

# «МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ»

*доктор биологических наук  
профессор*

*Лидия Николаевна Самыкина*

# РОЛЬ ГЕНЕТИКИ В БИОТЕХНОЛОГИИ

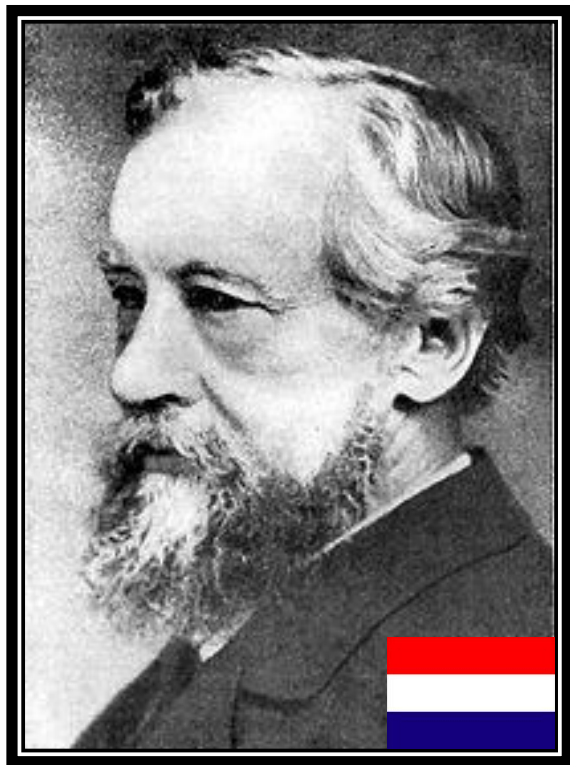
# Грегор Иоганн Мендель

- Родился в Хейнцендорфе, Австрийская Империя;
- Основоположник учения о наследственности;
- Открытие им закономерностей наследования моногенных признаков стало первым шагом на пути к современной генетике;
- Умер 6 января 1884 года и не был признан своими современниками. На его могиле установлена плита с надписью «Мое время еще придет!»



20.07.1822 – 06.01.1884

# 1900 год – официальная дата появления генетики.



16.02.1848 – 21.05.1935



19.09.1864 – 14.02.1933



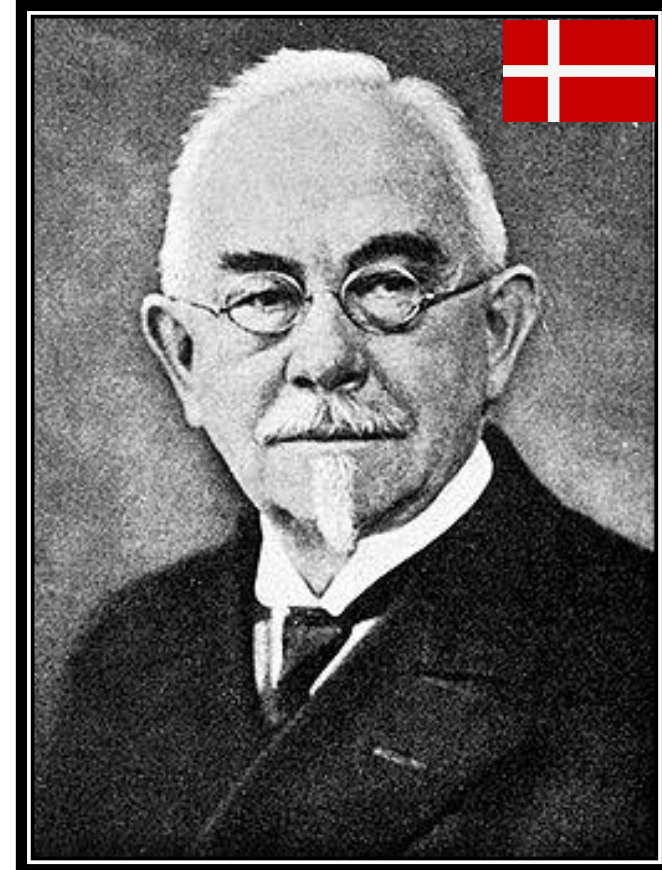
15.11.1871 – 11.10.1962

1900 год – **повторное переоткрытие законов Менделя** учеными Хуго Де Фризом, Карлом Корренсом и Эрихом Чермак-Зейзенеггом. 4

# Вильгельм Людвиг

## Иогансен

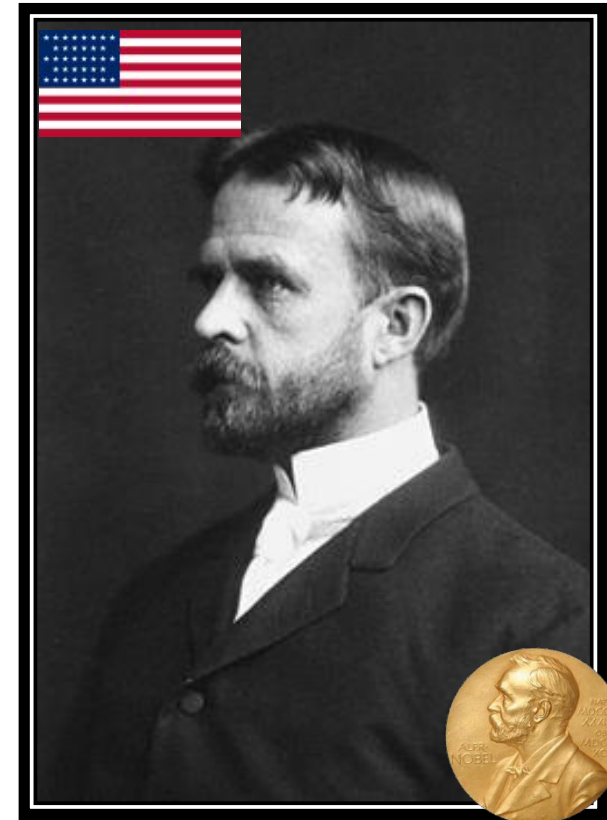
- Родился в Копенгагене, Дания;
- Биолог, профессор Института физиологии растений Копенгагенского университета, член шведской академии наук;
- Создал закон о «чистых линиях»;
- В 1903 году в работе «О наследовании в популяциях и чистых линиях» ввел термин «популяция»;
- В 1909 году в работе «Элементы точного учения наследственности» ввел понятия «ген», «генотип», «фенотип».



