

# История развития молекулярной генетики

# Определение молекулярной генетики как науки

- Генетика – наука о наследственности и изменчивости
- **Молекулярная генетика** изучает молекулярные основы явлений наследственности и изменчивости
- Общая генетика занимается изучением живых организмов на уровне генов, хромосом, клеток, органов, видов и популяций

# История молекулярной генетики

- Первые представления о наследственности содержатся в трудах ученых античной эпохи. Уже к V в. до н. э. сформировались две основные, чисто умозрительные теории: прямого и непрямого наследования признаков. Сторонником прямого наследования был **Гиппократ**, который считал, что **репродуктивный материал собирается из всех частей тела**, таким образом, все органы тела непосредственно влияют на признаки потомства
- Точку зрения Гиппократа оспаривал **Аристотель** (IV в. до н. э.). Он был сторонником непрямого наследования признаков и считал, что **репродуктивный материал** вовсе не поступает из всех частей тела, а **производится из питательных веществ**, по своей природе предназначенных для построения разных частей тела
- Последней серьезной вариацией на эту тему можно считать теорию пангенезиса **Ч. Дарвина** (1868 г). Согласно этой теории у растений или животных все клетки «отделяют от себя крошечные геммулы, рассеянные по всему организму». **Геммулы попадают в репродуктивные органы**, и таким образом признаки передаются потомкам

# История молекулярной генетики

- В 1694 г. Рудольф Якоб Камерариус опубликовал работу, в которой на основании опытов со шпинатом, коноплей и кукурузой показал, что для завязывания семян необходимо опыление. Из этих опытов Камерариус сделал вывод, что растения так же, как и животные, обладают половой дифференцировкой. Кроме того, он высказал предположение, что опыление растения одного вида пыльцой другого вида может привести к появлению новых форм.
- Уже в начале XVIII в. начали получать гибриды и описывать их. Однако научный мир еще не был убежден, что у растений действительно существует пол.
- В 1760 г. Линней получил премию Петербургской Академии наук за работу «Исследование пола у растений», в которой описано получение гибридов между разными видами растений.

# Начала гибридизации

- Первые настоящие научные исследования гибридизации принадлежат **Иозефу Готлибу Кельрейтеру**, опубликовавшему свои работы в 60-х гг. XVIII в. Он работал с 54 видами растений, принадлежавших к 13 родам. Ученый представлял себе процесс оплодотворения следующим образом: пыльца и рыльце выделяют секреты, которые перемешиваются, а затем смесь всасывается с рыльца в семяпочку, стимулируя разрастание последней. Кельрейтер установил, что гибриды можно получать лишь при скрещивании относительно близкородственных видов. Чаще всего гибриды стерильны, но в ряде случаев они бывают более крупными и мощными, чем родительские формы. Им было установлено, что пыльца передает наследственные признаки столь же успешно, как семяпочка.

# Опыты Менделя

- Основы классической генетики были заложены открытиями Грегора Менделя, сделанными в 1860-1865 гг. и опубликованными в виде работы «Опыты над растительными гибридами», в которой были сформулированы законы непрямого наследования. Хотя Мендель имел немало предшественников, никто из них не обладал способностью работать с такой необычной точностью, как Мендель, и не сумел объединить факты в стройную логичную теорию.
- Главное достижение Г. Менделя заключается в том, что он сформулировал и применил принципы гибридологического анализа для проверки конкретной гипотезы - гипотезы о наследственной передаче дискретных факторов.

# Основные заслуги Менделя

1. Основную концепцию генетики сформировал Грегор Мендель (1865 г). Существуют единицы наследственности в виде дискретных наследственных факторов (генов), которые передаются от одного поколения клеток к другому не смешиваясь и не растворяясь, и ответственны за проявление признака
2. Сформулировал 3 закона наследования признака, которые проявляются у всех организмов, вступающих в скрещивание
3. Предположил парность определенных признаков, предвосхитив понятие о парности хромосом
4. В половых клетках число генетических факторов уменьшается вдвое (предвосхитил открытие мейоза)
5. Предположил, что оба пола в равной мере участвуют в передаче наследственных свойств потомству

# Основы клеточной теории

В 1839-1840 годах возникла клеточная теория Шлейдена и Шванна, основные положения которой:

- Все организмы состоят из клеток
- Клетка - мельчайшая структурная единица жизни
- Образование новых клеток - основополагающий способ роста и развития растений и животных
- Организм представляет собой сумму образующих его клеток



# Зарождение генетики

- Датой «рождения» генетики можно считать 1900 год, когда Г. Де Фриз в Голландии, К. Корренс в Германии и Э. Чермак в Австрии независимо друг от друга «переоткрыли» законы наследования признаков, установленные Г. Менделем еще в 1865 году
- В начале XX в. немецкий биолог А. Вейсман доказал невозможность наследования признаков, приобретенных в онтогенезе, и подчеркивал автономию зародышевых клеток
- В 1902 году Уильям Бэтсон продемонстрировал выполнение закономерности наследования на животных, в 1906 предложил термин «генетика»
- В 1902 году Гаррод показал, что у человека наследственное заболевание алкаптонурия передается по законам Менделя. Такие наследственные заболевания связаны с «ошибками» метаболизма
- В 1909 году Людвиг Иогансен в работе «Элементы точного учения наследственности» ввёл термины: «ген», «генотип» и «фенотип»
- В 1903 году Теодор Бовери и Уильям Сэттон предположили, что наследственные задатки расположены в хромосомах
- В 1911 году Томас Морган доказал это и сформулировал хромосомную теорию наследственности. Хромосомы являются материальным носителем наследственной информации
- В 1928 году Серебровский и Дубинин показали, что ген имеет сложную организацию и делимость

# Хромосомная теория наследственности

- Гены лежат в хромосомах в линейном порядке
- Каждый ген занимает определенное место – локус
- Гены одной хромосомы образуют группу сцепления
- Сцепление нарушается при кроссинговере
- Частота кроссинговера зависит от расстояния между генами
- Набор хромосом (кариотип) каждого биологического вида уникален

# Наследственность и изменчивость

- В 1901 году Гуго де Фриз сформулировал мутационную теорию наследственности. Наследуемые признаки не являются константами и способны скачкообразно изменяться
- В 1925 году Надсен и Филиппов провели серию экспериментов по облучению микроорганизмов ионизирующим излучением и получили серию мутаций
- Обработка обширного материала наблюдений и опытов, детальное исследование изменчивости многочисленных линнеевских видов (линнеонов), огромное количество новых фактов, полученных главным образом при изучении культурных растений и их диких родичей, позволили Н.И. Вавилову свести в единое целое все известные примеры параллельной изменчивости и сформулировать общий закон, названный им «**Закон гомологических рядов в наследственной изменчивости**» (1920 г.), который гласит , что **у близких по происхождению родов и видов организмов возникают исходные наследственные изменения**

