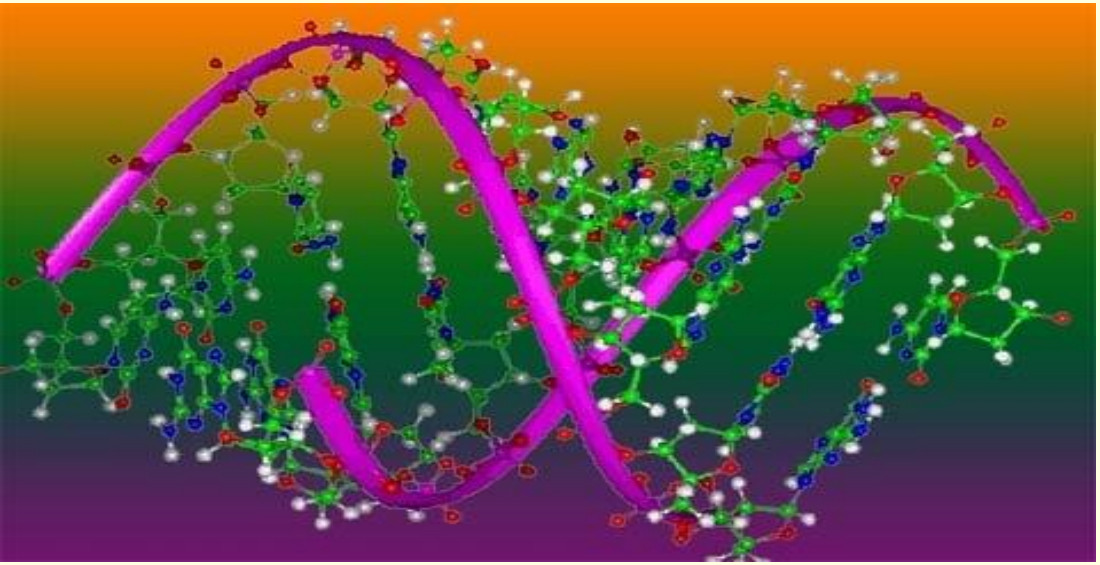
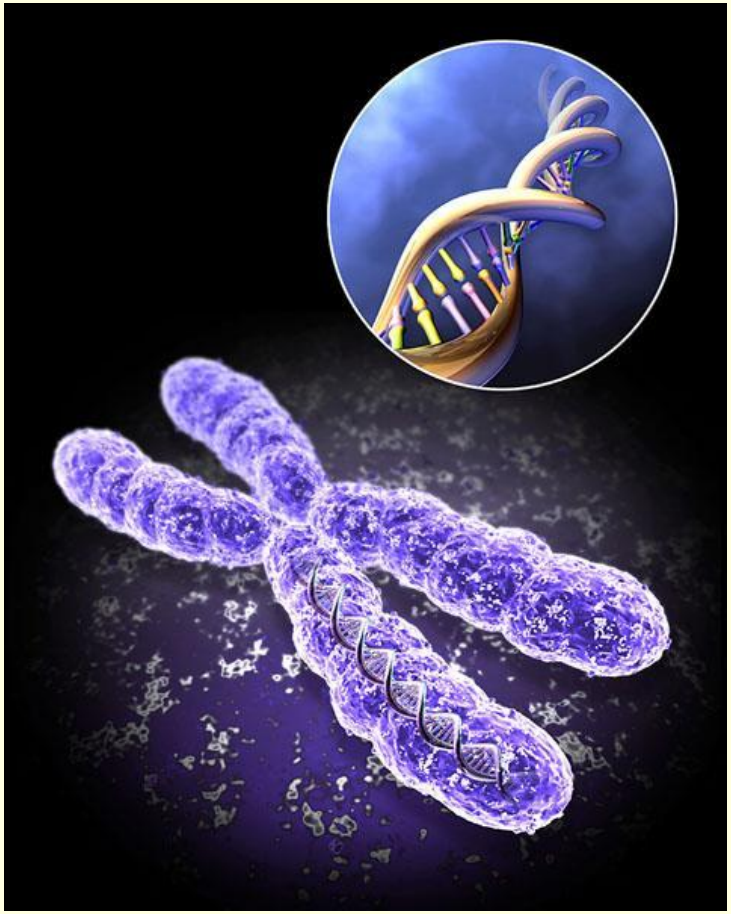
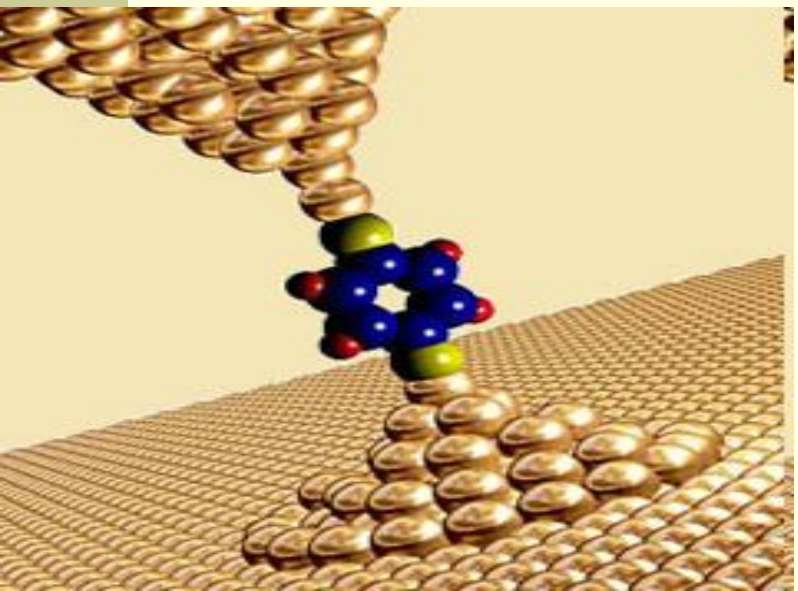
Нуклеиновые кислоты





Нуклеиновые кислоты

- (от лат. nucleus — ядро) — высокомолекулярные органические соединения, биополимеры (**полинуклеотиды**), образованные остатками нуклеотидов



с молекулярной массой от 25 тыс. до 1 млн дальтон и более

История открытия

Фридрих Иоганн Мишер (1844—1895) — швейцарский физиолог, гистолог и биолог, открыл *нуклеины* в 1869 г.

