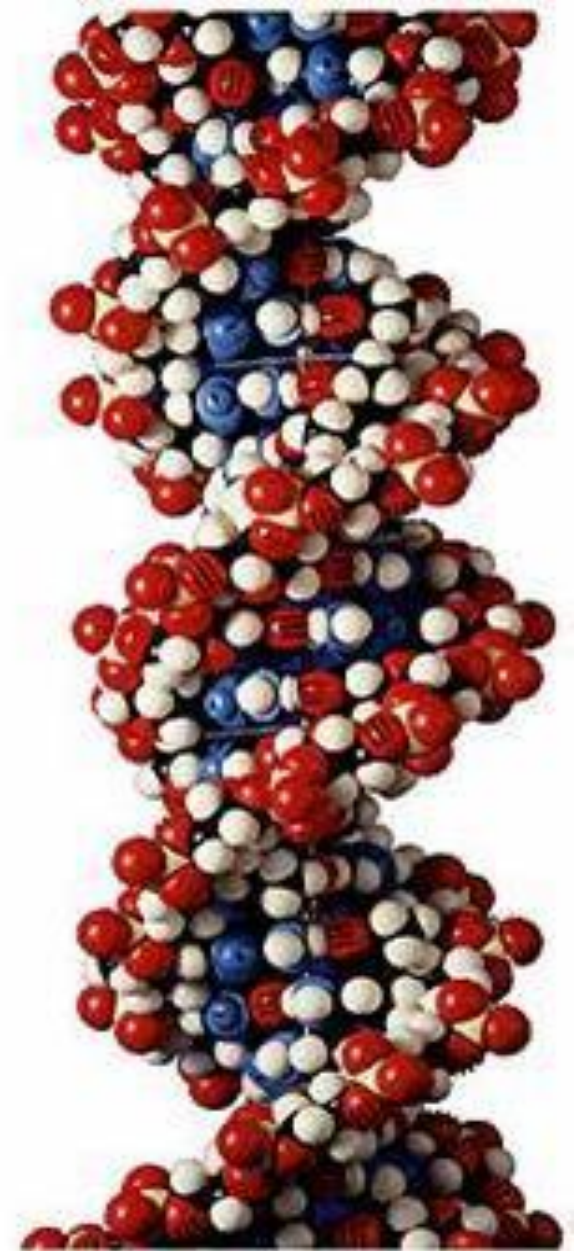


# ДНК структура и функции

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

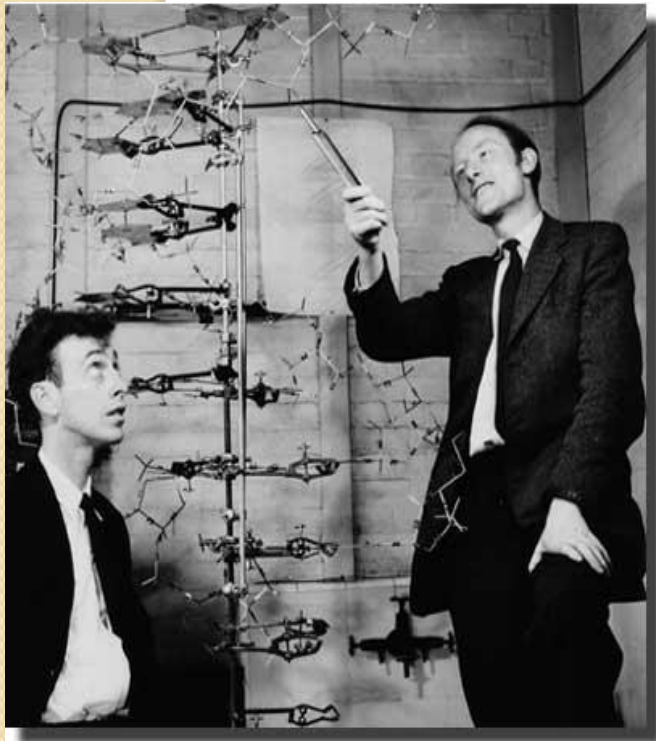
фосфорной кислоты (ФК)

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

# Макромолекулярная структура ДНК.

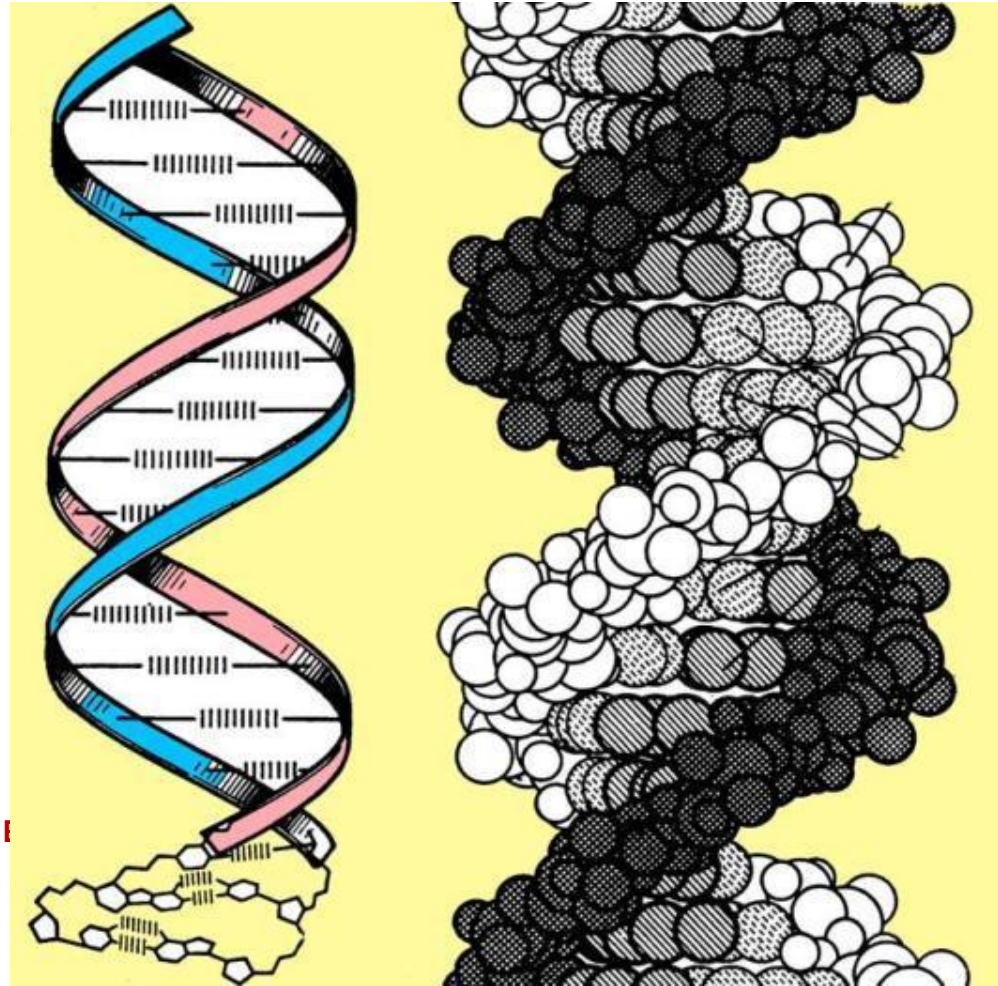
В 1953 г. Дж. Уотсон и Ф. Крик предложили модель структуры ДНК. При построении структуры ученые основывались на 4 группах данных:

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, в 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 **A**