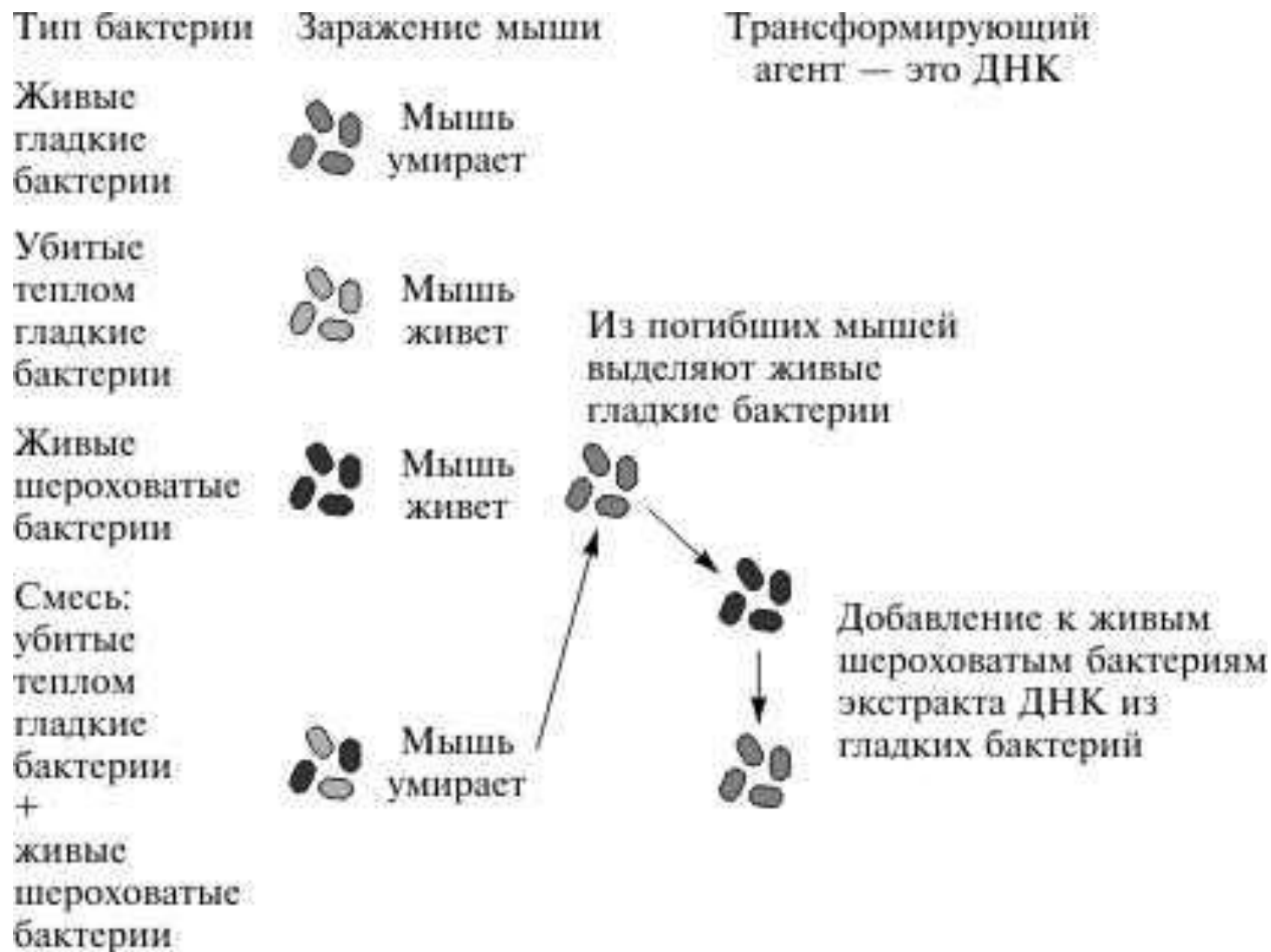
# Наследственность и изменчивость

- В 1869 году Фридрих Мишер впервые выделил нуклеиновую кислоту из клеток гноя
- В 1928 году Николай Кольцов предположил, что генетическая информация организмов записана в структуре молекул. В его предположении был один неверный вывод – он считал единицей наследственности белок
- В 1941 году Джордж Битл и Эдвард Тейтум, изучая мутации у плесени *Neurospora crassa* пришли к заключению, что каждый ген определяет синтез одного фермента. Даже последующее переформулирование гипотезы как «**один ген–один полипептид**» в настоящее время считается слишком простым для описания взаимосвязи между генами и белками
- В 1944 году эксперимент Освальда Эвери, Колина Маклауда и Маклина Маккарти, произведённый в 1944 году, доказал, что веществом, вызывающим трансформацию бактерий, является ДНК. Это явилось первым материальным доказательством роли ДНК в наследственности

# ДНК-носитель наследственной информации

- Носителем наследственной информации в клетках являются молекулы ДНК (у некоторых вирусов и бактериофагов РНК). Генетические функции ДНК были установлены в 40-х гг. XX в. при изучении трансформации у бактерий. Это явление было впервые описано в 1928 г. **Ф. Гриффитом** при изучении пневмококковой инфекции у мышей. Вирулентность пневмококков определяется наличием капсульного полисахарида, расположенного на поверхности клеточной стенки бактерии. Вирулентные клетки образуют гладкие колонии, обозначаемые как S-колонии (от англ. smooth — гладкий). Авирулентные бактерии, лишенные капсульного полисахарида в результате мутации гена, формируют шероховатые R-колонии (от англ. rough — неровный)

