



HelpKrok

by j.helpNNU

**Розділ: Фундаментальні медико-біологічні
зnanня**

**Підрозділ: Молекулярні механізми реалізації
генетичної інформації**

Тема: Структура та реплікація ДНК, мутації, репарація

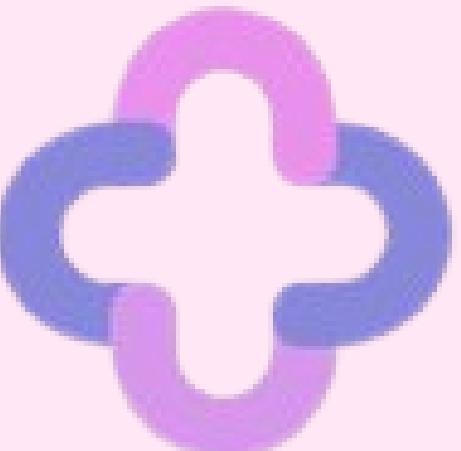
✓ ДНК — подвійна правозакрученена спіраль, **ланцюги антипаралельні** ($5' \rightarrow 3'$ і $3' \rightarrow 5'$).

Пари основ: **A=T** (2 Н-зв'язки), **G≡C** (3 Н-зв'язки) → вища термостійкість G-C ділянок.

✓ Цукор — **дезоксирибоза**; фосфодіестерний зв'язок між $3'$ і $5'$.
Велика/мала борозни → посадка білків-регуляторів.

Асоціація. Пари A-T та G-C — як ідеальні руммейтси в гуртожитку: A з T (два «рукостискання»), G з C (три — вони більш «скрепи»).

Типова помилка. «У ДНК замість T — У» — це про РНК, не ДНК.



Реплікація, мутації, репарація, деградація ДНК (1 1 1 2)

Реплікація — напівконсервативна: кожна дочірня ДНК має один батьківський, один новий ланцюг. Стартує у точках ініціації, йде через реплікаційні вилки.

Мутації ---

Генні: міссенс ($\text{Val} \leftrightarrow \text{Glu}$ в β -ланцюзі Hb — серпоподібноклітинна анемія), нонсенс (ранній стоп), фреймшифт (делеція/інсерція $\neq 3$).

Хромосомні: делеція (5р- — «котячий крик»), інверсія, дуплікація, транслокація (напр., t(9;22) BCR-ABL).

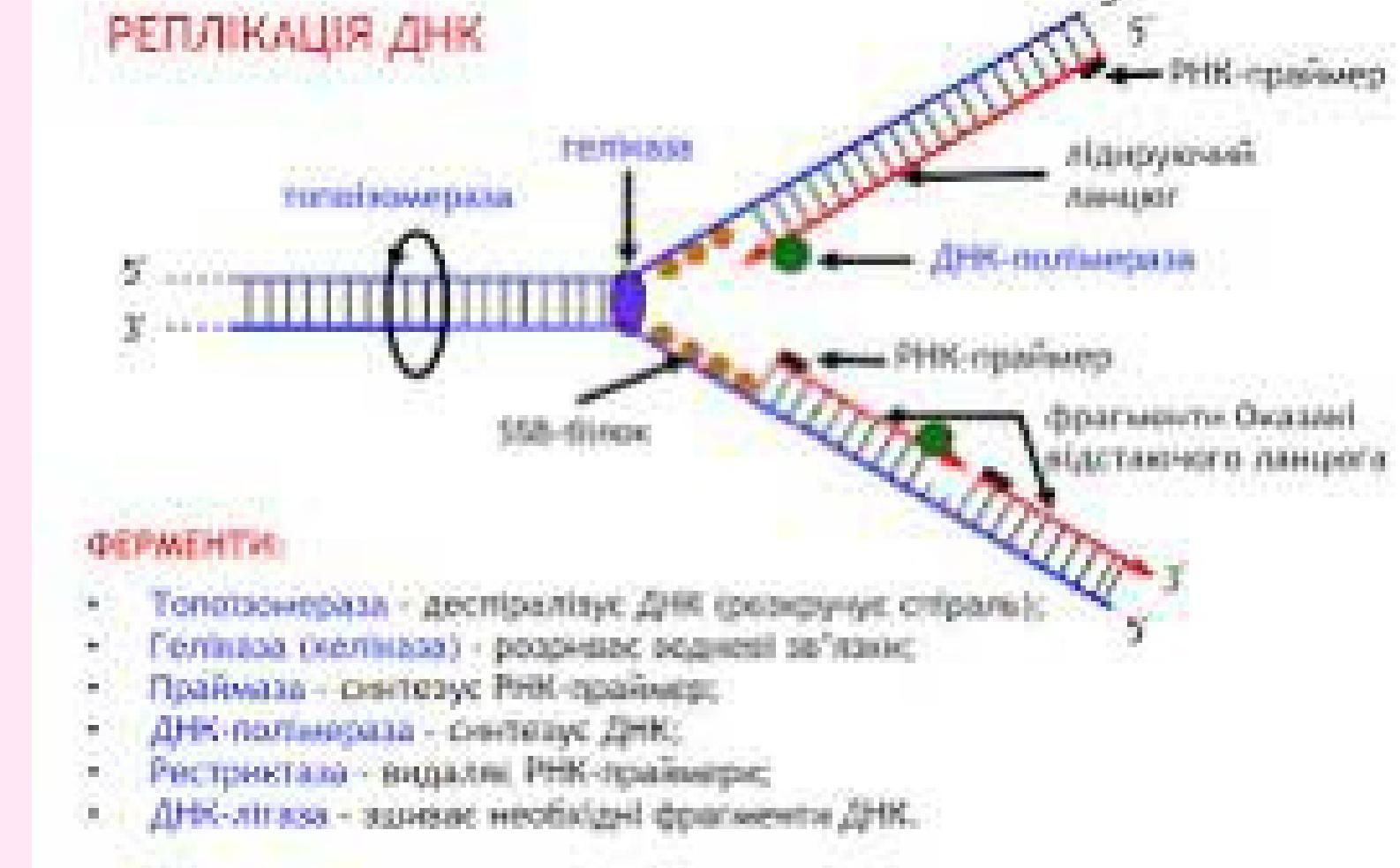
Геномні: тризомії 13/18/21; моносомія Х (45,X).

Асоціація: мутація = збій в Matrix: один символ — мінус сцена.

Репарація - пруфрідінг ДНК-полімераз; NER/BER; mismatch-repair.

Деградація - ендонуклеази/екзонуклеази; в апоптозі — «DNA ladder»

Реплікаційна вилка: як працює?

