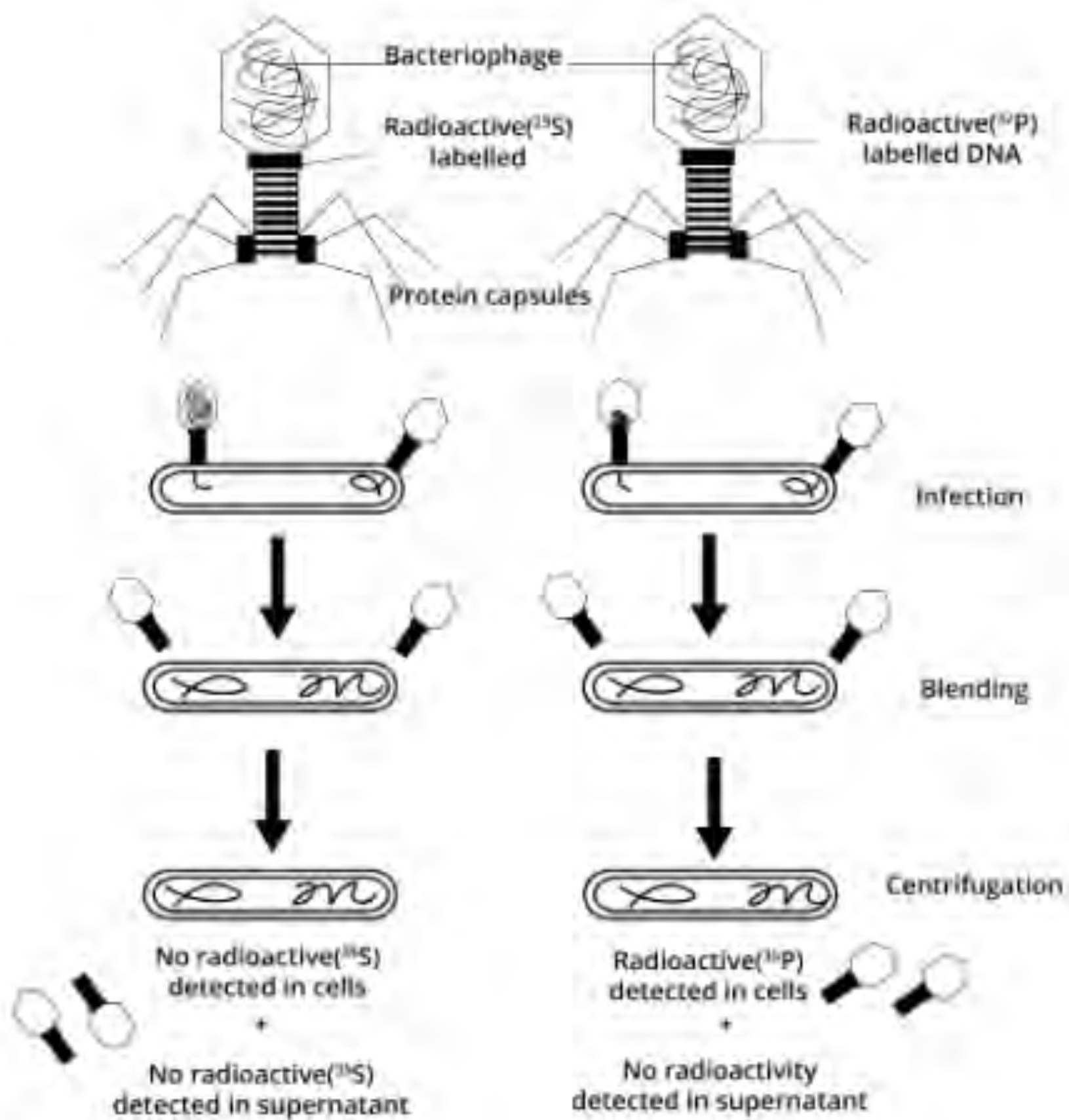


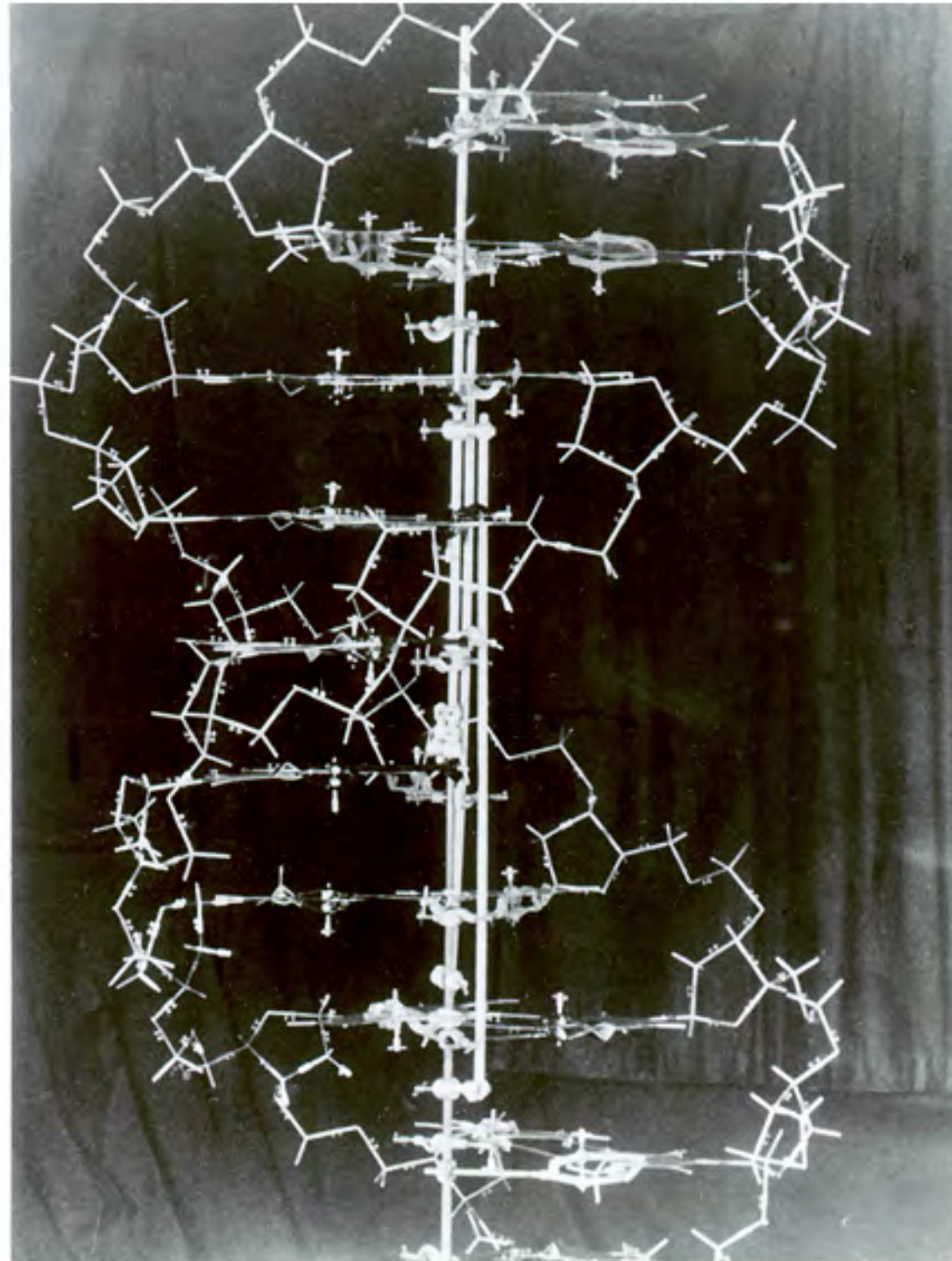
Введение в молекулярную биологию

## Лекция 3. Структура ДНК, репликация и репарация



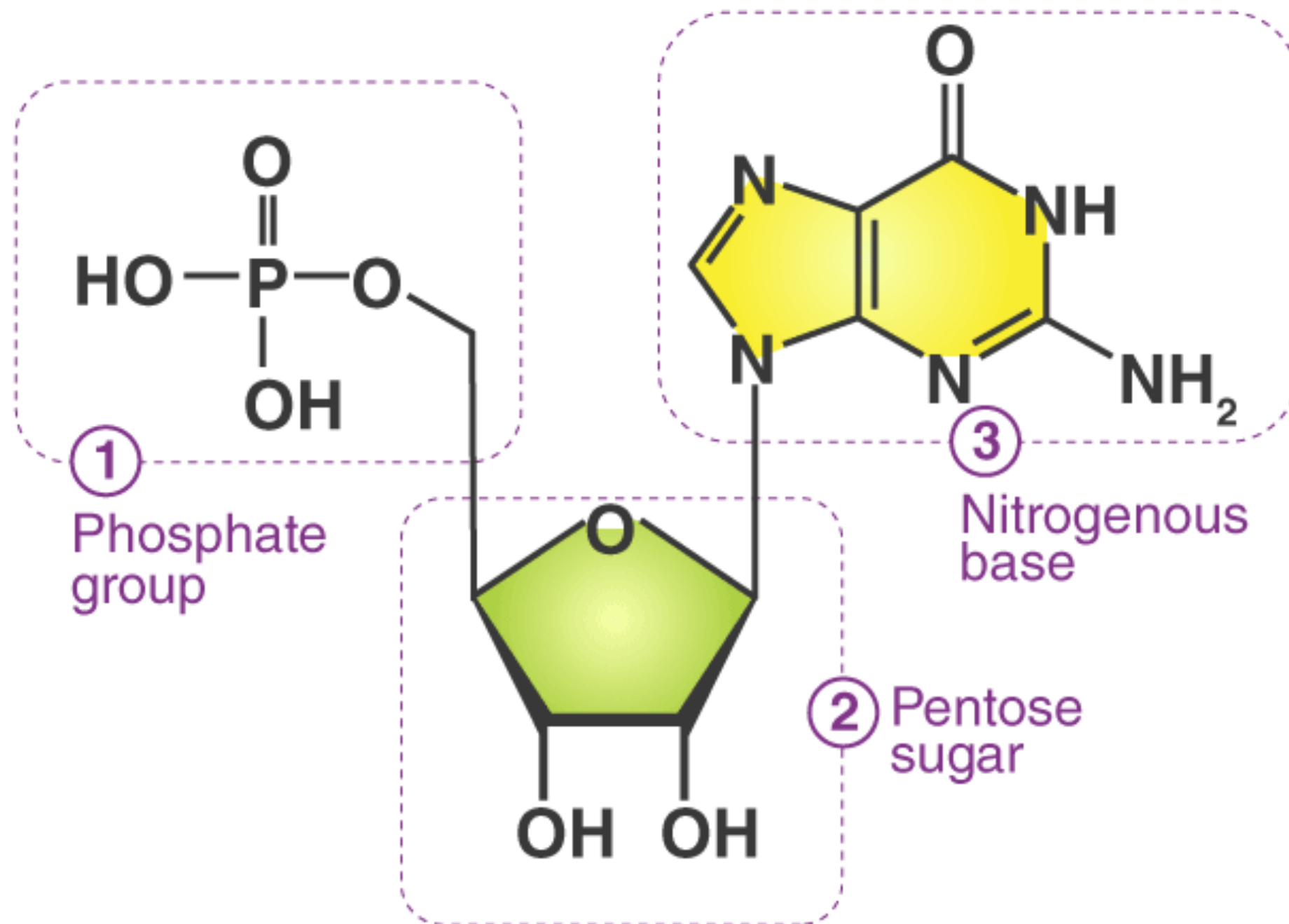
**Hershey and Chase Experiment Diagram**

# Введение в структуру ДНК

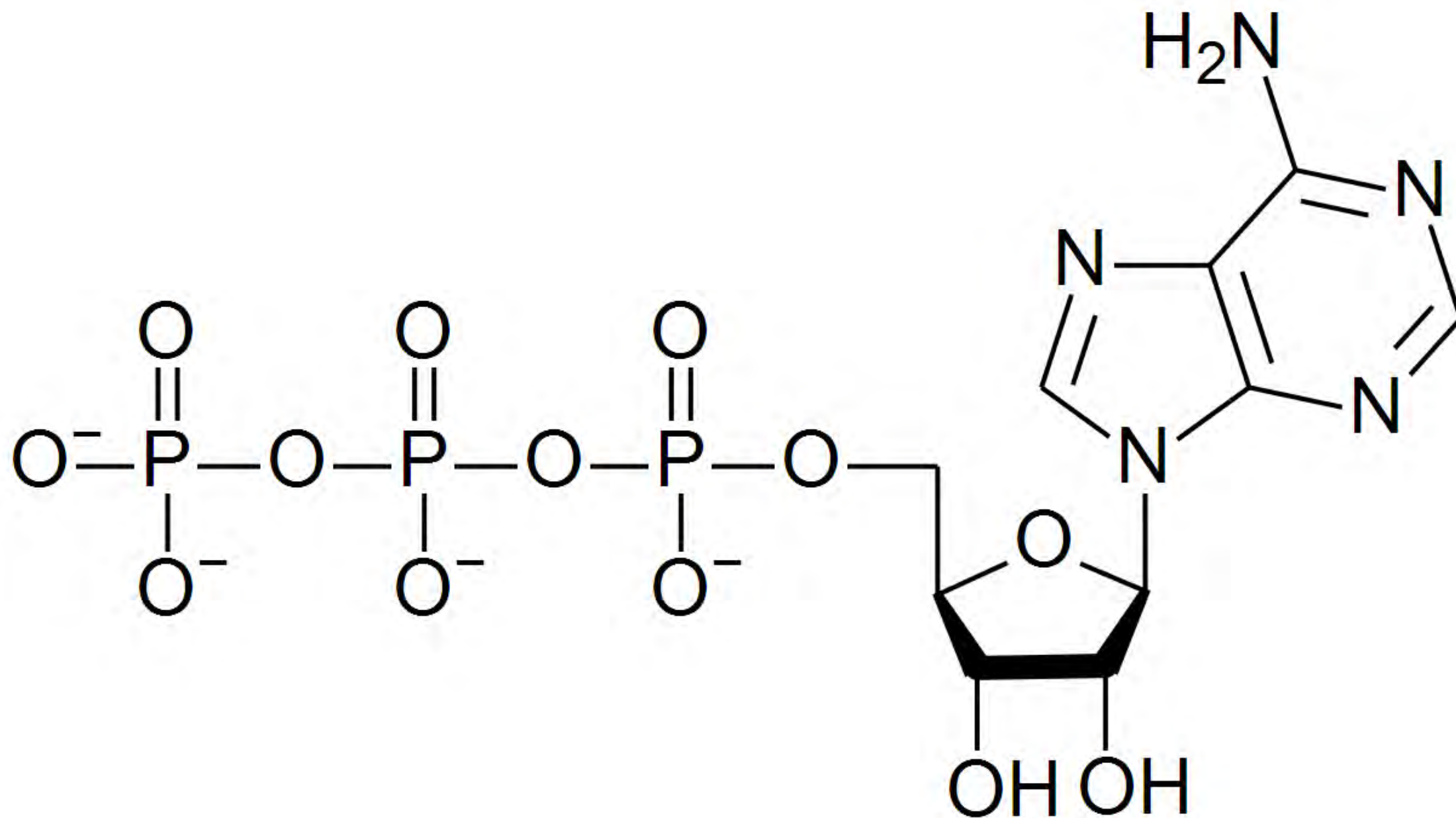


Courtesy of Cold Spring Harbor Archives. Noncommercial, educational use only.

