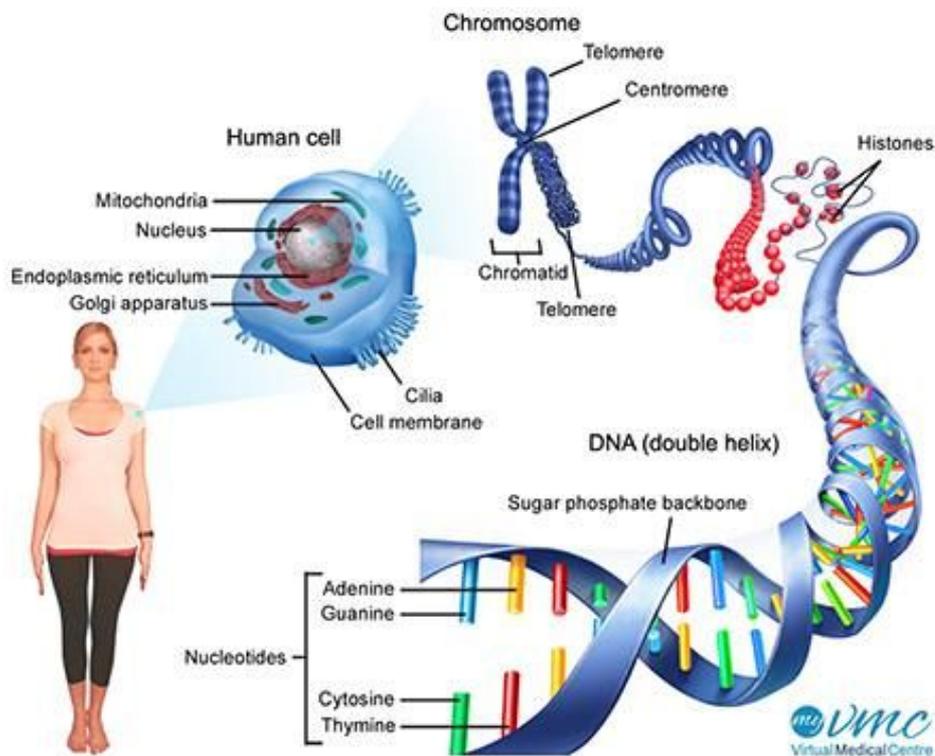


ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

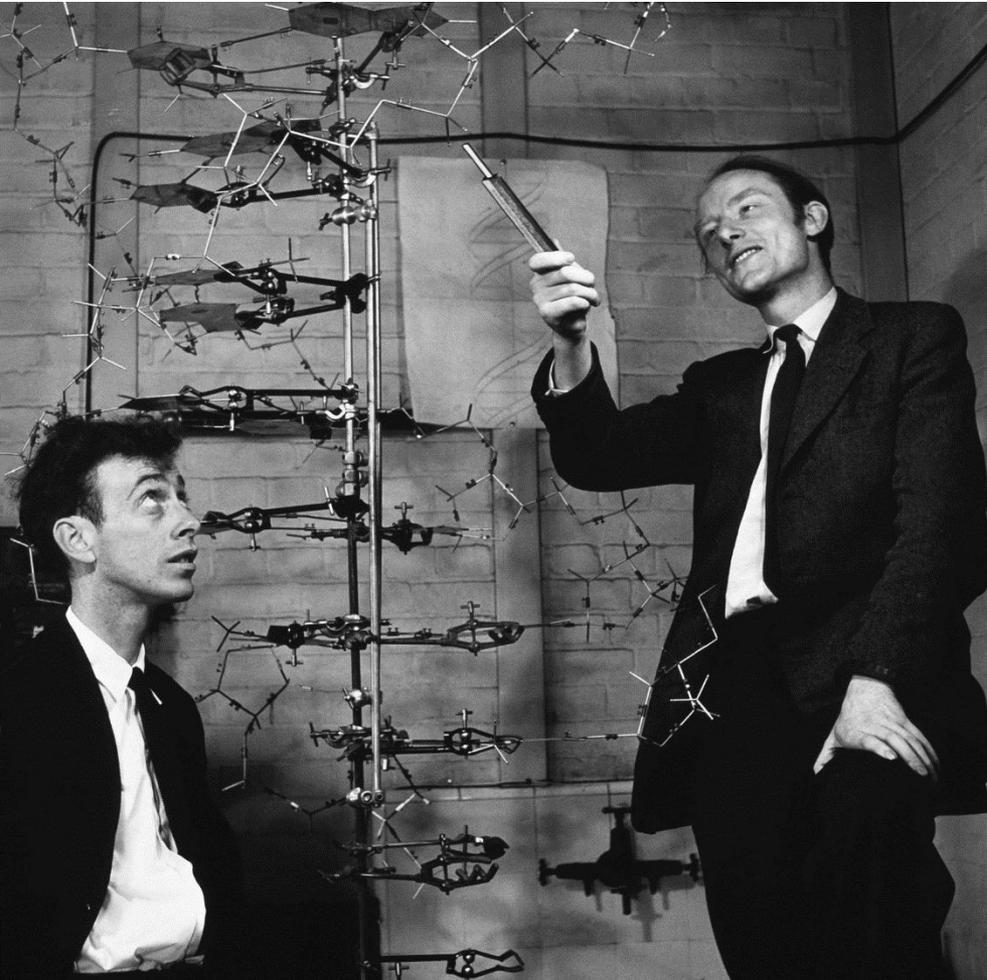
Кафедра медицинской химии

# СТРУКТУРА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

ДОВ



**21 февраля 1953** года молодые ученые **ДЖЕЙМС УОТСОН** (James Dewey Watson) и **ФРЕНСИС КРИК** (Francis Crick) в небольшом пабе «The Eagle» в Кембридже объявили об открытии «секрета жизни» - структуре молекулы ДНК (двойной спирали).



- Месяцем позже Уотсон и Крик создали и представили общественности трехмерную модель молекулы ДНК, сделанную из шариков, кусочков картона и проволоки.
- Джеймс Уотсон, Френсис Крик и Морис Х. Ф. Уилкинс были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине 1962 года «за открытия, касающиеся молекулярной структуры

# Нуклеиновые кислоты

- **Нуклеиновые кислоты (НК)** – это **высокомолекулярные** (с большой молекулярной массой) **нерегулярные биополимеры**, состоящие из **нуклеотидов**, соединенных в цепи с помощью **фосфодиэфирных** связей (нерегулярные – означает, что несколько типов мономеров составляют самые разнообразные неповторяющиеся последовательности).
- Два основных вида НК:
  - ДНК - Дезоксирибонуклеиновая Кислота
  - РНК – Рибонуклеиновая Кислота

Различаются особенностями строения нуклеотидов, а также укладкой вторичной структуры.