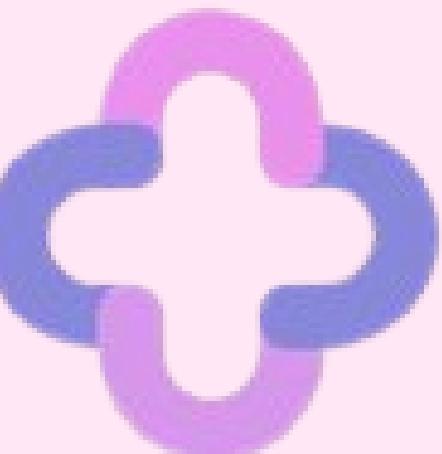


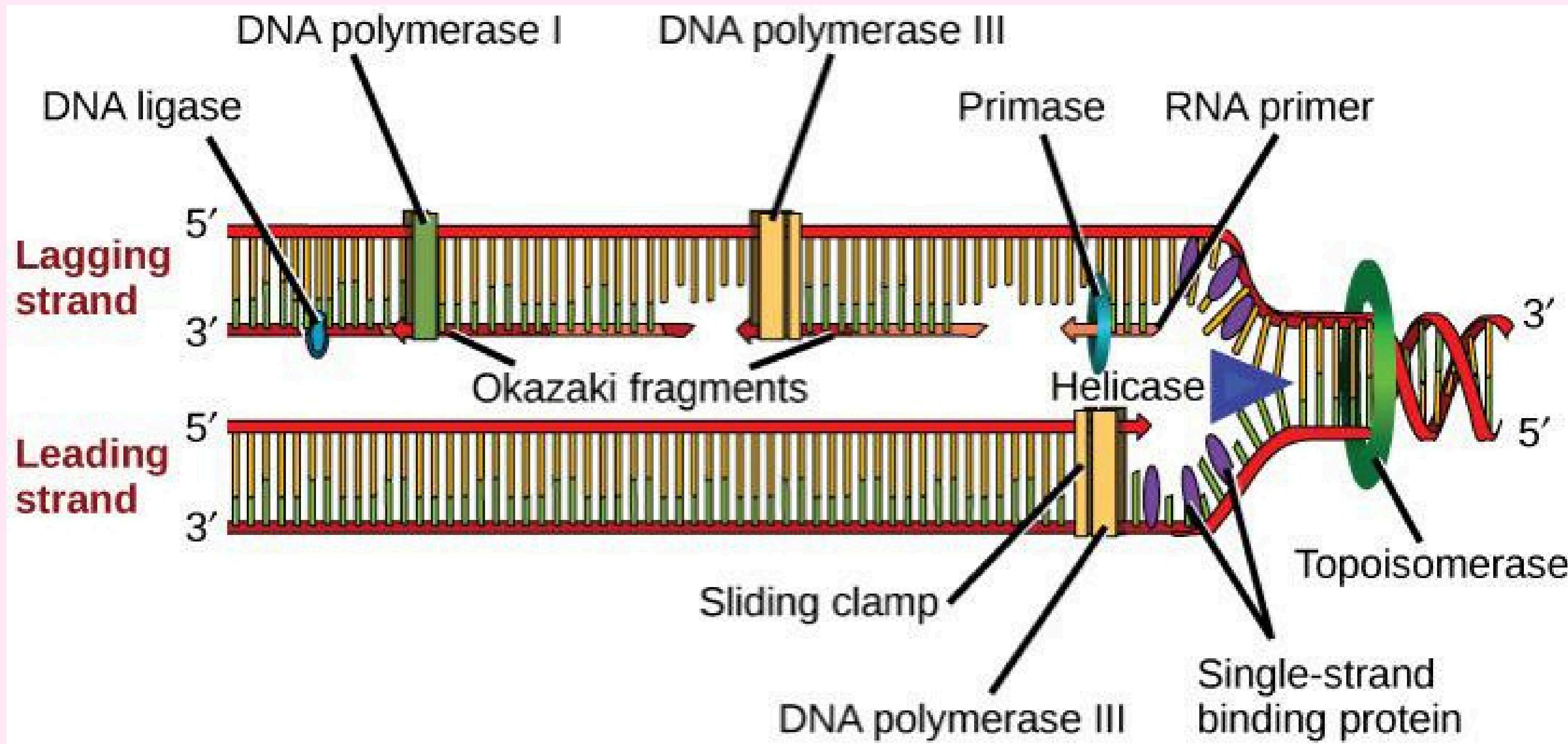
Геліказа — розриває водневі зв'язки між ланцюгами

ДНК-полімераза — синтезує нову нитку тільки в напрямку $5' \rightarrow 3'$

Праймаза — створює праймер (РНК-фрагмент)

Лігаза — зшиває фрагменти Оказакі на відстаючому ланцюгу





Мутації

Мутація — це стійка зміна генетичного матеріалу, яка не є частиною нормального рекомбінаційного процесу та передається спадково (якщо сталася в клітинах зародкової лінії).

Мутації можуть:

- ✓ відбуватись спонтанно (помилка реплікації);
- ✓ бути індукованими (радіація, віруси, хімікати).



Класифікація мутацій

1. Генні мутації (точкові)

💡 Відбуваються на рівні однієї пари нуклеотидів у послідовності ДНК.

📌 Види:

Транзиція — заміна пурину на інший пурин ($A \leftrightarrow G$) або пirimідину на пirimідин ($C \leftrightarrow T$)

Трансверсія — заміна пурину на пirimідин або навпаки ($A \leftrightarrow T$, $G \leftrightarrow C$ тощо)

Делеція — випадання нуклеотиду або ділянки

Інсерція (вставка) — додавання зайвого нуклеотиду

Зміщення рамки зчитування — при інсерції/делеції $\neq 3$ нуклеотиди

📌 Приклади хвороб:
Серповидноклітинна анемія — міссенс-мутація
гена β -глобіну ($Glu \rightarrow Val$)

Фенілкетонурія, муковісцидоз, альбінізм,
daltonізм, гемофілія А

📌 Наслідки:
Німа (нейтральна) мутація — не змінює білок
Міссенс-мутація — змінює амінокислоту
Нонсенс-мутація — утворює стоп-кодон →
укорочення білка



2. Хромосомні мутації

Структурні перебудови в межах однієї або кількох хромосом.

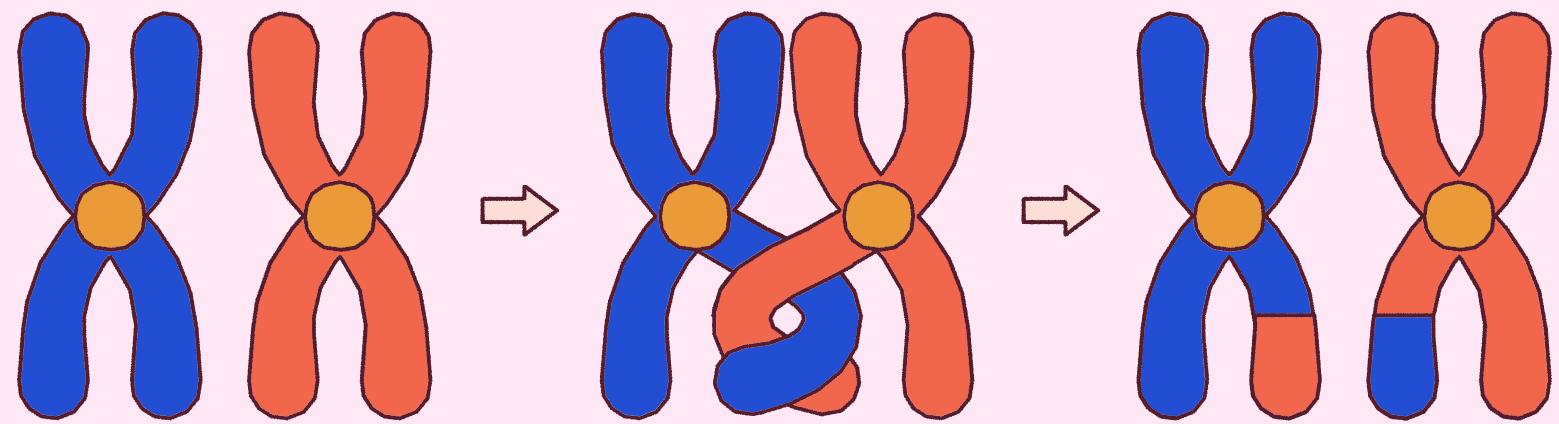
📌 Типи:

Делеція — втрата ділянки хромосоми

Дуплікація — подвоєння фрагмента

Інверсія — обертання ділянки на 180°

Транслокація — перенесення ділянки на іншу хромосому (може бути збалансованою або незбалансованою)



📌 Приклади:

Синдром котячого крику — делеція короткого плеча 5-ї хромосоми (5р-)

Хронічний мієлолейкоз — філадельфійська хромосома (транслокація між 9 і 22 хромосомами)

\ детальніше слідуючий слайд 9



3. Геномні мутації

↗ Зміна загальної кількості хромосом в карютипі.

📌 Типи:

Трисомія — наявність додаткової хромосоми (**47** замість 46)

Моносомія — відсутність однієї хромосоми (**45**)

Поліплоїдія — кратне збільшення хромосом (**3n, 4n** – не сумісно з життям)

📌 Приклади:

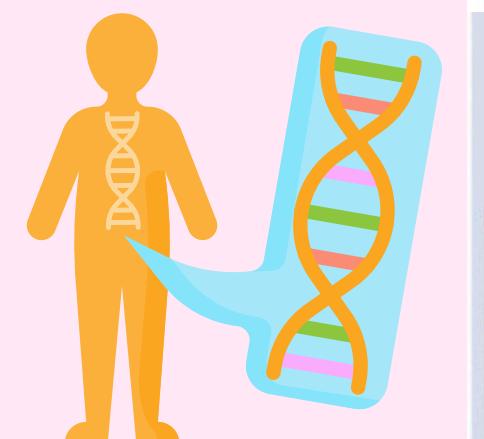
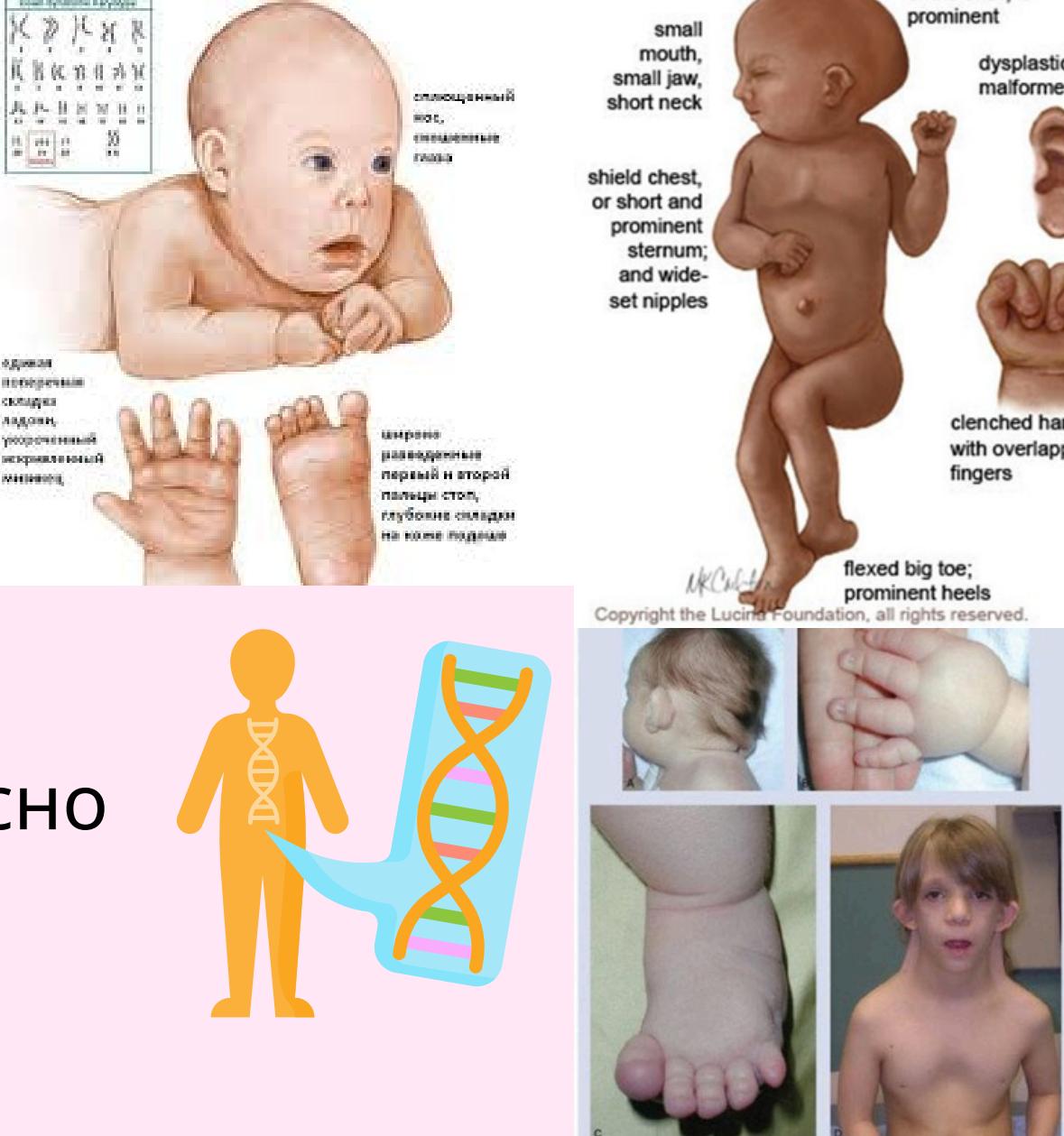
Синдром Дауна — трисомія **21** пари (**47,XX/XY,+21**)

Синдром Едвардса — трисомія **18** пари

Синдром Патау — трисомія **13** пари

Синдром Шерешевського-Тернера — моносомія X (**45,X**)

Синдром Клайнфельтера — **47,XXY**



📌 Наслідки:

Виражені фенотипові зміни

Розумова відсталість, вади розвитку

Висока частота вроджених вад



Синдроми КРОК

швиденько і обов'язково ВИВЧИ ;)



1. Синдром Дауна

Тип мутації: Геномна (трисомія 21)

Карюотип: 47,XX/XY,+21



Клінічні прояви:

У новонародженої: симіанська складка, гіпотонія, епікант. Найімовірніший діагноз? → Синдром Дауна

Епікантельні складки очей

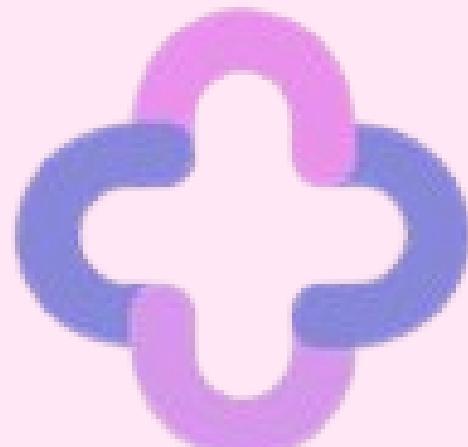
Симіанська (одна) поперечна складка на долоні

Гіпотонія м'язів

Вроджені вади серця

Виступаючий язик, широке обличчя

Інтелектуальна затримка



2. Синдром Патау

Тип мутації: Геномна (трисомія 13)

Каріотип: 47,XX/XY,+13



Клінічні прояви:

Вовча паща

Незрощення губи та піднебіння (вовча паща)

Мікроцефалія

Полідактилія

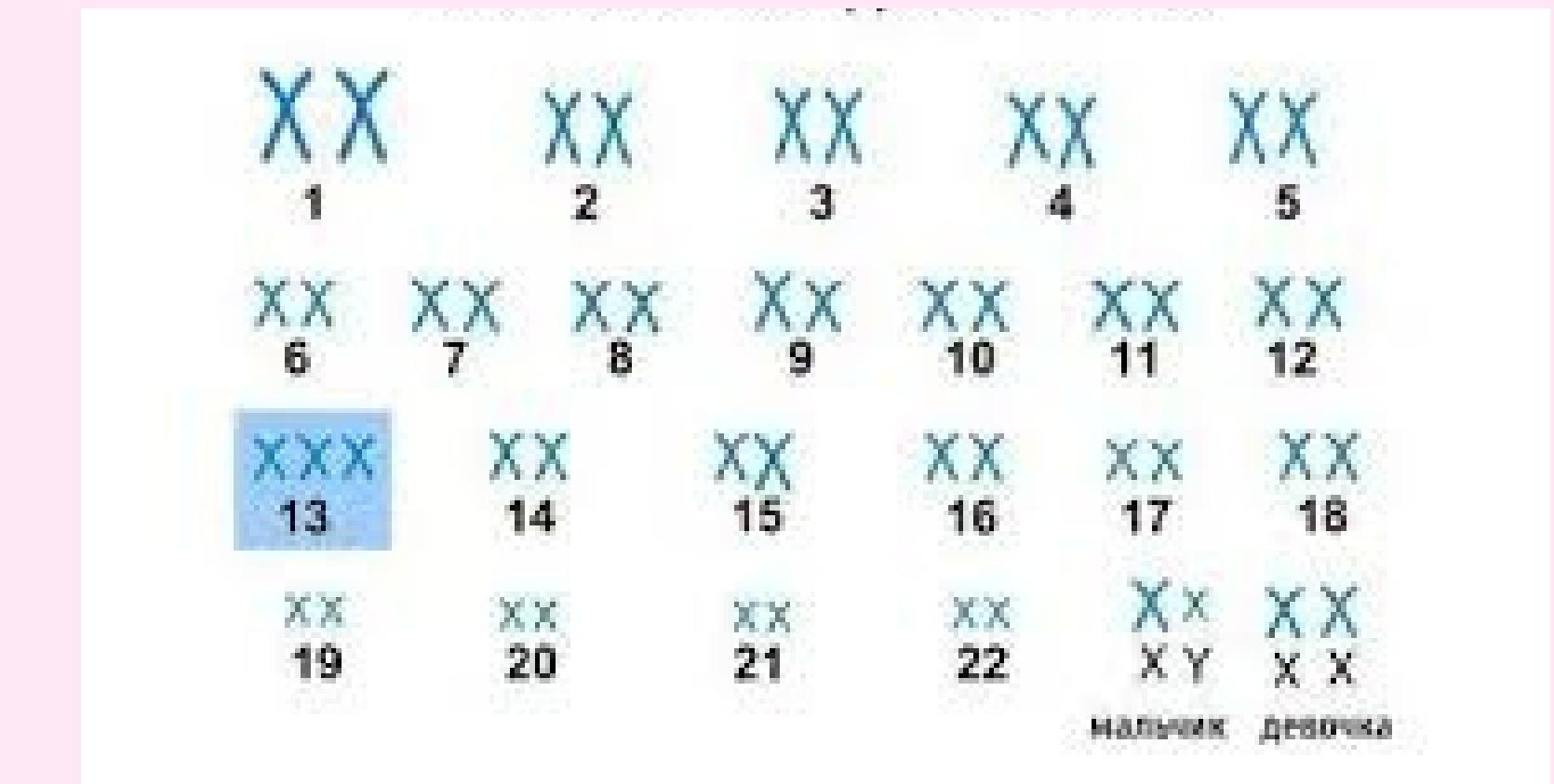
Важкі вади мозку, очей (мікрофтальмія)

