

# ПРИРОДА ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

## ПЛАН

1. Введение.

2. Гены и белки

3. Внутригенная комплементация

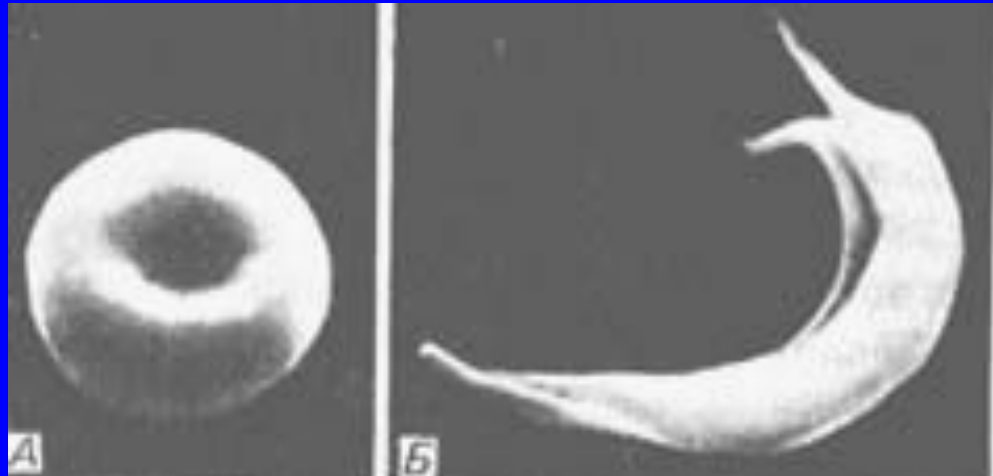
# 1. Введение

Гипотеза «1 ген – 1 фермент», обоснованная в 40-х годах, допускала два возможных объяснения взаимосвязи между генами и признаками – гены либо сами являются специфичными белками-ферментами, либо, каким то образом, определяют строение ферментов. В те годы генетическая роль ДНК еще не была установлена и многие генетики склонялись к признанию белковой природы генов. Первый шаг к раскрытию сущности генетической информации был сделан в 1949 году, ещё до появления модели строения ДНК.

# 1. Гены и белки

Взаимосвязь между генами и строением белков впервые была показана при изучении одной из болезней человека – серповидно клеточной анемии. У больных при низкой концентрации кислород в воздухе (например, в высокогорье) эритроциты принимают серповидную форму (рис.1). Это приводит к комплексу нарушений (рис.2), главным из которых является недостаточное снабжение организма кислородом. В условиях пониженного парциального давления кислорода у родителей таких больных (гетерозигот) болезнь проявляется в легкой форме. Особенно часто серповидно клеточная анемия встречается во влажных экваториальных районах, где распространена тропическая малярия. Малярийный плазмодий не может развиваться в крови носителей серповидно клеточной анемии. Носители мутантного гена (гетерозиготы) имеют в этих районах селективное преимущество перед нормальными гомозиготами – они не страдают ни от малярии, ни от анемии.

