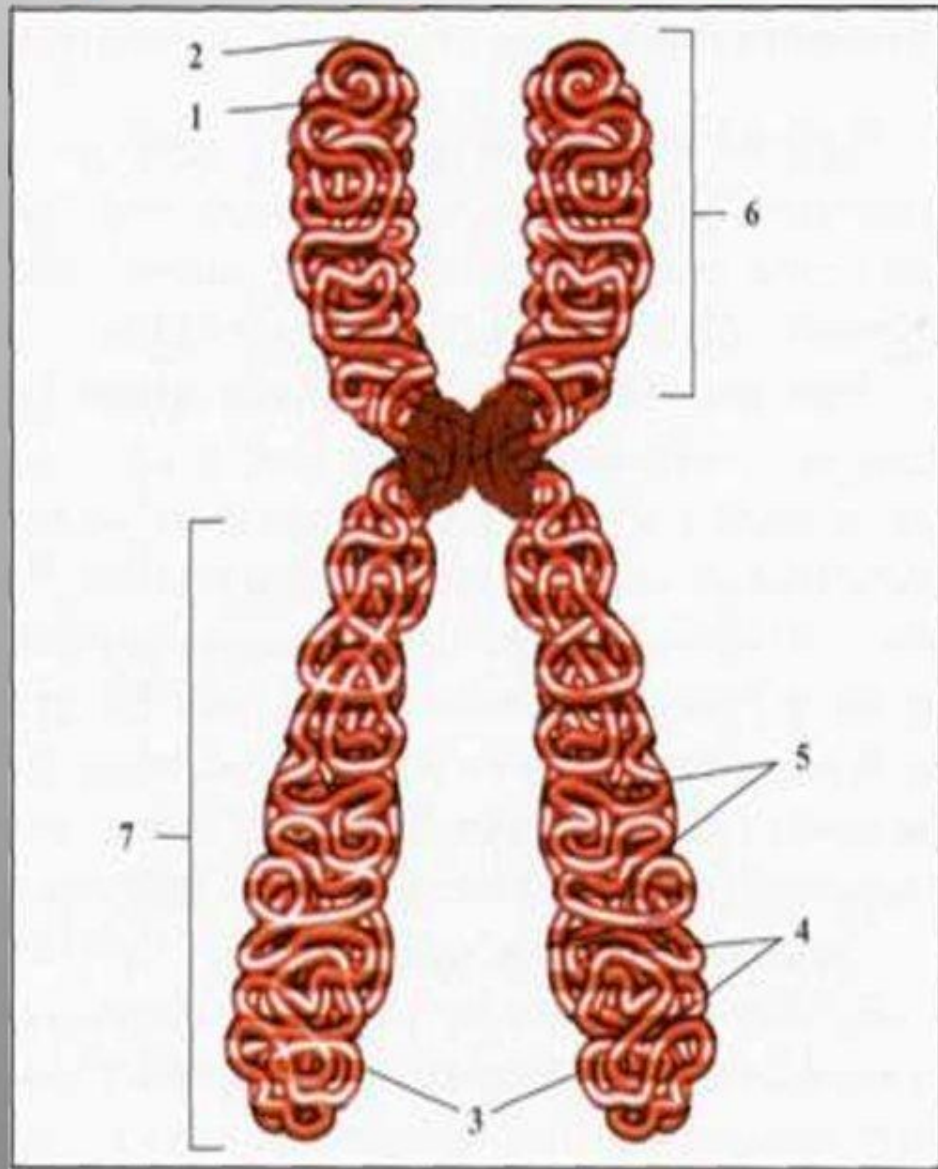


# Геном человека

# Строение метафазной хромосомы



- 1 - центромерный участок хромосомы (указан неверно);
- 2 - теломерный участок;
- 3 - дочерние хроматиды;
- 4 - гетерохроматин;
- 5 - эухроматин;
- 6 - маленькое плечо;
- 7 - большое плечо.

# Геном человека

- ▶ Геном человека, как и геномы других эукариотических организмов, содержит последовательности нуклеотидов, отличающиеся по своей первичной структуре, функциям и размерам. Области, несущие существенную, на наш взгляд, информацию, т. е. занятые генами, кодирующими белки, суммарно составляют **не более 2 %** от общего размера генома. На области, в которых расположены гены, кодирующие различные виды РНК, приходится уже более 20 % генома.
- ▶ Наконец, преобладающие по размеру области генома заняты различными классами повторяющихся последовательностей, породивших самые интригующие вопросы, связанные с их биологической и функциональной значимостью. К тому же эти области содержат значительные количества ДНК явно чужеродного происхождения. Подвижный и очень переменчивый геном человека умудрился сохранить последовательности, которые появились ещё на заре зарождения жизни, а также гены, доставшиеся нам от червей, рыб, земноводных и ящеров. В центральных областях хромосом обнаружены так называемые “архивные материалы” - свидетельства никогда не прерывающегося потока жизни.

