Полвека с Центральной догмой молекулярной биологии

Хромов-Борисов Никита Николаевич

Nikita.KhromovBorisov@gmail.com

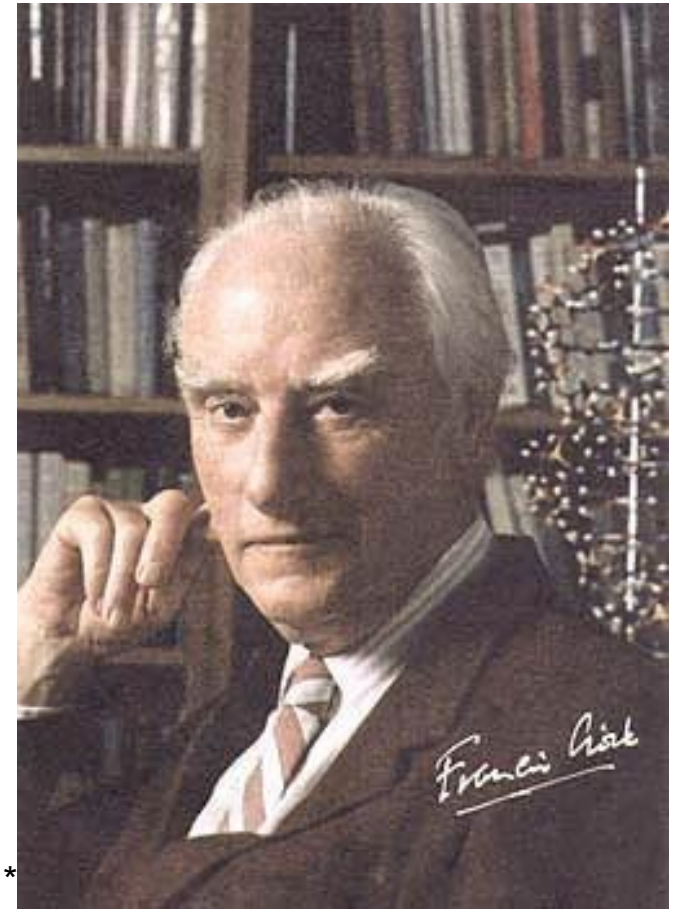
Тел.: дом.: (812) 234-18-40;

моб.: 8-952-204-89-49

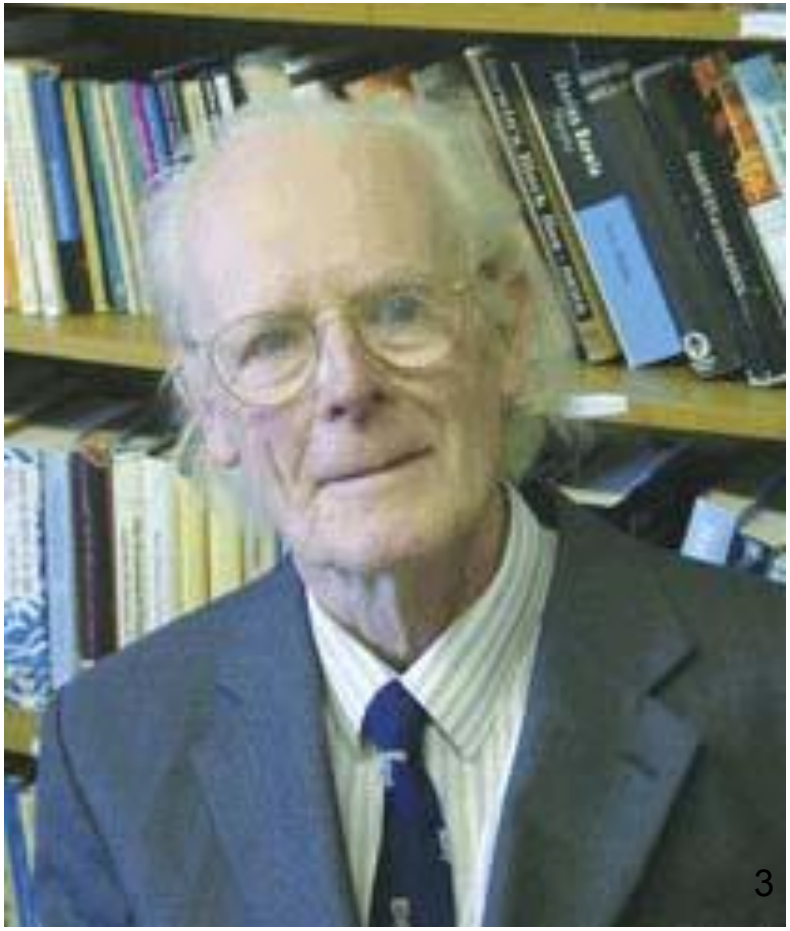
- **Доклад на**
- ***Международной научной конференции***
-
- **«Чарльз Дарвин и современная биология»**
- **21-23 сентября 2009 г., Санкт-Петербург**

Памяти
Френсиса Крика и Джона Мейнарда Смита:

Francis Harry Compton Crick
June 8, 1916 - July 29, 2004



John Maynard Smith
January 6, 1920 - April 19, 2004

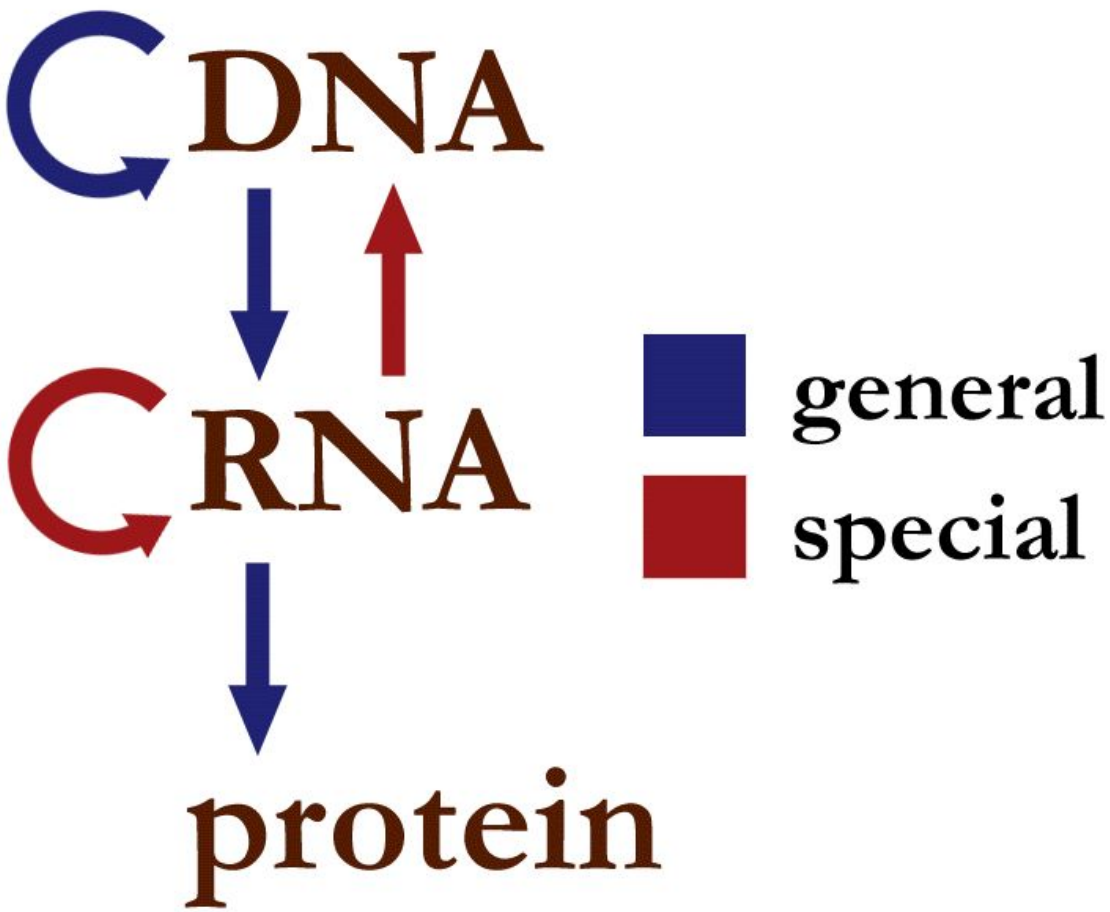


*

Википедия

- **Центральная догма молекулярной биологии** (ЦДМБ) —
- обобщающее наблюдаемое в природе правило (?) реализации генетической информации:
- информация передаётся от нуклеиновых кислот к белку, но не в обратном направлении.

Wikipedia. Поток инфомации в биологических системах



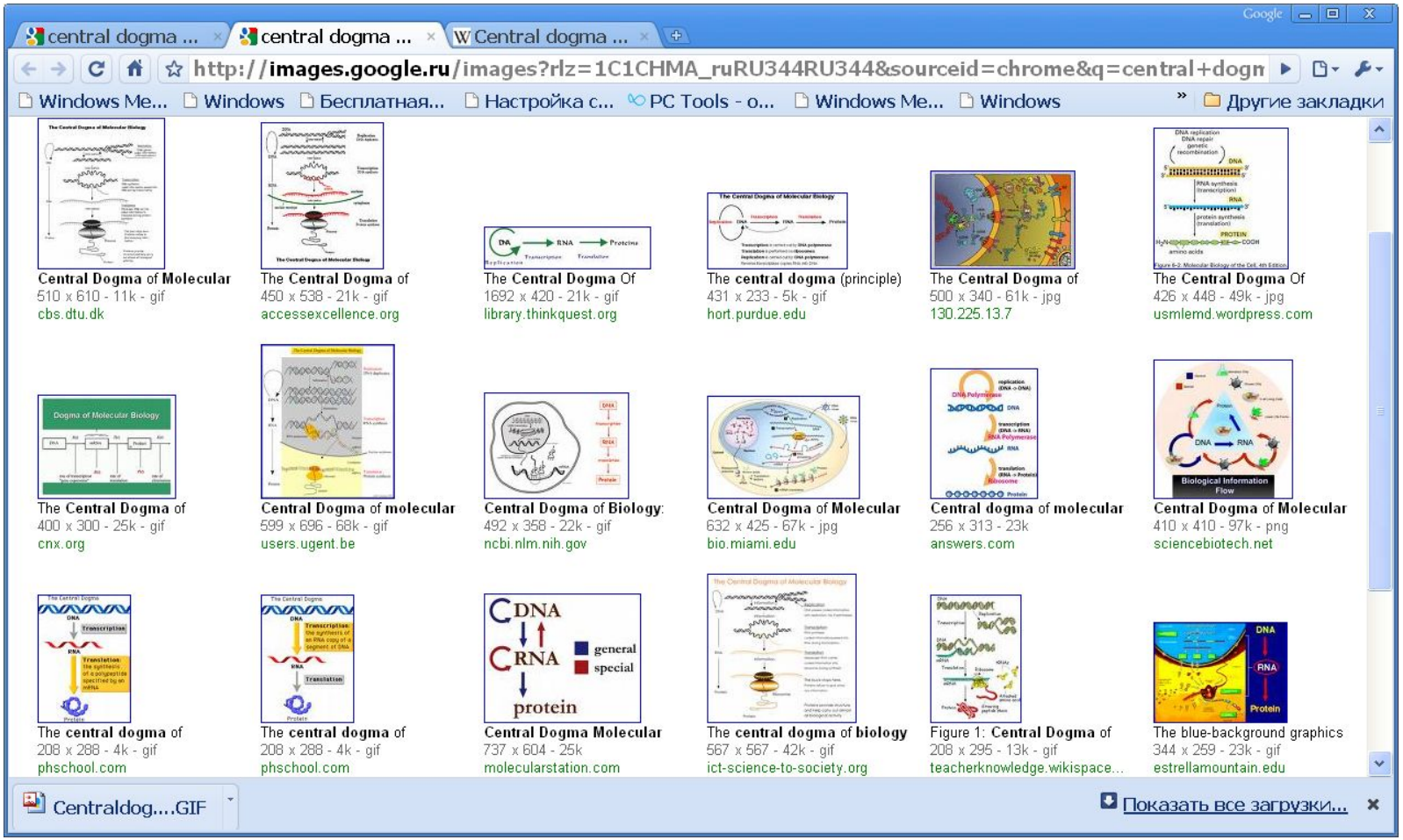
«Общепринятая» формулировка ЦДМБ

- «Центральная догма в ее общепринятой форме описывает матричные процессы: репликацию, транскрипцию, трансляцию, обладающие некоторыми общими характеристиками».
- Инге-Вечтомов С.Г. Изменчивость, матричный принцип и теория эволюции. Чарльз Дарвин и современная наука. СПб., 2009. – С. 52

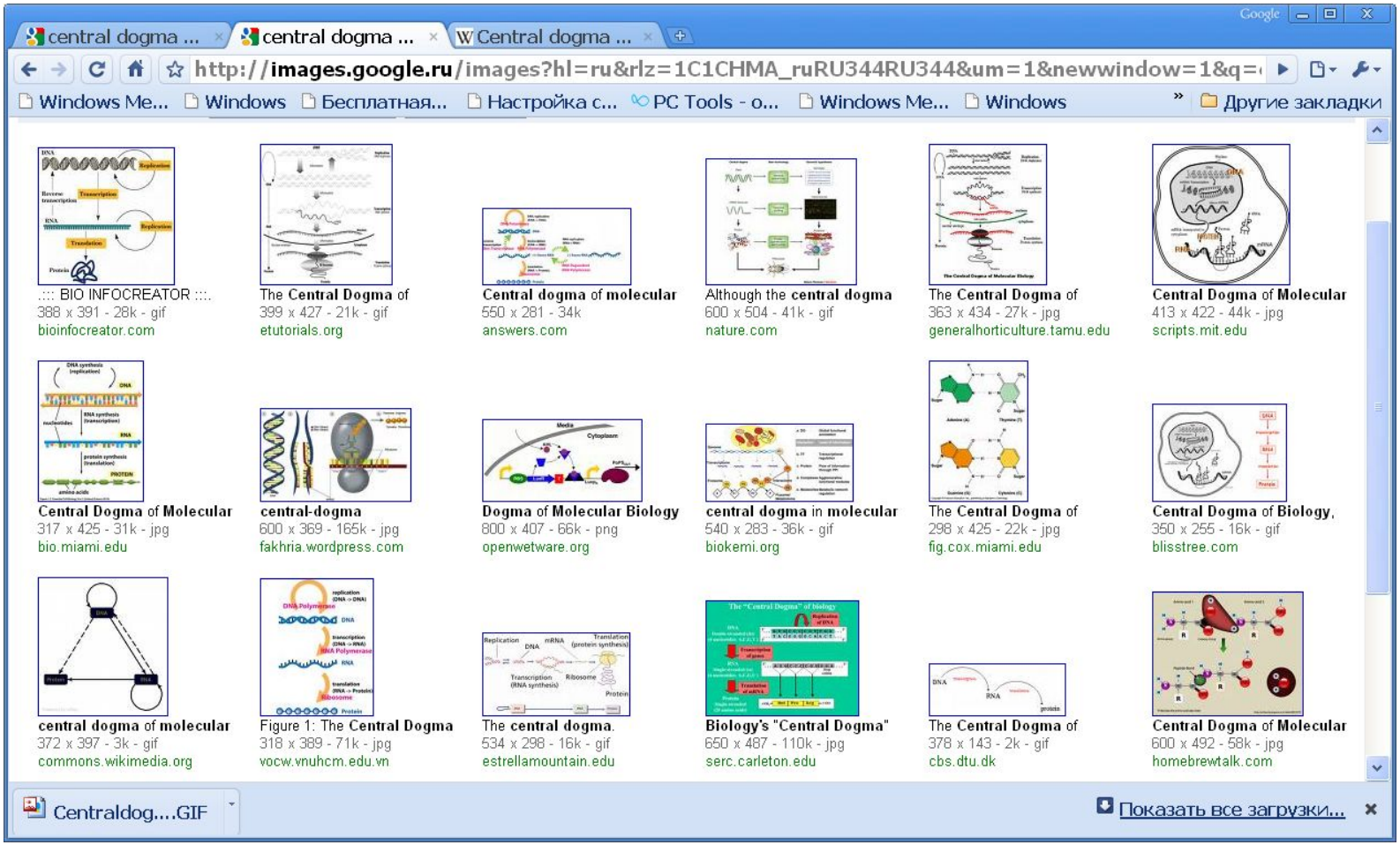
Наиболее распространенные интерпретации Центральной догмы:

