

# ПЕРЕДАЧА ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ



# Строение ДНК (РНК).

- **ДНК** - полимер.
- **Мономеры** - нуклеотиды.
- **Нуклеотид** - химическое соединение остатков трех веществ:

## Строение нуклеотида

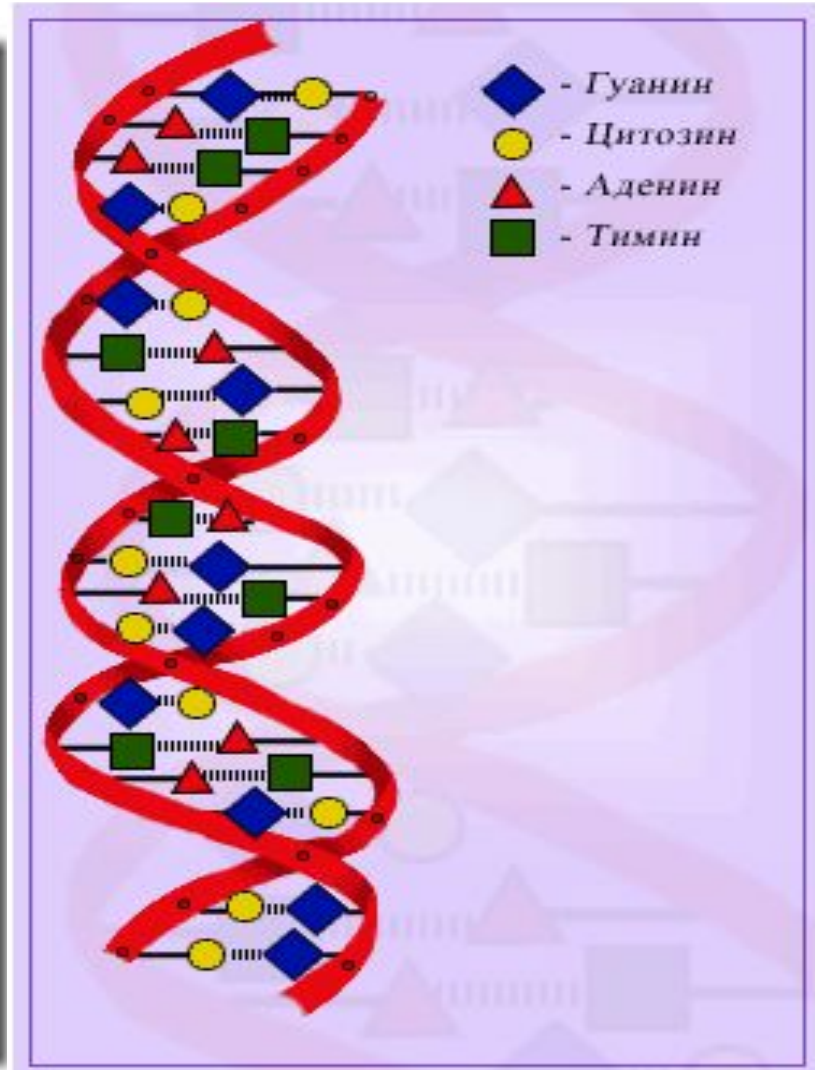
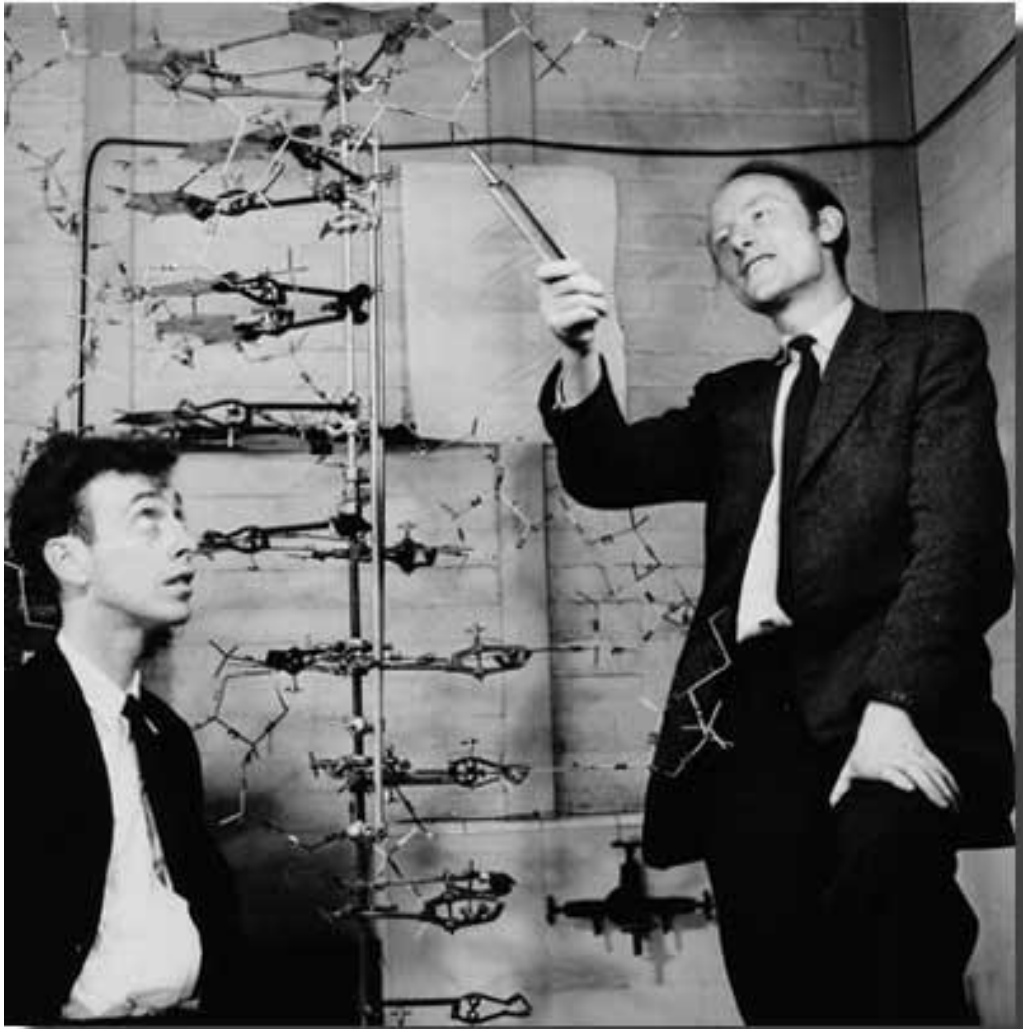
### Азотистые основания:

- Аденин;
- Гуанин;
- Цитозин
- Тимин  
(Урацил)

Углевод:  
- Дезоксирибоза  
(Рибоза)

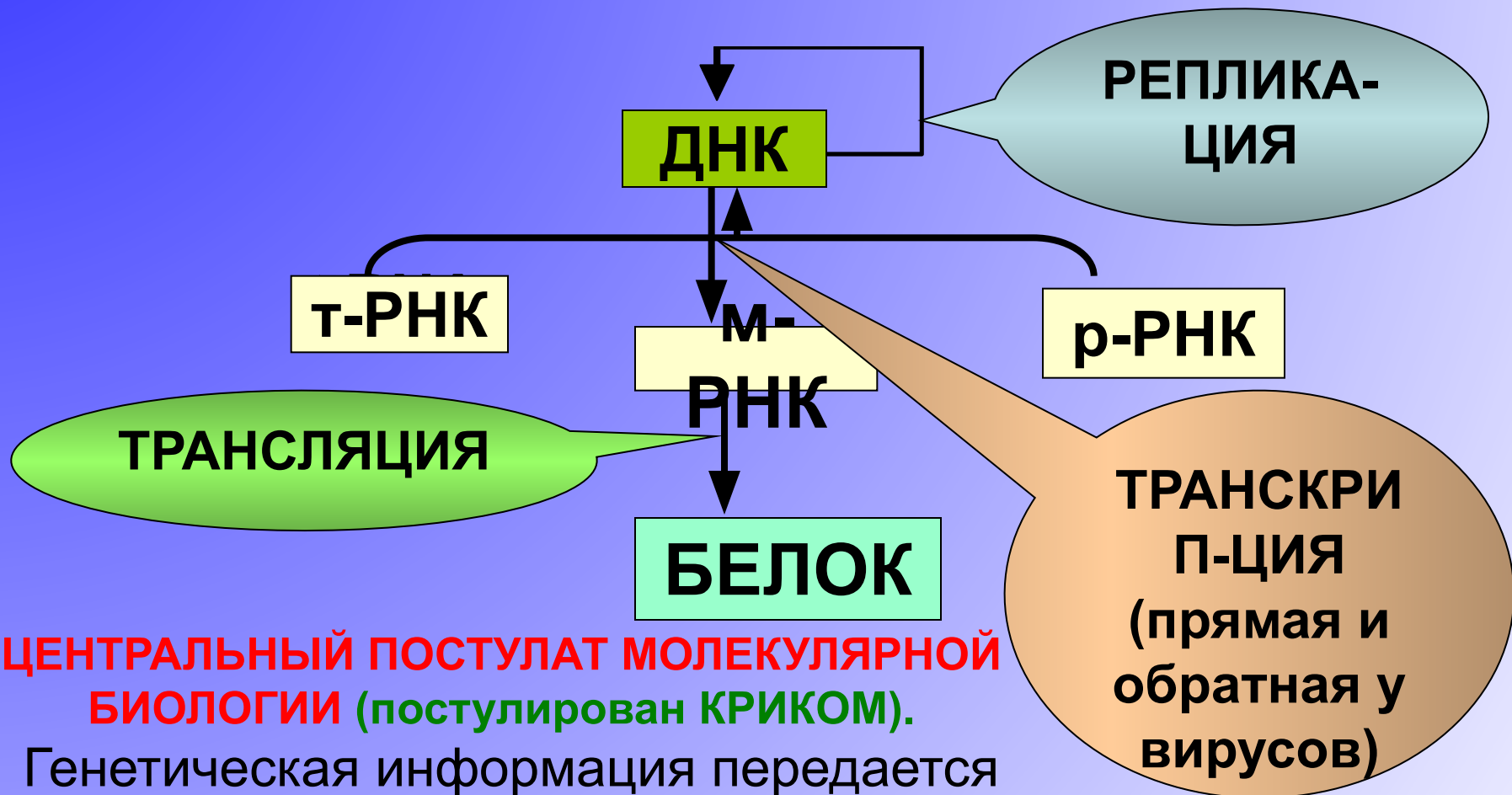
Остаток фосфорной кислоты (ФК)

