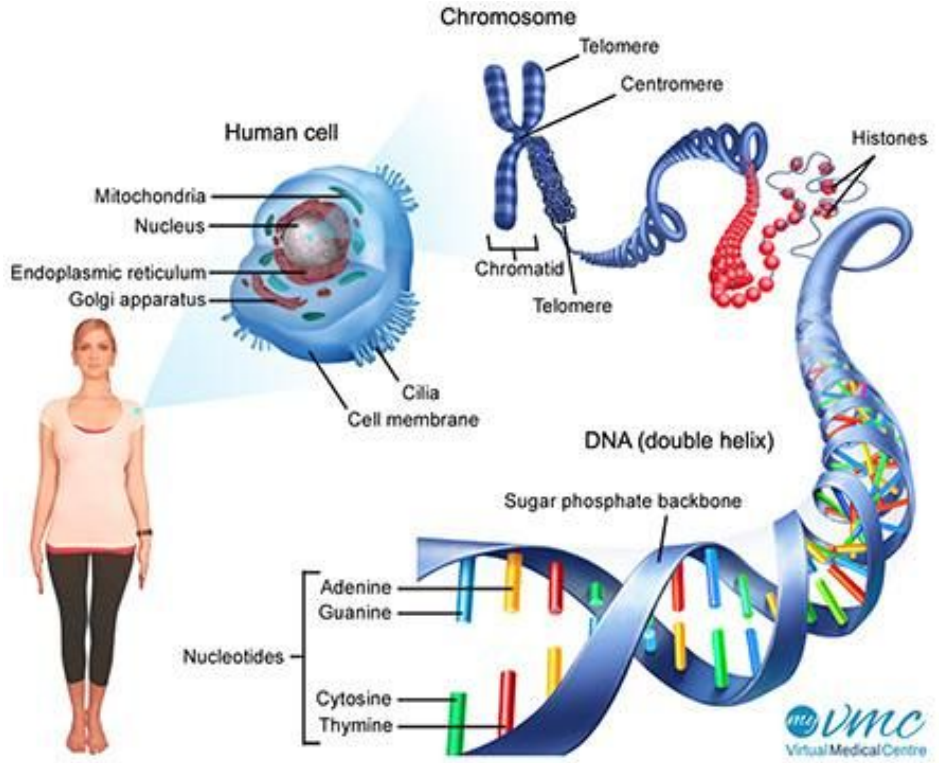
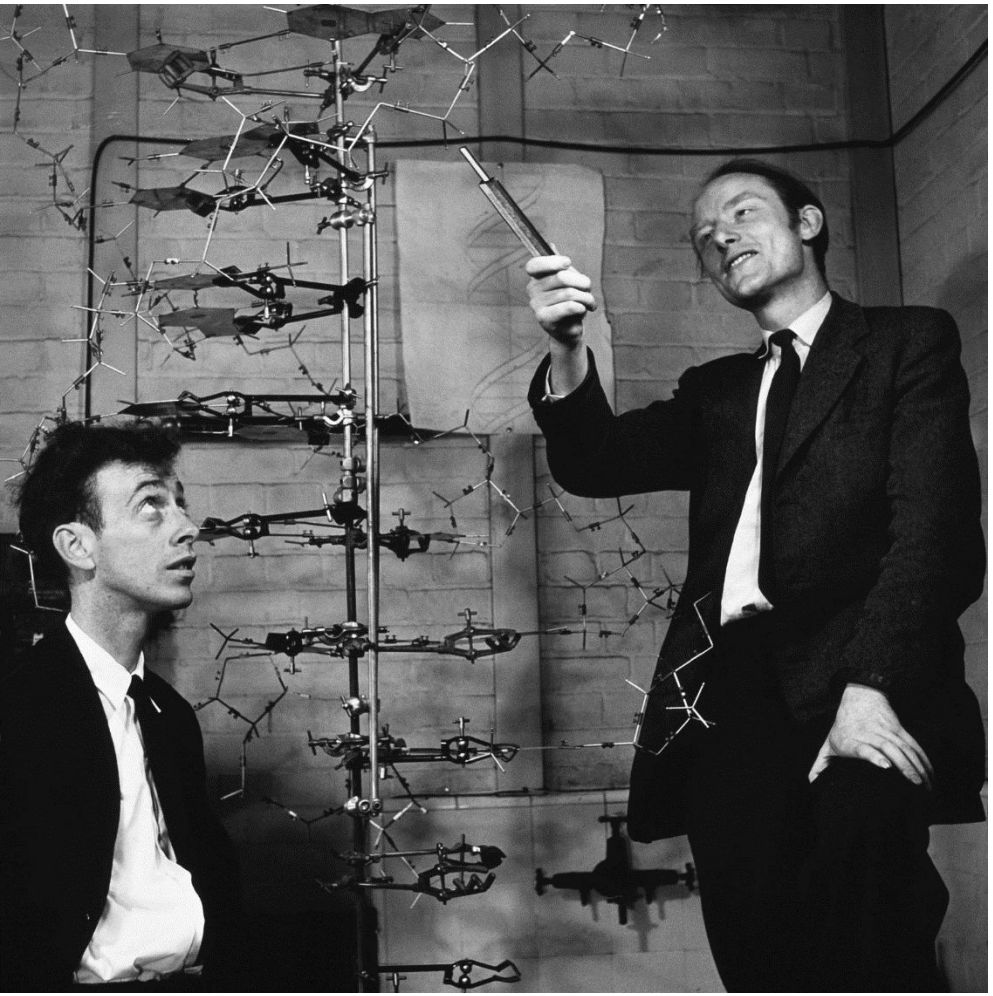
ГУ «Луганский государственный медицинский университет»
Кафедра медицинской химии

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.

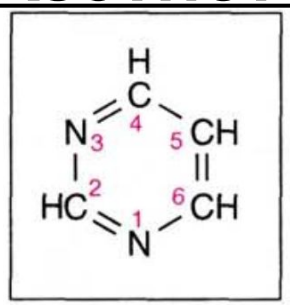
Нуклеиновые кислоты: функции

- 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

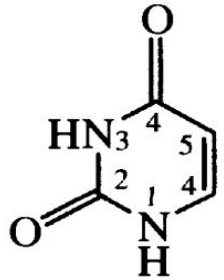
- Перенос химической энергии с помощью макроэргических нуклеозидтрифосфатов (АТФ, ГТФ)
- Коферменты (производные витаминов и АМФ) : НАД, НАДФ, ФАД, ФМН
- Вторичные мессенджеры внутриклеточной передачи гормонального сигнала (цАМФ, цГМФ)
- Медиатор в нервной системе – аденозин.
- Коньюгаты-активаторы: УДФ (в синтезе гликогена и др), S-аденозил-метионин

Нуклеотид состоит из трех компонентов

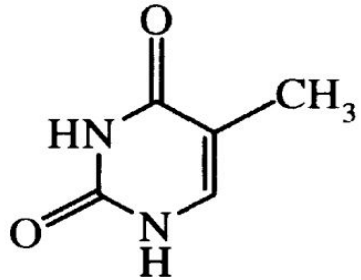
1. **Азотистое гетероциклическое основание**



