

Нуклеиновые кислоты

Сафронов Павел Андреевич, МБОУ «Гимназия №1», 11
«А» класс

Фридрих Мишер

Открыл дезоксирибонуклеиновую кислоту в 1869 году молодой швейцарский врач Фридрих Мишер, работавший тогда в Германии. Он решил изучить химический состав клеток животных, а в качестве материала выбрал лейкоциты. Этих защитных клеток, поедающих микробы, много в гное, и Мишер заручился сотрудничеством коллег из местной хирургической больницы. Ему стали привозить корзины с гнойными повязками, снятыми с ран. Мишер испытал разные способы отмывания лейкоцитов с марли бинтов и стал выделять из отмывтых клеток белки. В процессе работы он понял, что кроме белков в лейкоцитах присутствует какое-то загадочное соединение. Оно выпадало в осадок в виде белых хлопьев или нитей при подкислении раствора и снова растворялось при его подщелачивании. Рассматривая свой препарат лейкоцитов под микроскопом, учёный обнаружил, что после отмывания лейкоцитов с бинтов разбавленной соляной кислотой от них остались одни ядра. И сделал вывод: неизвестное соединение содержится в ядрах клеток. Мишер назвал его нуклеином, от латинского *nucleus* — ядро.



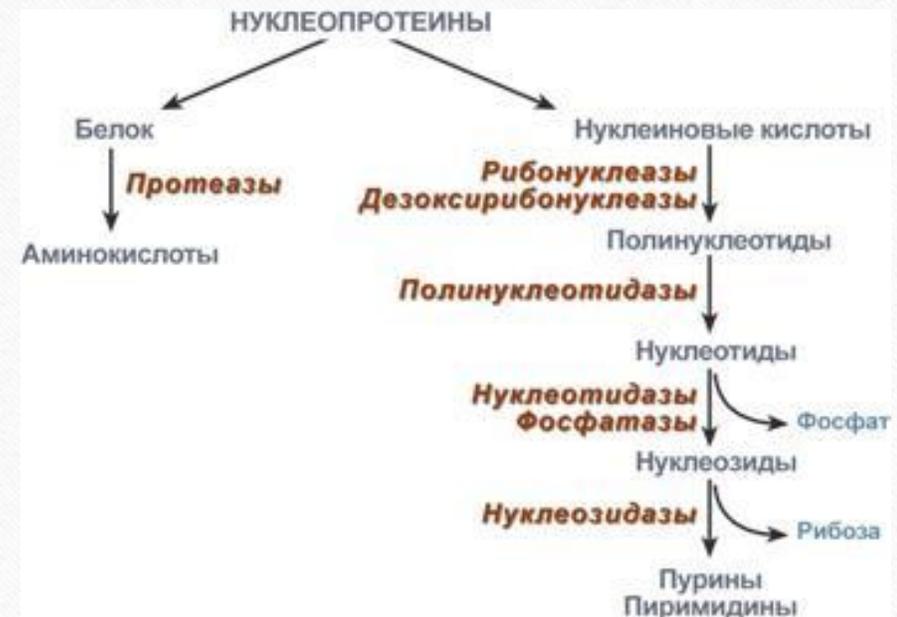
Нуклеиновые кислоты

Нуклеиновая кислота (от лат. nucleus — ядро) — высокомолекулярное органическое соединение, биополимер (полинуклеотид), образованный остатками нуклеотидов.

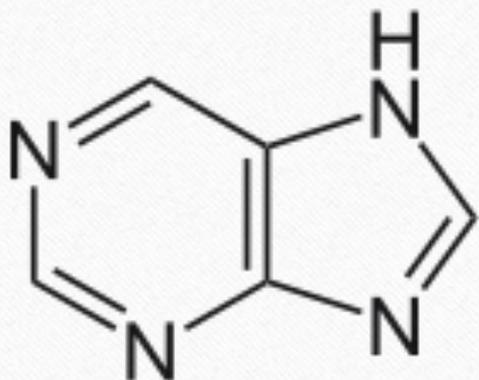
Нуклеотиды и нуклеозиды

Нуклеотиды (нуклеозидфосфаты) — фосфорные эфиры нуклеозидов.

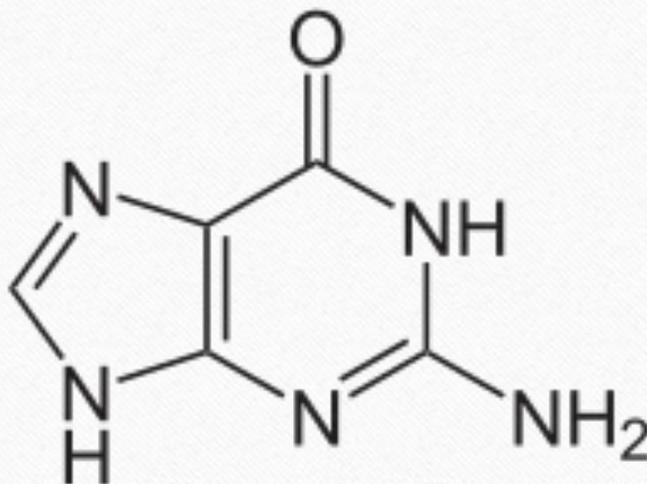
Нуклеозиды — это гликозиламины, содержащие азотистое основание (пуриновыми или пиримидиновыми), связанное с сахаром (рибозой или дезоксирибозой)



