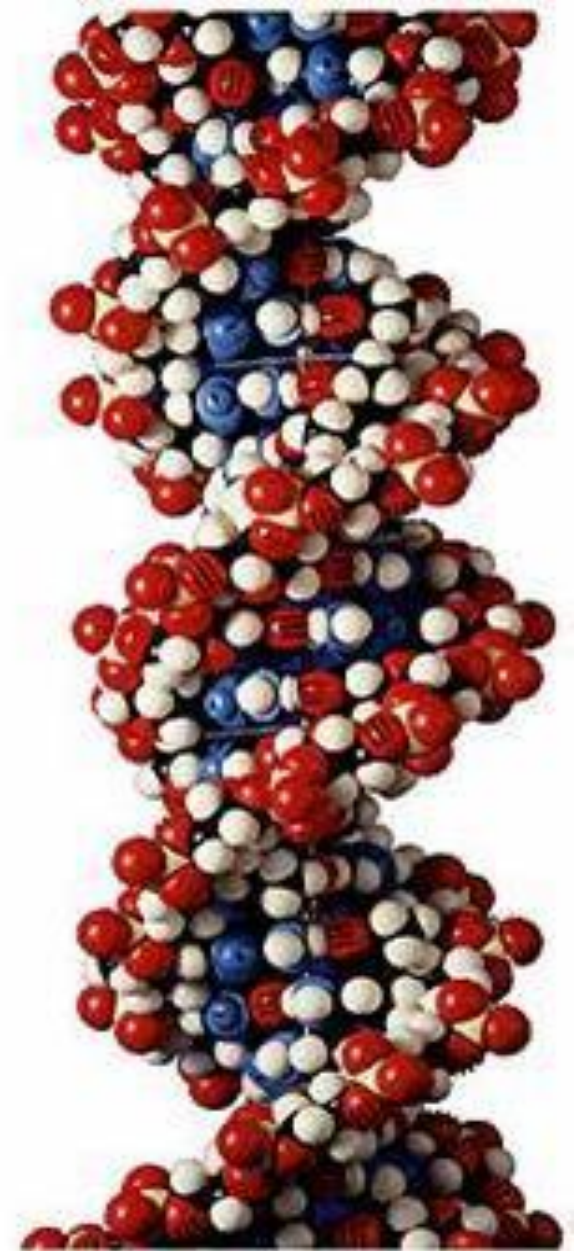


ДНК структура и функции

Научно-популярный материал, разработанный
в рамках выполнения работ по соглашению
№ 8805 от 04.10.2012 с дополнительным
соглашением №1 от 13.03.2013

Руководитель проекта
Хрунин А.В.



Строение ДНК.

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

Строение нуклеотида

Азотистые основания:

- Аденин;
- Гуанин;
- Цитазин
- Тимин

Углевод:

- Дезоксирибоза

Остаток

фосфорной кислоты (ФК)

Под первичной структурой нуклеиновых кислот понимают порядок, последовательность расположения мономеров в полинуклеотидной цепи ДНК.

Макромолекулярная структура ДНК.

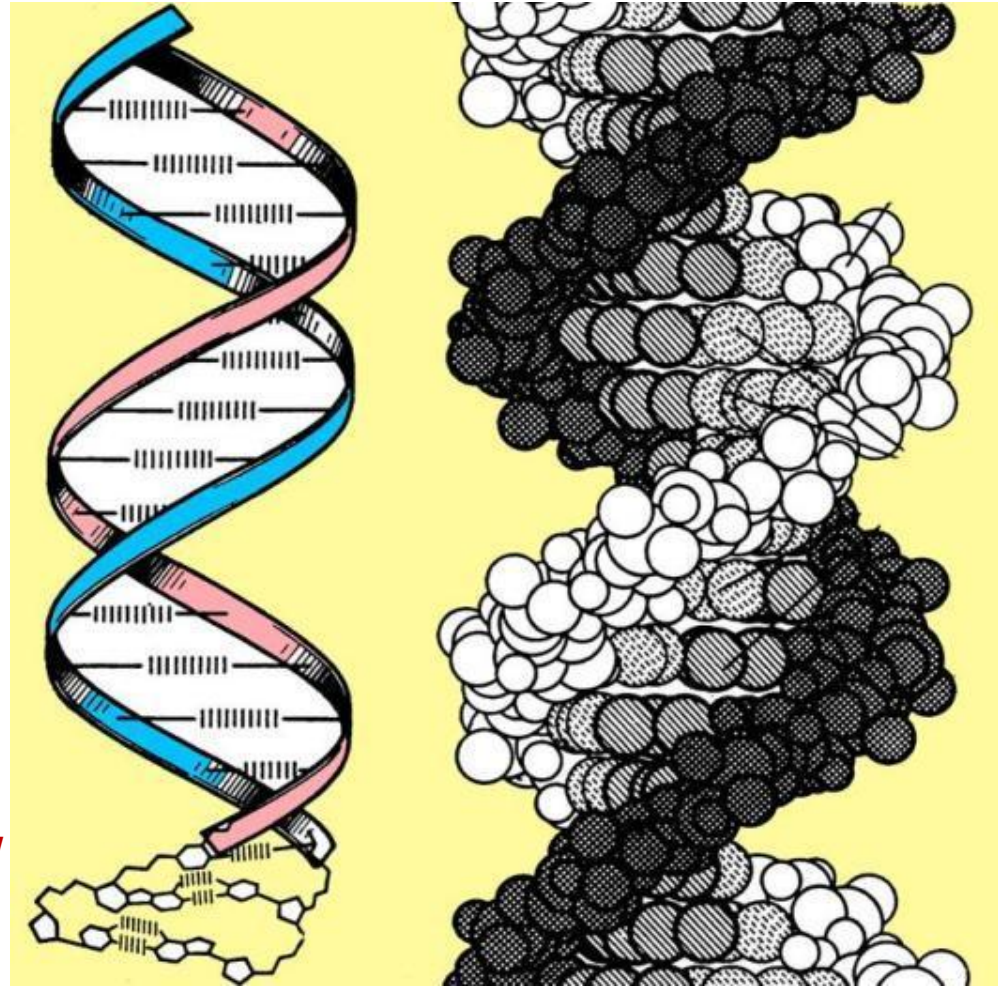
В 1953 г. Дж. Уотсон и Ф. Крик предложили модель структуры ДНК. При построении структуры ученые основывались на 4 группах данных:



1. ДНК представляет собой полимер, состоящий из нуклеотидов, соединенных 3`-5`-фосфодиэфирными связями.
2. Состав нуклеотидов ДНК подчиняется правилам Чаргаффа: $(A+G) = (T+C)$; число остатков $A=T$, $G=C$.
3. Рентгенограммы волокон ДНК указывают на то, что молекула обладает спиральной структурой и содержит более одной полинуклеотидной цепи.
4. Стабильность структуры за счет водородных связей

Макромолекулярная структура ДНК.

- правильная правовинтовая спираль, состоящая из 2 полинуклеотидных цепей, которые закручены друг относительно друга вокруг общей оси.
- цепи имеют антипараллельную ориентацию
- пиримидиновые и пуриновые основания уложены стопкой с интервалом 0,34 нм.
- длина витка спирали – 3,40 нм.
- стабильность цепи за счет водородных связей
- наличие комплементарных пар – основания, которые образуют пары, которых они сочетаются водородными связями



Ген – участок ДНК

- В первом приближении, **ген – это элементарная единица наследственной информации, представляющая собой участок ДНК**
- Один и тот же ген может быть представлен различными вариантами – аллелями
- **Аллели (аллельные гены) – это различные варианты существования одного и того же гена** (формы существования генов)
- Разным аллелям одного гена соответствуют разные варианты одного и того же белка, одного и того же признака

Примеры образования аллелей одного гена А

Аллель
a1

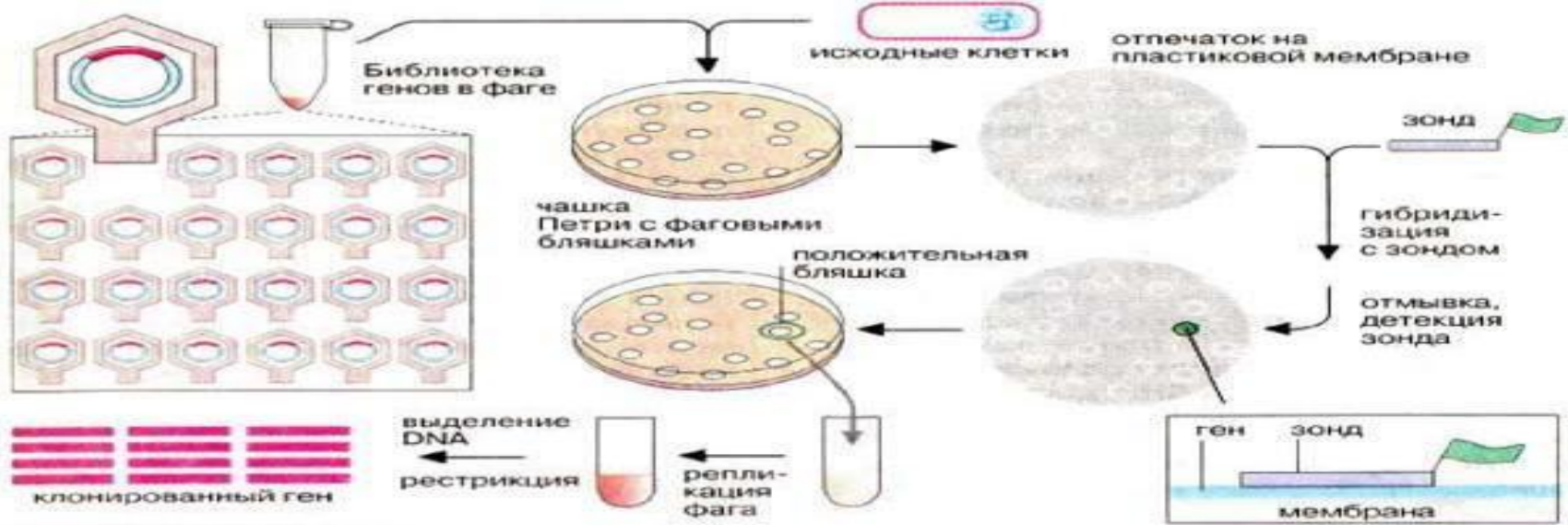
| триплеты | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | | | | | | | | | | |
|----------------|-----|---|---|-----|---|---|-----|---|---|-----|---|---|-----|---|---|
| кодоны ДНК | А | Т | Г | Т | Ц | Т | Г | Т | Ц | Г | Г | А | Т | А | Ц |
| антикодоны ДНК | Т | А | Ц | А | Г | А | Ц | А | Г | Ц | Ц | Т | А | Т | Г |
| кодоны мРНК | А | У | Г | У | Ц | У | Г | У | У | Г | Г | А | У | А | Ц |
| аминокислоты | мет | | | сер | | | вал | | | гли | | | тир | | |

