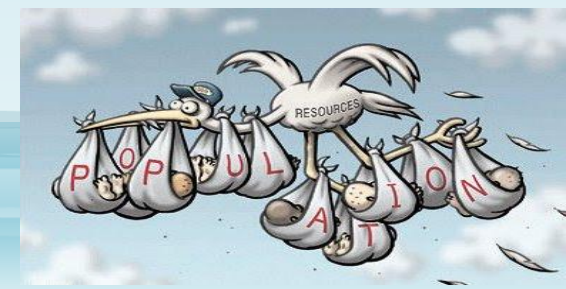
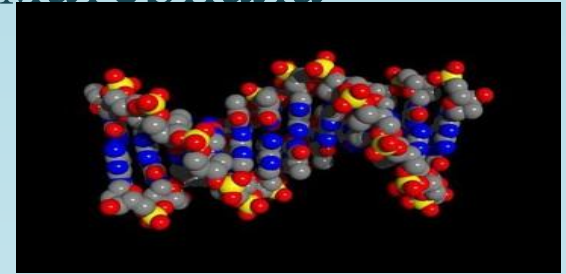


Структурно-функциональные уровни организации наследственного материала

- Генный уровень – элементарной структурой организации которого является ген. Гены независимы друг от друга, поэтому возможно дискретное (раздельное) и независимое наследование (третий закон Менделя) и изменение (мутации) отдельных признаков.
- Гены находятся в хромосомах, образуя хромосомный уровень организации наследственного материала. Гены каждой хромосомы образуют группы сцепления и передаются, как правило, вместе. Этот уровень организации – необходимое условие сцепления генов и перераспределения генов родителей у потомков при половом размножении (кроссинговер и случайное расхождение хромосом и хроматид к полюсам клетки при мейозе).
- Геномный уровень организации объясняет внутри- и межклеточное взаимодействие генов, расположенных как в одной, так и в разных хромосомах. Вся совокупность генов организма в функциональном отношении ведет себя как целое и образует единую систему, называемую генотипом (геномом). Один и тот же ген в разных генотипах может проявлять себя по-разному.
- Популяционный уровень – закон Харди-Вайнберга, дрейф генов, изоляция, популяционные волны, естественный отбор.



Молекулярный уровень организации наследственного материала

ЦИТОЗИН [C]
NC1=NC(=O)NC=O1

ГУАНИН [G]
NC1=NC2=C(N1)N=CN=C2=O

АДЕНИН [A]
NC1=NC=NC2=C1N=CN2

УРАЦИЛ [U]
O=C1NC=CC(=O)N1
 ЗАМЕНЯЕТ ТИМИН В РНК

АЗОТИСТЫЕ ОСНОВАНИЯ

ПАРЫ ОСНОВАНИЙ

САХАРО-ФОСФАТНЫЙ ОСТОВ

РНК **ДНК**

РИБОНУКЛЕИНОВАЯ КИСЛОТА **ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕИНОВАЯ КИСЛОТА**

АЗОТИСТЫЕ ОСНОВАНИЯ

ЦИТОЗИН
NC1=NC(=O)NC=O1

ГУАНИН
NC1=NC2=C(N1)N=CN=C2=O

АДЕНИН
NC1=NC=NC2=C1N=CN2

ТИМИН
CC1=CNC(=O)NC1=O

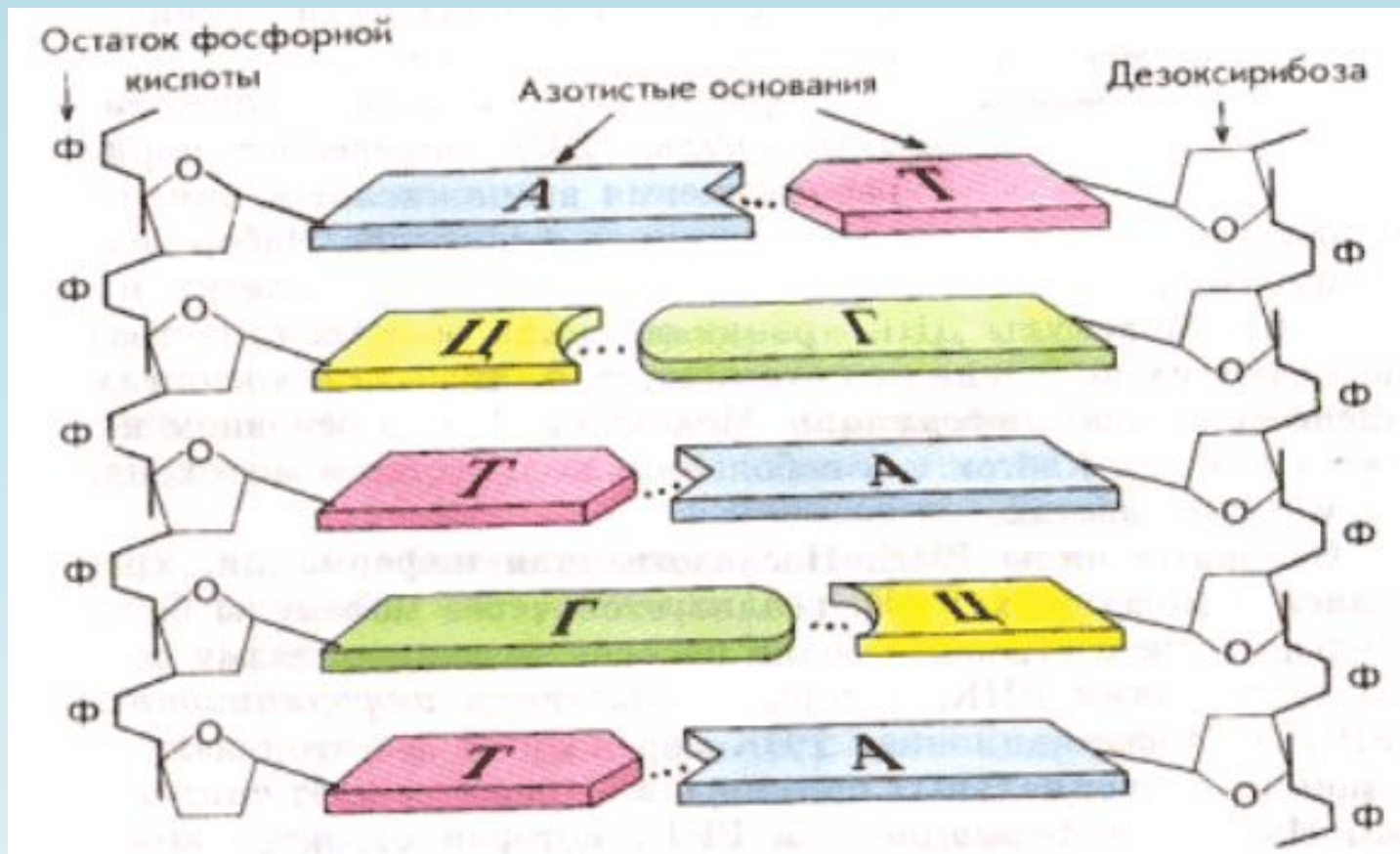
АЗОТИСТЫЕ ОСНОВАНИЯ

Пиримидиновые нуклеотидные основания

Пурин
NC1=NC=NC2=C1N=CN2

Пуриновые нуклеотидные основания

Связь двух линейных цепей молекулы ДНК обеспечивается комплементарностью пар оснований