Аллель **a1**

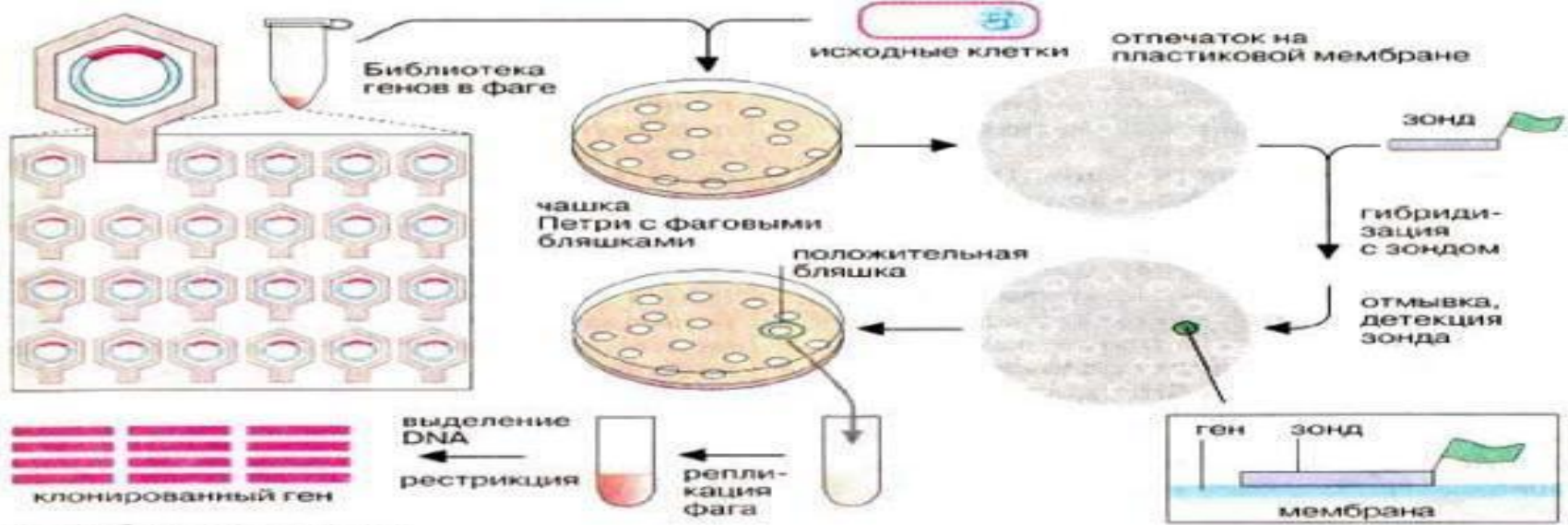
триплеты	1	2	3	4	5										
кодоны ДНК	А	Т	Г	Т	Ц	Т	Г	Т	Ц	Г	Г	А	Т	А	Ц
антикодоны ДНК	Т	А	Ц	А	Г	А	Ц	А	Г	Ц	Ц	Т	А	Т	Г
кодоны мРНК	А	У	Г	У	Ц	У	Г	У	У	Г	Г	А	У	А	Ц
аминокислоты	мет			сер			вал			гли			тир		

Аллель **a0 (A)**

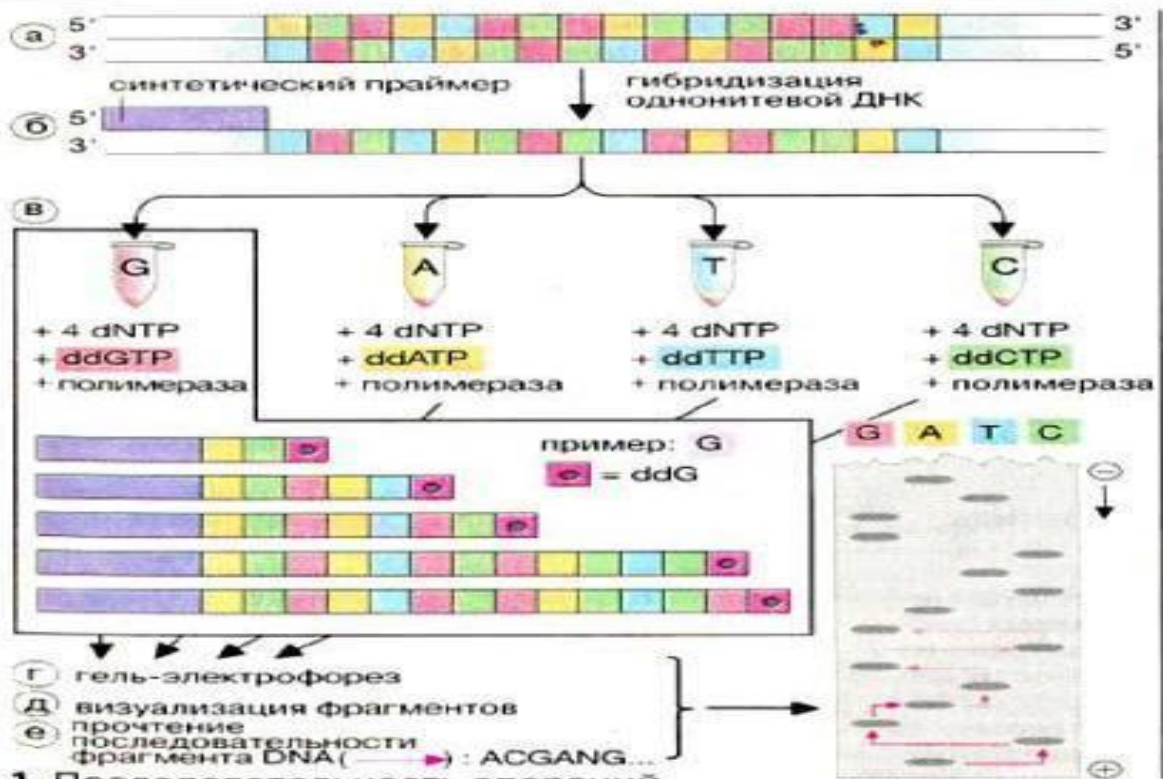
триплеты	1	2	3	4	5										
кодоны ДНК	А	Т	Г	Т	Т	Г	Г	Т	Ц	Ц	Г	А	Т	А	Ц
антикодоны ДНК	Т	А	Ц	А	А	Ц	Ц	А	Г	Г	Ц	Т	А	Т	Г
кодоны мРНК	А	У	Г	У	У	Г	Г	У	У	Ц	Г	А	У	А	Ц
аминокислоты	мет			лей			вал			арг			тир		

Аллель **a2**  
(нуль-аллель)

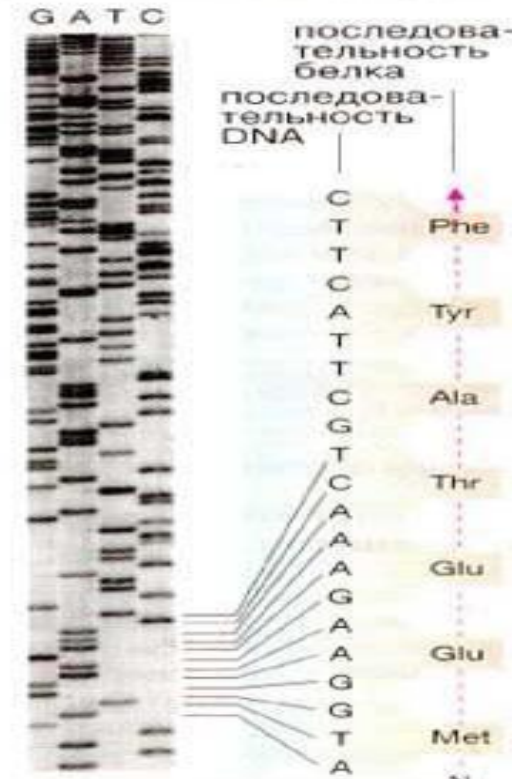
триплеты	1	2	3	4	5										
кодоны ДНК	А	Т	Г	Т	А	Г	Г	Т	Ц	Ц	Г	А	Т	А	Ц
антикодоны ДНК	Т	А	Ц	А	Т	Ц	Ц	А	Г	Г	Ц	Т	А	Т	Г
кодоны мРНК	А	У	Г	У	А	Г	Г	У	У	Ц	Г	А	У	А	Ц
аминокислоты	мет			СТОП											



**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 two more teal boxes: 'ГЕННЫЕ' on the left and 'ХРОМОСОМНЫЕ' on the right. From the 'ГЕННЫЕ' box, three arrows point downwards to three more teal boxes: 'МОНОГЕННЫЕ' on the left, 'ПОЛИГЕННЫЕ' on the right, and 'МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ' on the right.

