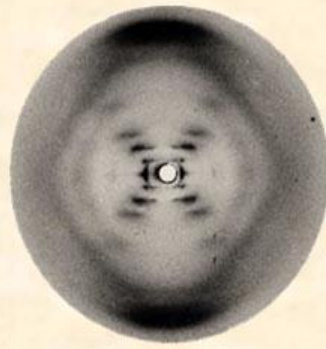
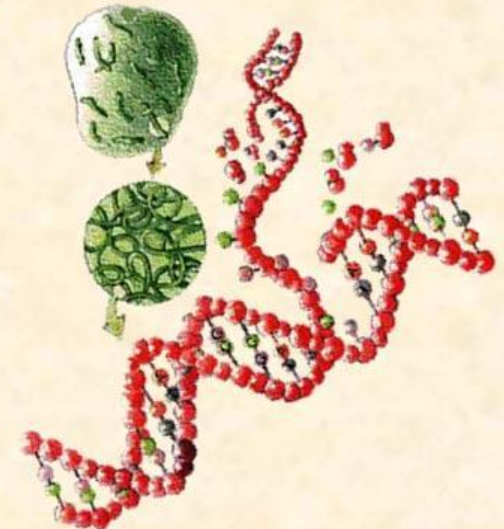
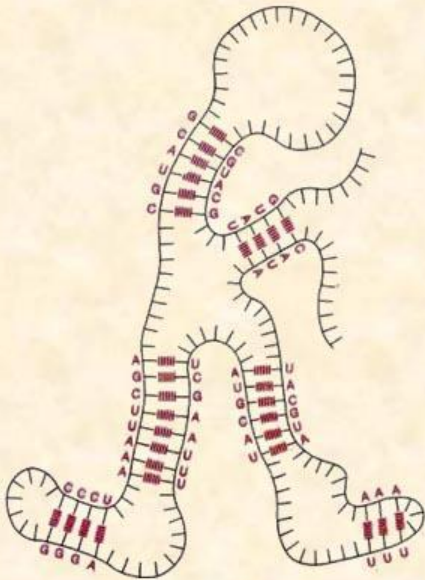


Общая биология:
современные
концепции
и методы

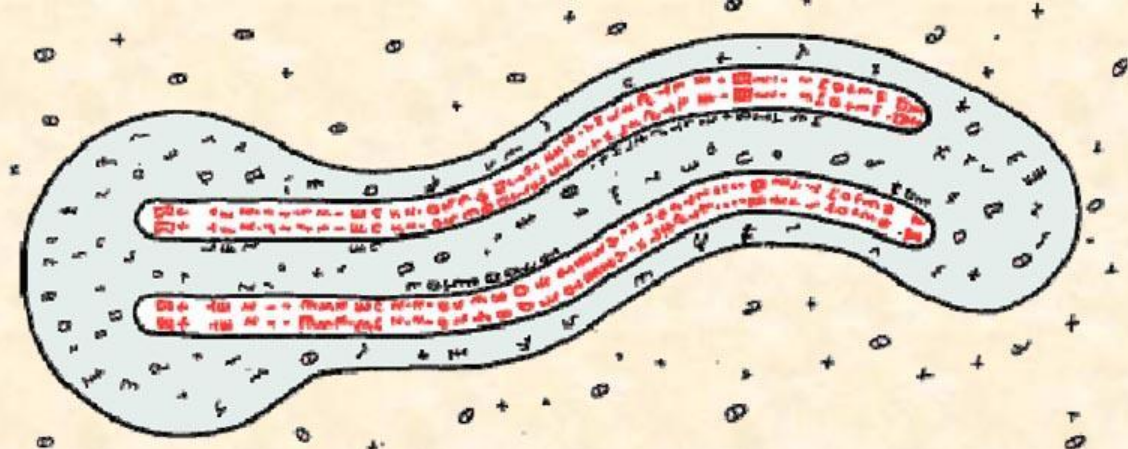


Наследственные молекулы





**Николай Константинович
Кольцов**
(1872 – 1940)



Н. К. Кольцов

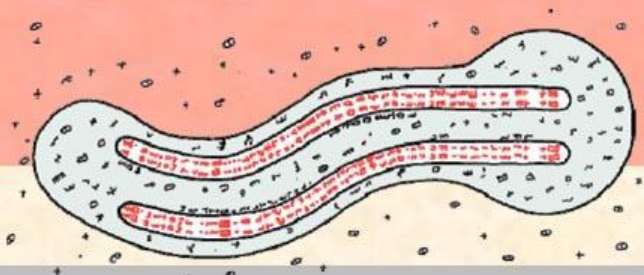
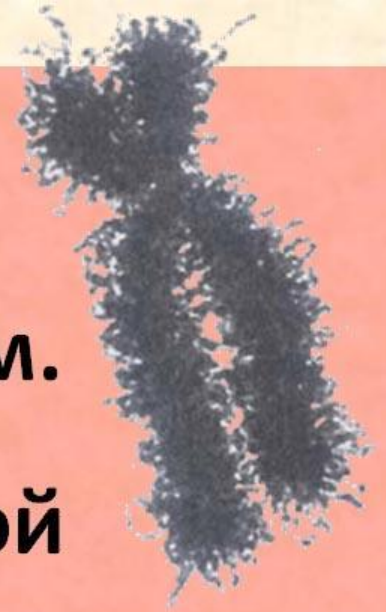
НАСЛЕДСТВЕННЫЕ МОЛЕКУЛЫ¹

I

Сорок с лишним лет назад (в 1893 г.) в Москве состоялся очень интересный съезд естествоиспытателей и врачей — первый крупный съезд, на котором мне пришлось присутствовать и даже выступать со своим первым научным докладом. Общие собрания съезда происходили в огромном Колонном зале теперешнего Дома Союзов. Съезд открылся блестящей речью проф. К. А. Тимирязева, который приветствовал участников с «праздником русской науки». Впервые на съезд собралось более тысячи членов, которые своей работой удостоверили, что «может... быстрым разумом Невтонов российская земля рождать».

Одно из общих собраний съезда было особенно замечательным и врезалось, конечно, в память молодежи. Пришел и сел среди президиума Лев Николаевич Толстой, в своей обычной блузе и высоких сапогах. Он явился в чужой лагерь естествоиспытателей и врачей послушать речь своего друга, проф. В. Я. Цингера — математика, ботаника и философа-идеалиста.

**«Наследственные молекулы
синтезируются матричным путем.
В качестве матрицы, на которой
строится ген будущего поколения, исполь-
зуется ген предыдущего поколения»**



Н.К. Кольцов (1935)

Структурная модель дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК)
предложена в 1953 Джеймсом Уотсоном и Френсисом Криком

Как развивались представления о наследственных молекулах?

Ген должен быть сложным химическим веществом

В хромосомах содержатся два класса сложных химических веществ – белки и нуклеиновые кислоты

Нуклеиновые кислоты, по сравнению с белками, имеют более простое строение. Первоначально полагали, что нуклеиновые кислоты «слишком просты» чтобы нести генетический код

Белки

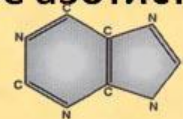
Сложные молекулы, в которых существуют разнообразные комбинации 20 основных аминокислот

Белки присутствуют в хромосомах

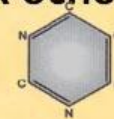
Нуклеиновые кислоты

В их составе остаток фосфорной кислоты, молекулы сахара (дезоксирибозы) и четыре азотистых основания.

