

**ЛЕКЦИЯ**

**НУКЛЕОПРОТЕИНЫ**

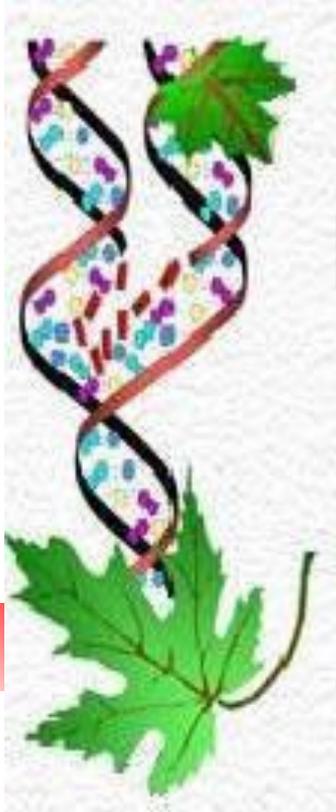
---

**И НУКЛЕИНОВЫЕ**

**КИСЛОТЫ**

**(строение и функции)**

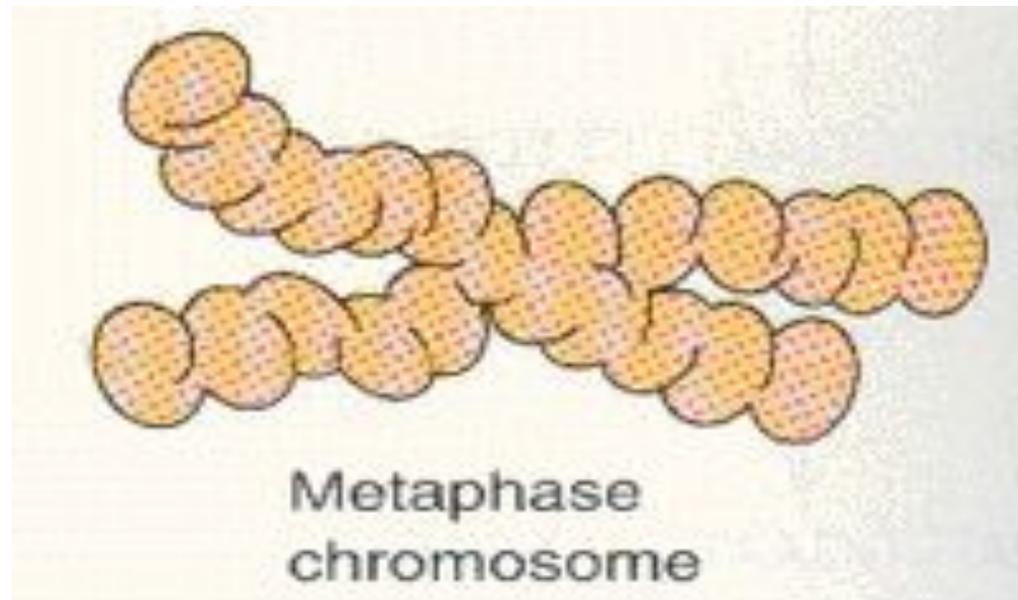
**проф. Т.В.Жаворонок**  
**кафедра биохимии и молекулярной**  
**биологии СибГМУ**



Вся генетическая информация человека заключена в наборе 46 хромосом (23 пары)

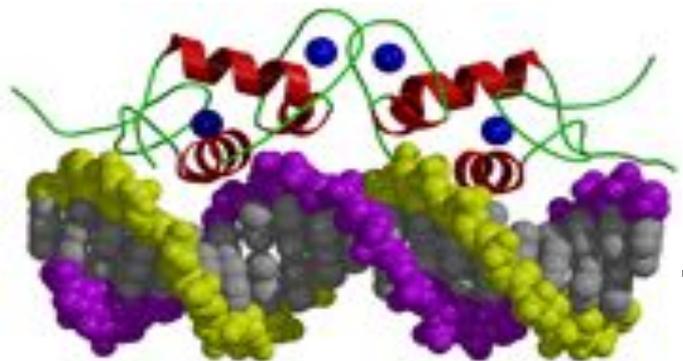
---

Главный носитель информации  
— нити ДНК



# Роль нуклеопротеинов в передаче наследственной информации

---



- Материал хромосом **ХРОМАТИН** содержит **ДНК и белки** (гистоны – в составе хроматосом, и негистоновые белки), **РНК** также существует **в комплексе с белками** (информационная – в составе информосом, рибосомальная – в составе рибосом)
- Чтобы считать генетический код с ДНК и перевести его на язык молекул белка нужны все виды РНК (и-РНК, р-РНК, т-РНК, малые РНК) и множество ферментов
- Без белка ни хранить, ни использовать генетическую информацию невозможно

# НУКЛЕОПРОТЕИНЫ - сложные белки

**Локализация:** клеточные ядра, митохондрии

**Основные функции:** кодирующая, структурная, регуляторная

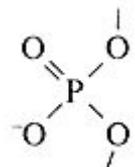
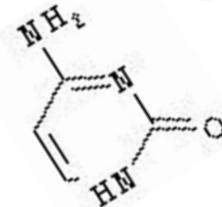
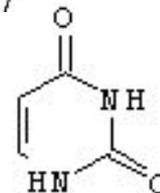
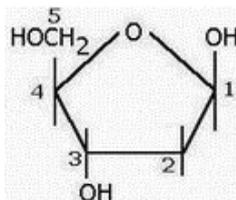
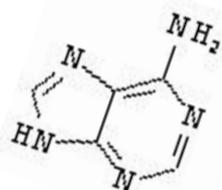
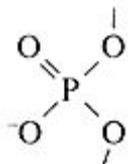
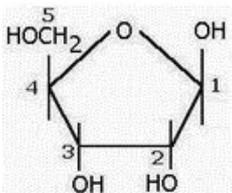
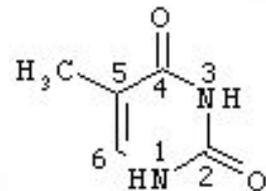
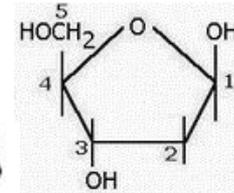
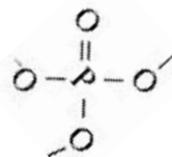
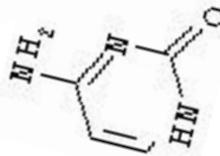
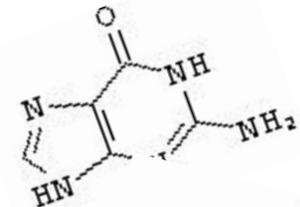
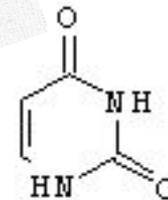
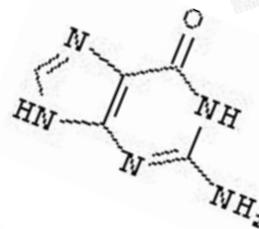
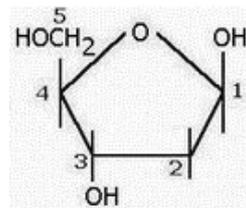
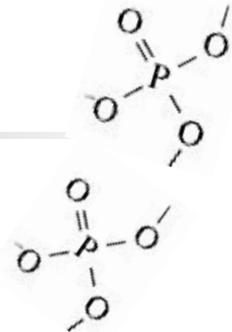
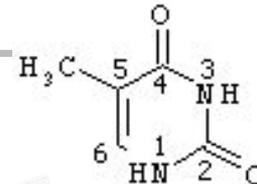
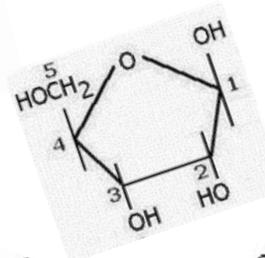
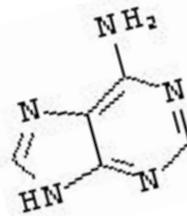
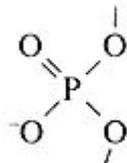
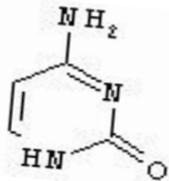
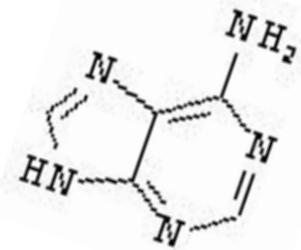
- **нуклеопротеины = белок + нуклеиновая кислота**  
При осторожном гидролизе расщепляются.
- **Простетические группы:** полимерные нуклеиновые кислоты. При гидролизе нуклеиновые кислоты распадаются на составные мономеры - **нуклеотиды**
- В цепи нуклеиновых **кислот** фосфатные группы сильно диссоциированы, поэтому нуклеиновые кислоты становятся **полианионами** и легко образуют **связи** с **основными** аминокислотами (арг, лиз) белков (#гистоны в ядрах соматических клеток, протамины – в сперматозоидах) с получением **НУКЛЕОПРОТЕИНов**

# Основные физико-химические свойства нуклеиновых кислот

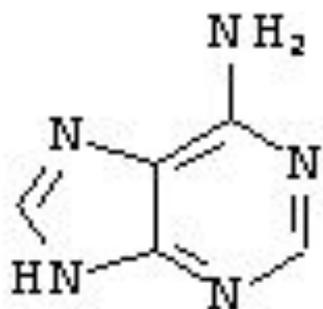
- Поглощение света в УФ-диапазоне (азотистые основания).
- Большая молекулярная масса.
- Растворимость и амфотерность: в отличие от гидрофильной сахаро-фосфатной части азотистые основания НК почти нерастворимы - лишь отдельные их атомы образуют Н-связи; растворы НК обладают высокой вязкостью и плотностью.
- Полианионы – за счёт заряда фосфатной группы каждого нуклеотида (при pH=7 полностью ионизированы).
- Связывают ионы металлов, «+»заряженные группы белков.
- **Денатурация** (при нагревании Н- и гидрофобные связи ДНК разрушаются) и **ренативация** (при медленном охлаждении – снова двуспиральные структуры ДНК, идентичные исходным) с учётом феномена **гибридизации** – образование связей по принципу комплементарности между разными молекулами ДНК (ДНК1 ↔ ДНК2), ДНК и РНК (ДНК ↔ РНК). Все виды РНК клетки имеют на молекуле ДНК комплементарные участки.
- Гидролиз в щелочной среде: РНК – даже при нормальной температуре (за счёт 2'-С-ОН), а ДНК в этих условиях – нет.  
Для полного гидролиза нуклеотидов нужны более жёсткие условия.