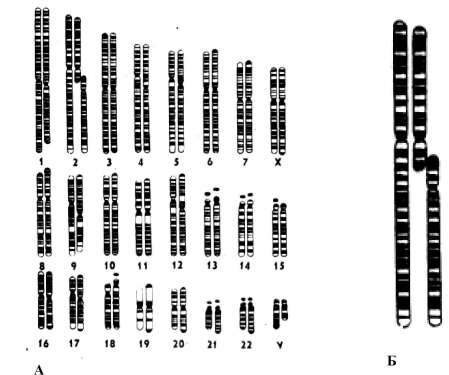
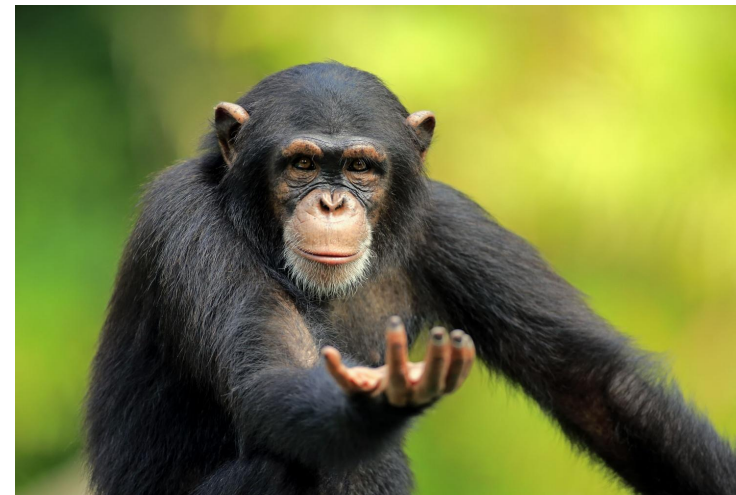
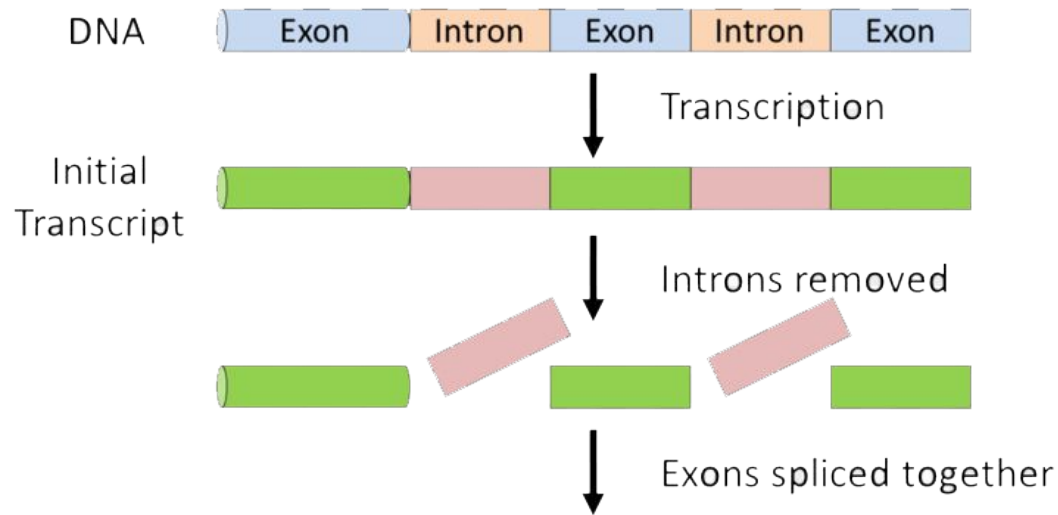


Рис. 20. Сходство хромосомного аппарата человека и шимпанзе. А – комбинированная кариограмма. В каждой паре слева - хромосома человека, справа - шимпанзе. Хромосома человека № 2 «составлена» из двух обезьяньих. Гаплоидный набор человека - 23 хромосомы, шимпанзе - 24. Б – дифференциальное окрашивание хромосомы №2 человека (слева) и двух хромосом обезьяны (справа).

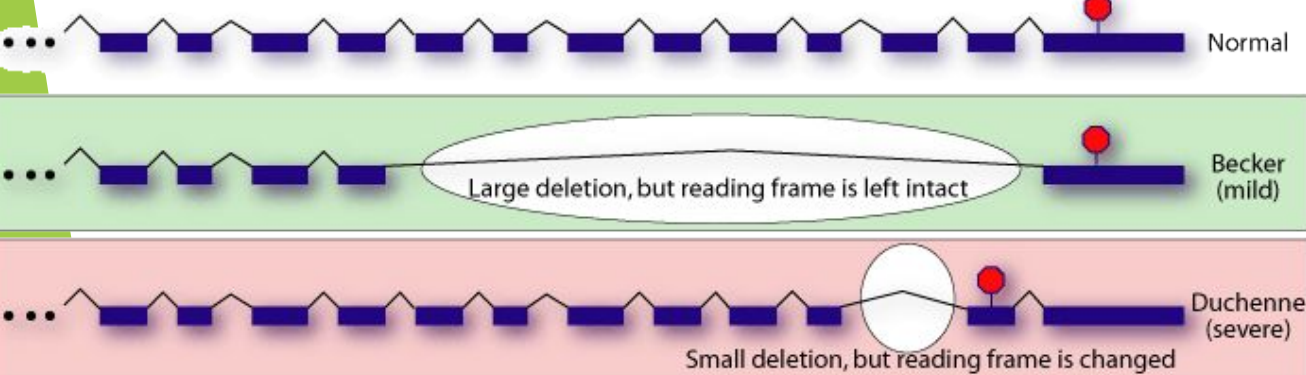
# Общая характеристика генов человека.



