

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

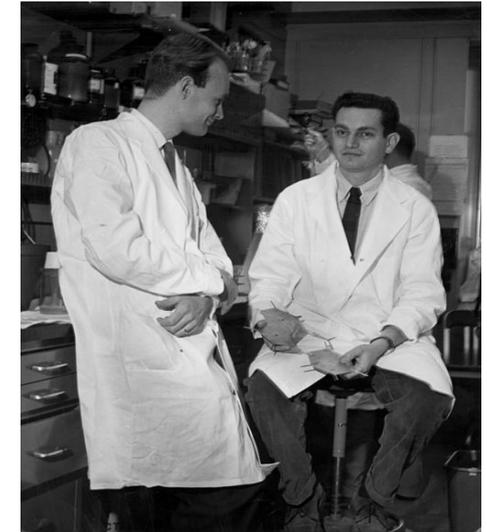
Семинары по группам по отдельному расписанию

Разбор контрольной 1 с 02.03

05.03 - Заболел семинарист 302 группы. Семинар переносится ровно на 1 неделю
(след. Пт, 10.50)

Разбор контрольной 2

Разбор контрольной 3



ЮХА достойна быть во всемирном наследии ЮНЕСКО

Wiki

In August 1961, at the International Congress of Biochemistry in Moscow, Nirenberg presented a paper to a small group of scientists. Francis Crick convinced the conference leaders to invite Nirenberg to repeat his performance the next day. Speaking before the assembled congress of more than a thousand people, Nirenberg electrified the scientific community. He quickly received great scientific attention for these experiments. Within a few years, his research team had performed similar experiments and found that three-base repeats of adenosine (AAA) produced the amino acid lysine, and cytosine repeats (CCC) produced proline.

"Открытие" РНК

AUGC РНК \neq ATGC ДНК

А.Н. Белозерский



Брюссель, 1955

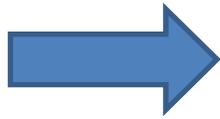
ДНК
 $A + G = C + T$

Э. Чаргаф

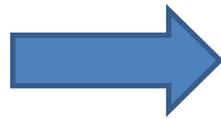
Первый этап
экспрессии генетической информации:
транскрипция (переписывание)
- копирование отдельных генов (файлов)

ИНФОРМАЦИЯ (I⁰)

ДНК



РНК



мРНК (Кодирующие РНК)



нкРНК

(некодирующие РНК)



белок

ФУНКЦИЯ (3D)

Структура однотяжевой РНК

1. Хим структура цепи макромолекулы РНК

(рибоза вместо дезоксирибозы)

Гетероциклические основания

(U вместо T)

2. Вторичная структура однотяжевой РНК -

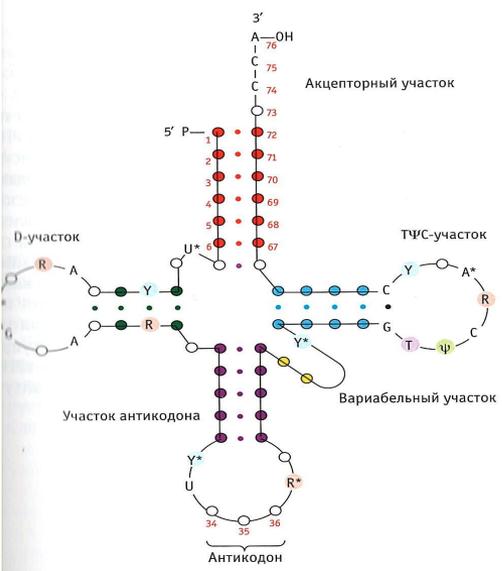
шпилька

3. Третичная структура РНК

РНК как фермент - рибозим

Структура РНК: вторичная (шпилька) и третичная (расположение в пространстве)



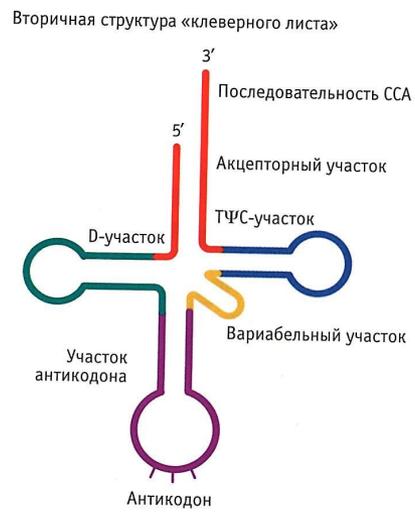


Г
Ф
Д
С
П
Э
М

С
Ж
С
А
Т
У

Е
J

Рис. 4.59. Вторичная структура тРНК, имеющая характерную форму клеверного листа. Все тРНК способны сворачиваться,



Третичная структура, имеющая L-форму (или Г-форму)

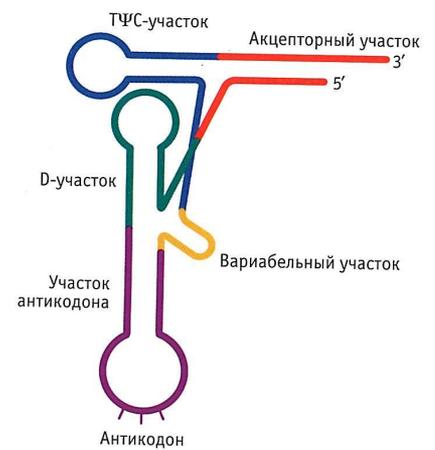


Рис. 4.61. Сворачивание вторичной структуры тРНК с образованием L-образной третичной структуры. Спиральные участки вторичной структуры укладываются, образуя вытянутые спирали, расположенные перпендикулярно друг к другу

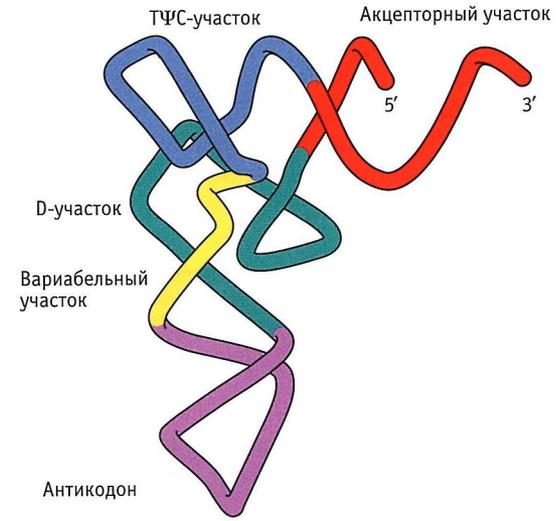
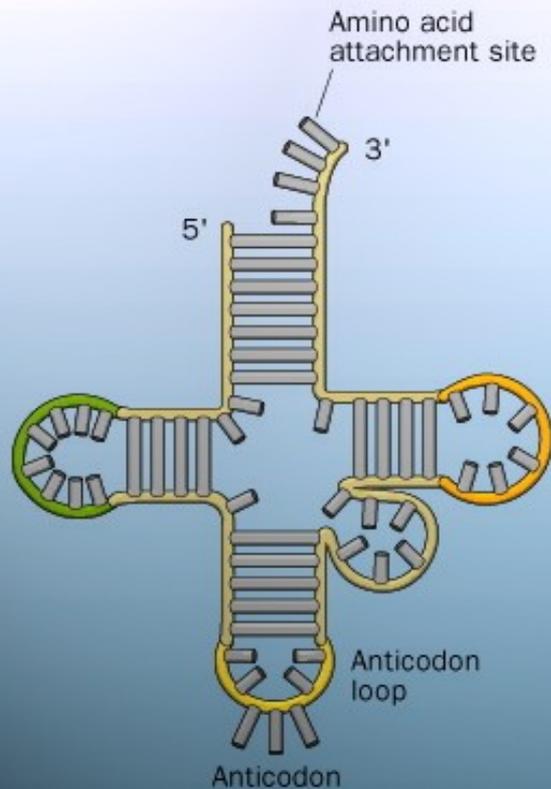


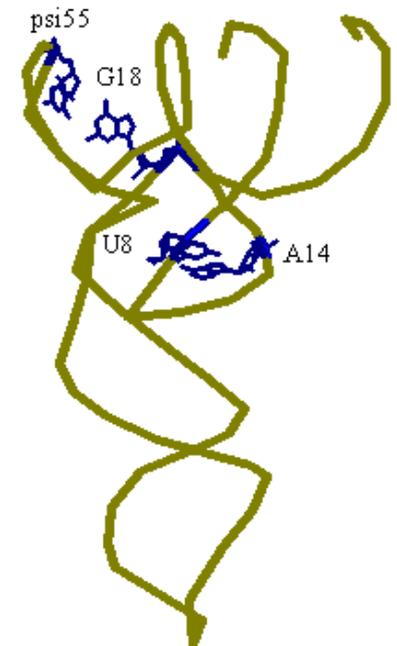
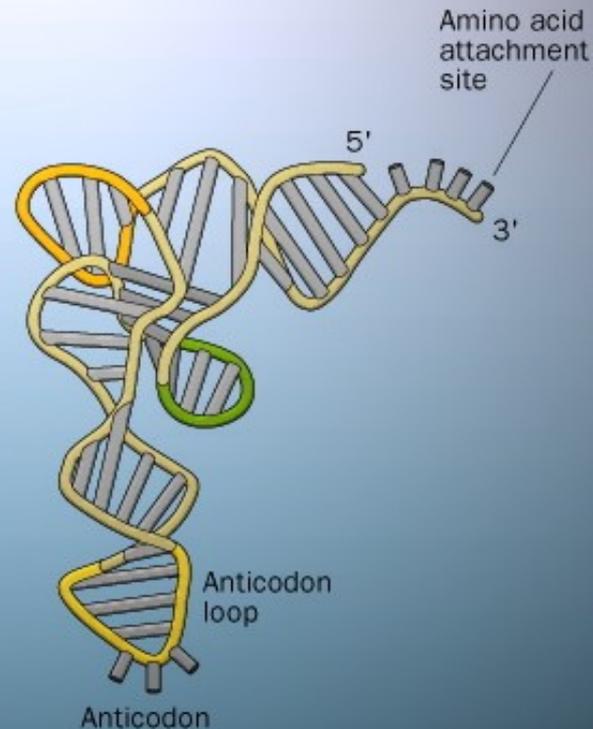
Рис. 4.60. Третичная структура тРНК, имеющая L-форму. Все тРНК способны образовывать сходную третичную структуру, по форме напоминающую букву L или Г. Вторичные спирали укладываются в этой структуре, как показано на рисунке. Третичная структура стабилизируется за счет спаривания нуклеотидов, расположенных в отдаленных участках тРНК, которые сближаются за счет сворачивания ее молекулы. По данным J. G. Arnez and D. Moras, *Trends Biochem. Sci.* 22 (1997): 211–216

Структура тРНК: вторичная и третичная

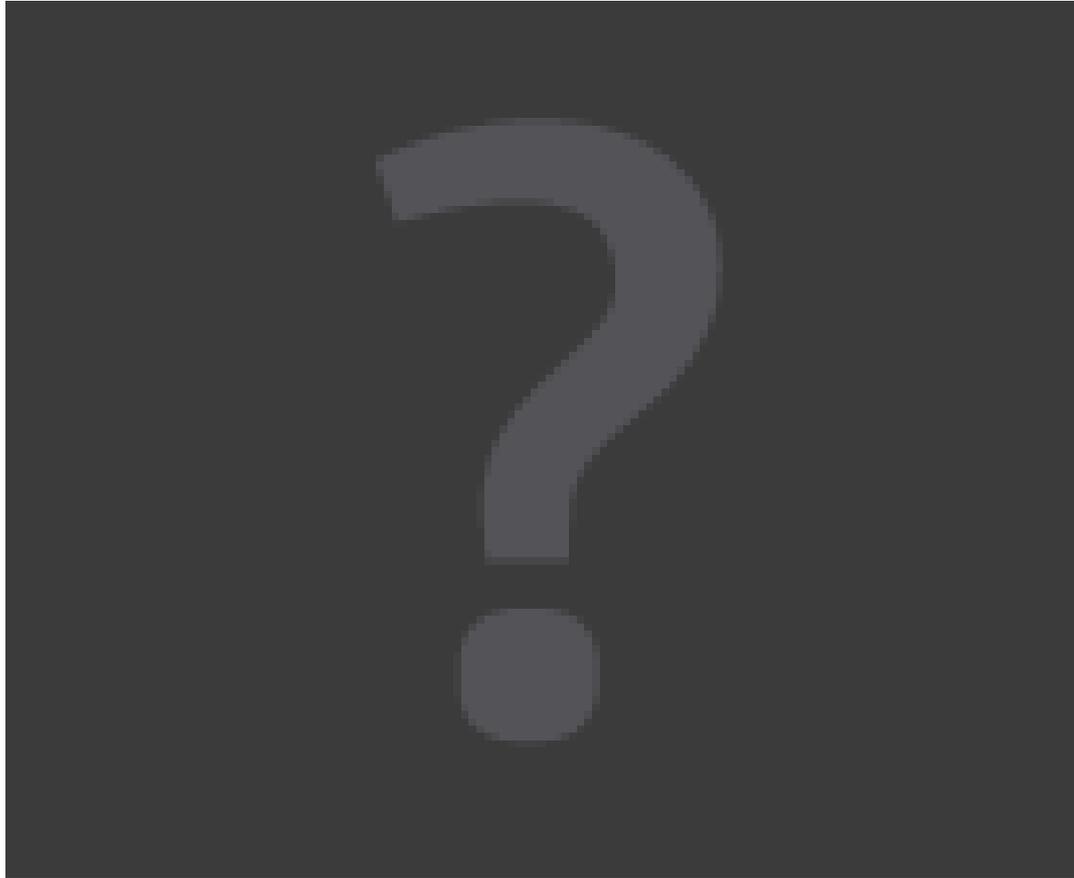
tRNA ("cloverleaf" model)



tRNA (folded model)

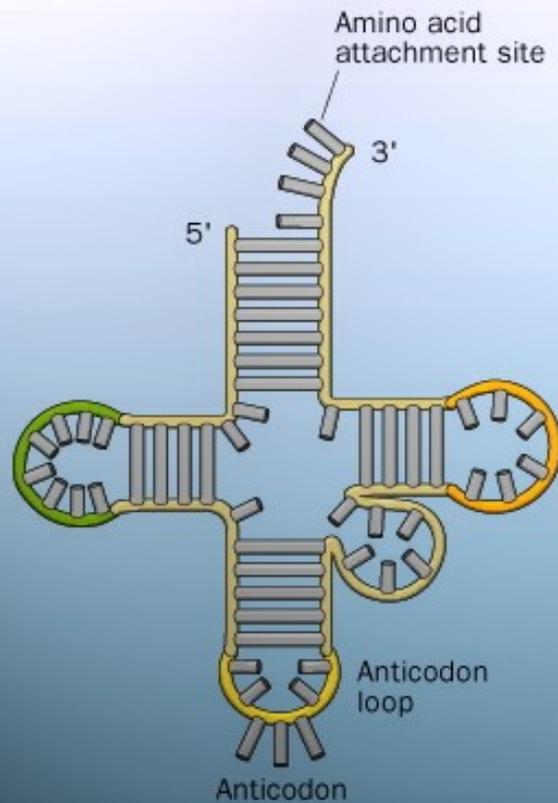


МД: образование структуры ТРНК

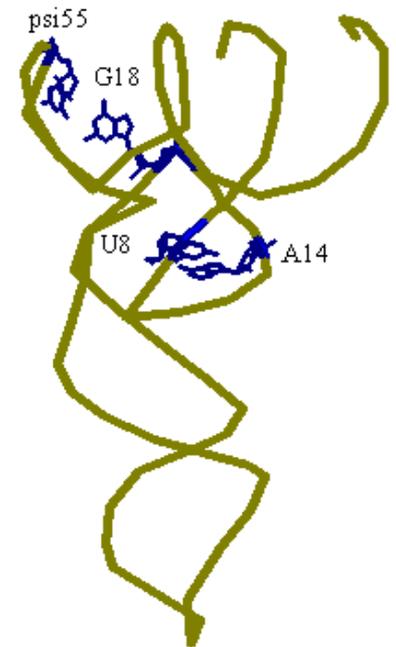
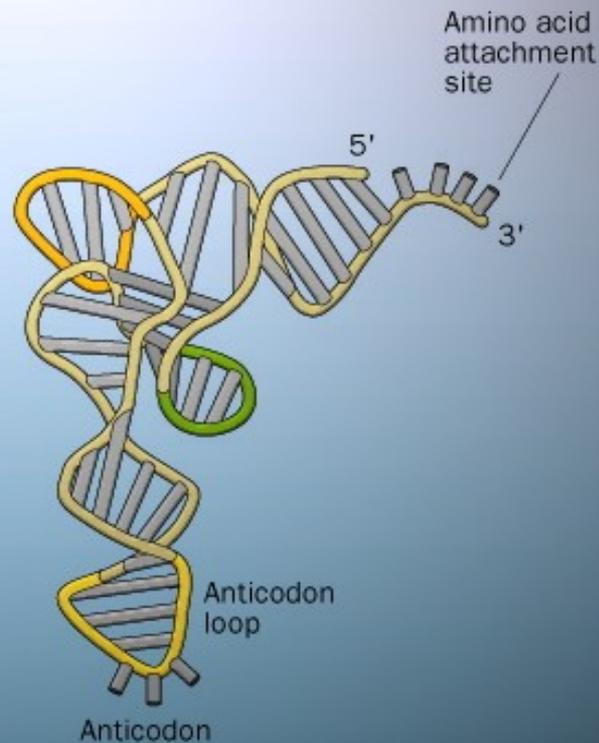