# Нуклеиновые кислоты: функции

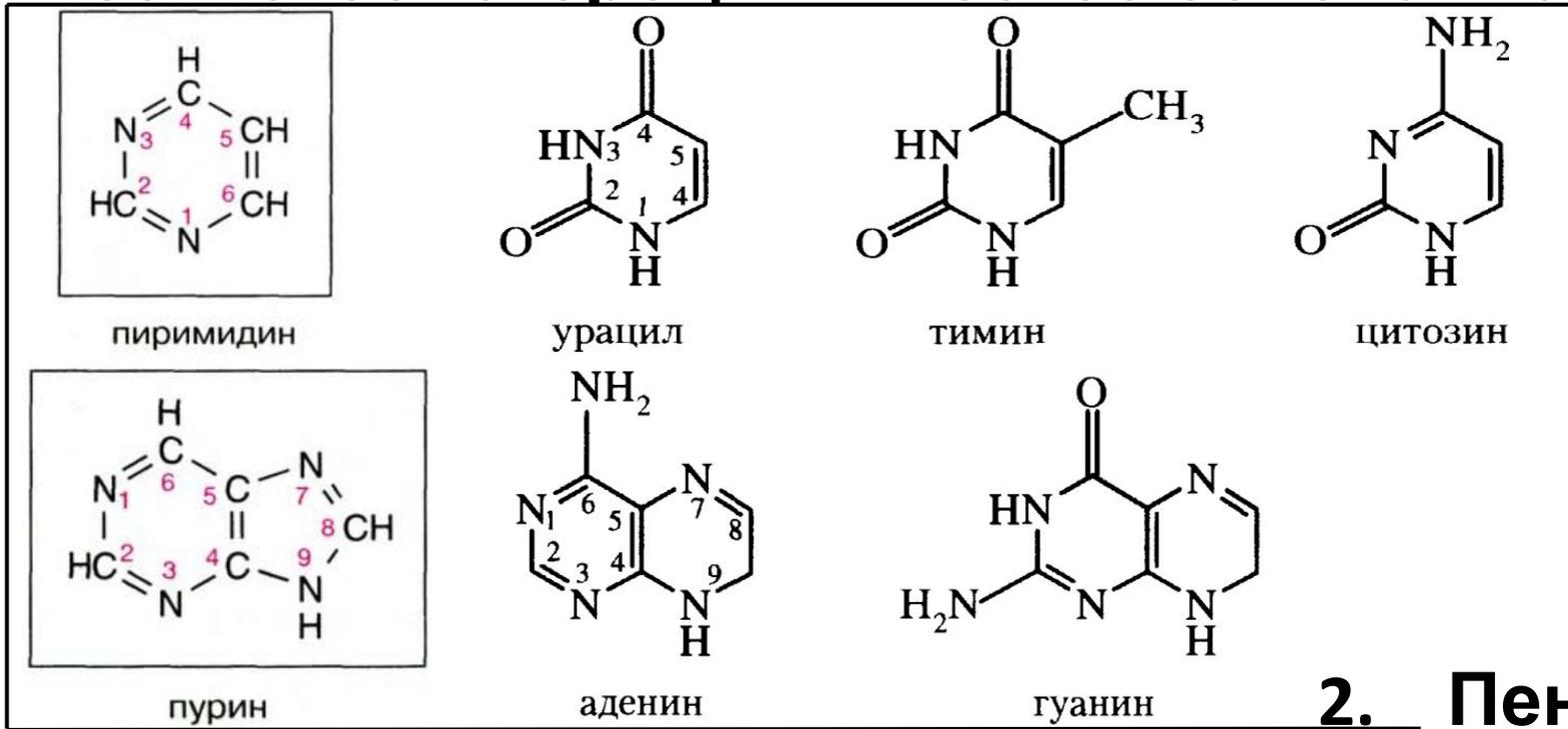


- Функция полимерных НК (ДНК и РНК) – **хранение и реализация** генетической информации, а также **передача** ее из поколения в поколение. Это выражается в управлении всеми **матричными биосинтезами** в клетках, о чем мы поговорим в следующей лекции.
- Функции отдельных моно- и ди- нуклеотидов также важны и разнообразны
  - Перенос химической энергии с помощью макроэргических нуклеозидтрифосфатов (АТФ, ГТФ)
  - Коферменты (производные витаминов и АМФ) : НАД, НАДФ, ФАД, ФМН
  - Вторичные мессенджеры внутриклеточной передачи гормонального сигнала (цАМФ, цГМФ)
  - Медиатор в нервной системе – аденозин.
  - Конъюгаты-активаторы: УДФ (в синтезе гликогена и др), S-аденозил-метионин

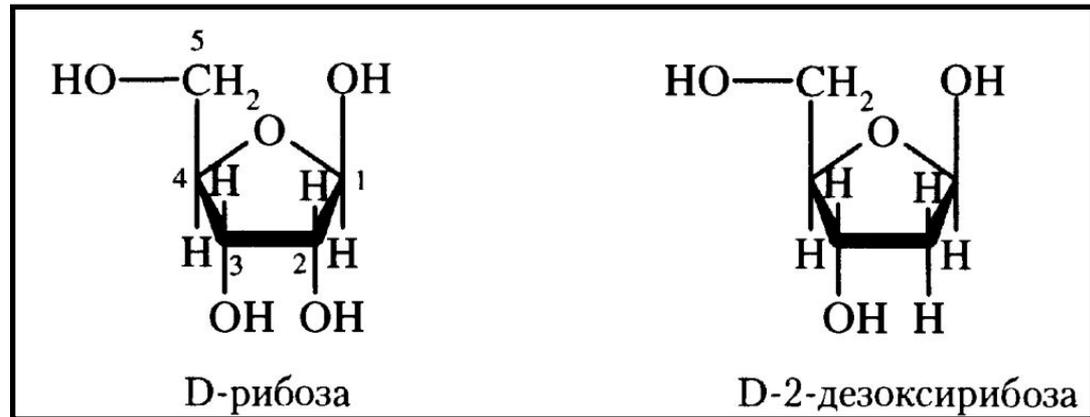
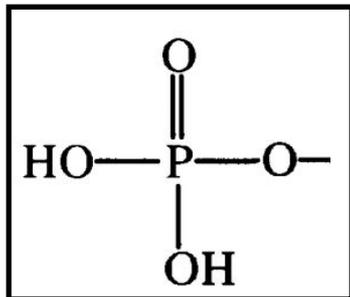
# Нуклеотид состоит из трех