03.02.1857 – 11.11.1927

# Томас Хант Морган

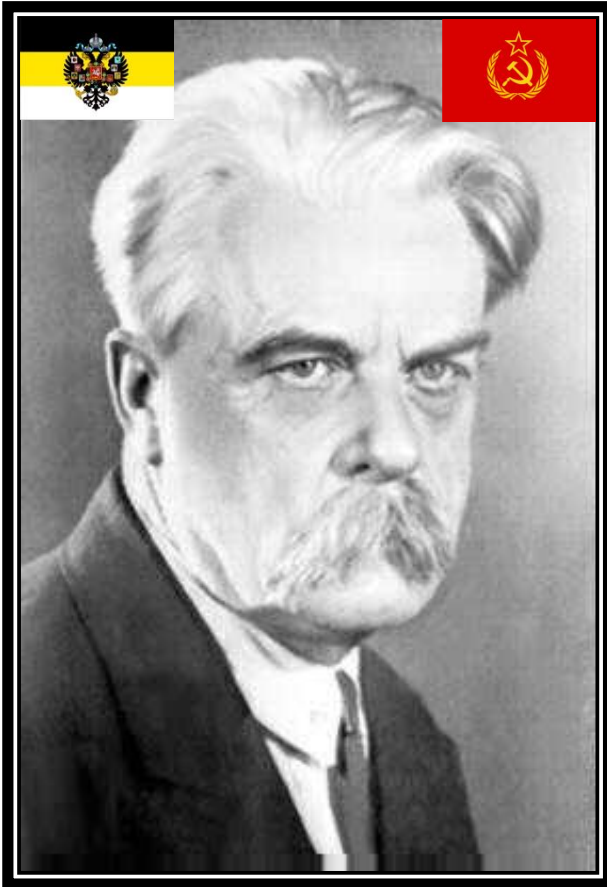
- Родился в Лексингтоне, штат Кентукки, США;
- Один из основоположников генетики;
- В 1911 году вместе с К. Бриджесом, А. Стертевантом и Г. Миллером сформулировал хромосомную теорию наследственности, определил местоположение гена в хромосомах.
- Лауреат нобелевской премии по физиологии и медицине 1933 года «за открытия, связанные с ролью хромосом в наследственности»;
- Умер 4 декабря 1945 года от желудочного кровотечения.



25.09.1866 – 04.12.1945

# Николай Константинович

## КОЛЬЦОВ

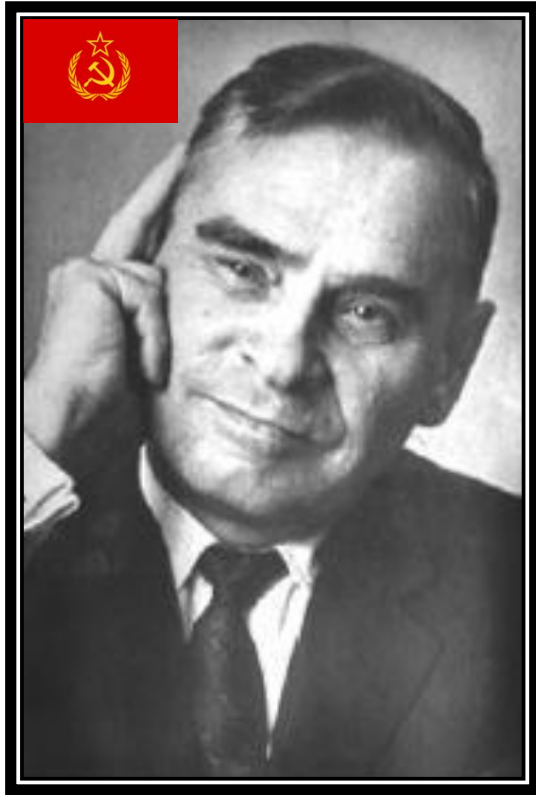


03.07.1872 – 02.12.1940

- Родился в Москве;
- Создатель Института экспериментальной биологии в Москве (лето 1917 года);
- Один из основателей генетики в России;
- Впервые предложил идею матричного синтеза;
- Создал фундамент отечественной школы экспериментальной биологии, которая противостояла лженаучным теориям Т. Лысенко;
- Скончался после обширного инфаркта;
- Похоронен на Введенском кладбище в Москве.

# Андрей Николаевич

## Белозерский



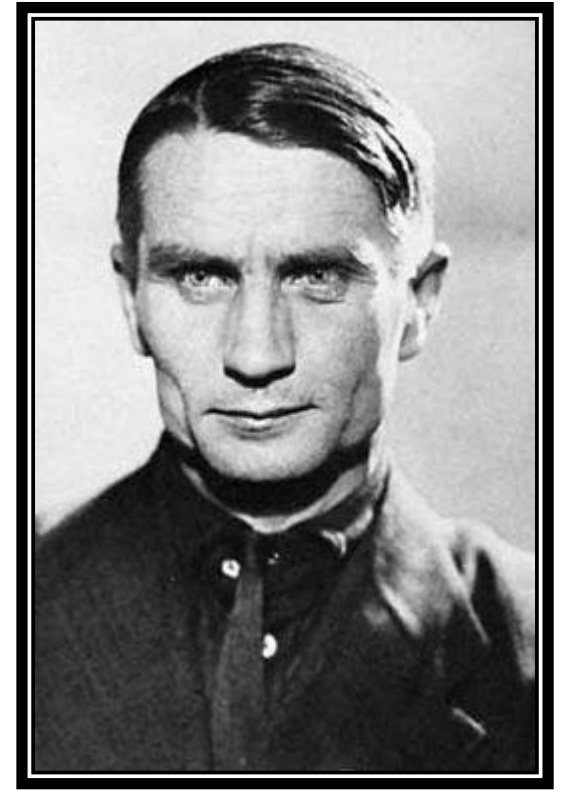
- Родился 16 августа 1905 года в Ташкенте;
- Выдающийся советский биолог, биохимик;
- Один из основоположников молекулярной биологии в СССР;
- Академик АН СССР;
- Доказал, что в состав хромосом входит ДНК;
- Получил первое доказательство о существовании м-РНК;
- Умер 31 декабря 1972 года в Москве.

16.08.1905 – 31.12.1972.



