

**Пермский Государственный Медицинский Университет
имени академика Е.А.Вагнера**

Кафедра биологии, экологии и генетики

МАТЕРИАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

**Тема 1. Нуклеиновые кислоты, строение, свойства и
функции ДНК и РНК.**

ПЛАН ЛЕКЦИИ:

- 1. Нуклеиновые кислоты, строение, свойства, функции ДНК.**
- 2. Уровни компактизации ДНК.**
- 3. Репликация ДНК.**
- 4. Репарация ДНК.**
- 5. Строение и функции РНК.**
- 6. Словарь генетического кода.**

1. Нуклеиновые кислоты, строение, свойства и функции ДНК.

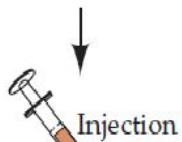
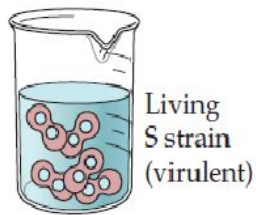
- 1) Открыты нуклеиновые кислоты швейцарским биохимиком **Ф. Мишером** в 1869 году в ядрах клеток гноя и головках сперматозоидов. В 1891г. Немецкий биохимик А.Кассель определил химический состав нуклеиновых кислот и доказал существование 2 видов: ДНК и РНК.


Эксперимент Фредерика Гриффита

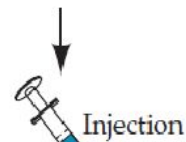
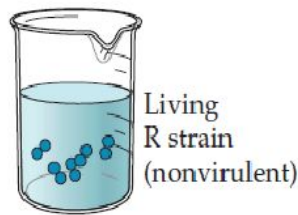
EXPERIMENT

Question: Can the presence of dead bacterial cells genetically transform living bacterial cells?

METHOD

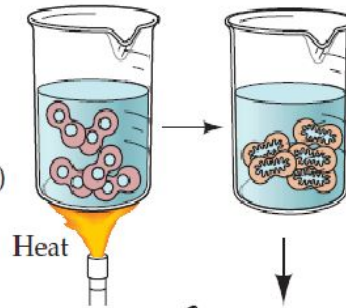


Mouse dies 
Living S strain cells
found in heart



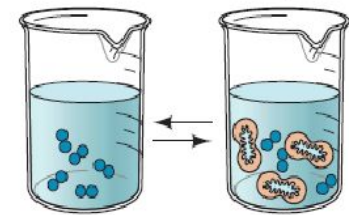
Mouse healthy
No bacterial cells
found in heart


The virulent S strain bacteria are killed by heating.



Mouse healthy
No bacterial cells
found in heart

Dead S strain cells are mixed with living, nonvirulent R strain bacteria.



Mouse dies 
Living S strain cells
found in heart

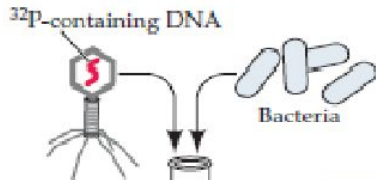
RESULTS

Conclusion: A chemical component from one cell is capable of genetically transforming another cell.

Question: Which component of a bacteriophage—DNA or protein—is the hereditary material that enters a bacterial cell to direct the assembly of new virus particles?

Experiment 1

1a T2 phage are grown in a medium containing ^{32}P (P is an element in DNA but not in proteins).



METHOD

2 The labeled viruses are used to infect bacteria.

3 After a short time, mixing in a blender detaches viruses from bacterial cells.

4 Centrifuging forces the bacterial cells to the bottom of the tube, forming a pellet. Supernatant fluid contains the viruses.

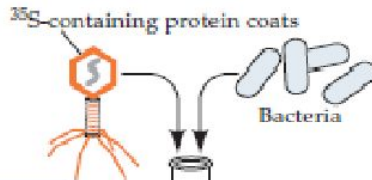
RESULTS

5a Most of the ^{32}P is in the pellet with the bacteria.

Pellet

Experiment 2

1b T2 phage are grown in a medium containing ^{35}S (S is an element in proteins but not in DNA).



2 The labeled viruses are used to infect bacteria.

3 After a short time, mixing in a blender detaches viruses from bacterial cells.

4 Centrifuging forces the bacterial cells to the bottom of the tube, forming a pellet. Supernatant fluid contains the viruses.

5b Most of the ^{35}S is in the supernatant fluid with the viruses.

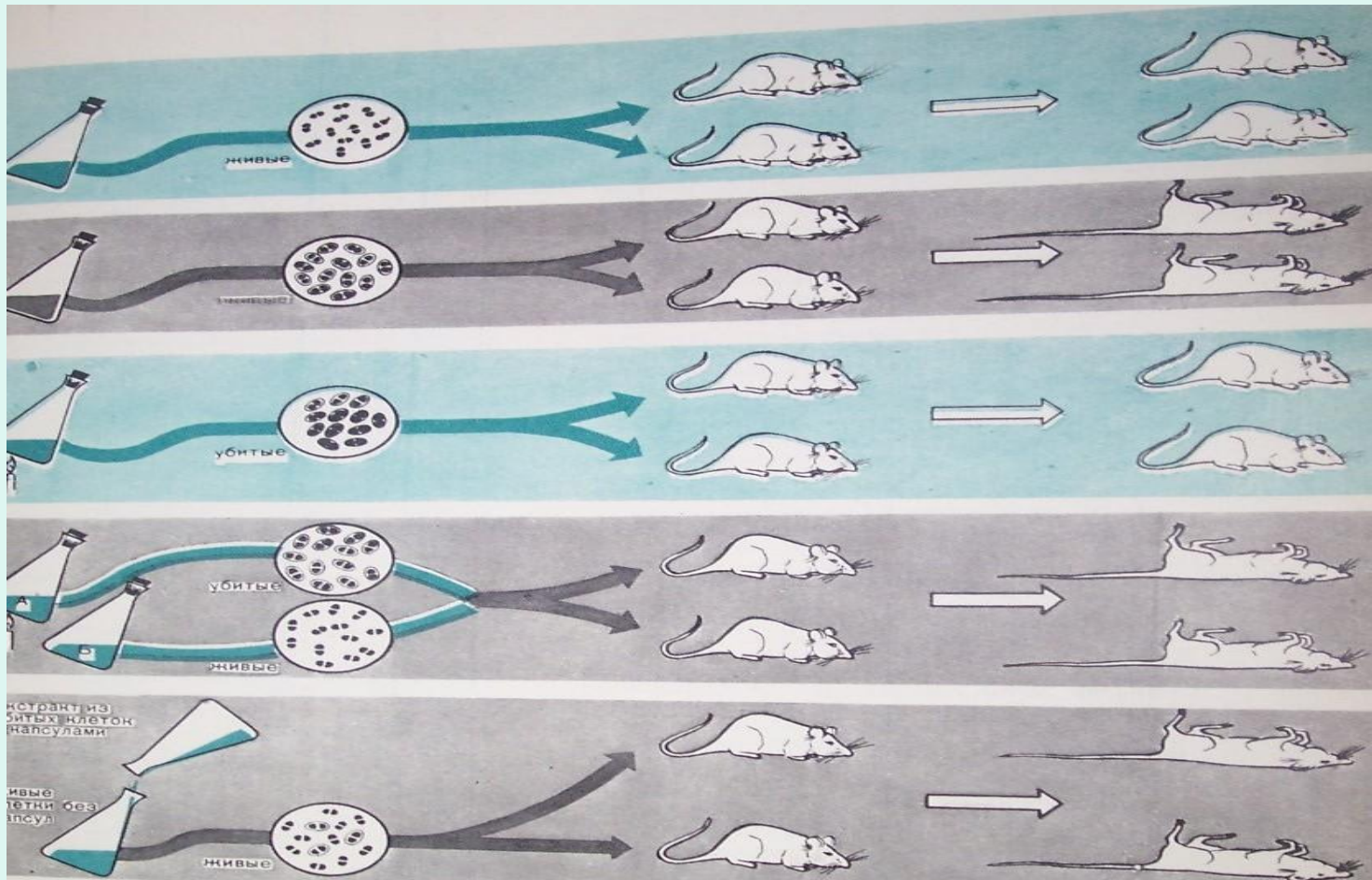
Supernatant fluid

Перенос генетической информации бактериофагами

Conclusion: DNA, not protein, enters bacterial cells and directs the assembly of new viruses.

Доказательство генетической роли ДНК

1928 год. Опыты английского микробиолога **Фредерика ГРИФФИТА**.





Oswald T. Avery

- 2) В 1944 году блестящими опытами американских ученых **ЭЙВЕРИ, МАК-ЛЕОДОМ, МАК-КАРТИ** проведена трансформация бактерий.
- 3) Окончательно этот вопрос был решен в экспериментах на бактериофагах - вирусах бактерий в 1948 году. В опытах с мечеными соединениями было убедительно показано, что **ДНК является носителем генетической информации.**



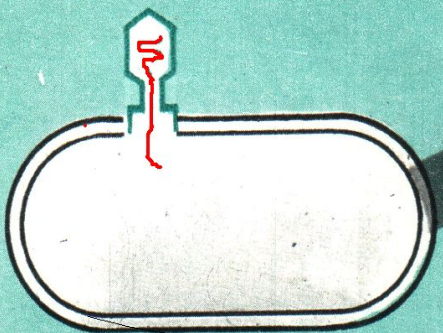
1. Бактериальные вирусы
околожили бактерию



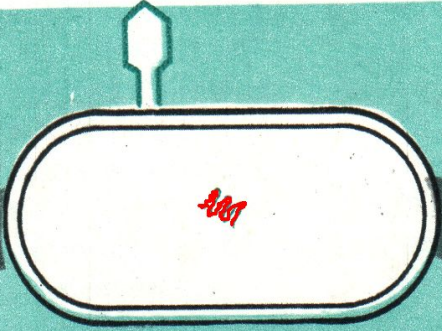
2. Вирус прикрепляется
к клетке



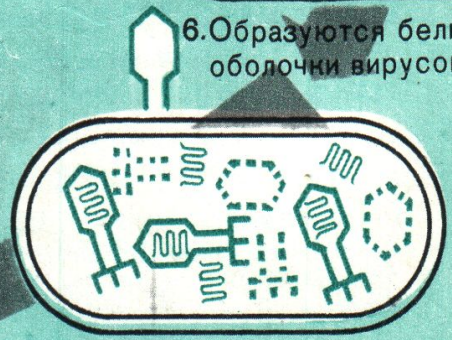
3. В клетку впрыскивается
вирусная ДНК



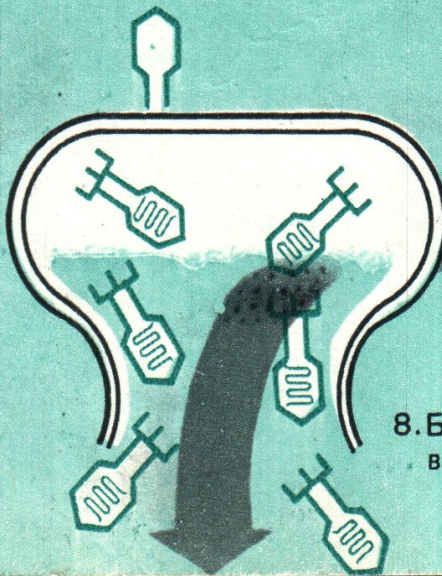
4. Белковая оболочка
остается снаружи



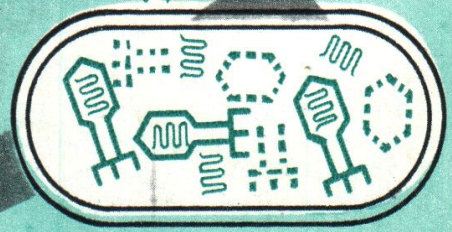
5. Образуются новые
молекулы ДНК



6. Образуются белковые
оболочки вирусов



8. Бактерия лопается,
высвобождая вирусы



7. Образуются вирусные
частицы

Доказательством генетической функции ДНК является:

- 1. Локализация ДНК в хромосомах.**
- 2. Постоянство числа хромосом в клетке одного вида = $2n$.**
- 3. Постоянство количества ДНК в клетках одного вида = $2C$ или $4C$, в зависимости от клеточного цикла.**
- 4. Уменьшенное вдвое количество ДНК в ядрах половых клеток**
- 5. Влияние мутагенов на химическую структуру ДНК.**
- 6. Явление генетической рекомбинации у бактерий при их конъюгации – обмен генетической информацией, часть ДНК из одной клетки переходит в другую.**
- 7. Явление трансдукции – перенос генетического материала от одного штамма бактерий в другой.**
- 8. Инфицирующая функция изолированной нуклеиновой кислоты вирусов.**

Строение нуклеиновых кислот

**Нуклеиновые кислоты – ДНК и РНК
полинуклеотидные цепочки,
мономерами которых являются
нуклеотиды.**

Нуклеотид состоит из:

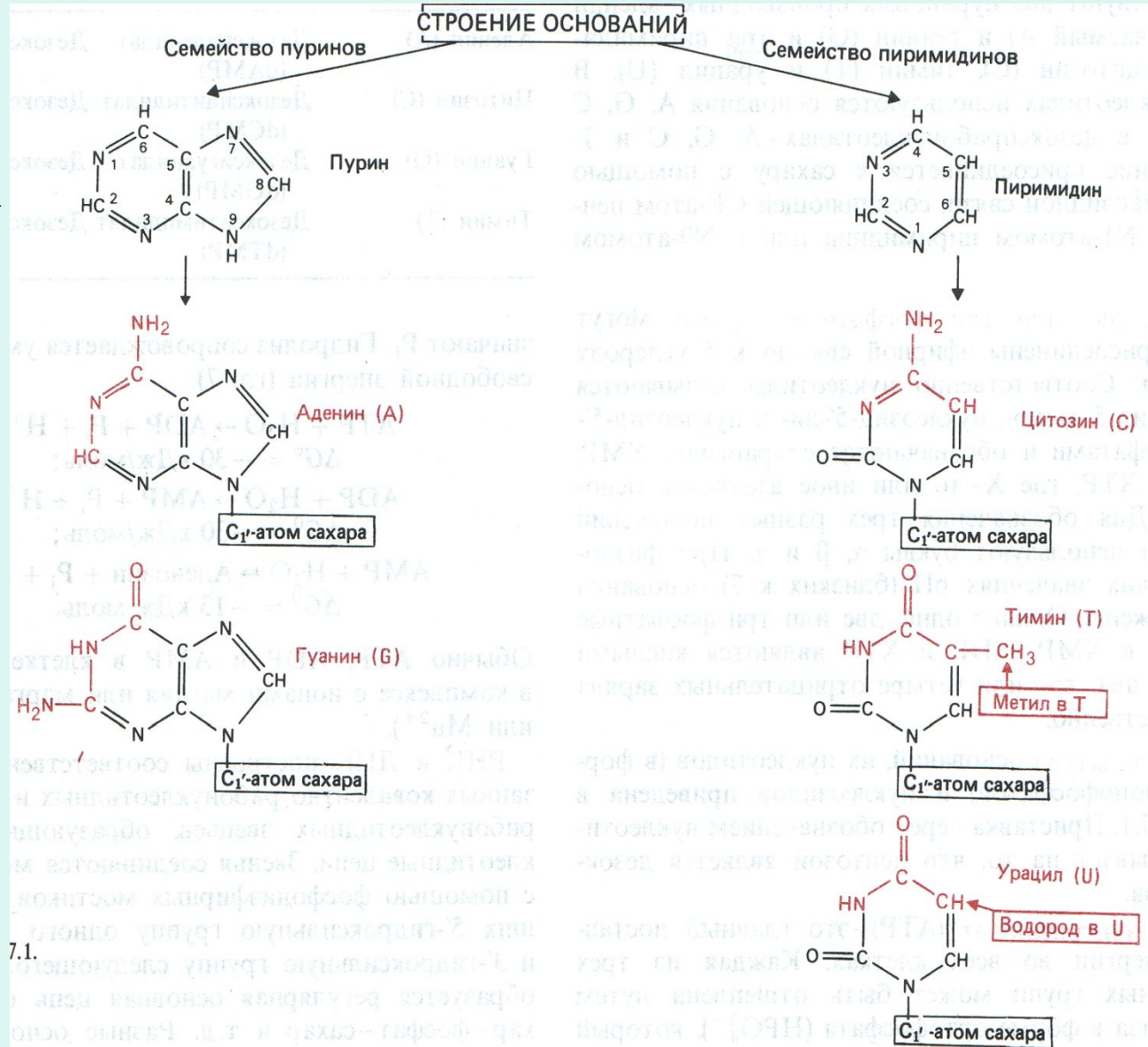
- 1) азотистого основания;**
- 2) моносахарида;**
- 3) остатка фосфорной кислоты.**

