

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ
по учебной дисциплине «Медико-биологические основы
коррекционной педагогики и психологии:
основы генетики человека»

ЧАСТЬ 1: ОСНОВЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ГЕНЕТИКИ
§ 1.1 Введение в дисциплину

В 1865 году в Чехии монах Августинского монастыря Грегор Мендель, занимавшийся изучением гибридизации растений, обнаружил на заседании местного общества естествоиспытателей результаты исследований о передаче по наследству признаков при скрещивании гороха. Мендель показал, что наследственные задатки не смешиваются, а передаются от родителей к потомкам в виде дискретных (обособленных) единиц. Сформулированные им закономерности наследования позже получили название законов Менделя и положили начало науке генетике, датой рождения которой считают 1900 год, когда основные выводы Менделя о независимом наследовании признаков и о численных соотношениях при "расщеплении" признаков в потомстве были вторично подтверждены исследованиями Карла Корренса, Эриха фон Чермака и Гуго Де Фриза.

Вскоре английский натуралист Уильям Бэтсон ввёл в употребление название новой научной дисциплины: *генетика* (в 1905 г. в частном письме и в 1906 г. публично). В 1909 году датским ботаником Вильгельмом Йоханнсенем введён в употребление термин «ген».

Важным вкладом в развитие генетики стала хромосомная теория наследственности, разработанная американским генетиком Томасом Хантом Морганом с сотрудниками в 1911 г. Они изучали закономерности сцепленного наследования, что позволило путем анализа результатов скрещиваний составить карты расположения генов в "группах сцепления" и сопоставить группы сцепления с хромосомами.

Огромный вклад в становление и развитие генетики внесли советские ученые. В 1925-1927 гг. рядом генетиков бывшего СССР Г.А. Надсоном, Г.С. Филипповым, и зарубежными учеными Г. Меллером и Л. Стадлером, а в 40-х гг. И.А. Раппопортом и Ш. Ауэрбах была экспериментально доказана мутационная изменчивость генов под воздействием различных факторов окружающей среды (рентгеновские лучи, этиленмин, иприт). Эти работы положили начало таким направлениям, как радиационный и химический мутагенез.

С.С. Четвериков с сотрудниками (1926–1929), проведя многочисленные исследования частот генов в популяциях, стали основоположниками популяционной и эволюционной генетики. Н.К. Кольцов в 1928 г. выдвинул предположение о матричной ауторегуляции хромосом, о связи генов с конкретным химическим веществом – белковым радикалом.

Неоценимый вклад в развитие мировой и отечественной генетики внес академик Н.И. Вавилов. Им сформулирован закон гомологических рядов в наследственной изменчивости и закон генетических основ селекции, собран самый большой генофонд культурных растений мира.

С 1940-1950 гг. началась эпоха молекулярной генетики. Появились неопровержимые доказательства ведущей роли дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в передаче наследственной информации. Важнейшими шагами стали расшифровка структуры ДНК (Дж. Уотсон, Ф. Крик, 1953 г.), триплетного генетического кода (Г.А. Гамов, 1954 г., М. Ниренберг, 1961 г.). В 1970 г. Т. Касперсон и А.Ф. Захаров впервые добились дифференциального окрашивания хромосом, а Я. Кан положил начало молекулярно-генетической диагностике (1978 г.). В 1983 г. К. Муллинсоном был открыт метод полимеразной цепной реакции, который лег в основу диагностики многих наследственных заболеваний. В результате международного сотрудничества описаны механизмы биосинтеза белка, расшифрованы геномы многих организмов, секвенирован геном человека.

Так что же такое современная генетика?

Генетика – фундаментальная наука, изучающая универсальные для всех живых организмов законы наследственности и изменчивости в единстве, так как наследственность консервативна по своей природе, а изменчивость порождает не только многообразие живой природы в целом, но и обеспечивает внутривидовое разнообразие. Процессы преемственности жизни изучаются генетикой на молекулярном, клеточном, организменном и популяционном уровнях. В соответствии с методами исследования генетику подразделяют на биохимическую, физиологическую, молекулярную, популяционную. По отношению к объекту исследований различают генетику микроорганизмов, растений, животных, человека.