# Продукты полного гидролиза нуклеотидов

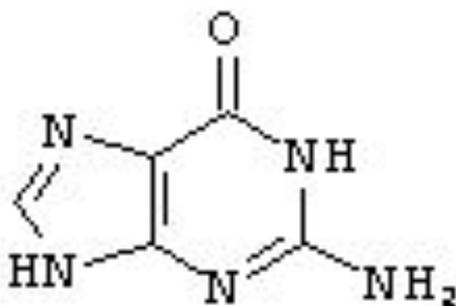
- азотистые основания
  - пиримидиновые
  - пуриновые
- углеводы
  - рибоза
  - дезоксирибоза
- фосфорная кислота



# Строение азотистых оснований

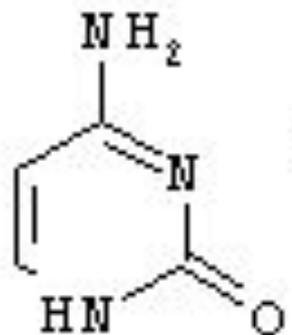


**аденин**

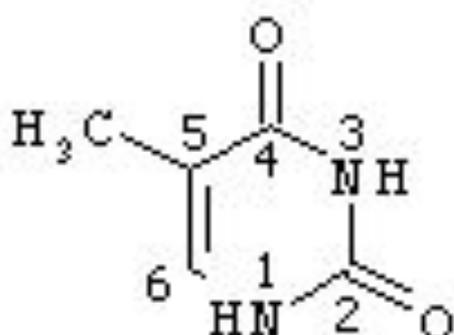


**гуанин**

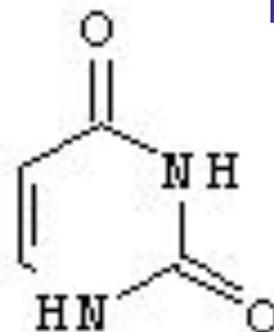
пуриновые



**ЦИТОЗИН**



**ТИМИН**

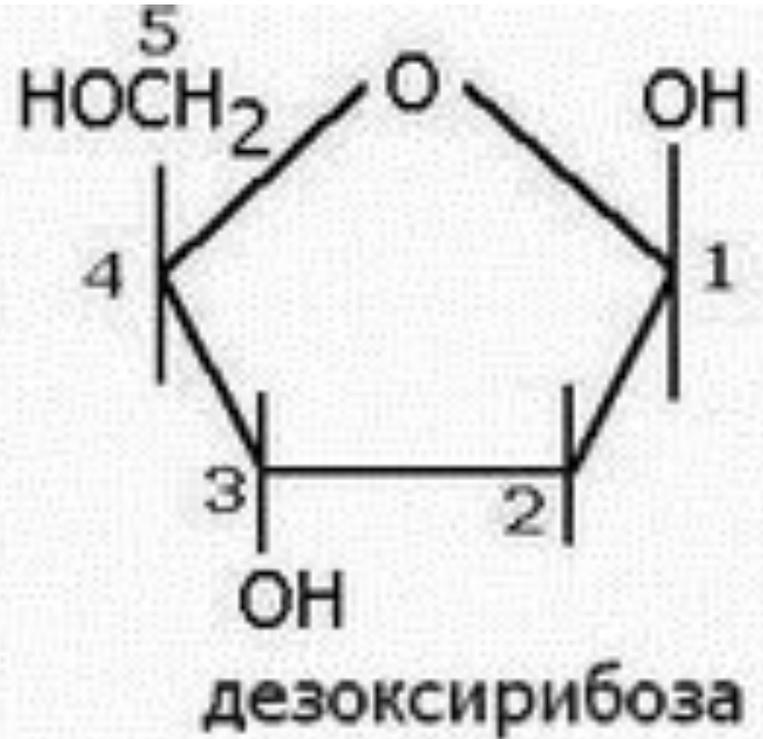
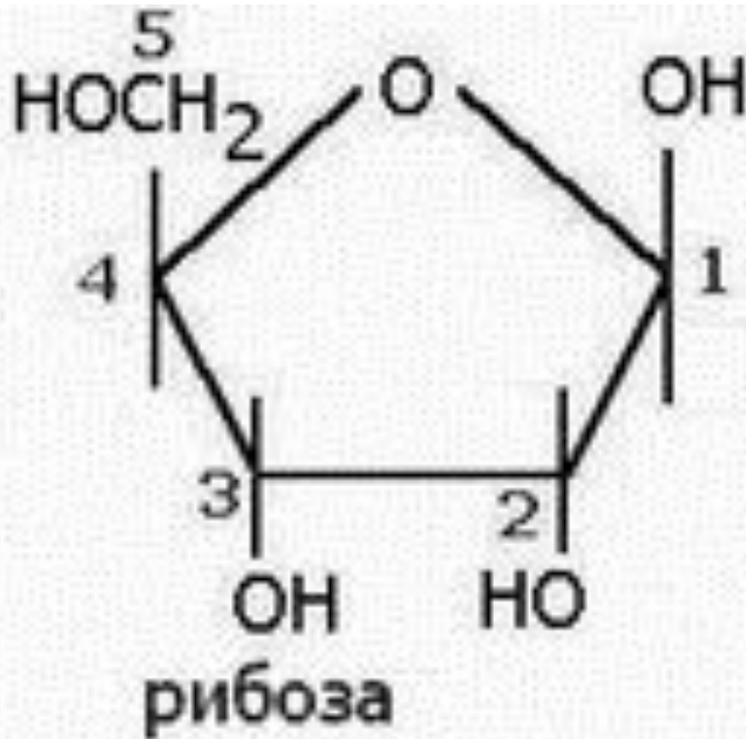


**урацил**

пиримидиновые

# Строение моносахаридов

---

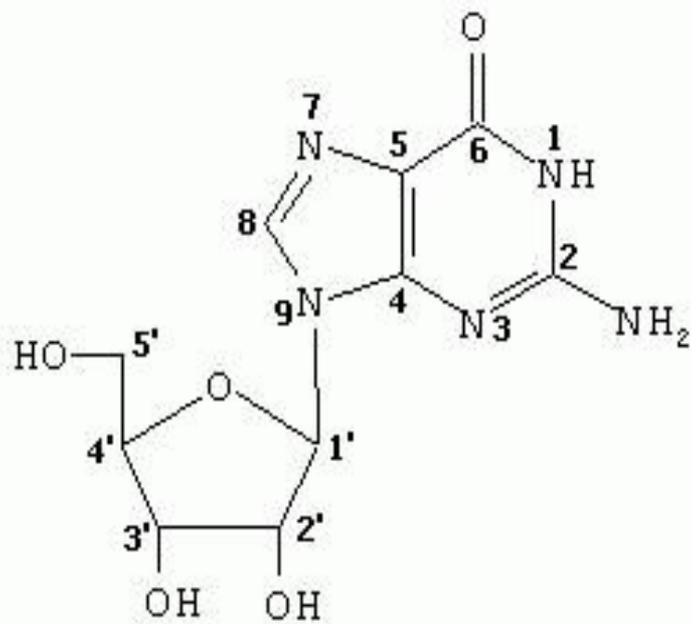


# НУКЛЕОЗИДЫ

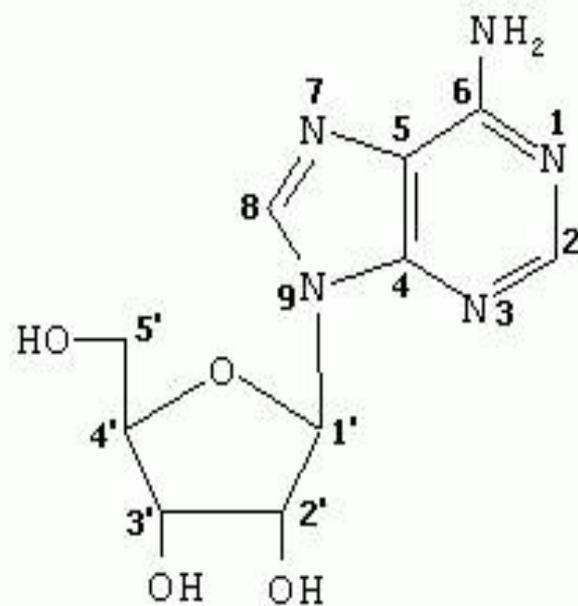
---

- Соединения **азотистого основания и углевода**
- Образуются за счет **N-гликозидной связи** между
  - **ДЕВЯТЫМ** атомом азота у **ПУРИНОВЫХ** или
  - **ПЕРВЫМ** атомом азота - у **ПИРИМИДИНОВЫХ** оснований и
  - гидроксиллом **ПЕРВОГО** атома углерода **РИБОЗЫ** или **ДЕЗОКСИРИБОЗЫ**
- Во избежание путаницы, **нумерация атомов С и N** азотистых оснований - арабскими цифрами, атомов **С** сахара - арабскими цифрами со 'штрихом'