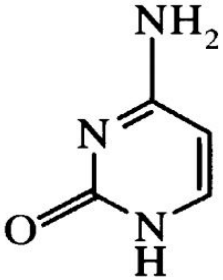
пиримидин



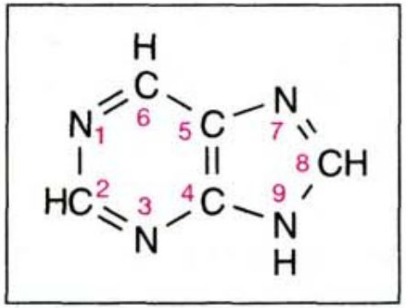
урацил



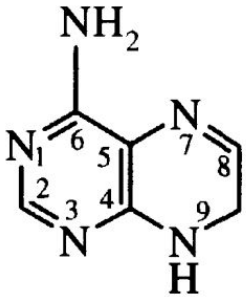
тимин



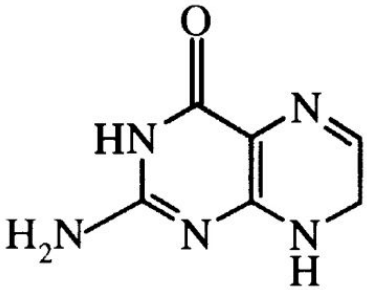
цитозин



пурин

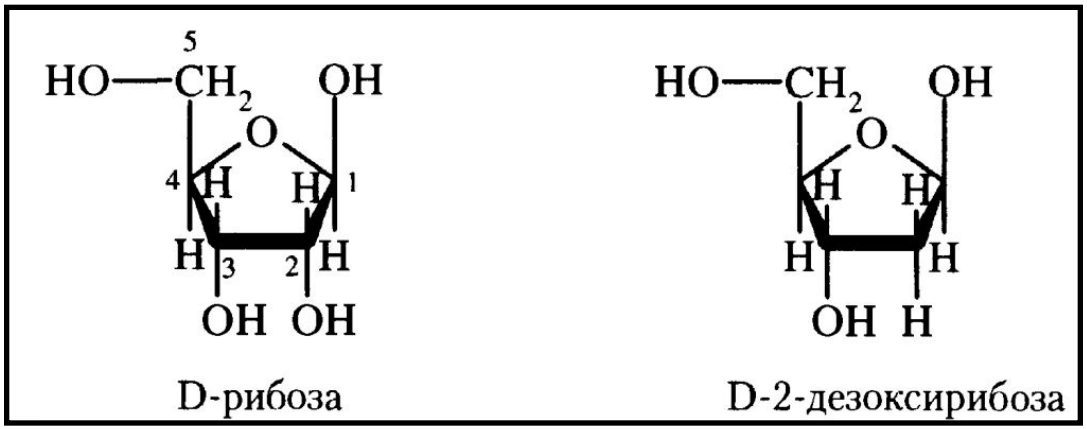


аденин



гуанин

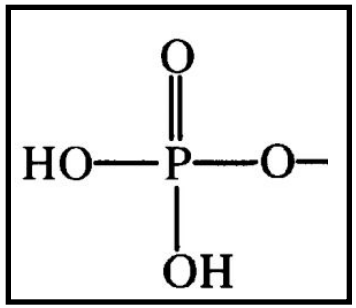
2. **Пентоза**



D-рибоза

D-2-дезоксирибоза

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

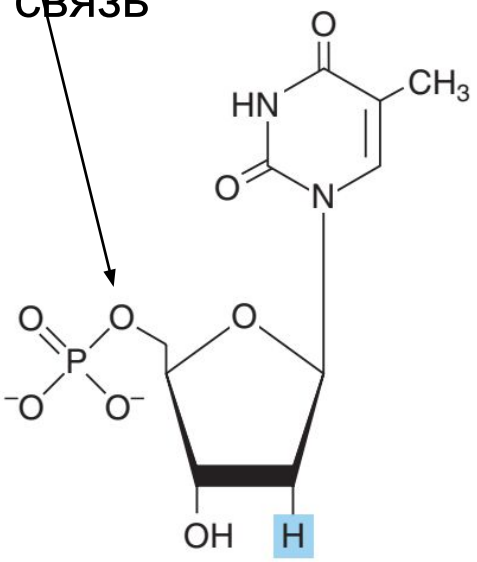
Фосфоэфирная связь

ДНК

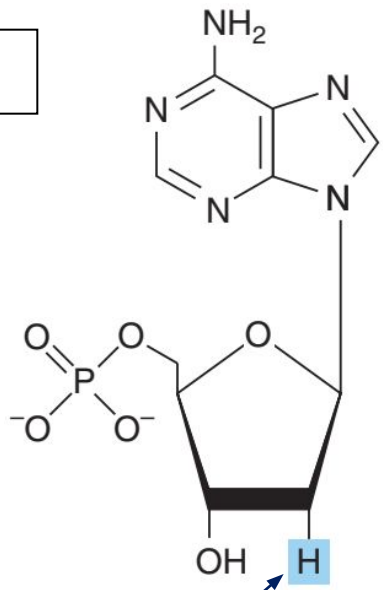
им

РНК

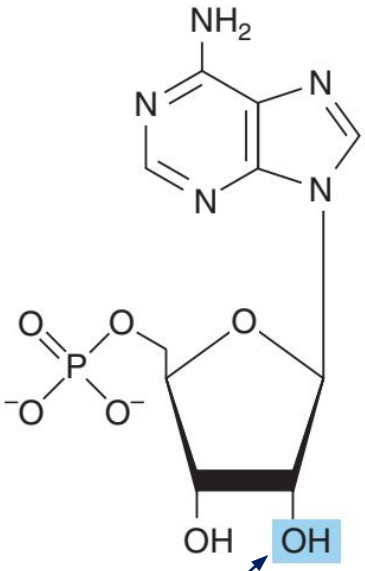
N-гликозидная



