

Цикл III

Генотип и фенотип

- Регуляция, передача сигнала
(рак)
- Геном, плазмиды, вирусы
(ВИЧ)
- Генетическая инженерия

Лекция 9

Геномы

Гены

Динамика генома

Геном - совокупность всей ДНК клетки

ООН, 3 декабря 1997 г.

Всеобщая декларация о геноме человека и правах человека.

А. Человеческое достоинство и геном человека.

Статья 1. Геном человека лежит в основе
изначальной общности всех представителей
человеческого рода, а также признания их
неотъемлемого достоинства и разнообразия.

Геном человека знаменует собой достояние
человечества.

Геном - совокупность всей ДНК клетки

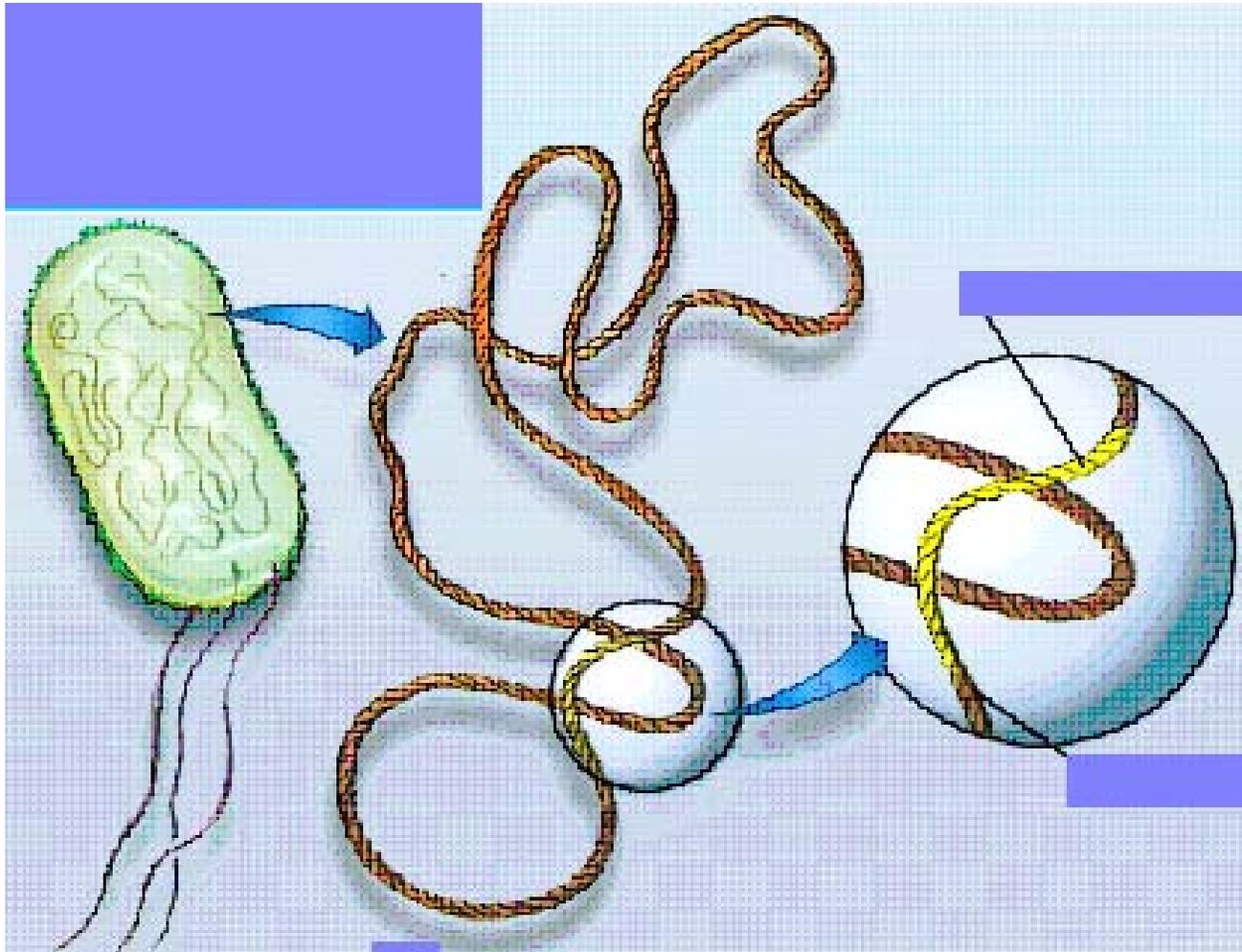
Статика:

1. Прокариоты (нуклеоид)
эукариоты (хромосомы)
2. Митохондрии и хлоропласты -
«прокариоты - дегенераты»

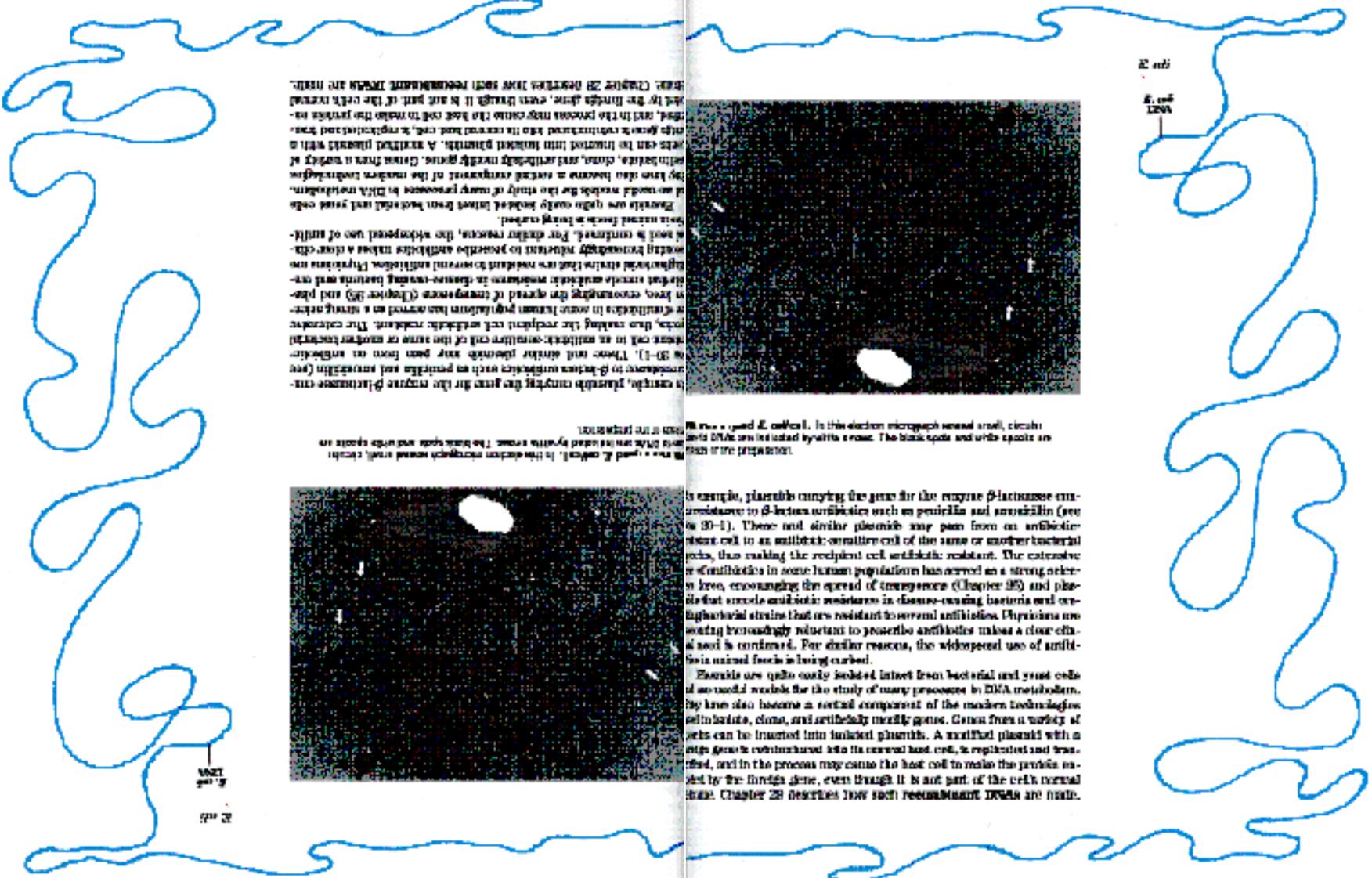
Динамика:

3. *Плазмиды - «генетические аксессуары»*
4. *Вирусы - «взбесившиеся гены»*

«Хромосома» прокариот - одна кольцевая ДНК



«Хромосома» *E. coli*



Chapter 28 describes how such recombinant DNAs are made. In the process, even though it is not part of the cell's normal DNA, and in the process may cause the host cell to make the protein encoded by the foreign gene, even though it is not part of the cell's normal DNA, and in the process may cause the host cell to make the protein encoded by the foreign gene, even though it is not part of the cell's normal DNA.

Figure 28-1. In this electron micrograph several small, circular DNA molecules are stained by uranyl acetate. The black spots and white spots are parts of the molecules.

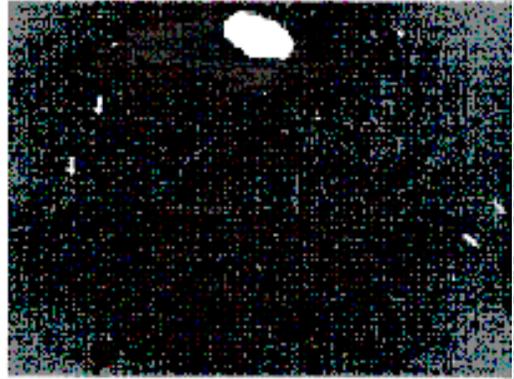


Figure 28-1. In this electron micrograph several small, circular DNA molecules are stained by uranyl acetate. The black spots and white spots are parts of the molecules.

For example, plasmids carrying the genes for the enzyme β -lactamase confer resistance to β -lactam antibiotics such as penicillin and ampicillin (see Box 28-1). These and similar plasmids may pass from one antibiotic-resistant cell to an antibiotic-sensitive cell of the same or another bacterial species, thus making the recipient cell antibiotic resistant. The extensive use of antibiotics in some human populations has served as a strong selection force, encouraging the spread of transposons (Chapter 26) and plasmids that encode antibiotic resistance in disease-causing bacteria and other bacterial strains that are resistant to several antibiotics. Physicians are becoming increasingly reluctant to prescribe antibiotics unless a clear clinical need is confirmed. For similar reasons, the widespread use of antibiotics in animal feeds is being curbed.

