



Лекция 1 Наследственный аппарат клетки.

Строение ядра.

Строение нуклеиновых кислот.

Организация ядерного генома.

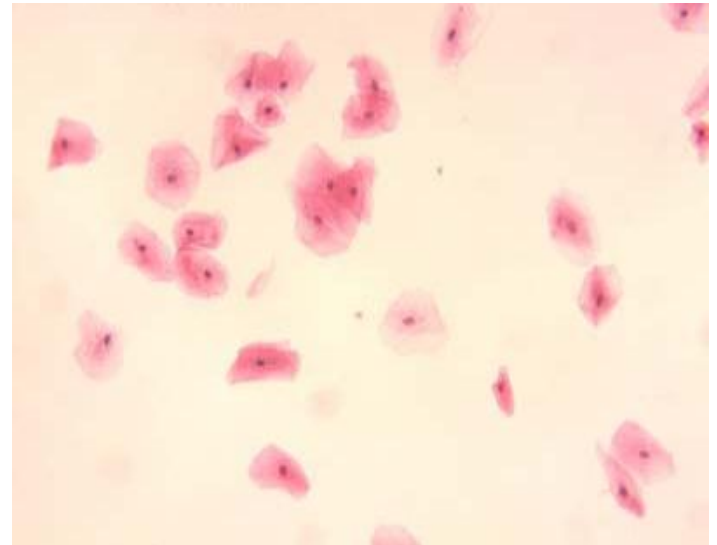
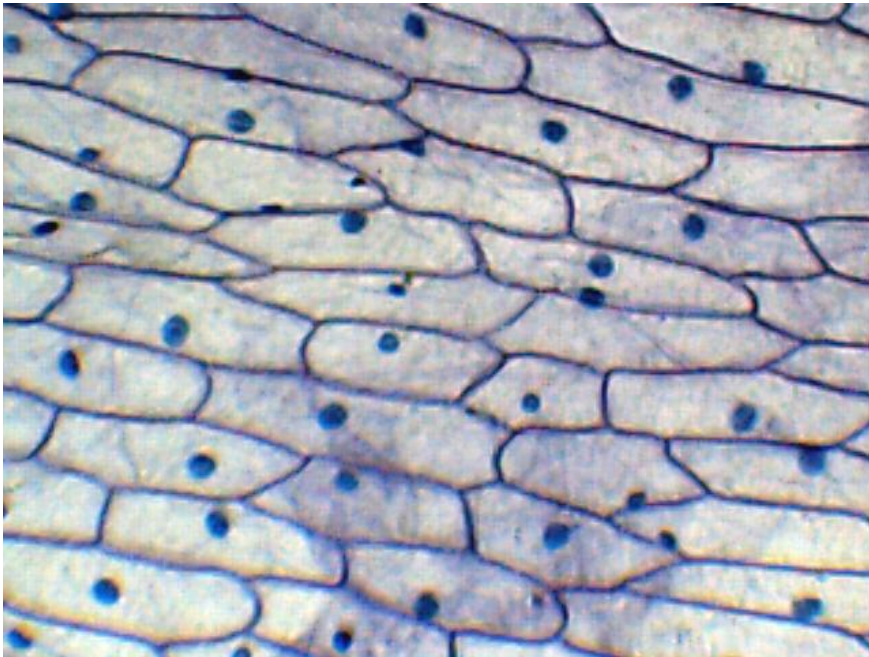
Строение хромосом. Понятие кариотипа.



Основные структурные компоненты эукариотических клеток.

Ядро	Цитоплазма	Цитоплазматическая мембрана (Плазмолемма)
-------------	-------------------	--

Ядро клетки было открыто в 1831 г. английским ботаником **Робертом Брауном**. Он открыл его в клетках кожицы орхидных



После утверждения в 20-х годах XX в. хромосомной теории наследственности биологи более сорока лет считали, что в нуклеопротеидной структуре хромосом генетическим материалом служат молекулы белка. И лишь исследования 50-60-х гг. прошлого столетия доказали, что на самом деле хранение и передачу наследственной информации осуществляют нуклеиновые кислоты.

В 1869 г. швейцарский биохимик **Иоганн Фридрих Мишер** выделил из ядер клеток вещество, которое состояло из кислого и щелочного компонентов белковой природы. Он назвал это вещество нуклеином.

В 1889 г. немецкий гистолог **Рихард Альтман** обозначил кислый компонент нуклеина термином «нуклеиновая кислота».

В конце XIX в. немецкий биохимик **Альбрехт Коссель** расшифровал химический состав нуклеиновой кислоты, показав, что она содержит фосфорную кислоту, углевод и азотистые основания

**Иоганн
Фридрих
Мишер**
(1844-1895)

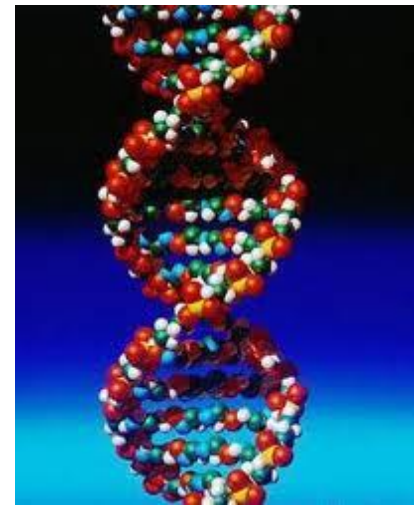


**Альбрехт
Коссель**
(1853-1927)



Нуклеиновые кислоты

Это природные высокомолекулярные органические биополимеры, обеспечивающие хранение и передачу наследственной информации.

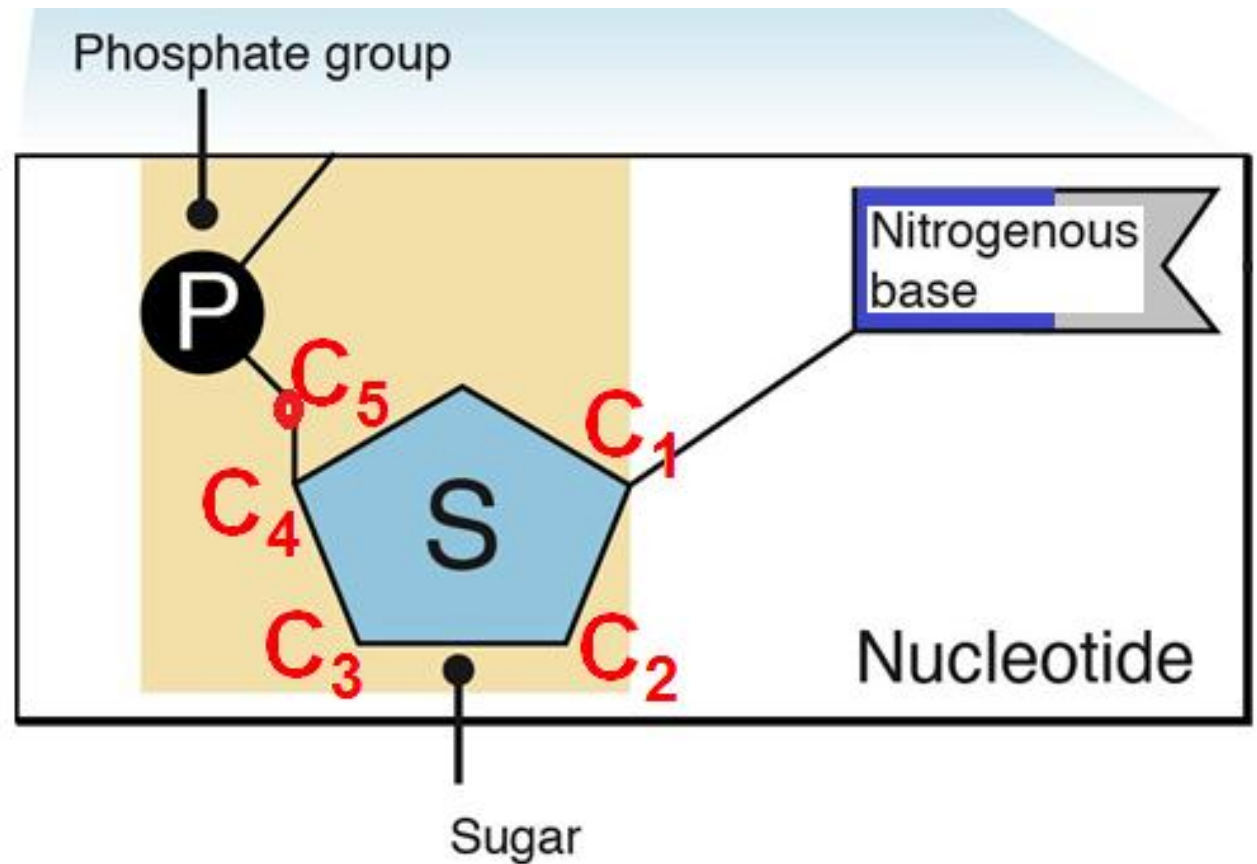
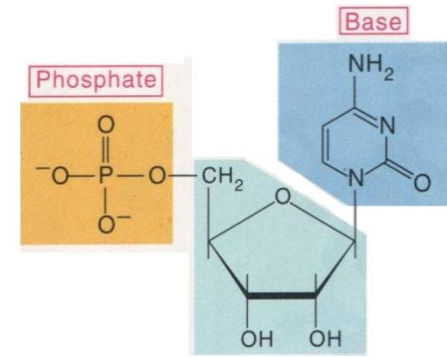


Ф. Левен, Д. Гулланд с сотрудниками (в цикле исследований, проведённых 1900-1932 гг.) установили, что **фосфорная кислота, углевод и азотистое основание соединены в блоки в виде мономеров – нуклеотидов**, расположенных вдоль линейной молекулы нуклеиновой кислоты.

- Нуклеиновая кислота, выделенная из ядер клеток, в качестве углевода содержит *D-дезоксирибозу*. Поэтому она получила название дезоксирибонуклеиновой кислоты – ***ДНК***.
- Наряду с ядерной была выделена цитоплазматическая нуклеиновая кислота, содержащая в качестве углевода *D-рибозу*; она получила название рибонуклеиновой кислоты – ***РНК***.

Строение нуклеотида

- Углевод
- Азотистое основание
- Остаток фосфорной кислоты

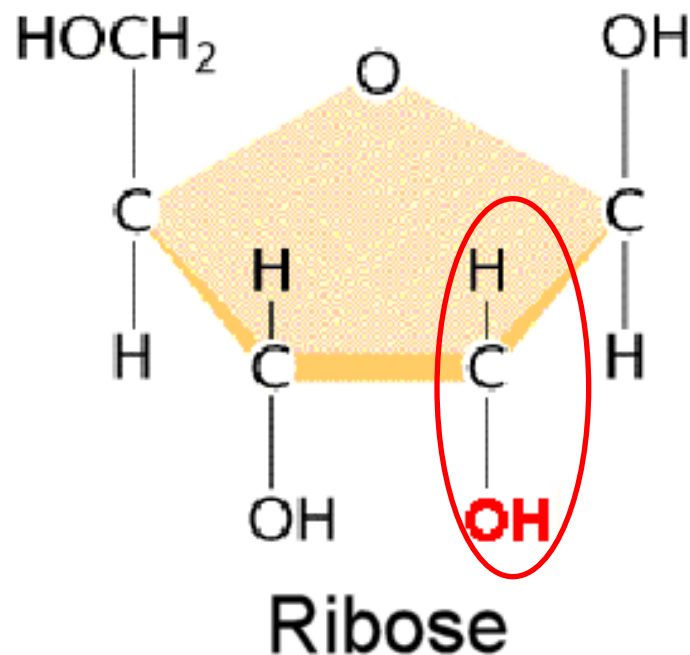
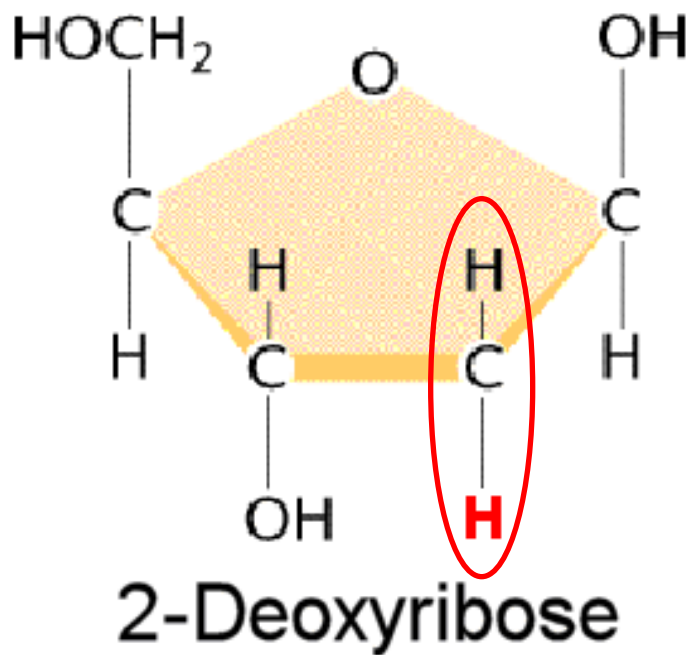


Углевод (сахар, пентоза)

Две группы:

дезоксирибоза

рибоза



Только водород

Гидроксильная группа

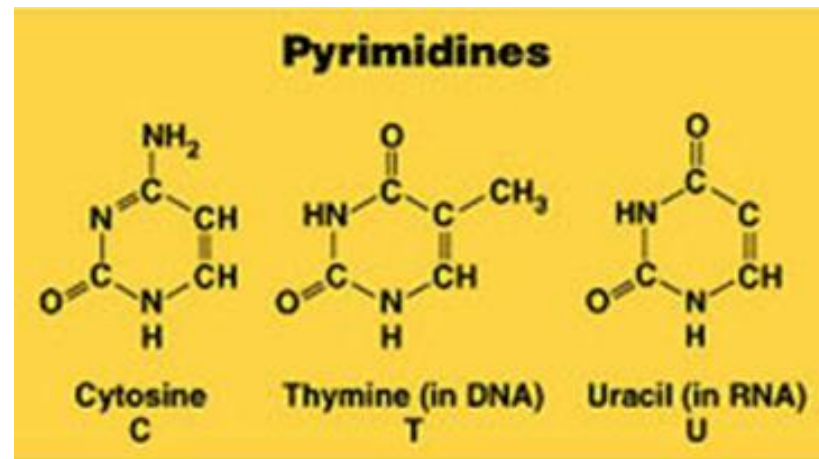
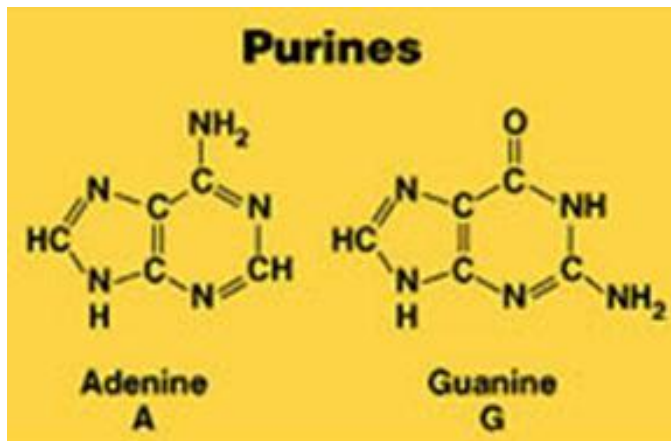
Азотистое основание

Пуриновые:

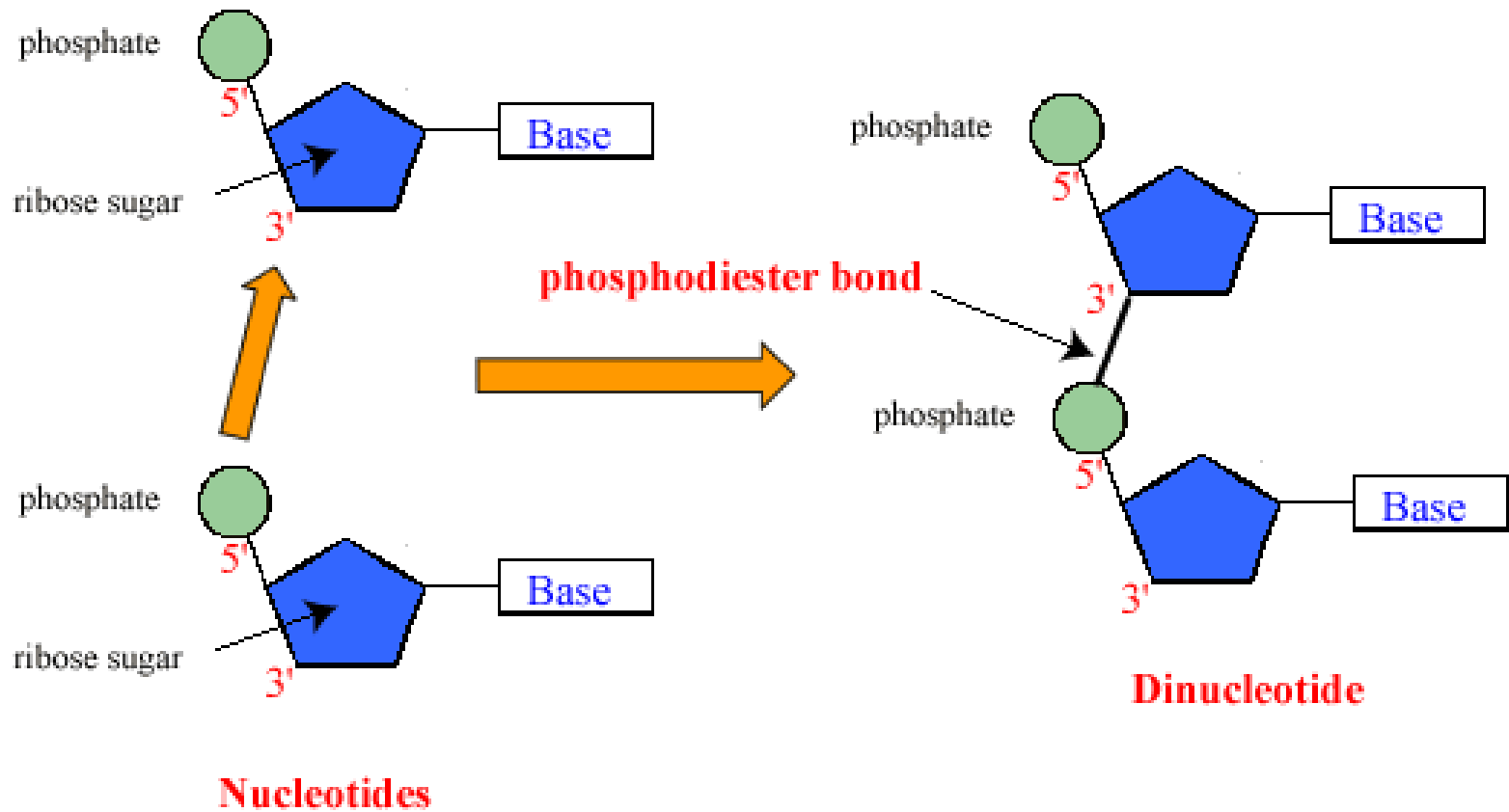
- *аденин*
- *гуанин*

Пиримидиновые:

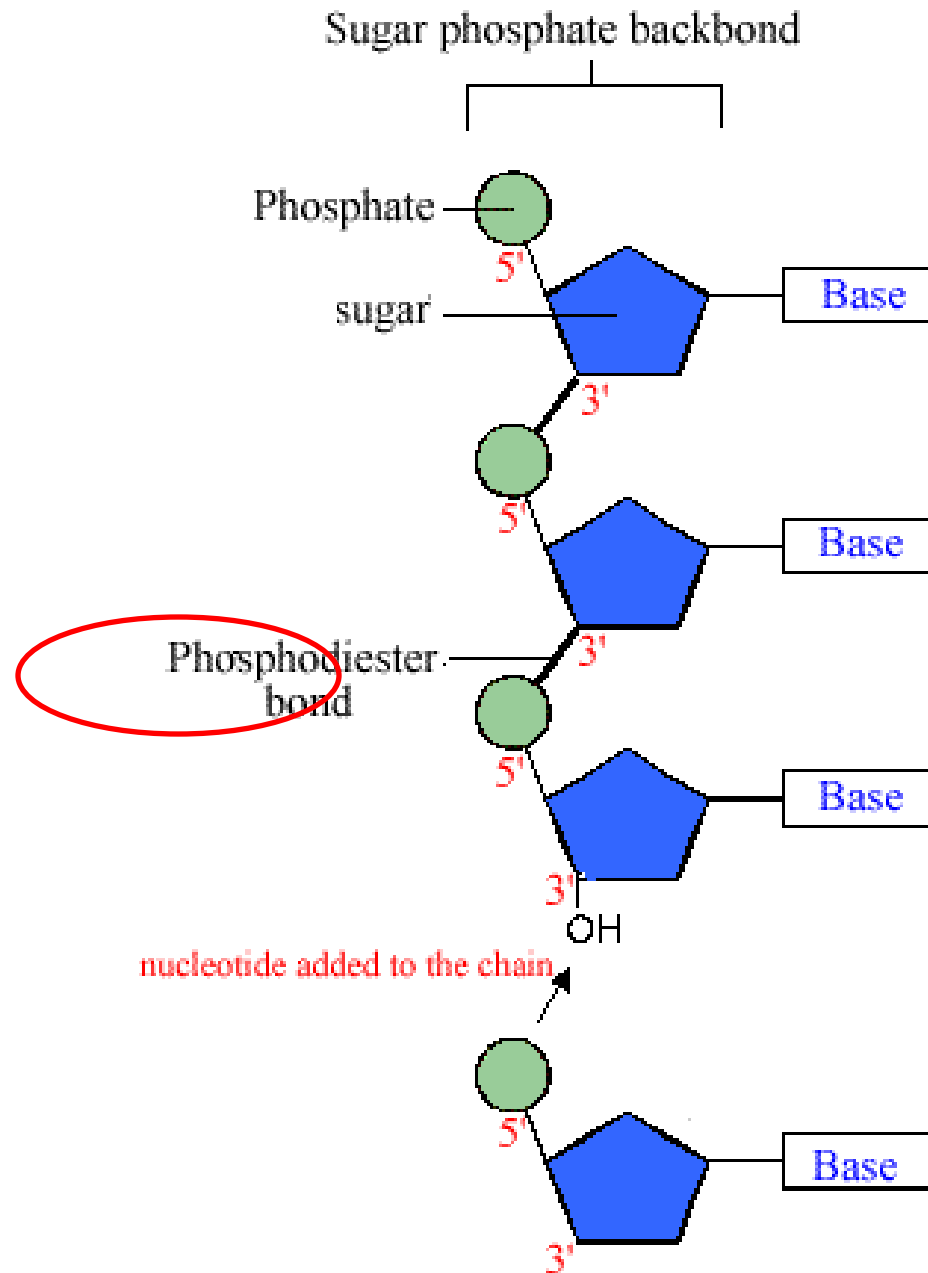
- *тимин*
- *цитозин*
- *урацил*



Polynucleotide formation



5' конец



3' конец

ДНК

двухцепочечный

высокомолекулярный
биополимер.

Является носителем
генетической
информации.

Мономер -
дезоксирибонуклеотид



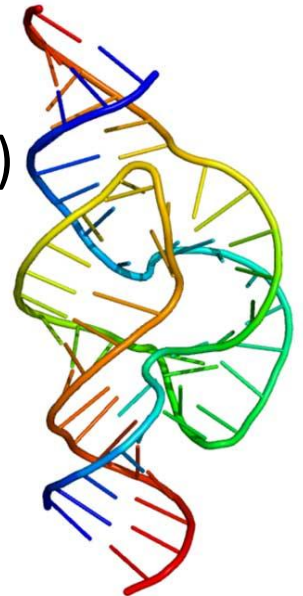
РНК

Одноцепочечный

высокомолекулярный
биополимер, мономером
которого является
рибонуклеотид.

Виды РНК:

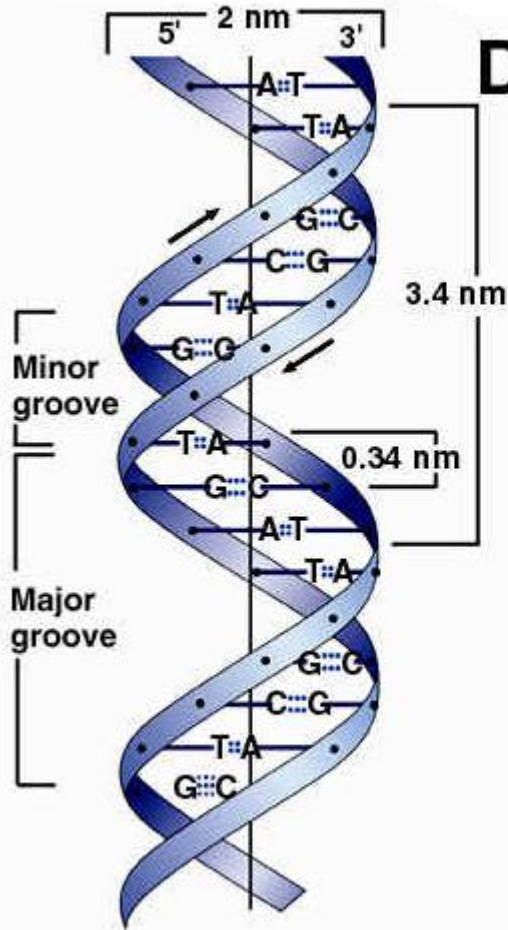
- Информационная или матричная (иРНК)
- Транспортная (тРНК)
- Рибосомальная (рРНК)



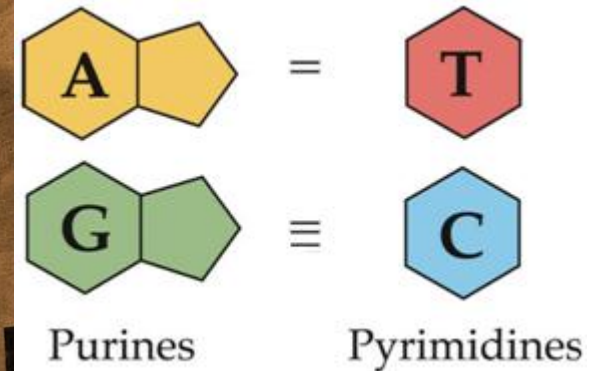
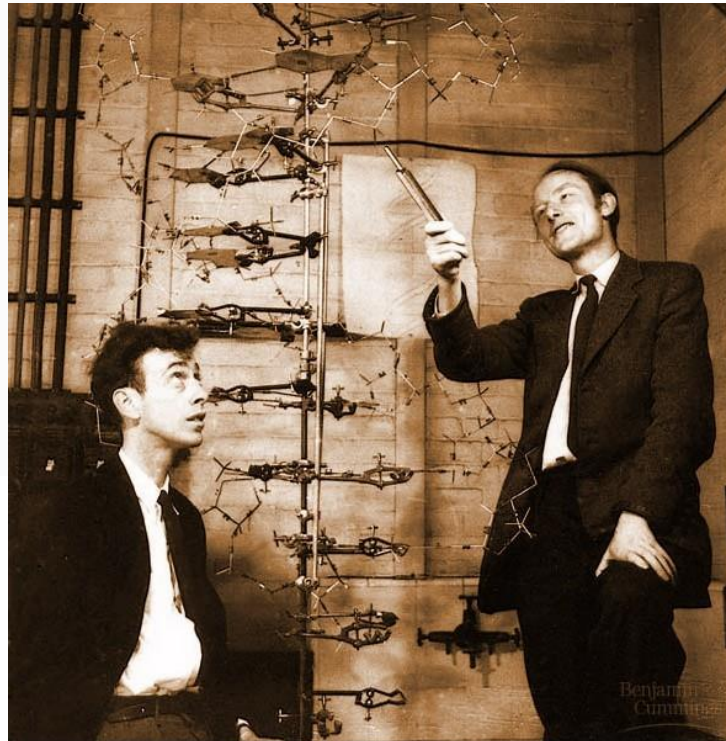
Признаки	РНК	ДНК
Местонахождение в клетке	Ядро, рибосомы, цитоплазма, митохондрии, хлоропласты	Ядро, митохондрии, хлоропласты
Строение макромолекулы	Одинарная полинуклеотидная цепочка	Двойная спирально закрученная полинуклеотидная цепь
Мономеры	Рибонуклеотиды	Дезоксирибонуклеотиды
Состав нуклеотида	Азотистое основание (пуриновое - аденин, гуанин, пиримидиновое - урацил, цитозин); рибоза (углевод) и остаток фосфорной кислоты	Азотистое основание (аденин, гуанин, тимин, цитозин); дезоксирибоза (углевод); остаток фосфорной кислоты
Типы нуклеотидов	Адениловый (А) Гуаниловый (Г) Уридилловый (У) Цитидиловый (Ц)	Адениловый (А) Гуаниловый (Г) Тимидиловый (Т) Цитидиловый (Ц)
Свойства	Не способна к самоудвоению	Способна к самоудвоению по принципу комплементарности: А - Т, Т - А, Г - Ц, Ц - Г. Способна к репарации (самоликвидации поврежденных участков)
Функции	и-РНК переписывает и передает информацию о первичной структуре белковой молекулы; р-РНК - входит в состав рибосом; т-РНК - переносит аминокислоты к рибосомам.	Химическая основа хромосомного генетического материала (гена); хранит и передает информацию о синтезе белка

Вторичная структура ДНК

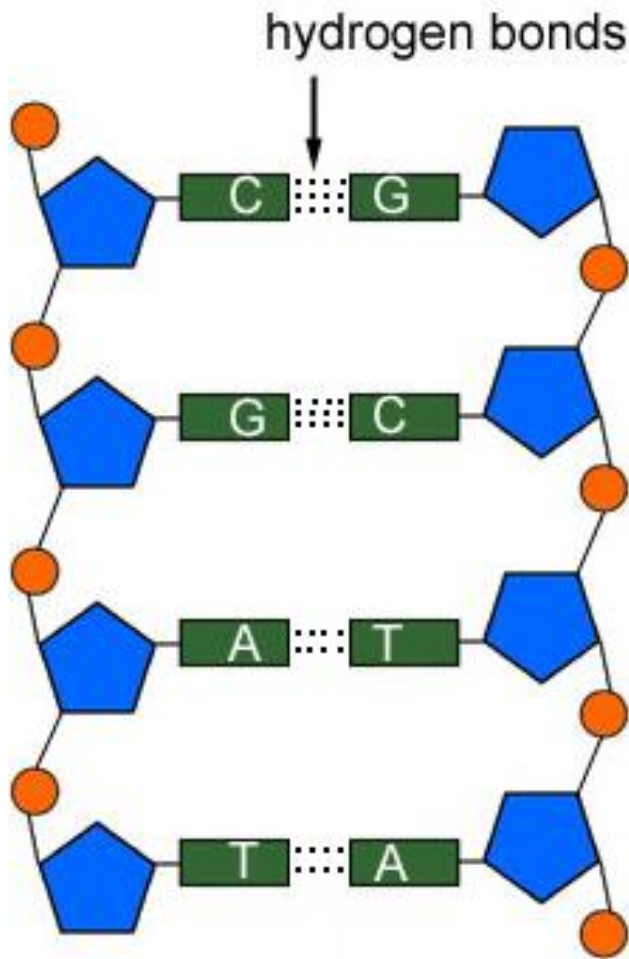
DNA Double-Helix Model



Описана в 1953
James **Watson** и
Francis **Crick**



Особенности строения ДНК



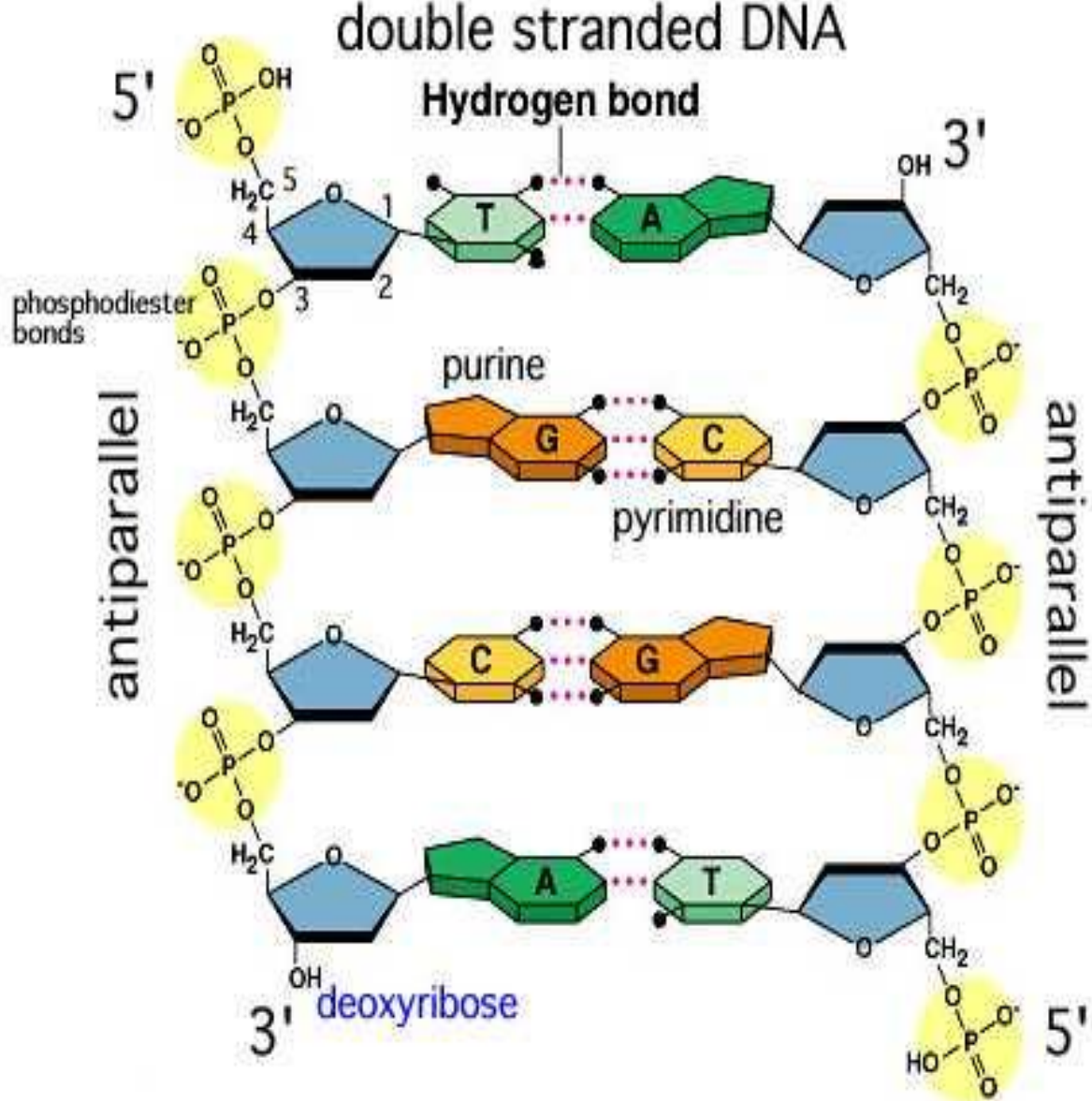
1. **Комплементарность**
2. **Антипараллельность**

- Цепи ДНК соединены посредством **водородных связей** между **комплементарными азотистыми основаниями**

➤ **A=T**

➤ **G≡C**

Антипараллельность ДНК



Доказательства роли ДНК в передаче наследственной информации (опыты по трансформации и трансдукции).

