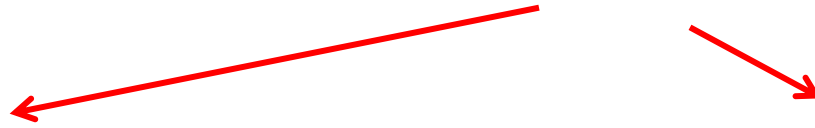


Определение генома

Термин "геном" был предложен Г. Винклером в 1920 г. для описания *совокупности генов, заключенных в гаплоидном наборе хромосом организмов одного биологического вида*

Геном включает всю совокупность молекул ДНК клетки (в случае ряда вирусов говорят о геномной РНК).

Структурная организация генома является фундаментальным таксономическим признаком, лежащим в основе современной систематики живых организмов.



Эукариоты (ядерные)

- животные
- растения
- грибы
- протисты

Прокариоты (доядерные)

- эубактерии
- сине-зеленые водоросли
- актиномицеты
- микоплазмы
- риккетсии
- эубактерии

Вирусы

Геном прокариот

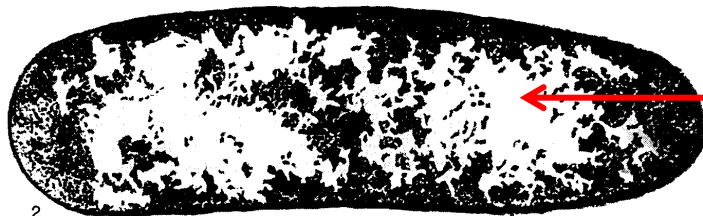
Нуклеоид *E. coli*.

ДНК в нуклеоиде ассоциирована с :

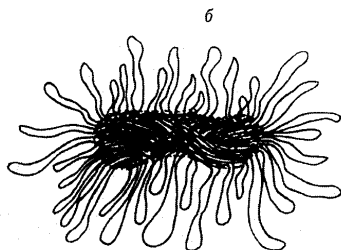
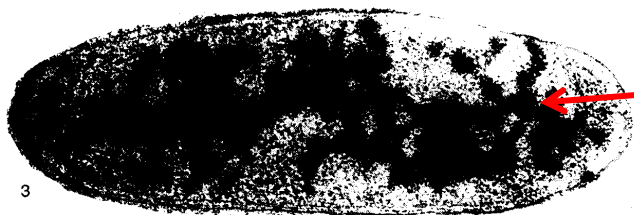
- гистоноподобными белками **HU**, **H-NS** и **IHF**
- негистоновыми ДНК-связывающими белками
- топоизомеразами
- РНК-полимеразами



Области,
свободные от
рибосом



ДНК
нуклеоида



Модель нуклеоида в функционально-активном состоянии А. Райтера и А. Чанга. Изображены многочисленные петли активно транскрибируемой ДНК

Оперонный принцип организации генов у прокариот

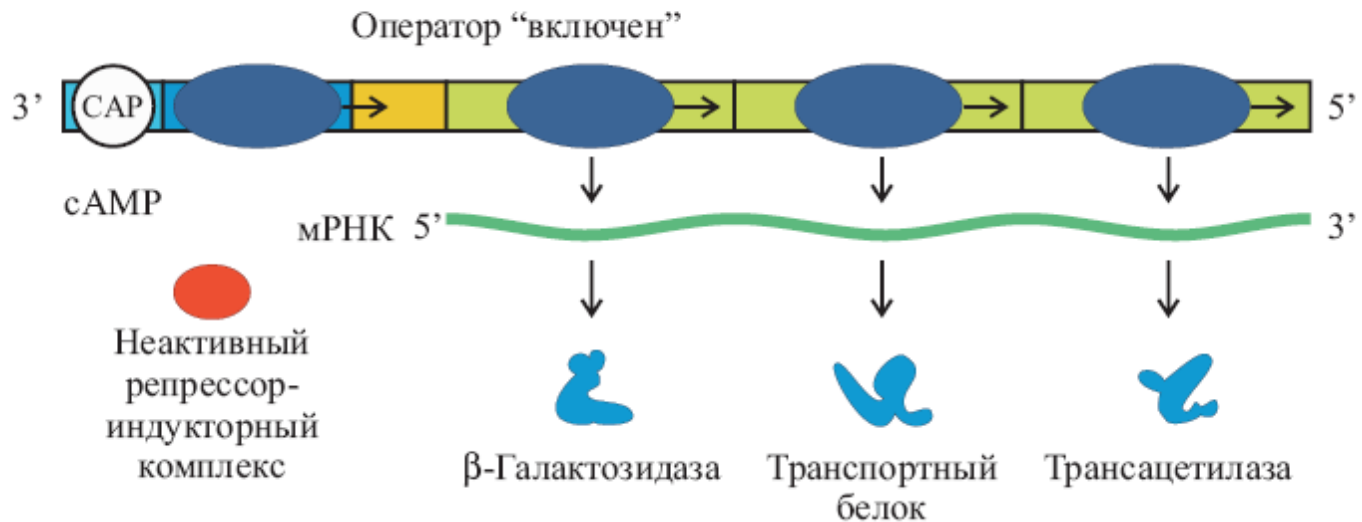
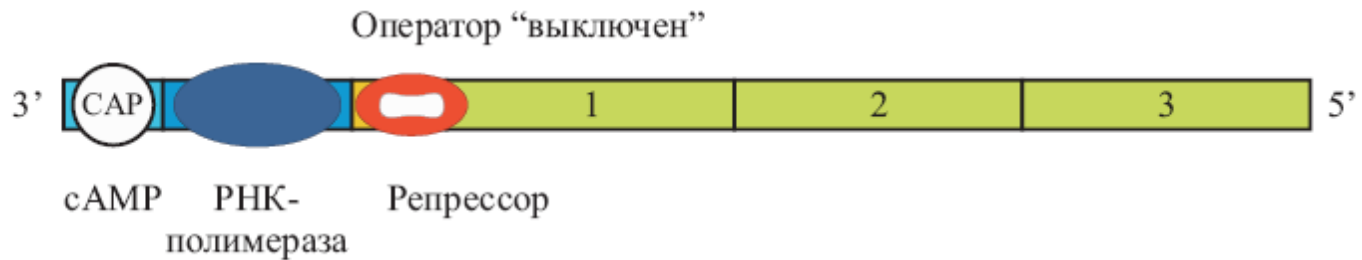
	P	PO			
	<i>lacI</i>		<i>lacZ</i>	<i>lacY</i>	<i>lacA</i>
ДНК (длина в п.н.)	1040	82	3510	780	825
полипептид: аминокислоты дальтоны	360 38000		1021 125000	260 30000	275 30000
белок: структура	тетрамер		тетрамер	мембранный белок	димер
дальтоны	152000		500000	30000	60000
функция белка	репрессор		β -галактозидаза	пермеаза	транс- ацетилаза
	мРНК:		Один транскрипт		