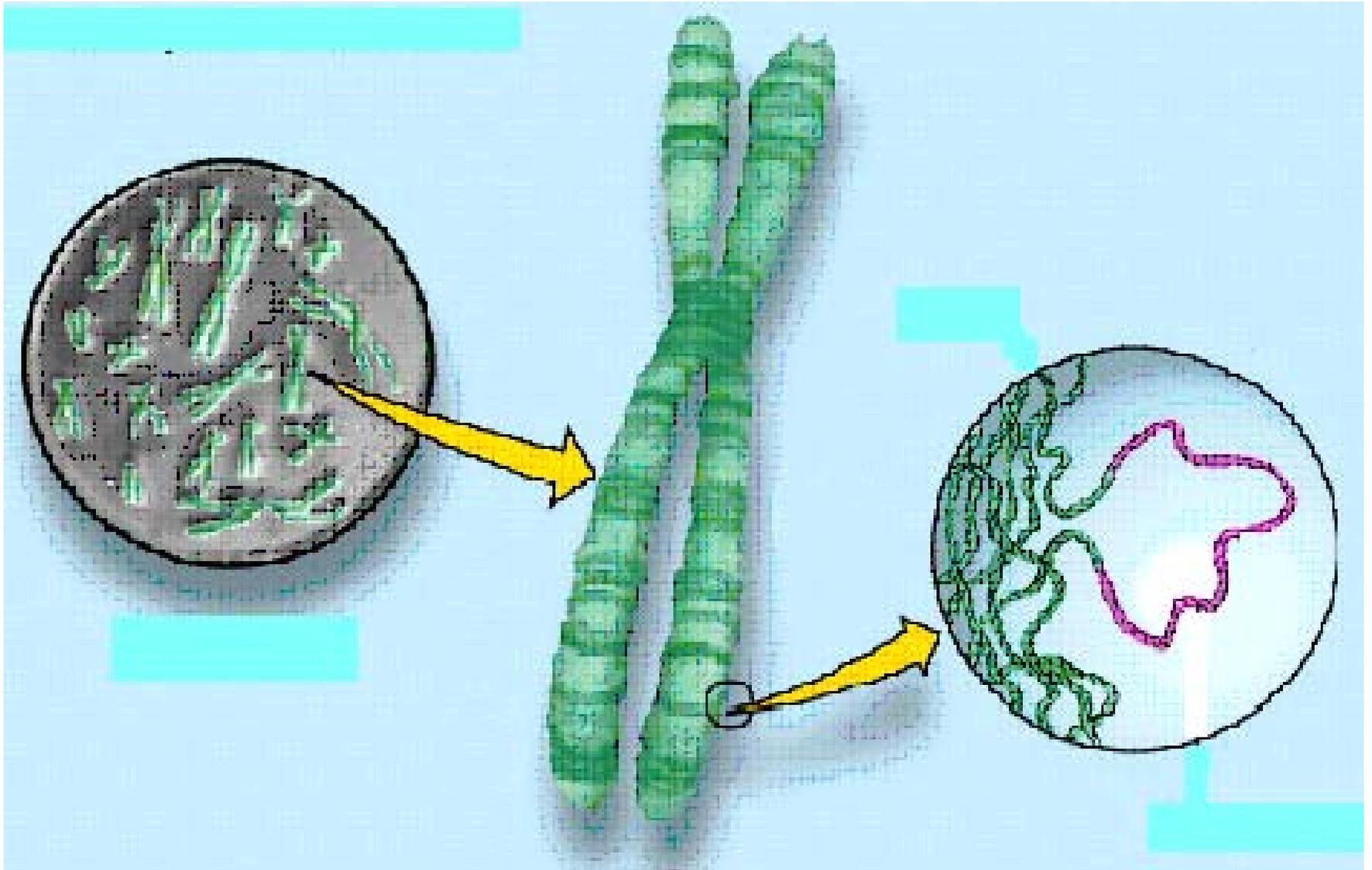
Plasmids are quite easily isolated, intact from bacterial and yeast cells of nonmodel models for the study of many processes in DNA metabolism. They have also become a natural component of the modern molecular biology laboratory, cloning, and antibody library genes. Genes from a variety of species can be inserted into isolated plasmids. A modified plasmid with a single gene's contribution into its circular host cell, is replicated and transferred, and in the process may cause the host cell to make the protein encoded by the foreign gene, even though it is not part of the cell's normal DNA. Chapter 28 describes how such recombinant DNAs are made.

Figure 28-2. *E. coli* DNA molecule.

Figure 28-2. *E. coli* DNA molecule.

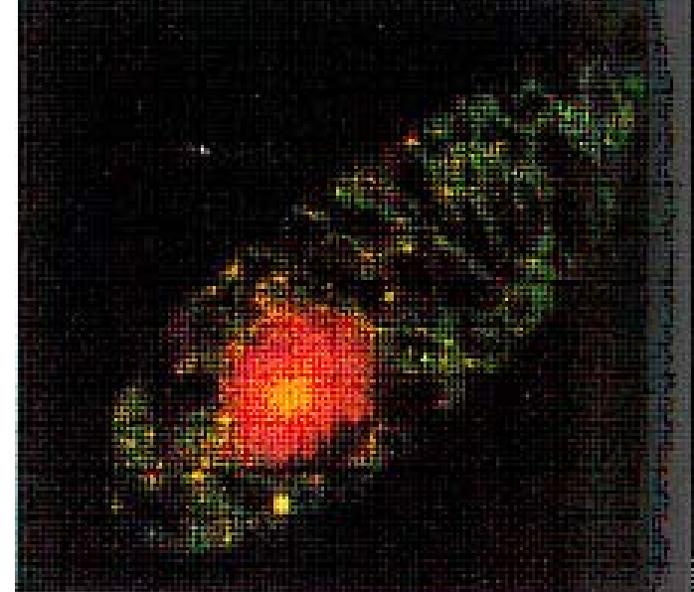


Хромосомы эукариот

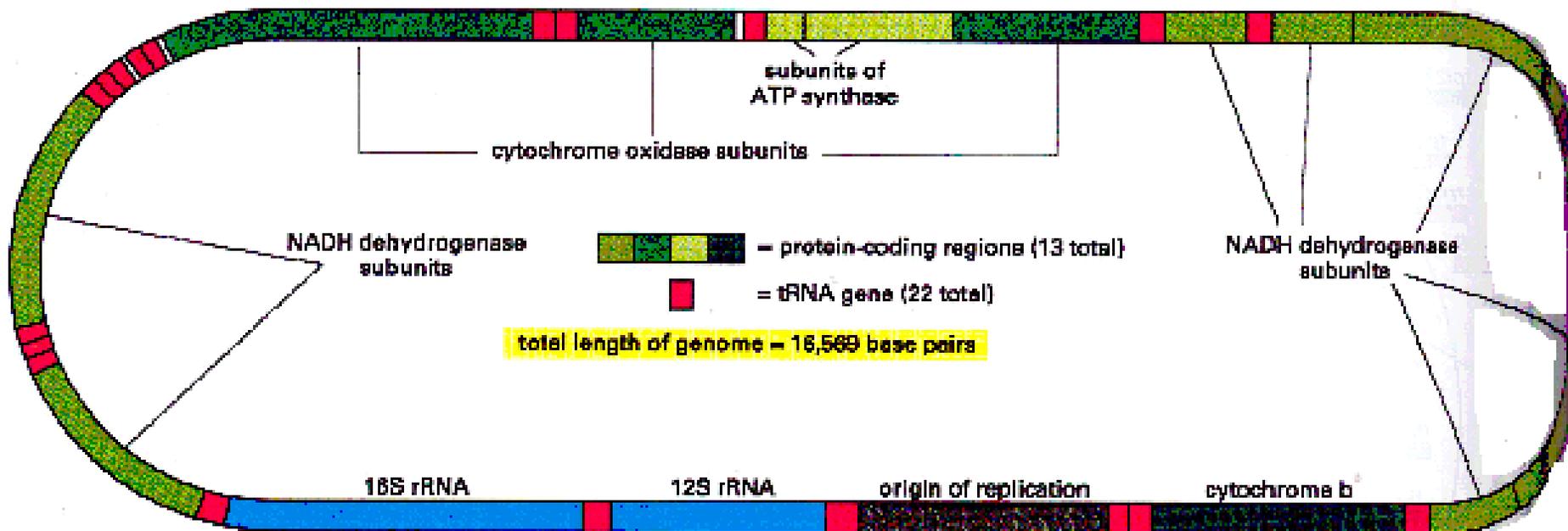


«Хромосома» МИТОХОНДРИЙ

2- 50 копий/клетку



25 μ m



Размеры геномов

Плазмиды - $10^3 - 10^4$

Вирусы - $10^3 - 10^4$

Митохондрии и

Хлоропласты - $10^4 - 10^5$

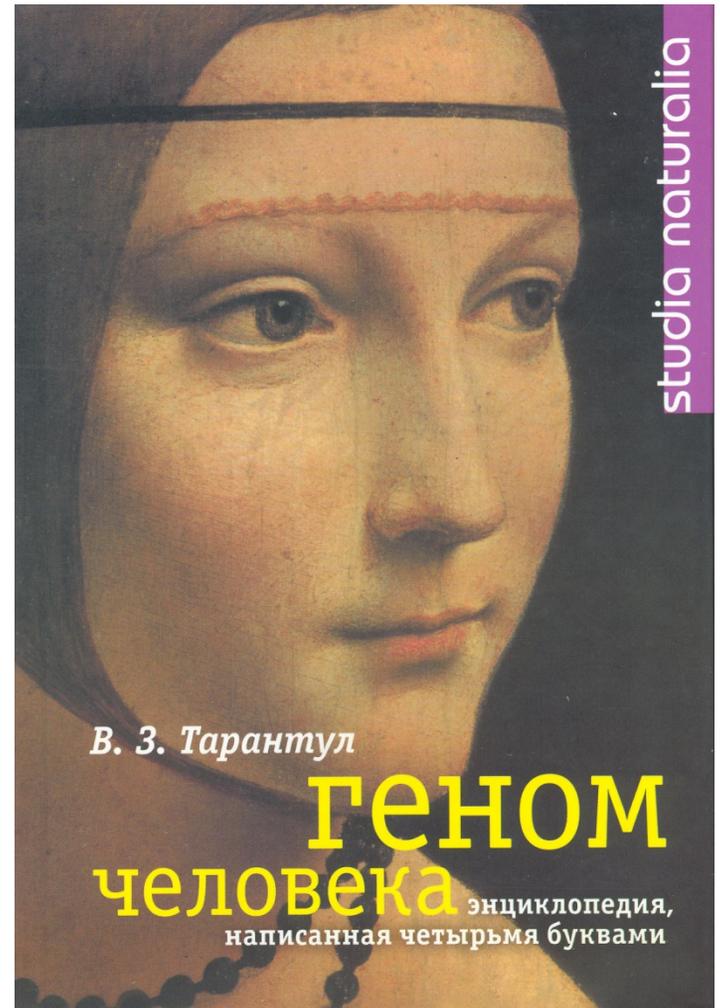
Прокариоты - $10^5 - 10^6$

ЭУКАРИОТЫ

Дрожжи - 10^7

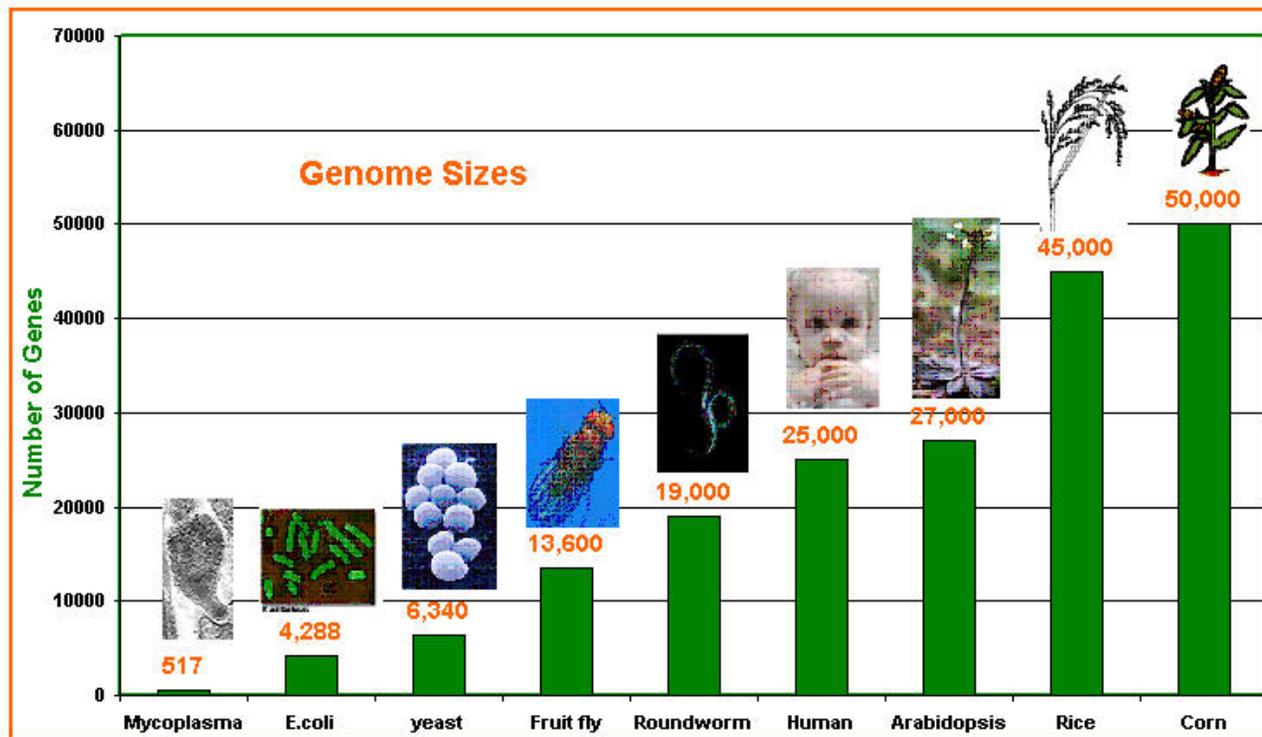
Животные - $10^8 - 10^9$

Растения - $10^9 - 10^{11}$



2 500 знаков/стр, 400 стр/книгу
 10^6 знаков/книгу

Определена первичная структура МНОГИХ ГЕНОМОВ



Вирусы: сотни примеров

Патогенные бактерии: холера, туберкулез, сифилис, язва

Модельные эукариоты и др.

