

2020. ХОБП, ч 1, Химическая биология (вт, чт 12-40 — 14-15 ЮХА)

I Живое/жизнь как система

- 11. 02 Что такое живое/жизнь с точки зрения химии - 1
- 13. 02 Молекулы клетки. Вода. - 2
- 18. 02 Структура и функция белка - 3
- 20. 02 Биологические мембраны Обмен веществом. Преобразование энергии - 4

25. 02 Контрольная 1

II Информационные потоки

- 27. 02 Структура нуклеиновых кислот, двойная спираль ДНК — 5. День откр дверей
- 03. 03 Биосинтез нуклеиновых кислот — 6
- 05. 03 Упражнения с нуклеиновыми кислотами - 7
- 10.03 Биосинтез белка - 8

12. 03 Контрольная 2

III Генотип и фенотип

- 17. 03 Регуляция экспрессии генов. Система передачи сигнала. Рак - 9
- 19. 03 Геном, плазмиды, вирусы. Грипп, ВИЧ — 10

IV Инженерия и промышленность

- 24. 03 Генетическая инженерия - 11
- 26.03 Введение в биотехнологию. ГМО — 12
- 31.03 Контрольная 3

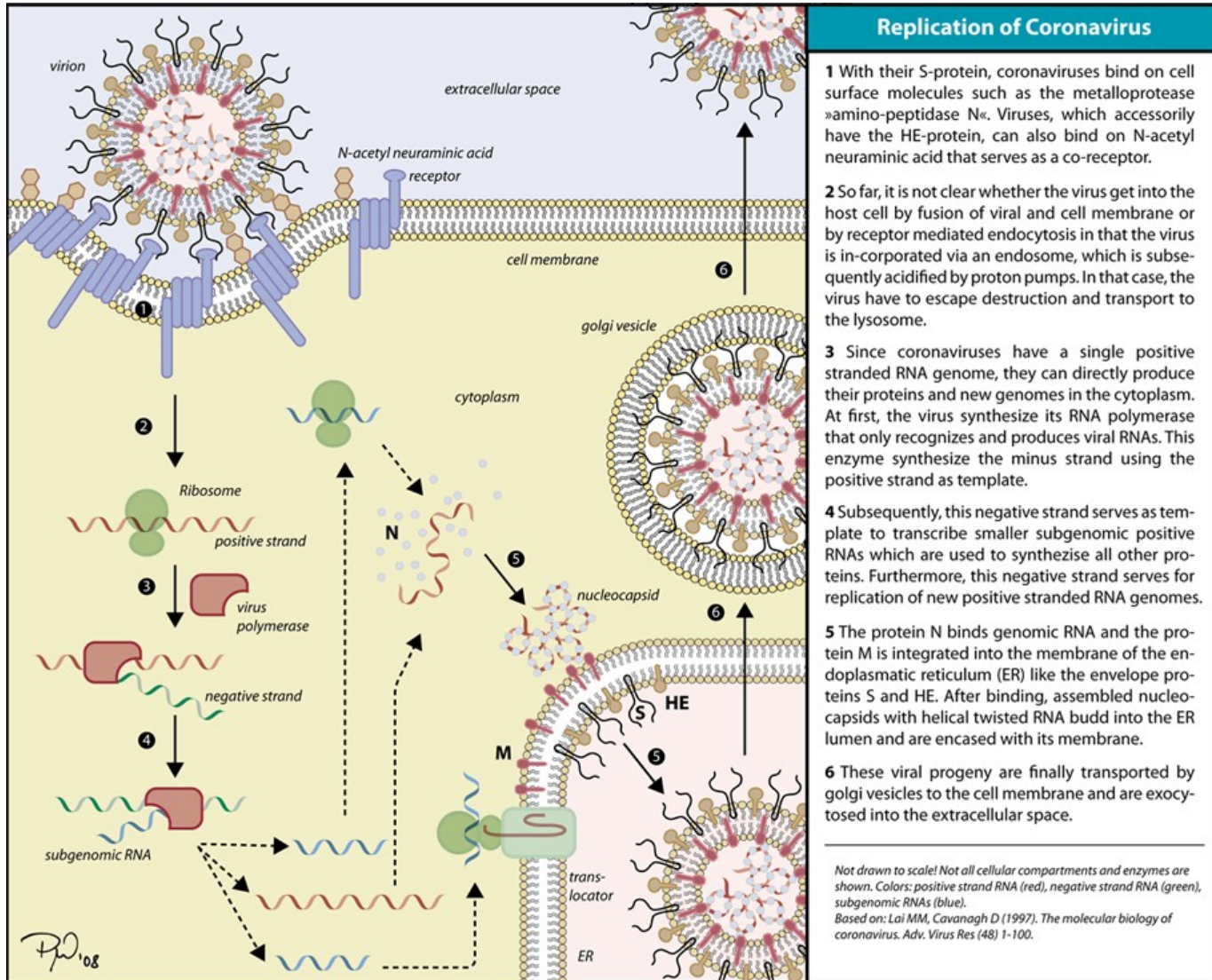
Семинары по группам по отдельному расписанию

Разбор контрольной 1 с 02.03

Разбор контрольной 2

Разбор контрольной 3

Репликация коронавируса



Replication of Coronavirus

1 With their S-protein, coronaviruses bind on cell surface molecules such as the metalloprotease »amino-peptidase N«. Viruses, which accessorily have the HE-protein, can also bind on N-acetyl neuraminic acid that serves as a co-receptor.

2 So far, it is not clear whether the virus get into the host cell by fusion of viral and cell membrane or by receptor mediated endocytosis in that the virus is in-corporated via an endosome, which is subsequently acidified by proton pumps. In that case, the virus have to escape destruction and transport to the lysosome.

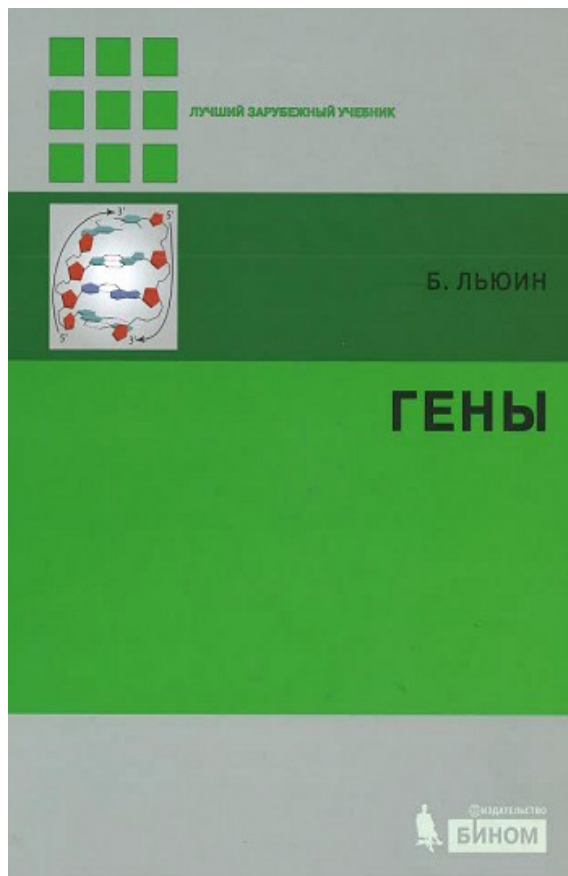
3 Since coronaviruses have a single positive stranded RNA genome, they can directly produce their proteins and new genomes in the cytoplasm. At first, the virus synthesize its RNA polymerase that only recognizes and produces viral RNAs. This enzyme synthesize the minus strand using the positive strand as template.

4 Subsequently, this negative strand serves as template to transcribe smaller subgenomic positive RNAs which are used to synthesize all other proteins. Furthermore, this negative strand serves for replication of new positive stranded RNA genomes.

5 The protein N binds genomic RNA and the protein M is integrated into the membrane of the endoplasmic reticulum (ER) like the envelope proteins S and HE. After binding, assembled nucleocapsids with helical twisted RNA bud into the ER lumen and are encased with its membrane.

6 These viral progeny are finally transported by golgi vesicles to the cell membrane and are exocytosed into the extracellular space.

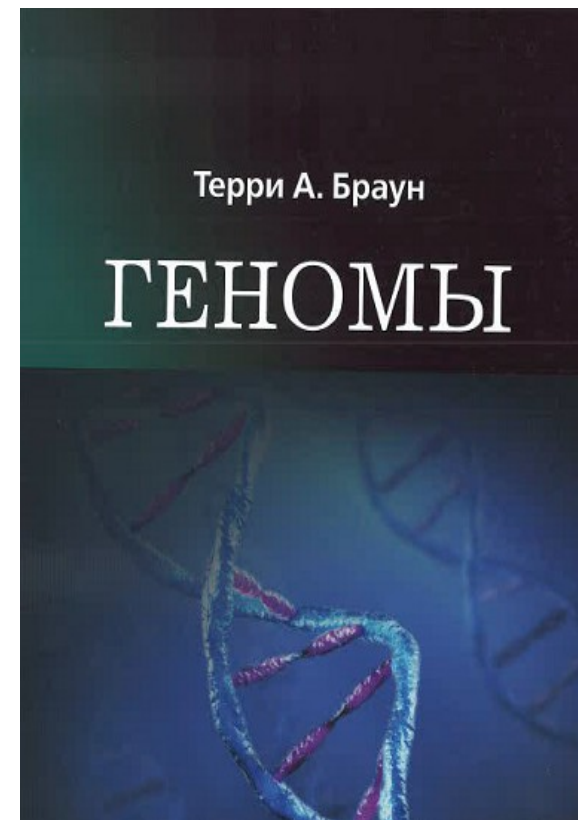
*Not drawn to scale! Not all cellular compartments and enzymes are shown. Colors: positive strand RNA (red), negative strand RNA (green), subgenomic RNAs (blue).
Based on: Lai MM, Cavanagh D (1997). The molecular biology of coronavirus. Adv. Virus Res (48) 1-100.*



2008/1011



2011/2016



2007/2011

СТРУКТУРА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

Нуклеиновые кислоты -
высокомолекулярные, линейные,
направленные биологические
макромолекулы - **полинуклеотиды**

повторяющееся звено - нуклеотид
мономер - нуклеозидтрифосфат!

дезоксирибонуклеиновая кислота - ДНК
рибонуклеиновая кислота - РНК

Биосинтез нуклеиновых кислот МАТРИЧНОЕ КОПИРОВАНИЕ

НК Кольцов, 1927

Omnia molecula ex molecula
Каждая молекула из молекулы



- Репликация ДНК

удвоение всей информации

(жесткий диск «генетического компьютера»)

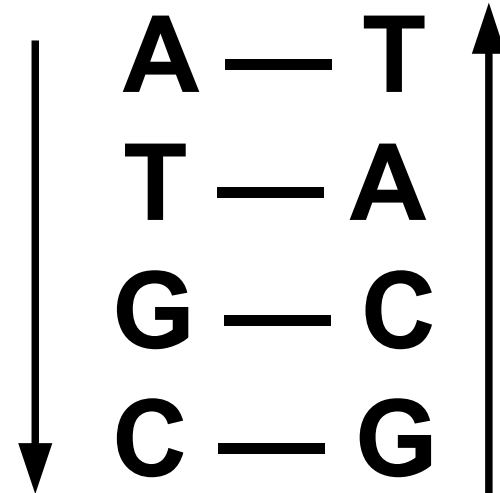
- Транскрипция РНК

списывание части информации

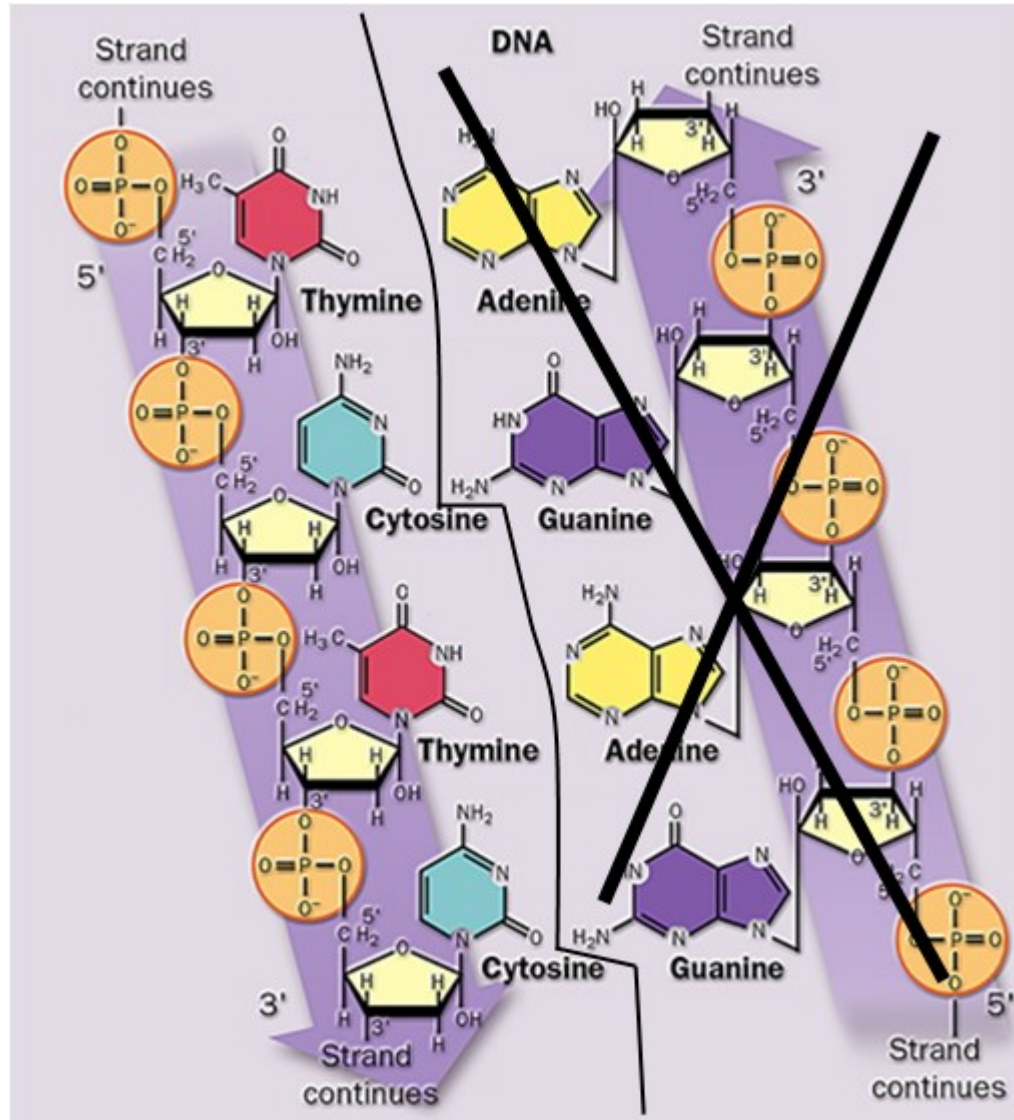
(списывание отдельных файлов с «генетического компа»)

I. РЕПЛИКАЦИЯ ДНК

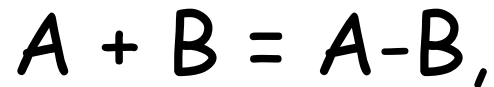
1. Полуконсервативный механизм
2. Химия полимеризации
3. Понятие о репликации
Три этапа:
инициация, элонгация, терминация
4. ДНК - полимеразы (см ферменты)
5. Проблема копирования
разнонаправленных цепей



Полинуклеотидная цепь ДНК

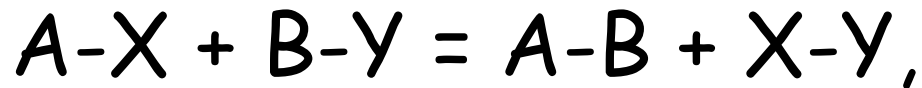


Природа «не любит»
реакции прямого синтеза:



поскольку они **энергетически затратны**.