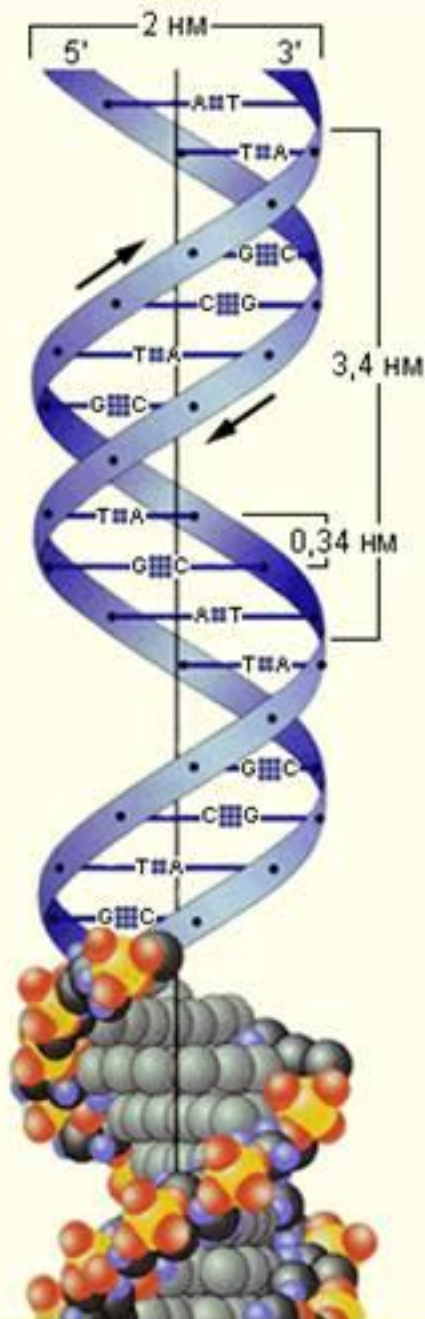


АТ-пара – две водородные связи;
ГЦ-пара – три водородные связи

Правило Чаргаффа

- В 1950 г. Э. Чаргафф установил правило нуклеотидных отношений, лежащее в основе строения всех ДНК.
- Правило Чаргаффа состоит в том, что в ДНК содержание аденина равно содержанию тимина ($A = T$), а содержание гуанина равно содержанию цитозина ($G = C$), отсюда $A+G/T+C=1$; сумма пуриновых нуклеотидов равна сумме пиримидиновых нуклеотидов.
- В соответствии с этим правилом нуклеотидный состав разных организмов может варьировать только по величине $A + T / G + C$.

ДНК



- Двухцепочечная правозакрученная спираль
- Цепи разнонаправленные 3 и 5 минут
- Диаметр 2 нм
- Биополимер, мономерами являются нуклеотиды
- Шаг спирали 3,4 нм
- Каждый виток спирали 10 пар нуклеотидов, каждый нуклеотид 0,34 нм по длине в цепи ДНК
- Расположена в ядре, хлоропластах, митохондриях

Виды РНК

- **Информационная РНК, матричная (и-РНК)** несёт информацию о первичной структуре белка из ядра в цитоплазму, состоит из 300-30000 нуклеотидов, занимает 5% от общего количества РНК в клетке
- **Транспортная РНК (т-РНК)** переносит аминокислоты к рибосомам при биосинтезе белка, состоит из 76-85 нуклеотидов, занимает 10% в клетке
- **Рибосомная РНК (р-РНК)** определяет структуру рибосом, состоит из 3000-5000 нуклеотидов, занимает большую часть РНК в клетке - 80-85%
- **Митохондриальная РНК (м-РНК)**

Мономеры ДНК и РНК

- Нуклеотиды ДНК состоят из остатка фосфорной кислоты (Р), сахара - дезоксирибозы (Д) и одного из 4-х азотистых оснований; пуриновых - аденина (А), гуанина (Г); и пиримидиновых - тимина (Т), цитозина (Ц).

- Нуклеотиды ДНК:

Ф – Д	Ф - Д	Ф - Д	Ф - Д
А	Г	Т	Ц
адениновый	гуаниновый	тиминовый	цитозиновый

- Нуклеотиды РНК состоят из остатка фосфорной кислоты (Р), сахара - рибозы (Р) и одного из 4-х азотистых оснований; пуриновых - аденина (А), гуанина (Г); и пиримидиновых - урацила (У), цитозина (Ц).

- Нуклеотиды РНК:

Ф – Р	Ф - Р	Ф - Р	Ф - Р
А	Г	У	Ц
адениновый	гуаниновый	урациловый	цитозиновый

Генетический код - последовательность нуклеотидов в молекуле ДНК, определяющая последовательность аминокислот в молекуле синтезируемого белка.

незаменимые аминокислоты: фенилаланин; лейцин; метионин; валин; треонин; лизин; триптофан

		ВТОРАЯ БУКВА					
		U	C	A	G		
ПЕРВАЯ БУКВА	U	UUU } Фенил-аланин F UUC } UUA } Лейцин L UUG }	UCU } Серин S UCC } UCA } UCG }	UAU } Тирозин Y UAC } UAA } Стоп-кодон UAG } Стоп-кодон	UGU } Цистеин C UGC } UGA } Стоп-кодон UGG } Триптофан	ТРЕТЬЯ БУКВА	U C A G
	C	CUU } Лейцин L CUC } CUA } CUG }	CCU } Пролин P CCC } CCA } CCG }	CAU } Гистидин H CAC } CAA } Глутамин Q CAG }	CGU } Аргинин R CGC } CGA } CGG }		
	A	AUU } Изолейцин I AUC } AUA } AUG } Метионин M старт-кодон	ACU } Треонин T ACC } ACA } ACG }	AAU } Аспарагин N AAC } AAA } Лизин K AAG }	AGU } Серин S AGC } AGA } Аргинин R AGG }		
	G	GUU } Валин V GUC } GUA } GUG }	GCU } Аланин A GCC } GCA } GCG }	GAU } Аспарагиновая кислота D GAC } GAA } Глутаминовая кислота E GAG }	GGU } Глицин G GGC } GGA } GGG }		

Свойства генетического кода

- 1. **Генетический код триплетен.** Триплет (кодон) - последовательность трех нуклеотидов, кодирующая одну аминокислоту. Шутливая ода-четверостишие, посвященная генетическому коду, написана генетиками. Каждое слово состоит из трех букв, как триплет, кодирующий одну аминокислоту, из трех нуклеотидов:
Наш код так мал,
Так лих наш код.
Был дым, был - пал,
Нет, жив наш род!
- 2. **Вырожденность генетического кода** обусловлена тем, что одна аминокислота может кодироваться несколькими триплетами (вспомним, что аминокислот 20, а триплетов - 64), исключение составляют метионин и триптофан, которые кодируются только одним триплетом. Три триплета УАА, УАГ, УГА - это стоп-сигналы (терминирующие кодоны), прекращающие синтез полипептидной цепи. Триплет, соответствующий метионину (АУГ), выполняет функцию инициирования (возбуждения) считывания и не кодирует аминокислоту, если стоит в начале цепи ДНИ.

Свойства генетического кода

- **3. Однозначность** - каждому данному кодону соответствует одна и только одна определенная аминокислота. Следует отчетливо понимать принципиальное отличие двух важнейших свойств - вырожденности и однозначности, одновременно присущих генетическому коду.
- **4. Генетический код не перекрывается** - процесс считывания генетического кода не допускает возможности перекрывания кодонов. Начавшись на определенном кодоне, считывание следующих идет без пропусков вплоть до нонсенс-кодонов (стоп-кодона). Таким образом, генетический код не содержит знаков пунктуации.
- **5. Генетический код универсален**, т.е. вся информация в ядерных генах для всех организмов, обладающих разным уровнем организации.