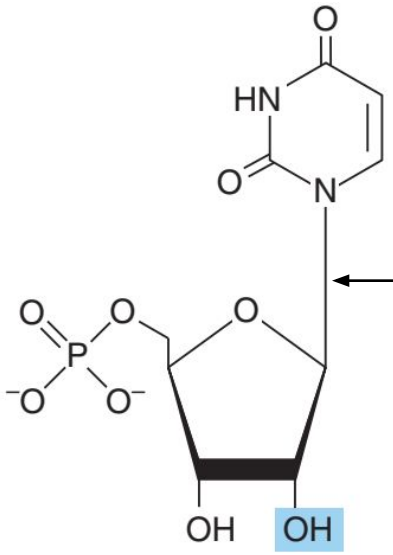
ТМФ



дАМФ



АМФ



УМФ

- Структура АТ

Макроэргические связи

Аденозин

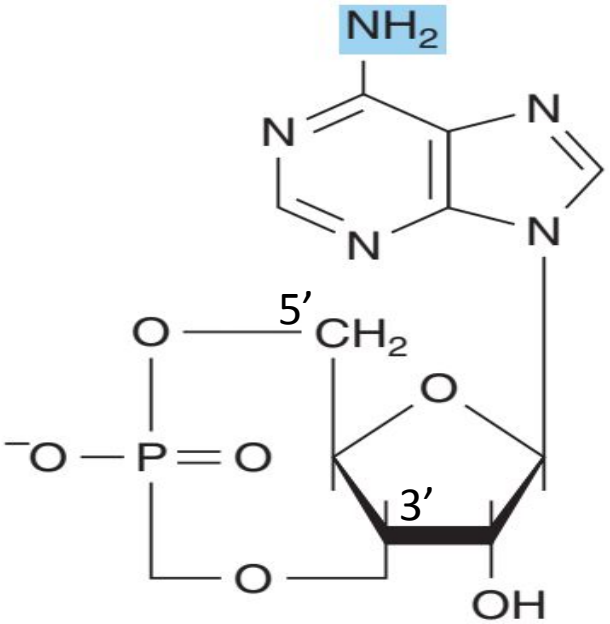
Аденозинмонофосфат (АМФ)

Аденозиндифосфат (АДФ)

Аденозинтрифосфат (АТФ)

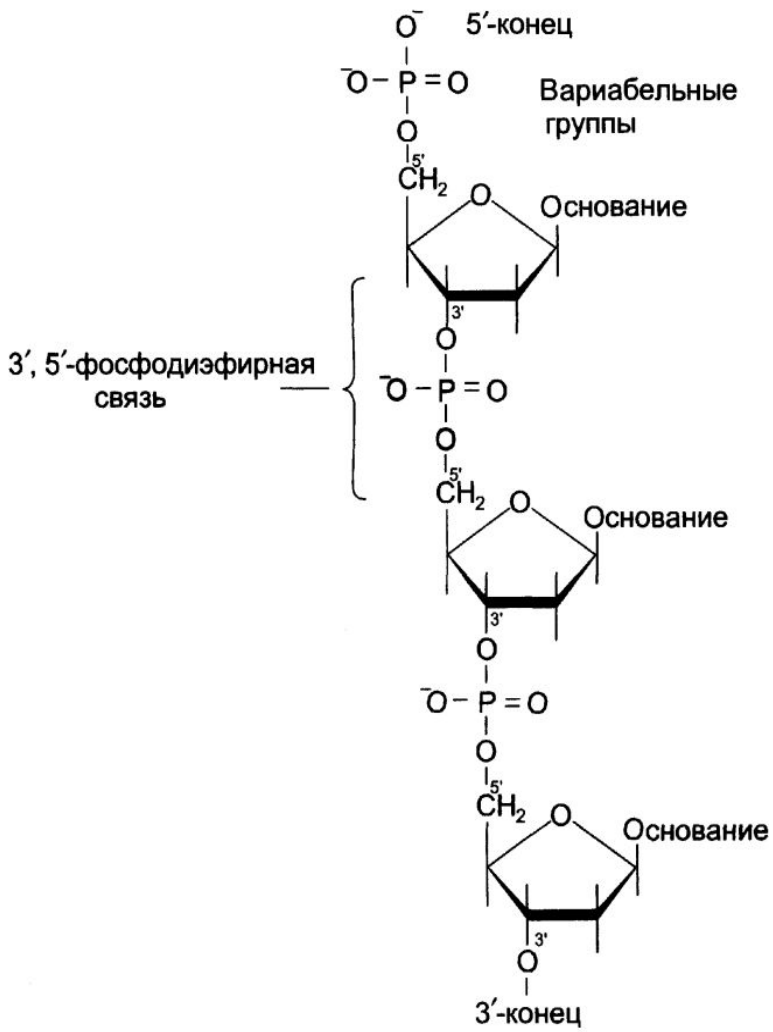
- Структура цАМФ (вторичный мессендже

3’,5’-циклический аденозин монофосфат



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

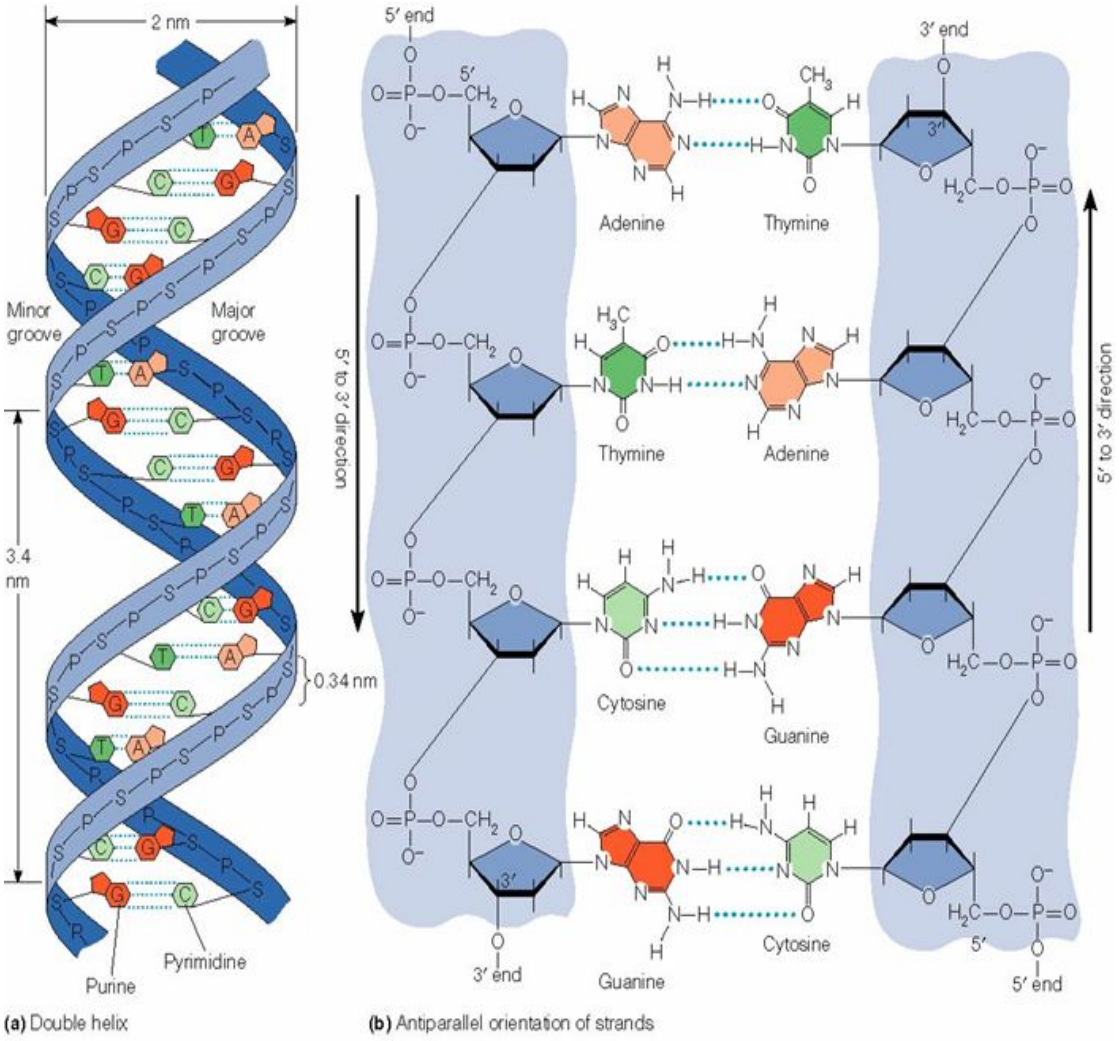
ПЕРВИЧНАЯ СТРУКТУРА ДНК



- 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 Р-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

