

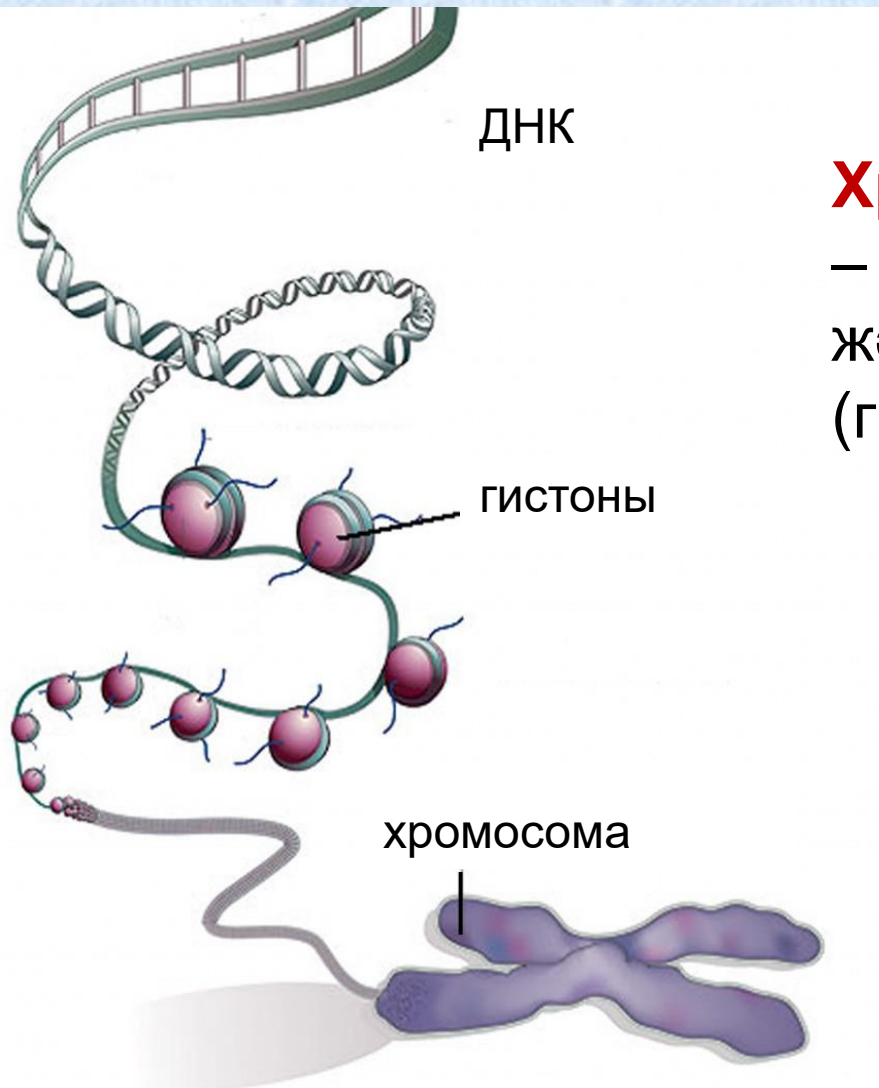
4 дәріс

Хромосомалардың химиялық құрамы

- ДНҚ құрылымы
- РНҚ құрылымы

Дәріскер – Қалимағамбетов А.М., б.ғ.к.,
молекулалық биология және генетика
кафедрасы

Эукариоттар хромосомаларының құрылымы

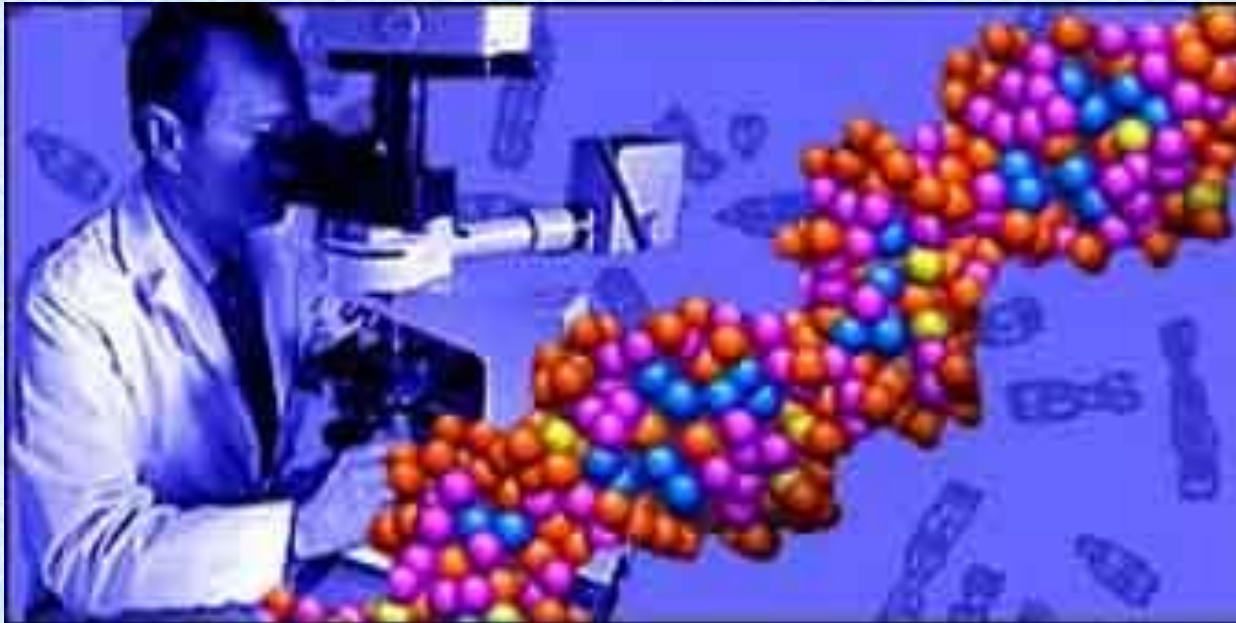


Хромосома (грек. тілінде – «боялған дене») – ДНҚ және белоктардың кешені (гистон және гистон емес)

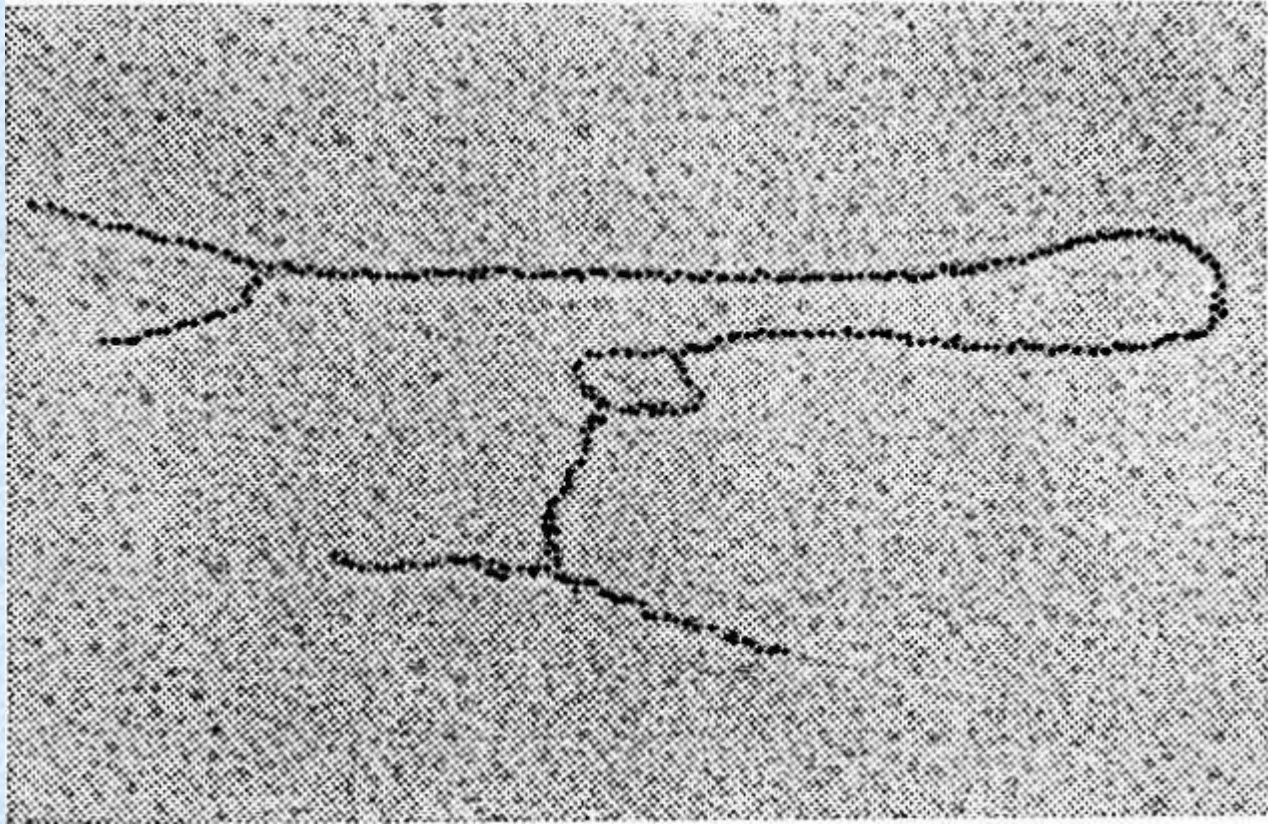
Халықаралық бағдарлама "Адам геномы" (HUGO)

1990-2003 ж.ж.

АҚШ, Қытай, Франция, Германия, Жапония және
Ұлыбритания



Мақсаты: геном құрылымын анықтау,
оның функциясын толық ашып білу.