- ДНК делает РНК делает Белок
- ДНК делает РНК делает Белки делают Клетку
- ДНК → РНК → Белок
- ДНК → мРНК → Белок
- ДНК → РНК → полипептидная цепь → активный белок
- ДНК ↔ РНК → Белок
- От ДНК к РНК к Белку к Олигомеру
- ДНК кодирует РНК кодирует Белок
- ДНК транскрибируется в РНК транслируется в Белок
- ДНК служит матрицей для собственной репликации и для транскрипции РНК, которая затем транслируется в Белок

Google: Картинки по запросу central dogma of molecular biology



Google: Картинки по запросу central dogma of molecular biology



Google: Видео по запросу central dogma of molecular biology

Идиосинкразия

- ***Центральная догма молекулярной биологии*** (ЦДМБ)
- почему-то вызывает у некоторых авторов желание низвергнуть ее или, как минимум, «подправить»

- - либо «лягнуть» Ф. Крика, либо к нему «присоседиться».

Долой!

«Смерть Центральной догмы»

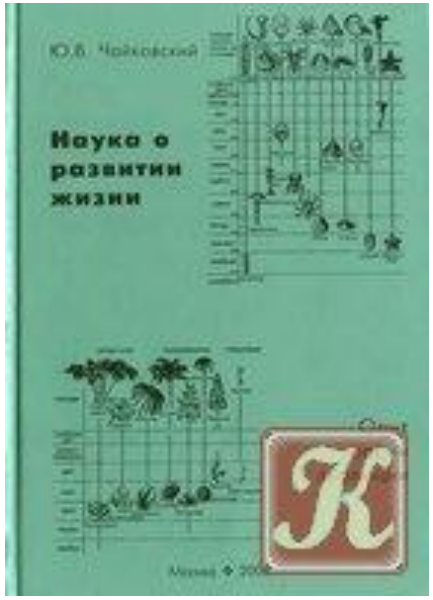
- «Центральная догма – миф»
- «Центральная догма неверна»
- «Центральная догма ошибочна»
- «Центральная догма неполна»
- «Центральную догму надо пересмотреть, ревизовать, расширить»
- и т.д. и т.п.

Thieffry D., Sarkar S.
Forty years under the central dogma.
***Trends in biochemical sciences*,**
1998, vol. 23, n°8, pp. 312-316

- **В статье, поводом для которой послужил 40-летний юбилей ЦДМБ, основным выводом авторов является утверждение, что**
- **она «не имеет познавательной (когнитивной) ценности».**
- **Характерно само название этой статьи:**
- **«40 лет ПОД Центральной догмой»,**
- **будто бы мы 40 лет жили под ее невыносимом игом, под гнетом, под прессом, от которых пора избавляться...**

Вред или бред?

- **Есть, например, мнение, что ЦДМБ «принесла биологии больше вреда, чем лысенковщина» (Чайковский, 2006; 2008).**



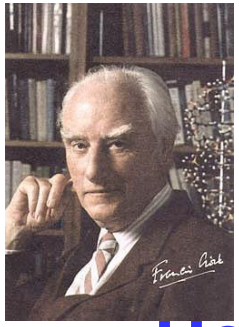
- *Чайковский Ю.В.* Наука о развитии жизни. Опыт теории эволюции. — М.: Товарищество научных изданий КМК, 2006. — С. 396.
- *Чайковский Ю. В.* Активный связный мир. Опыт теории эволюции жизни. М.: Т-во науч. изданий КМК, 2008. – С. 393.

SYMPOSIA OF THE
SOCIETY FOR EXPERIMENTAL BIOLOGY

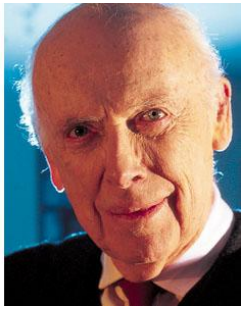
NUMBER XII

THE BIOLOGICAL REPLICATION OF MACROMOLECULES

CAMBRIDGE: AT THE UNIVERSITY PRESS
1958

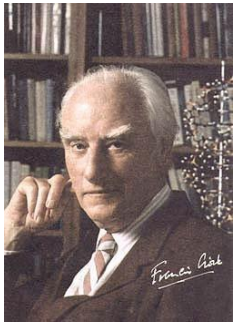


Crick F. H. C. (1958)
On protein synthesis.
Symp. Soc. Exp. Biol. 12: 138-163



- **Несколько лет назад Уотсон сказал мне: «Самая важная проблема с нуклеиновыми кислотами состоит в том, что мы совершенно не знаем, что они делают».**
- **В противоположность этому основная сущность белков состоит в том, что они делают почти все.**
- ***Основная функция белков – действовать как ферменты.***
- **Почти все химические реакции в живых системах катализируются ферментами *(Правило Принуждения* – Н.Х.-Б*).***

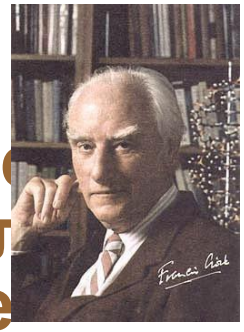
В чем проблема?



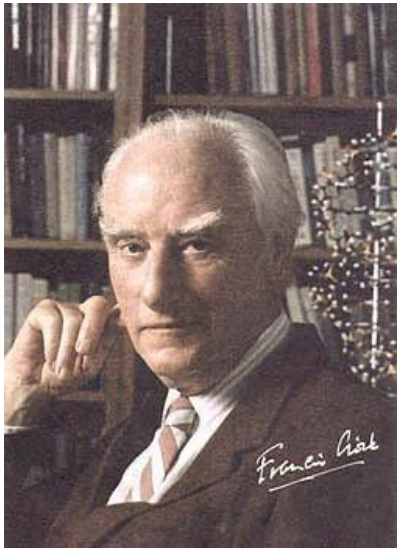
- Как могут синтезироваться белки?
- Молекулы белка характеризуются исключительной *специфичностью*, которая несомненно зависит от последовательности аминокислот.
- Поэтому, если предположить, что белки синтезируются только с помощью специфичных ферментов, то для синтеза последних в свою очередь потребуются другие специфичные ферменты и так до бесконечности (*ad infinitum).*
- *Dounce A. L., 1956, J. Cell. Comp. Physiol. 47, Supp; 1, 103*

Существо проблемы

- **Химическая реакция, с помощью которой любые две аминокислоты (или активированные аминокислоты) соединяются вместе, скорее всего всегда одна и та же.**
- **Уникальная особенность белкового синтеза состоит в том, что в него вовл стандартный набор из 20-ти аминокисл и что в каждом индивидуальном белке *аминокислоты должны соединяться в определенном (правильном) порядке.***
- **В этой связи проблема «секвенциализации» является решающей.**



Общие принципы

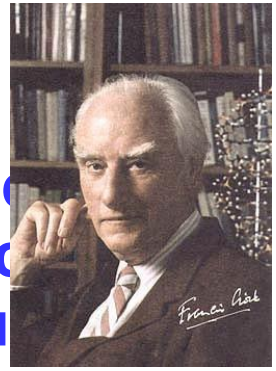


Мои собственные размышления
(и размышления многих моих коллег)
основаны на двух общих принципах,
которые я буду называть
Гипотезой Последовательности и
Центральной Догмой.

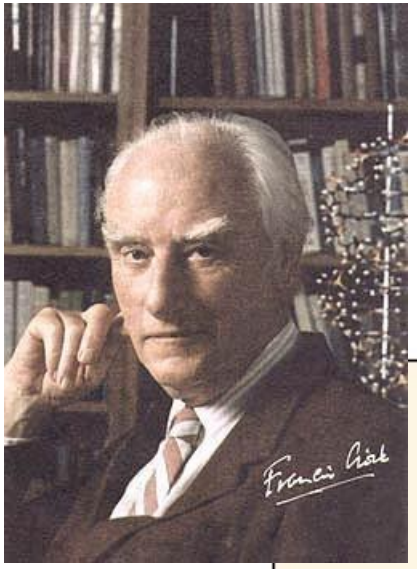
- ***Гипотеза Последовательности***
- **В простейшей форме она предполагает, что специфичность участка нуклеиновой кислоты обусловлена исключительно последовательностью его оснований, и что эта последовательность является (простым) кодом для последовательности аминокислот определенного белка.**

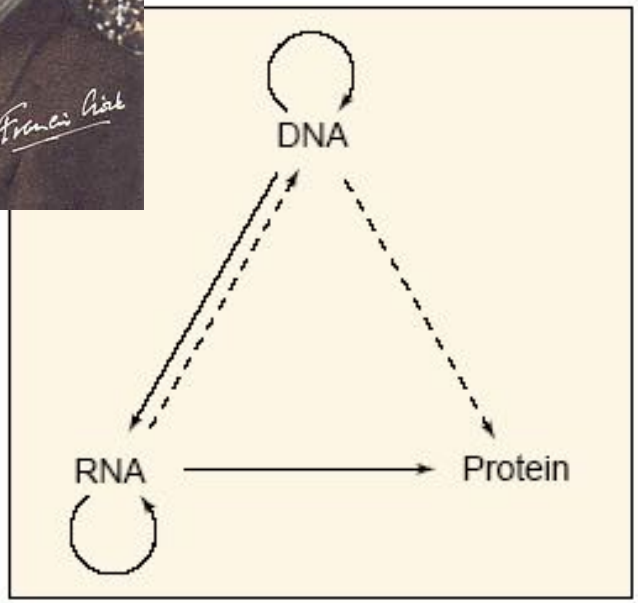
Центральная Догма

- **Как только «информация» переходит в белок, она *не может выйти обратно (появиться снова).***
- **Более подробно, перенос (передача, переход) информации от нуклеиновой кислоты к нуклеиновой кислоте, или от нуклеиновой кислоты к белку возможен, но перенос (передача, переход) от белка к белку или от белка к нуклеиновой кислоте невозможен.**
- **Информация здесь означает *точное* опред (*точную* детерминацию) последовательнос либо оснований в нуклеиновой кислоте, ли аминокислотных остатков в белке.**



Crick F. H. C. (1970) Central Dogma of Molecular Biology. *Nature* 227, 561-563



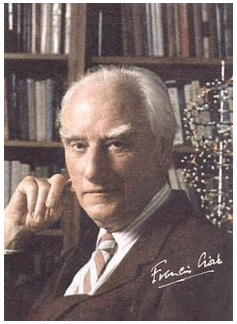


Abstract: **Центральная догма молекулярной биологии имеет дело с детальным (подробным), остаток за остатком, переносом последовательностной информации.**

Она утверждает, что такая информация не может передаваться от белка к другому белку или к нуклеиновой кислоте.

Центральная догма может быть сформулирована в такой форме: «Единожды перейдя в белок, информация о последовательности не может выйти обратно».

Crick F. H. C. (1970)



Центральная догма ничего не говорит о том, из чего сделана машинерия переноса и в частности ничего об ошибках (предполагается, что в общем точность переноса высока).

Она ничего не говорит о механизмах контроля – т. е. о скорости процесса.

Она применима только к современным организмам, а не к событиям далекого прошлого, таким как возникновение жизни и возникновение генетического кода.

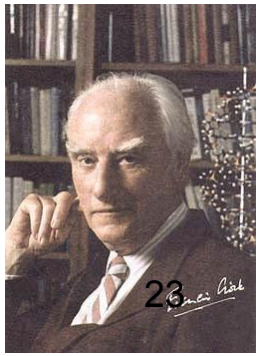
Она – отнюдь не то же самое, что гипотеза последовательности, с которой ее часто путают.

Гипотеза последовательности есть утверждение о том, что существует перенос от нуклеиновой кислоты к белку.

Центральная догма есть отрицание, гласящее, что перенос от белков не существует.

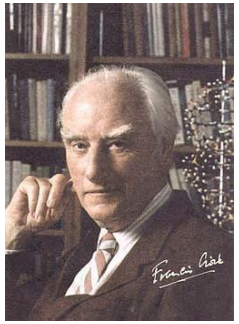
Crick F. H. C. (1970)

- ***Совершенно немыслимо, исходя их стереохимических соображений, что перенос белок → белок может осуществляться таким же простым путем, как перенос ДНК → ДНК.***
- ***Было осознано, что прямая трансляция включает в себя очень сложную машинерию.***
- ***Более того, представляется невероятным из самых общих соображений, что такая машинерия способна легко действовать в обратном направлении.***
- ***Альтернативой могло быть только то, что клетка эволюционно выработала полностью изолированную сложную машинерию для обратной трансляции.***
- ***Но нет никаких ее следов, и нет оснований думать, что таковая могла быть нужна.***



- **Сейчас, когда мы достаточно осведомлены о невероятной сложности внутриклеточных белок-синтезирующих фабрик,**
- **то невозможность ни репликации, ни транскрипции, ни трансляции белков внутри клетки становится очевидной.**

Итак



- **Я предположил, что «информация», попав в белок, *уже не может передаться оттуда куда-то еще»,* добавив, что «информация здесь означает точное определение либо последовательности оснований в нуклеиновой кислоте, либо последовательности аминокислотных остатков в белке».**
- ***Крик Ф.* Безумный поиск: личный взгляд на научное открытие. – М.-Ижевск: Ин-т компьют. иссл., 2004.**

Открытия, интерпретируемые как исключения из ЦДМБ

- Обратная транскрипция
- Рибозимы
- Редактирование РНК
- Сплайсинг
- Эпигенетические явления (Геномный импринтинг)
- РНК-интерференция
- Прионизация

В чем же дело?

- Почему же ЦДМБ вызывает такое недопонимание и неприятие?
- Одной из причин подобных недоразумений, очевидно, является использование в формулировке ЦДМБ излишне многозначного и размытого понятия «информация».
- «Информация» есть не более чем метафора, которая притворяется научной концепцией и приводит к искаженному представлению о концептуальной структуре молекулярной биологии [Maynard Smith, 1999].