Животные: нематода, дрозософила, мышь. Человек.

Растения: арабидопсис, рис, кукуруза

Ген как основная единица генетической информации

Ген - участок ДНК, содержащий информацию для образования функционального биологического продукта

Имеет структурную и регуляторную части

ПРИМЕРНАЯ ЕМКОСТЬ ГЕНОМОВ

(с точностью до порядка)

Средний ген - 1 000 н

ПРОКАРИОТЫ

геном - 1 000 000 н, 1 000 генов

ЭУКАРИОТЫ

геном - 1 000 000 000 н, должно быть

1 000 000 генов

на самом деле

100 000 генов

Что кодируют остальные 90% ДНК эукариот?

Ген эукариот

Ген «в кусках»

Сплайсинг = удаление интронов +
лигирование экзонов

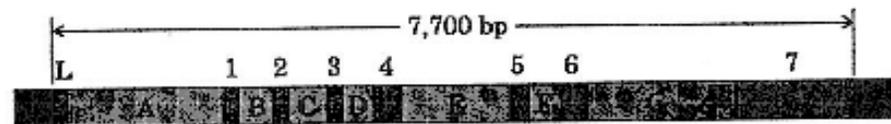
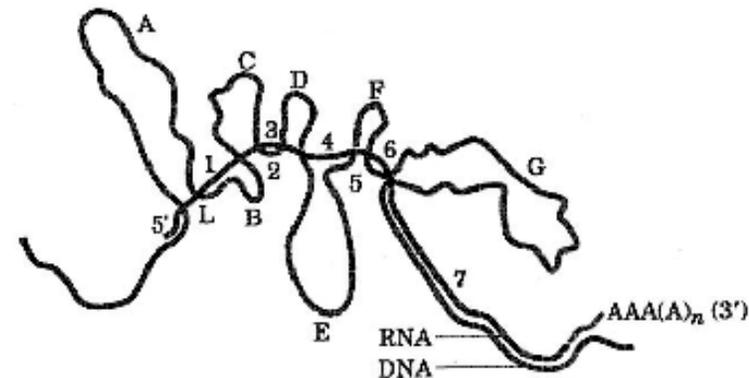
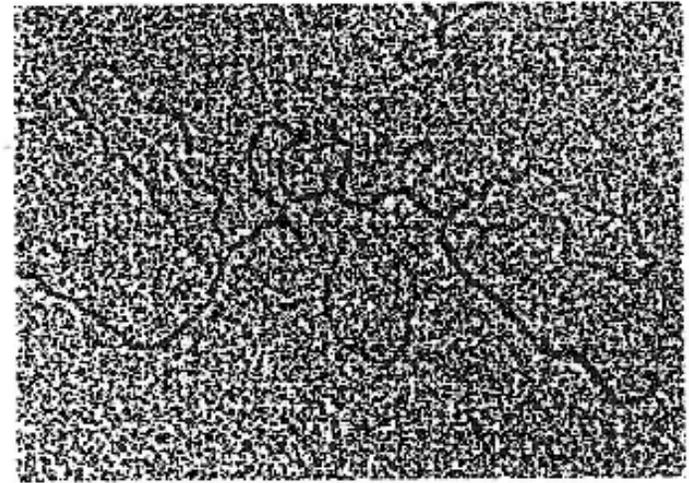
Пере-этерификация

Экзон мРНК - домен белка

«Конструктор для РНК»

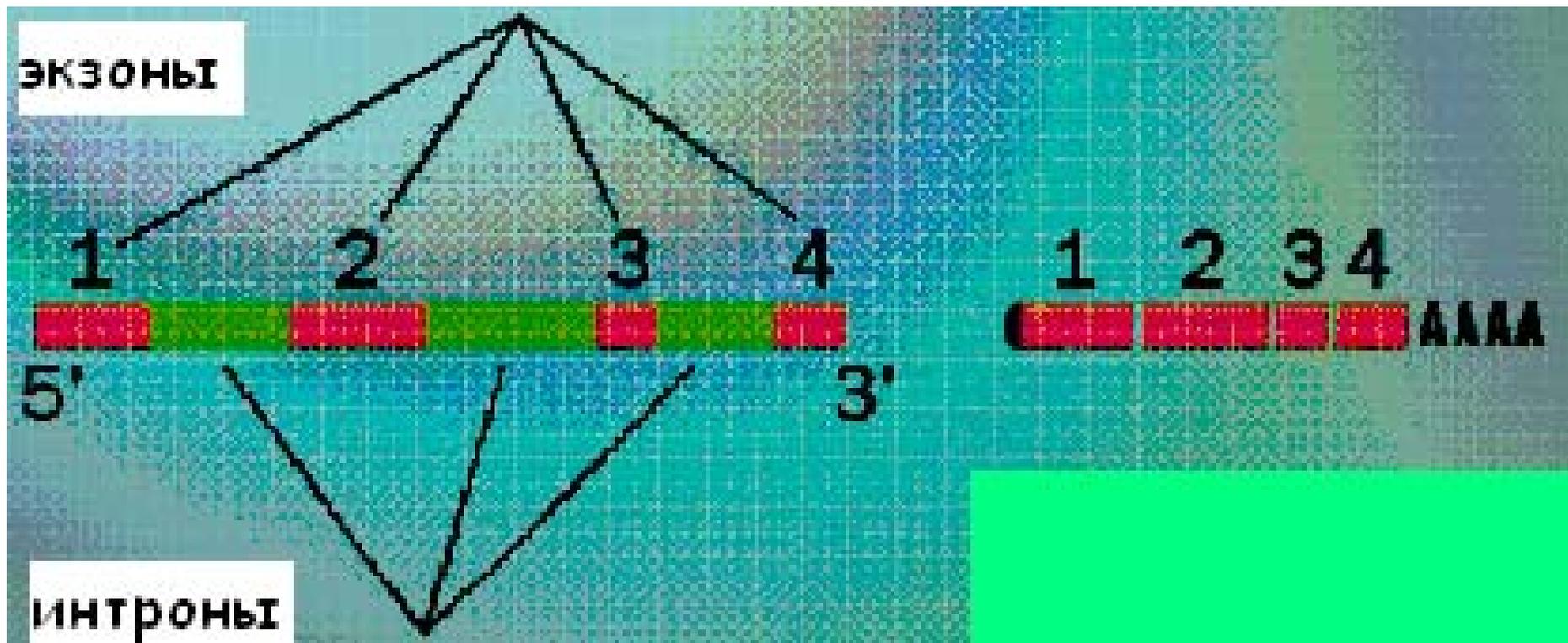
У эукариот
ГЕН
В
«кусках»

Структура
ДНК и мРНК
не
совпадают

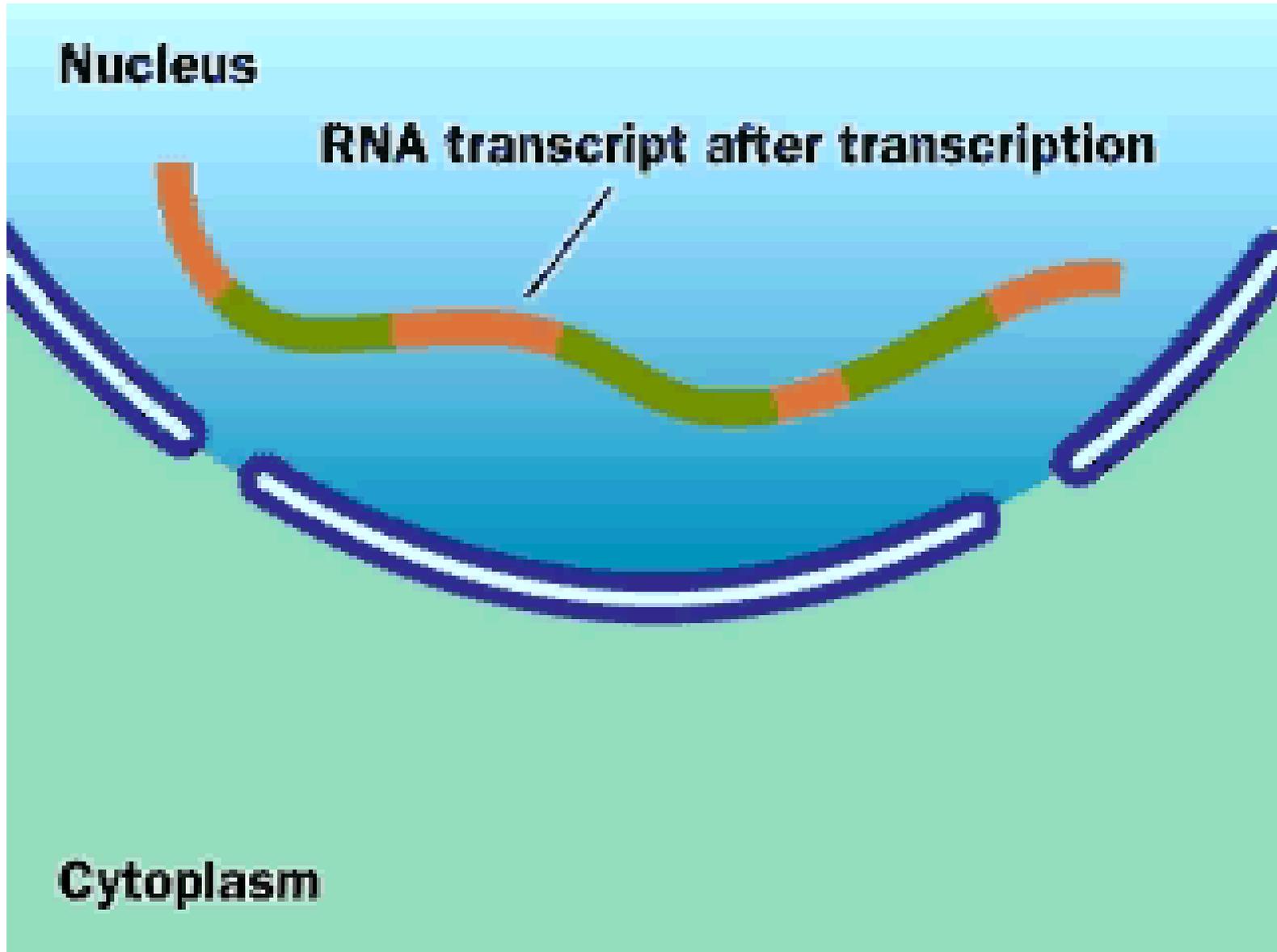


Сплайсинг мРНК

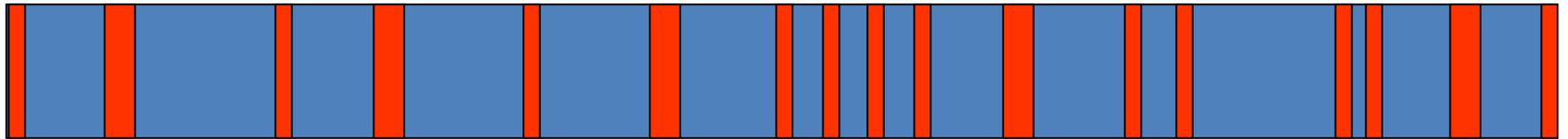
Экзоны и интроны



Сплайсинг мРНК



Экзон - интронная структура гена эукариот (копальбумин)