## КОМПОНЕНТОВ

### 1. Азотистое гетероциклическое основание

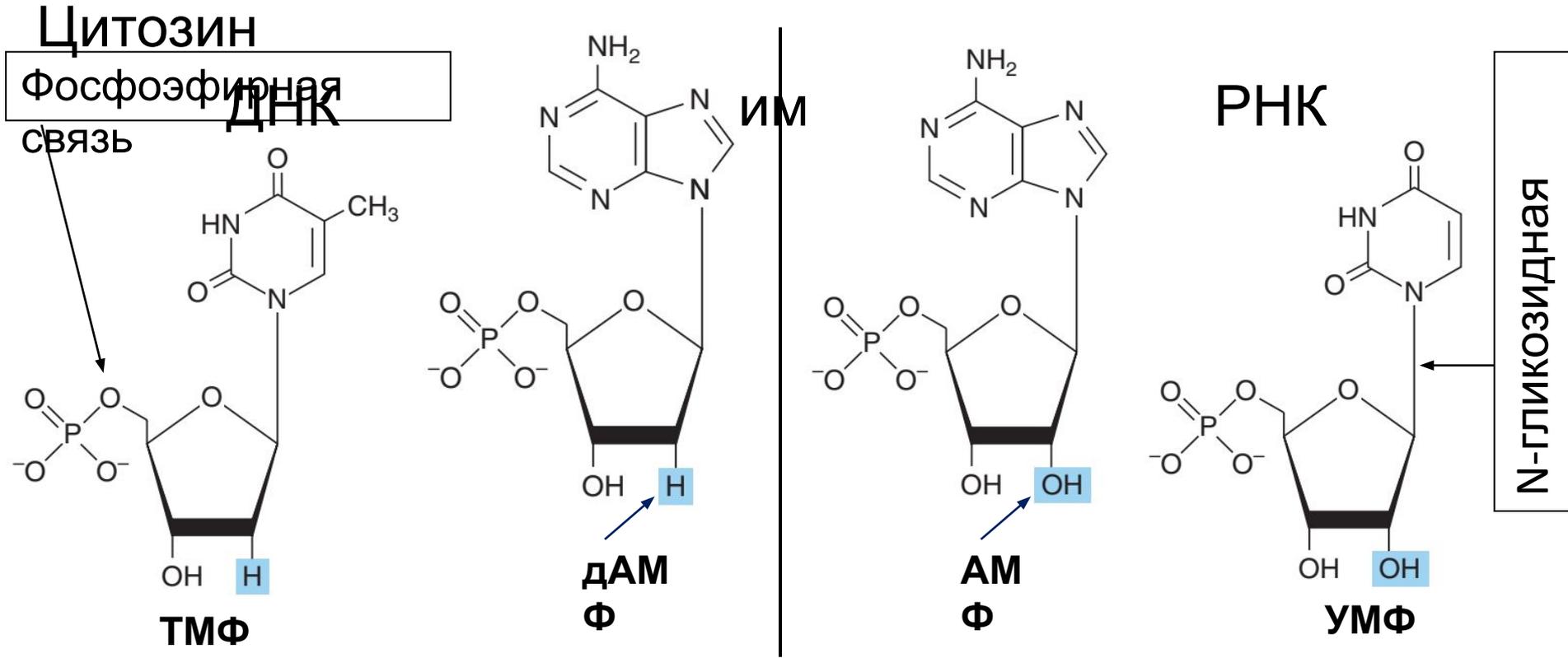


### 3. Фосфат



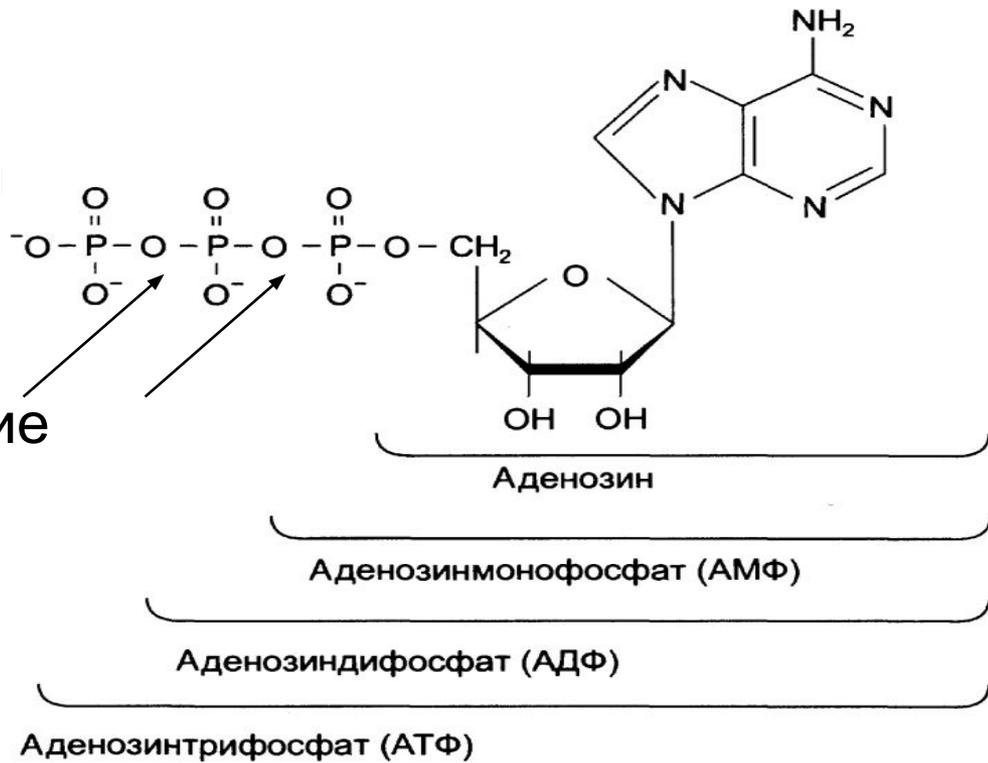
# Нуклеотиды

- В нуклеотидах ДНК используется пентоза – **дезоксирибоза**, пурины – Аденин и Гуанин и пиримидины – **Тимин** и Цитозин
- В нуклеотидах РНК используется пентоза – **рибоза**, пурины – Аденин и Гуанин и пиримидины – **Урацил** и Цитозин

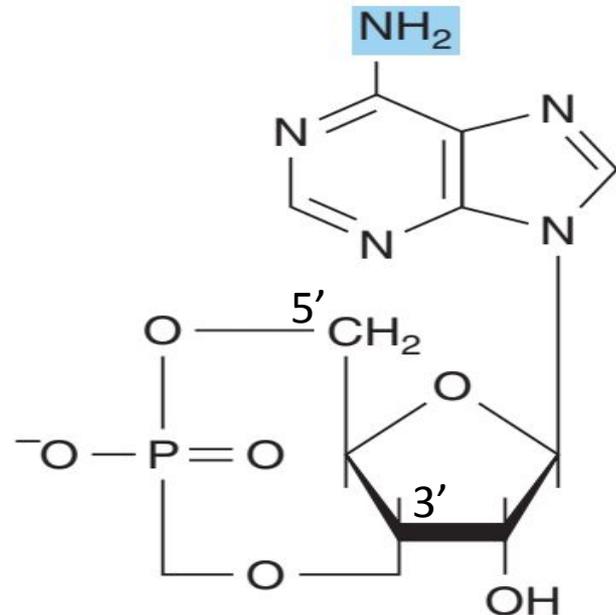


- Структура АТФ

Макроэргические  
связи

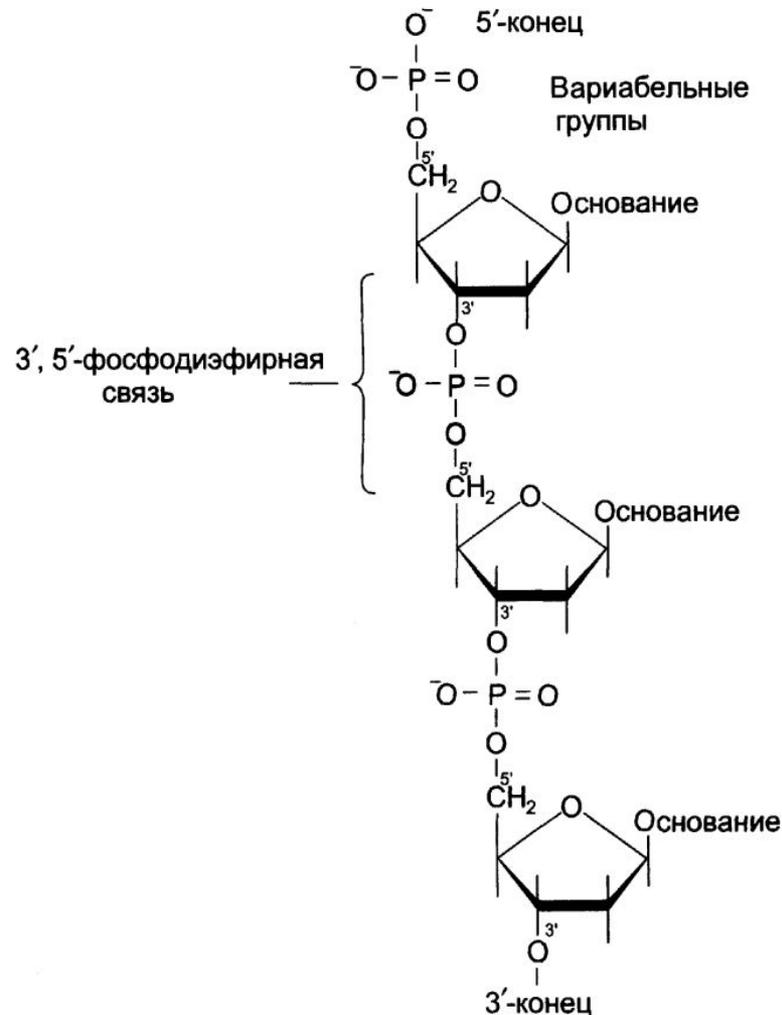


- Структура цАМФ  
(вторичный мессенджер  
3',5'-циклический  
аденозин монофосфат



ДНК содержится в ядре и митохондриях клеток, имеет три структурных уровня организации.

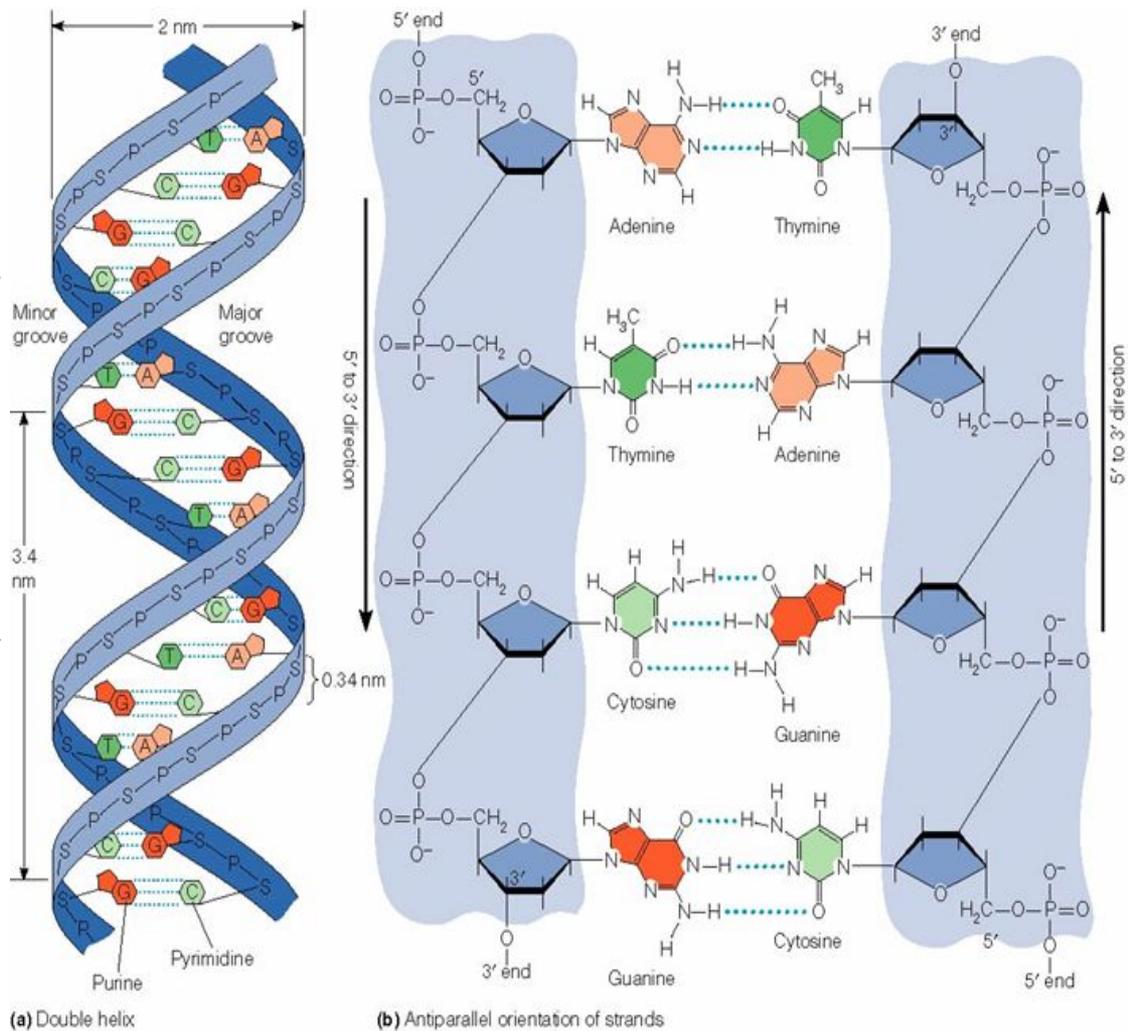
## ПЕРВИЧНАЯ СТРУКТУРА ДНК



- Представляет собой **последовательность дезоксирибо-нуклеотидов**, соединенных между собой **3', 5'-фосфо-диэфирными связями**.
- Свободный **3'-конец** содержит свободную гидроксильную группу и называется **ОН-концом**, а **5'-конец** содержит фосфатную группу и называется **P-концом**.
- Направление цепи в первичной структуре **5' → 3'**.
- Первичная структура имеет **уникальную последовательность** нуклеотидов, представляющих собой **генетическую информацию**.
- Остов цепи ДНК всегда постоянен на протяжении и представляет собой чередование групп: пентоза-фосфат-пентоза. Вариабельными группами служат азотистые