Трансформация - изменение наследственных свойств клетки в результате проникновения в нее чужеродной ДНК.

Пневмококки штамм S:
Вирулентный, образующий полисахаридную капсулу, колонии блестящие

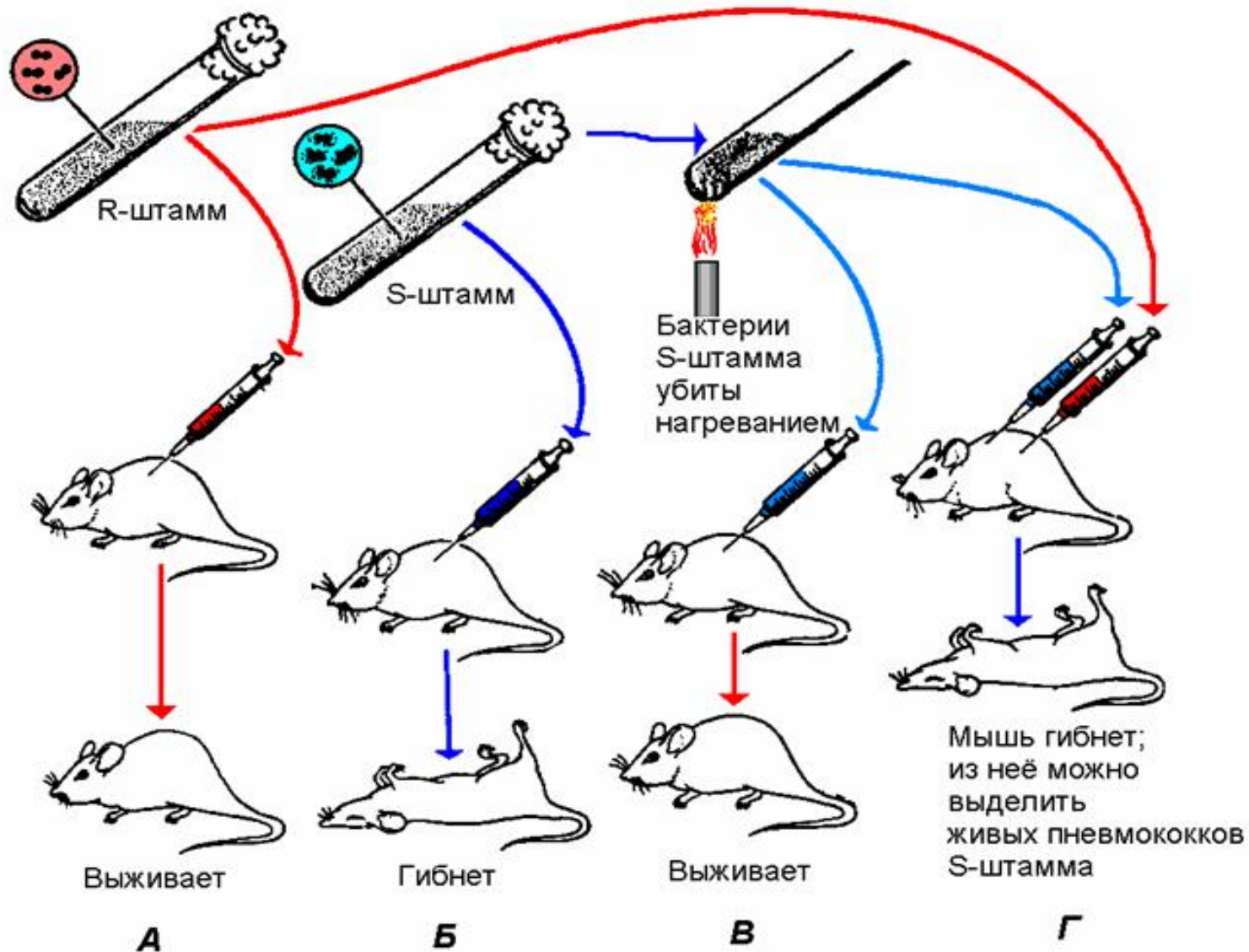


Пневмококки штамм R:
Авирулентный, без капсулы, колонии матовые



Это явление было открыто в 1928г. Ф. Гриффитсом при изучении бактерий.

Опыты по исследованию молекулярных механизмов трансформации проведены О.Т. Эйвери, К.М. Маклеода и М. Маккарти в 1944 году



Вывод: под действием трансформирующего фактора живые авирулентные пневмококки приобрели вирулентные свойства штамма S₂. **В 1944г Эвери доказал,** что этим фактором является ДНК.

Штамм пневмококка S₂**Штамм пневмококка R₃**

Вирулентный, образующий полисахаридную капсулу, колонии блестящие

Авирулентный, без капсулы, колонии матовые

I серия опытов

Ввели внутрибрюшинно мышам

Ввели внутрибрюшинно мышам

↓
Все мыши погибли

↓
Все мыши остались живы

II серия опытов

Нагрели (штаммы погибли)

Ввели внутрибрюшинно мышам

↓
Все мыши живы

III серия опытов

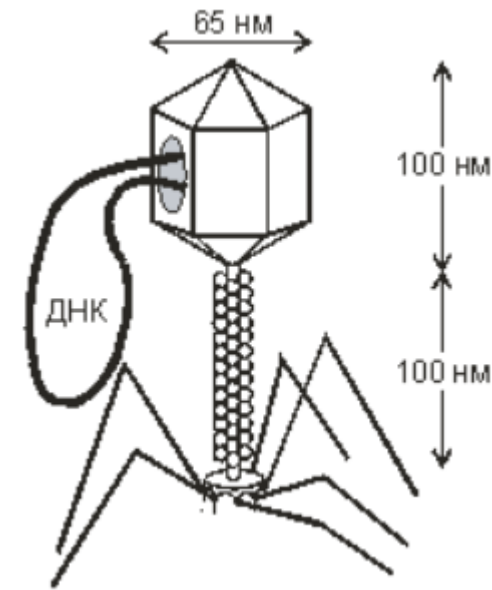
В колбе смешали убитые температурой штаммы S₂ и живые штаммы R₃

Ввели внутрибрюшинно мышам

↓
Часть мышей погибла

Трансдукция (от лат. transduction - перемещение) – процесс переноса фрагмента бактериальной ДНК из клетки – донора в клетку – реципиента бактериофагом, что приводит к изменению наследственных свойств клеток-реципиентов.

Явление трансдукции было открыто американскими учёными Д. Ледербергом и Н. Циндером в 1952 году.



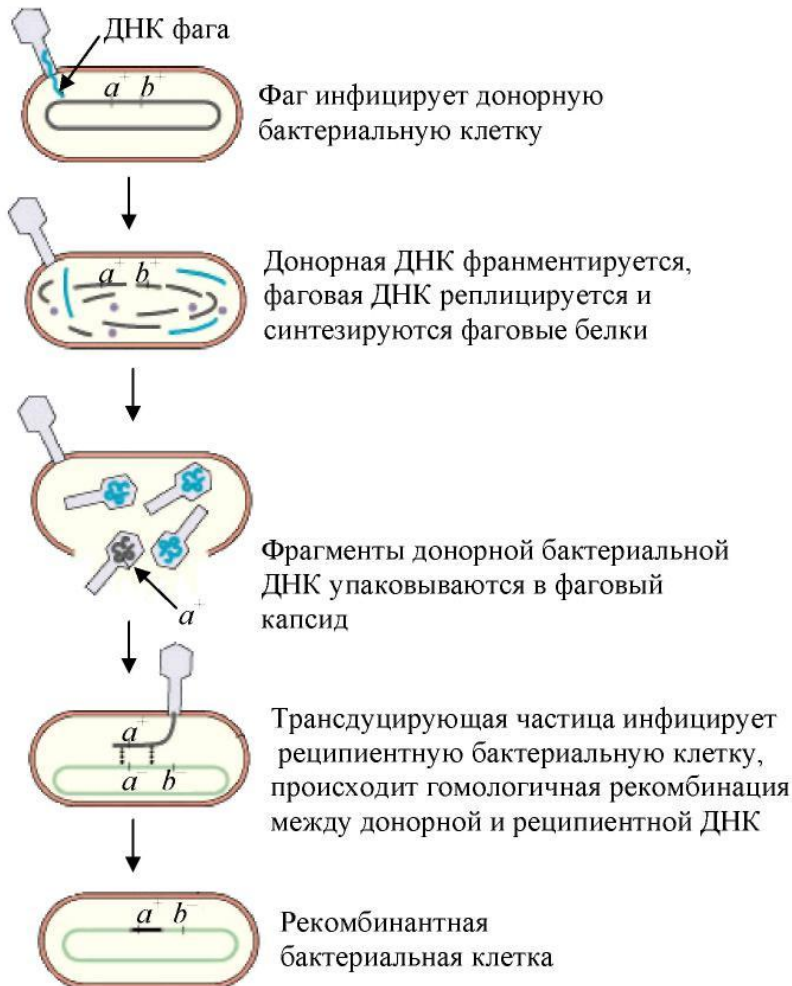
Известно два пути развития **фага** в бактериальной клетке:

- литический – после попадания в бактерию ДНК-фага сразу начинается репликация, синтез белков и сборка готовых фаговых частиц, после чего происходит лизис клетки. Такие фаги называются вирулентными;
- лизогенный – попавшая в бактериальную клетку ДНК-фага встраивается в ее хромосому и существует в ней как плазида, реплицируясь вместе с ДНК клетки-хозяина при каждом делении бактерии. Такие бактериофаги называются умеренными (а явление – лизогения). Схема репликации такого профага подавлена репрессорами, которые сам фаг и синтезирует. При определенных условиях (снижение концентрации репрессора) профаг становится активным и переходит к литическому пути развития.

Первый из экспериментов был выполнен в 1952 году американскими генетиками **Джошуа Ледербергом** и **Нортоном Циндлером**. Нобелевская премия «за фундаментальные исследования организации генетического материала у бактерий».



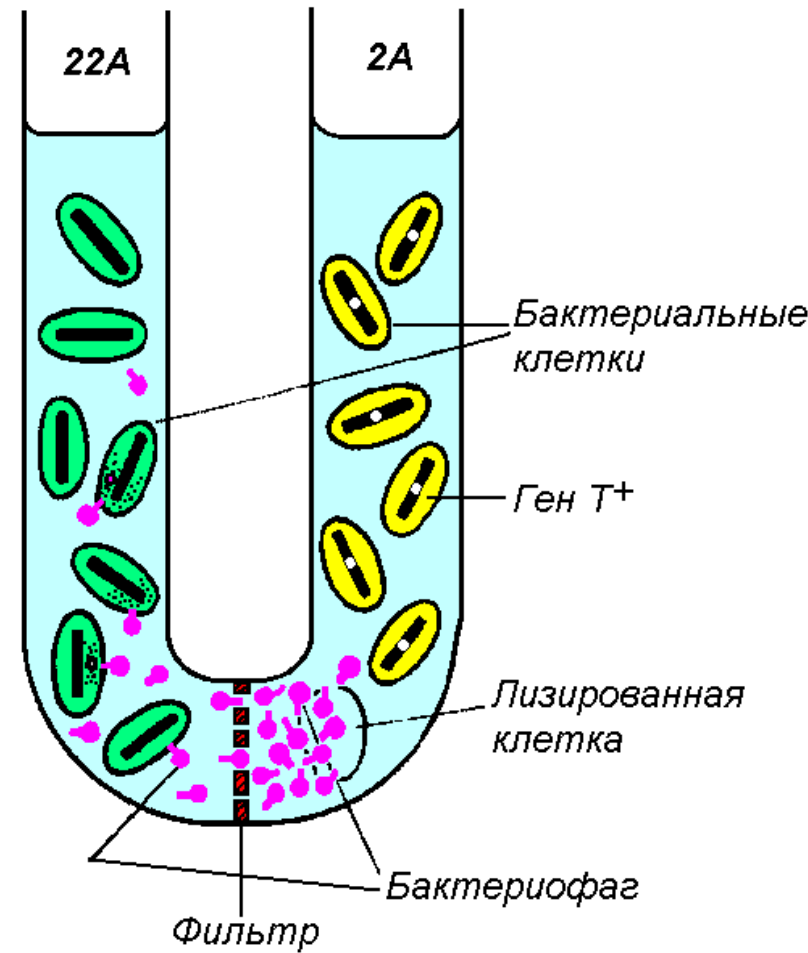
Джошуа Ледерберг
(1925 г.р)
американский
генетик и биохимик



В своём эксперименте они использовали два разных штамма бактерий *Salmonella typhimurium*, вызывающих тифоидную лихорадку у мышей.

Для эксперимента была использована **U-образная трубка**, которая в нижней части по середине была разделена бактериальным фильтром, через который бактериальные клетки не могли проникать сквозь из одной части трубки в другую.

Трубку заполнили питательной средой. В одну половину этой трубки были помещены бактерии штамма **2A** (способный синтезировать триптофан), а в другую половину трубки – бактерии другого штамма – **22A** (не способный синтезировать триптофан).



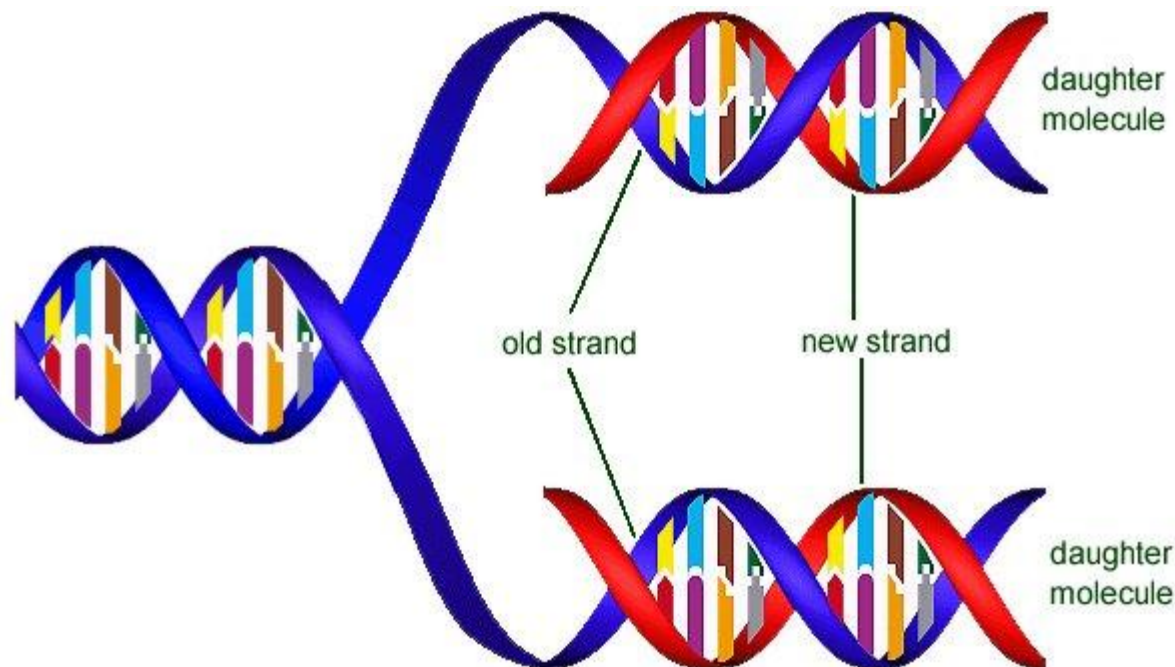
После определенного периода инкубации бактерии штамма 22A при посеве на минимальную питательную среду дали небольшое количество колоний, способных синтезировать триптофан (трансдуцированные бактерии).