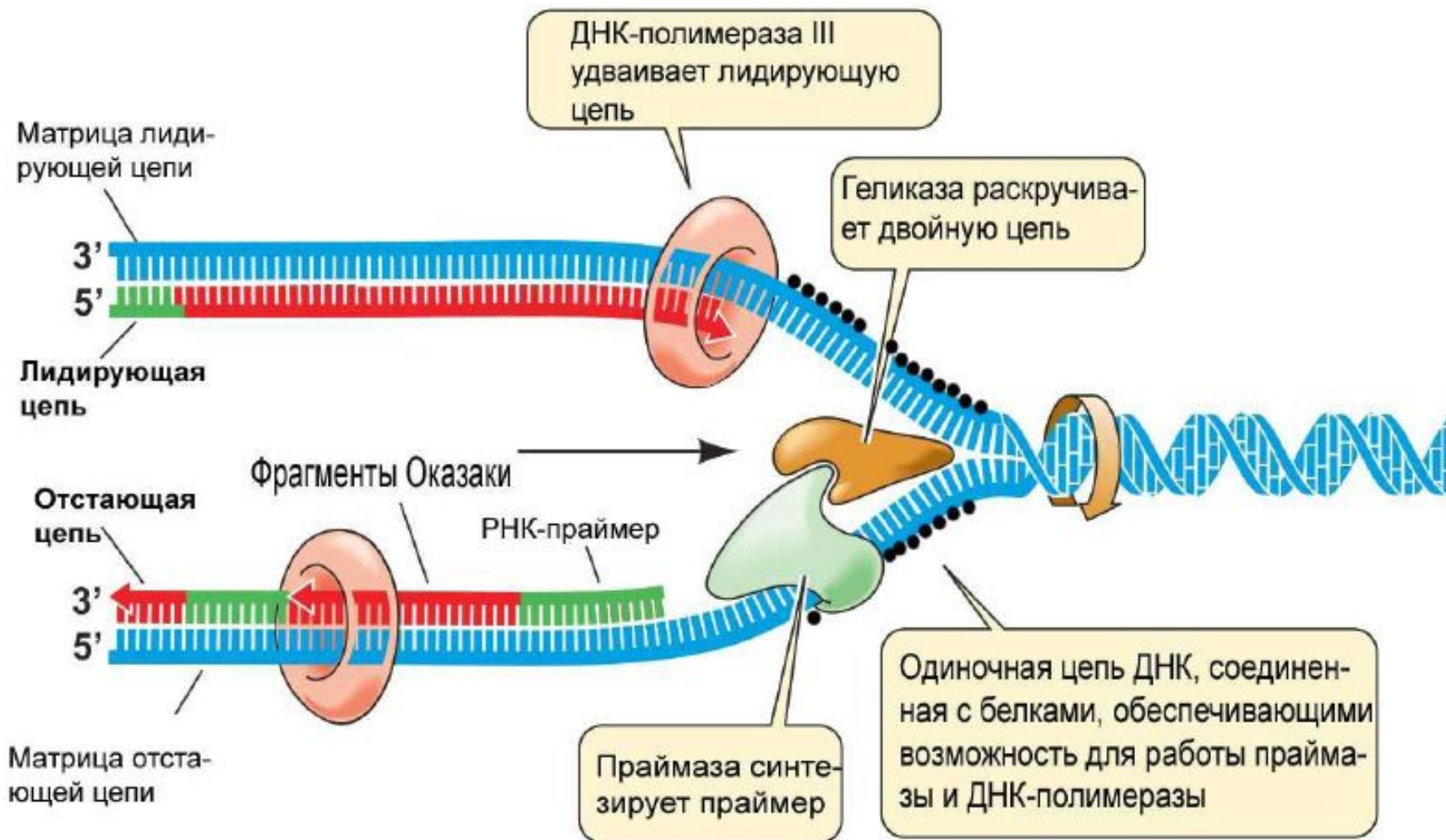
Схема кодирования аминокислот

- комплементарная нить



- аминокислоты

Полуконсервативная репликация ДНК



Оказаки

Решение задач

- 1. Последовательность нуклеотидов на мРНК ЦГГ'ГГЦ'УУЦ'УАГ'ААЦ'ГАУ'ГАГ. Укажите соответствующий этой последовательности участок гена антисмысловой нити ДНК, а также фрагмент белка, соответствующий данному участку ДНК.
- 2. Участок полипептида представлен следующими аминокислотами: -сер-вал-глут-мет-тир-ала-вал-. Какое количество нуклеотидов входит в состав гена?
- 3. Какую длину имеет участок молекулы ДНК, кодирующий участок полипептида, содержащего 20 аминокислот, если расстояние между двумя нуклеотидами равно 0,34 нм?
- 4. В чем выражается свойство триплетности генетического кода (выберите одно из утверждений): в кодировании трех аминокислот одним нуклеотидом; в соответствии одной аминокислоте трех нуклеотидов?
- 5. В чем выражаются свойства универсальности генетического кода (выберите одно из утверждений): в соответствии одних и тех же триплетов ДНК одним и тем же аминокислотам; в соответствии нескольких триплетов одной аминокислоте; генетический код един для всех организмов; в соответствии аминокислотам определенных триплетов?
- 6. Что такое вырожденность генетического кода (выберите одно из утверждений): аминокислоты кодируются несколькими триплетами; один и тот же триплет кодирует несколько аминокислот; большинство аминокислот кодируется несколькими триплетами?

Решение задач

- 7. Молекула инсулина состоит из 51 аминокислотного остатка. Сколько нуклеотидов несет участок ДНК, кодирующий данный белок?
- 8. Дан участок ДНК – ГТТ'ЦТА'ААА'ГГГ'ЦЦЦ. Какова структура закодированного гена? Какова структура белка, если под воздействием химических мутагенов восьмой нуклеотид будет заменен цитозиновым? К каким биологическим последствиям это может привести? Перейдет ли такое изменение ДНК к потомству?
- 9. Какие изменения произойдут в строении белка, если на участке гена ТАА'ТЦА'ААГ'ААЦ'ААА'А между 10 и 11 нуклеотидами включается цитозин, между 13 и 14 тимин, и в конце добавляется аденин?
- 10. Участок гена, кодирующий полипептид, имеет следующий порядок азотистых оснований: ААА'ЦЦА'ААА'ТАЦ'ТТГ'ТАЦ'ГА. Во время репликации четвертый слева аденин выпал. Определите структуру полипептидной цепи в норме и после выпадения аденина.
- 11. Всякое ли изменение последовательности нуклеотидов ДНК сказывается на структуре и функции белка? Ответ поясните.
- 12. Сколько белков может кодировать один и тот же участок ДНК?

