

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА

Введение в проблему. История становления науки *Лекция 1-2*

БАЛЛЬНО-РЕЙТИНГОВАЯ СИСТЕМА (экзамен)

| П/п | Оценочное средство | СТОИМОСТЬ (Балл) | ИТОГО |
|--|-------------------------------|---------------------|------------------|
| 1 | Посещение лекций | 1 | 14 x 1 = 14 б |
| 2 | Посещение семинаров | 1 | 14 x 1 = 14 б |
| 3 | Ответы на контрольные вопросы | 1 | 14 x 1 = 14 б |
| 4 | Решение проблемных заданий | 1 | 14 x 0,5 = 7 б |
| 5 | Короткие сообщения (реплики) | 1 | 14 x 0,5 = 7 б |
| 6 | Доклад/ реферат | 14 | 14 x 1 = 14 б |
| 7 | Тест | 16 | 16 x 5 = 80 |
| ИТОГО | | | 150 балла |
| Бонусы (рисунки, фотографии, видео) | | 1 - 2 | |

130 - 150 баллов – 5 (отлично)

100 - 129 баллов – 4 (хорошо)

70 - 99 баллов – 3 (удовлетворительно)

менее 69 баллов – 2 (неудовлетворительно)

Рекомендуемая литература

КОНИЧЕВ А. С. Молекулярная биология. М.: Академия, 2012

ЖИМУЛЕВ И.Ф. Общая и молекулярная генетика.

Издатель: Сибирское университетское издательство, 2007

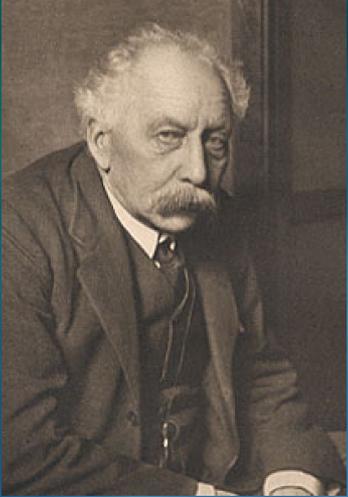
<http://www.biblioclub.ru>

МАТЕРИАЛЫ С САЙТА КАФЕДРЫ ГЕНЕТИКИ

genetics.kemsu.ru

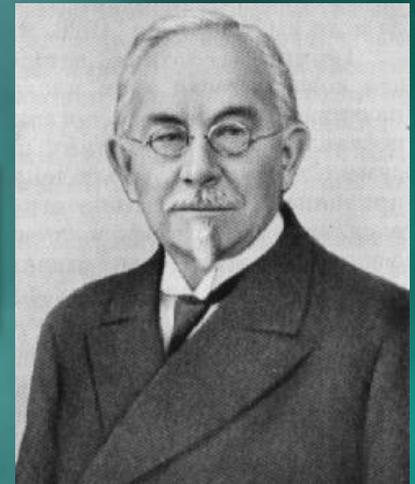
ГЕНЕТИКА

от лат. «geneo» - порождаю
или от греч. γενητως - происходящий
от кого-то



В 1907 г. Уильям Бэтсон предложил термин «ГЕНЕТИКА»

В 1909 г. Вильгельм Иогансен ввел термин «ГЕН»



МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА. ВВЕДЕНИЕ В ПРОБЛЕМУ

Предмет генетики



Предмет ГЕНЕТИКИ

наука, изучающая:

два взаимосвязанных и взаимозависимых свойства живых организмов

НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ

способность организмов передавать свои признаки, свойства из поколения в поколение

в основе данного свойства лежат процессы репликации и репарации ДНК

ИЗМЕНЧИВОСТЬ

способность организмов приобретать новые признаки и свойства

в основе данного свойства лежат процессы комбинативной и мутационной изменчивости ДНК

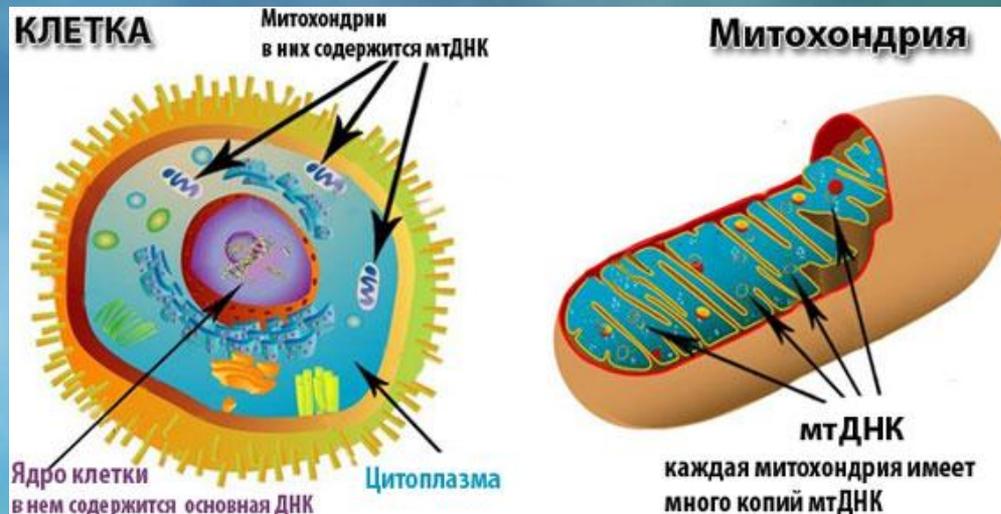
Наследственность

ЯДЕРНАЯ

Определяется генетическим материалом, расположенным в ядре клетки.
Материальным носителем – молекулы ДНК, входящие в состав хромосом.

ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКАЯ

Определяется генетическим материалом, расположенным в цитоплазме клетки.
Материальным носителем – молекулы ДНК, входящие в состав митохондрий и пластид.



Изменчивость

НАСЛЕДСТВЕННАЯ

1. КОМБИНАТИВНАЯ.
Комбинирование наследственного материала в ходе мейоза и при оплодотворении.
2. МУТАЦИОННАЯ.
Качественное изменение генетического материала.

НЕНАСЛЕДСТВЕННАЯ

1. ОНТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ.
Последовательное появление и изменение признаков и свойств у особи в ходе онтогенеза.
2. МОДИФИКАЦИОННАЯ.
Изменение признака под действием факторов окружающей среды.



МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА. ВВЕДЕНИЕ В ПРОБЛЕМУ.

Определение термина



Молекулярная генетика. ПРЕДМЕТ.

Наука, изучающая материальные основы наследственности и изменчивости путём исследования протекающих на субклеточном и молекулярном уровне процессов передачи, реализации и изменения генетической информации, а также способов её хранения.



Основные ЗАДАЧИ молекулярной генетики



Изучение материальных структур, ответственных за хранение наследственной информации.

