

Цикл II

Генетическая информация

5. Структура нуклеиновых кислот

6. Биосинтез нуклеиновых кислот

7. Биосинтез белка

Контрольная 2

Разбор контрольной 2

ДЕНАТУРАЦИЯ - («отход от натуры»),
разрушение исходной (нативной)
вторичной/третичной структуры

Двойная спираль ДНК (N) ----- >
два отдельных тяжа ДНК как статистические
клубки (D)

РЕНАТУРАЦИЯ - («возвращение к натуре»),
восстановление исходной (нативной)
вторичной/третичной структуры

Гибридизация ДНК

Олигонуклеотидные зонды

Лекция 6

Биосинтез нуклеиновых кислот МАТРИЧНОЕ КОПИРОВАНИЕ

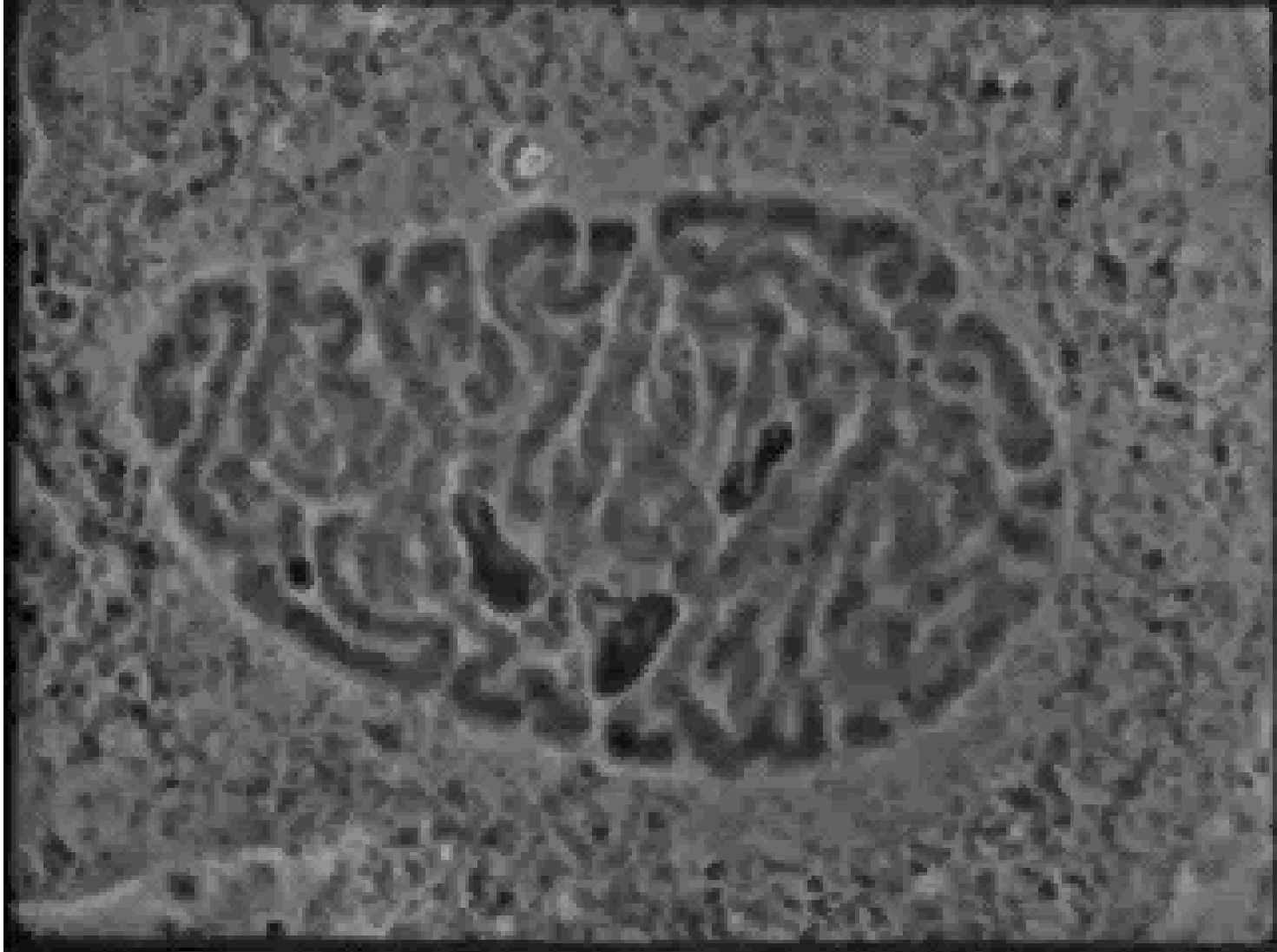
- Репликация ДНК
(удвоение всей информации)
- Транскрипция РНК
(списывание/считывание части информации)

I. РЕПЛИКАЦИЯ

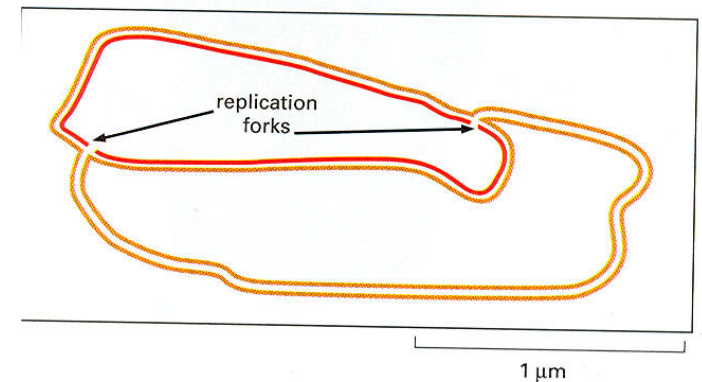
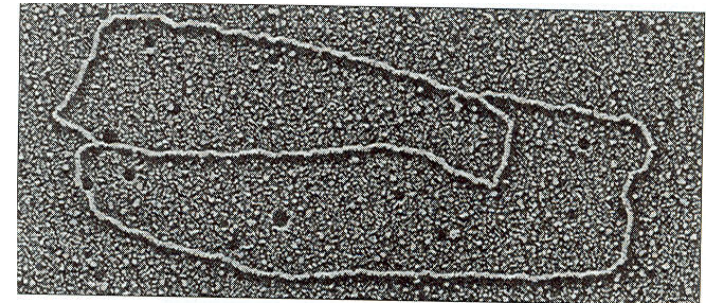
Биосинтез ДНК - матричный синтез

1. Понятие о репликации
Три этапа: инициация, элонгация, терминация
2. Полуконсервативный механизм
3. Химия полимеризации
4. ДНК - полимеразы. Точность репликации
5. Проблема полярности. Фрагменты Оказаки

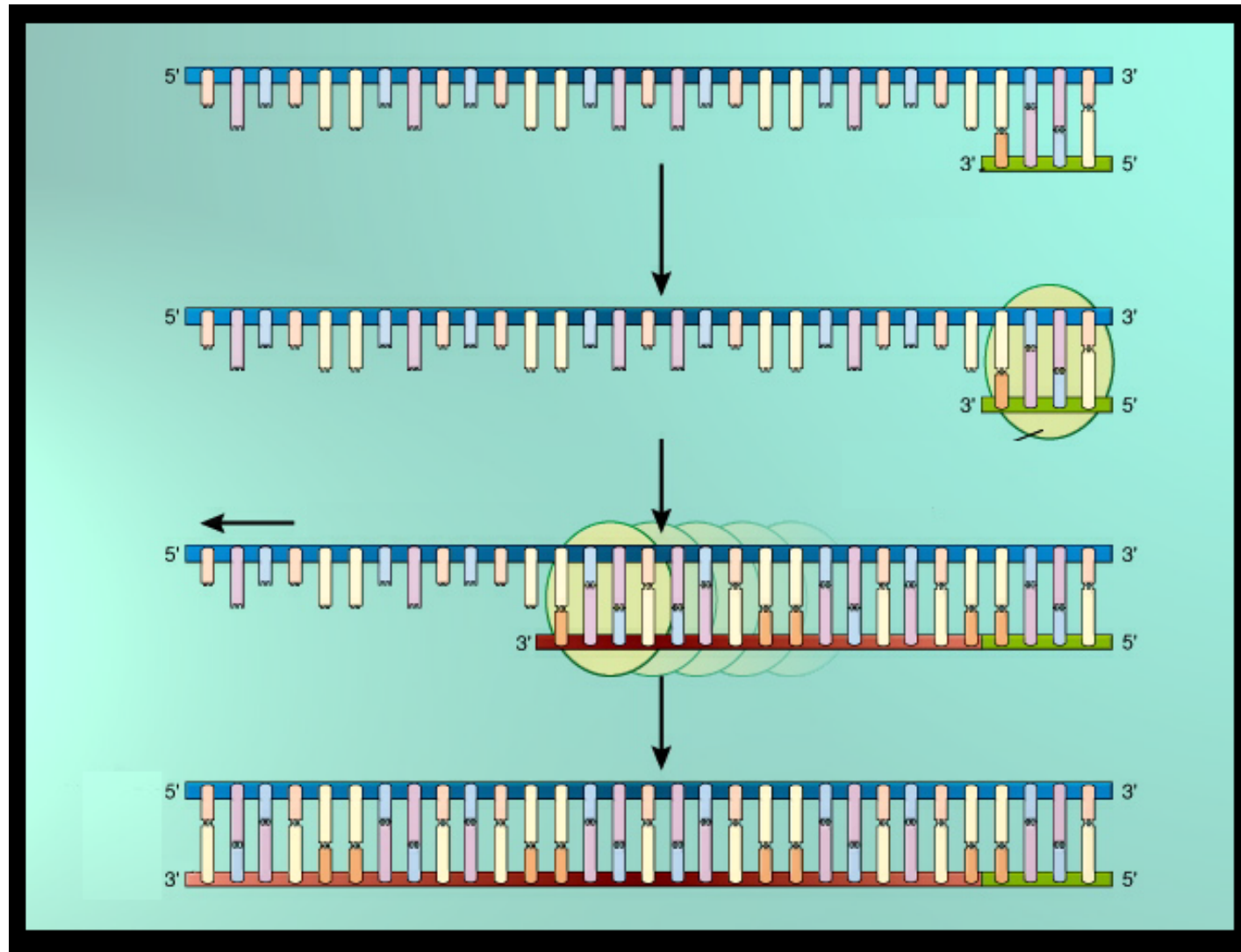
Репликация ДНК - «танец хромосом» и разделение ядер



