

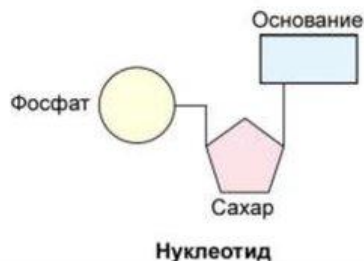
Молекулярно- генетические основы наследственности

Нуклеотиды

- **Нуклеотид** это основной структурный элемент ДНК и РНК



- Содержит три компонента
 - Фосфатную группу
 - Пентозный сахар
 - Азотистое основание



Число возможных триплетов, которые образуются четырьмя нуклеотидами, соответствует $4^3 = 64$. Такого количества триплетов вполне достаточно, чтобы зашифровать 20 наиболее распространенных в природе аминокислот, входящих в состав белка.

Таким образом, расшифровка биологического кода показала, что он:

- 1. триплетен (одна аминокислота кодируется тремя рядом стоящими нуклеотидами);
- 2. специфичен (один и тот же триплет кодирует только одну определенную аминокислоту).
- 3. универсален (он применим для всех живых организмов);
- 4. вырожден (то есть одна и та же аминокислота может кодироваться несколькими различными триплетами);
- 5. однонаправлен (считывание информации происходит только в одном направлении);
- 6. не перекрываем (то есть каждый нуклеотид входит в состав только одного триплета и занимает в нем строго определенное место).

Репликация наследственного материала

Репликация включает несколько этапов:

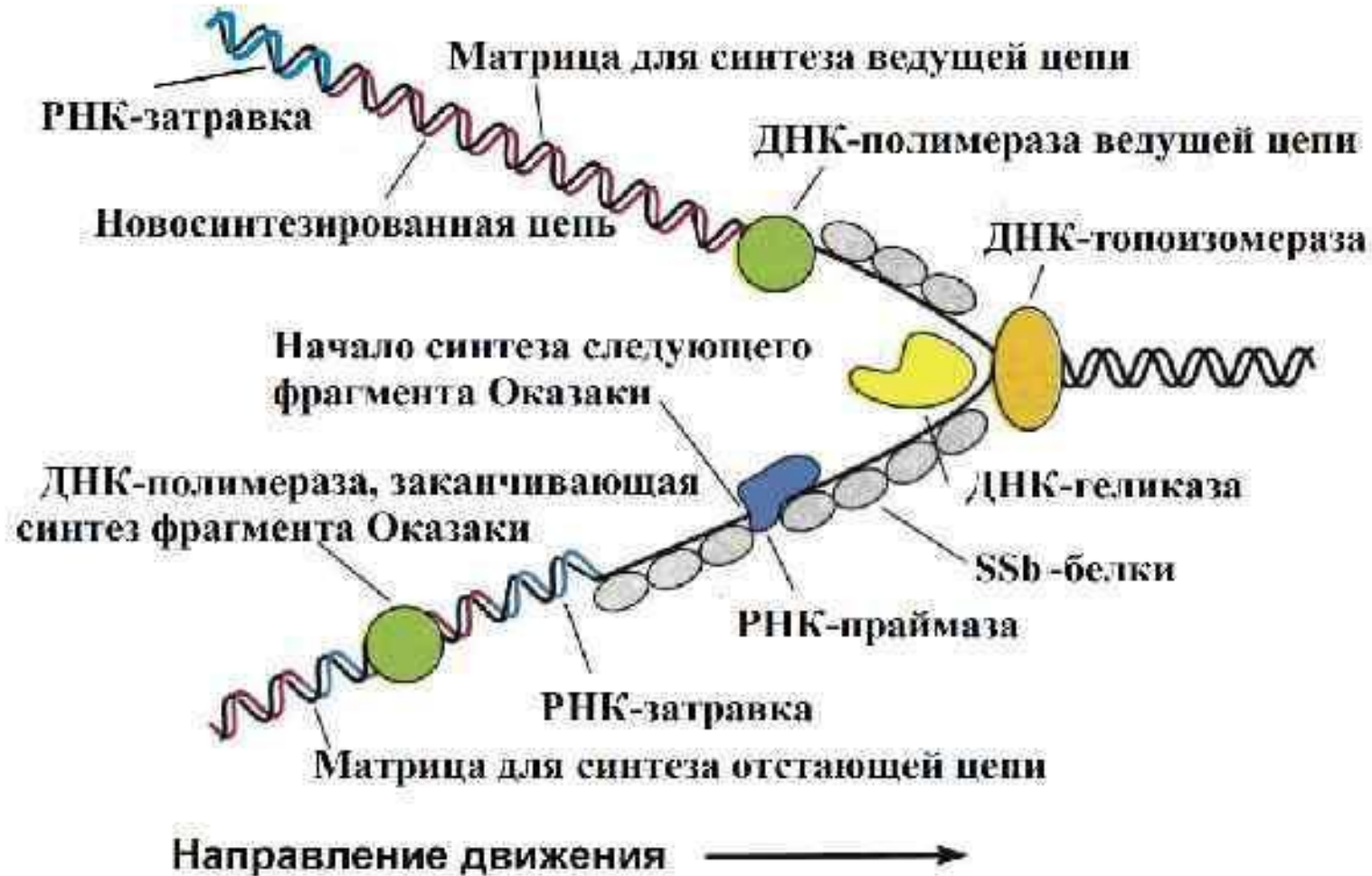
- 1. Разрыв водородных связей между комплементарными азотистыми основаниями двух полинуклеотидных цепей осуществляет фермент ДНК-геликаза, расплетая двойную спираль ДНК.
- 2. ДНК-топоизомераза разрывает фосфодиэфирную связь в одной из полинуклеотидных цепей ДНК, снимая напряжение, вызываемое расплетением спирали и расхождением цепей в репликационной вилке.
- 3. Дестабилизирующие белки выпрямляют участок ДНК, растягивают одиночные цепи ДНК, не позволяя им сомкнуться, и делают азотистые основания свободными для связывания с комплементарными нуклеотидами.
- 4. В области репликационной вилки действуют ферменты ДНК-полимеразы: на ведущей (лидирующей) и отстающей (запаздывающей) цепях. На ведущей цепи ДНК-полимераза работает непрерывно, а на отстающей фермент время от времени прерывает и вновь возобновляет свою работу, используя короткие молекулы РНК-затравки, синтезируемые ферментом ДНК-праймазой.

