

Лекция № 11

«Нуклеиновые кислоты. Строение и функции»

Открытие **структуры ДНК** превратило молекулярную генетику в одну из самых главных наук нашего времени.

Функции нуклеиновых кислот

- Основная функция нуклеиновых кислот - хранение и передача наследственной наследственной информации, а также непосредственное участие в механизмах реализации этой информации путем программирования синтеза всех клеточных белков.

Составные элементы ДНК и РНК

Нуклеиновые кислоты построены из трех элементов:

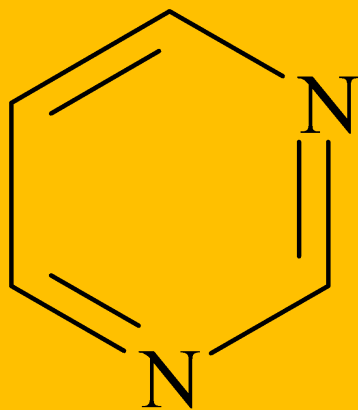
- 1) гетероциклические азотистые основания;
- 2) пятичленный углевод: рибоза или дезоксирибоза;
- 3) фосфорная кислота.

Кислотами ДНК и РНК являются из-за остатков фосфорной кислоты.

НУКЛЕОЗИДЫ И НУКЛЕОТИДЫ

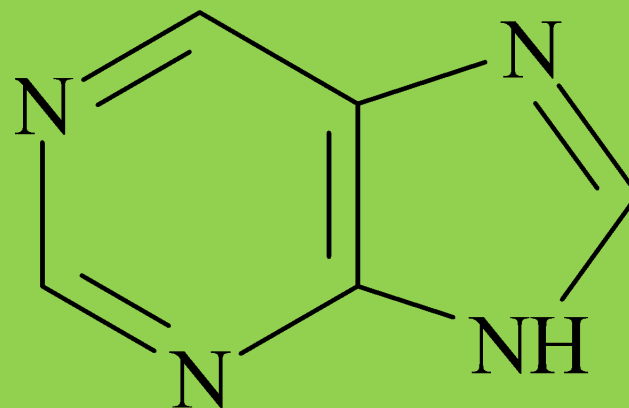
Фридрих Мишер (1869) (Швейцария)

Нуклеиновые основания



Пиримидин

рКв = 2,3



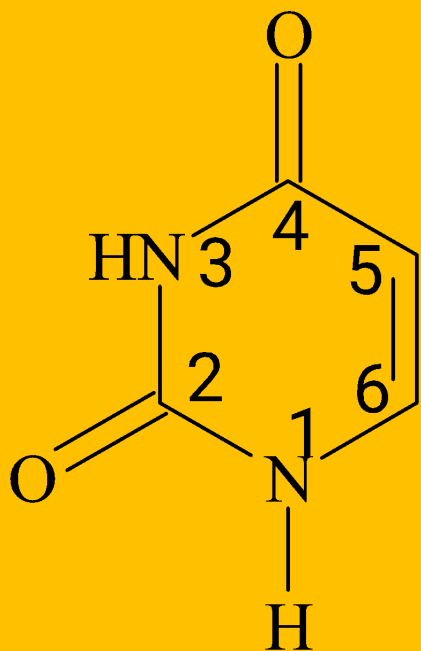
Пурин

рКв = 1,3

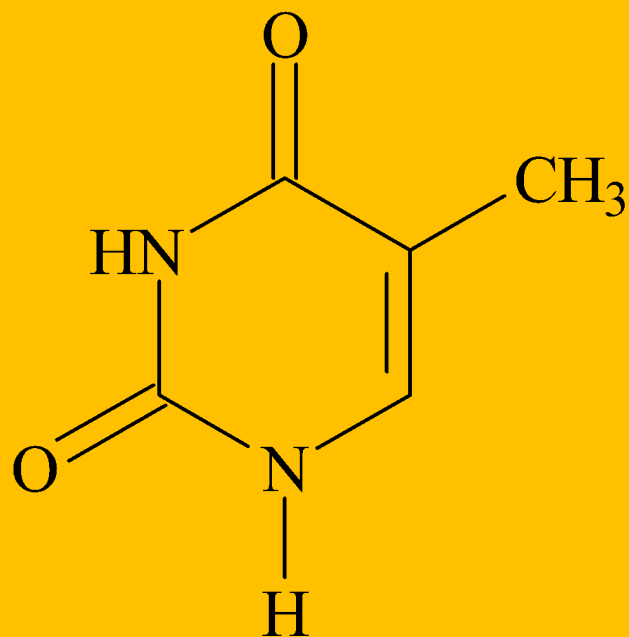
НУКЛЕОЗИДЫ И НУКЛЕОТИДЫ

Нуклеиновые основания (в лактамной форме)

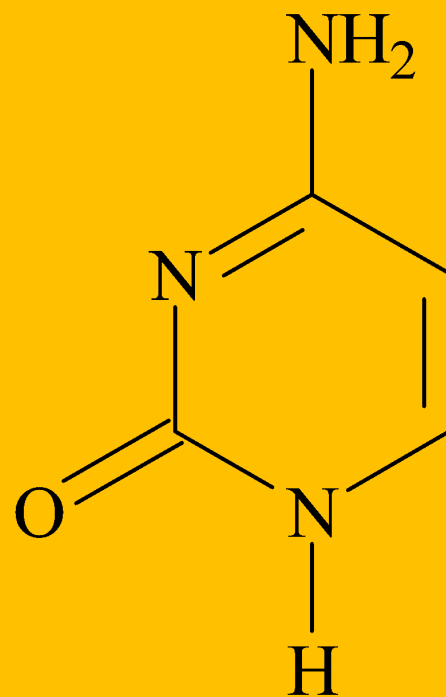
Пиримидиновые



Урацил Ura
(2,4-диоксопиримидин)



Тимин Thy
(5-метил-2,4-
диоксопиримидин,
5-метилурацил)

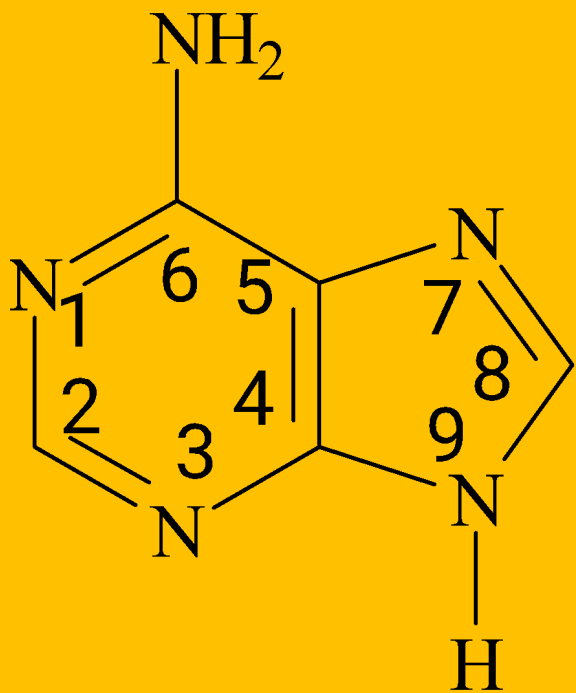


Цитозин Cyt
(4-амино-2-
оксопиримидин)

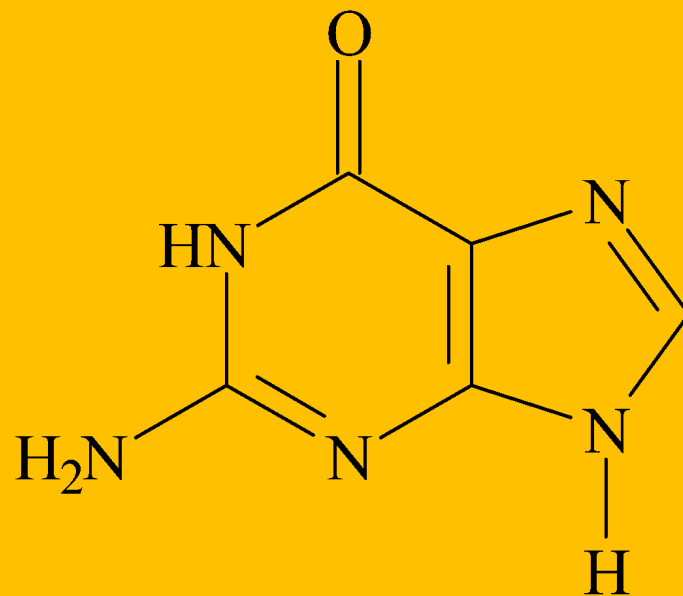
НУКЛЕОЗИДЫ И НУКЛЕОТИДЫ

Нуклеиновые основания (в лактамной форме)

Пуриновые



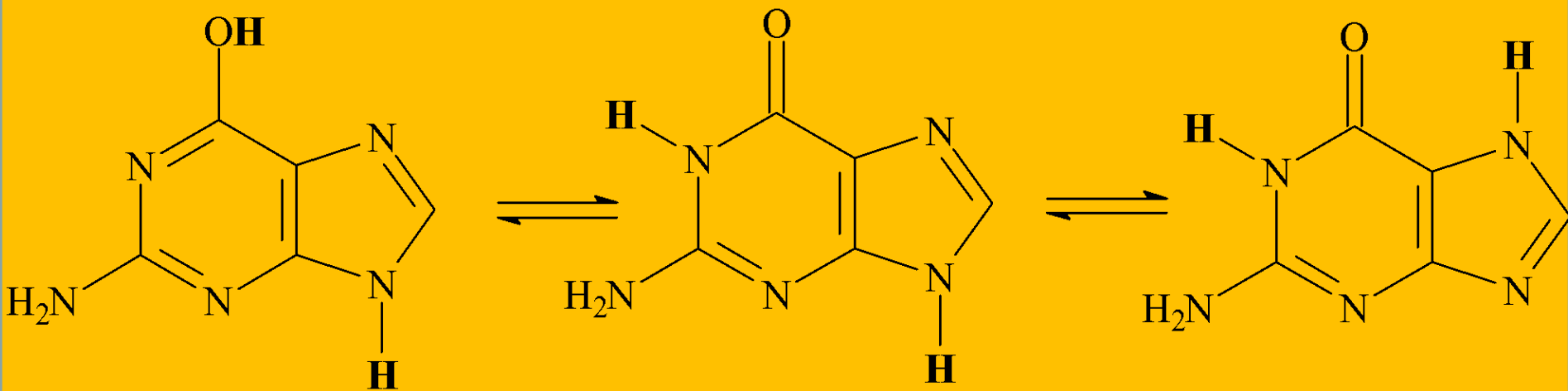
Аденин Ade
(6-аминопурин)



Гуанин Gua
(2-амино-6-оксопурин)

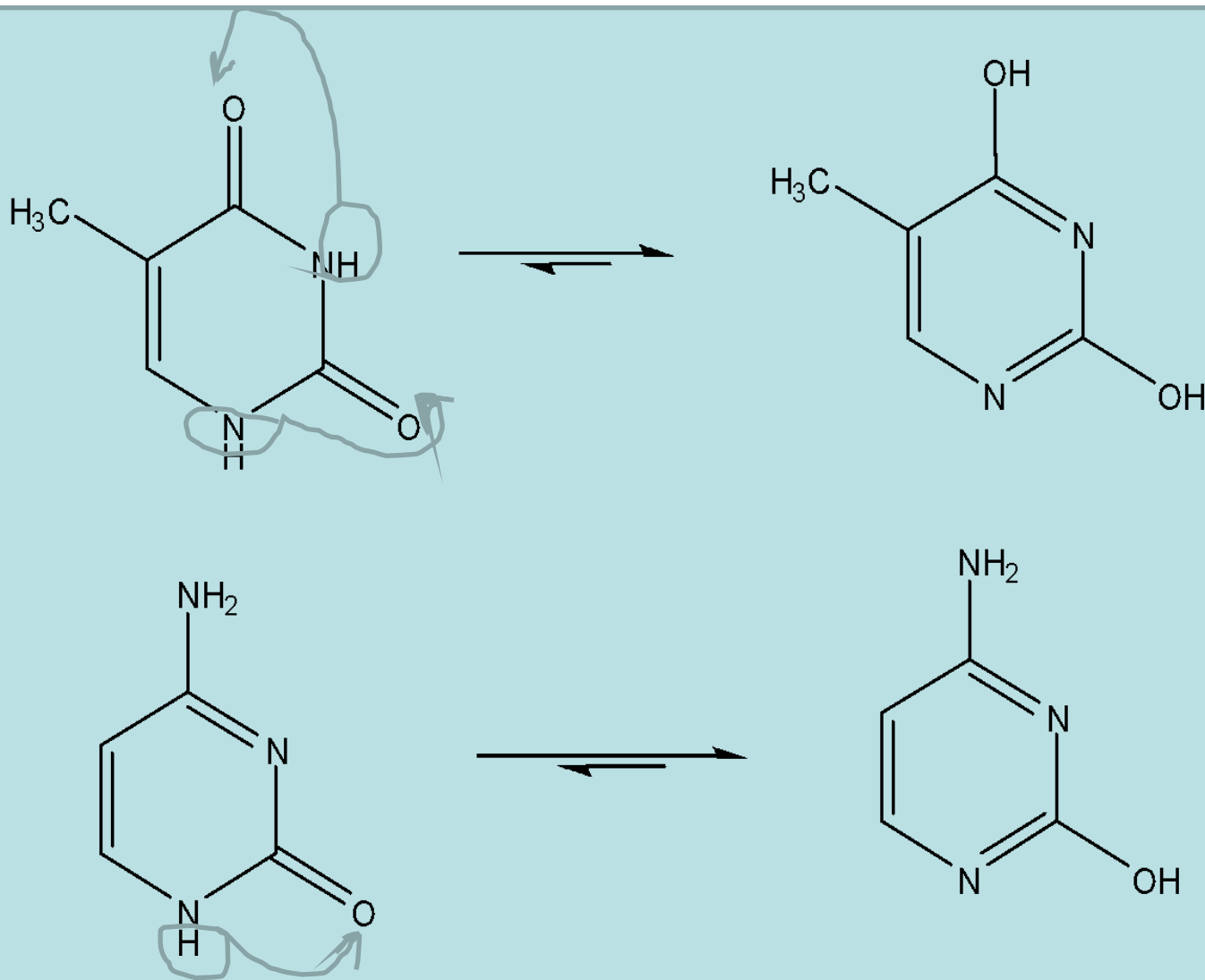
НУКЛЕОЗИДЫ И НУКЛЕОТИДЫ

Нуклеиновые основания (в лактамной форме)



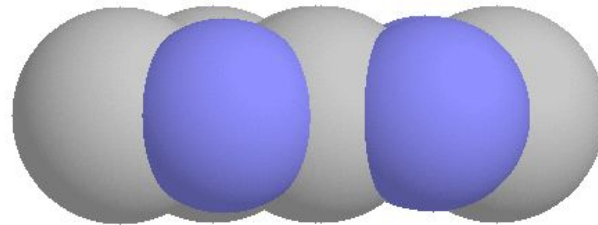
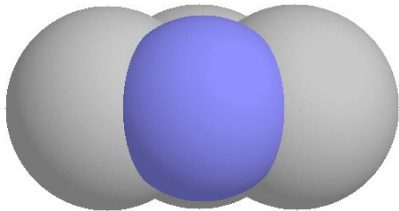
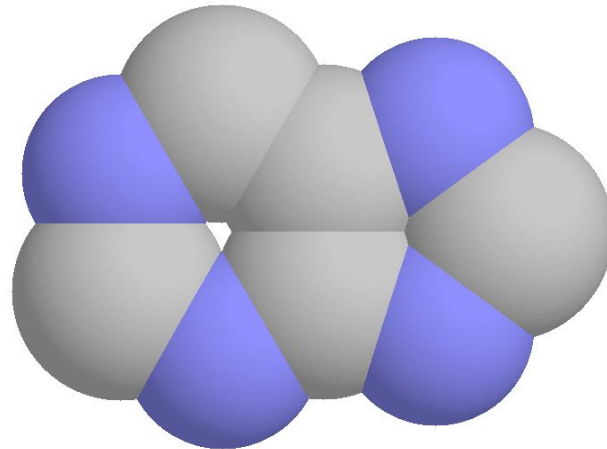
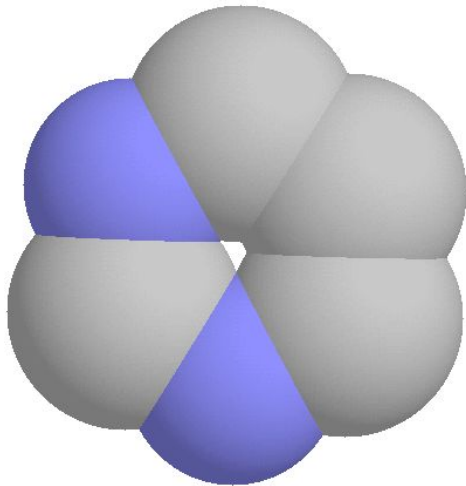
Лактим-лактаманная таутомерия

Лактам - лактимная таутомерия нуклеиновых оснований



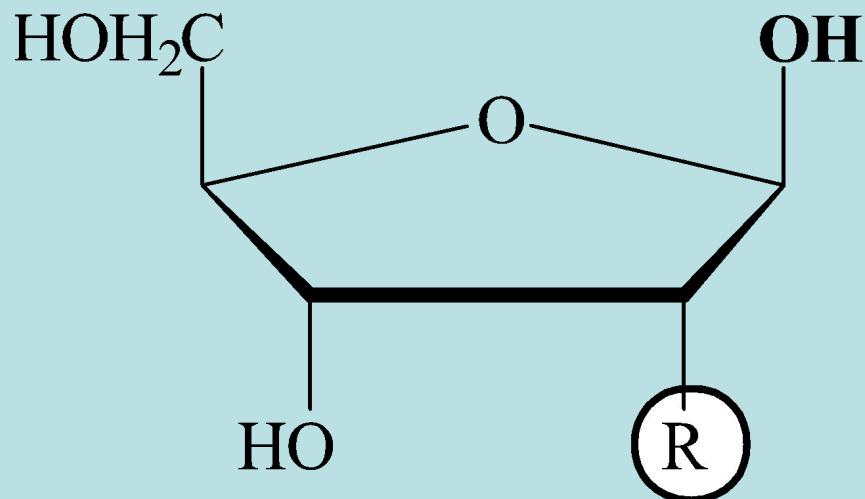
НУКЛЕОЗИДЫ И НУКЛЕОТИДЫ

Нуклеиновые основания (в лактамной форме)



Плоское строение молекул пиримидина и пурина

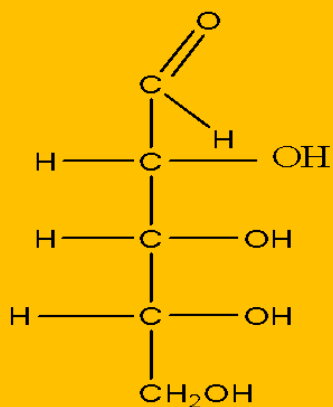
НУКЛЕОЗИДЫ И НУКЛЕОТИДЫ



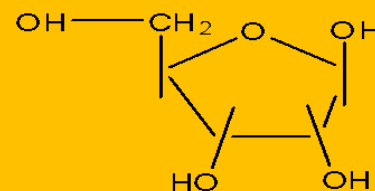
R=OH β -D-рибофураноза

R=H 2-Дезокси- β -D-рибофураноза

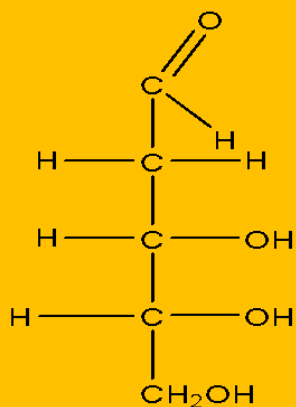
Углеводы в структуре нуклеиновых кислот (рибоза и дезоксирибоза)