в клеточных ядрах, изолированных из гноя, а также из спермиев лосося.

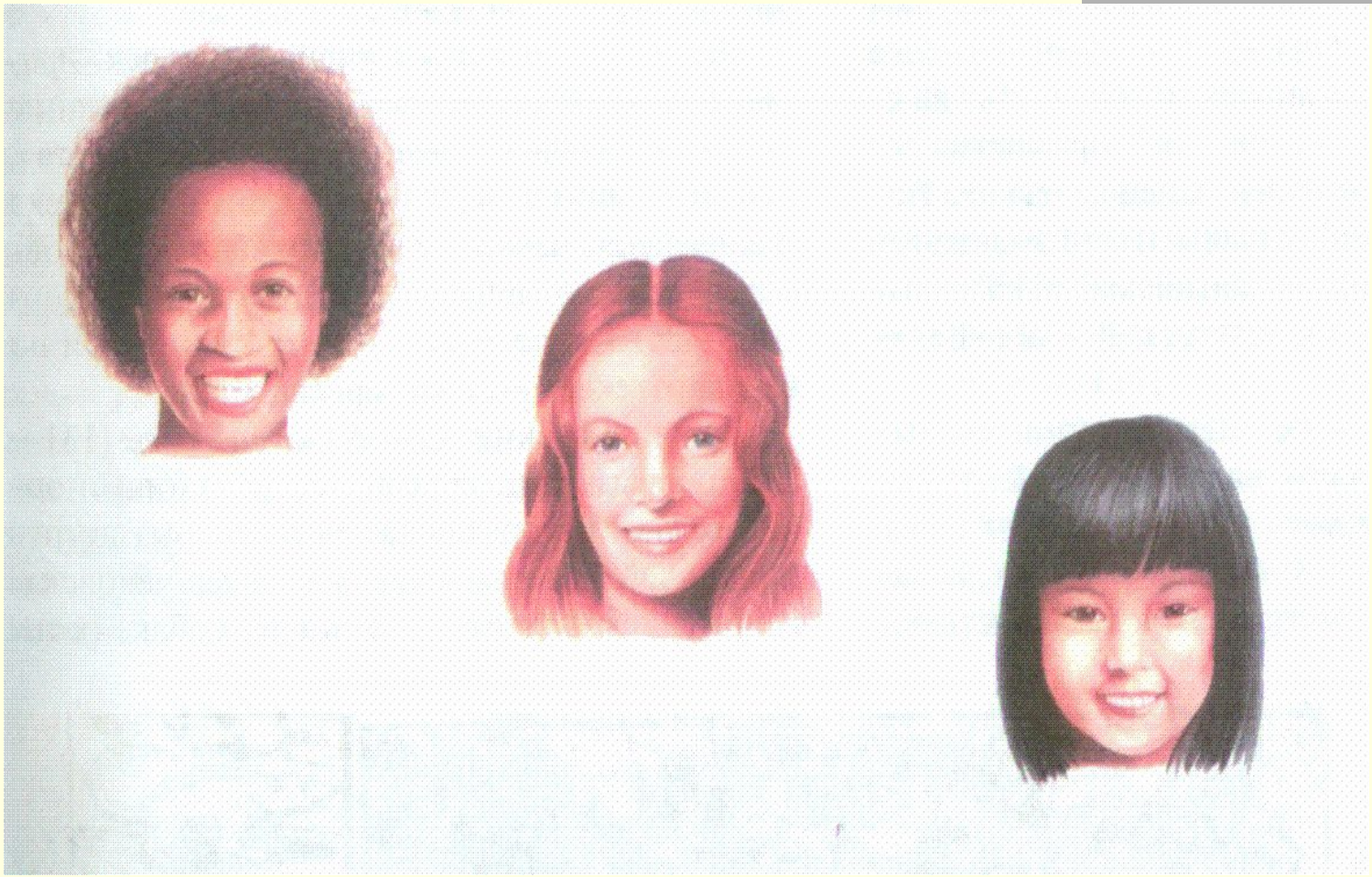
Значение нуклеиновых кислот

Биологическая роль **заключается:**

1. **в хранении, реализации и передаче наследственной информации, "записанной" в виде последовательности нуклеотидов — т. н. <u>генетического кода</u>;**
2. **В управлении процессом биосинтеза белка.**

- **Стабильность НК- важнейшее условие нормальной жизнедеятельности клеток и целых организмов.**

«Мы все наследники ДНК»



*

НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ

ДНК –

дезоксирибонуклеиновая кислота

сохраняют генетическую информацию

РНК рибонуклеиновая кислота

участвует в передачи генетической информации

НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ

МОНОМЕРЫ - НУКЛЕОТИДЫ

ДНК –

дезоксирибонуклеиновая кислота

РНК рибонуклеиновая кислота

Информационная (матричная) РНК (и-РНК)

