

SUMMARY 2014

Лекции , I семестр

План лекции

- 1. О сущности живого
- 2. Клетка – миниатюрная биосистема
- 3. Поверхностный аппарат клетки
- 4. Метаболический аппарат клетки.
Этапы внутриклеточного транспорта
- 5. Ядерный аппарат клетки

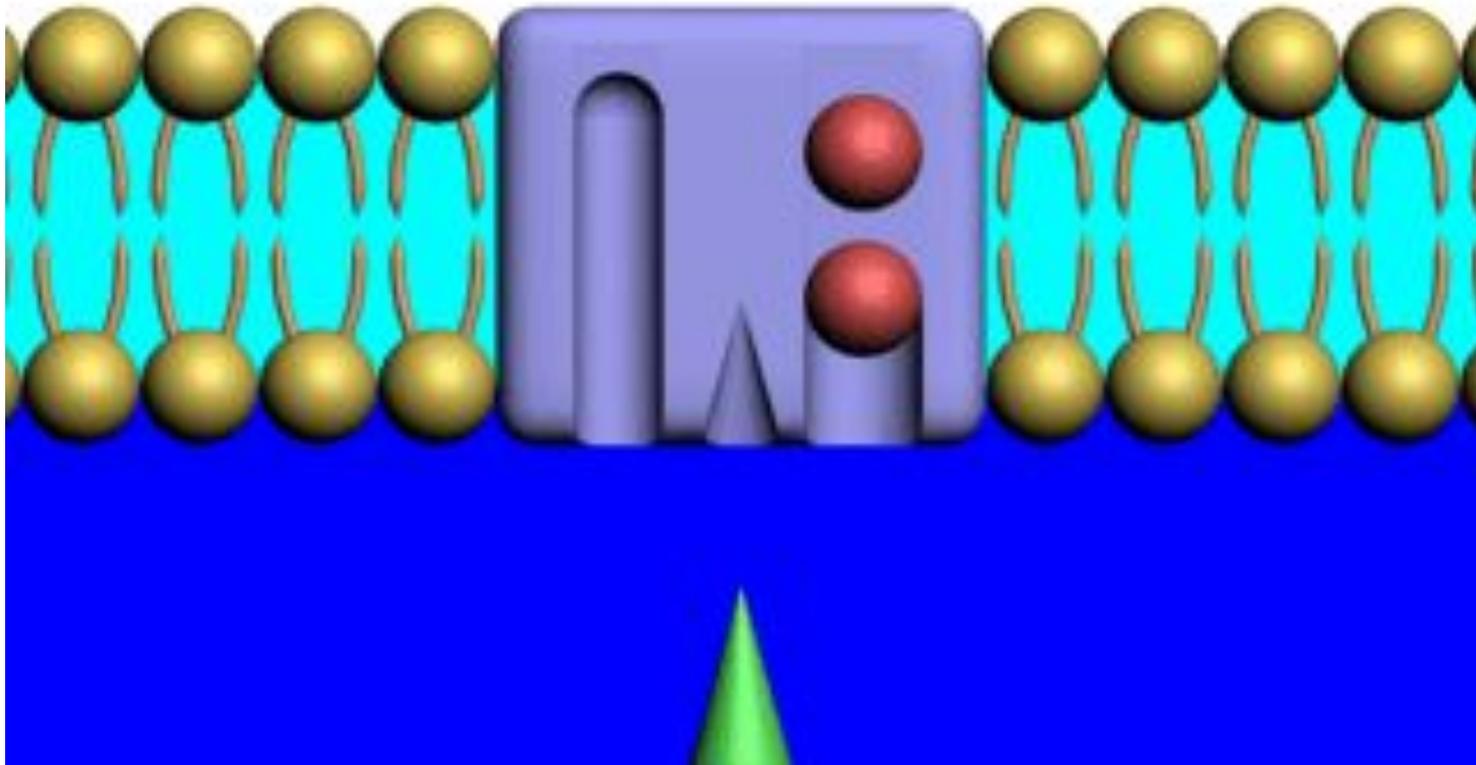
Сущность живого

Жизнь существует в форме нуклеопротеидных комплексов.

Это биосистемы характеризующиеся 5 признаками:

- открытые
- самообновляющиеся
- саморегулирующиеся
- самовоспроизводящиеся
- высокоупорядоченные

Активный транспорт K^+ - Na^+ насос

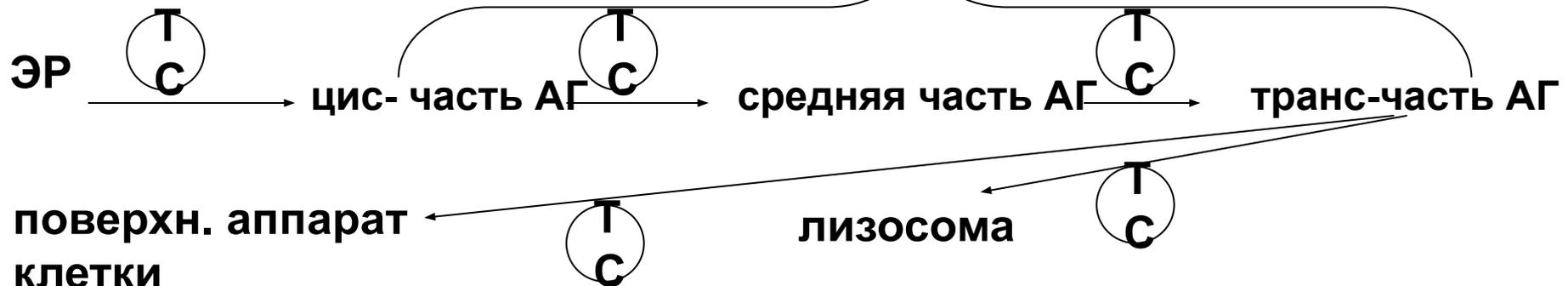


Метаболический аппарат клетки

- Современные представления о связи мембранных органелл в клетке

В клетке есть постоянные компартменты, связь между ними осуществляют т.с. клетки (транспортные пузырьки)

АГ состоит из 3-х компартментов, 3 этапа перемещения в-в, на каждом особый набор ферментов



Метаболический аппарат клетки

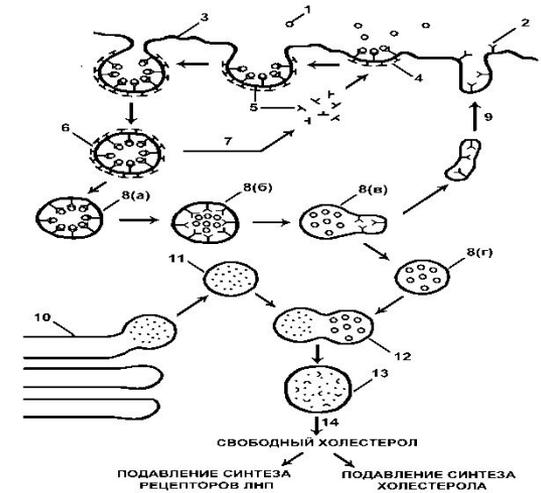
- Изучен механизм внутриклеточного транспорта секретируемых соединений.

Клатриновый эндоцитоз

In vitro культура фибробластов

активно поглощают из плазмы ЛНП

(синтез в печени, источник холестерина)



Механизм внутриклеточного транспорта основан на взаимодействии т.с. с донорными и акцепторными компартментами. Выявлены белковые факторы узнавания пузырьком своей мишени (акцептор - компартмент)
На каждом этапе осуществляется сортировка

Лекция

Межклеточная химическая сигнализация

Лектор – ст.преподаватель кафедры
медицинской биологии Васильева Н.В.

План лекции:

1. Понятие о биомолекулярных сигналах и рецепторах
2. Стратегии межклеточной химической сигнализации
3. Основные этапы передачи сигнала
 - 3.1 Связывание сигнальной молекулы с рецептором; рецепторная специфичность.
 - 3.2 Активация рецептора
 - 3.3 Преобразование сигнала и развитие клеточного ответа

Межклеточная химическая сигнализация осуществляется посредством сигнальных молекул, воздействующих на молекулы рецепторов

Внеклеточные регуляторные вещества – биомолекулярные сигналы:

- нейромедиаторы и нейропептиды
- гормоны
- локальные химические агенты , такие как тканевые гормоны, цитокины, липидные медиаторы
- антигены

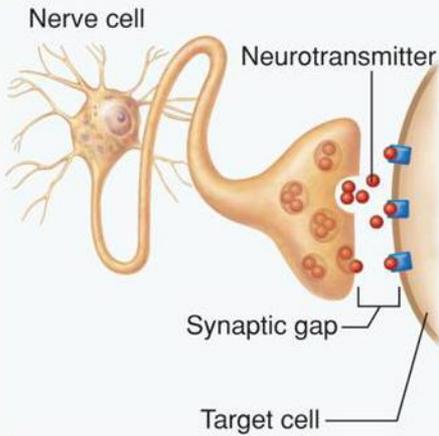
*По химической природе могут быть гидрофильными и гидрофобными.
Связываются с рецепторами клеток-мишеней.*

Рецепторы

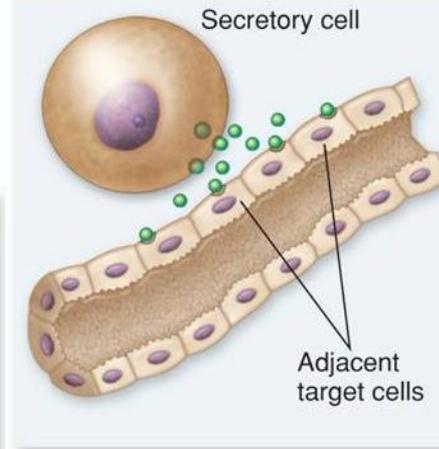
от лат. receptio – получение, прием – **молекулы (обычно – белковые),** расположенные на поверхности клетки, в цитоплазме или ядре, **способные распознавать определенные химические группировки и специфически связывать различные вещества – лиганды**

Стратегии химической сигналикации

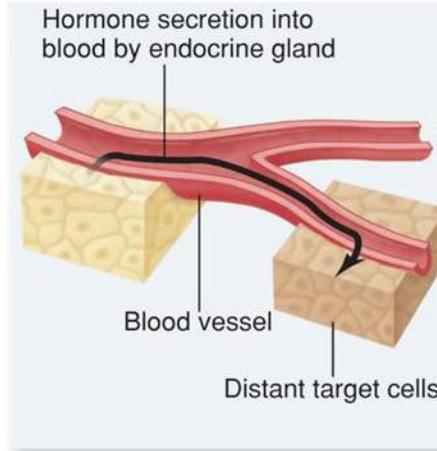
синаптическая



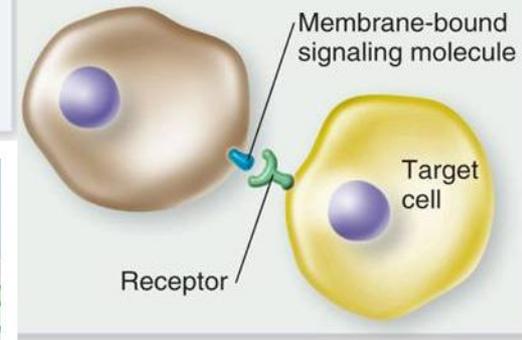
паракринная



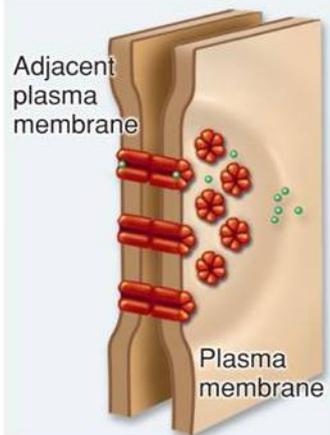
эндокринная



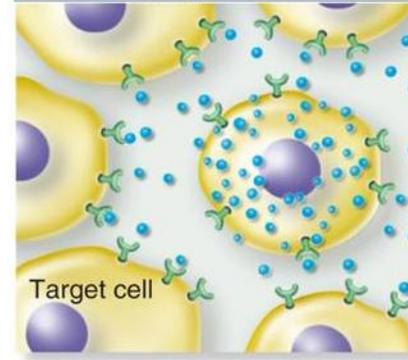
юкстакринная



щелевой контакт



паракринная и аутокринная



Основные этапы передачи сигнала



Рецепторная специфичность

Каждая клетка синтезирует определенный набор рецепторов. Набор рецепторов клетки изменяется в процессе развития и дифференцировки.

