

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

**ЧАСТЬ 1: ОСНОВЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ГЕНЕТИКИ**

**§ 1.6. Матричные процессы в клетке**

**Репликация ДНК**

Репликацией или редупликацией (удвоением) ДНК называют ее синтез. Основное функциональное значение процесса репликации ДНК заключается в снабжении потомства генетической информацией, которая должна передаваться полностью и с высокой точностью. Репликация ДНК происходит в синтетическую (S) стадию интерфазы перед каждым делением клетки. Информация, необходимая для репликации ДНК, заложена в ее структуре. Поскольку нити ДНК комплементарны друг другу, т.е. основания в парах дополняют друг друга, каждая цепь автоматически поставит информацию для образования дочерней цепи (рис. 8).

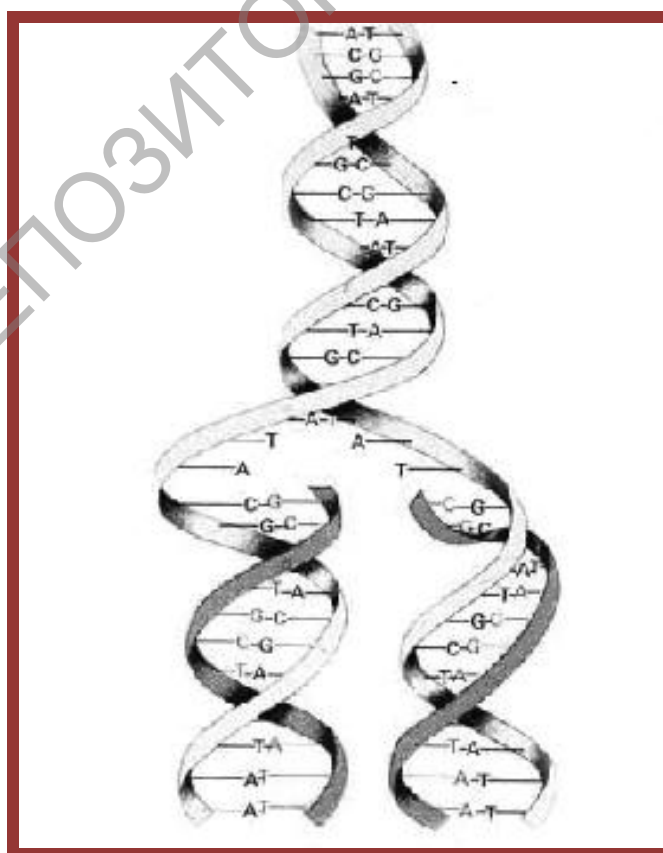


Рис. 8. Схема репликации ДНК

Такой тип репликации называется *полуконсервативным*. При этом две нити ДНК расплетаются (как застежка-молния) и каждая цепь служит матрицей для образования новой. При репликации молекула ДНК постепенно разделяется специальным ферментом на две половины в продольном направлении. По мере того, как открываются нуклеотиды разделяемой молекулы, к ним достраиваются свободные нуклеотиды, ранее синтезированные в цитоплазме. В итоге каждая половинная спираль снова становится целой. Таким образом, дочерние клетки первого поколения получают одну цепь ДНК от родителей, а вторая является вновь синтезированной. Такой же процесс повторяется при образовании дочерних клеток 2-го поколения из клеток первого поколения. И только две из четырех дочерних клеток второго поколения содержат по одной родительской цепи ДНК. Остальные две дочерние клетки имеют вновь синтезированные молекулы.

#### **Вопросы для самоподготовки (6):**

1. Дайте определение понятию «репликация»;
2. Нарисуйте схему *полуконсервативного* типа репликации ДНК;

### **Биосинтез белка. Транскрипция**

Транскрипция (переписывание) – синтез на ДНК–матрице мРНК (первичного продукта гена), осуществляющийся в ядре на смысловой нити ДНК, находящейся в деспирализованном состоянии. Это первый этап белкового синтеза.

Матричная РНК (мРНК) содержит генетическую инструкцию по синтезу определенного полипептида и переносит ее к белоксинтезирующим органеллам клетки – рибосомам. Синтез комплементарной нити РНК на молекуле ДНК осуществляется ферментом РНК-полимеразой. Каждый вид эукариотической РНК-полимеразы обладает своими специальными функциями, то есть транскрибирует определенный набор генов. Синтез мРНК имеет стадии инициации, элонгации и терминации.

