

The background is a dark blue gradient. A thin, light blue curved line starts from the top left and arcs across the middle. A larger, semi-transparent blue triangular shape is positioned in the lower right, pointing towards the center.

Молекулярные основы наследственности



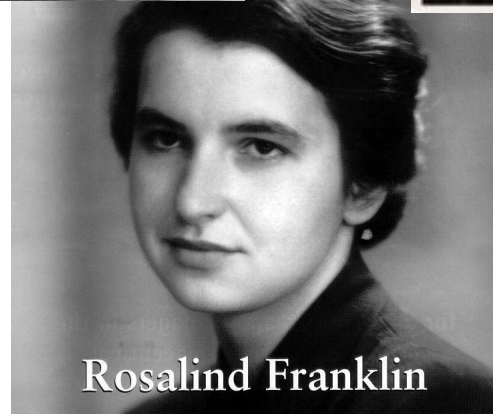
Oswald T. Avery



THE
CHEMICAL SCIENCE
OF GENETICS AND MOLECULAR BIOLOGY



Francis Crick (Left) and Rosalind Franklin (Right) in 1953. (Courtesy of M. Meselson.)

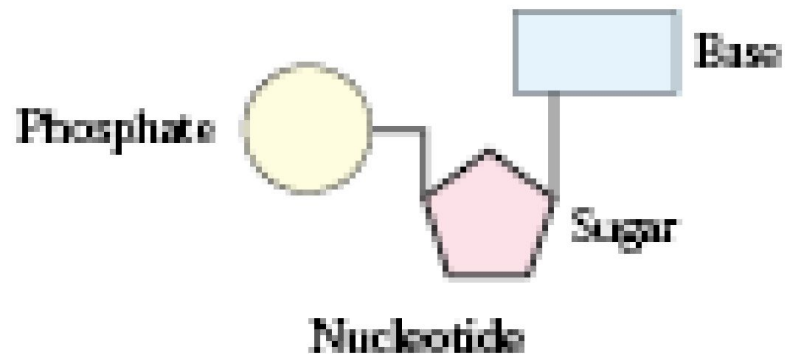


Rosalind Franklin



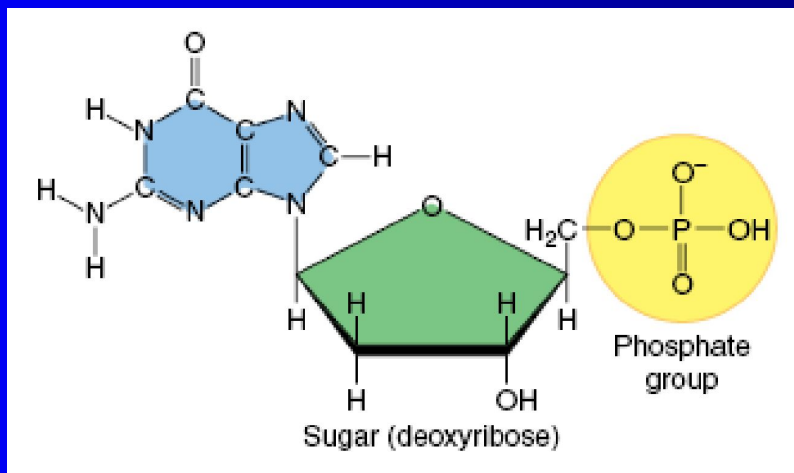
Watson (left) and Crick (right) in 1953

ДНК

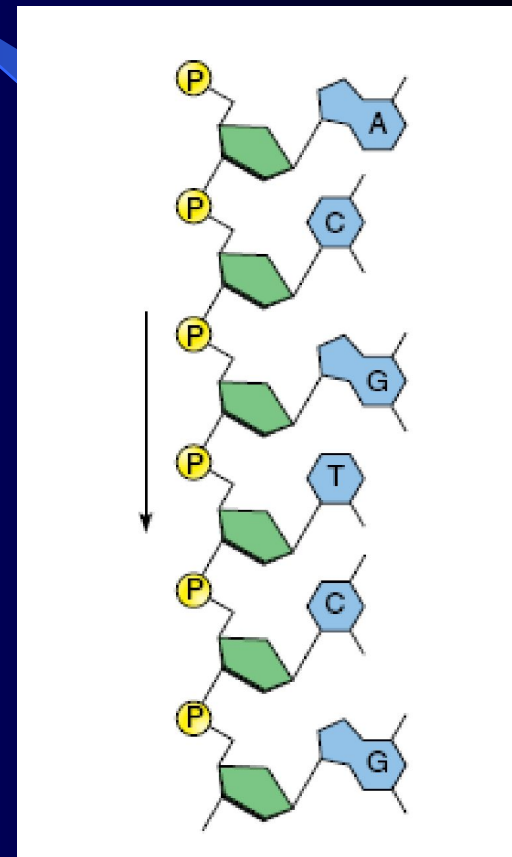


- Макромолекула
- Полимер
- Звено полимера - нуклеотид

ДНК первичная структура



нуклеотид

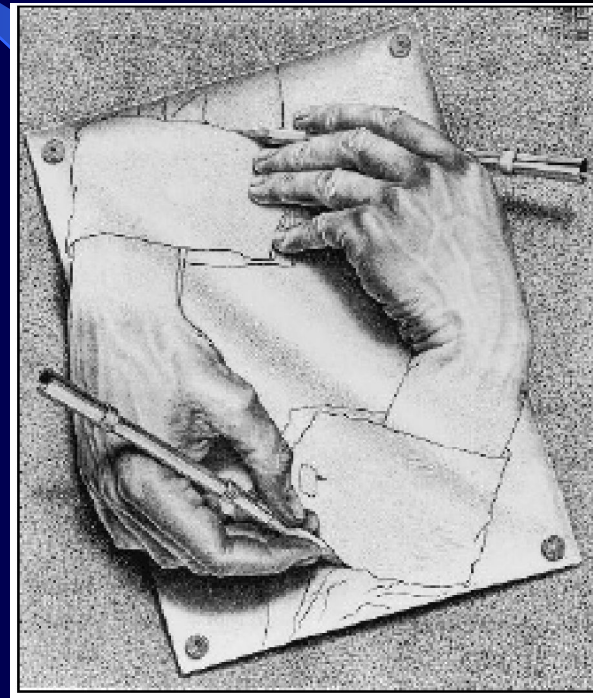
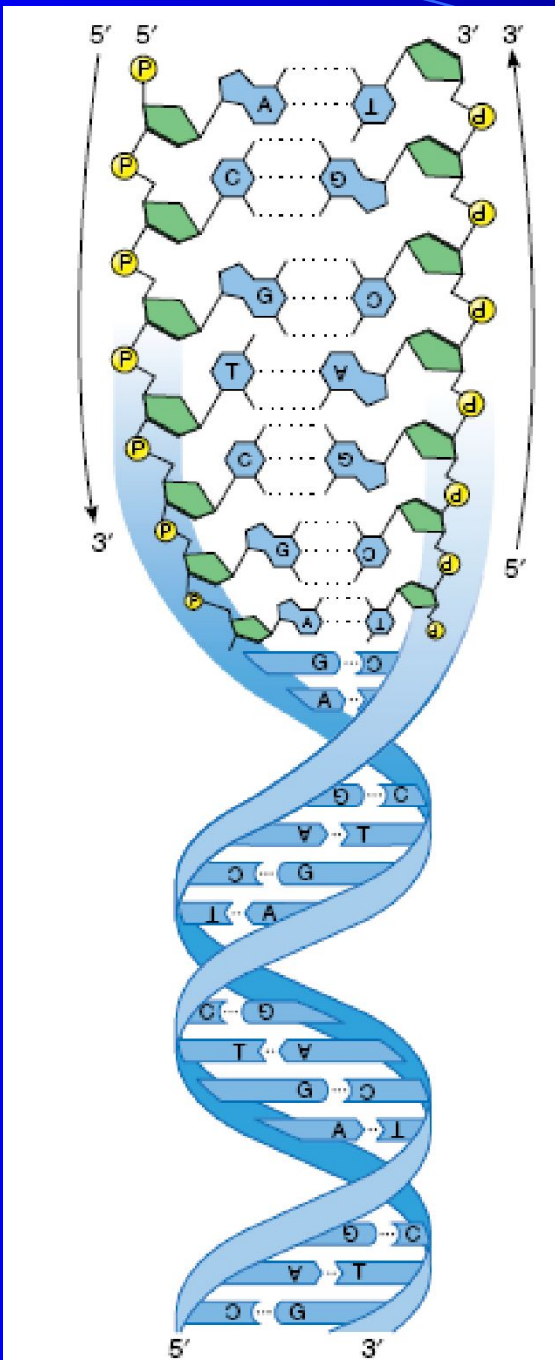


нуклеиновая кислота

ДНК

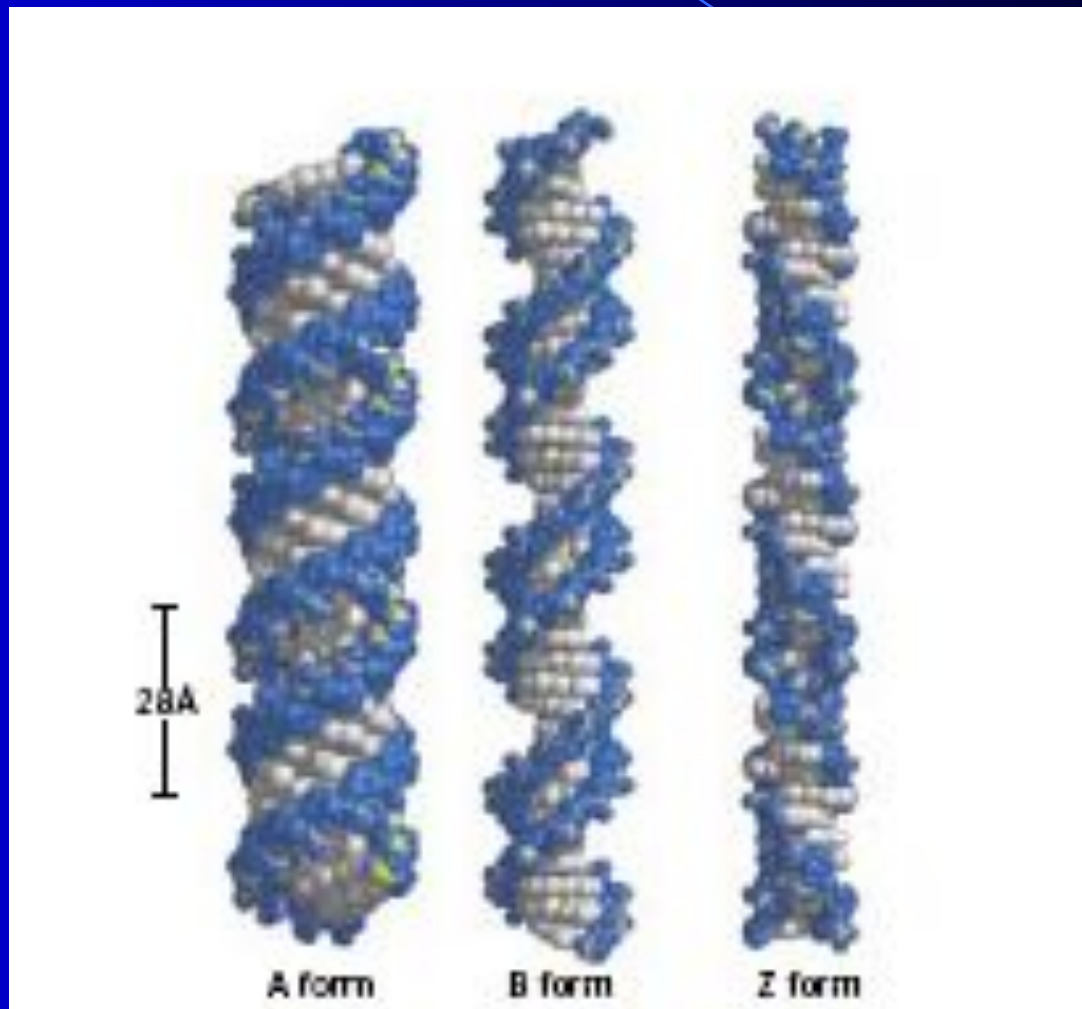
вторичная структура

- Цепи ДНК антипараллельны
- Цепи ДНК комплементарны



ДНК

вторичная структура



РНК

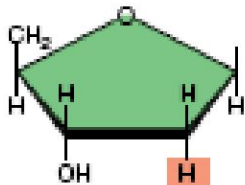
DNA
Stores RNA- and protein-encoding information, and transfers information to daughter cells

a.



Double-stranded

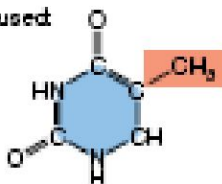
b.



Deoxyribose as the sugar

c.

Bases used



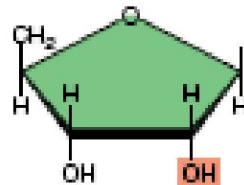
Thymine (T)
Cytosine (C)
Adenine (A)
Guanine (G)

d.