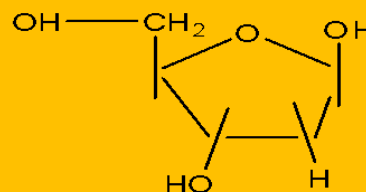
D- рибоза



β - D-рибофураноза

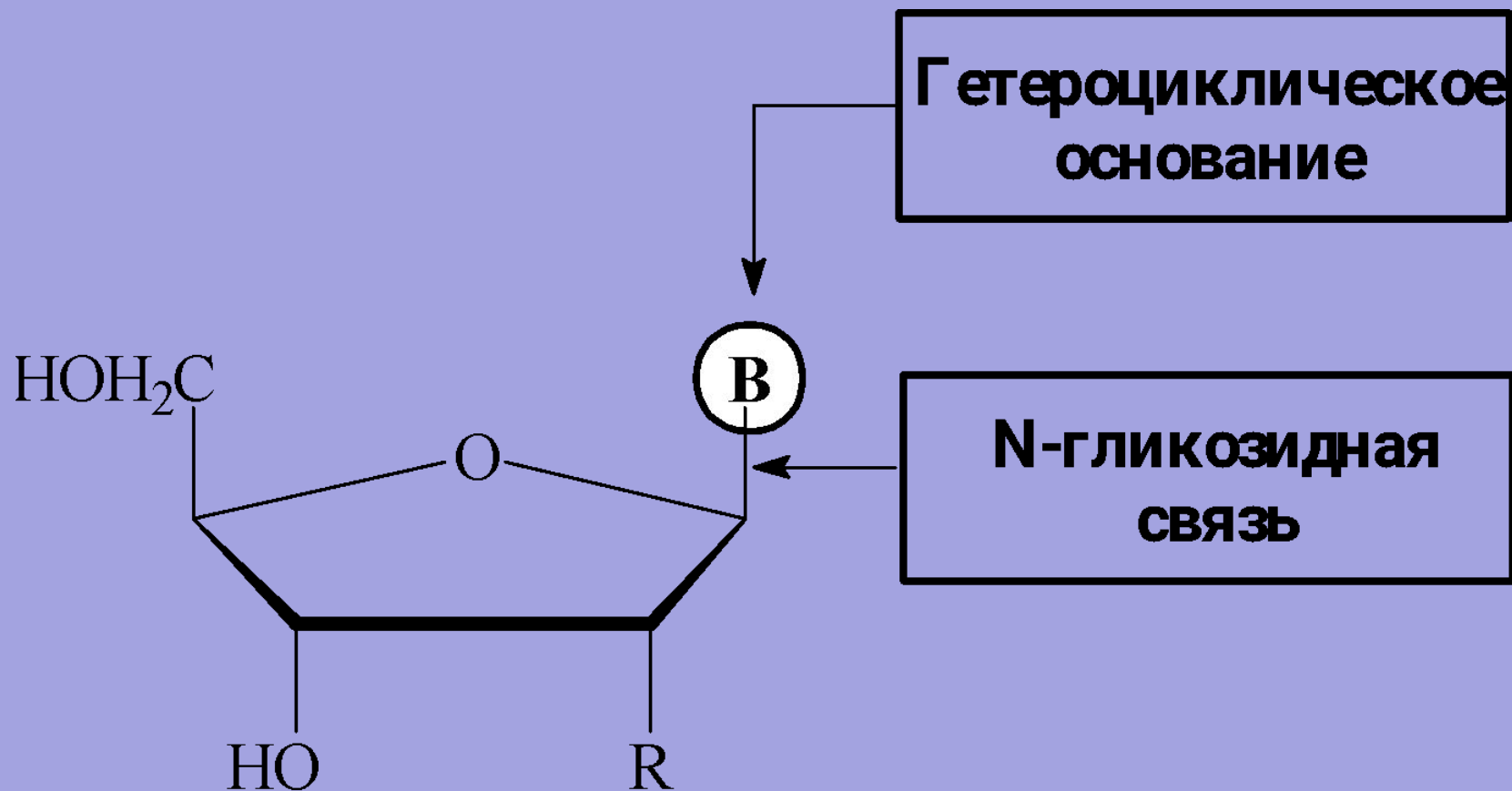


D-2-дезоксирибоза



β - D-2-дезоксирибоза

НУКЛЕОЗИДЫ



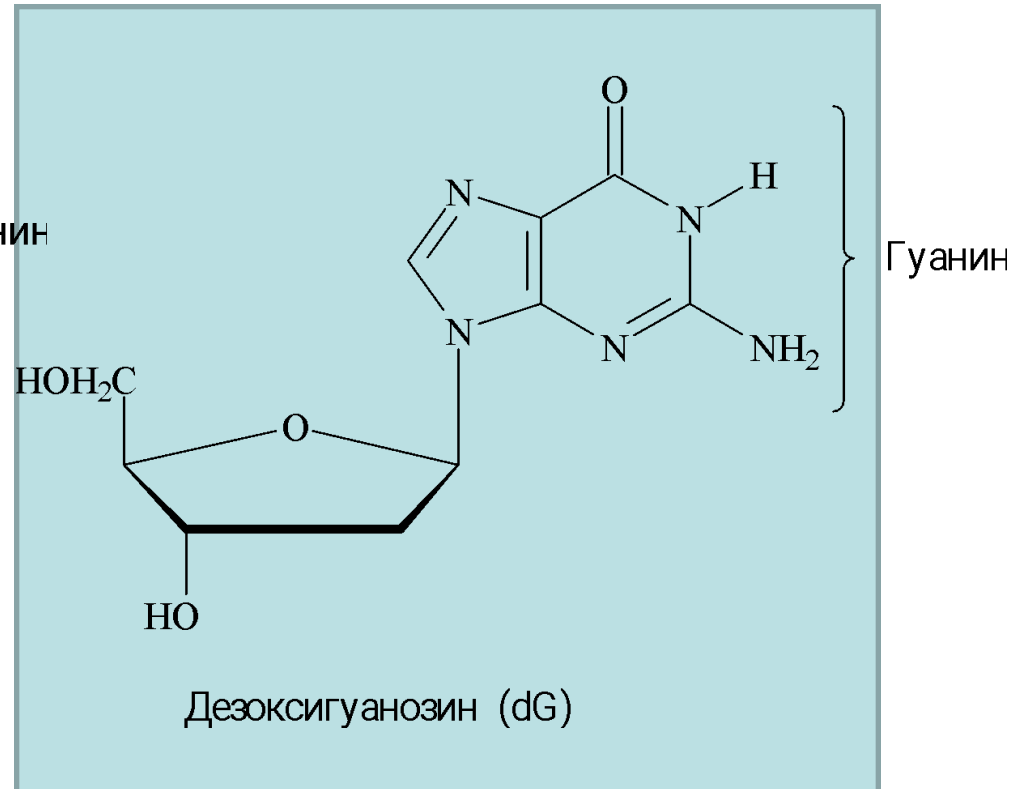
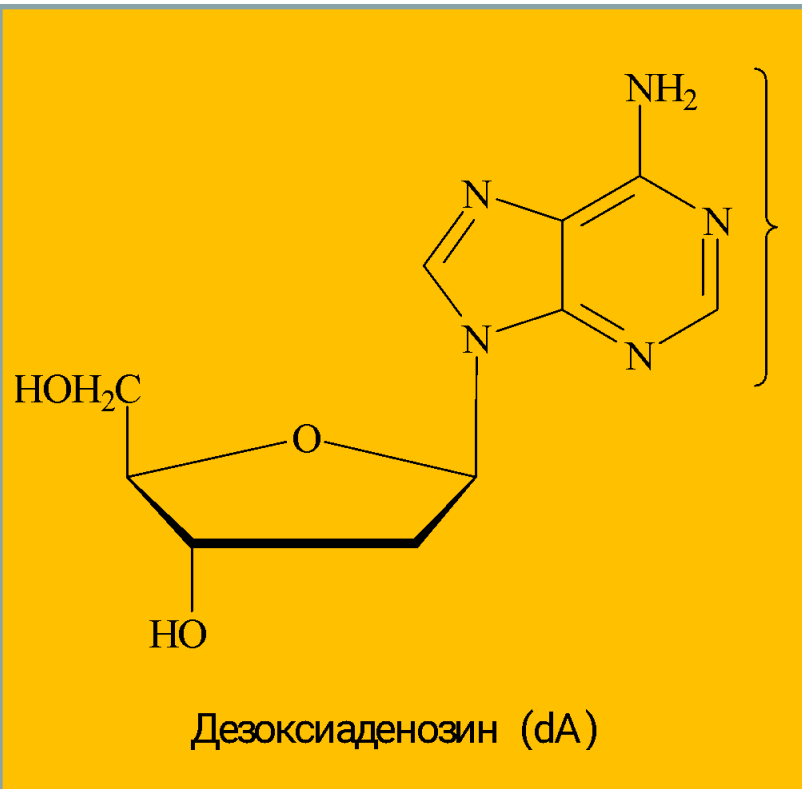
Общая структура нуклеозида

$\text{R}=\text{OH}$ Рибонуклеозид

$\text{R}=\text{H}$ Дезоксирибонуклеозид

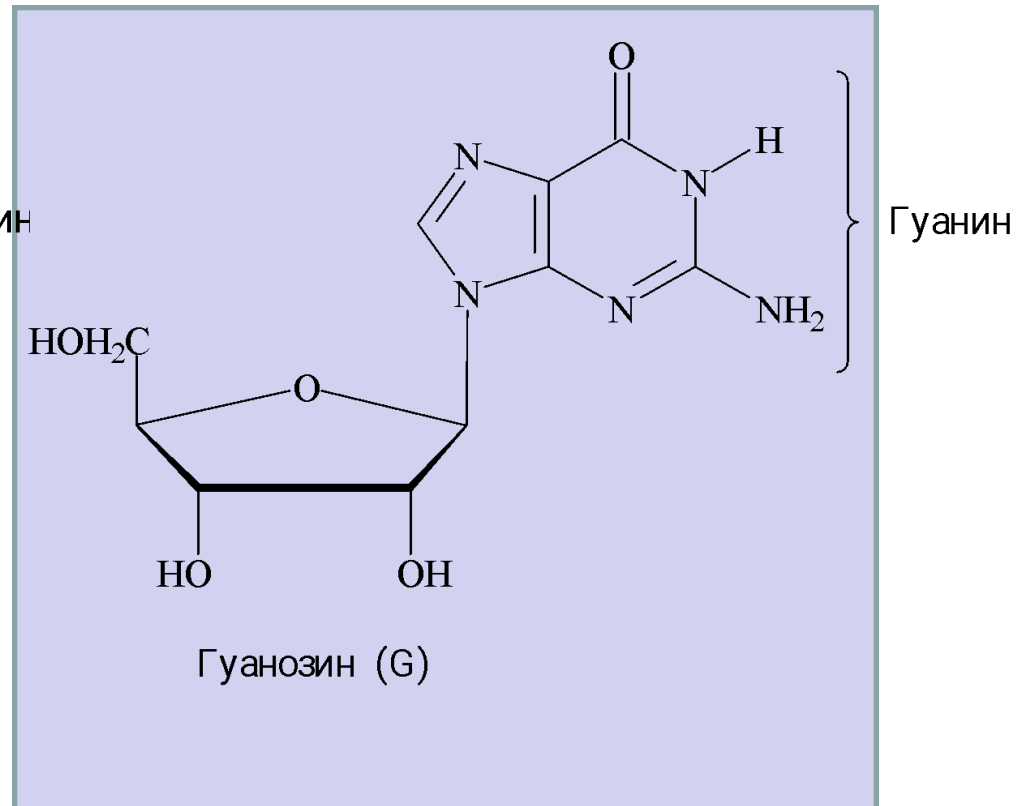
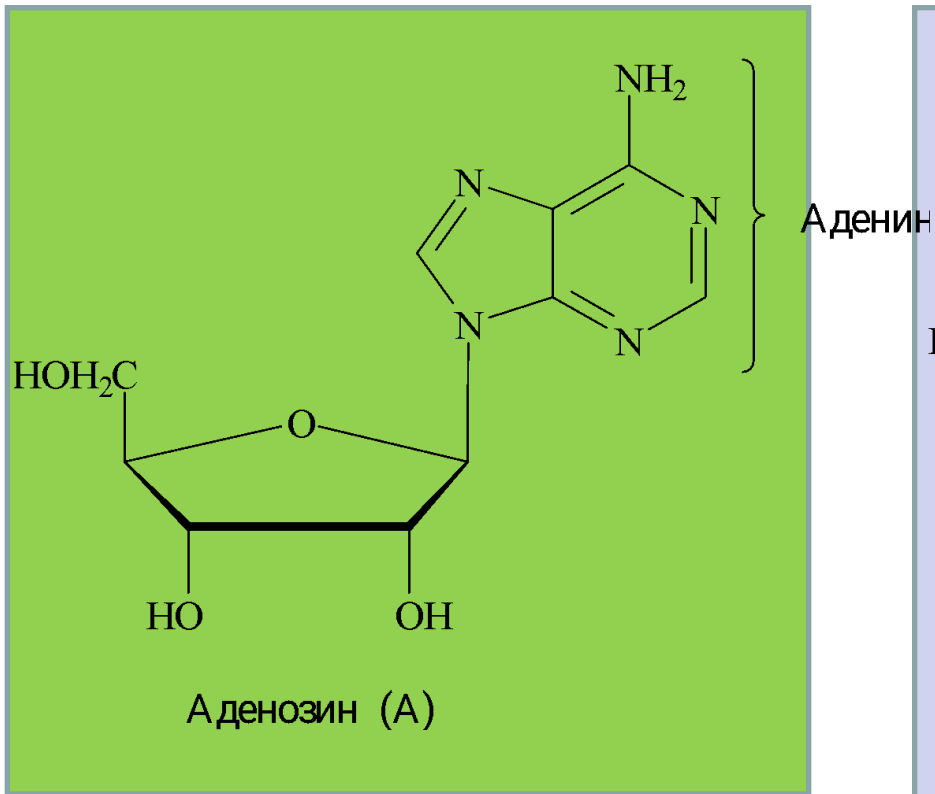
НУКЛЕОЗИДЫ

НУКЛЕОЗИДЫ, ВХОДЯЩИЕ В СОСТАВ ДНК (ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕОЗИДЫ)



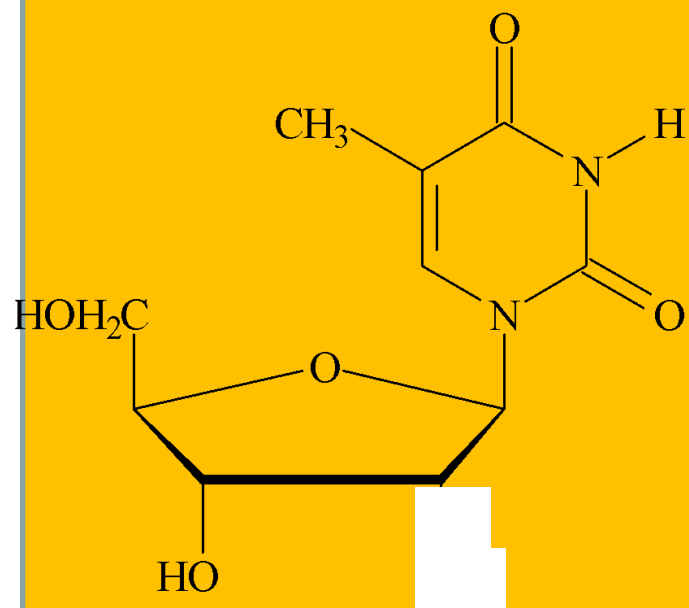
НУКЛЕОЗИДЫ

НУКЛЕОЗИДЫ, ВХОДЯЩИЕ В СОСТАВ РНК (РИБОНУКЛЕОЗИДЫ)



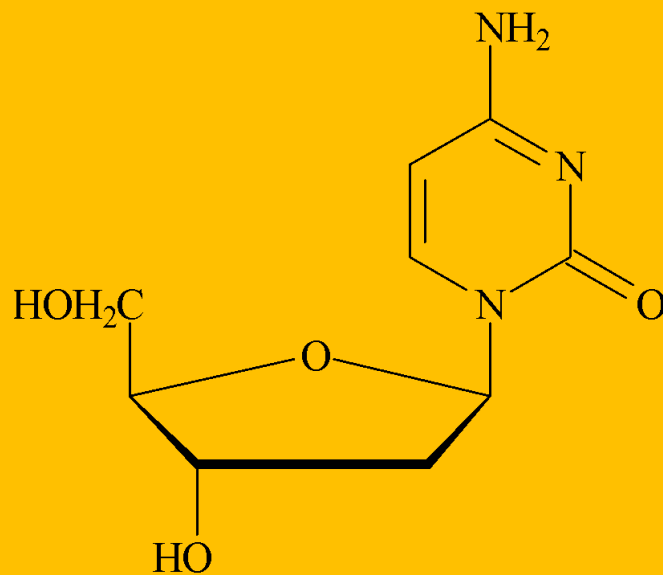
НУКЛЕОЗИДЫ

НУКЛЕОЗИДЫ, ВХОДЯЩИЕ В СОСТАВ ДНК (ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕОЗИДЫ)



Тимидин (dU)

Тимин

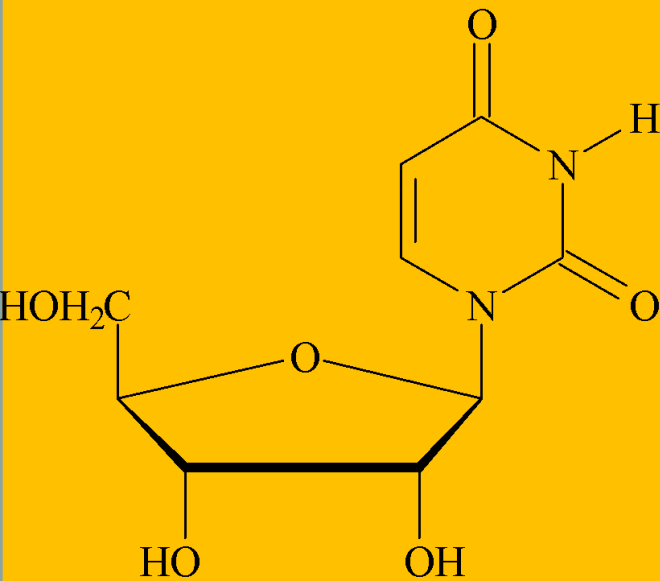


Дезоксицитидин (dC)

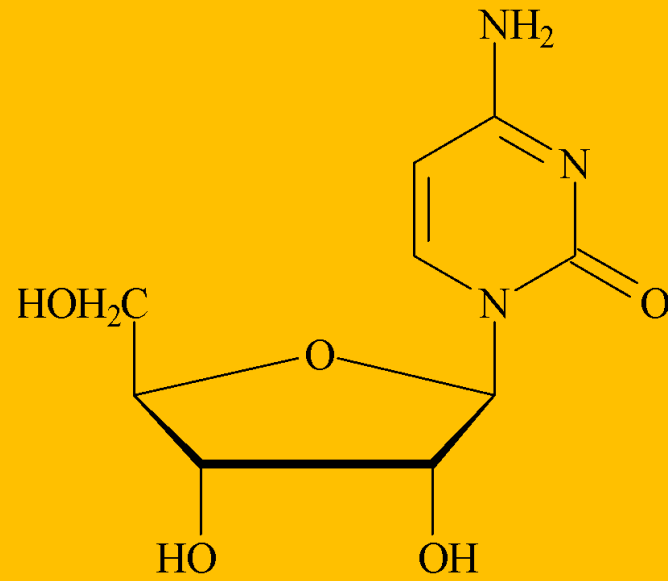
Цитозин

НУКЛЕОЗИДЫ

НУКЛЕОЗИДЫ, ВХОДЯЩИЕ В СОСТАВ РНК (РИБОНУКЛЕОЗИДЫ)

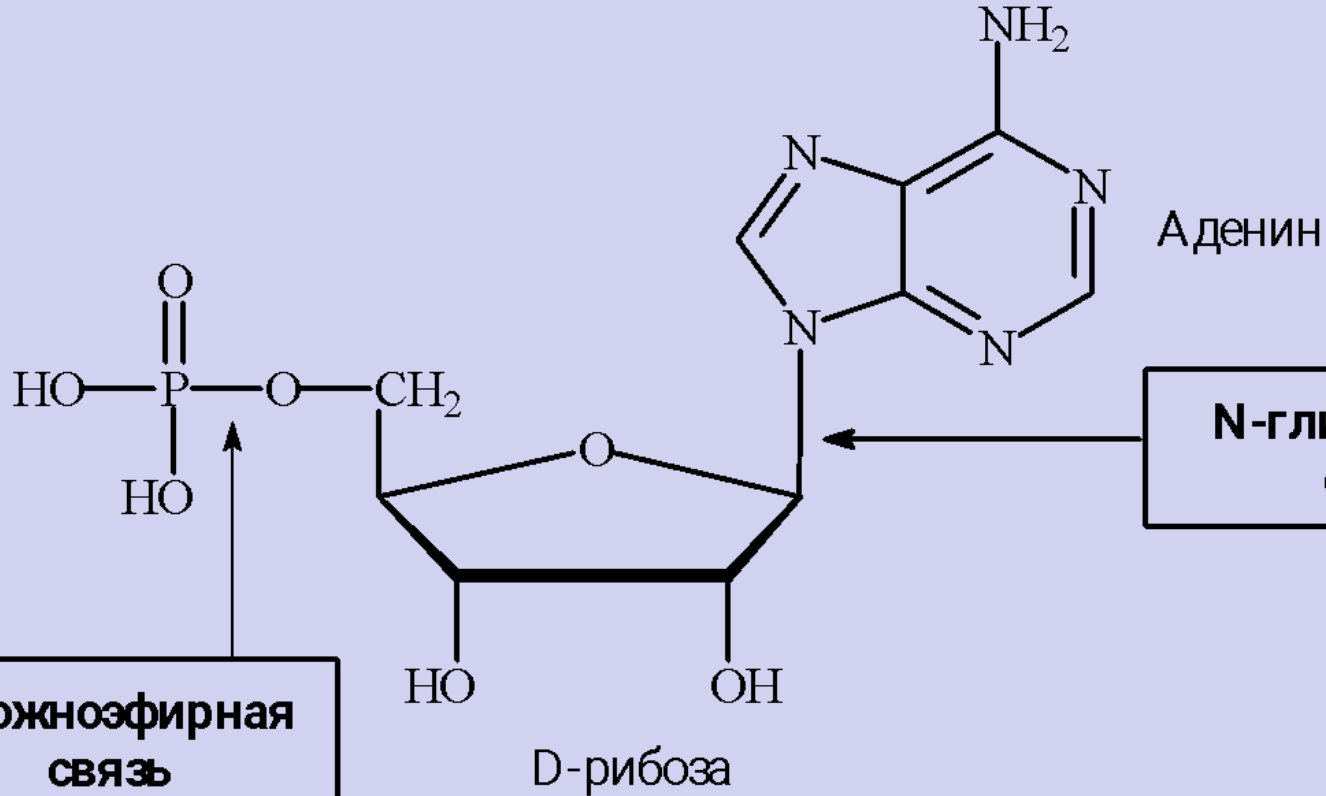


Уридин (U)