Какая информация передается от белков к НК?

- Сейчас известно, что, редупликация ДНК практически невозможна без ДНК-полимеразы.
- Означает ли это, что ДНК-полимераза несет некую «информацию» о последовательности нуклеотидных остатков во вновь синтезируемой нити ДНК и «передает» ли ее в процессе репликации?
- Ведь мутаторные или антимутаторные ДНК-полимеразы с разной точностью воспроизводят последовательности ДНК?
- Разобраться в этом помогают две плодотворные концепции: Правило принуждения и Концепция молекулярных машин.

Правило принуждения в молекулярной биологии

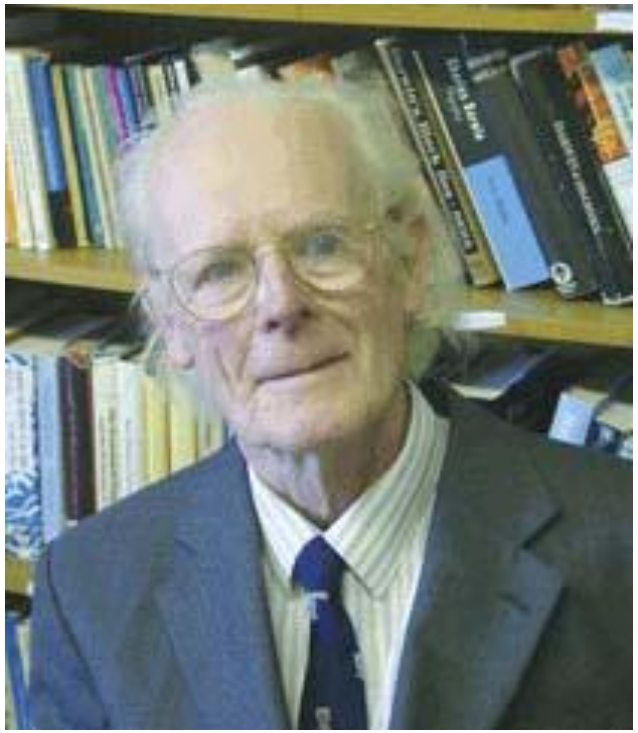
- В живых (биологических) системах на молекулярном уровне очень часто происходят процессы, которые практически невозможны в неживых системах.
- Самые яркие примеры – биосинтез белка, т. е. трансляция РНК в белок и регуляция этого процесса, репарация ДНК, молекулярные моторы, активный транспорт и т. п.
- И наоборот: в живых системах подавлены некоторые процессы, которые непринужденно происходят в неживых системах.
- Пример – клеточные ионные насосы.

Правило принуждения в молекулярной биологии

- *Как правило*, природные молекулярно-биологические процессы осуществляются по *принуждению*.
- В этом состоит одно из их основных отличий от процессов в неживых (косных) системах, которые подчиняются принципу «*наименьшего принуждения*» Галилея.
- Большинство природных молекулярно-биологических процессов невозможно без «принудителей», каковыми являются *молекулярные машины.*
- *Как правило,* в биологических системах нет функции без принуждения; нет машины - нет процесса.

Maynard Smith J. (1989) *Evolutionary Genetics.* Oxford University press

- Неправда, что ДНК может реплицироваться без белков, для этого необходимы ферменты



Lewontin Richard C. (2003), The DNA Era

GeneWatch 16(4)

http://www.gene-watch.org/pages/genewatch.html

- **ДНК не является *само*реплицирующейся субстанцией,**

  подобно тому как ксерокопирование документа не является его саморепликацией.
- **Без сложной молекулярной *машинерии* репликация ДНК невозможна.**

Молекулярная машина

Drexler K. Eric. (1999) Building Molecular Machine Systems *Trends Biotechnol.* 17(1), 5-7 http://www.imm.org/Reports/index.html

- Выражение *«молекулярная машина»* не является метафорой.
- Если устройство имеет подвижные детали и осуществляет полезную работу, то мы называем его *машиной.*
- Если устройство имеет нанометровые размеры и составлено из атомов, строго определенным образом связанных между собой, то мы называем его *молекулой*.
- Если устройство удовлетворяет обоим этим описаниям, то мы с полным правом можем назвать его *молекулярной машиной.*

Schneider T. D. (1991). Theory of molecular machines. I. Channel capacity of molecular machines. *J. Theor. Biol.* **148**, 83-123.
http://www.lecb.ncifcrf.gov/~toms/paper/ccmm
Schneider T. D. (1991). Theory of molecular machines. II. Energy dissipation from molecular machines. *J. Theor. Biol.* **148**, 125-137.
http://www.lecb.ncifcrf.gov/~toms/paper/edmm

1. ***Молекулярная машина*** **является одиночной макромолекулой или макромолекулярным комплексом.**
2. **В живой природе молекулярная машина осуществляет *специфическую функцию*.**

Нет машины – нет функции

Есть функция – ищите машину

Есть машина – ищите функцию

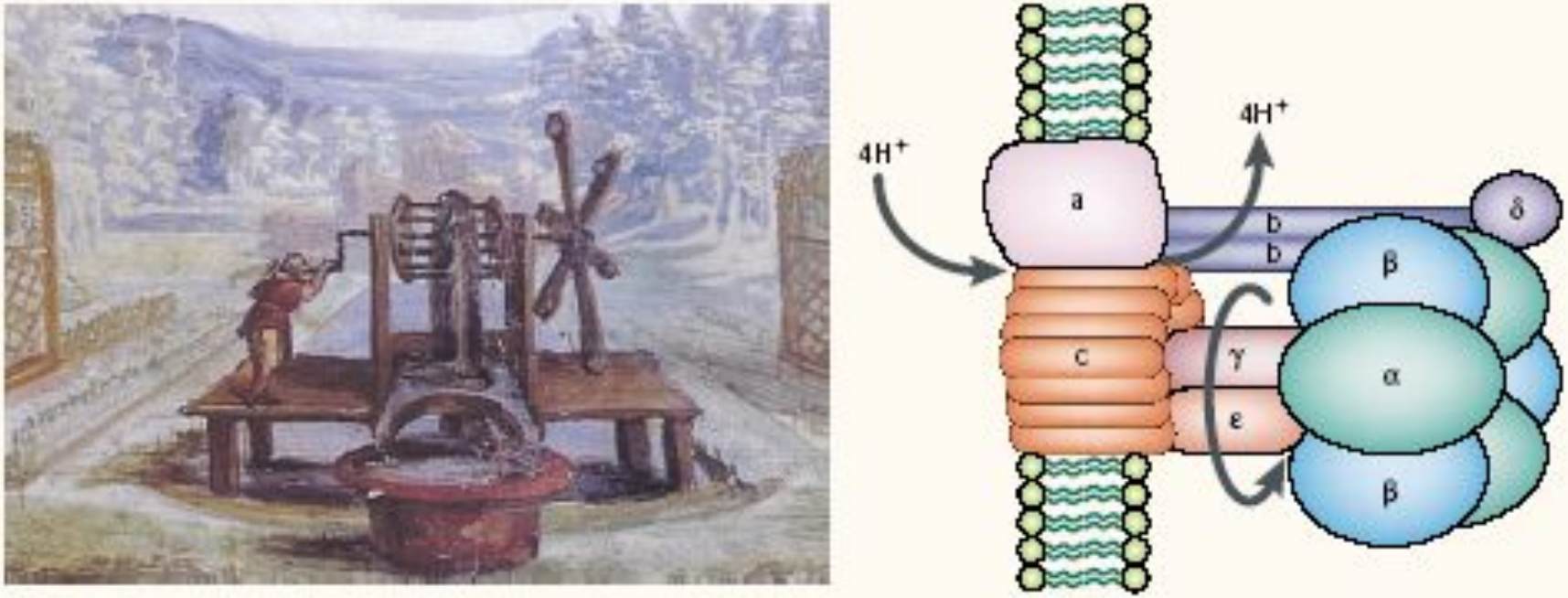
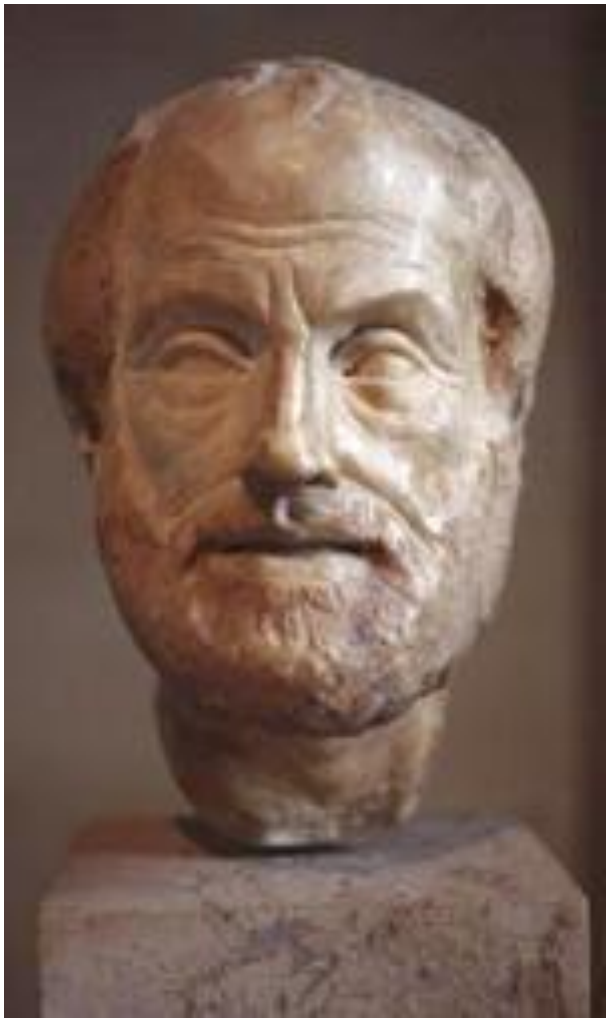


Figure 3 | **The metaphor of a 'machine', applied to living organisms.** Compare an old, manually operated hydraulic machine (left) to the rotary ATP synthase of modern molecular biology (right). Both machines are reversible with minor readjustment. In the molecular machine, electrochemical energy in a proton gradient is normally used to produce rotary movement and ATP, but the machine can also work in reverse to produce an electrochemical gradient at the expense of ATP (figure adapted from REF. 43). In the man-made machine, the hydraulic potential energy could be converted into mechanical work that the man could use (from the '*Stanzino delle Matematiche*' Museo degli Uffizi, Florence; © by 'Ministero Affari Culturali' of Italy).

Аристотель. О душе



- **Дабы не быть тавтологией,**
- **«Определение [предмета] должно вскрывать не только то, что [он] есть, как это делается в большинстве определений, но оно должно заключать в себе и выявлять [его] причину»**
- It is not enough for a definitional account to express, as most now do, the mere fact; it must include and exhibit the cause also
- Aristotle. On the soul. In: The Complete Works of Aristotle. The Revised Oxford Translation (Ed. by J. Barkes), Vols. 1,2, p. 657-658.

«Причинная» формулировка ЦДМБ

For any protein sequence its replication, transcription and (reverse) translation are prohibited because such fictitious processes must be determined by corresponding molecular machine systems which, in fact, are not exist in the present-day cell.

В современной живой клетке репликация, транскрипция и обратная трансляция любой белковой последовательности невозможны.

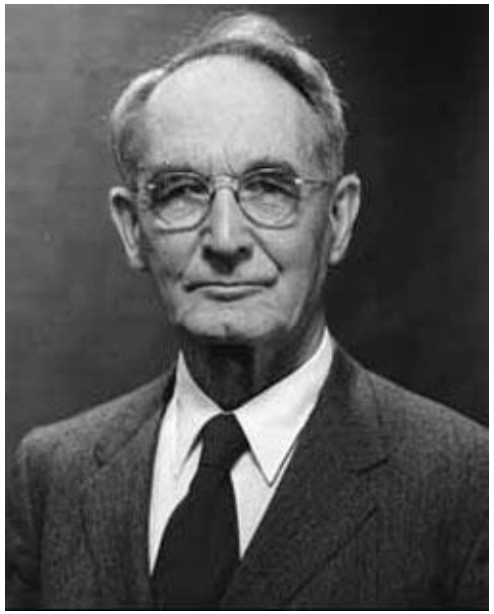
Причина: Такие сложные процессы немыслимы и невозможны без соответствующих молекулярных машин.

Однако во всех известных природных биосистемах такие молекулярные машины отсутствуют.

Операционализм

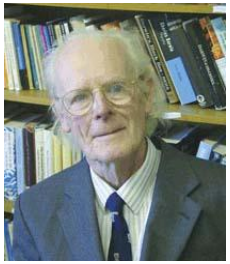
- Научные понятия должны быть определены в терминах выполняемых операций.
- Например, понятие длины тогда определено, когда установлены операции, с помощью которых измеряется длина.
- (Перси Бриджмен, 1927).

Перси Уильямс Бриджмен (*Бриджман*) (*Percy Williams Bridgman*; 21.04.1882 – 20.08.1961) — лауреат Нобелевской премии по физике 1946 г. за работы по физике высоких давлений

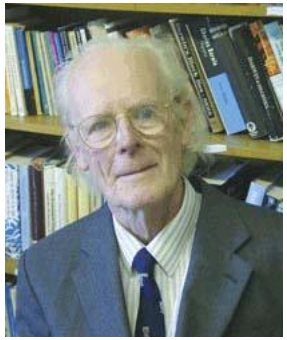


Операциональная формулировка ЦДМБ

- ***Если ввести в клетку белок нового типа, то это не приведет к синтезу новой ДНК, способной управлять синтезом большего количества этого нового белка (1969).***



- **Если изменится последовательность аминокислот в белке, то это не приведет к образованию молекулы нуклеиновой кислоты с новой последовательностью оснований, которая будет способствовать образованию дополнительных молекул этого нового типа белка (1975-2000).**

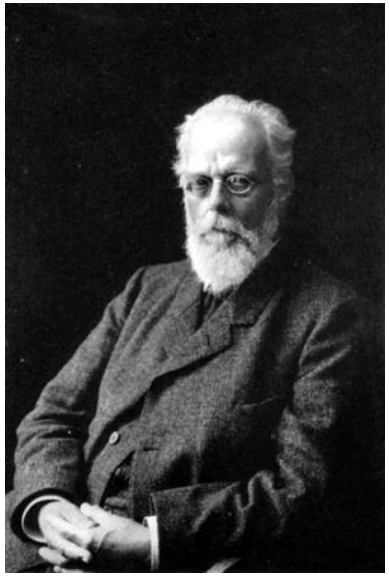


- ***Если в клетке присутствует белок с новой аминокислотной последовательностью, то это не может вызвать образование молекулы ДНК с соответствующей последовательностью оснований (1989).***
- **Можно ввести в клетку новый белок, но это не вызовет появления измененной молекулы ДНК, способной кодировать этот новый белок (1989).**

Чужеродный белок

- Назовем белок *чужеродным* для данной клетки, если в ней отсутствует ген для этого белка, т. е. отсутствует нуклеиновая кислота с последовательностью оснований, соответствующей последовательности аминокислот в этом белке.
- Тогда если чужеродный белок появится в клетке, то в результате этого в ней не будет образовываться нуклеиновая кислота с соответствующей последовательностью оснований.
- В этом состоит сущность Центральной догмы молекулярной биологии.