Изучение механизмов и способов передачи наследственной информации из поколения в поколение.

Изучение механизмов реализации наследственной информации.

Изучение механизмов изменения наследственной информации.

Основные МЕТОДЫ молекулярной генетики



Физические (*рентгеноструктурный анализ; метод изотопных индикаторов; электронная микроскопия и др.*)

Химические (*методы фракционирования – электрофорез, хроматография; методы секвенирования – по Максаму-Гилберту, по Сэнгеру; методы выделения ДНК и др.*)

Физико-химические (*методы молекулярного клонирования – методы ПЦР, сайт-направленный мутагенез, геномная дактилоскопия и др.*)

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА. ИСТОРИЯ НАУКИ.

Предпосылки появления науки



ЭКСПЕРИМЕНТЫ, заложившие основы появления молекулярной генетики

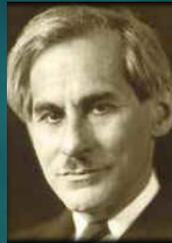
ОТКРЫТИЕ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ И ОПИСАНИЕ ИХ СТРУКТУРЫ

1868-1871 гг. Ф. Мишер – выделил новое химическое соединение в ядре клеток, которое назвал нуклеин



Фридрих
Мишер

1889 г. Р. Альтман впервые ввёл термин «нуклеиновая кислота»



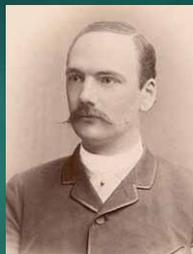
Рихард
Альтман

1885 -1901 гг. А. Коссель и Э.Фишер выделили и описали аденин, цитозин, гуанин, тимин и урацил.



Эмиль
Фишер

1909 г. Ф. Левен идентифицировал D-рибозу
1929 г. – D-дезоксирибозу



Альбрехт
Коссель



Фашель Аронович
Левен

ЭКСПЕРИМЕНТЫ, заложившие основы появления молекулярной генетики

ОТКРЫТИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ РОЛИ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

1928 г. Ф. Гриффит открыл явление генетической трансформации



Фредерик
Гриффит

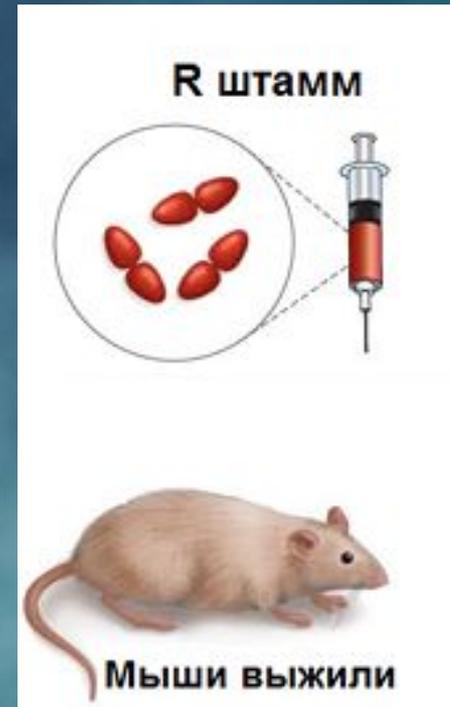


Пневмококки (*Streptococcus pneumoniae*) - бактерии, вызывающие пневмонию.

1. Капсульный S-штамм – патогенный
2. Бескапсульный R-штамм – непатогенный

Опыт Ф. Гриффита

При инфицировании мышей пневмококками бескапсульного непатогенного R штамма животные не погибают. Бескапсульные пневмококки не размножаются



Опыты Ф. Гриффита

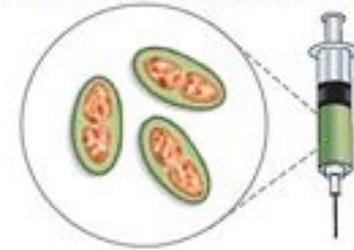
После заражения пневмококками капсульного патогенного (вирулентного) S-штамма мыши погибают. Капсульные пневмококки размножаются.



Опыты Ф. Гриффита

После заражения пневмококками капсульного патогенного (вирулентного) S-штамма, предварительно убитыми нагреванием, мыши не погибают. Пневмококки не размножаются.

Клетки S штамма,
убитые нагревом

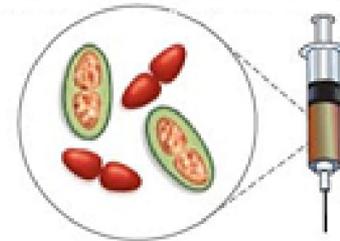


Мыши выжили

Опыты Ф. Гриффита

При введении мышам одновременно бескапсульных неvirulentных R-пневмококков и S-капсульных, убитых нагреванием, животные погибают. Капсульные пневмококки размножаются.

R штамм + убитые
нагревом S бактерии



Мыши погибли

ВЫВОД Ф. Гриффита

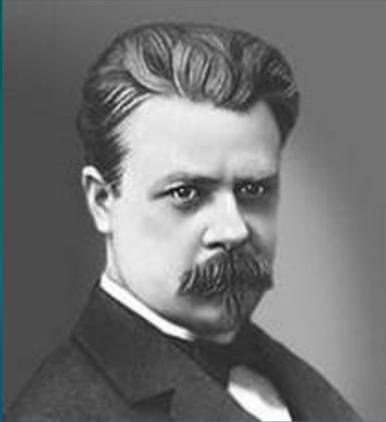
Обнаружено явление **трансформации**, т.е. приобретение одним организмом признаков другого организма за счет захвата его части



Суть опыта:

При введении смеси убитых нагреванием капсульных пневмококков S-штамма и живых бескапсульных R-штамма, мыши погибали в результате размножения капсульных вирулентных форм S-штамма.

ТЕОРИИ, заложившие основы появления молекулярной генетики

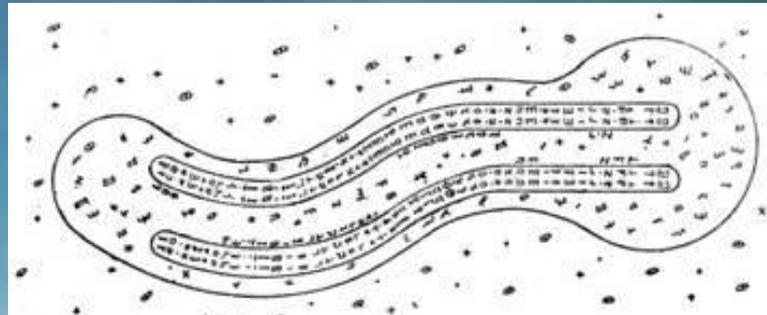


*Николай Константинович
Кольцов*

1927 г.