RNA
Carries protein-encoding information, helps to make proteins

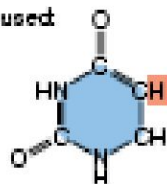


Generally single-stranded



Ribose as the sugar

Bases used



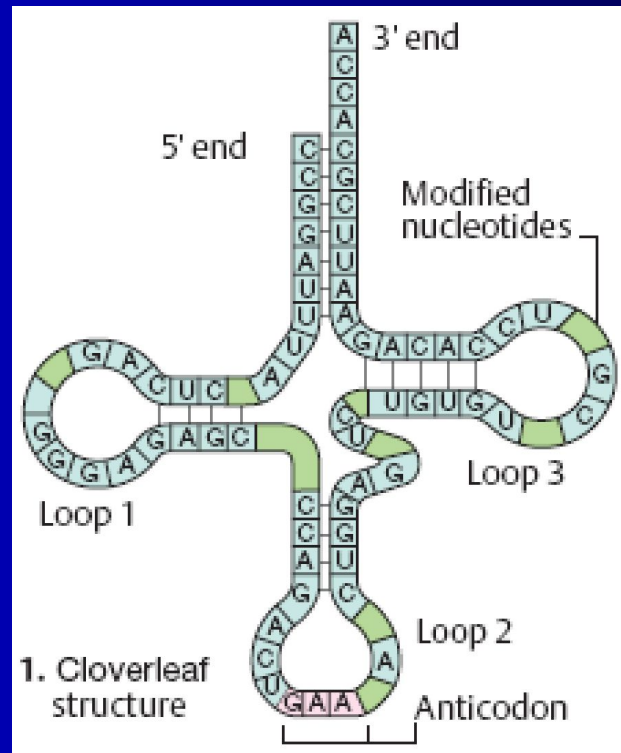
Uracil (U)
Cytosine (C)
Adenine (A)
Guanine (G)

- РНК- полимер, состоящий из нуклеотидов, соединенных фосфодиэфирными связями
- РНК отличается от ДНК по составу:
 - содержит рибозу вместо дезоксирибозы,
 - содержит урацил вместо тимина
- Обычно это одноцепочечная молекула
- Существуют различные классы РНК

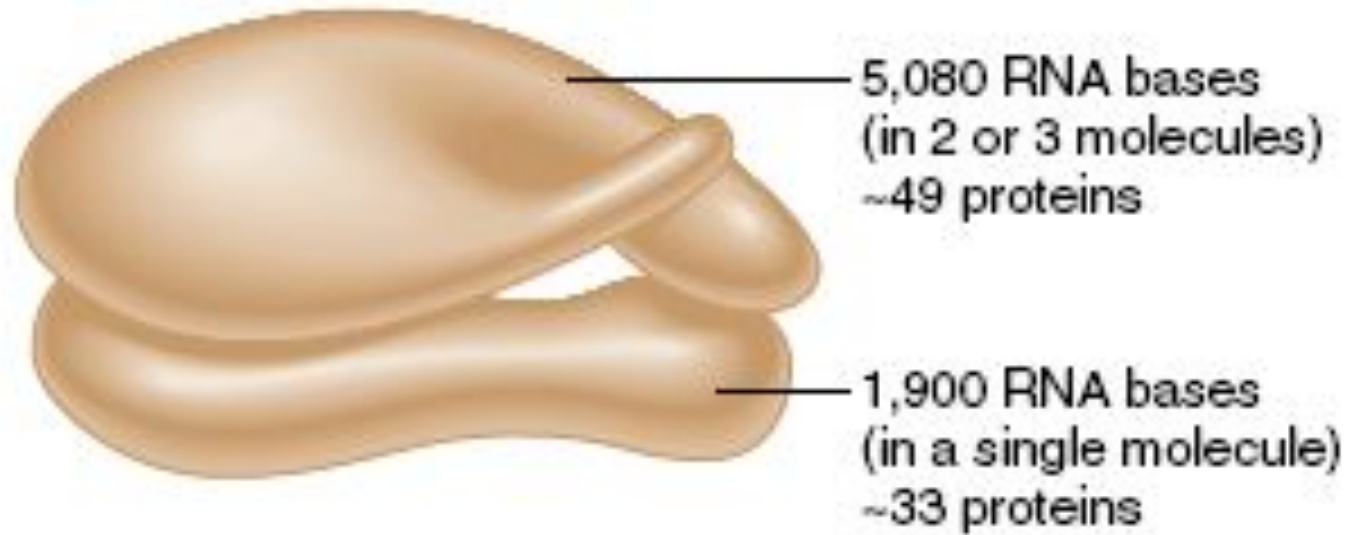
Основные классы РНК

- тРНК (транспортная РНК)
- рРНК (рибосомная РНК)
- мРНК (матричная РНК)

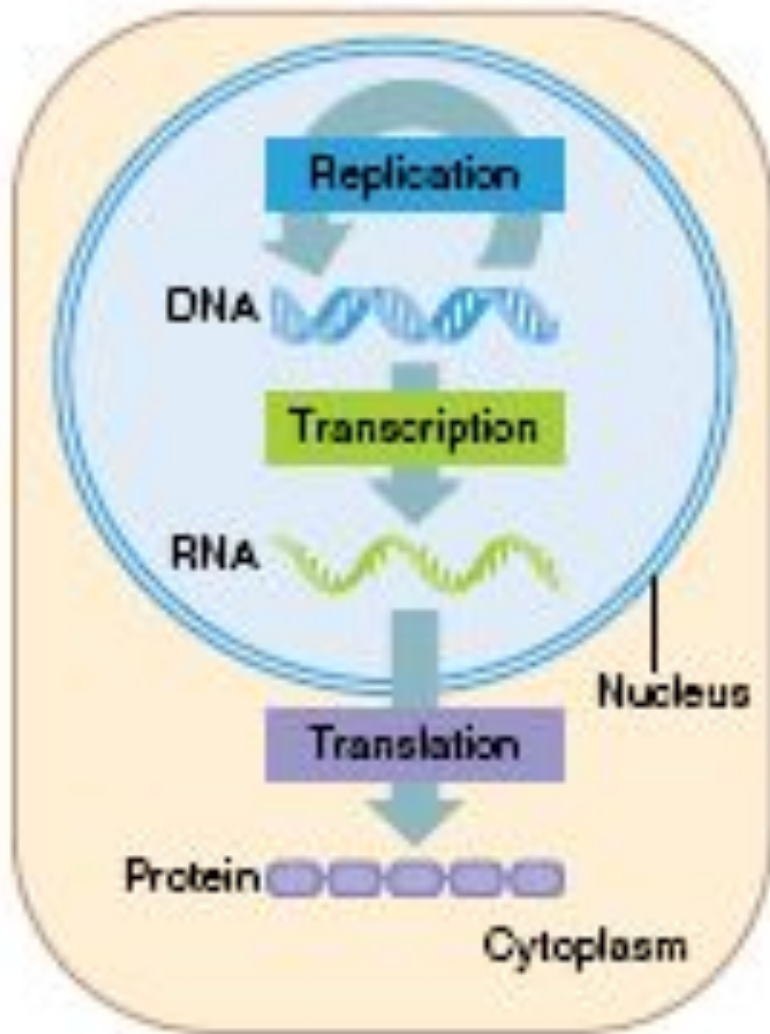
ТРНК



pPHK



Перенос информации



Основные варианты

- ДНК-ДНК
- ДНК-РНК
- РНК-белок

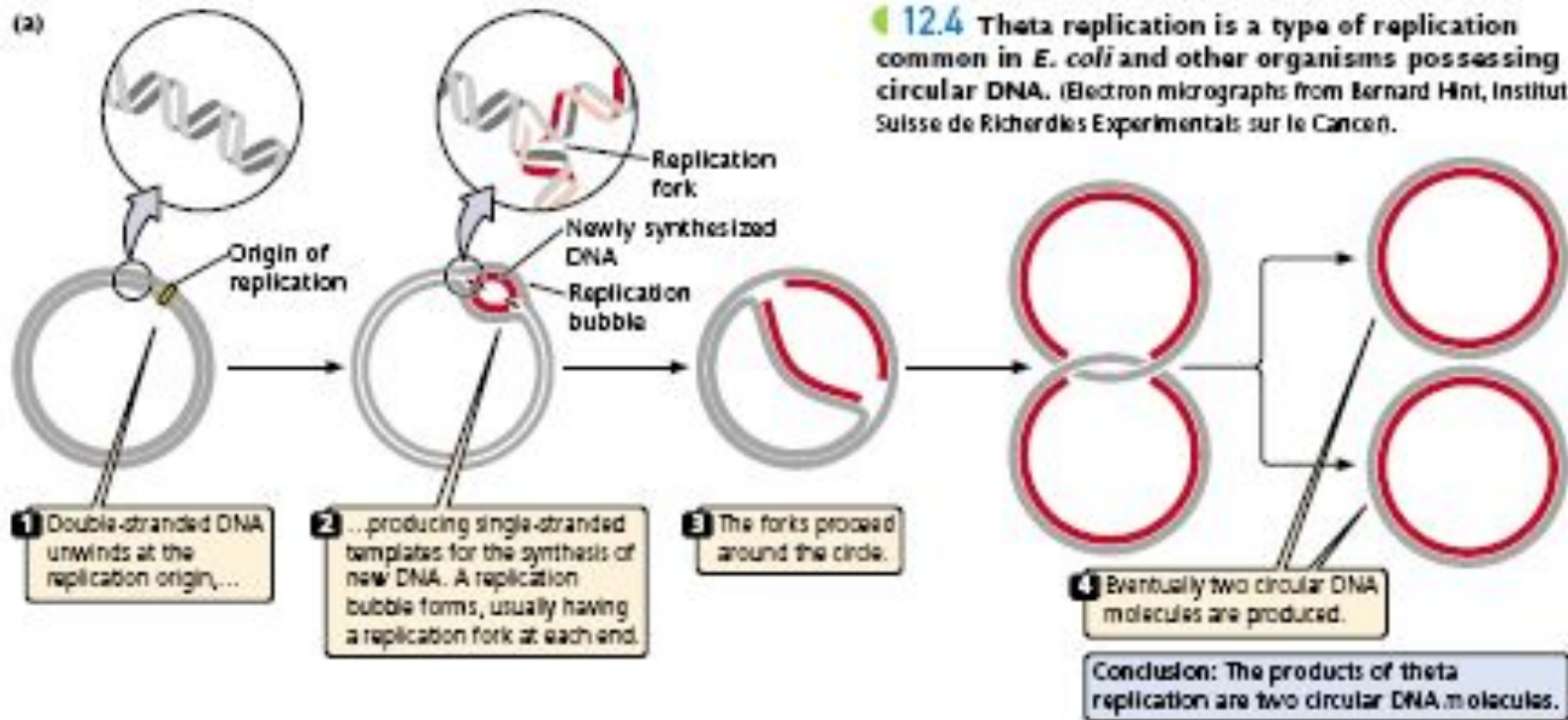
Возможные варианты

- РНК-ДНК
- РНК-РНК

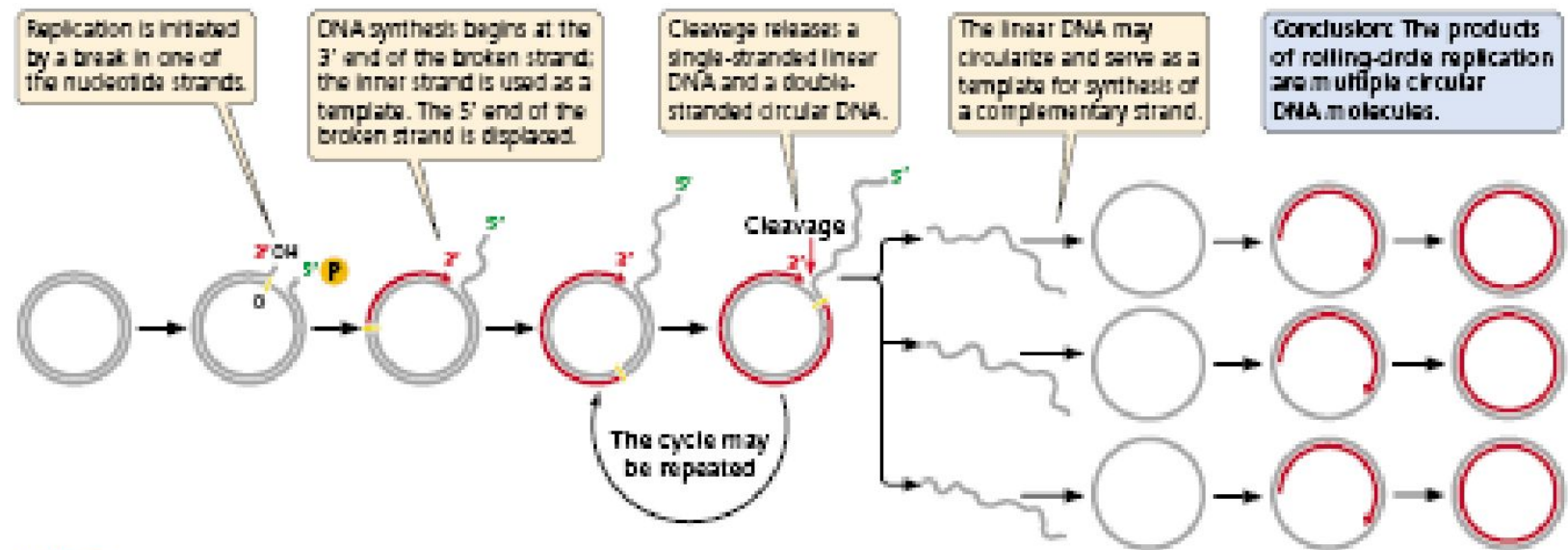
Репликация ДНК

- Репликация кольцевых молекул
 - Репликация по типу «катящегося обруча»
 - Тетта- репликация
- Репликация линейных молекул

Репликация ДНК

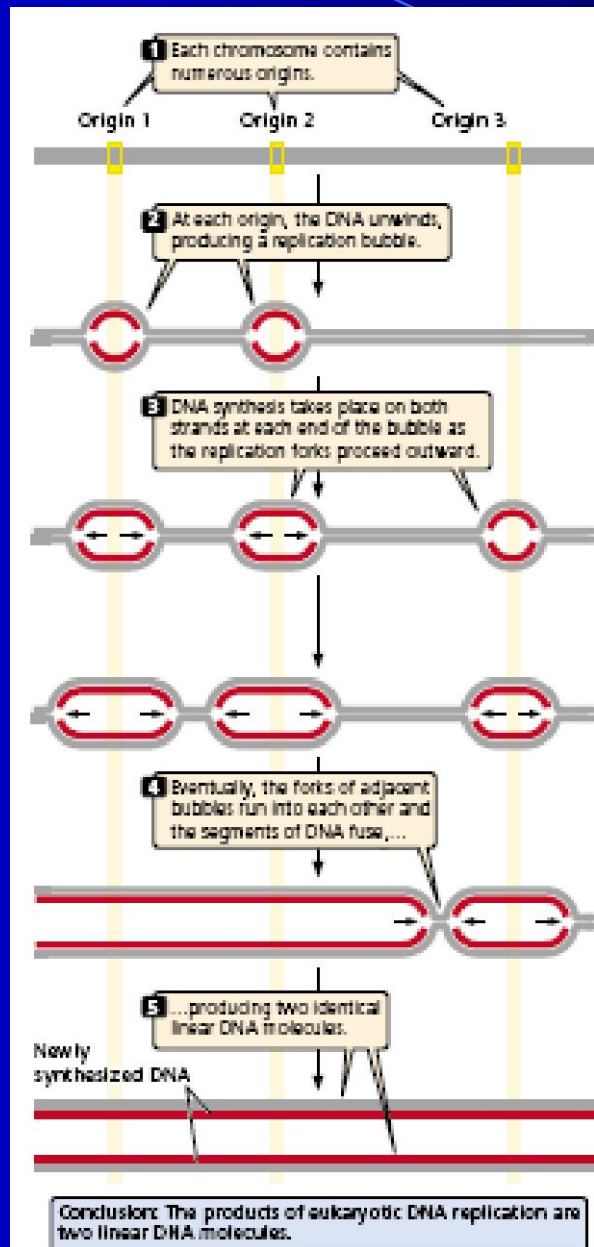


Репликация ДНК



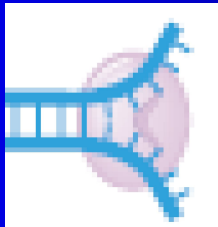
12.5 Rolling-circle replication takes place in some viruses and in the F factor of *E. coli*.