Свойства ДНК

1. *репликация*
2. *репарация*

Функции ДНК:

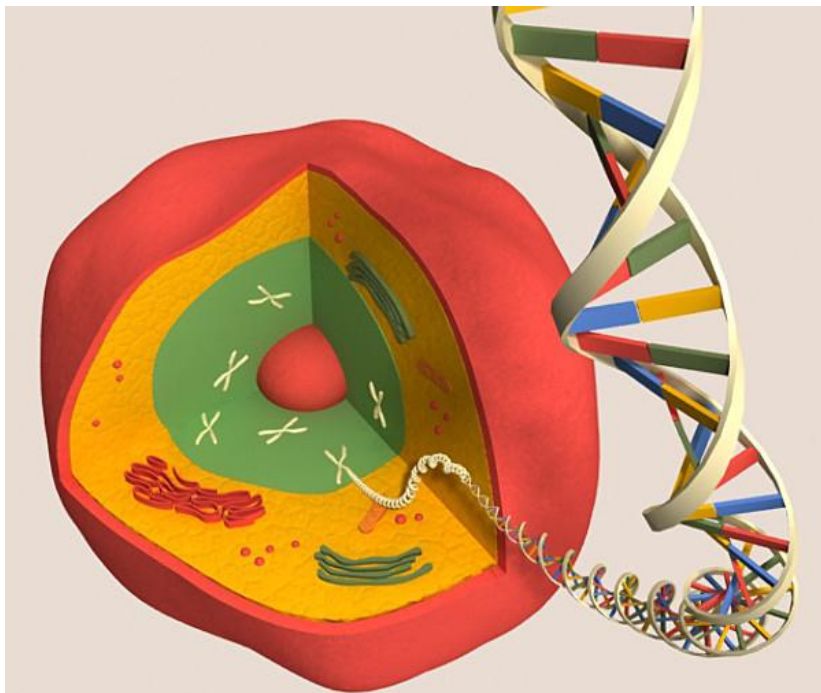
- *хранение,*
- *передача,*
- *реализация*



Вся масса ДНК

Ядро (98-99%)
Ядерный геном

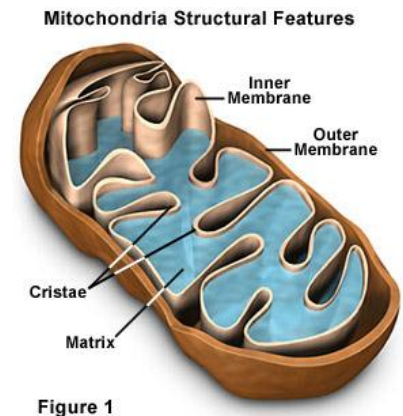
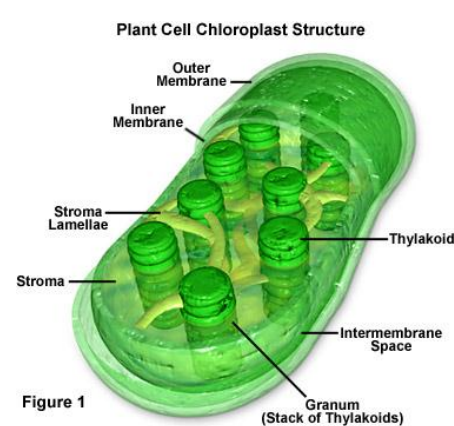
Линейная ДНК, связанная с белками



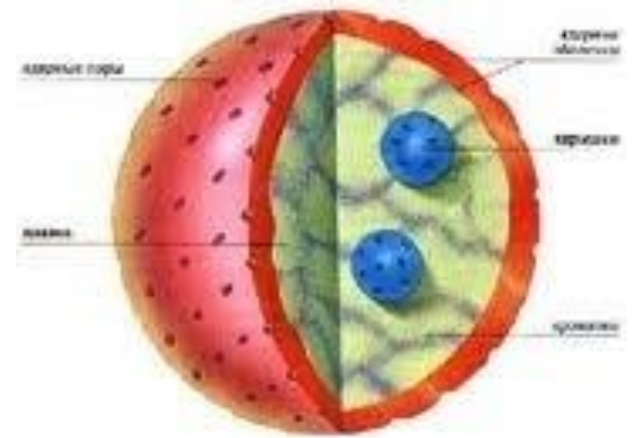
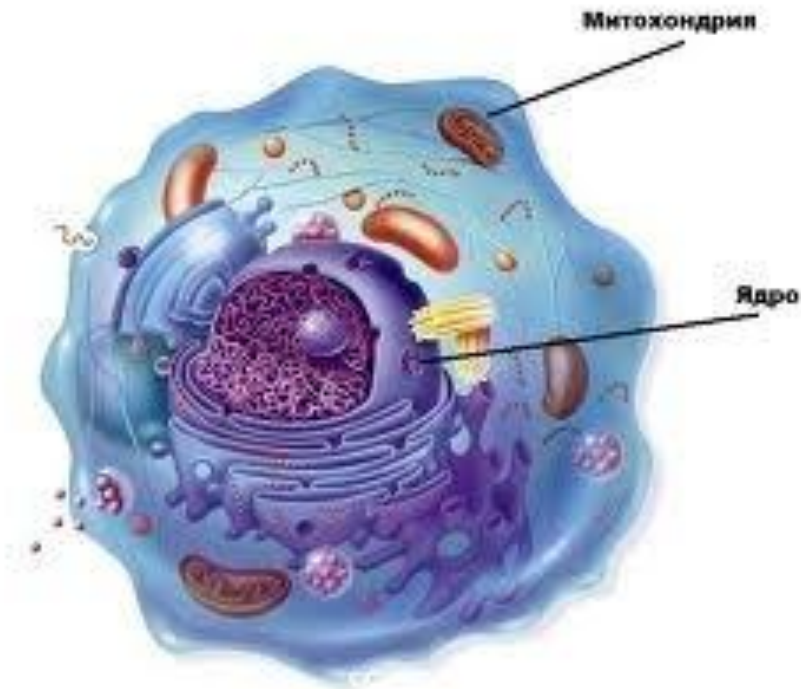
Цитоплазма (1-2%)
Плазмон

- Митохондриальная ДНК (mtDNA)
- Пластидная ДНК

Кольцевая ДНК



Ядро клетки



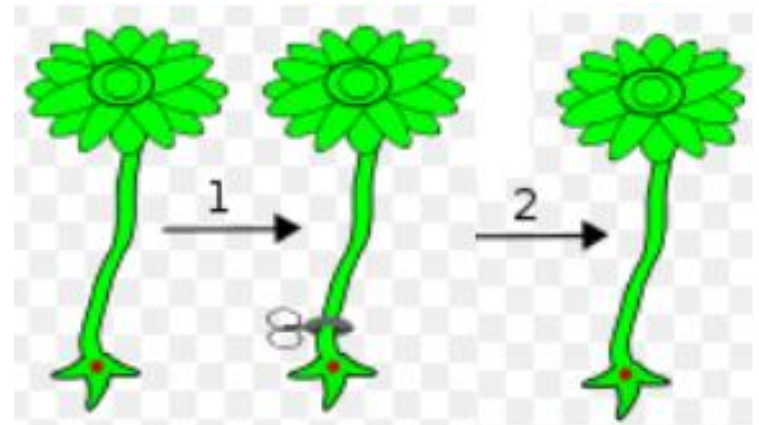
- Хранение генетической информации.
- Передача генетической информации.
- Реализация генетической информации.

Доказательства роли ядра в передаче наследственной информации

Опыты Геммерлинга

Объект опыта: одноклеточная водоросль (*Acetabularia*), имеющая форму гриба (шляпка, стебелек, корни). Ядро располагается в основании «стебелька».

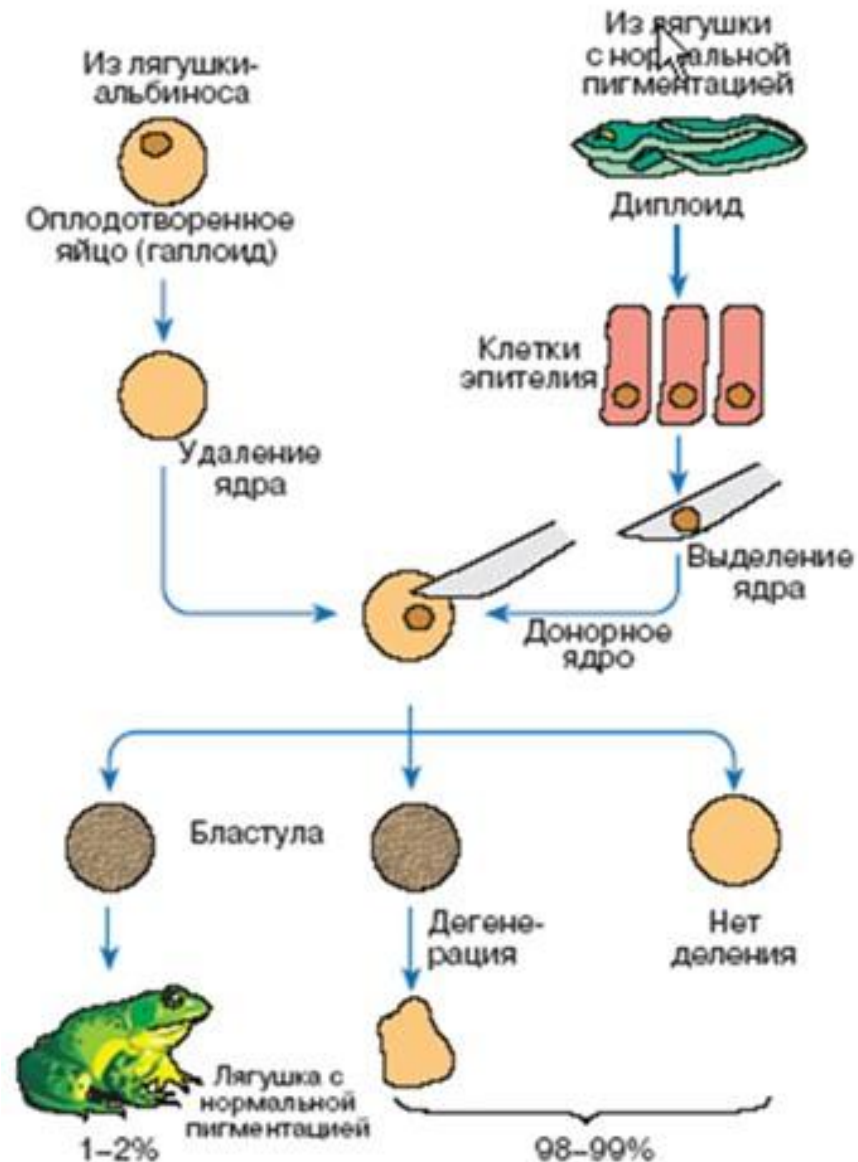
Если перерезать ножку, то нижняя часть продолжает жить, регенерирует шляпку и полностью восстанавливается после операции. Верхняя же часть, лишённая ядра, живет в течение некоторого времени, но, в конце концов, погибает, не будучи в состоянии восстановить нижнюю часть. Следовательно, ядро необходимо для метаболических процессов, лежащих в основе регенерации и соответственно роста.



Опыты с яйцеклетками лягушек

Объект: два подвида лягушек.

У одного из них (1 подвид) из яйцеклетки удаляли собственное ядро и на его место вносили ядро 2 подвида. В результате из такой яйцеклетки развивались лягушки с признаками 2 подвида. Таким образом, за хранение и передачу наследственной информации в клетке отвечает ядро.

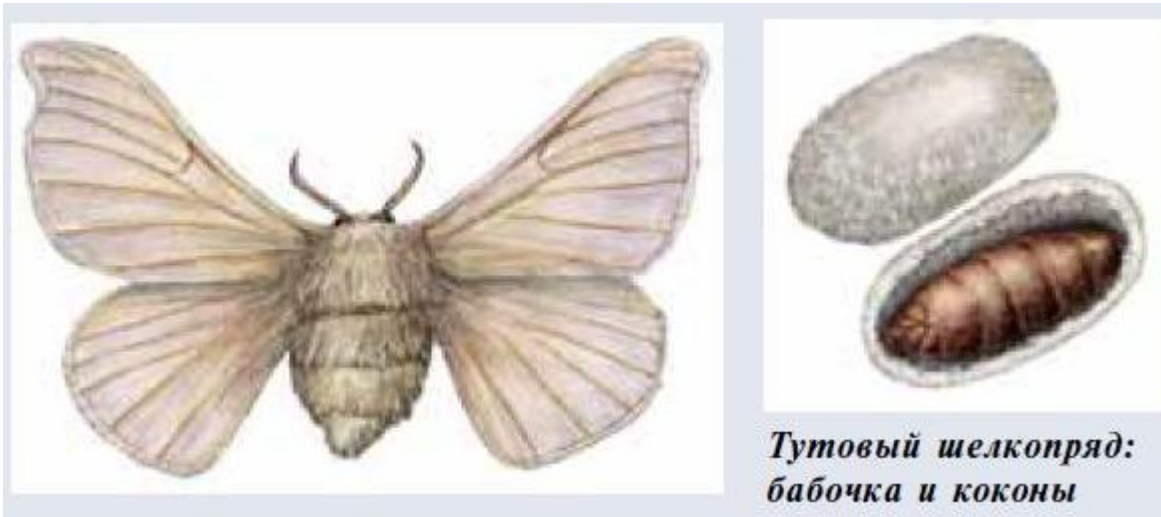


Опыты Астаурова с тутовым шелкопрядом

Объект: два подвида тутового шелкопряда. У одного подвида берут сперматозоиды, у другого яйцеклетку. После разрушения ядра яйцеклетки, ее оплодотворяют сперматозоидами. Т.к. у шелкопряда имеет место полиспермия (несколько сперматозоидов могут оплодотворять яйцеклетку) в цитоплазме одного подвида формируется ядро с генетическим набором второго подвида. Из такой яйцеклетки развиваются только самцы того подвида, у которых брали сперматозоиды.

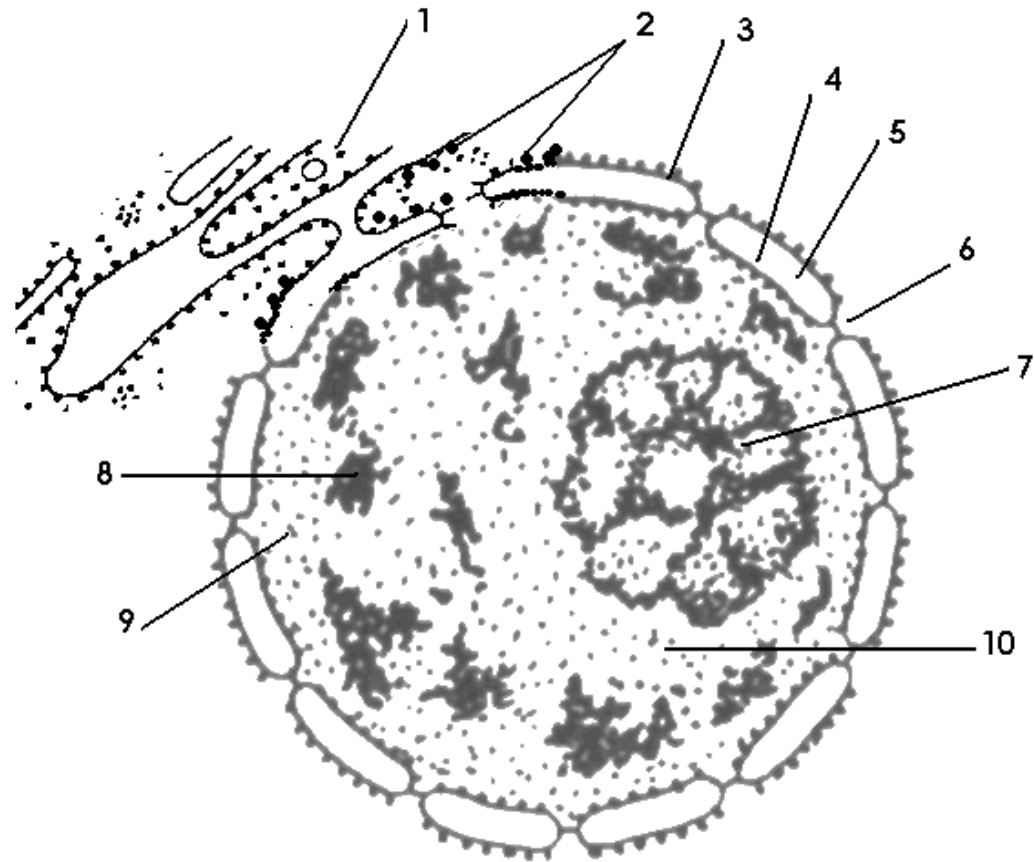


**Астауров
Борис Львович**



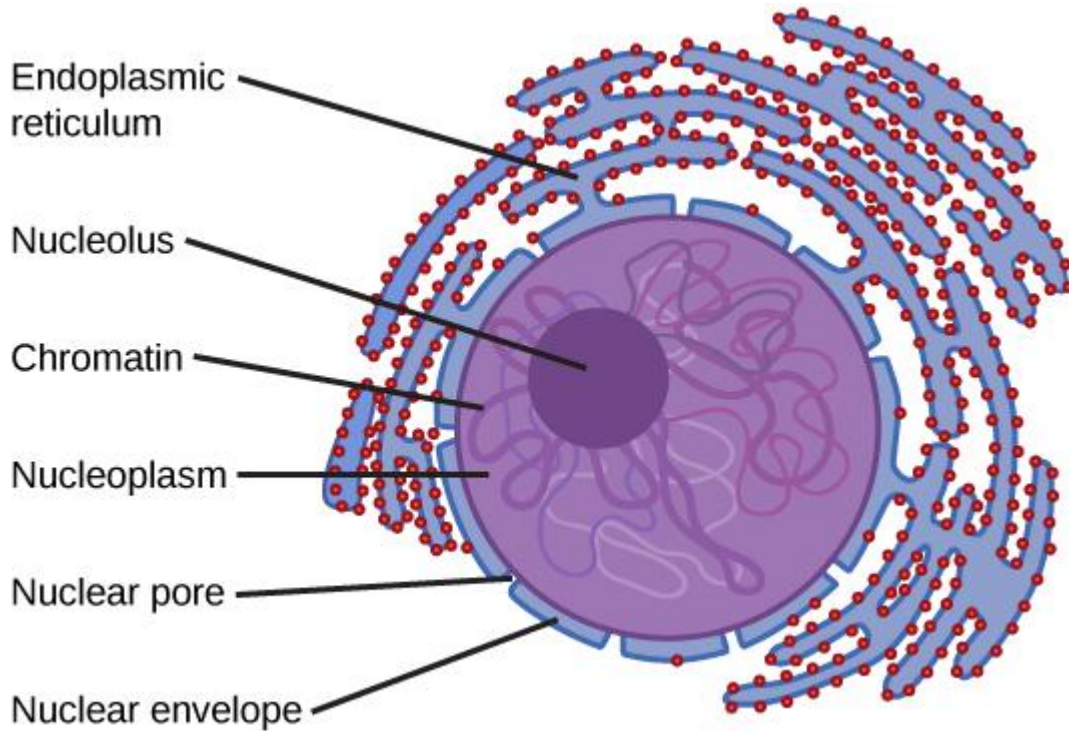
***Тутовый шелкопряд:
бабочка и коконы***