Транспортная РНК (т-РНК)

Рибосомная РНК (р-РНК)

Состав нуклеотида в ДНК

Азотистые основания:
Аденин (А)
Гуанин (Г)
Цитозин (Ц)
Тимин (Т)

Дезо кси-рибо за

Остаток фосфорной кислоты

Состав нуклеотида в РНК

Азотистые основания:
Аденин (А)
Гуанин (Г)
Цитозин (Ц)
Урацил (У):

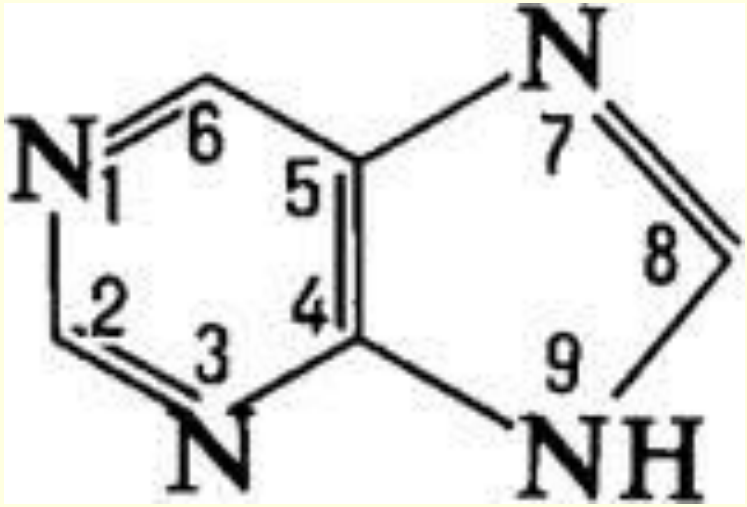
Риб оза

Остаток фосфорной кислоты

Нуклеиновые основания

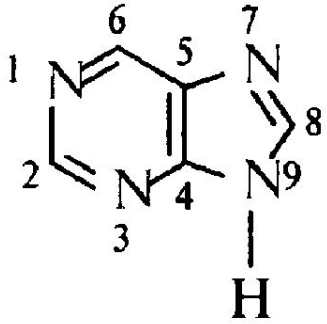
Пиримидин

Нуклеиновые основания



Пурин

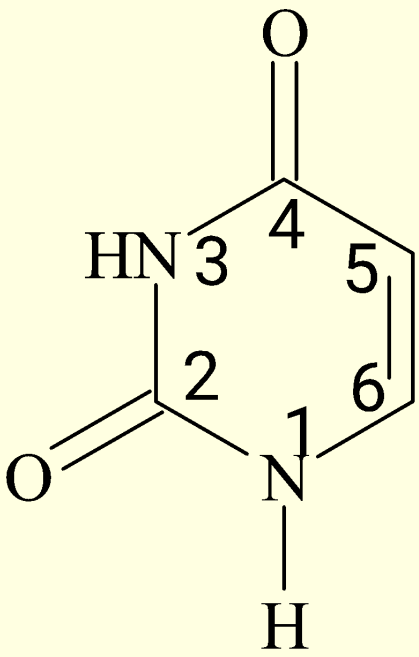
ядро пиримидина



ядро имидазола

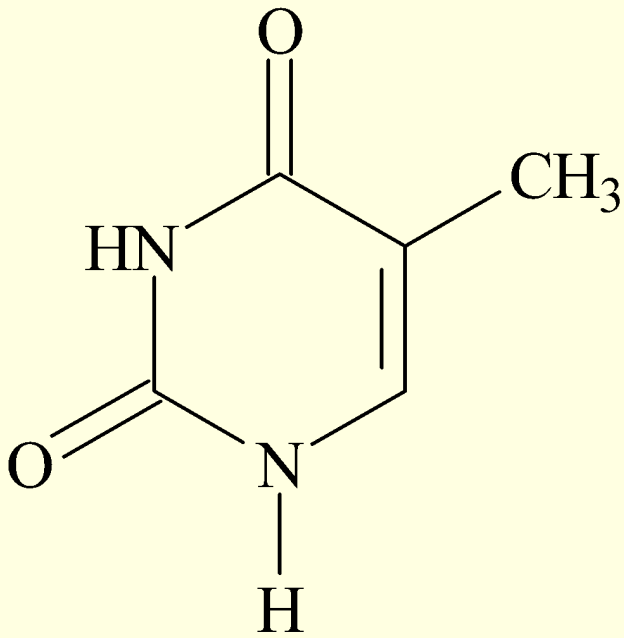
пурин

Пиримидиновые основания



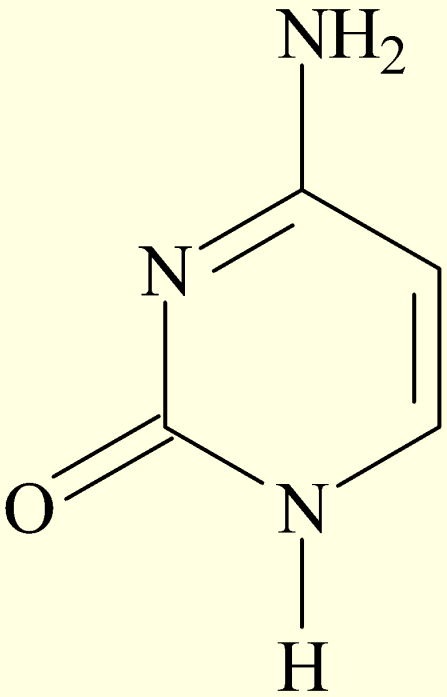
Урацил Ura

(2,4-диоксопиримидин)