# ВТОРИЧНАЯ СТРУКТУРА ДНК

- Пространственная структура ДНК, представляет собой **двухцепочечную правозакрученную спираль**.
- В каждой цепи мономерами выступают дезоксирибонуклеотиды – дАМФ, дГМФ, дЦМФ, дТМФ.
- Цепи ДНК **антипараллельны**, т.е. одна из них имеет направление  $5'$   $3'$ , а другая  $3'$   $5'$ .
- Одна цепь ДНК, считывается при транскрипции для последующего синтеза белка, и называется **кодирующей** или **матричной**, другая – **некодирующей**.
- Цепочки ДНК соединены между собой непрочными **водородными связями**, которые, удерживают их вместе благодаря своей многочисленности (по типу застежки-«молнии»)

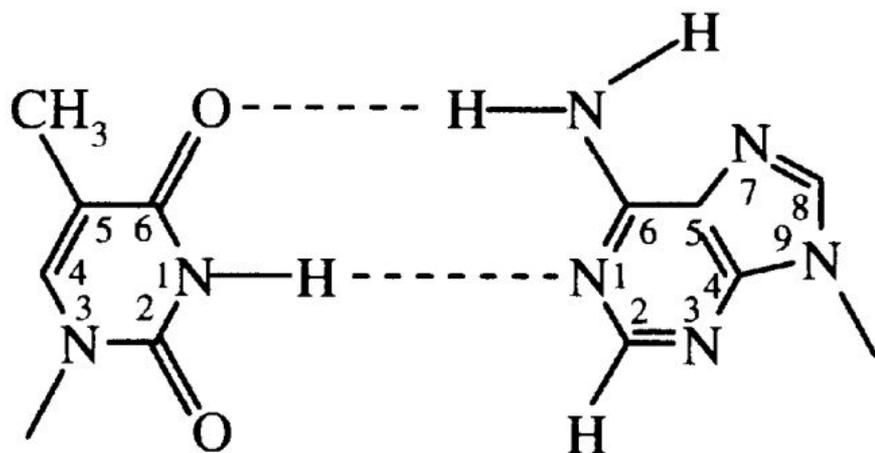




# Комплементарные пары

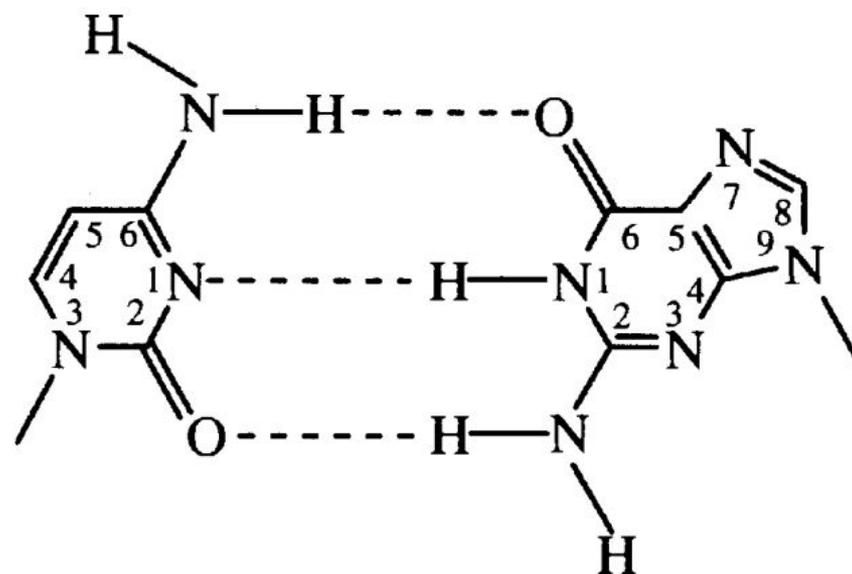
## оснований

Комплементарное взаимодействие азотистых оснований связано с уникальным расположением функциональных групп, обеспечивающих образование водородных связей, определяя тем самым специфическое узнавание комплементарных пар



ТИМИН

аденин



ЦИТОЗИН

гуанин

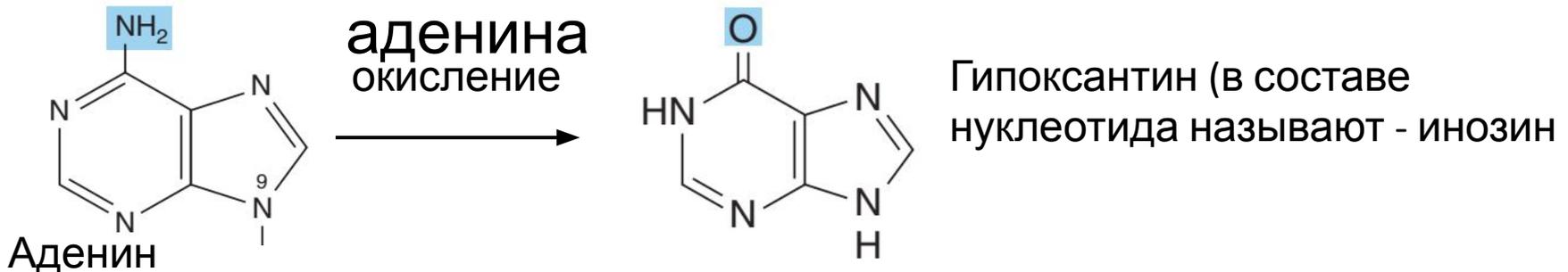
### Правила Чаргаффа

о соотношении содержания нуклеотидов в ДНК (с двойной спиралью):

$$A = T \quad G = C \quad A + G \text{ (пурины)} = T + C \text{ (пиримидины)}$$

# Мутации

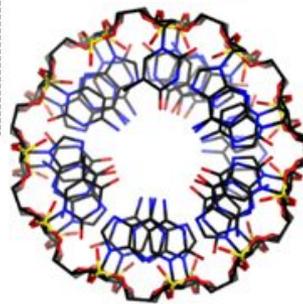
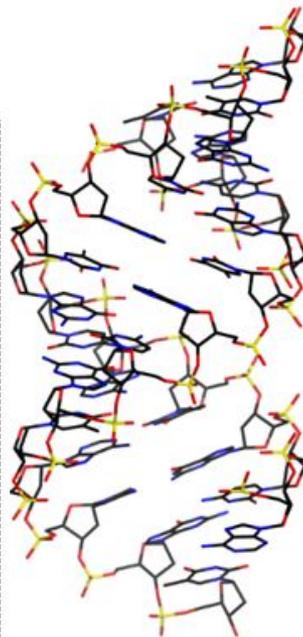
- Поскольку водородные связи не прочные, то иногда возможны ошибочные взаимодействия некомплементарных оснований, возникающие в процессе репликации – точечные мутации.
- Поэтому в ядре клетке работает мощный аппарат репарации ДНК, исправляющий такие ошибки.
- Ряд физических и химических факторов могут усиливать вероятность таких ошибок. Например:



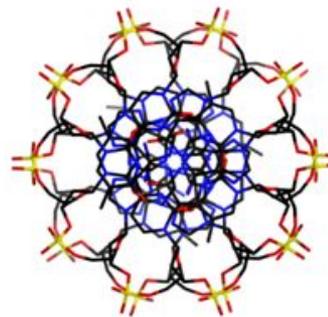
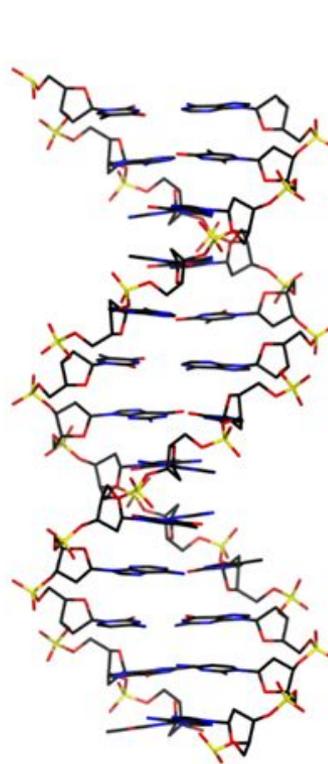
Инозин может образовывать водородные связи с цитозином.  
В результате вместо пары Аденин – Тимин, появится пара Инозин – Цитозин,