Низька виживаність (до року)

Тест КРОК:

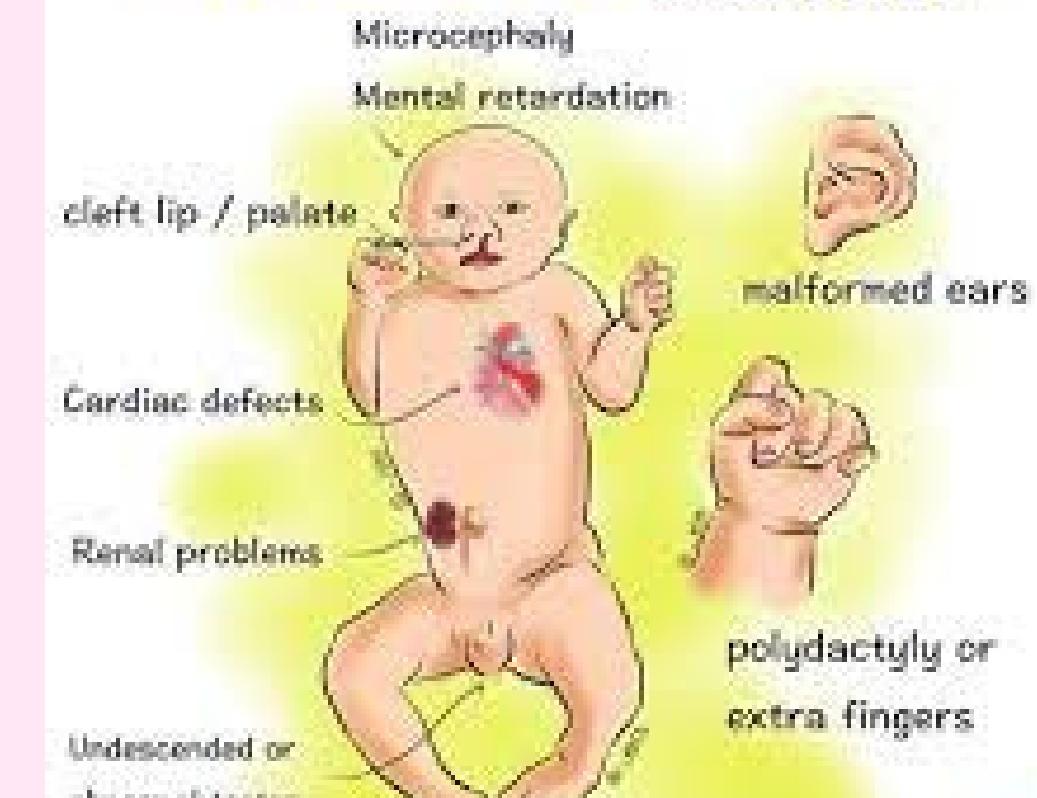
Новонароджений має вовчу пащу, полідактилію, серцеву ваду.

Діагноз? → **Синдром Патау**



PATAU Syndrome

www.medmaz.com



Edwards Syndrome (Trisomy 18)

3. Синдром Едвардса

Тип мутації: Геномна (трисомія 180)

Каріотип: 47,XX/XY,+18



Клінічні прояви:

Мікрогнатія (маленьке підборіддя)

«Стиснуті кулаки» — пальці перекриті

«Rocker-bottom feet» — увігнуті стопи

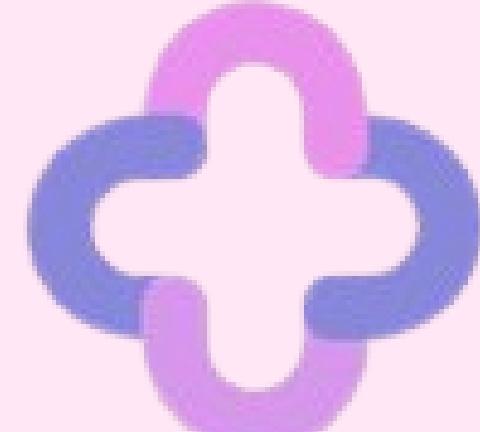
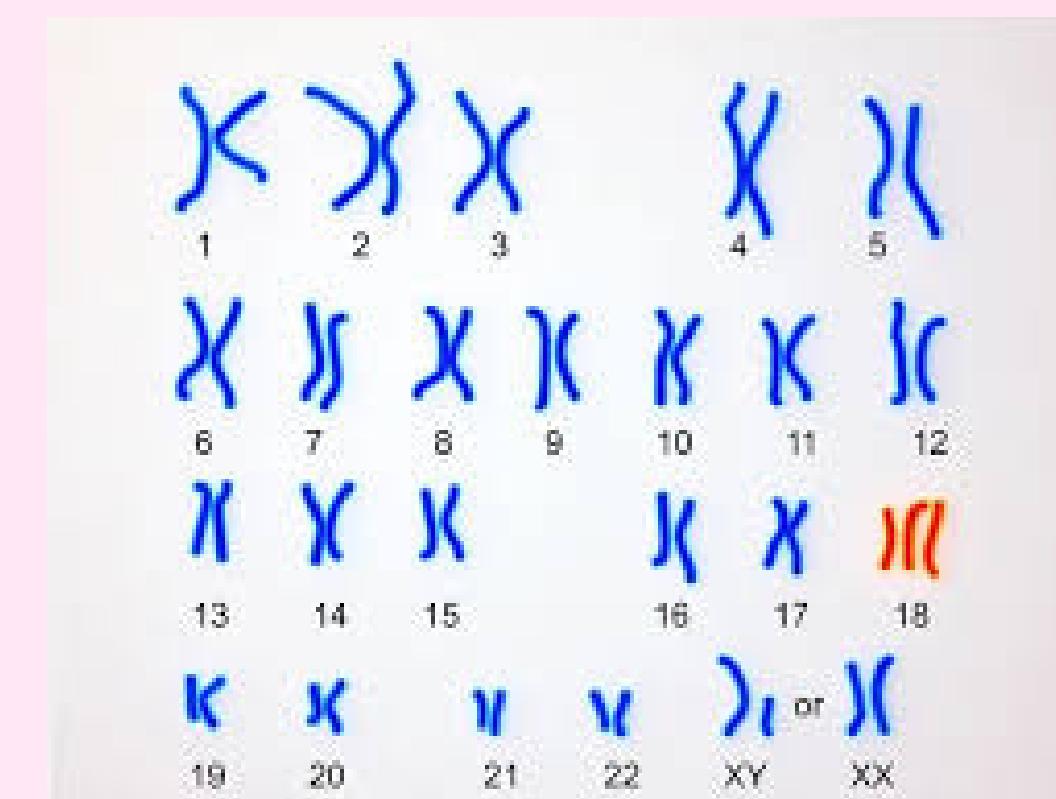
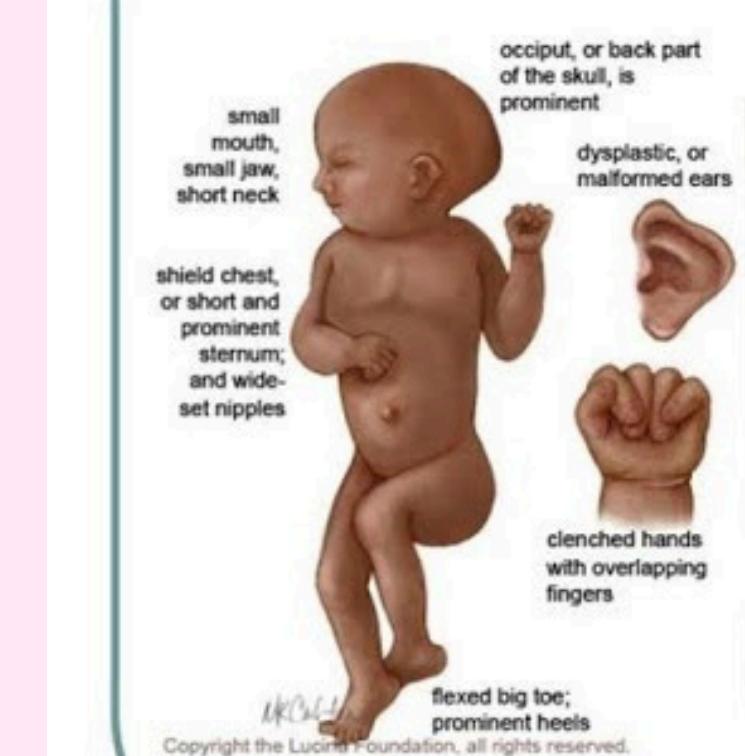
Вади серця, низька маса тіла

Часто: летальність до 1 року

Тест КРОК:

У немовляти — мікрогнатія, стиснуті кулаки, «стопа-гойдалка».