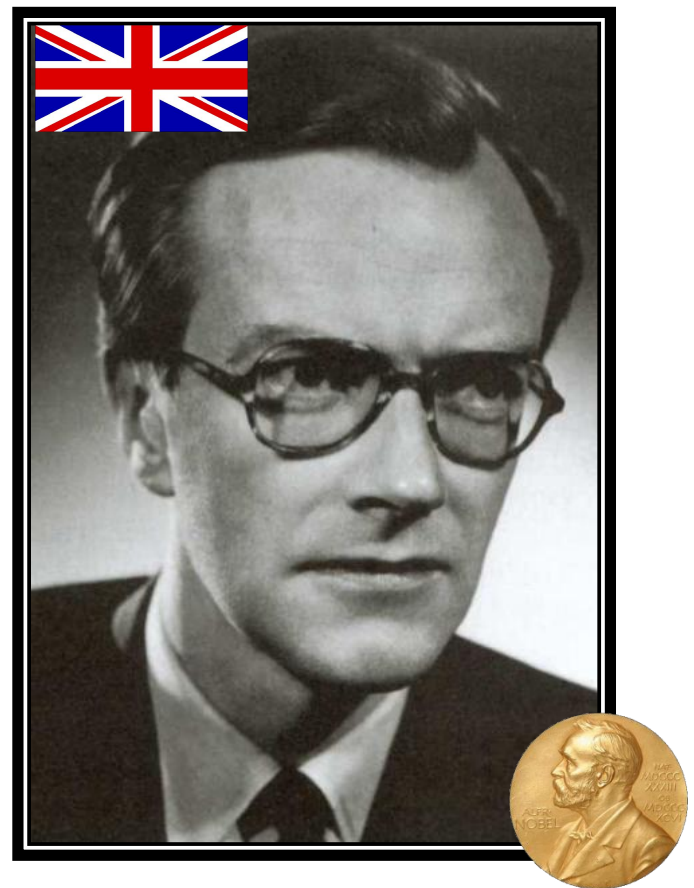
С 40-х годов до 1956 года генетика в нашей стране была запрещена.

Это был период отрицания существования **генов и хромосом**, выдвинутый Трофимом Денисовичем Лысенко (советским биологом и агрономом, академиком АН СССР и УССР).



17.09.1898 – 20.11.1976

В 1951 году на симпозиуме в Неаполе американец Джеймс Уотсон встретился с англичанином **Морисом Уилкинсом**. Конечно же, они тогда не могли себе даже представить, что в результате этой встречи они станут нобелевскими лауреатами.



15.12.1916 – 05.10.2004

В то время Уилкинс со своей коллегой **Розалиндой Франклин** проводили в Кембриджском университете рентгеноструктурный анализ ДНК и определили, что молекула представляет собой, скорее всего, спираль. После разговора с Уилкинсом Уотсон «загорелся» и решил заняться исследованием структуры нуклеиновых кислот. Он перебрался в Кембридж, где познакомился с Френсисом Криком.



25.06.1920 – 16.04.1958

# Георгий Адамович Надсон

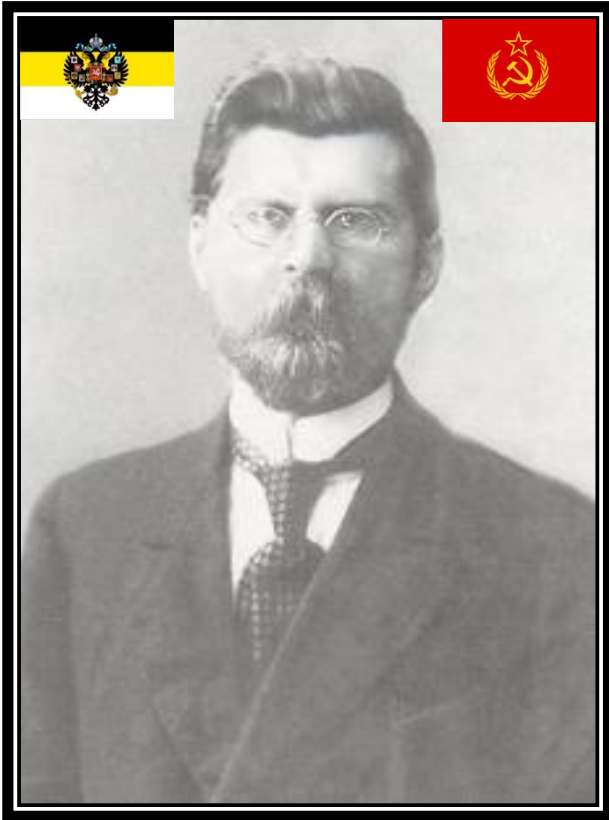


23.05.1867 – 15.04.1939

- Родился в Киеве;
- Доказал на низших грибах возможность искусственного получения мутаций под действием ионизирующего излучения;
- Директор Института микробиологии АН СССР (1934-1938)
- Редактор первого в России журнала по общей микробиологии (1914-1938)
- Решением Общего собрания 29 апреля 1938 года исключен из Академии наук.
- Приговорен ВКВС СССР 14 апреля 1939 года к расстрелу по обвинению в участии в контрреволюционной террористической организации.
- Расстрелян 15 апреля 1939 года, похоронен на «Коммунарке»;
- Реабилитирован 29 октября 1955 года.



- Установил, что у родственных видов возникают сходные мутации



- **Основоположник современной эволюционной генетики**

**В настоящее время**  
**современная генетика**  
**занимается исследованиями**  
**наследования признаков на**  
**очень глубоком**  
**молекулярном уровне,**  
**изучена структура ДНК, гена,**  
**взаимодействия генов и т.д.**

**Однако, несмотря на такое усиленное развитие генетики, основная концепция этой науки – концепция гена – оставалась сущностью, лишенной материального содержания. Генетики не могли объяснить, как ген может управлять специфическими физиологическими процессами в клетке, и как он успешно осуществляет свою собственную точную репликацию в течение цикла клеточного деления.**



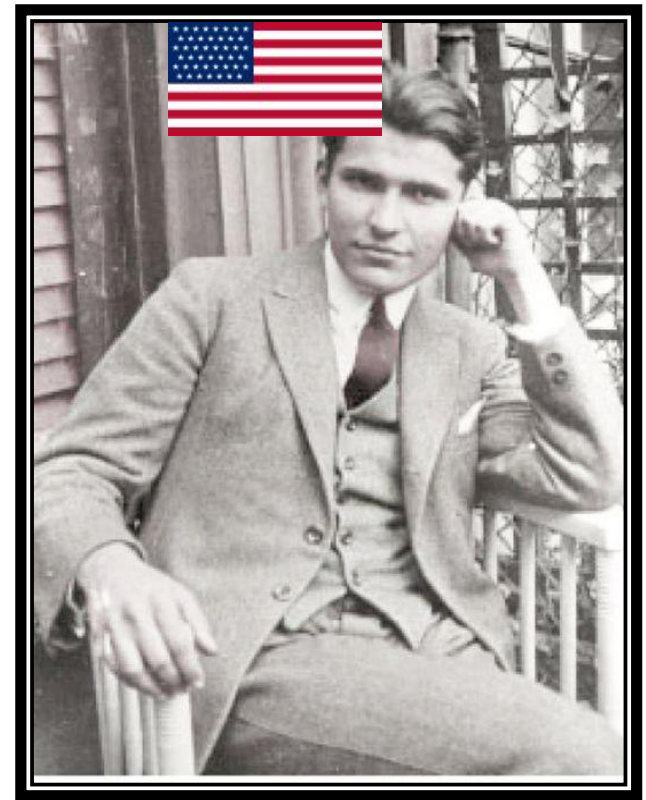
**ОТКРЫТИЕ**

**ДНК**

# **История открытия химической природы.**

**Установление роли нуклеиновых кислот в хранении и передаче генетической информации послужило мощным стимулом к изучению их строения и химического состава.**