Аллель
a0 (A)

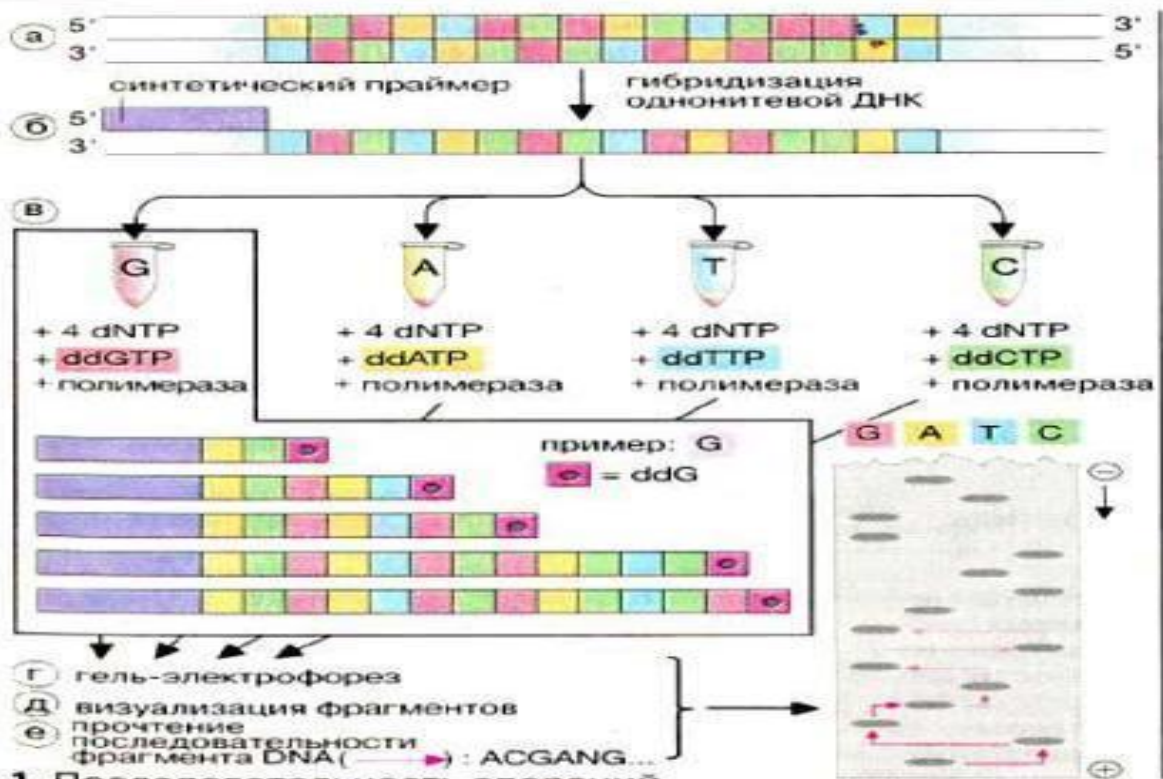
| триплеты | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | | | | | | | | | | |
|----------------|-----|---|---|-----|---|---|-----|---|---|-----|---|---|-----|---|---|
| кодоны ДНК | А | Т | Г | Т | Т | Г | Г | Т | Ц | Ц | Г | А | Т | А | Ц |
| антикодоны ДНК | Т | А | Ц | А | А | Ц | Ц | А | Г | Г | Ц | Т | А | Т | Г |
| кодоны мРНК | А | У | Г | У | У | Г | Г | У | У | Ц | Г | А | У | А | Ц |
| аминокислоты | мет | | | лей | | | вал | | | арг | | | тир | | |

Аллель
a2
(нуль-
аллель)

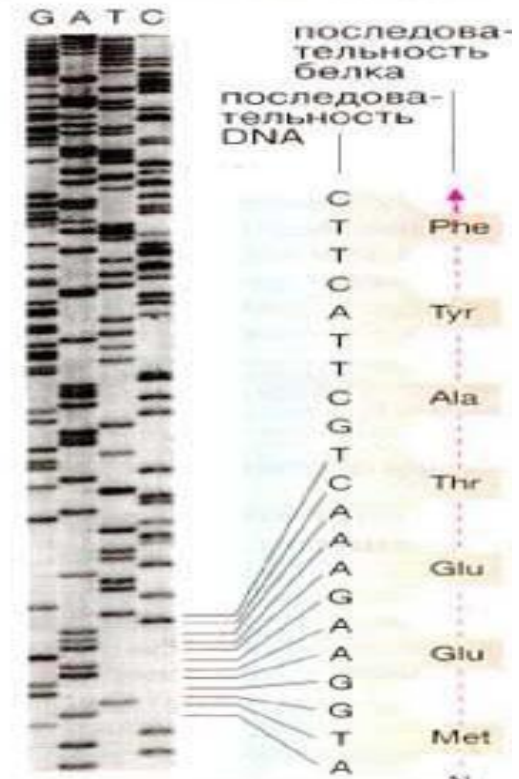
| триплеты | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | | | | | | | | | | |
|----------------|-----|---|---|------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| кодоны ДНК | А | Т | Г | Т | А | Г | Г | Т | Ц | Ц | Г | А | Т | А | Ц |
| антикодоны ДНК | Т | А | Ц | А | Т | Ц | Ц | А | Г | Г | Ц | Т | А | Т | Г |
| кодоны мРНК | А | У | Г | У | А | Г | Г | У | У | Ц | Г | А | У | А | Ц |
| аминокислоты | мет | | | СТОП | | | | | | | | | | | |



A. Библиотеки генов



1. Последовательность операций
Б. Секвенирование ДНК



2. Картина разделения олигонуклеотидов

ДНК и хромосомы

- ДНК в клетке редко встречается в чистом виде.
- Основная часть ДНК входит в состав хроматина и хромосом.
- **Хроматин** – это основное вещество интерфазного ядра в период между клеточными делениями.
- В состав хроматина кроме ДНК входят и другие вещества: РНК, белки (включая белки-гистоны), неорганические ионы.
- При делении клетки ДНК спирализуется, и хроматин преобразуется в **хромосомы** – структуры, которые при делении клетки обеспечивают правильное распределение ДНК по дочерним клеткам

Наследственные болезни —
заболевания человека, обусловленные
повреждением (мутациями)
наследственного аппарата
(генома) клетки.



Классификация

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ
БОЛЕЗНИ

```
graph TD; A[НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ] --> B[ГЕННЫЕ]; A --> C[ХРОМОСОМНЫЕ]; B --> D[МОНОГЕННЫЕ]; B --> E[ПОЛИГЕННЫЕ]; B --> F[МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ];
```

The diagram is a hierarchical flowchart. At the top is a teal box with the text 'НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ'. Two arrows point downwards from this box to 'ГЕННЫЕ' (left) and 'ХРОМОСОМНЫЕ' (right). From 'ГЕННЫЕ', three arrows point downwards to 'МОНОГЕННЫЕ', 'ПОЛИГЕННЫЕ', and 'МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ'. All boxes are teal with white text.

ГЕННЫЕ

ХРОМОСОМНЫЕ

МОНОГЕННЫЕ

ПОЛИГЕННЫЕ

МИТОХОНД-
РИАЛЬНЫЕ

Хромосомные болезни

Группа болезней, в основе развития которых лежат нарушения **числа** или **структуры** хромосом, возникающие в гаметам родителей или на ранних стадиях дробления зиготы (оплодотворенной яйцеклетки).

Формы анеуплоидий

Трисомия - наличие в клетке одной дополнительной хромосомы вместо обычного (диплоидного) хромосомного набора.

Известные трисомии аутосом :

- по 13-й хромосоме - синдром Патау
- по 18-й хромосоме - синдром Эдвардса;
- по 21-й хромосоме - синдром Дауна.