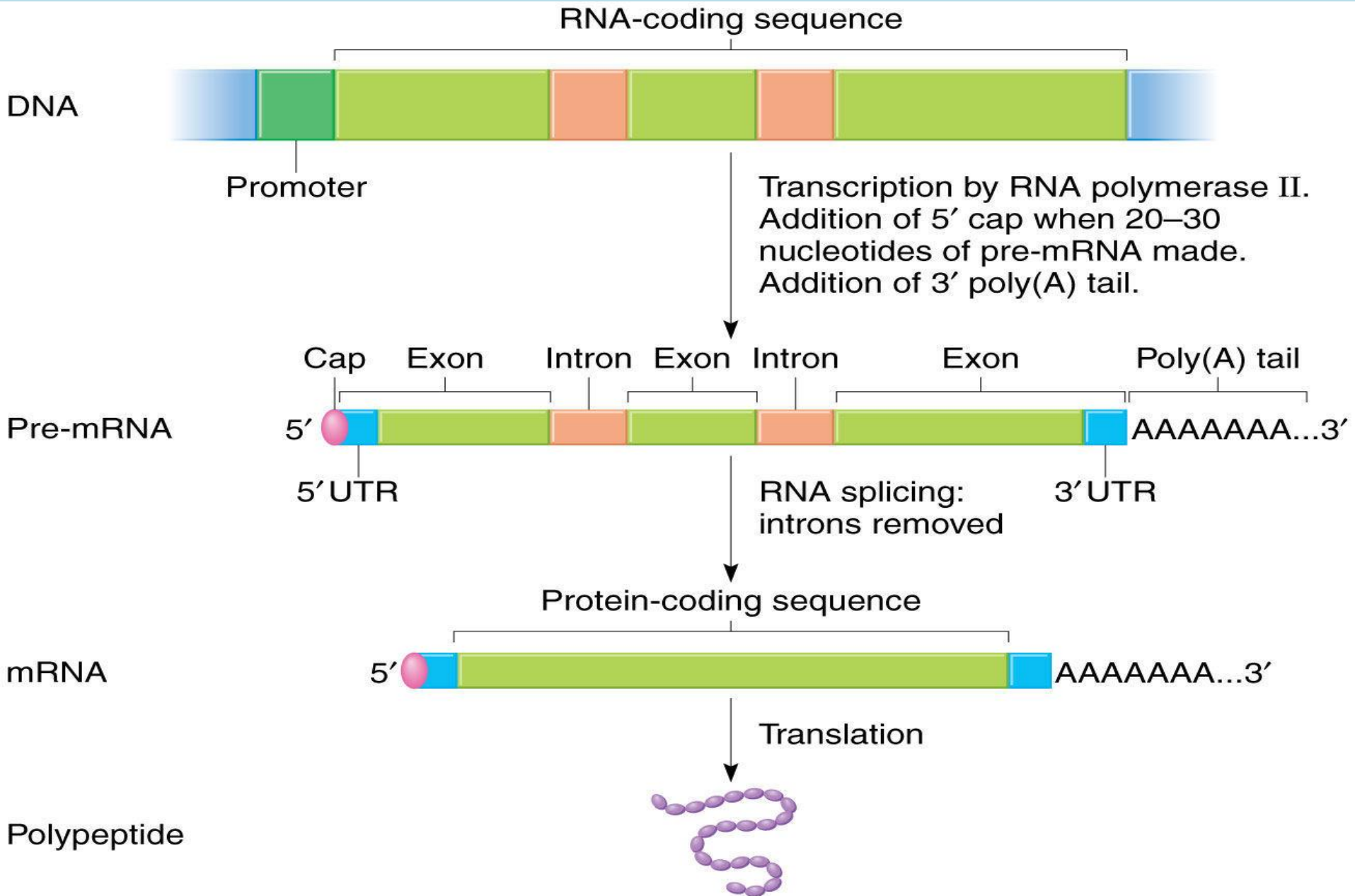
Решение задач

- 13. Исследования показали, что 34% общего числа нуклеотидов мРНК приходится на гуанин, 18% на цитозин. Определите процентный состав азотистых оснований, соответствующих двухцепочечной ДНК.
- 14. На фрагменте одной цепи ДНК нуклеотиды располагаются в последовательности ТТЦ'ТЦТ'АЦГ'ТАТ. Нарисуйте схему двухцепочечной молекулы ДНК, объясните, каким свойством ДНК при этом вы руководствовались? Какова длина в нм данного участка ДНК? Сколько содержится нуклеотидов в этой последовательности ДНК?
- Рибонуклеаза поджелудочной железы содержит в кодирующем участке ДНК 42 нуклеотида. Укажите количество аминокислот, входящих в этот белок.

Транскрипция (от лат. *transcriptio* - переписывание) - процесс синтеза РНК с использованием ДНК в качестве матрицы, происходящий во всех живых клетках. Другими словами, это перенос генетической информации с ДНК на РНК. Транскрипция катализируется ферментом ДНК-зависимой РНК-полимеразой. Процесс синтеза РНК протекает в направлении от 5'- к 3'- концу, то есть по матричной цепи ДНК РНК-полимераза движется в направлении 3'→5'. Транскрипция состоит из стадий инициации, элонгации и терминации. Единицей транскрипции является транскриптон, фрагмент молекулы ДНК, состоящий из промотора, транскрибируемой части и терминатора.

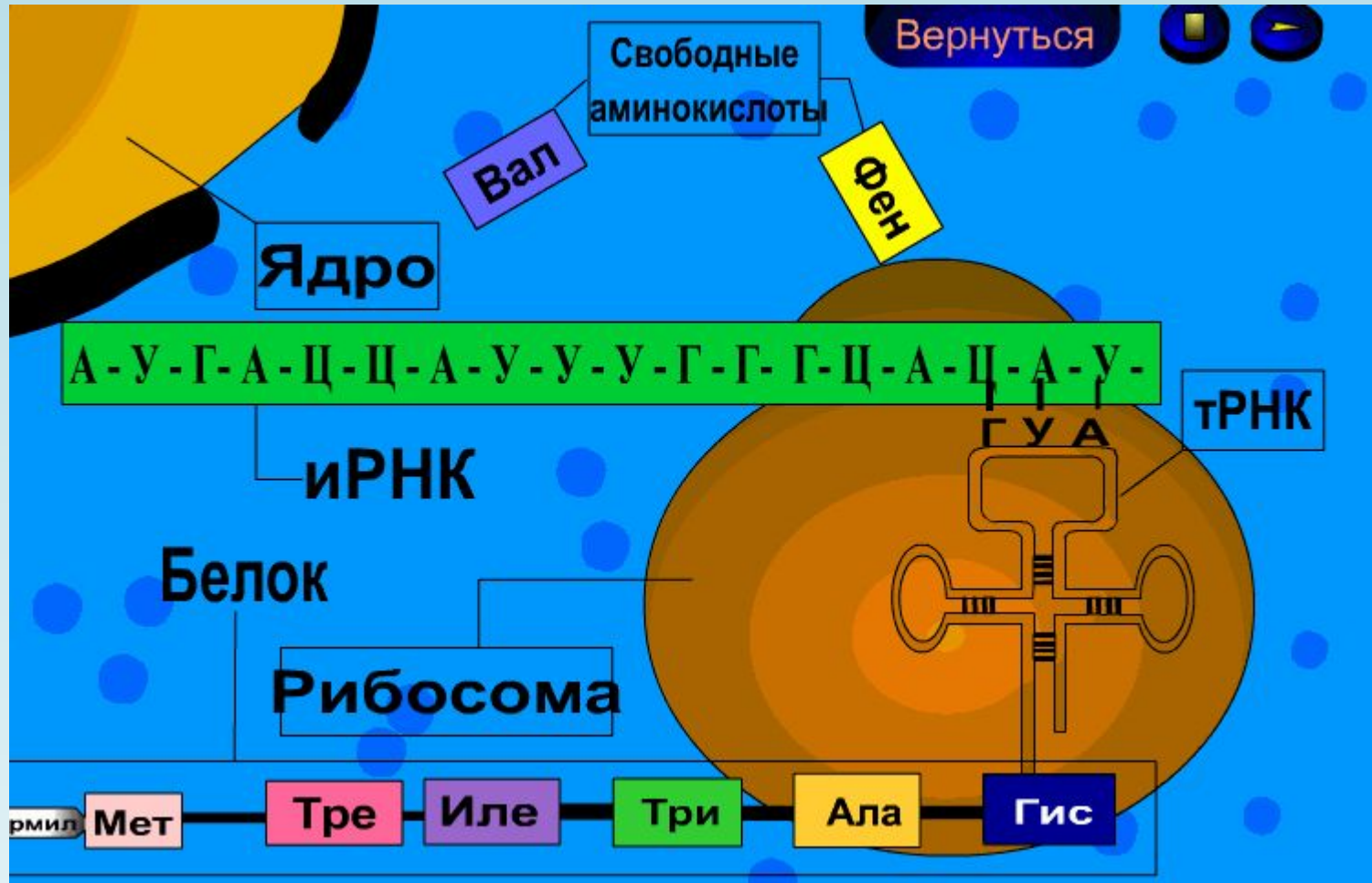
- **Процессинг РНК (посттранскрипционные модификации РНК)** - совокупность процессов в клетках эукариот, которые приводят к превращению первичного транскрипта в зрелую РНК.
- **Кэпирование** представляет собой присоединение к 5'-концу транскрипта 7-метилгуанозина через необычный для РНК 5',5'-трифосфатный мостик, а также метилование остатков рибозы двух первых нуклеотидов. Процесс кэпирования происходит во время синтеза молекулы пре-мРНК. Кэпирование защищает 5'-конец первичного транскрипта от действия рибонуклеаз, специфически разрезающих фосфолиэфирные связи в направлении 5'→3'.
- **Полиаденилирование.** Фермент поли(А)-полимераза присоединяет 3'-концу транскрипта от 100 до 200 остатков адениловой кислоты. Полиаденилирование осуществляется при наличии сигнальной последовательности 5'- AAUAAA-3' на 3'-конце транскрипта, за которой следует 5'-CA-3'. Вторая последовательность является сайтом разрезания.
- **Сплайсинг.** После полиаденилирования мРНК подвергается сплайсингу, в ходе которого удаляются интроны (участки, которые не кодируют белки), а экзоны (участки, кодирующие белки) сшиваются и образуют единую молекулу. Сплайсинг катализируется крупным нуклеопротеидным комплексом — сплайсосомой, состоящей из белков и малых ядерных РНК. Многие пре-мРНК могут быть подвергнуты сплайсингу разными путями, при этом образуются разные зрелые мРНК, кодирующие разные последовательности аминокислот (альтернативный сплайсинг).

