

Genetyka ogólna

wykład dla studentów II roku biotechnologii

Andrzej Wierzbicki

Uniwersytet Warszawski

Wydział Biologii

andw@ibb.waw.pl

<http://arete.ibb.waw.pl/private/genetyka/>

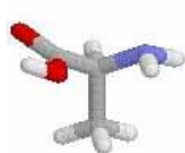
Jak działają geny?

- geny są zapisane w sekwencji DNA
- geny kodują białka
- jak sekwencja DNA wpływa na strukturę białka?
- co to jest kod genetyczny i czym się charakteryzuje?
- jak sekwencja białka określa jego strukturę?

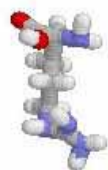
Co to są białka

Białka - cząsteczki chemiczne spełniające różne funkcje

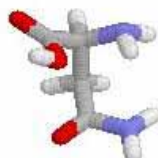
- białka strukturalne
- białka enzymatyczne
- zbudowane z 20 aminokwasów



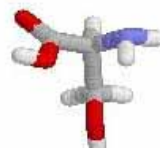
Alanine



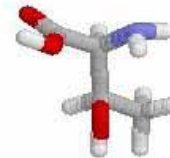
Arginine



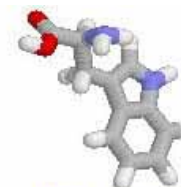
Asparagine



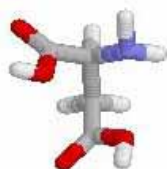
Serine



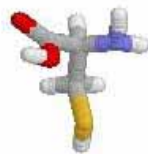
Threonine



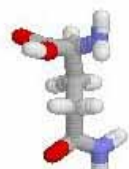
Tryptophan



Aspartate



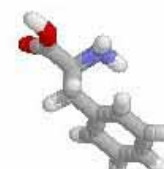
Cysteine



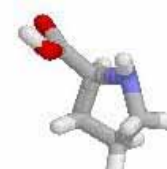
Glutamine



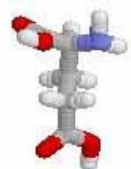
Methionine



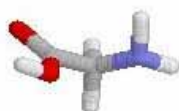
Phenylalanine



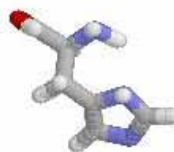
Proline



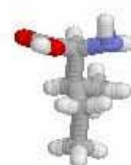
Glutamate



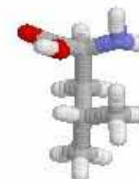
Glycine



Histidine



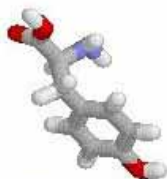
Isoleucine



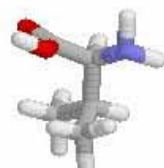
Leucine



Lysine

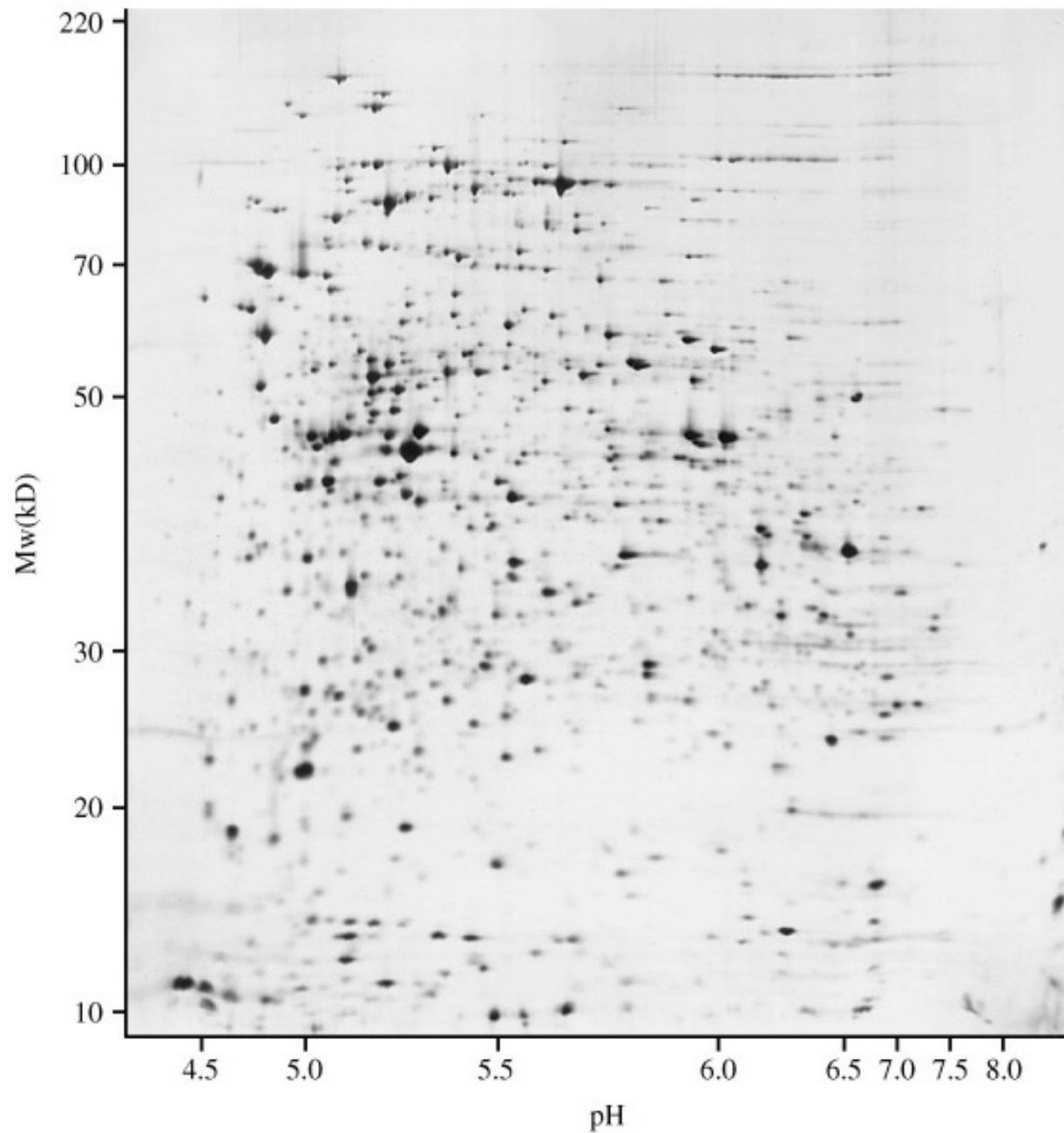


Tyrosine



Valine

Różnorodność białek



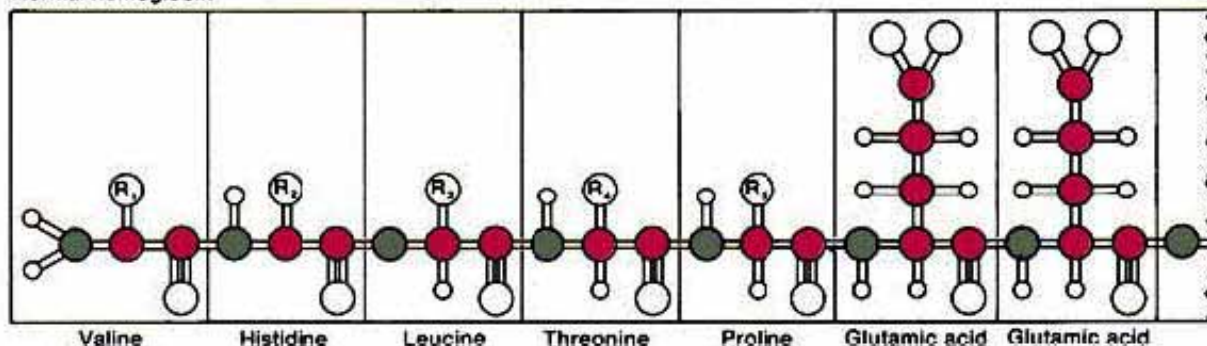
Mutacje -> zmiany pojedynczych aminokwasów