Наследственность – свойство живых организмов сохранять из поколения в поколение сходные признаки, обеспечивать функциональную преемственность, а также определенную схему индивидуального развития (онтогенеза) в определенных условиях среды.

Изменчивость – свойство живых организмов утрачивать имеющиеся или приобретать новые признаки, отличающие их от родительских форм, а также способность живых организмов реагировать на воздействия факторов среды

морфофизиологическими изменениями. Основные формы изменчивости: наследственная (генотипическая) – обусловлена появлением мутаций и их комбинациями при скрещивании; ненаследственная (модификационная) – вызывается внешними условиями и жестко не закрепляется в генотипе; онтогенетическая – перемены в индивидуальном развитии организма или при дифференциации клеток; географическая – формирование особенностей у организмов одного вида под влиянием пространственно–географических факторов (формы, расы, подвиды и т.п.); качественная – коренное изменение свойств и структур; количественная – изменение величины или выраженности показателя.

Наследование – процесс передачи генетической информации через гаметы (при половом размножении) или соматические клетки (при бесполом размножении). Степень соотношения наследственности и изменчивости, или мера сходства родителей и детей, определяется понятием *наследуемость*.

Генотип – совокупность наследственных факторов (генов), получаемых организмом от родителей в момент оплодотворения.

Фенотип – признаки, проявляющиеся в результате реализации генотипа в определенных условиях среды.

Вопросы для самоподготовки (1):

1. Проанализируйте основные вехи развития генетики, заполнив таблицу:

№	Ученый, внесший вклад в развитие генетики	Год открытия	Содержание открытия
1	Грегор Мендель	1865	Установил закономерности передачи признаков по наследству при скрещивании гороха

2. Дайте определение следующим понятиям;

Генетика –

Наследственность –

Изменчивость –

Наследование –

Генотип –

Фенотип –

§ 1.2. Основные функции и структура белков

Белки играют важнейшую роль в жизнедеятельности любых организмов. Многообразие и сложность живой материи, по сути дела, отражается многообразием и сложностью белков. Каждый белок имеет свою уникальную функцию, которая определяется присущими ему структурой и химическими свойствами. Некоторые белки являются *ферментами*, т.е. катализаторами биохимических реакций в живых организмах. Каждая химическая реакция катализируется определенным ферментом. Без участия ферментов подобные реакции не происходят вовсе, или протекают крайне медленно, чтобы обеспечить саму возможность существования живых организмов. Другие белки (*структурные*) выполняют в организме роль строительных белков – или сами по себе (например, коллаген), или в комплексе с нуклеиновыми кислотами (нуклеопротеины), углеводами (гликопротеины) или липидами (липопротеины). Некоторые белки, вовлеченные в систему запаса и транспорта кислорода, связываются с функционально важными металлосодержащими органическими молекулами. Так, например, миоглобин и гемоглобин специфически связывают железосодержащую группировку, называемую гемом.

Белки – это большие полимерные молекулы, построенные из мономерных аминокислотных звеньев. В состав белков входят двадцать различных видов аминокислот. Все белковые аминокислоты (за исключением пролина) характеризуются общей структурой (рис. 1), обязательными элементами которой являются: аминогруппа, карбоксильная группа, водород и какой-либо радикал.

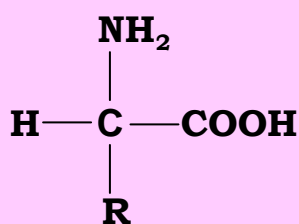


Рис. 1 Структурная формула аминокислот.

NH_2 – аминогруппа; COOH – карбоксильная группа;
(H – атом водорода); радикал R – боковая группа.

Аминокислоты в белках связаны между собой прочными ковалентными *пептидными* связями, возникающими между карбоксильной группой одной аминокислоты и аминогруппой следующей кислоты. Образующийся в результате такого взаимодействия олигомер называют *пептидом*. Аминокислоты, входящие в состав пептида часто называют

аминокислотными остатками (табл.1). Структурную основу любого пептида составляет зигзагообразный остов, образованный атомами углерода и азота.

