

# Spis treści

## Przedmowa XVIII

## Przedmowa do wydania polskiego XXIII

### 1 Wprowadzenie do biologii molekularnej 1

#### 1.1 Wstęp 1

#### 1.2 Perspektywa historyczna 1

Zasady dziedziczenia na podstawie analiz okrągłych i pomarszczonych ziaren grochu:  
genetyka mendlowska 2

Natura materiału dziedzicznego: doświadczenie Fredericka Griffitha 5

Pomysłowość w podejściu eksperymentalnym doprowadza do sformułowania hipotezy jeden gen–jeden enzym 7

Waga postępu technologicznego: doświadczenie Hersheya–Chase 7

Model budowy DNA: dwuniciowa helisa DNA 9

Podsumowanie rozdziału 10

Pytania kontrolne 10

Literatura uzupełniająca 11

### 2 Budowa DNA 13

#### 2.1 Wstęp 13

#### 2.2 Podstawowy budulec: składniki kwasów nukleinowych 14

Pięciowęglowe cukry 14

Zasady azotowe 15

Grupy fosforanowe 15

Nukleozydy i nukleotydy 16

#### 2.3 Znaczenie końców 5' i 3' 17

#### 2.4 Nazewnictwo nukleotydów 17

#### 2.5 Długość RNA i DNA 18

#### 2.6 Struktura drugorzędowa DNA 18

Między zasadami powstają wiązania wodorowe 18

Oddziaływania warstwowe stabilizują dwuniciową helisę DNA 18

Model dwuniciowej helisy Watsona–Cricka 20

Cechy charakterystyczne różnych form strukturalnych dwuniciowej helisy DNA 22

Dwuniciowa cząsteczka DNA może podlegać odwracalnemu rozpleceniu do pojedynczych nici 24

#### 2.7 Nietypowe struktury drugorzędowe DNA 26

Struktury zawierające wybrzuszenia 26

Struktury krzyżowe 27

Trójniciowa helisa DNA 28

Choroby. Ramka 2.1. Ataksja Friedreicha a trójniciowa helisa DNA 27

#### 2.8 Trzeciorzędowa struktura DNA 29

Superhelikalne formy DNA 30

Topoizomerazy odpowiadają za relaksację struktur superhelikalnych DNA 31

Znaczenie obecności struktur superhelikalnych *in vivo* 33

Choroby. Ramka 2.2. Leki przeciwnowotworowe a topoizomerazy 33

Podsumowanie rozdziału 34

Pytania kontrolne 35

Literatura uzupełniająca 35

### 3 Organizacja genomu: od nukleotydów do chromatyny 37

- 3.1 Wstęp 37
- 3.2 Genom eukariotyczny 38
  - Budowa chromatyny: perspektywa historyczna 38
  - Histony 39
  - Nukleosomy 39
  - Paciorki nanizane na sznurek: chromatyna (włókno) 10 nm 41
  - Chromatyna (włókno) 30 nm 42
  - Wypętlania tworzące domeny 42
  - Chromosomy metafazowe 43
  - Alternatywne struktury chromatyny 44
- 3.3 Genom bakteryjny 44
- 3.4 Plazmidy 45
- 3.5 Bakteriofagi i wirusy DNA ssaków 45
  - Bakteriofagi 46
  - Wirusy DNA ssaków 46
- 3.6 Genomy organellowe: chloroplasty i mitochondria 47
  - DNA chloroplastów (cpDNA) 47
  - DNA mitochondriów (mtDNA) 48
  - Choroby. Ramka 3.1. DNA mitochondrialny a choroby 48
- 3.7 Genomy zbudowane z RNA 48
  - Eukariotyczne wirusy RNA 48
  - Retrowirusy 50
  - Wiroidy 51
  - Inne patogeny towarzyszące wirusom 51
  - Choroby. Ramka 3.2. Ptasia grypa 50
  - Podsumowanie rozdziału 51
  - Pytania kontrolne 52
  - Literatura uzupełniająca 52

### 4 RNA – cząsteczka o wielu funkcjach 54

- 4.1 Wstęp 54
- 4.2 Struktura drugorzędowa RNA 55
  - Motywy struktury drugorzędowej RNA 55
  - Dwuniciowy RNA przyjmuje formę helisy typu A 56
  - Helisy RNA często zawierają nietypowe pary zasad 56
- 4.3 Struktura trzeciorzędowa RNA 57
  - Struktura tRNA: cząsteczka ważna w poznaniu podstawowych motywów strukturalnych RNA 58
  - Najczęstsze motywy struktury trzeciorzędowej RNA 60
- 4.4 Kinetyka zwijania RNA 65
- 4.5 Cząsteczki RNA biorą udział w różnorodnych procesach komórkowych 67
- 4.6 Perspektywa historyczna: odkrycie właściwości katalitycznych RNA 69
  - Intron grupy I z *Tetrahymena* jest rybozymem 72
  - RNaza P jest rybozymem 72
  - Warto wiedzieć. Ramka 4.1. Świat RNA 70
- 4.7 Rybozomy katalizują szereg reakcji chemicznych 73
  - Sposób działania rybozymu 73
  - Duże rybozomy 75
  - Małe rybozomy 75