Mutacja w genie hemoglobiny

- anemia sierpowata
- zamiana glu na val
- inne mutacje - inne zamiany

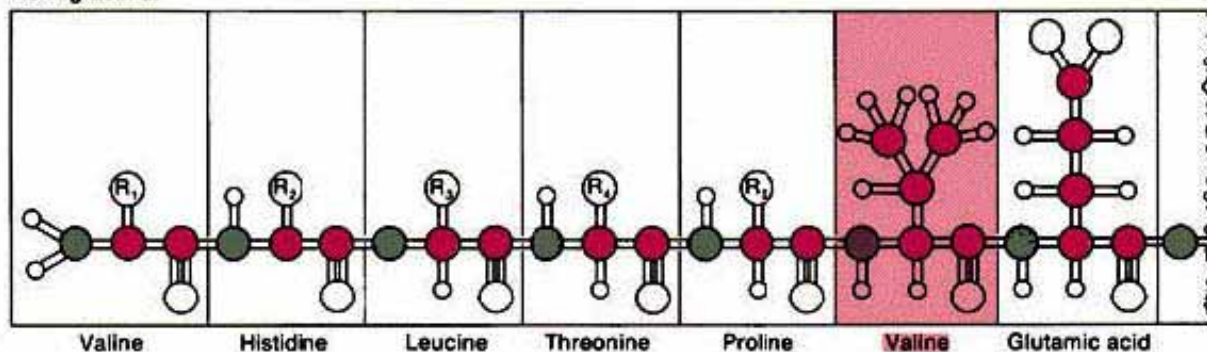
	Amino acid position															
	1	2	3	...	6	7	...	26	...	63	...	67	...	125	...	146
Normal (HbA)	Val	His	Leu	Glu	Glu	Glu	His	Val	Glu	His						
HbS	Val	His	Leu	Val	Glu	Glu	His	Val	Glu	His						
HbC	Val	His	Leu	Lys	Glu	Glu	His	Val	Glu	His						
HbG San Jose	Val	His	Leu	Glu	Gly	Glu	His	Val	Glu	His						
HbE	Val	His	Leu	Glu	Glu	Lys	His	Val	Glu	His						
HbM Saskatoon	Val	His	Leu	Glu	Glu	Glu	Tyr	Val	Glu	His						
Hb Zurich	Val	His	Leu	Glu	Glu	Glu	Arg	Val	Glu	His						
HbM Milwaukee 1	Val	His	Leu	Glu	Glu	Glu	His	Glu	Glu	His						
HbD β Punjab	Val	His	Leu	Glu	Glu	Glu	His	Val	Gln	His						

Normal hemoglobin



Hemoglobin A:
aa 6 - glu

Hemoglobin S

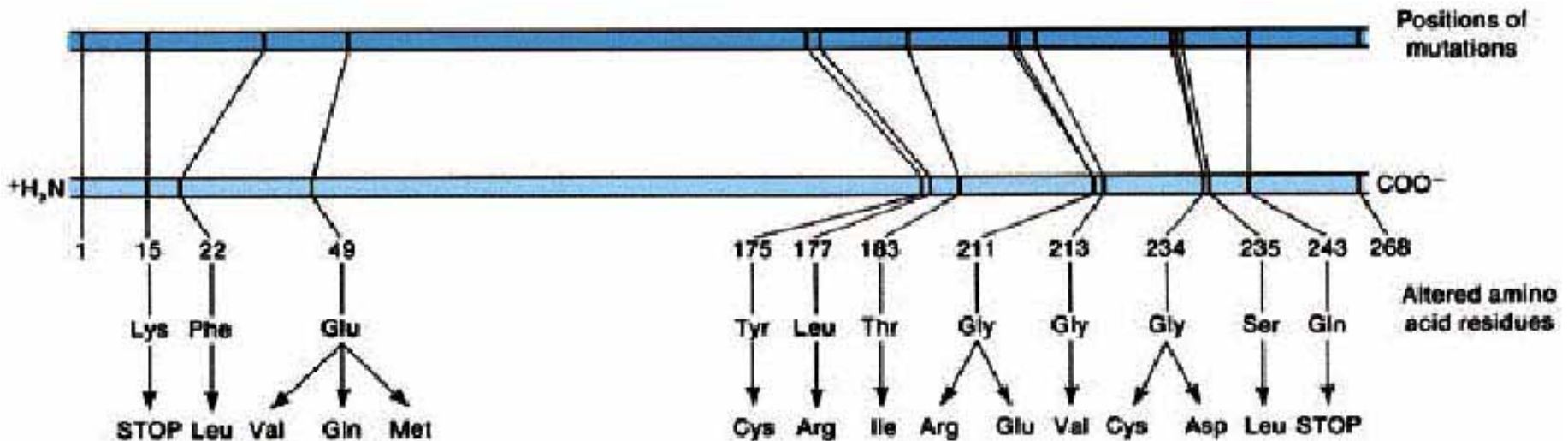


Hemoglobin S:
aa 6 - val

Kolinearność mapy genetycznej i sekwencji białka

Badania genu *trpA* *E. coli*

- mapowanie wielu mutacji w genie *trpA*
- sekwencjonowanie białka *trpA* z mutantów
- mutacje są kolinearne z mapą genetyczną



Sekwencja białek musi być zapisana w sekwencji DNA

Jak DNA koduje białka?

1. Ile liter ma kod genetyczny?

ATGGATGGCTTTTAT... → Met Asp Gly Phe Tyr ...

nukleotydów
4

<u>kod:</u>	<u>liter:</u>	<u>kombinacji:</u>
jedynkowy	1	4
dwójkowy	2	$4^2=16$
trójkowy	3	$4^3=64$
czwórkowy	4	$4^4=256$

aminokwasów
20

Jak DNA koduje białka?

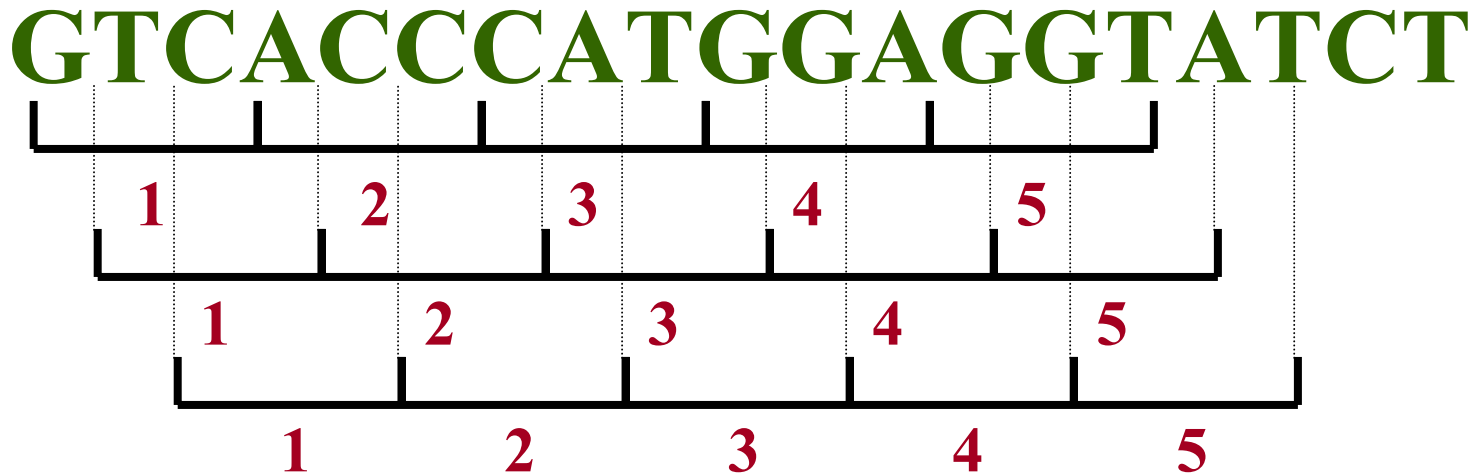
2. Czy kod genetyczny ma przecinki?

