Лекция №3

Строение и функции нуклеиновых кислот

Нуклеиновые кислоты

- **Нуклеиновые кислоты – природные высокомолекулярныем полимеры, мономерами которых являются нуклеотиды. НК осуществляют хранение и передачу генетической информации в клетке.**

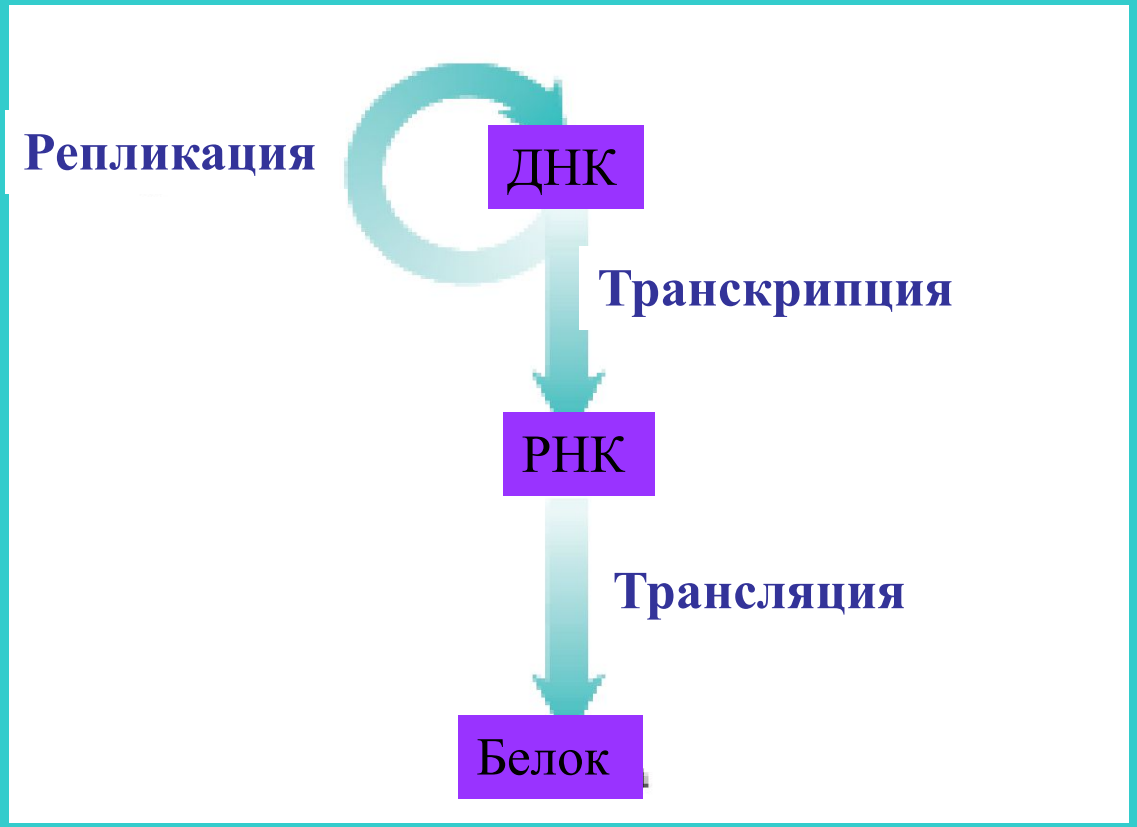
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

РНК - рибонуклеиновая кислота

Функции нуклеиновых кислот в клетке

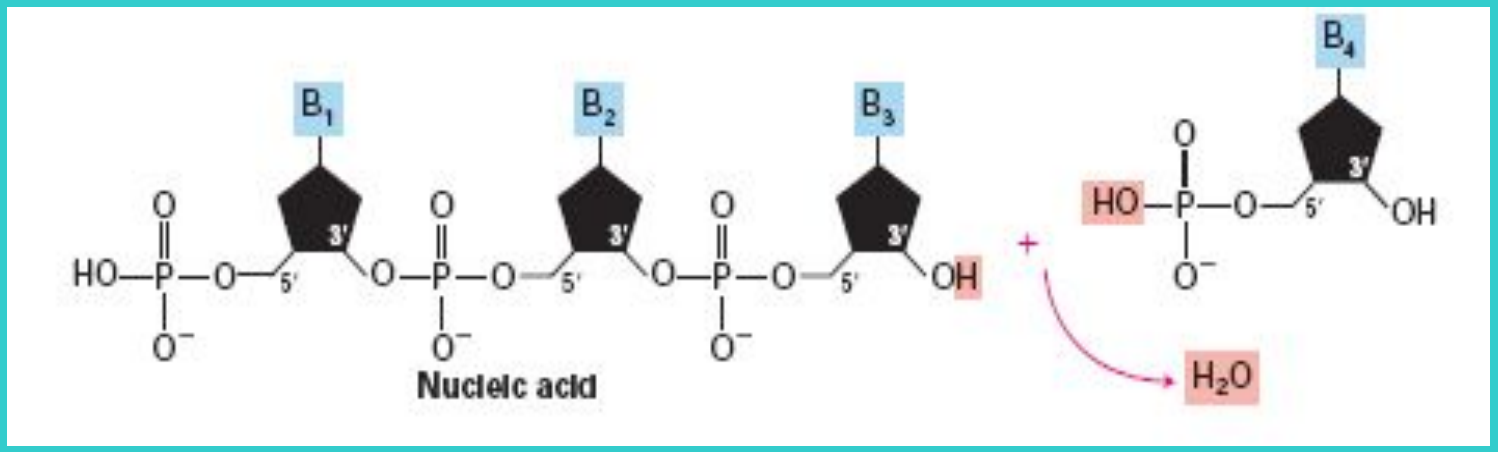
Центральная догма молекулярной генетики (Ф.Крик)

- **Это пути переноса генетической информации в живой природе.**



Нуклеиновые кислоты

- **Нуклеиновые кислоты построены из мономерных звеньев – нуклеотидов.**

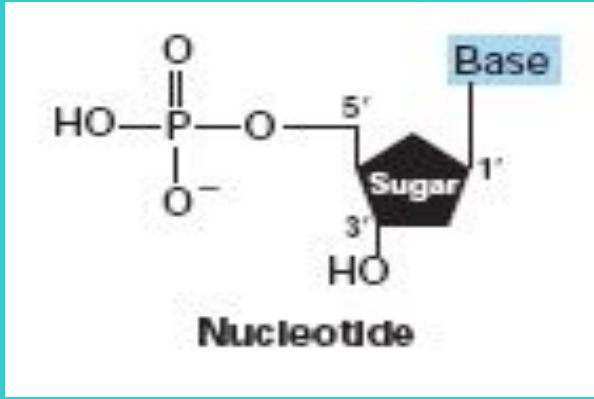


Строение нуклеотидов

Нуклеотиды – мономерные звенья ДНК и РНК.

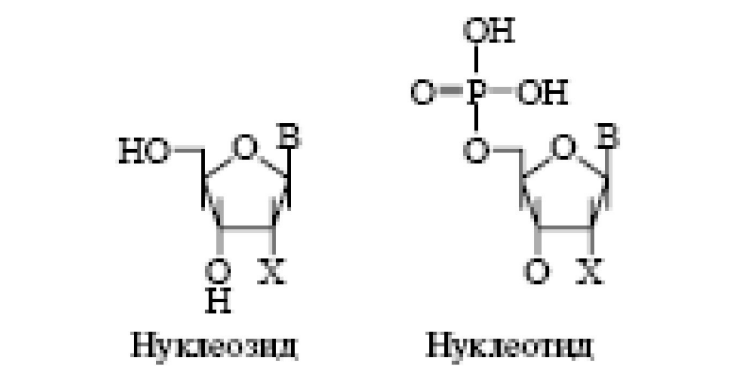
Нуклеотид состоит из 3-х частей:

1. **Азотистое основание**
2. **Моносахарид**
3. **Фосфатная группа**

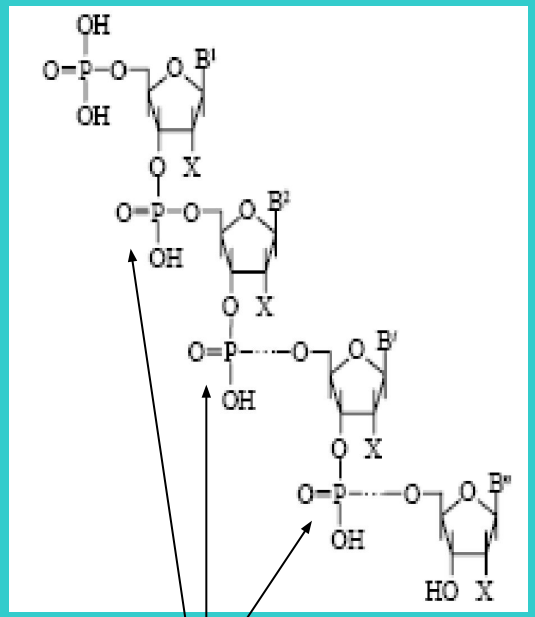


Нуклеозид –это нуклеотид без фосфатной группы.

Т.о., нуклеотид – это фосфоэфир нуклеозида.



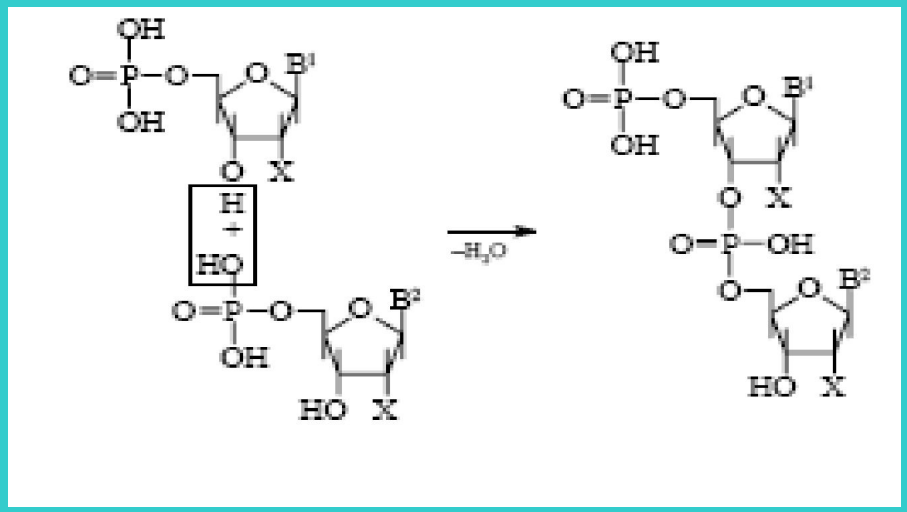
Нуклеотидная связь



Фосфодиэфирные связи

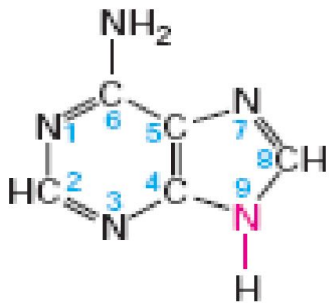
Нуклеотиды связаны между собой при помощи фосфодиэфирной связи.