Изменения структуры хромосом

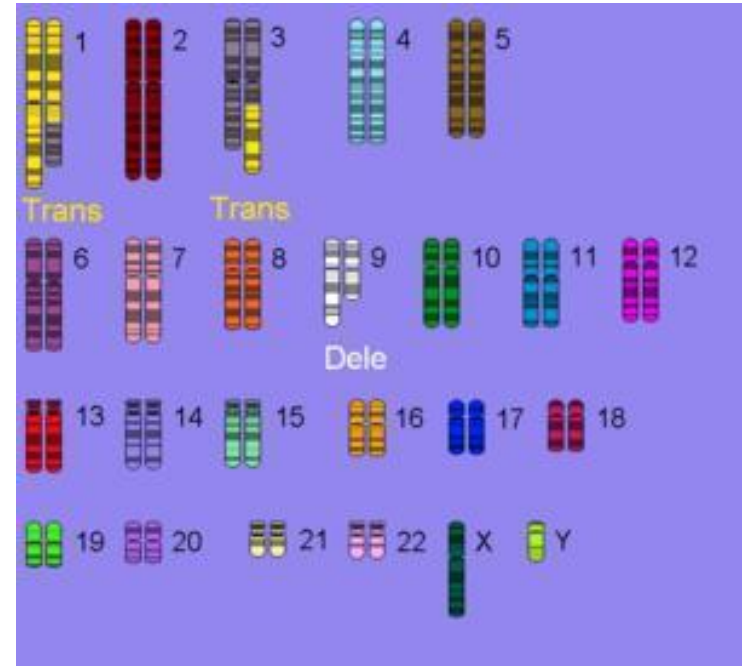
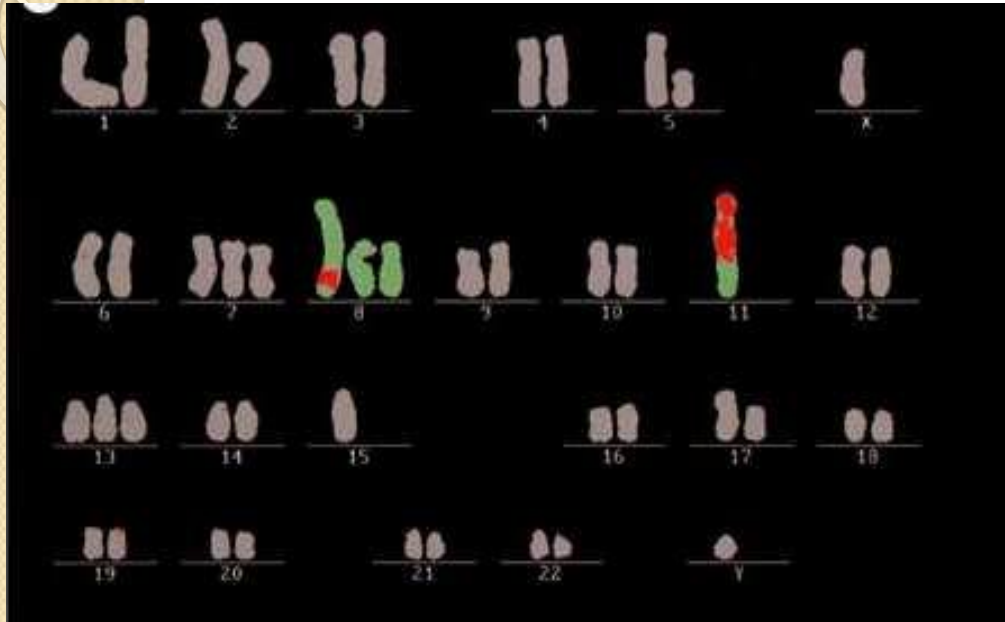


Рис. 1. Транслокации между 8-й и 11-й хромосомами

Рис. 2. Делеция части длинного плеча 9- хромосомы.

Генные болезни

Генные болезни - это группа заболеваний, обусловленных мутациями на генном уровне.

Общая частота генных болезней в популяциях людей – **2 - 4%**.

В настоящее время описано более 5 тысяч таких наследственных болезней.

Муковисцидоз

Заболевание, при котором поражаются экзокринные железы.

Причина – мутация в гене CFTR

Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.



Митохондриальные болезни

Затрагивают гены митохондрий.

Известно около 30 болезней.

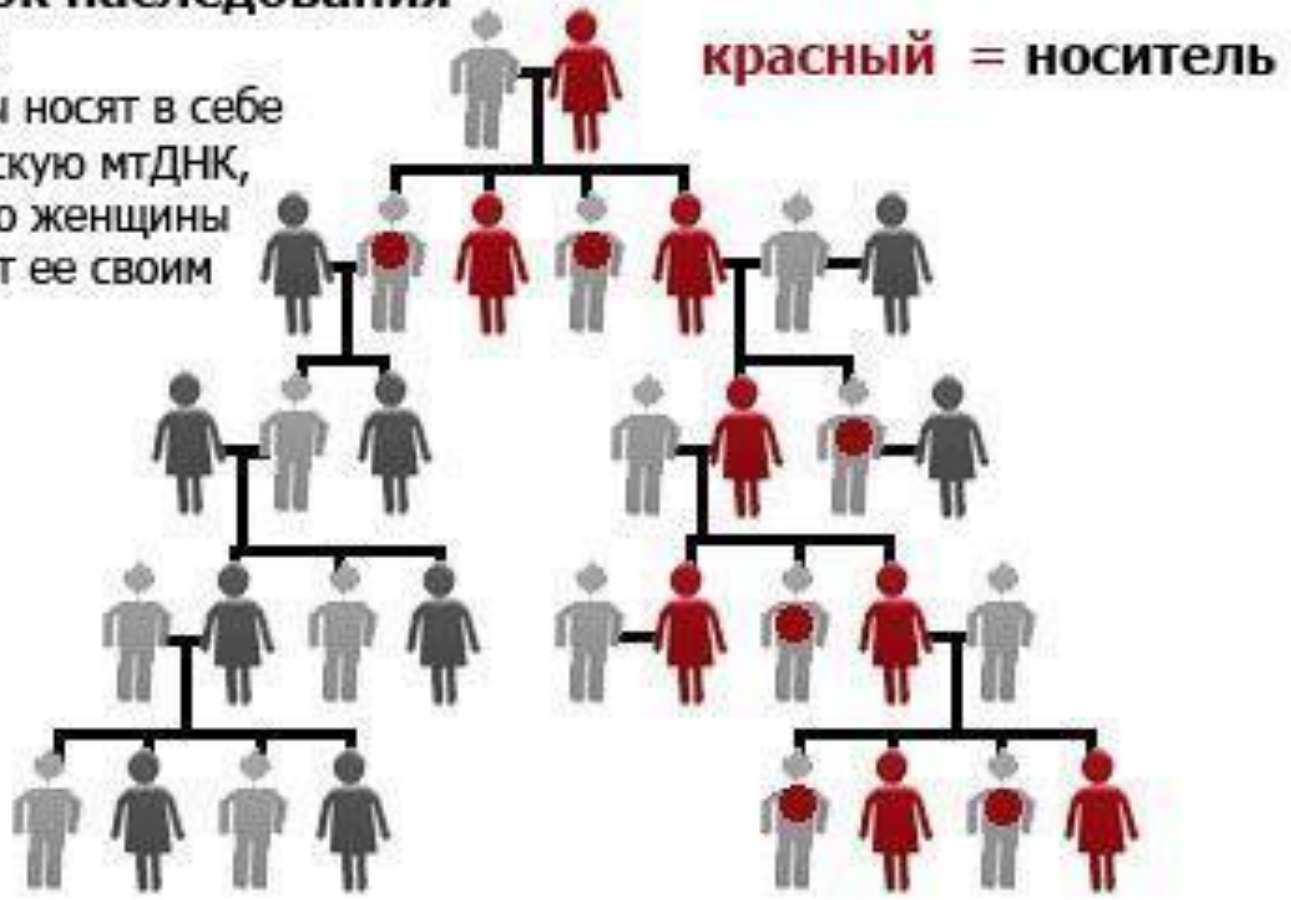
Синдром Лебера - проявляется быстрым развитием атрофии зрительных нервов, которая ведет к слепоте.

Синдром Пирсона - вялость, нарушения со стороны крови, поджелудочной железы.

Наследование мт ДНК

Порядок наследования мтДНК

Мужчины носят в себе материнскую мтДНК, но только женщины передают ее своим детям



Полигенные болезни

Обусловлены взаимодействием определенных комбинаций аллелей разных локусов и внешних факторов.

Не наследуются по законам Г. Менделя (мультифакториальные, многофакторные).

Полигенно наследуются:

некоторые злокачественные новообразования, предрасположенность к ишемической болезни сердца, сахарному диабету, артериальной гипертензии, алкоголизму, атеросклерозу.

Геномный полиморфизм – нейтральные вариации в строении генома у разных особей одного вида

Мини- и микросателлиты

представляют собой тандемные повторы (следующие одно за другим олигонуклеотидные звенья, сходные по первичной структуре).

Размер элементарного звена

для минисателлитов – 10 нуклеотидов и более;
для микросателлитов – от 2 до 6 нуклеотидов.

Однонуклеотидные полиморфизмы

представляют собой точечные замены нуклеотидов. Встречаются в среднем каждые 300-500 п.н.