Nucleus

Cytoplasm

Dystrophin Gene - 2.6 Mb with 97 exons

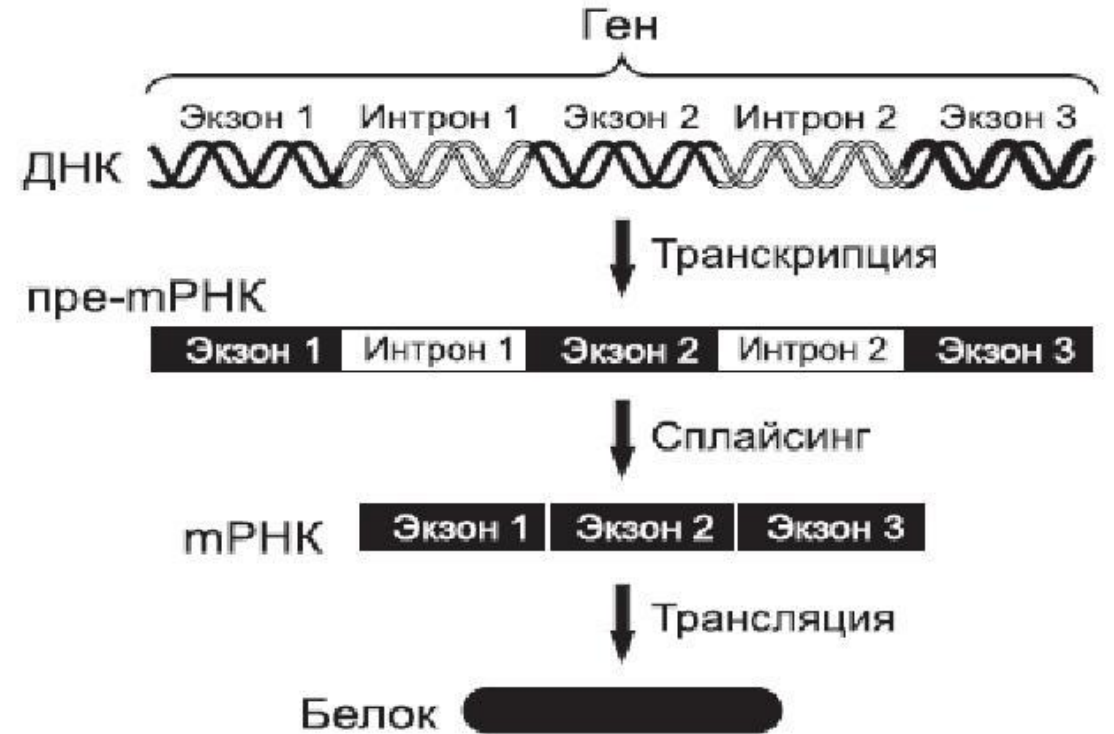


Хорошо известно, что гены эукариотических организмов имеют мозаичное (прерывистое) строение и состоят из кодирующих участков (экзонов), прерываемых транскрибируемыми, но нетранслируемыми (некодирующими) последовательностями - интронами.

Поэтому эукариотические гены описываются как гены с экзонно-интронной организацией структуры. В геноме человека встречаются как небольшие, так и гигантские гены, например, ген мышечного белка дистрофина содержит 2,4 млн. пар оснований. Отсюда, первичные транскрипты, называемые гетерогенными ядерными РНК (гяРНК), списываемые с транскрипционных единиц генов человека, могут значительно варьировать по размеру (чаще от 6 до 200 тыс. нуклеотидов).

В то же время типичный ген человека содержит 28 тыс. пар оснований, из которых на смысловые последовательности приходится только 1350 пар, распределённых по 8 экзонам, кодирующим средний по размеру белок, содержащий 450 аминокислотных остатков.