Образование фосфодиэфирной связи

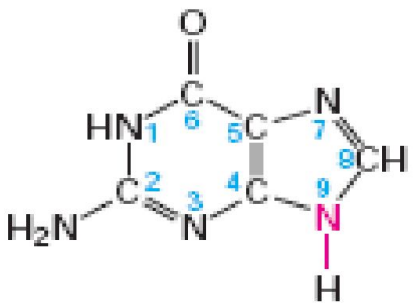


Состав нуклеиновых кислот
Гетероциклические основания

Производные пурина



Аденин (A)

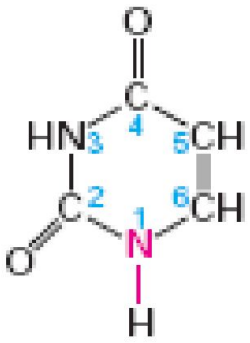


Гуанин (G)

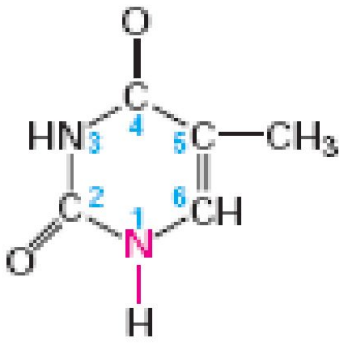
Состав ДНК:
T, C, A, G

Состав РНК:
U, C, A, G

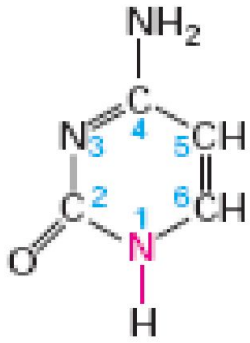
Производные пиримидина



Урацил (U)



Тимин (T)

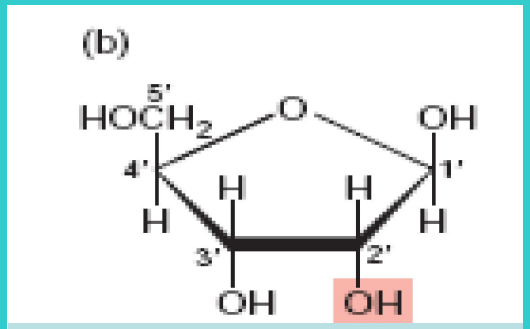


Цитозин (C)

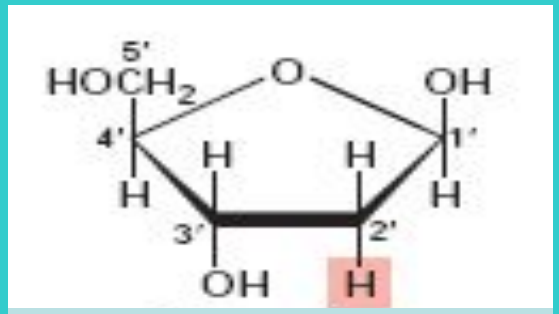
Состав нуклеиновых кислот
Сахара

Сахар в составе нуклеотида - это пентоза, которая может присутствовать в одной из 2-х форм:

- **β-D-рибозы (рибонуклеотиды - РНК)**
- **β-D-2-дезоксирибозы (дезоксирибонуклеотиды - ДНК)**



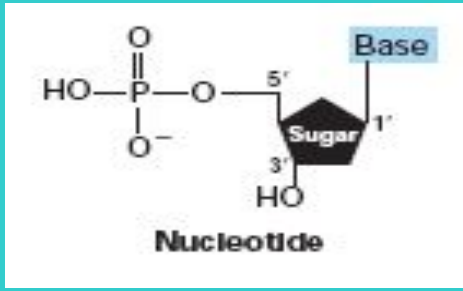
β-D-рибоза



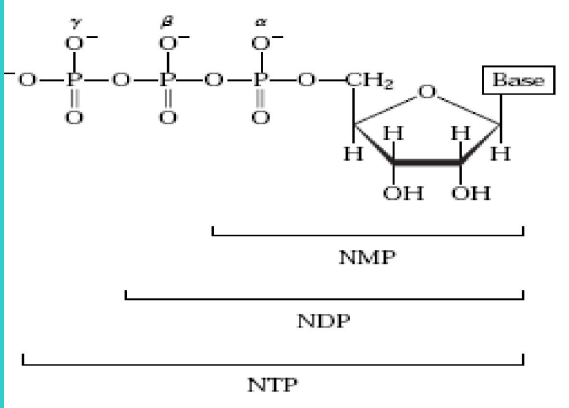
β-D-2-дезоксирибоза

Состав нуклеиновых кислот. Фосфаты.

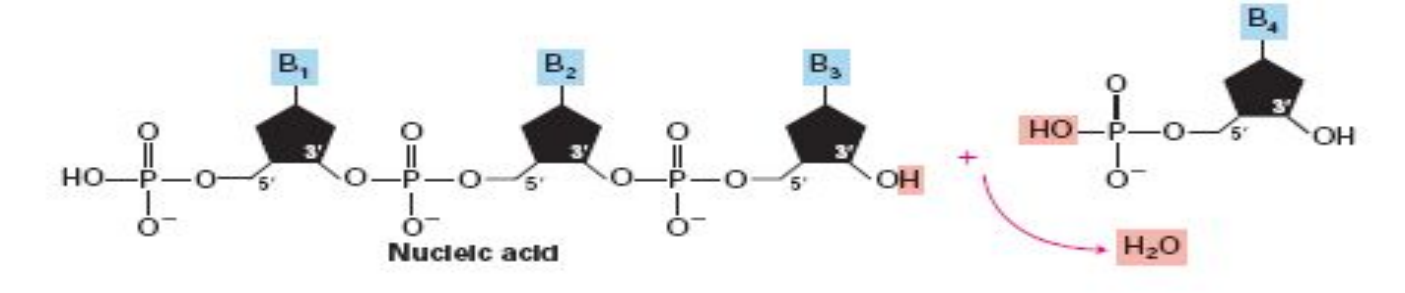
- **Фосфаты обычно присоединены к ОН-группе при С-5' атоме рибозы или дезоксирибозы.**



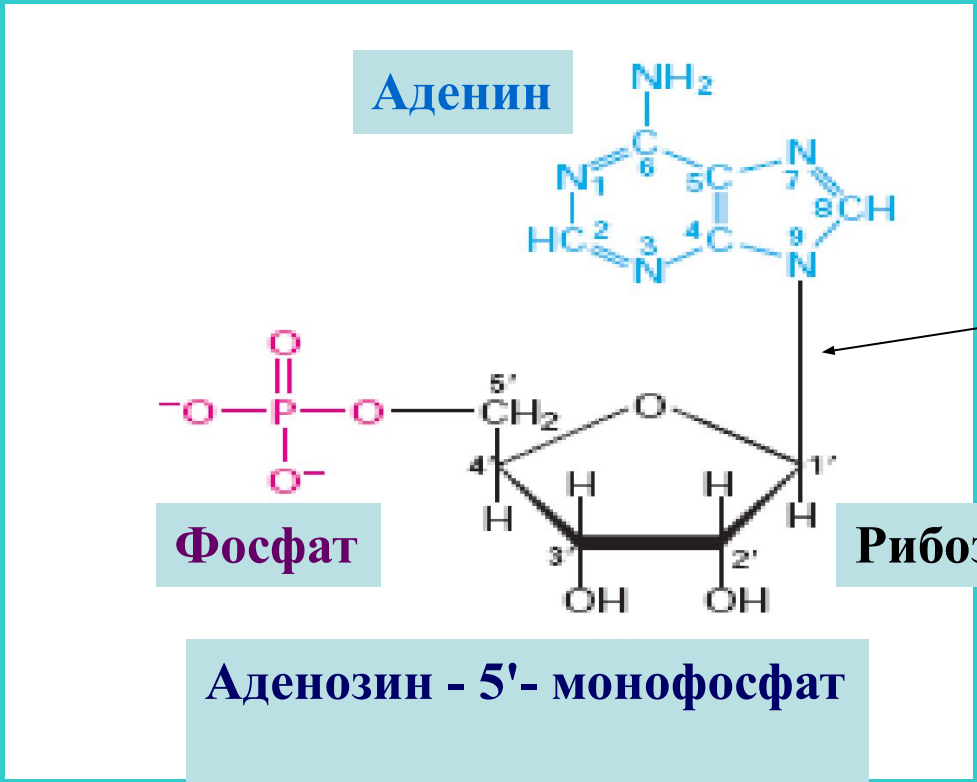
- **В нуклеотидах встречаются моно-, ди- и трифосфаты.**



Фосфат придает нуклеотиду отрицательный заряд !!!!



