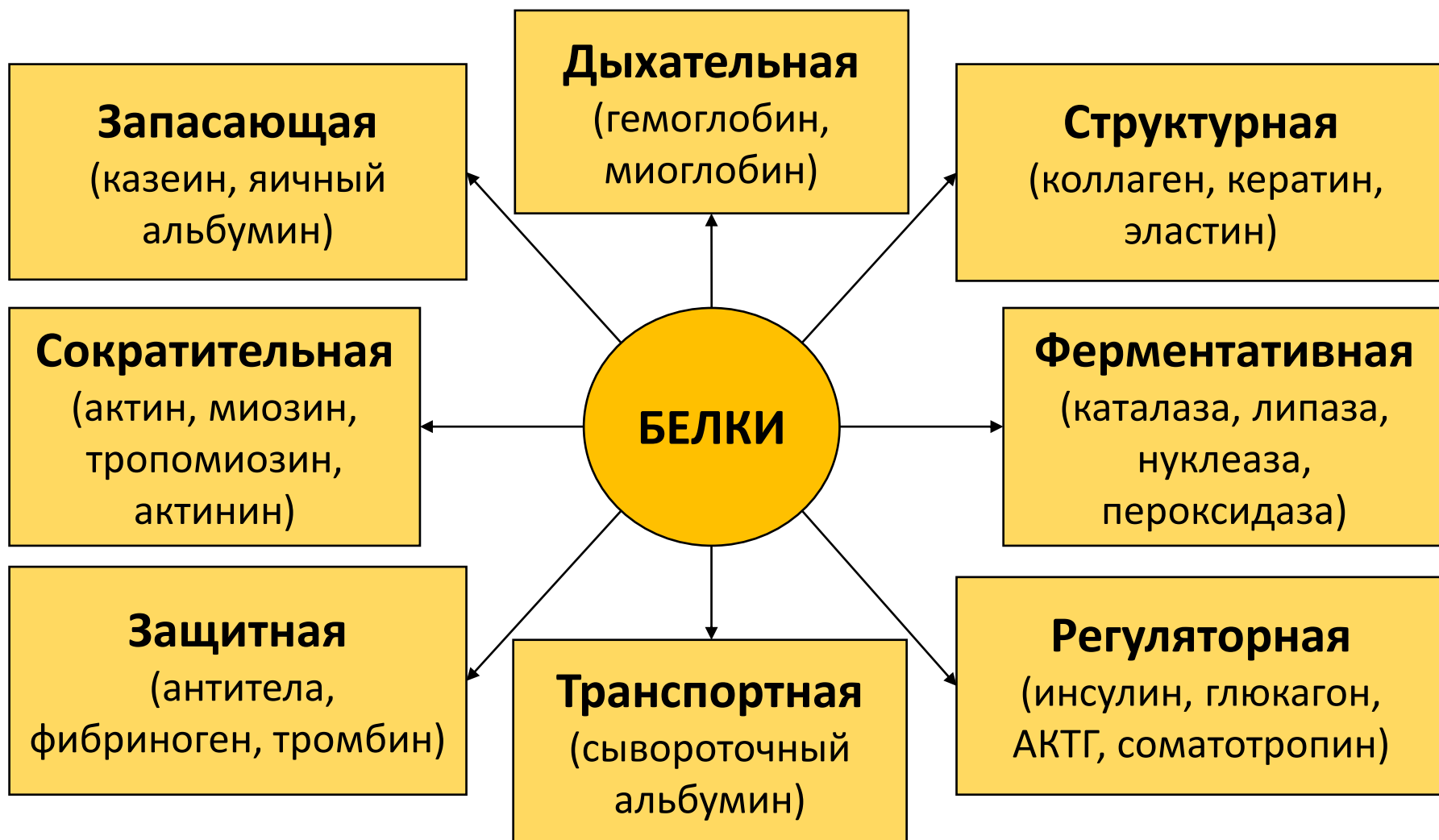


# **НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ**

# БЕЛКИ И ИХ РОЛЬ В ОРГАНИЗМЕ



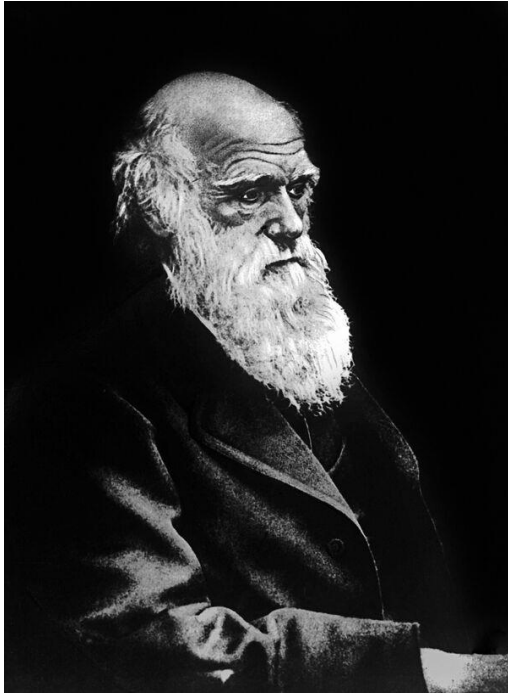
***Жизнь - есть способ существования белковых тел (с)***

Белки выполняют **большинство функций** в организме, кроме копирования генетической информации.

Белок можно сравнить с готовым блюдом, которое однако невозможно произвести без рецепта. Белок не способен к **саморепликации** (удвоению) и восстановлению.



# ДАРВИНОВСКАЯ ГИПОТЕЗА ПАНГЕНЕЗИСА



Чарльз Дарвин

Хотя Грегор Мендель уже описал законы наследственности и изменчивости, научное сообщество не приняло его идей. **Чарльз Дарвин**, пытаясь объяснить принцип передачи наследственной информации от родителей потомкам, предложил **гипотезу**, согласно которой в клетках тела есть микроскопические частицы – **геммулы**, несущие в себе все признаки организма.



Гуго де Фриз

**Геммулы** с током крови разносятся по организму и превращаются в половые клетки, обеспечивая передачу наследственной информации следующим поколениям. Гипотеза была изложена в **1868 г.** в книге Дарвина «**Изменения домашних животных и культурных растений**». Сам автор считал ее временной и умозрительной (т.е. не подкрепленной реальными данными).

**ГИПОТЕЗА ПАНГЕНЕЗИСА ПРИВЕЛА К КРИЗИСУ ДАРВИНИЗМА (ЭФФЕКТ ЗАБОЛАЧИВАНИЯ ПРИЗНАКА).**

# Тело

# Эмбрион

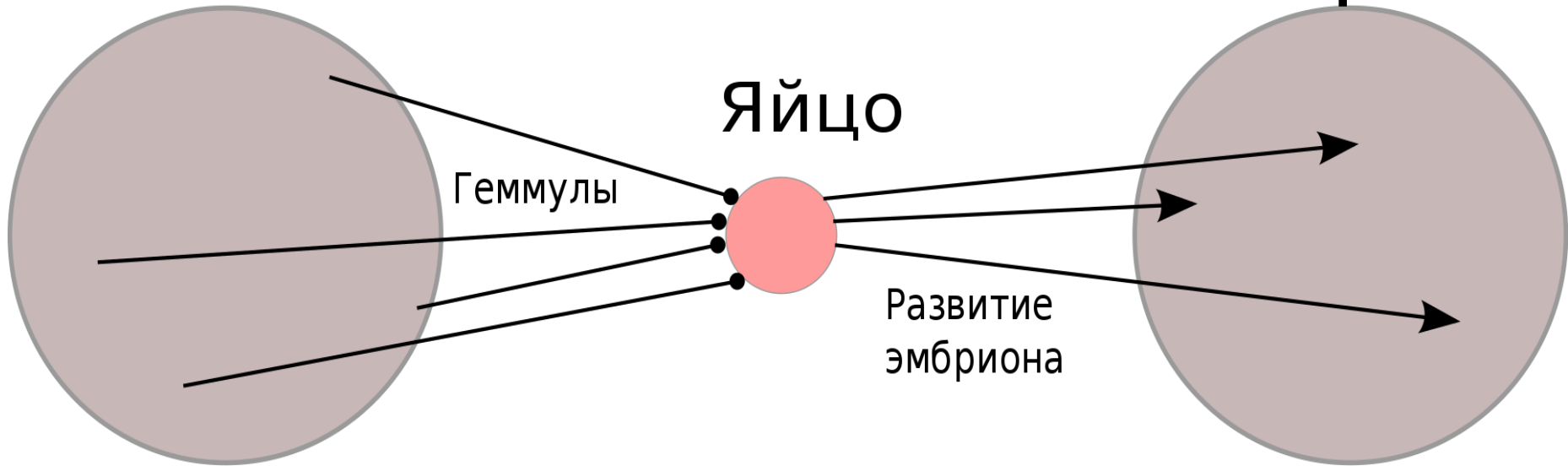


Иллюстрация гипотезы пангенезиса

В **1889** г. голландский ботаник **Гуго де Фриз** выдвинул свою гипотезу о **внутриклеточном пангенезе**. Он считал, что **геммулы** не превращаются в половые клетки, наоборот **гаметы** уже содержат некие **дискретные факторы**, т.н. «**пангены**», определяющие признак (де Фриз максимально приблизился к открытию дискретной природы наследственности, сделанному **Грегором Менделем**, а пангены впоследствии сократил до **генов**). Тем самым опровергался принцип **Ламарка** о наследовании приобретенных признаков. Однако ни локализация пангенов, ни их химический состав или возможная форма не была даже примерно обозначена. **Пангены** оставались «**призраками**» наследственности.

# ОТКРЫТИЕ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

В 1869 г. молодой швейцарский ученый **Фридрих Мишер** хотел узнать, какие белки задействованы в биохимических реакциях в ядре клетки. Он собрал **гной** с повязок, выделил **лейкоциты** и обнаружил, что внутриклеточная жидкость действительно **богата белками**. Однако дальнейшие исследования показали, что в ядре есть и другое вещество, содержащее, помимо, **углерода, азота, кислорода и водорода**, еще и **фосфор**, которого нет ни в одной аминокислоте. **Мишер** назвал открытое им вещество **нуклеином** (от слова «нуклеус» – ядро). Он сумел выделить **нуклеин** из всех клеток, **кроме эритроцитов**.



