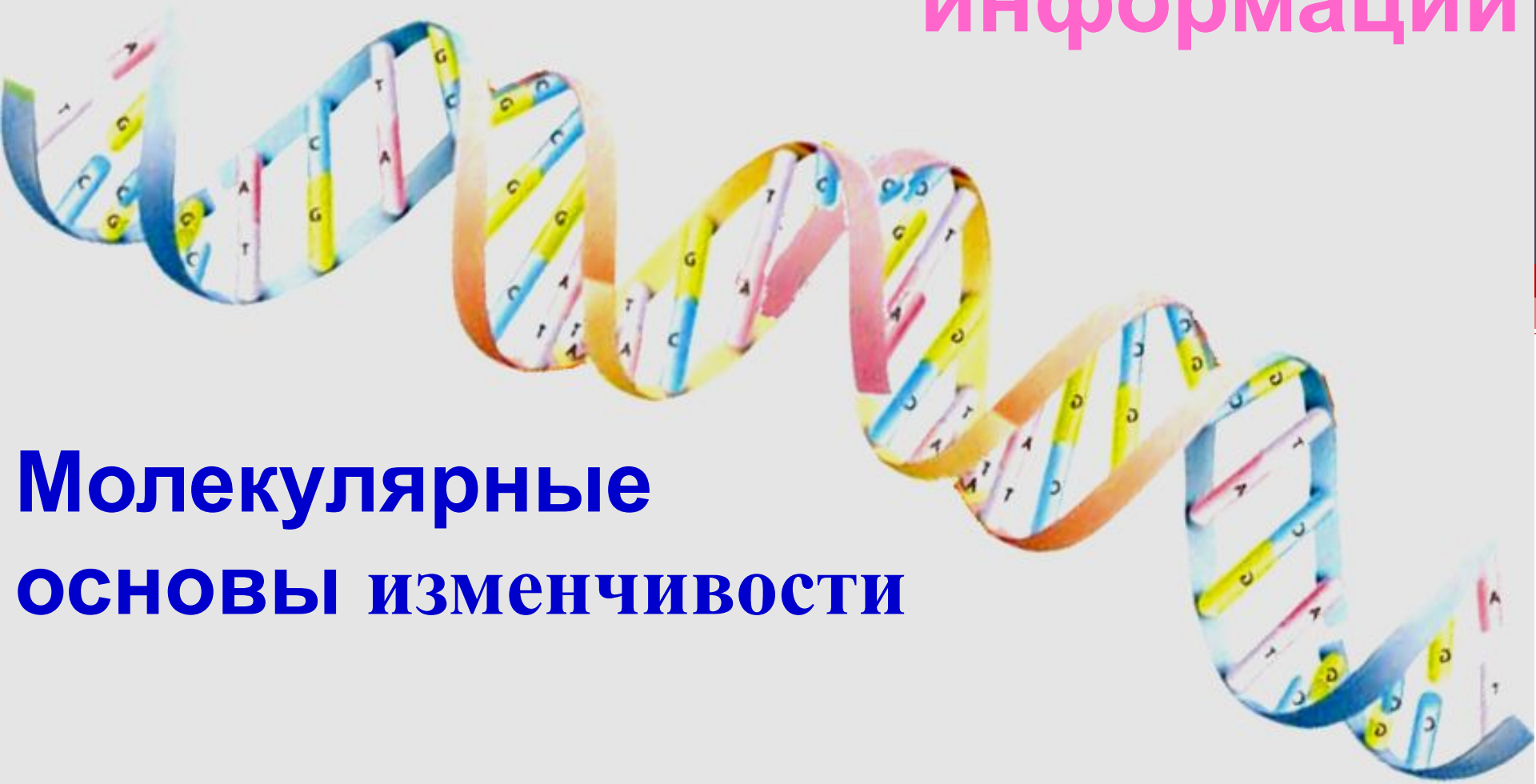


Молекулярные основы реализации генетической информации



**Молекулярные
ОСНОВЫ ИЗМЕНЧИВОСТИ**

План лекции



1. Молекулярные механизмы экспрессии генов:

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

2. Регуляция экспрессии генов:

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

3. Генные мутации (трансгенации):

- классификация генных мутаций;
- механизм возникновения мутаций;

4. Изменения **структурных** генов:

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

5. Изменения **функциональных** генов:

- регулятора, оператора, промотора;
- генетические последствия.

1. Молекулярные механизмы экспрессии генов:

Ген — это единица наследственности и изменчивости.