Таблица 1

Классификация аминокислот по природе боковых групп

Природа боковой группы	Название аминокислоты	Сокращение
Нейтральные	глицин	<i>гли</i>
Неполярные ароматические	триптофан	<i>три</i>
	фенилаланин	<i>фен</i>
	тирозин	<i>тир</i>
Неполярные серосодержащие	метионин	<i>мет</i>
	цистеин	<i>цис</i>
Неполярные алифатические	аланин	<i>ала</i>
	лейцин	<i>лей</i>
	валин	<i>вал</i>
	изолейцин	<i>иле</i>
	пролин	<i>про</i>
Полярные, содержащие ОН-группу	серин	<i>сер</i>
	треонин	<i>тре</i>
Полярные амиды	аспарагин	<i>асн</i>
	глутамин	<i>глн</i>
Полярные «-» заряженные	аспарагиновая кислота	<i>асп</i>
	глутаминовая кислота	<i>глу</i>
Полярные «+» заряженные	гистидин	<i>гис</i>
	лизин	<i>лиз</i>
	аргинин	<i>арг</i>

Вопросы для самоподготовки (2):

1. Дайте определение понятию «белок».
2. Опишите основные типы белков исходя из их функций;
3. Зарисуйте структурную формулу белков, дайте расшифровку символьных обозначений;
4. Расшифруйте краткие сокращения аминокислот, входящих в состав белков.

§ 1.3. Строение и функции ДНК

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота – биологическая макромолекула, носитель генетической информации во всех эукариотических клетках. Трехмерная модель пространственного строения двухцепочечной ДНК была описана в 1953 г. Дж. Уотсоном и Ф. Криком. Согласно этой модели молекула ДНК состоит из двух полинуклеотидных цепей, которые образуют правую спираль (винтовую линию) относительно одной и той же оси. Направление цепей взаимно противоположное. Структура ДНК – полимер, структурной единицей которого является *нуклеотид*.

Нуклеотид состоит из: азотистого основания: пуринового – аденин (А) или гуанин (Г) или пиримидинового – цитозин (Ц) или тимин (Т); углевода дезоксирибозы (пятиуглеродное сахарное кольцо); остатка фосфорной кислоты (HPO_3^*) (рис 2).

Двойная спираль ДНК правосторонняя. 10 пар оснований составляют полный оборот 360° , следовательно, каждая пара оснований повернута на 36° вокруг спирали относительно следующей пары. Сахарофосфатный остов располагается по периферии двойной спирали, а азотистые основания находятся внутри и их плоскости перпендикулярны оси спирали (рис. 3). Между основаниями образуются специфические водородные связи, в результате чего осуществляется так называемое уотсон–криковское спаривание. Аденин всегда образует водородные связи с тимином, а гуанин с цитозином. Такая закономерность называется *комплементарностью*. Комплементарность – взаимное соответствие молекул биополимеров или их фрагментов, обеспечивающее образование связей между пространственно взаимодополняющими (комплементарными) фрагментами молекул. Данная закономерность очень важна для репликации ДНК.

Соотношение между числом разных оснований в ДНК установлено Чаргаффом в 1949 г. и сыграло важную роль в построении двойной спирали. Чаргафф обнаружил, что у ДНК самого разного происхождения количество аденина равно количеству тимина, а количество гуанина – количеству цитозина. Эта закономерность была названа «правилом Чаргаффа» и выражается так: $A = T$; $G = C$. Таким образом, более объемные пурины всегда спариваются с пиримидинами, имеющими меньшие размеры.