Различные клетки по-разному отвечают на одинаковые сигналы.

Ацетилхолин вызывает

- сокращение скелетной мышцы, воздействуя на *n-холинорецепторы*
- расслабление сердечной мышцы, воздействуя на *m-холинорецепторы*

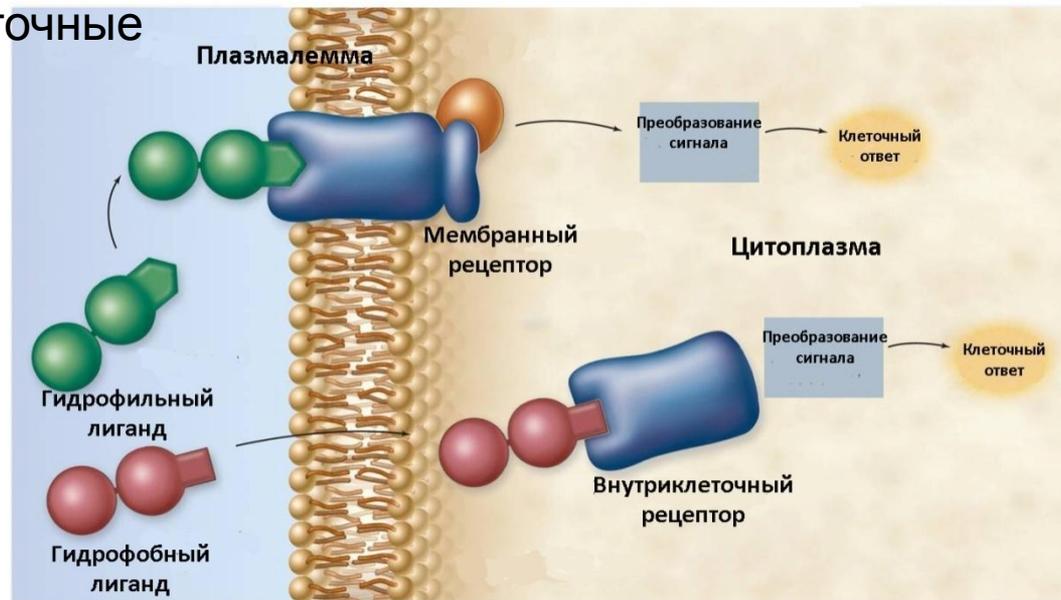
Рецепторная специфичность не абсолютна – существуют природные или искусственно синтезированные вещества, способные связываться с рецепторами биомолекулярных сигналов (агонисты и антагонисты)

Связывание сигнальной молекулы с рецептором и активация рецептора.

Связывание сигнальной молекулы с рецептором вызывает конформационные изменения молекулы рецептора, что приводит к активации эффекторного участка рецептора и запуску цепи событий, приводящих в результате к клеточному ответу.



Многообразие рецепторов: рецепторы мембранные и внутриклеточные



Механизм действия гидрофильных и липофильных сигнальных молекул

Семейство липофильных рецепторов

Лиганды:

- **стероиды**
- **тироксин**
- **ретиноиды**

свободно проникают через плазмалемму в цитозоль и активируют рецепторы в цитозоле и ядре.

рецепторы – активируемые факторы транскрипции. Молекула рецептора имеет область связывания лиганда, центральный домен для взаимодействия с ДНК и домен, который активирует транскрипцию.

вызывают продолжительный ответ

Семейство рецепторов клеточной поверхности

Лиганды:

- гидрофильные сигнальные молекулы (нейромедиаторы – ацетилхолин, норадреналин и т.п., гормоны пептидной природы и др.)
- некоторые липофильные молекулярные сигналы (простагландины)

взаимодействуют с рецепторами на поверхности клетки (интегральными белками плазмалеммы).

вызывают относительно кратковременный ответ

3 основных класса белковых рецепторов клеточной поверхности по механизму передачи сигнала:

1. *каналообразующие*
2. *каталитические*
3. *рецепторы, сопряженные с G-белками*

Механизмы преобразования сигнала в клетке

1. Изменение конформации белков
2. Изменение активности путем фосфорилирования и дефосфорилирования белков
3. Преобразование сигнала с участием G-белков (G-белки – разновидность GTPаз, конформация и активность которых зависят от того, находятся ли они в ГТФ- или ГДФ-связанном состоянии)
4. Образование вторичных посредников (вторичные посредники – малые молекулы и ионы, внутриклеточная концентрация которых повышается в ответ на соединение рецептора с сигнальной молекулой)

Преобразование сигнала часто сопровождается его многократным усилением и приводит к интегративному клеточному ответу, который может включать активацию белков, изменение экспрессии генов, изменение проницаемости мембран, запуск процессов деления, дифференцировки, гибели клеток и другие.

Лекция

Поток энергии.

Молекулярные механизмы

преобразования энергии в клетке.

**ст. преп. Грачева Татьяна
Игоревна**

План лекции

1. Понятие о потоке энергии.
2. Метаболизм. Пластический и энергетический обмены.
3. Этапы энергетического обмена.
4. Фотосинтез. Связь фотосинтеза и клеточного дыхания.

Поток энергии



Поток

Растения в ~~процессе~~ **процессе** фотосинтеза преобразуют солнечную энергию в химическую.

Гетеротрофные организмы потребляют продукты фотосинтеза и расходуют заключенную в них энергию на процессы жизнедеятельности.

На каждом этапе преобразования энергии часть ее рассеивается в виде

Метаболизм – это совокупность пластического и энергетического обменов, связанных с друг другом и внешней средой.

Пластический обмен (анаболизм) – это совокупность реакций биосинтеза (ассимиляции).

Энергетический обмен (катаболизм) – это совокупность реакций расщепления

Этапы энергетического обмена

- 1. Подготовительный**
- 2. Анаэробный
(бескислородный,
гликолиз)**
- 3. Аэробный (кислородный)**

Подготовительный этап

Протекает в

- **пищеварительном тракте человека и животных**
- **лизосомах**

Крупные молекулы расщепляются на мелкие:

крахмал, гликоген → глюкоза

жиры → глицерин + жирные кислоты

белки → аминокислоты

нуклеиновые кислоты → нуклеотиды

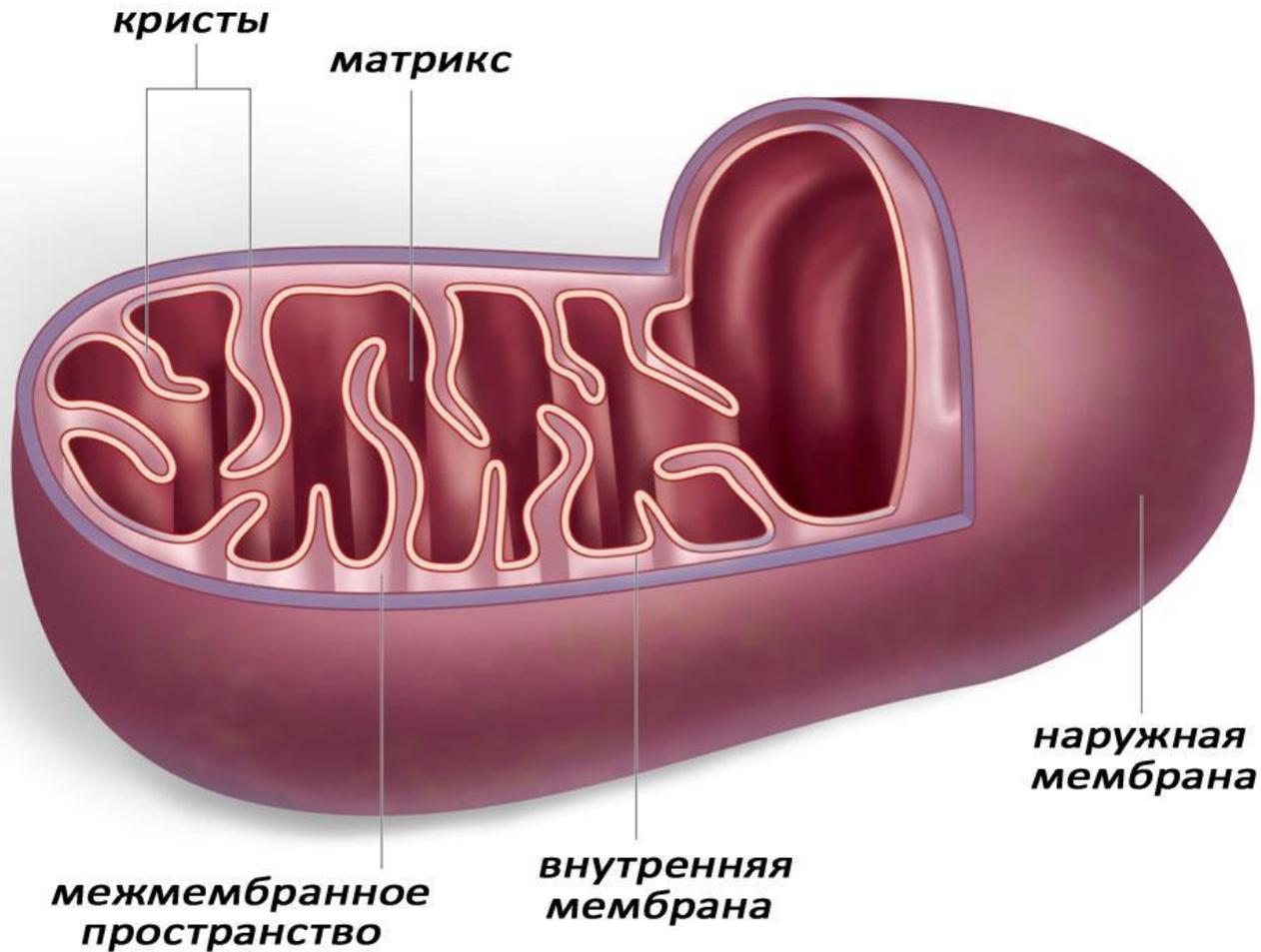
Аэробный

Необходим этап пород.