аденин
гуанин



пурины

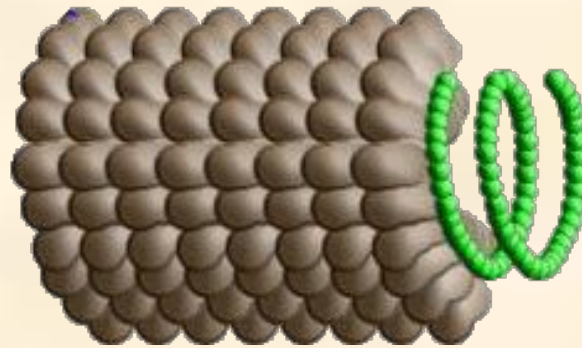


пиримидины

цитозин
тимин

В клеточном цикле нуклеиновые кислоты хорошо выявлялись лишь во время деления клетки

1948 - 1950 годы. Исследования *Альфреда Херши* и *Марты Чейз* позволили установить, что генетическую информацию вирусов, впрыскиваемую в клетку, несут нуклеиновые кислоты вируса, а не его белковая оболочка



*Если ДНК несет генетическую информацию,
то,
как она это делает?*

Пятидесятые годы XX века

Структуру ДНК изучают три группы исследователей

Лайнус Полинг. Калифорнийский технологический институт (США)

Морис Уилкинс. Королевский колледж в Лондоне

Джеймс Уотсон и Френсис Крик. Кембридж.



Розалинд Франклинд
(1920 – 1958)



Рентгеновское фото кристалла ДНК,
полученное Розалинд Франклинд из
группы Мориса Уилкинса

MOLECULAR STRUCTURE OF NUCLEIC ACIDS

A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid

WE wish to suggest a structure for the salt of deoxyribose nucleic acid (D.N.A.). This structure has novel features which are of considerable biological interest.

A structure for nucleic acid has already been proposed by Pauling and Corey¹. They kindly made their manuscript available to us in advance of publication. Their model consists of three intertwined chains, with the phosphates near the fibre axis, and the bases on the outside. In our opinion, this structure is unsatisfactory for two reasons: (1) We believe that the material which gives the X-ray diagrams is the salt, not the free acid. Without the acidic hydrogen atoms it is not clear what forces would hold the structure together, especially as the negatively charged phosphates near the axis will repel each other. (2) Some of the van der Waals distances appear to be too small.

Another three-chain structure has also been suggested by Fraser (in the press). In his model the phosphates are on the outside and the bases on the inside, linked together by hydrogen bonds. This structure as described is rather ill-defined, and for this reason we shall not comment on it.

We wish to put forward a radically different structure for the salt of deoxyribose nucleic acid. This structure has two helical chains each coiled round the same axis (see diagram). We have made the usual chemical assumptions, namely, that each chain consists of phosphate di-ester groups joining β -D-deoxyribofuranose residues with 3',5' linkages. The two chains (but not their bases) are related by a dyad perpendicular to the fibre axis. Both chains follow right-handed helices, but owing to the dyad the sequences of the atoms in the two chains run in opposite directions. Each chain loosely resembles Furberg's² model No. 1; that is, the bases are on the inside of the helix and the phosphates on the outside. The configuration of the sugar and the atoms near it is close to Furberg's 'standard configuration', the sugar being roughly perpendicular to the attached base. There is a residue on each chain every 3.4 Å. in the z-direction. We have assumed an angle of 36° between adjacent residues in the same

Нобелевская премия по физиологии и медицине, 1962 г.



Francis Harry
Compton Crick



James Dewey
Watson



Maurice Hugh
Frederick Wilkins



Молекула ДНК состоит из нуклеотидов

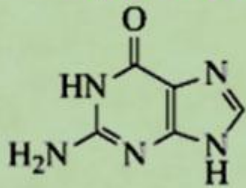
НУКЛЕОТИД

азотистое основание пентоза (дезоксирибоза) остаток фосфорной кислоты

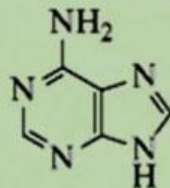
Структурные элементы нуклеиновых кислот:

а) Азотистые основания:

пуриновые основания

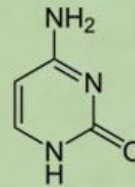


гуанин

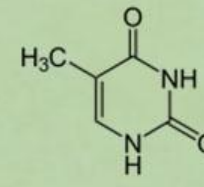


аденин

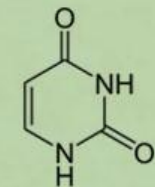
пиримидиновые основания



цитозин

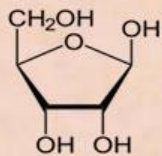


тимин

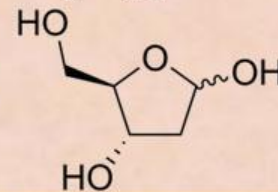


урацил

б) Пятиуглеродные моносахариды пентозы:

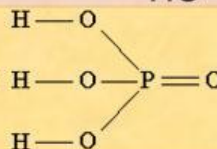


рибоза (компонент РНК)

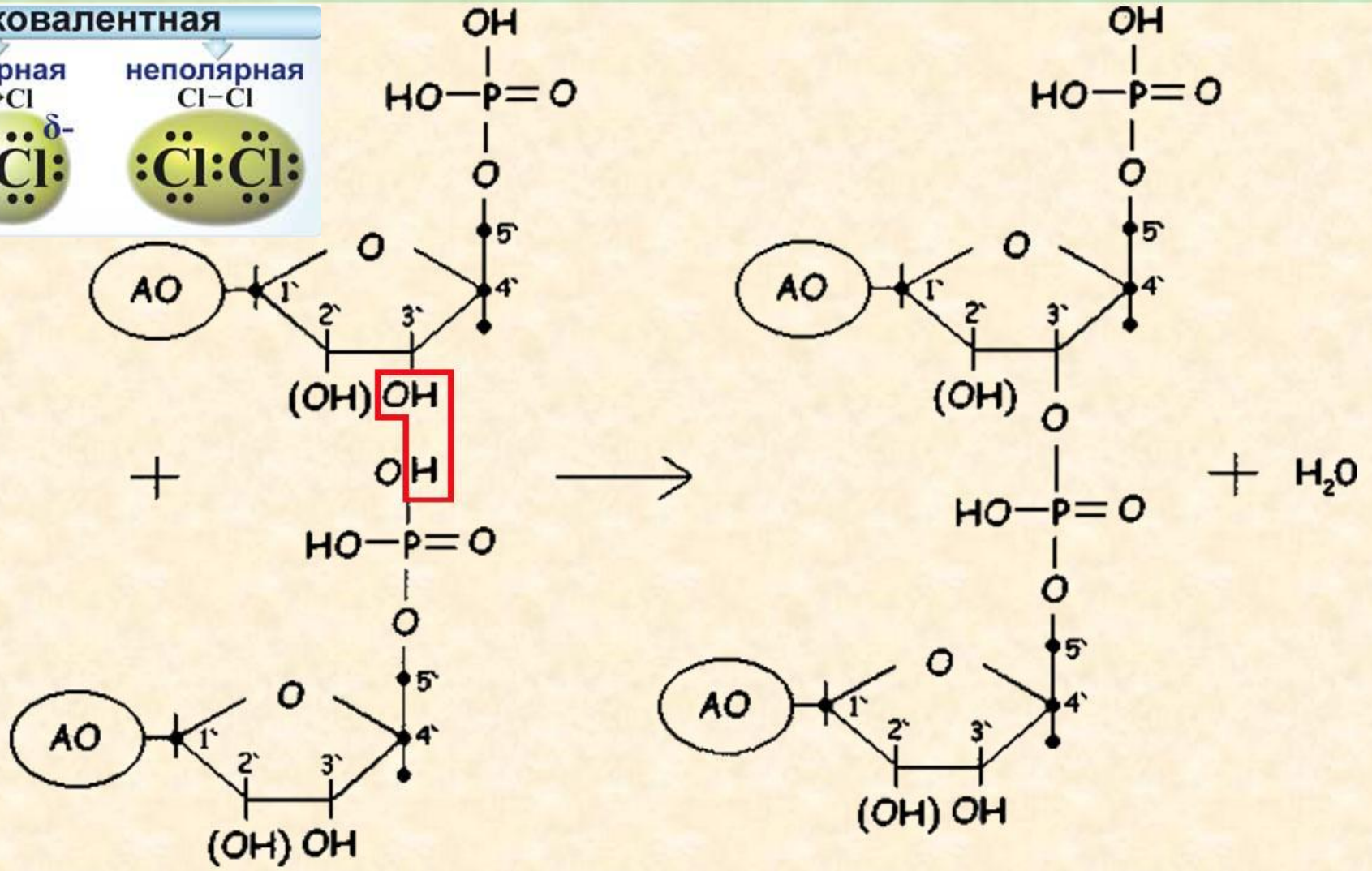


дезоксирибоза (компонент ДНК)