Для инициации транскрипции необходимо наличие специального участка в ДНК, называемого промотором. Когда РНК-полимераза связывается с промотором, происходит локальное расплетание двойной спирали ДНК и образуется открытый промоторный участок.

Элонгация (удлинение) цепи РНК – это стадия транскрипции, которая наступает после присоединения первых 8 рибонуклеотидов. При этом движущаяся вдоль цепи ДНК РНК-полимераза действует подобно застежке-

молнии, раскрывая двойную спираль, которая замыкается позади фермента по мере его продвижения.

Терминация (прекращение роста) цепи мРНК происходит на специфических участках ДНК, называемых терминаторами.

Процесс транскрипции у эукариот имеет ряд особенностей. Так, для них характерно «кэпирование», т.е. образования на 5'-конце мРНК особой последовательности – кэп-структуры. Первичный продукт гена, формируемый в ядре – точная копия транскрибированного участка ДНК. Эта молекула называется *незрелой* гетерогенной ядерной РНК (гяРНК). Процесс формирования зрелых молекул РНК из предшественников называется *процессингом*. В результате этого процесса молекулы подвергаются модификации по 5'→3' концам и *сплайсингу*. Сплайсинг гяРНК – это удаление последовательностей РНК, соответствующих интронным (не несущим информацию о структуре белка) областям ДНК, и соединение участков с транскрибируемыми последовательностями экзонов (участков, которые непосредственно кодируют аминокислотную последовательность в белке).

#### **Вопросы для самоподготовки (7):**

1. Дайте определение понятию «транскрипция»;
2. Напишите название основного фермента, обеспечивающего процесс транскрипции;
3. Перечислите и кратко охарактеризуйте этапы транскрипции;
4. Дайте определение понятию «кэпирование»;

### **Биосинтез белка. Трансляция**

Трансляция (перевод) – процесс воплощения генетической информации мРНК в структуру полипептида. Это второй этап белкового синтеза.

Зрелая матричная РНК выходит в цитоплазму, где осуществляется процесс трансляции – декодирование мРНК в аминокислотную последовательность белка. Процесс декодирования осуществляется в направлении от 5'→3' и происходит в рибосомах. Комплекс мРНК и рибосом называется *полисомой* (рис.9).

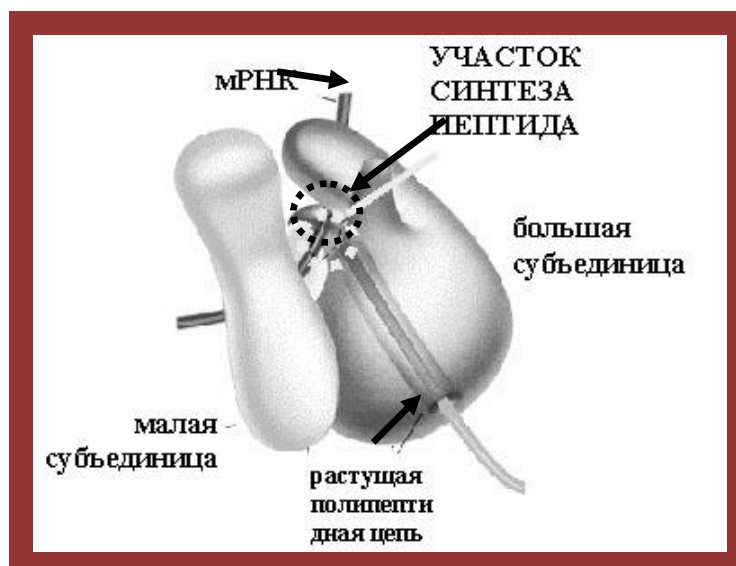


Рис. 9. Схематическое строение полисомы

Подобно транскрипции механизм трансляции состоит из трех этапов: инициации, элонгации и терминации.