- kod z przecinkami



- jedna zasada jest przecinkiem - wyznacza ramkę odczytu
- używane są pozostałe trzy $3^3 = 27$

- kod bez przecinków

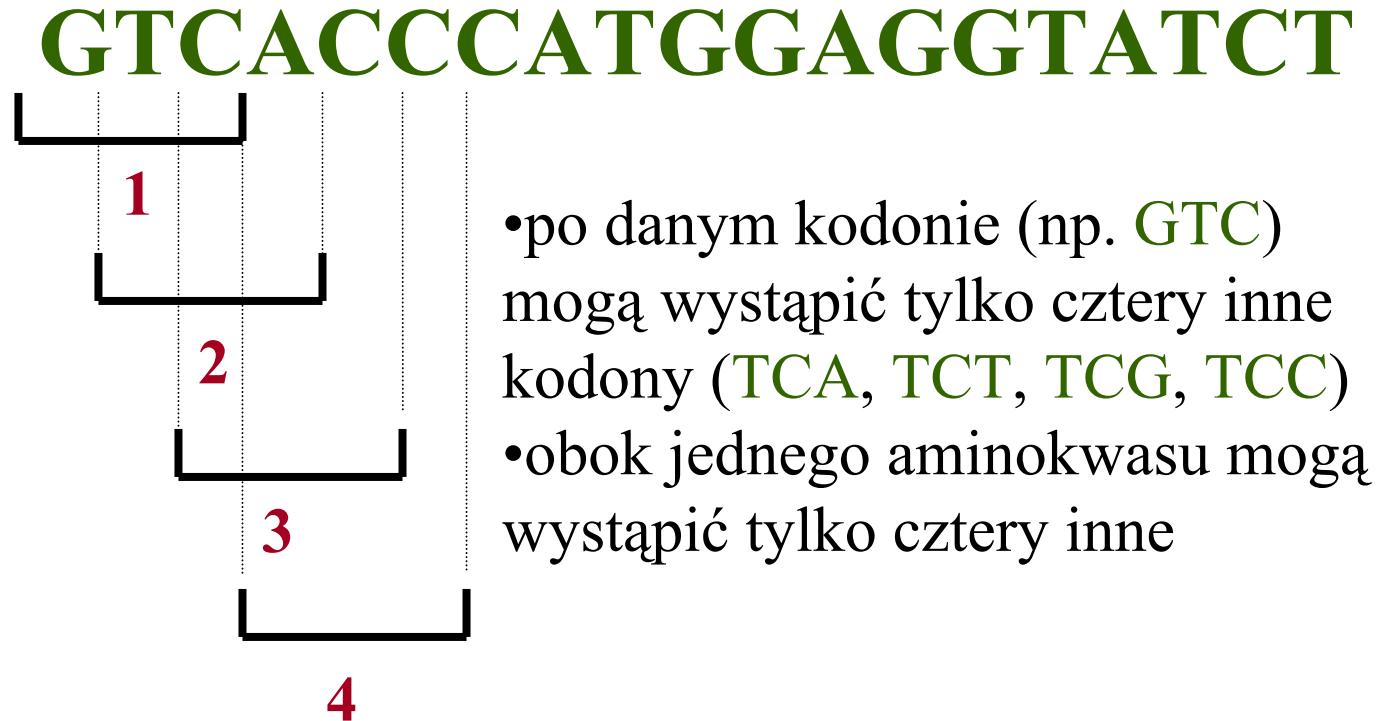


- trzy możliwe ramki odczytu
- używane są wszystkie cztery zasady $4^4 = 64$

Jak DNA koduje białka?

3. Czy kod genetyczny jest zachodzący?

- kod zachodzący



- po danym kodonie (np. **GTC**) mogą wystąpić tylko cztery inne kodony (**TCA**, **TCT**, **TCG**, **TCC**)
- obok jednego aminokwasu mogą wystąpić tylko cztery inne

- kod nie zachodzący

- po danym kodonie może wystąpić dowolny inny kodon

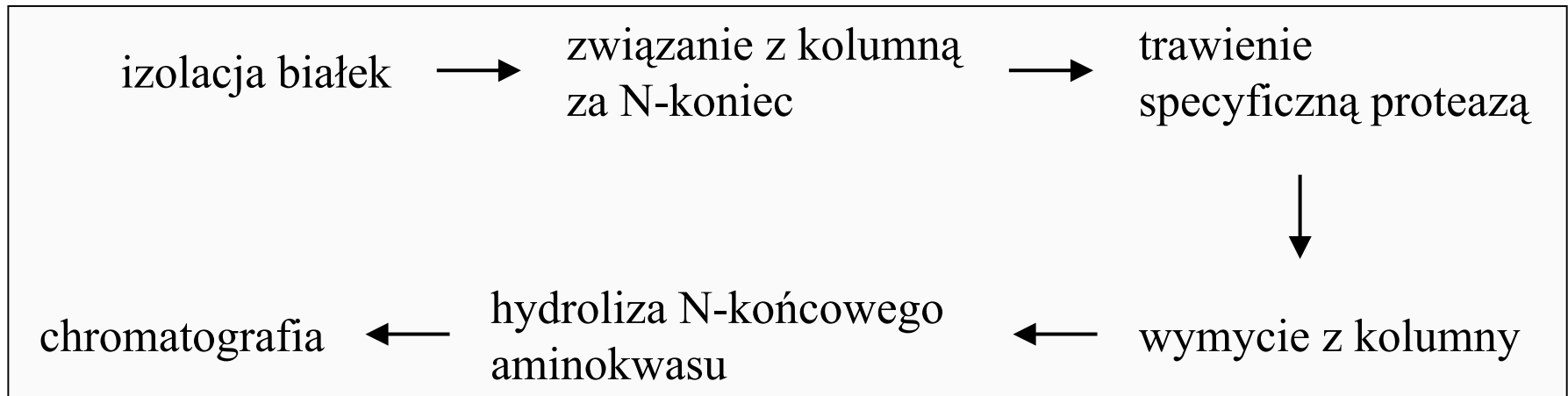
Właściwości kodu genetycznego

Kod genetyczny

- *dwójkowy* - *trójkowy* - *czwórkowy*
- *z przecinkami* - *bez przecinków*
- **zachodzący** - **nie zachodzący**