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

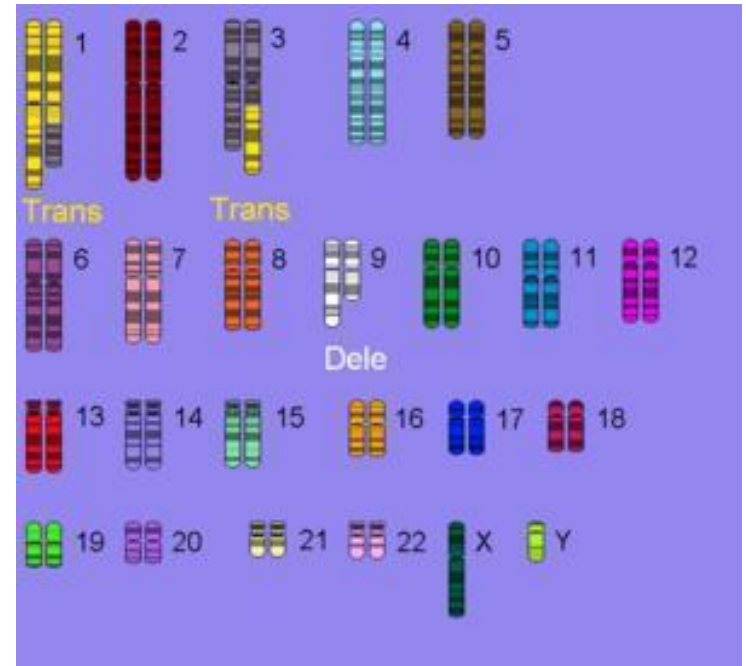
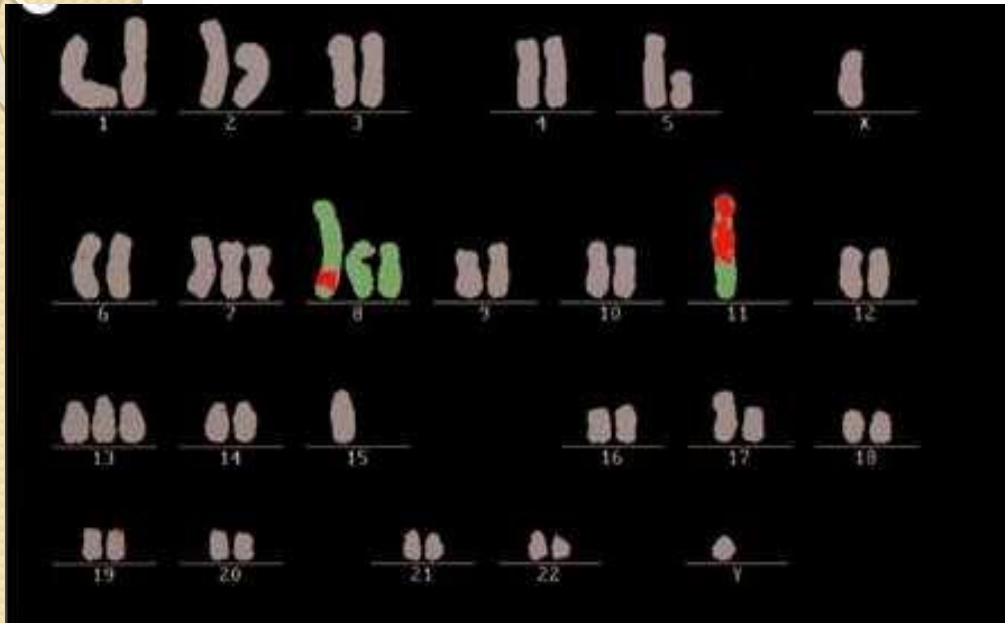


Рис. 1. Транслокации между 8-й и 11-й хромосомами

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

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.*

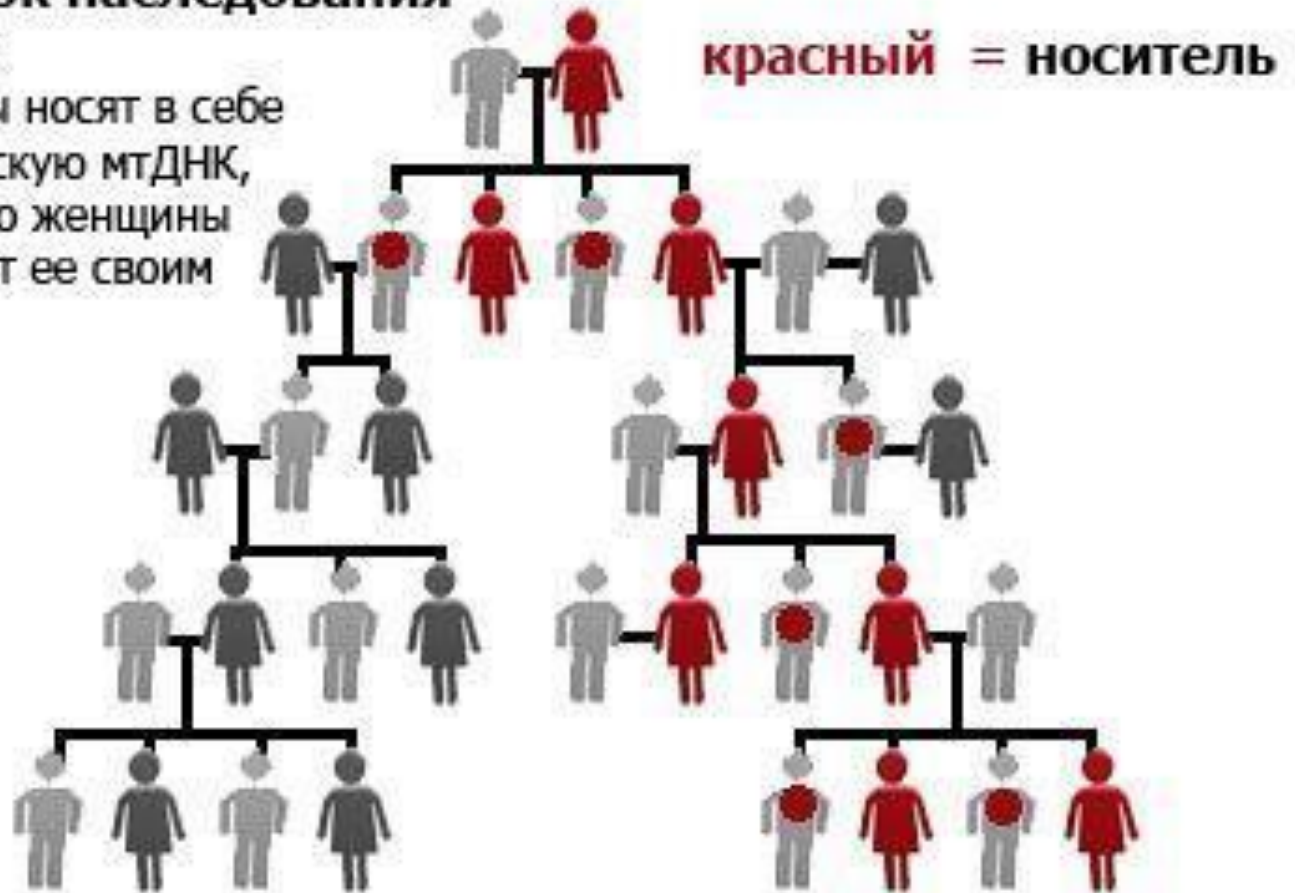
*Синдром Пирсона - вялость, нарушения со стороны крови, поджелудочной железы.*