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

Строение гена

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

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



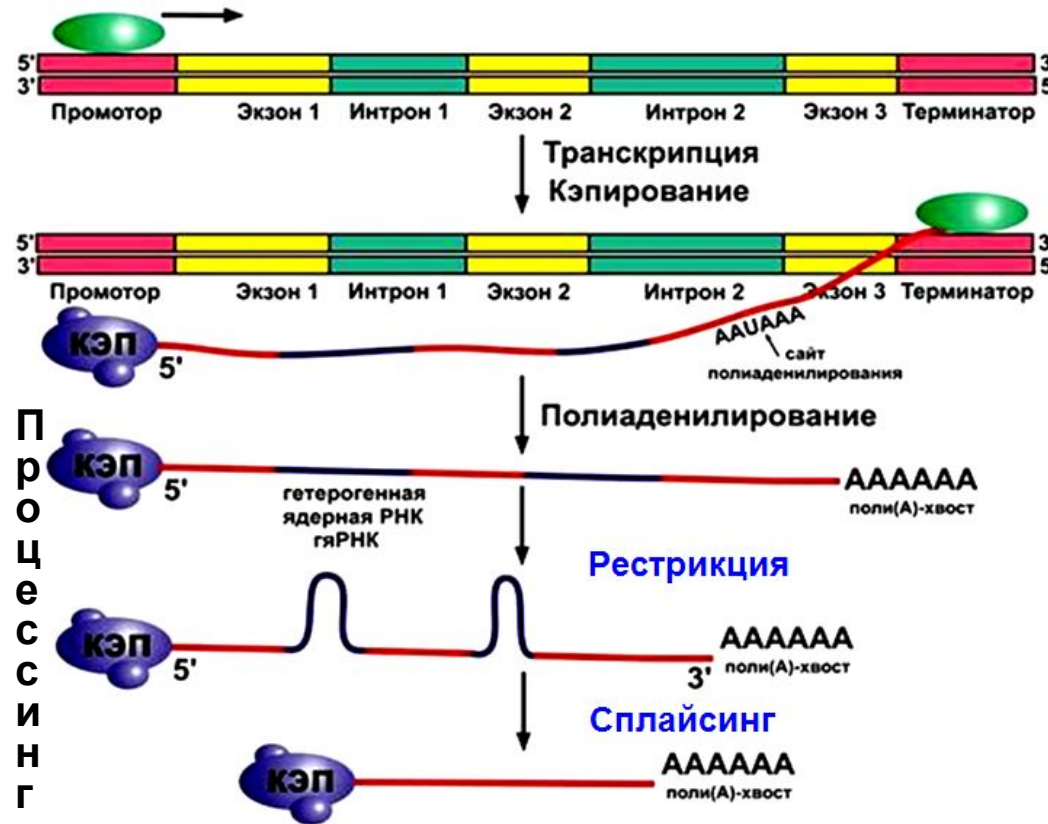
В **начале** каждого гена стоит кодон **инициатор** — **АУГ**,
в **конце** гена стоит кодон **терминатор** — **УАА, УАГ, УГА**

Процессинг

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

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

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



1. Молекулярные механизмы экспрессии генов:

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

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

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

Основная догма молекулярной биологии –

**перенос генетической информации происходит
в направлении**

ДНК ↔ через и–РНК (м–РНК) □ белок

1. Молекулярные механизмы экспрессии генов:

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

Экспрессия генов включает этапы:
транскрипцию, процессинг, трансляцию.

1. ТРАНСКРИПЦИЯ

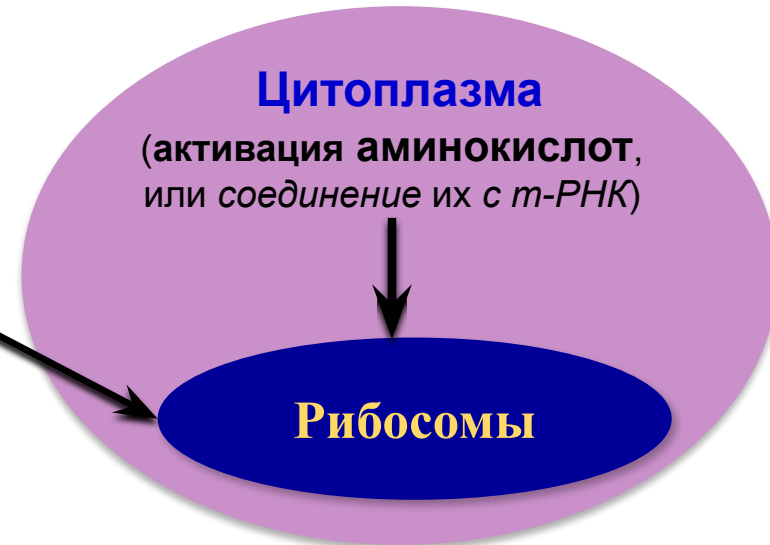
(синтез и-РНК, или переписывание информации с ДНК на РНК.