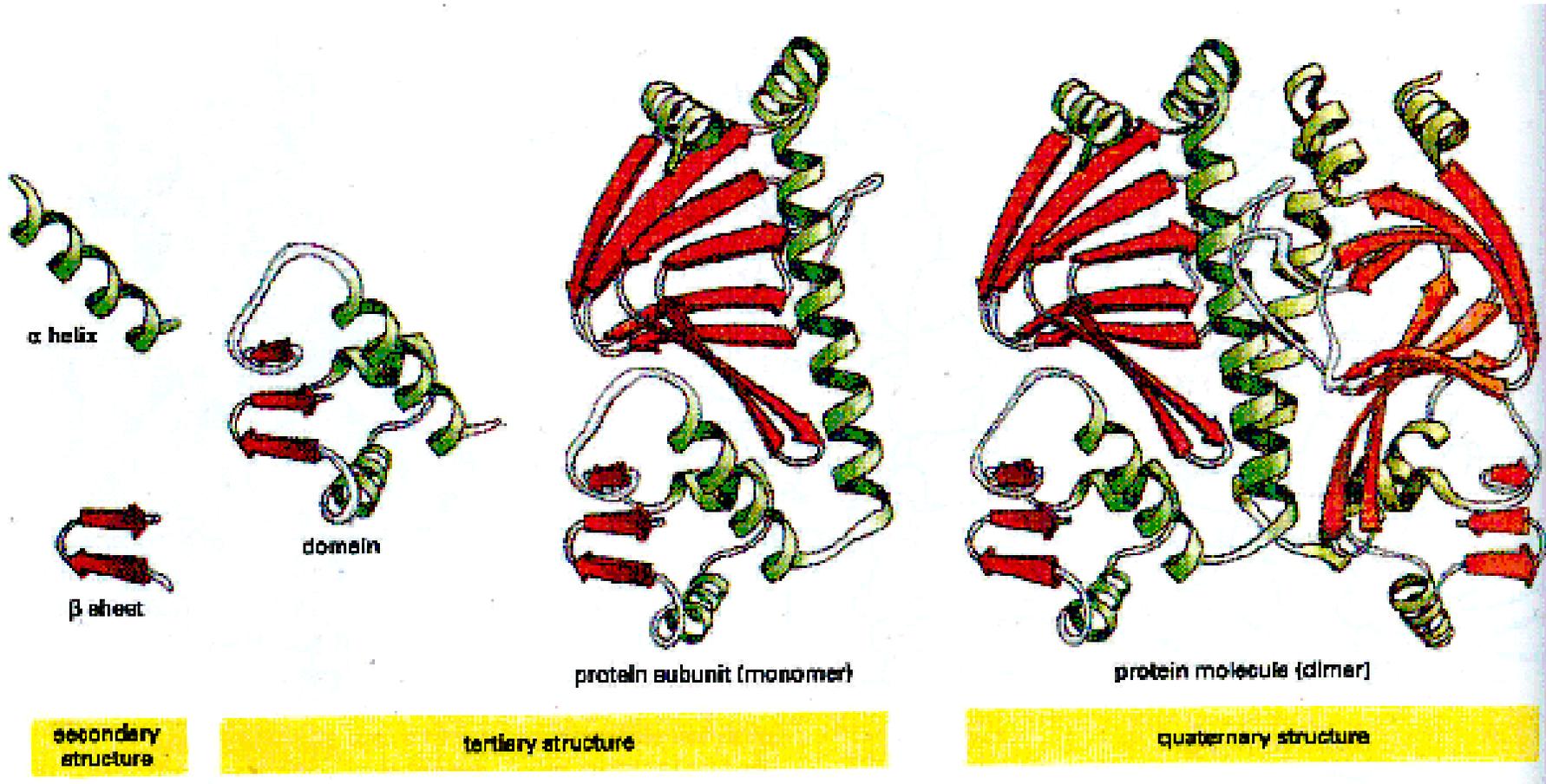


интроны (7500 н)

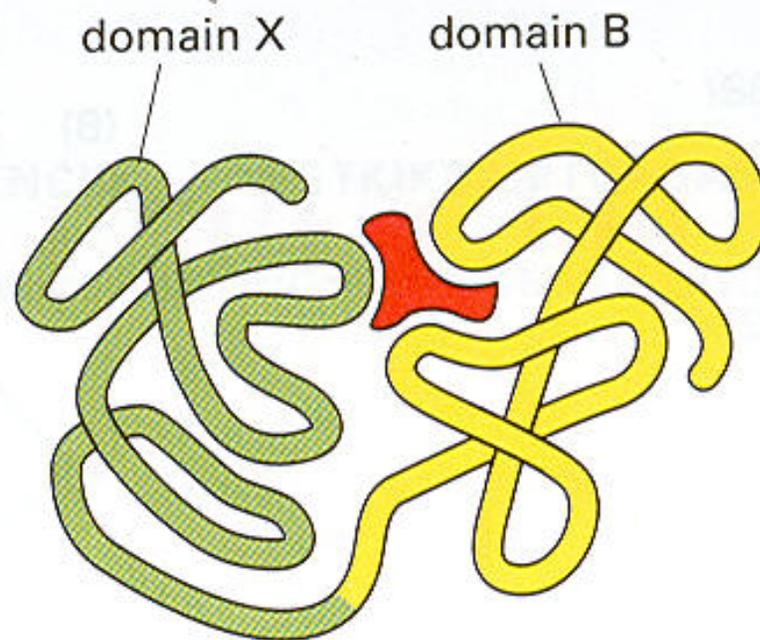
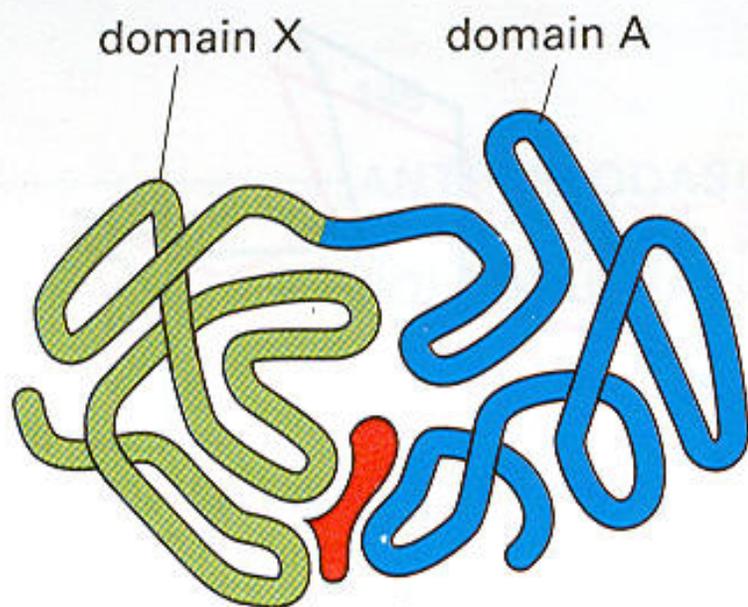


17 экзонов (2500 н)

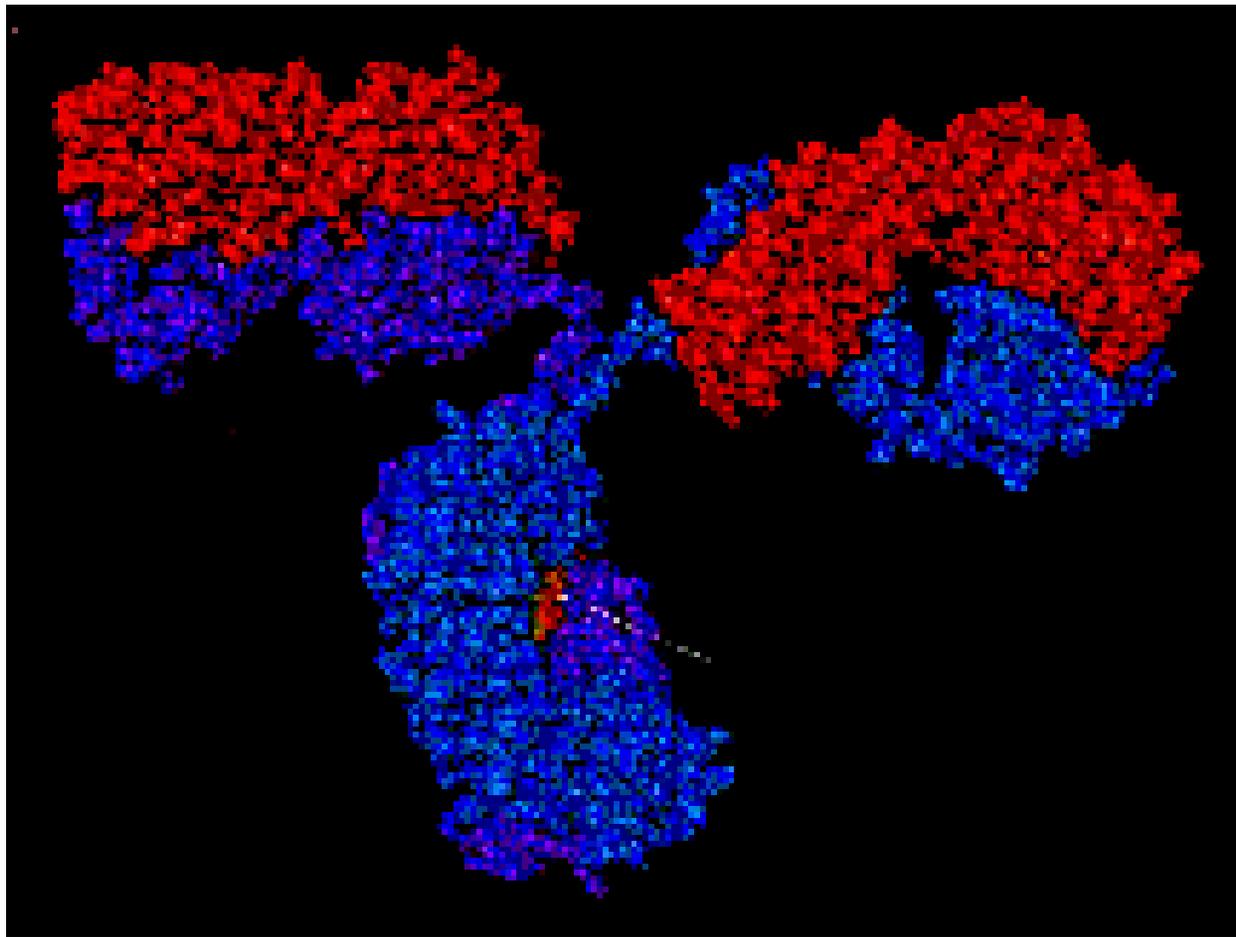
Лекция 3. Уровни структурной организации белков



