

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 двер?
- 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

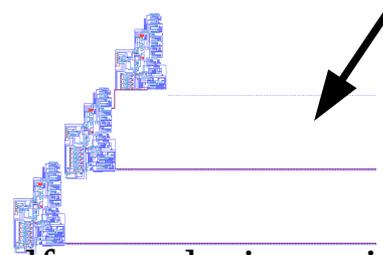
IV Инженерия и промышленность

- 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
- Разбор контрольной 2
- Разбор контрольной 3



ХБ Цикл II

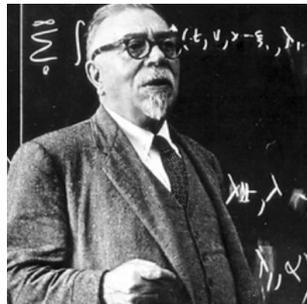
1948. Von Neumann's self-reproducing universal constructor. Three generations of machine, the 2nd has nearly finished constructing the 3d. The lines running to the right are the *tapes of genetic instructions*, which are copied along with the body of the machines.

Самовоспризведение: баланс сложности и надежности

I. Химия живого как системы

II. Информационные потоки

III. Генотип и фенотип



Information is information, not matter or energy.

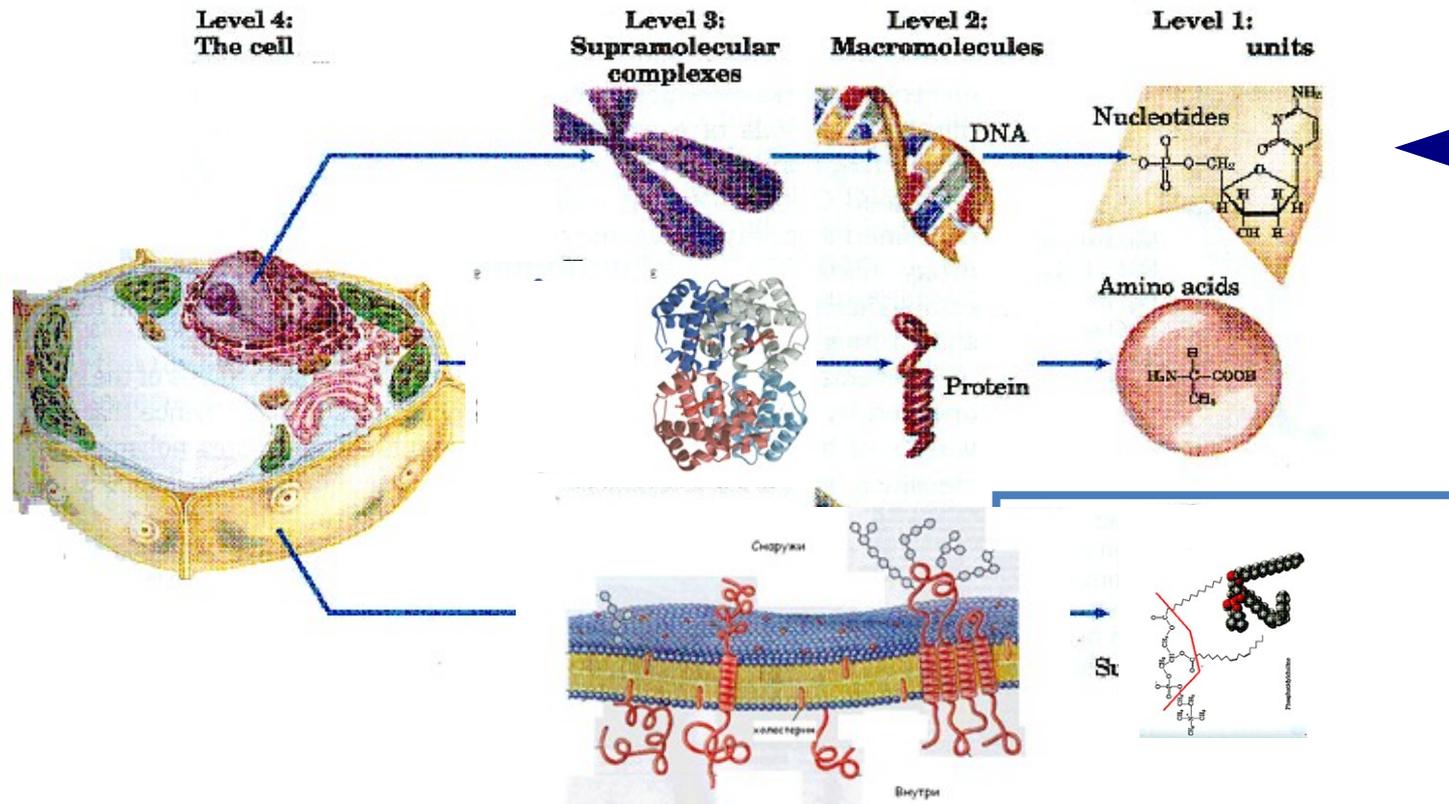
Norbert Wiener, *Cybernetics: Or the Control and Communication in the Animal and the Machine*, 1948

Уровни сложности молекулярной организации клетки

Клетка

Супрамакро-
мол. комплекс

Макромол. Повтор зв.



«Потрясающие вещи происходят в биологии.
Мне кажется, Джим Уотсон (?АК) сделал открытие,
сравнимое с тем, что сделал Резерфорд в 1911 году»

Из письма Макса Дельбрюка

Нильсу Бору от 15 апреля 1953 г

19 марта 1953 года Крик написал своему сыну, который учился в британской школе-интернате, письмо, сообщив о своем открытии. Он начал письмо словами: «Дорогой Майкл, Джим Уотсон и я, вероятно, сделали самое важное открытие...»

...открытие структуры ДНК сыграло
в развитии биологии такую же роль, как в
физике -

открытие атомного ядра.

В первом случае это привело к рождению
квантовой физики,
а во втором — к рождению молекулярной
биологии

Дж. Уотсон в МГУ, 03.07.2008



ДНК - часть общечеловеческой культуры



On sale
Double Helix Sculpture
The Double Helix is an eye-stopper. Stainless steel with acrylic circles, it will enliven any garden. It will move as the wind blows, but it will not spin rapidly. 78" tall



Double helix sculpture at shopping mall in Bali



The Helix Bridge is the world's first double helix curved pedestrian bridge. Singapore



DNA double helix model - interactive sculpture. Berkeley, California



near to Trumpington, Cambridgeshire, Great Britain



Cambridge, England: Clare College



Sculptor Franco Castellucio confronts science and art in his latest work, "The Double Helix XX-XY." The work images an animated strain of DNA, with sinuous male and female bodies twisting to the top.

СТРУКТУРА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

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

повторяющееся звено - нуклеотид
мономер - нуклеозидтрифосфат



дезоксирибонуклеиновая кислота - ДНК
рибонуклеиновая кислота - РНК

Структура двуутяжевой ДНК

1. хим структура макромолекулярной цепи ДНК;
боковые радикалы - гетероциклические
основания (Т, С, А, G)
2. первичная структура ДНК (инфо!)
...GAATTTCATG...
3. вторичная структура ДНК -
изогеометричная двойная спираль
обеспечивает точность
матричного копирования



Аббревиатура ДНК

1. ДНК - «нуклеин» (нуклеус - ядро)

Ф. Мишер (25 лет), 1869, выделение из лейкоцитов/нейтрофилов гноя нуклеина, N и P (!?)

А. Коссель, Ноб премия 1910 (A, T, G, C)

2. ДНК - линейный сополимер ортофосфорной кислоты

3. ДНК - линейный сополимер ортофосфорной кислоты и двухатомного спирта - дезоксирибозы

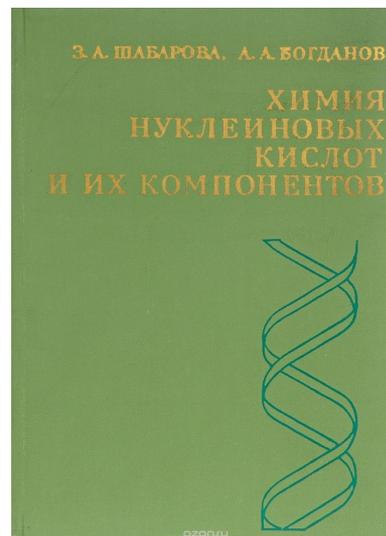


Figure 1.5 The laboratory at Tübingen where Miescher isolated nuclein (courtesy of the University of Tübingen Library, Tübingen, Federal Republic of Germany).