5. ДНК-праймаза синтезирует одну РНК-затравку ("праймер") для лидирующей цепи и для каждого фрагмента ДНК (фрагмента Оказаки) в запаздывающей, У прокариот фрагменты Оказаки содержат от 1000-2000 нуклеотидов. У эукариот значительно короче- 100-200 нуклеотидов. Молекула ДНК-праймазы непосредственно связана с ДНК-геликазой, образуя структуру, называемую ПРАИМОСОМОЙ, которая движется в направлении 3 раскрытия репликационной вилки и по ходу движения синтезирует РНК-затравку для фрагментов Оказаки. В этом же направлении движется ДНК -полимераза ведущей цепи и ДНК-полимераза отстающей цепи. Для этого, как полагают, последняя накладывает цепь ДНК, которая служит ей матрицей, саму на себя, что и обеспечивает разворот ДНКполимеразы отстающей цепи на 180°. Согласованное движение двух ДНК-полимераз обеспечивает координированную репликацию обеих нитей.

6. РНК-затравка, не обладающая корректирующей активностью, отличается от новосинтезированной цепи ДНК, поскольку состоит из рибонуклеотидов и в дальнейшем удаляется с помощью специфической рибонуклеазы. Образовавшиеся бреши достраиваются комплементарными участками ДНК.