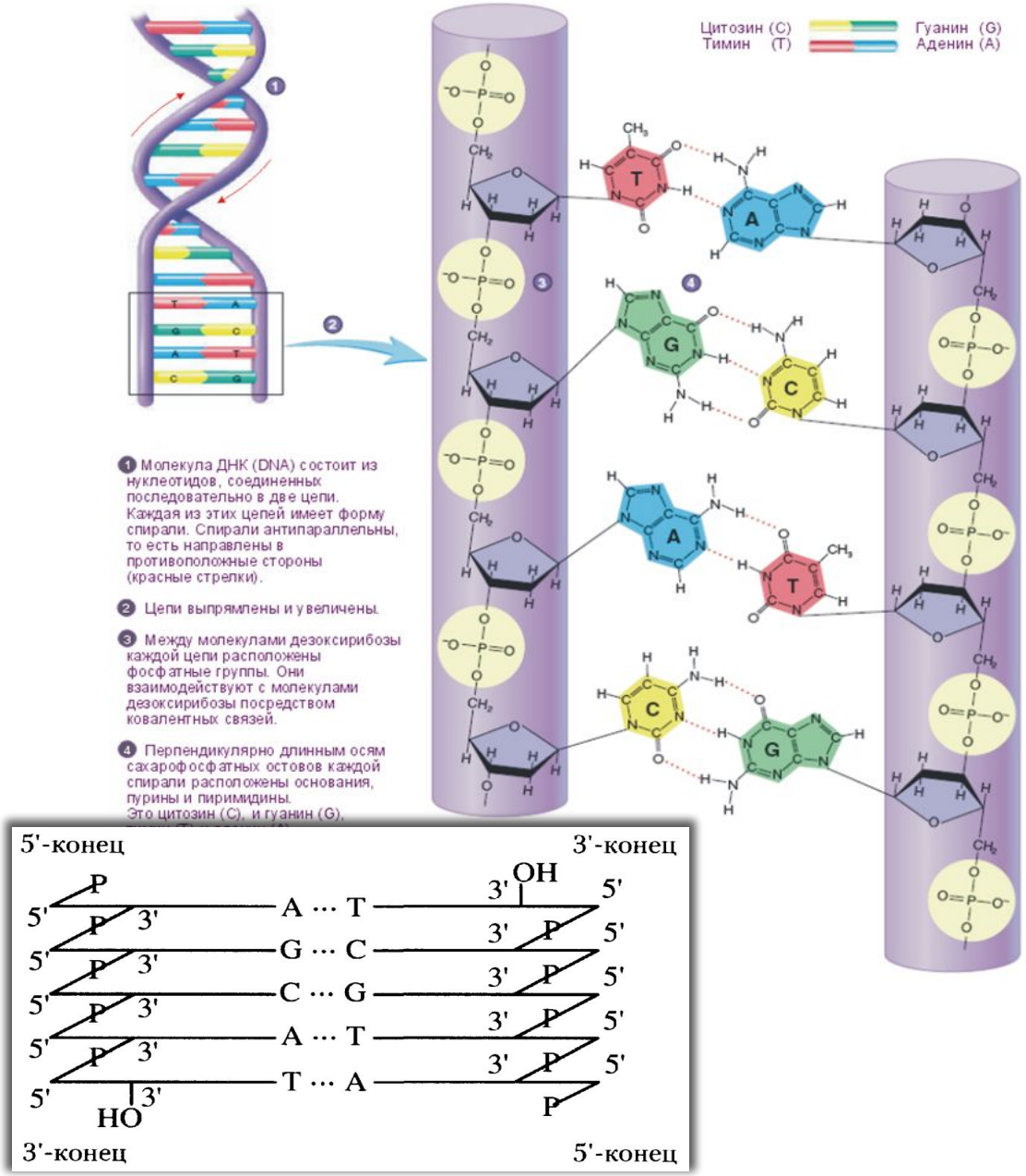
- Пространственная структура ДНК, представляет собой **двухцепочечную правозакрученную спираль**.
- В каждой цепи мономерами выступают дезоксирибонуклеотиды – дАМФ, дГМФ, дЦМФ, дТМФ.
- Цепи ДНК **антипараллельны**, т.е. одна из них имеет направление 5' 3', а другая 3' 5'.
- Одна цепь ДНК, считывается 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»)