Фридрих Мишер  
(1844-1895)

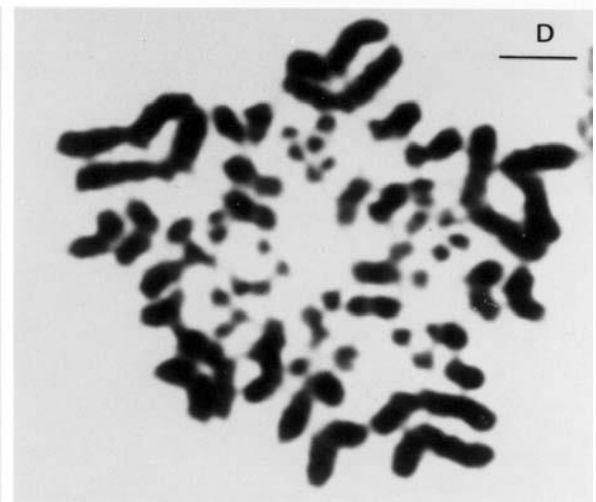
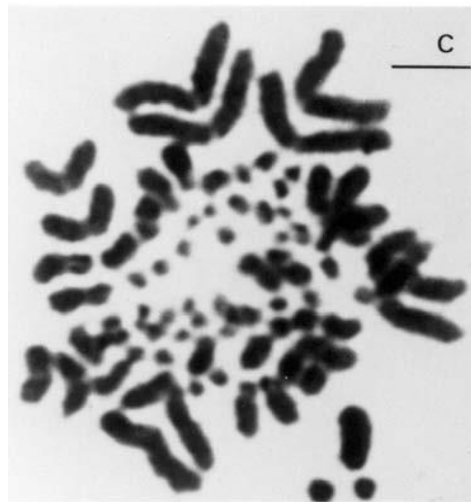
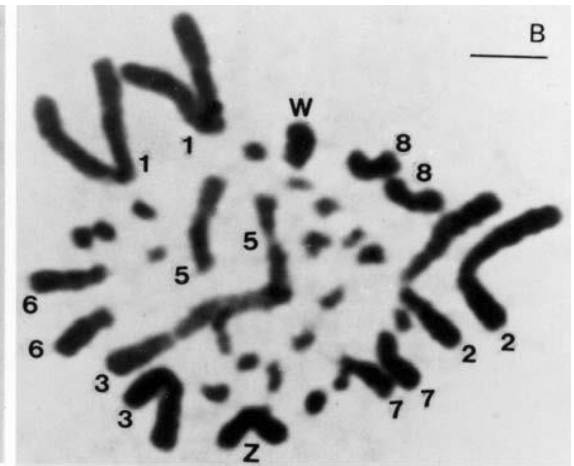
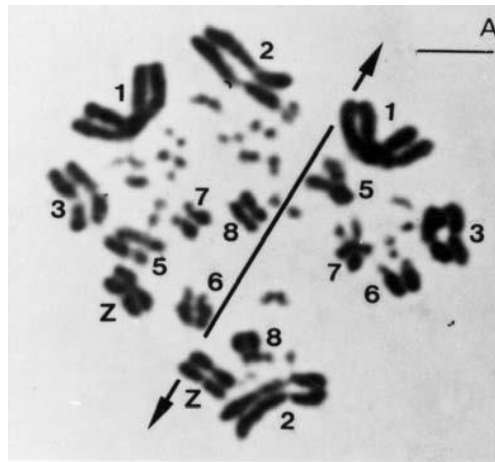
**Нуклеин** не разлагался протеолитическими ферментами, т.е. не являлся **белком**. Отсутствие растворимости в горячем спирте указывало на то, что он не являлся и **фосфолипидом**. В **1871 г.** **Мишер** опубликовал результаты своих исследований, а в конце **1880-х** он обнаружил, что в молекулах нуклеина содержатся **кислотные группы**.

**В 1889 г. РИХАРД АЛЬТМАН НАЗЫВАЛ НУКЛЕИН НУКЛЕИНОВОЙ КИСЛОТОЙ.**

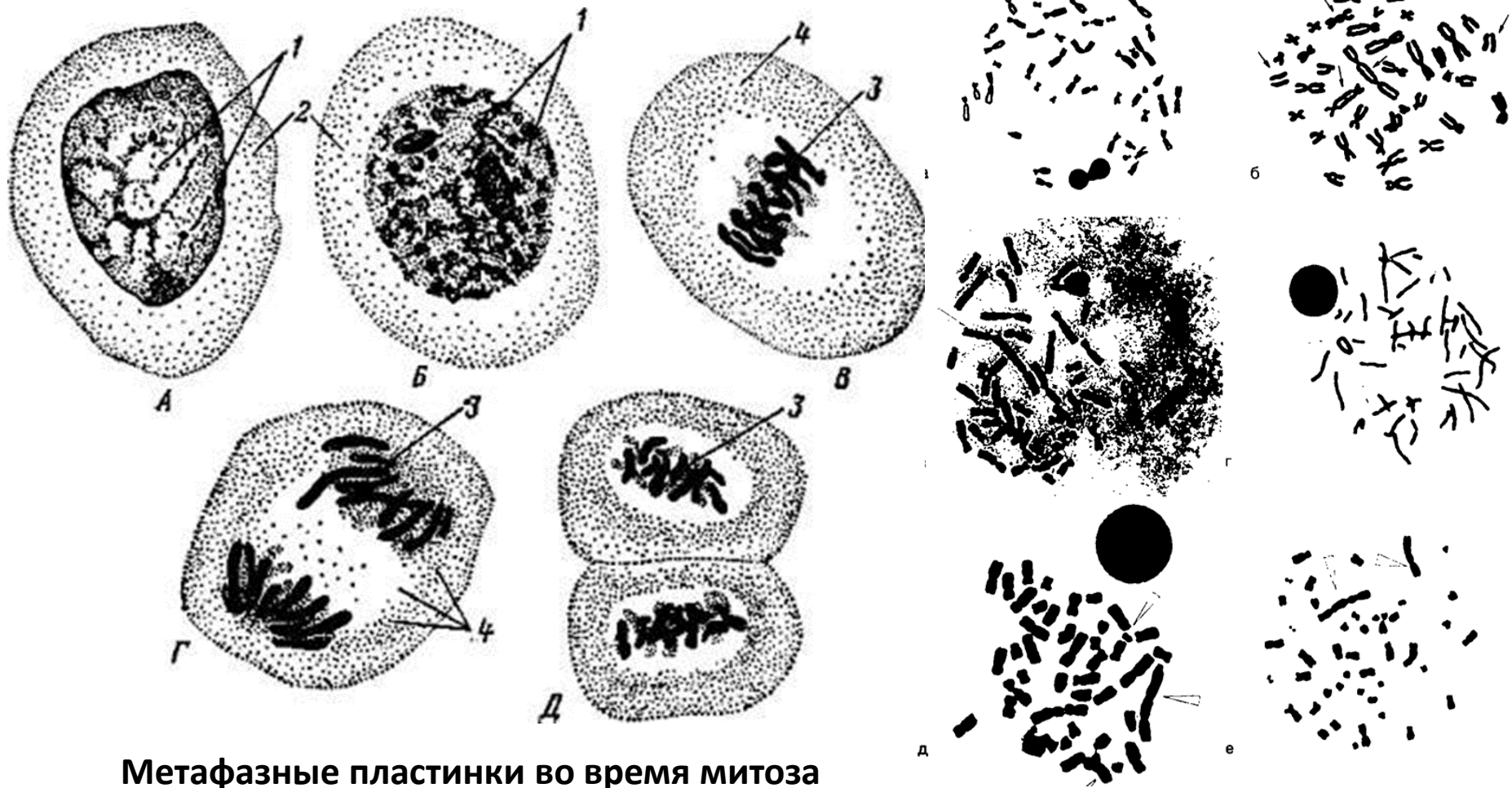


Вальтер Флемминг (1843-1905)

В **1879** г. немецкий биолог **Вальтер Флемминг** обнаружил, что некоторые **красители** связываются с нитевидными молекулами внутри ядра. Он назвал их **хромосомами** («хрома» – цвет, «сома» – тельце). Убивая клетки на разных стадиях и окрашивая хромосомы, **Флемминг** описал процесс **митоза**. Но никто не посчитал их носителями **наследственной информации**.



Микропрепарат хромосом

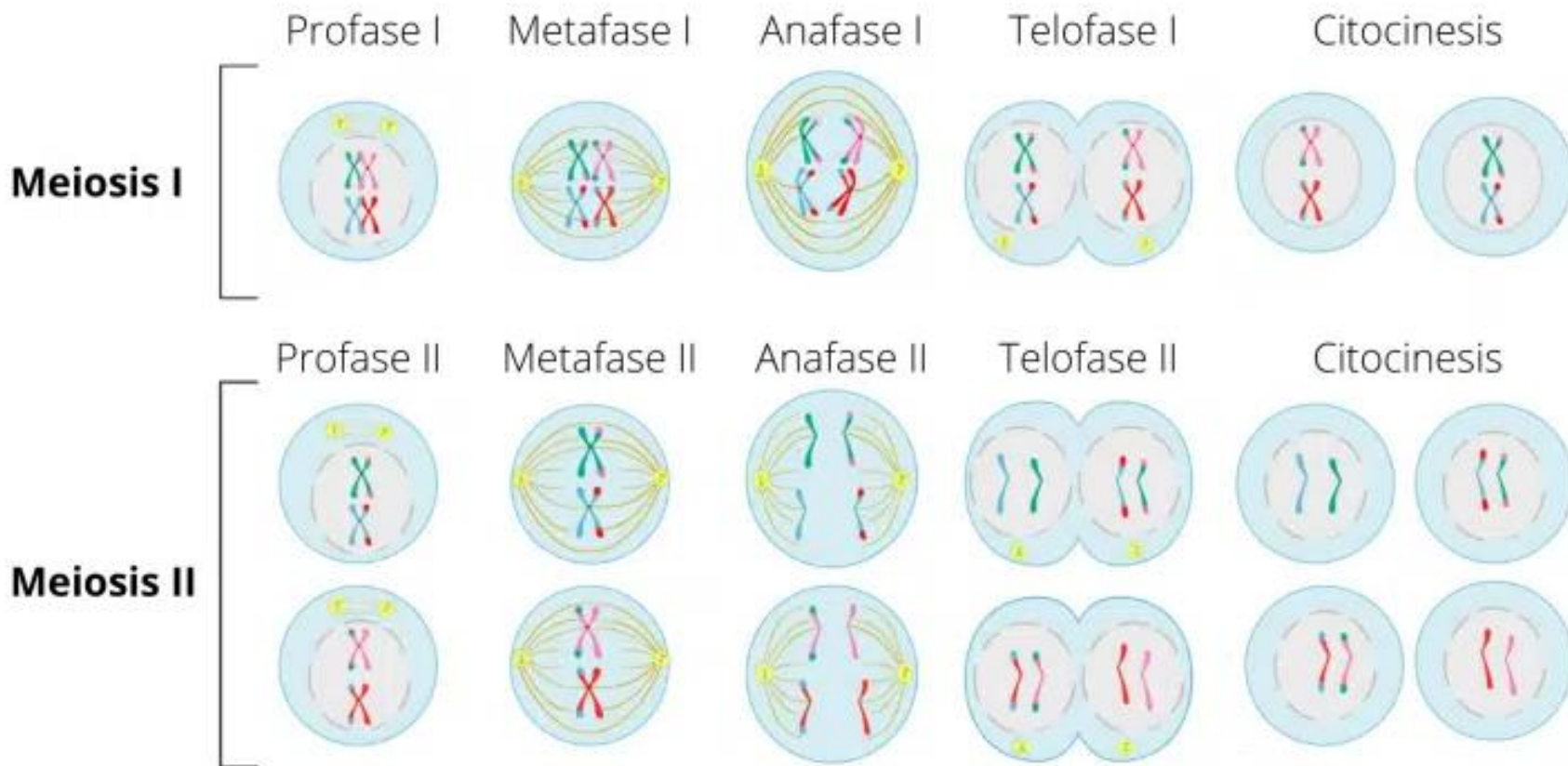


Метафазные пластинки во время митоза

**Хромосомы** то появлялись, то исчезали. Ученые решили, что они являются **клеточным мусором**, который клетка накапливает перед делением, а потом от него избавляется. Такая гипотеза выглядела логично, т.к. **большую часть времени** хромосомы невозможно разглядеть даже в микроскоп, а их **количество** во время митоза было сложно подсчитать. Никто не знал, что оно **всегда остается неизменным**.



В **1886 г.** немецкий зоолог **Август Вейсман** предположил, что яйцеклетки и сперматозоиды должны обладать каким-то **важным веществом**, которое передается следующему поколению. Он был одним из первых ученых, посчитавших, что именно **хромосомы** играют ключевую роль в наследственности и развитии организмов. Фактически он описал **мейотическое деление клетки**, в результате которого количество генетического материала **уменьшается в два раза**.