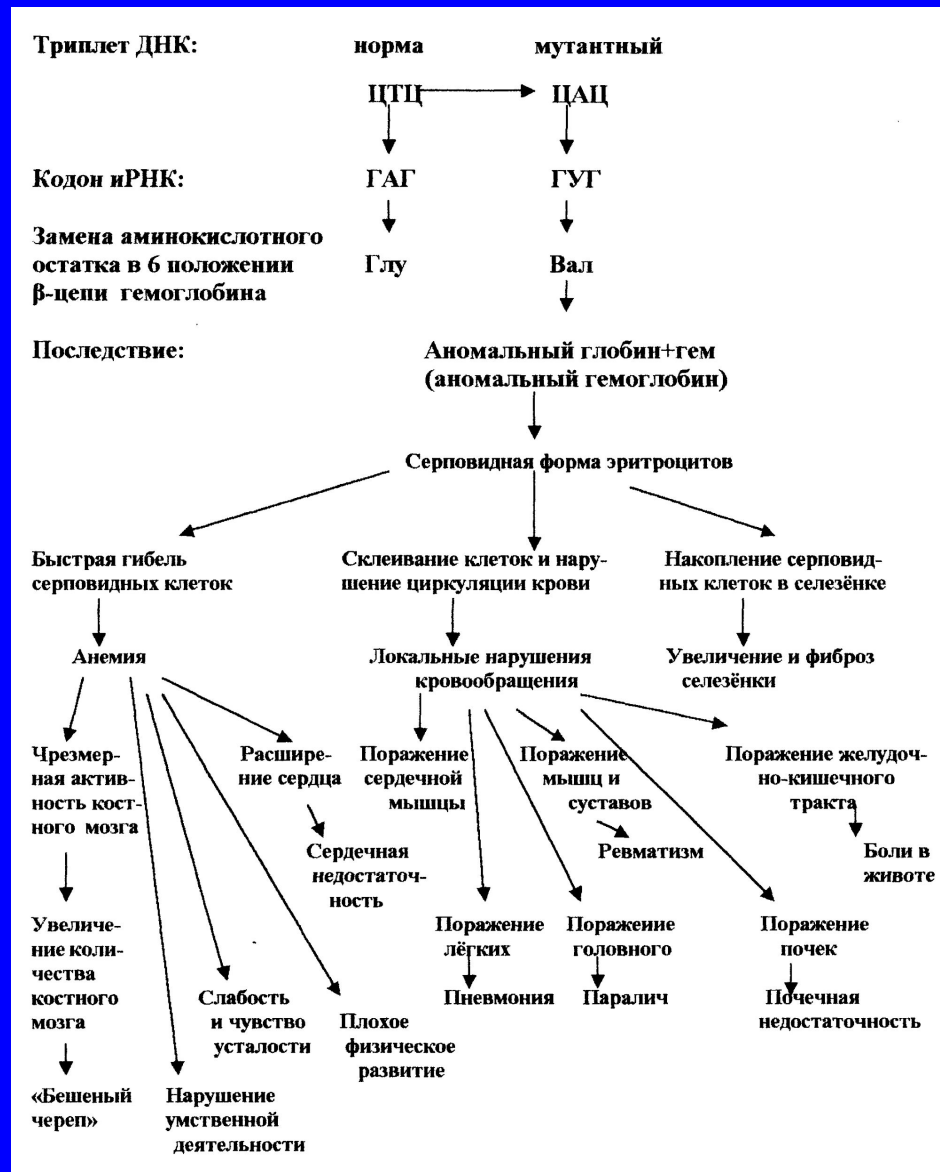
## Рис.1. Форма эритроцита: А – нормального; Б - серповидного



В 1949 г. было высказано предположение, что серповидная форма эритроцитов обусловлена рецессивной мутацией одного гена: больные являются гомозиготами, а оба родителя больных – гетерозиготы.

Нобелевский лауреат Лайнус Поллинг с сотрудниками решили узнать, отличается или нет гемоглобин серповидных клеток (HbS) от нормального (HbA). Для этого применили метод электрофореза. Оказалось, что эти гемоглобины существенно отличаются по подвижности в электрическом поле (рис.3).

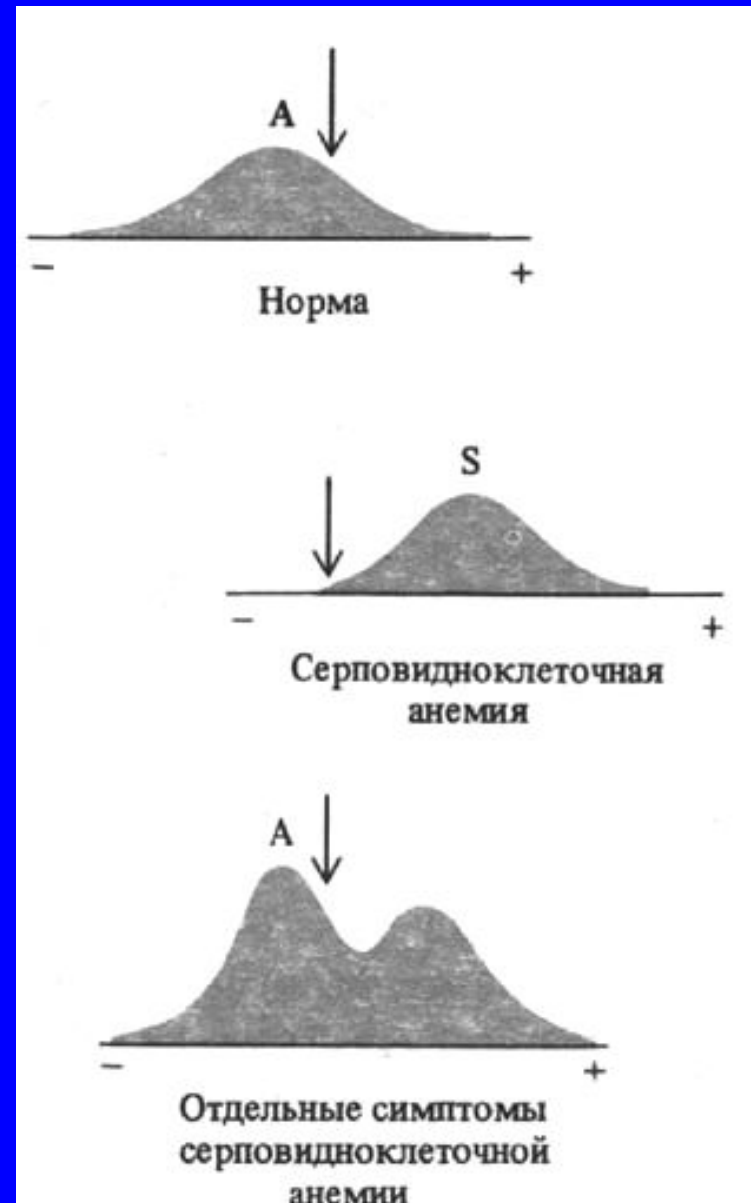
**Рис. 2. Комплекс аномалий, характерных для больных серповидноклеточной анемией**