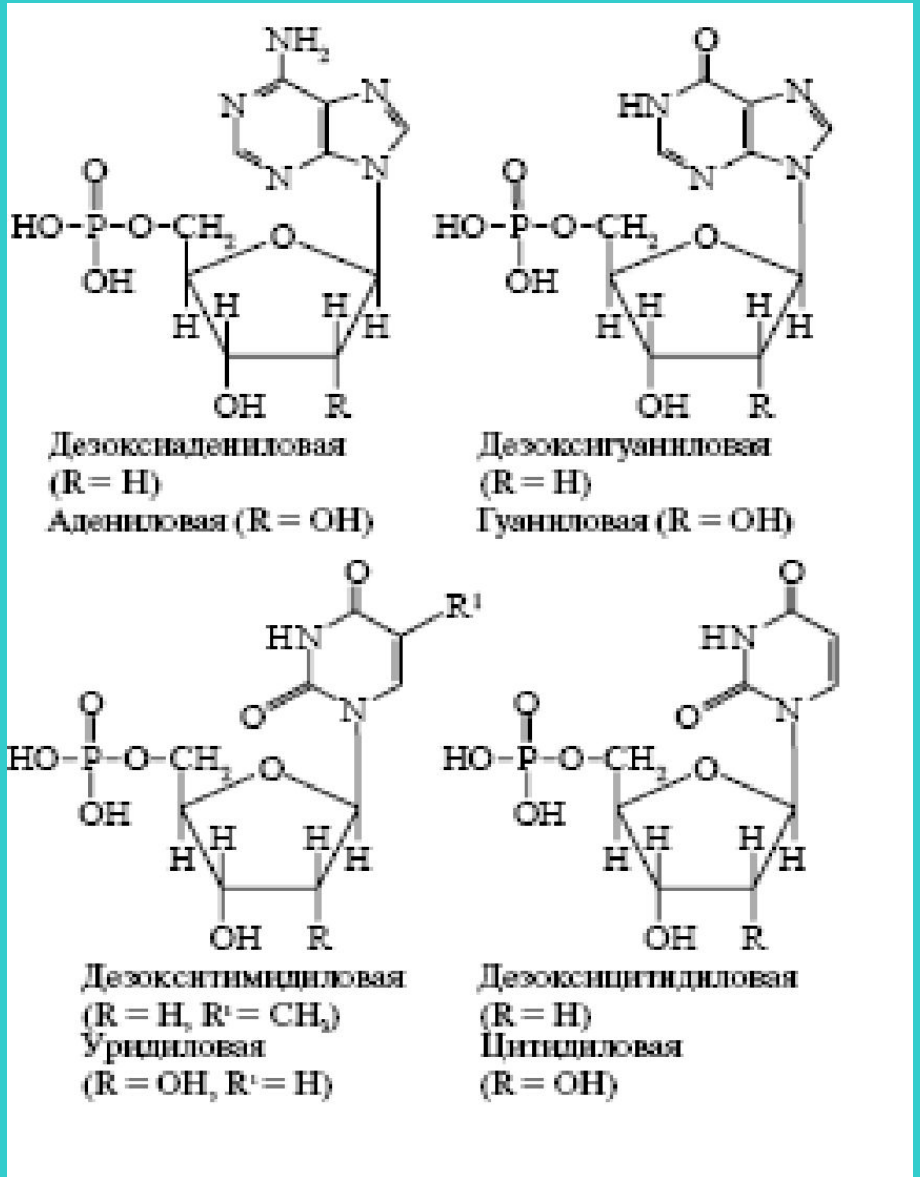
Строение нуклеотидов



N - гликозидная связь

Номенклатура нуклеотидов и нуклеозидов

Нуклеотиды



Нуклеозиды

Аденин → **Аденозин (A),**
Дезоксиаденозин (dA)

Гуанин → **Гуанозин (G),**
Дезоксигуанозин (dG)

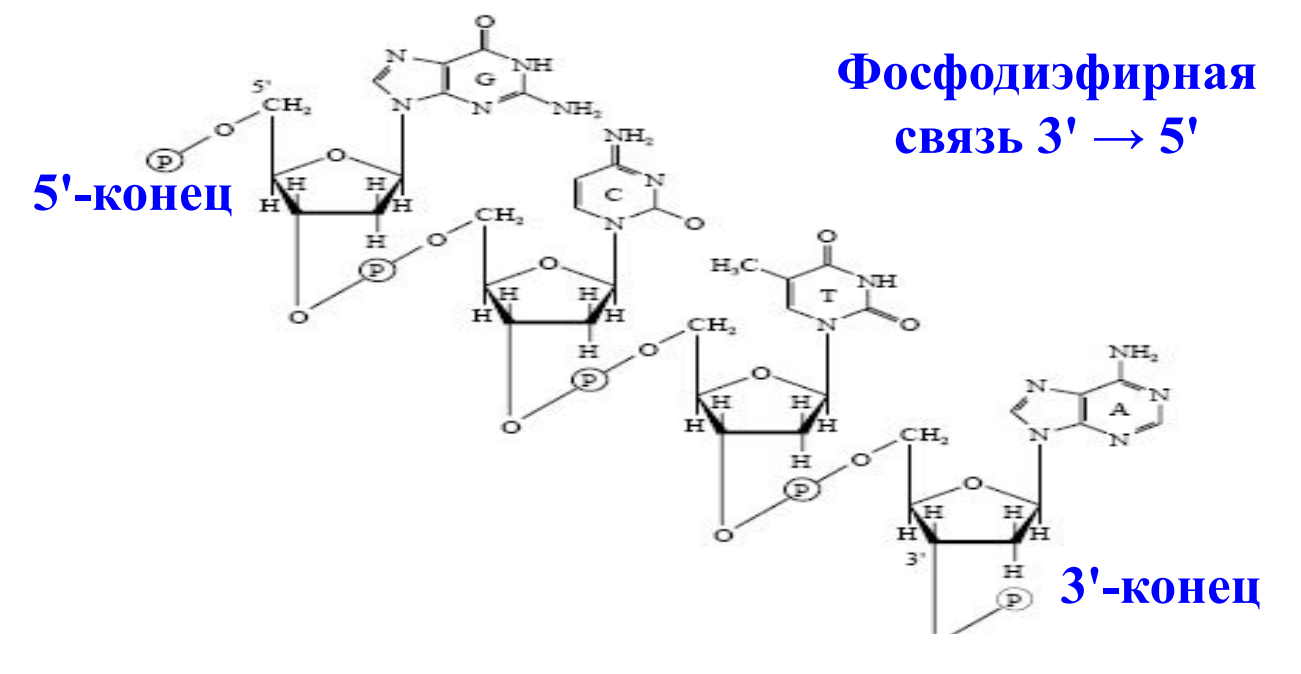
Цитозин → **Цитидин (C),**
Дезоксицитидин (dC)

Тимин → **Тимидин (T),**
Дезокситимидин (dT)

Урацил → **Уридин (U),**
Дезоксиуридин (dU)

Строение нуклеиновых кислот

- **РНК и ДНК построены соответственно из ковалентно связанных рибонуклеотидных или дезоксирибонуклеотидных звеньев.**
- **Нуклеотиды соединяются между собой фосфодиэфирными связями, связывающими 5'-ОН группу одного нуклеотида и 3'-ОН группу следующего нуклеотида.**
- **При этом образуется регулярная основная цепь фосфат-сахар-фосфат-сахар-…..**
- **Азотистые основания присоединены к сахарам аналогично тому, как присоединены боковые группы в белках.**