**Нуклеотидный состав ДНК ВПЕРВЫЕ ПРОАНАЛИЗИРОВАЛ В 1951 Г. АМЕРИКАНСКИЙ БИОХИМИК ЭРВИН ЧАРГАФФ.**

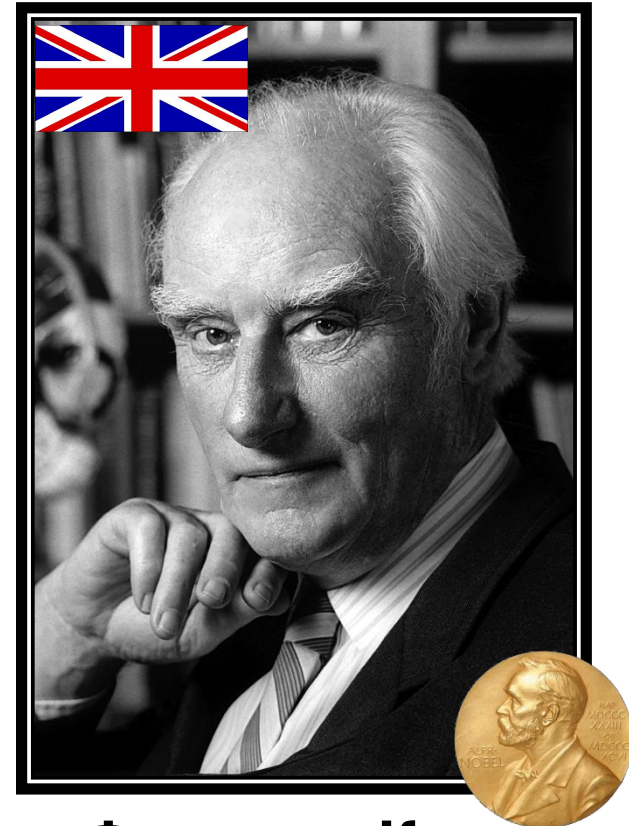


11.08.1905 – 20.06.2002

Основываясь на работах Э. Чаргаффа, в 1953 году **Джеймс Уотсон** (биохимик) и **Френсис Крик** (физик), работавшие в лаборатории Перутца и Кендрию в Англии, нашли правильное решение.



**Джеймс Уотсон**  
**06.04.1928**



**Френсис Крик**  
**8.06.1916-28.07.2004**

25 апреля 1953 г. в английском журнале «**Nature**» было опубликовано небольшое письмо молодых и тогда ещё малоизвестных учёных Джеймса Уотсона и Френсиса Крика редактору журнала. Оно начиналось словами: «**Мы хотели бы предложить свои соображения по поводу структуры соли ДНК. Эта структура имеет новые свойства, которые представляют большой биологический интерес**». Статья содержала всего около 900 слов, но – и это не преувеличение – каждое из них оказалось на вес золота.

**Учёные решили совместными усилиями попытаться понять, как устроена ДНК. Работа началась не на пустом месте. В распоряжении исследователей были фотографии рентгеноструктурного анализа, полученные Р. Франклин. Эрвин Чаргафф сформулировал к тому времени очень важное правило, согласно которому**

**в ДНК число А всегда равно числу Т, а число Г равно числу Ц.**

**Используя результаты данных работ, Джеймс Уотсон и Фрэнсис Крик описали созданную ими теоретическую модель строения молекулы ДНК. Согласно их «научной фантазии», основанной тем не менее на определенных твердо установленных фактах, молекула ДНК должна состоять из двух гигантских полимерных цепочек. Звенья каждого полимера состоят из нуклеотидов: углевода дезоксирибозы, остатка фосфорной кислоты и одного из 4 азотистых оснований (А, Г, Т или Ц).**

**Последовательность звеньев в цепочке может быть любой, но эта последовательность строго связана с последовательностью звеньев в другой (парной) полимерной цепочке:**  
**напротив А должно быть Т,**  
**напротив Т должно быть А,**  
**напротив Ц должно быть Г, а**  
**напротив Г должно быть Ц**  
**(правило комплементарности).**

**Две полимерные цепи закручены в правильную двойную спираль. Они удерживаются вместе посредством водородных связей парами оснований (А-Т и Г-Ц) подобно ступенькам лестницы.**

**Внешне ДНК напоминает веревочную лестницу, завитую в правую спираль. Ступенями этой лестницы являются пары нуклеотидов, а связывающие их «боковинки» состоят из углеводно-фосфатного остова.**

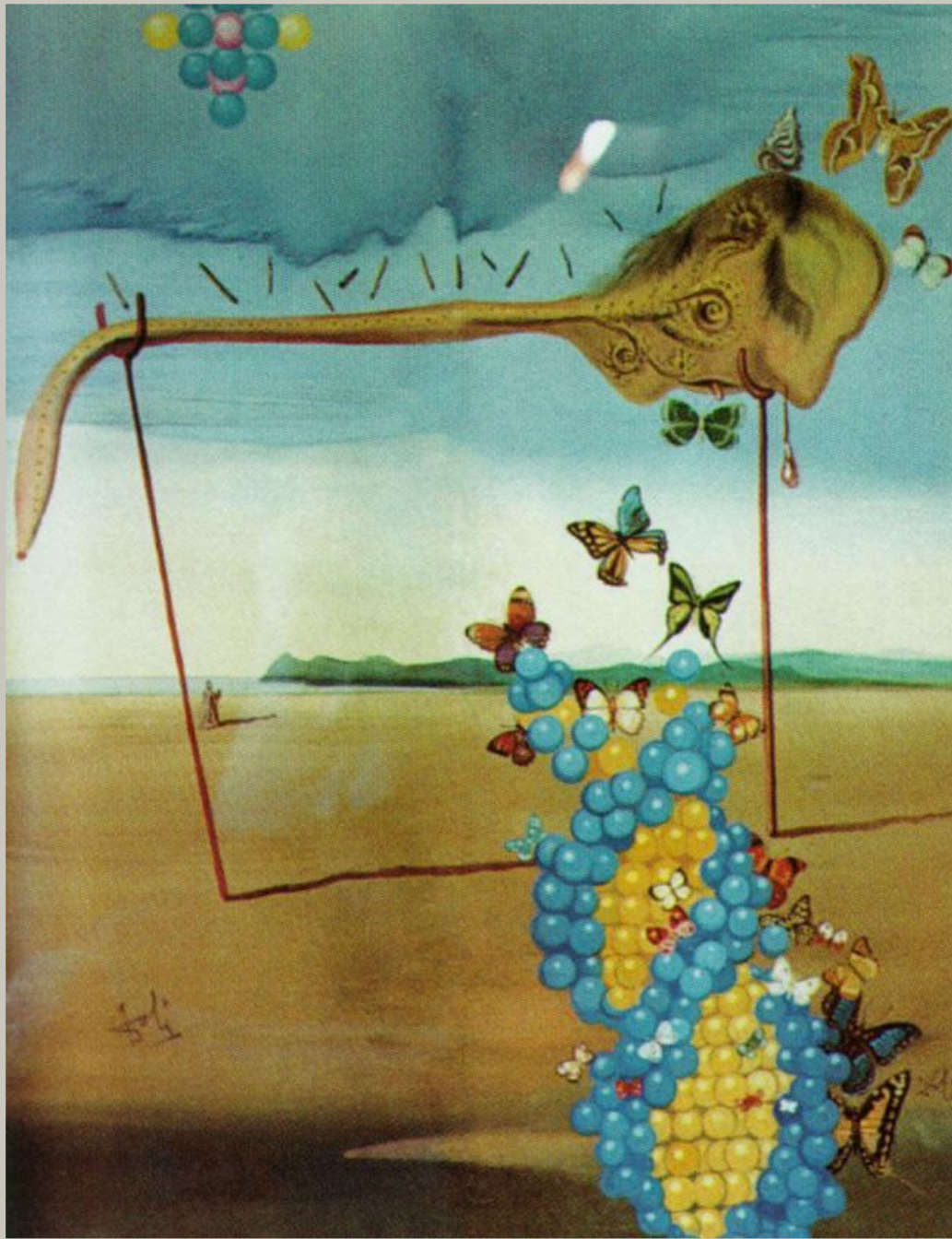
**Если последовательность звеньев (нуклеотидов) в ДНК рассматривать как ее первичную структуру, то **двойная спираль – это уже вторичная структура ДНК.****