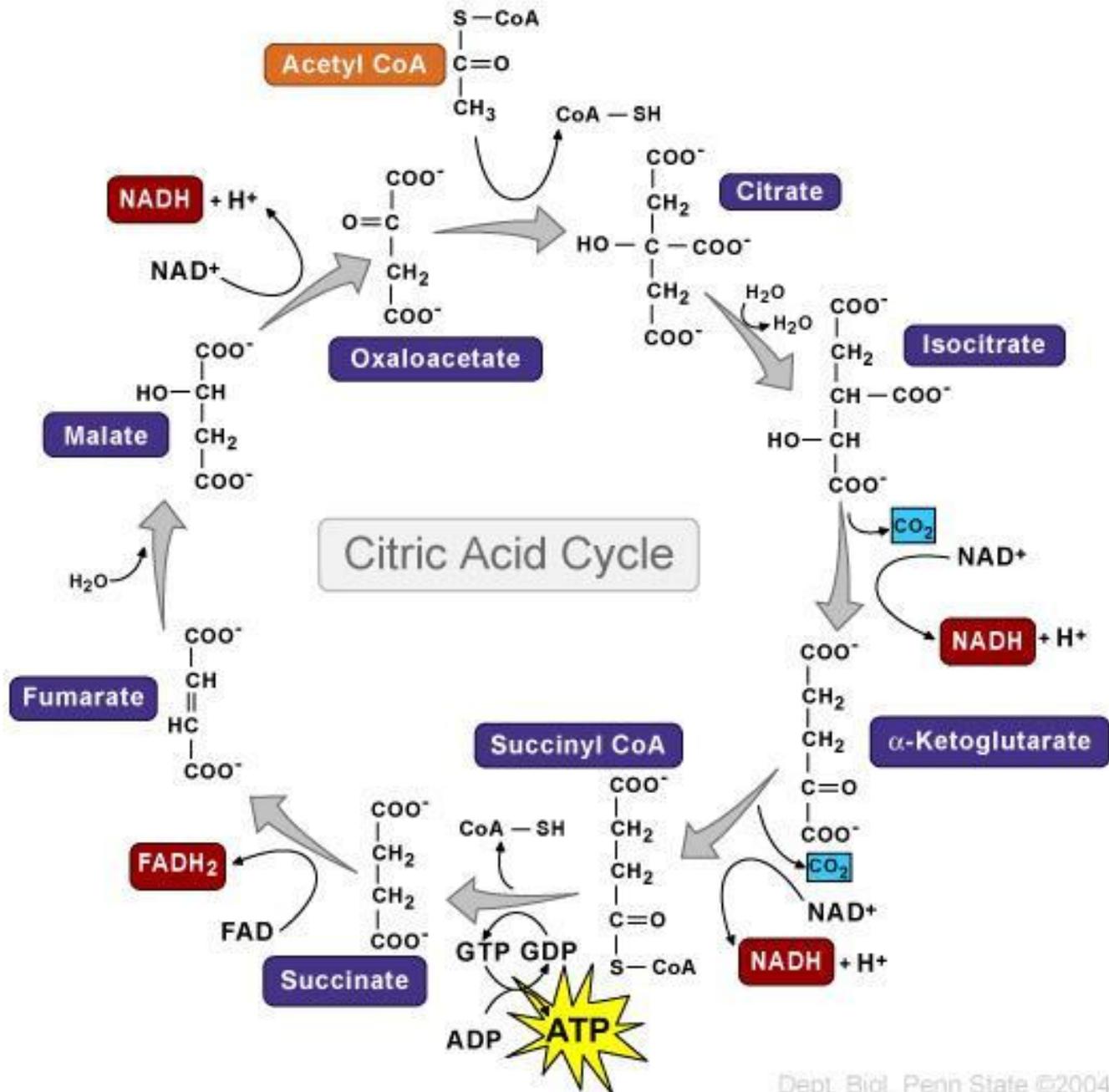
Протекает в митохондриях:

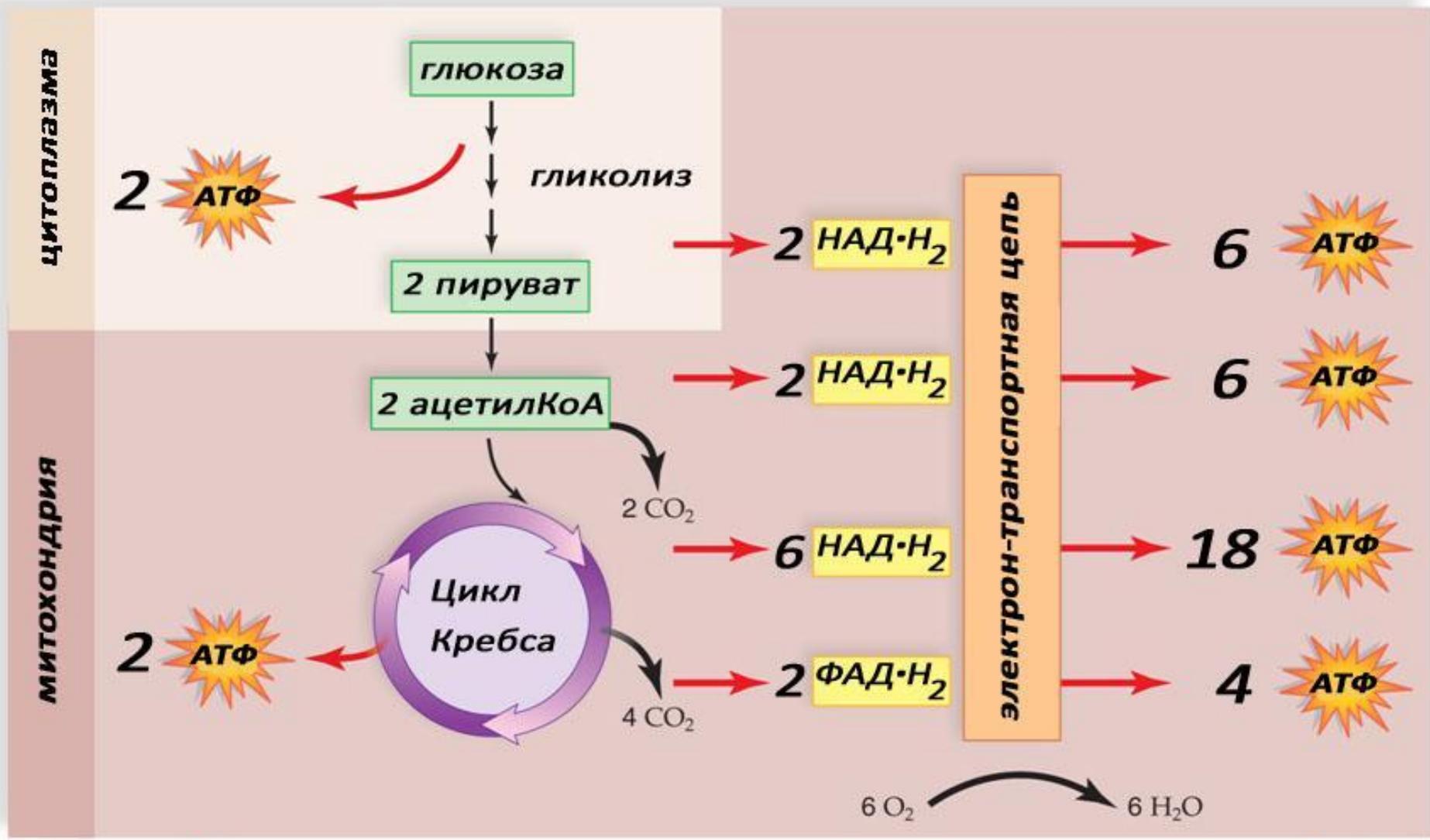
- в матриксе – окисление пирувата и цикл Кребса
 - на внутренней мембране – окислительное фосфорилирование
- Окислительное фосфорилирование - это синтез АТФ из АДФ и Φ_n за счет химической энергии, получаемой из пищи в процессе дыхания.

Строение митохондрии



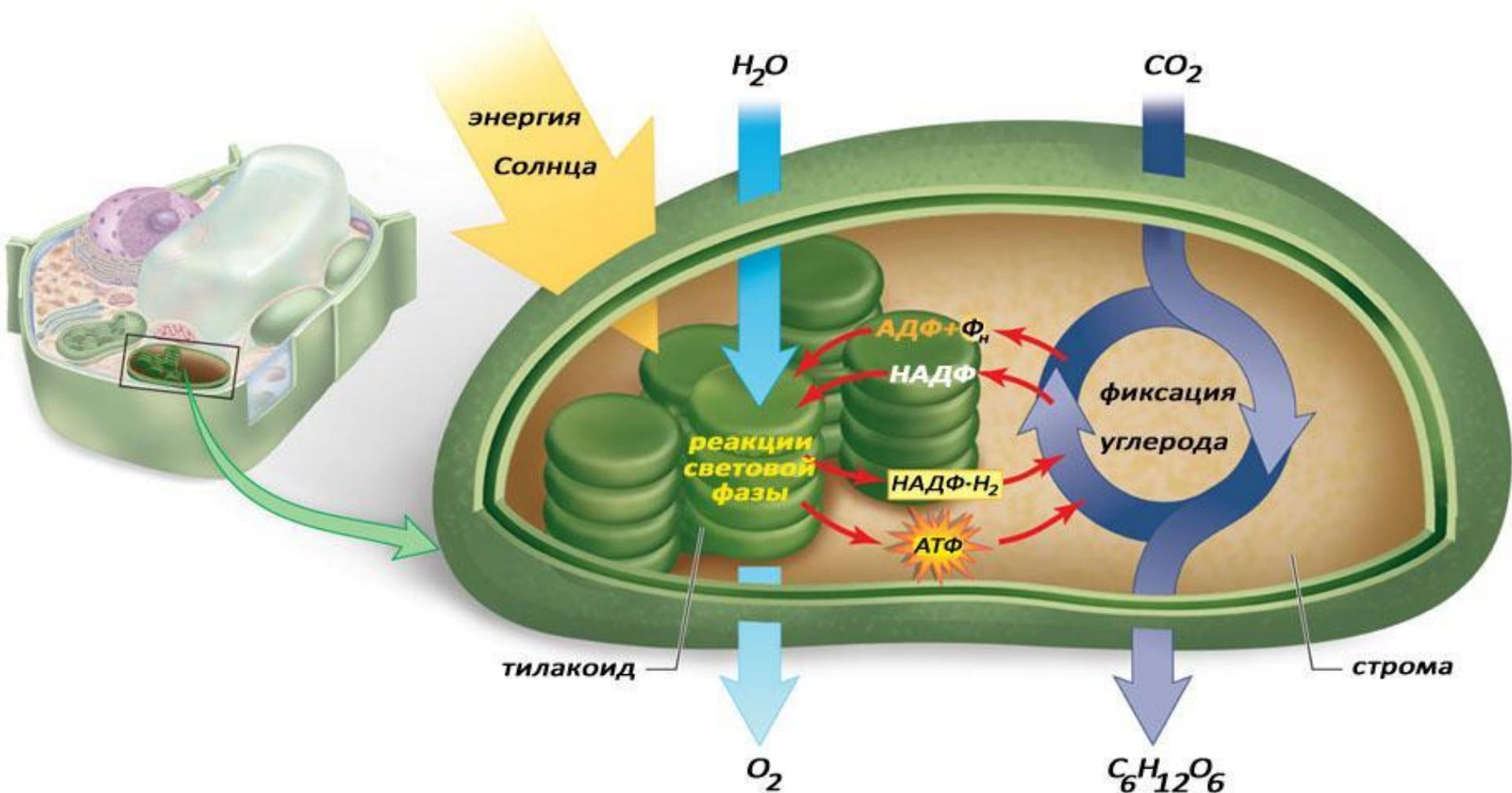
Цикл Кребса (цикл лимонной кислоты)