# ФОРМЫ ВТОРИЧНОЙ СТРУКТУРЫ ДНК

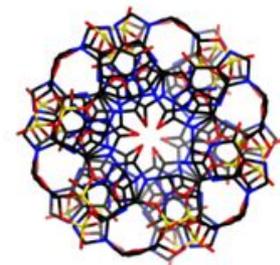
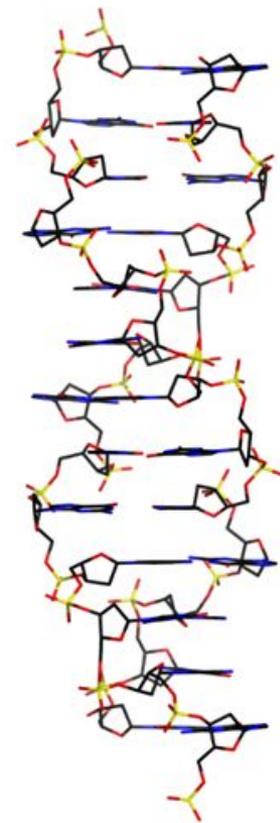
Признак	A-форма	B-форма	Z-форма
Спираль	правая	правая	левая
Количество пар оснований на виток	11	10	12
Шаг спирали	28,6 Å	33,6 Å	45 Å
Диаметр спирали	23 Å	20 Å	18 Å
Угол между плоскостями оснований и осью спирали	70°	90°	100°



A



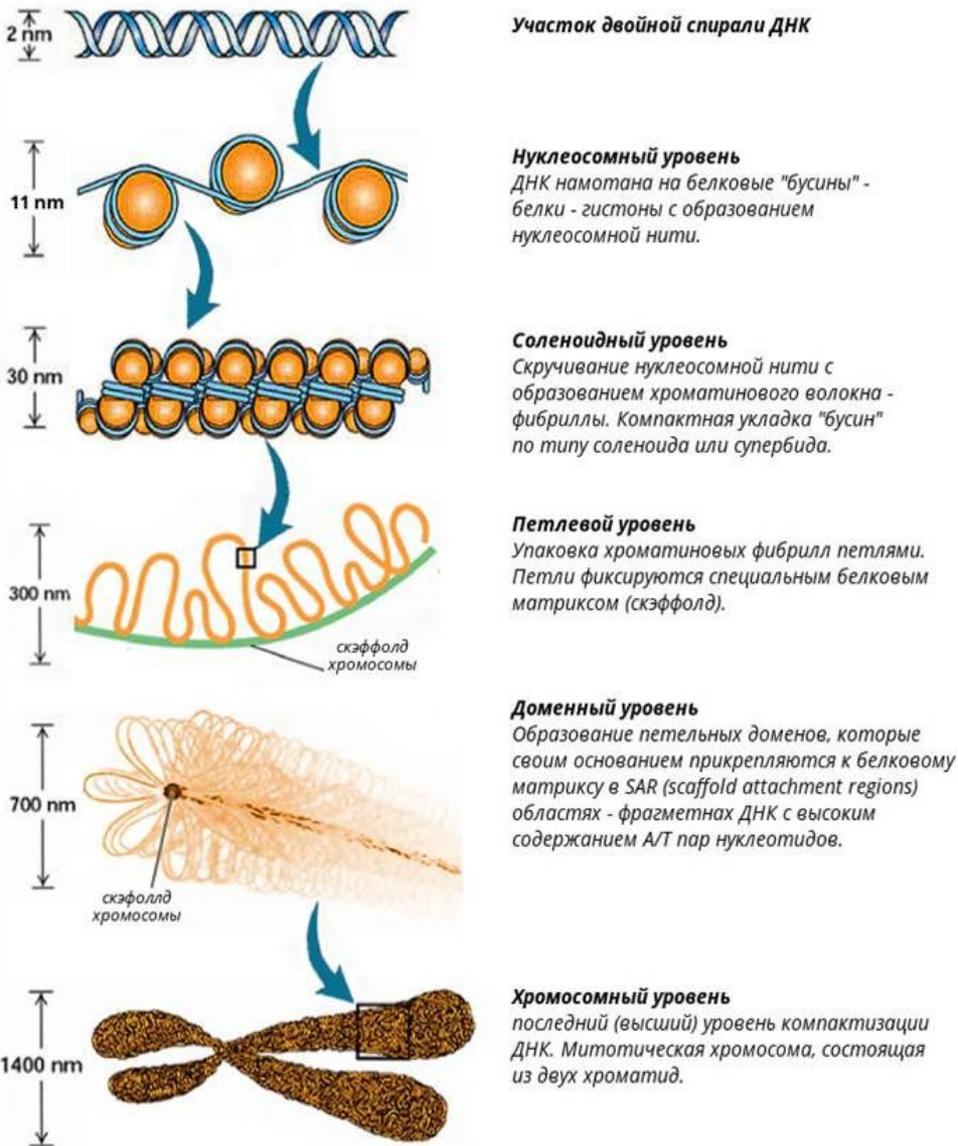
B



Z

# ТРЕТИЧНАЯ СТРУКТУРА ДНК

## Структурная организация ДНК в хромосомах (уровни компактизации)



Представляет собой суперспираль.

Длина молекул ДНК очень большая. Суммарная длина ДНК в каждой клетке около 1,8 метра. Суперспирализация ДНК необходима для ее компактной упаковки в ядре клетки и

**формирования хромосом.** Хроматин уложен в виде сферических частиц – **нуклеосом**, соединенных друг с другом нитью ДНК.

**Нуклеосома** представляет собой комплекс участка молекулы ДНК и восьми молекул **белков гистонов.**

В составе нуклеосомы находятся по 2 молекулы каждого типа **гистонов Н2α, Н2β, Н3, Н4.**

Нить ДНК, последовательно контактируя с гистонами Н2α, Н2β, Н4, Н3, Н3, Н4, Н2β, Н2α, наматывается в 1,75 оборота на гистоновое ядро, которое "маскирует" 146 пар оснований ДНК.

**Гистон Н1** связывается с нуклеосомой на участке входа и выхода ДНК так называемый **линкерном участке**), "склеивая" и "маскируя" еще 20 пар оснований. Гистон Н1 защищает ДНК в этом месте от действия нуклеаз. Таким образом, с помощью одной нуклеосомы замаскировано 166 пар оснований, формируя структуру по типу «нити бус».

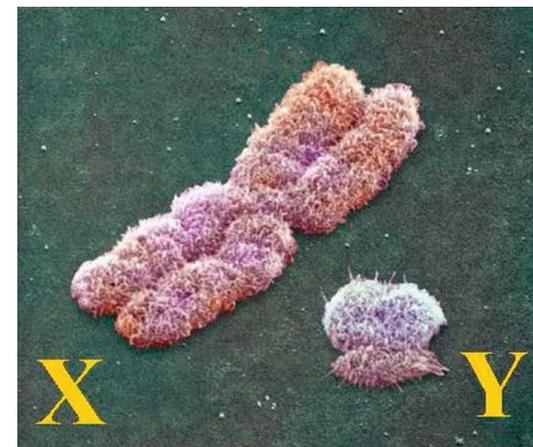
# ТРЕТИЧНАЯ СТРУКТУРА ДНК

Кроме нуклеосом, существует еще несколько уровней укладки ДНК, показанных на предыдущем слайде, например **фибриллы** диаметром 30 нм, образующиеся при закручивании в суперспираль. Участок ДНК между нуклеосомами называется **спейсерным** (англ: space – пространство), его длина варьирует в зависимости от вида организма и типа клеток. У человека она составляет около 50-60 пар нуклеотидов.

Максимально плотная укладка хромосомы происходит перед митозом и во время его. Тогда-то **хромосомы** и могут быть видны в микроскоп.

В покоящихся клетках хромосомный материал выглядит нечетко и распределен по всему ядру. В таком состоянии он получил название "**хроматин**". В составе хроматина выделяют 60% белка (гистоны и кислые белки), 35% ДНК и около 5% РНК.

У человека в ядрах клеток по **46** хромосом: **23** от мамы и **23** от папы. 22 пары идентичны и называются **аутосомные**. 1 пара различается – это **половые** хромосомы: X (женская) и Y (мужская). Все хромосомы выглядят х-образно, так как они видны перед митозом, а перед этим произошла репликация, то есть это **2 дочерние копии**, соединенные в центромере.