Электронная микроскопия репликации ДНК

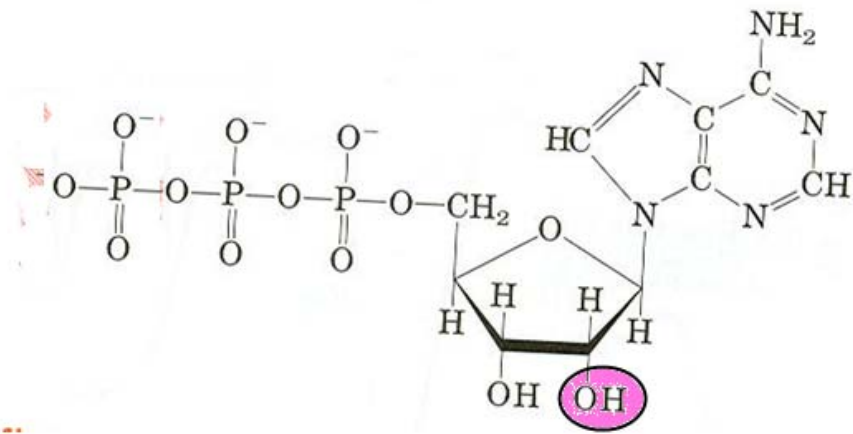


Ступенчатый матричный синтез ДНК



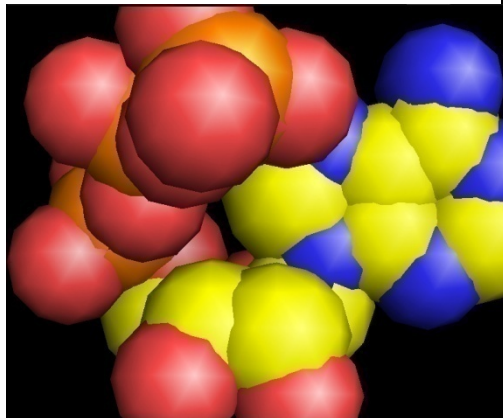
Алкоголиз трифосфатов

Лекция 4

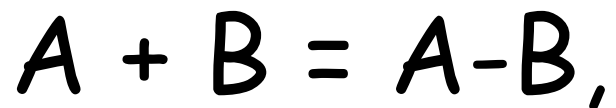


Аденозин-5'-трифосфат,
АТР

dATP

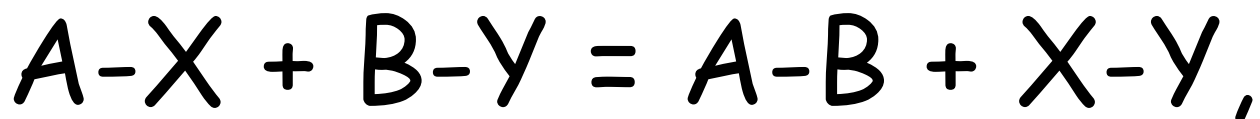


Природа «не любит»
реакции прямого синтеза:

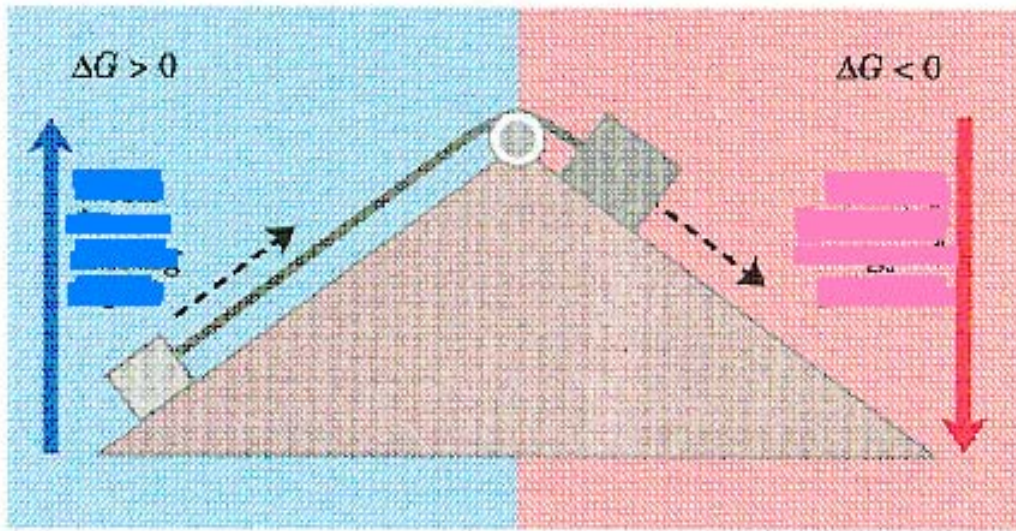


поскольку они энергетически
затратны.

Природа использует
обменные реакции:

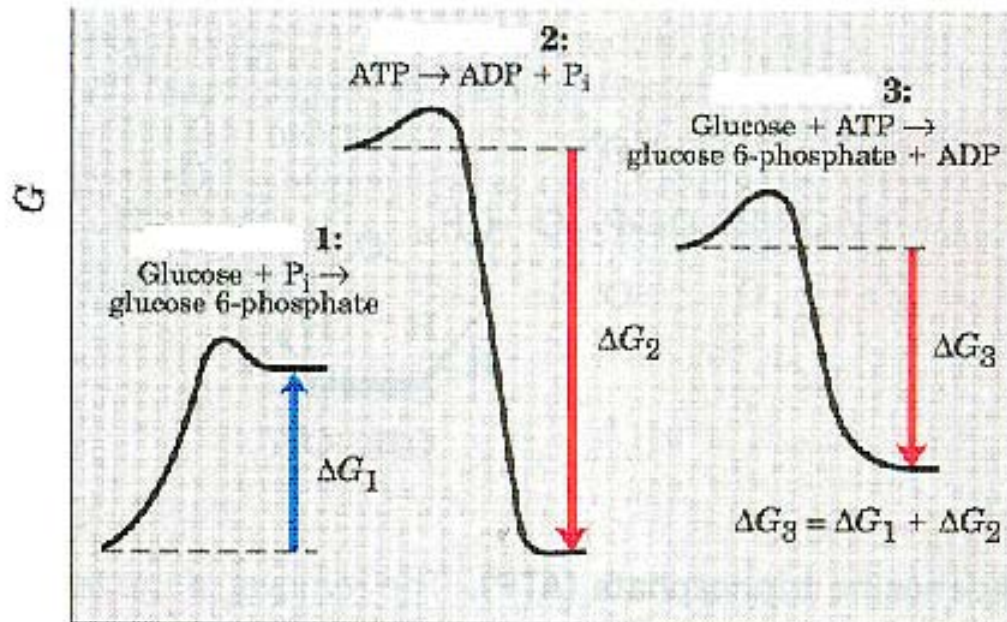


поскольку они **не требуют**
затрат энергии



Энергетический
профиль

процесса



и

реакции

ΔG для реакций гидролиза

	kcal/mol	kJ/mol
Амиды и пептиды		
Gln	- 3.4	- 14.2
GlyGly	- 2.2	- 9.2
Эфиры		
Этилацетат	- 4,7	- 19.6
Ангидриды		
P-O-P	- 4,6	- 19.2
Условная граница ----- (- 25)		
АТФ до АДФ и P _i	- 7.3	- 30.5
АТФ до АМР и PP _i	- 10,9	- 45.5
(в клетке - 12 – 15)		
Уксусный ангидрид	- 21,8	- 91.1

Изменения стандартной энергии двух реакций аддитивны

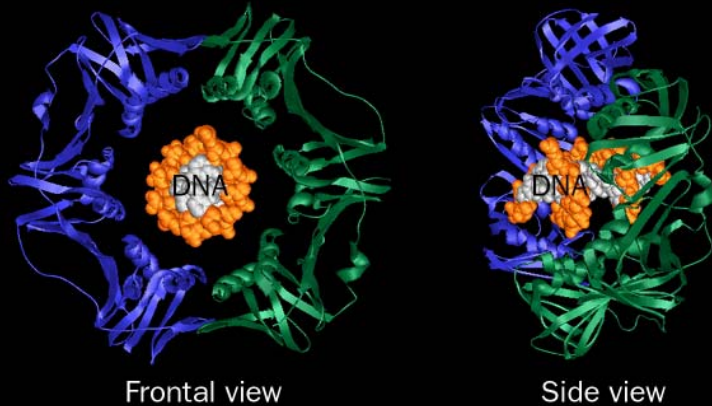
			kJ/mol
$\text{ROH} + \text{p}$	$= \text{ROp} + \text{H}_2\text{O}$	$+ 13.8$	
$\text{HOH} + \text{pppA}$	$= \text{p} + \text{ppA}$	$- 30.5$	
$\text{ROH} + \text{pppA}$	$= \text{ROp} + \text{ppA}$	$- 16.7$	
			$(- 4.0 \text{ kcal/mol})$

АТФ-зависимые реакции расходуют энергию
гидролиза АТФ (биол.)

Реакционно способный АТФ
легко вступает в реакции замещения (хим.)

Универсальный химический реакционный модуль
Лекция 4

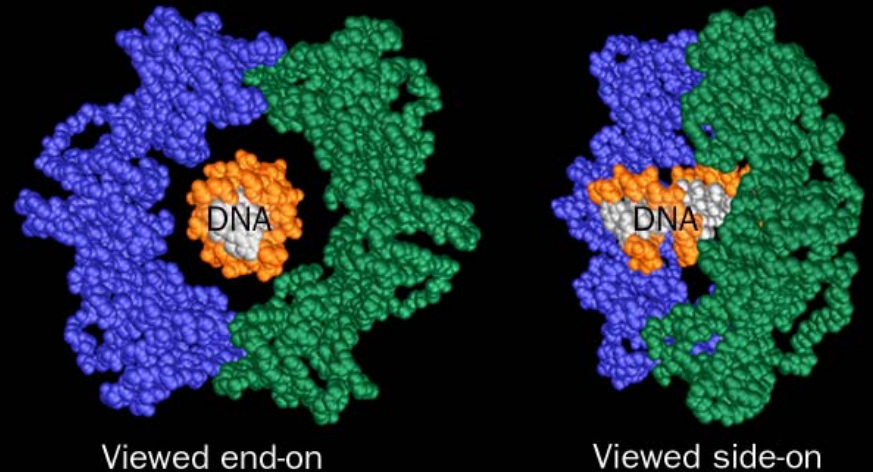
ДНК-полимераза



DNA polymerase III

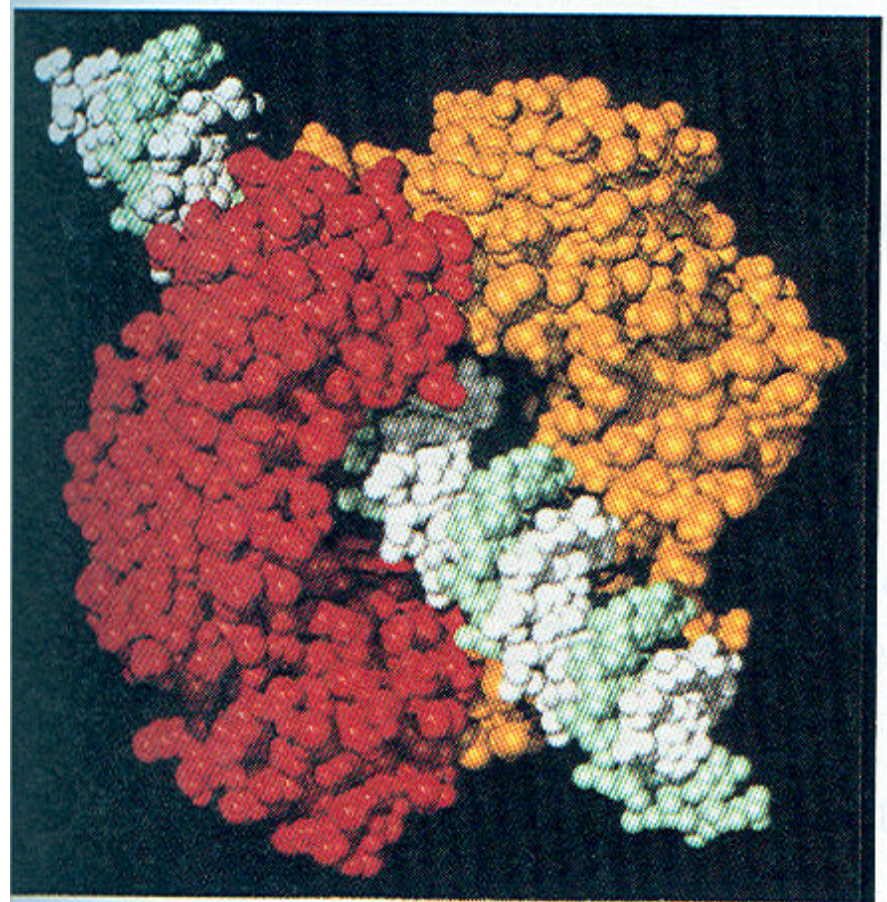
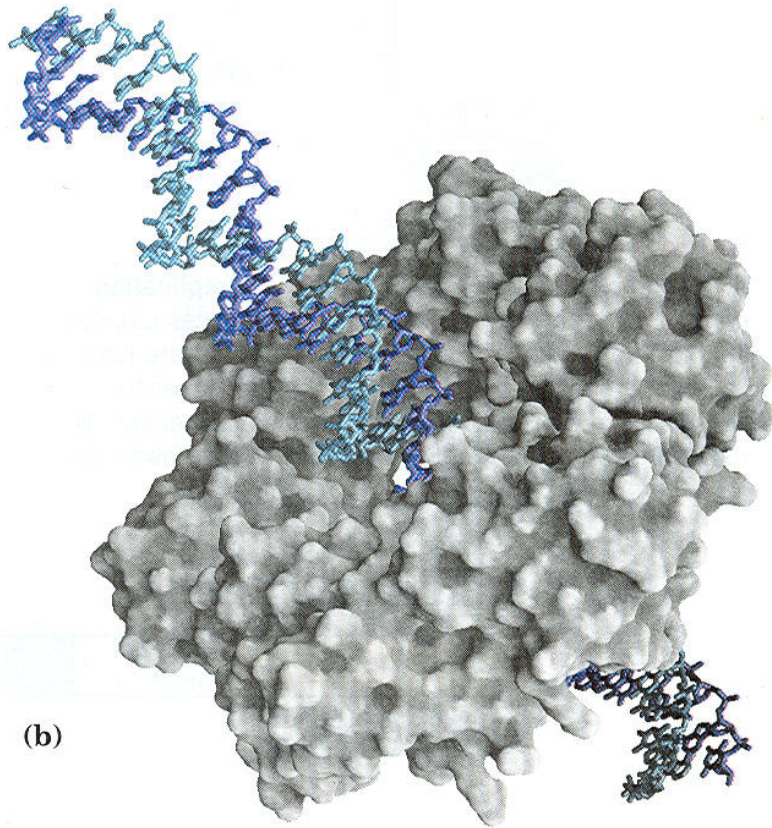
Проверка совершенства
дуплекса:

изогеометричность
комплементарных пар

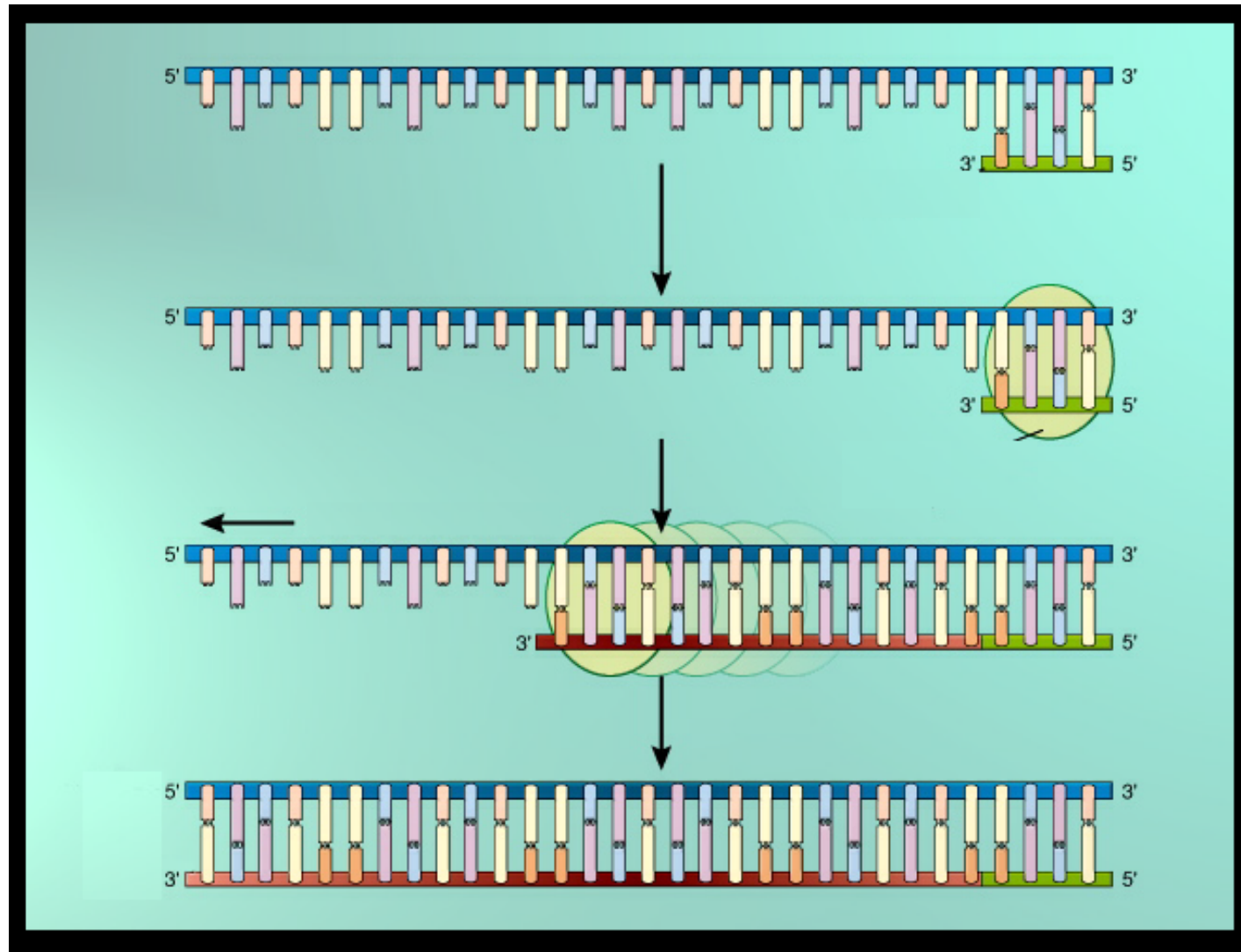


Pol III with DNA

ДНК-полимераза

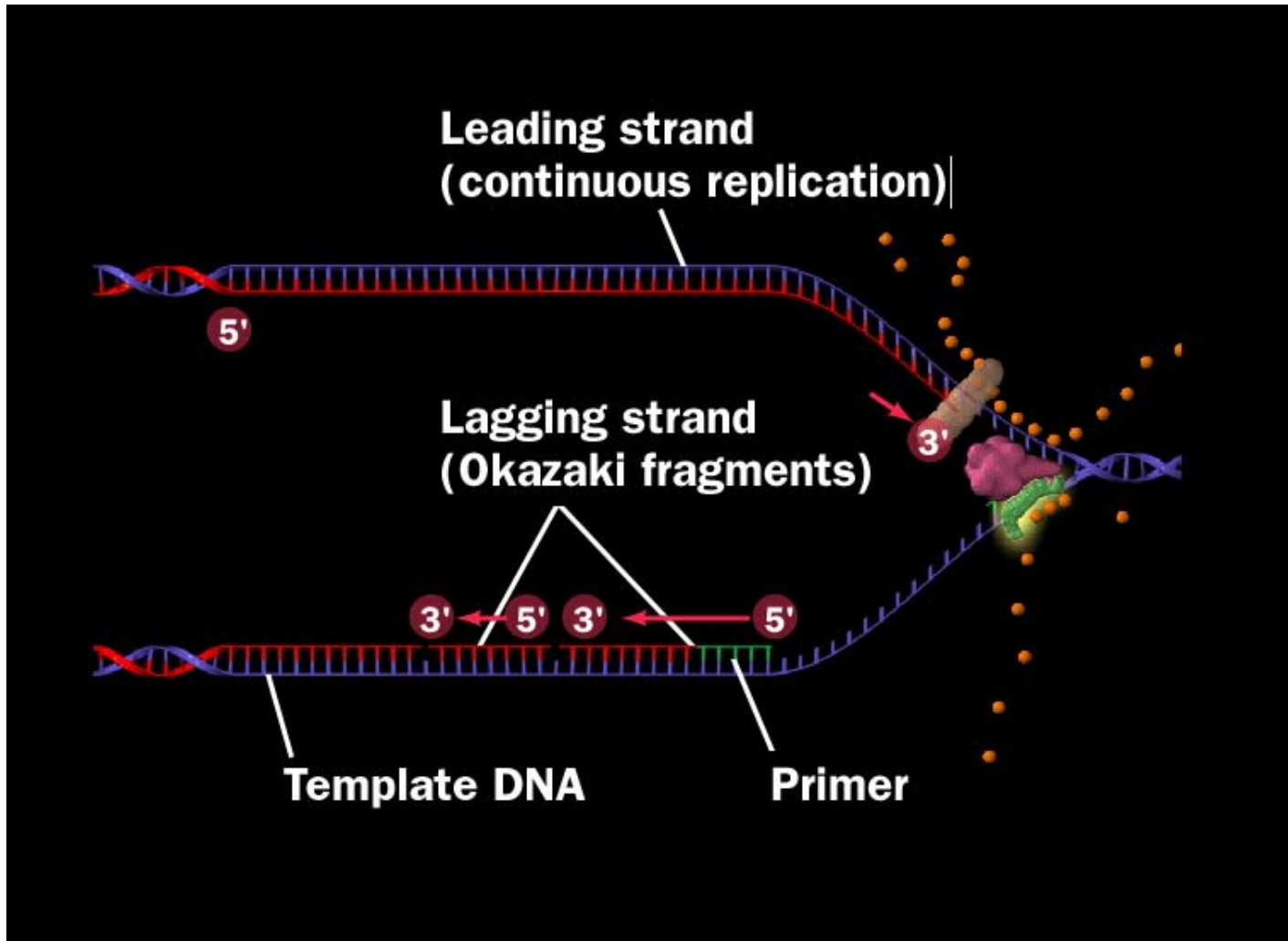


Ступенчатый матричный синтез ДНК

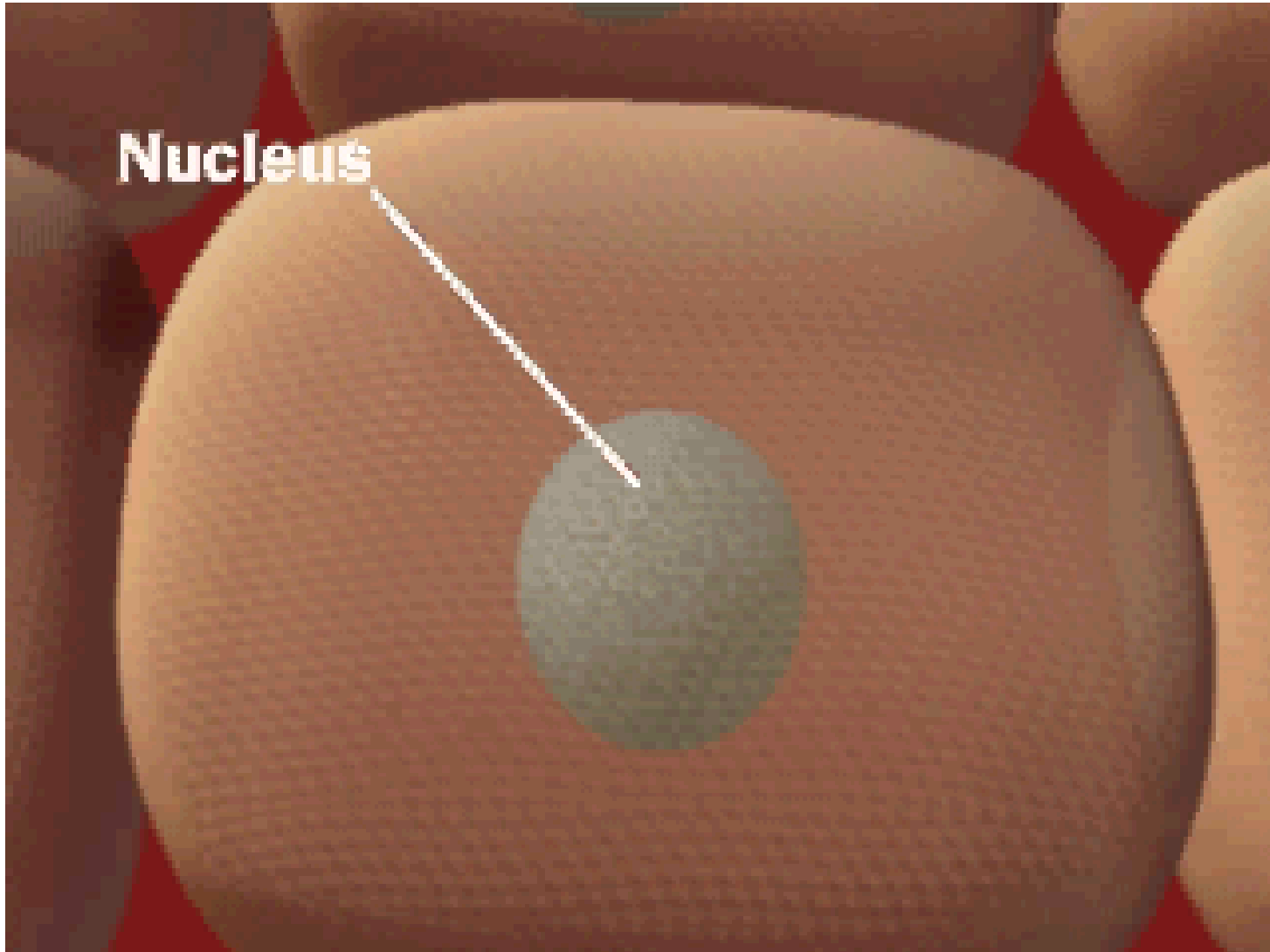


Синтез на одном матричном тяжё

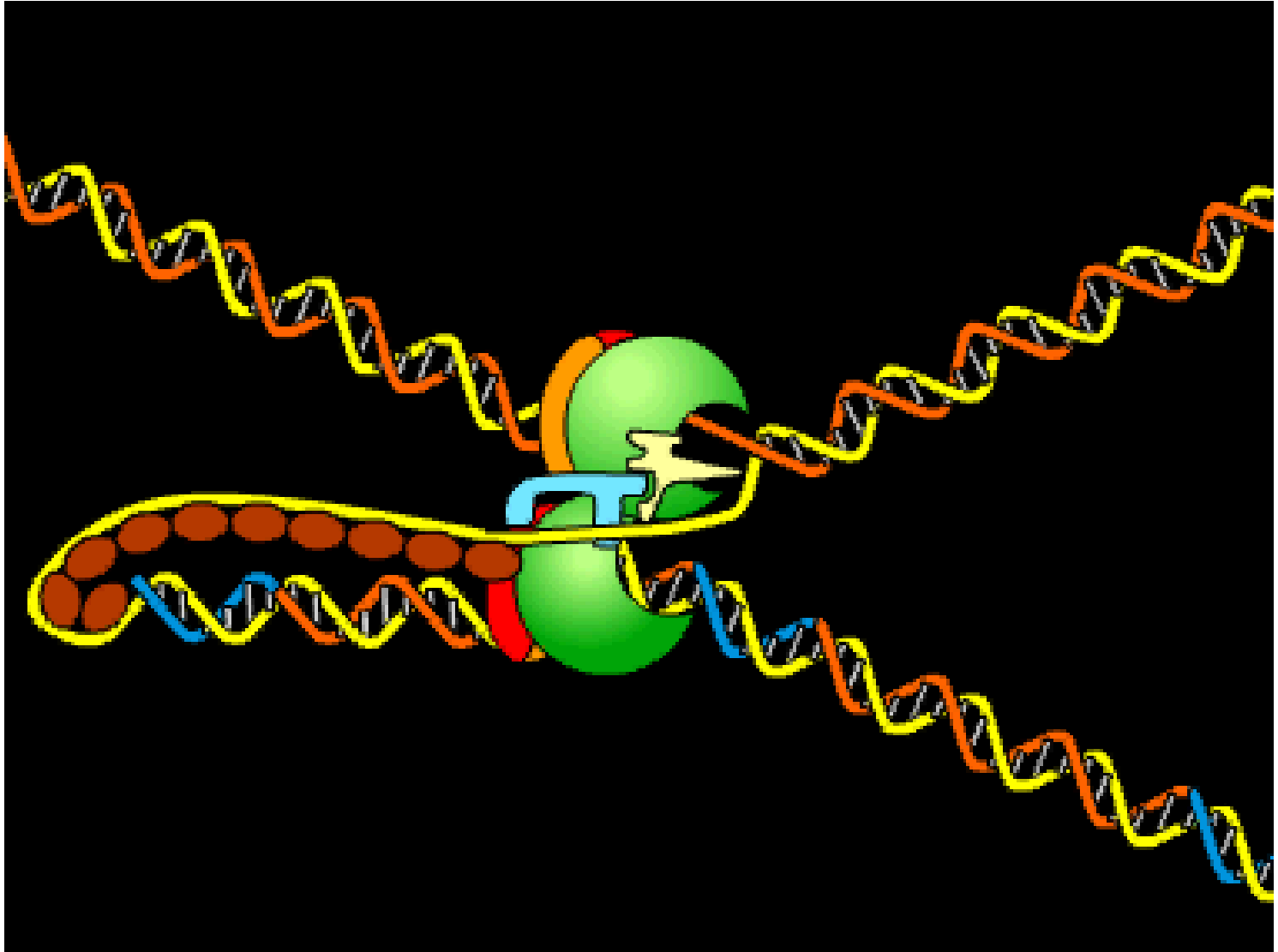
Проблема полярности. Фрагменты Оказаки



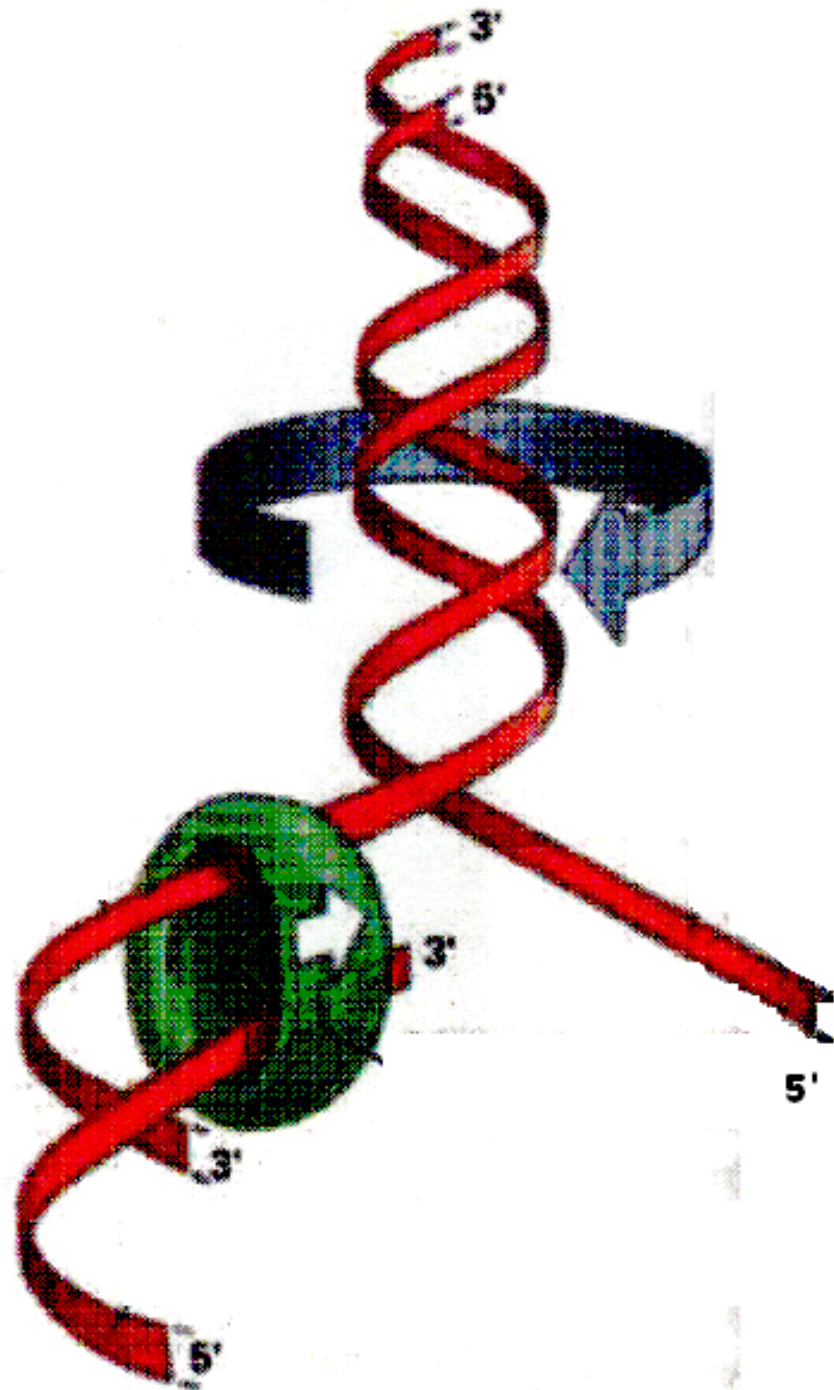
Репликация ДНК



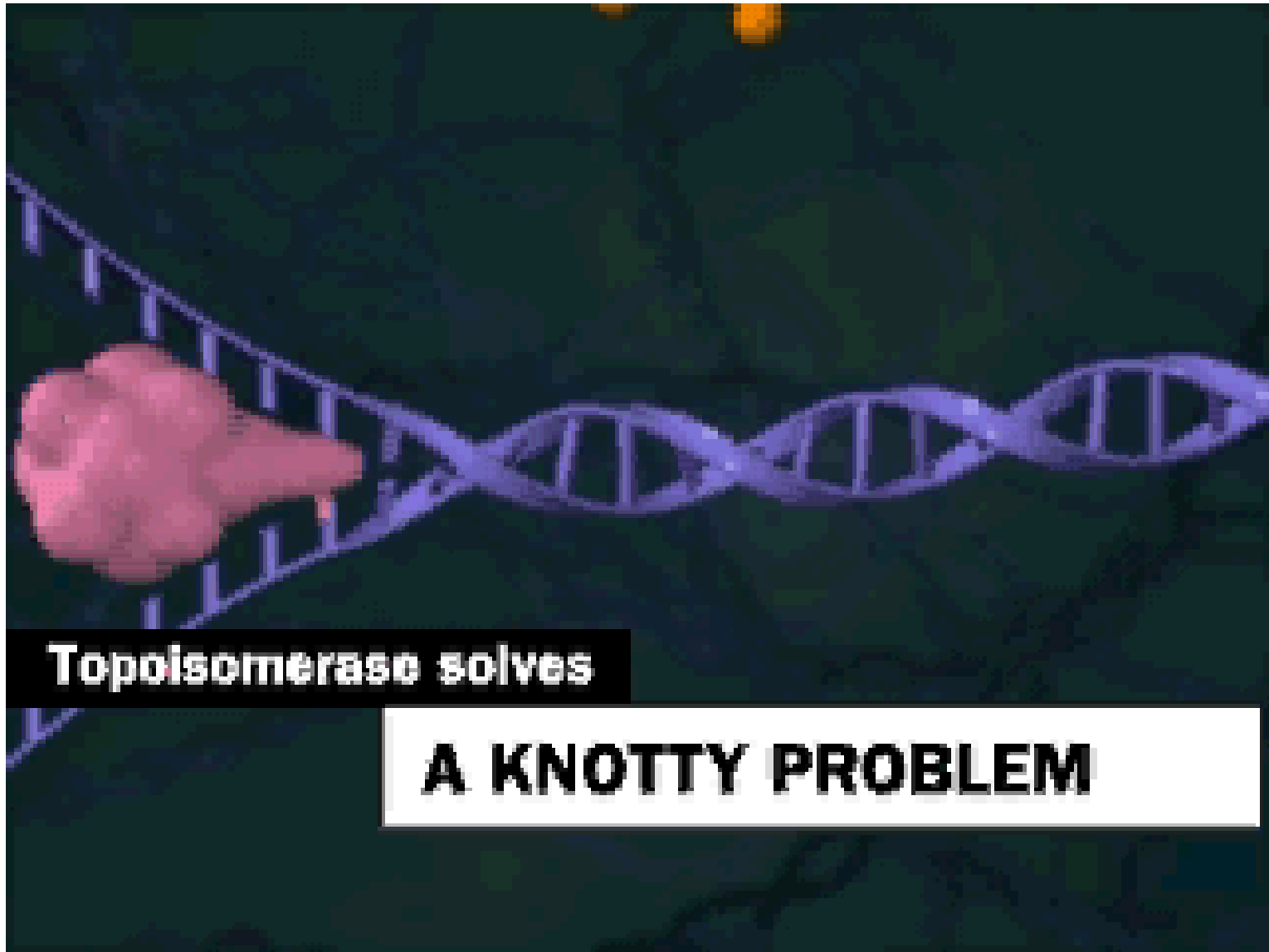
Репликация ДНК



Проблема
вращения ДНК
при
раскручивании
двойной
спирали



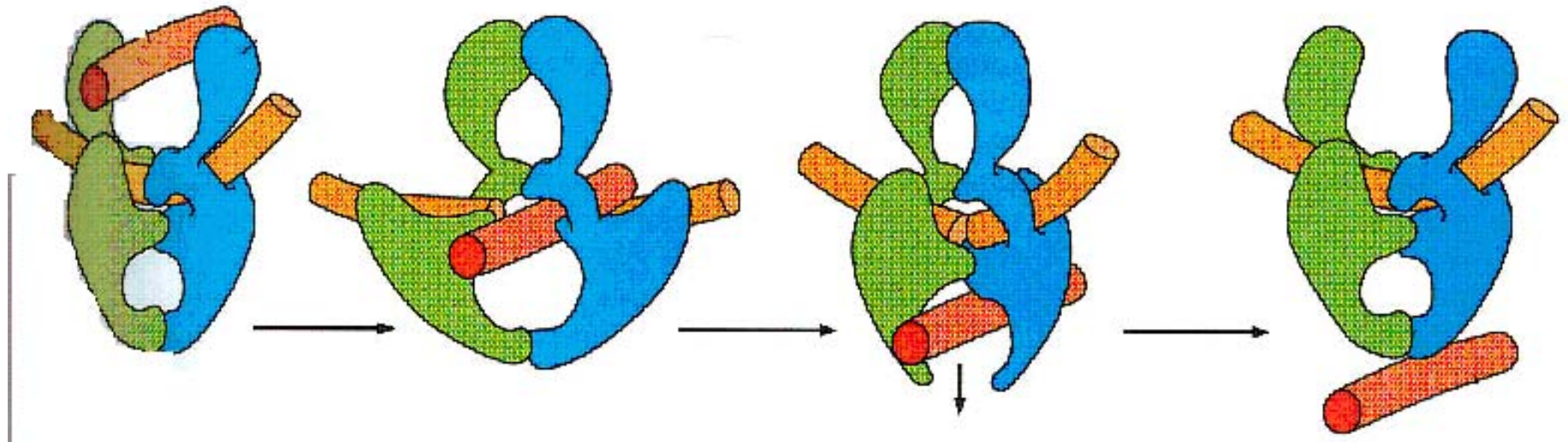
Топологическая проблема репликации. Топоизомеразы



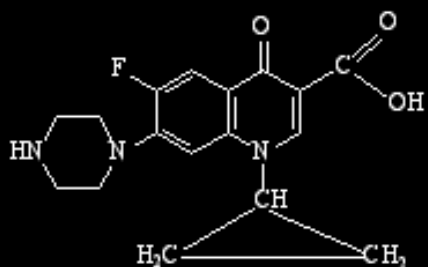
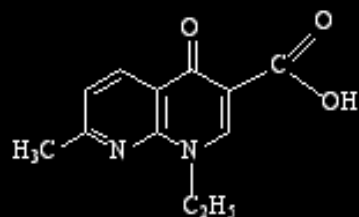
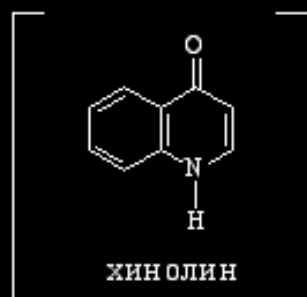
Topoisomerase solves

