МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ – МСХА имени К.А. ТИМИРЯЗЕВА

Факультет зоотехнии и биологии

Кафедра зоологии

Доклад на тему: «Линейная хромосома»

Выполнил : студент 405 группы
Губин А.Н.

Москва 2017

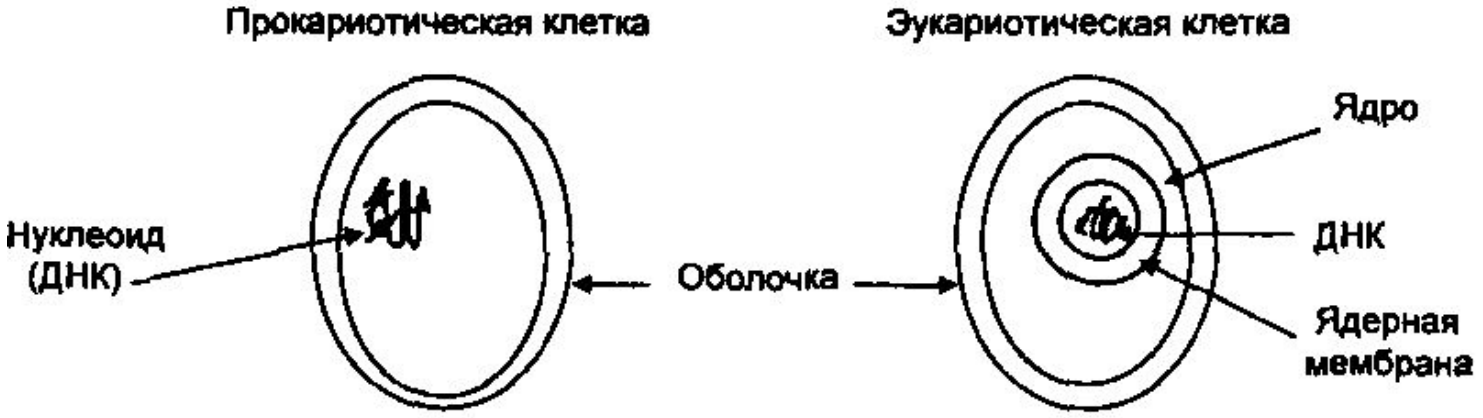
Хромосомы – нуклеопротеиновые тела, в которых хранится, передается потомству и реализуется наследственная информация (*Жимулев*) .

Первые описания хромосом появились в статьях и книгах разных авторов в 70-х годах XIX века, и приоритет открытия хромосом отдают разным людям. Среди них такие имена, как И. Д. Чистяков (1873), А. Шнейдер (1873), Э. Страсбургер (1875), О. Бючли (1876) и другие (Филипченко Ю.А.). Чаще всего годом открытия хромосом называют 1882 год, а их первооткрывателем — немецкого анатома В. Флеминга, который в своей фундаментальной книге *«Zellsubstanz, Kern und Zelltheilung»* собрал и упорядочил сведения о них, дополнив результатами собственных исследований. Термин «хромосома» был предложен немецким гистологом Г. Вальдейером в 1888 году. «Хромосома» в буквальном переводе означает «окрашенное тело», поскольку основные красители хорошо связываются хромосомами (*Коряков, Жимулев*).

После переоткрытия в 1900 году законов Менделя потребовалось всего один-два года для того, чтобы стало ясно, что хромосомы при мейозе и оплодотворении ведут себя именно так, как это ожидалось от «частиц наследственности». В 1902 году Т. Бовери и в 1902—1903 годах У. Сеттон (*Walter Sutton*) независимо друг от друга выдвинули гипотезу о генетической роли хромосом (*Коряков, Жимулев*).

Экспериментальное подтверждение этих идей было осуществлено в первой четверти XX века американскими учёными Т. Морганом, К. Бриджесом, А. Стёртевантом и Г. Мёллером. Объектом их генетических исследований послужила плодовая мушка *D.melanogaster*. На основе данных, полученных на дрозофиле, они сформулировали «хромосомную теорию наследственности», согласно которой передача наследственной информации связана с хромосомами, в которых линейно, в определённой последовательности, локализованы гены. В 1933 году за открытие роли хромосом в наследственности Т. Морган получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине (The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1933).