Лекция 3. Природа создает новые белки комбинированием готовых доменов



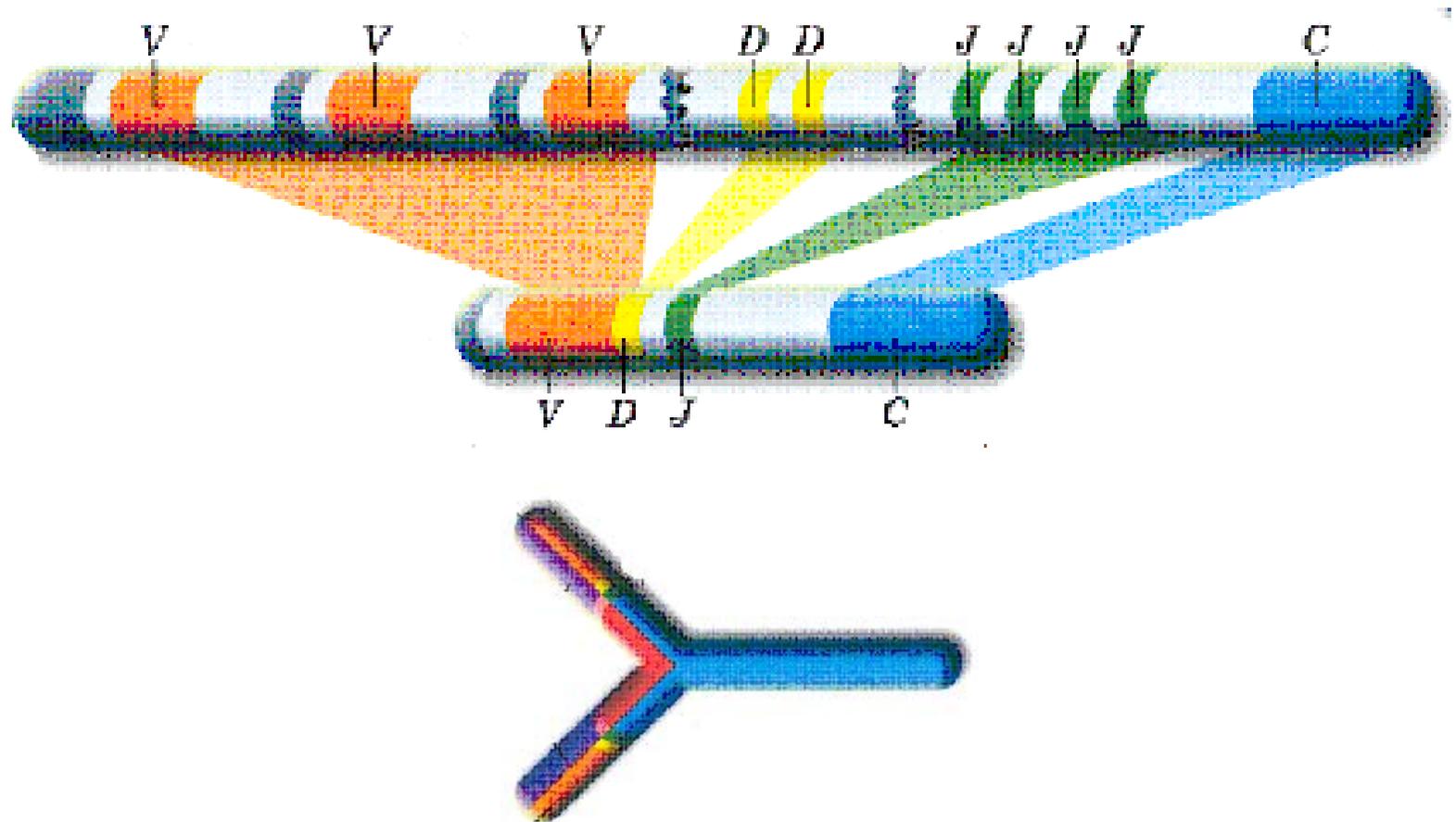
антитело
иммуноглобулин



Домен

фрагмент белка, четко
определяемый структурно или
функционально

ЭКЗОНЫ мРНК И ДОМЕНЫ ИММУНОГЛОБУЛИНА



Динамика генома

РЕКОМБИНАЦИЯ

Провирусы

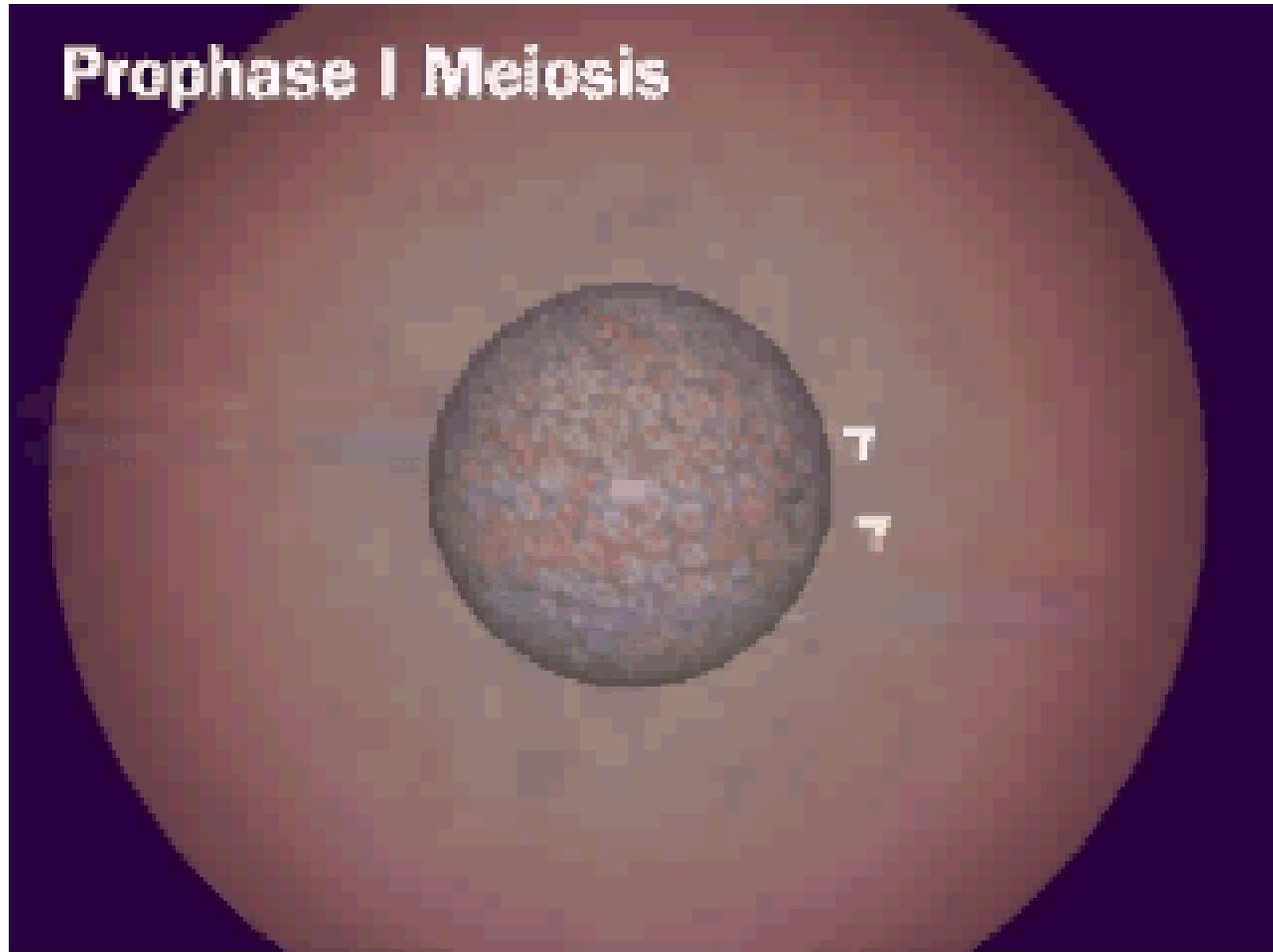
«Конструктор для ДНК»

ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Иммуноглобулины

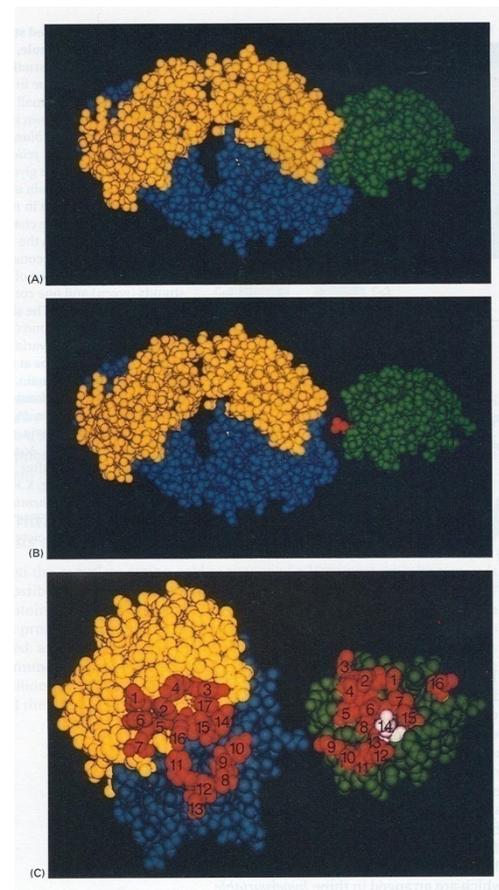
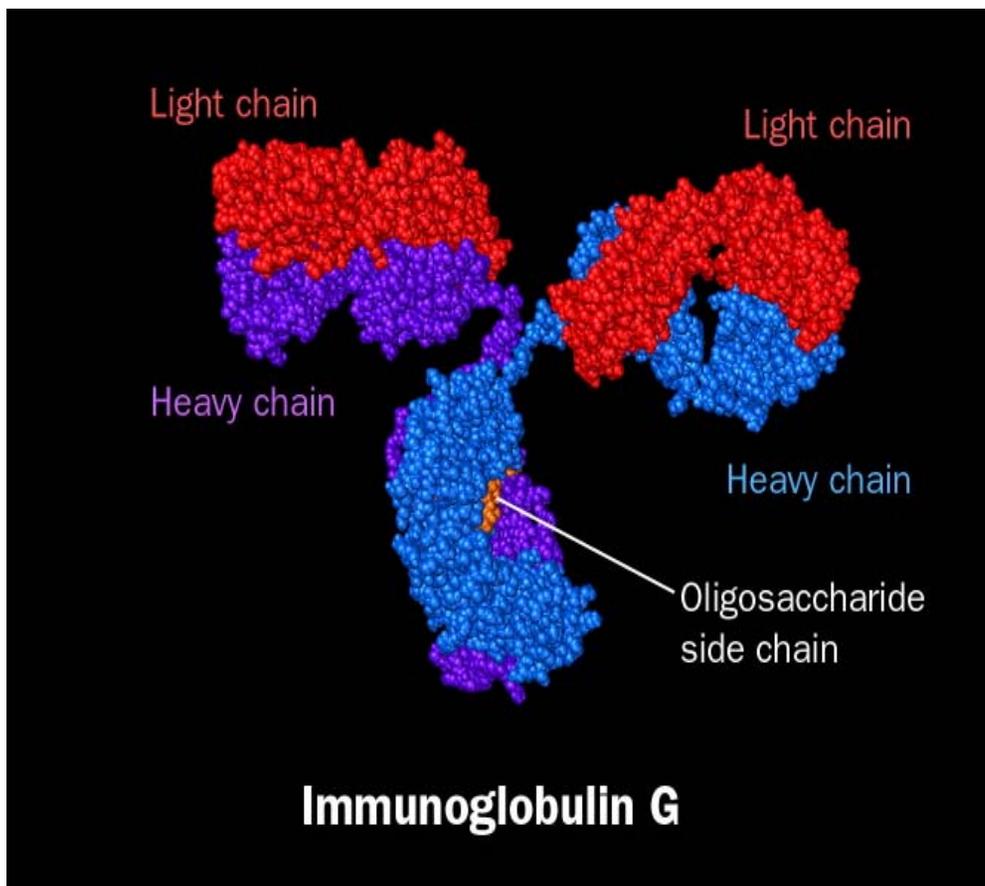
«Конструктор для ДНК и РНК»

Рекомбинация ДНК



Структура антитела и его комплекса с антигеном

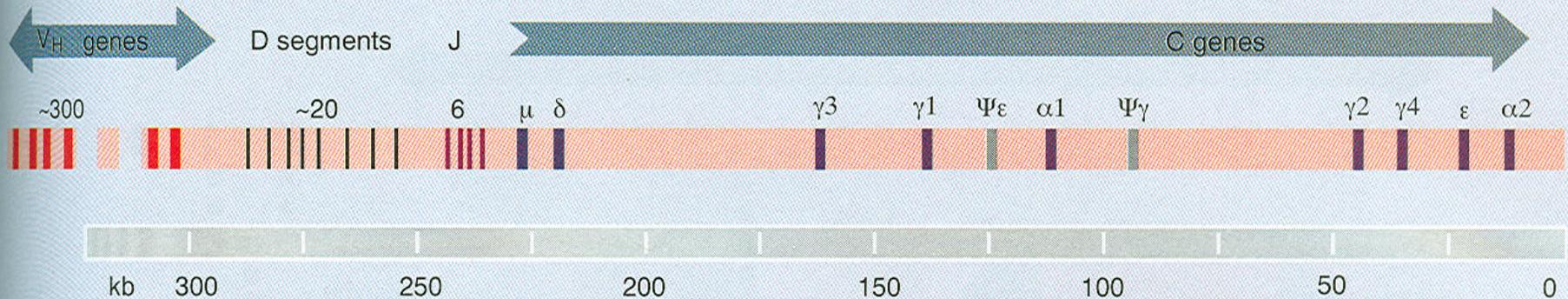
Д
О
М
Е
Н
Ы



Природный узнающий элемент. $\Delta G = 57,1$ кДж/моль

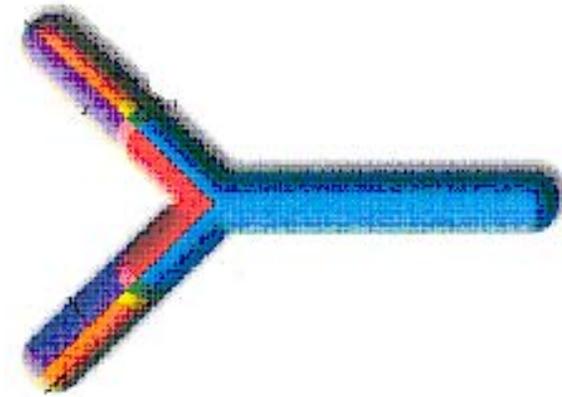
Схема гена одной из цепей

Figure 33.10 A single gene cluster in man contains all the information for heavy-chain gene assembly.