**Предложенная Уотсоном и Криком модель двойной спирали изящно решала не только проблему кодирования информации, но и репликации гена. ДНК была названа самой главной молекулой живой природы. «Здесь, в Кембридже, произошло, быть может, самое выдающееся после книги Дарвина событие в биологии – Уотсон и Крик раскрыли структуру гена!» писал в то время в Копенгаген Нильсу Бору его бывший ученик М. Дельбрюк.**



Известный испанский художник Сальвадор Дали (11.05.1904-23.01.1989) после открытия двойной спирали сказал, что это для него явилось **доказательством существования Бога**, и изобразил ДНК на одной из своих картин.

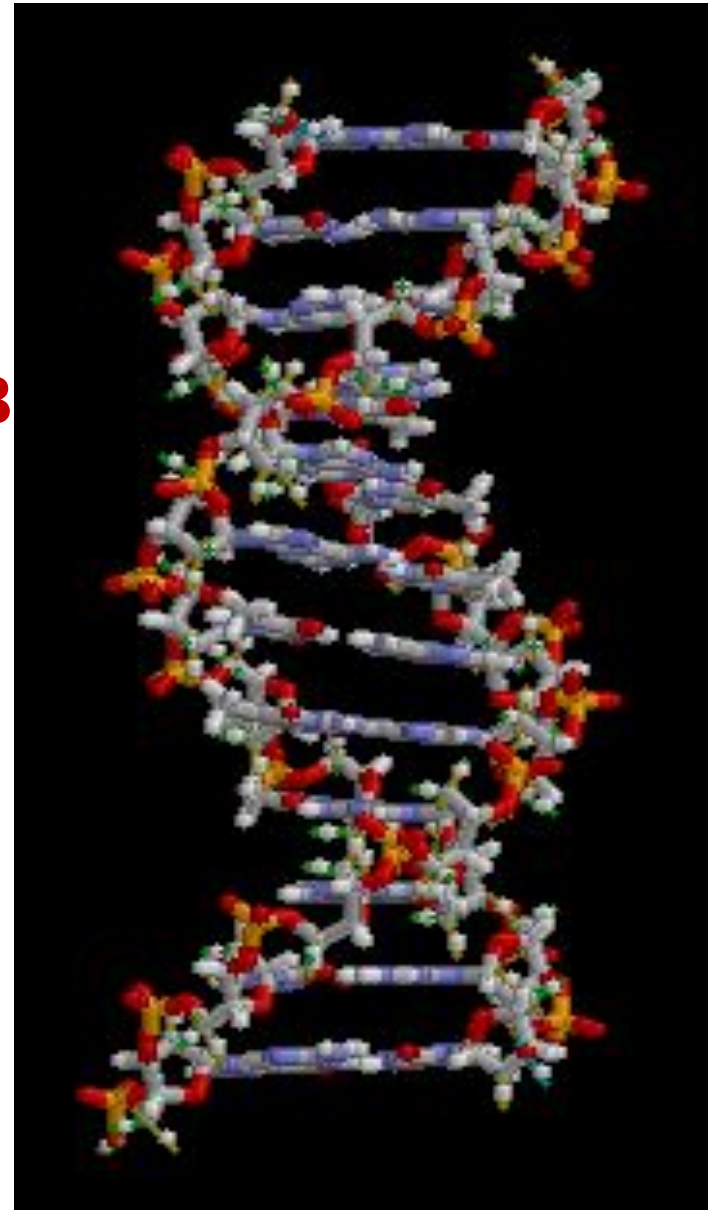


Butterfly Landscape (1957-58)

**В историческом масштабе  
открытие структуры ДНК  
сопоставимо с открытием  
структуры атома. Если  
выяснение строения атома  
привело к появлению квантовой  
физики, то **открытие структуры  
ДНК дало начало молекулярной  
биологии.****

# СТРОЕНИЕ ДНК

**С химической точки зрения ДНК – полимерная молекула, состоящая из мономеров – нуклеотидов**  
**Она обеспечивает хранение, передачу из поколения в поколение и реализацию наследственной информации.**