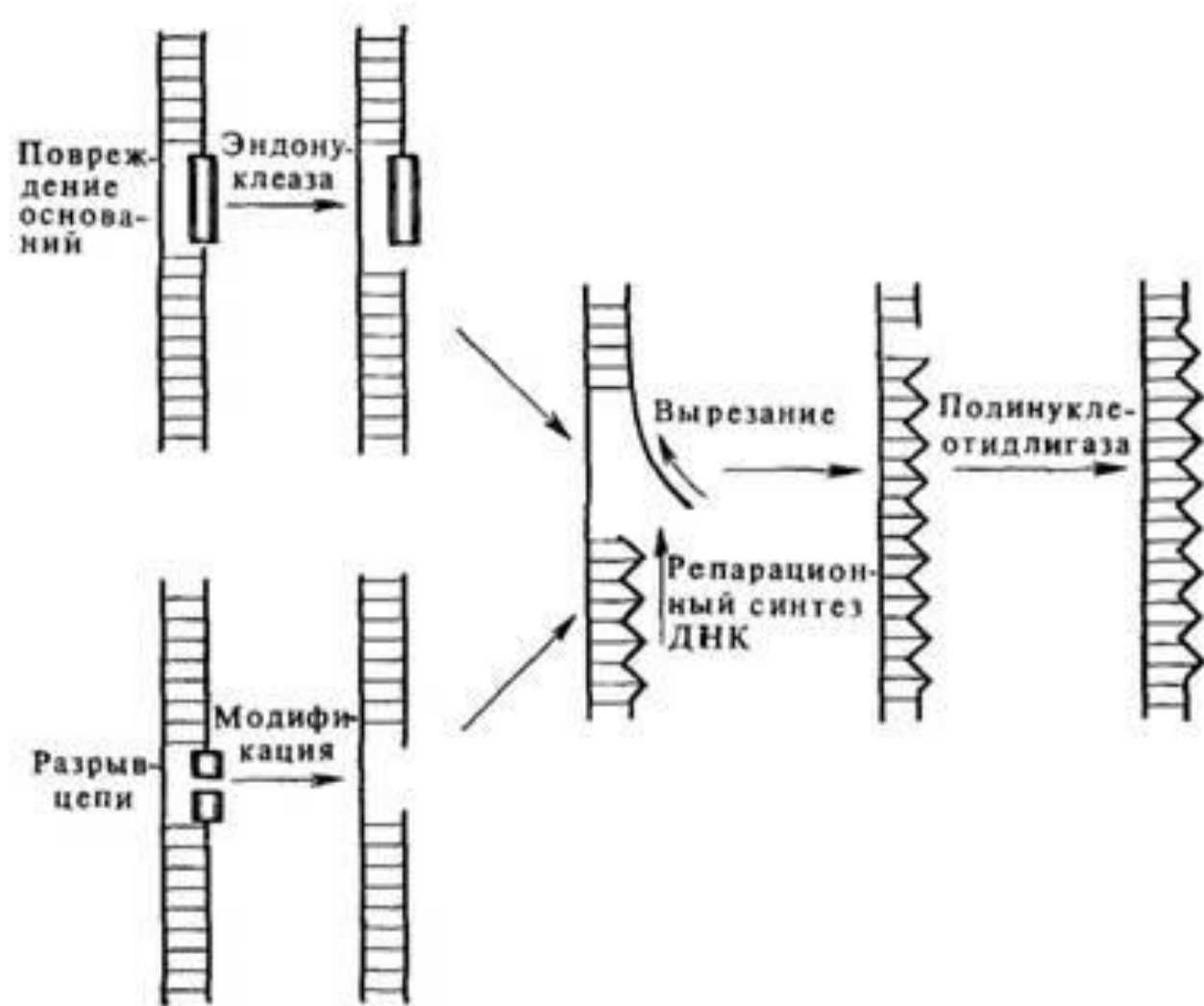
7. Соединение синтезированных фрагментов ДНК (фрагментов

Механизм репликации ДНК



В результате репликации в дочерних молекулах ДНК одна полинуклеотидная цепь является вновь синтезированной, а другая - ранее входила в состав материнской молекулы ДНК. Такой способ синтеза называется полу консервативным.

Репаративный синтез ДНК



Она осуществляется в 5 этапов:

- 1. Фермент эндонуклеаза надрезает цепочку ДНК в месте возникновения повреждения.
- 2. Фермент нуклеаза вырезает поврежденный участок.
- 3. Фермент экзонуклеаза расширяет брешь.
- 4. ДНК-полимераза латает брешь, синтезируя участок ДНК комплементарно неповрежденной цепочке.
- 5. Ферменты лигазы сшивают вновь построенный участок со старым, и целостность ДНК восстанавливается.