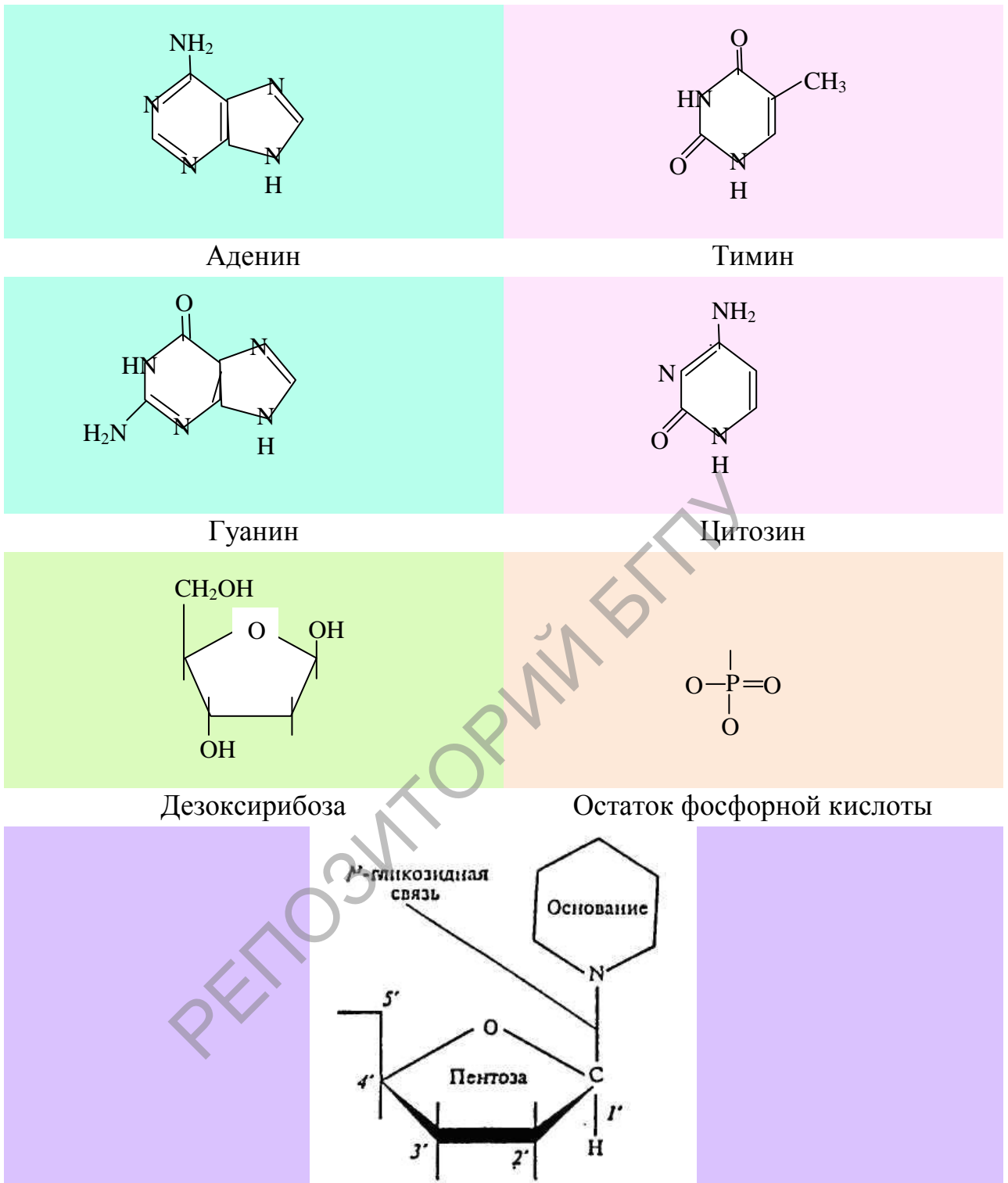
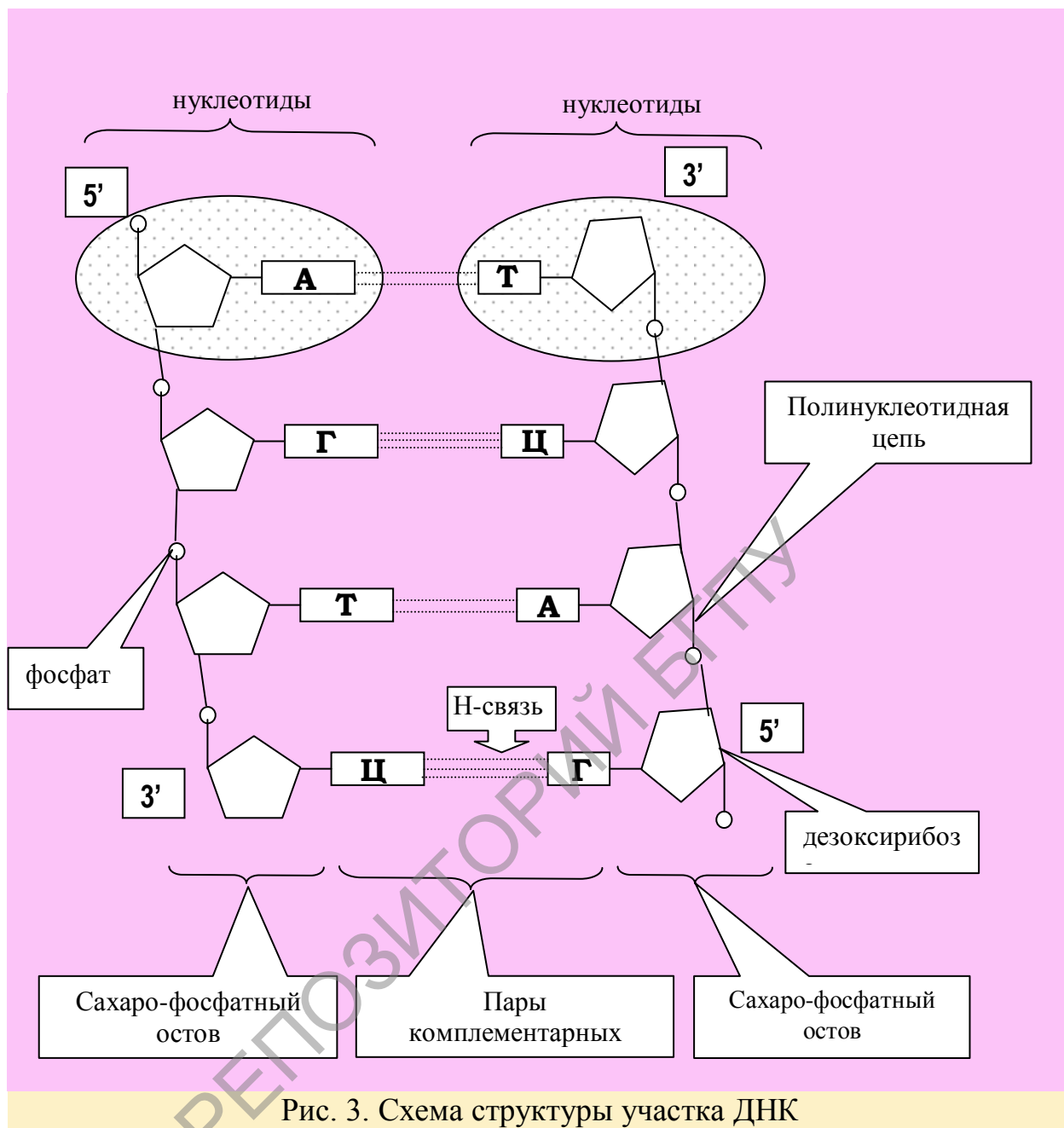