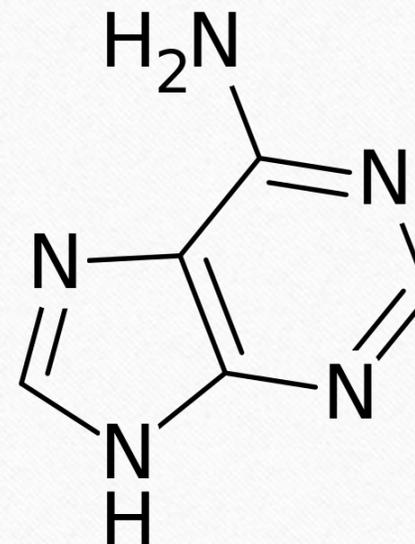
Пури́н и пуриновые основания



Пури́н

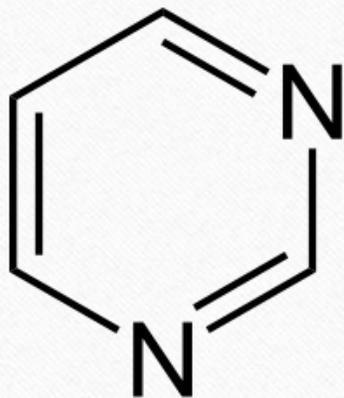


Гуани́н

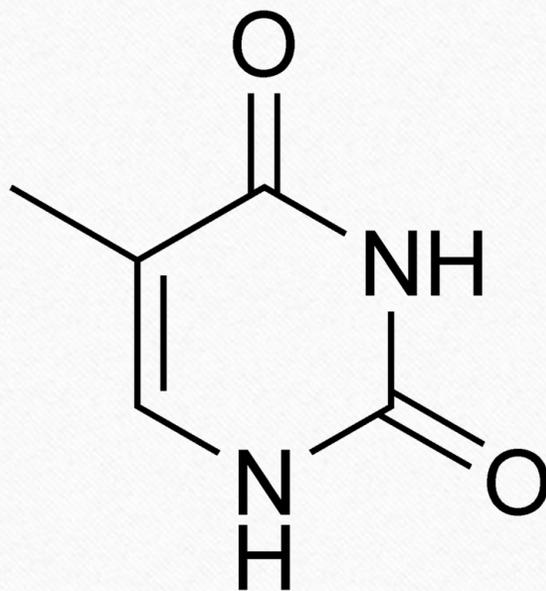


Адени́н

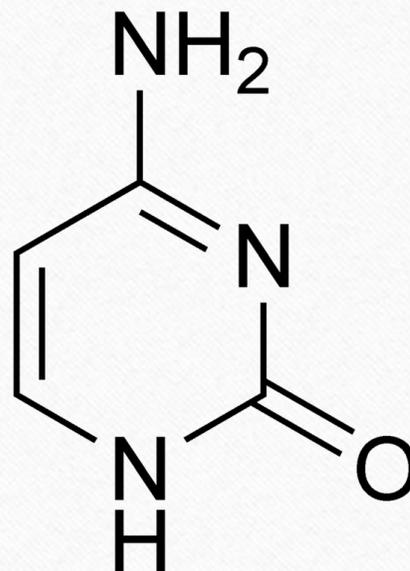
Пиримидин и пиримидиновые ОСНОВАНИЯ



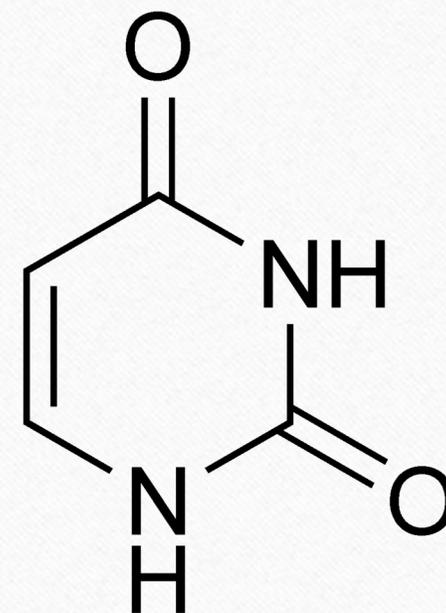
Пиримидин



Тимин

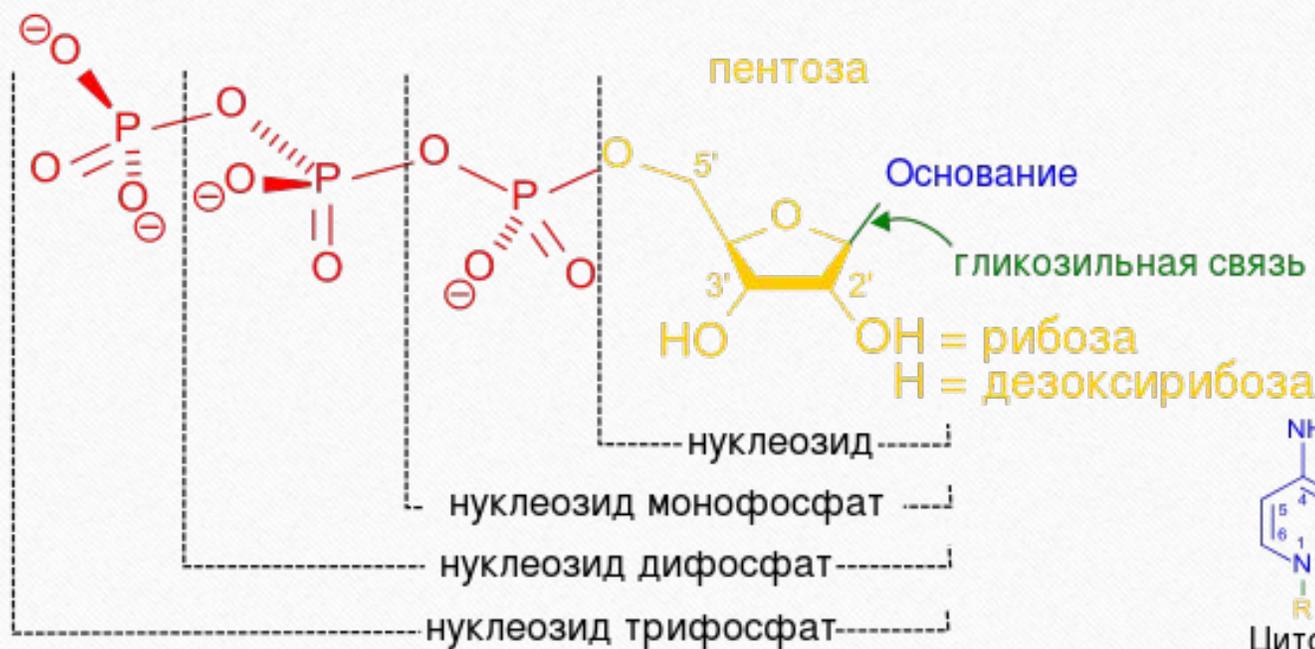


Цитозин

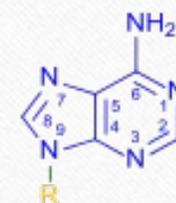


Урацил

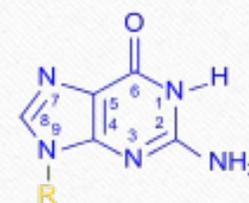
Строение мономера нуклеиновой кислоты



Пурины

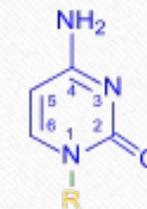


Аденин

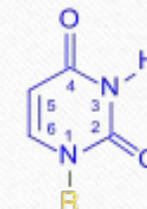


Гуанин

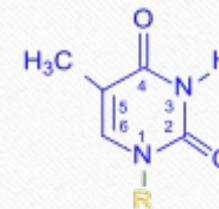
Пиримидины



Цитозин



Урацил



Тимин

История изучения структуры ДНК

В 1921 году Левин выдвинул гипотезу «тетрануклеотидной структуры ДНК», оказавшуюся впоследствии ошибочной.