Crick i Brenner:

w białkach obok danego aminokwasu może być dowolny inny

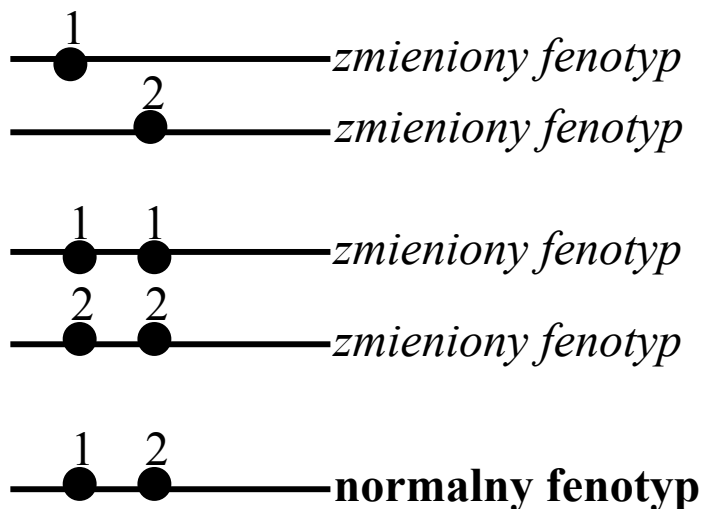
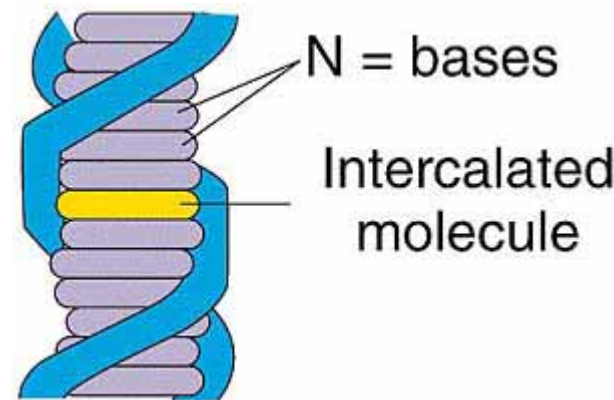


Kod genetyczny jest nie zachodzący.

Właściwości kodu genetycznego

Kod genetyczny

- *dwójkowy* - *trójkowy* - *czwórkowy*
- **z przecinkami** - **bez przecinków**
- *zachodzący* - **nie zachodzący**
- proflawiny - substancje powodujące insercje i delecje w DNA
- dwie klasy mutacji *rII* faga T4



GTC	ACCCAT	GGAGGTGCGATT	CG
GT	ACCCAT	GGAGGTGCGATT	CG
GT	<u>C</u> TACCCAT	GGAGGTGCGATT	CG
GT	ACCC T	GGAGGTGCGATT	CG
GT	<u>C</u> TACCC <u>A</u> T	<u>A</u> GGAGGTGCGATT	CG
GT	<u>T</u> ACCCAT	GGAGGTGCGATT	CG

Właściwości kodu genetycznego

Kod genetyczny

•dwójkowy	-	<u>trójkowy</u>	-	czwórkowy
•z przecinkami	-	<u>bez przecinków</u>		
•zachodzący	-	<u>nie zachodzący</u>		

1 ————— *zmieniony fenotyp*

1 1 ————— *zmieniony fenotyp*

1 1 1 ————— **normalny fenotyp**

1 1 1 1 ————— *zmieniony fenotyp*

GTCACCCATGGAGGTGCGATTCTG

GT _ ACCCATGGAGGTGCGATTCTG

GT _ AC _ CATGGAGGTGCGATTCTG

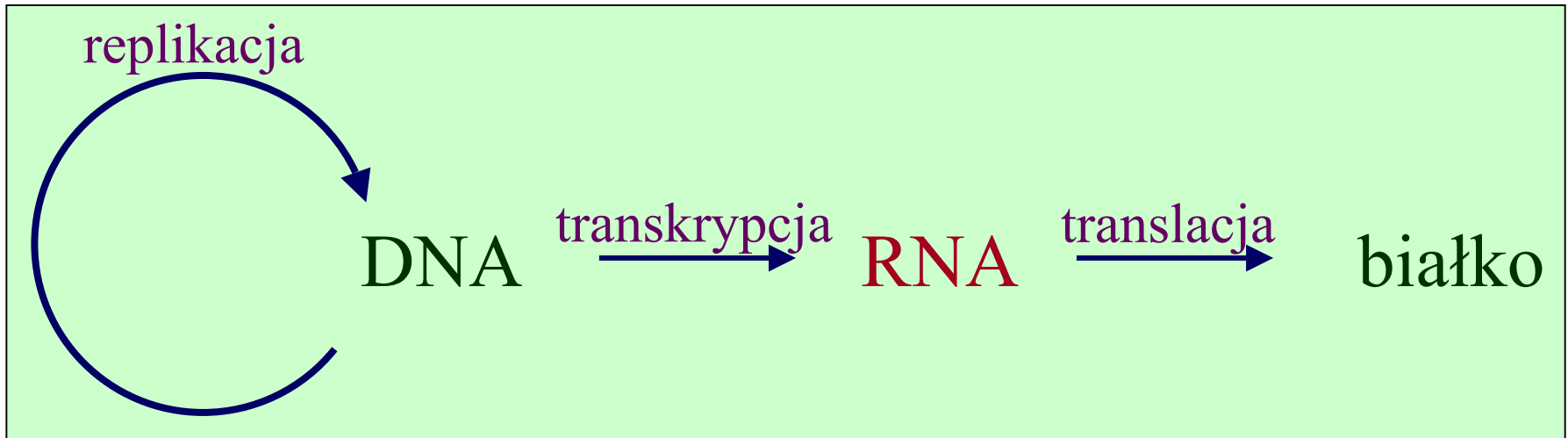
GT _ AC _ C _ TGGAGGTGCGATTCTG

GT _ AC _ C _ TGG _ GGTGCGATTCTG

Jak DNA koduje białka?

Przepływ informacji genetycznej

- kod genetyczny trójkowy, bez przecinków, nie zachodzący
- DNA jest w jądrze komórkowym, białka powstają w cytoplazmie



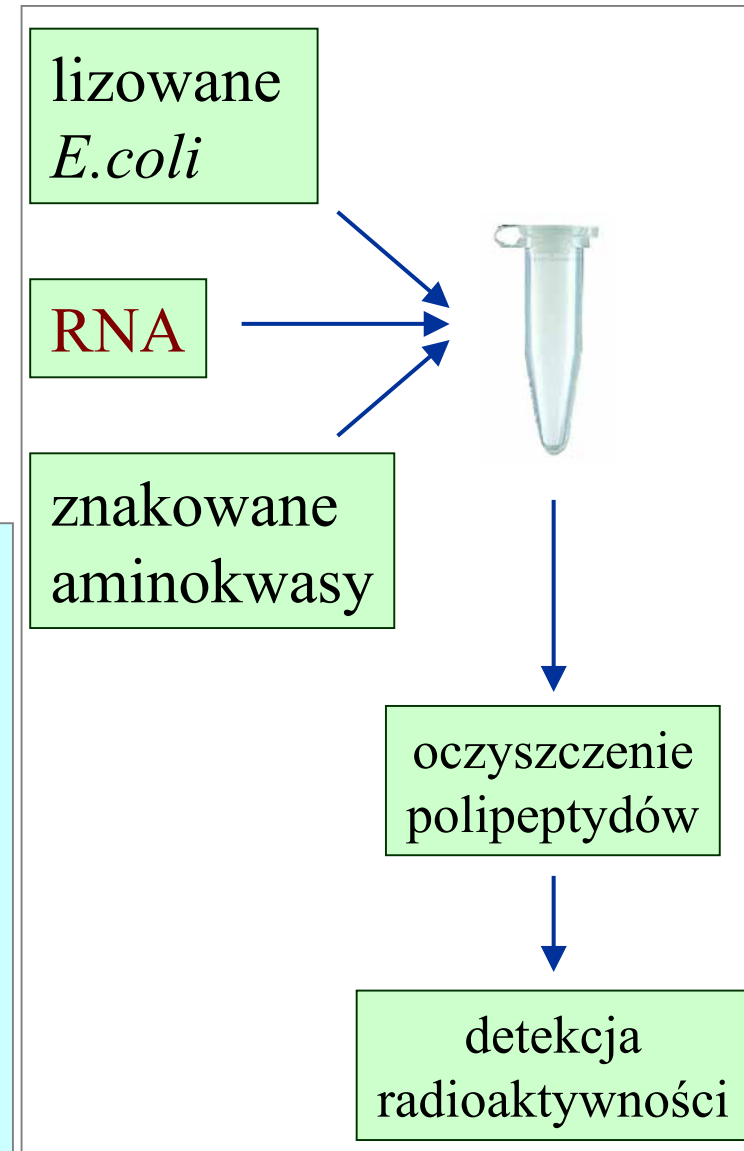
RNA

- kwas nukleinowy podobny do DNA
- zamiast tyminy ma uracyl
- zamiast deoksyrybozy ma rybozę
- nietrwały

