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.

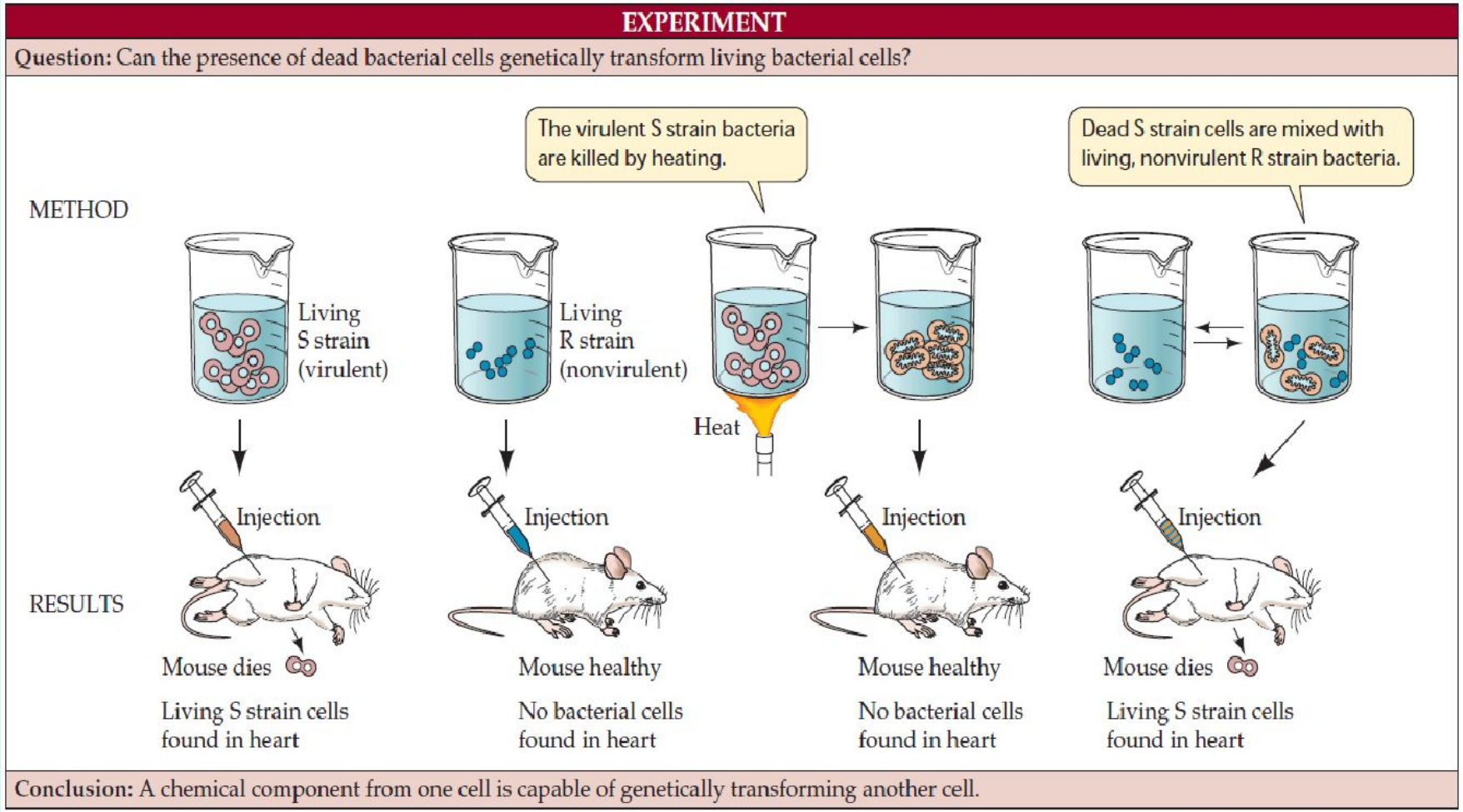
# ПЛАН ЛЕКЦИИ:

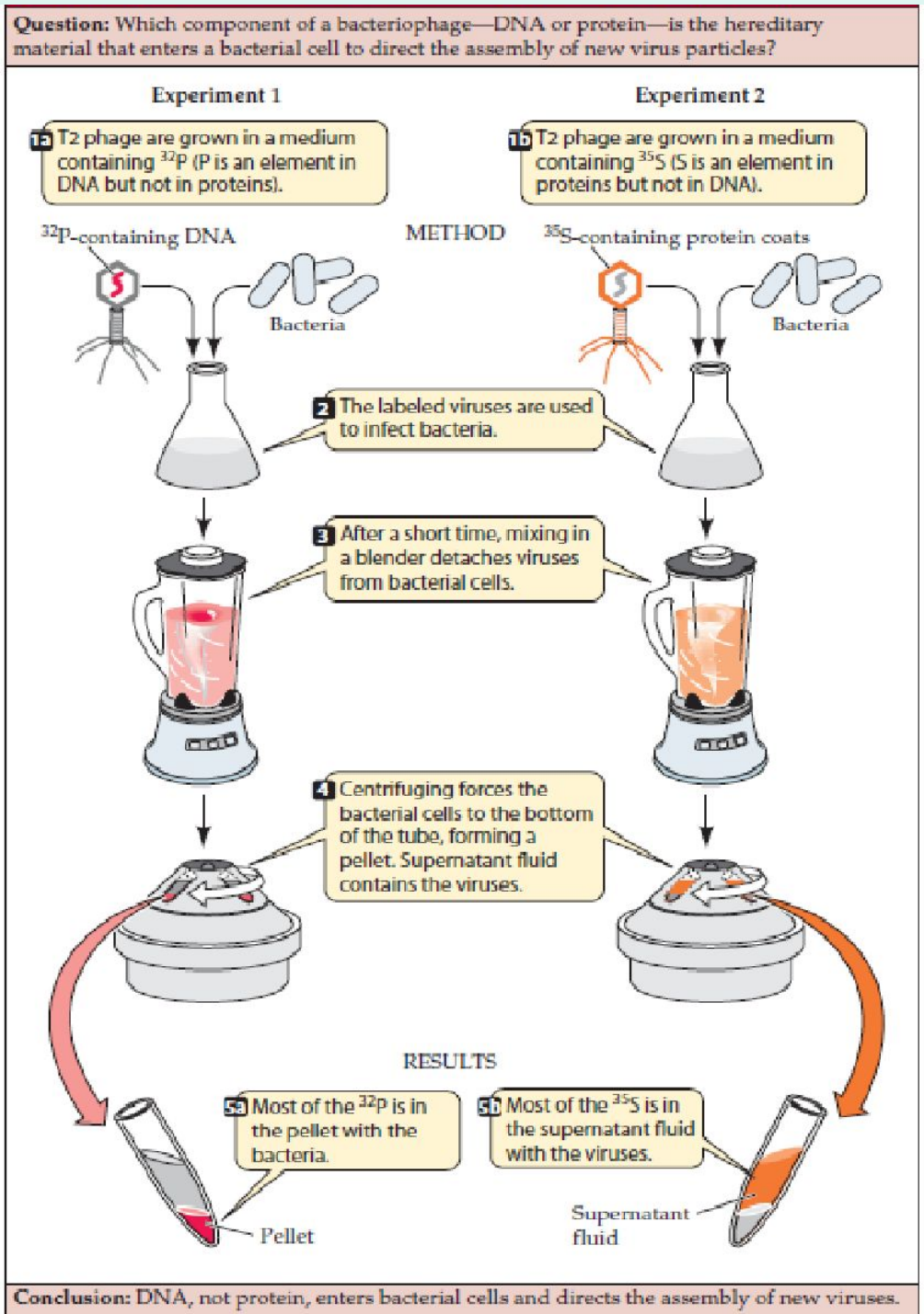
1. Нуклеиновые кислоты, строение, свойства, функции ДНК.
2. Уровни компактизации ДНК.
3. Репликация ДНК.
4. Репарация ДНК.
5. Строение и функции РНК.
6. Словарь генетического кода.

# 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

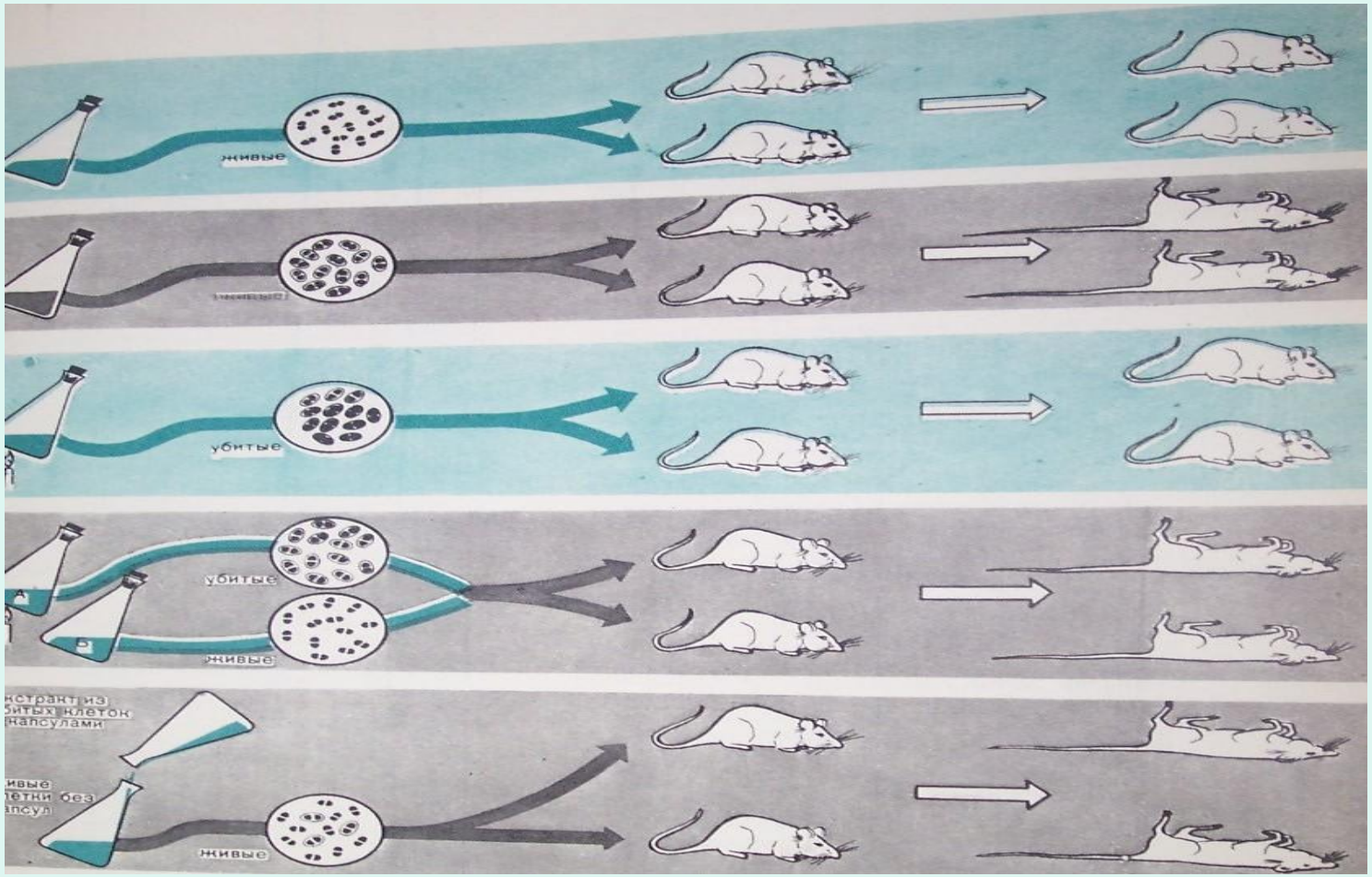





# Перенос генетической информации бактериофагами

# Доказательство генетической роли ДНК

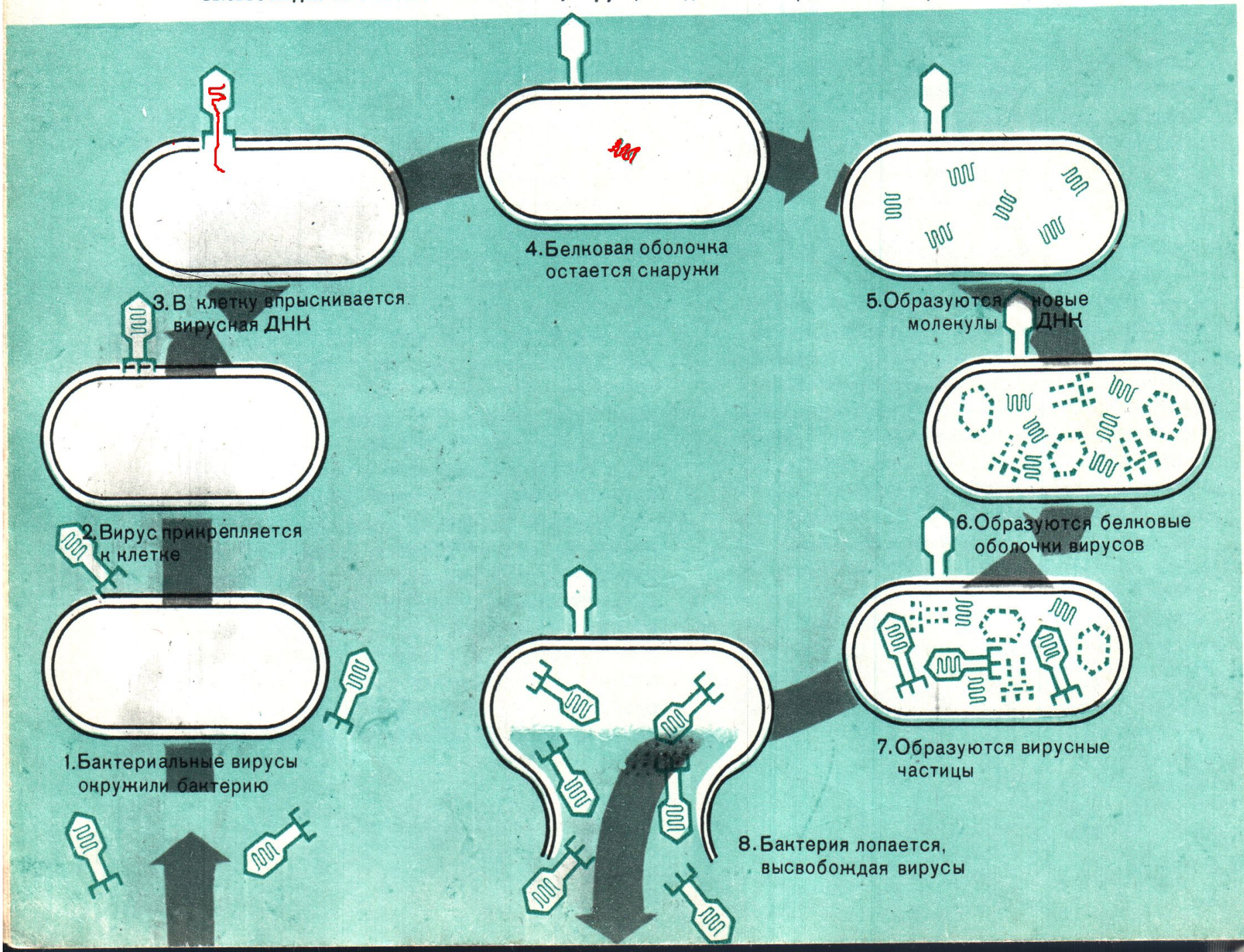
**1928 год. Опыты английского микробиолога Фредерика ГРИФФИТА.**



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 окружили 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
7.Образуются вирусные частицы
8.Бактерия лопается, высвобождая вирусы

# 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 = 2С или 4С, 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.**