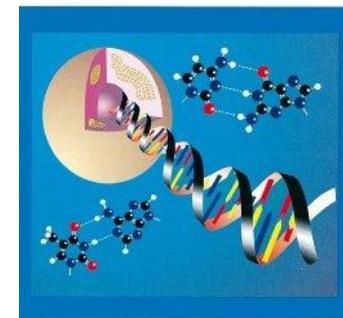
Г. КОРНА

Н О В Ы Е
НАПРАВЛЕНИЯ В ХИМИИ
БИОЛОГИЧЕСКИ ВАЖНЫХ
ЭФИРОВ
ФОСФОРНОЙ КИСЛОТЫ



Z. Shabarova, A. Bogdanov

Advanced
Organic Chemistry of
Nucleic Acids



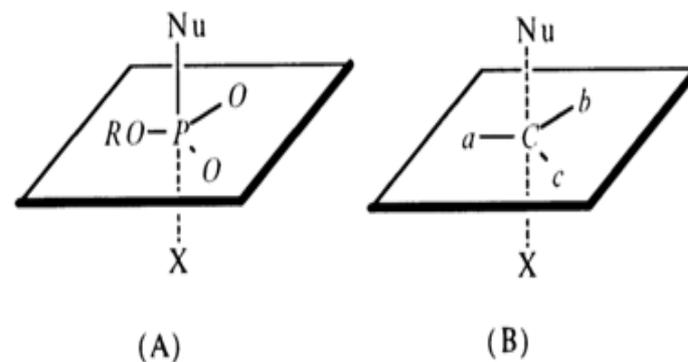
М., Мир, 1964

Лекция 1958 г.,

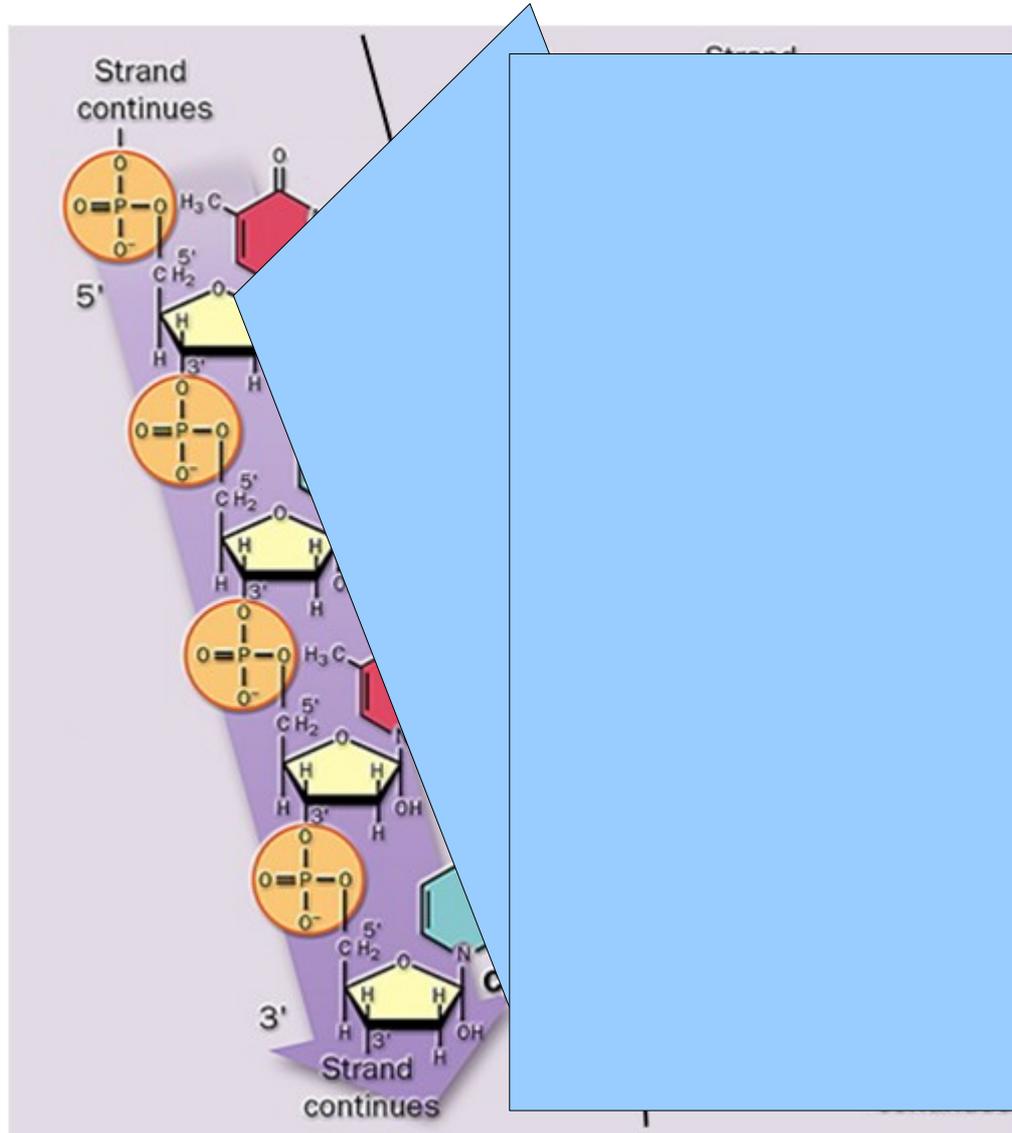
Рокфеллеровский институт медицинских исследований
(1901 г., после 1965 г. Рокфеллеровский университет

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)

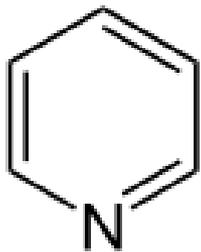
Nu and X – entering and leaving groups (atoms) in an axial position; a, b, c – different residues.



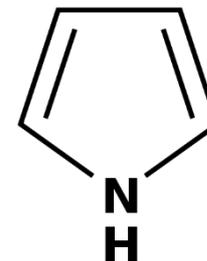
Химическая структура ДНК - полинуклеотид



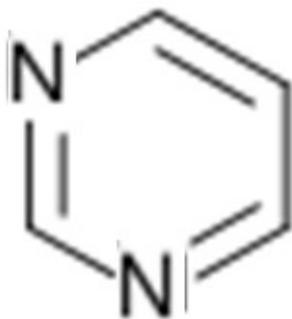
Гетероциклические соединения



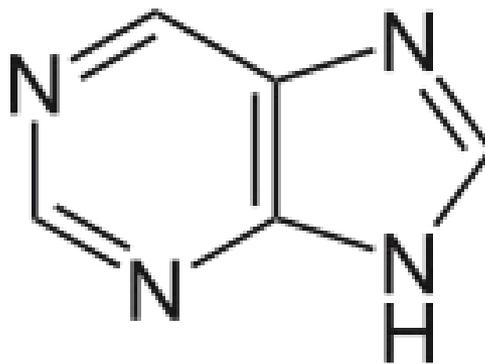
пиридин



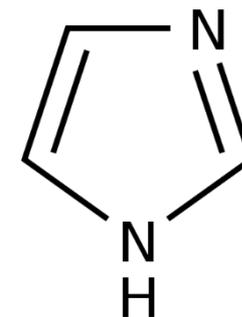
пиррол



пиримидин

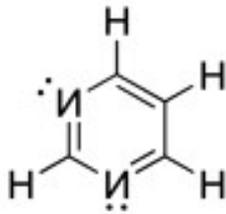
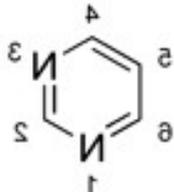


пурин

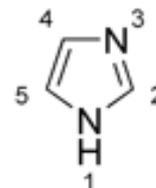
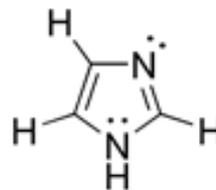


имидазол

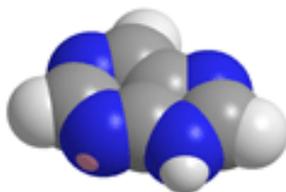
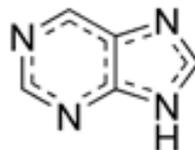
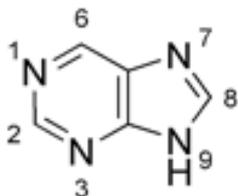
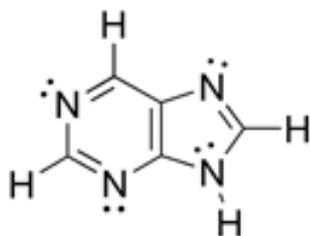
Пиримидин (Py)



Имидазол (Im)

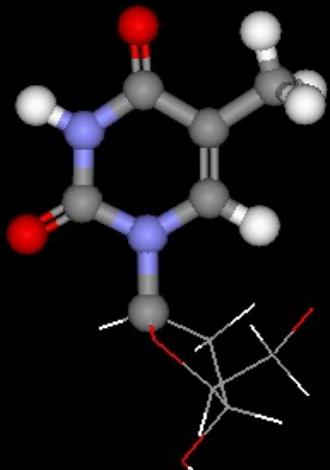


Пурин (Pu)

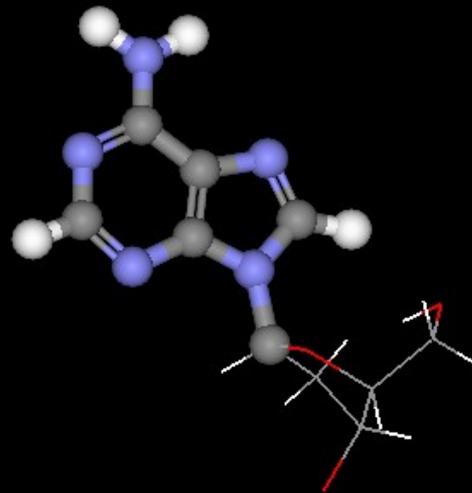


Гетероциклические основания

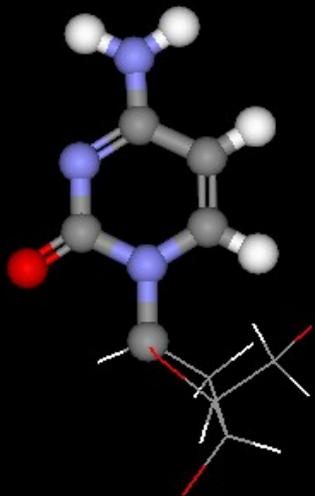
T



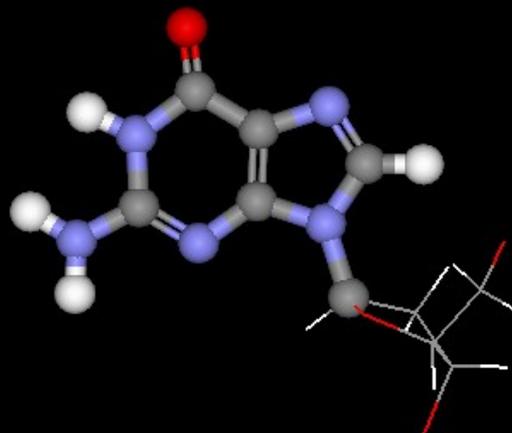
A



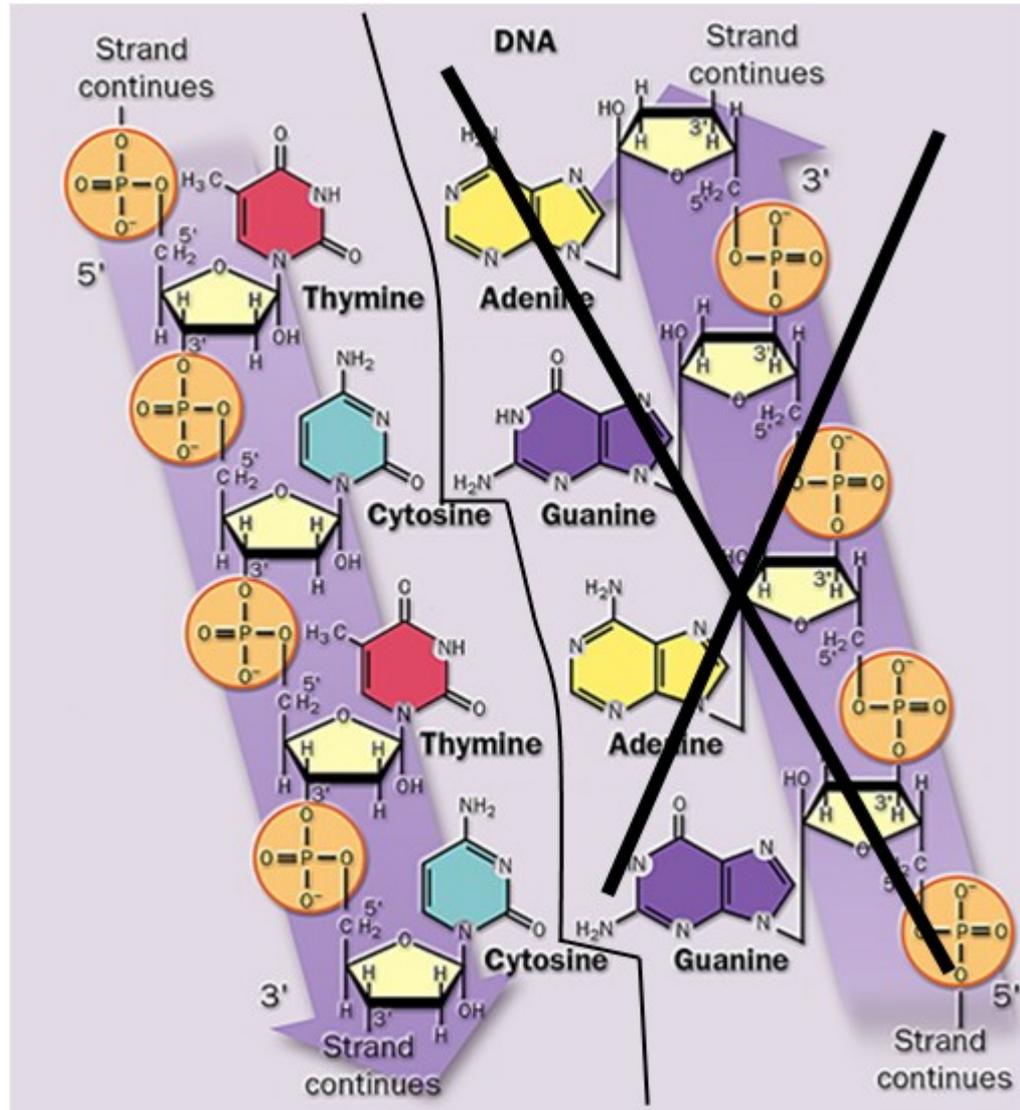
C



G



Полинуклеотидная цепь ДНК



Дата введения 09.03.05
Приказ Федеральной службы
по надзору в сфере здравоохранения
и социального развития
от 09.03.05 № 470-Пр/05

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата
АЦИКЛОВИР-АКОС

Регистрационный номер: 001595/01-2002

Торговое название препарата: Ацикловир-АКОС

Международное непатентованное название: Ацикловир

Химическое название 2-амино-1,9-дигидро-9-

[(2-гидроксиэтокси)метил]-6Н-пурин-6-он

Лекарственная форма: мазь 5%

Описание

Мазь белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Состав

В 100 г мази содержится:

активное вещество - ацикловир (в пересчете на сухое вещество) - 5 г;

вспомогательные вещества: липокомп (липидный компонент птичьего жира) или куриное масло, эмульгатор № 1, полиэтиленоксид-400, 1,2-пропиленгликоль, нипагин, нипазол, вода очищенная до 100 г.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное средство.

