

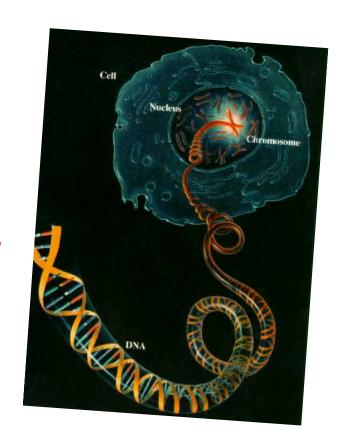
ОМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ КАФЕДРА ХИМИИ

Нуклеиновые кислоты

- 1. Нуклеозиды.
- 2. Нуклеотиды.
- 3. ATФ.
- 4. ДНК.
- 5. PHK.
- 6. Коферменты NAD и FAD.

Лектор: Ирина Петровна Степанова, доктор биологических наук, профессор, зав. кафедрой химии

Нуклеиновые кислоты (от лат. nucleus – ядро) - носители, хранители и передатчики генетической информации в живой природе.



Интерес к нуклеиновой кислоте как к лекарственному средству укладывается в столетний период.

К препаратам животного происхождения относят: «Ферровир», «Полидан», «Натрия нуклеоспермат».

Область применения этих препаратов весьма обширна: кардиология, онкология, урология, пульмонология, хирургия и т.д.





Препарат «Солкосерил» представляет собой депротеинизированный гемодиализат крови здоровых молочных телят. Содержит широкий спектр естественных низкомолекулярных веществ, т.ч. нуклеозидов и нуклеотидов.



Активатор обмена веществ в тканях.

Препараты микробного происхождения:

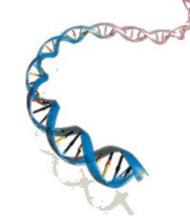


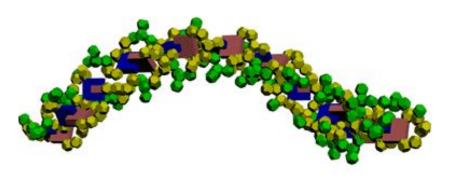
«Натрия нуклеинат» – смесь натриевых солей нуклеиновых кислот, получаемой гидролизом дрожжей и последующей очисткой. Обладает широким спектром биологической активности.

«Ридостин» - препарат рибонуклеиновых кислот, полученный из лизата дрожжей - препарат, нормализующий метаболизм миокарда, уменьшающий гипоксию тканей.



Синтетические полинуклеотиды представляют собой искусственно синтезируемые РНК.





Эти лекарственные средства способны моделировать первичный и вторичный иммунные ответы.

Имеется также множество препаратов, основанных на составных компонентах нуклеиновых кислот. Синтетические аналоги производных пиримидина и пурина часто используются в терапии инфекционных и онкологических заболеваний.



Противогерпетические препараты «Ацикловир» и «Ганцикловир» действуют на цитомегаловирус. «Зидовидин» применяется при лечении ВИЧ-заболеваний, «Ретибол» – при вирусном гепатите С.

«Триазавирин» - синтетический аналог пуриновых нуклеозидов (гуанина) с выраженным противовирусным действием.



Обладает широким спектром противовирусной активности в отношении РНК- и ДНК-содержащих вирусов (преимущественно РНК).

Некоторые фармацевтические компании выпускают биологически активные добавки, содержащие нуклеиновые кислоты. Например, «Биостим», «ДНК-С», «ДНКаВИТ» и др.





История открытия нуклеиновых кислот



Нуклеиновые кислоты впервые обнаружены в 1889 г. биохимиком Ф. Мишером в клетках богатым ядерным материалом (лейкоцитах).

Иоган Фридрих Мишер и его семья

История открытия нуклеиновых кислот





Морис Уилкинс

Розалин Франклин

Рентгеноструктурный анализ ДНК был осуществлен М. Уилкинсом и Р. Франклин.

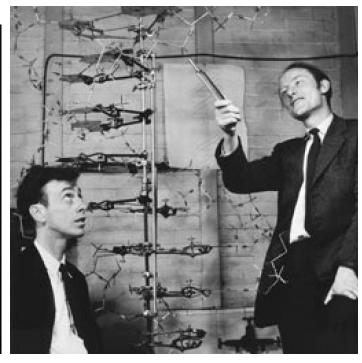


Эрвин Чаргафф

Э. Чаргафф установил каким закономерностям подчиняется содержание нуклеотидов в ДНК.

История открытия нуклеиновых кислот

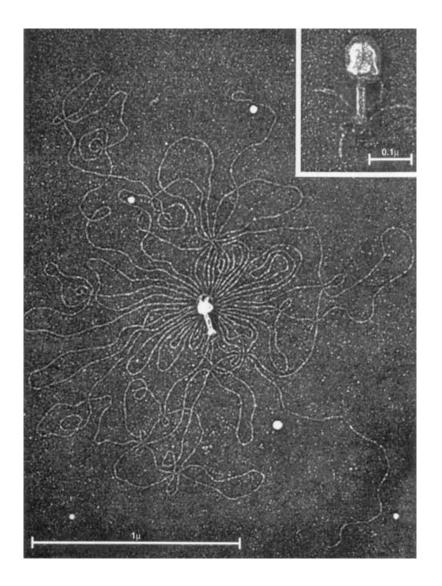




Структуру нуклеиновых кислот впервые установили американский биолог Дж. Уотсон и английский физик Ф. Крик в 1953 г.

Френсис Крик и Джеймс Уитсон рядом со своей моделью ДНК

Нуклеиновые кислоты



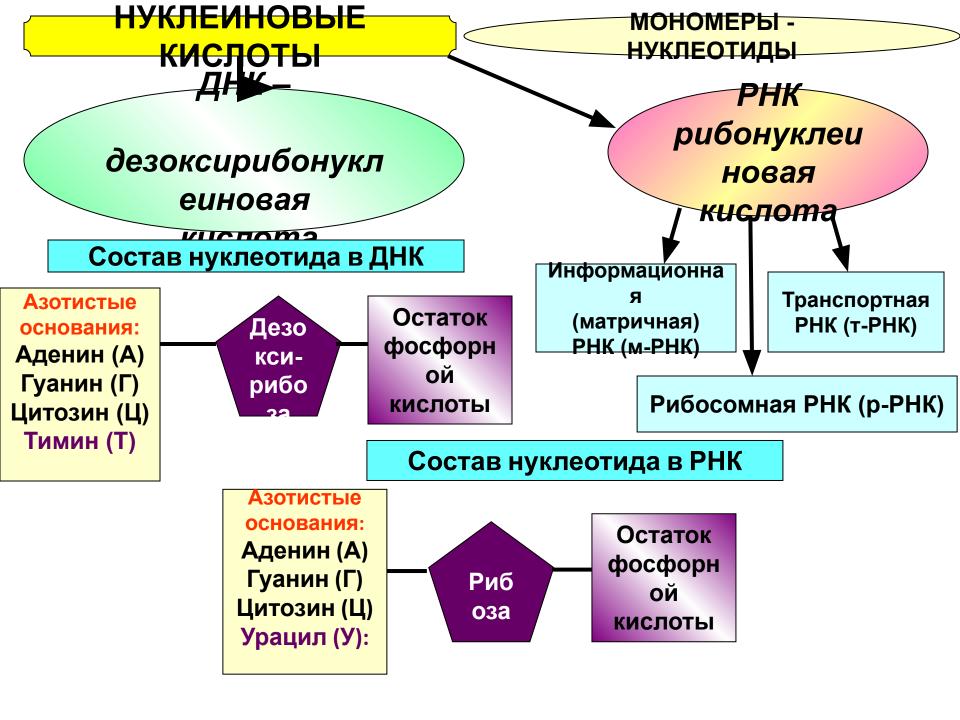
ДНК бактериофага Т2

ДНК была высвобождена из головки фага с помощью осмотического шока. В верхнем правом углу - микрофотография целой частицы фага. Снимки 1962 г.

Нуклеиновые кислоты

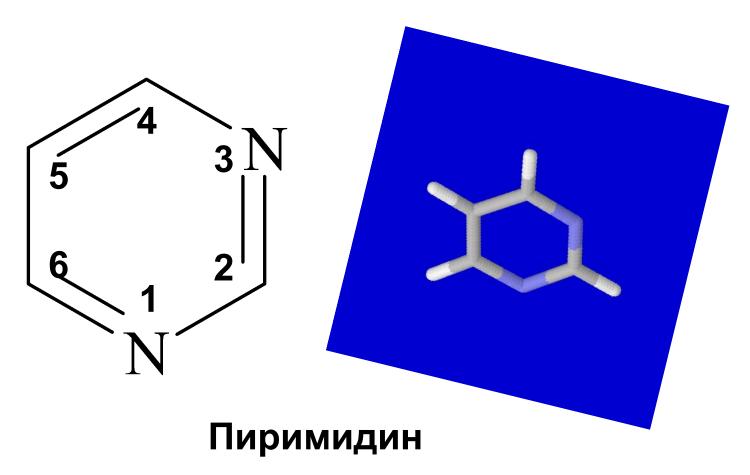
Нуклеиновые кислоты - полинуклеотиды, полимерные цепи которых состоят из мономерных единиц мононуклеотидов.