Н.К. Кольцов сформулировал идею матричного синтеза «каждая молекула от молекулы».

Белковая хромосома в своей основе представляет молекулу или пучки молекул с линейным расположением в них генов

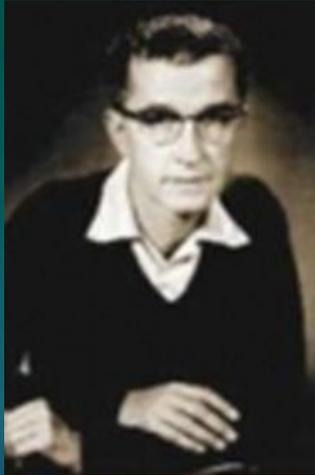


МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА. ИСТОРИЯ НАУКИ.

Романтический период (1935-1952 гг.)



Романтический период (1935 г.)

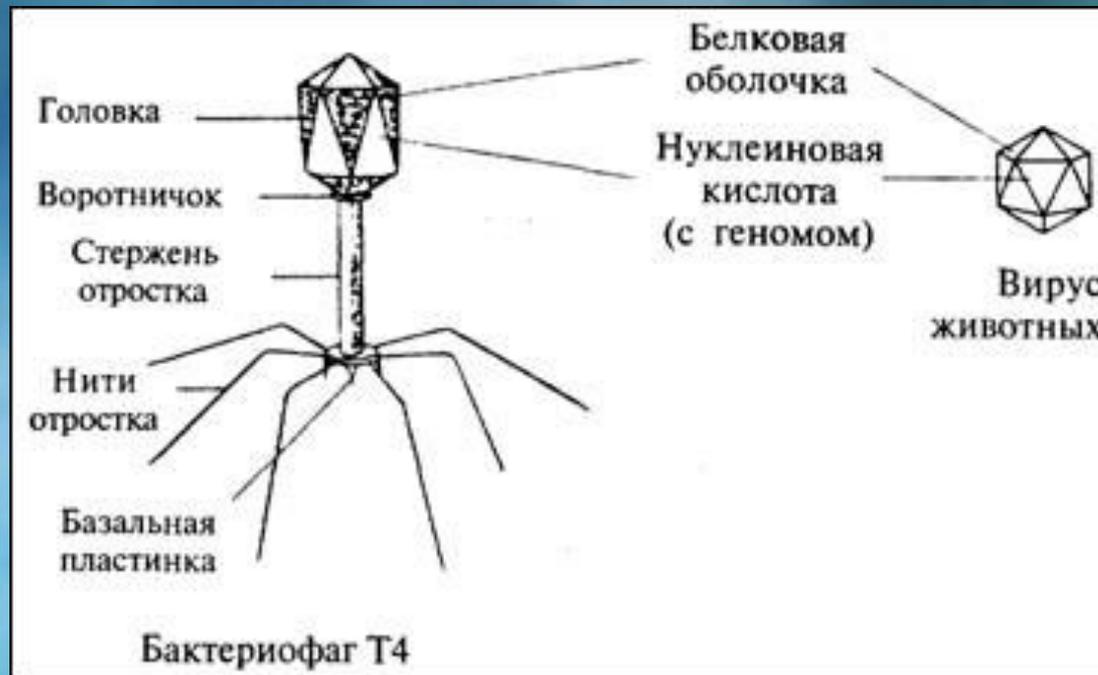


Макс Дельбрюк

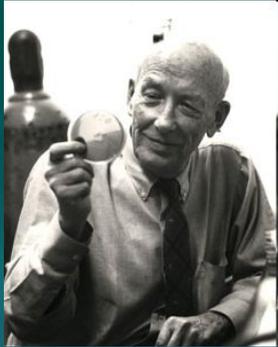
М. Дельбрюк и С. Лурия доказали, что бактериофаги и вирусы представляют собой комплексы нуклеиновых кислот с белками



Сальвадор Лурия

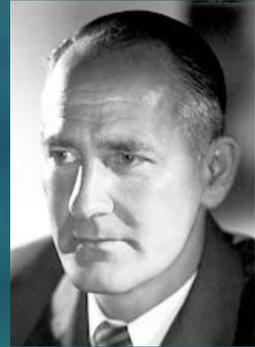


Романтический период (1940 г.)

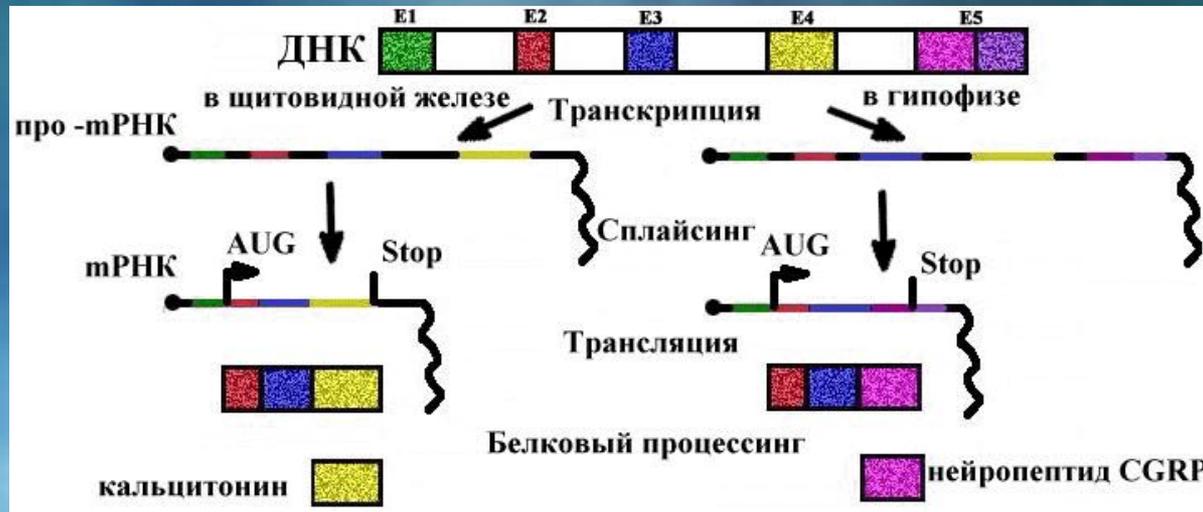


Эдуард Татум

Э.Татум и Дж. Бидл
сформулировали гипотезу
«Один ген - один
фермент»

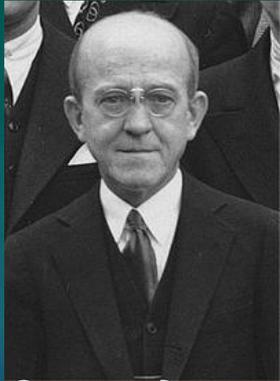


Джордж Бидл

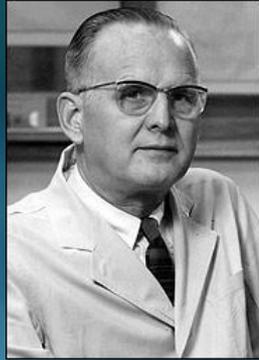


Во всех клетках есть кальцитониновый ген. В клетках щитовидной железы он экспрессируется в виде гормона кальцитонина. В клетках гипофиза - нейропептида CGRP. Ген один, а белки получаются разные. В клетках других тканей этот ген не экспрессируется.