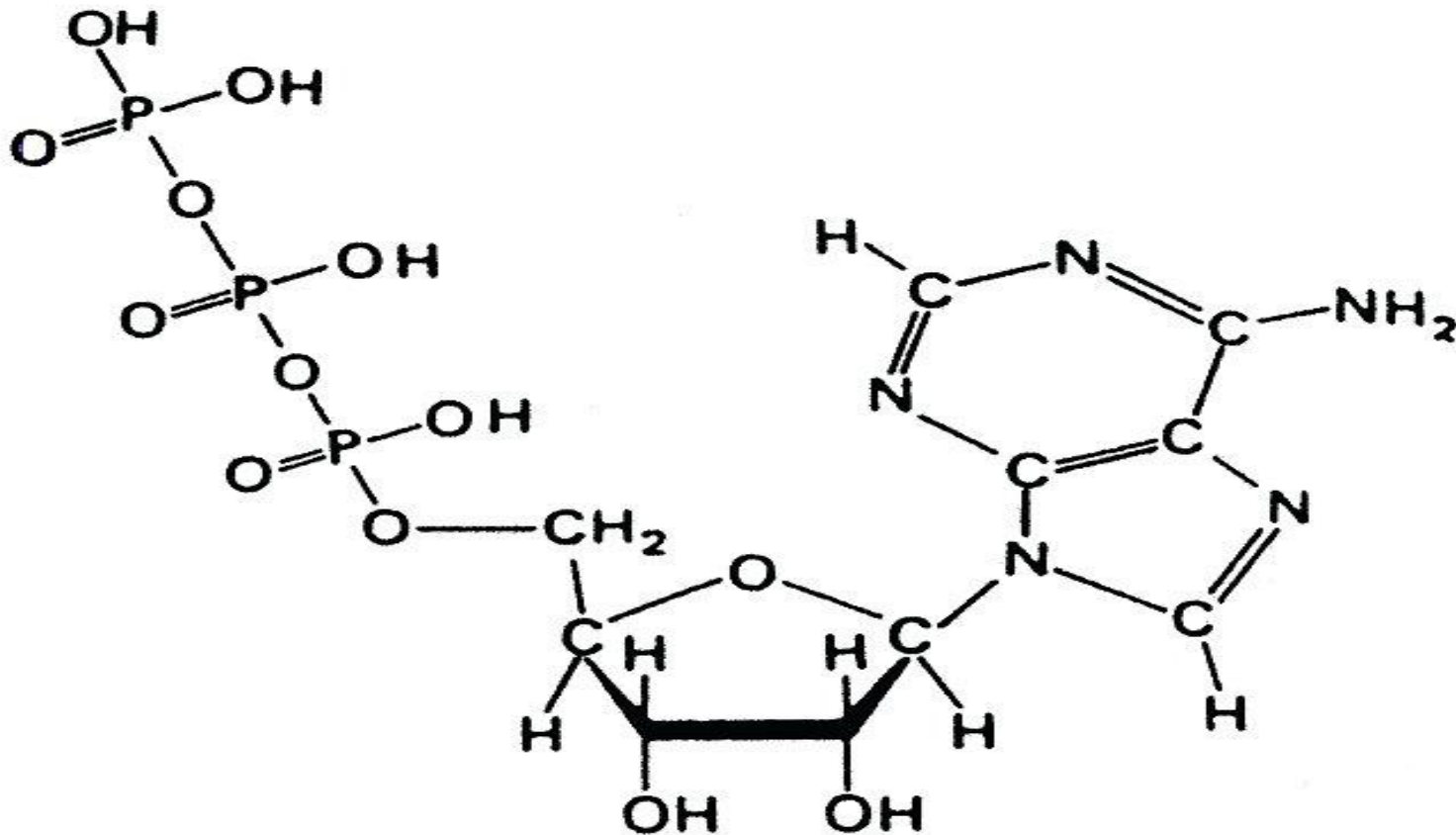
Цитидин (C)

НУКЛЕОТИДЫ

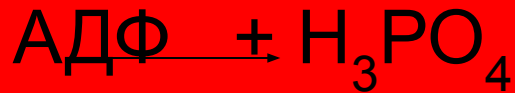


Аденозин-5'-фосфат,
5'-адениловая кислота

АТФ – аденозинтрифосфат- является нуклеотидом и представляет собой одну из наиболее важных биологически активных молекул, вовлеченных в энергетическую систему клетки.



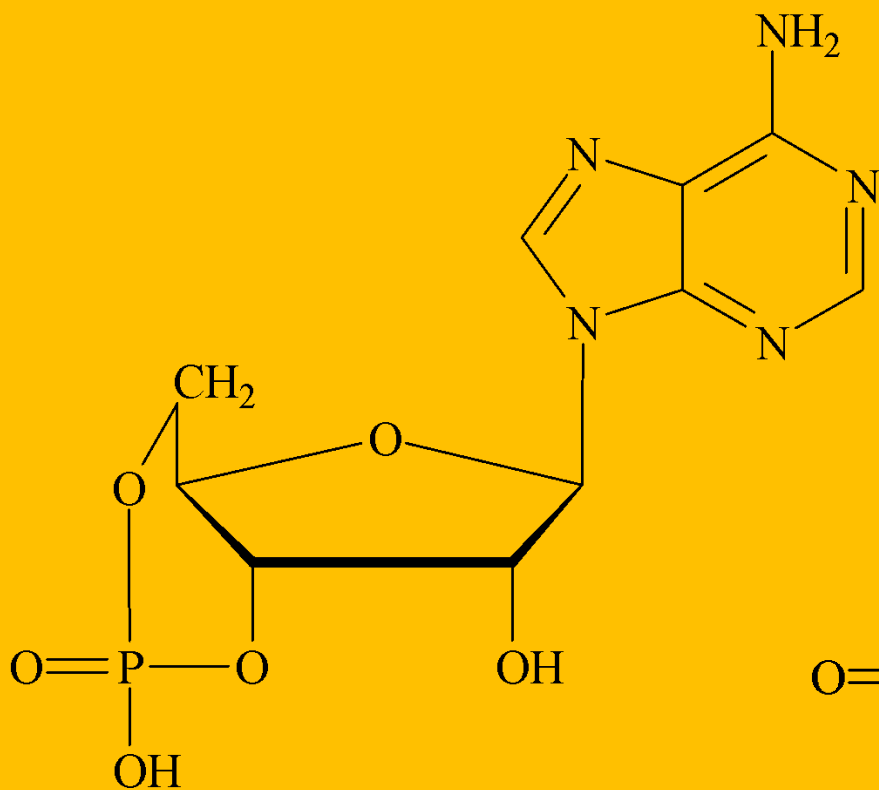
АТФ



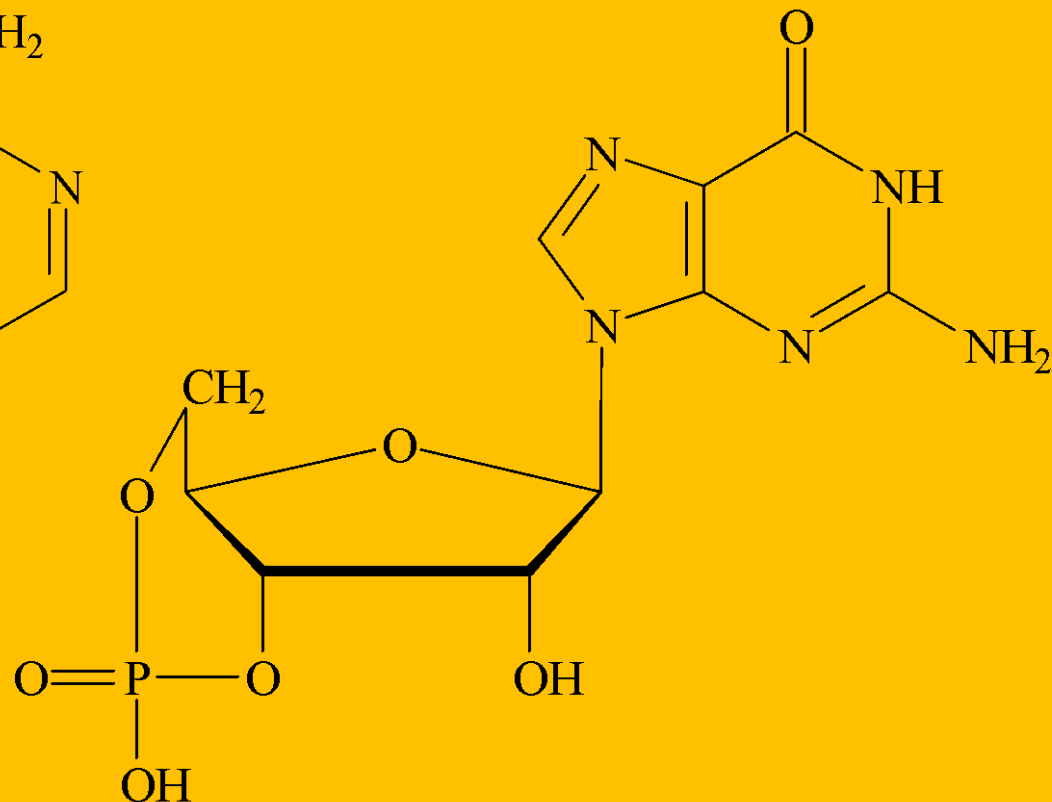
АТФ является универсальным энергоносителем для всех биологических процессов, которые идут с затратой энергии. АТФ сравнивают с универсальной валютой – т.к. расходуется она счетно – гидролиз одной молекулы АТФ в сопряженном процессе обеспечивает энергией химическое превращение одной молекулы любого вещества.

ЦИКЛИЧЕСКИЕ НУКЛЕОТИДЫ

Циклофосфаты



Аденозин-3',5'-циклофосфат



Гуанозин-3',5'-циклофосфат

Первооткрывателем цАМФ считается американский биохимик **Эрл Сазерленд** (1957 г.) . Нобелевская премия 1971 года за «за открытие ключевой роли циклической аденозинмонофосфорной кислоты (цАМФ) в передаче гормонального сигнала».



Одним из первооткрывателей роли цАМФ был русский врач – проф. Казанского университета Андрей Дмитриевич Адо (1953 г.)

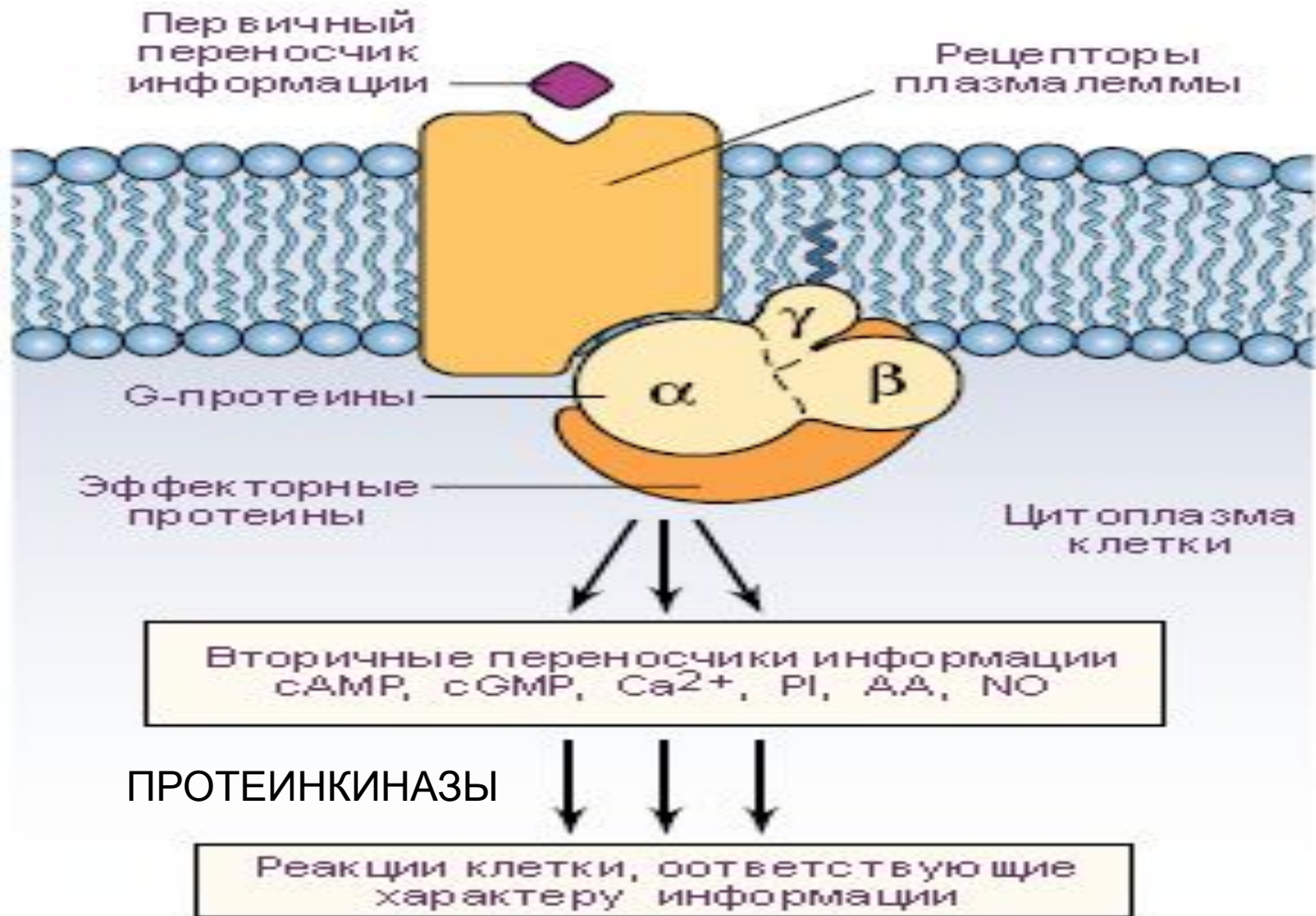
Роль циклических нуклеотидов

В тканях животных и человека цАМФ и цГМФ осуществляют функции внутриклеточного посредника (вторичного мессенджера) в осуществлении многообразных функций гормонов, медиаторов (передатчиков) нервного возбуждения, например, ацетилхолина.

Участвуют также в регуляции обмена углеводов и липидов, клеточного роста, мембранного транспорта.

В клетках высших организмов цАМФ и цГМФ активируют фермент протеинкиназу, который катализирует перенос остатка фосфорной к-ты с АТФ на белок. Протеинкиназа может катализировать фосфорилирование некоторых ферментов, а также ряда регуляторных и структурных белков (до 30 %), что приводит к изменению их свойств.

Механизм передачи информации в клетку



Протеинкина́зы — подкласс ферментов киназ (фосфотрансфераз).

- Протеинкиназы модифицируют другие белки путем фосфорилирования остатков аминокислот, имеющих гидроксильные группы (серин, треонин и тирозин) или гетероциклической аминокислотной группы гистидина.