Строение ядра

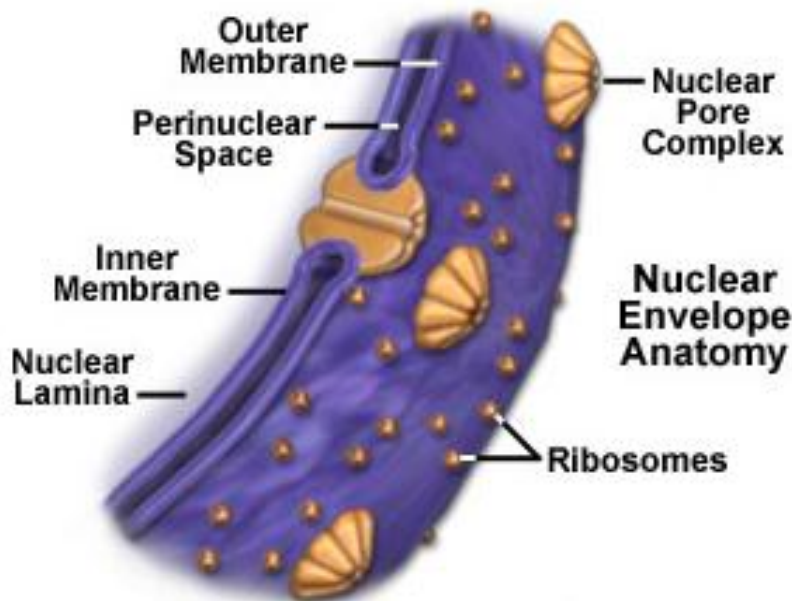


- ядерной оболочки (кариолеммы),
- ядерного сока (или кариоплазмы),
- ядрышка и
- **хроматина.**

Ядерная оболочка



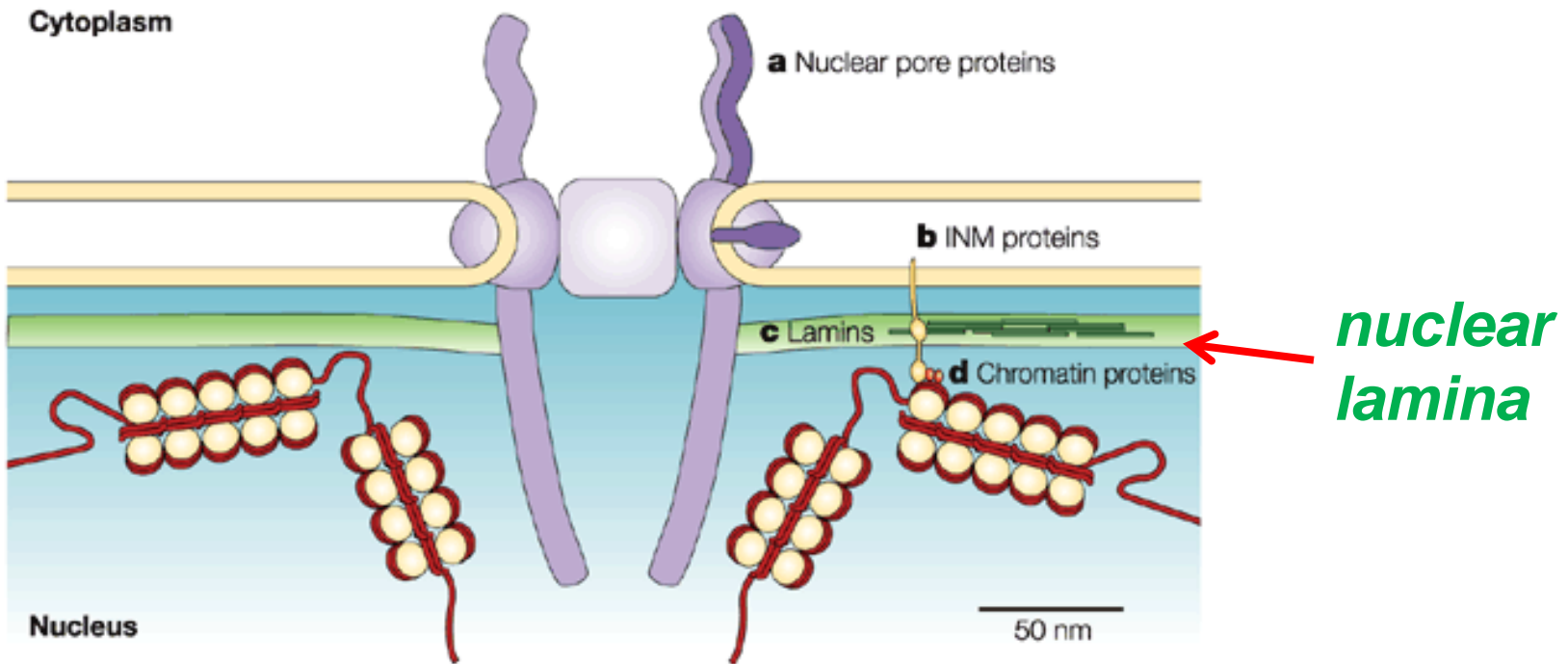
- Наружная ядерная мембрана
- Внутренняя ядерная мембрана
- Перинуклеарное пространство (10 - 30 нм)



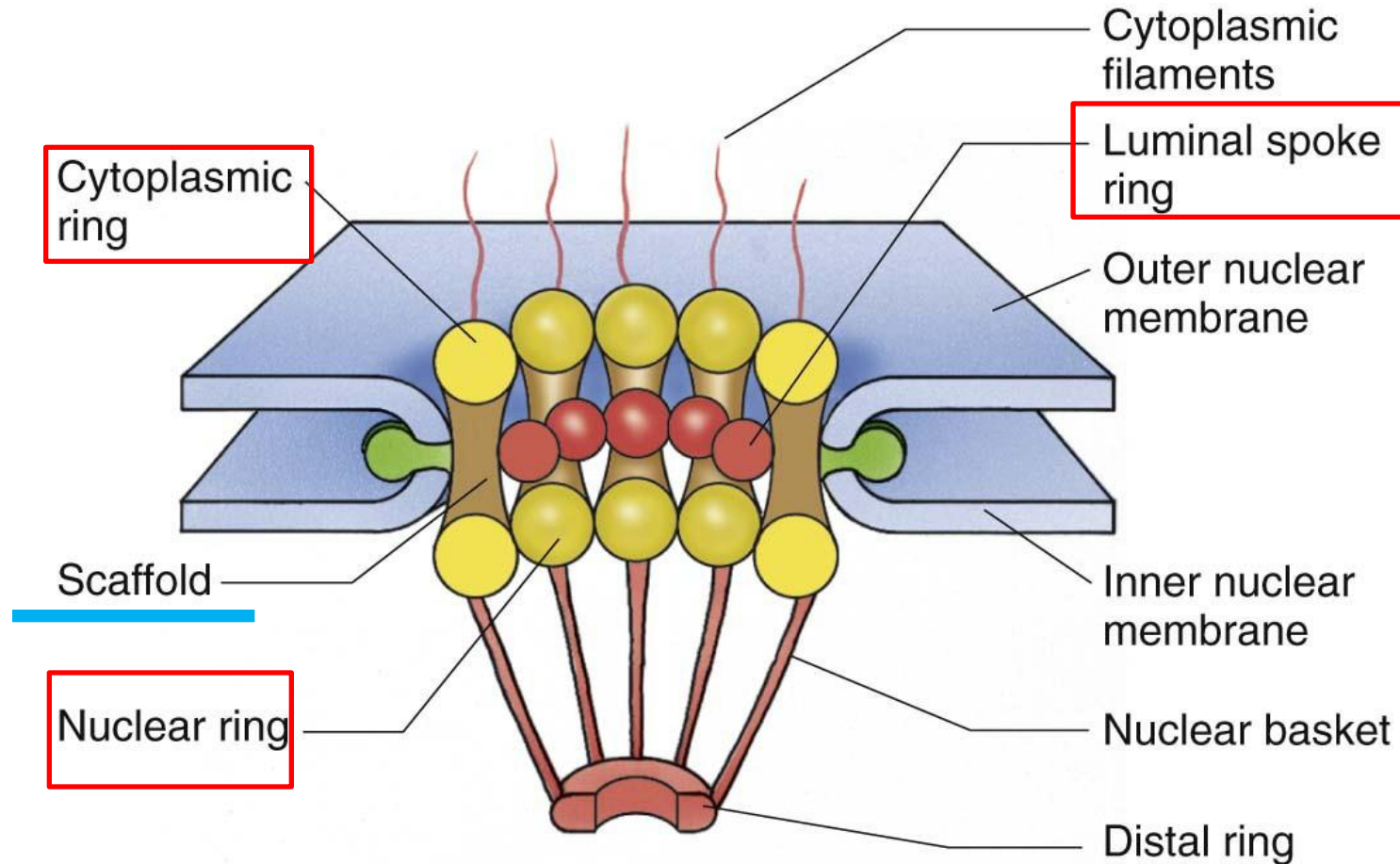
- Наружная мембрана связана с ЭПС.
- Внутренняя контактирует с **хроматином** через ядерную ламину

Ядерная ламина

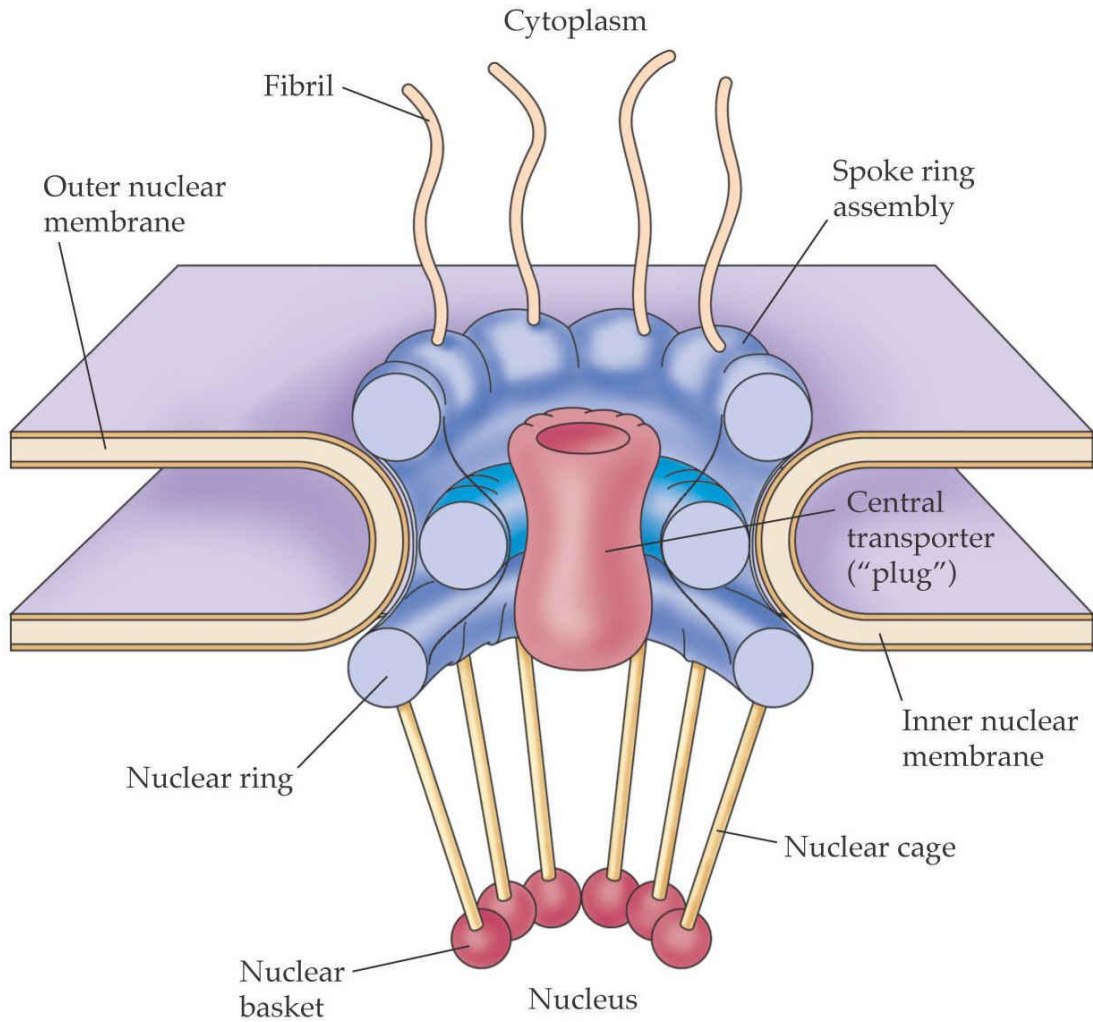
Внутренняя мембрана связана с ядерной ламиной, которая состоит из трех типов белков **A**, **B**, and **C**.
Именно с ней контактируют нити хроматина



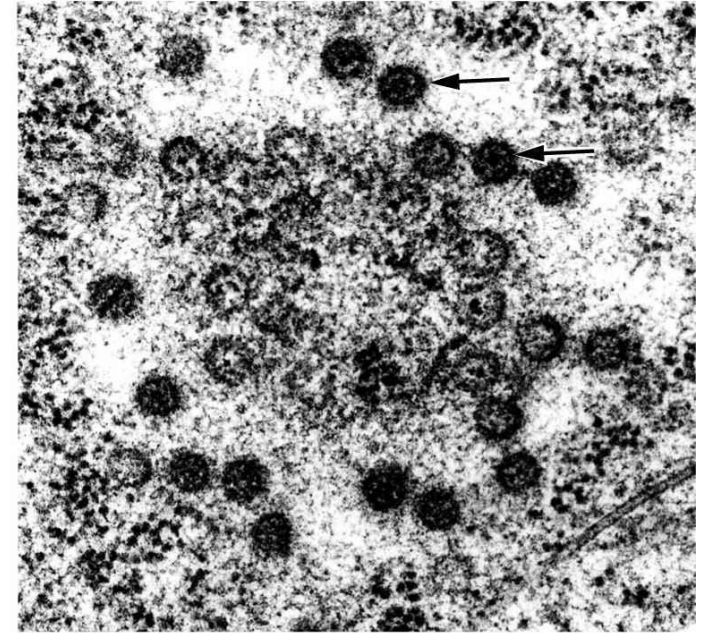
Ядерные поры



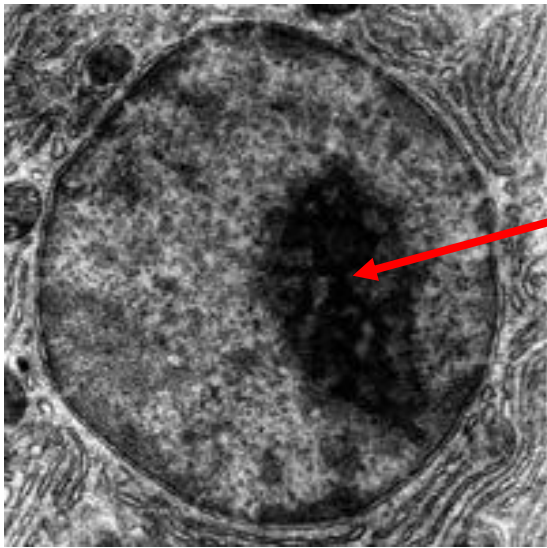
(A)



(B)