Діагноз? → Синдром Едвардса





4. Синдром котячого крику (Cri-du-chat)



Тип мутації: Хромосомна (делеція короткого плеча 5-ї хромосоми)

Каріотип: 46,XX/XY,del(5p)



Клінічні прояви:

Плач як у кошеняті (високий тон)

Мікроцефалія

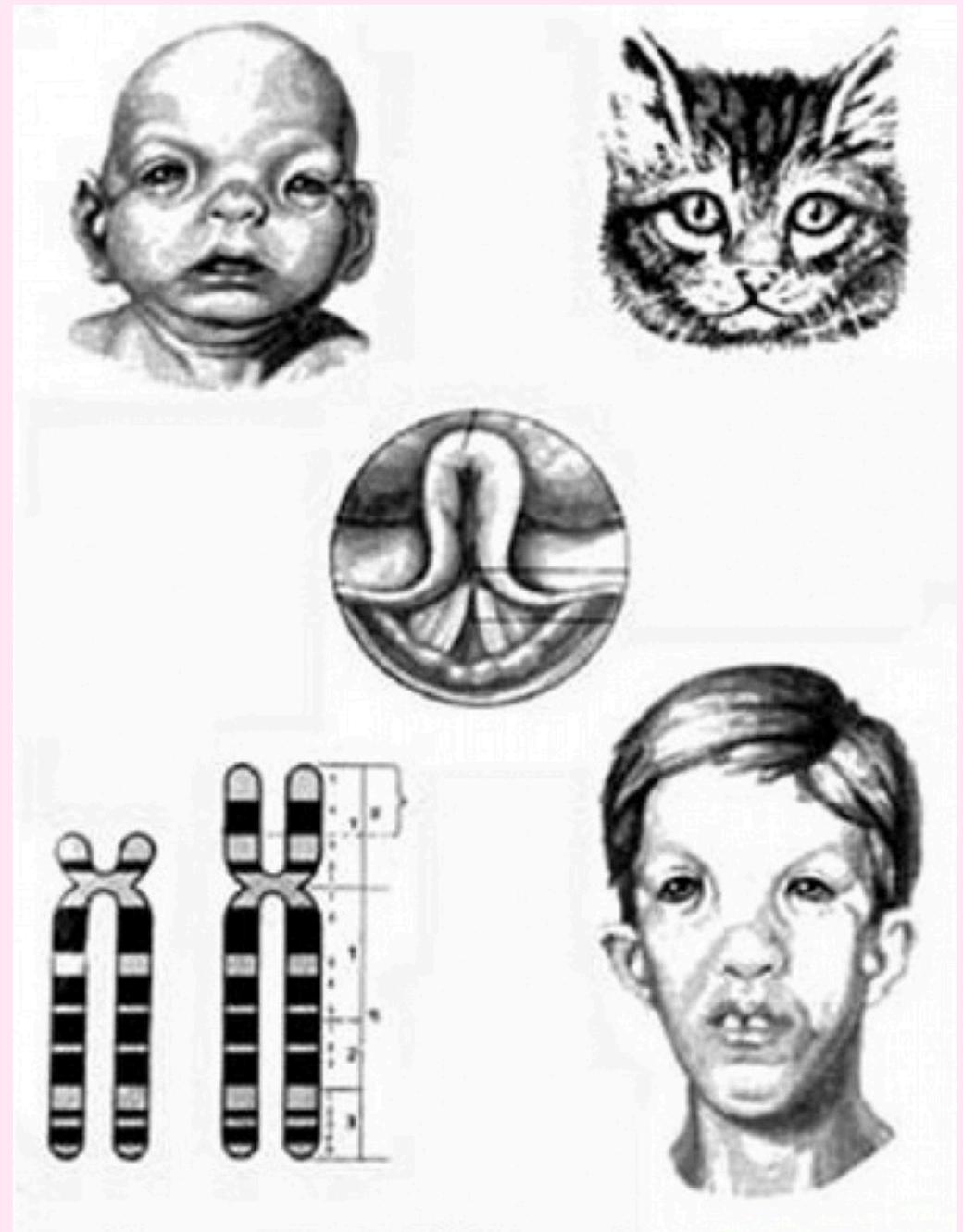
Відставання психомоторного розвитку

Округле обличчя, гіпертонус м'язів

Тест КРОК:

У немовляти — плач «мяу», мікроцефалія, затримка розвитку.

Діагноз? → **Синдром котячого крику**



5. Синдром Шерешевського-Тернера

Тип мутації: Геномна (моносомія X)

Каріотип: 45,X0



Клінічні прояви:

Крилоподібні шийні складки («шия сфинкса»)

Низький зрост

Первинна аменорея (немає менструацій)

Гіпоплазія яєчників

0 тілець Барра

Інтелект — у нормі

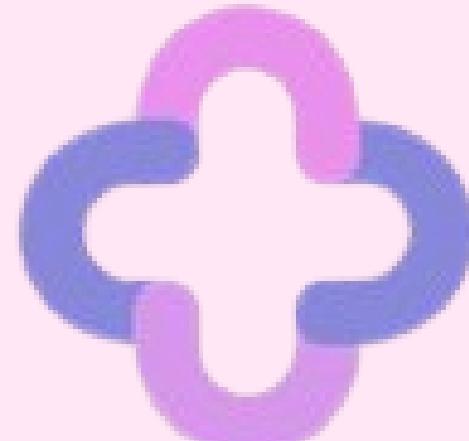
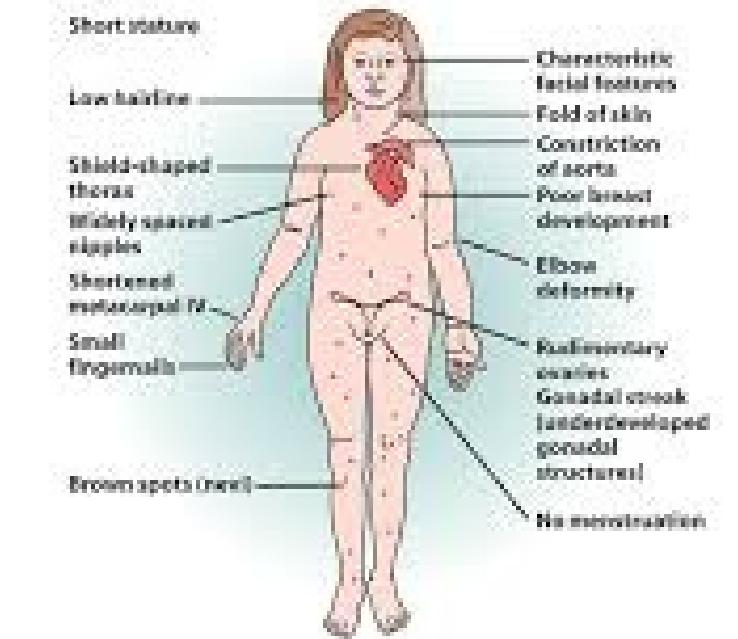
Тест КРОК:

Дівчина 13 років, крилоподібна шия, аменорея, немає тілець Барра.