Романтический период (1944 г.)



Освальд
Эвери



Маклин
Мак-Карти



Колин
Мак-Леод

О. Эвери
К. Мак-Леод
М. Мак-Карти
экспериментально доказали роль
ДНК в явлениях наследственности у
микроорганизмов



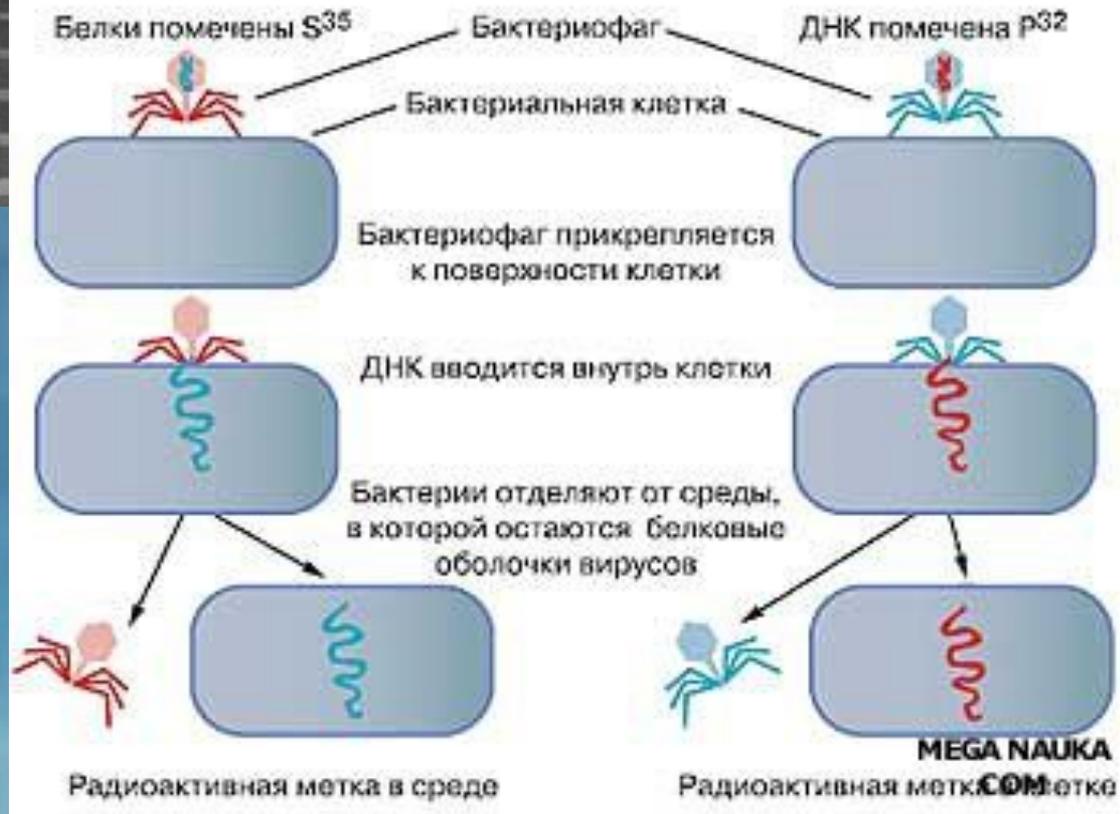
Они смешивали бескапсульных R-пневмококков с взятыми от S-капсульных белками, полисахаридами или ДНК. В результате этого эксперимента была выявлена природа трансформирующего фактора. Трансформирующим фактором оказалась ДНК.

Романтический период (1952 г.)

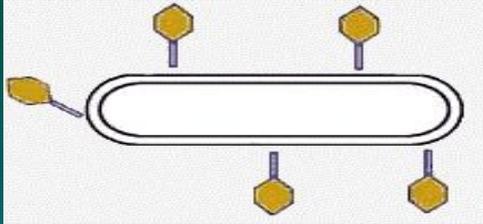


Марта Чейз и Альфред Херши

М. Чейз и А. Херши доказали, что у бактериофагов генетическая информация находится в ДНК



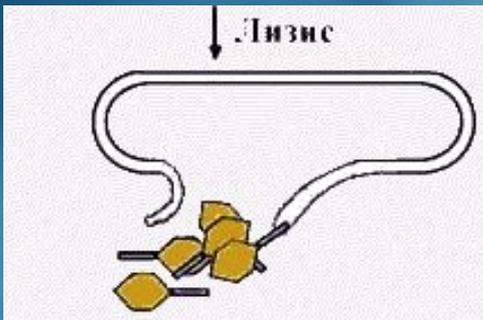
Эксперимент Херши и Чейз



Фаги, у которых белковая оболочка была мечена радиоактивной серой (S_{35}), а ДНК - радиоактивным фосфором (P_{32}), инкубировали с бактериями.