<b>Podsumowanie rozdziału</b>	<b>77</b>
<b>Pytania kontrolne</b>	<b>77</b>
<b>Literatura uzupełniająca</b>	<b>77</b>

## **5 Od genu do białka 79**

- 5.1 Wstęp 79**
- 5.2 Podstawowy dogmat biologii molekularnej 80**
- 5.3 Kod genetyczny 80**
  - Tłumaczenie kodu genetycznego 81
  - 21. i 22. aminokwas są kodowane genetycznie 82
  - Rola nukleotydów modyfikowanych w odczytywaniu mRNA 82
  - Implikacje dla biologów molekularnych różnego odczytywania kodonów u różnych organizmów 87
- 5.4 Budowa białek 85**
  - Struktura pierwszorzędowa 85
  - Struktura drugorzędowa 87
  - Struktura trzeciorzędowa 87
  - Struktura czwartorzędowa 91
  - Wielkość i złożoność białek 92
  - Białka zawierają wiele domen funkcjonalnych 92
  - Przewidywanie struktury białek 93
- 5.5 Funkcje białek 93**
  - Enzymy są katalizatorami biologicznymi 93
  - Regulacja aktywności przez modyfikacje potranslacyjne 94
  - Regulacja allosteryczna aktywności białek 95
  - Aktywacja kinaz zależnych od cyklin 96
  - Kompleksy makromolekularne 97
- 5.6 Prawidłowe i błędne zwijanie się białek 98**
  - Białka opiekuńcze 99
  - Degradacja białek zależna od ubikwityny 100
  - Choroby związane z nieprawidłowym zwijaniem się białek 100
  - Choroby. Ramka 5.1. Priony 102
  - Podsumowanie rozdziału 100**
  - Pytania kontrolne 106**
  - Literatura uzupełniająca 107**

## **6 Replikacja DNA i dobudowa telomerów 108**

- 6.1 Wstęp 109**
- 6.2 Perspektywa historyczna 109**
  - Jak odkryto sposób replikowania się DNA: doświadczenie Meselsona–Stahla 111
  - Jak odkryto sposób replikowania się DNA: obraz replikującego się DNA bakteryjnego 111
- 6.3 Synteza DNA przebiega w kierunku 5' do 3' 112**
- 6.4 Enzymy katalizujące syntezę DNA nazywają się polimerazami DNA 112**
  - Warto wiedzieć. Ramka 6.1. Bakteryjne polimerazy DNA 115
- 6.5 Jedna nić DNA jest replikowana w sposób ciągły, a druga nieciągły 112**
  - Synteza nici wiodącej przebiega w sposób ciągły 115
  - Synteza nici opóźnionej przebiega w sposób nieciągły 115
- 6.6 Replikacja jądrowego DNA w komórkach eukariotycznych 117**
  - Fabryki replikacyjne 118
  - Usuwanie histonów w miejscach inicjacji replikacji 118

- Tworzenie się kompleksów prereplikacyjnych w miejscach początku replikacji 118
- Pozwolenie na replikację: DNA replikuje się tylko raz w każdym cyklu komórkowym 124
- Rozplatanie dwuniciowej helisy DNA w widetkach replikacyjnych 127
- Inicjacja syntezy nici wiodącej i opóźnionej DNA poprzez startery RNA 128
- Wymiana polimeraz DNA 129
- Wydużanie nici wiodącej i opóźnionej 129
- Aktywności korekcyjne 130
- Dojrzewanie nowo syntetyzowanych nici DNA 130
- Terminacja 134
- Osadzanie histonów 134
- Warto wiedzieć. Ramka 6.2. Nomenklatura genów związanych z replikacją DNA 121
- Choroby. Ramka 6.1. Toczeń rumieniowaty układu a białko PCNA 130
- 6.7 Replikacja organelowego DNA 134**
- Modele replikacji mtDNA 134
- Replikacja cpDNA 135
- Choroby. Ramka 6.2. RNaza MRP a hipoplazja chrząstkowo-włosowa 136
- 6.8 Replikacja drogą toczącego się koła 136**
- 6.9 Dobudowa telomerów: rola telomerazy w replikacji DNA, procesach starzenia się i powstawania nowotworów 138**
- Telomery 138
- Rozwiązanie problemu replikacji końców liniowych cząsteczek DNA 138
- Dobudowa telomerów przez telomerazę 139
- Inne sposoby dobudowy telomerów 142
- Regulacja aktywności telomerazy 142
- Telomeraza, procesy starzenia się i nowotworzenia 142
- Choroby. Ramka 6.3. Dyskeratoza wrodzona: utrata aktywności telomerazy 146
- Podsumowanie rozdziału 147**
- Pytania kontrolne 149**
- Literatura uzupełniająca 149**
- 
- 7 Naprawa DNA i rekombinacja 152**
- 7.1 Wstęp 152**
- 7.2 Rodzaje mutacji i ich konsekwencje fenotypowe 153**
- Tranzycje i transwersje prowadzą do mutacji typu synonimowego, zmiany sensu i nonsensownego 153
- Insercje i delecje mogą powodować zmiany ramki odczytu 155
- Wydużanie powtórzeń trójnukleotydom jest powodem niestabilności genetycznej 155
- 7.3 Zasadniczy podział uszkodzeń DNA 156**
- Zmiany pojedynczych nukleotydów 156
- Zaburzenia strukturalne 156
- Uszkodzenie szkieletu DNA 158
- Odpowiedź komórkowa na uszkodzenie DNA 158
- 7.4 Ominięcie uszkodzeń 159**
- 7.5 Bezpośrednia naprawa uszkodzeń DNA 159**
- 7.6 Naprawa zmiany nukleotydu lub zaburzeń strukturalnych w drodze usunięcia uszkodzenia 159**
- Naprawa przez wycięcie zasady 161
- Naprawa błędnych sparowań 163
- Naprawa przez wycięcie nukleotydów 168
- Choroby. Ramka 7.1. Dziedziczny rak jelita grubego i odbytu bez polipowatości: uszkodzenie systemu naprawy błędnych sparowań 165