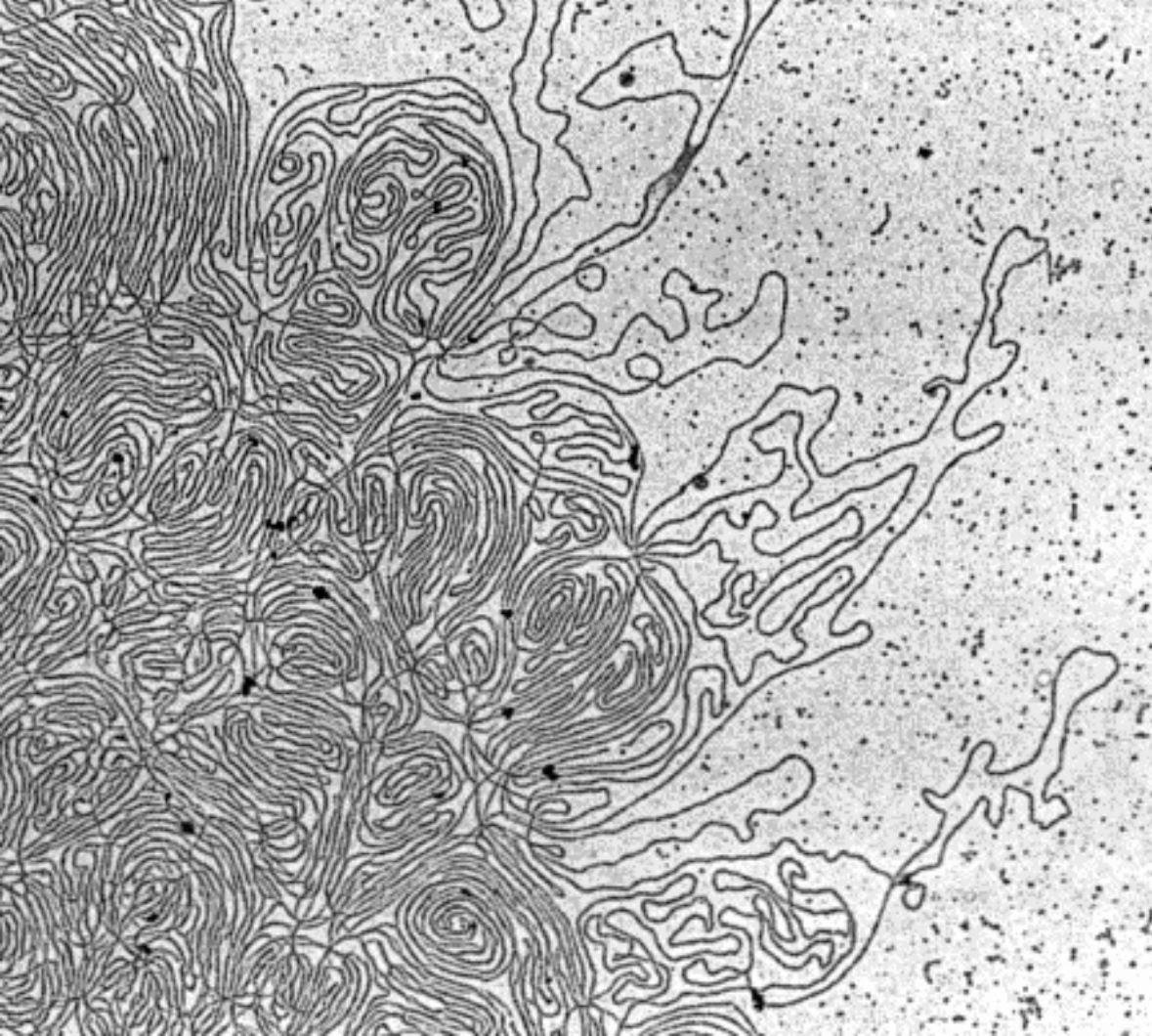
***E. Coli* ДНҚсы, электрондық микроскопия, $t=72^{\circ}\text{C}$, екі тізбекті спираль**

Бактериальды плазмиданың ДНҚ-сы

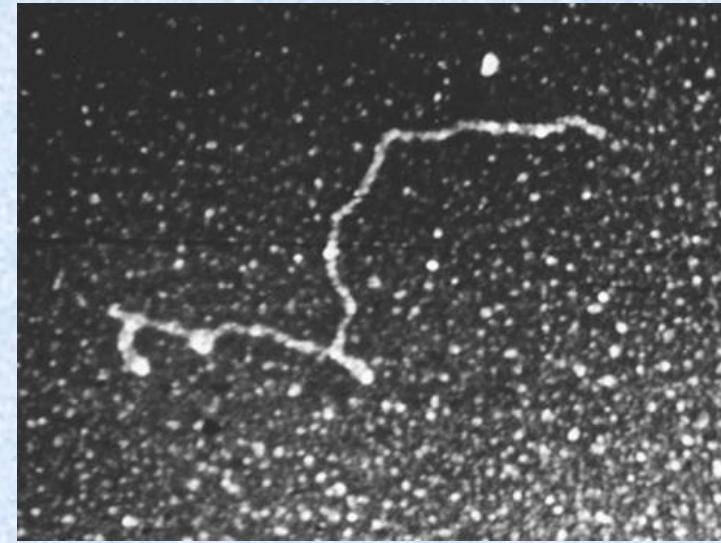


Реовирус ДНҚ-сы





ДНҚ, адам хромосомасы



РНҚ

Нуклеин қышқылдардың химиялық құрылымы

И. Ф. Мишер, 1869 ж.

Нуклеин қышқылдар - биополимерлер, олардың мономерлері – нуклеотидтер.

Әр нуклеотид үш бөлшектерден тұрады:

- **азоттық негізі**
- **пентоза – моносахарид**
- **фосфор қышқылының қалдығы**

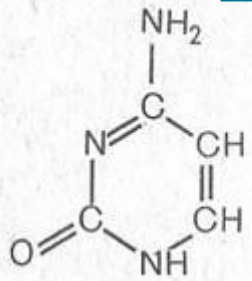


Бұл құрылым нуклеин қышқылдарының сатылай гидролиз өнімдерімен дәлелденді

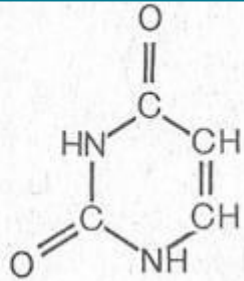


ДНҚ химиялық құрылымы

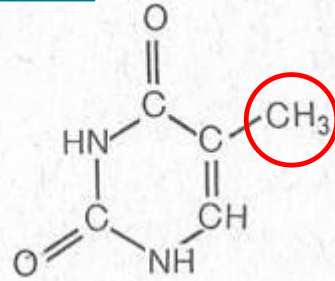
Пиримидиновые основания



Цитозин

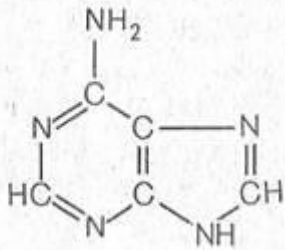


Урацил

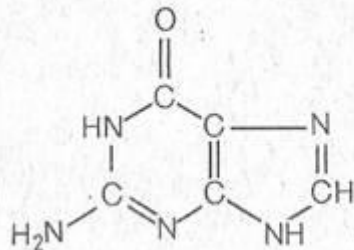


Тимин

Пуриновые основания

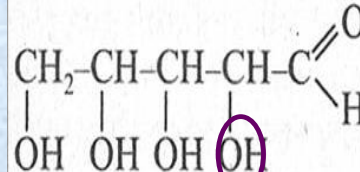


Аденин

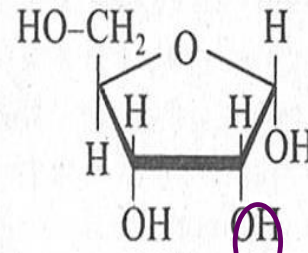


Гуанин

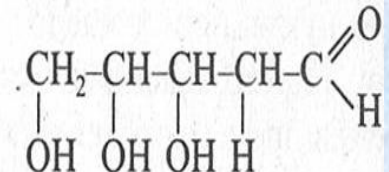
Пентозы (углеводы)