Транскрипция ДНК, процессинг и сплайсинг.



Трансляция генетической информации и биосинтез белка

- **Трансляция** (от лат. *translatio* — перевод) — процесс синтеза белка из аминокислот на матрице информационной (матричной) РНК (иРНК, мРНК), осуществляемый рибосомой.



Общая схема трансляции

- **Инициация.**

1. Узнавание стартового кодона (AUG), сопровождается присоединением тРНК аминокислотированной метионином (M) и сборкой рибосомы из большой и малой субъединиц.

- **Элонгация.**

2. Узнавание текущего кодона соответствующей ему аминокислот-тРНК (комплементарное взаимодействие кодона мРНК и антикодона тРНК увеличено).

3. Присоединение аминокислоты, принесённой тРНК, к концу растущей полипептидной цепи.

4. Продвижение рибосомы вдоль матрицы, сопровождающееся высвобождением молекулы тРНК.

5. Аминокислотирование высвободившейся молекулы тРНК соответствующей ей аминокислот-тРНК-синтетазой.

6. Присоединение следующей молекулы аминокислот-тРНК, аналогично стадии (2).

7. Движение рибосомы по молекуле мРНК до стоп-кодона (в данном случае UAG).

- **Терминация.**

8. Узнавание рибосомой стоп-кодона сопровождается отсоединением новосинтезированного белка и в некоторых случаях диссоциацией рибосомы.

Репарация ДНК

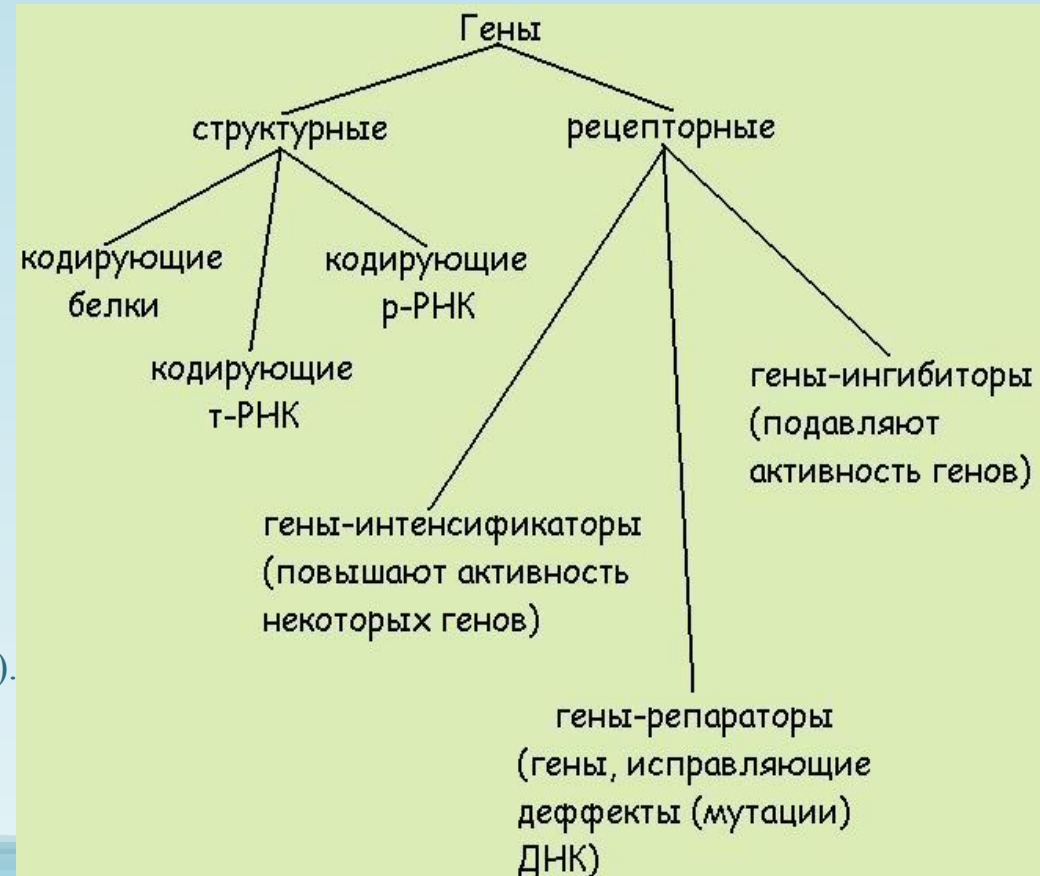


- **Репарация** (от лат. *reparatio* — восстановление) — особая функция клеток, заключающаяся в способности исправлять химические повреждения и разрывы в молекулах ДНК, повреждённой при нормальном биосинтезе ДНК в клетке или в результате воздействия физических или химических агентов. Осуществляется специальными ферментными системами клетки. Ряд наследственных болезней (напр., пигментная ксеродерма) связан с нарушениями систем репарации.
- Начало изучению репарации было положено работами А. Келнера (США), который в 1948 обнаружил явление фотореактивации (ФР) - уменьшение повреждения биологических объектов, вызываемого ультрафиолетовыми (УФ) лучами, при последующем воздействии ярким видимым светом (*световая репарация*).
- Р. Сетлоу, К. Руперт (США) и др. вскоре установили, что фотореактивация - фотохимический процесс, протекающий с участием специального фермента и приводящий к расщеплению димеров тимина, образовавшихся в ДНК при поглощении УФ-кванта.
- Позднее при изучении генетического контроля чувствительности бактерий к УФ-свету и ионизирующим излучениям была обнаружена *темновая репарация* - свойство клеток ликвидировать повреждения в ДНК без участия видимого света. Механизм темновой репарации облученных УФ-светом бактериальных клеток был предсказан А. П. Говард-Фландерсом и экспериментально подтвержден в 1964 Ф. Ханавальтом и Д. Петиджоном (США). Было показано, что у бактерий после облучения происходит вырезание поврежденных участков ДНК с измененными нуклеотидами и ресинтез ДНК в образовавшихся пробелах.

Классификация генов

- 1) По характеру взаимодействия в аллельной паре:
 - доминантный (ген, способный подавлять проявление аллельного ему рецессивного гена); - рецессивный (ген, проявление которого подавлено аллельным ему доминантным геном).
- 2) По месту локализации генов в структурах клетки различают расположенные в хромосомах ядра ядерные гены и цитоплазматические гены, локализация которых связана с хлоропластами и митохондриями.
- 3) Функциональная классификация:

По функциональному значению различают структурные гены, характеризующиеся уникальными последовательностями нуклеотидов, кодирующих свои белковые продукты, которые можно идентифицировать с помощью мутаций, нарушающих функцию белка, и регуляторные гены - последовательности нуклеотидов, не кодирующие специфические белки, а осуществляющие регуляцию действия гена (ингибирование, повышение активности и др.).



Классификация генов

- 4) По влиянию на физиологические процессы в клетке различают летальные, условно летальные, супервитаальные гены, гены-мутаторы, гены-антимутаторы и др.

Следует отметить, что любые биохимические и биологические процессы в организме находятся под генным контролем. Так, деление клеток (митоз, мейоз) контролируется несколькими десятками генов; группы генов осуществляют контроль восстановления генетических повреждений ДНК (репарация). Онкогены и гены - супрессоры опухолей участвуют в процессах нормального деления клеток. Индивидуальное развитие организма (онтогенез) контролируется многими сотнями генов. Мутации в генах приводят к измененному синтезу белковых продуктов и нарушению биохимических или физиологических процессов.

- 5) Среди генов, кодирующих белки, различают:
 - конститутивные гены («домашнего хозяйства»), продукты которых необходимы для обеспечения функции любого типа клеток;
 - гены терминальной дифференцировки, т. е. гены, обеспечивающие специализированные функции клеток;
 - гены транскрипционных факторов, контролирующие особые ядерные белки, способные соединяться с регуляторными областями многих структурных генов, вызывая либо активацию, либо подавление транскрипции.