# Нуклеотиды: основные строительные блоки

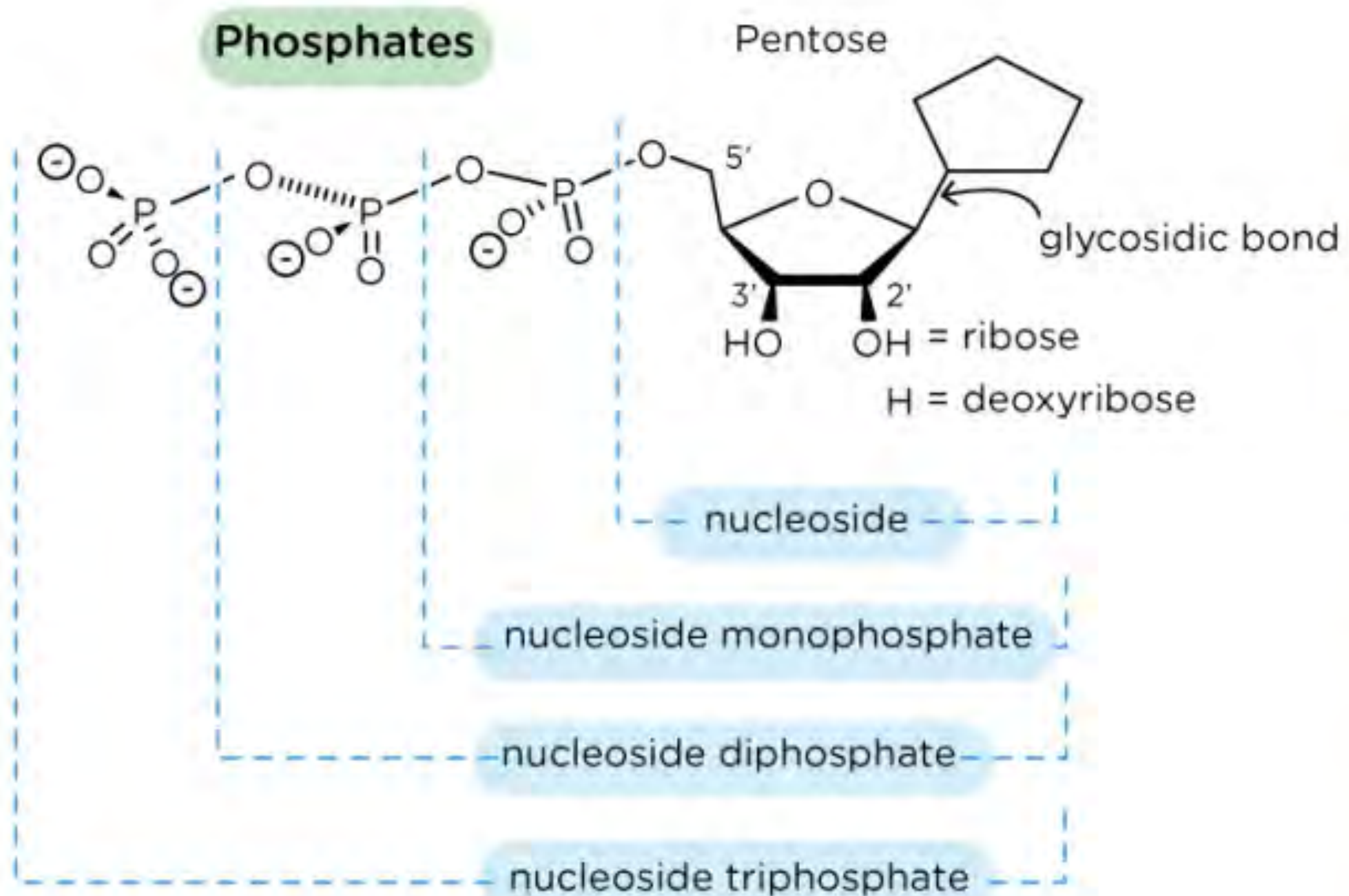


# Химическое строение нуклеотидов

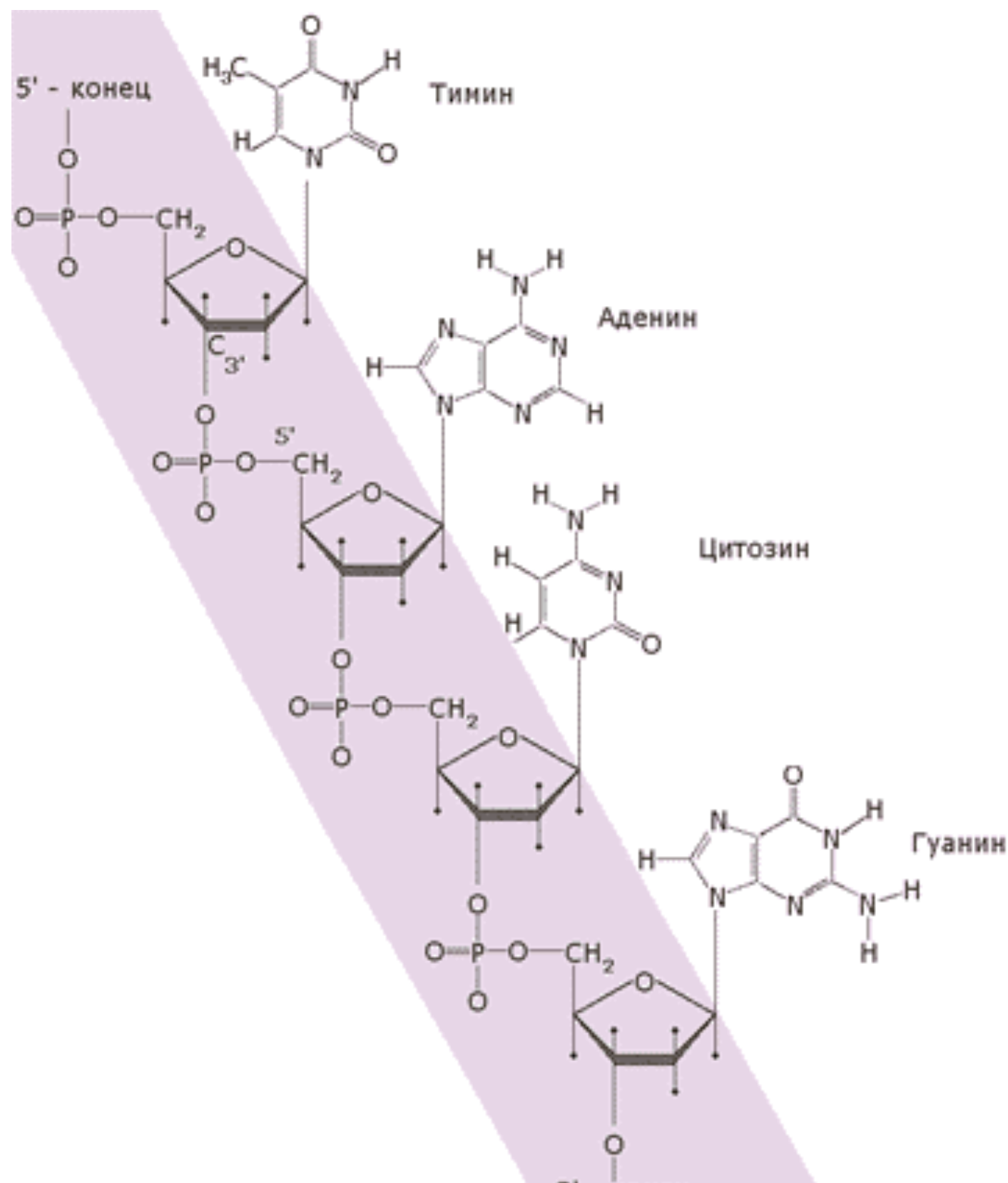




# Химическое строение нуклеотидов

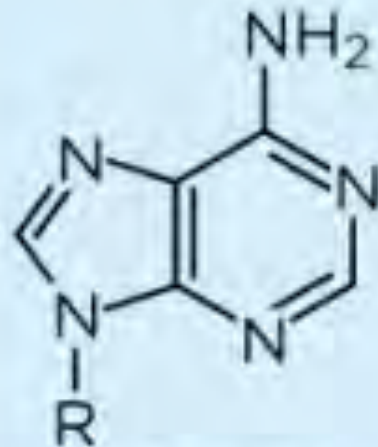


# Сахарно-фосфатный остов ДНК

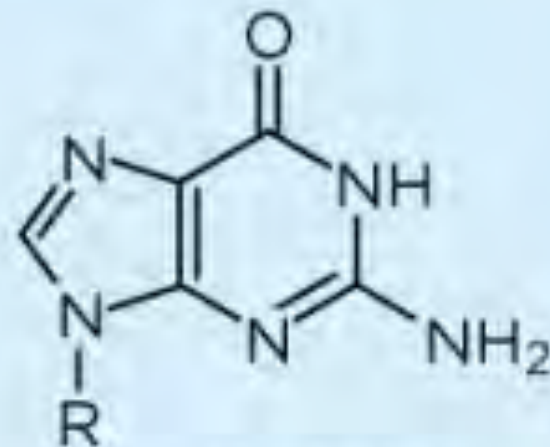


# Химическое строение нуклеотидов

## Purines

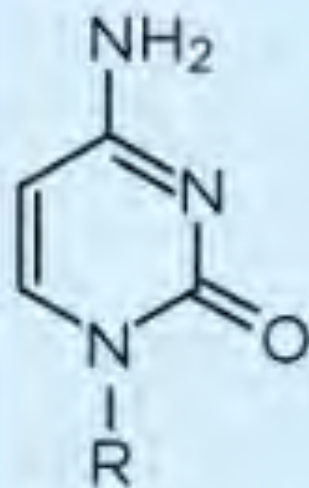


Adenine

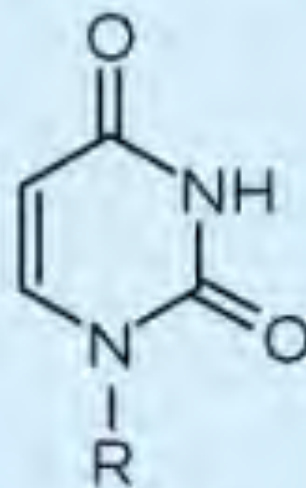


Guanine

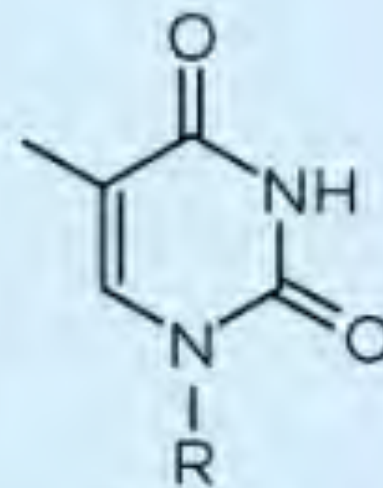
## Pyrimidines



Cytosine



Uracil

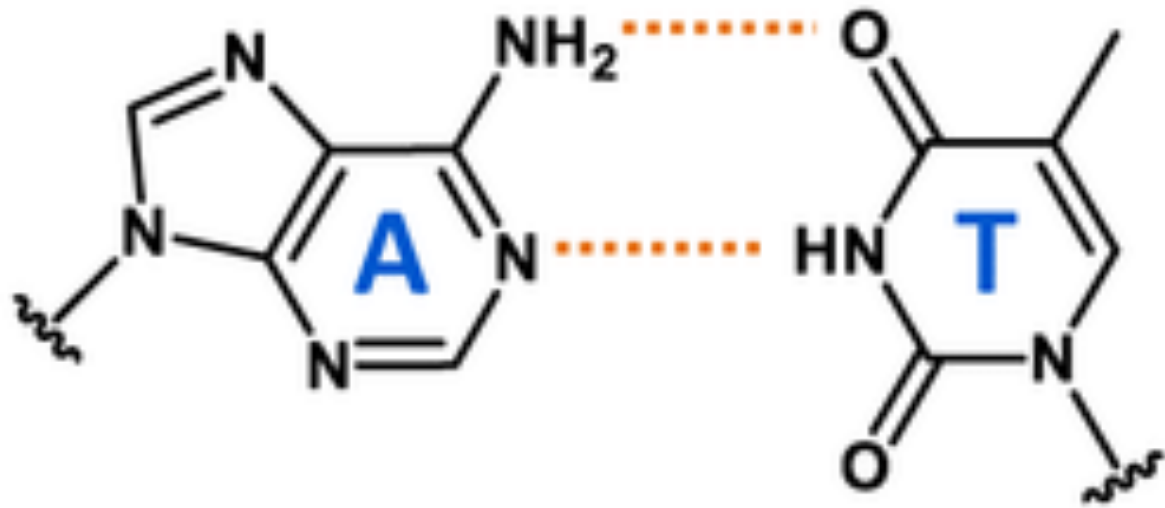


Thymine

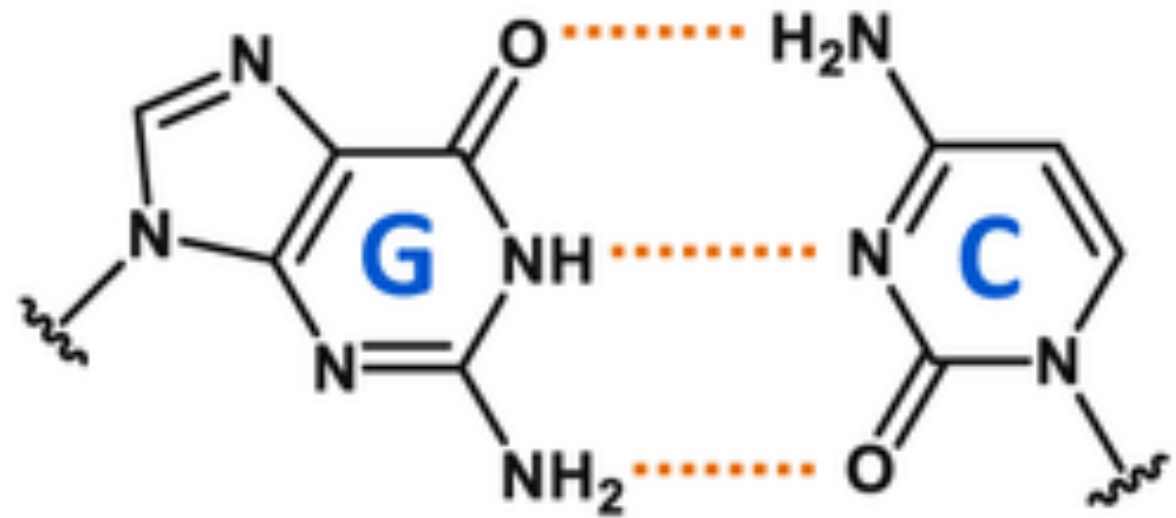


# Азотистые основания и комплементарность

**a**



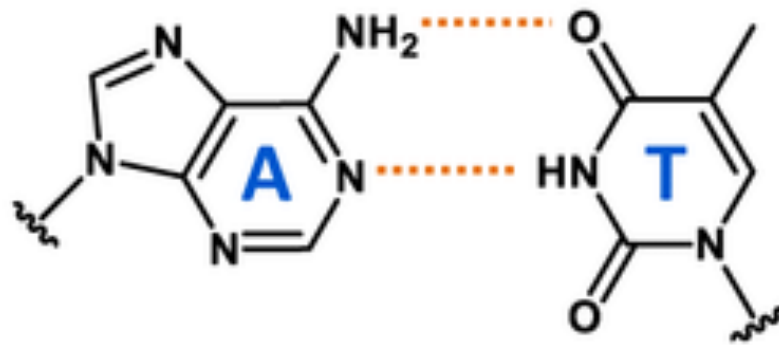
adenine : thymine



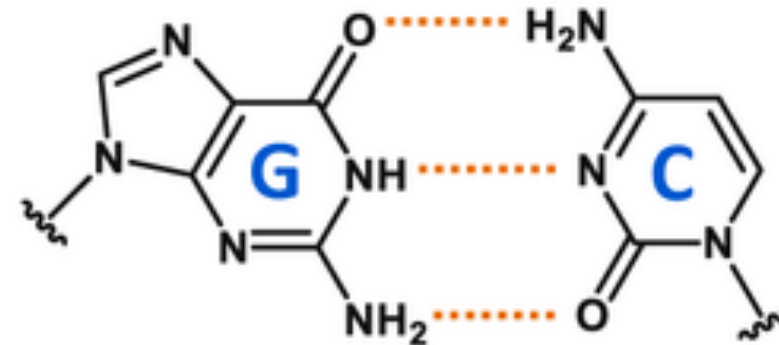
guanine : cytosine

# Азотистые основания и комплементарность

**a**

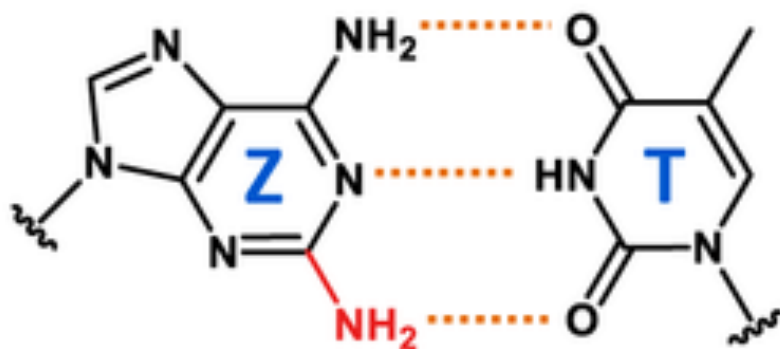


adenine : thymine

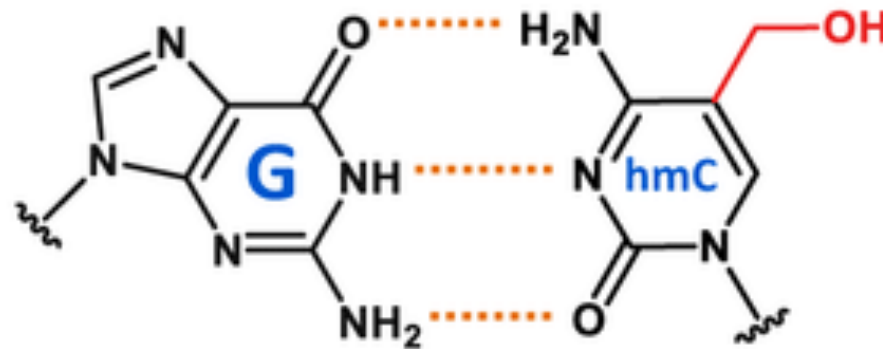


guanine : cytosine

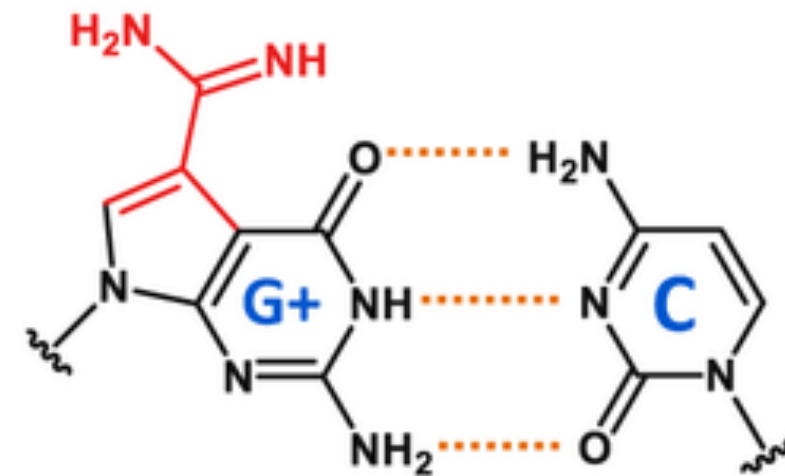
**b**



2-aminoadenine : thymine  
pre-replicative modification



guanine : 5-hydroxymethylcytosine  
pre- and post-replicative modification



archaeosine : cytosine  
pre-replicative modification

# Правило Чаргаффа

Erwin Chargaff (1953)  
 $\%G = \%C$  and  $\%A = \%T$

Source	<b>%A</b>	<b>%T</b>	<b>%G</b>	<b>%C</b>	<b>%G+C</b>
<b>Virus</b> Phage T2	33	33	18	17	35
<b>Bacteria</b> <i>E. coli</i>	26	24	25	25	50
<b>Fungi</b> <i>S. cerevisiae</i>	32	33	18	17	35
<b>Higher Eukaryote</b> human	30	30	20	20	40

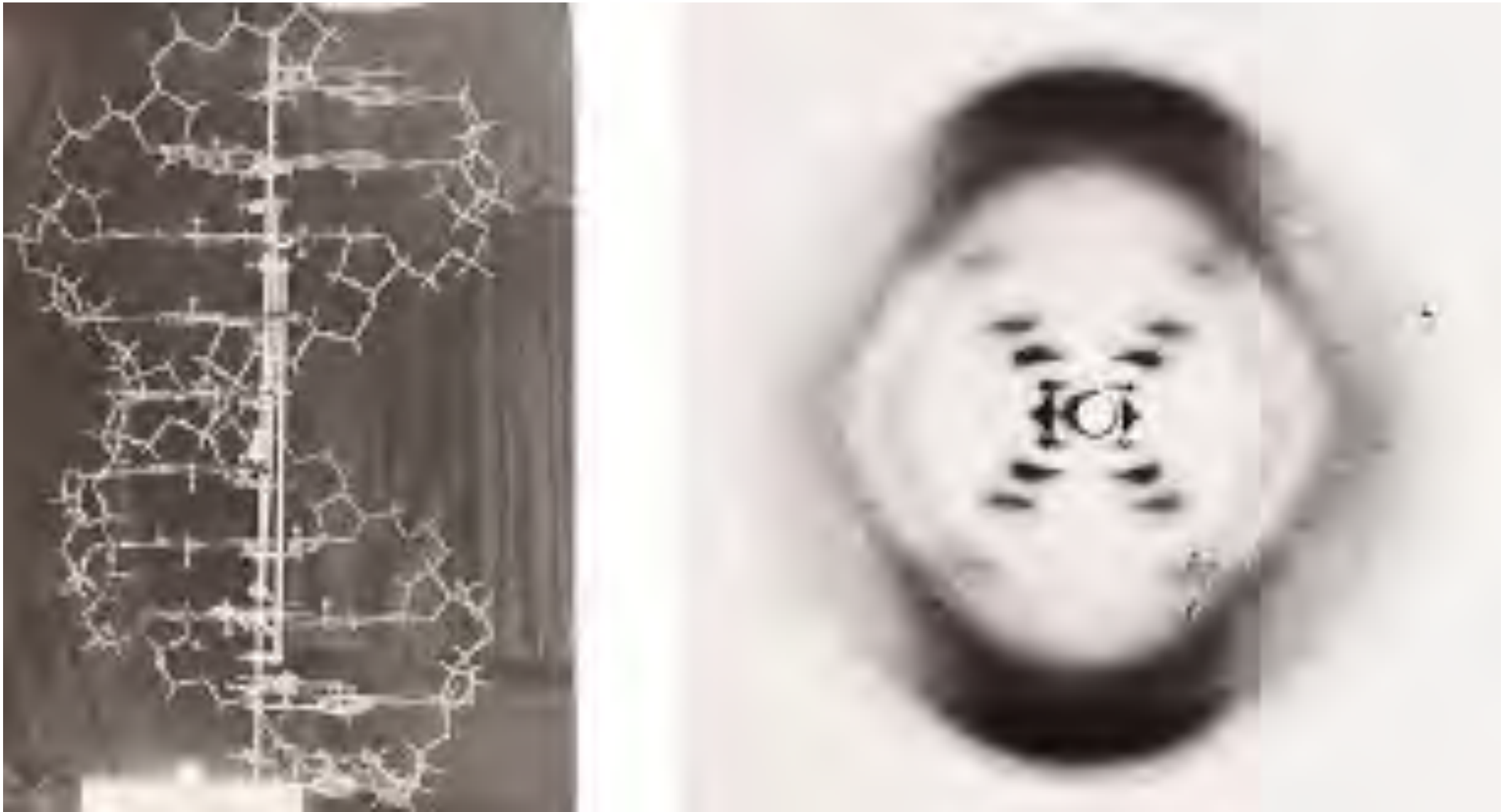
$\%A = \%T$

$\%G = \%C$

variable

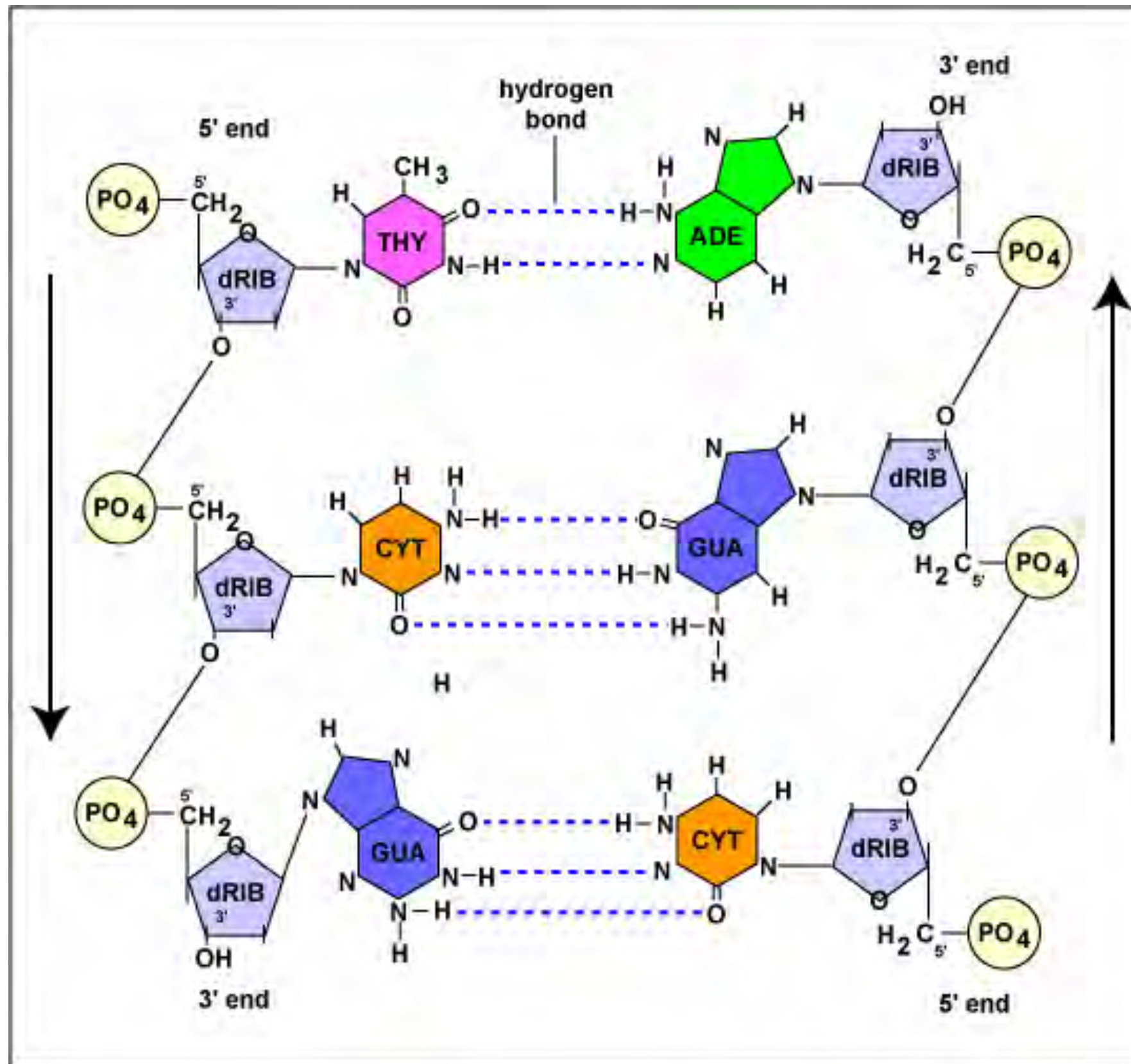
**A + G = T + C**  
**purines = pyrimidines**