# 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).

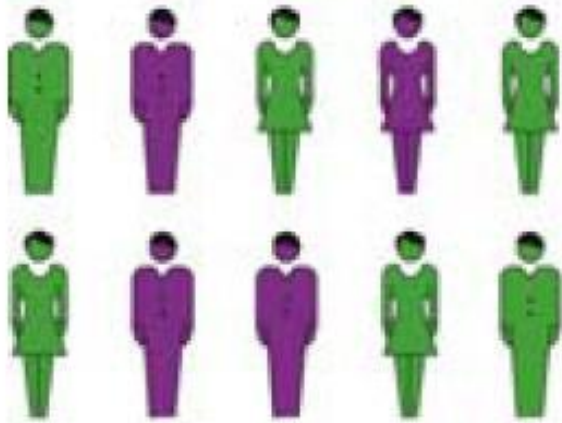
**Размер элементарного звена**

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

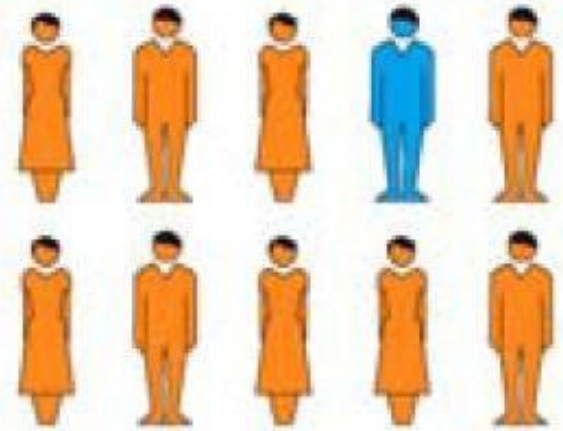


Diabetic

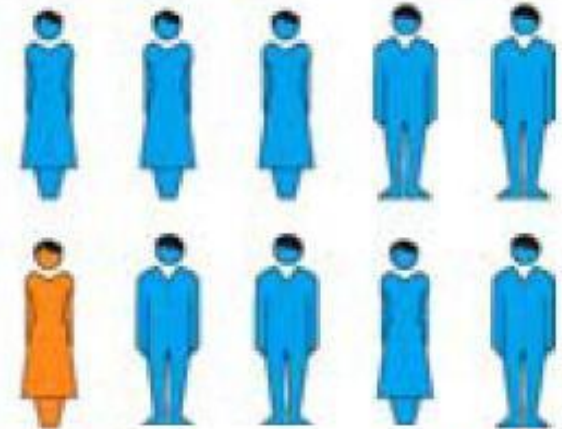


Unaffected

## 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**

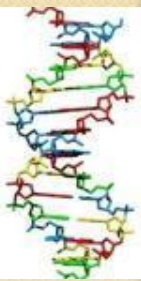
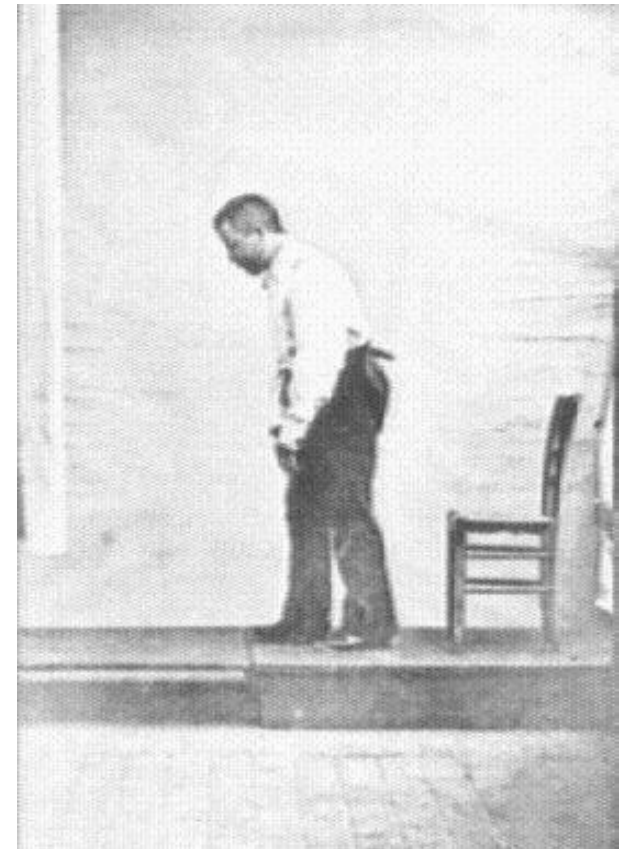
**Позволяют выявлять относительно слабые эффекты**

# 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
- Пониженная 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:**

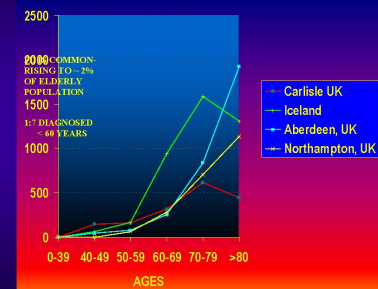
**В возрасте 55-64 года - 1% популяции**

**В возрасте 65-74 года - 2% популяции**

**Старше 75 лет - 3-4% популяции**

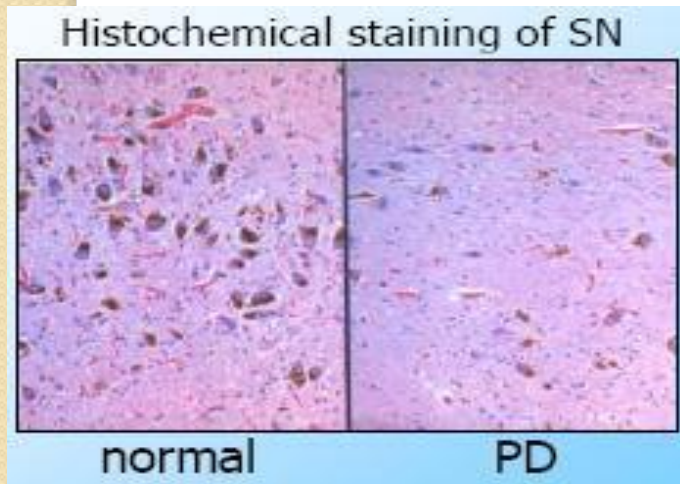
**В России, по разным данным, насчитывается от 117000 до  
338000 больных БП**

**PREVALENCE OF PARKINSON'S DISEASE  
per 100,000**

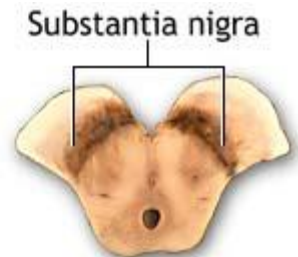


# Этиология

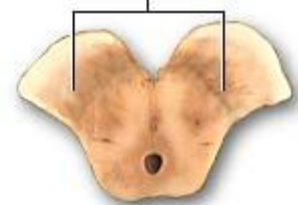
- Болезнь Паркинсона вызывается гибелью дофаминэргических нейронов в черной субстанции (*substantia nigra*), базальных ядрах, покрышке среднего мозга.
- Когда дегенеративные изменения затрагивают 80% дофаминэргических нейронов - начинают появляться симптомы болезни Паркинсона.



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



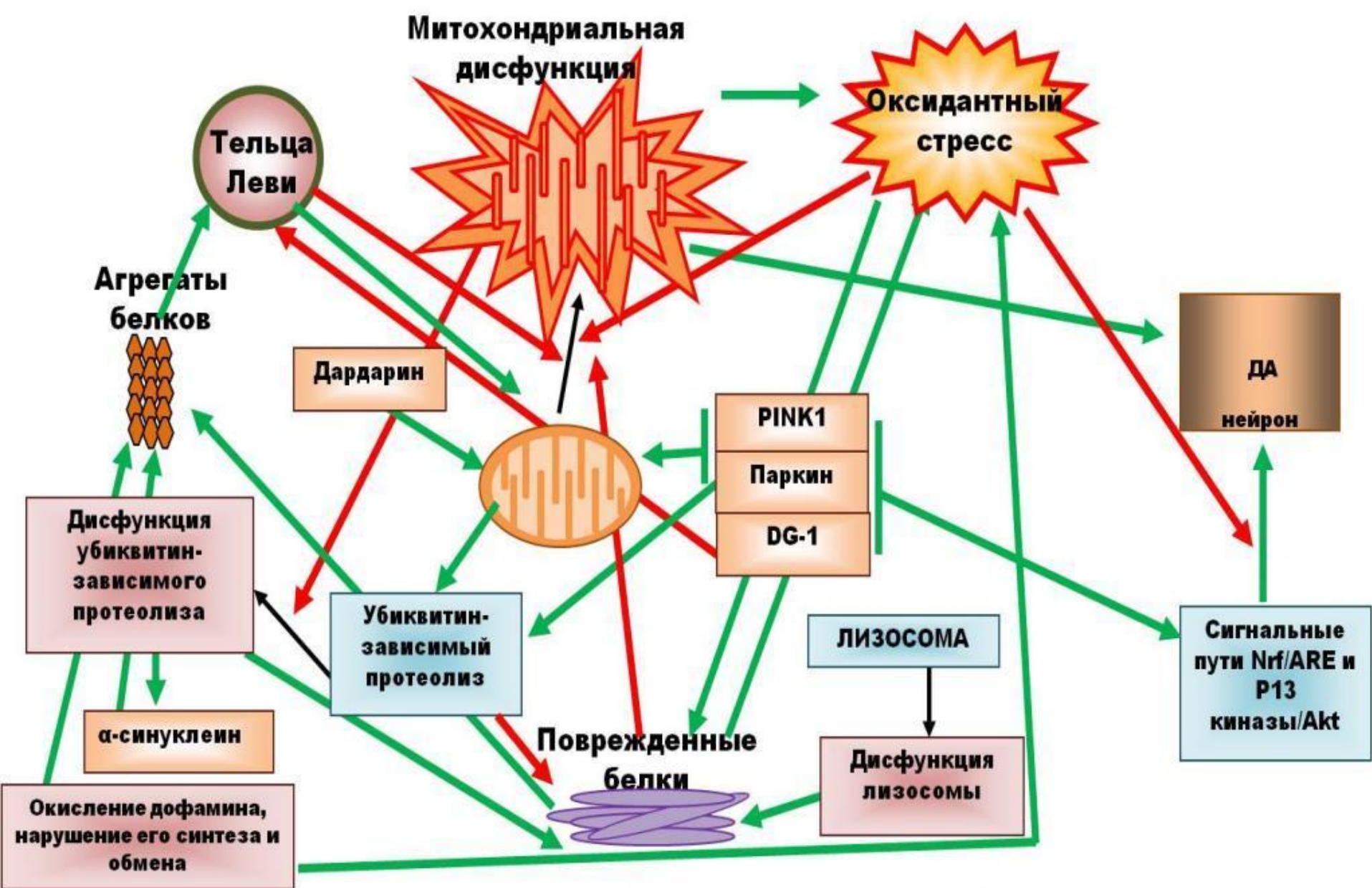
Diminished substantia nigra as seen in Parkinson's disease