- 6) Иная классификация генов:

1. Уникальные гены, имеющие специализированную функцию. Например, глобиновый, инсулиновый и другие гены. Они экспрессируются лишь в определенных клетках.

2. Уникальные гены, обладающие общими функциями, экспрессирующиеся в подавляющем большинстве клеток. Эти гены плохо изучены.

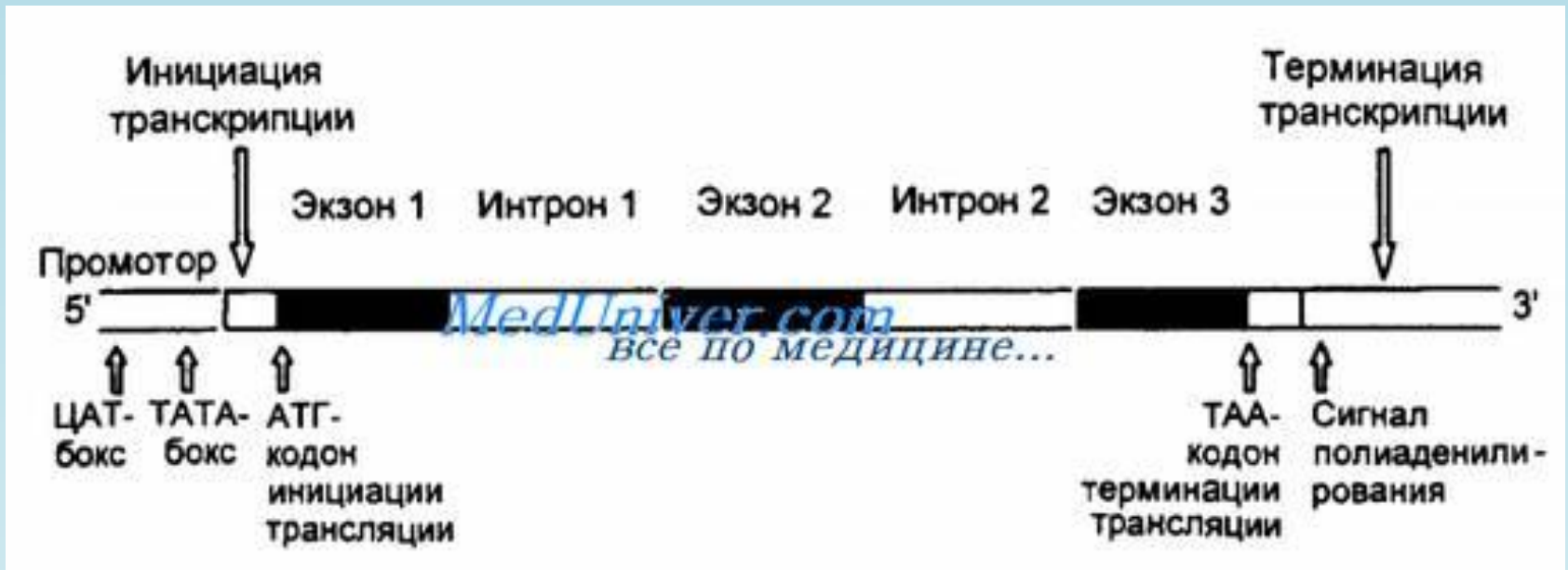
3. Множественные сгруппированные гены. Это гены rРНК, часть генов tРНК, часть гистоновых генов.

4. Множественные рассеянные гены. Это оставшаяся часть гистоновых генов, оставшиеся гены tРНК и большинство генов sРНК, а так же МДГ (мобильные диспергированные (рассеяные) гены).

Классификация генов

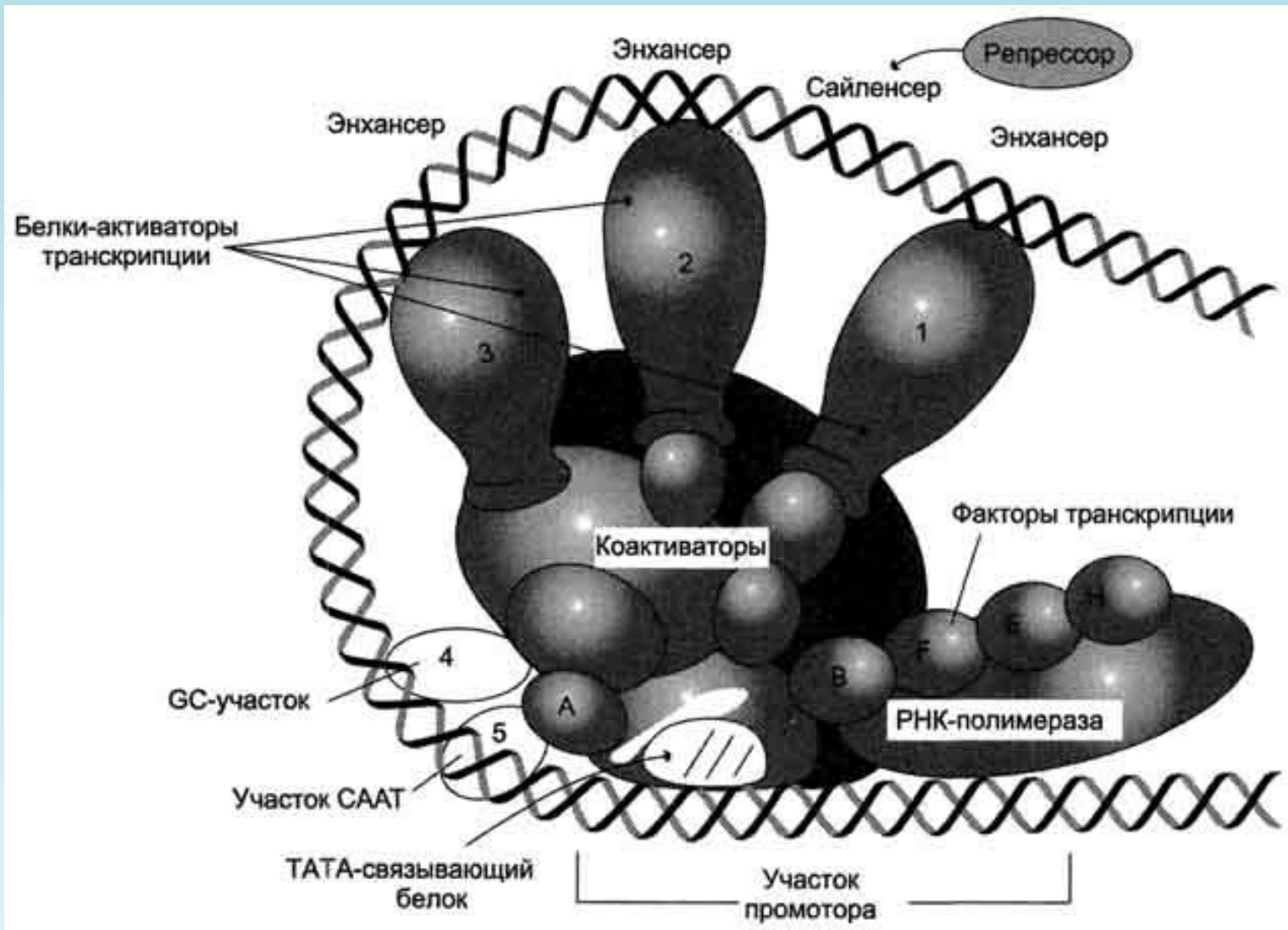
- Структурные гены подразделяют на следующие группы:
- **Независимые** - транскрибируются независимо, их транскрипция не связана с другими генами, однако активность этих генов может регулироваться, например, гормонами;
- **Повторяющиеся** - один ген может находиться в хромосоме в виде повторов, повторяясь много сотен раз, вплотную следуя друг за другом, образуя *тандемы*. Например, гены рРНК;
- **Кластеры генов** - группы различных генов, находящиеся в определенных участках или локусах хромосом, объединенных общими функциями. В геноме человека, например, кластеры гистоновых генов повторяются до 10–20 раз, образуя тандемные группы повторов. Между генами, объединенными в кластере общими функциями, находятся спейсерные участки. Спейсерная ДНК не всегда транскрибируется. Иногда эти участки несут информацию о регуляции или инициации транскрипции, но в основном это просто короткие повторы избыточной ДНК, роль которой не выяснена.
- **Прерывистые гены** - отличительная черта строения многих генов эукариот. Она выражается в мозаичности структуры смысловой части генов. Это связано с чередованием экзонов и интронов. В результате общая длина гена оказывается больше, чем можно было ожидать, примерно в 5–7 раз. В начале гена, до его смысловой части, находятся участки, которые обеспечивают правильную регуляцию работы гена.