Тимин Thy

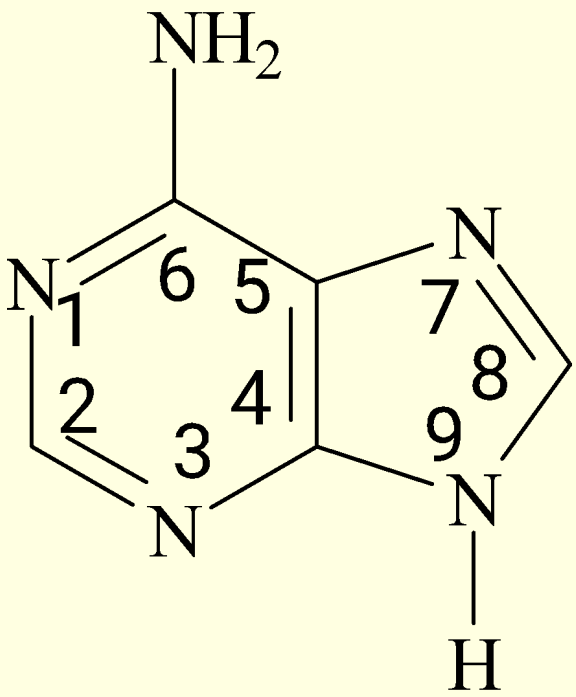
(5-метил-2,4-диоксопиримидин, 5-метилурацил



Цитозин Cyt

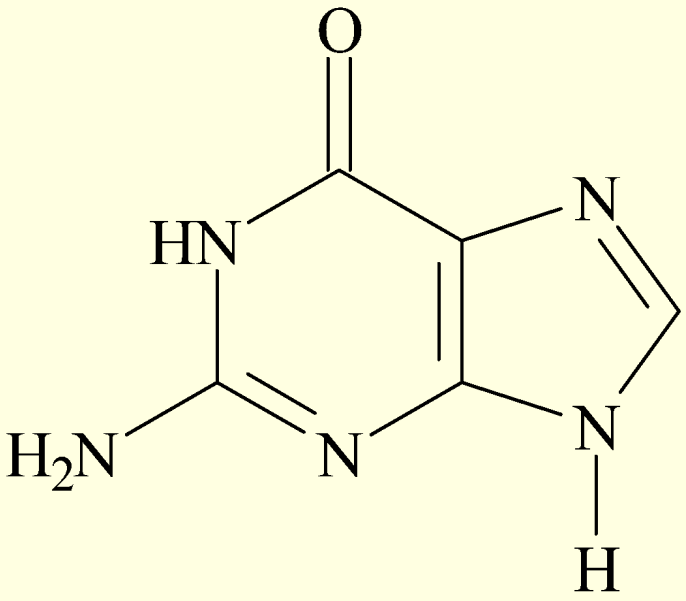
(4-амино-2-оксопиримидин)

Пуриновые основания



Аденин Ade

(6-аминопурин)

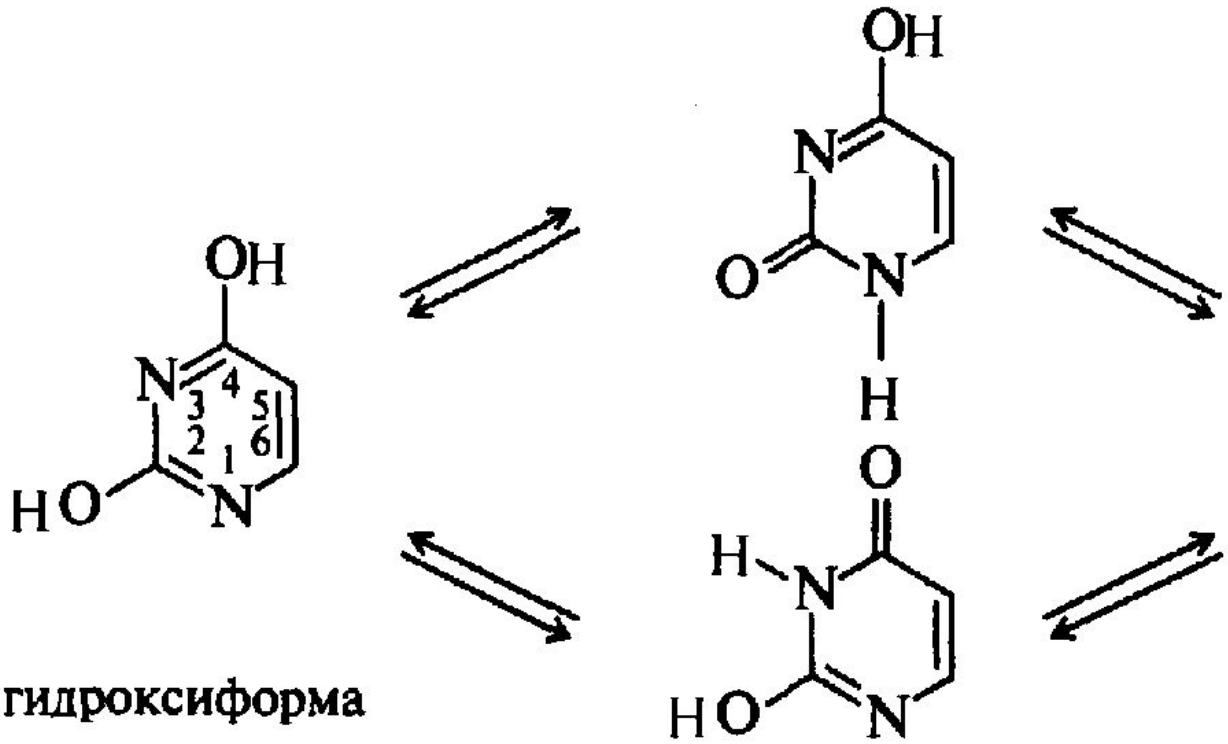


Гуанин Gua

(2-амино-6-оксопурин)