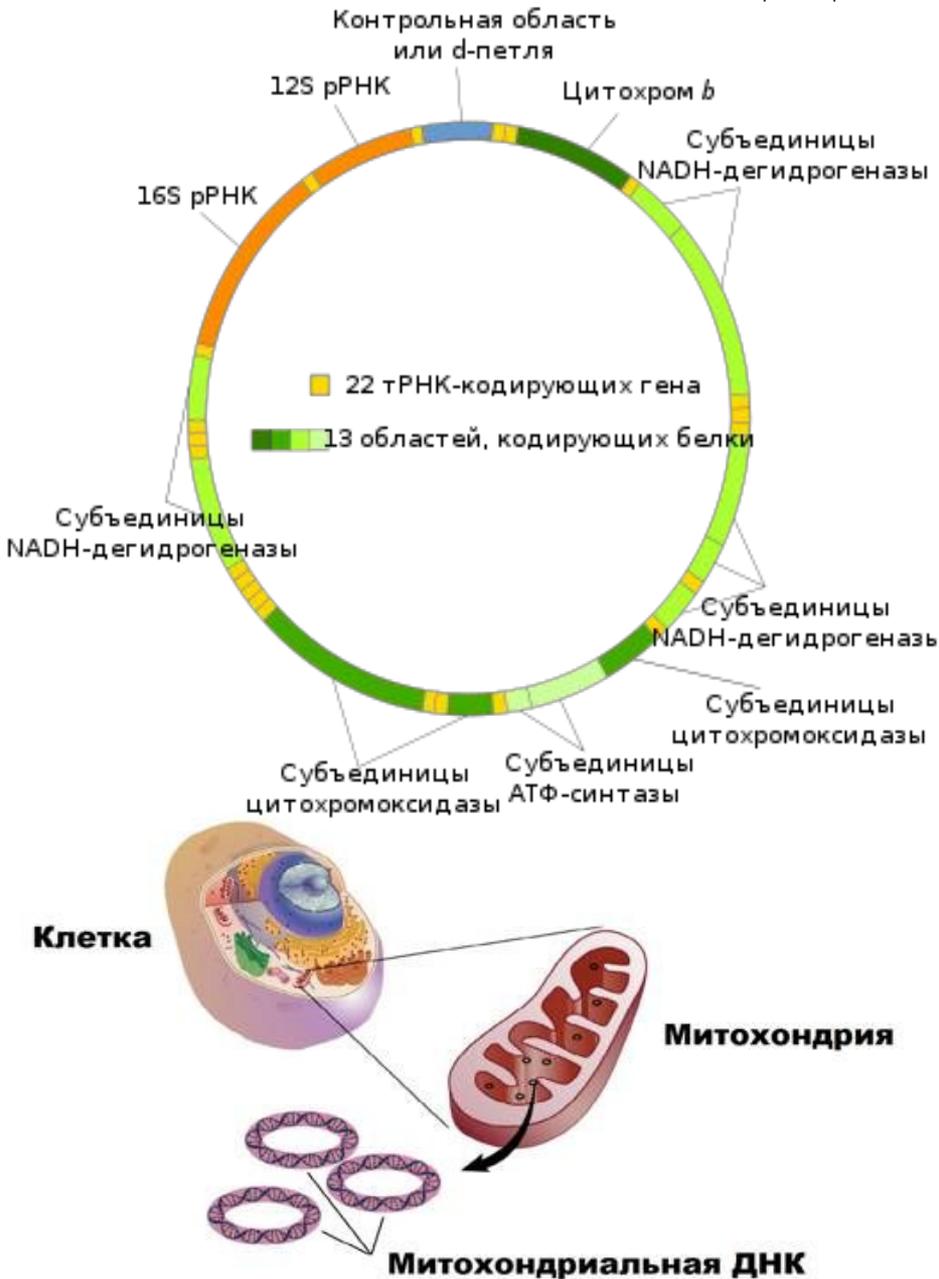
# МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДНК

Митохондрии имеют собственный уникальный геном, представленный одной кольцевой молекулой ДНК, которая кодирует синтез 13 белков.

**Митохондриальная ДНК** наследуется по материнской линии, так как митохондрии происходят из цитоплазмы яйцеклетки. (сперматозоиды не передают митохондрий при слиянии).

Имеет некоторые особенности:

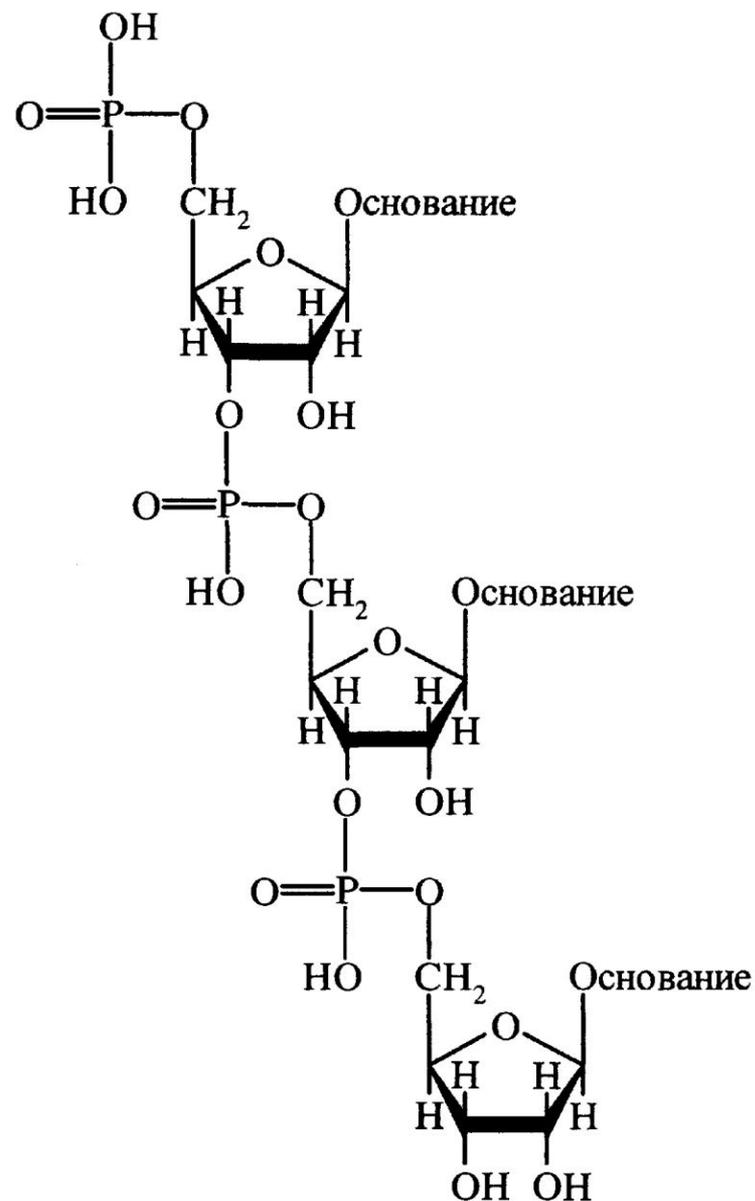
- Отсутствие свободных концов
- Отсутствие участков- интронов (процесс сплайсинга отсутствует)
- Отсутствие процесса кэпирования
- Отсутствие в митохондриях ферментов репарации (и как следствие большое число ошибок в ДНК )
- ДНК митохондрий не метилируется



# РИБОНУКЛЕИНОВАЯ КИСЛОТА (РНК)

Рибонуклеиновая кислота (РНК) представляет собой последовательность рибонуклеозидмонофосфатов – АМФ, ГМФ, ЦМФ, УМФ, связанных друг с другом 5'-3'-фосфодиэфирными связями.

Основной функцией РНК является «переписывание» генетической информации с ДНК и реализация ее в биосинтезе белка (трансляция), путем участия ее в формировании белок-синтезирующей системы рибосом.



РНК

# УРОВНИ ОРГАНИЗАЦИИ РНК

**Первичный уровень** организации РНК, также как и ДНК, представляет собой одноцепочечную молекулу биополимера, состоящего из мономеров-нуклеотидов, содержащих в себе **рибозу** (вместо дезоксирибозы) и пиримидиновое основание **урацил** (вместо тимина), остальные основания те же самые.

**Вторичная структура** представлена одноцепочечной последовательностью нуклеотидов, формирующей отдельные участки спирализации за счет возникновения водородных связей между комплементарными азотистыми основаниями. Это так называемые **«шпильки» РНК**. При этом участки цепи в этих спирализованных структурах антипараллельны, но не всегда полностью комплементарны. Правила Чаргаффа к ним не применимо. Спирализованные участки характерны для всех типов РНК.

