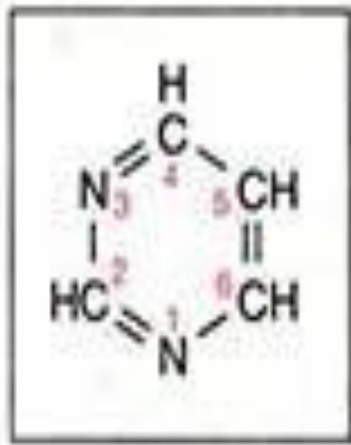

Нуклеозиды, нуклеотиды, нуклеиновые кислоты: функции и обмен

Нуклеотиды

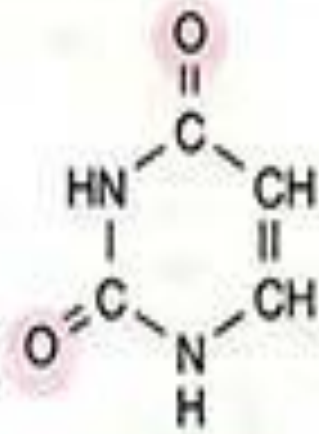
- ▣ **Нуклеотиды** – это низкомолекулярные вещества, которые выполняют функции **биорегуляторов** (НАД, НАДФ, ФМН, ФАД, АТФ, АДФ, АМФ и др.), либо входят в состав **полимерных молекул ДНК и РНК** (пуриновые и пиримидиновые рибо- и дезоксирибонуклеотиды).

Азотистые основания

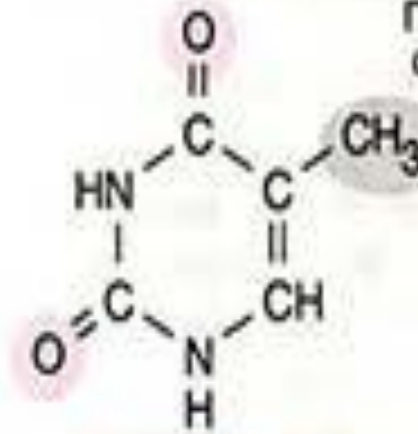
- При гидролизе нуклеиновых кислот образуются **пуриновые** (аденин, гуанин) и **пиримидиновые** (тимин, цитозин, урацил) **основания**, **углевод** (рибоза или дезоксирибоза) и **фосфорная кислота**.
- Отличиями в строении ДНК и РНК являются: в **ДНК** углевод **дезоксирибоза**, в **РНК** – **рибоза**; в **ДНК** содержится **тимин**, в **РНК** – **урацил**.



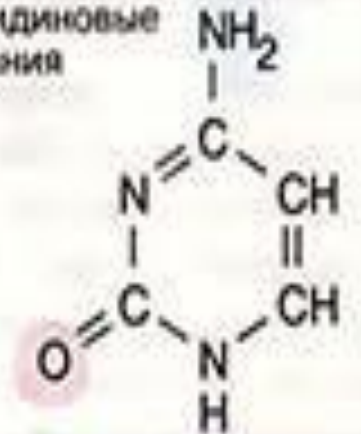
пиримидин



урацил (Ura)

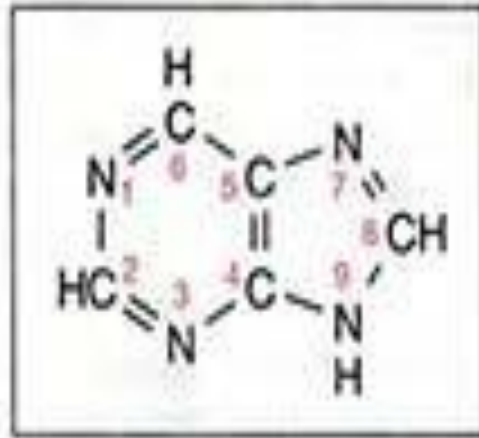


тимин (Thy)

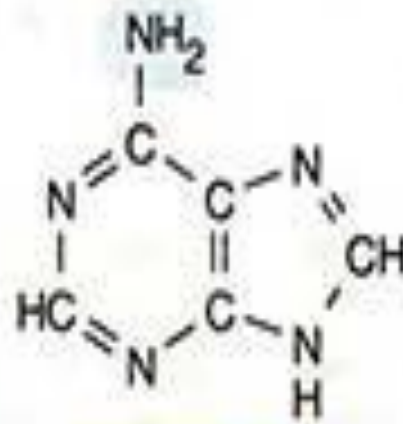


цитозин (Cyt)

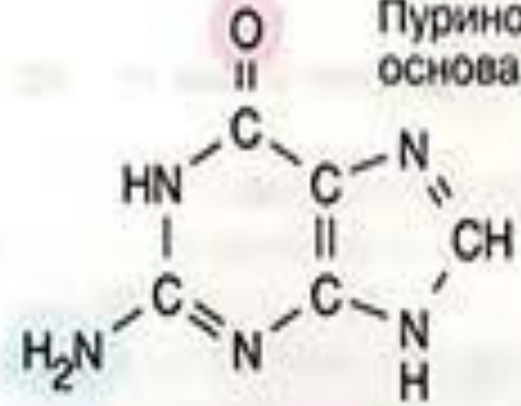
Пиримидиновые
основания



пурин



аденин (Ade)



гуанин (Gua)