Трансляция начинается со стартового кодона АУГ, который при локализации в смысловой части структурного гена кодирует аминокислоту метионин. Каждую аминокислоту доставляет к полисоме транспортная РНК, специфичная к данной аминокислоте. Таким образом, тРНК выполняет роль посредника между кодоном мРНК и аминокислотой. Молекулы тРНК узнают в цитоплазме соответствующий триплет (кодон мРНК) по принципу спаривания комплементарных азотистых оснований. Молекула тРНК, которая подходит к малой субъединице, образует связь [кодон – антикодон], при этом одновременно передает свою аминокислоту в аминокислотный участок (А-участок) большой субъединицы рибосомы. К кодону АУГ «подходит» антикодон только той аминокислоты, которая переносит метионин. Поэтому, прежде всего к рибосоме доставляется метионин. Затем кодон АУГ переходит на пептидильный участок большой субъединицы (Р-участок). В результате этих процессов образуется транслирующая рибосома – иницирующий комплекс (рис.10)

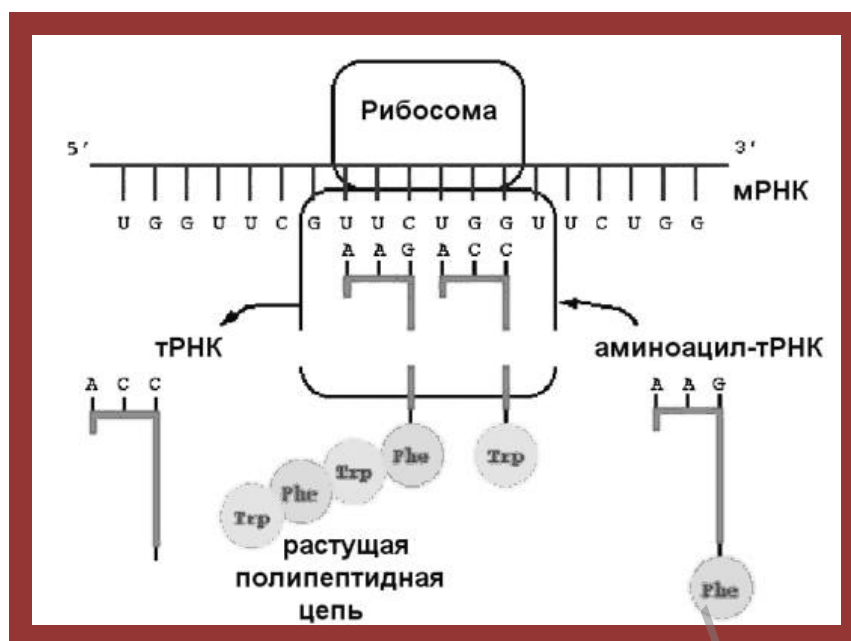


Рис.10. Схема биосинтеза белка

Элонгация – это последовательное включение аминокислотных остатков в состав растущей полипептидной цепи. Каждый акт элонгации состоит из трех этапов:

- Узнавание кодона, которое заключается в связывании антикодона с очередной молекулой тРНК, несущей аминокислоту, с кодоном свободного А-участка на рибосоме;
- Образование пептидной связи, которое происходит лишь тогда, когда оба участка А и Р заняты молекулами тРНК. Часть большой субъединицы рибосомы – фермент пептидилтрансфераза, катализирующая образование пептидной связи
- Транслокация, где тРНК участка Р, не связанная с пептидом, покидает рибосому. Затем молекула тРНК с полипептидом переходит из А- на Р-участок, и наконец, рибосома перемещается вдоль РНК на один кодон.

Терминация (окончание синтеза) происходит по команде кодонов УАА, УАГ, УГА. В природе не существует таких молекул тРНК, антикодоны которых соответствовали бы этим кодонам.

Каждая мРНК транслируется, как правило, несколько раз, после чего разрушается. Среднее время жизни мРНК около 2 мин. Разрушая старые и образуя новые мРНК, клетка строго контролирует тип продуцируемого белка и его количество. Это регуляция синтеза белка на уровне транскрипции. У эукариот возможна регуляция и на уровне трансляции.