Copyright © 2005 Pearson Education, Inc. publishing as Benjamin Cummings

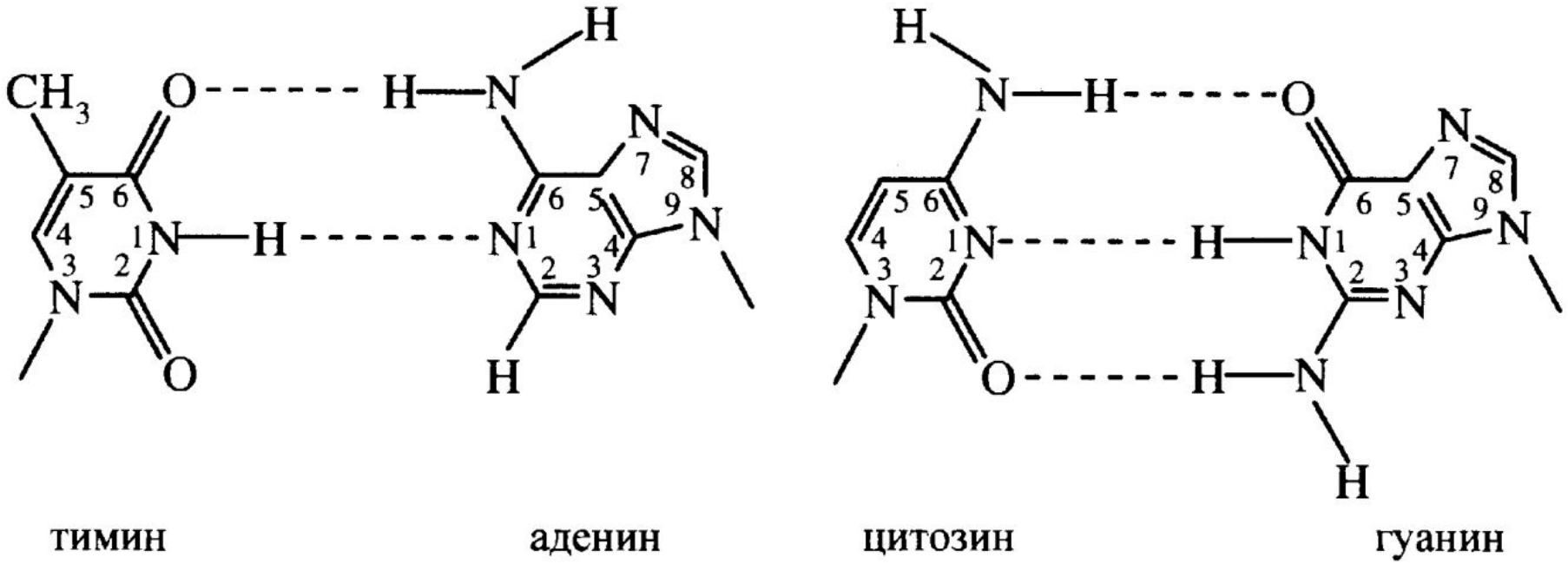
ВТОРИЧНАЯ СТРУКТУРА ДНК

- **Водородные связи** образуются между пуриновыми и пиримидиновыми азотистыми основаниями по принципу **комплементарности**: **А**денину соответствует **Т**имин (две водородные связи), а **Г**уанину – **Ц**итозин (три водородные связи)
- Две цепи соединяются между собой таким образом, что все азотистые основания **обращены вовнутрь** двойной спирали, а пентозофосфатный остов расположен кнаружи.
- Последовательность нуклеотидов одной цепи полностью **комплементарна** последовательности второй цепи



Комплиментарные пары оснований

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



Правила Чаргаффа
о соотношении содержания нуклеотидов в ДНК (с двойной спиралью):
А = Т, Г = Ц, А + Г (пурины) = Т + Ц (пиримидины)

Мутации

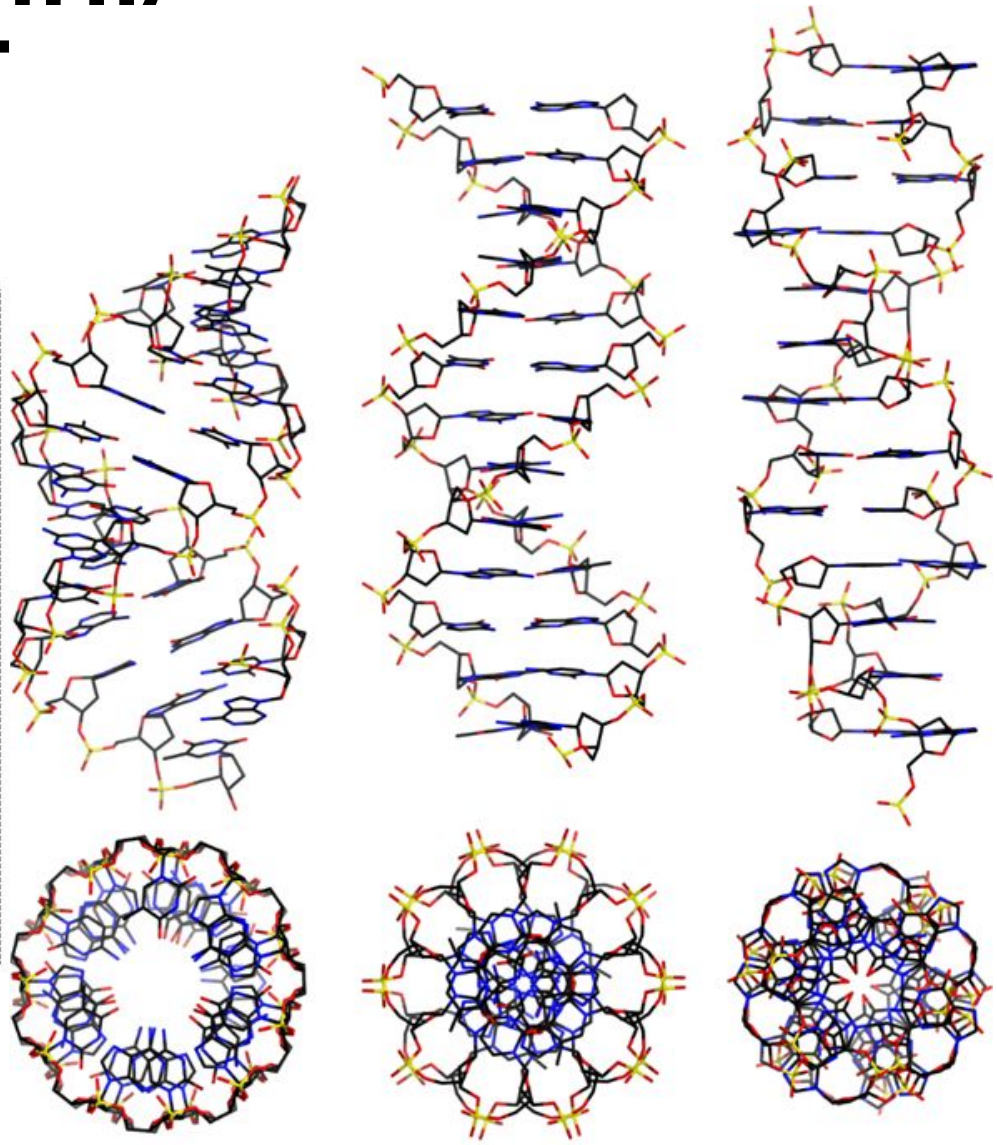
- Поскольку водородные связи не прочные, то иногда возможны ошибочные взаимодействия некомплиментарных оснований, возникающие в процессе репликации – точечные мутации.
- Поэтому в ядре клетке работает мощный аппарат репарации ДНК, исправляющий такие ошибки.
- Ряд физических и химических факторов могут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

