

Л9. Информация закодированная в геноме

и её использование вирусами и людьми

План

1. Информация в геноме (3-7)
2. Белки – исполнители основных процессов в клетке (8-14)
3. Сигналы исполнителям (15-28)
4. Сигналы SARS-CoV-2 (29-36)
5. Синтетическая бактерия (37- 48)
6. Минимальный геном Вентера (49-51)
7. Ребенок 3х родителей(52-62) ²

1. Информация в геноме

Известная людям

Информация в геноме

- **Гены белков** – участки ДНК, кодирующие химическую формулу без модификаций (=аминокислотную последовательность) белка.

Информация в геноме

- **Гены белков** – участки ДНК, кодирующие химическую формулу без модификаций (=аминокислотную последовательность) белка.

По Ф. Энгельсу:

«Жизнь есть способ существования белковых тел»

Информация в геноме

- **Гены белков** – участки ДНК, кодирующие химическую формулу без модификаций (=аминокислотную последовательность) белка.

По Ф. Энгельсу:

«Жизнь есть способ существования белковых тел»

- **Гены некодирующих РНК.**
 1. Рибосомальной РНК (рРНК)
 2. Транспортной РНК (тРНК)
 3. Транспортно-матричной РНК (тмРНК) (на дом)
 4. Малых некодирующие РНК (мнРНК) (порядка 150 нуклеотидов)
 5. микроРНК (около 20 нуклеотидов, плюс-минус)
- **Гены малых пептидов**

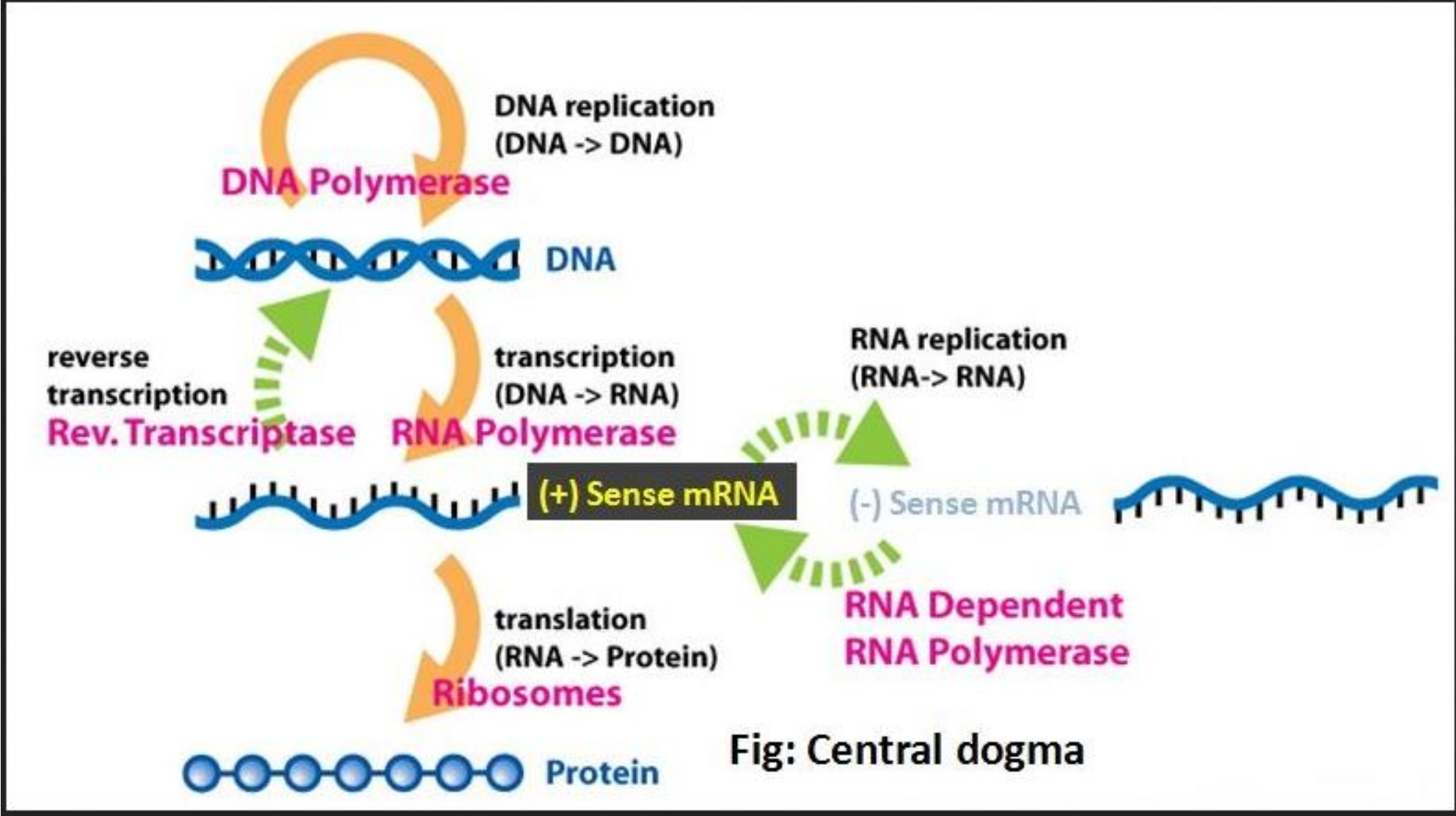
Информация в геноме

- **Гены белков**
- **Гены некодирующих РНК.**
 1. Рибосомальной РНК (рРНК)
 2. Транспортной РНК (тРНК)
 3. Транспортно-матричной РНК (тмРНК) (на дом)
 4. Малых некодирующие РНК (мнРНК) (порядка 150 нуклеотидов)
 5. микроРНК (около 20 нуклеотидов, плюс-минус)
- **Гены малых пептидов**
- **Как закодирована информация о:**
 - Поведении пчелиного роя (сколько мёда достаточно, чтобы пережить зиму, как вести себя при морозе и др.)
 - О том, как пауку плести паутину
 - Половом влечении в определенном периоде жизни
 - Высиживании яиц скопой – мамой и папой

2. Белки – исполнители основных процессов в клетке

Репликация, транскрипция, трансляция,
регуляция

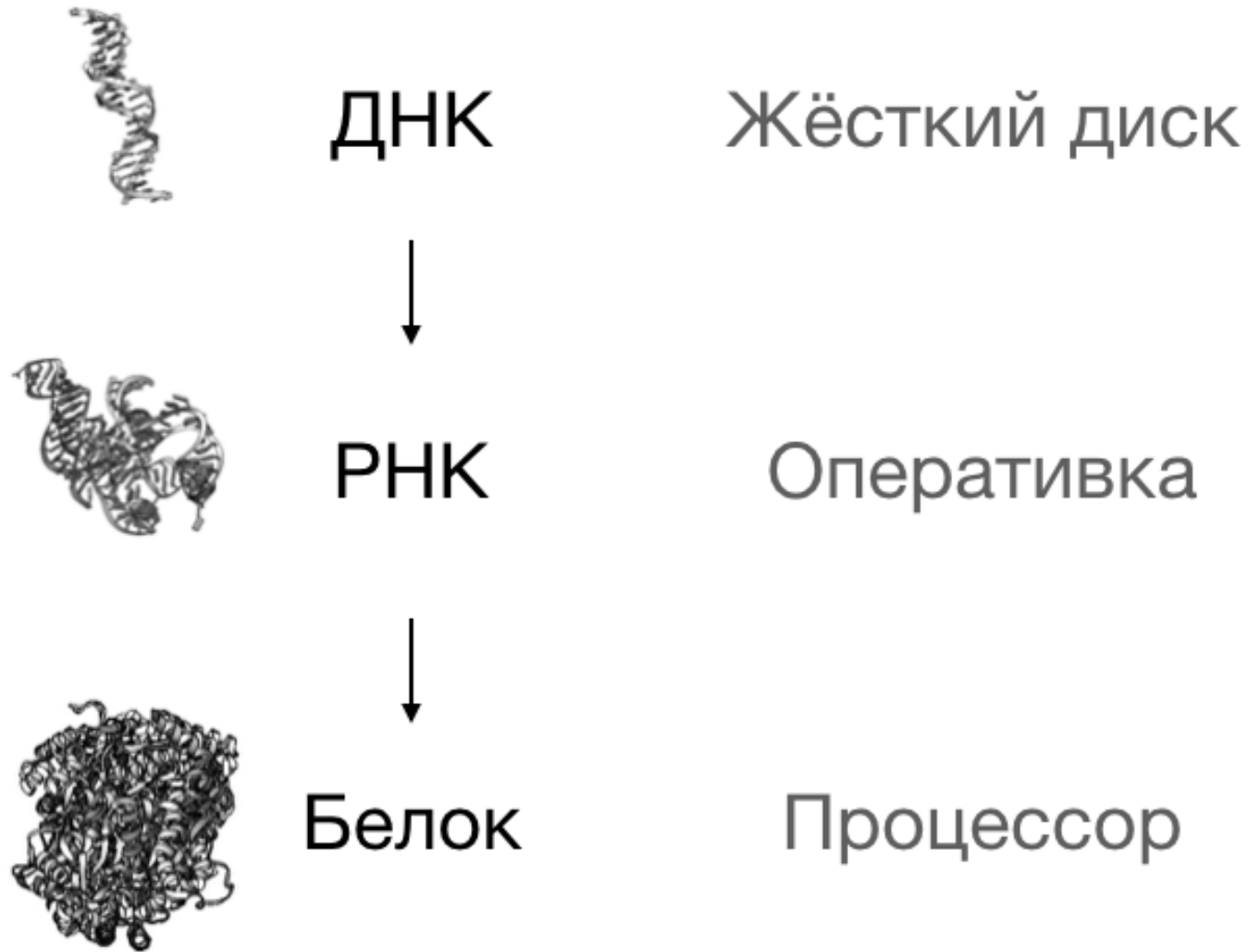
Название процессов и исполнителей



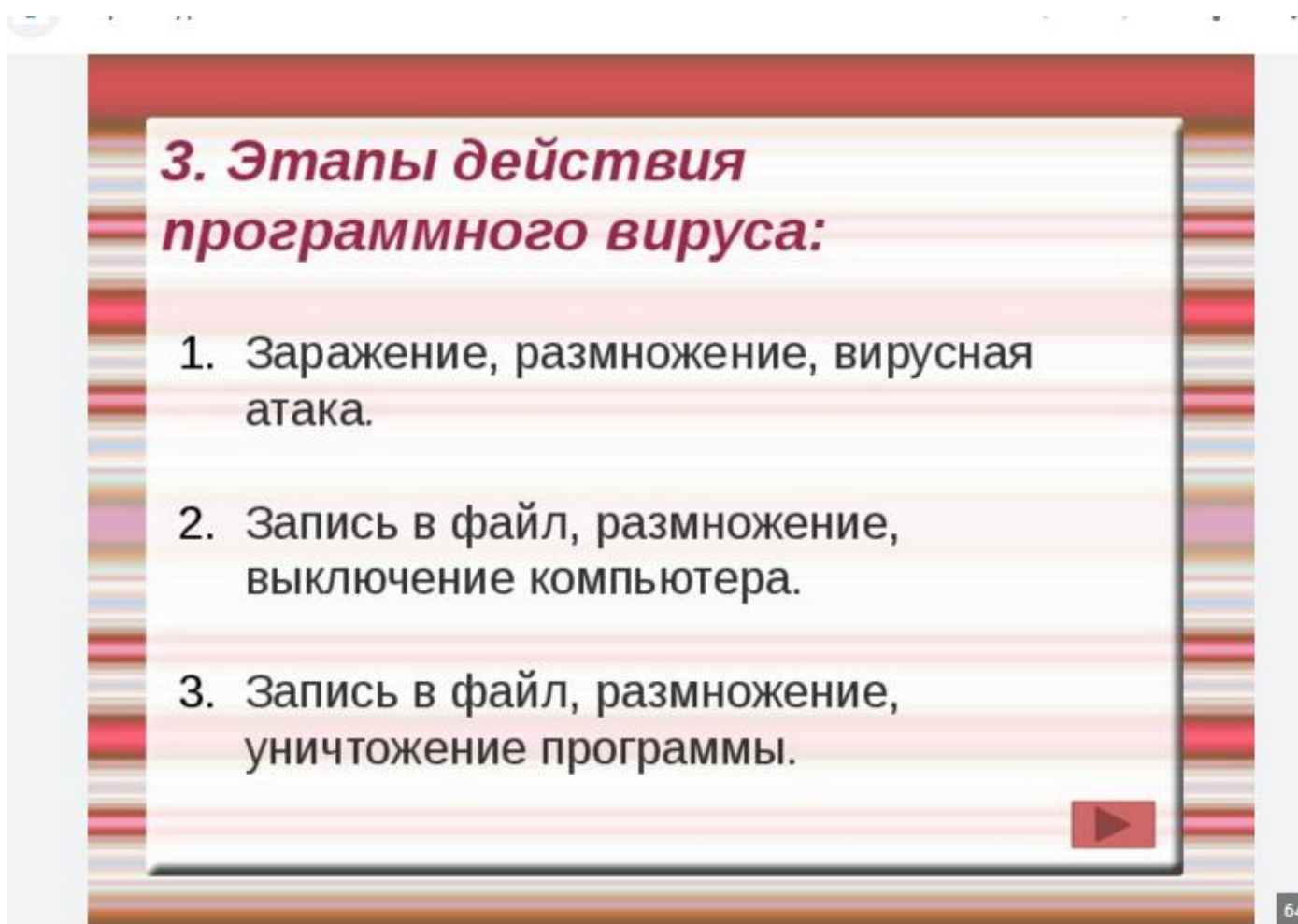
ИСПОЛНИТЕЛИ

ДНК ПОЛИМЕРАЗА	Репликация
РНК ПОЛИМЕРАЗА	Транскрипция
РИБОСОМА	Трансляция
РНК зависимая РНК полимераза	Репликация РНК
ОБРАТНАЯ ТРАНСКРИПТАЗА	Реплицирование РНК в ДНК

На языке понятном для студентов ВМК!