Variant A

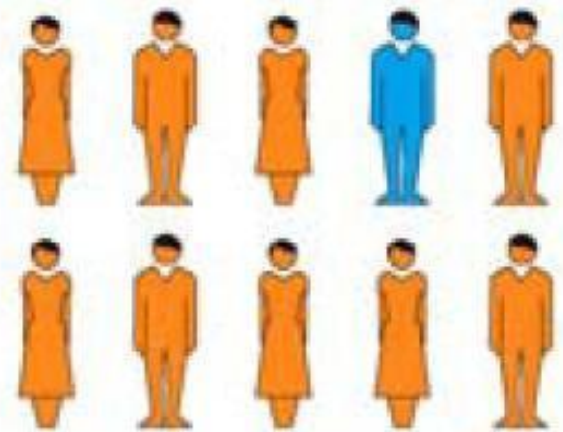


Diabetic

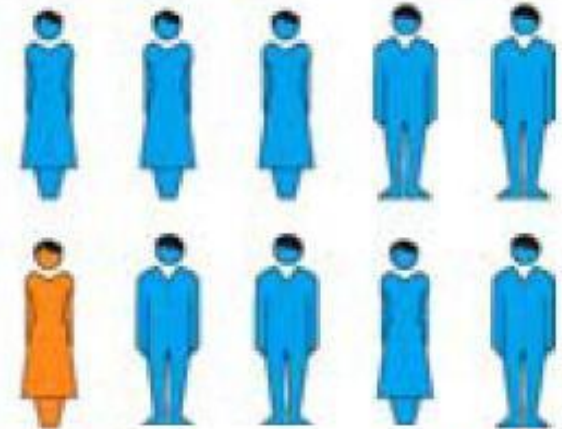


Unaffected

Variant B



Diabetic



Unaffected

ПОИСК ГЕНОВ СЛОЖНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



Сканирование генома

Случайные ДНК-маркеры, перекрывающие весь геном

Как минимум ядерные семьи

Успешны только в случае наличия выраженного главного гена заболевания

Анализ генов-кандидатов

Функциональный подбор ДНК маркеров

Выборки как семейные, так и популяционные

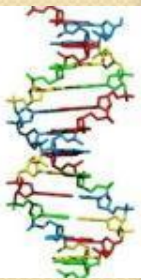
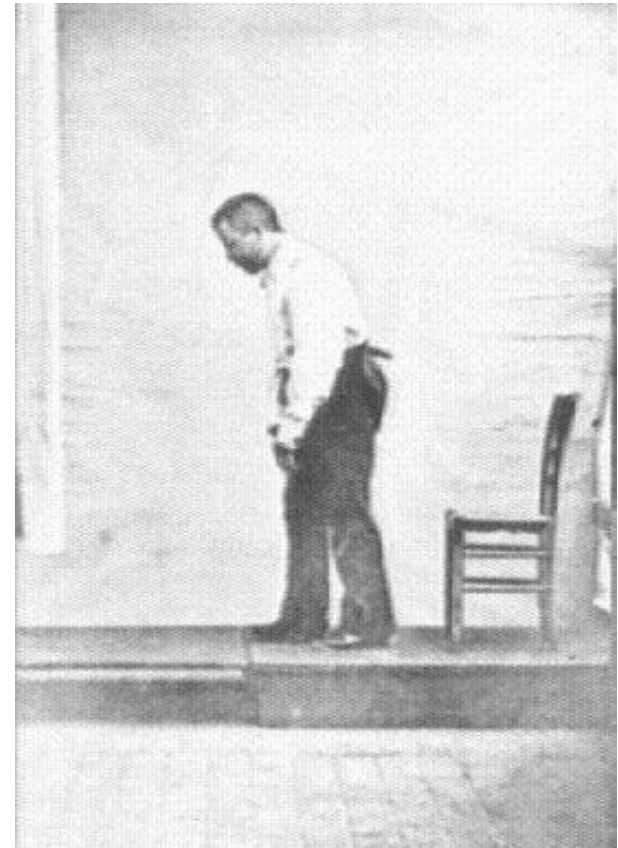
Позволяют выявлять относительно слабые эффекты

БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА (БП)

- хроническое прогрессирующее дегенеративное заболевание центральной нервной системы, клинически проявляющееся нарушением произвольных движений.

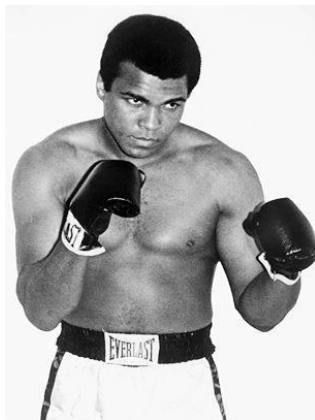
Выражается в следующих симптомах:

- Тремор в состоянии покоя
- Повышенный мышечный тонус
- Тонизированная двигательная активность (брадикинезия)
- Шаркающая походка
- Нарушение координации движений после сна





Michael J.
Fox



Muhammad
Ali

Pope John Paul
II



Katharine Hepburn

**В популяции в целом регистрируется 1,5-3,5 случая
на 1000 населения в год**

Риск развития заболевания в течении жизни составляет 1:40

Уровень заболеваемости в зависимости от возраста составляет:

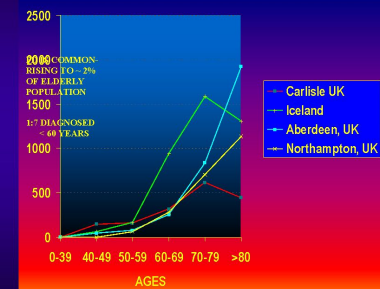
В возрасте 55-64 года - 1% популяции

В возрасте 65-74 года - 2% популяции

Старше 75 лет - 3-4% популяции

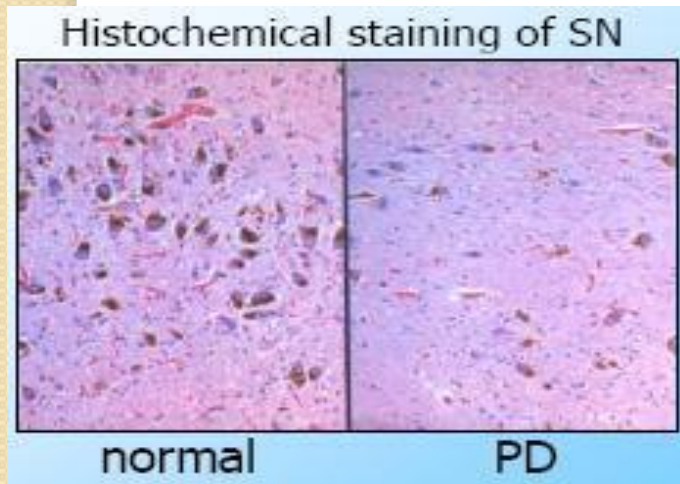
**В России, по разным данным, насчитывается от 117000 до
338000 больных БП**

PREVALENCE OF PARKINSON'S DISEASE
per 100,000

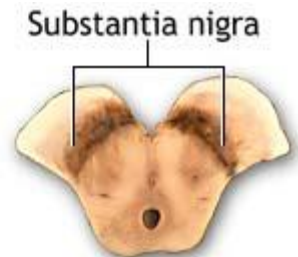


Этиология

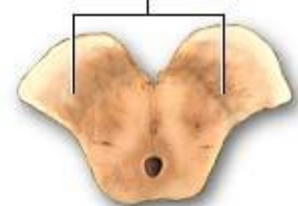
- Болезнь Паркинсона вызывается гибелью дофаминэргических нейронов в черной субстанции (*substantia nigra*), базальных ядрах, покрышке среднего мозга.
- Когда дегенеративные изменения затрагивают 80% дофаминэргических нейронов - начинают появляться симптомы болезни Паркинсона.