ФОТОСИНТЕ

3



ФОТОСИНТЕЗ

- **Световая фаза**

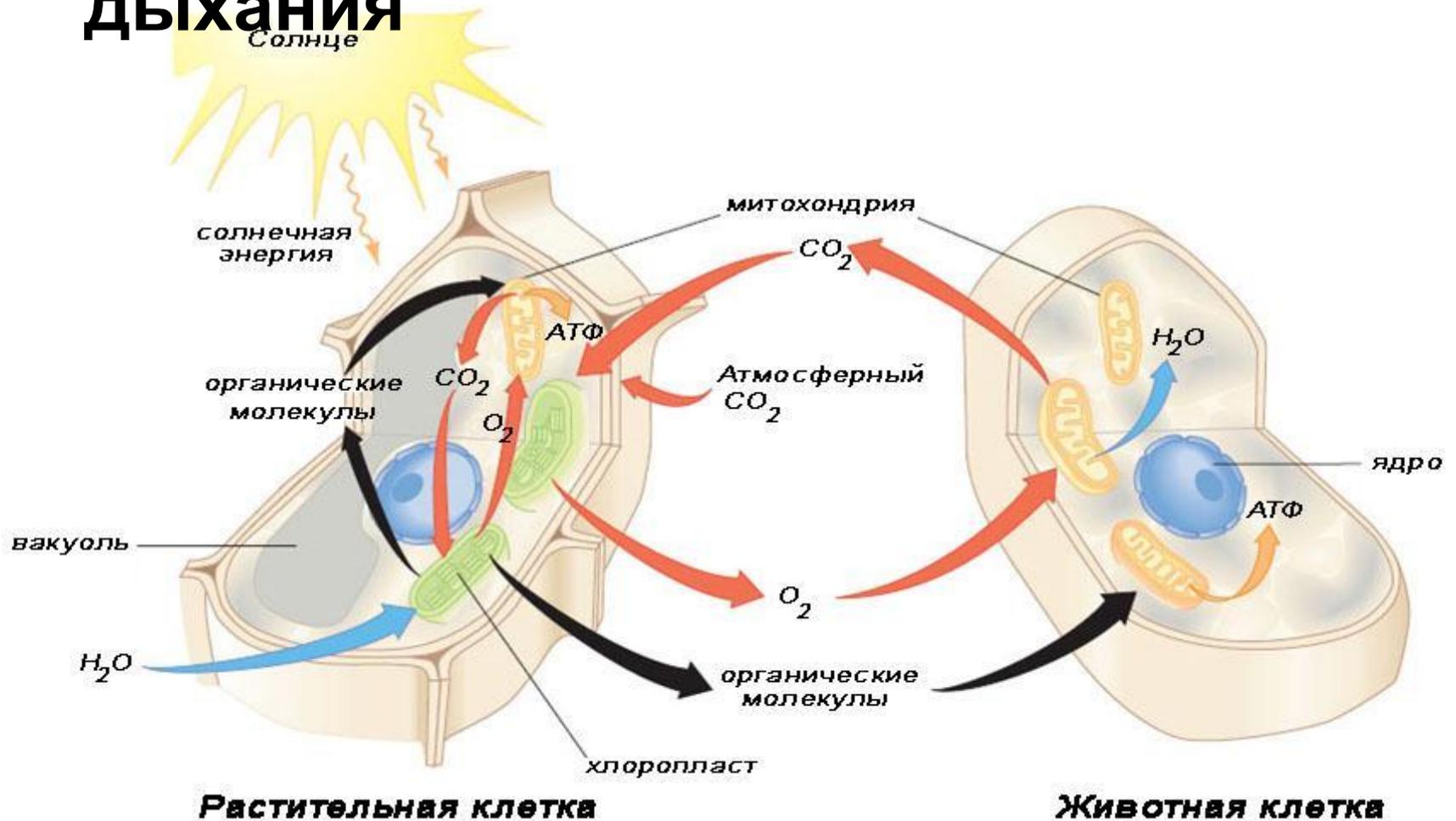
Преобразование энергии Солнца в химическую энергию, которая запасается в виде молекул АТФ и НАДФ·Н₂.

Фотофосфорилирование – синтез АТФ из АДФ и Фн за счет энергии света.

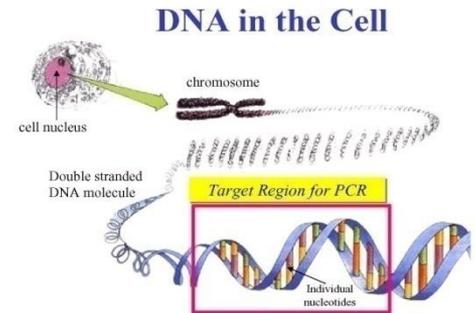
- **Темновая фаза**

Фиксация атмосферного СО₂, синтез органических соединений.

Связь фотосинтеза и клеточного дыхания

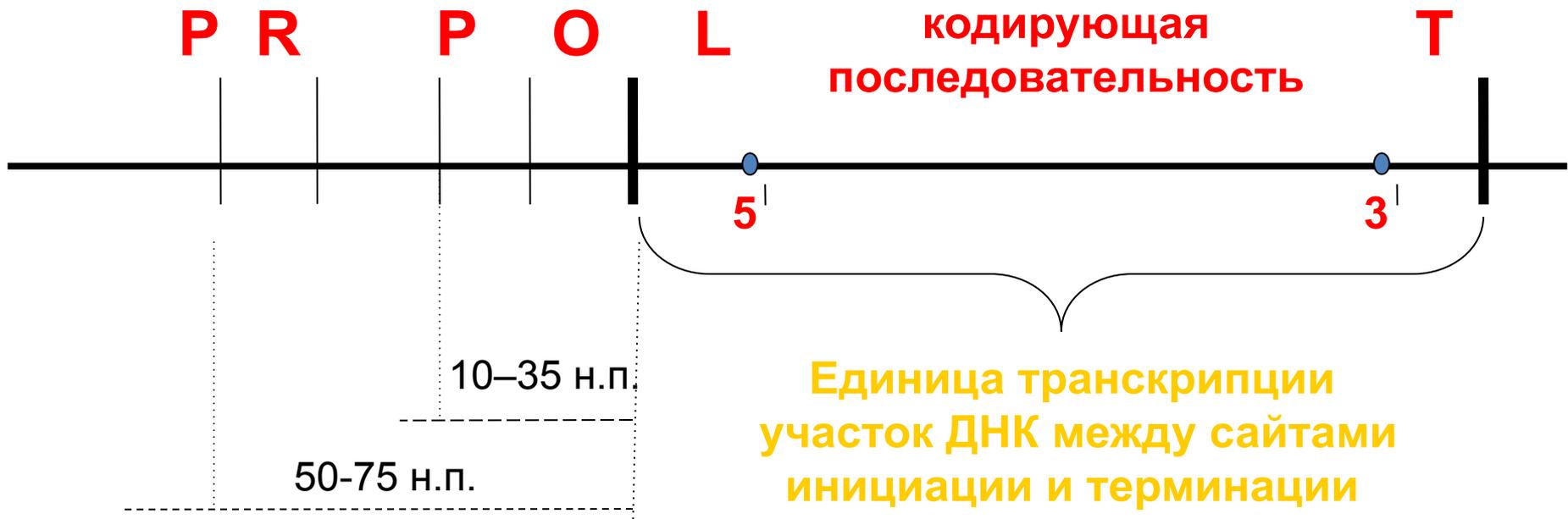


План лекции



- 1. История изучения генов
- 2. Особенности генома прокариот
- 3. Регуляция экспрессии генов у прокариот
- 4. Особенности генома эукариот
- 5. Регуляция экспрессии генов у эукариот

Особенности генома прокариот



P – промоторный участок ДНК
R – регуляторный участок ДНК

O – операторный участок
L – лидер, **T** - трейлер

Особенности генома прокариот

- 1. Ген – экспрессируемая единица генома, включающая единицу транскрипции и регуляторные участки
- 2. Гены прокариот непрерывны
- 3. В процессе транскрипции участвует только один фермент РНК-полимераза

Особенности генома прокариот

- 4. У прокариот 3 вида регуляторных участков ДНК:
 - промоторный для связи с РНК-полимеразой, 10-35 н.п. левее сайта инициации
 - терминаторный отвечает за завершение транскрипции и высвобождение транскрипта
 - операторный сцеплен с промотором (или перекрывается с ним)