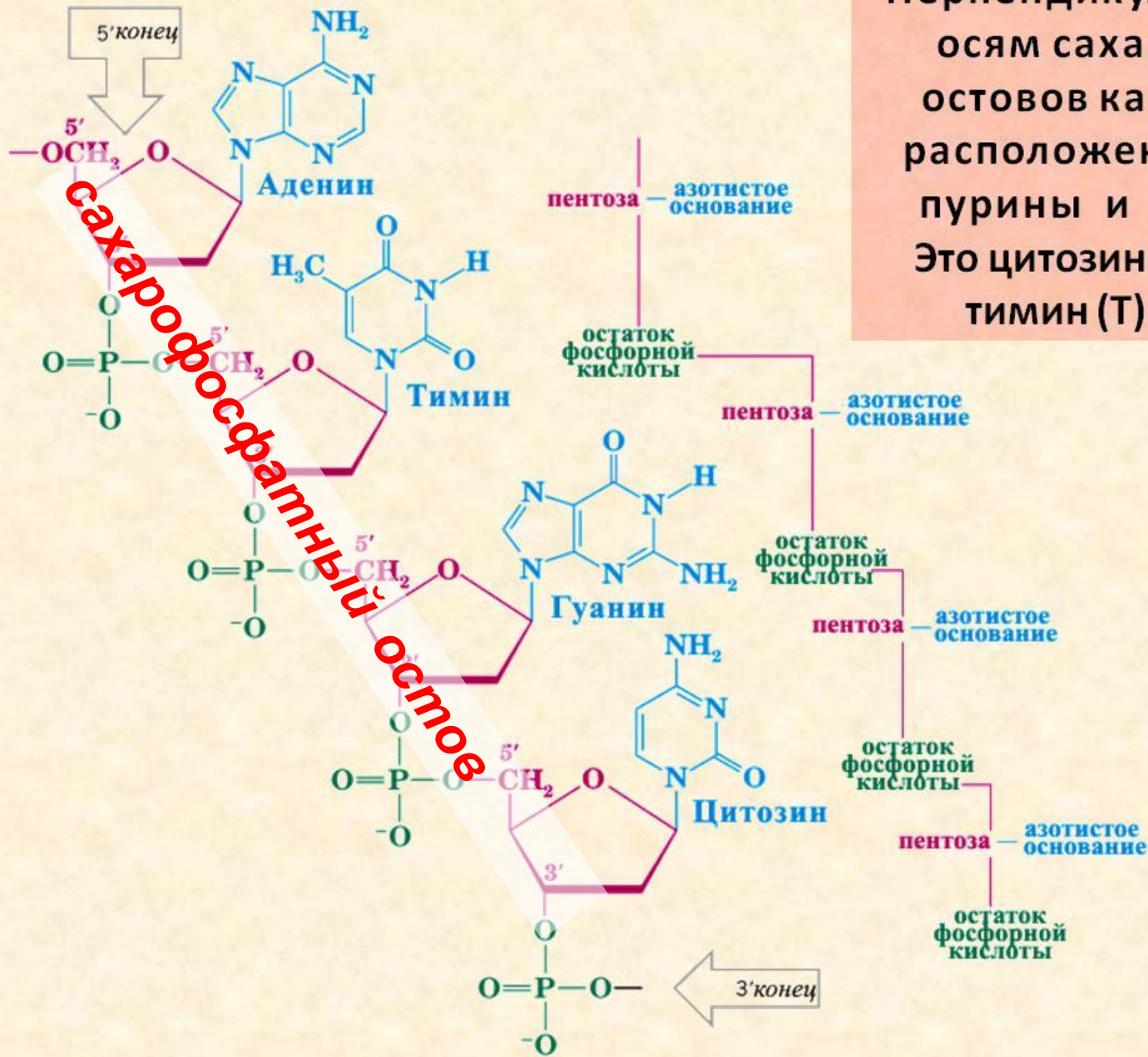
в) Фосфорная кислота



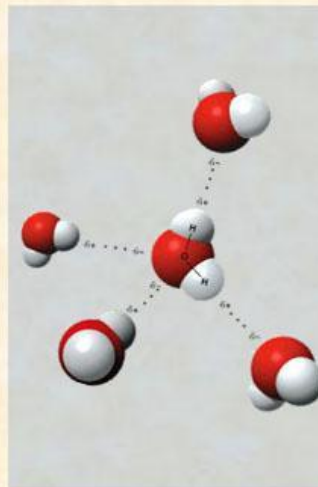
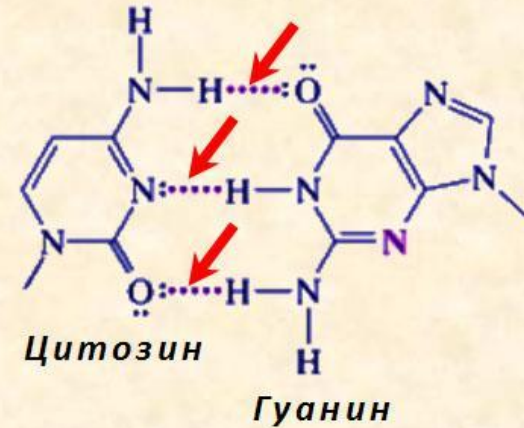
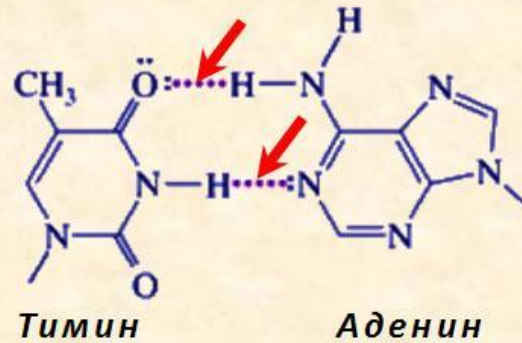
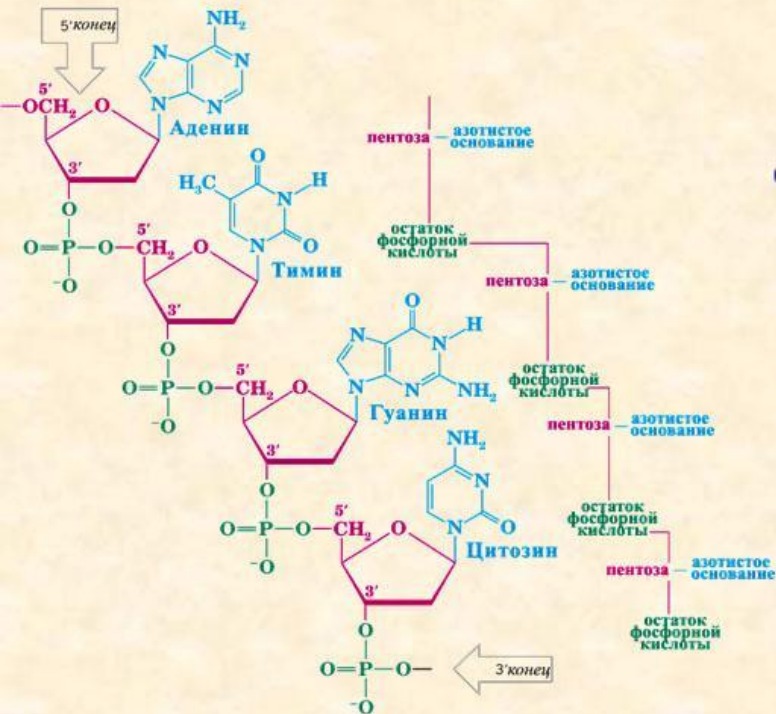
Между молекулами дезоксирибозы каждой цепи расположены фосфатные группы. Они взаимодействуют с молекулами дезоксирибозы посредством ковалентных связей



Перпендикулярно длинным осям сахарофосфатных остовов каждой спирали расположены основания - пурины и пиримидины. Это цитозин (C) и гуанин (G), тимин (T) и аденин (A).