Cut section of the midbrain where a portion of the substantia nigra is visible

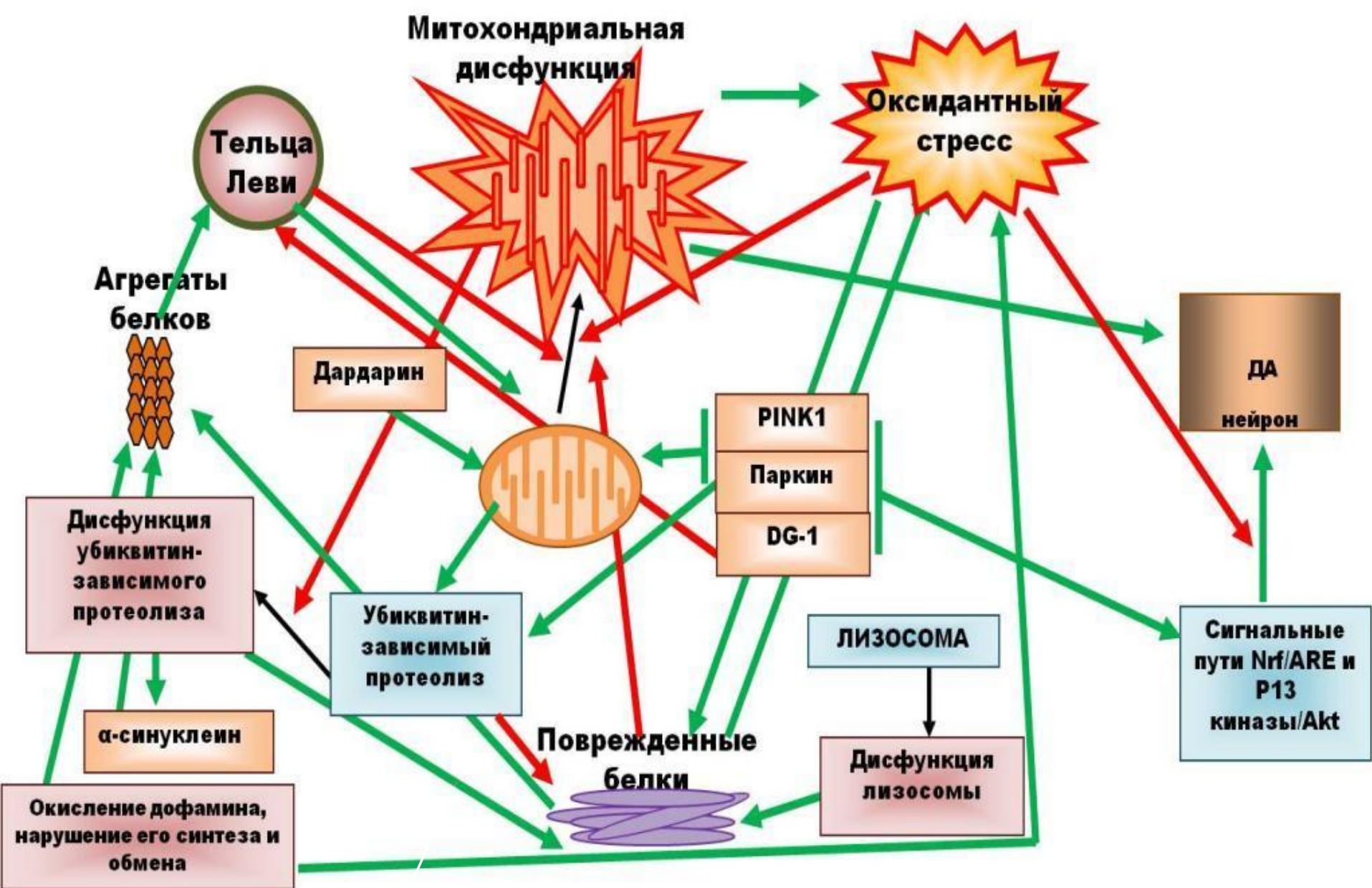


Diminished substantia nigra as seen in Parkinson's disease



Генетические причины развития БП

| Локус | Хромосома | Ген/белок | Характер наследования | Возможная функция |
|---------------------|-----------------|-------------------------|-----------------------|--|
| PARK1, PARK4 | 4q21 | SNCA/α-синуклеин | АД | Пресинаптический белок, компонент телец Леви |
| PARK2 | 6q25-q27 | PARK2/паркин | АР | Убиквитин Е3 лигаза |
| PARK5 | 4p14 | UCH-L1 | АД | Убиквитин карбоксигидролаза 1 |
| PARK6 | 1p35-p36 | PINK1 | АР | PTEN-индуцируемая протеин киназа |
| PARK7 | 1p36 | DJ-1 | АР | Шаперон, антиоксидант |
| PARK8 | 12q12 | LRRK2/дардарин | АД | Киназа, смешанного происхождения или дардарин |
| PARK9 | 1p36 | ATP13A2 | АР | Лизосомная АТФаза |
| PARK3 | 2p13 | SPR | АД | Катализирует НАДФ-зависимое восстановление |
| PARK10 | 1p32 | UPS24 | Не известен | Участвует в убиквитин зависимой протеосомной деградации |
| PARK11 | 2q36-q37 | GIGYF2/PERQ | АД | Участвует в передаче сигнала рецептора тирозин киназы |
| PARK12 | Xq21-q25 | не известен | Не известен | Не известна |
| PARK13 | 2p12 | HTRA2/Omi | Не известен | Митохондриальная сериновая протеаза |
| PARK14 | 22q13.1 | PLA2G6 | АР | Катализирует отщепление жирных кислот от фосфолипидов |
| PARK15 | 22q12-q13 | FBX07 | АР | Участвует в убиквитин зависимой протеосомной деградации |
| Не присвоен | 2q22-q23 | NR4A2/Nurr 1 | Не известен | Транскрипционный фактор |
| Не присвоен | 5q23.1-q23.3 | SNCAIP/Синфилин-1 | Не известен | Взаимодействует с α-синуклеином, является компонентом телец Леви |
| Не присвоен | 15q.25 | POCG | АД, АР | ДНК полимераза G, кодируемая ядерным геномом |



Упрощенная схема сложного взаимодействия различных процессов и белков, вовлеченных патогенез

БП. Зелеными и красными стрелками показаны соответственно позитивные (активирующие) и негативные (подавляющие) взаимодействия.



Результаты анализа ДНК

Болезнь Паркинсона

Индивидуальный риск: 0.612

Риск по популяции: 1.8

Соотношение индивидуального шанса заболеть к популяционному: 0.34

| SNP | Генотип | Влияние | Вклад | Достоверность | Исследования |
|------------|---------|---------|-------|---------------|-------------------------------|
| rs10200894 | GG | ↓ | 0.79 | ** | PMID 16252231 |
| rs1509269 | GG | ↑ | 1.35 | *** | PMID 16252231 |
| rs16851009 | GG | ↓ | 0.79 | *** | PMID 16252231 |
| rs33949390 | CC | ↑ | 2.61 | | PMID 18781329 |
| rs34778348 | GG | ↓ | 0.79 | *** | PMID 17019612 |
| rs35866326 | CC | ↓ | 0.79 | ** | PMID 16252231 |
| rs6847679 | AA | ↓ | 0.79 | ** | PMID 16252231 |
| rs6896702 | AG | ↓ | 0.79 | ** | PMID 16252231 |
| rs6963573 | GG | ↓ | 0.79 | ** | PMID 16252231 |
| rs2245218 | AA | ↓ | 0.79 | | PMID 16252231 |
| rs283413 | CC | ↓ | 0.79 | *** | PMID 15642852 |
| rs2313982 | GG | ↓ | 0.79 | ** | PMID 16252231 |

PMID 16252231

Am J Hum Genet. 2005 Nov;77(5):685-93.

High-resolution whole-genome association study of Parkinson disease.

PMID 18781329

Hum Genet. 2008 Oct;124(3):287-8.

LRRK2 R1628P increases risk of Parkinson's disease: replication evidence.

PMID 17019612

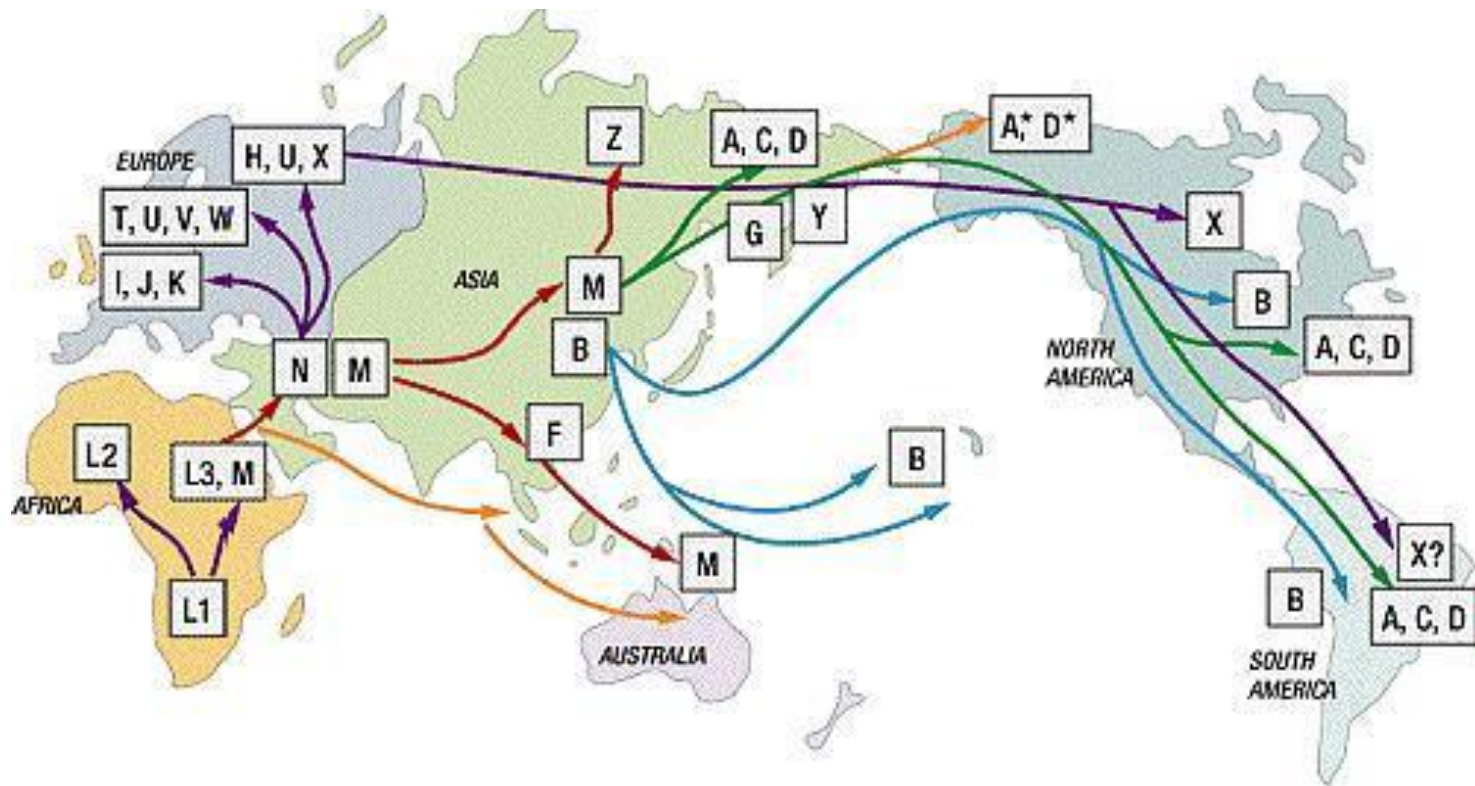
Hum Genet. 2007 Feb;120(6):857-63.

The LRRK2 Gly2385Arg variant is associated with Parkinson's disease: genetic and functional evidence.

PMID 15642582

Arch Neurol. 2005 Jan;62(1):74-8.