Структура тРНК: вторичная и третичная

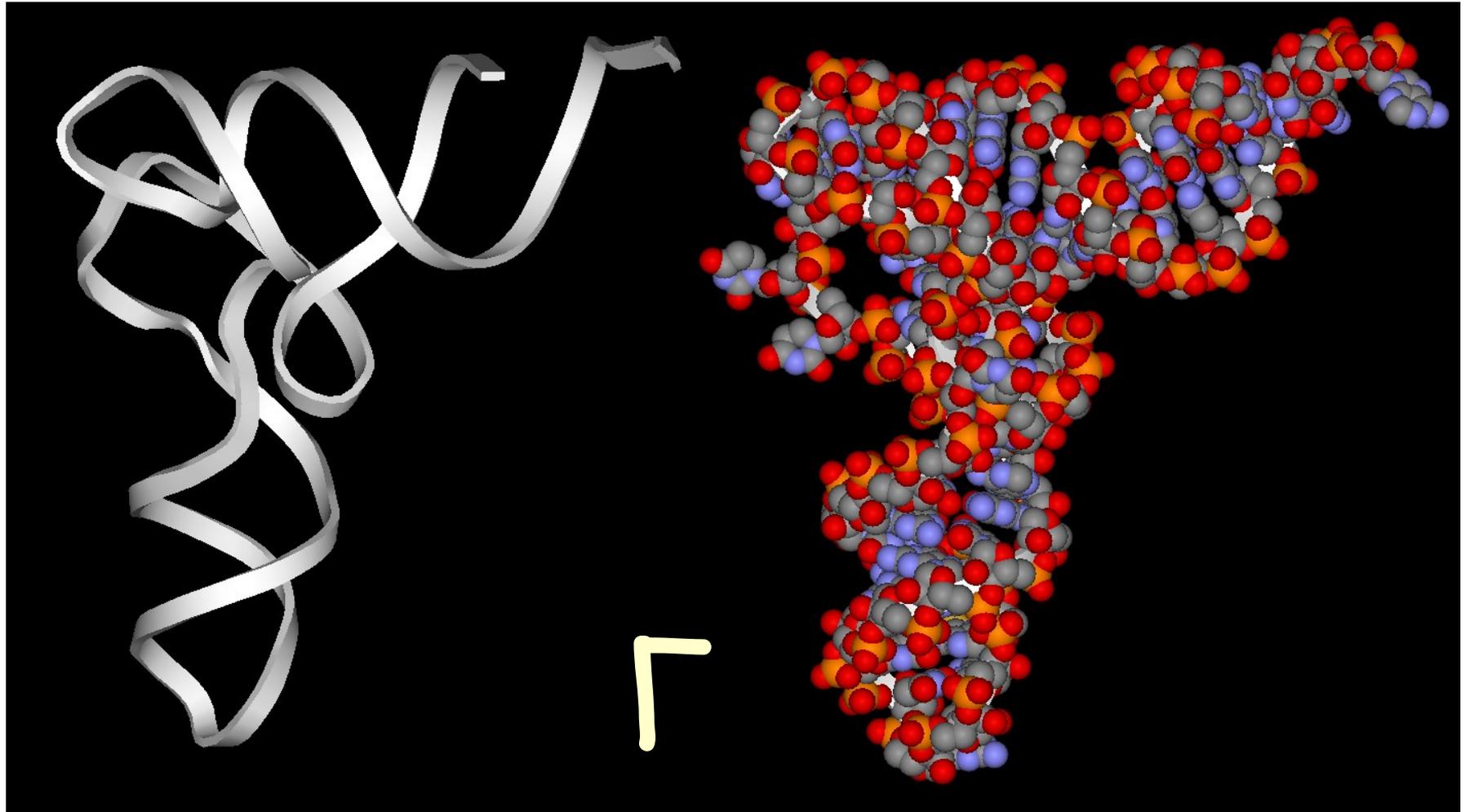
tRNA ("cloverleaf" model)

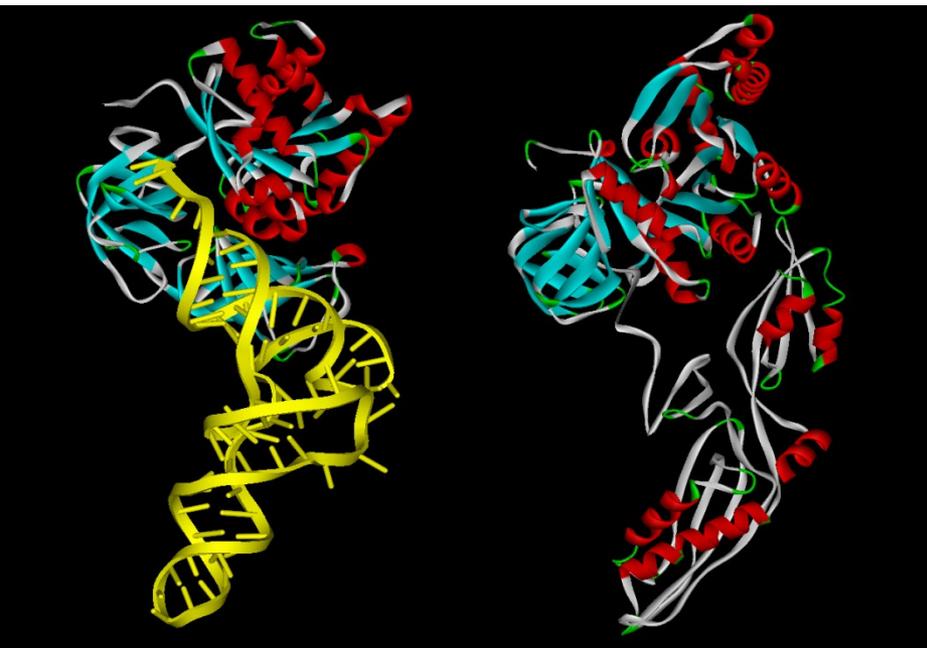


tRNA (folded model)

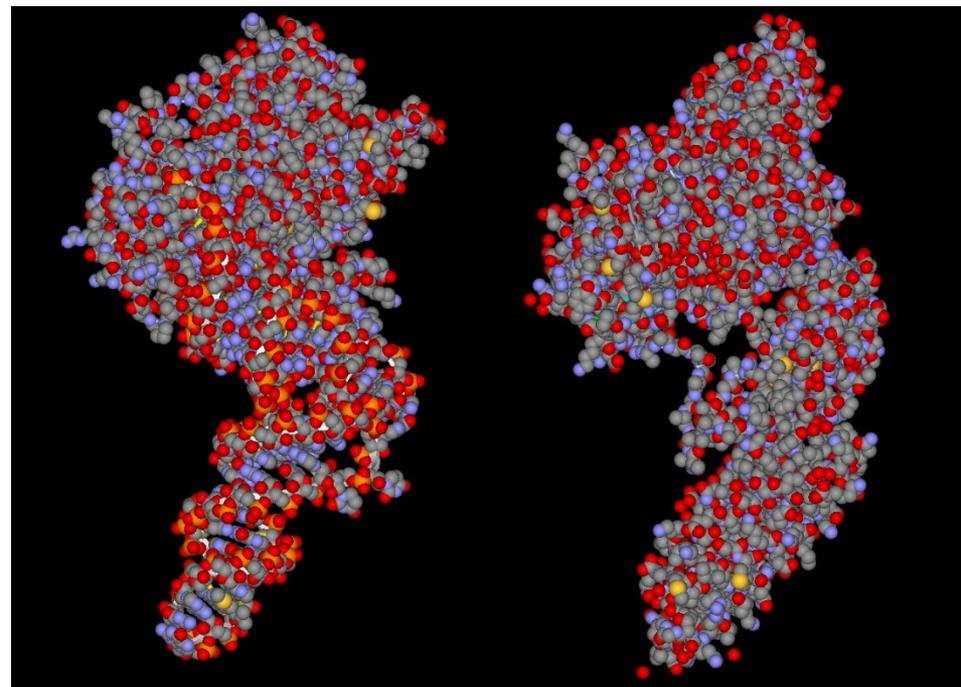


Трети́чная структура тРНК





тРНК белок

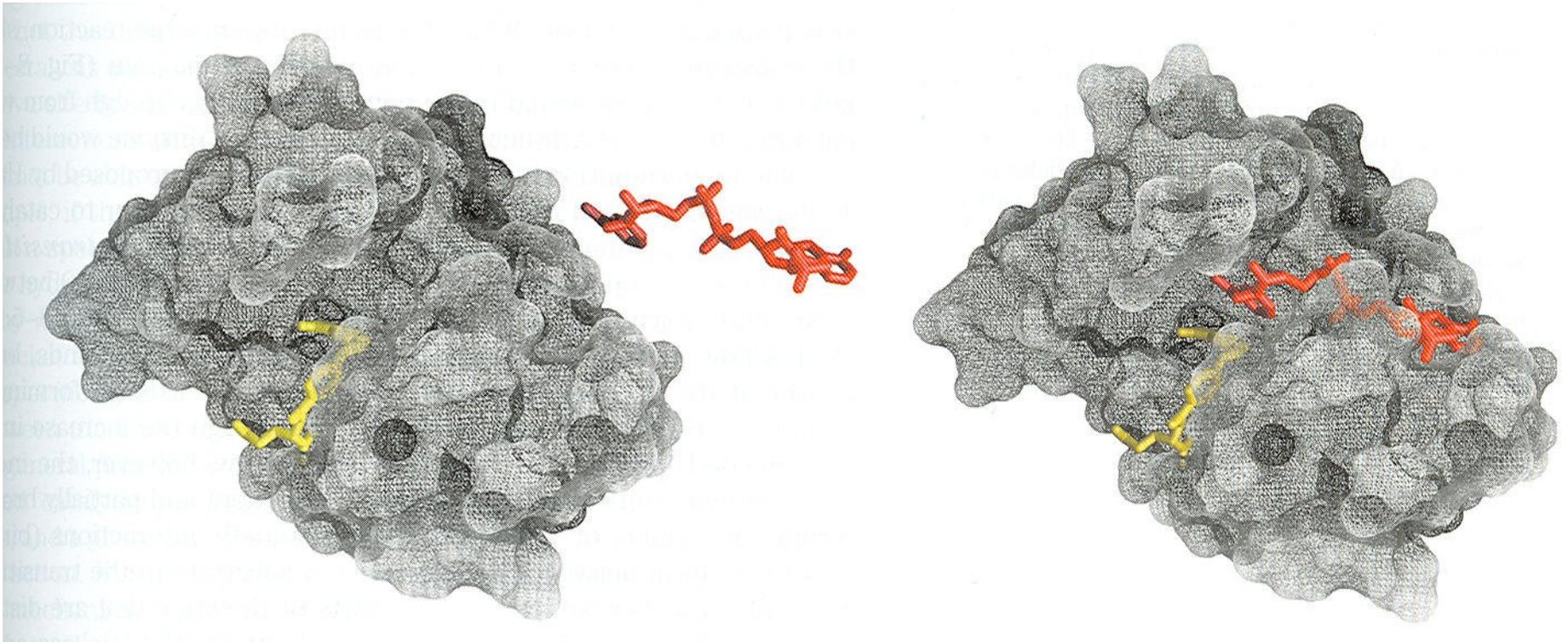


тРНК белок

Мимикрия третичной структуры

Белковый фермент: ЭНЗИМ

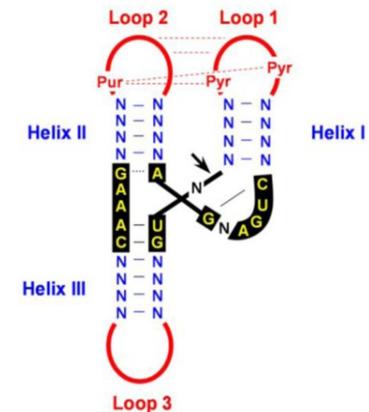
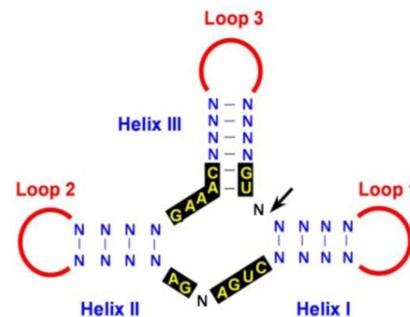
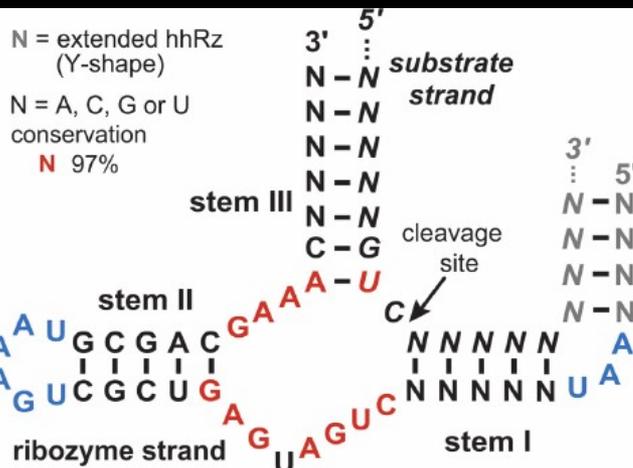
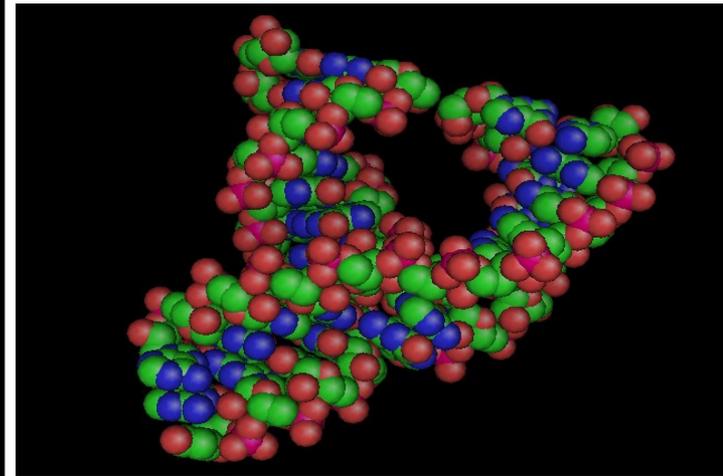
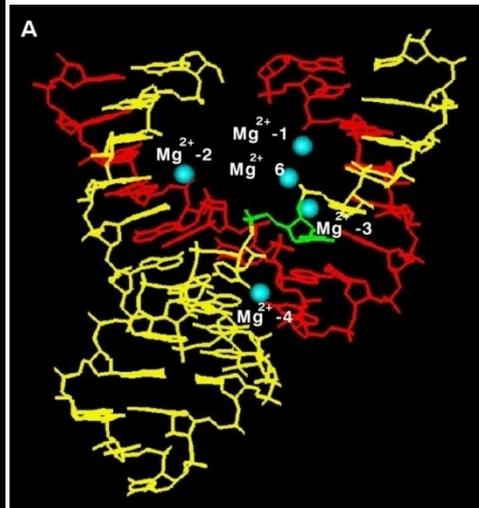
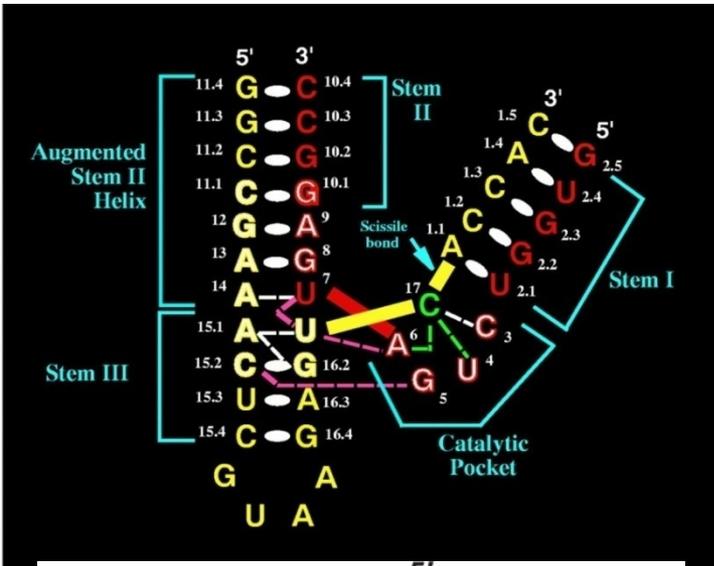
сложная пространственная структура
специфически связывает субстрат



1877 В. Кюне термин для брожения (греч. En zymon — в дрожжах,)

РНКОВЫЙ фермент: рибозим

сложная пространственная структура
специфически связывает субстрат



РНК - фермент: рибозим

The rate of non-site-specific, spontaneous decay of RNA is on average about 10^{-6} min^{-1} . The rate enhancement provided by an optimized minimal hammerhead is on the order of $E6$, and for the full-length natural hammerhead can be as much as $E9$.