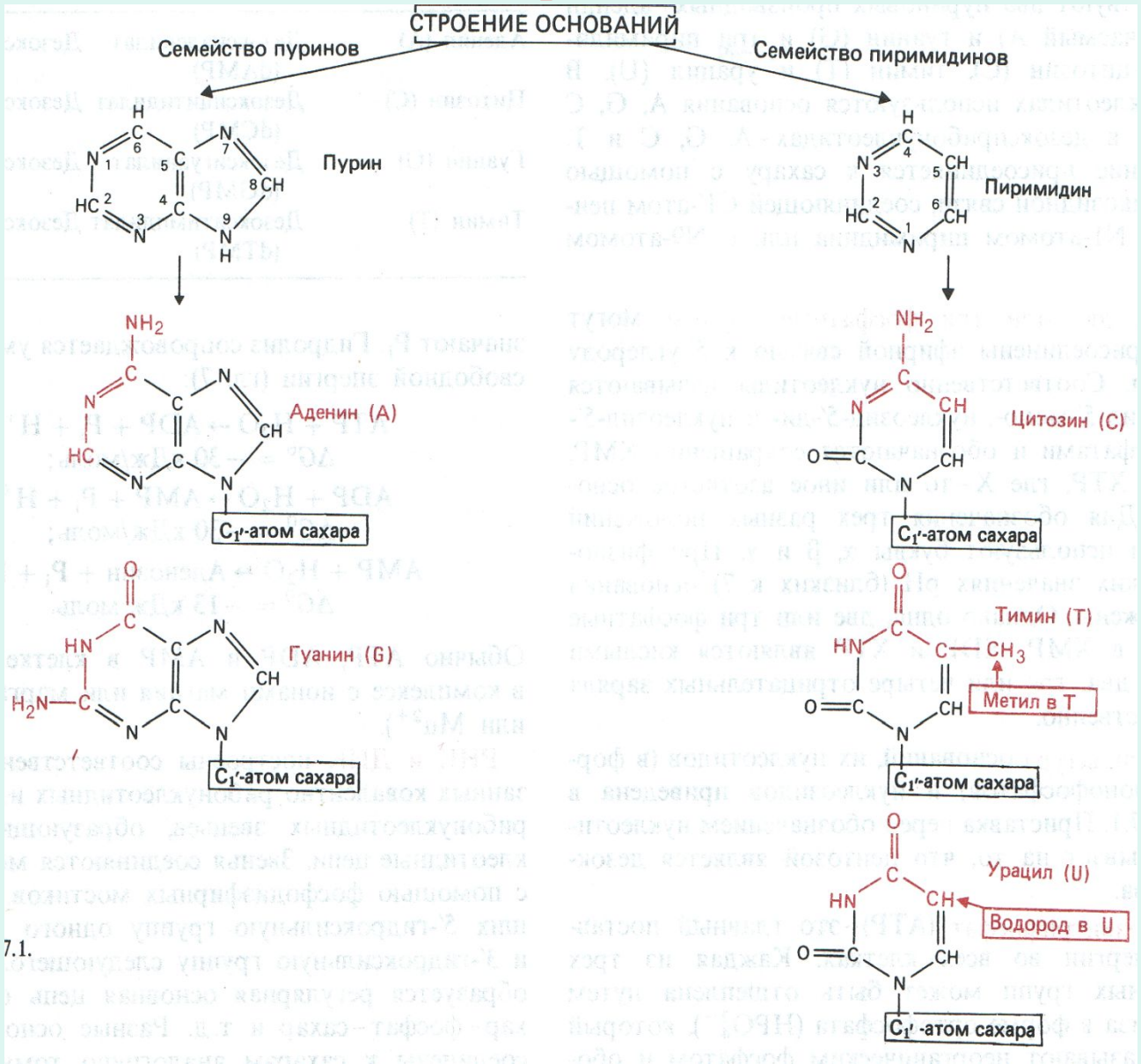
**Нуклеотид состоит из:**

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

# Химическое строение

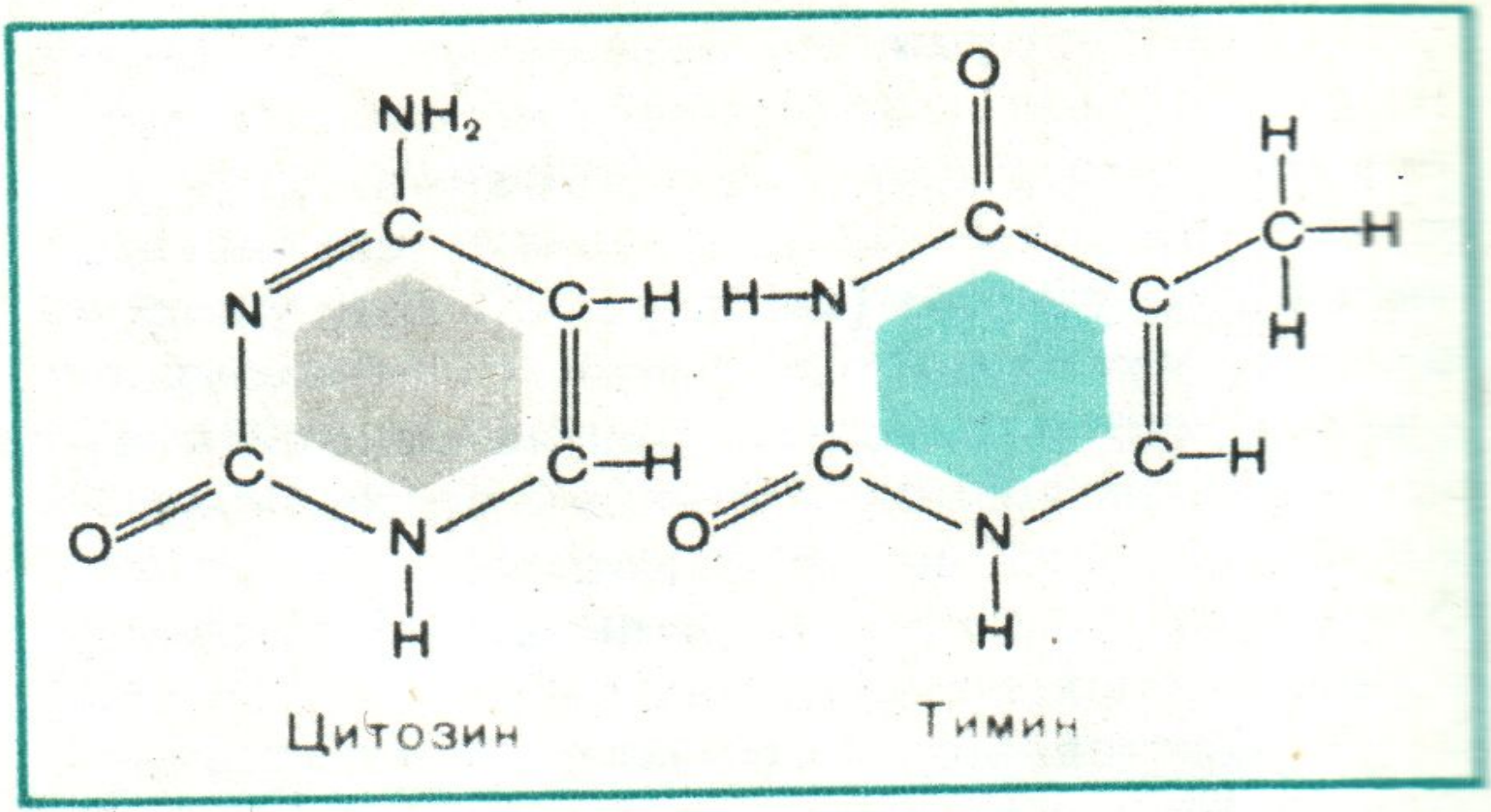
**В состав Нуклеиновых кислот входят:**

**Азотистые основания**

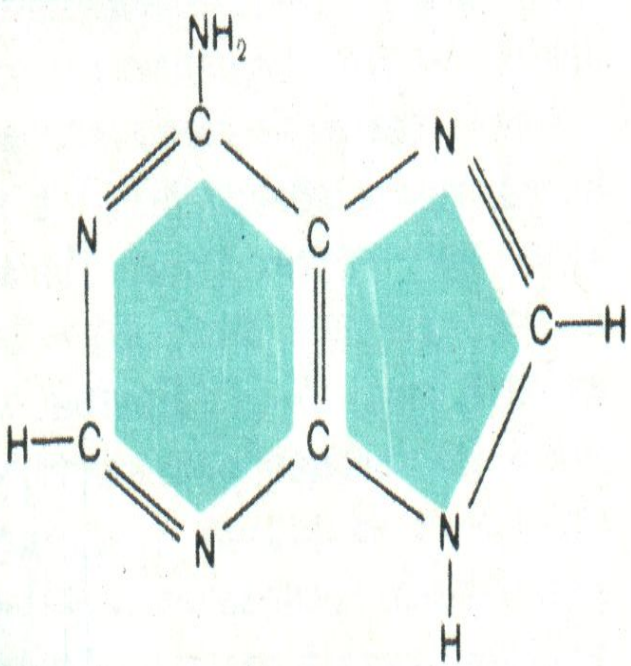



7.1.

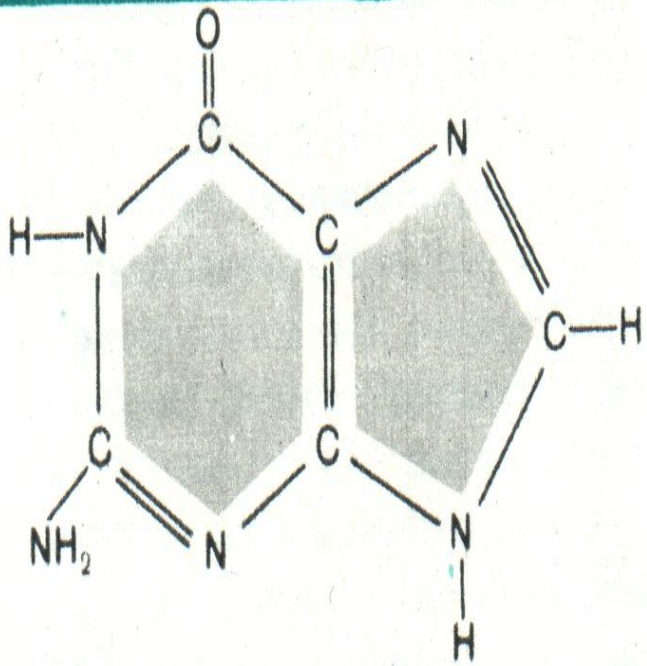
# пиримидины



# пурины



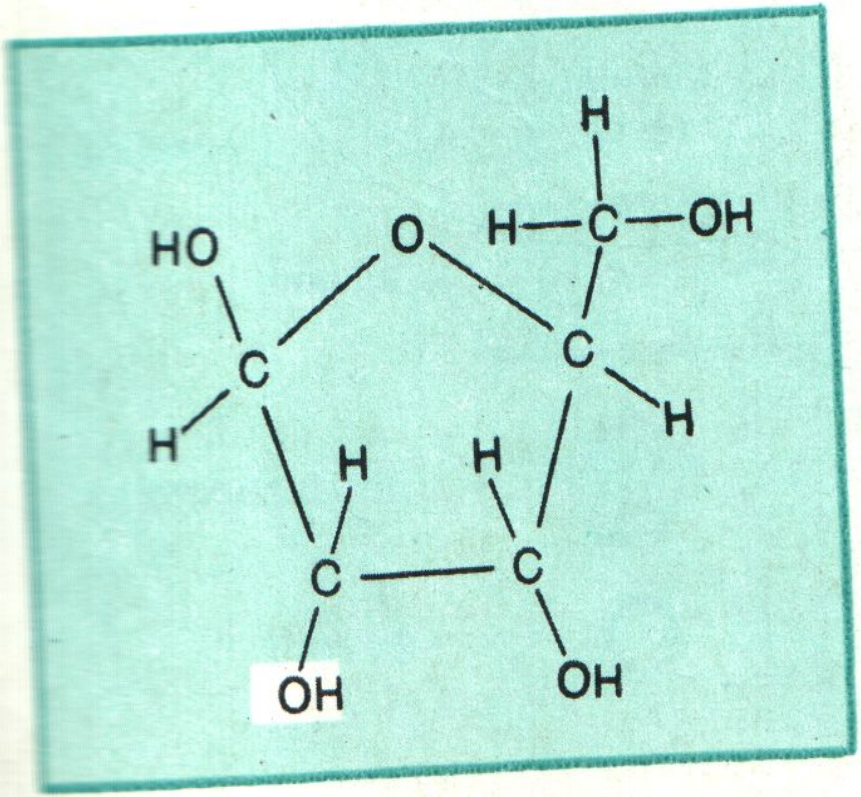

Аденин



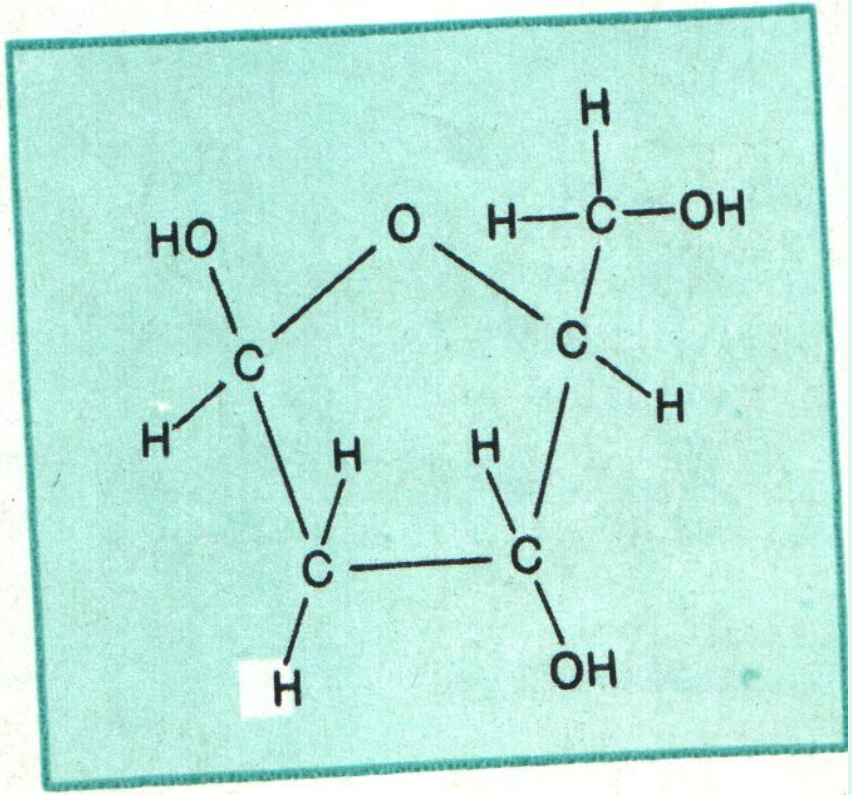

Гуанин

# 2) Сахара

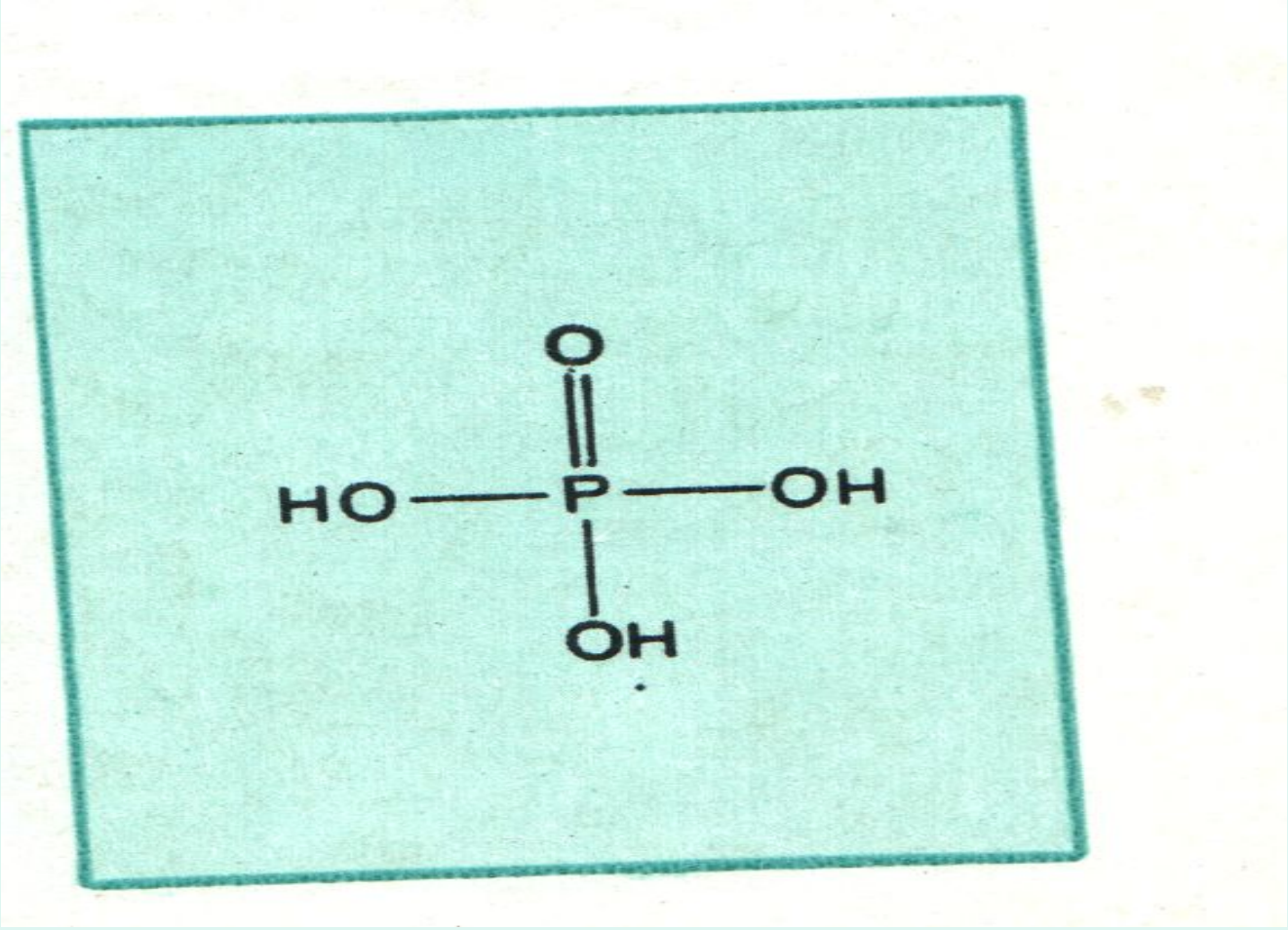
Рибоза.



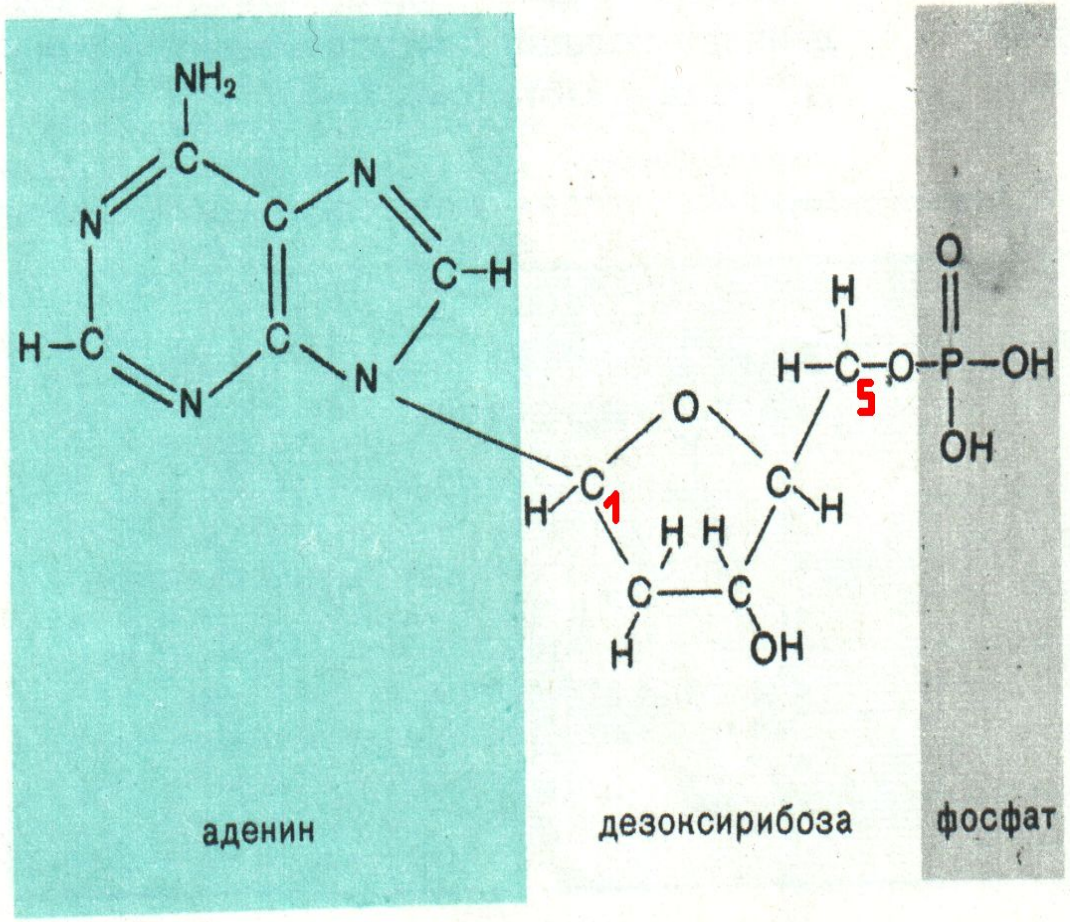

Дезоксирибоза.