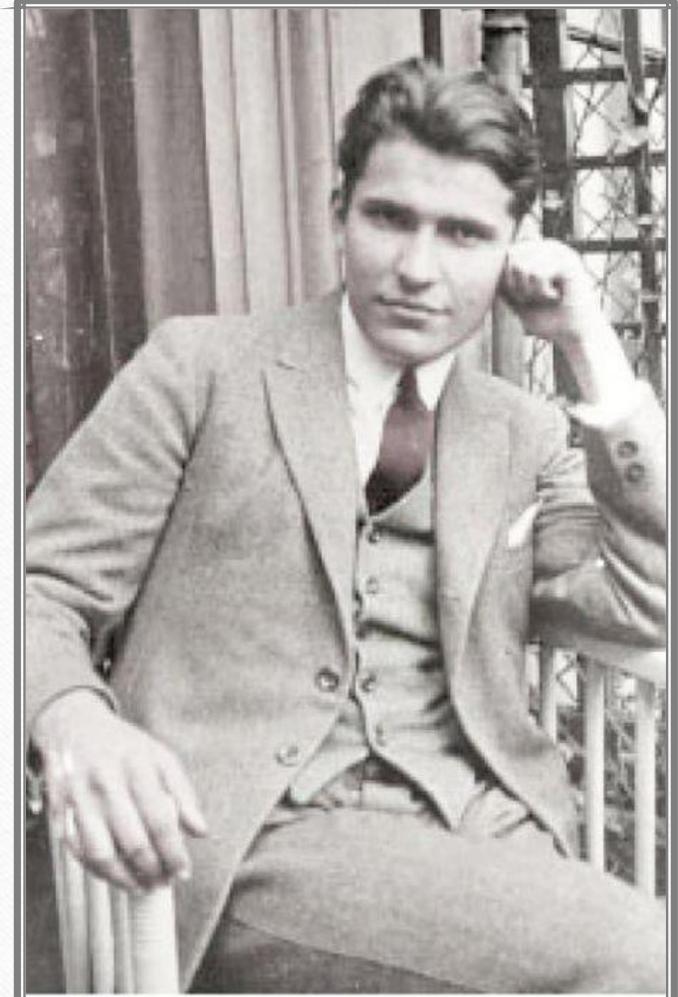
В 1940-е годы научная группа в Кембридже под руководством Александра Тодда проводит широкие синтетические исследования в области химии нуклеотидов и нуклеозидов. В результате их работы были установлены все детали химического строения и стереохимии нуклеотидов. За цикл работ в этой области Александер Тодд был награждён Нобелевской премией в области химии в 1957 году.

Чаргаффом была установлена закономерность содержания в нуклеиновых кислотах нуклеотидов разных типов, получившая впоследствии название Правило Чаргаффа.

Правила Чаргаффа

- 1) Количество аденина равно количеству тимина, а гуанина — цитозину: $A=T$, $G=C$.
- 2) Количество пуринов равно количеству пиримидинов: $A+G=T+C$.
- 3) Количество оснований, содержащих аминогруппу в положении 4 пиримидинового и 6 пуринового ядер, равно количеству оснований, содержащих в этом же положении оксогруппу: $A+C=G+T$.

Вместе с тем, соотношение $(A+T):(G+C)$ может быть различным у ДНК разных видов. У одних преобладают пары АТ, в других — ГЦ.

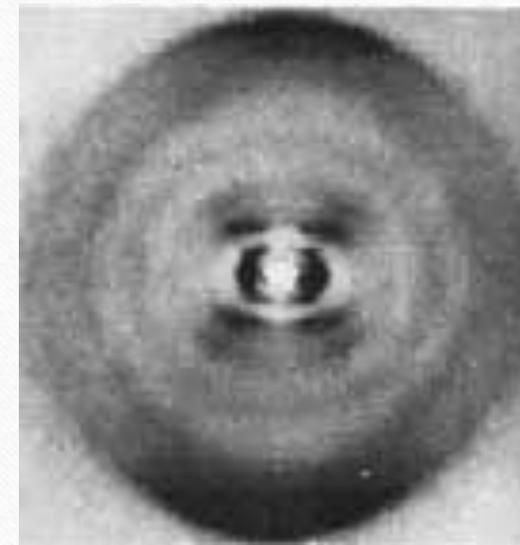


Первая рентгенограмма молекулы ДНК



Уилкинс Морис

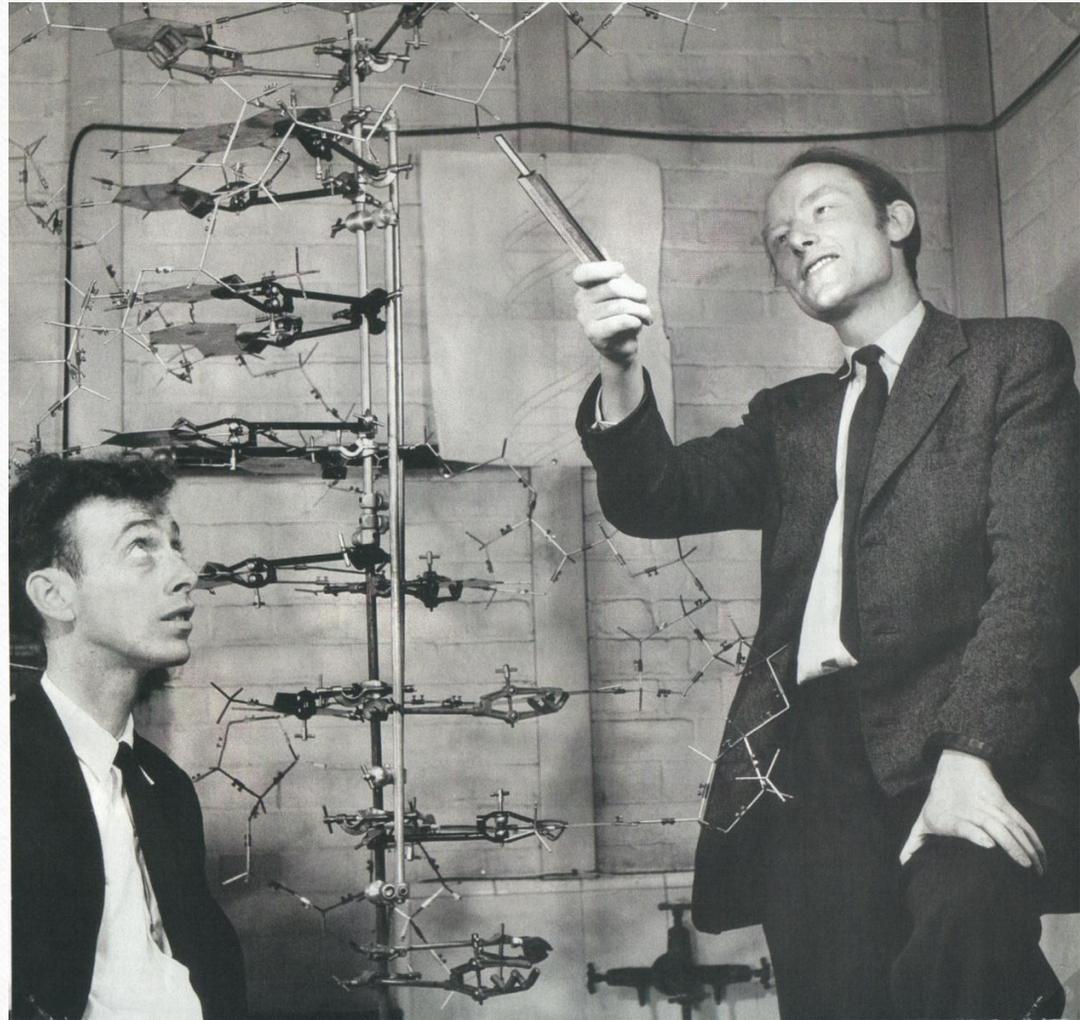
В 1950г этот английский физик получил рентгенограмму ДНК. Благодаря его работе, а также труду других ученых лондонского королевского колледжа стало известно, что нуклеотиды располагаются друг от друга на расстоянии 0,34 нм, а на одном витке спирали их 10, посему один виток составлял 3,4 нм, а диаметре молекулы ДНК составлял 2 нм.