Химическое строение

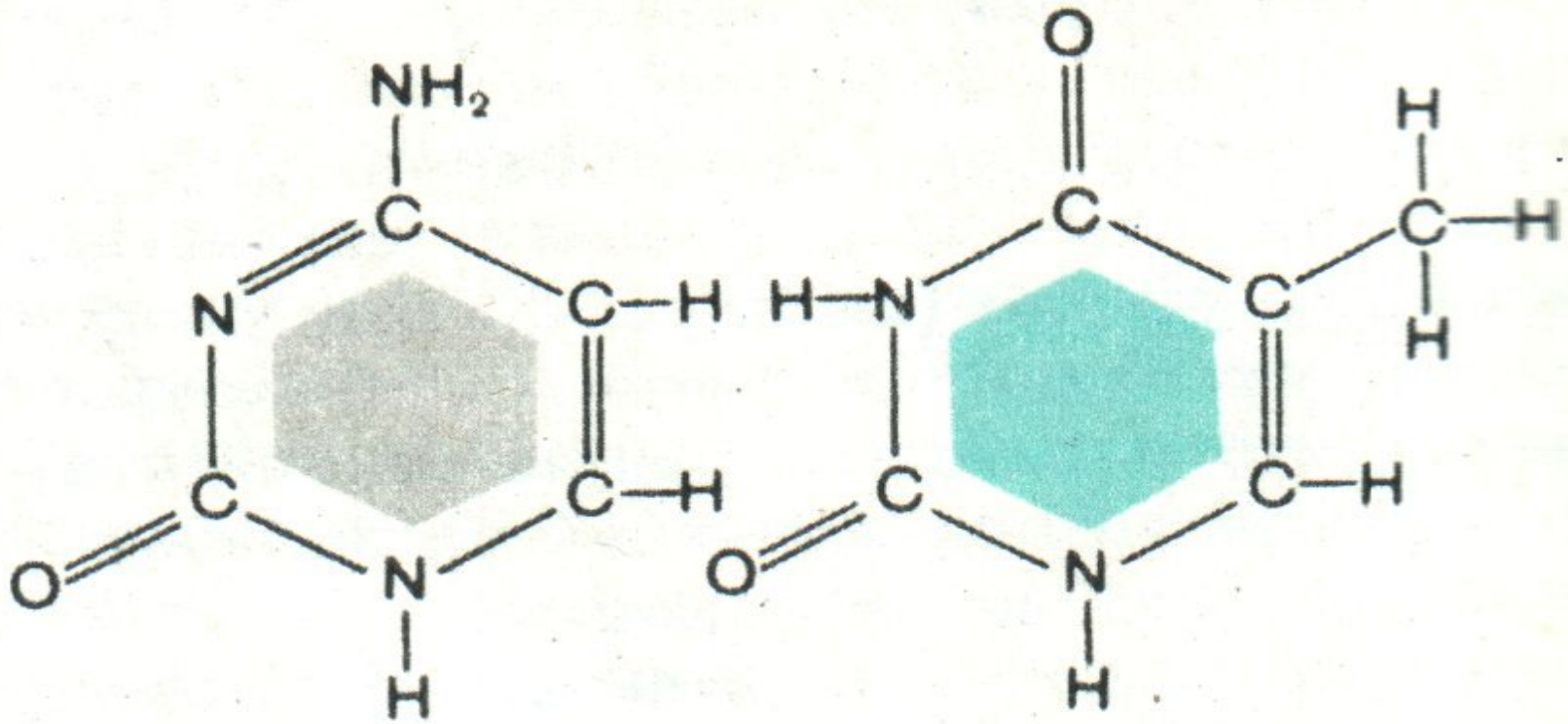
В состав
Нуклеиновых
кислот

входят:

Азотистые
основания



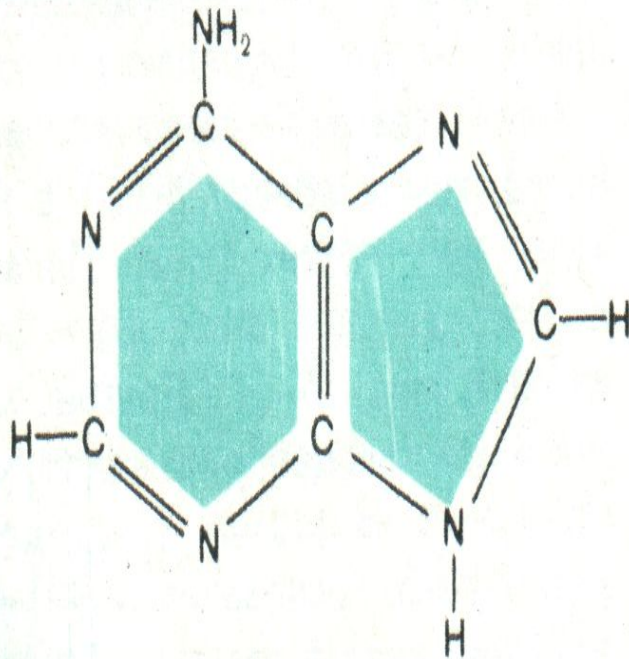
ПИРИМИДИНЫ



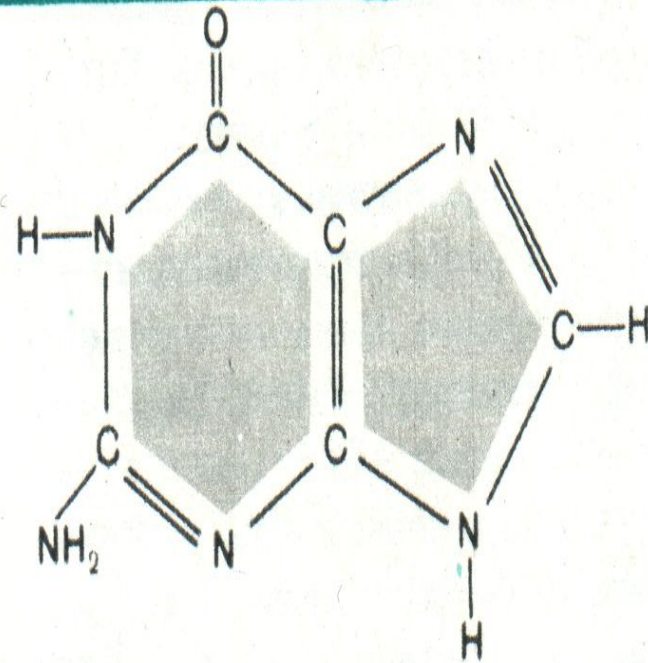
ЦИТОЗИН

ТИМИН

пурины



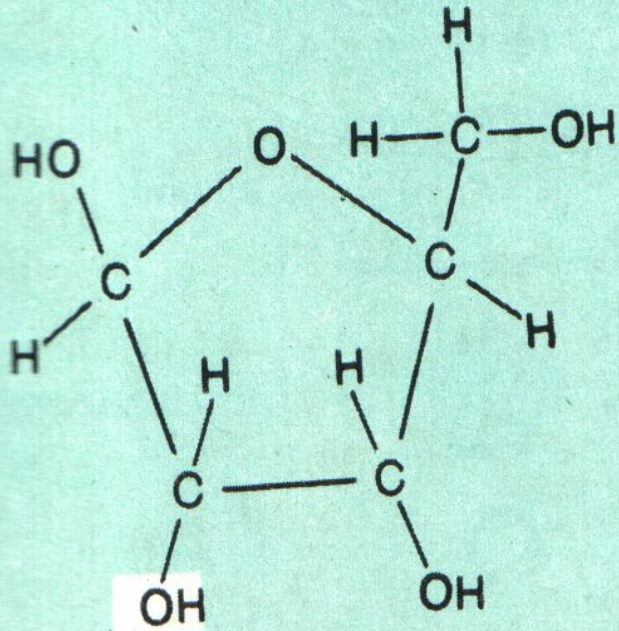
Аденин



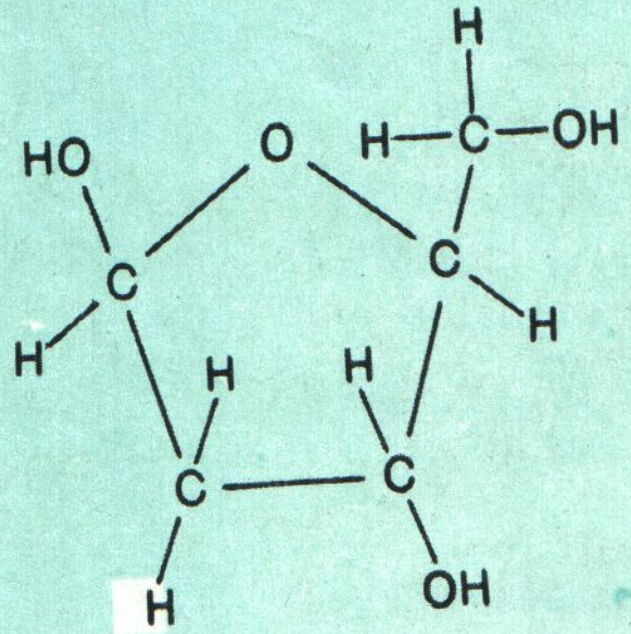
Гуанин

2) Сахара

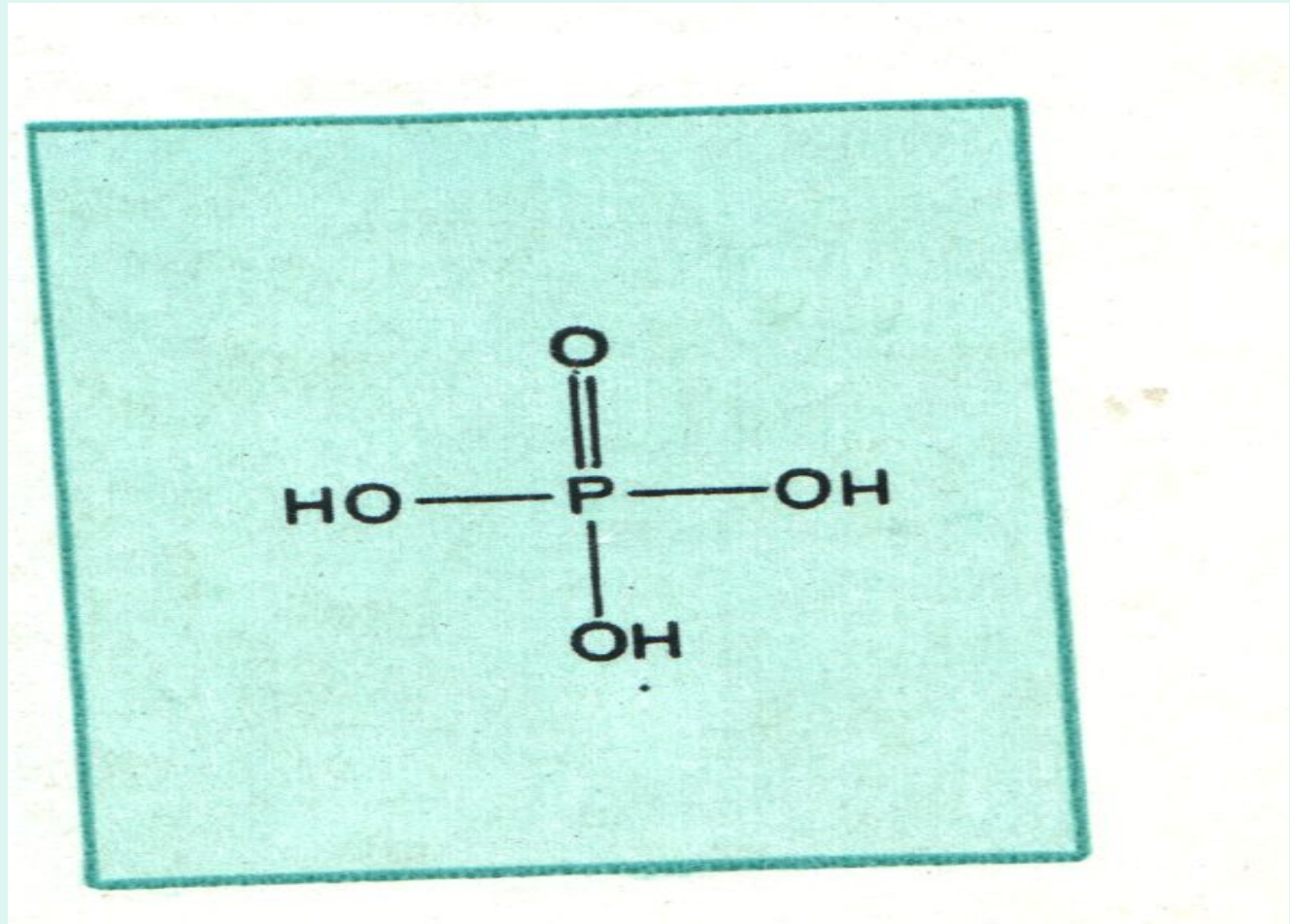
Рибоза.



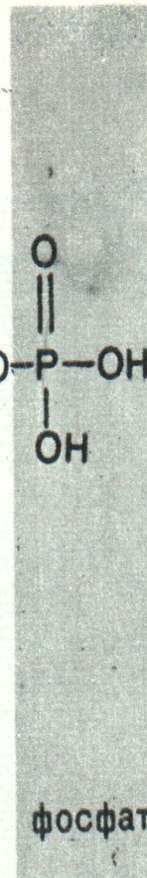
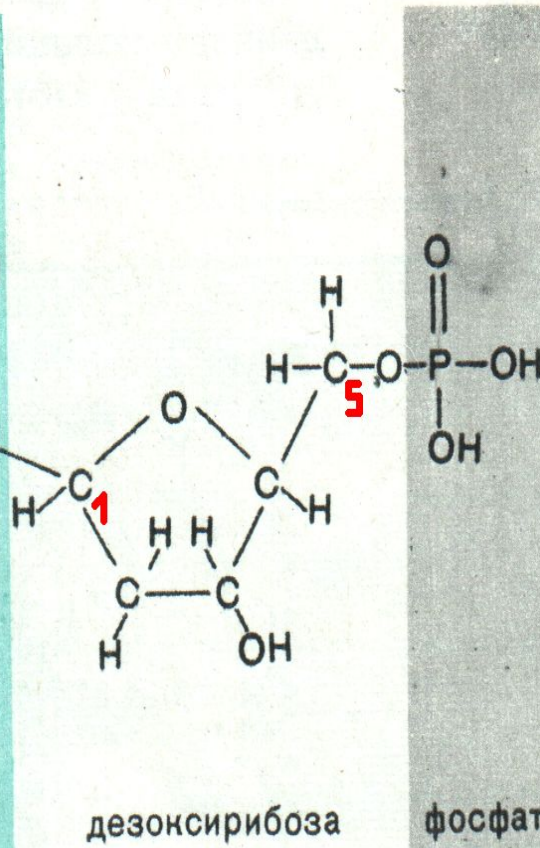
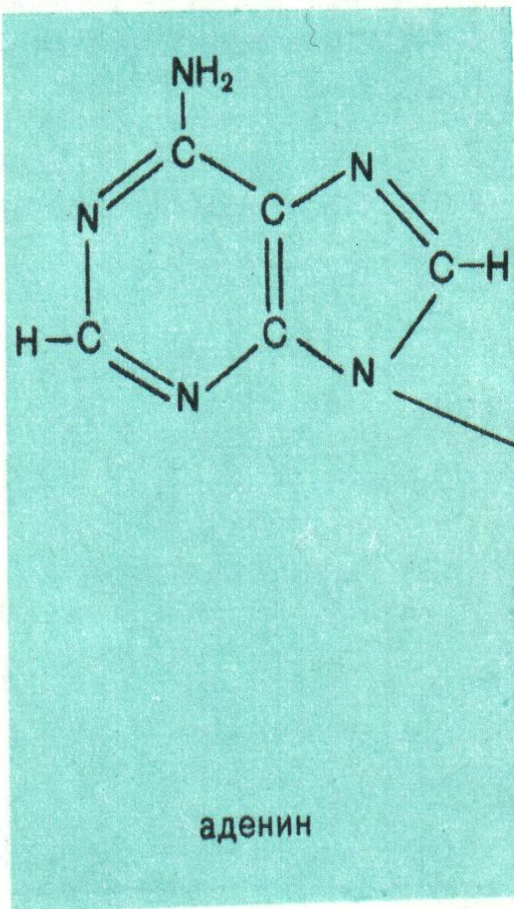
Дезоксирибоза.