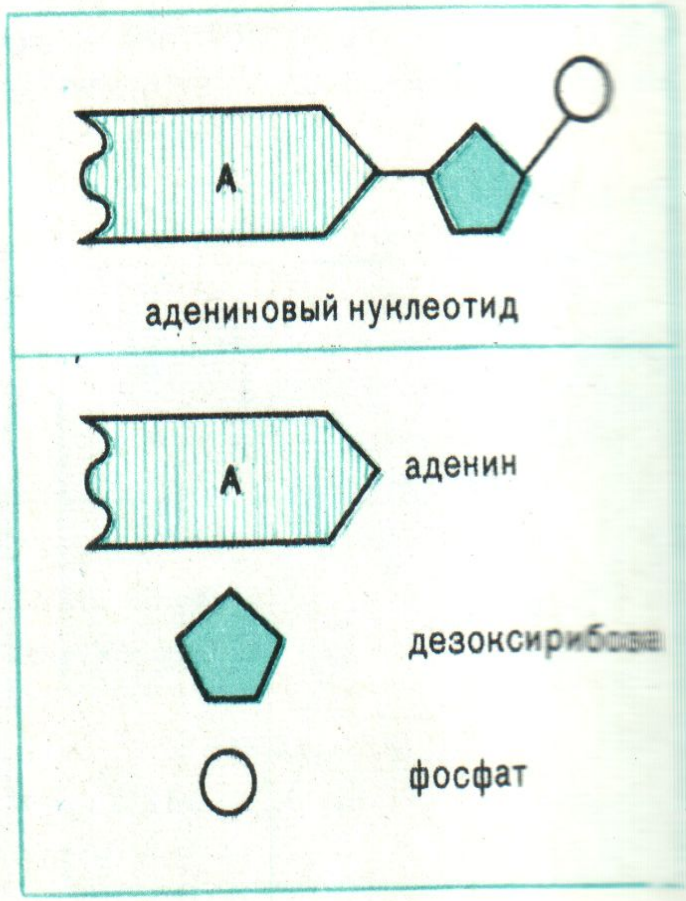


# 3) Остаток фосфорной кислоты



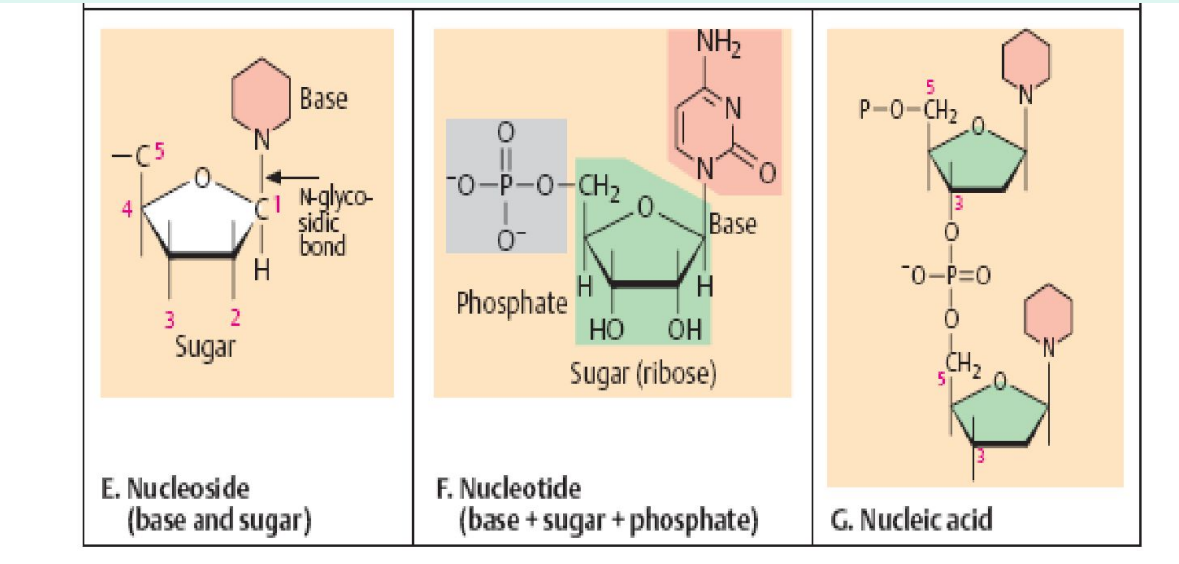
# Строение нуклеотида




адениновый нуклеотид

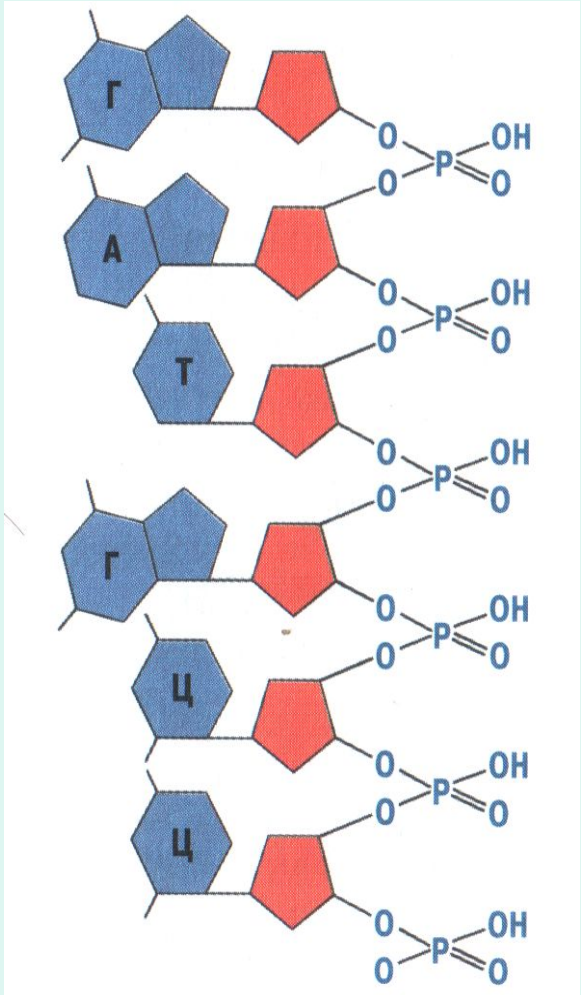
# Строение нуклеотида




- При соединении сахара с азотистым основанием образуется **нуклеозид**.
- При соединении нуклеозида 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 отстаток фосфорной кислоты слудующего нуклеотида, образуется **сахаро-фосфатный остов.**




Соединение нуклеотидов

# 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:**

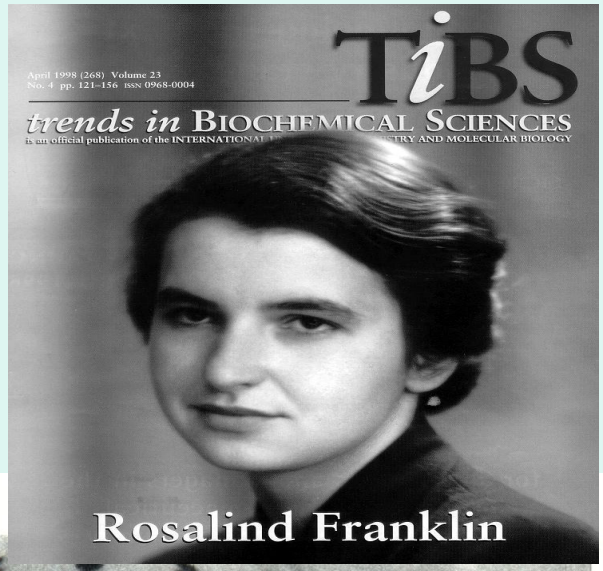
**аденозинмонофосфат,**
**уридинмонофосфат,**
**гуанозинмонофосфат,**
**цитидинмонофосфат.**

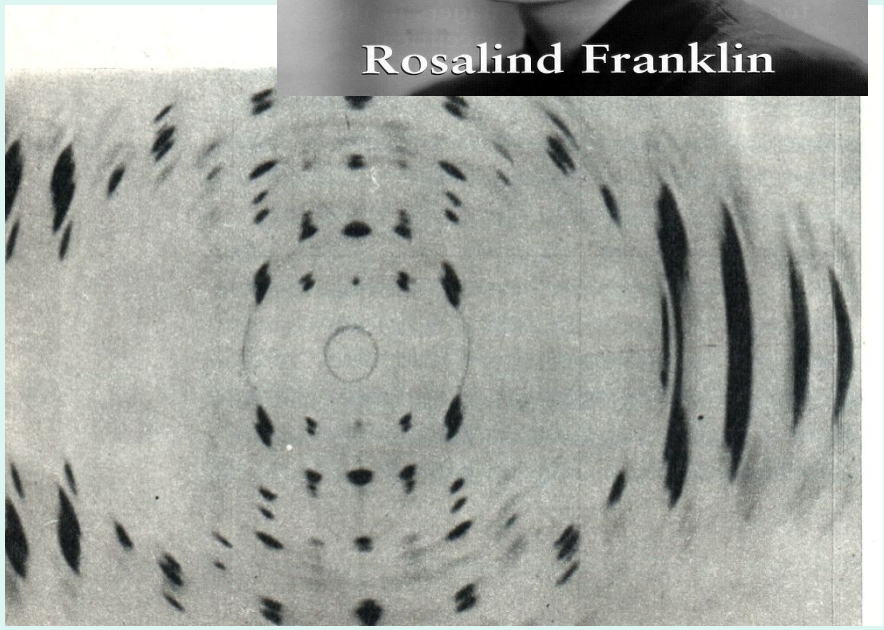
# ДНК

- 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)**

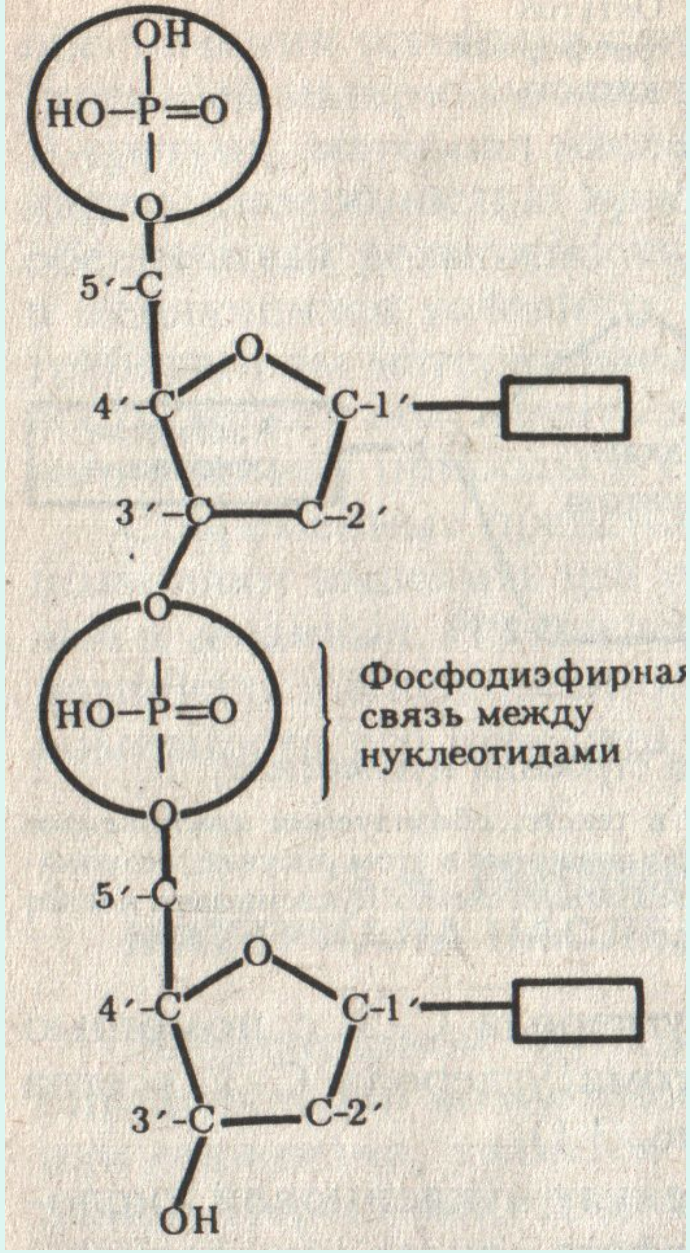


1950 г. – англ. группа Тодда установила точную структуру связей между нуклеотидами

– фосфодиэфирная связь.

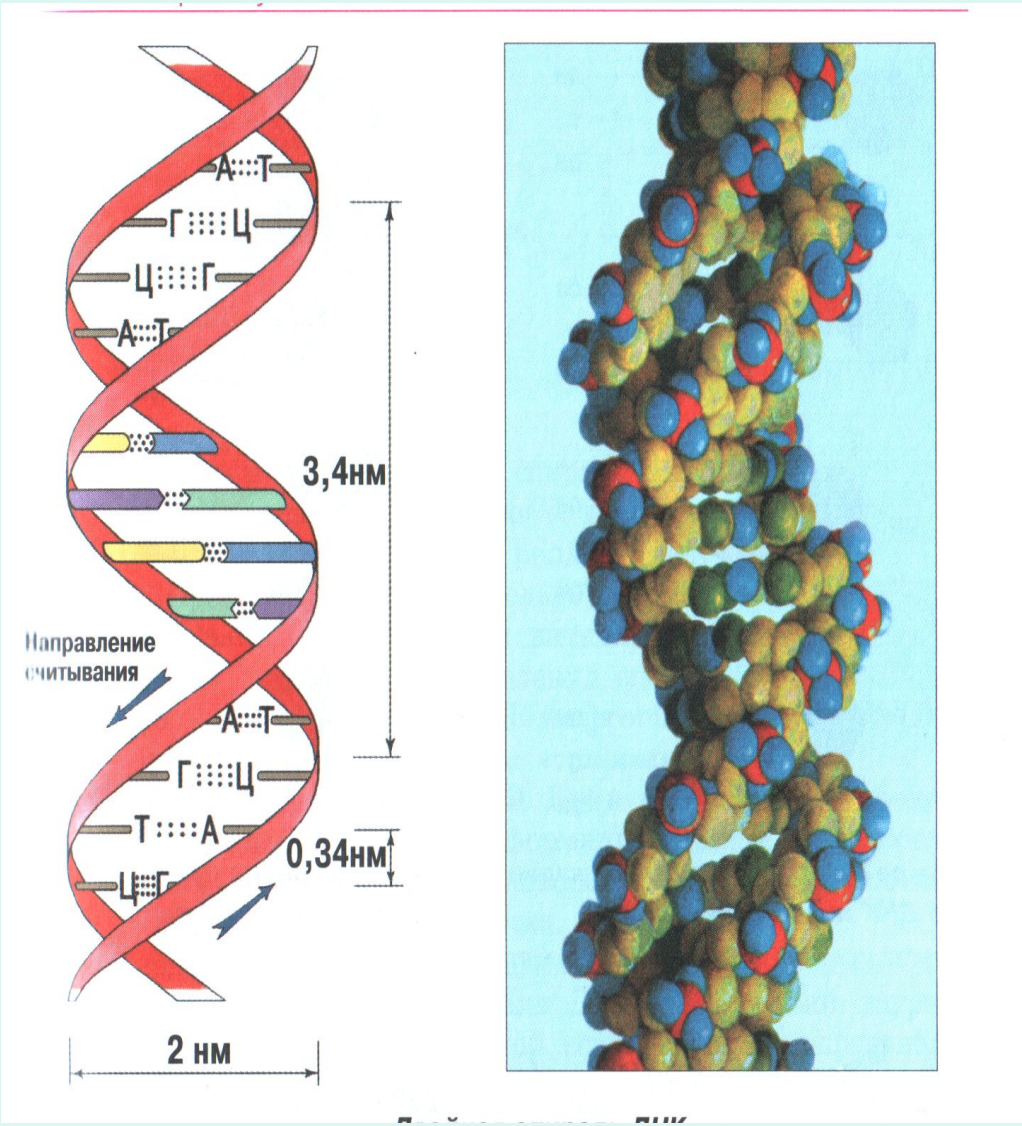
1950-51 гг. – Чаргафф проанализировал количественный состав ДНК и показал, что количество А=Т, а Ц=Г. Эта закономерность получила название – Правила Чаргаффа и свидетельствовала о строении молекулы ДНК: сумма пуриновых оснований = сумме пиримидиновых. А+Г=Ц+Т