**Рис. 3.**

**Электрофоретическая подвижность гемоглобина здорового человека (вверху) и больного (в середине).**

**У предполагаемых гетерозигот (внизу) имеются обе формы гемоглобина (внизу) (Айала, Кайгер, 1988)**



Очевидно, мутация, вызывающая серповидно-клеточность, связана с изменениями белка – гемоглобина. У гомозигот в эритроцитах имеются только изменённые молекулы гемоглобина (HbS), у гетерозигот есть как изменённые, так и нормальные молекулы (HbA). Логично было предположить, что в генах, определяющих структуру белковых цепей молекулы гемоглобина, закодирована информация об их аминокислотном составе.

Молекула гемоглобина состоит из четырёх полипептидных цепей – двух идентичных  $\alpha$ -цепей (по 141 аминокислотному остатку в каждой) и двух идентичных  $\beta$ -цепей (по 146 аминокислотных остатков).

В 1957 году предположение Л. Поллинга было экспериментально доказано Верноном Ингрэмом. Он определил, что в шестом положении  $\beta$ -цепи нормально-го гемоглобина находится остаток глутаминовой кислоты, а в серповидноклеточном гемоглобине он заменён на валин:

$\beta$ -цепь HbA :      Вал – Гис – Лей – Тре – Про – Глу – Глу - ...

Номер аминокис-

лоты в  $\beta$ -цепи:            1        2        3        4        5        6        7

$\beta$ -цепь HbS :      Вал – Гис – Лей – Тре – Про – Вал – Глу - ...



- Таким образом, стало очевидно, что **генетическая информация – это информация о последовательности аминокислотных остатков в полипептидных цепях, т.е. в белках.**

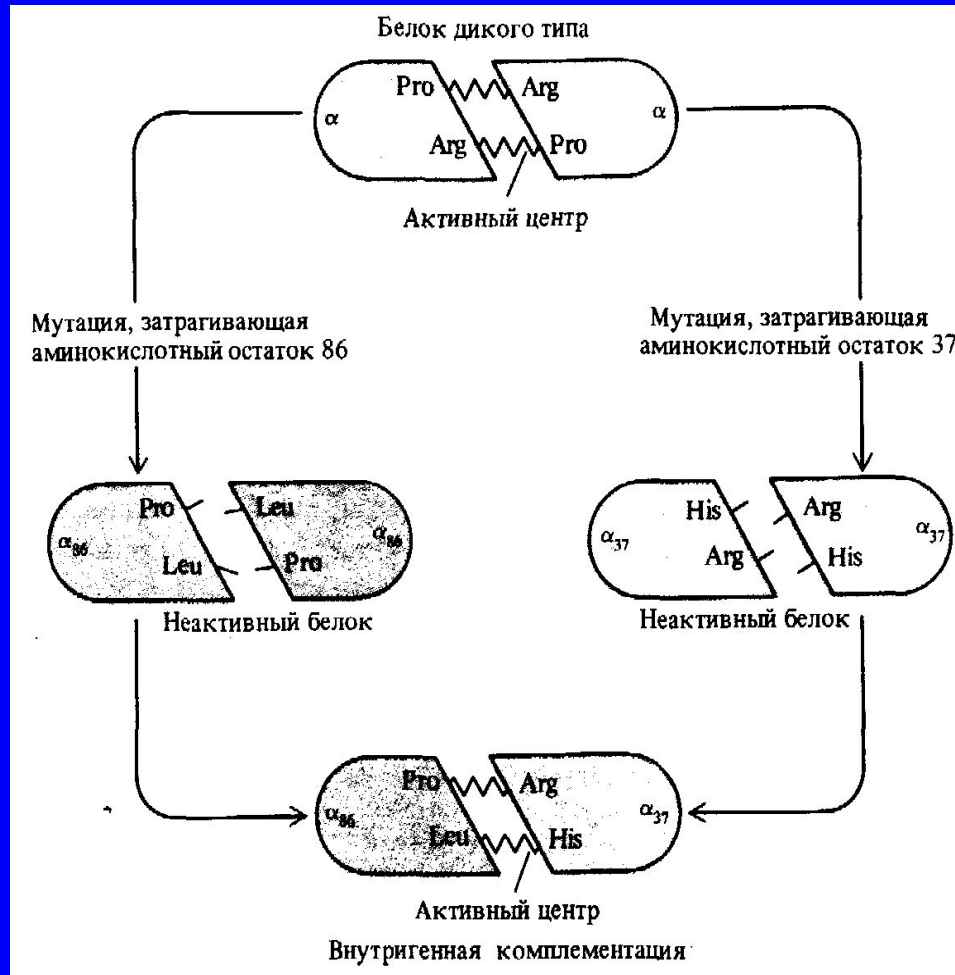
Многие белки состоят из двух и более различающихся полипептидных цепей, каждая из которых кодируется своим геном. Поэтому формулировка «один ген – один фермент» была уточнена – «один ген – одна полипептидная цепь».