Гипоксантин (в составе нуклеотида называют - инозин

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

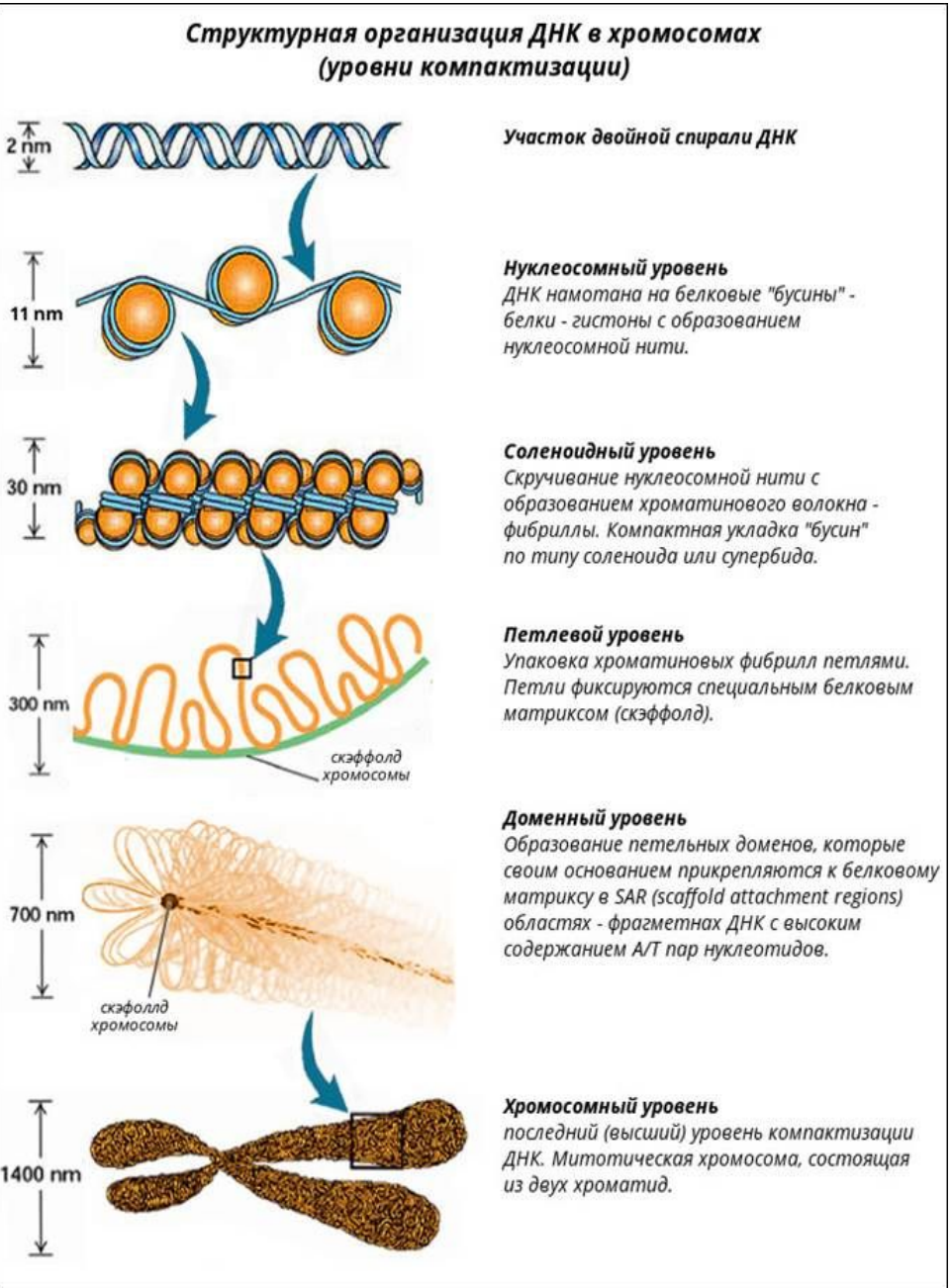
Формы вторичной структуры ДНК

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



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.

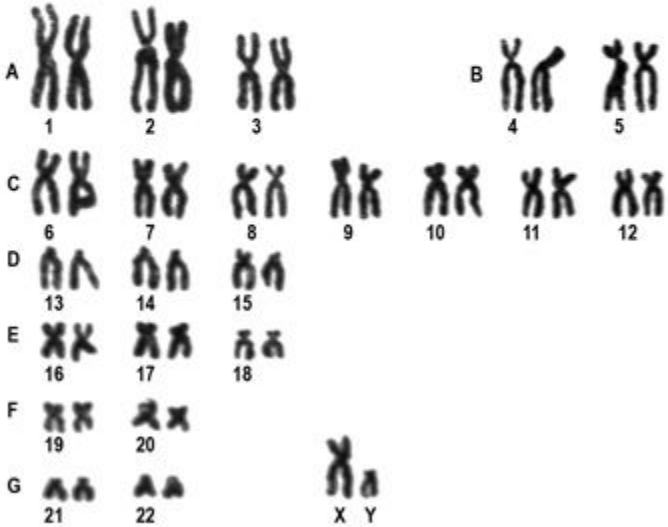
Нуклеосома представляет собой комплекс участка молекулы ДНК и восьми молекул **белков гистонов**. В составе нуклеосомы находятся по 2 молекулы каждого типа **гистонов H2α, H2β, H3, H4.**
Нить ДНК, последовательно контактируя с гистонами H2α, H2β, H4, H3, H3, H4, H2β, H2α, наматывается в 1,75 оборота на гистоновое ядро, которое "маскирует" 146 пар оснований ДНК.
Гистон H1 связывается с нуклеосомой на участке входа и выхода ДНК так называемый **линкерном участоке**), "склеивая" и "маскируя" еще 20 пар оснований. Гистон H1 защищает ДНК в этом месте от действия нуклеаз. Таким образом, с помощью одной нуклеосомы замаскировано 166 пар оснований, формируя структуру по типу «нитки 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.

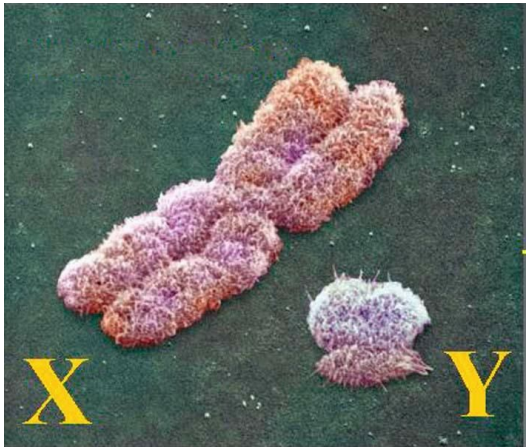
Максимально плотная укладка хромосомы происходит перед митозом и во время его. Тогда-то **хромосомы** и могут быть видны в микроскоп.

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.

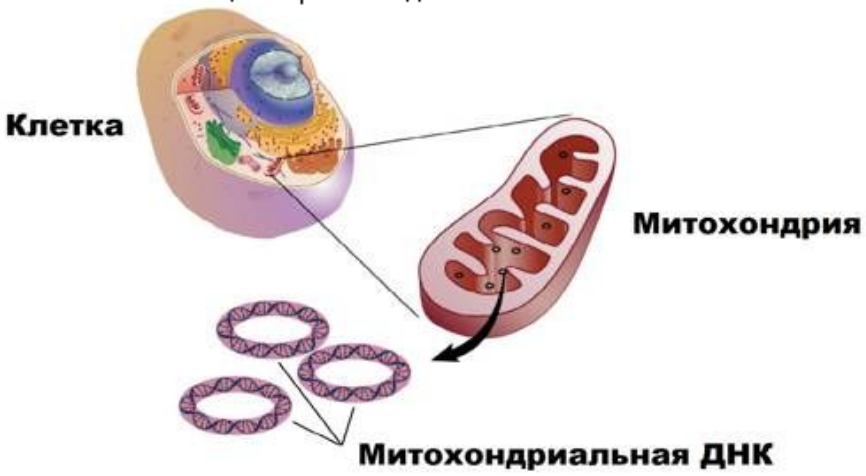


У человека в ядрах клеток по **46** хромосом: **23** от мамы и **23** от папы. 22 пары идентичны и называются **аутосомные**. 1 пара различается – это **половые** хромосомы: X (женская) и Y (мужская).

