Организация и големина на човешкия геном. Структура на гените.

ГЕНОМ  
- цялостната ДНК на организма   
  
  
ЧОВЕШКИЯТ ГЕНОМ   
23 хромозомни чифта  
3 Х 109 bp (3 млрд. нукл.двойки)  
 ~35,000 гена

пълната ДНК последователност на един организъм, пълната му генетична информация

Геномът на човека е набор от инструкции за конструиране и управление на човешкото тяло.

**Ген - участък от ДНК (или нуклеотидни последователности отдалечени по място), кодиращ една молекула иРНК.**

**Големина на гена** - от 1500 bp при β-глобиновия ген до 2 400 000 bp при дистрофиновия ген. Еукариотните гени имат свой специфичен брой и големина екзони и интрони.

**ДНК** е многократно навита и **опакована** с помоща на белтъци под формата на хроматин, който по време на деление на клетката се организира в 23 хромозомни двойки.

**Белтъците** (хистонови и нехистонови) са здраво свързани със специфични места на ДНК и отстраняването им изисква спецеални процедури.

**Организация на генома на**

**микроскопско ниво (хромозома)**

Хромозомата е най-висока степен на пакетиране на ДНК :

**І ниво** – “нуклеозома”,спирала около хистонови белтъци, **11 nm**

**ІІ ниво** – “хроматинова нишка” **30 nm**

**ІІІ ниво** – “бримки”около нехистонови белтъци **300 nm**

**ІV ниво** – нагъване и спирализиране **700 nm**

**V ниво** – “метафазна хромозома” **1400 nm**

**Организация на генома на молекулно ниво**

**I. Структура на ДНК**

Около 45% от човешкия геном съдържа единични уникални ДНК последователности (структурни гени) за синтез на специфични белтъци (ензими, хормони, рецептори, регулатори). Кодиращата белтъци ДНК обаче включва само екзоните и заема малка част от уникалната ДНК. По - голямата част се намира в интроните или в нуклеотидни последователности лежащи около гените. **На практика само около 5% от човешката ДНК кодира специфични белтъци**

Около 55% от човешкия геном съдържа многократно повторени ДНК последователности, които не се транскрибират и функцията им не е напълно изяснена

**Еднокопийна ДНК (45% от генома):**

**< 5% от нашата ДНК практически определя кода на специфични протеини**

**Протеин-кодиращи гени за:**

**ензими,**

**хормони,**

**рецептори,**

**структурни**

**регулаторни протеини**

**Псевдогени -** хомоложни на нормалните гени, функционално неактивни. Малки промени в тях са довели до предотвратяване на транскрибцията или транслацията им.

**Повторена ДНК (55% от генома):**

**Разпръсната, диспергирана ДНК (45%)**

**SINEs** (къси повторени секвенции) - до 500 бд *Alu family* съставлява 10% от човешката ДНК **LINEs** (дълги повторени секвенции)-до 7000 бд

**Сателитна ДНК (10%)**

**α Satellite**– тандемни повтори от 171- х млн бд

**Minisatellite** – тандемни повтори от 14 -500 бд

**Microsatellite** – тандемни повтори от 1-13 бд

**II. Регулация на генната експресия**

**По-голямата част от гените се транскрибират само в специфични тъкани в специфично време т.е. различни клетъчни видове, произвеждат различни белтъчни продукти, въпреки че всички клетки имат една и съща ДНК последователност**.

**80 %** **от гените, тъкан - специфични гени, се експресират само в спецефично време и на специфично място**

**20 % от гените, housekeeping genes, се експресират във всички тъкани и отговарят за живота и метаболизма на клетката.**

**Почти всички housekeeping genes и половината от тъкан-специфичните гени имат CpG острови към 5` края си, обикновено в метилирано (неактивно) състояние. Метилация отсъства при активна експресия на гените.**

**Нива на контрол на генната експресия**

**Транскрипционен контрол**: механизми за хромозомно пакетиране, химична модификация (метилиране) на ДНК, генна амплификация, вътрегенни размествания.