Современные представления о мейозе

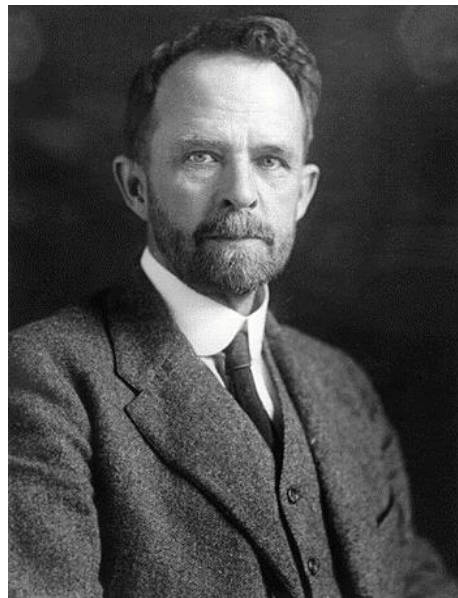
# ОТКРЫТИЕ РОЛИ ХРОМОСОМ



Теодор Бовери  
(1862-1915)



Уолтер Саттон  
(1877-1916)



Томас Морган  
(1866-1945)

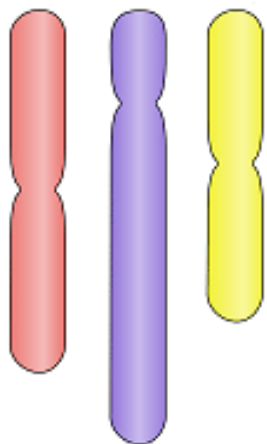


Нетти Стивенс  
(1861-1912)

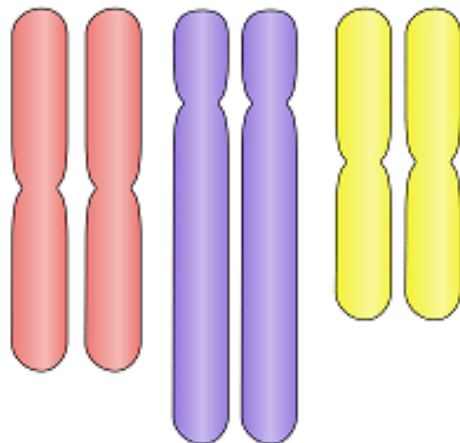
Хотя сами **хромосомы** были описаны еще в конце 19 в., только после переоткрытия законов наследственности и изменчивости немецкий биолог **Теодор Бовери** и американский генетик **Уолтер Саттон** независимо друг от друга в **1903 г.** выдвинули предположение о их роли в передаче генетической информации. Из клеточного мусора они превратились в носителей **генов** – наследуемых признаков организма. В этом же году ученица Томаса Моргана **Нетти Стивенс** открыла половые хромосомы **X** и **Y** и определила их функции.

**Бовери** обнаружил, сперматозоиды и яйцеклетки морского ежа содержат половинный (**гаплоидный**) набор хромосом, а при оплодотворении зародыш несет в себе полный (**диплоидный**) набор.

### Гаплоид ( $n$ )



### Диплоид ( $2n$ )



Набор хромосом в половых и соматических клетках

Слияние пронуклеусов

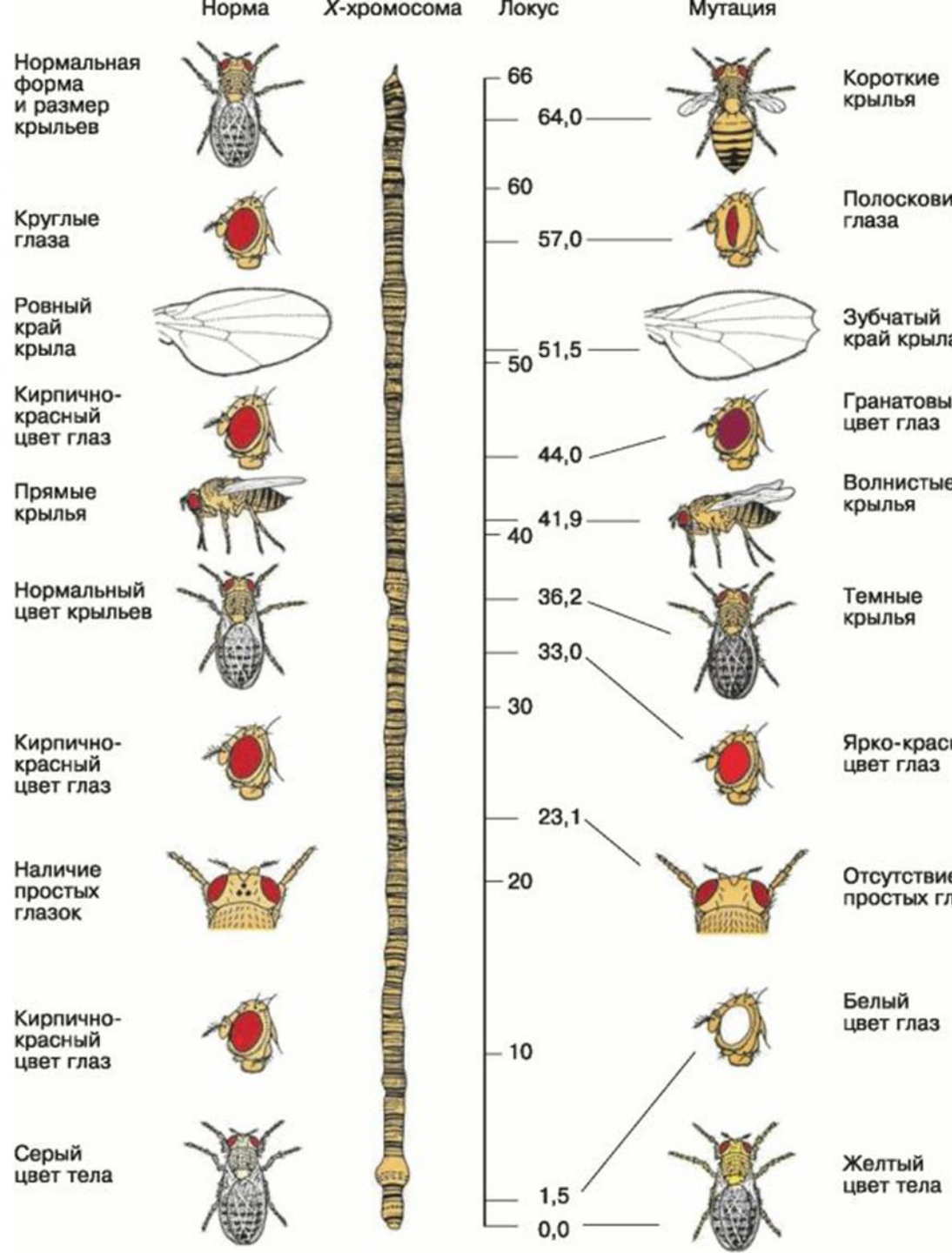
**Саттон** изучал **гаметогенез** у саранчи и понял, что поведение хромосом в **мейозе** и при оплодотворении полностью объясняет закономерности законов **Менделя** (расхождения признаков и формирования новых комбинаций).

*«Я хочу привлечь внимание к вероятности, что соединение пары отцовских и материнских хромосом и их последующее разделение во время редукционного деления может представлять физическую основу закона наследственности Менделя» (с)*



**Плодовая мушка – главный объект генетики**

В 1910 г. лабораторий американского генетика **Томаса Моргана\*** была сформулирована теория хромосомной наследственности признаков. Он открыл закон **сцепленного наследования** признаков, что позволило понять природу таких заболеваний, как дальтонизм и гемофилия (т.е. зависящих от половых хромосом).



# ТЕОРИЯ САТТОНА-БОВЕРИ

**гены**, отвечающие за наследование признаков, расположены в **хромосомах**

**гены** располагаются **линейно**, каждый ген имеет своё место в хромосоме – **локус**

набор **генов** в каждой хромосоме **уникален**

расположенные **близко** друг к другу **группы генов** наследуются **сцеплено**

число **сцепленных генов** равно **гаплоидному набору** хромосом и постоянно для каждого вида

**сцепление хромосом** нарушается в ходе **кроссинговера** – процесса обмена участками хромосом в профазе I мейоза

чем **дальше** друг от друга находятся сцепленные группы **генов** в хромосоме, тем больше вероятность **кроссинговера**

ОДНАКО НИКТО НЕ УВИДЕЛ СВЯЗИ МЕЖДУ  
ХРОМОСОМАМИ И НУКЛЕИНОВЫМИ  
КИСЛОТАМИ. КРОМЕ ТОГО, УЧЕННЫЕ ЧАСТО  
ОШИБОЧНОЙ СЧИТАЛИ, ЧТО В НЕКОТОРЫХ  
КЛЕТКАХ НЕТ ХРОМОСОМ, Т.К. НЕ МОГЛИ  
ПОДОБРАТЬ ПРАВИЛЬНЫЙ КРАСИТЕЛЬ.  
НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ ПРОДОЛЖАЛИ  
СЧИТАТЬСЯ НЕКИМ СОПУСТВУЮЩИМ  
ВЕЩЕСТВОМ, А НЕ НОСИТЕЛЯМИ  
ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ.

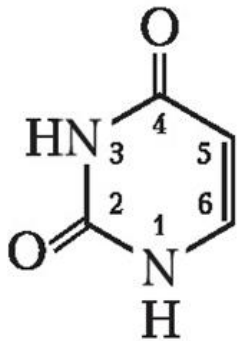


Альбрехт Коссель  
(1853-1927)

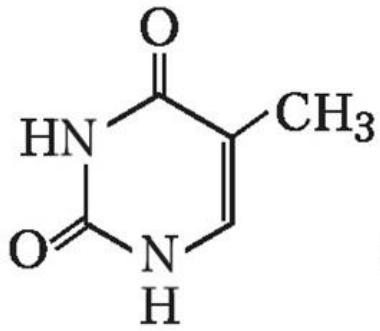
Исследованиями химического состава нуклеиновых кислот занялся коллега Фридриха Мишера – химик Альбрехт Коссель. Он доказал, что нуклеин содержит как белковый (гистоны), так и небелковый компоненты. В 1885 г. методом гидролиза он выделил азотистые вещества аденин и ксантин, а в 1901 г. Остальные основания - гуанин, цитозин и тимин (ксантин получался в результате химического превращения и в состав нуклеиновых кислот не входил). Кроме этих соединений, в гидролизате всегда находилось большое количество неорганической фосфорной кислоты и какого-то углевода (гексозы или пентозы).