Синтез белка – один из важнейших показателей жизни. Жизнь каждого индивидуума начинается с оплодотворенной яйцеклетки, которая

многократно делится. Вскоре в образовавшейся клеточной массе начинается дифференцировка: между многими ранее однородными клетками возникают различия. Клетки дифференцируются потому, что в них содержатся разные белки, от присутствия которых зависит, какие реакции будут протекать в клетке, а также свойства и функции данной клетки. Поскольку любой белок является продуктом гена, то дифференцировка обусловлена тем, что разные гены включаются и выключаются на разных этапах онтогенеза. Кроме того, каждый человек на Земле в прошлом, настоящем и будущем имеет свой неповторимый набор только ему свойственных белков, именно поэтому каждый человек уникален. Исключение – монозиготные близнецы, у которых генетический материал одинаков. Именно специфичность белковых наборов обеспечивает иммунный и физиологический статус каждого человека.

#### Вопросы для самоподготовки (8):

1. Дайте определение понятию «трансляция»;
2. Перечислите и кратко охарактеризуйте этапы трансляции;
3. Нарисуйте схему биосинтеза белка;
4. Охарактеризуйте значение синтеза белка.

### § 1.7. Организация генов

Так что же такое ген? Ген – это участок молекулы ДНК, детерминирующий синтез определенного полипептида (белка) или РНК, другими словами, это последовательность нуклеотидов в ДНК, которая обуславливает определенную функцию в организме или обеспечивает транскрипцию другого гена. Участки ДНК, ответственные за синтез определенного белка называют *цистронами*. Следует отметить, что цистрон не является неизменной или неделимой единицей наследственности – его структура может заметно меняться под действием различных факторов, так, он может быть разделён на две части кроссинговером.

Молекула ДНК содержит множество генов. Гаплоидный набор хромосом человека содержит  $3,5 \times 10^9$  нуклеотидных пар, этого количества достаточно для кодирования 1,5 млн. пар генов. Однако, известно, что организм человека имеет не более 100 тысяч белков. Это значит, что в клетках человека только 1% ДНК кодирует образование белков. В отношении остального количества ДНК существуют различные гипотезы. Некоторая часть нетранслируемых последовательностей ДНК регулирует экспрессию генов в ходе развития, дифференцировки и адаптации. Другая часть избыточной ДНК входит в

состав *интронов*, некодирующих участков генов, разделяющих кодирующие (*экзонные*) области. И все же большая часть избыточной ДНК представлена многочисленными семействами повторяющихся последовательностей. ДНК генома эукариот можно разделить на два класса последовательностей: *уникальные* (неповторяющиеся) и *повторяющиеся*. К первому типу относятся однокопийные гены, кодирующие белки. Повторяющиеся последовательности ДНК встречаются у человека с частотой от 2 до  $10^7$ .

В зависимости от выполняемых функций гены подразделяют на различные группы. Основные из них:

- структурные (смысловые) – кодирующие РНК, или последовательность аминокислот в белковой молекуле, т.е. определяющие структуру белков.
- конститутивные («домашнего хозяйства») – работают постоянно во всех клетках организма и кодируют ферменты общего метаболизма. Экспрессия этих генов не зависит от окружающих условий и поддерживается на постоянном уровне.
- излишества («роскоши») – кодируют строго определенные специализированные белки, как правило, в клетках особого типа, например, гемоглобин в эритроцитах, иммуноглобулин – в клетках плазмы.
- контролирующие развитие – гены, функцией которых является контроль путей развития.
- общего контроля – ответственны за стабильность генома, дефекты в этих генах приводят к увеличению частоты мутаций.
- определяющие тип строения – влияют на дифференцирование надмолекулярных, тканевых структур.

Функционирование *структурных генов* тесно связано со специфическими последовательностями в молекуле ДНК, называемыми регуляторными участками. Структурные гены подразделяют на следующие группы:

**Независимые** – транскрибируются независимо, их транскрипция не связана с другими генами, однако активность этих генов может регулироваться, например, гормонами;

**Повторяющиеся** – один ген может находиться в хромосоме в виде повторов, повторяясь много сотен раз, вплотную следуя друг за другом, образуя *тандемы*. Например, гены рибосомальных РНК;

**Кластеры генов** – группы различных генов, находящиеся в определенных участках или локусах хромосом, объединенных общими функциями. В геноме человека, например, кластеры гистоновых генов повторяются до 10–20 раз, образуя тандемные группы повторов. Между генами, объединенными в кластере общими функциями, находятся

спейсерные участки. Спейсерная ДНК не всегда транскрибируется. Иногда эти участки несут информацию о регуляции или инициации транскрипции, но в основном это просто короткие повторы избыточной ДНК, роль которой не выяснена.