Рентгенограмма волокон ДНК кишечной палочки, полученная Уилкинсом

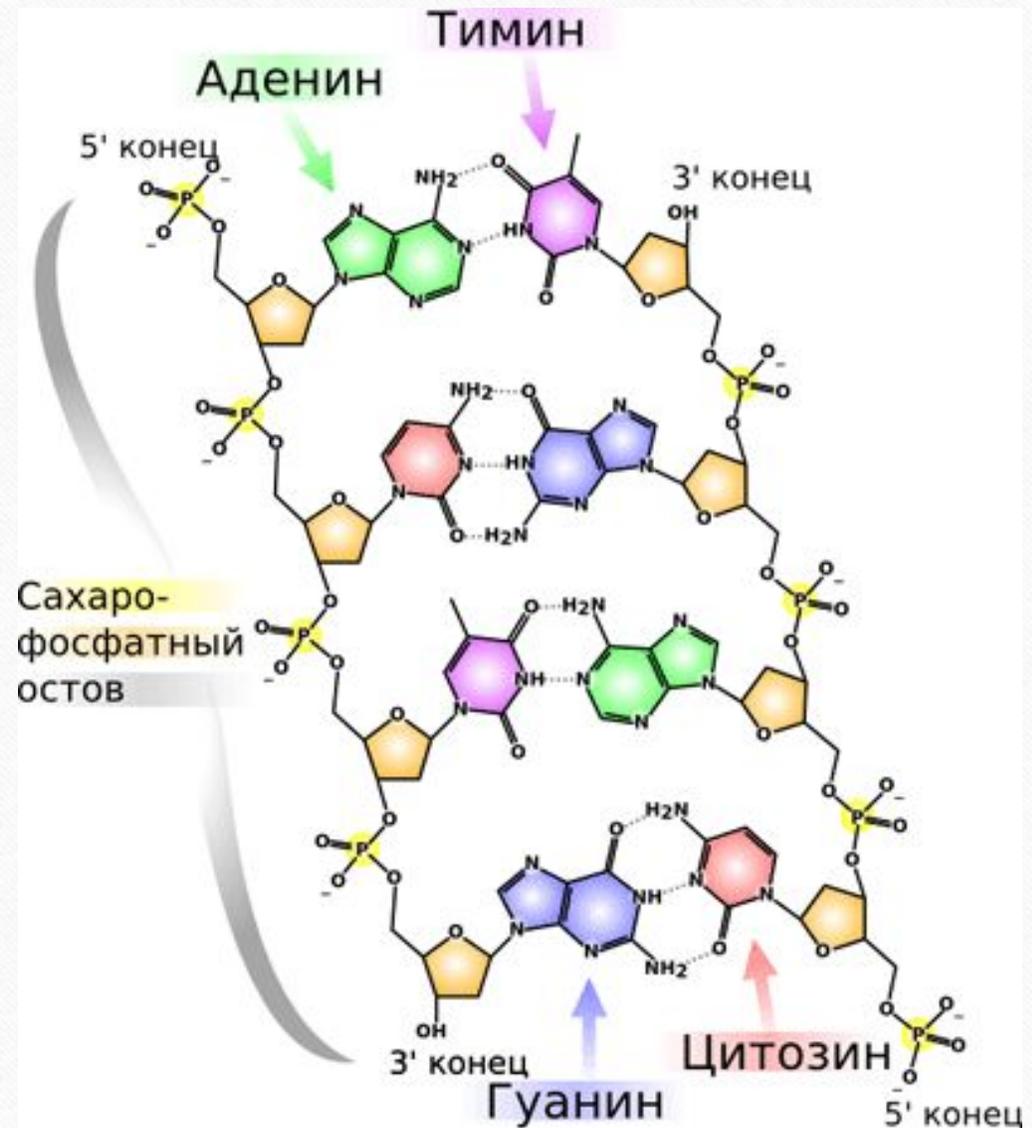
Революция имени Уотсона и Крика

Структура двойной спирали ДНК была предложена Френсисом Криком и Джеймсом Уотсоном в 1953 году на основании рентгеноструктурных данных, полученных Морисом Уилкинсом и Розалинд Франклин, и «правил Чаргаффа», согласно которым в каждой молекуле ДНК соблюдаются строгие соотношения, связывающие между собой количество азотистых оснований разных типов. Позже предложенная Уотсоном и Криком модель строения ДНК была доказана, а их работа отмечена Нобелевской премией по физиологии или медицине 1962 г.

