



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

КАФЕДРА ОБЩЕЙ И МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ

МЕТОДИЧЕСКИЕ РАЗРАБОТКИ

**Для самостоятельной подготовки студентов института клинической
медицины, института стоматологии, института педиатрии, института
профилактической медицины и института социально-гуманитарного и
цифрового развития медицины**

ТЕМА: РЕАЛИЗАЦИЯ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ИНФОРМАЦИИ В ПРИЗНАК

Составители: Ю.В. Мякишева – д.м.н., профессор
Д.С. Громова – старший преподаватель

Самара, 2025

Методические разработки предназначены для самостоятельной работы обучающихся на практических занятиях, а также для внеаудиторной работы для подготовки к занятиям и экзамену по дисциплине «Биология».

Методические разработки составлены в соответствии с рабочей программой дисциплины, а также согласно требованиям Федерального государственного образовательного стандарта.

ТЕМА: Реализация наследственной информации в признак

Актуальность темы. Медицина ближайшего будущего это персонифицированная медицина, отталкивающаяся от особенностей генома конкретного индивидуума, предрасполагающего к возникновению у него той или иной болезни. Причину возникновения болезни ученые стали видеть в характерных нарушениях генома и протеома (совокупности всех белков клетки и организма в целом), проявляющихся в нарушении структуры того или иного гена и появлении белков с измененными свойствами, получивших название «биологических маркеров» заболевания. Для предупреждения болезни или своевременного лечения необходимо как можно раньше выявить лежащие в ее основе дефекты в геноме и протеоме (биологические маркеры болезни) с помощью молекулярной диагностики. Анализ биологических маркеров методами молекулярной биологии позволит оценивать риск развития болезни, осуществлять мониторинг ее течения, делать выводы в отношении прогноза, а также подбирать лекарственные препараты на основе чувствительности или нечувствительности к ним затронутого гена или белка.

Цель занятия: изучить современные представления о процессе биосинтеза белка в клетке

Формируемые компетенции. В процессе изучения темы у обучающихся формируются следующие универсальные, общепрофессиональные и профессиональные компетенции:

- УК-8: Способен создавать и поддерживать в повседневной жизни и профессиональной деятельности безопасные условия жизнедеятельности для сохранения природной среды, обеспечения устойчивого развития общества, в том числе при угрозе и возникновении чрезвычайных ситуаций и военных конфликтов
- ОПК-2: Способен проводить и осуществлять контроль эффективности мероприятий по профилактике инфекционных и неинфекционных заболеваний у населения (детей), формированию здорового образа жизни и санитарно-гигиеническому просвещению населения
- ОПК-2: Способен выявлять и оценивать морфофункциональные, физиологические состояния и патологические процессы в организме человека, моделировать патологические состояния *in vivo* и *in vitro* при проведении биомедицинских исследований
- ОПК-4: Способен проводить и осуществлять контроль эффективности мероприятий по профилактике, формированию здорового образа жизни и санитарно-гигиеническому просвещению населения
- ОПК-5: Способен оценивать морфофункциональные, физиологические состояния и патологические процессы в организме человека для решения профессиональных задач
- ОПК-8: Способен использовать основные физико-химические, математические и естественно-научные понятия и методы при решении профессиональных задач
- ПК-13: Способен проводить и осуществлять контроль эффективности мероприятий по профилактике инфекционных и неинфекционных заболеваний у

населения (детей), формированию здорового образа жизни и санитарно-гигиеническому просвещению населения

- ПК-19: Оценка морфофункциональных, физиологических состояний, физических, патологических процессов и генетических факторов в организме человека, управление живым организмом как сложной системой для решения профессиональных задач

- ПК-20: Способен проводить и осуществлять контроль эффективности мероприятий по профилактике инфекционных и неинфекционных заболеваний у населения (детей), формированию здорового образа жизни и санитарно-гигиеническому просвещению населения

Студент должен **знать**:

- современное определение гена
- свойства генетического кода
- основные этапы реализации генетической информации
- центральную догму молекулярной биологии

Студент должен **уметь**:

- работать со специальной литературой по биологии
- решать задачи по молекулярной генетике

Студент должен **владеть**:

- навыками научно-исследовательской работы
- владеть техникой изготовления слайдов по концептуальным вопросам молекулярной генетики

ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЛОК

Относительная примитивность структуры ДНК, представляющей чередование всего четырех различных нуклеотидов, долгое время мешала исследователям рассматривать это соединение как материальный субстрат наследственности и изменчивости, в котором должна быть зашифрована чрезвычайно разнообразная информация. В 1954 году, через год после открытия двуспиральной структуры молекул ДНК, советский и американский физик-теоретик, астрофизик и популяризатор науки Гамов неожиданно впервые поставив проблему генетического кода. Он понял, что структура основных строительных блоков клетки — белков, состоящих из 20 основных (природных) аминокислот, — должна быть зашифрована в последовательности из четырёх возможных нуклеотидов, входящих в состав молекулы ДНК.