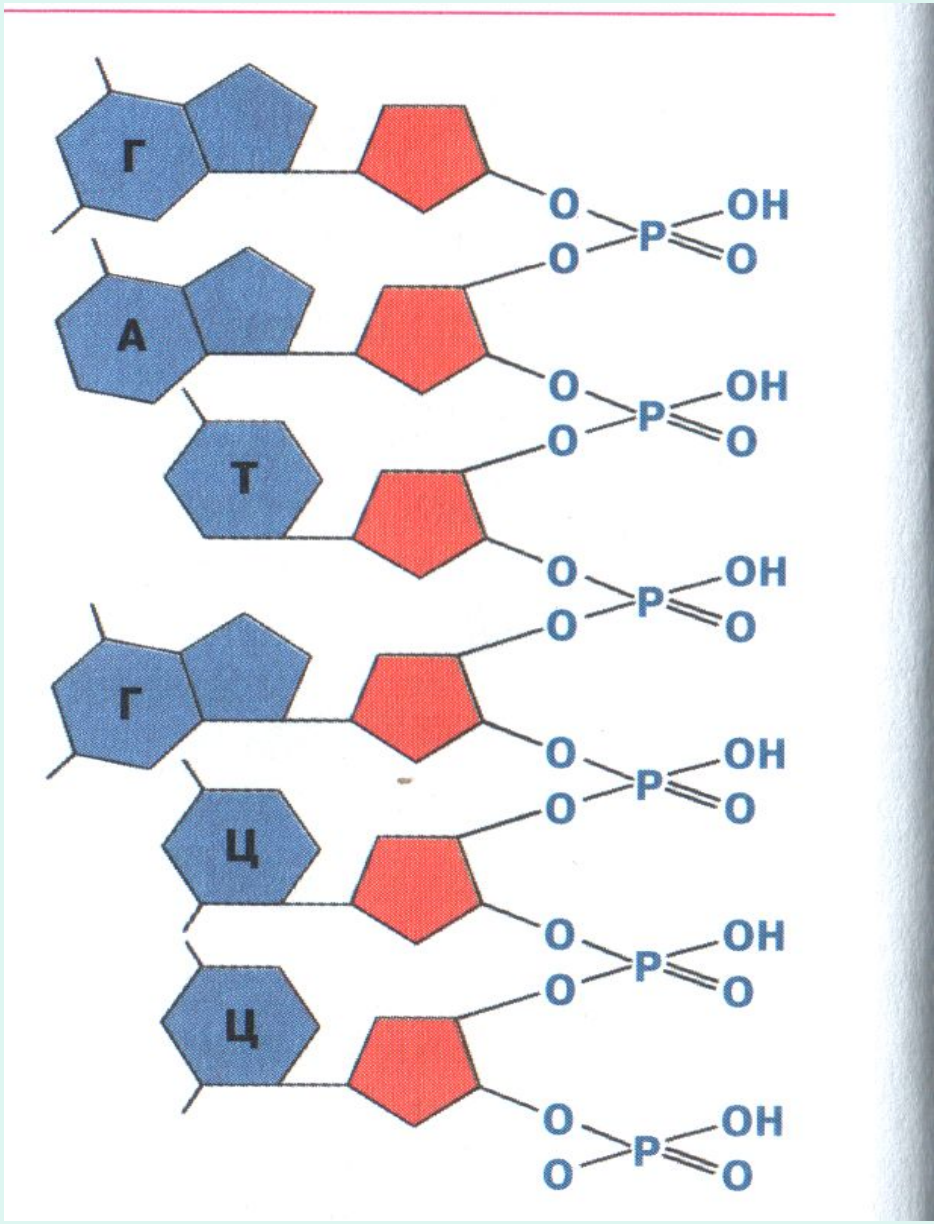
Уотсон и Крик показали, что ДНК образована двойной спиральной полинуклеотидной цепью,

т.е. двумя цепями полинуклеотидов,

(пространственная структура В-формы ДНК).

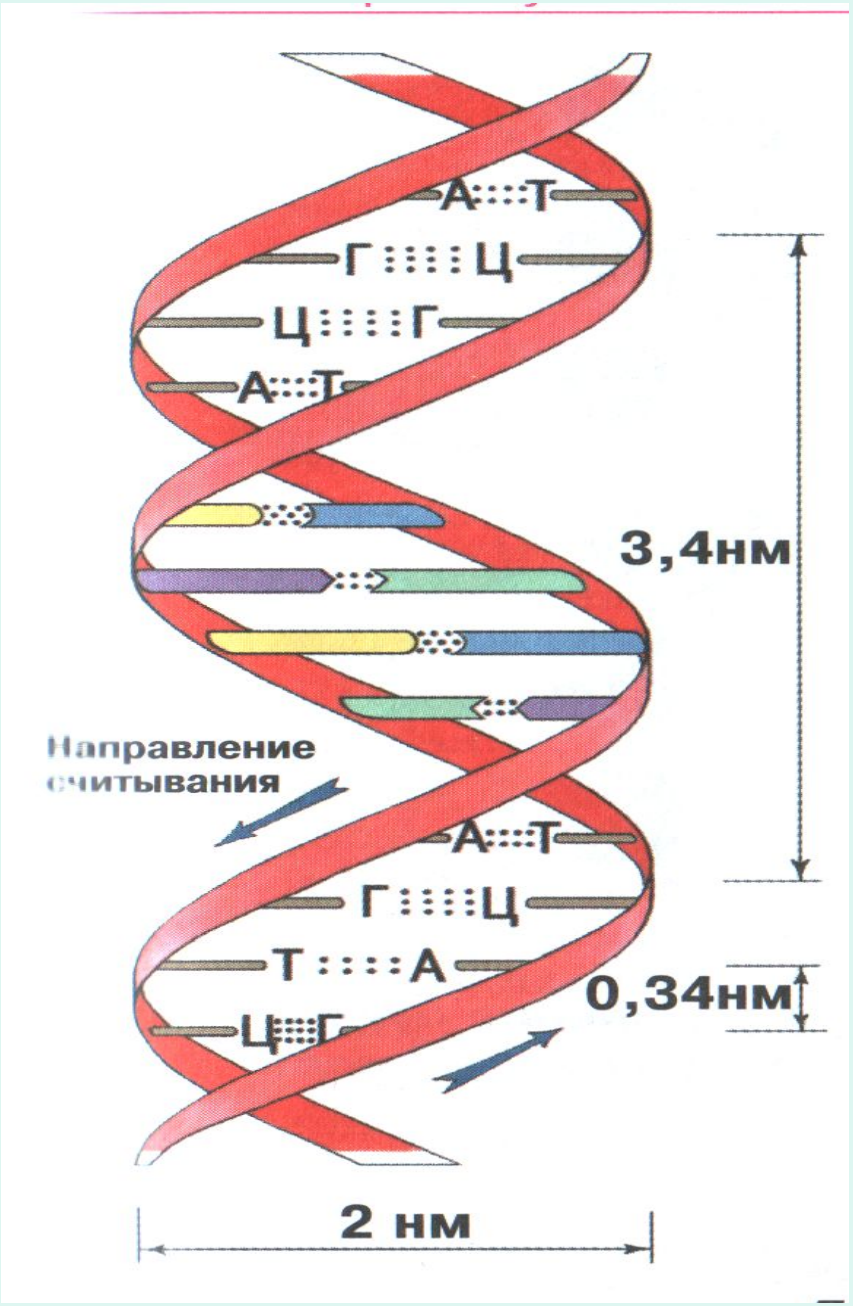


**Первичная структура** – одиночная вправозакрученная полинуклеотидная цепь (**сахаро-фосфатный остов**).



**Вторичная структура** – двойная вправозакрученная спираль.

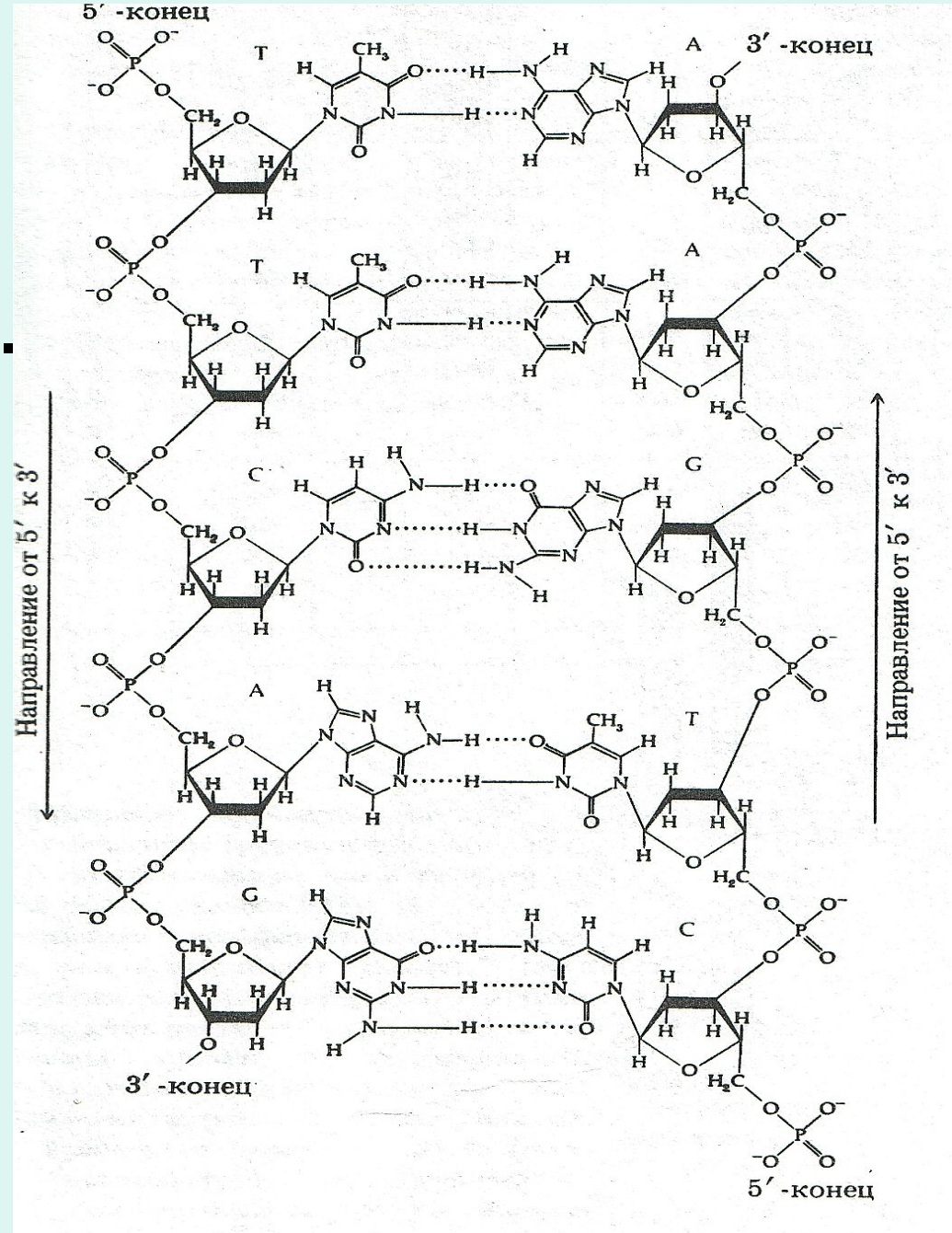
Ширина спирали – 2 нм, шаг спирали – 3,4 нм, каждый шаг спирали образован 10 парами нуклеотидов



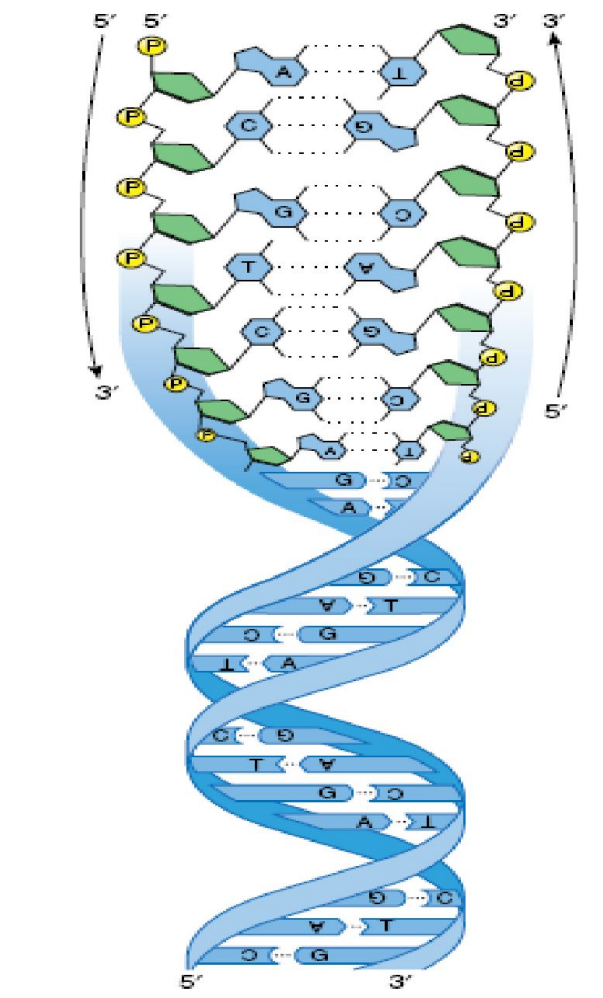
# 1. Принцип комплементарности (комплемент – взаимодополнение).