Строение нуклеиновых кислот

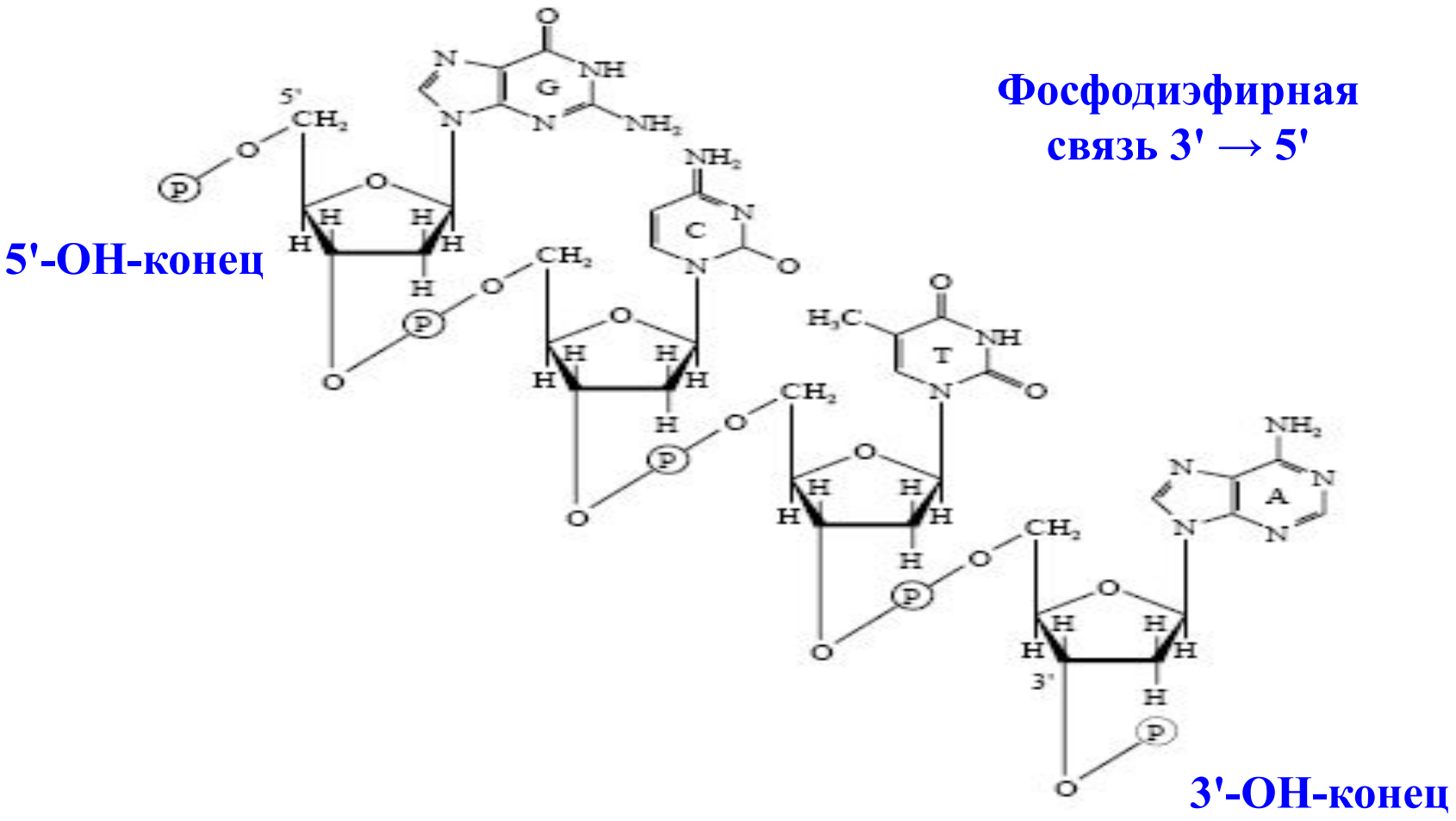
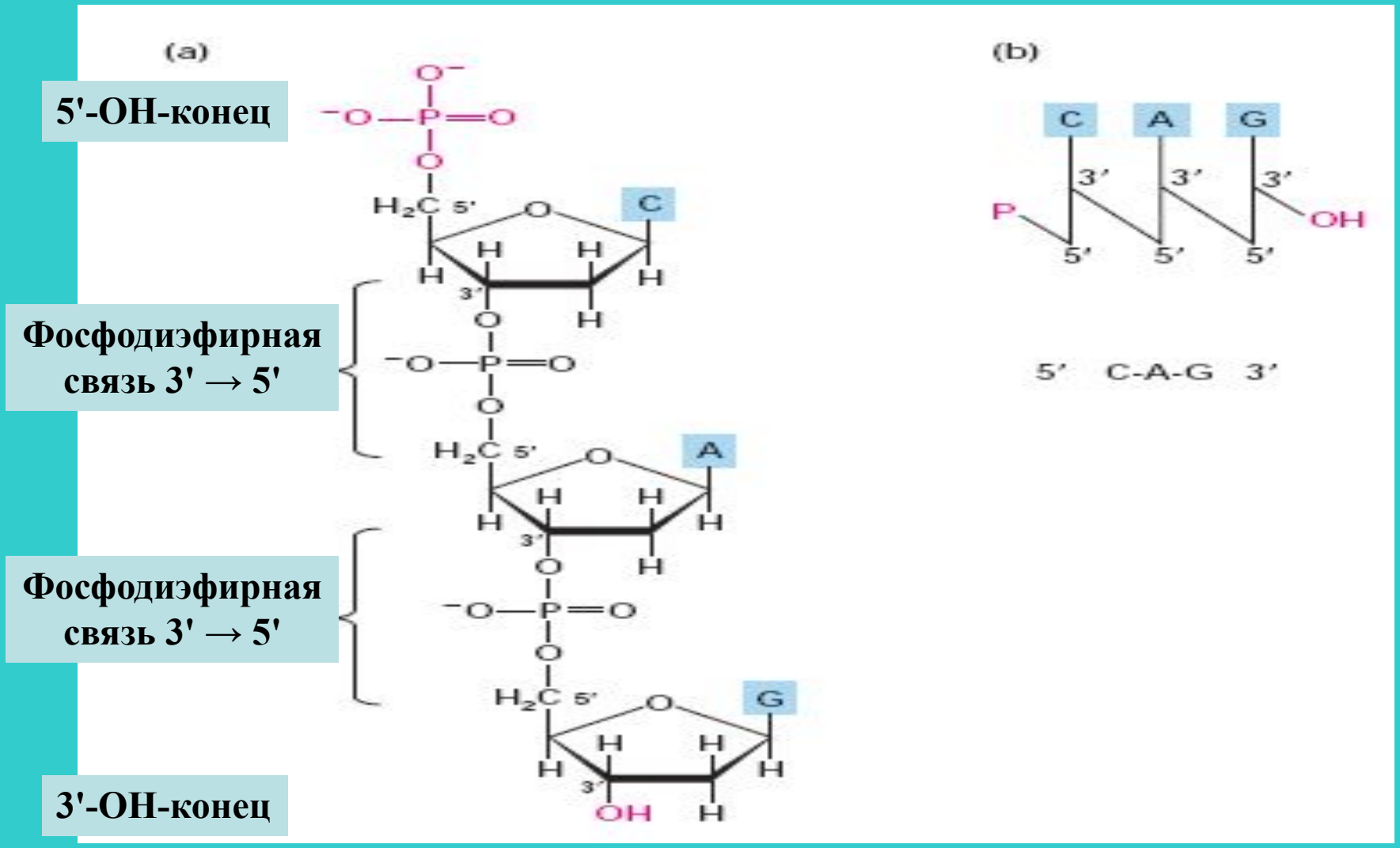


Рис. 1. Фрагмент полинуклеотидной цепи ДНК. Пуриновые основания аденин (A) и гуанин (G) и пиримидиновые основания тимин (T) и цитозин (C) являются боковыми группами, прикрепленными на одинаковом расстоянии друг от друга к полимерному остову, состоящему из чередующихся остатков фосфата и сахара дезоксирибозы; этот остов полярен, поскольку имеет неравноценные 5'- и 3'-концы.

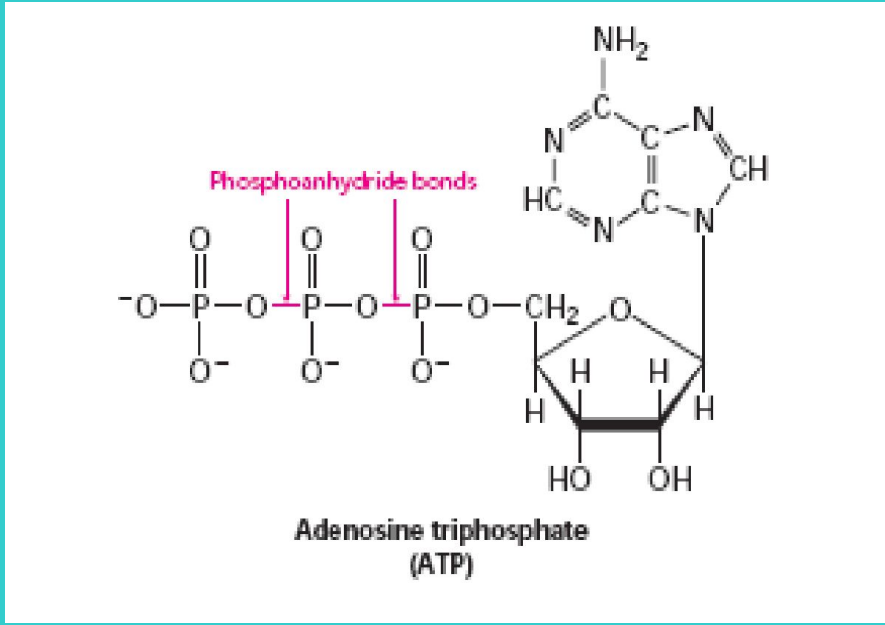
Схематическая запись НК

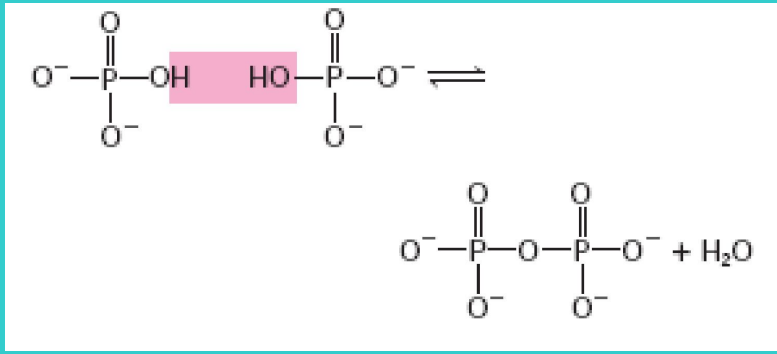


Другие функции нуклеотидов

Кроме роли мономерных звеньев нуклеиновых кислот, нуклеотиды выполняют в клетке много других функций:

1. **Переносят химическую энергию благодаря наличию легко гидролизующихся кислотно-ангидридных связей (АТФ).**