Природа использует
обменные реакции:



поскольку они **не требуют**
существенных затрат на преодоление
энергетических барьеров

Энергия реакций гидролиза

	kcal/mol	kJ/mol
Пептиды		
GlyGly	- 2.2	- 9.2
Эфиры		
Этилацетат	- 4,7	- 19.6
-----		(- 25)
ATP → ADP + P _i	- 7.3	- 30.5
ATP → AMP + PP _i	- 10,9	- 45.5
(в клетке - 12 - 15)		
Уксусный ангидрид	- 21,8	- 91.1

1. БИОЭНЕРГЕТИКА изучает превращение энергии в клетке (биол.)

ТЕРМОДИНАМИКА количественно описывает химические процессы (хим.)

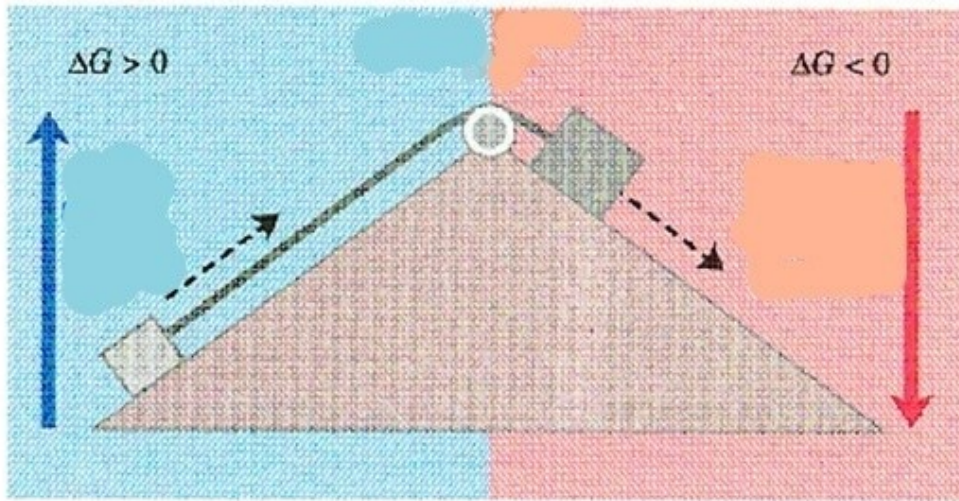
2. АТФ, аденозинтрифосфат, универсальная энергетическая валюта, макроэрг (биол.)

Процессы используют энергию, которая выделяется (?) при гидролизе АТФ



АТФ - активированное химическое соединение для обменных реакций (хим.)

(универсальный реакционный модуль)

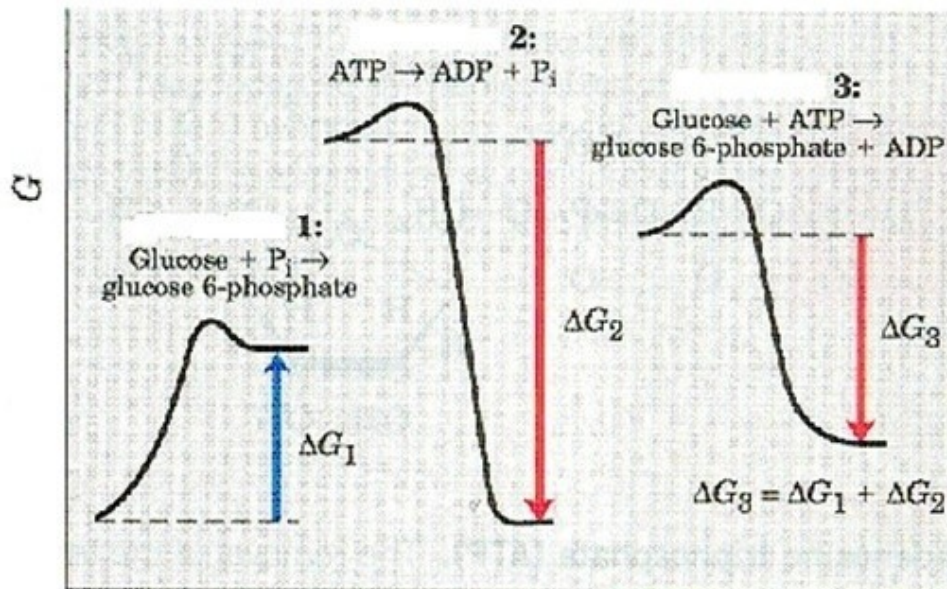


Энергетический
профиль

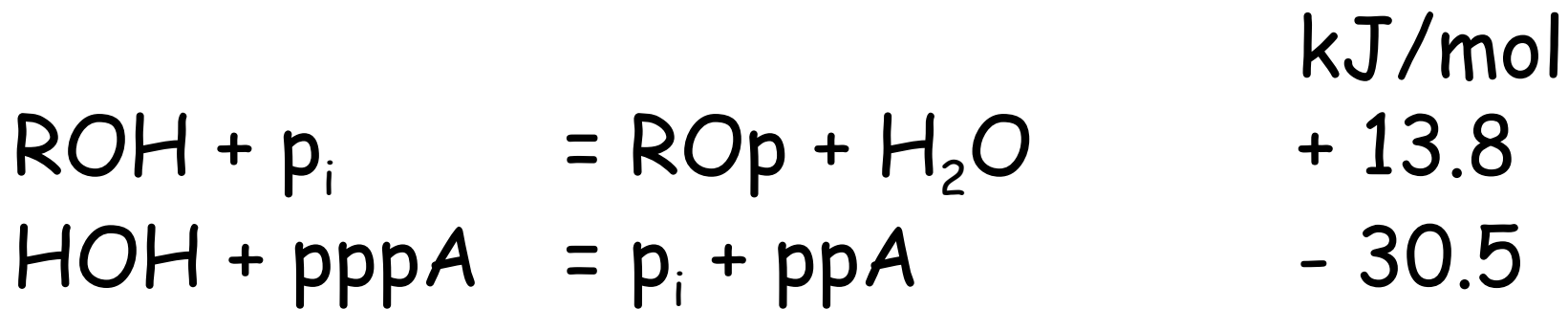
процесса

и

реакции



Изменения стандартной энергии двух реакций аддитивны



(- 4.0 kcal/mol)

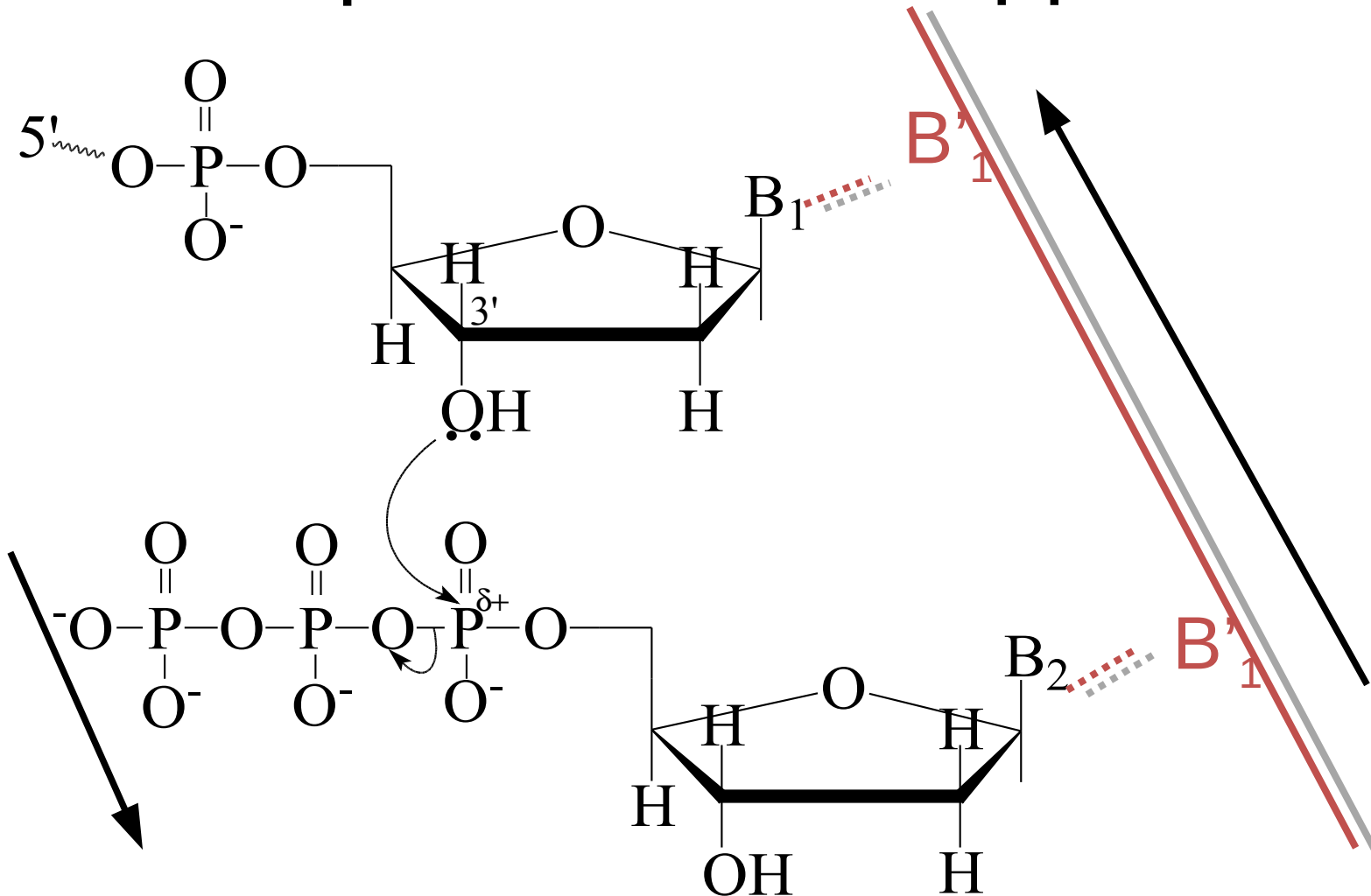
АТР-зависимые реакции расходуют энергию гидролиза АТР (биол.)

Реакционно способный АТР

легко вступает в реакции замещения (хим.)

Универсальный химический реакционный модуль

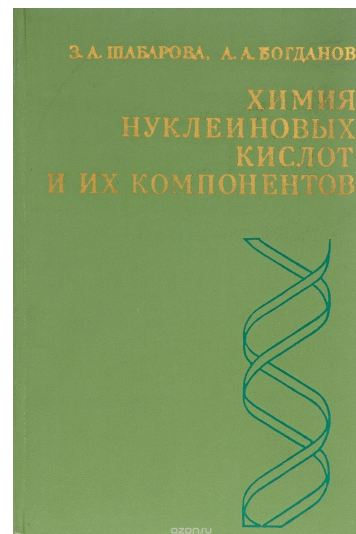
Репликация и транскрипция – матричный синтез ДНК и РНК