Забыл про репликацию :



3. Этапы действия программного вируса:

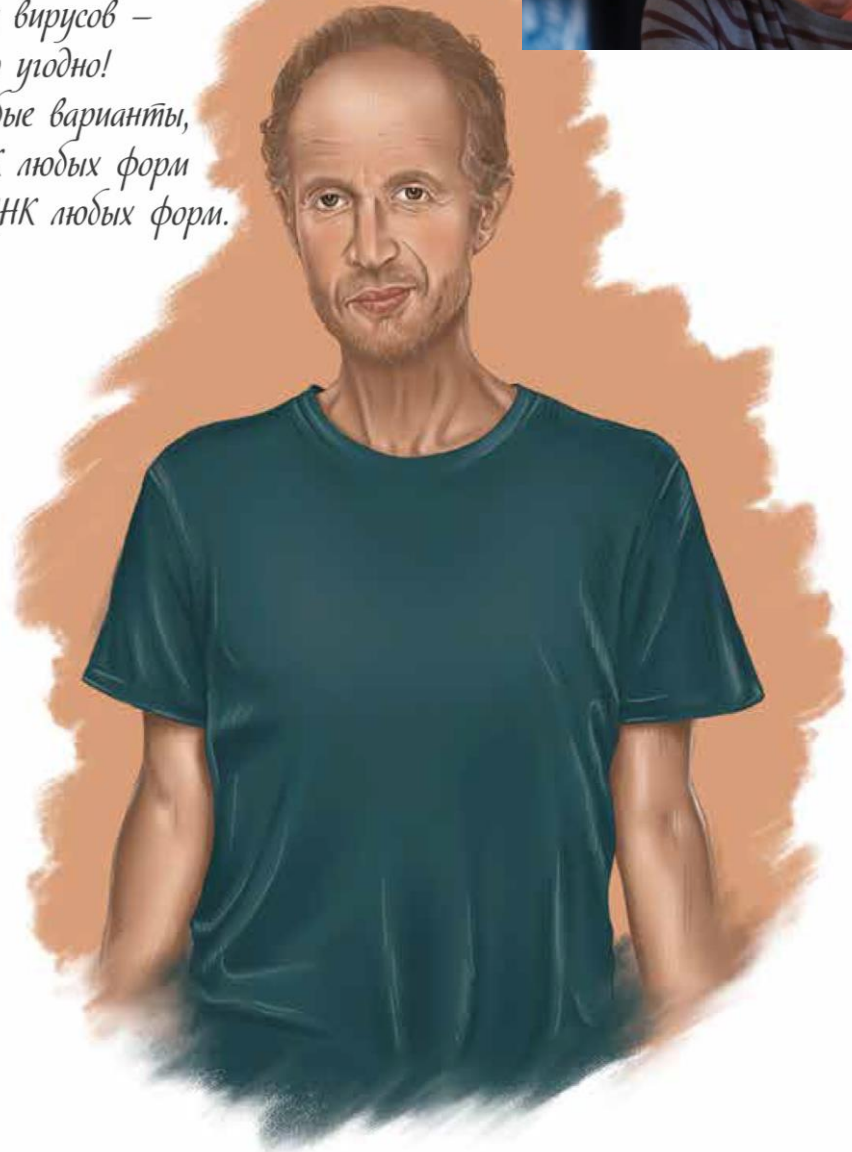
1. Заражение, размножение, вирусная атака.
2. Запись в файл, размножение, выключение компьютера.
3. Запись в файл, размножение, уничтожение программы.

640

Геном

- совокупность наследственной информации о живом
- Живое умеет:
 - размножаться (это его жизненная установка)
 - копировать свой геном потомкам
 - **с ошибками => ЭВОЛЮЦИЯ**
этим отличаемся от компьютерных вирусов
 - Стареть и умирать

*Абсолютно у всех
клеточных организмов
геном состоит
из двуцепочечной ДНК.
А у вирусов –
что угодно!
Любые варианты,
РНК любых форм
и ДНК любых форм.*



Евгений Кунин

Размножение

- **эукариоты**

многоклеточные эу это мы: папа + мама => ребёнок
одноклеточные эу: удвоение ядер и деление,
несколько способов.

- **прокариоты**

бактерии

археи

репликация: клетка делится на 2, удвоение генома

- Клетка многоклеточных эукариот – живая!
(кроме тех, которые не делятся) размножается как прокариоты. *Еще и про митохондрии вспомним*

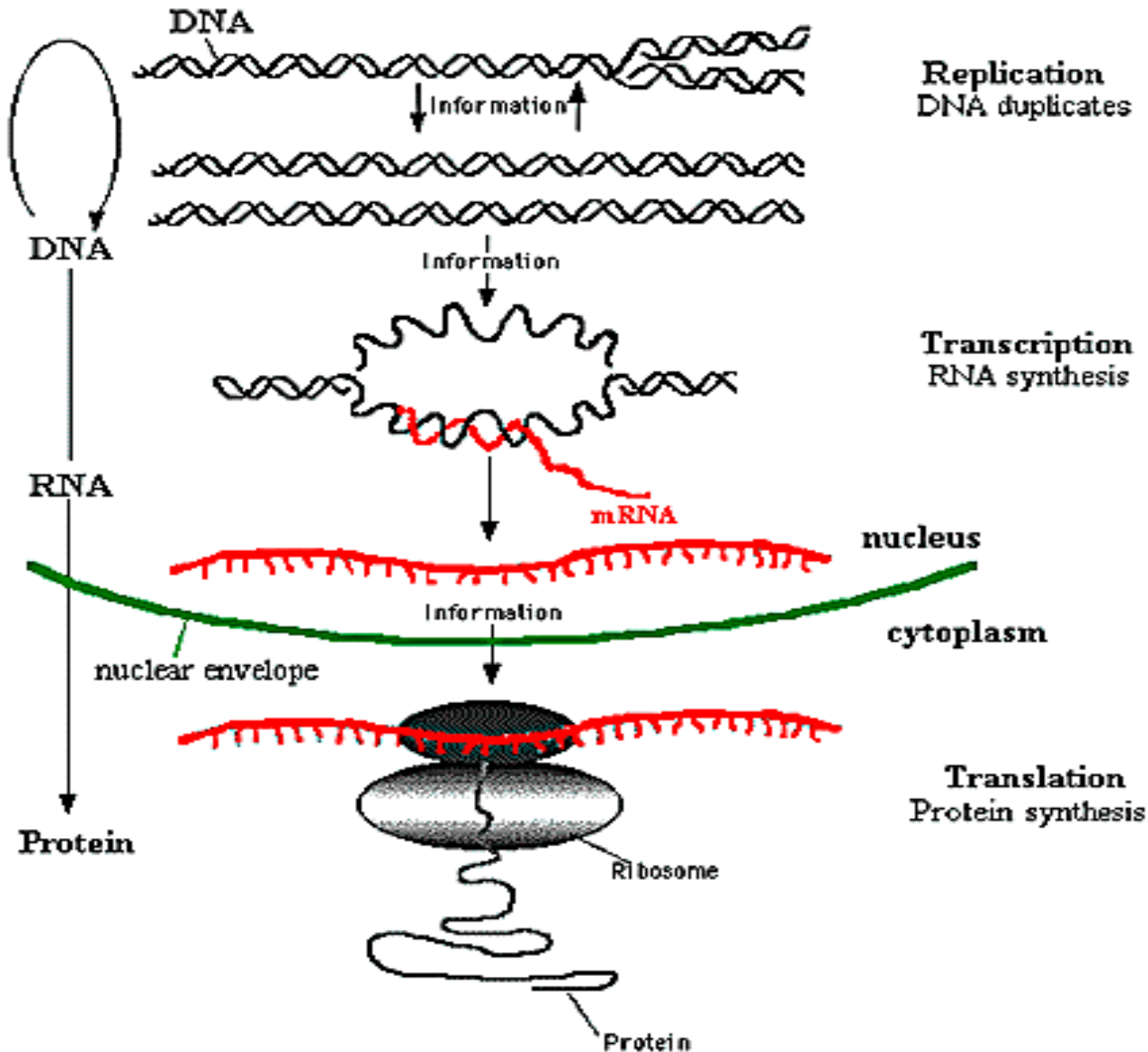
- Вирусы – вообще, анекдот)))

и сами не живут, и другим не дают жить здоровыми

3. СИГНАЛЫ

Нужны белкам - исполнителям

Сигналы процессов передачи генетической информации

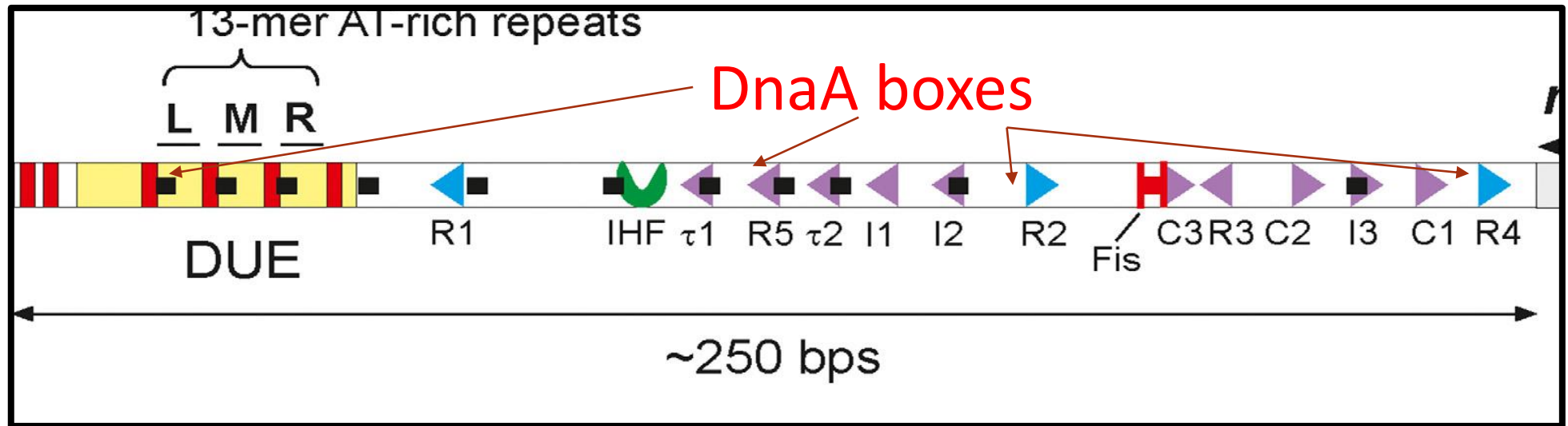


Какие
сигналы
нужны?