Репликация ДНК

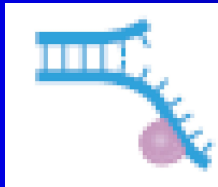


- У эукариот репликация начинается с нескольких сайтов
- Во время репликации образуется структура-«репликационная вилка»

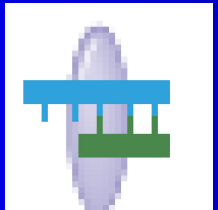
Белки репликации ДНК



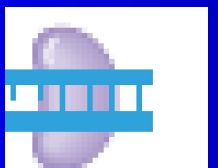
- Хеликаза и топоизомераза



- Связывающие белки

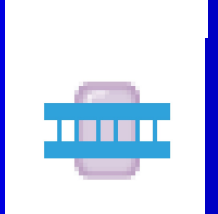


- Праймаза

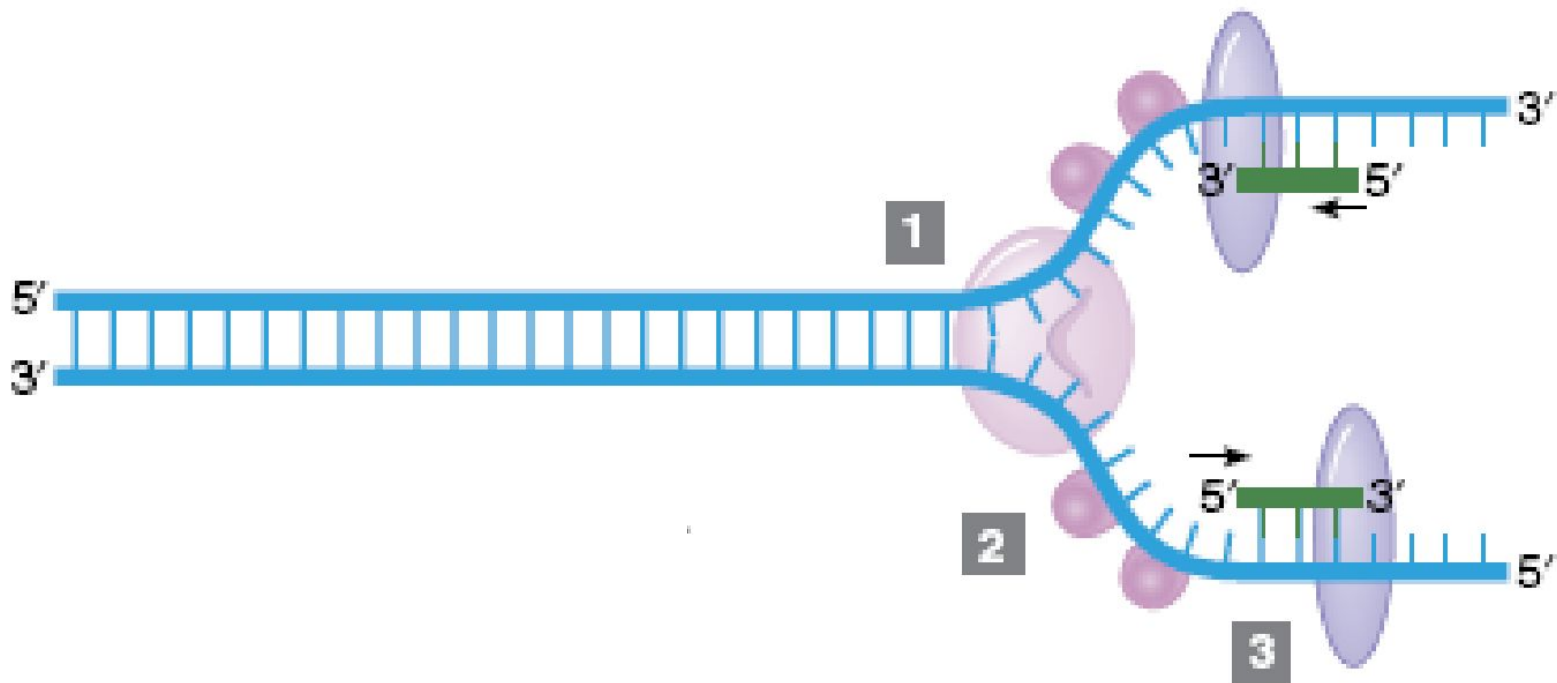


- ДНК-полимеразы

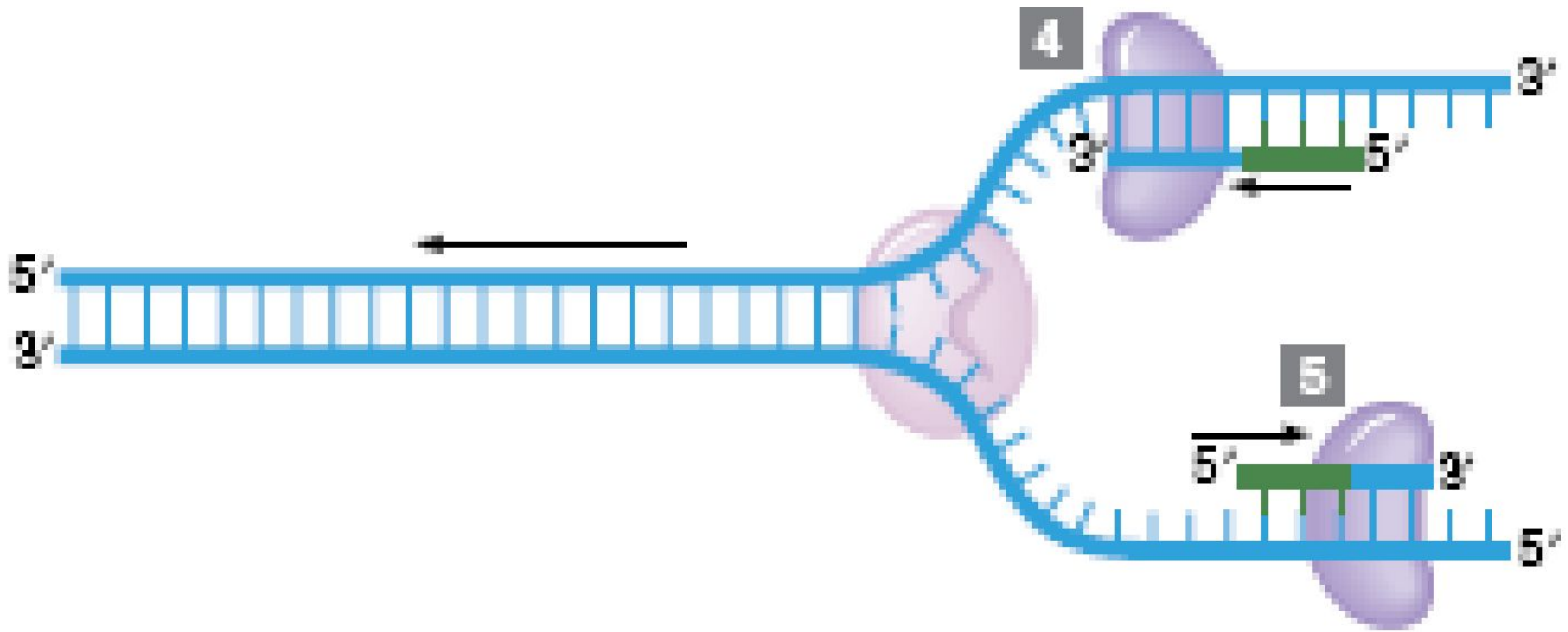
(в клетках эукариот около 13 типов)



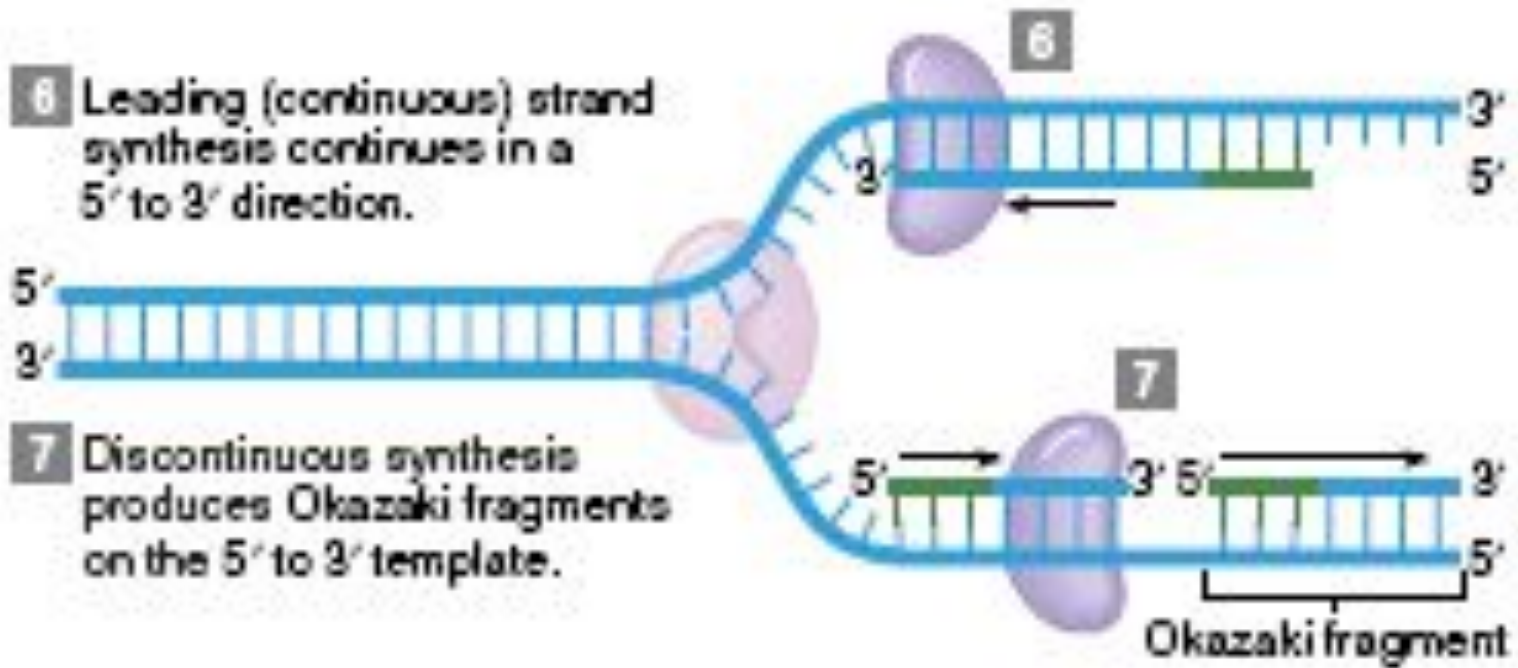
- Лигаза



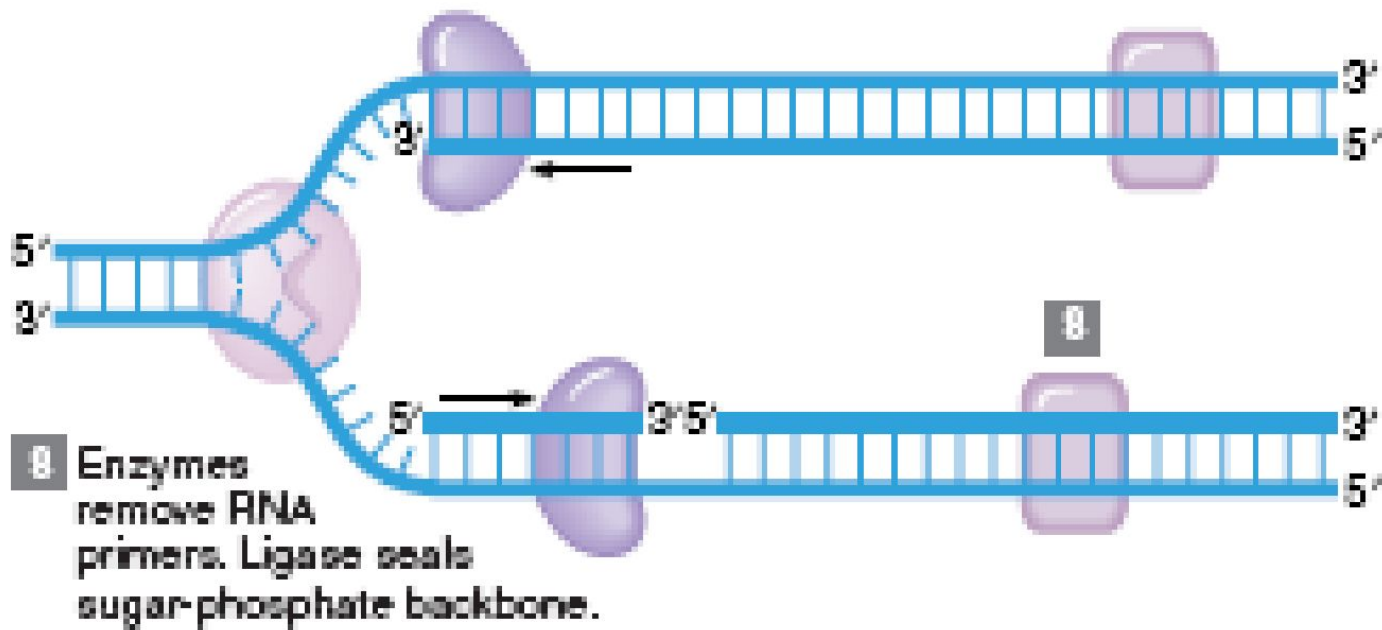
- Хеликаза связывается с ориджином репликации и разделяет цепи
- Связывающие белки предохраняют цепи ДНК от слипания
- Праймаза синтезирует короткую РНК на ДНК-матрице



- ДНК –полимераза добавляет нуклеотиды к РНК-праймеру
- ДНК-полимераза проверяет правильность присоединения нуклеотидов



- По одной из цепей синтез идет непрерывно, по другой – прерывисто (фрагменты Оказаки)