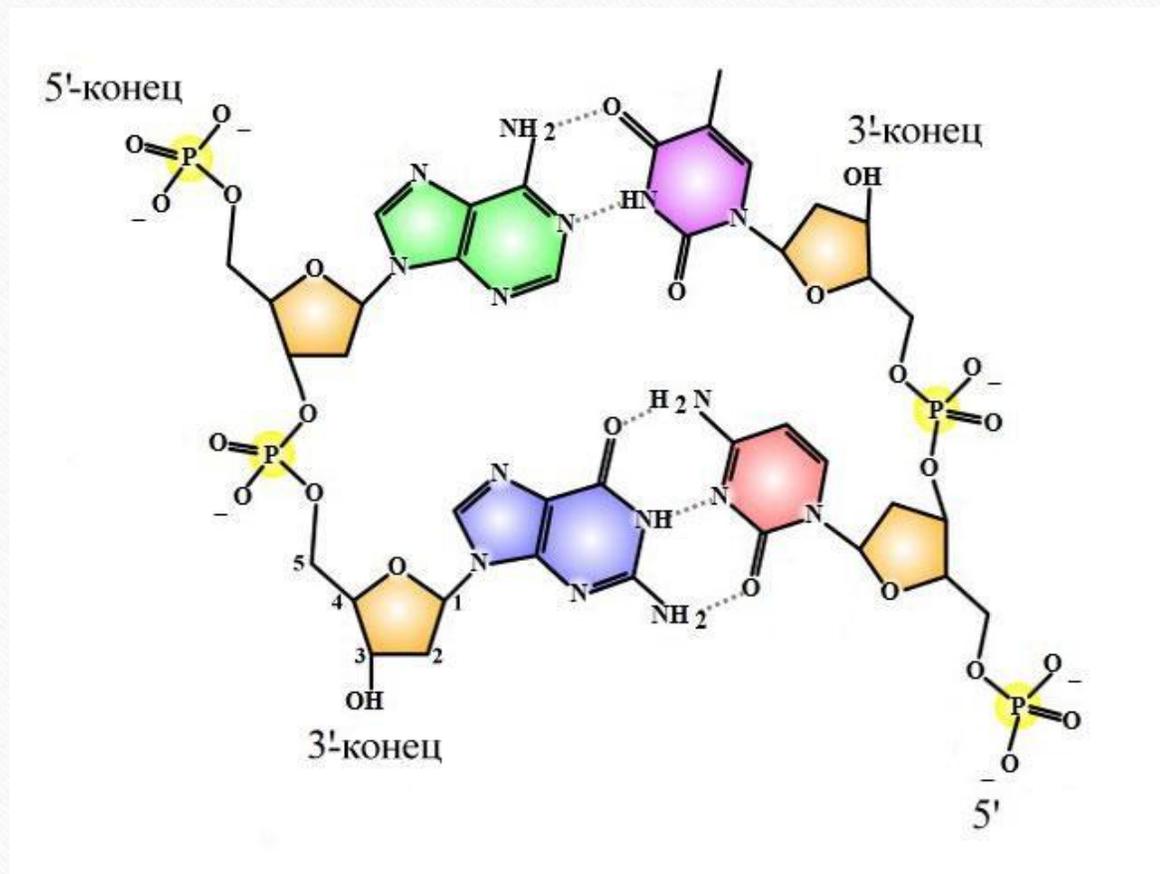


Строение ДНК

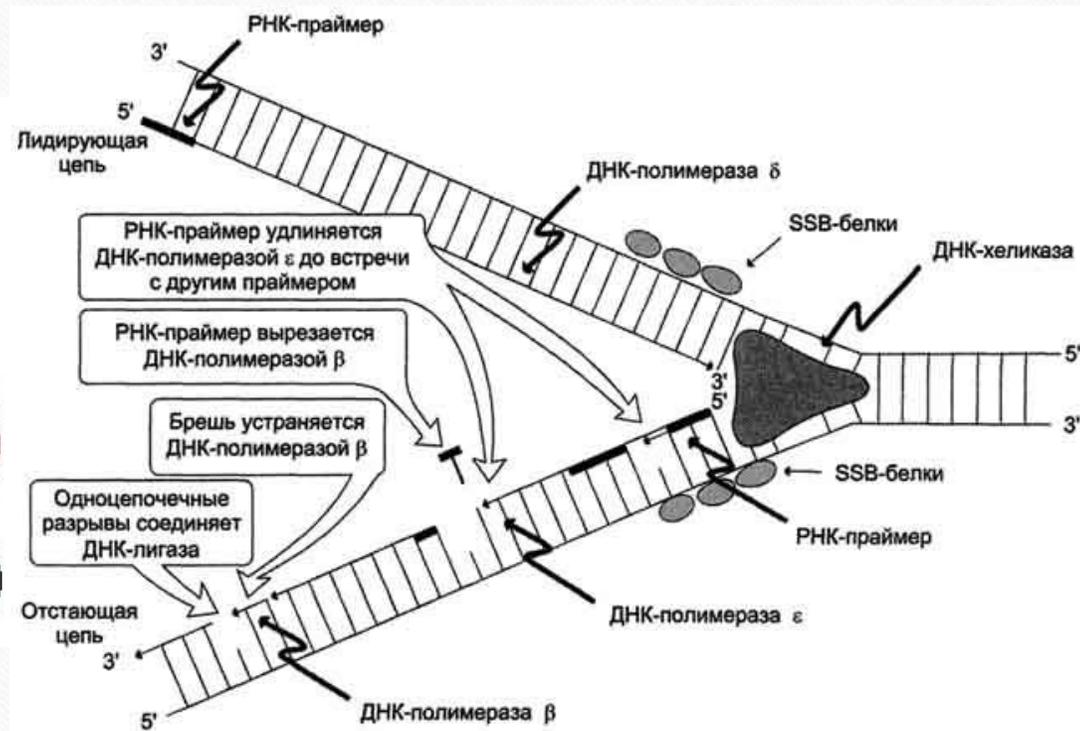
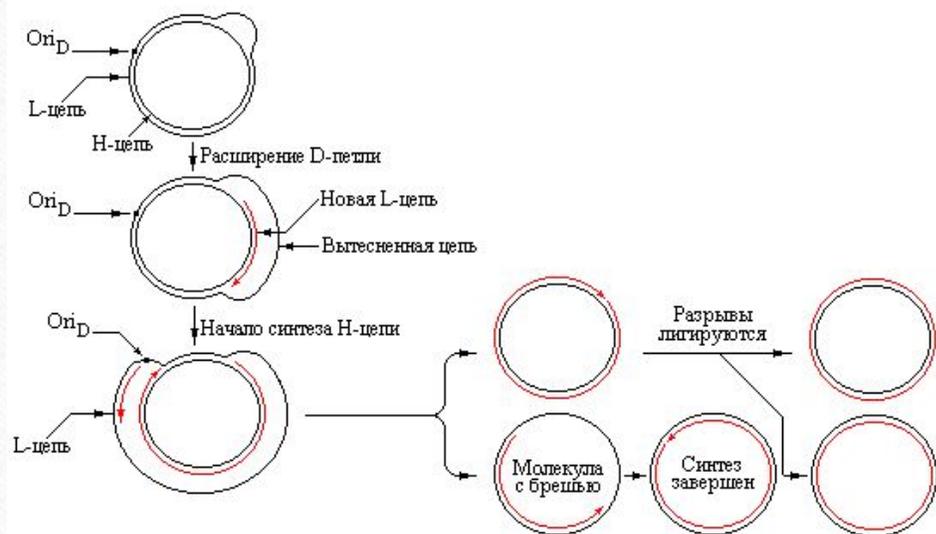
ДНК — это длинная полимерная молекула, состоящая из повторяющихся блоков — нуклеотидов. Связи между нуклеотидами в цепи образуются за счёт дезоксирибозы и фосфатной группы (фосфодиэфирные связи). В подавляющем большинстве случаев макромолекула ДНК состоит из двух цепей, ориентированных азотистыми основаниями друг к другу.



Каждая цепь ДНК имеет определенную ориентацию. Один конец несет гидроксильную группу (-ОН), присоединенную к 3'-углероду в сахаре дезоксирибозе, на другом конце цепи находится остаток фосфорной кислоты в 5'-положении сахара. Две комплементарные цепи в молекуле ДНК расположены в противоположных направлениях - антипараллельно: одна нить имеет направление от 5' к 3', другая - от 3' к 5'. При параллельной ориентации напротив 3'-конца одной цепи находился бы 3'-конец другой.