- 7.7 **Naprawa podwójnych pęknięć w DNA** 168  
 Rekombinacja homologiczna 169  
 Łączenie niehomologicznych końców 174  
 Choroby. Ramka 7.2. Skóra pergaminowata barwnikowa i pokrewne schorzenia: uszkodzenia w systemie naprawy przez wycięcie nukleotydów 170  
 Choroby. Ramka 7.3. Zespoły dziedzicznego raka piersi: mutacje w genach *BRCA1* i *BRCA2* 173  
**Podsumowanie rozdziału** 177  
**Pytania kontrolne** 178  
**Literatura uzupełniająca** 178

## 8 Technologia rekombinowanego DNA i klonowanie DNA 180

- 8.1 **Wstęp** 181  
 8.2 **Perspektywa historyczna** 181  
 Obecność lepkich końców w DNA bakteriofaga lambda ( $\lambda$ ) 181  
 Bakteryjne systemy restrykcji–modyfikacji 181  
 Pierwsze doświadczenia klonowania DNA 184  
 8.3 **Rozcinanie i łączenie DNA** 184  
 Główne klasy endonukleaz restrykcyjnych 184  
 Nazewnictwo endonukleaz restrykcyjnych 186  
 Sekwencje DNA rozpoznawane przez endonukleazy restrykcyjne klasy II 186  
 Ligaza DNA 189  
 Warto wiedzieć. Ramka 8.1. Strach przed rekombinowanymi cząsteczkami DNA 185  
 8.4 **Klonowanie DNA** 189  
 Wektory DNA 192  
 Wybór wektora zależy od długości klonowanego insertu i zastosowania 193  
 Wektory plazmidowe 195  
 Wektory oparte na DNA bakteriofaga lambda ( $\lambda$ ) 197  
 Sztuczne chromosomy 199  
 DNA do klonowania może pochodzić z różnych metod izolacji 202  
 Warto wiedzieć. Ramka 8.2. *EcoRI*: zginanie i cięcie DNA 190  
 Narzędzia. Ramka 8.1. Chromatografia cieczowa 199  
 8.5 **Konstrukcja bibliotek DNA** 202  
 Biblioteka genomowa 202  
 Biblioteka cDNA 203  
 8.6 **Sondy** 203  
 Sondy heterologiczne 209  
 Sondy homologiczne 209  
 Narzędzia. Ramka 8.2. Synteza komplementarnego DNA (cDNA) 204  
 Narzędzia. Ramka 8.3. Reakcja łańcuchowa polimerazy (PCR) 206  
 Narzędzia. Ramka 8.4. Metody izotopowego i nieizotopowego znakowania sondy 208  
 Narzędzia. Ramka 8.5. Znakowanie kwasów nukleinowych 210  
 8.7 **Przeszukiwanie bibliotek** 214  
 Przeniesienie kolonii na membranę wiążącą DNA 214  
 Hybrydyzacja kolonijna 214  
 Identyfikacja kolonii dających pozytywny sygnał 216  
 8.8 **Biblioteki ekspresyjne** 216  
 8.9 **Mapowanie restrykcyjne** 216  
 8.10 **Polimorfizm długości fragmentów restrykcyjnych (RFLP)** 217  
 RFLP może być markerem chorób genetycznych 219  
 Narzędzia. Ramka 8.6. Elektroforeza 218