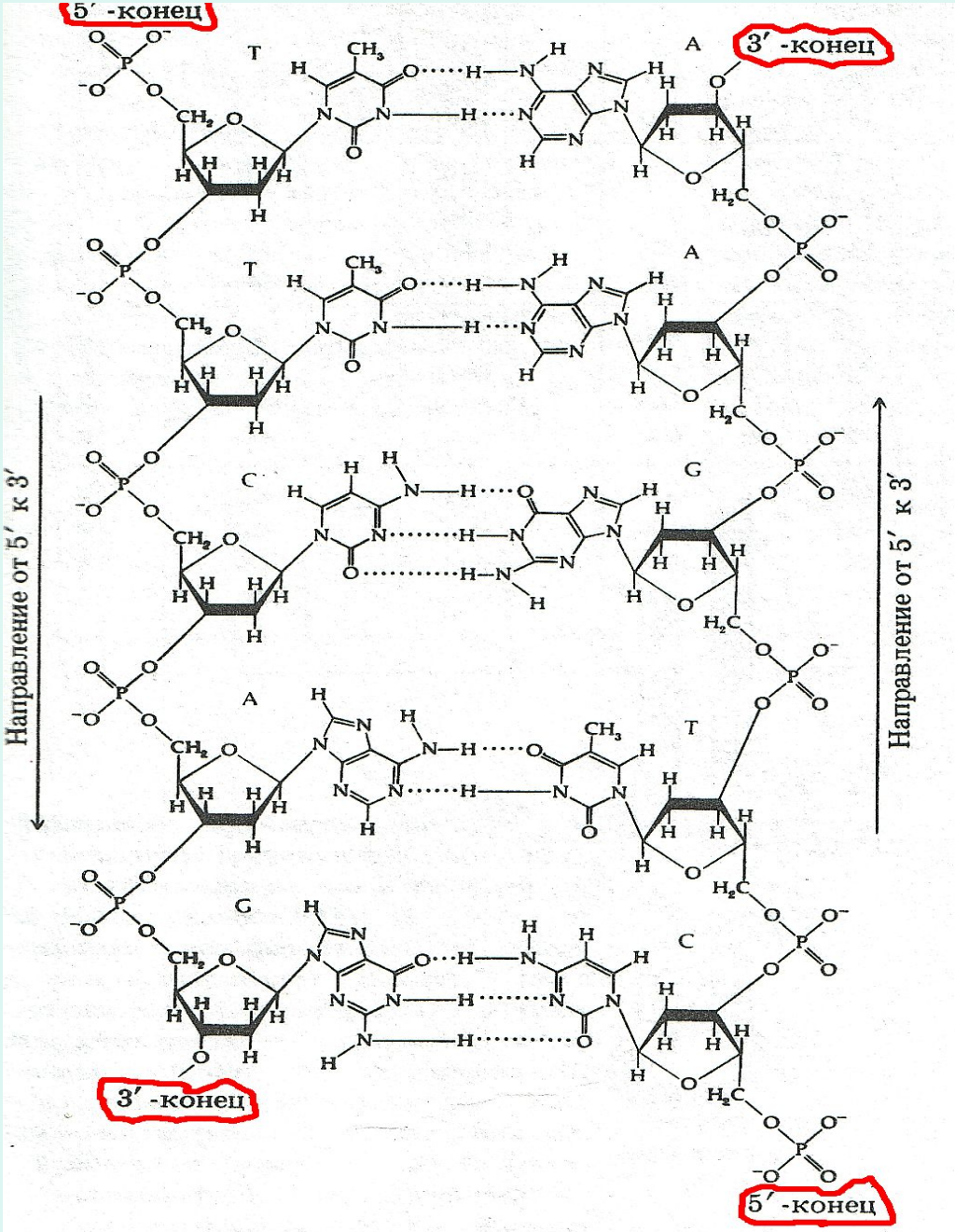
- А=Т
- ГΞЦ

-

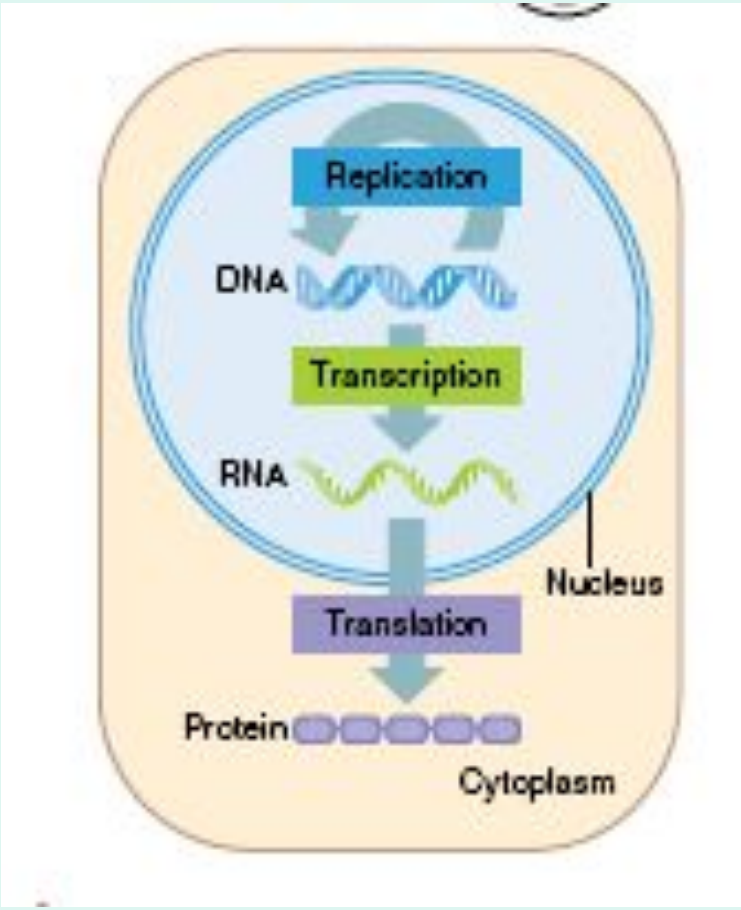


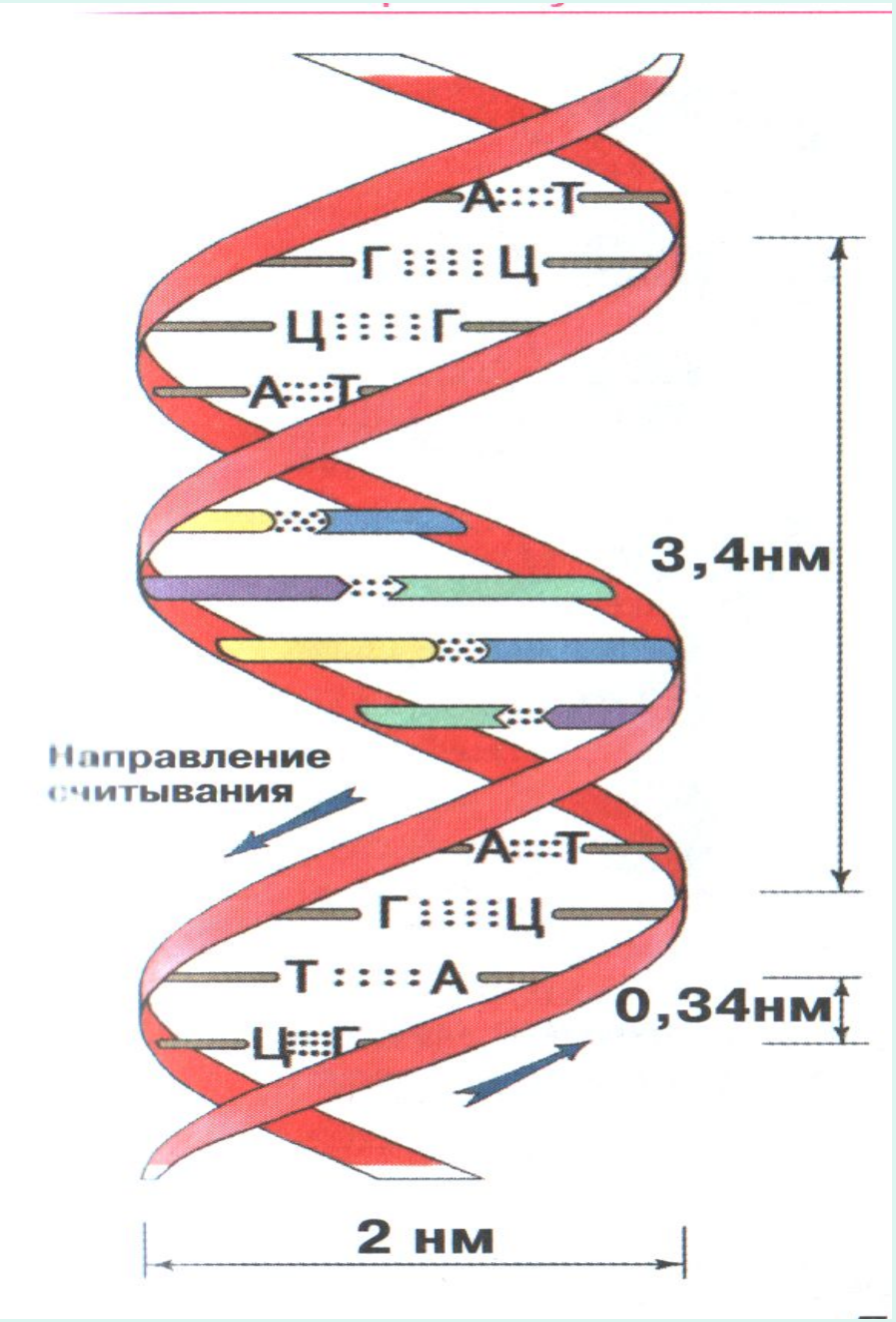
# 2. Принцип антипарал-лельности



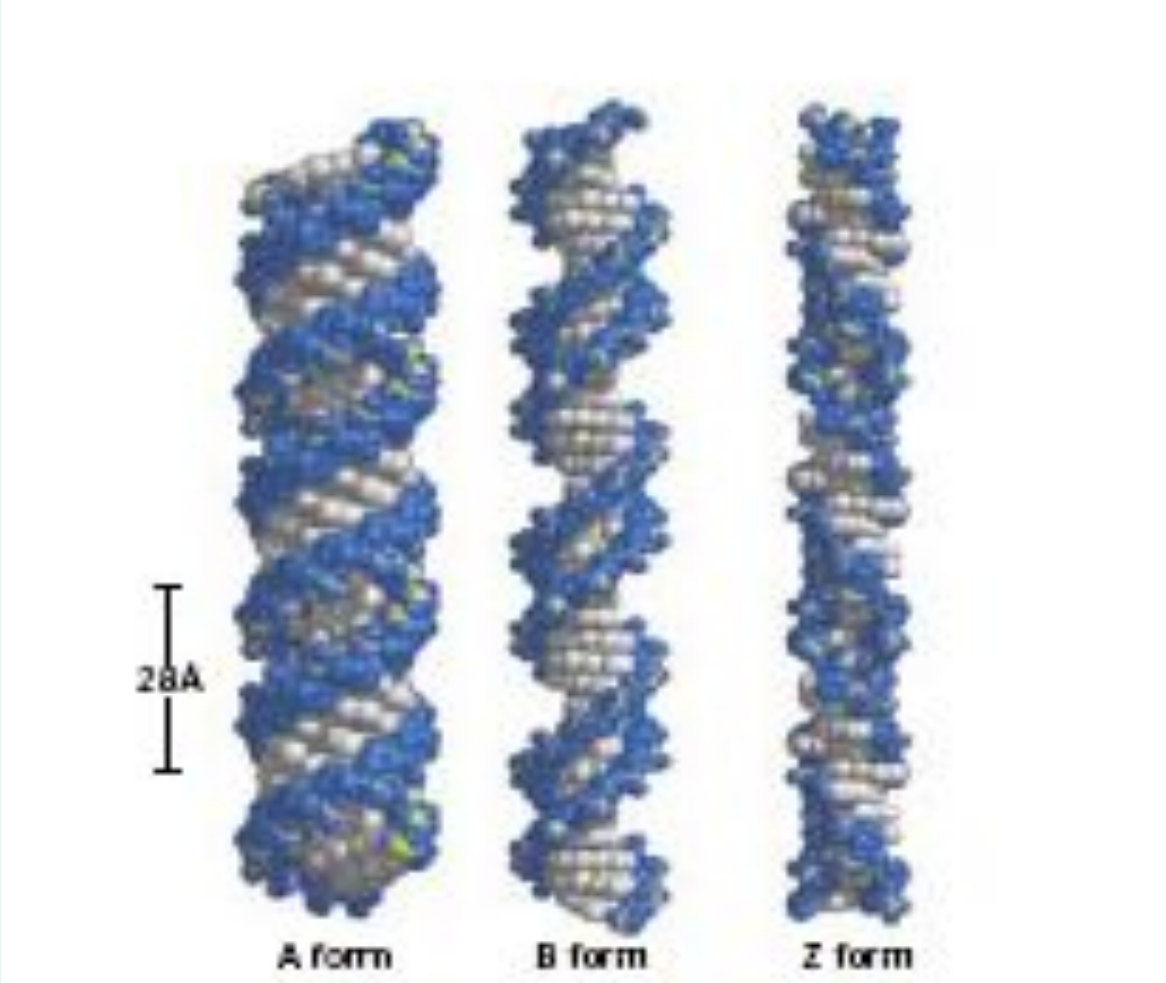



# 3. Принцип полуконсер-вативности



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




- **Полиморфизм структуры ДНК:**
- **A-,B-,Z- формы ДНК**

# 2. Уровни компактизации ДНК в ядре

**Двойная спираль**

**d=2нм,**

**Первый этап:**

**нуклеосомный**

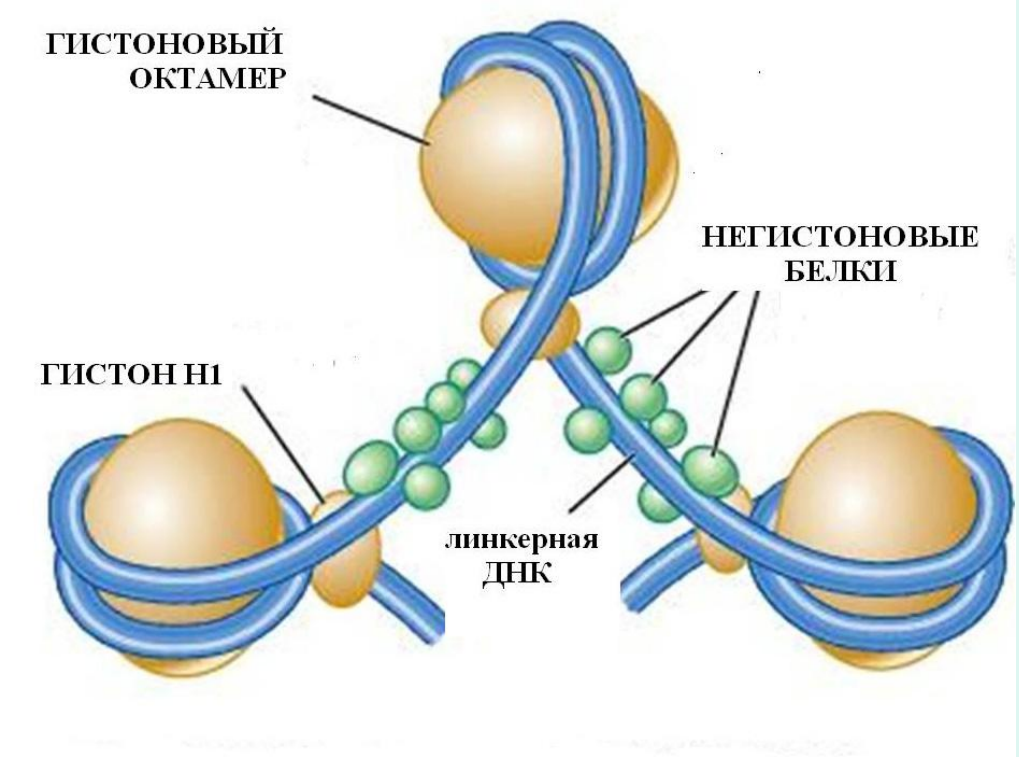
- **Ученые: 70е годы:**
- **Д. Хьюш, Буржоу (Австралия), А.Олинс и Д.Олинс (США), Р.Кориб (Великобр.),**
- **1985 Раблю (Франция) и др.**
- **Георгиев, Льюни.**

**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**

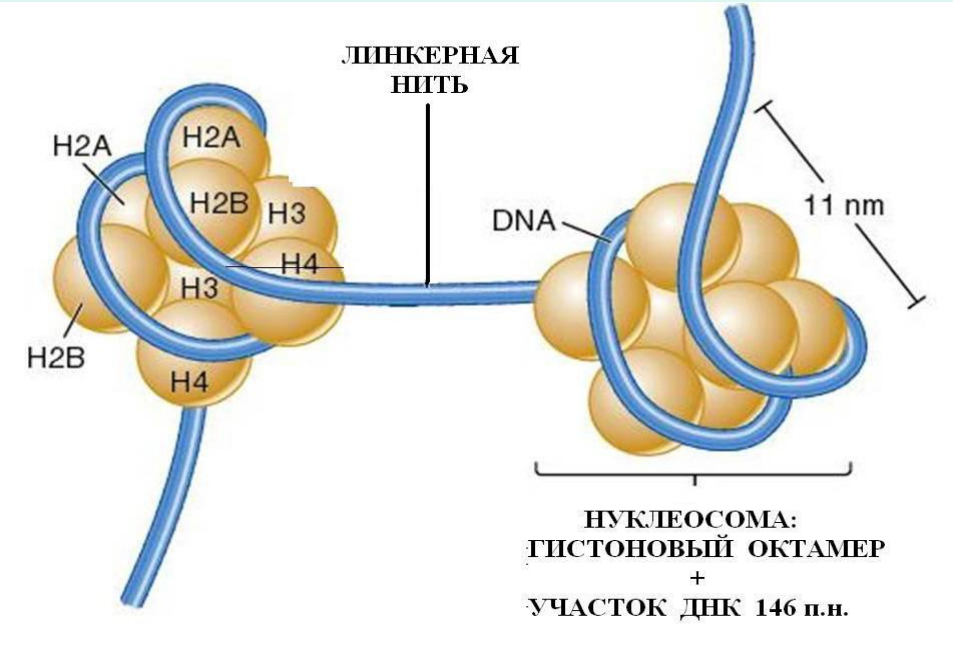


- **НУКЛЕОСОМА – повторяющаяся структурная единица хроматина – «бусины на нитке»**

**7-кратное укорочение длины хромосом**

**Участок ДНК длиной 20-100 п.н**

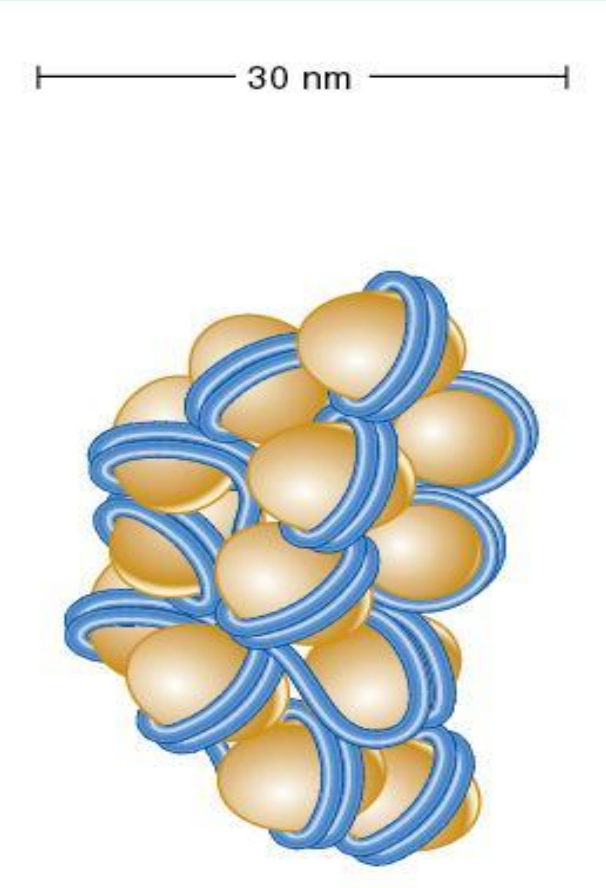
**Диаметр нуклеосомы**



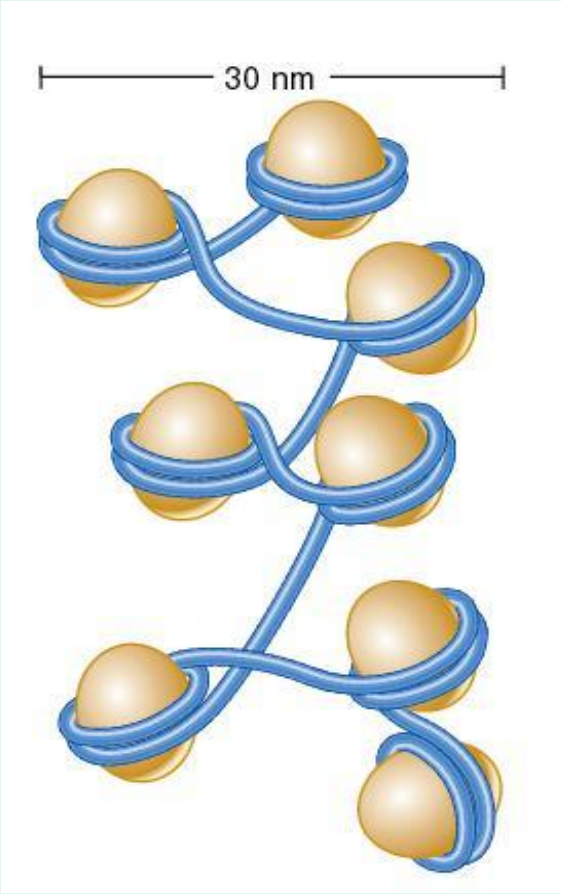
- **Нуклеосомы ассоциируют друг с другом, формируя более компактную структуру –**