Лактозный оперон кишечной палочки

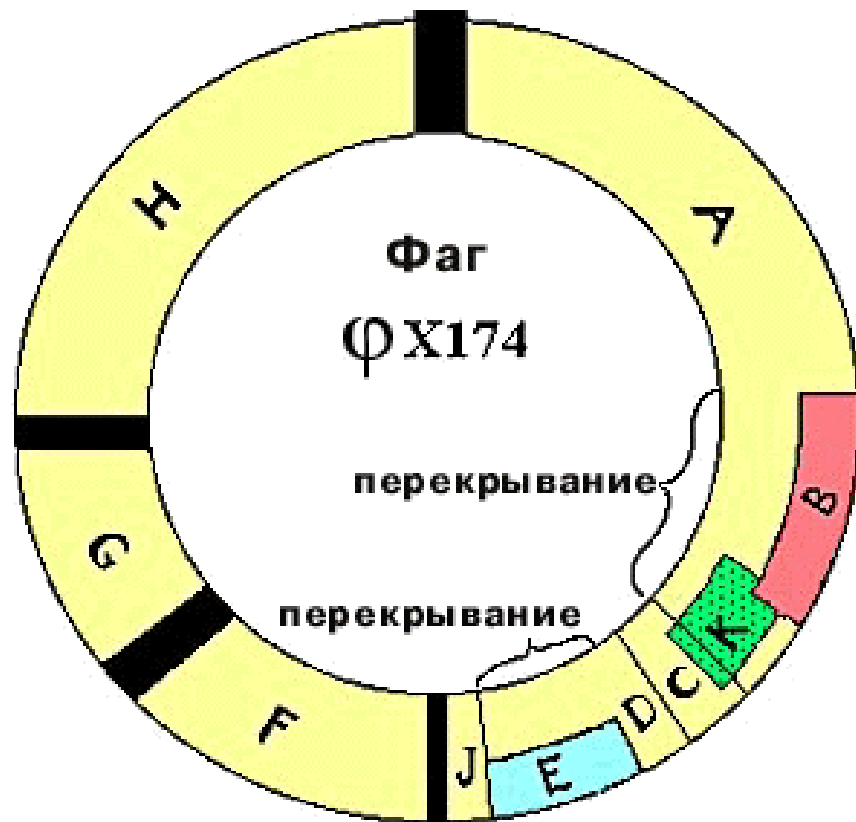
Преимущества оперонной организации генов прокариот:

- компактность
- быстрый ответ на изменения окружающей среды: синтез необходимых ферментов начинается и прекращается в любой момент.
- координация регуляции активности: все гены экспрессируются или не экспрессируются в унисон

Оперонный принцип организации генов у прокариот



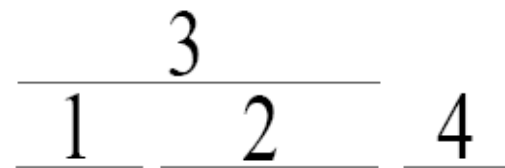
Перекрывающиеся гены у вирусов и прокариот



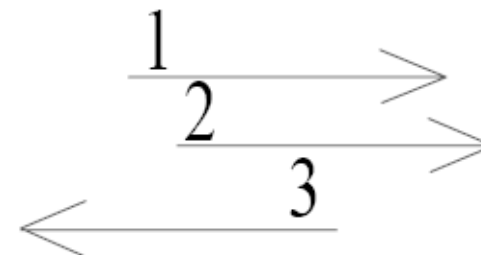
GTTTATGGTACG

Diagram illustrating overlapping genes with a DNA sequence: GTTTATGGTACG. Brackets below the sequence indicate overlapping reading frames: the first frame starts at the first 'G', the second at the second 'T', and the third at the third 'A'.

Вирус млекопитающих SV40



Мобильный элемент IS 50



Особенности генома архебактерий

Methanococcus jannaschii (1996)

Основные черты строения генома – типично прокариотические:

- геном представлен основной кольцевой хромосомой (1700 т.п.о) и двух небольших внехромосомных элементов (58 и 16 т.п.о)

- геном организован компактно: обнаружено ~1700 потенциальных кодирующих участков ДНК, по одному на каждые 1000 п.о.

- гены организованы по оперонному принципу

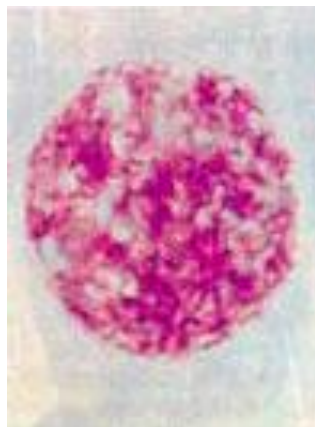
Особенности генома, сближающие *M. jannaschii* с эукариотами

- гены, регулирующие транскрипцию, трансляцию и репликации ДНК схожи с генами эукариот

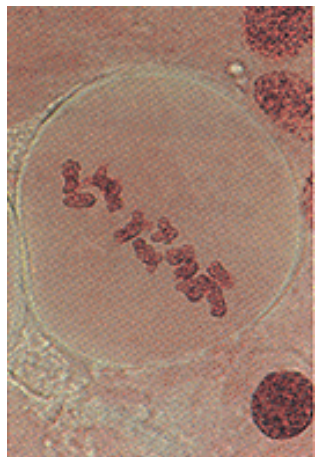
- специфические рибосомные белки, гистоны, белки систем репарации и транспорта имеют гомологичны эукариотическим.

