

**ОРГАНИЗАЦИЯ
ГЕНОМА
ПРОКАРИОТ И
ЭУКАРИОТ**

Генетический аппарат клетки

- **Геном**- генетический материал ядра в гаплоидном наборе хромосом.

- **Геном** – суммарная длина ДНК в гаплоидном наборе хромосом.

Термин «геном» -
Г. Винклер

Функциональная
единица- ген.

- **Плазмон**-
генетический
материал
цитоплазмы.

Функциональная
единица-
плазмоген.

Размеры генома

- **Мелких ДНК-содержащих вирусов** 0,4-1 мкм (1200-3000 п.н.)
- **Геном пластид и митохондрий** – 5-100 мкм (15000-300000 п.н.).
- **Бактерий** – 1000-2000 мкм (3-6 млн. п.н.)
- ***E.coli*** – 1200 мкм (1,2 мм)
- ***Saccharomyces cerevisiae*** – 13390 т.п.н
- **Геном млекопитающих** – 3×10^9 п.н.
- **Геном человека** – 1990 создана Международная организация по изучению генома человека -3,2 млрд. п.н;

● **Геномика** - направление в молекулярной биологии, занимающееся исследованием структуры и функций всей совокупности генов организма или значительной их части.

Протеомика – наука, изучающая белковый состав биологических объектов, а также модификации и структурно-функциональные свойства белковых молекул.

Геном прокариот

1. Объем генома *E. coli* – 1200 мкн (1,2 мм)
2. **Информативная емкость генома** – 2000-4000 генов
3. **Нет дублицирующихся генов**
4. **Классы генов по генопродуктам:**
 - **Структурные** – кодируют белки
 - **Регуляторные** – кодируют белки-репрессоры
 - **Гены т-РНК** – кодируют молекулы т-РНК
 - **Гены р-РНК** – кодируют молекулы р-РНК

Геном эукариот

1. Σ длина молекулы ДНК человека -187 см

2. Классы генов по генопродуктам:

- **Структурные** – независимые (уникальные последовательности) кодируют белки; транскрипция не связана с другими генами; активность этих генов регулируется гормонами
- **Регуляторные** – кодируют белки-репрессоры:
 1. **неспецифические:** ТАТА – блок, СААТ – блок, входящие в область промотора;
 2. **специфические:** **энхансеры** -усиливают транскрипцию, **инсуляторы**– ингибируют транскрипцию, **сайленсоры** -отключают работу гена, действуя через инсуляторы.

Геном эукариот

- *Гены т-РНК* – кодируют молекулы т-РНК
 - *Гены р-РНК* – кодируют молекулы р-РНК
 - *Гены гистоновые* – кодируют гистоновые белки
3. Информативная емкость генома – **27 тысяч генов** (у человека)
 4. *Избыточность ДНК в геноме* – наличие **дублицирующихся генов**
 5. *Кластерные гены*: группы генов, объединенные в домены общей функцией

По числу повторов:

- Уникальные – до 10 повторов на геном (структурные гены)
- Умеренно повторяющиеся $-10^2 - 10^5$ на геном (регуляторные, гистоновые, гены т-РНК, гены р-РНК)
- Множественно повторяющиеся – более 10^5 на геном.

В организации генома эукариот заложен принцип чередования уникальных и повторяющихся последовательностей (интерсперсия)

Гены эукариот

Ядерные

РНК-кодирующие

**Белок-
кодирующие**

**Гены
т – РНК
р – РНК**

**Гены
мя – РНК
микро-
РНК**

**Гены
«домашнего хозяйства»**

**Гены терминальной
дифференцировки**

**Гены
транскрипционных
факторов**

**Митохондриальны
е**

Повторяющаяся ДНК

- **Тандемные повторы** - расположены друг за другом. У дрозофилы – повторяющиеся единицы в 5-7 п.н. (AATAT), (AATAG), (AATATC) и др.
 1. **Центромерная ДНК** (альфоидная)
 2. **Теломерная ДНК** – GGGTTA
 3. **Рибосомная ДНК**
- **Диспергированные повторы** – разбросаны по всему геному: **LINE** и **SINE** – МГЭ

Мобильные генетические элементы и их роль

- *Вызывают* мутации генов
- *Формируют* хромосомные перестройки
- *Изменяют* активность и функции генов
- *Достраивание* хромосом после редупликации (дрозофилы)
- *Используют* для трансформации генов, клонирования генов.