Пуриновые
основания

А. Азотистые основания

A

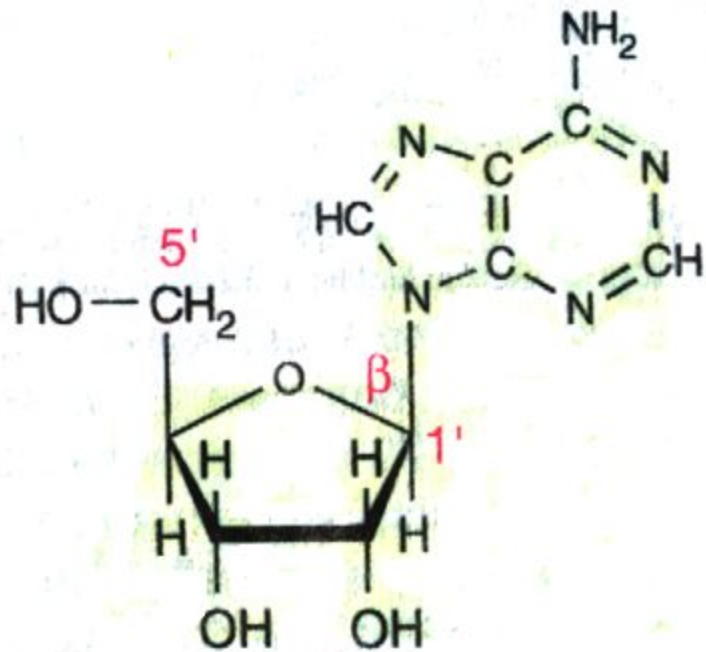
NH₂

T

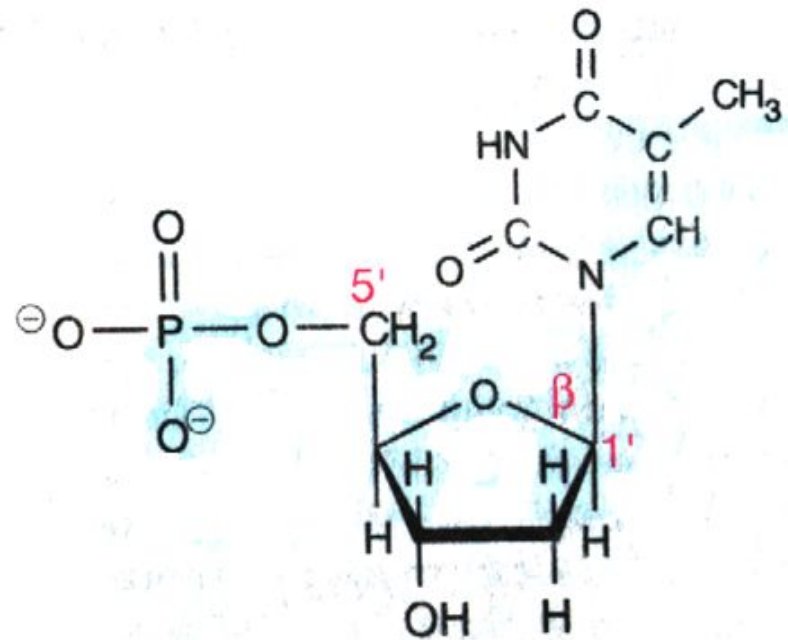
O

Нуклеозиды, нуклеотиды

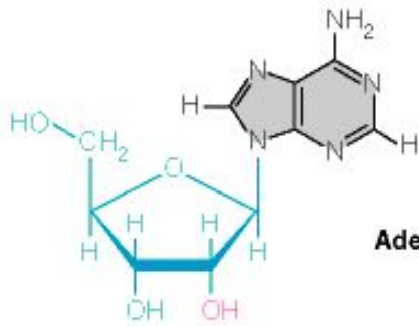
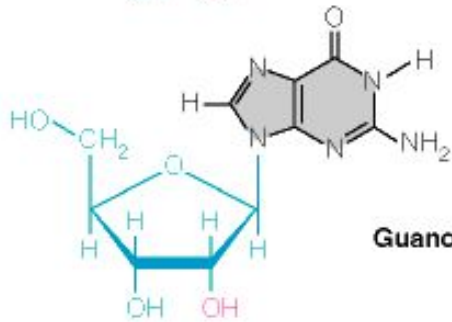
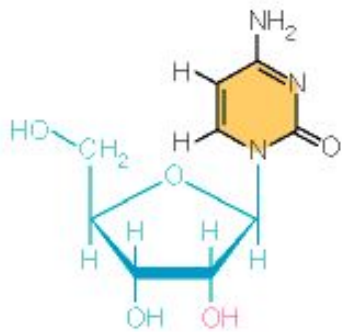
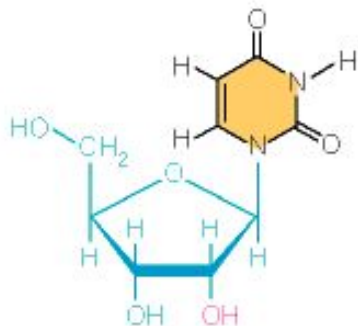
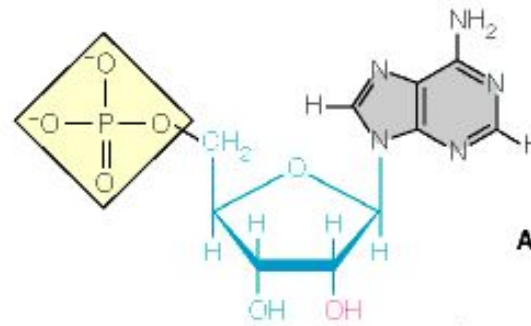
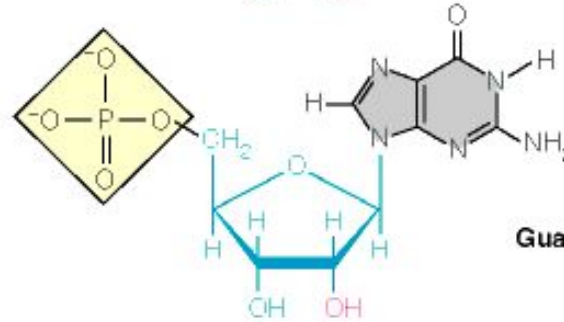
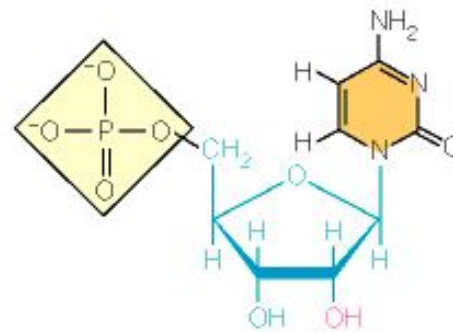
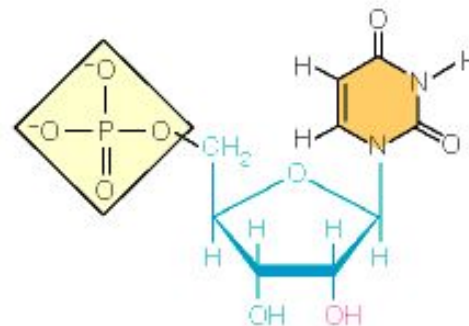
- ▣ **Нуклеозид** - азотистое основание + углеводный компонент
- ▣ **Нуклеотид** - азотистое основание + углеводный компонент + фосфорная кислота (1,2,3 остатка)



Нуклеозид



Нуклеотид

NUCLEOSIDES**Adenosine****Guanosine****Cytidine****Uridine****NUCLEOTIDES****Adenosine 5'-monophosphate (AMP)****Guanosine 5'-monophosphate (GMP)****Cytidine 5'-monophosphate (CMP)****Uridine 5'-monophosphate (UMP)**

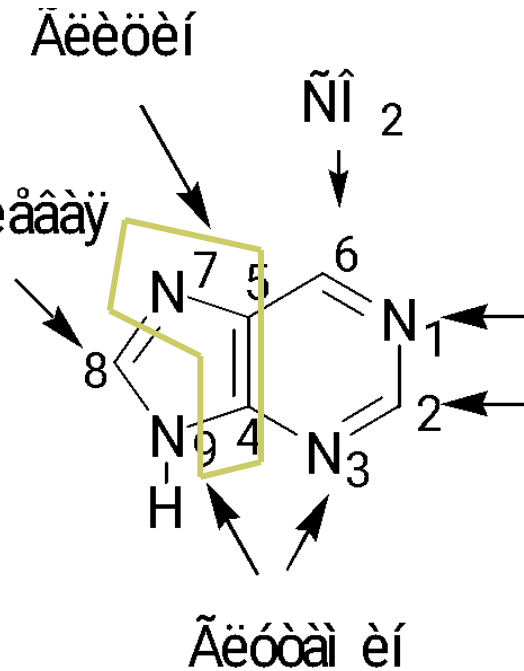
-
- Пуриновые азотистые основания, образующиеся в процессе переваривания нуклеиновых кислот в кишечнике, в дальнейшем **практически не используются.**
 - Поэтому их синтез осуществляется de novo из **низкомолекулярных предшественников**, продуктов обмена углеводов и белков.
 - Основное место синтеза – **печень**. В **эритроцитах, лейкоцитах и мозге** синтез не происходит.

Биосинтез пуринов

- На основе **5-фосфорибозил-1-пирофосфата** строится имидазольное кольцо, затем – пуриновое.
- Общий предшественник пуриновых нуклеотидов – **инозинмонофосфат, ИМФ превращается в АМФ и ГМФ**
- 10-20% аденина и гуанина используются в готовом виде (в эмбриогенезе, у взрослых – в нервной ткани).

Происхождение атомов пуринового кольца

N^5, N^{10} -и атомы пуринного кольца
образуются из аммиака



Атомы

N^{10} -атомы

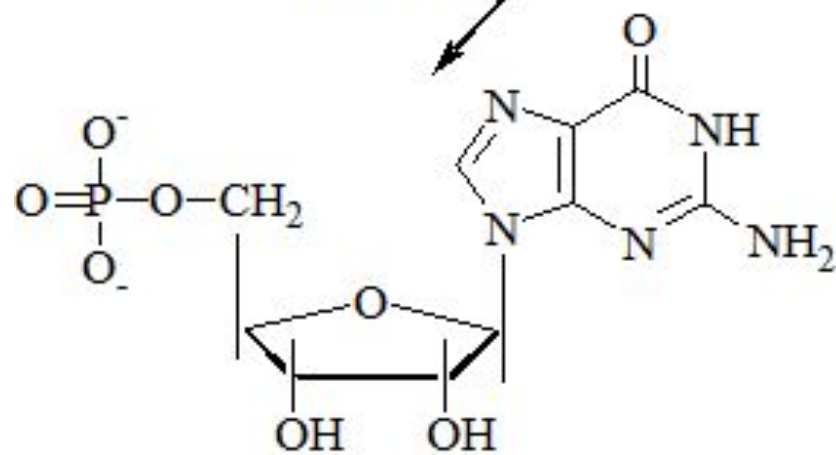
образуются из аммиака

Синтез АМФ и ГМФ

- Синтез **АМФ** и **ГМФ** осуществляется из **ИМФ**.
- Для синтеза **ГМФ** необходимы **НАД⁺**, **АТФ**, **глутамин**
- Для синтеза **АМФ** необходимы **аспарагиновая кислота**, **ГТФ**, **Mg²⁺**

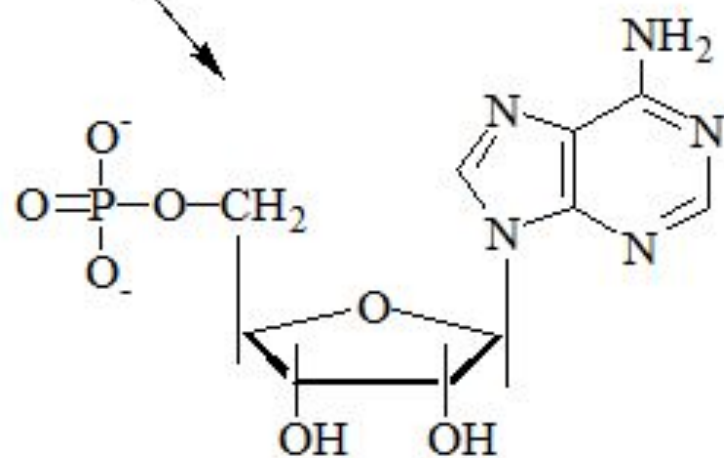
Инозинмонофосфат (ИМФ)