**Третичный уровень** организации РНК представляет собой компактную структуру, возникающую за счет взаимодействия спирализованных элементов вторичной структуры. В стабилизации принимают участие ионы магния

# ВТОРИЧНАЯ СТРУКТУРА РНК

## Элементы вторичной структуры



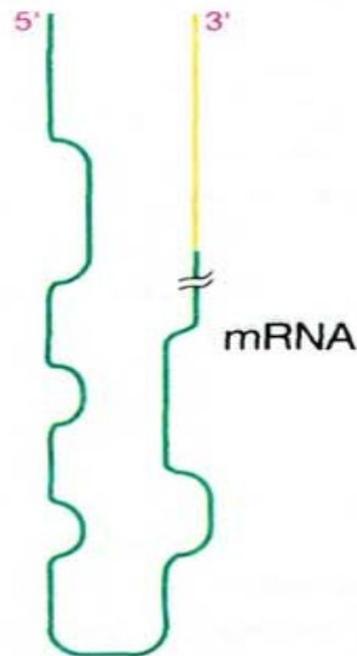
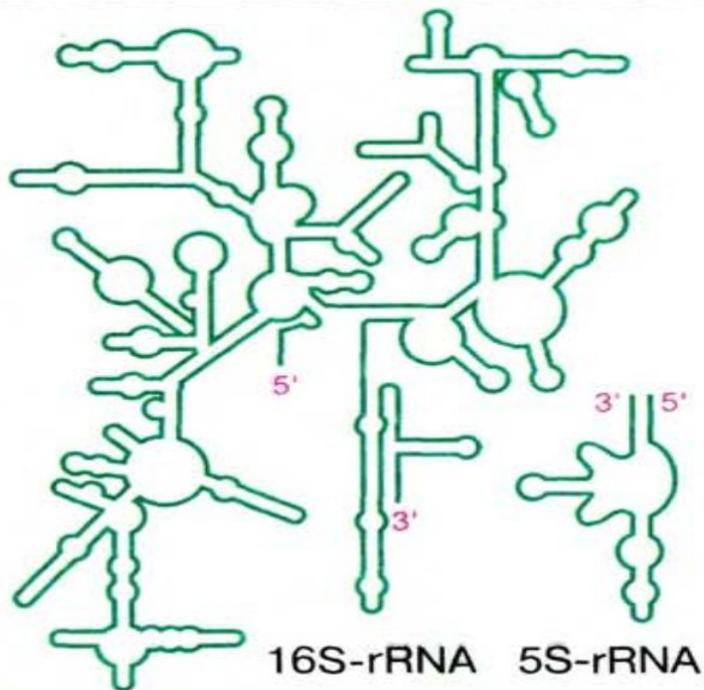
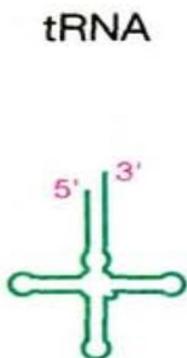
# ВИДЫ РНК

Транспортная  
Некодирующая  
тРНК (15%)

Рибосомальная  
рРНК (80%)

Матричная  
мРНК (4%)

нкРНК



tRNA	rRNA	Тип РНК	mRNA	snRNA
>50	4	количество подтипов в клетке	> 1000	~ 10
74 - 95	120 - 5000	число нуклеотидов (о)	400 - 6000	100 - 300
10-20%	80%	содержание в клетке	5%	< 1%
продолжительное	продолжительное	время жизни	короткое	продолжительное
трансляция	трансляция	функция	трансляция	сплайсинг

# ВИДЫ РНК

## Матричные РНК (мРНК)

Представляют собой линейную последовательность нуклеотидов. К 5'-концу молекулы присоединен метилгуанозиндифосфат, на 3'-конце имеется полиадениловая последовательность. Образуются в процессе транскрипции (переписывания) с кодирующей цепи ДНК.

Их функция – информационная, т.е. перенос информации о структуре белков от ДНК к месту их синтеза.

Малые РНК используются для созревания мРНК и некоторых других клеточных процессов.

## Рибосомальные РНК (рРНК)

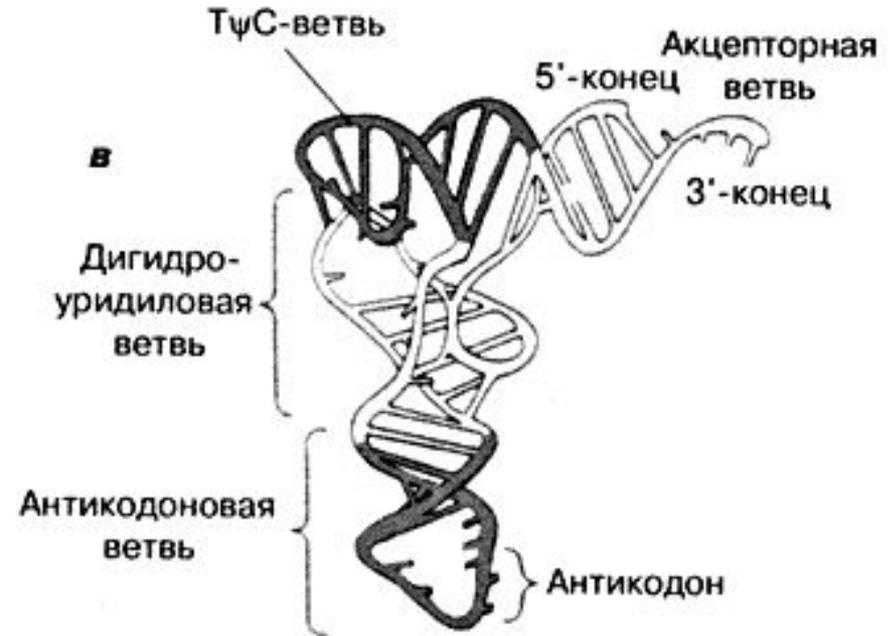
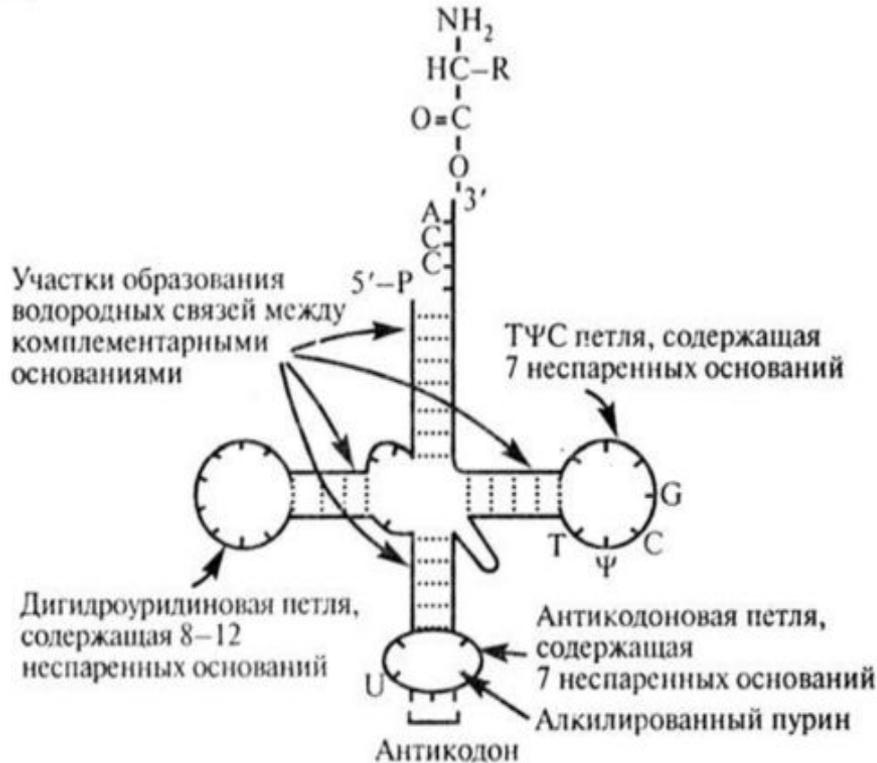
У прокариот и эукариот различны и отличаются величиной седиментации (скорости оседания молекулы при центрифугировании). Они участвуют в построении рибосом.

У прокариот три разновидности рРНК: 5S, 16S и 23S. Малую (30S) субчастицу рибосом образуют белки и 16S-рРНК; большую (50S) субъединицу – белки, 23S-рРНК и 5S-рРНК.

У эукариот в составе рибосом четыре типа рРНК: 5S, 5,8S, 18S и 28S.

Малую (40S) субъединицу образуют белки и 18S-рРНК, большую (60S) – белки и 5S-, 5,8S-, 28S-рРНК.

# ТРАНСПОРТНЫЕ РНК (тРНК)



Транспортные РНК (тРНК) бактерий и эукариот включают 73-93 нуклеотида. Они переносят аминокислоты из цитозоля к рибосомам. **Схема** вторичной структуры тРНК напоминает **клеверный лист**, а **модель** третичной – латинскую **букву L**. На 5'-конце тРНК находится гуаниловый нуклеотид, на 3'-конце – триплет Ц-Ц-А – это место прикрепления специфической аминокислоты.