Діагноз? → Синдром Шерешевського-Тернера



Синдром Шерешевского-Тернера, 45,X0



6. Синдром Клейнфельтера

Тип мутації: Геномна (додаткова X-хромосома)

Каріотип: 47,XXY



Клінічні прояви:

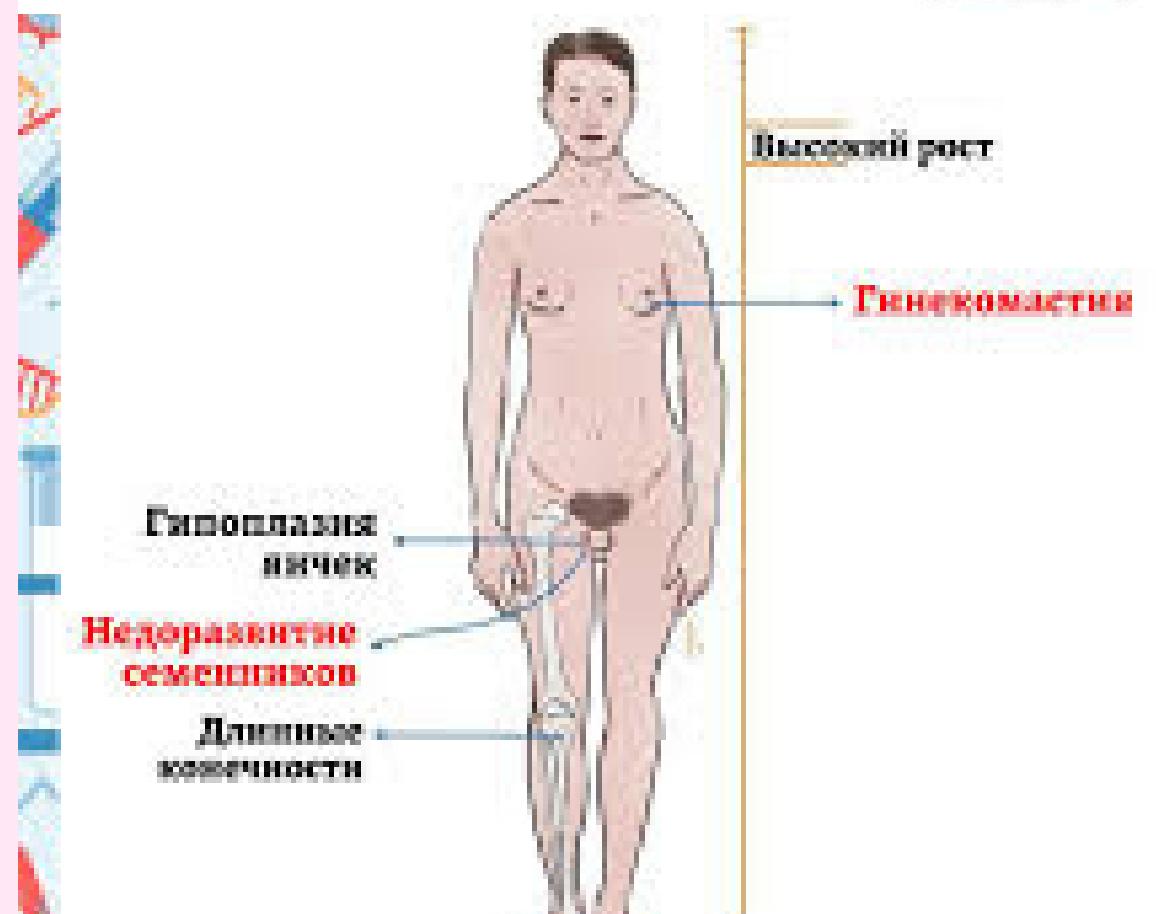
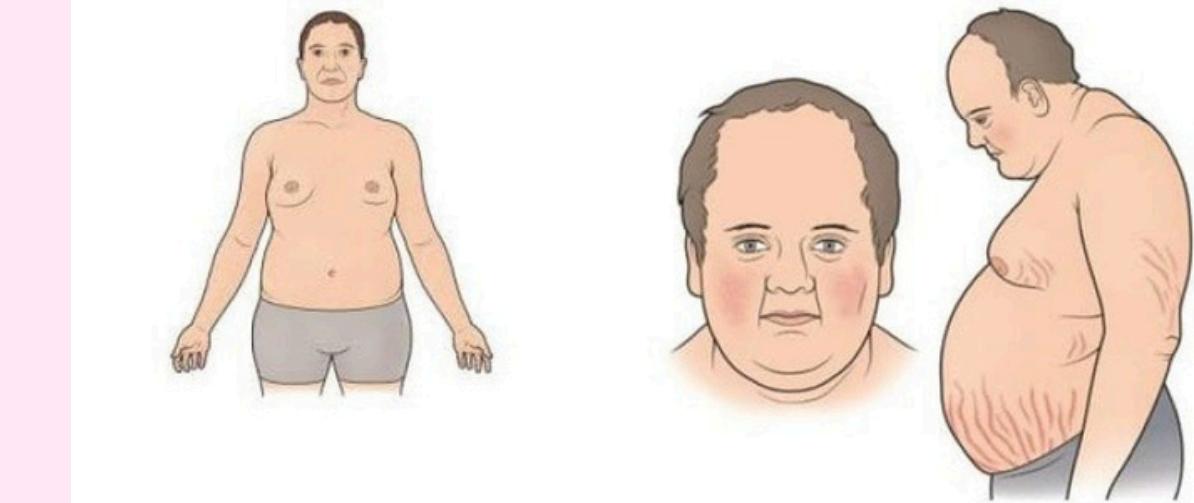
Чоловік з високим зростом

Гінекомастія

Дрібні яєчка, стерильність

Помірне зниження інтелекту

+1 тіло Барра



Тест КРОК:

Чоловік, високий зріст, гінекомастія, знижений тестостерон, тіло Барра.

Діагноз? → Синдром Клейнфельтера



7. Синдром Марфана

Тип мутації: Генна (аутосомно-домінантна, мутація FBN1)

Ген / локус: FBN1 (15q21.1)



Клінічні прояви:

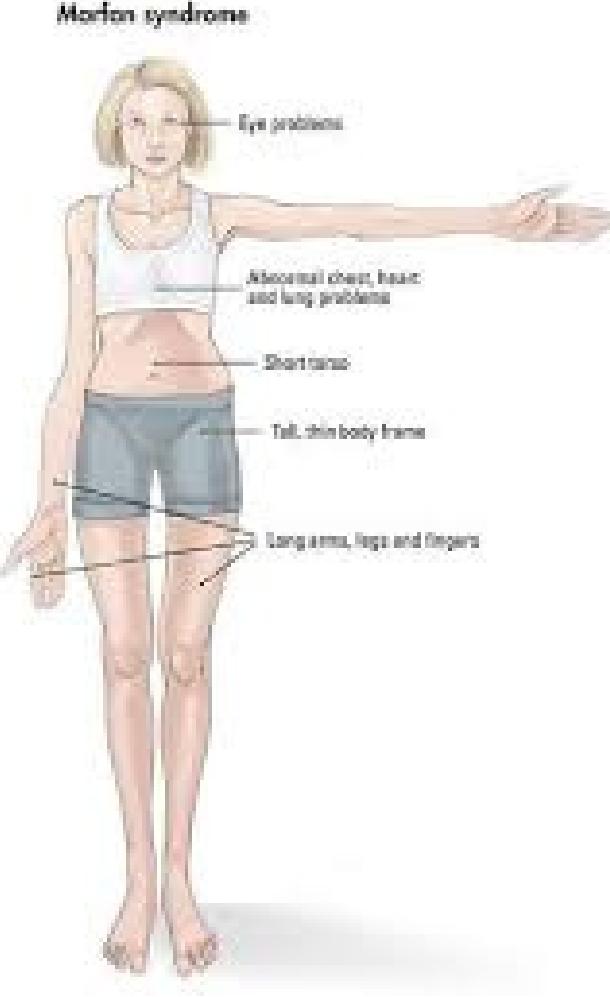
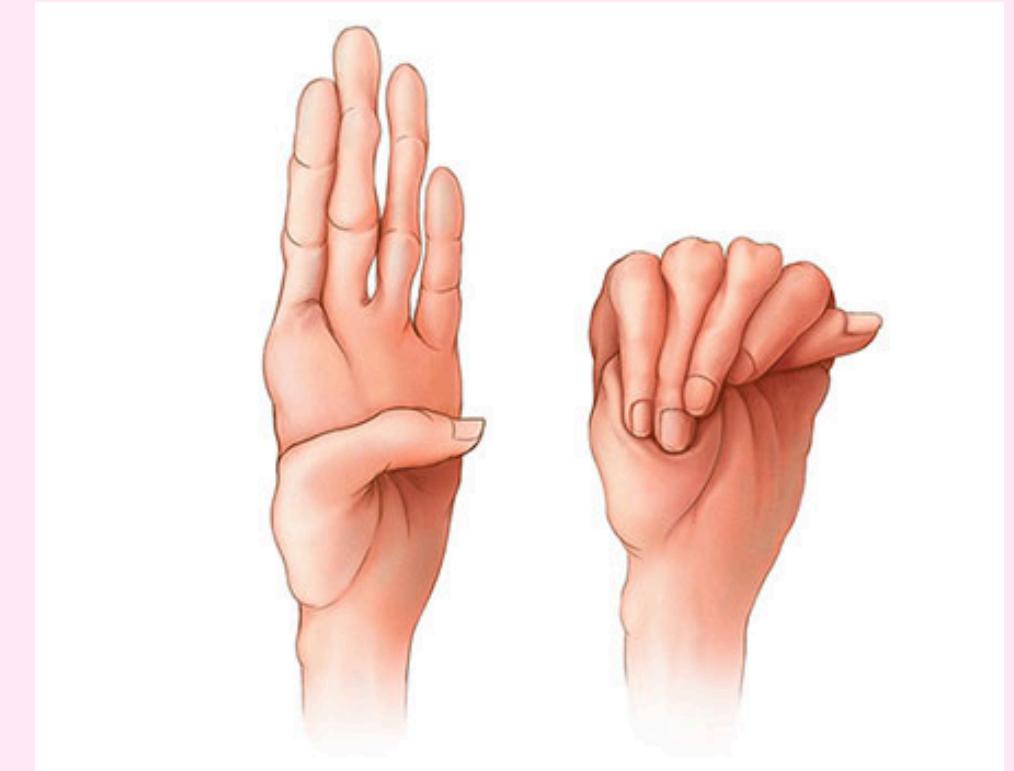
Високий зріст