лактим-лактамная таутомерия

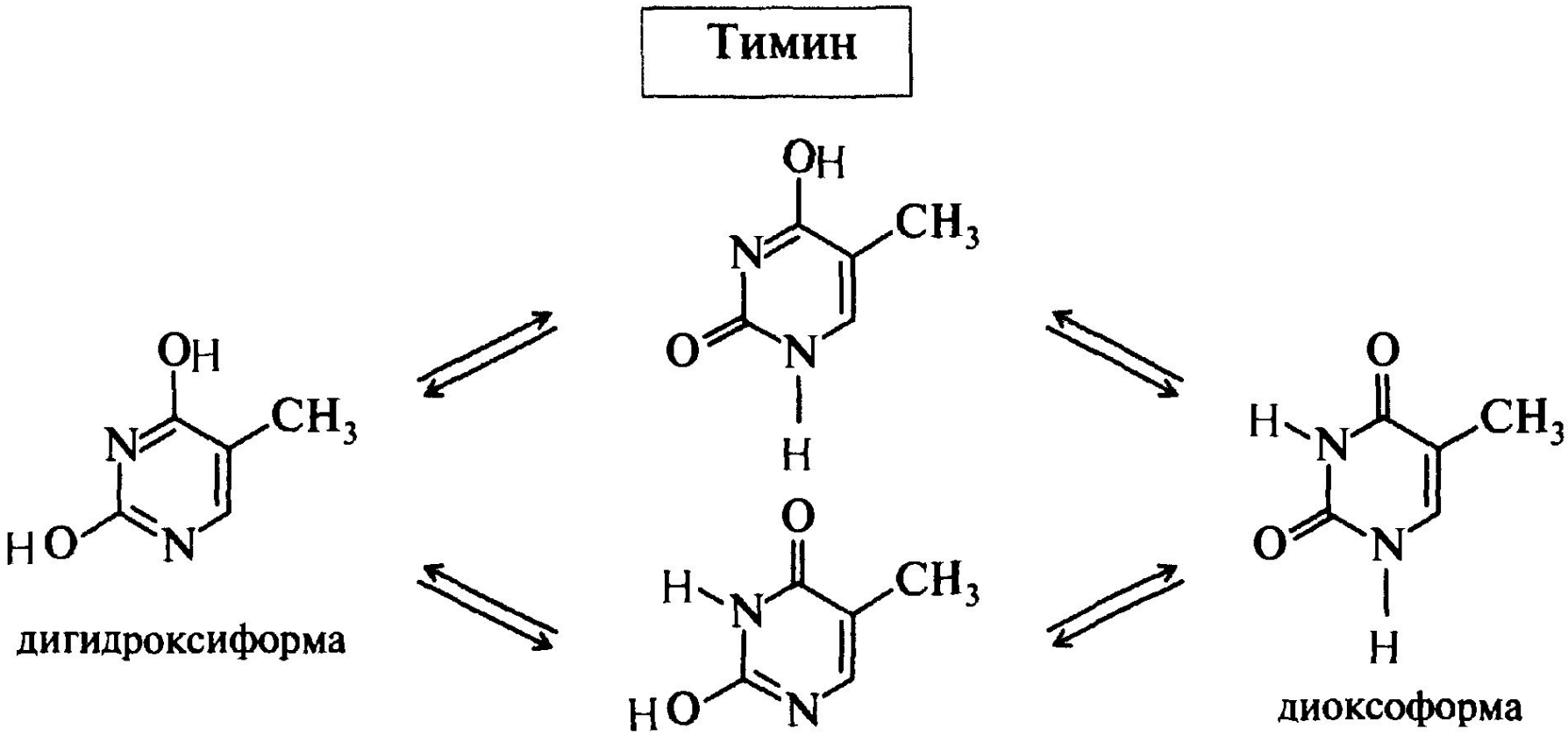
Урацил



дигидроксиформа

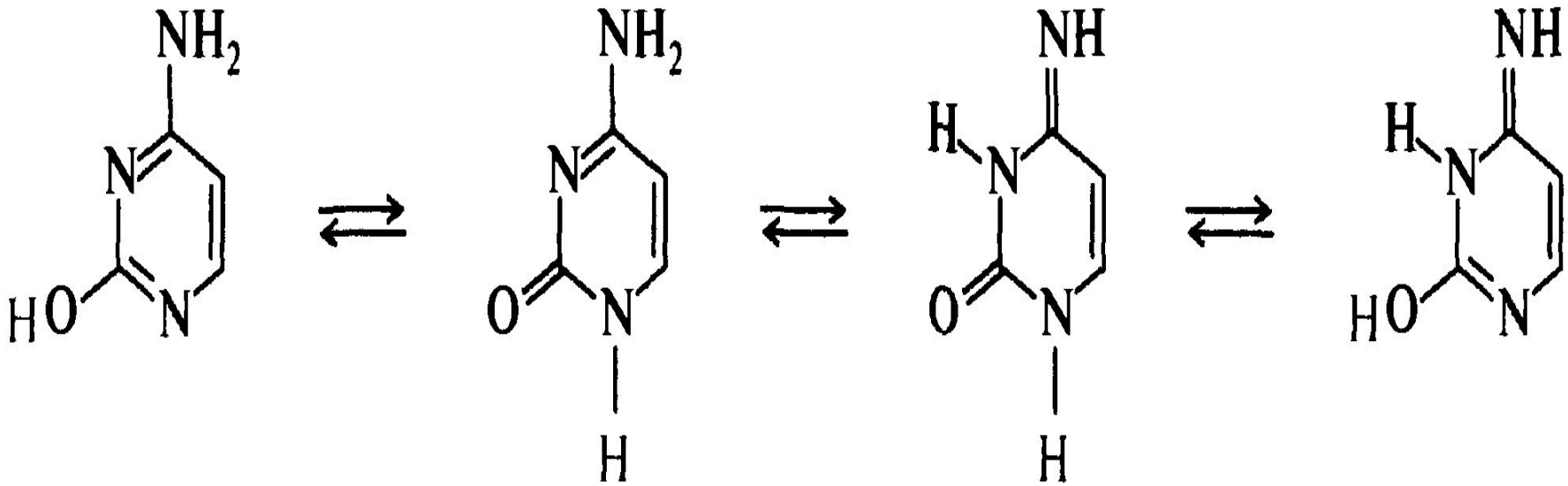
диоксоформа

лактим-лактамная таутомерия



енамино-иминная таутомерия.