# Генетические причины развития БП

Локус	Хромосома	Ген/белок	Характер наследования	Возможная функция
<b>PARK1, PARK4</b>	<b>4q21</b>	<b>SNCA/α-синуклеин</b>	<b>АД</b>	<b>Пресинаптический белок, компонент телец Леви</b>
<b>PARK2</b>	<b>6q25-q27</b>	<b>PARK2/паркин</b>	<b>АР</b>	<b>Убиквитин Е3 лигаза</b>
<b>PARK5</b>	<b>4p14</b>	<b>UCH-L1</b>	<b>АД</b>	<b>Убиквитин карбоксигидролаза 1</b>
<b>PARK6</b>	<b>1p35-p36</b>	<b>PINK1</b>	<b>АР</b>	<b>PTEN-индуцируемая протеин киназа</b>
<b>PARK7</b>	<b>1p36</b>	<b>DJ-1</b>	<b>АР</b>	<b>Шаперон, антиоксидант</b>
<b>PARK8</b>	<b>12q12</b>	<b>LRRK2/дардарин</b>	<b>АД</b>	<b>Киназа, смешанного происхождения или дардарин</b>
<b>PARK9</b>	<b>1p36</b>	<b>ATP13A2</b>	<b>АР</b>	<b>Лизосомная АТФаза</b>
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	**	<a href="#">PMID 16252231</a>
rs1509269	GG	↑	1.35	***	<a href="#">PMID 16252231</a>
rs16851009	GG	↓	0.79	***	<a href="#">PMID 16252231</a>
rs33949390	CC	↑	2.61		<a href="#">PMID 18781329</a>
rs34778348	GG	↓	0.79	***	<a href="#">PMID 17019612</a>
rs35866326	CC	↓	0.79	**	<a href="#">PMID 16252231</a>
rs6847679	AA	↓	0.79	**	<a href="#">PMID 16252231</a>
rs6896702	AG	↓	0.79	**	<a href="#">PMID 16252231</a>
rs6963573	GG	↓	0.79	**	<a href="#">PMID 16252231</a>
rs2245218	AA	↓	0.79		<a href="#">PMID 16252231</a>
rs283413	CC	↓	0.79	***	<a href="#">PMID 15642852</a>
rs2313982	GG	↓	0.79	**	<a href="#">PMID 16252231</a>

**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**

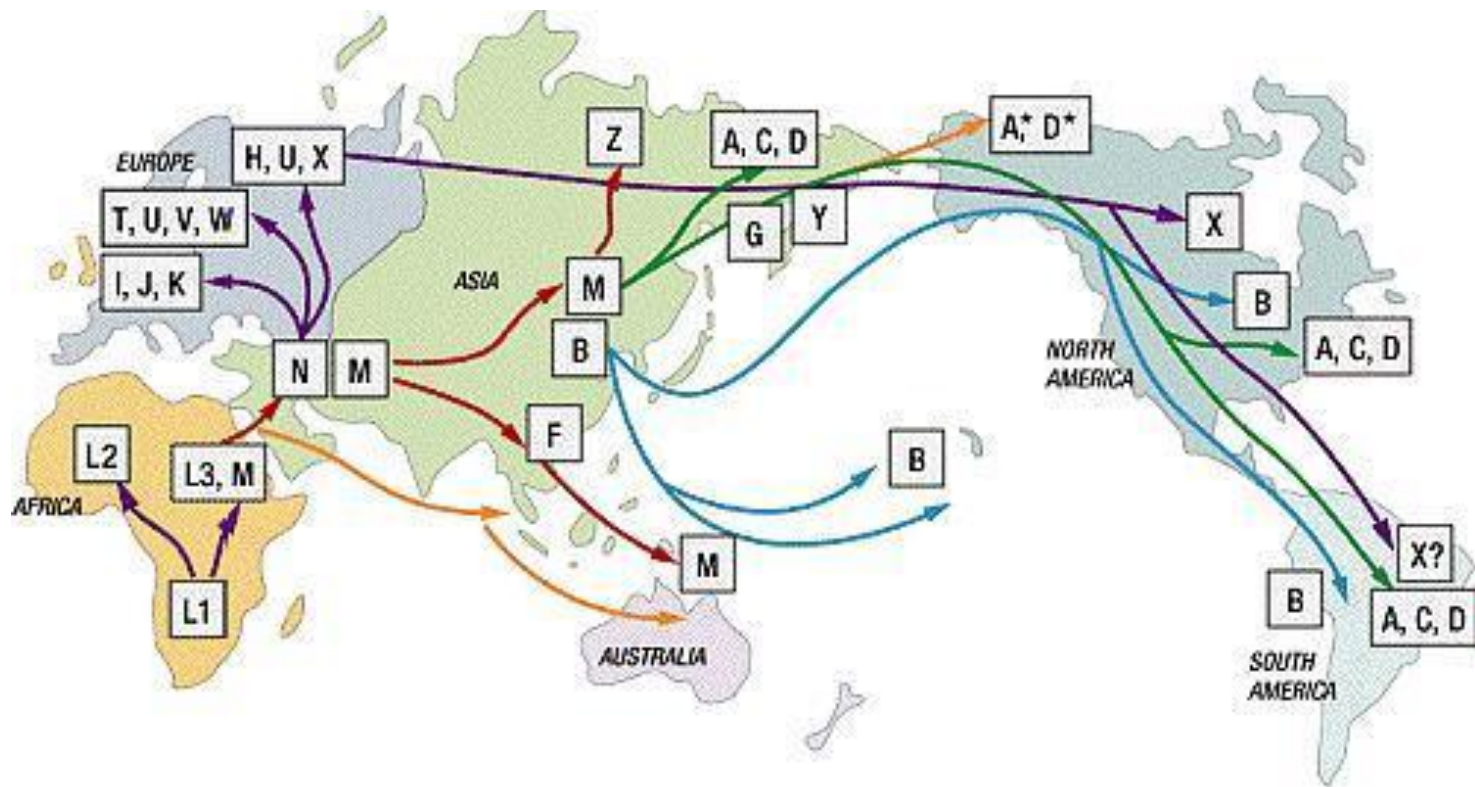
**Hum Genet. 2007 Feb;120(6):857-63.**

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

**PMID 15642582**

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

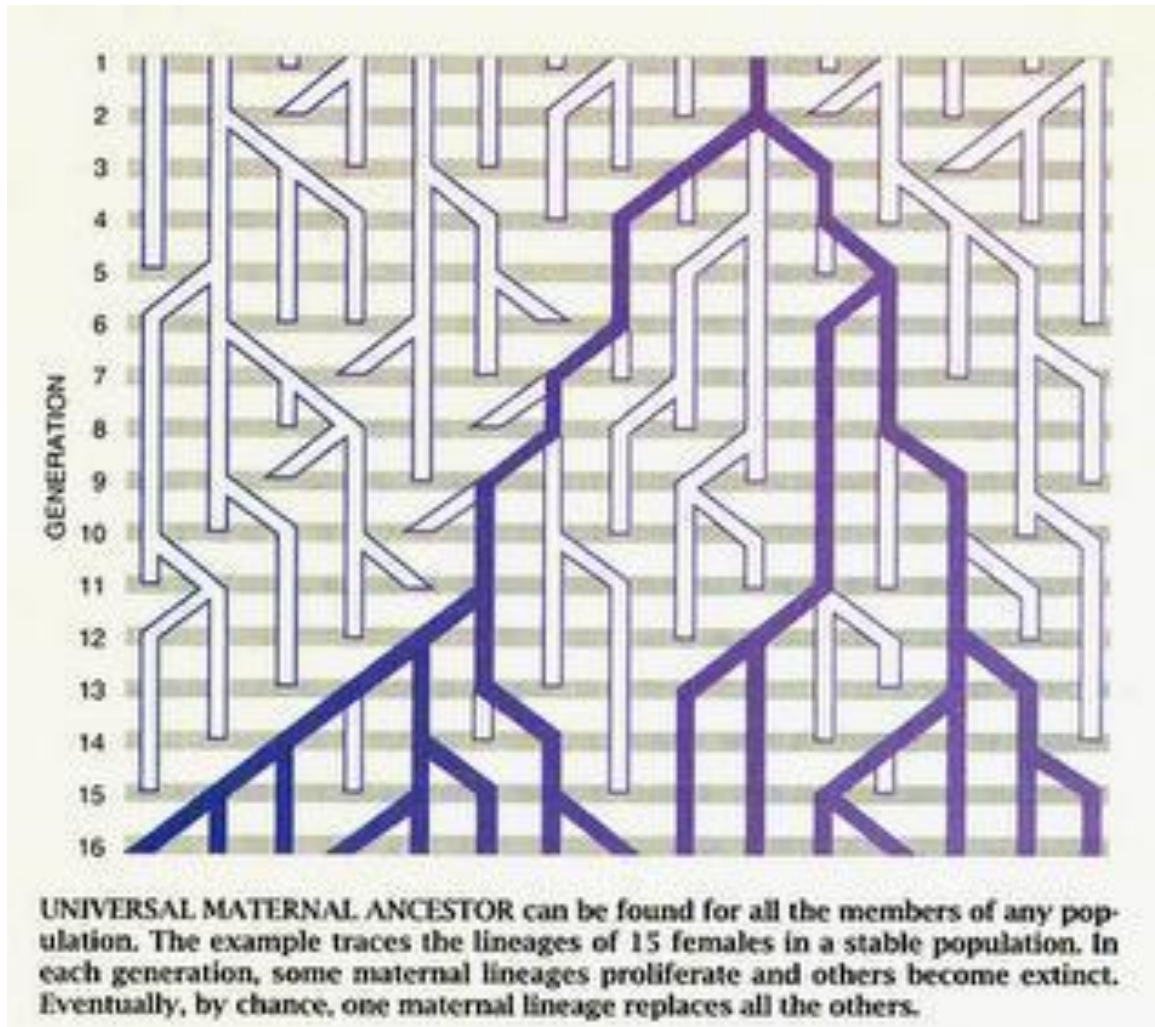
**A rare truncating mutation in ADH1C (G78Stop) shows significant association with Parkinson disease in a large international sample.**