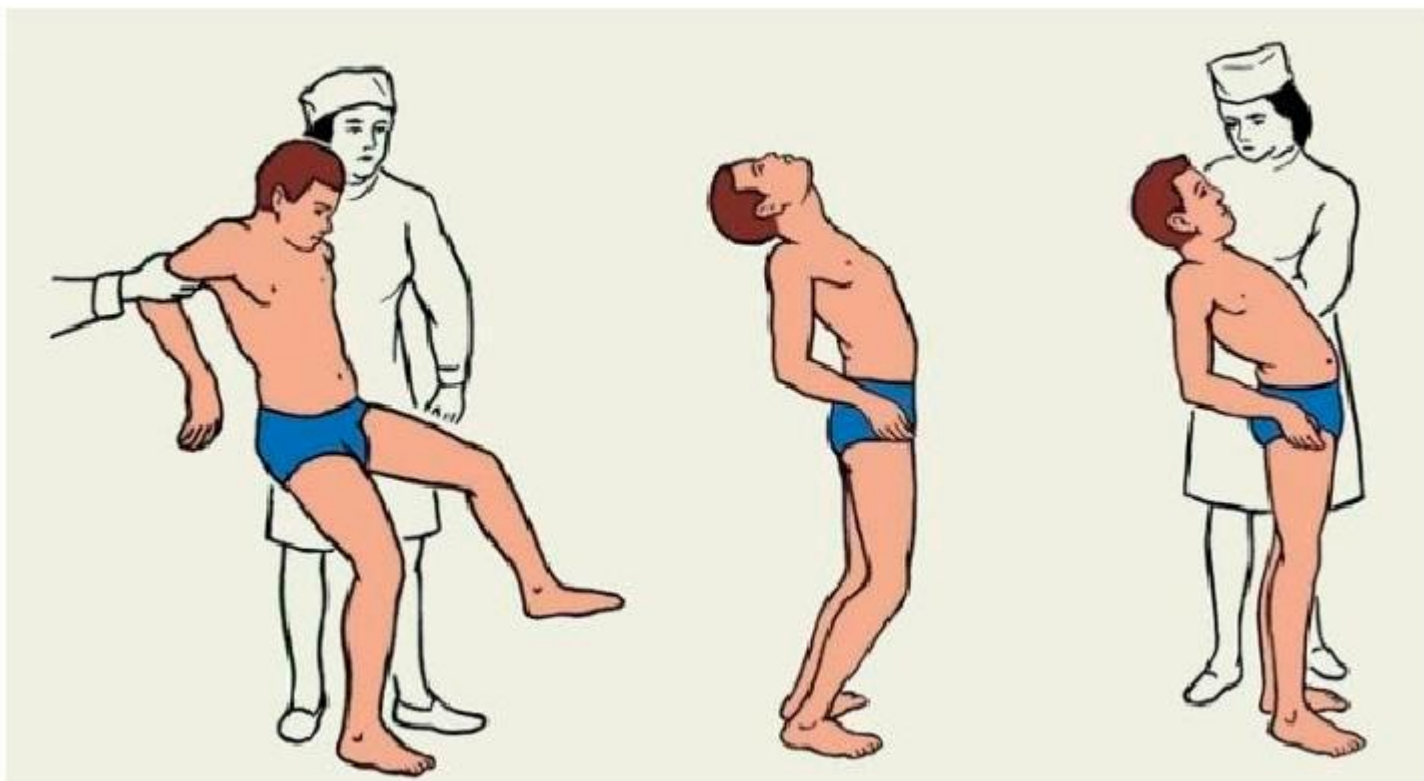
Пигментная ксеродерма



Группа заболеваний, при которых отмечается повышенная чувствительность кожи к солнечным лучам (покраснение, пигментация, изъязвления, злокачественные образования). Это рецессивно-аутосомное заболевание. Фибробласты кожи больных людей более чувствительны к ультрафиолетовым лучам, чем фибробласты здоровых людей. Это связано с тем, что они обладают пониженной способностью выщеплять димеры тимина, следовательно, имеет место нарушение репарации на первом ее этапе, то есть произошла мутация в гене, кодирующем синтез ультрафиолетовой специфической эндонуклеазы. Возможны нарушения и на других этапах репарации ДНК или даже на нескольких этапах.

Атаксия

Мозжечковая атаксия



Прогрессирующая атаксия мозжечка с нарушением координации движений, телеангиоэктазия склер. В этом случае сильно запаздывает второй этап репарации - удаление поврежденных оснований молекулы ДНК.