# Схема трансформации бактерий



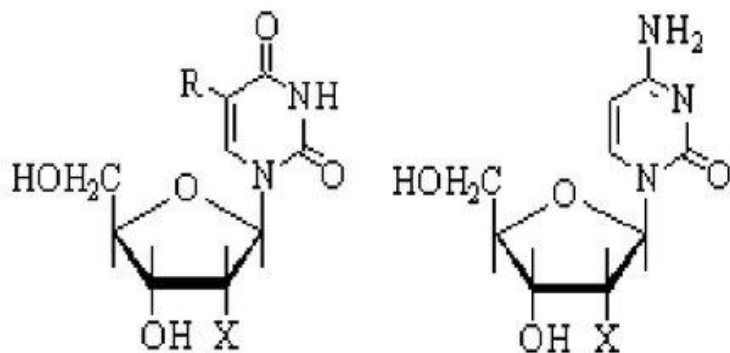
- В 1879-88 г. немецкий ученый Альбрехт Коссель и Эмиль Фишер нашли в составе нуклеина **пиримидиновые и пуриновые азотистые основания**. Тогда же немецкий ученый Рихард Альтман впервые ввел термин «Нуклеиновая кислота» и разработал удобный способ выделения этих веществ.
- В 1909 г. Фибус Левин предположил, что НК состоят из мономеров – нуклеотидов. А в 1930 г. установил различия нуклеотидов по типу углеводной компоненты. НК, содержащие рибозу – РНК, дезоксирибозу – ДНК.

# Нуклеозиды

Нуклеозиды – это N-гликозиды, образованные нуклеиновыми основаниями и рибозой или дезоксирибозой.



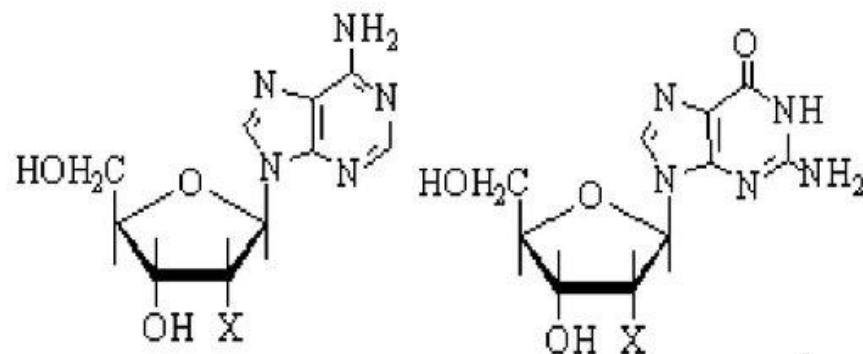
Пиримидиновые нуклеозиды



Уридин (R=H, X=OH)  
Тимидин (R=CH<sub>3</sub>, X=H)

Цитидин (X=OH)  
Дезоксицитидин (X=H)

Пуриновые нуклеозиды



Аденозин (X=OH)  
Дезоксиаденозин (X=H)

Гуанозин (X=OH)  
Дезоксигуанозин (X=H)



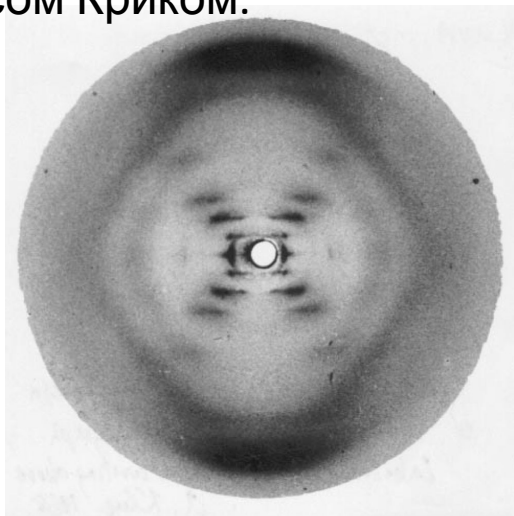
# Пространственная структура ДНК

- В 1953 году Джеймс Уотсон и Френсис Крик расшифровали пространственную (вторичную) структуру ДНК
- 1953 год принято считать годом рождения **молекулярной генетики**



# Розалинд Франклин — английский биофизик и учёный-рентгенограф, занималась изучением структуры ДНК.

Розалинд Франклин известна в большей степени своей работой над получением рентгенограмм структуры ДНК. Сделанные ею снимки отличались особой чёткостью и подготовили почву для выводов о структуре ДНК, сделанных Джеймсом Уотсоном и Фрэнсисом Криком.