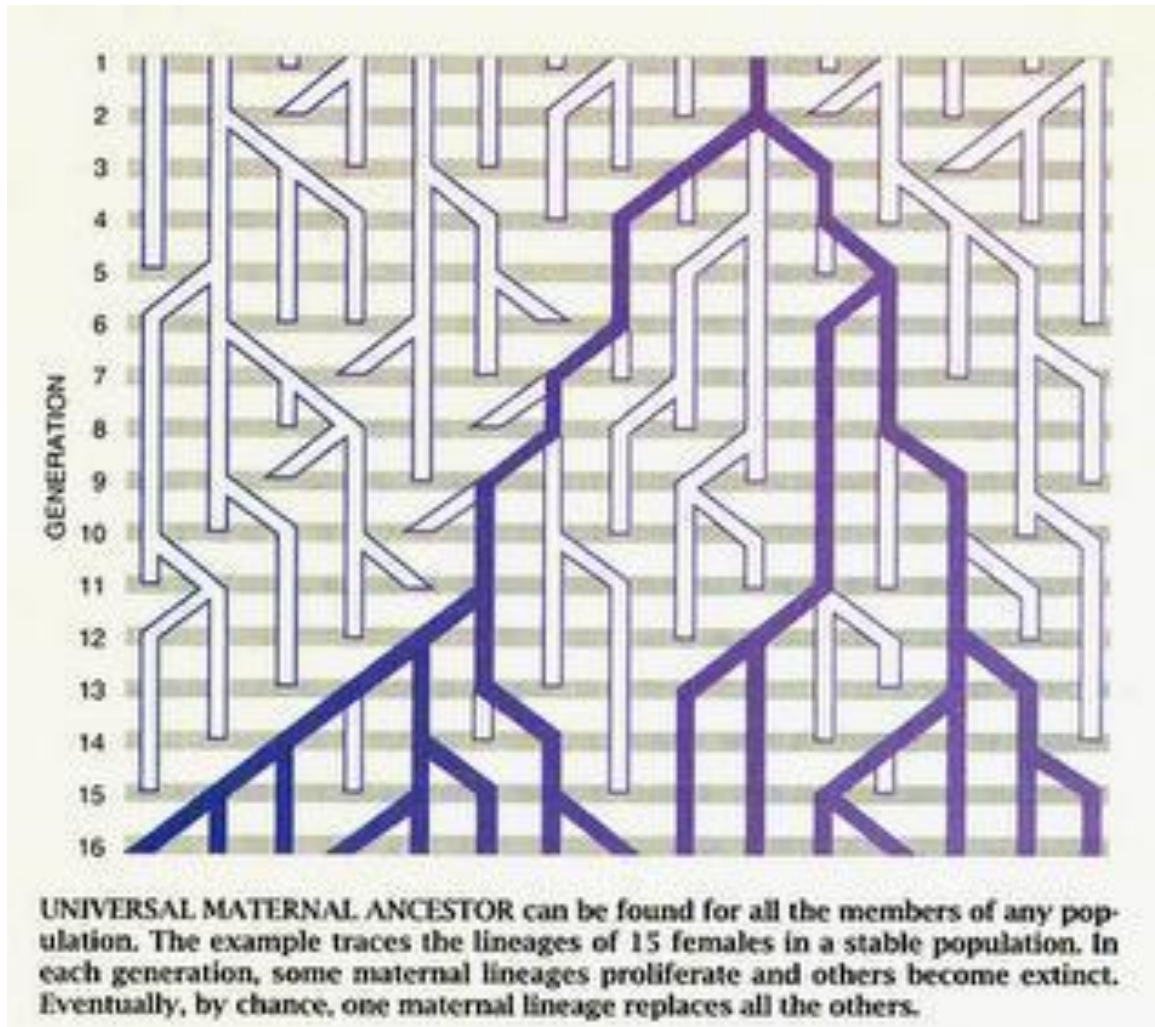
A rare truncating mutation in ADH1C (G78Stop) shows significant association with Parkinson disease in a large international sample.

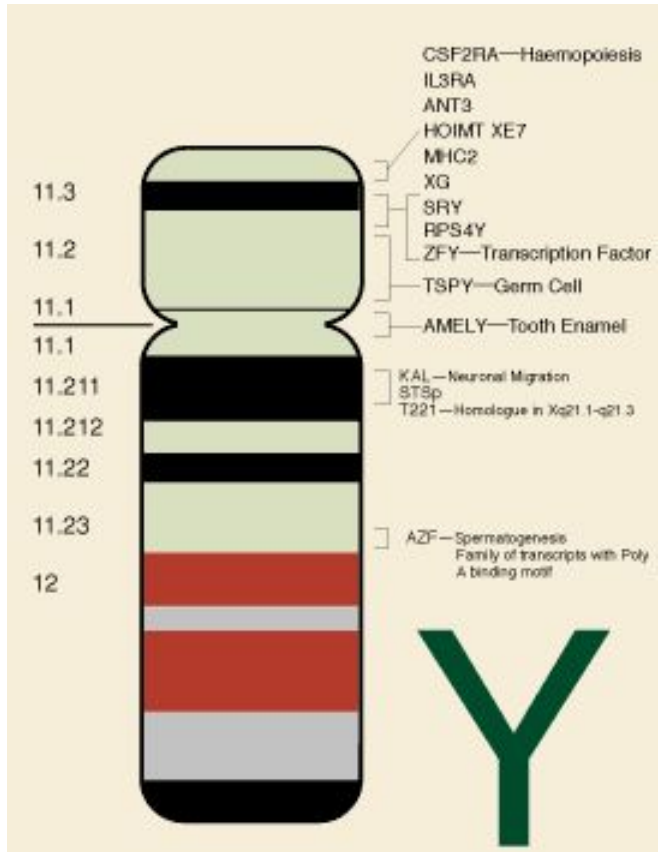


| EXPANSION TIMES (years ago) | |
|-----------------------------|-------------------|
| Africa | 120,000 - 150,000 |
| Out of Africa | 55,000 - 75,000 |
| Asia | 40,000 - 70,000 |
| Australia/PNG | 40,000 - 60,000 |
| Europe | 35,000 - 50,000 |
| Americas | 15,000 - 35,000 |
| Na-Dene/Esk/Aleuts | 8,000 - 10,000 |



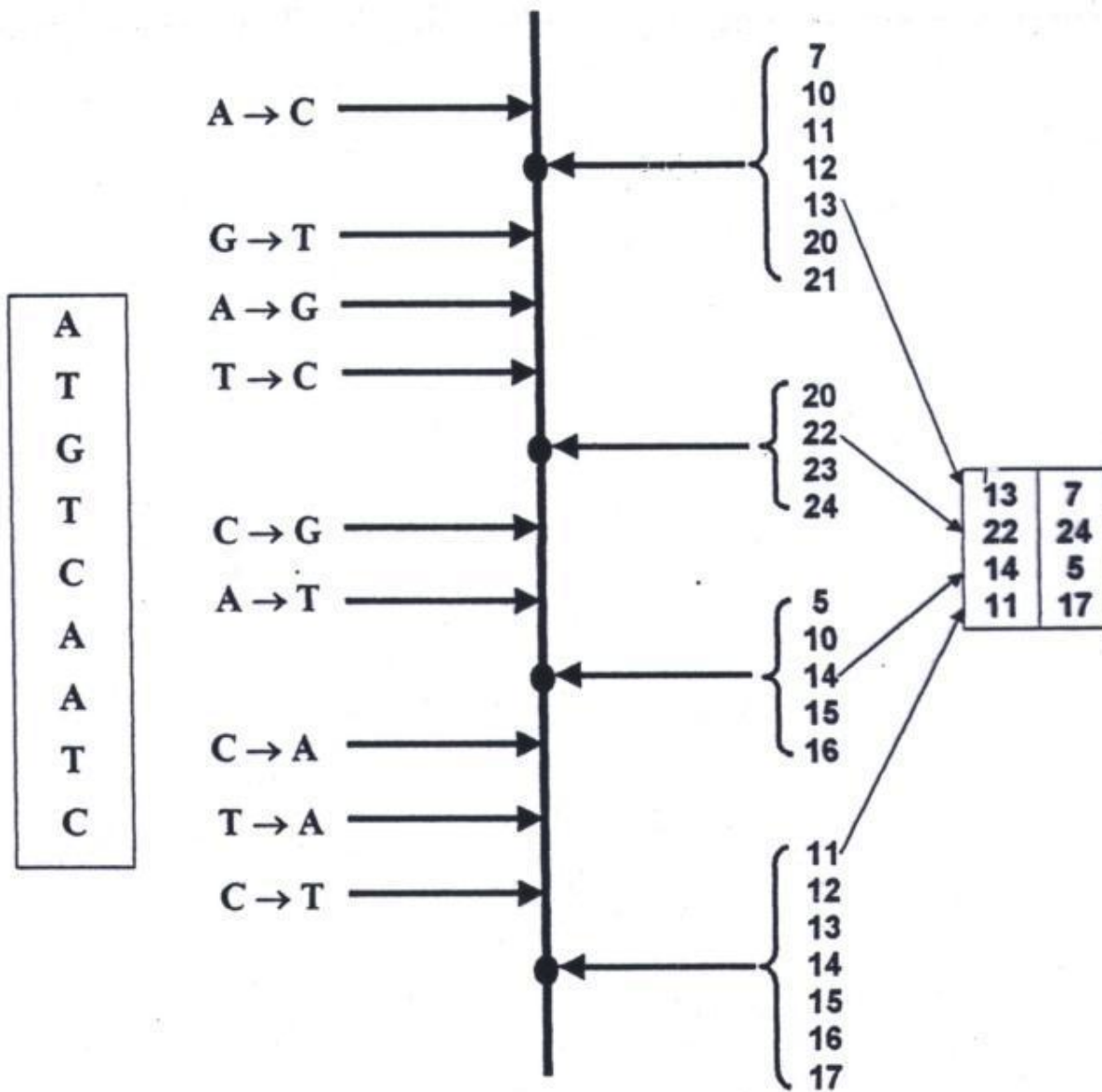
«Митохондриальная Ева» - обязательный атрибут любой группы особей