Синдром Блума



- Задержка роста и развития
- Свето-индуцируемое поражение капилляров кожи
- Нарушения иммунной системы - *предрасположенность к инфекционным заболеваниям*
- Предрасположенность к раковым заболеваниям
- Продолжительность жизни – *27 лет*

На нити ДНК в структуре гена могут возникнуть и нерепарируемые изменения - генные или точковые мутации:

- 1. Миссенс-мутация. Связаны с заменой одного нуклеотида на другой. В результате такой 6 мутации возникло заболевание серповидноклеточная анемия. У гомозиготных носителей этого гена в эритроцитах содержится гемоглобин S, отличающийся от нормального гемоглобина. А только одной аминокислотой, потерявшей способность легко связываться с кислородом.
- 2. Нонсенс-мутация. Связана с образованием бессмысленных кодонов (УАА, УАГ, УГА).
- 3. Мутация со "сдвигом рамки". Наблюдаются при вставке или выпадении одного нуклеотида.

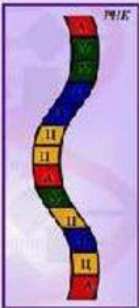
Выявлены механизмы, снижающие частоту фенотипического проявления мутаций и биологические антимутагенные факторы:

- 1. триплетность и вырожденность генетического кода;
- 2. диплоидность (гетерозиготность) генотипа. Мутации чаще всего рецессивные и проявляются только в гомозиготном состоянии;
- 3. повторы генов на нити ДНК;
- 4. репаративные процессы;
- 5. метилирование ДНК (присоединение метильной группы CH_3 под действием фермента метилазы) предохраняет ДНК от действия рестриктаз (ферментов, расщепляющих ДНК). С возрастом процесс метилирования усиливается.

Обеспечение реализации наследственной информации. Роль РНК

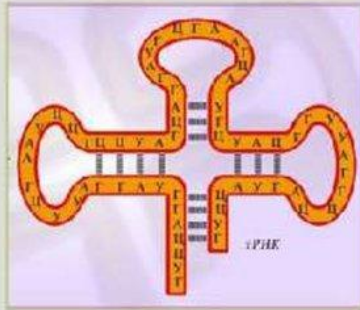
ВИДЫ РНК

и - РНК



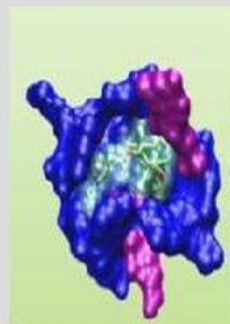
и - РНК считывает информацию с участка ДНК о первичной структуре белка и несет эту информацию к рибосомам