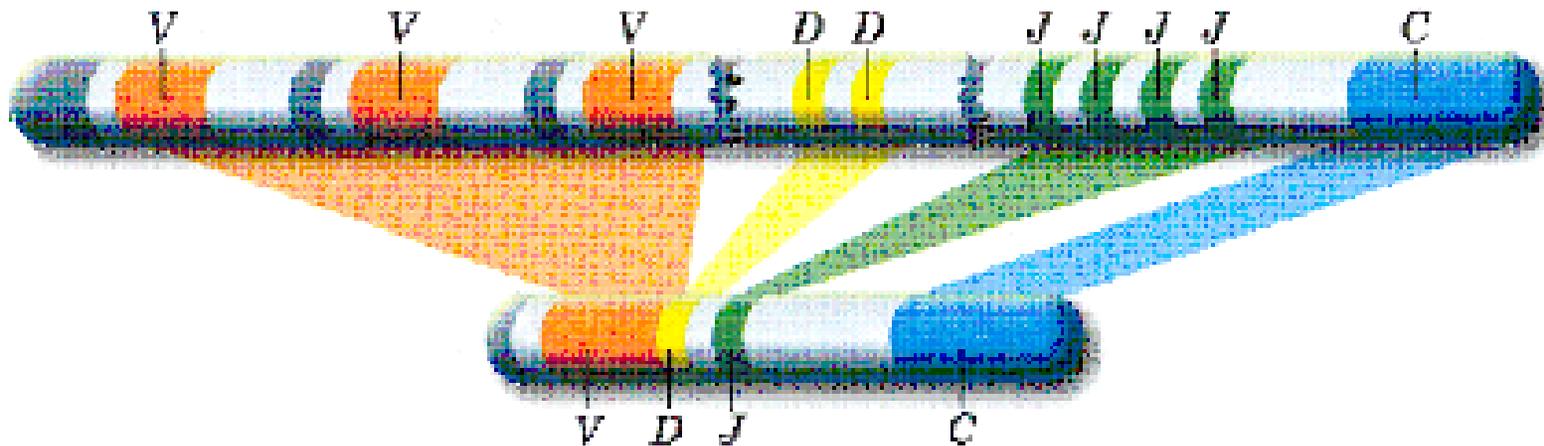


V - variable (~ 50), D - diversity (10-30),
 J - joining (6), C - constant (9)

Разнообразие иммуноглобулинов и



комбинаторика экзонов
мРНК

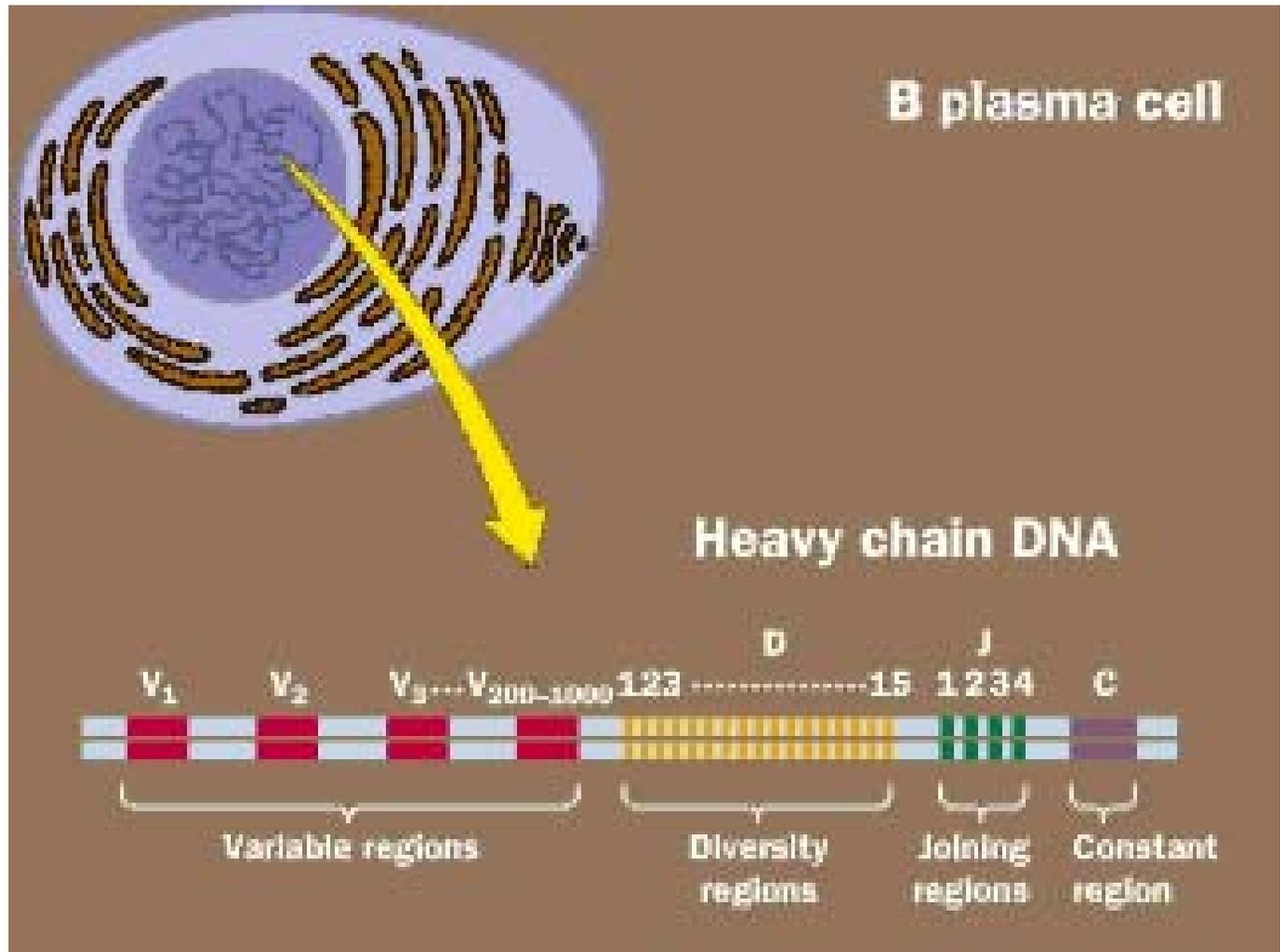


Из 200 сегментов гена - 3 миллиона антител

Биосинтез антител

ДНК
рекомбинация
объединение
VD

РНК
сплайсинг
объединение
(VD)J



1 ген = 1 000 000 вариантов антител

Динамика генома

Статика:

- *Прокариоты (нуклеоид)
эукариоты (хромосомы)*
- *Митохондрии и хлоропласты -
«прокариоты - дегенераты»*

Динамика:

3. Плазмиды - «генетические
аксессуары»

4. Вирусы - «взбесившиеся гены»

Плазмиды - «генетические аксессуары»

1. Автономная репликация

2. Трансформация

3. Гены устойчивости к
антибиотикам

Электронная микроскопия хромосомы и плазмид *E. coli*

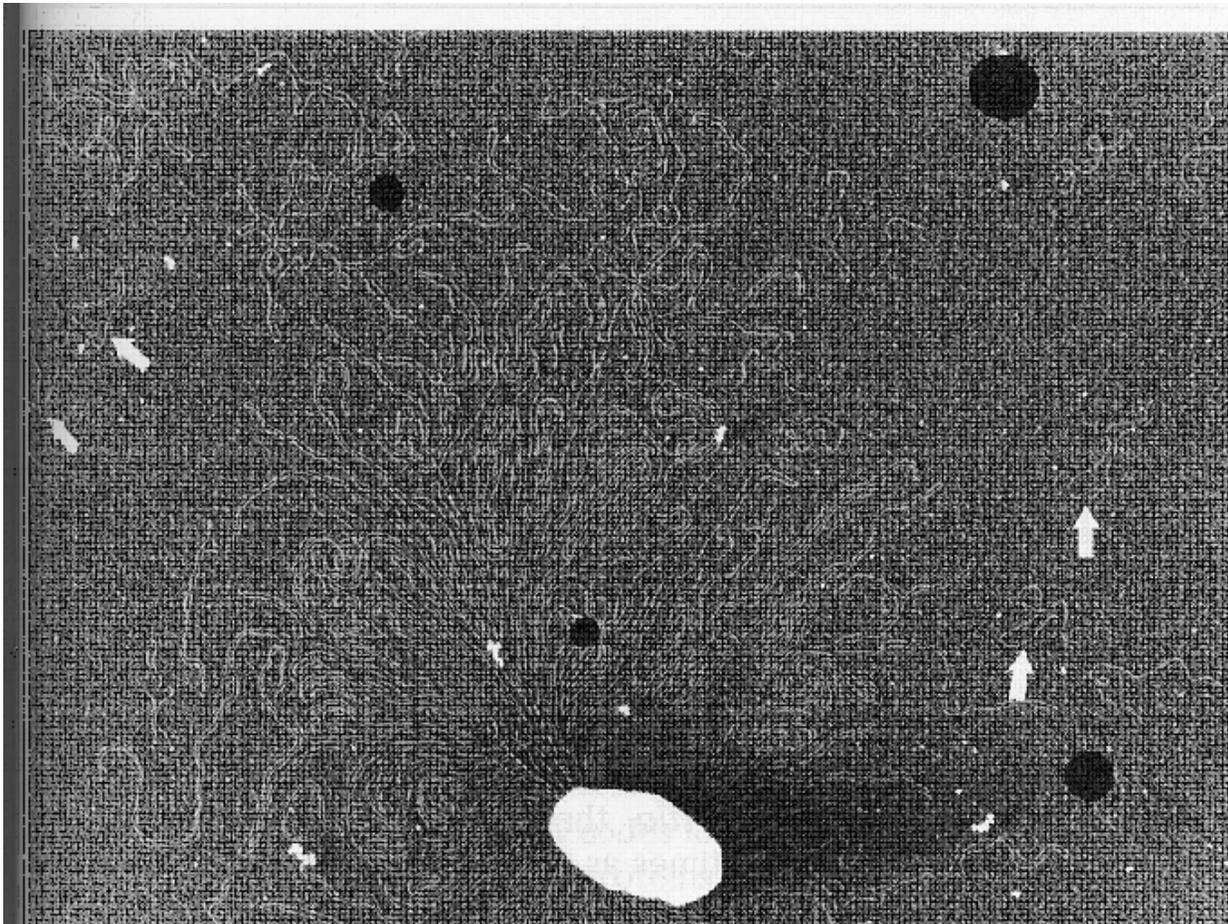
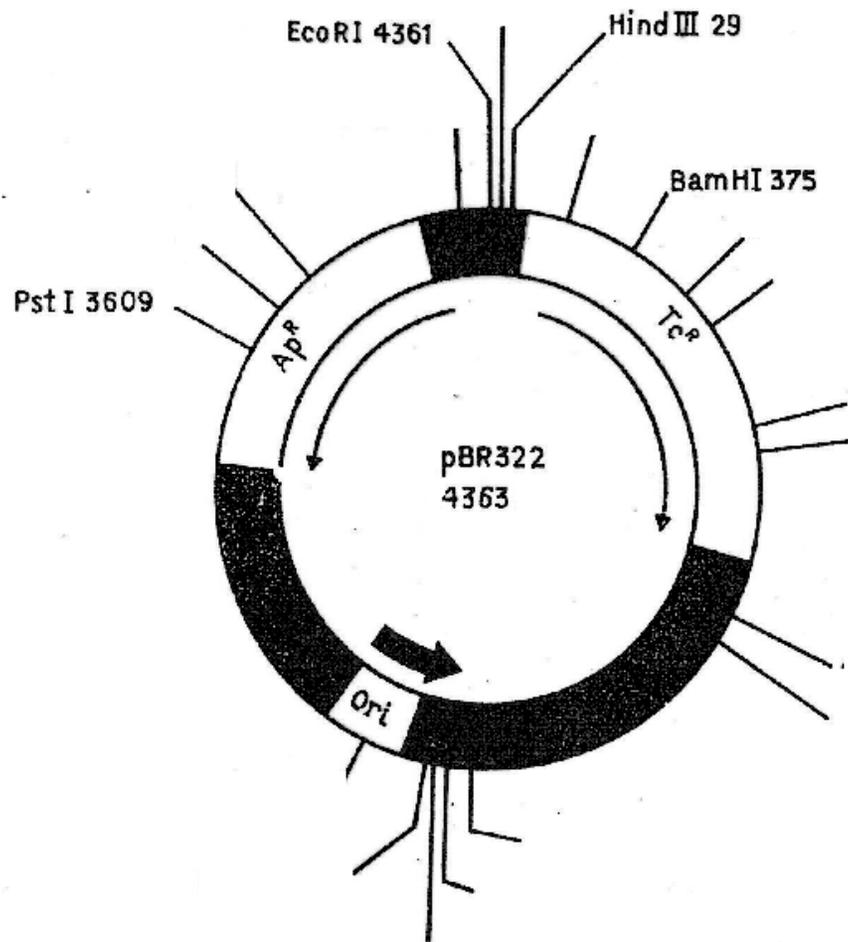


figure 24-6

DNA from a lysed *E. coli* cell. In this electron micrograph several small, circular plasmid DNAs are indicated by white arrows.