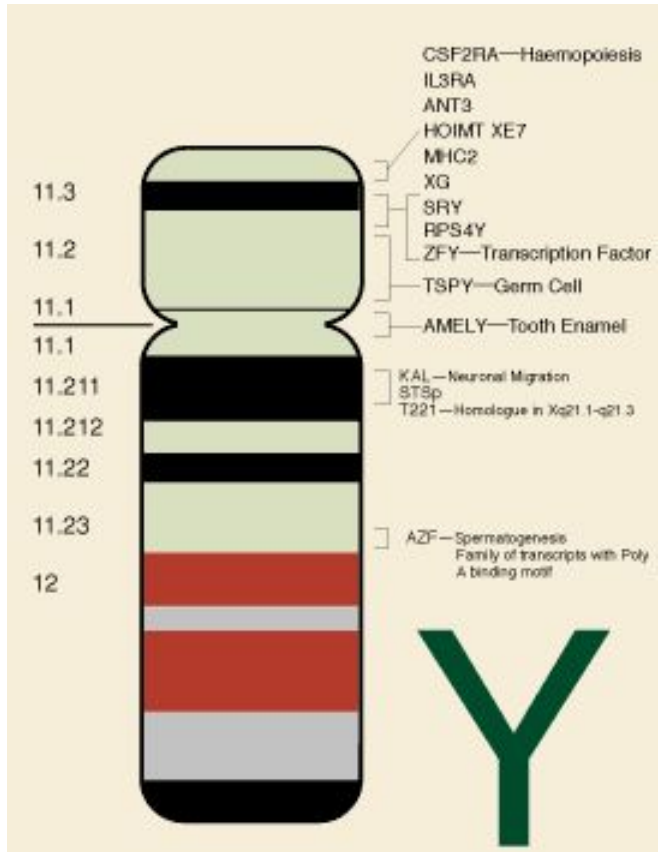


EXPANSION TIMES (years ago)	
Africa	120,000 - 150,000
Out of Africa	55,000 - 75,000
Asia	40,000 - 70,000
Australia/PNG	40,000 - 60,000
Europe	35,000 - 50,000
Americas	15,000 - 35,000
Na-Dene/Esk/Aleuts	8,000 - 10,000



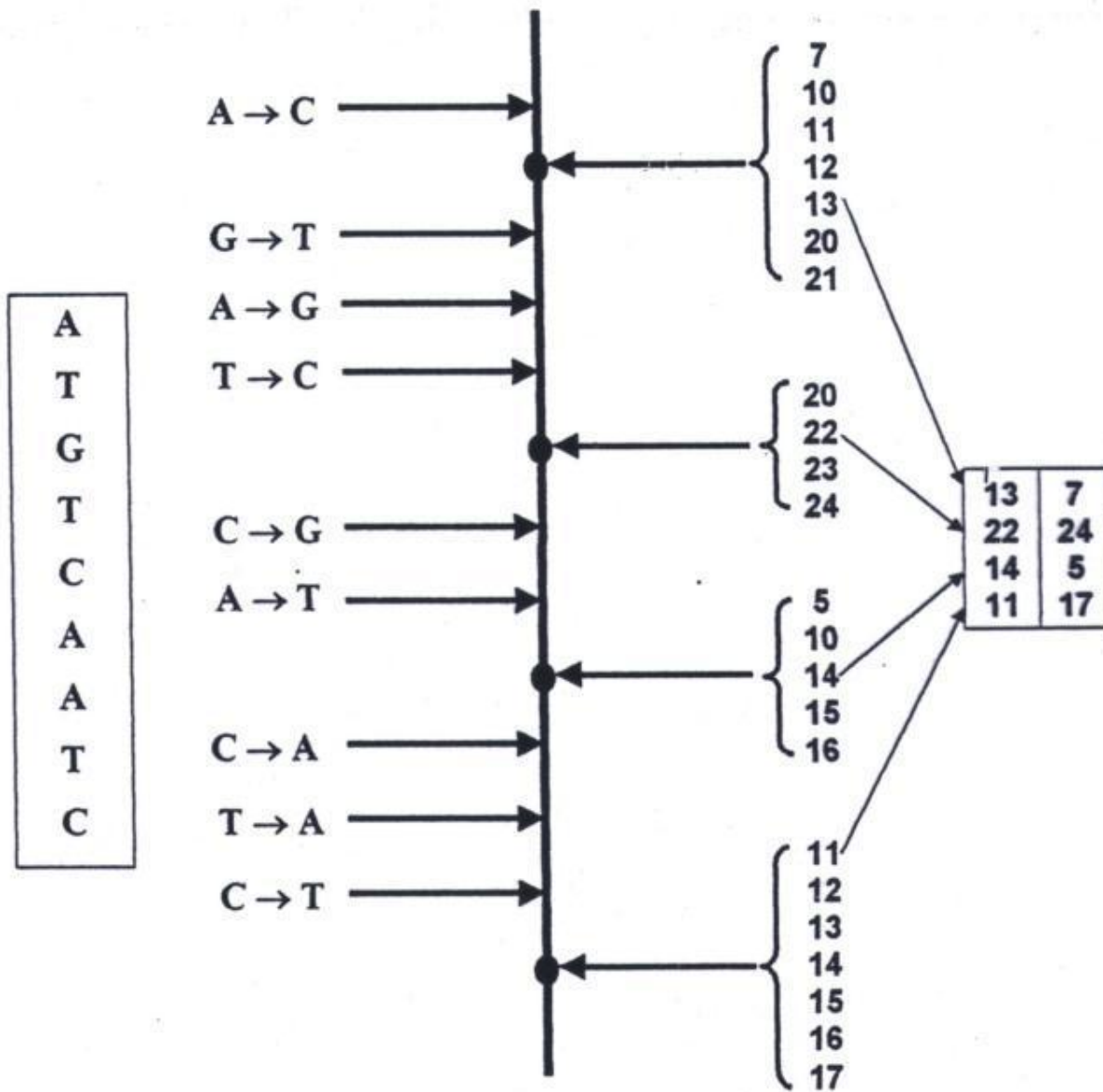
# «Митохондриальная Ева» - обязательный атрибут любой группы особей



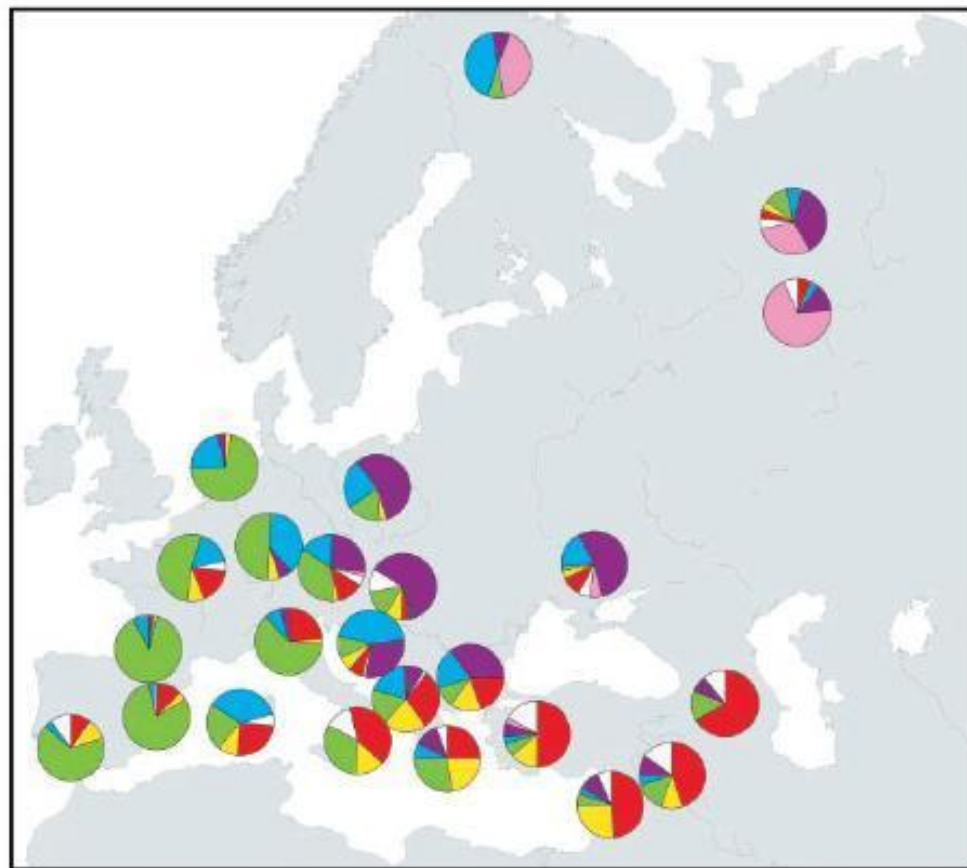
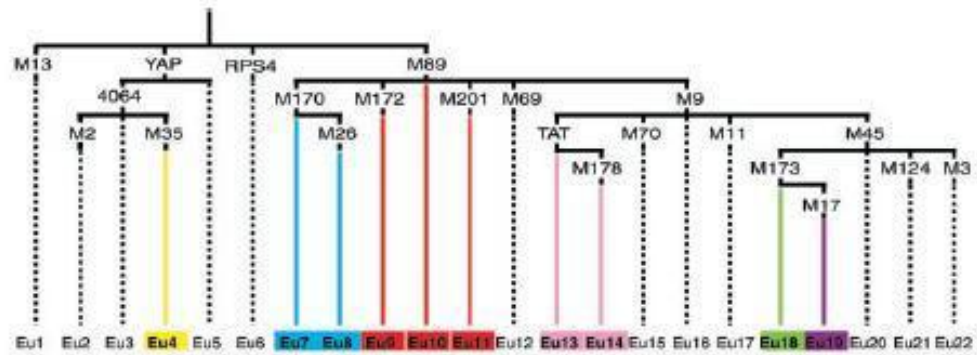