**Посттранскрипционен контрол**: механизми за иРНК – процесинг (зреене на прекурсорната иРНК) и нейния транспорт до цитоплазмата.

**Транслационен контрол:** механизми за свързването на иРНК с рибозомите и разграждането в цитоплазмата

**Посттранслационен контрол:** механизми за белтъчния процесинг (зреене), транспорт и разграждане.

**1. Транскрипционен контрол**

**Cis регулаторните елементи** (промотори, енхансери, сайлънсери и др.) са част от **двойноверижни ДНК последователности**, на разстояние 5 до 50 Kб преди началото на контролирания ген.

**Промотор: ТАТА-box и CAT-box отстоящи на 200 бд пред 5' края на гена.**

**Енхансер**: **Усилва нивото на транскрипция. Активират се от специфични транскрипционни фактори (нар. активатори и ко-активатори), предимно хормони, растежни фактори и иницират траскрипцията на гени в специфични клетъчни видове, в специфично време.**

**Сайлънсър**: **Потиска нивото на транскрипция на гените чрез подобни механизми.**

**Trans регулаторните елементи не са от ДНК произход, а белтъци.** Свързват се с Cis регулаторните ДНК последователности. Trans регулатори са рецепторите за стероидните хормони (надбъбречни и полови).

**За транскрипция на ДНК в иРНК са необходими транскрипционни фактори.**

**Специфичните транскрипционни фактори подпомагат началото на транскрипцията на гени в специфични клетъчни видове, в специфично време.**

**Общите (базални) фактори се използват от всички гени за връзка на ДНК промотора (TATA box и CAT box) с РНК полимеразата и начало на синтез на иРНК.**

Мутации в енхансери, сайлънсери, промоторни секвенции, или в гени, кодиращи транскрипционни фактори, могат да доведат до генетични болести.

**2. Постранскрипционен контрол**

**иРНК сплайсинг** - интроните от първичната иРНК се изрязват и последователните екзони се съшиват. Мутации в 5' донорния GT и 3' акцепторния AG края на интроните водят до грешки в генния сплайсинг и наследствени болести. **Алтернативен сплайсинг** - един и същ първичен транскрипт (пре-иРНК) има селективно отстраняване на интроните с лигиране на екзоните, водещо до сходни но различни белтъчни продукти (Ig синтеза). Механизмът за избор на екзоните е неясен.

**5' caping** (добавяне на метилиран гуанин към 5' края) и **поли А опашка** (200 аденилатни остатъци към 3' края) подпомагат **транспорта на иРНК до цитоплазмата и я правят устойчива на разрушаване от ендогенни екзонуклеази.**

**3.Транслационен контрол- механизми за свързването на**

**- иРНК с рибозомите - разграждането на иРНК в цитоплазма**

**4. Посттранслационен контрол**

**механизми включващи**

**- белтъчното зреене,**

**- транспорт**

**- разграждане.**

**Тип I колаген - тримерен протеин със структура на троен helix :**

**Две proα1 вериги кодирани от ген върху 17 хромозома**

**Една proα2 верига кодирана от ген върху 7 хромозома**

**Третично ниво на организация структурата на миоглобина: спиралната структура е вторичното ниво, а триизмерната пространствена конфигурация - третично ниво на организация на белтъчната молекула**

**Взаимодействие на четири глобинови полипептиди на четвъртично ниво при формиране на функционална Нb молекула**

**Митохондриални гени**

Митохондриите **(няколко стотин в човешка клетка) -** единствените органели извън ядрото със собствена ДНК **(2-10 копия на митохондрия)**

**Mt DNA ≠ ядрената ДНК**

* Двойно-верижна**,** но **кръгова,** не линеарна
* Предимно **уникална ДНК** - няма интрони
* **Мутира 10 пъти по-често** (няма ДНК репара-тивни механизми; уврежда се от оксигенни радикали освободени от OXPHOS (oxidative phosphorylation system).
* Предава се на поколенията само от **майката**
* **Митохондриалната ДНК кодира:**
* **13 протеини** - **компоненти на OXPHOS**
* **2 вида рРНК**

**22 вида тРНК**