растущий 3'-конец

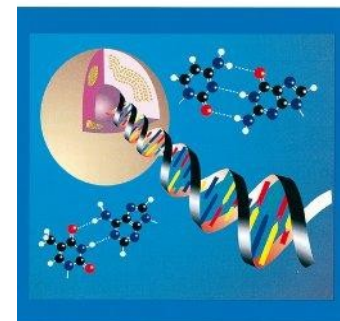
Г. КОРНА

НОВЫЕ
НАПРАВЛЕНИЯ В ХИМИИ
БИОЛОГИЧЕСКИ ВАЖНЫХ
ЭФИРОВ
ФОСФОРНОЙ КИСЛОТЫ



Z. Shabarova, A. Bogdanov

Advanced Organic Chemistry of Nucleic Acids



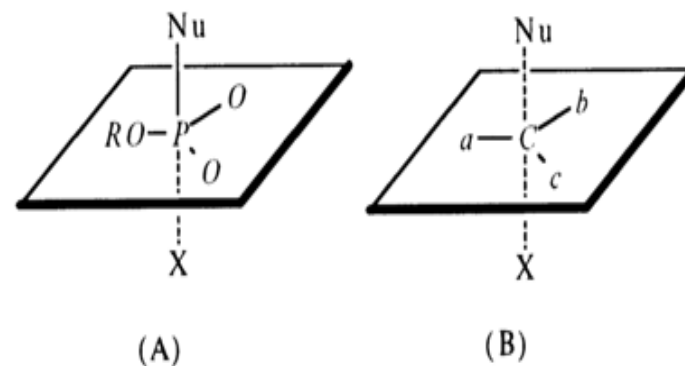
М., Мир, 1964

Лекция 1958 г.,

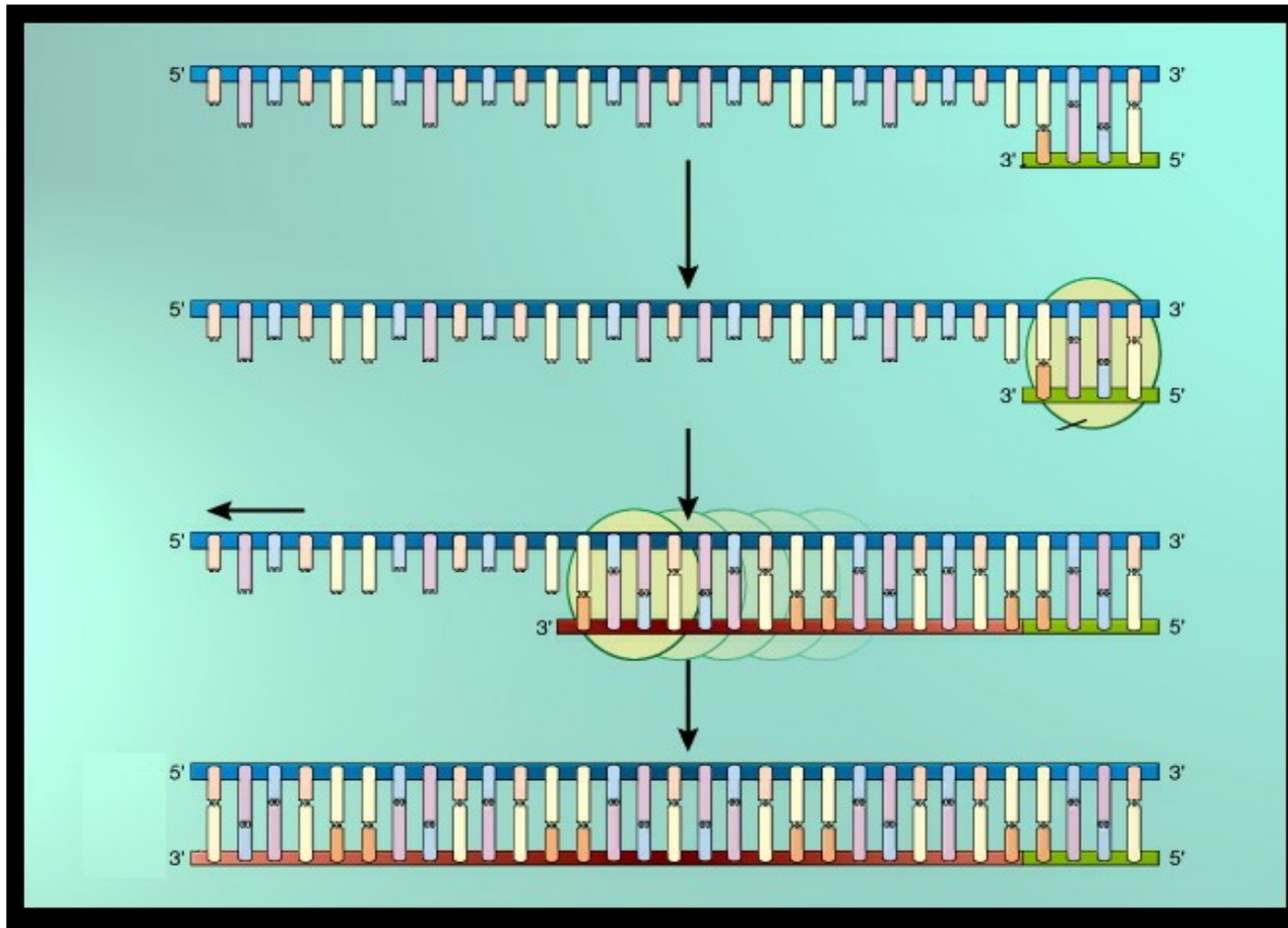
Рокфеллеровский институт медицинских исследований
(1901 г., после 1965 г. Рокфеллеровский университет)

Fig. 4-3. Structures of the intermediate compound arising during nucleophilic substitution at the phosphorus atom in the phosphate group (A) and the transient state during nucleophilic bimolecular substitution at the saturated carbon (B)

Nu and X – entering and leaving groups (atoms) in an axial position; a, b, c – different residues.



Ступенчатый матричный синтез ДНК



Псевдодвоичный код? (0 и 1)

Красивая, но гипотеза:

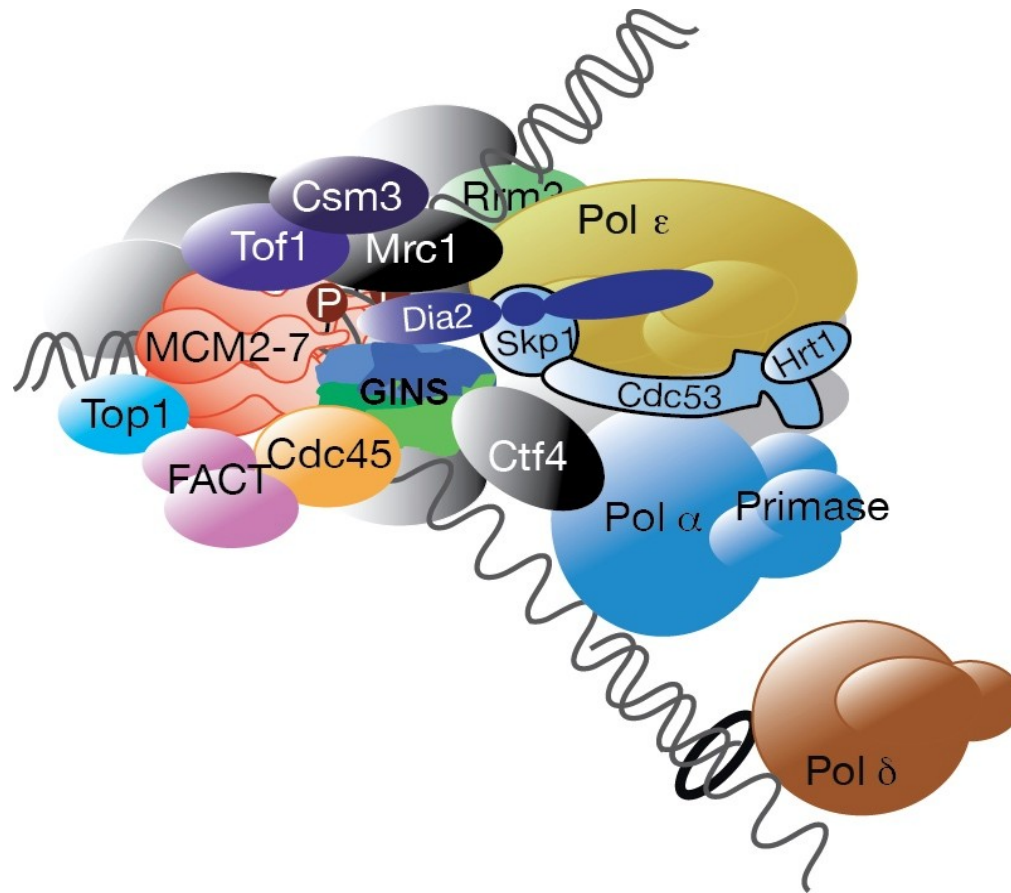
2 типа гетероциклов ДНК как вариант двоичных кодов

Двоичная система используется в цифровых устройствах, поскольку является наиболее простой и соответствует требованиям:

Чем меньше значений существует в системе, тем проще изготовить отдельные элементы, оперирующие этими значениями. В частности, две цифры двоичной системы счисления могут быть легко представлены многими физическими явлениями.

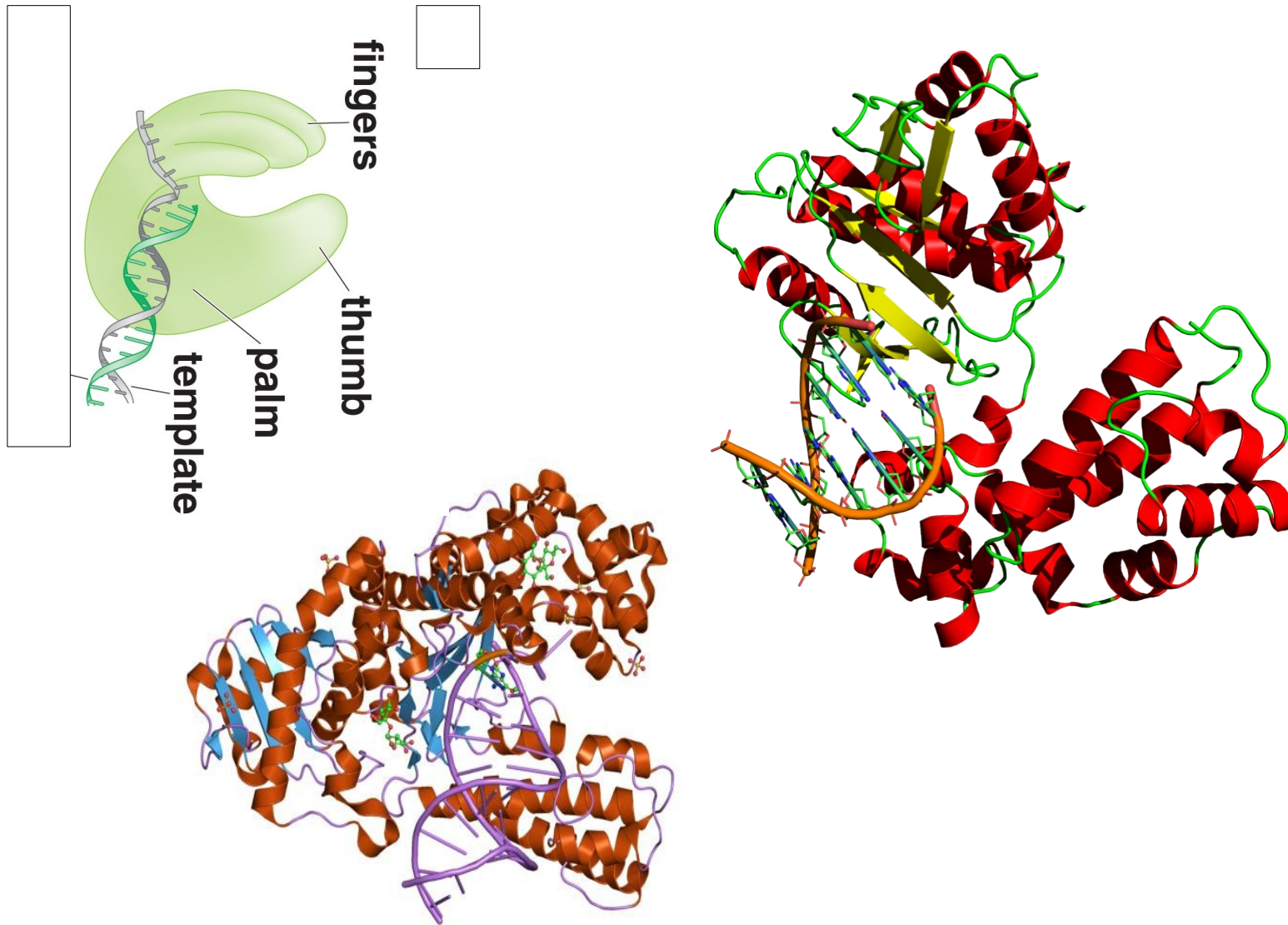
Чем меньше количество состояний у элемента, тем выше помехоустойчивость и тем быстрее он может работать.

Chromosome duplication starts with the assembly on the DNA of the replication machinery, referred to as the replisome



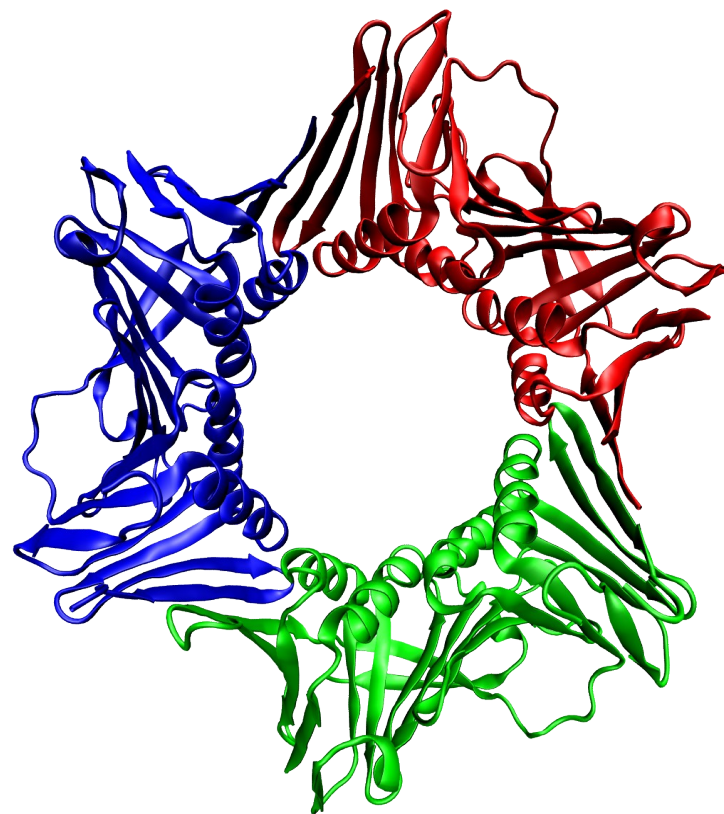
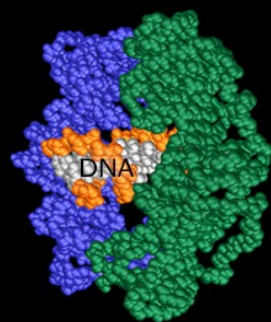
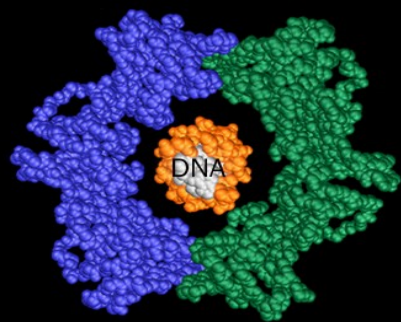
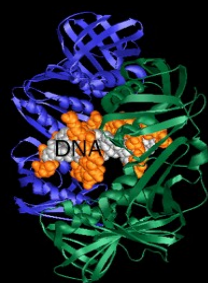
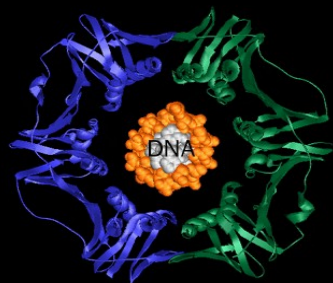
Реплисома — белковый интерактом