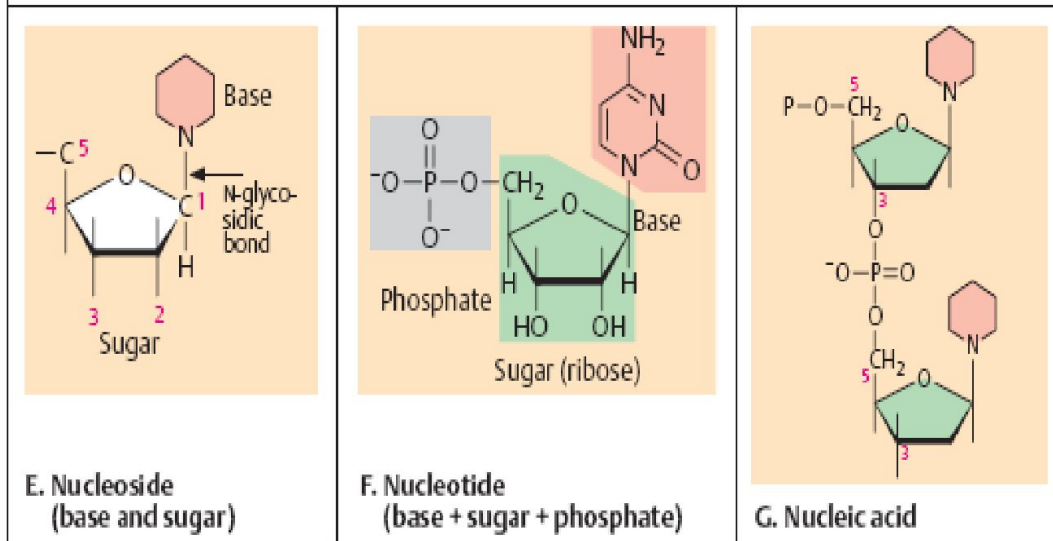
3) Остаток фосфорной кислоты



Строение нуклеотида



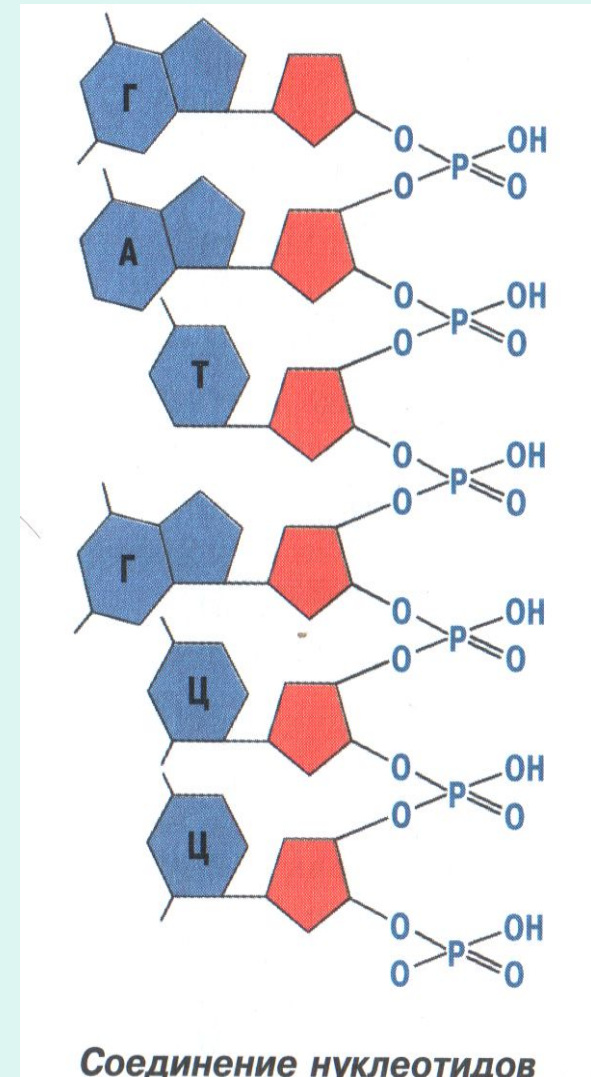
Строение нуклеотида



- При соединении сахара с азотистым основанием образуется **нуклеозид**.
- При соединении нуклеозиды с фосфорной кислотой образуется **нуклеотид**.

Строение полинуклеотида

- Молекула нуклеотида **ассиметрична**, фосфорная кислота присоединяется к 5' углероду собственного сахара, а к 1' углероду сахара присоединяется азотистое основание.
- К 3' углероду сахара предыдущего нуклеотида присоединяется остаток фосфорной кислоты следующего нуклеотида, образуется **сахаро-фосфатный остов**.



Виды нуклеотидов

АТФ, АДФ, АМФ, НАД+ и др.

Функции:

- 1) Регулируют процессы внутриклеточного обмена веществ;
- 2) являются источником энергии в клетке (АТФ, АДФ)
- 3) являются переносчиками водорода (НАД+, ФАД+ и т. д.)

Нуклеотиды ДНК:

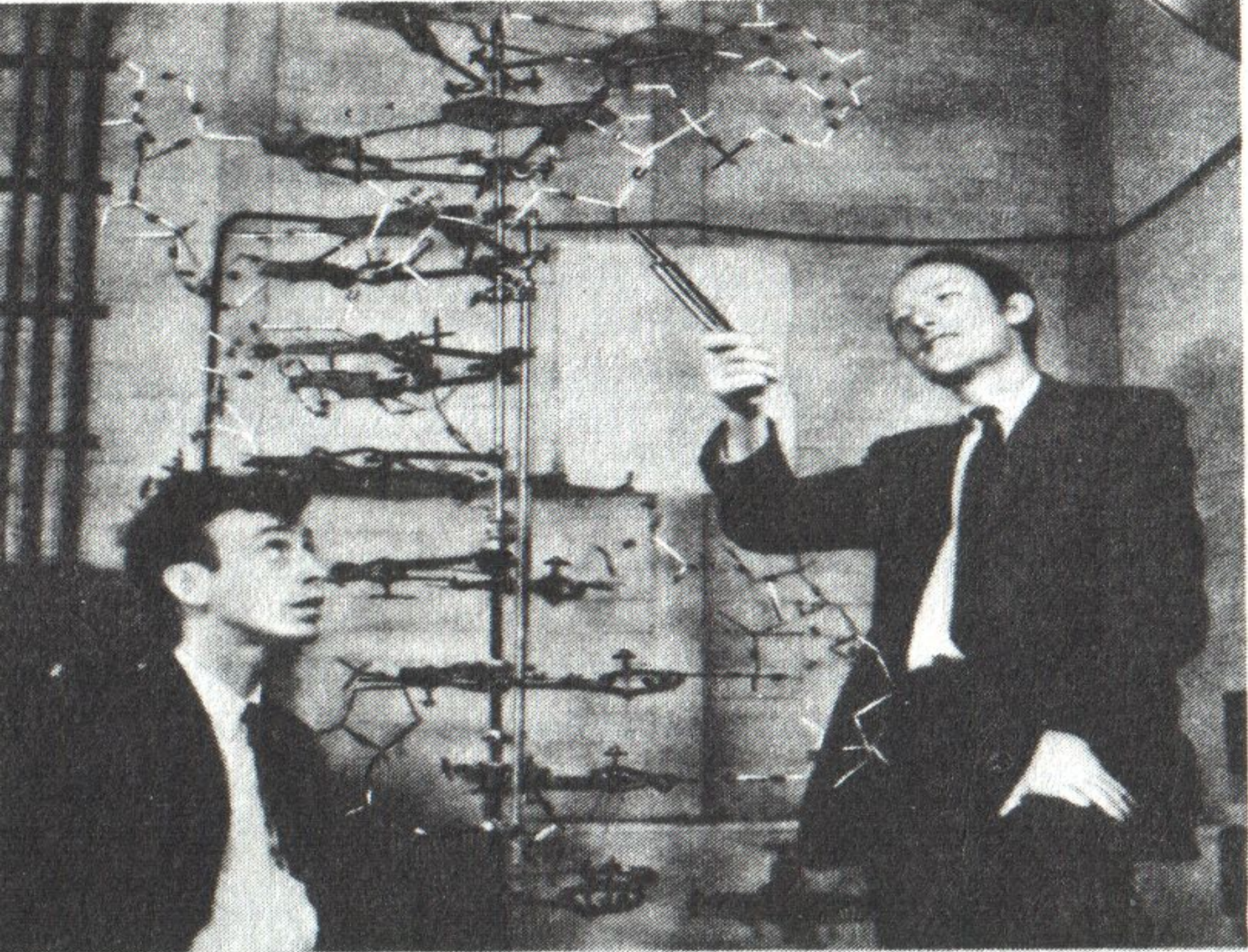
Дезоксиаденозинмонофосфат,
тимидинмонофосфат,
дезоксигуанозинмонофосфат,
дезоксицитидинмонофосфат.

Нуклеотиды РНК:

аденозинмонофосфат,
уридинмонофосфат,
гуанозинмонофосфат,
цитидинмонофосфат.

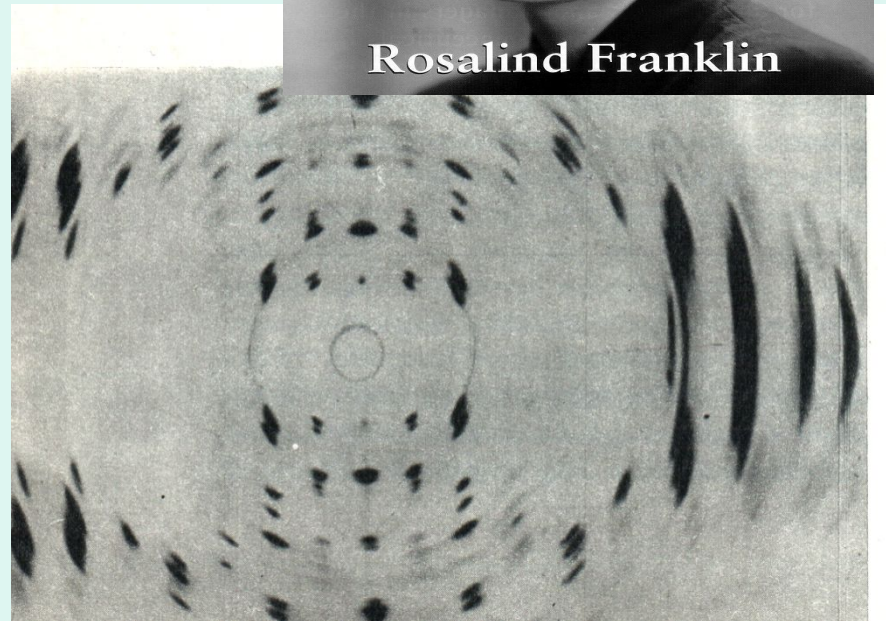
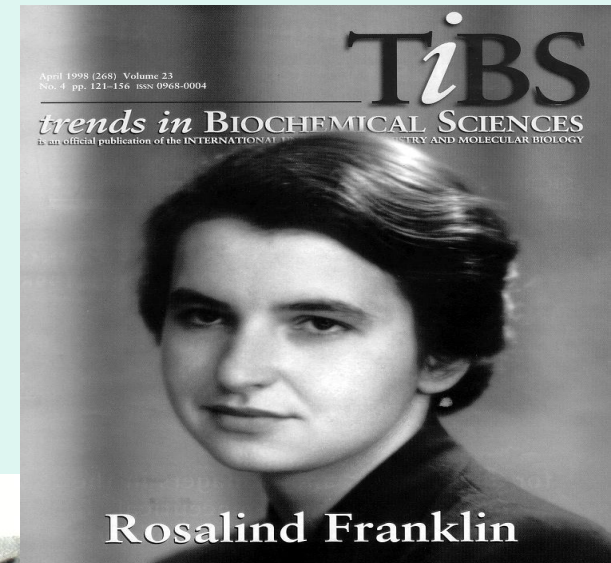
ДНК

- Схема строения ДНК была предложена в **1953** г. биохимиком американцем **Джеймсом Уотсоном** и физиком, переквалифицировавшимся в биохимика **Френсисом Криком**



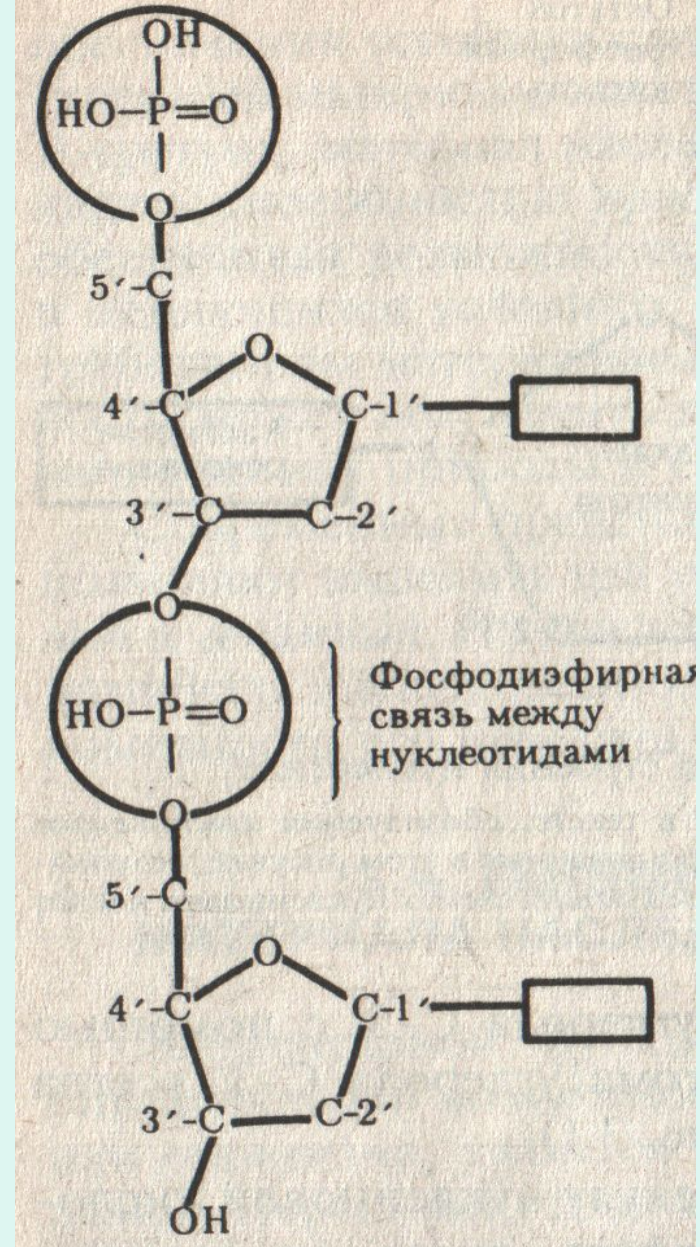
Факты, которые использовали Уотсон и Крик при построении молекулы ДНК

1950 г. – англ. биофизик Морис Уилкинс и его ученица Розалинда Франклин на рентгенограмме кристаллических волокон ДНК получили четкое подтверждение 2-ой спирали.
(крестообразный рисунок)

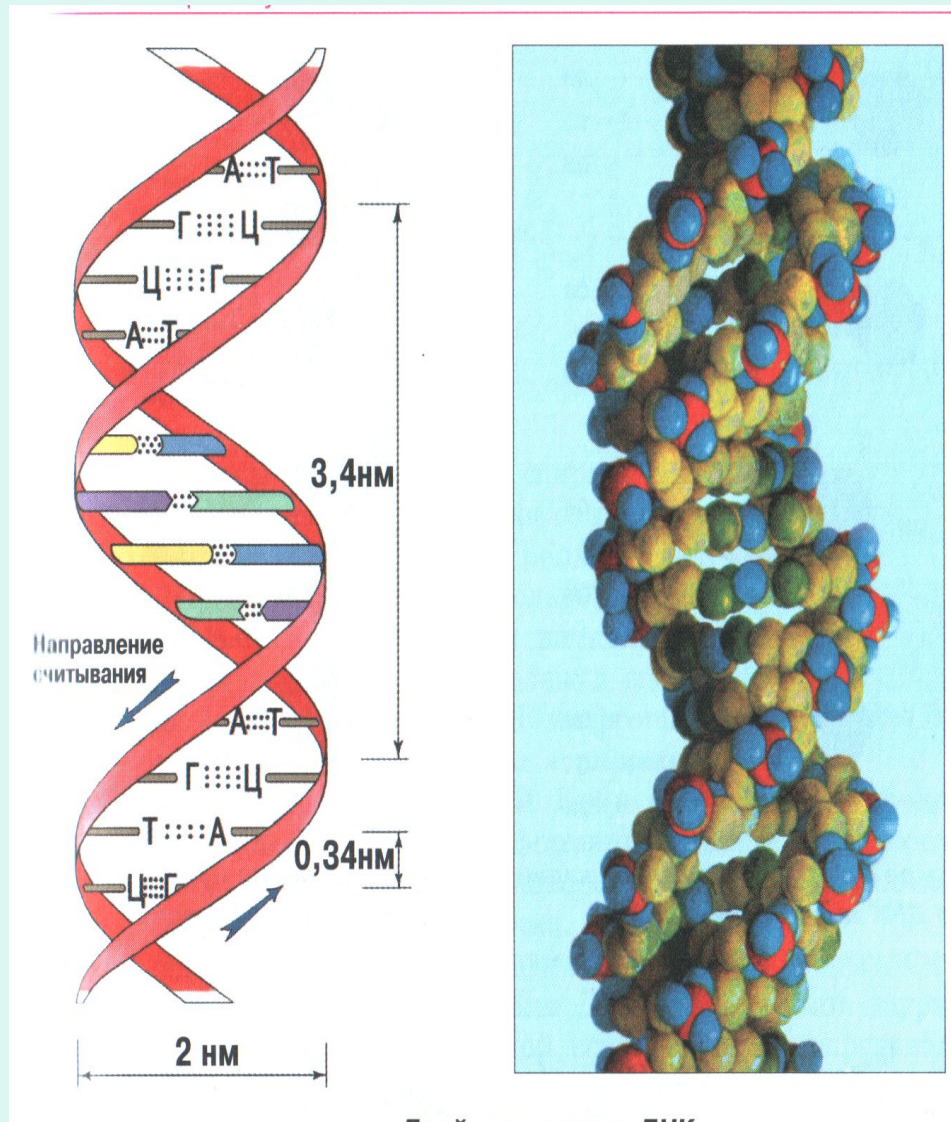


1950 г. – англ. группа Тодда установила точную структуру связей между нуклеотидами