# Двойная спираль Уотсона и Крика



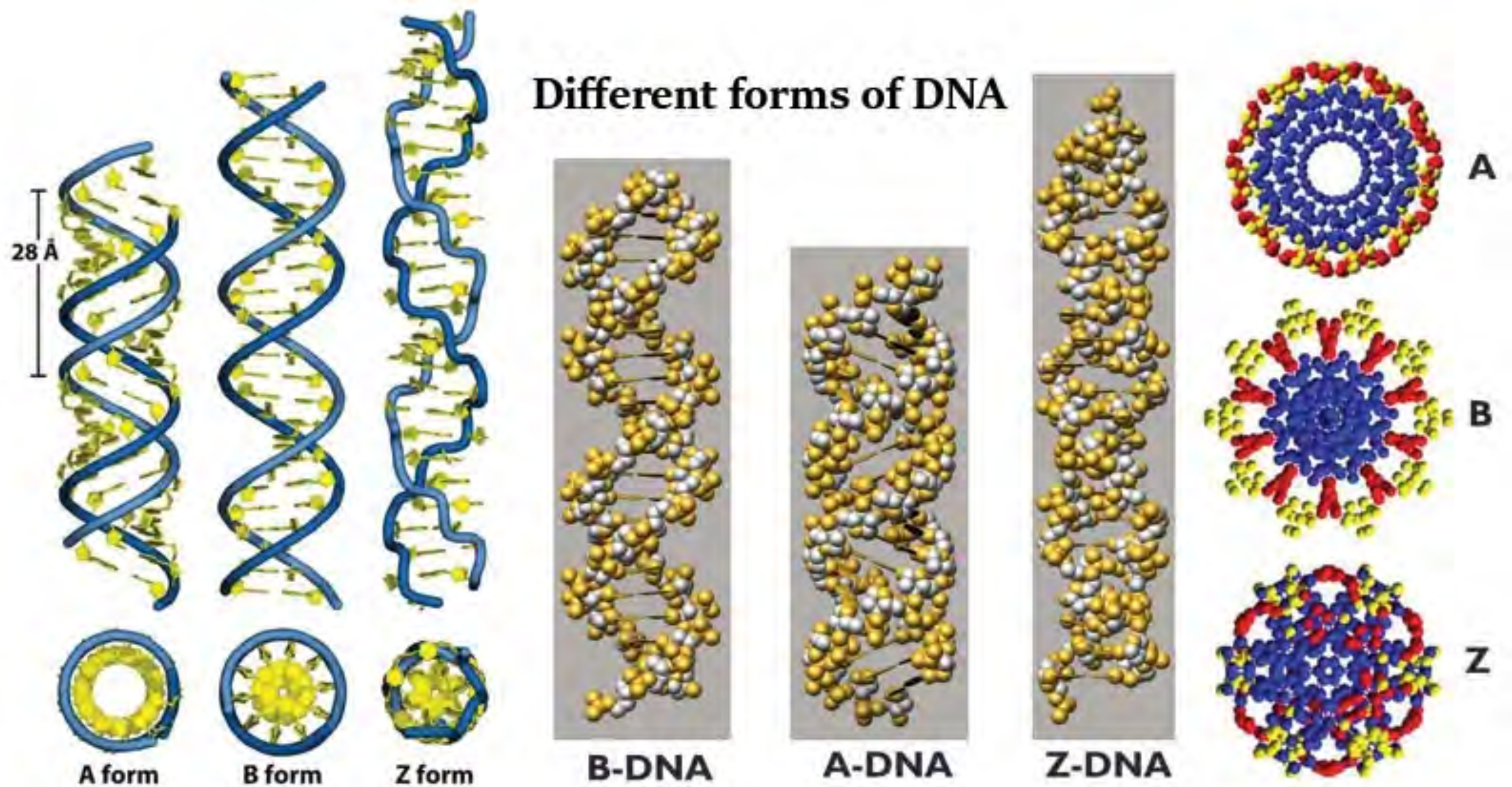


# Антипараллельность цепей ДНК



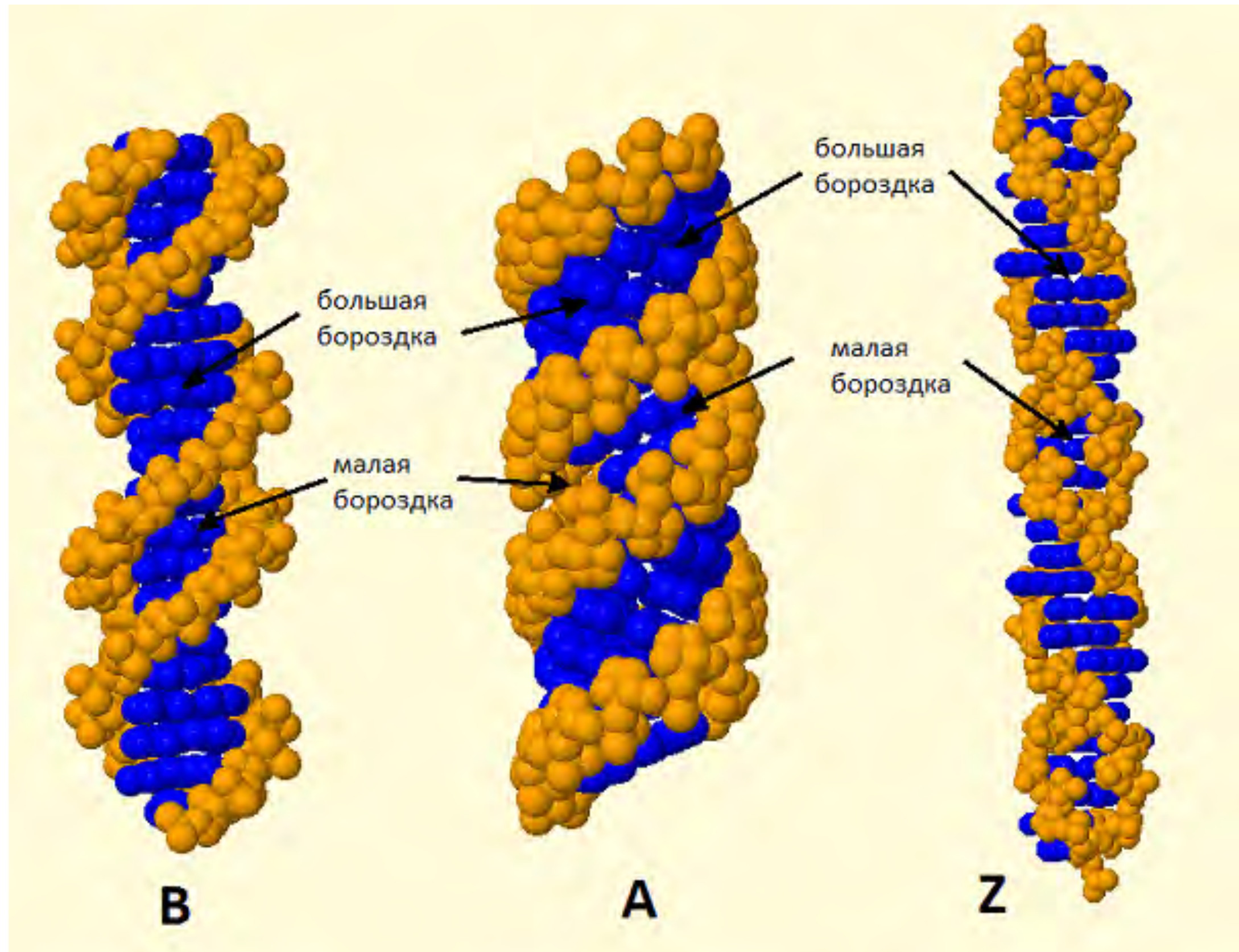


# Конформации ДНК: А-, В- и Z-формы

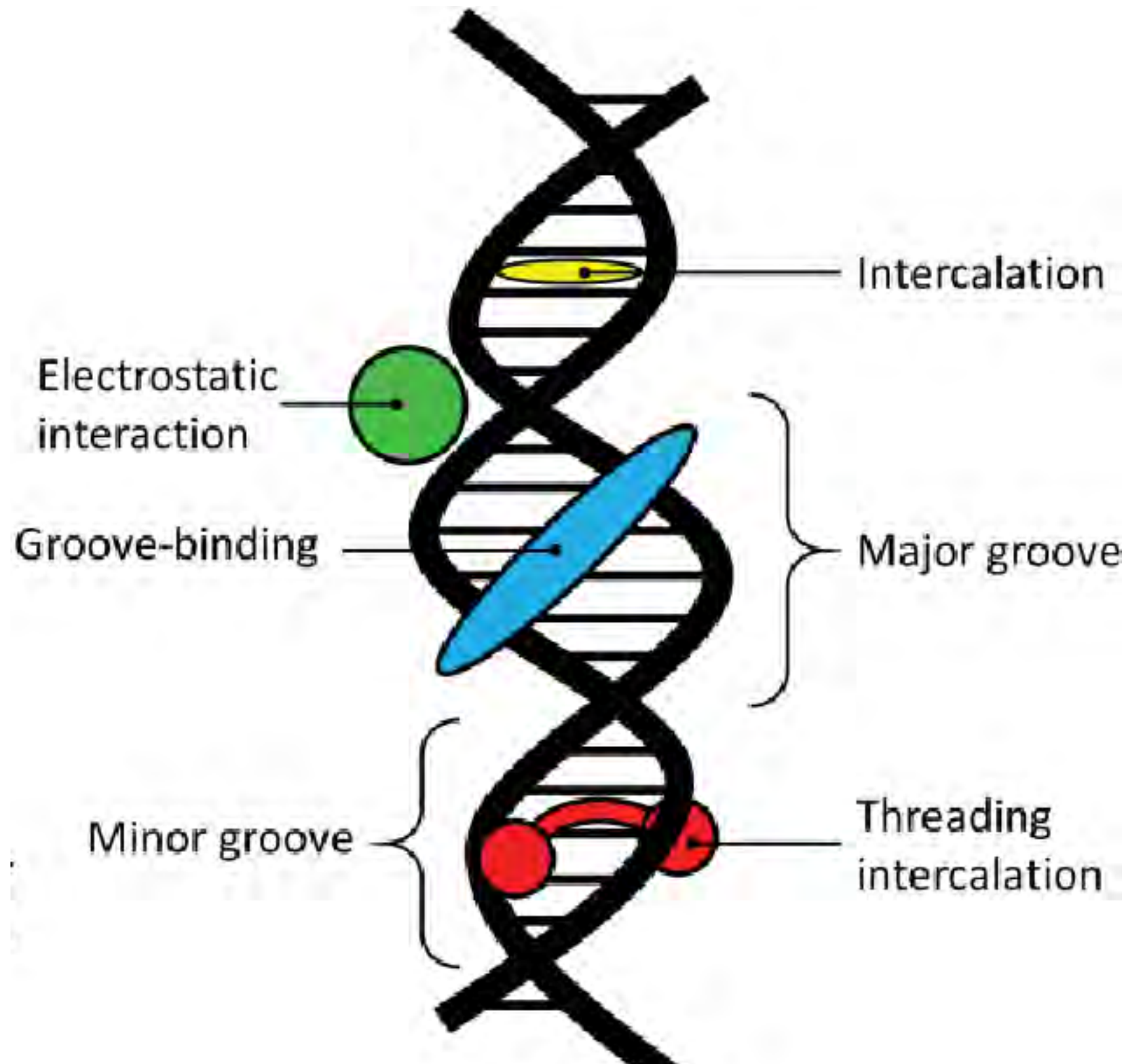




# Большая и малая бороздки ДНК

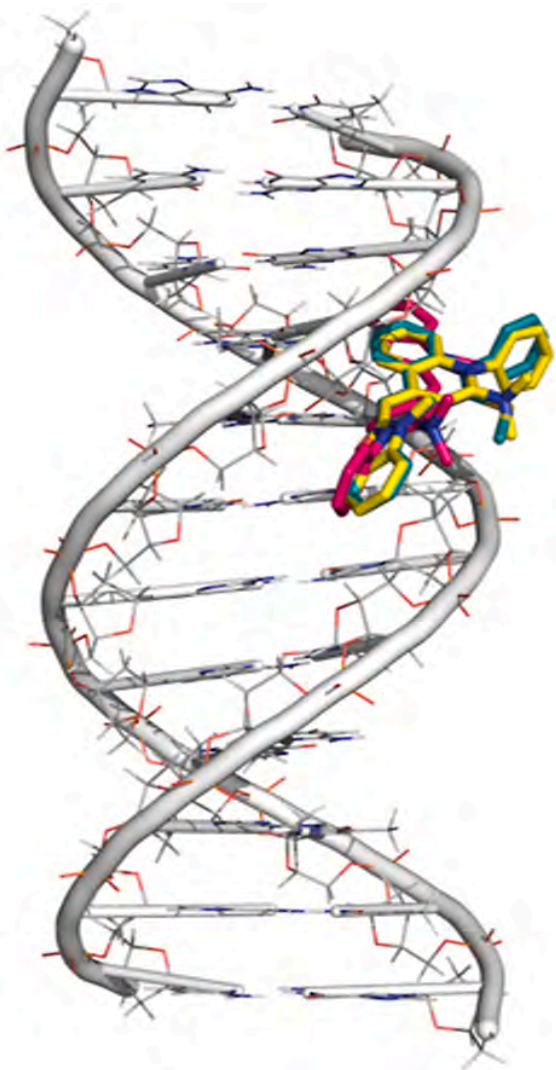


# Большая и малая бороздки ДНК

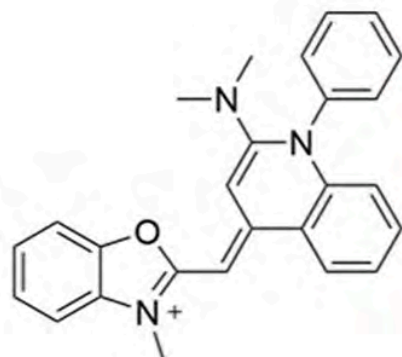




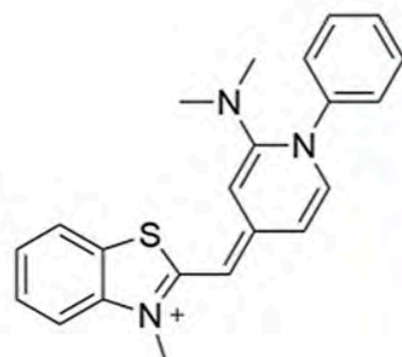
# Большая и малая бороздки ДНК



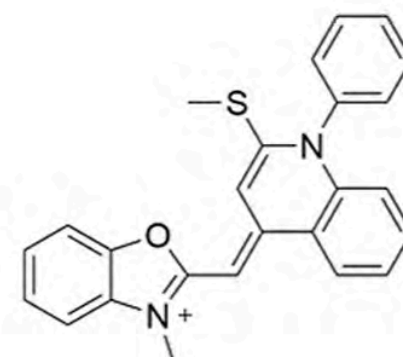
Developing cyanine dyes as fluorescent probes for nucleic acid staining



492 nm



493 nm



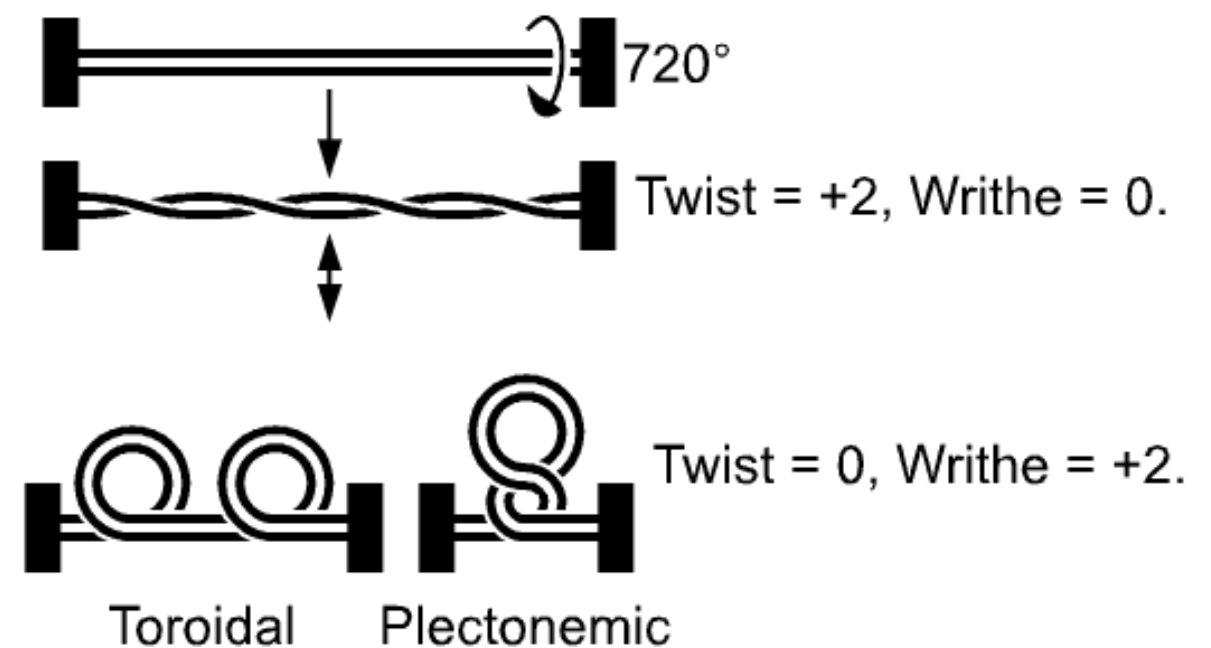
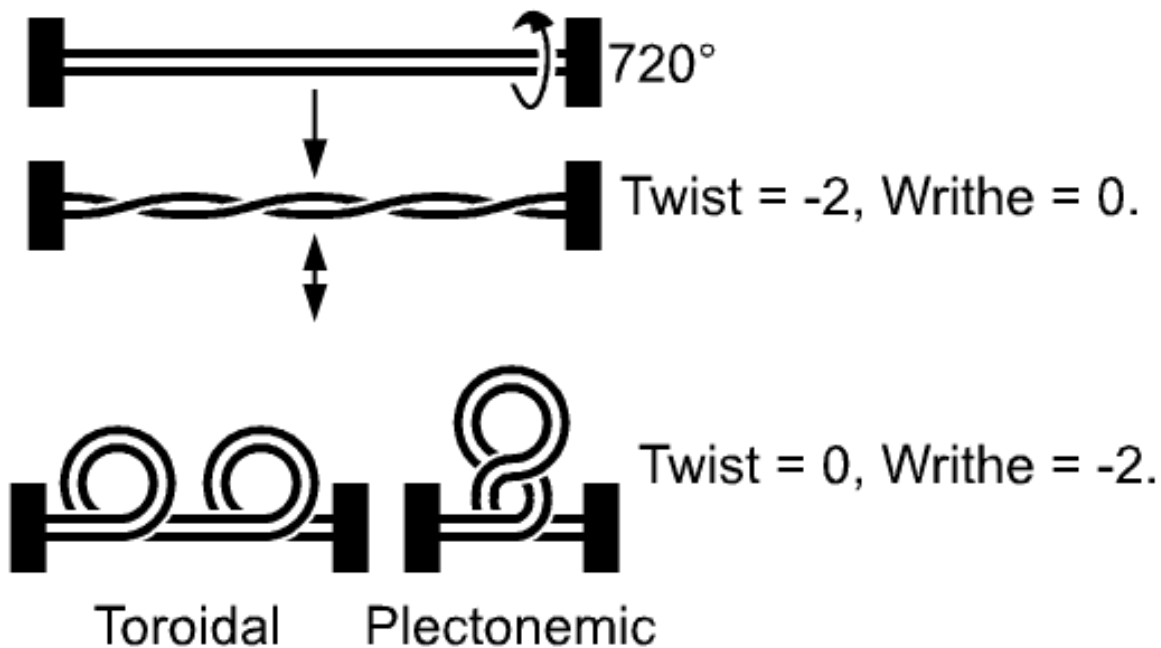
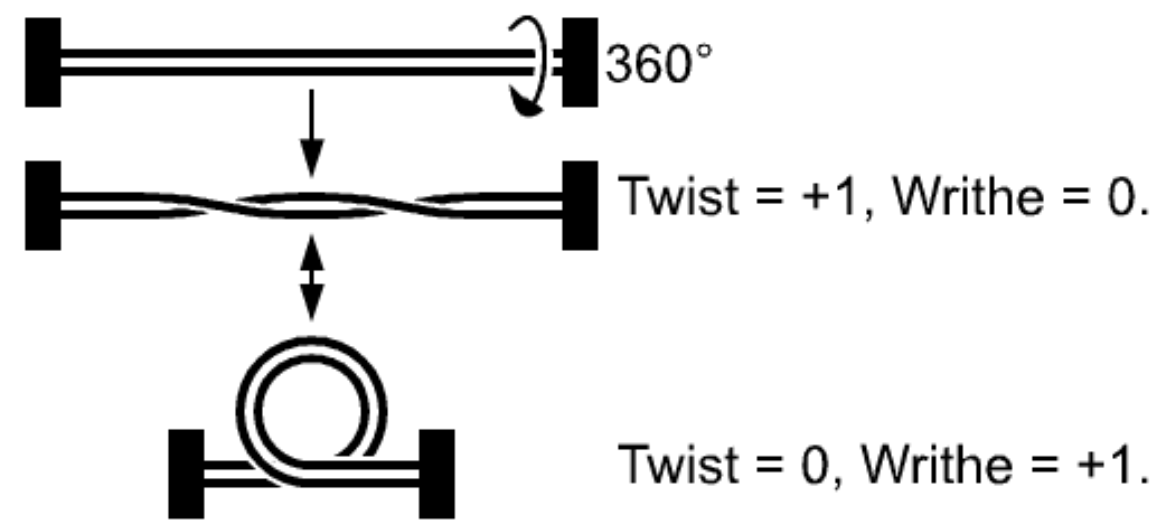
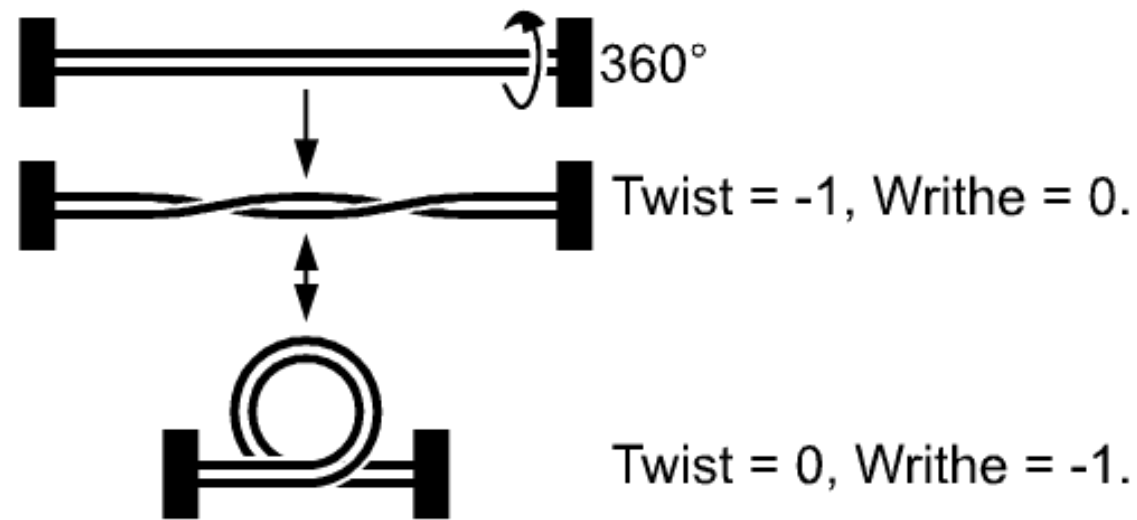
503 nm