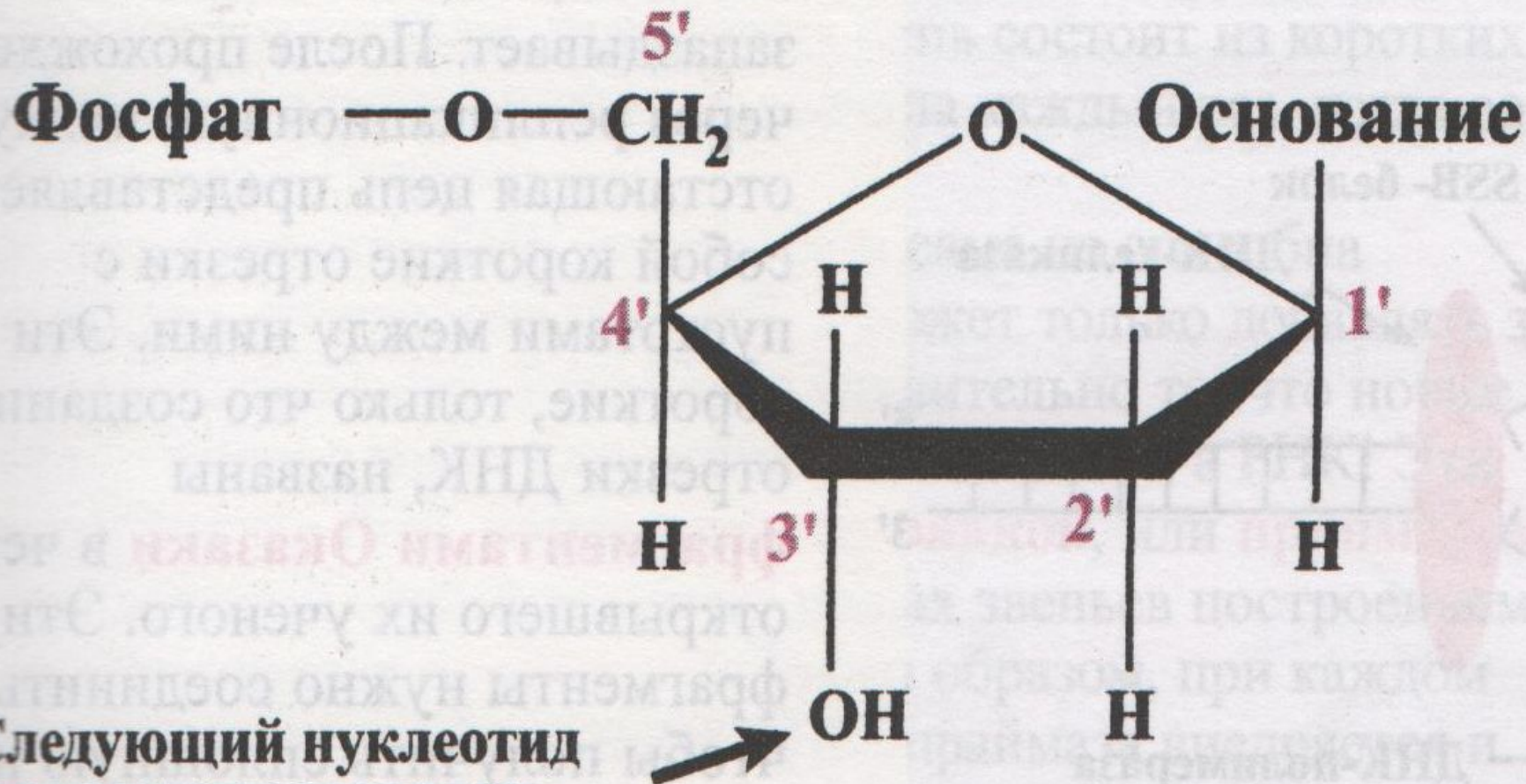


**Как вы знаете, нуклеотиды состоят из трех компонентов: фосфатная группа, моносахарид и основание. В ДНК моносахарид – это дезоксирибоза, которая соединяется с основанием в положении 1' и с фосфатной группой в положении 5'.**

**Когда добавляется новый нуклеотид, он перемещается с помощью своей же фосфатной группы с положения 5' на положение 3'. Новые цепи ДНК всегда берут свое начало от 5'-конца и движутся по направлению к 3'-концу. Более того, все нуклеиновые кислоты, неважно ДНК или РНК, всегда формируются по направлению от 5'-конца к 3'-концу.**



## 5.8 НУМЕРАЦИЯ АТОМОВ ДЕЗОКСИРИБОЗЫ



Хотя **ДНК** обычно двуцепочечная, иногда случается, что две цепи устремляются в обратном направлении, то есть, если одна движется в направлении от 5'-конца к 3'-концу, то ее комплементарный партнер направляется от 3'-конца к 5'-концу. Такие цепи называются **антипараллельными**.

**Диаметр двойной спирали равен 2 нм (1 нм =  $10^{-9}$  м); расстояние между соседними парами оснований составляет 0,34 нм; один поворот спирали состоит из 10 пар оснований. Последовательность пар нуклеотидов в ДНК нерегулярна, но сами пары уложены в молекуле как в апериодическом кристалле. Число отдельных молекул ДНК в клетке равно числу хромосом. Длина такой молекулы в наибольшей по размеру хромосоме 1 человека составляет около 7,5 см.**

Подобных гигантских полимеров пока не выявлено в природе. У человека длина всех молекул ДНК, содержащихся во всех хромосомах одной клетки составляет примерно 2м. Следовательно, длина молекул ДНК в миллиард раз больше их толщины. Так как организм взрослого человека состоит примерно из  $5 \times 10^{13-14}$  клеток, то общая длина всех молекул ДНК в организме равна  $10^{11}$  км (это почти в тысячу раз больше расстояния от Земли до Солнца). Вот такая она, суммарная ДНК всего лишь одного человека!

Когда говорят о размере генома, то подразумевают **общее содержание ДНК в единичном наборе хромосом ядра**. Такой набор хромосом называют **гаплоидным**. Большинство клеток нашего организма **содержит двойной (диплоидный)** набор совершенно одинаковых хромосом (только у мужчин 2 половые хромосомы отличаются). Измерения размера генома приводятся в **дальтонах, парах нуклеотидов (п.н.)** или в **пикограммах (пг)**. В физическом геноме человека содержится около 3,3 млрд. п.н., что равно 3,5 пг ДНК. ДНК составляет менее 1% от веса клетки.

**PHK**

## **Типы рибонуклеиновых кислот:**

- **про-иРНК;**
- **информационная (иРНК);**
- **матричная РНК (мРНК);**
- **рибосомная РНК (рРНК);**
- **транспортная (тРНК);**
- **внеклеточная (вирусная РНК).**

**Все эти типы РНК характеризуются определенным молекулярным весом и определенным нуклеотидным составом. Молекулы у всех типов РНК **одноцепочечные**. Каждый из типов РНК включает **несколько молекулярных видов**. Для рибосомной РНК известно три основных вида; число видов транспортной РНК доходит до 60, а число видов информационной, или матричной РНК достигает сотен и даже тысяч. В большинстве клеток содержание **РНК во много раз (от 5 до 10) превышает содержание ДНК**.**



**Про-иРНК** переписывает всю информацию с гена, она образуется в ядре, в результате транскрипции. Как и ДНК она **содержит всю информацию: и смысловую, и несмысловую.**

**иРНК** образуется также в ядре в результате процессинга, но в отличие от про-и-РНК, она **содержит только смысловую информацию.**

**Матричная РНК содержит четыре основания – А, Г, Ц и У.**

**Она синтезируется в ядре в процессе транскрипции, в ходе которого нуклеотидная последовательность одной из цепей хромосомной ДНК ферментативным путем «переписывается» (транскрибируется) с образованием одиночной цепи мРНК. Основания образующейся цепи мРНК комплементарны основаниям соответствующей цепи ДНК.**