**Прерывистые гены** – отличительная черта строения многих генов эукариот. Она выражается в мозаичности структуры смысловой части генов. Это связано с чередованием экзонов и интронов. В результате общая длина гена оказывается больше, чем можно было ожидать, примерно в 5–7 раз. В начале гена, до его смысловой части, находятся участки, которые обеспечивают правильную регуляцию работы гена.

#### **Вопросы для самоподготовки (9):**

1. Дайте определение понятиям «ген», «цистрон»;
2. Напишите, какое количество белков имеется в организме человека, и какое количество ДНК участвует в их кодировании;
3. Дайте определение понятиям «экзон», «интрон»;
4. Перечислите и кратко охарактеризуйте основные группы генов (в зависимости от выполняемых функций);
5. Перечислите и кратко охарактеризуйте основные группы структурных генов;

### **§ 1.8. Упаковка генетического материала**

Если бы всю ДНК одной клетки в форме простой двойной спирали вытянуть в одну линию, то ее длина была бы 1,74 м. Представленной в виде линии суммарной ДНК одного человека можно три раза обернуть земной шар по экватору. Сильно конденсированные структуры ДНК, содержащиеся в ядрах клеток, называются *хромосомами*. При конденсации происходит уменьшение продольных размеров молекулы ДНК в десятки тысяч раз за счет образования сверхспиралей ДНК.

У эукариотических организмов значительная часть ДНК окружена множеством различных белков. Эти белки вместе с ДНК образуют комплексную структуру – *хроматин*, который обеспечивает специфический для эукариот тип регуляции экспрессии генов. В состав хроматина входят очень длинные двухцепочечные молекулы ДНК, основные белки *гистоны*, кислые белки и небольшие количества РНК. Всего известно пять типов гистонов: Н1, Н2А, Н2В, Н3, Н4. Гистоны объединяют несколько групп основных белков. Н1 наиболее слабо связан с хроматином.



В хромосоме ДНК с помощью гистонов упакована в специальные регулярно повторяющиеся структуры – *нуклеосомы*. Так образуется структура, похожая на бусы, где каждая бусина – нуклеосома. Нуклеосома представляет собой сегмент ДНК длиной около 200 пар оснований, навитый на белковую сердцевину, состоящую из восьми молекул–гистонов. В нуклеосомную сердцевину (нуклеосомный кор) входит по две молекулы гистонов H2A, H2B, H3, H4. Поверхности этих белковых молекул несут положительные заряды и образуют стабилизирующий остов, вокруг которого может закручиваться отрицательно заряженная молекула ДНК. Гистон H1 размещается на участках ДНК, соединяющих одну нуклеосому с другой. ДНК этих участков называют соединительной (линкерной). Предполагают, что H1 участвует в регуляции транскрипционной активности хроматина и не участвует в стабилизации структуры хромосомы.

Перед началом деления клеточного ядра хромосома, представленная на этот момент цепочкой нуклеосом (фибриллой), начинает спирализоваться, образуя хроматиновые петли и упаковываясь, преобразуясь при помощи белка H1 в толстую [хроматиновую нить](#), или хроматиду, диаметром 30 нм. В результате дальнейшей спирализации диаметр хроматиды достигает ко времени метафазы 700 нм. Значительная толщина хромосомы (диаметр 1400 нм) на стадии метафазы позволяет, наконец, увидеть её в световой микроскоп.

Таким образом, конденсированная хромосома имеет вид буквы X (часто с неравными плечами) и представляет собой сильно конденсированный *хроматин*, постоянно присутствующий в клеточном ядре (рис.11).

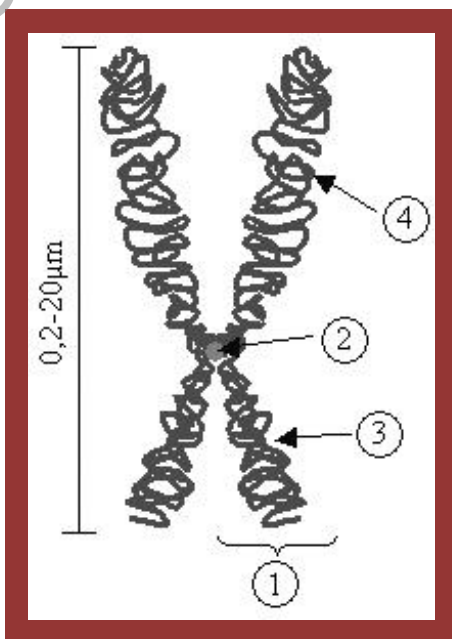


Рис. 11. Схема строения хромосомы

1–хроматида; 2–[центромера](#); 3–короткое плечо; 4–длинное плечо.