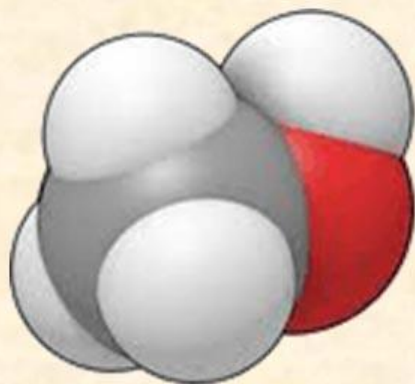
Пурины одной спирали взаимодействуют с пиримидинами противоположной спирали посредством водородных связей. Таким образом, по последовательности нуклеотидов цепи комплементарны друг другу



Водородные связи могут образовываться между атомом водорода, связанным с атомом электроотрицательного элемента, и электроотрицательным элементом, имеющим свободную пару электронов

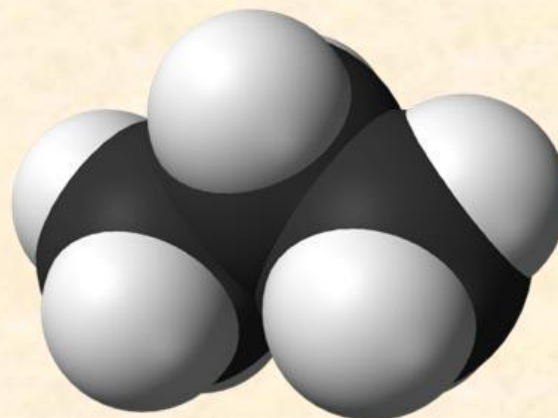
Почему пропан, молекулярный вес которого больше, чем у метанола – газ, а метанол – жидкость?

Метанол



Молекулярный вес. 32,04

Пропан

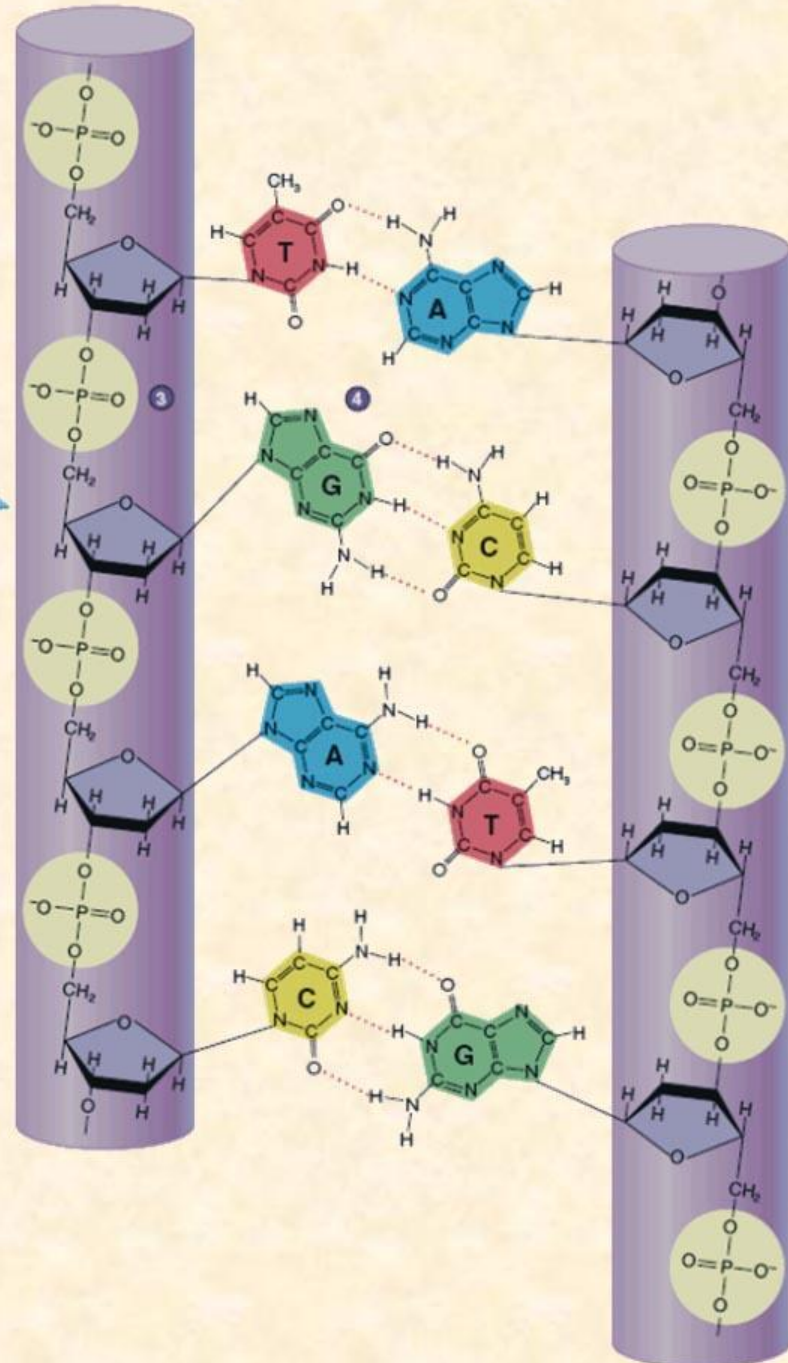


Молекулярный вес. 44

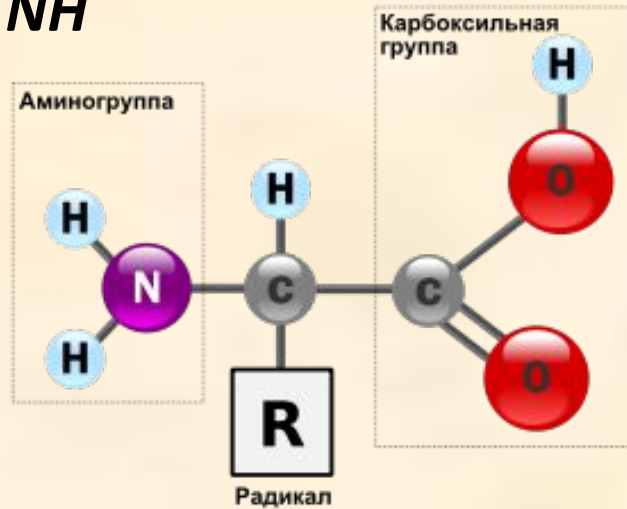
Молекула ДНК состоит из нуклеотидов, соединенных последовательно в две цепи. Каждая из них имеет форму спирали. Спирали антипараллельны, то есть направлены в противоположные стороны.

Между молекулами дезоксирибозы каждой цепи расположены фосфатные группы. Они взаимодействуют с молекулами дезоксирибозы посредством ковалентных связей.

Перпендикулярно длинным осям сахарофосфатных остовов каждой спирали расположены основания - пурины и пиримидины. Это цитозин (C) и гуанин (G), тимин (T) и аденин (A). Пурины одной спирали взаимодействуют с пиримидинами противоположной спирали посредством водородных связей. Таким образом, по последовательности нуклеотидов цепи комплементарны друг другу.