ДНК-полимераза

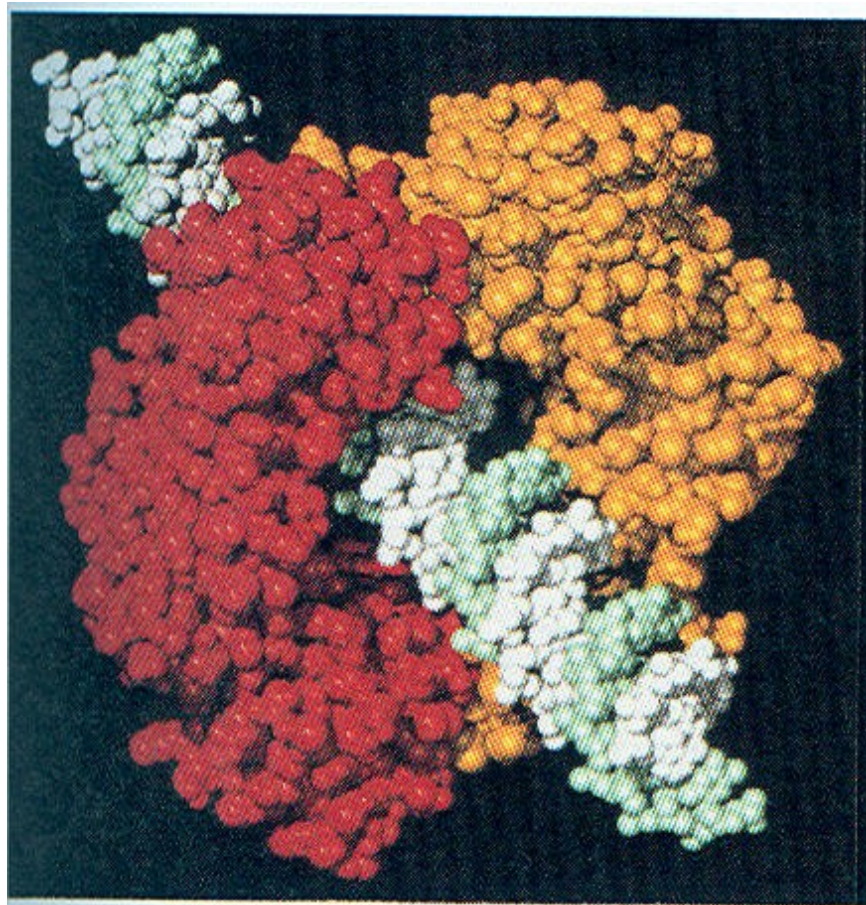
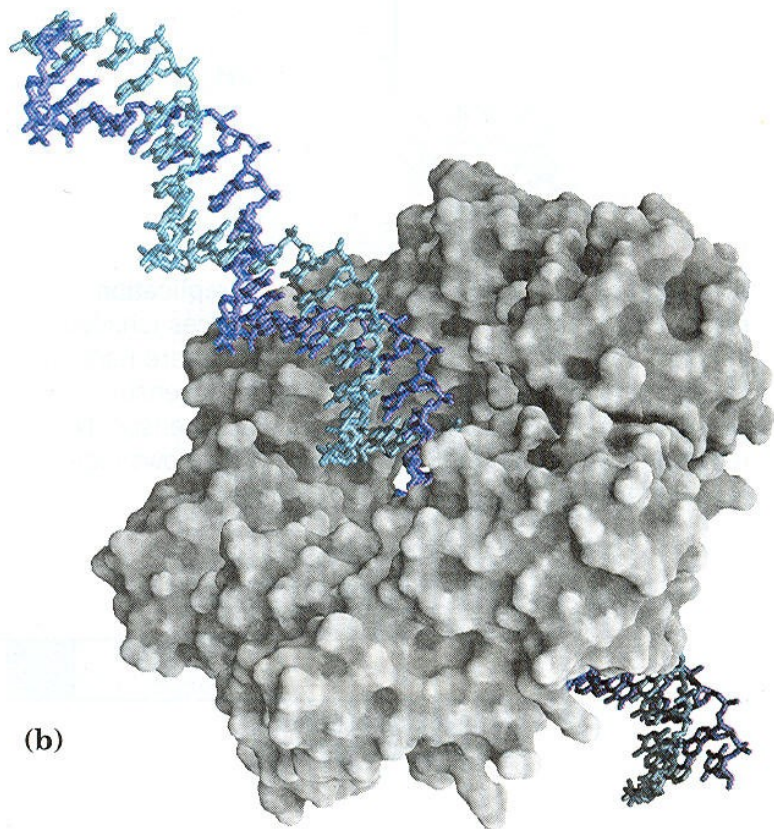


А. Корнберг, 1956, синтез ДНК in vitro

Собранный «захват» ДНК



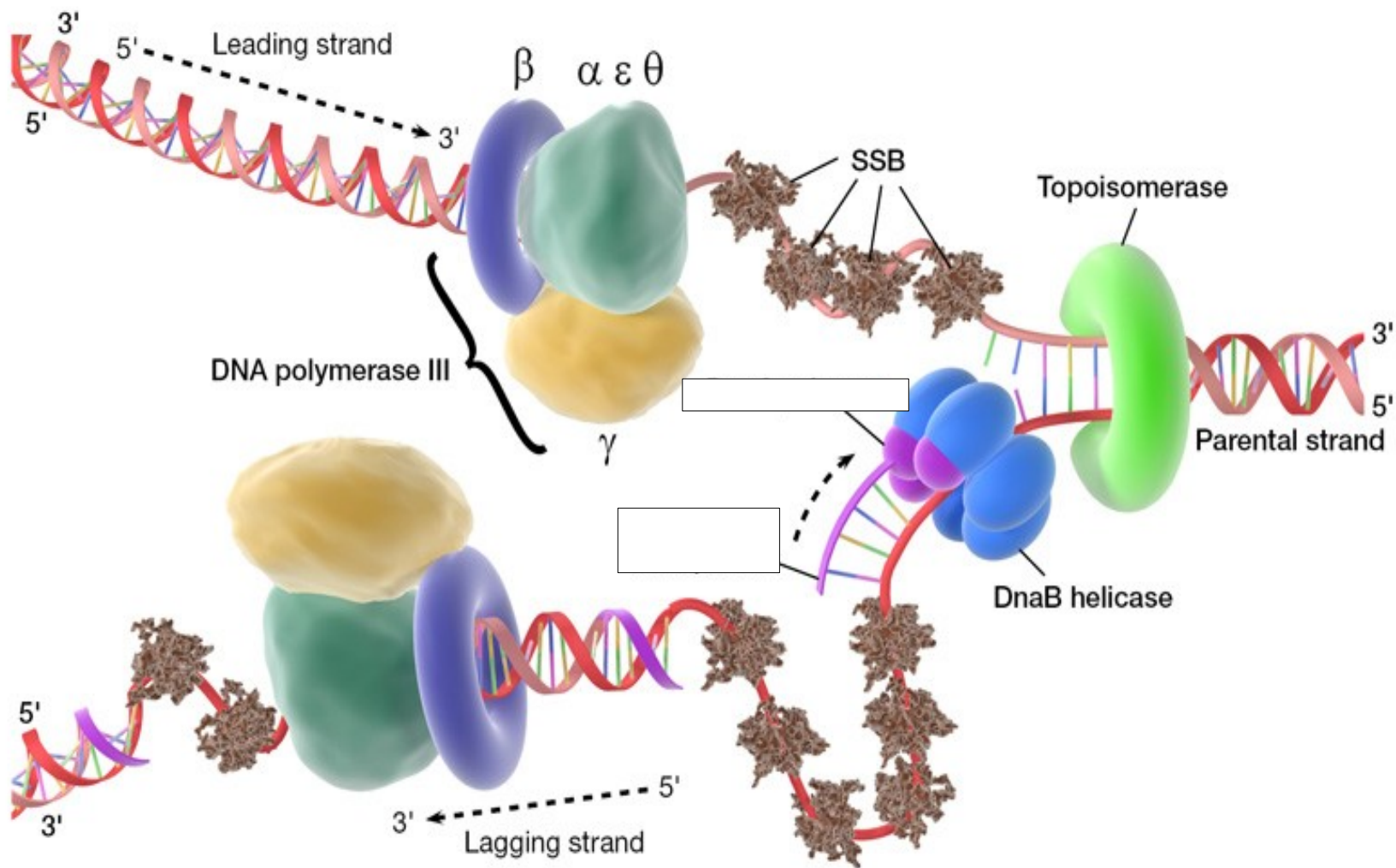
Собранный «захват» ДНК



Репликация ДНК, фрагменты Оказаки



Вилка репликаци



Совмещение синтеза тяжёлой с пространстве Реплисома — молекулярная машина

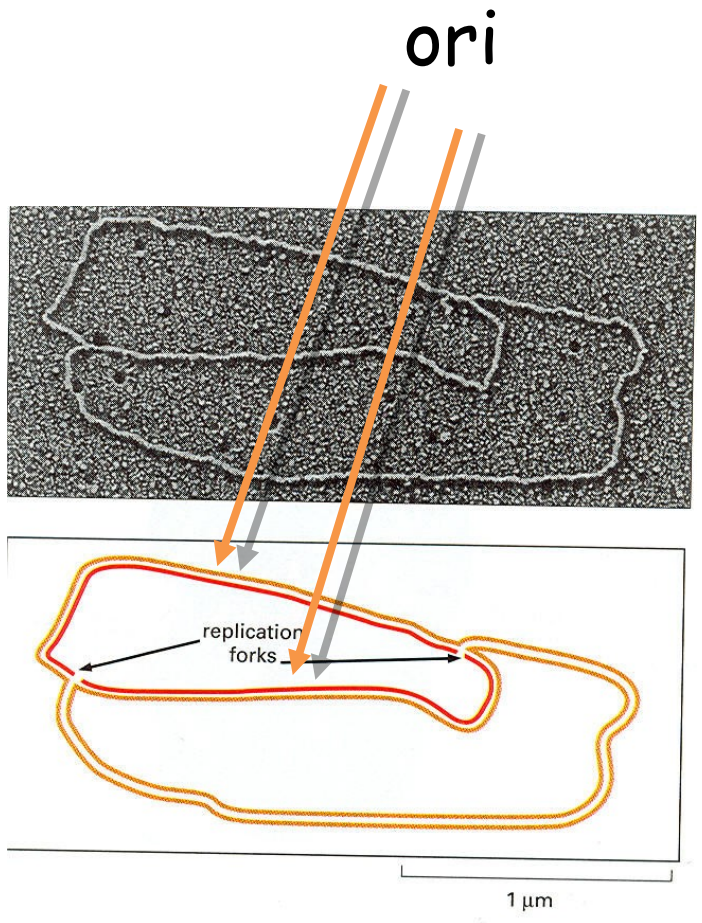
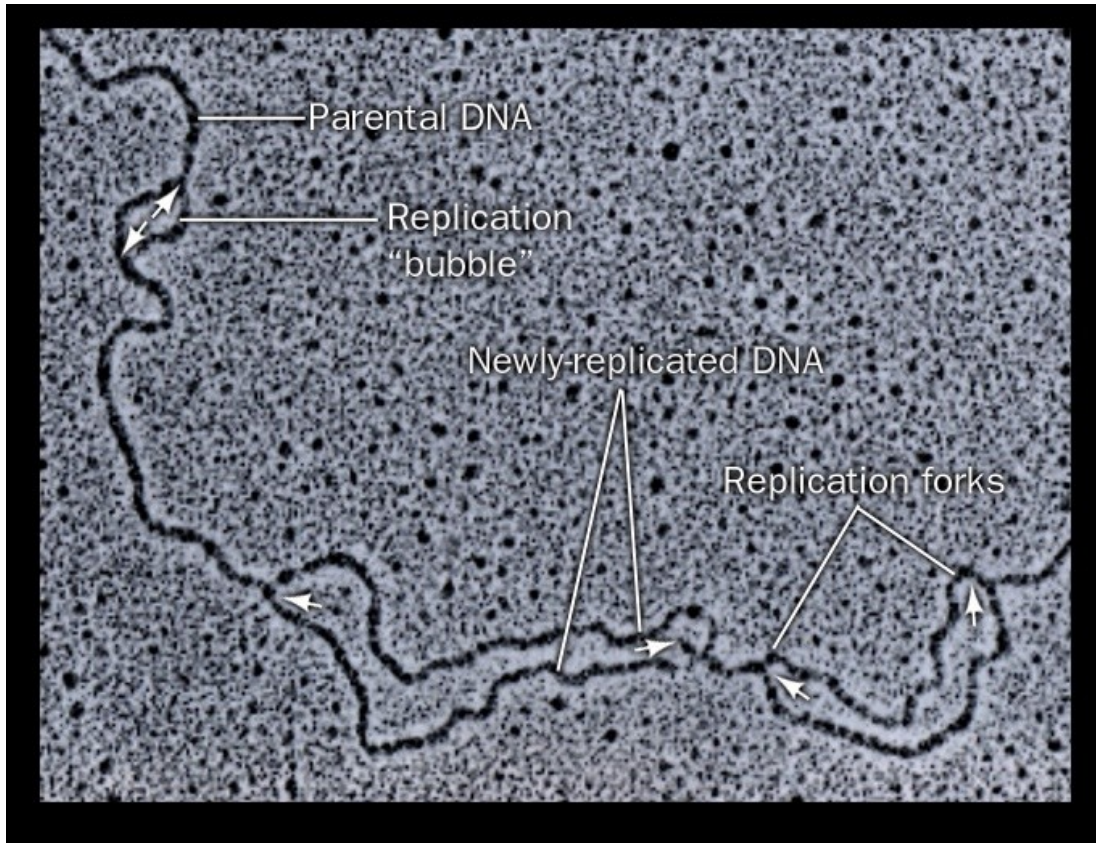


Что дальше?