Сигнал места начала
репликации ДНК -

ориджин

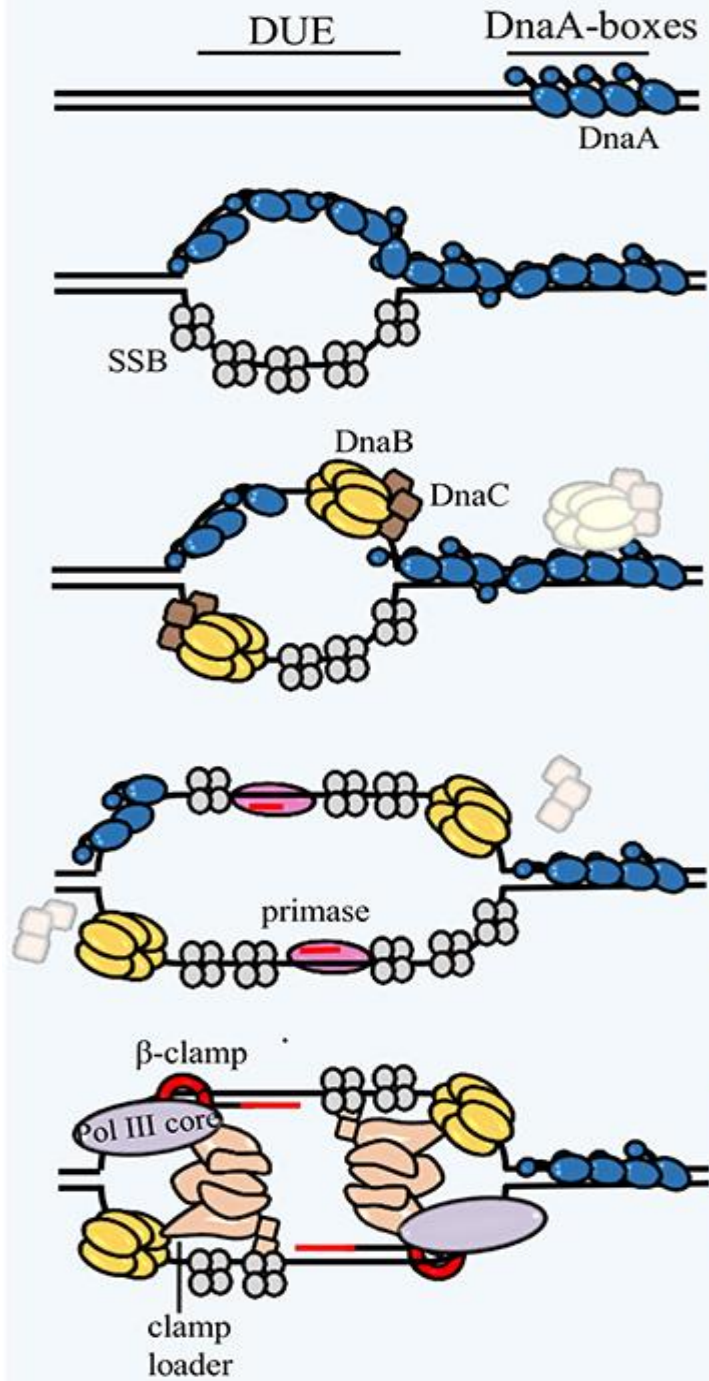
Место начала репликации ДНК - ориджин



- Широкая полоса дцДНК бактерии
- Все цветные фигуры – сигналы = специальные последовательности, с которыми связываются белки для начала репликации
- Белки DnaA – первыми связываются со своими сайтами (DnaA boxes) чтобы инициировать репликацию.

Как решается вопрос когда пора делиться?

E. coli chromosomal DNA replication



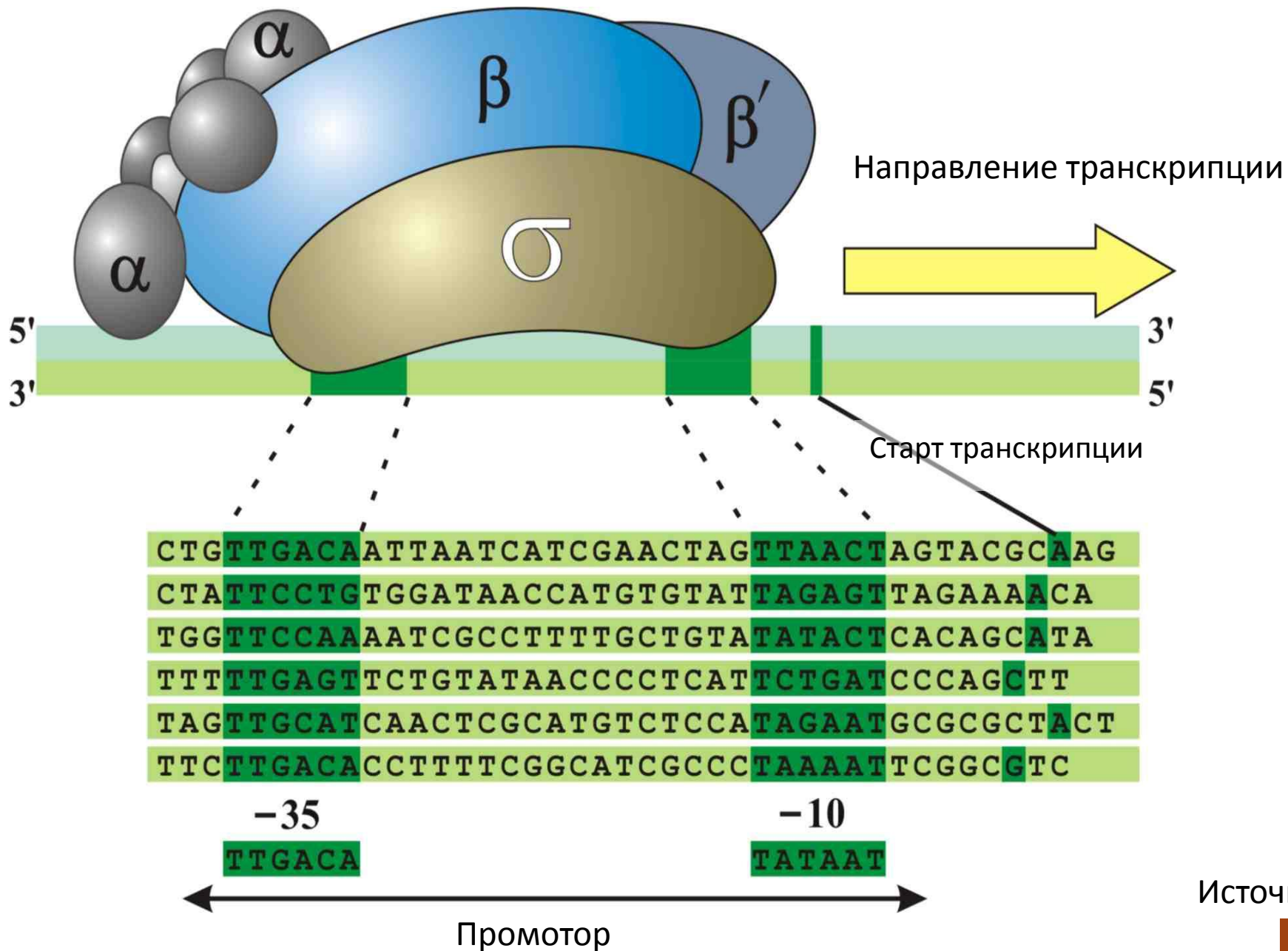
И3

[3] Wegrzyn et al.,
Replisome Assembly at Bacterial Chromosomes and Iteron
Plasmids. Front Mol Biosci. 2016

Сигнал старта транскрипции - промотор

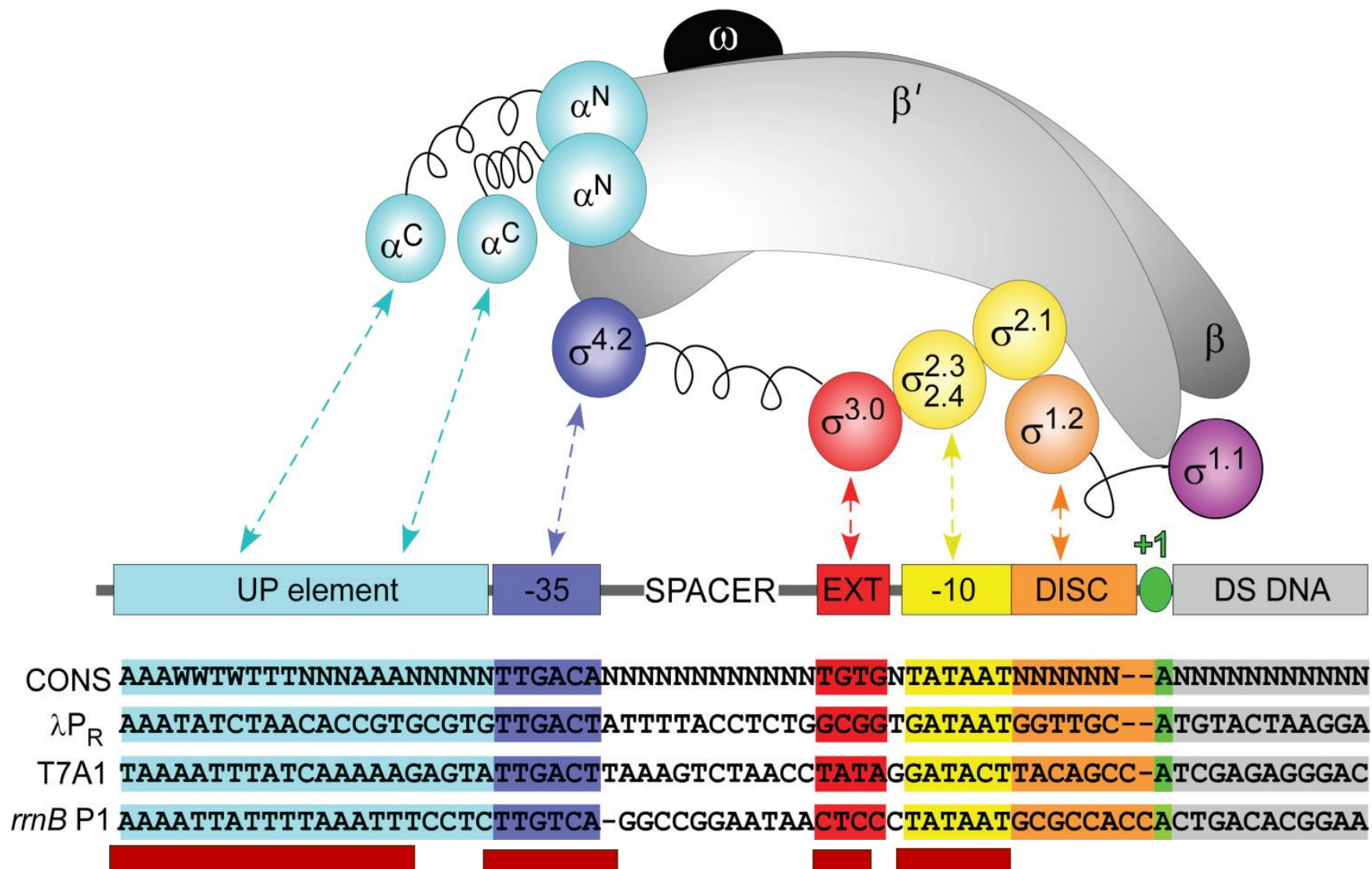
Первой с промотором связывается σ -
субъединица РНК Полимеразы