Хроматин

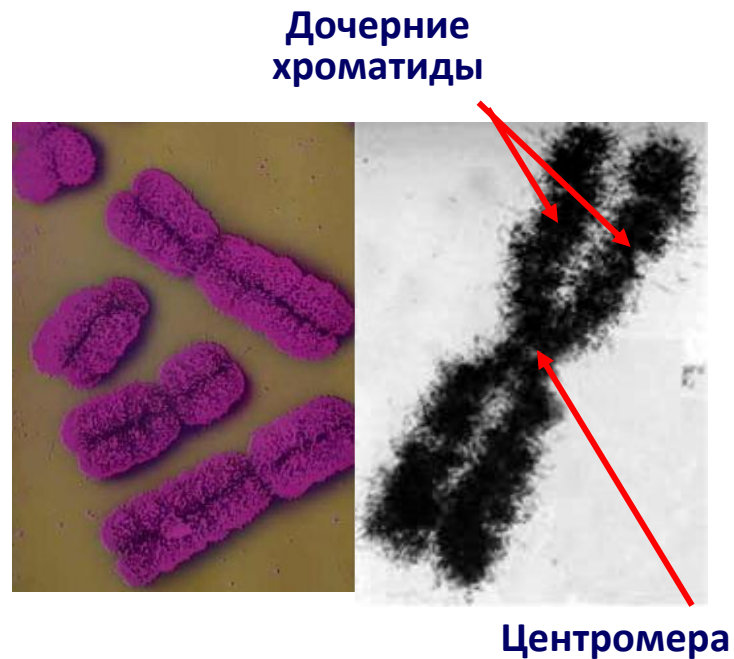
Хроматин – наследственное вещество эукариот.
Состоит из ДНК в комплексе с белками.



Ядро
интерфазной
клетки

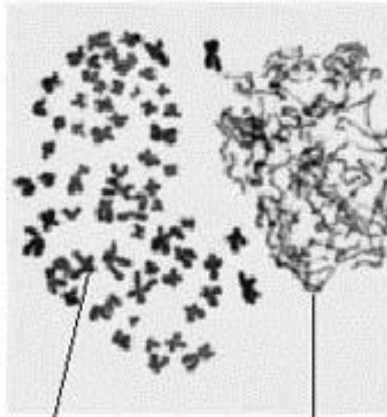


Ядро
делящейся
клетки



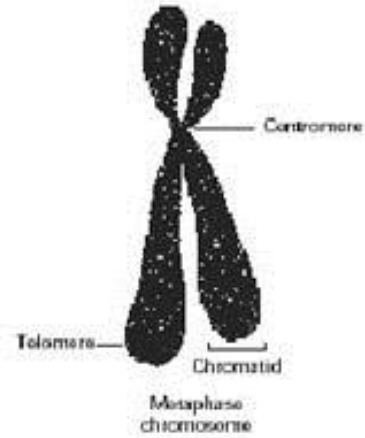
Строение хромосомы

Митотические хромосомы

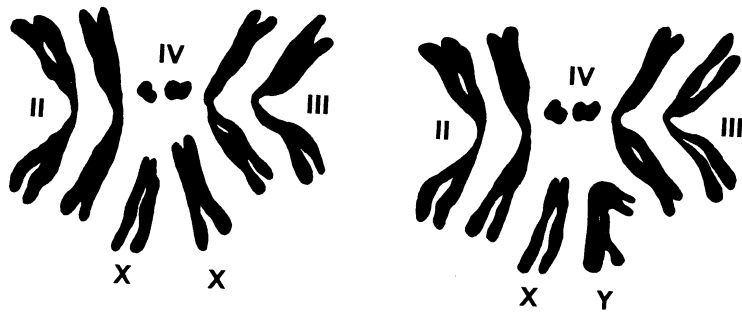


Митотическая
пластинка

G₁



Митотическая хромосома
состоит из двух хроматид



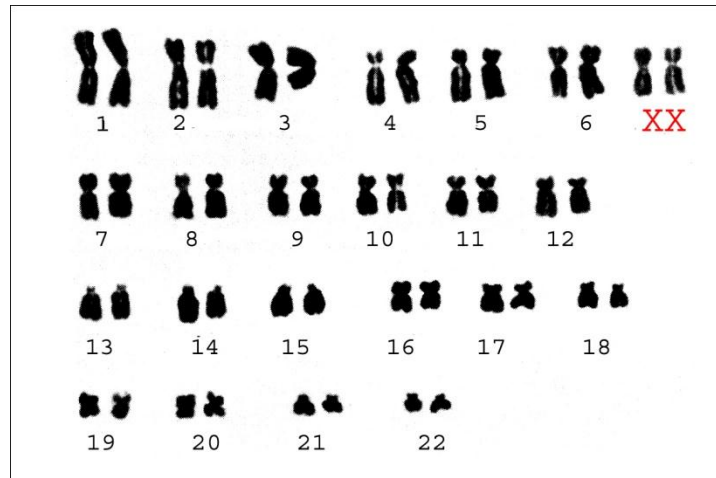
Дрозофила



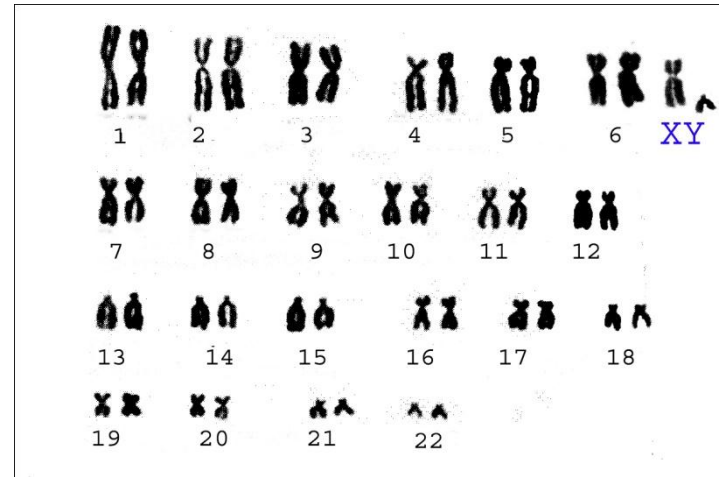
Человек

Кариотип

Кариотип – видоспецифичный набор хромосом.