Перевод информации, заключённой в полинуклеотидной последовательности мРНК, в аминокислотную последовательность белка требует определённого способа кодирования или шифрования, т.е. существования определённого закона, по которому чередование четырёх нуклеотидов в мРНК задаёт специфическую последовательность аминокислот в белке.

Генетический код - свойственная живым организмам единая система записи наследственной информации в молекулах нуклеиновых кислот в виде

последовательности нуклеотидов. Каждый нуклеотид обозначается заглавной буквой, с которой начинается название азотистого основания, входящего в его состав: - А (А) аденин; - Г (G) гуанин; - Ц (C) цитозин; - Т (T) тимин (в ДНК) или У (U) урацил (в мРНК).

Генетический код имеет следующие особенности.

1. Код триплетный, то есть одну аминокислоту определяет тройка нуклеотидов (кодон).
2. Код однозначный (специфичный): каждый кодон обозначает только одну, определённую аминокислоту
3. Генетический код вырожден, то есть одной аминокислоте может соответствовать более, чем один кодон. Только две аминокислоты – метионин и триптофан имеют по одному кодону. Лейцину и серину соответствует по 6 кодонов, глицину и аланину - по 4, а глутаминовой кислоте, тирозину и гистидину - по 2. Если аминокислота кодируется несколькими кодонами, то в большинстве случаев они различаются по третьей букве, то есть по нуклеотиду на их 3'- конце. Таким образом, специфичность каждого кодона определяется главным образом его первыми двумя нуклеотидами, третий же имеет меньшую специфичность.
4. Важным свойством генетического кода является его неперекрываемость, то есть независимость отдельных триплетов. Вследствие этого, отсутствуют ограничения в последовательности аминокислот в белках. Исключение из правила неперекрываемости обнаружено лишь в геномах некоторых вирусов. Это обусловлено малыми размерами их ДНК и в связи с этим экономным использованием ее, так как она должна кодировать несколько белков, обеспечивающих жизнеспособность и размножение вирусных частиц. У этих вирусов используются разные рамки считывания для биосинтеза нескольких белков на одной и той же последовательности нуклеотидов ДНК.
5. Код непрерывен. Код не имеет “запятых”, то есть отсутствуют сигналы, показывающие конец одного кодона и начало следующего. Поэтому в начале прочтения мРНК должна быть правильно установлена “рамка считывания”. Если в результате воздействия мутагенов произойдет 15 выпадение или встраивание одного нуклеотида, то рамка считывания “сбивается” на один нуклеотид, и все последующие кодоны выйдут из правильной рамки, что приведет к образованию белка с искаженной аминокислотной последовательностью (мутации со сдвигом рамки считывания).
6. Ещё одно свойство кода – это его универсальность. Кодовые слова одинаковы у человека, животных, растений, многих бактерий. Это служит еще одним доказательством в пользу того, что все живые организмы произошли от единого предка, имевшего генетический код, сохранившийся на протяжении всей биологической эволюции. Благодаря универсальности кода возможна генная инженерия.

Записанная с помощью генетического кода наследственная информация хранится в молекулах ДНК. Она размножается, переписывается в молекулы РНК для того, чтобы обеспечить клетки необходимыми для их жизни и развития

белками. **Транскрипцией** называется синтез РНК-копий по матрице участка ДНК по принципу комплементарности. Транскрипцию проводит фермент ДНК-зависимая РНК-полимераза. Синтез мРНК начинается с обнаружения РНК-полимеразой особого участка в молекуле ДНК – промотора. После присоединения к нему РНК-полимеразы прилежащий виток спирали ДНК раскручивается, две цепи ДНК расходятся в результате разрыва водородных связей между комплементарными основаниями цепей на расстоянии примерно 18 нуклеотидных пар ДНК. Так образуется транскрипционная вилка, в которой матрица доступна для фермента. По одноцепочечной матрице РНК-полимераза синтезирует цепь РНК из свободных рибонуклеотидов, причем против аденина в ДНК встает комплементарный ему урацил. По мере продвижения РНК-полимеразы пройденные ею участки ДНК вновь объединяются в двойную спираль. Матрицей для транскрипции служит одна из цепей ДНК, ее называют кодогенной. Транскрипция продолжается до тех пор, пока РНК-полимераза не встретит специальную нуклеотидную последовательность – терминатор (стоп-кодон). В этом участке фермент отделяется и от матрицы, и от новообразованной молекулы мРНК. Синтезированная молекула РНК содержит точную копию информации, записанную в соответствующем участке ДНК.

Участок молекулы ДНК, включающий промотор, транскрибируемую последовательность и терминатор, образуют единицу транскрипции – транскриптон.

В эукариотических клетках мРНК сначала "дозревает" в ядре, а затем соединяется со специальными белками, которые обеспечивают ее прохождение через поры ядерной оболочки в цитоплазму.

В ядре эукариотических клеток содержится три РНК-полимеразы. РНК-полимераза I находится в ядрышке и отвечает за биосинтез главным образом рибосомной РНК, РНК-полимераза II осуществляет синтез разнообразных мРНК, а РНК-полимераза III синтезирует тРНК и 5S-рРНК.