Пиримидиновые основания

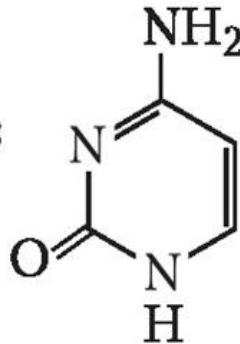
Пуриновые основания



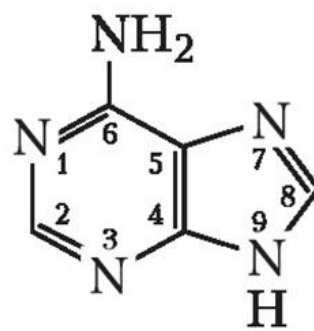
Урацил



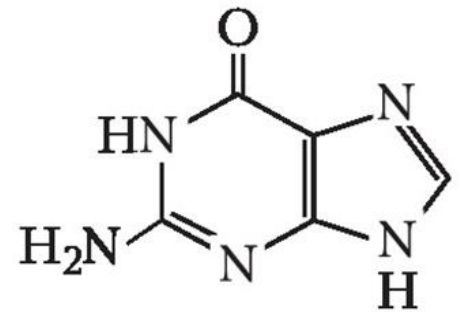
Тимин



Цитозин

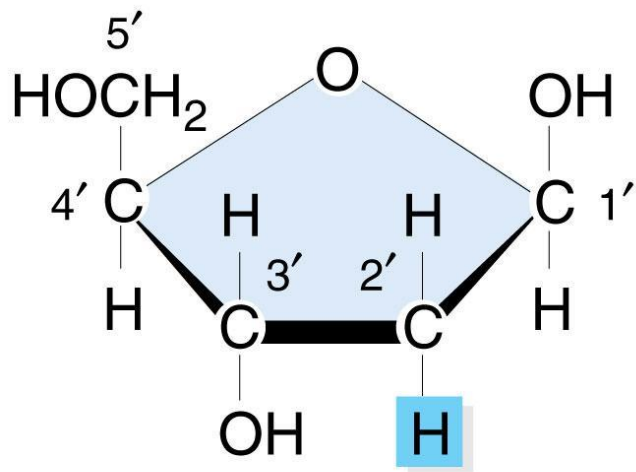


Аденин

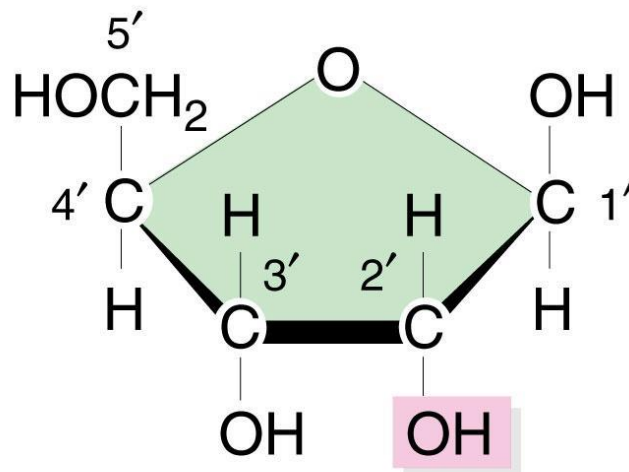


Гуанин

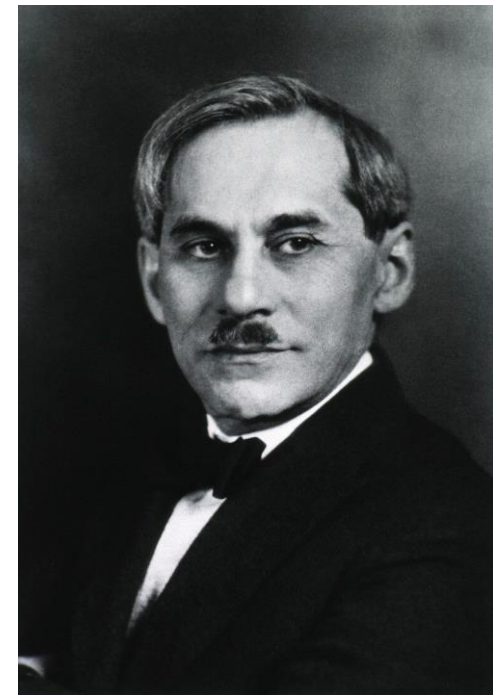
Азотистые основания



Дезоксирибоза



Рибоза



Фибус Левин  
(1863-1940)

**Левин** предположил, что каждая молекула представляет собой цепочку из **четырёх разных нуклеотидов** (тетрануклеотидная гипотеза) и составляет некий **каркас** для белков.

Дальнейшее изучение компонентного состава проводилось в лаборатории **Фибуса Левина** в США. В **1909** г. ему удалось выделить углевод – необычный пятиатомный сахар **пентозу**, который на тот момент был неизвестен химикам. Его назвали **рибозой**. В **1929** г. выяснилось, что у одного типа рибоз **ОН-группа** при втором атоме углерода заменена на **Н**, поэтому она получила название дезоксирибозы, а нуклеиновые кислоты стали называться **дезоксирибонуклеиновыми** и **рибонуклеиновыми**.

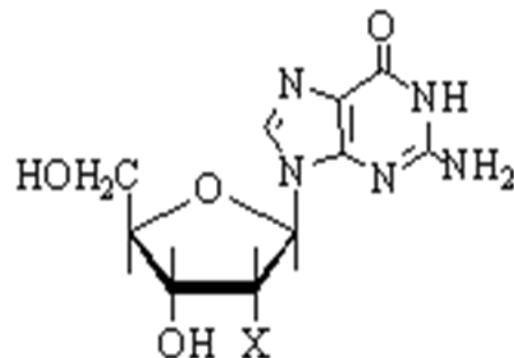
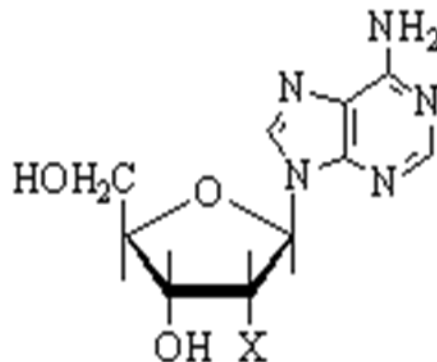
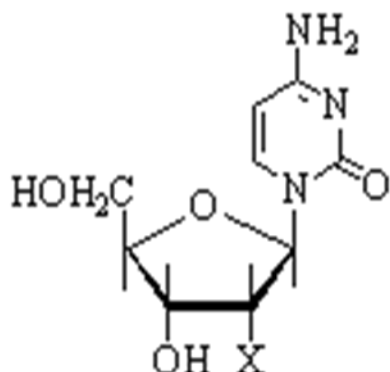
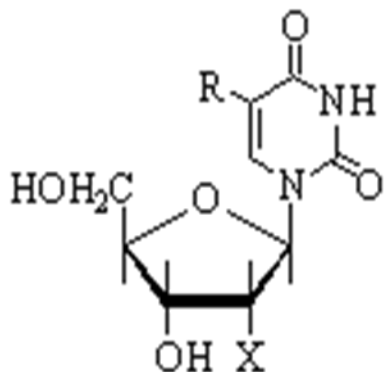
**ТОЛЬКО К ПЕРВОЙ ЧЕТВЕРТИ 20 В. БЫЛИ ОПРЕДЕЛЕНЫ ВСЕ КОМПОНЕНТЫ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ!**



Исследования показали, что в гидролизатах **нуклеиновых кислот** никогда не встречались соединения, образованные двумя азотистыми основаниями или двумя остатками фосфорной кислоты. **Азотистое основание** всегда соединялось с **рибозой**. Такие соединения называли **нуклеозидами**. По азотистому основанию их делят на **уридин, тимидин, цитидин, аденозин и гуанозин**.

Пиримидиновые нуклеозиды

Пуриновые нуклеозиды



Уридин (R=H, X=OH)

Цитидин (X=OH)

Аденозин (X=OH)

Гуанозин (X=OH)

Тимидин (R=CH<sub>3</sub>, X=H)

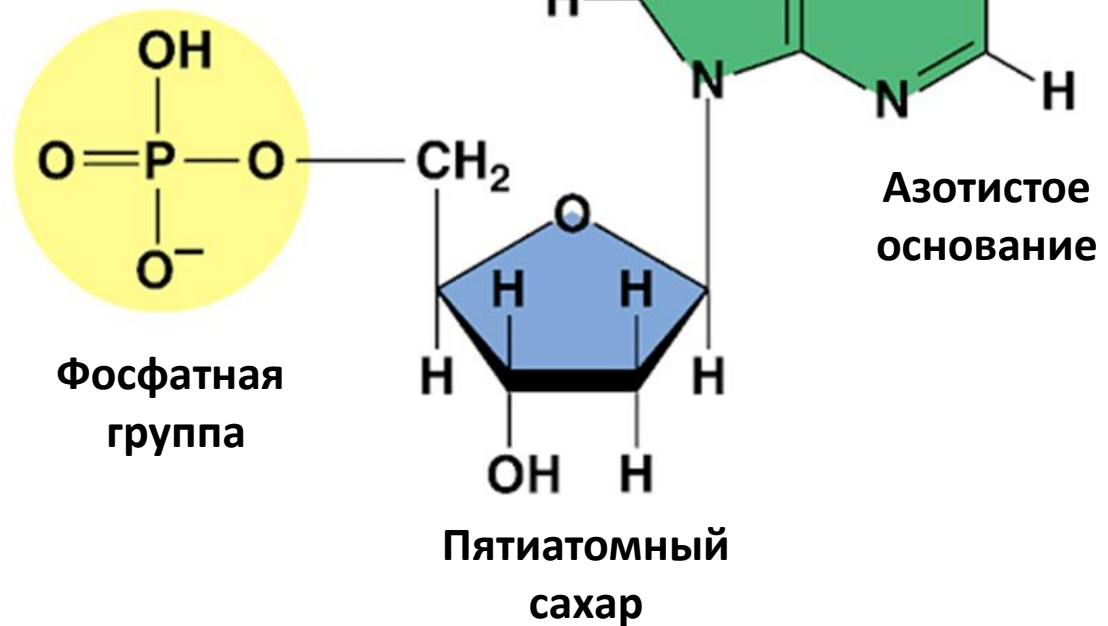
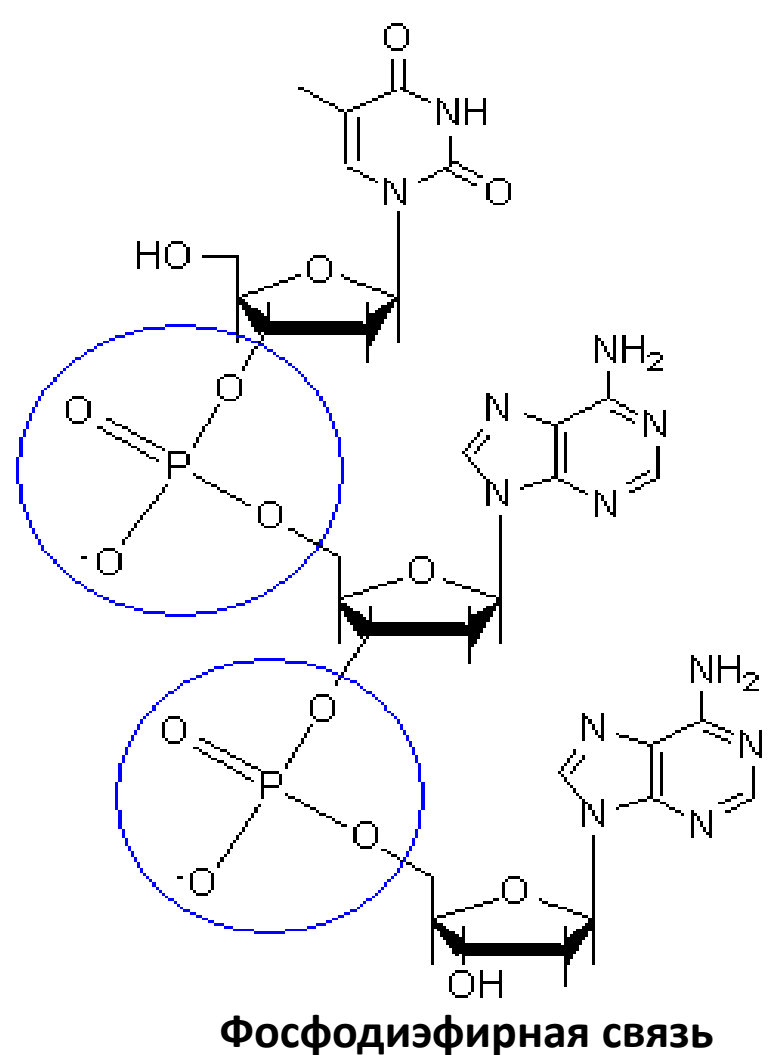
Дезоксицитидин (X=H)

Дезоксиаденозин (X=H)

Дезоксигуанозин (X=H)

### Нуклеозиды ДНК и РНК

Дальше выяснилось, что **фосфорная кислота** связана с **пентозой**. Три компонента, найденных в нуклеиновых кислотах, формируют **нуклеотид** - строительный блок или мономер сложного биополимера. К названию нуклеозида прибавилось количество фосфатных групп: **АМФ** (аденозинмонофосфат), **ГМФ**, **ТМФ** и **ЦМФ**).



Структура нуклеотида

**Левен** также предположил, что нуклеотиды соединяются между собой последовательно **фосфодиэфирными связями** (т.е. остаток фосфорной кислоты связывает пентозы в положении 3' одной и 5' другой), подобно позвонкам в позвоночнике. Основная роль в передаче генетической информации отдавали белкам-упаковщикам – **гистонам**.