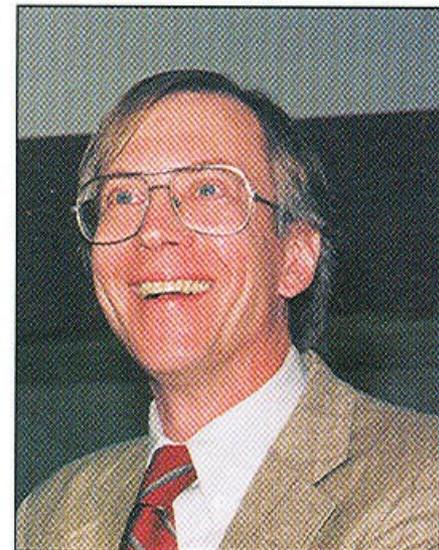
22 июня 2004 года

**Химический факультет МГУ
Большая химическая аудитория**

Специальные лекции:

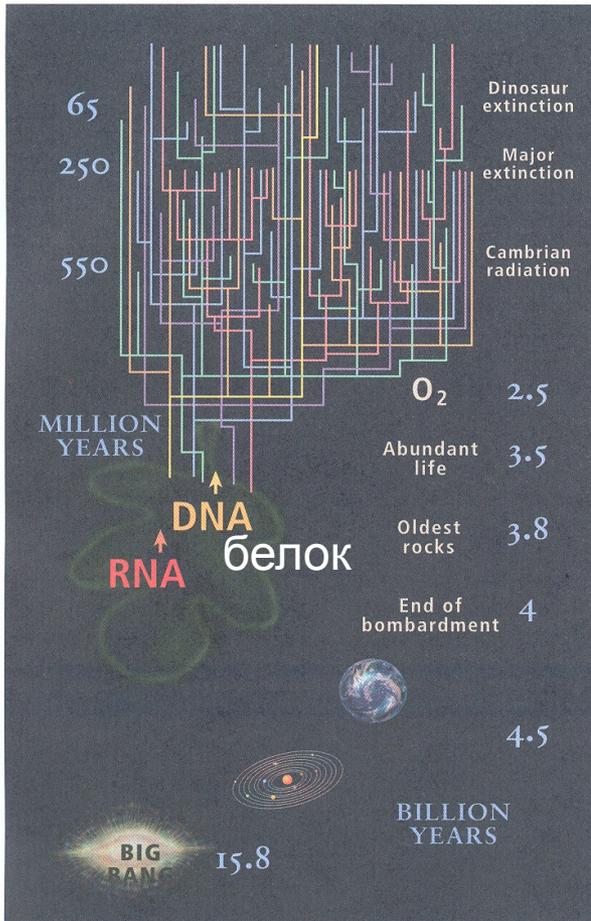
Prof. Thomas Cech

Президент Медицинского Института
Говарда Хьюза
Лауреат Нобелевской Премии по химии

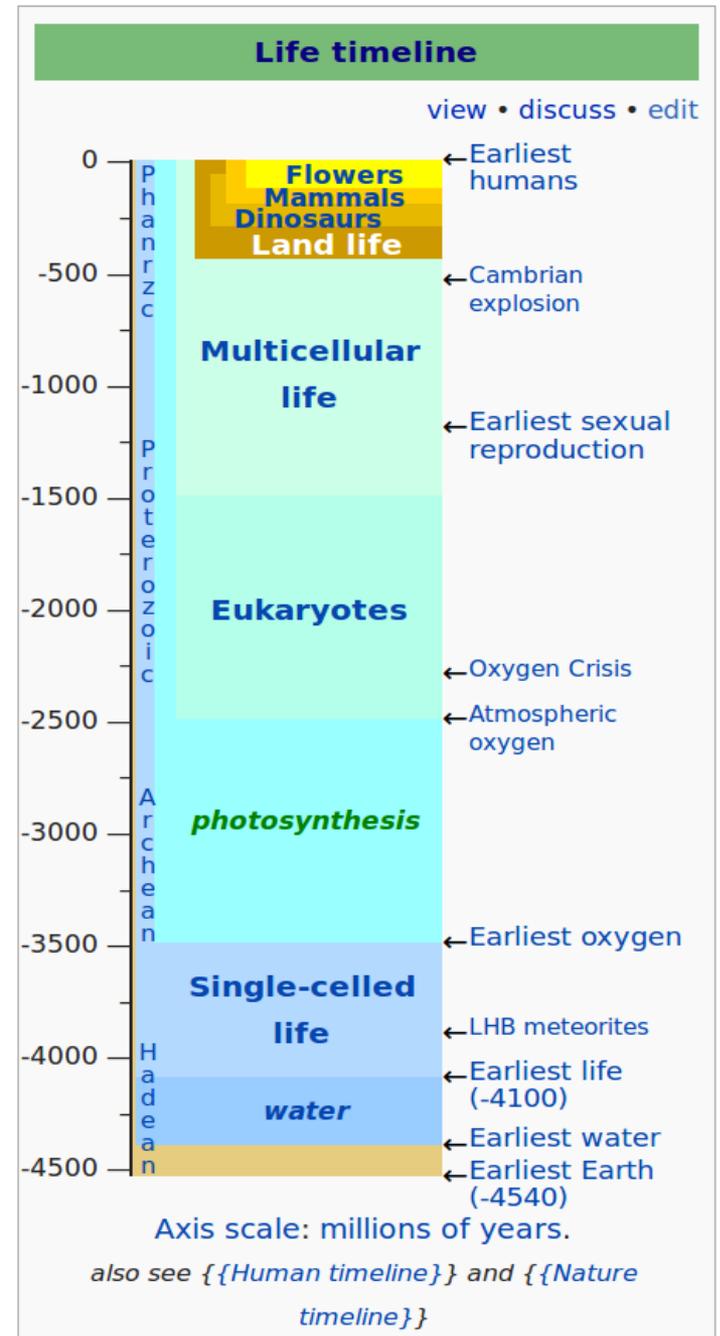


Thomas Cech

Пребиотическая эволюция: «Мир РНК» Сначала была РНК...



Copyright John F. Atkins and Raymond F. Gesteland 1998



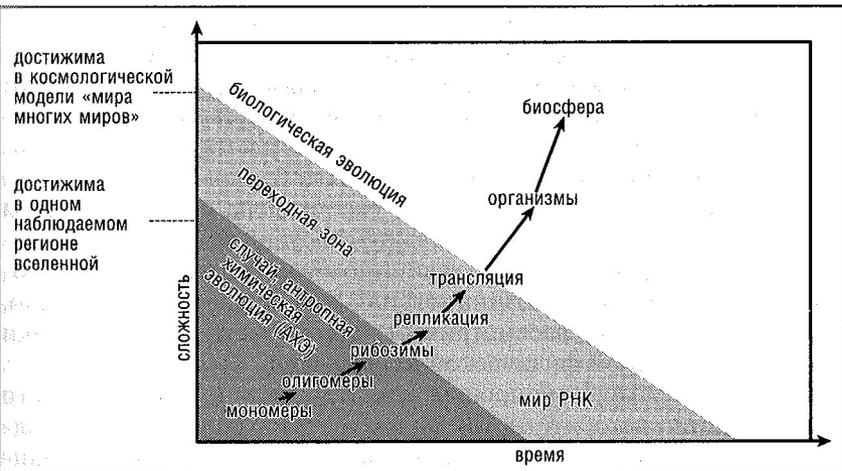


Рис. 12-6. Добиологическая и биологическая стадии происхождения жизни: переход от антропной причинности к биологической эволюции



Рис. 12-4. Концептуальный сценарий происхождения трансляционной системы посредством экзальтации и субфункционализации. Шаги модели, описанные в тексте, обозначены цифрами в скобках



ВРЕМЯ

ФУНКЦИИ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

ДНК

1. **Активное хранение генетической информации.**
Организация вместе с белками структуры хромосом эукариот.
2. **Передача генетической информации.**
Матрица в синтезе ДНК (репликация) и РНК (транскрипция)

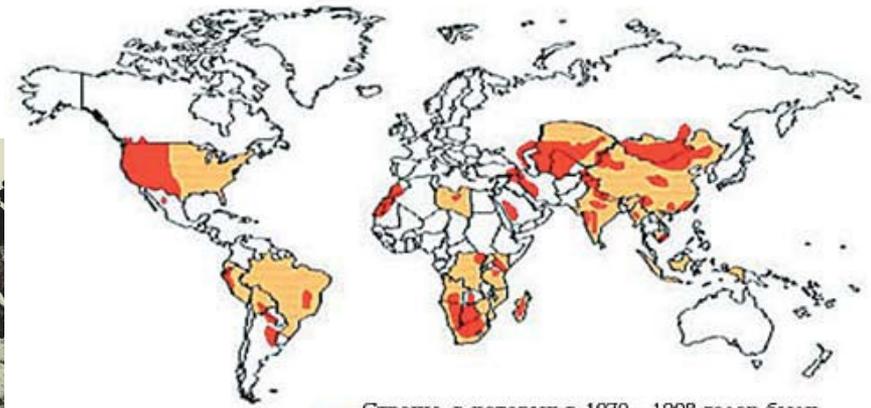
РНК

1. **Передача генетической информации - транскрипция**
2. **Синтез полипептидных цепей белка - трансляция:**
Матрица в синтезе белка - мРНК
Активация и транспорт аминокислот - тРНК
Организация вместе с белками структуры рибосом - рРНК
3. **Катализ - рибозимы**

Биосинтез белка - трансляция

1. Основная «догма».
Трансляция
2. Генетический код
3. Активация аминокислот
4. Цикл работы рибосомы
5. Антибиотики.
Тетрациклин, стрептомицин





Страны, в которых в 1970—1998 годах были зарегистрированы случаи чумы среди людей.
Районы, где были обнаружены инфицированные животные.

Пандемии чумы в мире

500, «Юстинианова чума», начало - в Древнем Египте,

ок **100 млн. чел**

1352, «Черная смерть», из Китая, Европа, **25 млн. чел**

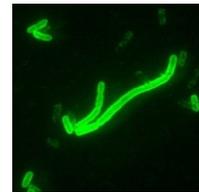
1855, Юннань, Китай, Индия, **12 млн чел** (5 пик)

1910-1911 Маньчжурская эпидемия,

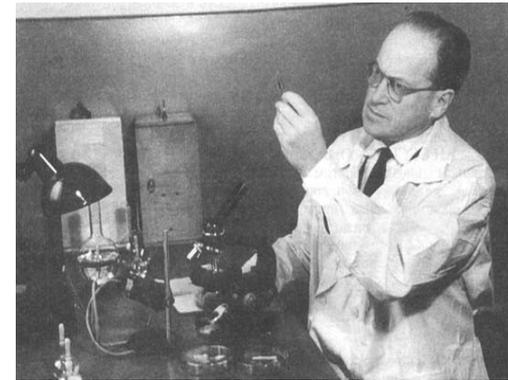
последняя зарегистрированная, ок **100 тыс. чел**

Стрептомицин (1944)

Стрептомицин-устойчивость и
стрептомицин-зависимость

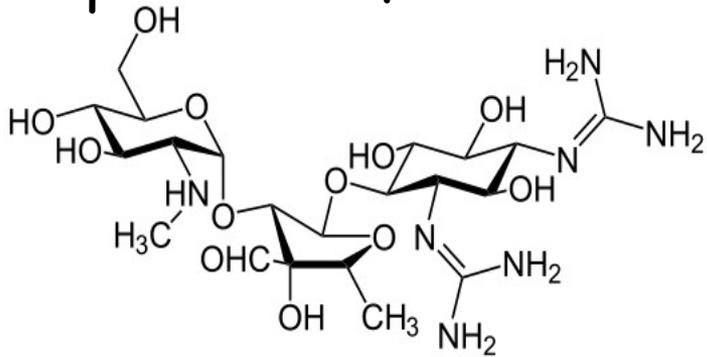


- Открыта бактерия-возбудитель чумы в 1894 г. французом Александром Йерсеном
- (его имя носит вид - иерсиния).



Л.А. Зильбер
чума на Кавказе, 1930

Кодон - антикодоновые взаимодействия и ложное кодирование Стрептомицин



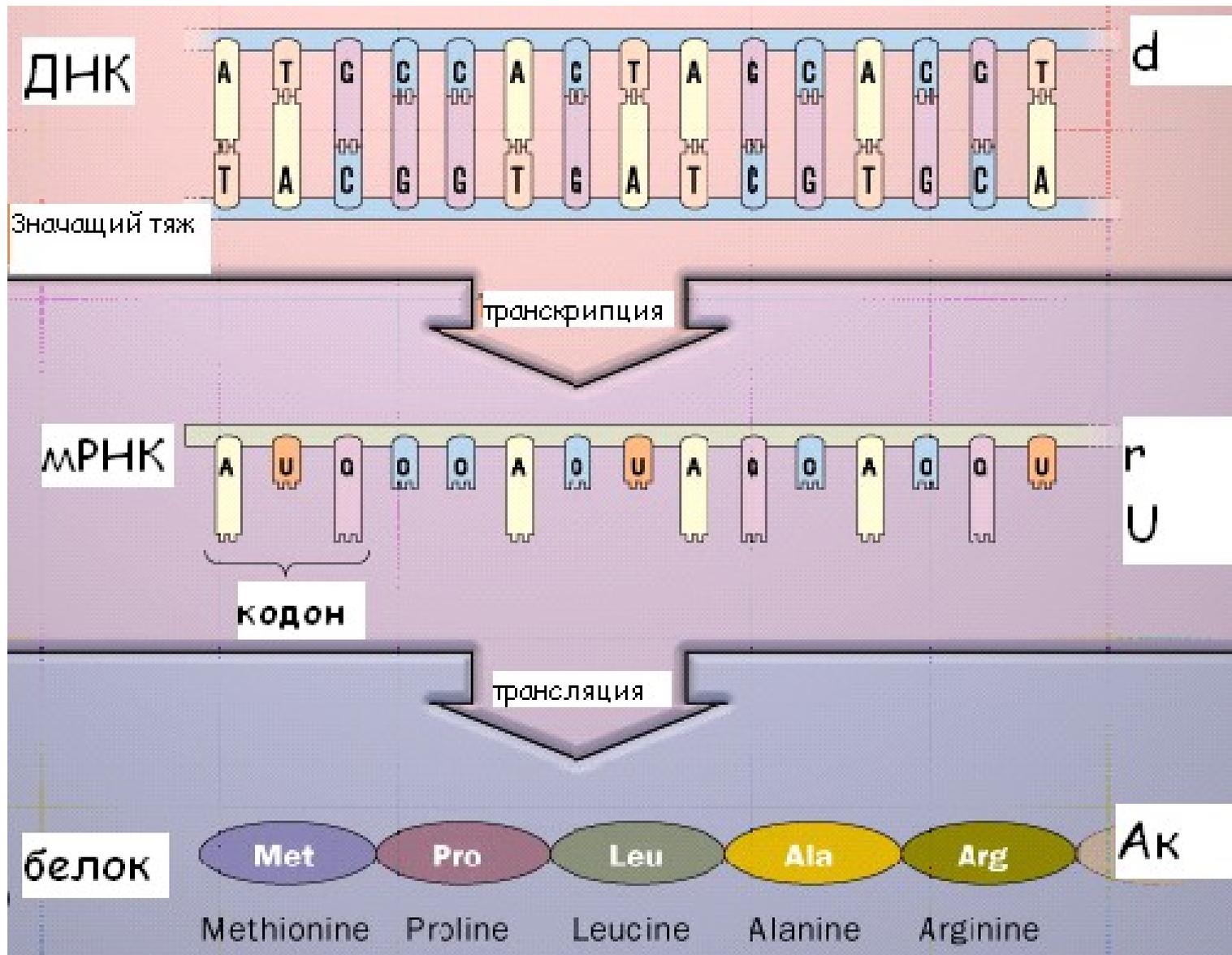
Стрептомицин — исторически первый антибиотик группы аминогликозидов и первый, оказавшийся активным против туберкулёза и чумы. Был открыт (вторым после пенициллина) Зельманом Ваксманом в 1944, за что он получил Нобелевскую премию в 1952 году.

Streptomycin was first isolated on October 19, 1943, by Albert Schatz, a PhD student in the laboratory of Selman Abraham Waksman at Rutgers University in a research project funded by Merck and Co. Waksman and his laboratory staff discovered several antibiotics, including actinomycin, clavacin, streptothricin, streptomycin, grisein, neomycin, fradycin, candidicin, and candidin. Of these, streptomycin and neomycin found extensive application in the treatment of numerous infectious diseases. Streptomycin was the first antibiotic cure for tuberculosis (TB). In 1952 Waksman was the recipient of the Nobel Prize in Physiology or Medicine in recognition "for his discovery of streptomycin, the first antibiotic active against tuberculosis". Waksman was later accused of playing down the role of Schatz who did the work under his supervision.

At the end of World War II, the United States Army experimented with streptomycin to treat life-threatening infections at a military hospital in Battle Creek, Michigan. The first patient treated did not survive; the second patient survived but became blind as a side effect of the treatment. In March 1946, the third patient—Robert J. Dole, later Majority Leader of the United States Senate and Presidential nominee—experienced a rapid and robust recovery.

The first randomized trial of streptomycin against pulmonary tuberculosis was carried out in 1946 through 1948 by the MRC Tuberculosis Research Unit under the chairmanship of Geoffrey Marshall (1887–1982). The trial was both double-blind and placebo-controlled. It is widely accepted to have been the first randomised curative trial.