Нуклеиновые кислоты — это высокомолекулярные соединения, молекулярная масса которых составляет от 25 тыс. до 1 млн. ед.



Нуклеиновые основания

Пиримидиновые основания

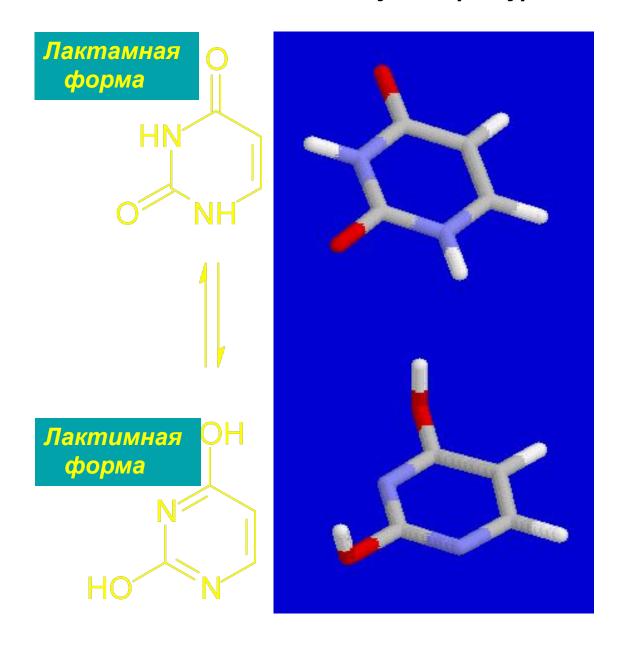


Пиримидиновые основания (в лактамной форме)

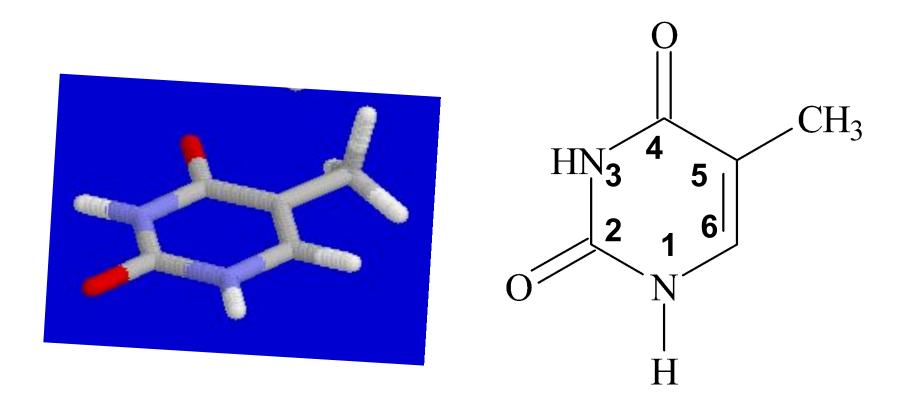


Урацил Ura (2,4-диоксопиримидин)

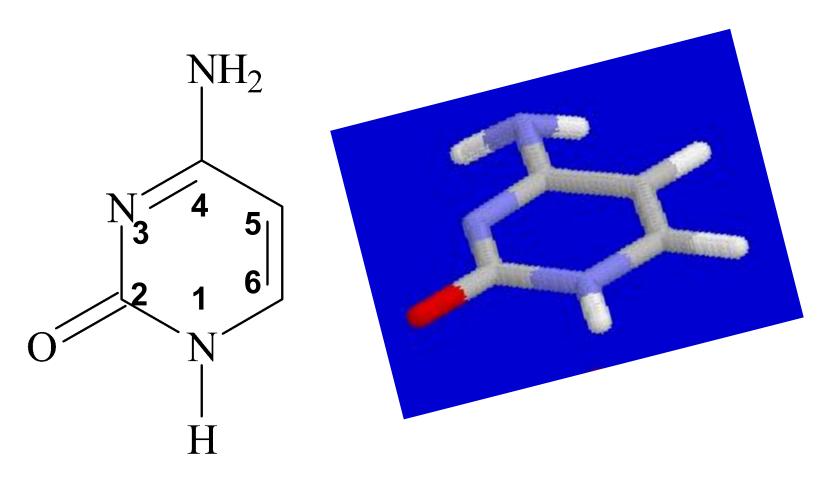
Лактим-лактамная таутомерия урацила



Пиримидиновые основания (в лактамной форме)

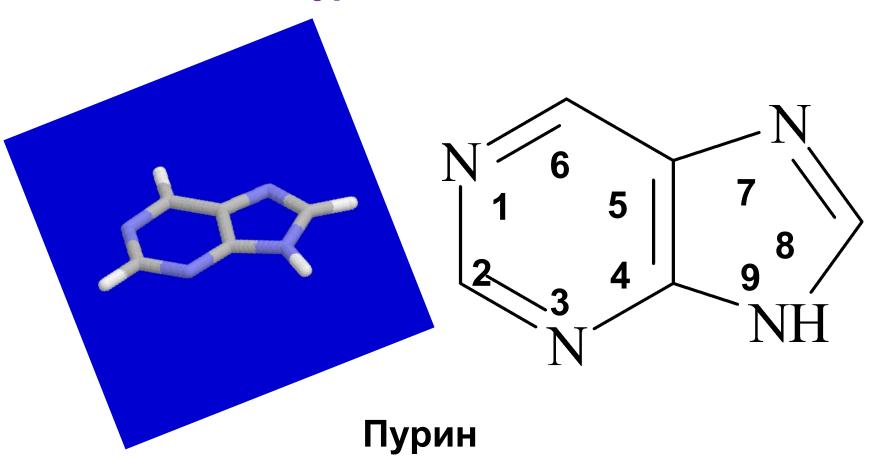


Тимин Thy (5-метил-2,4-диоксопиримидин, 5-метилурацил)

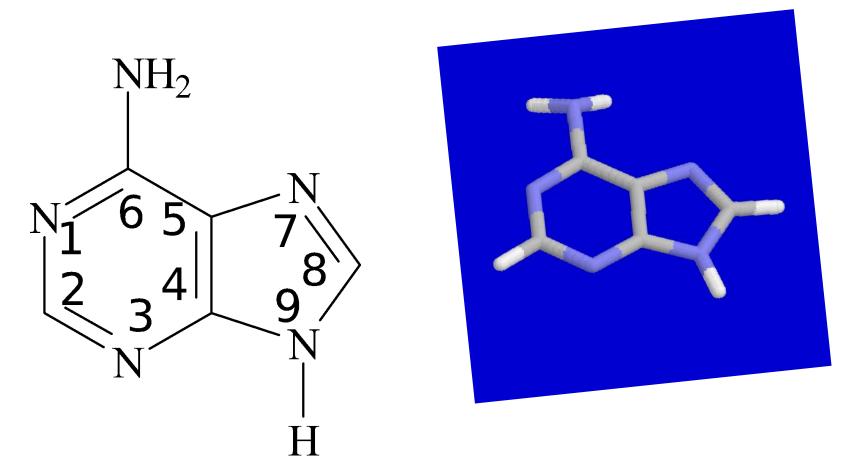


Цитозин Суt (4-амино-2-оксопиримидин)

Пуриновые основания

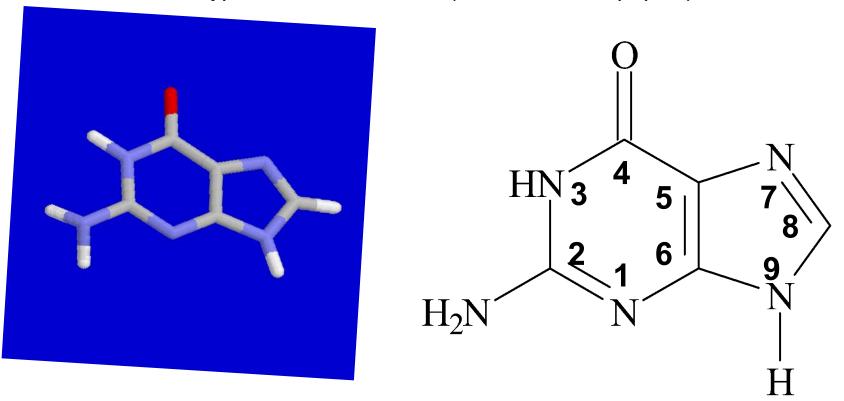


Пуриновые основания



Аденин Ade (6-аминпурин)

Пуриновые основания (в лактамной форме)



Гуанин Gua (2-амино-6-оксопурин)

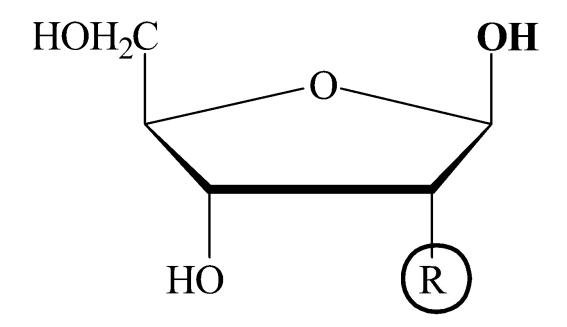
Лактим-лактамная и прототропная таутомерия гуанина

$$\begin{array}{c|c}
OH & O & H \\
\hline
N & N & H \\
\hline
N & N & N \\
\hline
N & H_2N & N & N \\
\hline
H_2N & N & N & N \\
\hline
\end{array}$$