Механизм действия протеинкиназ

Протеинкиназа
АТФ

-АДФ

Тироксин

Протеинкиназа
АТФ

Треонин

-АДФ

Протеинкиназа
АТФ

Серин

-АДФ

СТРУКТУРА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

Первичная структура нуклеиновых кислот

Щелочной гидролиз → Рибонуклеотиды → Щелочной гидролиз →

→ Рибонуклеозиды + Фосфорная кислота

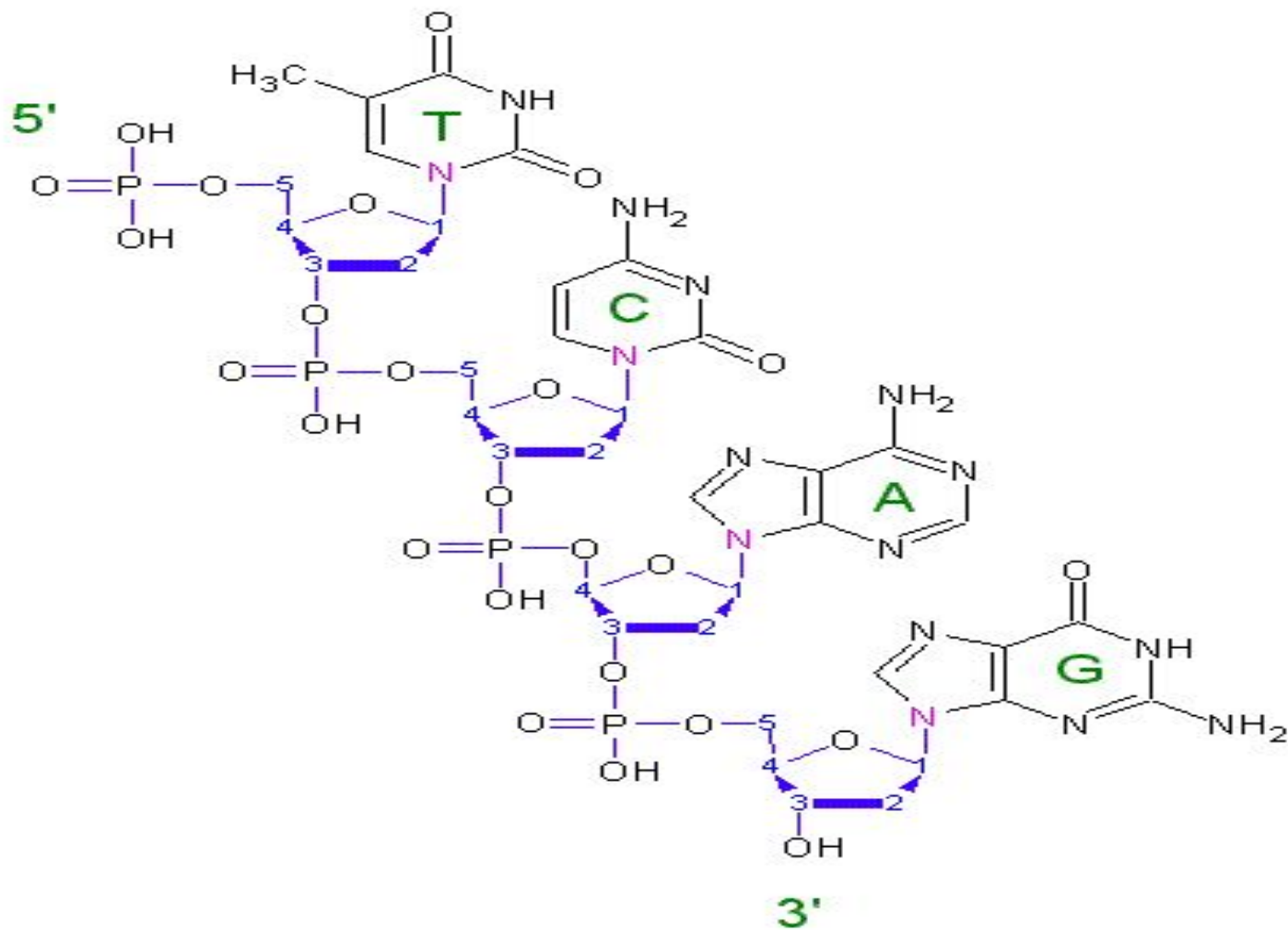
Кислотный
гидролиз

→ Гетероциклические основания + D-Рибоза

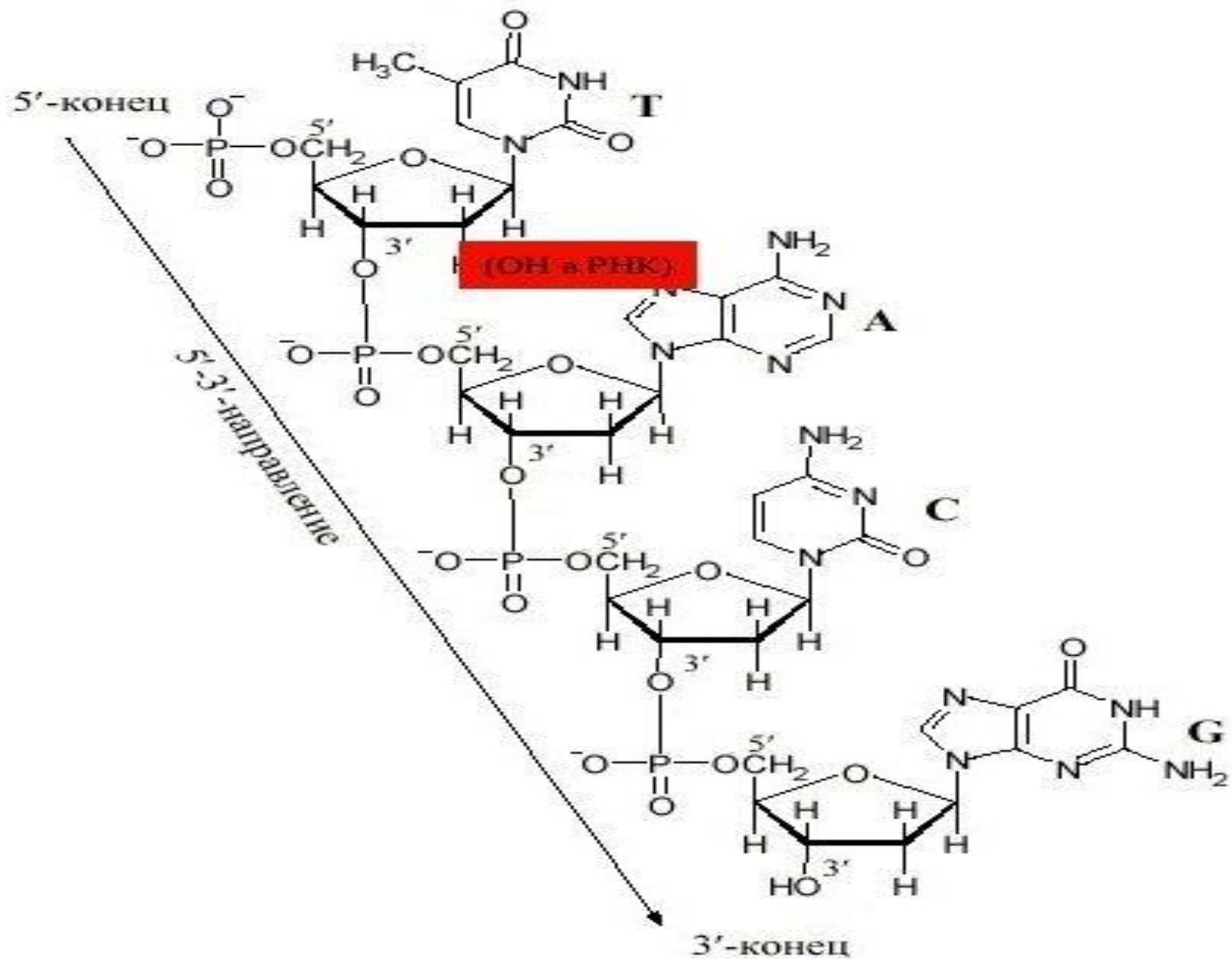
Расшифровка структуры ДНК и РНК
связана с именами американца Френсиса Крига,
англичанина Мориса Уилкинса и Джеймса Уотсона.



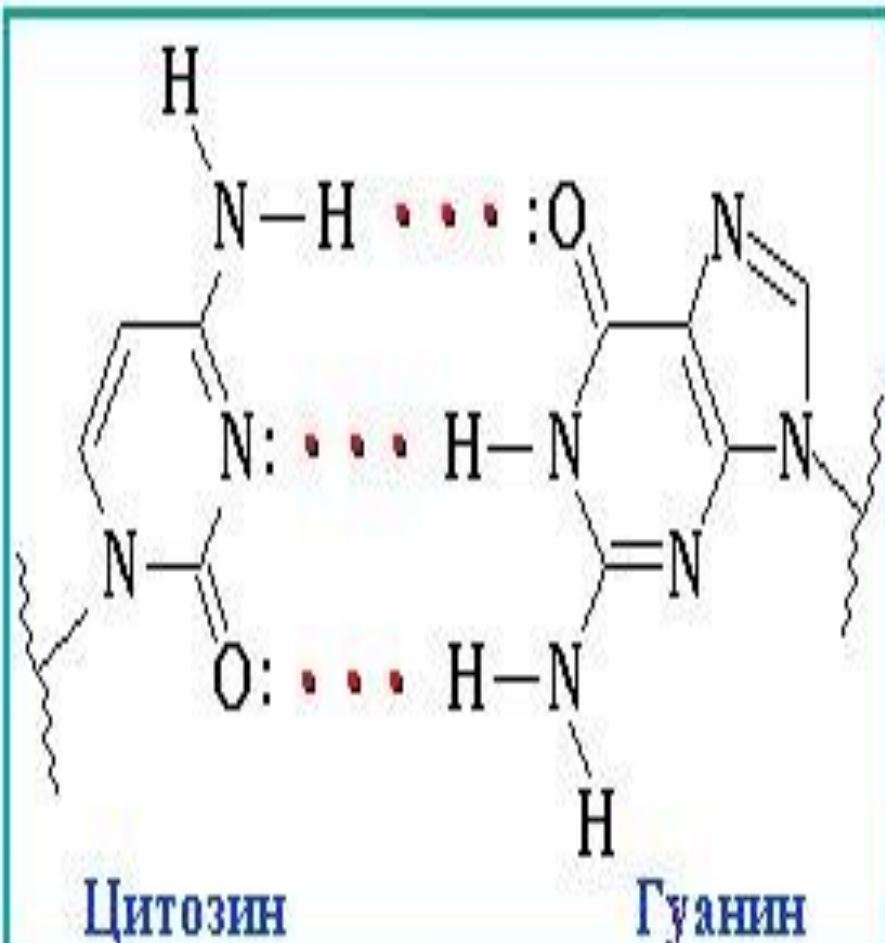
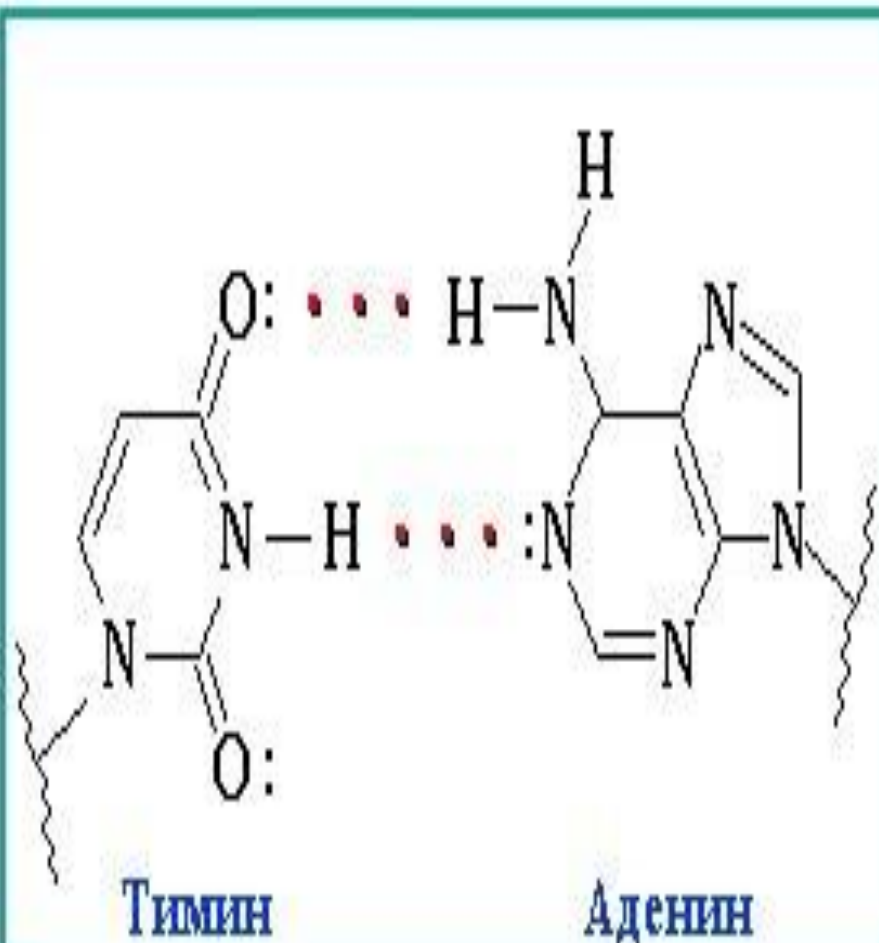
Фрагмент структуры ДНК

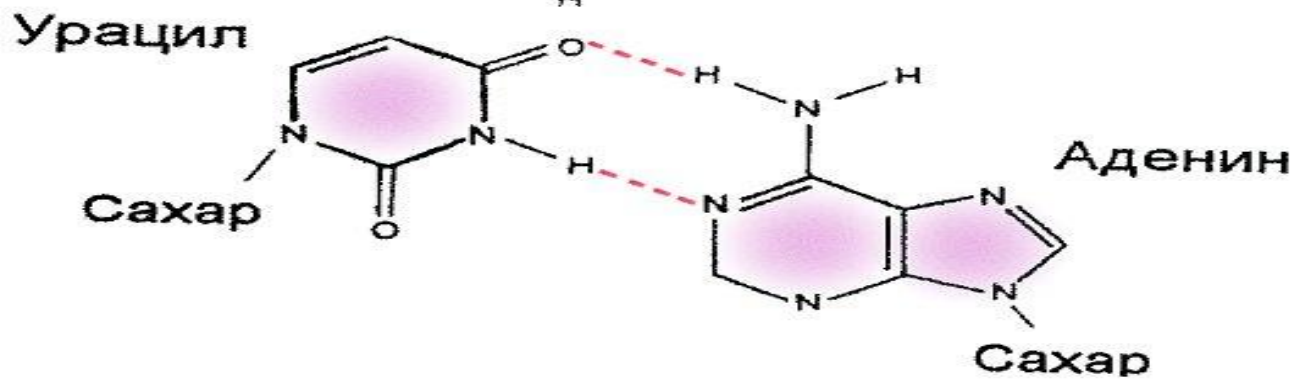
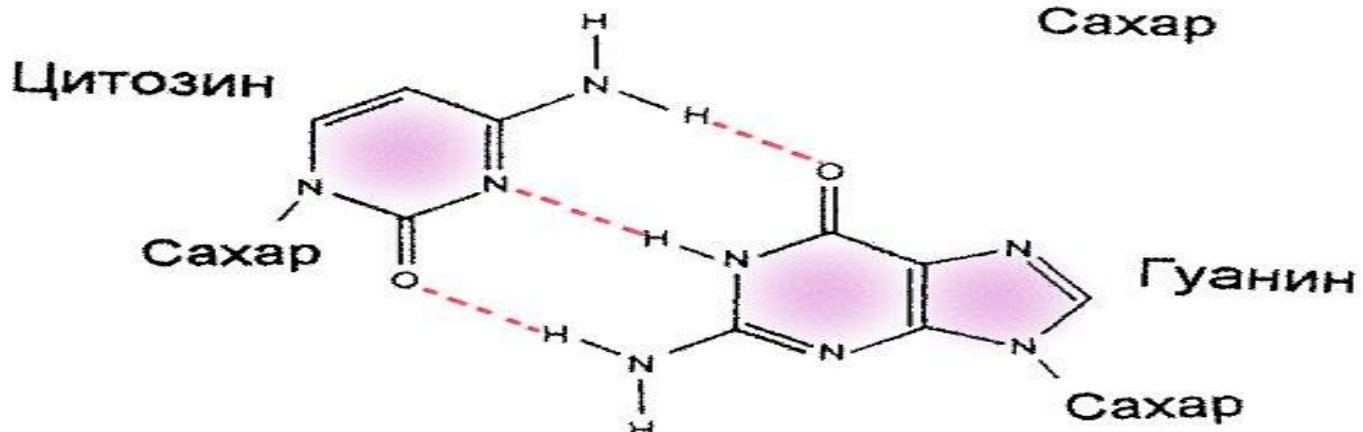
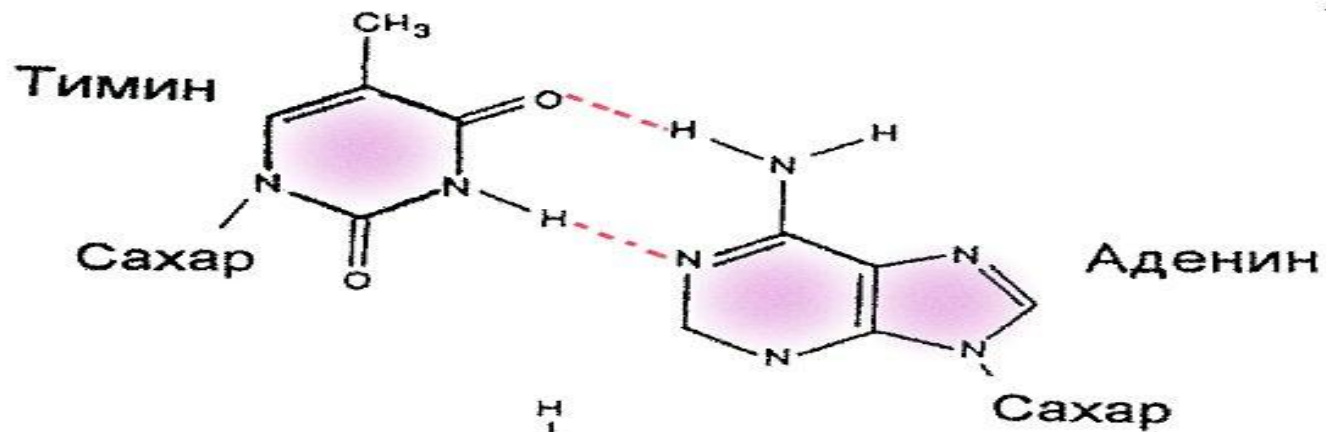


- На одном конце полинуклеотидной цепи находится свободная фосфатная группа при 5' атоме дезоксирибофу-ранозы, на другом – дезоксирибофура-ноза со свободным гидроксиллом у 3' атома.
- Так что принято говорить о 5'- и 3'-концах молекулы, причем 5'-конец считается началом цепочки ДНК или РНК, а 3'- окончание полинуклеотидной цепи.

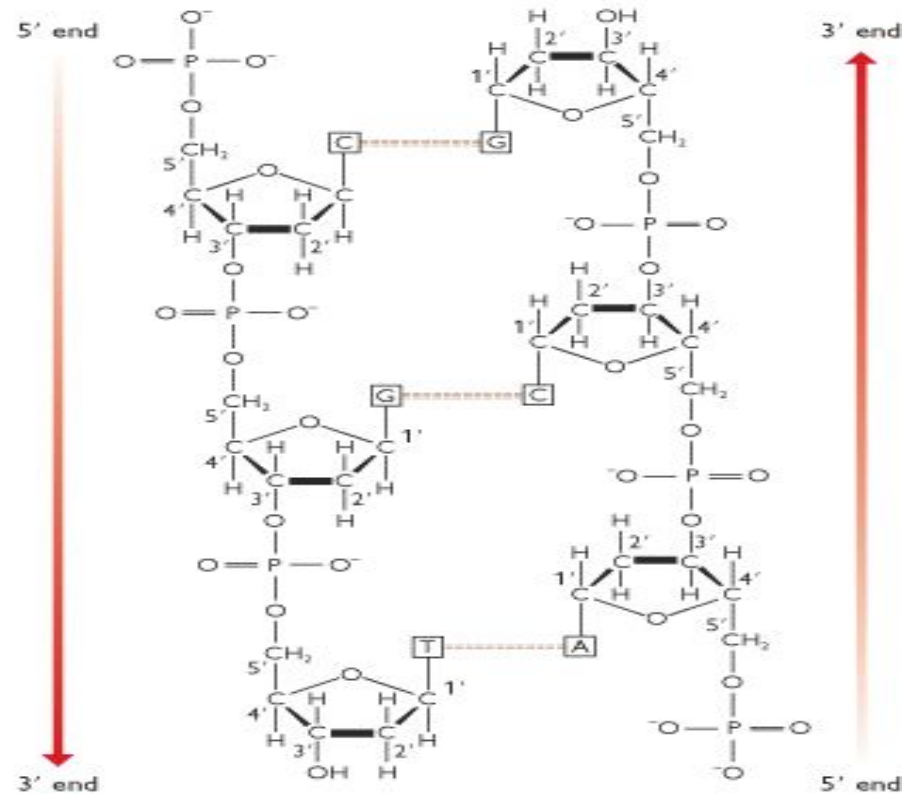
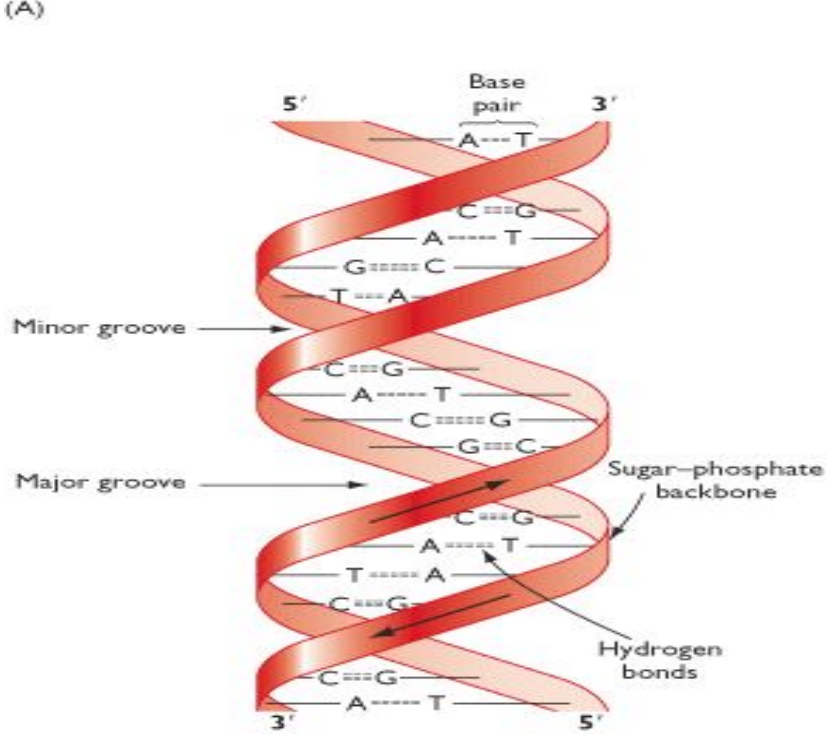


Вторичная структура нуклеиновых кислот
Образование водородных связей между парами нуклеиновых оснований (комплементарные пары оснований)
ТИМИН-АДЕНИН, ЦИТОЗИН-ГУАНИН