«ДОГМА»: ДНК → РНК → белок



ТРАНСЛЯЦИЯ - перевод генетической информации с «языка» последовательности нуклеотидов (мРНК) на «язык» последовательности аминокислот (белок)

В трансляции участвуют:

- аминоацил-тРНК-синтетаза АРСаза
- транспортная РНК тРНК
- матричная РНК мРНК
- рибосома
- (рибосомная РНК рРНК)

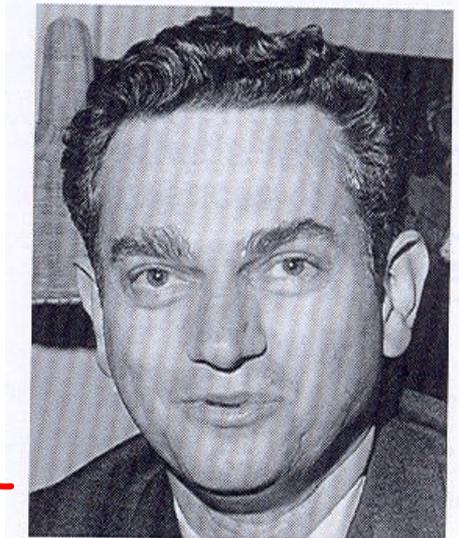
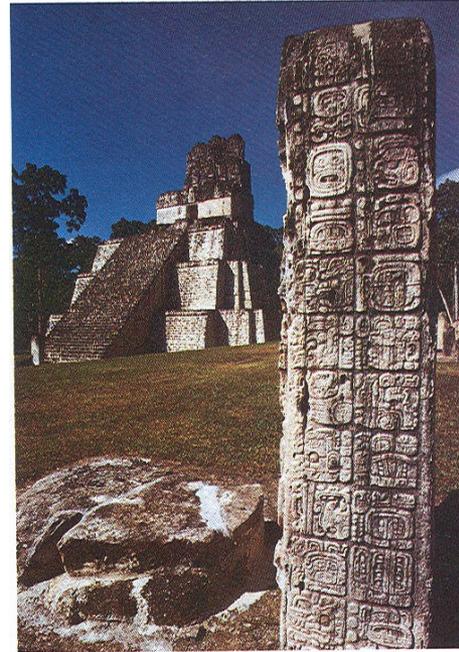
Генетический код

1. Триплетный (кодон)
2. Неперекрывающийся,
без пропусков
3. Вырожденный
(псевдодуплетный)
4. Универсальный

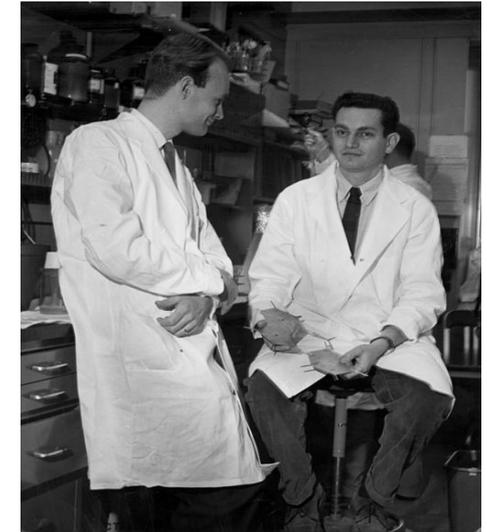
Открытая рамка считывания

Бесклеточная система

Расшифровка кода **М. Ниренберг,**
ЮХА, 21 августа 1961 г



Marshall Nirenberg



ЮХА достойна быть во всемирном наследии ЮНЕСКО

Wiki

In August 1961, at the International Congress of Biochemistry in Moscow, Nirenberg presented a paper to a small group of scientists. Francis Crick convinced the conference leaders to invite Nirenberg to repeat his performance the next day. Speaking before the assembled congress of more than a thousand people, Nirenberg electrified the scientific community. He quickly received great scientific attention for these experiments. Within a few years, his research team had performed similar experiments and found that three-base repeats of adenosine (AAA) produced the amino acid lysine, and cytosine repeats (CCC) produced proline.

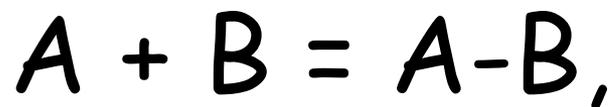
Триплетный код: кодон - Ак

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

первая буква

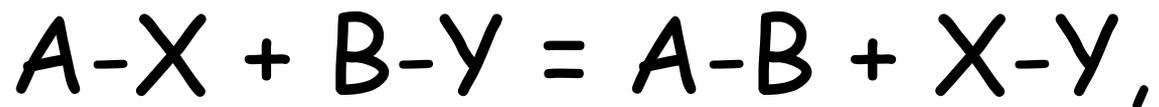
третья буква

Природа «не любит»
реакции прямого синтеза:



поскольку они **энергетически
затратны**.

Природа использует
обменные реакции:



поскольку они **не требуют
существенных затрат энергии**

Энергия реакций гидролиза

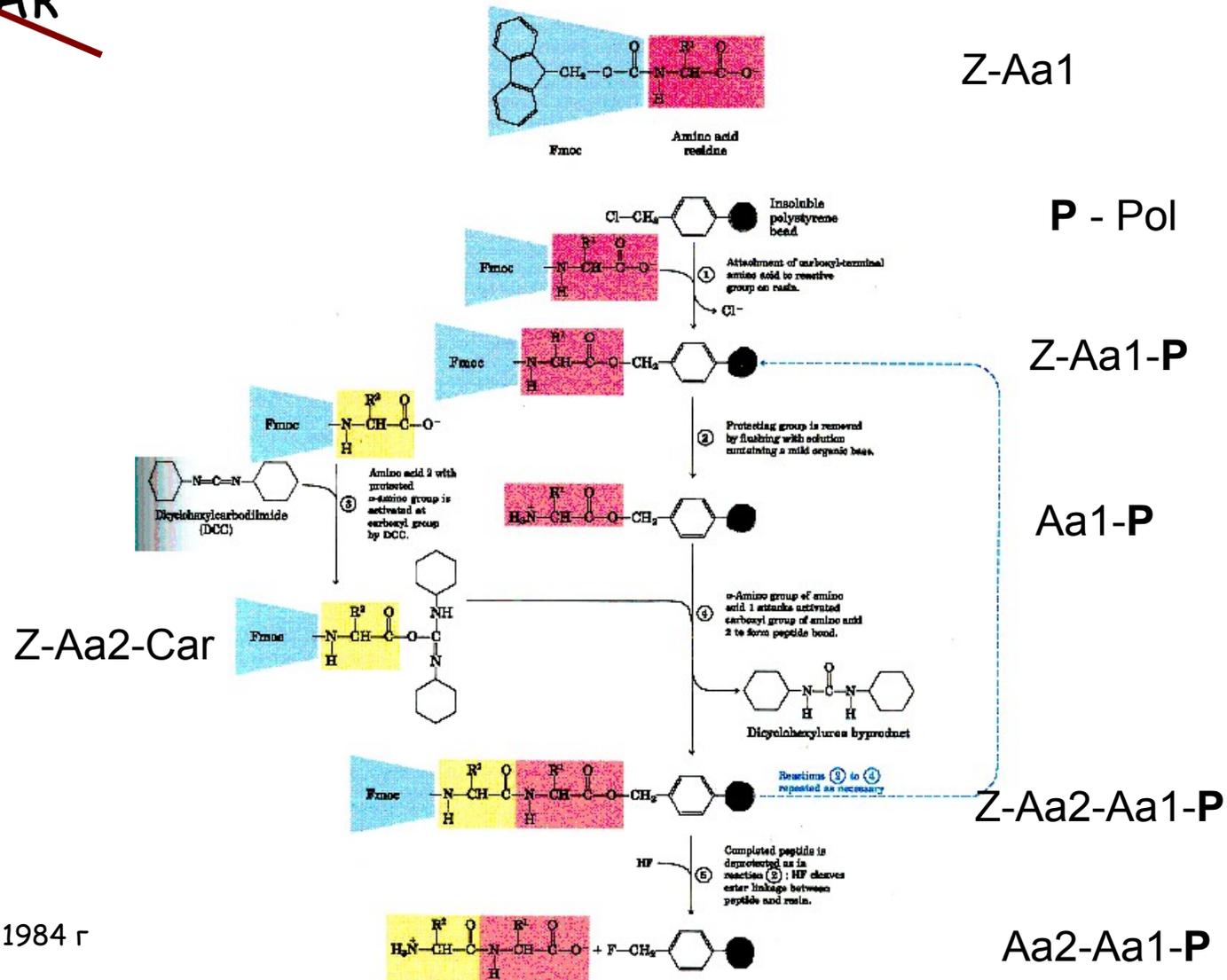
	kcal/mol	kJ/mol
Пептиды		
GlyGly	- 2.2	- 9.2
Эфиры		
Этилацетат	- 4,7	- 19.6
-----		(- 25)
ATP → ADP + P _i	- 7.3	- 30.5
ATP → AMP + PP _i	- 10,9	- 45.5
	(в клетке - 12 - 15)	
Уксусный ангидрид	- 21,8	- 91.1

Химический синтез белка (ср. биосинтез далее) См лек 3: АК+АК

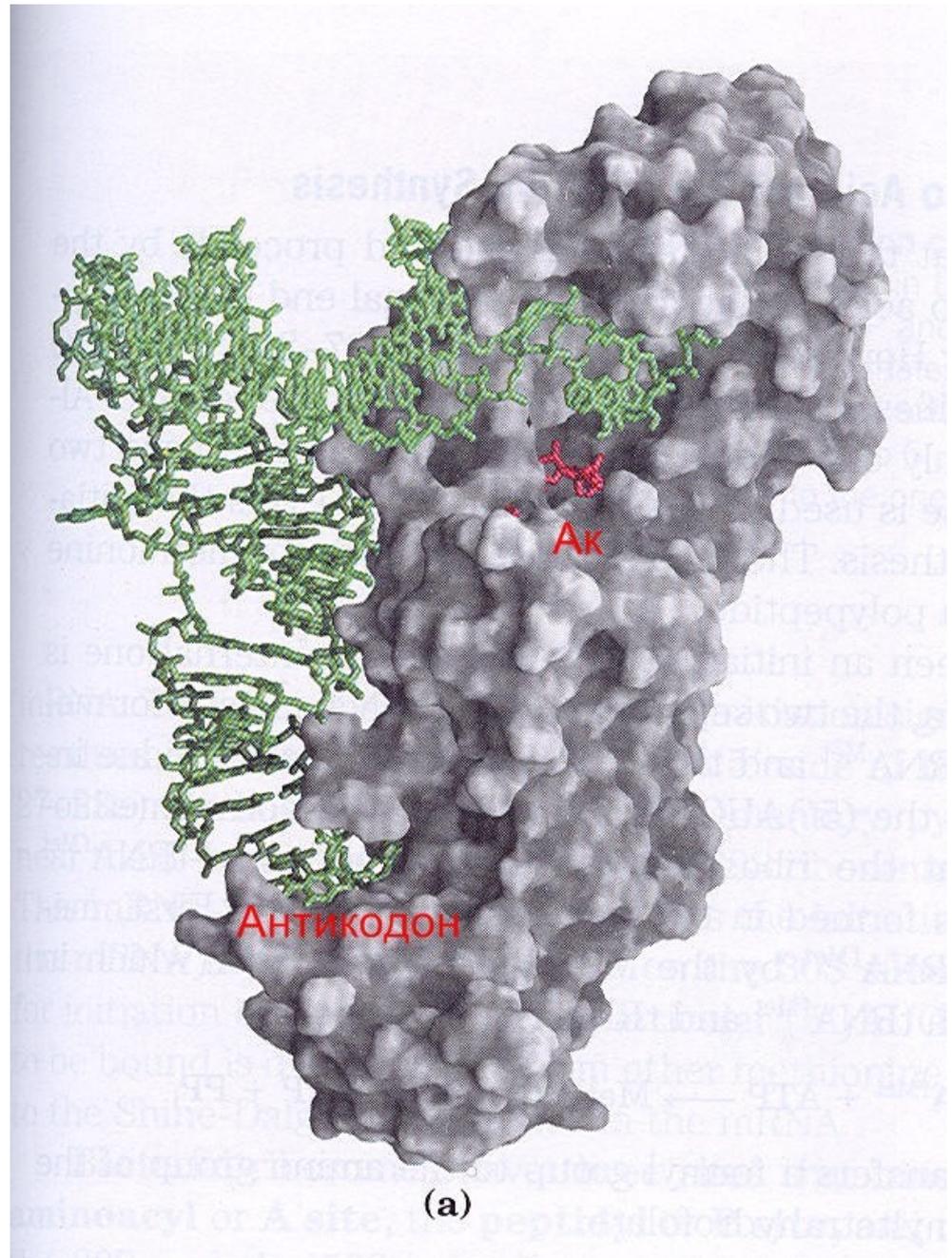
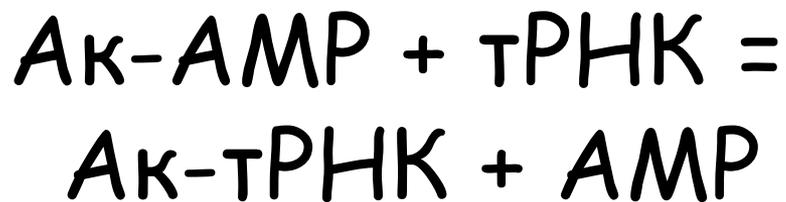


R. Bruce Merrifield

1962 г,
Нобелевская премия по химии 1984 г



ДЕКОДИРУЕТ
НЕ рибосома!,
а аминокцил-
тРНК-синтетаза
(АРСаза)