## **Как мутации генов могут повлиять на активность закодированных в них ферментов?**

Активность молекулы фермента сильно зависит от её пространственной (третичной) структуры, которая, в свою очередь, определяется первичной структурой полипептидной цепи. Одни мутации (нонсенс-мутации) могут блокировать синтез всей полипептидной цепи или некоторой её части. Ясно, что у таких мутантов данный фермент будет отсутствовать. Другие мутации связаны с отдельными аминокислотными заменами в полипептидной цепи. Эти замены могут затрагивать функционально важные аминокислотные остатки, а также вызывать искажения пространственной структуры молекулы. В зависимости от того, насколько сильно эти искажения сказываются на структуре функционально важных участков, может наблюдаться снижение и даже полное исчезновение ферментативной или иной функциональной активности белка.

## 2. Внутригенная комплементация

Многие белки состоят из двух или нескольких идентичных полипептидных цепей, образующих функционально активную четвертичную белковую структуры. В простейшем случае это - димер ( $\alpha_2$ ), состоящий из двух одинаковых субъединиц ( $\alpha$ ). Например, пусть некие мутантные аллели  $m_1$  и  $m_2$  одного и того же гена в условиях гомозиготности ( $m_1m_1$  и  $m_2m_2$ ) приводят к некоторому мутантному фенотипу (к отсутствию определенной ферментативной активности). На основании сформулированных представлений следовало бы полагать, что поскольку обе мутации затрагивают один и тот же ген, то и гетерозиготы  $m_1m_2$  также должны иметь мутантный фенотип. В большинстве случаев для генов, кодирующих олигомерные белки, это действительно так. Но известны примеры отклонений от этого правила - две «дефектные» полипептидные цепи, кодируемые содержащимися в двойной гетерозиготе генами с различными мутациями, могут объединиться с образованием олигомерного белка, обеспечивающего более или менее нормальный фенотип. Это явление называют **внутригенной комплементацией** (рис.4). Некоторые гетероаллели данного гена могут проявлять способность к комплементации такого рода, а некоторые - нет. Это зависит от локализации конкретных мутаций, которые в одном случае могут затрагивать участки полипептидной цепи, ответственные за взаимодействие между субъединицами, а в другом - области, не участвующие непосредственно в процессе олигомеризации, но существенные для проявления



**Рис. 4. Схема, иллюстрирующая внутригенную комплементацию на примере двух мутантных полипептидов, взаимодействующих в цитоплазме двойной гетерозиготы с образованием олигомерного белка с восстановленной функцией.**

# Выводы

1. Мутация гена влечёт изменение строения белков.
2. Мутация (HbA) → (HbS) приводит к замене лишь одной аминокислоты в полипептидной цепи.
3. Явление внутригенной комплементации показывает, что внутри гена могут быть разные мутации, т.е. ген – имеет некоторую линейную протяжённость.
4. Не все мутации одного и того же гена равноценны в функциональном смысле. Это согласуется с представлением о строении ферментов – в молекуле имеется активный центр (изменение пространственного строения которого влияет на активность фермента) и большая структурная часть, изменения которой могут несущественно влиять на активность фермента.
- 5. Общий вывод: ген – это некая протяженная структура, в которой закодирована последовательность аминокислот в полипептидной цепи.**