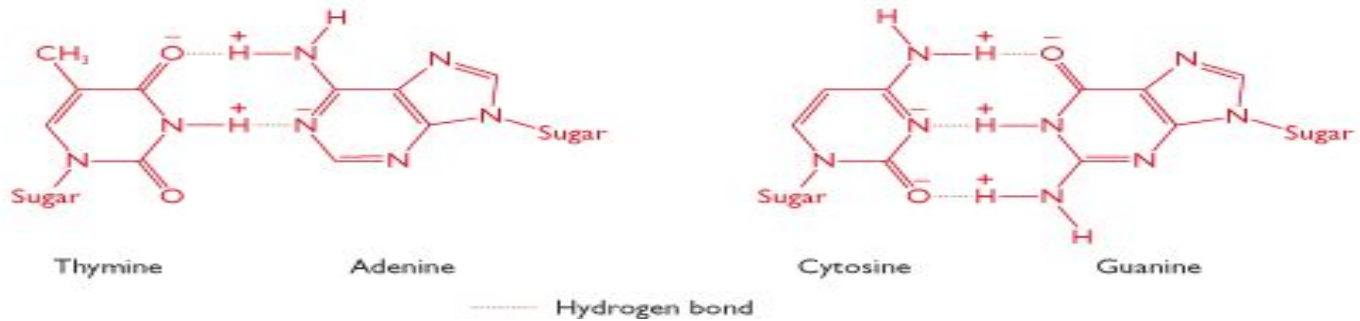


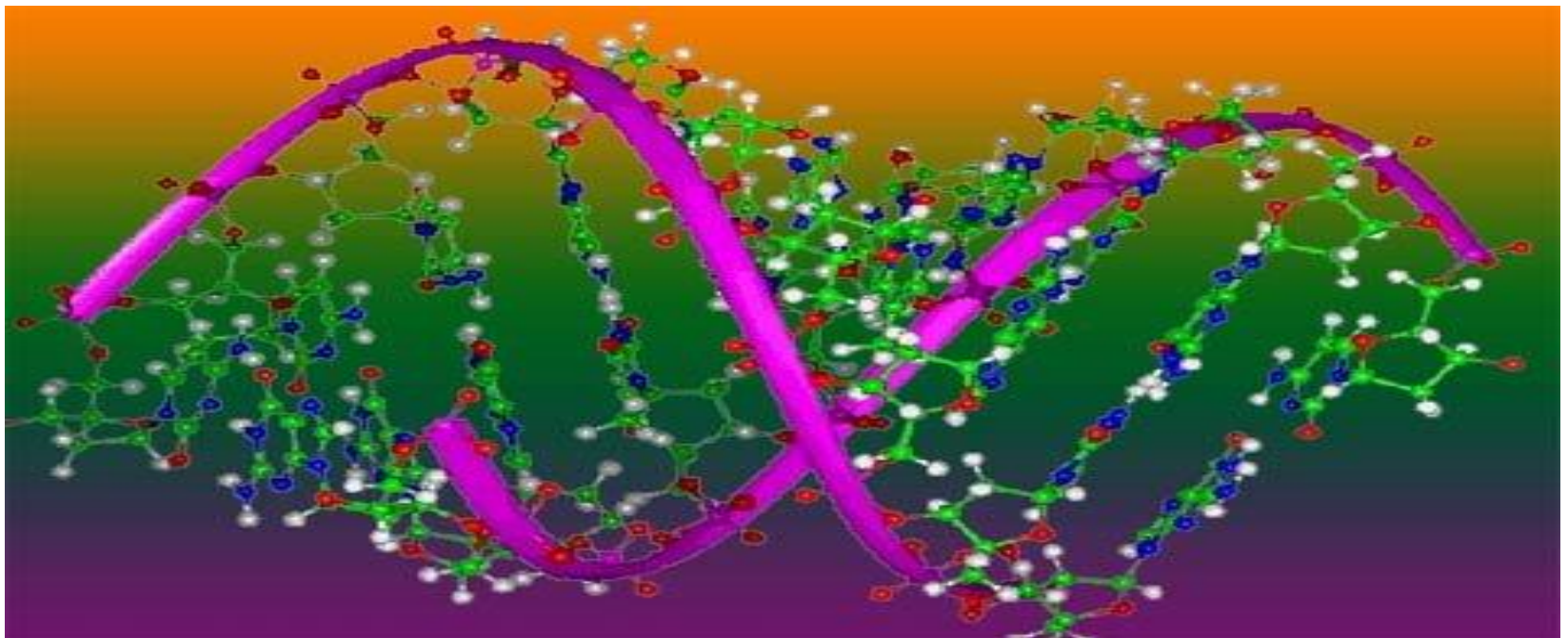
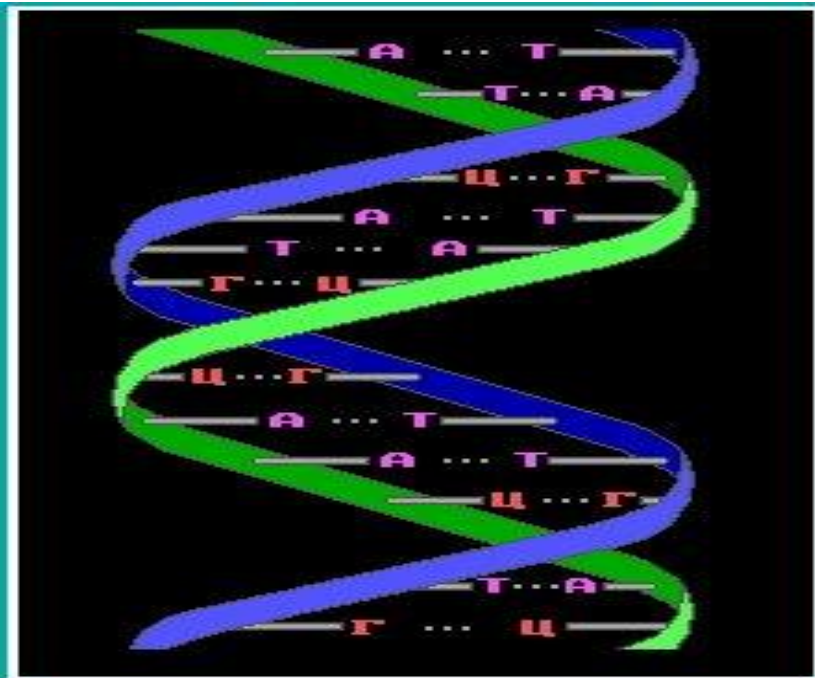


(A)



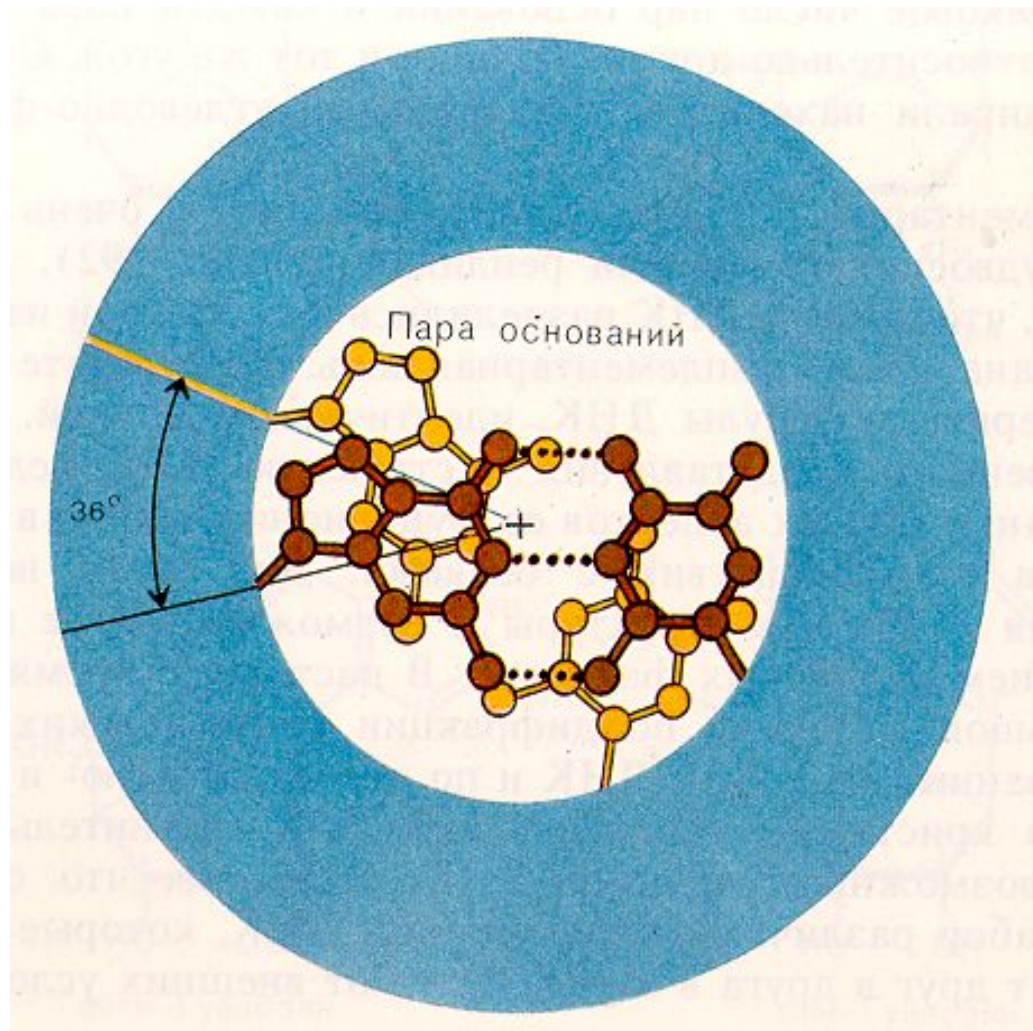
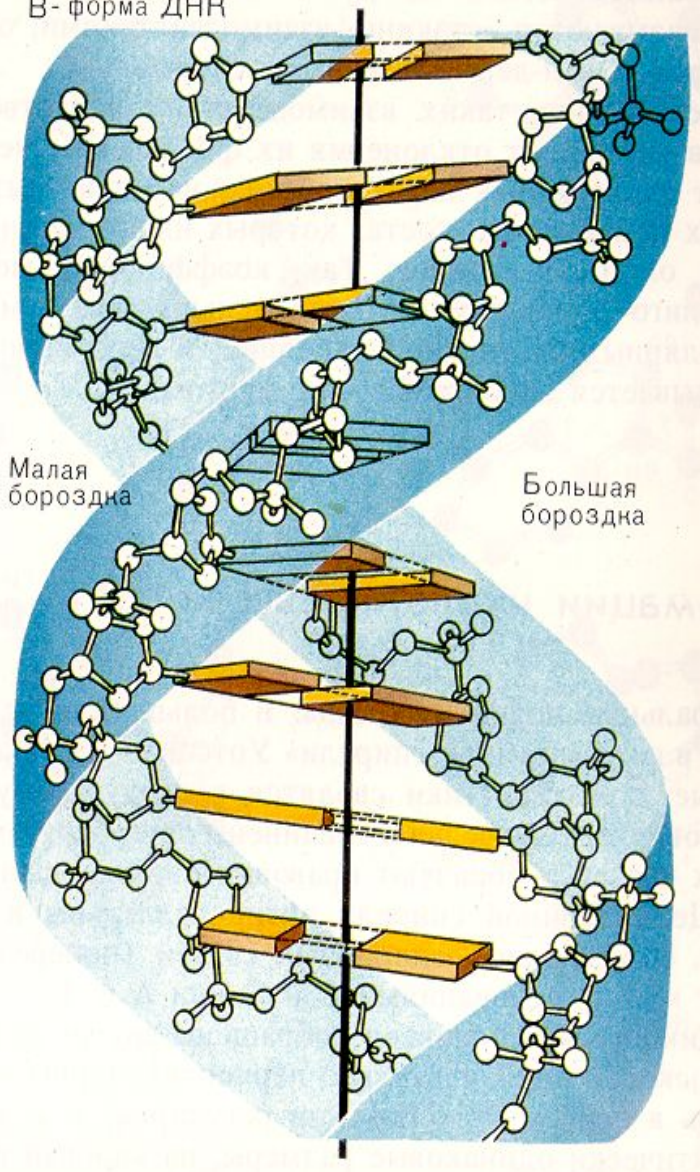
(B)



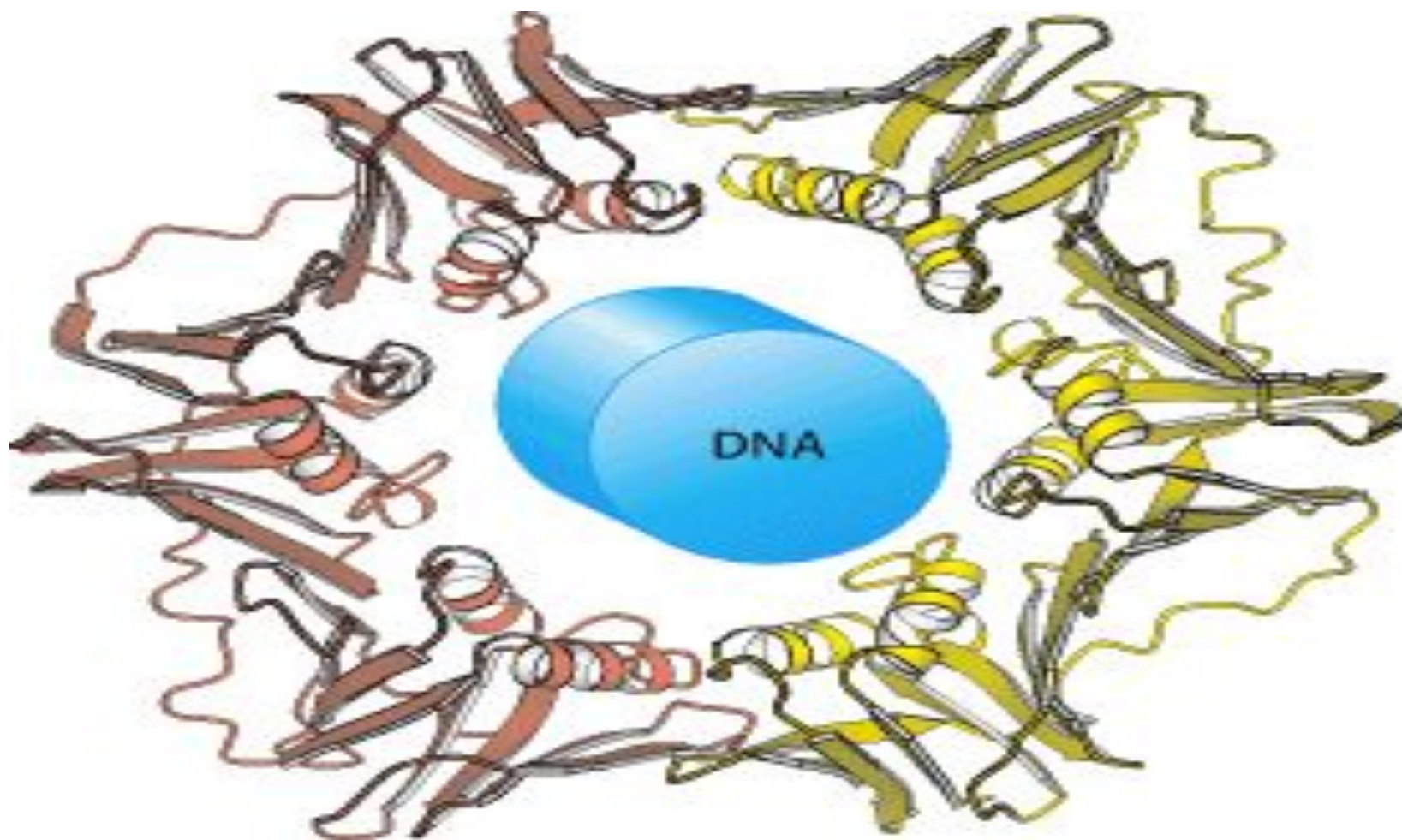


Вторичная СТРУКТУРА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

В-форма ДНК

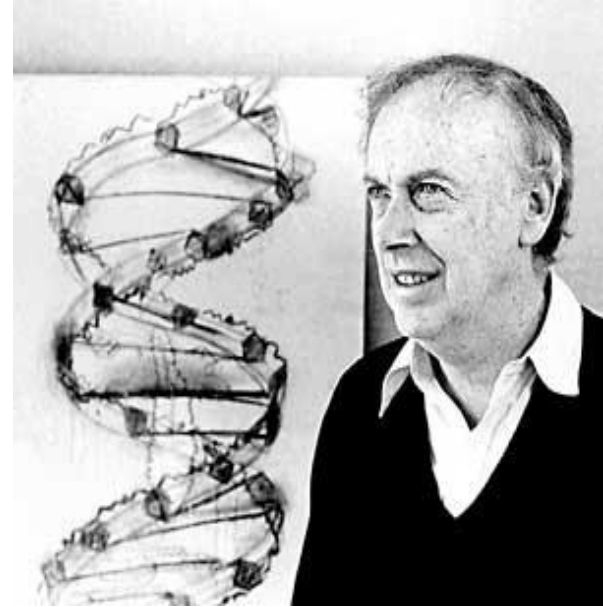


Структура фермента ДНК-полимеразы



Четыре принципа строения молекул ДНК

- **Нерегулярность чередования**
- К регулярному сахарофосфатному оставу нерегулярно присоединены азотистые основания. Азотистые основания в связывании нуклеотидов одной цепи участия не принимают.
- **Антипараллельность**
- Молекула ДНК состоит из двух полинуклеотидных цепей, ориентированных антипараллельно. 3'-конец одной расположен напротив 5'-конца другой.
- **Комплементарность (дополнительность)**
- Каждому азотистому основанию одной цепи соответствует строго определенное азотистое основание антипараллельной цепи. Соответствие определяется химическим строением оснований. Пурины и пиримидины в парах образуют водородные связи. Паре А-Т соответствуют две водородные связи, паре Г-Ц - три.
- **Наличие регулярной вторичной структуры**
- Молекула ДНК имеет вторичную структуру в виде двойной спирали с общей осью. Разные азотистые основания ориентированы в большую и малую борозды, в которых структурные группы азотистых оснований доступны для модификации.



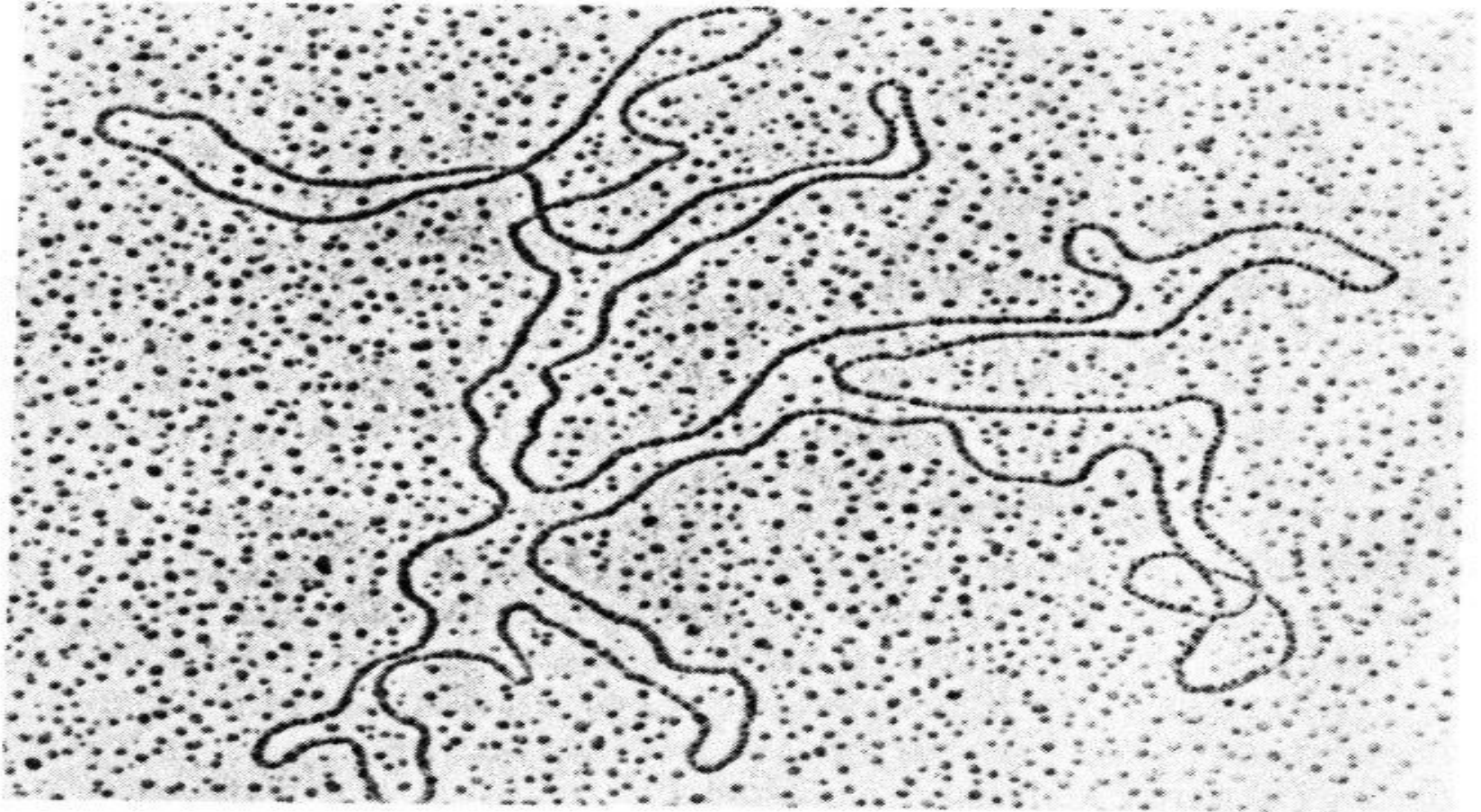
- «Это слишком красиво, чтобы быть правдой» - Френсис Криг – первооткрыватель структуры ДНК (соавторы Джеймс Уитсон и Морис Уилкинс).
- Нобелевская премия по физиологии и медицине 1967 г.