Репликация ДНК

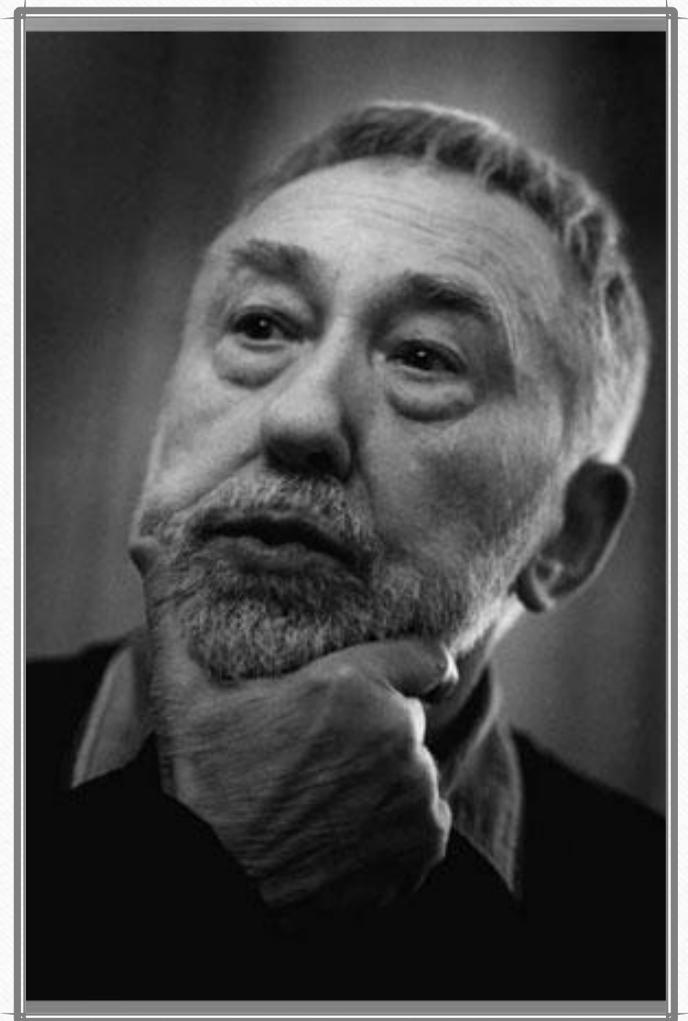


Проблема концевой недорепликации ДНК

ДНК-полимераза не может начинать цепочку ДНК, для этого существует фермент праймаза, который на матрице ДНК синтезирует РНК-фрагмент, от 3'-конца которого начинает работать ДНК-полимераза. Праймер затем удаляется, а это место достраивается ДНК-полимеразой следующего по счету фрагмента Оказаки. На конце хромосомы у последнего фрагмента Оказаки нет «следующего», поэтому некому достроить ДНК на пустом месте, получившемся после удаления праймера. Поэтому после каждой репликации у дочерних хромосом укорачиваются оба 5'-конца (концевая недорепликация). На концах хромосом имеются участки, не несущие наследственной информации – теломеры. Их укорочение не приносит вреда; у человека они рассчитаны примерно на 60 репликаций.

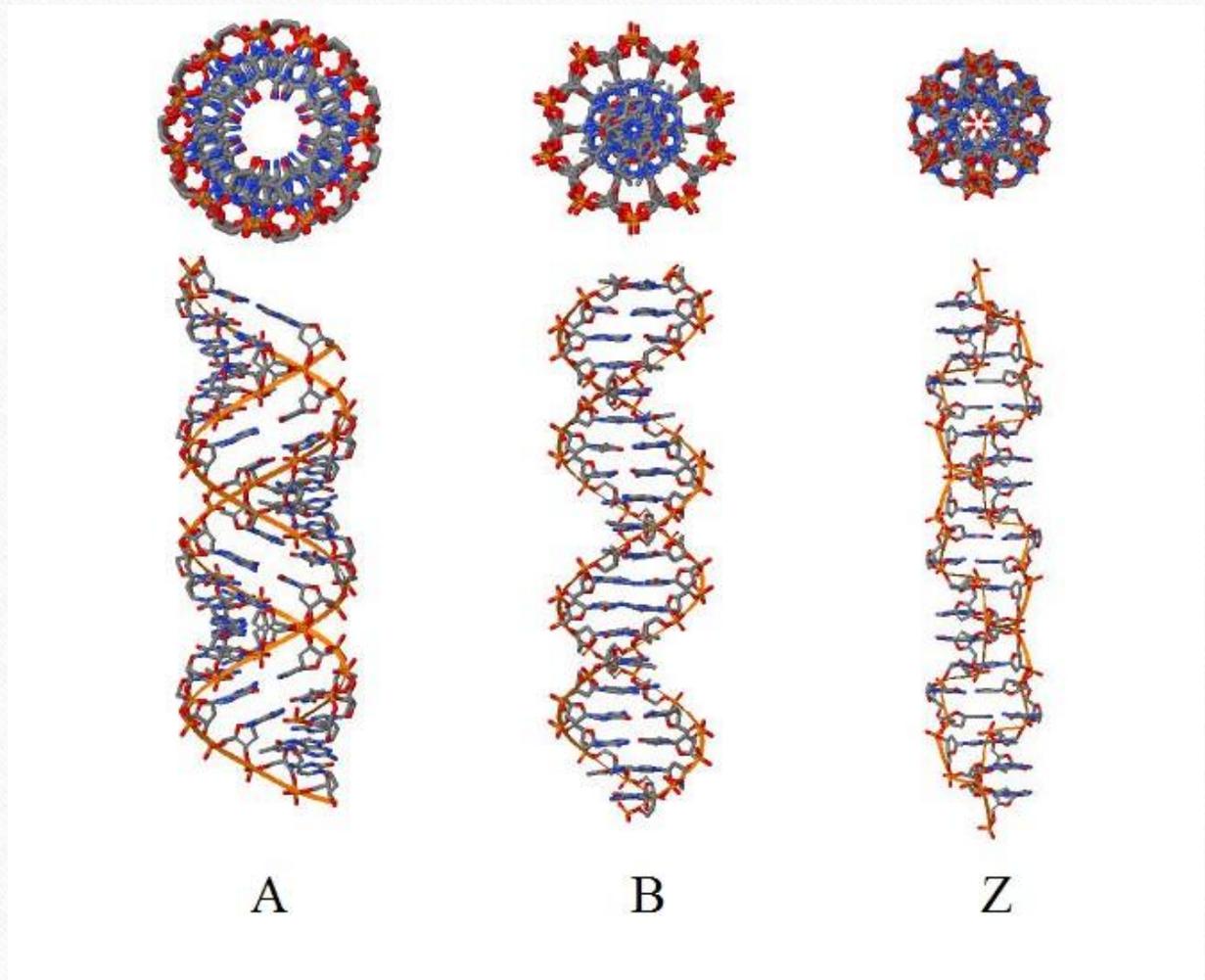
Теория А.М. Оловнкова

Больше 60 раз (число Хейфлика) клетки человека поделиться не могут, поскольку концевая недорепликация начинает затрагивать гены. Стволовые клетки (в коже, красном костном мозге, семенниках) должны делиться гораздо больше, чем 60 раз. Поэтому в них функционирует фермент теломераза, который после каждой репликации удлиняет теломеры. Теломераза удлиняет выступающий 3'-конец ДНК, так что он увеличивается до размера фрагмента Оказаки. После этого праймаза синтезирует на нем праймер, и ДНК-полимераза удлиняет недореплицированный 5'-конец ДНК.