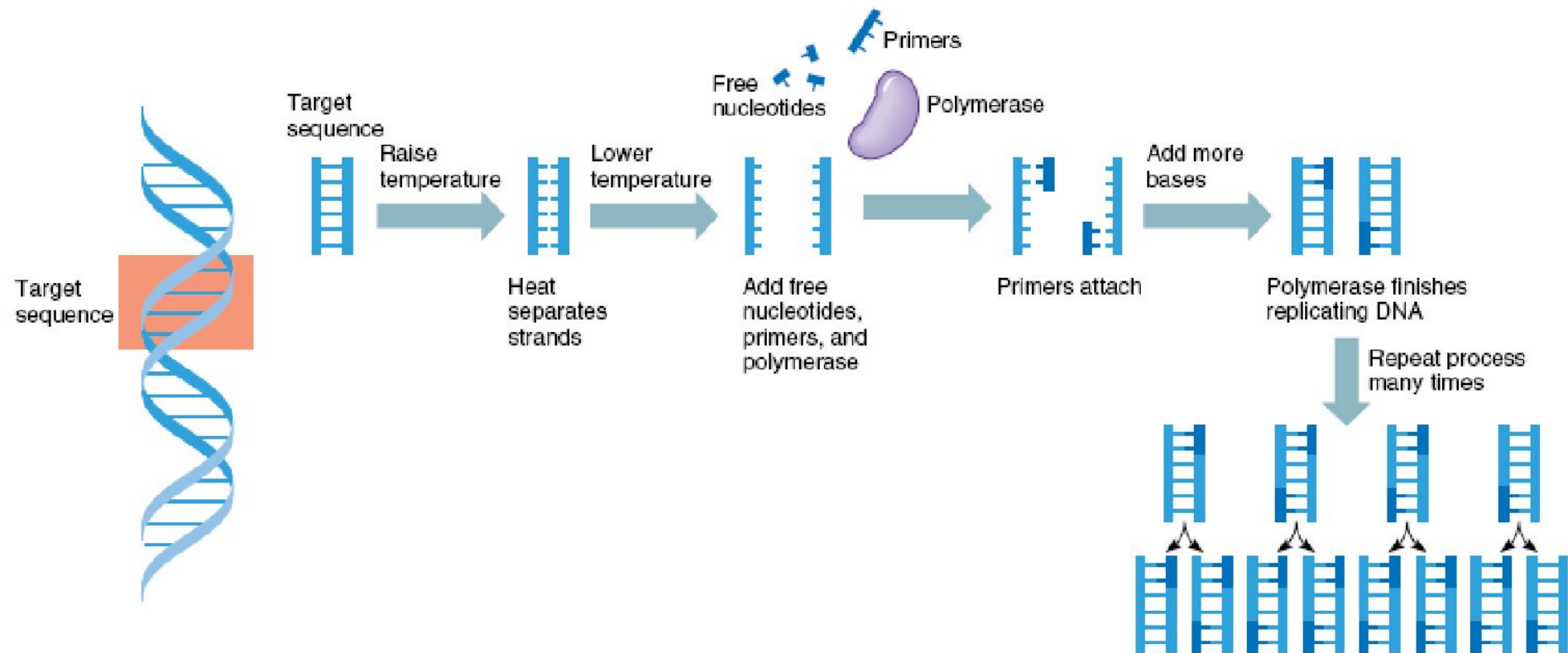


РНК -праймеры удаляются, лигаза сшивает брешы в ДНК

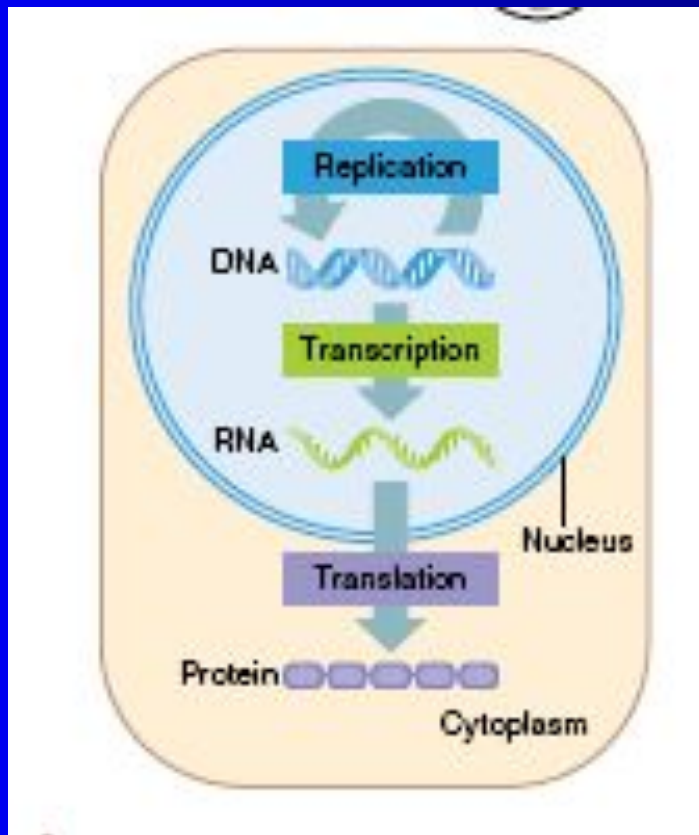
Репликация ДНК

- Всегда полуконсервативна
- Начинается с области, которая называется ориджин
- Синтез ДНК инициируется фрагментами РНК, которые называются праймерами
- Элонгация всегда проходит в направлении 5'-3'.
- Репликация по лидирующей цепи непрерывна, по отстающей цепи- прерывиста
- Синтезируемая цепь комплементарна и антипараллельна своей матрице

Репликация в пробирке – ПЦР.

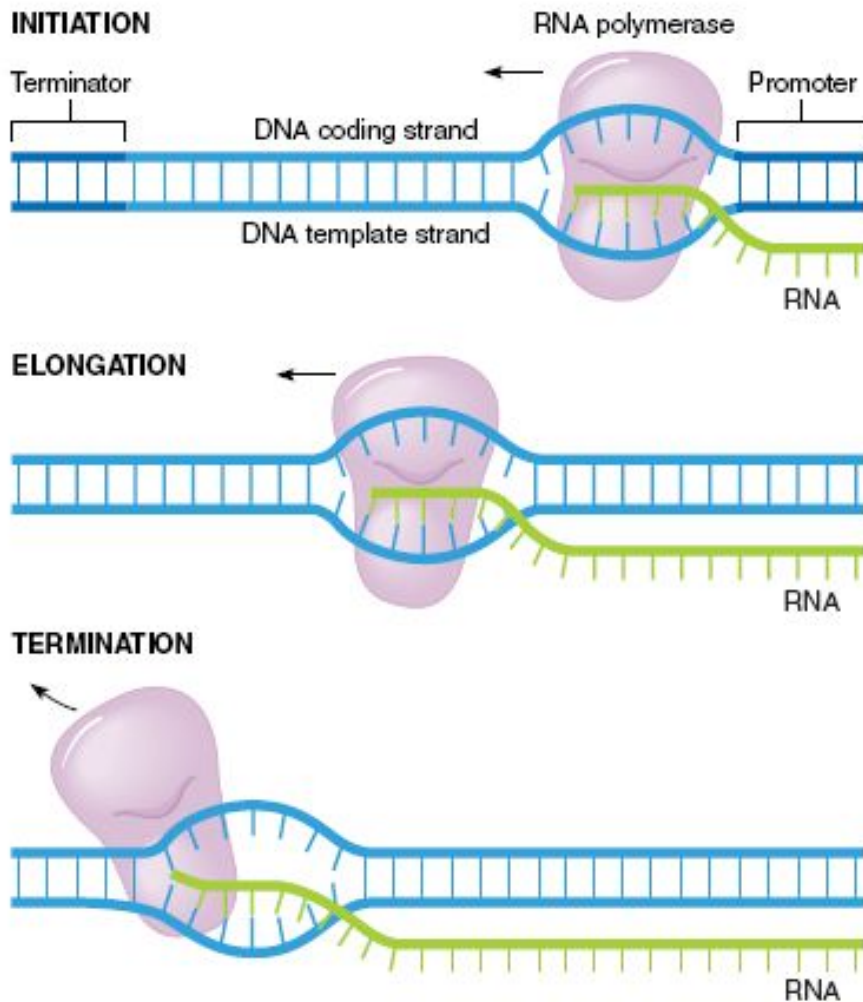


Транскрипция



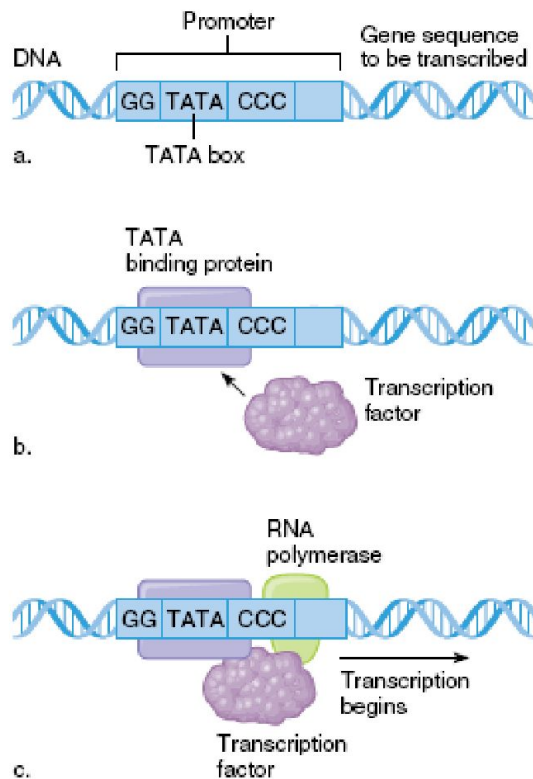
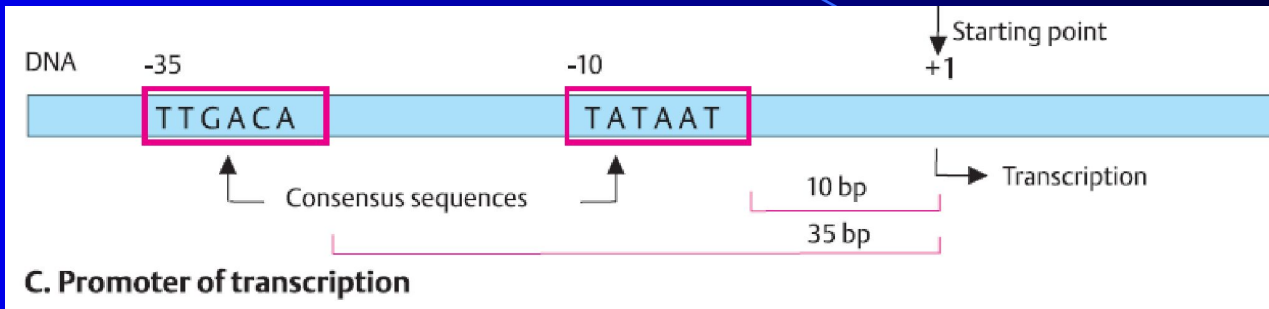
- Синтез РНК молекул на матрице ДНК
- Первый этап передачи генетической информации на пути от ДНК к белку (от генотипа к фенотипу)

Этапы транскрипции



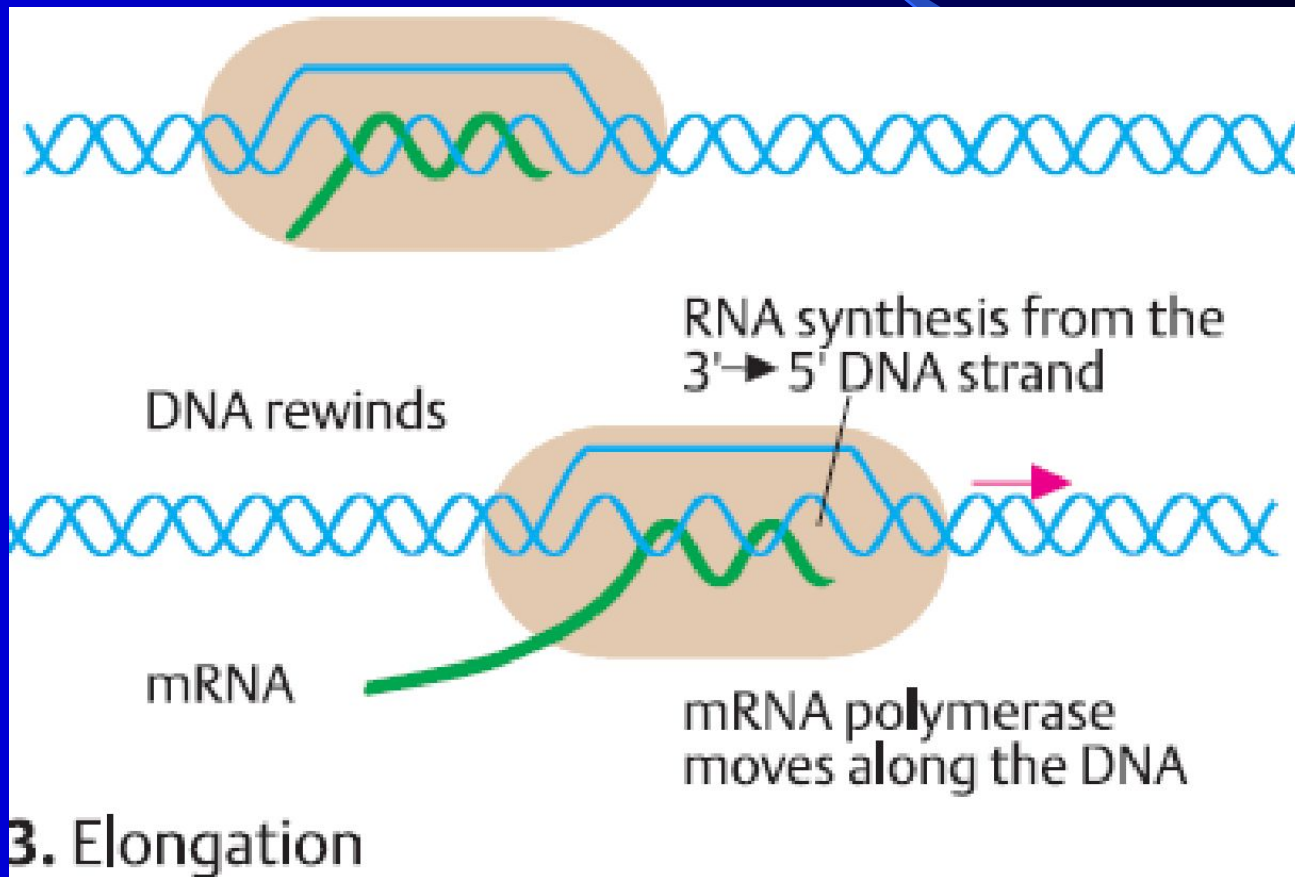
- Инициация
- Элонгация
- Терминация

Инициация

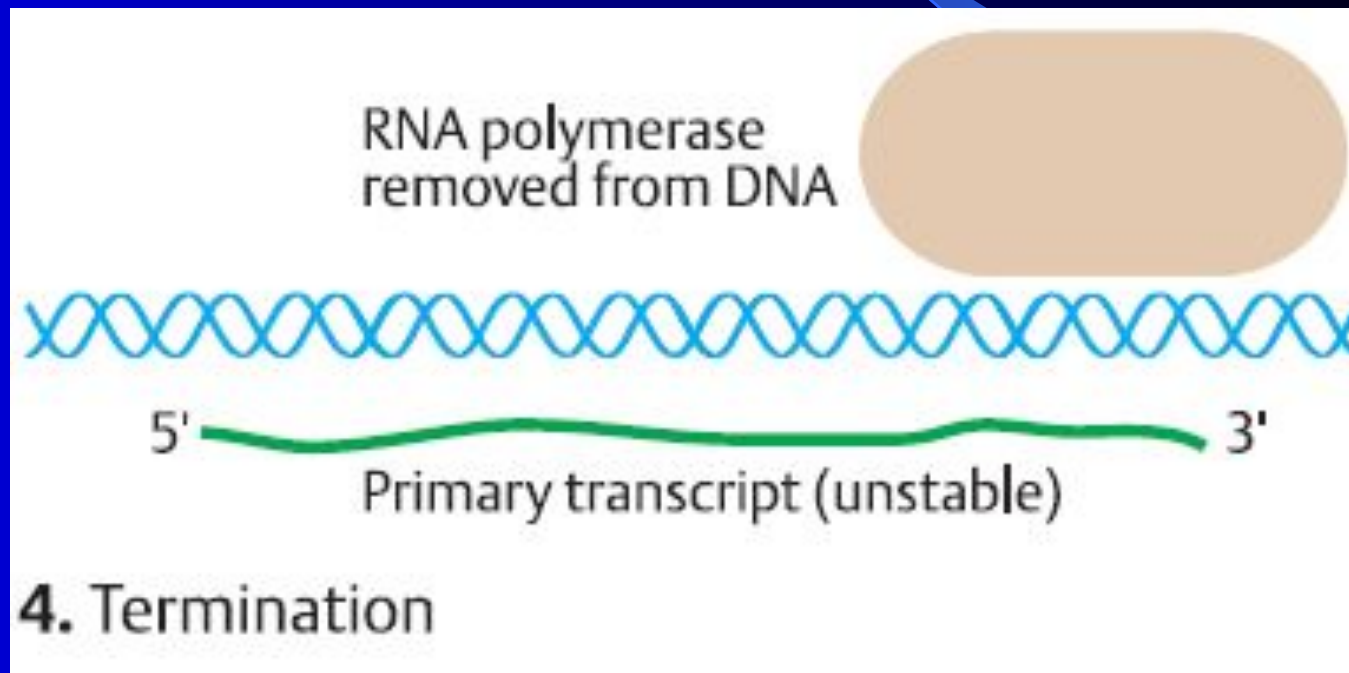


Промотор – особая последовательность ДНК, сигнализирующая о начале транскрипции. С промотором связываются факторы транскрипции и РНК-полимераза