Углеводный компонент

РНК ДНК

β-D-рибофураноза β-D-дезоксирибофураноза



R=OH β,D-рибофураноза R=H β,D-дезоксирибофураноза (2-дезокси-β,D-рибофураноза)

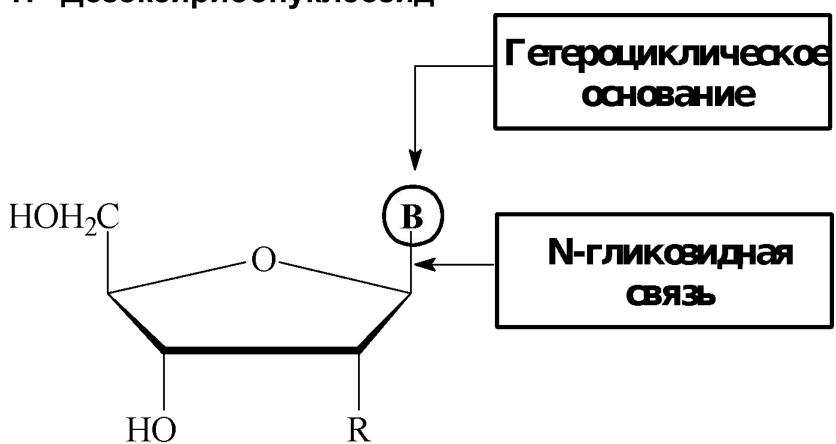
Нуклеозиды

Нуклеозиды – это N-гликозиды, образованные азотистым основанием и пентозой.

Азотистое основание присоединяется к углеводному компоненту вместо полуацетального гидроксила через атом азота в положении 1 для пиримидинов и 9 для пуринов, образуя N-гликозидную связь.

Общая структура нуклеозида

R=OH Рибонуклеозид R=H Дезоксирибонуклеозид



Номенклатура нуклеозидов

Название нуклеозида производится от тривиального названия соответствующего азотистого основания с суффиксами –*идин* у пиримидиновых и –*озин* у пуриновых нуклеозидов. В названиях нуклеозидов ДНК используется приставка

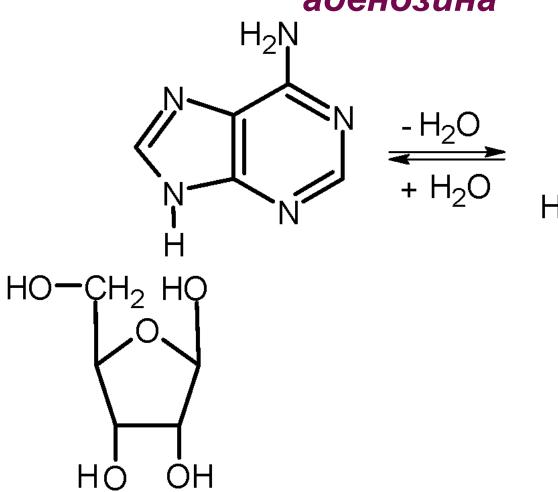
```
КДЕЗОКСИ». + Рибоза = Цитидин Цитозин + Дезоксирибоза = Дезоксицитидин Аденин + Рибоза = Аденозин Аденин + Дезоксирибоза = Дезоксиаденозин
```

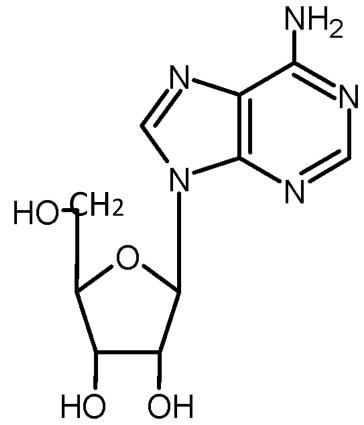
Номенклатура нуклеозидов

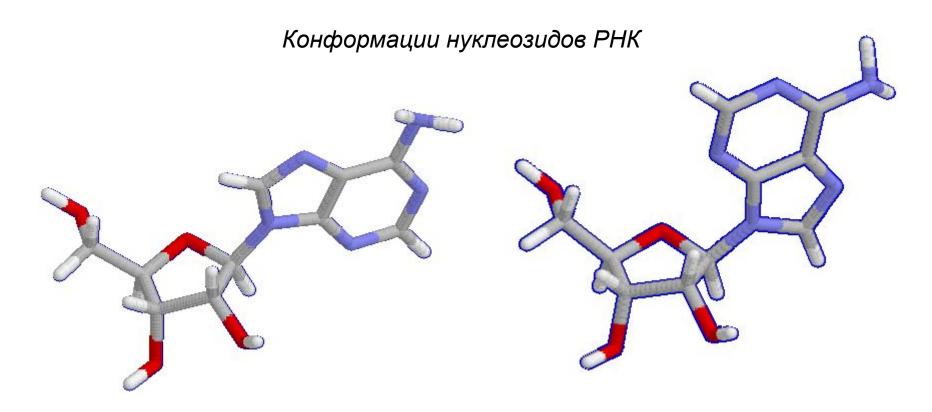
Табл. 1 - Азотистые основания и соответствующие им нуклеозиды

AO	Нуклеозиды РНК	Нуклеозиды ДНК
Аденин	Аденозин	Дезоксиаденозин
Гуанин	Гуанозин	Дезоксигуанозин
Цитозин	Цитидин	Дезоксицитидин
Урацил	Уридин	-
Тимин		Тимидин

Образование аденозина





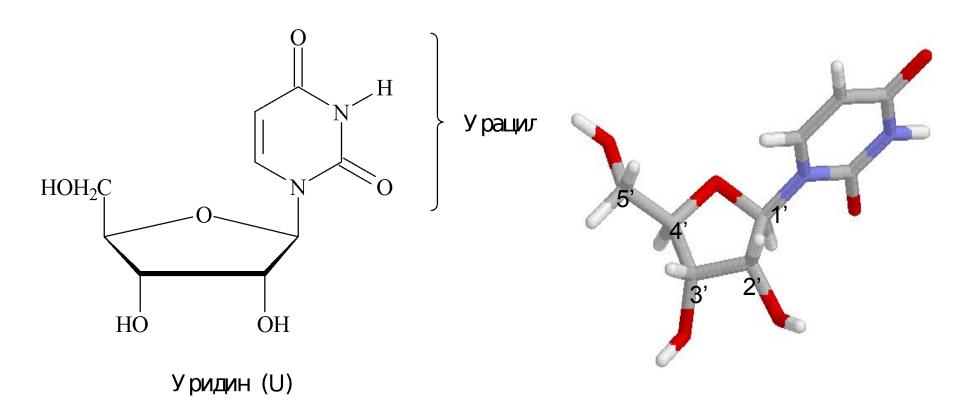


Аденозин (анти-)

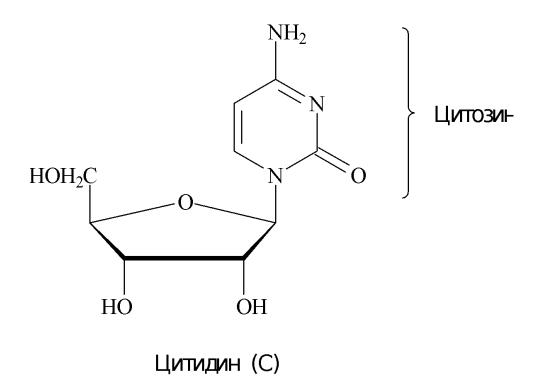
Аденозин (син-)

В зависимости от взаимной ориентации основания и сахарного кольца в нуклеозидах различаются син-и анти-конформации. Последняя энергетически более выгодная.

Нуклеозиды РНК



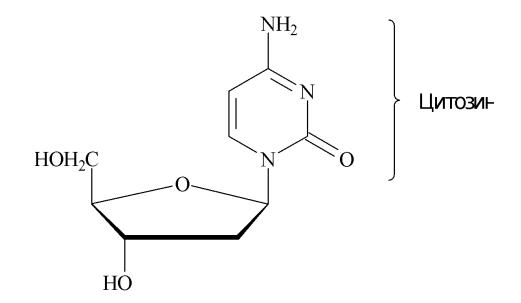
Нуклеозиды РНК



Нуклеозиды РНК

$$HOH_2C$$
 HOH_2C HOH_2C

Нуклеозиды ДНК



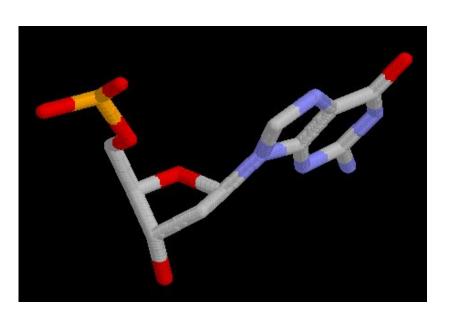
Дезоксицитидин (dC)

Нуклеозиды ДНК

Гидролиз нуклеозидов

Строение мононуклеотидов

Нуклеотиды – это фосфаты нуклеозидов.