Биологически активные формы ДНК

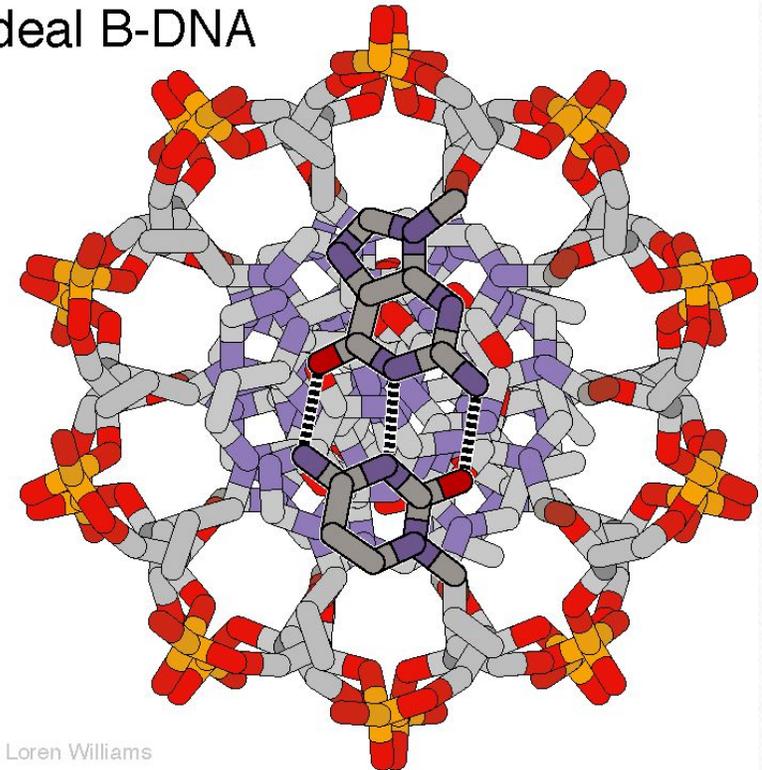
Эта двухцепочечная молекула закручена по винтовой линии. В целом структура молекулы ДНК получила традиционное, но ошибочное название «двойной спирали», на самом же деле она является «двойным винтом». Винтовая линия может быть правой (А- и В- формы ДНК) или левой (Z-форма ДНК)



В-семейство ДНК

В-форма ДНК — одно из трех основных конформационных состояний двухцепочечной ДНК, в которой 2 нити спирали образуют правозакрученную спиральную структуру с диаметром 20 ангстрем. В-ДНК наиболее часто встречается *in vivo* и характеризуется наличием большой и малой бороздок; в В-ДНК число пар оснований на 1 виток равно 10,5, а расстояние между парами оснований — 0,34 нм. В В-форме ДНК на виток спирали приходится около 10 пар оснований и расстояние между нуклеотидами вдоль оси спирали составляет от 3,3 до 3,4 А, поэтому у оснований наблюдается лишь небольшой отрицательный наклон приблизительно в 6 град. Эти характеристики и определяют макроскопическую структуру В-ДНК.

Ideal B-DNA



Loren Williams

В-ДНК и родственные ей С-ДНК, D-ДНК и Т-ДНК принадлежат В-семейству двойных спиралей.

С-ДНК имеет структуру, сходную с В-ДНК. У нецелочисленной двойной спирали С-ДНК, шаг которой равен 30,9 А и число пар оснований на виток составляет 9,33, структурный мотив повторяется через каждые три витка, то есть через 28 пар оснований. Пары оснований наклонены на угол -8 град. относительно перпендикулярного к оси положения, поэтому расстояние между нуклеотидами вдоль оси спирали несколько меньше, чем в В-ДНК.

В D-ДНК по сравнению с В-ДНК эта спираль закручена сильнее: на виток приходится всего восемь пар оснований, при этом высота витка равна 24,3 А. Угол спирального вращения в D-ДНК равен 45 град., а расстояние между нуклеотидами вдоль оси спирали - 3,03 А.

Т-ДНК - фрагмент ДНК Ti-плазмиды или Ri-плазмиды, содержащий 7 генов, который окружен короткими повторами; внедряется в ядерный геном клетки-хозяина при индукции *Agrobacterium* опухоли (корончатого галла) у растения. Обычно Т-ДНК после переноса интегрирует с геномом и стабильно наследуется клеткой хозяина.

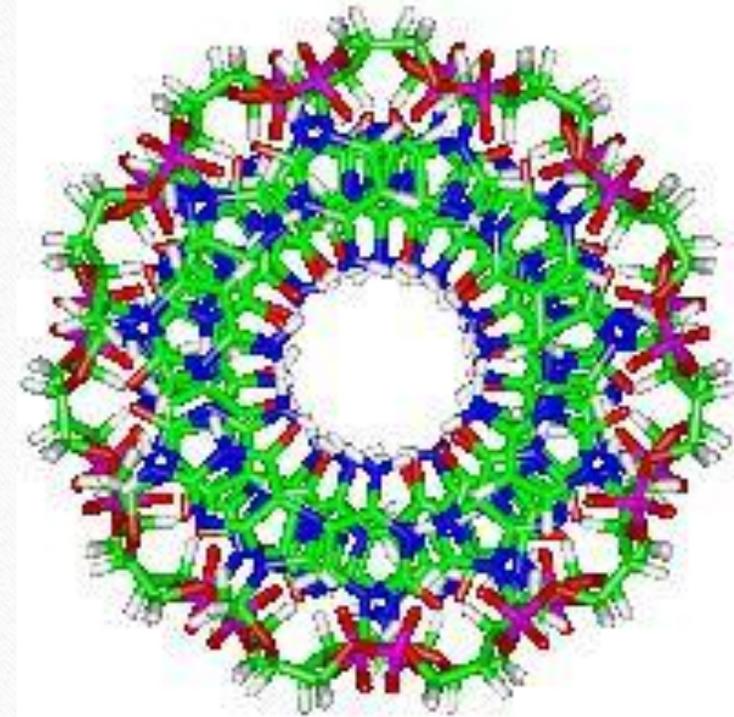
A-семейство ДНК



Одним из важнейших вкладов Франклин в модель Уотсона-Крика стала её лекция, проведённая в ноябре 1951 года, где она представила присутствующим, среди которых был и Уотсон, две формы молекулы, типа А и типа В, а также её строение, при котором фосфатные группы расположены с наружной части молекулы. Она также определила количество воды в молекуле и соотношение её в различных частях молекулы — данные, которые были чрезвычайно важны для сохранения стабильности молекулы. Франклин первая открыла и сформулировала те факты, которые впоследствии составили основу для последующих попыток построить модель молекулы.