1953 г. американские биохимики **Дж. Уотсон** и **Ф.Крик** установили структуру ДНК



Модель строения ДНК

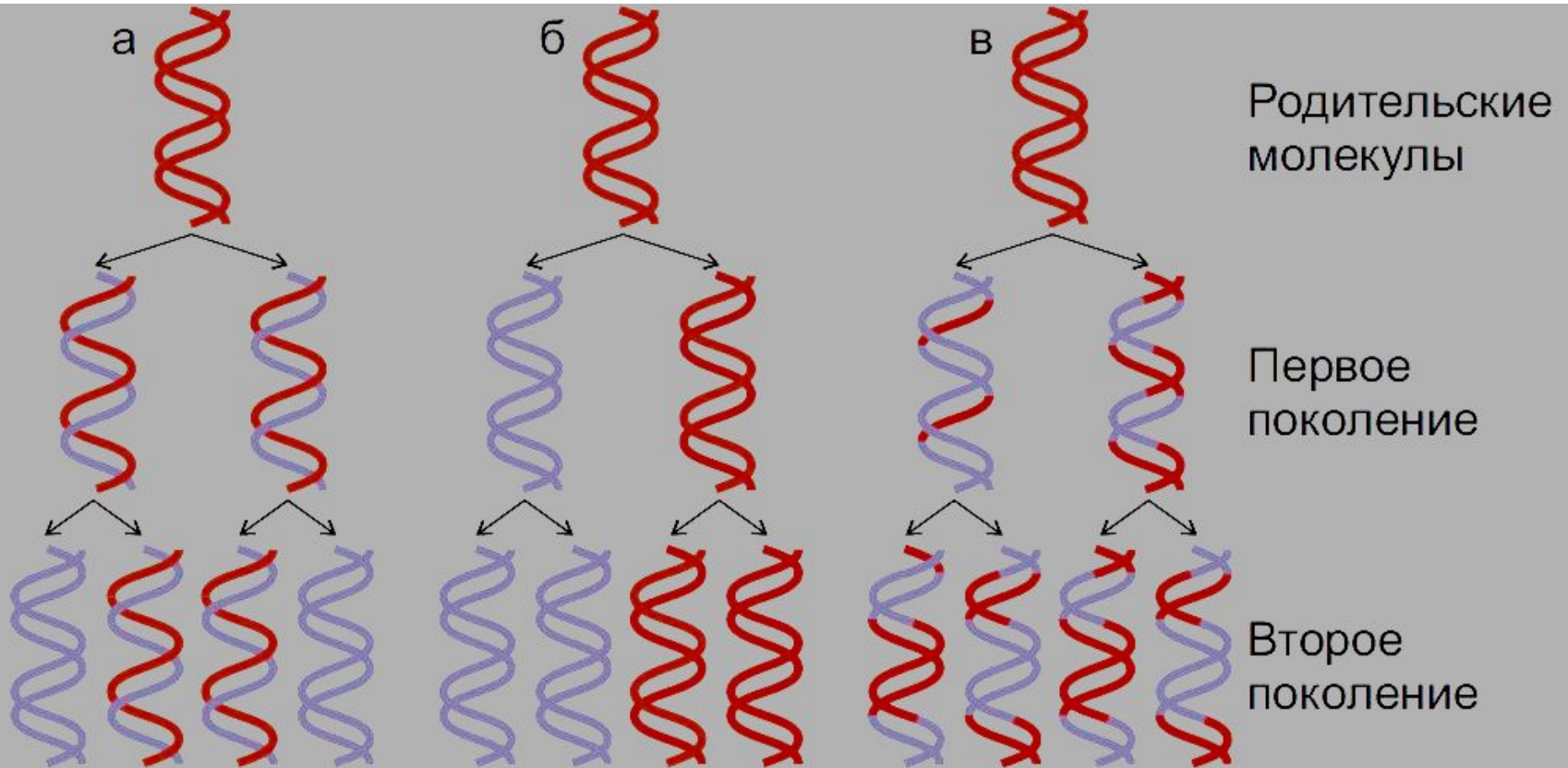
- Передача генетической информации:



**ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ПОСТУЛАТ МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ** (постулирован КРИКОМ).

- Генетическая информация передается от **ДНК** через **РНК** на **белок**.
- Не возможен перенос информации от **белка** к **РНК**

# МОДЕЛИ РЕПЛИКАЦИИ ДНК



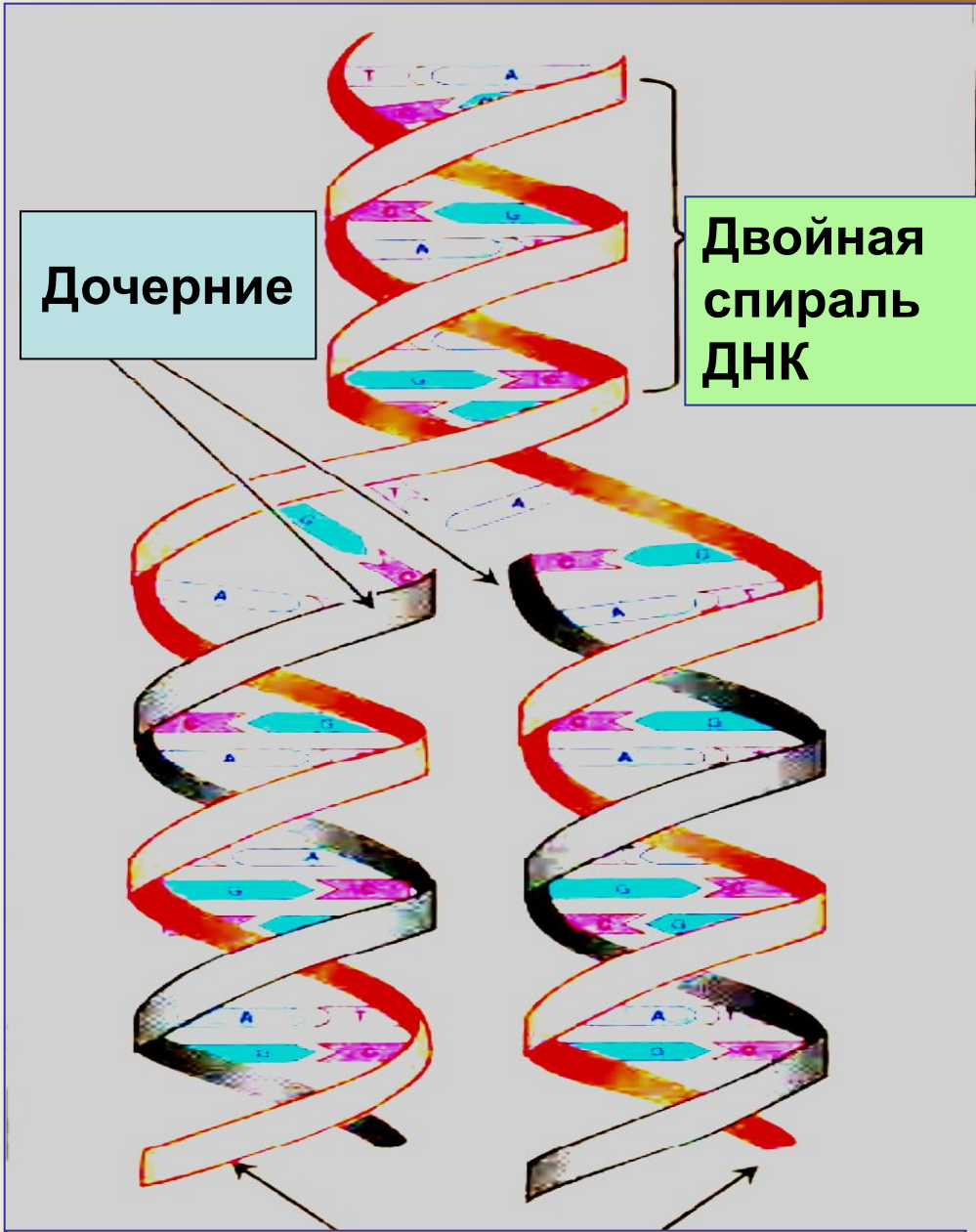
Модели репликации ДНК:

а - полуконсервативная,

б - консервативная,

в - дисперсионная.

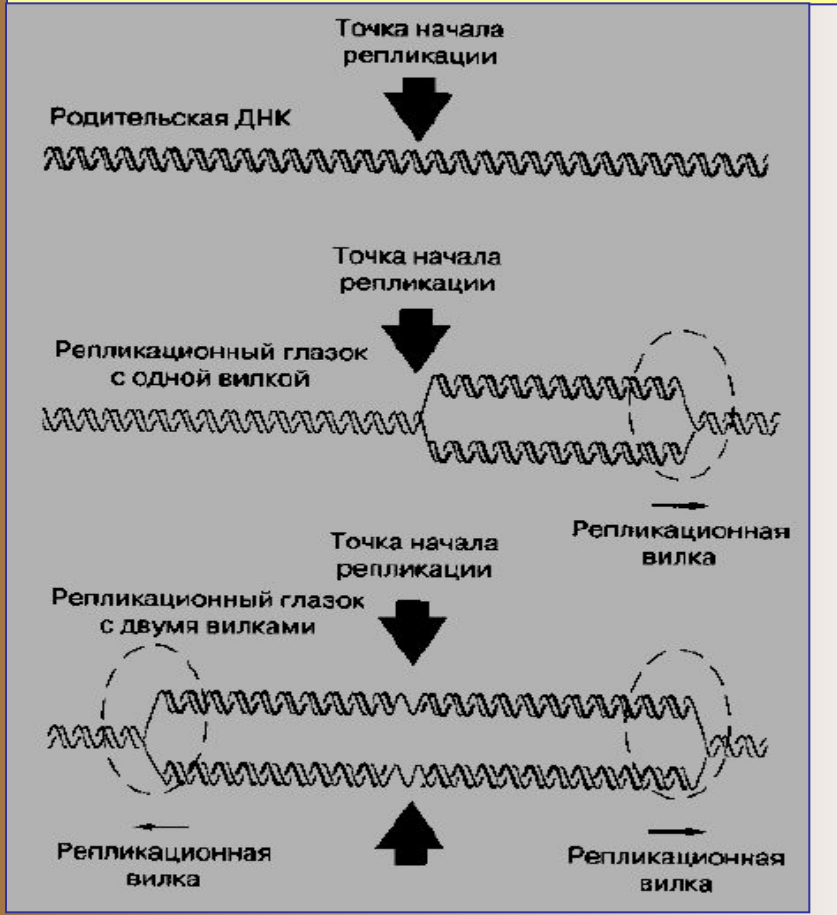
Родительские цепи изображены в виде красных лент, вновь синтезированные показаны синим цветом. (Из: Russell, 1998, p.345).



Каждая дочерняя нить синтезируется на расплетенной материнской цепи

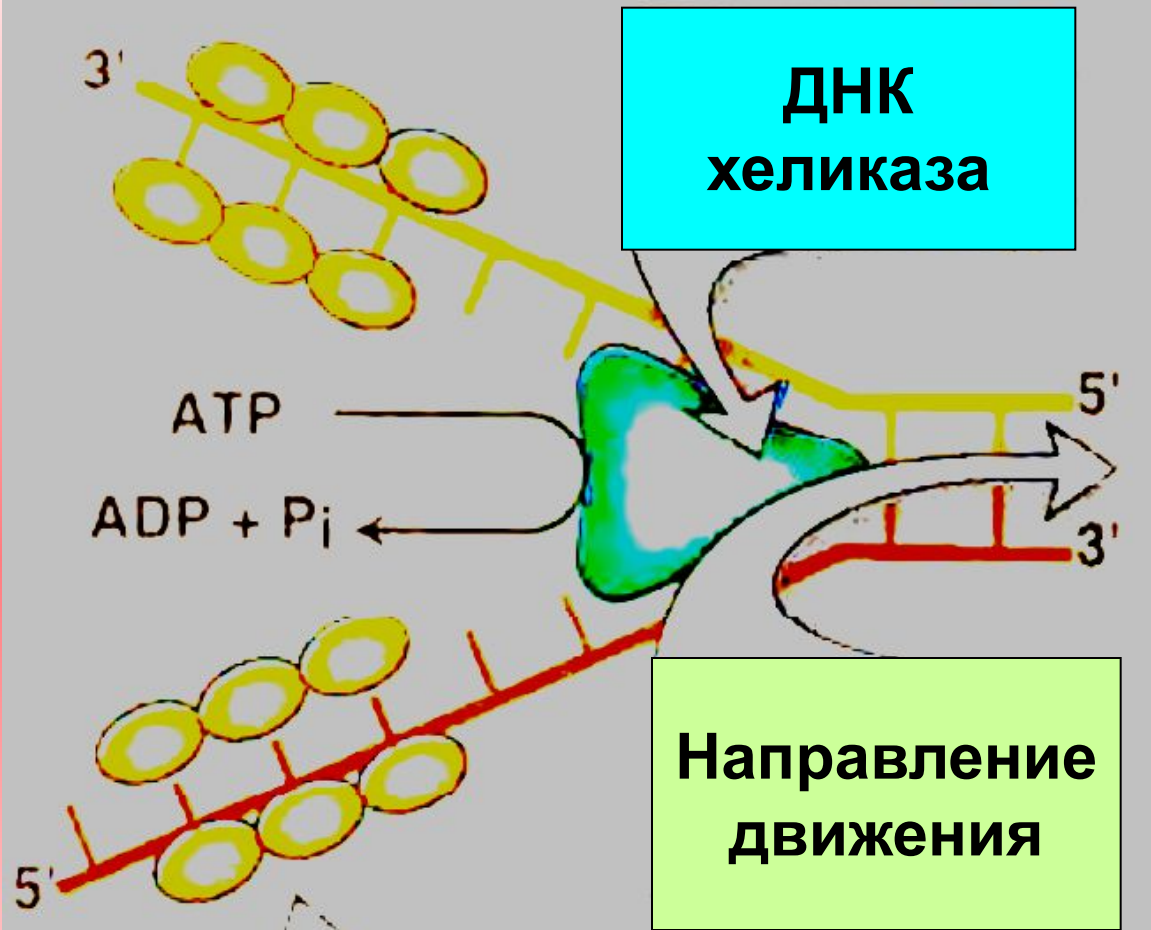
# Полуконсервативная репликация ДНК.

М. Мезельсон и Ф. Сталь 1958 г.





# Образование репликативной вилки.



**Расплетающие белки (ДНК хеликаза)**

разрывают

**Н-связи** в  
двойной  
спирали ДНК.

**SSB-белки** поддерживают участки ДНК в раскрученном состоянии



# Правило

## комплементарности:

- А комплементарен Т (или У в РНК), а Г - Ц (Н-связи).