ДНК митохондрий

- Секвенирована 1981 г.
- Кольцевая молекула, **16569 п.н.**
- Содержит **37 генов**: кодируют 13 белков, 22 молекулы т-РНК, 2 молекулы р-РНК
- Гены **не содержат интронов**
- Признаки наследуются **по материнской линии** и **не являются менделирующими.**

Особенности

митохондриальной ДНК

- Чувствительна к активным формам кислорода
- Имеет высокую скорость мутирования
- Мутации митохондриальных генов могут быть причиной наследственных заболеваний, процессов старения и развития возрастной патологии.
- Определение нуклеотидной последовательности мит-ДНК позволяет установить эволюционное родство живых организмов.



***РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ
ГЕНОВ У ПРОКАРИОТ и
ЭУКАРИОТ***

Единицы транскрипции:

Транскриптон- единица транскрипции у эукариот, представляющая собой моноцистронную модель гена.

Оперон- единица транскрипции у прокариот, представляющая собой полицистронную модель гена.

Это участки ДНК (цистроны), которые содержат информацию о группе функционально связанных *структурных белков* и *регуляторных генов* (зон).

И ТАК!!!!!! У прокариот гены,

контролирующие синтез белков-
ферментов, катализирующих ход
последовательных

биохимических реакций,

объединяются в *структурно-
функциональную единицу* –

оперон.

Виды оперонов

- Индукцибельный- регулятором является исходный продукт (субстрат). Субстрат *стимулирует* реакции своего метаболизма
- Репрессибельный- регулятором является конечный продукт (корепрессор). Он *тормозит* реакции, ведущие к его образованию.

Состав оперона

- Структурные гены, кодирующие белки-ферменты
- Промотор – участок молекулы ДНК, к которому присоединяется РНК-полимераза
- Оператор – участок молекулы ДНК, место связывания с регуляторным белком-репрессором.
- Индуктор – метаболит, который связывается с белком-репрессором и переводит его в неактивную форму.

Синтез белка – репрессора **контролируется геном-регулятором**. Белок-репрессор **обладает сродством и к оператору и к метаболиту**.

У эукариот единица транскрипции

транскриптон и в ДНК много транскриптонов, которые отделены друг от друга полидромными участками

Полидромный участок ДНК,

разделяющий транскриптоны, образуя так называемые «шпильки» в ДНК. Состоит из инвертированных нуклеотидов (чаще гуанин и цитозин) по принципу «КАЗАК»

Функция:Разделение транскриптонов

палиндромы

Словесные палиндромы:

КАЗАК

А РОЗА УПАЛА НА ЛАПУ АЗОРА

Палиндромы
в нуклеиновых кислотах:

NNNNGATATCGATATCNNNN
NNNNСТАТАGСТАТАGNNNN

ДНК

РНК-транскрипт

NNNNGATATCNNNN
NNNNСТАТАGСТАТАGNNNN
GATATC
СТАТАG

NNNNGAUUCNNNN

Промотор (П)

- Последовательность нуклеотидов ДНК, обеспечивающая узнавание и присоединение РНК-полимеразы
- -Или акцепторная зона - с него начинается синтез и-РНК и с ним взаимодействует особый белок репрессор или индуктор **от этого будет зависеть будет или нет идти транскрипция**

В промоторе (П) 2 блока:

- **1. ЦААТ блок** – активный участок, состоящий из 70-80-100 пар нуклеотидов и заканчивается ЦААТ
- **Функция:** узнавание РНК-полимеразы
- **2. ТАТА блок (блок Хогнесса)** – состоит из 30 пар нуклеотидов, обогащен последовательностями аденина и тимина
- **Функция-** присоединение РНК-полимеразы

Сайт инициации транскрипции

- - ТАЦ - который при трансляции будет соответствовать АК – метионин (ТАЦ на ДНК)
- Точка инициации, стартовая точка

Оператор (O)

- *-Смысловые участки ДНК несут информация о структуре -функционально-связанных белков, т.е. способных присоединять регуляторные белки*

Структурный

- **ЭКЗОНЫ** – смысловые участки, несут информацию о структуре белка
- **интроны** – несмысловые участки, не несут информацию о структуре белка
- **ДСС – донорный сайт сплайсинга** – последовательности нуклеотидов, разделяющие интроны и экзоны. По ним идет вырезание интронов в процессе сплайсинга **Триплеты ДНК**, соответствующие стоп кодонам и-РНК, остановка трансляции

Терминатор (Т)

- Нуклеотидная последовательность *поли-А*, где прекращается рост цепи РНК (*точка терминации*)

Генетический код

- Процесс транскрипции происходит по программе генетического кода

Генетический код

- Генетический код – это система записи информации в молекулах ДНК, которая отражена в последовательности нуклеотидов, предопределяющих порядок расположения аминокислот в молекулах белков. Информация «переписывается» в ядре с молекулы ДНК на и-РНК. Таблицы генетического кода построены для и-РНК.