Эукариотические гены имеют большую протяженность и сложное строение. Они включают в себя кроме кодирующих последовательностей – экзонов, многочисленные вставочные участки – интроны. Поэтому продукты транскрипции – предшественники мРНК имеют высокую молекулярную массу и подвергаются процессингу (ковалентной модификации), прежде чем из них образуются зрелые мРНК. Процессинг включает в себя модификацию 5'- и 3'-концов и сплайсинг.

Сплайсинг – это соединение конец в конец экзонов и удаление интронов с образованием зрелых мРНК. Он протекает при участии малых ядерных РНП (мяРНП). Малые ядерные РНК (мяРНК) связываются с белковым остовом, состоящим из нескольких протомеров, образуют мяРНП. Последние взаимодействуют с РНК и друг с другом, фиксируют и ориентируют реакционные группы первичного транскрипта, образуя сплайсосому. Ее каталитическая активность обусловлена РНК-составляющими (такие РНК называются рибозимами). На концах интронов имеются специфические последовательности нуклеотидов – сайты сплайсинга, которые обеспечивают

точное удаление интронов из молекулы пре-мРНК (на 5' – АГГУ, на 3' – ГАГГ). На первой стадии одни мяРНП связываются с сайтами сплайсинга, затем к ним присоединяются другие мяРНП – формируется сплайсосома. При этом концы экзонов сближаются и соединяются, а интроны удаляются. Так образуются «зрелые» мРНК, которые служат после выхода в цитоплазму матрицами для синтеза белков в процессе трансляции.

Трансляцией называют процесс, с помощью которого последовательность оснований в молекулах мРНК переводится в последовательность аминокислот в полипептидах. Она происходит на рибосомах, которые обеспечивают расшифровку заключенной в мРНК информации с помощью тРНК. В ходе трансляции выделяют три фазы: инициацию, элонгацию и терминацию. Инициация, или начало синтеза полипептидной цепи, заключается в сборке белоксинтезирующей системы из отдельных макромолекул и установке рамки считывания. Начало считывания мРНК находится несколько отступя от начала цепи мРНК, и рибосома должна сесть непосредственно на участок, содержащий иницирующий кодон АУГ. Малая субчастица рибосомы должна соединиться с мРНК таким образом, чтобы стартовый кодон АУГ располагался в области субчастицы, соответствующей П-центру. Соединиться со стартовым кодоном и занять место в недостроенном П-центре может только иницирующая тРНК, несущая аминокислоту метионин. После этого присоединяется большая субчастица рибосомы, и формируются П- и А-центры. К концу фазы инициации полная рибосома связана с мРНК, в П-центре стоит метионил-тРНК, в А-участке стоит 24 второй кодон мРНК, остальная часть его свободна. У эукариот малая рибосомная субчастица, как правило, сначала присоединяется на 5'-конец мРНК, а затем движется вдоль цепи и сканирует (просматривает) ее, пока не встретит иницирующий кодон. Этот способ получил название терминальной инициации. Для осуществления этого пути эукариотическая клетка обладает набором специальных белков – факторов инициации, которые служат для определения рибосомной частицей 5'-конца мРНК и ее дальнейшего движения. Белковые факторы инициации трансляции у эукариот обозначаются как eIF с указанием номера.

Далее начинается самый продолжительный этап белкового синтеза – элонгация. В ходе элонгации рибосома с помощью транспортных РНК «читает» кодоны мРНК, наращивая полипептидную цепочку за счет последовательного присоединения аминокислот. Элонгация начинается от момента образования первой пептидной связи и заканчивается после включения в полипептидную цепь последней аминокислоты. Функция рибосомы заключается в том, чтобы удерживать в нужном положении мРНК, тРНК, аминокислотные остатки и белковые факторы элонгации до тех пор, пока между соседними аминокислотами не образуется пептидная связь. Элонгация – это повторяющийся процесс.

Для терминации (окончания) синтеза полипептидной цепи необходим специальный сигнал в мРНК – терминирующий кодон (УАГ, УАА или УГА).

Несмотря на большую сложность, биосинтез белковых молекул протекает с

чрезвычайно высокой скоростью: так, полипептидная цепь из 100 аминокислотных остатков синтезируется за 5 с. Скорость биосинтеза может увеличиваться в несколько раз за счет того, что на одной мРНК могут вести синтез одновременно несколько рибосом. Группы рибосом, соединенных друг с другом одной молекулой мРНК, называют полирибосомами или полисомами. Таким образом, матричная природа процесса трансляции проявляется в том, что включение аминокислот в полипептидную цепь однозначно определяется порядком расположения кодонов вдоль цепи мРНК. Субъединицы рибосом выполняют в процессе трансляции разные функции: малая субъединица присоединяет мРНК и декодирует информацию с помощью тРНК, а большая отвечает за катализ образования пептидных связей.