**Последовательность нуклеотидных триплетов (кодонов) в цепи мРНК коллинеарно определяет последовательность аминокислот в синтезируемом белке.**

**Хотя молекулы мРНК составляют лишь очень небольшую долю суммарной РНК клетки, они представлены многими видами, которые могут значительно различаться по своему молекулярному весу и по нуклеотидной последовательности. Каждый из тысяч различных белков, синтезируемых клеткой, кодируется специфической мРНК или специфическим участком молекулы мРНК.**

# Молекулы **транспортных РНК**

**сравнительно невелики. Их функция состоит в том, чтобы в ходе белкового синтеза переносить на рибосому определенные аминокислоты.** Молекулярный вес разных тРНК колеблется в пределах от 23000 до 30000. Каждой из 20 аминокислот, обнаруженных в белках, соответствует по крайней мере одна тРНК. Молекулы тРНК могут находиться в свободной форме и могут быть «нагружены» специфическими аминокислотами.

**Все транспортные  
РНК отличаются  
еще и другими  
характерными для  
них особенностями.**

**тРНК** имеет четыре коротких стержня со спаренными основаниями и три петли. Это – структура клеверного листа, которая помогает нам разобраться во взаимодействии оснований, и показывает, что **тРНК** растянулась, как кайот, которого переехал грузовик.

**Аминокислота прикреплена к свободному концу ствола акцептора. Антикодон расположен на противоположном конце на антикодоновой петле.**

**Оставшиеся две петли тРНК получают названия в честь модифицированных оснований.**

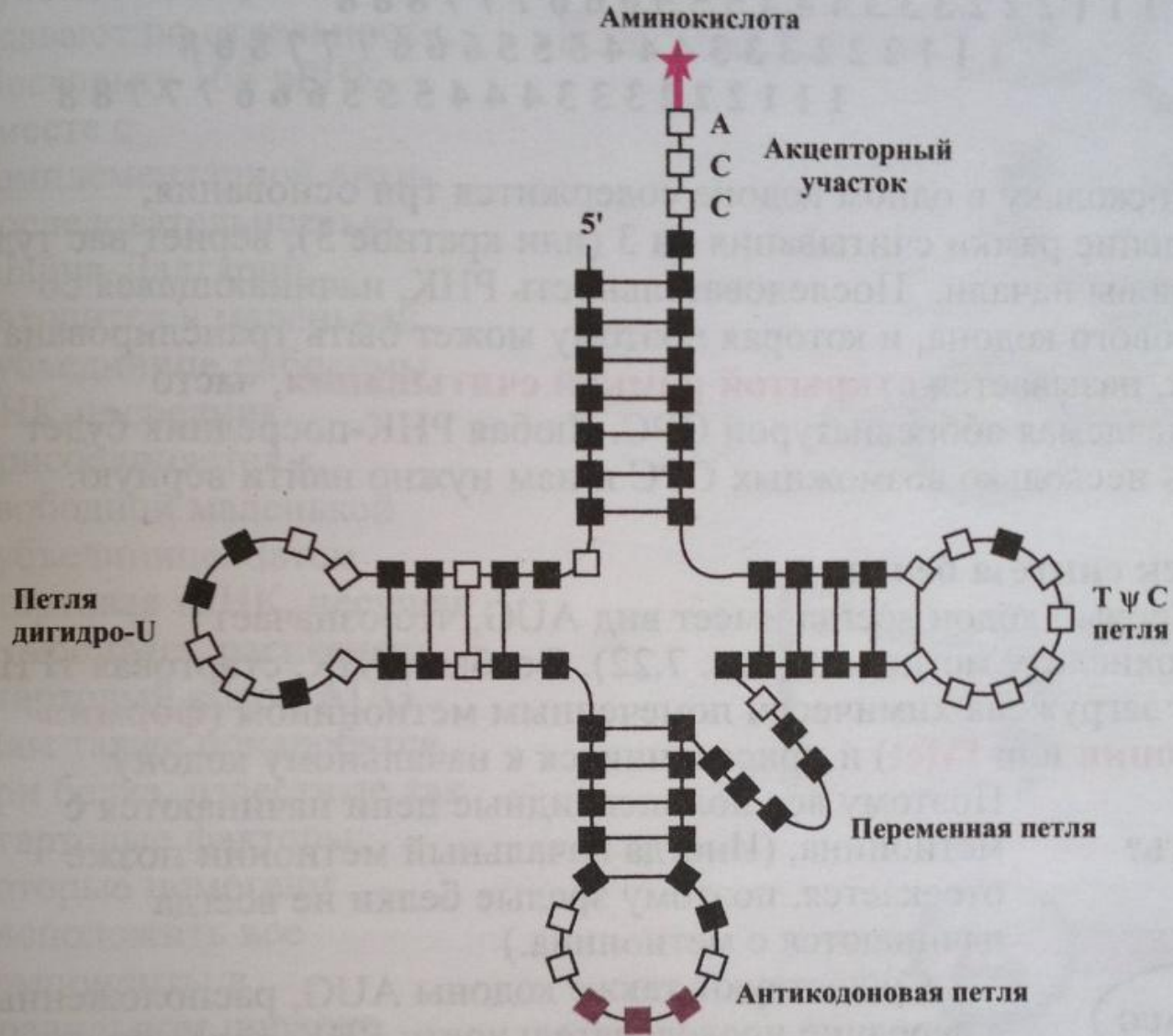
Петля **TψC** содержит «ψ» (пишется «пси», а произносится «САЙ»), что означает псевдоурацил и **D-петля** содержит «D», что значит дигидроурацил.

Эти странные основания необходимы для надлежащего складывания и функционирования тРНК.

Петля TψC и D-петля необходимы для распознавания ферментов, которые присоединяют аминокислоты к тРНК.