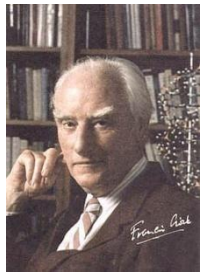
Постулат Крика (ЦДМБ) – молекулярный аналог постулата Вейсмана



- По существу ЦДМБ есть молекулярный аналог постулата Вейсмана о ненаследовании увечий (mutilations) и прочих «приобретенных» признаков.
- Подобно опытам Вейсмана с отсеканием хвостов у крыс (около 1500 несчастных животных на протяжении 20 поколений),
- Найт (Knight) отщеплял концевые аминокислотные остатки у белка вируса табачной мозаики (ВТМ).
- Заражая растения «бесхвостыми» вирусными частицами, всякий раз он получал «хвостатое» потомство.
- (По: Кривиский А.С. Вирусы против микробов)

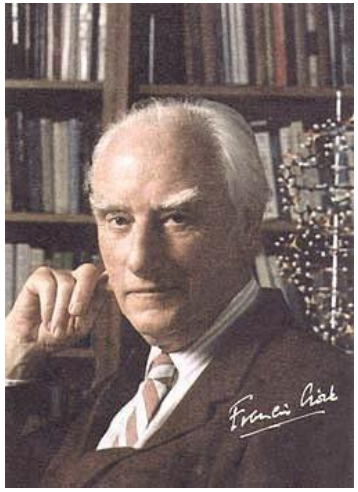
Крик Ф. Безумный поиск: Личный взгляд на научное открытие. – Москва-Ижевск: Ин-т компьютерных исследований, 2004. – 192 с.

- В чем польза таких общих идей?
- Если их хорошо сформулировать, они могут выполнять роль проводника в дремучих дебрях теорий.
- Без такого проводника любая теория кажется вполне возможной.
- С ним же многие из гипотез отпадают, так что можно более отчетливо увидеть, на каких из оставшихся стоит сосредоточиться.
- Если же данный подход не в состоянии вывести вас из этих дебрей, стоит испробовать новую догму и посмотреть, даст ли она лучший результат.
- К счастью, мне в молекулярной биологии повезло с самой первой попытки.

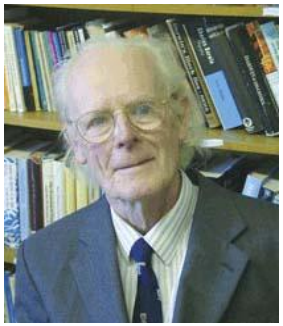


Crick F. H. C. (1970)

- **Центральная догма сегодня столько же важна как и тогда, когда она была высказана впервые.**
- **Я думаю, что, правильно понятая, она остается идей фундаментальной значимости.**



Maynard Smith J. (1975-2000)



- ***В настоящее время нет оснований сомневаться в справедливости центральной догмы.***
- ***Центральная догма является одним из немногих положений в биологии, которое является далеко не тривиальным, не вытекает из законов физики и остается универсально верным.***
- **Сказать, что она не играет познавательной (когнитивной) роли, все равно что сказать, что атомная теория не играет роли в химии – она редко упоминается, потому что каждый считает ее верной.**

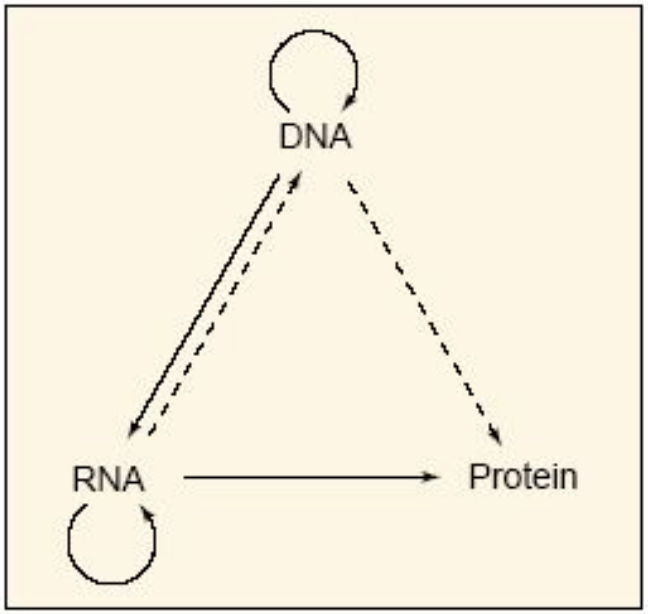
Значение ЦДМБ

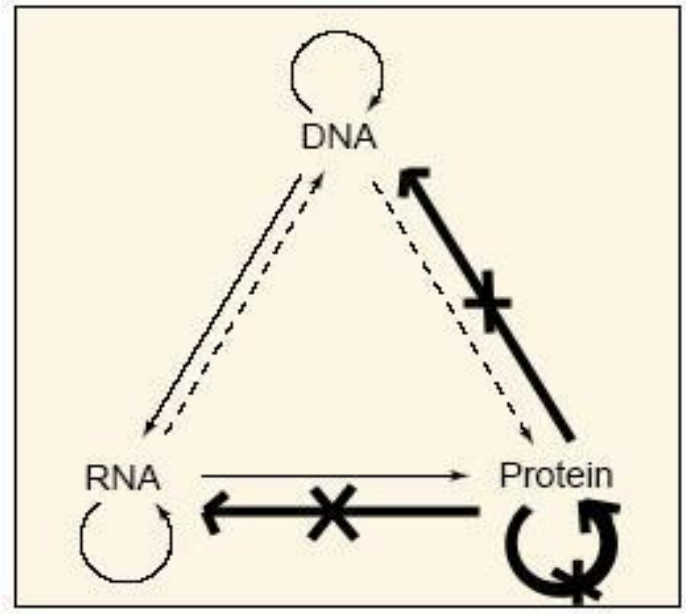
- В 60-е годы ЦДМБ помогла отсечь из рассмотрения неправдоподобные процессы типа обратной трансляции белков и сконцентрировать усилия молекулярных биологов на исследовании наиболее реальных природных процессов репликации, транскрипции и трансляции.
- В настоящее время ЦДМБ является путеводной нитью и фактором, сдерживающим неуемную фантазию исследователей, при обнаружении явлений, которые лишь на первый взгляд кажутся нарушающими ее.

Запрет Крика

- Центральная догма – столь же важный запрет,
- как принцип (запрет) Паули,
- как запреты на существование вечных двигателей первого и второго рода, постулируемые Первым и Вторым началами термодинамики,
- как запрет на существование температур ниже абсолютного нуля (0°К), постулируемый Нулевым началом термодинамики или
- запрет на существование скоростей выше скорости света (c = 299 792 456,2 ± 1,1 м/с) и т. п.

Треугольник Крика

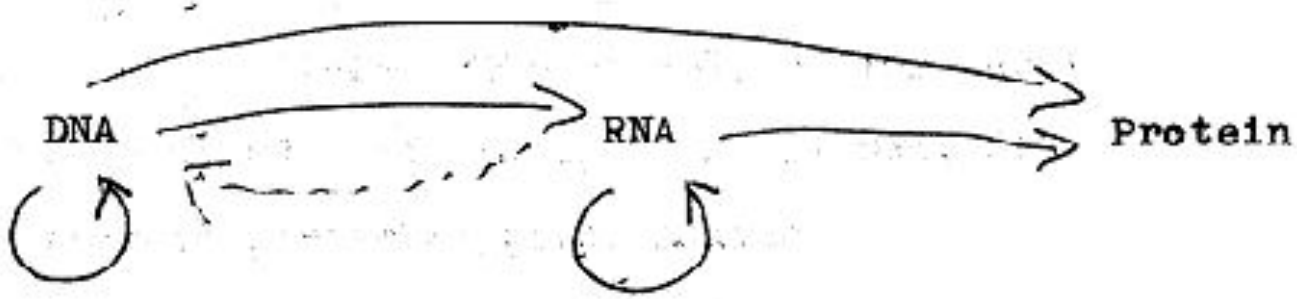




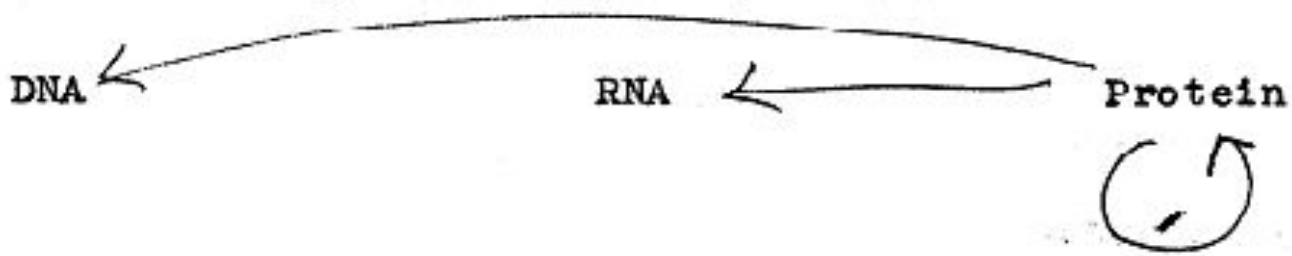
- **Центральная догма молекулярной биологии есть вооображаемо домысливаемое *ОТСУТСТВИЕ* стрелок на «треугольнике Крика» (слева).**
- **Нагляднее было бы отобразить их зачеркнутыми стрелками (справа).**

Crick F. Ideas on Protein Synthesis (Oct. 1956)
http://profiles.nlm.nih.gov/SC/B/F/T/_/scbbft.pdf

That is, we may be able to have



but never



where the arrows show the transfer of information.

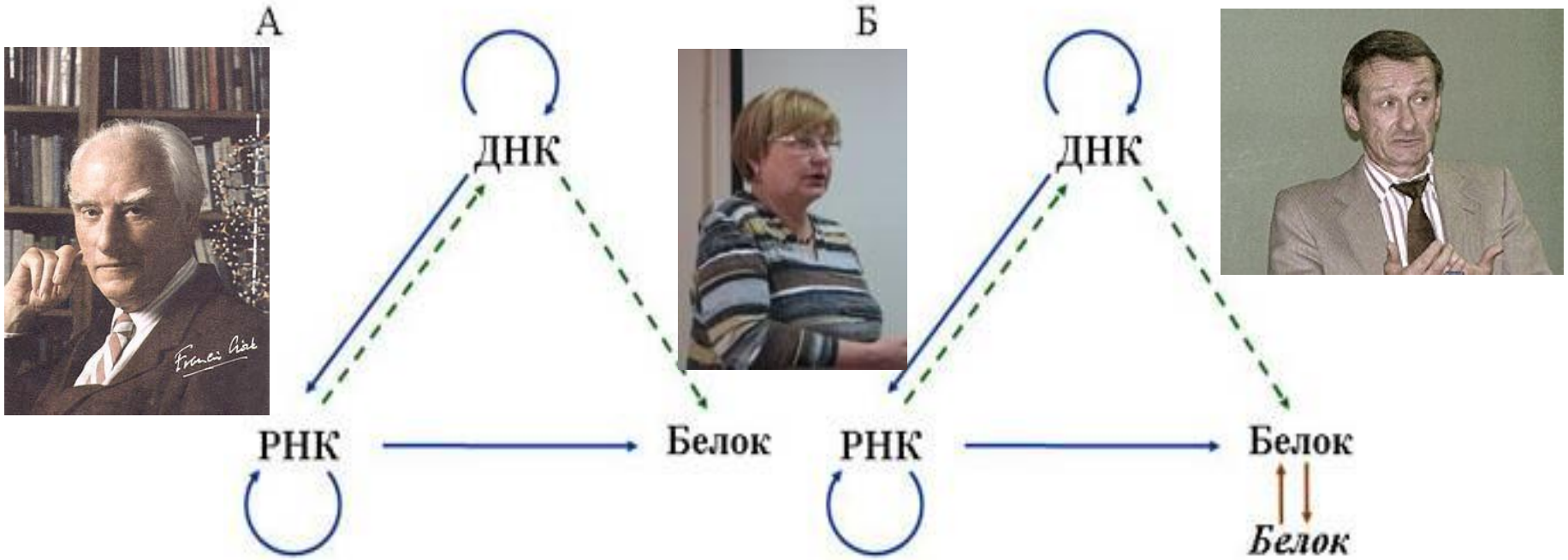
Смысл стрелок на треугольнике Крика

- Стрелки указывают не столько направление, сколько саму возможность копирования, переписывания (целиком или по частям), прочтения или перевода молекулярно-биологических текстов, каковыми являются последовательности оснований в нуклеиновых кислотах или последовательности аминокислотных остатков в белках.

Homo faber

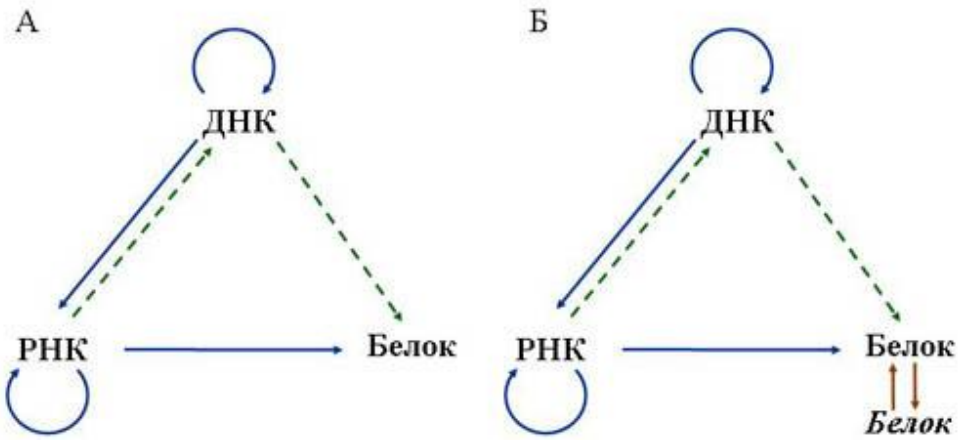
- Только Человек способен обойти запреты Центральной догмы и осуществить «репликацию», «транскрипцию» и «обратную трансляцию» белков.

Инге-Вечтомов С.Г., Миронова Л.Н. **(2003) Бешеные коровы, дрожжи и "белковая наследственность"** ***Наука в России*** **№ 3 (135) 2003.**
http://www.recnews.kfti.knc.ru/rub/3/1/3-1.html



- **Центральная догма молекулярной биологии в формулировке Ф. Крика (а) и в современной модификации.**
- **Сплошные стрелки отражают обычно используемое направление переноса *генетической информации*, прерывистые - более редко используемые способы переноса информации.**

Треугольник Инге-Вечтомова



- **Увы, здесь смысл стрелок для «переноса информации» от Белка к Белку совершенно иной, нежели в ЦДМБ.**
- **Прионизация не есть запрещенный перенос информации о последовательности от белка к белку, о чем гласит Центральная догма Крика.**

Прионы

- Прионы – это взбесившиеся белки, которые берутся за руки, чтоб не пропасть поодиночке

- Прионы – пример «сигнальной наследственности» на молекулярном уровне

Лобашев Михаил Ефимович
11 ноября1907 – 4 января1971

М. Е. Лобашев на дачном участке в Горьковском (1970 г.)