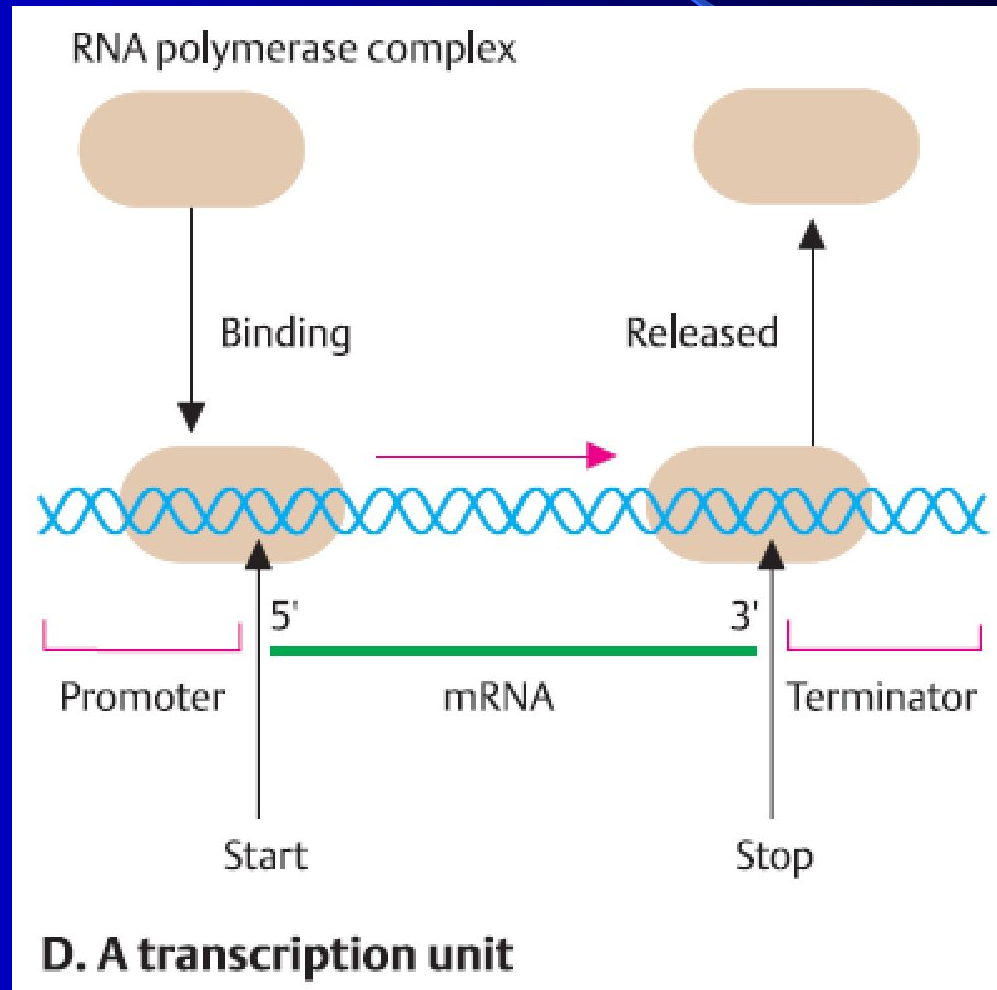
Элонгация



Терминация



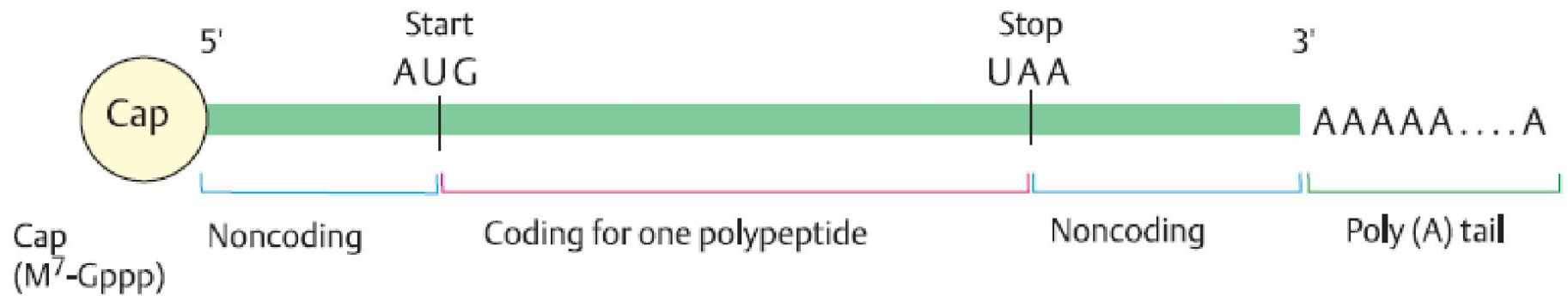
Единица транскрипции



Процессинг мРНК

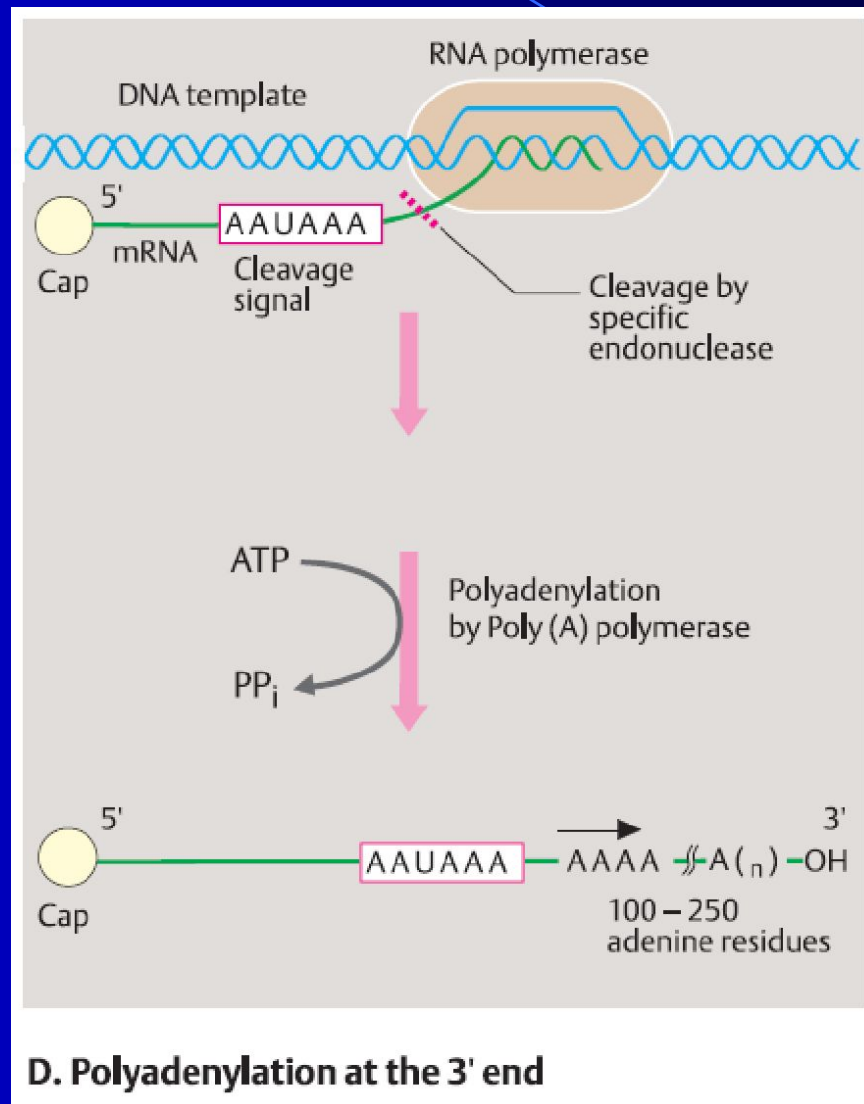
- Метилирование и кэпирование
- Полиаденилирование
- Сплайсинг

Процессинг



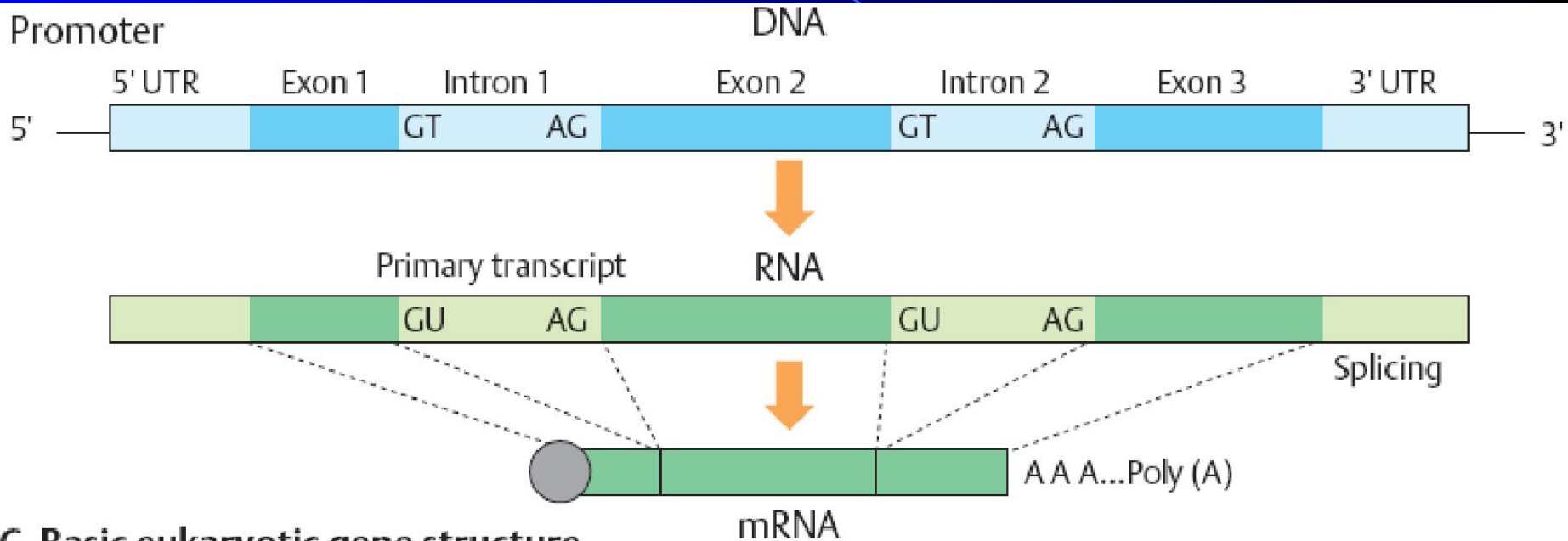
B. Prototype of a mature eukaryotic mRNA

Полиаденилирование



Сплайсинг

- Гены имеют мозаичную структуру и состоят из кодирующих участков-экзонов и некодирующих участков-интронов.
- При сплайсинге участки пре-мРНК, соответствующие интронам вырезаются, а синтезированные с экзонов сшиваются (сплайсинг).