Код АТХ: [D06BB03]

Фармакологические свойства

Ацикловир является противовирусным средством из группы синтетических аналогов ациклического пуринового нуклеозида - дезоксигуанидина, являющегося компонентом ДНК.

Ацикловир обладает высокой специфичностью в отношении вирусов Herpes simplex, 1 и 2 типов, вируса, вызывающего ветряную оспу и опоясывающий лишай (Varicella zoster), вируса Эпштейна-Барр. Умеренно активен в отношении цитомегаловирусов.

Ацикловир проникает непосредственно в инфицированные вирусом клетки. Клетки, инфицированные вирусом, продуцируют вирусную тимидинкиназу, которая в свою очередь фосфорилирует ацикловир до ацикловиртрифосфата, являющегося активным и селективным ингибитором ДНК-полимеразы вирусов. Вероятно механизм ингибирования ацикловиртрифосфатом синтеза ДНК состоит в том, что она является для этого фермента субстратом, позволяющим осуществить связь 3'-5', необходимую для продления цепочки ДНК.

Таким образом осуществляется преждевременный разрыв цепи ДНК, что приводит к подавлению репликации вируса.

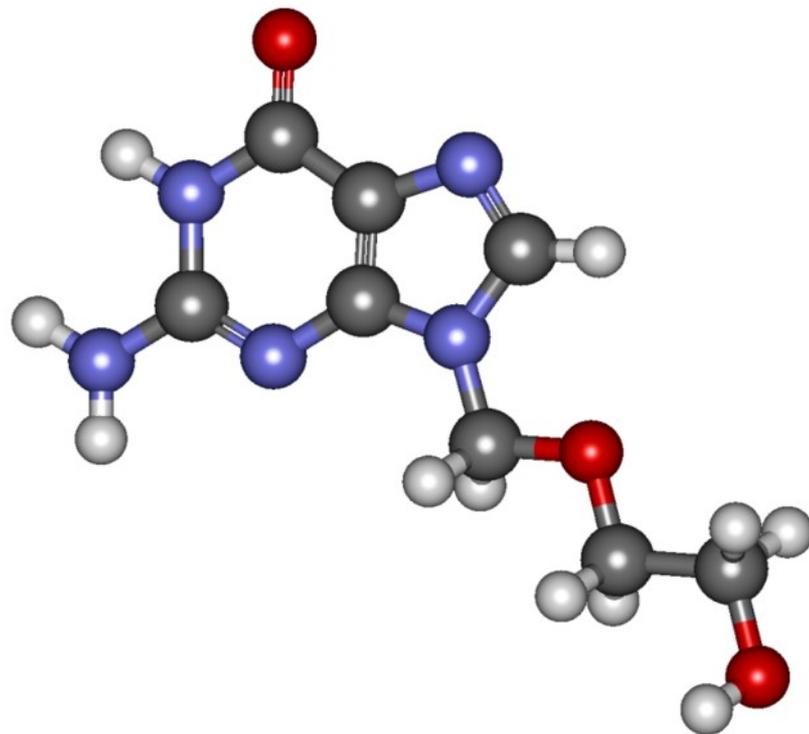
Фармакокинетика

При применении мази на интактной коже: всасывание минимальное; не определяется в крови и моче. Пораженная кожа: всасывание умеренное.

Показания к применению

Инфекции кожи и слизистых оболочек, вызванные вирусом Herpes simplex, генитальный герпес, опоясывающий лишай, ветряная оспа.

Ацикловир



Первичная структура ДНК

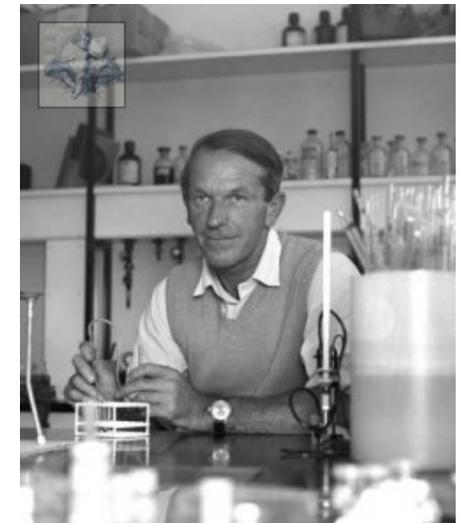
1020 из 5386 нуклеотидов фага Phi X 174 (1977)

1 gagttttatc gcttccatga cgcagaagtt aacactttcg gatatttctg atgagtcgaa
61 aaattatcctt gataaagcag gaattactac tgcttgttta cgaattaaat cgaagtggac
121 tgctggcgga aatgagaaa attcgaccta tccttgcgca gctcgagaag ctcttacttt
181 gcgaccttcc gccatcaact aacgattctg tcaaaaaactg acgcggttga tgaggagaag
241 tggcttaata tgcttggcac gttcgtcaag gactggttta gatatgagtc acattttggt
301 catggtagag attctcttgt tgacatttta aaagagcgtg gattactatc tgagtccgat
361 gctgttcaac cactaatagg taagaaatca tgagtcaagt tactgaacaa tccgtacgtt
421 tccagaccgc tttggcctct attaagctca ttcaggcttc tgccgttttg gatttaaccg
481 aagatgattt cgattttctg acgagtaaca aagtttggat tgctactgac cgctctcgtg
541 ctcgtcgctg cgttgaggct tgcgtttatg gtacgctgga ctttgtggga taccctcgct
601 ttctgctcc tgttgagttt attgctgccg tcattgctta ttatgttcat cccgtcaaca
661 ttcaaacggc ctgtctcatc atggaaggcg ctgaatttac ggaaaacatt attaatggcg
721 tcgagcgtcc ggttaaagcc gctgaattgt tcgcgtttac cttgcgtgta cgcgcaggaa
781 aactgacgt tcttactgac gcagaagaaa acgtgcgtca aaaattacgt gcggaaggag
841 tgatgtaatg tctaaaggta aaaaacgttc tggcgctcgc cctggtcgtc cgcagccgtt
901 gcgagg tact aaaggcaagc gtaaaggcgc tcgtctttgg tatgtaggtg gtcaacaatt
961 ttaattgcag gggcttcggc cccttacttg aggataaatt atgtctaata ttcaaactgg

Белок
300 ак

Ген
1 000 н

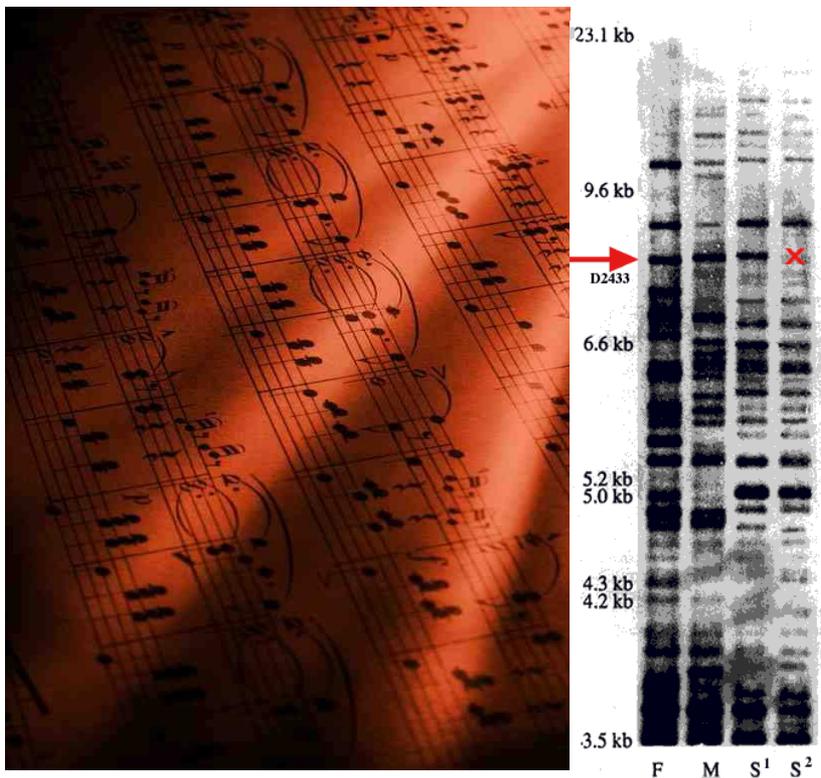
Вариантов
 4^{1000}



Метод определения

Ф. Сэнгер 1958, 1980

Информация в ДНК в виде «музыки ДНК»



Our company which has been established for 5 years is dedicated to providing a high quality DNA music service and to achieve this we work closely with the celebrated Scottish composer Stuart Mitchell who has been translating DNA sequences for several years for clients and various media projects. Stuart now produces the DNA translations into a huge variety of music styles ranging from Ethnic and instrumental to full orchestral classical works.