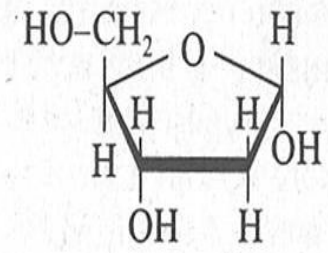
тетрагидроксиальдегид



рибоза



тригидроксиальдегид

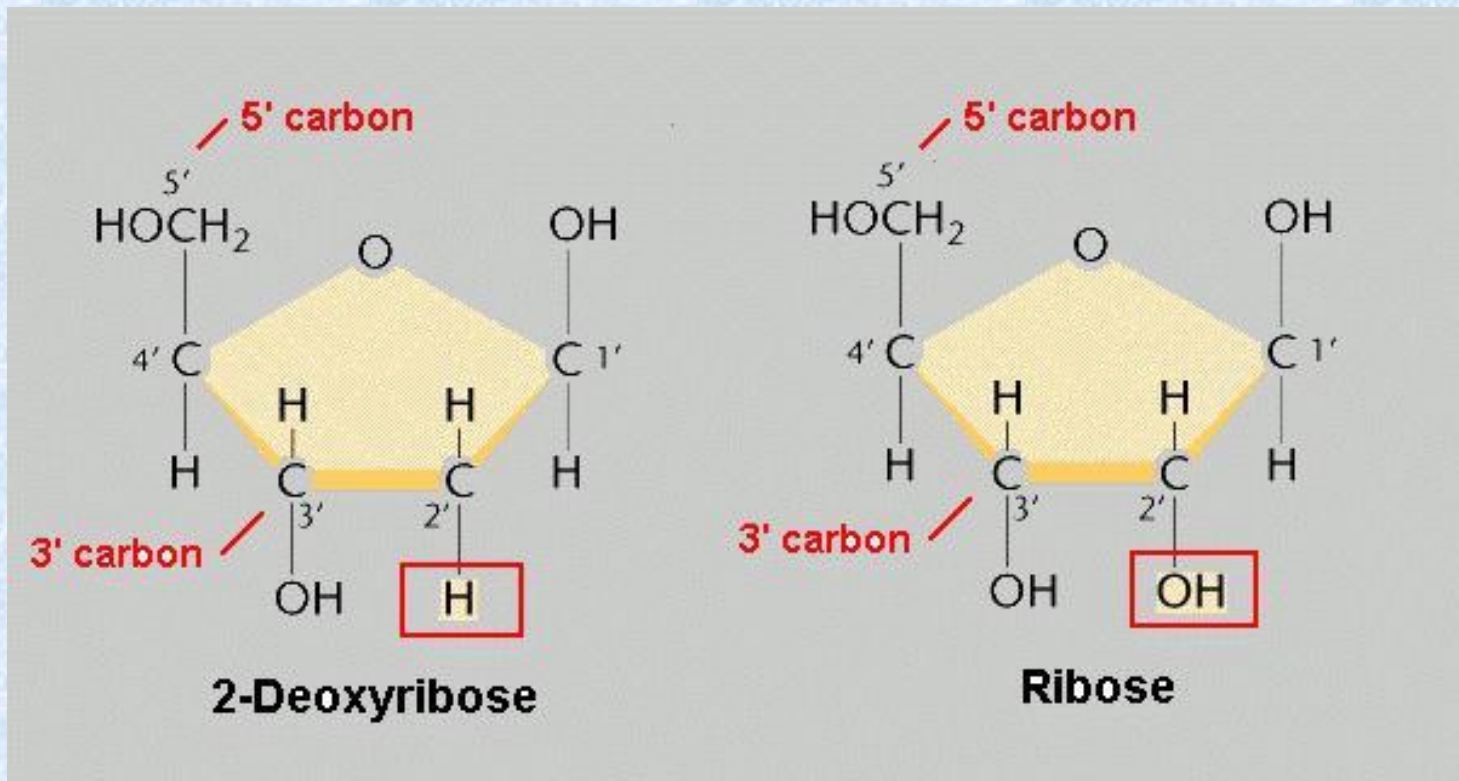


дезоксирибоза

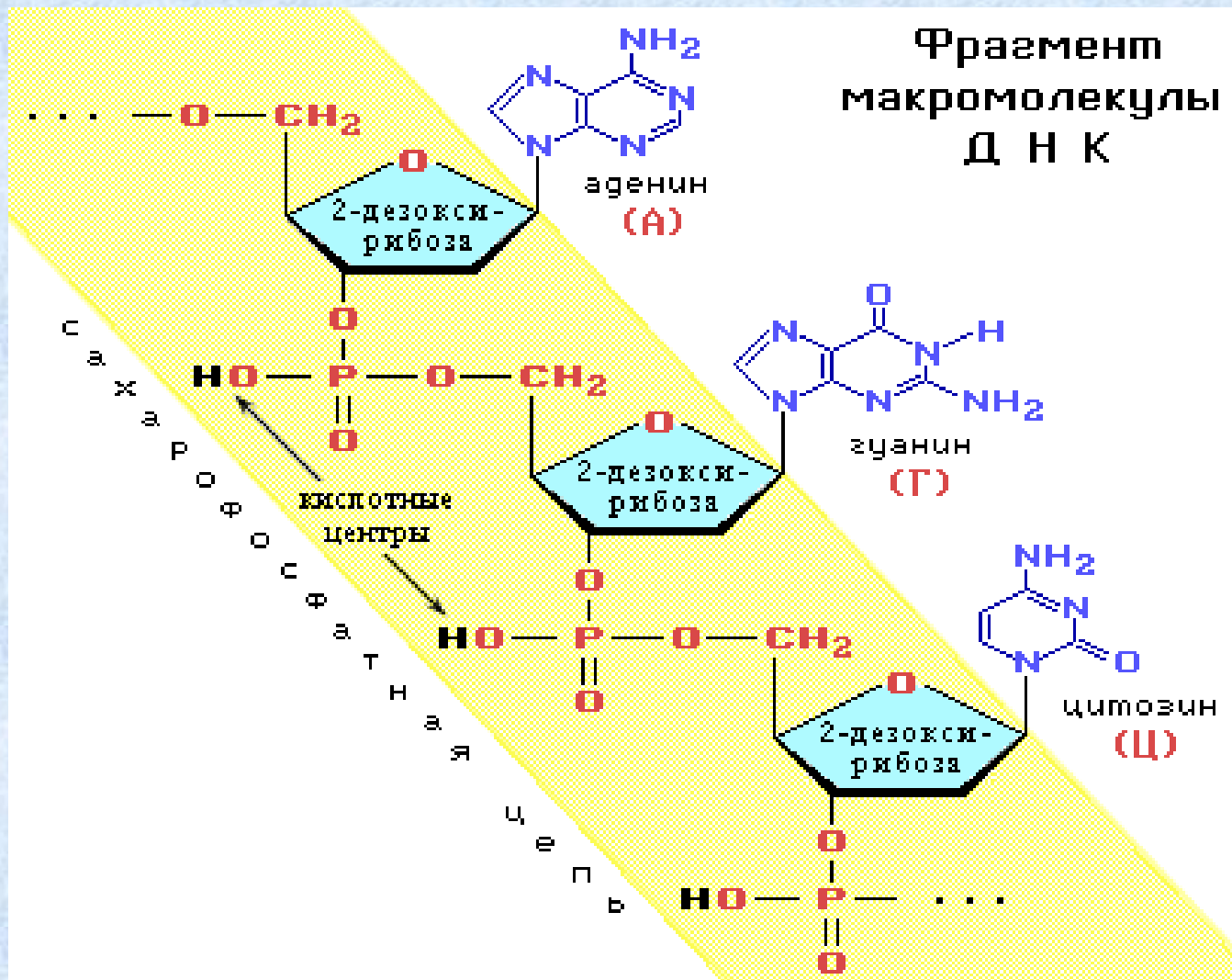
РНК

ДНК

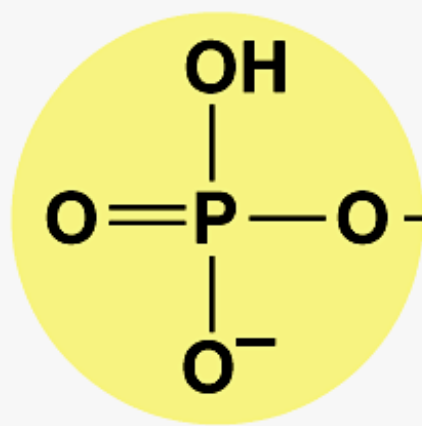
ДНҚ химиялық құрылымы



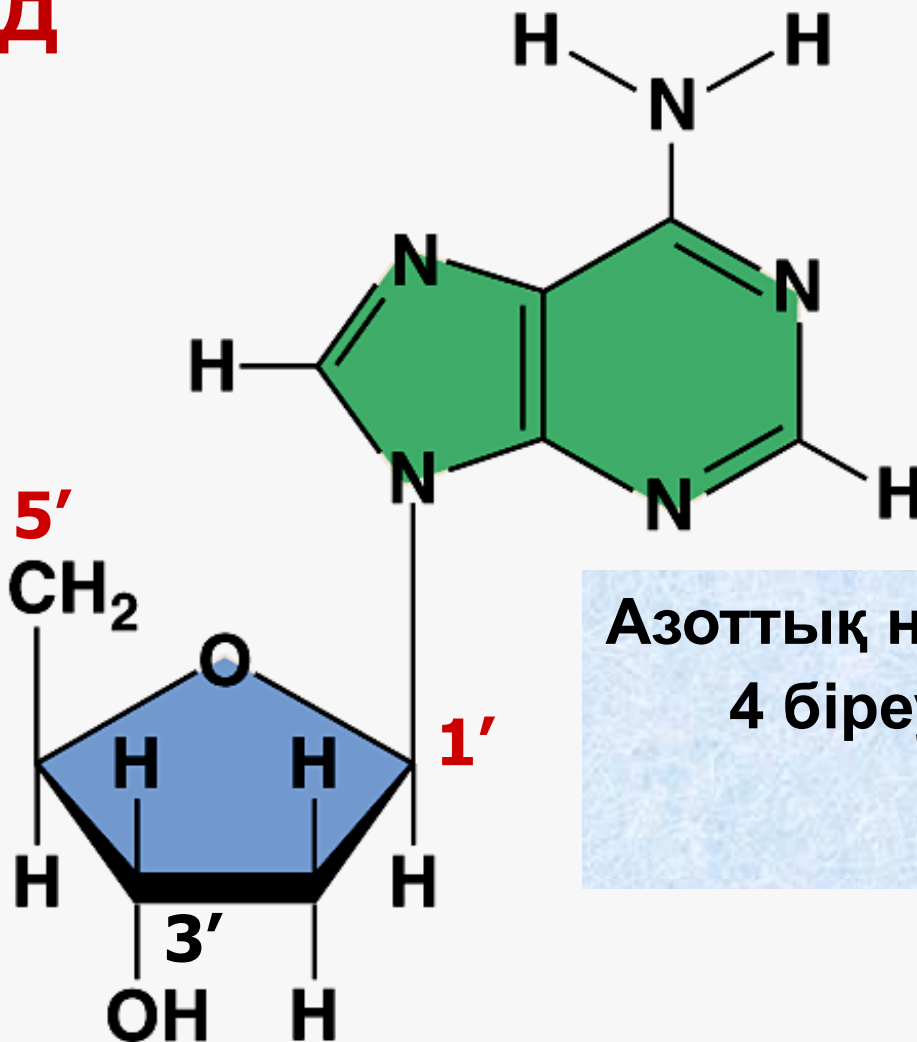
Нуклеин қышқылдардың біріншілік құрылымы



Нуклеотид



Фосфат



Азоттық негіз –
4 біреуі

Қант (рибоза / дезоксирибоза)