Złamanie kodu genetycznego

- układ *in vitro*
- syntetyczny RNA
- pomiar inkorporacji znakowanych aminokwasów do polipeptydów

$(U)_N$	UUUU...	Phe-Phe-Phe...
$(C)_N$	CCCC...	Pro-Pro-Pro...
$(A)_N$	AAAA...	Lys-Lys-Lys...
$(UC)_N$	UCUC...	Ser-Leu-Ser...
$(AG)_N$	AGAG...	Arg-Glu-Arg...
$(UG)_N$	UGUG...	Cys-Val-Cys...
$(AC)_N$	ACAC...	Thr-His-Thr...
etc.		



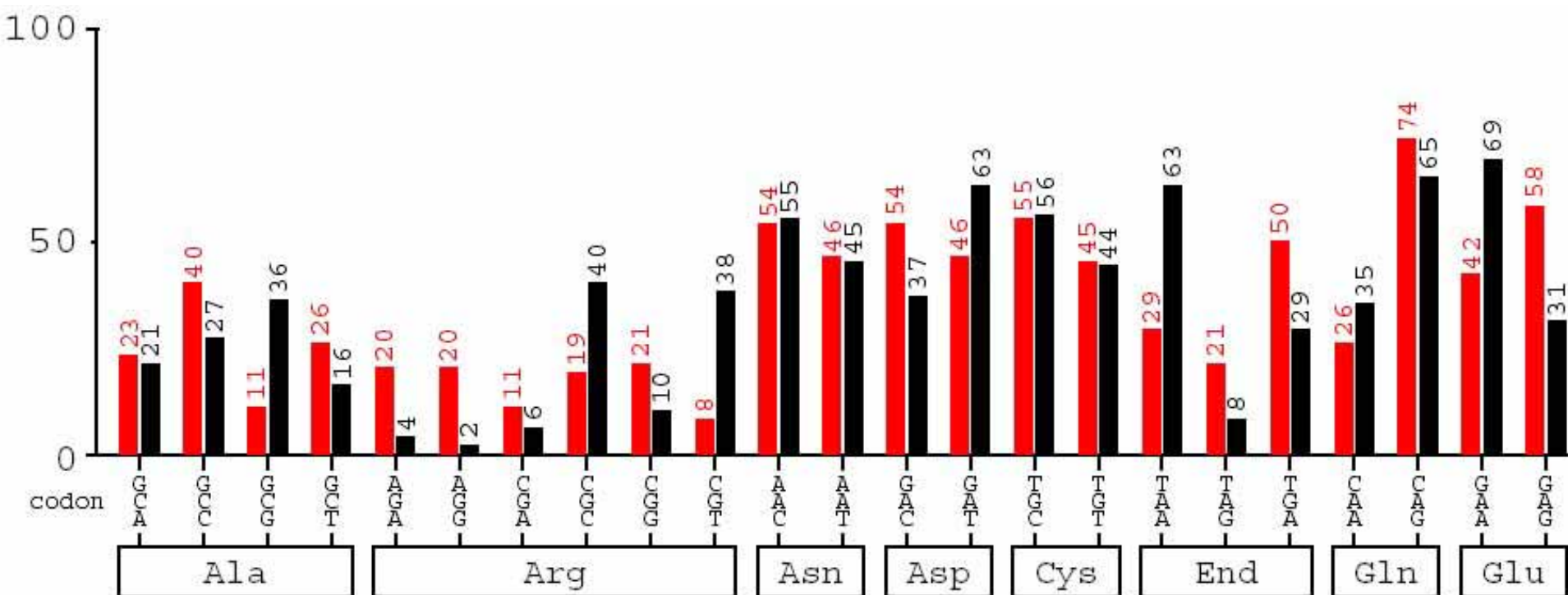
Kod genetyczny

	U	C	A	G	
U	UUU } Phe UUC } UUA } Leu UUG }	UCU } UCC } Ser UCA } UCG }	UAU } Tyr UAC } UAA Stop UAG Stop	UGU } Cys UGC } UGA Stop UGG Trp	U C A G
C	CUU } CUC } Leu CUA } CUG }	CCU } CCC } Pro CCA } CCG }	CAU } His CAC } CAA } Gln CAG }	CGU } CGC } Arg CGA } CGG }	U C A G
A	AUU } AUC } Ile AUA } AUG Met	ACU } ACC } Thr ACA } ACG }	AAU } Asn AAC } AAA } Lys AAG }	AGU } Ser AGC } AGA } Arg AGG }	U C A G
G	GUU } GUC } Val GUA } GUG }	GCU } GCC } Ala GCA } GCG }	GAU } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GGU } GGC } Gly GGA } GGG }	U C A G

Wykorzystanie kodonów

Różne organizmy preferują różne kodony

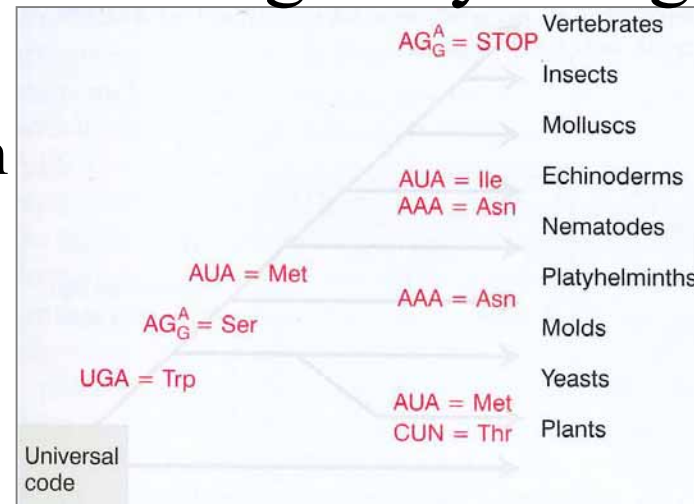
- znaczenie przy przenoszeniu genów między organizmami
- zastosowanie do odgadywania gdzie są geny



Uniwersalność kodu genetycznego

Kod genetyczny jest uniwersalny

- znakomita większość organizmów ma ten sam kod genetyczny
- są pewne drobne odstępstwa, głównie w genomie mitochondrialnym



Kodon	Najczęstsze znaczenie	Alternatywne znaczenie	Organellum lub organizm
AGA AGG	Arg	Stop , Ser	Niektóre zwierzęce mitochondria
AUA	Ile	Met	Mitochondria
CGG	Arg	Trp	Roślinne mitochondria
CUN	Leu	Thr	Drożdżowe mitochondria
AUU GUG UUG	Ile Val Leu	Start	Niektóre prokarioty
UAA UAG	Stop	Glu	Niektóre pierwotniaki
UGA	Stop	Trp	Mitochondria, mikoplazmy

Kod genetyczny - sposób w jaki sekwencja białka jest zapisana w sekwencji DNA

- trójkowy
- bezprzecinkowy
- nie zachodzący
- zdegenerowany
- uniwersalny

Dlaczego białka są ważne?