Рис. 2 Структурные компоненты и строение нуклеотида ДНК



Это приводит к тому, что расстояния между $C1'$ - атомами дезоксирибозы в двух цепях оказываются одинаковыми для АТ- и ЦГ- пар. В результате АТ- и ГЦ-пары включаются в двойную спираль без какого-либо заметного изменения геометрии остова. Цепи удерживаются вместе водородными связями и закручены одна вокруг другой и вокруг общей оси (рис.4).

Нуклеотиды соединены в полинуклеотидную цепь через фосфатную группу с образованием фосфодиэфирных мостиков, т.е. сахаро-фосфатный остов ДНК составляют регулярно чередующиеся остатки сахара и фосфорной кислоты, а боковые группы этой цепи – четыре типа нерегулярно чередующиеся азотистые основания. Генетическая информация записана в последовательности нуклеотидов в направлении от 5' конца к 3' концу – эта нить называется смысловой ДНК, здесь расположены гены. Вторая нить

направления $3' \rightarrow 5'$ считается антисмысловой, но является необходимым «эталоном» хранения генетической информации. Антисмысловая нить играет большую роль в процессах репликации и репарации ДНК. Таким образом, структура одной нити определяет последовательность нуклеотидов другой нити, так, что последовательности оснований в нитях ДНК всегда антипараллельны и комплементарны.