А-ДНК— одна из форм молекулы ДНК. Представляет собой правозакрученную двухспиральную молекулу ДНК. Эта форма имеет 11 пар на виток, наклон пары к оси 70° , диаметр спирали около 20 А, что довольно близко к В-форме ДНК: 10 пар на виток, 90° , диаметр 20 А соответственно, А-ДНК также существенно отличается по своей структуре от уотсон-криковской В-ДНК. Дело в том, что пары оснований в А-форме очень сильно отодвинуты от оси спирали к периферии молекулы - почти на половину радиуса; сдвиг достигает 4-5 А

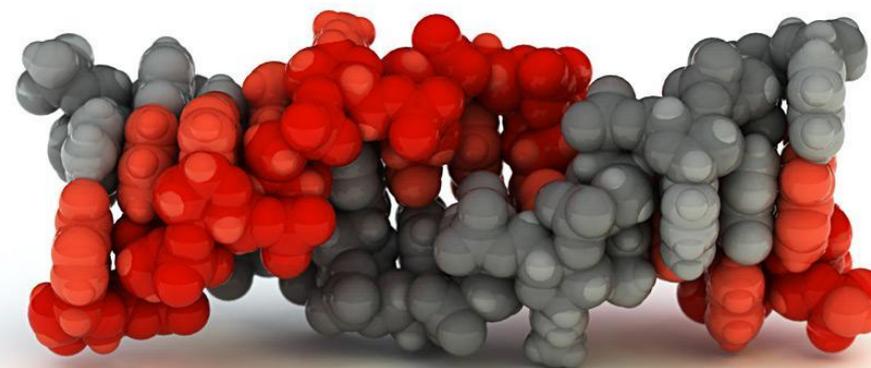
Биологическая роль - А-форма ДНК необходима в тех процессах, где образуются ДНК-РНК комплексы, так как РНК может принимать только А-форму спирали из-за ОН-группы. Также А-форма устойчивее к УФ-излучению, и поэтому споры грибов содержат именно такую форму



Z-семейство ДНК

Z-ДНК значительно отличается от правозакрученных форм. Z-ДНК — левозакрученная и имеет первичную структуру, повторяющуюся через каждые 2 пары оснований. На один поворот спирали приходится 12 пар оснований. В отличие от A- и B-ДНК, в Z-ДНК большая бороздка слабо различима, малая бороздка узкая и глубокая[9]. Вообще, структура Z-ДНК энергетически невыгодна, хотя некоторые условия могут активизировать её формирование, как то: чередующиеся пуриново-пиримидиновые последовательности (особенно поли(dGC)₂), негативная сверхспирализация ДНК, высокое содержание солей и некоторые катионы (все при физиологической температуре — 37 °С и рН 7,3—7,4).

Z-DNA



A

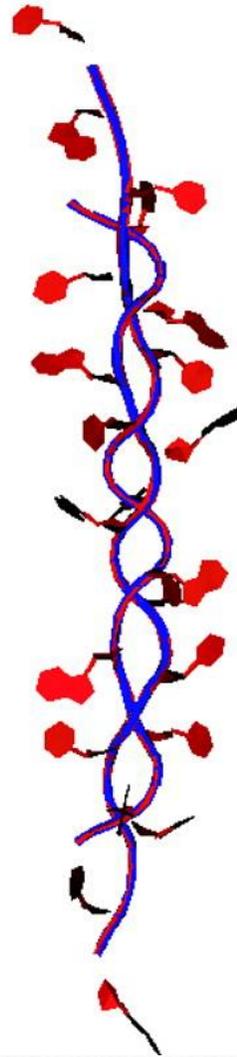
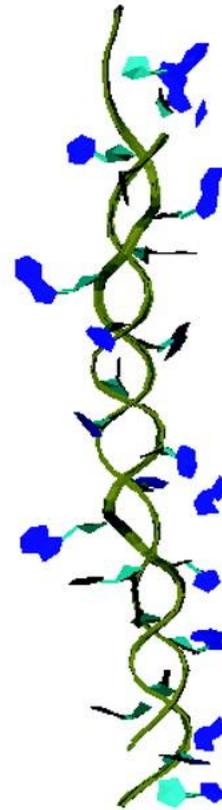
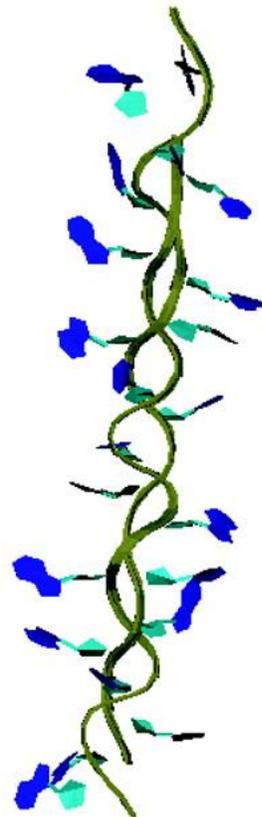
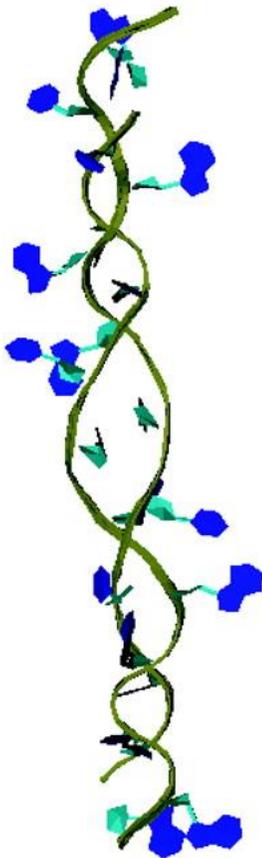
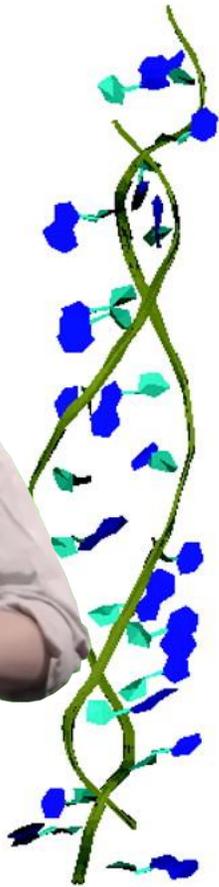
B

C

D

E

F



Список использованной литературы

- 1) «Общая биология», Л.В. Высоцкая, С.М. Глаголев, Г.М. Дымшиц и др.
- 2) «Клетки», Б. Льюин, Л. Кассимерис, В.П. Лингаппа и Д. Плоппер
- 3) «Биологическая химия», Д.Г. Кнорре, С.Д. Мызин.
- 4) «Органическая химия», А.И. Артеменко
- 5) «А-ДНК», В.И. Иванов

Спасибо за внимание