2. Процессинг



3. ТРАНСЛЯЦИЯ

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



и-РНК
информация

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

1. Молекулярные механизмы экспрессии генов:

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

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

Свойства генетического кода

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

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



Схема реализации гена в признак



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

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

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

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

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

2. Регуляция экспрессии генов

прокариот (лактозный оперон)

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



Ж. Люсьен Моно Франсуа Жакоб

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

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

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

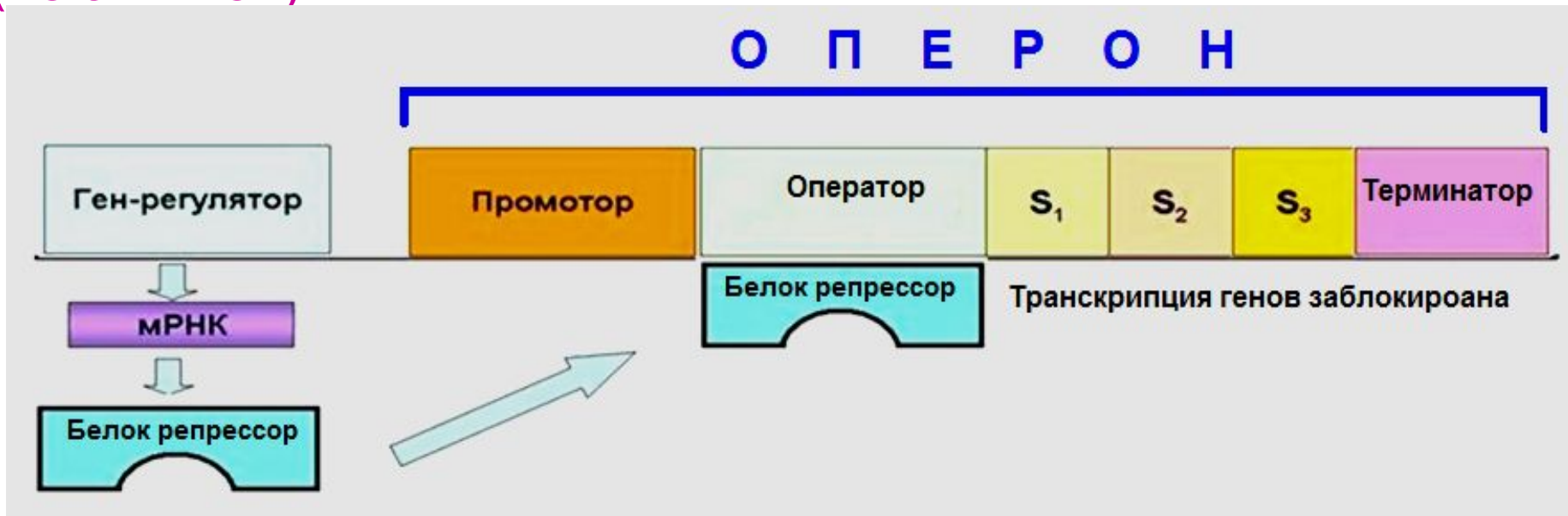
Например, веществом-индуктором может служить *лактоза*.
Когда лактоза связывается с белком-репрессором он диссоциируется (отсоединяется) от операторного участка и структурные гены транскрибируются.

Оперон – это единица транскрипции,

состоит из: *промотора, оператора, структурных генов и терминатора.*

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

Оперон репрессирован
(не активен)



- Промотор** – место присоединения РНК-полимеразы к молекуле ДНК.
- Оператор** – последовательность ДНК, с которой связывается белок-репрессор.
- Терминатор** – участок ДНК, где происходит окончание транскрипции.
- Ген-регулятор** – *контролирует* работу оперона.