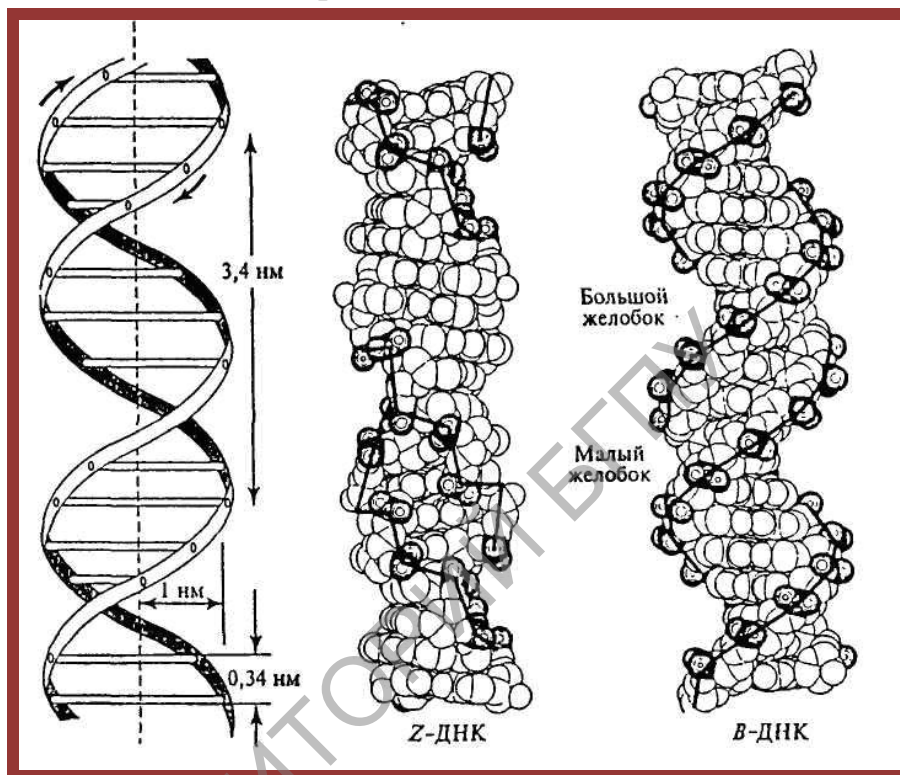


Рис. 4. Модель вторичной и пространственной структуры ДНК

Знание структуры и функций ДНК необходимо для понимания сути некоторых генетических процессов, протекающих в клетке. Было ясно, что сама ДНК не может играть роль матрицы при синтезе белков из аминокислот, так как почти вся ДНК находится в хромосомах, расположенных в ядре, в то время как почти все клеточные белки синтезируются в цитоплазме. Таким образом, генетическая информация, заключенная в ДНК, должна передаваться какой-то промежуточной молекуле, которая транспортируется в цитоплазму и участвует в синтезе полипептида. Такой промежуточной молекулой служит РНК (рибонуклеиновая кислота). Взаимоотношения ДНК, РНК и белка представлены на рис.5.



Рис. 5. Схема взаимоотношений ДНК, РНК и белка

Вопросы для самоподготовки (3):

1. Дайте полное название молекулы ДНК;
2. Нарисуйте схему строения нуклеотида, перечислите структурные компоненты, входящие в его состав;
3. Дайте определение понятию «комплементарность»;
4. Нарисуйте схему структуры участка ДНК;
5. Опишите особенности пространственного (трехмерного) строения ДНК.
6. Дайте определение понятию «антисмысловая нить ДНК».
7. Нарисуйте схему взаимоотношений ДНК, РНК и белка

§ 1.4. Строение и функции РНК

РНК – рибонуклеиновая кислота, имеет много общего со структурой ДНК, но отличается рядом признаков:

- углеводов РНК, к которому присоединяются пуриновые или пиримидиновые основания и фосфатные группы, является рибоза (рис.5);
- в состав РНК, как и в состав ДНК, входят азотистые основания аденин, гуанин и цитозин. Но вместо тимина РНК содержит урацил (рис.6);
- в отличие от двухцепочечной ДНК, РНК – одноцепочечная молекула.