- Narzędzia. Ramka 8.7. Hybrydyzacja metodą Southerna 220
- Choroby. Ramka 8.1. Test PCR-RFLP do diagnozowania choroby syropu klonowego 222
- 8.11 Sekwencjonowanie DNA 224**
- Sekwencjonowanie ręczne metodą „dideoksy” Sangera 224
- Sekwencjonowanie automatyczne 226
- Podsumowanie rozdziału 226**
- Pytania kontrolne 229**
- Literatura uzupełniająca 231**
- 
- 9 Narzędzia do analizy ekspresji genów 232**
- 9.1 Wstęp 233**
- 9.2 Transfekcja o charakterze przejściowym i stabilnym 234**
- 9.3 Geny reporterowe 236**
- Powszechnie stosowane geny reporterowe 236
- Analiza regulacji aktywności genu 238
- Oczyszczanie i identyfikacja etykiet białkowych: białka fuzyjne 238
- Narzędzia. Ramka 9.1. Produkcja białek rekombinowanych 242
- 9.4 Mutageniza *in vitro* 243**
- Narzędzia. Ramka 9.2. Mikroskopia fluorescencyjna, konfokalna i wielofotonowa 244
- 9.5 Analiza ekspresji genu na poziomie transkrypcyjnym: ekspresja i lokalizacja RNA 249**
- Hybrydyzacja metodą northern 249
- Hybrydyzacja *in situ* 249
- Analiza RNA techniką ochrony przed aktywnością RNazy (RPA) 251
- Reakcja odwrotnej transkrypcji sprzężona z PCR (RT-PCR) 251
- 9.6 Analiza ekspresji genu na poziomie translacyjnym: ekspresja i lokalizacja białka 251**
- Immunodetekcja metodą western 255
- Analiza *in situ* 257
- Test immunoenzymatyczny (ELISA) 257
- Narzędzia. Ramka 9.3. Elektroforeza żelowa białek 252
- Narzędzia. Ramka 9.4. Produkcja przeciwciał 254
- 9.7 Technologie związane ze stosowaniem antysensu 258**
- Oligonukleotydy antysensowne 258
- Interferencja RNA (RNAi) 259
- 9.8 Analiza oddziaływań DNA–białko 265**
- Retardacja żelowa (EMSA) 265
- Technika odcisku stopy z użyciem DNazy I 266
- Immunoprecypitacja chromatyny (CHIP) 266
- Choroby. Ramka 9.1. Terapie z zastosowaniem RNAi 266
- 9.9 Analiza oddziaływań białko–białko 266**
- Technika pull-down 267
- Drożdżowy system dwuhybrydowy 267
- Koimmunoprecypitacja 267
- Rezonansowe przeniesienie sygnału emisji fluorescencji (FRET) 267
- 9.10 Analiza strukturalna białek 267**
- Krystalografia rentgenowska 269
- Spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR) 269
- Mikroskopia krioelektronowa 271
- Mikroskopia sił atomowych (AFM) 271
- 9.11 Organizmy modelowe 271**
- Drożdże: *Saccharomyces cerevisiae* i *Schizosaccharomyces pombe* 272

- Nicień: *Caenorhabditis elegans* 272  
 Owady: *Drosophila melanogaster* 272  
 Ryby: *Danio rerio* 272  
 Rośliny: *Arabidopsis thaliana* 272  
 Myszy: *Mus musculus* 273  
 Płazy: *Xenopus laevis* i *Xenopus tropicalis* 273  
**Podsumowanie rozdziału 273**  
**Pytania kontrolne 275**  
**Literatura uzupełniająca 277**

## 10 Transkrypcja u prokariotów 278

- 10.1 **Wstęp 278**  
 10.2 **W bakteriach transkrypcja jest sprzężona z translacją 279**  
 10.3 **Mechanizm transkrypcji 279**  
 Budowa promotora bakteryjnego 279  
 Budowa bakteryjnej polimerazy RNA 282  
 Etapy transkrypcji 284  
 Wierność przepisywania 292  
 Kierunek transkrypcji wokół chromosomu *E. coli* 293  
 Warto wiedzieć. Ramka 10.1. Co się porusza: polimeraza RNA czy DNA? 290  
 10.4 **Perspektywa historyczna: model regulacji aktywności operonu według Jacoba–Monoda 293**  
 Model operonu doprowadził do odkrycia mRNA 294  
 Charakterystyka represora Lac 295  
 10.5 **Regulacja operonu laktozowego (*lac*) 296**  
 Indukcja operonu *lac* 296  
 Podstawowa transkrypcja operonu *lac* 299  
 Regulacja operonu *lac* przez czynnik Rho 299  
 Promotor *lac* i gen strukturalny *lacZ* są szeroko wykorzystywane w technikach biologii molekularnej 299  
 10.6 **Sposób działania regulatorów transkrypcyjnych 299**  
 Kooperatywne wiązanie białek z DNA 300  
 Modyfikacje allosteryczne a wiązanie z DNA 300  
 Wypętlanie DNA 301  
 10.7 **Kontrola ekspresji genów przez RNA 305**  
 Alternatywne zwijanie się RNA: atenuacja transkrypcyjna operonu tryptofanowego 305  
 Ryboprzetaczniki 305  
 Ryboprzetaczniki rybozymowe 308  
**Podsumowanie rozdziału 308**  
**Pytania kontrolne 310**  
**Literatura uzupełniająca 310**

## 11 Transkrypcja u eukariotów 312

- 11.1 **Wstęp 313**  
 11.2 **Przegląd sposobów regulacji ekspresji na poziomie transkrypcyjnym 313**  
 11.3 **Elementy regulatorowe genów kodujących białka 314**  
 Budowa i działanie elementów promotorowych 314  
 Budowa i działanie elementów regulatorowych dalekiego zasięgu 319  
 Warto wiedzieć. Ramka 11.1 Efekt pozycji i elementy regulatorowe dalekiego zasięgu 320  
 Choroby. Ramka 11.1 Latynoska talasemia i miejsca nadwrażliwe na działanie DNazy I 324