A KNOTTY PROBLEM

Топоизомеразы убирают суперспирализацию ДНК



Антибиотики - ингибиторы топоизомеразы
(гиразы)



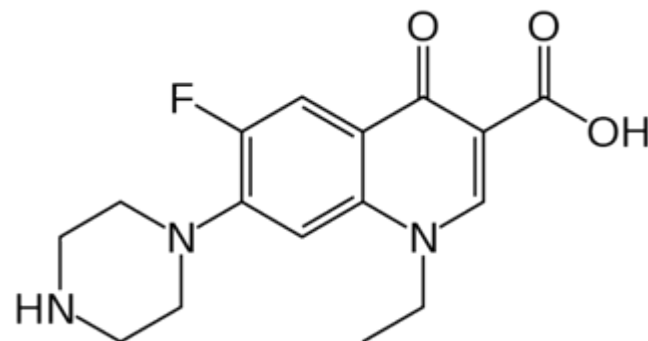
ципрофлоксацин ("ципробай")

"Неграм" - грамотрицательный

Антибиотики -
ингибиторы
Топоизомеразы

хинолоны/
Фторхинолоны

(Ципробай - II пок)



Норфлоксацин
(нолицин - II пок)

II. Биосинтез РНК - ТРАНСКРИПЦИЯ

1. Понятие о транскрипции
2. Три этапа:
инициация, элонгация, терминация
3. Сигналы транскрипции,
промотор, терминатор
4. Ингибиторы

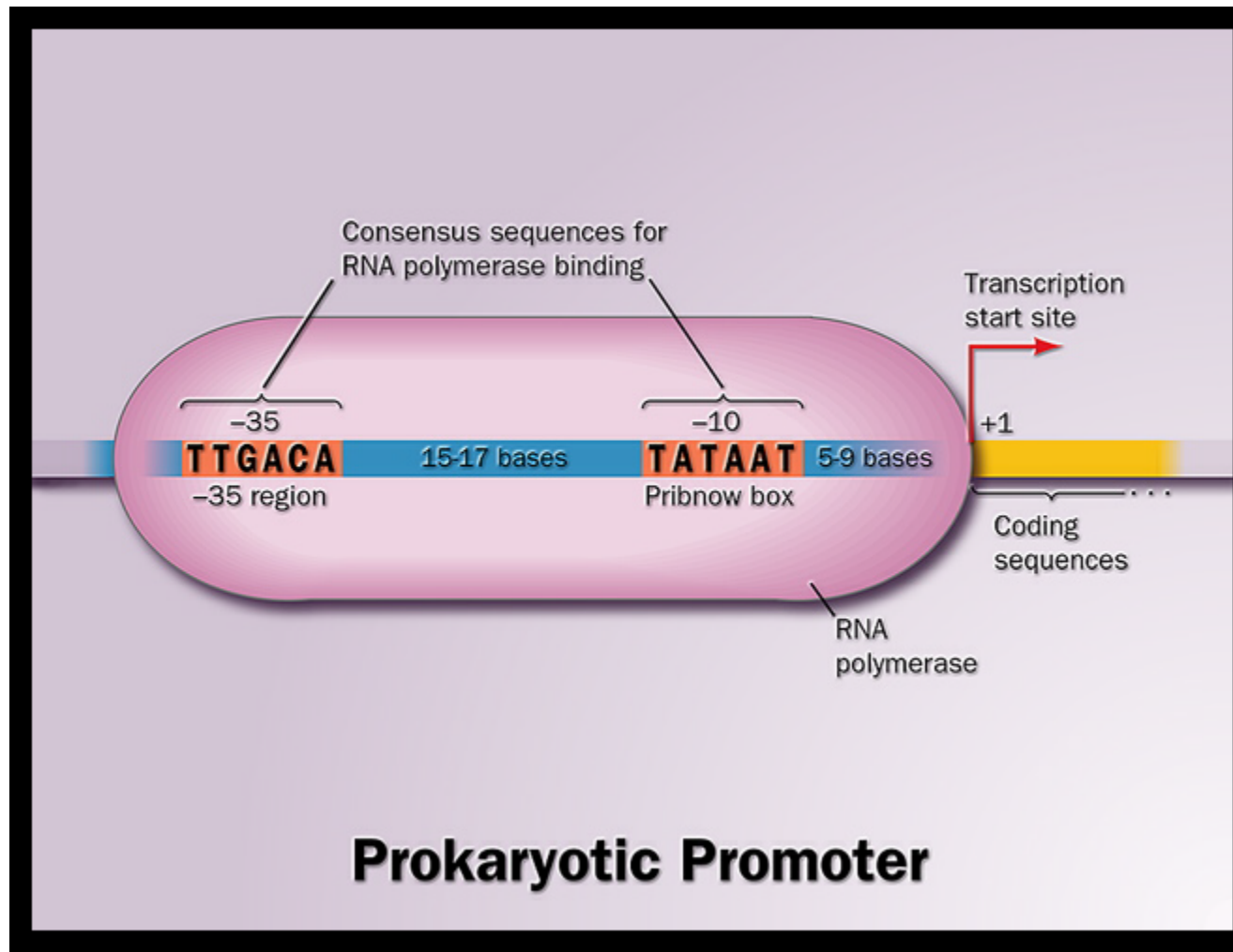
ПРОМОТОР – участок ДНК для связывания РНК-полимеразы

	-35	-10	+1
<i>araBAD</i>	GGATCCTACCTGACGGCTTTT	TATCGCAACTCTCTACTGTTT	CTCCATACCCGTTTTTT
<i>araC</i>	GCCGTGATTATAGACACTTTT	TGTTACGCGTTTTTTTGTCAT	GGCTTTTGGTCCCGCTTTTG