Митотическая хромосома состоит из двух сестринских хроматид и центромеры. В зависимости от расположения центромеры хромосомы морфологически разделяют на

- **Метацентрические** – центромера расположена посередине хромосомы (равноплечие) – рис. 13, 1;
- **Субметацентрические** – центромера смещена к одному из концов (слабо неравноплечие) – рис. 13, 2;
- **Акроцентрические** – центромера сильно смещена к одному из концов (резко неравноплечие) – рис. 13, 3;
- **Телоцентрические** – центромера расположена в теломерном (концевом) участке хромосомы – рис. 13, 4.

Кроме первичной перетяжки хромосома может иметь *вторичную перетяжку* (Рис. 13, 5) не имеющую отношения к прикреплению нитей веретена. Местонахождение этой перетяжки в хромосоме связано с формированием ядрышка. Этот участок хромосомы называется ядрышковым (нуклеолярным) организатором. Полагают, что он имеет сложную структуру и отвечает за синтез рибосомной РНК. Иногда на концах хромосом находятся небольшие тельца – спутники. Такие хромосомы называют *спутничными* (рис.13, 6).

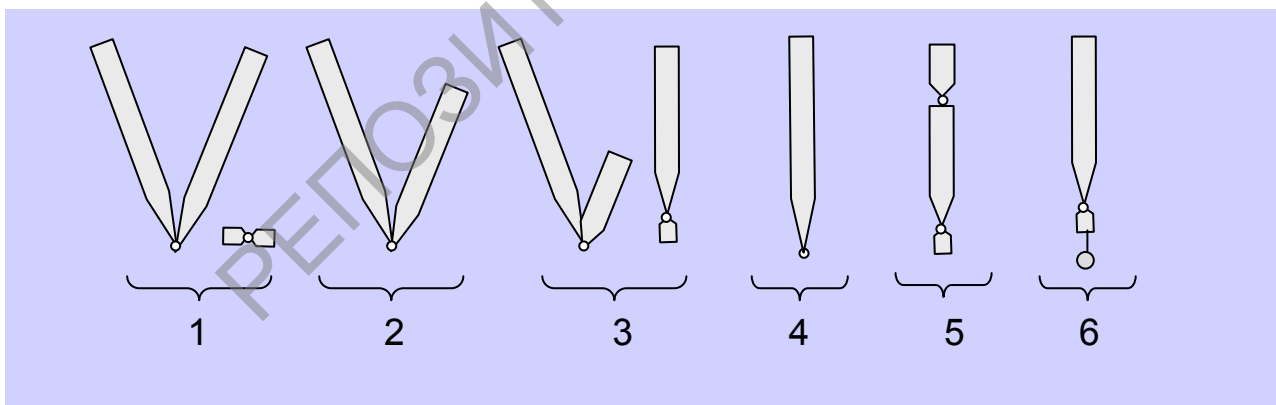


Рис.13. Схематическое строение морфологически различных хромосом

Каждая хромосома обязательно имеет центромеру. Именно к ней в метафазе прикрепляется нить веретена, разводящая хромосомы к полюсам. Местоположение центромеры в разных хромосомах может быть различно, но оно типично для каждой хромосомы. Центромеры определяют ориентацию хромосом в митозе и их правильное расхождение к полюсам. В случае разрыва хромосомы, бесцентромерный участок (*ацентрический фрагмент*) не может восстановить центромеру и при клеточном делении чаще всего утрачивается. Фрагмент может сохраниться лишь в том случае, если

прикрепиться к хромосоме, имеющей центромеру. Центромера содержит ДНК и также является самовоспроизводящейся структурной частью хромосомы.