"DNA music exists within every living organism universally and now we have the technology to unlock a symphony from within everyone for a better and more aesthetic understanding of life, ourselves and each other". Stuart Mitchell

<http://www.yourdnasong.com/>

Вторичная структура ДНК - двойная спираль

1. Изометрические комплементарные пары -
регулярность структуры двойной спирали
2. Стекинг - взаимодействия - «стопка домино»
3. Анти-параллельность двух цепей
4. Денатурация («расплетание») двойной спирали
Ренатурация («образование») двойной спирали

Нуклеотидный состав ДНК и Правило Чаргаффа Первый шаг к комплементарным парам

А.Н. Белозерский



Э. Чаргафф

ДНК (JBC, 1951)
 $A + G = C + T$
 $A = T \quad G = C$

Брюссель, 1955

A-T
G-C
T-A
C-G

ДНК как аperiодический кристалл

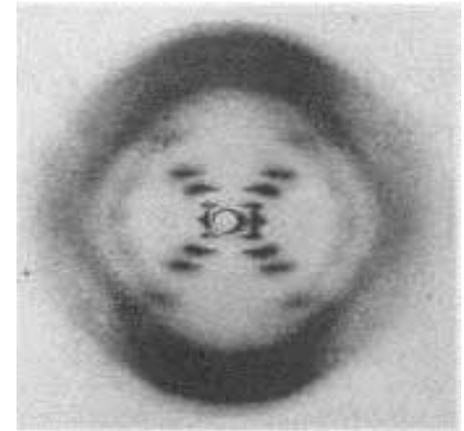
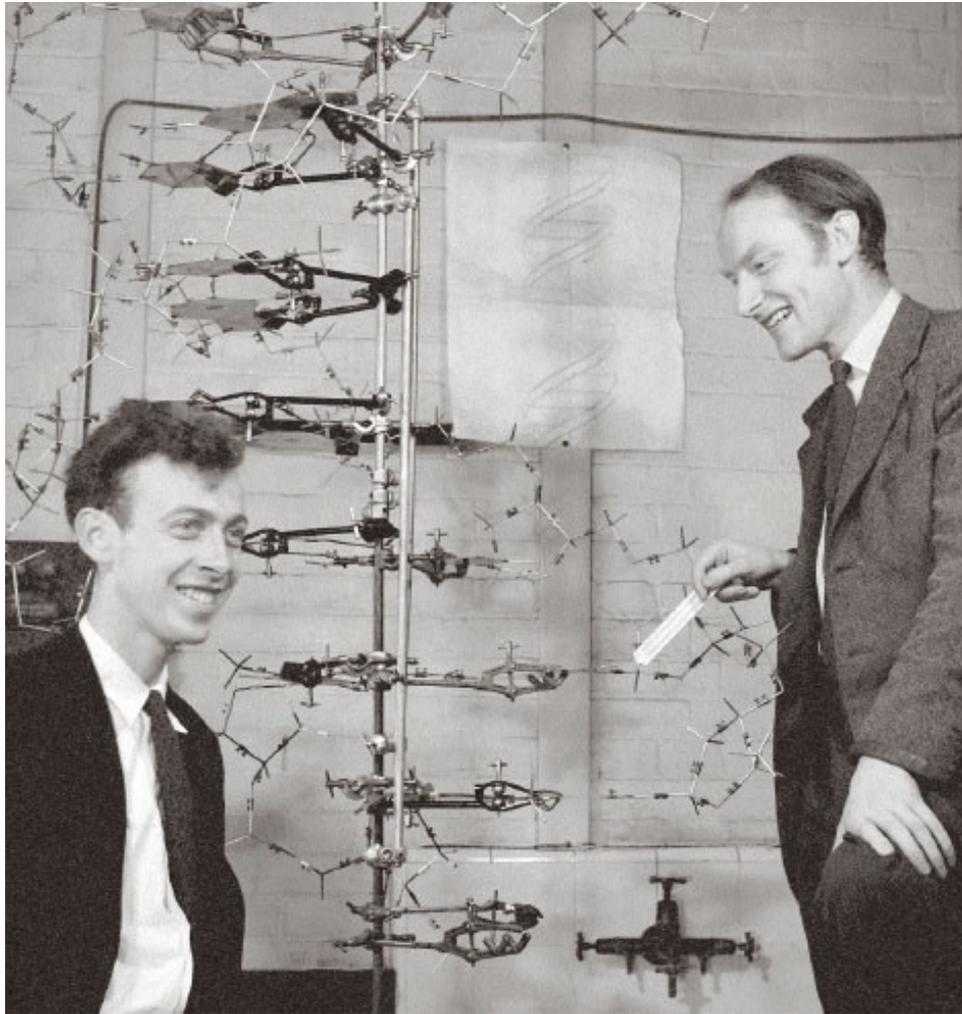


Фото 51, 1952
Кембридж, Англия,

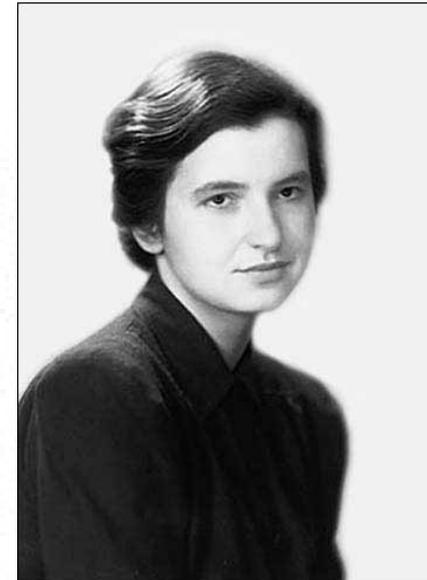


Д. Уотсон (24)
1928 -

Ф. Крик (36)
1916 - 2004

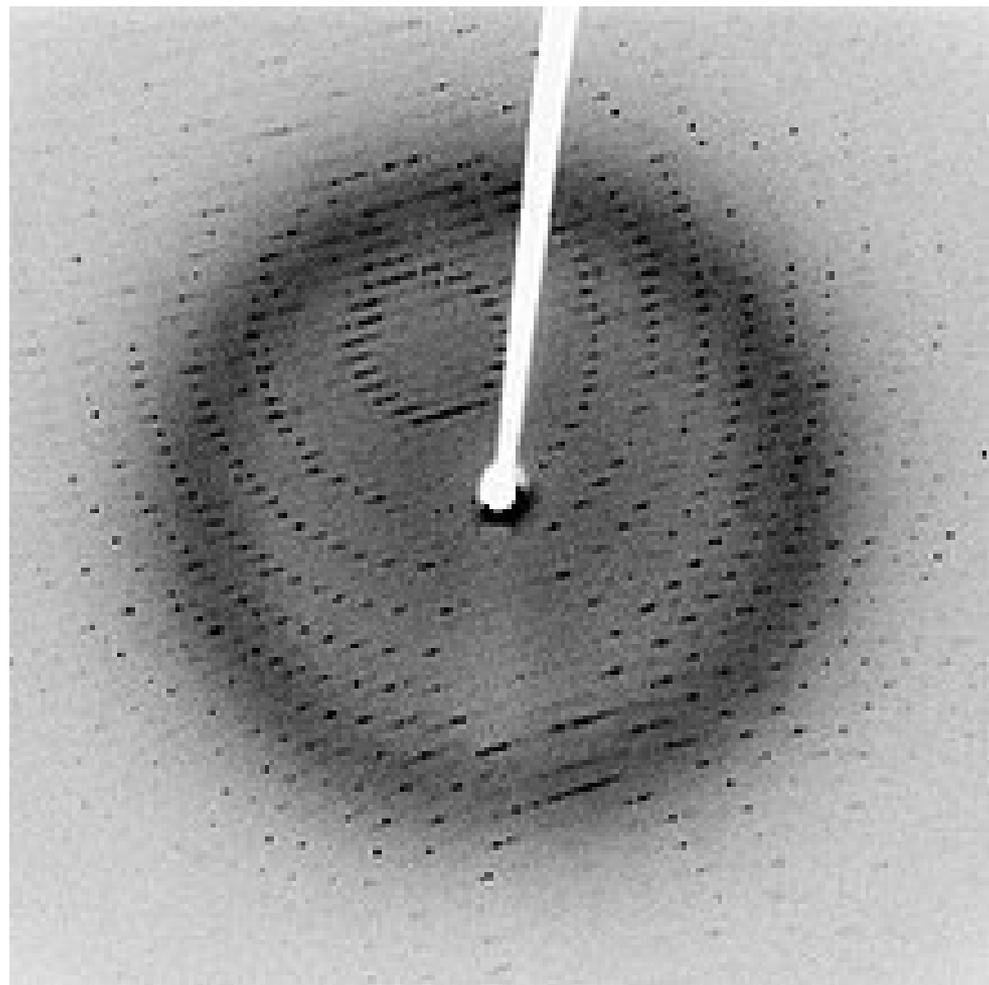
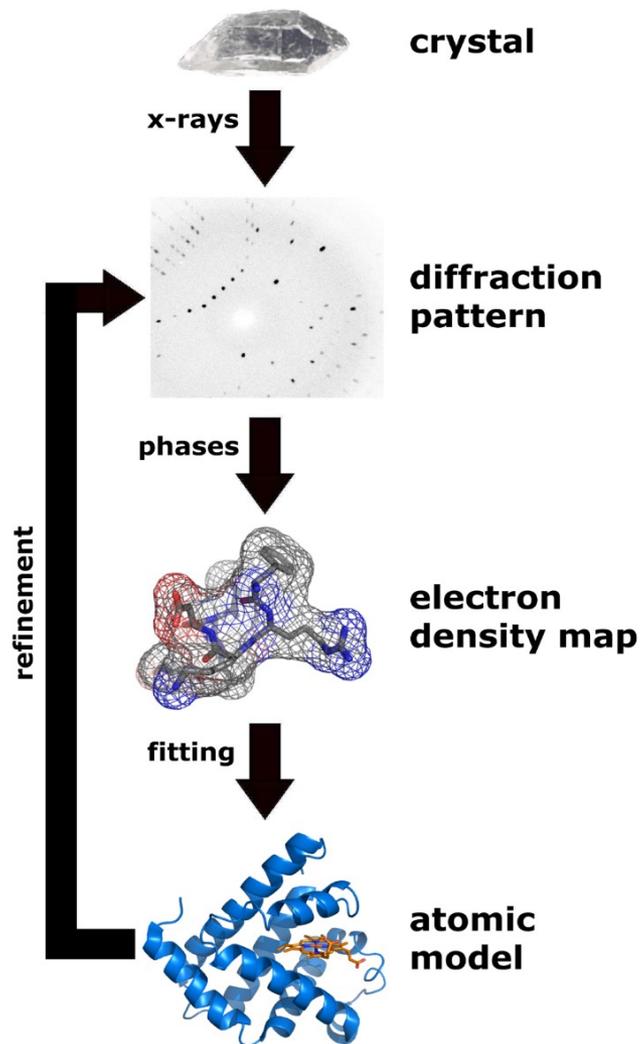


М. Уилкинс (36)
1916 - 2004



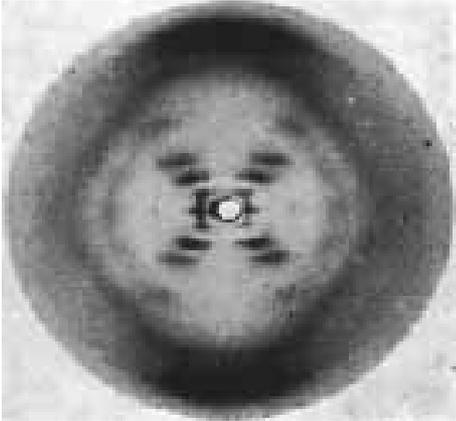
Р. Франклин (32)
1920 - 1958

Workflow for solving the structure of a molecule by X-ray crystallography.

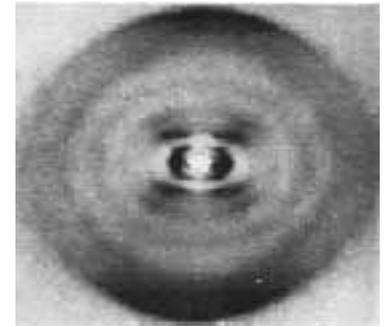


An X-ray diffraction pattern of a crystallized enzyme. The pattern of spots (*reflections*) and the relative strength of each spot (*intensities*) can be used to determine the structure of the enzyme.