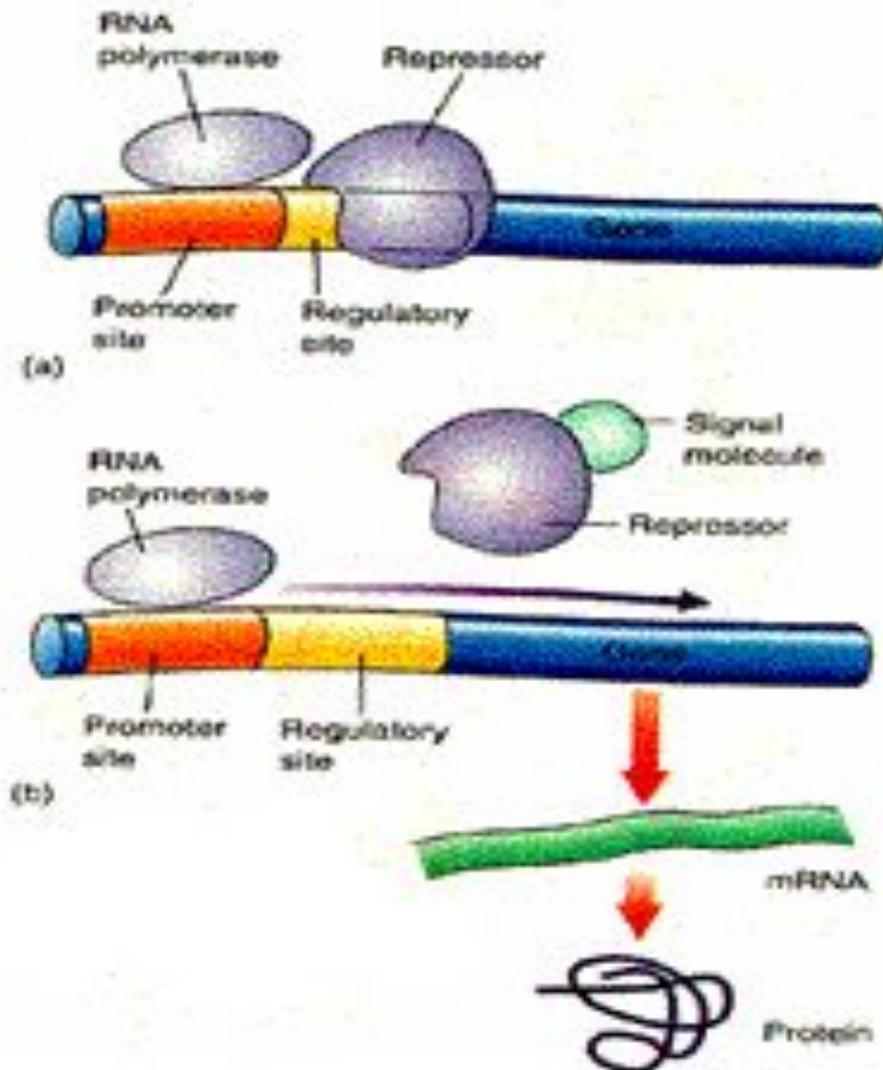
Особенности генома прокариот

- 5. Принцип построения генома единый для всех прокариот
- 6. Регуляция экспрессии генов происходит, главным образом, на этапе начала транскрипции, но может быть и на других этапах экспрессии генов

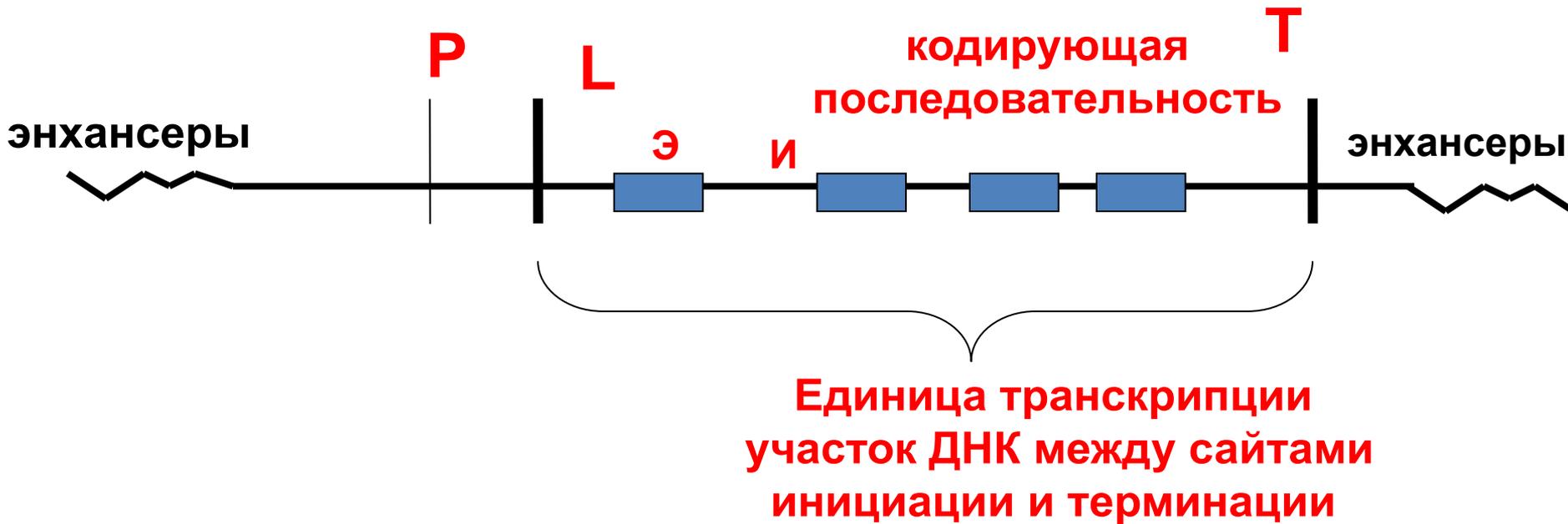
Регуляция экспрессии генов прокариот

- Регуляторные участки – на расстоянии 50-75 н.п. левее сайта инициации (иногда еще дальше) Их продукты регуляторные белки: репрессор при негативной, активатор при позитивной регуляции. Регуляторный белок связывается с операторным участком. При негативной регуляции эта связь помеха для РНК-полимеразы– экспрессии нет. При позитивной регуляции активатор способствует экспрессии генов

Lac – оперон



Особенности генома эукариот



Р – промоторный участок ДНК
Энхансеры – лев. и прав.
регуляторные элементы ДНК

L – лидер - экзоны
T - трейлер - интроны

Особенности генома эукариот

- 1. Ген – экспрессируемая единица генома, включающая единицу транскрипции и регуляторные участки
- 2. Гены прерывистые (информативные участки – экзоны и неинформативные участки - интроны)
- 3. Экспрессию генов обеспечивают три вида РНК – полимеразы I II III

Особенности генома эукариот

- 4. Регуляторные участки обычно расположены левее сайта инициации
 - **промоторный** для связи с РНК-полимеразой, 100 н.п. левее сайта инициации
 - **энхансеры** могут быть за сотни и даже тысячи н.п. левее сайта инициации

Особенности генома эукариот

- 5. Принцип построения генома эукариот – три уровня
 - генный
 - хромосомный
 - геномный
- 6. Регуляция экспрессии генов происходит на всех этапах экспрессии генов

Регуляция экспрессии генов эукариот

Activators

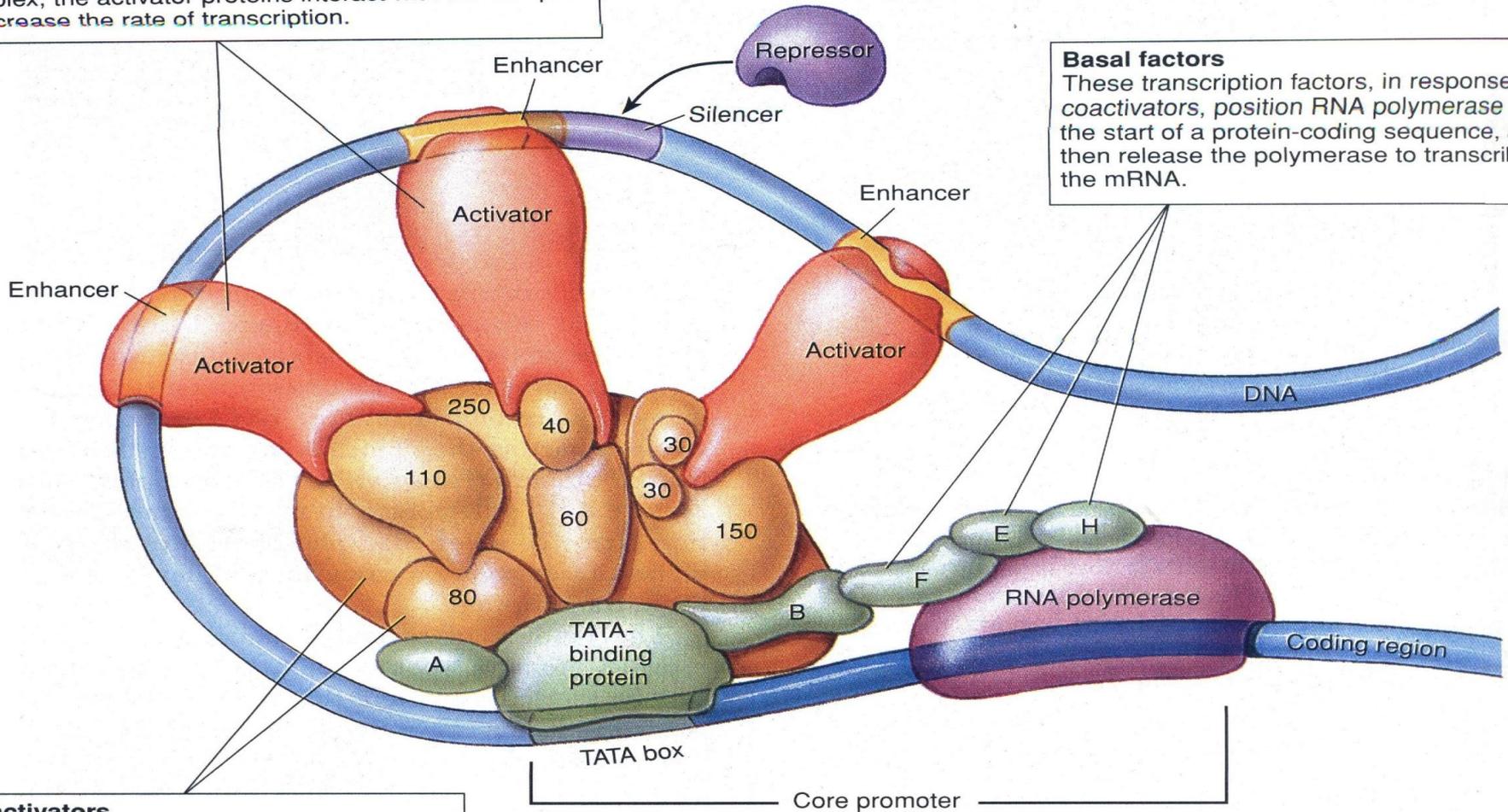
These regulatory proteins bind to DNA at distant sites known as enhancers. When DNA folds so that the enhancer is brought into proximity with the transcription complex, the activator proteins interact with the complex to increase the rate of transcription.

Repressors

These regulatory proteins bind to "silencer" sites on the DNA, preventing the binding of activators to nearby enhancers and so slowing transcription.

Basal factors

These transcription factors, in response to coactivators, position RNA polymerase at the start of a protein-coding sequence, and then release the polymerase to transcribe the mRNA.



Coactivators

These transcription factors transmit signals from activator proteins to the basal factors.

Регуляция экспрессии генов эукариот

- Пример регуляция инициации транскрипции
 - регуляторные белки
 - Тепло, свет, металлы
 - Регуляторные белки – факторы транскрипции БФТ

ТАТА фактор (один из них) – связывается с ДНК в области промотора, чтобы РНК-полимераза II узнала свой промотор; т.о.