Рис. 6 Структурные компоненты РНК

РНК бывают разных типов: информационная или матричная (мРНК), транспортная (тРНК), рибосомальная (рРНК), в ядре клеток эукариот содержится гетерогенная ядерная (гяРНК). Матричная РНК является копией (транскриптом) соответствующей ДНК. Эта копия служит матрицей для синтеза белка.

Молекулы транспортной РНК (рис.7) узнают в цитоплазме соответствующий триплет (кодон в мРНК) и переносят нужную аминокислоту к растущей полипептидной цепи.

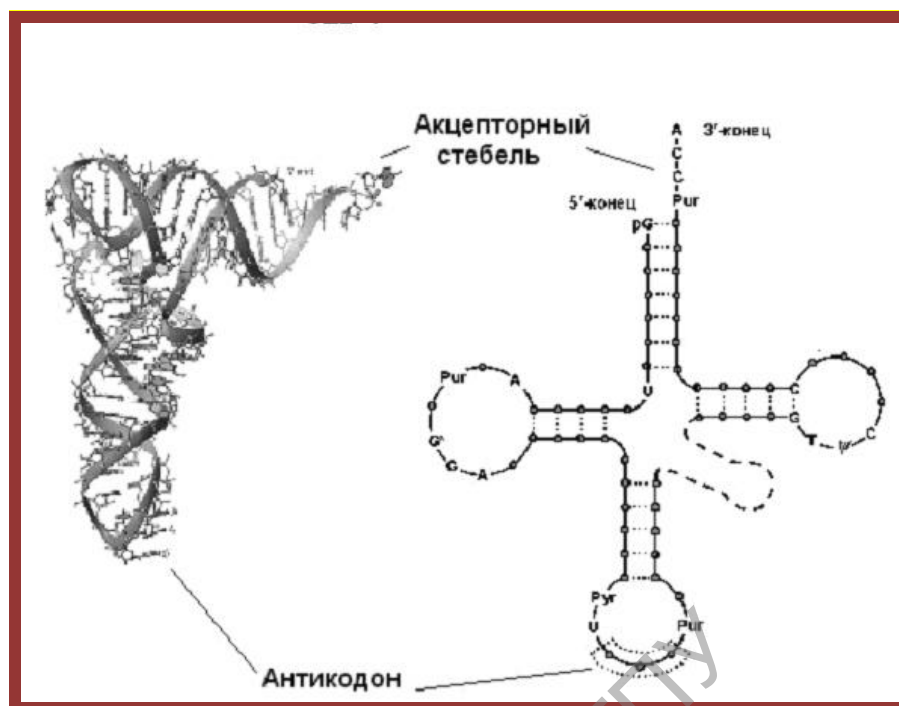


Рис. 7. Схематичное строение молекулы транспортной РНК

Узнавание кодона в мРНК осуществляется с помощью трех последовательных оснований в тРНК, называемых *антикодонами*. Аминокислотный остаток может присоединяться к 3'-концу молекулы тРНК. Считают, что для каждой аминокислоты имеется, по крайней мере, одна тРНК. Молекула тРНК содержит около 75 нуклеотидов, ковалентно связанных друг с другом в линейную цепочку. Эта структура напоминает лист клевера. Его конфигурация возникает благодаря нескольким внутрицепочечным комплементарным участкам. Молекулы всех видов тРНК имеют 4 основных плеча. *Акцепторное* плечо заканчивается последовательностью ЦЦА (5'–3'). Через 3' происходит связывание с карбоксильной группой аминокислоты. Остальные плечи тоже состоят из стеблей, образованных комплементарными парами оснований и петель из неспаренных оснований. *Антикодонное* плечо узнает нуклеотидный триплет (кодон).