Не просто репликация ДНК, а
«танец хромосом» и деление ядер



Электронная микроскопия репликации ДНК. Начало репликации — ori, репликативная вилка



Ori, модули ДНК для «узнавания» белками

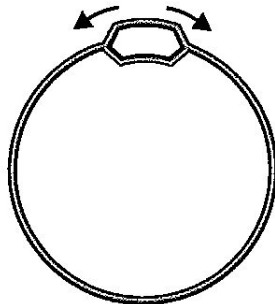
а) Структура *oriC*



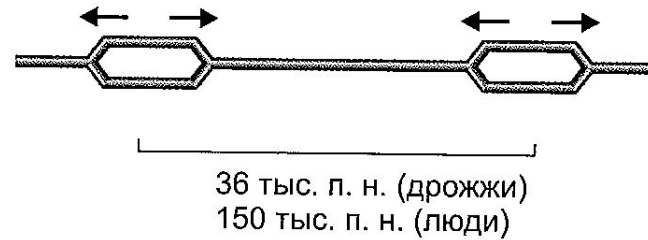
б) Плавление спирали



а) Репликация кольцевой бактериальной хромосомы



б) Репликация линейной хромосомы эукариотов

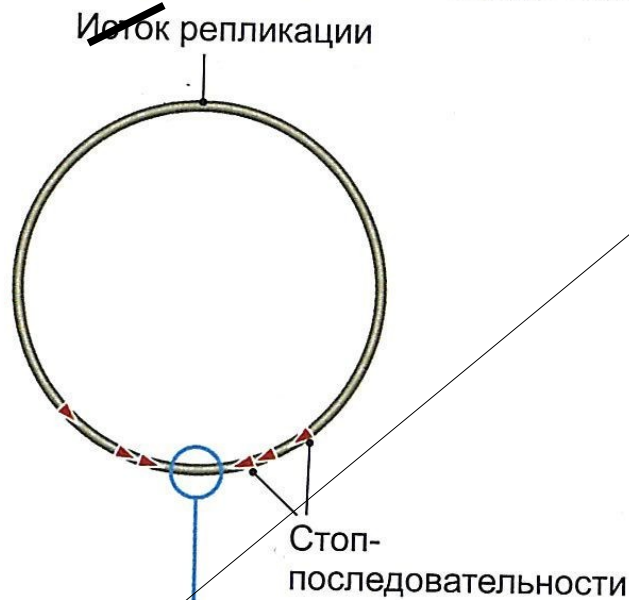


См суперспиральность далее

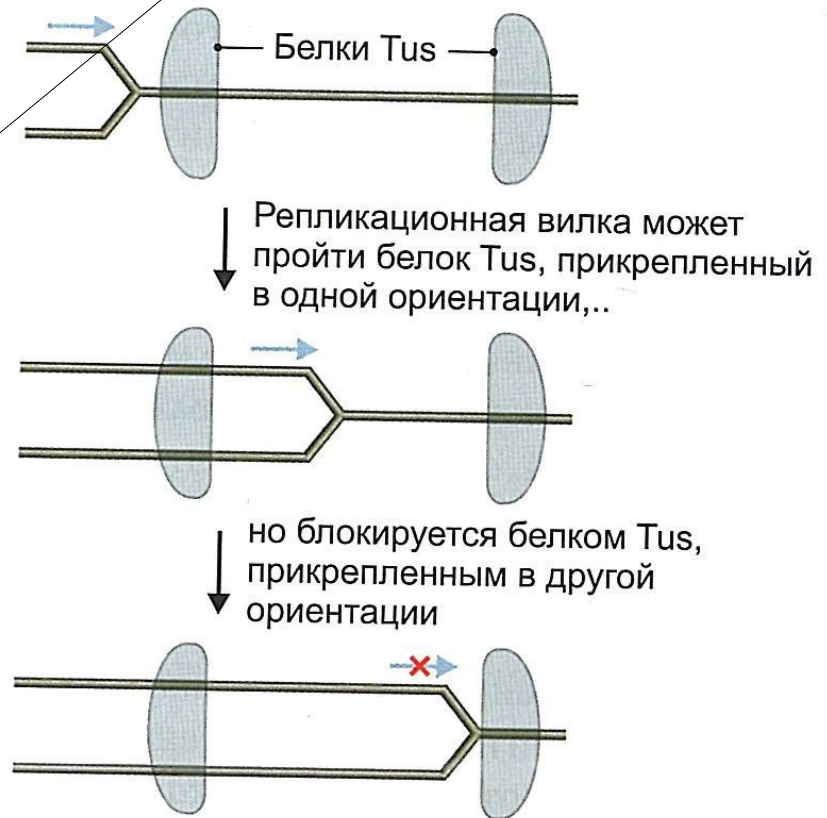
Рис. 15.8. Двухнаправленная репликация ДНК: а) кольцевой бактериальной хромосомы и б) линейной хромосомы эукариотов

Терминация репликации

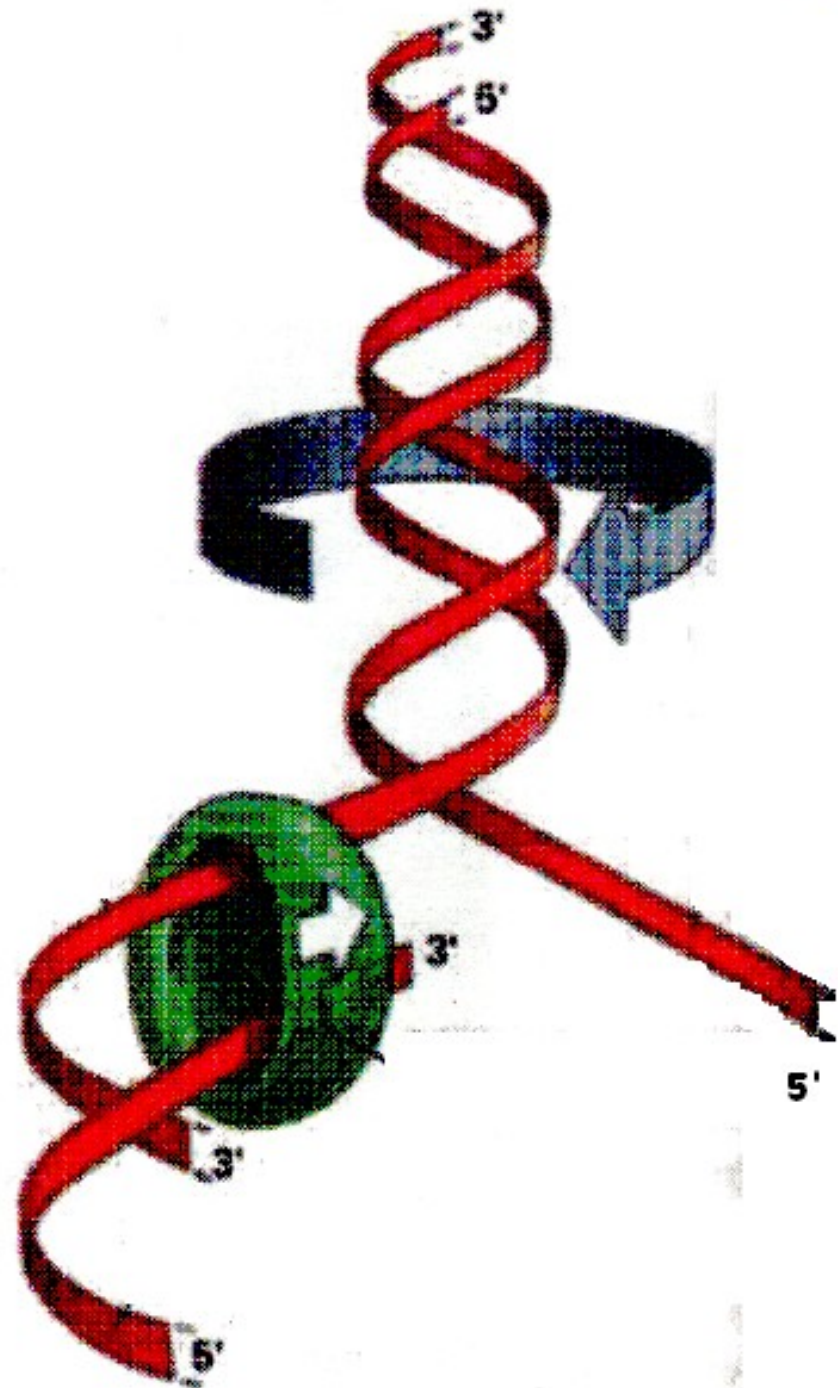
а) Стоп-последовательности в геноме *E.coli*



б) Роль Tus



Проблема
вращения ДНК
при
раскручивании
двойной
спирали

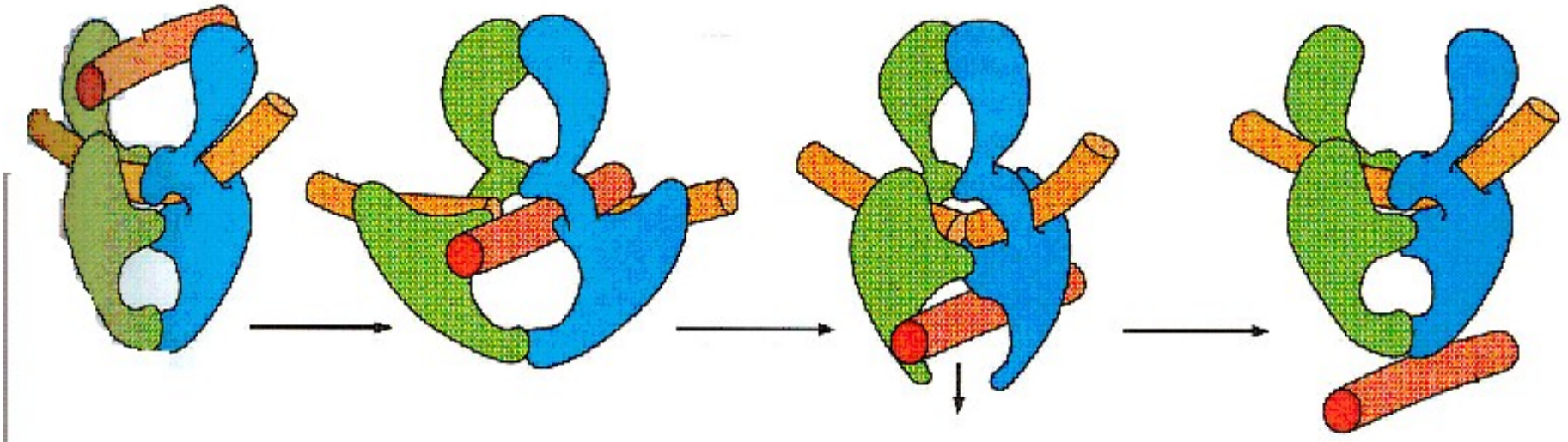


Топологическая проблема репликации. Топоизомеразы

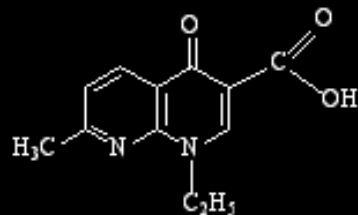
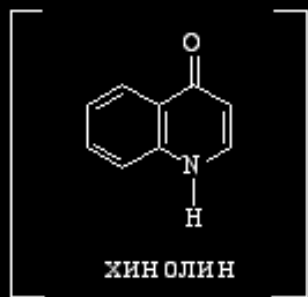


Уайт-Фуллер, прим 1970. $Lk = Tw + Wr$

Топоизомеразы убирают суперспирализацию ДНК



Антибиотики - ингибиторы топоизомеразы
(гиразы)

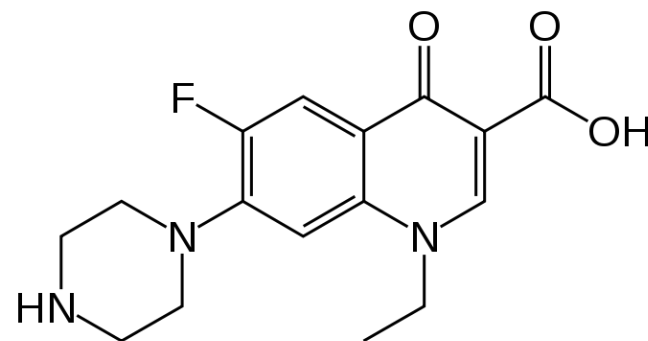


"Неграм" - грамотрицательный



Антибиотики -
ингибиторы
Топоизомеразы

хинолоны/
Фторхинолоны
(Ципробай - II пок)



Норфлоксацин
(нолицин - II пок)

Еще раз об определении понятия АНТИБИОТИК

Прокариоты:

Бактерии — антибиотики

Эукариоты:

Грибы — противогрибковые средства/препараты

Паразиты — противопаразитарные средства/препараты

Рак — противоопухолевые (противораковые)
средства/препараты

Яды

Вирусы: противовирусные препараты

ТРАНСКРИПЦИЯ

Биосинтез РНК

Первый этап экспрессии генетической информации

1. Понятие о транскрипции
2. Три этапа:
инициация, элонгация, терминация
3. Сигнал начала транскрипции - промотор
4. Ингибиторы

Первый этап экспрессии генетической информации: транскрипция (переписывание) - копирование отдельных генов (файлов)

ИНФОРМАЦИЯ (I⁰)

ДНК



РНК



мРНК (Кодирующие РНК)



нкРНК

(некодирующие РНК)



белок

ФУНКЦИЯ (3-D)

Различия РНК и ДНК не видовые

А.Н. Белозерский

состав
РНК = ДНК



Брюссель, 1955

ДНК
 $A + G = C + T$

Э. Чаргафф

ПРОМОТОР - участок ДНК для связывания РНК-полимеразы

-35

-10

+1

<i>araBAD</i>	GGATCCTACCTGACGGCTTTTATCGCAACTCTCTACTGTTTCTCCATAACCCGTTTTTT
<i>araC</i>	GCCGTFGATTATAGACACTTTTGTACGCGTTTTTGTGCATGGCTTTTGGTCCCGCTTTTG
<i>biaA</i>	TTCCAAAACGCTGTTTTTTTGTGTTAATTTCGGTGTAGACTTGTAAACCTAAATCTTTT
<i>biaB</i>	CATAATCGACTTGTAAACCAAAATTGAAAAGATTTAGGTTTACAAGTCTACACCGAAT
<i>galP2</i>	ATTTATTCCATGTCACAGCTTTTCGCATCTTTGTATGCTATGGTTATTTTCATACCAT
<i>lac</i>	ACCCAGGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGG
<i>lacI</i>	CCATCGAATGGCGCAAAACCTTTTCGCGGTATGGCATGATAGCCGCCCGGAAGAGAGTC
<i>rnaI</i>	AAAATAAATGCTTGACTCTGTAGCGGGAAGGCGTATTATCACACCCCGCGCGCGCTG
<i>rnaDI</i>	CAAAAAAATACTTGTGCAAAAAAATTGGGATCCCTATAATGCGCCTCCGTTGAGACGA
<i>rnaEI</i>	CAATTTTTCTAFTTGCGGCCTGCGGAGAACTCCCTATAATGCGCCTCCATCGACACGG
<i>rRNA^{Tr}</i>	CAACGTAACACTTTACAGCGGCGCGTCAATTTGATATGATGCGCCCCCGCTTCCCGATA
<i>trp</i>	AAATGAGCTGTTGACAAATTAATCATCGAACTAGTTAACTAGTACGCAAGTTTCACGTA

-35

Pribnow

консенсус

T C T T G A C A T ... [11-15 bp] ...