**1962 ж. физиология және медицина саласындағы
Нобель сыйлығының лауреаттары**

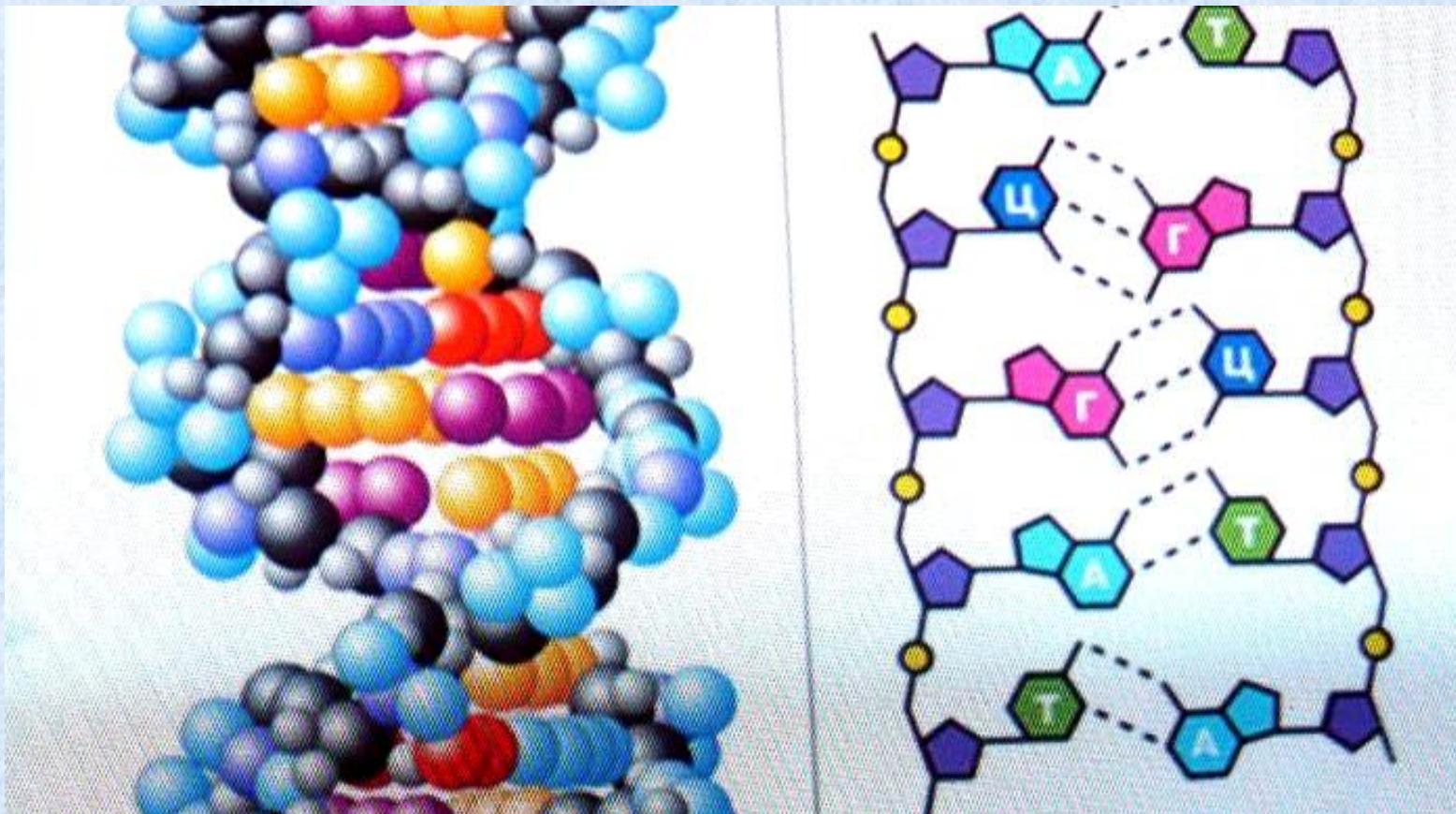


**УОТСОН Джеймс Дьюи
(1928 -)**



**КРИК Френсис Харри Комптон
(1916 -)**

Нуклеин қышқылдардың екіншілік құрылымы



Уотсон-Крик моделі, 1953 ж.

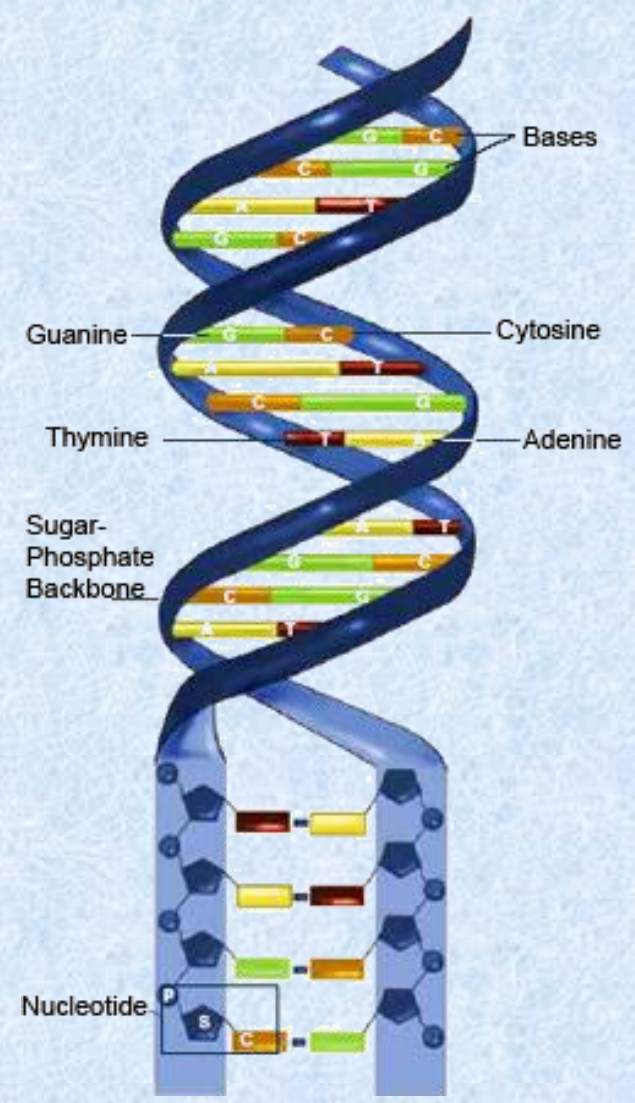
← 2 нм →

1 айналым
– 10 н.ж.

3.4 нм



Бір н.ж. - 0.34 нм



- Уотсон-Криктің ДНҚ моделі — оң жаққа бұрылған қос тізбекті ДНҚ-ның В-формасы жалғыз немесе түпкілікті құрылымды емес.
- Көп формалары табылды. Нуклеотидтер тізбегіне байланысты ДНҚ тізбегі қысылады және ашылады, иіледі, бұрылады және шексіз көптеген пішінді болады.
- Адам клеткаларында 3 және 4 тізбекті спиральды ДНҚ-ры, сондай-ақ кресттер, шаш қыстырғыштары тәрізді және басқа нұсқалары табылды.
- Олардың ешқайсысы түпкілікті емес, яғни:
 - альтернативті ДНҚ құрылымдары бір-біріне айналады;
 - В-формасымен және бір-бірімен бәсекелеседі;
 - клеткалық белоктардың сигналдарына бағынады;
 - белоктардың жұмысын өздері басқарады.
- Осы альтернативті ДНҚ формалары генетикалық ақпараттың іске асырылуын немесе асырылмауын қамтамасыз етеді, тіпті, кейбір қосымша мутацияларды тудырады.

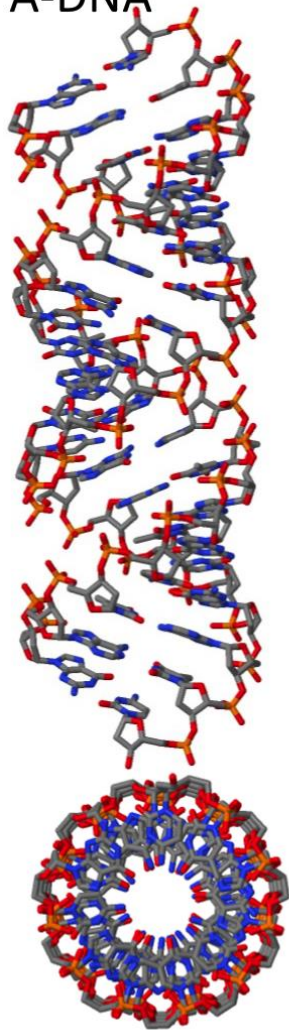
ДНҚ формаларының алфавиттік тізімі

- **A-ДНҚ** – оң жаққа бұралған екі тізбекті, В-дан сәл қалың, бір айналымда **11** нуклеотид бар.
- **B-ДНҚ** ри– бұл Уотсон мен Кк құрастырған моделі, ең тұрақты, бір айналымда **10,5** нуклеотид.
- **C-ДНҚ** – қос тізбекті, бір айналымда **9,3** нуклеотид.
- **D-ДНҚ** – екі тізбекті, тар: бір айналымда **8** нуклеотид, көптеген тиминдерден тұрады.
- **E-ДНҚ** – екі тізбекті, одан да тар: бір айналымда **7** нуклеотид.
- **G-ДНҚ** – гуанин тетрадалары бар 4 тізбекті спираль.
- **H-ДНҚ** – 3 тізбекті спираль.
- **I-ДНҚ** - цитозиндерінің тартылуымен бірге ұсталатын екі қос спираль.
- **J-ДНҚ** – айнымалы ток қайталанулары арқылы түзілетін тағы бір үштік спираль.
- **K-ДНҚ** – бұл трипаносомдық ДНҚ, әсіресе адениндерге бай.
- **L-ДНҚ** – бұл L-дезоксирибозаға негізделген ДНҚ.
- **M-ДНҚ** – В-ДНҚ екі валентті металдармен комплексте.
- **N-ДНҚ** – ядролық ДНҚ.
- **O-ДНҚ** – бактериофагта λ ДНҚ-ның екі еселенуінің бастапқы нүктесі болып табылады.
- **P-ДНҚ** – Полинг және Кори үштік спираль.
- **R-ДНҚ** – рекомбинантты ДНҚ (бөтен фрагментті енгізу арқылы алынады).
- **S-ДНҚ** – екі тізбекті, В-формасынан 1,6 есе ұзарады.
- **T-ДНҚ** – T2 бактериофагында кездесетін D-формасына ұқсас.
- **W-ДНҚ** – Z- ДНҚ-ның синонимі.
- **X-ДНҚ** – АТ қайталанулары бар қос тізбекті спираль.
- **Z-ДНҚ** – сол жаққа бұралған қос тізбекті, бір айналымда 12 нуклеотид.

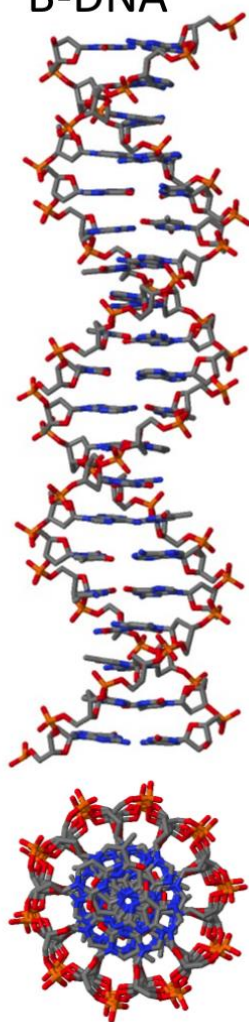
- Гендерді транскрипциялау кезінде ДНҚ жиі **Z** пішінді болады.
- Ылғалдылыққа, тұздың мөлшеріне және белгілі бір аймақтағы нуклеотидтер тізбегіне байланысты ДНҚ одан әрі созылуы мүмкін (**E-ДНҚ**) немесе қысылуы мүмкін (**C-** және **D-ДНҚ**), құрамында металл иондары (**M-ДНҚ**) болу мүмкін, немесе созылуы барысында спиральдың ортасында азоттық негіздердің орнында фосфаттық топтар (**S-ДНҚ**) орналасу мүмкін.
- ДНҚ-ның альтернативті формаларының пайда болуы әрқашан клетка үшін пайдалы емес: олардың көпшілігі қарапайым **B-ДНҚ**-ға қарағанда әлдеқайда аз төзімді және бұзылу ықтималдығы әлдеқайда жоғары.
- Демек, **B** емес формаларды қалыптастыруға бейім тізбектер генетикалық *тұрақсыздық* пен *мутагенездің* күшеюіне айналады.
- Кейбір зерттеушілер мұны эволюцияның қозғалтқышы деп санайды - егер мұндай аймақтар организмнің дамуына байланысты гендерде пайда болса.
- Басқалары геномдағы кездейсоқ мутациялар мен қайта құрулармен байланысты аурулардың барлық түрлері үшін ДНҚ-ның баламалы (альтернативті) формаларын айыптайды – қатерлі ісіктерден шизофрения мен аутизмге дейін.