Свойства генетического

кода

- **Триплетность**. Одну аминокислоту кодирует последовательность из трех нуклеотидов, названная триплетом, или кодоном.
- **2. Вырожденность (избыточность)**. Каждая аминокислота зашифрована более, чем одним кодоном. Исключение составляют аминокислоты метионин и триптофан. Каждая из них кодируется только одним триплетом. Для кодирования 20 аминокислот используется 61 комбинация нуклеотидов. Триплет АУГ, кодирующий метионин, называют стартовым. С него начинается синтез белка. Три кодона (УАА, УАГ, УГА) несут информацию о прекращении синтеза белка. Их называют триплетами терминации.
- **3. Универсальность**. У всех организмов на Земле одни и те же триплеты кодируют одинаковые аминокислоты.

Свойства генетического

кода

- 4. **Однозначность**. Каждый триплет кодирует только одну аминокислоту.
- 5. **Коллинеарность** – совпадение последовательностей аминокислот в синтезируемой молекуле белка с последовательностью триплетов в и-РНК (табл. 20).
- 6. **Неперекрываемость** один нуклеотид не входит в состав двух рядом стоящих триплетов.
- 7. **Непрерывность** кодоны следуют друг за другом.

● А КАК ФУНКЦИОНИРУЕТ
ВСЯ ЭТА СИСТЕМА
ГЕНОВ????

● Рассмотрим на примере
лактозного оперона

Ф.Жакоб и Ж.Моно 1961: общая теория регуляции генов

● **Сущность** теории сводится к **«выключению»** или **«включению»** генов как функционирующих единиц, к возможности или невозможности проявления их способности передавать информацию о структуре белка.

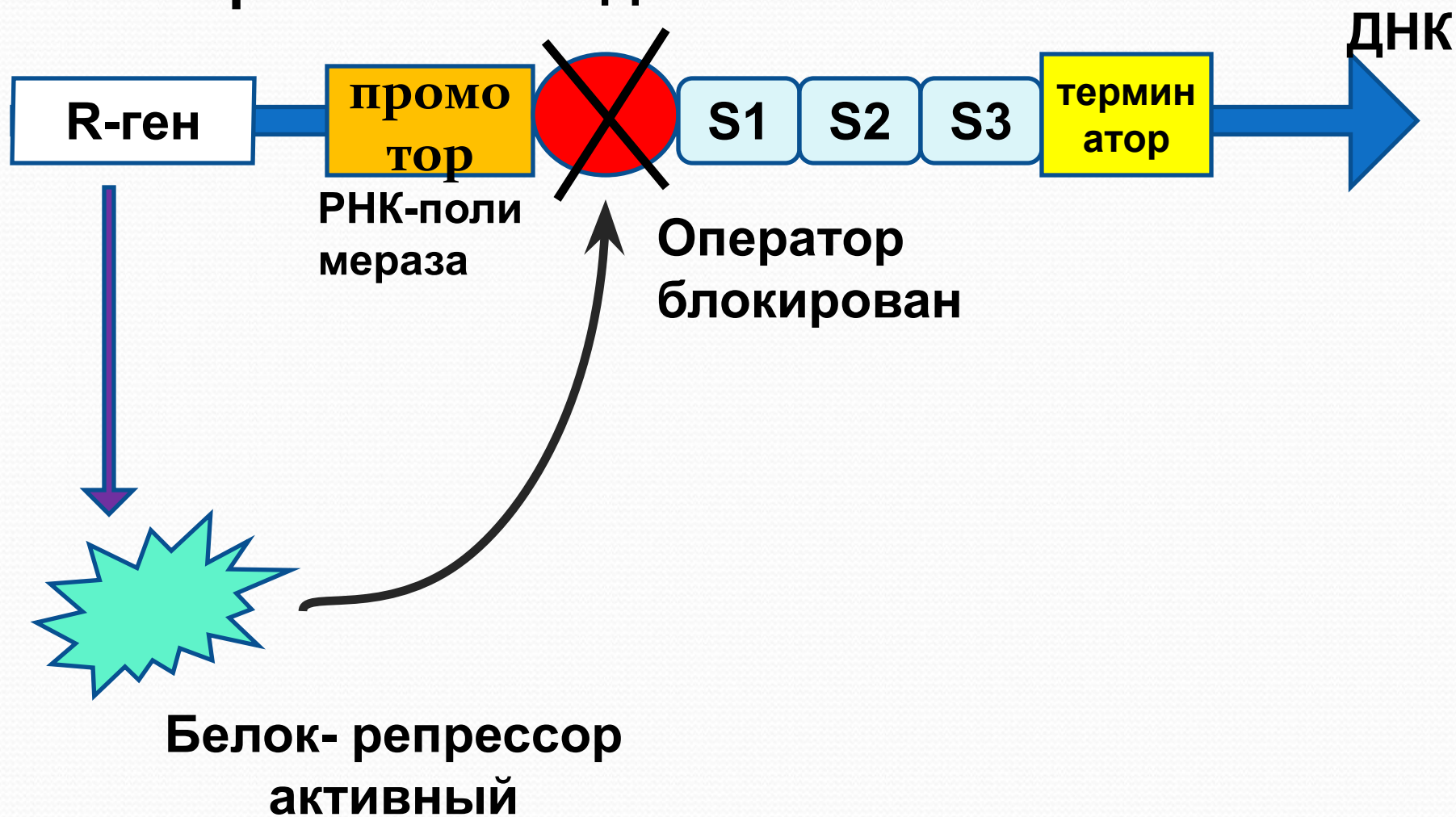
*Существует два вида контроля экспрессии генов: **негативный и пассивный***