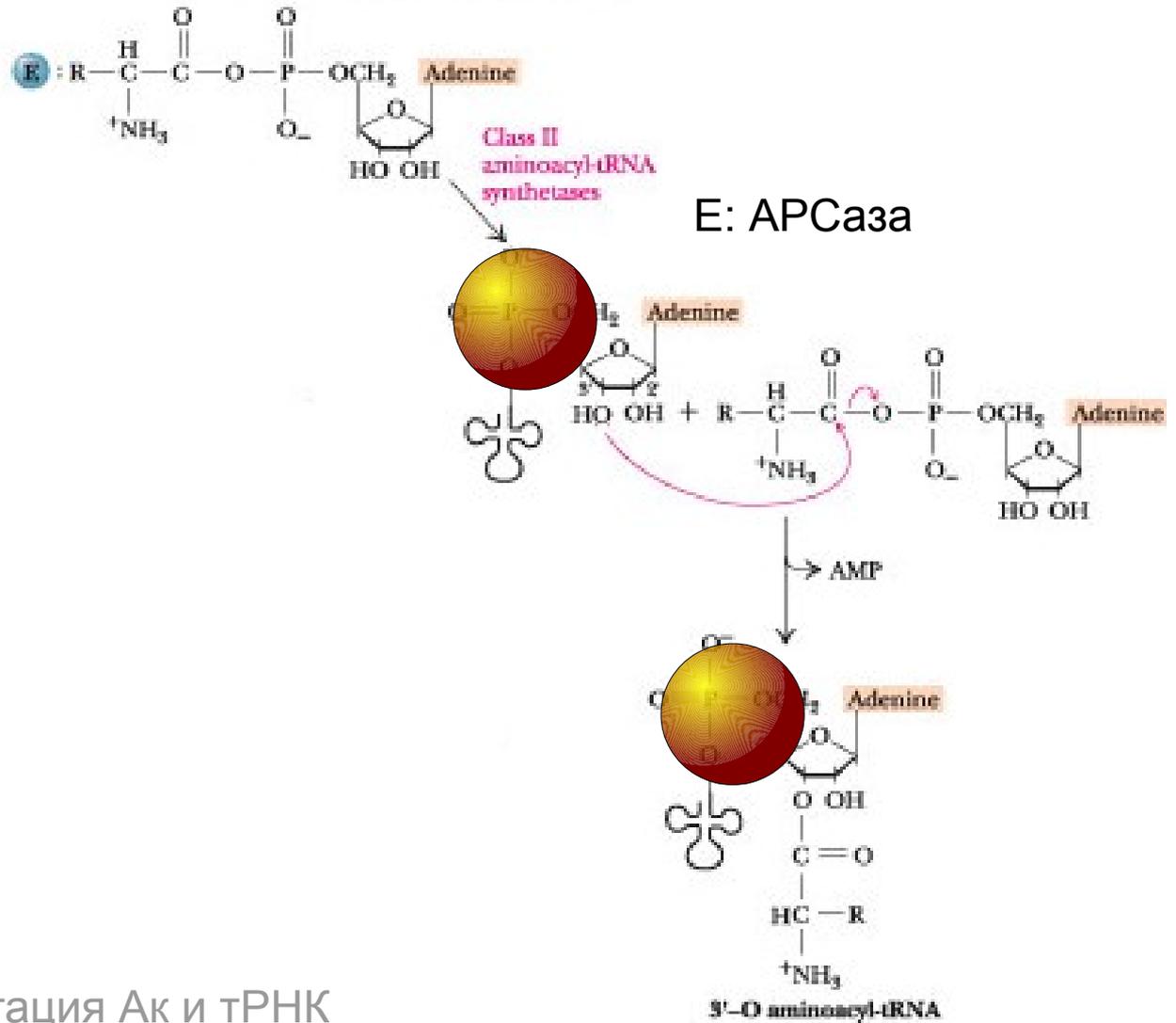




Enzyme-bound aminoacyl-adenylate

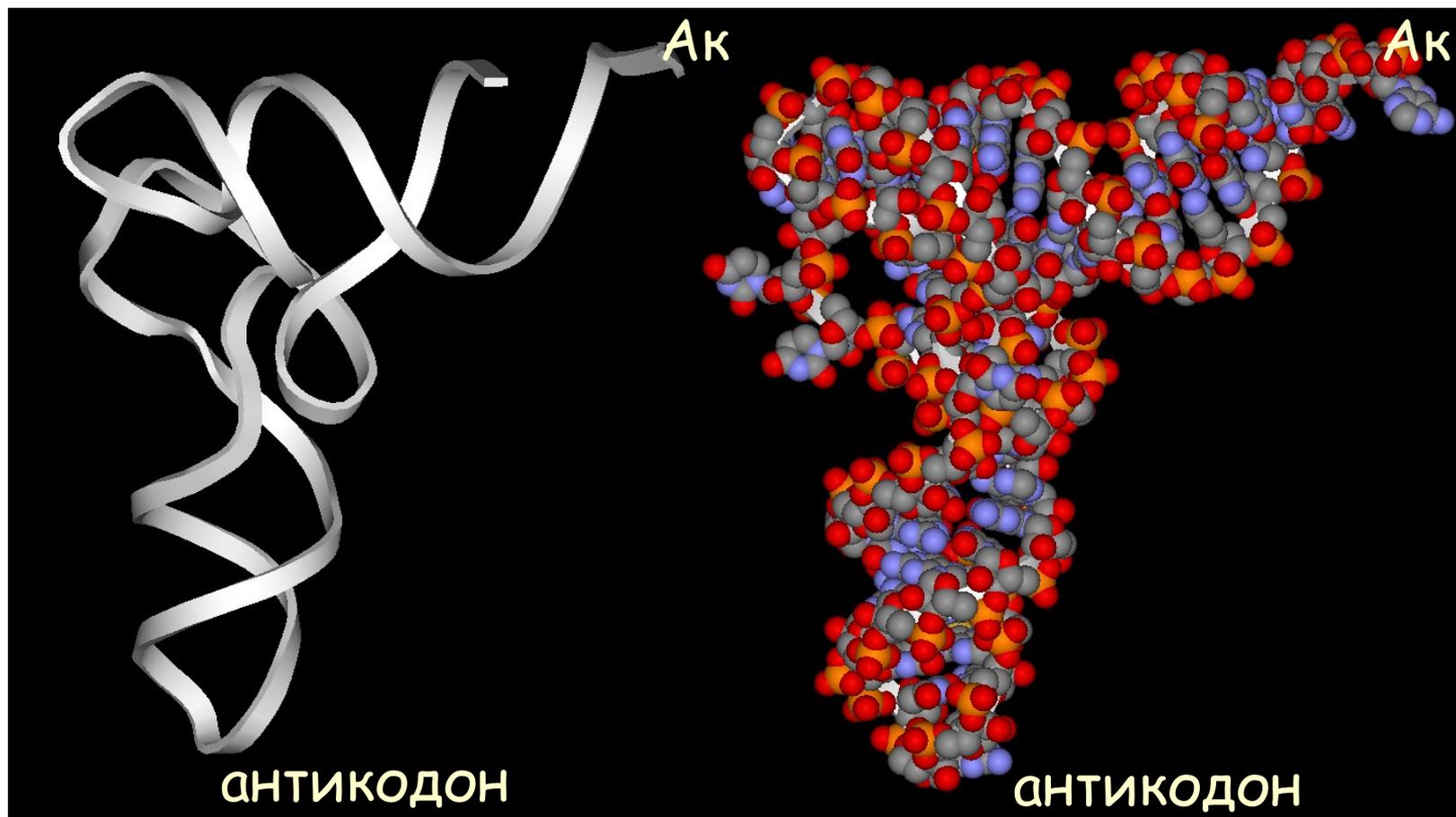
E: APCaза

E: APCaза

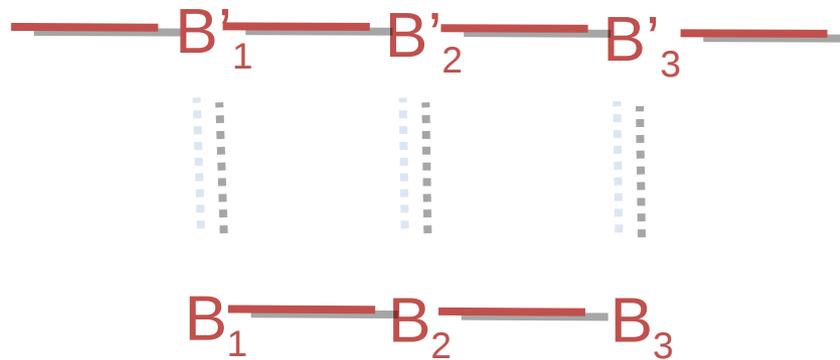


Не соблюдена ориентация Ак и тРНК

2 функциональных участка в третичной структуре тРНК



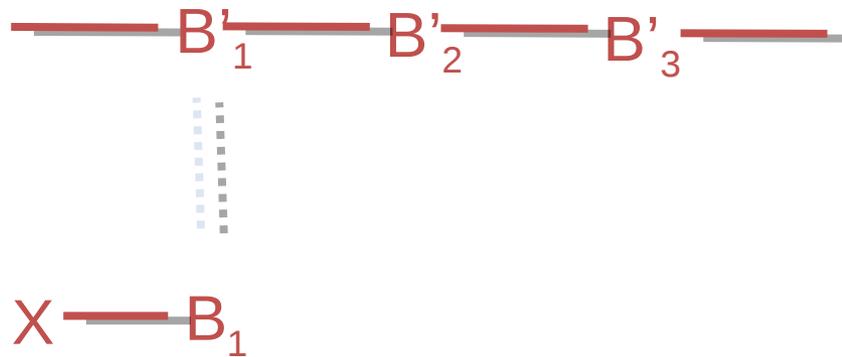
Репликация, транскрипция и трансляция -
матричный синтез ДНК, РНК и белка
по-шаговой поликонденсацией -
реакции обмена активированных
производных



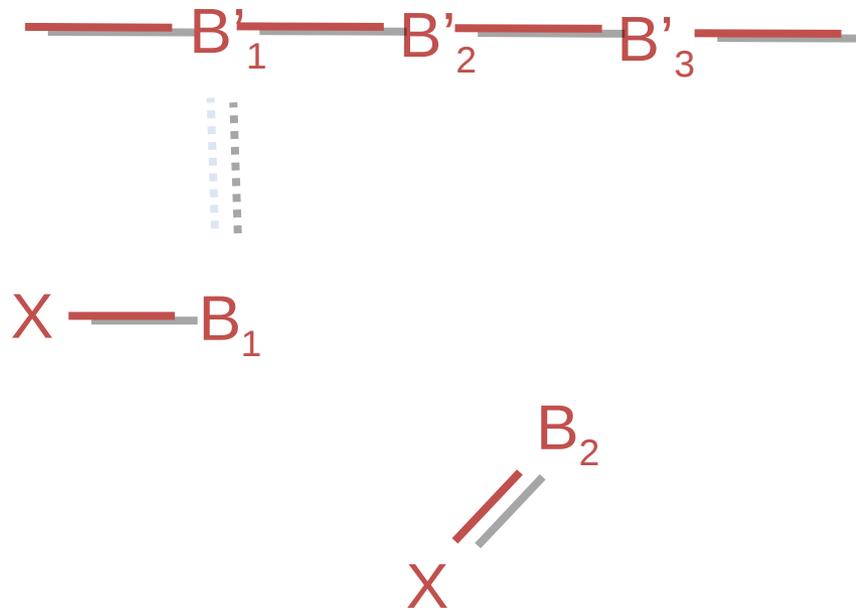
Репликация, транскрипция и трансляция -
матричный синтез ДНК, РНК и белка
пошаговой поликонденсацией -
реакции обмена активированных
производных



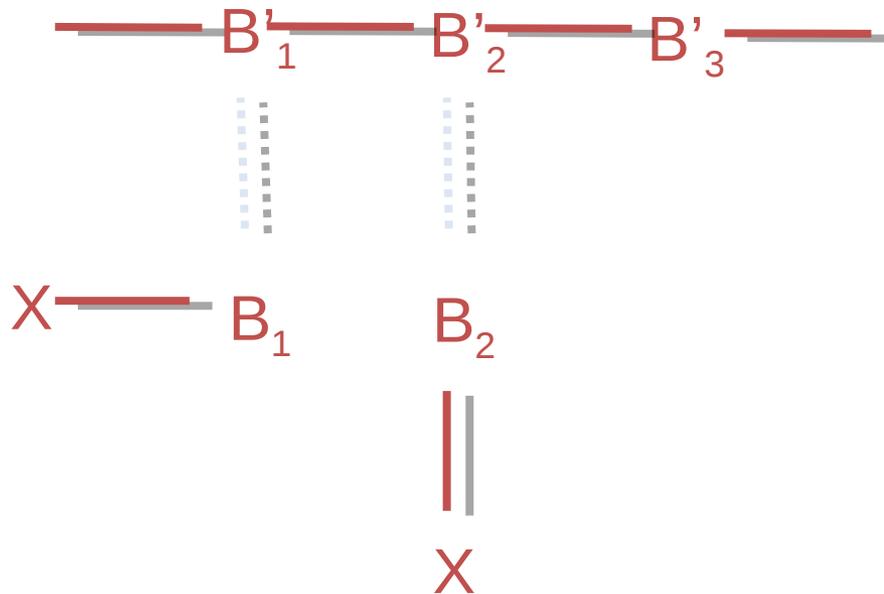
Репликация, транскрипция и трансляция -
матричный синтез ДНК, РНК и белка
по-шаговой поликонденсацией -
реакции обмена активированных
производных



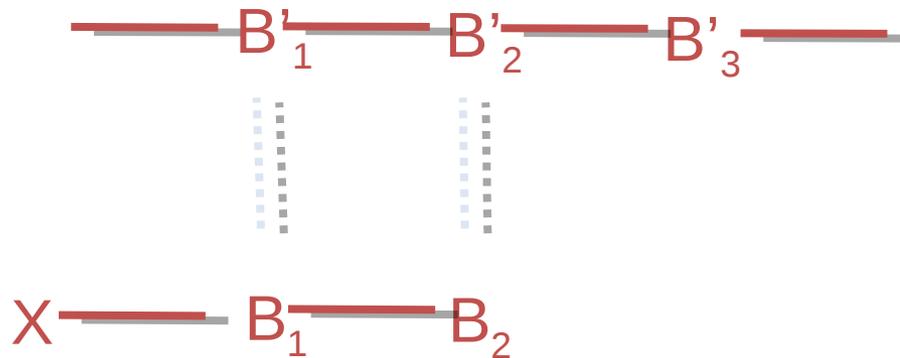
Репликация, транскрипция и трансляция -
матричный синтез ДНК, РНК и белка
по-шаговой поликонденсацией -
реакции обмена активированных
производных



Репликация, транскрипция и трансляция -
матричный синтез ДНК, РНК и белка
по-шаговой поликонденсацией -
реакции обмена активированных
производных

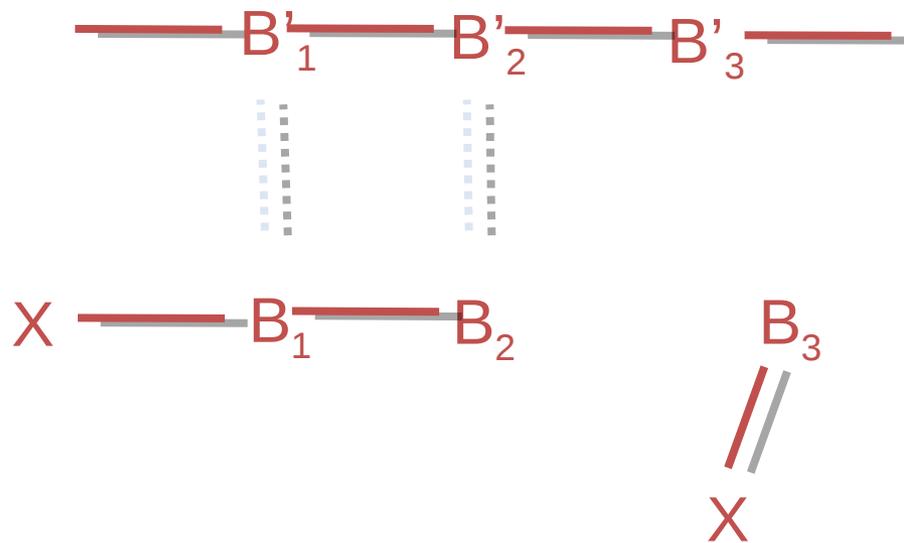


Репликация, транскрипция и трансляция -
матричный синтез ДНК, РНК и белка
по-шаговой поликонденсацией -
реакции обмена активированных
производных

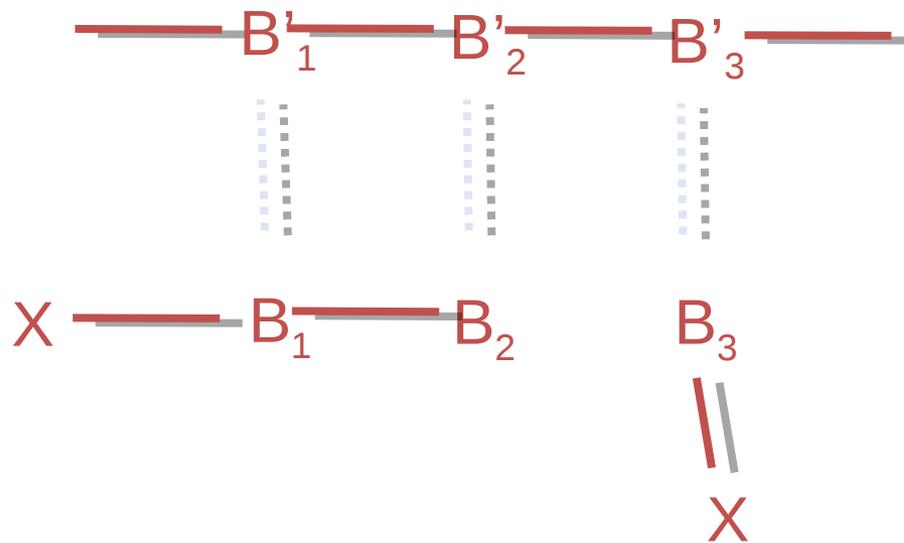


X

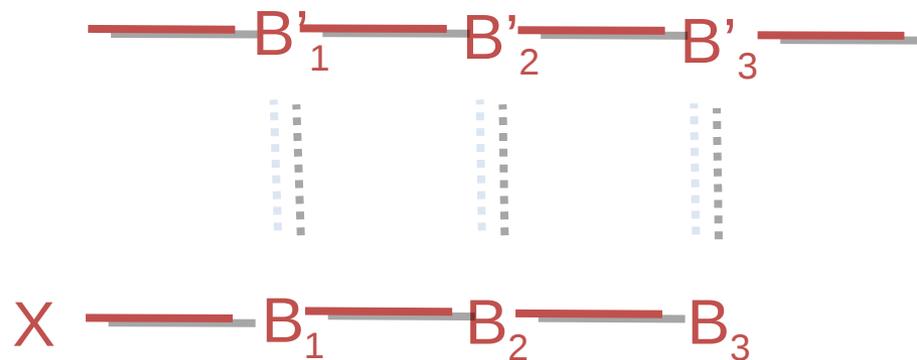
Репликация, транскрипция и трансляция -
матричный синтез ДНК, РНК и белка
по-шаговой поликонденсацией -
реакции обмена активированных
производных



Репликация, транскрипция и трансляция -
матричный синтез ДНК, РНК и белка
по-шаговой поликонденсацией -
реакции обмена активированных
производных

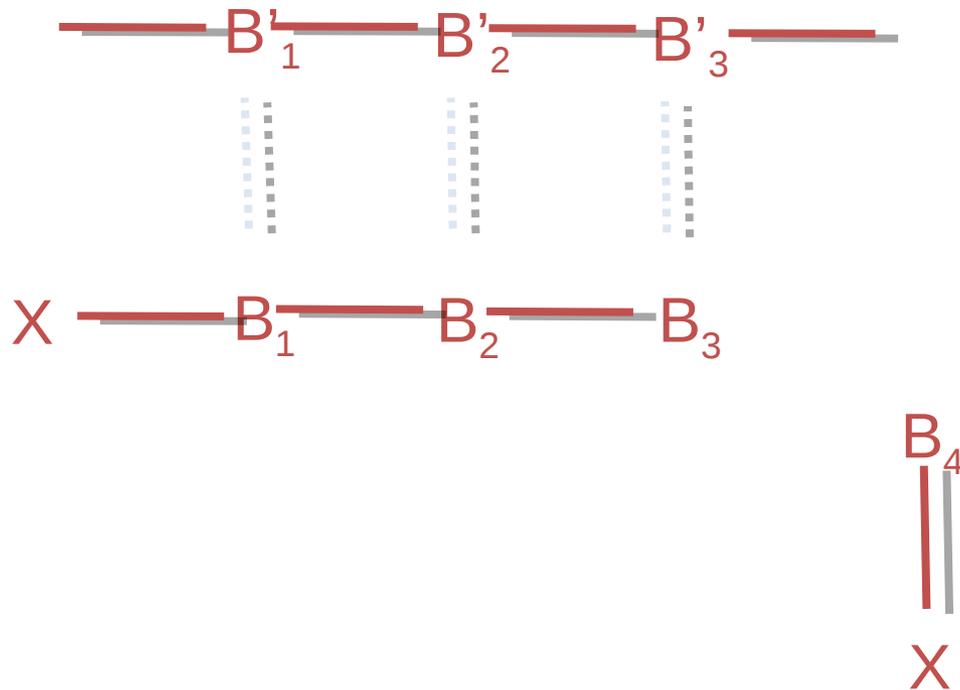


Репликация, транскрипция и трансляция -
матричный синтез ДНК, РНК и белка
по-шаговой поликонденсацией -
реакции обмена активированных
производных