Фосфорная кислота присоединяется к 5'-атому углерода пентозы, образуя сложноэфирную связь.

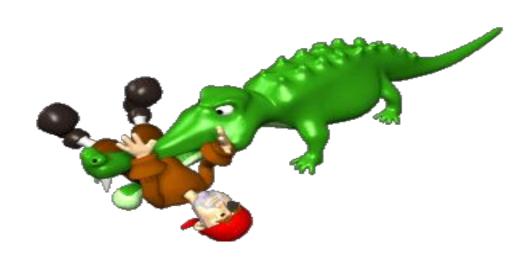
Нуклеотид из нуклеозида цитидина и фосфорной кислоты

$$HO-P-OH+$$
 $HO-P-OH-P-O-CH_2$ $HO-P-O-CH_2$ $HO-P-O-CH_2$ $OH-OH-CH_2$ $OH-CH_2$ $OH-OH-CH_2$ $OH-CH_2$ O

Нуклеотиды являются достаточно сильными кислотами, при физиологических значениях рН фосфатная группа ионизирована.

Химические свойства нуклеозидов

Нуклеотиды способны гидролизоваться. Гидролизу подвергаются как N-гликозидная, так и сложноэфирная связи. В зависимости от этого могут образовываться или нуклеозиды или компоненты нуклеотида.



Номенклатура нуклеотидов

Мононуклеотид имеет 2 названия:

- как монофосфат нуклеозида: цитидин-5'-фосфат (СМР)
 - как кислота: 5'-цитидиловая кислота

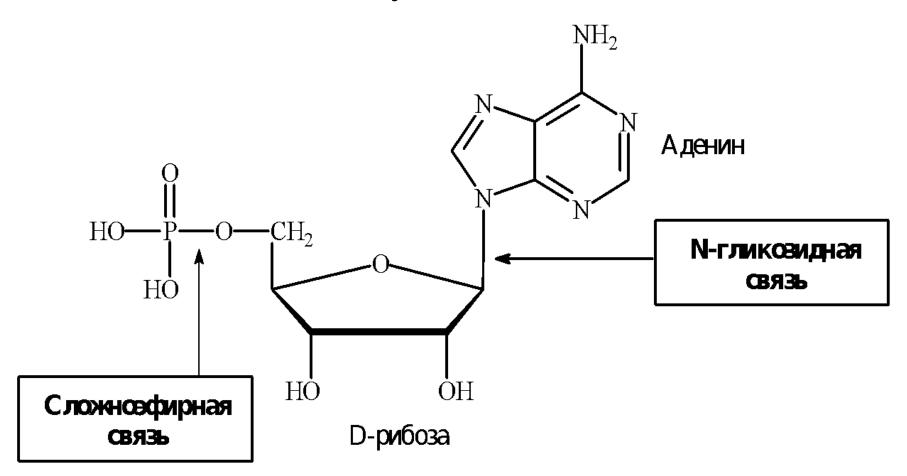
Номенклатура нуклеотидов

Табл.2. Названия важнейших нуклеотидов, входящих в состав нуклеиновых кислот

№ <u>№</u> п/п	Название нуклеотидов		Сокращенное			
	Как фосфатов	Как кислот				
	РНК					
1	Аденозин-5'-фосфат	5'-Адениловая	AMP			
2	Гуанозин-5'-фосфат	5'-Гуаниловая	GMP			
3	Цитидин-5'-фосфат	5'-Цитидиловая	CMP			
4	Уридин-5'-фосфат	5'-Уридиловая	UMP			

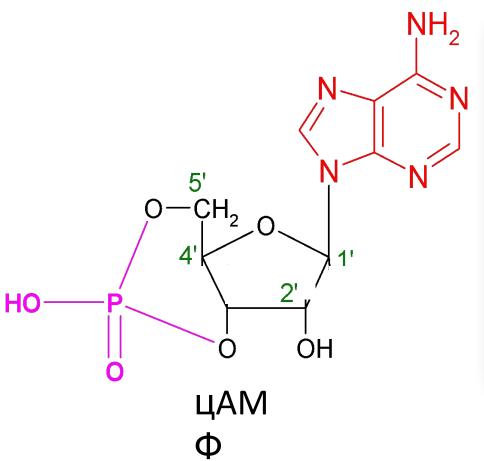
ДНК				
1	Дезоксиаденозин-5'-фосфат	5'-Дезоксиадениловая	dAMP	
2	Дезоксигуанозин-5'-фосфат	5'-Дезоксигуаниловая	dGMP	
3	Дезоксицитидин-5'-фосфат	5'-Дезоксицитидиловая	dCMP	
4	Тимидин-5'-фосфат	5'-Тимидиловая	dTMP	

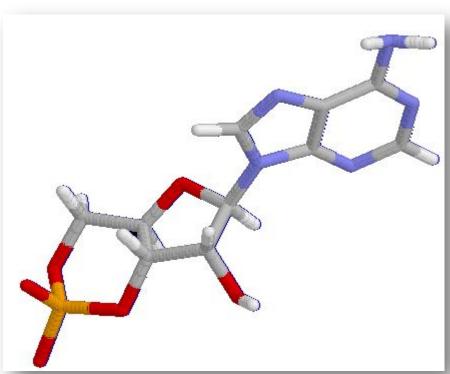
Нуклеотиды



Аденовин-5-фосфат, 5'-адениловая кислога

Циклофосфаты





Циклофосфаты

Циклофосфаты играют роль вторичного посредника некоторых гормонов (глюкагона или адреналина), которые не могут проходить через клеточную мембрану.

Гуанозин-3',5'-циклофосфат

Строение аденозинтрифосфата (АТФ)

АТФ – источник энергии для многих биологических процессов: биосинтеза белка, ионного транспорта, сокращения мышц, электрической активности нервных клеток и др.

Энергия, необходимая для этих процессов, обеспечивается гидролизом АТФ:

- 1) ATФ + H2O = AДФ + Фн, ΔG= 25 40 кДж/моль
- 2) AДФ + H₂O = AMΦ + Фн, ΔG = -30 кДж/моль
- 3) AMФ + H2O = Аденозин + Фн, ΔG= 14 кДж/моль

Вместе с тем в организме идут процессы синтеза АТФ. Эти процессы сопровождаются поглощением энергии, выделяющейся при биохимическом окислении белков, жиров и углеводов. Эта энергия запасается в макроэргических связях АТФ.

ΑΤΦ



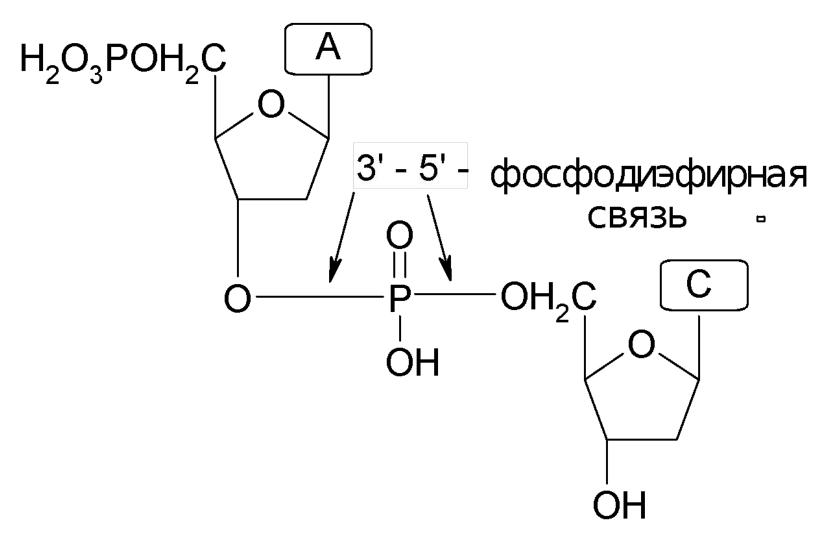
Структура нуклеиновых кислот Структура ДНК

ДНК имеет несколько уровней структурной организации.

1)Первичная структура—
последовательность нуклеотидных звеньев, соединенных с помощью 3'-5'-фосфодиэфирных связей.

5'- конец ТГАЦТААГТАЦЦ 3'конец (ф-конец) (ОН-конец)

Динуклеотид из дезоксиадениловой и дезоксицитидиловой кислот



Первичная структура ДНК

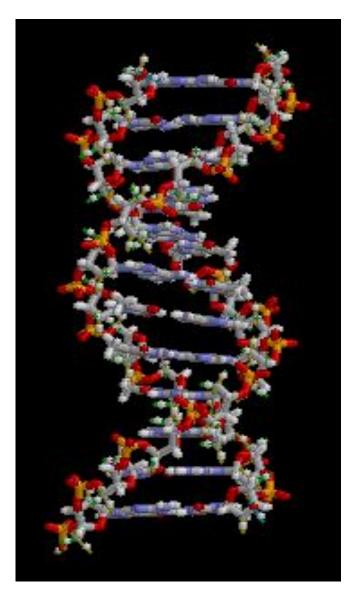
2) Вторичная структура ДНК – это пространственное расположение полинуклеотидных цепей в молекуле.