- **При негативном контроле экспрессии** генов белок-репрессор кодируется регуляторным геном, расположенным между промотором и структурной частью гена, что **не** даёт возможности РНК-полимеразе соединиться с промотором и осуществлять транскрипцию. *При поступлении индуктора происходит связывание репрессора и он превращается в неактивную форму РНК-полимераза свободно **проходит** к структурным генам и структурные гены начинают **синтезировать** **нужную мРНК***

- **При позитивном контроле экспрессии генов** регуляторный белок присоединяется перед промотором ДНК и это облегчает присоединение РНК полимеразы с промотором , после чего следует транскрипция. Такие белки называются активаторами (индукторами).

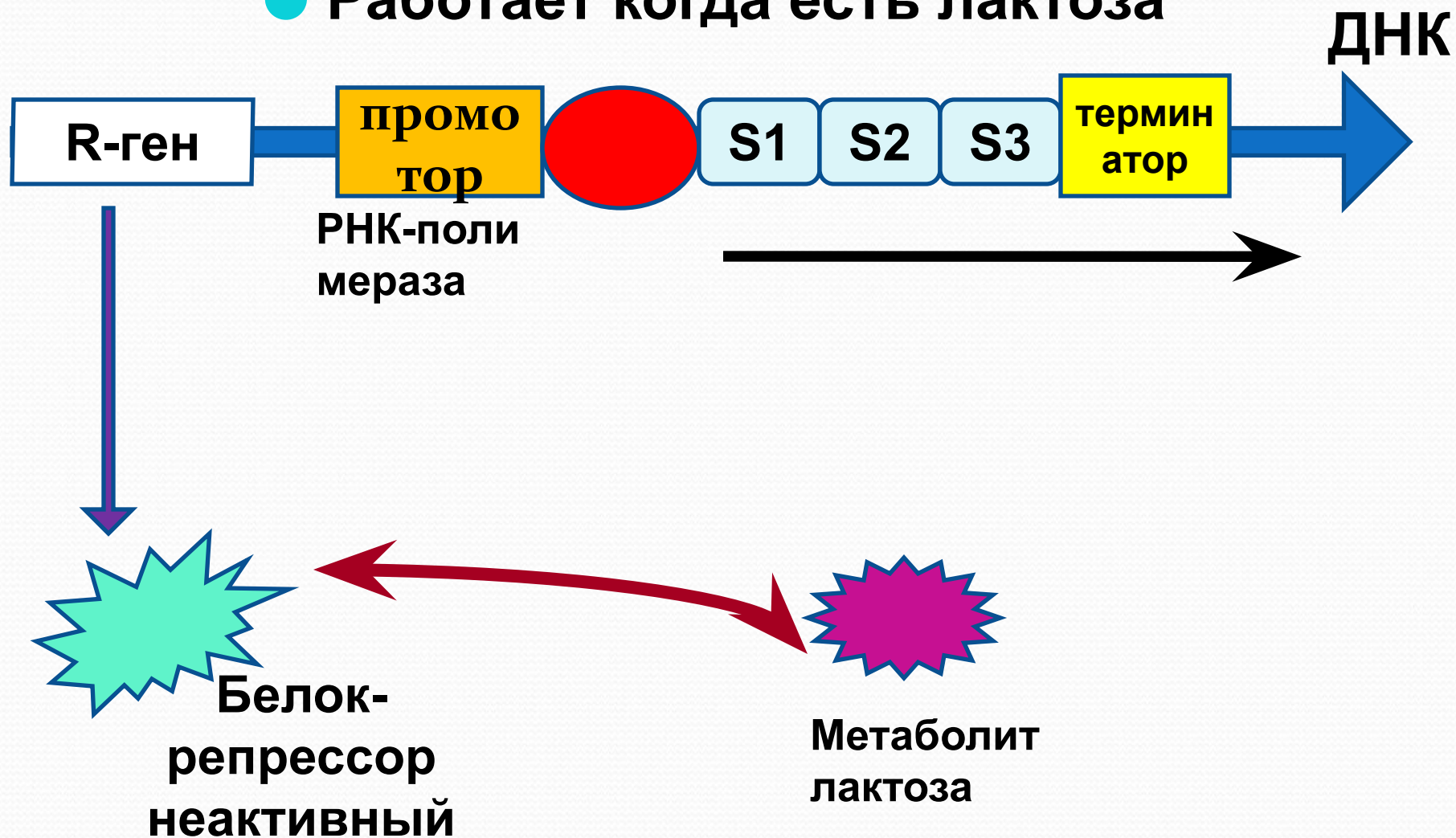
Лактозный оперон E.coli

Не работает когда в клетке нет лактозы



Лактозный оперон E.coli

- Работает когда есть лактоза



Регуляция экспрессии генов у эукариот

На уровне транскрипции:

В основу регуляции положено взаимодействие определенных участков ДНК с белками - транскрипционными факторами (TF).

1. **Связываются с промотором**, обеспечивая присоединение РНК-полимеразы

2. **Энхансеры**- усилители транскрипции.

3. **Сайленсеры** – ослабляют транскрипцию