# ЭКСПЕРИМЕНТ ГРИФФИТА



Фредерик Гриффит  
(1877-1941)

В 1928 г. американский микробиолог и генетик **Фредерик Гриффит** изучал штаммы **пневмококка**, вызывающего пневмонию у людей и животных. В ходе эксперимента он обнаружил, что один штамм стал формировать складчатые колонии **R-формы** и утратил вирулентность, в то время как другой формировал блестящие гладкие колонии **S-формы** и сохранил вирулентность. При пересеве на новую питательную среду из гладких колоний вырастали только гладкие бактерии, из складчатых – складчатые (т.е. происходила **передача наследственной информации** из поколения в поколение). Помимо формы, бактерии сохраняли и свои свойства.

**Гриффиту** удалось произвести трансформацию **пневмококков** *in vivo*. Он вводил мышам небольшое количество живых **R-форм** и большие дозы **S-форм**, убитых нагреванием. В результате мыши погибали, причем из погибших животных удалось выделить жизнеспособные **S-формы пневмококков**. Таким образом, стало ясно, что от одного штамма бактерий к другому возможна передача наследственного начала, однако химическая природа его не была обнаружена.

**Шероховатые штаммы (невирулентные)**



**Живая мышь**

**Гладкие штаммы (вирулентные)**



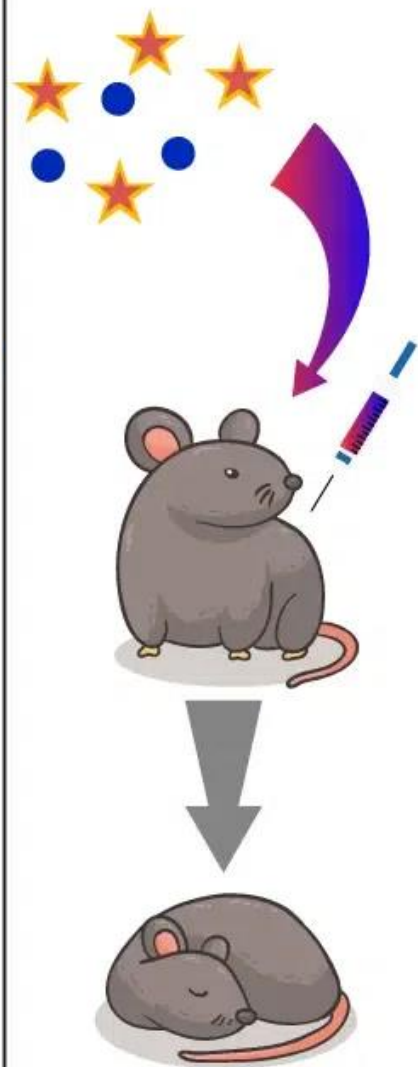
**Мертвая мышь**

**Гладкие штаммы (термическая обработка)**



**Живая мышь**

**Шероховатые и гладкие штаммы (после обработки)**



**Мертвая мышь**

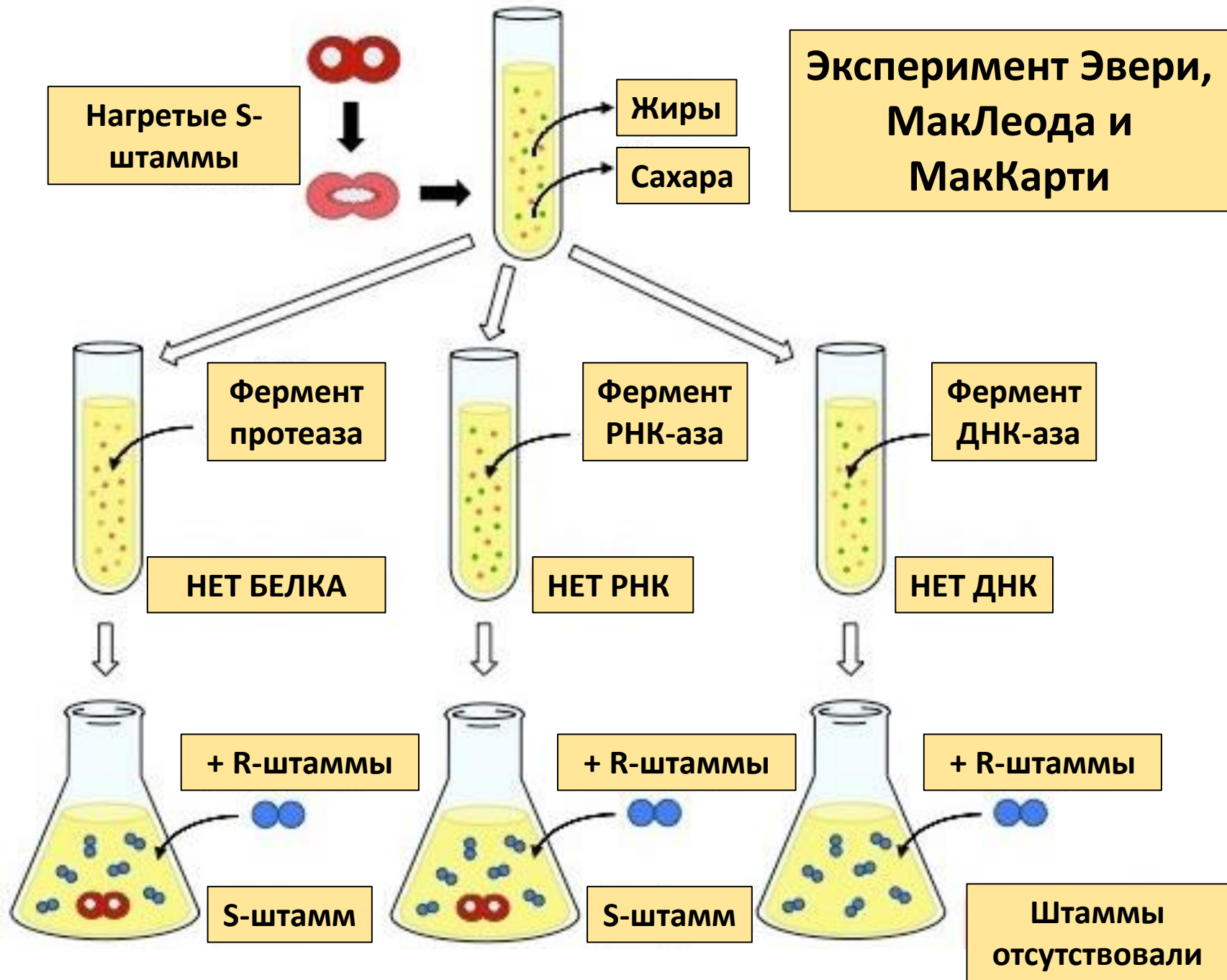
# ОТКРЫТИЕ ОСВАЛЬДА ЭВЕРИ

Сразу после открытия трансформирующего агента **Гриффитом** американский биолог **Освальд Эвери** (вместе с коллегами Колином МакЛеодом и Маклином МакКарти) решил выяснить его химическую природу. Окрасив вещество, он выяснил, что это не что иное, как **дезоксирибонуклеиновая кислота** (ДНК). Вместе с сотрудниками лаборатории он разрушал суспензию пневмококков, удалял из экстракта белки и сахара, пересаживал спиртом, обрабатывал ферментами, однако выделенное вещество не теряло своих трансформирующих свойств. Только после обработки **ДНКазой** (ферментом, разрушающим **ДНК**), молекула утрачивала свою активность.

**Эвери** сделал вывод, что **носитель генетической информации**, который ученые искали уже много лет, состоит из **нуклеиновых кислот**. Хотя некоторые ученые все еще считали, что некие **белковые примеси**, которые оставались в **ДНК** могли вызвать трансформацию бактерий, большинству стало ясно, что именно **главными** в хромосоме являются не белки, а нуклеиновые кислоты. Это открытие положило начало эре исследования ДНК.



Освальд Эвери  
(1877-1955)



# ПРАВИЛО ЧАРГАФФА



Под влиянием открытия Эвери, биохимик **Эрвин Чаргафф** начал искать закономерности в **ДНК** разных видов. Несмотря на различия в последовательности **нуклеотидов**, **ДНК** подчинялась общим правилам: в каждом образце **ДНК** число молекул **аденина** было равно числу молекул **тимина**, а **гуанина** – молекул **цитозина**, количество **пуринов** – количеству **пиримидинов**. Своим открытием, сделанном в **1950 г.**, он доказал, что **ДНК** не состоит из повторяющихся **тетрануклеотидов**, а представляет собой более сложную структуру, и заложил базу для определения **двухцепочной молекулы ДНК**.

Эрвин Чаргафф

**Первое правило Чаргаффа:**

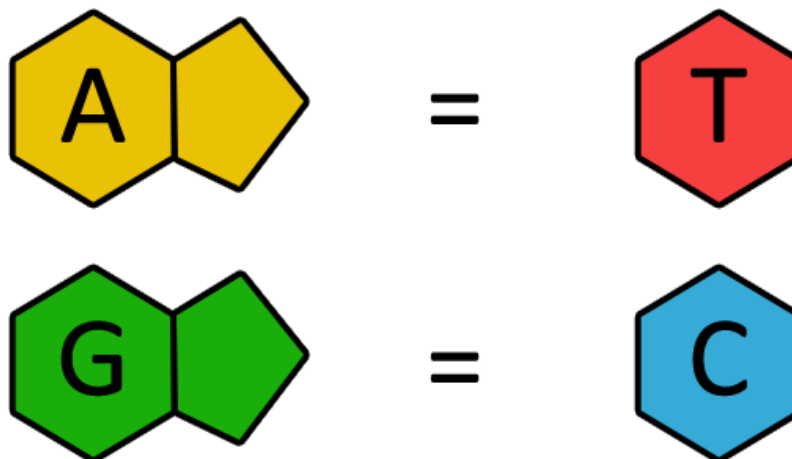
$$A/T = G/C = 1$$

**Второе правило Чаргаффа:**

$$A+G=C+T$$

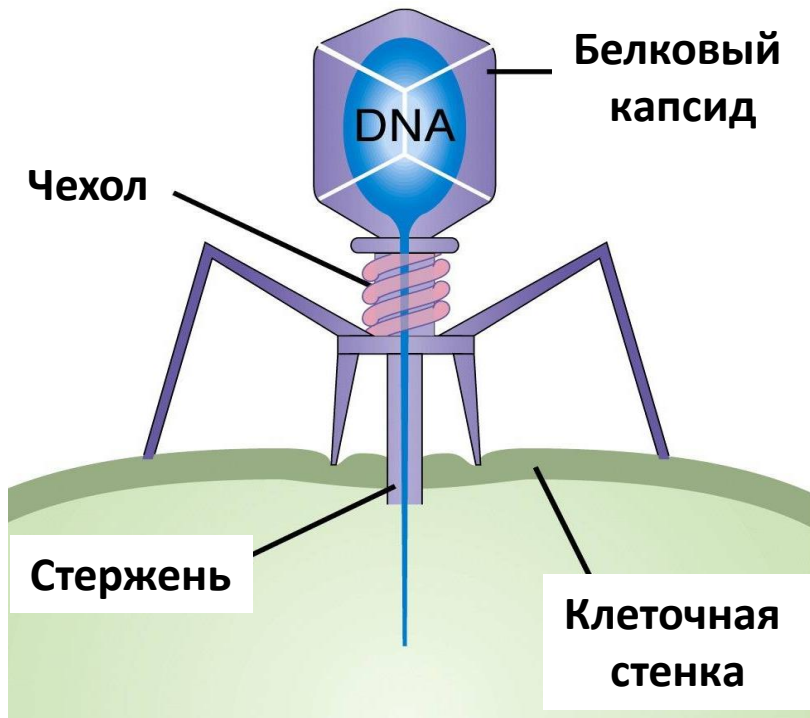
**Третье правило Чаргаффа:**

$$A+C=G+T$$



# ЭКСПЕРИМЕНТ ХЕРШИ-ЧЕЙЗ

Окончательно роль ДНК в 1952 г. доказали **Альфред Херши** и **Марта Чейз**. В основу их эксперимента лег факт, что **фосфор** содержится в ДНК, а **сера** в белках. Ученые получили радиоактивные **изотопы фосфора** и **серы**, обогатили ими питательную среду, на которой выращивались **бактерии**, а потом заразили их **бактериофагами**. Клетки были набиты новыми фагами, а на их поверхности остались пустые **оболочки** вируса. Используя блендер, **Чейз** удалось отделить клетки от оболочек и проанализировать наличие изотопов и там и там.