**спираль толщиной 30 нм**

**Длина нити ДНК сокращается в 50 раз**




**соленоид**




**3-D зигзаг**

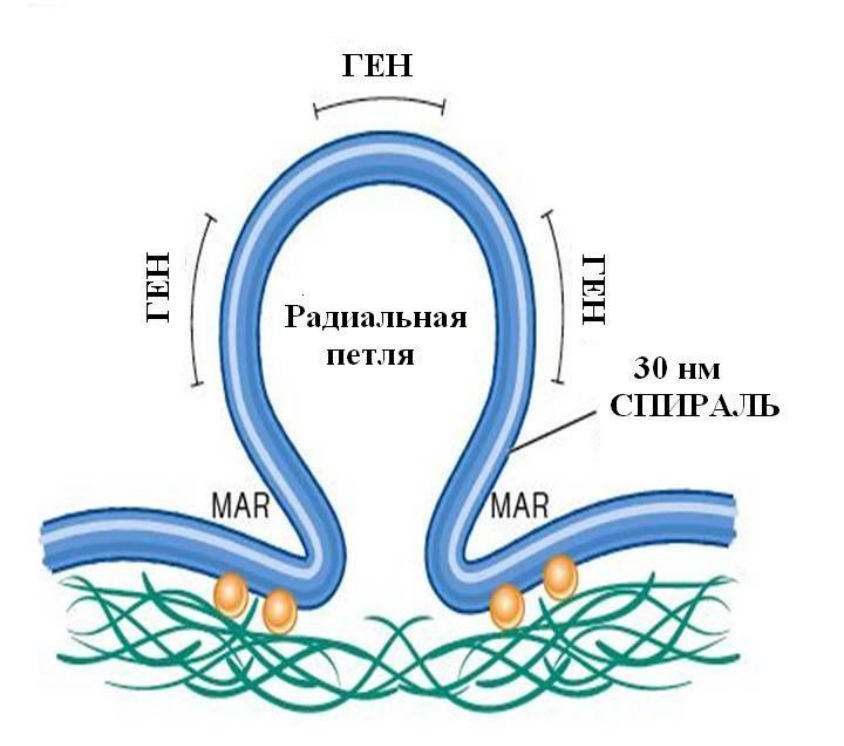
# уровень компактизации - хромомерный

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

⇩

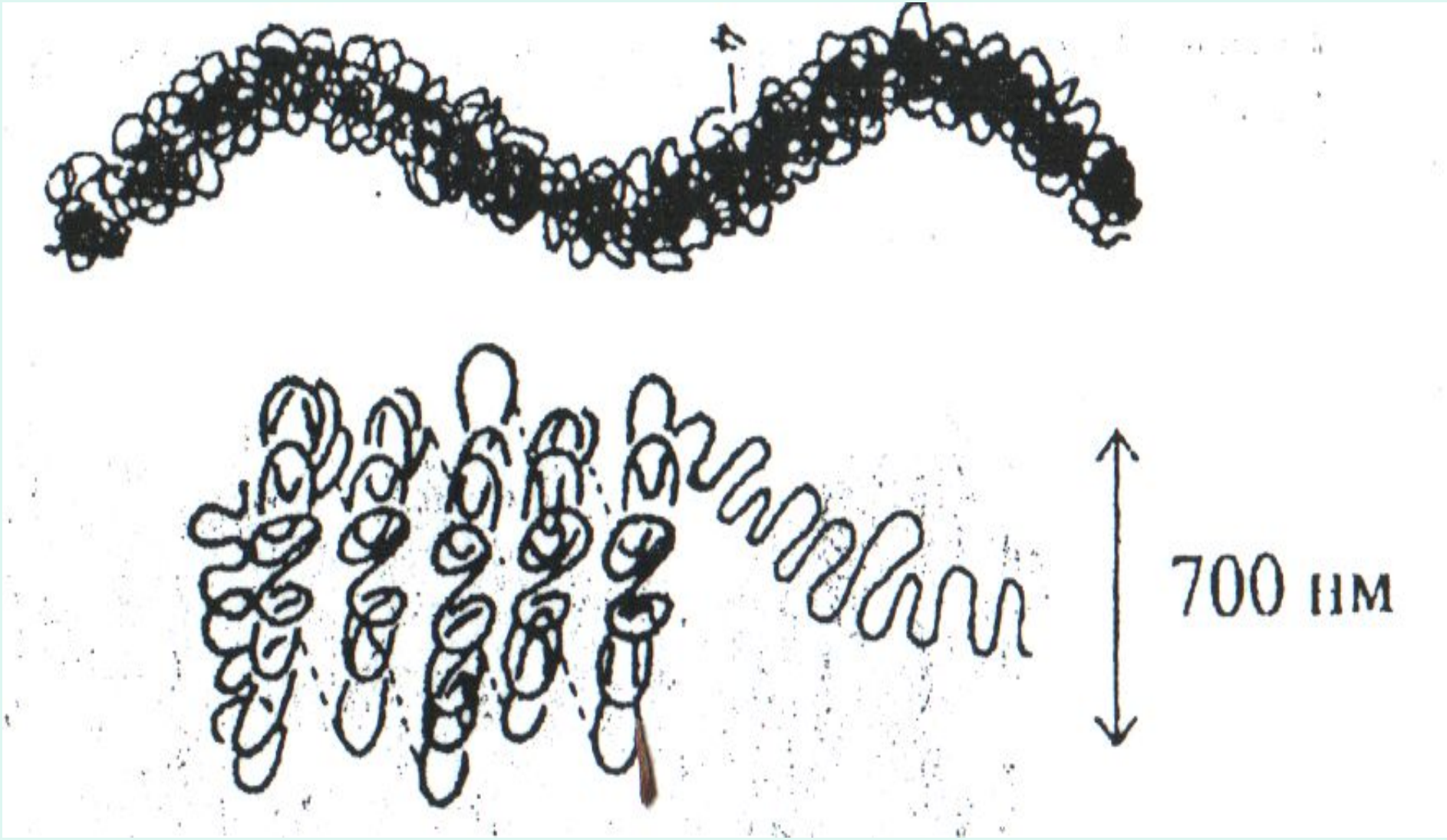
хроматиновые (радиальные) петли (25 000-200 000 п.н.)

Районы прикрепления к матриксу или к scfffold

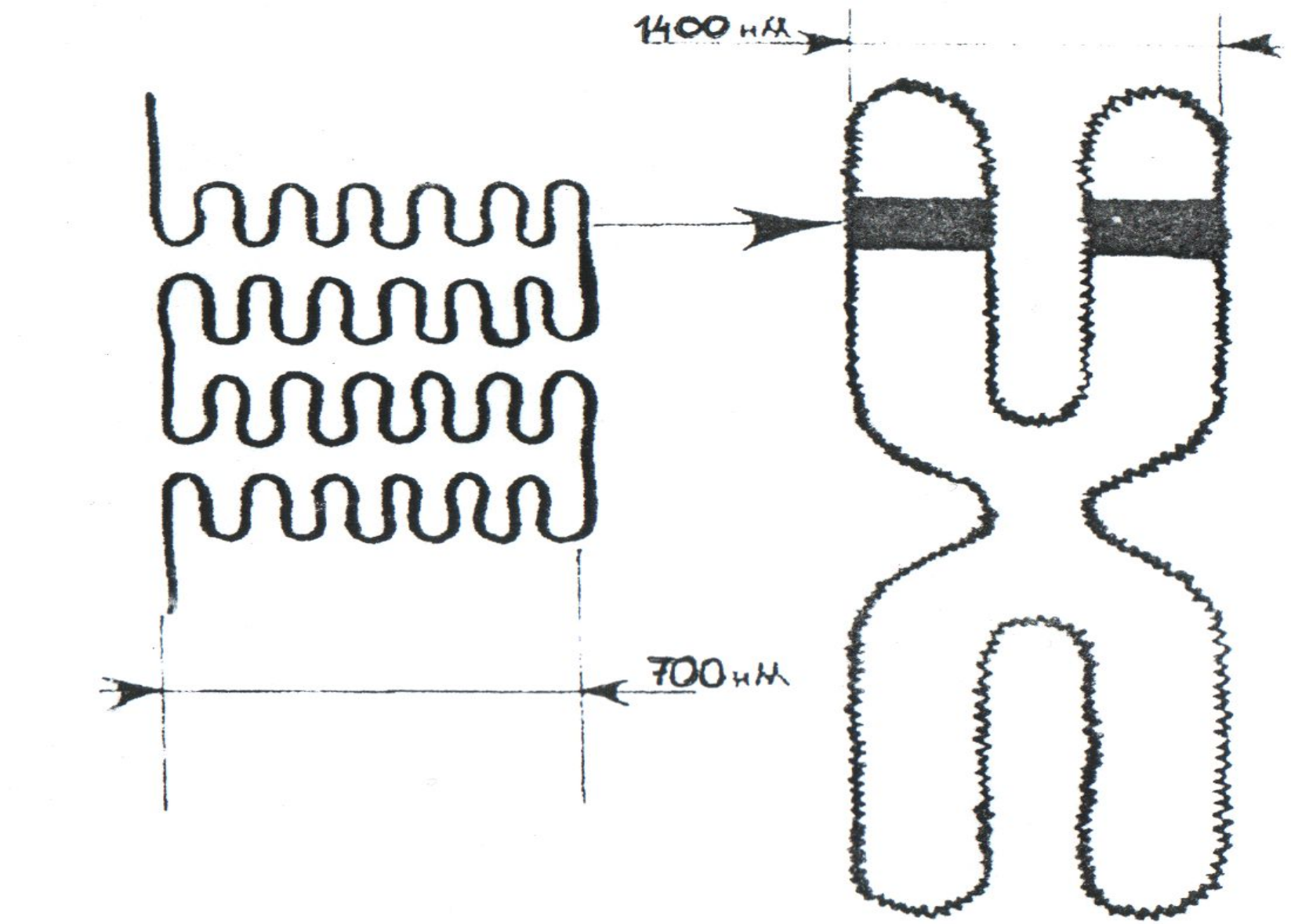


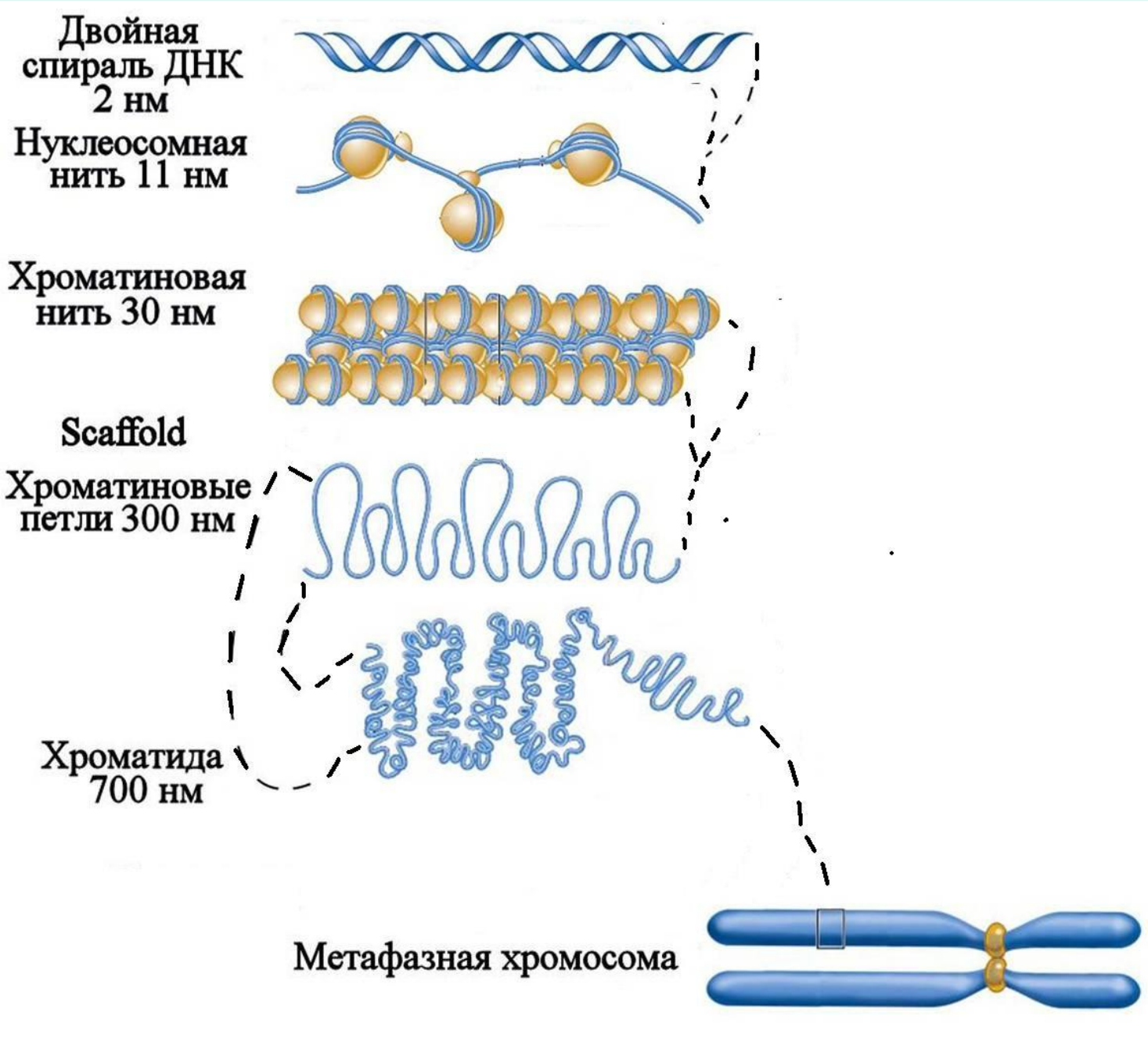
# Хромомерный этап, d=300-400нм

# Хромонемный этап, d=700нм



# Хроматидный, d=1400нм




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

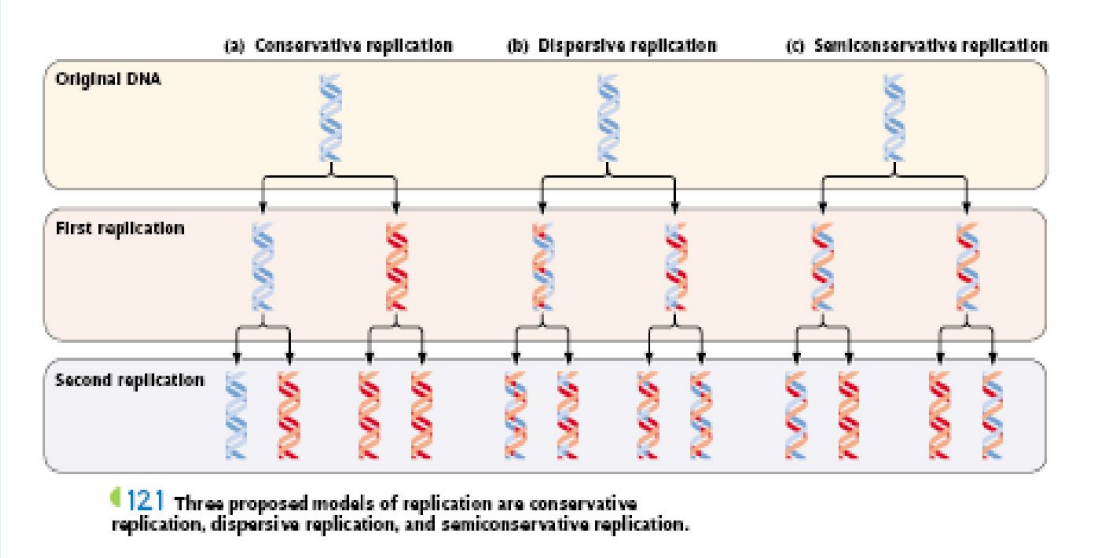
3) Способность к самоудвоению, репликации или редупликации.

4) Способность к репарации.

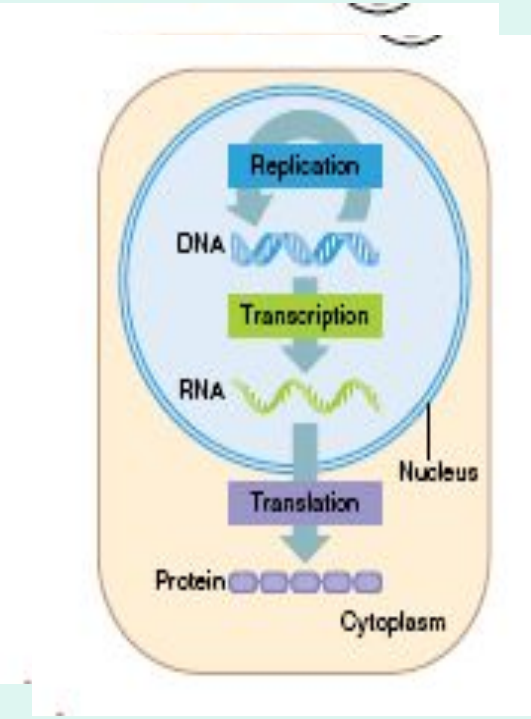
## 3. Репликация ДНК

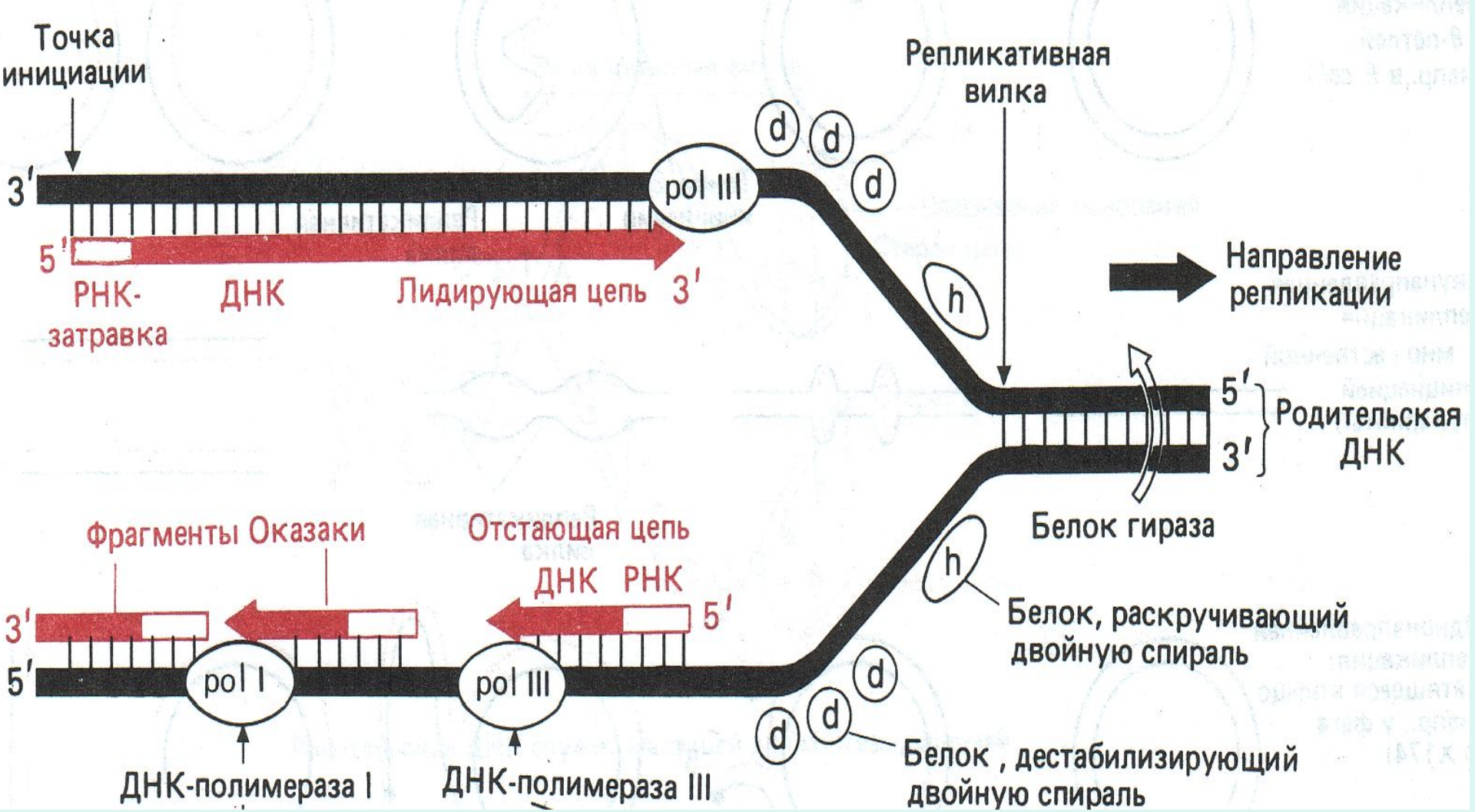
- Репликация или самоудвоение ДНК, относится к реакциям матричного синтеза. Во время репликации каждая из двух цепей ДНК служит матрицей для образования комплементарной цепи. Репликация протекает в S период интерфазы клеточного цикла.