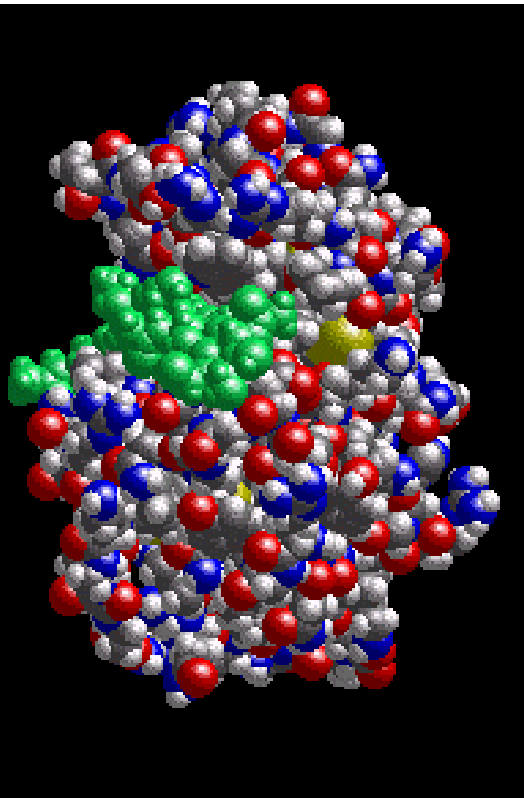
Funkcje białek:

- enzymatyczna - katalizowanie reakcji chemicznych
- sygnalizacyjna - detekcja hormonów i neuroprzekaźników
- transportowa - transport substancji
- magazynowa - magazynowanie substancji i materiałów odżywczych
- strukturalna - budowa tkanek łącznych
- motoryczna - ruch mięśni
- odpornościowa - przeciwciała
- regulacyjna - czynniki regulujące ekspresję genów i rozwój

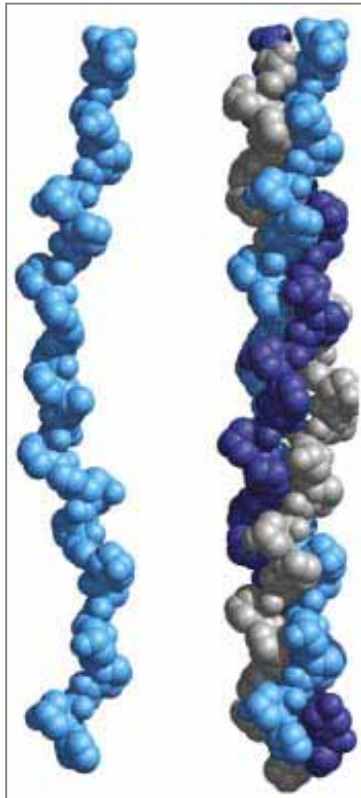
Białka są bezpośrednimi wykonawcami
większości procesów życiowych

Co określa funkcję białka?

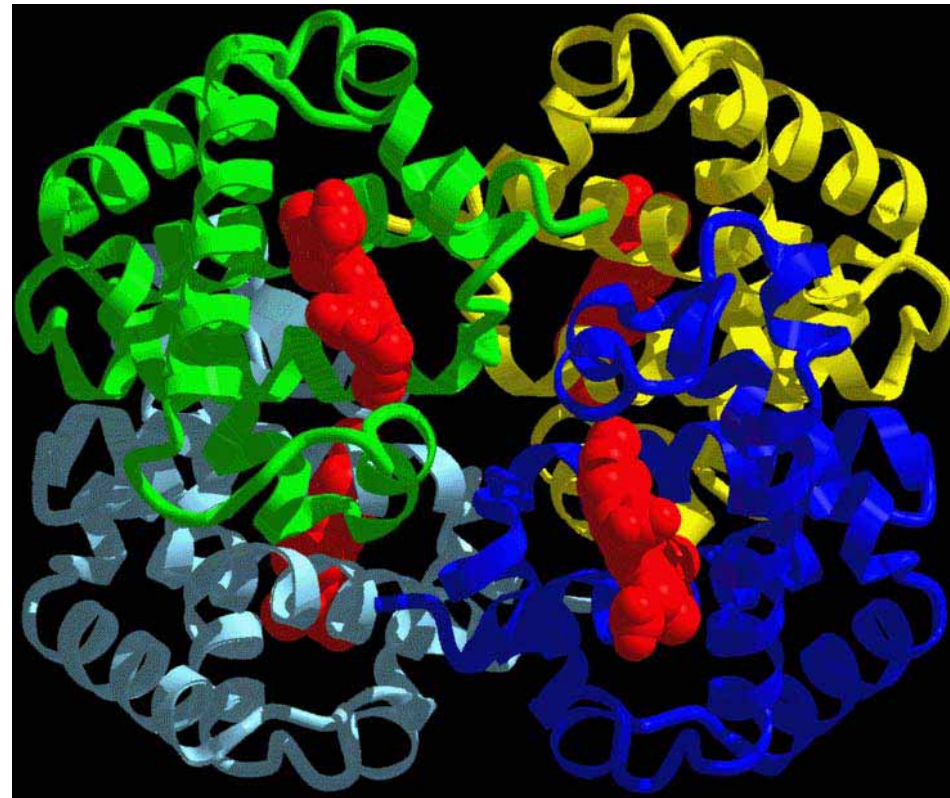
Funkcję białka określa jego struktura



enzym z substratem



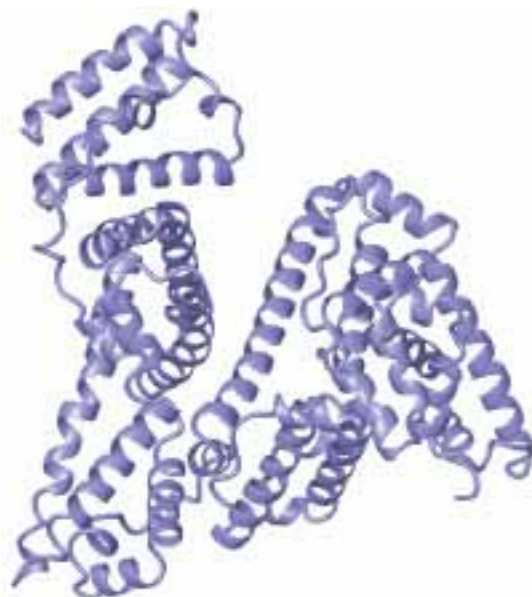
kolagen



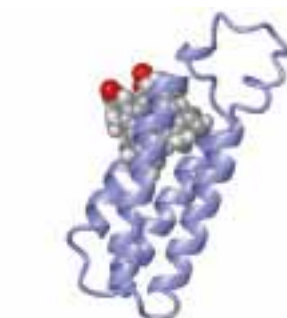
hemoglobina

Co określa funkcję białka?