Глутамин
АТФ, НАД⁺
Глутамат



Гуанозинмонофосфат (ГМФ)

Аспарагиновая кислота
ГТФ, Mg²⁺



Аденозинмонофосфат (АМФ)

Регуляция синтеза пуриновых нуклеотидов

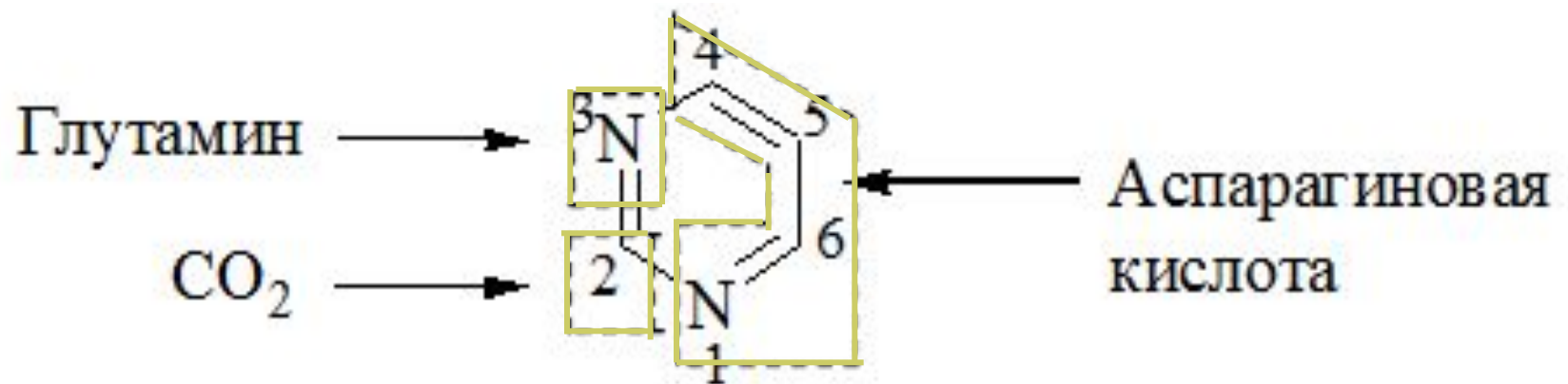
- Синтез пуриновых нуклеотидов тормозится **конечными продуктами АМФ** и **ГМФ** по принципу **обратной связи** путем ингибирования амидотрансферазной реакции.
- Для **синтеза АМФ** необходим **ГТФ**, для синтеза **ГМФ – АТФ**, что обеспечивает **баланс синтеза этих нуклеотидов**.

▣ **Особенностью** синтеза **пиримидиновых нуклеотидов** является то, что **вначале** происходит синтез **пиримидинового основания**, а затем к нему присоединяется **остаток рибозы**

Биосинтез пиримидинов

- Биосинтез пиримидинов начинается с построения гетероцикла с участием **NH_3 , CO_2 , глн, асп.**
- Общий предшественник пиримидинов **оротовая кислота** соединяется с **1-фосфорибозил-5-пирофосфатом**, образуя **ОМФ** □ **УМФ**.
- **УМФ + глн** □ **ЦМФ**.
- **Тимидиловый нуклеотид** образуется только на базе дезоксирибозы из **dУДФ** или **dЦДФ**.

Происхождение атомов азота пиримидинового кольца



Катаболизм пуринов

- **АМФ** □ аденозин □ инозин □ гипоксантин
□ ксантин □ **мочевая кислота**
- **ГМФ** □ гуанозин □ гуанин
□ ксантин □ **мочевая кислота**
- Ключевой фермент – **ксантиноксидаза**
(кофакторы – ФМН⁺, Мо²⁺, Fe²⁺),
конкурентный ингибитор – **аллопуринол**
- Накопление мочевой кислоты – камни мочевыводящих путей; подагра.

Катаболизм пиримидинов

- ЦМФ □ УМФ □ **урацил**
ТМФ □ **тимин**
- Восстановление и гидролиз пиримидинов
□ раскрытие кольца □ отщепление **NH₃**
и CO₂
с образованием β-аланина, а в
случае распада тимина – β-
аминобутирата.
- Нарушение распада пиримидиновых
нуклеотидов □ накопление НТФ в
эритроцитах □ гемолиз; нарушения
нервной системы.

Синтез дезоксирибонуклеотидов

- Все нуклеотиды образуются с участием фосфор**рибозил**пирофосфата.
- Дезоксирибонуклеотиды образуются при **восстановлении рибозы** до **дезоксирибозы** в составе готовых нуклеотидов.
- Ферменты **рибонуклеотидредуктаза** (Fe^{2+}), **тиоредоксин редуктаза** (глутатион, НАДФН).

Нуклеиновые кислоты

НУКЛЕОПРОТЕИНЫ



- Нуклеопротейны – сложные белки, которые состоят из белковой части и небелковой части – простетической группы, которая представлена **нуклеиновыми кислотами**.
- Существует 2 типа нуклеопротейнов, которые отличаются по *составу, размеру и физико-химическим* свойствам:
дезоксирибонуклеопротейны (простетическая группа ДНК) и **рибонуклеопротейны** (простетическая группа РНК).
- **Дезоксирибонуклеопротейны** локализованы преимущественно в **ядре** клеток и в **митохондриях**. **Рибонуклеопротейны** – в **цитоплазме, ядре и ядрышках**.

ФУНКЦИИ ДНК (ПО А. ЛЕНИНДЖЕРУ)



-
- хранение запаса генетической информации, необходимой для кодирования структуры всех белков и всех РНК каждого вида организма;
 - регуляция во времени и пространстве биосинтеза компонентов клеток и тканей;
 - определение деятельности организма в течение его жизненного цикла;
 - обеспечение индивидуальности данного организма.

ВИДЫ ДНК



- **ядерные (хромосомные) ДНК;**
- **ДНК плазмид;**
- **ДНК хлоропластов;**
- **ДНК митохондрий;**
- **ДНК вирусов.**

Виды РНК

- ▣ **матричные (информационные)**
- ▣ **транспортные**
- ▣ **рибосомальные**

Пространственная структура нуклеиновых кислот

- **Первичная структура** – последовательность нуклеотидов
- **Вторичная структура** – двойная спираль ДНК (А,В,С,Д – переходные конформации); «петлеобразная» структура РНК
- **Третичная структура** – суперспирали, кольцевые структуры

Правила Чаргаффа

Количество пуриновых оснований равно количеству пиримидиновых оснований:

$$A + G = C + T \text{ или } (A + G)/(C + T) = 1$$

- Количество аденина и цитозина равно количеству гуанина и тимина:

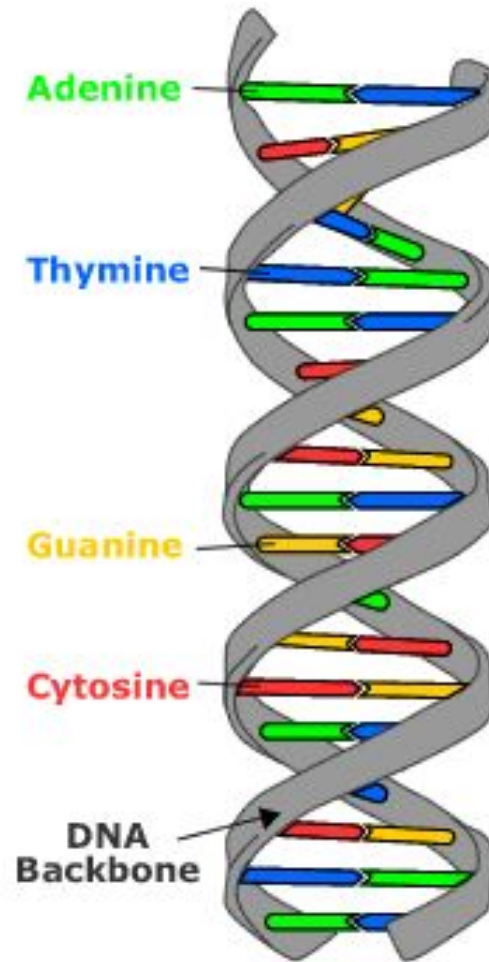
$$A + C = G + T \text{ или } (A + C)/(G + T) = 1$$

- Количество аденина равно количеству тимина, а количество гуанина равно количеству цитозина:

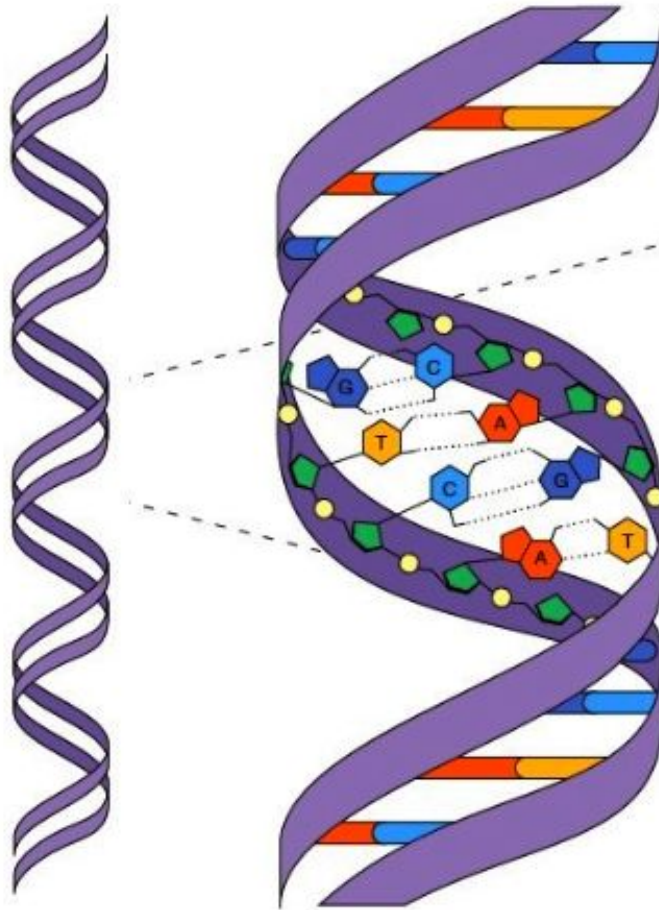
$$A = T \text{ и } G = C \text{ или } A/T = 1; G/C = 1$$

- Коэффициент специфичности, который отражает для эукариот этот коэффициент ниже единицы (0,54 – 0,94), для прокариот – выше единицы.

ВОДОРОДНЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ АЗОТИСТЫМИ ОСНОВАНИЯМИ

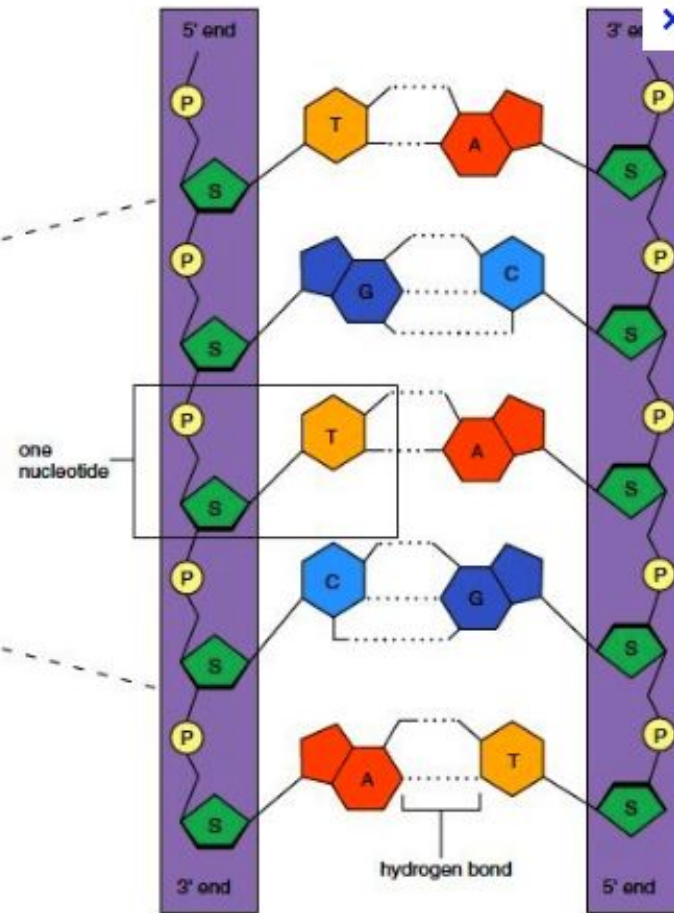


ВТОРИЧНАЯ СТРУКТУРА ДНК



a. DNA double helix

b. Complementary base pairing

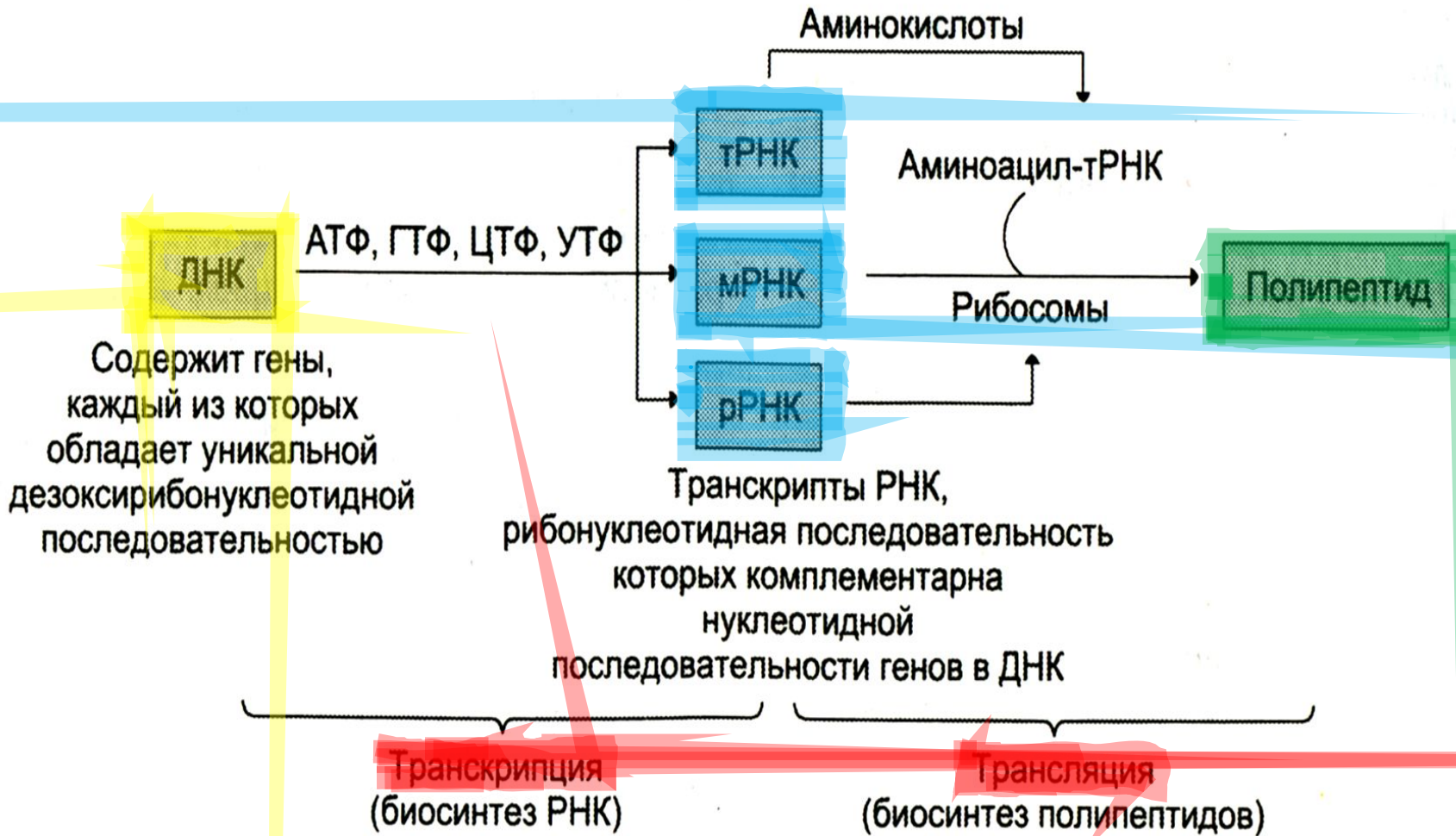


c. Ladder configuration

Матричные синтезы

Виды передачи генетической информации

- ДНК → ДНК – **репликация**
- ДНК → РНК – **транскрипция**
- РНК → белок – **трансляция**