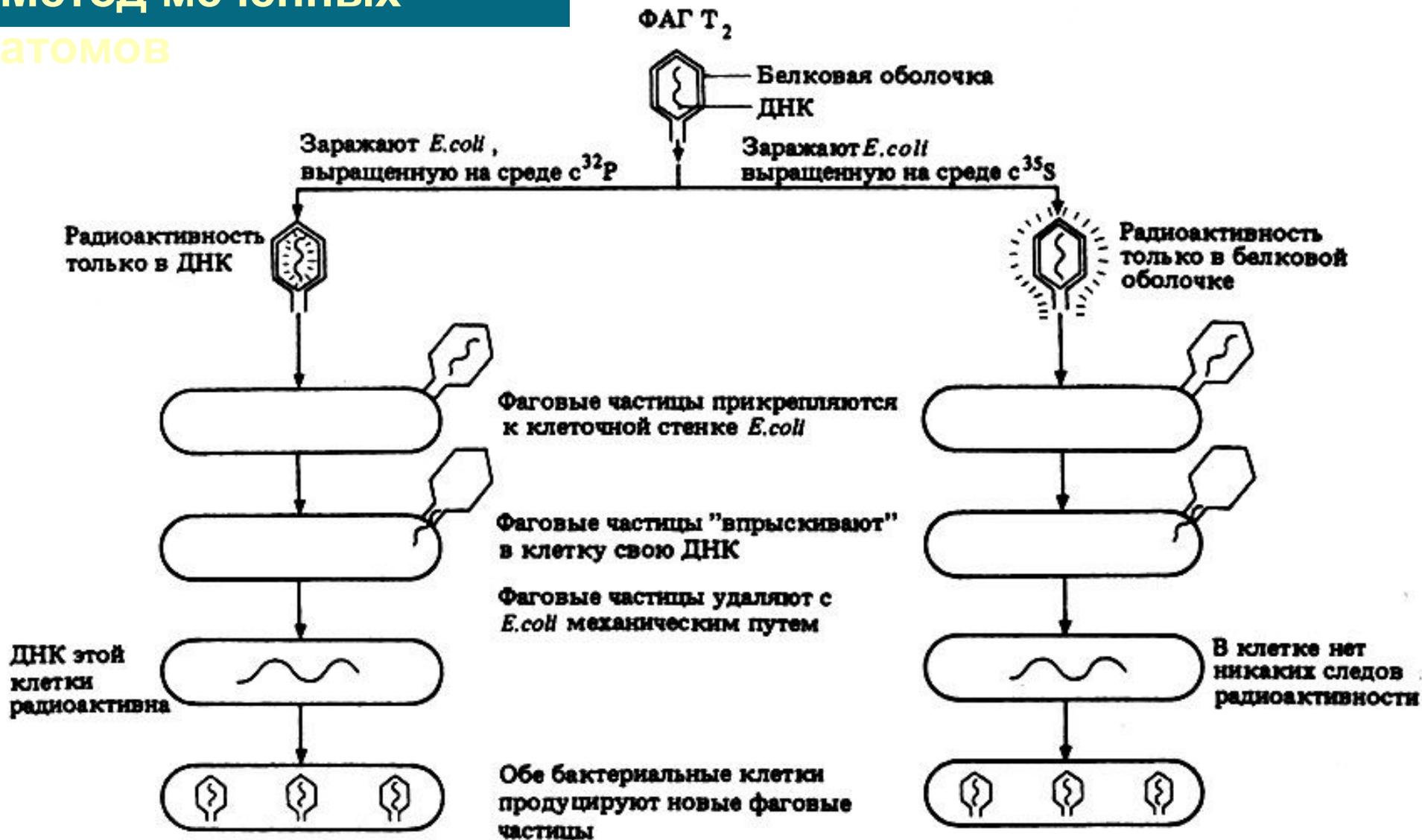


Бактерии отмывали. В смывных водах не обнаруживали P_{32} , а в бактериях - S_{35} . В то же время большая часть P_{32} оказалась внутри бактериальных клеток, а вся S_{35} - в окружающей среде.



Следовательно, внутрь попала только ДНК. Через несколько минут из бактерии выходили десятки полноценных фагов, содержащих немеченую белковую оболочку и ДНК, меченую P_{32} .

Метод меченных атомов



ВЫВОД: ДНК выполняет генетическую функцию – несет информацию, как о создании новых копий ДНК, так и о синтезе фаговых белков.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА. ИСТОРИЯ НАУКИ.

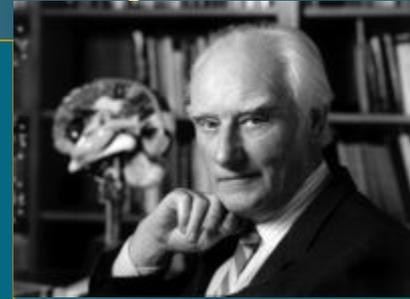
Догматический период (1953-1962 гг.)



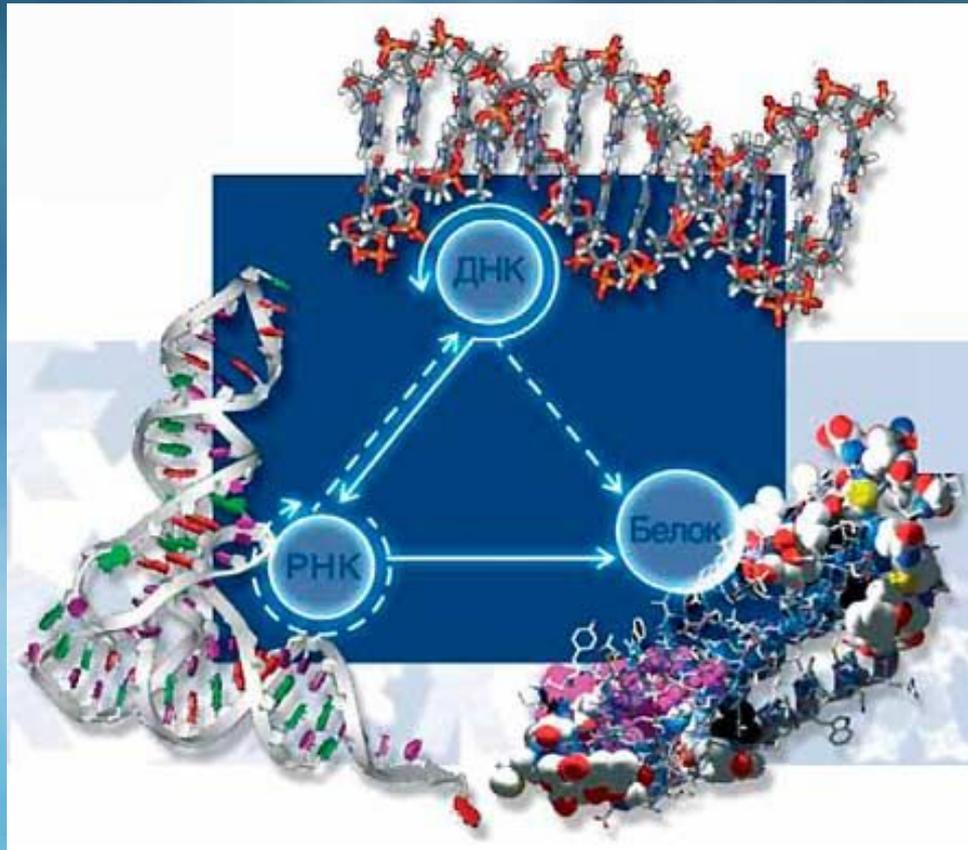
Догматический период (1958 г.)

Ф. Крик сформулировал центральную догму молекулярной биологии

Перенос генетической информации идет в направлении ДНК ► РНК ► белок.

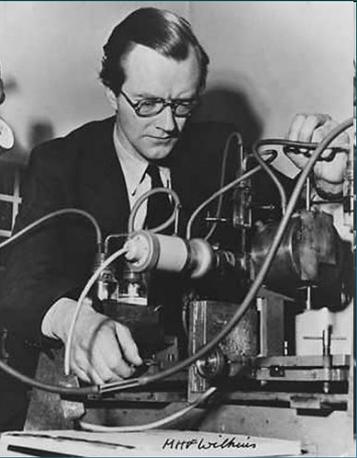


Фрэнсис Крик



Догматический период (1953 г.)