Watson JD, Crick FHC (1953). «A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid». *Nature* **171**: 737—738



DNA Learning Center



Рентгенограмма волокон ДНК кишечной палочки, полученная Уилкинсом.
Wilkins MHF, Stokes AR, Wilson HR (1953) «Molecular Structure of Deoxyribose Nucleic Acids». *Nature* **171** 738—740.

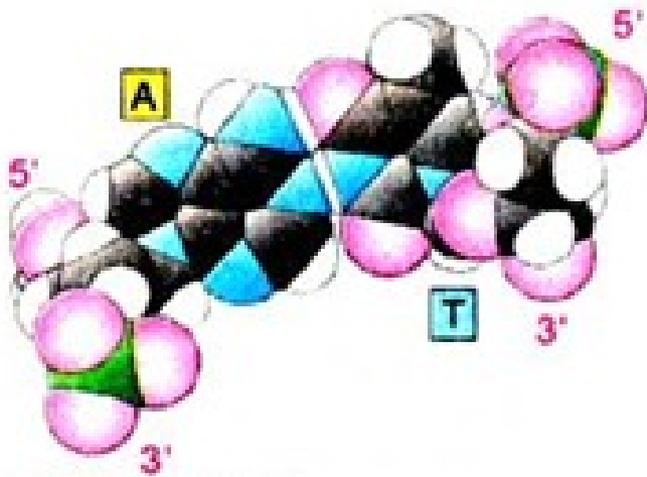
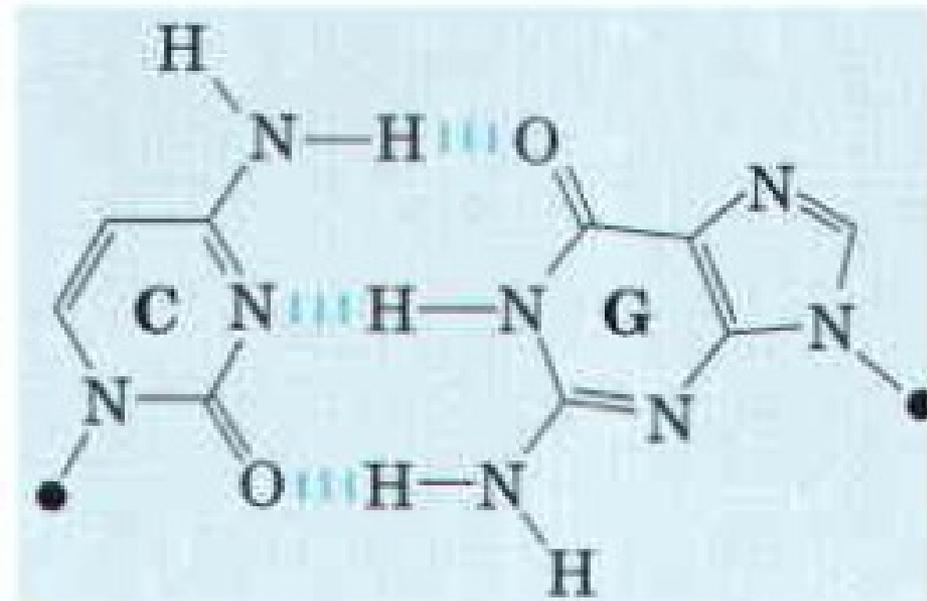
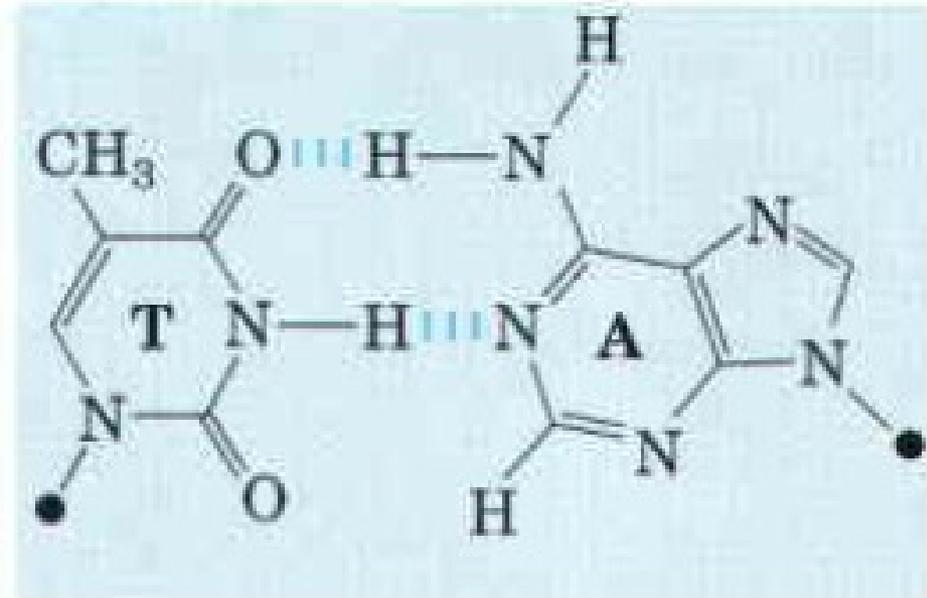
Фотография 51 — рентгенограмма волокон натриевой соли тимусной ДНК в В-форме
Franklin RE, Gosling RG (1953) «Molecular Configuration in Sodium Thymonucleate». *Nature* **171**: 740—741

The UK version produced by BBC is titled *Rosalind Franklin: DNA's Dark Lady*.

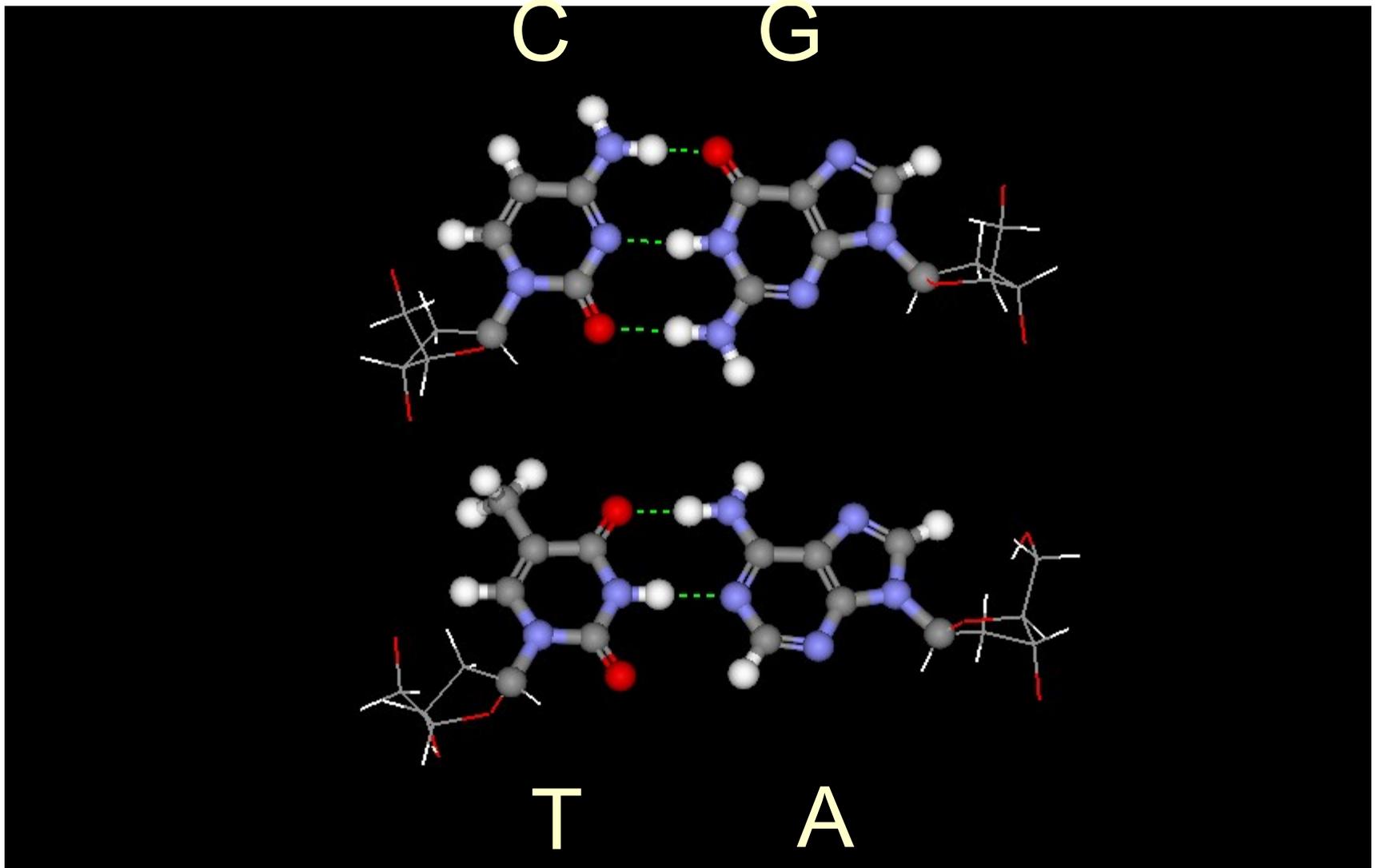
A play entitled *Photograph 51* by Anna Ziegler focuses on the role of x-ray crystallographer Rosalind Franklin in the discovery of the structure of DNA. This play won the 3rd *STAGE* International Script Competition in 2008. In 2015, the play was put on at London West End, with Nicole Kidman playing Franklin.

Розалинд Франклин приступила к работе по расшифровке структуры ДНК в лаборатории сэра Джона Рендэлла в Королевском колледже Лондона 5 января 1951 года. В этой же лаборатории группа Мориса Уилкинса уже сделала первые шаги по рентгеноструктурному анализу ДНК. Первым делом Франклин удалось обнаружить, что в зависимости от влажности в камере, в которой вытягивались волокна ДНК, можно получать две различные структуры ДНК: А-форму и В-форму. Розалинд Франклин получила [фотографию 51 в мае 1952 года после 100 часовой экспозиции волокон В-формы ДНК на рентгеновском дифрактометре](#). Крестообразное расположение дифракционных пятен служило прямым указанием на структуру в виде спирали. Дальнейший анализ данных позволил Франклин сделать вывод, что спираль ДНК состоит из двух нитей, в которой фосфатные группы располагаются снаружи, а основания внутри спирали. Она также определила шаг спирали (3,4 нм) и её периодичность (10 пар на виток). Франклин нашла объяснение факту отсутствия дифракционных пятен на четвёртой линии и ослабления интенсивности пятен на шестой линии в том, что нити спирали не зеркально симметричны относительно оси спирали. По её оценкам, одна нить сдвинута относительно другой нити по вертикали примерно на три восьмых витка спирали.