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

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

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

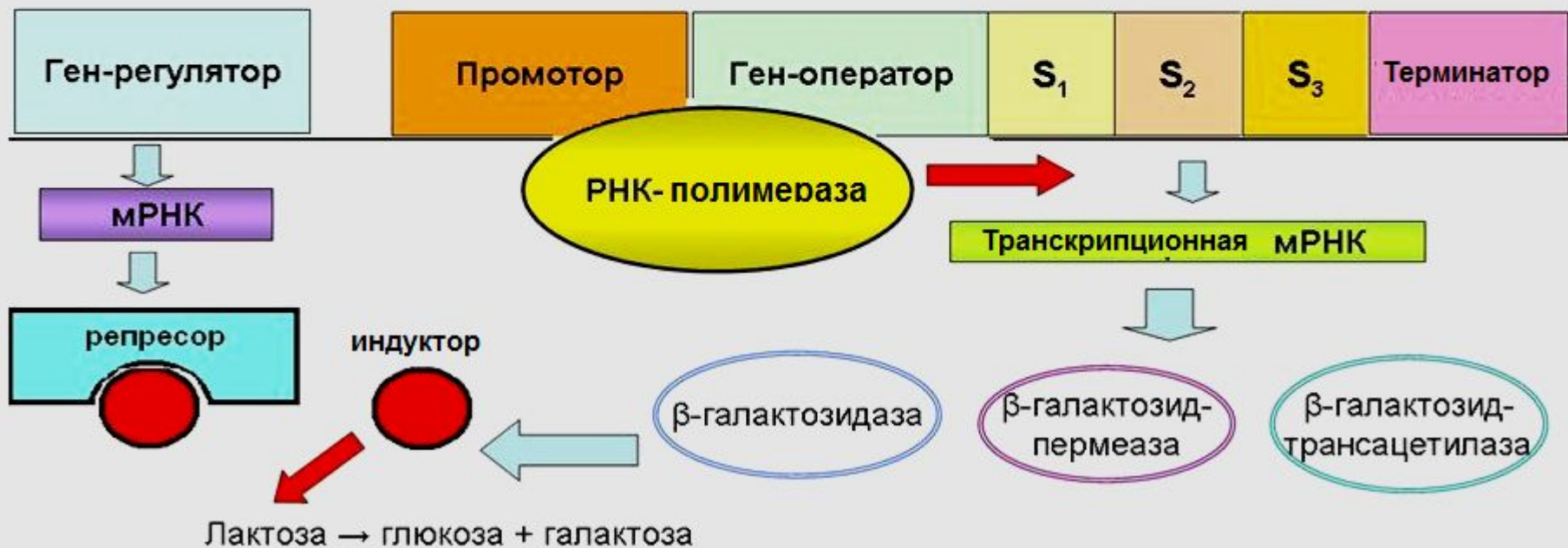
Для каждого оперона имеется свой специфический индуктор. Например, для лактозного оперона индуктором является лактоза, для фруктозного — фруктоза.

2. Регуляция экспрессии генов

Оперон индуцирован (активен)

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

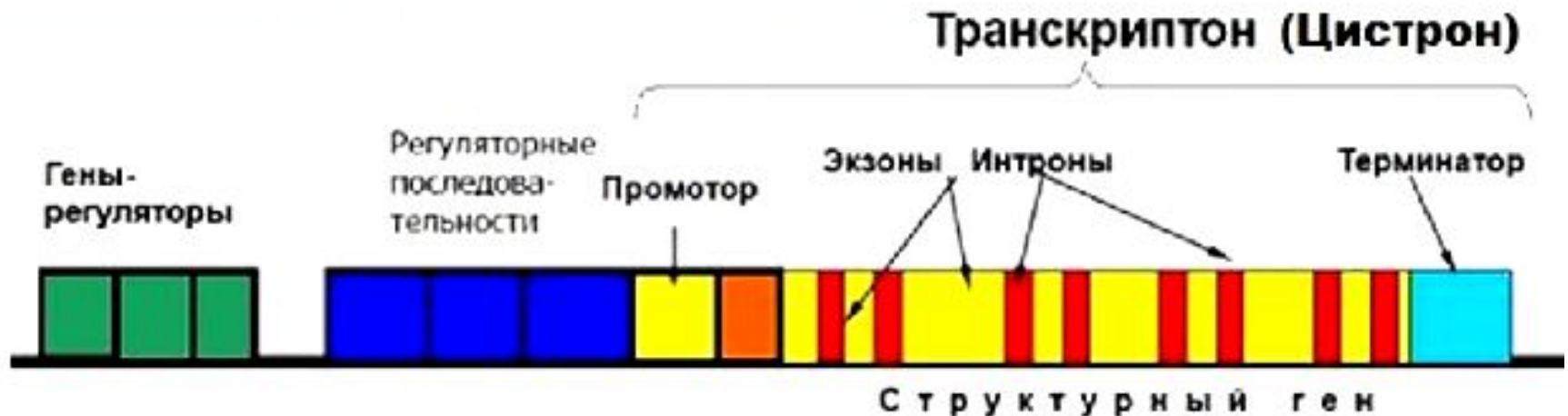
- ✓ Ген-оператор освобождается
- ✓ РНК-полимераза связывается с промотором
- ✓ Происходит транскрипция структурных генов
- ✓ Синтезируются ферменты метаболизма лактозы