Строение бактериофага



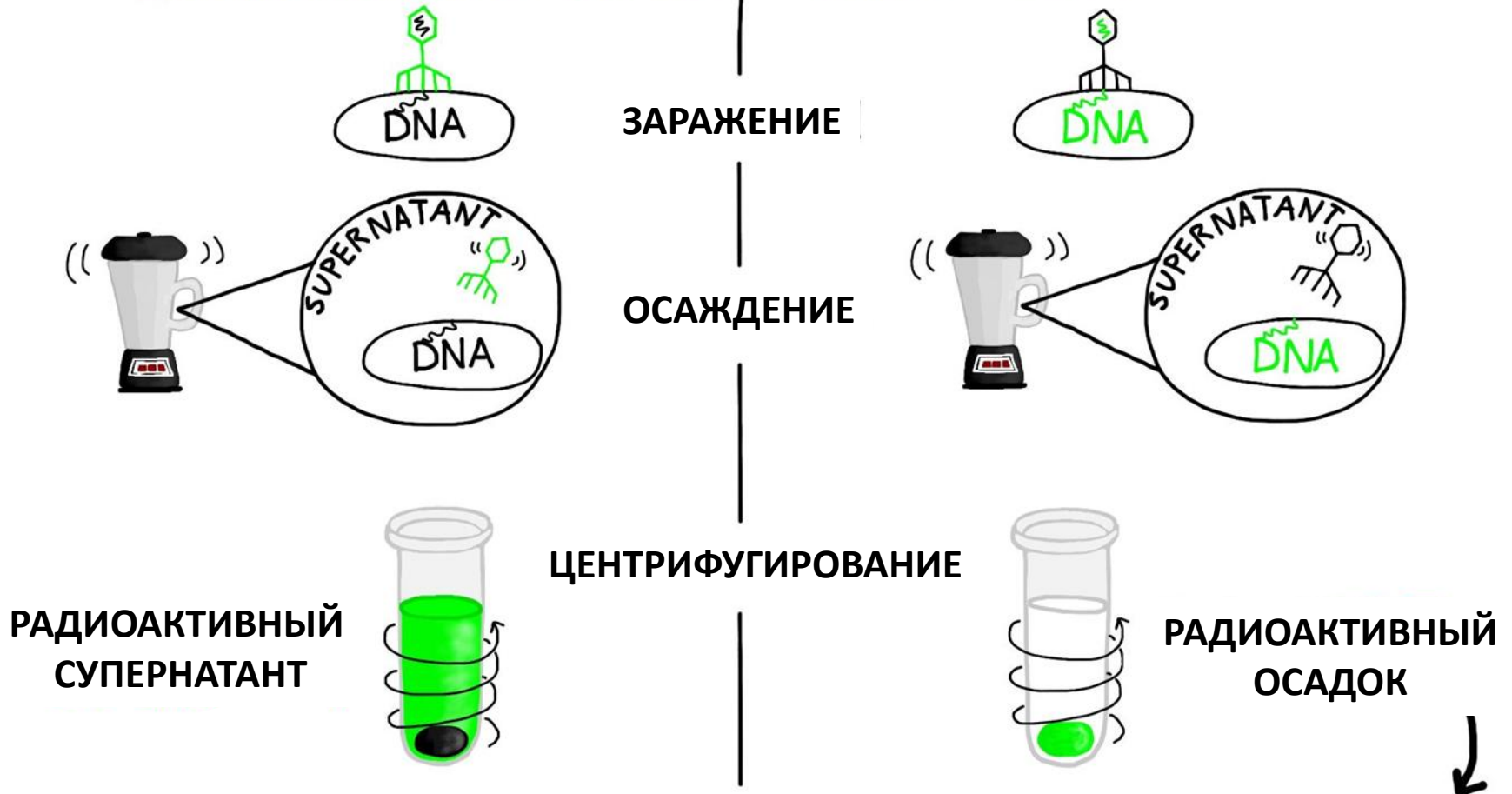
Чейз (1927-2003) и Херши (1908-1997)



РАДИОАКТИВНЫЕ ИЗОТОПЫ  
СЕРЫ В БЕЛКЕ

VS.

РАДИОАКТИВНЫЕ ИЗОТОПЫ ФОСФОРА  
В НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТАХ

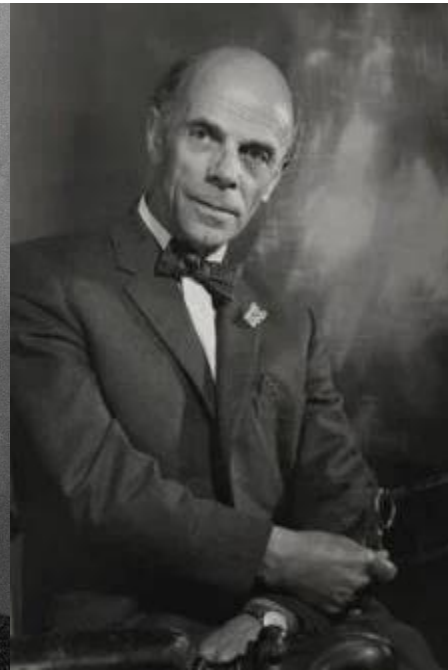
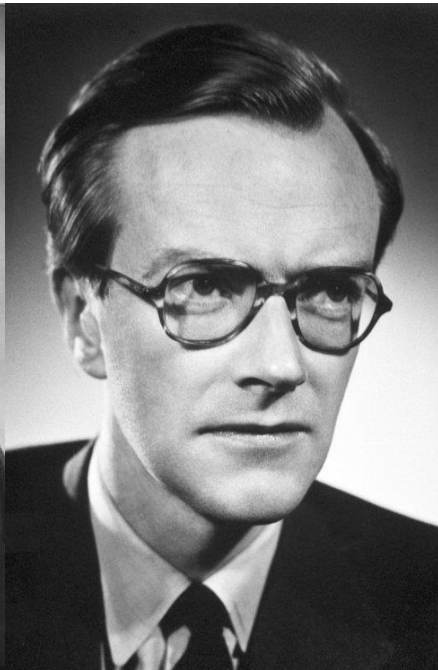


НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ – МОЛЕКУЛЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ  
И ИЗМЕНЧИВОСТИ

За это открытие в 1965 г. Альфред Херши (без Марты Чейз) получил Нобелевскую премию.

# ОТКРЫТИЕ ДВУХЦЕПОЧНОЙ СПИРАЛИ ДНК

В 1951 г. Морис Уилкинс, работая с образцами ДНК, обнаружил, что они представляют собой **тонкие длинные** волокна. Он передал их **Джону Рэндаллу**, под руководством которого работали физики **Рэймонд Гослинг** и **Розалин Франклин**. Они сделали снимки рентгеновской дифракции и обнаружили, что ДНК существует в **двух формах: А** (укороченное волокно) и **В** (длинное).



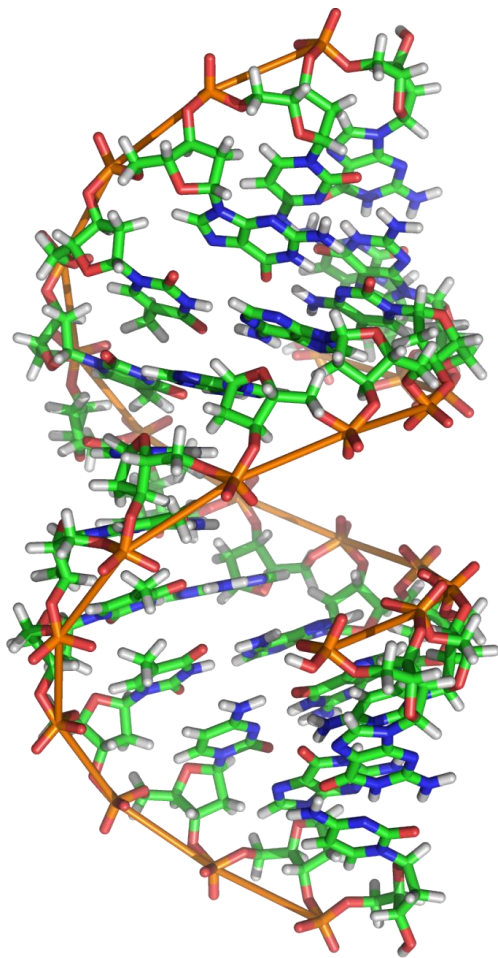
Розалинд Франклин  
(1920-1958)

Морис Уилкинс  
(1916-2004)

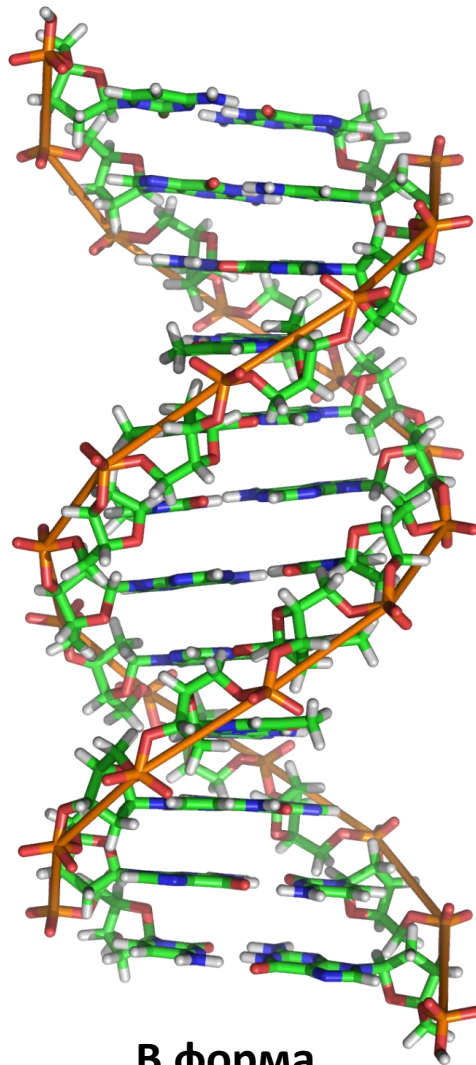
Рэймонд Гослинг  
(1926-2015)

Джон Рэндалл  
(1905-1984)

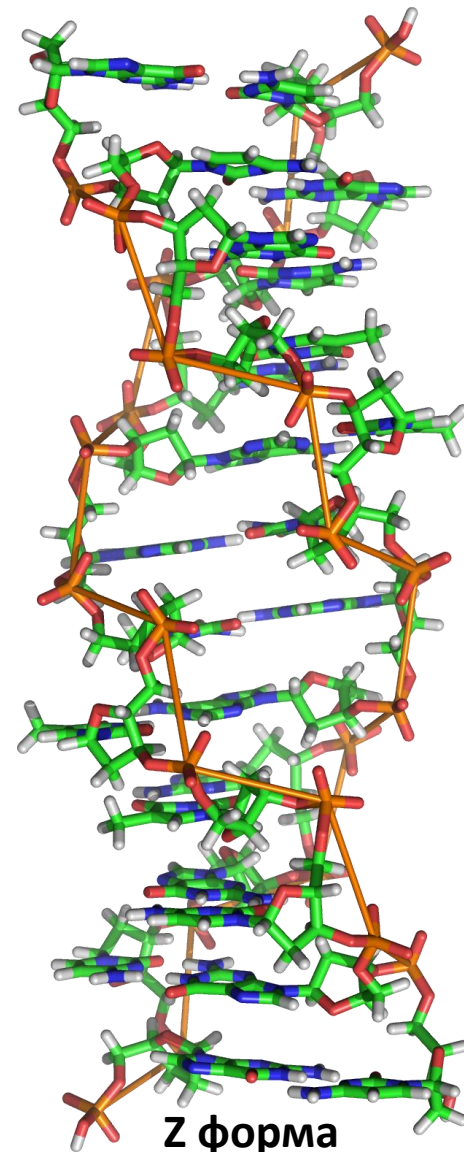
Дальнейший анализ показал, что обе формы, скорее всего, имеют **спиральную структуру**. Франклин доложила об этом в **1951 г.**



