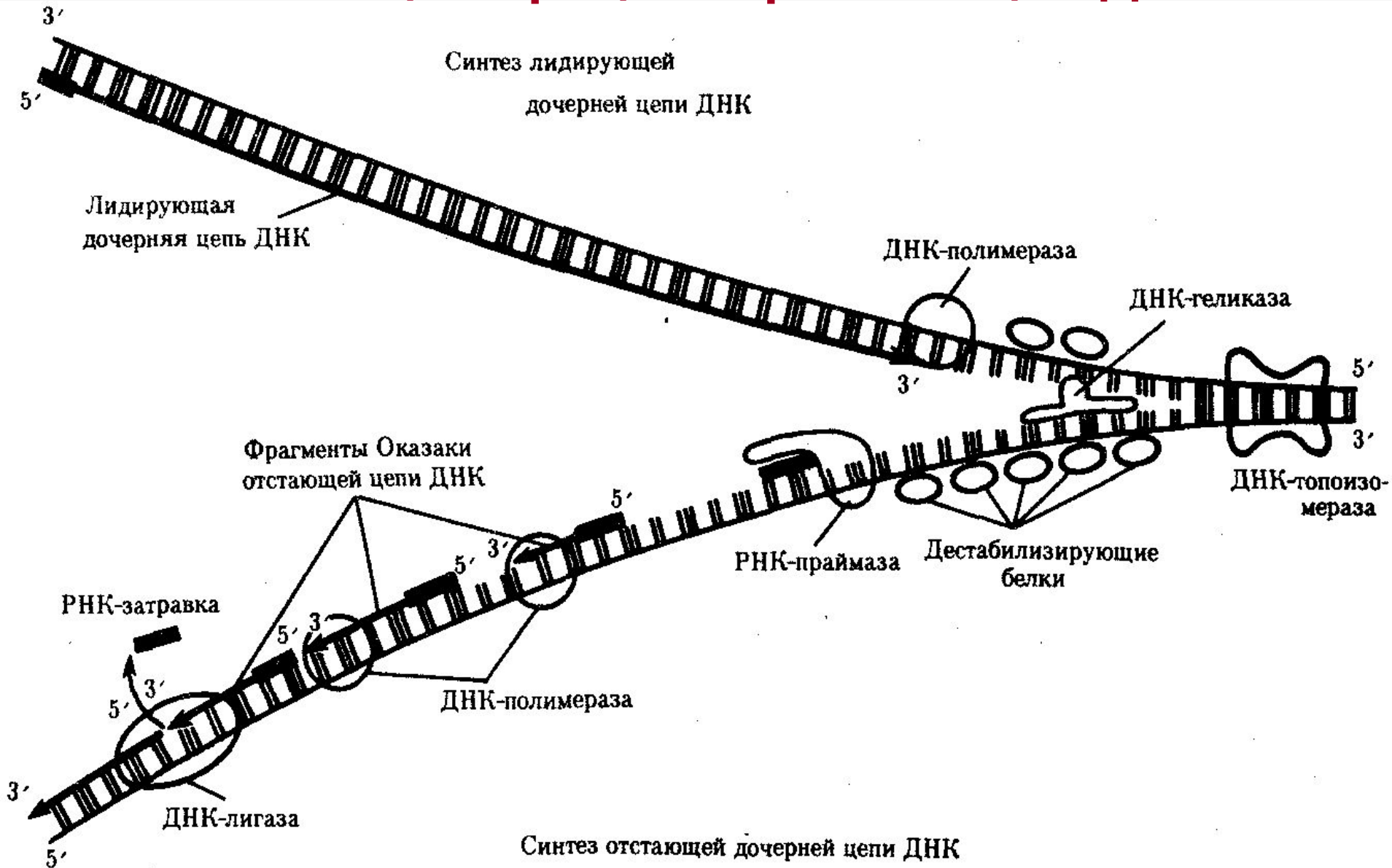
- ***матричный*** — последовательность синтезируемой цепи ДНК однозначно определяется последовательностью материнской цепи в соответствии с принципом комплементарности;
- ***полуконсервативный*** — одна цепь молекулы ДНК, образовавшейся в результате репликации, является вновь синтезированной, а вторая — материнской;
- идёт в направлении от 5'-конца новой молекулы к 3'-концу;
- ***полунепрерывный*** — одна из цепей ДНК синтезируется непрерывно, а вторая — в виде набора отдельных коротких фрагментов (фрагментов Оказаки);
- начинается с определённых участков ДНК, которые называются ***сайтами инициации репликации***

Инициация репликации осуществляется в особых участках ДНК, обозначаемых *ori*.



Двойная спираль ДНК в этих локусах разделяется на две цепи, при этом, как правило, по обе стороны от точки начала репликации образуются области расхождения полинуклеотидных цепей - **репликационные вилки**, которые движутся в противоположных **от локуса *ori*** направлениях. Между репликационными вилками образуется структура, называемая **репликационным глазком**, где на двух цепях материнской ДНК образуются новые полинуклеотидные цепи

Элонгация процесса репликации ДНК



Ферменты, участвующие в процессе репликации ДНК

1. ДНК-геликазы («расплетают» ДНК);
2. дестабилизирующие белки;
3. ДНК-топоизомеразы (разрезают ДНК);
4. ДНК-полимеразы (подбирают дезоксирибонуклеозидтрифосфаты и комплементарно присоединяют их к матричной цепи ДНК);
5. РНК-праймазы (образуют РНК-затравки, праймеры);
6. ДНК-лигазы (сшивают фрагменты ДНК).

Репарация ДНК

Репарацией называется процесс устранения повреждений нуклеотидной последовательности ДНК. Осуществляется особыми ферментными системами клетки (**ферменты репарации**).

В процессе восстановления структуры ДНК можно выделить следующие этапы:

- 1) **ДНК-репарирующие нуклеазы** распознают и удаляют поврежденный участок, в результате чего в цепи ДНК образуется разрыв;
- 2) **ДНК-полимераза** заполняет этот разрыв, копируя информацию со второй («хорошей») цепи;
- 3) **ДНК-лигаза** «сшивает» нуклеотиды, завершая репарацию.

```
graph TD; A[Виды репарации ДНК] --- B[Фоторепарация]; A --- C[Экцизионная (дорепликативная) репарация]; A --- D[Пострепликативная репарация];
```

**Виды
репарации ДНК**

Фоторепарация

Экцизионная
(дорепликативная)
репарация

Пострепликативна
я
репарация

Фоторепарация — повреждения происходят по действием УФ-лучей, восстановление по действием видимого света (характерна для прокариот).

Экцизионная репарация (англ. excision — вырезание) включает удаление повреждённых азотистых оснований из ДНК и последующее восстановление нормальной структуры молекулы. Экцизионная репарация (excision repair): процесс с участием ферментативной системы, которая удаляет короткую однонитевую последовательность двунитевой ДНК, содержащей ошибочно спаренные или поврежденные основания, и замещает их путем синтеза последовательности, комплементарной оставшейся нити.

Пострепликативная репарация - осуществляется в тех случаях, когда процесс экцизионной репарации недостаточен для полного исправления повреждения: после репликации с образованием ДНК, содержащей поврежденные участки, образуются одноцепочечные бреши, заполняемые в процессе гомологичной рекомбинации при помощи белка RecA.