Белок остается биологически неактивным до тех пор, пока он не свернется с образованием присущей ему третичной структуры (нативной конформации), которая определяется аминокислотной последовательностью. В какой-то момент, во время синтеза полипептидной цепи или после его завершения, белок самопроизвольно принимает свою специфическую трехмерную структуру. Однако часто построенная на рибосоме полипептидная цепь не может принять окончательную биологически активную конформацию, пока не подвергнется процессингу, или ковалентной модификации. У различных белков процессинг протекает по-разному. При этом может происходить отщепление ферментами "лишних" аминокислотных остатков (например, иницирующих), введение в определенные аминокислотные остатки фосфатных, метильных, карбоксильных, олигосахаридных или простетических групп. Например, гормоны поджелудочной железы инсулин и глюкагон синтезируются в виде неактивных предшественников. Сначала из них удаляются сигнальные пептиды, в результате чего образуются прогормоны. Затем уже в секреторных гранулах прогормоны превращаются в активные гормоны.

В настоящее время растёт интерес к исследованиям посттрансляционных модификаций, особенно это связано со значимостью белков в патогенезе различных заболеваний, в том числе онкологических. Так есть сведения о значимости изменений модификации определённых белков при раке толстой кишки. Определённую информацию о модификациях белка может дать 2D-электрофорез. Это в основном информация о наличии модификаций, меняющих массу белка. Количественную информацию об отдельных посттрансляционных модификациях можно получить иммунохимически. Важное значение среди методов изучения посттрансляционных процессов белка имеет масс-спектрометрия, которая позволяет определить тип модификации и её местоположение в белке.

Центральная догма молекулярной биологии.

Обобщающее наблюдаемое в природе правило реализации генетической информации: информация передаётся от нуклеиновых кислот к белку, но не в обратном направлении. Правило было сформулировано Френсисом Криком в 1958 году и приведено в соответствие с накопившимися к тому времени данными в 1970 году. Переход генетической информации последовательно от

ДНК к РНК и затем от РНК к белку является универсальным для всех без исключения клеточных организмов, лежит в основе биосинтеза макромолекул. Репликации генома соответствует информационный переход ДНК → ДНК. В природе встречаются также переходы РНК → РНК и РНК → ДНК (например, у некоторых вирусов), а также изменение конформации белков, передаваемое от молекулы к молекуле.

В каждой клетке и живом организме в целом синтезируются специфические белки и с неодинаковой скоростью. Благодаря регуляции синтеза в конкретных условиях среды образуется лишь необходимое число молекул данного белка. Исследования показали, что большая часть генома находится в неактивном, репрессированном, состоянии. Спектр функционирующих генов зависит от типа клетки, периода ее жизненного цикла, стадии индивидуального развития организма. У большинства организмов активно транскрибируются только 2 - 10 % генов. Наиболее эффективна регуляция на уровне инициации транскрипции. В ДНК имеется несколько областей, которые участвуют в регуляции действия генов. Промотор - участок ДНК, с которым может связываться РНК-полимераза, иницируя тем самым транскрипцию. Оператор - область ДНК, которая взаимодействует с белком-репрессором, благодаря чему регулируется экспрессия гена или группы генов. Регуляция осуществляется или путем стимуляции, или путем запрещения соединения РНК-полимеразы с промотором гена с помощью белков-регуляторов. За синтез этих белков отвечают гены-регуляторы.

Белок-регулятор, включающий транскрипцию данного гена, называется активатором, а выключающий - репрессором. В регуляции транскрипции могут принимать участие вещества небелковой природы – эффекторы. Взаимодействуя с белками-регуляторами, они изменяют их способность соединяться с нуклеотидными последовательностями. Если в результате такого взаимодействия транскрипция запускается, то вещество называют индуктором, а если прекращается, то корепрессором, поскольку оно переводит неактивный репрессор в активную форму.

Регуляция экспрессии генов у эукариот.

Геномы эукариотических клеток отличаются огромными размерами и большой сложностью, поэтому механизмы регуляции биосинтеза белков у них разнообразны. Регуляция осуществляется на разных уровнях. Так; стойкую репрессию генов вызывает компактная упаковка хроматина, включая взаимодействие с гистонами, образование нуклеосом и элементарных фибрилл. В гетерохроматине для транскрипции доступно менее 1% генов, в эухроматине, имеющем более рыхлую укладку – значительно большее. В разных типах клеток в области эухроматина попадают неодинаковые гены, что обеспечивает стабильную репрессию одних генов и дерепрессию других на протяжении всей жизни клетки. Изменение количества генных продуктов - белков в клетках позвоночных животных может происходить вследствие амплификации (то есть увеличения числа генов). Например, у человека 20% генома состоит из генов, кодирующих различные виды РНК. Количество генов может увеличиваться в