В белках водородные связи образуются между кислородом в группировке CO – OH и водородом в амидной группе NH



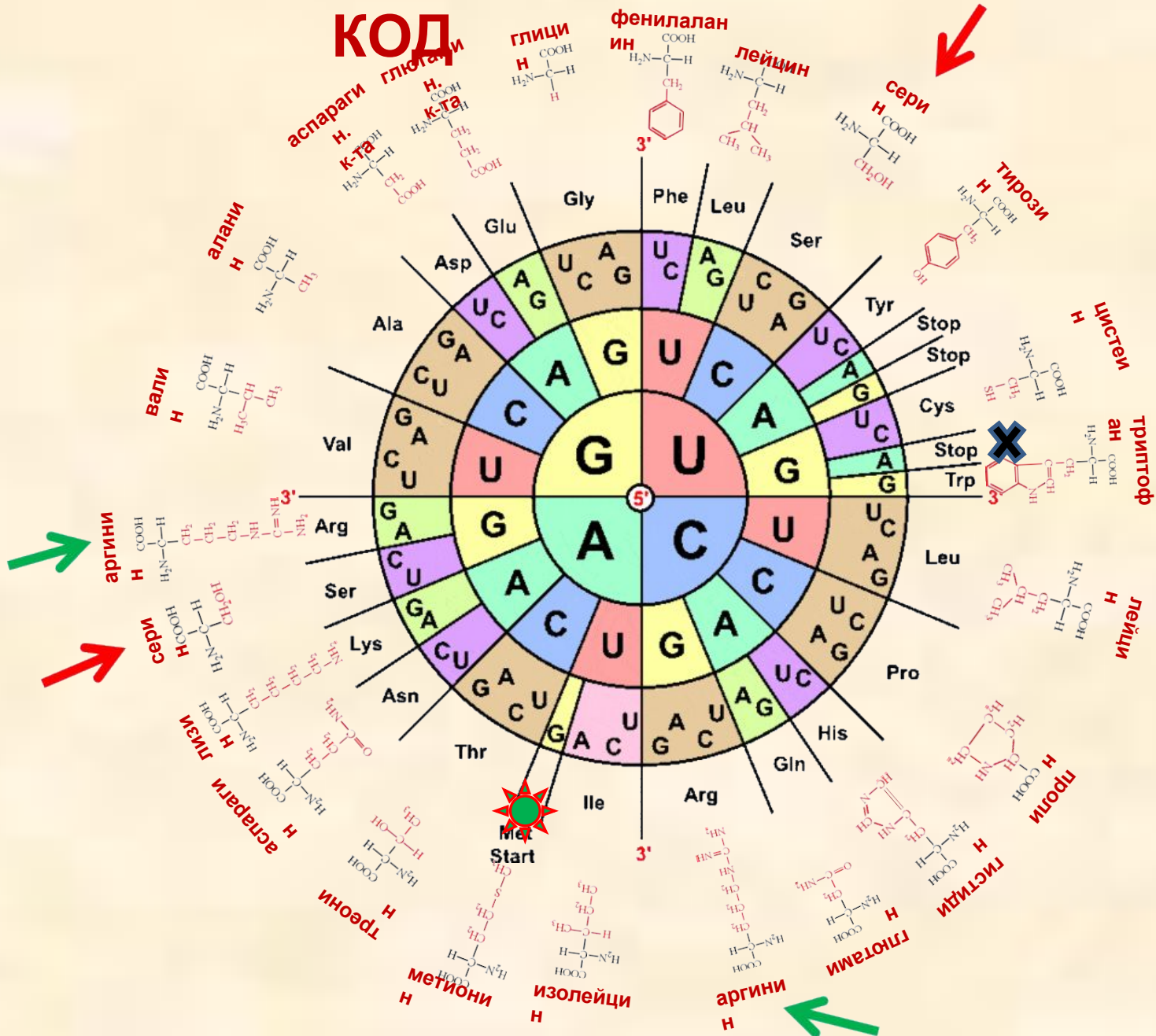
Почему белки не стали «наследственными молекулами»?

Водородные связи в белках неспецифичны.

Остатки разных аминокислот могут успешно реагировать друг с другом

(водородные связи определяют вторичную структуру молекул белков).

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОД



Информация о структуре белков «записана» в ДНК в виде последовательности нуклеотидов. В процессе транскрипции она переписывается на синтезирующуюся молекулу мРНК, которая выступает в качестве матрицы в процессе биосинтеза белка.

Определенному сочетанию нуклеотидов ДНК, а следовательно, и мРНК, соответствует определенная аминокислота в полипептидной цепи белка. Это соответствие называют генетическим кодом.

Оказалось, что 3 нуклеотида, объединяясь в триплет (кодон), определяют 1 аминокислоту. Поскольку существуют 4 типа нуклеотидов, объединяясь по 3 в триплет, они дают $4^3 = 64$

Учёные из Кембриджа во главе с Джейсоном Чином (Jason Chin) заставили органеллы бактерий кишечной палочки по-новому прочитывать ДНК, а именно распознавать нуклеотиды — буквы кода — в группах сразу по четыре, а не по три, как это происходит во всех живых организмах.

Таким образом, было получено 256 комбинаций нуклеотидов, из которых большинство не соответствовали каким бы то ни было существующим аминокислотам.

$$4^2 = 16$$

$$4^3 = 64$$

$$4^4 = 256$$

Основные процессы, связанные с функционированием нуклеиновых кислот



Репликация (редупликация) ДНК

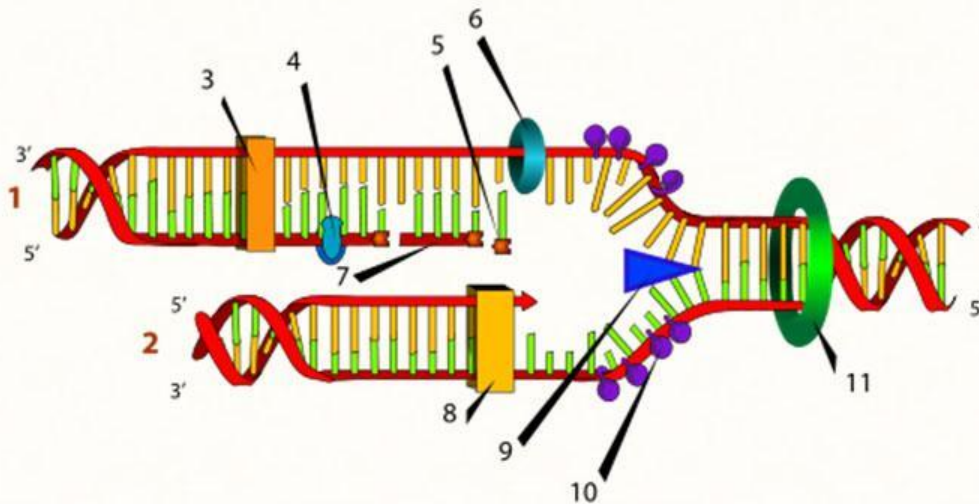


Репликация ДНК — процесс синтеза дочерней молекулы ДНК на матрице родительской молекулы ДНК. Репликация ДНК происходит во время митоза.

МИТОЗ, основной способ деления эукариотных клеток. Биологическое значение митоза состоит в строго одинаковом распределении редуплицированных молекул ДНК между дочерними клетками, что обеспечивает образование генетически равноценных клеток.

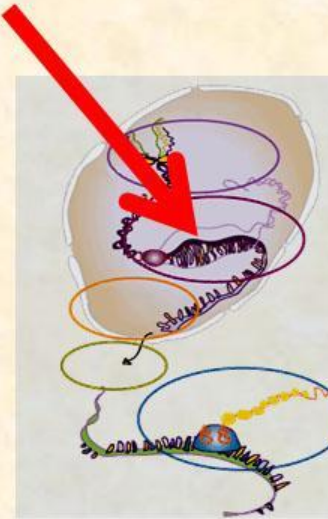
Репликацию ДНК осуществляет сложный ферментный комплекс, состоящий из 15—20 различных белков, называемый реплисомой