Розалинд Франклин была в двух шагах от
открытия **структуры ДНК**

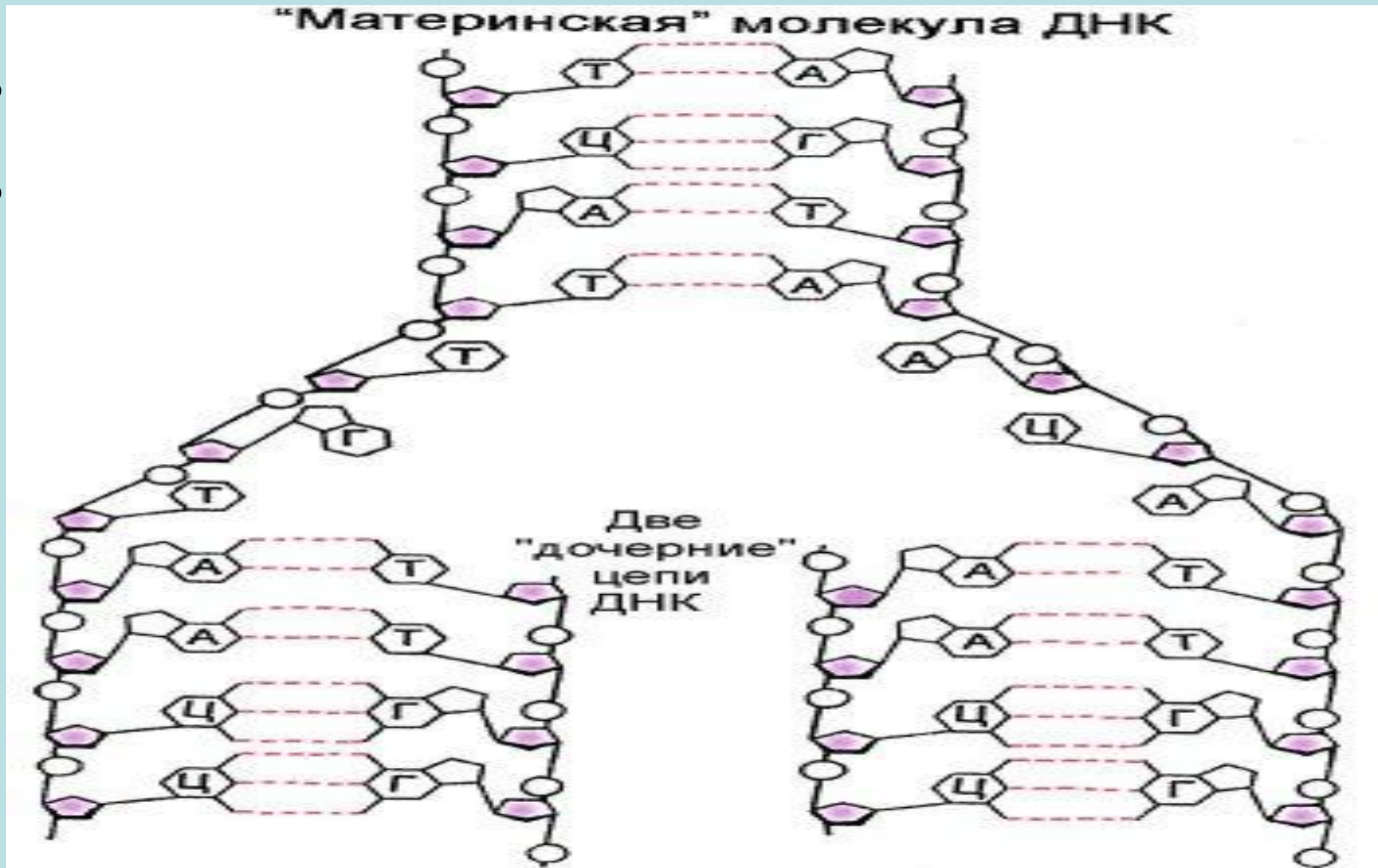


Диаметр ДНК в сотни раз меньше длины волны света (диаметр двойной спирали – 2 нм, длина волны света – сотни нм). ДНК можно увидеть только в электронном микроскопе, где вместо световых волн используется поток электронов, ведущих себя как волны с гораздо меньшей длиной. И максимум, что можно увидеть таким образом – это вот такая бесструктурная ниточка

(это фотография бактериальной плазмиды – короткой кольцевой ДНК):



1. Структура одной цепи может быть полностью и однозначно восстановлена по другой, за счет того, что цепи однозначно комплиментарны.



По сути ДНК- очень длинное наследственное письмо, в котором в строчку в определенном порядке записаны буквы четырехбуквенного алфавита.

Через ДНК можно передать очень много информации почти любого содержания. В русском алфавите 33 буквы, в английском 28, компьютер пользуется двухбуквенным или двоичным кодом, и при этом компьютер способен воспроизвести любое сообщение на русском и английском языке. То есть для передачи любого сообщения достаточно двух букв.

Чем больше букв в алфавите, тем короче будет длина сообщения, но тем больше времени нужно на обучение, и более тонкие программы нужны для распознавания (например, китайская грамота, 1 иероглиф несет в себе целое сообщение, но обучиться этому языку очень сложно, трудно распознавать иероглифы).

Жизнь остановилась на четырех буквах – большее их количество, видимо, потребовало бы гораздо более сложных молекул и, соответственно, более громоздкого носителя.

- ДНК находится в хромосомах. Каждая хромосома представлена одной линейной молекулой ДНК. В самой большой хромосоме человека находится 2,5 миллиона нуклеотидов, а сама молекула достигает в длину около 10 см.
- Для реализации информации происходит три важнейших процесса с участием нуклеиновых кислот: **репликация**, **транскрипция** и **трансляция**. Это означает – копирование, переписывание и перевод.
-
- Все эти процессы являются вариантами *матричного биосинтеза* – синтеза сложных нерегулярных полимеров по некоей матрице.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ



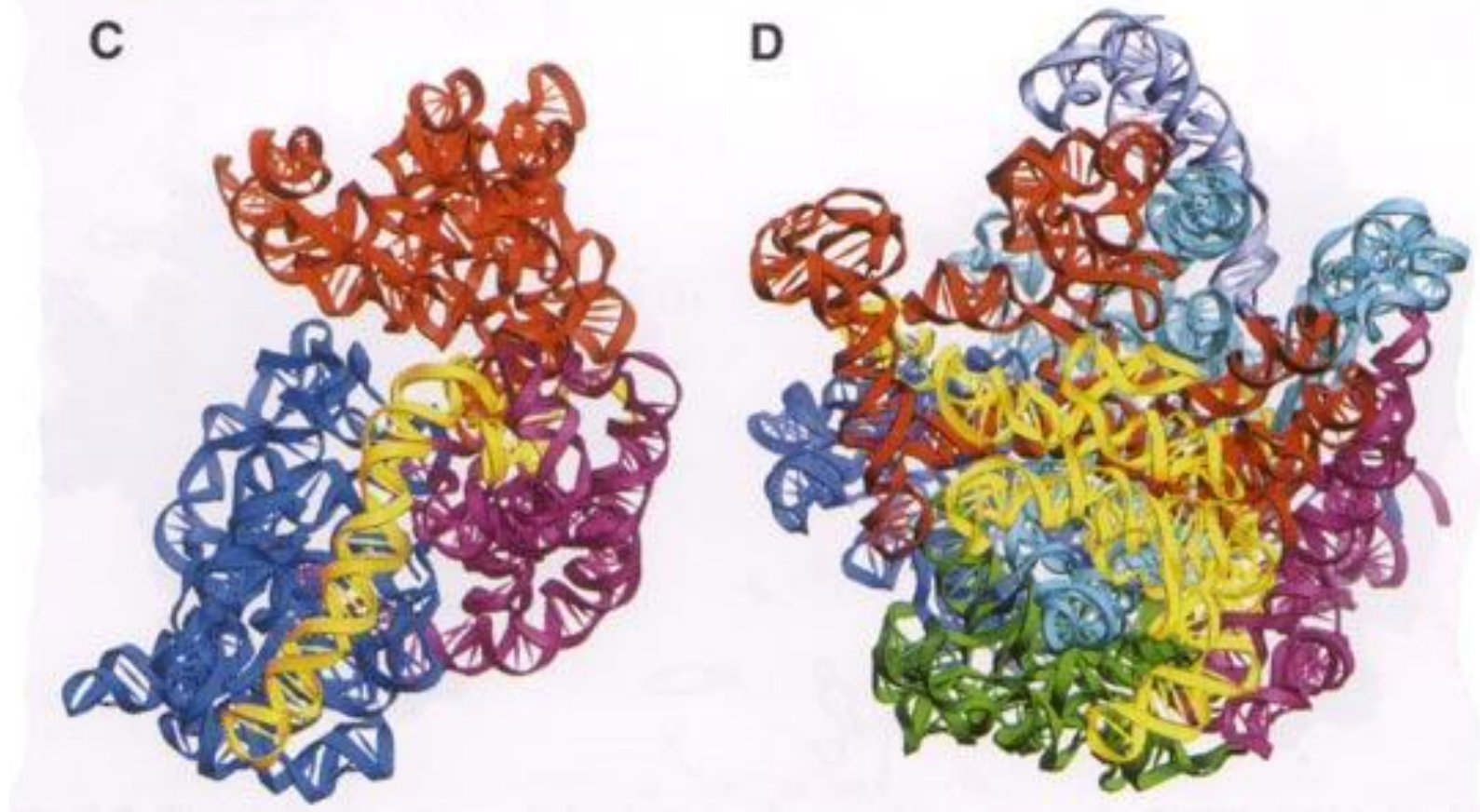
- 1. В форме ДНК хранится генетическая информация, затем она переписывается в форму мРНК.**
- 2. Информационная, или матричная РНК (ее обозначают мРНК) считывает и переносит генетическую информацию от ДНК, содержащейся в хромосомах, к рибосомам, где происходит синтез белка со строго определенной последовательностью аминокислот.**

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

3. Транспортная РНК (тРНК) переносит аминокислоты к рибосомам, где они соединяются пептидными связями в определенной последовательности, которую задает мРНК.

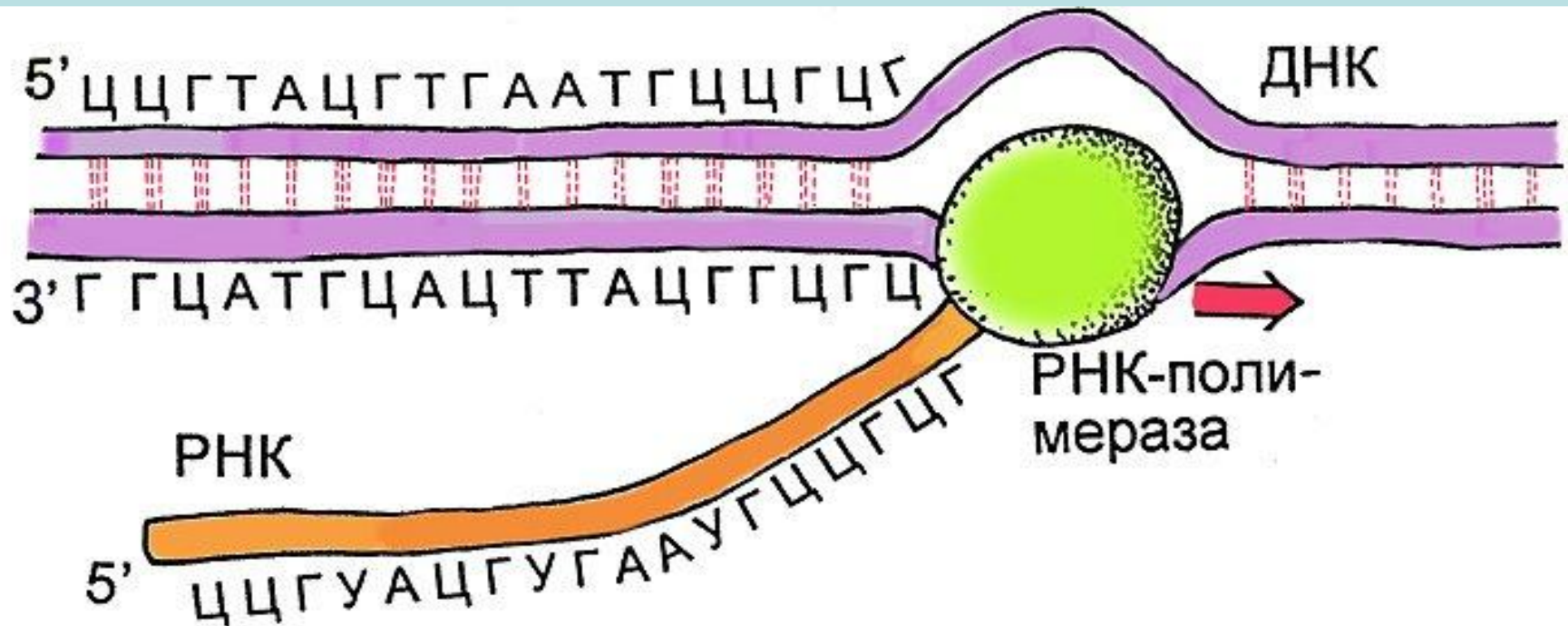
4. Рибосамная РНК (рРНК) непосредственно участвует в синтезе белков в рибосомах. Рибосомы — это сложные надмолекулярные структуры, которые состоят из четырех рРНК и нескольких десятков белков.

СТРУКТУРА РИБОСОМАЛЬНОЙ РНК

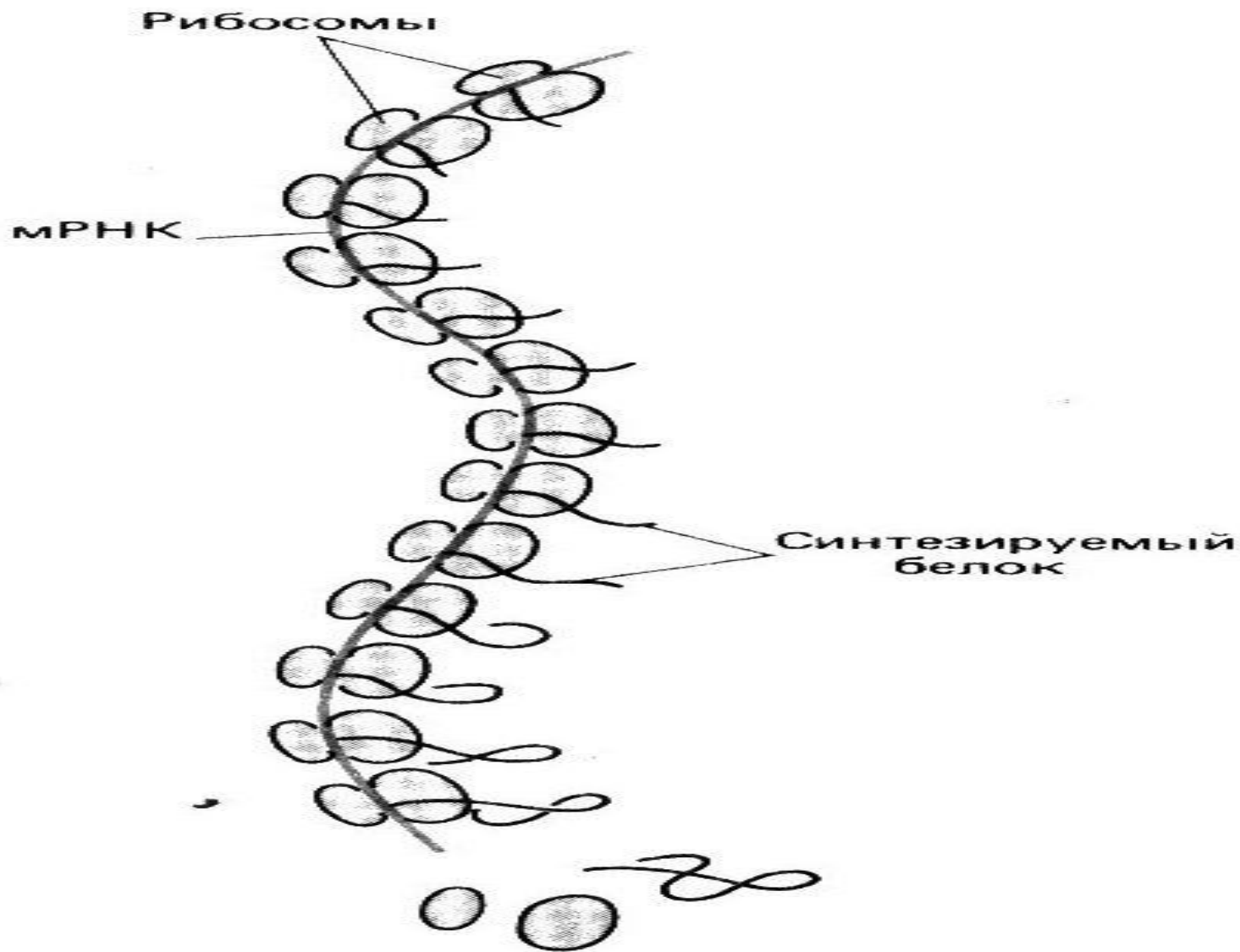


С. Трехмерная структура рРНК малой субъединицы. Домены (разного цвета) образуют отдельные блоки укладки.
Д. Трехмерная структура рРНК большой субъединицы. В процессе укладки (фолдинга) домены сильно переплетаются друг с другом.

Транскрипция (переписывание), как и репликация (считывание), включает денатурацию - расплетание двойной цепочки ДНК и построение по одной из цепочек комплементарной цепочки РНК. Транскрипция идет в том же направлении, что и репликация – от 5' к 3'. Все это делает сложный фермент *РНК-полимераза*. При этом цепочка РНК по мере своего построения сходится с ДНК, обе цепочки которой снова образуют двойную спираль – *ренатурируют*.
Ниже приведена грубая схема транскрипции:



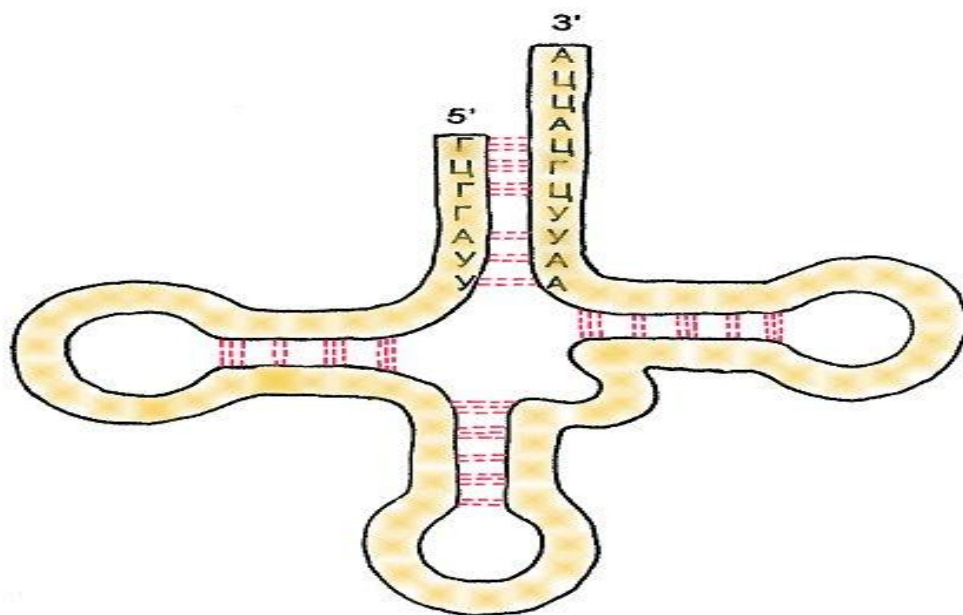
Вид рибосомы бактериальной клетки



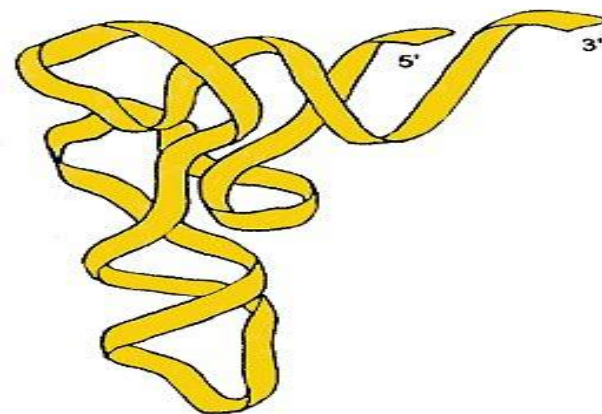
Процесс перевода с языка нуклеотидов на язык аминокислот называется *трансляцией* и происходит в *рибосомах*.

Рибосома –, состоящий из нескольких десятков специальных белков и нескольких специальных РНК. Рибосома – сложный молекулярный агрегат - это целый конвейер, который состоит из двух частей (так называемых субъединиц). Перед началом трансляции матричная РНК должна встретиться с рибосомой. У бактерий рибосомы находятся поблизости от РНК. На рисунке показано, как прямо на синтезируемую цепь м-РНК нанизываются многие рибосомы, в которых синтезируется белок.

Между матричной РНК и синтезируемым белком существуют посредники – *транспортные РНК*, или *tРНК*. Они транспортируют аминокислоты в рибосомы. Это короткие молекулы РНК, включающие одноцепочечные участки и участки, комплементарные друг другу, которые сворачиваются в 4 отрезка двойной спирали, образуемые той же самой цепочкой (напоминает клеверный лист).