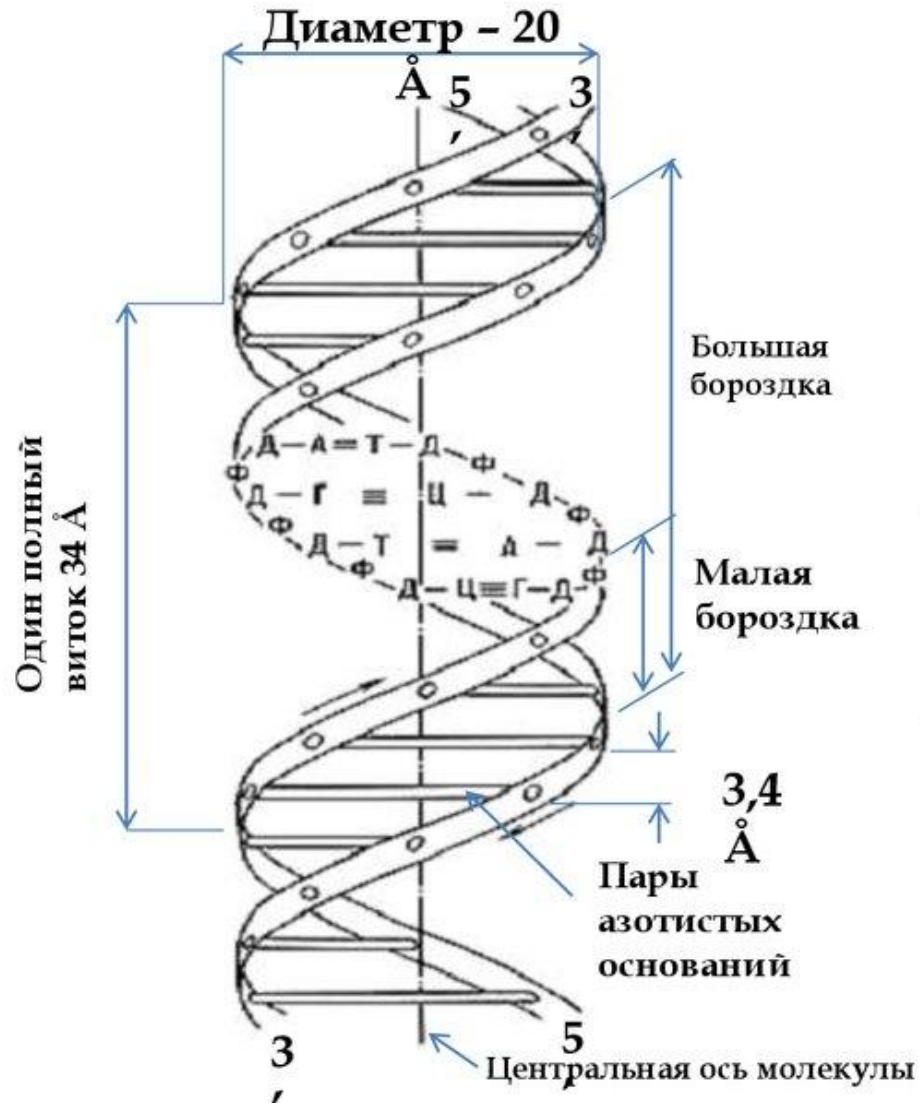
Фотография 51 — рентгенограмма волокон натриевой соли тимусной ДНК в В-форме.



# Правила Чаргаффа

- Правила Чаргаффа — система эмпирически выявленных правил, описывающих количественные соотношения между различными типами азотистых оснований в ДНК. Были сформулированы в результате работы группы биохимика Эрвина Чаргаффа в 1949—1951 гг.
- В 1968 году Чаргафф выявил, что в каждой из нитей ДНК количество аденина приблизительно равно количеству тимина, а гуанина — цитозину: А~Т, Г~Ц. В 1990-х с развитием технологии секвенирования ДНК это правило было подтверждено