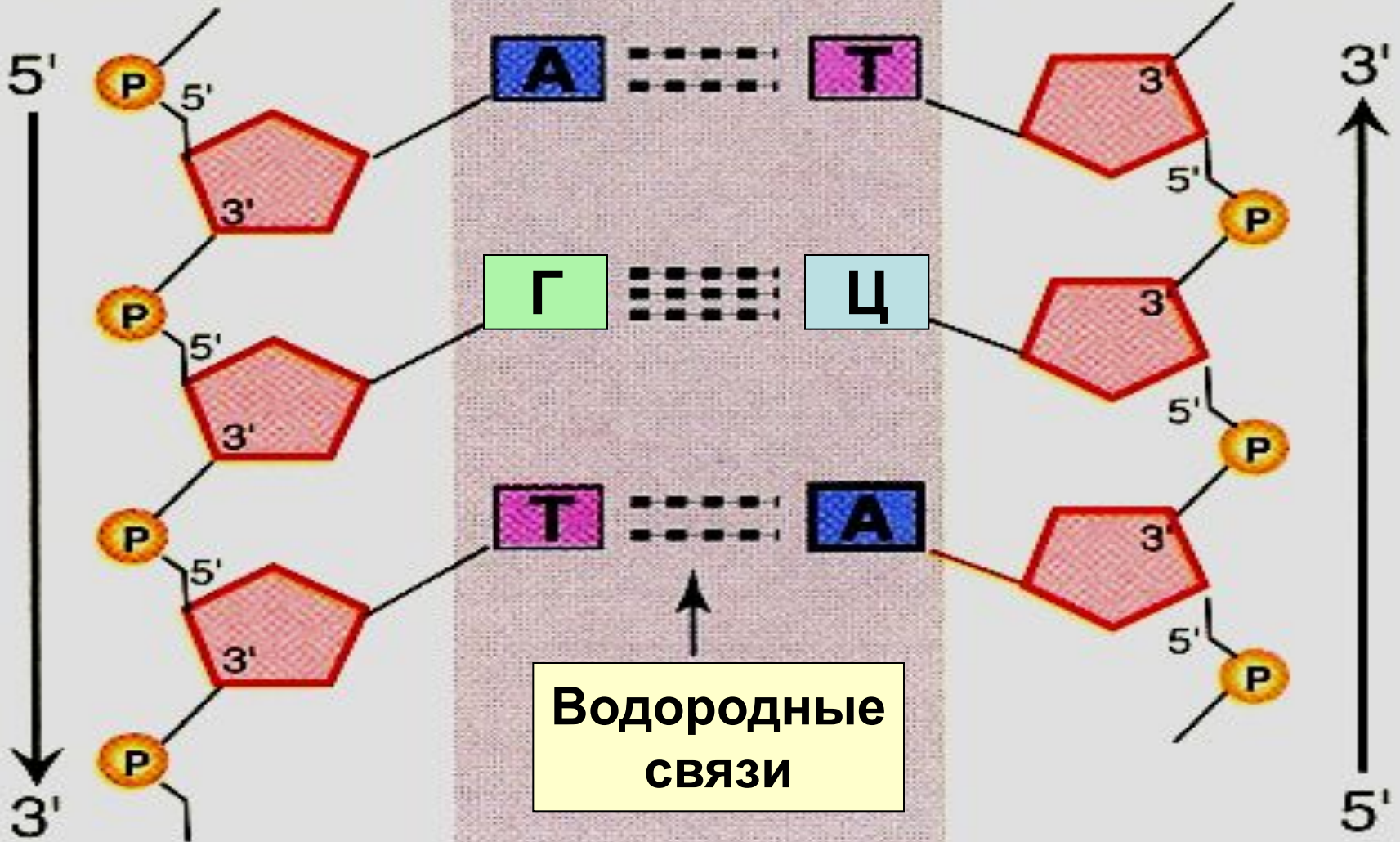
• А – Т (У)

• Г – Ц

**Цепь ДНК**

**Комплементарные  
основания**

**Цепь ДНК**



# ДНК полимеразы ( $\alpha$ , $\beta$ , $\delta$ , $\epsilon$ )

## 2 вида активности



### ПОЛИМЕРАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ

Образование 5' → 3'  
фосфоди-  
эфирных  
связей  
между дезоксирибо-  
нуклеотидами.



### НУКЛЕАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ

гидролиз  
фосфодиэфирных  
связей

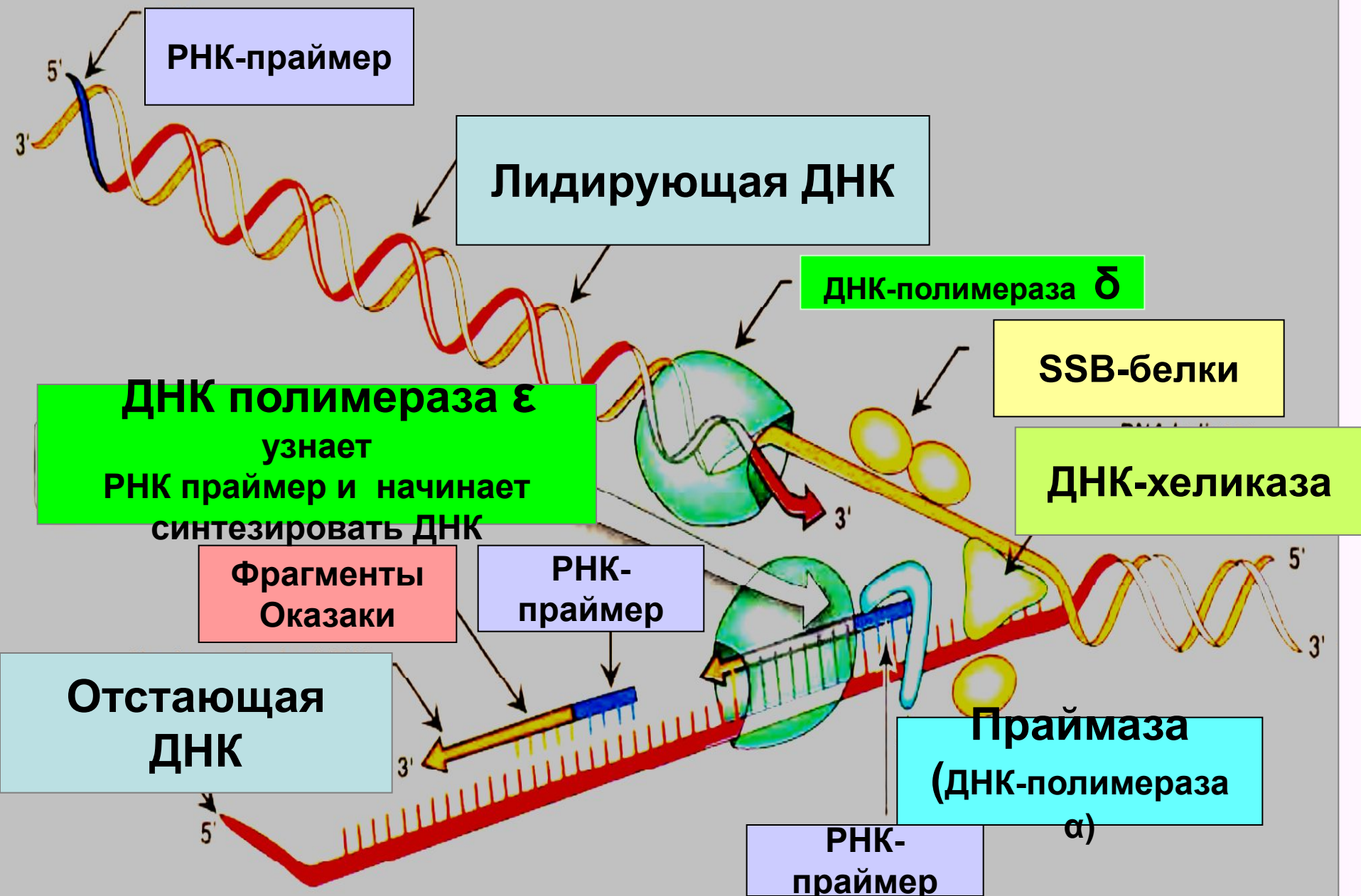
(ДНК-полимераза  $\beta$   
удаляет РНК-праймер  
(действует как РНКаза)).

• ДНК-полимеразы  $\delta$  (и  $\epsilon$ )  
могут исправлять ошибки  
синтеза.

## Направления синтеза и движения дочерних цепей.

- $5' \rightarrow 3'$  (5' - ФФФ, 3' - ОН).
- Направление синтеза совпадает с направлением движения репликативной вилки только для одной (лидирующей) цепи.
- Для другой (отстающей) – против движения репликативной вилки.