Плазмида рВВ 322



Вирусы

Вирусы - «взбесившиеся гены»

Вирус не является живой субстанцией!

ВИРУСЫ ПРОКАРИОТ

Бактериофаг λ - 2 варианта инфекции:
лизис (разрушение клетки) или
интеграция (встраивание в геном)

ВИРУСЫ ЭУКАРИОТЫ

2 варианта вирусного генома - ДНК или РНК

Ретровирусы. Обратная транскрипция.

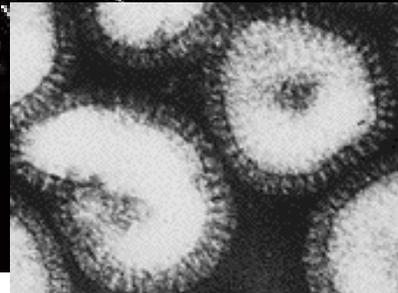
Интеграция.

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)

Influenza: a modern plague: with 6.4 billion people on the planet and rapid air travel, influenza may cause the “big cull” (P. Doherty)



<http://www.rit.edu/~andpph/photofile-c/sneeze-k-17.jpg>

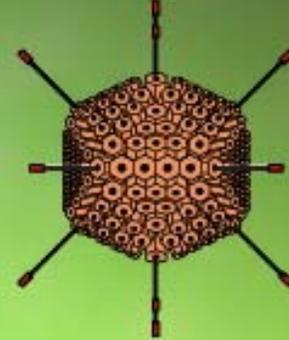


Вирусы

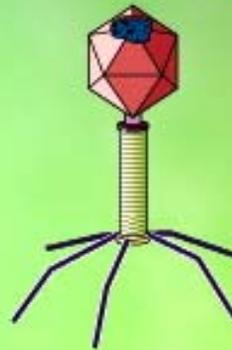
Retrovirus



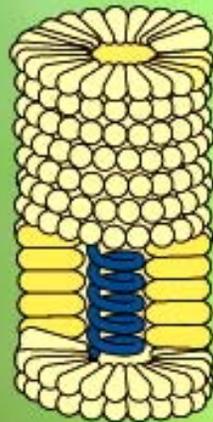
Adenovirus



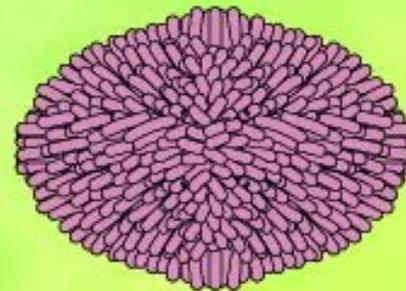
Bacteriophage



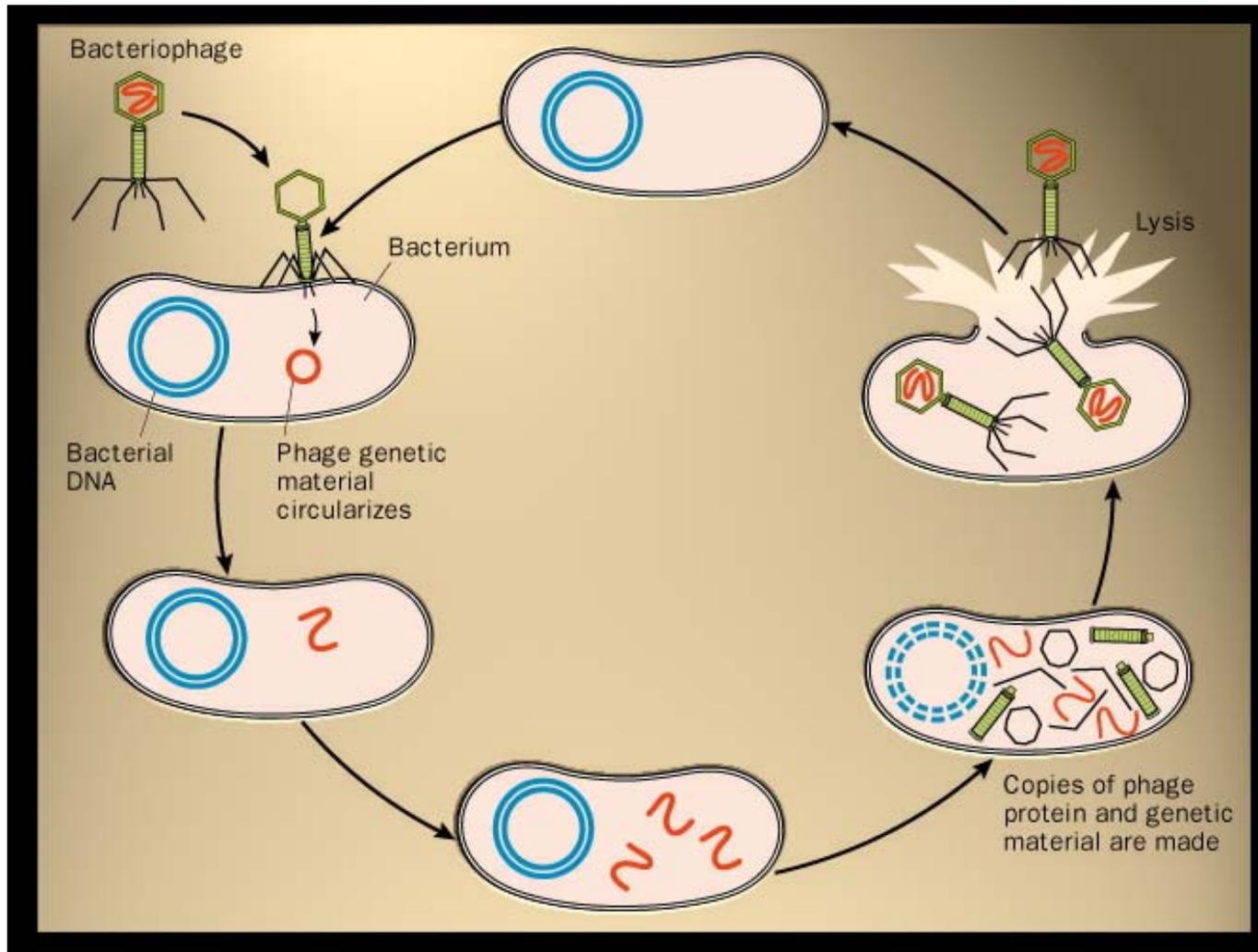
Tobacco mosaic virus



Pox virus

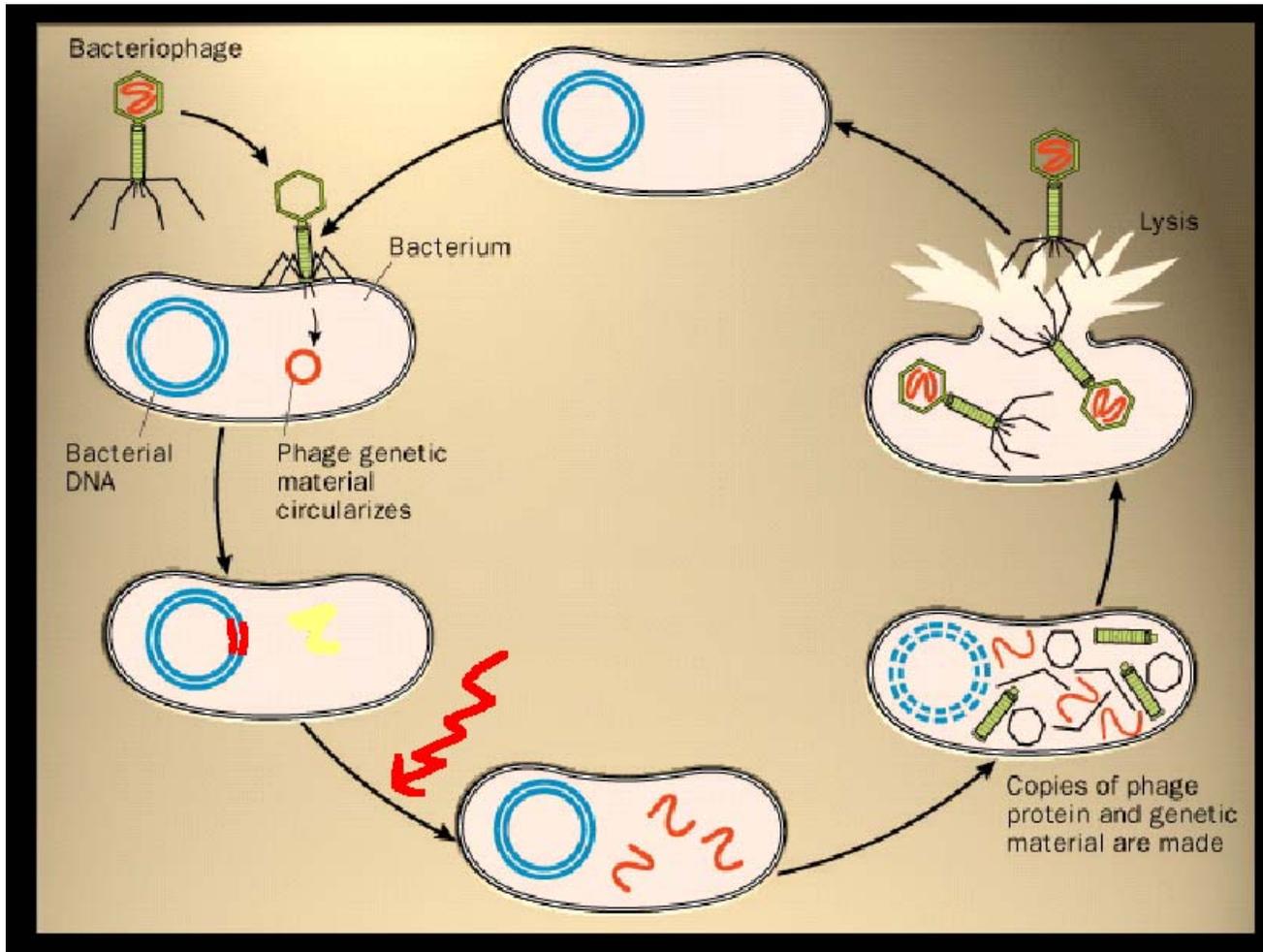


Инфекция и лизис



Вирус многократно копируется и разрушает клетку

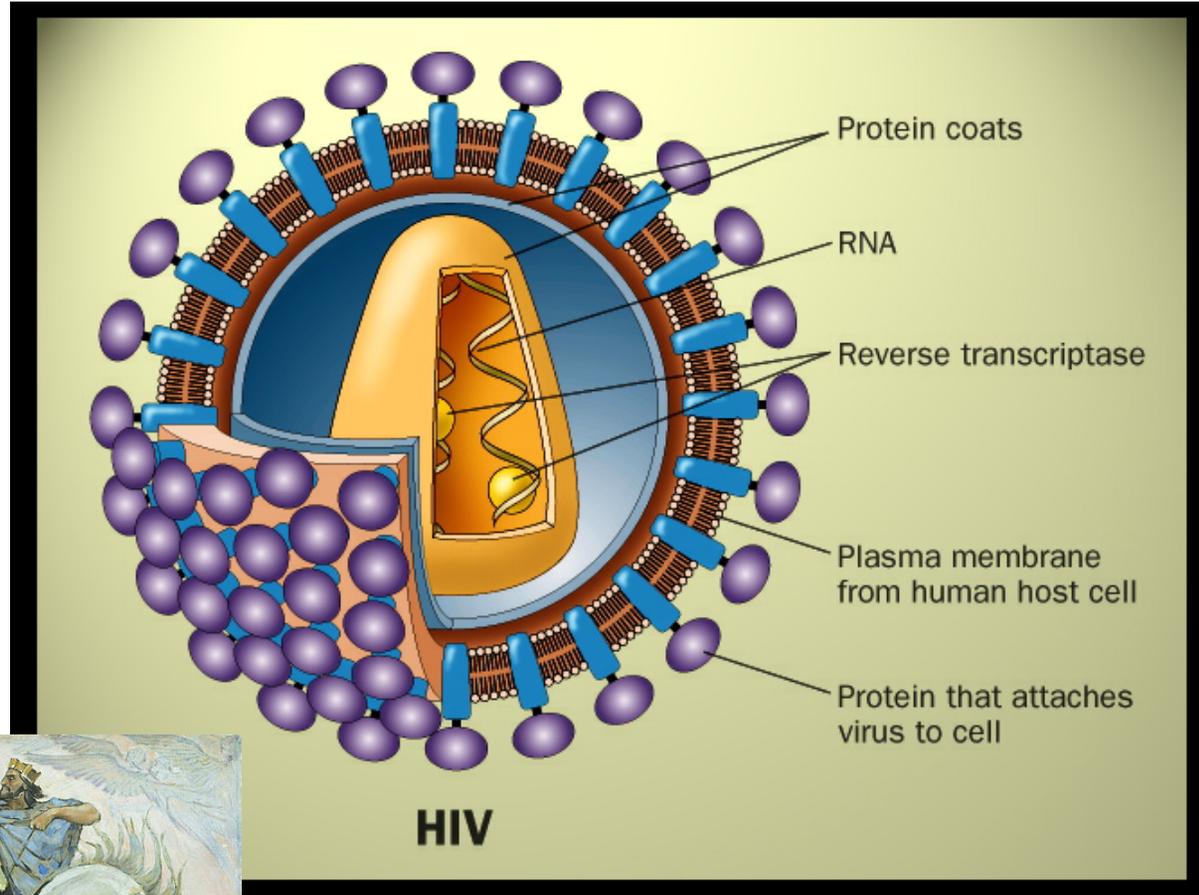
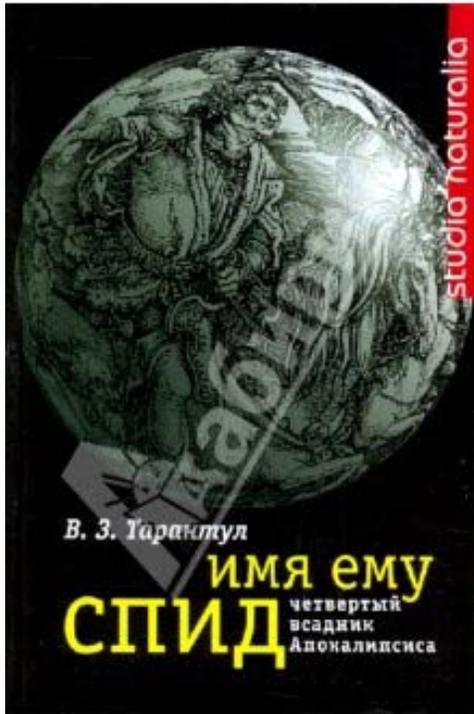