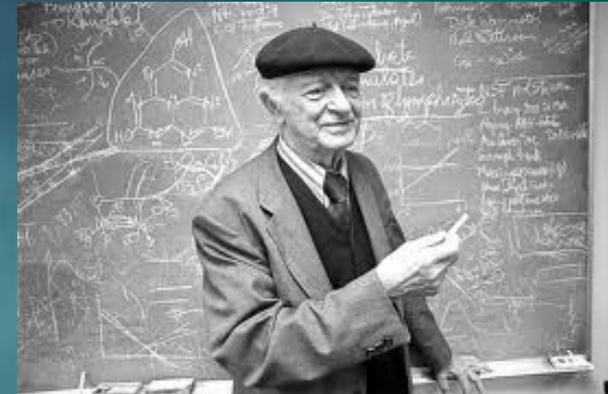
Дж. Уотсон, Ф. Крик, М. Уилкинс, Р. Франклин –
открытие структуры ДНК



Морис Уилкинс



*Джеймс Уотсон,
Френсис Крик*



Лайнус Полинг



*Розалинда
Франклин*

Хронология открытий, подготовивших создание

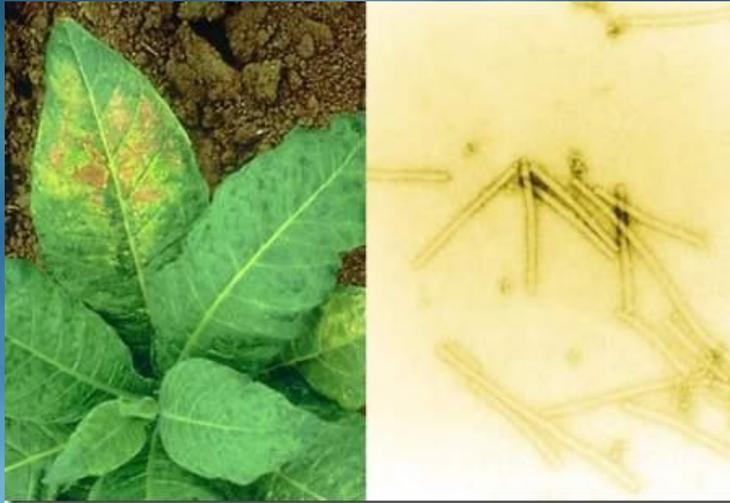
- 1868 г.** **Дж. Уотсоном и Ф. Криком модели ДНК**
Фридрих Мишер
Обнаружен нуклеин. Современное название - хроматин.
- 1889 г.** **Рихард Альтман**
Нуклеин разделен на нуклеиновую кислоту и белок. Появился термин "нуклеиновая кислота".
- 1900 г.** Все азотистые основания были описаны химиками.
- 1909 г.** **Фашель Левен**
В нуклеиновых кислотах обнаружены фосфорная кислота и рибоза.
- 1930 г.** **Фашель Левен**
Найдена дезоксирибоза.
- 1938 г.** **Уильям Астбюри, Флорин Белл**
Рентгеноструктурный анализ показал, что расстояние между нуклеотидами в ДНК $3,4 \text{ \AA}$. При этом азотистые основания уложены стопками.
- 1947 г.** **Джон Гулланд**
Установлено, что в ДНК есть водородные связи между группами N-H и C=O.

Догматический период (1955 г.)

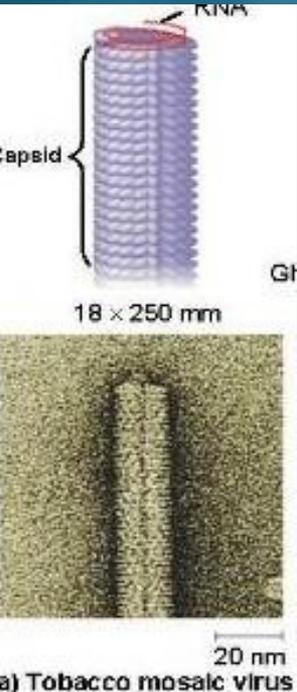
Х. Френкель-Конрад
показал, что РНК может выполнять
функцию носителя генетической
информации



Хейнц
Фрэнкель-Конрад



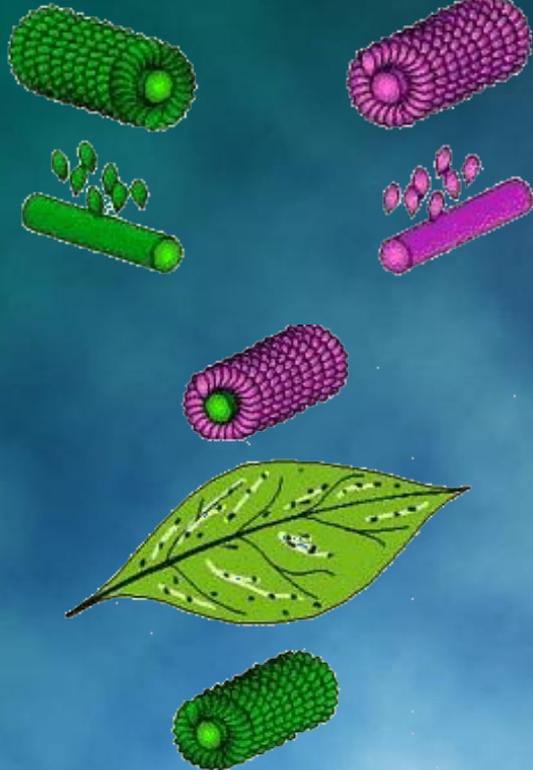
В вирусе табачной мозаики (ВТМ) содержится РНК, а не ДНК.
Разные штаммы вируса вызывают разную картину поражения
листьев табака.



Опыт Х. Френкеля-Конрада

Штамм 1.

Штамм 2.



РНК покрыта белковой оболочкой.

Вирус можно "разобрать" и "собрать" снова, но уже так, что РНК вируса одного штамма будет окружена белковой оболочкой вируса другого штамма.

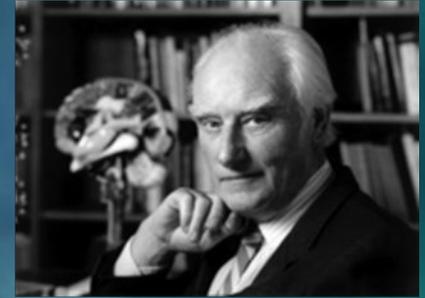
После смены белковой оболочки "переодетые" вирусы вызывали картину поражения, характерную для того штамма, чья РНК была покрыта чужим белком (на рисунке - штамм 1).