Хромосомы по своей оси неоднородны как по химическим и физическим свойствам, так и генетически. При фиксации и окраске основными красителями разные участки (районы) и даже некоторые целые хромосомы дают разную реакцию. Одни участки интенсивно окрашиваются – их называют *гетерохроматиновыми*, другие окрашиваются слабо и называются *эухроматиновыми*. Гетеро- и эухроматиновые участки обладают разными генетическими свойствами. Первые почти не содержат генов и функционально инертны (соответствуют интронным областям ДНК), тогда как вторые содержат гены и активны (соответствуют экзонным областям ДНК). Гетерохроматиновые участки разбросаны по всей длине хромосомы, но чаще располагаются вблизи центромеры. Разрывы хромосом происходят, как правило, именно в этих участках, или на границе гетерохроматинового участка с эухроматиновым. Существуют некоторые виды хромосом, которые преимущественно содержат гетерохроматин, например, Y-хромосома.

*Половыми хромосомами* называют хромосомы, различно устроенные у мужских и женских организмов. По традиции, половые хромосомы, в отличие от *аутосом* (неполовых хромосом), обозначаются не порядковыми номерами, а буквами X, Y, причём отсутствие хромосомы обозначается цифрой 0 (ноль). Как правило, при этом один из полов определяется наличием пары одинаковых половых хромосом (гомогаметный пол), а другой – комбинацией двух непарных хромосом или наличием только одной половой хромосомы. У человека, гомогаметный пол – женский (XX), гетерогаметный пол – мужской (XY).

#### **Вопросы для самоподготовки (10):**

1. Дайте определение понятию «хромосома»;
2. Дайте определение понятию «хроматин»;
3. Перечислите белки, участвующие в образовании хроматина;
4. Нарисуйте схематичное строение нуклеосомы;
5. Нарисуйте схематичное строение хромосомы;
6. Перечислите и кратко охарактеризуйте типы хромосом по морфологическому строению.
7. Охарактеризуйте значение центромеры;
8. Напишите, чем различаются гетерохроматиновые и эухроматиновые участки хромосом;

## § 1.9. Кариотип человека

*Кариотип* – совокупность хромосом клетки, характеризующаяся их числом, размером и формой (рис.13).

Препараты хромосом человека можно приготовить из всех тканей и клеточных суспензий, содержащих делящиеся клетки. Но, чаще всего препараты метафазных хромосом готовят из лимфоцитов периферической крови, которые предварительно культивируют в присутствии митогена (вещества, способного индуцировать митоз, например, фитогемагглютинин).

Классификация и номенклатура равномерно окрашенных хромосом человека была выработана на международных совещаниях в 60-х годах (Денвер, Лондон, Чикаго). Согласно этой номенклатуре, хромосомы располагаются в порядке уменьшения их длины. Все хромосомы разделены на 7 групп, которые были обозначены буквами английского алфавита от А до G. Все пары хромосом нумеруются арабскими цифрами.

- Группа А (1–3) – самые крупные хромосомы. Хромосомы 1 и 3 – метацентрические, 2 – субметацентрическая.
- Группа В (4–5) – две пары довольно длинных субметацентрических хромосом.
- Группа С (6–Х–12) – хромосомы средних размеров. Хромосомы Х, 6, 7, 8 и 11 больше похожи на метацентрики (центромерный индекс 40–30%), Хромосомы 9, 10, и 12 субметацентрики.
- Группа D (13–15) – акроцентрические хромосомы средних размеров.
- Группа E (16–18) – короткие хромосомы, хромосома 16 часто на проксимальном конце длинного плеча имеет вторичную перетяжку.
- Группа F (19–20) – самые маленькие метацентрики, практически между собой не различимы.
- Группа G (21–22) – самые мелкие акроцентрические хромосомы.
- Y-хромосома выделяется как самостоятельная.