ответ на воздействие вредных экологических факторов. Например, повышение концентрации тяжелых металлов в крови приводит к увеличению числа генов белка металлотионеина, обладающего свойством связывать тяжелые металлы и защищать таким образом клетки от их воздействия. Изменение спектра синтезируемых клеткой белков происходит в результате перестройки генов - генетической рекомбинации, которая включает в себя перемещение генов между хромосомами или внутри хромосом, а также объединение генов с образованием измененных хромосом, которые способны к репликации и транскрипции. Подобные разнообразные изменения в структуре геномов проявляются у В-лимфоцитов, кодирующих разнообразные иммуноглобулины (антитела). Но большинство генов эукариот подвергаются, подобно прокариотическим генам, адаптивной регуляции - то есть индукции и репрессии, которые осуществляются на уровне транскрипции. Выявлено более 100 различных белков, способных взаимодействовать с регуляторными последовательностями ДНК и тем самым влиять на сборку транскрипционного комплекса и скорость транскрипции. Эти белки содержат ДНКсвязывающие домены, отвечающие за узнавание специфических участков в молекуле ДНК, а также домены, активирующие транскрипцию. Последние связываются с транскрипционными факторами, либо с РНК-полимеразой. Важную роль в регуляции активности генов играют участки ДНК, располагающиеся в 1000 и более пар оснований от промотора. Энхансеры - участки ДНК размером 10 - 20 пар оснований, присоединение к которым регуляторных белков увеличивает скорость транскрипции (от enhance - усиливать). Сайленсеры - (глушители) - участки ДНК, которые, связываясь с белками, обеспечивают замедление транскрипции. Между промотором и энхансером ДНК образует петлю, в результате чего связанные с энхансером белки непосредственно взаимодействуют с одним из общих факторов транскрипции или с молекулой самой РНК-полимеразы. Регуляция транскрипции осуществляется как на уровне сборки транскрипционного комплекса, так и после его сборки с помощью регуляторных белков. Связываясь с регуляторными последовательностями ДНК - энхансерами или сайленсерами, белки непосредственно взаимодействуют либо с молекулой РНК-полимеразы, либо с одним каким-либо фактором транскрипции, либо с другим белком, в результате чего включаются или выключаются гены, изменяется скорость транскрипции.

Большую роль в регуляции активности генов играют *cis*-элементы. Это общие для групп генов последовательности ДНК, обеспечивающие координированную регуляцию транскрипции. Они располагаются примерно на расстоянии 250 п.н. выше промотора каждого гена. Один и тот же индуктор, связываясь с соответствующим регуляторным белком, активирует сразу несколько генов, содержащих в регуляторной области один и тот же *cis*-элемент. Один из белков - продуктов этих генов может оказаться индуктором другой группы генов, и тогда следует серия ответных реакций на один индуктор. Пример такой регуляции - гены, чувствительные к стероидным гормонам, гены белков теплового шока и др.

Регуляция синтеза белка осуществляется и на уровне трансляции. Разные мРНК имеют неодинаковое сродство к рибосомным субчастицам, поэтому в полирибосоме содержится много или мало рибосом. Так определяется соотношение белков в клетке. Наконец, может происходить подавление инициации трансляции всех мРНК клетки. Например, это может происходить при действии теплового шока, стрессах, недостатке железа, вирусной инфекции и т.п. Стрессовый фактор индуцирует фосфорилирование второго фактора инициации, тем самым инактивирует его и, следовательно, трансляцию.

Одним из видов регуляции генетической активности у эукариот является метилирование ДНК. Это один из наиболее изученных механизмов, так называемой, эпигенетической регуляции активности генов. Эпигенетическая регуляция – это наследственные и ненаследственные изменения экспрессии конкретного гена без каких-либо структурных изменений в его нуклеотидной последовательности. Термин «эпигенетика» был предложен в 1965 г. эмбриологом К. Уоддингтоном, объединившим два других «эпигенез» и «генетика» с целью показать, что генотип реализуется в фенотип, благодаря влиянию многих модифицирующих факторов. Эпигенетика исследует изменения в экспрессии определенных локусов генома, которые не могут быть объяснены классическими мутациями и структурными нарушениями нуклеотидных последовательностей. Процесс метилирования ДНК заключается в добавлении метильной группы к цитозиновым основаниям, находящимся в составе пар Г-Ц на участках с высокой концентрацией таких пар (Г-Цостровки). Метилирование остатков цитозина оказывает влияние на структурные характеристики ДНК. Это проявляется в облегчении перехода метилированных участков ДНК из В-формы в Z-форму, увеличении шага спирали ДНК и изменении кинетики образования крестообразных структур. Метильная группа выступает на поверхности большой бороздки ДНК, находящейся в В-форме, и увеличивает ее гидрофобность, что в ряде случаев является решающим фактором при взаимодействии транскрипционных факторов с соответствующими участками ДНК. Таким образом, метилированные участки ДНК оказываются в репрессированном состоянии и не транскрибируются (не экспрессируются).