Схематическое изображение процесса репликации



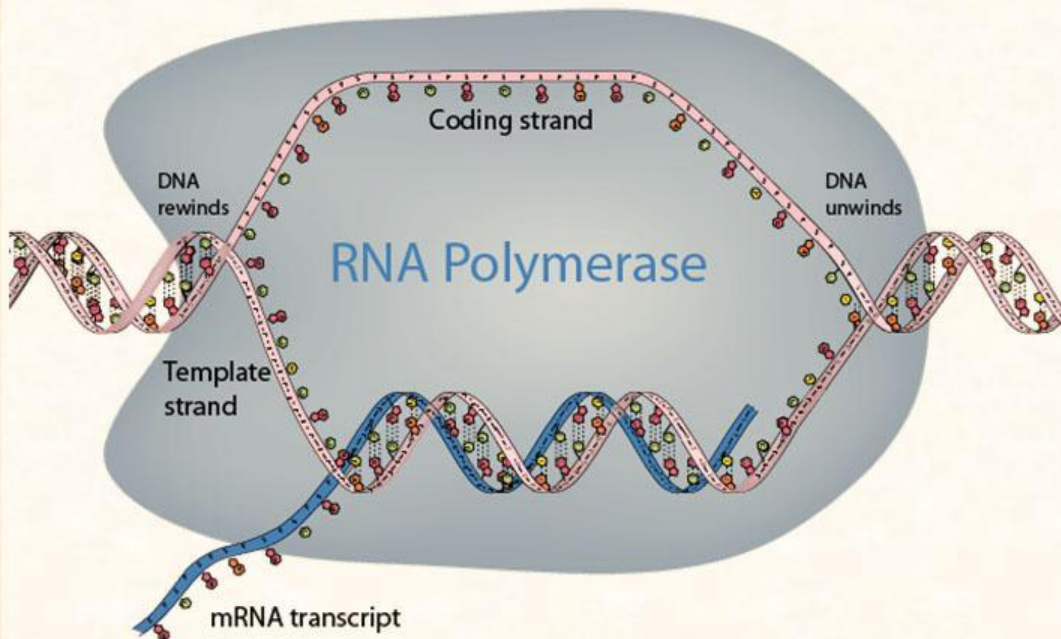
- 1- запаздывающая нить,
- 2- лидирующая нить,
- 3- ДНК полимераза,
- 4- ДНК лигаза,
- 5- РНК праймер,
- 6- ДНК праймаза,
- 7- фрагмент Оказаки,
- 8- ДНК полимераза,
- 9- хеликаза,
- 10- одиночная нить со связанными белками,
- 11- топоизомераза

Транскрипция РНК



Транскрипция — процесс синтеза РНК с использованием ДНК в качестве матрицы. В ходе транскрипции образуются молекулы мРНК, служащие матрицей для синтеза белков, а также транспортные, рибосо-мальные и другие виды молекул РНК, выполняющие структурные, каталитические и некоторые другие функции

Транскрипция катализируется особым ферментом (ДНК-зависимая РНК-полимераза)



Различают 3 стадии транскрипции: инициацию, элонгацию и терминацию

Факторы инициации вызывают изменение свойств РНК-полимеразы и обеспечивают раскручивание примерно одного витка спирали ДНК.

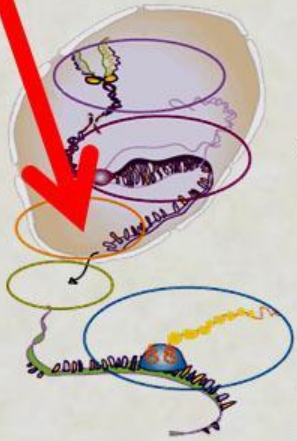
Факторы элонгации повышают активность РНК-полимеразы и облегчают расхождение цепей ДНК. Элонгация завершается после освобождения молекулы мРНК

На стадии терминации в строго определенных участках матрицы (терминаторах) завершается синтез РНК

Процессинг мРНК

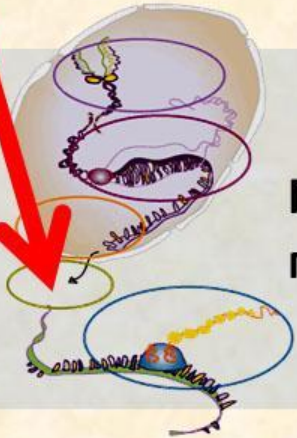
Процессинг РНК (посттранскрипционные модификации РНК) — совокупность процессов в клетках эукариот, которые приводят к превращению первичного транскрипта РНК в зрелую РНК.

Наиболее известен процессинг матричных РНК, которые во время своего синтеза подвергаются модификациям: кэпированию, сплайсингу и полиаденилированию. Также модифицируются (другими механизмами) рибосомные РНК, транспортные РНК и малые ядерные РНК.

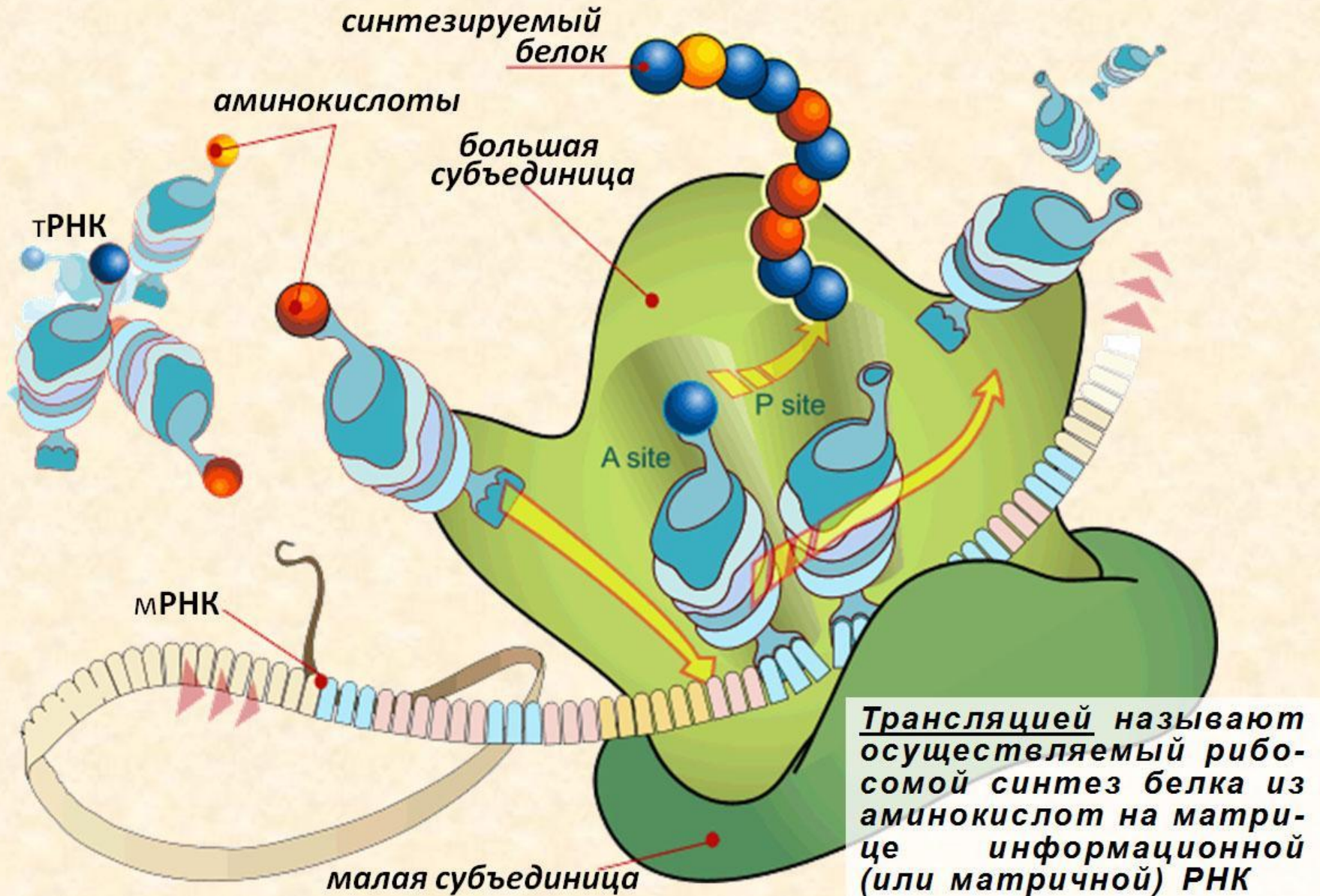


Перенос мРНК

Перенос мРНК в цитоплазму к месту синтеза белка происходит через поры ядра в комплексе с белком.