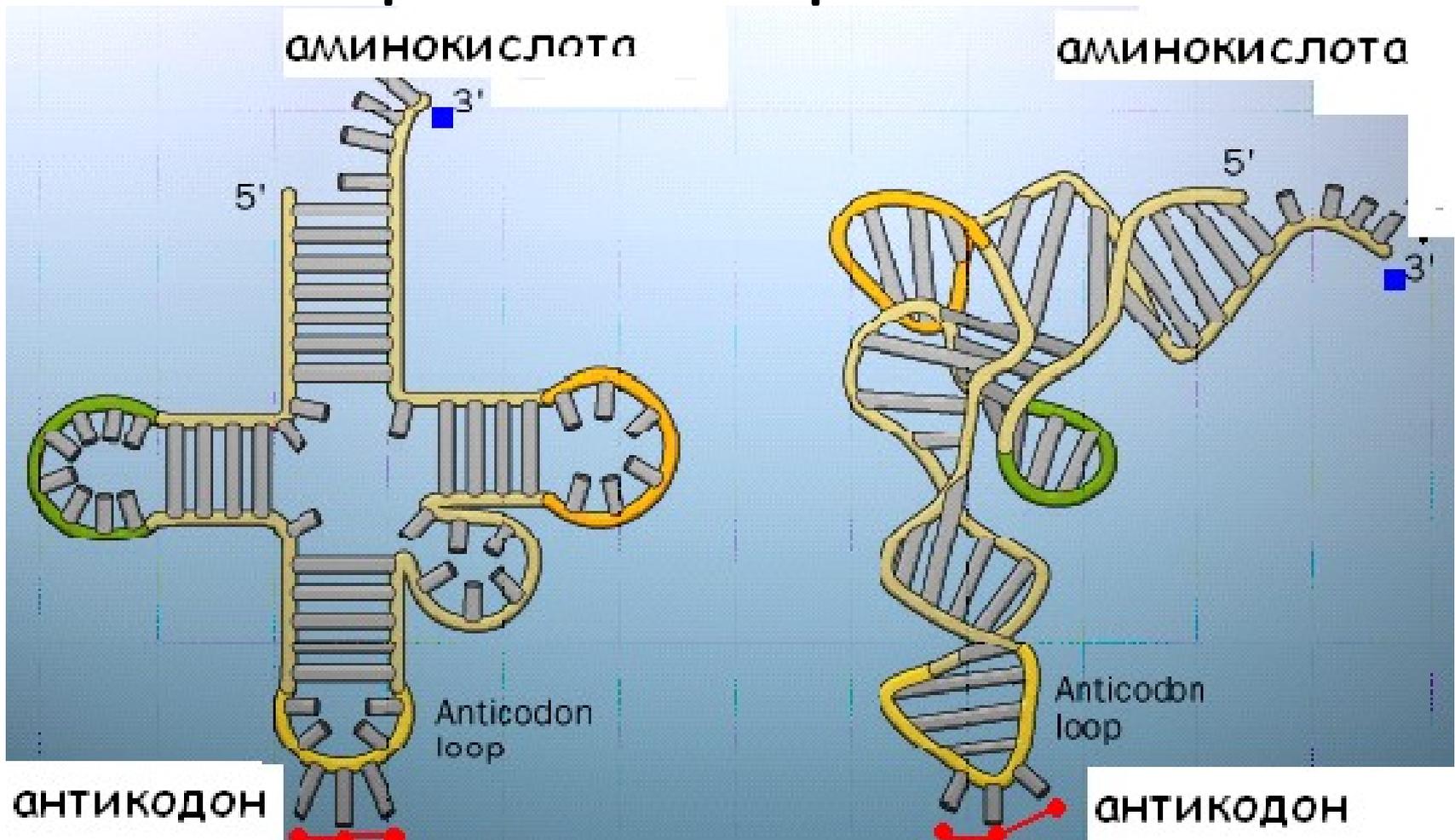


X

Репликация, транскрипция и трансляция -
матричный синтез ДНК, РНК и белка
по-шаговой поликонденсацией -
реакции обмена активированных
производных

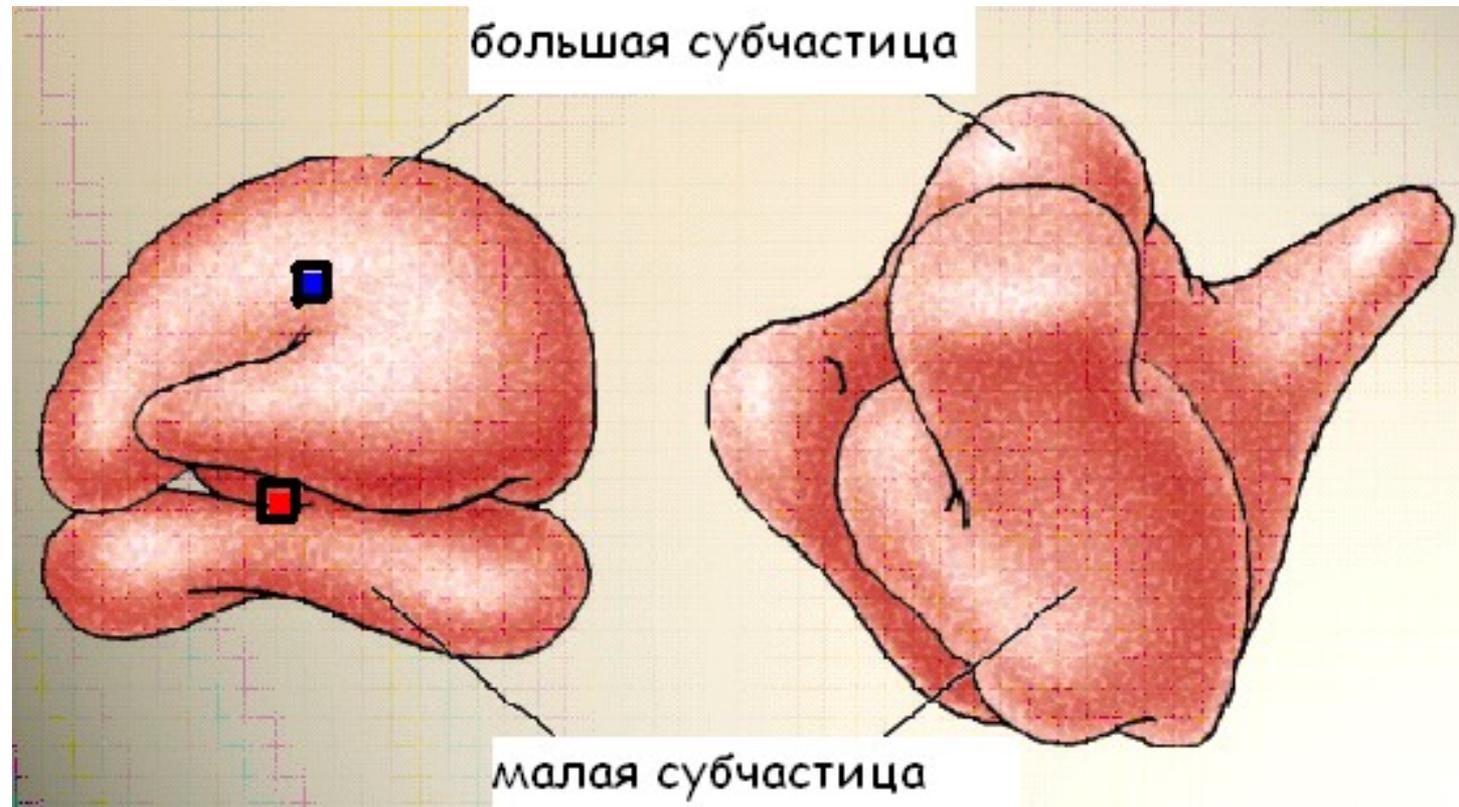
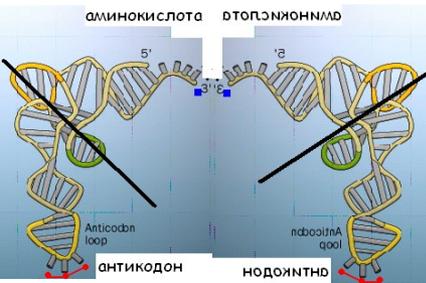


2 функциональных участка в структуре тРНК: вторичной и третичной



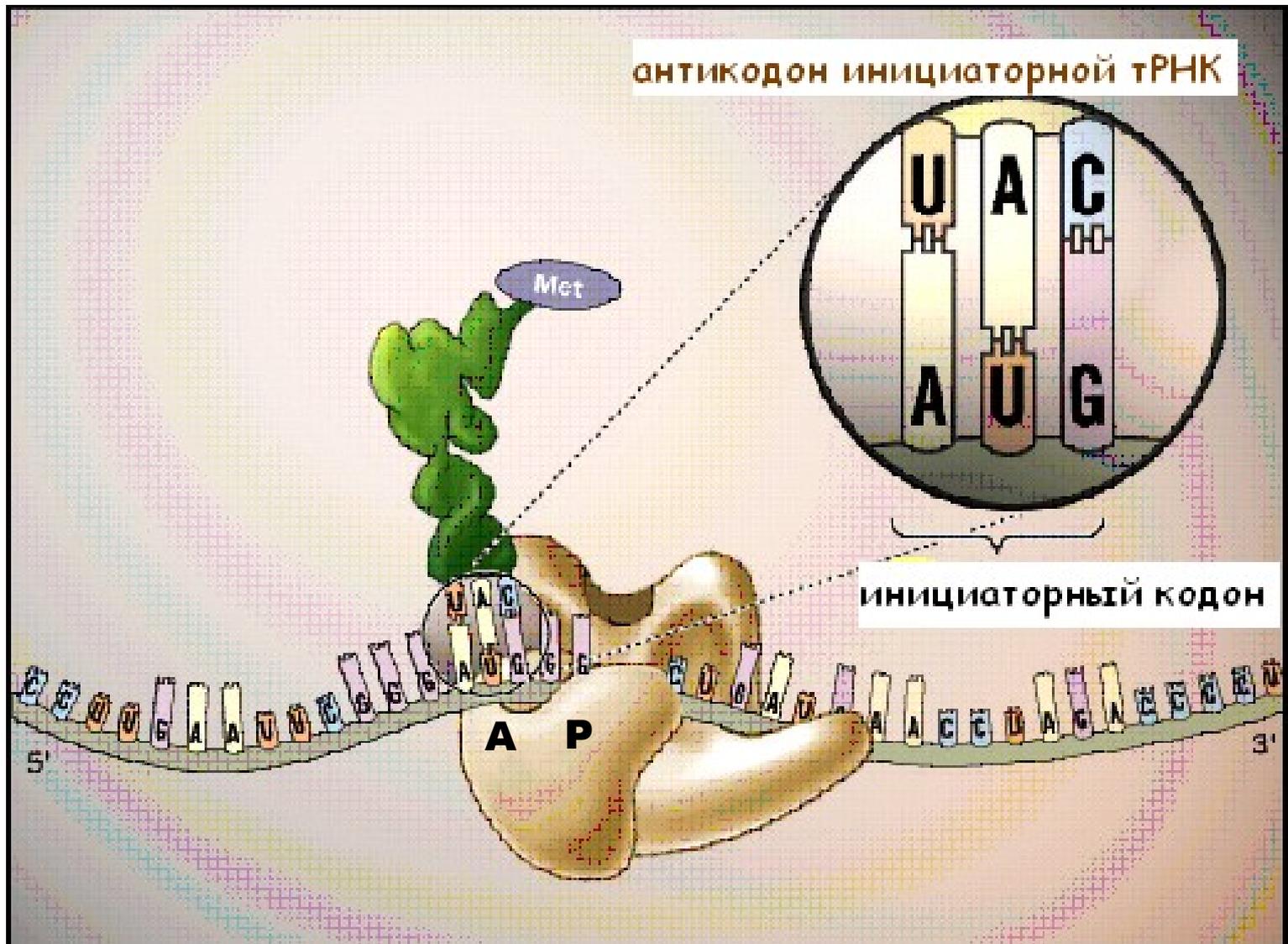
РИБОСОМА - наноробот для биосинтеза белка 2 СУБЧАСТИЦЫ - 2 ФУНКЦИИ