т - РНК



т - РНК переносит аминокислоты к рибосомам

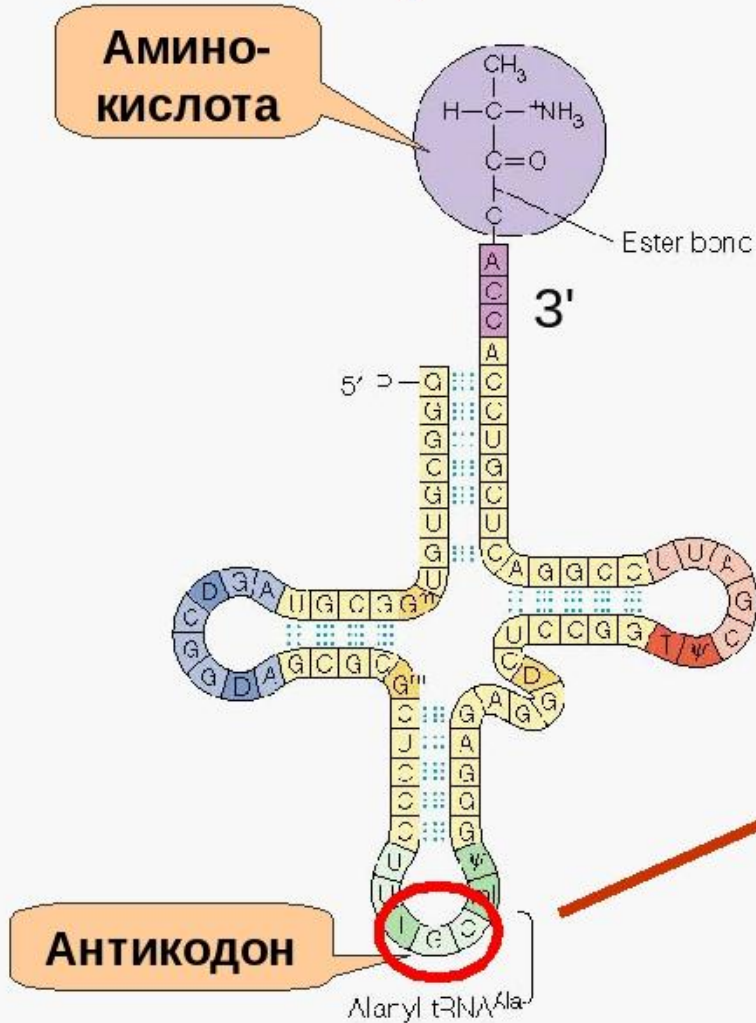
р - РНК



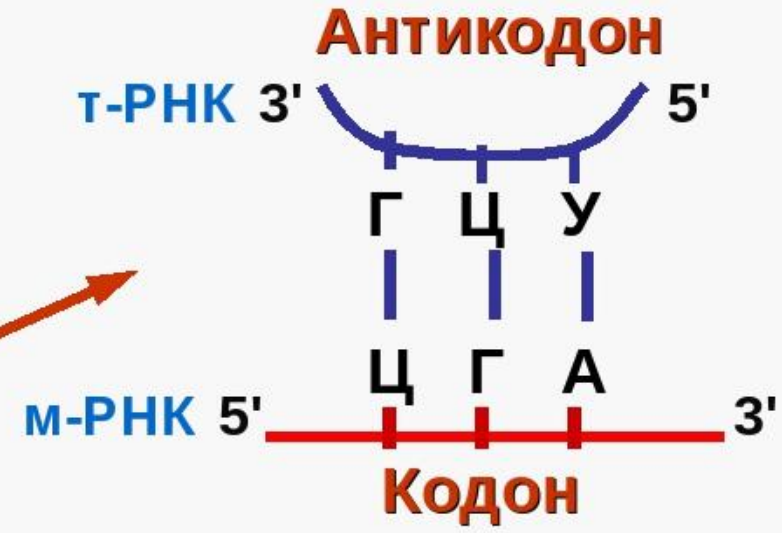
р - РНК входит в состав рибосом.

В ядре клеток эукариот содержится РНК четвертого типа - гетерогенная ядерная РНК (гяРНК). В отличие от молекулы ДНК, РНК представляет собой одну полинуклеотидную цепь, включающую 4 разновидности нуклеотидов, содержащих остаток фосфорной кислоты, сахар-рибозу и одно из четырех азотистых оснований - аденин, гуанин, цитозин и урацил.

Транспортные РНК



- Молекула-адаптор.
- Один ее конец узнает **кодон** в м-РНК, а другой – несет аминокислоту.