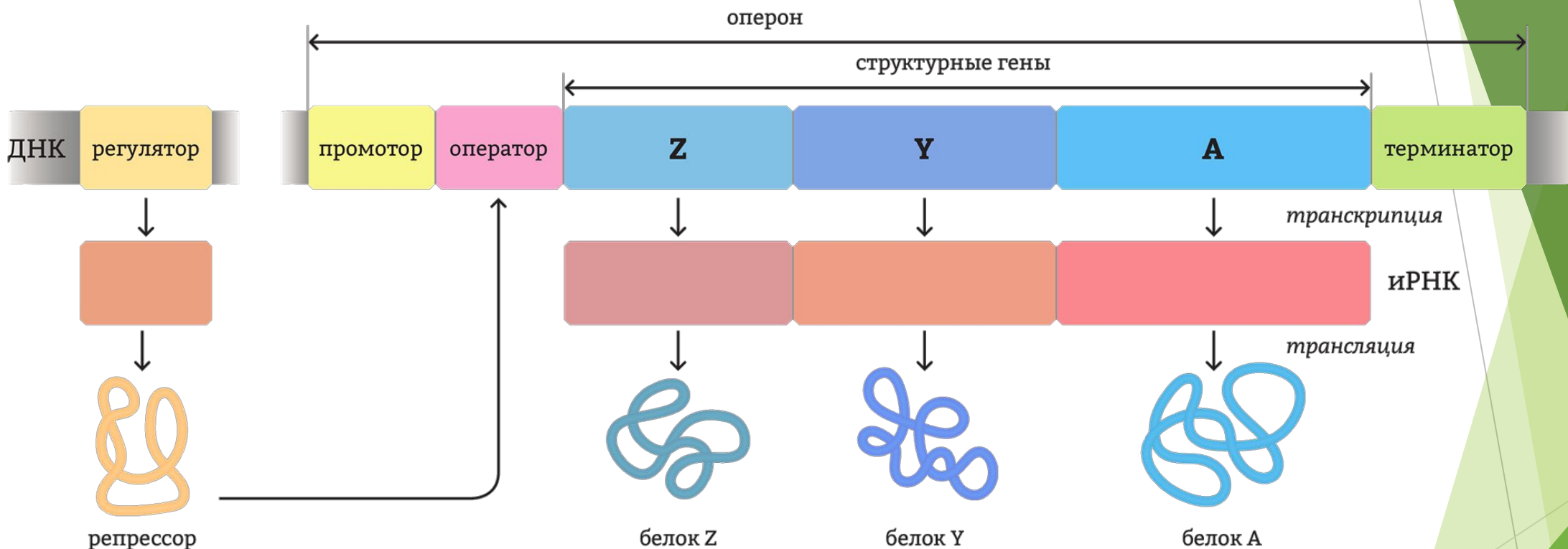
Например, общая длина гена дигидрофолатредуктазы составляет около 30 тыс. пар оснований, а его кодирующая часть содержит 6 тыс. пар и распределена по 6 экзонам. Таким образом, в генах человека преобладают нетранслирующиеся участки, которые при созревании первичных транскриптов обычно удаляются в результате процессинга и сплайсинга, и в цитоплазму попадает только значительно укороченная “зрелая” информационная РНК (иРНК, mRNA). В целом структура и организация генов человека много сложнее, чем генов других эукариотов, к тому же, примерно 35 % генов человека могут транскрибироваться с различных рамок считывания, а 40 % - подвергаться альтернативному сплайсингу, т. е. иной “состыковке” экзонов, отличающейся от их расположения в первичном транскрипте. В результате одна и та же последовательность ДНК может кодировать различные белки.



## Строение генов у прокариот

Общий план строения генов у прокариот и эукариот не отличается – и те, и другие содержат регуляторную область с промотором и оператором, единицу транскрипции с кодирующей и нетранслируемыми последовательностями и терминатор. Однако организация генов у прокариот и эукариот отличается.

Для прокариот характерно объединение нескольких генов в единую функциональную единицу – **оперон**.



В начале и в конце оперона есть единые регуляторные области для нескольких структурных генов. С транскрибируемого участка оперона считывается одна молекула и-РНК, которая содержит несколько кодирующих последовательностей, в каждой из которых есть свой старт- и стоп-кодон. С каждого из таких участков синтезируется один белок. Таким образом, с одной молекулы и-РНК синтезируется несколько молекул белка.

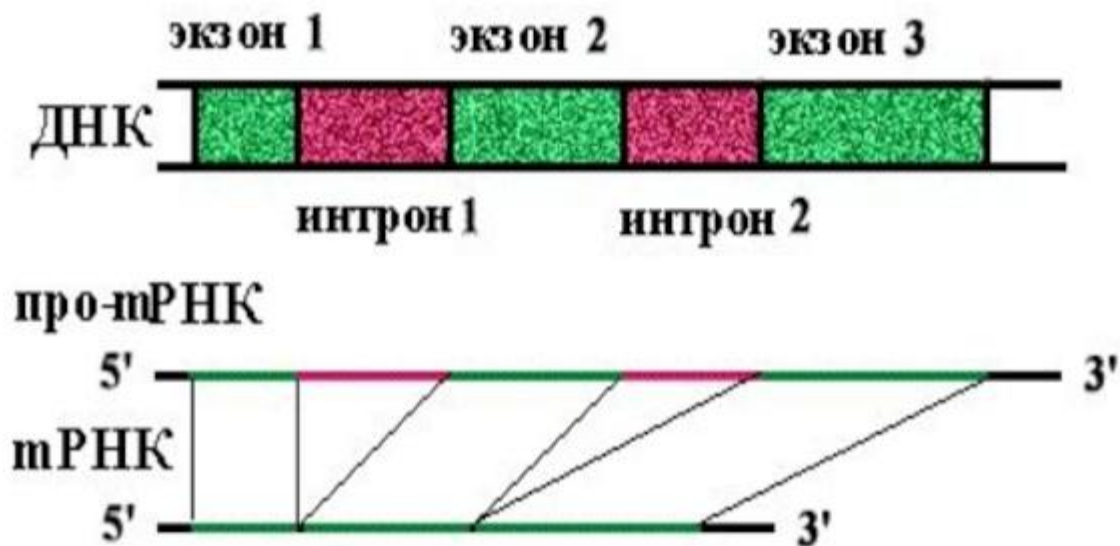
Работу оперона могут регулировать другие гены, которые могут быть заметно удалены от самого оперона – **регуляторы**. Белок, транслируемый с этого гена называется **репрессор**. Он связывается с оператором оперона, регулируя экспрессию сразу всех генов, в нем содержащихся.