Организация генов



- Отличительная черта строения многих генов эукариот – мозаичность (прерывистость) структуры смысловой части генов.
- Это отличие связано с чередованием смысловых участков, несущих информацию о последовательности аминокислот в белке – **ЭКЗОНОВ**, и участков некодирующих последовательностей, которые по длине значительно больше экзонов – **ИНТРОНОВ**.

Организация генов



Рамка считывания в генах

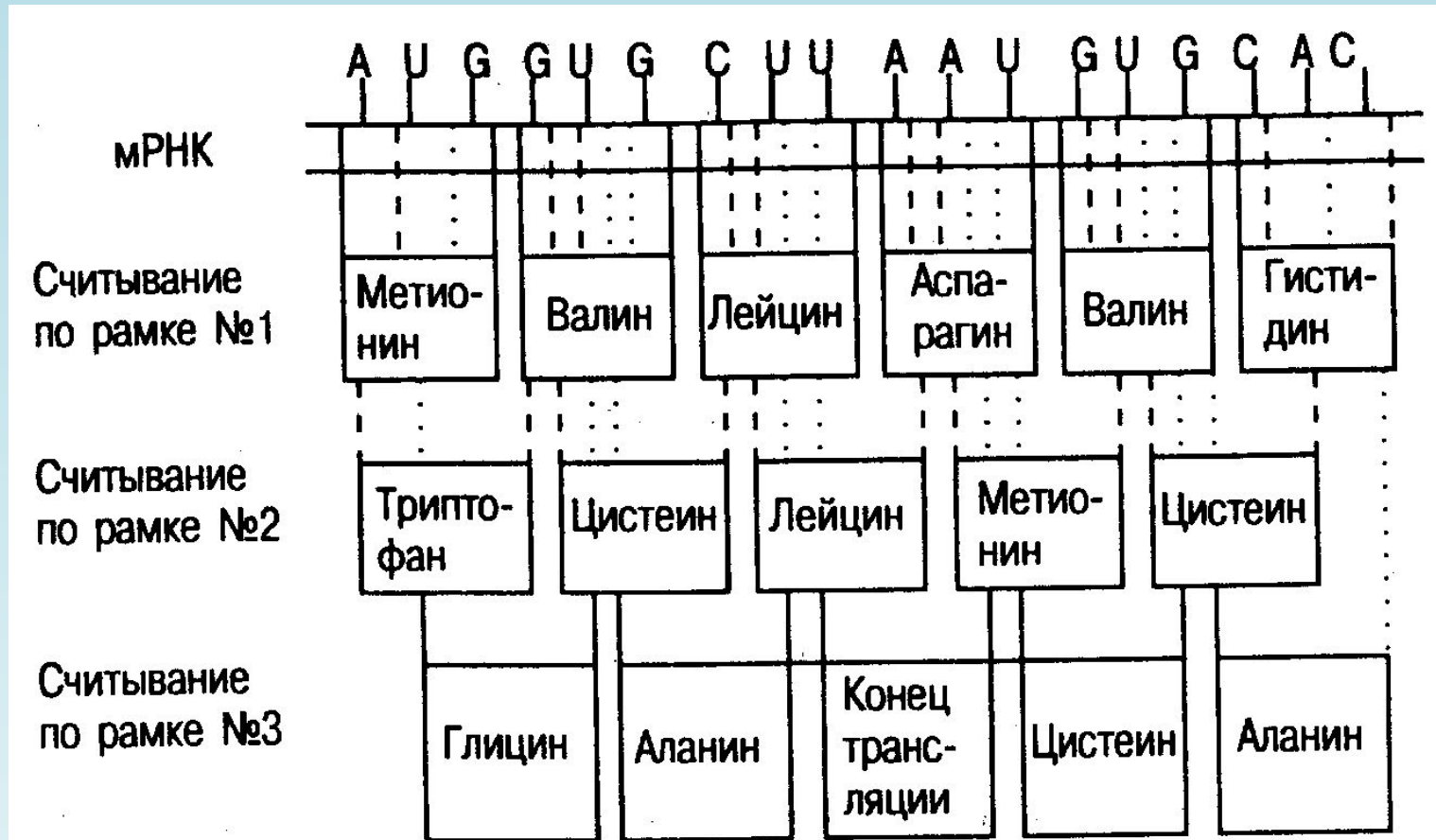
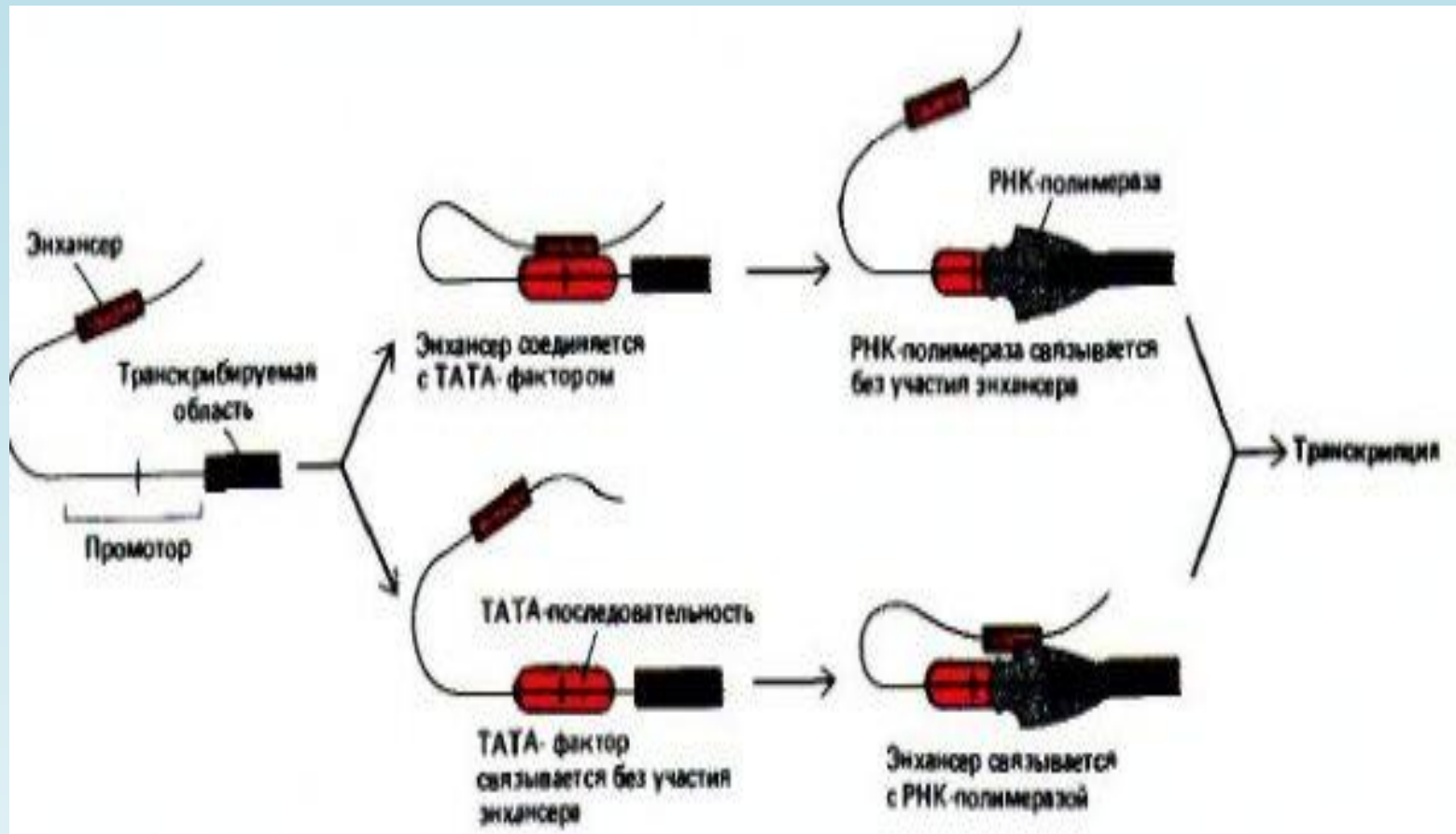
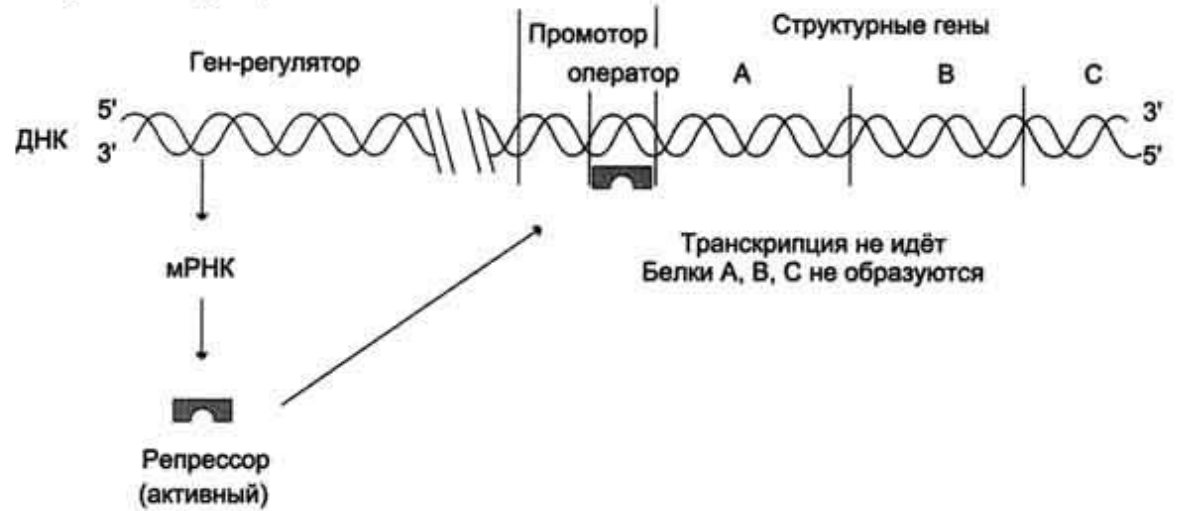