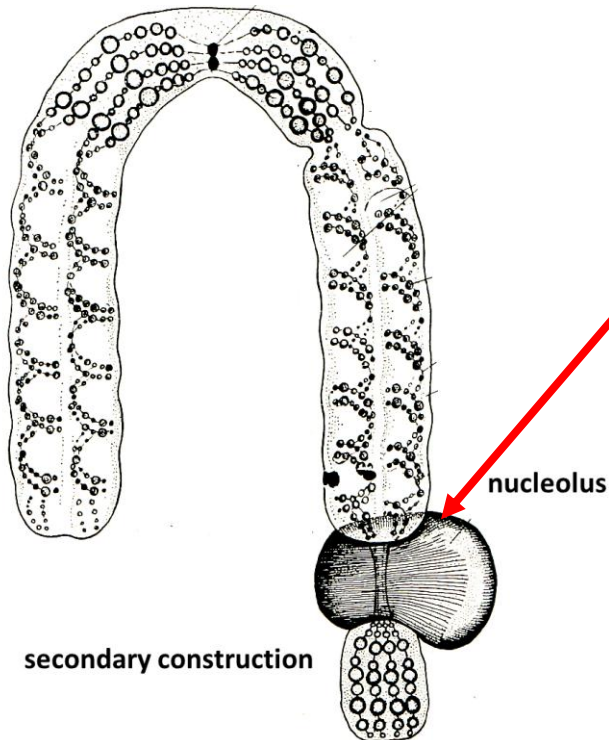
Ядрышко



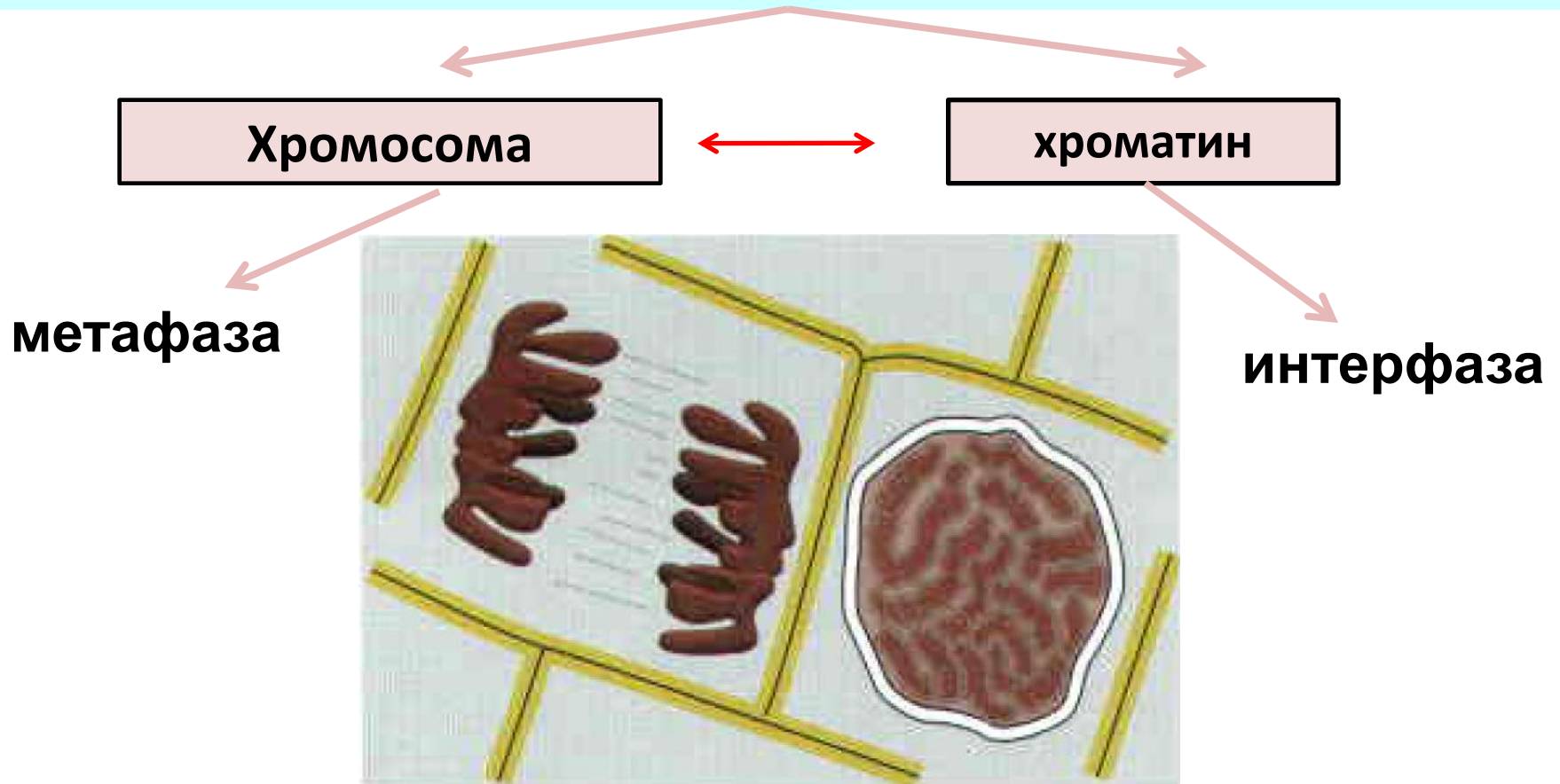
возникновение ядрышек связано с **ядрышковыми организаторами**, расположенными в области

вторичных перетяжек спутничных хромосом (13, 14, 15, 21 и 22 пары).

Где локализованы гены, кодирующие синтез рибосомальных РНК.



Хроматин - это одно из возможных структурно-функциональных состояний наследственного материала



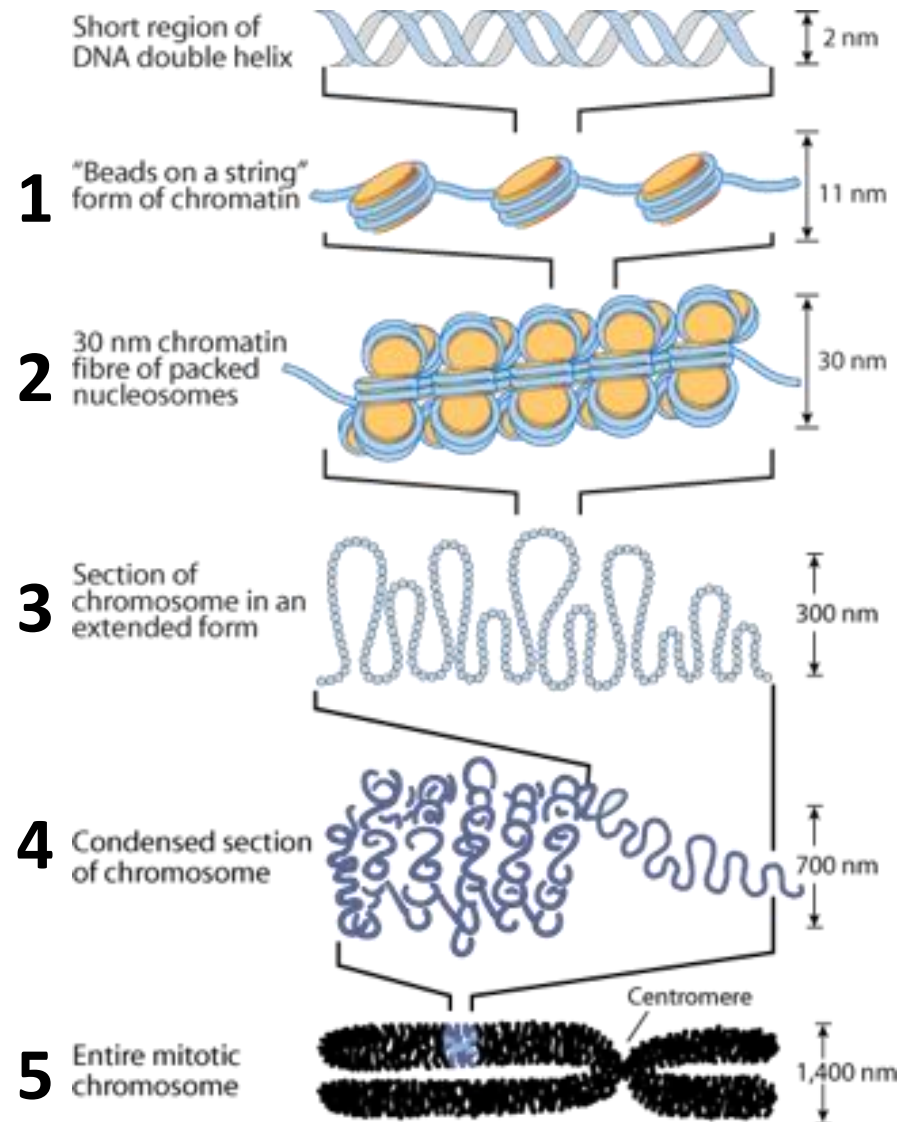
Химический состав хроматина (хромосом)

- 40% - ДНК,
- 60% - белков:
 - 40% гистоновых белков (Н1, Н2а, Н2в, Н3, Н4)
 - 20% - негистоновых белков.



Уровни укладки ДНК в хромосому

1. Нуклеосомный
2. Хроматиновые фибриллы (соленоид) 30 nm (нуклеомерный)
3. Хроматиновые филаменты (Хроматиновые петли-домены) (хромомерный)
4. Суперспирализованные филаменты (минибенд) (хромонемный)
5. Хромосомный (Метафазная хромосома)



Нуклеосомный уровень

Двуцепочечная ДНК накручивается вокруг гистоновых белков.

Нуклеосома - наименьшая единица хроматина и хромосомы

Нуклеосомный кор

H2A, H2B, H3, and H4

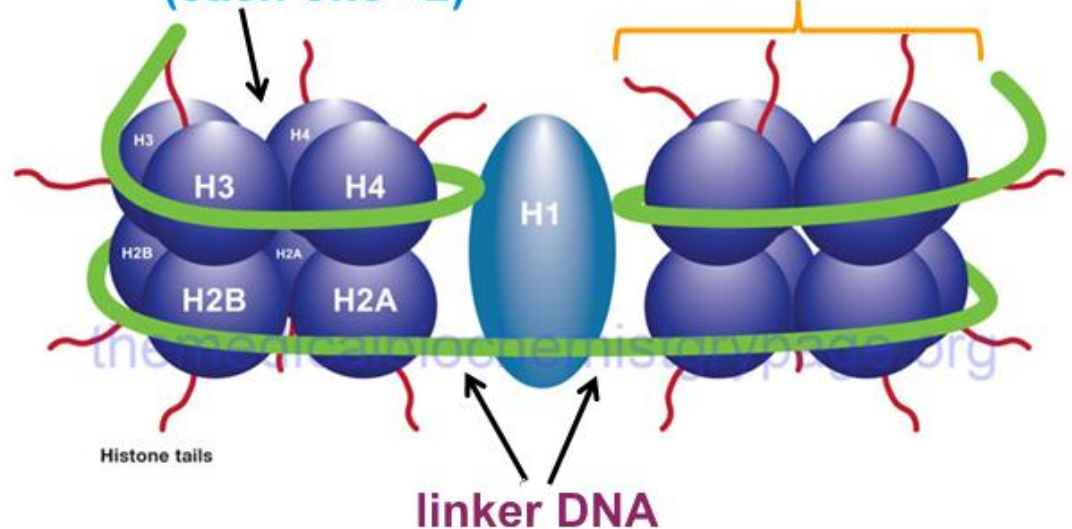
- Гистоновый октамер

Линкерный участок

H1

octamer of core histones:
H2A, H2B, H3, H4
(each one ×2)

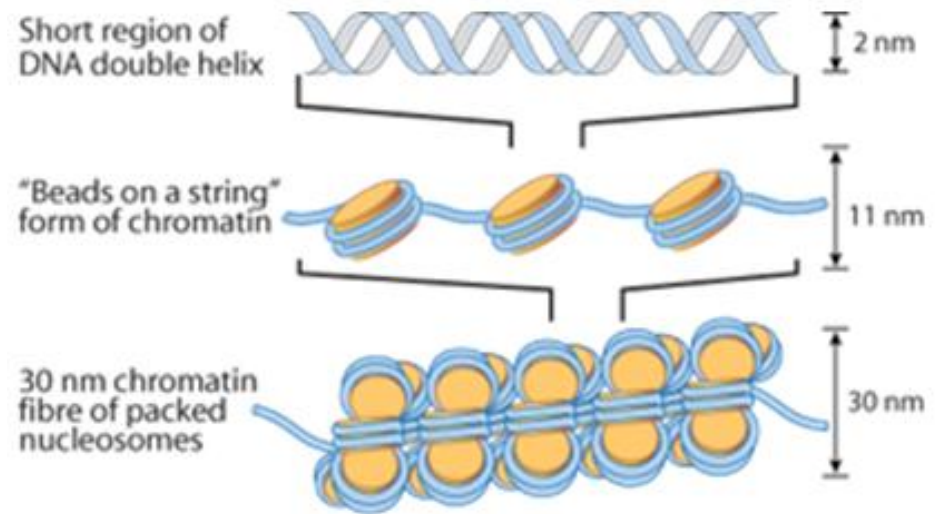
core DNA



Второй уровень – Хроматиновая фибрилла 30 nm соленоидный хроматин

Нуклесомный уровень дает формирование «цепочки из бусинок».

Далее 6 нуклеосом сближаются и соединяются посредством гистонового белка H1



- Хроматиновая конформация из «бусинок» и «супер бусинок» дают структуру **эухроматина**
- Дальнейшая упаковка хроматина дает формирование **гетерохроматина**

Хроматин

Эухроматин –

- деспирализованный,
- активный,
- транскрибируемый,
- менее окрашенный.

Гетерохроматин –

- спирализованный,
- конденсированный,
- неактивный,
- нетранскрибируемый, более
- интенсивно окрашен.

Функции гетерохроматина

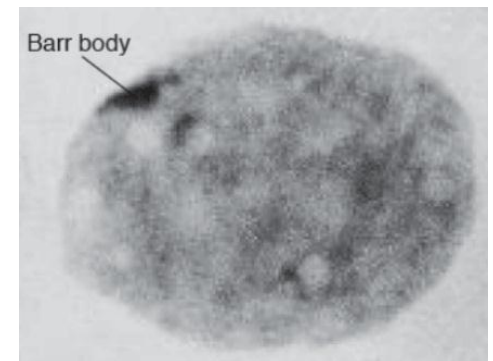
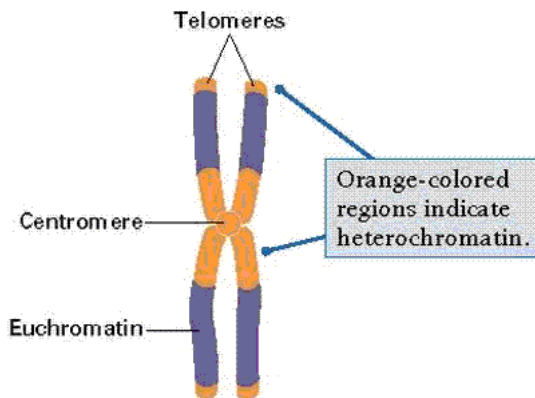
1. Регуляция активности генов
2. Сохранение структуры генов

Факультативный

- Тельце Барра

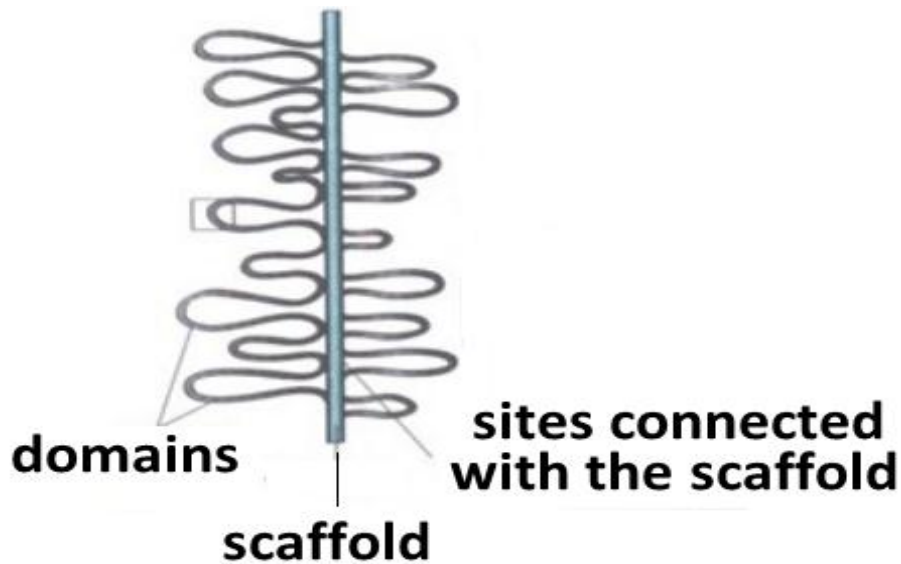
Конститутивный

- Теломеры
- Центромеры

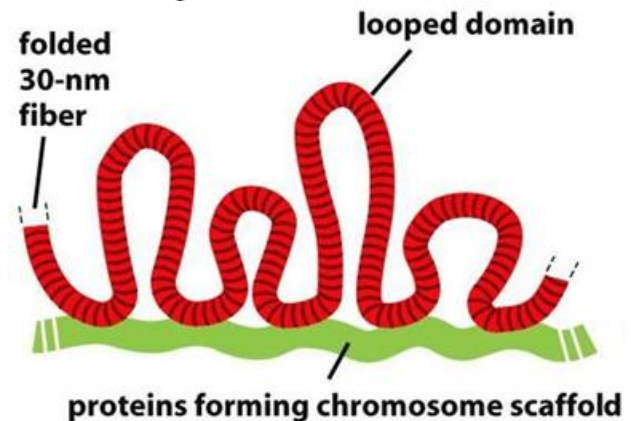
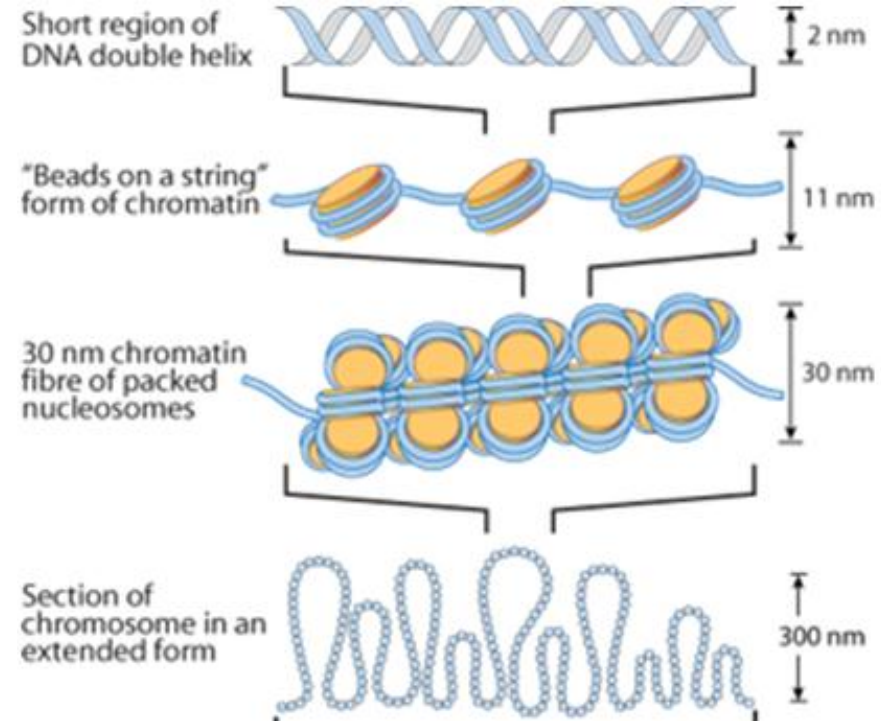


Хроматиновые филаменты (Хроматиновые петли-домены)

Фибриллы формируют **петли-домены**, которые фиксируются негистоновым белком (**scaffold**). Петли формируются в интерфазе деления.