Схема инициации транскрипции у прокариот



Источник: РГМ

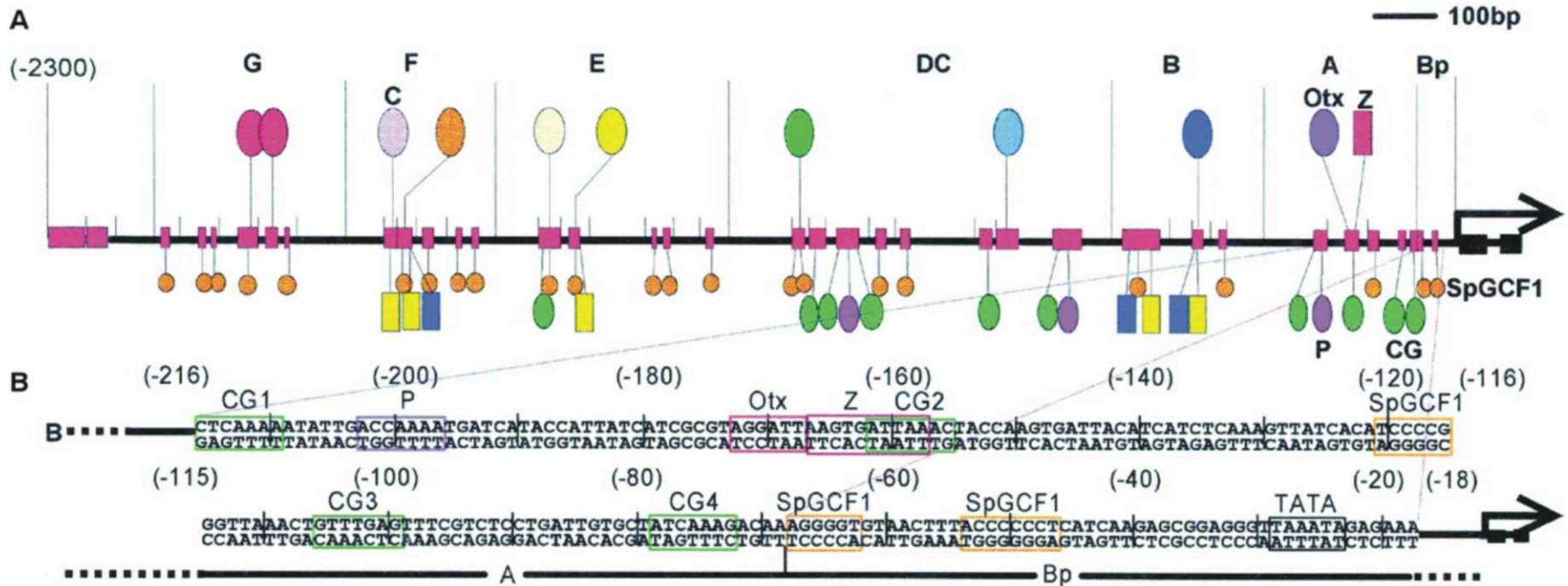
Сигналы инициации транскрипции. Консенсус для промоторов 3х генов



Регуляция транскрипции

сигналы

Регуляция транскрипции у эукариот



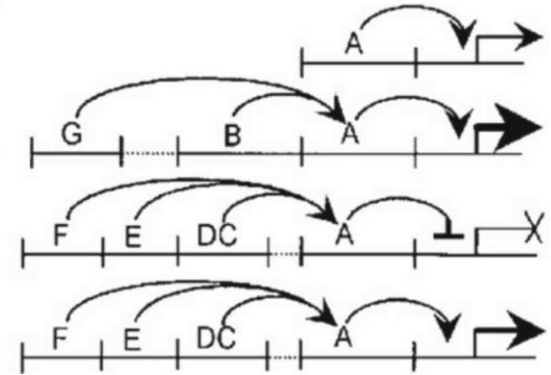
С Функции модуля А:

Экспрессия в вегетативных бляшках на ранних стадиях

Синергизм с модулями В и G - усиление экспрессии в энтодерме на поздних стадиях

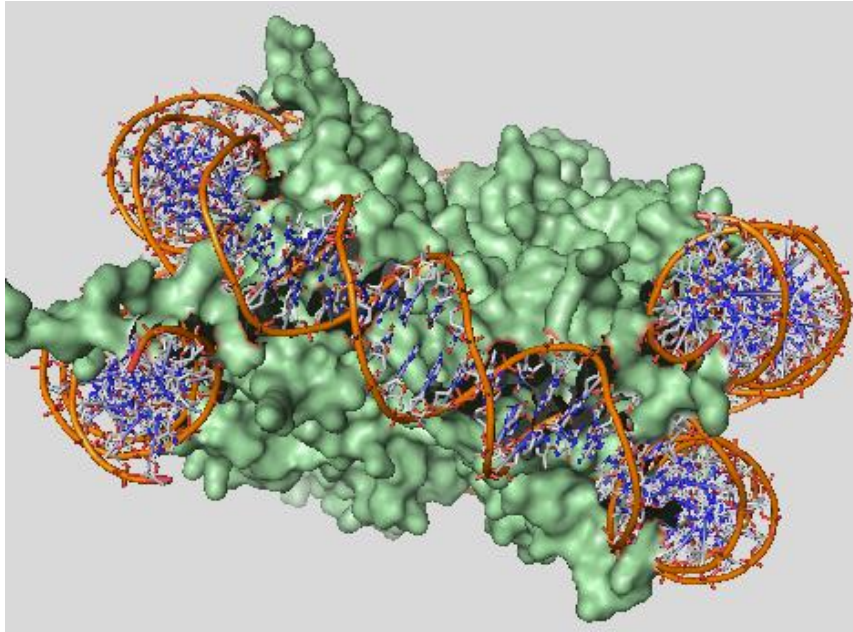
Репрессия в энтодерме (модули E и F) и скелетогенной мезенхиме (модуль DC)

Модули E, F и DC при обработке LiCl



Источник: РГМ

У эукариот транскрипция регулируется доступностью ДНК для белков - исполнителей



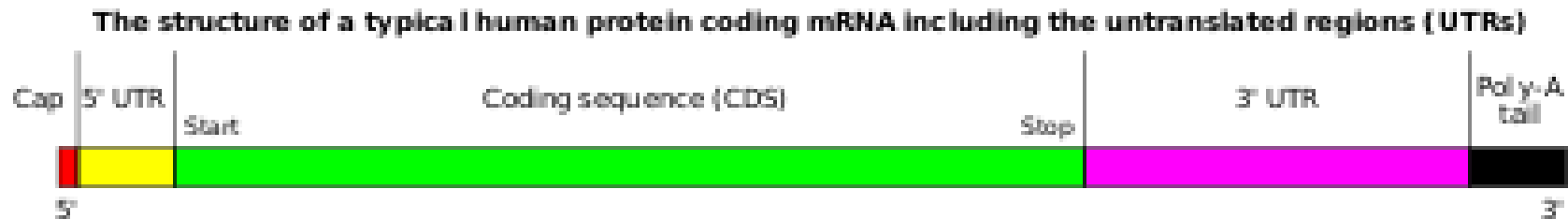
Нуклеосома:
ДНК человека на
“катушке” из гистонов:
вид сбоку (гистоны –
такие белки)

Ещё сложнее на более
высоких уровнях
организации хроматина.

ТРАНСЛЯЦИЯ БЕЛКОВ

с мРНК

Сигналы, позволяющие рибосоме отличить мРНК человека (эук.) от остальных РНК



мРНК эукариот содержит такие сигналы рибосоме:

- 5': **КЭП (cap)** - 7-метилгуанозин
 - присоединяет кэп связывающий комплекс (СВС)
- 3': **ПолиА** - много-много-много А (аденинов)
 - Присоединяет поли(А)-полимераза при наличии сигнала полиаденилирования в 3' концевой части транскрипта

[ОТ КОГО]



КОМУ
ОТВЕТ

СИГНАЛ



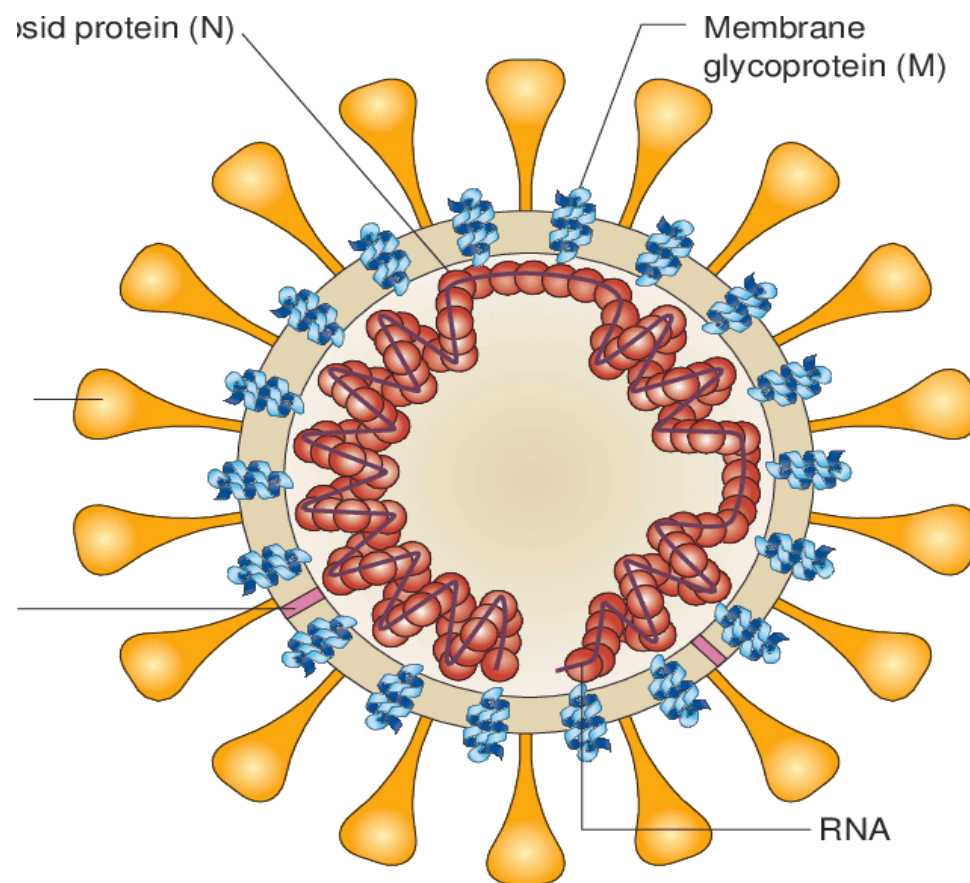
ОТВЕТ И ПОСЛЕДСТВИЯ

Сигналы коронавируса SARS-CoV-2

4. SARS-CoV-2

Сигналы хозяйской клетке

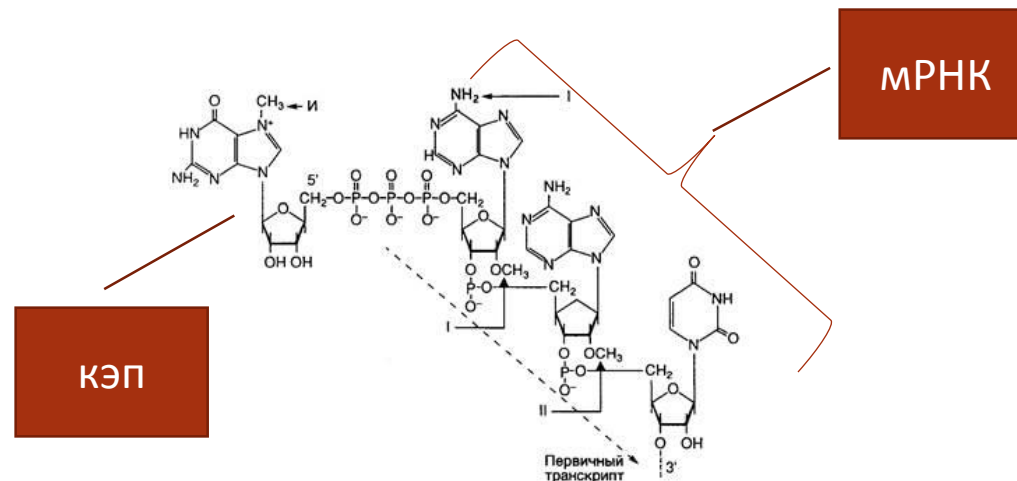
Как коронавирус SARS-CoV-2
делает матричные РНК всех своих
генов для трансляции их рибосомами
человека в вирусные белки