Трансляция



Нуклеиновые кислоты

ДНК

РНК

линейная
двухцепочечная
(ядерная)

кольцевая ДНК

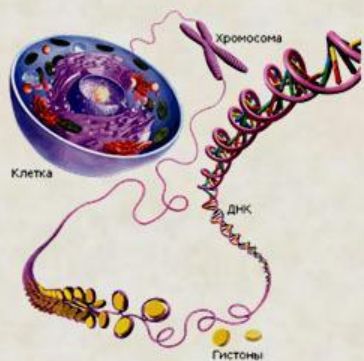
информационная
или матричная
и-РНК

транспортная
т-РНК

рибосомная
р-РНК

малые
цитоплазматические
мц-РНК

малые
ядерные
мя-РНК



ядерная ДНК упакована
в хромосомы

Гистоны — класс нуклеопротеидов (ядерных белков), необходимых для сборки и упаковки нитей ДНК в хромосомы, обладающие сильно выраженными основными свойствами



Бактериальные плазмиды, хромосомы некоторых бактерий, большинство митохондриальных и хлоропластовых ДНК, геномы вирусов млекопитающих представлены единственной ковалентно замкнутой кольцевой молекулой ДНК

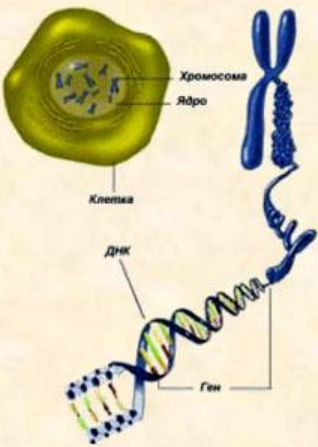
Концепция «Мир РНК»

РНК, по сравнению с ДНК, обладает более разнообразными функциональными возможностями. Молекулы РНК участвуют в передаче наследственной информации; в формировании структуры рибосом; обеспечивают перенос аминокислот; особая РНК выполняет роль регулятора репликации ДНК; выполняет роль матричной молекулы в процессах обратной транскрипции; образует структуры (шпильки) влияющие на синтез РНК; входит в состав ферментов; обладают каталитическими свойствами; РНК способна нести генетическую информацию (некоторые вирусы). Вероятно, РНК представляет собой первичную молекулу – носитель жизни

ГЕН

Гены — это участки ДНК, несущие какую-либо целостную информацию — о строении одной молекулы белка или одной молекулы РНК. Эти и другие функциональные молекулы определяют развитие, рост и функционирование организма.

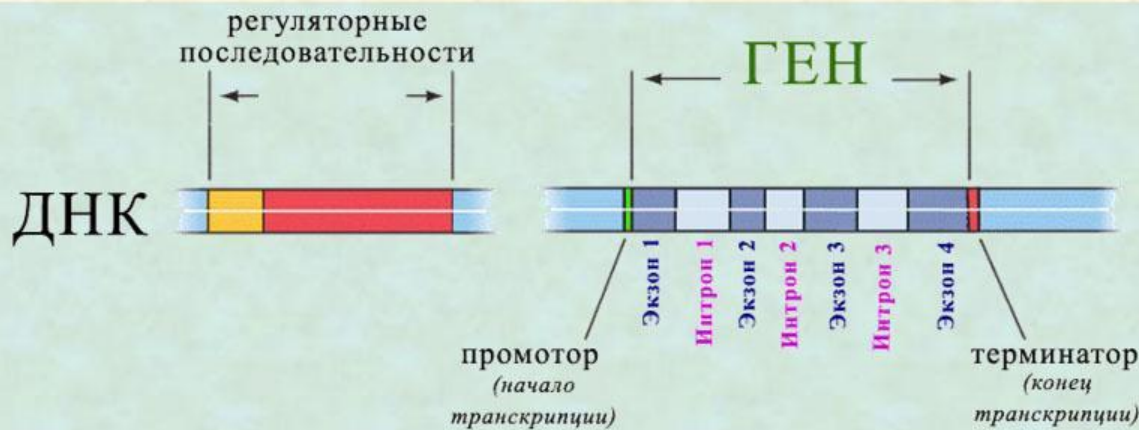
Тонкая структура гена



БАКТЕРИИ



ЭУКАРИОТЫ



Оперон — функциональная единица генома у прокариот, в состав которой входят отдельные гены

Экзон — участок гена эукариот, несущий генетич. информацию, кодирующую синтез продукта гена (белка).

Интрон — участок ДНК, который является частью гена, но не содержит информации о последовательности аминокислот белка.

Все клетки организма содержат одинаковый набор генов, но в каждой из них реализуется различная часть хранимой информации. Поэтому, например, нервные клетки и по структурно-функциональным, и по биохимическим особенностям отличаются от клеток печени.

*Известно, что у дрозофил в развитии глаз участвует продукт, экспрессируемый геном *optix*. Если этот ген искусственно активировать в зачатках антенн, на антеннах начинают формироваться глаза.*



Экспрессия генов — это процесс, в ходе которого наследственная информация от гена (последовательности нуклеотидов ДНК) преобразуется в функциональный продукт — РНК или белок. Экспрессия генов может регулироваться на всех стадиях процесса: и во время транскрипции, и во время трансляции, и на стадии посттрансляционных модификаций белков.

Кроме генов, кодирующих белки (*структурные гены*), в ДНК существуют участки, несущие информацию о структуре рРНК и тРНК, а также участки, ничего не кодирующие, но играющие важную роль в работе генома - так называемые *регуляторные участки*.

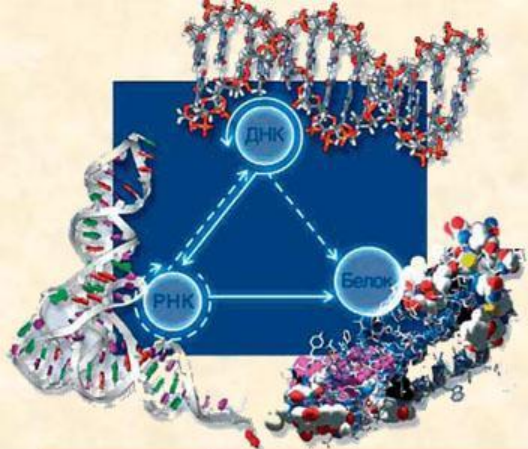
«ГЕНЫ ДОМАШНЕГО ХОЗЯЙСТВА»

Конститутивные гены постоянно включены: они функционируют на всех стадиях онтогенеза и во всех тканях. К конститутивным относятся гены, кодирующие тРНК, рРНК, ДНК-полимеразы, РНК-полимеразы, белки-гистоны, белки рибосом и т.д. Это *гены* без которых клетки не могут существовать.

«ГЕНЫ РОСКОШИ»

Индукцибельные гены

функционируют в разных тканях на определенных этапах онтогенеза, они могут включаться и выключаться, их активность может регулироваться по принципу «больше или меньше». Это тканеспецифичные гены, которые часто являются несущественными. Включение индуцибельных генов называется *индукцией*, а выключение – *репрессией*. Регуляцию активности генов производят *молекулярно-генетические системы управления*.



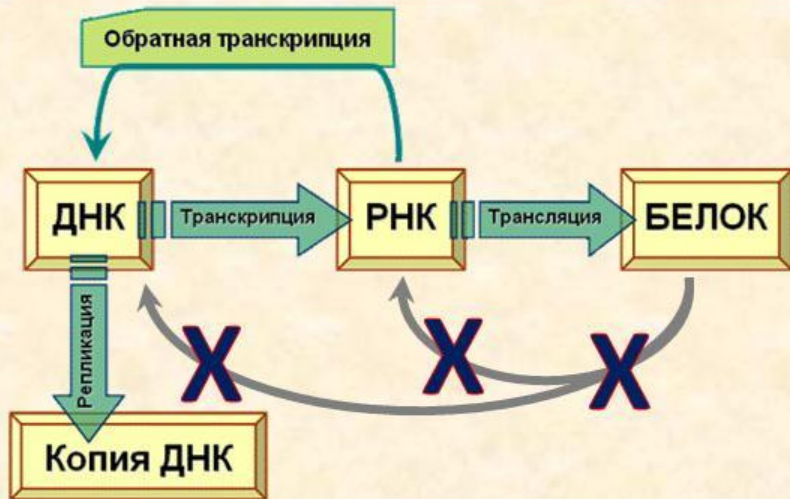
Центральная догма молекулярной биологии



Francis Harry Compton Crick
(1916 – 2004)

«информация передаётся от нуклеиновых кислот к белку, но не в обратном направлении»

(Френсис Крик, 1958)



способы передачи информации

Общие	Специальные	Неизвестные
ДНК → ДНК	РНК → ДНК	белок → ДНК
ДНК → РНК	РНК → РНК	белок → РНК
РНК → белок	ДНК → белок	белок → белок

Обратная транскрипция — это процесс образования двуцепочечной ДНК на матрице одноцепочечной РНК (например у некоторых вирусов). В этом случае передача генетической информации происходит в «обратном», относительно транскрипции, направлении.