ДНҚ шиыршығының формалары

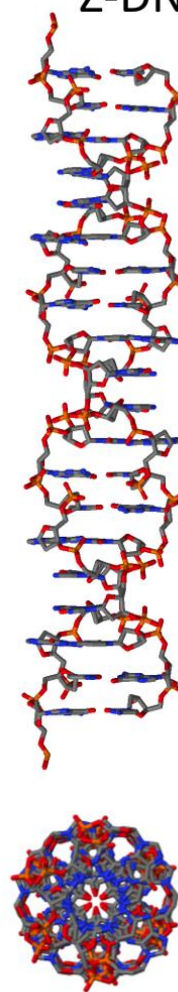
A-DNA



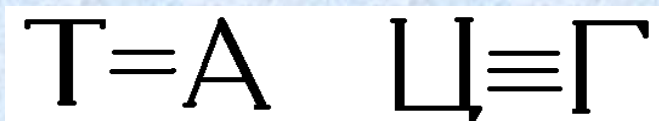
B-DNA



Z-DNA



Комплементарлық қағидаты



- ДНҚ молекуласы теріс зарядты жүзеге асырады және зарядтың шамасы тізбектің ұзындығына пропорционалды.
- Бұл фосфат қалдықтарының әдеттегі электролиттік диссоциациясының салдары болып табылады.
- Фосфат тобының әрбір теріс заряды катионның оң зарядына сәйкес келеді.
- Бұл әдетте **Na⁺** ионы, **H⁺** ионы емес, сондықтан ДНҚ қышқыл деп аталса да, бұл әрдайым **тұз**.

Эрвин Чаргафф қағаз хроматография әдісі арқылы нуклеотидтердің өзара сандық қатнасын анықтады (1950–1953): ДНҚ-ның түр ерекшелігін ашты; нуклеин қышқылдарындағы азоттық негіздердің қатынасын зерттеді; ДНҚ-да пурин (аденин, гуанин) және пиримидин (тимин, цитозин) негіздерінің бірдей саны бар, ал РНҚ-да әдетте пурин негіздері сәл көбірек болатынын анықтады.

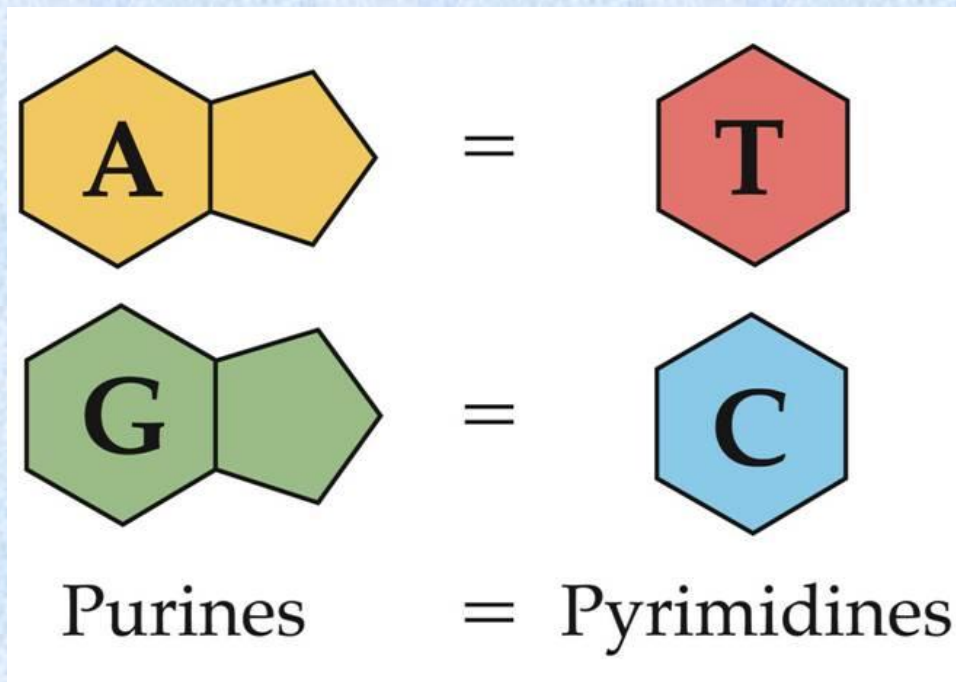
«Чаргафф ережелері»:

- аденин мөлшері тимин мөлшеріне, ал гуанин цитозинге тең: **A=T, G=C**;
- пуриндердің саны пиримидиндер санына тең: **A+G=T+C**.



Эрвин Чаргафф
(1905-2002)

Чаргафф ережесі (1950 ж.)



$$[A] + [G] = [T] + [C] = 50\%$$

ДНҚ құрылымының қағидаттары



- Тұрақсыздығы
- Екі тізбектілігі
- Комплементарлығы
- Антипараллельдігі

Генетикалық код

1965-1967 жылдары анықталды.

1968 ж. Р. Холли, М. Ниренберг және Х. Г. Корана Нобель сыйлығына ие болды

Нуклеотид					
1-й	2-й				3-й
	У	Ц	А	Г	
У	УУУ } Фенилаланин УУЦ } УУА } Лейцин УУГ }	УЦУ } УЦЦ } Серин УЦА } УЦГ }	УАУ } Тирозин УАЦ } УАА } <i>стоп-кодоны</i> УАГ }	УГУ } Цистеин УГЦ } УГА } <i>стоп-кодон</i> УГГ } Триптофан	У Ц А Г
Ц	ЦУУ } ЦУЦ } Лейцин ЦУА } ЦУГ }	ЦЦУ } ЦЦЦ } Пролин ЦЦА } ЦЦГ }	ЦАУ } Гистидин ЦАЦ } ЦАА } Глютамин ЦАГ }	ЦГУ } ЦГЦ } Аргинин ЦГА } ЦГГ }	У Ц А Г
А	АУУ } АУЦ } Изолейцин АУА } АУГ } Метионин <i>старт-кодон</i>	АЦУ } АЦЦ } Треонин АЦА } АЦГ }	ААУ } ААЦ } Аспарагин ААА } ААГ } Лизин	АГУ } АГЦ } Серин АГА } АГГ } Аргинин	У Ц А Г
Г	ГУУ } ГУЦ } Валин ГУА } ГУГ }	ГЦУ } ГЦЦ } Аланин ГЦА } ГЦГ }	ГАУ } ГАЦ } Аспарагиновая кислота ГАА } ГАГ } Глутаминовая кислота	ГГУ } ГГЦ } Глицин ГГА } ГГГ }	У Ц А Г

Генетикалық кодтың қасиеттері

1. Триплеттілігі
2. Вырожденность
3. Бір мәнділік
4. Жан-жақтылық
5. Ықшамдылық
6. Генаралық тыныс белгілерінің болуы
7. Қайталанбауы
8. Бөгеулге тұрақты болуы

ДНҚ-ның қайталану қатарлары

Repetitive DNA

Britten, Kohne (1968) ДНҚ реассоциациясы әдісін қолданып ДНҚ -ның ренатурация кинетикасын зерттеді.

Жоғары сатыдағы эукариоттардың геномын 4 фракцияға бөлуге болады:

- өзіндік комплементарлы ДНҚ (**foldback DNA**) – палиндромдар;
- жиілігі жоғары ДНҚ қайталанған қатарлары (**highly repetitive DNA**) - қысқа, бірнеше нуклеотидтерден бірнеше жүз н.ж. тұрады – 500 000 копиялар ;
- жиілігі орташа ДНҚ қайталанған қатарлары (**middle repetitive DNA**) – бірнеше жүзден бірнеше мың н.ж. – 100-ге дейін копиялары бар;
- жиілігі аз (уникальды) ДНҚ қайталанған қатарлары (**single-copy DNA**) .

ДНҚ-ның қайталану қатарлары

2001 ж. адам геномының 94% белгілі болды ([IHGSC, 2001](#)).

Геномның, ең кемінде, 50% ДНҚ-ның қайталану қатарларынан тұрады.

ДНҚ-ның қайталану қатарлары 2 типке бөлінеді:

1. Тандемді қайталану қатарлары:

- Сателлитті ДНҚ
- Минисателлиттер
- Микросателлиттер

2. Шашранқы қайталану қатарлары (*мобильді элементтер*):

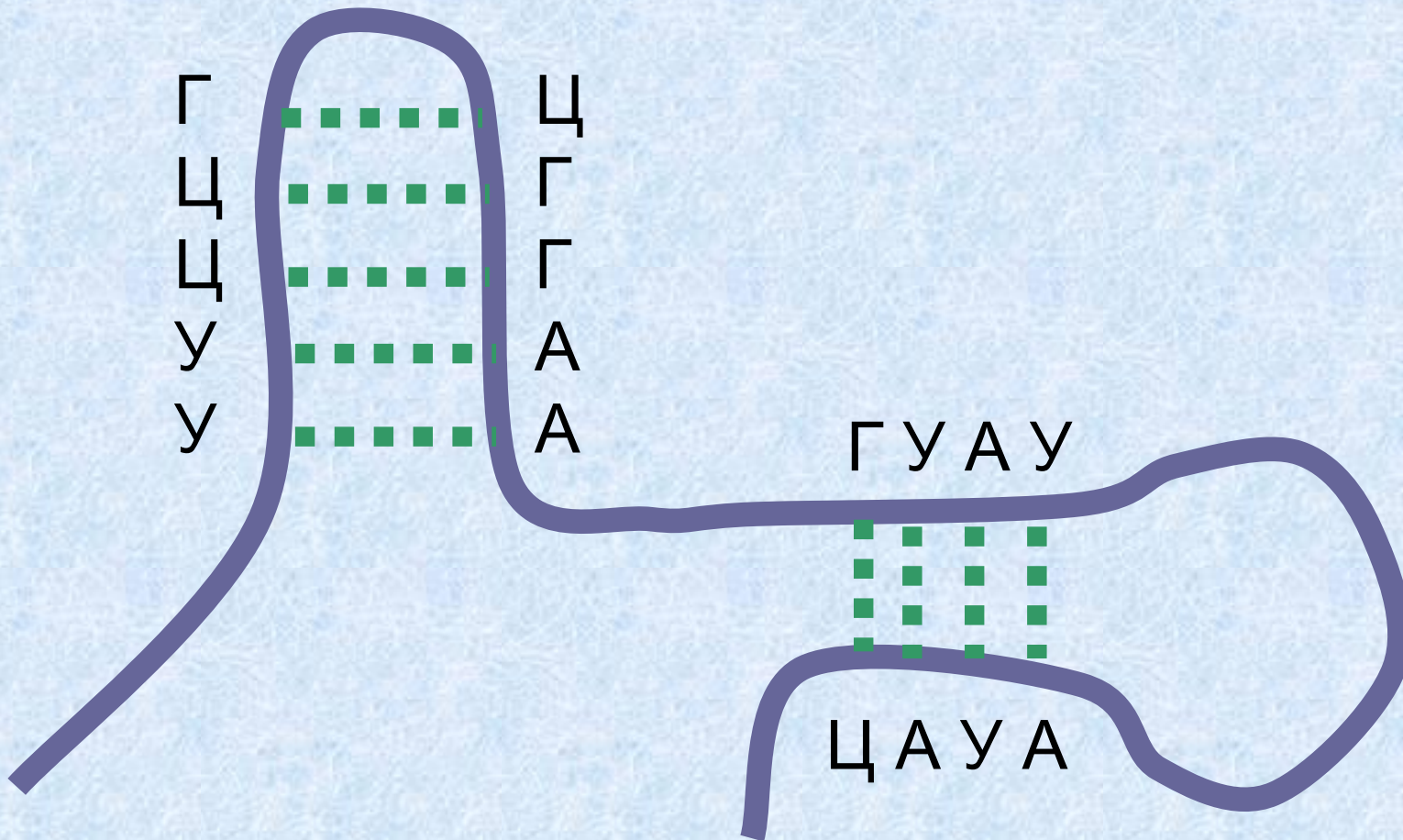
- **SINEs** (short interspersed elements) - ұзындығы 100-400 н.ж., копиялардың саны $1.5 \cdot 10^6$, тұқымдастар саны 3, көлемі геномның 13%;
- **LINEs** (long interspersed elements) - ұзындығы 6 мың н.ж., копиялардың саны $8.5 \cdot 10^5$, тұқымдастар саны 3, көлемі геномның 21%;
- **LTR retrotransposons** (1.5-11 мың н.ж., $4.5 \cdot 10^5$, ?100, көлемі геномның 8%);
- **BNA transposons** (80-3000 н.ж., $3 \cdot 10^5$, ?100, көлемі геномның 3%).