2. Регуляция экспрессии генов

эукариот (транскриптон)

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



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

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

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

Особенностями строения гена эукариот являются:

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

Генные мутации (трансгенации)

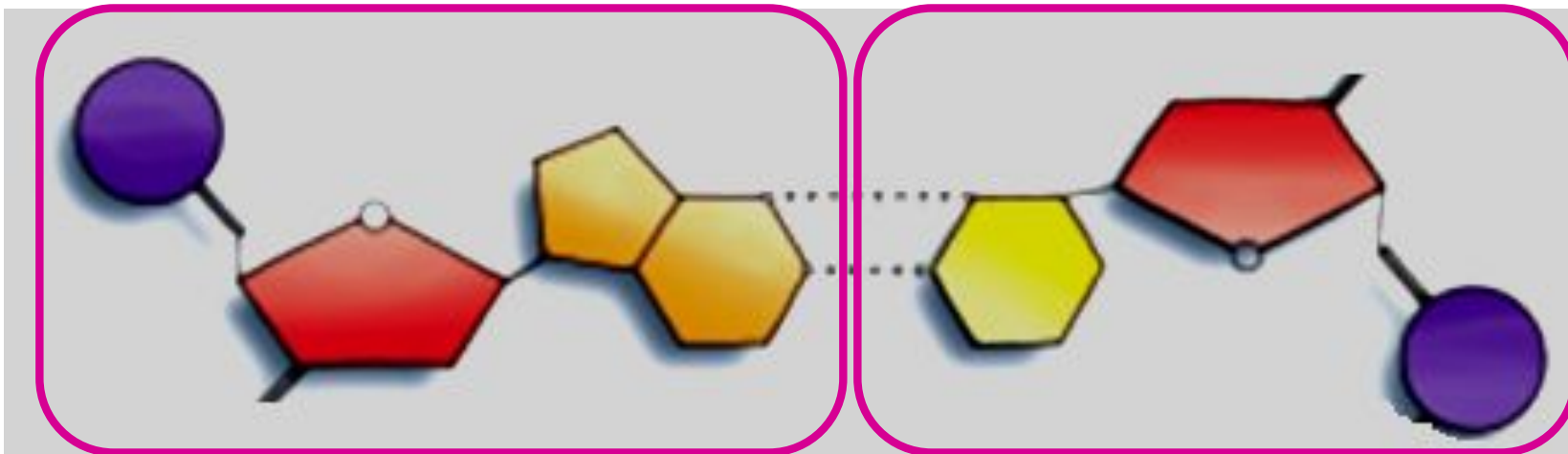


Классификация генных мутаций

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

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

МУТОН



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

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

Эти ошибки называются **генными мутациями**.

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

Мутации структурных генов

Замена оснований

- Транзиции
- Трансверсии

Сдвиг рамки считывания

- Вставка нуклеотидов
- Выпадение нуклеотидов

Эти мутации изменяют структуру белка

Дупликации - повторение участка гена;

вставки - появление в последовательности лишней пары нуклеотидов;

делеции - выпадение одной или более пар нуклеотидов;

замены нуклеотидных пар, инверсии (переворот участка гена на 180°).