## Пуриновые нуклеозиды

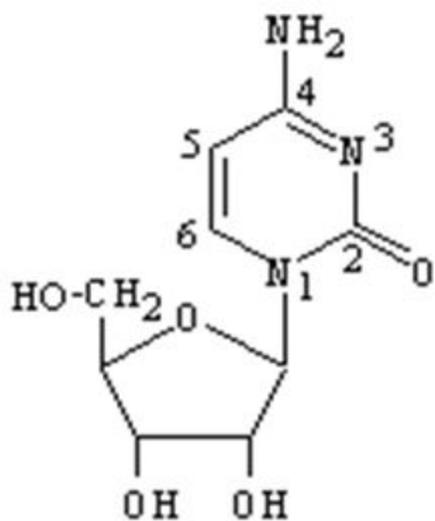


гуанозин

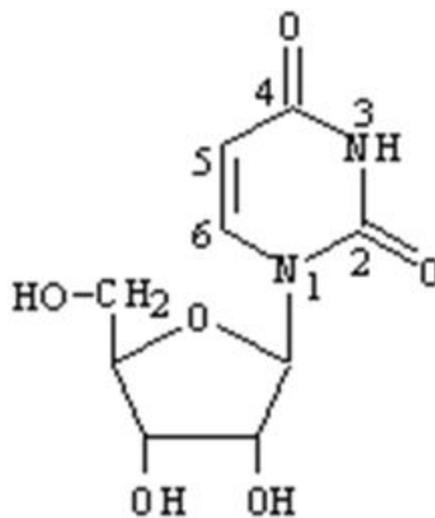


аденозин

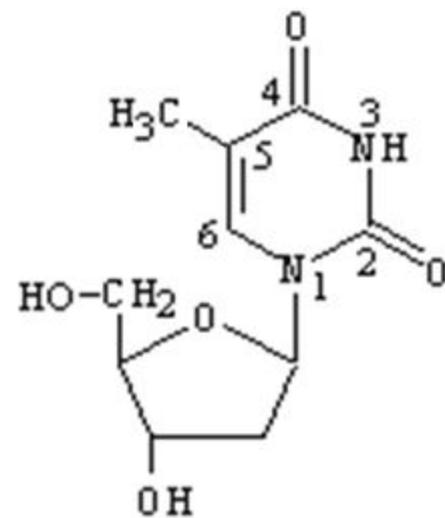
## Пиримидиновые нуклеозиды



ЦИТИДИН



уридин



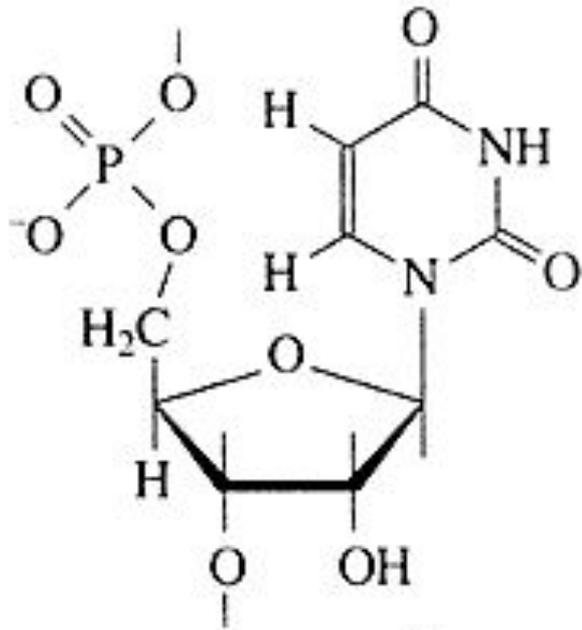
ТИМИДИН

# НУКЛЕОТИДЫ

---

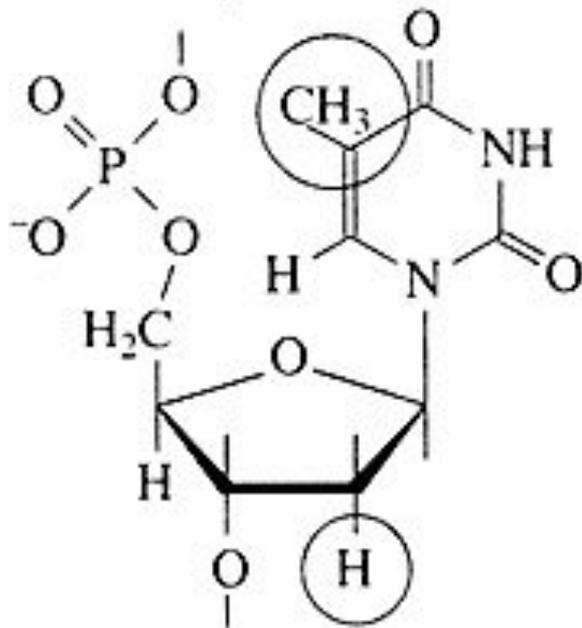
- отличаются от нуклеозидов наличием остатков **фосфорной кислоты**
- Связь между остатком фосфорной кислоты и пятым атомом углерода пентозы – сложноэфирная
- В зависимости от числа остатков фосфорной кислоты в нуклеотидах различают **МОНО-, ДИ- и ТРИФОСФОНУКЛЕОТИДЫ**  
Остатки фосфорных кислот связаны между собой также эфирной связью (в АДФ, АТФ и др.)

# Химические формулы НУКЛЕОТИДОВ



U

Для **РНК**: рибонуклеотид – производное уридиловой кислоты (U), содержит рибозу



dT

Для **ДНК**: гомологичный дезоксирибонуклеотид – производное тимидиловой кислоты (dT), содержащее сахар дезоксирибозу

Следовательно, **ТИМИН** – метилированное производное **УРАЦИЛА**

# Различия в составе ДНК и РНК

---

Одинаковые компоненты	Отличающиеся компоненты	
	ДНК	РНК
АДЕНИН ГУАНИН ЦИТОЗИН	ДЕЗОКСИРИБОЗА ТИМИН	РИБОЗА УРАЦИЛ

# Номенклатура нуклеотидов (как правильно называть)

---

Азотистые основания	Нуклеозиды	Нуклеотиды	
		Полное название	Сокращенное название
аденин	аденозин	Аденозинмонофосфат	АМФ
гуанин	гуанозин	Гуанозинмонофосфат	ГМФ
цитозин	цитидин	Цитидинмонофосфат	ЦМФ
урацил	уридин	Уридинмонофосфат	УМФ
тимин	тимидин	Тимидинмонофосфат	ТМФ

# ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ НУКЛЕОТИДОВ

По частоте встречаемости в составе нуклеиновых кислот нуклеотиды бывают:

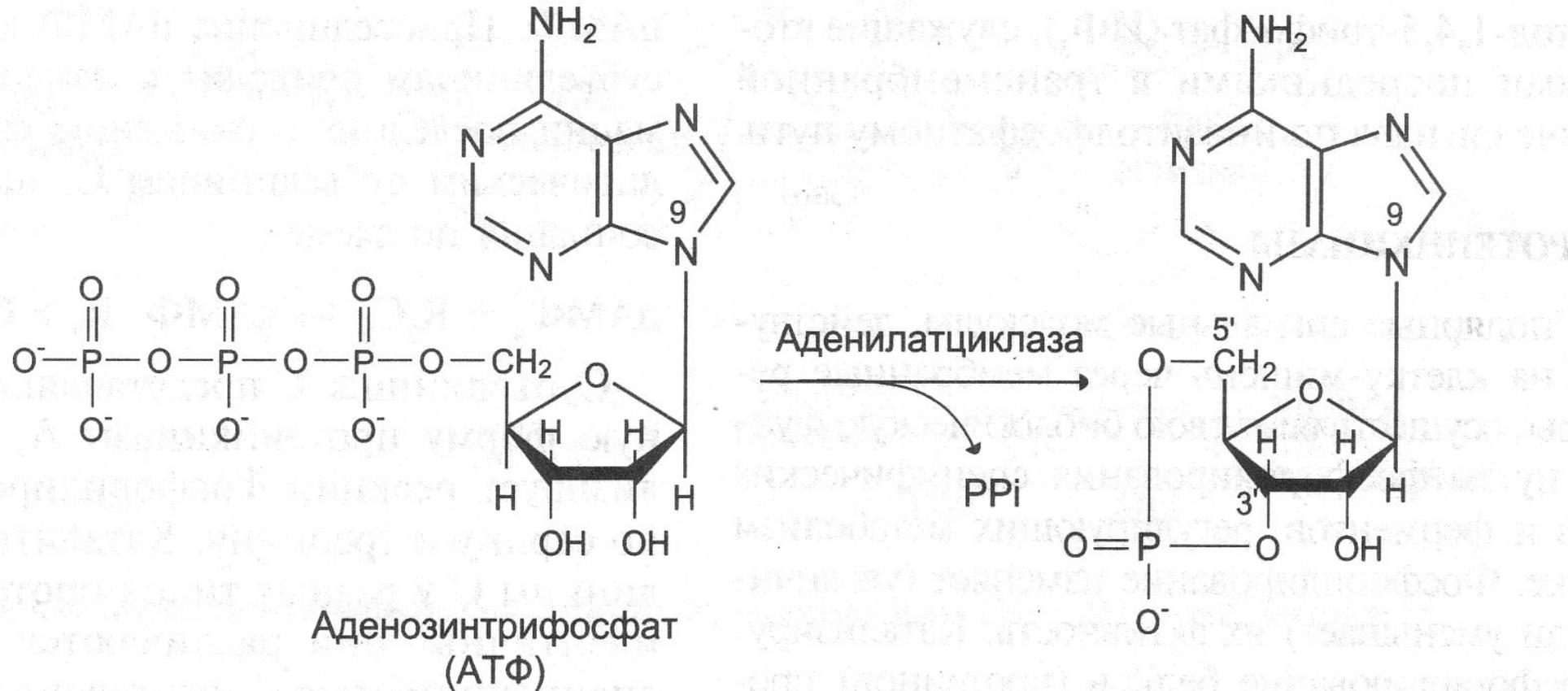
- **Главные**
- **Минорные** – их количество в ДНК не более 2-3%, в РНК до 15-17% от общего числа.  
Известно до 50 минорных нуклеотидов
- **Минорные нуклеотиды образуются в результате химической модификации главных нуклеотидов:**
  - 1) **по азотистым основаниям** (метилирование, гидроксиметилирование, ацетилирование ...)
  - 2) **по углеводной части** (метилирование пентоз )
  - 3) **аномальная структура связи** между азотистым основанием и пентозой  
(гликозидная связь в псевдоуридиловой кислоте тРНК)

# Биологические функции МОНО- и ДИНУКЛЕОТИДОВ

---

- **1. Структурная.** Мономерные единицы процессов передачи генетической информации (**АМФ/дАМФ, ГМФ/дГМФ, ЦМФ/дЦМФ и УМФ/дТМФ**)
- **2. Энергетическая** (**АТФ, ГТФ**)
- **3. Вторичные мессенджеры** (посредники) в реализации клеткой внеклеточного регуляторного сигнала (**цАМФ, цГМФ**)
- **4. Коферментная.** Тесно связана с **ролью промежуточных переносчиков протонов и электронов** (**НАД<sup>+</sup>, НАДФ<sup>+</sup>, ФАД, ФМН**)
- **5. Регуляторная функция** (**АТФ, АДФ, АМФ**)
- **6. Активация различных соединений** для участия этих соединений в реакциях синтеза (**УДФ-глюкоза, ГДФ-манноза** и др. – синтез углеводов, гликозилирование молекул; **ЦДФ-холин** – синтез липидов; **S-аденозил-метионин** – перенос -CH<sub>3</sub> и т.д.)
- **7. Детоксикация.** Активация молекул, участвующих в **обезвреживании** токсичных продуктов обмена (аденозин активирует серную кислоту – **ФАФС**, уридин – глюкуроновую кислоту – **УДФГК**)

# Образование циклической формы АМФ (цАМФ)



Аденозинтрифосфат  
(АТФ)

Циклический аденозин-3', 5'-  
монофосфат (цАМФ)