Emission wavelength

465 nm

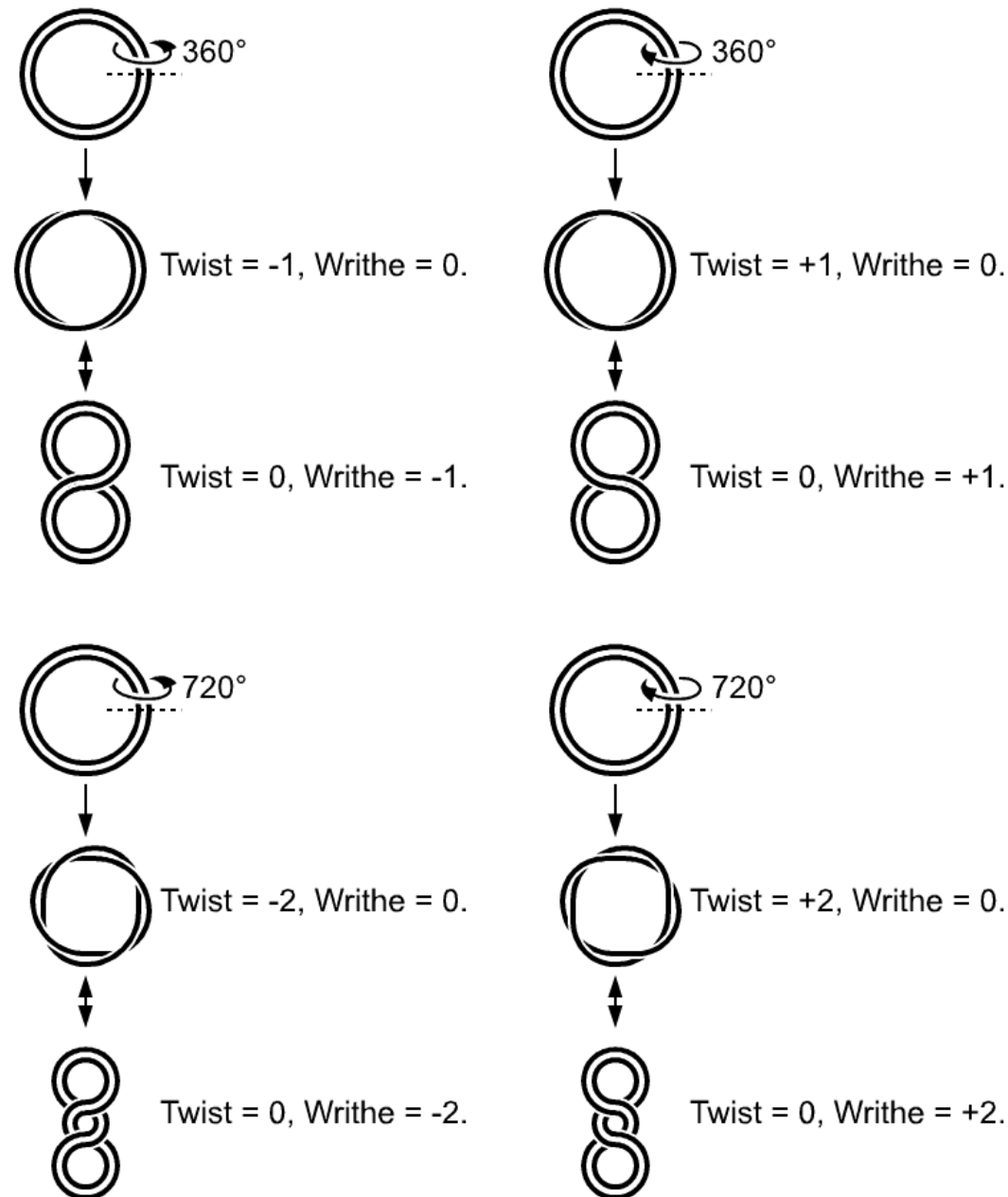
535 nm

# Суперспирализация ДНК





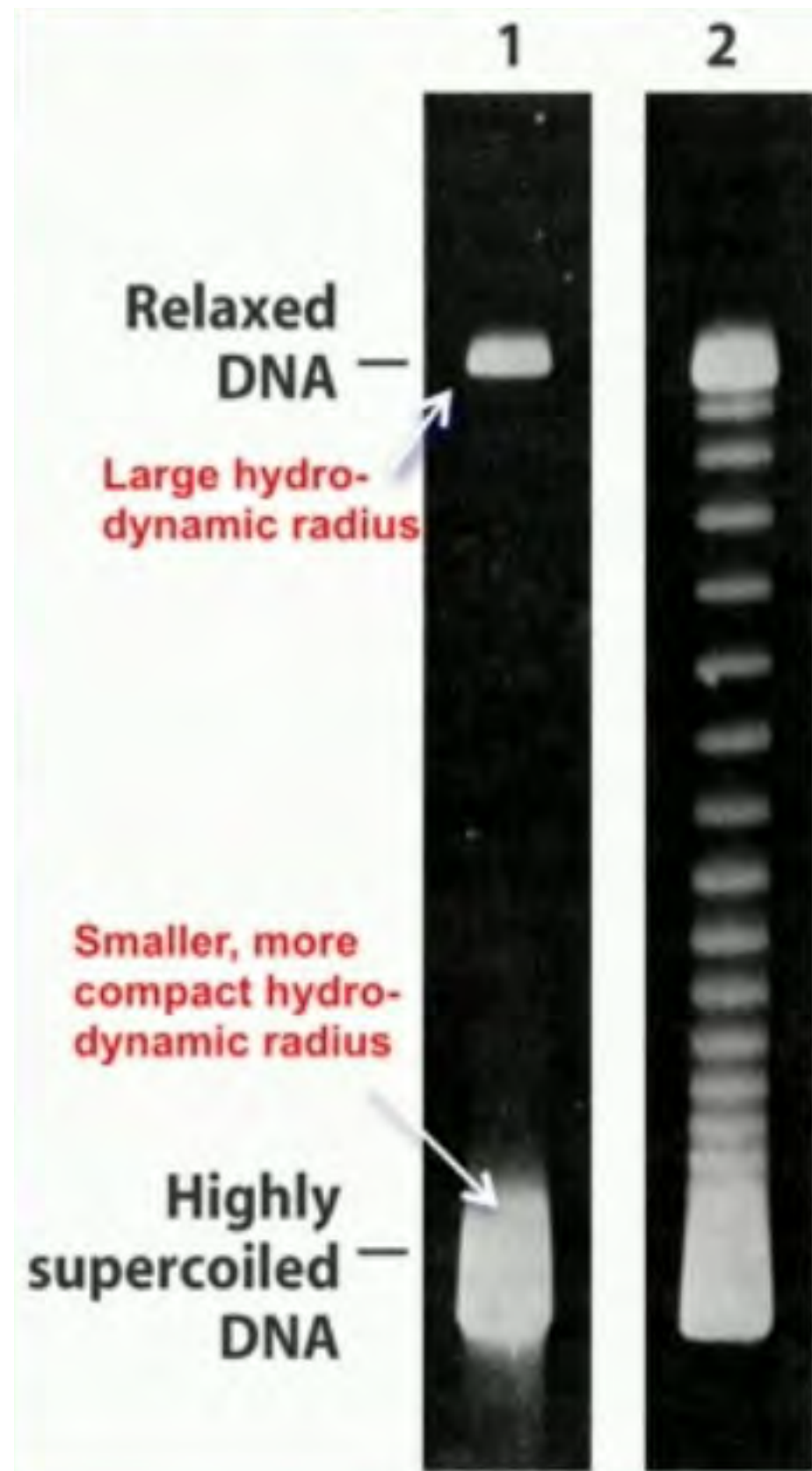
# Суперспирализация ДНК



# Суперспирализация ДНК



# Суперспирализация ДНК



# Денатурация и ренатурация ДНК

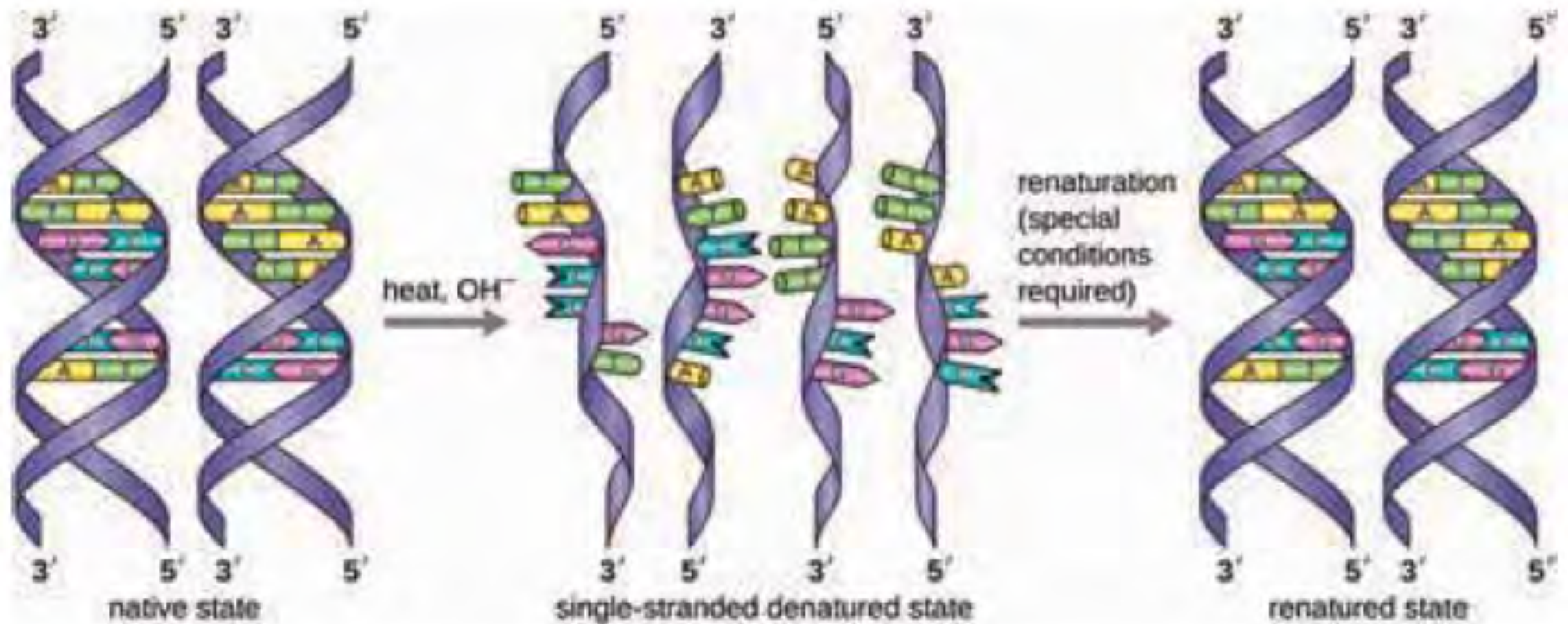
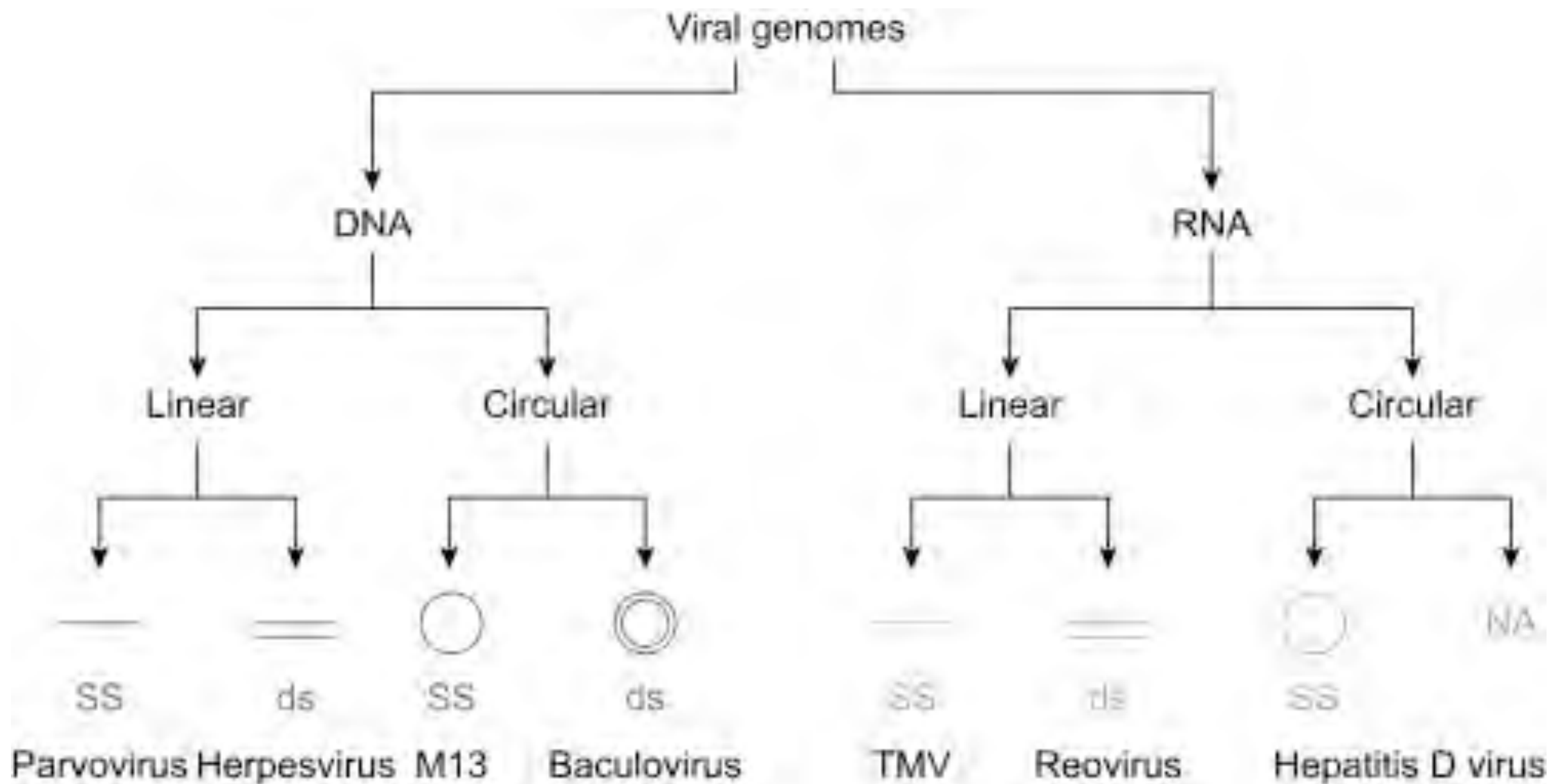


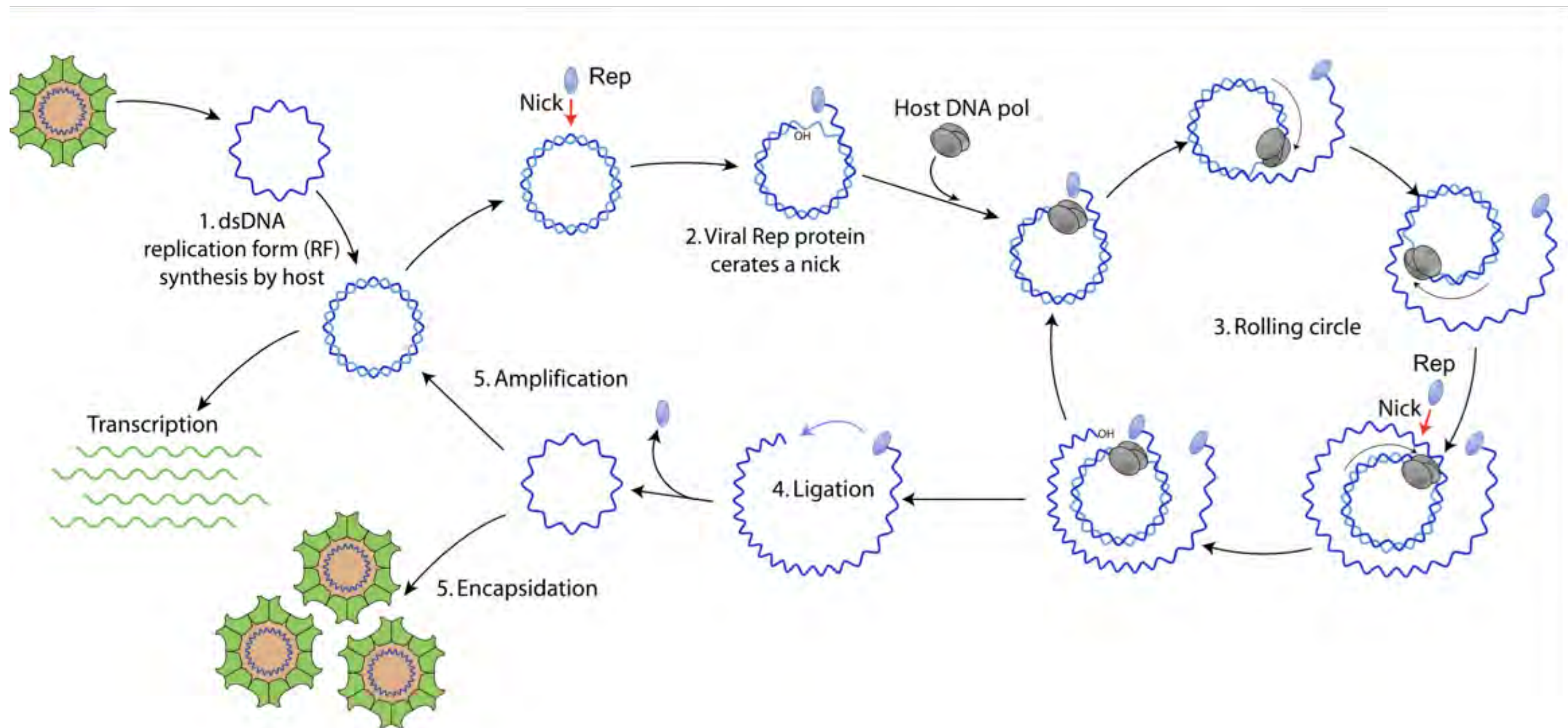
Figure. 7.8 Denaturation and renaturation of DNA

# Геномы вирусов: особенности и разнообразие

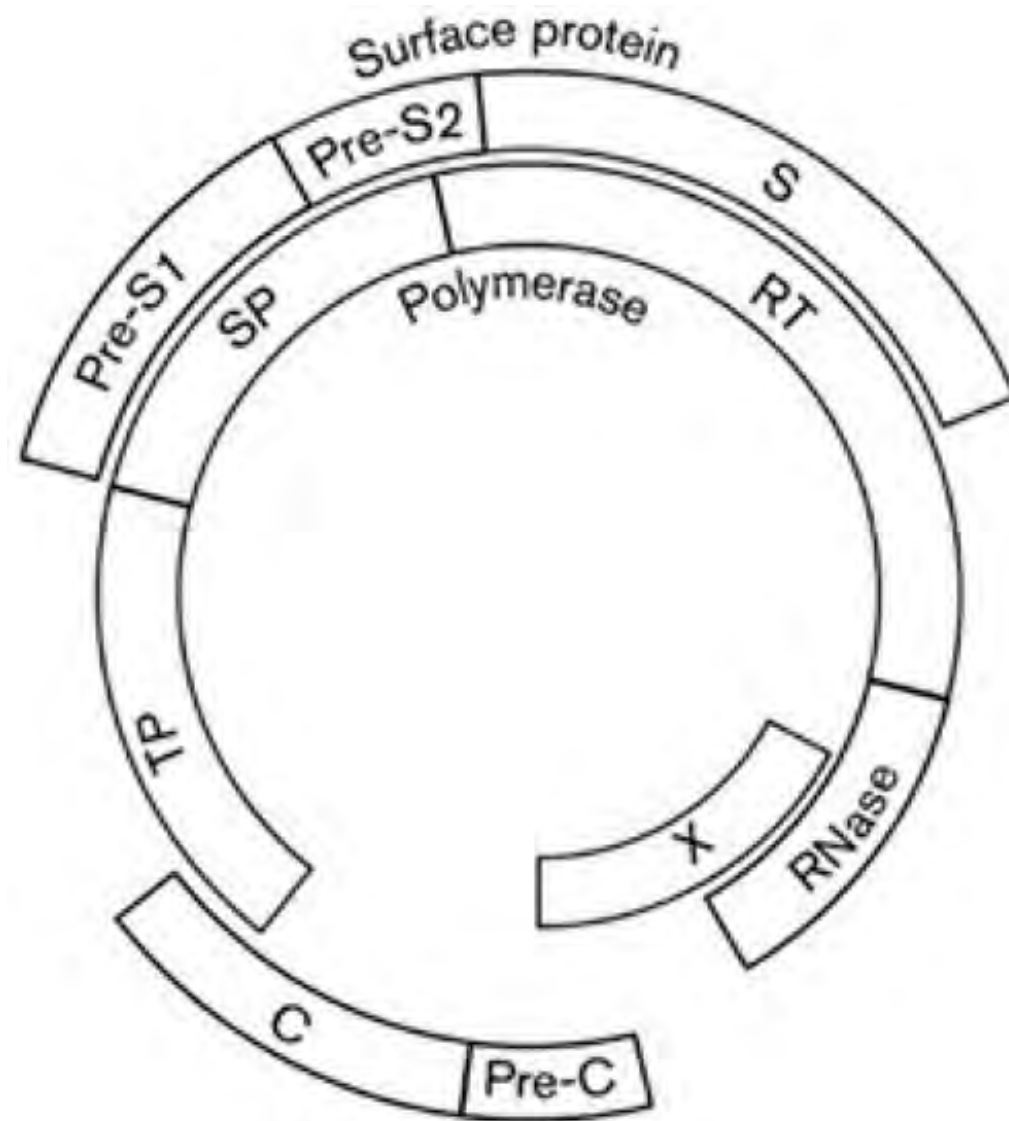




# Жизненный цикл оцДНК (ssDNA)

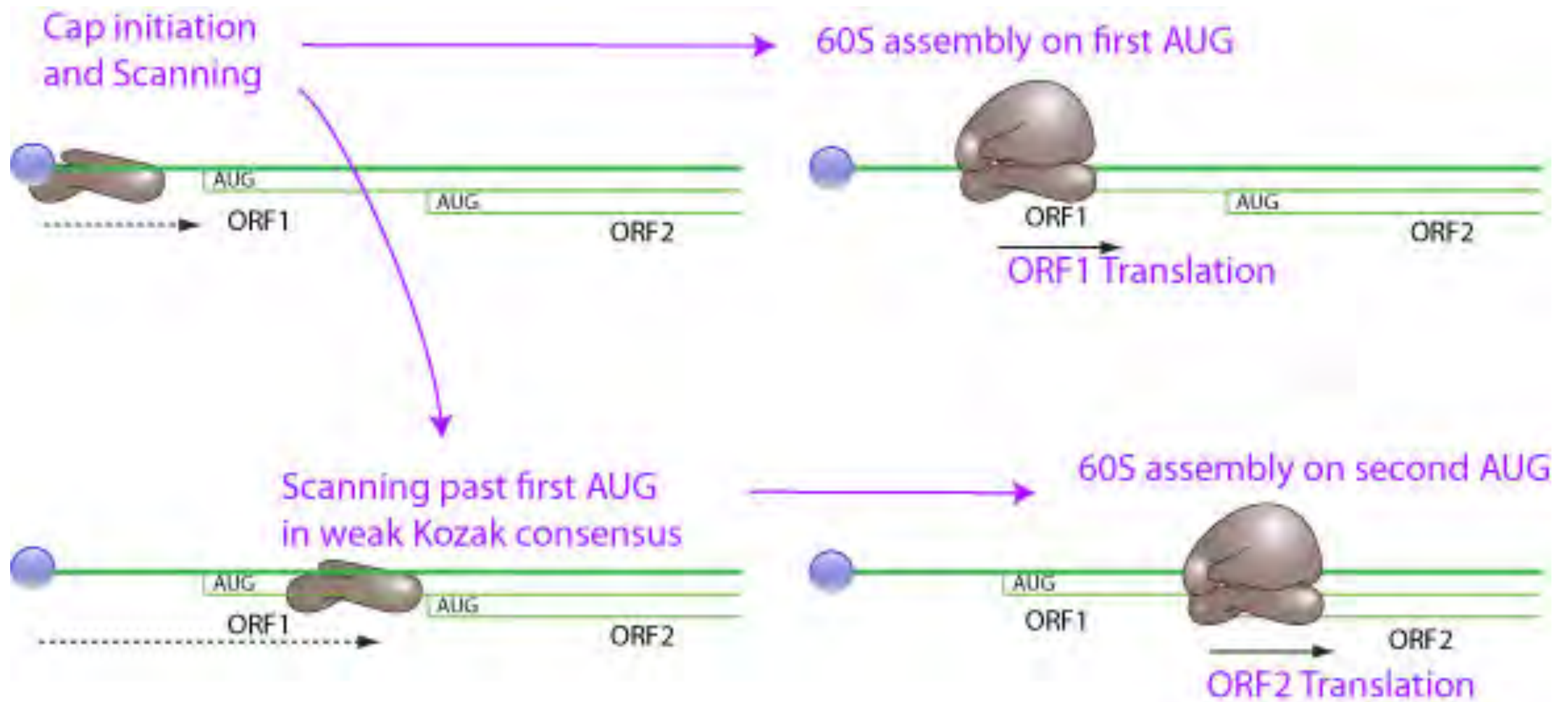


# Компактность вирусных геномов и перекрывающиеся гены



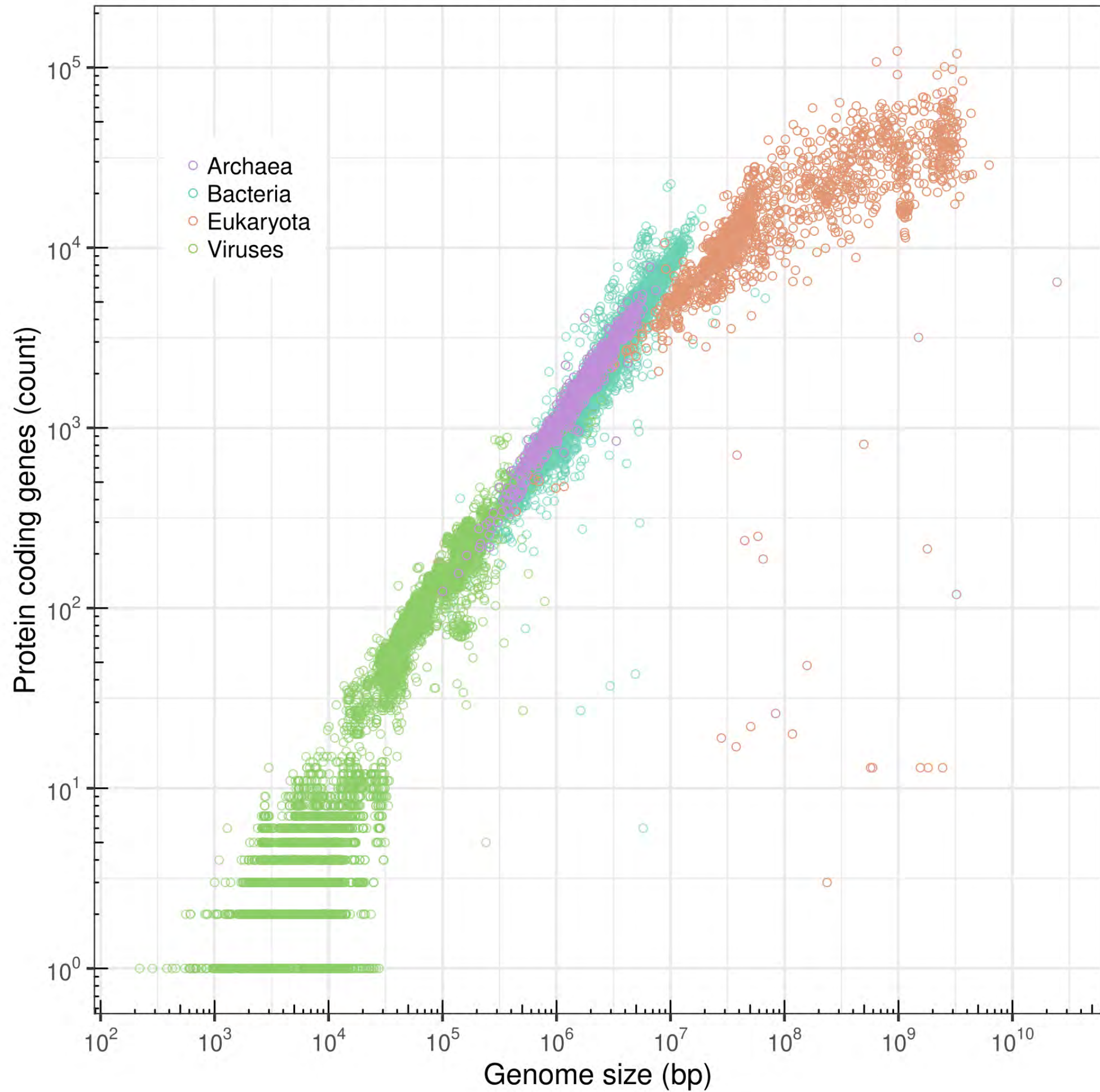
Hepatitis B virus (HBV) DNA 3.2 kb

# Leaky scanning



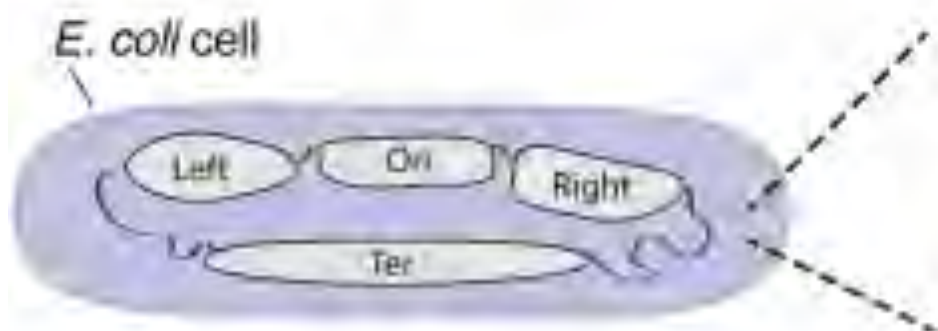


Genome size vs. protein count across NCBI genomes



# Бактериальный геном: строение и организация

## State of the art



Genome (4.5 Mbp) organized in macrodomains (0.5 - 1.5 Mbp)

Long, highly-transcribed gene



Chromosomal interaction domain (CID, 30 - 500 kbp)



Silenced genes / operons by DNA loops (1 - 10 kbp) ?



growth conditions, cell cycle, signalling molecules

Transcribed genes / operons

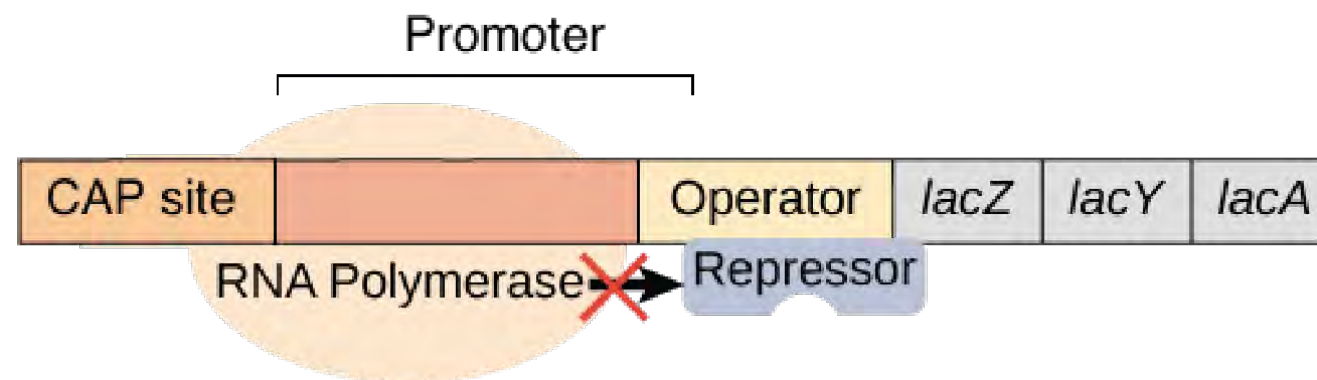




# Опероны и регуляция генов у прокариот

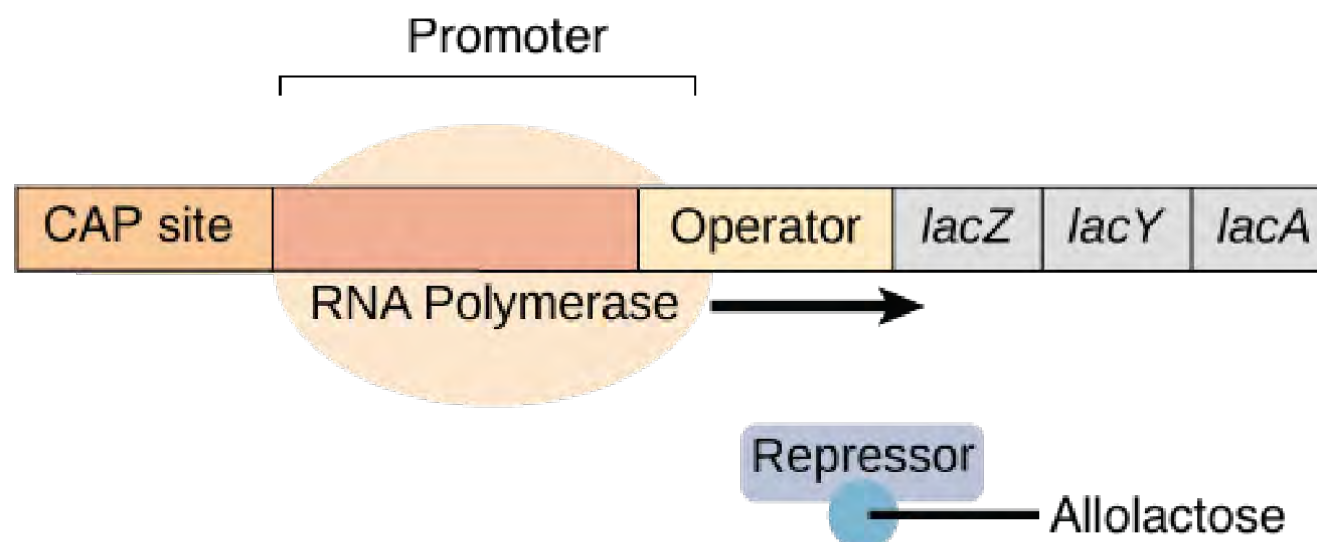
## No lactose:

When lactose is absent, the *lac* repressor binds tightly to the operator. It gets in RNA polymerase's way, preventing transcription.