- 11.4 Podstawowa maszyneria transkrypcyjna 332**  
 Składniki podstawowej maszynerii transkrypcyjnej 332  
 Budowa polimerazy RNA II 332  
 Podstawowe czynniki transkrypcyjne i tworzenie kompleksu preinicjującego 335  
 Mediator: most molekularny 337  
 Warto wiedzieć. Ramka 11.2 Czy istnieje macierz jądrowa? 328  
 Warto wiedzieć. Ramka 11.3 Swoiste obszary chromosomowe i fabryki transkrypcyjne 331
- 11.5 Czynniki transkrypcyjne 340**  
 Czynniki transkrypcyjne odpowiadają za swoistą dla genów aktywację lub represję transkrypcji 341  
 Czynniki transkrypcyjne są białkami modularnymi 342  
 Domeny wiążące DNA 342  
 Domeny transaktywacyjne 351  
 Domeny dimeryzacyjne 352  
 Warto wiedzieć. Ramka 11.4 Homeobloki i homeodomeny 344  
 Choroby. Ramka 11.2 Cefalopolisindaktylia Greiga i sygnalizacja typu Sonic hedgehog 348  
 Choroby. Ramka 11.3 Uszkodzona acetylotransferaza histonowa w zespole Rubinsteina–Taybiego 350
- 11.6 Koaktywatory i korepresory transkrypcyjne 352**  
 Kompleksy modyfikujące chromatynę 353  
 Warianty histonów łącznikowych 357  
 Kompleksy przekształcające chromatynę 357  
 Warto wiedzieć. Ramka 11.5 Czy istnieje kod histonowy? 354
- 11.7 Tworzenie się kompleksu transkrypcyjnego: model stopniowy i holoenzymowy 361**  
 Kolejność wiązania się różnych białek regulujących transkrypcję 362  
 Model stopniowy 362  
 Model holoenzymowy 362  
 Model łączony 365
- 11.8 Transkrypcja prowadzona przez polimerazę RNA II 365**  
 Opuszczenie promotora 365  
 Elongacja: polimeryzacja RNA 365  
 Aktywność korekcyjna i cofanie się polimerazy RNA II 367  
 Elongacja transkrypcji a pokonywanie bariery nukleosomowej 368  
 Choroby. Ramka 11.4 Uszkodzenia w Elongatorze i dysautonomia rodzinna (choroba Riley–Daya) 370
- 11.9 Jądrowy import i eksport białek 372**  
 Karioferyny 372  
 Sygnaty lokalizacji jądrowej (NLS) 375  
 Sygnaty eksportu jądrowego (NES) 375  
 Szlak importu do jądra komórkowego 376  
 Szlak eksportu z jądra komórkowego 380  
 Warto wiedzieć. Ramka 11.6 Kompleks poru jądrowego 374  
 Warto wiedzieć. Ramka 11.7 Odkrycie pierwszej sekwencji sygnatu jądrowego 378
- 11.10 Regulacja importu do jądra i ścieżki transdukcji sygnatu 380**  
 Regulacja importu czynnika NF- $\kappa$ B do jądra komórkowego 381  
 Regulacja importu jądrowego receptora glukokortykoidowego 383  
**Podsumowanie rozdziału 384**  
**Pytania kontrolne 387**  
**Literatura uzupełniająca 388**