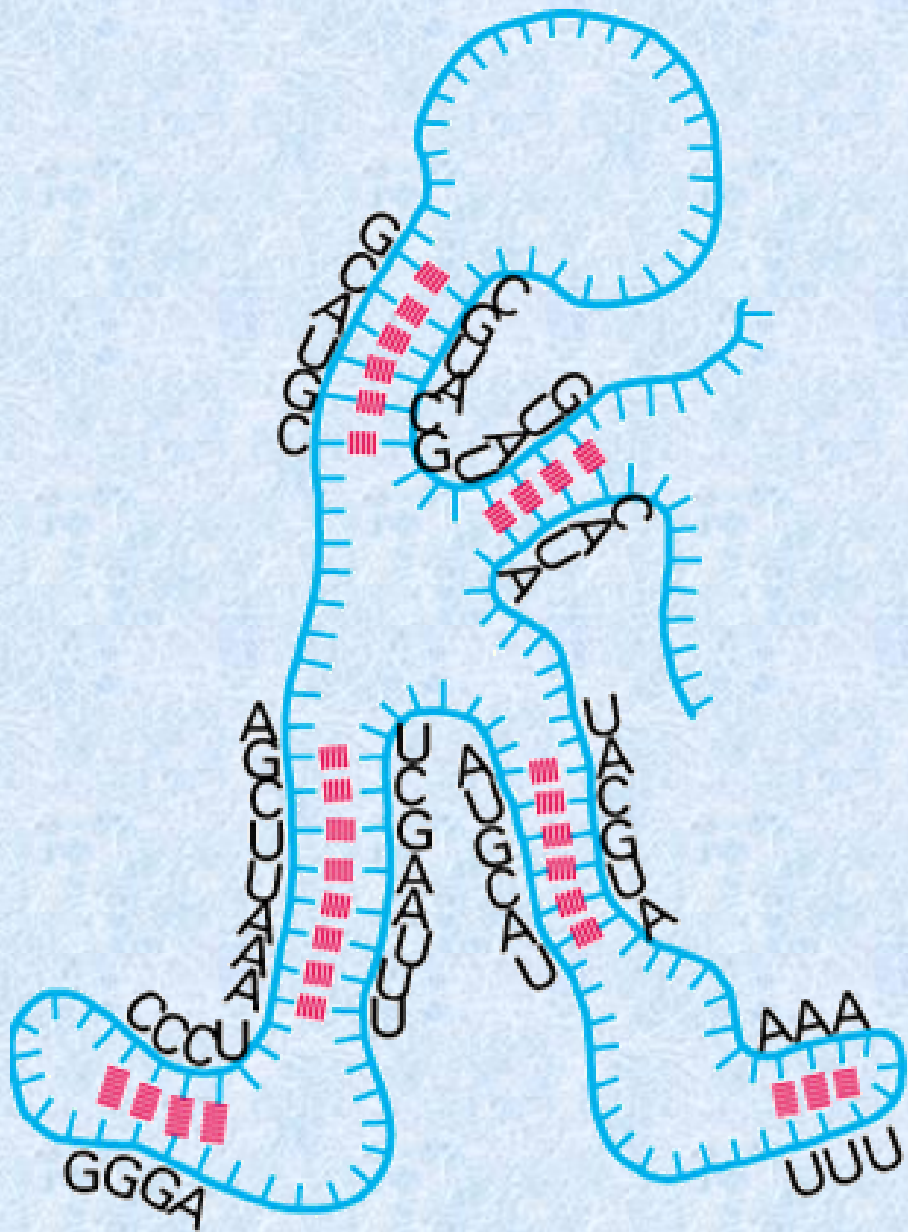
Геномның толық анықталмаған аймақтары – хромосомалардың центромераларындағы ДНҚ. Бұнда ДНҚ-ның альфа-сателлитті тандемді қайталану қатарлары орналасқан.

РНҚ

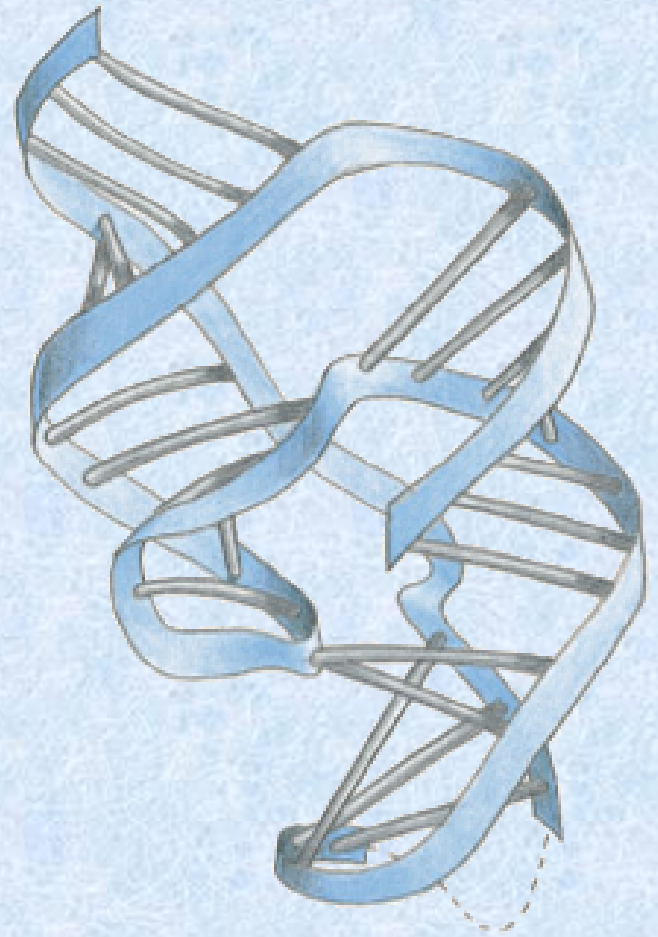
1. **а-РНҚ** - м-РНҚ ақпараттық, матрицалық
10 мың нуклеотидтер
2. **т-РНҚ** - тасмалдаушы
100 нуклеотидтер аралығында
3. **р-РНҚ** - рибосомальды
2-3 мың нуклеотидтер

РНҚ екіншілік құрылымның пайда болуы





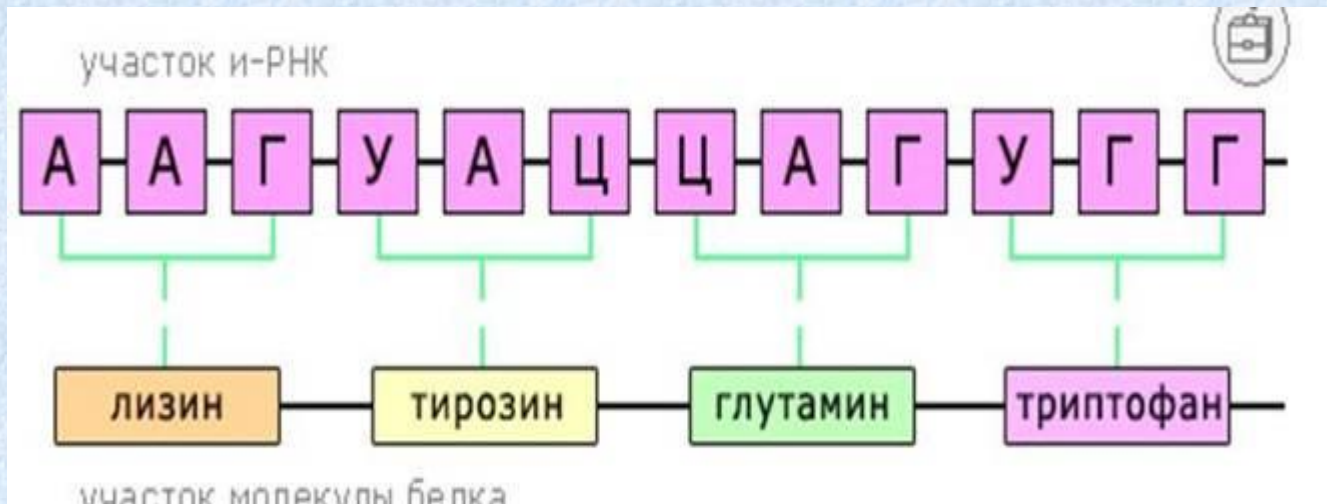
(A)