Сигнальная наследственность

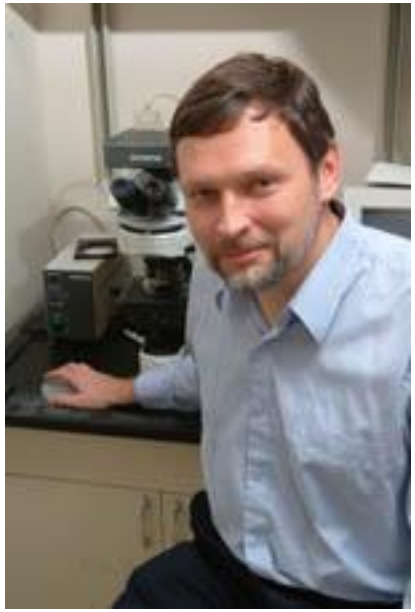
- — передача поведенческих навыков потомству посредством условного рефлекса подражания.
- По Павлову – это вторая сигнальная система, поэтому Лобашев и назвал свою концепцию сигнальной наследственностью.
- Грубо говоря, это научение.
- Главная миссия ученого –
- передача опыта последующим
- поколениям (С.Г. Инге-Вечтомов)

Контакт и подражание или заразительность

- Это интереснейшее явление происходит в результате так называемого биологического контакта поколений, впервые описанного русским орнитологом Александром Николаевичем Промптовым в 1929 г.
- Сами эти особенности не врожденны, не закреплены генетически, но настойчиво передаются потомству в силу наследственного рефлекса подражания родителям или при помощи специальной сигнализации.
- Другая аналогия для прионизации – заразительность, наподобие заразительного смеха.

Is Lamarck back? (Ю.О. Чернов, 2001)

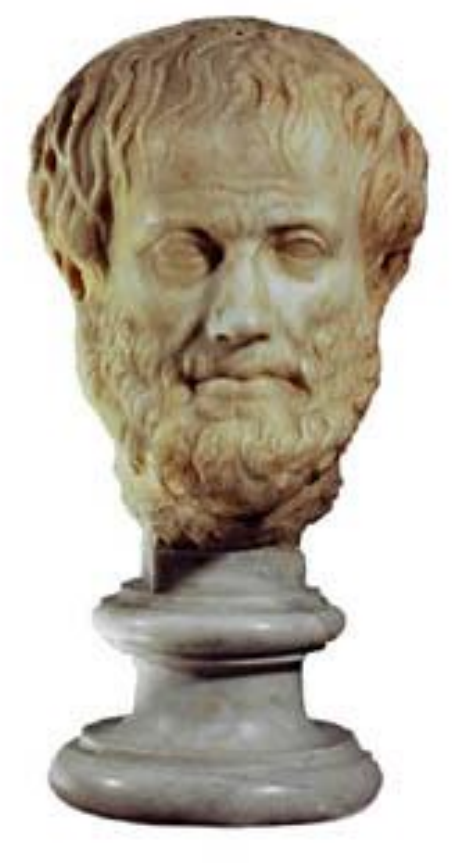
- **В динамике сигнальной наследственности, как и в прионизации, много общего с закономерностями популяционной генетики.**
- **Одно отличие – наследование ламарковское, а не дарвинистское.**



Сравнение (аналогия) не есть доказательство

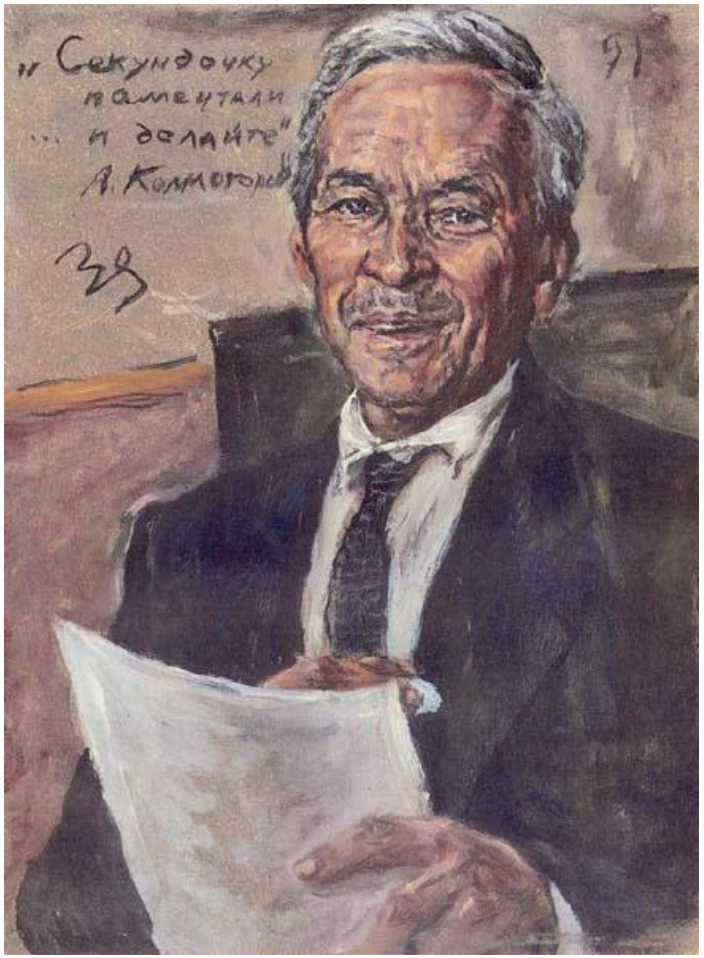
- **Прионизация есть прионизация.**
- **Это уникальное, не имеющее аналогов явление, о чем свидетельствует сам неологизм – «прионизация».**
- **Поэтому любые аналогии чреваты самовнушением и заблуждениями.**

Аристотель



- Признак образованного человека: при любом типе исследования добиваться такой степени точности, какую только дозволяет предмет исследования.

Андрей Николаевич Колмогоров



- **Писать математическую статью надо так, будто находишься под гильотиной, и одно неточное слово приводит ее в действие.**
- По: *Арнольд В. И.* (2004) Усп. Мат. Наук **5**(1[355]) 25-44.

Итак

- 1. Центральная догма молекулярной биологии (ЦДМБ) есть запрет на репликацию, транскрипцию и трансляцию белков (запрет Крика).
- Причина:
- не существуют соответствующие молекулярные машины, без которых такие процессы невозможны.
- 2. Операционально:
- если в клетке появится чужеродный (новый) белок, то это не приведет к появлению соотвествующего гена.
- 3. Споры вокруг ЦДМБ во многом – споры о словах и о смысле стрелок в треугольнике Крика.
- 4. Графически:
- ЦДМБ это отсутствующие стрелки на треугольнике Крика.

- *5. ЦДМБ – отнюдь не то же самое, что гипотеза последовательности, с которой ее часто путают (Крик, 1970).*
- **6. ЦДМБ *НЕ ЕСТЬ* «описание матричного принципа» в биологии (Инге-Вечтомов и др.).**
-
- **7. Прионизация есть прионизация и ничто иное. Любые аналогии здесь маловразумительны.**
- **8. В этих контекстах слова «матрица», «информация» – не самые удачные метафоры.**
  - **Ищите другие слова и метафоры или смело изобретайте неологизмы!**

Ученый должен быть скептиком

- **9. Распространенное или общепринятое не означает правильное.**

- **Подвергайте сомнению интепретации.**
- **Штудируйте первоисточники.**

- **Поучительный пример – Дарвиново учение.**

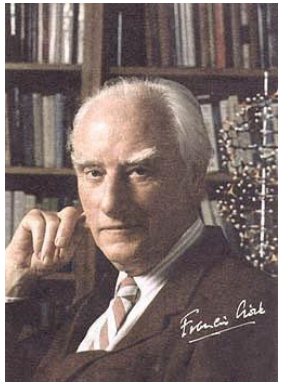
ПРИЛОЖЕНИЕ

Цитаты на языке оригинала

Дополнительные иллюстрации

Литература

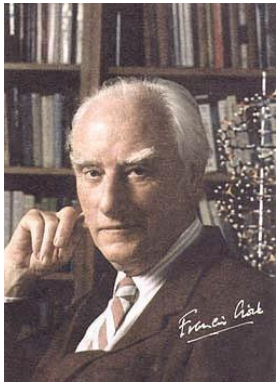
General principles



- **My own thinking (and that of many my colleagues) is based on two general principles, which I shall call the Sequence Hypothesis and the Central Dogma.**

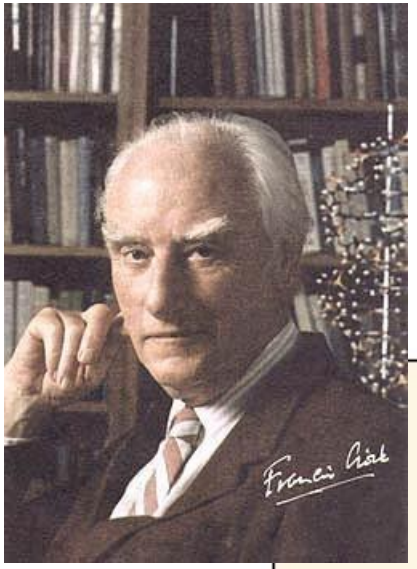
- ***The Sequence Hypothesis***
- **In its simplest form it assumes that the specificity of a piece of nucleic acid is expressed solely by the sequence of its bases, and that this sequence is a (simple) code for the amino acid sequence of a particular protein.**

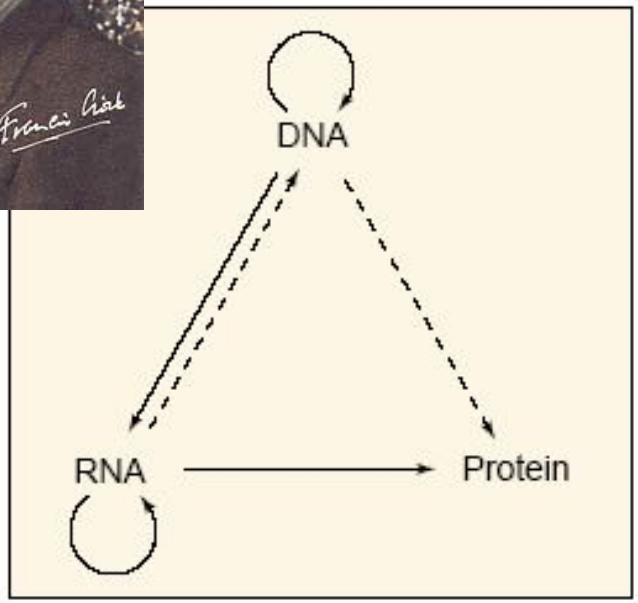
The Central Dogma



- **This states that once 'information' has passed into protein *it cannot get out again*. In more detail, the transfer of information from nucleic acid to nucleic acid, or from nucleic acid to protein may be possible, but transfer from protein to protein, or from protein to nucleic acid is impossible.**
- **Information means here the *precise* determination of sequence, either of bases in the nucleic acid or of amino acid residues in the protein.**

Crick F. H. C. (1970) Central Dogma of Molecular Biology. *Nature* 227, 561-563

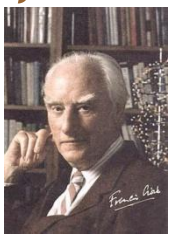




- *Abstract:* **The central dogma of molecular biology deals with the detailed residue-by-residue transfer of sequential information.**
- **It states that such information cannot be transferred from protein to either protein or nucleic acid.**
- ***The central dogma could be stated in the form "once (sequential) information has passed into protein it cannot get out again".***

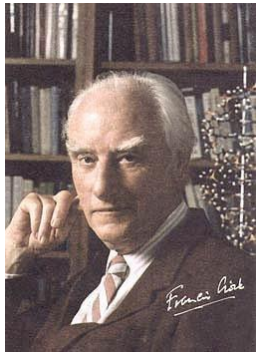
Crick F. H. C. (1970)

- *Central dogma says nothing about what the machinery of transfer is made of, and in particular nothing about error (it was assumed that, in general, the accuracy of transfer was high).*
- *It says nothing about control mechanisms - that is, about the rate at which the processes work.*
- *It was intended to apply only to present-day organisms, and not to events in the remote past, such as the origin of life or the origin of the code.*



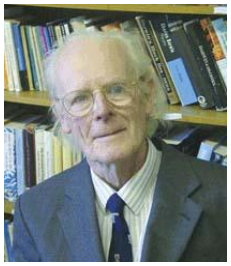
- *It is not the same, as is commonly assumed, as the sequence hypothesis, which was clearly distinguished from it in the same article (Crick, 1958).*
- *In particular, the sequence hypothesis was a positive statement, saying that the (overall) transfer nucleic acid → protein did exist, whereas the central dogma was a negative statement, saying that transfers from protein did not exist.*

Crick F. H. C. (1970)



- *It was most unlikely, for stereochemical reasons, that protein → protein transfer could be done in the simple way that DNA → DNA transfer was envisaged.*
- *It was realized that forward translation involved very complex machinery.*
- *Moreover, it seemed unlikely on general grounds that this machinery could easily work backwards.*
- *The only reasonable alternative was that the cell had evolved an entirely separate set of complicated machinery for back translation, and of this there was no trace, and no reason to believe that it might be needed.*

John Maynard Smith



- ***If a new kind of protein is introduced into a cell, this cannot direct the synthesis of a new DNA molecule able to direct the synthesis of more of the new protein (1969).***
- **If the sequence of amino acids in a protein is changed, this will not cause the production of a nucleic acid molecule with new sequence of bases, itself capable of causing the production of additional protein molecules of a new kind (1975-2000).**
- ***If a protein with new amino-acid sequence is present in a cell, it cannot cause the production of a DNA molecule with the corresponding base sequence (1989).***
- **One can introduce a novel protein into a cell, but this will not cause the appearance of changed DNA molecule able to code for the novel protein (1999).**

Термины или метафоры?

- Кибернетические и технические выражения типа *«информация»* и *«матрица»* являются (по крайней мере в биологии) скорее метафорами, нежели строгими научными терминами (или концепциями).
- Они не могут претендовать на роль научных терминов в силу своих исключительных неопределенности и многозначности (полисемия).

«Информация», «код», «матрица» суть метафоры

- Метафоры повсеместны в науке. Но, когда они служат лишь суррогатами для несуществующих научных концепций, их влияние небезопасно (Sarkar, 1996).
- «Информация» есть не более чем метафора, которая притворяется (masquerades) научной концепцией и приводит к искаженному представлению о концептуальной структуре молекулярной биологии.