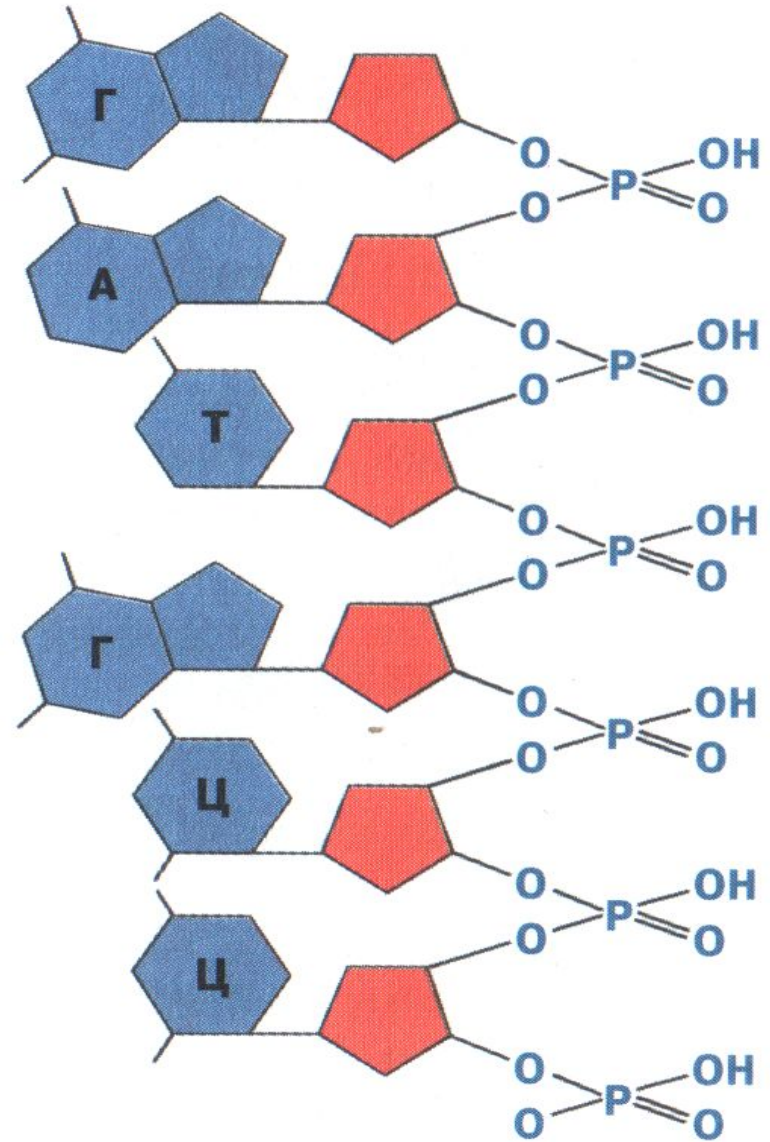
- **фосфодиэфирная связь.**
- 1950-51 гг. – **Чаргафф** проанализировал количественный состав ДНК и показал, что количество **A=T, а Ц=Г**. Эта закономерность получила название – **Правила Чаргаффа** и свидетельствовала о строении молекулы ДНК: **сумма пуриновых оснований = сумме пиримидиновых. A+Г=Ц+Т**



Уотсон и Крик
показали, что ДНК
образована
двойной
спиральной
полинуклеотидной
цепью,
т.е. двумя цепями
полинуклеотидов,
(пространственная
структура В-
формы ДНК).

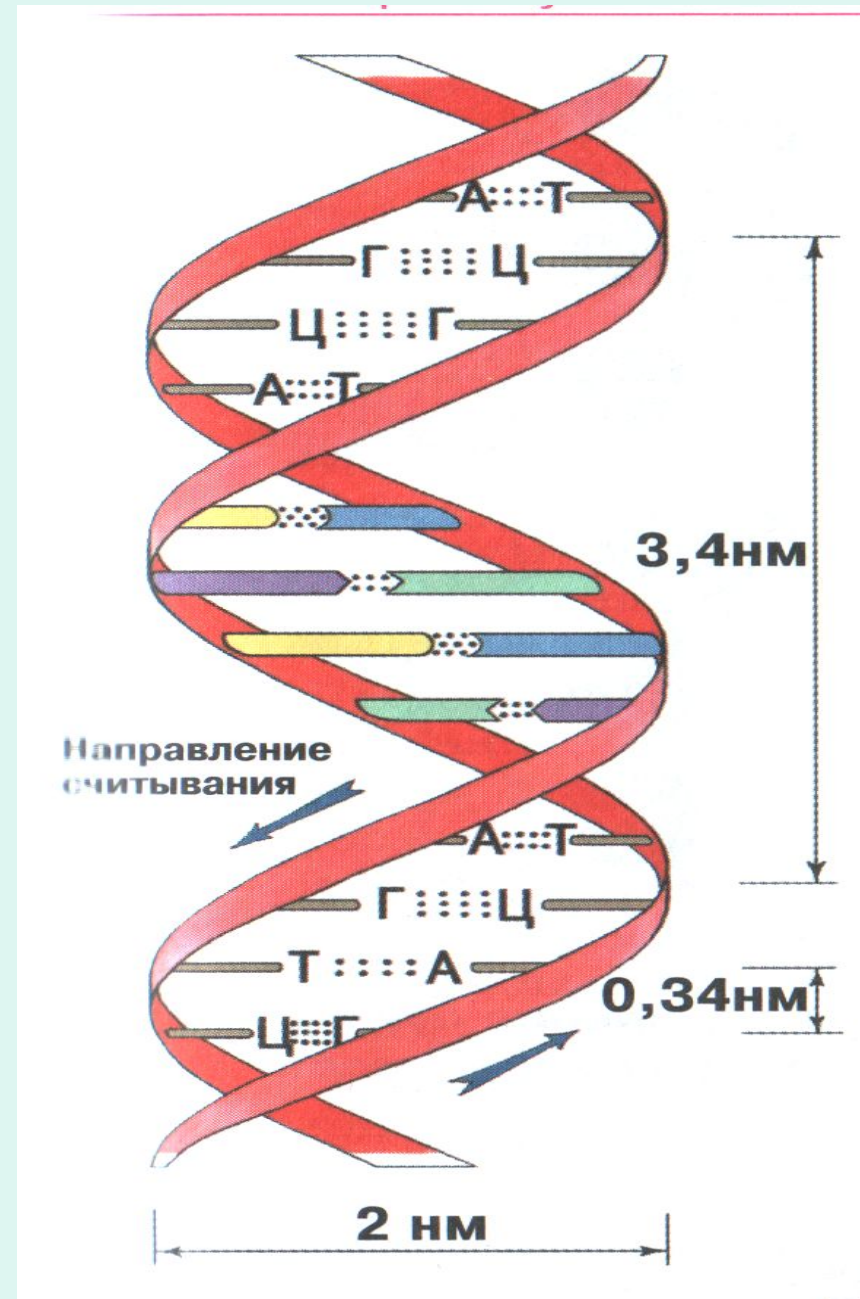


**Первичная
структура –
одинокая
вправо закрученная
полинуклеотидная
цепь (сахаро-
фосфатный остов).**



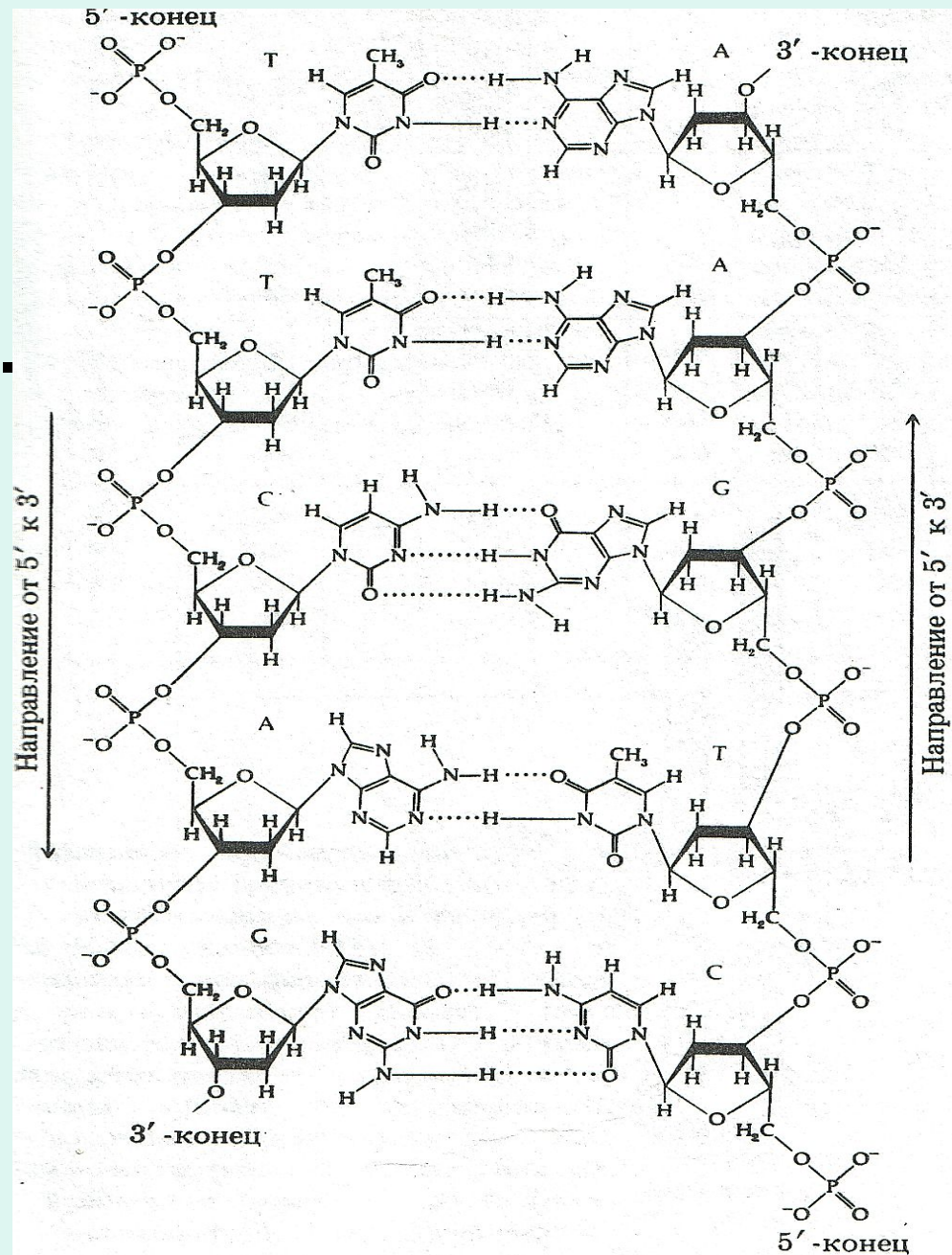
Вторичная структура –
двойная
вправозакрученная
спираль.

Ширина спирали – 2 нм,
шаг спирали – 3,4 нм,
каждый шаг спирали
образован 10 парами
нуклеотидов

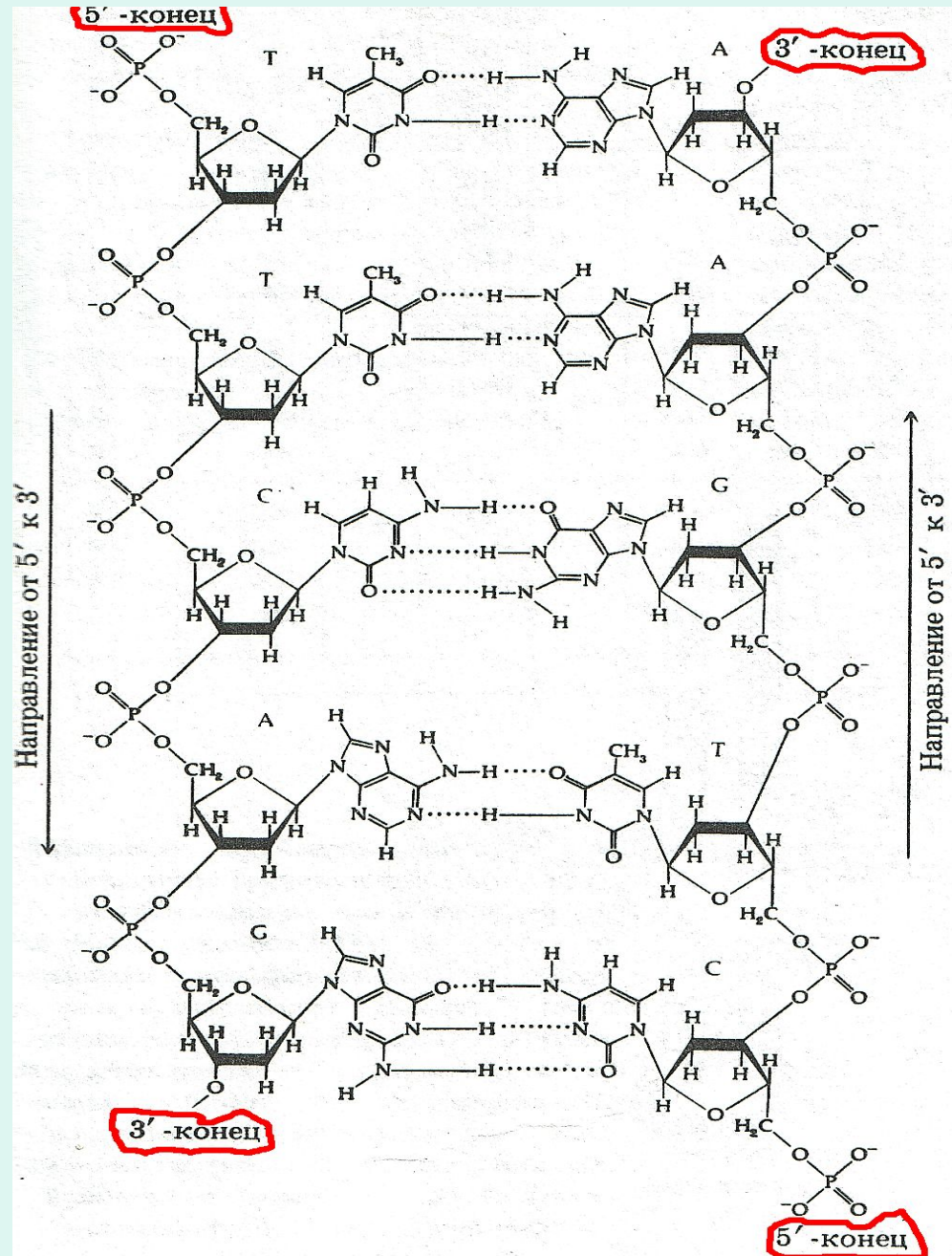
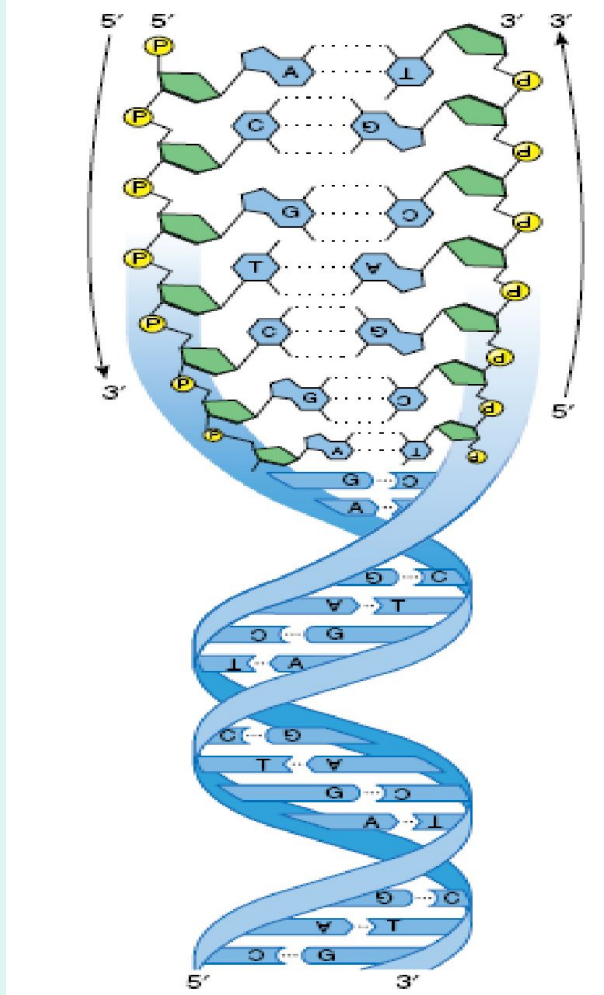


1. Принцип комплементарности (комплемент – взаимодополнение).