РНК коронавируса содержит оба сигнала

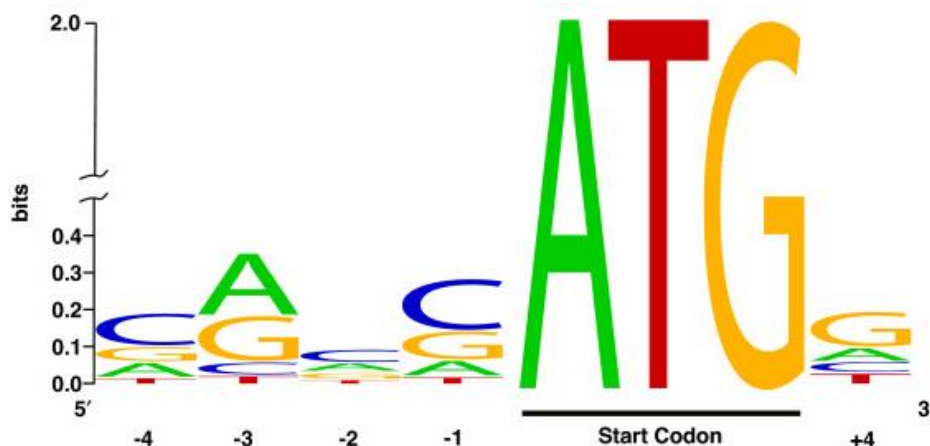
- **ПолиА** на 3'-конце [сигнал в последовательности]
- **КЭП – 7-метилгуанизин** - на 5' конце [химический сигнал]

.....AAAATTAATTTTAGTAGTGCTATCCSS
ATGTGATTTTAAATAGCTTCTTAGGAGAAT
GAC**AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA**
AAAAAAAA – 29903



Сигнал старта трансляции

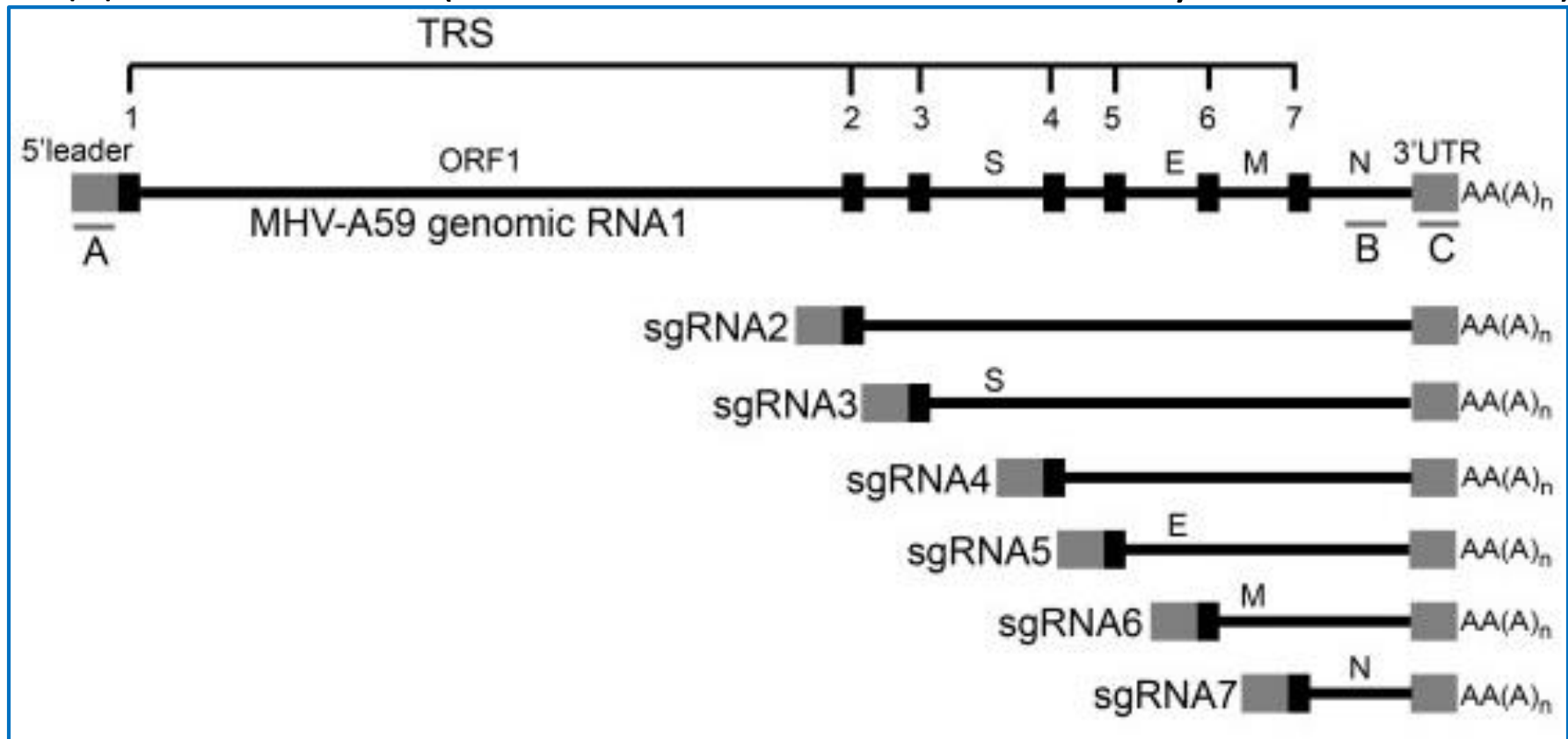
- Первый ген CoV - orf1ab или orf1a - начинается с 266 пн (кодируют полипротеины)
- Малая субъединица рибосомы узнает кэп и сканирует РНК до сигнала старта
 - У млекопитающих трансляция начинается с **ATG** кодона (аминокислота метионин) в подходящем окружении (последовательность Козак)
 - У SARS-CoV-2 такой кодон ATG в позиции 266



Merylin Kozak
нашла эту последовательность
В 1986 году

Рис. ЛОГО последовательности Козак у человека.

Коронавирус синтезирует отдельные мРНК для поздних генов (называют их сгмРНК, субгеномные)



ИДЕЯ коронавируса: лидерную последовательность «склеить» с участком начиная от позднего гена и до конца!

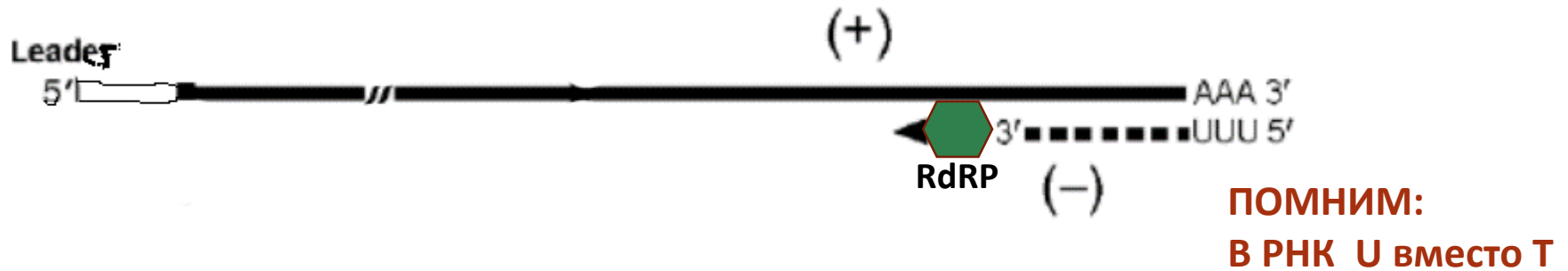
Сохраняются все 5' концевые и 3' концевые сигналы (КЭП, полиА и другие).

СДЕЛАВ ЭТО ПРЕДОК КОРОНАВИРУСОВ ЗАКРИЧАЛ ЭВРИКА! И заразил множество хозяев.

Делать сгмРНК приходится своими силами – своими белками

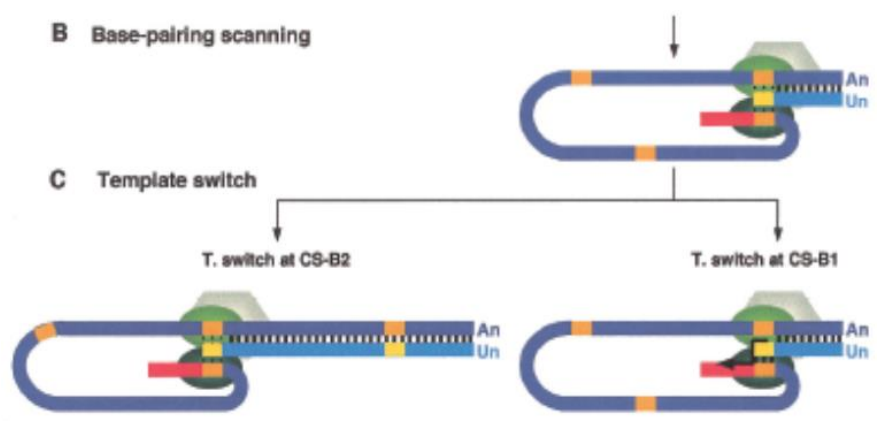
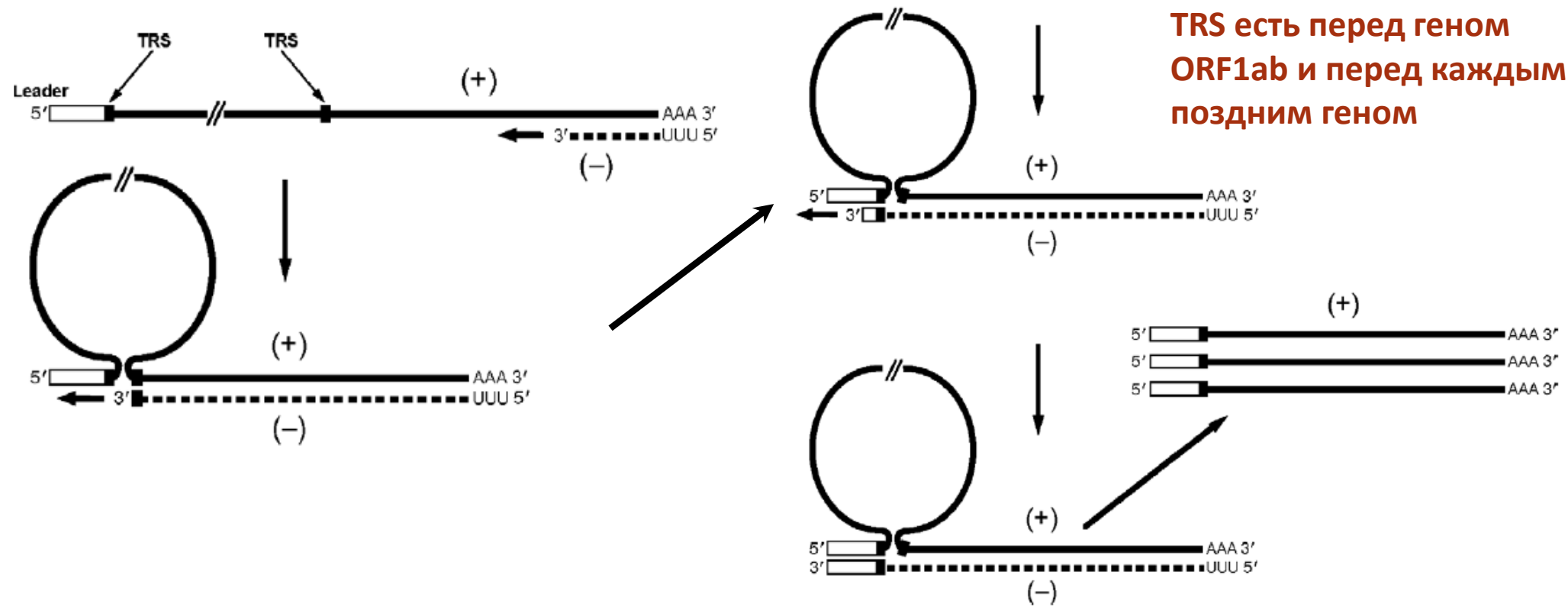
Сигналы для своих белков должны быть на языке коронавируса (а не хозяйской клетки)

РНК зависимая РНК полимераза коронавируса



- Для синтеза новых РНК нужных для сборки новых частиц вируса нужен белок «РНК зависимая РНК полимераза, RdRP», его ген 11й среди зрелых ранних белков коронавирусов.
- С РНК коронавируса, которую обозначают +РНК, он делает комплементарную копию, называемую -РНК
- RdRP может копировать любую РНК, в частности, -РНК
- Минус на минус будет плюс!!!