Информация

- **Информация есть информация, не вещество и не энергия.**

  ***Норберт Винер,* Кибернетика, 1962.**
- **Приходится сожалеть, что математические понятия, введенные Хартли, были названы информацией. *К. Черри*, 1972.**
- **Когда физик и биолог говорят об информации, они говорят о разных вещах. *Jesper Hoffmeyer*, 1997.**

Stephen William Hawking

8 Jan 1942

Черные дыры и «Информационный парадокс»

Полисемия понятия «информация»

- Информация как сообщение
- Информация как коммуникация
- Информация как представление
- Информация как знание
- Информация как ментальный стимул
- Информация как инструкция
- Информация как значение (смысл)
- Информация как структура (pattern)
- Информация как сенсорный входной сигнал (sensory input)
- Информация как преобразующее влияние
- Информация как физическая основа мирозданья

Три типа информации в молекулярной биологии

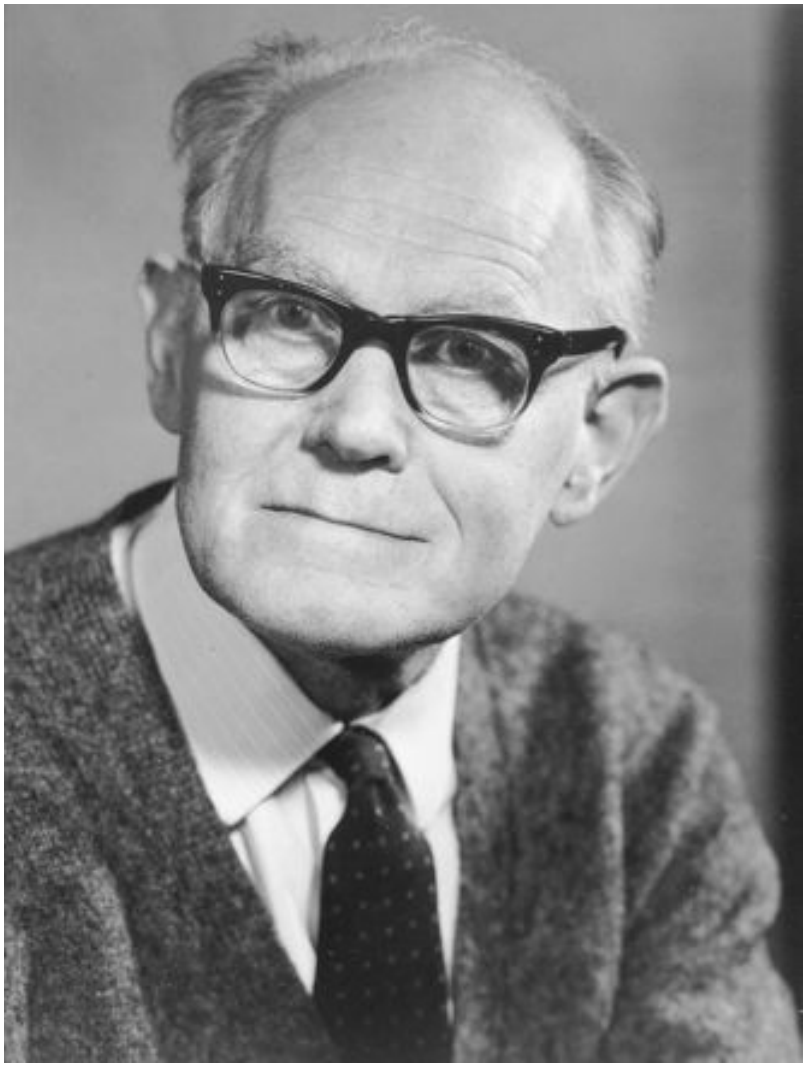
- **Необходимо различать по меньшей мере три типа молекулярно-биологической информации (или *специфичности*):**
- **информация, связанная с самими *последовательностями*;**
- **специфичность *пространственной конформации* макромолекул;**
- **информация, связанная с *регуляторными механизмами* (включая эпигенетические спецификации типа метилирования ДНК). Thieffry, Sarkar, 1998, *TIBS*, 28(2[272]), 312-316.**

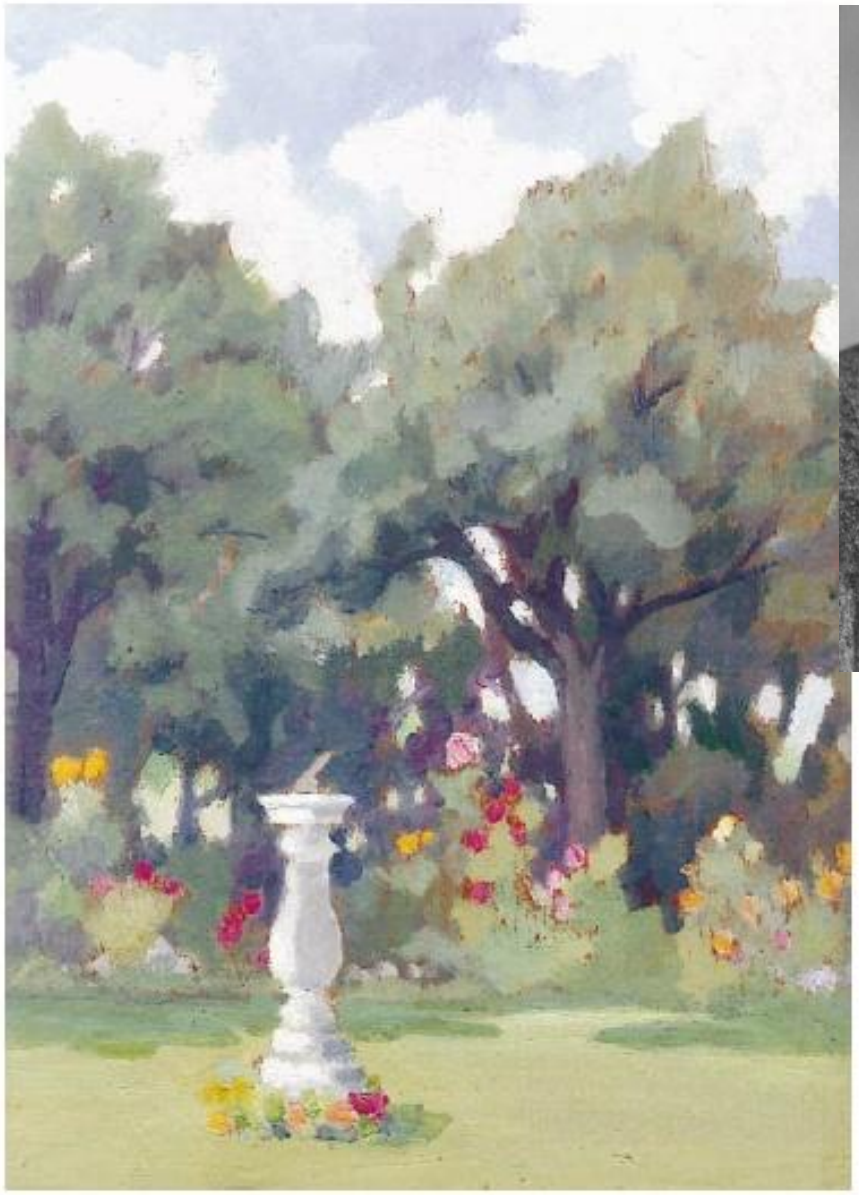
Какие еще обсуждаются типы информации в молекулярной биологии

- **Структурная**
- **Функциональная**
- **Связанная (bond information)**
- **Свободная** (*Ryan J. P. F. J.*, 1972)
- **Содержательная или осмысленная (meaningful)** (Yockey H.P., 1974)
- **Конформационная (Keyes, 1999)**
- **Интенциональная (целеполагающая, целенаправленная, направленная, намеренная, преднамеренная)**
- **Семантическая (смысловая)**
- **Семиотическая (знаковая)**

Lionel Sharples Penrose
(1898–1972)

Genetics, Vol. 150, 1333-1340, December 1998





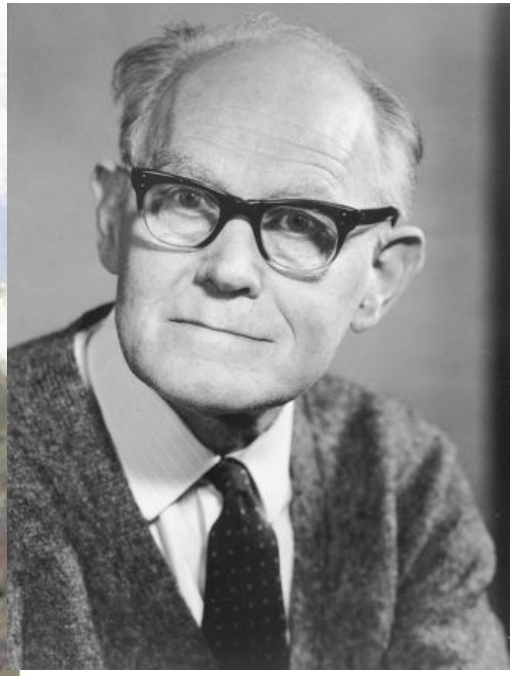
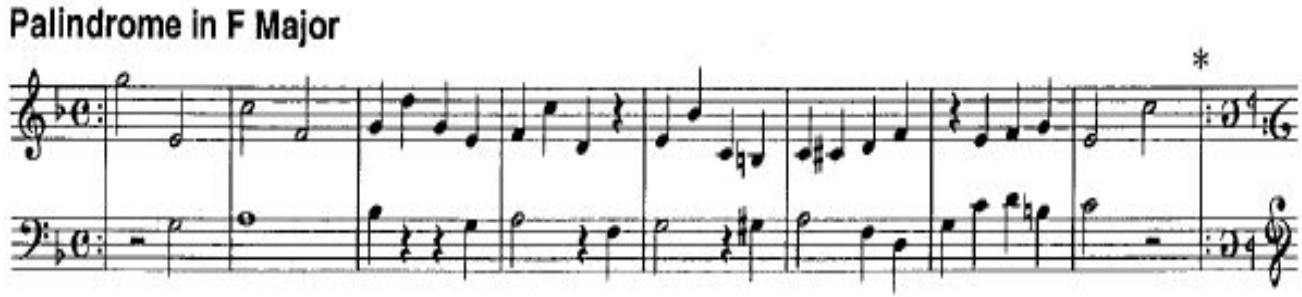


FIGURE 2.—Oil painting on wood of the grounds of the country house in Thorrington, by Penrose.

Музыкальный палиндром



* Turn upside down and continue.

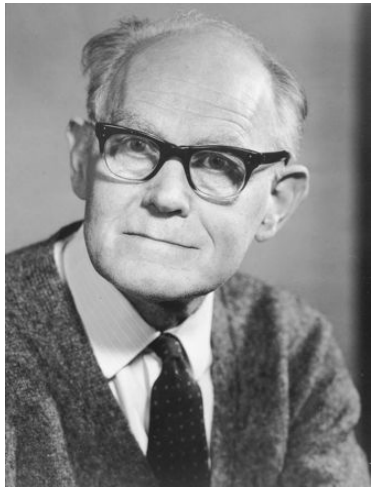
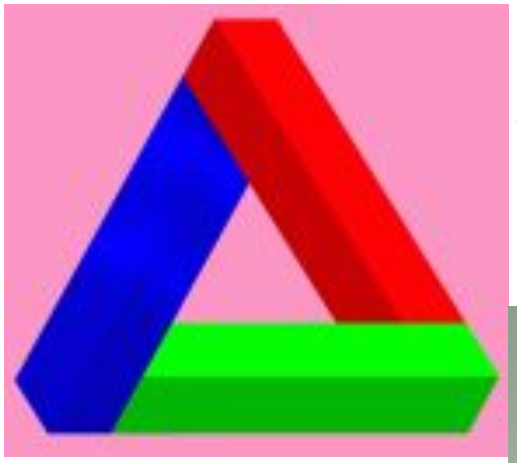
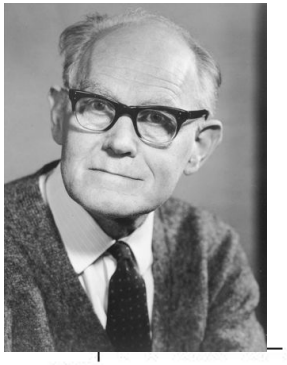


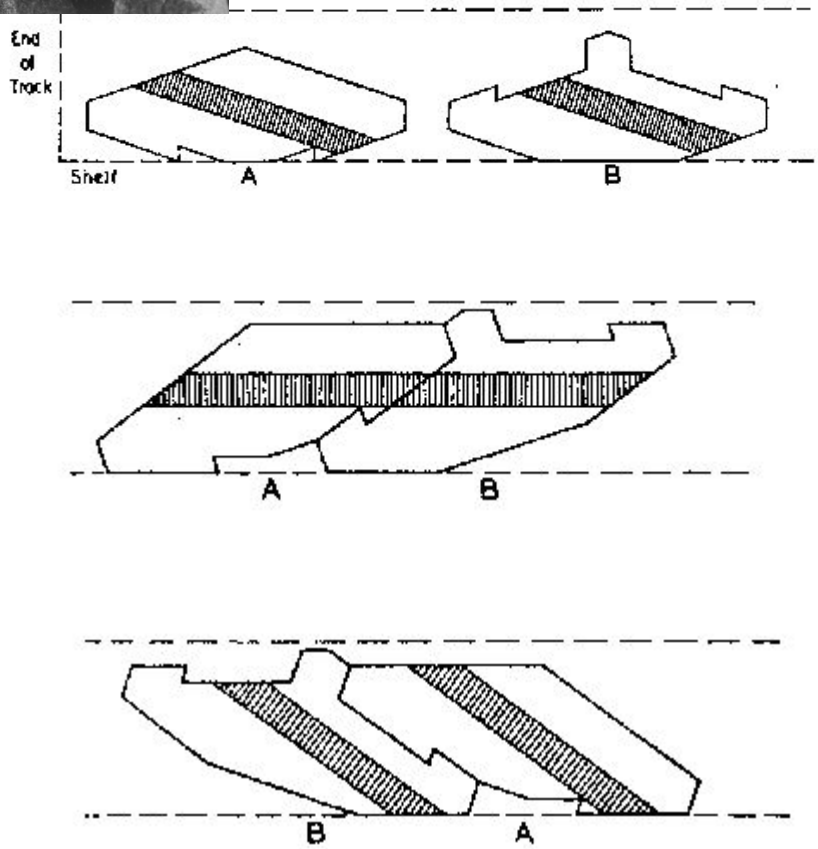
FIGURE 3.—Palindrome in F major, by Penrose.