<i>biaA</i>	TTCCAAAACGCTGTTTTTTT	TGTTGTTAATTTCGGTGTAGACT	TGTAAACCTAAAATCTTTT
<i>biaB</i>	CATAATCGAGTTGTAAACCAA	ATTGAAAAGATTTAGAGTTT	TACAAGTCTACACCGAAT
<i>galP2</i>	ATTTATTCCATGTCACACTTTT	TCGCATCTTTTGTATATGCT	ATGGTTATTTTCATACCAT
<i>lac</i>	ACCCAGGGCTTTACACTTTAT	GCCTTCGGGCTCGTATGTT	TGTGTGCAATTGTGAGCGG
<i>lacI</i>	CCATCGAATGGCGCAAAAGCT	TTTCGCGGTATGGCATGAT	AGCGCCCGGAAGAGAGTC
<i>rnaI</i>	AAAATAAATGCTTGACTCTGT	AGCGGGAAGGCGTATTAT	CACACCCCGCGCGCGCTG
<i>rnaD1</i>	CAAAAAAATACTTGTGCAAAA	AAATTGGGATCCCTATAAT	GCGCCTCCGTTGAGACGA
<i>rnaE1</i>	CAATTTTTCTATTGCGGCCTG	CGGAGAACTCCCTATAAT	GCGCCTCCATCGACACGG
<i>rRNA^{Tr}</i>	CAACGTAACACTTTACAGCGG	CGCGTCATTTGATATGAT	GCGCCCCGCTTCCCGATA
<i>trp</i>	AAATGAGCTGTTGACAATTAAT	CATCGAACTAGTTAACT	AGTACGCAAGTTTCACGTA