**А форма**



**В форма**



**З форма**

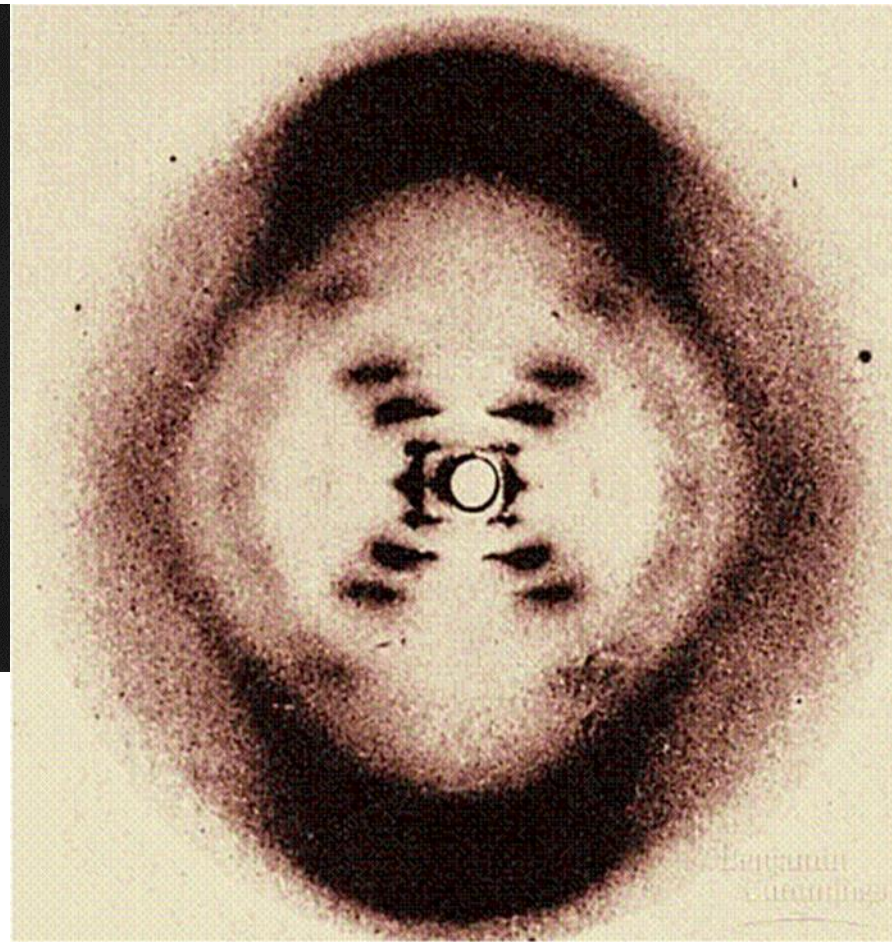
*«Результаты позволяют предположить спиральную структуру (которая должна быть очень плотно упакована), содержащую 2, 3 или 4 закрученных вокруг одной оси цепи нуклеиновых кислот на каждом витке спирали».* (с) **Розалинд Франклин.**



Джеймс Уотсон  
(1928-наст.время)



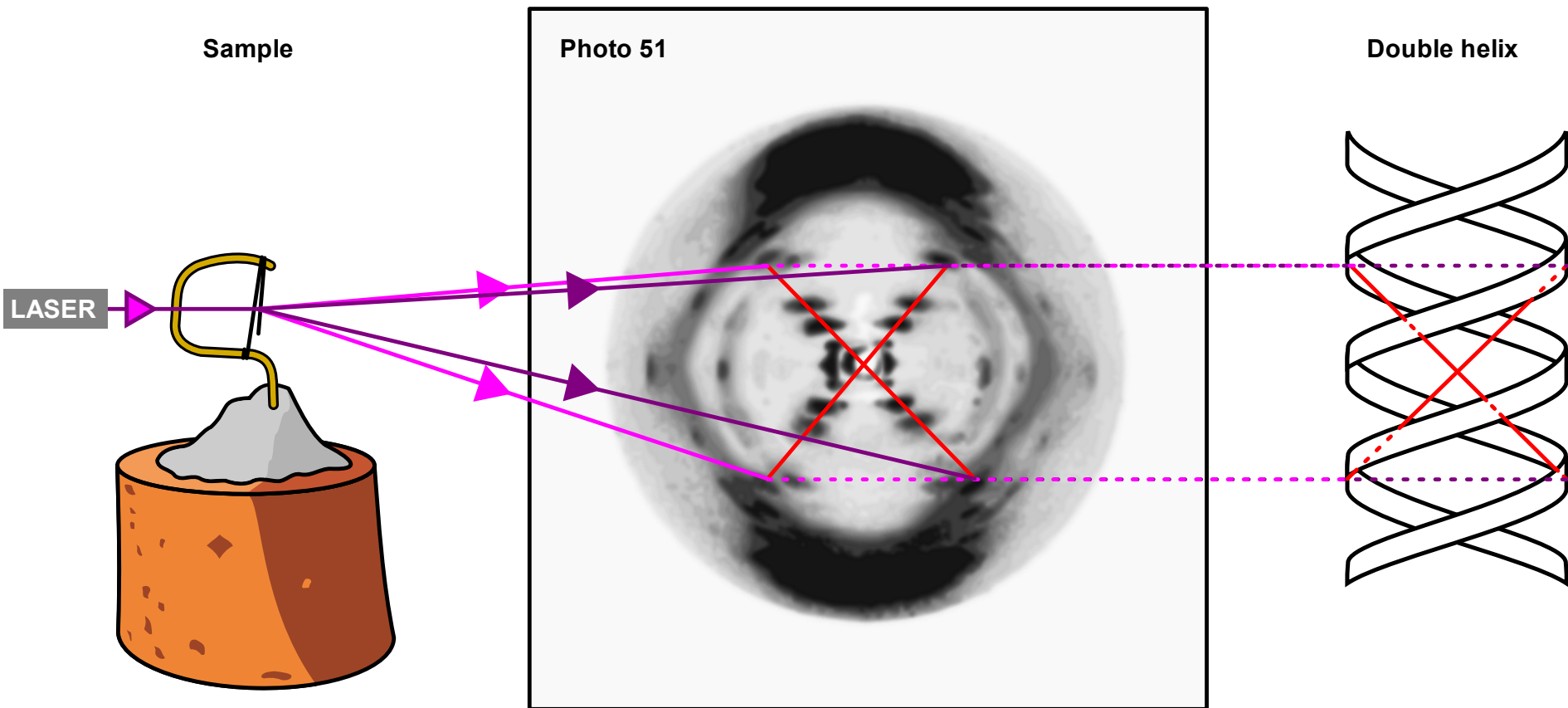
Френсис Крик  
(1916-2004)



Фотография 51

Гослинг передал физику **Френсису Крику** и биологу **Джеймсу Уотсону** лучший дифракционный снимок, известный как «**фотография 51**».

Оставалось определить сколько цепей уложено в спираль. **Уотсон** и **Крик** знали, что **ДНК** представляет собой цепь нуклеотидов, связанных между собой фосфатными группами. Они предположили, что в спирали две цепи, причем **азотистые основания** находятся внутри, а **фосфатные группы** снаружи. Позже они утверждали, что создали модель благодаря **правилам Чаргаффа**.



Расшифровка «фотографии 51»

Несмотря на то, что публикации **Франклин**, **Гослинга** и **Уилкинса** вышли одновременно со статьей **Уотсона** и **Крика**, приоритет был отдан последним. **Франклин** не упомянула о принципе **парной** организации **оснований**. В **1962 г.** **Уотсон** и **Крик** за свое открытие получили **Нобелевскую премию**. **Гослинга**, хотя именно он и получил «фотографию 51», благодаря которой и была разработана модель молекулы ДНК и после подтверждена **правилом Чаргаффа** (а не наоборот), в числе победителей не было.

# ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ:

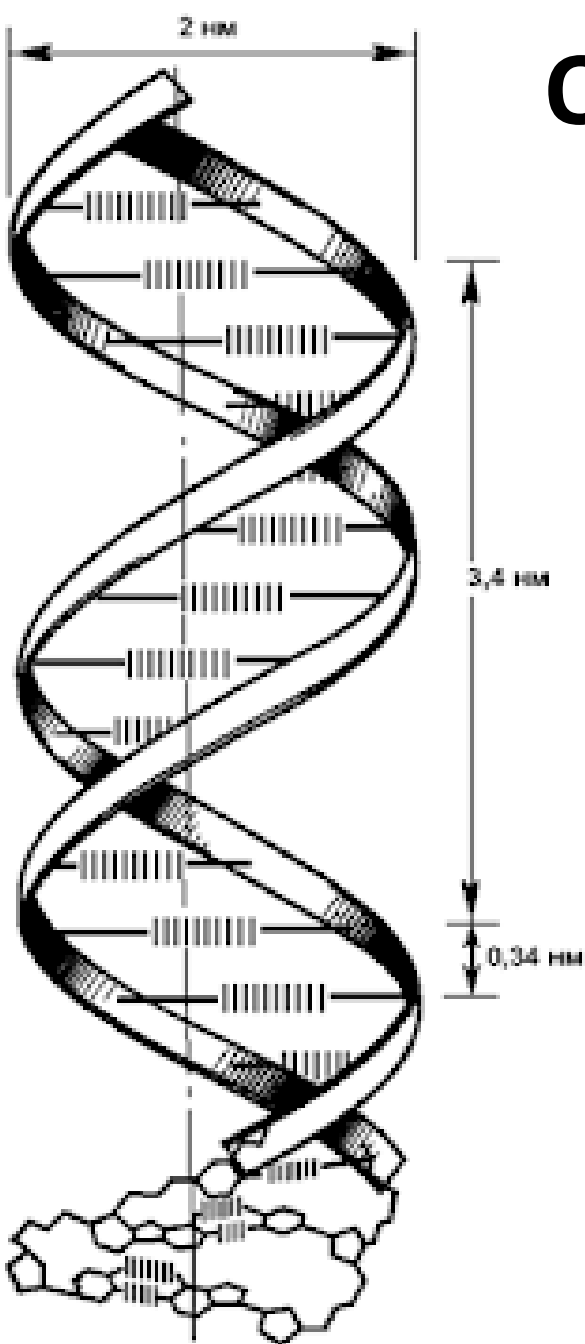
**ДНК** состоит из двух цепей, которые ориентированы в **противоположных** направлениях.