К эпигенетическим механизмам регуляции активности генов относится также химическая модификация гистоновых белков, например, ацетилирование и фосфорилирование. В отличие от метилирования ДНК, которое представляет собой достаточно стабильное эпигенетическое вмешательство и в большинстве случаев закрепляется, модификация гистонов более вариативна. Изменения гистонов влияют на регуляцию экспрессии генов, поддержание структуры хроматина, дифференциацию клеток, канцерогенез, развитие генетических заболеваний, старение, репарацию ДНК, репликацию, трансляцию. Например, эффектом ацетилирования является ослабление связи между ДНК и гистонами из-за изменения заряда, в результате чего хроматин становится доступным для факторов транскрипции. Обратный процесс (деацетилирование гистонов) с помощью ферментов деацетилаз репрессируют транскрипцию. Если гистоновые модификации идут клетке на пользу, то они могут быть довольно продолжительными. Эпигенетические изменения могут передаваться по

наследству (трансгенеративная эпигенетическая наследственность). Однако в отличие от генетической информации, эпигенетические изменения могут воспроизводиться в 3-4 поколениях, а при отсутствии фактора, стимулирующего эти изменения, исчезают. Из всех эпигенетических механизмов наибольшее прикладное значение имеет метилирование ДНК, так как оно напрямую связано с рационом питания, эмоциональным статусом, мозговой деятельностью и другими факторами. Показано, что эукариотические клетки обладают, так называемой, эпигенетической памятью, т.е. способны сохранять набор эпигенетических модификаций при делении (митозе и мейозе). Таким образом, в ходе делений дочерние клетки наследуют не только прямую генетическую информацию в виде новой копии всех генов, но и паттерн их активности. Примером регуляции активности генов, приводящей к эпигенетическому наследованию признаков, является геномный импринтинг — механизм регуляции экспрессии гомологичных генов развивающегося организма в зависимости от их родительского происхождения.

Основными эпигенетическими модификациями, необходимыми для установления геномного импринтинга, являются метилирование ДНК и ацетилирование гистонов. В участках генома, подверженных импринтингу (от англ. *imprint* – отпечаток, запечатление), экспрессируется только один аллель (отцовский или материнский). Иными словами, экспрессия импринтированного гена в организме потомка определяется его родительским происхождением, то есть зависит от того, передается ли он геномом сперматозоида или яйцеклетки. К настоящему времени в геноме человека идентифицированы около 80 генов, работа которых осуществляется по принципу геномного импринтинга, однако, предполагается, что число импринтированных генов может достигать 300–500, то есть более 1% от общего числа генов человека. Большинство импринтированных генов обеспечивает рост и развитие эмбриона и плаценты, а также клеточную пролиферацию в постнатальном онтогенезе. Следует отметить, что экспрессия некоторых импринтированных генов может быть моноаллельной на одной стадии онтогенеза и биаллельной – на другой. Экспрессия (моно- или биаллельная) таких генов может различаться в зависимости от типа клеток и/или периода онтогенеза, то есть она имеет ткане- и/или стадийно-специфический характер. Предполагается, что импринтинг изменяет структуру гена так, что регуляторные факторы, действие которых проявляется в клетке позднее, распознают импринтированные материнские и отцовские аллели и избирательно их инактивируют. Отсутствие проявления таких факторов, как и нарушение модификации генов, может приводить к потере их нормальной моноаллельной экспрессии. Несмотря на то, что импринтированные гены составляют небольшую часть генома человека, нарушения их функционирования в силу гемизиготного состояния (в результате микроделеций), однородительского наследования (при однородительских дисомиях) или аномалий эпигенетического маркирования (нарушениях метилирования ДНК) приводят к патологии у человека. В настоящее время описано значительное число патологических состояний, наследственных болезней и синдромов, обусловленных нарушением работы импринтированных генов, которые

выделяют в отдельный класс – болезни геномного импринтинга (например, синдромы Прадера–Вилли, Ангельмана, Беквитта–Видемана и др.). Одним из вариантов эпигенетической модификации является действие коротких некодирующих РНК (нкРНК). Сегодня изучение регуляторных РНК является одной из наиболее активно развивающихся областей молекулярной биологии. В геноме человека закодировано несколько тысяч нкРНК, образующих обширную регуляторную сеть, которая задействована в самых разных сигнальных путях и клеточных процессах. Обнаружено, что многие короткие нкРНК выполняют свои функции на основе явления, названного РНКинтерференцией. Суть этого феномена заключается в подавлении экспрессии гена на стадии транскрипции или трансляции при активном участии малых молекул РНК, так называемых, микроРНК

Регуляция генной активности у прокариот.