Все хромосомы выглядят х-образно, так как они видны перед митозом, а перед этим произошла репликация, то есть это **2 дочернии копии**, соединенные в центромере.



МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДНК



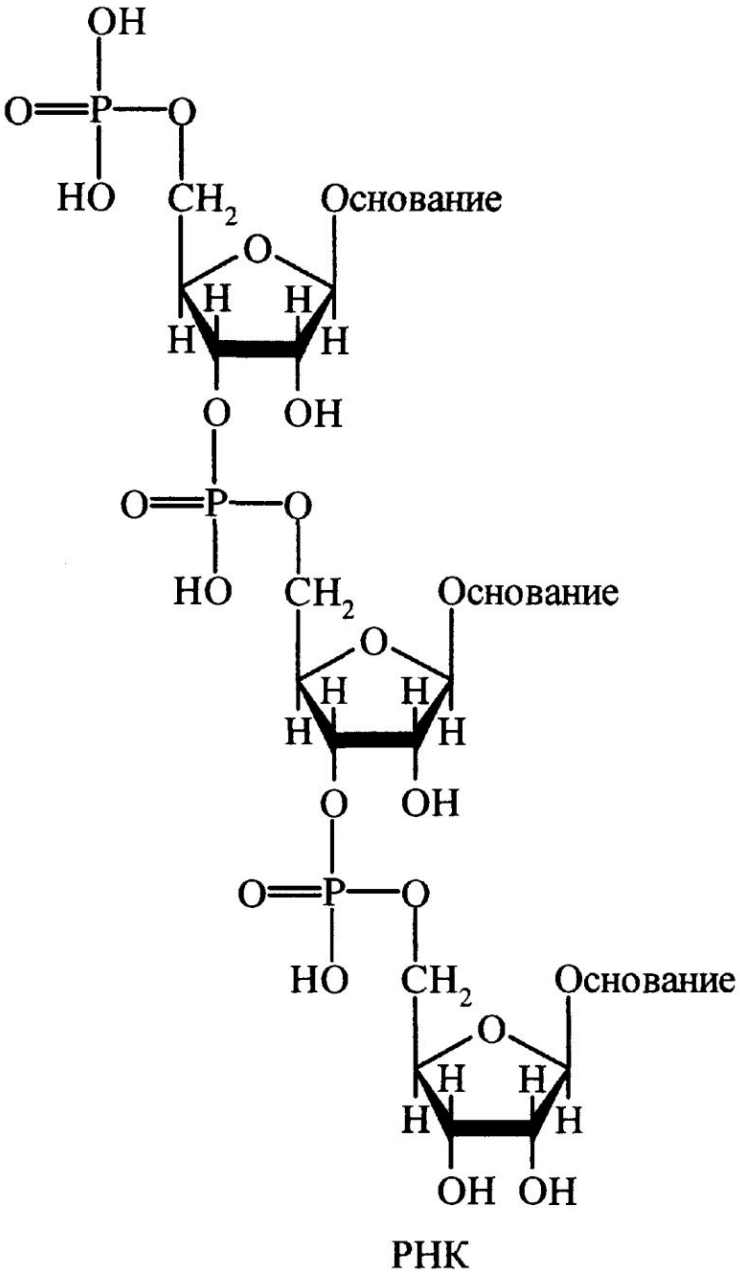
Митохондрии имеют собственный уникальный геном, представленный одной кольцевой молекулой ДНК, которая кодирует синтез 13 белков.

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.

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 спирализованых 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

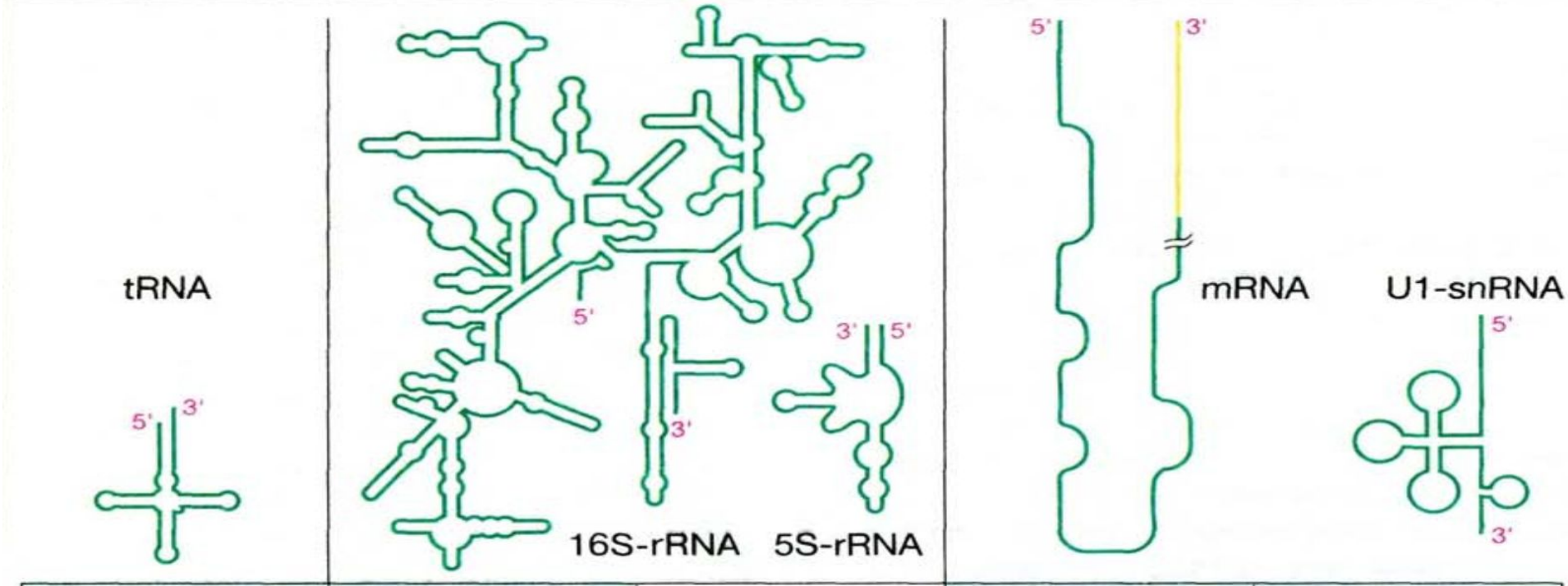
ВИДЫ РНК

Транспортная
Некодирующая
тРНК (15%)