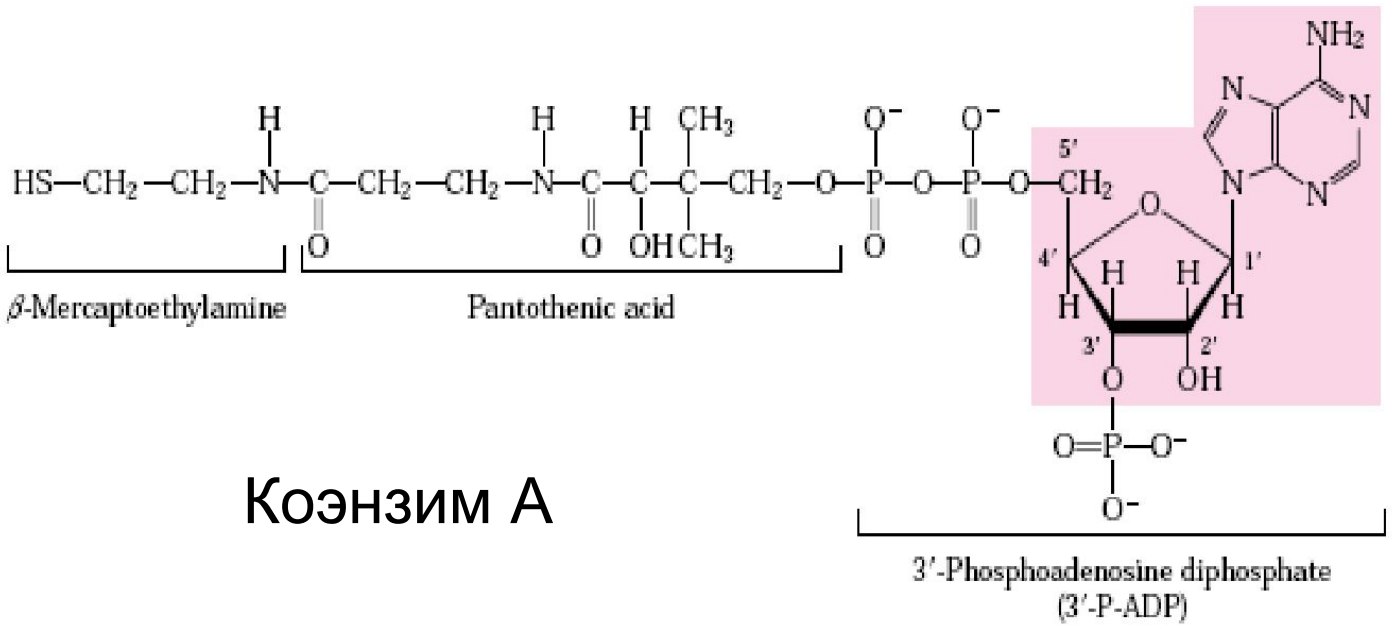




ΔG^o = – 7,3 ккал/моль

Другие функции нуклеотидов

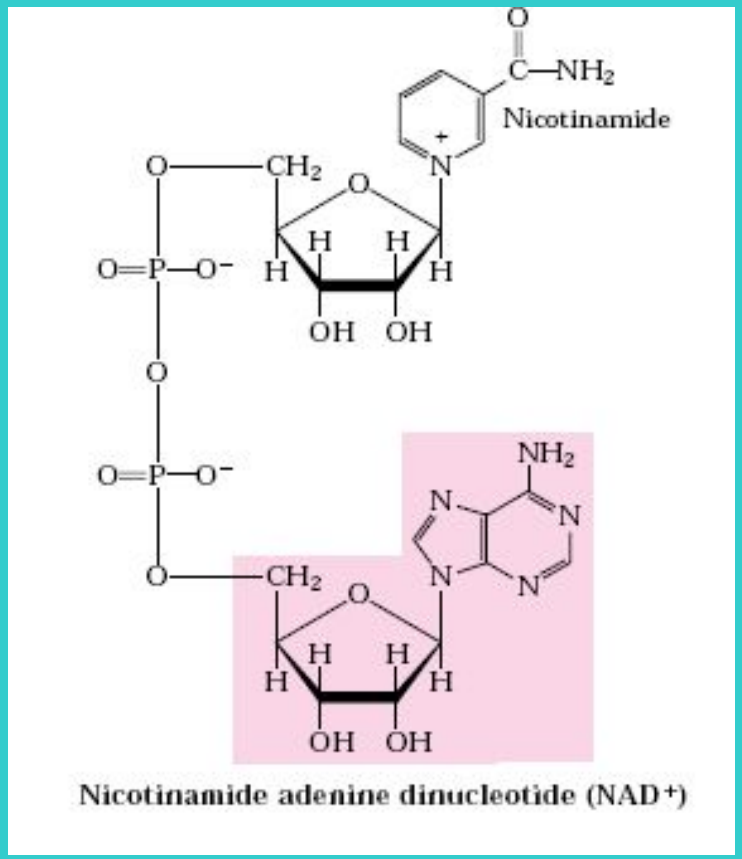
2. Нуклеотиды соединяются с другими группами, образуя коферменты (Co A, FAD, NAD).



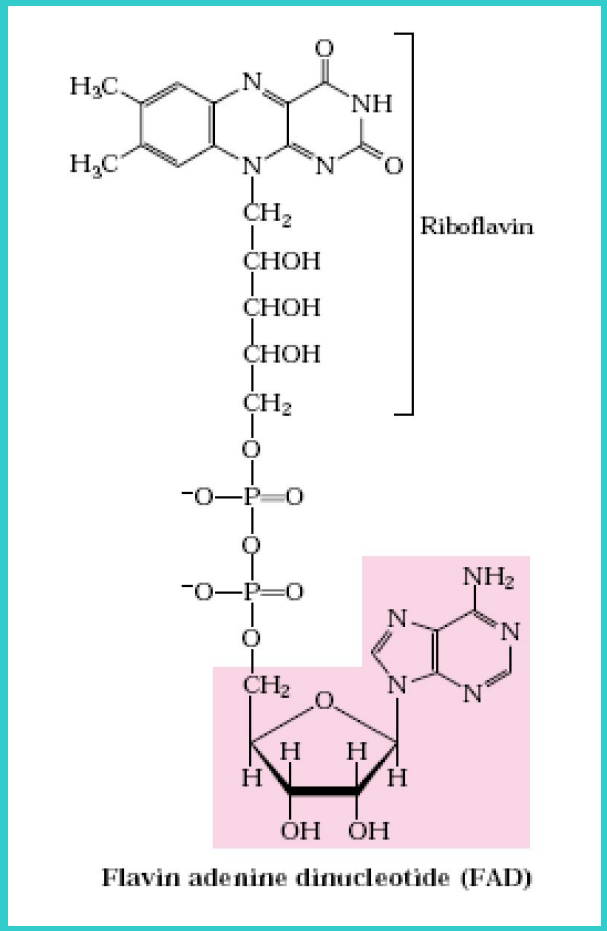
Коэнзим А

Другие функции нуклеотидов

Нуклеотидные коферменты



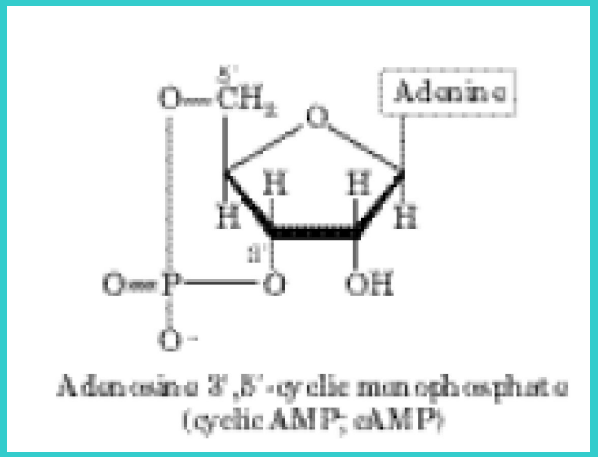
НАД$^+$

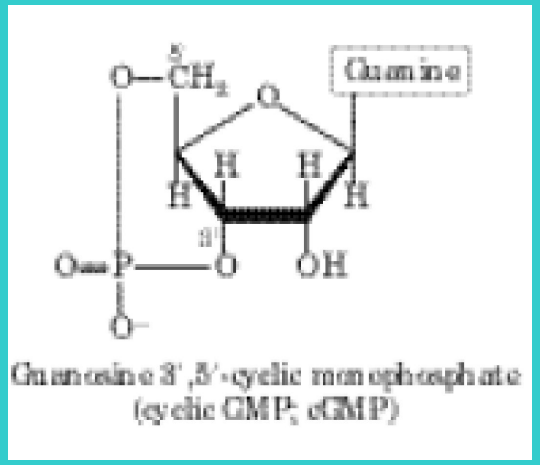


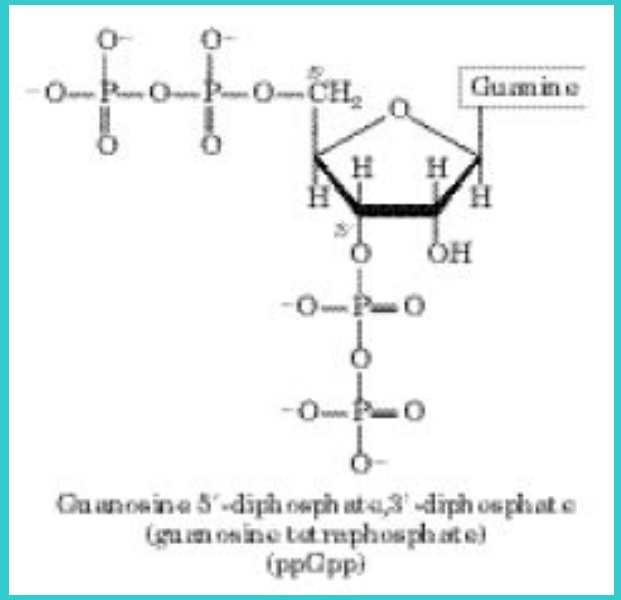
ФАД

Другие функции нуклеотидов

2. Нуклеотиды используются в клетке в качестве специфических сигнальных молекул (cAMP, cGMP).







Определение первичной структуры НК

1. Образование полинуклеотидной цепи с участием фосфодиэфирных связей

2. Определяют структуру полученных фрагментов цепи НК.

3. Реконструируют всю цепь НК.

Пространственная структура нуклеиновых кислот.