ТАТА фактор способствует присоединению РНК-полимеразы II к Р

Другие регуляторные белки БФТ: активаторы и репрессоры

Регуляция экспрессии генов эукариот

Регуляторные последовательности (участки)
ДНК:

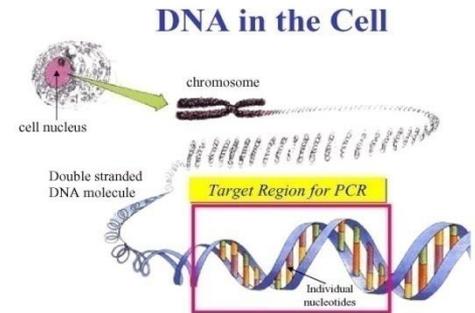
- Промоторы \approx 100 н.п. левее сайта инициации
- Энхансеры от 100 до 20 тыс. н.п. слева, реже справа от сайта инициации. Независимо от расположения стимулируют транскрипцию при связывании с БФТ

Регуляция экспрессии генов эукариот

• Механизм

- Регуляторные белки связываются с промотором и энхансером (активаторы и репрессоры), Р и Э участки ДНК сближаются за счет петли ДНК, суммируется действие регуляторных белков.
- Механизм настолько универсален, что факторы транскрипции из разных источников взаимозаменяемые

План лекции



- 1. Международная программа:
«Геном человека»
- 2. Организация генома человека
- 3. Понятие о геномике и новый взгляд
на эволюцию
- 4. Классификация генов человека по
структуре и функции

Организация генома

человека

- **Ядро** – 95% ДНК Общая протяженность ДНК ядра 1,5 – 2 метра. Разделена на 23 фрагмента
- **Митохондрии** – Около 1000 МТХ в одной клетке. МТХ ДНК не содержит интронов
5% ДНК

Физический размер генома человека
 $3 \cdot 10^9$ нуклеотидных пар. Только 3%-5%
ДНК кодируют белки, 95%-97% ДНК
«отдыхает» («мусорная» или
«эгоистическая» ДНК???)

«Издержки эволюции, плата за совершенство
остальной части генома...» Ф. Крик

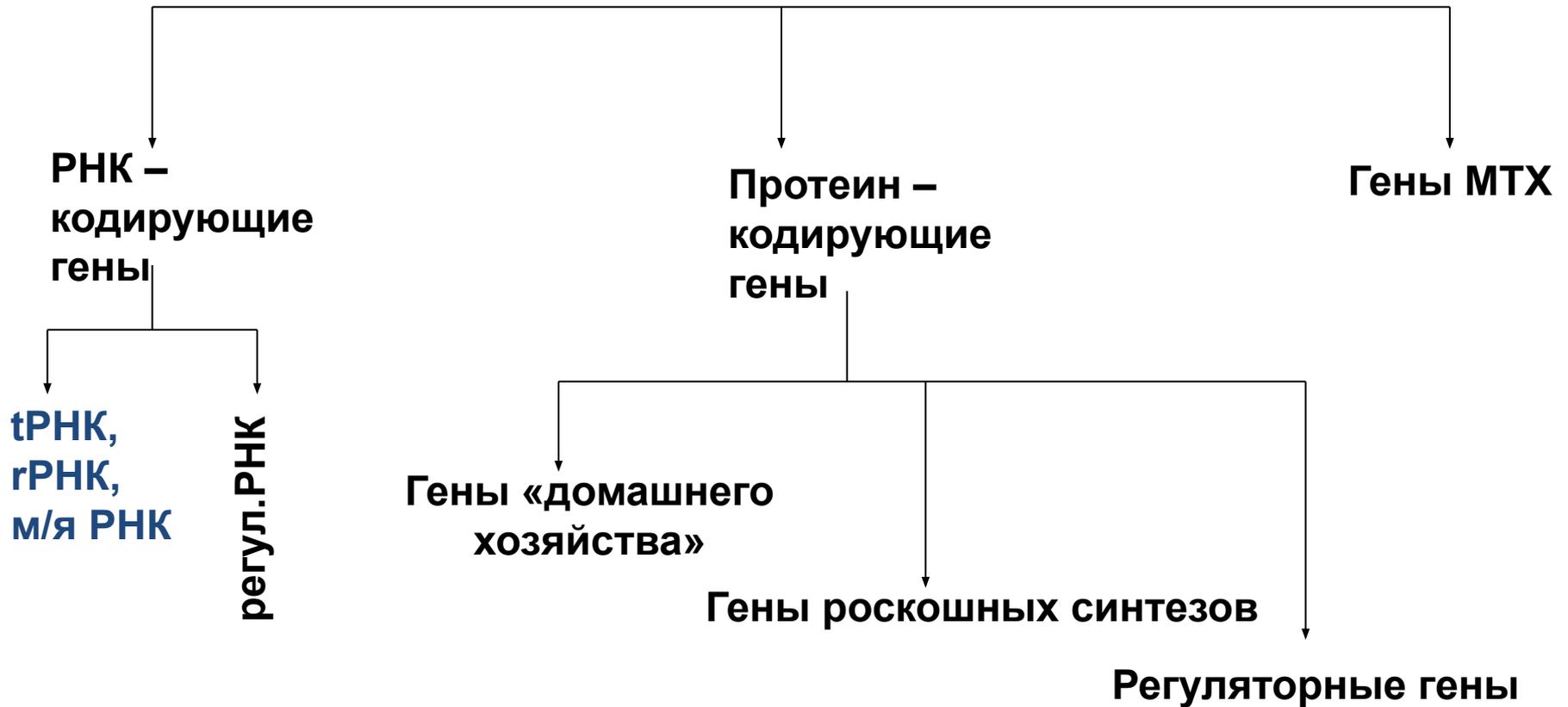
Классификация генов *по структуре*

- Уники один или несколько повторов
информация о структуре
белков. Их мутации наиболее
опасны.
- Умеренные десятки, сотни копий
кодируют rРНК, tРНК, iРНК,
гистонов, гены рибосом,
Alu повторы?

Классификация генов *по структуре*

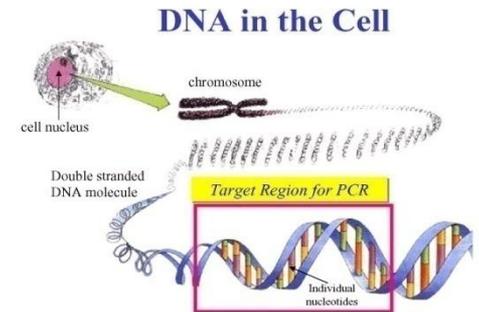
- **Множественные повторы** сотни тысяч, млн. копий отрезков ДНК. Теломерные и центромерные участки хромосом, Alu повторы
- **ПГЭ** подвижные (мобильные) генетические элементы дисперсно разбросаны по геному (эндогенные вирусы)
Это чужеродные геномы вирусов, молекулярные останки вирусов (провирусы), которые когда-то внедрились в геном и там остались

Классификация генов по функции



План лекции

- 1. Генетический полиморфизм и разнообразие геномов человека
- 2. Биохимическая уникальность человека
Гены предрасположенности
- 3. Новый взгляд на эволюцию Homo sapiens
- 4. Мутации и болезни
- 5. Генная диагностика, генетическое тестирование,
генная терапия, клеточная терапия
- 6. О генетически модифицированных продуктах
- 7. Гены и поведение



Разнообразиие геномов человека

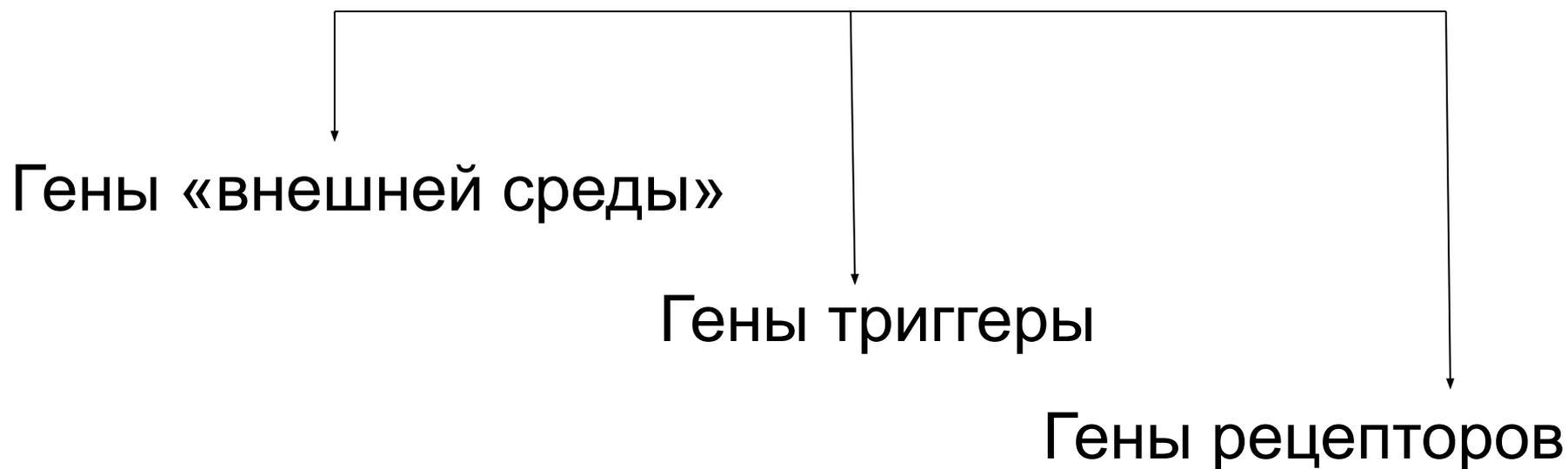
**Каждый геном уникален, но
несовершенен**

Генетическая вариабельность, ограниченная одним видом (*Homo sapiens*), получила название генетического полиморфизма – ГП (разнообразиие геномов в популяции)

ГП – наличие небольших отклонений в нуклеотидной последовательности ДНК, которые совместимы с нормальной функцией генома, но приводят к вариациям в структуре белков и т.о. формируют биохимический индивидуум каждой личности (биохимический

Гены предрасположенности

**Гены предрасположенности
10%-20% всего генома**



Реконструкция происхождения людей по мтДНК



Мутации и болезни

Индуцированные

Возникают под действием мутагенных факторов (физические, химические и биологические)

Классификация



План лекции

- 1. Периоды онтогенеза человека.
Пренатальное развитие
- 2. Метод экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)
- 3. Введение в тератологию.
Классификация тератогенов

Критические периоды

- **Критические периоды в развитии зародыша – это периоды наибольшей ранимости, чувствительности к действию различных повреждающих факторов (мутагенных, тератогенных, канцерогенных). Эти различные понятия во многом перекликаются**

Классификация тератогенов

- Мутагены агенты, вызывающие мутации (ионизирующая радиация, лекарственные препараты и др.)
- Вирусы вирус краснухи (нем. корь), цитомегаловирус, вирус простого герпеса