# ЭЛОНГАЦИЯ РЕПЛИКАЦИИ.



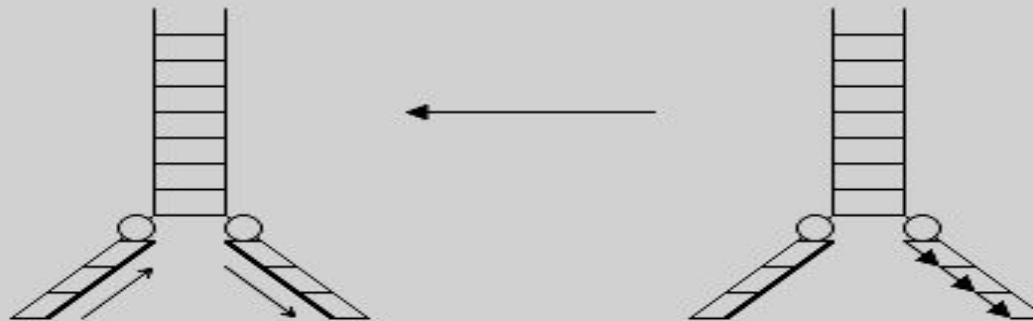
# Стадии репликации



**Образование репликативной вилки и РНК-праймера (ДНК-хеликаза, Праймаза (ДНК полимеразы  $\alpha$ ))**

**Образование гибридной формы ДНК-РНК и фрагментов Оказаки ДНК-полимеразы  $\delta$  и  $\epsilon$**

**Гидролиз РНК-праймера помощью ДНК-полимеразы  $\beta$  (рибонуклеазы)**



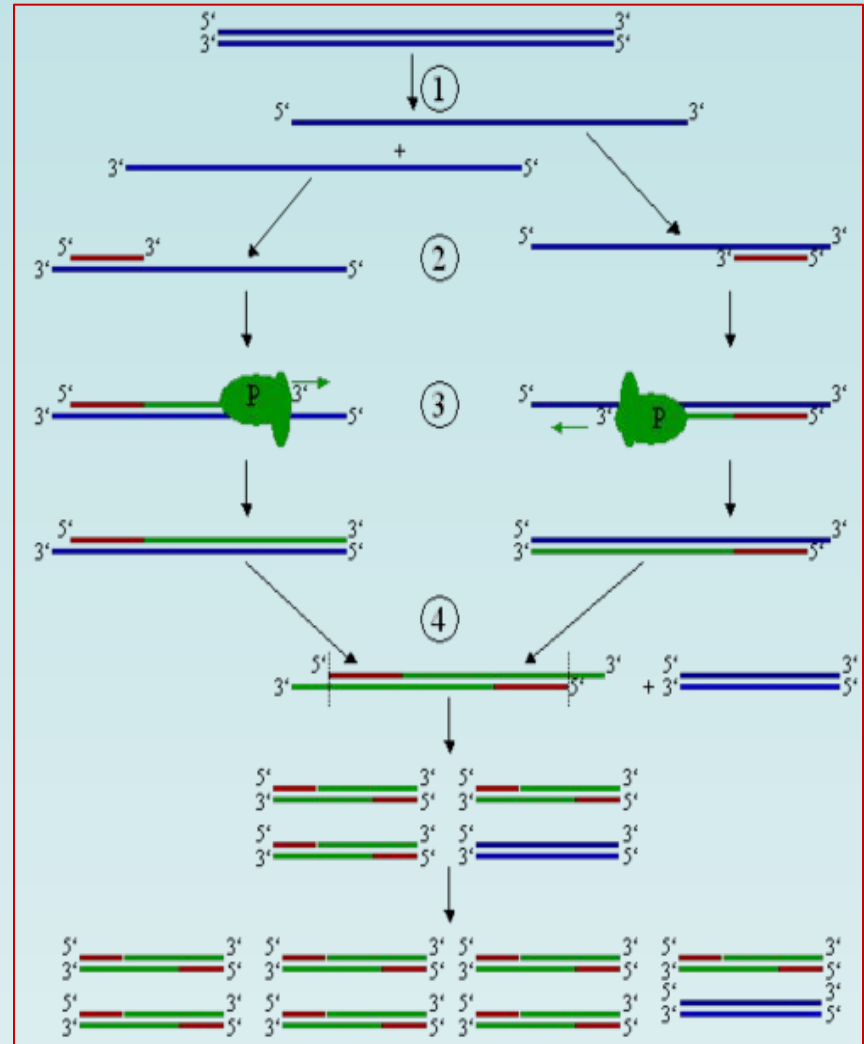
**Сшивание фрагментов Оказаки (ДНК-лигаза)**

**Образование ДНК вместо РНК-праймера (ДНК полимеразы  $\beta$ )**

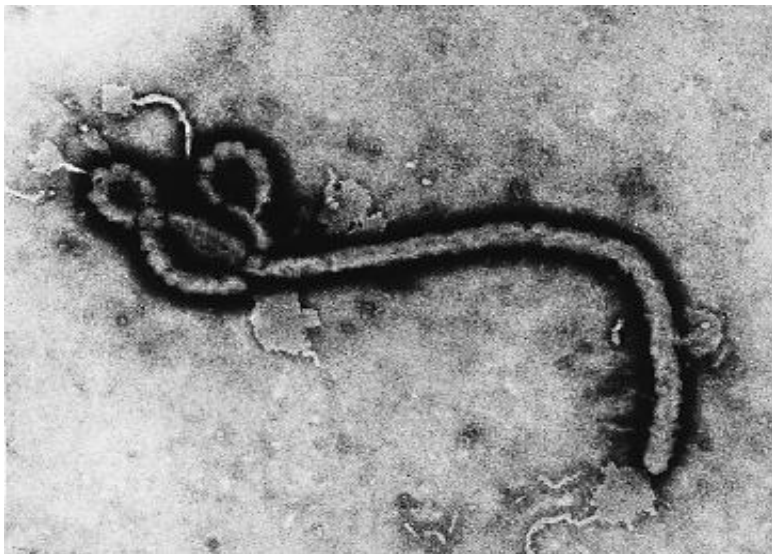
# Полимеразная цепная реакция (ПЦР) - диагностика заболеваний (наследственных, инфекционных), малых количеств ДНК, установление отцовства (Кари Муллис 1983)



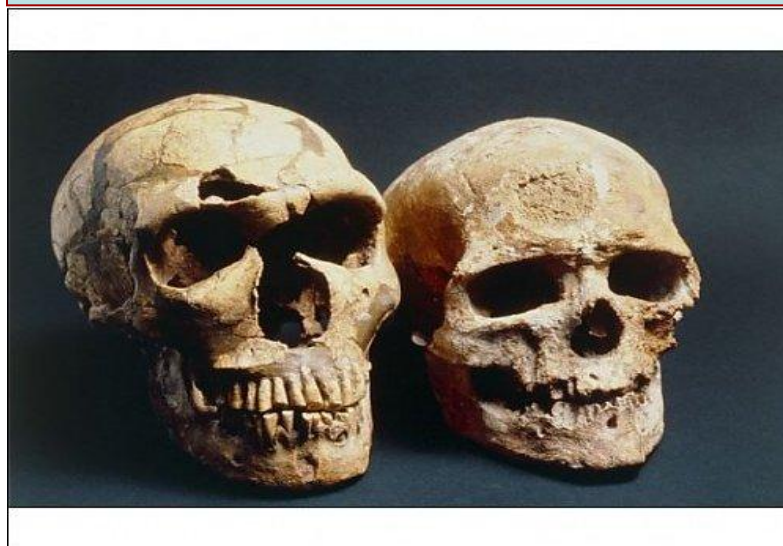
*In vitro* (в амплификаторе) происходит копирование только того участка, который удовлетворяет заданным условиям, и только в том случае, если он присутствует в исследуемом образце.



# ПРИМЕНЕНИЕ ГЕНОДИАГНОСТИКИ (ПЦР)



- ПЦР-диагностика инфекционных заболеваний
- Идентификация личности
- Судебно-медицинская экспертиза