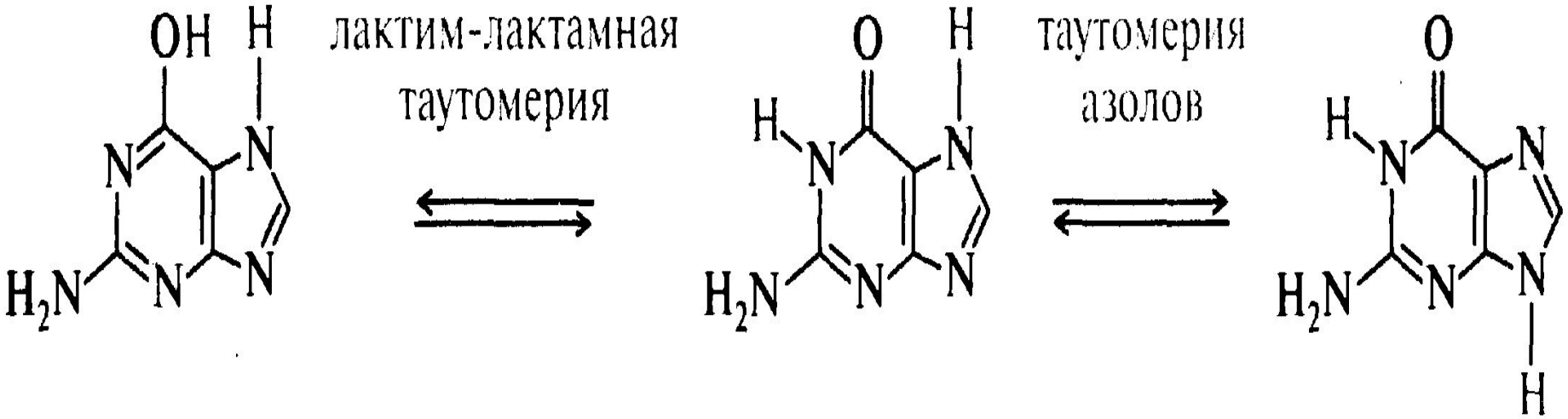
Цитозин



енаминные формы

иминные формы

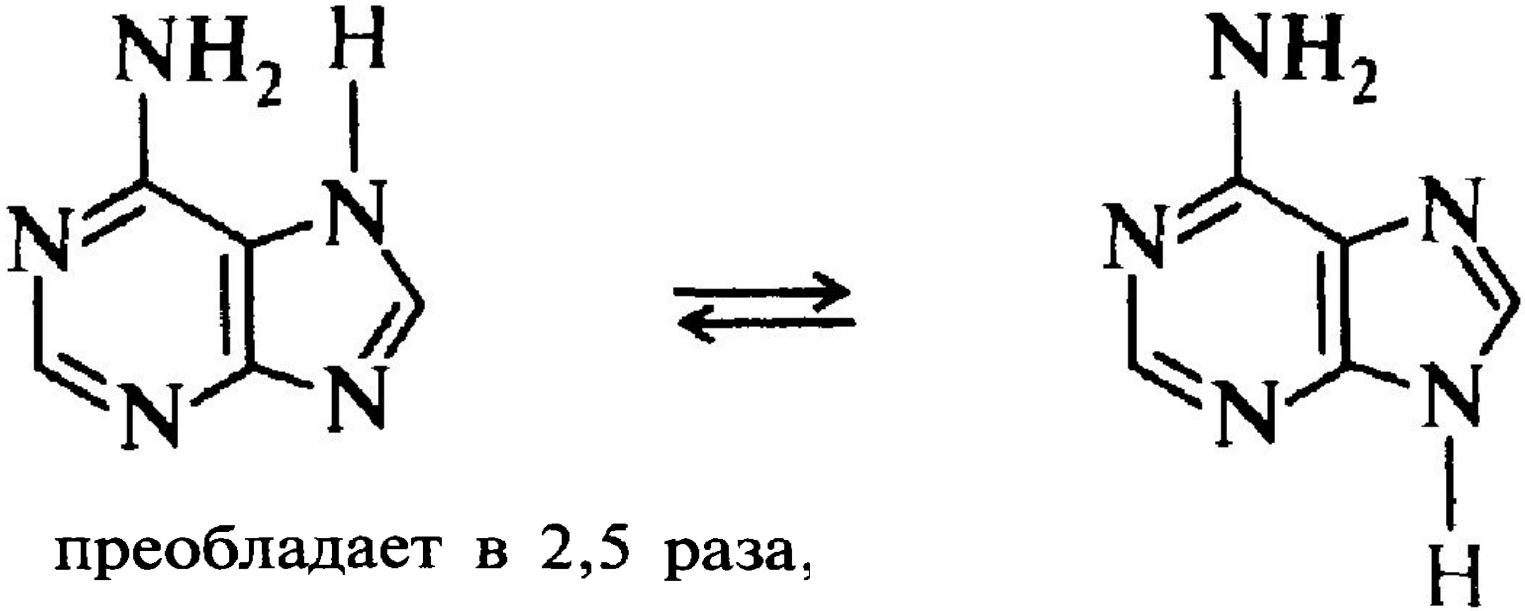
Гуанин



таутомерные формы гуанина

азольная прототропная таутомерия

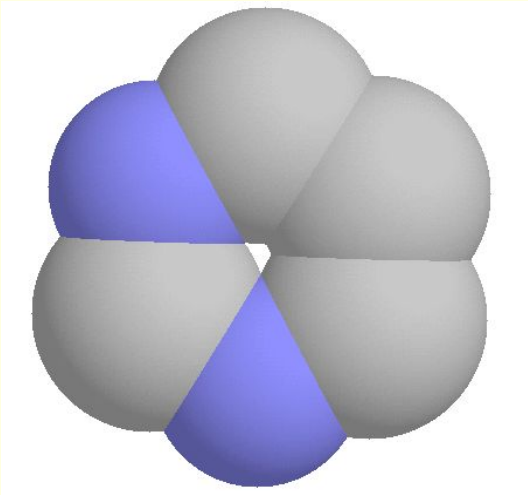
Аденин

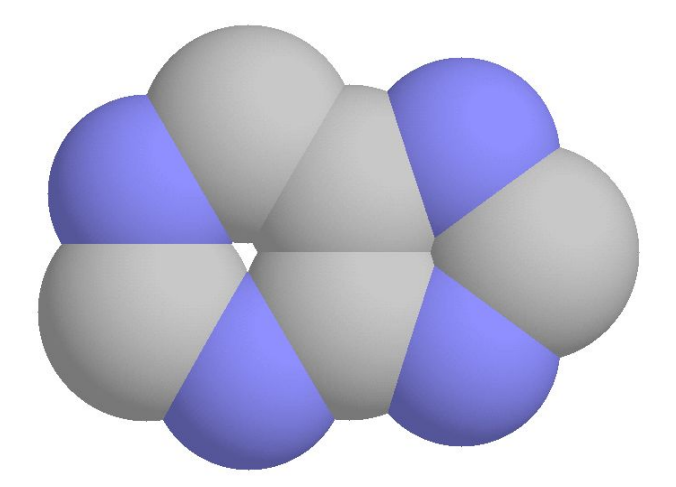


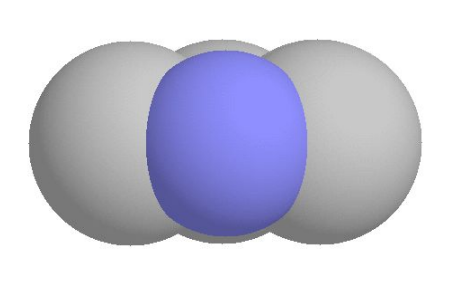