● **Для прохождения транскрипции необходима деконденсация хроматина на соответствующем участке ДНК.** Происходит освобождение нуклеосомных белков от ДНК.

● **Ремоделирование структуры хроматина.** Процесс ремоделирования связан с модификацией гистонов H3и H4 (метилование, ацетилирование, фосфорилирование) под действие ферментов (метилазы, ацетилазы, киназы фосфорилирования).

● **Метилирование ДНК, обычно по цитозину в ЦГ парах, затрудняет транскрипцию.**

5. Гормональная регуляция:

● **Стероидные гормоны** связываются с белком-рецептором в клетке, данный комплекс проникает в ядро, связывается с определенными участками ДНК, регулируя транскрипцию.

● **Пептидные гормоны** связываются с белками – рецепторами на мембране и передают сигнал внутрь клетки на белки цитоплазмы, в ответ на внутриклеточные изменения в ядро поступает сигнал, регулирующий экспрессию.

● На уровне процессинга

1. Точность сплайсинга обеспечивается взаимодействием белков-сплайсинга и мРНК (комплекс сплайосома). Сплайосома связывается с концевыми участками интрона (5' - конец интрона почти всегда содержит ГУ, а 3' - конец интрона содержит АГ), что способствует точному вырезанию интронов ферментами рестриктазами.