ВЫВОД. Не только ДНК, но и РНК может служить носителем генетической информации.

Догматический период (1961-1962 гг.)

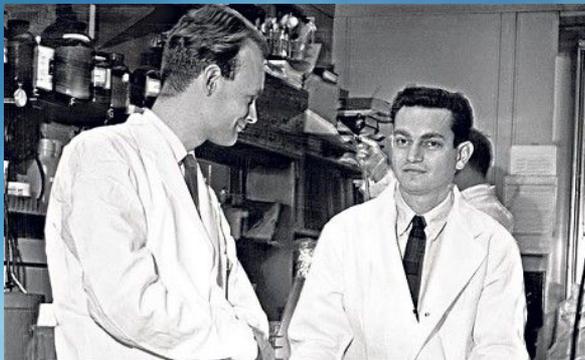


Сеймур Бензер

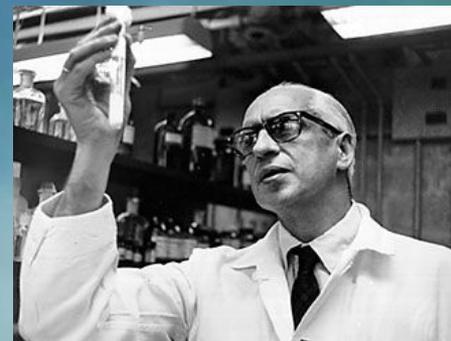


Фрэнсис Крик

В 1961 г. Сеймур Бензер и Френсис Крик экспериментально доказали триплетность кода и его компактность.
1961 г. Андре Львов, Франсуа Жакоб, Жак Моно открыли генетические механизмы регуляции синтеза ферментов.
В 1962 г. Маршалл Ниренберг, Генрих Маттеи, Северо Очоа расшифровали генетический код.



Генрих Маттеи Маршалл Ниренберга

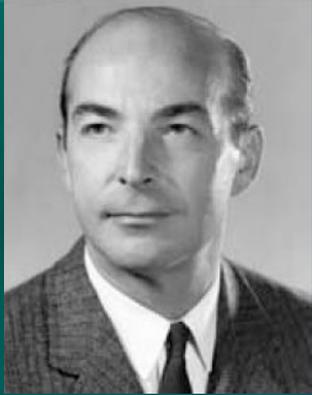


Северо Очоа

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА. ИСТОРИЯ НАУКИ.

Академический период (1963 гг. - ...)





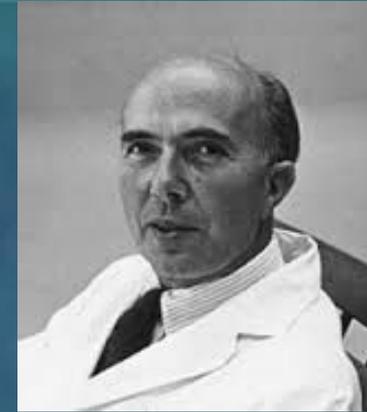
Артур Корнберг



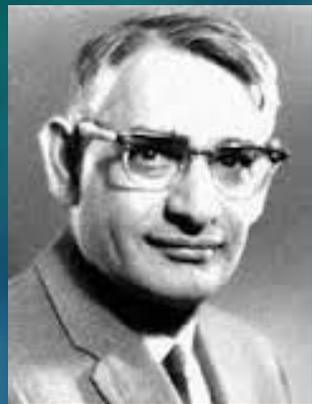
Говард Темин



Дэвид Балтимор



Ренато Дульбеко



Хар Гобинд Корана



Пол Берг

1967 г. Артур Корнберг

осуществил синтез *in vitro* биологически активной ДНК.

1970 г. Хар Гобинд Корана

провел химический синтез гена.

1970 г. Говард Темин, Дэвид Балтимор, Ренато Дульбеко

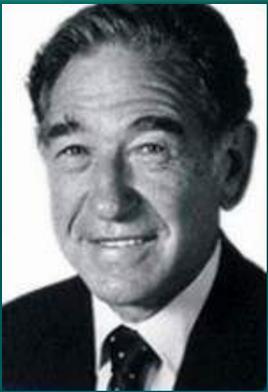
открыли фермент обратную транскриптазу и явления обратной транскрипции

1971 г. Пол Берг

сконструировал гДНК

1972 г. Хар Гобинд Корана

синтезировал полноразмерный ген tРНК



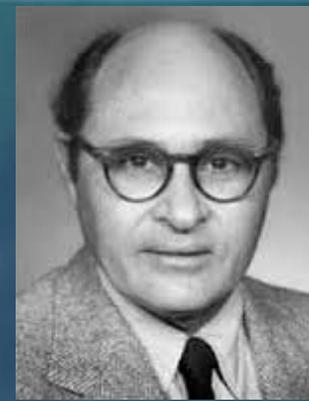
Стэнли Коуэн



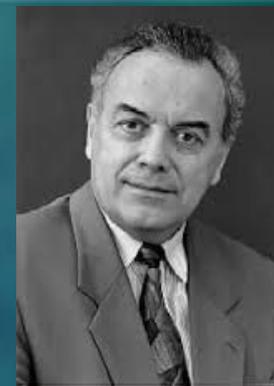
Герберт Бойер



Гамильтон Смит



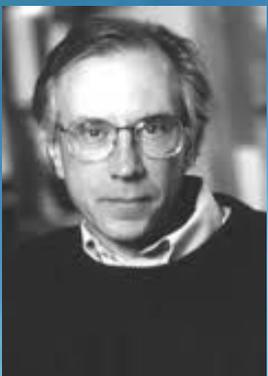
Даниэль Натанс



Вернер Арбер



Филипп Шарп



Томас Чек

1973 г. Стэнли Коуэн и Герберт Бойер

разработали технологию рекомбинантных ДНК

1974 г. Гамильтон Смит, Даниэль Натанс, Вернер Арбер

открыли бактериальные рестриктазы

1978 г. Филипп Шарп

открыл и описал процесс сплайсинга РНК

1982 г. Томас Чек

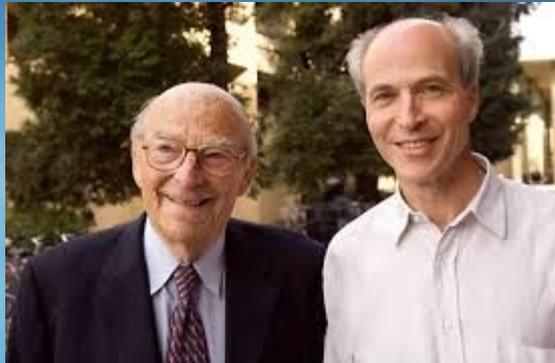
открыл явление автосплайсинга

Нобелевская премия по химии 2006 г.