# Строение нуклеиновых кислот

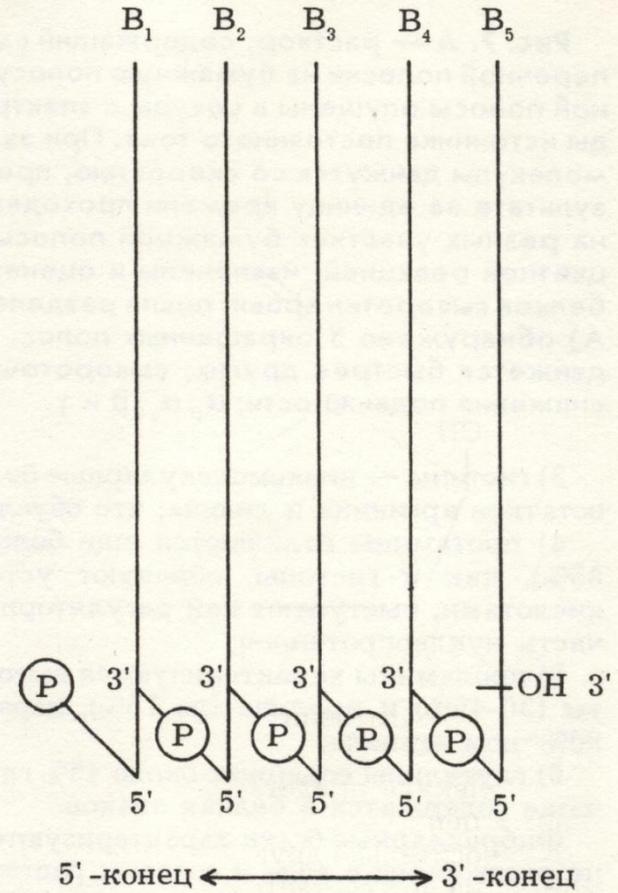
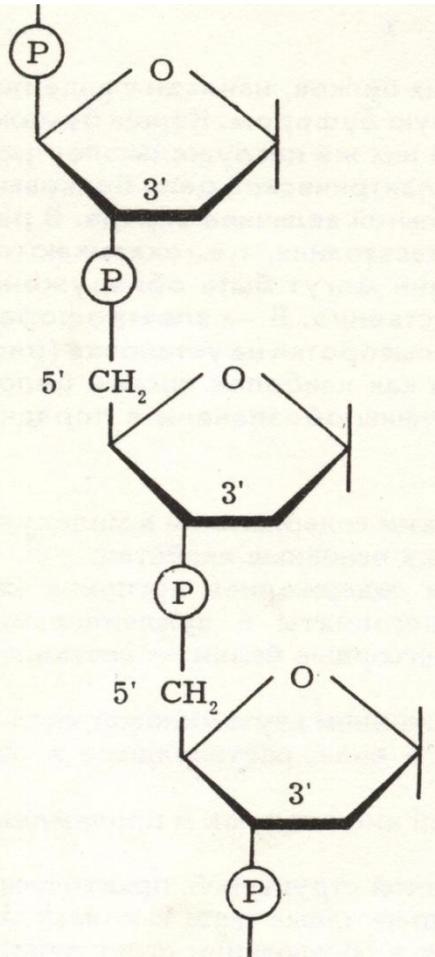
Подобно белкам, нуклеиновые кислоты имеют первичную, вторичную и третичную структуру

## ПЕРВИЧНАЯ СТРУКТУРА

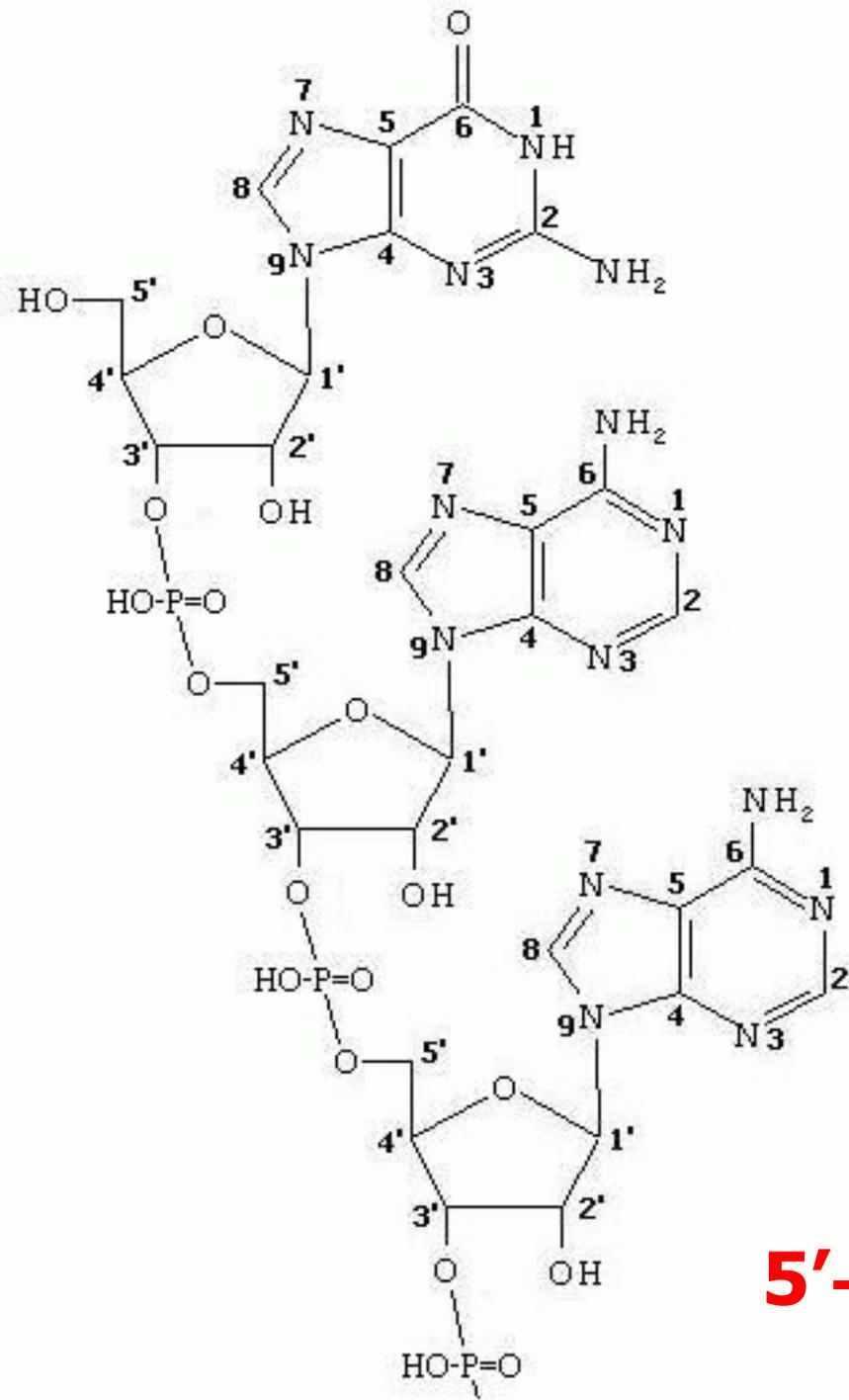
последовательность (ПОРЯДОК ЧЕРЕДОВАНИЯ)  
НУКЛЕОТИДОВ в цепи ДНК или РНК

- Полимерная цепь образуется за счет **3'-5'-фосфодиэфирной связи** между 3'-гидроксильной группой одного нуклеотида и 5'-гидроксильной группой другого (при атомах углерода рибоз/дезоксирибоз)

# Схемы ДНК



- В сокращенных написаниях участков цепи НК используют **ОДНОБУКВЕННЫЕ СИМВОЛЫ** соответствующего азотистого основания нуклеотида:
- **А Г Ц У Т**



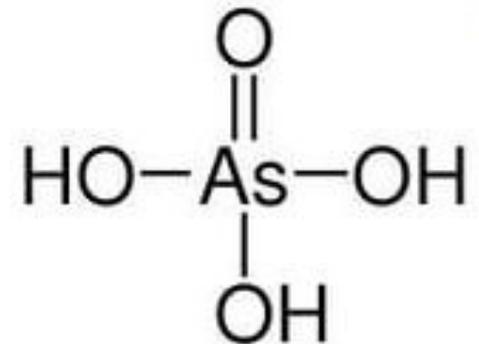
Нуклеиновые кислоты –  
 полинуклеотиды.  
 (На рисунке – пример  
 последовательности РНК,  
 содержащей сахар - рибозу)

Основа –  
**САХАРОФОСФАТНЫЙ  
 ОСТОВ**  
 в качестве боковых групп –  
 азотистые основания

**5'-НО-G-A-A-3'**

# К вопросу о происхождении жизни на Земле

- В Северной Америке при исследовании одной из пещер по заданию NASA в грязевых массах были найдены бактерии, совершенно особенные в плане строения их нуклеотидов и первичной структуры ДНК (основа – сахаро-арсенатный остов!).
- Вместо атома фосфора природа использовала **As**, содержание которого здесь в 40000 раз выше ПДК (предельно допустимой концентрации).
- Возник вопрос: «Насколько вероятно, что происхождение жизни на основе этого феномена неземное? или земное?»



**Мышьяковая кислота**

# ВТОРИЧНАЯ И ТРЕТИЧНАЯ структуры нуклеиновых кислот

- **ВТОРИЧНАЯ СТРУКТУРА ДНК** – свёрнутые в спираль ДВЕ комплементарно взаимодействующие и антипараллельные полинуклеотидные цепи

У ДНК она расшифрована в 1953 г. (Watson, Crick) (Уилкинз – зав. биохимической лабораторией, где работала Розалинда Фрэнклин, чьи данные легли в основу открытия, но её имя даже не было упомянуто этими тремя господами при получении нобелевской премии)

- Вторичная структура ДНК образуется за счёт эффектов :
  - КОМПЛЕМЕНТАРНОСТИ (водородные связи)
  - СТЭКИНГ-ВЗАИМОДЕЙСТВИИ (гидрофобный характер)

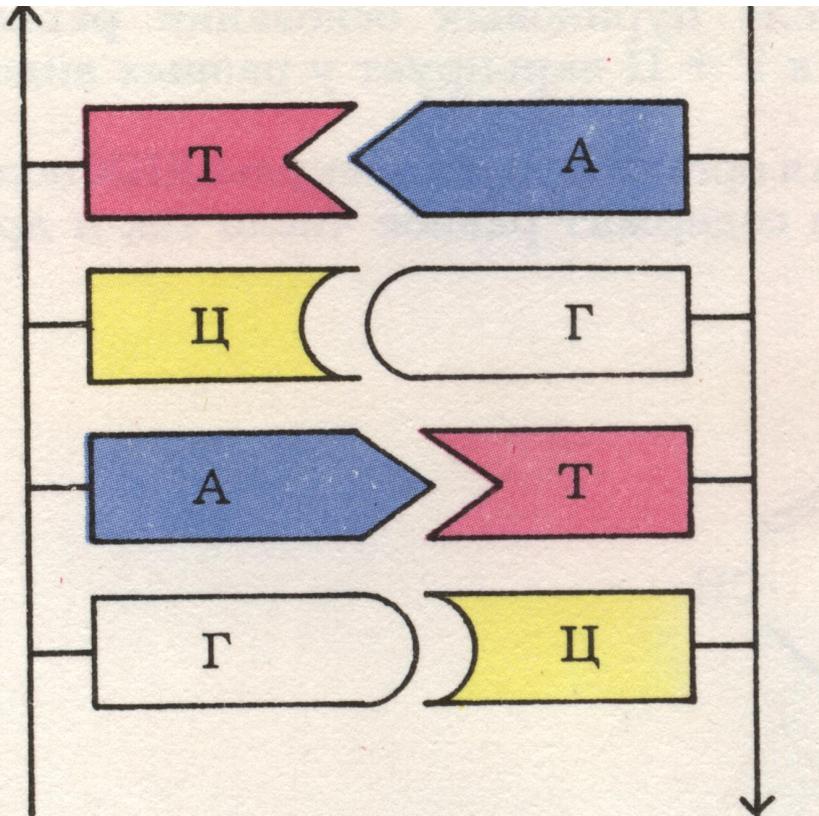
1) **СТЭКИНГ-ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ** - особого рода силы взаимодействия (по типу Ван-дер-Ваальсовых) между азотистыми основаниями, сложенными в виде стопки друг над другом при спирализации 2-х антипараллельных нитей