Хромосомный набор женщины



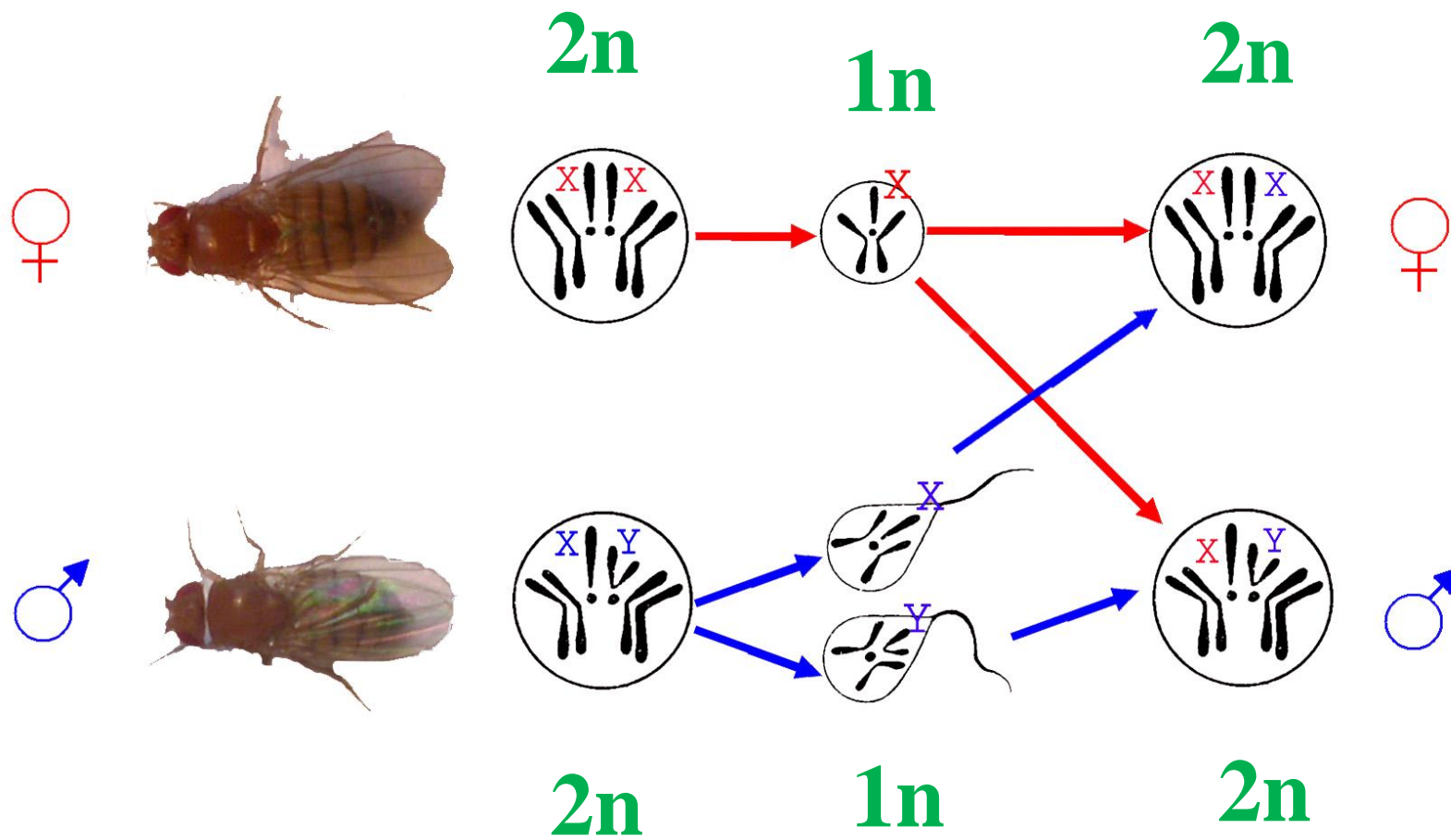
Хромосомный набор мужчины

Пример других кариотипов.

Гаплоидный и диплоидный наборы хромосом

Г
Е
Н
О
М

Э
У
К
А
Р
И
О
Т



Избыточность генома эукариот

Группы организмов	Средний размер генома, п.о.
Мелкие вирусы	$1,0 \times 10^4$
Микоплазмы	$1,6 \times 10^6$
Бактерии	$2,0 \times 10^6$
Грибы	$4,7 \times 10^7$
Насекомые	$2,3 \times 10^9$
Моллюски	$1,6 \times 10^9$
Костистые рыбы	$1,4 \times 10^9$
Амфибии бесхвостые	$2,7 \times 10^9$
хвостатые	$3,6 \times 10^{10}$
Рептилии	$1,5 \times 10^9$
Птицы	$1,2 \times 10^9$
Млекопитающие	$2,6 \times 10^9$
Человек	$3,0 \times 10^9$
Растения голосеменные	$1,6 \times 10^{10}$
Покрытосеменные	$2,7 \times 10^{10}$
Лилия <i>Lilium longiflorum</i>	$1,8 \times 10^{11}$

Прямой корреляции между количеством ДНК и эволюционной продвинутостью организма нет.

«Парадокс С»

(1978 г. Т. Кавалье-Смит) : у эукариот транскрибируется лишь незначительная часть последовательностей нуклеотидов генома (~3% генома человека).

Избыточность генома эукариот

Причины избыточности:

1. Большой размер генов (за счет наличия интронов).
2. Присутствие повторенных последовательностей. Повторяются и гены, и некодирующие участки.
3. Наличие большого числа некодирующих последовательностей.

Минусы "избыточной" ДНК:

- увеличение времени синтеза ДНК;
- сложнее организовывать удвоение ДНК;
- высокая энергоемкость - на 1 нуклеотид для включения в цепь ДНК нужно затратить ~60 молекул АТФ.

Неопределенное следствие:

- благодаря зависимости размера ядра от количества ДНК происходит увеличение размеров клетки.

Плюсы "избыточной" ДНК:

- возникает возможность создания сложного регуляторного аппарата, позволяющего поднять организм на более высокий эволюционный уровень.

Структурные элементы генома эукариот

Классификация по числу повторов в геноме

1. Часто повторяющиеся последовательности (быстрые повторы)

Частота встречаемости на гаплоидный геном больше 10^5

К быстрым повторам относится **сателлитная ДНК**.

Мини- и микросателлиты часто *называют тандемными повторами с изменяющимся числом копий VNTR (variable number of tandem repeats)*.