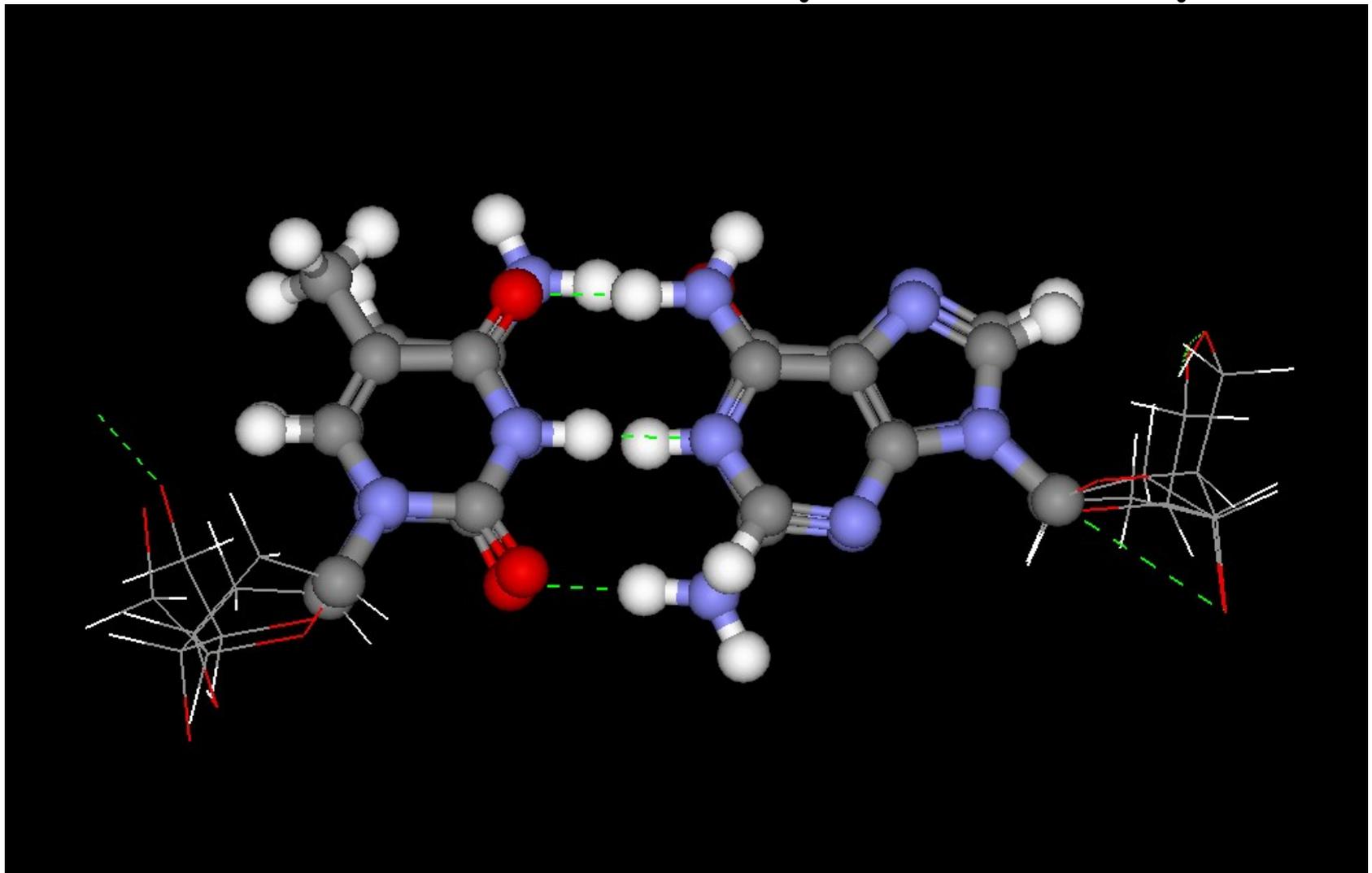
Комплементарные пары A-T G-C



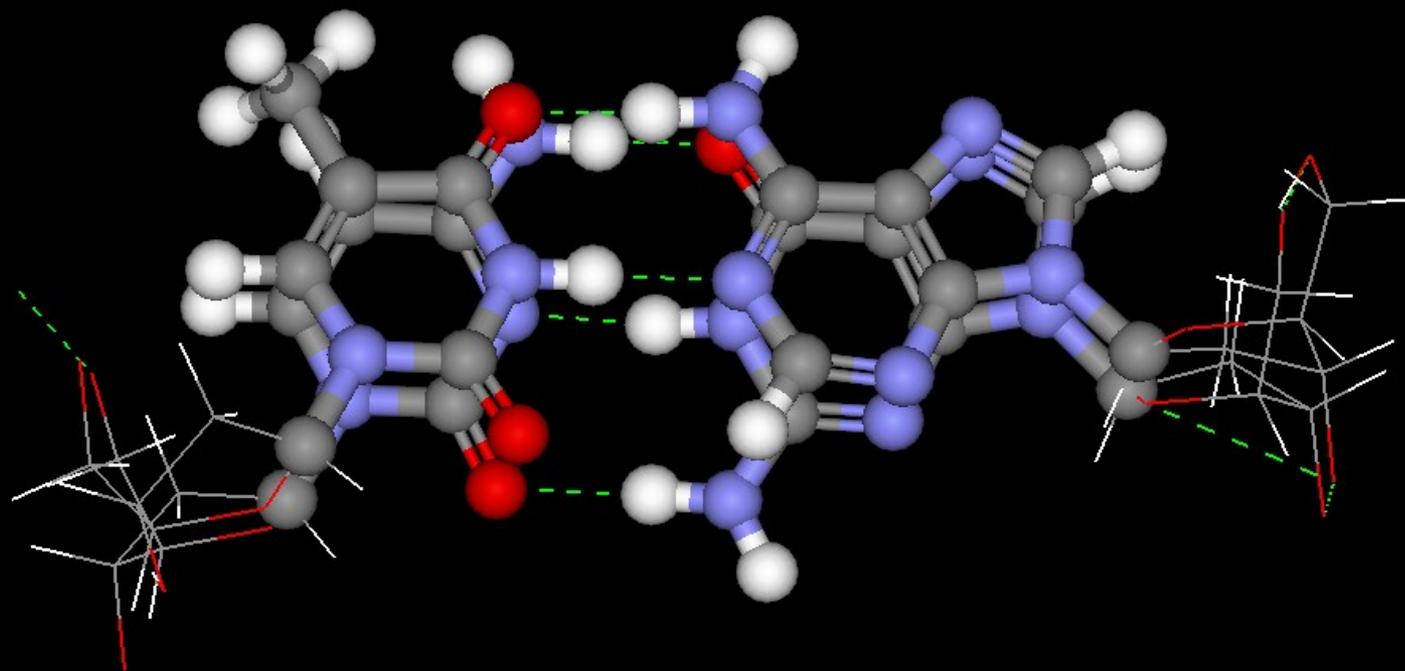
Комплементарные пары



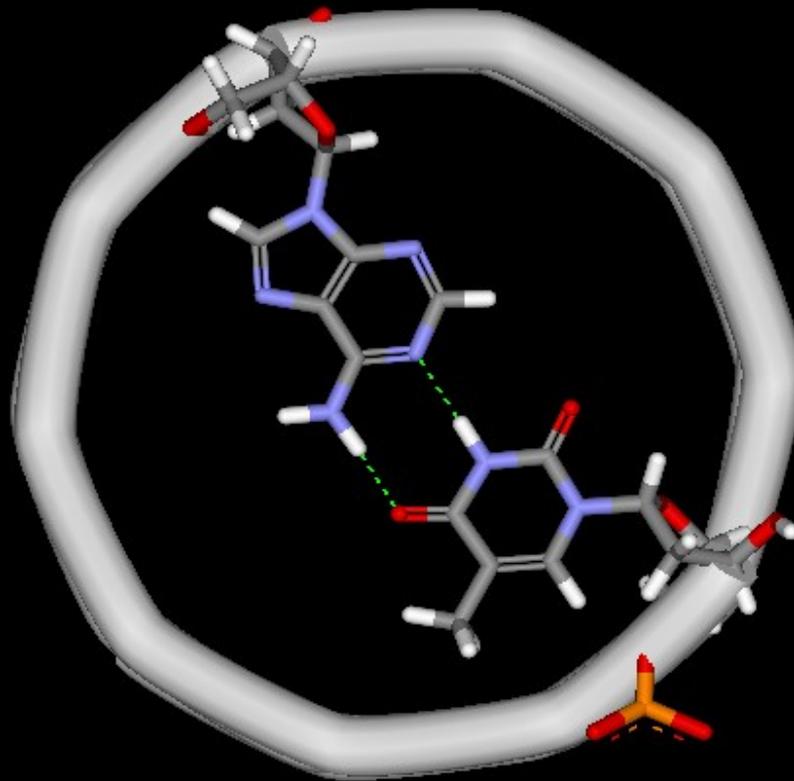
Изогеометричность комплементарных пар



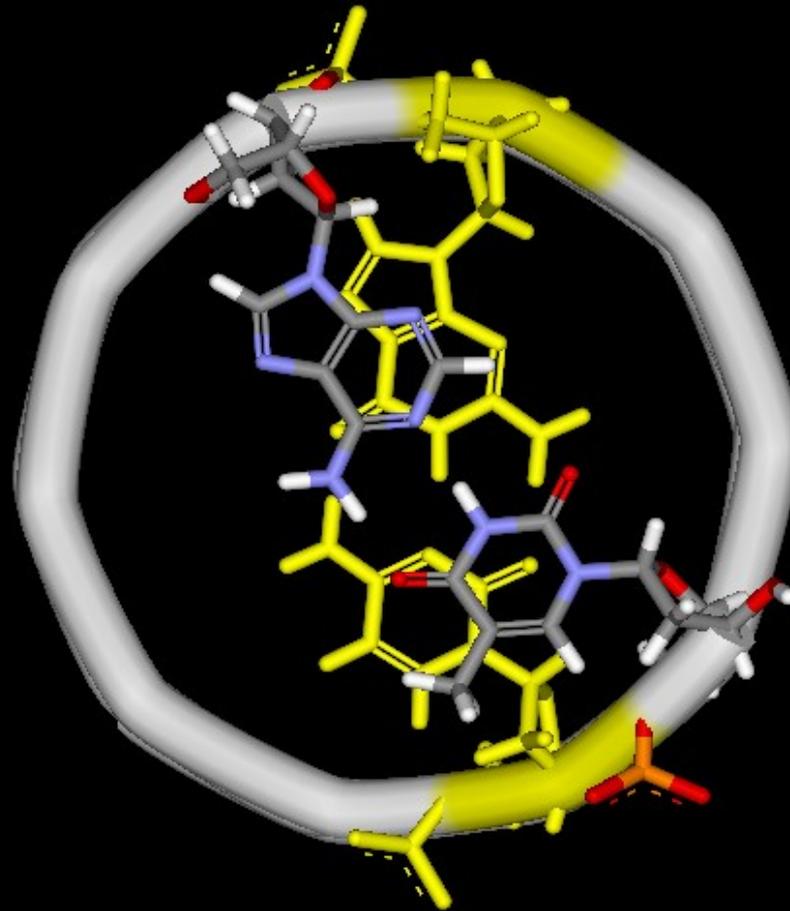
Изогеометричность комплементарных пар