**Бинарный  
полиморфизм  
(точковые замены)**

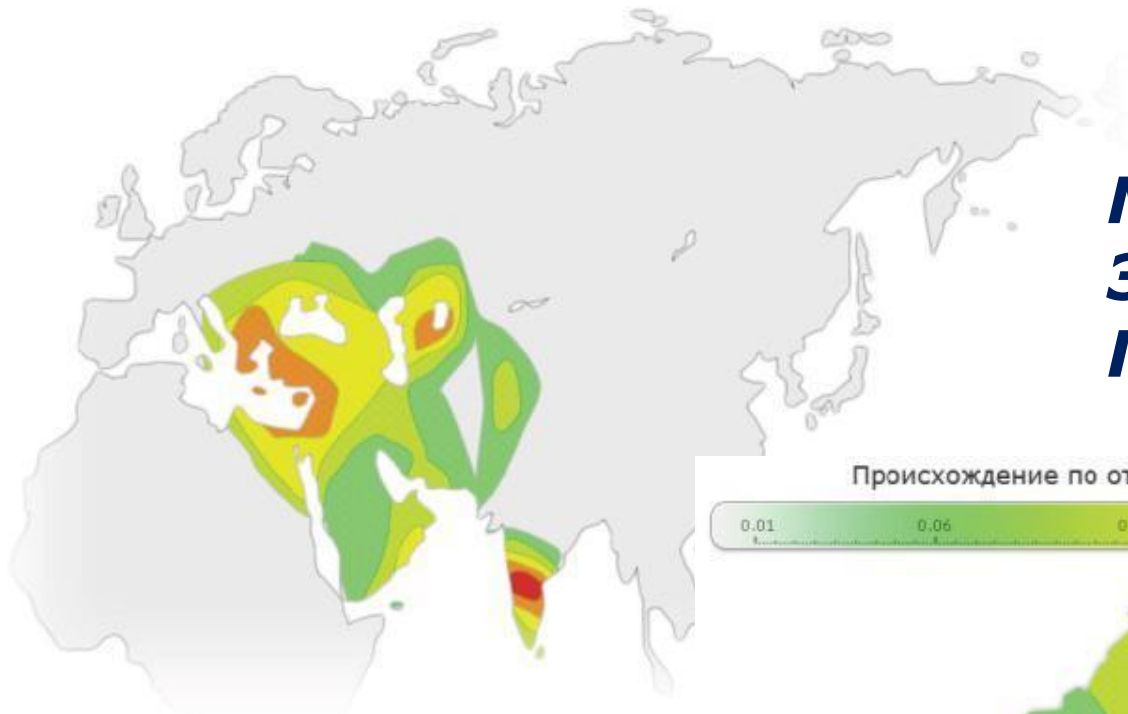
**Микросателлиты  
(тандемные повторы)**