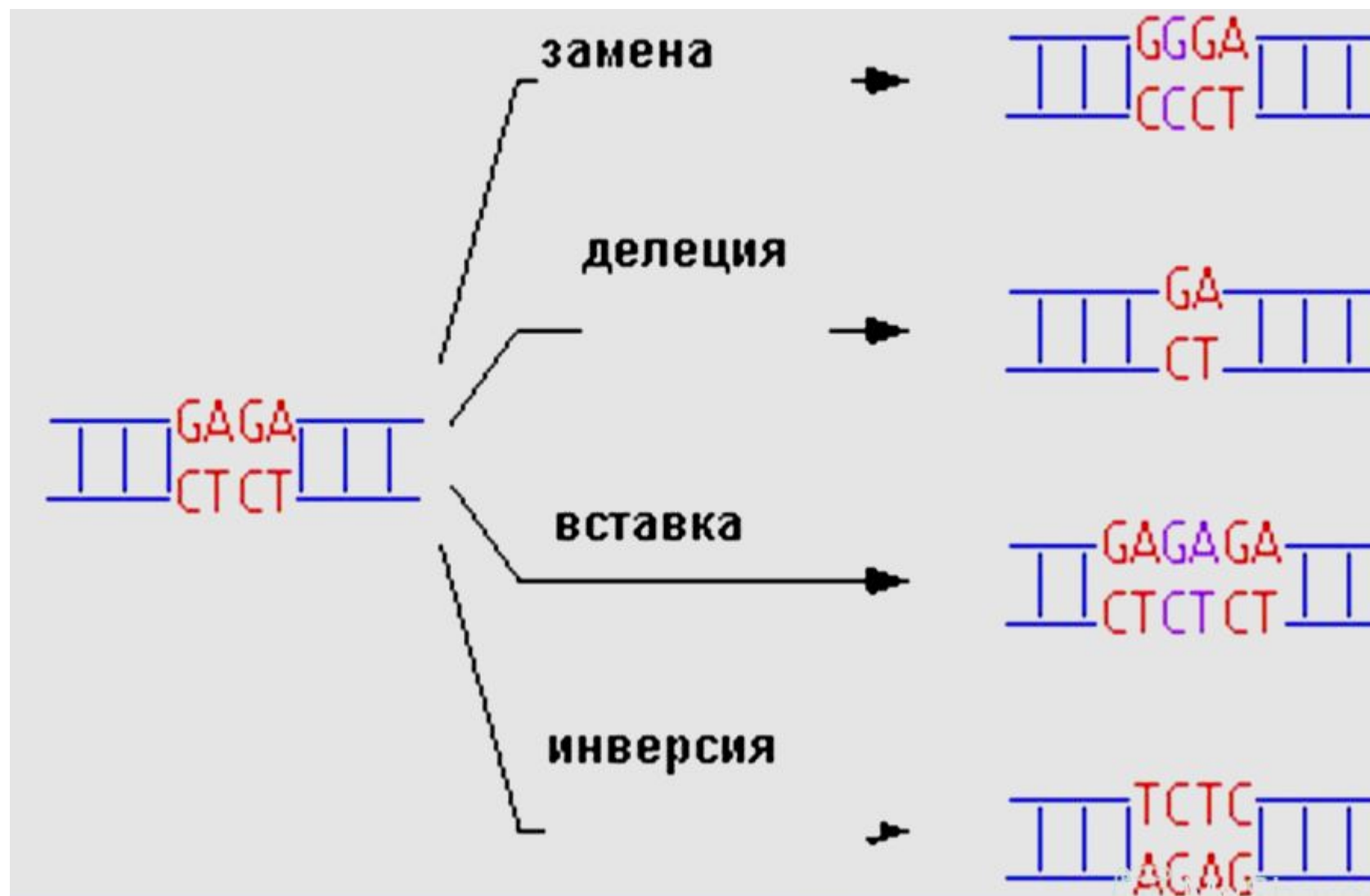
Большая часть из них генных мутаций фенотипически не проявляется, поскольку они рецессивны.