Прокариоты (археи и бактерии, в том числе митохондрии и пластиды, постоянно обитающие в клетках большинства эукариот) не имеют хромосом в собственном смысле этого слова. У большинства из них в клетке имеется только одна макромолекула ДНК, замкнутая в кольцо (эта структура получила название нуклеоид). У ряда бактерий обнаружены линейные (не замкнутые в кольцо) макромолекулы ДНК. Помимо нуклеоида или линейных макромолекул, ДНК может присутствовать в цитоплазме прокариотных клеток в виде небольших замкнутых в кольцо молекул ДНК, так называемых плазмид, содержащих обычно незначительное, по сравнению с бактериальной хромосомой, число генов. Состав плазмид может быть непостоянен, бактерии могут обмениваться плазмидами в ходе парасексуального процесса.
Имеются данные о наличии у бактерий белков, связанных с ДНК нуклеоида, но гистонов у них не обнаружено.



Упрощенная схема строения прокариотической и эукариотической клеток

Особенности репликации линейных геномов

Кольцевые замкнутые геномы характерны для многих бактерий, их плазмид и некоторых вирусов. У подавляющего большинства других организмов геном представлен линейными молекулами ДНК в составе одной или нескольких хромосом. Размышления о механизмах репликации линейных молекул ДНК породили так называемую проблему отстающей цепи ДНК, которая в природных условиях решается весьма эффективно. Проблема заключается в том, что синтез отстающей цепи ДНК происходит в виде коротких фрагментов Оказаки, для инициации синтеза которых требуются РНК-затравки (рис. 1.). После удаления затравки на конце, по крайней мере, одной из вновь синтезированных в процессе репликации молекулы ДНК образуется одноцепочечная брешь, которая не может быть заполнена ДНК-полимеразой, поскольку она не функционирует в отсутствие праймера. Вследствие этого в каждом раунде репликации должно было бы происходить укорачивание хромосом с обоих концов, что приводило бы к потере генетической информации, закодированной в концевых фрагментах ДНК. Кроме того, большие размеры молекул ДНК, заключенных в индивидуальные хромосомы, требуют специальной организации их реплицирующего аппарата. В соответствии с этим представляется целесообразным кратко рассмотреть особенности репликации ДНК линейных геномов.

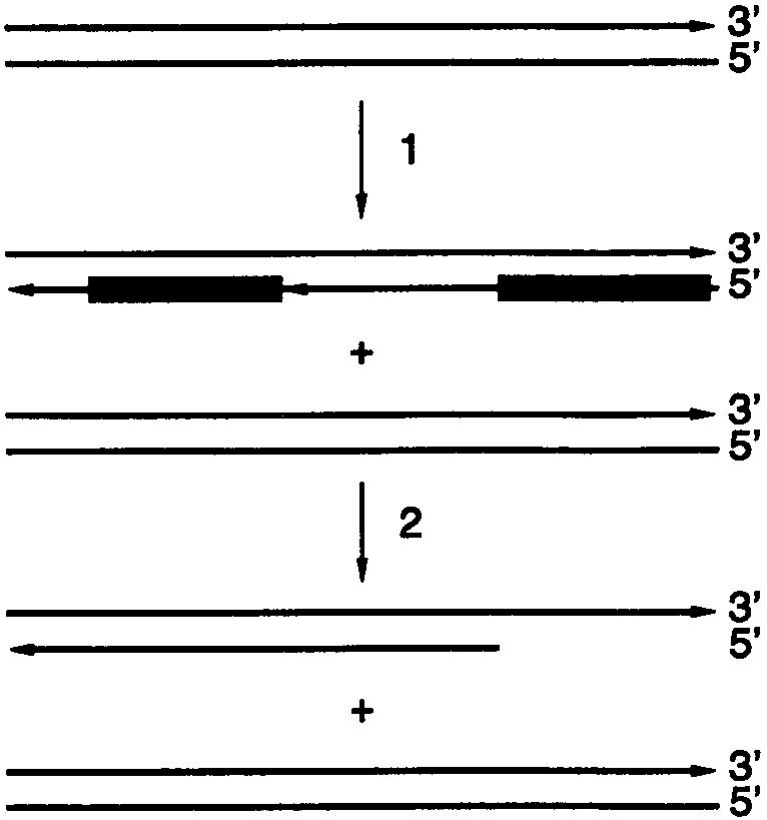


Рис. 1. Проблема репликации отстающей цепи ДНК линейных хромосом. 1 – отстающая цепь реплицирующейся ДНК синтезируется с использованием фрагментов Оказаки, содержащих на 5’-концах РНК-затравки (зачерненные прямоугольники); 2 – по завершении синтеза затравки удаляются и фрагменты лигируются с образованием бреши на 5’-конце вновь синтезированной цепи ДНК, прилегающем к концу хромосомы

Линейные хромосомы бактерий.