# ПРИМЕНЕНИЕ ГЕНОДИАГНОСТИКИ



## ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

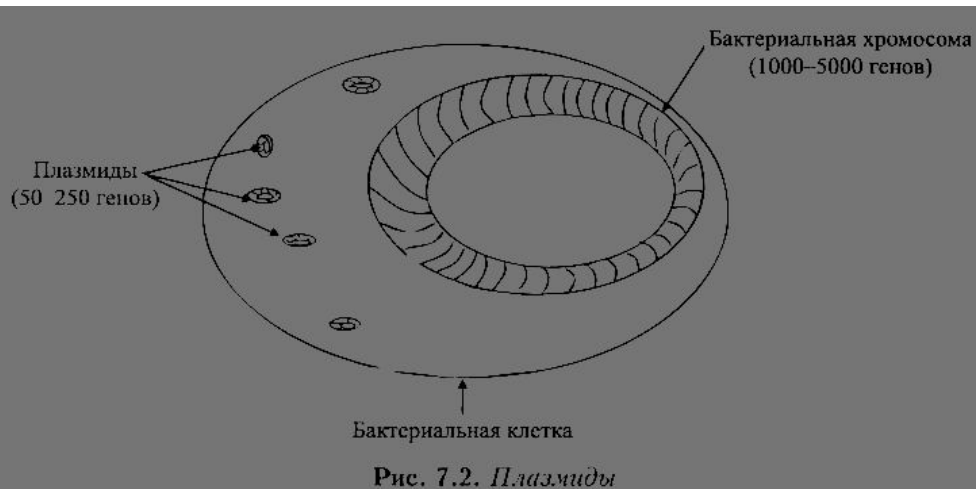
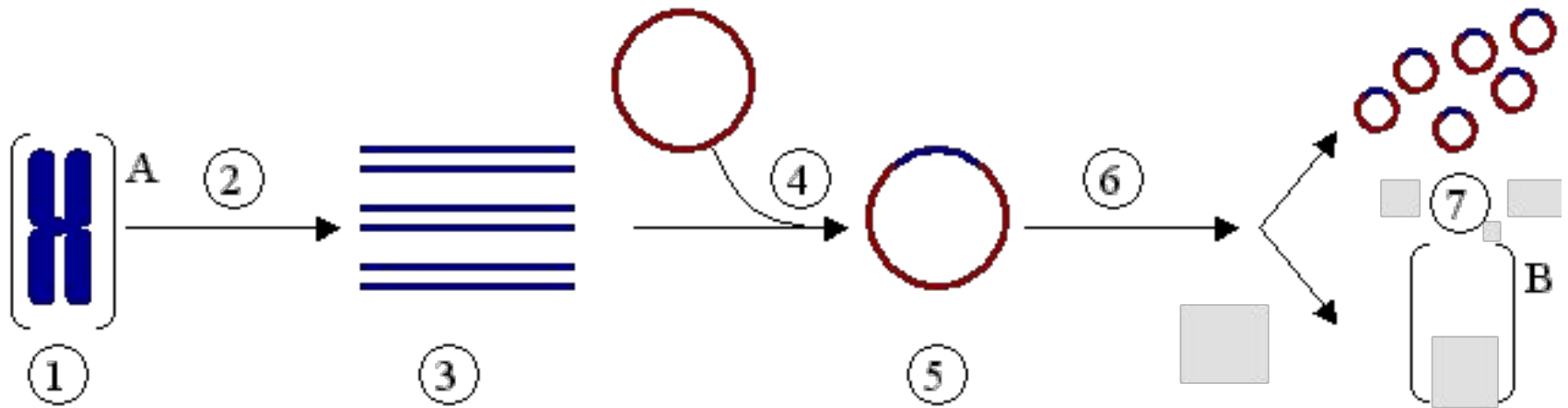
- Антигенные характеристики для переливания совместимой донорской крови
- Подбор доноров для пересадки органов

# ПРИМЕНЕНИЕ ГЕНОДИАГНОСТИКИ



- Установление родственных связей
- Разработка генетических препаратов

# ГЕННАЯ ИНЖЕНЕРИЯ.



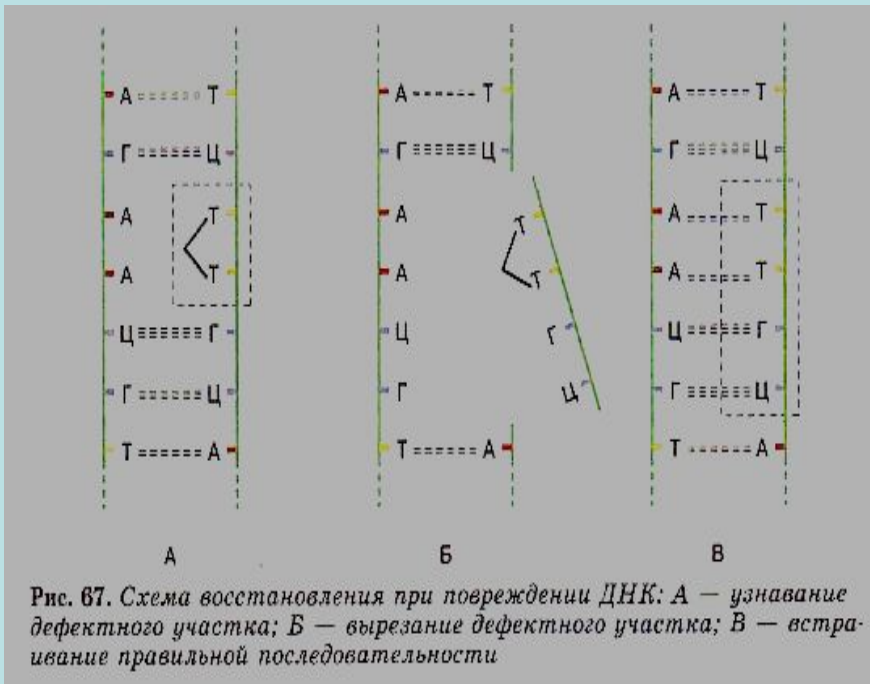
**ПЛАЗМИДЫ.  
ПОЛУЧЕНИЕ  
РЕКОМБИНАНТ-  
НОГО ИНСУЛИНА.**

# ПРИМЕНЕНИЕ ГЕНОДИАГНОСТИКИ



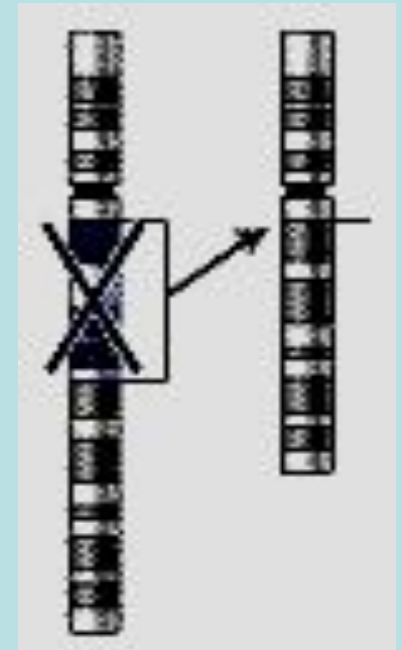
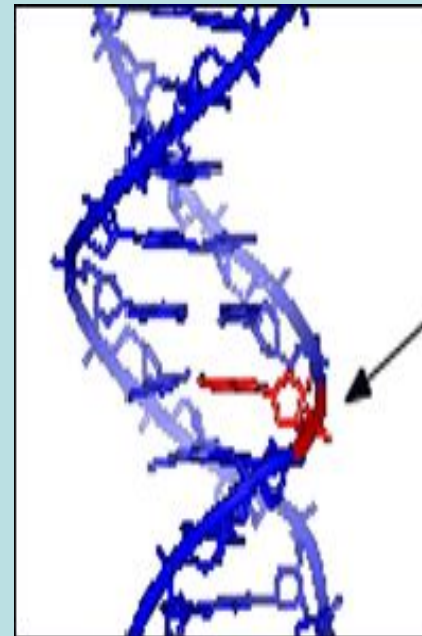
- Диагностика заболеваний человека
- Пренатальная диагностика

# МУТАЦИИ



## ГЕННЫЕ МУТАЦИИ

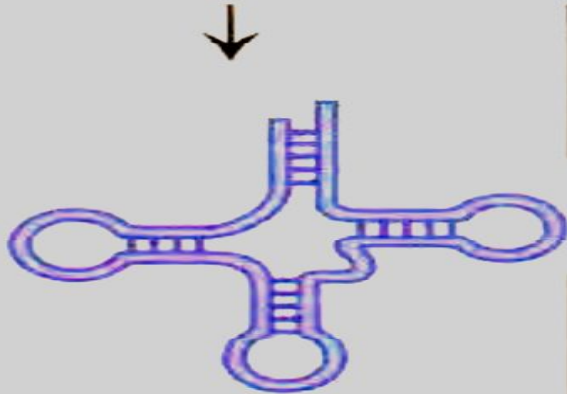
- **Мутации по типу ЗАМЕНЫ**  
**Более опасны и многочисленны**
- **Мутации по типу ВСТАВКИ**
- **ДЕЛЕЦИЯ (утрата)**  
(от лат. deletio – уничтожение) – тип хромосомной перестройки, при которой из ДНК выпадает участок генетического материала (радиация).