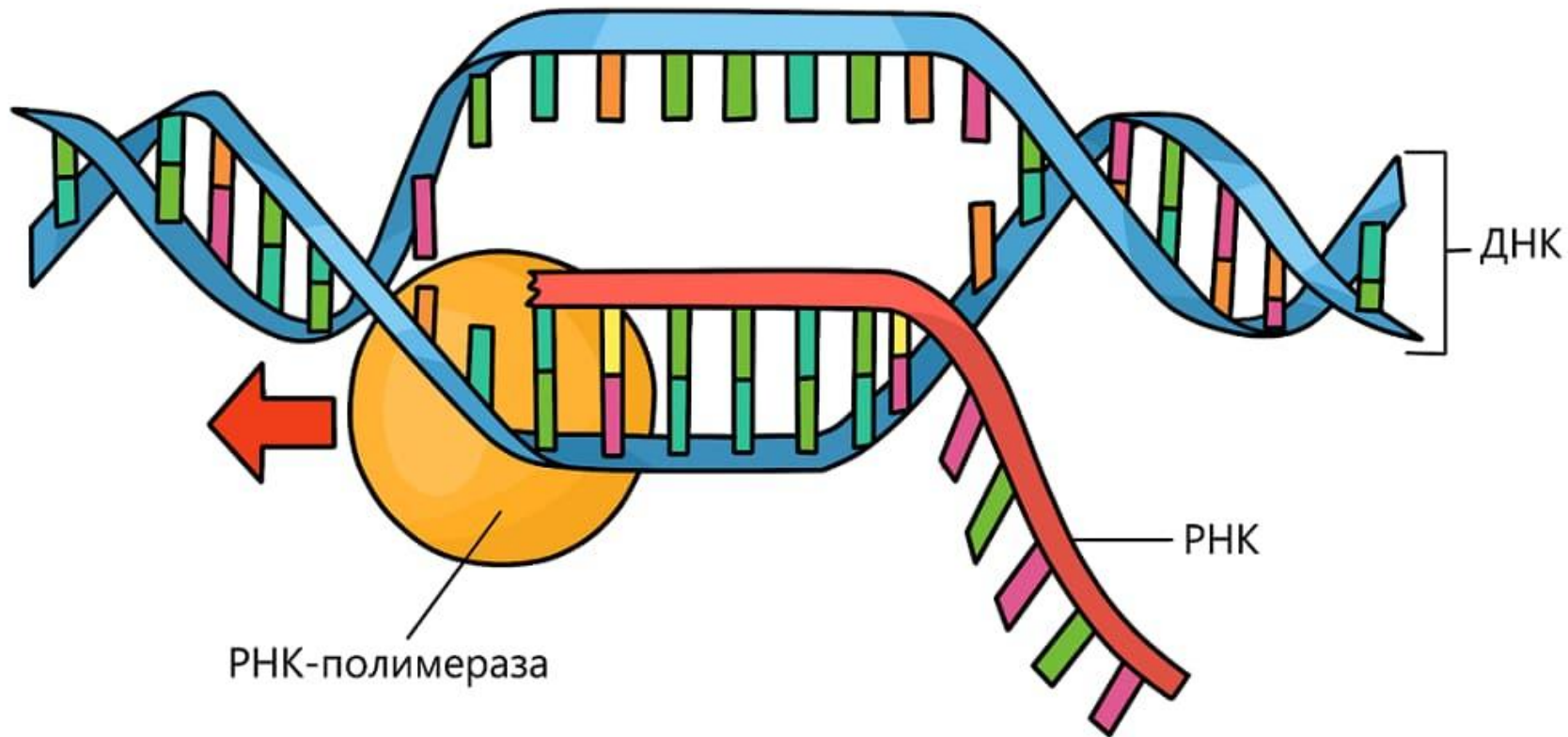
Средняя петля несет три нуклеотида (антикодон) комплементарных определенному кодону в молекуле иРНК, шифрующему данную аминокислоту. Так как один из нуклеотидов антикодона содержит нетипичное основание, которое может комплементировать с любым основанием кодона, то одна и та же тРНК способна узнавать несколько кодонов, различающихся по одной (главным образом третьему) основанию. В связи с этим в цитоплазме встречается около 40 видов различных тРНК, способных переносить 20 аминокислот.

Реализация наследуемой информации у эукариот

В ходе реализации наследственной информации у эукариот выделяют следующие этапы:

- 1. Транскрипция;
- 2. Посттранскрипционные процессы (процессинг);
- 3. Трансляция;
- 4. Посттрансляционные процессы

Транскрипция



РНК-полимераза находит промотор, взаимодействует с ним и после этого, двигаясь вдоль молекулы ДНК, обеспечивает постепенную сборку молекулы иРНК в соответствии с принципом комплементарности и антипараллельности.