Funkcję białka
określa jego
struktura



Human serum albumin



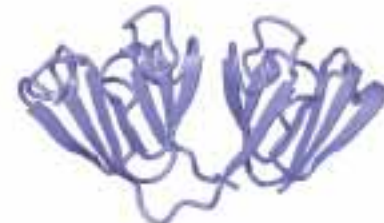
E. coli cytochrome b₅₆₂



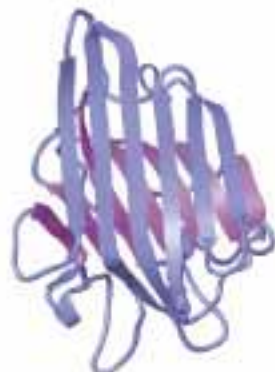
E. coli UDP *N*-acetylglucosamine
acyl transferase



Human peptidylprolyl
cis/trans isomerase



Cow gamma crystallin



Jack bean concanavalin A



Jellyfish green fluorescent
protein



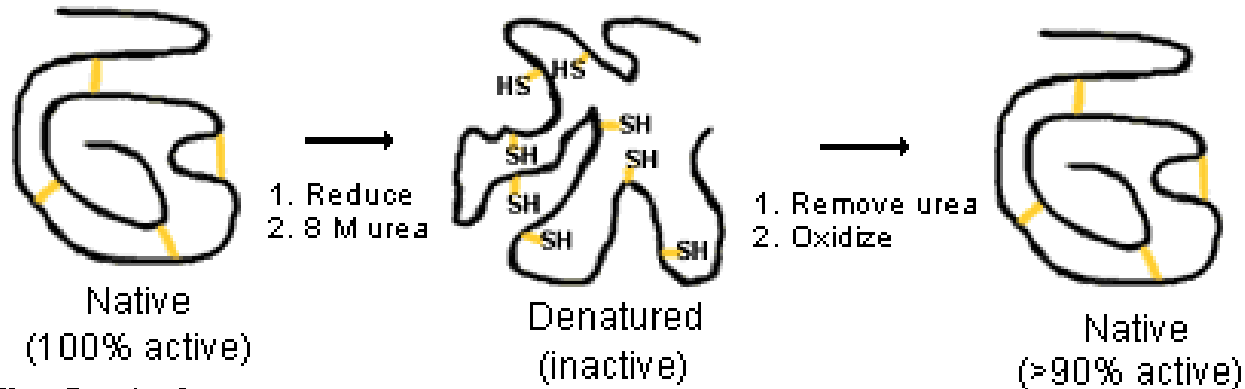
Pig retinol-binding protein

Co określa strukturę białka?

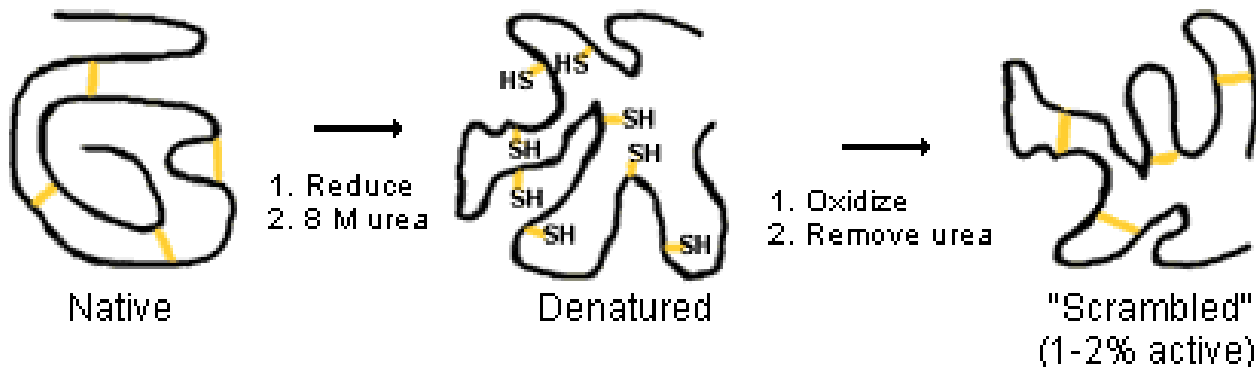
Strukturę białka określa jego sekwencja

- denaturacja i renaturacja białka
- odtworzenie struktury na podstawie sekwencji

The Observation:



The Control:



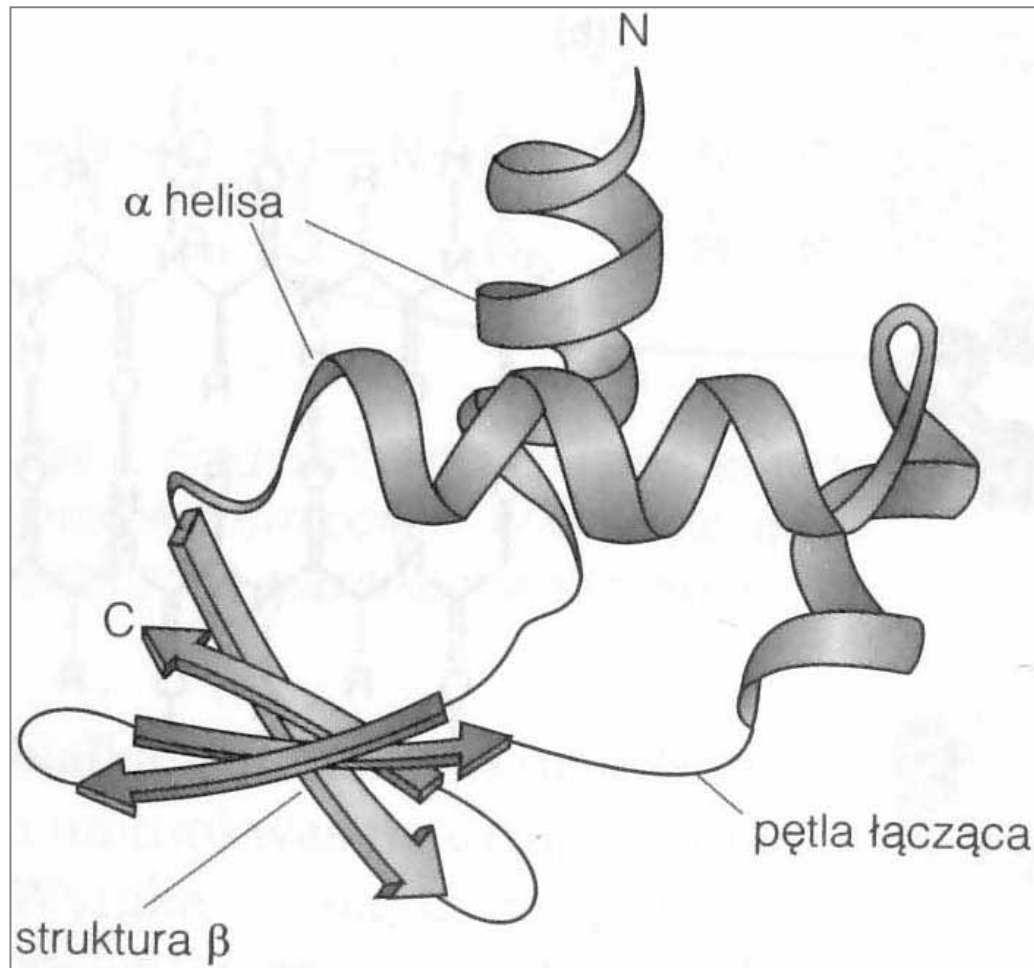
Poziomy struktury białek

struktura pierwszorzędowa - sekwencja

struktura drugorzędowa - lokalne struktury ciągów aminokwasów

struktura trzeciorzędowa - wzajemne ułożenie struktur drugorzędowych

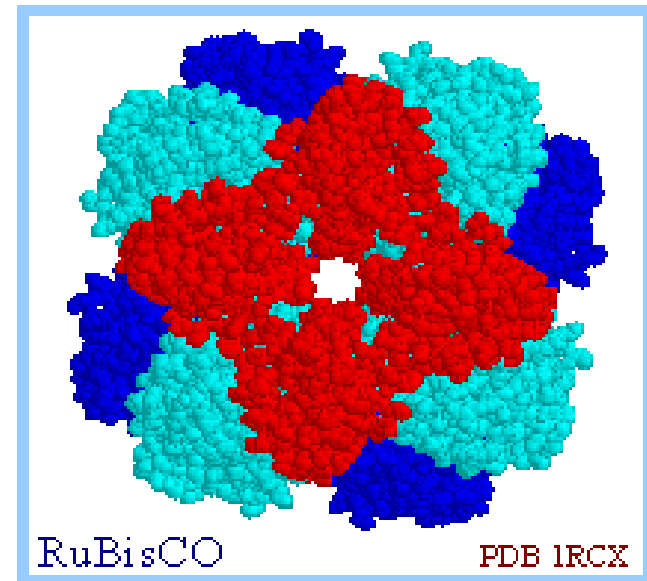
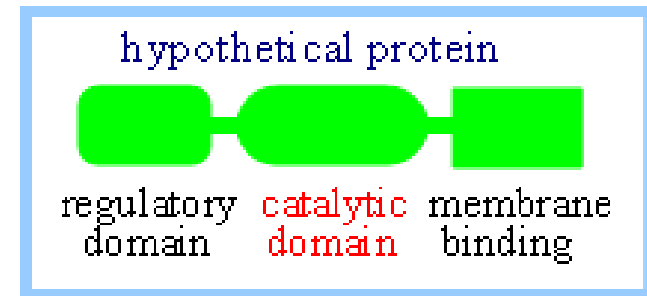
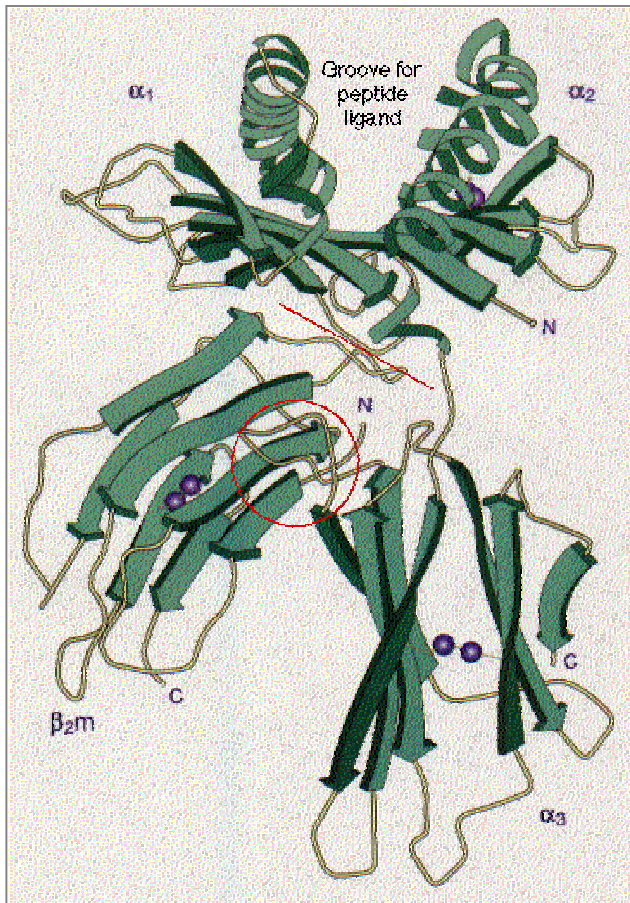
struktura czwartorzędowa - wzajemne ułożenie wielu polipeptydów



Modularna budowa białek

Domeny białkowe

- fragmenty białka niezależne strukturalnie spełniające określoną funkcję



Białka opiekuńcze pomagają przy fałdowaniu białek



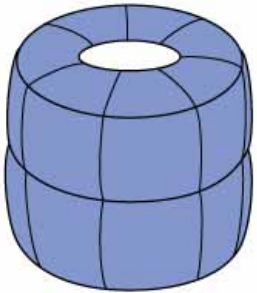
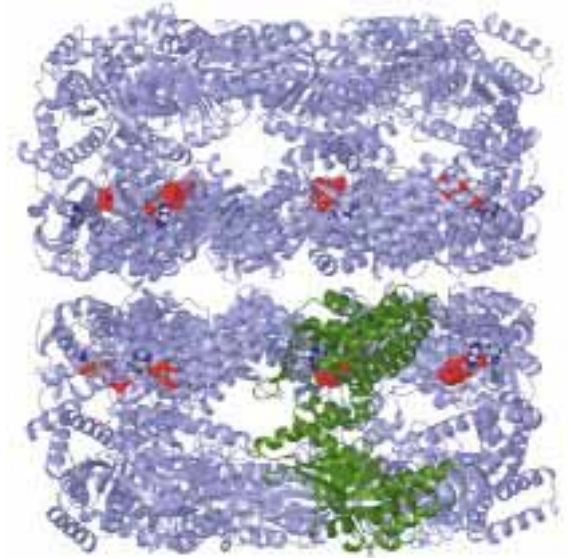
Unfolded polypeptide

+

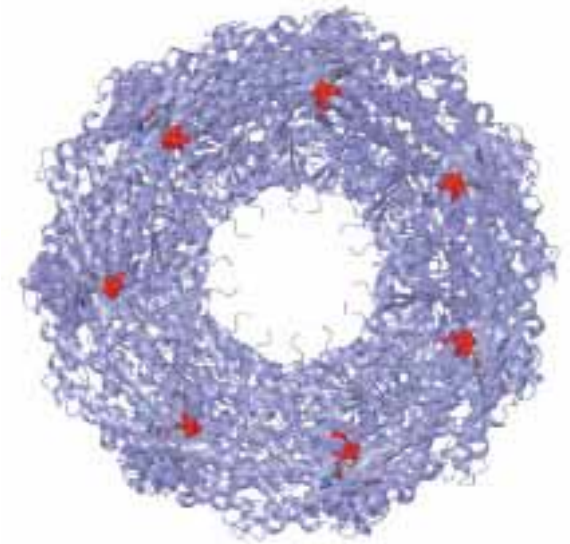
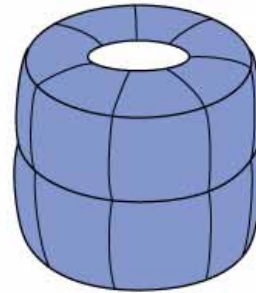
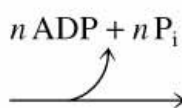
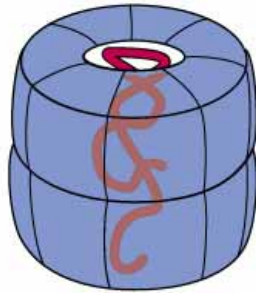
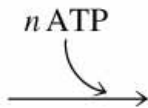


Folded polypeptide

+



Chaperone



Przewidywanie struktury białek

Czy można na podstawie sekwencji przewidzieć strukturę trzeciorzędową białka?

- fałdowanie białka - proces bardzo trudny do odtworzenia
- możliwe gdy znamy strukturę białka o bardzo podobnej sekwencji
- struktury drugorzędowe i domeny dużo łatwiejsze w przewidywaniu

1. Sekwencja nukleotydów w DNA określa sekwencję aminokwasów w białkach.
2. Kod genetyczny jest trójkowy, bezprzecinkowy, niezachodzący, zdegenerowany i uniwersalny.
3. Struktura białek determinuje ich funkcję.

Elementy publikacji naukowej

- wstęp
- metody
- wyniki
- dyskusja
- literatura