ДНК

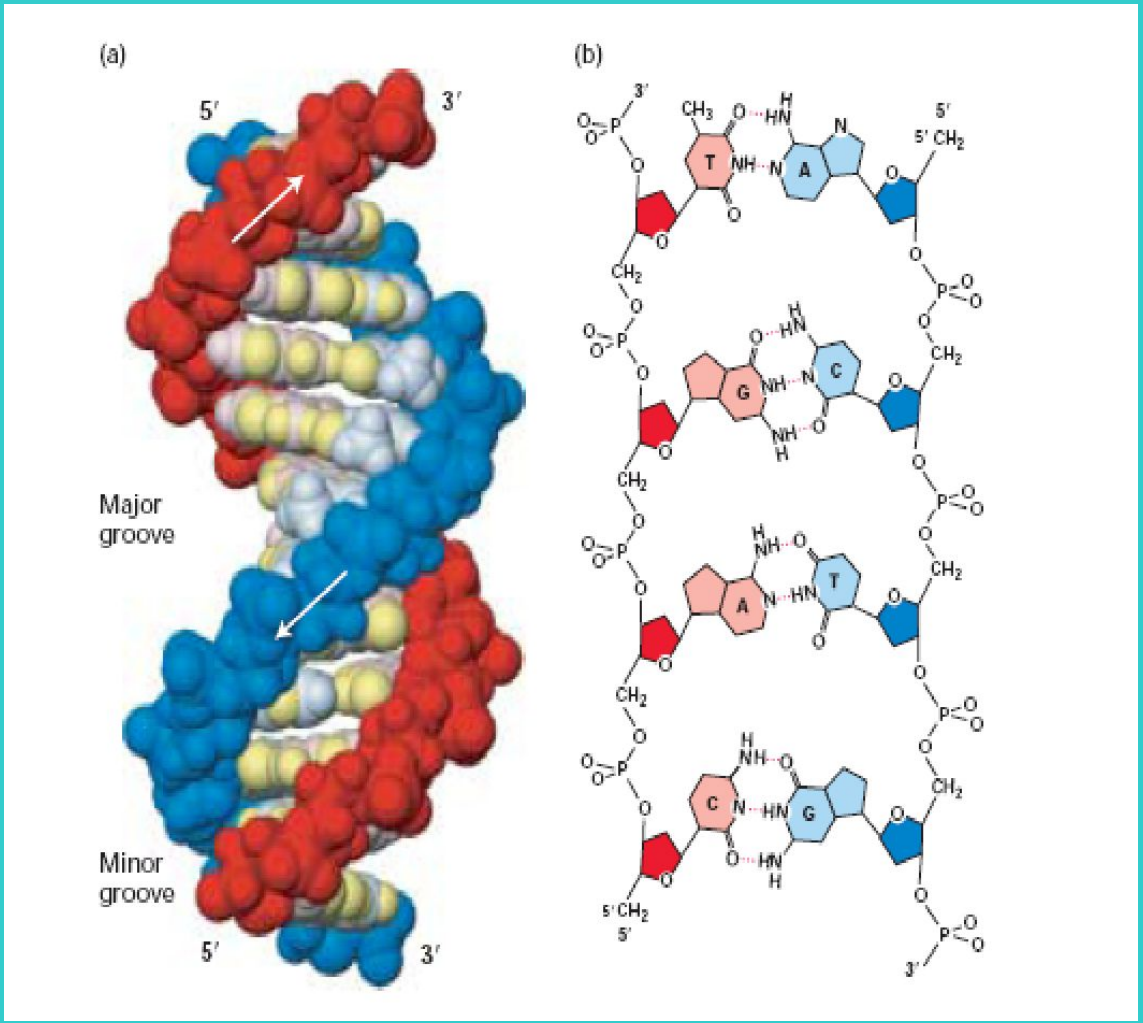
Вторичная структура ДНК

Двойная спираль УОТСОН-КРИК (1953 г.):

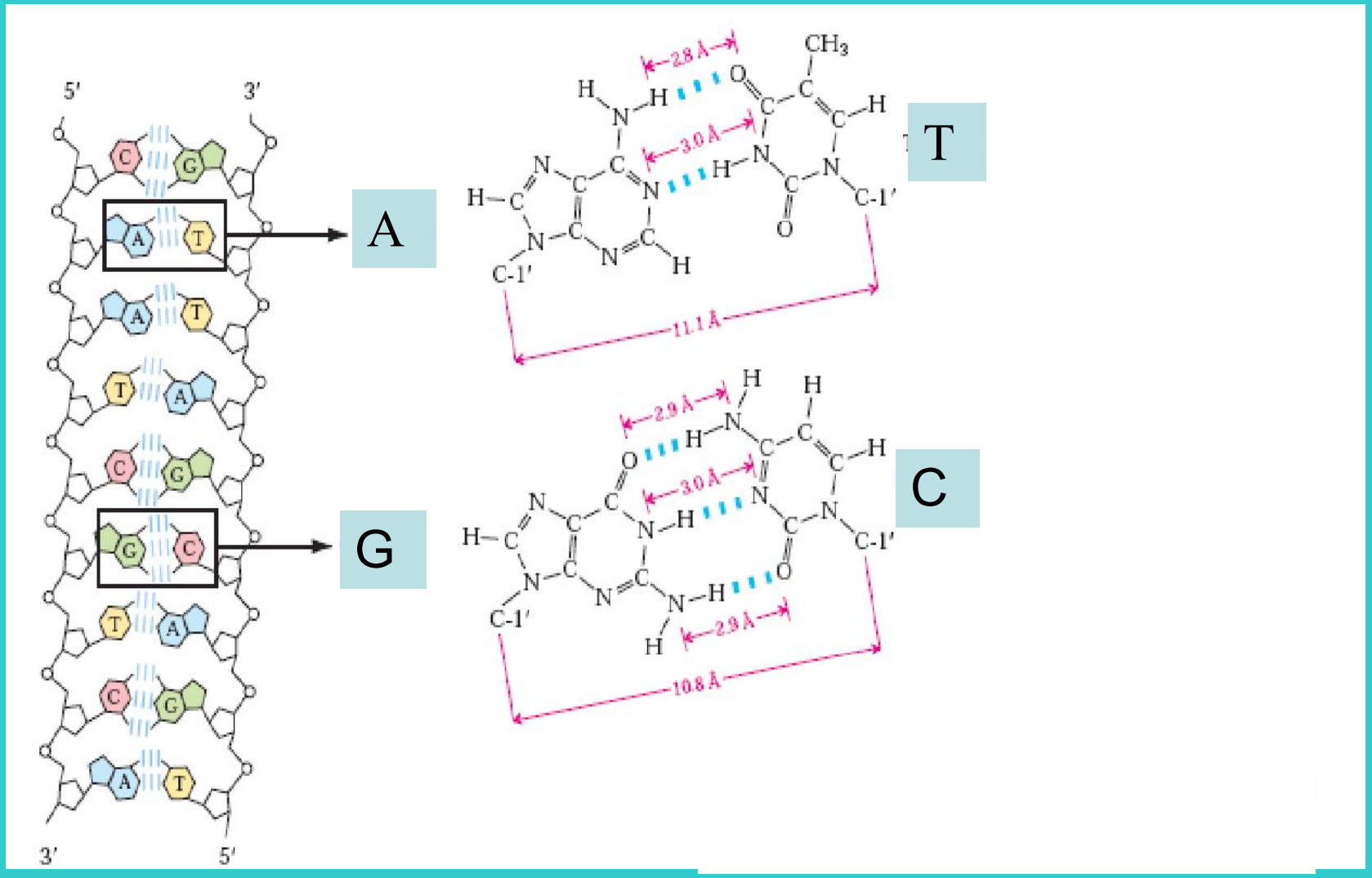
- **2 НК-цепи соединены друг с другом с помощью водородных связей и образуют правовинтовую спираль вокруг общей оси.**

- **2 цепи двойной спирали антипараллельны и комплементарны, т.е., образование поперечных водородных связей всегда происходит между основаниями C и G (2 связи) или A и T (3 связи).**

Пространственная структура ДНК



Комплементарность оснований



Двойная спираль ДНК

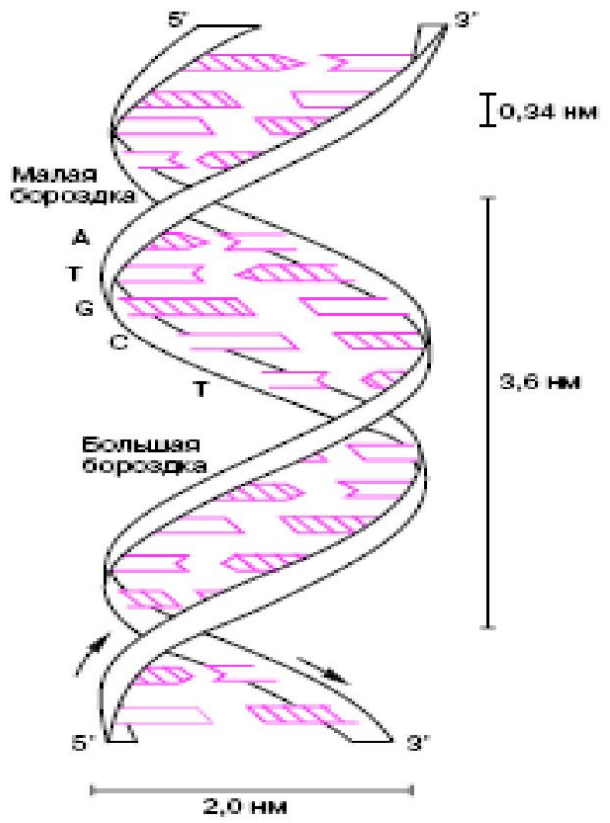


Рис. 2. Модель структуры ДНК по Уотсону и Крику. Две спиральные полинуклеотидные цепи закручены вправо вокруг общей оси. Основания изображены красным цветом; против каждого остатка пуринового основания (заштрихованы) одной цепи находится остаток пиримидинового основания другой цепи. На схеме показаны размеры спирали, наличие большой и малой бороздок и антипараллельность двух цепей ДНК. Исходно предполагалось, что на виток спирали приходится 10 пар оснований, или 3,4 нм. Последующие измерения показали, что виток соответствует 10,5 пар оснований, или 3,6 нм.

h= 0,34 нм - шаг спирали

H=3,4 нм – 10 п. о.- виток спирали

d= 2,0 нм

Денатурация двойной спирали ДНК

- **Под действием внешних факторов (Т (80-90ºС), pH≠7, химические агенты) двойная спираль распадается на единичные цепи (ковалентные связи не разрываются !!!!)**
- **Температура плавления ДНК – степень спирализации -50%.**
- **Признак денатурации ДНК – резкое падение вязкости раствора.**
- **Ренатурация ДНК происходит при приведении Т и pH к физиологическим условиям.**

Аналитические правила Э.Чаргаффа

1. Препараты ДНК из разных тканей одного и того же вида организма имеют одинаковый нуклеотидный состав.
2. Нуклеотидный состав ДНК у разных видов. различен
3. Нуклеотидный состав ДНК у данного вида не меняется с возрастом, не зависит от его питания и от изменений окружающей среды.
4. Независимо от вида организма:

   - число A-остатков равно числу T-остатков,
   - число G-остатков равно числу C-остатков.