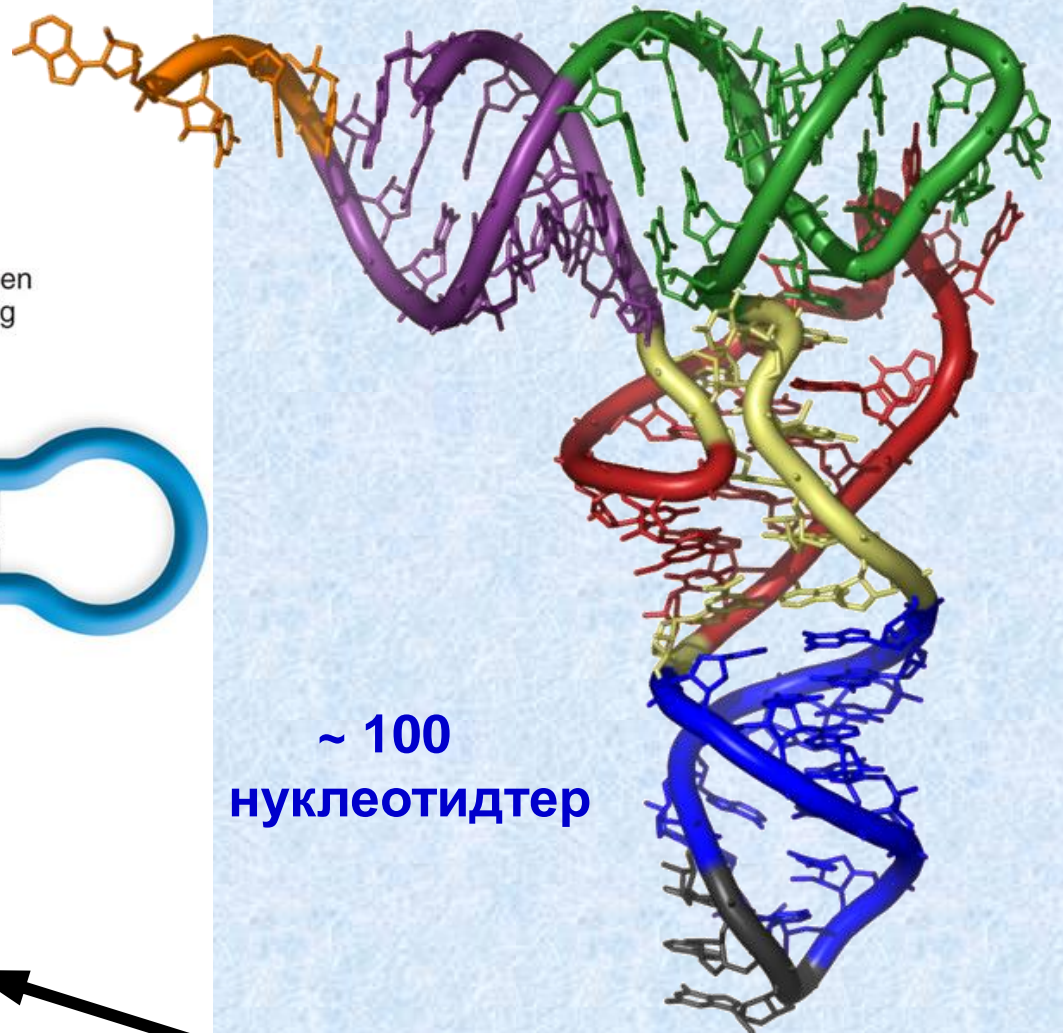
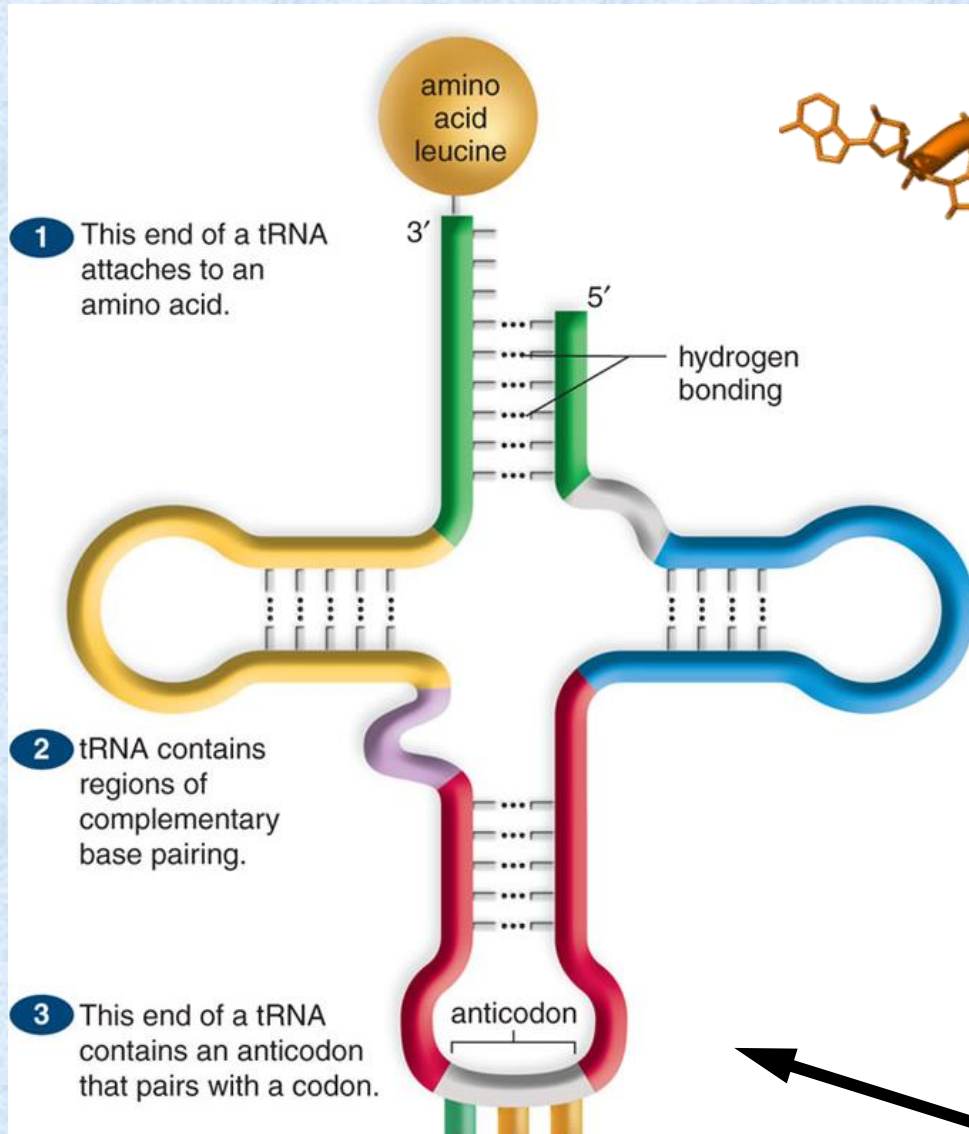
РНҚ-дағы ілмектердің пайда болуы

(B)

Матрицалық РНҚ



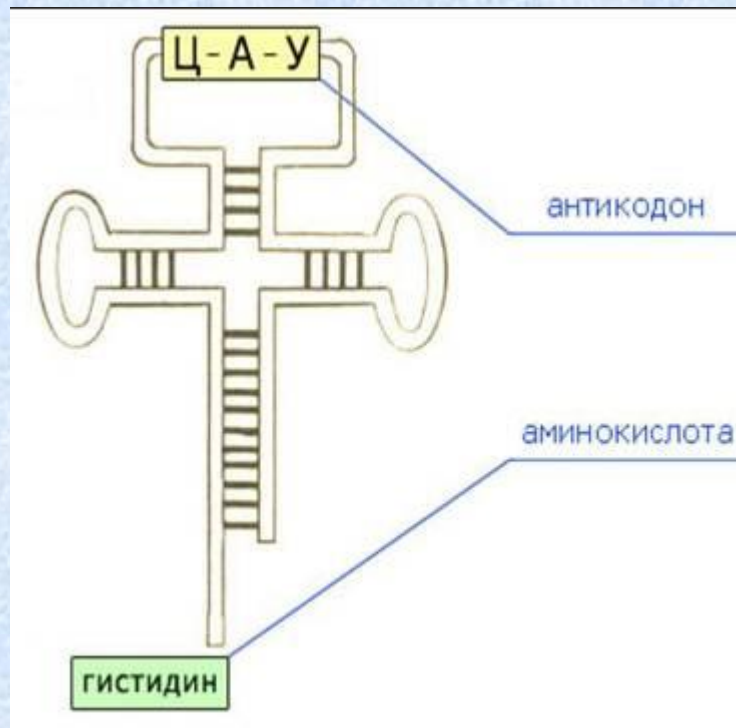
Тасмалдаушы РНҚ



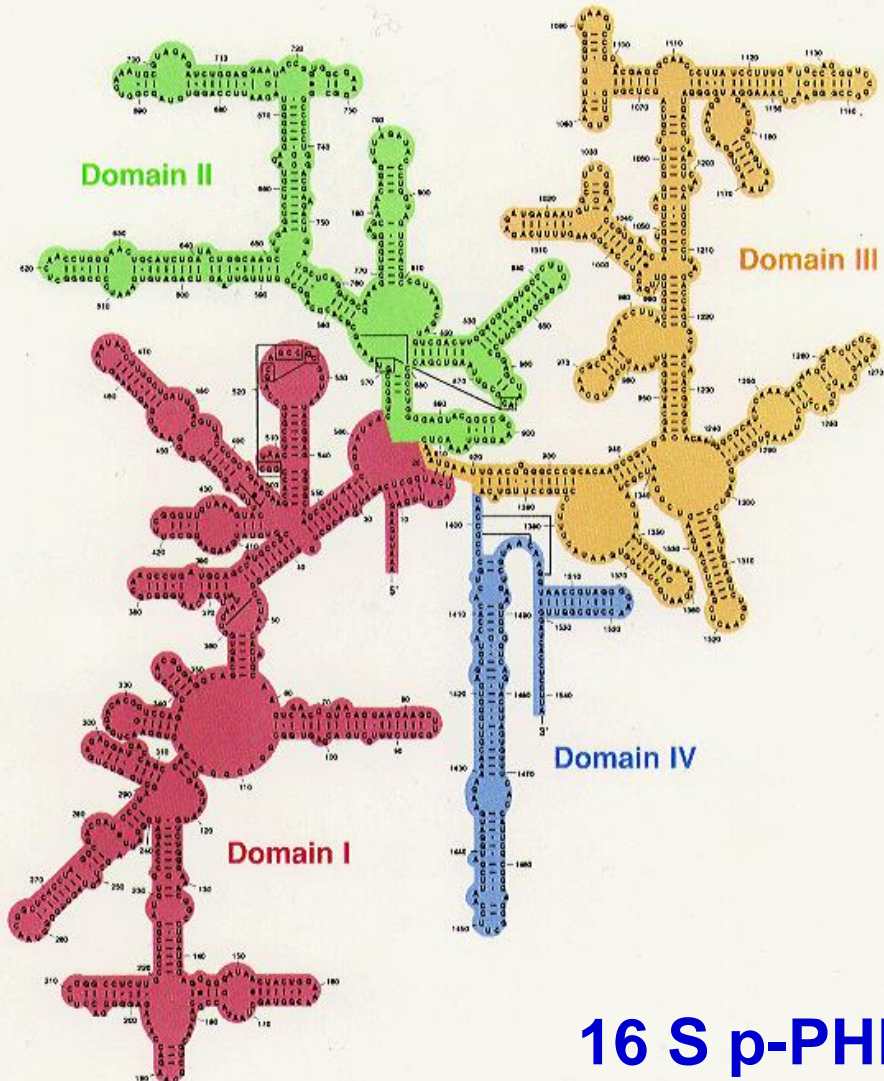
~ 100
нуклеотидтер

«Беде жапрағы»