БОЛЬШАЯ - реакция образования пептидной связи
с участием 3'-концов двух тРНК

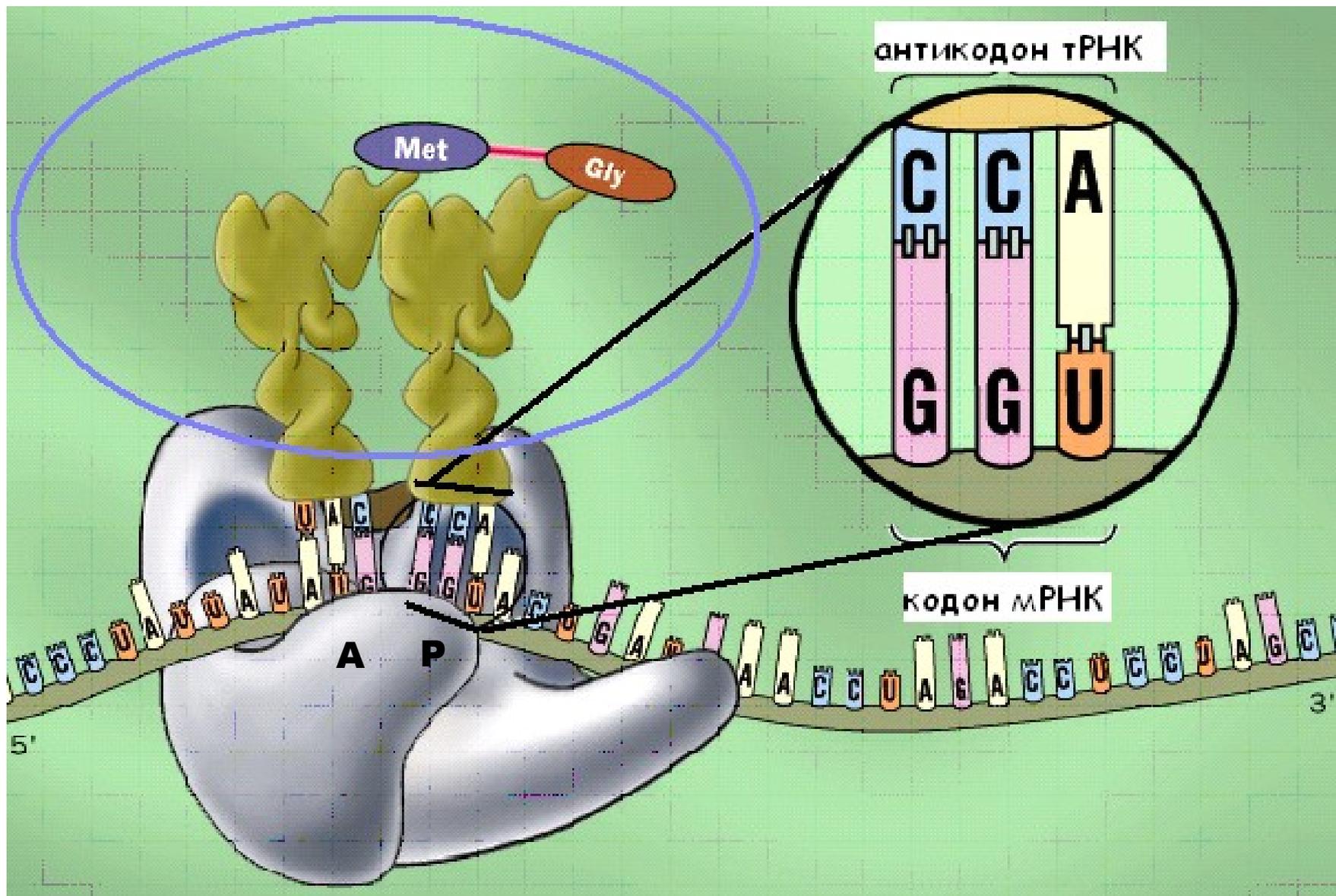


МАЛАЯ - кодон - антикодоновые взаимодействия мРНК и тРНК

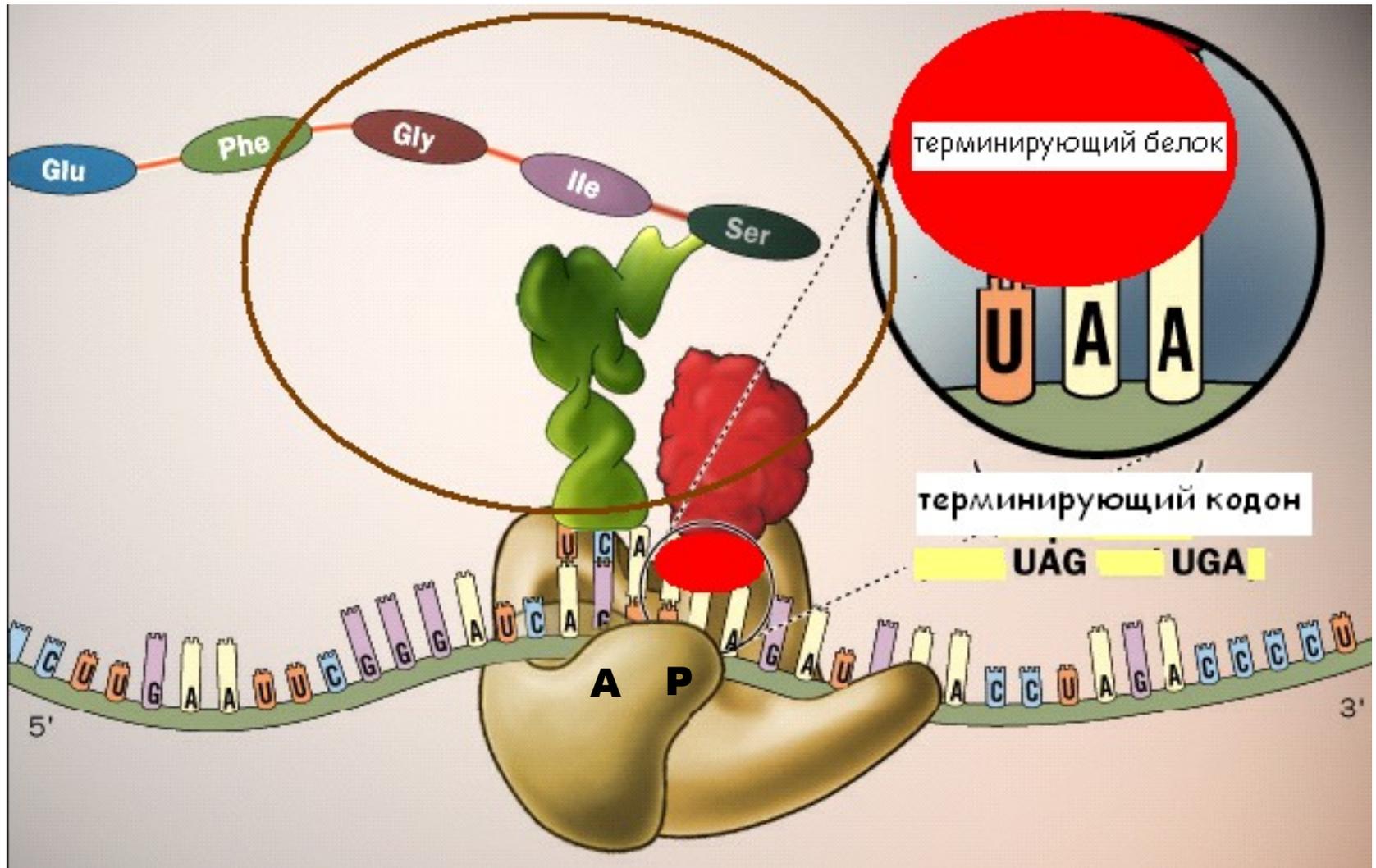
Инициация трансляции



Элонгация трансляции



Для завершающего кодона мРНК **НЕТ** тРНК

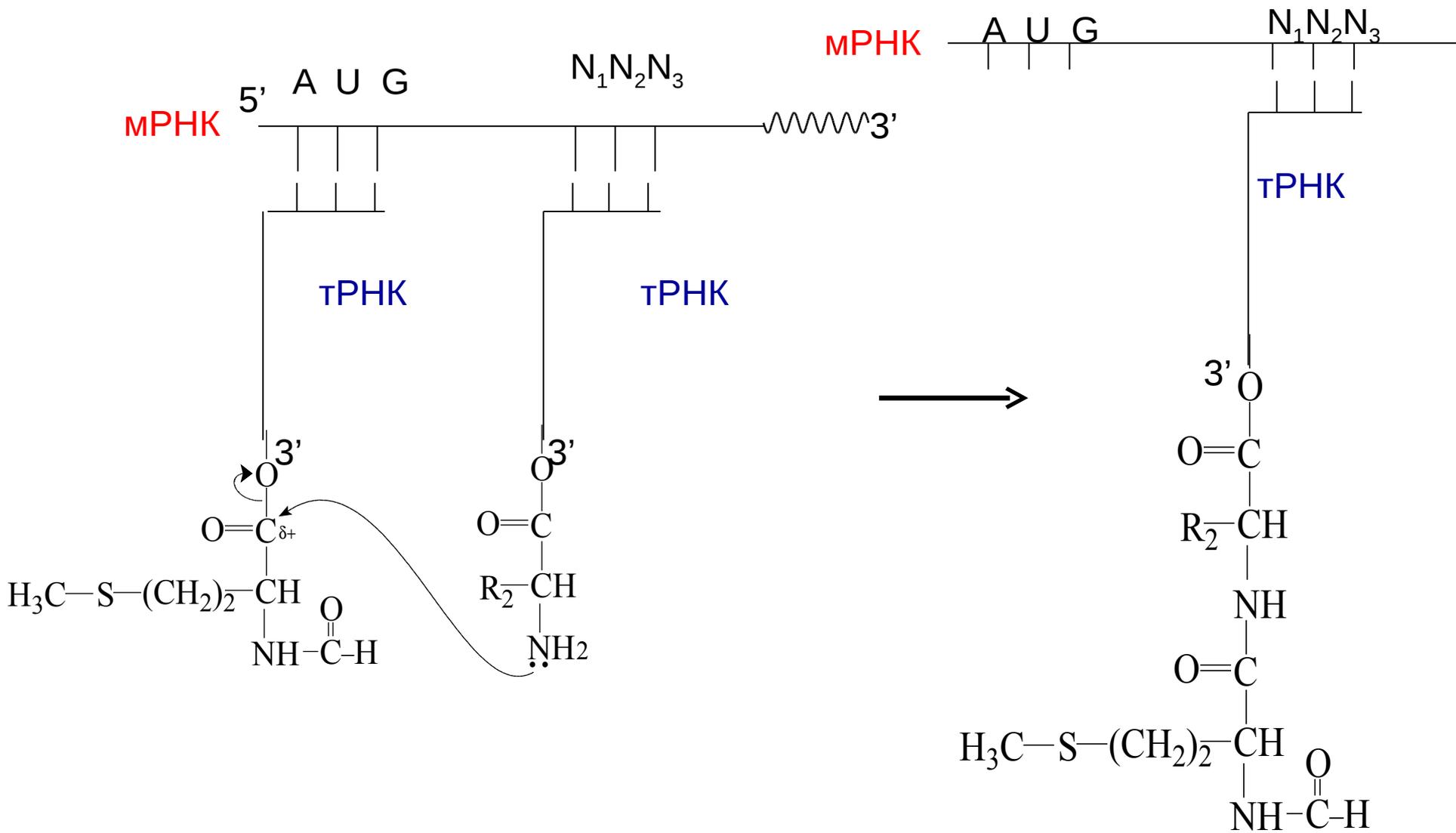


Терминация трансляции

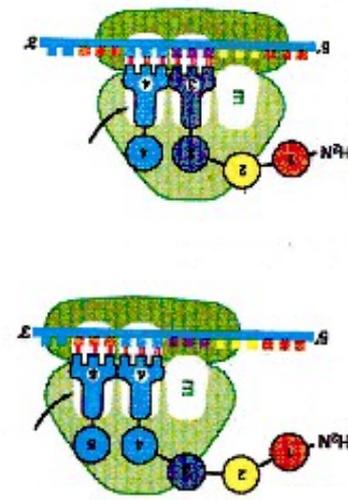
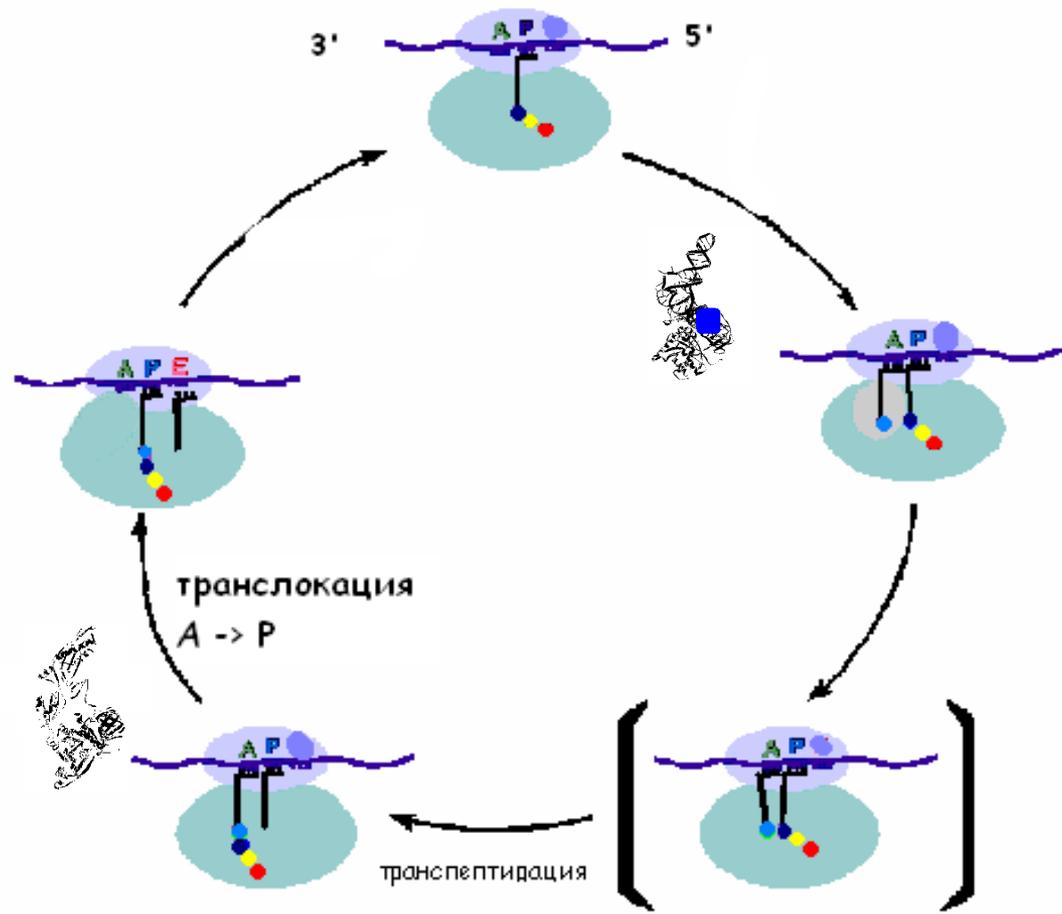
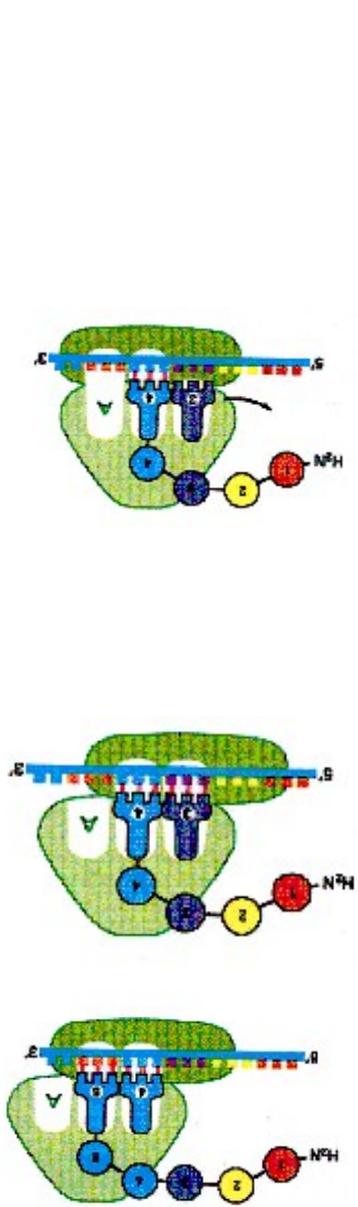
Трансляция



Транспептидация пептида, а не аминокислоты!



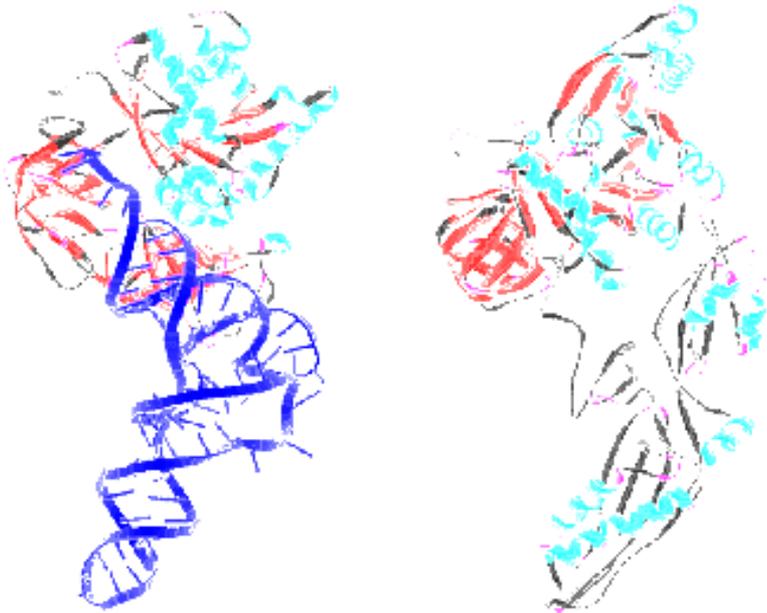
Цикл работы рибосомы



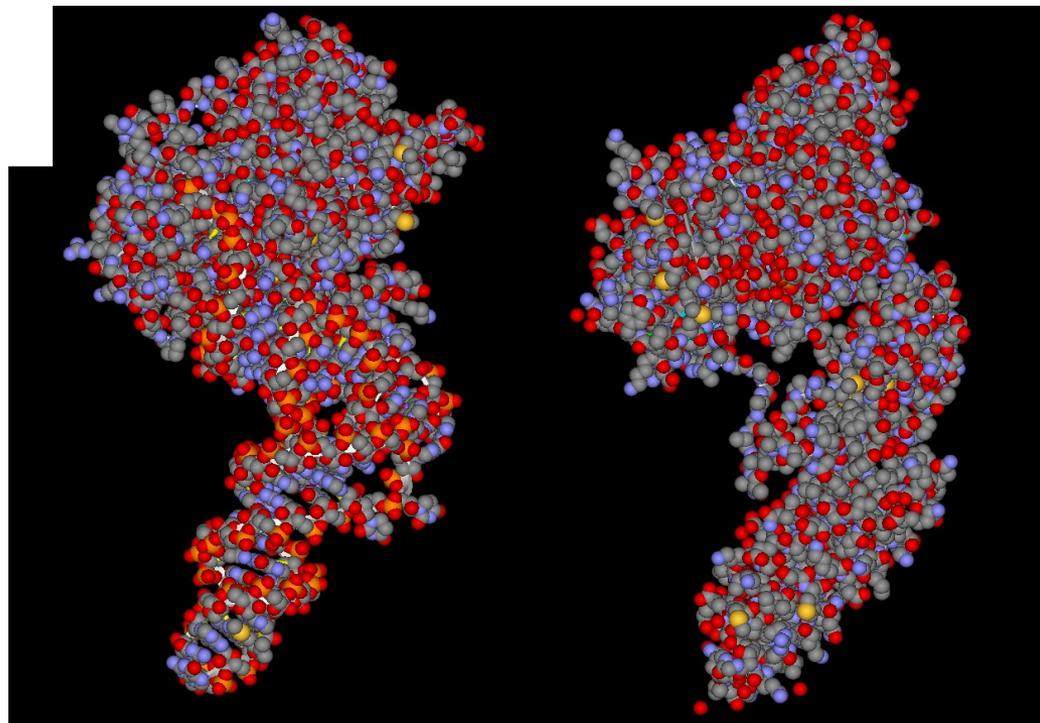
Участки
связывания
тРНК

P - пептидил -
A - аминоксил - (входной)
E - выходной

Мимикрия пространственной структуры

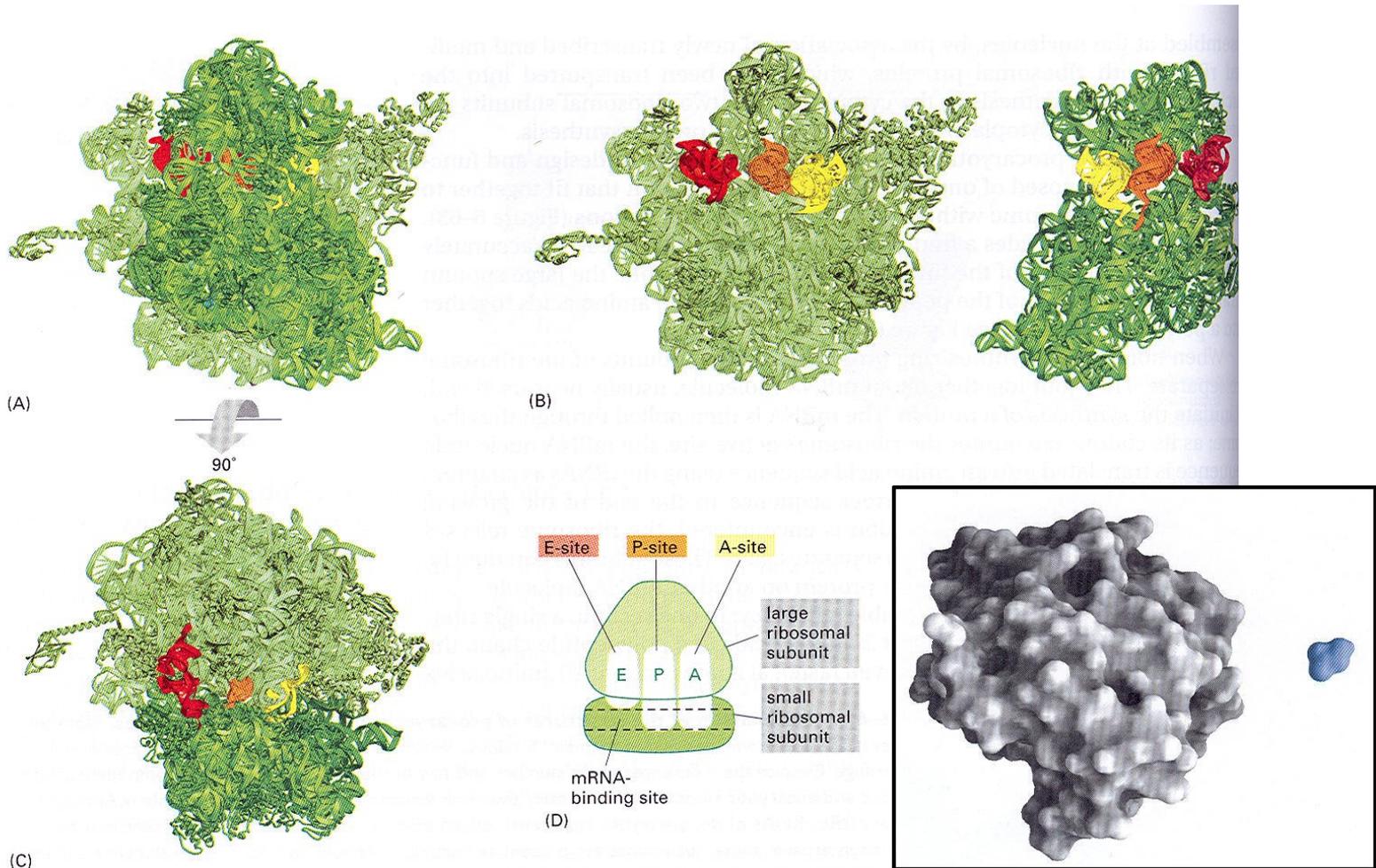


фактор
элонгации
+
ТРНК



фактор
транслокации

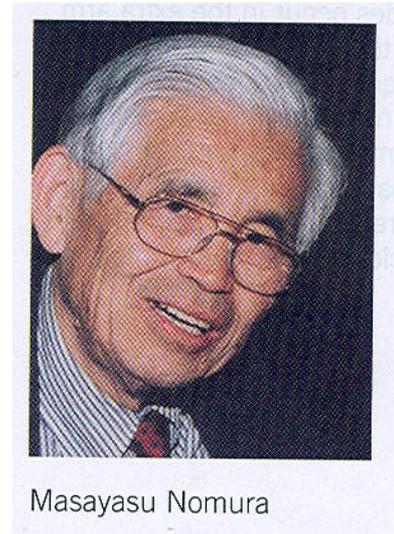
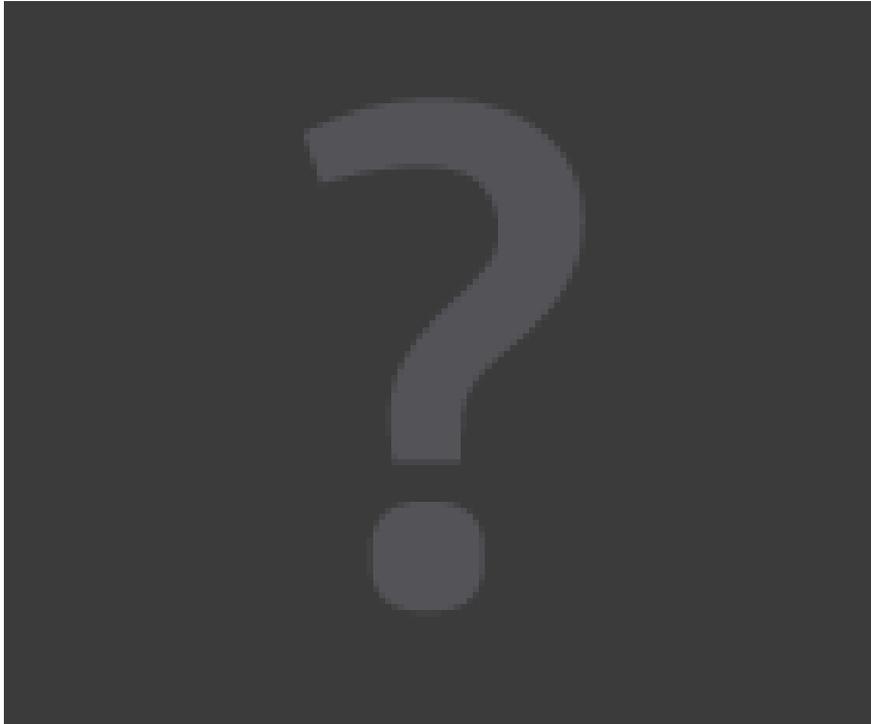
Размеры фермент - субстрат: 100 - 1