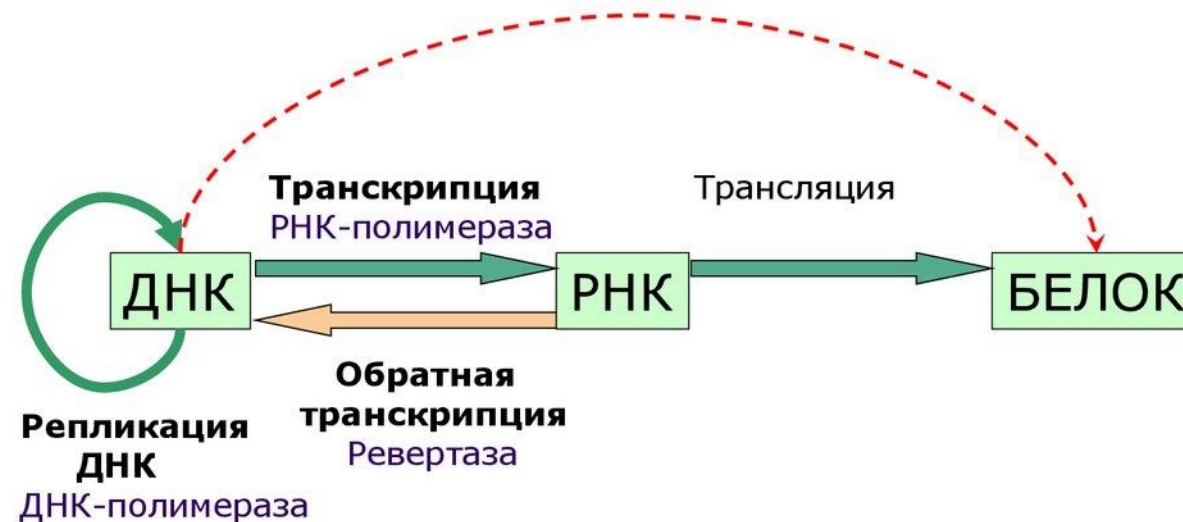
# Модель ДНК Уотсона - Крика



1. Эти две цепи ориентированы в противоположных направлениях, т.е. их С-5' и С-3'-концы не совпадают.
2. Основания в составе каждой полинуклеотидной цепи лежат в плоскости, перпендикулярной оси молекулы и располагаются внутри двойной спирали плоскопараллельно, один над другим, с интервалом 3,4 Å (0,34 нм).
3. Азотистые основания противоположных цепей ДНК спарены с помощью водородных связей в строго определенном виде: А=Т или Г≡Ц.
4. Полный оборот спирали занимает 34 Å (3,4 нм), включая по 10 оснований в каждой цепи
  - Прим.: уточнение - на 1 виток приходится 10,4 п.н.
6. По длине молекулы чередуются большие и малые бороздки.
7. Диаметр двойной спирали ДНК составляет 20 Å (2,0 нм)

# Центральная догма молекулярной биологии

- В 1958 году Крик сформулировал центральную догму молекулярной биологии (правило реализации генетической информации)



Белок – реципиент генетической информации

# Основные понятия генетики

- **Ген** – функционально неделимая единица наследственной информации, занимающая специфическое положение (локус) на хромосоме, представляющая собой участок молекулы ДНК (реже РНК – у вирусов) с определенной последовательностью нуклеотидов, кодирующей синтез полипептида, тРНК либо рРНК
- **Ген** – элементарная единица наследственности, отвечающая за проявление определенного признака
- **Генотип** – совокупность генов отдельного организма, находящихся между собой в различного рода взаимодействиях (**характеристика индивида**)
- **Фенотип** – это совокупность внешних и внутренних задатков организма, проявляющихся как результат взаимодействия генотипа с окружающей средой
- **Геном** – суммарная генетическая информация гаплоидного набора хромосом организма данного вида (**характеристика вида**)
- **Генофонд** – совокупность генов популяции

# Расшифровка генетического кода

- В 1961 году Ф. Крик с сотрудниками показали, что:
  - а) кодоны триплетны;
  - б) между ними нет разделительных знаков ("запятых");
  - в) гены, кодирующие структуру белков (цистроны), имеют фиксированное начало, ориентированное направление и фиксированный конец;
  - г) существует небольшое число неcodирующих триплетов ("нонсенсов", бессмысленных кодонов), а код в целом сильно вырожден
- В 1964 году Ч. Янофски с сотрудниками и С. Бреннер с сотрудниками показали, что ген и кодируемый им белок взаимно коллинеарны, то есть имеется последовательное соответствие между кодонами гена и аминокислотами белка