# СТРУКТУРА тРНК КЛЕВЕРНЫЙ ЛИСТ



Загруженная тРНК

**Как тРНК получает необходимую аминокислоту?**

**Для каждой тРНК существует особый фермент, который распознает тРНК и соответствующую аминокислоту. Ферменты, которые называются **амино-ацил-тРНК-синтетазы**, присоединяют аминокислоту к тРНК.**

**Пустая тРНК (называется  
незагруженная тРНК), а  
тРНК с соответствующей  
аминокислотой  
называется  
*загруженная тРНК.***

**тРНК является молекулярным адаптором, в который «вставляется» аминокислота, так что она становится способной ответить на сигналы «языка» нуклеотидных триплетов генетического кода. Активирующие ферменты должны обладать исключительно **высокой степенью специфичности** как в отношении аминокислот, так и в отношении тРНК, поскольку **ошибки**, возникшие в ходе активации, уже **не могут быть исправлены при образовании полипептидной цепи.****

**По завершении  
активации  
аминокислоты  
нагруженная ею **тРНК**  
готова для следующего  
этапа синтеза белка,  
протекающего уже в  
рибосоме.**

**На первой стадии белкового синтеза 20 обычных аминокислот обнаруживаемых в белках, активируются, т. е. этерифицируются соответствующими тРНК при помощи ферментов, известных под названием **аминоацил-тРНК-синтетаз**. Каждый из этих ферментов специфичен в отношении одной определенной аминокислоты. Эта стадия биосинтеза белка осуществляется в растворимой части цитоплазмы и описывается следующим уравнением реакции:**

Аминокислота + тРНК + АТФ  $\square$  Mg<sup>2+</sup>  $\square$

Аминоацил-тРНК + АМФ + ФФ<sub>н</sub>

**На долю рибосомальной РНК приходится до 65% массы рибосом. Ее можно экстрагировать из рибосом *E. coli* фенолом и получить в форме линейных одноцепочечных молекул трех характерных типов. Она содержит четыре главных основания: А, Г, Ц и У.**



**рРНК синтезируется в области вторичной перетяжки хромосомы, которая является ядрышковым организатором. р-РНК является структурным компонентом рибосом, она обеспечивает связывание рибосом с определенной нуклеотидной последовательностью мРНК. Кроме того, она обеспечивает взаимодействие рибосомы с тРНК.**

**МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ**

**ДНК**

**Кроме ядерной  
ДНК в организме  
человека  
существует также  
МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ  
ДНК.**

**Митохондриальная ДНК** была открыта *Маргит Насс и Сильвен Насс* в 1963 году в Стокгольмском университете при помощи электронной микроскопии.

И, независимо, учёными

*Эллен Харлсбруннер,  
Хансом Туппи*

*и Готтфридом Шацем*

при биохимическом анализе фракций митохондрий дрожжей в Венском университете в 1964 году.

**Митохондриальная ДНК (митДНК) —**  
это ДНК, находящаяся (в отличие  
от ядерной ДНК) **в митохондриях -**  
**органеллах эукариотических клеток.**

**Гены, закодированные в  
митохондриальной ДНК, относятся к  
группе плазматенов, расположенных вне  
ядра (вне хромосомы). Совокупность этих  
факторов наследственности,  
сосредоточенных в цитоплазме клетки,  
составляет плазмон данного вида  
организмов (в отличие от генома).**



В клетке человека **насчитывается от 100 до 1 000 митохондрий**, в каждой из которых содержится **от 2 до 10 молекул кольцевой митДНК** длиной 16 569 п.н. (полинуклеотидов).

Таким образом, размеры митохондриального генома примерно в **200 тысяч** раз меньше ядерного.

Интересно, что размер митДНК у человека – один из наименьших среди высших организмов (эукариот).

Например, у дрожжей **митДНК** состоит из 78 520 п.н.

**Человеческая митДНК** содержит 37 генов, кодирующих **13 белковых цепей**, 22 тРНК и 2 рРНК.

**За счёт окислительного фосфорилирования в митохондриях осуществляется производство более 90% специальных молекул АТФ, являющихся основой энергетики клетки.**

**Всего же в процессе окислительного фосфорилирования задействовано 87 генов, но все недостающие 74 кодируются не митохондриальным, а ядерным геномом.**



Ввиду ограниченного размера митохондриального генома наибольшая часть **МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ БЕЛКОВ** кодируется в ядре. При этом наибольшая часть митохондриальных тРНК кодируется митохондриальным геномом.

Интересно, что в ядерном геноме обнаруживаются участки, подобные митДНК. *Предполагается, что в процессе эволюции и при различных патологиях имела место **миграция части митДНК в ядерный геном.***

**Особенностью митохондриальных заболеваний является то, что они передаются по материнской линии (сперматозоиды содержат очень малое количество хромосом).**

## **Классификация митохондриальных болезней**

- 1. участие мутантного белка в реакциях окислительного фосфорилирования;**
- 2. кодируется ли мутантный белок митДНК или ядерной ДНК.**

# **Класс I** включает

**заболевания, возникающие в результате мутаций в генах митДНК, которые кодируют субъединицы белков, участвующих в окислительном фосфорилировании, митохондриальные тРНК и рРНК.**

**Митохондриальные болезни класса II вызваны мутациями ядерных генов, продукты которых импортируются митохондриями и нарушают транскрипцию, трансляцию или репликацию митДНК, вызывают прямое повреждение митДНК или репарацию таких повреждений, нарушают сборку субъединиц ферментов, участвующих в реакциях окислительного фосфорилирования или их импорт митохондриями.**

К классу I митохондриальных болезней относится **атрофия дисков зрительных нервов Лебера**.

Заболевание проявляется острой или подострой потерей центрального зрения, обусловленной атрофией зрительных нервов.

Атрофия зрительных нервов Лебера обусловлена мутациями в генах митДНК. Наиболее частая мутация – замена Г на А в 11778-м нуклеотиде гена ND4 (Арг340 □ Гис).



**Зрительный нерв в норме**



**Атрофия зрительного нерва**

**Синдром миоклонус-эпилепсии и рваных красных мышечных волокон, который проявляется эпилепсией, деменцией, атаксией и миопатией, возникает в случае мутации в гене митДНК. Синдром может проявляться в детском и взрослом возрасте. Еще один синдром, обусловленный точковой заменой в гене митДНК – это синдром митохондриальной энцефаломиопатии и инсультоподобных эпизодов. Основные клинические проявления включают энцефаломиопатию, инсультоподобные состояния, мигренеподобные головные боли.**

**Нарушением взаимодействия между ядерным и митохондриальным геномами объясняют синдром истощения митДНК, а также синдром множественных делеций митДНК. Оба эти состояния наследуются как аутосомно-доминантные признаки, поэтому причиной, вероятно, являются мутации ядерных генов.**



**Расшифровка химической и пространственной структуры ДНК - носителя генетической информации – оценена во всем мире как одно из наиболее выдающихся открытий XX-XXI веков.**

**Геном стоит в центре всех биологических проблем, всех свойств и способностей человека, всего разнообразия человека. Теперь это уже аксиома.**

**Как говорил  
Козьма Прутков:**

*«Многие люди  
подобны колбасам:  
чем их начиняют, то  
и носят в себе».*



**Так вот, мы начинены ДНК, носим ее  
в себе, а она-то, главным образом, и  
определяет многое в нас.**

Особенностью ДНК митохондрий является **отсутствие связи с гистонами**. О происхождении мДНК высказывается множество предположений, одно из основных состоит в том, что **они представляют собой остатки хромосом древних бактерий, попавших в цитоплазму клетки хозяина и стали предшественниками этих органелл.**

**мДНК кодируют**

Благодарю  
за внимание!