Классификация тератогенов

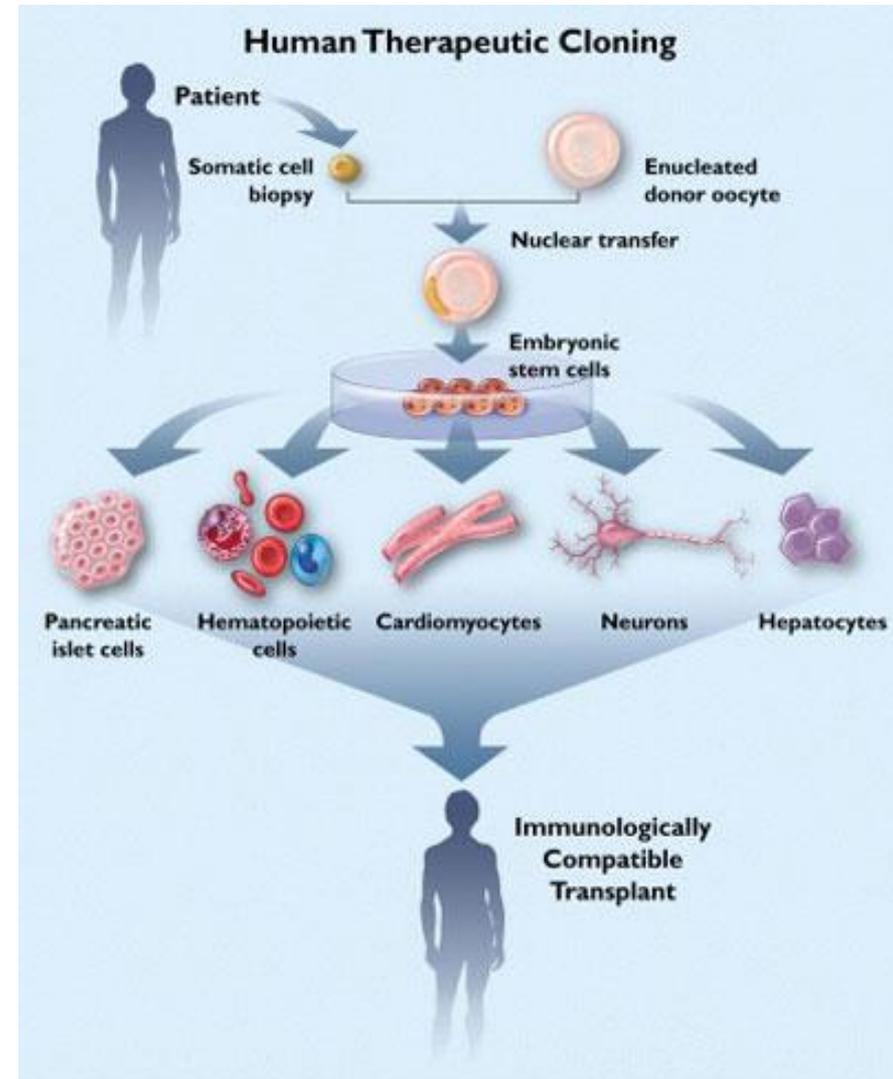
- Микроорганизмы и простейшие бактерии – Treponema
и простейшие Toxoplasma
- Лек.препараты * Veratrum californicum
прир. хим.соед (алкалоиды)
иск.хим. соедин. * хинин, алкоголь
 - * никотин, кофеин
 - * пестициды, орг. в-ва соед. ртуть
 - * ретиноевые к-ты – аналоги вит. А
 - * талидомид
 - * различные токсиканты

План лекции

- 1. Эпигеномная изменчивость.
- 2. Молекулярные механизмы развития зародыша. Метилирование ДНК.
- 3. Закономерности развития зародыша. Понятие о морфогенах и гомеозисных генах (хокс-генах)

Эпигеномная изменчивость.

- Процессы, управляющие развертыванием программы развития в клетках называют **эпигенетическими** (эпигеномная изменчивость)



Молекулярные механизмы развития зародыша. Метилирование ДНК.

- 1. Регуляция экспрессии генов основана на взаимодействии регуляторных участков ДНК с регуляторными белками
- 2. Существует и другой механизм регуляции экспрессии генов

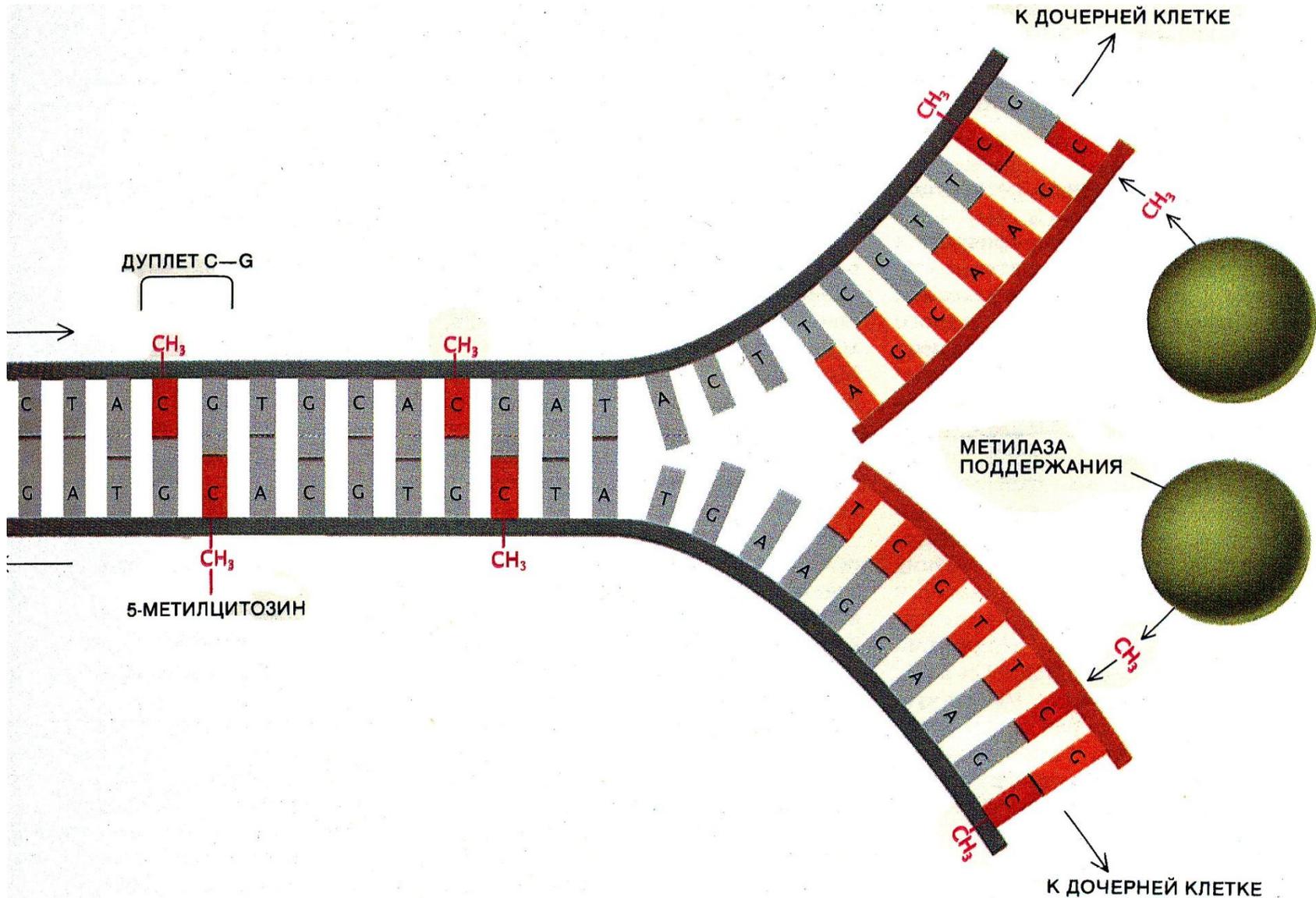
Изменение самого генетического материала → химическая модификация ДНК

Метилирование ДНК.

Метилирование цитозина – важный элемент генной активности (CH_3 - группы присоединяются к С в парах CG)

Установлено, что экспрессия генов позвоночных коррелирует со степенью метилирования цитозина внутри регуляторных участков и вокруг них

Метилирование ДНК.



Закономерности развития зародыша. Понятие о морфогенах и гомеозисных генах (хокс-генах)

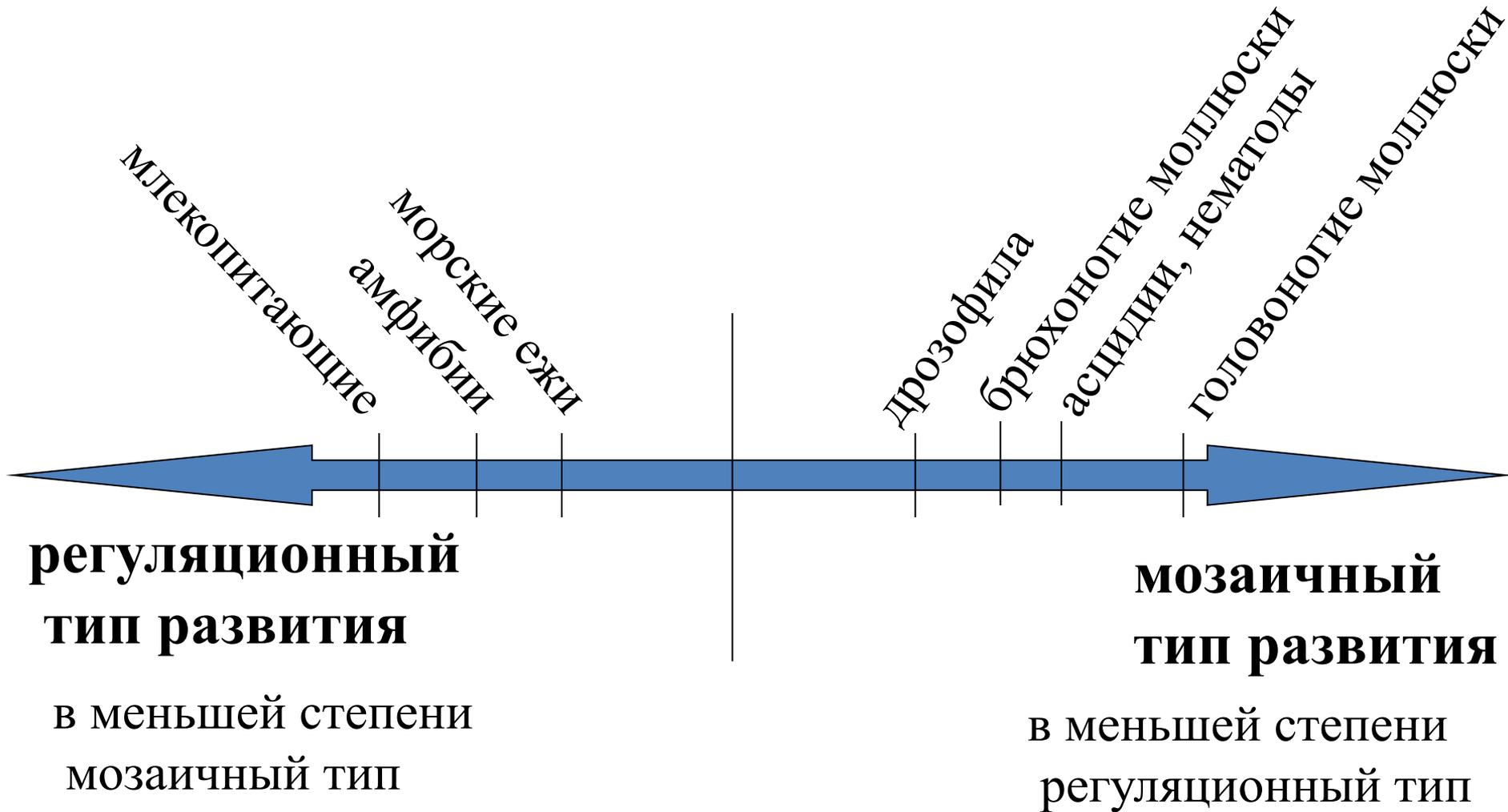
Два способа детерминации эмбриональных клеток