Коронавирусам (эволюции) пришлось долго ломать голову чтобы придумать такое! Сигналы TRS – последовательности похожие на СТАААС – обозначены черным прямоугольником, желтым на цветном рисунке.



По -сгРНК полимераза RdRP делает +сгмРНК.

И рибосома транслирует первый ген на ней в белок

5. Синтетическая бактерия

Игры генных инженеров. Вся жизнь закодирована в ДНК. ДНК можно синтезировать. Можно ли создать бактерию химическим путем?

Из интервью С. Venter'a CNN

“We built it from four bottles of chemicals.

So it's the first living self-replicating cell that we have on the planet whose DNA was made chemically and designed in the computer.

So it has no genetic ancestors. **Its parent is a computer.”**

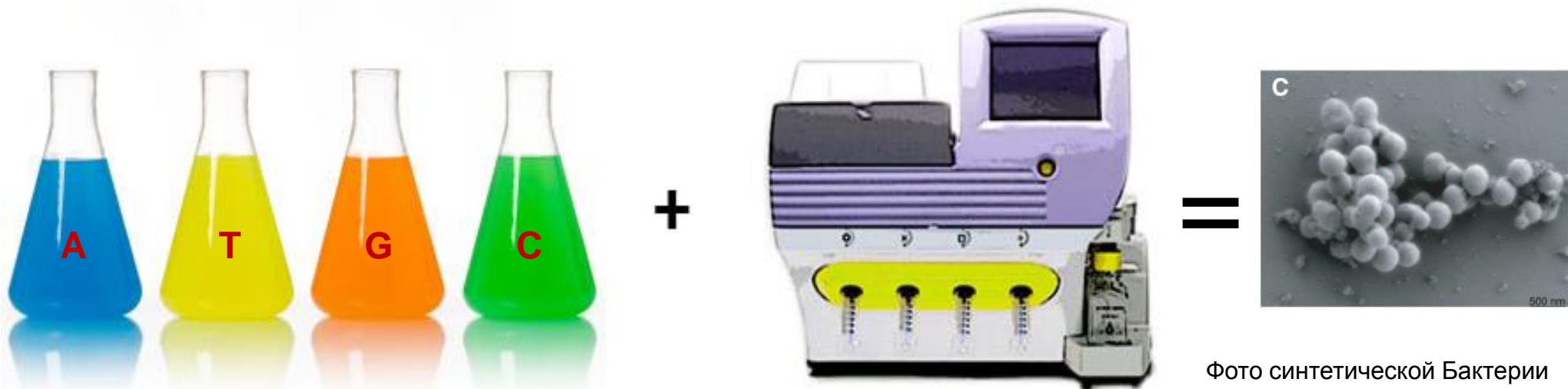


Фото синтетической Бактерии
Сканирующий электронный
микроскоп

Этапы эксперимента

1. Из базы данных скачали последовательность генома одной бактерии --- *M.mycoides*
Mycoplasma mycoides (возбудитель лёгочных заболеваний крупного рогатого скота и домашних коз). Геном состоит из 1 млн 80 тыс. букв
2. Синтезировали химическим путем ДНК с такой последовательностью + дополнительные кусочки, подписи
3. ДНК поместили в клетку другой бактерии --- *M.capricolum*
Mycoplasma capricolum (возбудитель инфекционных заболеваний у домашних коз)
Назвали *M.mycoides* JCVI-syn1.0, народное название **SYNTHIA**

Химерные бактерии оказались жизнеспособными!

По всем признакам химерные бактерии были как *M.mycoides*

1. Фрагмент (1/3) сконструированного генома. Стрелка - ген



Figure S2

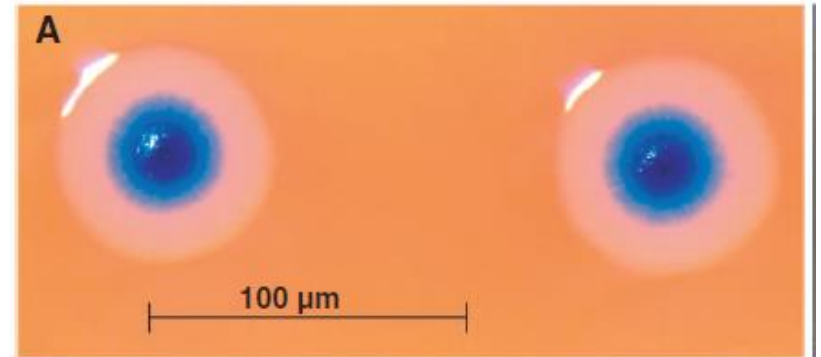


Сравнение

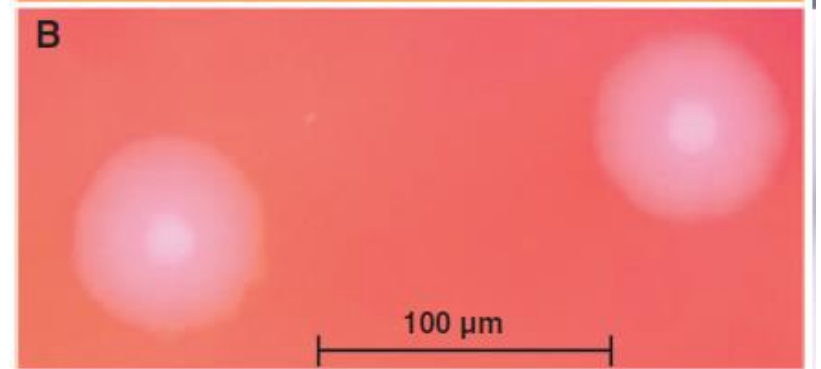


M. mycoides JCVI-syn1.0

Окрашена – это одна из подписей, ген *lacZ*



M. mycoides WT



Сравнение белков с помощью двумерного электрофореза в геле

Торжество науки!



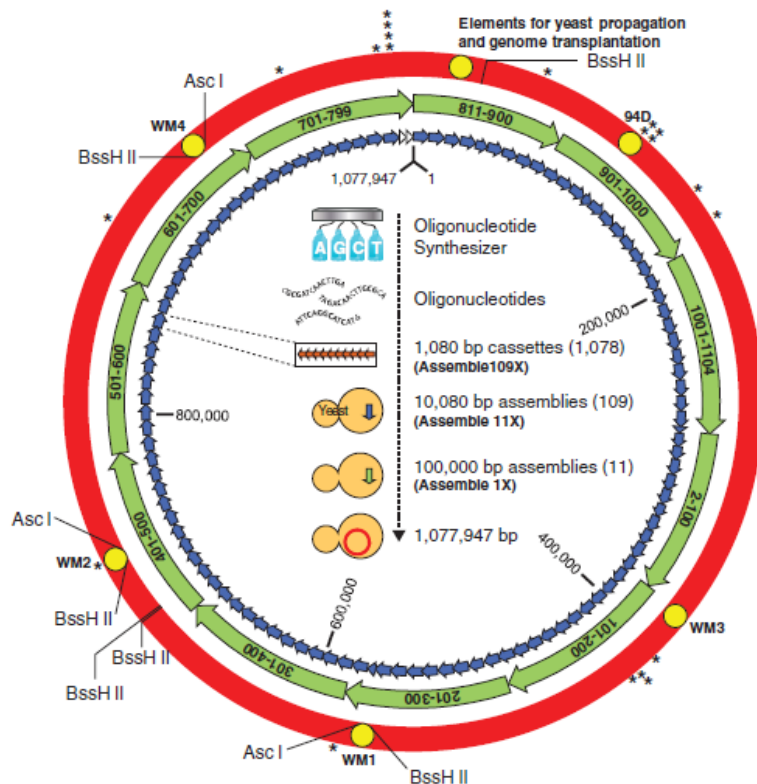
НО ...

Обратимся к деталям

Детали

На фирме были заказаны фрагменты ДНК длиной 1080 п.н., покрывающие геном с пересечениями (сегодня в Москве 22 руб за нуклеотид)

Фрагменты соединили в одну ДНК путем биоинженерных процедур **в клетках дрожжей**



Одна из подписей в синтезированном геноме - ген устойчивости к антибиотику тетрациклину

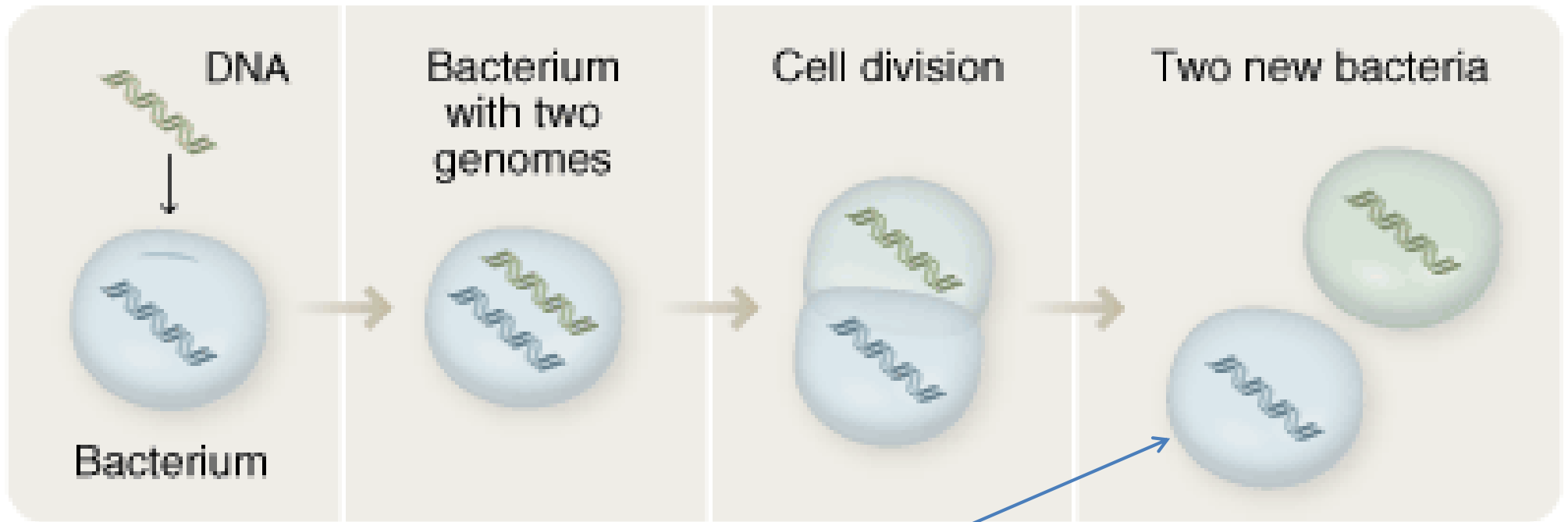
После трансфекции и деления половина клеток получила свой геном, а другая половина – синтетический геном (см. след слайд)

Все клетки с геномом *M. capricolum* - донором клетки - были убиты антибиотиком тетрациклином

Детали

Трансфецировали (внедрили) “синтетическую” ДНК в клетки *M. capricolum*

ОДНА из ПОДПИСЕЙ, внесенных компьютером, – ген устойчивости к тетрациклину.



Убили, добавив в среду антибиотик тетрациклин

Gibson et al., **Creation of a Bacterial Cell Controlled by a Chemically Synthesized Genome.** *Science*, 329(5987):52-6, 2010

Что не прописано в центральной догме

В центральной догме дана схема передачи информации.

Но кто получатель? Кто может прочесть и использовать эту информацию?

Эволюция приводит к постоянному изменению последовательностей ДНК, значит, и РНК, и белков, и СИГНАЛОВ.

Как и языки народов, языки клеток разных видов, удаляются настолько, что клетки одного биологического вида перестают понимать язык клеток другого вида. Рак – то же про это.

Переводчиков и билингв нет, кроме, разве что, вирусы.
ПРОБЛЕМА ЯЗЫКА!

ПРИНЦИП: что консервативно, то важно.

Слова «Спутник» и «iPhone» одинаковы во всех языках.

Так и в последовательностях ДНК, белков, РНК и сигналов

Вопрос: последовательности каких генов самые консервативные?

崔天凯大使出席肯尼迪表演艺术中心中国新年音乐会

2017年2月6日晚，肯尼迪表演艺术中心举办中国新年音乐会。中国驻美大使崔天凯、美国国家艺术基金会主席朱简、肯尼迪中心总裁黛博拉·鲁特女士等出席。演出前，崔...