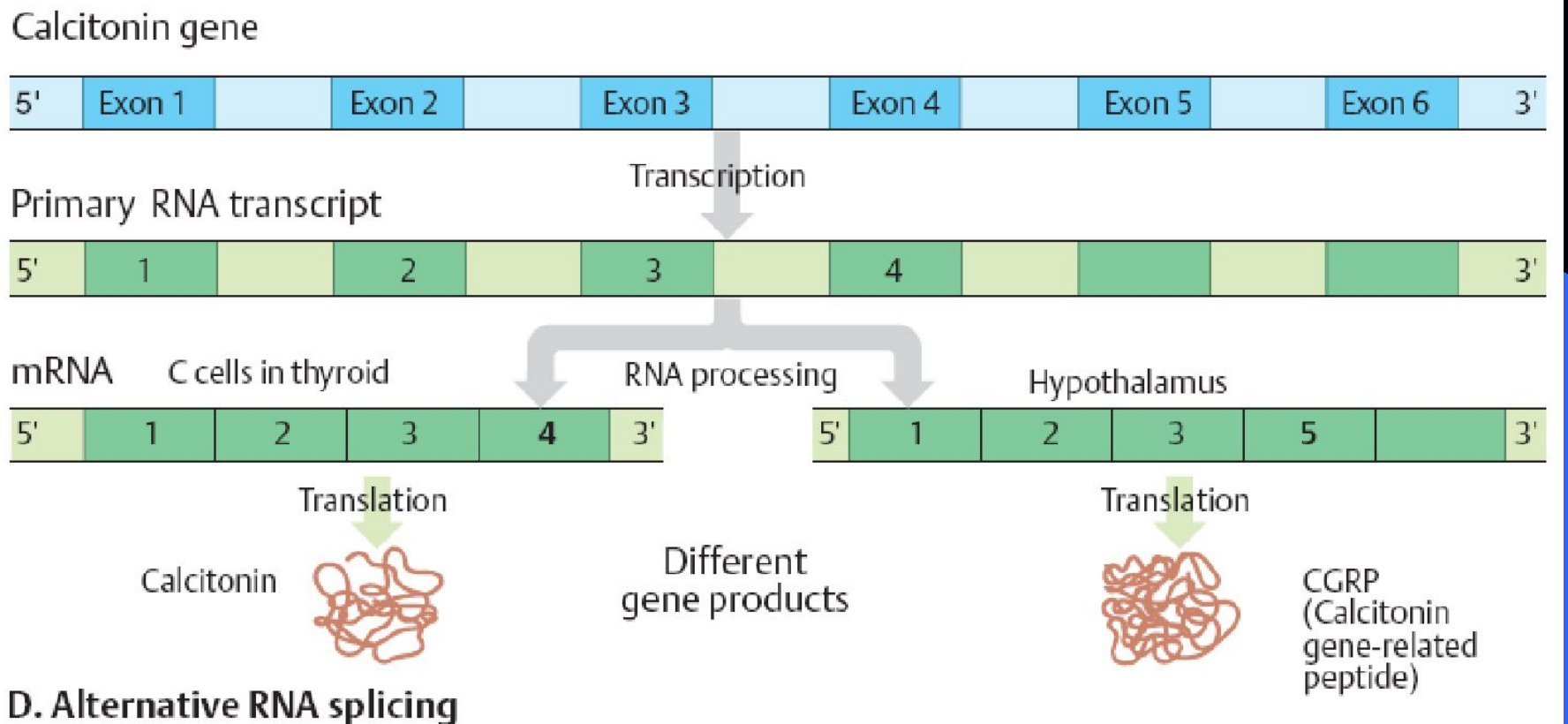


C. Basic eukaryotic gene structure

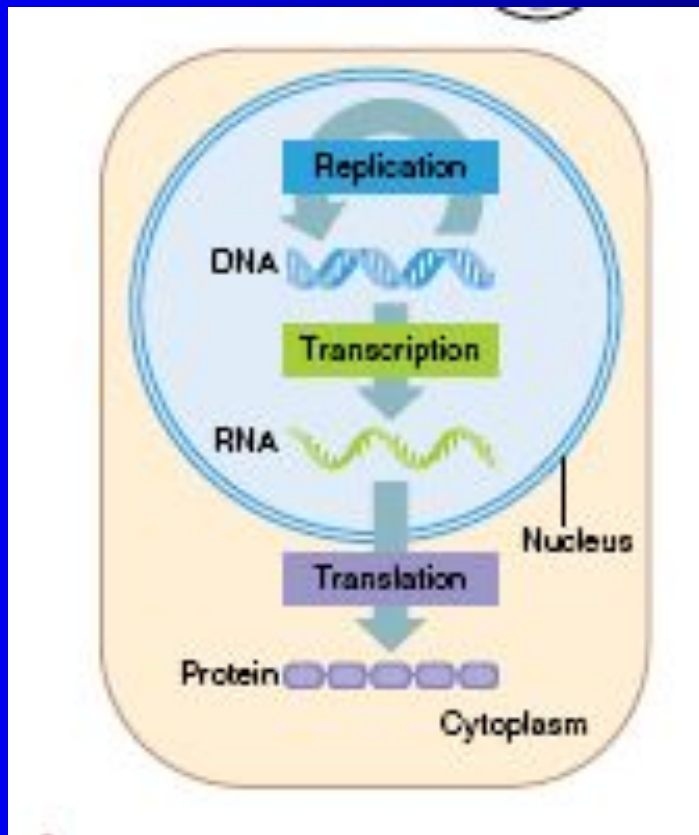
Альтернативный сплайсинг

- Соединение РНК участков кодирующих экзоны в разных комбинациях с образованием различных зрелых мРНК

Альтернативный сплайсинг

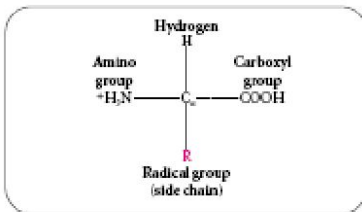


Трансляция

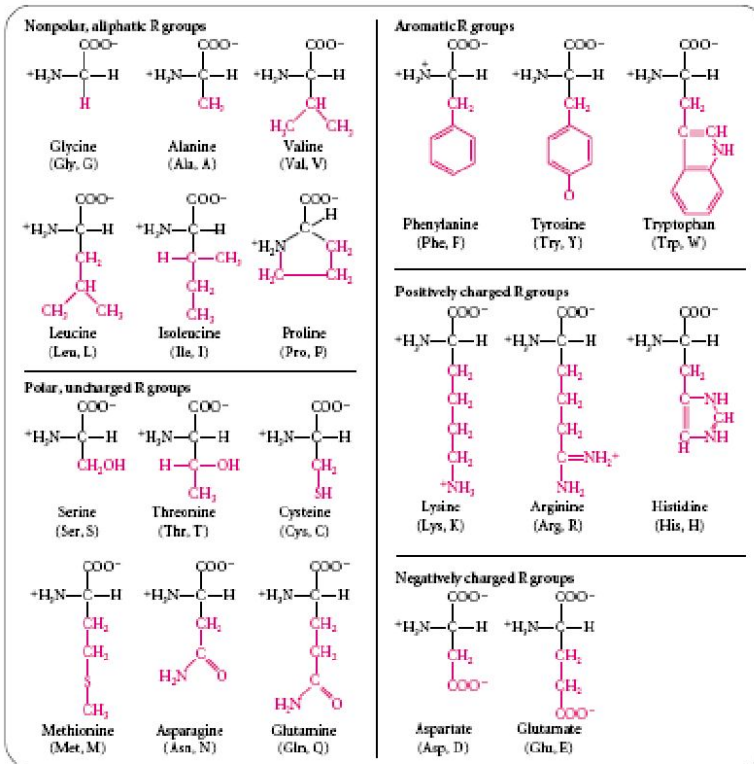


- Передача генетической информации с мРНК на белок
- Заключительный этап передачи генетической информации на пути от ДНК к белку (от генотипа к фенотипу)

Белки и аминокислоты

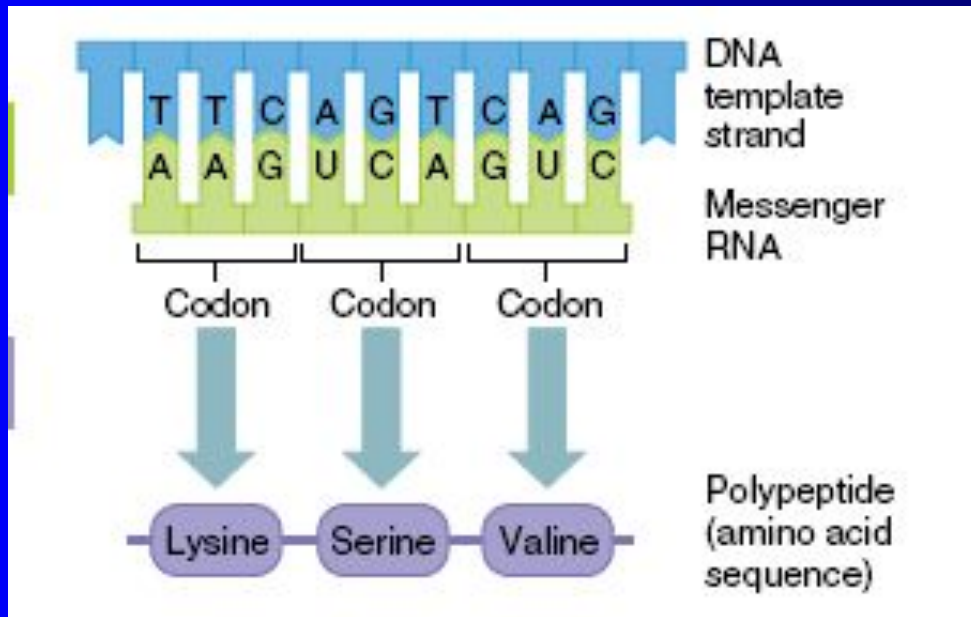


15.5 The common amino acids have similar structures. Each amino acid consists of a central (a) carbon atom attached to: (1) an amino group (NH_2^+); (2) a carboxyl group (COO^-); (3) a hydrogen atom (H); and (4) a radical group, designated R. In the structures of the 20 common amino acids, the parts in black are common to all amino acids and the parts in red are the R groups.



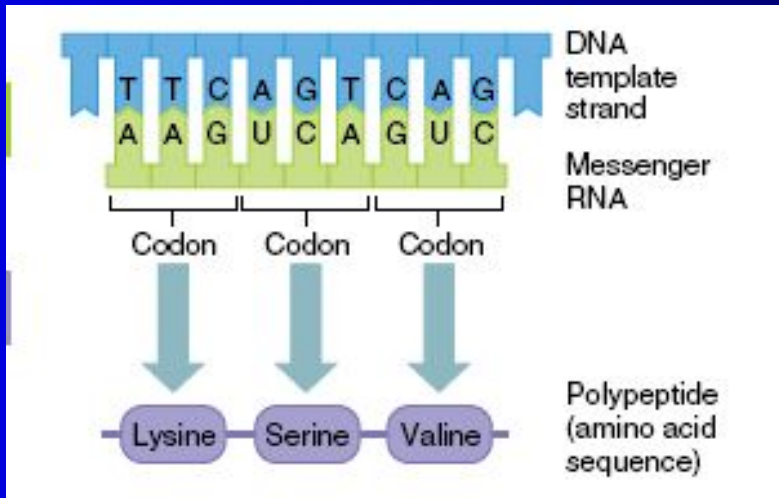
- Все белки состоят из аминокислот
- 20 основных аминокислот в белках

Генетический код



- Соответствие между нуклеиновой кислотой и аминокислотой

Генетический код



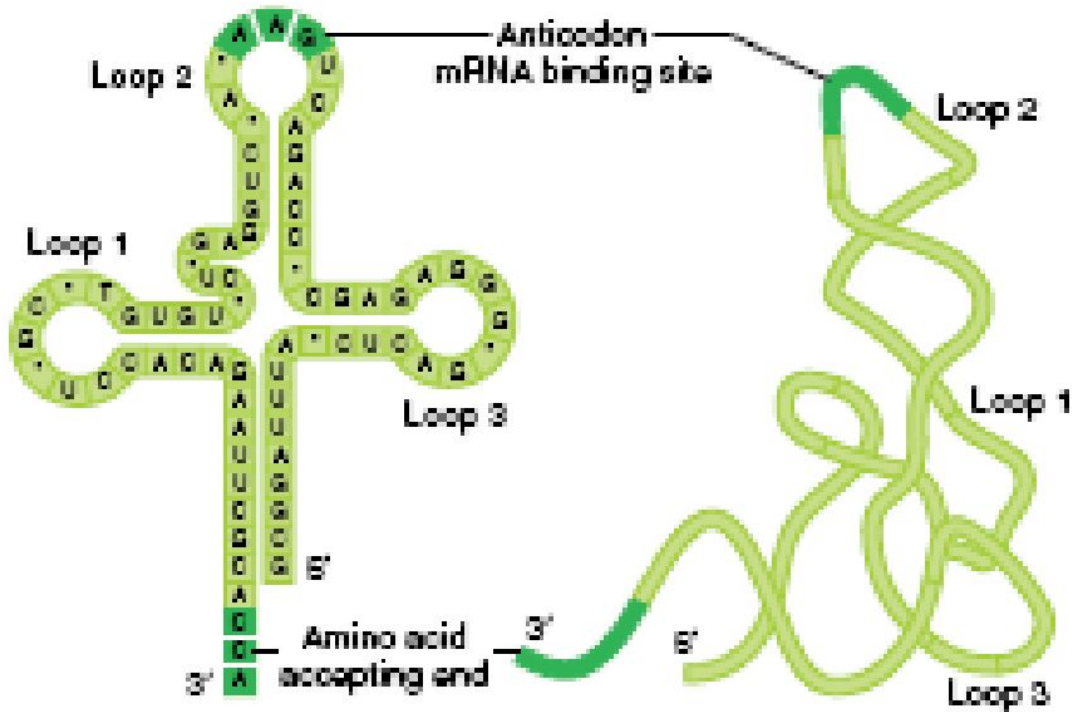
- **Триплетный**, т.е. одной аминокислоте соответствует три нуклеотида
- **Вырожденный**, т.е. определенной аминокислоте соответствует более чем один кодон
- **Не перекрывающийся**
- **Универсальный**

		Second base					
		U	C	A	G		
U	UUU	Phe	UCU	UAU	Tyr	UGU	Cys
	UUC		UCC	UAC		UGC	
	UUA	Leu	UCA	UAA	Stop	UGA	Stop
	UUG		UUG	UAG	Stop	UGG	Trp
C	CUU		CCU	CAU	His	CGU	
	CUC	Leu	CCC	CAC		CGC	Arg
	CUA		CCA	CAA	Gln	CGA	
	CUG		CCG	CAG		CGG	
A	AUU		ACU	AAU	Asn	AGU	Ser
	AUC	Ile	ACC	AAC		AGC	
	AUA		ACA	AAA	Lys	AGA	Arg
	AUG	Met	ACG	AAG		AGG	
G	GUU		GCU	GAU	Asp	GGU	
	GUC	Val	GCC	GAC		GGC	Gly
	GUA		GCA	GAA	Gln	GGA	
	GUG		GCG	GAG		GGG	

Число кодонов = 64

Число аминокислот = 20

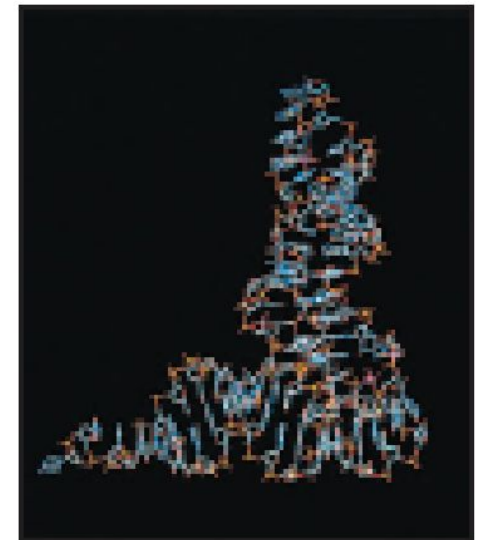
ТРНК

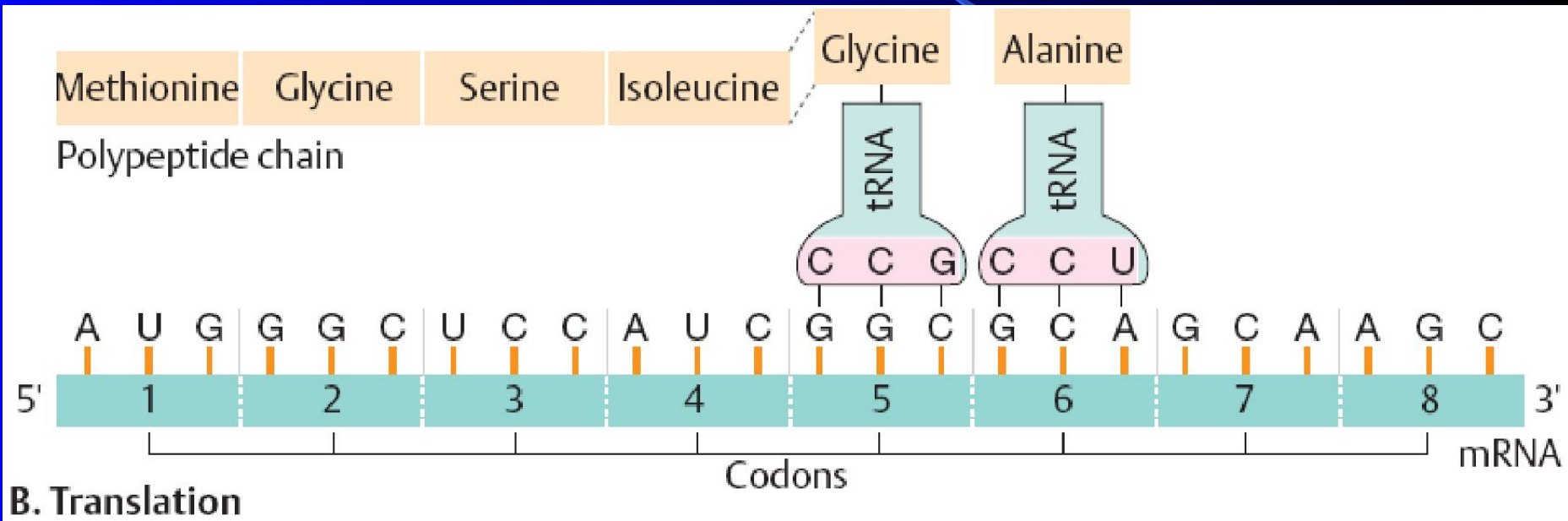


a.