## Сплайсинг

**Экзоны** - кодирующие участки генов.

**Интроны** - некодирующие участки генов.

**Сплайсинг** - вырезание копий интронов из пре-мРНК и сшивание копий экзонов с образованием мРНК.



- ▶ Главный вопрос, возникающий при описании любого генома, касается количества содержащихся в нём генов, кодирующих белки. В отношении генома человека ответить на него оказалось довольно трудно.
- ▶ Ещё в процессе секвенирования генома на основе современных представлений о структуре генов, структуре мРНК и доменной организации белков были разработаны компьютерные алгоритмы, с помощью которых идентифицируют белок-кодирующие гены. Оценку их числа проводили также с помощью полномасштабных транскрипционных карт, позволяющих устанавливать число экспрессирующихся генов.
- ▶ Первоначально специалисты Celera Genomics насчитали в геноме человека **39 тыс. генов**, а специалисты Международного консорциума - **32 тыс.**
- ▶ В то же время число точно идентифицированных генов, для которых известны функции их продуктов, по разным оценкам, не превышает **22-26 тыс.** Пока принято считать, что геном человека содержит около **30 тыс. генов**. С эмоциональной точки зрения такое небольшое число генов удивляет и озадачивает, особенно если сравнивать наш геном с геномами других организмов. Некоторые авторы считают, что остаются не идентифицированными очень многие гены, имеющие особую структуру, а также гены с низким уровнем экспрессии, которые могут ускользать от скрининга. В то же время полный протеом человека значительно богаче протеома любого другого организма и содержит не менее 250 тыс. различных белков. Думается, что геном человека, в отличие от геномов других организмов, использует гены каким-то особым способом, с более сложной и экономной функциональной нагрузкой. Отличается геном человека и очень низкой средней плотностью белок-кодирующих генов.
- ▶ Так на миллион нуклеотидных пар у дрожжей приходится примерно **500 генов**, у нематоды - почти **200**, у дрозофилы - **117**, а у человека только **12-15 генов**. Таким образом, только очень малая часть генома человека кодирует белки. Значительно больший объём занимают гены, так и не получившие специального названия, если не считать название “РНКовые гены”, и кодирующие разнообразные не транскрибируемые РНК.



Гены кодируют белки. У нас 20 000 генов.



**Репликация** — удвоение (копирование) молекулы ДНК. При **репликации** молекулы ДНК под действием фермента хеликазы разрываются водородные связи между комплементарными основаниями, и цепи расходятся. На каждой из цепей с участием ДНК-полимеразы по принципу комплементарности собирается новая цепь ДНК из свободных нуклеотидов, содержащихся в клетке.

3 min

Репликация ДНК | самое простое объяснение



Смотреть позже Поделиться

# Реакции матричного синтеза

Синтез полимеров (ДНК, РНК, белков) на матрице ДНК или РНК. В основе лежит комплементарное взаимодействие между нуклеотидами.

**ДНК**

**РНК**

А-Т

А-У

Г-Ц

Г-Ц

Репликация ДНК относится к реакциям матричного синтеза.

ПОКАЗАТЬ ДРУГИЕ ВИДЕО

0:29

3 min

0:08 / 6:36 YouTube

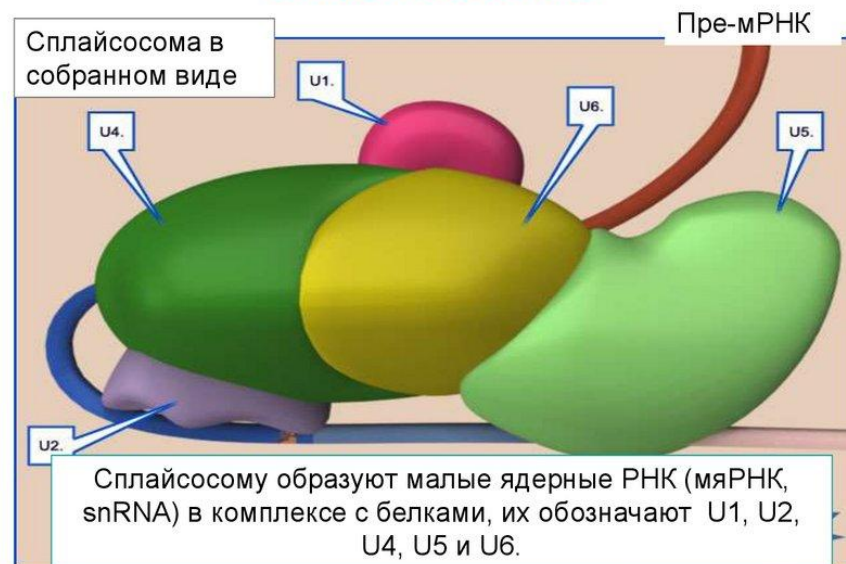
- ▶ **Гены, не кодирующие белки.**
- ▶ Многие тысячи генов в геноме человека транскрибируются, но не транслируются, продуцируя несколько классов специфических по своим функциям РНК. Некоторые из них хорошо изучены, например, гены, кодирующие транспортные РНК (тРНК). В геноме человека идентифицировано 497 генов тРНК. Говорит ли о чём-нибудь эта цифра? Чтобы понять, попробуем сравнить с другими организмами. Так в геноме дрозофилы, размер которого почти в 20 раз меньше генома человека (165 Мб), обнаружено 285 генов тРНК, и здесь просматривается некоторая логика: **проще организм - меньше генов тРНК.**
- ▶ Однако у элегантной нематоды с размером генома 97 Мб таких генов больше, чем у человека (585). Ещё до расшифровки генома человека с помощью методов молекулярной гибридизации было установлено, что он содержит несколько сотен копий генов, кодирующих три основных типа рибосомных РНК (рРНК) - 18S, 5,8S и 28S рРНК, локализованных в ядрышковых организаторах 13, 14, 15, 21 и 22-й хромосом и представляющих собой полицистронные участки. Поэтому рибосомные гены относят к так называемой фракции умеренно повторяющихся последовательностей.