На уровне трансляции

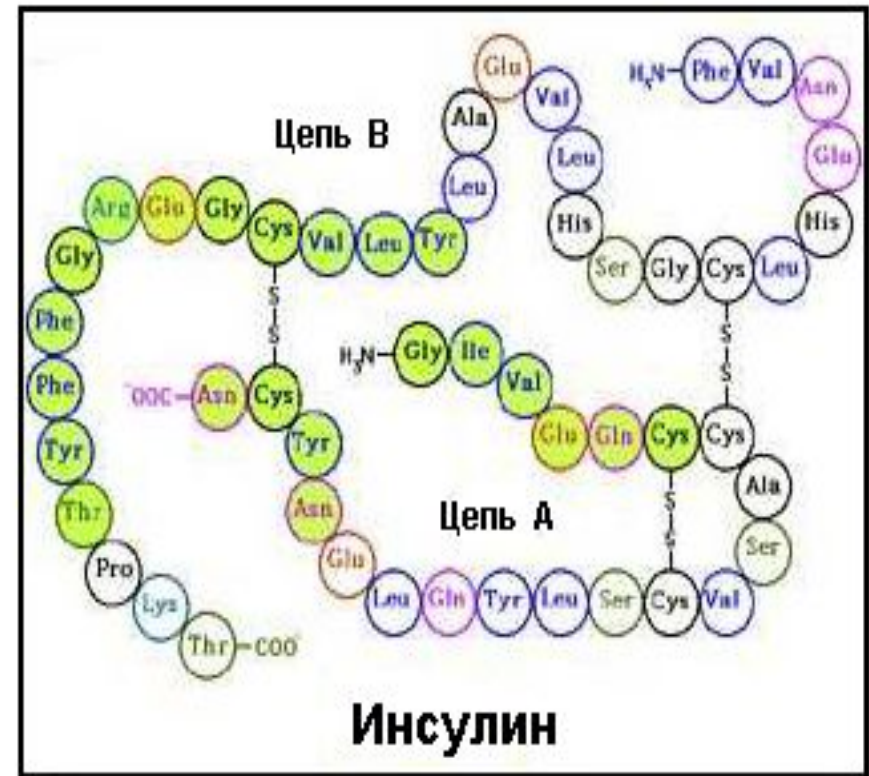
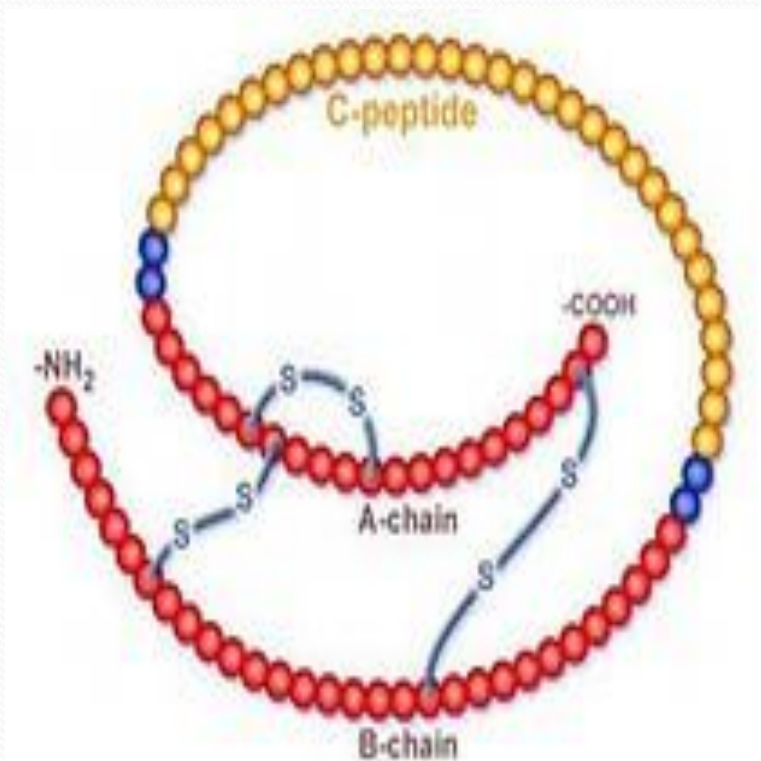
- *Редактирование РНК*
- *Общий контроль* - факторы инициации соединяются с метилированным гуанином на 5-конце м-РНК, в результате происходит соединение с малой субъединицей рибосомы, другой набор белков - F1 присоединяется к полиаденилатной последовательности на 3-конце. В этом случае м-РНК является активно транслируемой.

На уровне трансляции

- **Негативная регуляция:** синтезируемый полипептид связывается с собственной м-РНК и блокирует дальнейший синтез.
- **Фосфорилирование белков-** факторов инициации (eIF) специальным ферментом приводит к нарушению связывания мет-тРНК с малой субъединицей рибосомы и синтез белка блокируется.

Изменение конформации белков – важнейший способ изменения их биологической активности!
Обеспечение правильного **фолдинга и рефолдинга** принадлежит **белкам - шаперонам**.

● **проинсулин**



Спасибо за внимание.

