5 МОЛЕКУЛЯРНИЕ ОСНОВЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

5.1 Генный контроль биосинтеза белка

Последовательность аминокислот определена у ряда важных для организма белков, гормонов и ферментов, например таких, как инсулина А и В, цитохрома С, рибонуклеазы, иммуноглобулина, фибринопептида А, миоглобина, гемоглобина, альфа s_1 -, альфа s_2-, бета-, каппа-казеинов, бета-лактоглобулина, альфа-лактоальбумина крупного рогатого скота и других видов животных. Зная аминокислотный состав белков по соответствующим кодонам можно определить последовательность нуклеотидов в ДНК, контролирующей синтез этих белков. Методом электрофореза на крахмальном и полиакриламидном гелях у некоторых вышеуказанных белков открыты, наследуемый по законам Менделя, генетические варианты. Генетические варианты белков возникли в результате мутации в соответствующих им участках ДНК, которые привели к замене или выпадению одной и более аминокислот в полипептидной цепи.

В заданиях приводится аминокислотная последовательность в определенных участках белковой молекулы с указанием позиции, где произошла мутация, и по этим данным необходимо определить:

- кодоны аминокислот и последовательность нуклеотидов в иРНК, определяющей синтез соответствующего участка белка;
- последовательность нуклеотидов в антикодонах тРНК;
- последовательность нуклеотидов в матричной нити ДНК;
- последовательность нуклеотидов комплементарной нити ДНК;
- изменения в кодоне ДНК, соответствующем аминокислоте, по которой различаются генетические варианты белка.

Пример. В молоке коров, содержится ценный для питания человека белок – казеин (Cn). Он составляет около 80% от общего белка в молоке. У одной из его форм – альфа s_1-казеина имеются генетические варианты В и С,

которые различаются лишь по одной единственной аминокислоте в позиции 192. Остальные аминокислоты у этих вариантов идентичны. Всего в состав альфа s_1-казеина входят 199 аминокислотных остатков. Синтез вариантов В и С альфа s_1- казеина контролируется двумя аллельными генами.

Ниже приводится последовательность аминокислот с 189 по 199 позиции в вариантах В и С альфа s_1-казеина.

Глу-(вариант В)

…-Глу-Асп-Сер- -Лиз-Тре-Тре-Мет-Про-Лей-Тре. ОН

189 Гли-(вариант С) 199

192

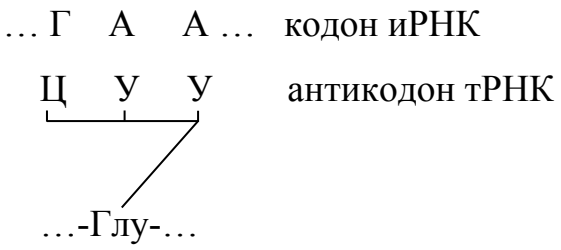
Выполнения задания осуществляется с использованием таблицы 2, в которой представлены кодоны аминокислот в иРНК. Определяют последовательность нуклеотидов в кодонах, соответствующих вышеуказанным аминокислотам. Многие аминокислоты кодируются двумя, тремя, даже четырьмя кодонами. В целях исключения возможных осложнений при выполнении заданий условимся, что аминокислота кодируется первым кодоном слева (в принципе она может кодироваться любым из них). Так, 189 аминокислота альфа s_1-казеина-глутаминовая кислота (Глу) согласно записям в таблице кодируется кодонами ГАА и ГАГ. В соответствии с поставленным условием кодоном глутаминовой кислоты будет ГАА, у которого первый нуклеотид содержит азотистое основание гуанин, второй - аденин, третий-аденин. То есть последовательность нуклеотидов в иРНК будет

…Г А А

Аналогичным путем определяют кодоны остальных аминокислот и расположение последующих нуклеотидов в молекуле иРНК.

Азотистые основания в антикодонах тРНК комплементарны азотистым основаниям кодонов иРНК. Например, как уже записали, 189-й аминокислоте альфа s_1-казеина-глутаминовой кислоте соответствовал кодон ГАА. В

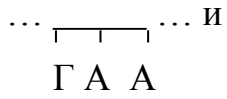
соответствии с комплементарностью азотистых оснований последовательность нуклеотидов в антикодоне тРНК глутаминовой кислоты будет:



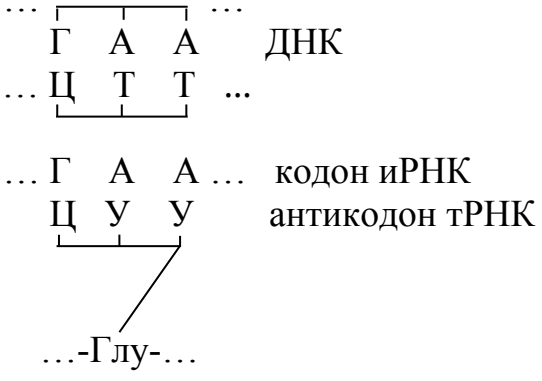
Устанавливают последовательность нуклеотидов в антикодонах тРНК и для остальных аминокислот.