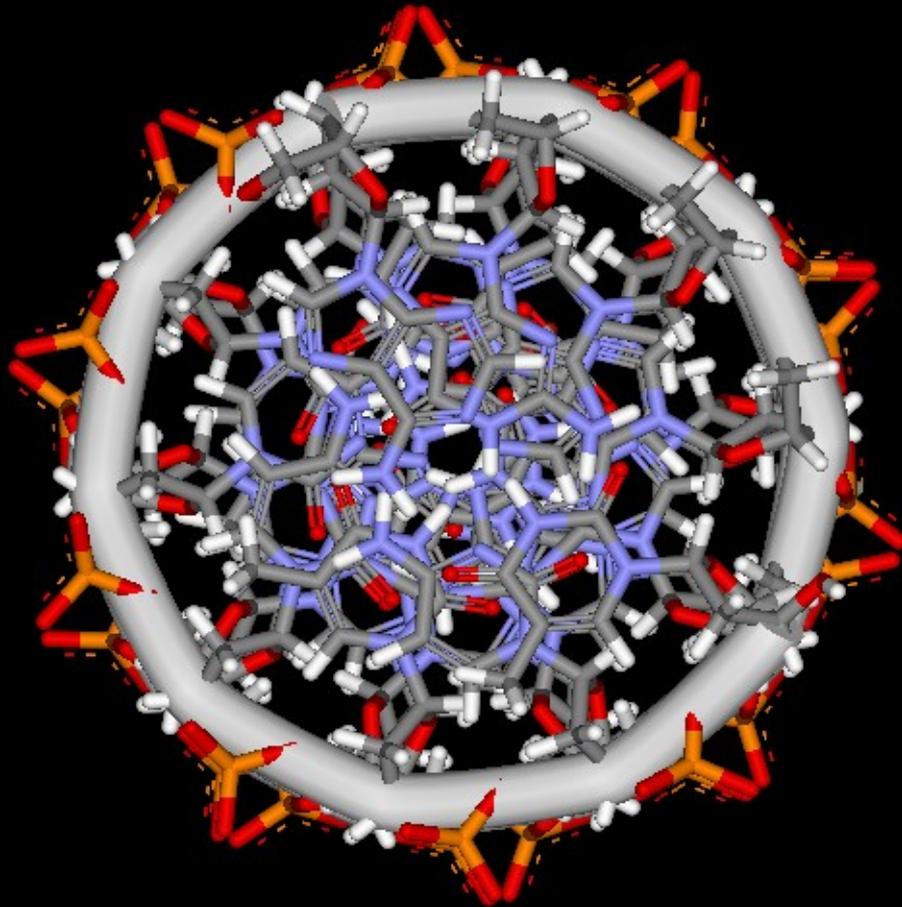
Двойная спираль ДНК (вид с торца)



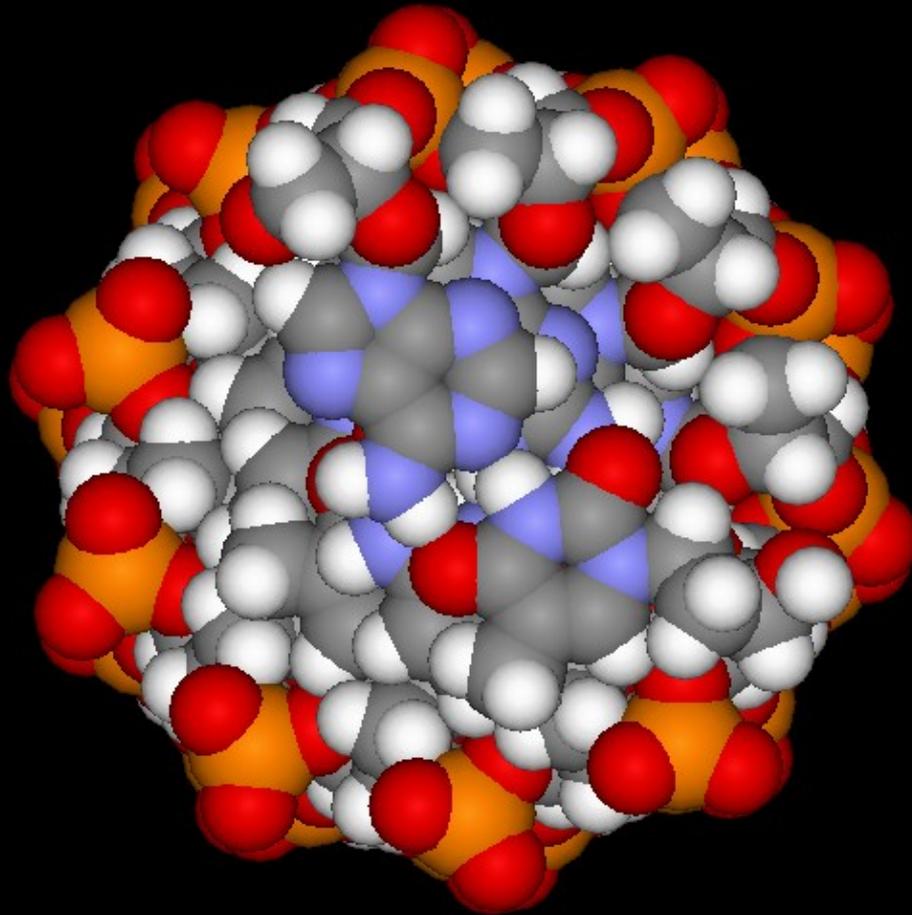
Двойная спираль ДНК (вид с торца)



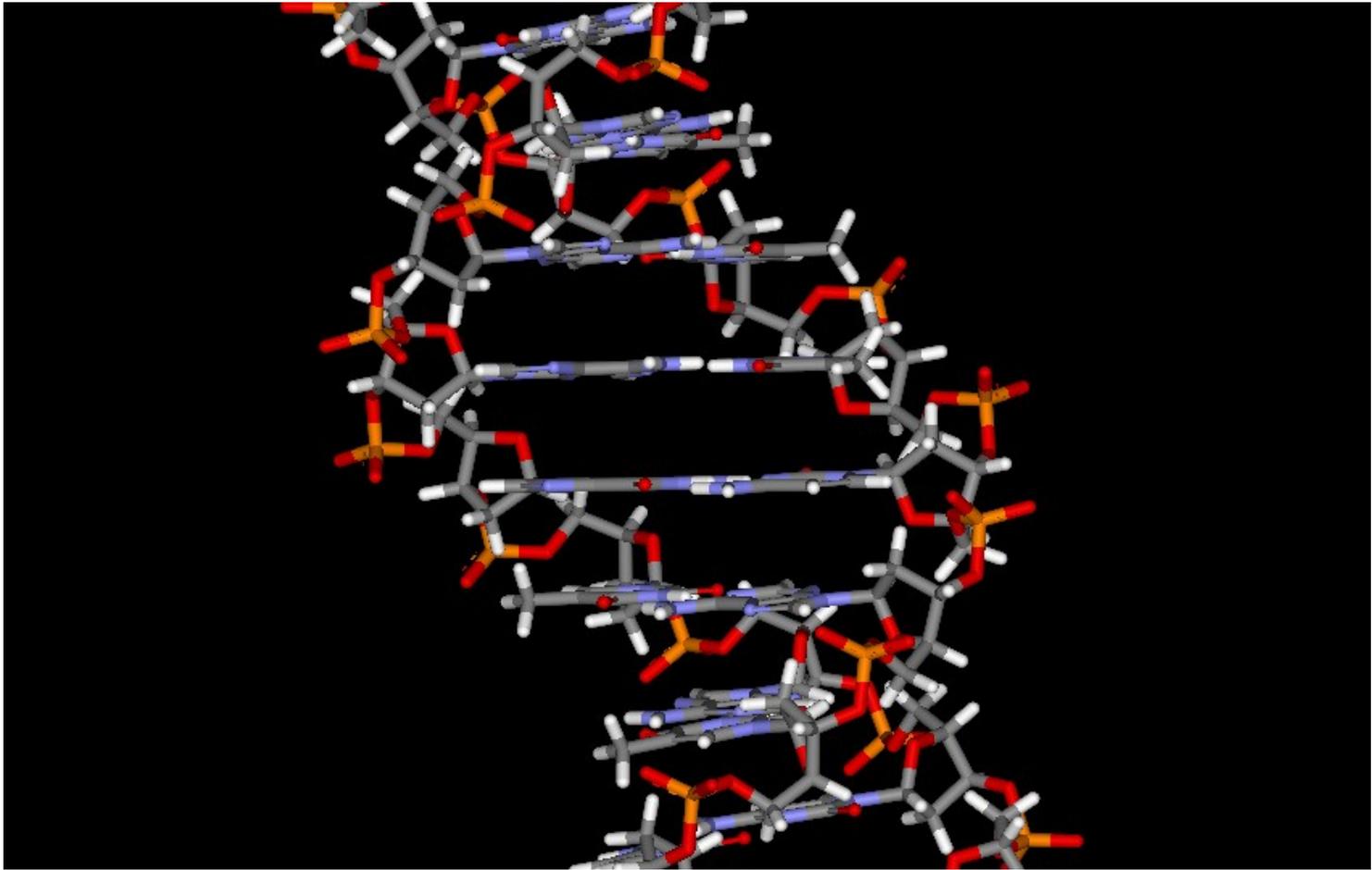
Двойная спираль ДНК (вид с торца)

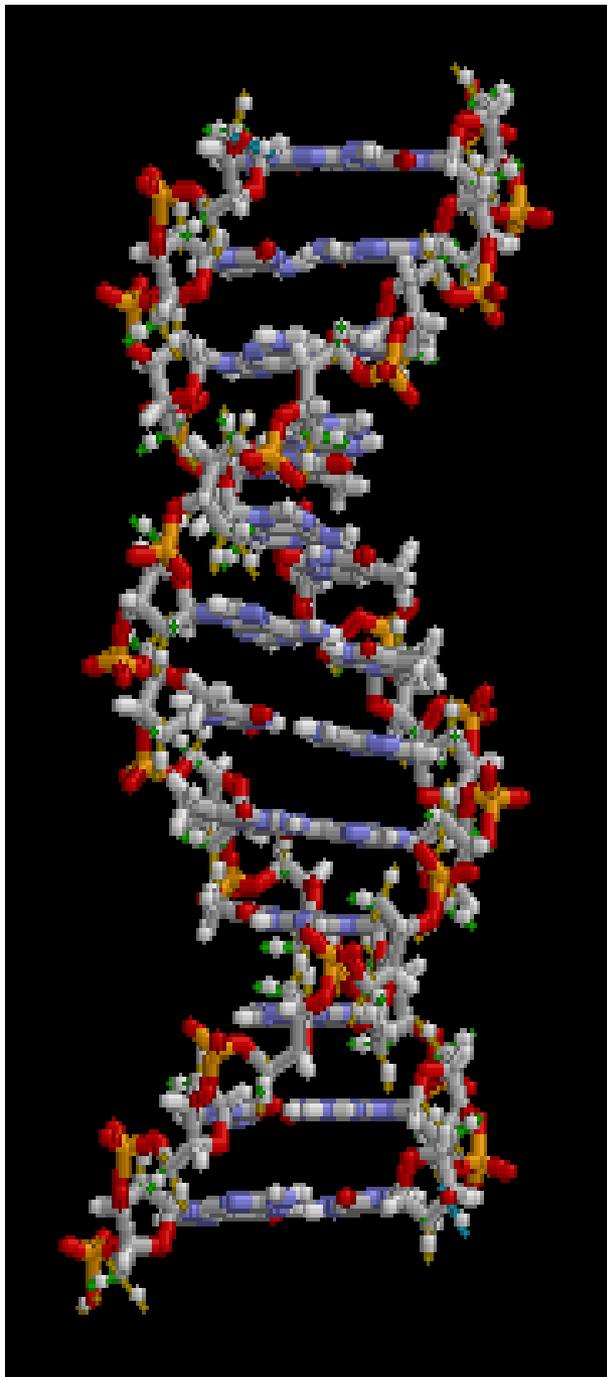


Двойная спираль ДНК (вид с торца)