Вопросы для самоподготовки (4):

1. Дайте полное название молекулы РНК;
2. Перечислите признаки, которые отличают РНК от ДНК;
3. Перечислите типы РНК, охарактеризуйте их функции;
4. Представьте схематичное строение молекулы транспортной РНК с обозначением комплементарных нуклеотидов антикодона и акцепторного стебля;

§ 1.5. Генетический код

Генетический код – единая система записи наследственной информации в молекулах нуклеиновых кислот в виде последовательности нуклеотидов. Генетический код основан на использовании алфавита, состоящего всего из четырех букв А, Т, Ц, Г, соответствующих нуклеотидам ДНК. Поскольку в белках встречается 20 различных аминокислот, то каждая не может кодироваться одним или двумя нуклеотидами (будет закодировано только $4^2=16$ аминокислот). Наименьшая возможная длина «слова», определяющая аминокислоту, состоит из трех нуклеотидов (число возможных триплетов равно $4^3=64$). Из 64 кодонов три – УАА, УАГ, УГА – не кодируют аминокислот, они были названы нонсенс-кодонами. Позднее было показано, что они являются терминирующими кодонами (ТК) (табл.2).

Свойства генетического кода:

- Генетический код триплетен. Триплет (кодон) – последовательность трех нуклеотидов, кодирующая одну аминокислоту.
- Вырожденность генетического кода обусловлена тем, что одна аминокислота может кодироваться несколькими триплетами (аминокислот 20, а триплетов – 64), исключение составляют метионин и триптофан, которые кодируются только одним триплетом. Три триплета ТК– это стоп-сигналы, прекращающие синтез полипептидной цепи. Триплет, соответствующий метионину (АУГ), выполняет функцию инициирования (возбуждения) считывания и не кодирует аминокислоту, если стоит в начале цепи ДНК.
- Однозначность – каждому данному кодону соответствует одна и только одна определенная аминокислота. Следует отчетливо понимать принципиальное отличие двух важнейших свойств – вырожденности и однозначности, одновременно присущих генетическому коду.
- Код не перекрывается, т.е. в последовательности оснований АБВГДЕЖЗИК первые три основания, АБВ, кодируют аминокислоту 1, ГДЕ – аминокислоту 2 и так далее. Если бы код был перекрывающимся, то кислоту 2 могла бы кодировать последовательность ВГД. В коде отсутствуют запятые, т.е. нет знаков, отделяющих один кодон от другого.
- Генетический код универсален, т.е. вся информация в ядерных генах кодируется одинаково для всех организмов, обладающих разным уровнем организации (например, бабочка, ромашка, рак, лягушка, удав, орел, человек).

Таблица генетического кода

Второй нуклеотид кодона							
Первый нуклеотид кодона		У	Ц	А	Г		Третий нуклеотид кодона
	У	Фен	Сер	Тир	Цис	У	
		Фен	Сер	Тир	Цис	Ц	
		Лей	Сер	ТК	ТК	А	
		Лей	Сер	ТК	Три	Г	
	Ц	Лей	Про	Гис	Арг	У	
		Лей	Про	Гис	Арг	Ц	
		Лей	Про	Глн	Арг	А	
		Лей	Про	Глн	Арг	Г	
	А	Иле	Тре	Асн	Сер	У	
		Иле	Тре	Асн	Сер	Ц	
		Иле	Тре	Лиз	Арг	А	
		Мет	Тре	Лиз	Арг	Г	
	Г	Вал	Ала	Асп	Гли	У	
		Вал	Ала	Асп	Гли	Ц	
		Вал	Ала	Глу	Гли	А	
		Вал	Ала	Глу	Гли	Г	

Вопросы для самоподготовки (5):

1. Дайте определение понятию «генетический код»;
2. Перечислите свойства генетического кода;
3. Выпишите кодоны следующих аминокислот: фенилаланин, тирозин, аргинин, треонин, аланин, метионин; аспарагиновая кислота, глутамин.
4. Напишите полные названия аминокислот, которые кодируются следующими кодонами: УУА; ЦАГ; АЦЦ; ГЦГ; ГАЦ; АУА; ЦЦГ; УУГ; ГАГ; ЦГА.