- 
- 12 Epigenetyka i monoalleliczna ekspresja genów 392**
- 12.1 **Wstęp 393**
  - 12.2 **Markery epigenetyczne 393**
    - Metylacja cytozyn w DNA znakuje geny przeznaczone do wyciszenia 394
    - Trwałe utrzymywanie modyfikacji histonów 398
    - Choroby. Ramka 12.1 Nowotwór a epigenetyka 396
  - 12.3 **Rodzicielskie piętno genomowe 398**
    - Ustalenie i utrzymywanie piętna 399
    - Mechanizmy ekspresji monoallelicznej 402
    - Rodzicielskie piętno genomowe jest ważne dla prawidłowego rozwoju osobniczego 409
    - Pochodzenie rodzicielskiego piętna genomowego 409
    - Choroby. Ramka 12.2 Zespół tamiwego chromosomu X a metylacja DNA 400
    - Choroby. Ramka 12.3 Rodzicielskie piętno genomowe a zaburzenia rozwoju układu nerwowego 404
  - 12.4 **Inaktywacja chromosomu X 410**
    - Przypadkowa inaktywacja chromosomu X u ssaków 410
    - Mechanizmy molekularne trwałego utrzymania inaktywacji chromosomu X 410
    - Czy wszystkie geny chromosomu X ulegają ekspresji monoallelicznej? 412
  - 12.5 **Fenotypowe objawy obecności transpozonów 412**
    - Perspektywa historyczna: odkrycie transpozonów kukurydzy przez Barbarę McClintock 415
    - Transpozony DNA charakteryzują się szerokim spektrum gospodarzy 416
    - Transpozony DNA przenoszą się w inne miejsca na zasadzie „tnij i wklej” 417
    - Retrotranspozony przenoszą się w inne miejsca na zasadzie „kopiuj i wklej” 418
    - Niektóre retrotranspozony typu LTR są aktywne w genomach ssaków 421
    - Do retrotranspozonów nie oskrzydłonych sekwencjami LTR należą sekwencje SINE i LINE 422
    - Narzędzia. Ramka 12.1 Mutagenеза transpozycyjna 414
    - Choroby. Ramka 12.4 Geny skaczące a choroby człowieka 420
  - 12.6 **Kontrola epigenetyczna transpozonów 423**
    - Metylacja transpozonów 423
    - Formowanie heterochromatyny w procesie RNAi i RNA-zależnej metylacji DNA 425
  - 12.7 **Wykluczenie alleliczne 426**
    - Powstawanie typu płci drożdży – włączanie i wyciszenie 427
    - Przetaczanie antygenowe u świdrowców 432
    - Rekombinacja V(D)J i adaptacyjna odpowiedź immunologiczna 439
    - Choroby. Ramka 12.5 Choroby wywoływane przez świdrowce: śpiączka afrykańska 434
    - Warto wiedzieć. Ramka 12.1 Czy system V(D)J powstał z transpozonu? 442
    - Podsumowanie rozdziału 444**
    - Pytania kontrolne 448**
    - Literatura uzupełniająca 449**
- 
- 13 Dojrzwianie RNA i regulacja ekspresji genów na poziomie potranskrypcyjnym 452**
- 13.1 **Wstęp 453**
  - 13.2 **Splicing RNA: perspektywa historyczna i przegląd informacji 453**
  - 13.3 **Autokatalitycznie wycinające się introny grupy I i II 455**
    - Do splicingu intronów grupy I niezbędna jest obecność zewnętrznego kofaktora G 455
    - Do splicingu intronów grupy II niezbędna jest obecność wewnętrznej, wypętłonej reszty A 458
    - Ruchome introny grupy I i II 458
    - Warto wiedzieć. Ramka 13.1 Małe jąderkowe RNA kodowane w intronach i „geny odwrócone na drugą stronę” 457

- 13.4 **Introny w jądrowych i archebakteryjnych genach tRNA 460**  
 Endorybonukleaza wycina introny archebakteryjne 460  
 Niektóre jądrowe geny tRNA zawierają introny 460
- 13.5 **Kotranskrypcyjne dojrzewanie jądrowych pre-mRNA 461**  
 Przyłączenie 7-metyloguanozyny do końca 5' pre-mRNA 462  
 Terminacja i poliadenylacja 464  
 Splicing 466  
 Choroby. Ramka 13.1 Dystrofia oczno-gardłowa: zwielokrotnienie powtórzeń trinukleotydowych w genie kodującym białko wiążące się z poli(A) 461  
 Choroby. Ramka 13.2 Rdzeniowy zanik mięśni: uszkodzenia w biogenezie snRNP 468  
 Choroby. Ramka 13.3 Mutacje w genie *prp8* wywołują zwyrodnienie barwnikowe siatkówki 475
- 13.6 **Splicing alternatywny 477**  
 Wpływ splicingu alternatywnego na ekspresję genetyczną 478  
 Regulacja splicingu alternatywnego 478  
 Warto wiedzieć. Ramka 13.2 Gen *DSCAM*: skrajny przykład splicingu alternatywnego 479
- 13.7 **Trans-splicing 481**  
 Trans-splicing nieciągłych intronów grupy II 483  
 Trans-splicing sekwencji liderowej 483  
 Trans-splicing pre-tRNA 485  
 Warto wiedzieć. Ramka 13.3 Apoptoza 482
- 13.8 **Redagowanie RNA 485**  
 Redagowanie RNA u świrdowców 486  
 Redagowanie RNA u ssaków 488  
 Choroby. Ramka 13.4 Stwardnienie zanikowe boczne: uszkodzenie w redagowaniu RNA? 492
- 13.9 **Modyfikacje zasad RNA mogą być zależne od matych, jądrowych, naprowadzających cząsteczek RNA 495**
- 13.10 **MikroRNA jako potranskrypcyjne regulatory ekspresji genetycznej 496**  
 Perspektywa historyczna: odkrycie miRNA u *Caenorhabditis elegans* 496  
 Dojrzewanie miRNA 496  
 miRNA rozcinają mRNA i blokują translację 498
- 13.11 **Przemiana RNA w jądrze i cytoplazmie 500**  
 Egzosomy jądrowe i kontrola jakości 501  
 Kontrola jakości i tworzenie cząsteczek RNP jądrowych, gotowych do eksportu jądrowego 502  
 Cytoplazmatyczna przemiana RNA 503  
**Podsumowanie rozdziału 505**  
**Pytania kontrolne 508**  
**Literatura uzupełniająca 509**
- 
- 14 **Translacja 512**
- 14.1 **Wstęp 512**
- 14.2 **Budowa rybosomów i ich składanie 513**  
 Budowa rybosomów 513  
 Jąderko 515  
 Biogeneza rybosomów 516  
 Warto wiedzieć. Ramka 14.1 Co to jest „S”? 514
- 14.3 **Syntetazy aminoacylo-tRNA 516**  
 Reakcja aminoacylacji 517  
 Aktywność korekcyjna (naprawcza) syntetaz aminoacylo-tRNA 518