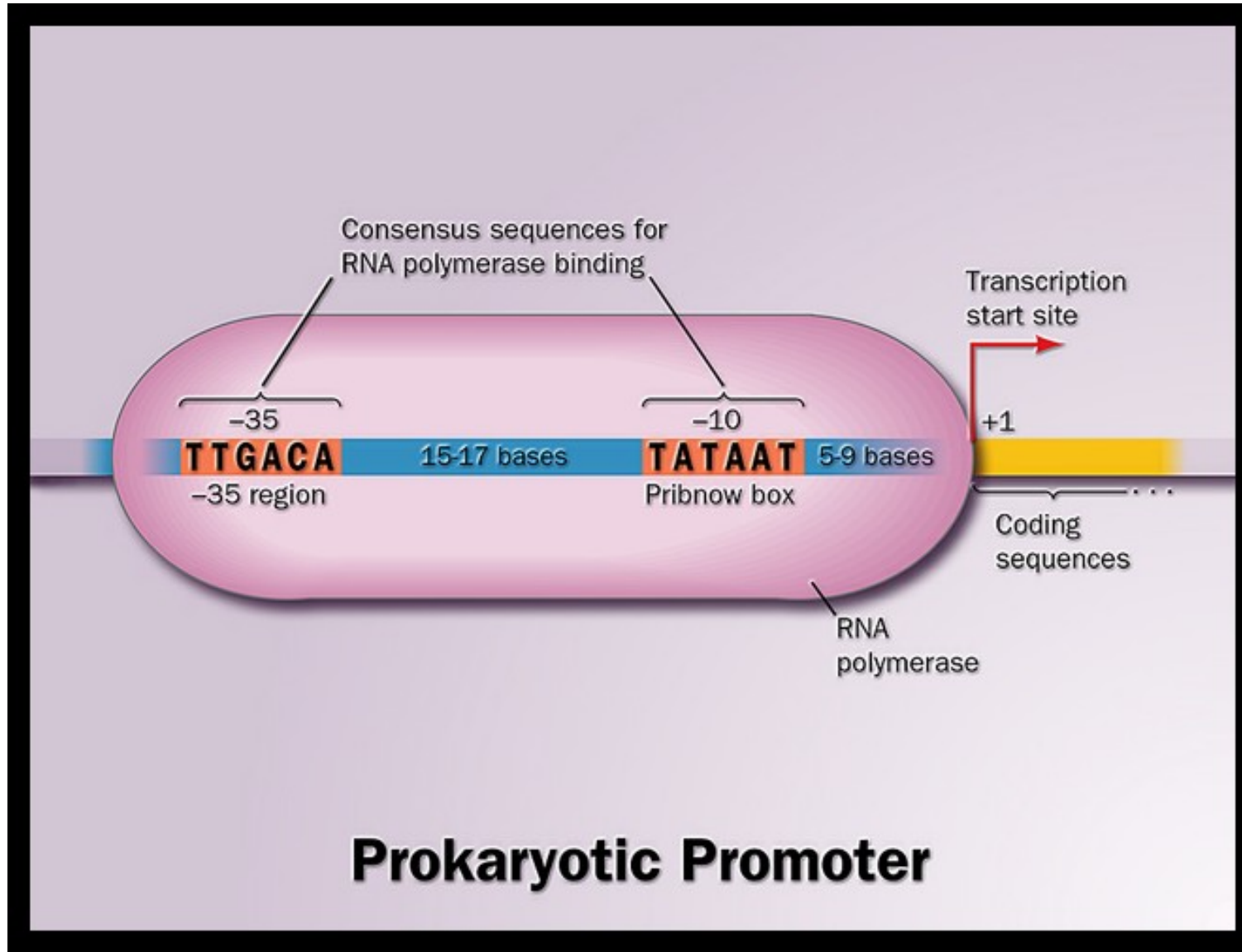
42 38 82 84 79 64 53 45 41

T A T A A T ... [5-8 bp] ...

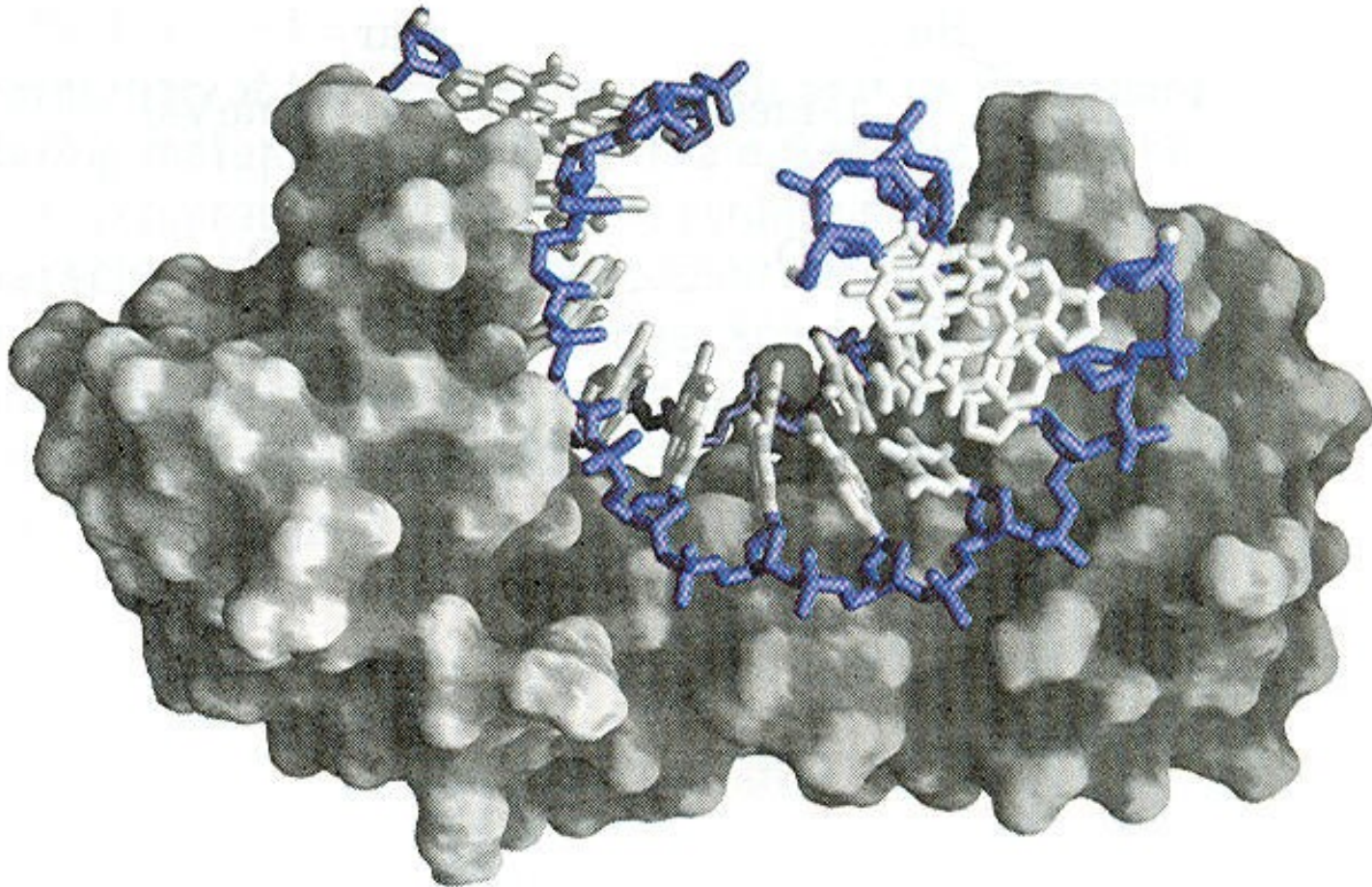
79 95 44 59 51 96

	A ⁵¹	T ⁴⁸
C ⁵⁵		
G ⁴²		

Промотор



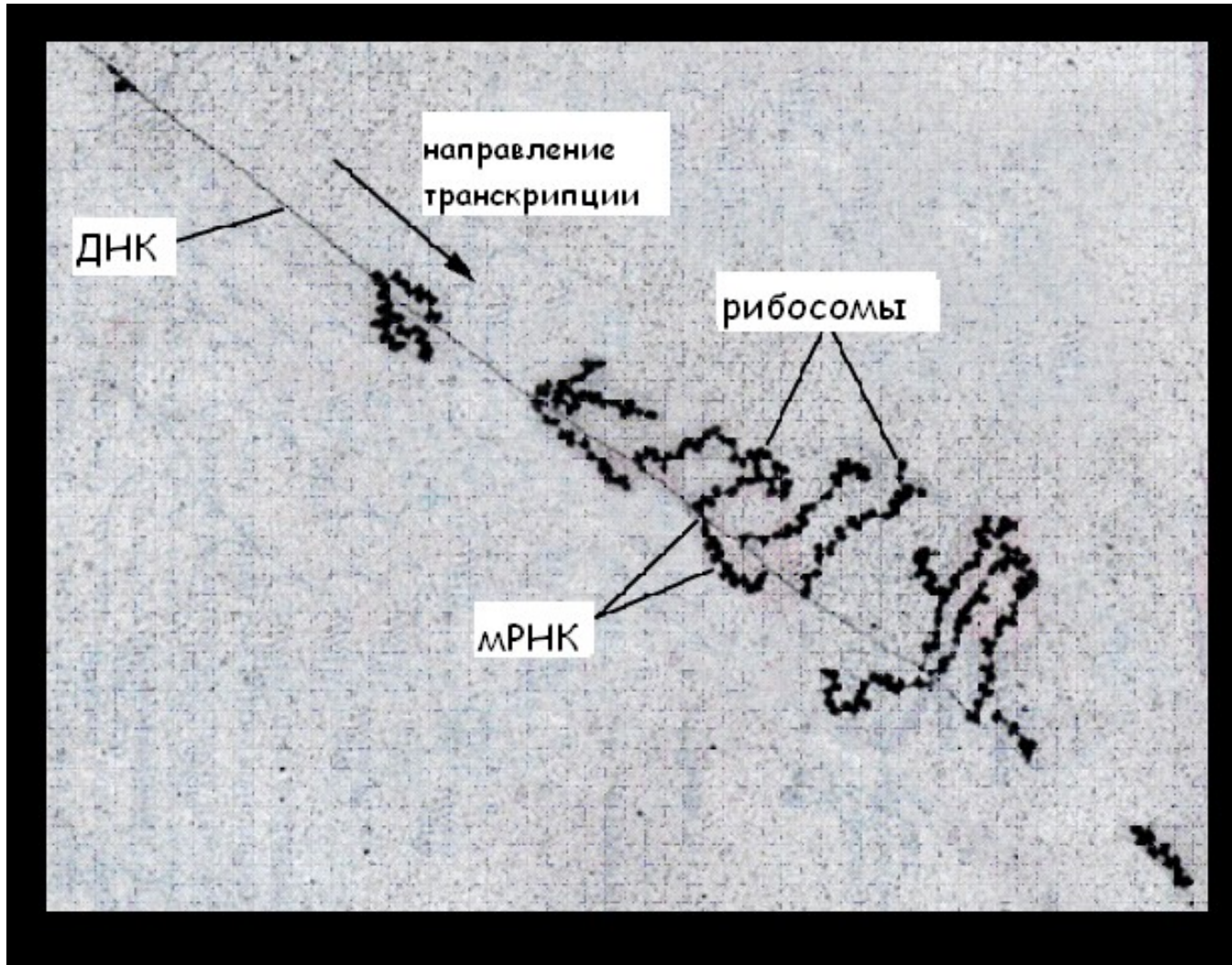
Специальный белок находит промотор для РНК-полимеразы



Транскрипция



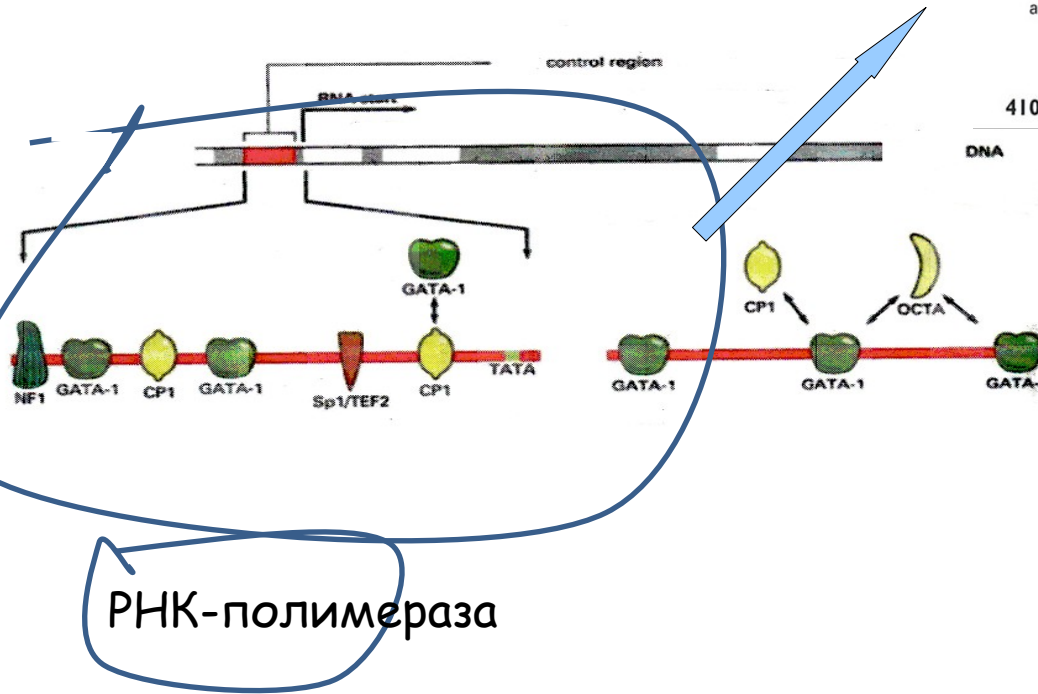
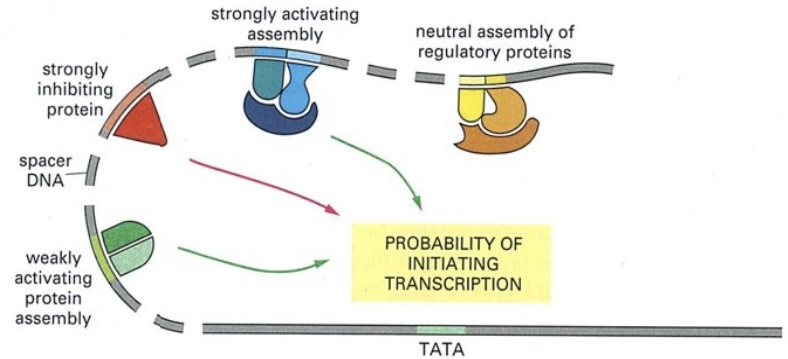
Транскрипция у бактерий *in vivo*



Эукариоты: транскрипционная фабрика
 Сборка регуляторных белков на регуляторной ДНК обеспечивает связывание РНК-полимеразы

Complex Mammalian Gene Control Regions Are Also Constructed from Simple Regulatory Modules