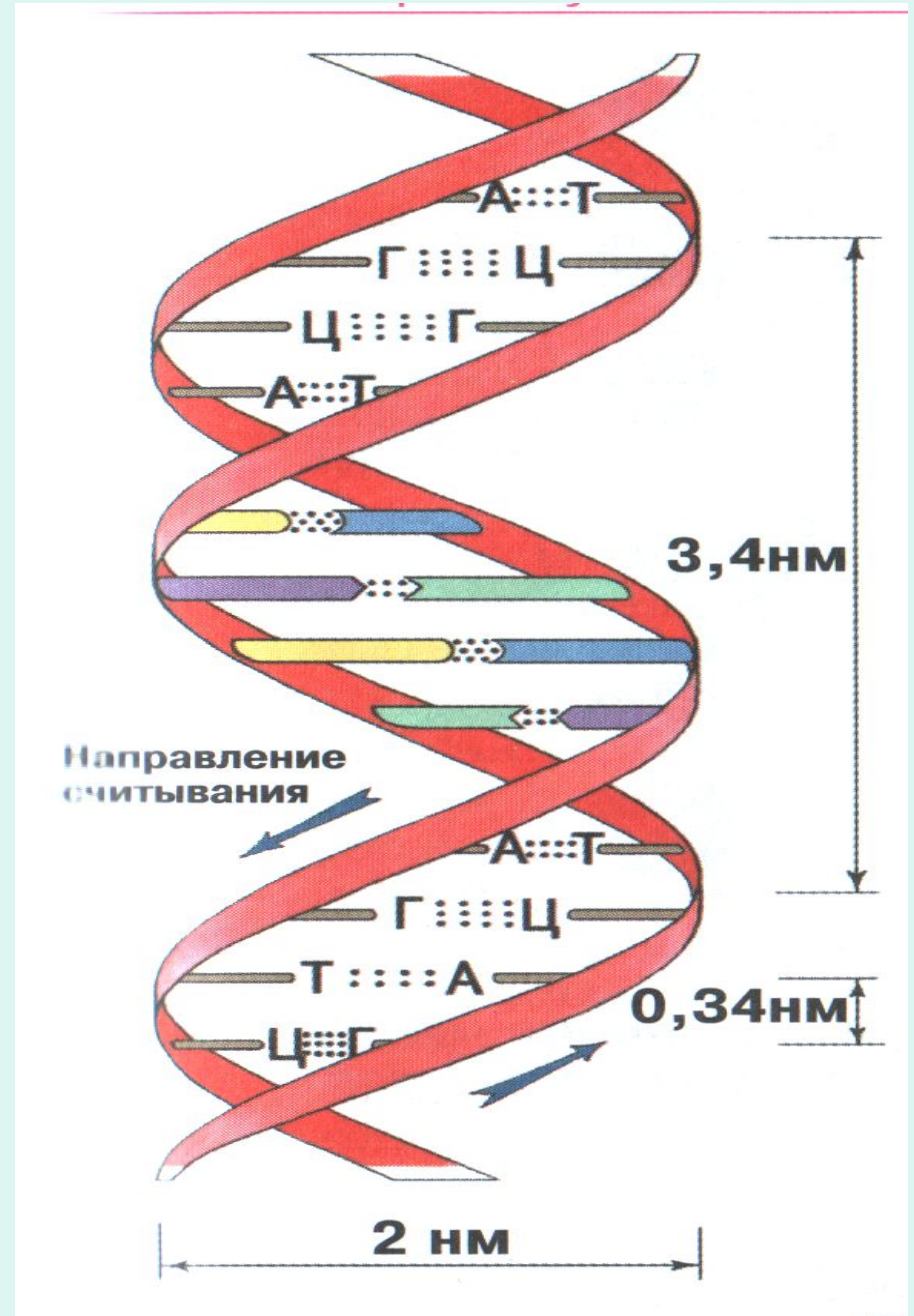
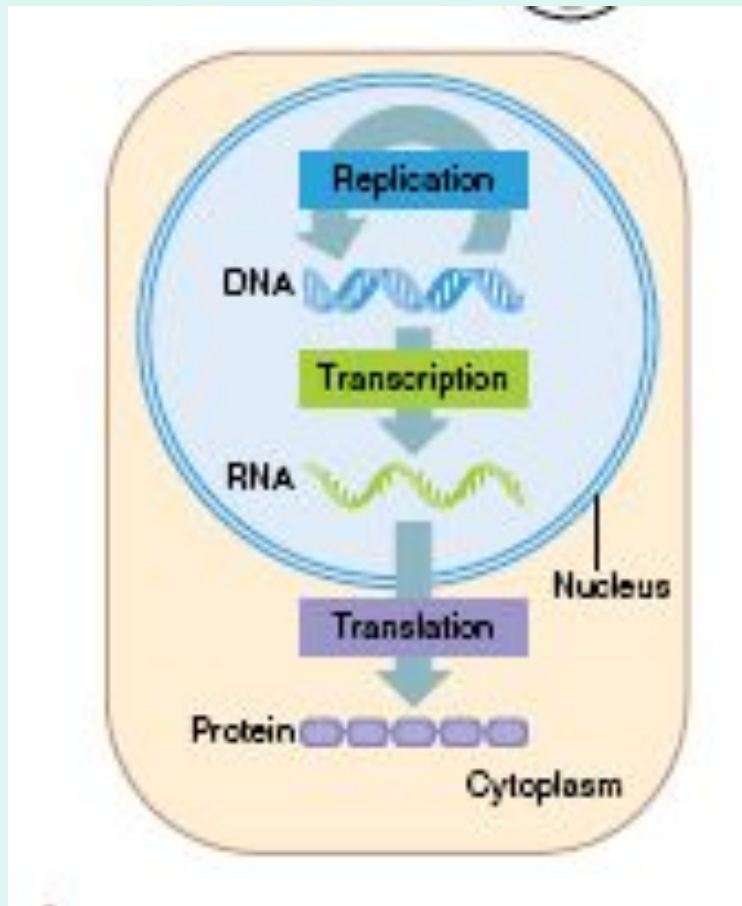
- А=Т
- Г≡Ц



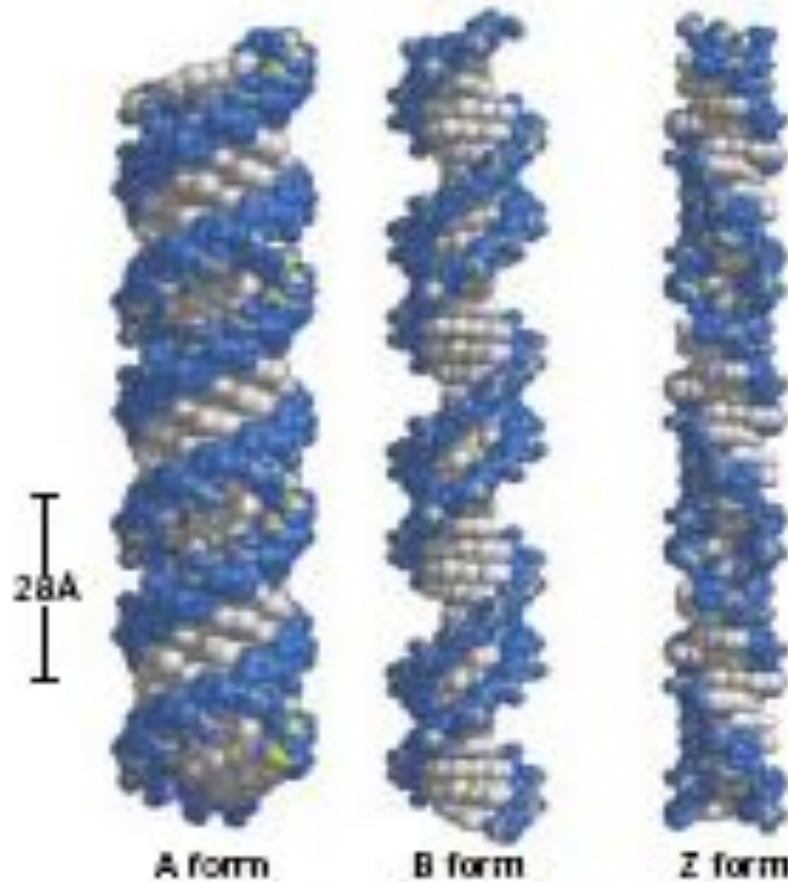
2. Принцип антипараллельности



3. Принцип полуконсервативности



Третичная структура – комплекс ДНК с белками (гистоновыми и негистоновыми) и характеризуется суперспирализацией возникает при компактизации



- Полиморфизм структуры ДНК:
- А-, В-, Z- формы ДНК

2. Уровни компактизации ДНК в ядре

Двойная спираль

$d=2\text{нм}$,

Первый этап:

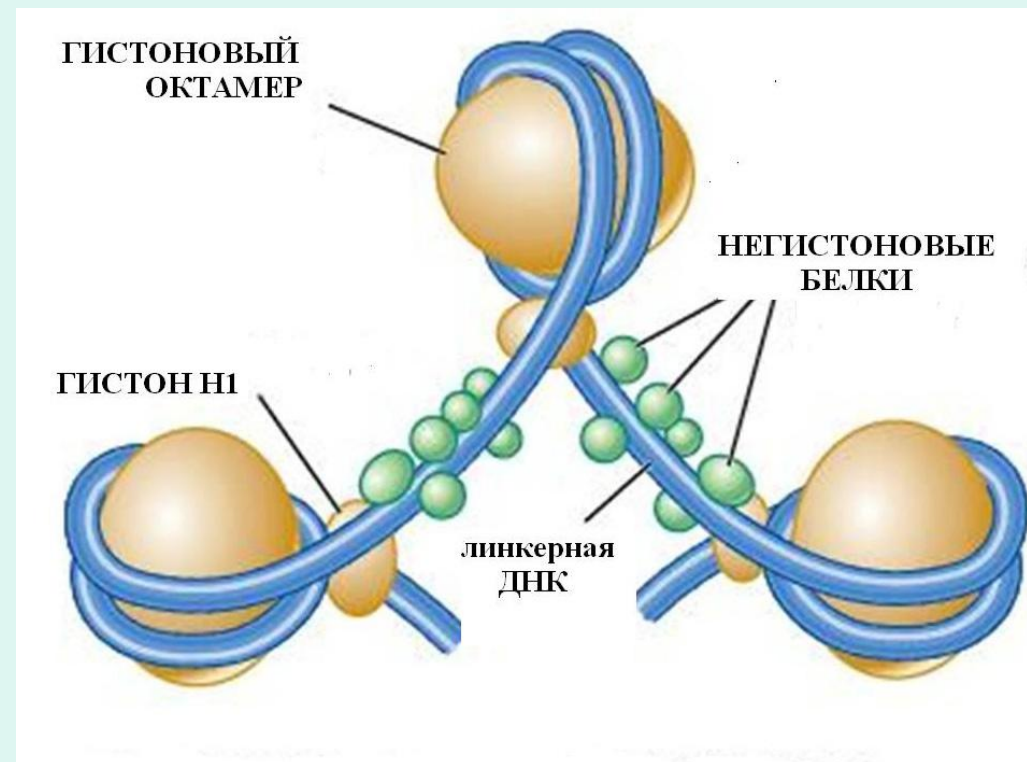
нуклеосомный

- Ученые: 70е годы:
- Д. Хьюш, Буржоу (Австралия), А.Олинс и Д.Олинс (США), Р.Кориб (Великобр.),
- 1985 Раблю (Франция) и др.
- Георгиев, Льюни.

TABLE 12.2**Categories and Properties of Histone Proteins**

Histone Type	Lysine-Arginine Content	Molecular Weight (Da)
H1	Lysine-rich	23,000
H2A	Slightly lysine-rich	14,000
H2B	Slightly lysine-rich	13,800
H3	Arginine-rich	15,300
H4	Arginine-rich	11,300

- H2A, H2B, H3 and H4 –
ОСНОВНЫЕ ГИСТОНЫ
- H1 – СВЯЗУЮЩИЙ
ГИСТОН

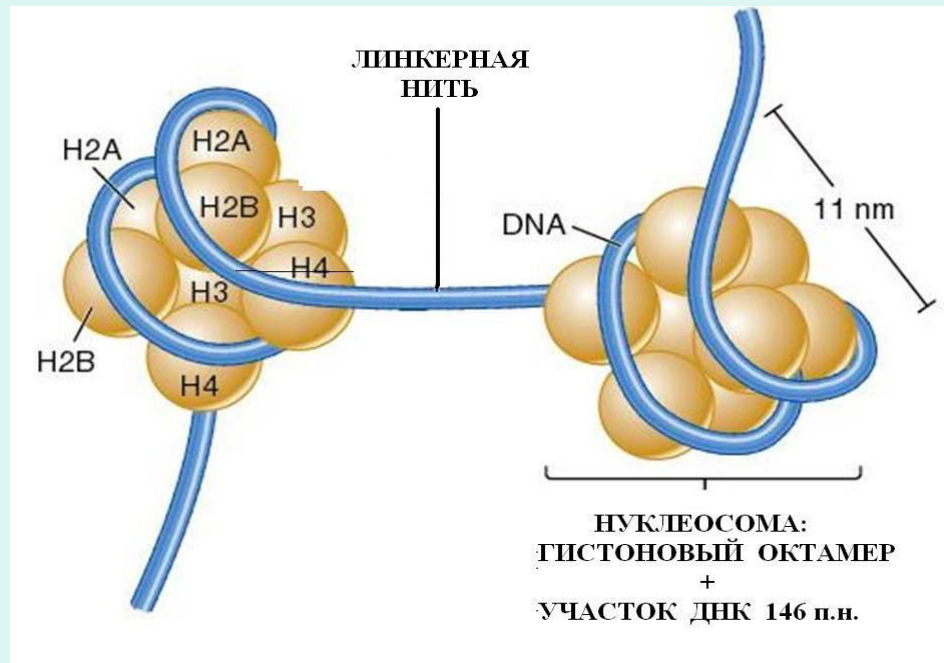


- **НУКЛЕОСОМА** – повторяющаяся структурная единица хроматина – «бусины на нитке»

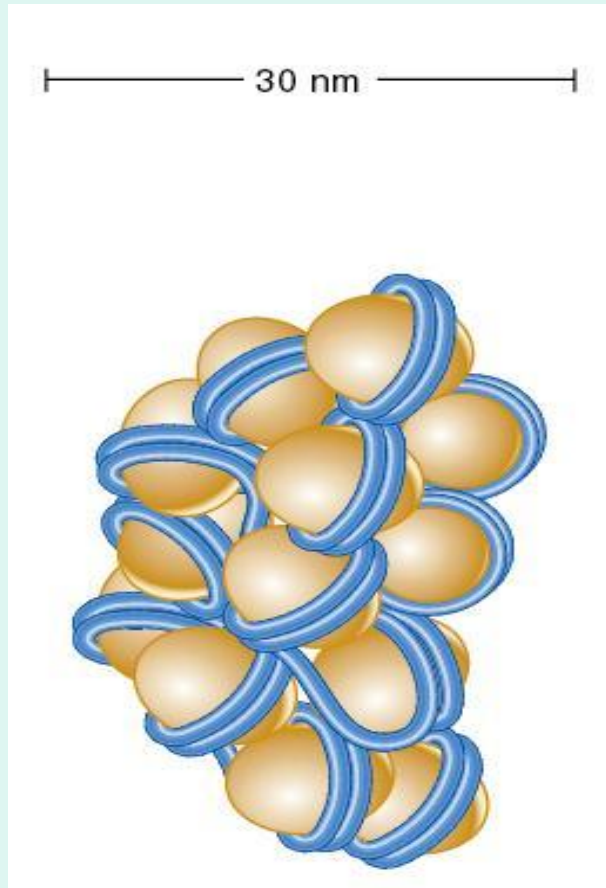
7-кратное укорочение длины хромосом

Участок ДНК длиной 20-100 п.н

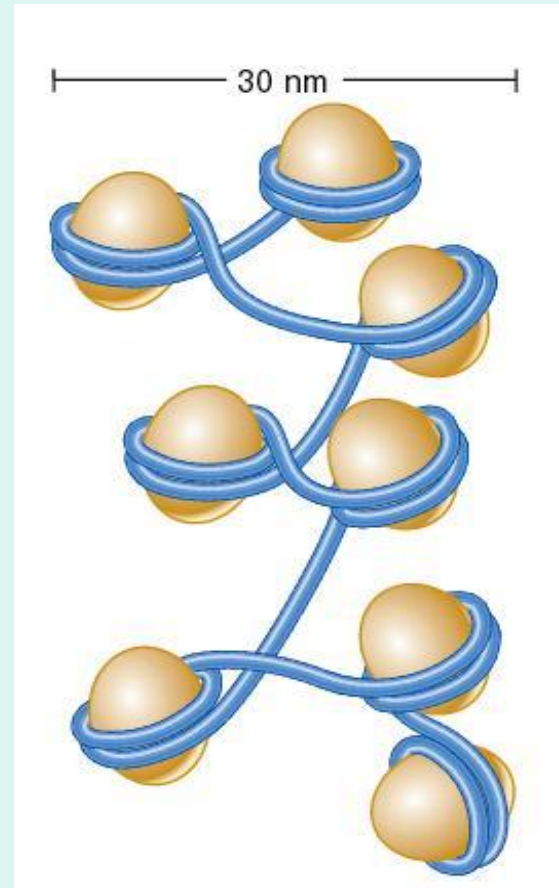
Диаметр нуклеосомы



- Нуклеосомы ассоциируют друг с другом, формируя более компактную структуру – спираль толщиной **30 нм**
Длина нити ДНК сокращается в 50 раз



соленоид



3-D зигзаг

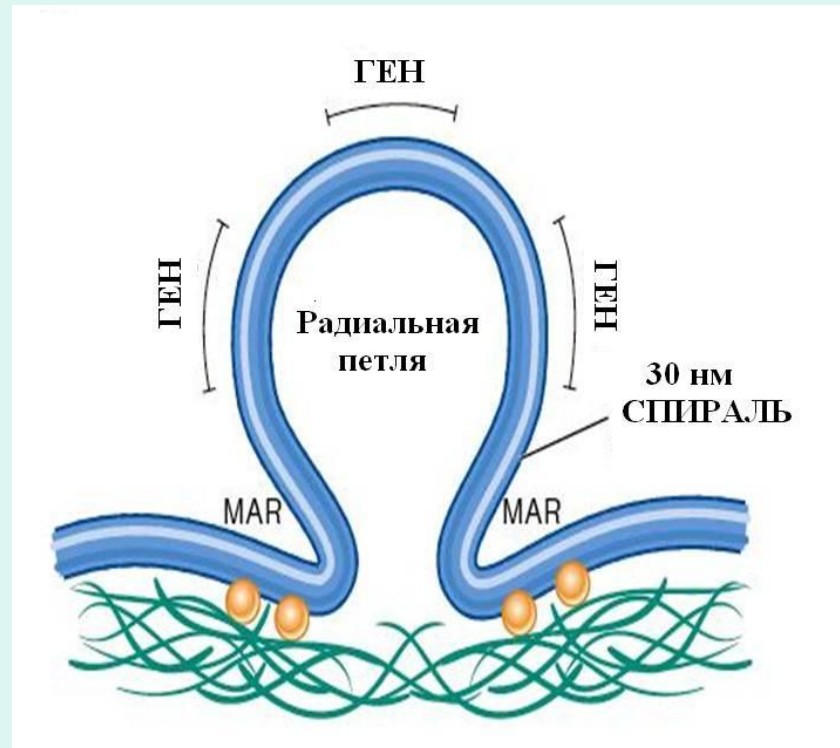
уровень компактизации - хромомерный

- Взаимодействие между 30 нм фибриллами и ядерным матриксом (негистоновые белки - ламины, Scl, ScII, ядерная мембрана, поровые комплексы, внутриядерная сеть) или белковым каркасом хромосом (scaffold)



хроматиновые (радиальные) петли (25 000-200 000 п.н.)