崔天凯大使为来美参加“欢乐春节”活动的艺术团体举办招待会

2月5日，崔天凯大使在使馆为来美参加“欢乐春节”活动的艺术

Торжество науки!

Торжество науки?

Биологи не были потрясены: они знали Центральную Догму



“To my mind Craig has somewhat overplayed the importance of this,” said David Baltimore, a leading geneticist at Caltech. Dr. Baltimore described the result as “a technical tour de force” but not breakthrough science, but just a matter of scale.... **“He has not created life, only mimicked it,”** Dr. Baltimore said

SYNTHIA: PLAYING GOD IN A SANDBOX (2016)

SARAH M. RICHARDSON

Lawrence Berkeley National Laboratory, University of California, CA,
USA

NICOLA J. PATRON

The Sainsbury Laboratory, Norwich Research Park, Norfolk, UK

<https://microbiologysociety.org/publication/past-issues/what-is-life/article/synthia-playing-god-in-a-sandbox-what-is-life.html>



At this stage, the genome had been passaged through so many living cells that ‘chemically synthesised’ hardly seems applicable.

The genome is almost entirely the same as the previously sequenced genome of *M. mycoides* subspecies *capri* GM12. The final, synthetic genome differed only by the intentional inclusion of four non-functional ‘watermarks’ and one selectable marker, as well as 29 unintentional variations: 27 DNA single base pair (bp) changes, one 85 bp duplication, and the aforementioned *E. coli* transposon.

Just as with other emerging areas of science, the technology is often ahead of ethical, policy and regulatory frameworks.

6. Минимальный геном (Вентер)

Всё ли известно молекулярным биологам?

Вентер создал из своей Synthia бактерию С МИНИМАЛЬНО ВОЗМОЖНЫМ ГЕНОМОМ (среди **свободно живущих бактерий**)

	Synthia (JCVI-syn1.0)	Mycoplasma Genitalium	JCVI-syn3.0
Размер генома п.н.	1 078 809	580 076	531 000
Число генов	911	564	473
Число генов с неизвестной функцией		91 (15.3%)	149 (31.5%)

“This old Richard Feynman quote, ‘what I cannot create, I do not understand’, this principle is now served,” says Martin Fussenegger, a synthetic biologist at the Swiss Federal Institute of Technology (ETH) in Zurich, Switzerland

Минимальный бактериальный геном

В связи с минимальным бактериальным геномом решил еще раз выполнить задание 6.3 после лекции 1.

Нашел, ранее мне неизвестный геном.

Candidatus *Hodgkinia cicadicola* strain TETCHI4 chromosome, complete genome.
CP025310

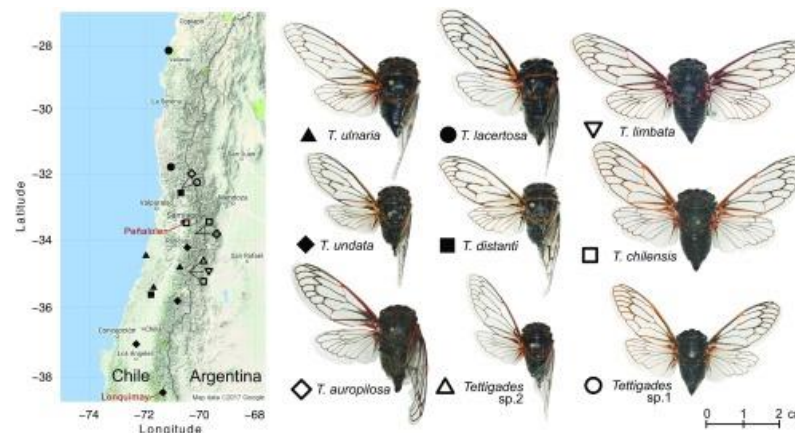
105 760 bp 114 CDS

Lukasik, P. et al.,

Multiple origins of interdependent endosymbiotic complexes in a genus of cicadas, PNAS, 2017

Geographical origin

Metropolitan Province, Camino al Volcan 2km W from the village of El Volcan



two and six distinct *Hodgkinia* lineages per host.

In total, *Hodgkinia* complexes that consist of multiple lineages encode nearly complete sets of genes present on the ancestral single lineage and presumably perform the same functions as symbionts that have not undergone splitting.

Авторы намекают на то, что древний большой геном симбиотической бактерии *Hodgkinia* у некоторых видов цикад разделился на несколько бактерий с маленьким геномом, в сумме содержащий все гены, нужные для сосуществования в цикаде.

7. Центральная Догма

В медицинских целях

Ребенок от трех родителей



Emma Foster, 17, of Red Bank, N.J.
(2016)

Геном человека. Ответ на задание 3 а) из лекции 1

The image shows a screenshot of the Human Genome Resources website. The browser address bar displays the URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/genome/guides/human/index.shtml>. The page header includes the NIH logo, "U.S. National Library of Medicine", "NCBI National Center for Biotechnology Information", and a "Log in" link. Below the header, the main title "Human Genome Resources" is displayed, along with navigation links for "Find", "View", "Download", and "Learn".

The main content area features a "Search for Human Genes" section with a search input field and a "Search" button. Below this, a set of human chromosomes is shown, labeled from 1 to 22, X, Y, and MT. The "MT" label is circled in red. At the bottom left, there is a prompt: "Select a chromosome to access the genome data viewer".

Некоторые мутации в ДНК вызывают генетически обусловленные заболевания.

Митохондрии – фабрики по по выработке и запасению энергии в клетке. Геном митохондрий содержит примерно 16 569 п.н., в нем закодированы 13 белков и 24 РНК (тРНК и рРНК) Белки участвуют в дыхании, основного способа получения и запасения энергией.

Известны мутации в мтДНК, приводящие к наследственная энцефаломиопатии в детском возрасте (синдрому Ли)

Типичная мутация в мтДНК, ведущая к синдрому Ли: замена тимина (Т) на гуанин (G) в положении 8993, что ведет к замене аргинина на лейцин в составе 6-й субъединицы фермента АТФазы

Митохондрии содержатся в цитоплазме каждой клетки, не в ядре. В оплодотворенной яйцеклетке – зиготе - вся цитоплазма материнская. Папин сперматозоид представлен в зиготе только хромосомами, которые попадают в ядро зиготы.

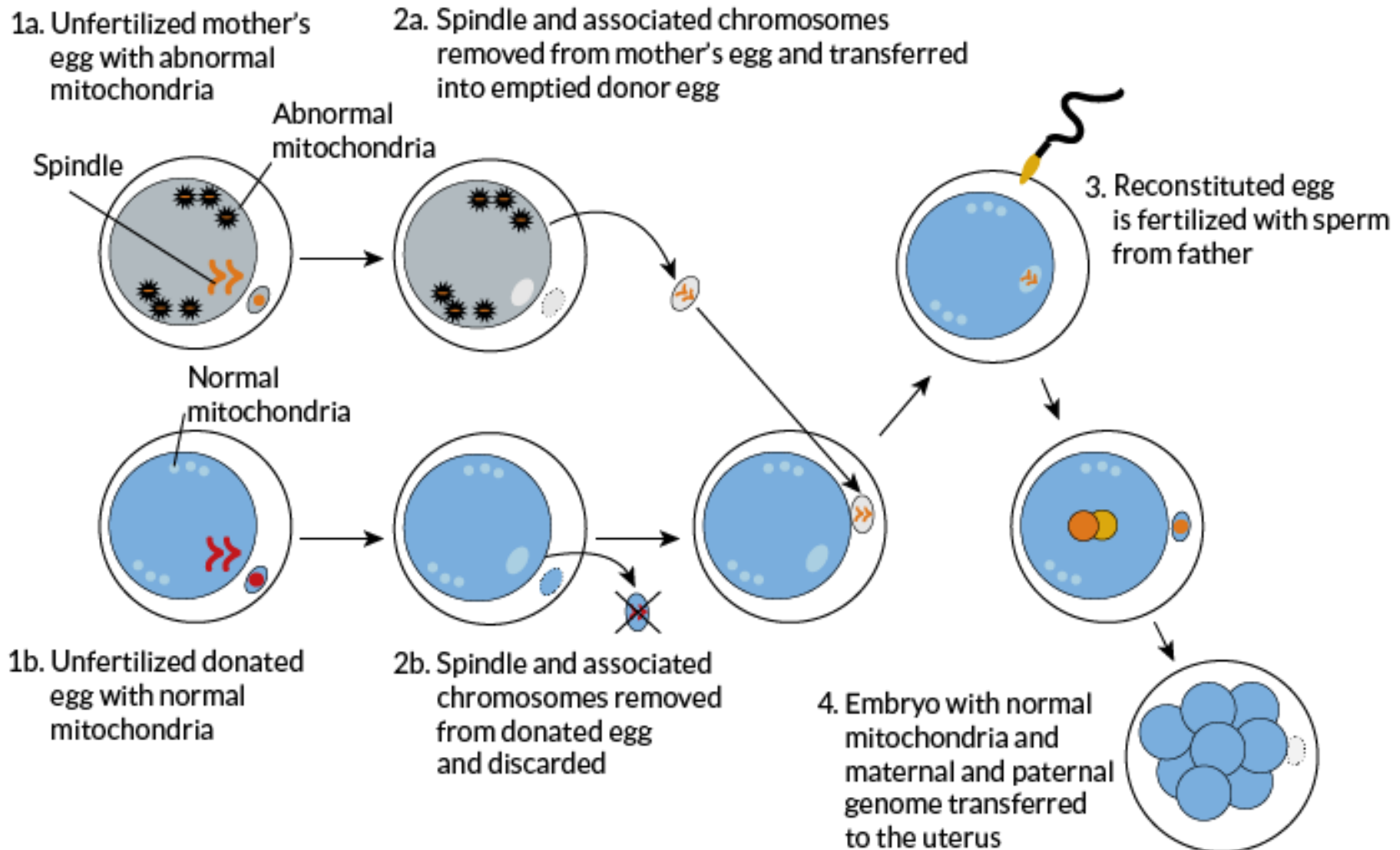
Вся митохондриальная ДНК плода - от мамы.

Как всегда в биологии минорные исключения бывают (публикации 2018г)

Если митохондриальная ДНК матери содержит вредную мутацию, то она обязательно передаётся плоду.

Митохондрий много. Клинические проявления зависят от числа митохондрий с плохой мутацией. Если у матери мало плохих митохондрий, то может не быть синдрома Ли. А в ее яйцеклетках может оказаться много митохондрий с мутациями, это угроза плоду.

Схема экстракорпорального оплодотворения с использованием митохондриальной ДНК женщины - донора



Такой способ зачатия разрешен в УК и Украине

Первый ребенок по такой схеме родился в апреле 2016

года. (John Zhang et al., Live Birth Derived From Oocyte Spindle Transfer to Prevent Mitochondrial Disease, *Reprod Biomed Online*, 2017) (The parents, a Jordanian couple, previously had two children who died from the disease.)

По юридическим причинам, экстракорпоральное зачатие выполнено в Мехико, родился ребенок в Нью-Йорке.

У него митохондриальная ДНК от матери - донора (проверено), он здоров.

Эмма Форстер и еще 17 детей были зачаты иначе, но по-видимому, дело тоже в донорской мтДНК. Им в оплодотворенной яйцеклетке заменяли 20% цитоплазмы на цитоплазму от яйцеклетки матери-донора.

Такие манипуляции выполняли в США, NJ, с 1996 по 2001 год. Потом они были запрещены в США.

The kids are all right: Children with 3-way DNA are healthy

BY ASSOCIATED PRESS

OCTOBER 26, 2016



В 2017 Emma поступила в университет
RUTGERS, NJ, USA
(источник FACEBOOK)

Она единственный из 17 детей, которая
знает об обстоятельстве своего рождения

Emma Foster (far right), is one of a handful of children born about 15 years ago from three sources of DNA.

More than 15 years ago, 17 babies were born after an experimental infertility treatment that gave them DNA from three people: Mom, Dad and an egg donor. Now researchers have checked up on how the babies are doing as teenagers. The preliminary verdict: **The kids are all right.**

With no sign of unusual health problems and excellent grades in school at ages 13 to 18, these children are “doing well,” said embryologist Jacques Cohen of the Institute for Reproductive Medicine & Science at Saint Barnabas in Livingston, N.J., where the treatment was done.