**Гены – морфогены
Мозаичный тип
развития**

**Гомеозисные гены
(хокс-гены)
регуляционный
тип развития**

Закономерности развития зародыша. Понятие о морфогенах и гомеозисных генах (хокс-генах)



План лекции

- 1. Периоды постнатального развития.
- 2. «О любви не говорят, о ней все сказано...?»
- 3. Проблемы старения организма.
(факторы старения, долгожители, преждевременное старение)
- 4. Современные представления о механизмах старения.

Проблемы старения организма.

- Максимальную продолжительность жизни нельзя увеличить, т.к. это признак вида (90-100 лет)
Теоретически (библия) 500-600 лет. По данным специалистов, последующее поколение - 125 – 126 лет
- Средняя продолжительность жизни в благополучных популяциях (США) более 79 лет, острова в Японии около 100 лет, в СПб у ♂ около 56 лет.

Проблемы старения организма.

- Генетический контроль за продолжительностью жизни очевиден (мутация 1 гена, синдром преждевременного старения – прогерия)
Мутации редки за 200 лет описано 100 случаев (24 г. – как у 70-летней, симптомы появились в 6 лет. Старение в 10 раз быстрее, остановить пока невозможно)

Теории старения (механизмы)

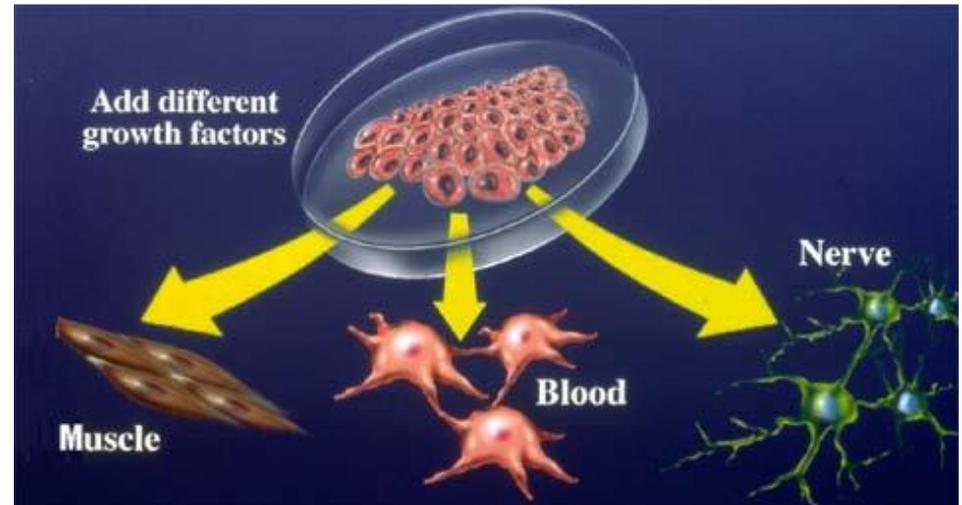
- Свободно-радикальная теория (кол-ва свободных радикалов с возрастом)
- Укорачивание теломер при делении клеток (теломеразная теория)
- Холестериновая теория (накопление холестерина с возрастом)
- Теория Гормезиса (антистарения)

План лекции

- **1. Терапевтическое клонирование**
- **2. Вопросы трансплантации.**

Терапевтическое клонирование и трансплантация
Согласно современным представлениям,
регенерация тканей взрослого организма и их
репарация в случае повреждения осуществляется при
непосредственном участии стволовых клеток.

Стволовые клетки –
это клетки,
обладающие
специфичной
способностью к
самообновлению и
дифференцировке в
специализированные
типы клеток.



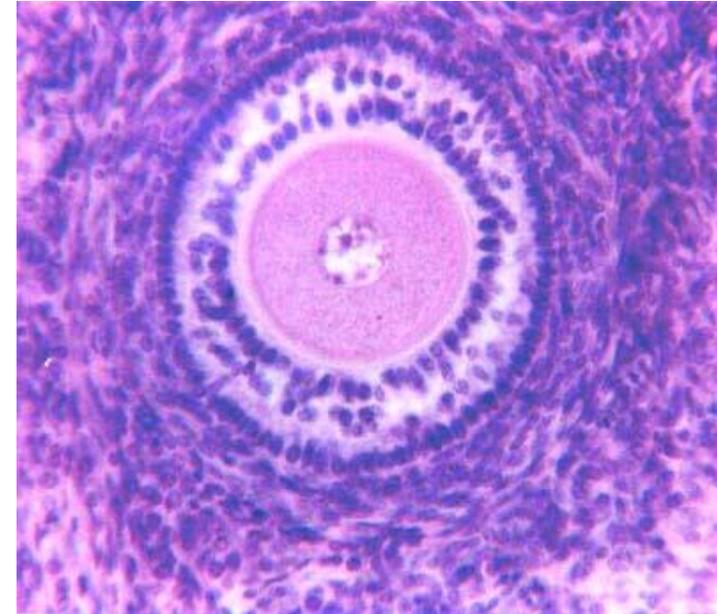
Терапевтическое клонирование и трансплантация

ИСТОЧНИКИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК:

- **Эмбриональные стволовые клетки (бластоциста)**
- **Фетальные стволовые клетки (абортивный материал на 9-12 недели беременности)**
- **Стволовые клетки пуповинной крови**
- **Стволовые клетки взрослого человека (костный мозг, жировая ткань)**

Суть терапевтического клонирования

Обычная соматическая клетка располагается около яйцеклетки, чья ядерная ДНК удалена. Под воздействием электрического импульса они сливаются. Яйцеклетка активизируется. Ооциста перестраивает ДНК соматической клетки и переводит её в зародышевое состояние, после чего происходит деление.



Яйцеклетка

Трансплантология

ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ – (греч. Trans – пере-, через; plantare – сажать, выращивать; -logia - наука) – раздел медицины, изучающий проблемы трансплантации.

Трансплантация – пересадка, приживление и функционирование клеток, тканей, органов или частей тела.

Трансплантология

Органная трансплантация.

- Аутотрансплантация – трансплантат того же пациента.
- Реплантация – пересадка органов и тканей на свое же место (оторванная конечность, скальпированная рана).
- Имплантация – клетки и ткани специально пересаживают в другой участок.
- Аллотрансплантация – пересадка органов и тканей от другого человека (донора) в т.ч. аллопланты.
- Ксенотрансплантация – пересадка органов животных человеку.
- Аллопластическая трансплантация – замена частей тела синтетическими материалами- металл, пластмасса

Лекция

**Классические и современные
методы в генетике человека.
Медико-генетическое
консультирование.**

ст. преп. Грачева Татьяна
Игоревна

План лекции

1. Особенности человека как объекта генетического анализа.
2. Цели и задачи медико-генетического консультирования.
3. Методы пренатальной диагностики наследственных заболеваний.
4. Методы изучения наследственности у человека.

Цели медико-генетического консультирования (МГК)

- **Диагностика**
 - **Лечение**
 - **Профилактика**
- наследственных патологий**

Задачи МГК

- медико-генетическое консультирование семей;
- внедрение современных методов пренатальной диагностики;
- проведение массового скрининга новорожденных на часто встречающиеся наследственные заболевания и избирательного скрининга в группах риска;
- подготовка специалистов по медицинской генетике;
- пропаганда медико-генетических знаний;
- развитие медико-социальной реабилитации семей, имеющих больных детей.

Методы изучения наследственности у человека

- **Клинико-генеалогический**
- **Цитогенетические**
- **Близнецовый**
- **Биохимические**
- **Дерматоглифический**
- **Гибридизации соматических клеток**
- **Популяционно-статистический**
- **Моделирования**

Клинико-генеалогический метод

Суть метода: составление и анализ родословных.

Метод позволяет установить:

- является ли данный признак наследственным;
- тип и характер наследования (доминантный или рецессивный, аутосомный или сцеплен с полом);
- зиготность лиц родословной (гомо- или гетерозиготы);
- пенетрантность гена (частота его проявления);

Цитогенетические методы

- Кариотипирование
- Изучение полового хроматина
- Метод флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH)

Кариотипирование

Суть метода: микроскопическое изучение хромосом человека в норме и патологии.

Метод позволяет:

- изучать нормальную морфологию хромосом и кариотипа в целом;
- определять генетический пол организма;
- диагностировать хромосомные болезни, связанные с изменением числа хромосом или с нарушением их структуры;
- изучать процессы мутагенеза на уровне хромосом и кариотипа.

Определение полового хроматина

Суть метода: микроскопическое изучение полового хроматина в неделящихся клетках.

Метод позволяет:

- определить принадлежность организма к мужскому или женскому полу;
- быстро диагностировать (экспресс-диагностика) хромосомные болезни, вызванные изменением числа половых хромосом

Метод флуоресцентной *in situ* гибридизации (Fluorescence *in situ* hybridization - FISH)

Суть метода: гибридизация изучаемой молекулы ДНК (или ее участка) с ДНК-зондом, меченным флуорофором.

Метод позволяет:

- определять локализацию генов в хромосомах;
- обнаружить хромосомные и геномные мутации в клетках человека;
- выявить хромосомные аномалии при пренатальной диагностике;
- в процессе ЭКО выполнить генетическое тестирование эмбриона еще до переноса его в полость матки и наступления беременности
- изучать ДНК в интерфазных ядрах.

Близнецовый метод

Суть метода: изучение проявления признаков у монозиготных и dizиготных близнецов.

Метод позволяет оценить степень влияния наследственности и среды на развитие какого-либо нормального или патологического признака.

Биохимические методы

Суть методов: количественное определение содержания ферментов и их активности, обнаружение физиологически активных соединений и их метаболитов в биологических жидкостях.

Методы позволяют выявить наследственные дефекты метаболизма, обусловленные генными мутациями.