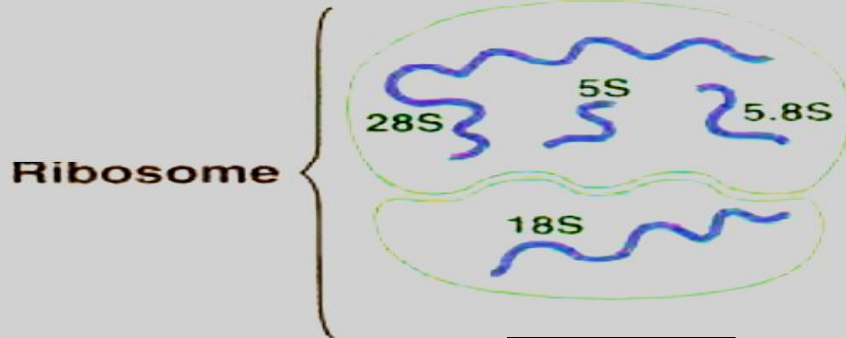
ДНК



ТРАНСКРИПЦИЯ



т-РНК



р-РНК



м-РНК

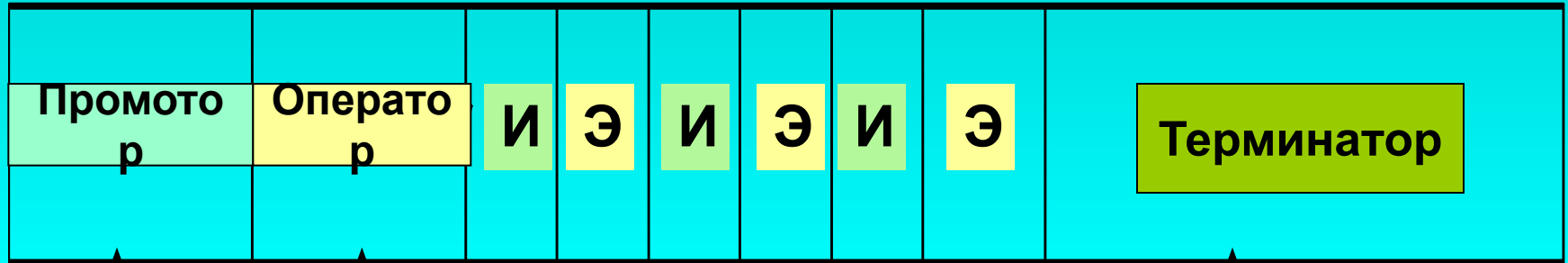
**ТРАНС-КРИПЦИЯ** – это передача информации между нуклеиновыми кислотами разных классов (от ДНК к РНК).

**3 стадии:**

- 1) Инициация
- 2) Элонгация
- 3) Терминация.

# Структура транскриптона

## ГЕНЫ



### ИНИЦИАЦИ

Я  
связывается  
с  
РНК-  
полиме-  
разой

Регуляция,  
связывает  
белки-  
регуляторы.

САЙТЫ ТЕРМИНАЦИИ -  
последовательность  
нуклеотидов, сигнализирующих  
об  
окончании транскрипции

# РНК-ПОЛИМЕРАЗА II

-Элонгация -  $5' \rightarrow 3'$  (с фффА или с фффГ)

-Терминация (стоп-сигналы АААА , фактор терминации  $\rho$ -фактор)

Холофермент

Фактор  
инициаци  
и



КОР-  
ферме  
нт

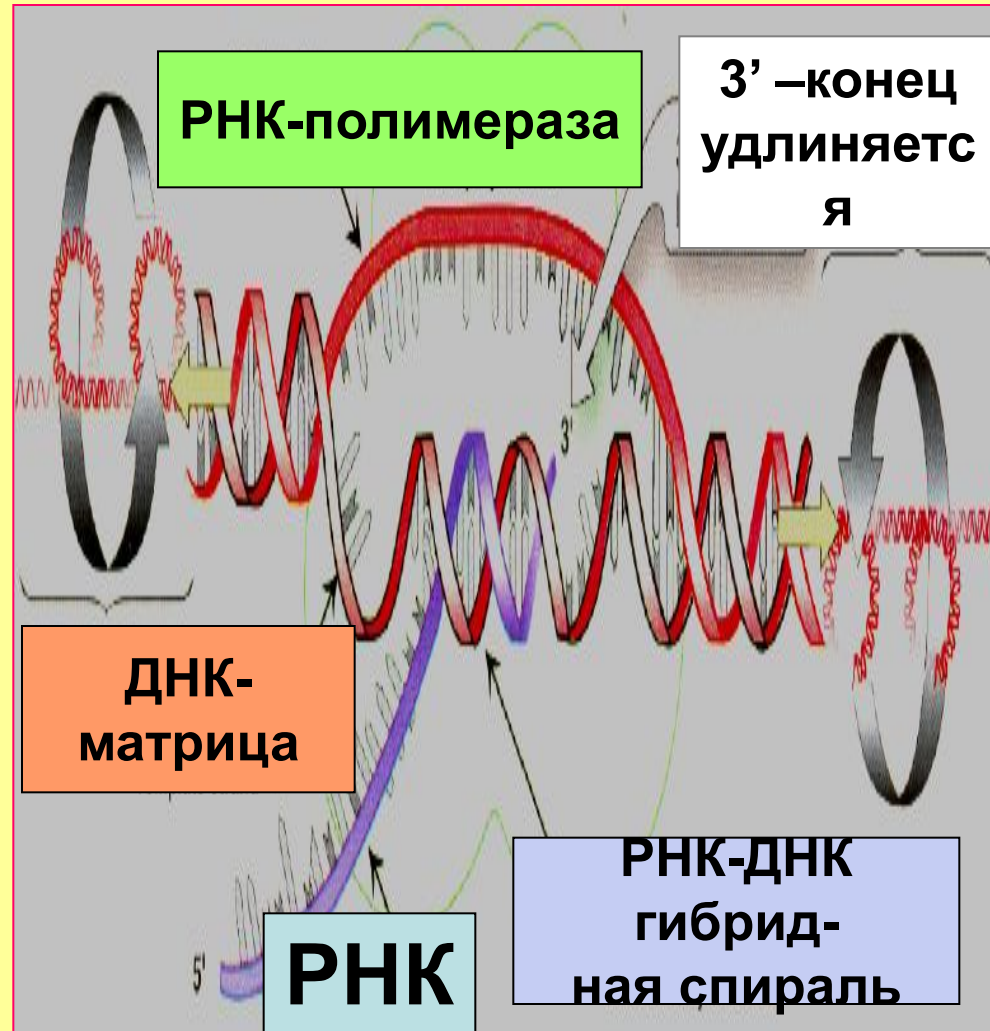
РНК-полимераза

3' –конец  
удлиняетс  
я

ДНК-  
матрица

РНК

РНК-ДНК  
гибрид-  
ная спираль





# Процессинг (пре-мРНК--->мРНК) и транспорт из ядра

- Неинформативные участки (интроны) вырезаются (Рибонуклеазы).
- Информативные участки (экзоны) сшиваются (РНК лигазы (сплайсинг))
- Транспорт мРНК из ядра (белок – **ИНФОРМОФЕР**).
- Предотвращает возможную денатурацию мРНК и облегчает транспорт.

# **ТРАНСЛЯЦИЯ СВОЙСТВА ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОДА**

- 1) ТРИПЛЕТНОСТЬ**
- 2) СПЕЦИФИЧНОСТЬ**
- 3) КОЛИНЕАРНОСТЬ**

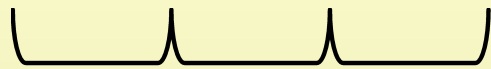
# Свойства генетического кода.

4) УНИВЕРСАЛЬНОСТЬ

5) ВЫРОЖДЕННОСТЬ ( 20 АМК, но 64 триплета = 61 + 3 стоп-кодона)

6) НЕПЕРЕКРЫВАЕМОСТЬ

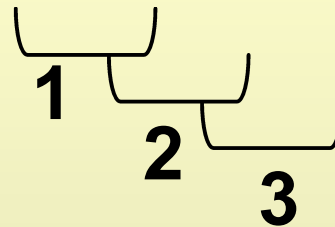
ССАУУУСГА



1 2 3

неперекрываемый

ССАУУСГА



1 2 3

перекрываемый

# Стадии трансляции

- **Активация аминокислот** (связывание АМК с тРНК в цитоплазме с помощью **аминоацил-тРНК синтетаз**).
- **Синтез белка ( в рибосомах):**
  - 1) Инициация (АУГ или ГУГ – **метионил-тРНК**, факторы инициации F1, F2, F3).
  - 2) Элонгация ( $5' \rightarrow 3'$ , с N  $\rightarrow$  C конец)
  - 3) Терминация (**стоп-кодоны УАА, УГА, УАГ**).

# Элонгация

- **Связывание аминоацил-тРНК ( в А- участке рибосомы) ;**
- **Транспептидация (образование пептидной связи);**
- **Транслокация (перенос рибосомы на 1 триплет).**



# Механизм действия антибиотиков

## Ингибиторы транскрипции.

- 1) Рифамицин, ингибирует РНК-полимеразу (в ядре).
- 2) Актиномицин D – связывается с ДНК матрицей и препятствует продвижению РНК-полимеразы .
- 3) Олигомицин
- 4) Дактиномицин.