ТРАНСЛЯЦИЯ

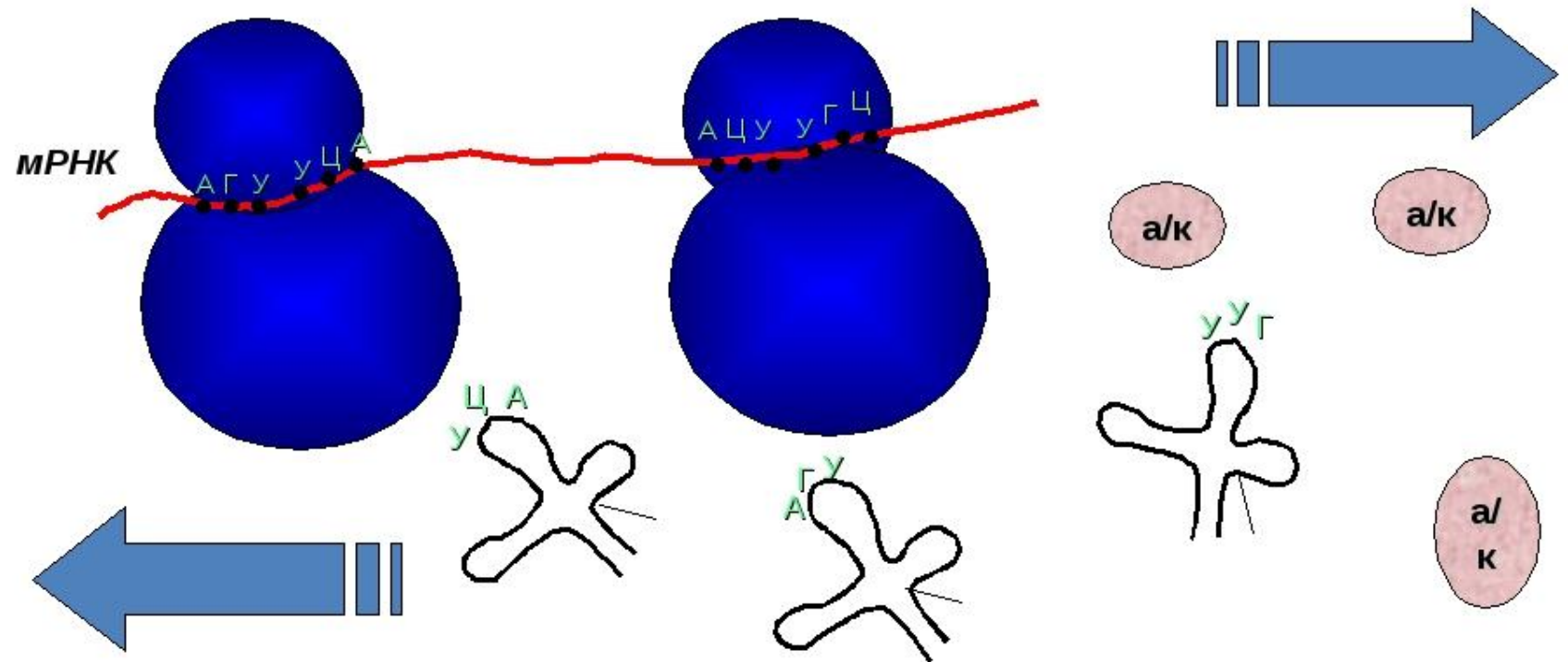
Второй этап биосинтеза– трансляция.

Трансляция– перевод последовательности нуклеотидов в последовательность аминокислот белка.

В цитоплазме аминокислоты под строгим контролем ферментов аминоацил-тРНК-синтетаз соединяются с тРНК, образуя аминоацил-тРНК. Это очень видоспецифичные реакции: определенный фермент способен узнавать и связывать с соответствующей тРНК только свою аминокислоту.

Основные фазы трансляции:

- 1) инициация;
- 2) элонгация;
- 3) терминация.



Инициация трансляция предполагает следующие события:

- с помощью колпачка иРНК находит в цитоплазме малую субъединицу рибосомы;
- с помощью лидерной последовательности устанавливается связь с комплементарным участком определенной фракции рРНК и иРНК прикрепляется к малой субъединице;
- к стартовому кодону (АУГ) присоединяется тРНК, несущая формилметионин;
- малая субъединица ассоциируется с большой субъединицей в аминокцильном центре (АЦ), в которой располагается формилметионин.

Посттрансляционные процессы

В ходе предыдущих этапов реализации наследственной информации обеспечивается синтез пептидной цепи, которая в большинстве случаев начинается с аминокислоты формилметионин и соответствует первичной структуре белковой молекулы. Последующие события заключаются в отщеплении формилметионина, в некоторых случаях осуществляется модифицирование пептида после трансляции, формируется вторичная и третичная структуры белка (иногда для некоторых белков, характеризующихся четвертичной структурой, осуществляется объединение одинаковых, либо различных пептидных цепей с образованием активно функционирующего белка). В зависимости от того, каковы функции белка (ферменты, строительный материал, антитела и т.д), он принимает участие в обеспечении морфо-функциональных особенностей клетки (организма), т.е. в формировании определенных сложных признаков. Это является завершающим этапом процесса