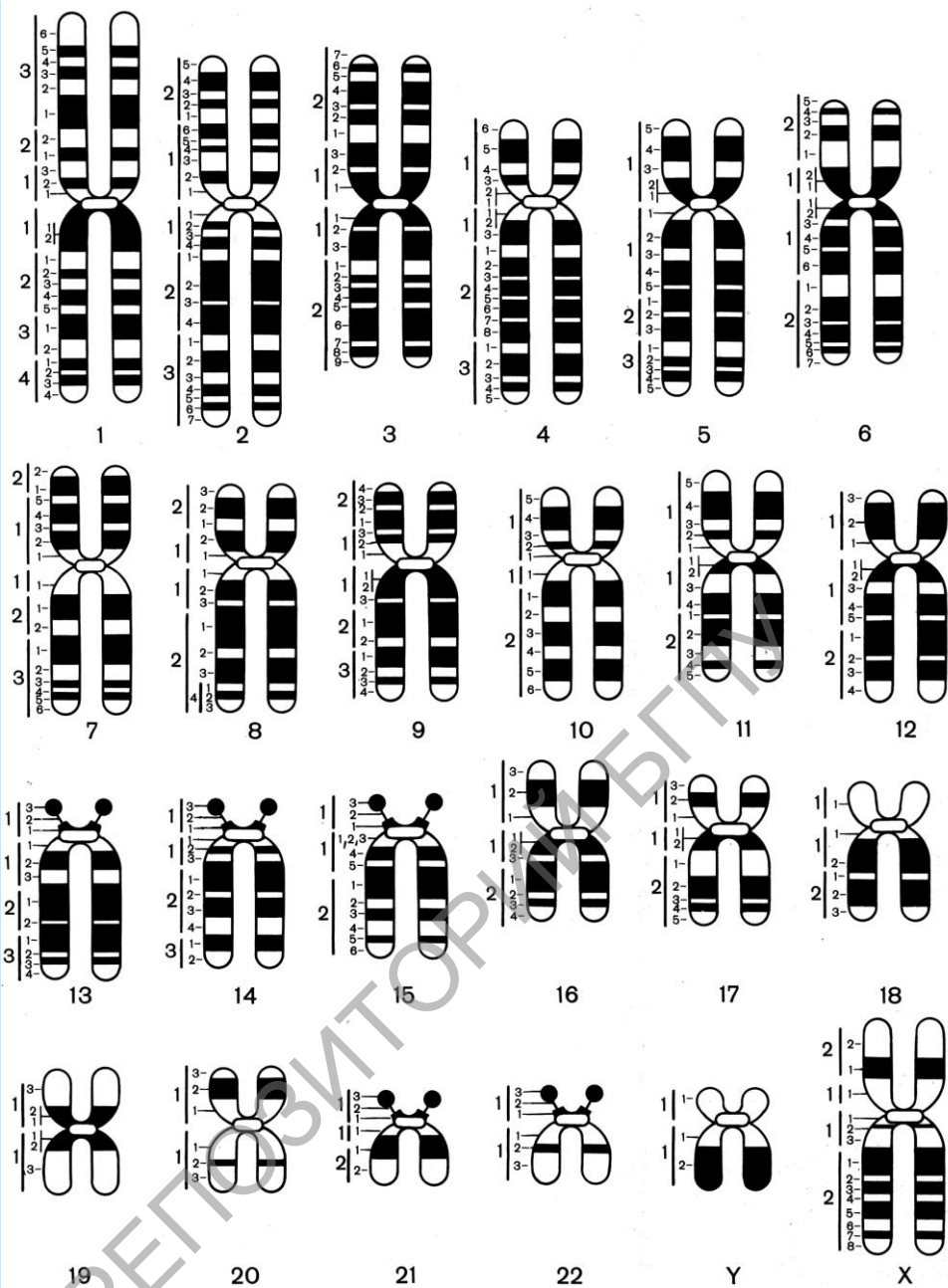


Рис. 13. Схематическое изображение и классификация хромосом человека

Хромосомы различных групп хорошо отличаются друг от друга. Различать хромосомы внутри групп стало возможно с открытием в начале 70-х годов метода дифференциальной окраски хромосом (рис.13).

Каждая хромосома человека содержит только ей свойственную последовательность полос, что позволяет точно идентифицировать каждую хромосому и определить, в каком сегменте произошла перестройка. Хромосомы в метафазе максимально конденсированы, а в профазе и прометафазе расплетены, что позволяет выявить еще большее количество сегментов – 800–1200. Этот метод используют для более точной идентификации точек разрывов хромосом и микроделеций.

**Вопросы для самоподготовки (11):**

1. Дайте определение понятию «кариотип»;
2. Классифицируйте хромосомы человека;

РЕПОЗИТОРИЙ БГПУ