# Ингибиторы трансляции.

- 1) Тетрациклины – блокируют связывание аминоацил-tРНК к А-центру, связываются с 30S субъединицей (ингибируют элонгацию).
- 2) Стрептомицин связывается с 30S субъединицей и (ингибирует инициацию).
- 3) Эритромицин присоединяется к 50S субъединице и (ингибирует транслокацию).



## Ингибиторы трансляции.

- 4) Хлорамфеникол (левомицетин) – ингибирует пептидил трансферазу (транспептидацию).
- 5) Пуромицин – похож на аминоксил-тРНК, вызывает преждевременную терминацию.
- 6) Линкомицин – как хлорамфеникол.

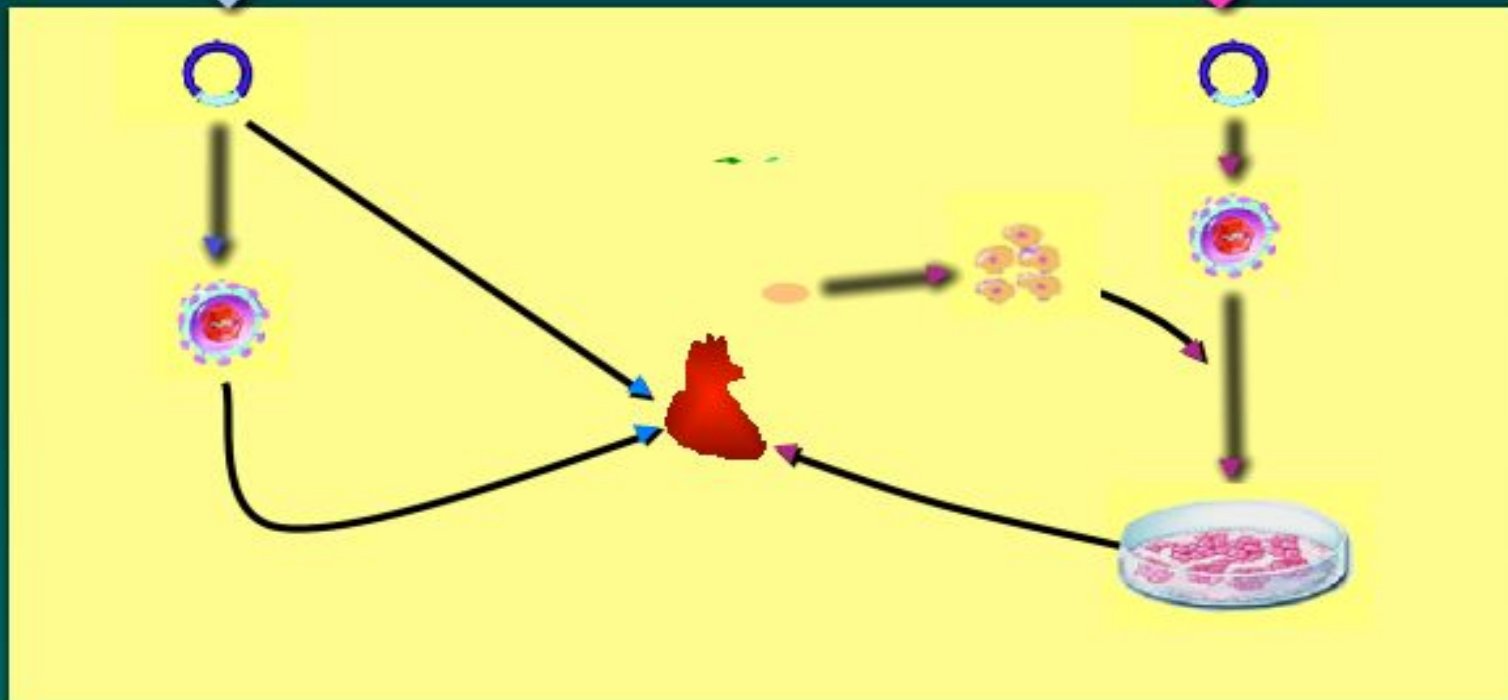
# ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Способы введения генетической информации в организм:

**Прямая и непрямая генная терапия  
(генная терапия *in vivo* и *ex vivo*)**

Прямое введение гена  
в ткань / орган

Введение генетически  
трансформированных клеток



# Стратегии генной терапии

## Цель

## Механизм

## Примеры

1. Усиление продукции терапевтического белка

Экспрессия с помощью вектора (плазмиды, вирусы)

Ишемические заболевания (факторы роста), опухоли (p53)

2. Подавление продукции патогенного белка

Подавление экспрессии гена, с помощью антисмысловых олигонуклеотидов, коротких интерферирующих РНК, ДНК рибозимов.

Рестенозы, опухоли, инфекции (Подавление пролиферации, репликации вируса)

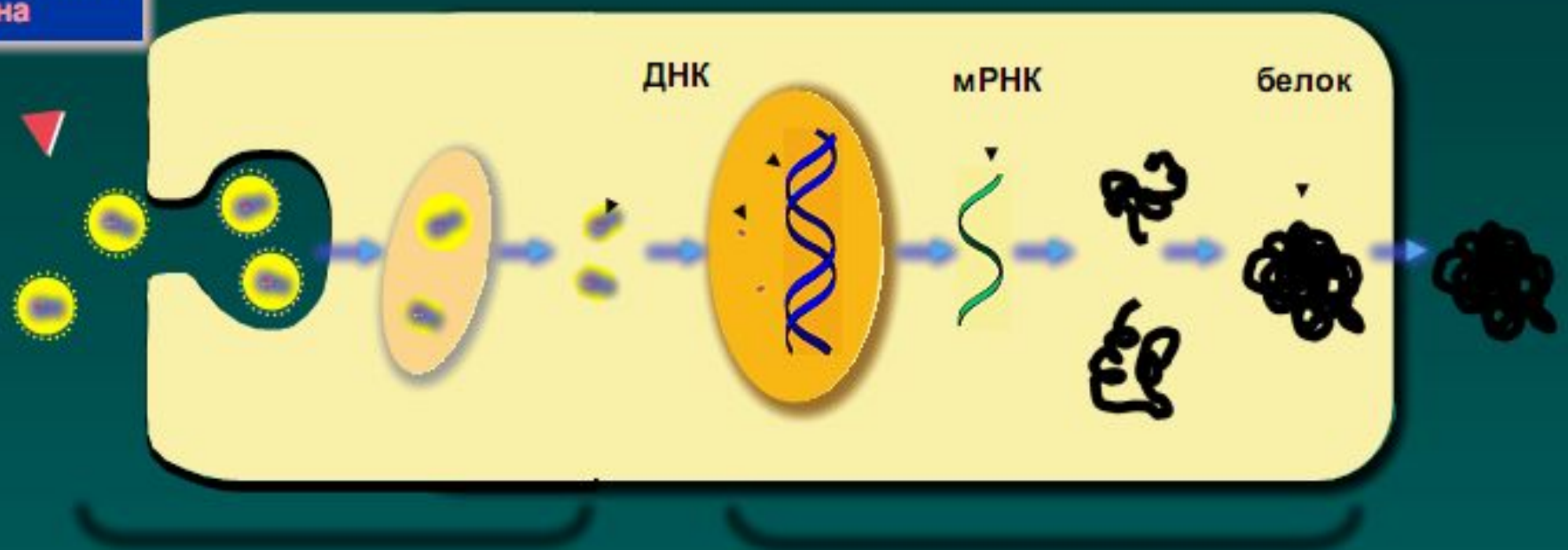
3. Повышение иммунного ответа

Экспрессия с помощью вектора (плазмиды, вирусы)

Опухоли, инфекции?

# Усиление продукции терапевтического белка с помощью генной терапии

Введение гена



Доставка гена в клетку ткани-мишени с помощью вектора

Экспрессия гена, включающая процессы транскрипции, трансляции и посттрансляционной модификации

Секреция продукта гена

# Генотерапевтические подходы в зависимости от природы клеток-мишеней

**1. Фетальная генотерапия**, при которой чужеродную ДНК вводят в зиготу или эмбрион на ранней стадии развития; ожидается, что введенный материал попадет во все клетки реципиента (и даже в половые клетки, обеспечив тем самым передачу следующему поколению);

**2. Соматическая генотерапия**, при которой генетический материал вводят только в соматические клетки и он не передается половым клеткам

*(Когда сегодня говорят о генной терапии, то имеют ввиду генную терапию соматических клеток!)*