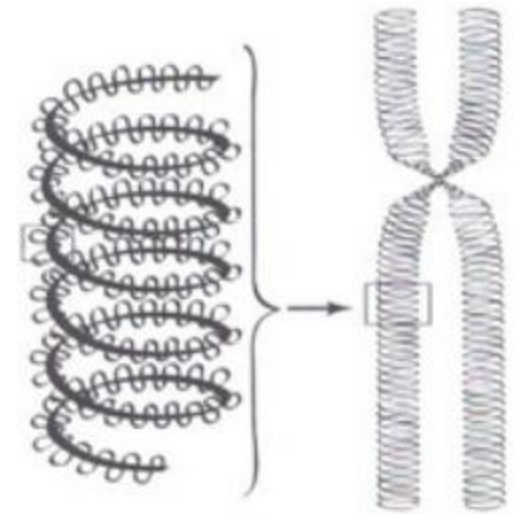


DNA contracts to 300 nm

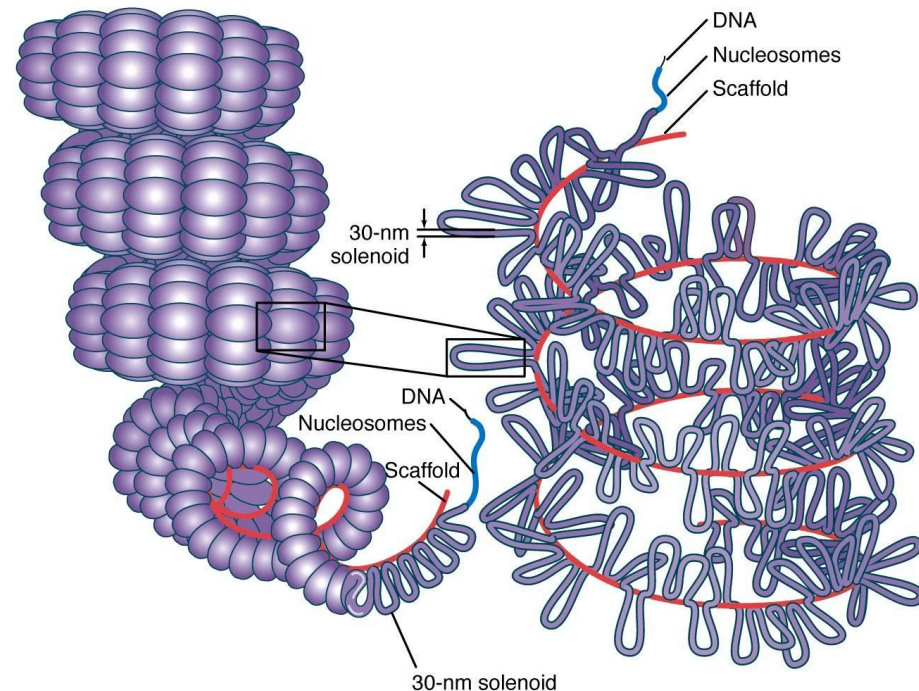


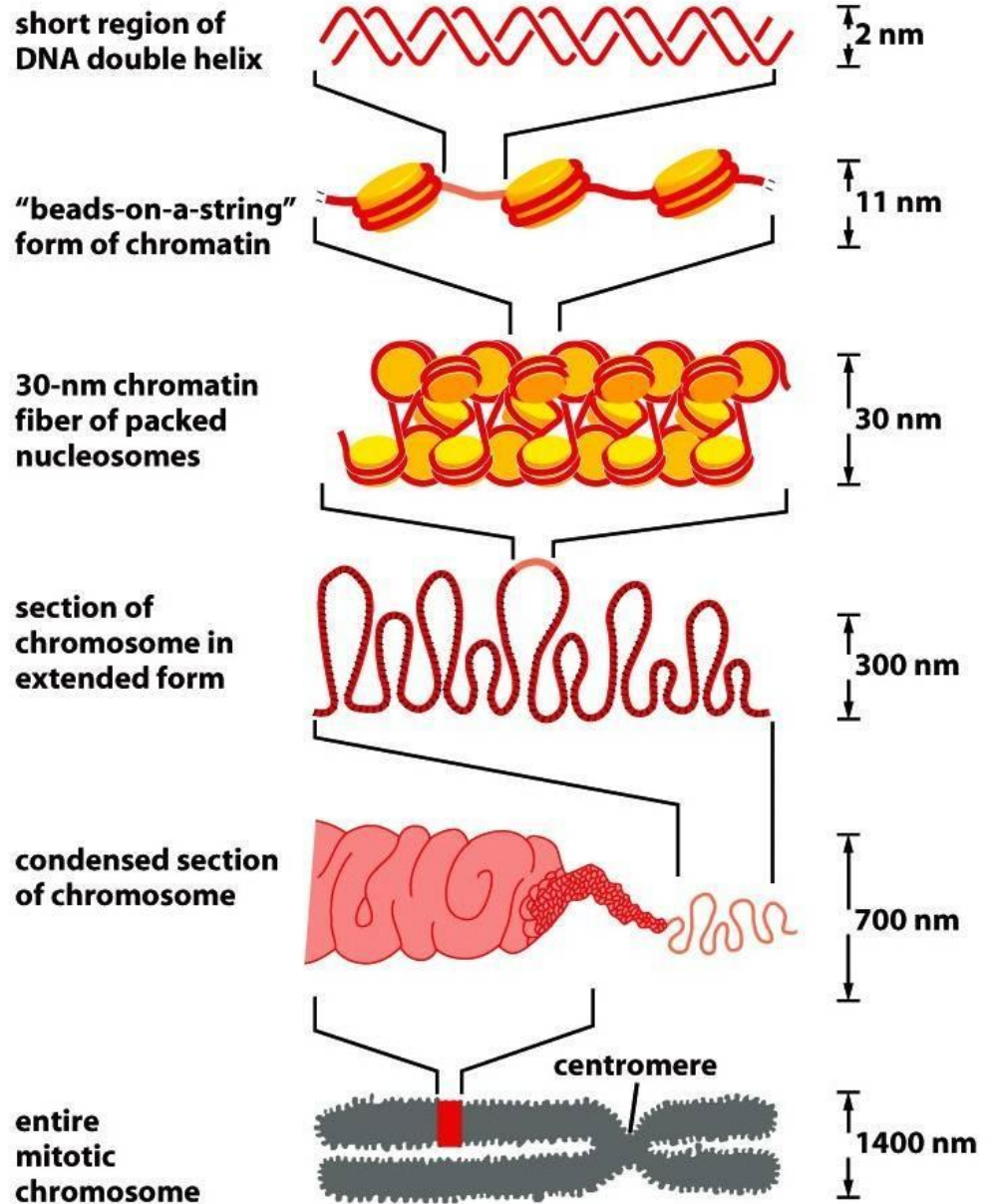
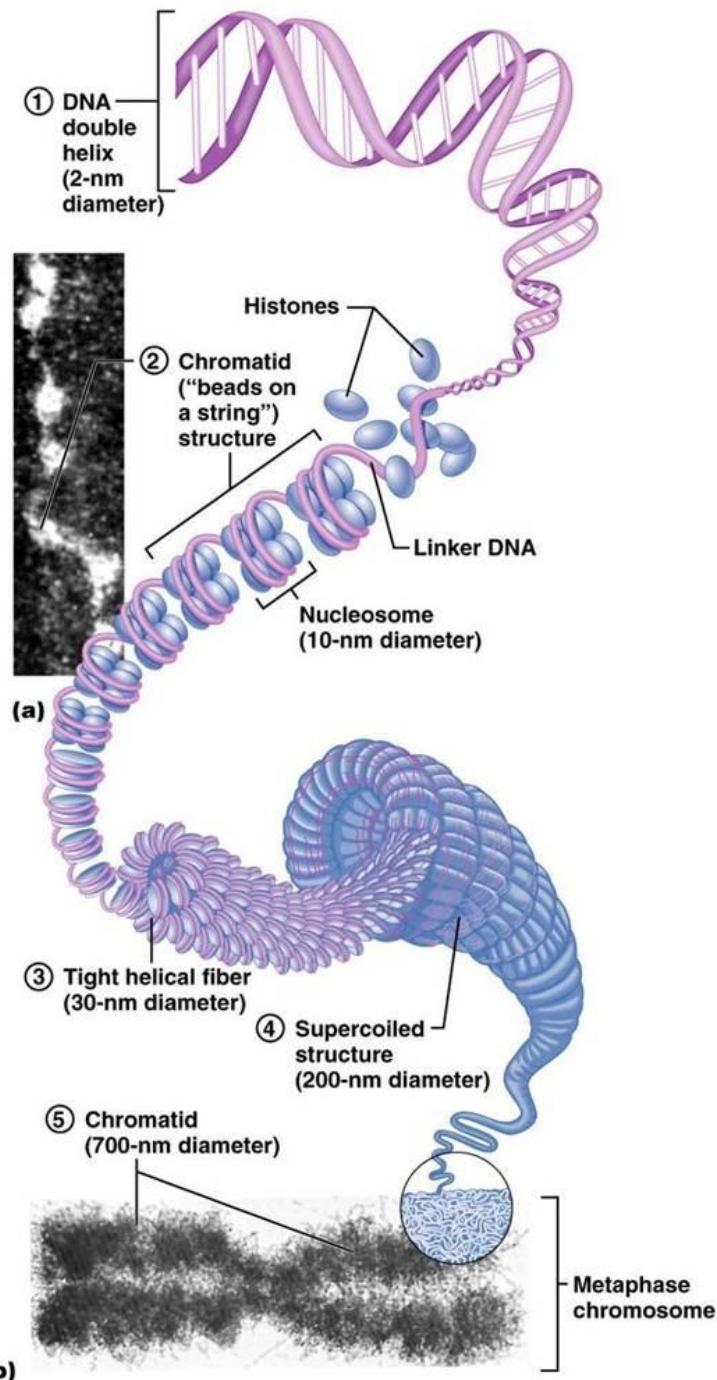
Суперспирализованные филаменты (минибенд) и хромосомный (метафазные хромосомы)

- Минибенд содержит *около 18 петель*
- ДНК укорачивается в 10.000 раз.
- Минибенды при дальнейшей компактизации дают формирование *полухроматид*, затем *хроматид*.
- *Две хроматиды* соединяясь формируют метафазную *хромосому*



**Supercoiled filament
(Minibend)**

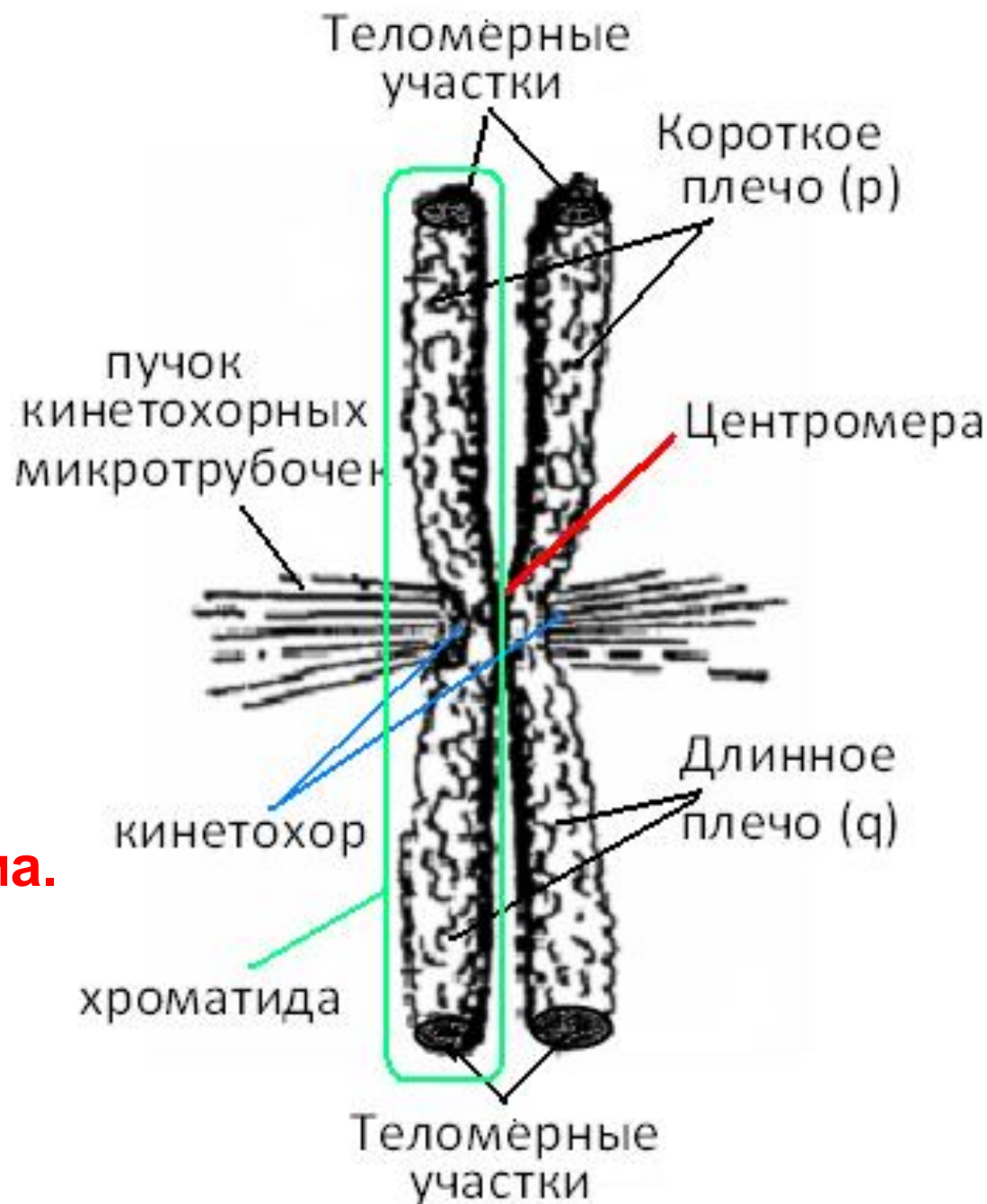




NET RESULT: EACH DNA MOLECULE HAS BEEN PACKAGED INTO A MITOTIC CHROMOSOME THAT IS 10,000-FOLD SHORTER THAN ITS EXTENDED LENGTH

Строение метафазной хромосомы

1 ДНК = 1 хромосома.



Теломеры

Морфологические типы хромосом.

- Метацентрические
- Субметацентрические
- Акроцентрические
- Спутничные
- Телоцентрические



Хромосомы подразделяются на

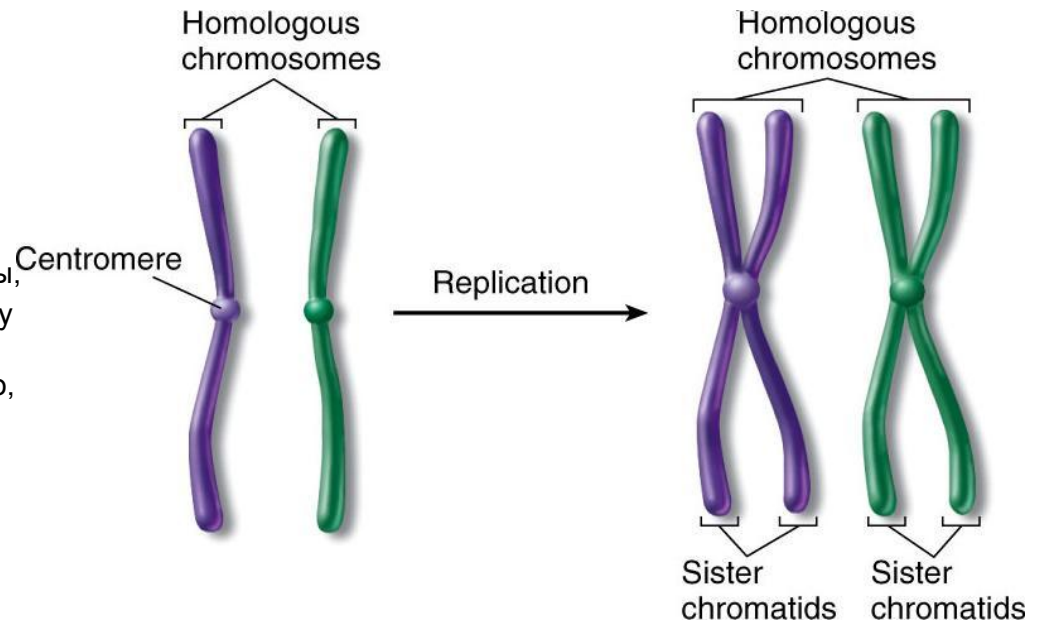
- **аутосомы** (одинаковые у обоих полов).
- и **гетеросомы**, или **половые хромосомы** (разные для мужских и женских особей).