**Азотистые основания** двух цепей соединены **водородными связями** и комплементарны друг другу (правило **Чаргаффа**)

Обе цепи закручены в **спираль**, по длине которой чередуются **большие** и **малые бороздки**

**Диаметр** двойной спирали составляет **2 нм**, что позволяет «упаковать» ее в любую клетку

Полный оборот спирали составляет **3,4 нм** и включает **10 азотистых оснований**

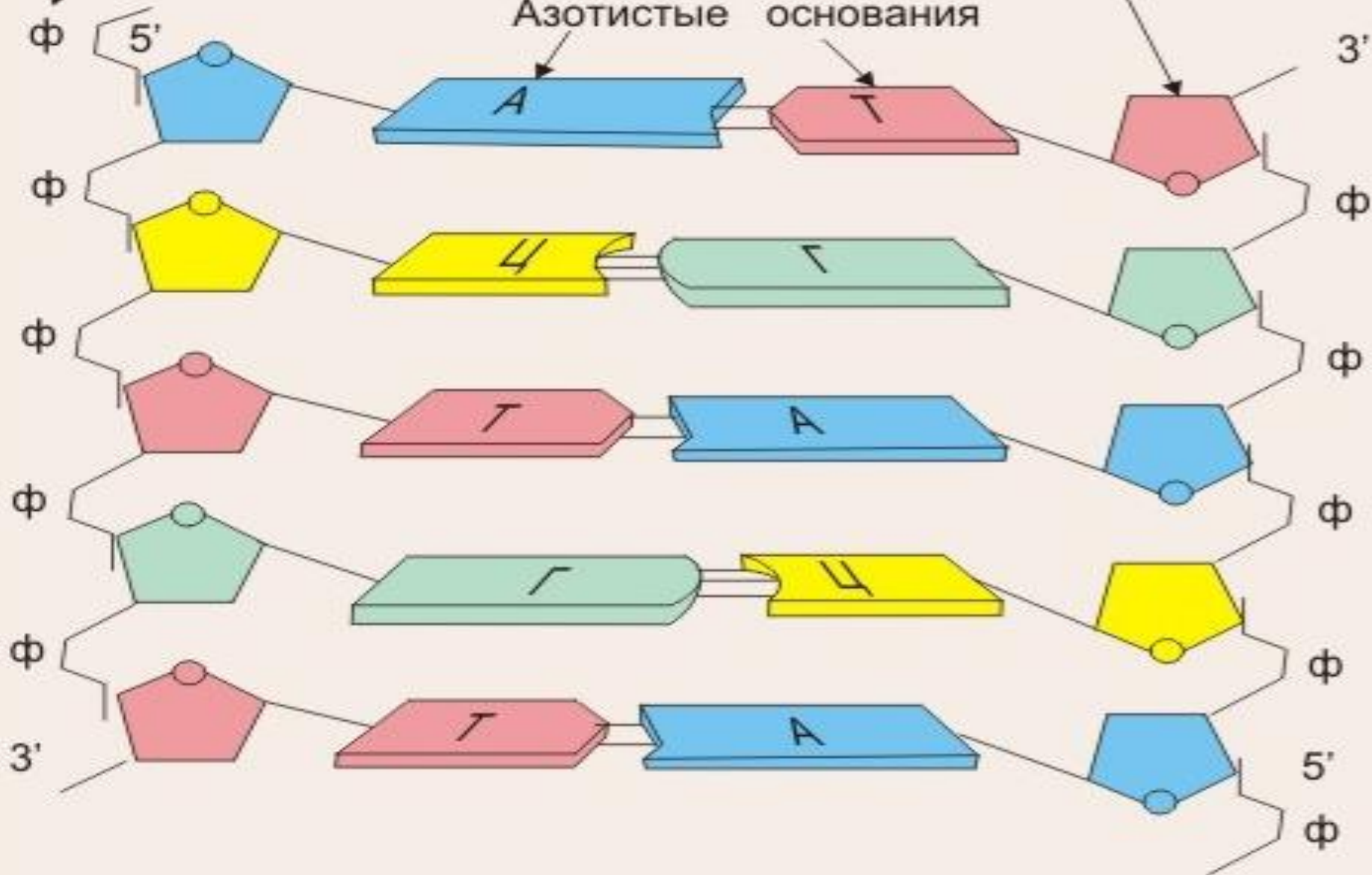


Модель ДНК Уотсона-Крика

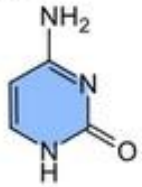
Остаток фосфорной кислоты

Дезоксирибоза

Азотистые основания

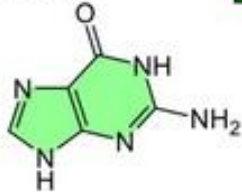


Цитозин



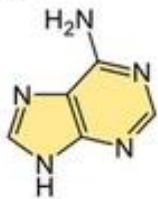
**C**

Гуанин



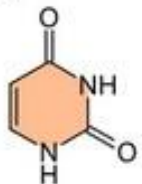
**G**

Аденин



**A**

Урацил



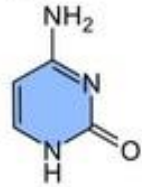
**U**

Азотистые основания РНК



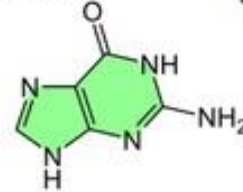
**РНК**

Цитозин



**C**

Гуанин



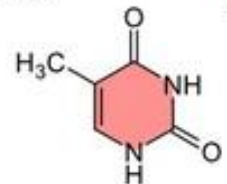
**G**

Аденин



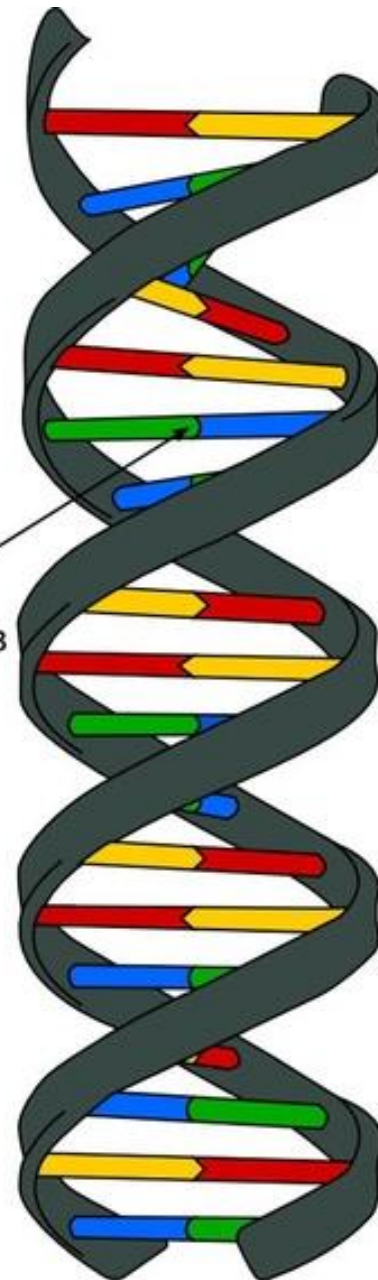
**A**

Тимин



**T**

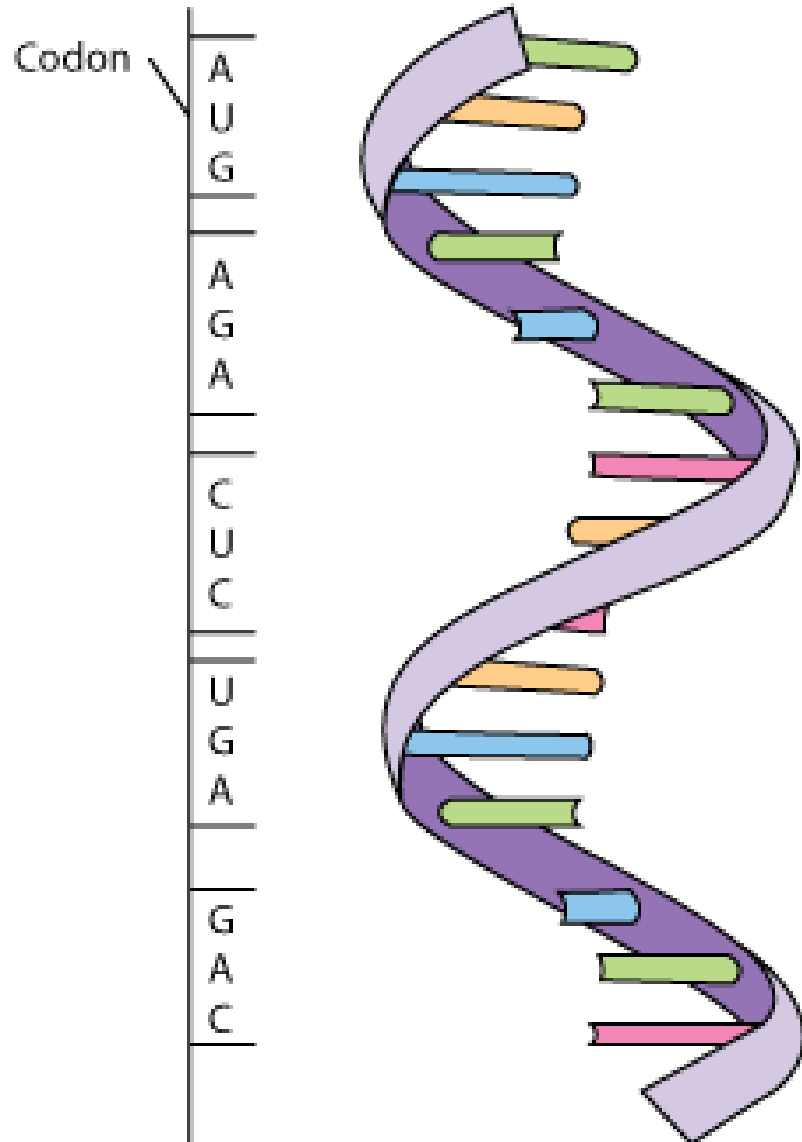
Азотистые основания ДНК



**ДНК**



Открытие структуры (не состава!) **ДНК** помогло решить множество проблем генетики и молекулярной биологии. В частности ответить на вопрос о **природе наследования** признаков и превращения их в белковые продукты.



## КОНЦЕПЦИЯ «ГЕН-БЕЛОК»

- 📌 Белки состоят из аминокислот, гены – из нуклеиновых кислот;
- 📌 4 азотистых оснований могут образовывать **64** различных трехбуквенных сочетания;
- 📌 Каждая из **20** аминокислот кодируется тремя нуклеотидами;
- 📌 Чтобы получить необходимый белок нужно аминокислоты в определенной последовательности (**трансляция**);
- 📌 Чтобы получить эту последовательность, нужно скопировать ту часть **ДНК**, которая отвечает за синтез данного белка (**транскрипция**);
- 📌 Данные о **связи** нуклеотидной последовательности и аминокислоты содержатся в **генетическом коде**.

# ТАБЛИЦА ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОДА

	U	C	A	G
U	UUU UUC UUA UUG	UCU UCC UCA UCG	UAU UAC UAA UAG	UGU UGC UGA UGG
	фенилаланин	серин	тирозин	цистеин
	лейцин		стоп-кодон	стоп-кодон
				триптофан
C	CUU CUC CUA CUG	CCU CCC CCA CCG	CAU CAC CAA CAG	CGU CGC CGA CGG
	лейцин	пролин	гистидин	аргинин
			глутамин	
A	AUU AUC AUA AUG	ACU ACC ACA ACG	AAU AAC AAA AAG	AGU AGC AGA AGG
	изолейцин	треонин	аспарагин	серин
	метионин		лизин	аргинин
G	GUU GUC GUA GUG	GCU GCC GCA GCG	GAU GAC GAA GAG	GGU GGC GGA GGG
	валин	аланин	аспарагиновая кислота	глицин
			глутаминовая кислота	

# ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОД И ЕГО СВОЙСТВА

Генетический код  
триплетен, т.е.  
одна аминокислота  
кодируется  
исключительно 3  
нуклеотидами

Генетический код  
специфичен, т.е.  
один триплет  
кодирует только  
одну аминокислоту

Генетический код  
избыточен, т.е.  
одна аминокислота  
может кодиро-  
ваться несколь-  
кими триплетами

Генетический код  
однонаправлен,  
т.е. транскрипция  
идет от от 5' к 3'  
концу

Генетический код  
неперекрывается,  
т.е. один нуклеотид  
может входить в  
состав только  
одного триплета

Генетический код  
универсален, т.е.  
все живые орга-  
низмы состоят из  
одних и тех же  
аминокислот

В генах отсутствуют т.н. «**знаки препинания**», т.е. ненуклеотидные вставки. Начало гена обозначает **старт-кодон** (1 триплет), конец гена – **стоп-кодон** (три различных триплета). Помимо **кодирующих**, существуют и **некодирующие последовательности** (интроны), **регуляторные последовательности** и «**мусорная ДНК**», чья роль еще уточняется.