Молекула ДНК состоит из двух антипараллельных правозакрученных полинуклеотидных цепей.

Пуриновые и пиримидиновые основания направлены внутрь спирали.

Двойная спираль стабилизируется за счет водородных связей, образующихся между парами комплементарных азотистых оснований.

Вторичная структура ДНК

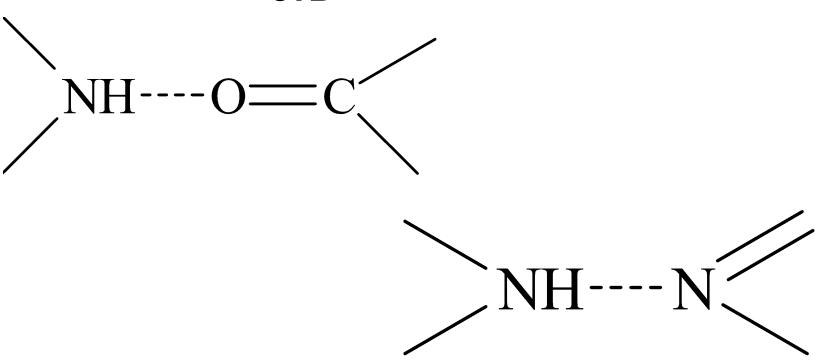


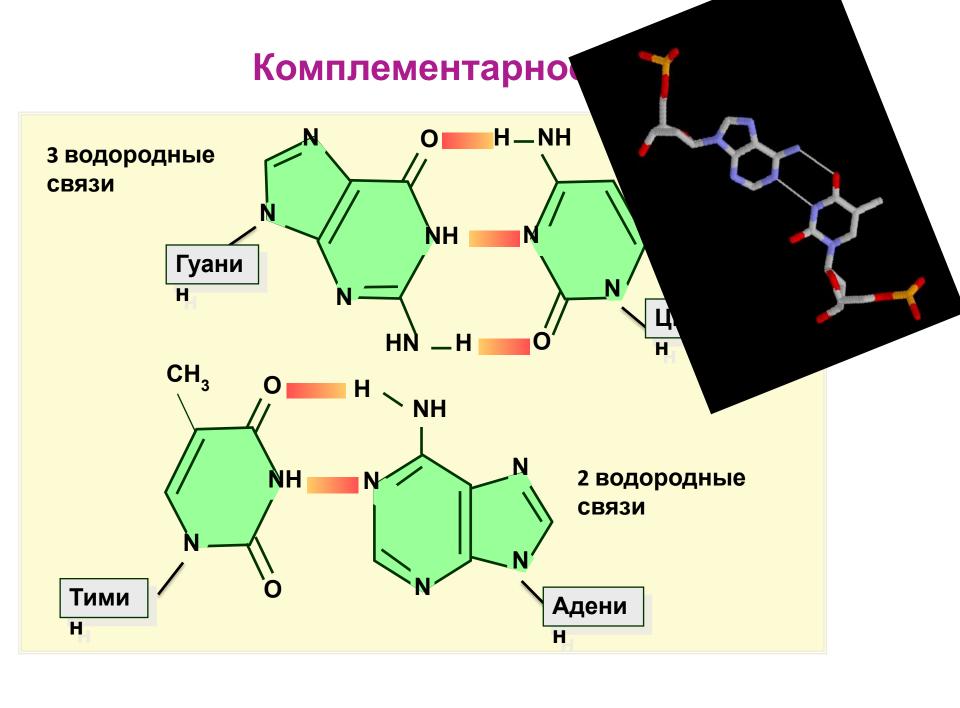
Комплементарность

Комплементарность - пространственная взаимодополняемость молекул или их частей, приводящая к образованию водородных связей.

Комплементарные структуры подходят друг к другу как «ключ с замком».

Комплементарно сть





Вторичная структура нуклеиновых кислот Правила Чаргаффа

- 1) количество пуриновых оснований равно количеству пиримидиновых оснований;
- 2) количество <u>аденина</u> равно количеству <u>тимина</u>; количество <u>гуанина</u> равно количеству цитозина;
- 3) количество оснований, содержащих аминогруппу в положениях 4 пиримидинового и 6 пуринового ядер, равно количеству оснований, содержащих в этих же положениях оксогруппу. Это означает, что сумма аденина и цитозина равна сумме гуанина и тимина.

$$(A+T)+(\Gamma+L)=100\%$$



Структура ДНК

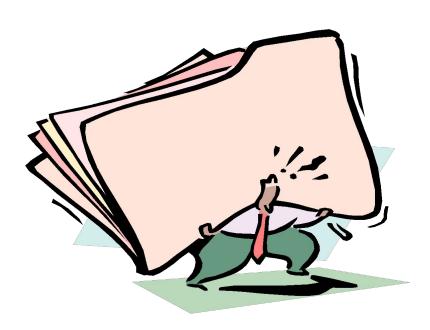
3) Третичная структура ДНК представляет собой многократную спирализацию вторичной структуры, обеспечивая плотную упаковку ДНК в ядре клетки.

Модель нити ДНК толщиной 30 миллионных частей миллиметра. Изображение *Nature*

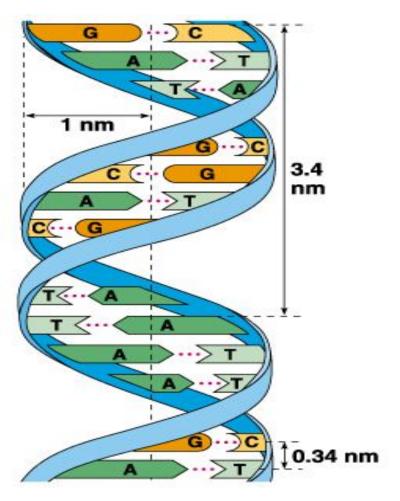
Хромосомы

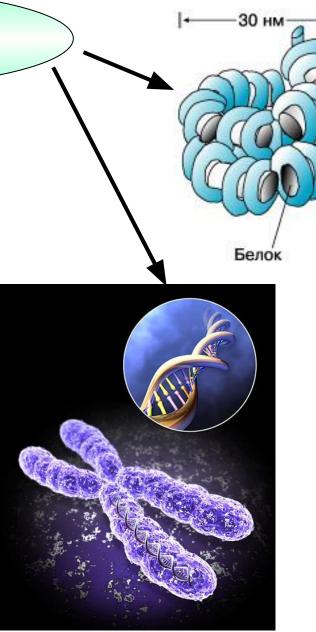
Хромосомы (др.-греч. χρῶμα — цвет и σῶμα — тело) — нуклеопротеиновые структуры в ядре эукариотической клетки.

Белок + ДНК = хромосома



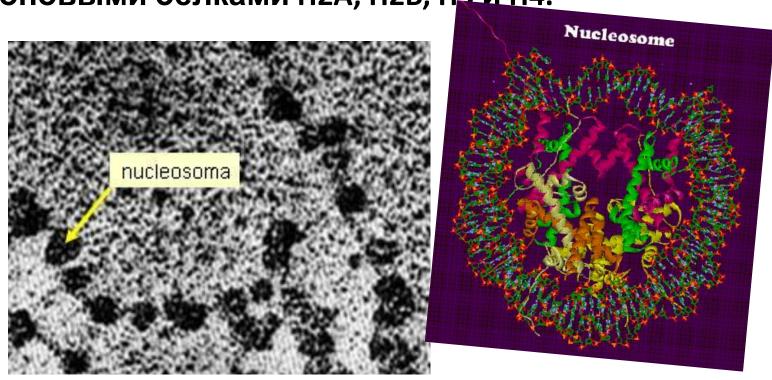
ДНК В COCTABE XPOMOCOM





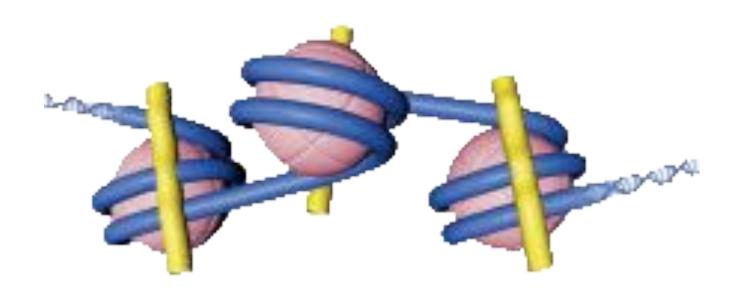
Нуклеосома

Нуклеосома — это структурная часть хромосомы, образованная совместной упаковкой нити ДНК с гистоновыми белками H2A, H2B, H3 и H4.

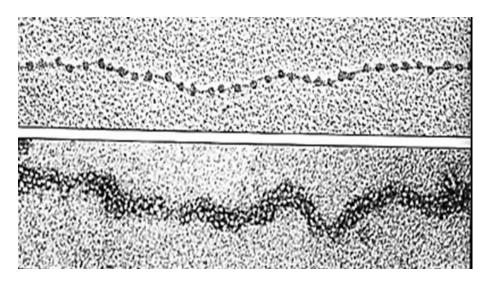


Нуклеосома, первый уровень упаковки

Двойная спираль ДНК дважды огибает комплекс гистонных протеинов. Точное положение уплотнительного протеина Н1 требует еще уточнения.