Т.е., сумма пуриновых оснований равно сумме пиримидиновых оснований $A+G=T+C$

Пространственная структура ДНК

1953 г. **Генетик Д. Уотсон**

Физик Ф. Крик

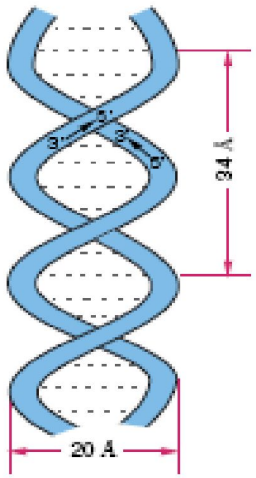
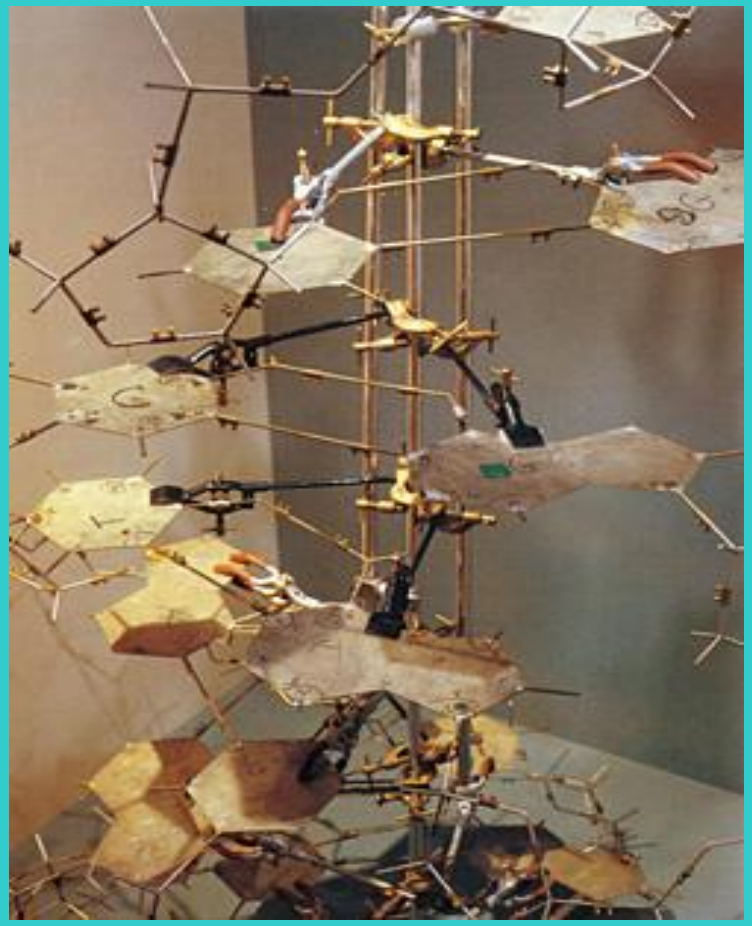


Рис. 1. Схематическое изображение двойной спирали ДНК (пунктиром обозначены водородные связи между парами пурин-пиримидиновых оснований)

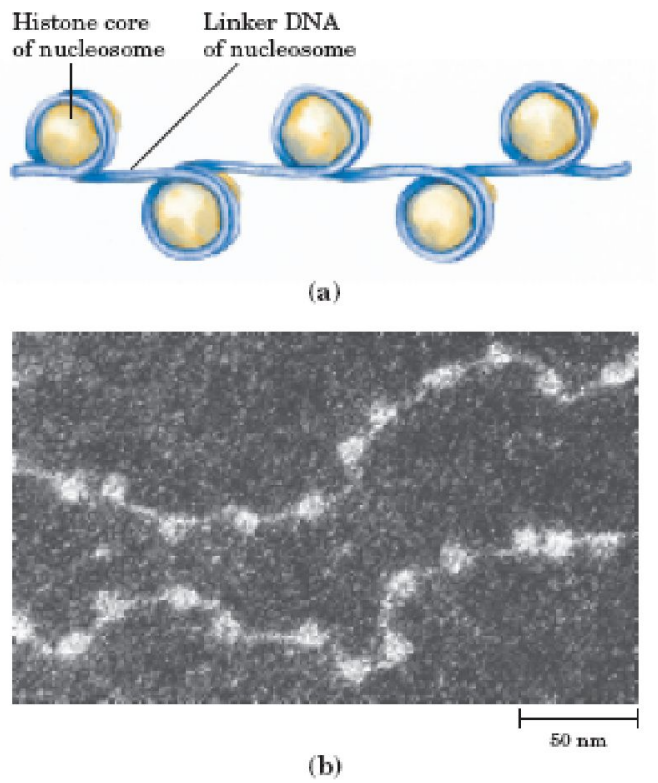
Трехмерная модель ДНК объяснила данные РСА и парность оснований.

Трехмерная модель ДНК



Упаковка ДНК в клетке

Длина клеточной ДНК человека в форме двойной спирали – 1,74 м !!!!
Поэтому хромосомы – это очень сильно конденсированные структуры.



IGURE 24-26 Nucleosomes. Regularly spaced nucleosomes consist f histone complexes bound to DNA. (a) Schematic illustration and) electron micrograph.

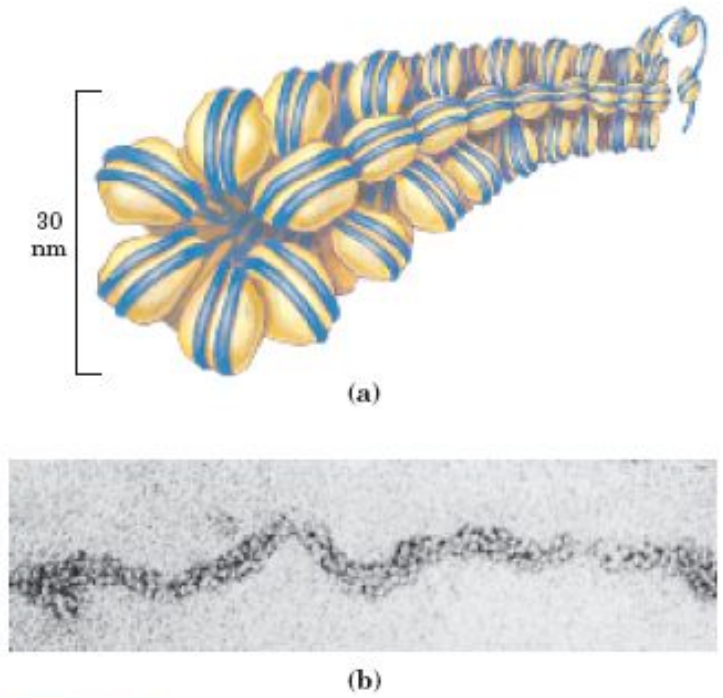
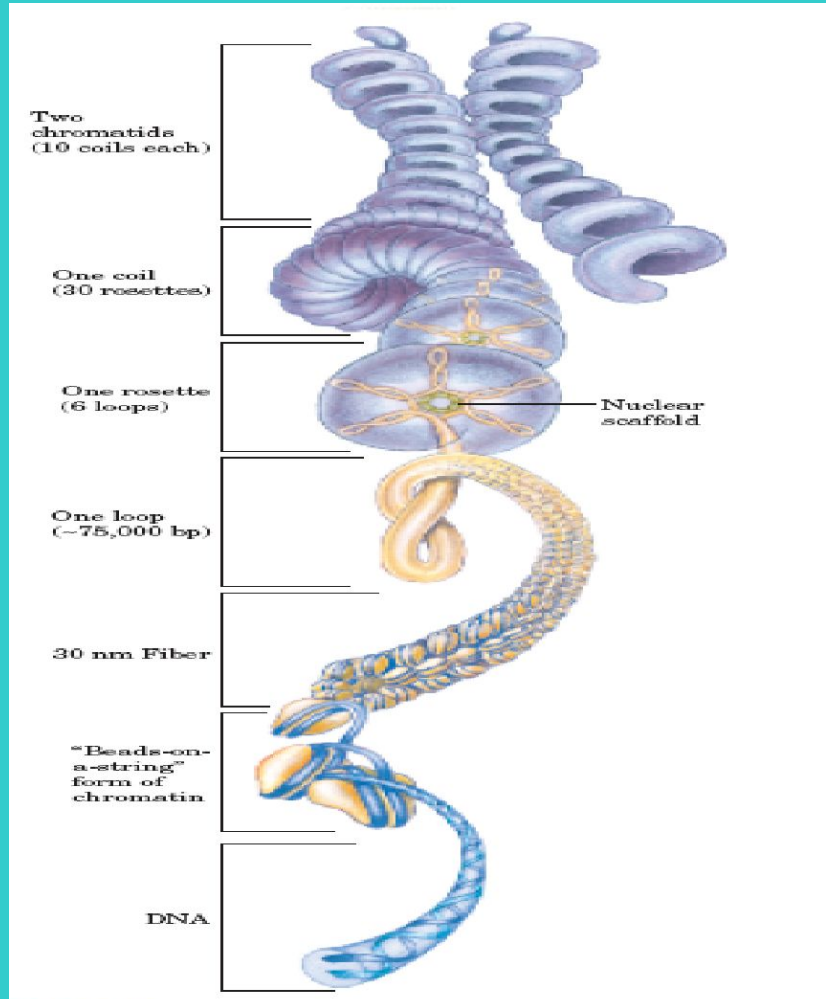


FIGURE 24-30 The 30 nm fiber, a higher-order organization of nucleosomes. (a) Schematic illustration of the probable structure of the fiber, showing nucleosome packing. (b) Electron micrograph.

Уровни компактизации ДНК



URE 24–33 Compaction of DNA in a eukaryotic chromosome. odel for levels of organization that could provide DNA compaction the chromosomes of eukaryotes. The levels take the form of coils on coils. In cells, the higher-order structures (above the 30 nm fibers) unlikely to be as uniform as depicted here.