	-35	Pribnow	
консенсус	T C T T G A C A T ... [11-15 bp] ...	T A T A A T ... [5-8 bp] ...	A 51 C 55 G 42 T 48
	42 38 82 84 79 64 53 45 41	79 95 44 59 51 96	

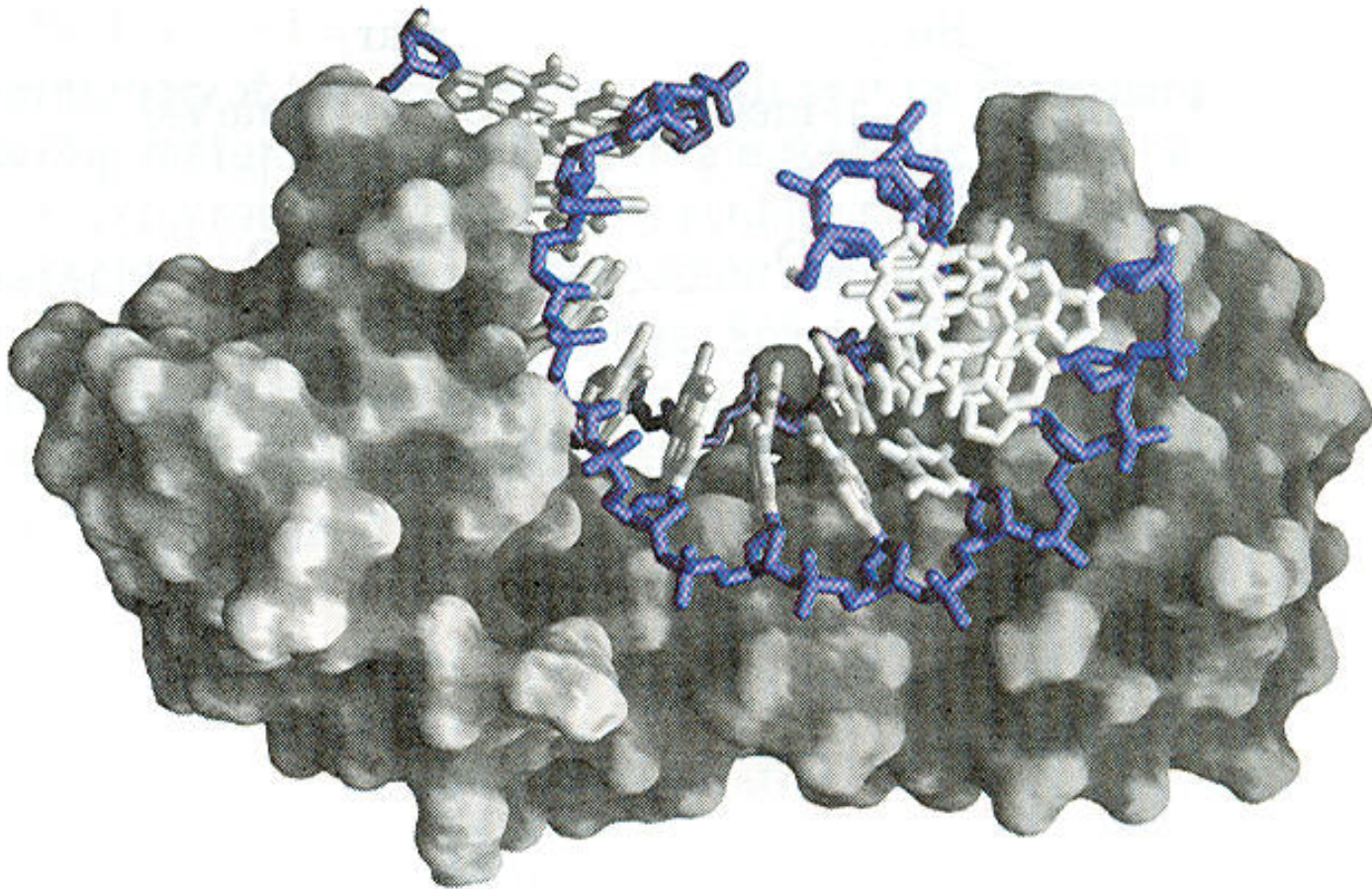
(Адрес файла для считывания)

Консенсус промотора бактерий

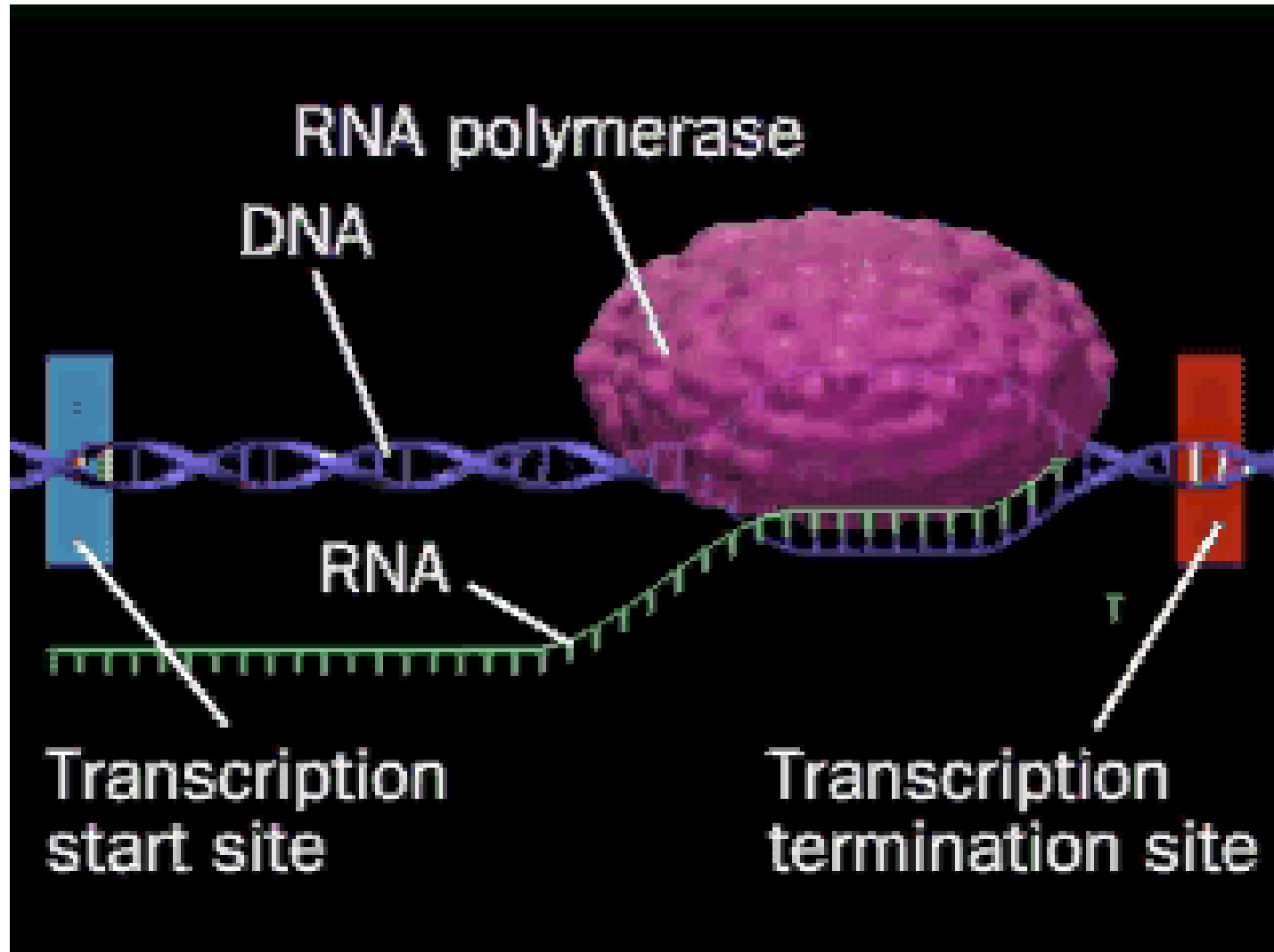


Одна РНК-полимераза для всех генов

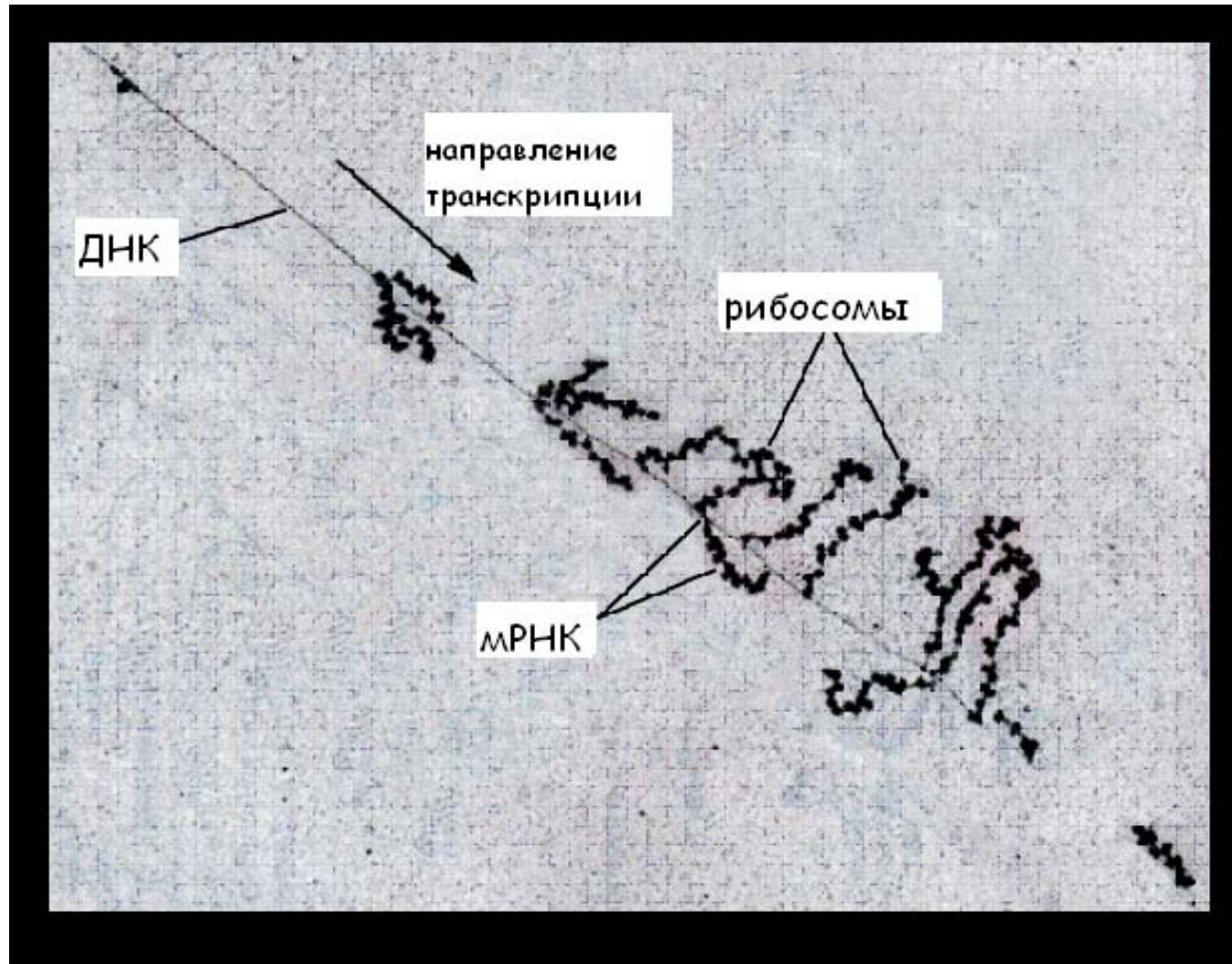
Специальный белок находит промотор для РНК-полимеразы