преобладает в 2,5 раза,

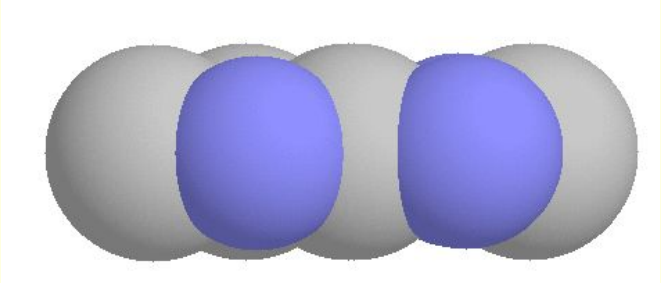
таутомерные формы аденина

N–7 и *N*–9.



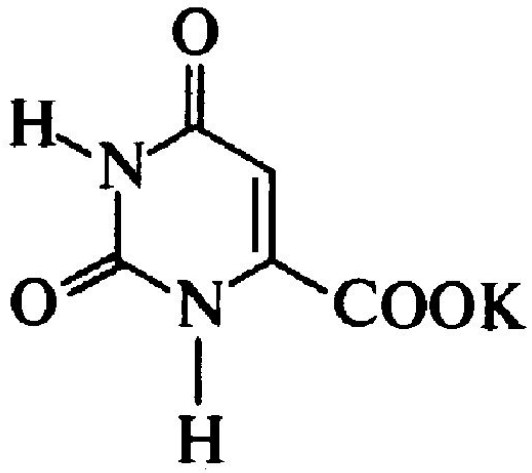




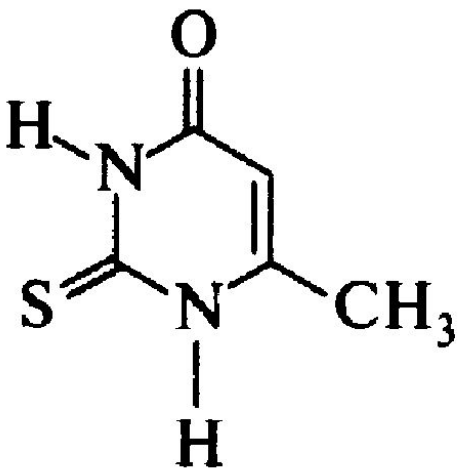


Плоское строение молекул пиримидина и пурина

Производные пиримидина как лекарственные средства.