**За открытие механизма
транскрипции у эукариот**

Роджер Корнберг



Артур и Роджер Корнберги

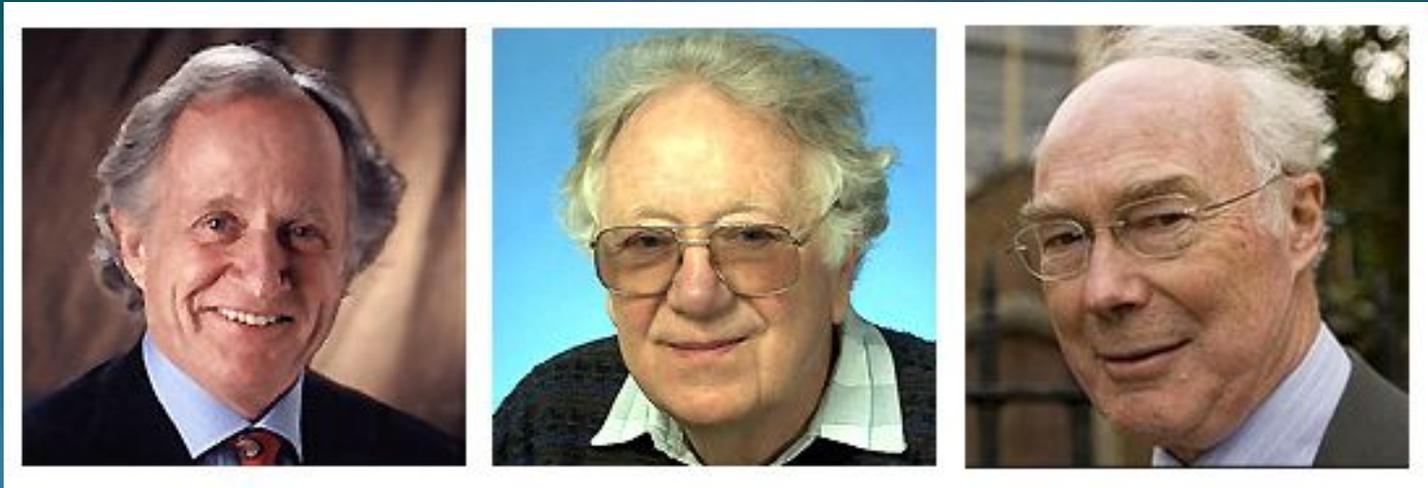
Нобелевская премия по физиологии и медицине 2006 г.



Эндрю Файр и Крейг Мелло

**За исследования в области генетики.
Открытие феномена РНК-интерференции.**

Нобелевская премия по физиологии и медицине 2007 г.



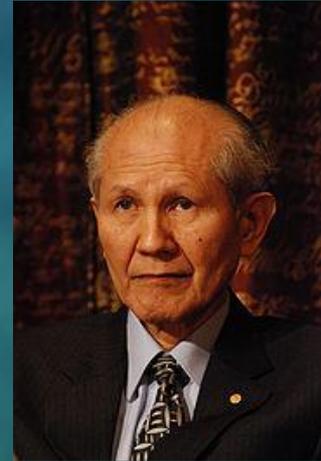
Марио Капекки, Оливер Смитис и сэр Мартин Эванс

«открытие принципов введения специфических генных модификаций в организм мышей посредством эмбриональных стволовых клеток», то есть за изобретение метода нокаута генов.

Нобелевская премия по химии 2008 г.



Осаму Симомура, Роджер Тсиен,
Мартин Чалфи
«за открытие и развитие зеленого
флуоресцентного белка (GFP)»



Осаму
Симомура



Мартин Чалфи



Роджер Тсиен

Нобелевская премия по физиологии и медицине 2009 г.



Элизабет Блэкберн, Кэрол Грейдер и Джек Шостак

«за открытие того, как теломеры и фермент теломераза защищают хромосомы»

Нобелевская премия по химии 2009 г.



Ада Йонат, Векатраман Рамакришнан, Томас Стайц

«за исследования структуры и функции рибосомы»

Нобелевская премия по химии 2012 г.



Роберт Левковиц, Брайан Кобилке

«за исследования в сфере клеток и восприятия человека, а именно рецепторов, сопряженных с G-белками, являющихся «посредниками» в передаче различных внутриклеточных сигналов»

Нобелевская премия по физиологии и медицине 2012 г.



Синъя Яманака и Джон Гердон

**«за работы по стволовым клеткам и
клонированию животных»**

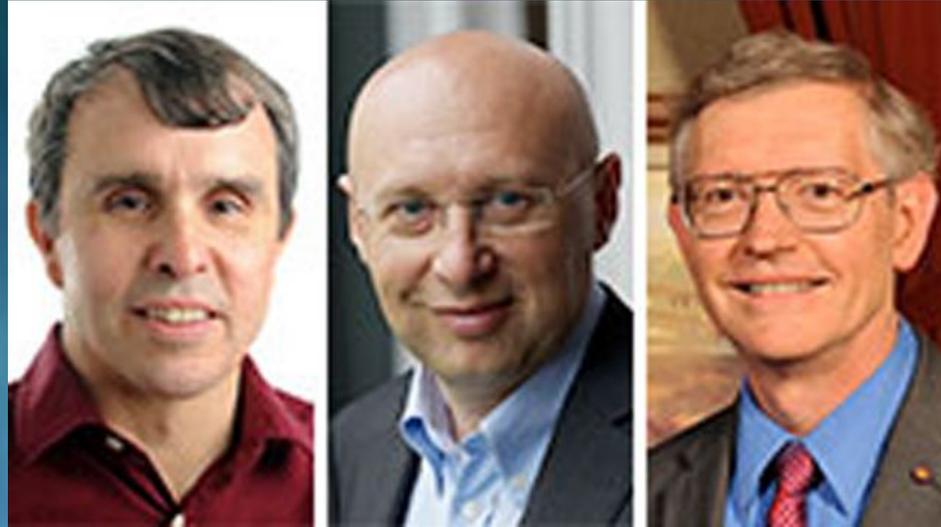
Нобелевская премия по физиологии и медицине 2013 г.



Джеймс Ротман, Рэнди Шекман и Томас Зюдоф

**«за открытие системы
везикулярного транспорта –
основной транспортной системы в
наших клетках»**

Нобелевская премия по химии 2014 г.



Эрик Бетциг Штефан Хеллю Уильям Мернер

«за разработку метода флуоресцентной
микроскопии сверхвысокого разрешения»

Исследования в области нуклеиновых кислот привели к созданию и бурному развитию ряда новых биологических дисциплин – молекулярной биологии, бионики, биокибернетики и многих других. Они вызвали мощный приток научных сил к исследованиям в биологии.