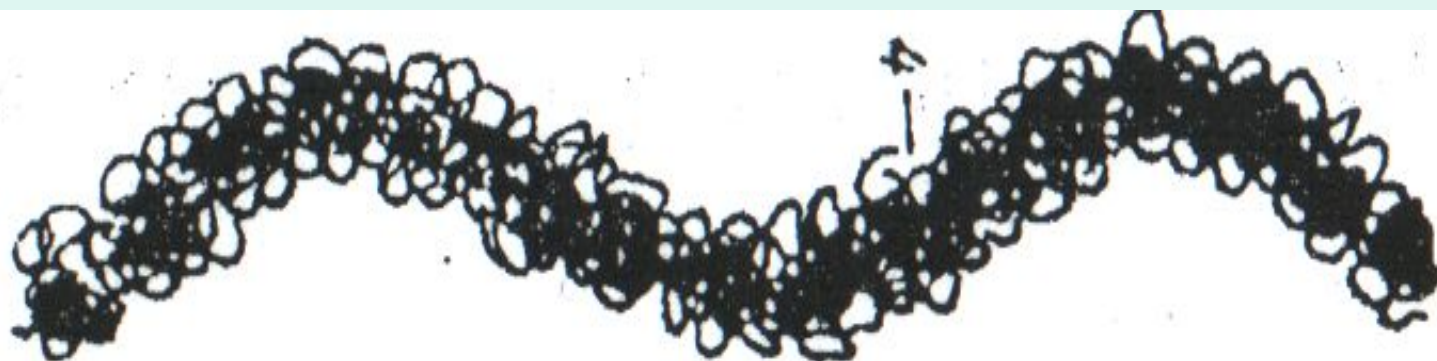
Районы
прикрепления к
матриксу или к
scffold



Хромомерный этап, $d=300-400\text{нм}$

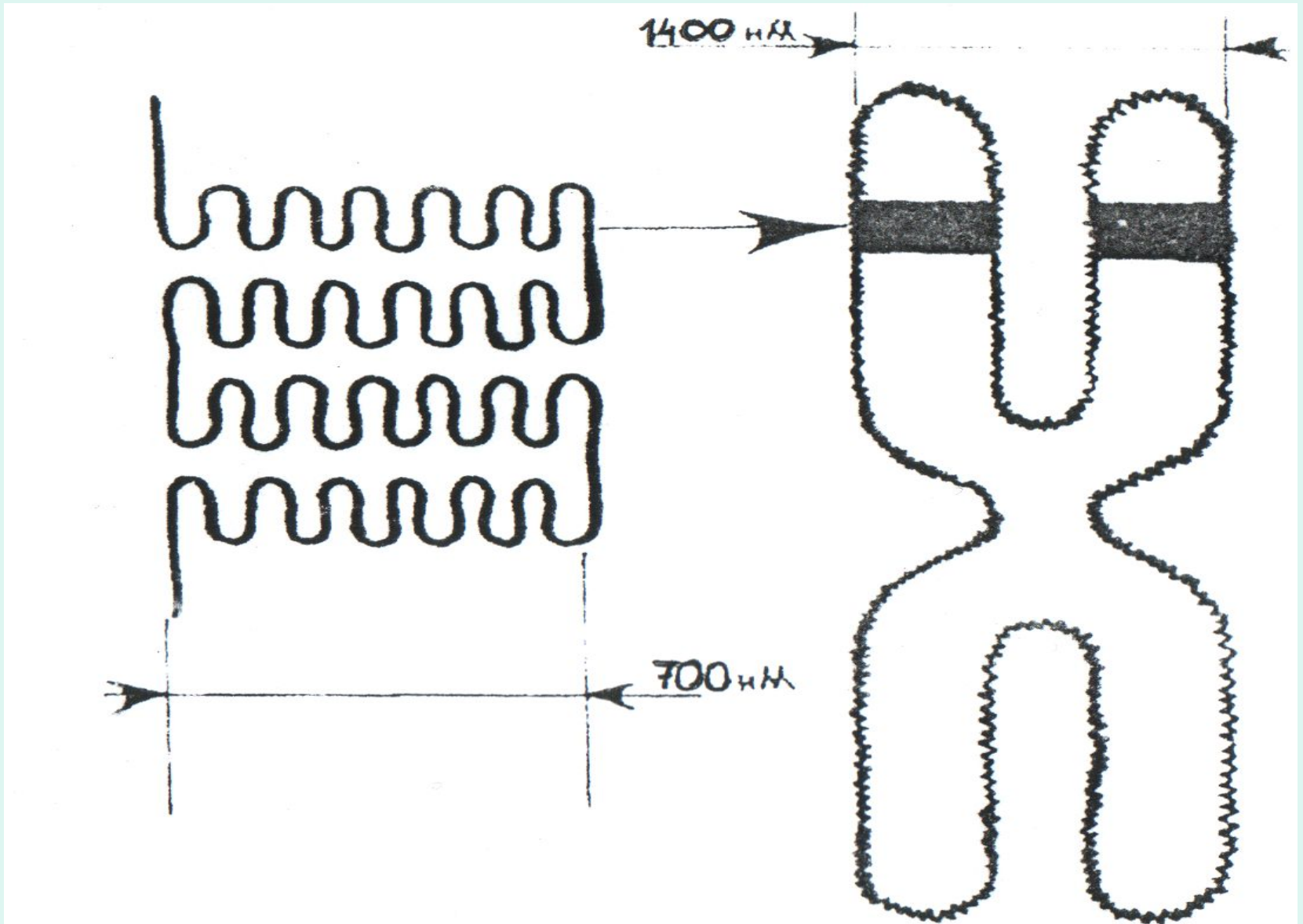


Хромонемный этап, $d=700\text{нм}$



700 нм

Хроматидный, $d=1400\text{нм}$



Двойная
спираль ДНК
2 нм

Нуклеосомная
нить 11 нм

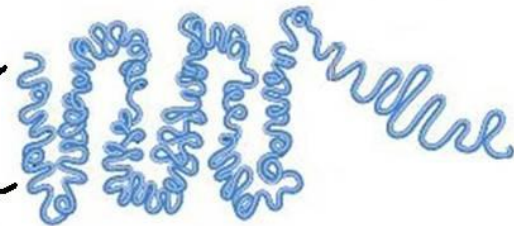
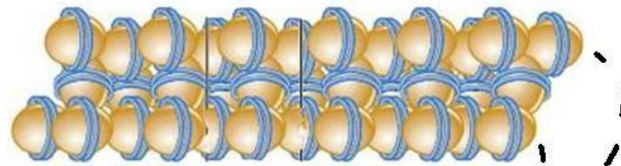
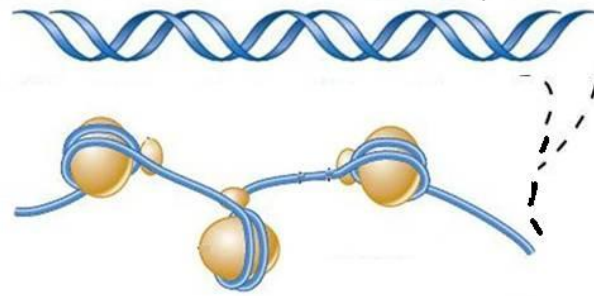
Хроматиновая
нить 30 нм

Scaffold

Хроматиновые
петли 300 нм

Хроматида
700 нм

Метафазная хромосома



Свойства ДНК

1) Универсальность.

2) Специфичность

Специфичность зависит от ряда обстоятельств:

- **Сколько нуклеотидов образуют ДНК**
- **Какие нуклеотиды образуют ДНК**
- **Как расположены нуклеотиды в цепи**

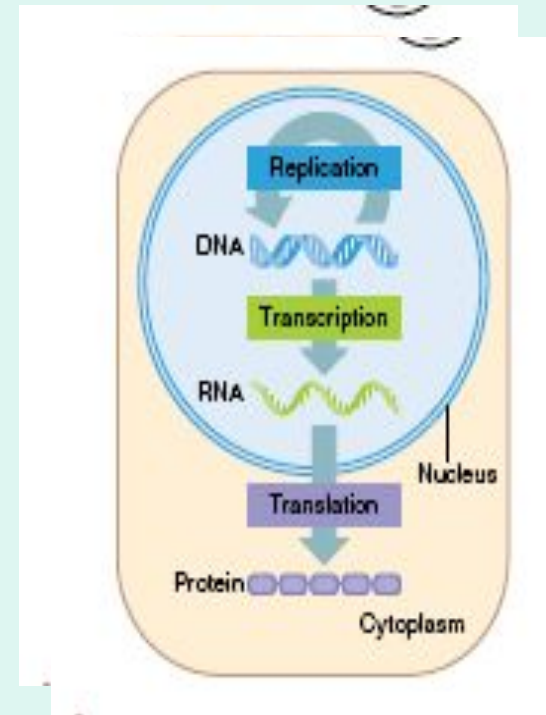
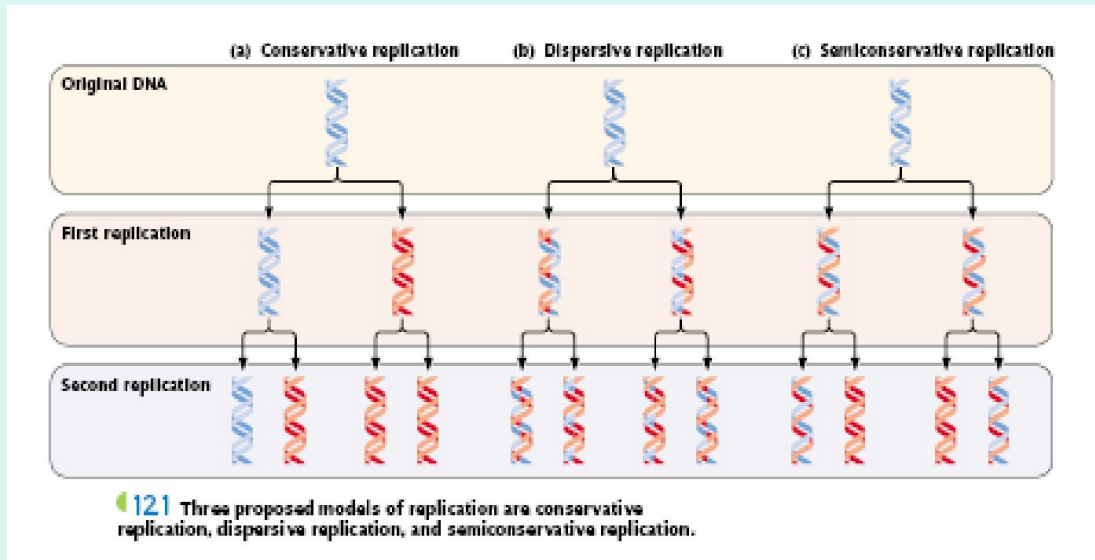
3) Способность к самоудвоению, репликации или редупликации.

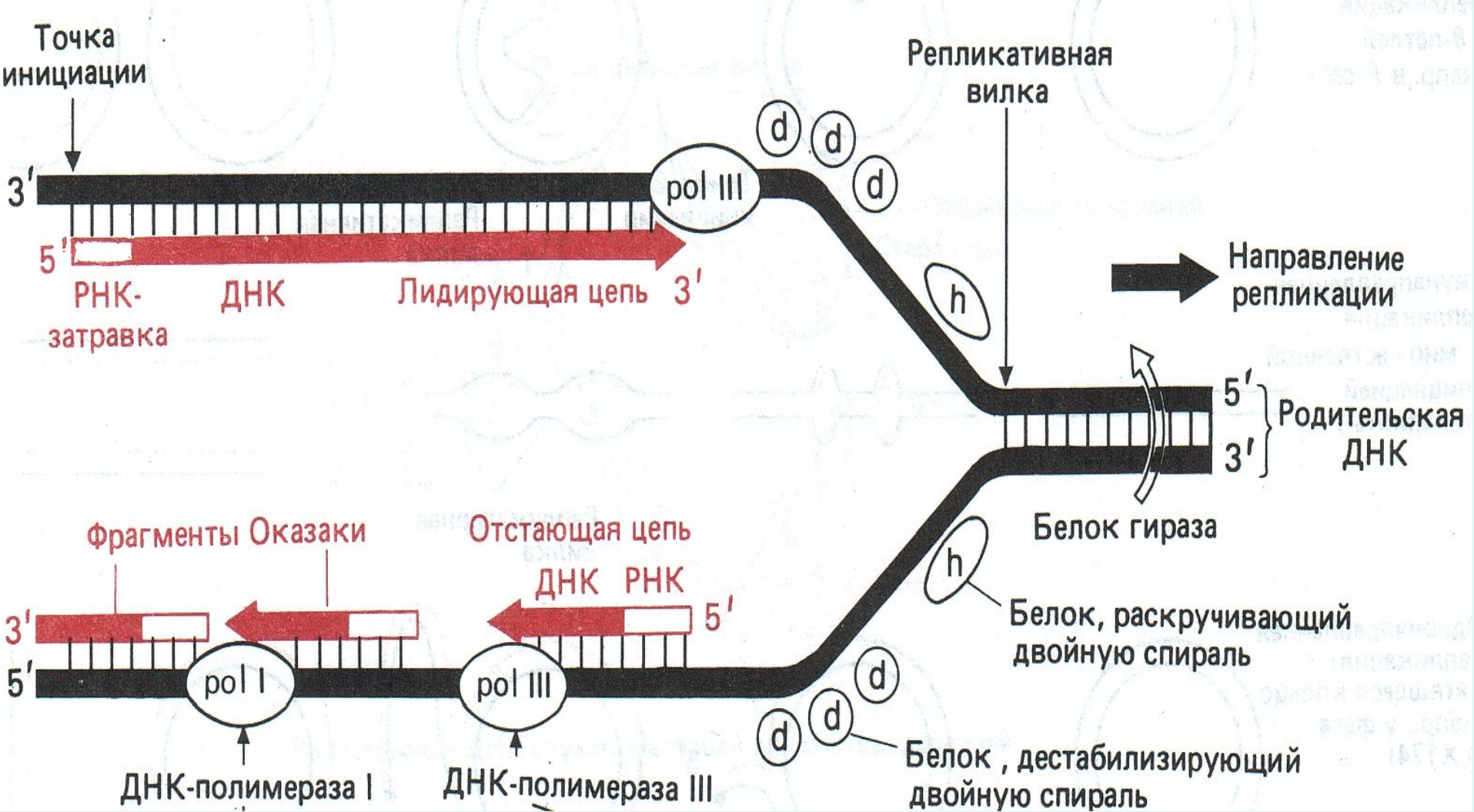
4) Способность к репарации.

3. Репликация ДНК

- **Репликация или самоудвоение ДНК, относится к реакциям матричного синтеза. Во время репликации каждая из двух цепей ДНК служит матрицей для образования комплементарной цепи. Репликация протекает в S период интерфазы клеточного цикла.**

Репликацией ДНК выполняется одна из функций ДНК – воспроизведение и передача новому поколению генетической информации в процессе полового и бесполого размножения

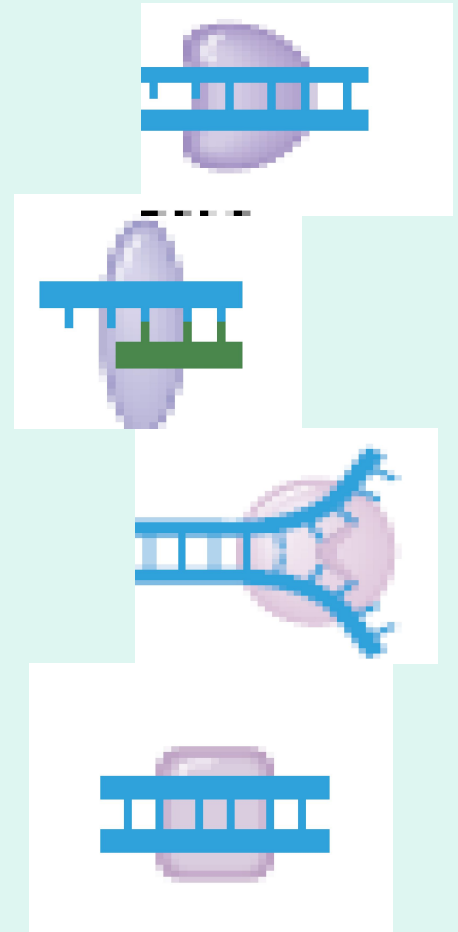




Репликация начинается сразу в нескольких точках.
 Единица репликации – **репликон**.