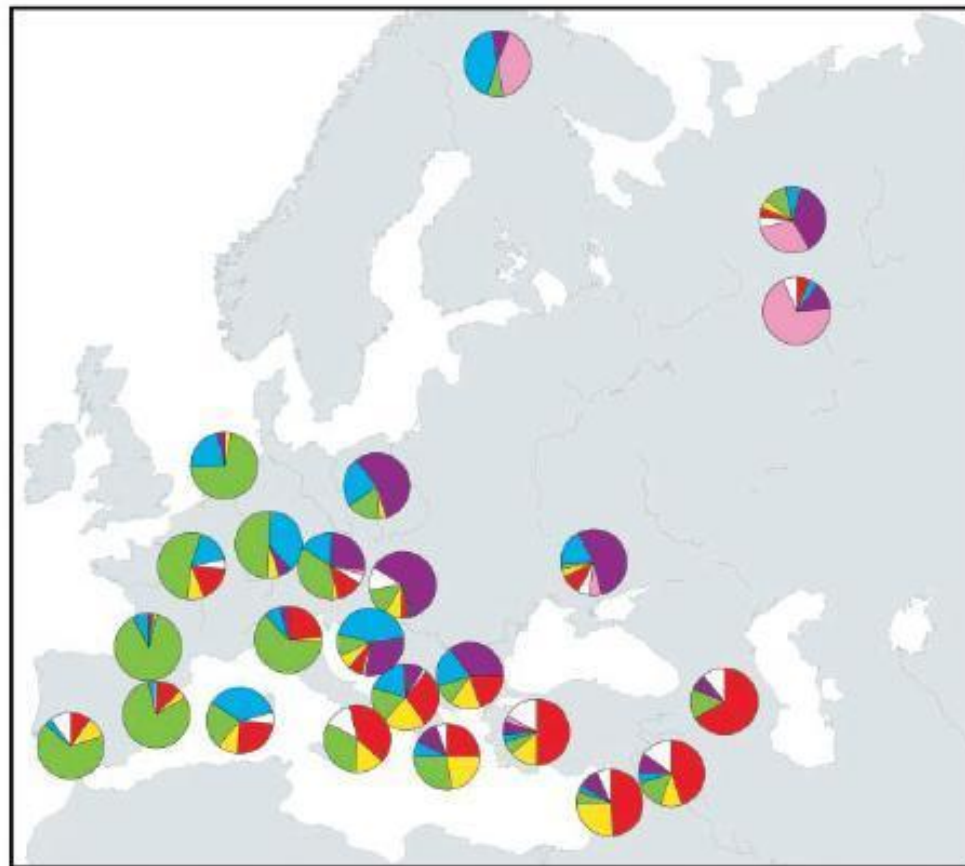
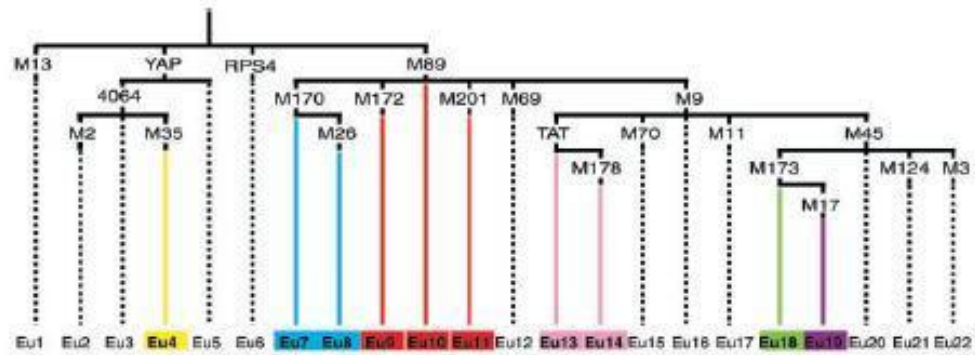




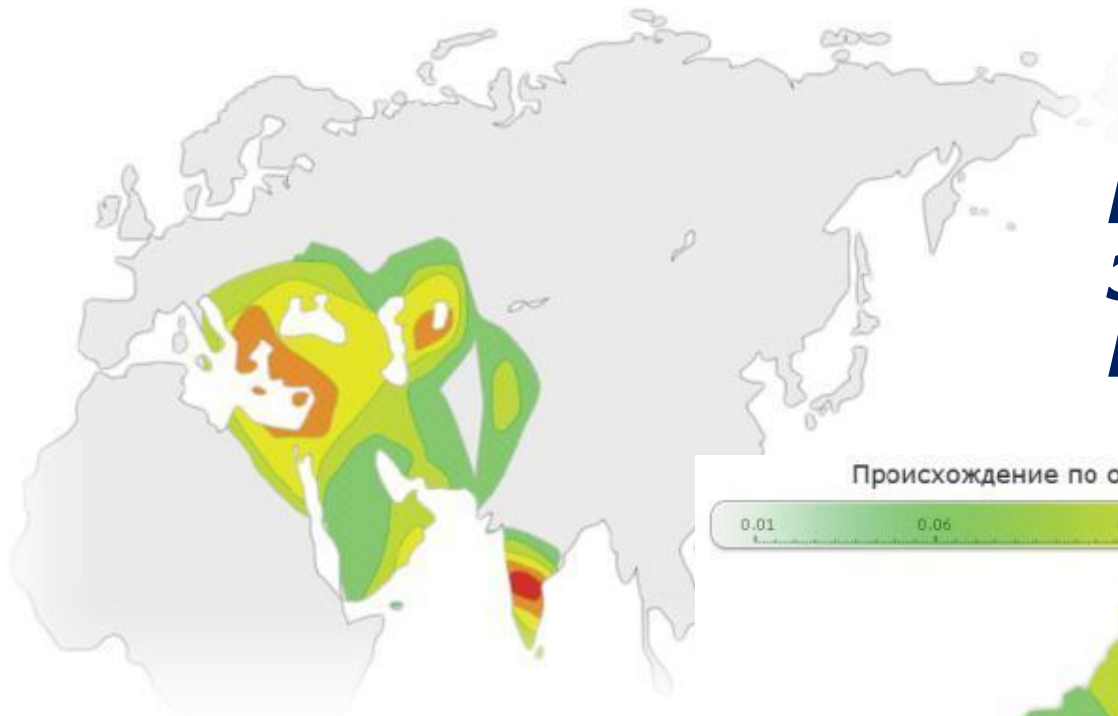
**Бинарный
полиморфизм
(точковые замены)**

**Микросателлиты
(тандемные повторы)**





Происхождение по материнской гаплогруппе. Гаплогруппа U1.



МОЙ ГЕН – ЭТНИЧЕСКОЕ ПРОИСХОЖДЕНИЕ

Происхождение по отцовской гаплогруппе. Гаплогруппа N3.



Гены, находящиеся под действием положительного отбора в сапиентной линии после отделения от предков неандертальцев

- *RPTN* – кодирует белок репетин, экспрессирующийся в коже, потовых железах, сосочках языка, волосяных сумках;
- *TRPM1* – кодирует меластатин, белок, участвующий в пигментации кожи;
- *THADA* – связан с диабетом второго типа, вероятно, важен в энергетическом обмене;
- *DYRK1A* – возможно, связан с синдромом Дауна;
- *NRG3* – мутации в этом гене сопутствуют шизофрении;
- *CADPS2, AUTS2* – мутации в этих генах ассоциированы с аутизмом;
- *RUNX2* – мутации этого гена вызывают задержку формирования костей черепа, деформацию ключиц и грудной клетки, неправильное развитие зубов;
- *SPAG17* – влияет на работу жгутика сперматозоида.

Multiregional Continuity

Africans Europeans Asians Australarians



African origin for *Homo erectus*

Out of Africa

Africans Europeans Asians Australarians



African origin for *Homo erectus*

Years ago



X X X

ПАЛЕОГЕНЕТИК

А

Ann Gibbons. A New View Of the Birth of *Homo sapiens*

Science 28 January 2011:
vol. 331 no. 6016 392-394



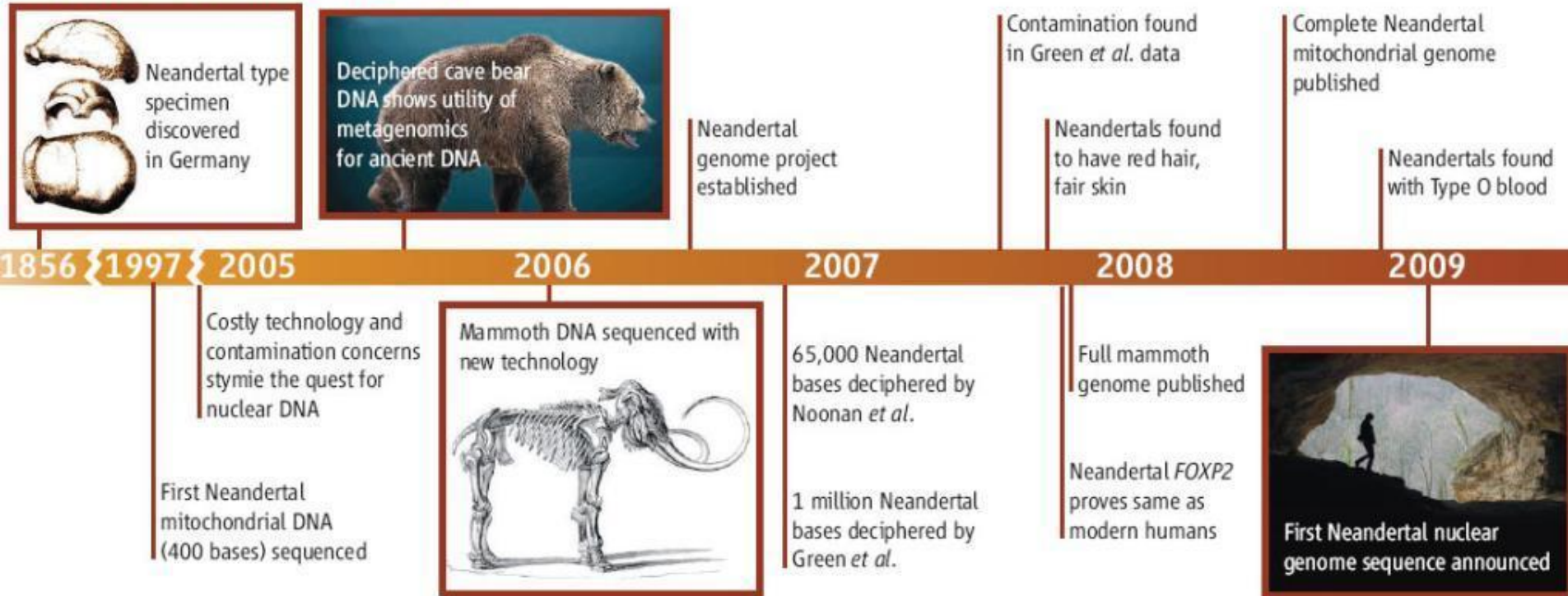
Going back in time.

A researcher extracts DNA from a fossil.