Конец XVIII – начало XIX века. Великий французский натуралист и естествоиспытатель Ж.Б. Ламарк (1744-1829) – автор первой последовательной теории эволюции (ламаркизм) предполагал, что одни органы, необходимые животным в новых условиях, постоянно упражняются и развиваются (шея у жирафа), а другие вследствие неупражнения атрофируются (глаза у крота). Согласно его представлениям, признаки, приобретенные организмом в течение индивидуальной жизни при последовательном воздействии среды на многие поколения, передаются по наследству. Этим явлением он объяснял приспособленность организмов к среде обитания.



СССР. Средине XX века (!!!). «Народный академик» Т.Д. Лысенко утверждал, что «признаки приобретенные животными и растениями в течении жизни передаются по наследству их потомкам»

Как подобные представления согласуются с центральной догмой молекулярной биологии?

В. В. Бабков

**МОСКОВСКАЯ
ШКОЛА
ЭВОЛЮЦИОННОЙ
ГЕНЕТИКИ**



В лаборатории Моргана: второй в нижнем ряду (слева направо) Т. Морган, во втором ряду второй Ф. Г. Добржанский, третий Г. Д. Карпеченко. Пасадина, 1929 г.



**Сергей Сергеевич
ЧЕТВЕРИКОВ**
1880 - 1959



**Николай Константинович
КОЛЬЦОВ**
1872 - 1940



**Георгий Дмитриевич
КАРПЕЧЕНКО**
1899 - 1942



**Юрий Александрович
ФИЛИПЧЕНКО**
1882 - 1930



**Феодосий Григорьевич
ДОБРЖАНСКИЙ**
1900 - 1975



**Николай Иванович
ВАВИЛОВ**
1887 - 1943



**Александр Сергеевич
СЕРЕБРОВСКИЙ**
1892 - 1948

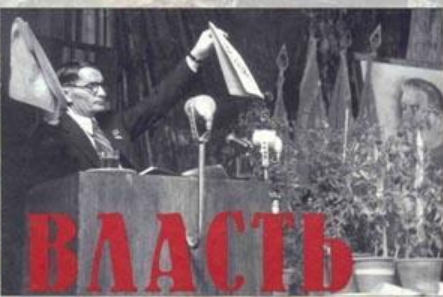


**Николай Владимирович
ТИМОФЕЕВ - РЕСОВСКИЙ**
1900 - 1981

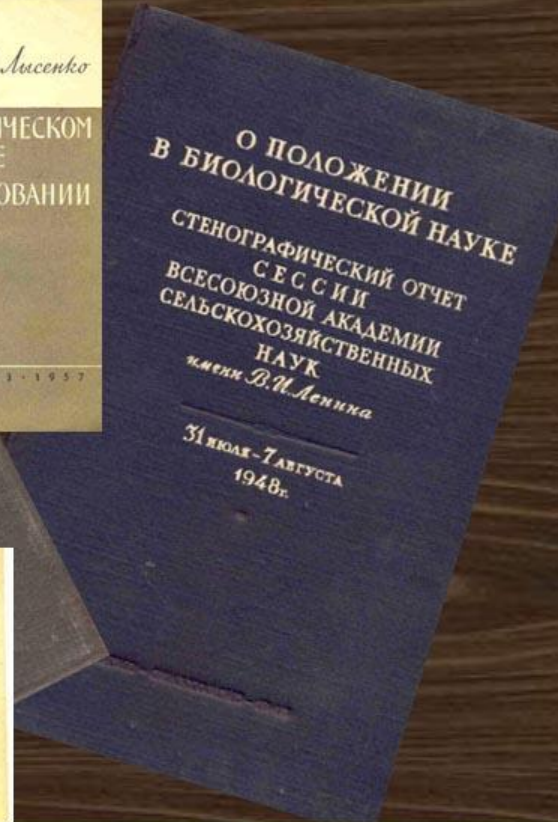
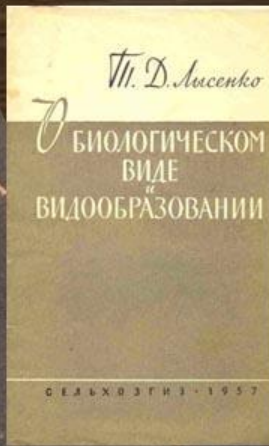
**Выдающийся
американский
(иммигрировал из
СССР в 1927 г.)
генетик-
эволюционист.
Один из создателей
СТЭ (синтетической
теории эволюции).**

В.СОЙФЕР

«ПЕРЕДОВАЯ СОВЕТСКАЯ БИОЛОГИЯ» - ВОЗВРАЩЕНИЕ К ЛАМАРКИЗМУ



Разгром коммунистами генетики в СССР



О. Б. ЛЕПЕШИНСКАЯ

Постановлением Совета Министров СССР ЛЕПЕШИНСКОЙ ОЛЬГЕ БОРИСОВНЕ за труд «Происхождение клеток из живого вещества и роль живого вещества в организме» присуждена **СТАЛИНСКАЯ ПРЕМИЯ** первой степени за 1949 год



**Трофим Денисович
ЛЫСЕНКО
1898 - 1976**

растений существуют только в сельскохозяйственной практике; в естественной природе этих видов не только нет, но они там и не могут жить.
Так, например, если забросить, изъять из обработки и посева засоренное многими видами сорняков поле, то оно довольно быстро, через 20—30 лет, будет совершенно чистым от многих видов сорняков. На таком поле будут развиваться уже не виды сорных растений, а другие, свойственные обычным целинным, необработанным участкам дикой природы.
Виды сорных растений есть порождение как некоторых существующих видов в естественной природе, так и культурных видов растений, например злейший сорняк овсяный может порождаться овсом.

Для распаханной целины ни один вид растений, свойственный целине, не находит нужных ему условий для своего нормального развития. Поэтому быстрее или медленнее бывшие на целине виды, ранние или поздние, но обязательно изменяются в другие, соответствующие условиям, созданным обработкой почвы. То же происходит и с культурными растениями, когда они попадают в плохие для них климатические или агротехнические условия. Быстрее или медленнее, они тоже обязательно изменяются в другие виды, более соответствующие этим условиям.

Некоторые виды сорняков практикой издавна взяты в культуру. Например рожь, будучи в определенных условиях порождением пшеницы, является в этих условиях злейшим сорняком, вытесняющим пшеницу с полей. Поэтому в таких районах специальными приемами — прополкой посевов, очисткой семян пшеницы от семян ржи — все время оберегают пшеницу от вытеснения ее рожью.

Наконец, допустим на одну минуту, что на самом деле получено небольшое число не вредных и не детальных мутаций, а полезных мутаций. Кому они нужны? Кому нужны по своей природе бесполезные дрозофилы?

И. А. Рапопорт. Но есть полезные мутации, и их много. Почему вы на них закрываете оба глаза?

Г. А. Бабаджания. Во-первых, это — полезные мутации на бесполезном объекте. (А плодосемента.)

И. А. Рапопорт. У нас есть средства против туберкулеза и других болезней.

Г. А. Бабаджания. Вы даете только обещания.

И. А. Рапопорт. А вы даете обещания выводить сорта в два года, но не выполняете этих обещаний и своих ошибок не признаете.

Г. А. Бабаджания. Мы несем нашу теорию в практику, говорит Рапопорт. Какую теорию вы несете в практику? Ваша теория по своей внутренней природе направлена против практики. Ваша