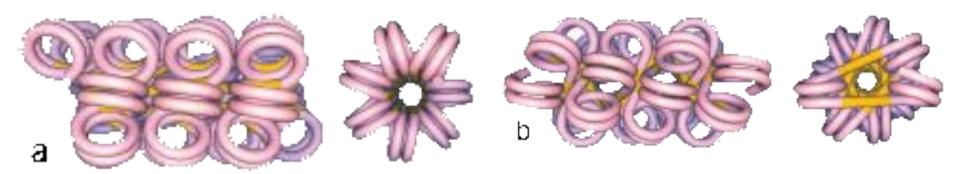


Нуклеосома, первый уровень упаковки



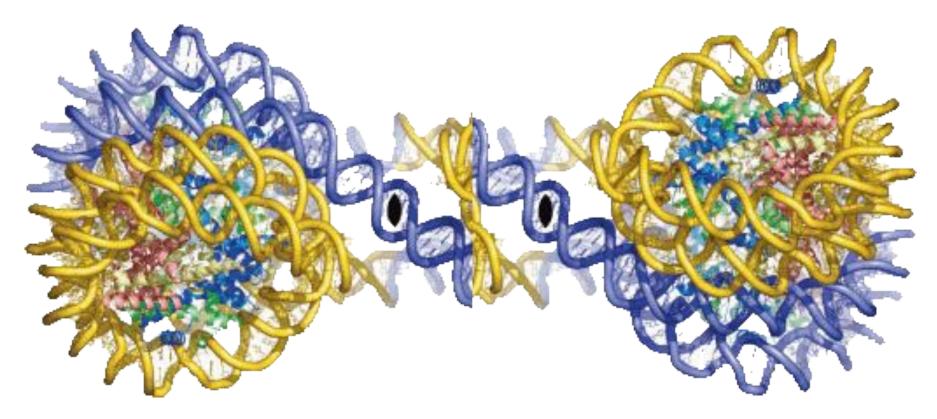
Последовательность нуклеосом, соединенная гистоновым белком Н1, формирует нуклеофиламент (nucleofilament), или иначе нуклеосомную нить.

Нуклеосома, второй уровень упаковки



Вопреки тому, что полагали до сих пор, структура «жемчужного ожерелья» ДНК закручивается не в форме спиралевидной структуры (а), а в форме зигзага (b).

Нуклеосомы



Структура тетрануклеосомы показывает, что две нуклеосомы, сложенные одна в другую, соединены с двумя другими нуклеосомами, расположенными напротив, посредством прямой нити ДНК. Эти две кипы соответственно сложены в противоположном направлении.

РНК

РНК локализованы в цитоплазме и рибосомах.

В зависимости от функций, местонахождения и состава РНК делятся на три основных вида:

- 1. Информационная или матричная мРНК
- 2. Рибосомальная рРНК
- 3. Транспортная тРНК

Первичная структура РНК

Информационная РНК

Информационная РНК несет точную копию генетической информации, закодированной в определенном участке ДНК.

Каждой АК соответствует в мРНК триплет нуклеотидов, т.н. *кодон*.

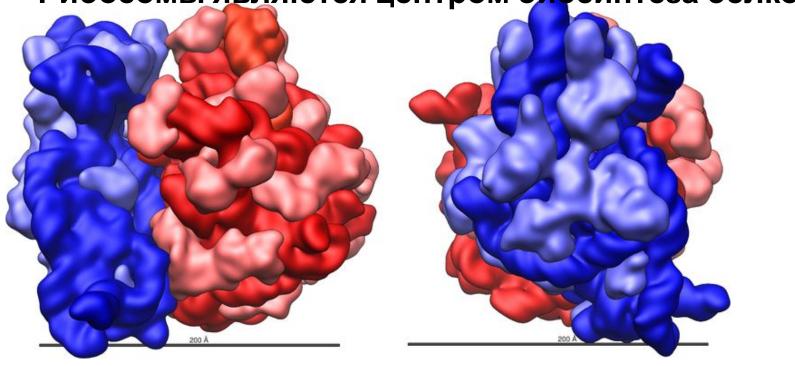
Например, аланин – ГЦУ, лизин – ЦУУ.

Последовательность кодонов в цепи мРНК определяет последовательность АК в белках.

Рибосо

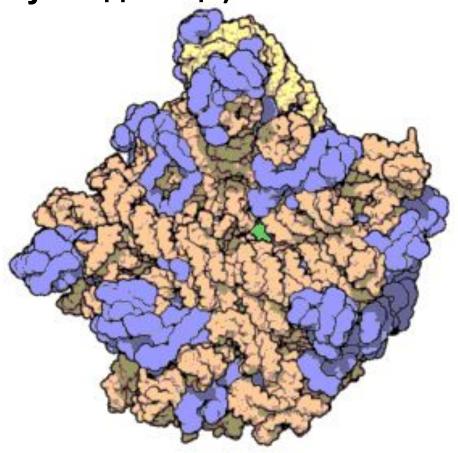
Рибосомы — это сл**ож**ные надмолекулярные структуры, состоящие из четырех рРНК и нескольких десятков белков.

Рибосомы являются центром биосинтеза белков.

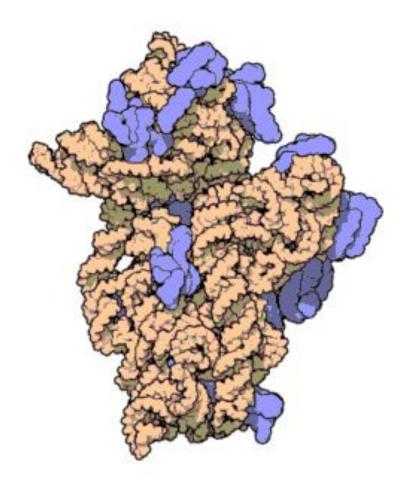


Большая (красная) и малая (синяя) субъединицы

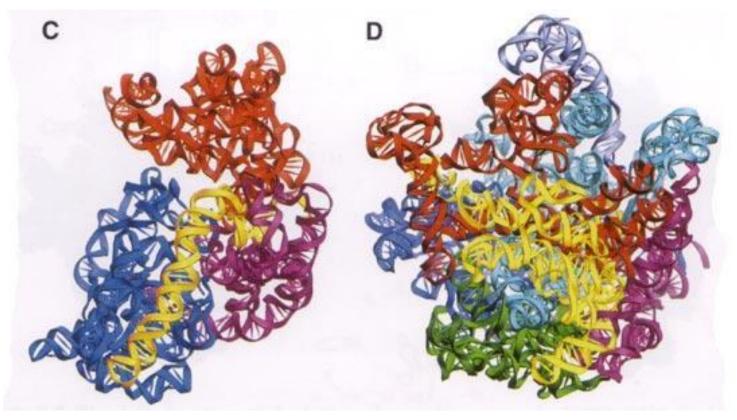
Рибосома (большая субъединица)



Рибосома (малая субъединица)

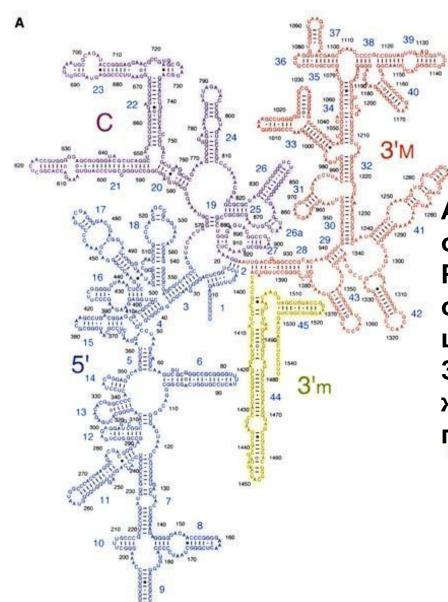


СТРУКТУРА РИБОСОМАЛЬНОЙ РНК



- С. Трехмерная структура рРНК малой субъединицы. Цвет доменов соответствует рис. А. Домены образуют отдельные блоки укладки.
- D. Трехмерная структура рРНК большой субъединицы.Цвет доменов соответствует рис.В. В процессе укладки (фолдинга) домены сильно переплетаются друг с другом.

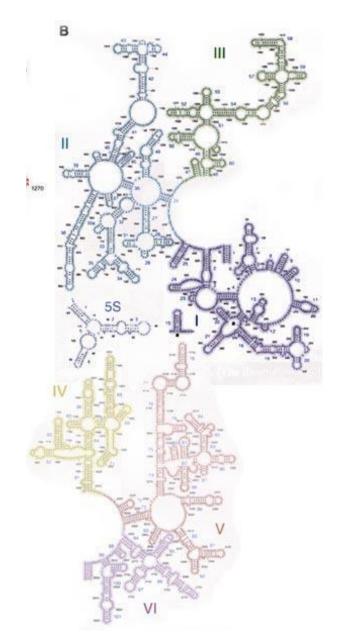
СТРУКТУРА РИБОСОМАЛЬНОЙ РНК



Рибосомальная РНК составляет большую часть клеточных РНК.