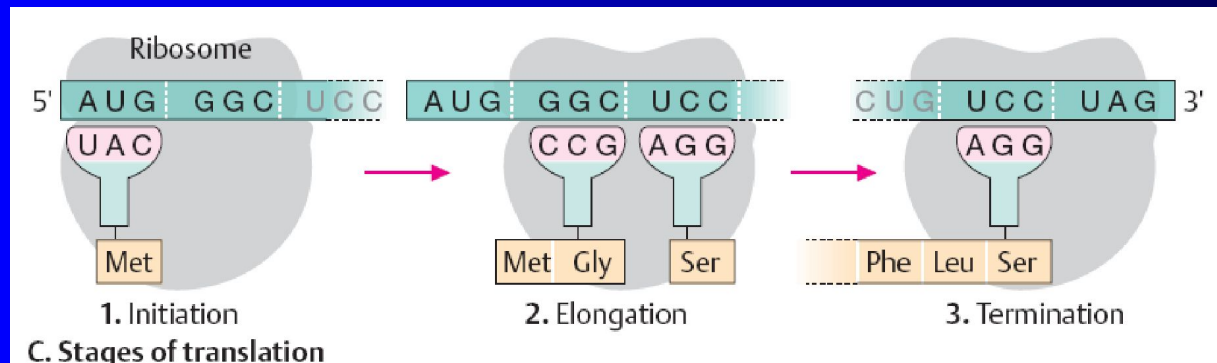
b.

c.



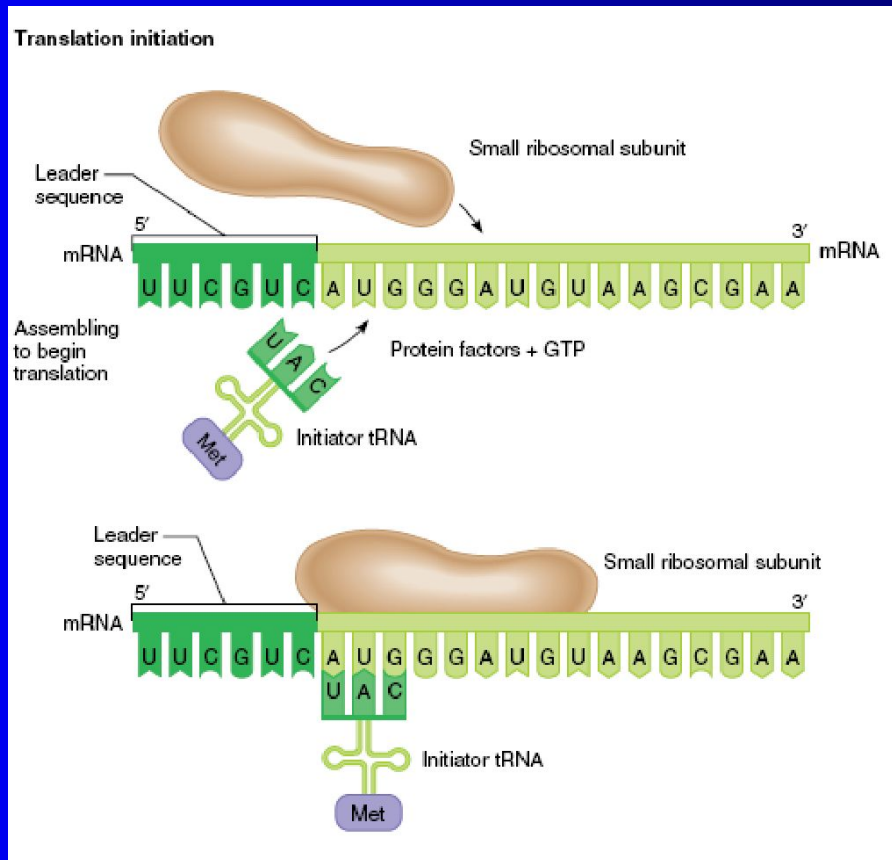


Трансляция



- Биосинтез белка происходит на рибосомах

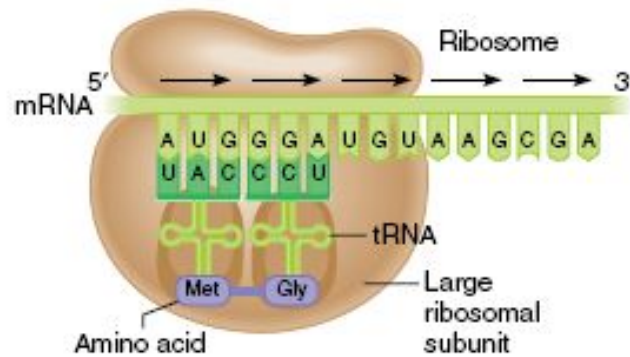
Инициация трансляции



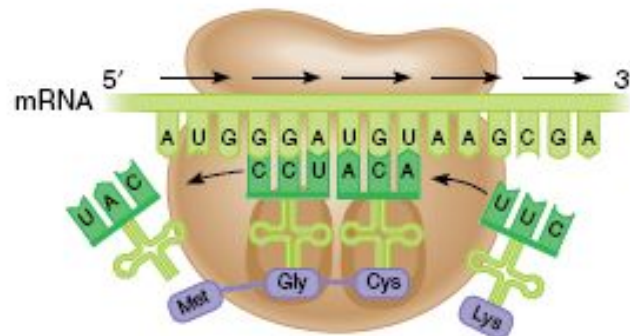
- **AUG** - единственный иницирующий кодон природных эукариотических мРНК
- В качестве инициаторной тРНК, узнающей кодон инициации **AUG**, служит специальная тРНК, имеющая особенности строения, отличающие ее от тРНК мет
- в инициации принимают участие по меньшей мере 11 белковых факторов
- Биосинтез белка начинается с образования комплекса между малой 30S субединицей рибосом, иниц. тРНК и участком транскрибируемой мРНК, содержащим сайт связывания рибосом, который включает в себя иницирующий (как правило, AUG) кодон

Элонгация трансляции

TRANSLATION ELONGATION



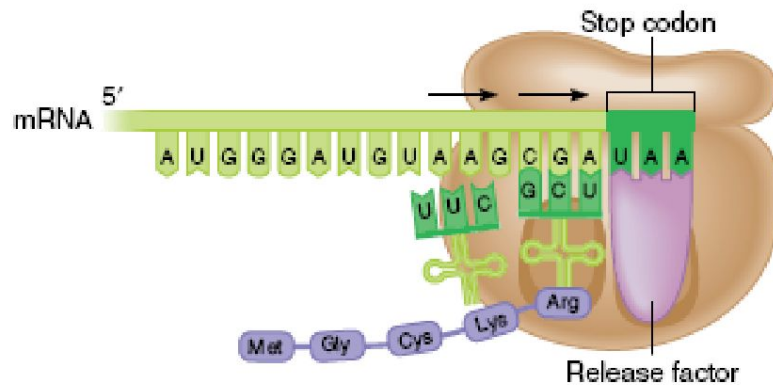
a.



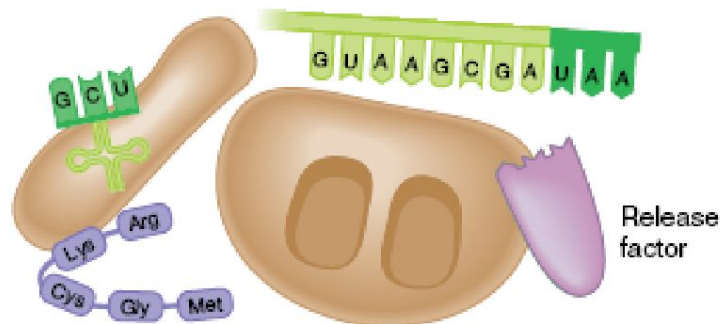
b.

Терминация трансляции

TRANSLATION TERMINATION



d. Ribosome reaches stop codon



e. Once stop codon is reached, elements disassemble

- Трансляция terminates после достижения стоп-кодона: UGA, UAG, UAA) (стоп-кодонам нет соответствующих тРНК)

- Геном человека 3.2 биллионов пар нуклеотидов
- 1.5% кодирует белки
- 31,000 генов, кодирующих белки
- Клетки человека производят 100,000 до 200,000 различных белков.

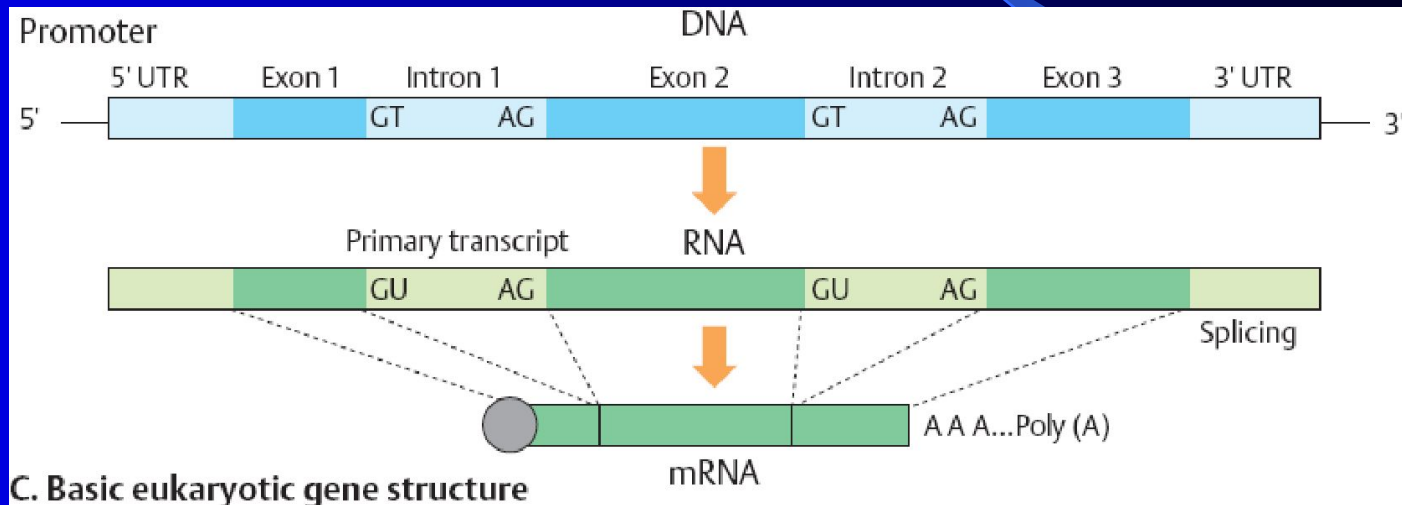


Ген

- Один ген- один фермент
- Один ген- одна полипептидная цепь
- Один ген- одна мРНК

Ген-участок ДНК или РНК (у некоторых вирусов), определяющий линейную последовательность полипептидной цепи или одной молекулы РНК

Ген (эукариоты)



- Первый и последний экзоны содержат не транслируемую последовательности (соответственно 5' -UTR и 3' -UTR)
- Кодирующие участки - экзоны
- Не кодирующие участки - интроны

Структура гена

- Каждый ген характеризуется рядом специфических регуляторных последовательностей ДНК, которые принимают участие в регулировании проявлений гена.
- Регуляторные последовательности могут находиться как в непосредственной близости от гена, (промоторы) так и на расстоянии многих миллионов пар оснований, (энхансеры и супрессоры)
- Таким образом, понятие гена не ограничено только кодирующим участком ДНК, а представляет собой более широкую концепцию, включающую в себя и регуляторные последовательности.

Регуляция активности генов



Уровни регуляции активности генов

- На уровне транскрипции
- На уровне РНК (процессинг РНК, стабильность мРНК)
- На уровне трансляции

Гены

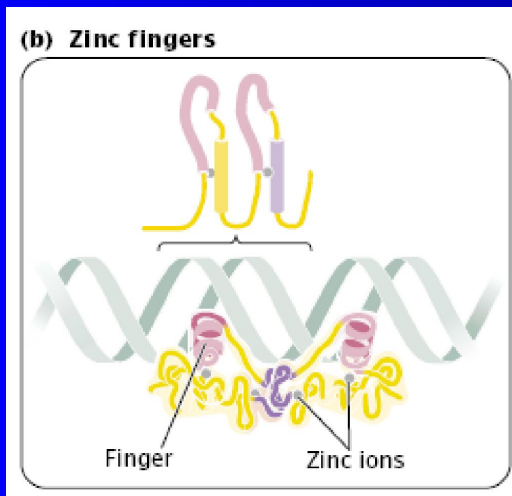
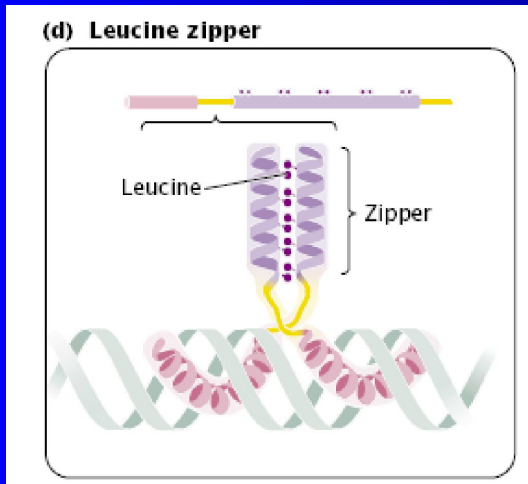
- **Структурные гены** кодируют белки, необходимые для катаболизма или биосинтеза или играют роль структурных белков
(например ферменты и белки экстраклеточного матрикса).
- **Регуляторные гены** — гены чьи продукты являются как РНК так и белками, которые взаимодействуют с другими последовательностями и влияют на транскрипцию или трансляцию.

В большинстве случаев продуктами регуляторных генов являются ДНК-связывающие белки.