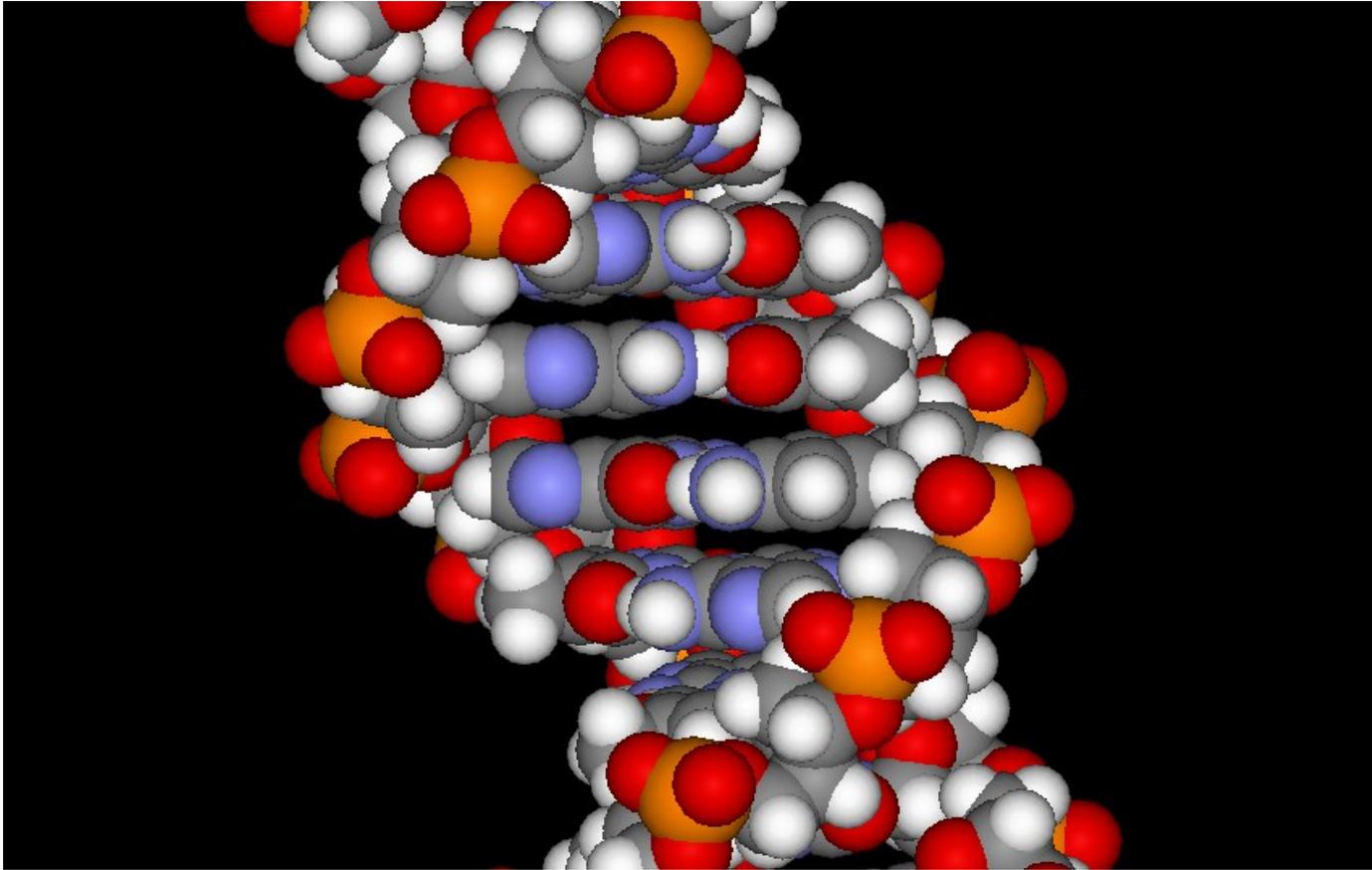


Двойная спираль ДНК (вид сбоку, стэкинг)





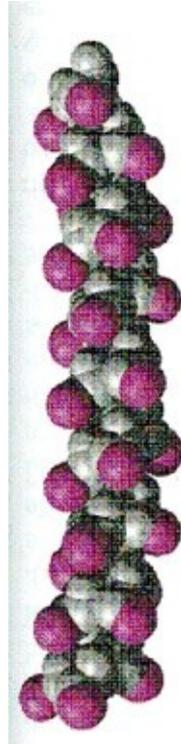
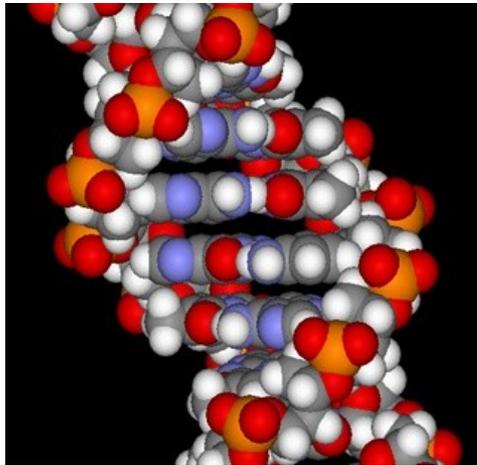
Двойная спираль ДНК (вид сбоку, стэкинг)



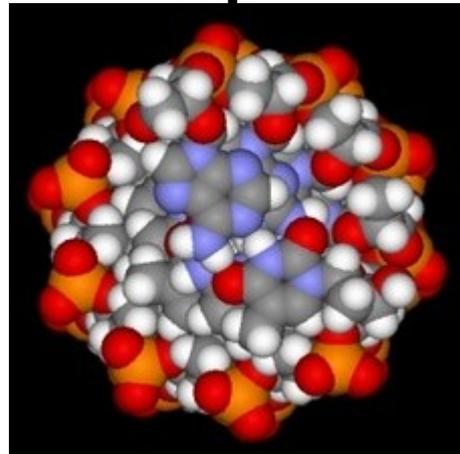
Шредингер: ДНК как аperiodический кристалл

Двойная спираль ДНК (слева) и альфа-спираль белка (справа)

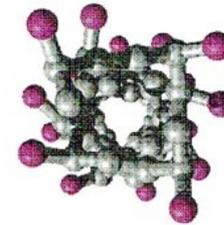
вид сбоку



с торца

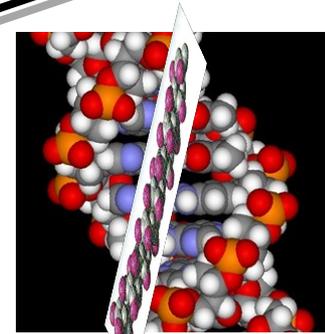


Диаметр 20 Å
Основания
(инфо)
внутри

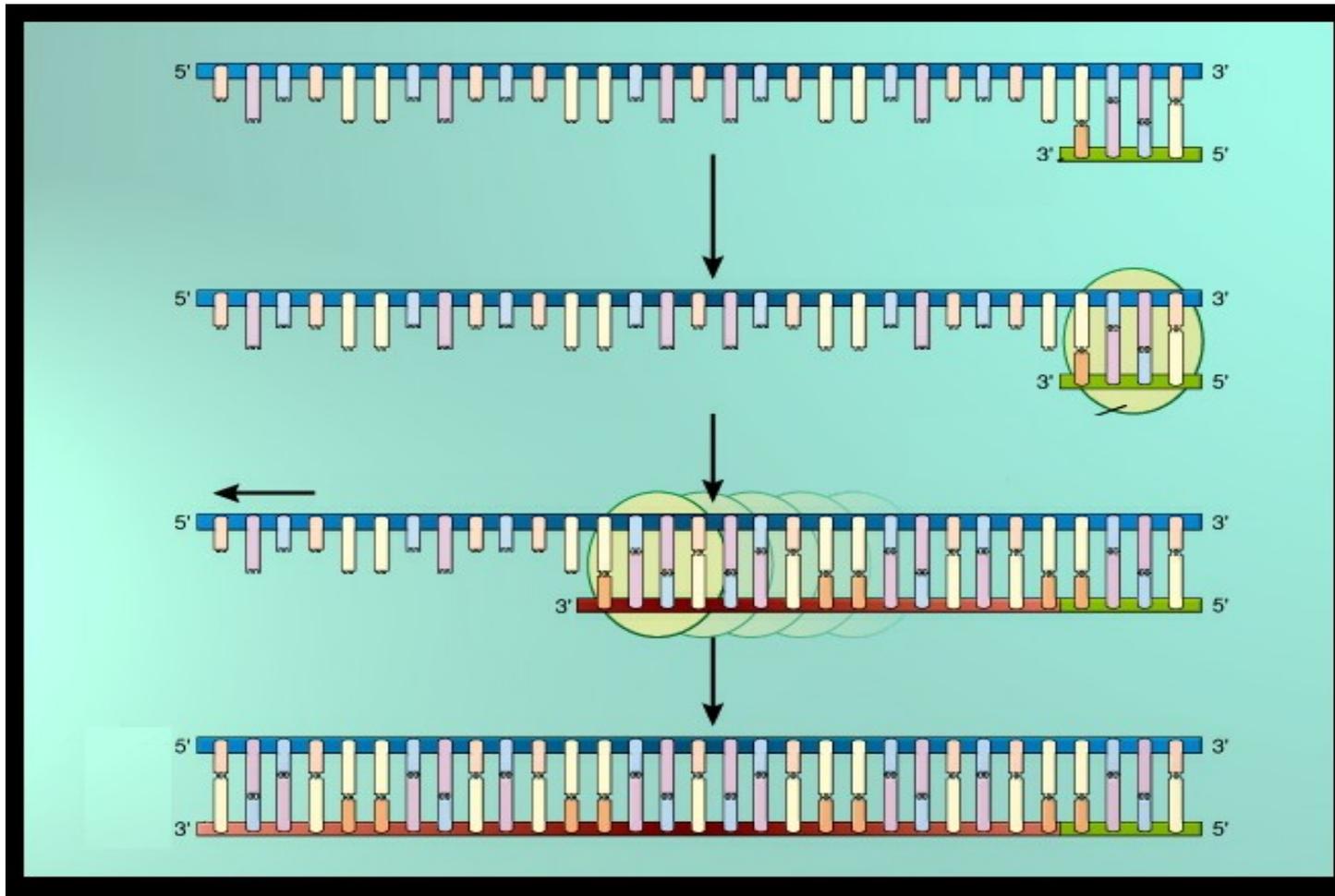


Диаметр 12 Å
Боковой радикал
(инфо)
снаружи

Альфа-спираль белка помещается в желобок



Ступенчатый матричный синтез ДНК



Псевдодвоичный код? (0 и 1)