Транскрипция



Транскрипция у бактерий *in vivo*



Ингибиторы транскрипции

1. Блок матрицы ДНК

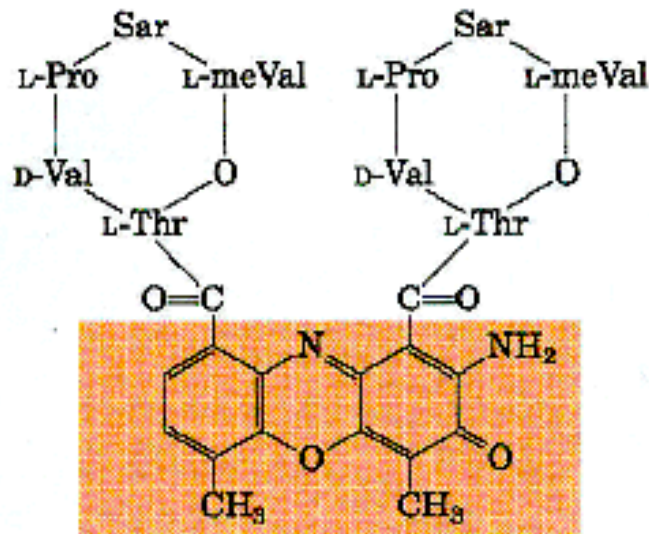
2. Блок фермента

РНК-полимеразы

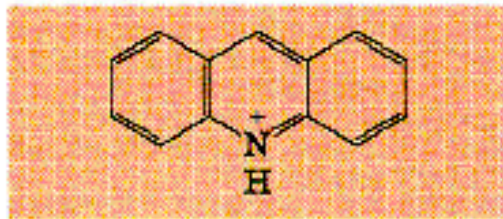
3. Блок реакции -

модифицированный
(искаженный) субстрат

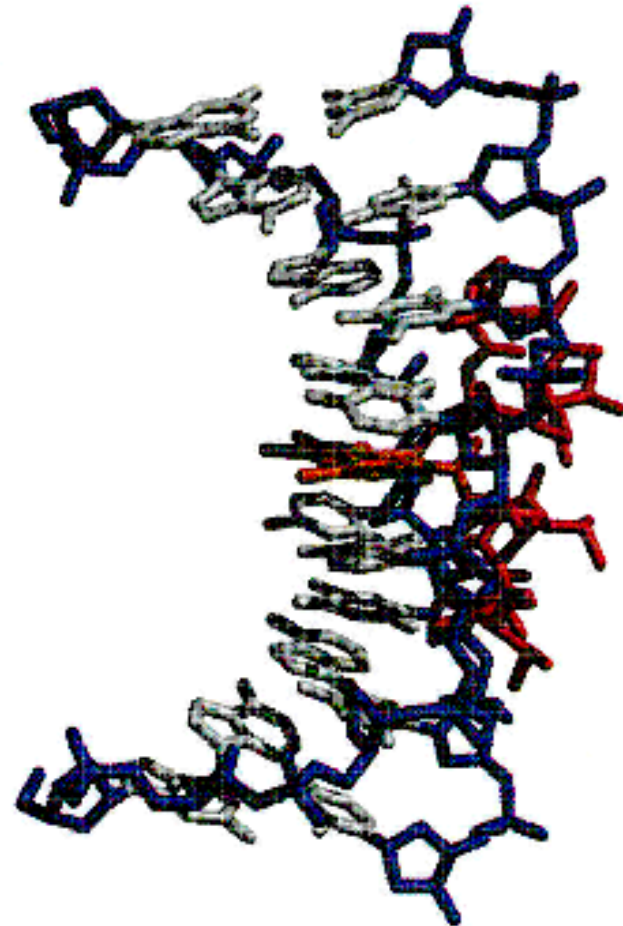
1. Блок матрицы ДНК



АКТИНОМИЦИН

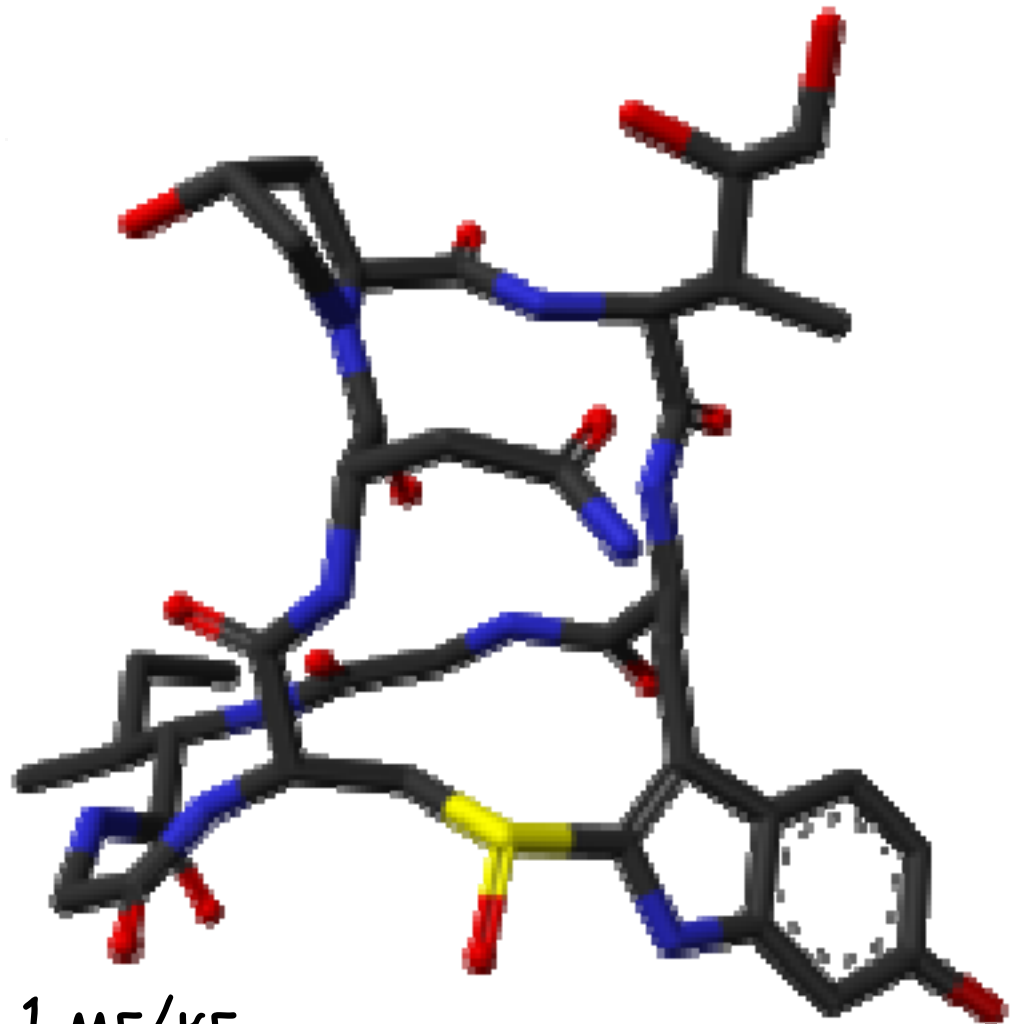
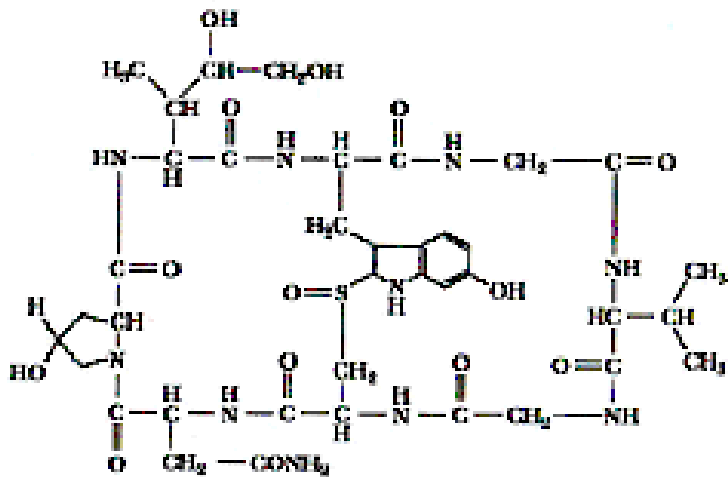


акридин



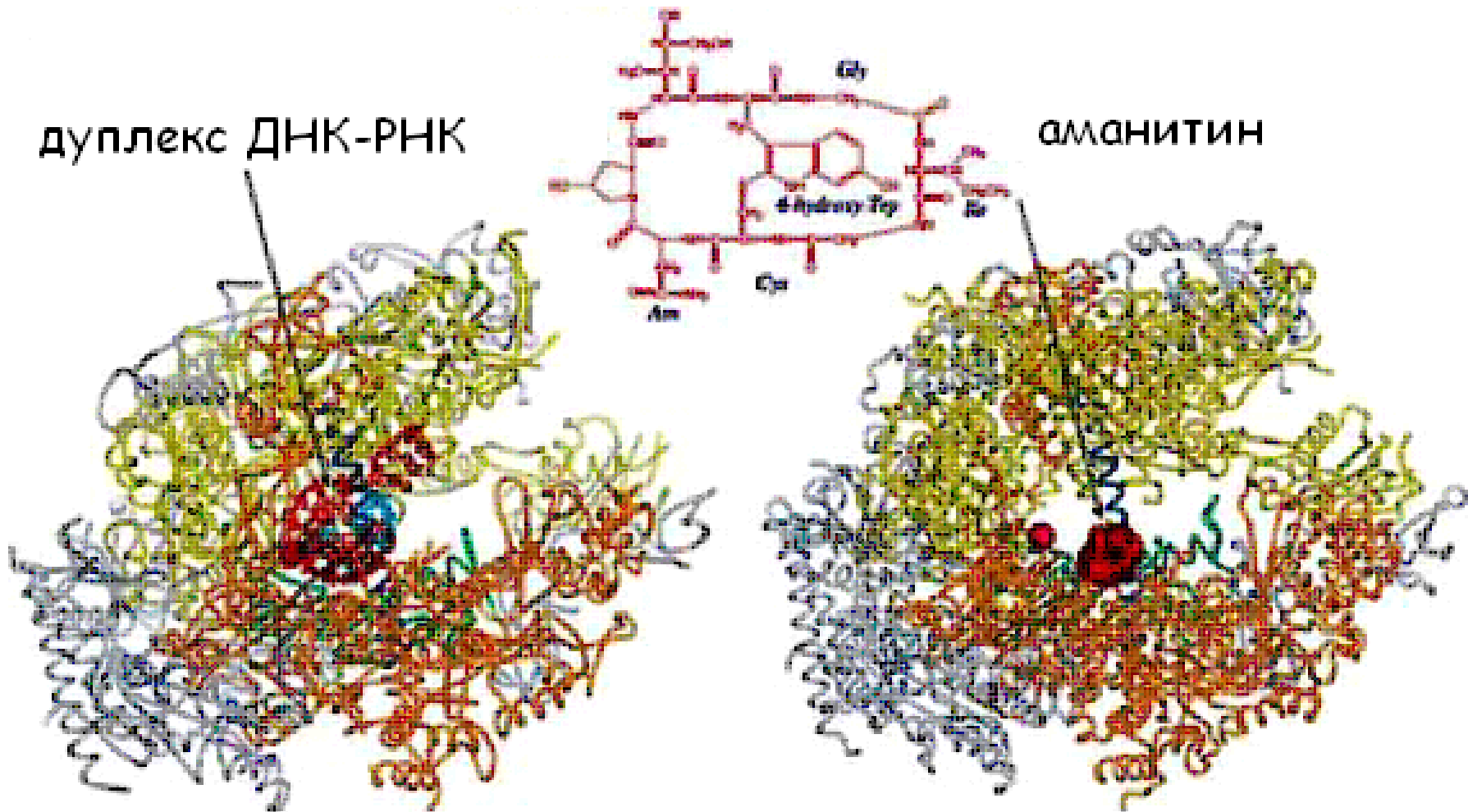
Антибиотики (про-) и яды (эу-)
Связываются с ДНК и блокируют РНК-полимеразу