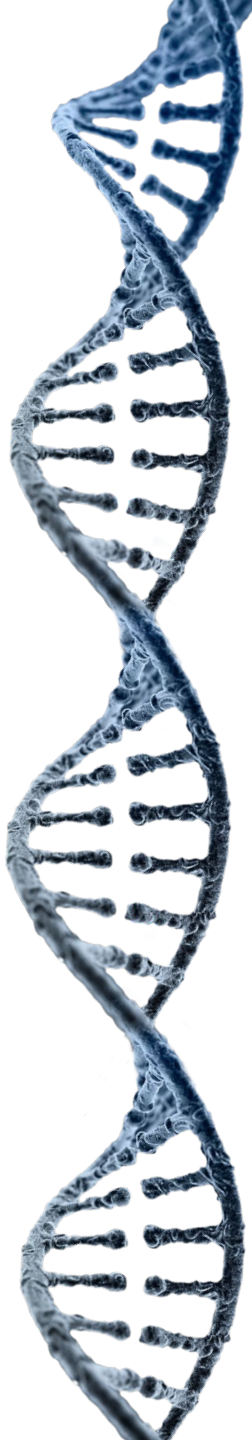
**Рибосомный ген** — это участок молекулы ДНК (фрагмент ядрышка), на котором закодирована информация о **рРНК.**



- ▶ Сравнение количества **рибосомных генов**, приходящихся на гаплоидный набор у различных видов организмов, также показало, что их число никак не коррелирует со степенью сложности организма. Например, у некоторых **высших растений** их на порядок больше, чем у человека или мыши (например, у фасоли **2000**, а у кукурузы **8500**), но особенно много рибосомных генов у амфибий (у амфиумы - 19600).
- ▶ В геноме человека обнаружено **80 генов**, кодирующих малые ядерные РНК (мяРНК), участвующие в образовании сплайсосом и катализирующие процесс созревания множества различных гяРНК.

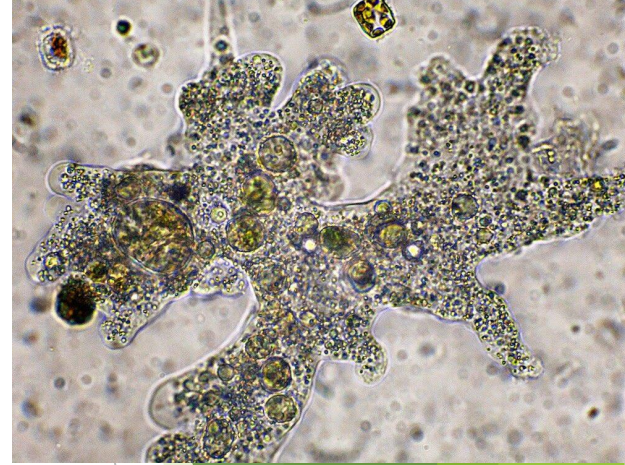
Сплайсинг – вырезание интронов и сшивание экзонов – осуществляет **сплайсома**





- ▶ В то же время выявлено **97 генов**, кодирующих **малые ядрышковые РНК**, участвующие в процессинге только одной прерибосомной 45S РНК.
- ▶ Идентифицированы **3 гена 7SLРНК**, образующих **SRP-частицы**, узнающие “сигнальные последовательности” в растущей белковой цепи и “заякоривающие” рибосомы, начавшие биосинтез белка, на транслаконах мембран шероховатого ЭПР.
- ▶ Также обнаружен только один ген, кодирующий **теломеразную РНК-матрицу**, входящую в состав теломеразы, и огромное количество псевдогенов, возникших, например, из 7SLРНК и многих других генов.
- ▶ В целом **РНКовые гены** трудно идентифицировать, поскольку они не имеют в своей структуре специфических элементов, подобных полиадениловым последовательностям в мРНК. Наконец, очень многие РНКовые гены малы по своим размерам и функции их ещё неизвестны.
- ▶ Таким образом, только треть генома человека вовлечена в более или менее понятные функции, при этом остаётся большое число последовательностей, не кодирующих ни белки, ни РНК. Некоторые из них, такие как интроны и нетранслируемые фланкирующие (расположенные по обе стороны от гена) последовательности, входят в состав транскрипционных единиц, но удаляются при созревании мРНК. Другие представляют собой сигнальные последовательности, узнаваемые регуляторными и структурными белками (промоторы, сайты начала репликации, сайты компактизации хроматина, участки кинетохоров и т.д.).