## 2) КОМПЛЕМЕНТАРНОСТЬ

взаимодействие между соответствующими друг другу азотистыми основаниями с образованием Н-связей

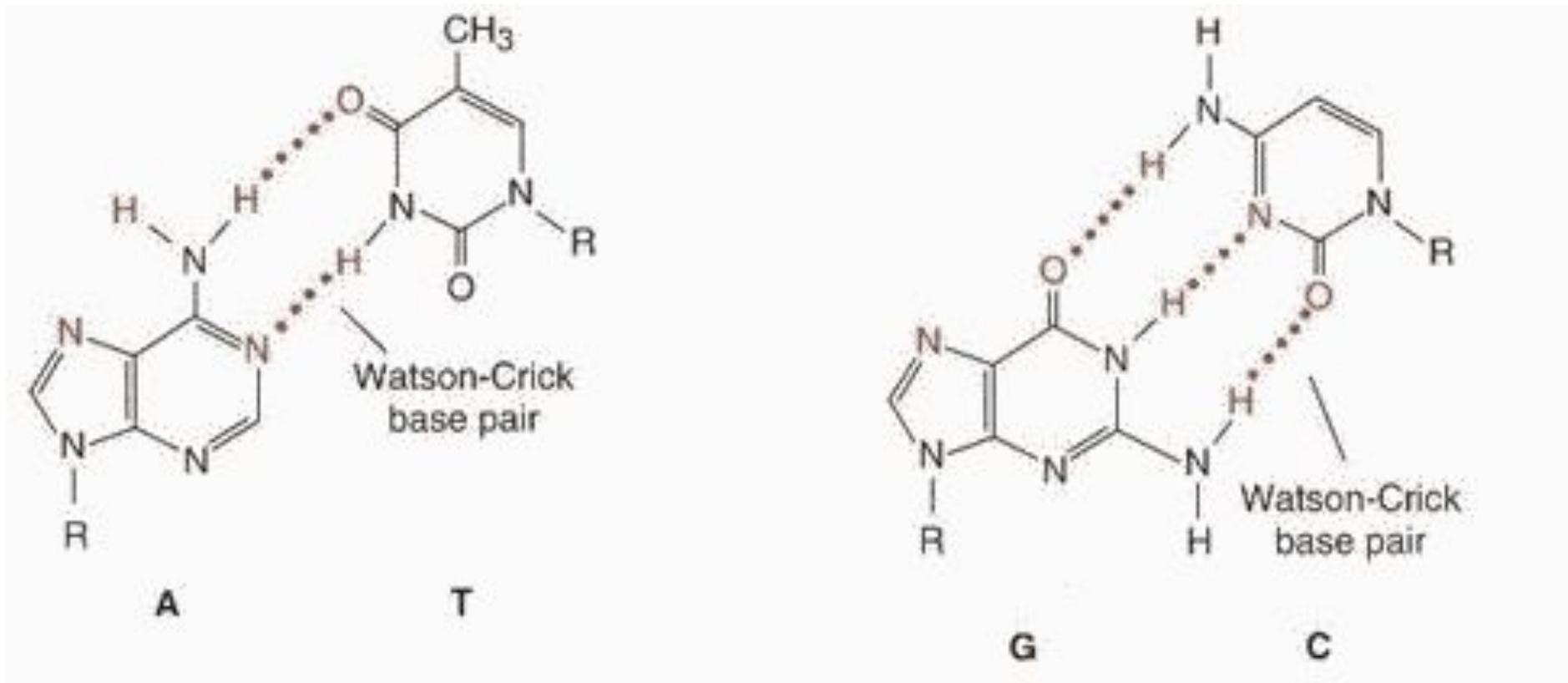
**ДНК: А=Т, Г≡Ц**

**РНК: А=У, Г≡Ц**



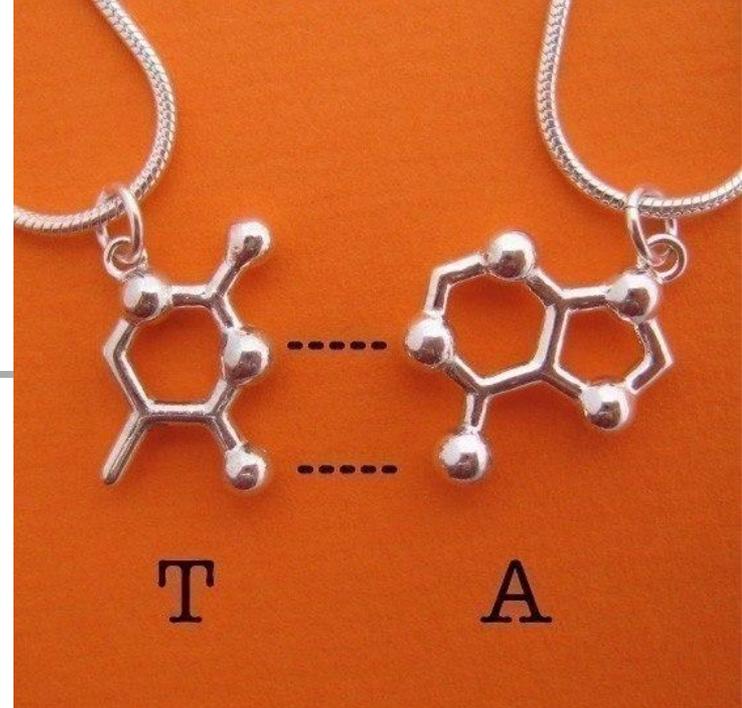
- Последовательность нуклеотидов в одной цепи автоматически определяет строго соответствующую ей последовательность нуклеотидов в КОМПЛЕМЕНТАРНОЙ цепи
- В **механизмах репликации** это важно для правильного считывания генетической информации. Сложность расшифровки структуры ДНК связана с наличием всего 4-х видов нуклеотидов при их огромном числе в молекуле
- **Правила**
  - 1) всегда в молекуле ДНК сумма ПУРИНОВЫХ оснований = сумме ПИРИМИДИНОВЫХ.
  - 2)  $A=T, A/T=1$ ;
  - 3)  $G=C, G/C=1$ ;
  - 4)  $A+T=G+C$ ;
  - 5) если  $A+T > G+C$ , то АТ-тип