Нуклеотиды ДНК комплементарны нуклеотидам иРНК. Так, вышерассмотренному кодону глутаминовой кислоты в иРНК будет соответствовать триплет ЦТТ в матричной нити ДНК. Далее определяют последующие нуклеотиды в матричной ДНК, ответственной за синтез участка с 189 по 199 позиции альфа s_1-казеина.

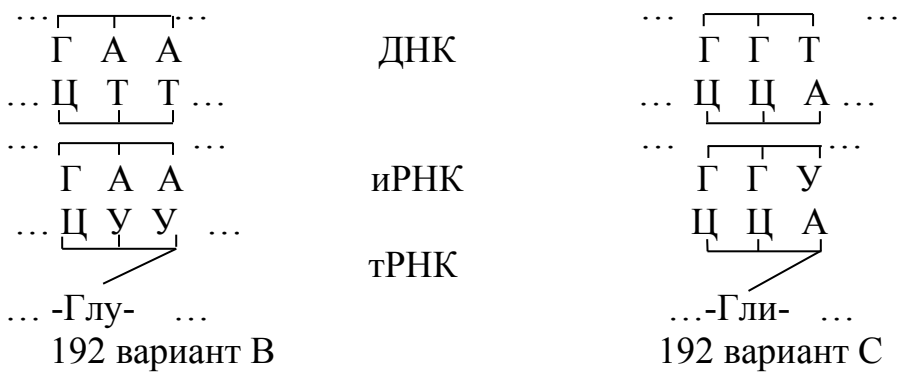
Поскольку в ДНК азотистые основания связаны попарно, не представляет трудности определить последовательности нуклеотидов во второй комплементарной нити ДНК. Например, вторая нить кодона глутаминовой кислоты в ДНК будет иметь нуклеотиды



завершенная схема трансляции для глутаминовой кислоты приобретает следующий вид:

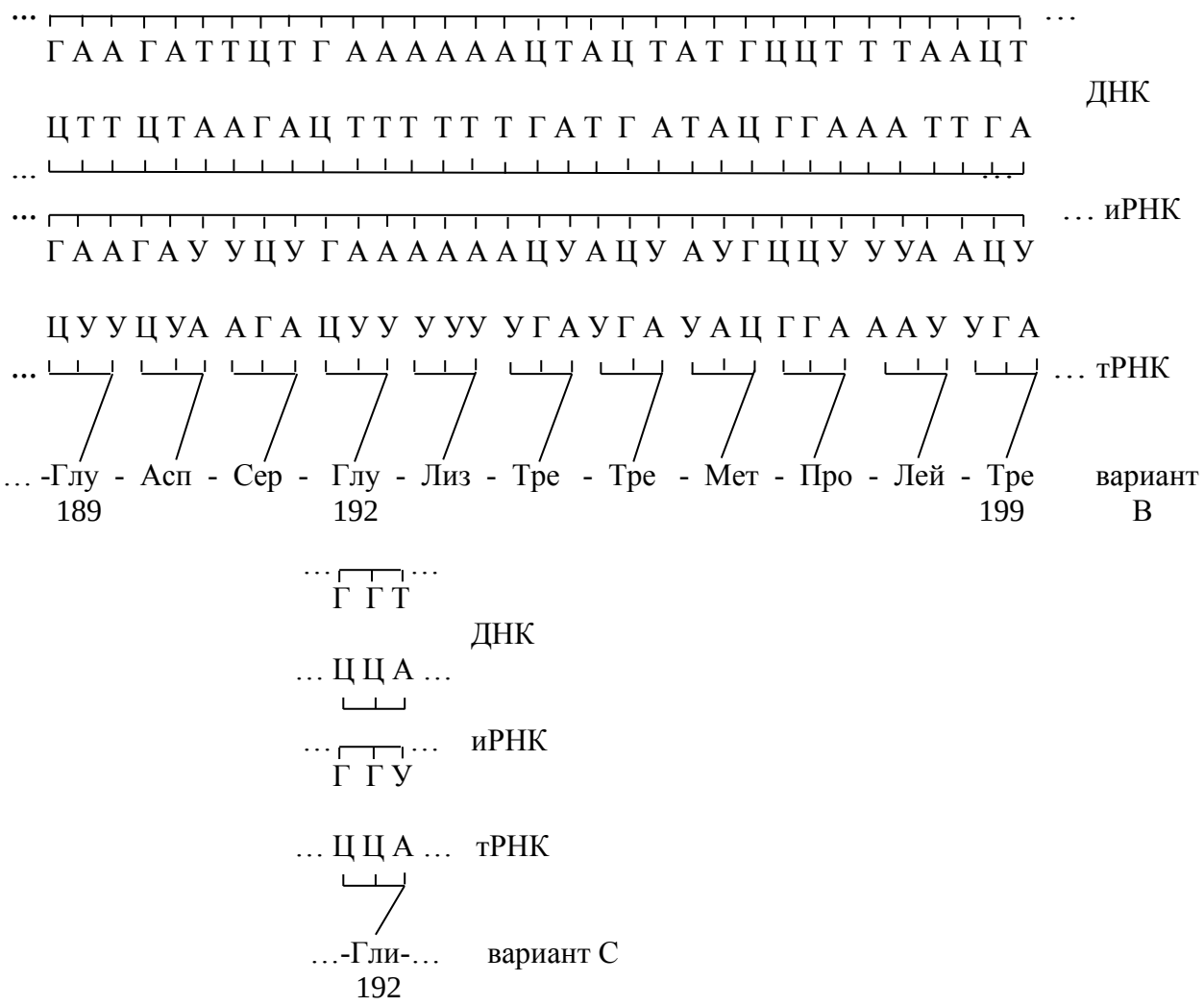


Для определения мутационных изменения в 192 кодоне ДНК выписывают последовательность нуклеотидов в антикодонах тРНК и кодонах иРНК, ДНК, соответствующих аминокислотам глицину (вариант С) и глутаминовой кислоте (вариант В) в 192 позиций полипептида:



Сравнение последовательности нуклеотидов в ДНК показывает, что в 192 кодоне произошла мутация. Она заключается в замене пары $\frac{А}{Т}$ на пару $\frac{Г}{Ц}$ во второй паре нуклеотидов и в перестановке положения третей пары нуклеотидов $\frac{А}{Т}$ на $\frac{Т}{А}$. Такая мутация привела к изменению смысла кодона, и она называется миссенс мутацией.

Завершенная схема моделирования молекулярных процессов, происходящих при синтеза участка с 189 по 199 позиции альфа s_1 – казеина молока коров, имеет следующее изображение:



Примечание: в каждой клетке рассмотренные процессы происходят в обратной последовательности.

Таблица 2 – Кодоны иРНК, соответствующие аминокислотам.

Первое	Второе	Основание кодонов третье			
		У	Ц	А	Г
У	У	Фен	Фен	Лей	Лей
	Ц	Сер	Сер	Сер	Сер
	А	Тир	Тир	Нон	Нон
	Г	Цис	Цис	Нон	Три
Ц	У	Лей	Лей	Лей	Лей
	Ц	Про	Про	Про	Про
	А	Гис	Гис	Глн	Глн
	Г	Арг	Арг	Арг	Арг
А	У	Иле	Иле	Иле	Мет
	Ц	Тре	Тре	Тре	Тре
	А	Асн	Асн	Лиз	Лиз
	Г	Сер	Сер	Арг	Арг
Г	У	Вал	Вал	Вал	Вал
	Ц	Ала	Ала	Ала	Ала
	А	Асп	Асп	Глу	Глу
	Г	Гли	Гли	Гли	Гли

Обозначения:

1. Нон – нонсенс (бессмысленный триплет, который означает конец или перерыв трансляции)
2. Арг – аргинин
3. Ала – аланин
4. Асн – аспарагин
5. Асп – аспарагиновая кислота
6. Вал – валин
7. Иле – изолейцин
8. Лей – лейцин
9. Лиз – лизин
10. Мет – метионин
11. Про – пролин
12. Гли –глицин
13. Гис – гистидин
14. Глн - глуталин
15. Глу – глутаминовая кислота
16. Сер – серин
17. Три – тирозин
18. Тре – треонин
19. Три – триптофан
20. Фен – фенилаланин
21. Цис – цистеин