- ▶ Прочтение и анализ многих геномов, принадлежащих различным организмам выявил ряд удивительных биологических парадоксов.
- ▶ Оказалось, что не существует никакой корреляции между сложностью организма и количеством ДНК в его клетках **(С-парадокс\*)**.
- ▶ Например, геном амёбы (*Amoeba dubia*) почти в 200 раз больше генома человека. Нет также явной взаимосвязи между сложностью организма и числом присущих ему генов.
- ▶ Из этого формально можно заключить, что человек - это всего полтора червячка\*\*\*. Необычность диапазона колебаний величины С подтверждается фактом существования близкородственных видов, имеющих сходное морфологическое строение, у которых обнаружено 10-кратное (и более) различие в размерах геномов. Это явление характерно для амфибий, насекомых и цветковых растений. Причина явления прояснилась только после того, как было установлено, что геномы эукариот содержат значительное количество повторяющихся последовательностей ДНК.



# Повторяющиеся последовательности в геноме человека.

- ▶ Отличительной особенностью генома человека является наличие в нём огромного числа повторов, предназначение которых ещё не ясно. Они занимают обширные области генома, значительно превосходящие по своим размерам участки, приходящиеся на белковые и РНКовые гены, а, следовательно, зачем-то нужны.
- ▶ **ДНК-повторы долгое время считали неинтересными и рассматривали как своеобразный генетический “мусор”.**
- ▶ Загадочность этой ДНК послужила поводом для появления множества разнообразных эпитетов, коими её награждали обескураженные исследователи. Так **Френсис Крик** называл её паразитической и эгоистической, а другие исследователи - спящей (dormant), молчащей (silence), избыточной (abundant) и “хламовой” или “мусорной” (rubbish) ДНК.
- ▶ Действительно, она способна распространяться в геноме, делать собственные копии и при этом не вносит никакого видимого вклада в фенотип. Одним словом, “мусорная” ДНК внесла пикантную изюминку в процесс осмысления полученных результатов. Только сейчас постепенно становится ясно, что принижение роли повторяющихся последовательностей привело исследователей ко многим ошибочным представлениям. Возникновение большей части повторов связано с процессом обратной транскрипции и геном человека - это “море разлитое” обратно транскрибированной ДНК, в котором плавают редкие островки белок-кодирующих генов. Р

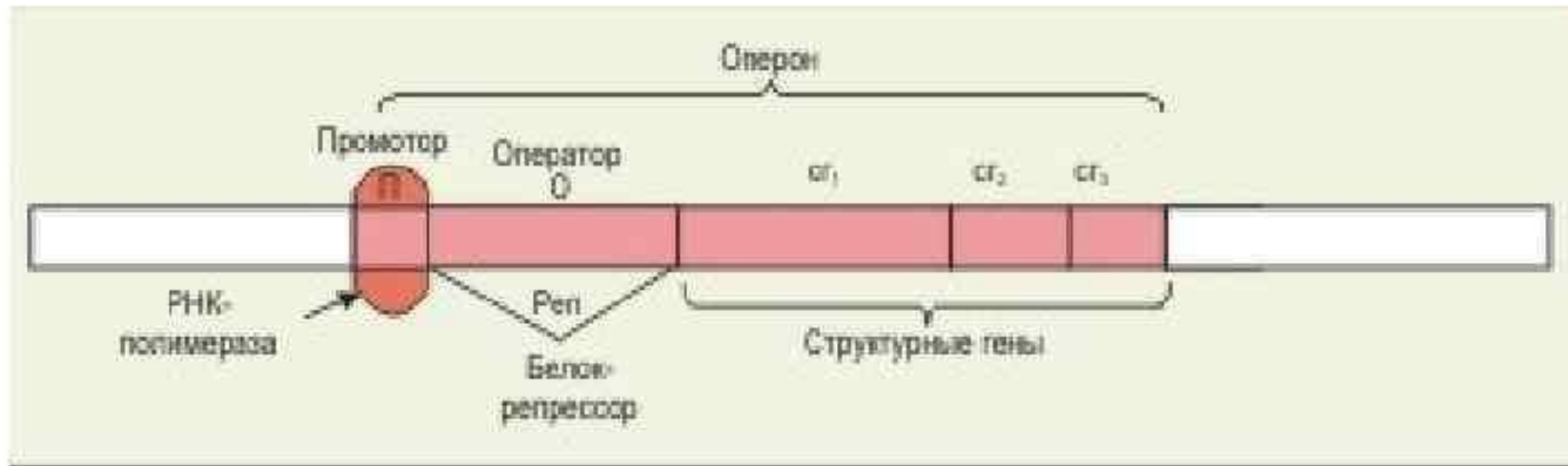
# Различают 5 классов повторов ДНК:

- ▶ 1. Рассеянные по всему геному подвижные генетические элементы, занимающие 45 % генома. Их иногда называют “прыгающими генами”, или мобильными диспергированными генами (МДГ). В свою очередь, они состоят из несколько типов повторов:
  - ▶ а). Длинные рассеянные элементы, содержащие от 5 до 8 тыс. пар нуклеотидов и представленные в геноме тысячами копий. Они обладают всеми атрибутами, характерными для автономных генетических элементов, - содержат **промотор** для РНК-полимеразы II и две открытые рамки считывания для ревертазы и эндонуклеазы.
  - ▶ б). Короткие (100-300 пар нуклеотидов) рассеянные элементы, представленные 1,5 млн. копий. Эти элементы содержат промотор для РНК-полимеразы III. Одно семейство коротких повторов включает в себя так называемые Alu-повторы, представленные почти миллионом копий. Члены семейства не объединены в отдельные тандемные кластеры, а диспергированы по геному, занимая в совокупности 10 % его объёма.
  - ▶ в). Автономные ретропозоны, представляющие собой аналоги ретровирусов, и неавтономные ретровирусоподобные элементы, занимающие вместе 8 % генома. г). Наконец, обычные транспозоны, кодирующие фермент транспозазу. Их подвижность в геноме осуществляется за счёт простого механизма “вырезания-встраивания”.
- ▶ 2. Неактивные копии генов, называемые псевдогенами, возникшие за счёт механизма обратной транскрипции.
- ▶ 3. Простые повторы коротких последовательностей, содержащих от 1 до 13 пар оснований, например (AAT)<sub>n</sub>, получившие название “микросателлитов”, и повторы более длинных элементов (14-500 пар) - “минисателлиты”. Они занимают примерно 3 % генома человека и отличаются ярко выраженным полиморфизмом по длине, что привлекло к ним внимание как к маркерам, пригодным при построении генетических карт. Эта сателлитная ДНК также очень важна в генетике человеческих популяций, манифестирующих выраженные этнические различия в гипервариабельных участках генома\*. Наконец, гипервариабельная ДНК послужила основой для разработки методов “генной дактилоскопии” в криминалистике\*\*.



**Промотор** — последовательность нуклеотидов ДНК, узнаваемая РНК-полимеразой как стартовая площадка для начала специфической, или осмысленной, транскрипции.

**РНК-полимераза** — фермент, осуществляющий синтез молекул РНК. В узком смысле, РНК-полимеразой обычно называют ДНК-зависимые РНК-полимеразы, осуществляющие синтез молекул РНК на матрице ДНК, то есть осуществляющие транскрипцию.



- ▶ 4. Повторы больших и очень больших сегментов ДНК (1-200 тысяч пар), копирующихся из одного района генома в другой и занимающих 5 % его объёма. 5. Тандемные повторы, характерны для центромерных и теломерных районов хромосом. Предназначение этих повторов вроде бы ясно, поскольку с ними связана структурная организация и сохранение целостности хромосом. Теломеры также служат своеобразным счётчиком, ограничивающим число циклов репликации хромосом при делении клеток (правило Хайфлика). С чем связано “сбережение” геномом человека большого количества “мусорной” ДНК и откуда взялись в нём обрывки вирусных геномов и даже бактериальных генов? Анализ геномов эволюционно древних организмов, характеризующихся стазисом, показывает, что эволюция чаще избавляется от “мусора”, а не копит его. Наличие огромного количества обрывков ретровирусных генов в геноме человека, свидетельствует о том, что вся эволюционная история человечества - это история непрерывной борьбы и компромиссов с внутриклеточными паразитами, из которой эволюция извлекла эффективный механизм геномных перестроек. Хорошо известно, что в некоторых случаях вирус не губит клетку, а встраивается в клеточный геном и, таким образом сохраняется. Например, латентная форма вируса герпеса с его специальным “геном молчания” LAT персистирует в нервных клетках большинства людей.

- ▶ А ВИЧ-подобные медленные вирусы (лентивирусы), внедрились в геномы приматов ещё десятки миллионов лет назад, оставаясь “лояльными” к одним видам и смертельно поражая другие. Колыбель человечества Африка - родина экзотических вирусных инфекций с очень высокой степенью летальности. Достаточно вспомнить вирусы I и II групп опасности, такие как Денге, Магбург, Мачупо, Бенин, Ханта, Ласса, Юшин, Сабиа, Эбола, вызывающих тяжёлые геморрагические лихорадки. А если сюда присовокупить сонную болезнь и малярию - абсолютного лидера в “смертельном бизнесе”, то станет ясно, что одной из причин миграционных волн наших далёких предков из Африки был страх. Не с вирусами ли связаны эволюционные механизмы высокой пластичности генома человека? Академик Е. Свердлов предположил, что важную роль в очеловечивании обезьян сыграли именно вирусы. Предполагается, что подвижная (“прыгающая”) ДНК может быть ответственна за инновации в функциональных районах генома, за счёт внезапного встраивания в них больших кусков вирусных последовательностей. Тем самым создаются новые регуляторные элементы и даже новые гены. Мутационный процесс вряд ли может справиться с такой творческой задачей, поскольку мутации, как правило, нарушают функционирование генов. Поэтому трудно представить появление нового гена путём постепенного накопления в нём мутаций. Отсюда следует, что все созидательные мутационные процессы должны протекать в тех районах генома, которые не связаны с важными жизненными функциями, и потому их деятельность до поры до времени остаётся вне “сферы интересов и внимания” дарвиновского отбора. И таких районов в геноме человека очень много, они наш стратегический эволюционный запас, который мы несём не как тяжёлый генетический груз, а как необходимую гарантию видового успеха.