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




121 Three proposed models of replication are conservative replication, dispersive replication, and semiconservative replication.



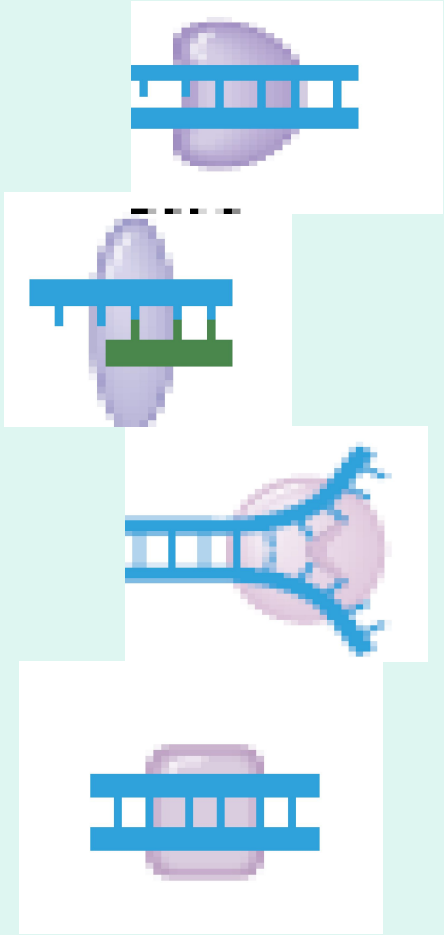



**Репликация** начинается сразу в нескольких точках.

Единица репликации – **репликон**.

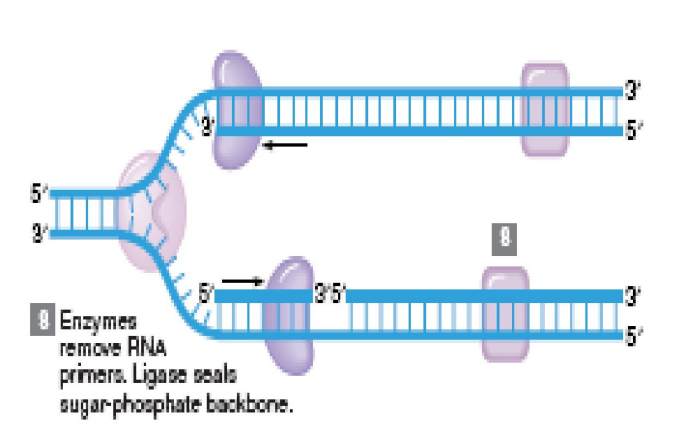
# Компоненты системы репликации

- 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.**

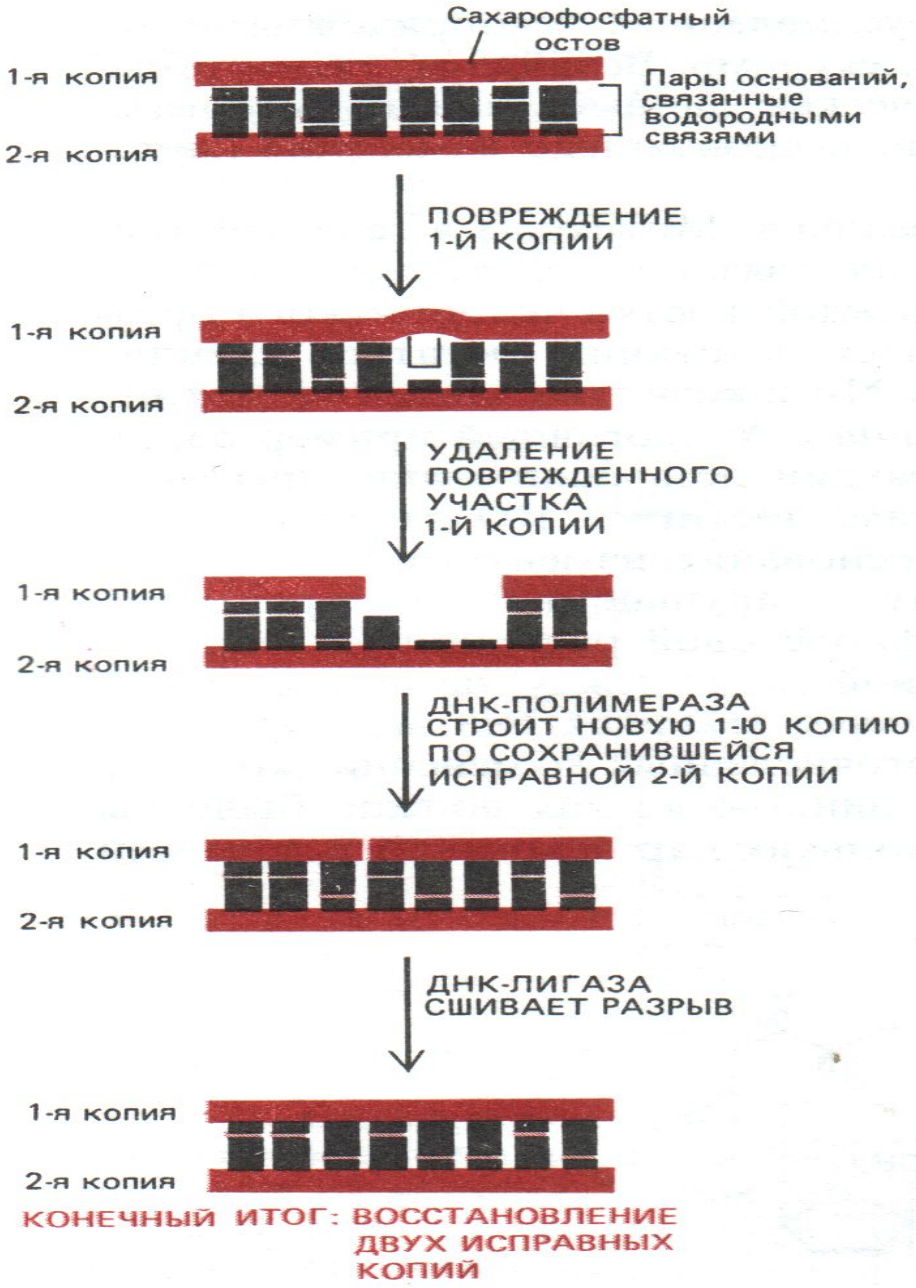
## 4.Репарация ДНК – Эксцизионная репарация (темновая репарация)

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**

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

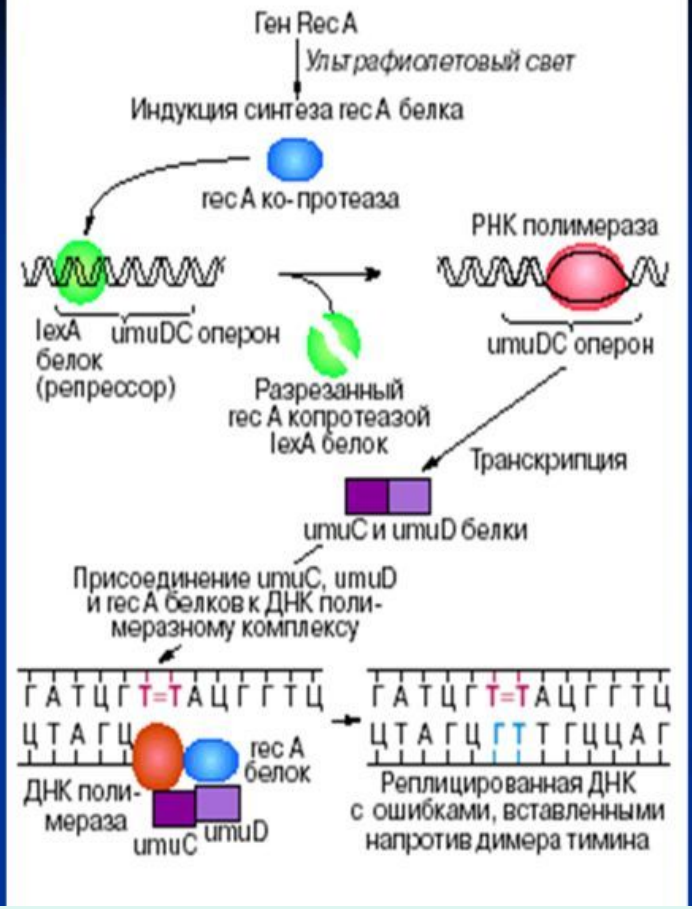
**Мисметч репарация** – исправление ошибок репарации, устранение некорректно спаренных оснований.

**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)**



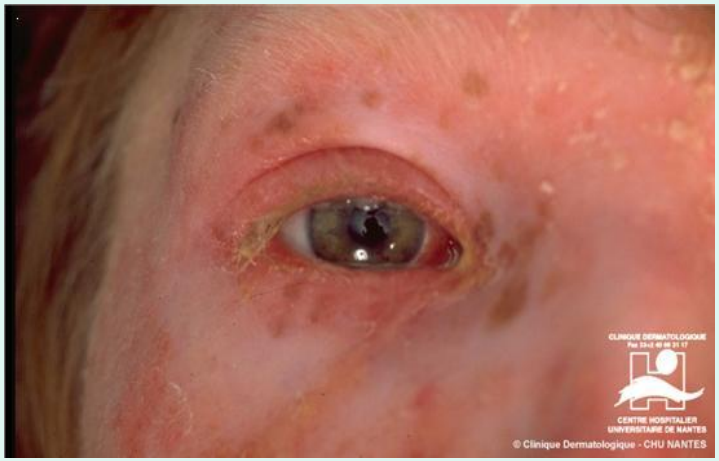

- SOS - репарация

MyShared

# Пигментная ксеродерма

**Тип наследования – аутосомно-рецессивный**

**Нарушена эксцизионная репарация (мутации разных генов)**



# Функции ДНК

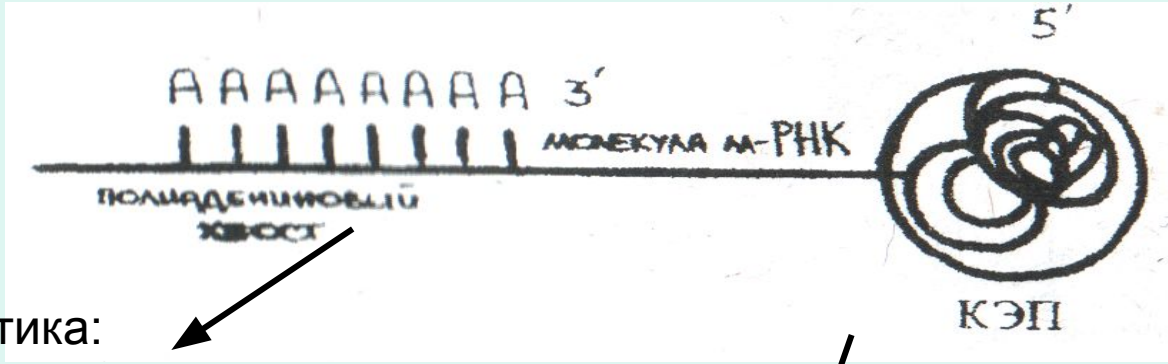
1) Передача наследственной информации из поколения в поколение.
2) Хранение наследственной информации.
3) Реализация наследственной информации.
4) Контроль за процессами обмена веществ в клетке.
5) Восстановление поврежденных участков информации.
6) Запись генетической информации.

   Генетическая информация записана в виде генетического или биохимического кода.

# 5. Строение и функции РНК

**и-РНК составляет 5% всей РНК в клетке,**

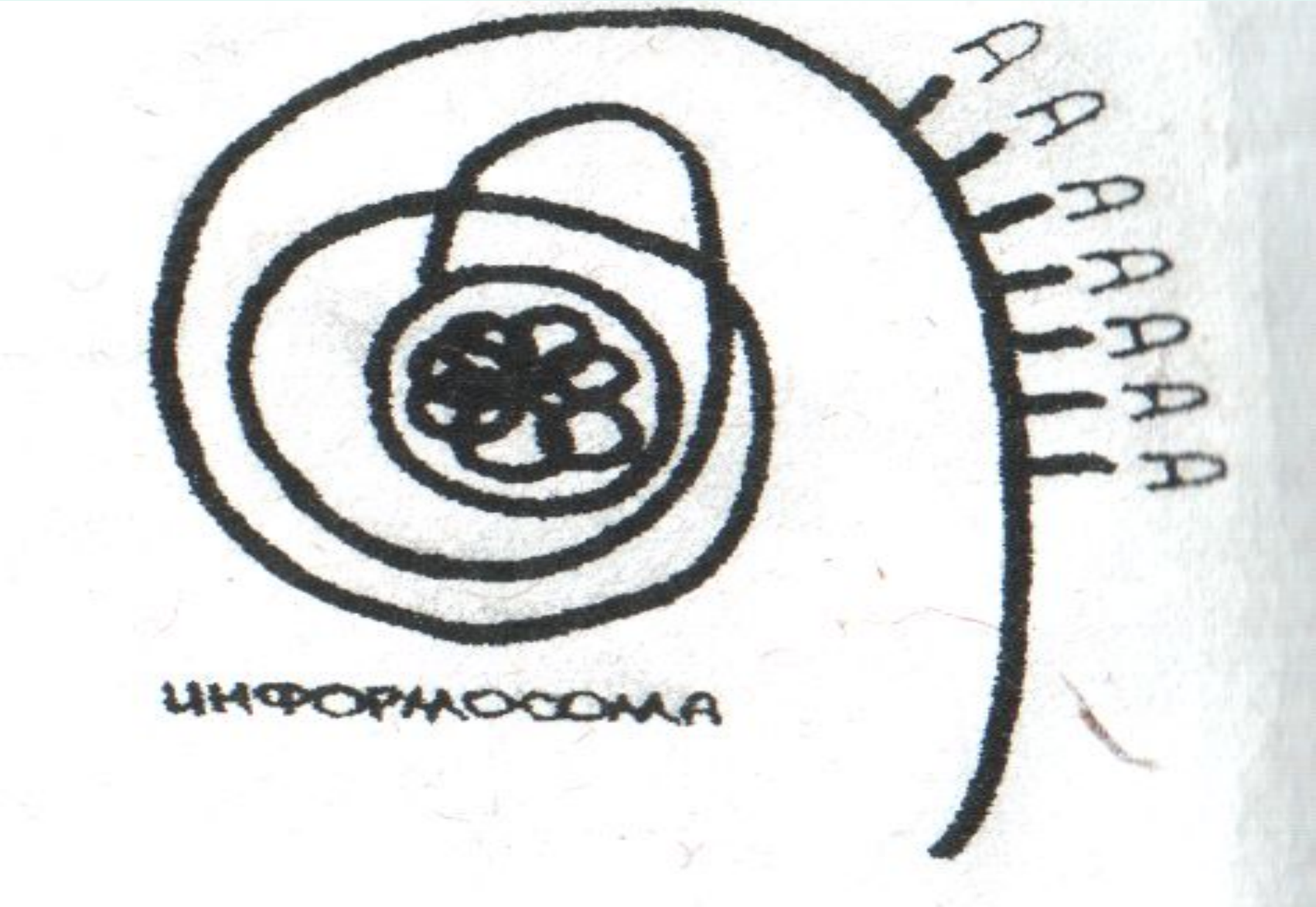
**содержит информацию об аминокислотной последовательности белка**