- 14.4 Inicjacja translacji 521**  
 Powstawanie kompleksu trójskładnikowego i związanie go z podjednostką rybosomu 40S 521  
 Przyłączenie mRNA do podjednostki rybosomu 40S 522  
 Skanowanie i rozpoznanie kodonu AUG 523  
 Połączenie podjednostek rybosomu 40S i 60S 525  
 Narzędzia. Ramka 14.1 Technika odcisku palca stopy (ang. toeprinting assay) 524  
 Choroby. Ramka 14.1 Eukariotyczny czynnik inicjacji translacji eIF2B a leukodystrofia 527
- 14.5 Elongacja 527**  
 Dekodowanie 529  
 Tworzenie wiązania peptydowego i translokacja 529  
 Aktywność peptydylotransferazowa 529  
 Wydarzenia w tunelu rybosomowym 535
- 14.6 Terminacja 535**
- 14.7 Kontrola translacyjna i potranslacyjna 536**  
 Fosforylacja eIF2 $\alpha$  blokuje powstawanie trójskładnikowego kompleksu inicjacyjnego 537  
 Fosforylację eIF2 $\alpha$  przeprowadzają cztery różne kinazy białkowe 538  
 Podsumowanie rozdziału 541  
 Pytania kontrolne 543  
 Literatura uzupełniająca 543
- 
- 15 Organizmy modyfikowane genetycznie: w badaniach podstawowych i zastosowania praktyczne 545**
- 15.1 Wstęp 546**
- 15.2 Myszy transgeniczne 547**  
 Jak „zrobić” mysz transgeniczną? 547  
 Indukowane myszy transgeniczne 550  
 Warto wiedzieć. Ramka 15.1 Patent „onkomysz” 547
- 15.3 Modele myszy ze zmienionym określonym genem 550**  
 Myszy typu knock-out 552  
 Myszy typu knock-in 555  
 Myszy typu knock-down 556  
 Myszy z ekspresją warunkową typu knock-out i knock-in 556  
 Warto wiedzieć. Ramka 15.2 Mysz na zamówienie 553
- 15.4 Inne zastosowania technologii uzyskiwania zwierząt transgenicznych 557**  
 Transgeniczne naczelnne 557  
 Transgeniczne zwierzęta gospodarcze 560  
 Zwierzęta – bioreaktory farmaceutyczne 561  
 Warto wiedzieć. Ramka 15.3 Sztuka a transgeneza: króliczek GFP 560
- 15.5 Klonowanie w drodze transferu jądra komórkowego 561**  
 Genetyczna równoważność jąder komórek somatycznych: doświadczenia nad klonowaniem żab 561  
 Klonowanie ssaków przez transfer jądra komórkowego 564  
 „Przebój roku”: sklonowanie Dolly 564  
 Metoda klonowania przez transfer jądra komórkowego 565  
 Źródło mtDNA w klonach 567  
 Dlaczego klonowanie przez transfer jądra komórkowego jest niewydajne? 567  
 Zastosowania klonowania przez transfer jądra komórkowego 572  
 Warto wiedzieć. Ramka 15.4 Genetycznie modyfikowane zwierzęta domowe 570

15.6	<b>Rośliny transgeniczne</b>	<b>575</b>
	Wprowadzanie genów z wykorzystaniem T-DNA	576
	Elektroporacja i mikrowstrzeliwanie	578
	Warto wiedzieć. Ramka 15.5 Rośliny GM: czy jadasz modyfikowane pomidory?	576
	<b>Podsumowanie rozdziału</b>	<b>578</b>
	<b>Pytania kontrolne</b>	<b>579</b>
	<b>Literatura uzupełniająca</b>	<b>579</b>
<hr/>		
<b>16</b>	<b>Analiza genomu: genotypowanie DNA, genomika i dalej</b>	<b>581</b>
16.1	<b>Wstęp</b>	<b>581</b>
16.2	<b>Genotypowanie DNA</b>	<b>582</b>
	Polimorfizmy DNA: podstawa genotypowania DNA	584
	Analiza minisatelitów	587
	Analiza z wykorzystaniem tańcuchowej reakcji polimerazy	589
	Analiza krótkich powtórzeń tandemowych (STR)	590
	Analiza DNA mitochondrialnego	590
	Analiza chromosomu Y	593
	Analiza losowo powielonego polimorficznego DNA (RAPD)	594
	Warto wiedzieć. Ramka 16.1 Profile DNA konopi indyjskich	583
	Warto wiedzieć. Ramka 16.2 Genotypowanie DNA organizmów różnych gatunków	584
16.3	<b>Genomika i początki postgenomiki</b>	<b>594</b>
	Co to jest bioinformatyka?	595
	Genomika	595
	Proteomika	598
	Wiek „omik”	598
16.4	<b>Projekt Poznania Genomu Człowieka</b>	<b>598</b>
	Metoda sekwencjonowania i składania genomu „klon po klonie”	598
	Metoda sekwencjonowania fragmentów uzyskanych z wykorzystaniem strategii „shotgun”	599
	Sekwencja genomu: wersja robocza versus pełna sekwencja genomu	600
16.5	<b>Inne zsekwencjonowane genomy</b>	<b>600</b>
	Co to jest gen i ile ich jest w genomie człowieka?	604
	Warto wiedzieć. Ramka 16.3 Analiza porównawcza genomów: od roźdzymki do kura	602
16.6	<b>Wysokoprzepustowa analiza funkcji genów</b>	<b>604</b>
	Mikromacierze DNA	604
	Mikromacierze białkowe	605
	Spektrometria mas	607
16.7	<b>Polimorfizm pojedynczych nukleotydów (SNP)</b>	<b>609</b>
	Warto wiedzieć. Ramka 16.4 Proteom jąderek	610
	<b>Podsumowanie rozdziału</b>	<b>611</b>
	Choroby. Ramka 16.1 Mapowanie SNP związanych z chorobami: choroba Alzheimera	612
	<b>Pytania kontrolne</b>	<b>615</b>
	<b>Literatura uzupełniająca</b>	<b>616</b>
<hr/>		
<b>17</b>	<b>Biologia molekularna w medycynie</b>	<b>618</b>
17.1	<b>Wstęp</b>	<b>618</b>
17.2	<b>Biologia molekularna nowotworu</b>	<b>619</b>
	Aktywacja onkogenów	619
	Inaktywacja genów kodujących supresory nowotworowe	625
	Nieprawidłowa ekspresja mikroRNA w schorzeniach nowotworowych	634