Лизогения - встраивание генома вируса в геном клетки - хозяйина



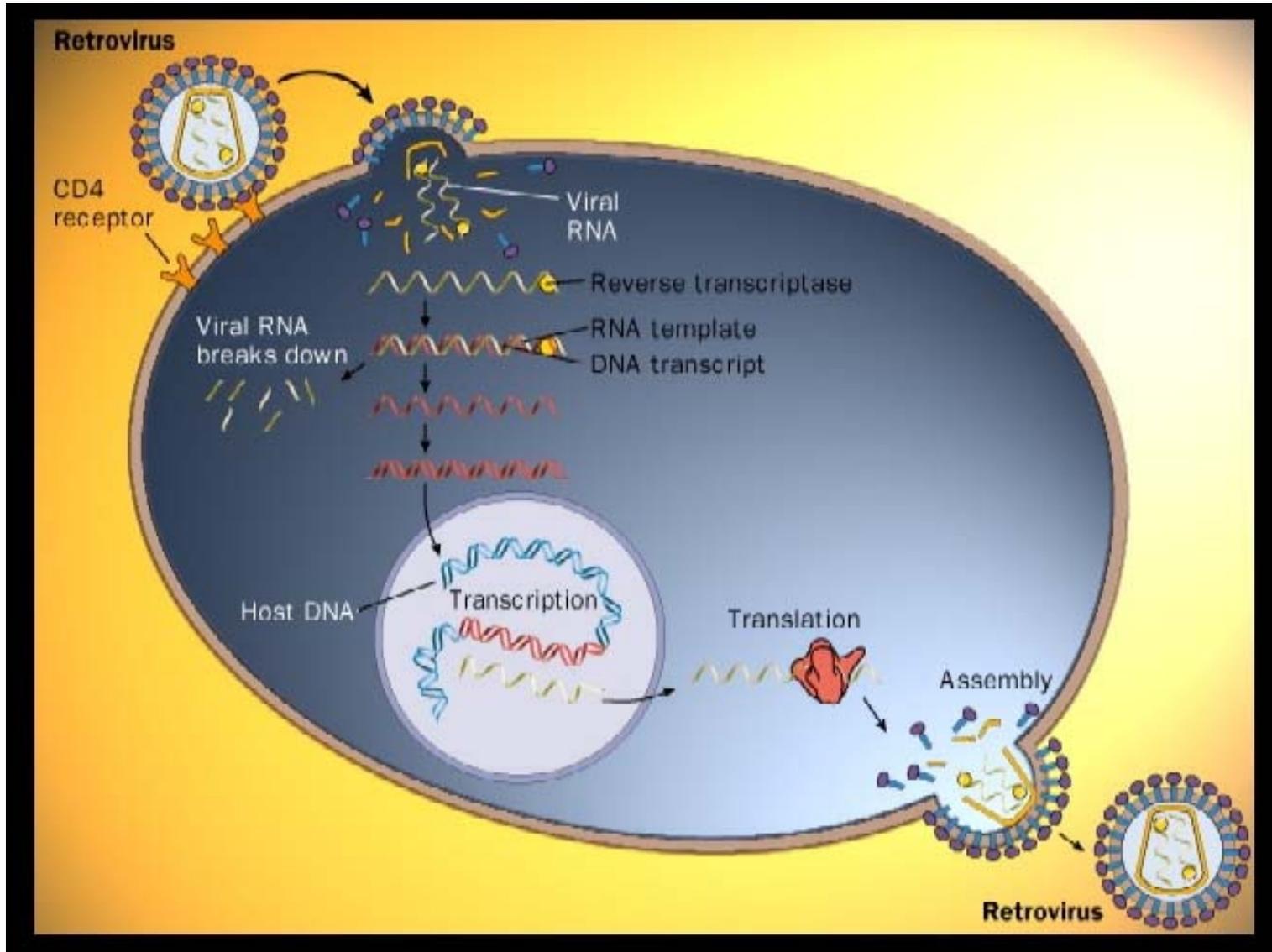
Индукция лизиса

Возможность захвата генов клетки - хозяйина при выщеплении вируса

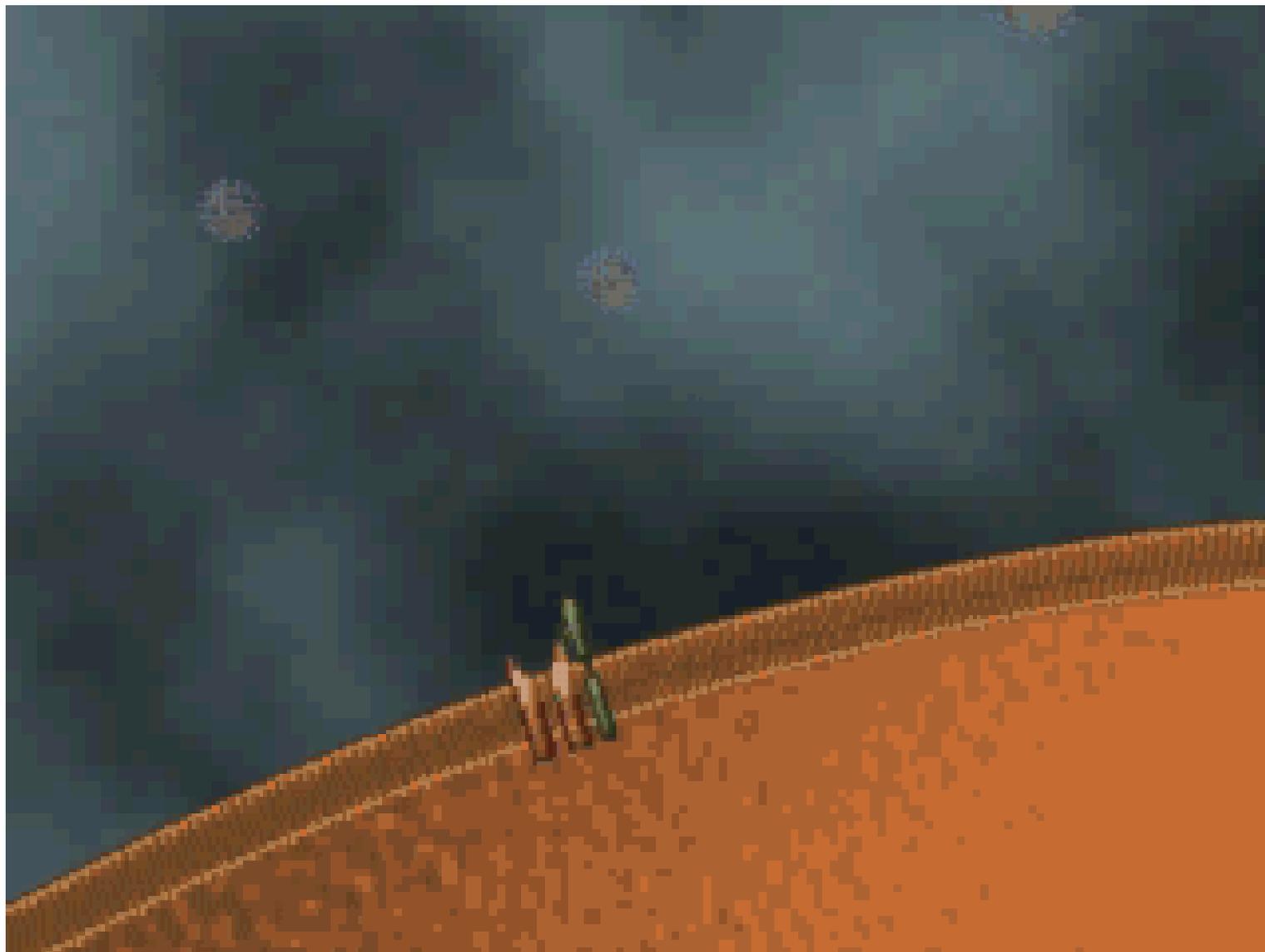
ВИЧ - это ретровирус



Ретровирус: РНК -кДНК - геном



Инфекция ВИЧ



ВИРУС ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА - ВИЧ (HIV)

1981 г. - Центр контроля болезней США.

Необычные случаи пневмонии и рака кожи;

причина - ослабленный иммунитет.

1982 г. - признание AIDS

1983 г. - открытие ретровируса HIV-I

(HIV-2,3 - африканский эндемик)

2000 г. - (ВОЗ): 30 млн. больных, 2 млн. смертей

2003-4 60 млн. больных, 23 млн. смертей

2008 33.4 млн больных, 2,0 млн смертей

(напр., население Англии - 50 млн)

80% инфицированных - развивающиеся страны

Способы передачи:

- гематотрансфузия (наркомания)

- половой контакт

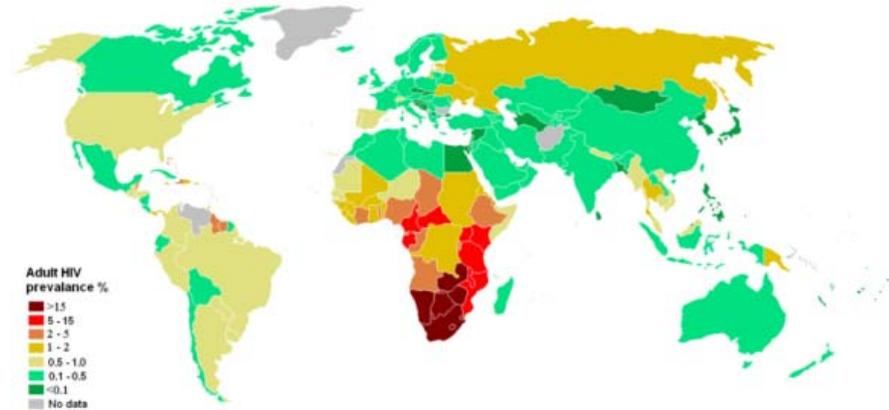
-Особенности инфекции

длительный латентный

период (до 10 лет)

Наиболее эффективные лекарства

- ингибиторы ДНК-полимеразы.



Изменение путей передачи ВИЧ в Москве (1999-2005)