В "клеверном листе" выделяют четыре участка (ветви), каждый из которых имеет собственную функцию:

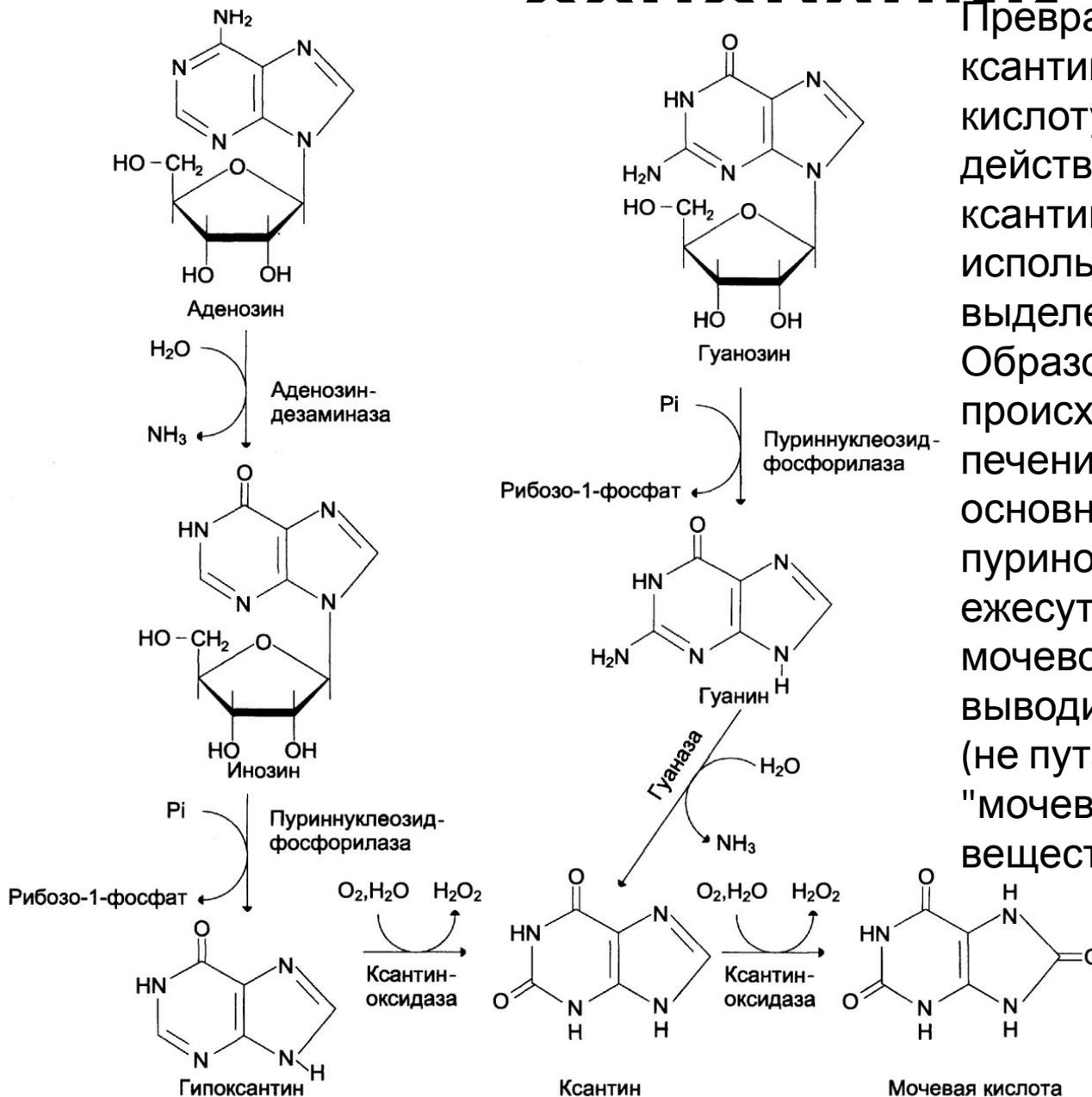
- антикодонный – соединяется с кодоном матричной РНК в рибосоме,
- псевдоуридиловый – отвечает за связывание с рибосомой,
- дигидроуридиловый – отвечает за связывание с аминоацил-тРНК-синтазой,
- акцепторный – связывает переносимую аминокислоту.

# Обмен нуклеотидов

- ДНК и РНК поступающие с пищей перевариваются на отдельные нуклеотиды
- Часть нуклеотидов используется для синтеза собственных ДНК и РНК
- Большая часть пищевых нуклеотидов подвергается дальнейшему распаду
- Основная масса нуклеотидов для синтеза собственных ДНК и РНК синтезируются заново
- Раздел «обмен нуклеотидов» включает изучение синтеза и распада нуклеотидов. Сегодня поговорим о распаде.

# катаболизм пуриновых

## сахаров



Преобразование гипоксантина в ксантин и ксантина в мочевую кислоту происходит под действием одного фермента - ксантиноксидазы, с использованием кислорода и выделением перекиси водорода. Образование мочевой кислоты происходит главным образом в печени. Мочевая кислота - основной продукт катаболизма пуринов у человека. В организме ежедневно образуется 0,5-1 г мочевой кислоты, которая выводится через почки с мочой. (не путать названия "мочевина" и "мочевая кислота" - это разные вещества)

# Подагра – метаболическое

В крови здорового человека содержится 3–7 мг/дл мочевой кислоты. Хроническое повышение концентрации мочевой кислоты (гиперурикемия) часто приводит к развитию *подагры*. Мочевая кислота плохо растворима в воде. В крови в норме концентрация мочевой кислоты больше, чем в насыщенном водном растворе. Это обусловлено тем, что часть мочевой кислоты связана с белками и некоторыми другими компонентами крови. Даже небольшое повышение концентрации мочевой кислоты в крови и тканях приводит к образованию кристаллов. С этим связаны основные симптомы подагры.

Наиболее характерный клинический признак подагры — повторяющиеся приступы острого воспаления суставов, чаще всего мелких (подагрические кризы, или атаки). Обычно (в  $\frac{3}{4}$  случаев) болезнь начинается с воспаления первого плюснефалангового сустава большого пальца ноги. При кризе боль настолько сильна, что больной не в состоянии выносить даже прикосновение простыни. Приступ длится часами и повторяется с перерывами в несколько месяцев.

Другой характерный признак подагры — подагрические узлы (тофусы). Они возникают в результате местного отложения и накопления уратов. Наиболее частая локализация отложений — мелкие суставы, сухожилия, хрящи, кожа. Иногда кожа над тофусом атрофируется, разрушается, и тогда из тофуса высыпается порошок, который состоит в основном из уратов. Образование узлов в суставах деформирует их и нарушает функцию. Отложение уратов в ткани почек приводит к почечной недостаточности — частому осложнению подагры. Ураты могут откладываться и в почечных лоханках, образуя почечные камни (примерно у половины больных подагрой).

# Подагра – метаболическое

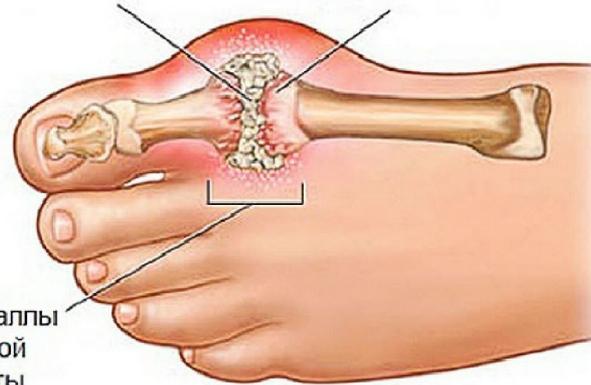
## нарушение

Подагра на ногах



Отложение солей

Воспаленный сустав

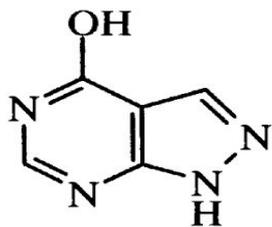


Кристаллы  
мочевой  
кислоты

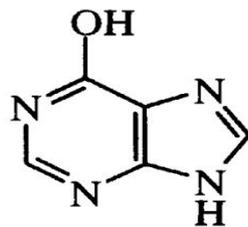


В пользу того, что гиперурикемия является основной причиной подагры, свидетельствует успешный опыт лечения ее и предупреждения аллопуринолом. Аллопуринол — это структурный аналог гипоксантина (рис. 12.7). Ксантиноксидаза

окисляет аллопуринол в оксипуринол (аналог ксантина), но этот продукт реакции остается прочно связанным с активным центром фермента: таким образом фермент оказывается инактивированным (суицидный катализ). При этом конечным продуктом катаболизма пуринов становится гипоксантин, растворимость которого в моче и других жидкостях организма примерно в 10 раз больше, чем растворимость мочевой кислоты, и поэтому гипоксантин легче выводится из организма. Прием аллопуринола в дозах 0,2–0,8 г в сутки снижает содержание мочевой кислоты в крови до нормальных величин.



аллопуринол



гипоксантин

**Рис. 12.7.** Строение аллопуринола

легче выводится из организма. Прием аллопуринола в дозах 0,2–0,8 г в сутки снижает содержание мочевой кислоты в крови до нормальных величин.

**БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!**