Sir Roger Penrose
8 Aug 1931

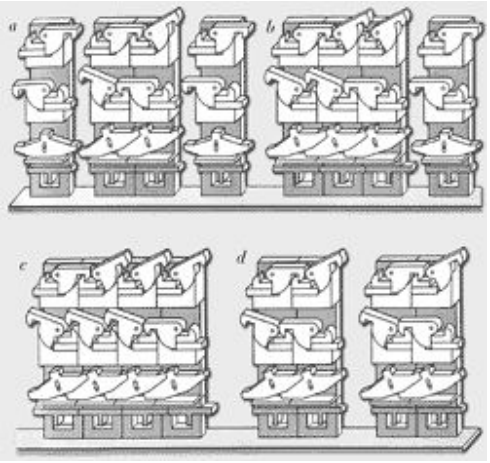


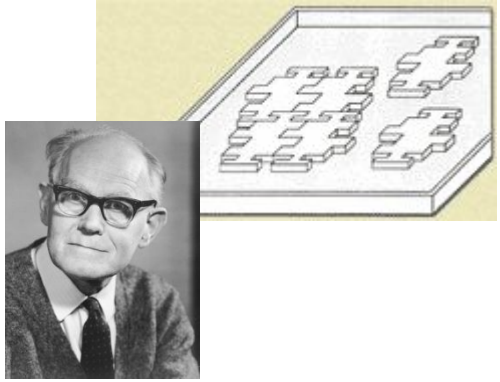
A Self-reproducing Analogue
L. S. Penrose & R. Penrose
Nature **4571**:1183, 1957



- **Исходное расположение**
- ***A.B.B.A.B.A.A.A.B.A.B.B.***
- **После добавления зародыша AB:**
- ***AB.B.AB.A.A.AB.AB.B.***
- **После добавления зародыша BA:** ***A.B.BA.BA.A.A.BA.B.B.***

L. S. Penrose, "Self-Reproducing Machines", *Scientific American*, **200**:105-114 (June 1959).





В нашем воображении процесс механического самовоспроизведения рисовался примерно таким.

Предположим, у нас имеется мешок или какая-нибудь другая емкость, наполненная деталями, которые, если мешок хорошенько потрясти и покрутить, беспорядочно сталкиваются.

Развязав мешок, мы видим, что детали остались в прежнем беспорядке и не соединились друг с другом.

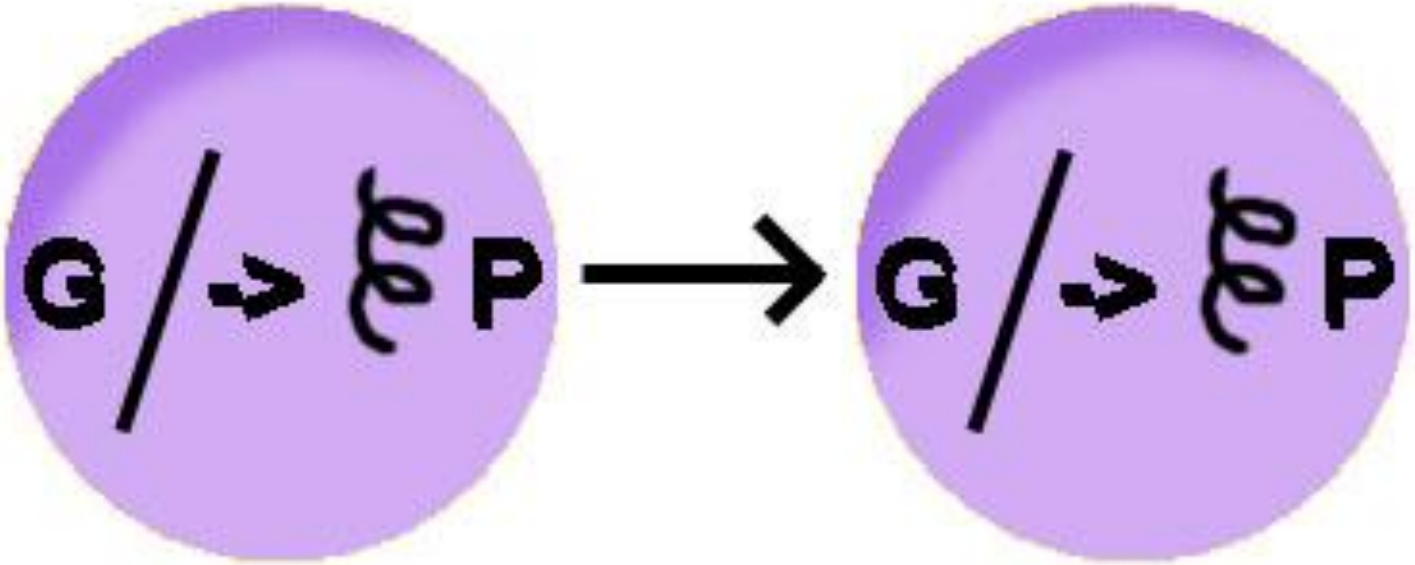
Затем мы помещаем в мешок некую конструкцию-зародыш, собранную из точно таких же деталей.

Разумеется, она могла возникнуть и случайно, но вероятность этого, как и при генетической мутации, крайне мала.

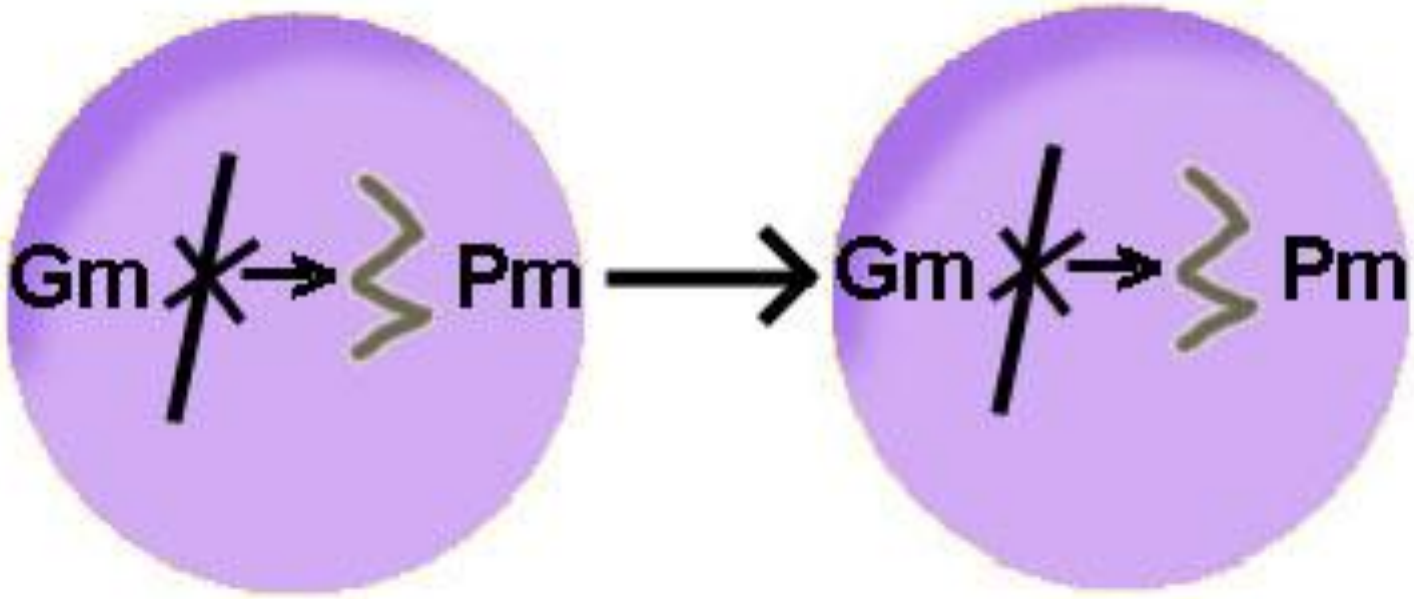
После этого повторяем опыт с энергичным встряхиванием мешка, при этом зародыш активно сталкивается с нейтральными деталями.

На этот раз мы обнаруживаем, что в мешке образовалось множество копий зародыша, собранных из прежде "безжизненного" материала..."