It has been estimated that 5–10% of the coding capacity of a mammalian genome is devoted to the synthesis of proteins that serve as regulators of gene



Совокупность белков активизирующих и ингибирующих комплексов определяет вероятность инициации транскрипции

избыточность, неоднозначность, нелинейность (помехоустойчивость)

Эукариоты: пространственный ДНК-белковый модульный «нечеткий интерактом» для РНК-пол

Устойчивость и варианты регуляции (вспомните нечеткие множества)

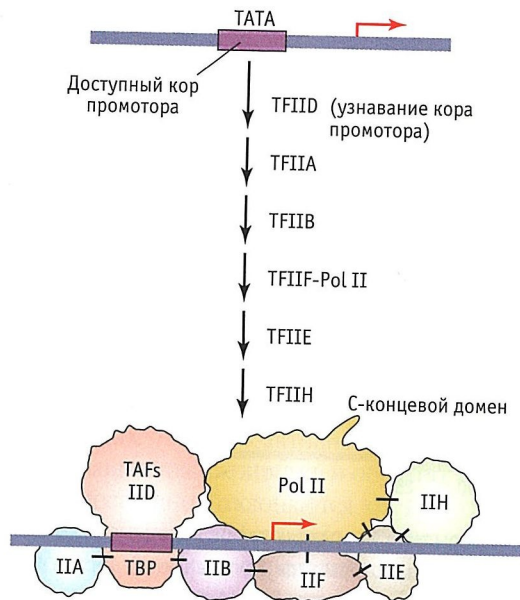


РИС. 4.23. Сборка общих факторов транскрипции на коровом промоторе РНК-полимеразы II. Общие факторы транскрипции (TFIID, TFIIA, TFIIIB, TFIIIE и TFIIH) объединяются с TFIIIF-РНК-полимеразой II, образуя комплекс инициации в коровой области промотора. По данным R. G. Roeder, *Nature Med.* 9 (2003): 1239–1244

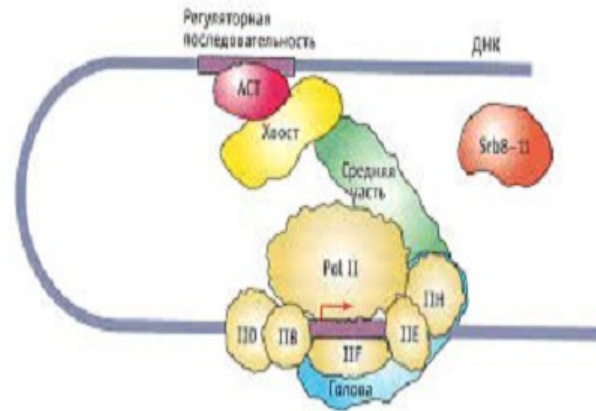


РИС. 4.27. Медиатор РНК-полимеразы II. Медиатор функционирует как мост между активирующими факторами транскрипции (АСТ), связанными с удаленным сайтом, и базальным аппаратом транскрипции, ассоциированным с коровой областью промотора. Медиатор обладает тремя структурными олигомерными доменами (голова, средняя часть и хвост). Каждый домен состоит из нескольких белковых субъединиц. Весь комплекс содержит более двух дюжин субъединиц. Белок SrbB-11 (также известный под названием Cdk8) ингибирует взаимодействие медиатора с РНК-полимеразой. По данным S. Björklund and C. M. Gustafson, *Cell* 30 (2005): 240–244

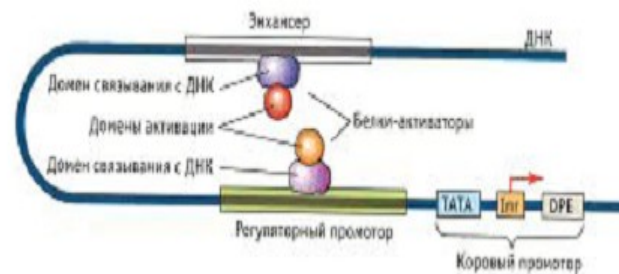


РИС. 4.26. Функция энхансера при образовании петли ДНК. Факторы транскрипции, связывающиеся с энхансером, контактируют с другими факторами, расположенными поблизости от коровой области промотора, за счет образования петли ДНК

Ингибиторы транскрипции

1. Блок матрицы ДНК

2. Блок фермента

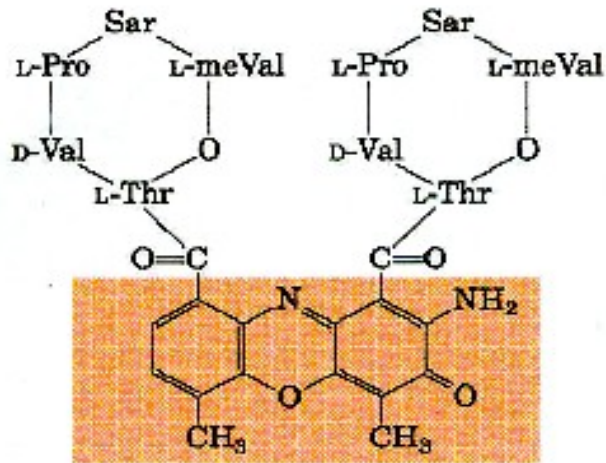
РНК-полимеразы

3. Блок реакции -

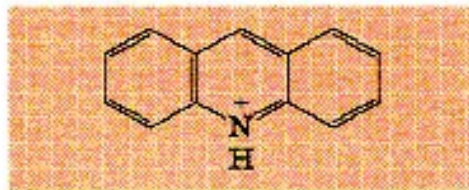
модифицированный
(искаженный) субстрат

1. Блок матрицы ДНК

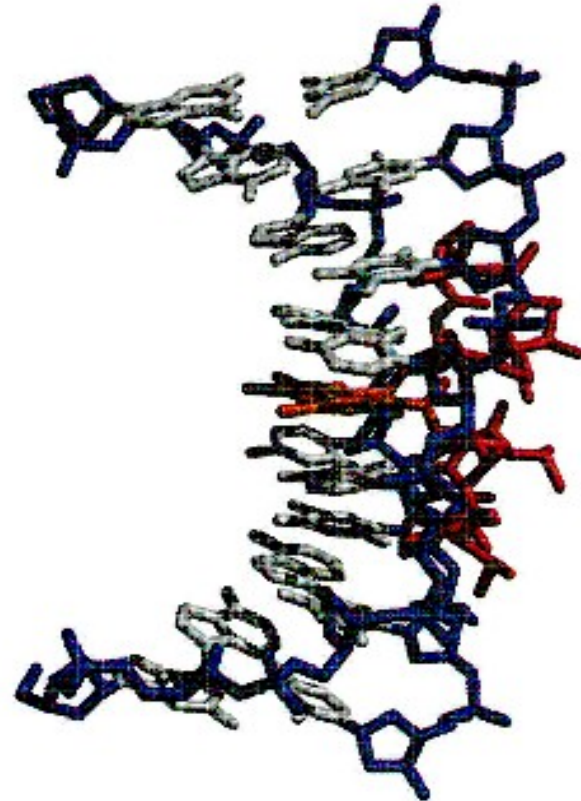
интеркаляция в двойную спираль



актиномицин

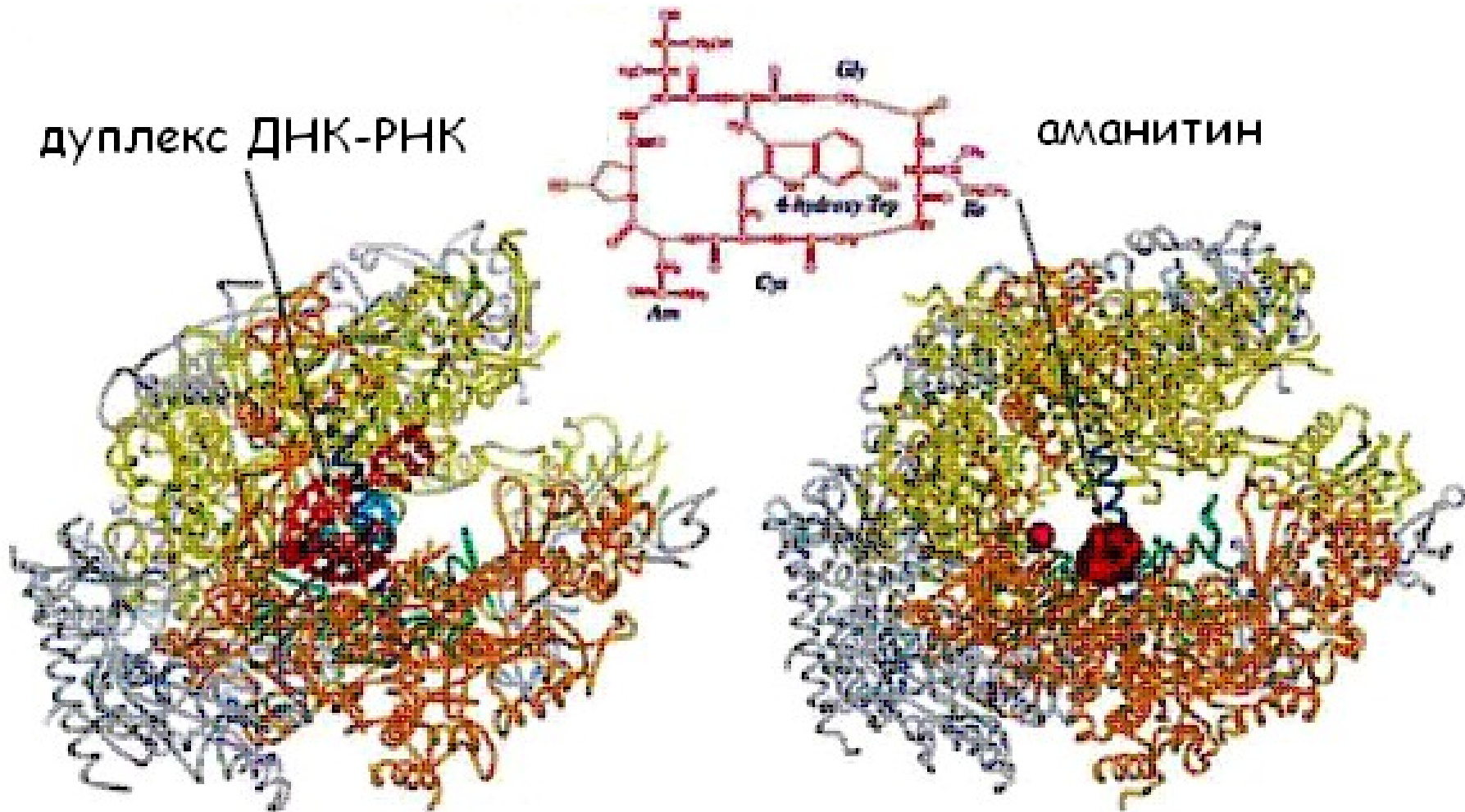


акридин



Антибиотики (про-) и яды (эу-)
Связываются с ДНК и блокируют РНК-полимеразу

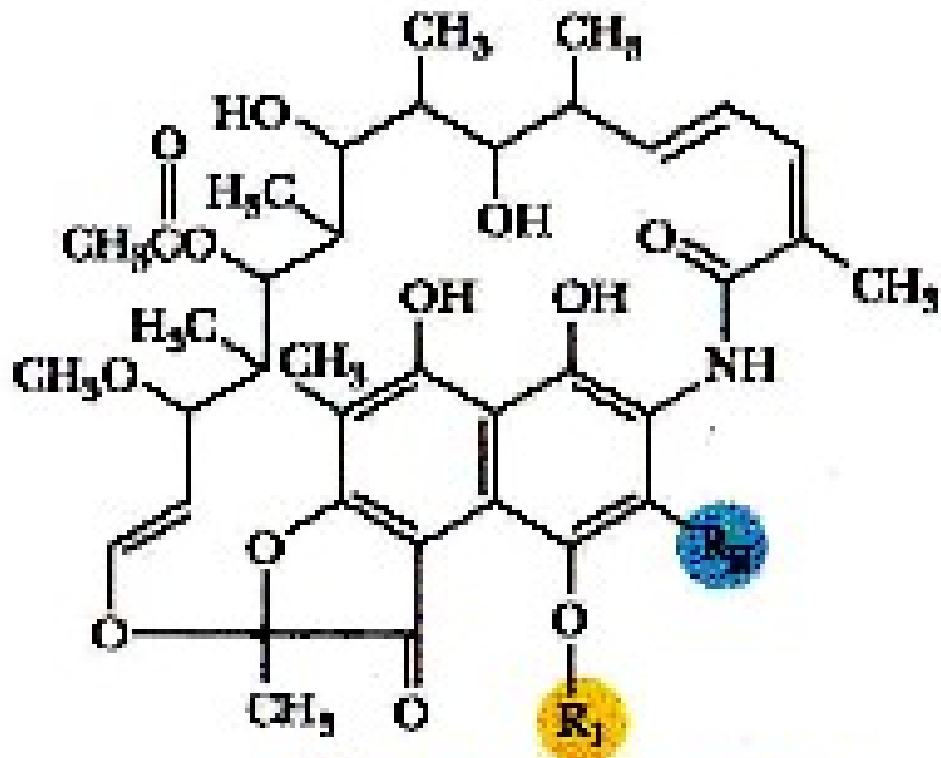
α -аманитин блокирует перемещение
РНК-полимеразы по ДНК
(от неск. тыс. нук/мин до неск. нук/мин)