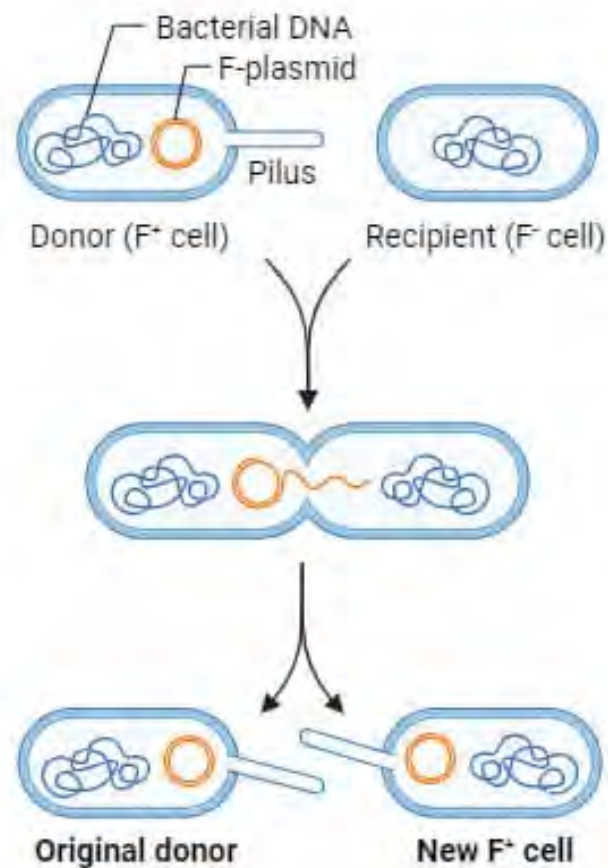
## With lactose:

Allolactose (rearranged lactose) binds to the *lac* repressor and makes it let go of the operator. RNA polymerase can now transcribe the operon.

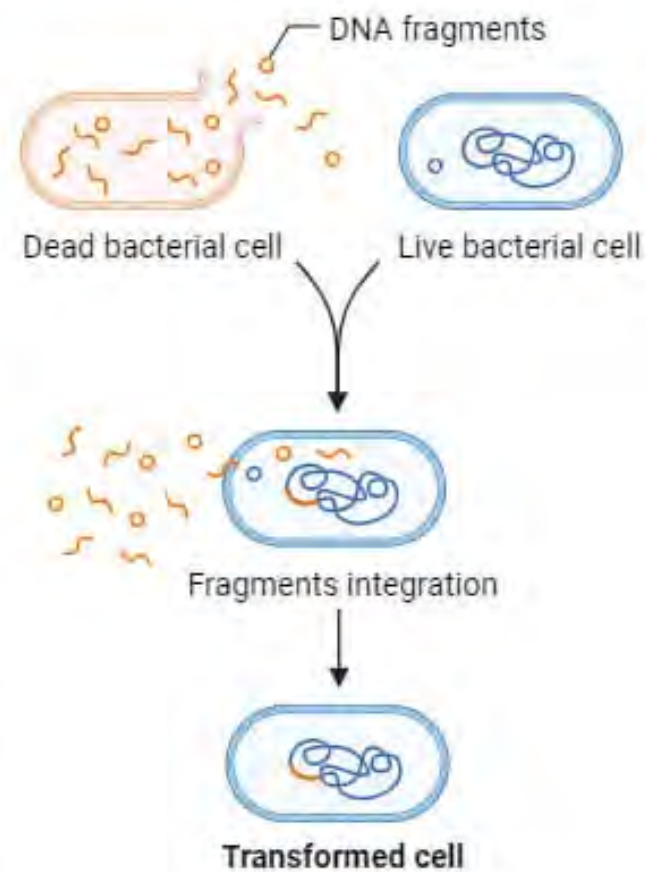


# Плазмиды и горизонтальный перенос генов

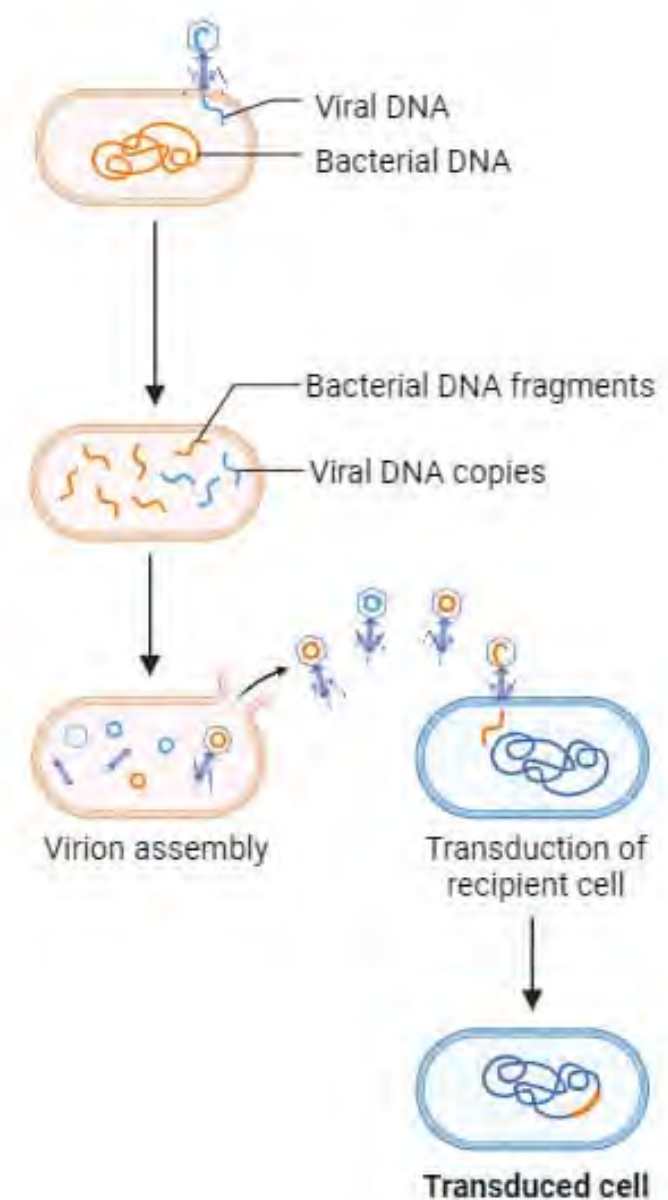
## A. Conjugation



## B. Transformation



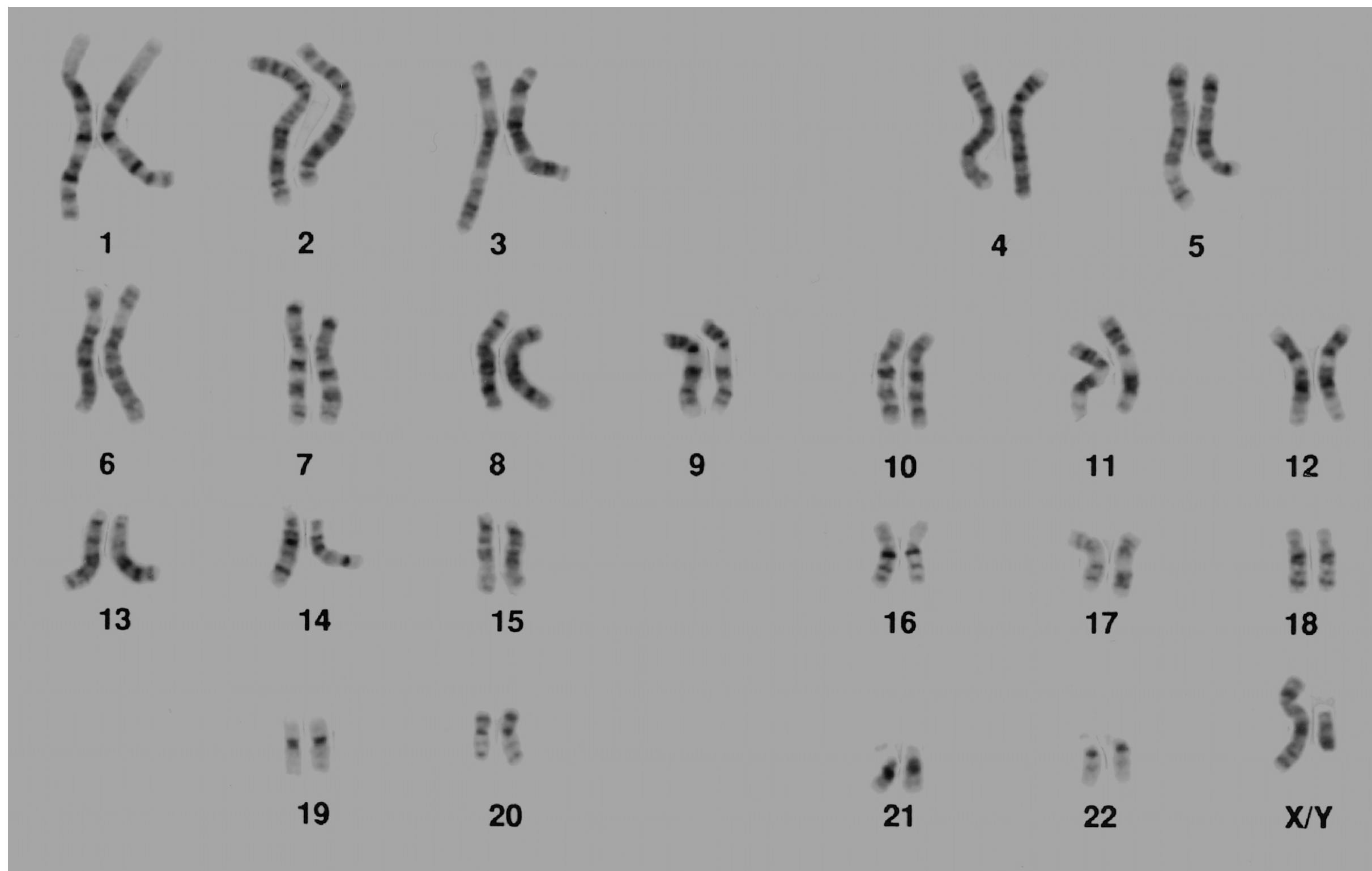
## C. Transduction



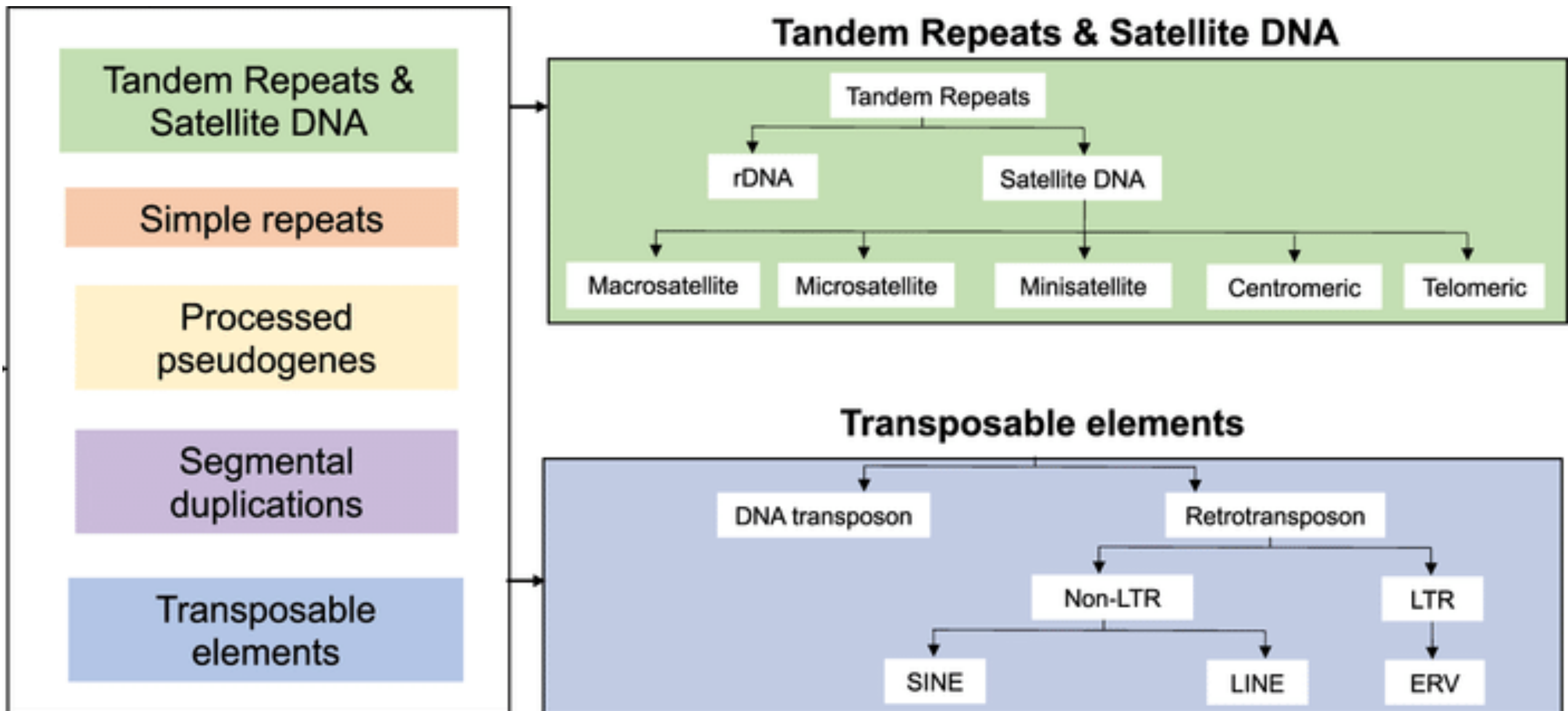
# Геном человека

- **Размер генома:** примерно 3 миллиарда пар оснований.
- **Хромосомный набор:** 23 пары хромосом (22 пары аутосом и 1 пара половых хромосом).
- **Количество генов:** около 20 000–25 000 генов, кодирующих белки.
- **Некодирующая ДНК:**
  - Интроны внутри генов.
  - Повторяющиеся последовательности и транспозоны.
- **Генетическая вариабельность:** различия между индивидуумами составляют около 0,1% генома.