	Rearanżacje chromosomowe a nowotwory	636
	Wirusy a nowotwory	638
	Karcynogeneza o podłożu chemicznym	643
	Warto wiedzieć. Ramka 17.1 Jak komórki rakowe dają przerzuty: rola Src	626
	Choroby. Ramka 17.1 Teoria dwóch zdarzeń Knudsona a siatkówczak (retinoblastoma)	628
	Choroby. Ramka 17.2 Terapia genowa nowotworów	632
	Warto wiedzieć. Ramka 17.2 Odkrycie p53	633
	Choroby. Ramka 17.3 Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV) a nowotwór szyjki macicy	640
17.3	<b>Terapia genowa</b>	<b>645</b>
	Wektory w terapii genowej komórek somatycznych	646
	Terapia genowa w ulepszaniu cech na drodze inżynierii genetycznej	649
	Terapia genowa w zespołach dziedzicznego niedoboru odporności	652
	Terapia genowa w leczeniu mukowiscydozy	654
	Terapia genowa zakażenia HIV-1	655
	Warto wiedzieć. Ramka 17.3 Transfer genów przy użyciu retrowirusów: jak skonstruować „bezpieczny” wektor?	650
	Warto wiedzieć. Ramka 17.4 Pierwsza ofiara śmiertelna terapii genowej	652
	Warto wiedzieć. Ramka 17.5 Cykl życiowy wirusa HIV-1	657
17.4	<b>Geny a ludzkie zachowania</b>	<b>657</b>
	Zachowania agresywne, impulsywne i z użyciem przemocy	661
	Loci odpowiadające za podatność na schizofrenię	662
	<b>Podsumowanie rozdziału</b>	<b>663</b>
	<b>Pytania kontrolne</b>	<b>665</b>
	<b>Literatura uzupełniająca</b>	<b>666</b>
	<b>Słowniczek</b>	<b>668</b>
	<b>Indeks</b>	<b>716</b>

Główną rolę odgrywa w tym procesie białko p53, które działa jako czujnik uszkodzenia DNA. W przypadku uszkodzenia DNA białko p53 aktywuje się i prowadzi do zahamowania cyklu komórkowego i uruchomienia mechanizmów naprawy DNA. Jeśli uszkodzenie jest zbyt duże, białko p53 może również wywołać apoptozę (programowaną śmierć komórki). W przypadku uszkodzenia DNA białko p53 może również wywołać apoptozę (programowaną śmierć komórki).

W kontekście terapii genowej, białko p53 jest często wykorzystywane jako czujnik uszkodzenia DNA. W przypadku uszkodzenia DNA białko p53 aktywuje się i prowadzi do zahamowania cyklu komórkowego i uruchomienia mechanizmów naprawy DNA. Jeśli uszkodzenie jest zbyt duże, białko p53 może również wywołać apoptozę (programowaną śmierć komórki).

W kontekście terapii genowej, białko p53 jest często wykorzystywane jako czujnik uszkodzenia DNA. W przypadku uszkodzenia DNA białko p53 aktywuje się i prowadzi do zahamowania cyklu komórkowego i uruchomienia mechanizmów naprawy DNA. Jeśli uszkodzenie jest zbyt duże, białko p53 może również wywołać apoptozę (programowaną śmierć komórki).

## Układ tekstu

Podręcznik jest kompendium wiedzy z dziedziny biologii molekularnej i genetyki. Zawiera on informacje o strukturze i funkcjach DNA, RNA i białek, o procesach replikacji, transkrypcji i translacji, o mutacjach i ich skutkach, o chorobach genetycznych i o terapiach genowych. Podręcznik będzie również przydatny dla studentów studiów interdyscyplinarnych, takich jak biochemia, biofizyka i bioinformatyka.