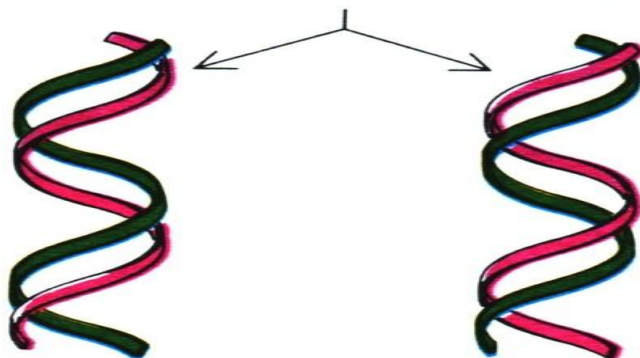


Репликация ДНК

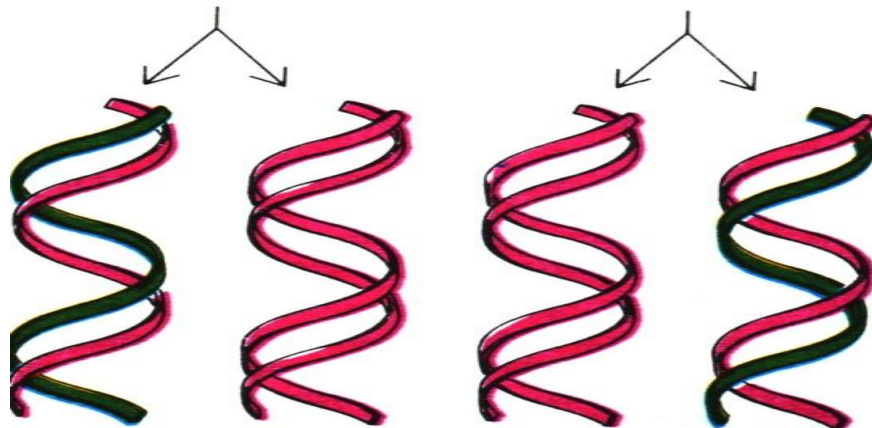
- Вариант **матричного** синтеза, представляет собой удвоение цепей ДНК.
Матрицей служит каждая из одноцепочечных последовательностей «материнской» ДНК.
- Репликация связана с **S-периодом** клеточного цикла (подготовка клетки к делению).
- Механизм репликации – **комплементарность и полуконсервативность**
- Образуются **двухроматидные хромосомы**, число хромосом не увеличивается!!!



Исходные родительские молекулы

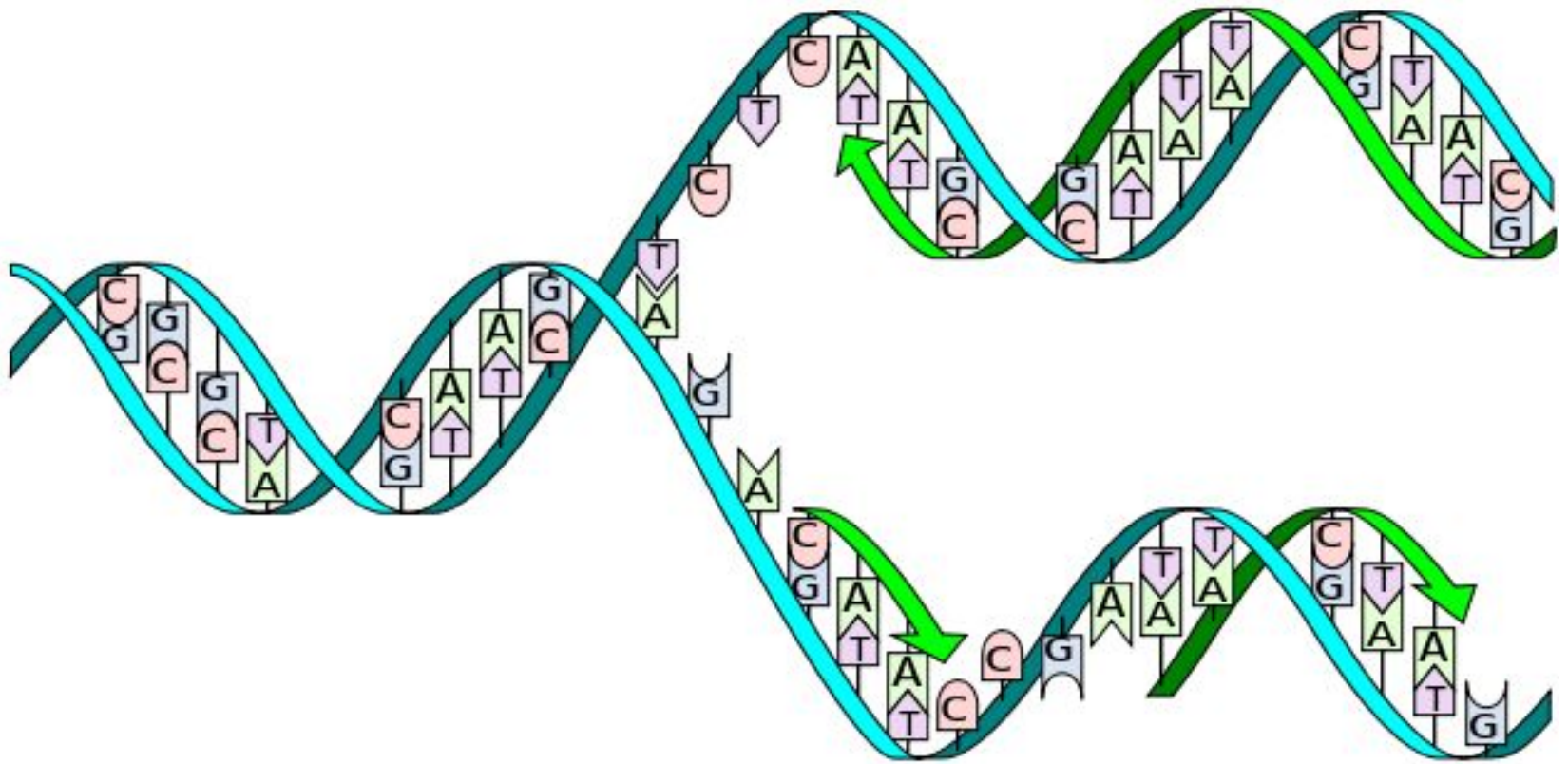


Дочерние молекулы первого поколения



Дочерние молекулы второго поколения

Полуконсервативная репликация



Репликация ДНК

- **Три этапа: инициация, элонгация, терминация** (созревание).
- **Репарация ошибок и повреждений.**

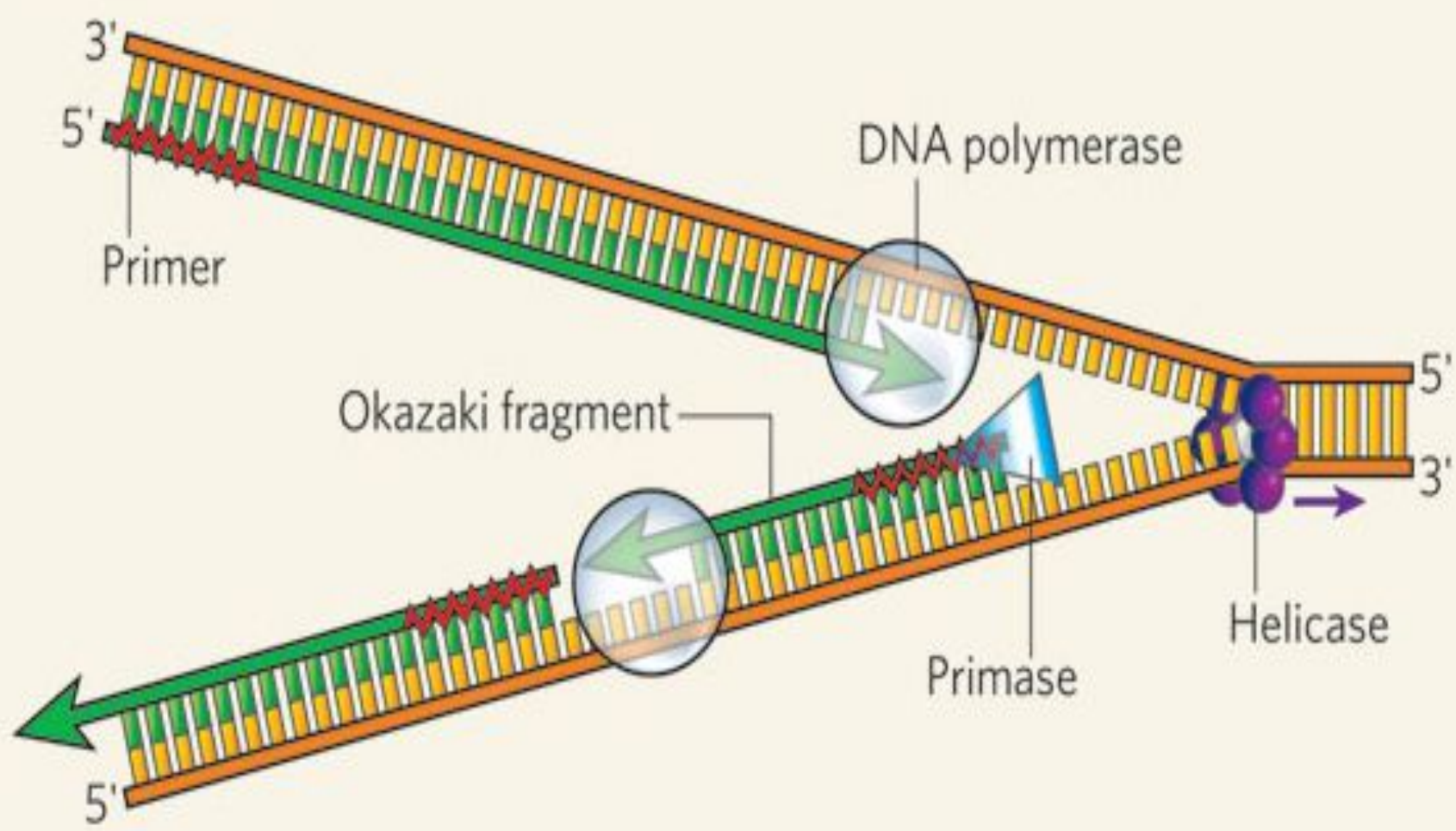
В репликации участвуют:

- 1) **белки-регуляторы**
- 2) **ферменты: топоизомеразы, хеликазы, ДНК-полимеразы α , β , ϵ , Δ и ДНК-лигаза**

Характеристики репликации

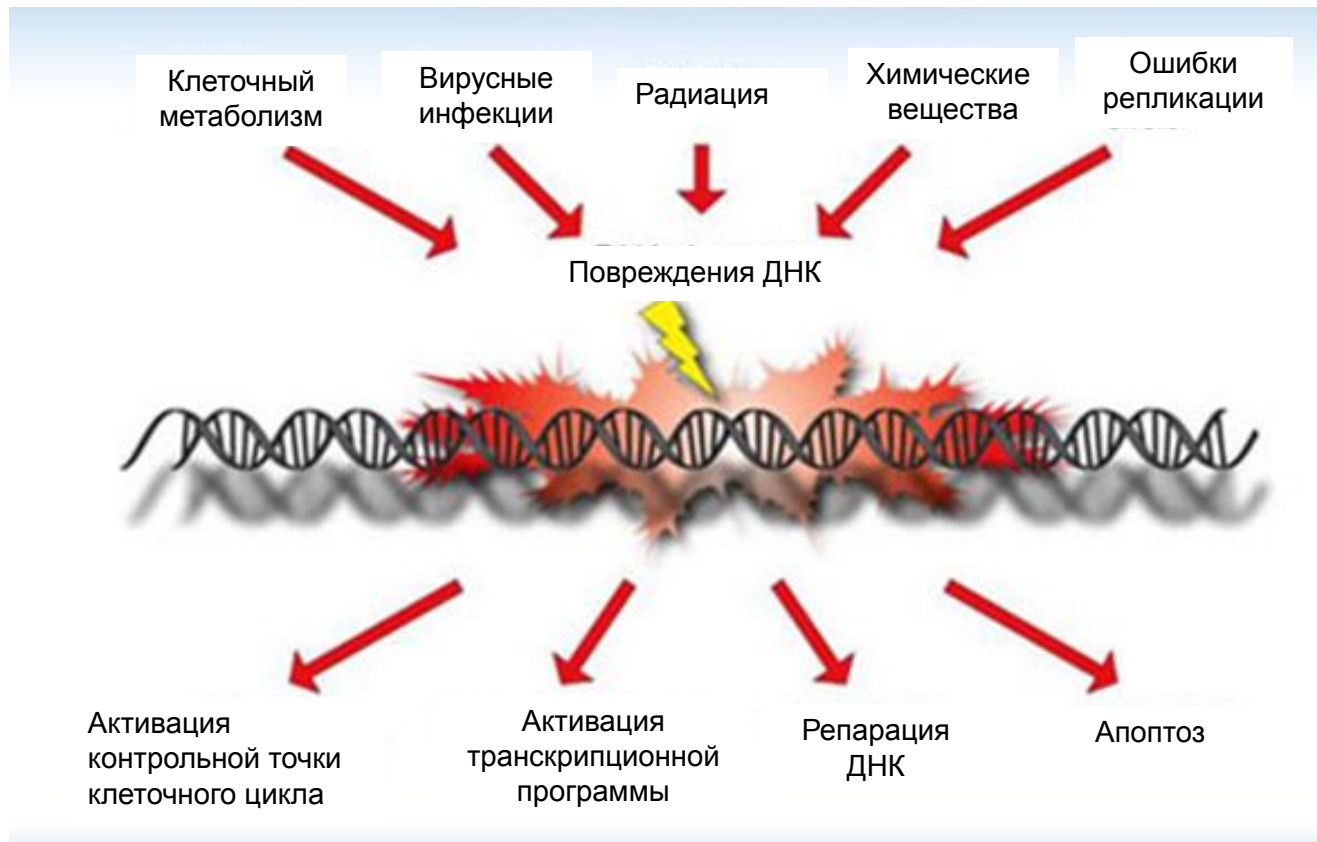
- ▣ *матричный* — последовательность синтезируемой цепи ДНК однозначно определяется последовательностью материнской цепи в соответствии с принципом комплементарности;
- ▣ *полуконсервативный* — одна цепь молекулы ДНК, образовавшейся в результате репликации, является вновь синтезированной, а вторая — материнской;
- ▣ идёт в направлении от 5'-конца новой молекулы к 3'-концу;
- ▣ *полунепрерывный* — одна из цепей ДНК синтезируется непрерывно, а вторая — в виде набора отдельных коротких фрагментов (фрагментов Оказаки);
- ▣ начинается с определённых участков ДНК, которые называются *сайтами инициации*

Leading strand



Lagging strand

Ответ ДНК на повреждение



Репарация ДНК

- Измененный участок ДНК распознается и удаляется при помощи ферментов **ДНК-репарирующих эндонуклеаз**.
- **ДНК-полимераза I** связывается с 3'-концом поврежденной цепи ДНК и заполняет брешь, присоединяя нуклеотиды друг за другом комплементарно неповрежденной цепи ДНК.
- **ДНК-лигаза сшивает** фрагменты ДНК и, тем самым, завершает восстановление структуры ДНК.

Транскрипция

- Транскрипция - **биосинтез РНК на матрице ДНК**
- Последовательность рибонуклеотидов в молекуле РНК **комплементарна последовательности дезоксирибонуклеотидов** одной из цепи ДНК.
- Цепь ДНК, по которой непосредственно идет транскрипция РНК-молекул, называется **кодирующей цепью**.
- Другую цепь называют **некодирующей цепью** соответствующего гена.

Ферменты



У эукариот три РНК-полимеразы:

I – синтезирует тРНК, II – мРНК, III – рРНК.

У прокариот одна РНК-полимераза синтезирует все виды РНК.

□ Транскрипция не связана с определенным этапом клеточного цикла.

Она предшествует трансляции – синтезу белка.

Транскрипция

3 стадии транскрипции: инициация, элонгация, терминация

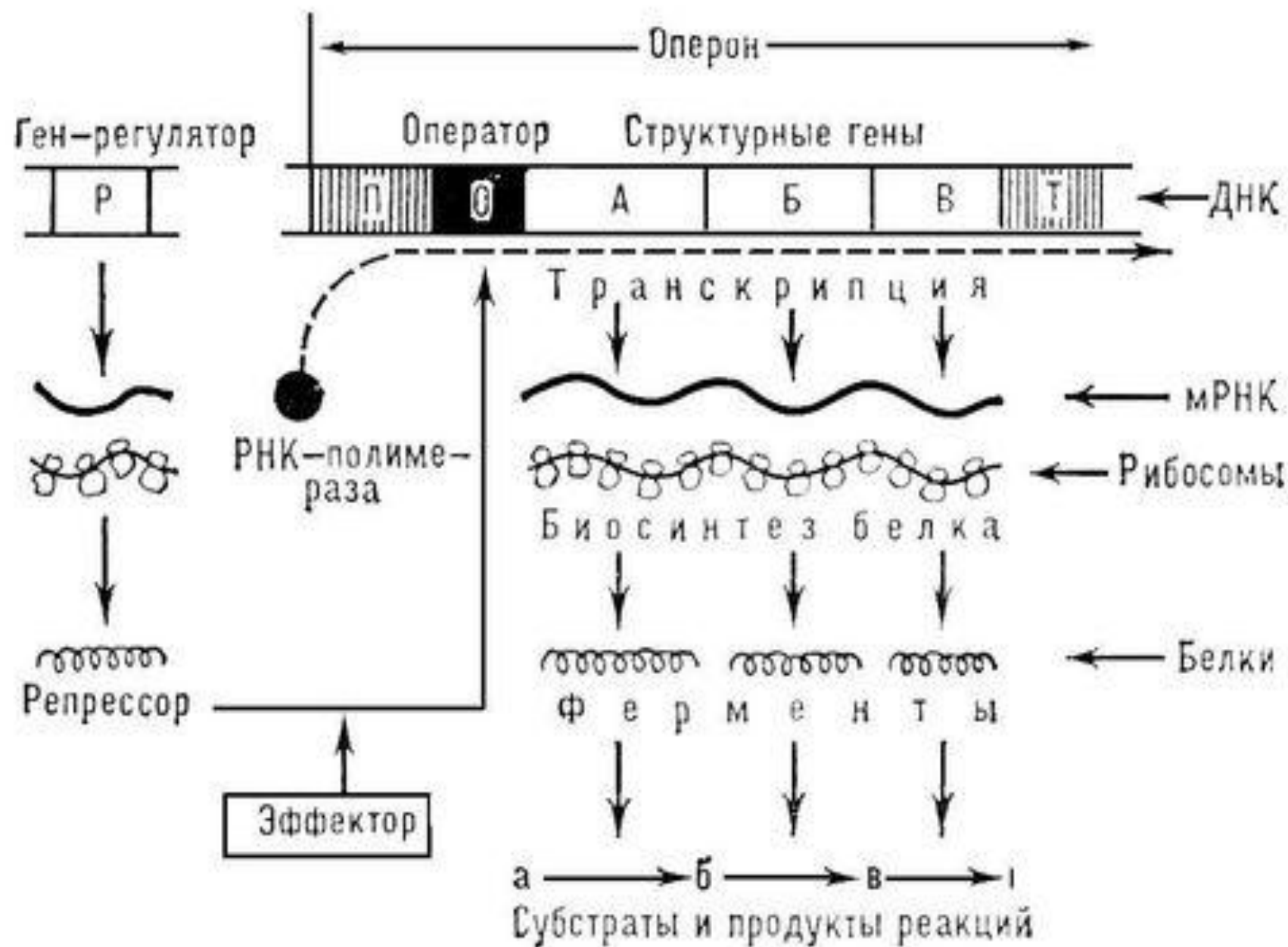
- ▣ **ИНИЦИАЦИЯ** синтеза начинается с «узнавания» полимеразой **промоторного сайта** (не менее 25 нуклеотидов от начала матрицы). Промотор (примерно 40 нуклеотидов) ограничен **-ТАТА-** и **-СААТ-** боксами. Их узнают особые белки – регуляторы начала транскрипции.