Все изменения структурных генов приводят к миссенс или нонсенс мутациям

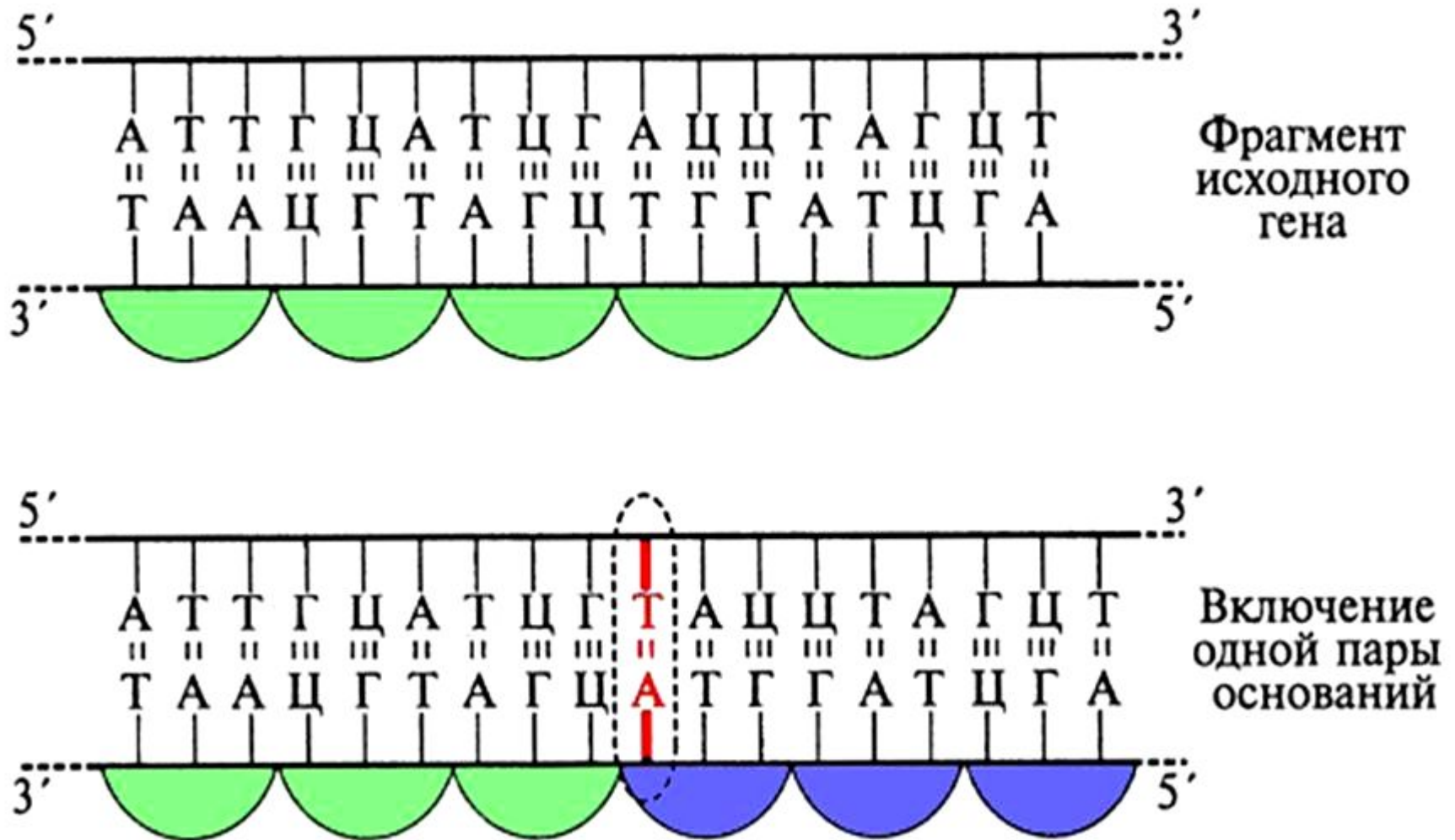
Нонсенс- мутация - вместо кодона для аминокислоты появляется стоп-кодон