Арахнодактилія (павукоподібні пальці)

Дислокація кришталика (ectopia lentis)

Аневризма аорти, пролапс клапанів

Гіpermобільність суглобів, сколіоз



Тест КРОК:

Хлопець із довгими, павукоподібними пальцями, високий, аневризма, зміщення кришталика.

Діагноз? → Синдром Марфана



Структура й організація генів еукаріотів (1 1 1 3)

Ген — ділянка ДНК, яка кодує інформацію про структуру білка або РНК.

У еукаріотів — ген має складну структуру:

Екзони — кодуючі ділянки (будують блок)

Інtronи — некодуючі ділянки (вирізаються під час процесингу)

Альтернативний сплайсинг — це вирізання інtronів + різне комбінування екзонів
→ з одного гена → різні білки 😮

Промотор — це ділянка ДНК перед геном, куди приєднується РНК-полімераза II → ініціація транскрипції.

TATA-box — консенсусна послідовність (TATAAA), розпізнається трансфакторами.



Цис-регуляторні елементи

Енхансери — ↑ активацію гена (навіть на відстані)

Сайленсери — ↓ активність гена

Інсулятори — «стіни», що обмежують дію енхансера

Експресія генів: транскрипція, РНК, процесинг (1 1 2 1)

Транскрипція — це процес переписування інформації з ДНК на РНК.

Це перший етап у синтезі білка. Відбувається в ядрі клітини.

📌 У результаті:

З подвійного ланцюга ДНК → синтезується одноланцюгова молекула РНК (іРНК, тРНК, рРНК).



Етапи транскрипції:

1. Ініціація — початок транскрипції

Починається на промоторі — це спеціальна ділянка ДНК перед геном.

У промоторі є TATA-box — послідовність Т-А-Т-А (типу сигнал “Почни тут!”).

До TATA-box приєднується РНК-полімераза II — головний фермент транскрипції.

📌 Пам'ятай:

РНК-полімераза II напряму зв'язується з промотором, а не з енхансером!

2. Елонгація — синтез РНК

РНК-полімераза II рухається по ДНК у напрямку 3' → 5',
але синтезує РНК у напрямку 5' → 3'.

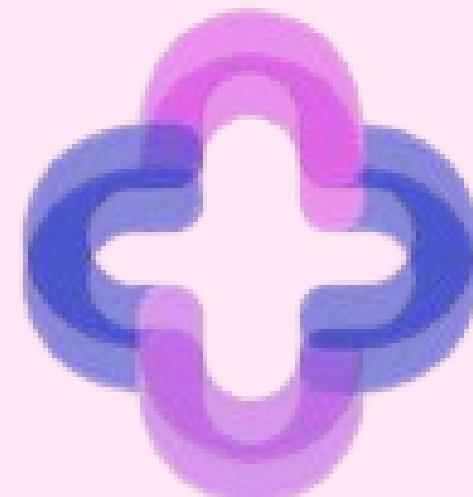
Вона розкручує ланцюг ДНК і додає рибонуклеотиди (A, U, G, C), утворюючи ланцюг про-іРНК (незріла мРНК).

📌 У ДНК аденин = тимін, але в РНК тимін замінений на урацил (U).

3. Термінація — завершення транскрипції

РНК-полімераза доходить до термінатора (спеціальна послідовність).

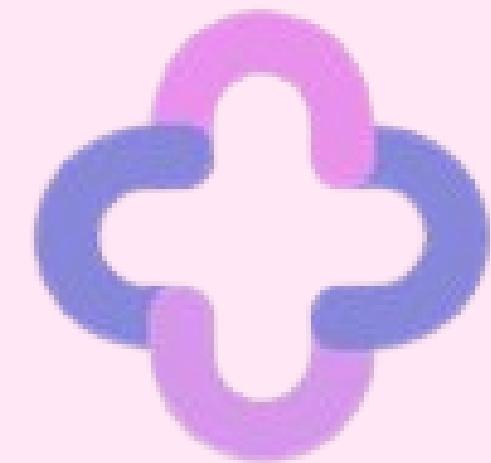
Вона зупиняється, і утворена про-іРНК (незріла мРНК) відділяється.



РНК-полімераза II синтезує пре-мРНК на матриці **ДНК (5'→3')** без праймера, використовуючи NTP.
Далі процесинг:

5'-кеп (7-метилгуанозин) — захист і ініціація трансляції;
сплайсинг (видалення інtronів, лігання екзонів, сплайсосома + snRNP; можливий альтернативний сплайсинг → різні білки з одного гена);
3'-полі-А-хвіст — стабільність мРНК.

Крім мРНК, є **тРНК** (переносить амінокислоту; антикодон), **рРНК** (ядро рибосоми), **мікроРНК/siРНК** (пригнічення трансляції/деградація **мРНК**).





Експресія генів: трансляція

1. Генетичний код (1.1.3.1)

Генетичний код — це система відповідності між триплетами нуклеотидів (кодонами) та амінокислотами, з яких складаються білки.

📌 Основні характеристики:

Триплетність — 3 нуклеотиди = 1 амінокислота (напр. AUG → метіонін)

Універсальність — одинаковий для всіх живих організмів

Однозначність — один кодон → одна амінокислота

Виродженість (дегенерація) — одна амінокислота може кодуватися кількома кодонами
(напр. Leu — UUA, UUG, CUA...)

Немає перетину — зчитується без пауз, по 3 нуклеотиди

Є стоп-кодони — UAA, UAG, UGA (сигнали завершення)





2. Структура і функція РНК (1.1.3.2)

В трансляції беруть участь 3 типи РНК:

мРНК (іРНК) — матриця для білка, зчитується рибосомою

тРНК — транспортує амінокислоти до рибосоми

- Має антикодон, що комплементарний кодону
- Кожна тРНК → тільки одна амінокислота

рРНК — структурна й каталізуюча частина рибосоми



3. Структура і функція рибосом (1.1.3.3)

Рибосома — "фабрика білків", що складається з 2 субодиниць:

Мала субодиниця — зчитує мРНК

Велика субодиниця — формує пептидний ланцюг

📌 Активні центри рибосоми:

A-сайт — прихід тРНК з амінокислотою

P-сайт — пептидна зв'язь

E-сайт — вихід "порожньої" тРНК



6. Посттрансляційні модифікації (1.1.3.6)

📌 Це хімічні зміни білка після його синтезу. Вони:
змінюють активність
направляють блок до органел
подовжують/скорочують тривалість життя білка

🔧 Основні модифікації:

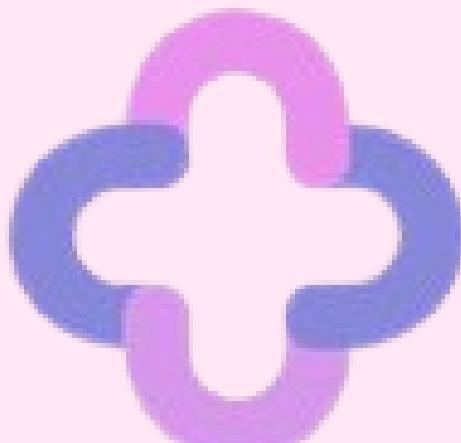
Фосфорилювання — регуляція активності (напр., ферментів)

Глікозилювання — додавання вуглеводів (напр., в білках мембрани)

Ацетилювання / метилювання — епігенетичні зміни

Утворення дисульфідних зв'язків — стабілізація структури

Убіквітинування — мітка на знищення у протеасомі





7. Інгібтори трансляції (1.1.3.7)

📌 Важливо!