Оперон и транскриптон

- Единицей транскрипции **у прокариот** является **оперон**
- Единицей транскрипции **у эукариот** **транскриптон**

Структура оперона

- ▣ **Промотор** - место инициации транскрипции, к которому присоединяется фермент РНК-полимераза; в ДНК *E. coli* имеется 2000 промоторов на $4,8 \times 10^6$ пар оснований;
- ▣ **Ген-оператор** (или **акцепторная зона** у эукариот) - место связывания регуляторных белков, например, белка-репрессора;
- ▣ **Структурные гены**, включающие информативные участки - **ЭКЗОНЫ** и неинформативные участки - **ИНТРОНЫ**;
- ▣ **Терминатор** - последовательность нуклеотидов, сигнализирующая о завершении транскрипции.



Посттрансляционная модификация РНК

- В результате транскрипции образуются *три* типа **предшественников РНК** (*первичные транскрипты*): предшественник мРНК, или гетерогенная ядерная РНК (пре-мРНК или гяРНК), предшественники рРНК (прерРНК).
- Они представляют **собой копию оперона** и содержат информативные и неинформативные последовательности.
- **Образование функционально активных** молекул РНК называется **процессингом** и продолжается после завершения транскрипции.

Трансляция

- **Перевод** генетической информации с кодонов м РНК на аминокислотную последовательность белка (**экспрессия гена**).
- **Генетический код**: триплетный, линейный, неперекрывающийся, специфический, универсальный, избыточный, непрерывный.
- **Соответствие кодонов и аминокислот** было расшифровано с помощью синтеза пептидов на искусственных полирибонуклеотидах (**AAA-AAA** □лиз-лиз).

-
- Для перевода нуклеотидного кода в аминокислотную последовательность служат молекулы-адаптеры **аминоацил-тРНК**: на 3'-конце – аминокислота, а в другой части молекулы – триплет нуклеотидов (антикодон), комплементарный кодону мРНК.

Трансляция

для синтеза белка необходимы:

20 аминокислот

- мРНК
- Рибосома
- 50 тРНК (одна тРНК может связывать несколько кодонов мРНК – эффект «качания» 61)
- 20 аминоацил-тРНК-синтетаз
- АТФ, ГТФ
- Белковые факторы регуляции инициации, элонгации, терминации.

РИБОСОМНЫЙ ЦИКЛ ДЖ.УОТСОНА

- В начале синтеза полипептидной цепи субъединицы рибосомы объединяются на 5'-конце мРНК в функционирующую рибосому, а в конце синтеза диссоциируют на субъединицы.
- Для синтеза каждой новой полипептидной цепи необходимо собрать рибосому на 5'-конце мРНК.
- С одной мРНК одновременно могут транслироваться несколько полипептидных цепей, каждая своей рибосомой.

ПЕРЕДАЧА ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ ПРИ СИНТЕЗЕ БЕЛКА

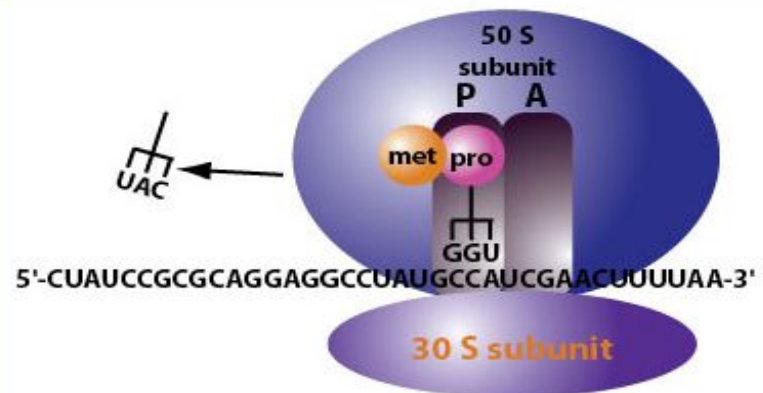
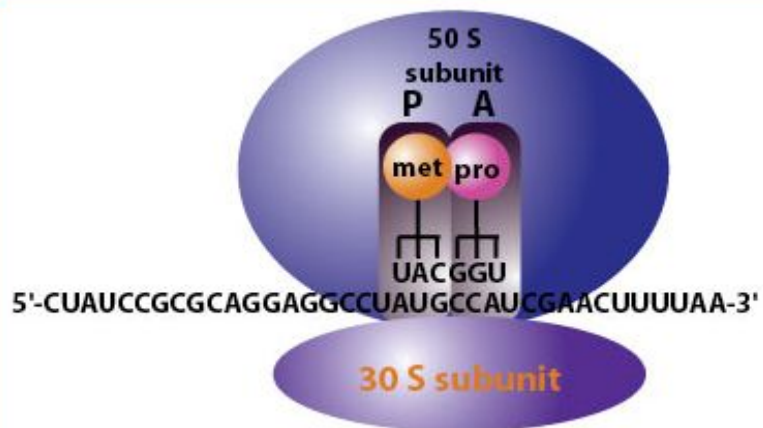
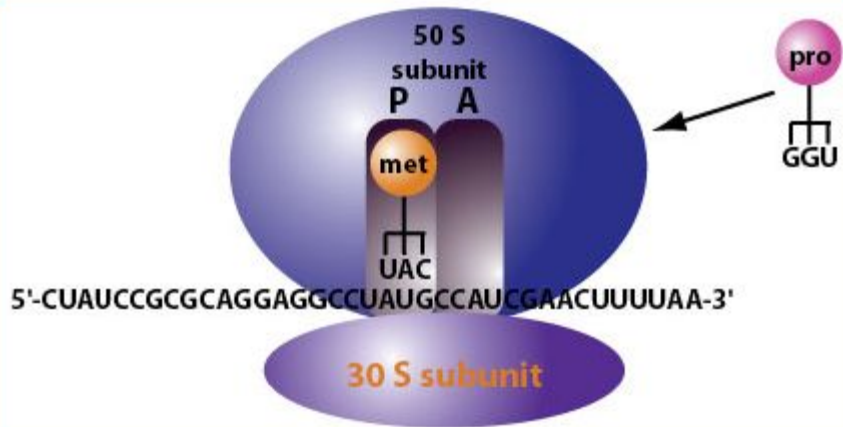
- ▣ **ДНК:** информация о последовательности аминокислот в полипептидной цепи записана в структурных генах в виде последовательности триплетов дезоксирибонуклеотидов.
- ▣ **мРНК:** в процессе транскрипции на мРНК создается аналогичная последовательность триплетов рибонуклеотидов (кодонов).
- ▣ **тРНК:** каждая из 20 протеиногенных аминокислот включается в 1-4 аминоксил-тРНК, имеющих одинаковый антикодон – триплет рибонуклеотидов, комплементарный соответствующему кодону мРНК.