NPR: Clinic Claims Success In Making Babies With 3 Parents' DNA

Nadiya clinic



Nadiya Clinic in Kiev, Ukraine, is creating babies using the DNA of three people. The procedure can help women who are infertile have children.
Rob Stein/NPR

In a clinic on a side street in Kiev, the capital of Ukraine, doctors are doing something that, as far as is publicly known, is being done nowhere else: using DNA from three different people to create babies for women who are infertile.

"If you can help these families to achieve their own babies, why it must be forbidden?" Dr. Valery Zukin, director of the Nadiya Clinic, asks through his glasses. "It is a dream to want to have a genetic connection with a baby."

Zukin has helped form a company, Darwin Life-Nadiya, with a New York clinic to market the service to U.S. women willing to travel to Ukraine.

Ukrainian women pay about \$8,000 for the procedure; for foreigners, it's about \$15,000.

Board of directors



Dr. John Zhang

MD, PhD, MSc, Chief Medical Officer, CEO of Darwin Life

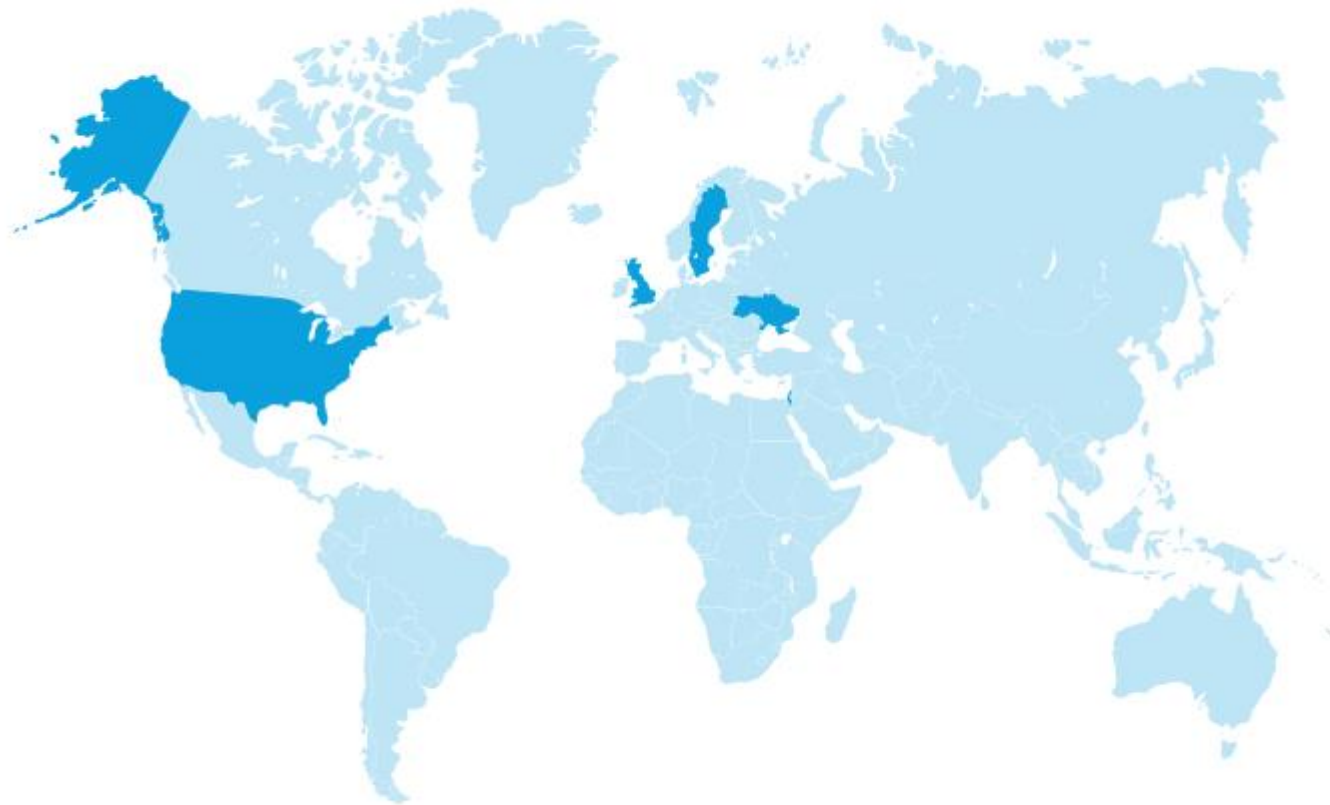





Dr. Valery Zukin

MD, PhD, Director of Nadiya clinic of reproductive medicine

Nadiya clinic, 19-A M. Kryvonosa, 03037, Kyiv, Ukraine,
<http://dl-nadiya.com/>

World Map of Our Patients



-  Ukraine
-  USA
-  Israel
-  Sweden
-  United Kingdom

11 babies **5** countries

Kahn chaired a U.S. National Academy of Sciences panel that examined the science and ethical issues raised by the three-parent procedure.

Kahn's panel [concluded](#) it could be ethical to try the procedure to try to prevent mitochondrial disease. But it is [prohibited](#) in the United States.

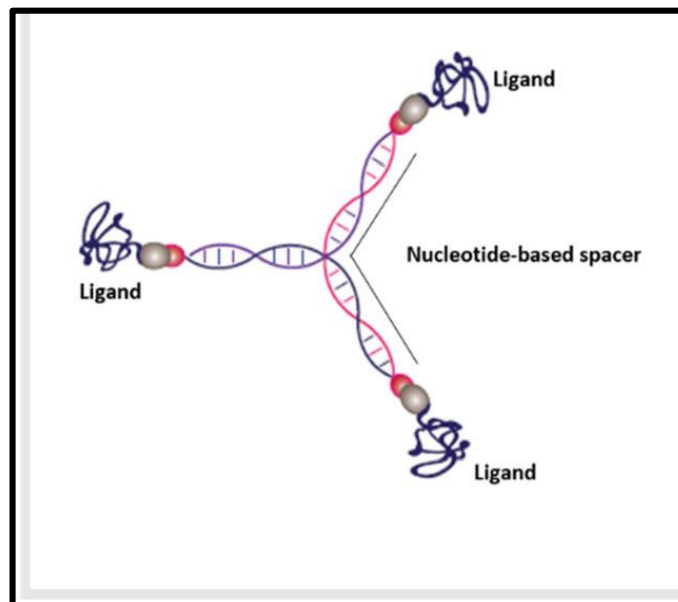
The procedure also raises deeper questions.

"What is the importance of the contribution of mitochondrial DNA from a stranger? Philosophically it's an interesting question," Kahn says. "It changes your ancestry in a way."

But that's not the only concern. The egg donor's mitochondrial DNA could be passed down by any girls born from the procedure. So any problems inadvertently created could be passed down for generations too.

"That's crossing what had been a bright-line prohibition all across the globe that we would not introduce genetic modifications that would be passed on to future offspring in perpetuity," Kahn says.

КОНЕЦ



Термины и практика

- Гомология последовательностей, нуклеотидов, аминокислот, и органов
- Выравнивание последовательностей как отражение эволюции
- Выравнивание последовательностей как задача для роботов (программ) и людей
- Принцип: что консервативно, то важно

Локальная эволюция определяет выравнивание последовательностей потомков относительно предка

Гомологичные нуклеотиды ставим друг под другом

ПРЕДОК	1 .	TAT--GCGAAT-GCCCTGAA	
сын	2 .	TAT--GC A AAT-GCCCTGAA	замена
внук	3 .	TAT--GC A AAT-GC T CTGAA	замена
правнук	4 .	TAT--GC A AAT C GC T C G GAA	вставка 1 п.н.
праправнук	5 .	TAT--GC A AA A C G CT C G GAA	замена
прапраправнук	6 .	TAT--GC A AA- C GC T C G GAA	делеция 1п.н.
.....	7 .	TAT--GC A T A- C GC T C G GAA	замена
.....	8 .	TAT--GC A T A- C GC- - -GAA	делеция 3 п.н.
.....	9 .	TAT A T GC A T A- C GC- - -GAA	вставка 2 п.н.

Из 20-и позиций (колонок) выравнивания 11 (55%) абсолютно консервативны

На предыдущем слайде мутации 45% нуклеотидов за 9 поколений – это фантазия!

Мутаций у живых (значит, прошедших отбор!) родственных организмов значительно меньше.

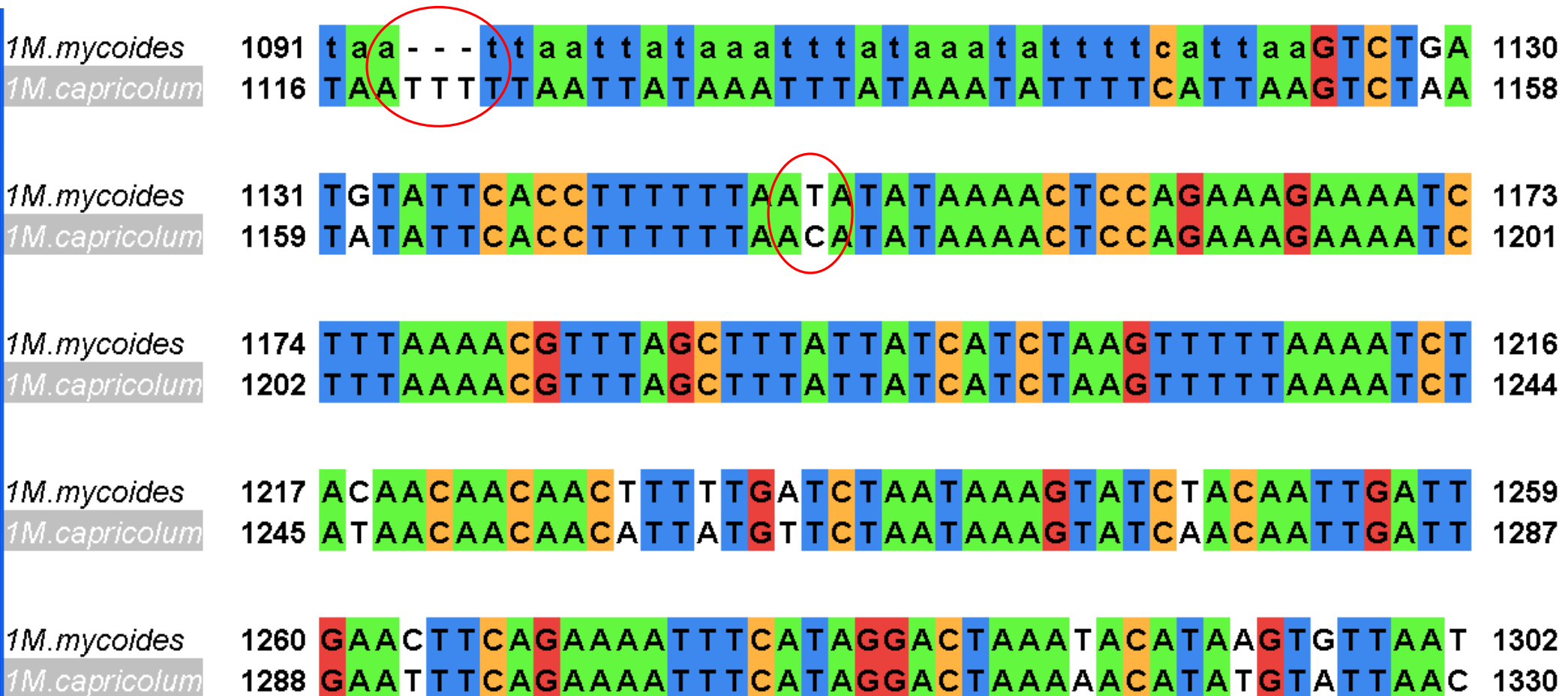
De novo мутации у человека

Исландские тройки (parent-offspring trios)

Каждый ребенок имеет от 20 до 120 мутаций *de novo* на геном, т.е. в геноме обнаружен нуклеотид, которого не было в этой позиции ни у папы, ни у мамы,

Kong et al., Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. Nature. 2012

Выравнивание геномов бактерий разных видов *M. capricolum* и *M. mycoides* рода *Mycoplasma*. Оба вида – потомки одного предка, ранее жившей микоплазмы.



92% совпадающих букв на гомологичных участках

Гомология – происхождение от общего предка

Выравнивание отражает эволюцию только для гомологичных участков геномов или белков