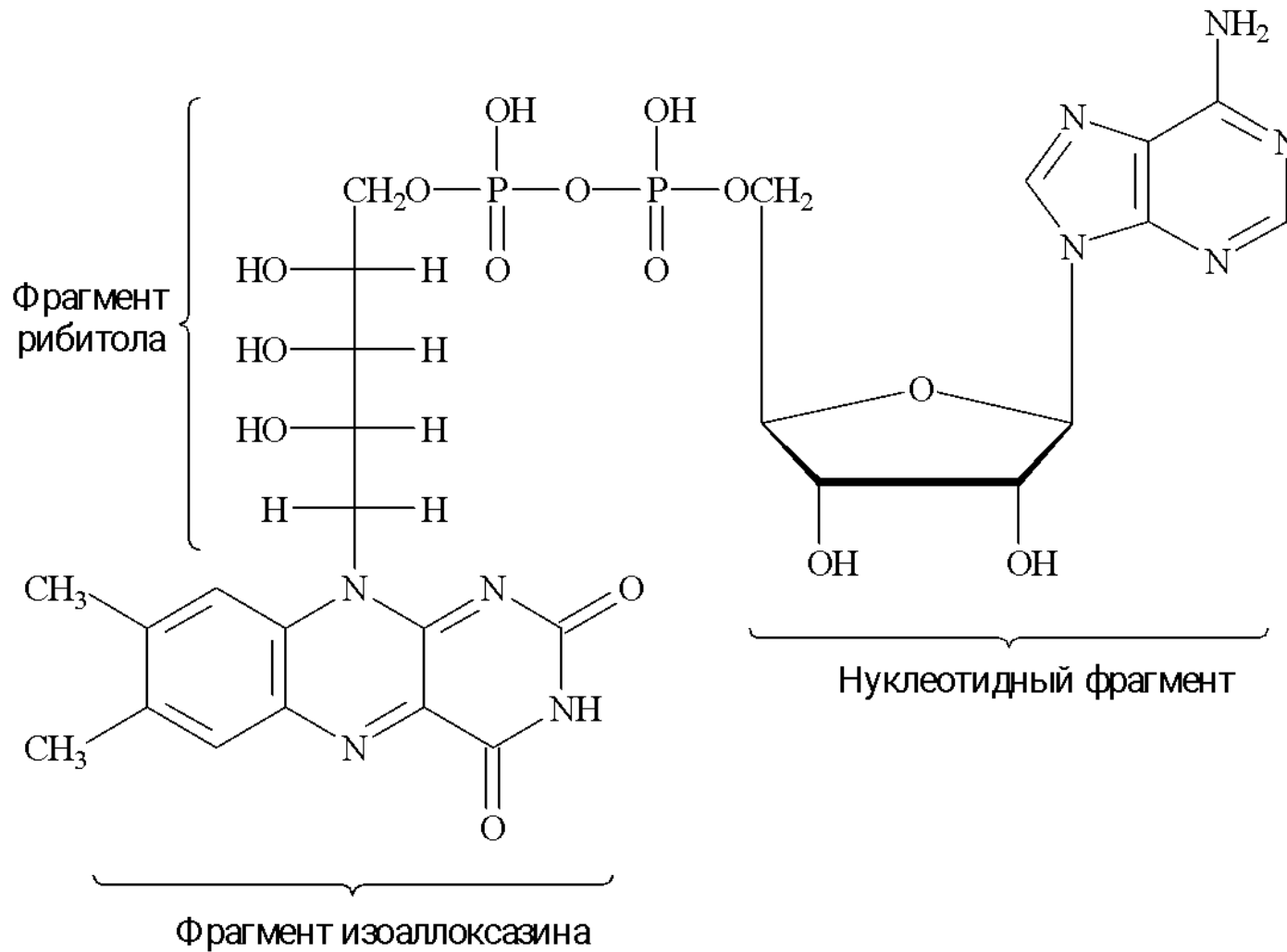


Структура молекулы тРНК с водородными связями, похожая на клеверный лист. Первичная последовательность указана только для части молекулы



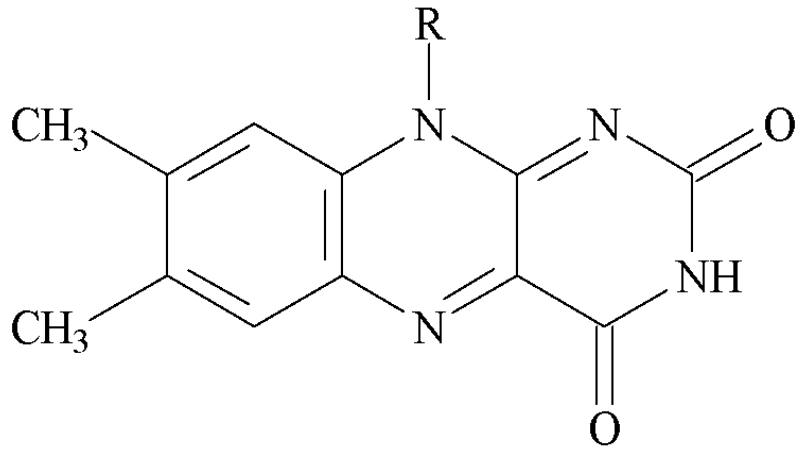
Третичная структура

Флавииннуклеотиды

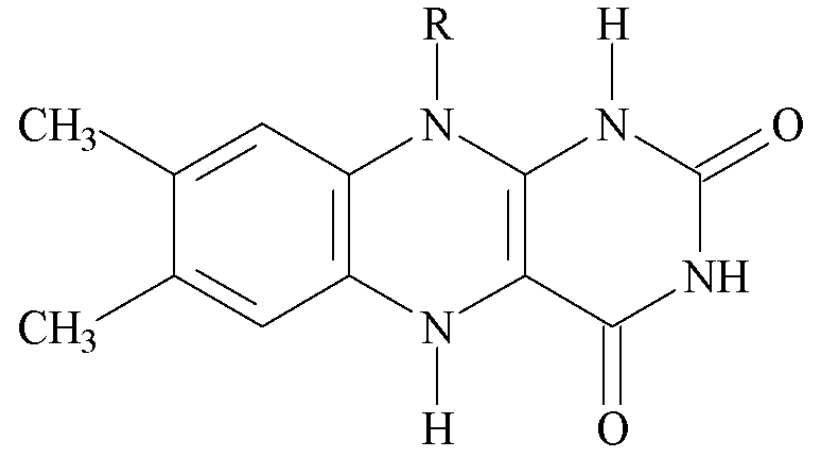
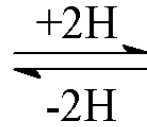


Флавинадениндинуклеотид (ФАД)

Флавиннуклеотиды

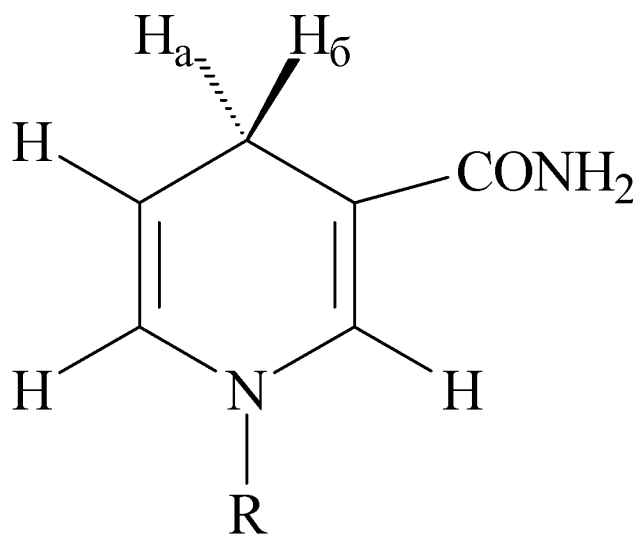


ФАД
(окисленная форма)



ФАДН₂
(восстановленная форма)

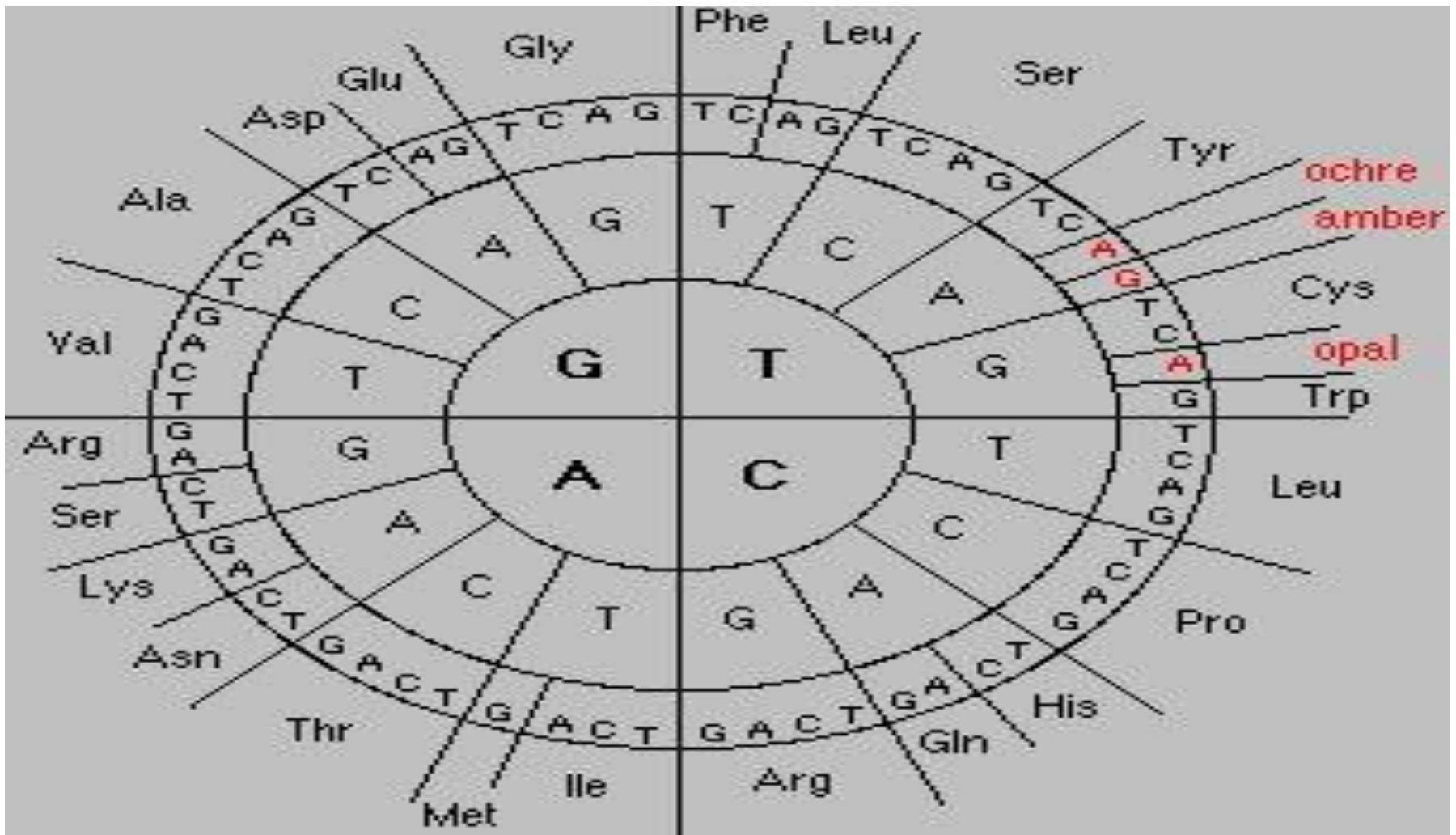
Никотинамиднуклеотиды



Энантиотропные атомы H_a (про-R) и H_b (про-S) в молекуле НАДН

Последовательность из трех букв (нуклеиновых оснований) называется

триплетом, поэтому генетический код является *триплетным*.

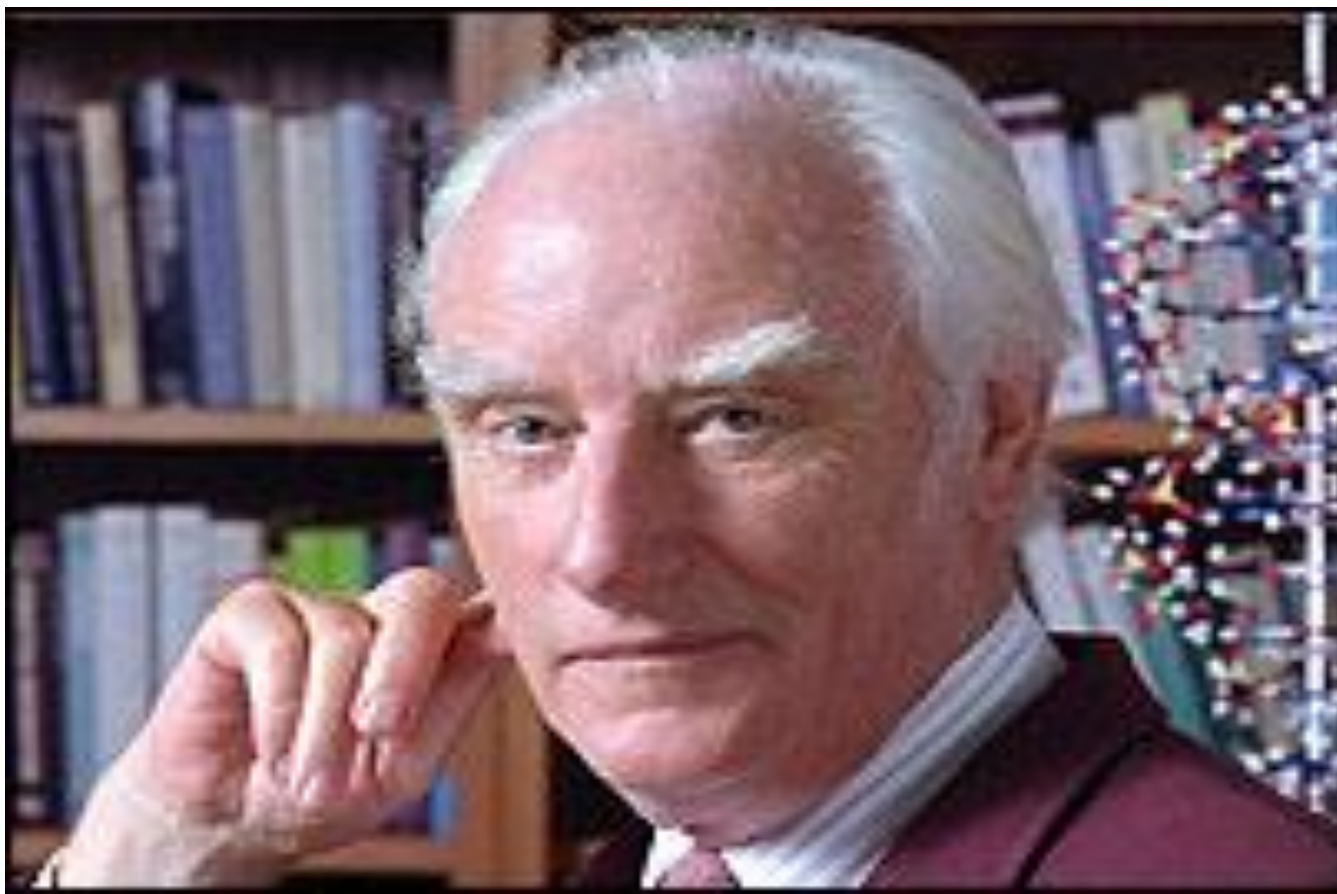


Генетический код –вырожденный, поскольку одна аминокислота может быть закодирована несколькими триплетами

A	Ala	Аланин	GCA	GCC	GCG	GCU				
C	Cys	Цистеин	UGC	UGU						
D	Asp	Аспарагиновая кислота	GAC	GAU						
E	Glu	Глутаминовая кислота	GAA	GAG						
F	Phe	Фенилаланин	UUC	UUU						
G	Gly	Глицин	GGA	GGC	GGG	GGU				
H	His	Гистидин	CAC	CAU						
I	Ile	Изолейцин	AUA	AUC	AUU					
K	Lys	Лизин	AAA	AAG						
L	Leu	Лейцин	UUA	UUG	CUA	CUC	CUG	CUU		
M	Met	Метионин	AUG							
N	Asn	Аспарагин	AAC	AAU						
P	Pro	Пролин	CCA	CCC	CCG	CCU				
Q	Gln	Глутамин	CAA	CAG						
R	Arg	Аргинин	AGA	AGG	CGA	CGC	CGG	CGU		
S	Ser	Серин	AGC	AGU	UCA	UCC	UCG	UCU		
T	Thr	Треонин	ACA	ACC	ACG	ACU				
V	Val	Валин	GUA	GUC	GUG	GUU				
W	Trp	Триптофан	UGG							
Y	Tyr	Тирозин	UAC	UAU						

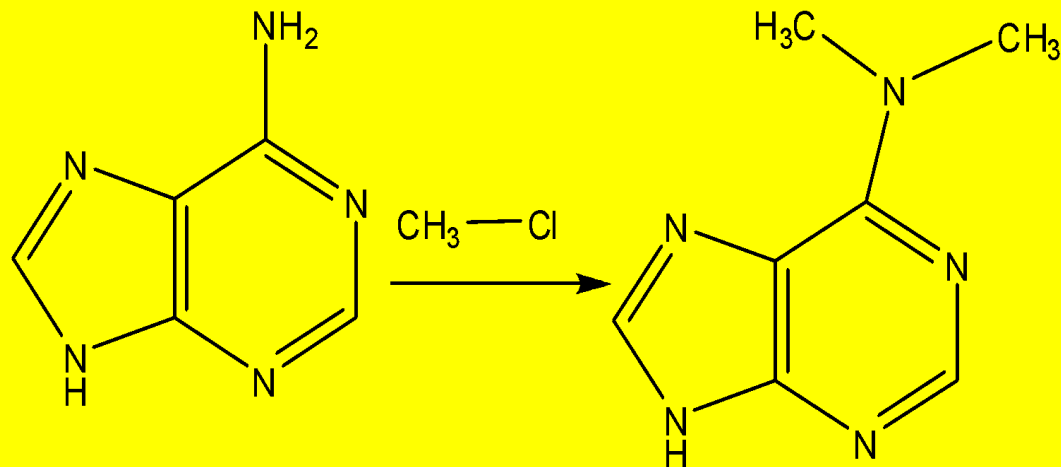
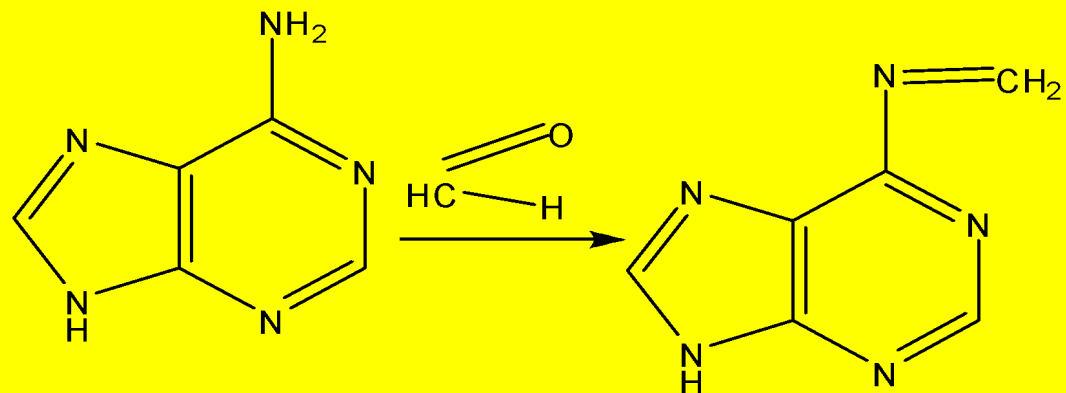
Френсис Криг - первооткрыватель структуры ДНК- 1953 г.
Нобелевские премии по физиологии и медицине присуждена в
1968 году.

Расшифровка генетического кода. Нобелевская премия по
физиологии и медицине 1968 г. (Холл, Ниренберг, Корана)
Френсис Криг (скончался в июле 2007 г.) За 2 месяца до этого ему
были вручены 2 сидерома с записью его персональной ДНК.