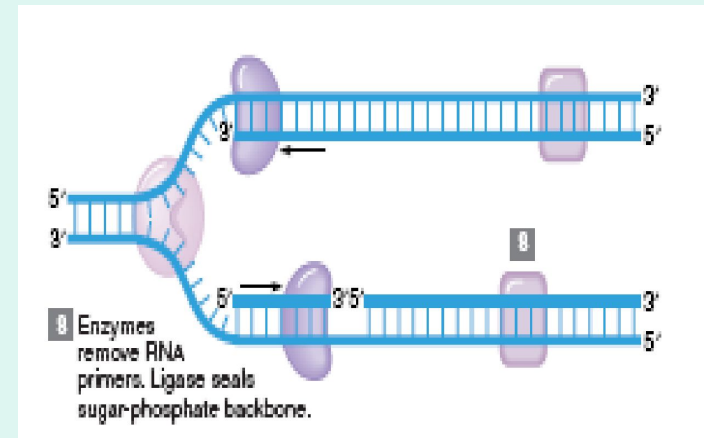
Компоненты системы репликации

- У эукариот в репликации принимают участие более 30 ферментов:
- ДНК-полимеразы;
- ДНК – праймаза (синтезирует затравку);
- ДНК- хеликаза, расплетает цепи ДНК;
- ДНК-лигаза соединяет фрагменты Оказаки;
- SSB –белки участвуют в формировании репликативной вилки.



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



4.Репарация ДНК – способность ДНК восстанавливать свою целостность.

Прямая репарация

(структура поврежденного нуклеотида восстанавливается без его вырезания)

Пример – удаление сшивок между тиминовыми димерами;
фотореактивация или световая репарация;
репарация однонитевых разрывов ДНК.

Типы повреждений ДНК



4.Репарация ДНК –

Эксцизионная

репарация

(темновая

репарация)

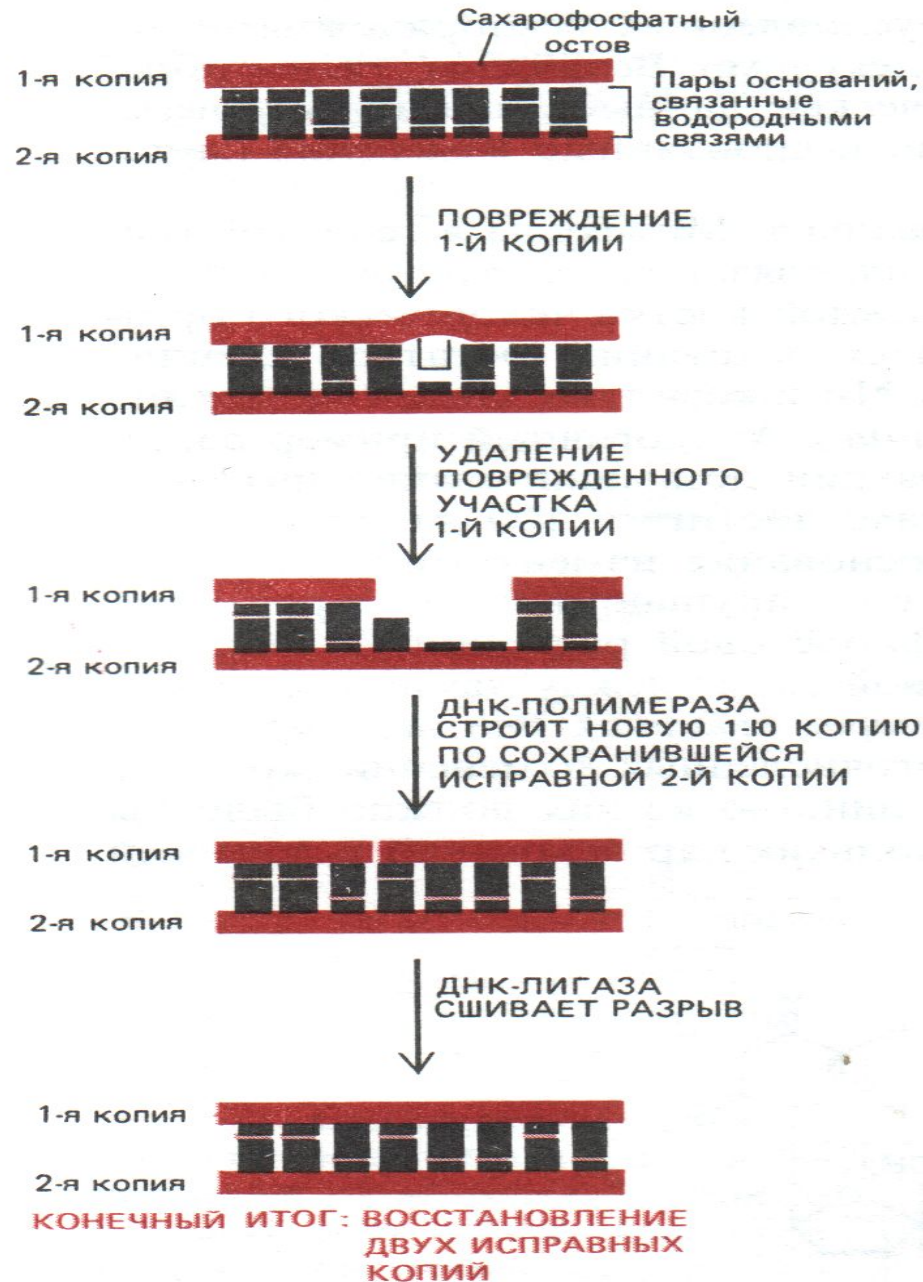
Репарация с удалением поврежденных оснований

- удаление одного нуклеотида

- удаление фрагмента ДНК

(дорепликативная).

1 нить ДНК как образец для новой копии.



Компоненты системы репарации

- фермент "узнающий" химически измененные участки в цепи ДНК и осуществляющий разрыв цепи вблизи от повреждения (*например урацил-гликозилаза*)
- фермент, удаляющий поврежденный участок (*например эндонуклеаза*)
- фермент (*ДНК-полимераза*), синтезирующий соответствующий участок цепи ДНК взамен удалённого
- фермент (*ДНК-лигаза*), замыкающий последнюю связь в полимерной цепи и тем самым восстанавливающий её непрерывность

Пострепликативная репарация – проверка полного соответствия комплементарности дочерней цепи материнской, необходимы 2 нити одной хромосомы, здоровая хроматида.

Мисметч репарация – исправление ошибок репарации, устранение некорректно спаренных оснований.

Репарация склонная к ошибкам:

SOS-репарация – отмечается при больших повреждениях цепи ДНК (у прокариот)

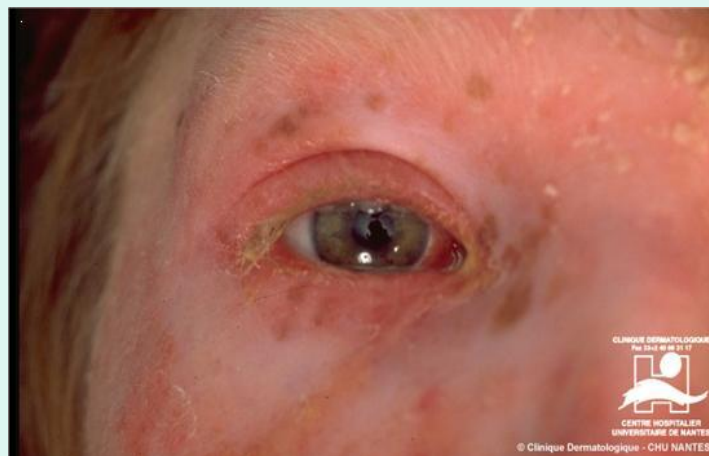
Репарация склонная к ошибкам: SOS-репарация – отмечается при больших повреждениях цепи ДНК (у прокариот)



■ SOS - репарация

Пигментная ксеродерма

Тип наследования – аутосомно-рецессивный
Нарушена эксцизионная репарация (мутации
разных генов)

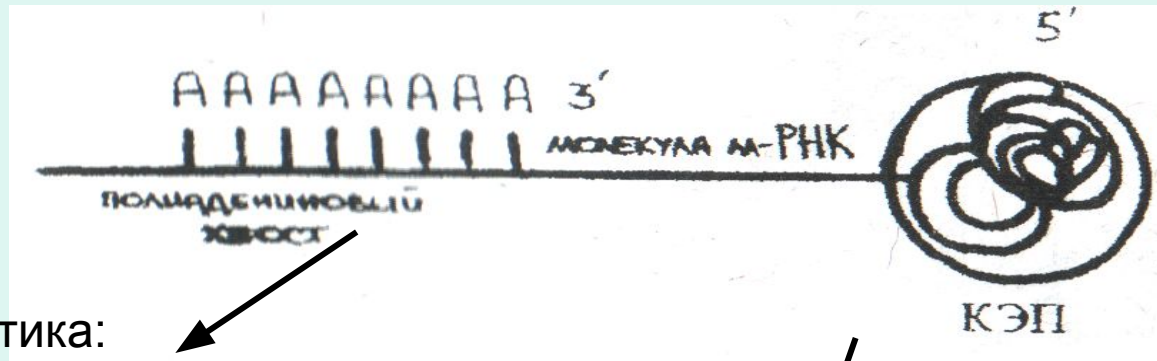


Функции ДНК

- 1) Передача наследственной информации из поколения в поколение.
- 2) Хранение наследственной информации.
- 3) Реализация наследственной информации.
- 4) Контроль за процессами обмена веществ в клетке.
- 5) Восстановление поврежденных участков информации.
- 6) Запись генетической информации.
Генетическая информация записана в виде генетического или биохимического кода.

5. Строение и функции РНК

и-РНК составляет 5% всей РНК в клетке, содержит информацию об аминокислотной последовательности белка



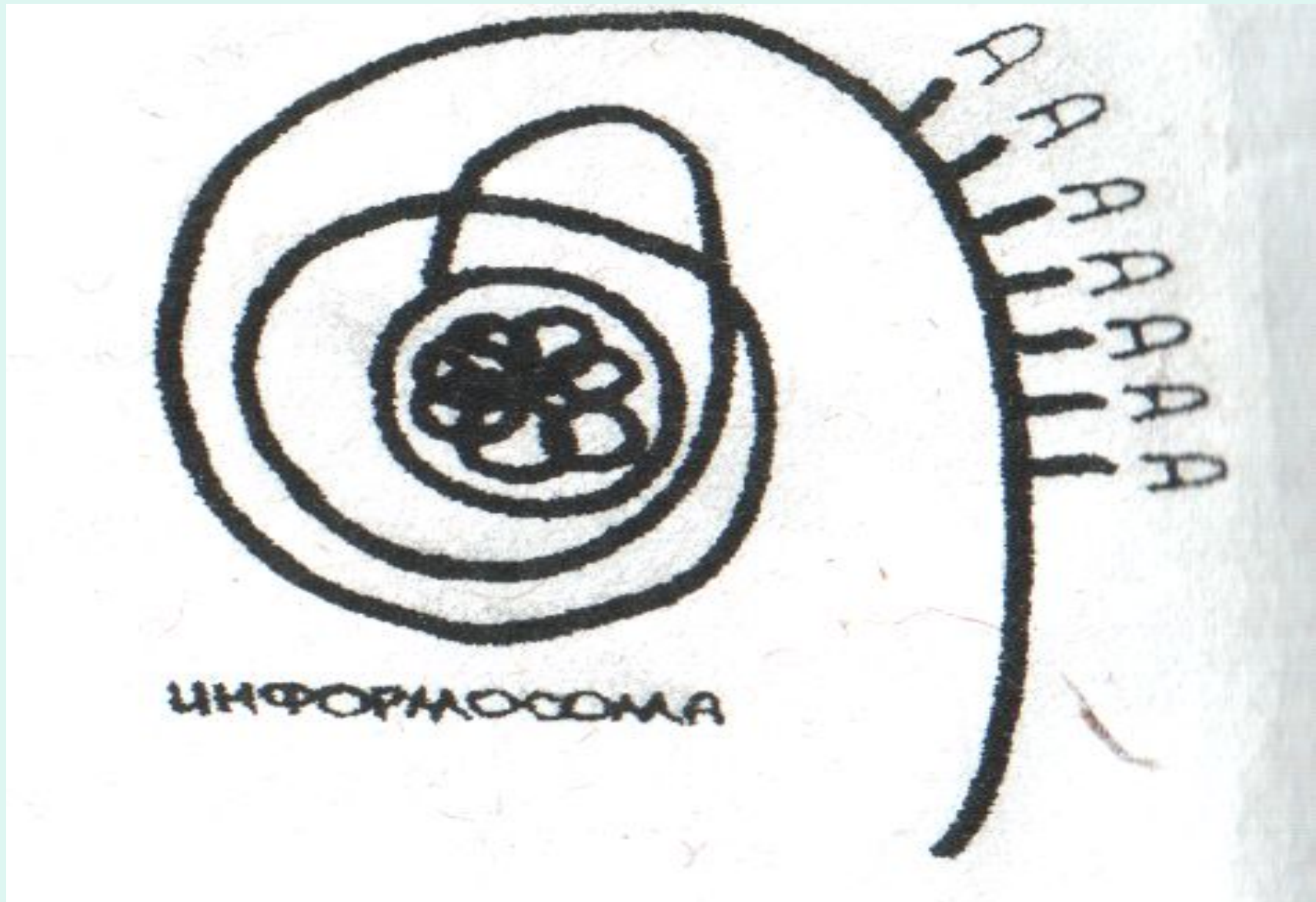
Функции хвостика:

- 1) защита от разрушения
- 2) обеспечивает выход и-РНК в цитоплазмах
- 3) по его длине определяют время нахождения и-РНК в цитоплазме

Функции КЭП:

- 1) защита от разрушения
- 2) присоединение и-РНК к малой субъединице рибосомы

Информационная РНК

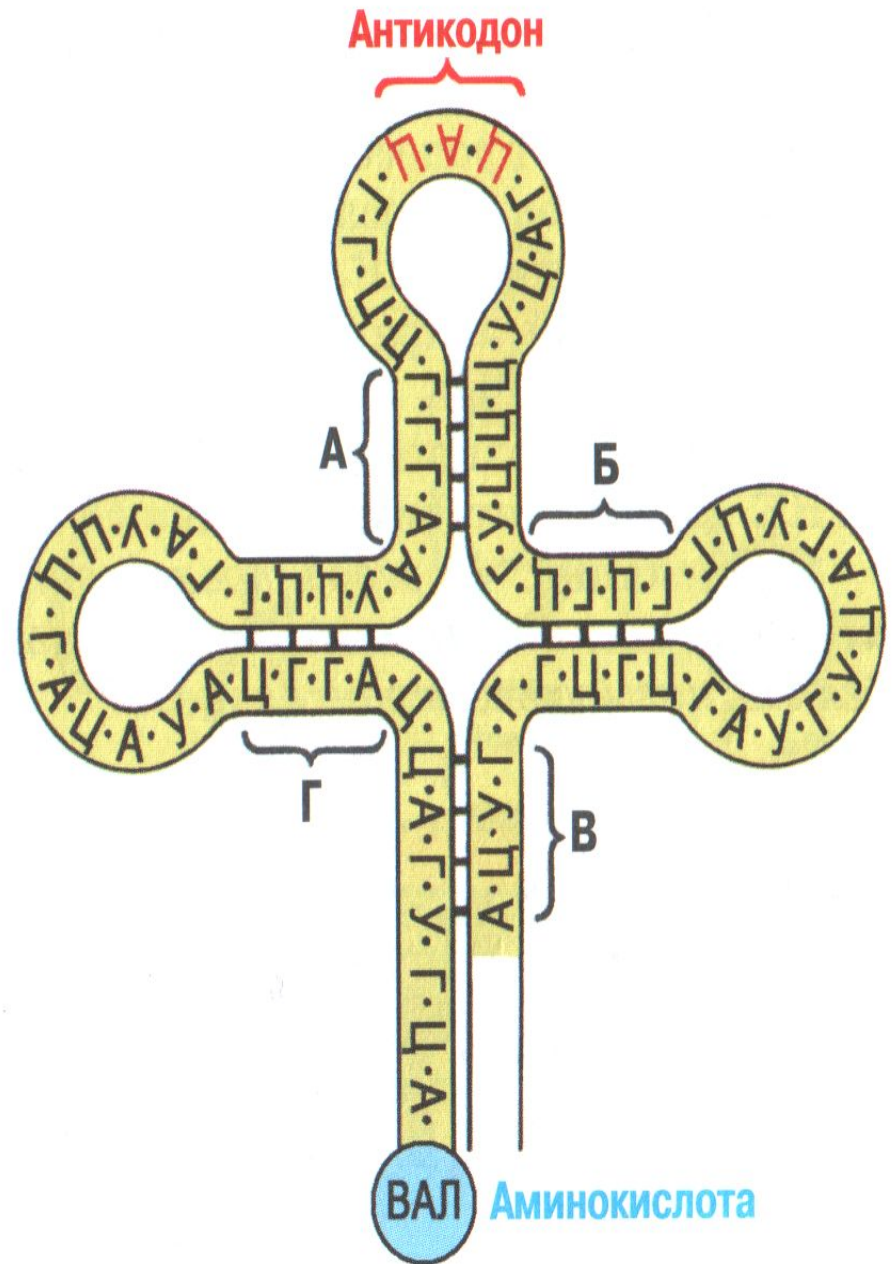


т-РНК (10%).