Афоризм Жака Моно (французский биохимик и микробиолог): "То, что верно для E. coli, – верно и для других бактерий (слона)" получил широкое распространение. На самом деле все иначе. До недавнего времени общепринятым было представление о кольцевой структуре бактериальных хромосом. Однако в 1989 г. была впервые описана у спирохеты (Borrelia burgdorfery) линейная бактериальная хромосома, которую идентифицировали с помощью электрофореза в импульсном электрическом поле. Вскоре было обнаружено, что линейная и кольцевая хромосомы сосуществуют одновременно у некоторых агробактерий (Agrobacterium tumefaciens), а у грамположительных бактерий рода стрептомицеты (Streptomyces), обладающих одним из самых больших бактериальных геномов, имеется одна линейная хромосома. Некоторые представители актиномицетов также, по-видимому, обладает линейной хромосомой. Линейные хромосомы у бактерий часто сосуществуют с линейными плазмидами и широко распространены в природе. Линейные хромосомы и плазмиды наиболее хорошо изученных бактерий рода стрептомицеты (Streptomyces) содержат концевые инвертированные повторы (короткие гомологичные нуклеотидные последовательности, ориентированные в противоложных направлениях), (terminal inverted repeats – TIRs), с которыми ковалентно связаны концевые белки (TP). Несмотря на то что подобные структуры характерны для хромосом аденовирусов и бактериофагов (например Bacillus subtilis), механизм репликации хромосом стрептомицетов существенно отличается от такового вирусных геномов.

Если у вирусов синтез ДНК инициируется на конце хромосомы с использованием в качестве затравки TP (концевые белки), ковалентно связанного с нуклеотидом, и продолжается через весь геном до его конца, то репликация хромосомы и линейных плазмид стрептомицетов начинается с внутренней области начала репликации (называется *oriC)*. Синтез ДНК распространяется в обе стороны от области начала репликации по стандартному полуконсервативному механизму и завершается на концах линейных молекул ДНК с образованием 3’-концевых брешей (рис. 2,*а*). Наиболее простым решением проблемы заполнения этой бреши могла бы быть прямая инициация репликации теломерных (концевые участки хромосом) участков хромосом с TP-белка, ковалентно связанного с инициирующим нуклеотидом, что имеет место у аденовирусов (см. рис.2,*б*). Действительно, стрептомицеты используют TP (концевые белки) для репликации теломерных участков, однако механизм распознавания теломер в данном случае существенно отличается. В настоящее время рассматриваются три модели заполнения брешей в теломерных участках линейных хромосом бактерий.