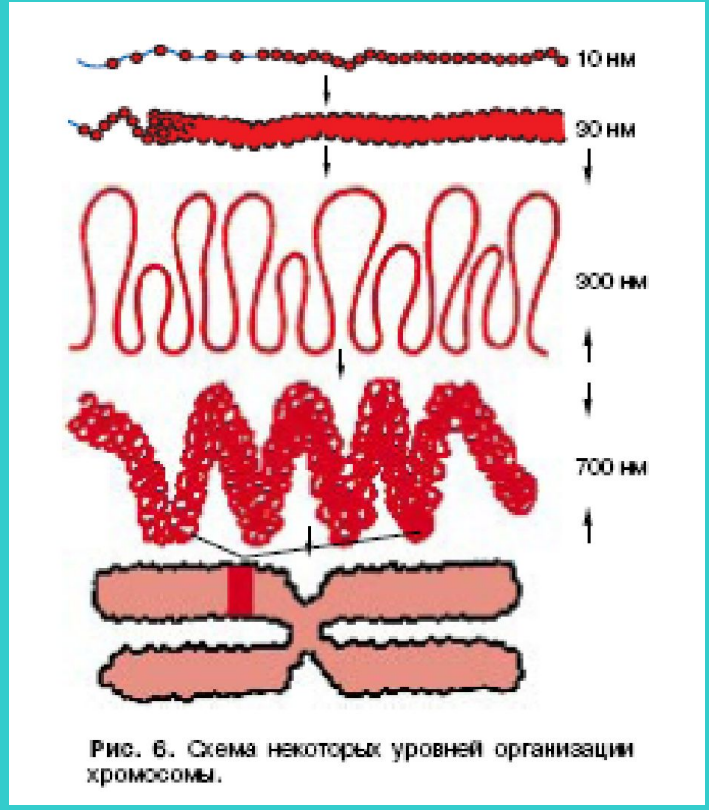
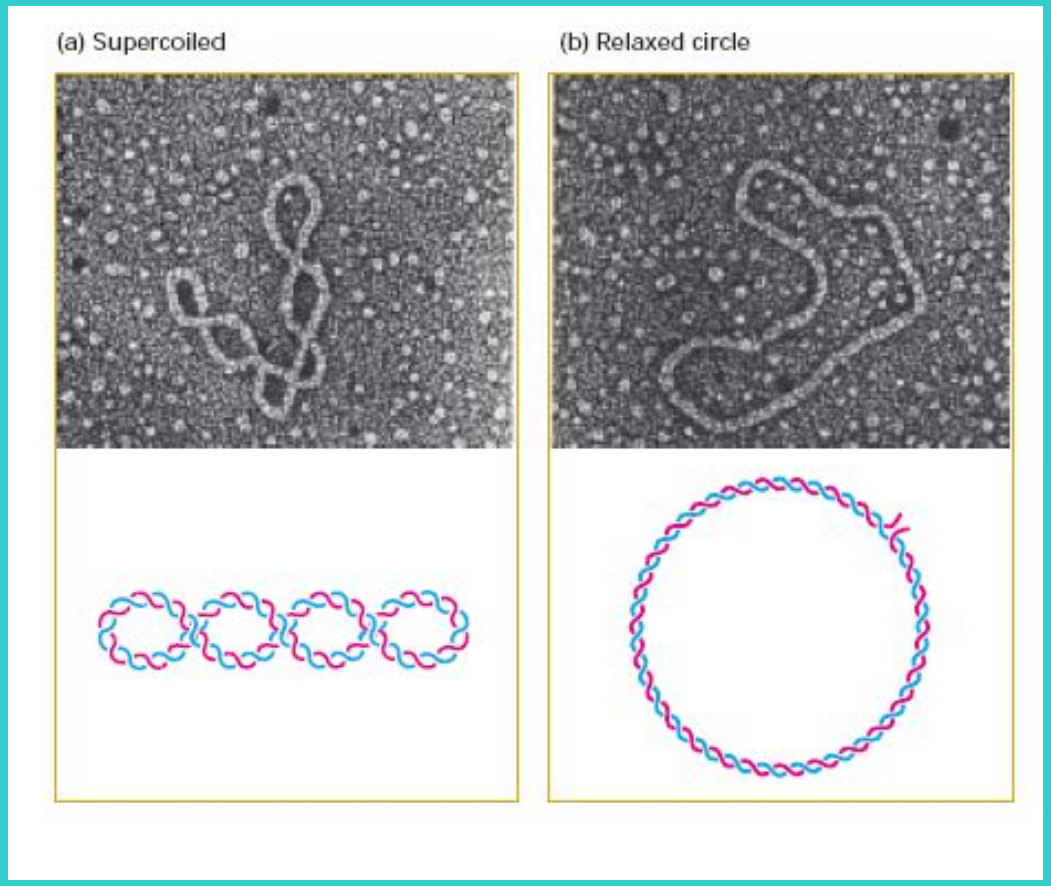


Рис. 6. Схема некоторых уровней организации хромосомы.

Циклические ДНК



- Многие бактерии
- Многие вирусы
- Митохондрии
- Хлоропласты

Размер ДНК

Организм	ДНК (п.н.)	Число генов
SV40 (вирус животных)	$5{,}0\ 10^3$	5
T4 (бактериофаг)	$2{,}0\ 10^5$	200
E. coli (бактерия)	$4{,}6 \cdot 10^6$	4600
Гаплоидная клетка человека	$2{,}8 \cdot 10^9$	30000 - 40000

Одноцепочечные РНК

- **м-РНК (75 -3000 н.) - копия части молекулы ДНК, служит матрицей для синтеза белка.**
- **т-РНК (75 н.) – переносят а.к. к определенному участку м-РНК в ходе биосинтеза белка.**
- **р-РНК (100 -3000 н.) – образуют в комплексе с белками рибосомы.**
- **гя-РНК – содержится в ядре клеток эукариот.**
- **РНК - у некоторых видов вирусов (ретровирусы) служит носителем генетической информации.**

Структура т-РНК

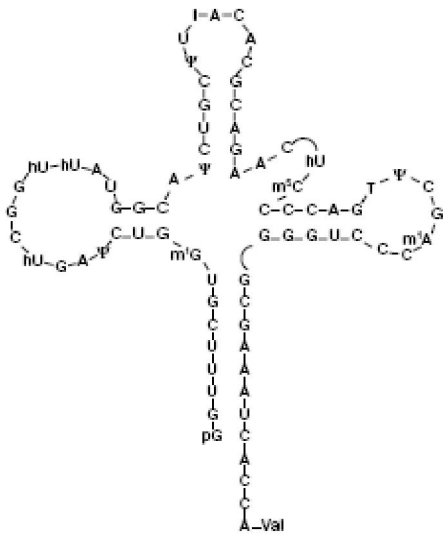


Рис. 3. Структура дрожжевой валиновой тРНК в виде клеверного листа. Помимо четырех основных нуклеотидов тРНК содержит множество так называемых минорных нуклеотидов: hU – дигидроуридинфосфат, у которого двойная связь в кольце урацила во фрагменте –CH=CH– превращена в одинарную в результате гидрирования (присоединения двух атомов H, то есть образования фрагмента $-CH_2-CH_2-$); m^1G, m^1A, m^2C -производные нуклеотидов G, A, C, имеющих метильные группы (CH_3) в гетероциклах соответственно при атомах N1 и C5; Ψ – псевдоуридинфосфат, у которого гетероцикл (урацил) связан с рибозой не через атом N1, а через атом C5; I – инозинфосфат, который является аналогом G, в котором 2-NH_2-группа заменена на H

Рис. 2. Обобщенная вторичная структура молекул транспортных РНК (клеверный лист). Указаны основные фрагменты структуры: антикодон, ограниченный модифицированными нуклеотидами, выделяющими триплетную рамку; неспецифический участок ACC, связывающий аминокислоту; четыре двуспиральных участка (стебля) и три неспаренные петли

Пространственная структура тРНК

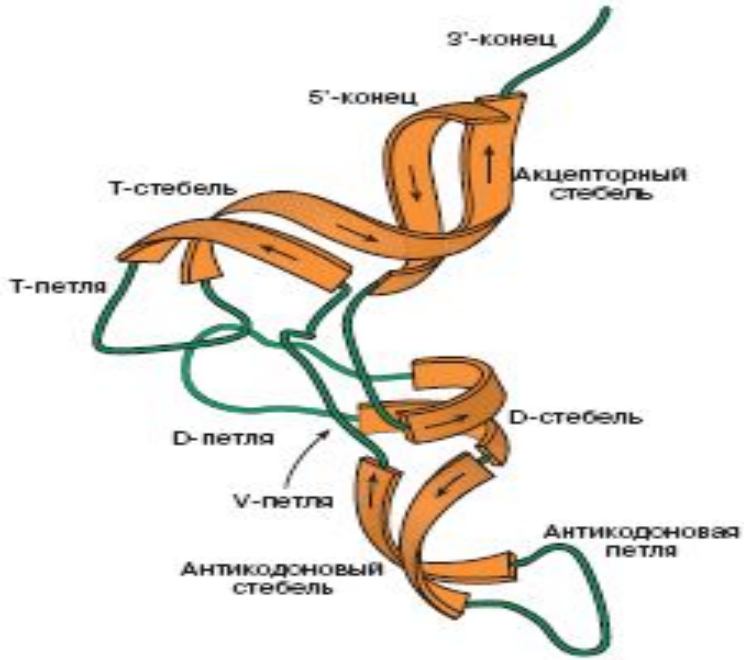


Рис. 3. Схема L-образной трехмерной структуры фенилаланиновой тРНК, на которой участки полинуклеотидной цепи представлены или в форме свернутой оранжевой ленты, или в форме зеленого тяжа. Двуспиральная область стеблей формируется из двух лент, однонитевые петли изображены тяжами. Видно, что D- и Т-петли находятся в очень тесном контакте

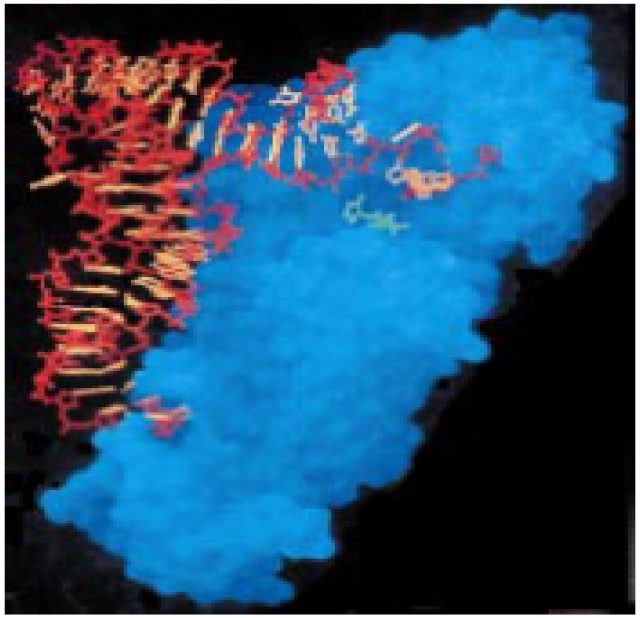


Рис. 4. Комплекс глутаминил-тРНК-синтетазы с глутаминовой тРНК и АТР (по данным рентгеноструктурного анализа). В молекуле тРНК красным изображен рибозофосфатный скелет, оранжевым – основания. Фермент представлен голубым, АТР – зеленым. Область контакта между тРНК и ферментом простирается вдоль одной стороны поверхности белка. ССА-конец и антикодон тРНК, а также АТР располагаются в углублениях на поверхности фермента. Белок проникает между 5'- и 3'-концами тРНК и разрушает первую пару оснований акцепторного стебля