Состоит из 70-80 нуклеотидов, имеет вид трилистника или кленового листочка.

Антикодон – триплет на центральной шпильке

Аминоацильная зона т-РНК – осуществляет транспорт аминокислот к рибосоме

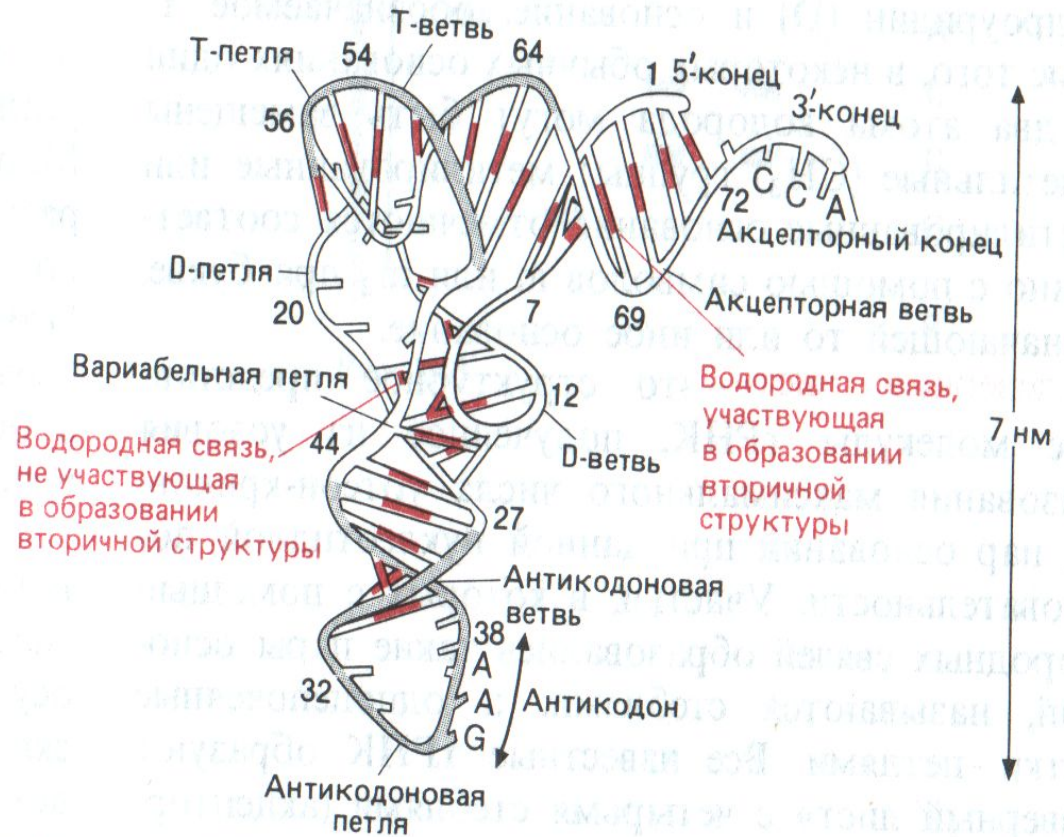
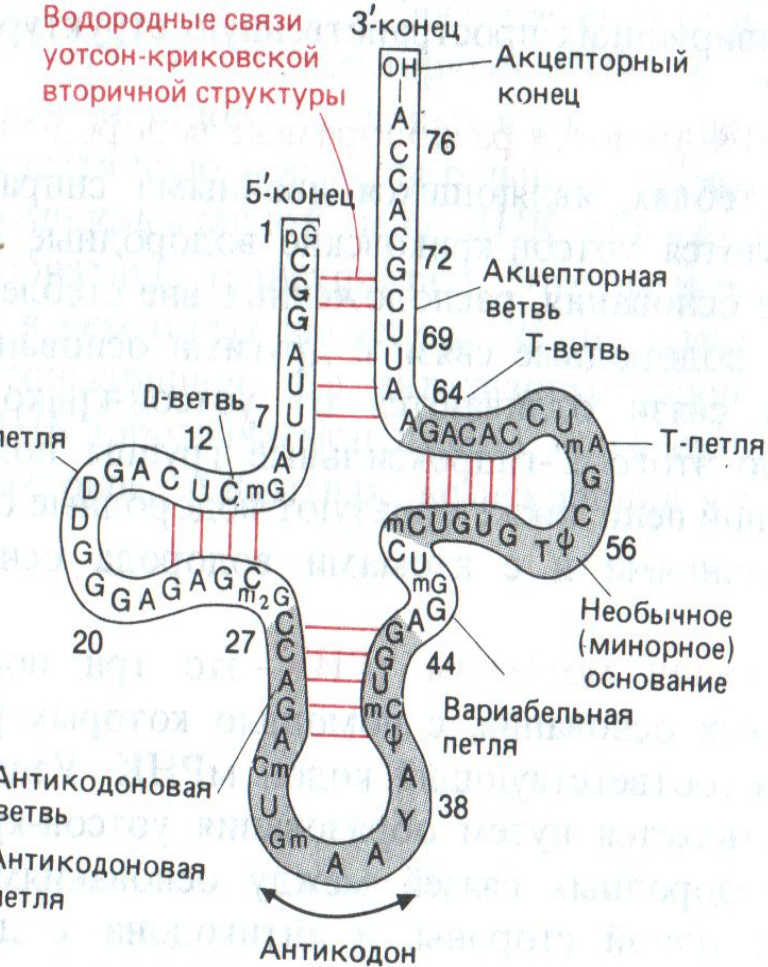


ФЕНИЛАЛАНИНОВАЯ тРНК ДРОЖЖЕЙ

Последовательность оснований
и структура клеверного листа

Трехмерная структура

Водородные связи
уотсон-криковской
вторичной структуры

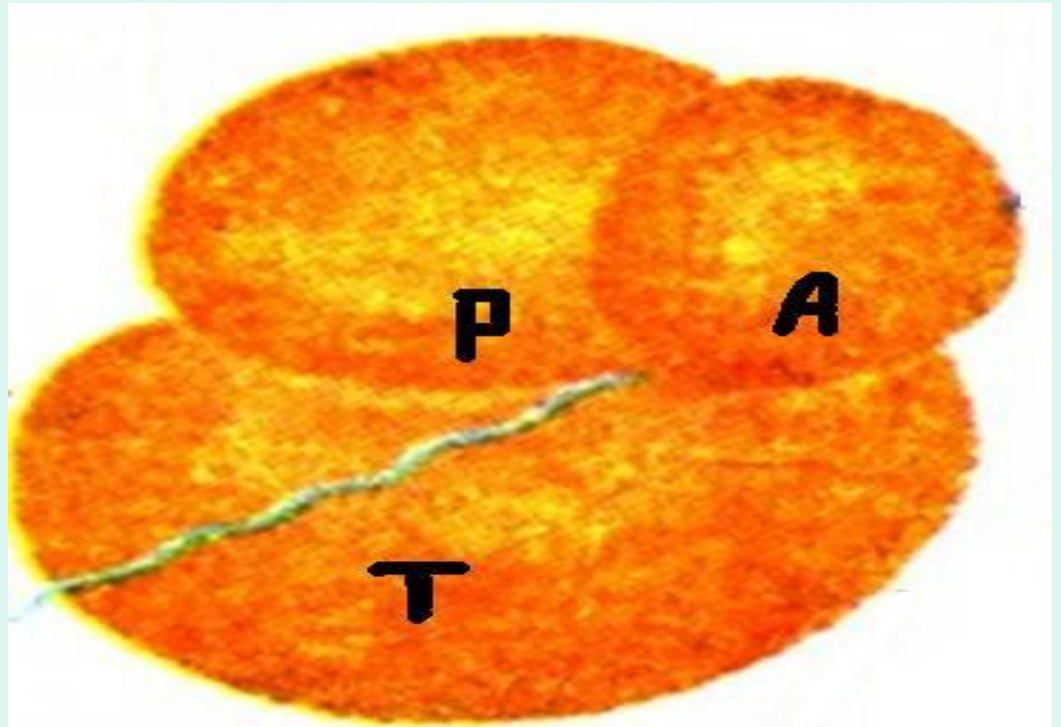


Рибосомальная РНК

р-РНК составляет 85% от всей РНК клетки

Функции р-РНК:

- 1) структурный компонент рибосом;
- 2) обеспечивает взаимодействие рибосомы с и-РНК и т-РНК.



Отличия ДНК и РНК

DNA

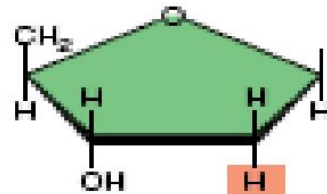
Stores RNA- and protein-encoding information, and transfers information to daughter cells

a.



Double-stranded

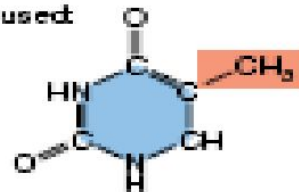
b.



Deoxyribose as the sugar

c.

Bases used:



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

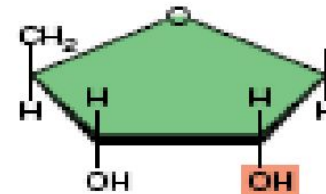
d.

RNA

Carries protein-encoding information, helps to make proteins

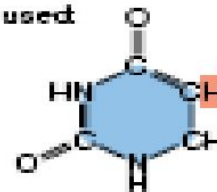


Generally single-stranded



Ribose as the sugar

Bases used:



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

1. Этапы экспрессии генетической информации

В 1958 году Ф. Крик сформулировал центральную догму молекулярной биологии. Она показывает план потока информации в клетке

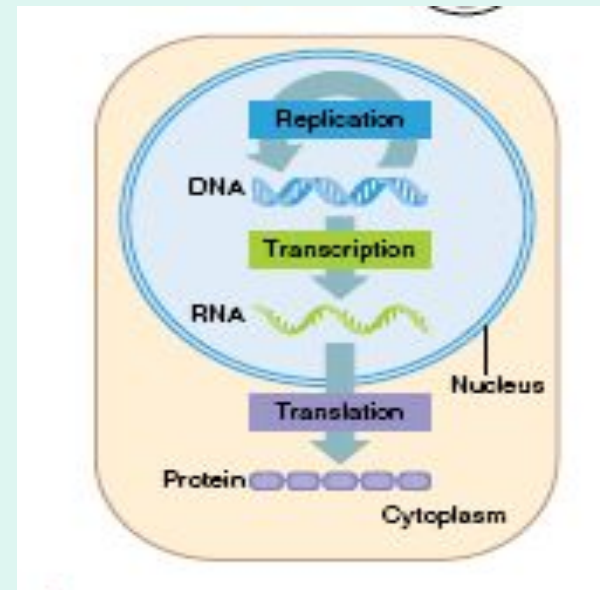
ДНК □ РНК □ белок □ признак

Затем эта формула была дополнена:

ДНК □□ ДНК □□ РНК □ белок □ признак

Этот поток включает у эукариот 6 процессов:

- репликацию ДНК
- транскрипцию
- обратную транскрипцию
- процессинг и сплайсинг РНК
- трансляцию
- процессинг белка



2. Генетический код и его свойства.

Генетический код – система расположения нуклеотидов в молекуле ДНК, контролирующая последовательность расположения аминокислот в белке.

СВОЙСТВА ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОДА: код
трехбуквенный, **триплетный (состоит из кодонов)**;

генетический код **универсален**;

генетический код **уникален**;

генетический код **вырожденный**;

генетический код **неперекрывающийся**;

генетический код **эволюционно заморожен**.

Словарь генетического кода

первая буква	Вторая буква кодона				третья буква
у	у	ц	а	г	
у	УУУ-фен УУЦ-фен УУА-лей УУГ-лей	УЦУ-сер УЦЦ-сер УЦА-сер УЦГ-сер	УАУ-тир УАЦ-тир УАА-стоп УАГ-стоп	УГУ-цис УГЦ-цис УГА-стоп УГГ- три	У Ц А Г
ц	ЦУУ-лей ЦУЦ-лей ЦУА-лей ЦУГ-лей	ЦЦУ-про ЦЦЦ-про ЦЦА-про ЦЦГ-про	ЦАУ-гис ЦАЦ-гис ЦАА-глен ЦАГ-глен	ЦГУ-арг ЦГЦ –арг ЦГА-арг ЦГГ-арг	У Ц А Г
а	АУУ-илей АУЦ-илей АУА-илей АУГ-мет	АЦУ-тре АЦЦ-тре АЦА-тре АЦГ-тре	ААУ-аспн ААЦ-аспн ААА-лиз ААГ-лиз	АГУ-сер АГЦ-сер АГА-арг АГГ-арг	У Ц А Г
г	ГУУ-вал ГУЦ-вал ГУА-вал ГУГ-вал	ГЦУ-ала ГЦЦ-ала ГЦА-ала ГЦГ-ала	ГАУ-асп ГАЦ-асп ГАА-глу ГАГ-глу	ГГУ-гли ГГЦ-гли ГГА-гли ГГГ-гли	У Ц А Г

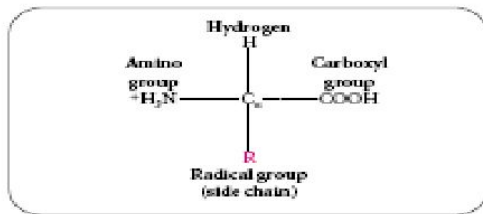
Аминокислоты и их обозначения

Название	Сокращение	Название	Сокращение
Аланин	Ала	Лейцин	Лей
Аргинин	Арг	Лизин	Лиз
Аспарагин.к-та	Асп	Метионин	Мет
Аспарагин	Аспн	Пролин	Про
Вали	Вал	Серин	Сер
Гистидин	Гис	Тирозин	Тир
Глицин	Гли	Треонин	Тре
Глутамин	Глн	Триптофан	Три
Изолейцин	Илей	Цистеин	Цис
Глутаминовая кислота	Глу	Фенилаланин	Фен

Строение и классификация аминокислот

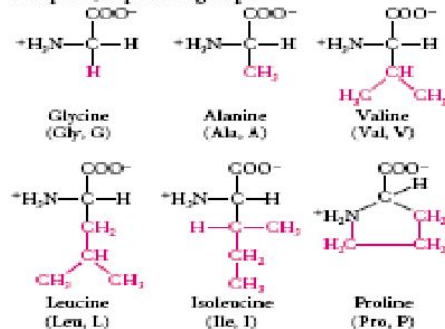
- В клетках встречается 170 а/к, в составе белков 20. Существуют основные – с более одной аминогруппой и кислые – с более чем одной карбоксильной группой.
- Общая формула:
- $\text{NH}_2\text{-CH-COOH}$
- !
- R (радикал)
- Аминокислоты в белках соединяются прочной азот-углеродной (пептидной связью), образуют первичную структуру белка.

20 основных аминокислот, входящих в белки

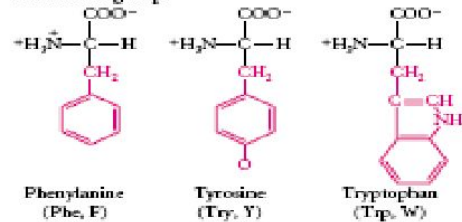


15.5 The common amino acids have similar structures. Each amino acid consists of a central (a) carbon atom attached to: (1) an amino group (NH_3^+); (2) a carboxyl group (COO^-); (3) a hydrogen atom (H); and (4) a radical group, designated R. In the structures of the 20 common amino acids, the parts in black are common to all amino acids and the parts in red are the R groups.

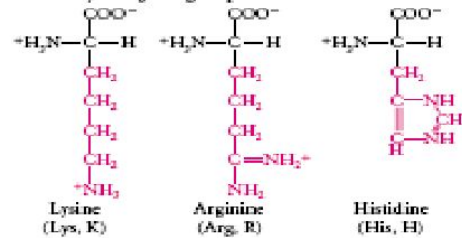
Nonpolar, aliphatic R groups



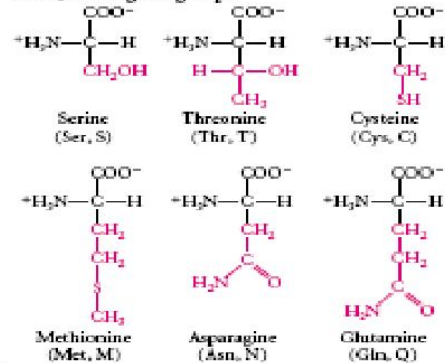
Aromatic R groups



Positively charged R groups



Polar, uncharged R groups



Negatively charged R groups