# Хромосомная организация у человека

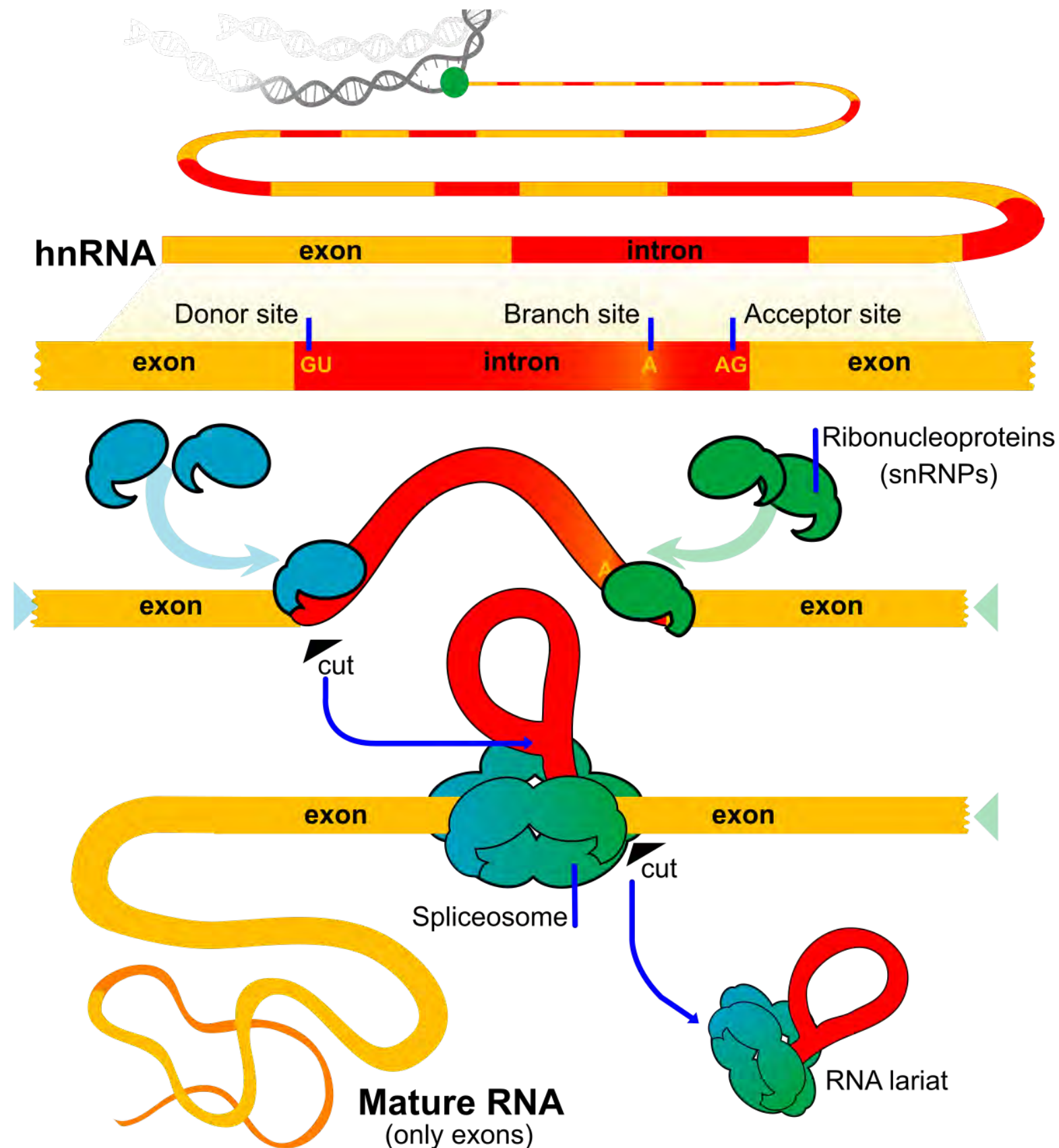


# Повторяющиеся последовательности и транспозоны

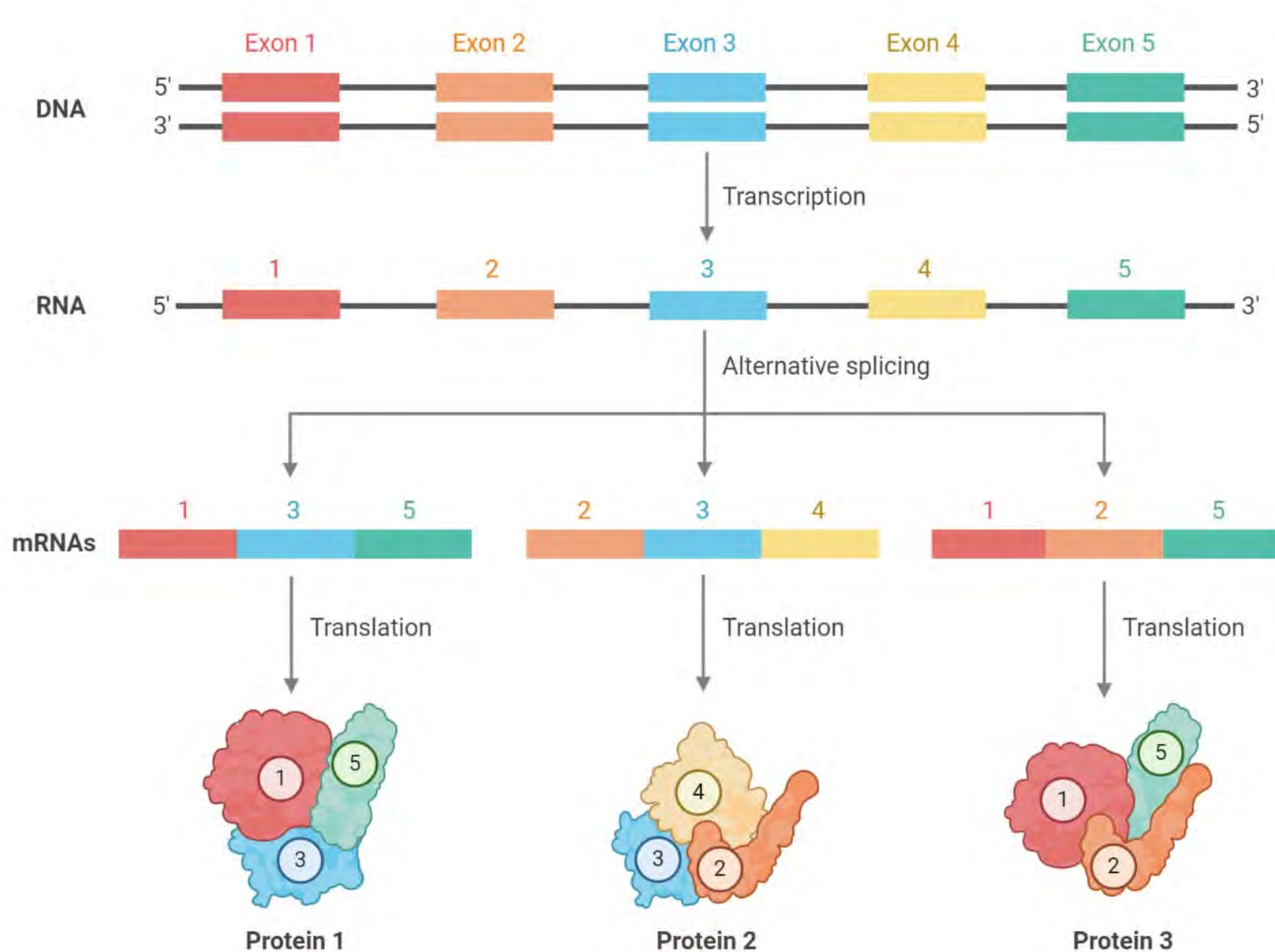




# Экзоны, интроны и сплайсинг



# Альтернативный сплайсинг

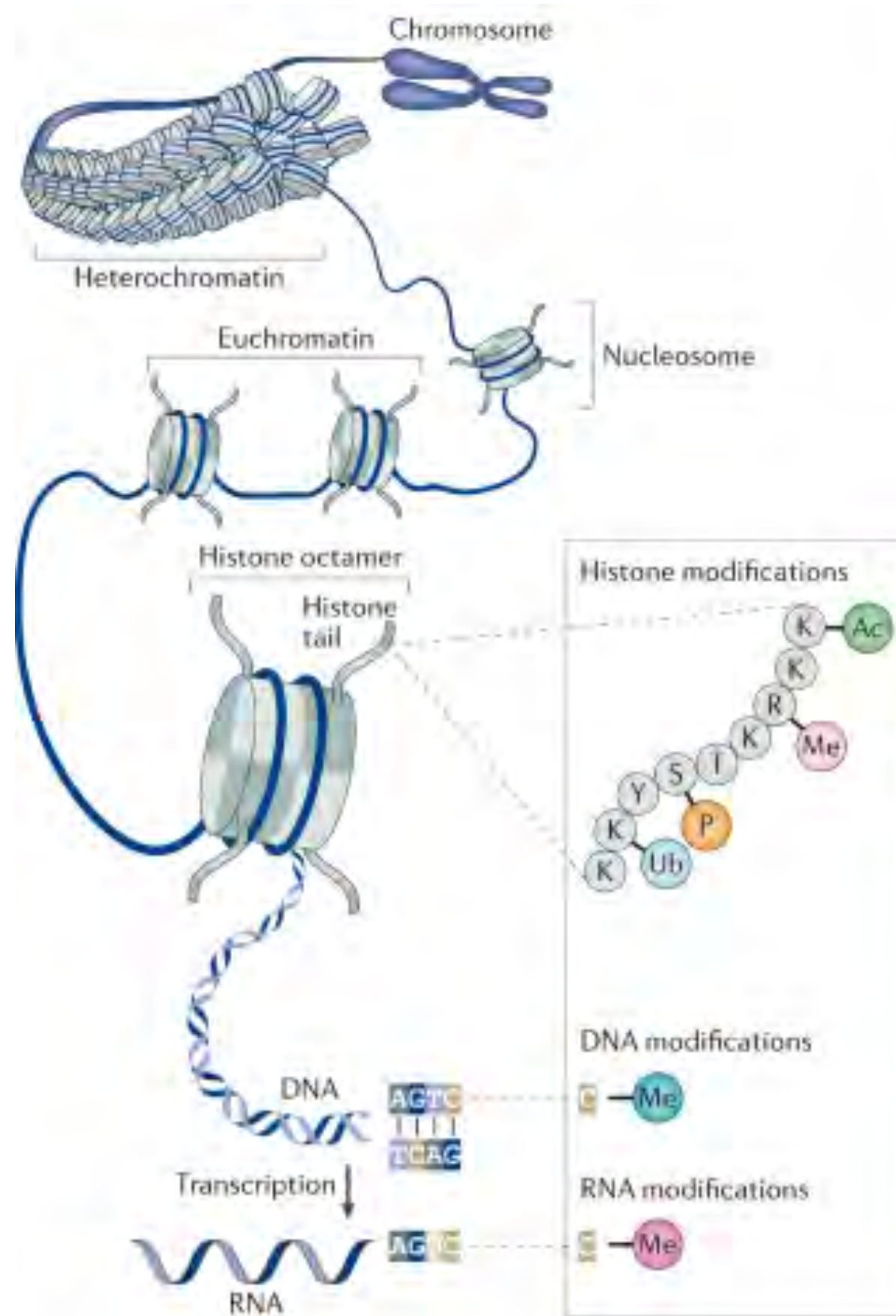




# Эухроматин и гетерохроматин

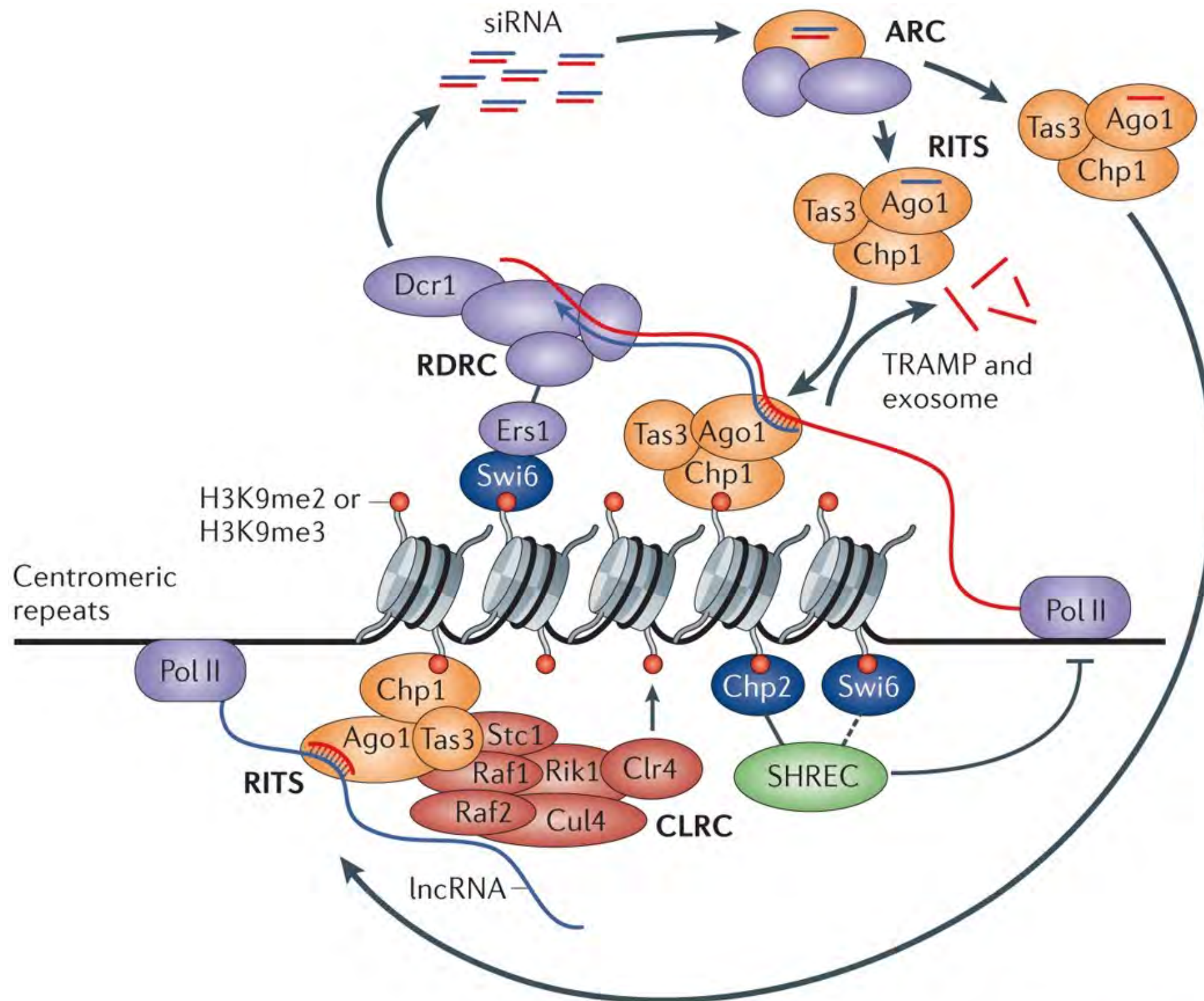


# Эпигенетическая регуляция у эукариот

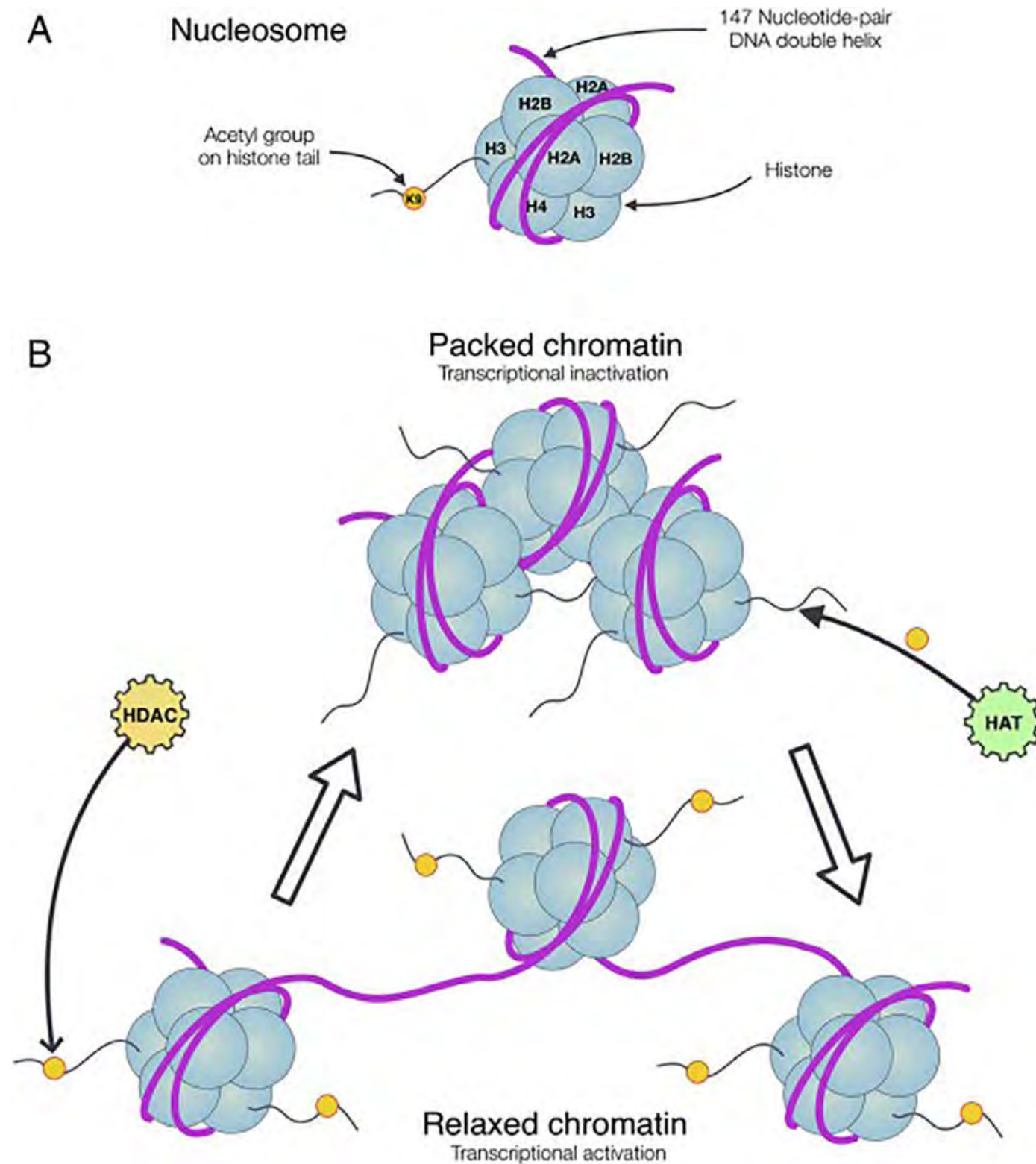




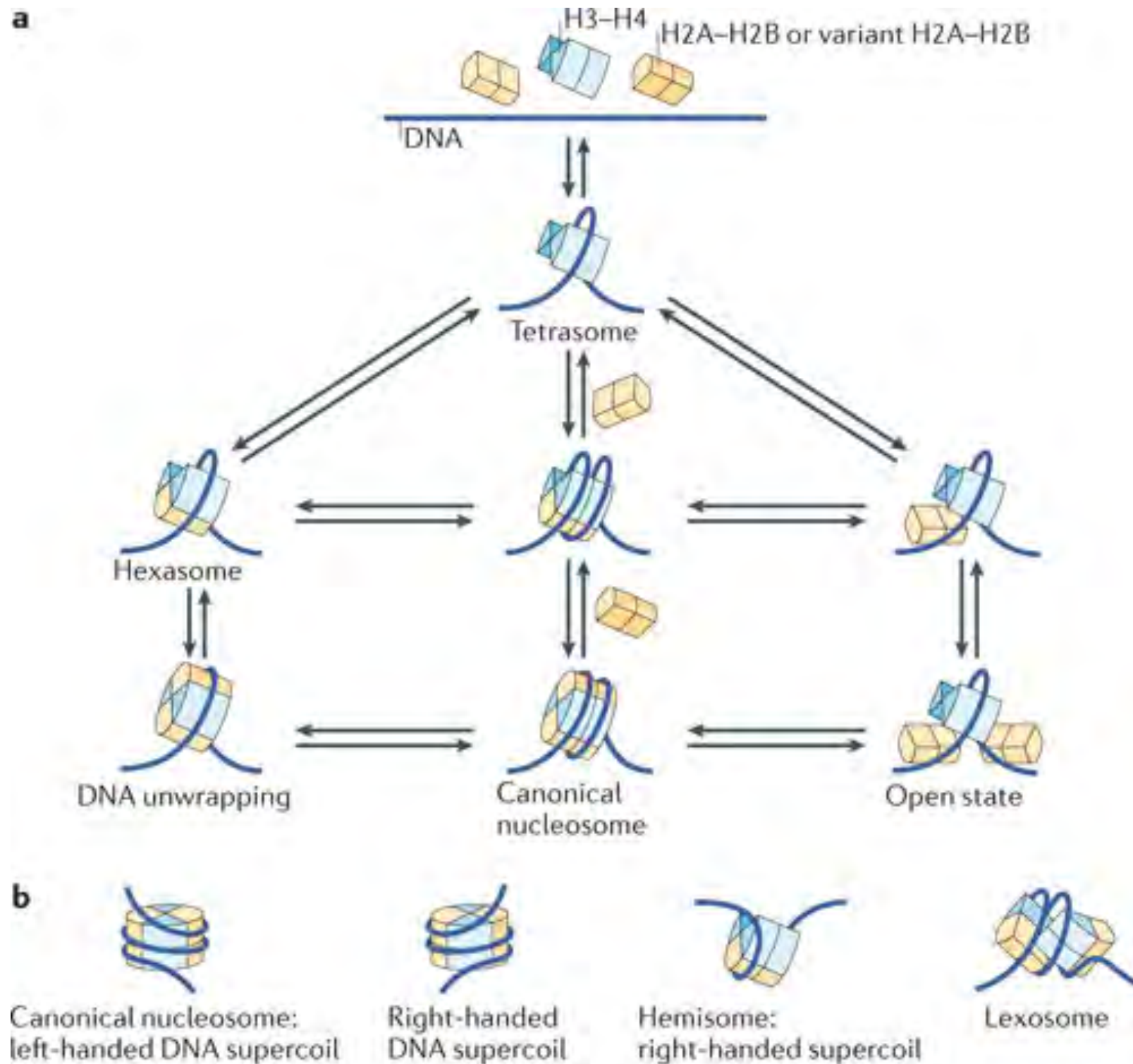
# Эпигенетическая регуляция у эукариот



# Нуклеосомы и роль гистонов

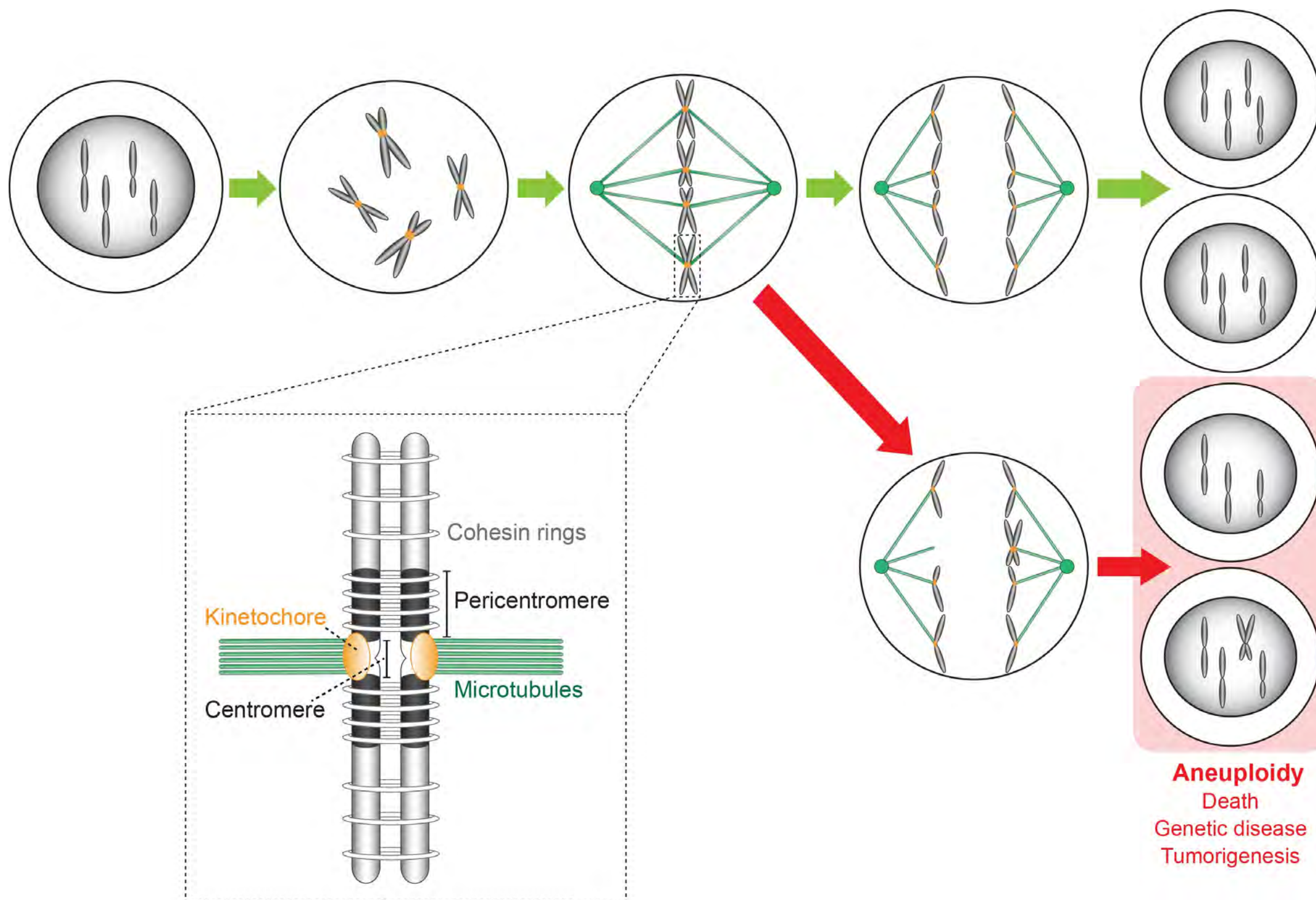


# Организация хроматина



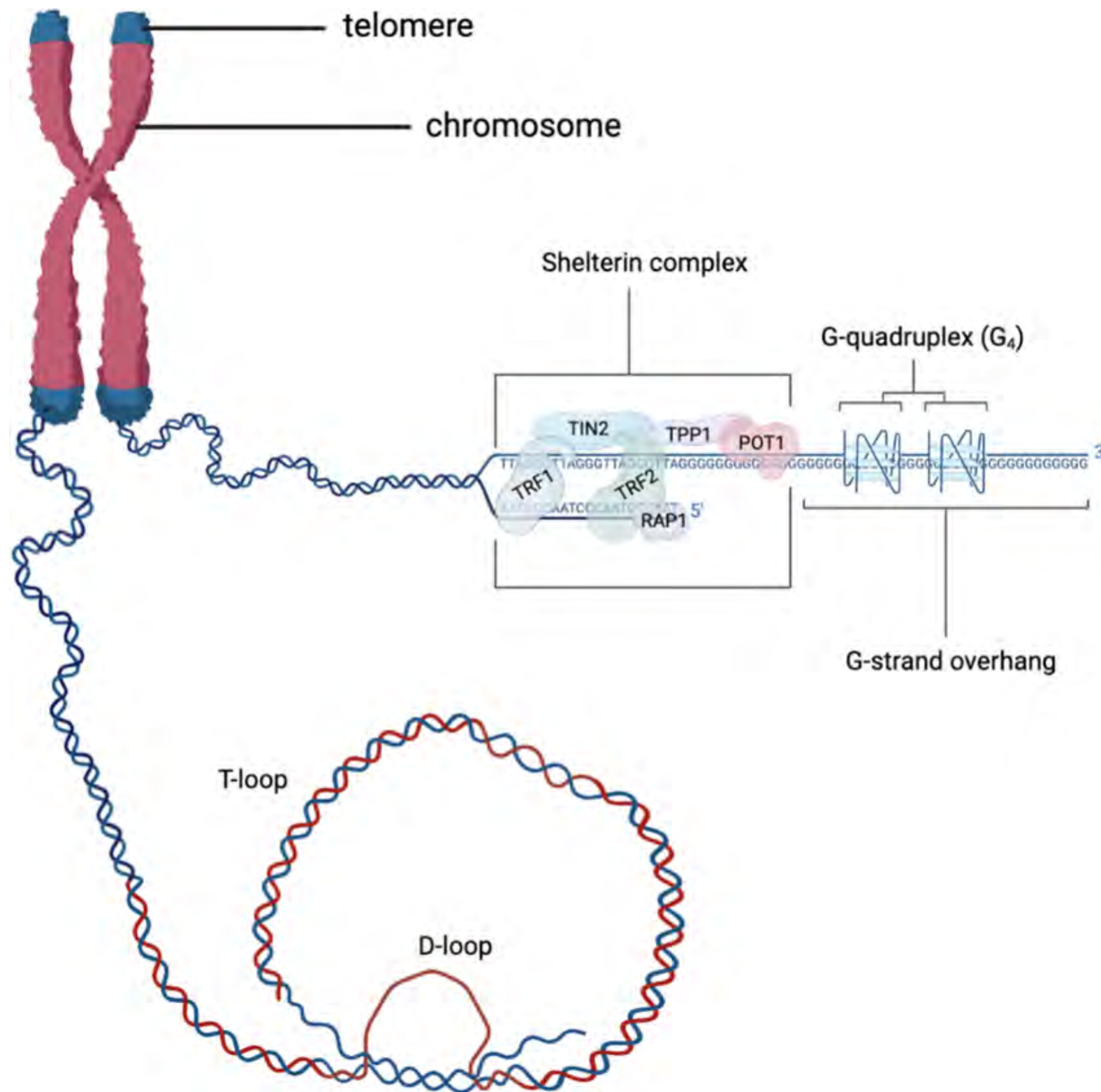