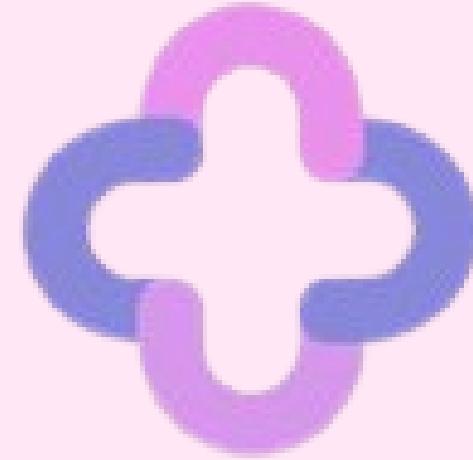
Рибосоми прокаріотів ≠ рибосоми еукаріотів, тому антибіотики можуть вибрково впливати на бактерії.

Препарат	Мішень	Механізм
Тетрациклін	А-сайт	Блокує приєднання тРНК
Хлорамфенікол	Пептидилтрансфераза	Гальмує утворення пептидного зв'язку
Еритроміцин	Велика субодиниця	Блокує елонгацію (вихід пептиду)
Стрептоміцин	Мала субодиниця	Збої в зчитуванні кодонів
Циклогексимід	Рибосоми еукаріотів	Блокує елонгацію (застосовують в лабораторіях)

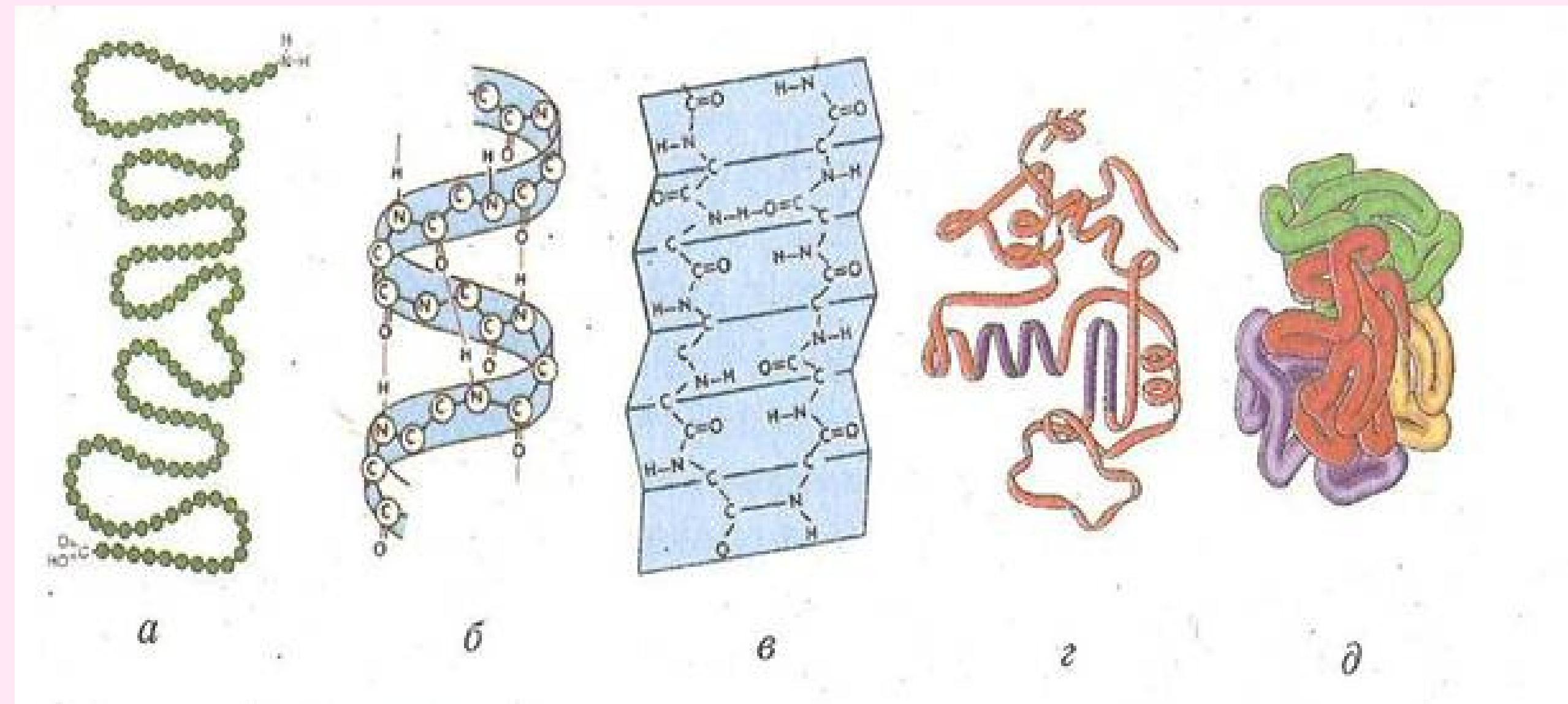




1.1.4.1 Принципи структури й укладання протеїнів



- ◆ **Білки** — це полімери, побудовані з а-амінокислот, з'єднаних пептидними зв'язками.
 - **Первинна структура білка** представлена поліпептидним ланцюгом. У цій структурі всі зв'язки між амінокислотами ковалентні, а отже, міцні. (мал.2, а)
 - **Вторинна структура білка** - це спосіб упакування первинної структури в альфа-спіраль або бета-шар. Альфа-спіраль виникає в результаті утворення водневих зв'язків між групами -СО- та -NH, розташованих на різних витках спіралі. (мал.2, б) Бета-шар утворюється в результаті формування водневих зв'язків між СО-групами одного поліпептидного ланцюга та NH-групами іншого поліпептидного ланцюга (мал.2, в)
 - **Третинна структура** - це спосіб упакування альфа-спіралі у просторову глобулу. Утворюється завдяки додатковим водневим зв'язкам, гідрофільно-гідрофобним взаємодіям та ковалентним дисульфідним зв'язкам -S-S-, які виникають між двома молекулами цистеїну (мал.2, г).
 - **Четвертинна структура** - спосіб спільногого упакування декількох поліпептидних ланцюгів (мал.2, д).



Мал. 2

Рівні організації білкової молекули: первинна структура (а); вторинна структура: б - альфа-спіраль, в - бета-шар; третинна структура (г); четвертинна (д)

Властивості білків

Денатурація - це порушення природної структури білка. Якщо порушуються всі структури білка, включаючи первинну, така денатурація називається необоротною.

Ренатурація - це відновлення структури білка на початковій стадії руйнування.

Біологічні функції білків

Ферментативна функція (хімічні реакції у клітині відбуваються за участю біологічних катализаторів - ферментів, що прискорюють їх у сотні разів).

Структурна функція (білки входять до складу всіх мембран і органел).

Транспортна (перенесення кисню та вуглекислого газу в тілі, яке здійснює гемоглобін).

Рухова, скоротлива функція (усі види рухових реакцій клітини виконуються скорочувальними білками)

Захисна (білки утворюють захисний покрив, що захищає організм від шкідливих впливів).

Енергетична функція (під час розпаду 1г білка виділяється 17кДж енергії)

Запасаюча функція (наприклад, казеїн молока)

Гормональна (білки можуть бути регуляторами фізіологічних процесів - гармонами).

Регуляторна функція (білки регулюють транскрипцію, трансляцію, активність інших білків)

Сигнальна функція (передають сигнали між тканинами, клітинами або організмами)



дякую!