2. Умеренно повторяющиеся последовательности (medium reiterated frequency repeats – MERs),

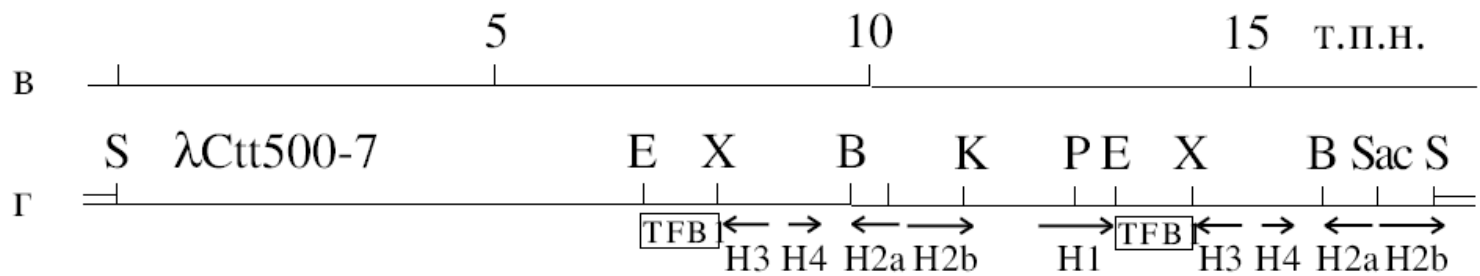
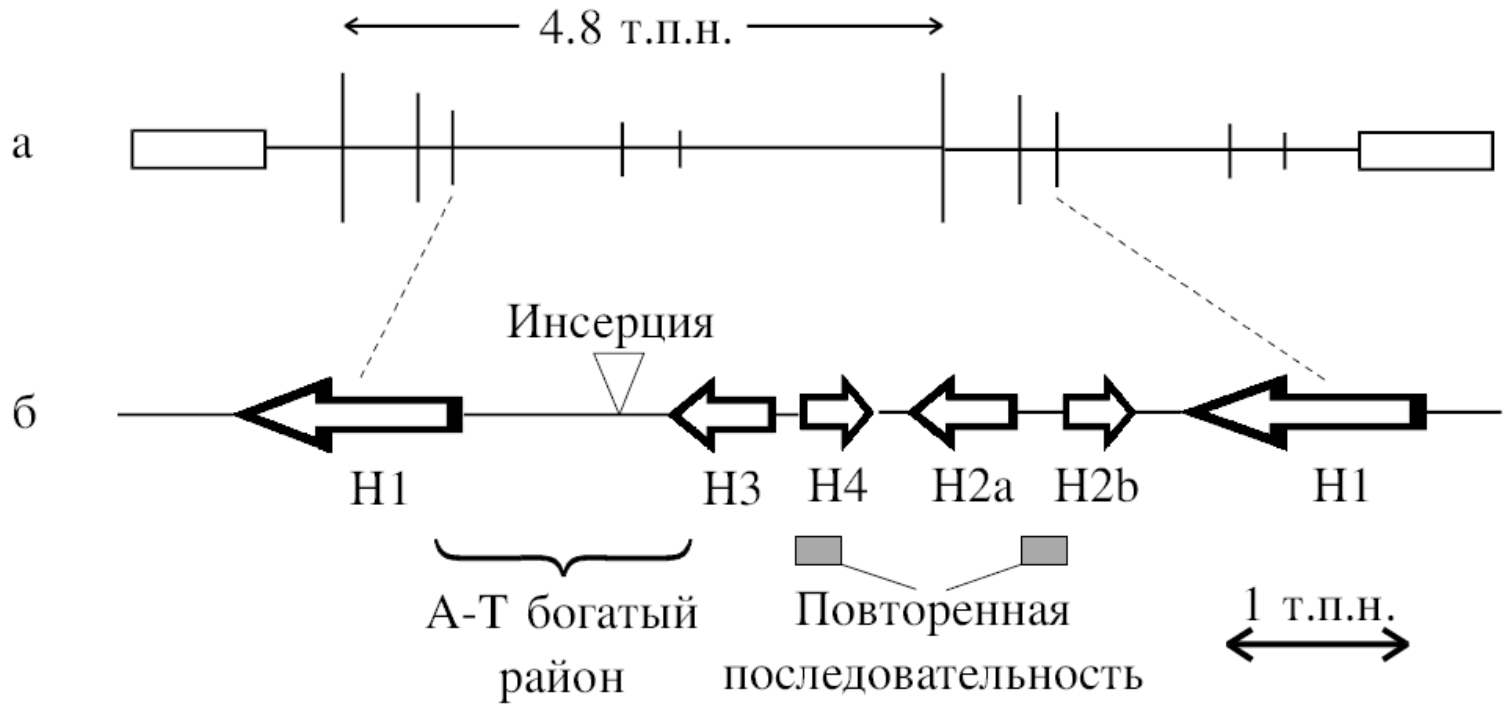
Частота встречаемости на гаплоидный геном больше 10, но меньше 10^5 .

Умеренные повторы					
гены		регуляторные участки			Некодирующие последовательности
транскрибируемые	и	транскрибируемые, но не	энхансерные модули,	ori	
транслируемые		нетранслируемые	репликации, промоторы	и	
Гены белков рибосом, гистоновые гены, гены мембранных, цитоскелетных белков, гены иммуноглобулинов		Гены rРНК, sРНК, tРНК	терминаторы транскрипции		

Г
Е
Н
О
М

Э
У
К
А
Р
И
О
Т

Схема организации генов, кодирующих гистоны в повторяющейся единице у *D. melanogaster* (а-б) и *Chironomus thummi* (в-г)



Структурные элементы генома эукариот

3. Диспергированные повторяющиеся последовательности

SINE (short interspersed elements) – короткие диспергированные элементы	LINE (long interspersed elements) – длинные диспергированные элементы
Длина 90–400 п.о	Длина 7 т.п.о.
<i>Пример</i> :Alu-повторы в геноме человека и приматов. Длина повторяющейся единицы ~300 п.о. У человека в геноме – 10^6 копий. Составляют 5% от суммарного количества ДНК.	Содержат гены обратных транскриптаз. <i>Пример.</i> LINE-1-повтор, широко распространенный в геноме животных.