# Центромеры

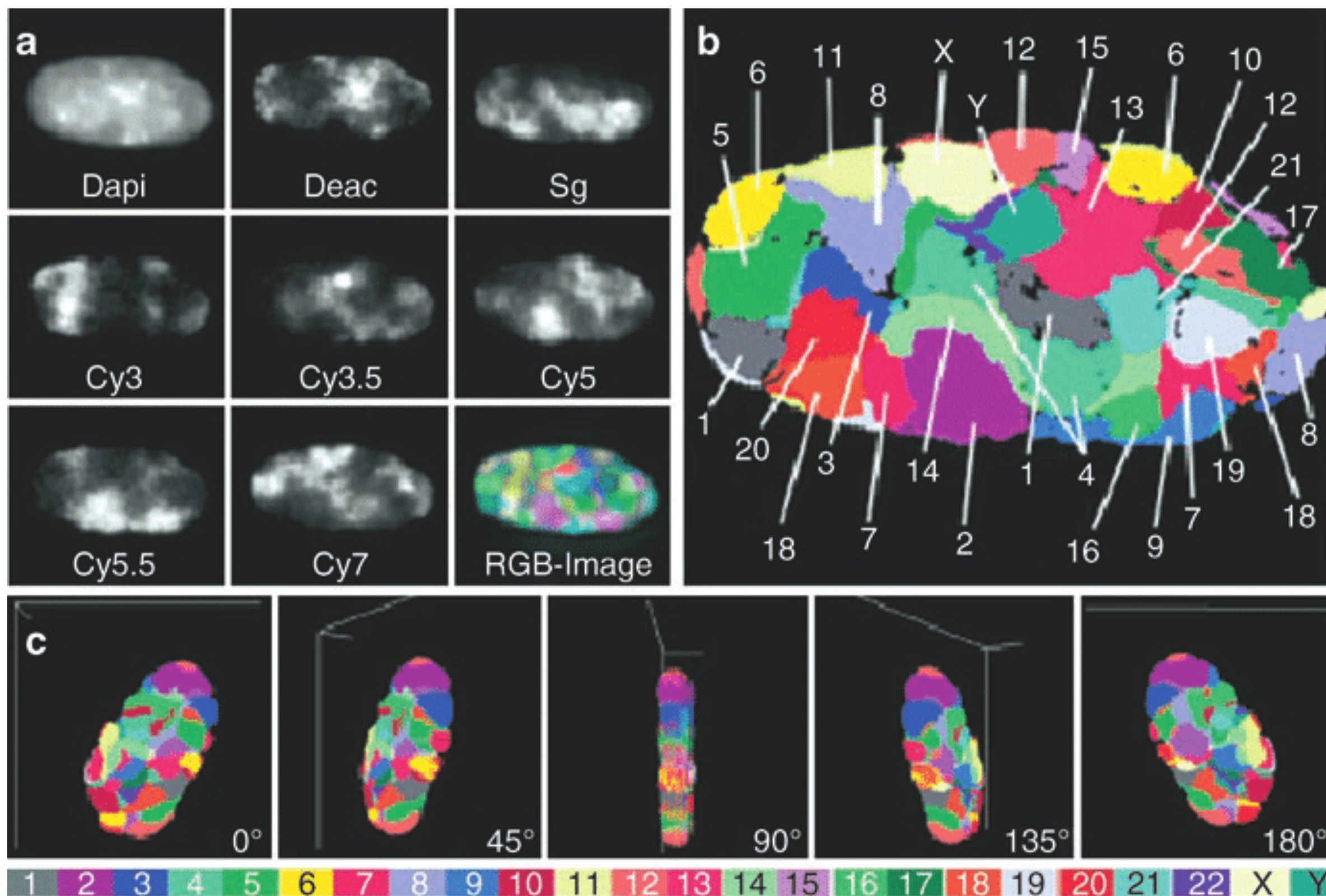




# Теломеры

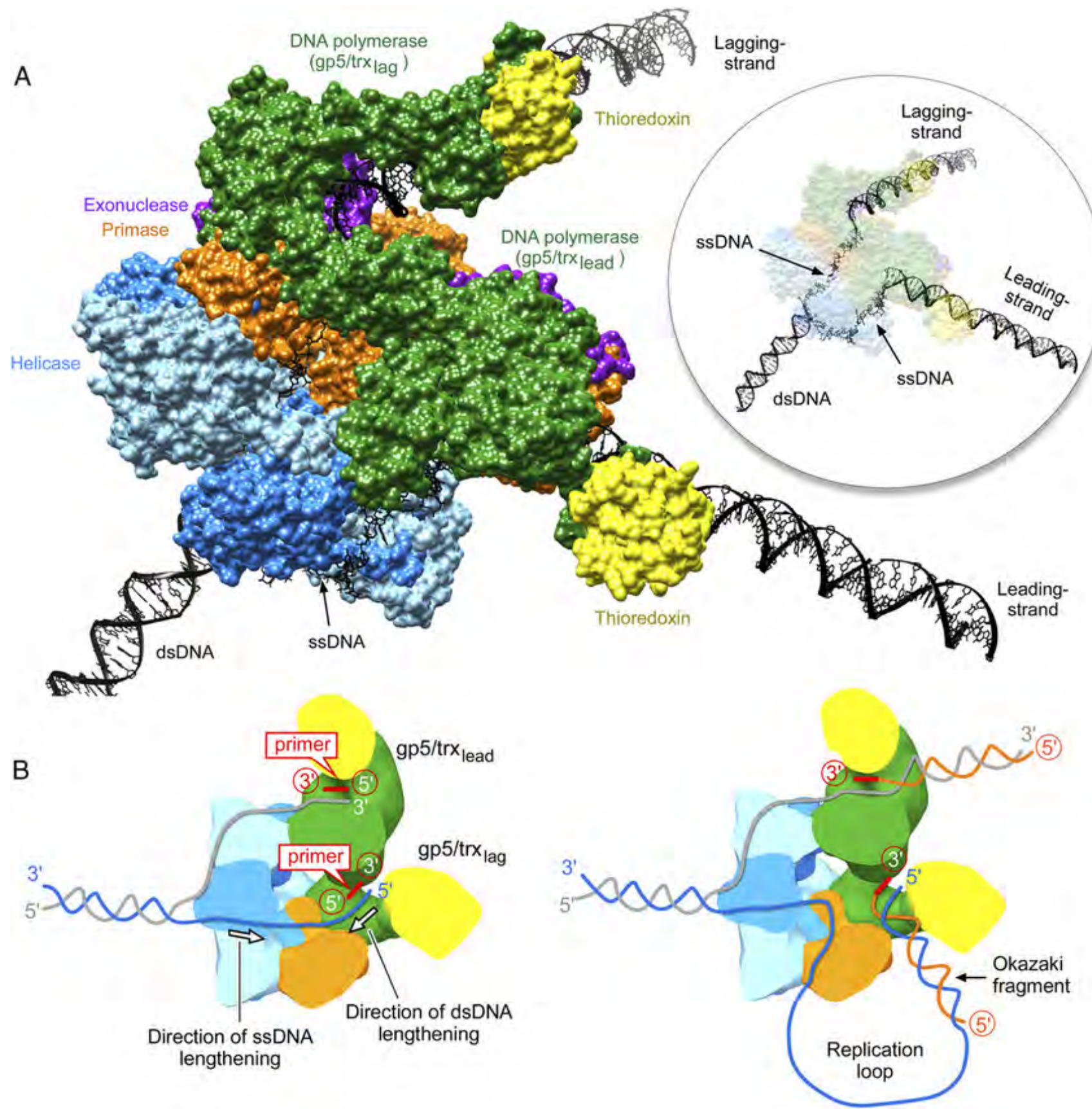


# Хромосомные территории в ядре

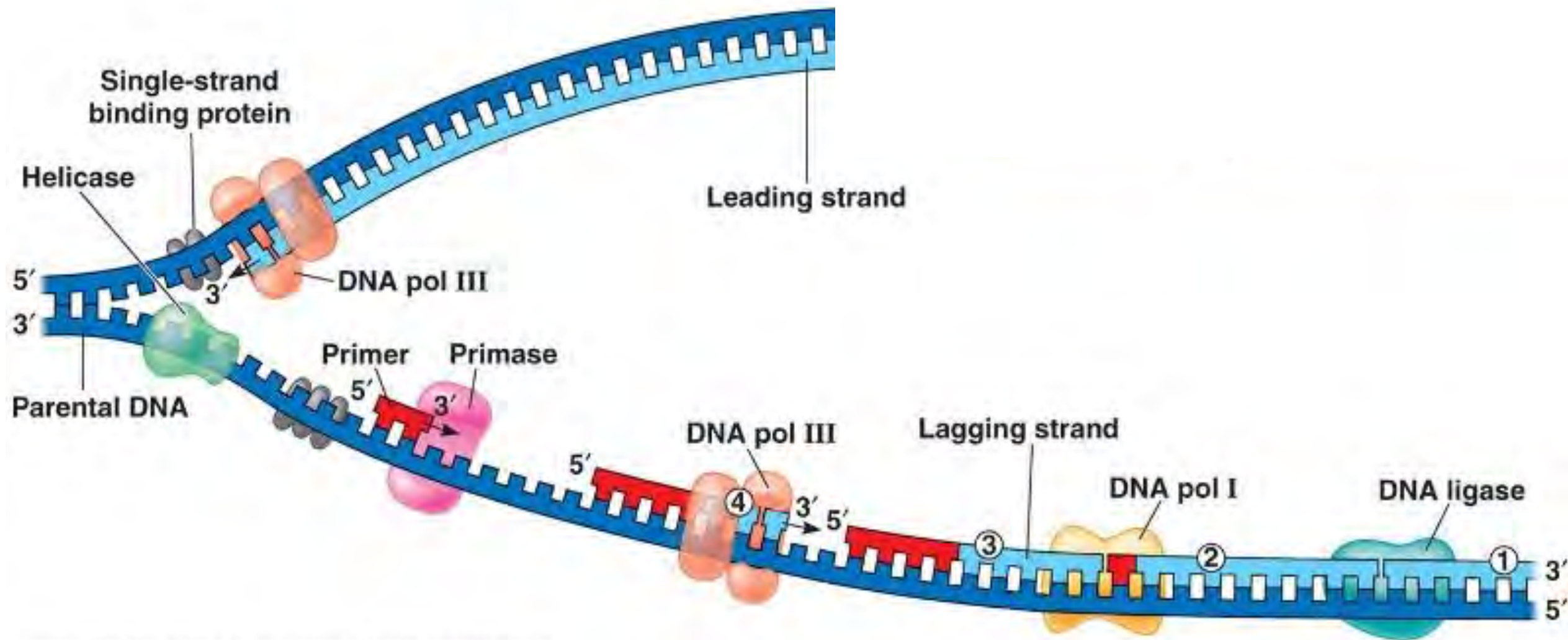




# Общий обзор репликации ДНК

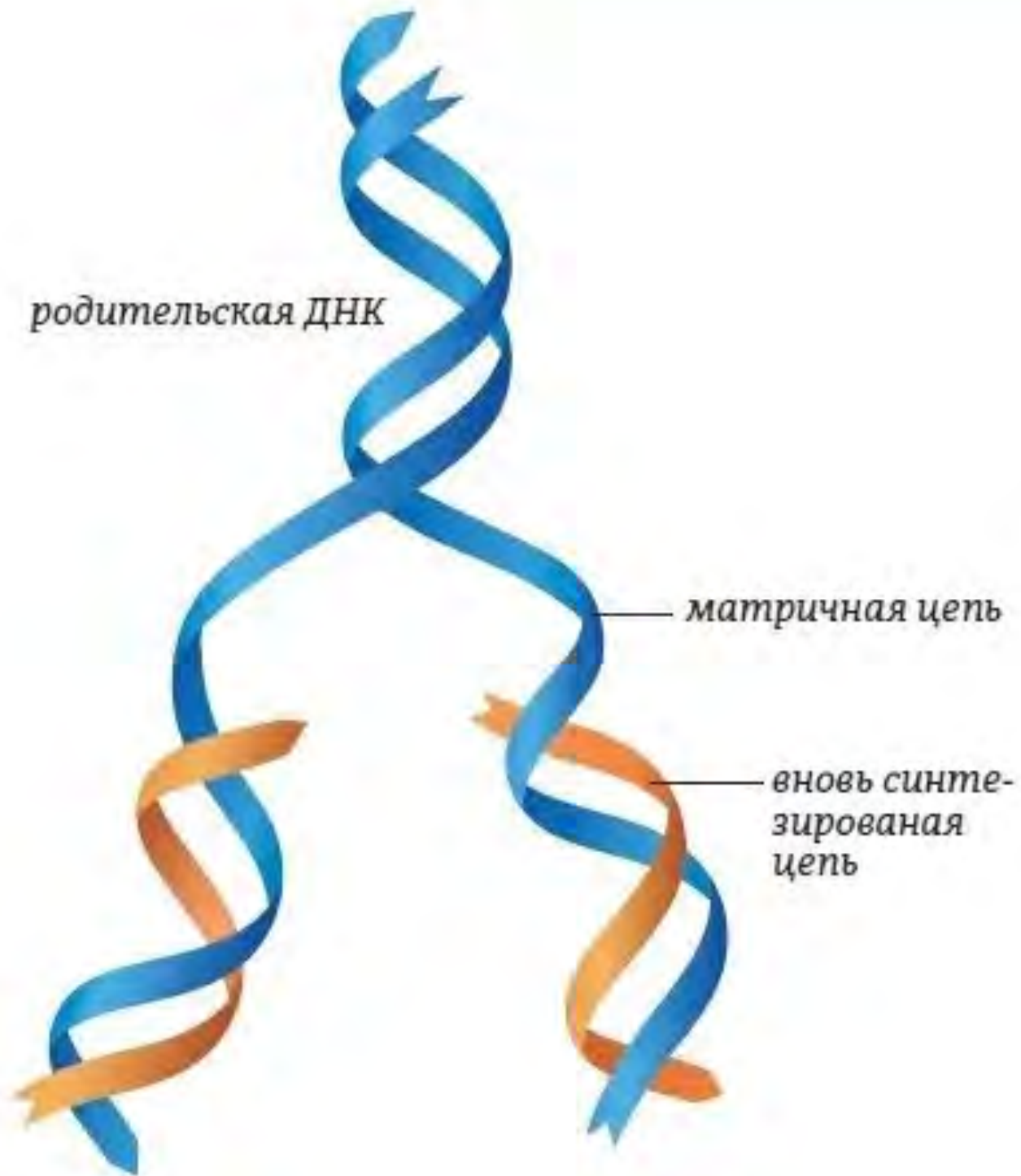


# Общий обзор репликации ДНК

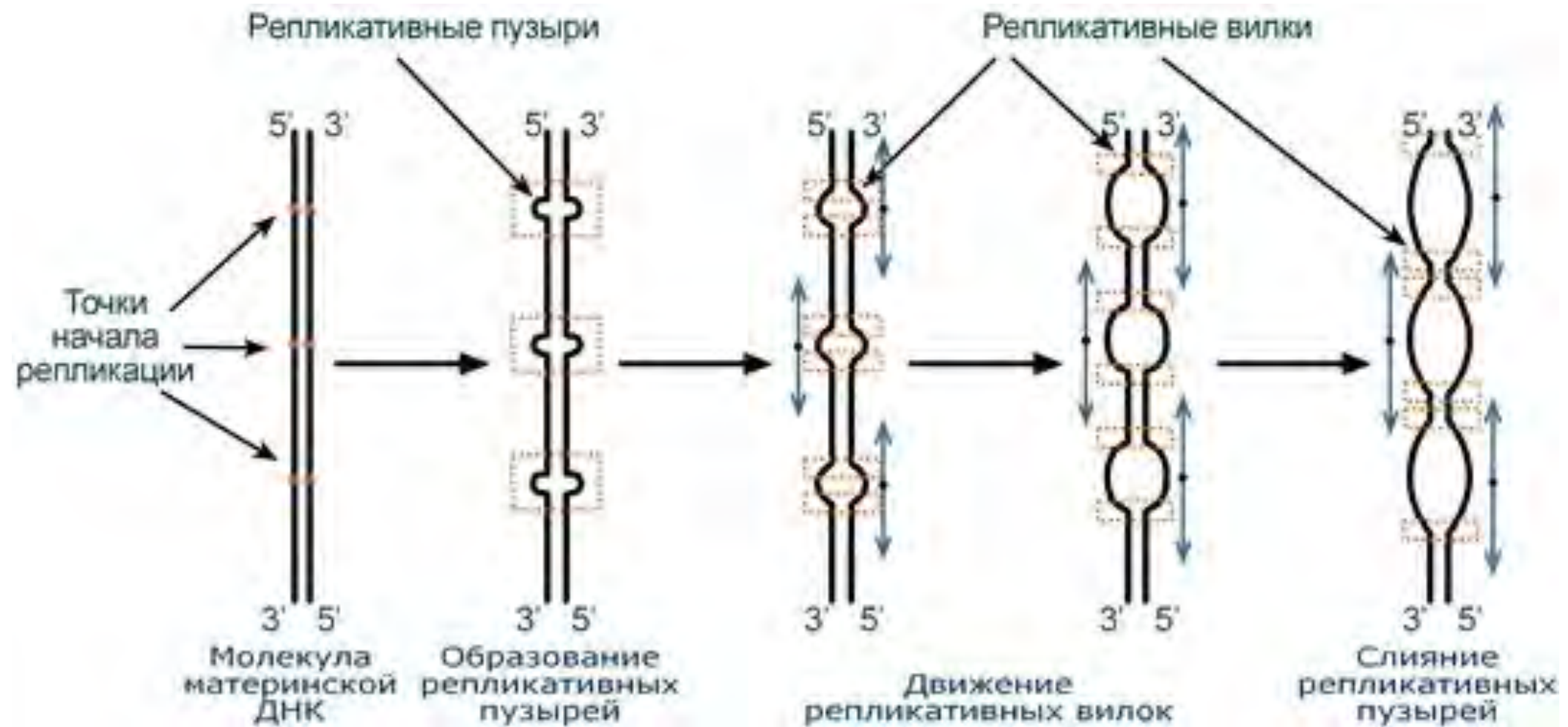




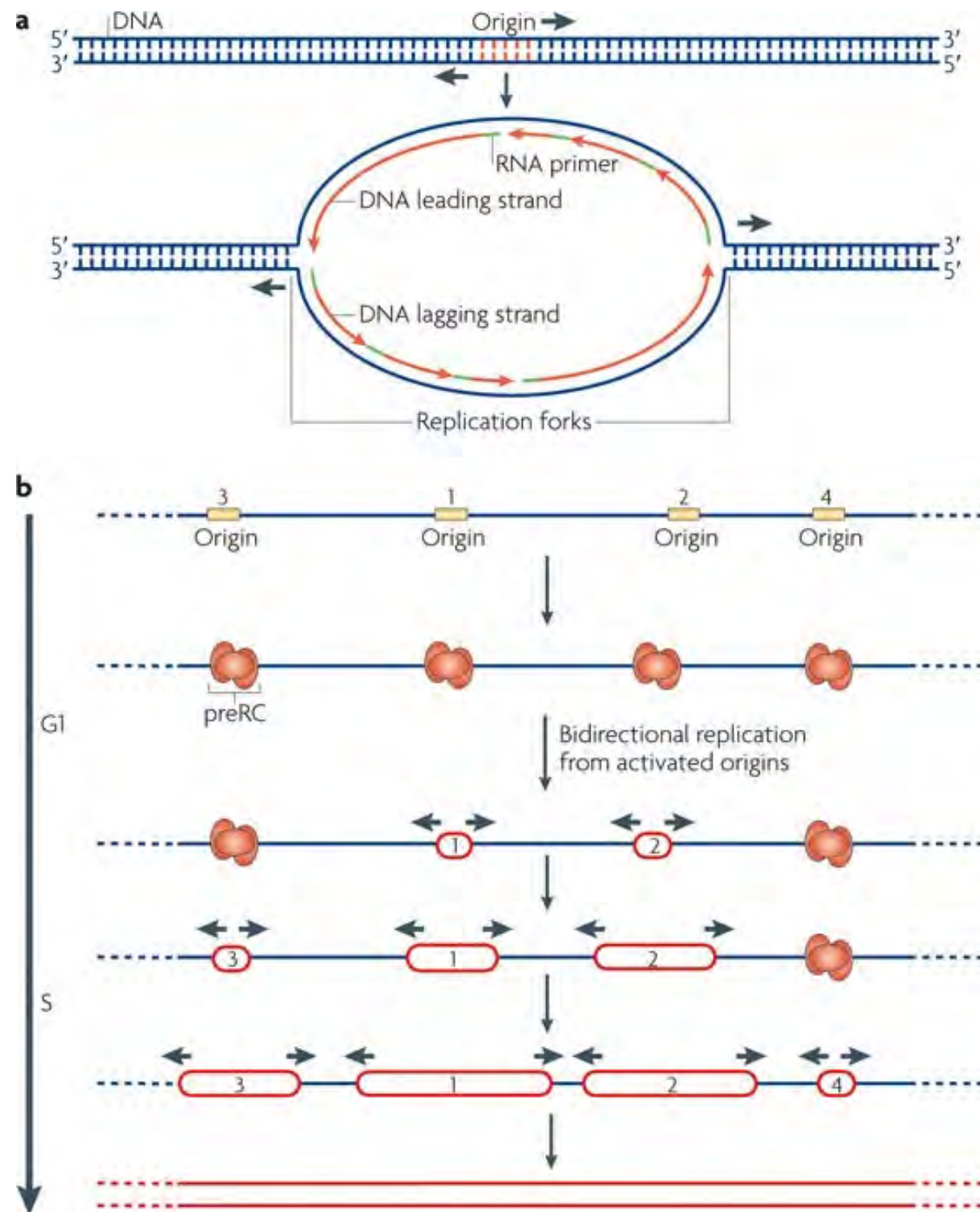
# Полуконсервативная репликация



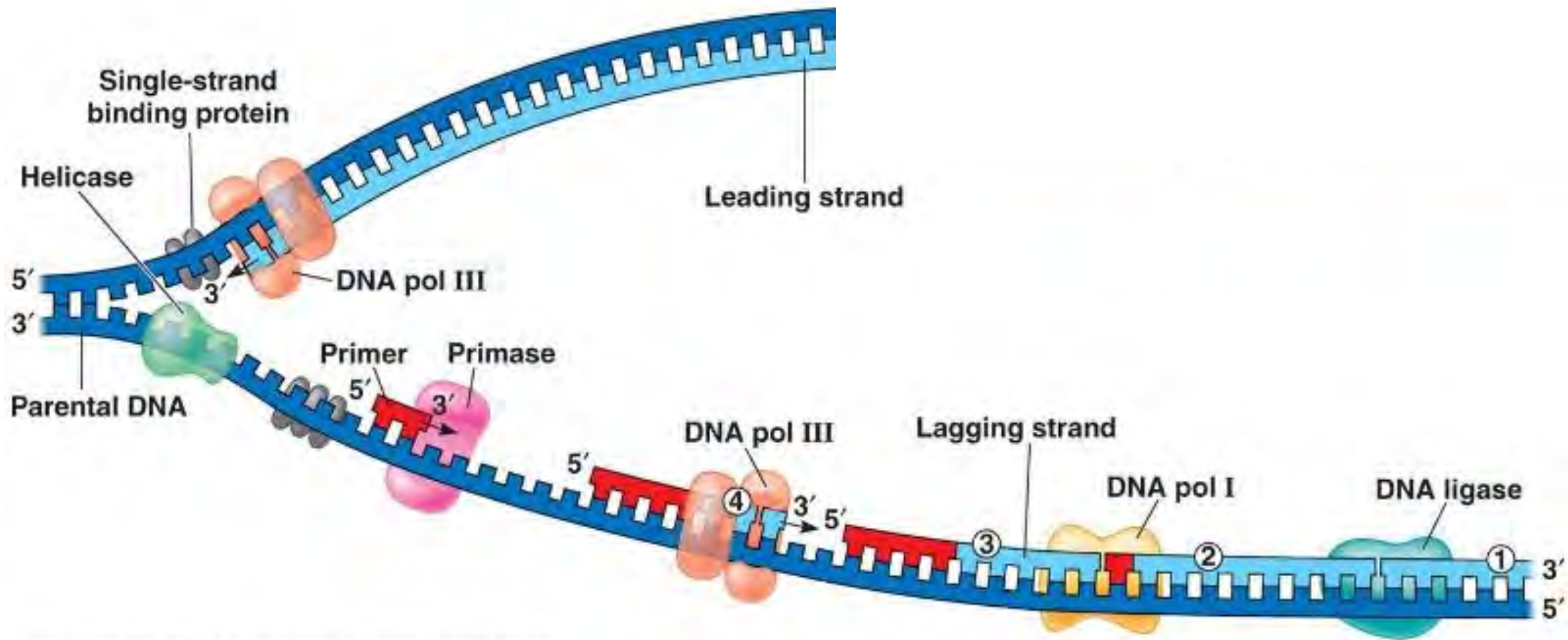
# Точки начала репликации (Ori)



# Точки начала репликации (Ori)



# Репликационная вилка и репликационный пузырь



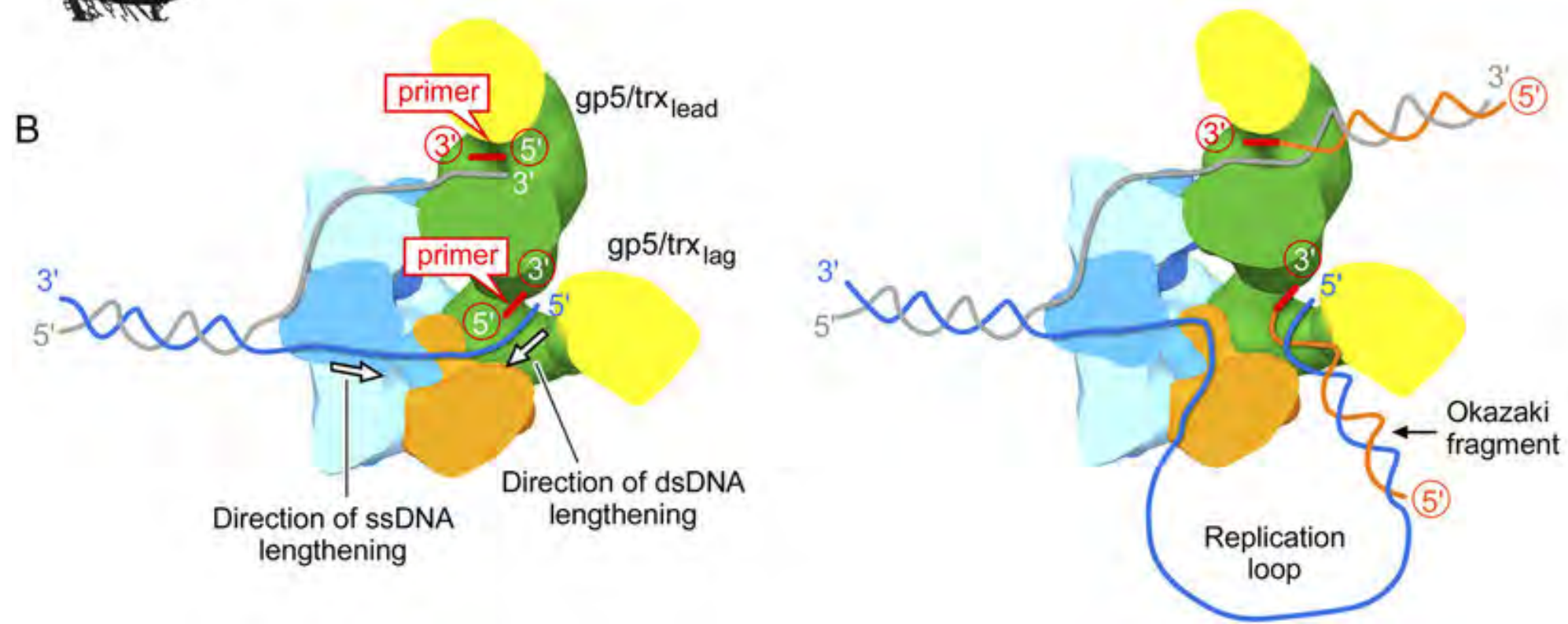
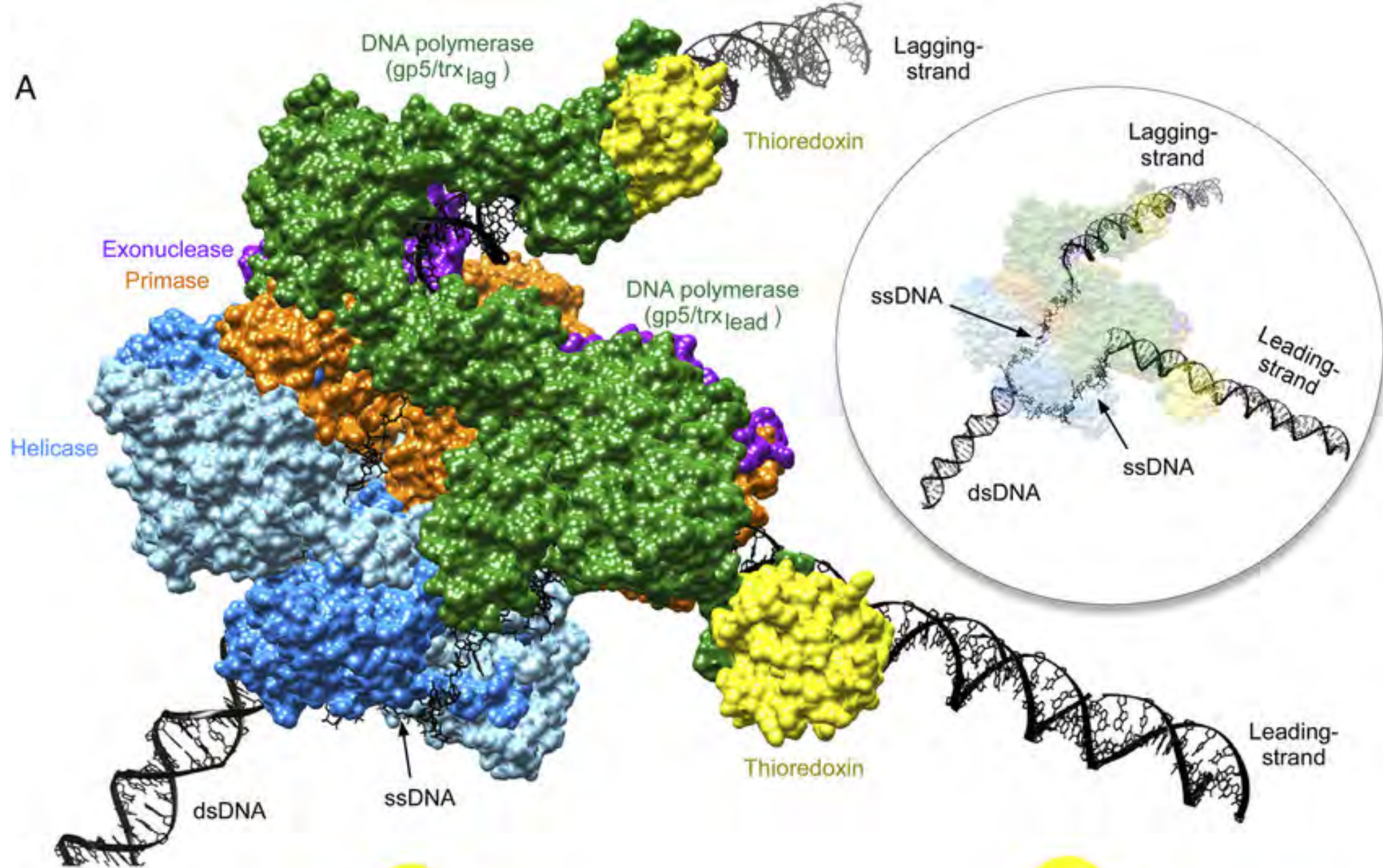