А. Вторичная структура и доменная организация рибосомальной 16S PHK T.Thermophilus. 5'-домен обозначен синим цветом, центральный — фиолетовым, 3'-major — красным и 3'-minor — желтым. Спиральные участки пронумерованы от 1 до 45.

СТРУКТУРА РИБОСОМАЛЬНОЙ РНК



В. Вторичная структура и доменная организация 16S и 5S РНК Т.Thermophilus. Шесть доменов обозначены разными цветами. спиральные участки пронумерованы от 1 до 101.

Транспортная РНК

Транспортные РНК доставляют аминокислоты к месту синтеза белка.

Транспортные РНК обладают вторичной структурой, напоминающей лист клевера. Это частично спирализованная одинарная полинуклеотидная цепь.

Транспортная РНК

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

Третичная структура

Транспортная РНК

Участки спирализации "шпильки" удерживаются за счет водородных связей между комплементарными азотистыми основаниями:

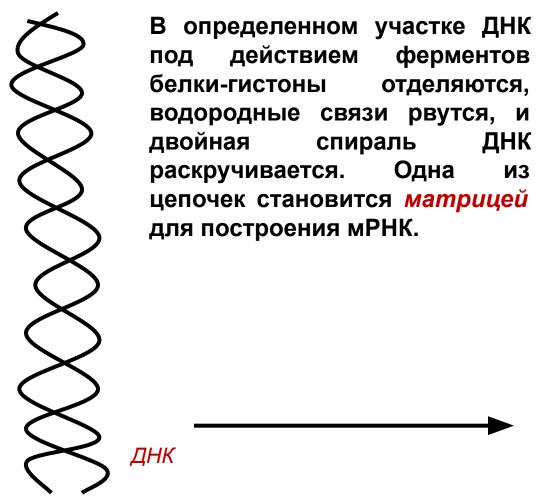
гуанин-цитозин аденин-урацил.

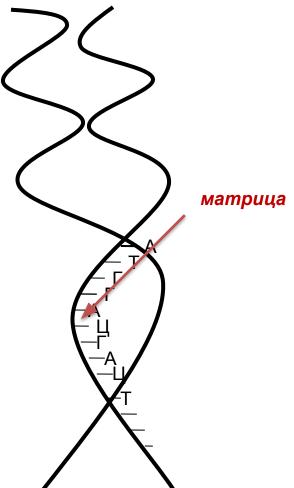
Участки, не вовлекаемые в образование водородных связей, образуют петли. Антикодоновая петля содержит триплет нуклеотидов – антикодон, который соответствует кодону матричной РНК.

Транскрипция

Первый этап биосинтеза белка - транскрипция.

Транскрипция — это переписывание информации с последовательности нуклеотидов ДНК в последовательность нуклеотидов РНК.





Транскрипция

Затем на основе матрицы под действием фермента РНК-полимеразы из свободных нуклеотидов по принципу комплементарности начинается сборка мРНК.

Между

ДНК

нуклеотидами

азотистыми

РНК образуются

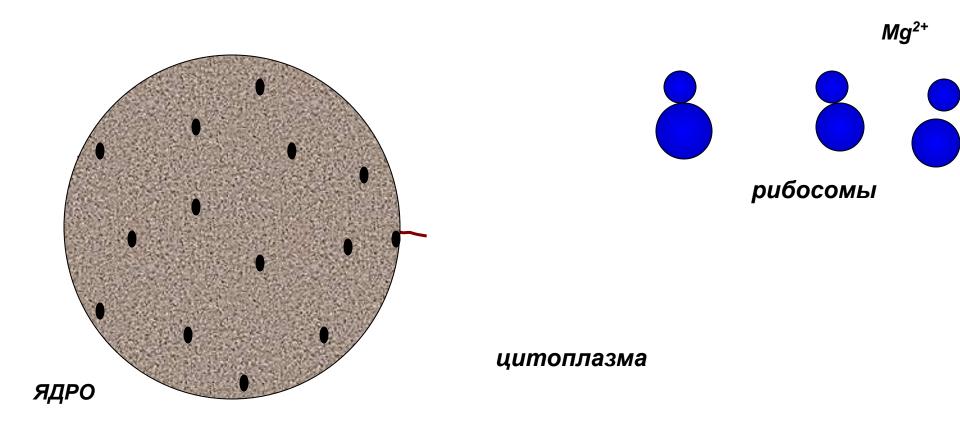
РНК

самой

мРНК основаниями возникают водородные связи, а между матричной сложноэфирные связи. Сложноэфирная связь Водородная СВЯЗЬ

Транскрипция

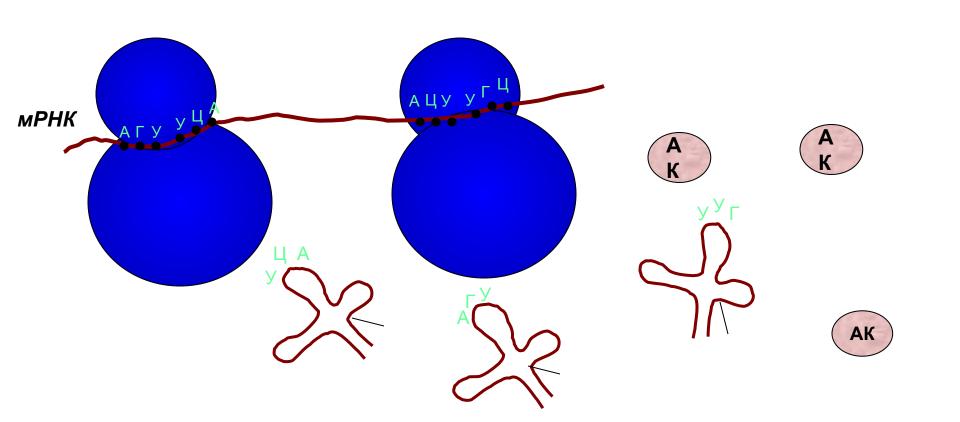
После сборки мРНК водородные связи между азотистыми основаниями ДНК и мРНК рвутся, и новообразованная мРНК через поры в ядре уходит в цитоплазму, где прикрепляется к рибосомам. А две цепочки ДНК вновь соединяются, восстанавливая двойную спираль, и опять связываются с белками-гистонами.



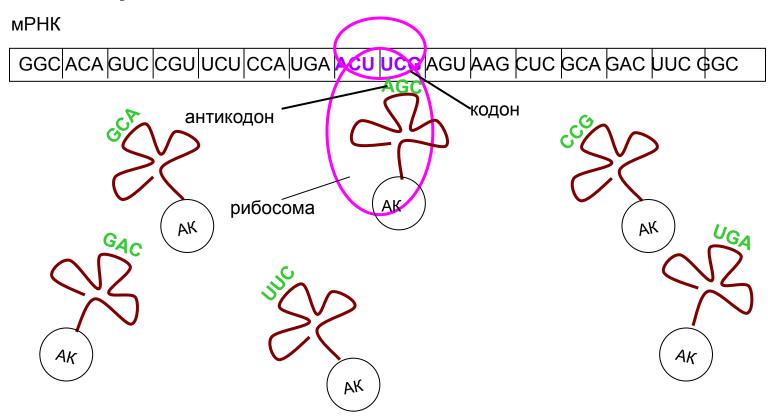
Трансляция Второй этап биосинтеза – трансляция.

Трансляция – перевод последовательности нуклеотидов в последовательность аминокислот белка.

цитоплазме аминокислоты под строгим контролем ферментов аминоацил-тРНК-синтетаз соединяются образуя аминоацил-тРНК.



Это очень видоспецифичные реакции: определенный фермент способен узнавать и связывать с соответствующей тРНК только свою аминокислоту.

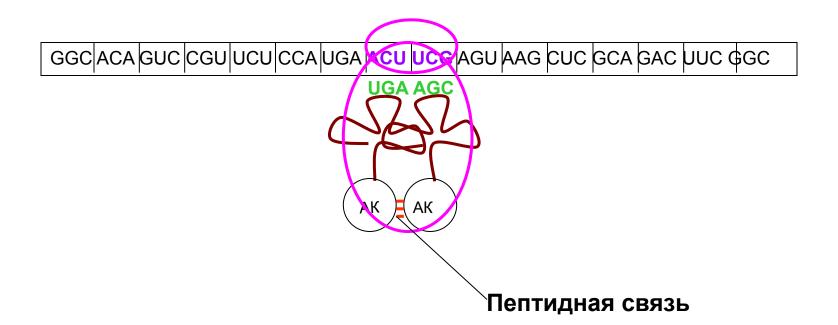


Далее тРНК движется к мРНК и связывается комплементарно своим антикодоном с кодоном мРНК. Затем второй кодон соединяется с комплексом второй аминоацил-тРНК, содержащей свой специфический антикодон.