Структурные элементы генома эукариот

3. Диспергированные повторяющиеся последовательности

SINE (short interspersed elements) – короткие диспергированные элементы	LINE (long interspersed elements) – длинные диспергированные элементы
Длина 90–400 п.о	Длина 7 т.п.о.
<i>Пример</i> :Alu-повторы в геноме человека и приматов. Длина повторяющейся единицы ~300 п.о. У человека в геноме – 10^6 копий. Составляют 5% от суммарного количества ДНК.	Содержат гены обратных транскриптаз. <i>Пример.</i> LINE-1-повтор, широко распространенный в геноме животных.

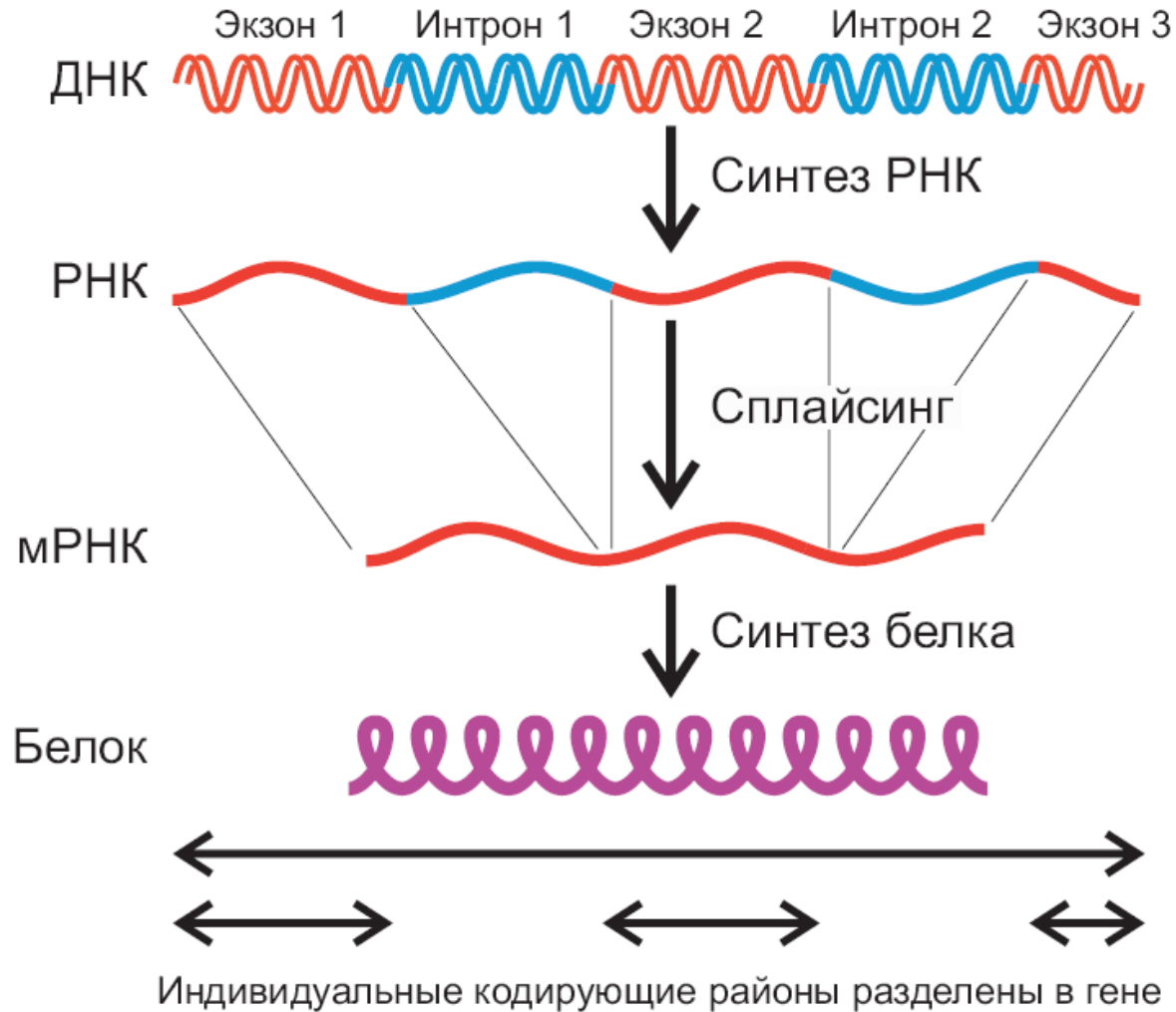
Структурные элементы генома эукариот

4. Уникальные последовательности

Частота встречаемости меньше 10 раз на геном.

Гены "домашнего хозяйства"	Гены "роскоши"
Кодируют то, что всегда нужно любой клетке независимо от ткани. По разным оценкам таких генов у человека 10-20 тыс. Это гистоновые гены, гены tРНК, rРНК и т.п.	Их заведомо больше в 2-3 раза, это гены, которые экспрессируются в клетках определенных тканей и в определенное время.