### Генетический код (иРНК)

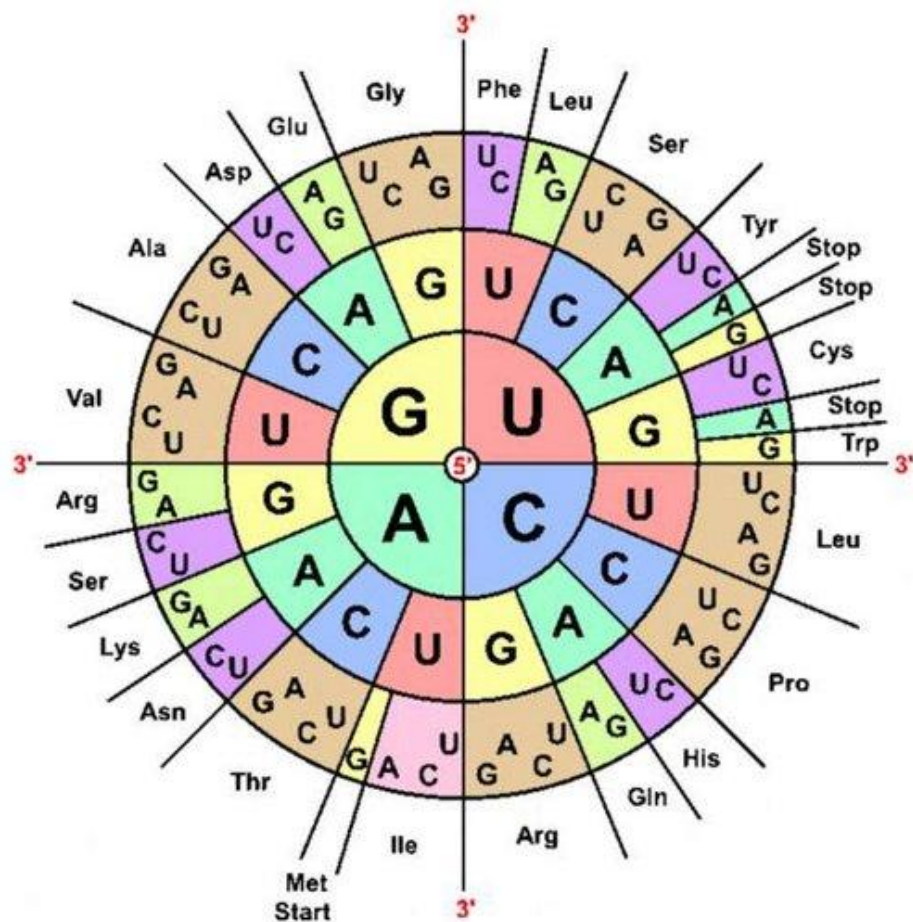
Первое основание	Второе основание				Третье основание
	У	Ц	А	Г	
У	Фен	Сер	Тир	Цис	У
	Фен	Сер	Тир	Цис	Ц
	Лей	Сер	—	—	А
	Лей	Сер	—	Три	Г
Ц	Лей	Про	Гис	Арг	У
	Лей	Про	Гис	Арг	Ц
	Лей	Про	Гли	Арг	А
	Лей	Про	Гли	Арг	Г
А	Иле	Тре	Асп	Сер	У
	Иле	Тре	Асп	Сер	Ц
	Иле	Тре	Лиз	Арг	А
	Мет	Тре	Лиз	Арг	Г
Г	Вал	Ала	Асп	Гли	У
	Вал	Ала	Асп	Гли	Ц
	Вал	Ала	Глу	Гли	А
	Вал	Ала	Глу	Гли	Г

#### Правила пользования таблицей

Первый нуклеотид в триплете берётся из левого вертикального ряда, второй — из верхнего горизонтального ряда и третий — из правого вертикального. Там, где пересекутся линии, идущие от всех трёх нуклеотидов, и находится искомая аминокислота.