Регуляторные элементы

- Также в геноме существует большое число последовательностей, которые не транскрибируются, но которые необходимы для регуляции других последовательностей – **регуляторные элементы**.
- Эти элементы в большинстве случаев являются местами взаимодействия с регуляторными белками, кодируемыми регуляторными генами

ДНК-связывающие белки

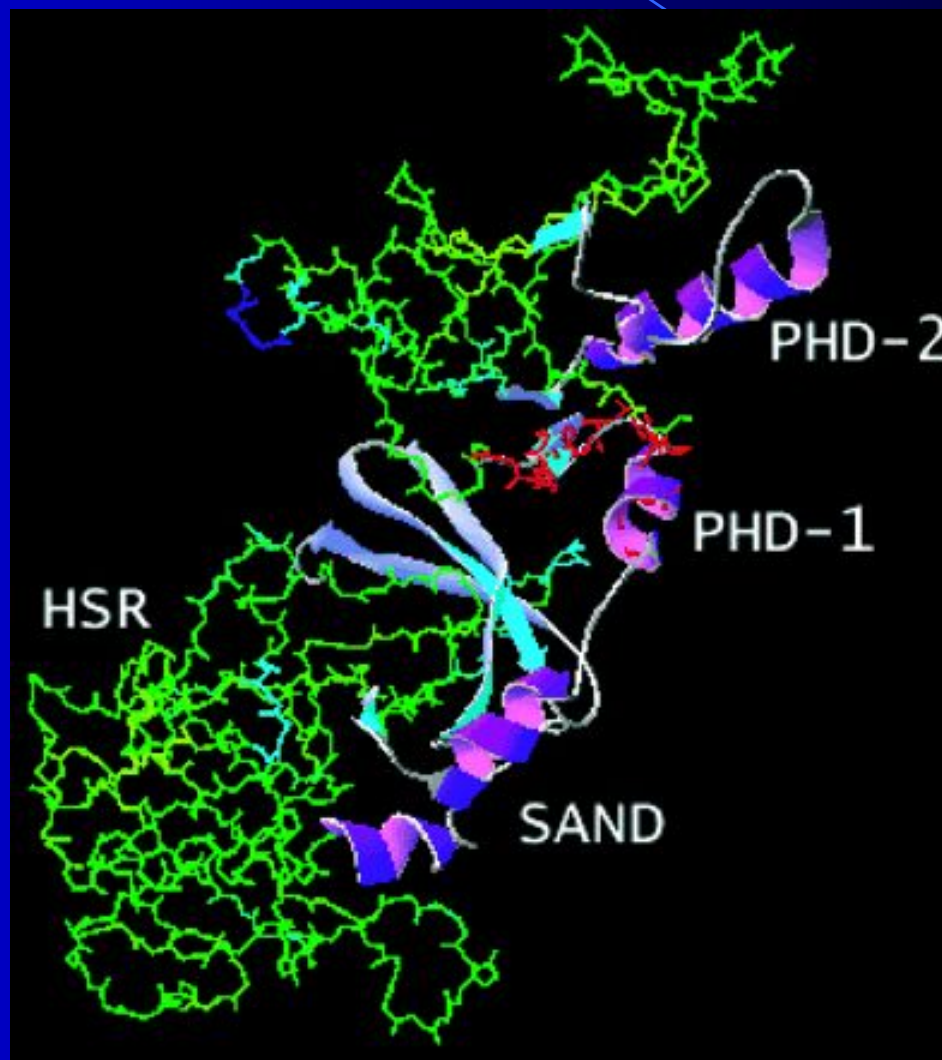


- Эти белки как правило имеют определенные функциональные участки, которые называют **доменами** состоящими из 60-90 аминокислот, которые ответственны за связывание с ДНК. Внутри домена только несколько аминокислот контактирующих с ДНК. Эти аминокислоты (аргинин, лизин, аспарагин) формируют водородные связи с основаниями в ДНК или взаимодействуют с остатком сахара.
- Другие домены этих белков могут взаимодействовать с другими молекулами и другими регуляторными белками. В зависимости от особенностей структуры ДНК-связывающего домена (его внутреннего **мотива**) регуляторные белки разделяют на различные группы (цинковые пальцы, стероидный рецептор, лейциновая застежка-молния и тд.).

Аутоиммунный полиграндулярный синдром 1 типа

- Тип наследования- аутосомно-рецессивный тип
- Мутантный ген AIRE, регулирующий аутоиммунитет картирован на хромосоме 21q22.3.
- Дебют заболевания –детский возраст
- Гипопаратиреоз
- Гипертиреоз
- Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность и первичный гипогонадизм
- Инсулинзависимый сахарный диабет
- Кандидоз кожи и слизистых, витилиго
- Аутоиммунный гепатит
- Гнездная алопеция

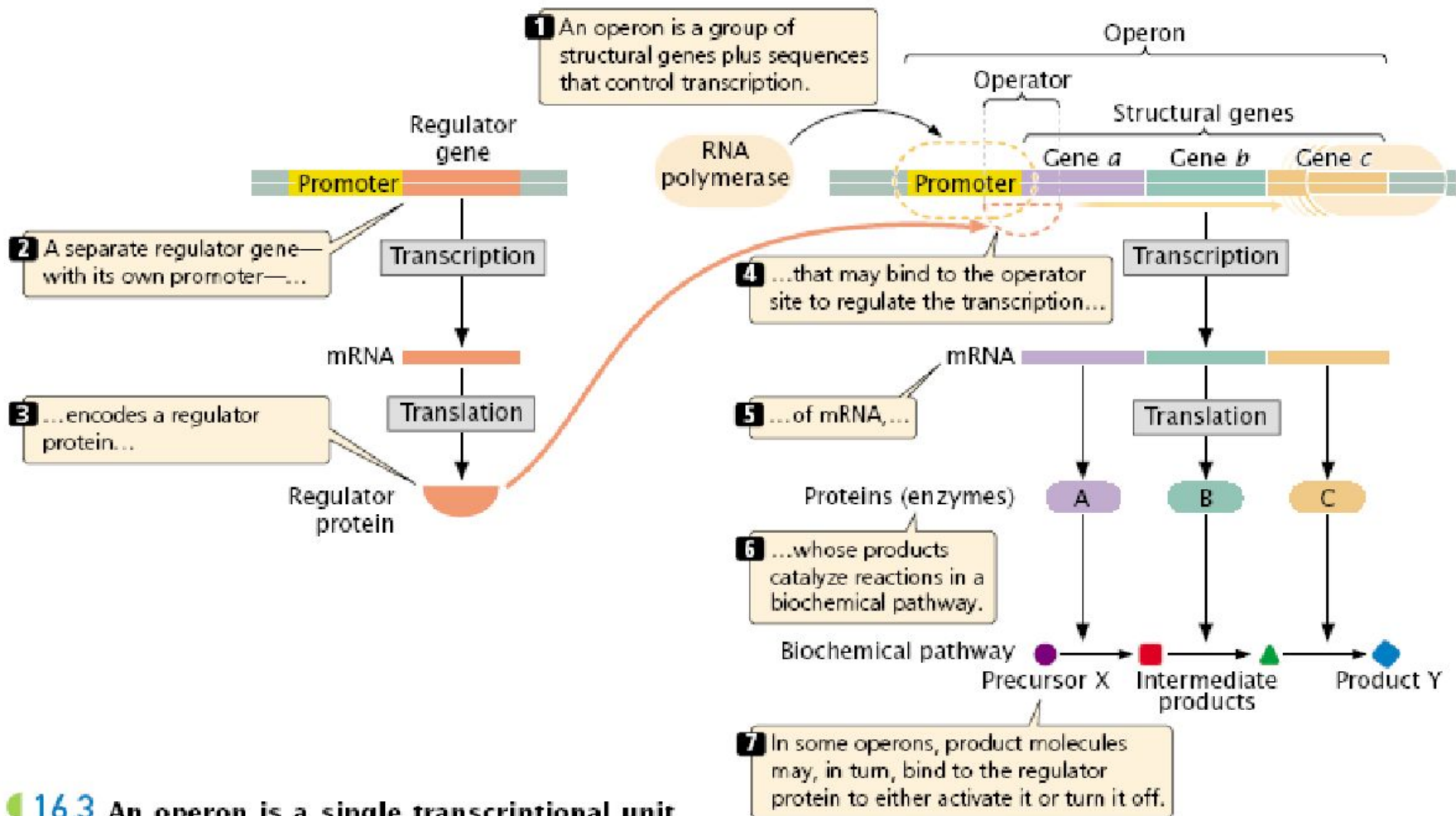
Белок AIRE



Белок AIRE (аутоиммунный регулятор)

- Аутоиммунный регулятор связывается с ДНК-последовательностями и регулирует экспрессию генов, необходимых для обучения Т-клеток тимуса (элиминирование аутореактивных Т-клеток)
- При мутациях в этом гене, контроль нарушается и возникают множественные аутоиммунные нарушения в эндокринной системе, печени, ЖКТ.

Оперон

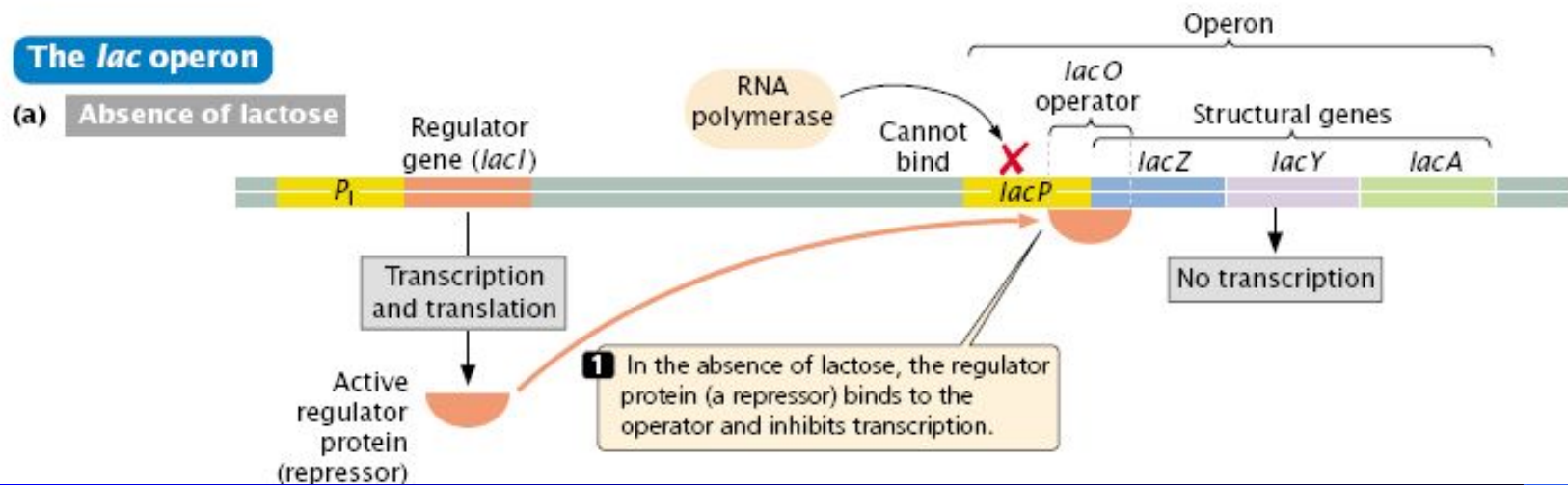


16.3 An operon is a single transcriptional unit that includes a series of structural genes, a promoter, and an operator.

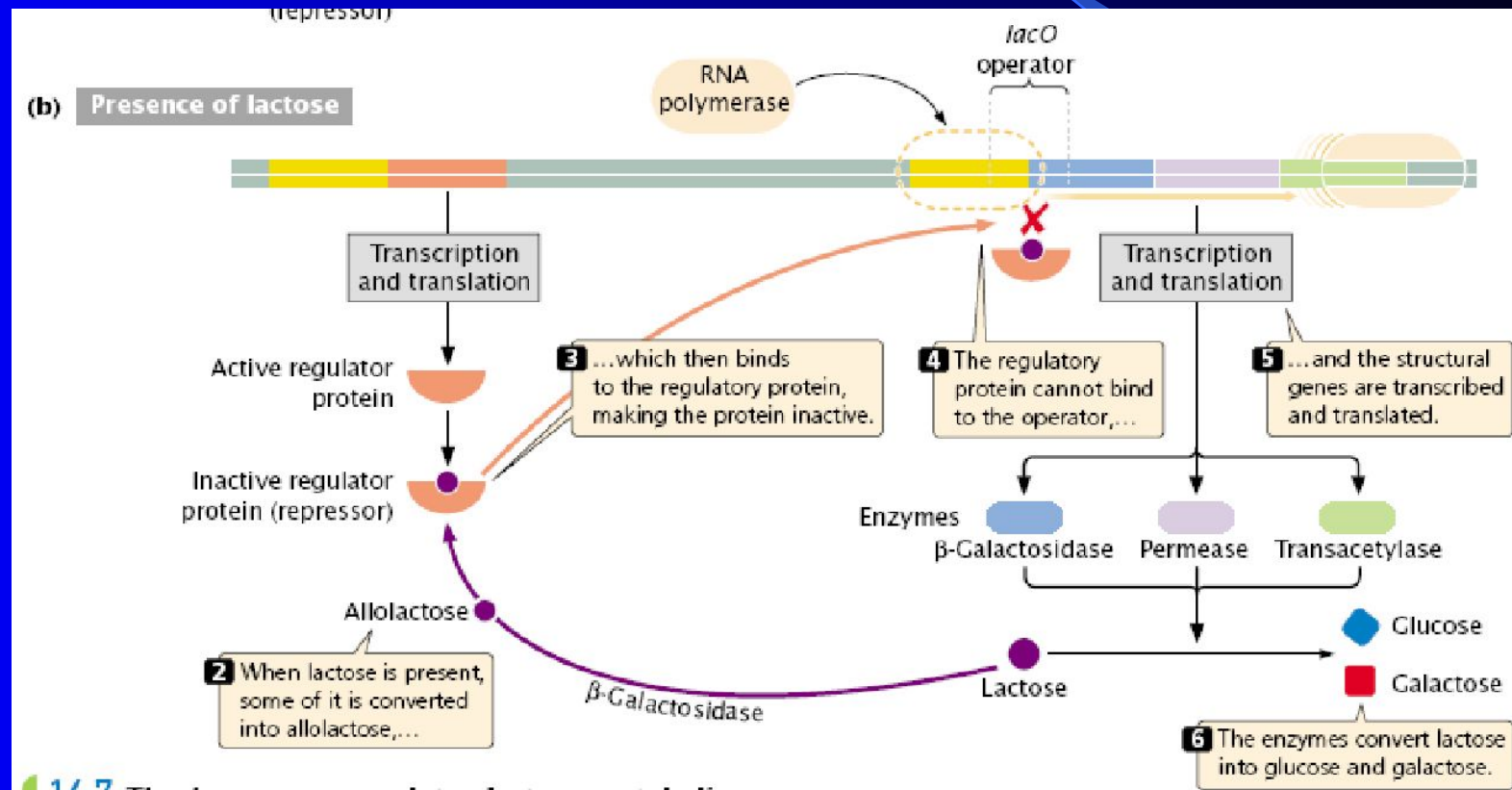
Оперон

- Функционально-связанные структурные гены, расположенные в виде кластера
- Промотор для структурных генов
- Оператор – область ДНК, с которой связывается продукт регуляторного гена

Модель оперона генетического контроля метаболизма лактозы



Модель оперона генетического контроля метаболизма лактозы



16.7 The *lac* operon regulates lactose metabolism.