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

Years ago

Modern humans

50,000

100,000

*Homo erectus*  
1,800,000



African origin for *Homo erectus*

# ПАЛЕОГЕНЕТИК

А

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

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



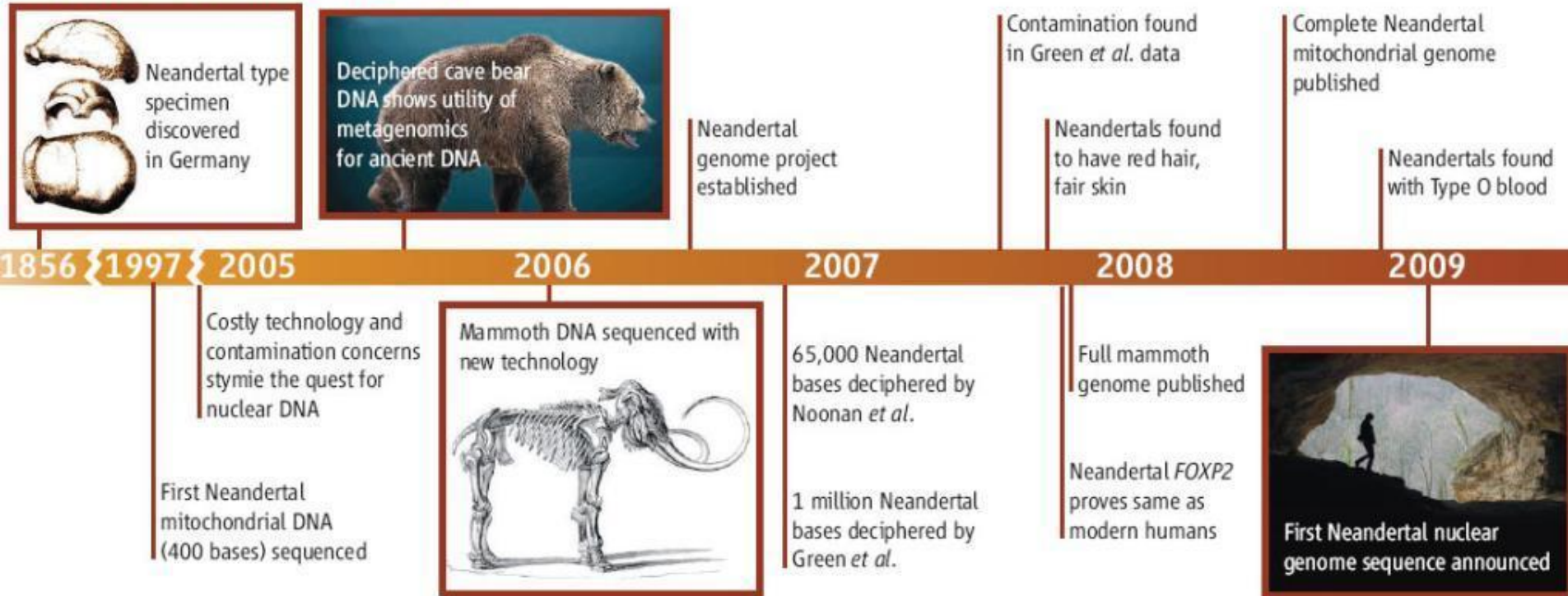
**Going back in time.**

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

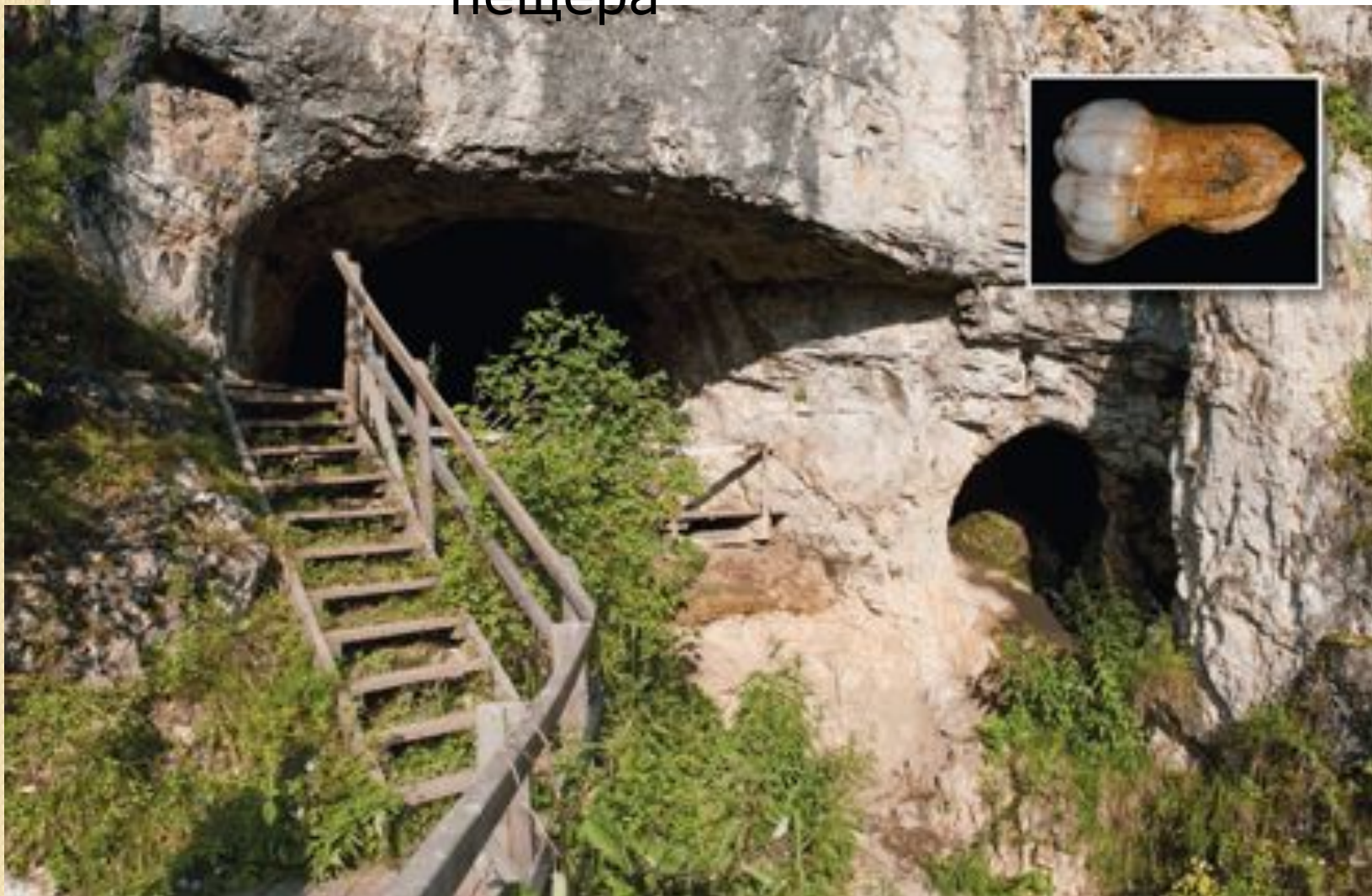


Elizabeth Pennisi. Neandertal genomics: Tales of a Prehistoric Human Genome // Science. 2009. V. 323. P. 866–871.

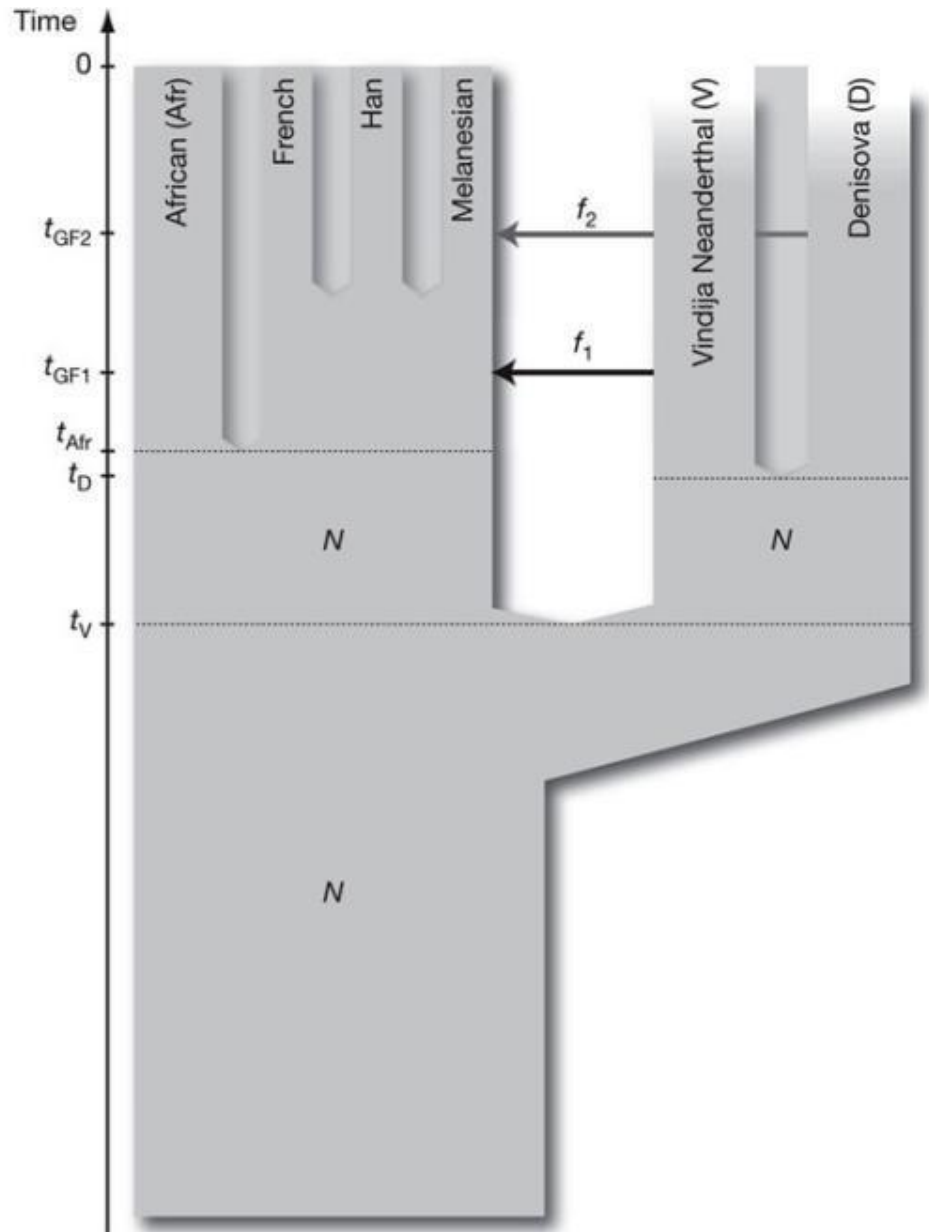
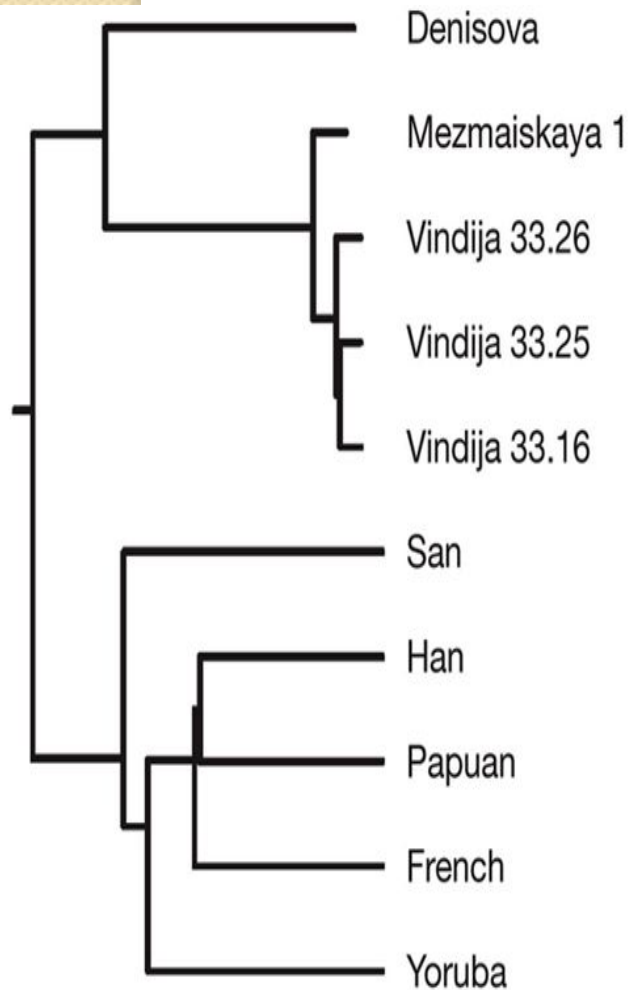


**Svante Pääbo**

# 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