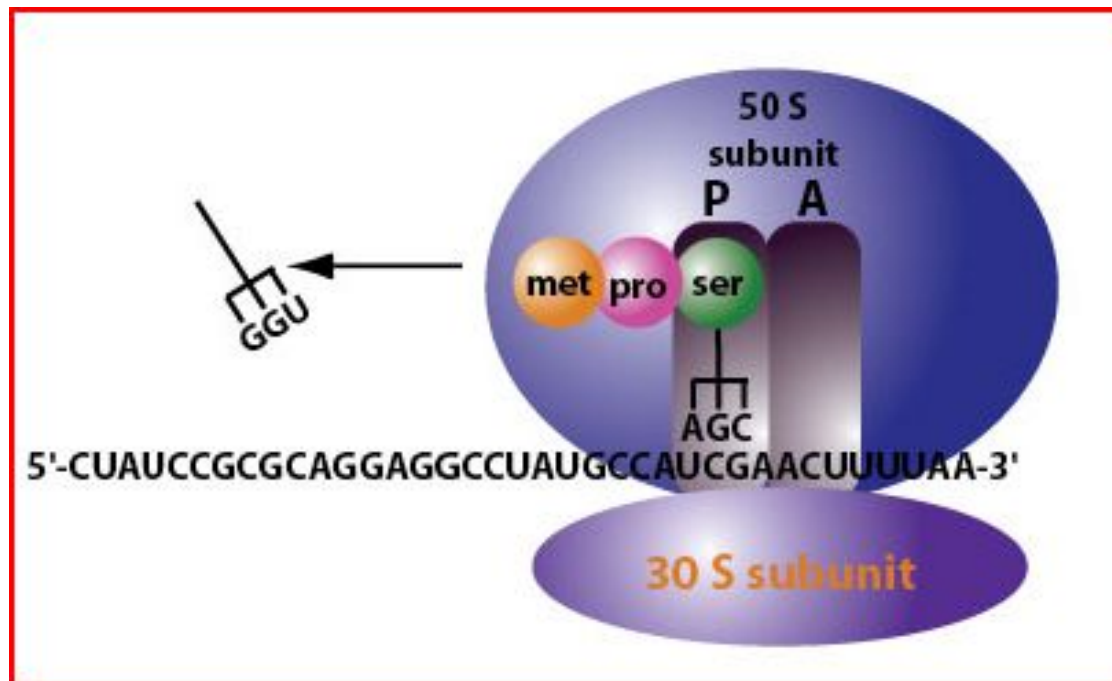
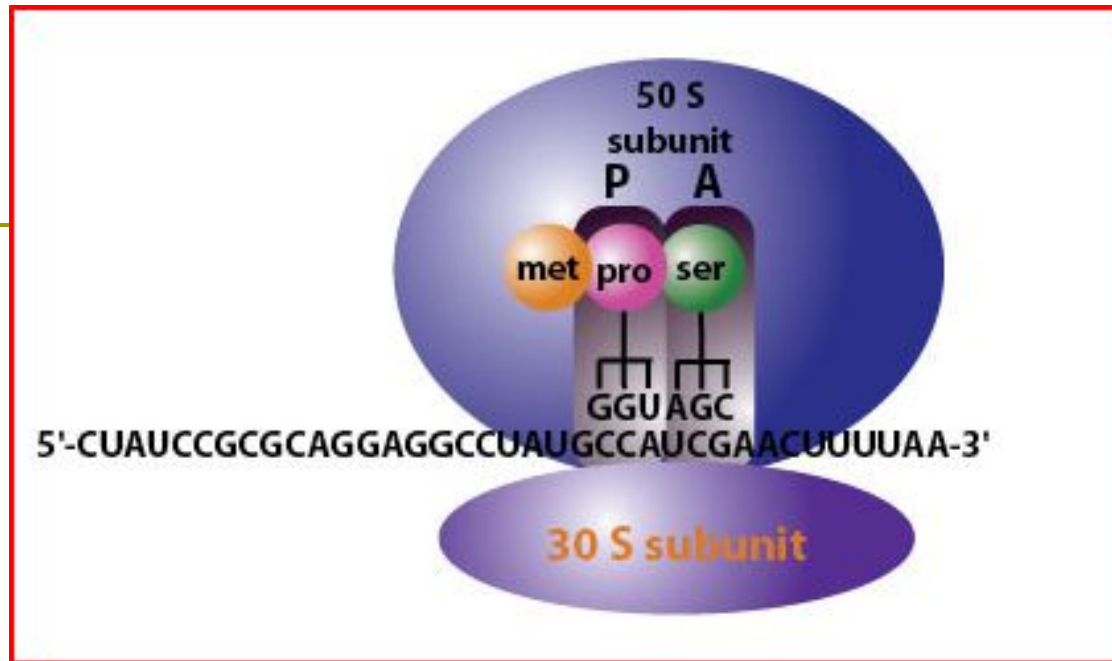
Генетический код

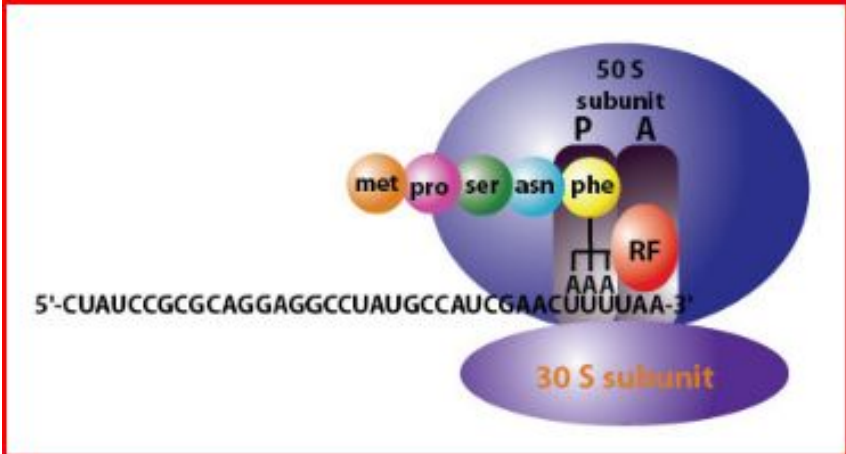
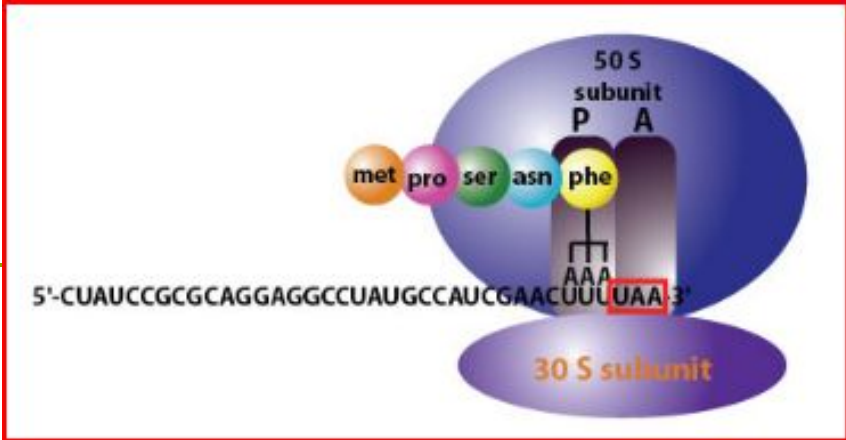
		Second Letter						
		T	C	A	G			
First Letter	T	TTT } Phe TTC } TTA } Leu TTG }	TCT } TCC } Ser TCA } TCG }	TAT } Tyr TAC } TAA } Stop TAG } Stop	TGT } Cys TGC } TGA } Stop TGG } Trp	Third Letter	T	G
	C	CTT } CTC } Leu CTA } CTG }	CCT } CCC } Pro CCA } CCG }	CAT } His CAC } CAA } Gln CAG }	CGT } CGC } Arg CGA } CGG }		T	
	A	ATT } ATC } Ile ATA } ATG } Met	ACT } ACC } Thr ACA } ACG }	AAT } Asn AAC } AAA } Lys AAG }	AGT } Ser AGC } AGA } Arg AGG }		T	
	G	GTT } GTC } Val GTA } GTG }	GCT } GCC } Ala GCA } GCG }	GAT } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GGT } GGC } Gly GGA } GGG }		T	

Белоксинтезирующая система клетки

- ▣ **mРНК** – матрица, на которой записана последовательность аминокислот белка в виде последовательности триплетов.
- ▣ **Рибосомы** (полирибосомы) – место ферментативного соединения аминокислот.
- ▣ Набор всех типов **aa-тРНК** (64 типа, по числу кодонов генетического кода).
- ▣ **АТФ, ГТФ, ионы магния, регуляторные и вспомогательные факторы** белковой природы.







Фолдинг и процессинг

- От синтезированного пептида в цитозоле отщепляется иницирующая аминокислота (формил)метионин.
- Сигнальная последовательность на N-конце позволяет проникнуть через мембрану ЭПР.
- Складывание трехмерной структуры с помощью шаперонинов и отбраковка – с помощью белков теплового шока (семейство HSP).
- Модификация (гликозилирование, фосфорилирование и пр.).

Благодарю за внимание!!!