Различают:

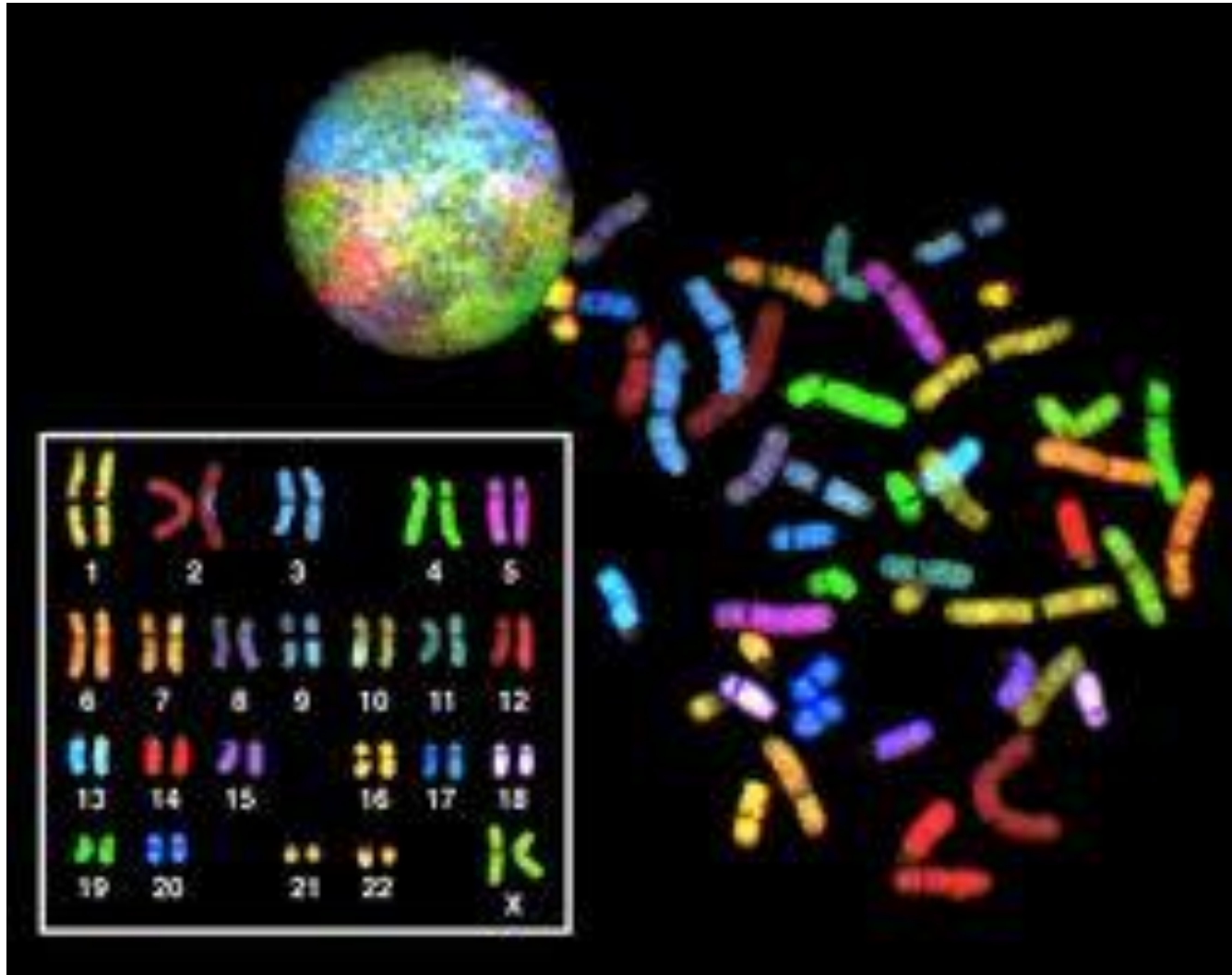
- **гомологичные**

хромосомы. Хромосомы одной пары, одинаковы по размерам, форме, составу и порядку расположения генов, но различны по происхождению (одна унаследована от отцовского, другая — от материнского организма).

- **негомологичные** - хромосомы из разных пар.



Совокупность числа и морфологии хромосом данного вида называется - **КАРИОТИП**



Классификация хромосом

Денверская
классификация

Парижская
классификация



1 2 3



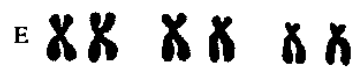
4 5



6 7 8 9 10 11 12



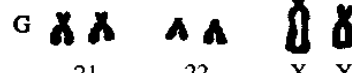
13 14 15



16 17 18



19 20



21 22 X Y



1.



2.



3.



4.



5.



6.



7.



8.



9.



10.



11.



12.



13.



14.



15.



16.



17.



18.



19.



20.



21.



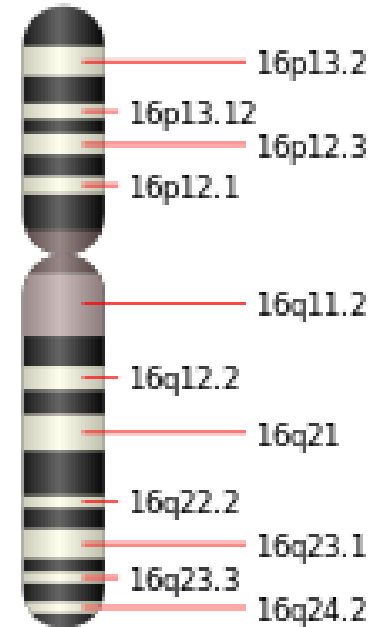
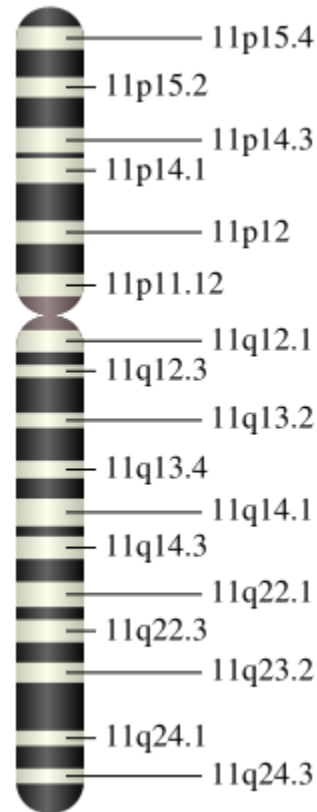
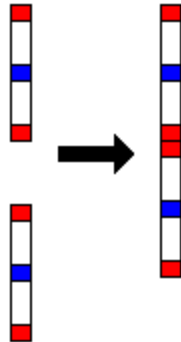
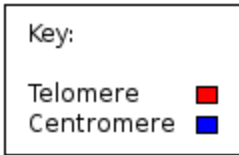
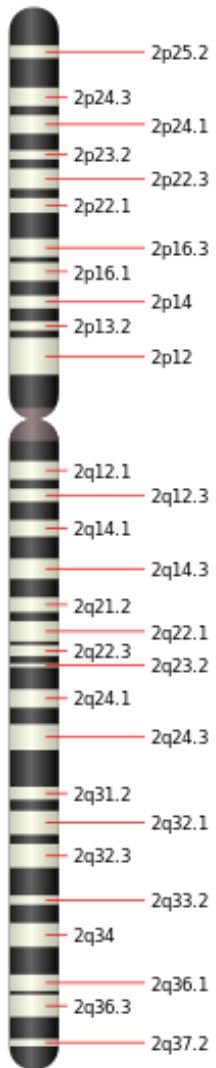
22.



x



y



16-я хромосома человека

2-я хромосома человека

11-я хромосома человека
HBB — β-субъединица гемоглобина

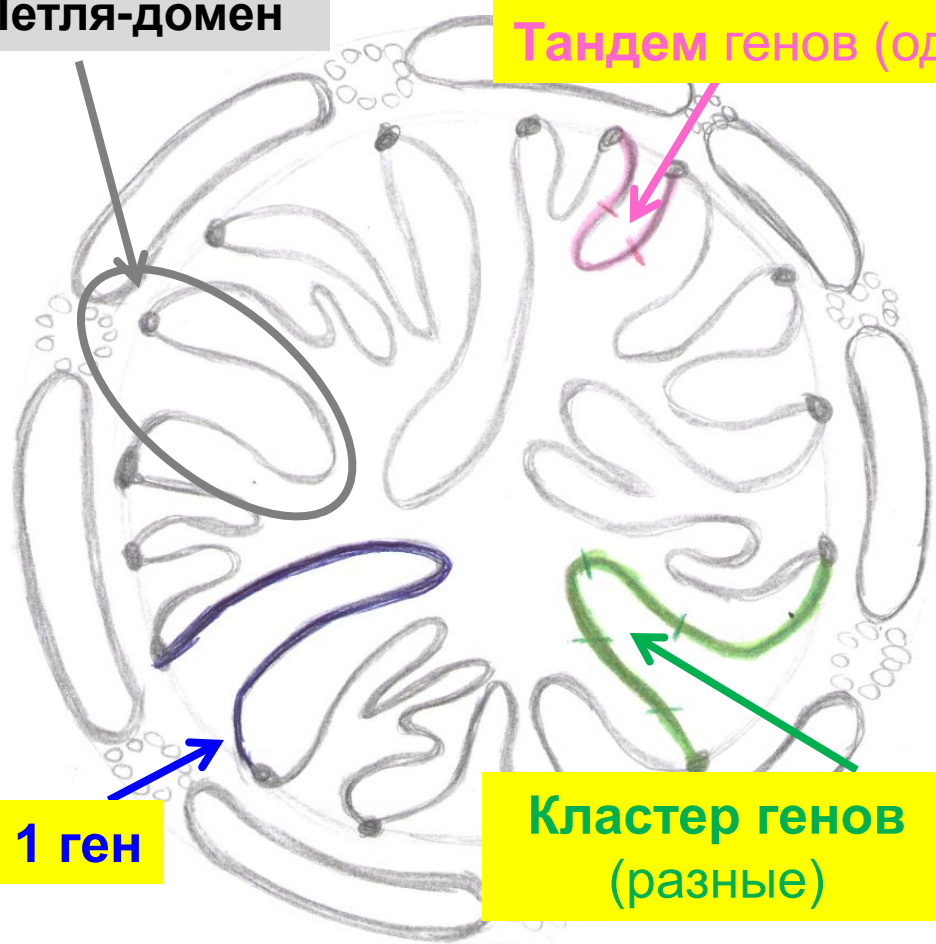
	Число хромосом	Женский организм	Мужской организм
Соматическая клетка	<p>Диплоидный набор, $2n$,</p> <p>Всего 46 хромосом:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 44 – аутосомы • 2 - половые хромосомы 	<p>44А ХХ</p>	<p>44А ХУ</p>
Половые клетки	<p>Гаплоидный набор, n,</p> <p>Всего 23 хромосомы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 22 – аутосомы • 1 - половая хромосома 	<p>22А, Х</p> <p>Один тип яйцеклеток</p>	<p>22А, Х 22А, У</p> <p>два типа сперматозоидов</p>

ГЕНОМ

Совокупность генов и межгенных участков одной клетки называется геномом.

Петля-домен

Тандем генов (одинаковые)



1 ген

Кластер генов
(разные)

Транскрибируется только 3 – 5 % всех генов, остальные – это «молчащие» гены.

В нашем организме **100 триллионов** (10^{14}) **клеток**.

Которые формируют около **200 разных тканей**

Все они имеют **единый геном** - совокупность наследственного материала клетки

В геноме около 3 млрд пар нуклеотидов. **30.000 – 40.000 генов** (ранее считалось 100.000), а белков в 1,5-2 раза больше

Структура домена:

- 1 домен – может содержать **1 ген**,
- 1 домен – может содержать **тандем** генов - многократные повторы одинаковых генов,
- 1 домен - может содержать **кластер** генов - разные гены, которые обеспечивают выполнение одной и той же функцию.

Гены одной петли «включаются» в работу одновременно.

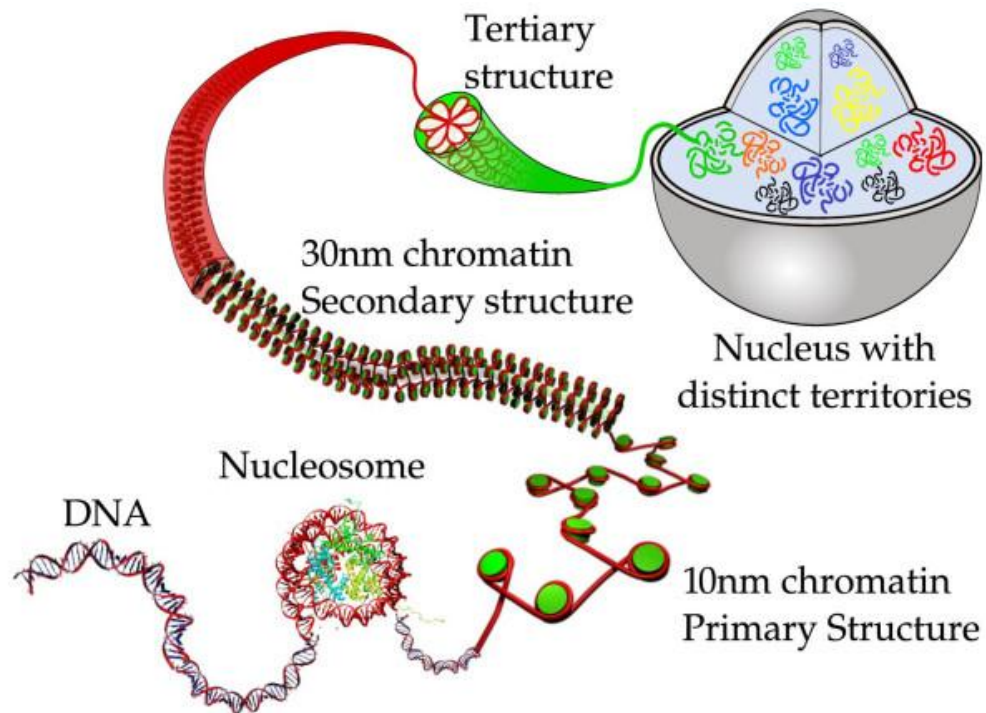
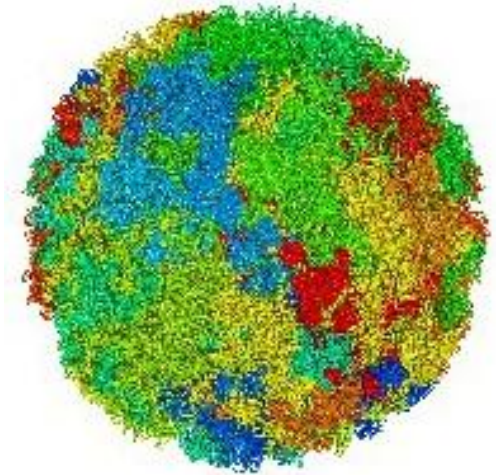
Программа «Геном человека»

Цель международной программы «Геном человека» —

секвенировать геном.

Т.е. определить нуклеотидную последовательность всех генов.

Структуру и функции генома изучает, специальная наука — геномика.



Значение и возможности

- диагностика и лечение наследственных заболеваний по результатам секвенирования генов;
- идентификация генов и выявление предрасположенности к заболеваниям;
- предотвращение отрицательных последствий людей на лекарства (геномная фармакогенетика);
- геномная дактилоскопия и этногенетика, установление родственных связей.

Характеристика генома.

1. **Видоспецифичность.** Особенности у каждого вида организмов.
2. **Дискретность.** Прерывистость. Промотор, структурные гены, терминатор.
3. **Избыточность.**

Достигается за счет наличия

- интронов
- умеренно-повторяющихся генов
- многократно-повторяющихся генов (тандемов)
- диплоидности ДНК

Избыточность генома может формироваться за счет амплификации (материал для эволюции, для образования более сложных генов путем перекомпоновки)

4. **Мобильные элементы** – это короткие нуклеотидные последовательности, которые активно перемещаются внутри генома.

- ✓ **Транспозоны** – перенос информации внутри одного генома, вертикальный, из поколения в поколение при участии фермента транспозазы.
- ✓ **Ретротранспозоны** обеспечивают передачу по горизонтали. Это онкогены, ретровирусы, фаги, эписомы, которые активно перемещаются и переносят участки ДНК от разных видов, от эукариот к прокариотам. Способны к самовоспроизведению, используя механизмы обратной транскрипции.

Спасибо за внимание