Экзон-интронная организация генов эукариот

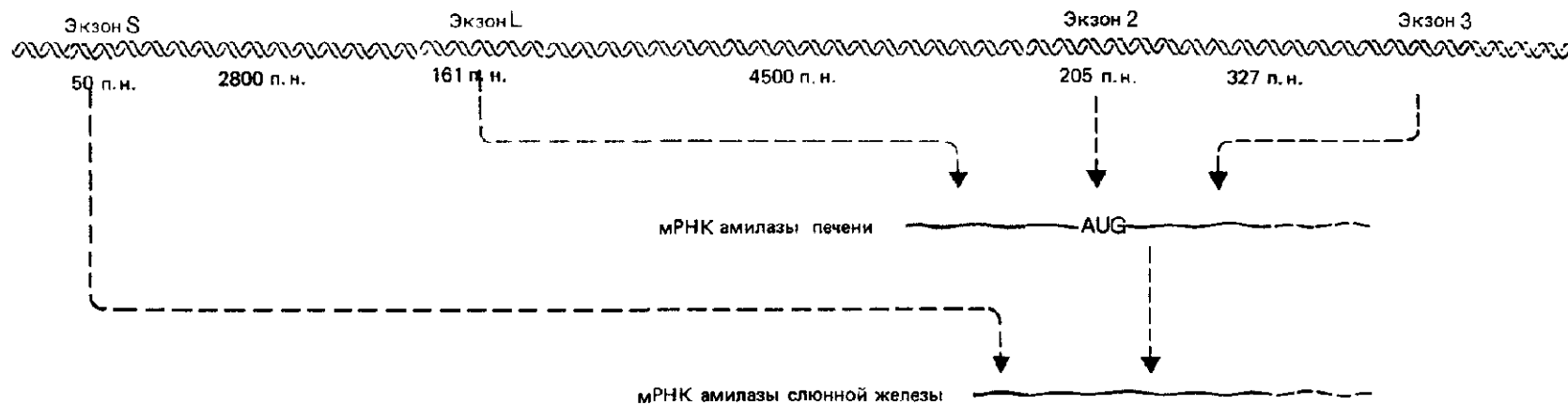


Процесс передачи информации от ДНК до белка

Соотношение длины гена и мРНК в зависимости от числа экзонов

Виды	Среднее число экзонов	Средняя длина гена (т.п.н.)	Средняя длина мРНК (т.п.н.)
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	1	1.6	1.6
Грибы	3	1.5	1.5
<i>Cenorabditis elegans</i>	4	4.0	3.0
<i>Drosophila melanogaster</i>	4	11.3	2.7
Куры	9	13.9	2.4
Млекопитающие	7	16.6	2.2

Ген амилазы у мыши



Псевдогены

Ген	Число генов	Число псевдогенов
ЧЕЛОВЕК		
Аргинино-сукцинат синтетаза	1	14
В-актин	1	20
В-тубулин	2	15-20
Cu/Zn супероксид-дисмутаза	1	4
Цитохром С	2	20-30
Дигидрофолат-редуктаза	1	5
Немускульный тропомиозин	1	3
Глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназа	1	25
Фосфоглицерат-киназа (ген и ретроген)	2	1
Рибосомальный белок L32	1	20
Триозо-фосфат изомераза	1	5-8
МЫШЬ		
А-глобин	2	1
Цитокератин эндо-А	1	1
Глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназа	1	200
Миозин (легкая цепь)	1	1
Проопиомеланокортин	1	1
Рибосомальный белок L7	1-2	20
Рибосомальный белок L30	1	15
Рибосомальный белок L32	1	16-20
Опухолевый антиген р53	1	1
КРЫСА		
А-тубулин	2	10-20
Цитохром С	1	20-30

Компактность генома эукариот

Степень компактизации ДНК неравномерна в отдельных генетических локусах.

Хроматин

```
graph TD; A[Хроматин] --> B[Эухроматин]; A --> C[Гетерохроматин]; C --> D[Факультативный]; C --> E[Конститутивный];
```

Эухроматин

Относительно невысокая степень компактизации.
Содержит активно экспрессирующиеся гены.

Гетерохроматин

Высокая степень компактизации.
В основном генетически инертен.

Факультативный

Конститутивный

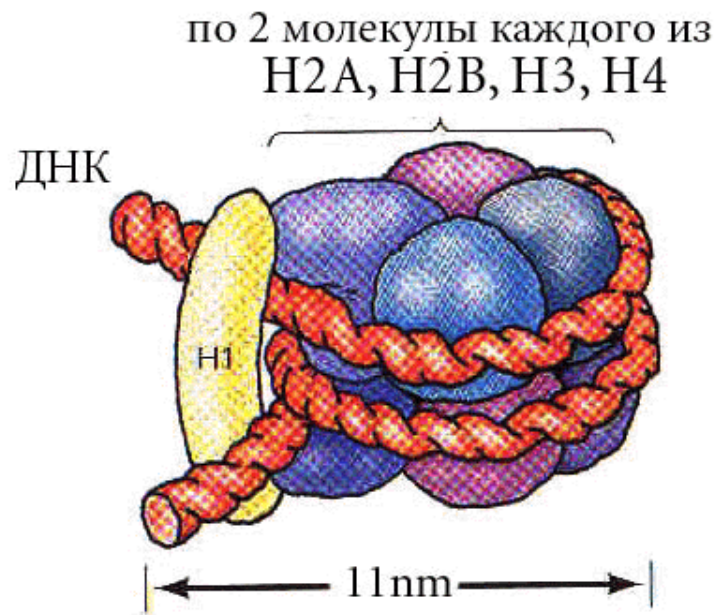
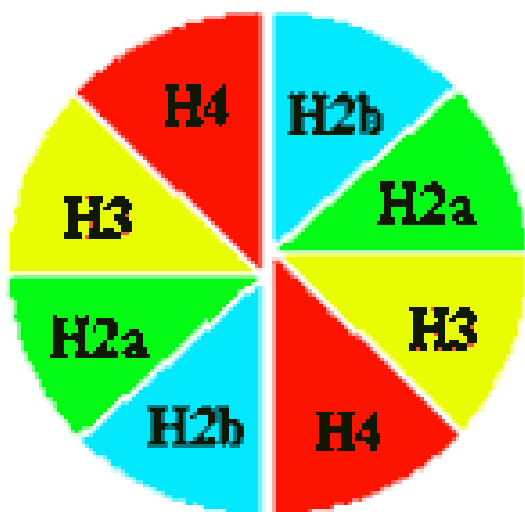
Гистоны

Фракция	Лизин	Аргинин	лиз./арг	осн.АК/кис.АК	Мол. вес (Да)
<i>H1</i> (очень богатая лизином)	29%	1%	>20	5.4	23000
<i>H2B</i> (умеренно богатая лизином)	16%	6%	~2.5	1.7	13774
<i>H2A</i> (умеренно богатая лизином и аргинином)	11%	9%	~1	1.4	13960
<i>H4</i> (богатая аргинином и глицином)	11%	14%	~0.8	2.5	11282
<i>H3</i> (очень богатая аргинином); в ней есть цистеин, а в других - нет	10%	13%	~0.7	1.8	15348