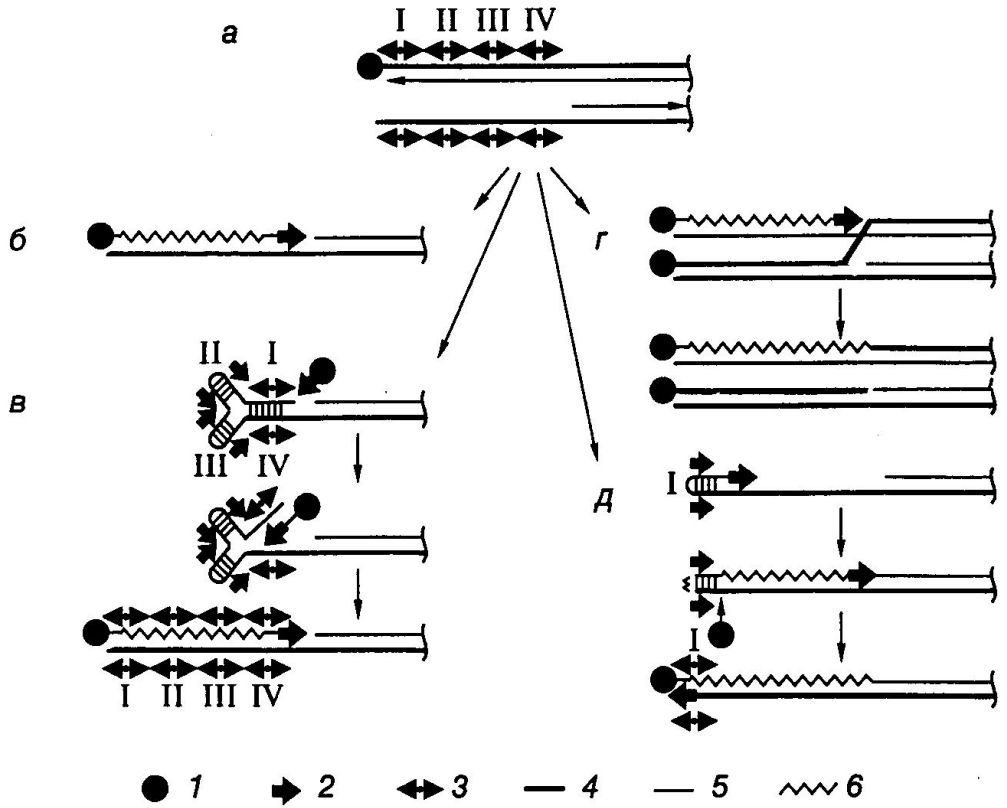


Рис. 2. Модель достройки теломерных участков хромосом и плазмид Streptomyces

а – структура теломеры после репликации: верхняя цепь ДНК полностью реплицирована, в нижней имеется одноцепочечная брешь, обозначены четыре палиндромные последовательности нуклеотидов; *б* – маловероятный механизм с участием концевого белка и ДНК-полимеразы; *в–д* – альтернативные модели репликации, основанные на других механизмах. *1* – концевой белок, *2* – ДНК-полимераза, *3* – палиндром, *4* – родительская цепь ДНК, *5* – дочерняя цепь, *6* – репаративный синтез

В соответствии с первой моделью одноцепочечный участок теломеры, содержащий TIR-последовательность, образует концевую шпильку путем комплементарных взаимодействий нуклеотидов внутренних участков бреши и 3’-концевых нуклеотидов (см. рис. 2,*в*). В этом случае синтез ДНК, репарирующий одноцепочечную брешь, инициируется на двухцепочечном участке, образованном палиндромными последовательностями (нуклеотидные последовательности, читающиеся с обеих сторон одинаково) I-IV, с участием ТР и ДНК-полимеразы и продолжается вдоль 3’-концевого одноцепочечного участка хромосомы. Согласно второй модели ТР инициирует репликацию на полностью двухцепочечной дочерней ДНК, вытесняя 5’-концевую цепь родительской ДНК, с которой связан ТР (см. рис. 2,*г*). Вытесняемая цепь далее спаривается с выступающим 3’-концом хромосомы, после чего такая разветвленная структура разрешается с помощью гомологичной рекомбинации. Эта модель предполагает участие в заполнении брешей белка RecA (для переноса цепи ДНК) и продуктов генов *ruv* (для разрешения структуры Холидея – структура из четырёх цепей нуклеиновых кислот, соединённых друг с другом водородными связями с образованием четырёх двуцепочечных ветвей, образуется при репарации двуцепочечных разрывов), что подтверждается генетическими данными. В третьей модели одноцепочечный палиндром I образует шпильку, 3’-конец которой служит затравкой для синтеза ДНК, в результате которого заполняется брешь (см. рис. 2,*д*). ТР образует одноцепочечный разрыв напротив первоначального 3’-конца, который является затравкой для последующего синтеза ДНК. В результате шпилька разворачивается и восстанавливается структура теломеры. Эта модель аналогична модели "катящейся шпильки", предложенной для объяснения механизма репликации генома парвовирусов (семейство самых мелких ДНК-содержащих сферических вирусов, лишенных липопротеидной оболочки. *Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии*). В данной модели роль ТР отличается от его функций в качестве белка-затравки в рассмотренных выше примерах.

Неизвестно, как много форм линейных бактериальных хромосом существует в природе. Не изучены и таксономические проблемы, связанные с топологией хромосом в царстве эубактерий. Если каждый тип хромосом характерен для отдельного таксономического домена, то можно предполагать, что топология хромосом играет важную роль в эволюции бактерий. Альтернативно топологические взаимопревращения хромосом могут быть относительно частыми событиями, а линейные и кольцевые хромосомы присутствуют только у близких видов бактерий. Нестабильность хромосом стрептомицетов (образование протяженных делеций и амплификация последовательностей нуклеотидов) недавно стали связывать с перестройками в их концевых участках, часть из которых сопровождалась образованием кольцевых хромосом. Таким образом, эволюционная роль топологии бактериальных хромосом может быть определена только в результате будущих исследований.

Список литературы

1. *Филипченко Ю. А.* Генетика. Жимулев И.Ф. Общая и молекулярная генетика
2. *Коряков Д. Е., Жимулев И. Ф.* Хромосомы. Структура и функции.

3. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1933

4. Патрушев Л. И. Экспрессия генов

5. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии : Учебное пособие для студентов медицинских вузов / Под ред. А. А. Воробьева, А. С. Быкова.

Спасибо за внимание!