**Комплементарность оснований обеспечивает система водородных связей (на рисунке – комплементарные основания ДНК)**



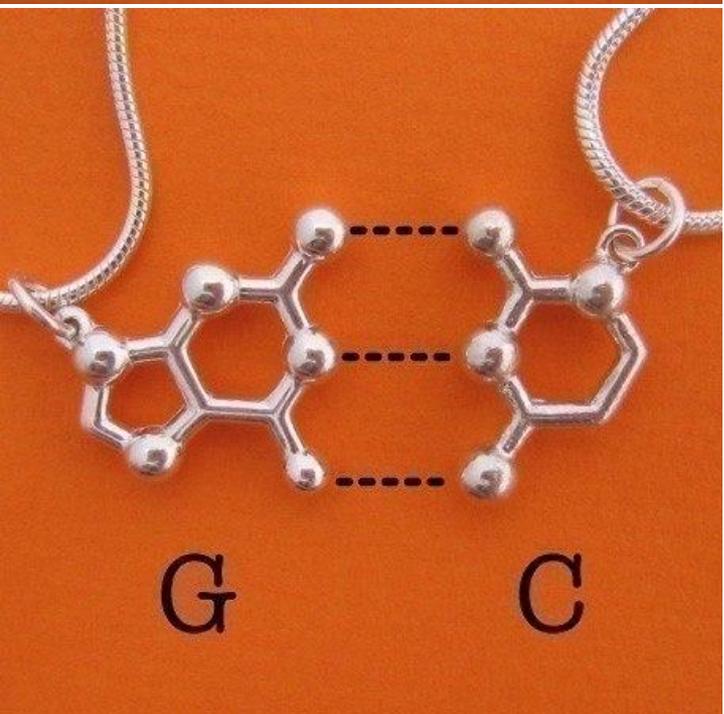


Пары  
нуклео-  
ТИДОВ



T

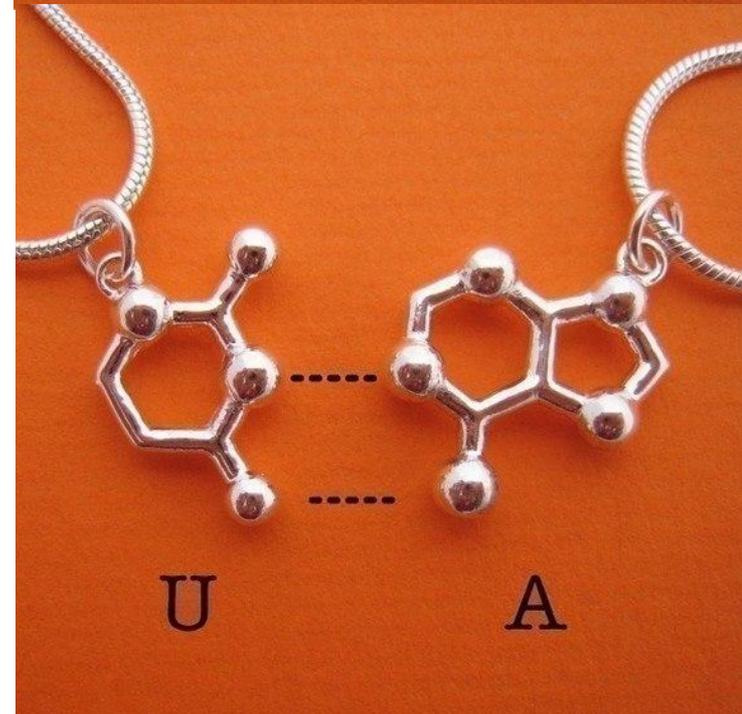
A



G

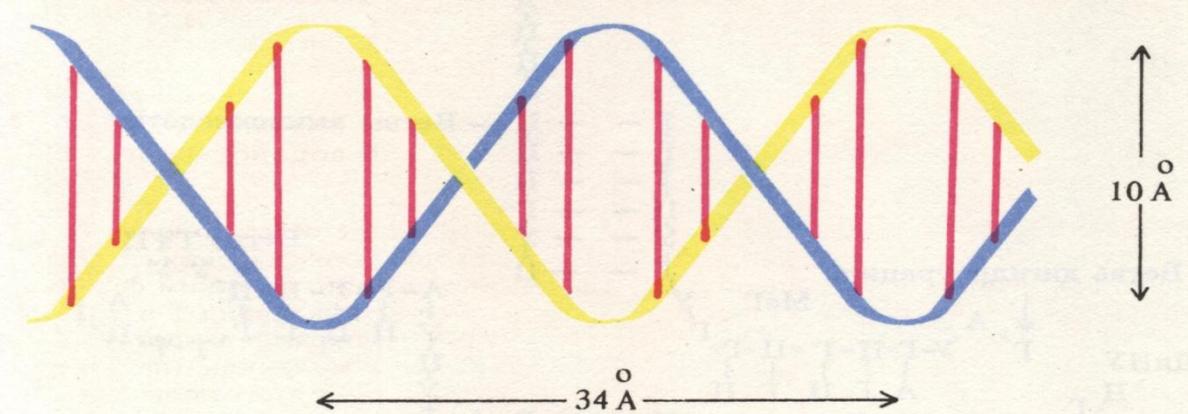
C

в ДНК  
и РНК



U

A



- **Размеры и шаг** спирали ДНК

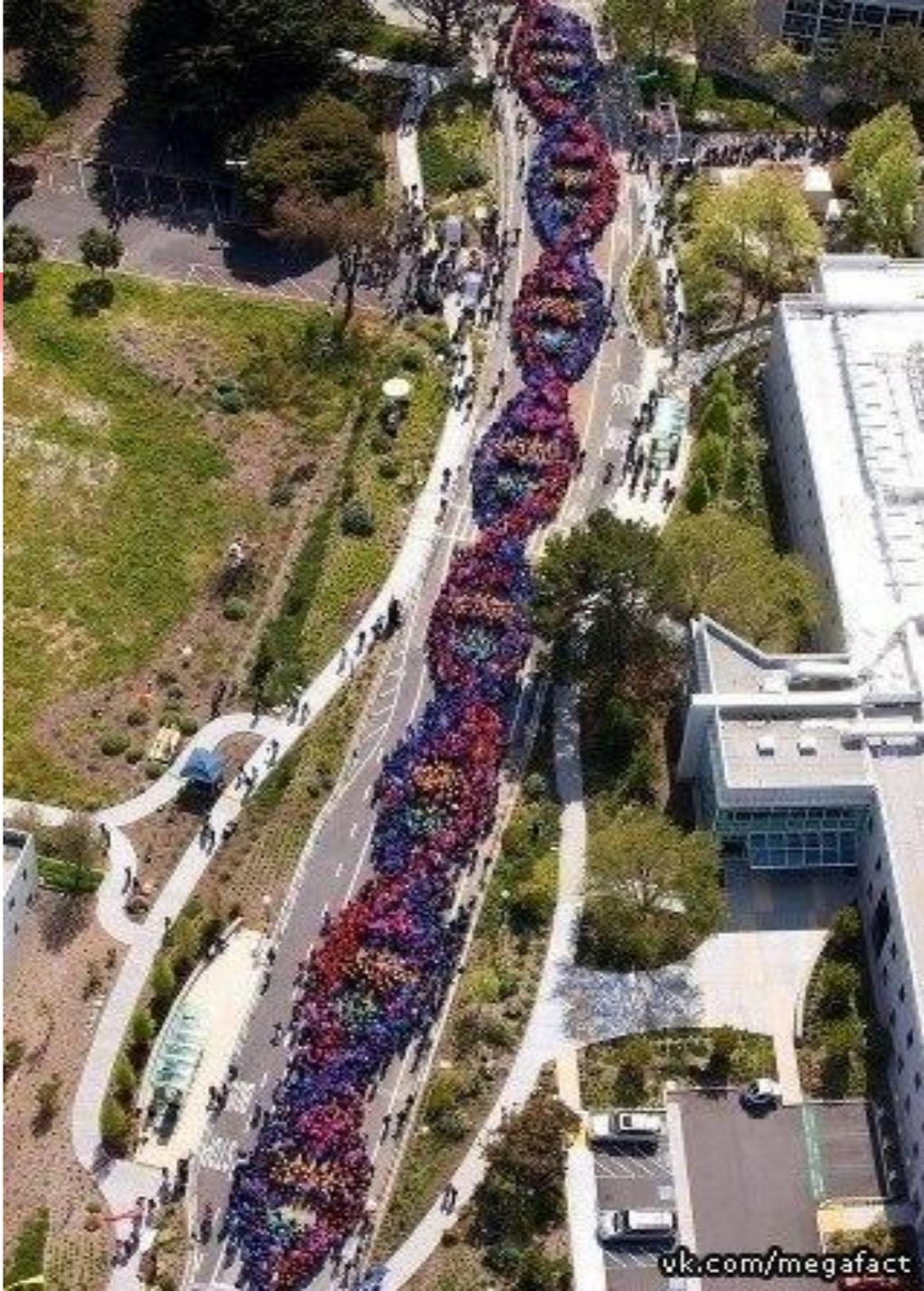
- **Формы** двуниевых участков ДНК

**SBS** (side-by-side) - форма (бок о бок), когда две цепи расположены прямо и не закручены

**Z** - особая ломанная форма

**A, B, C** - отличаются наклонами плоскостей азотистых оснований друг относительно друга (на рисунке – A и B формы)

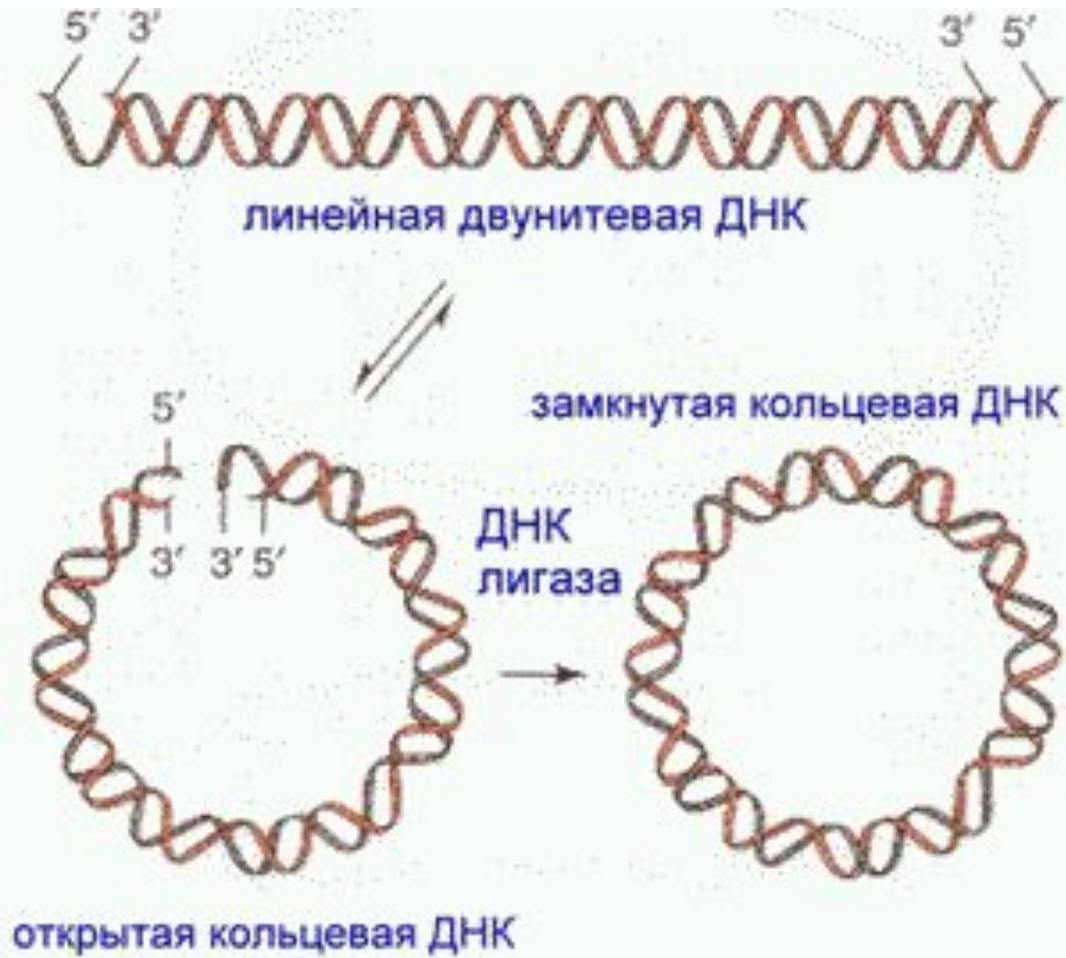




- 2600 человек празднуют годовщину открытия ДНК, сформировав из людей "цепочку ДНК"

# ТРЕТИЧНАЯ СТРУКТУРА ДНК прокариот

- Формы: ЛИНЕЙНАЯ,  
КОЛЬЦЕВАЯ (2-х и 1-цепочечная)