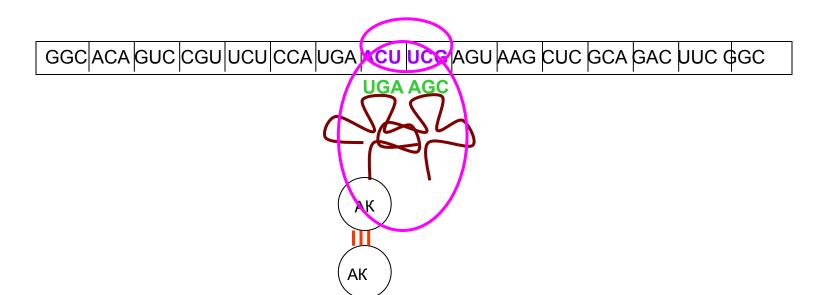
Антикодон – триплет нуклеотидов на верхушке тРНК. **Кодон** – триплет нуклеотидов на мРНК.

Водородные связи между комплементарными нуклеотидами мРНК AK

После присоединения к мРНК двух тРНК под действием фермента происходит образование пептидной связи между аминокислотами.



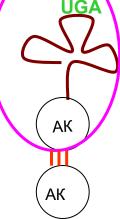
Первая аминокислота перемещается на вторую тРНК.



А освободившаяся первая тРНК уходит.

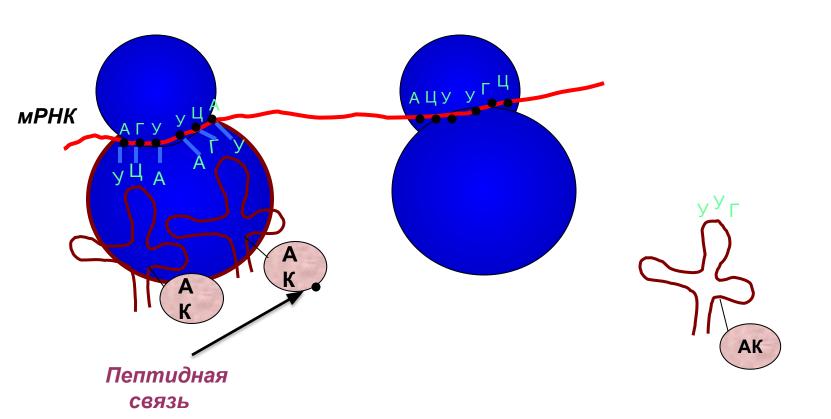
GGC ACA GUC CGU UCU CCA MGA ACU UCG AGU AAG CUC GCA GAC UUC GGC



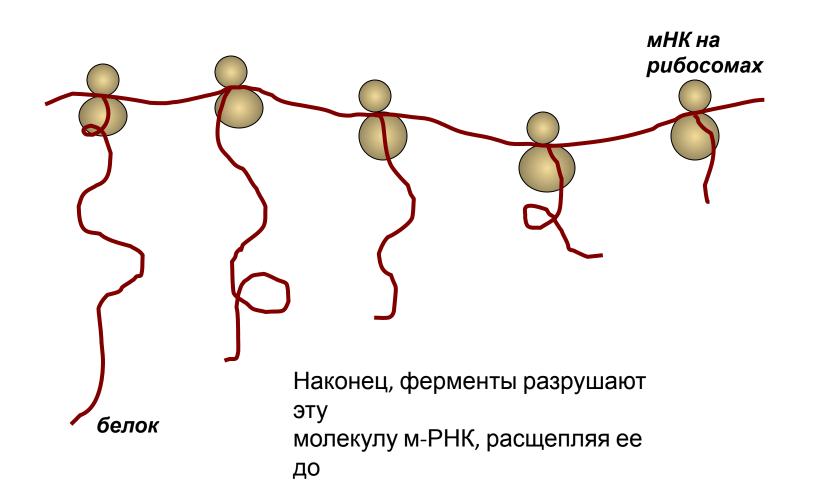




После этого рибосома передвигается по нити для того, чтобы поставить на рабочее место следующий кодон.



Такое последовательное считывание рибосомой заключенного в мРНК «текста» продолжается до тех пор, пока процесс не доходит до одного из стоп-кодонов (*терминальных кодонов*). Такими триплетами являются триплеты УАА, УАГ, УГА.



Функция рибосом заключается в узнавании трехнуклеотидных кодонов мРНК, сопоставлении им соответствующих антикодонов тРНК, несущих аминокислоты, и присоединении этих аминокислот к растущей белковой цепи. Двигаясь вдоль молекулы мРНК, рибосома синтезирует белок в соответствии с информацией, заложенной в молекуле мРНК.

Генетический код

	U	С	A	G	
U	UUU Phe UUC Leu UUG	UCU UCC UCA UCG	UAU Tyr UAC Stop UAG Stop	UGU Cys UGC Stop UGG Trp	U C A G
С	CUU CUC CUA CUG	CCU CCC CCA CCG	CAU His CAA CAG GIn	CGU CGC CGA CGG	U C A G
4	AUU AUC AUA AUG Met)*	ACU ACC ACA ACG	AAU ASN AAA Lys AAG	AGU Ser AGA Arg AGG	U C A G
G	GUU GUC GUA GUG	GCU GCC GCA GCG	GAU Asp GAA Glu GAG	GGU GGC GGA GGG	U C A G

Свойства генетического кода

- 1) Триплетность: одна аминокислота кодируется тремя нуклеотидами. Эти 3 нуклеотида в ДНК называются триплет, в мРНК кодон, в тРНК антикодон.
- 2) Избыточность: аминокислот всего 20, а триплетов, кодирующих аминокислоты 61, поэтому каждая аминокислота кодируется несколькими триплетами.
- 3) Однозначность: каждый триплет (кодон) кодирует только одну аминокислоту.
- 4) Универсальность: генетический код одинаков для всех живых организмов на Земле.

Химические свойства нуклеиновых кислоты

Гидролиз

PHK
$$\xrightarrow{H_2O}$$
 HO \xrightarrow{P} O $\xrightarrow{CH_2}$ O \xrightarrow{B} $\xrightarrow{H_2O}$ HO $\xrightarrow{CH_2}$ O \xrightarrow{H} $\xrightarrow{H_2O}$ HO $\xrightarrow{CH_2}$ O \xrightarrow{H} $\xrightarrow{H$

ДНК
$$\xrightarrow{H_2O}$$
 но \xrightarrow{P} о $\xrightarrow{CH_2}$ \xrightarrow{P} но $\xrightarrow{CH_2}$ $\xrightarrow{H_2O}$ но $\xrightarrow{CH_2}$ $\xrightarrow{H_3PO_4}$ но $\xrightarrow{CH_2}$ $\xrightarrow{H_2O}$ но $\xrightarrow{CH_2}$ $\xrightarrow{H_1}$ $\xrightarrow{H_2O}$ но $\xrightarrow{H_1}$ $\xrightarrow{H_1}$ $\xrightarrow{H_2O}$ но $\xrightarrow{H_1}$ $\xrightarrow{H_1}$ $\xrightarrow{H_2O}$ но $\xrightarrow{H_1}$ $\xrightarrow{H_1}$ $\xrightarrow{H_2O}$ но $\xrightarrow{H_1}$ $\xrightarrow{H_1}$ $\xrightarrow{H_2O}$ но $\xrightarrow{H_1}$ $\xrightarrow{H_1}$ $\xrightarrow{H_2O}$ $\xrightarrow{H_1}$ $\xrightarrow{H_$

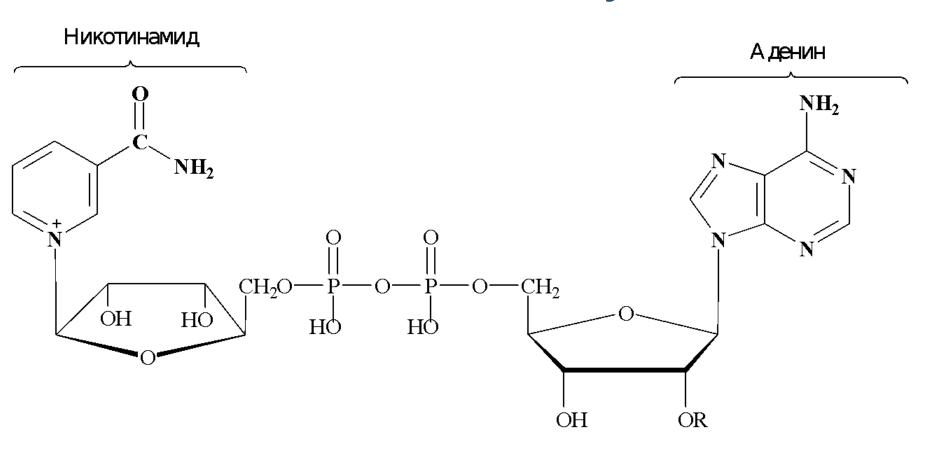
нуклеотиды

нуклеозиды

нукл. пентоза

OCH.

Никотинамидадениндинуклеотид



R = H Никотинамидадениндинуклеотид (HA \mathcal{L}^+)

 $R=PO_3H_2$ Никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НА ДФ $^+$)

Никотинамидадениндинуклеотид

Флавинадениндинуклеотид

Фрагмент рибитола
$$HO$$
 — H — H

Флавинадениндинуклеотид (ФАД)

Флавинадениндинуклеотид

ФАД (оксиленная форма) ФАДН₂ (восстановленная форма)

Благодарю за Ваше внимание!