2. Блок фермента α -аманитин из бледной поганки



яд
 $LD_{50} = 0,1 \text{ мг/кг}$

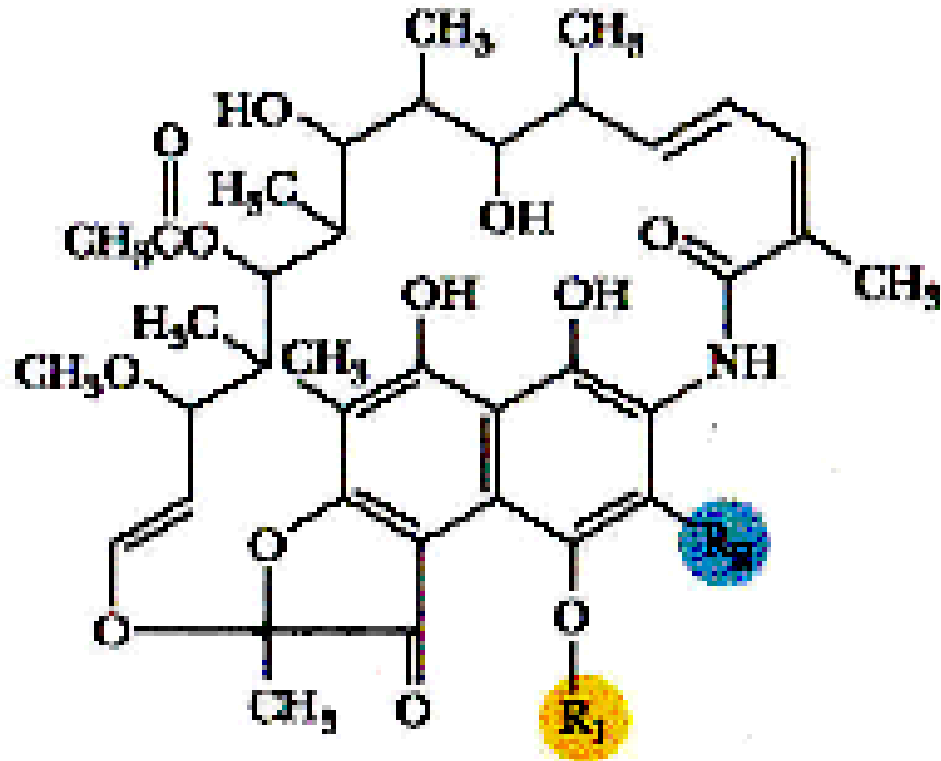
α -аманитин блокирует перемещение РНК-полимеразы по ДНК (от неск. тыс. нук/мин до неск. нук/мин)



Ингибиторы РНК-полимеразы

Антибиотик рифампицин

Mycobacterium
tuberculosis



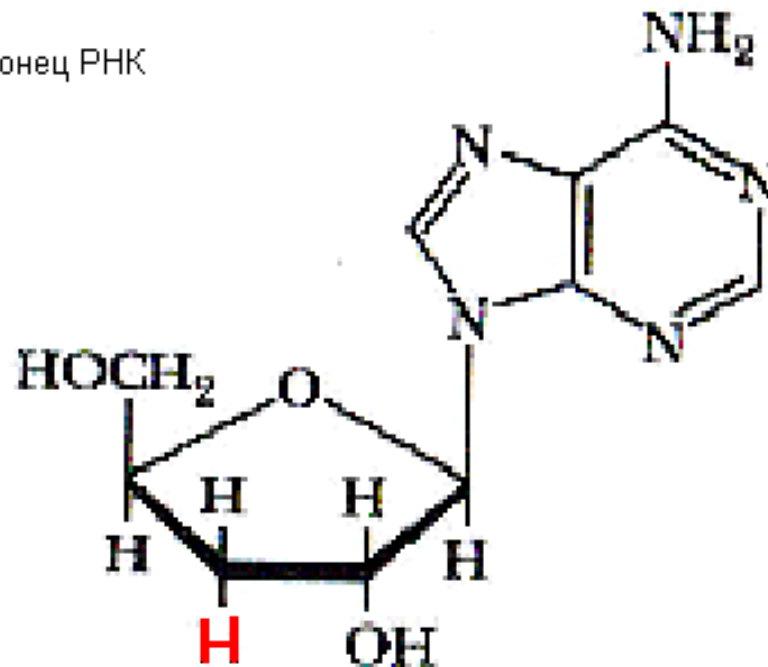
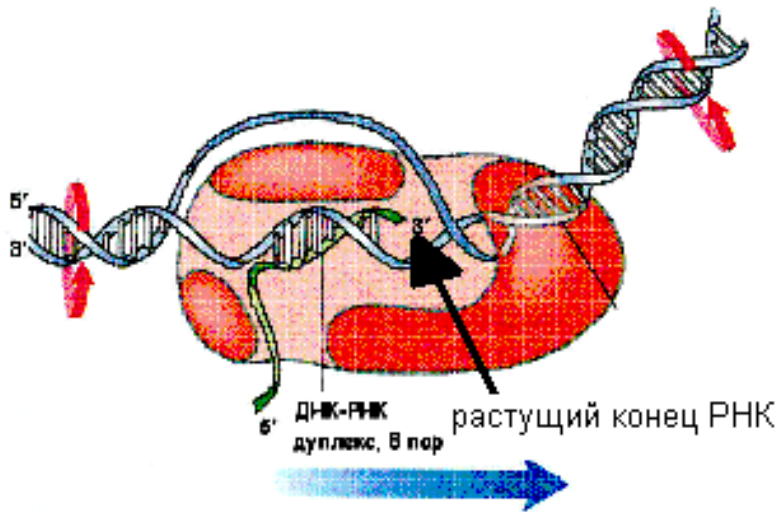
Rifamycin B



Rifampicin



3. Модифицированный субстрат



КОРДИЦЕПТИН

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

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата
АЦИКЛОВИР-АКОС

Регистрационный номер: 001595/01-2002

Торговое название препарата: Ацикловир-АКОС

Международное непатентованное название: Ацикловир

Химическое название 2-амино-1,9-дигидро-9-
[(2-гидроксиэтокси)метил]-6Н-пурин-6-он

Лекарственная форма: мазь 5%

Описание

Мазь белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Состав

В 100 г мази содержится:

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

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

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное средство.

Код АТХ: [D06BB03]

Фармакологические свойства

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

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

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

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

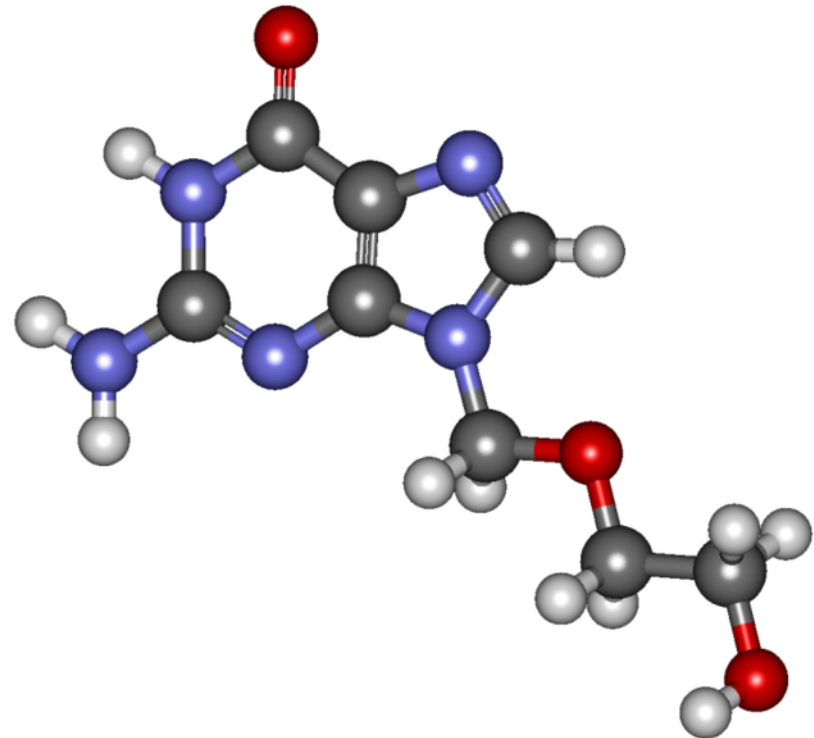
Фармакокинетика

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

Показания к применению

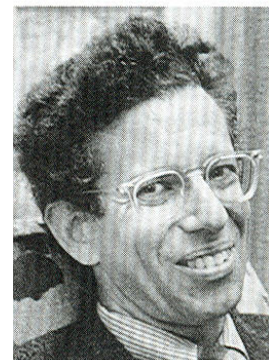
Инфекции кожи и слизистых оболочек, вызванные вирусом Herpes simplex, генитальный герпес, опоясывающий лишай, ветряная оспа.

Ацикловир



Обратная транскриптаза:

РНК-зависимая ДНК-полимераза
(см вирус СПИДа)



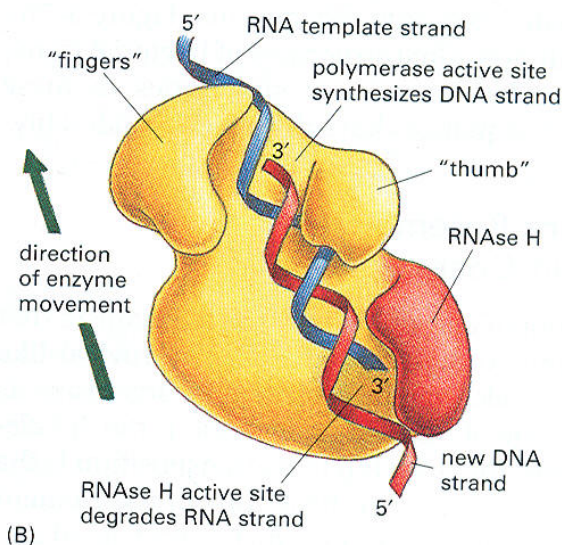
Howard Temin
1934–1994



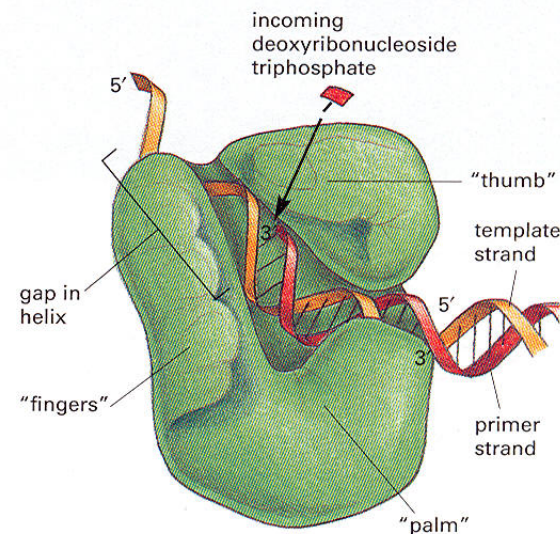
David Baltimore



(A)



(B)



ДНК-зависимая
ДНК-полимераза