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

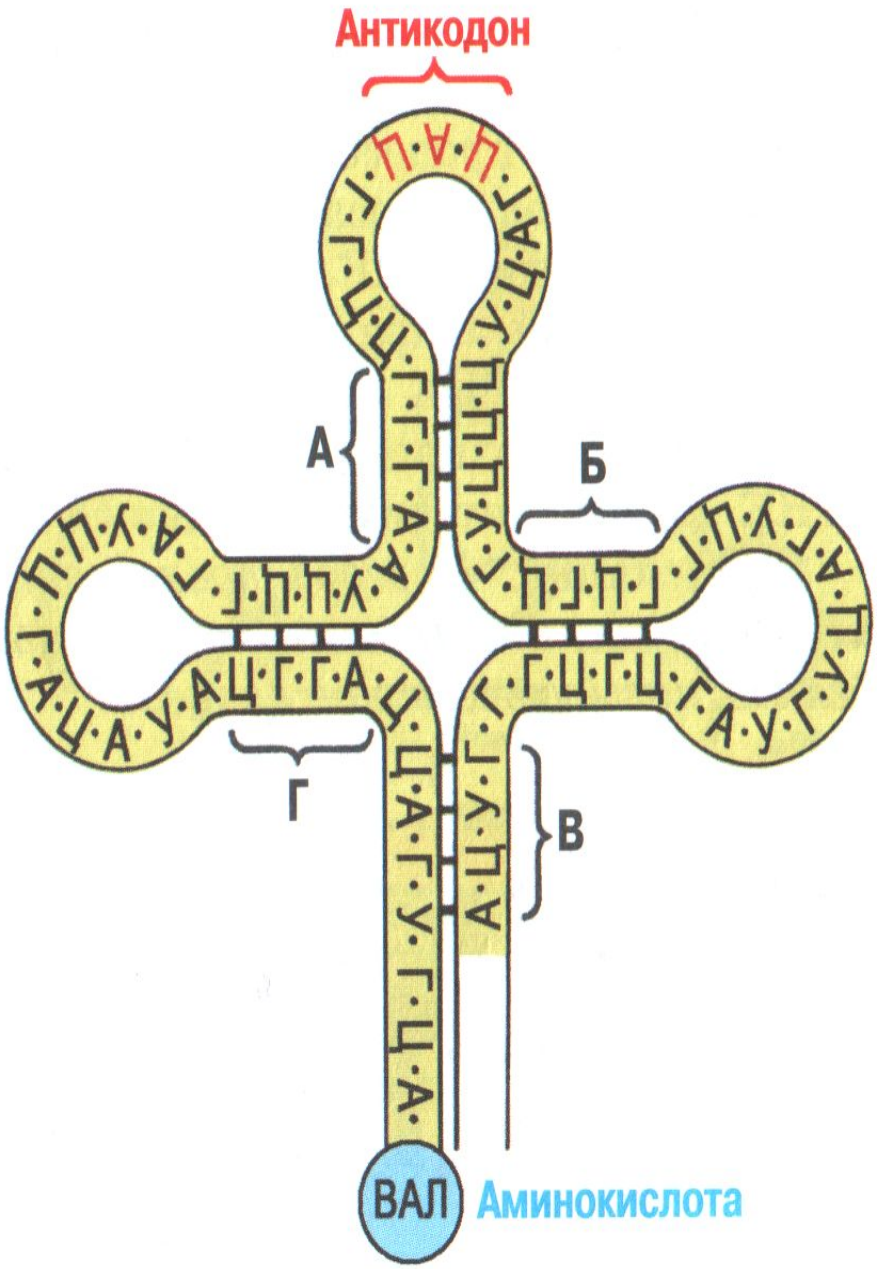


**т–РНК** (10%).

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

**Антикодон** –триплет на центральной шпильке

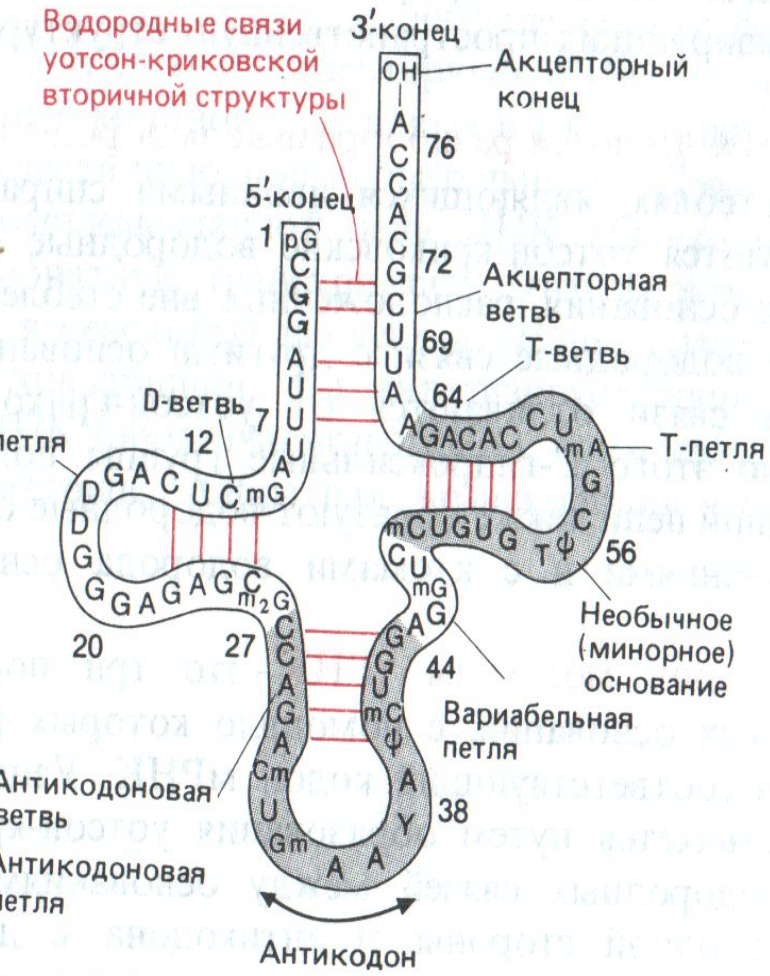
**Аминоацильная зона** т-РНК – осуществляет транспорт аминокислот к рибосоме

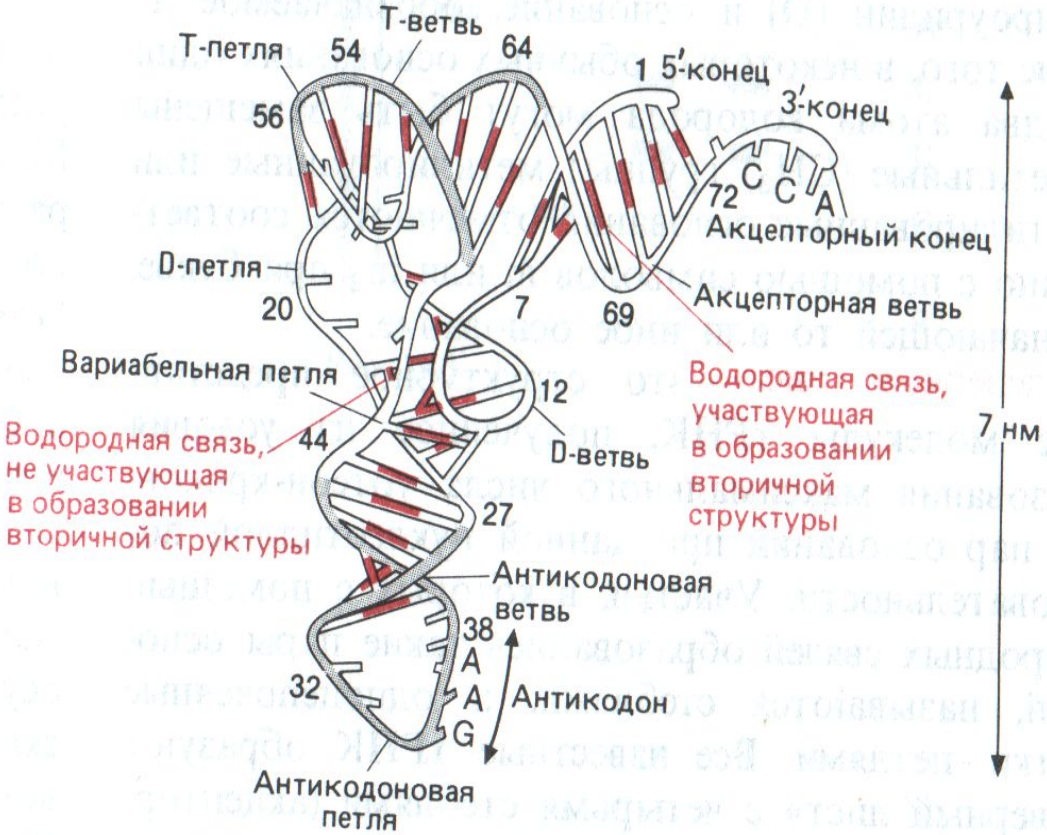


ФЕНИЛАЛАНИНОВАЯ
тРНК ДРОЖЖЕЙ

**Последовательность оснований и структура клеверного листа**

**Трехмерная структура**



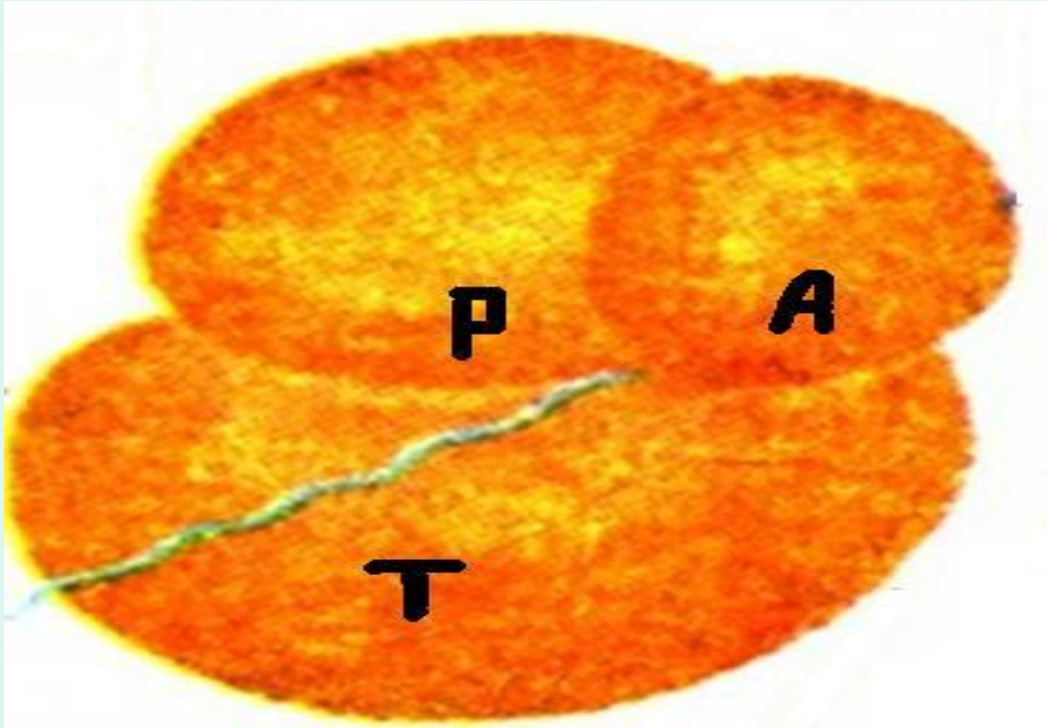



## Рибосомальная РНК

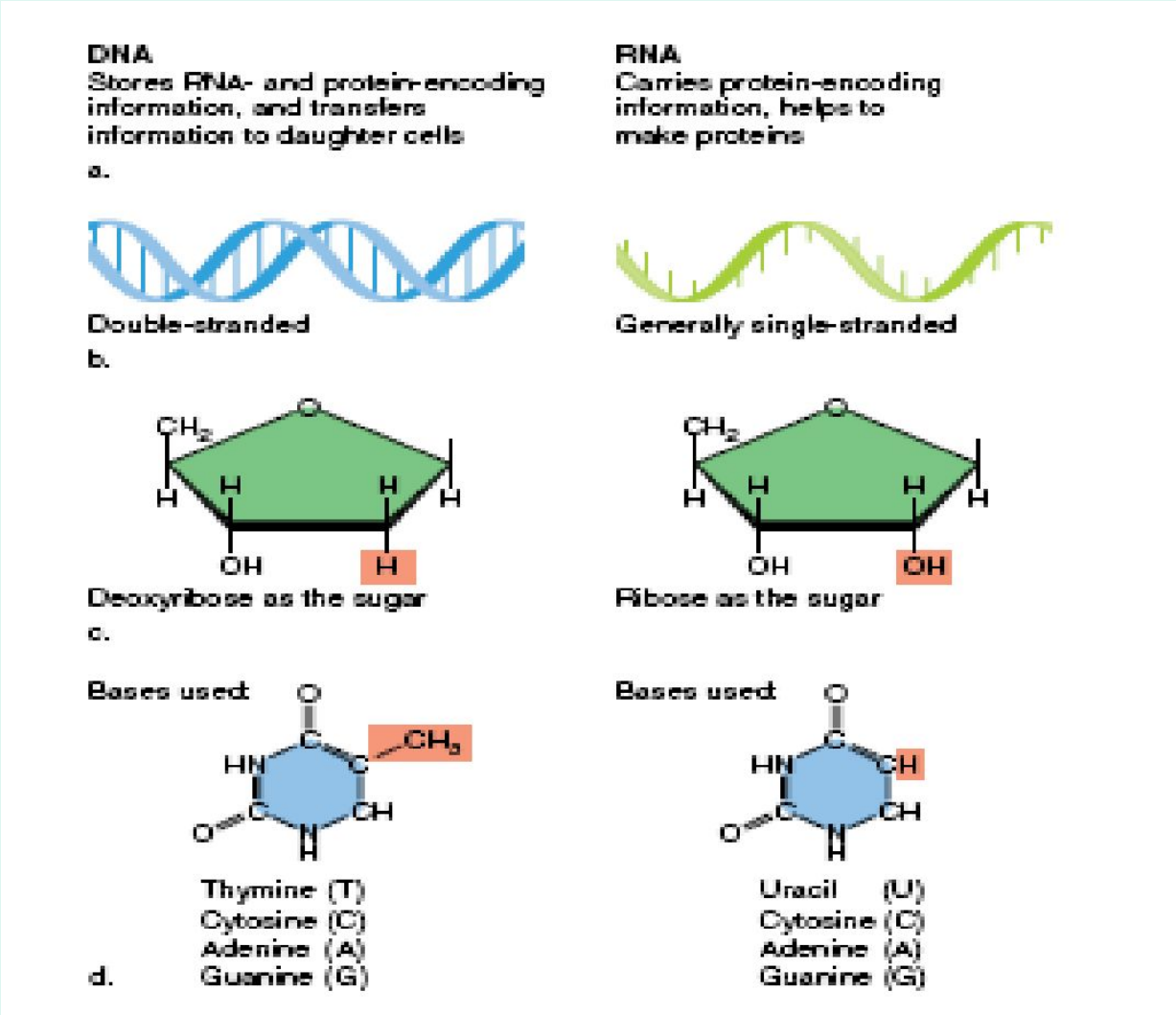
**р-РНК составляет 85% от всей РНК клетки**

**Функции р-РНК:**

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



# Отличия ДНК и РНК



# 1. Этапы экспрессии генетической информации

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

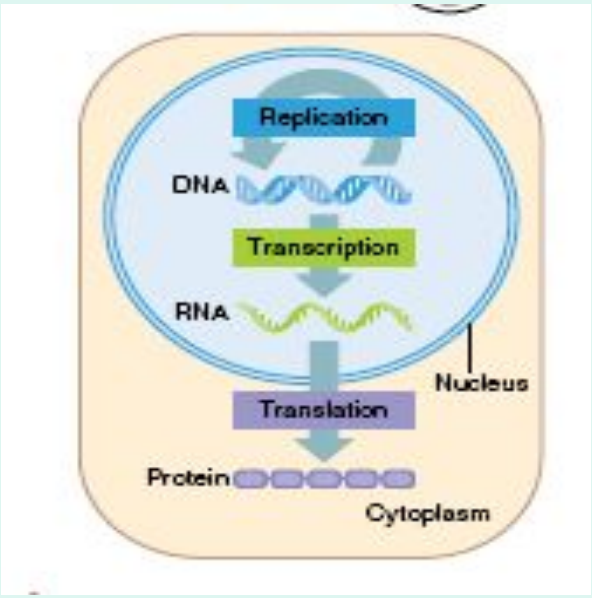
ДНК □ РНК □ белок □ признак

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

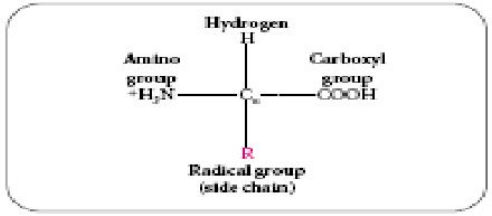
# Аминокислоты и их обозначения

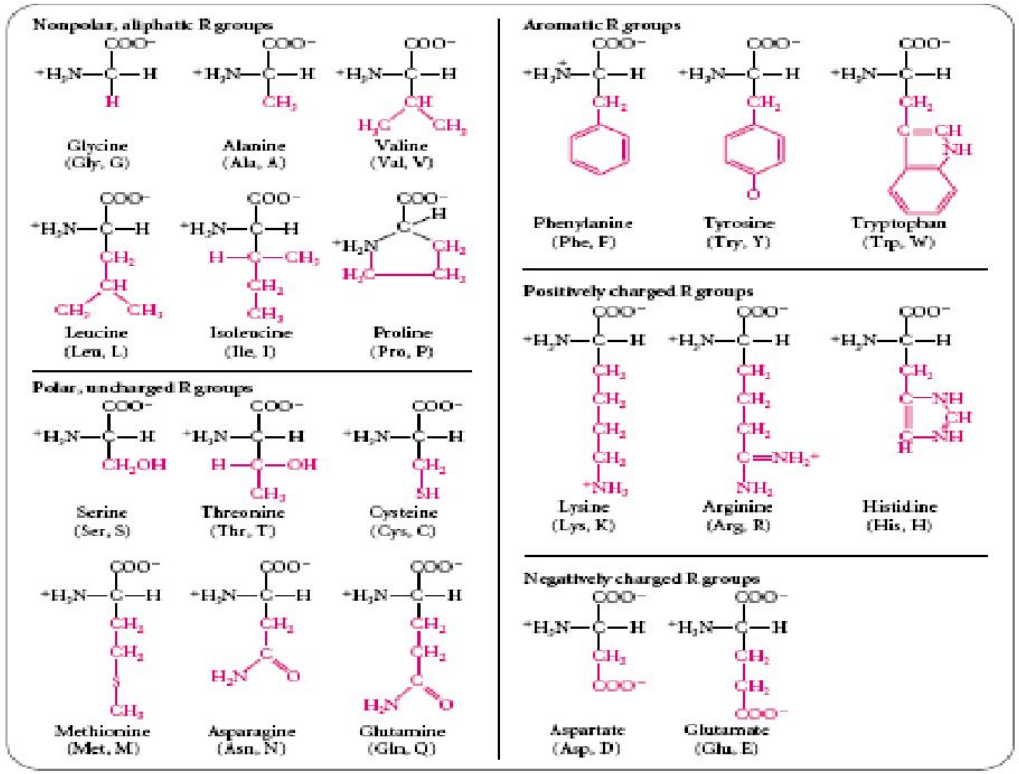
| Название | Сокращение | Название | Сокращение |
|---|---|---|---|
| Аланин | Ала | Лейцин | Лей |
| Аргинин | Арг | Лизин | Лиз |
| Аспарагин.к-та | Асп | Метионин | Мет |
| Аспарагин | Аспн | Пролин | Про |
| Вали | Вал | Серин | Сер |
| Гистидин | Гис | Тирозин | Тир |
| Глицин | Гли | Треонин | 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:
- NH2-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 (α) 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.