Рибосомальная
рРНК (80%)

Матричная
мРНК (4%)

нкРНК



tRNA	rRNA	Тип РНК	mRNA	snRNA
>50	4	количество подти-пов 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)

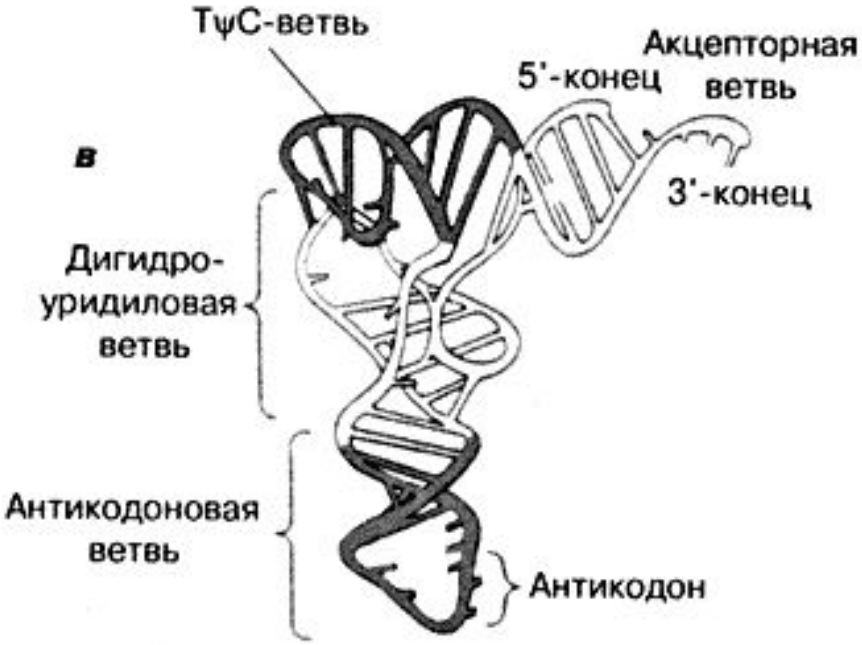
У прокариот и эукариот различны и отличаются величиной седиментации (скорости оседания молекулы при центрифугировании). Они участвуют в построении рибосом.

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 специфиеской аминокислоты.

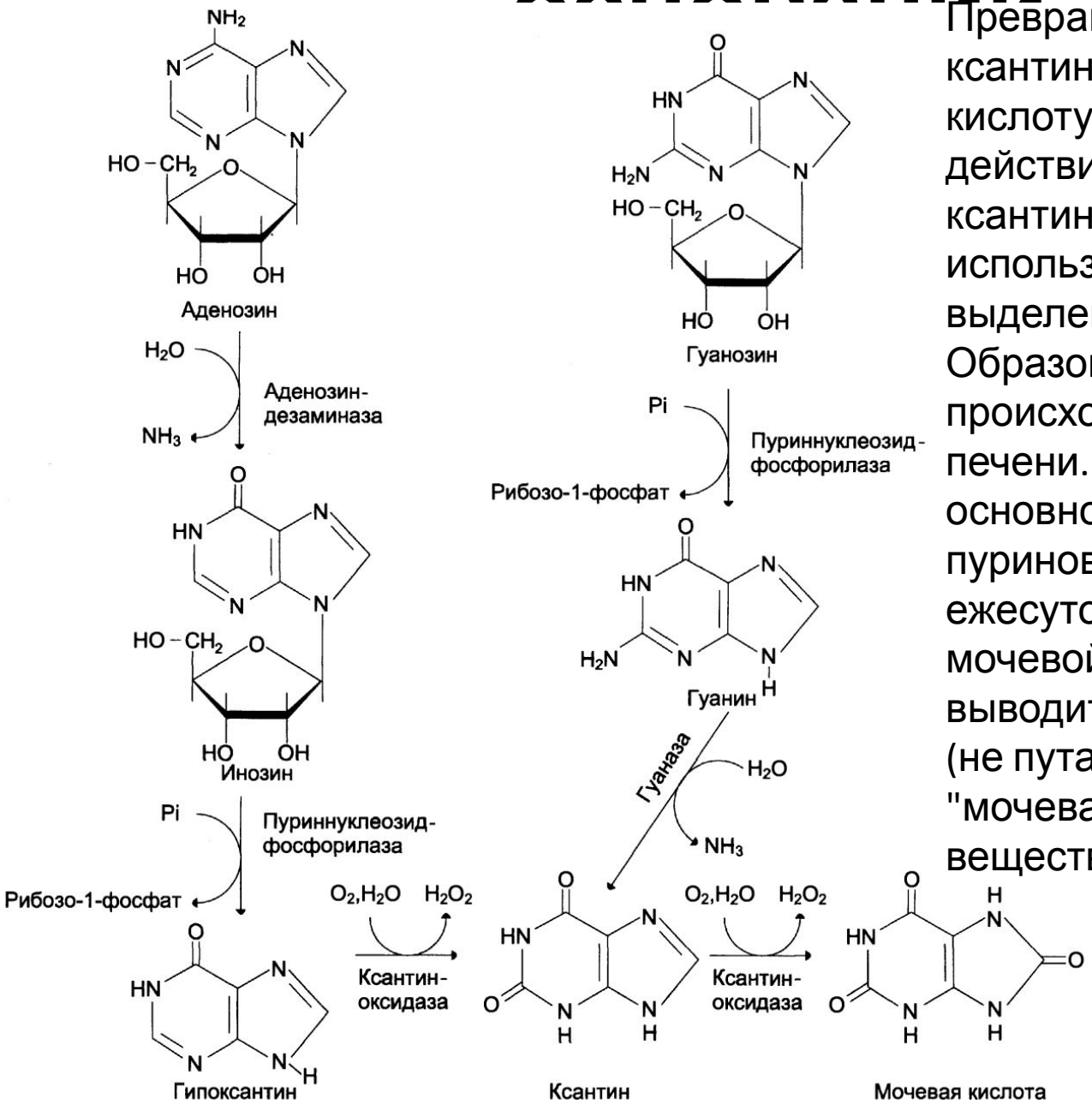
В "клеверном листе" выделяют четыре участка (ветви), каждый из которых имеет собственную функцию:

- антикодоновый – 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 оснований



Превращение 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 ежесуточно 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 нарушение

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 $^3/_4$ 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

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.

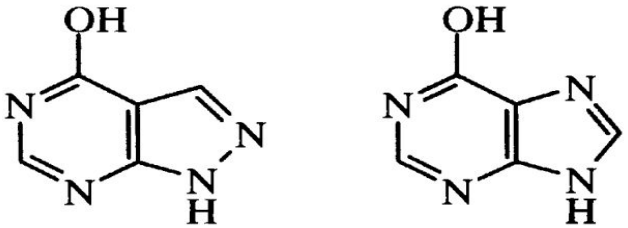


Рис. 12.7. Строение аллопуринола

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!