рибосома - тРНК: $3 \times E6 - 3 \times E4$,

химотрипсин - 2Ак: $2 \times E4 - 2 \times E2$

Малая субчастица рибосом: 1500 н рРНК + 20 белков



РНК - белковый супрамолекулярный комплекс
3D-пазл, который способен собираться сам

РСА: рибосома и тРНК



Harry
Noller

Марат и
Гюльнара
Юсуповы

http://rna.ucsc.edu/rnacenter/ribosome_movies.html



The Nobel Prize in Chemistry 2009 was awarded jointly to Venkatraman Ramakrishnan, Thomas A. Steitz and Ada E. Yonath *"for studies of the structure and function of the ribosome"*.

The Max Planck Institute for Molecular Genetics was founded in 1964 with the appointment of Heinz-Günther Wittmann



Институт белка
был основан 1967 г.
академиком Спириным А.С.





Sculptor Mara G. Haseltine, "Waltz of the Polypeptides.«

The work itself was created to be part of a living landscape inspired by the Zen gardens of Kyoto. Each part of the landscape represents a different part of the cell. Thus, when the viewer experiences "Waltz of the Polypeptides," they are fully immersed into a fantastical environment based on a tiny part of the human body.



It shows ribosomes, the part of cells that make proteins, assembling a substance, called B_{Ly}S, which sends signals to the immune system. This is a photo of the completed molecule.

Рибосома — молекулярная машина для матричного биосинтеза белка



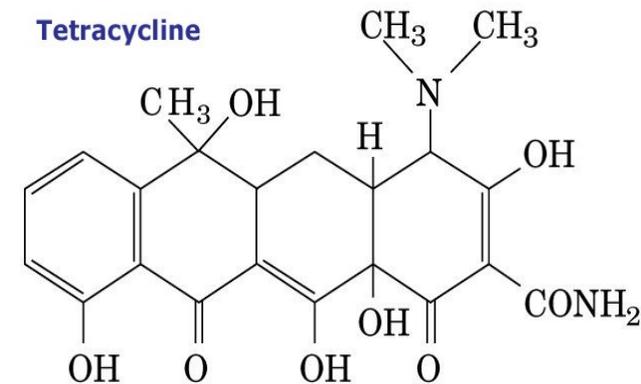
Пептидилтрансферазная реакция в 4-мерном пространстве



Изменение конформации малой субчастицы рибосом

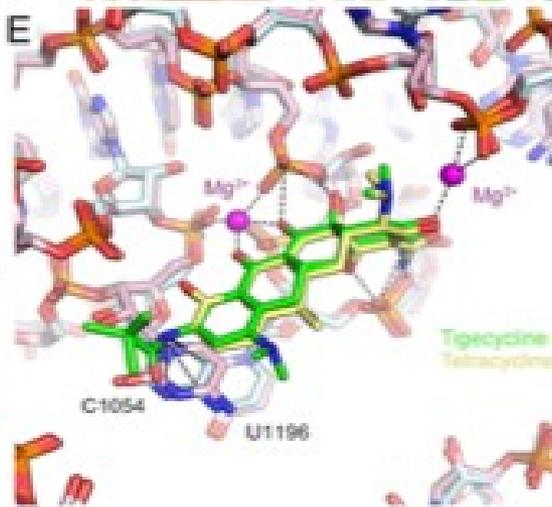
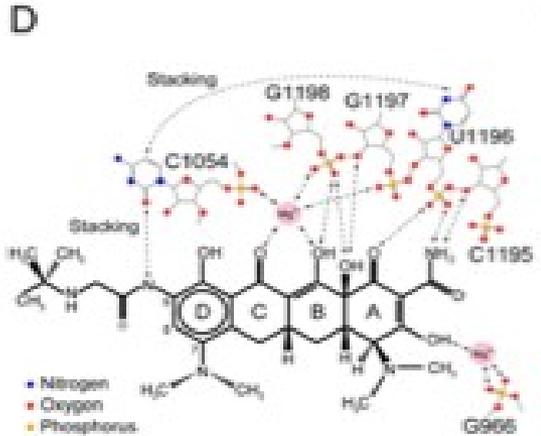
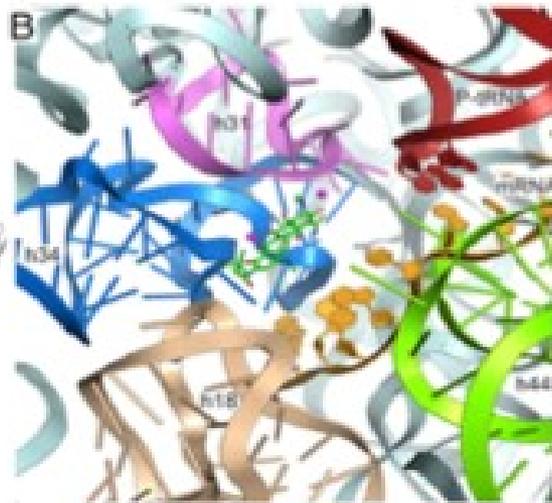
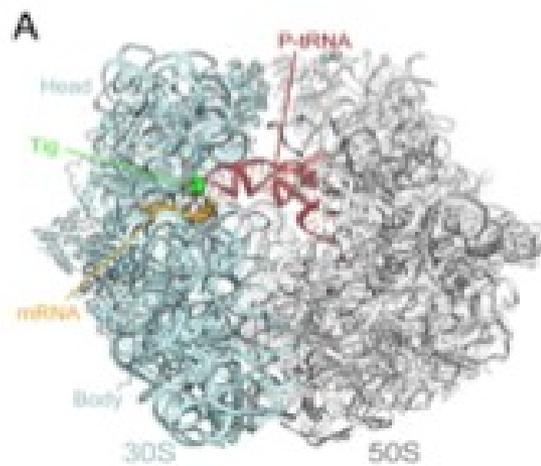


Tetracycline

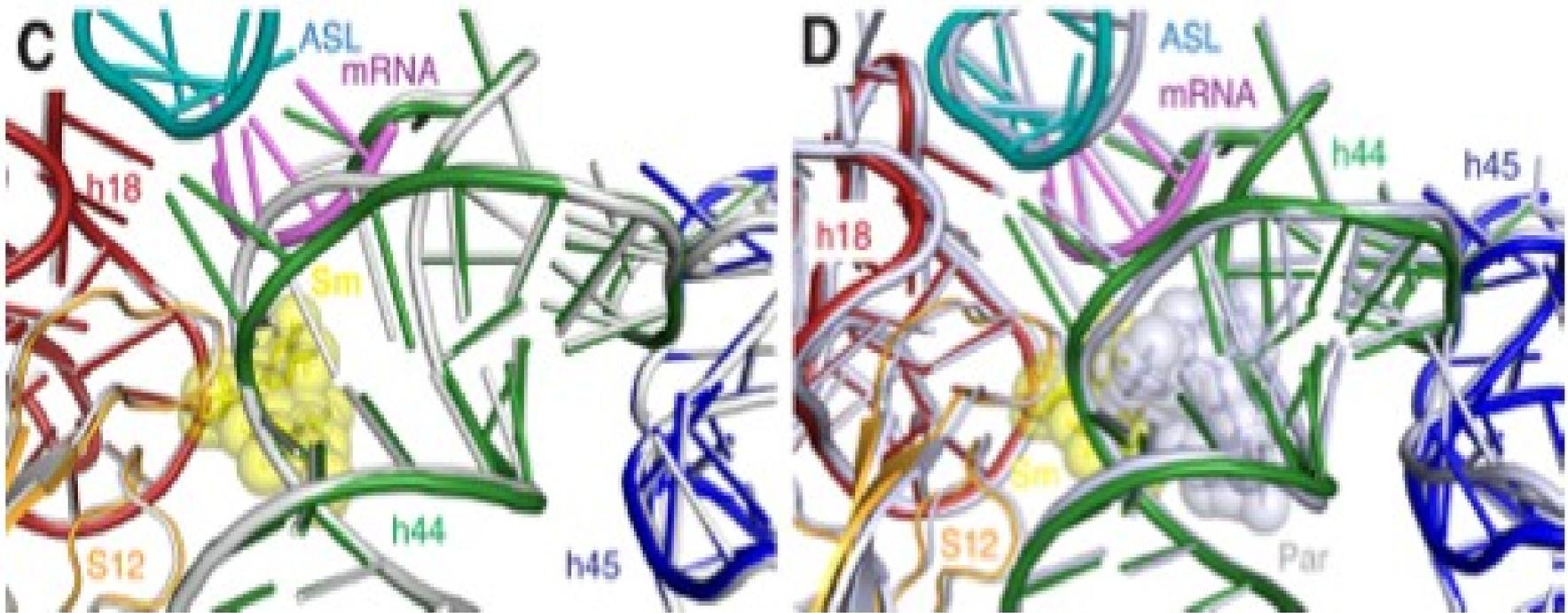


Механизм действия тетрациклина

Ориентация aa-тРНК



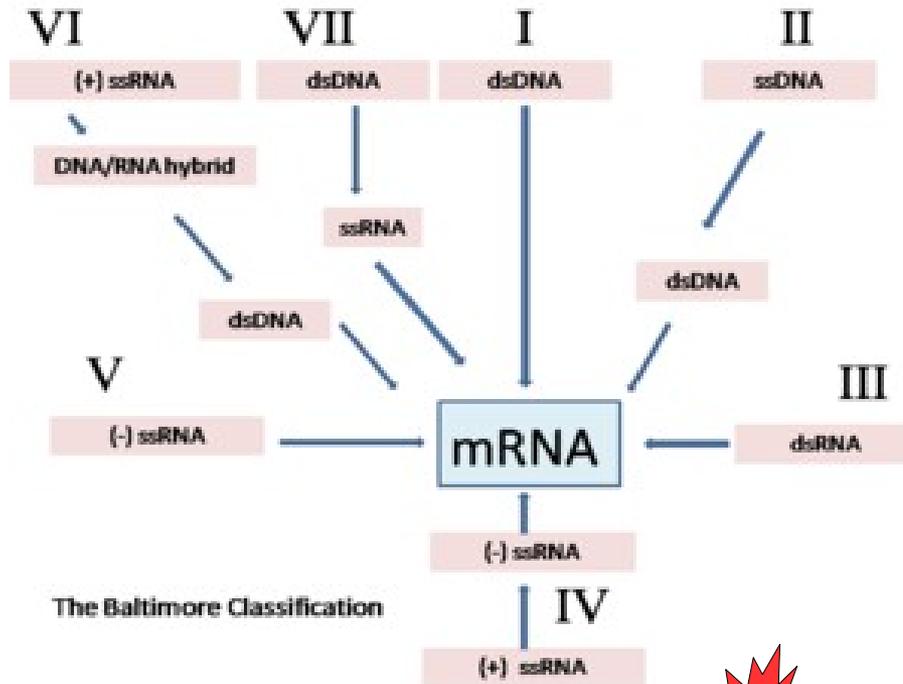
X-ray crystal structure of **tigecycline** on the 70S ribosome. (A) Overview from the A site of the 70S ribosome with tRNA^{fMet} in the P site (red), mRNA (orange) and **tigecycline** (green) bound. (B) View of the tigecycline binding site showing the rRNA elements in the vicinity of the site. (D) Schematic chemical structure of tigecycline showing possible hydrogen bonds and other interactions with Mg²⁺ ions and bases from 16S rRNA. (E) Comparison of the binding modes of **tigecycline** (green) and **tetracycline** (yellow) via superimposition of the 16S rRNA.



c. Conformational changes (and compensatory shift of the phosphate backbone) of bases A1492 and A1493 in the presence of the near-cognate , mRNA, and **streptomycin** (colored as in Fig. 1) compared to the streptomycin-bound 30S subunit (colored in light grey).

d. Comparison of near-cognate position in the presence of streptomycin (colored as before) with cognate in the presence of paromomycin (MAP data, PDB accession code 4DR4, colored in grey).

Классификация вирусов по Балтимору

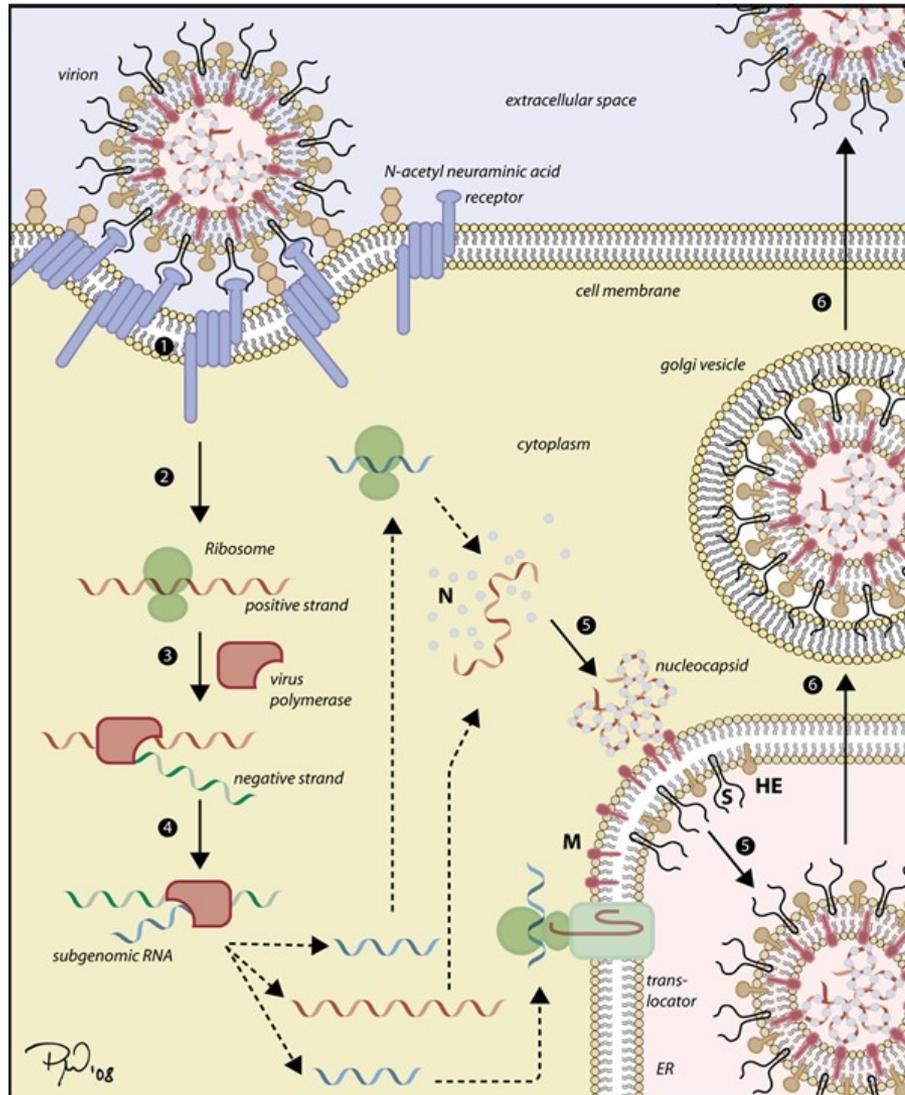


Гепатит С
Лих зап Нила
Денге
SARS
MERS



COVID-19

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 endoplasmatic reticulum (ER) like the envelope proteins S and HE. After binding, assembled nucleocapsids with helical twisted RNA budd 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.*

Цвета РНК не
соблюдены