Ингибиторы РНК-полимеразы

Антибиотик рифампицин

*Mycobacterium
tuberculosis*



Rifamycin B

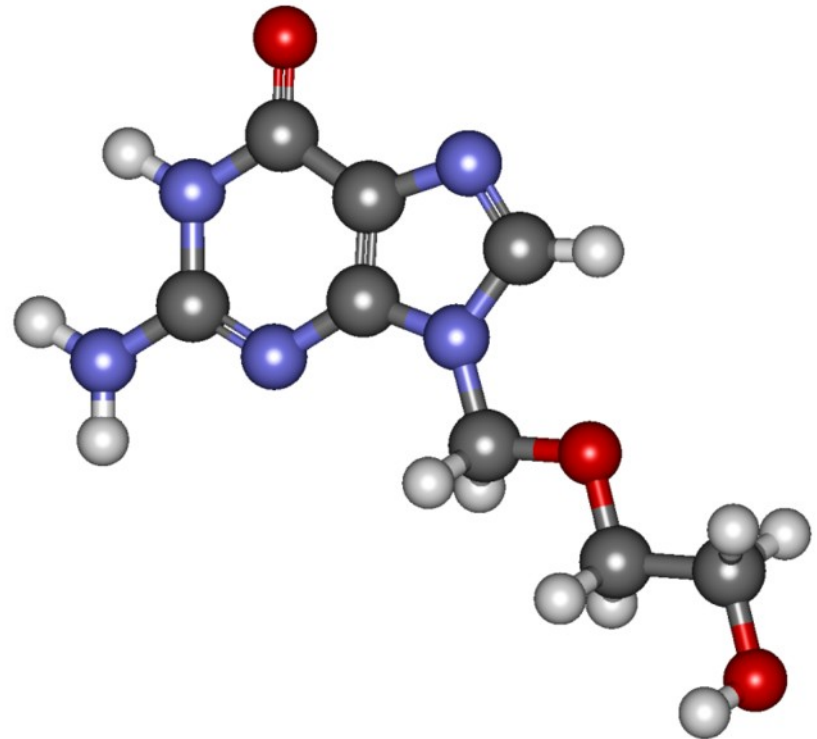
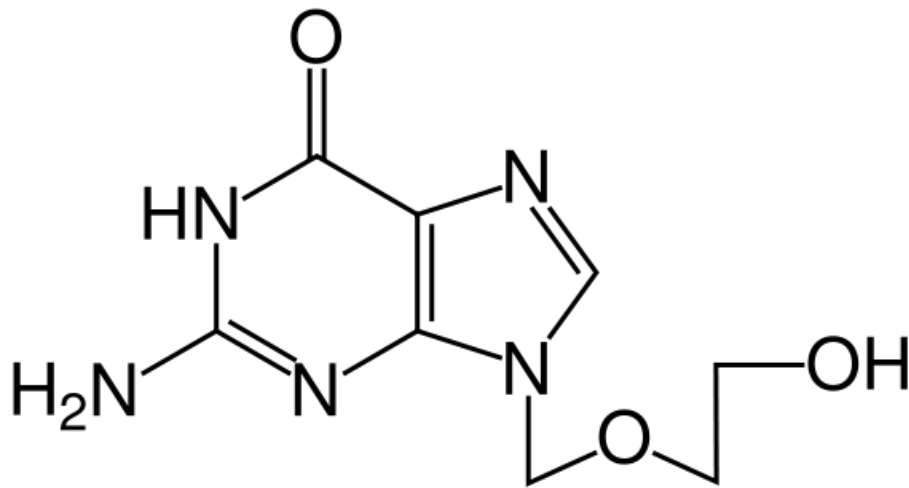
$R_1 = \text{CH}_2\text{COO}^-$; $R_2 = \text{H}$

Rifampicin

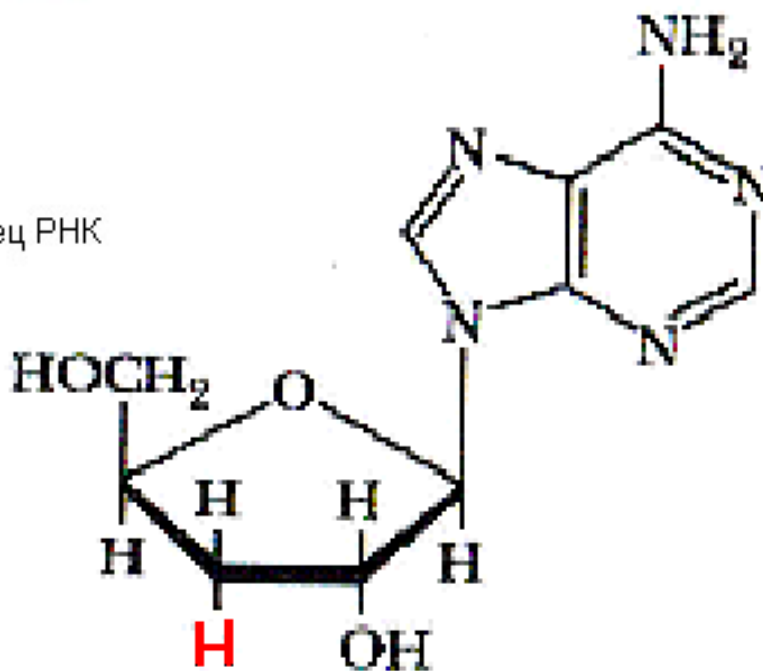
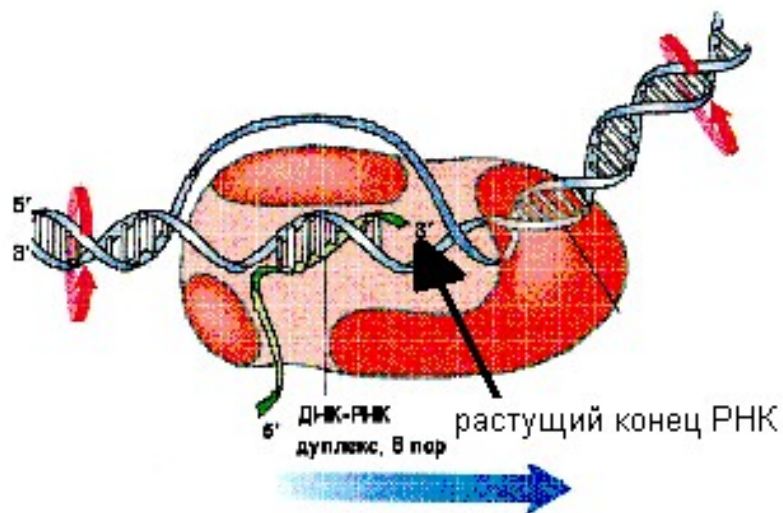
$R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{CH}=\text{N} \rightarrow$  CH_3

Ацикловир

блок репликации
вирусной ДНК



3. Модифицированный субстрат



КОРДИЦЕПТИН из грибов-кордицепсов
(сотни лет традиционной китайской медицины)

Только для учебных целей

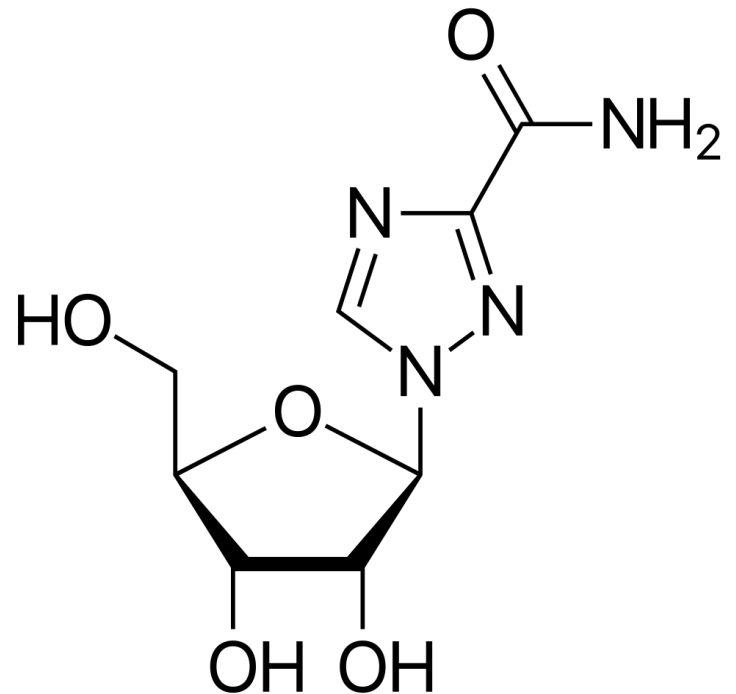
Рибавирин (Ribavirin)

Метаболитный миметик гуанина или аденина
(в зависимости от вращения)

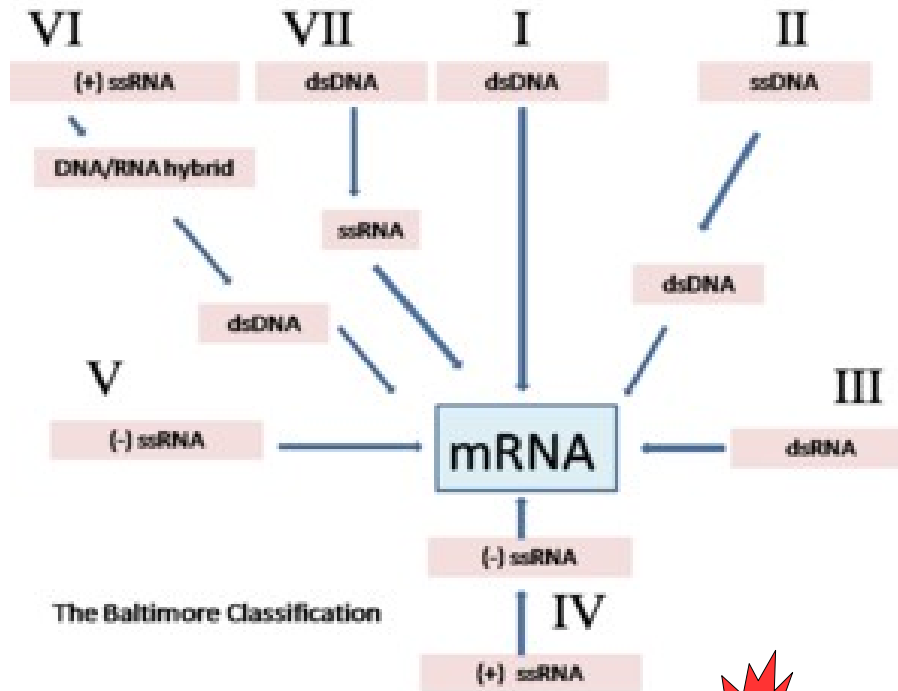
Сильные побочные эффекты

19/02/2020

Минздрав Китая начал тестировать
против COVID-19
в сочетании с интерфероном

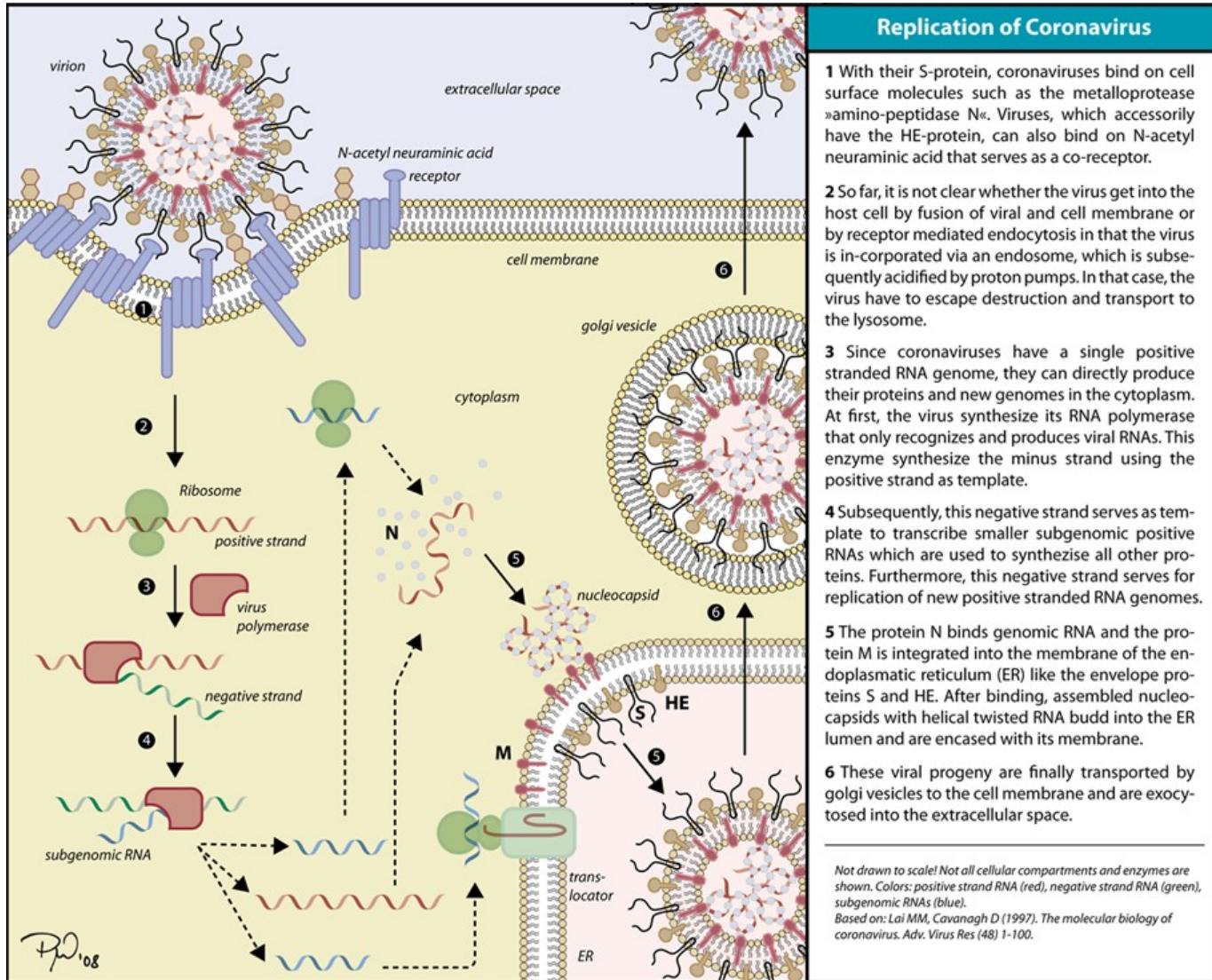


Классификация вирусов по Балтимору



COVID-19

Репликация коронавируса



В регуляцию Кому интересно - Организация файлов на компьютере

Параметр	NTFS	Files-11	HPFS
Что используется для размещения файлов?	Кластеры	Кластеры	Полосы по 8 МиБ, разбитые на секторы
Что используется для пометки кластеров, как занятых?	По одной битовой карте для каждого тома	По одной битовой карте для каждого тома	По одной битовой карте секторов на каждую полосу
Как хранится информация о файлах и каталогах?	В пространстве MFT хранится информация и о файлах, и о каталогах	Почти так же, как в NTFS, но аналогичный MFT каталог называется MFD	Традиционные каталоги [прояснить]
Поддержка контроля доступа	Реализуется с помощью набора прав доступа	Реализуется почти так же, как в NTFS	Контроль доступа не встроен в файловую систему. Поддержка этой возможности реализуется внешними процессами
Поддержка потоков данных	Для каждого файла можно создать ограниченное только ёмкостью тома множество именованных потоков. Имя потока записывается в виде «filename.ext:streamname» (имя файла с расширением, символ «:» (двоеточие), имя потока).	Прямого аналога потоков нет, есть понятие версии файла. Версии именованы «filename.ext;version» аналогично синтаксису имён потоков в NTFS	Потоки не поддерживаются. Имеется только 64 КиБ для хранения расширенных атрибутов.