Уровни компактизации ДНК

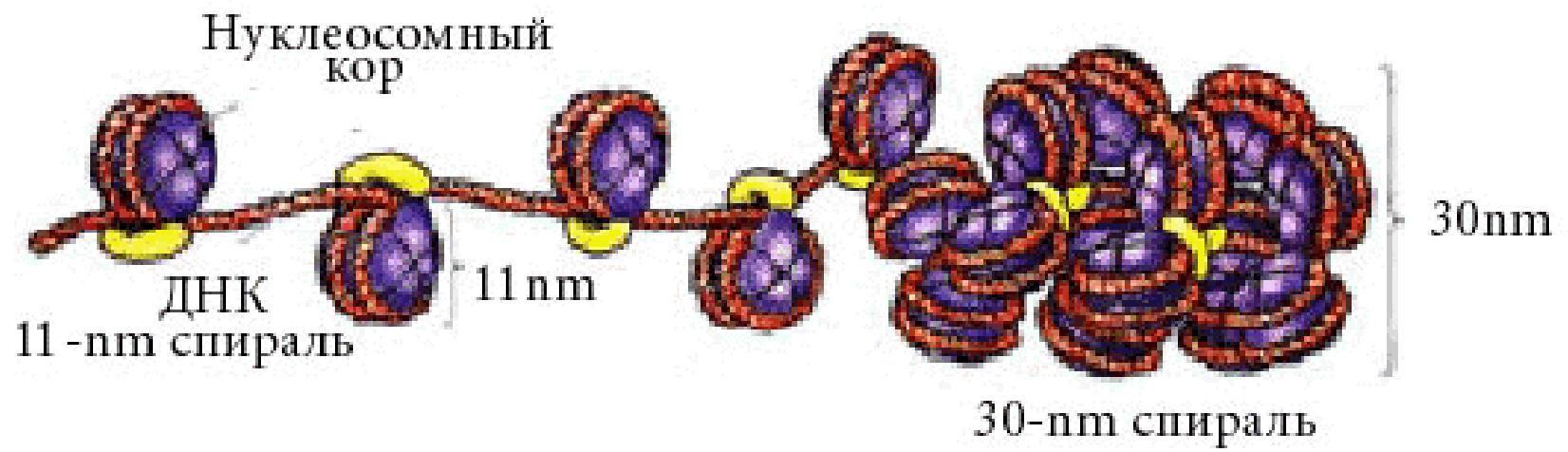
1. Нуклеосомный

В основе нуклеосомы лежит гистоновый октамер.

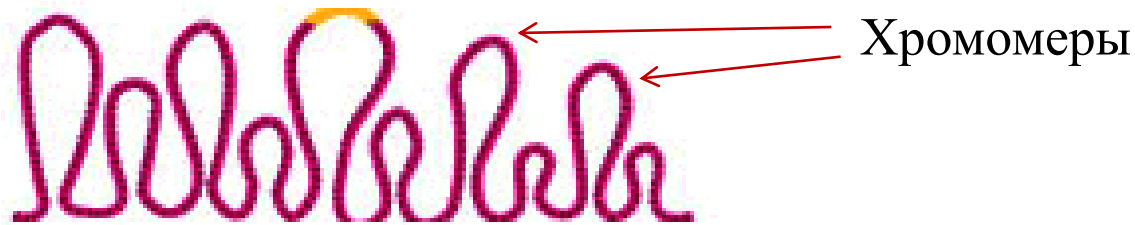


Нуклеосома

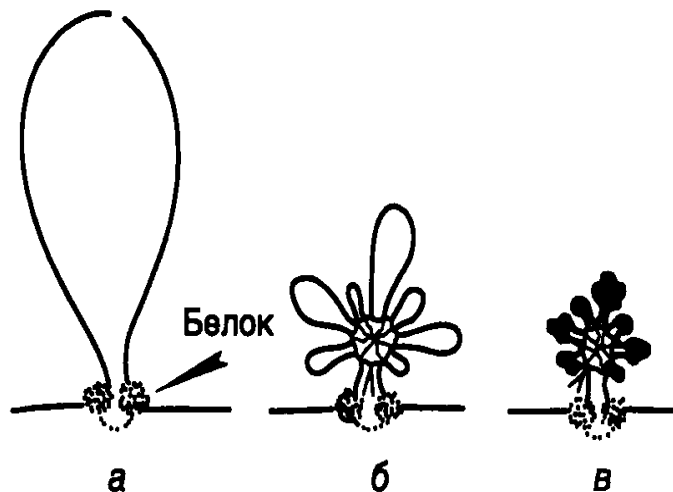
2. Супербидный, или соленоидный



3. Петельно-доменная структура



У основания хромомер расположены MAR/SAR-последовательности
MAR (Matrix Associated Region)
SAR (Scaffold Associated Region)



Схематическое изображение петельно-доменного уровня компактизации хроматина (Патрушев, 2000)

а – фиксация петли хромомера на ядерном матриксе с помощью MAR/SAR-последовательностей и белков;
б – "розетки", образованные из петли хромомера;
в – конденсация петель "розеток" с участием нуклеосом и нуклеомеров

Негистоновые белки хроматина

Белки с высокой подвижностью (high mobility group – HMG)

HMG 14/17	HMG 1/2	HMG I/Y
<p>Белки с молекулярной массой 10–12 кДа.</p> <p>На коровых частицах нуклеосом – по две молекулы HMG 14/17, которые соединяют между собой цепи ДНК двух соседних витков.</p> <p>Могут замещать гистон H1 в активно транскрибируемых генах.</p>	<p>Белки с молекулярной массой 25–30 кДа.</p> <p>Специфически связываются с одноцепочечными участками ДНК, а также с палиндромными последовательностями.</p>	<p>Взаимодействуют с АТ-богатыми участками ДНК.</p> <p>Предполагается, что они конкурируют с гистоном H1 <i>in vivo</i> за промоторы и области начала репликации ДНК</p>

4. Метафазная хромосома



Геномы органелл

Таблица 9.14. Геномный источник некоторых компонентов митохондрий¹⁾

Хромосомы (ядро)	Митохондрии
Ферменты + факторы репликации	
РНК-полимераза + факторы транскрипции	
Ферменты сплайсинга РНК (дрожжи)	Матуразы, участвующие в сплайсинге (дрожжи)
Рибосомные белки	Один рибосомный белок (дрожжи)
Аминоацил-тРНК-синтазы	тРНК
Факторы трансляции	рРНК
Субъединицы цитохром-оксидазы	Субъединицы цитохром-оксидазы
Субъединицы АТФазы	Субъединицы АТФазы
Субъединицы NADH-дегидрогеназы	Субъединицы NADH-дегидрогеназы

¹⁾ Распределение компонентов немного различается у разных организмов. Фермент дыхательной цепи NADH-дегидрогеназа известен также под названием комплекса I или NADH-убихинон оксидоредуктазы.

Геном вирусов

Геном вирусов, заключенный внутри вирионов, может быть представлен одноцепочечными или двухцепочечными ДНК или РНК.