# Есть разные представления таблицы генетического кода



<b>Аланин</b>	<b>Аргинин</b>	<b>Аспарагин</b>	<b>Аспарагиновая кислота</b>	<b>Валин</b>
ГЦУ, ГЦА, ГЦЦ, ГЦГ	ЦГУ, ЦГА, ЦГЦ, ЦГГ, АГА, АГГ	ГАУ, ГАЦ	ААУ, ААЦ	ГУУ, ГУЦ, ГУА, ГУГ
<b>Гистидин</b>	<b>Глицин</b>	<b>Глутамин</b>	<b>Глутаминовая кислота</b>	<b>Изолейцин</b>
ЦАУ, ЦАЦ	ГГУ, ГГА, ГГЦ, ГГГ	ГАА, ГАГ	ЦАА, ЦАГ	АУУ, АУА, АУЦ
<b>Лейцин</b>	<b>Лизин</b>	<b>Метионин</b>	<b>Пролин</b>	<b>Серин</b>
УУА, УУГ, ЦУЦ, ЦУГ, ЦУА, ЦУЦ	ААА, ААГ	АUG	ЦЦГ, ЦЦЦ, ЦЦА, ЦЦУ	АГУ, АГЦ, УЦА, УЦГ, УЦУ, УЦЦ
<b>Тирозин</b>	<b>Треонин</b>	<b>Фенилаланин</b>	<b>Триптофан</b>	<b>Цистеин</b>
УАУ, УАЦ	АЦУ, АЦА, АЦГ, АЦЦ	УУУ, УУЦ	УГГ	УГУ, УГЦ
<b>Нет аминокислоты</b>				
УАА, УАГ, УГА				

# Оперонный принцип организации генов

- В 1961 г. французские ученые Ф.Жакоб и Ж.Моно открыли оперонный принцип организации генов и регуляции генной активности у бактерий. Впервые была предложена классификация генов на две группы по принципу действия их продукта: **структурные гены**, кодирующие белки, необходимые для выполнения структурных и ферментативных функций, и **регуляторные гены**, кодирующие белки, которые регулируют экспрессию других генов
- Оперон — функциональная единица генома у прокариот, в состав которой входят цистроны (гены, единицы транскрипции), кодирующие совместно или последовательно работающие белки и объединенные под одним (или несколькими) промоторами. Такая функциональная организация позволяет эффективнее регулировать транскрипцию этих генов.
- Опероны по количеству цистронов делят на моно-, олиго- и полицистронные, содержащие, соответственно, только один, несколько или много цистронов (генов).

# Развитие молекулярной генетики второй половины XX века по настоящее время

- В 70-е годы XX века активно развивались генетическая инженерия и биотехнологии
- Методику **секвенирования ДНК** с использованием радиоактивно меченых нуклеотидов и **ДНК-полимеразы** (или фрагмента Кленова **ДНК-полимеразы I**) предложили Сэнгер и его коллеги в 1977 году, причем с течением времени этот **метод** прошел несколько модификаций и к настоящему моменту считается золотым стандартом современного **секвенирования**
- В 80-е годы шла активная расшифровка геномов различных организмов
- С конца XX века и по настоящее время идет активное развитие методов молекулярной биологии и генетики, развиваются отрасли науки генетическая инженерия и биотехнологии, исследуется экспрессия генов, эпигенетическая регуляция экспрессии, активно развиваются и применяются методы секвенирования и редактирования геномов. Благодаря методам молекулярной биологии стало возможным развитие такой отрасли науки как молекулярная эволюция.

# Литература

- И.Ф. Жимулев «Общая и молекулярная генетика», 2007
- С.Д. Эллис, Т. Дженювейн, Д. Рейнберг «Эпигенетика»
- Л.И. Патрушев «Экспрессия генов»
- Н.А. Белясова «Биохимия и молекулярная биология»

# Тест

1. Центральная догма молекулярной биологии:

- А) РНК  $\rightleftharpoons$  ДНК  $\rightarrow$  Белок
- Б) ДНК  $\rightleftharpoons$  РНК  $\rightarrow$  Белок
- В) ДНК  $\rightleftharpoons$  РНК  $\rightleftharpoons$  Белок

2. Элементарная единица наследственности:

- А) ген
- Б) генотип
- В) Фенотип

3. Модель ДНК представляет собой:

- А) Двойную антипараллельную правозакрученную спираль
- Б) Тройную антипараллельную правозакрученную спираль
- В) Двойную параллельную спираль

4. Нуклеотид – это основной структурный элемент:

- А) ДНК
- Б) Белка

5. Расшифровка генетического кода осуществлена:

- А) в XIX веке
- Б) в XX веке