Впервые изучение регуляции генной активности было проведено на бактериях французскими микробиологами Ф.Жакобом и Ж.Моно (1961), результатом чего было создание модели оперона. Оперон - это последовательность структурных генов, определяющих синтез группы белков, участвующих в одной метаболической цепи, имеющих общий промотор и оператор. Транскрипция мРНК со всех структурных генов оперона, в виде одного транскрипта, на котором в дальнейшем синтезируются отдельные пептиды, является особенностью бактерий. В опытах Жакоба и Моно была использована кишечная палочка (*E.coli*). Она быстро растет на культуральной среде, содержащей в качестве источника углерода глюкозу. После переноса клеток на среду, содержащую вместо глюкозы лактозу, рост сначала замедляется, а затем возобновляется с высокой скоростью. При этом бактерии синтезируют три необходимых для усвоения лактозы белка: ферменты β -галактозидазу, гидролизующую лактозу до глюкозы и галактозы, и лактозопермеазу, способствующую быстрому поглощению клеткой лактозы из среды, а также белок А (тиогалактозидазу). Все они закодированы в одном лактозном опероне. Было показано, что при отсутствии в среде сахара лактозы ген-регулятор синтезирует активный белок-репрессор, который связывается с оператором, препятствуя соединению РНК-полимеразы с промотором, и препятствует процессу транскрипции. Синтез ферментов не идет из-за отсутствия матрицы. При добавлении в среду лактозы (индуктора) она соединяется с другим специфическим участком репрессора (центром связывания индуктора), инактивирует его, что приводит к снижению сродства репрессора к операторному участку ДНК и освобождению последнего. Как только индуктор-репрессорный комплекс покидает ДНК, РНК-полимераза начинает транскрипцию, что приводит к синтезу β -галактозидазы и других белков, участвующих в усвоении лактозы. Так происходит индукция синтеза ферментов, оперон называют индуцибельным (рис. 1)

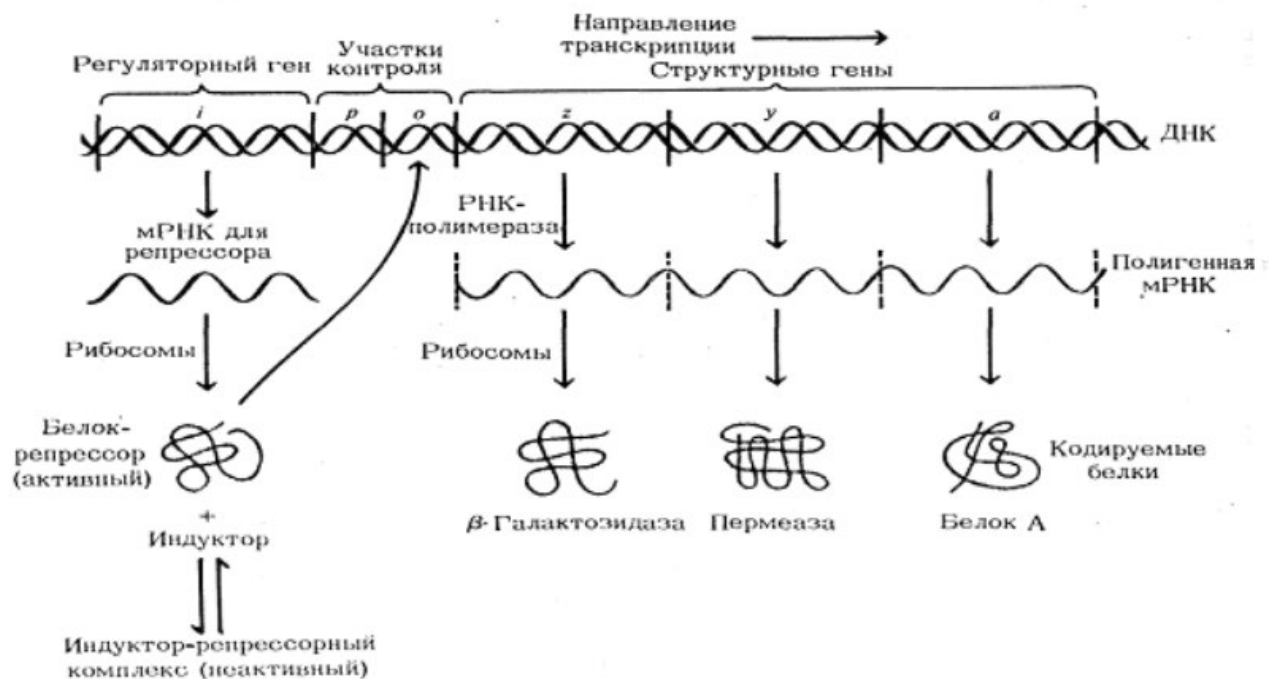


Рис. 1. Схематическое изображение lac-оперона. Три структурных lac-гена z, y и a расположены рядом. Перед ними находятся два регуляторных участка – p (промотор) и o (оператор).

Уменьшение содержания лактозы приводит к восстановлению способности репрессора соединяться с оператором, прекращению транскрипции генов и синтеза ферментов. Некоторые опероны, отвечающие за использование углеводов (катаболизм), содержат кроме оператора еще один регуляторный участок, составляющий часть промотора и предназначенный для связывания особого регуляторного белка. Например, в лактозном опероне имеется участок, препятствующий использованию лактозы в том случае, если в 32 питательной среде присутствует глюкоза. Подавление глюкозой синтеза белков лактозного оперона - это один из примеров катаболитной репрессии.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ ПРОВЕРКИ

1. Укажите правильные варианты ответа.