Схема двух вариантов действия энхансера с образованием петли

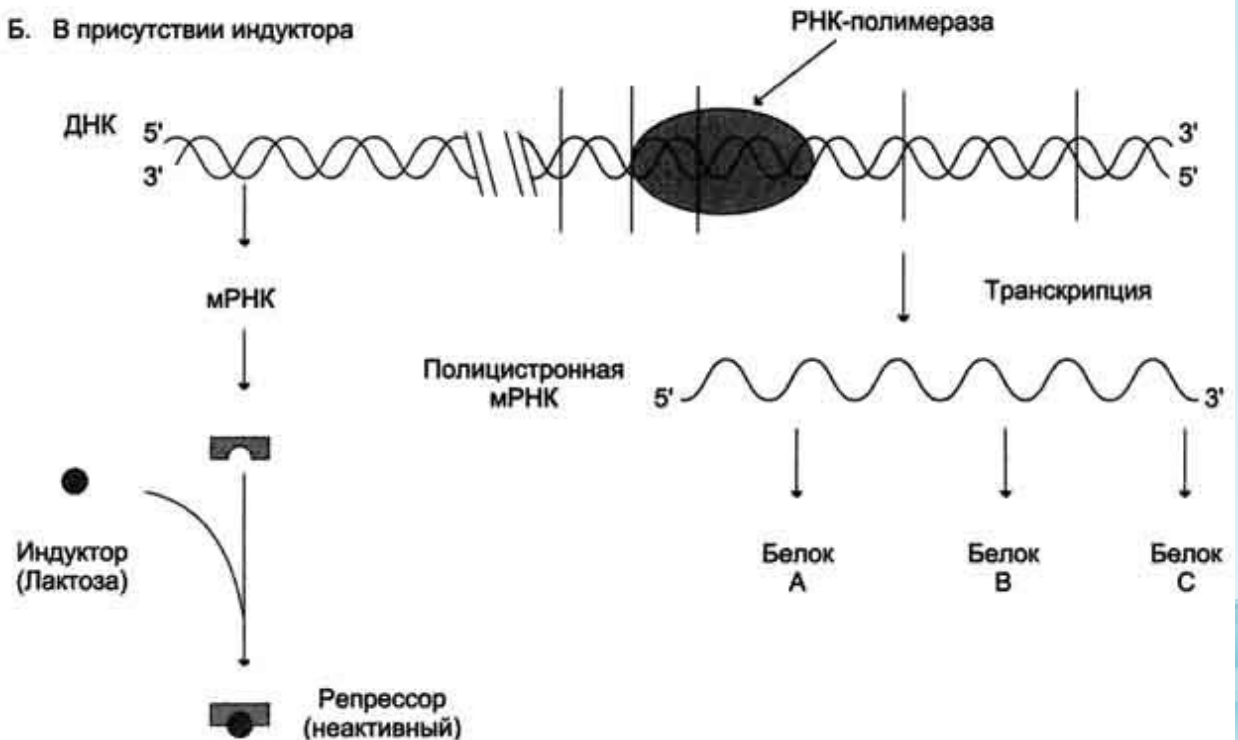


Механизм индукции лактозного оперона.

А. В отсутствие индуктора

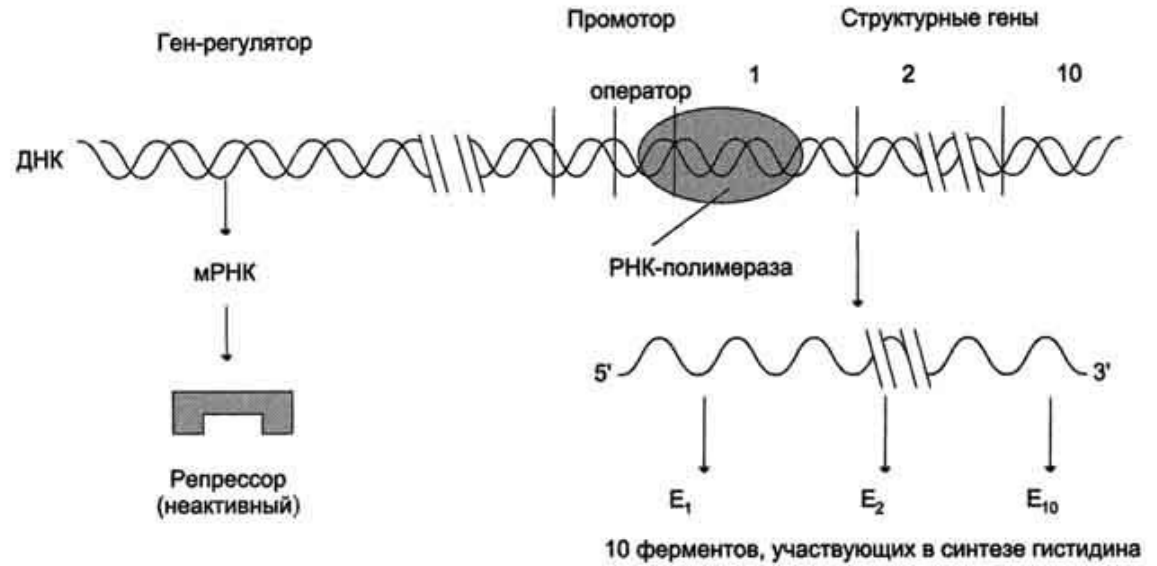


Б. В присутствии индуктора



Механизм репрессии синтеза ферментов, участвующих в образовании гистидина.

А. В отсутствие корепрессора



Б. В присутствии корепрессора