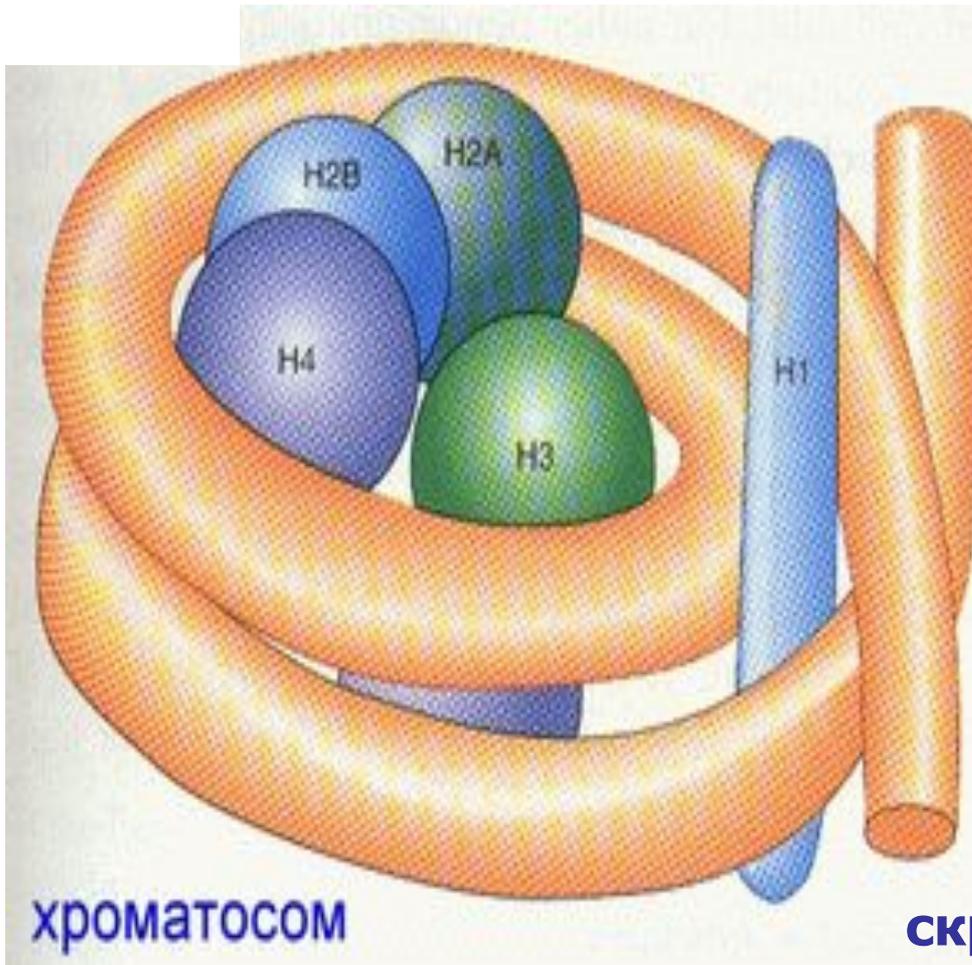


**Характерны  
кольцевые ДНК**

**Кольцо дополнительно  
закручено в спираль -  
суперспирализация**

# ТРЕТИЧНАЯ СТРУКТУРА ДНК эукариот

многократная спирализация ДНК сопровождается образованием комплексов с белками



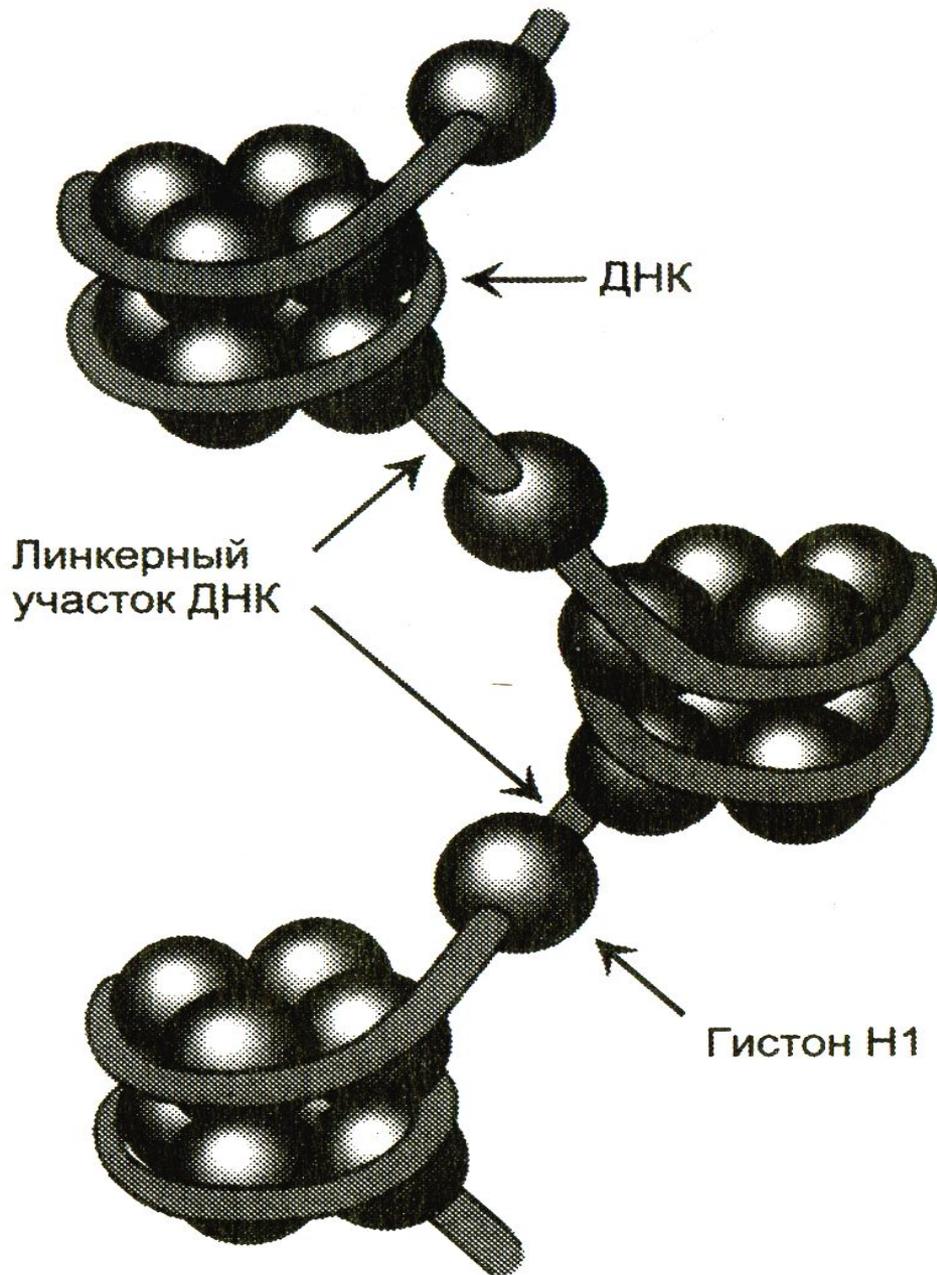
- спирализованная двуни-тевая ДНК  $\sim 1,75$  раз оборачивает октамер гистонов  $[2 \times (H2a+H2b+H3+H4) = \mathbf{8}]$ , которые представляют собой **нуклеосомный кор.**

**НУКЛЕОСОМА** – структурная единица хроматина

+ гистон H1 (отдельный дополнительный белок-шпилька) и линкеры

- Всё вместе = **ХРОМАТОСОМ**

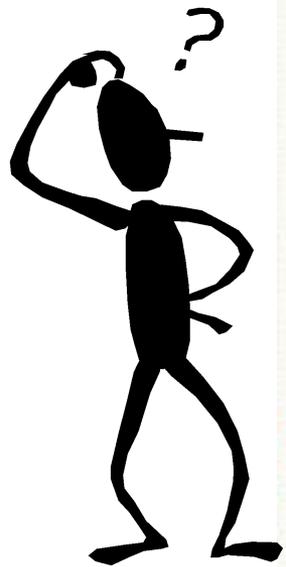
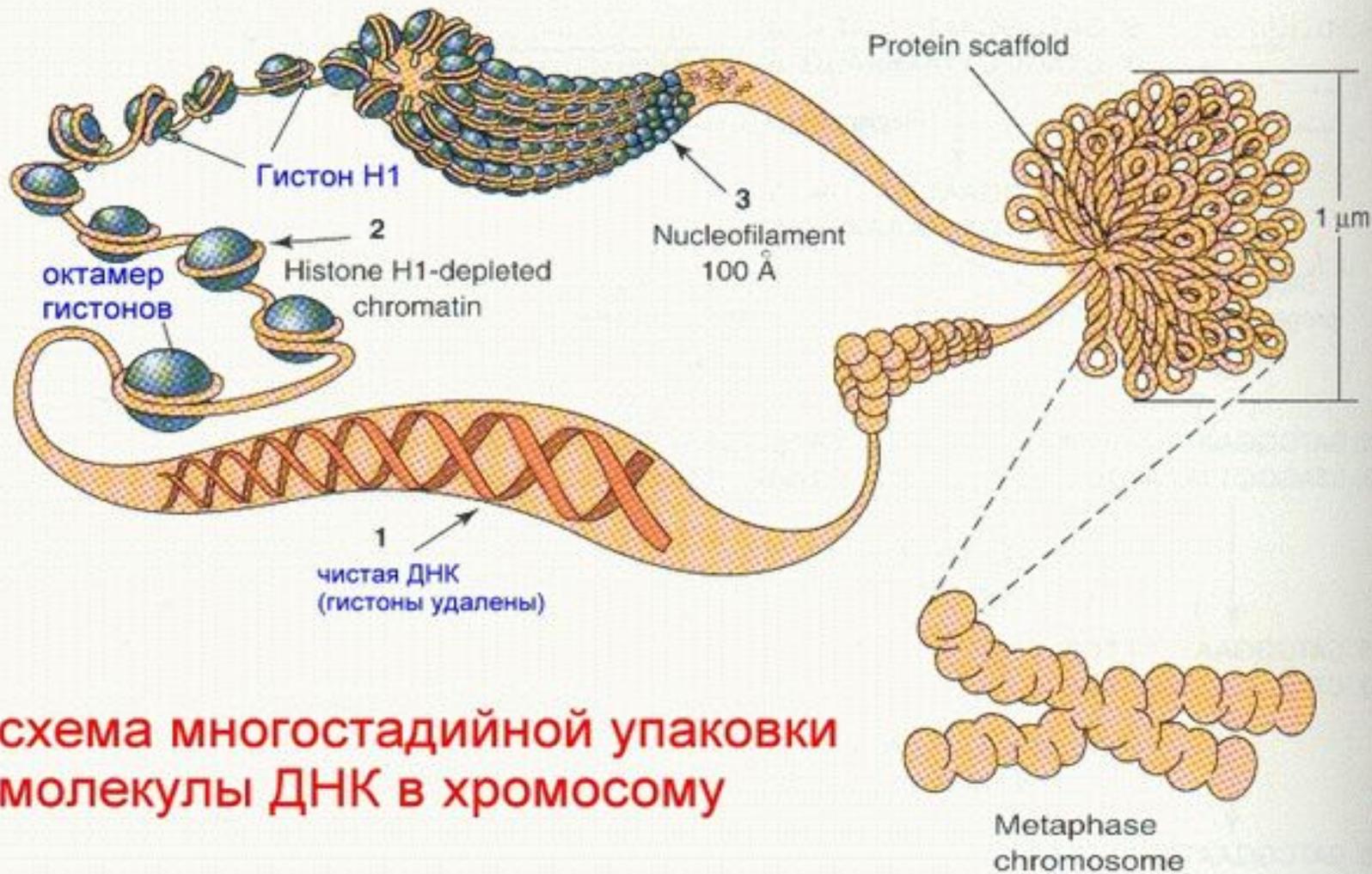
скручивание уменьшает размеры ДНК человека  $\approx$  в 100 тыс раз



ДНК, связывающая  
НУКЛЕОСОМНЫЕ  
частицы, называется  
**ЛИНКЕРНОЙ ДНК.**

В среднем линкерные  
участки = 60 пар остатков  
нуклеотидов.