1.1. Свойство генетического кода считывать триплет за триплетом

- А) неперекрываемость
- Б) триплетность
- В) вырожденность
- Г) универсальность
- Д) специфичность

1.2. Информационный участок ДНК

- А) интрон
- Б) экзон
- В) спейсер

Г) гистон

Д) промотор

1.3. Участки ДНК, разделяющие гены, –

А) интроны

Б) спейсеры

В) экзоны

Г) транскриптоны

Д) транспозоны

1.4. Транскрипцию осуществляет фермент

А) ДНК-полимераза

Б) лигаза

В) РНК-полимераза

Г) рестриктаза

Д) праймаза

1.5. Свойства генетического КОДА

А) универсальность

Б) вырожденность

В) триплетность

Г) перекрываемость

Д) комплементарность

1.6. В транскрипции у эукариот участвуют ферменты

А) ДНК-полимераза

Б) ядерные РНК-полимеразы

В) РНК-полимеразы митохондрий

Г) РНК-полимеразы ЭПС

Д) РНК-полимеразы пластид

1.7. При процессинге мРНК эукариот

А) удаляются интроны

Б) удаляются экзоны

В) происходит сплайсинг экзонов

Г) на концах м-РНК образуются КЭП и поли-А

Д) происходит сплайсинг интронов

1.8. Биосинтез белка происходит в

А) лизосомах

Б) рибосомах

В) полисомах

Г) пероксисомах

Д) центросомах

1.9. Геном эукариот характеризуется

А) мультигенными семействами

Б) оперонной организацией генов

В) мультигенными комплексами

Г) избыточностью

Д) экзонно-интронной организацией генов

1.10. Установите правильную последовательность этапов биосинтеза белка

- А) процессинг
- Б) посттрансляция
- В) транскрипция
- Г) трансляция

2. Решите ситуационные задачи.

2.1. Цепь молекулы информационной РНК состоит из следующих нуклеотидов: ААГ-АЦУ-ГЦУ-ГГА-УГГ-ГУГ-ЦЦА-ЦЦГ. Определите количество кодонов и антикодонов, несущих информацию об аминокислотах. Определите изменения в участке молекулы полипептида, если под действием вируса 1-й нуклеотид иРНК поменялся с последним.

2.2. Химический анализ показал, что фрагмент кодирующей цепи молекулы ДНК (гена) бактериофага имеет такую структуру: ТТТТТТАГГАТЦА. Укажите состав противоположной цепи ДНК, состав и-РНК.

2.3. В кодирующей цепи гена содержится 600 нуклеотидов. Сколько аминокислот содержится в молекуле белка, информация о которой закодирована в этом гене, если в конце гена имеются два стоп - триплета?

ЛИТЕРАТУРА ДЛЯ ПОДГОТОВКИ

1. Биология : учебник для студентов вузов / МЗ РФ, ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова; под ред. Н. В. Чебышева. - Москва : МИА, 2016. - 635 с.ил. - ISBN 978-5-9986-0229-0.
2. Биология : учебник : в 2 т.. Т. 1 / под ред. В. Н. Ярыгина. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 725 с.ил. - ISBN 978-5-9704-4568-6.
3. Биология : учебник : в 2 т.. Т. 2 / под ред. В. Н. Ярыгина. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 553 с.ил. - ISBN 978-5-9704-4569-3.
4. Биология : учебник : в 2 т.. Т. 2 / В. Н. Ярыгин, В. В. Глинкина, И. Н. Волков [и др.] ; под ред. В. Н. Ярыгина. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 553 с. : ил. - ISBN 978-5-9704-3565-6.
5. Биология : учебник : в 2 т.. Т. 1 / В. Н. Ярыгин, В. В. Глинкина, И. Н. Волков [и др.] ; под ред. В. Н. Ярыгина. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 725 с. : ил. - ISBN 978-5-9704-3564-9.
6. Биология : учебник : в 2 томах: Т. 2 / под редакцией В. Н. Ярыгина. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 553 с. : ил. - ISBN 978-5-9704-5308-7.
7. Биология : учебник : в 2 томах: Т. 1 / под редакцией В. Н. Ярыгина. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 725 с. : ил. - ISBN 978-5-9704-5307-0.
8. Практикум по биологии: учебно-методическое пособие / Ю.В. Мякишева, Р.А. Щепеткова, Д.С. Громова, А.Ф. Павлов, И.С. Павлов, Ю.А. Халитова ; ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. - Самара: ИД «Би Групп», 2023. - 100 с.
9. Биология. Т. 1.: учебник: в 2 т. / под ред. В. Н. Ярыгина. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 736 с. - ISBN 978-5-9704-7494-5. - Текст: электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970474945.html>
10. Биология. Т. 2. : учебник : в 2 т. / под ред. В. Н. Ярыгина. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 560 с. - ISBN 978-5-9704-7495-2. - Текст : электронный // ЭБС

"Консультант студента" : [сайт]. - URL :
<https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970474952.html>