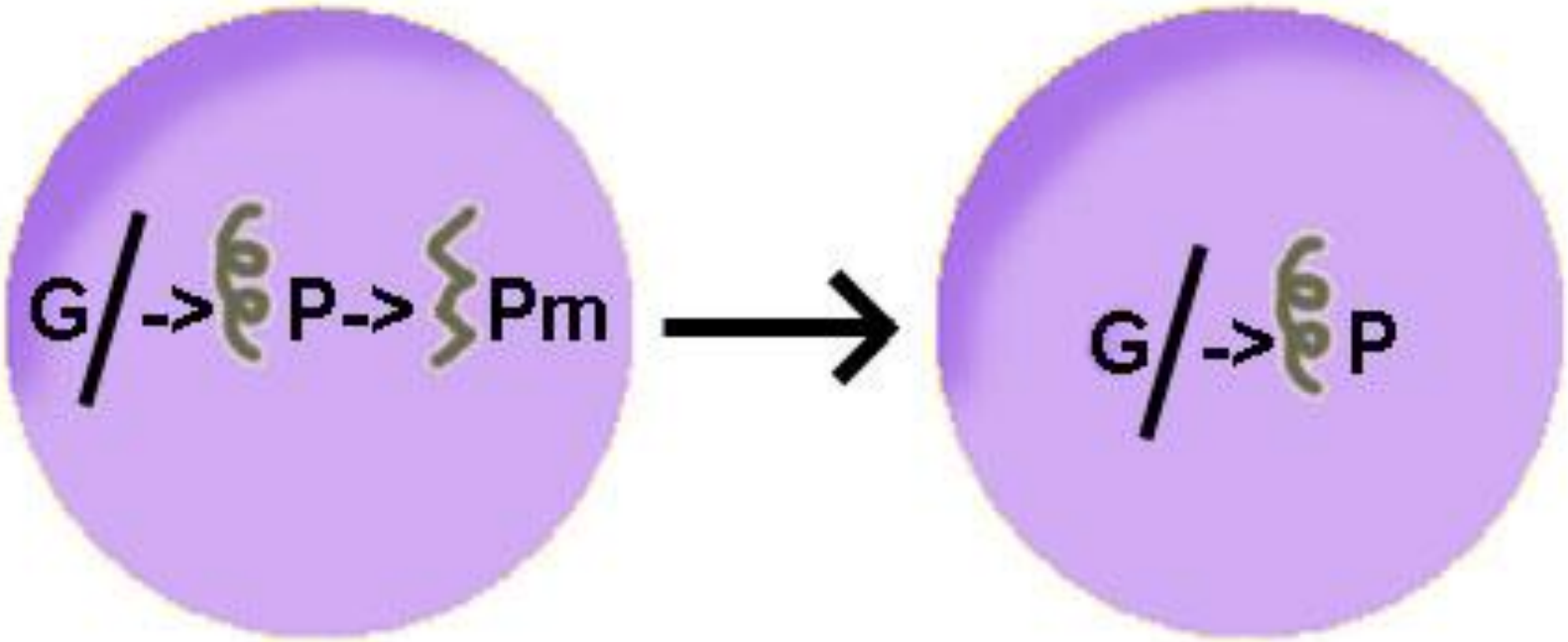
Есть ген – есть белок



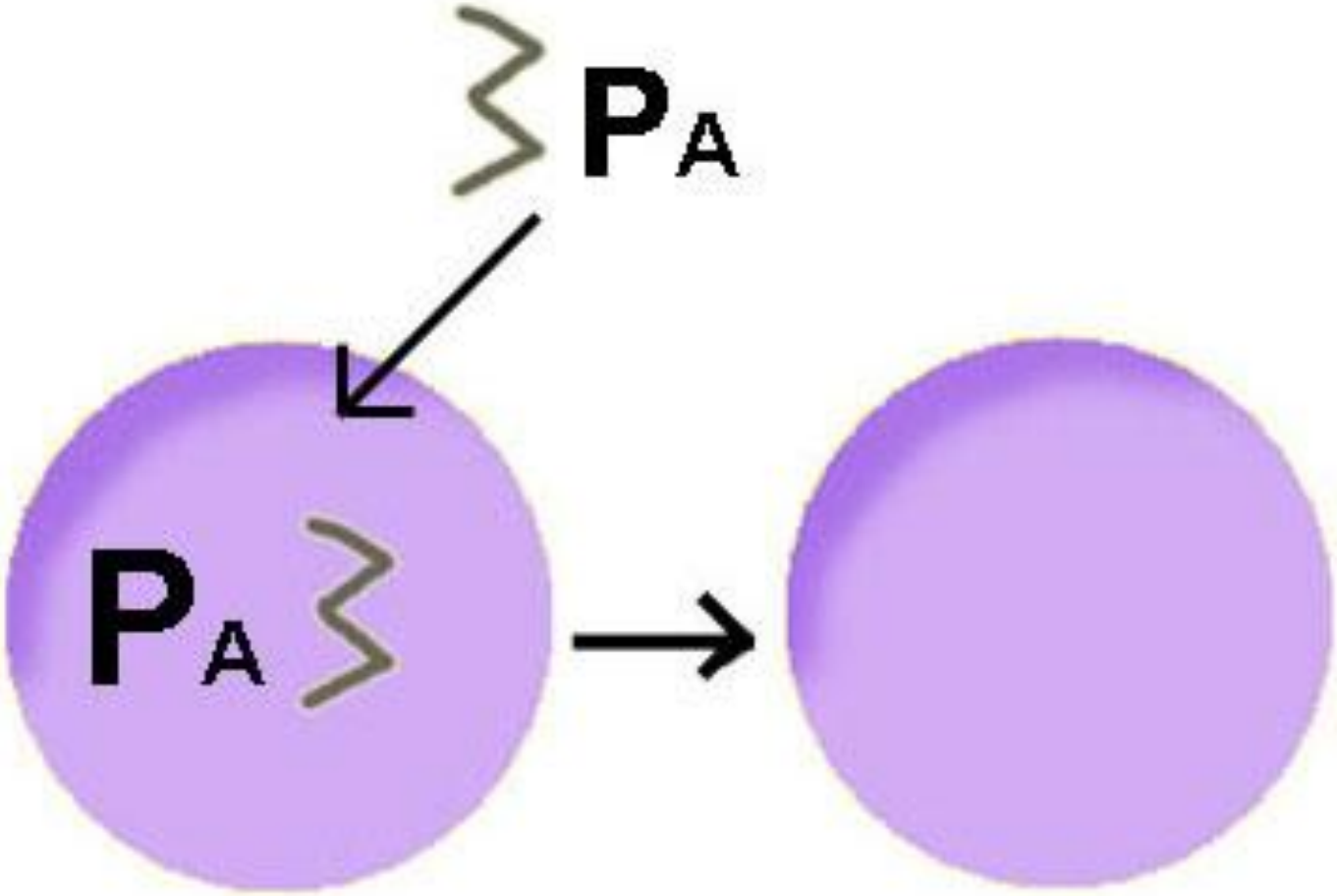
Есть мутация – есть мутант



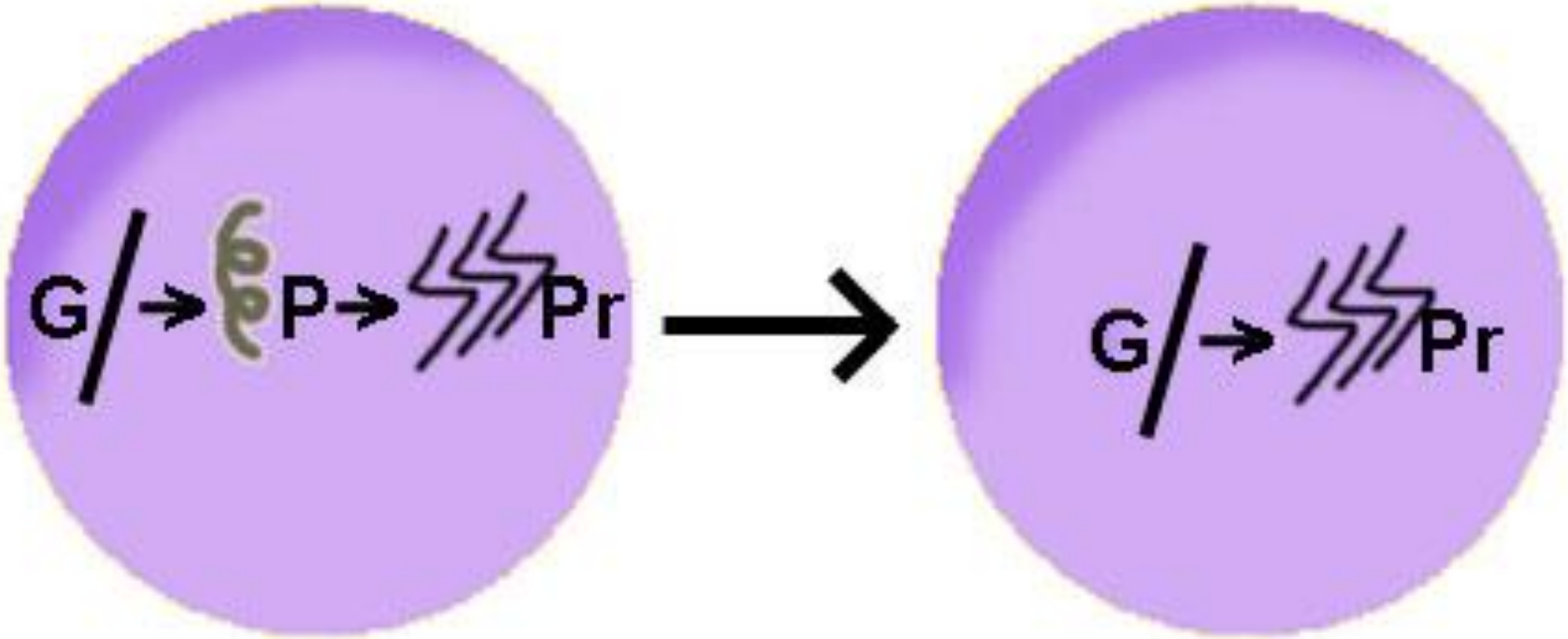
Есть модификация – нет мутанта



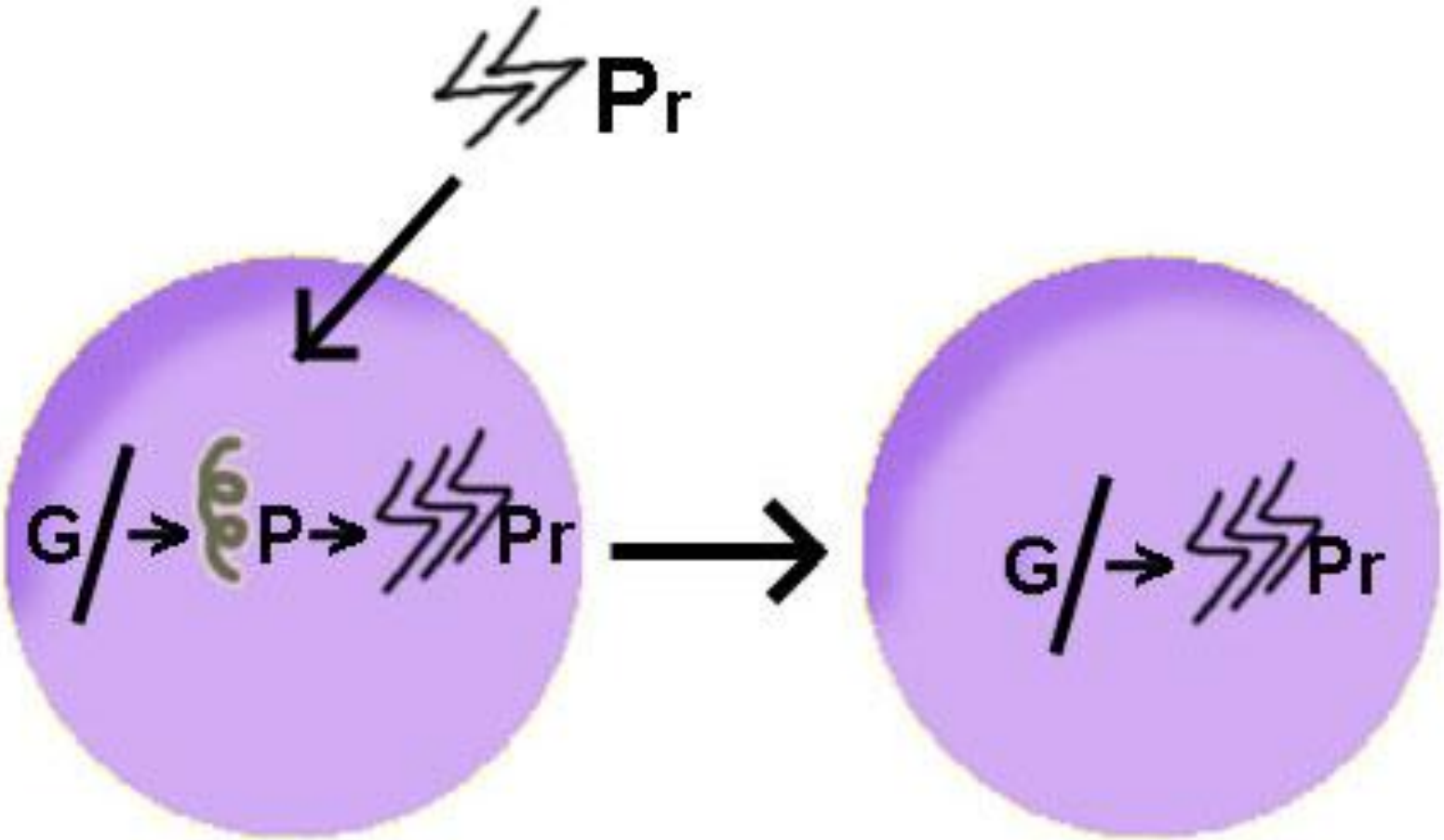
Нет гена – нет белка



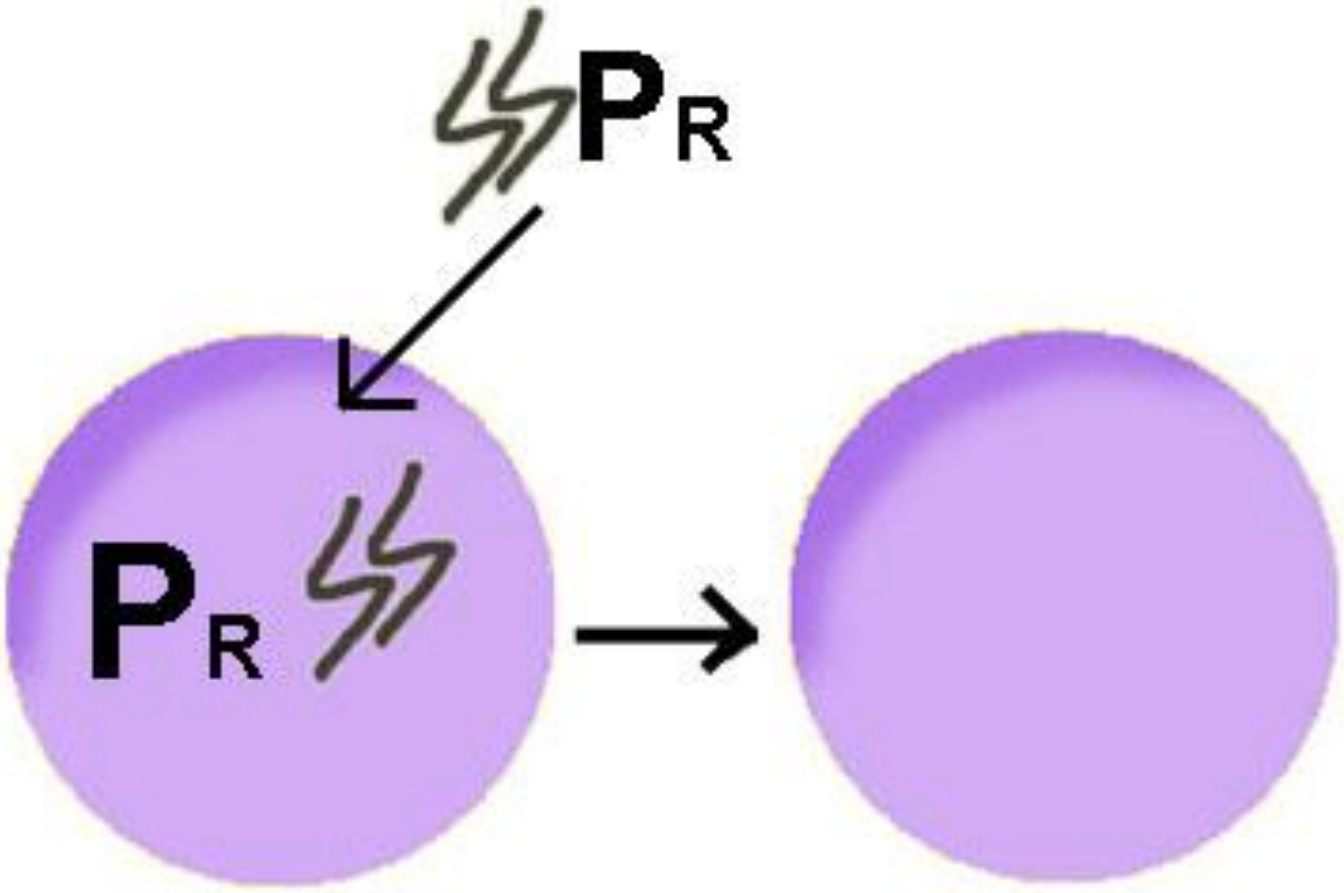
Прион внутри



Прион извне



Нет гена – нет прионизации



Литература: информация

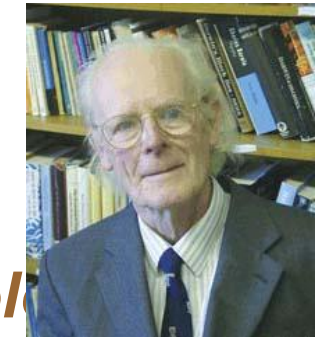
- *Ryan J. P. F. J.* (1972) Information, entropy and various systems. *J. Theor. Biol.* **36** (1): 139-146.
- Yockey H.P. (1974) An application of information theory to the central dogma and sequence hypothesis. J. Theor. Biol. 46, N 2, 369-406.

Литература: молекулярные машины

- *Schneider T. D.* (1991). Theory of molecular machines. I. Channel capacity of molecular machines. *J. Theor. Biol.* 148, 83-123. http://www.lecb.ncifcrf.gov/~toms/paper/ccmm
- *Schneider T. D.* (1991). Theory of molecular machines. II. Energy dissipation from molecular machines. *J. Theor. Biol.* 148, 125-137. http://www.lecb.ncifcrf.gov/~toms/paper/edmm
- *Иванов В. И.* Как работают ферменты. *Сорос. образоват. ж.* № 9, 1996, 26-32.
- *Drexler K. E.* (1999) Building Molecular Machine Systems. *Trends Biotechnol.* 17(1), 5-7. http://www.imm.org/Reports/index.html
- *Piccolino M.* (2000) Biological machines: from mills to molecules. *Nature Revs. Mol. Cell. Biol.* 1, 149-153. www.nature.com/reviews/molcellbio
- *Spirin A. S.* (2002) Ribosome as a molecular machine. *FEBS Letters* 514(1), 2-10. http://www1.elsevier.com/febs/230/19/20/article.html
- A special issue on molecular machines. *BioEssays* 25(12), 1145-1249. 2003.

  http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/jtoc/34201/

Литература: Maynard Smith



- *Maynard Smith J.* (1969) The status of neo-Darwinism. In: *Towards a Theoretical Biol*

  Vol. 2: Sketches, ed. Waddington, C. H., 82-89. Edinburgh University Press.
- *Maynard Smith J.* (1975) *The Theory of Evolution*. 3rd ed. Penguin Books, New York, 344 p. Reprinted 1977; Cambridge University Press, 1993, 1995, 1997, 2000, 354 p.
- *Maynard Smith J.* (1989) *Evolutionary Genetics.* Oxford University Press, Oxford.
- *Maynard Smith, J.* (1999) The idea of information in biology. Quart. Rev Biol. 74(4): 395-400
- *Maynard Smith, J.* (2000) The concept of information in biology. *Philosophy of Science* 67: 177-194. Reply to commentaries, 214-218.

Литература: прионы и ЦДМБ

- Keyes, M.E. (1999) The Prion Challenge to the ‘Central Dogma’ of Molecular Biology, 1965-1991. Part I: Prelude to Prions. *Stud. Hist. Phil. Biol. Biomed. Sci.* 30, No 1, 1–19.
- Keyes, M.E. (1999) The Prion Challenge to the ‘Central Dogma’ of Molecular Biology, 1965-1991. Part II: The Problem with Prions. *Stud. Hist. Phil. Biol.Biomed. Sci.* 30, 181-218.
- Hunter N. (1999) Prion diseases and the central dogma of molecular biology. Nora Hunter. *TRENDS IN MICROBIOLOGY* 265, VOL. 7, No. 7.
- Инге-Вечтомов С. Г. (2000) Прионы дрожжей и центральная догма молекулярной биологии. *Вест. РАН*, т. 70, № 4, с. 299-306. http://vivovoco.rsl.ru/VV/JOURNAL/VRAN/PRION/PRION.HTM
- Chernoff Y. O. (2001) Mutation process at the protein level: is Lamarck back? *Mut. Res.* 488, No 1, p. 39-64.

Литература: прионы и ЦДМБ

- **Muzumdar M. (2002) Prions: Proteinaceous Predators. *Harvard Science Review* 37: 37-39.**
- ***Инге-Вечтомов С.Г., Миронова Л.Н*. (2003) Бешеные коровы, дрожжи и "белковая наследственность" *Наука в России* № 3 (135) 2003. http://www.recnews.kfti.knc.ru/rub/3/1/3-1.html**
- ***Инге-Вечтомов С.Г.* (2003) Матричный принцип в биологии (прошлое, настоящее, будущее?) *Экол.* Т. 1, № 0, с. 6-15, 2003.**
- ***С.Г.Инге-Вечтомов*** (2004) **Поиски периодической системы... в эволюции *Наука из первых рук.* №2(3). 2004. С. 21-25**
- ***http://macroevolution.narod.ru/inge.htm***

Признательность

- Я глубоко признателен Юрию Олеговичу Чернову и Сергею Георгиевичу Инге-Вечтомову, редкие минуты общения с которыми стимулировали данную работу.
- Благодарю Фёклу Хромову-Борисову за помощь в оформлении слайдов.
- Спасибо за внимание.

Полвека с Центральной догмой молекулярной биологии

Хромов-Борисов Никита Николаевич

Nikita.KhromovBorisov@gmail.com

Тел.: дом.: (812) 234-18-40;

моб.: 8-952-204-89-49