Молекулы гистона Н1  
связаны с ДНК именно  
в межнуклеосомных  
(линкерных) участках и  
защищают их от действия  
нуклеаз.



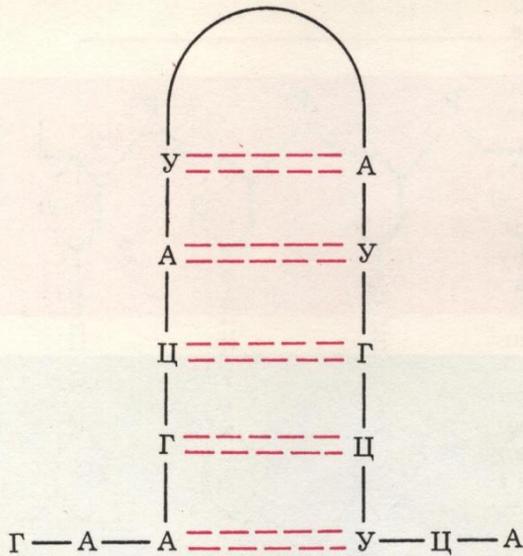
- Образование **хроматосом** на двунитевой спирали ДНК (на участках от 20 до 90 пар нуклеотидов - ЛИНКЕР), напоминает нанизанные бусы.
- Сворачивание **в спираль** очень длинной последовательности «бус».
- Сворачивание спирали **в двухжильные канаты**, которые скручиваются и образуют **грозди**, складывающиеся в характерную структуру **хромосомы**

# Типы РНК и их функции

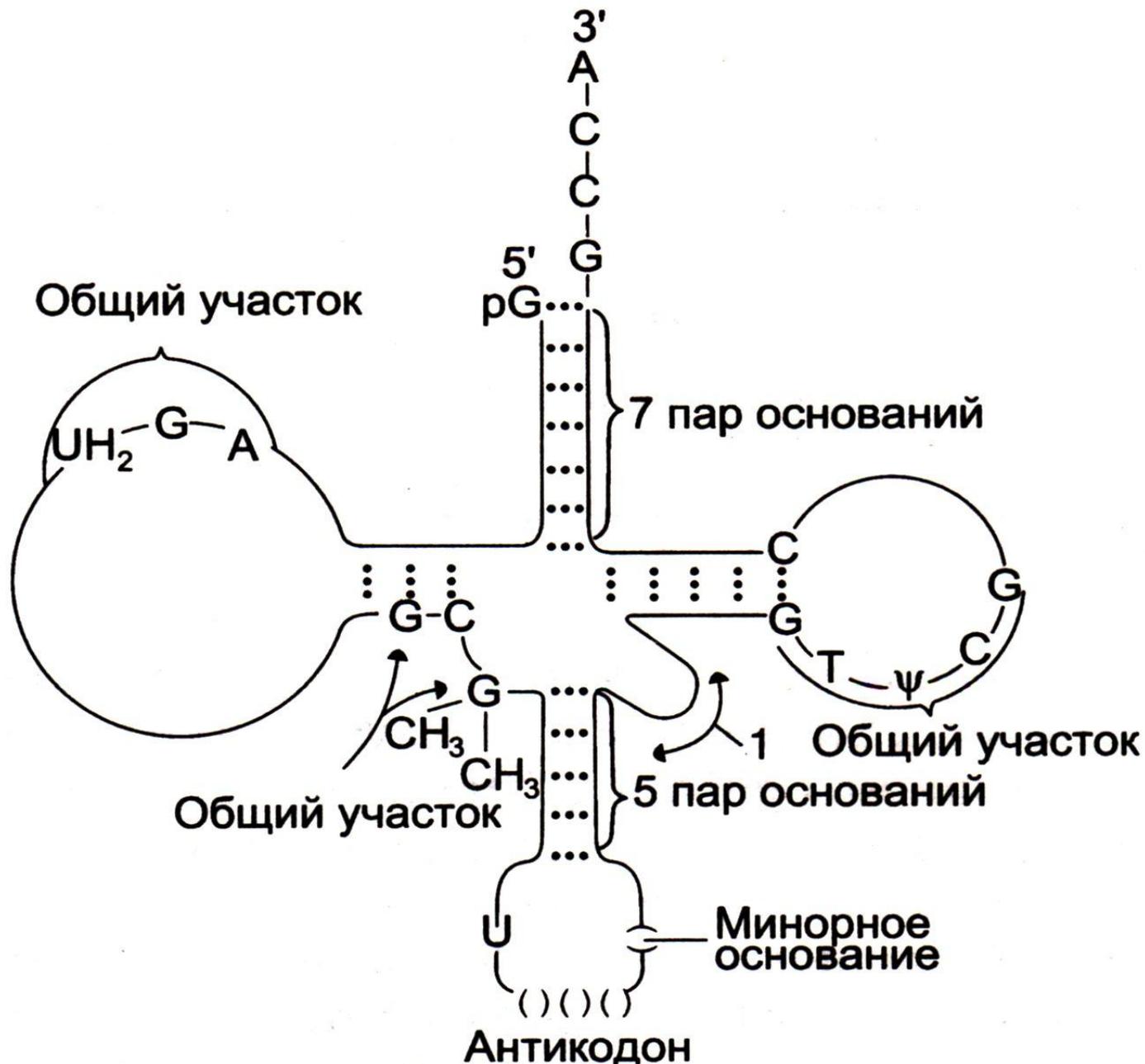
- **рибосомальные РНК (рРНК)** – длина до 100 000 н. – структура и функция рибосомы
- **информационные** или **матричные РНК (мРНК)** – длина до 100 000 нуклеотидов (н.) – кодирование белков
- **транспортные РНК (тРНК)** – длина до 100 н. – перенос активированного аминокислотного остатка в белки
- **рибозимы** – от нескольких десятков до нескольких сотен н. – каталитические молекулы РНК, которые могут ускорять специфические биохимические реакции (например, сплайсинг) без помощи белков
- **малые ядерные РНК (мяРНК)** – длина до 400 н. (U1,U2...U12) – сплайсинг у эукариот
- **малые интерферирующие РНК (миРНК, siRNA)** – длина от 18 до 28 н. – подавление экспрессии гена эукариот путем дегградации транскрибированной с него мРНК

# Строение II и III структур РНК

- **Вторичная структура.** Цепь образует короткие двуспиральные шпильки (Г и Ц, А и У). Спирализованные участки короче чем у ДНК, двуцепочные участки образованы не разными молекулами, а сближенными участками одной и той же цепи. Возникают также связи с фосфатами и гидроксилами сахарофосфатного остова.
- РНК сворачивается в уникальную компактную структуру, подобно тому как полипептидная цепь белка сворачивается в компактную глобулу (пример – упаковка тРНК в «клеверный лист»)



# Схема вторичной структуры тРНК – «лист клевера»



# Транспортные РНК – самые мелкие молекулы РНК

## Третичная структура

«клеверных листов» РНК -  
спирализация молекулы  
в виде буквы «Г»  
или «кочерги».

Третичная структура РНК  
образуется за счёт  
спирализации  
молекулы



Атомная и скелетная модели фенилаланиновой тРНК дрожжей

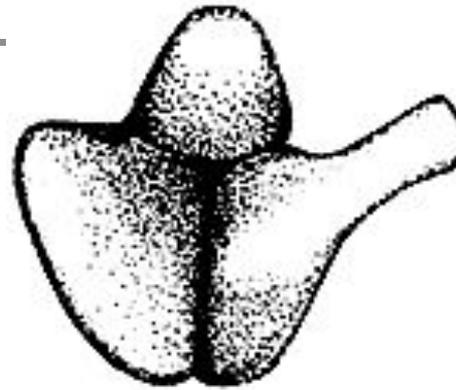


# Рибосомальная РНК

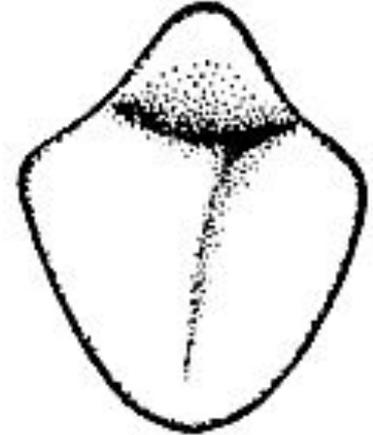
**Рибосома = РНК + белок  
(надмолекулярный комплекс -  
рибонуклеопротеин)**

**Форма и размер  
большой и малой  
субъединиц рибосом  
бактерий и их РНК**  
(данные электронной  
микроскопии)

50 S субчастица

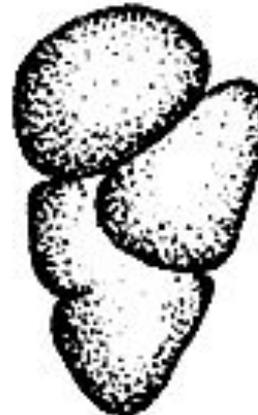


23 S РНК



10 нм

30 S субчастица



16 S РНК



# Минорные РНК

- Кроме главных видов РНК существуют "малые РНК". Содержат до 400 нуклеотидов, соединены с одним или несколькими белками (**рибонуклеопротеины**).
- Минорные РНК присутствуют во всех отделах клетки (цитоплазма, ядро, ядрышко, митохондрии...)

- **ФУНКЦИИ МАЛЫХ РНП:** **1.** Участвуют в механизмах посттранскрипционной обработки главных видов РНК (RNA processing): превращении предшественников мРНК в зрелые мРНК (сплайсинг), редактировании мРНК, биогенезе тРНК, созревании рРНК. **2.** Один из малых РНП (SRP) играет ключевую роль в транспорте синтезируемых белков через клеточную мембрану. **3.** Малые РНК выполняют регуляторные функции в трансляции. **4.** Специальная малая РНК входит в состав фермента "теломераза", ответственного за поддержание редупликации ДНК в поколениях клеток

# Рибозимы

- Ученые были уверены, что биологический катализ всегда осуществляется белками-ферментами, или «энзимами»
- В 1982-1983 гг. показано, что есть виды РНК, которые, подобно белкам, обладают высокоспецифической каталитической активностью
- РНК-катализаторы назвали «рибозимы»  
Теперь и рибосому тоже принято рассматривать как рибозим.