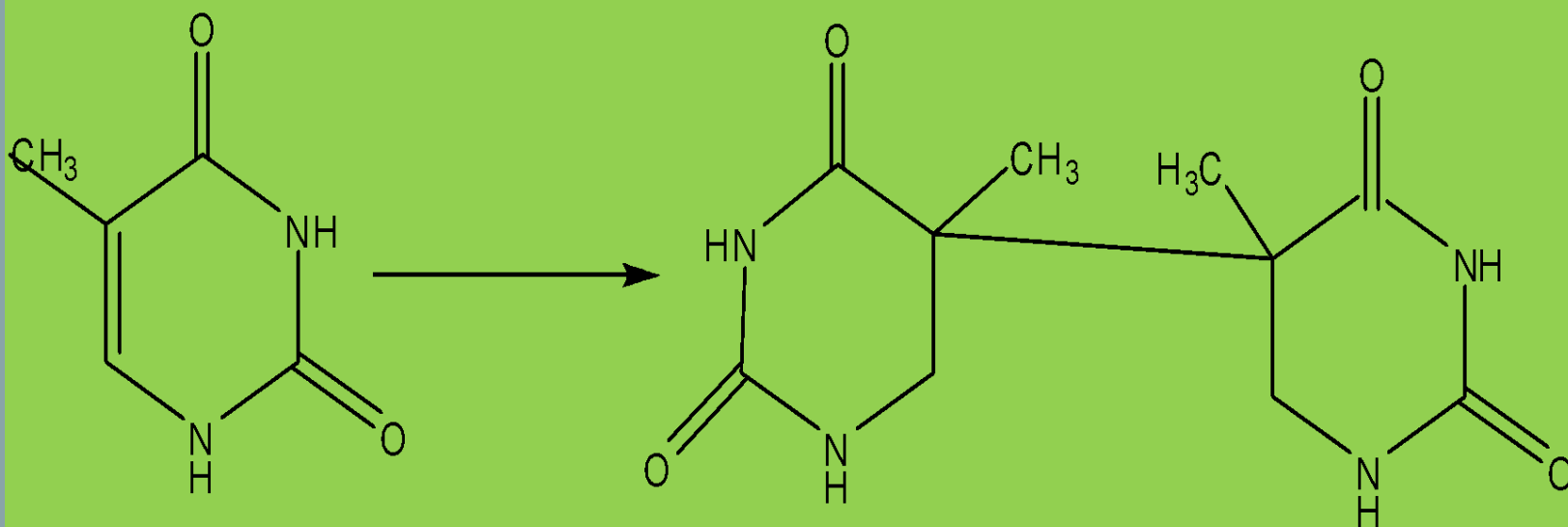
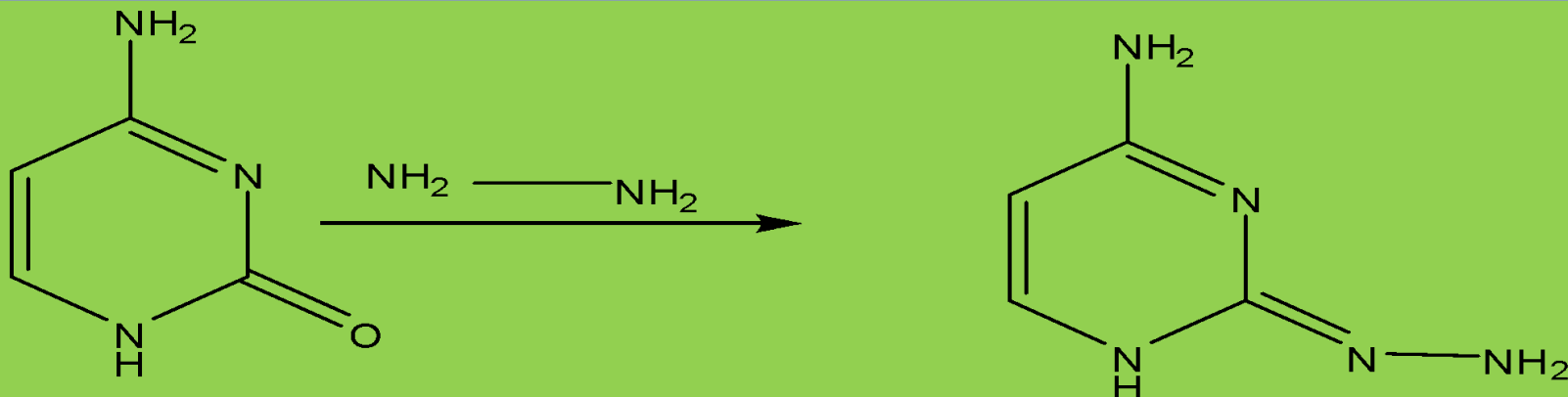


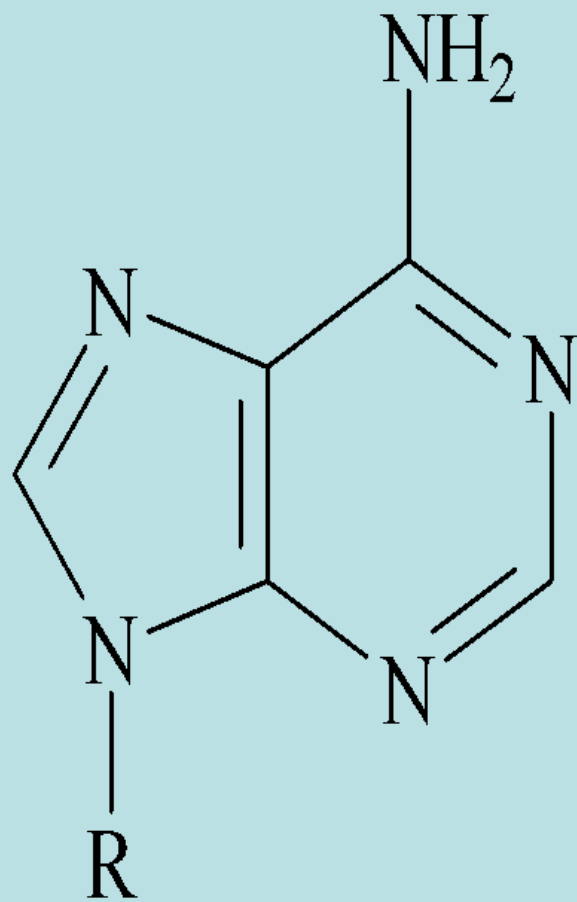
Гипотеза мутаций и теория химического канцерогенеза

Возможные модификации структуры нуклеиновых оснований в результате действия неблагоприятных факторов окружающей среды

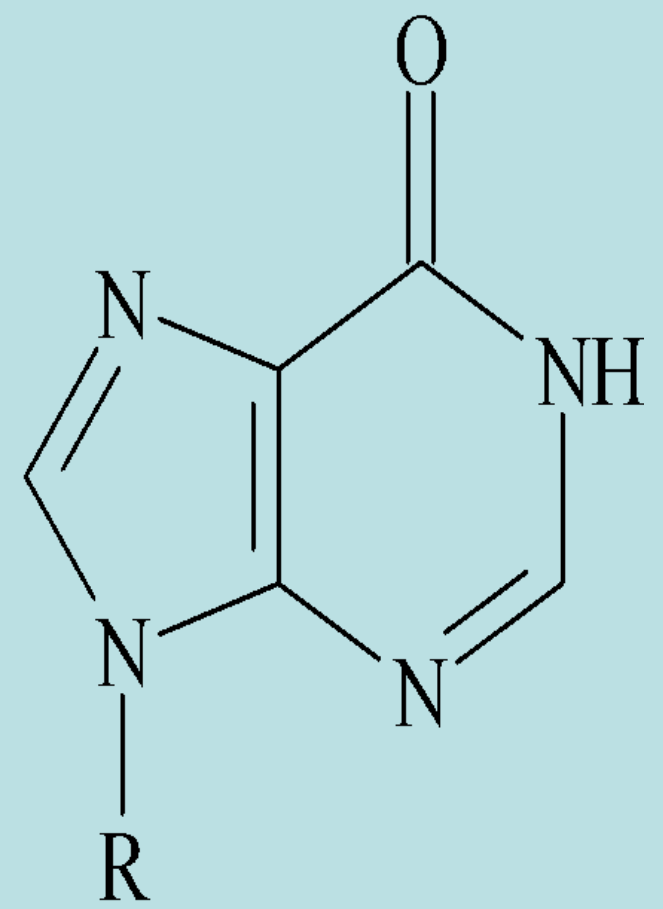


Возможные модификации структуры нуклеиновых оснований в результате действия неблагоприятных факторов окружающей среды





Адеенозин
(R-остаток рибозы)

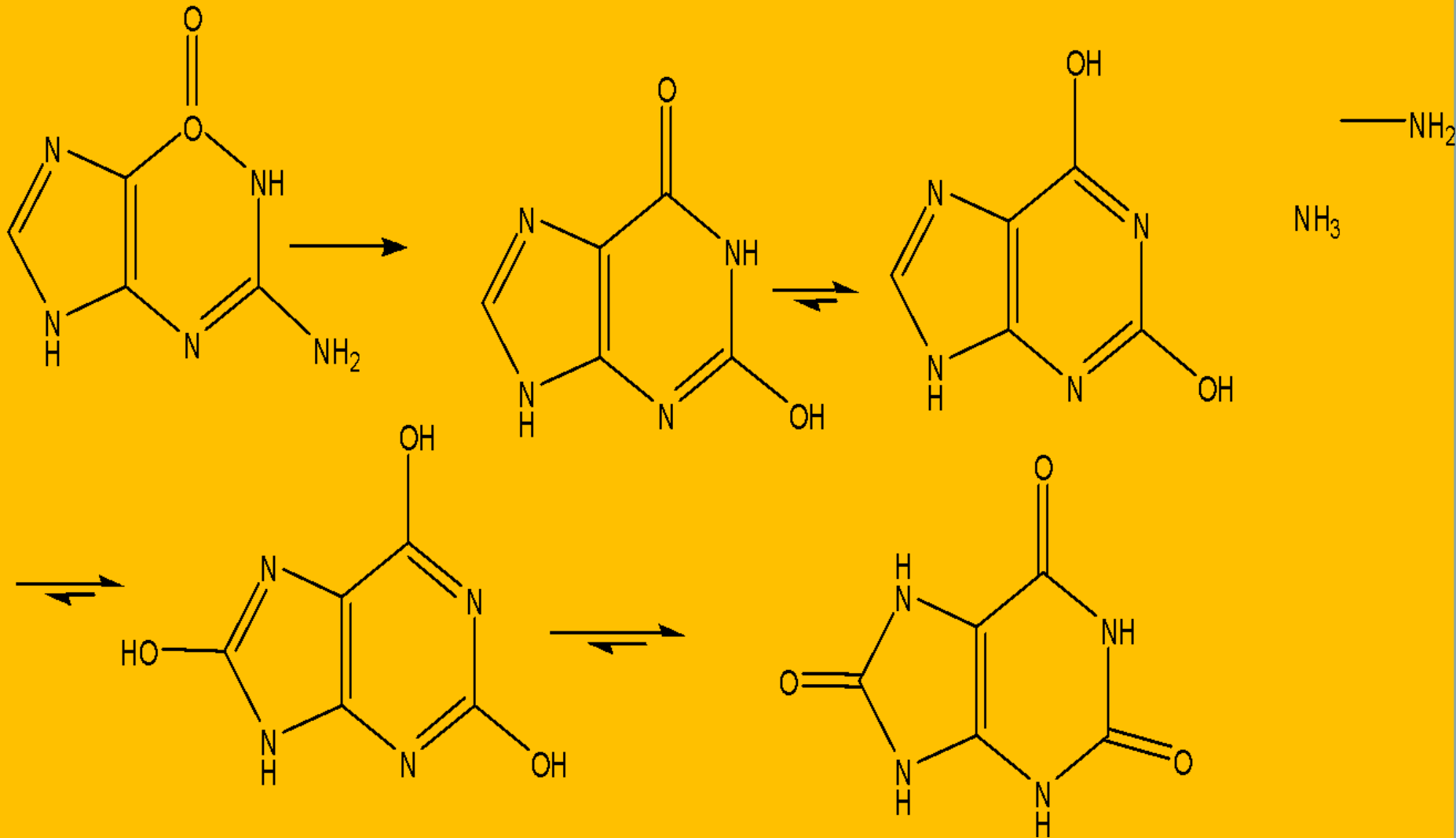


Ионозин

Производные пиримидина и пурина

- Тимин, урацил, цитозин – производные пиримидина разрушаются в организме с образованием низкомолекулярных метаболитов CO_2 , NH_3 , H_2O .
- Структура пурина не разрушается, продукты окисления пурина могут накапливаться в организме, приводя к заболеваниям (подагра, мочекаменная болезнь).
- Нарушения пуринового обмена называют **метаболическим синдромом**, ухудшающим течение многих заболеваний.

Превращение пуринов. Мочевая кислота



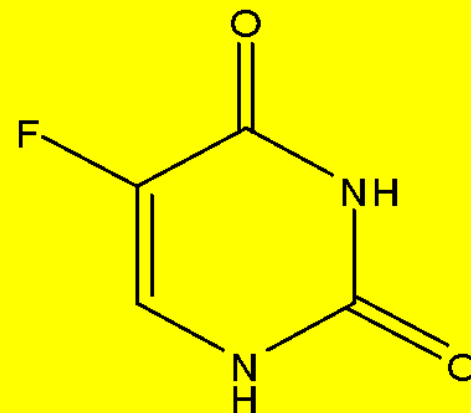
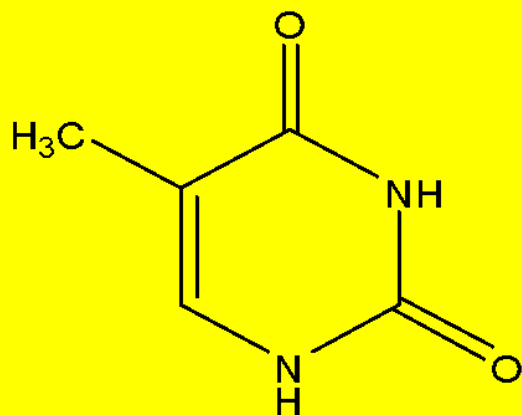
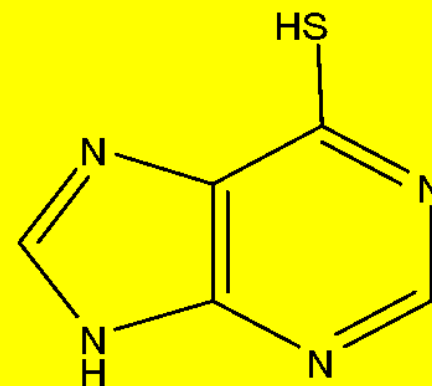
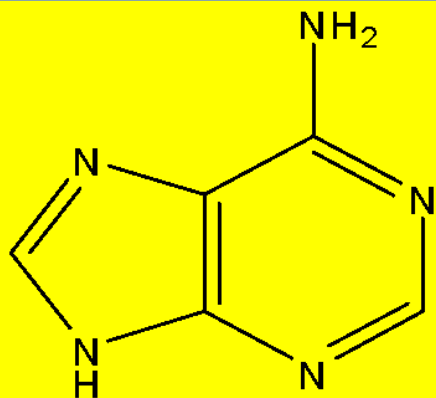
Функции мочевой кислоты

- Является мощным стимулятором центральной нервной системы, ингибируя фосфодиэстеразу, которая служит посредником действия гормонов адреналина и норадреналина. Мочевая кислота пролонгирует (продлевает) действие этих гормонов на ЦНС.
- Обладает антиоксидантными свойствами - способна взаимодействовать со свободными радикалами.
- Уровень мочевой кислоты в организме контролируется на генетическом уровне. Для людей с высоким уровнем мочевой кислоты характерен повышенный жизненный тонус.
- Однако повышенное содержание мочевой кислоты в крови (гиперурикемия) небезопасно. Сама мочевая кислота и, особенно, ее соли ураты (натриевые соли мочевой кислоты) плохо растворимы в воде. Даже при незначительном повышении концентрации они выпадают в осадок, образуя камни.
- Кристаллы воспринимаются организмом как чужеродный объект. В суставах они фагоцитируются макрофагами, сами клетки при этом разрушаются, из них освобождаются гидролитические ферменты. Это приводит к воспалительной реакции, сопровождающейся сильнейшими болями в суставах. Такое заболевание называется подагра.
- Другое заболевание, при котором кристаллы уратов откладываются в почечной лоханке или в мочевом пузыре, известно как мочекаменная болезнь.

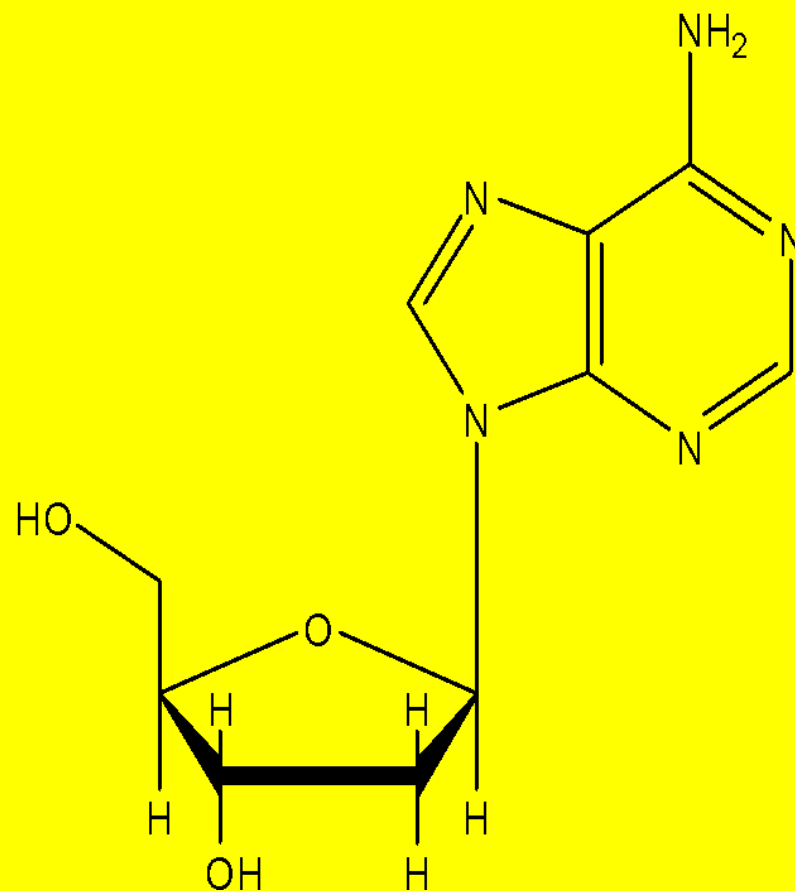
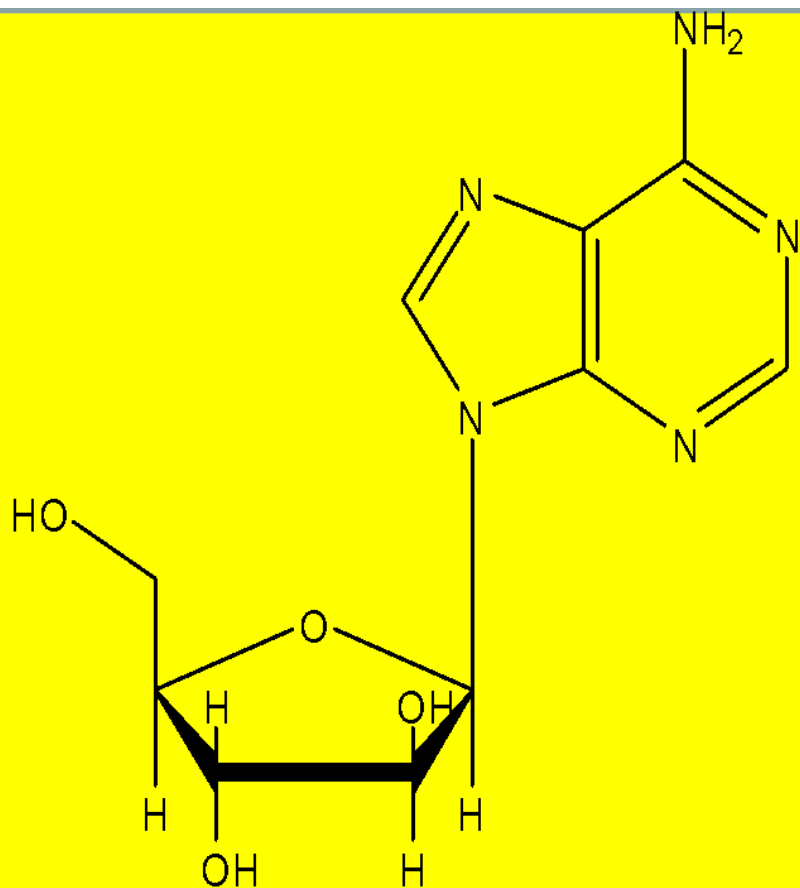
Антиметаболиты

- Антиметаболиты в химическом отношении напоминают естественные метаболиты, но не идентичны им; тем самым они нарушают синтез нуклеиновых кислот.
- Известные антагонисты пурина – 6-меркаптопурин (леупурин, пуринетол); антагонисты пиримидина - фторурацил (флуороурацил), фторафур (тегафур), цитарабин (цитозар).

Формулы антагонистов нуклеиновых оснований
6-меркапто пурина и 5-фторурацила
как пример молекулярной модификации с целью
получения соединений, широко применяющихся в
химиотерапии.



Структура антибиотика – арабиноаденозина (I) -
антиметаболита дезоксиаденозина (II)



арабиноаденозина (I)

дезоксиаденозина (II)