## ***Репликация у про- и эукариот***

### **Разница в репликации ДНК у про- и эукариот**

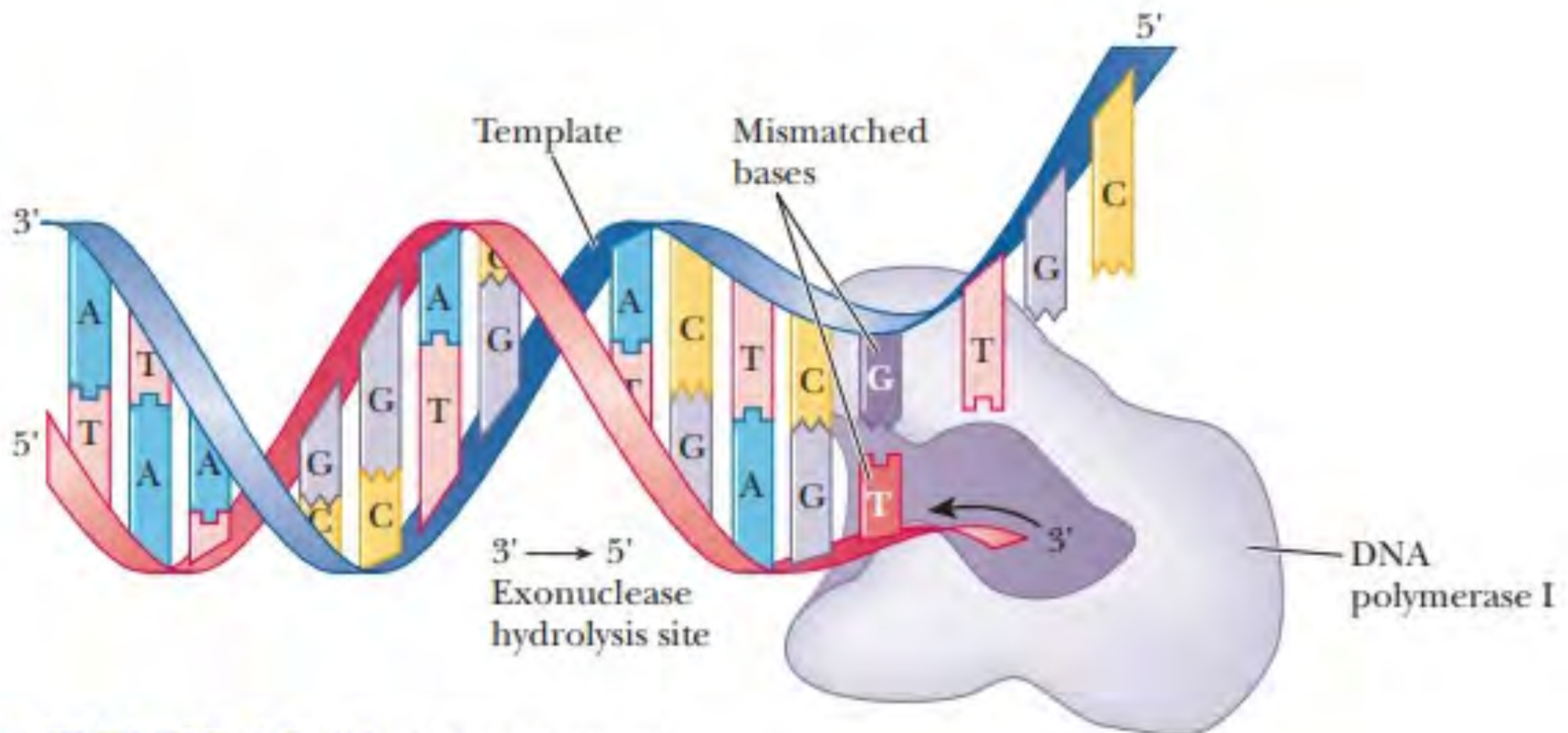
<b>Прокариоты</b>	<b>Эукариоты</b>
<b>Пять полимераз (I, II, III, IV, V)</b>	<b>Пять полимераз (<math>\alpha</math>, <math>\beta</math>, <math>\gamma</math>, <math>\delta</math>, <math>\epsilon</math>)</b>
<b>Функции полимераз:</b> <b>I участвует в репликации, коррекции, репарации и удалении РНК-праймеров</b> <b>II – фермент репарации</b> <b>III – главный фермент репликации</b> <b>IV – V – участвуют в репарации</b>	<b>Функции полимераз:</b> <b><math>\alpha</math> – синтез праймера</b> <b><math>\beta</math> – синтез праймера, застраивание бреши</b> <b><math>\gamma</math> – репликация митохондриальной ДНК</b> <b><math>\delta</math> – основной фермент репликации</b> <b><math>\epsilon</math> – фермент, реплицирующий отстающую цепь ДНК</b>
<b>Полимеразы являются также экзонуклеазами</b>	<b>Не все полимеразы обладают экзонуклеазной активностью</b>
<b>Один ориджин репликации</b>	<b>Несколько ориджинов репликации</b>
<b>Фрагменты Оказаки длиной 1000-2000 нуклеотидов</b>	<b>Фрагменты Оказаки длиной 150-200 нуклеотидов</b>
<b>ДНК не связана с белками</b>	<b>ДНК в комплексе с гистонами</b>







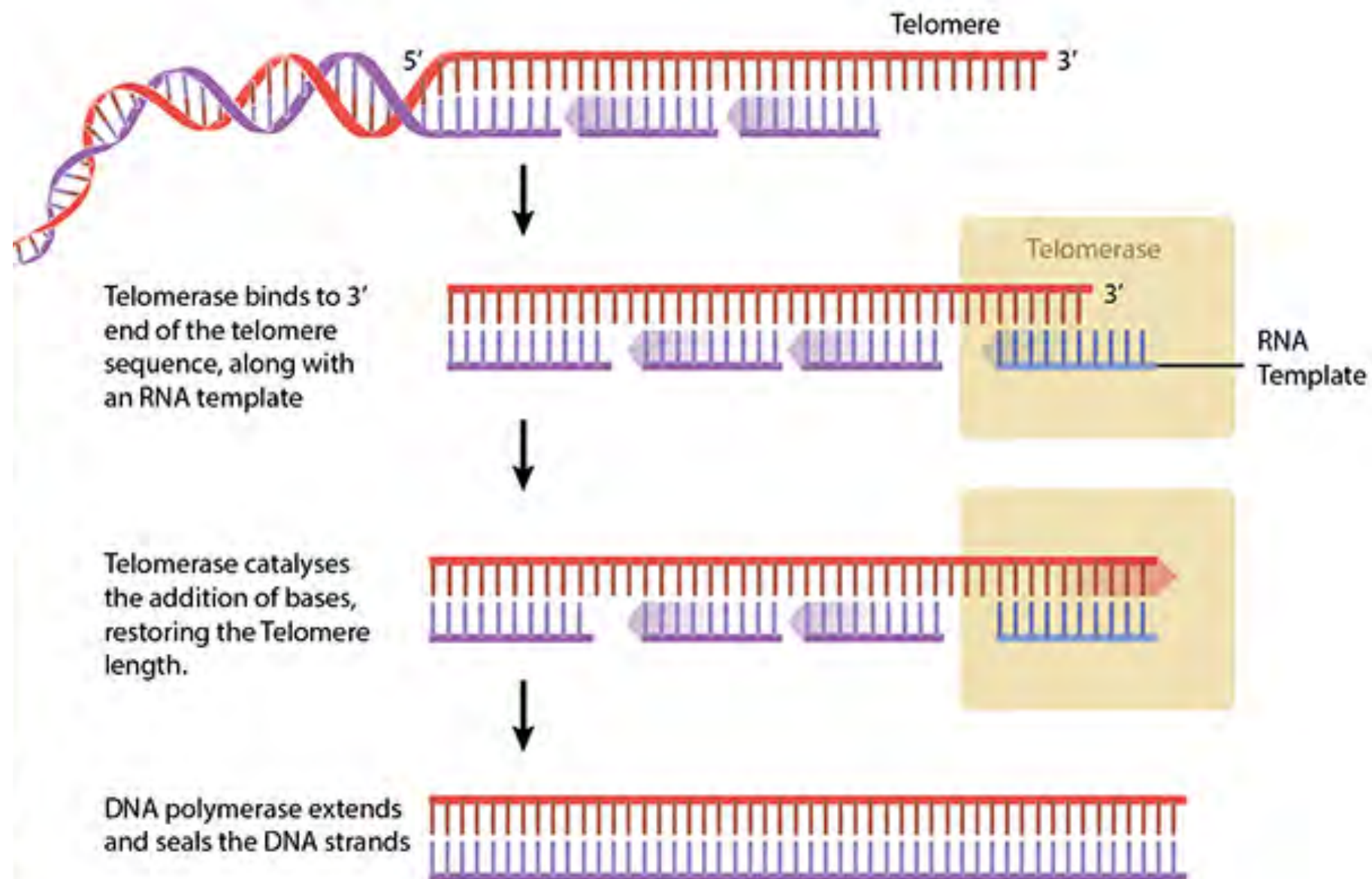
# Механизмы коррекции ошибок (proofreading)



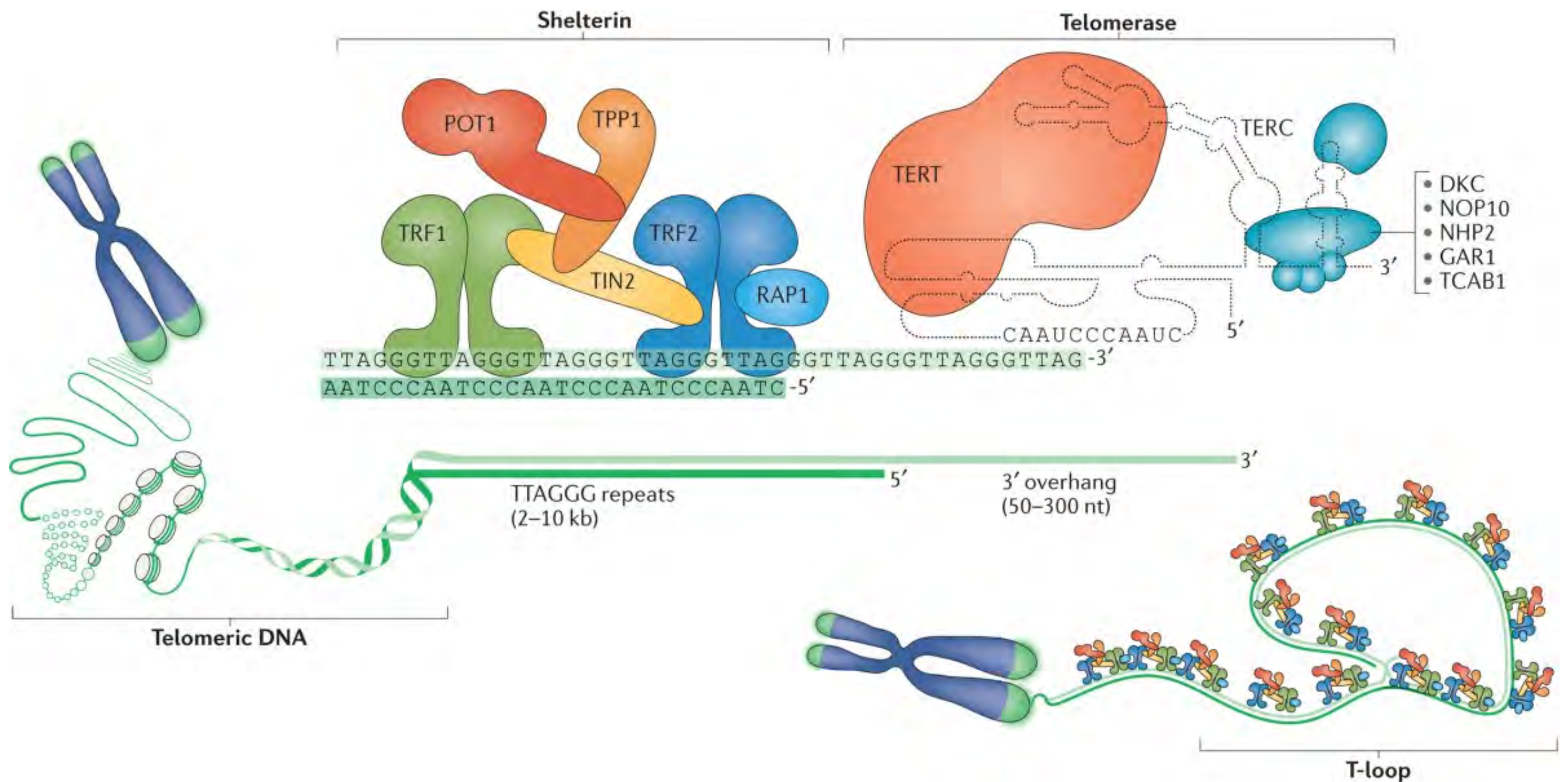
**FIGURE 10.10 DNA polymerase proofreading.** The 3' → 5' exonuclease activity of DNA polymerase I removes nucleotides from the 3' end of the growing DNA chain.



# Репликация теломер и роль теломеразы



# Репликация теломер и роль теломеразы



# Виды повреждений ДНК

## **Ошибки репликации**

- Неправильное включение нуклеотидов
- Пропуск или вставка оснований

## **Алкилирование оснований**

- Присоединение алкильных групп
- Образование аномальных пар

## **Окислительные повреждения**

- Влияние активных форм кислорода
- Образование 8-оксогуанина

## **Дезаминирование**

- Превращение цитозина в урацил
- Изменение свойств спаривания

## **УФ - излучение: тиминовые димеры**

- Склеивание соседних тиминов

## **Ионизирующее излучение: разрывы цепей**

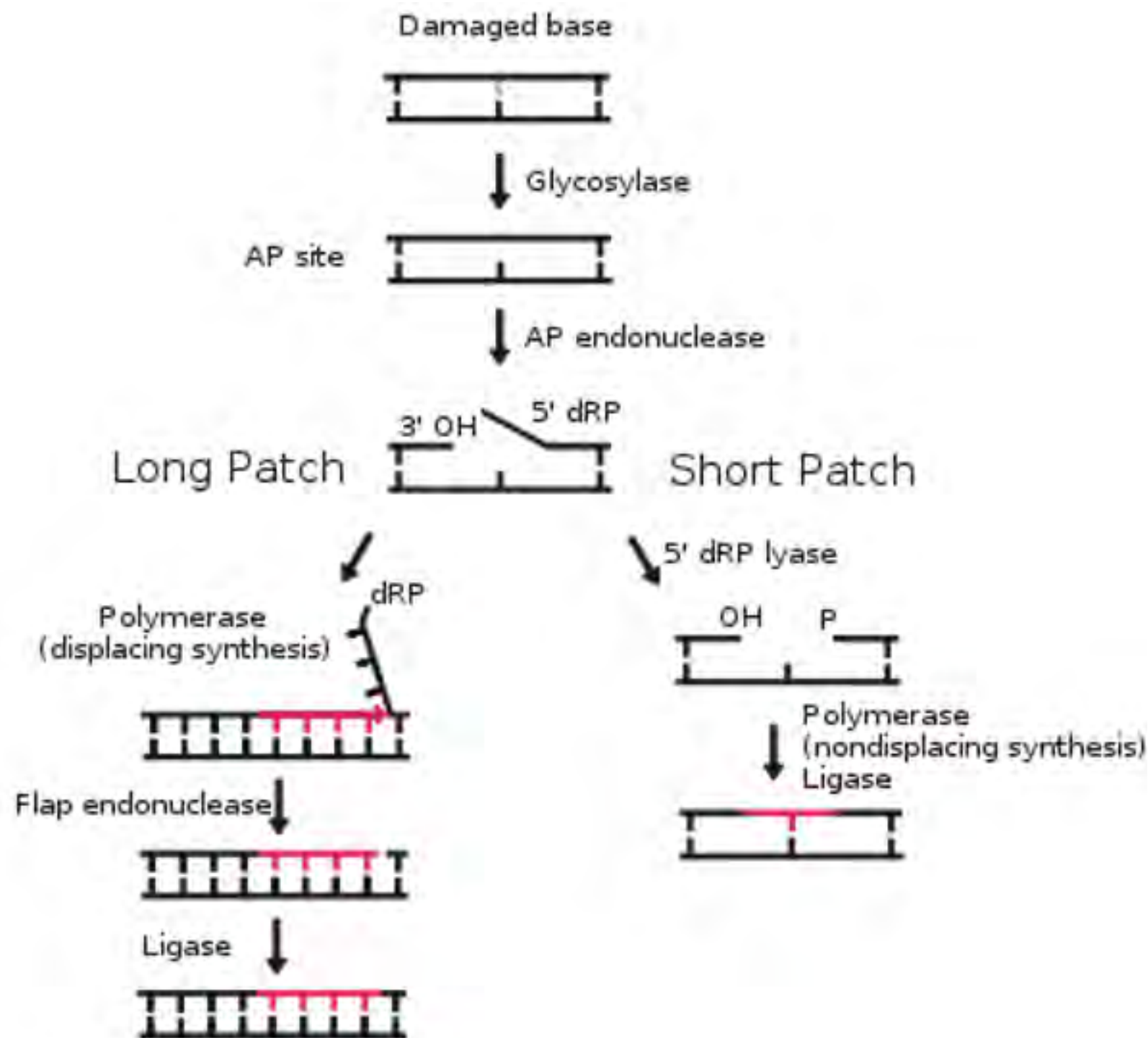
- Одно- и двуцепочечные разрывы

## **Межцепочечные сшивки**

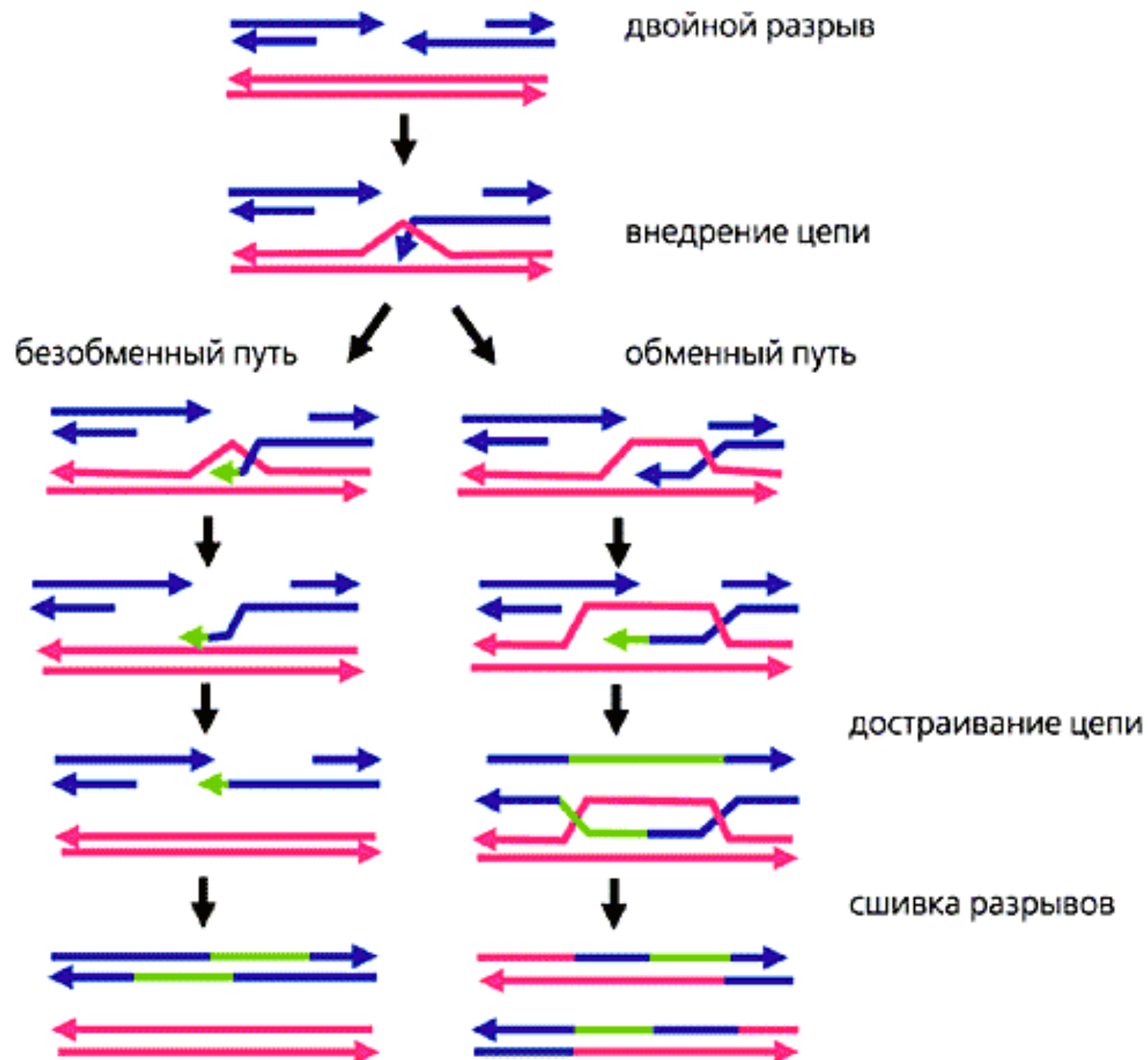
- Ковалентные связи между цепями
- Затруднение репликации и транскрипции



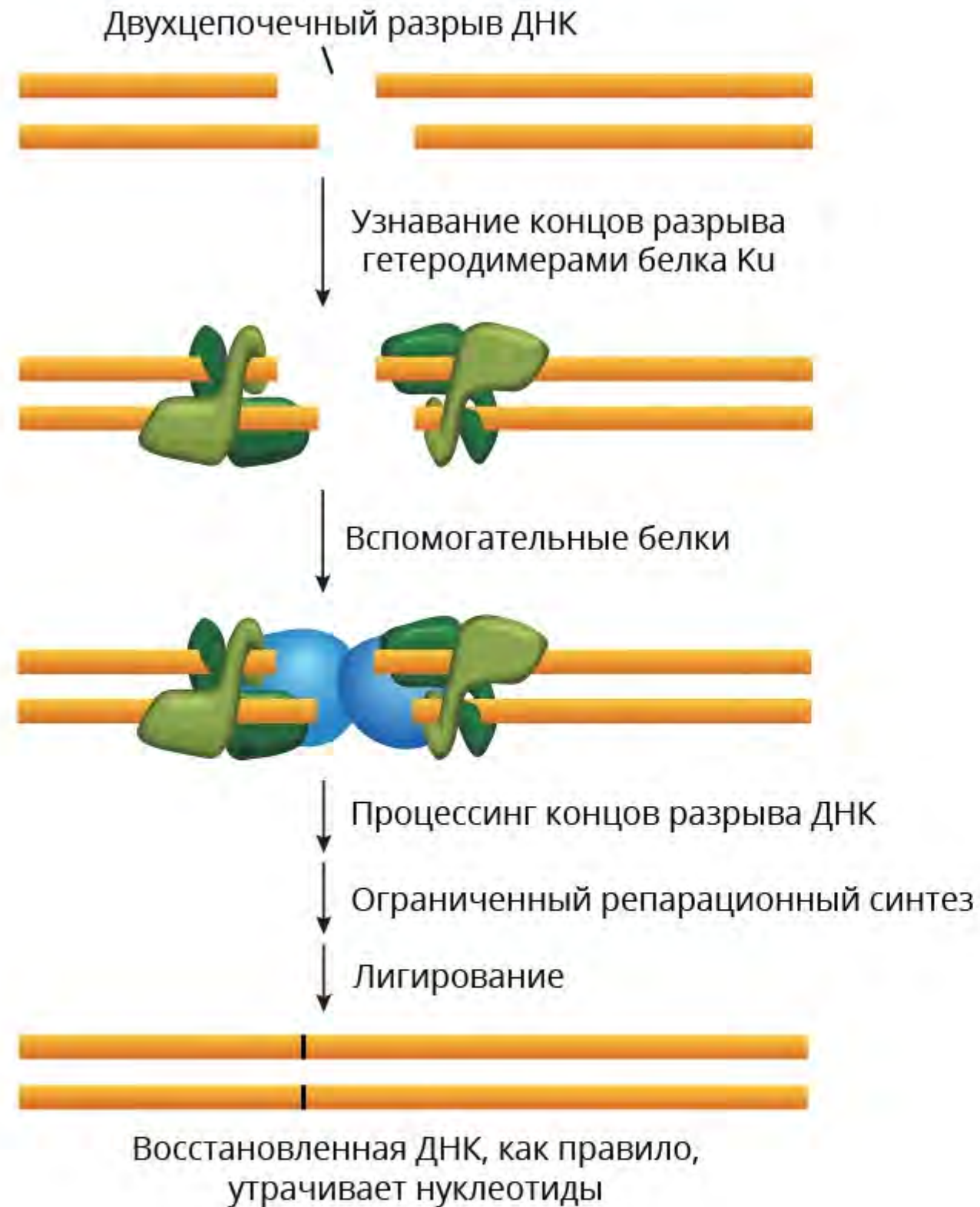
# Репарация оснований



# Репарация двойных разрывов: гомологичная рекомбинация



# Негомولوجичное соединение концов (NHEJ)





# Роль белка p53 в ответе на повреждения ДНК

- Активируется при повреждениях ДНК и клеточном стрессе.
- Останавливает клеточный цикл в фазах G1/S и G2/M для репарации.
- Иницирует экспрессию генов, отвечающих за репарацию ДНК.
- При необратимых повреждениях запускает апоптоз.
- Мутации в гене TP53 связаны с развитием многих видов рака.

# Вопросы и обсуждение