Тасмалдаушы РНҚ



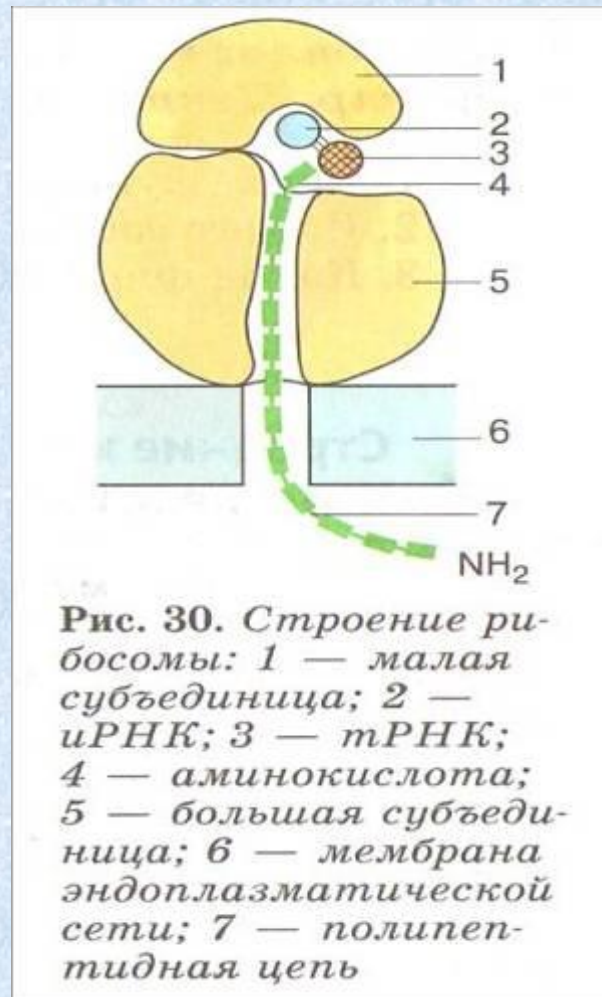
Рибосомальды РНҚ



2-3 мың
нуклеотидтер

16 S р-РНҚ

Рибосомальды РНҚ



Клеткада рибосомальды РНҚ - 85-90%

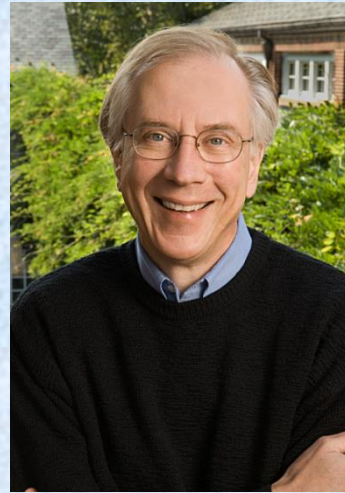
РНҚ функциялары

(анықталу уақыты бойынша)

1. **Ақпараттық:** 1950 ж. (ДНҚ-РНҚ-Белок).
2. **Катализдік:** 1982 ж. (рибозимдер –РНҚ ферменттер: рибосомалардың р-РНҚ, кейбір вирустардың РНҚ-сы, сплайсосомалардың құрамындағы РНҚ).
3. **Реттеуші:** 1990 ж. (РНҚ-дар ядродағы гендердің қызметін және цитоплазмада белоктың түзілуін реттейді).

Тіршіліктің бастапқы кезінде РНҚ тұқымқуалаушылық ақпаратты қамтамасыз етуі мүмкін екендігі туралы пікір бар. *Уолтер Гилберттің* болжамы бойынша алғашқы РНҚ-ы генетикалық материал ретінде, сондай-ақ клетканың катализаторлары мен құрылымдық компоненттері ретінде қолданылғанын және кейіннен бұл рөлдер ДНҚ мен белоктарға ауысқан. Бұл **гипотеза РНҚ-ың дүниесі** ретінде белгілі.

РНҚ-аны ыдырататын рибозим



Томас Чек
1947-



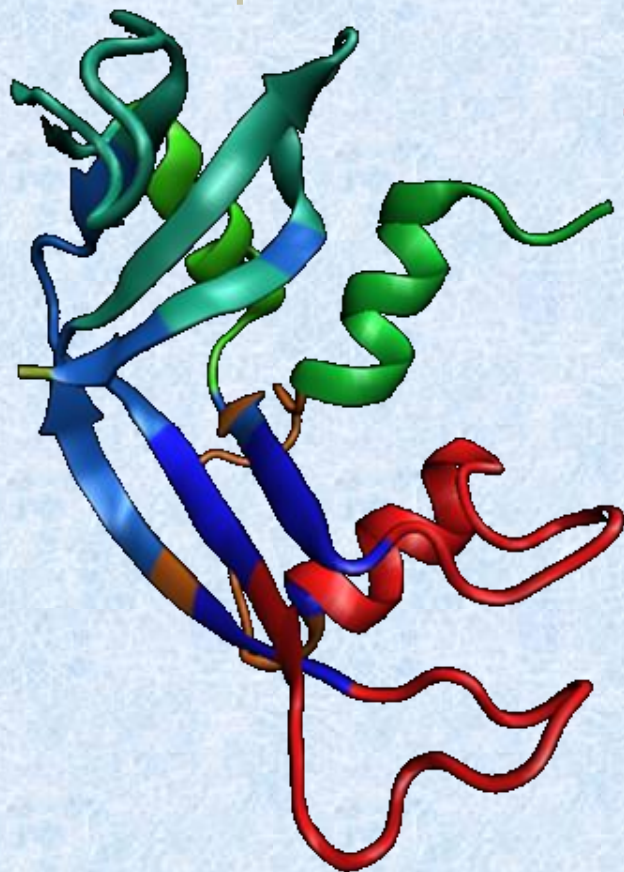
Сидни Олтмен
1939 -

Рибозим - бұл катализдық әсері бар РНҚ молекуласы. Рибозимдер әртүрлі химиялық реакцияларды, соның ішінде РНҚ мен ДНҚ-ның ыдырауы мен синтезін катализдей алады. Мысалы, рибосомалық рибозим белок синтезінде негізгі рөл атқарады. Ол аминқышқылдары арасындағы реакцияны және пептидтік байланыстардың түзілуін катализдеуге қабілетті.

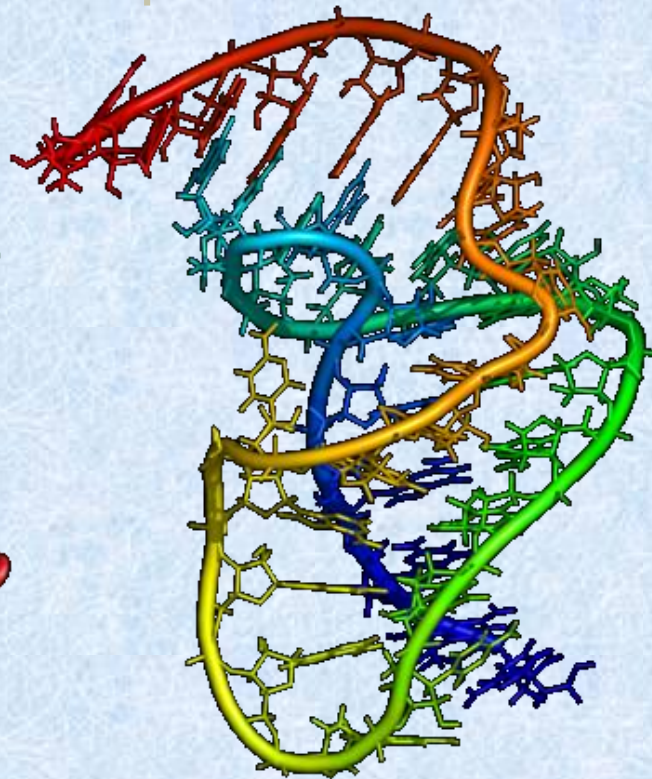
РНҚ катализдік қасиеттерін анықтаған үшін химия саласында 1989 ж. Нобель сыйлығы Томас Чек және Сидни Олтменге берілді.

**3-D форма және әр түрлі
функциялар**

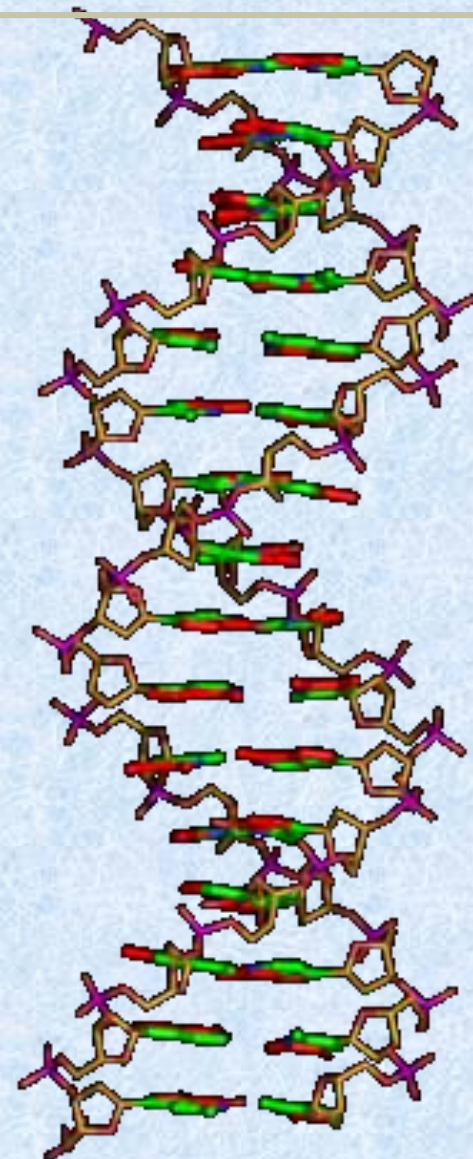
Матрицалық көшіру



Белок



РНҚ



ДНҚ

Назарларыңызға рақмет!