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

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



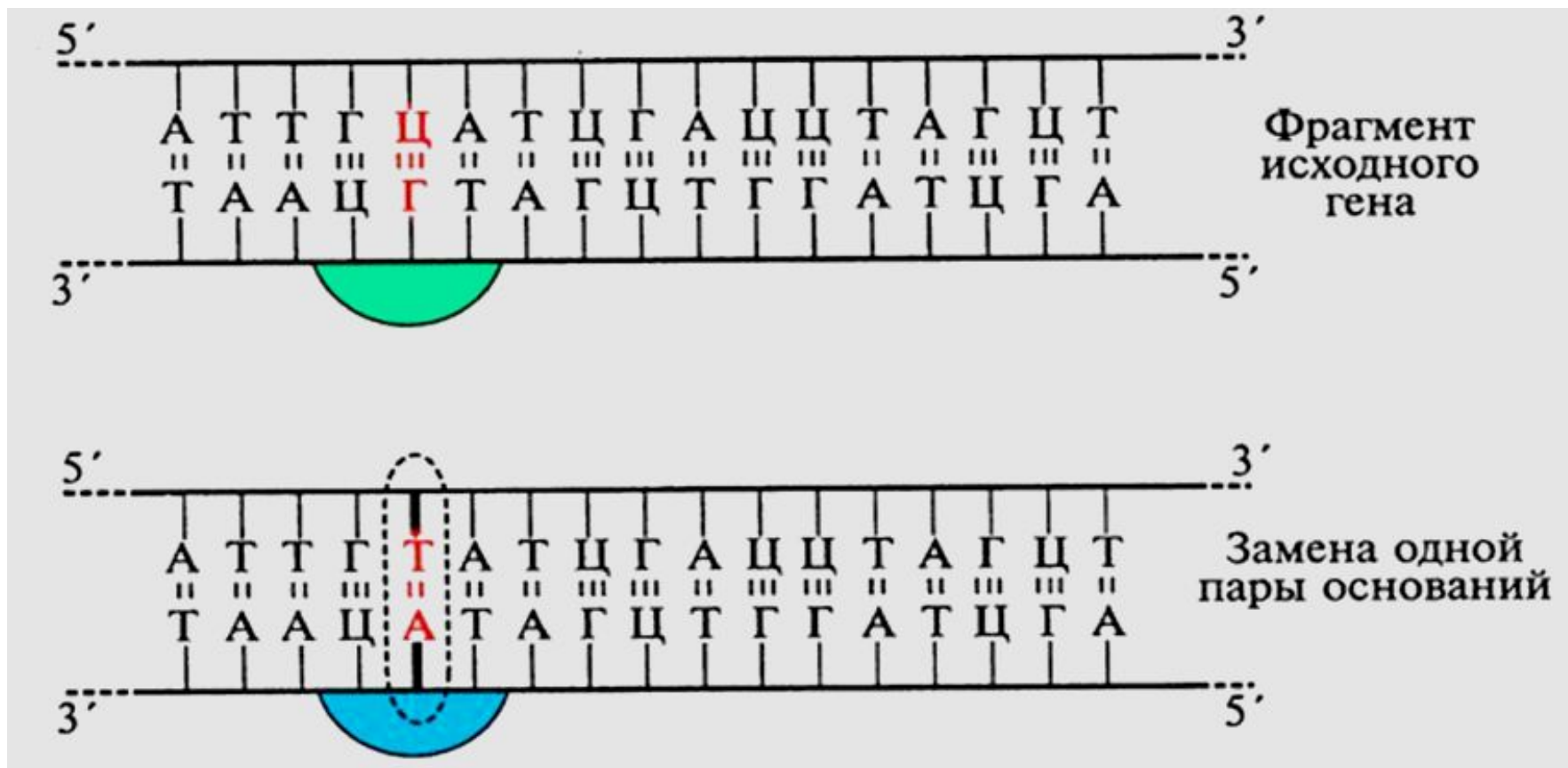
Сдвиг рамки считывания



Мутации замены оснований

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

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

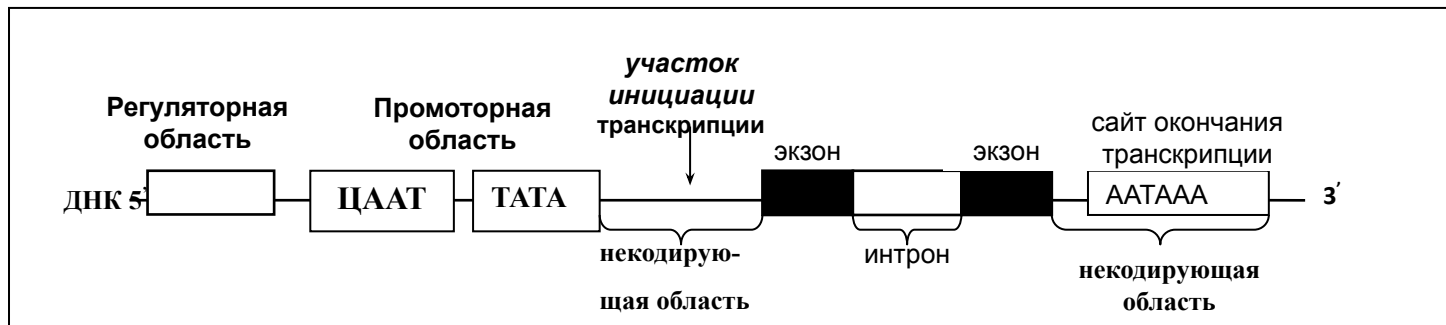


Мутации функциональных генов

Приводят к количественным изменениям белковых молекул

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

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



Генетические последствия мутаций

В результате мутаций **функциональных** генов:

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