CREDIT: MAX PLANCK INSTITUTE FOR EVOLUTIONARY ANTHROPOLOGY

Основные вехи в развитии палеогенетики неандертальцев (1997 – 2009)

ANCIENT GENOMICS TAKES OFF

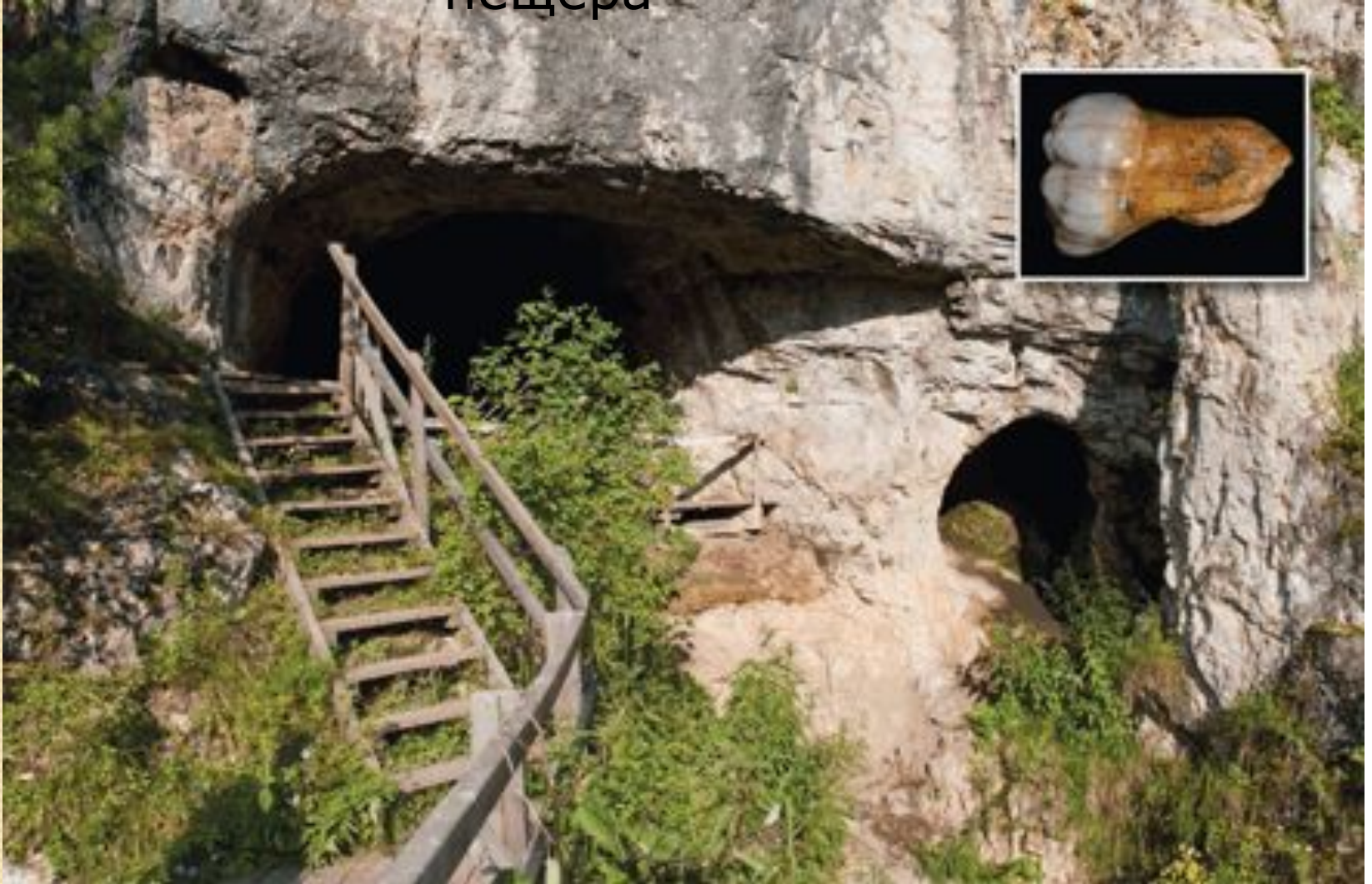


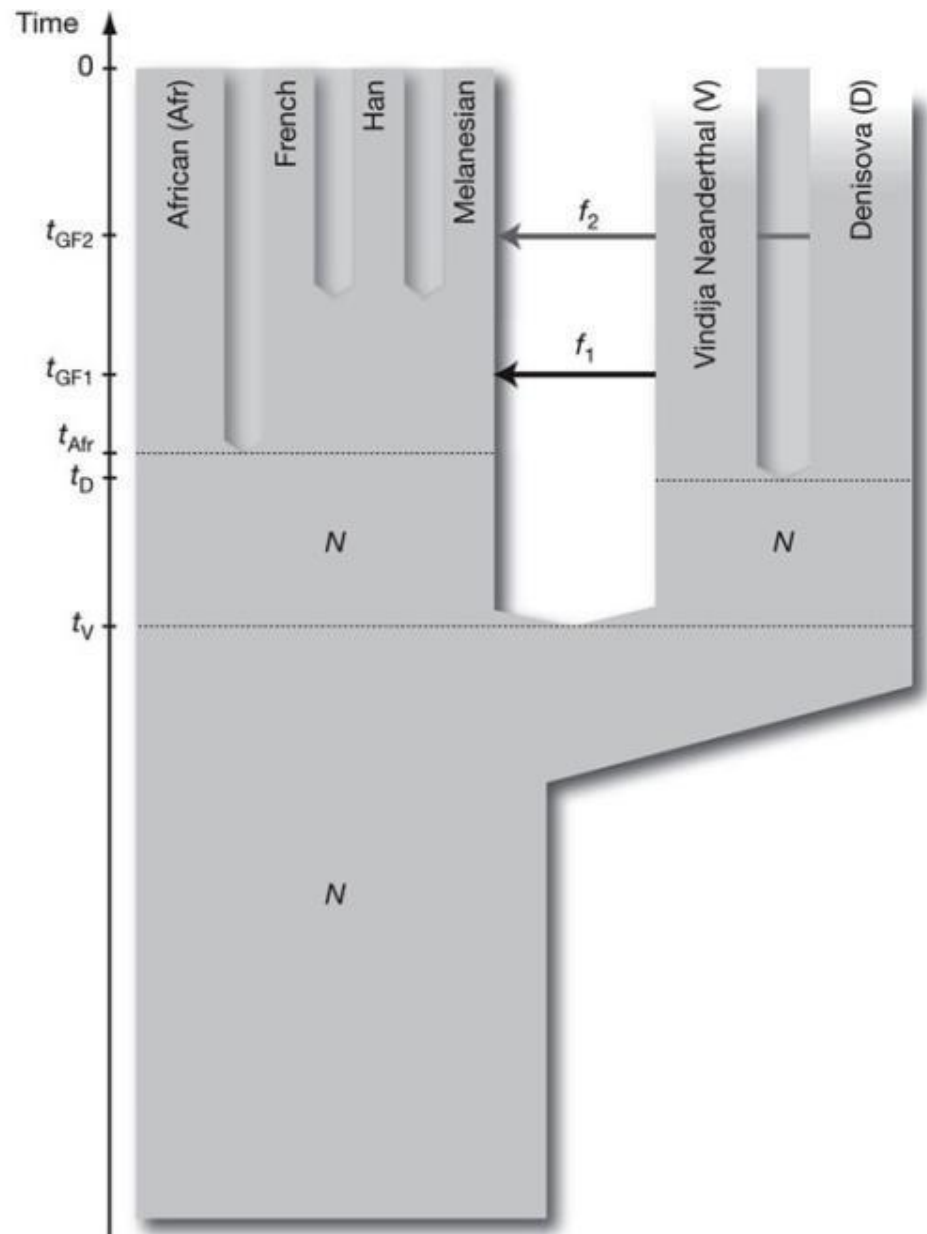
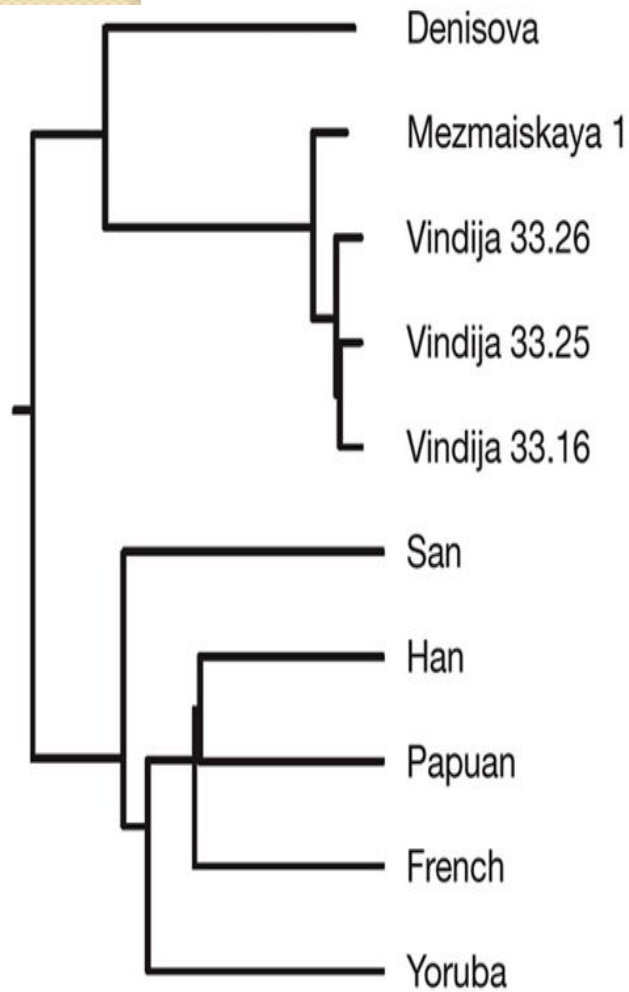
Elizabeth Pennisi. Neandertal genomics: Tales of a Prehistoric Human Genome // Science. 2009. V. 323. P. 866–871.



Svante Pääbo

Денисова пещера





Reich D., Green R.E., Kircher M. et al. 2010. Genetic history of an archaic hominin group from Denisova Cave in Siberia // Nature. V. 468. P. 1053–1060.

Leaky replacement