оротат калия

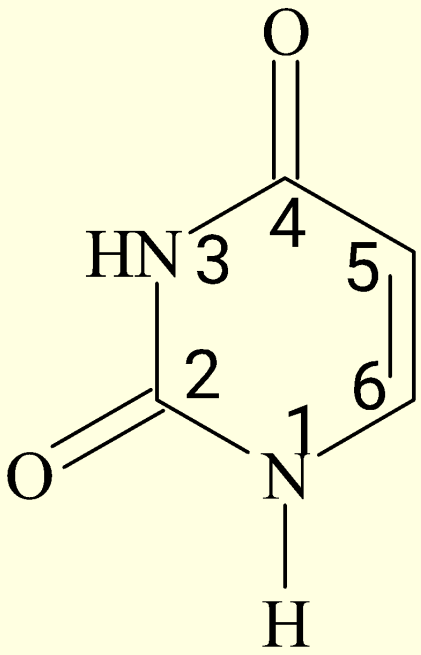


метилтиоурацил

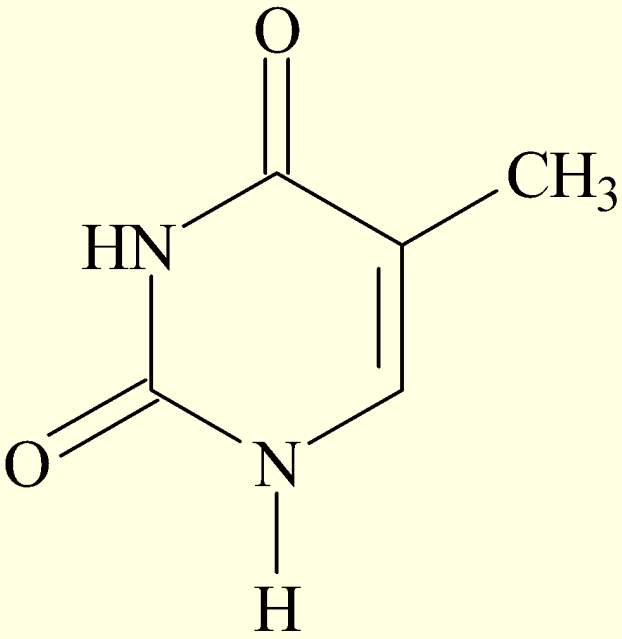
стимулятор обменных процессов

функции щитовидной железы

РНК	ДНК
Урацил	**Тимин**
Цитозин, аденин, гуанин	**Цитозин, аденин, гуанин**

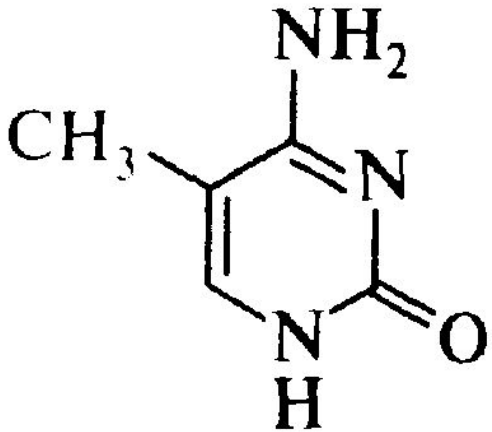


Урацил

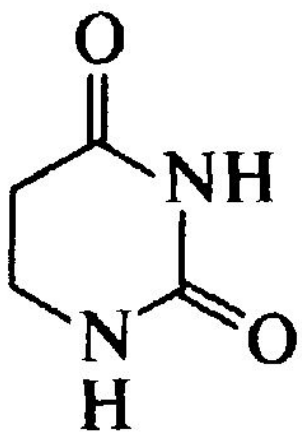


Тимин

гетероциклические основания

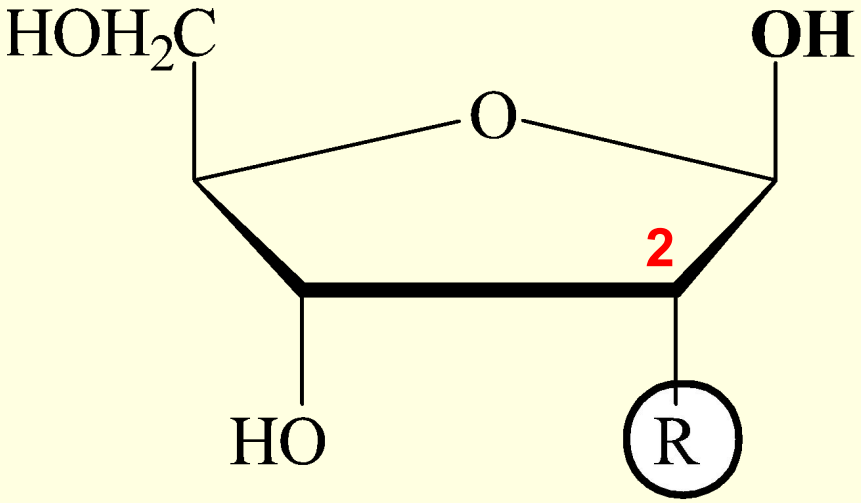


5-метилцитозин m^5Cyt



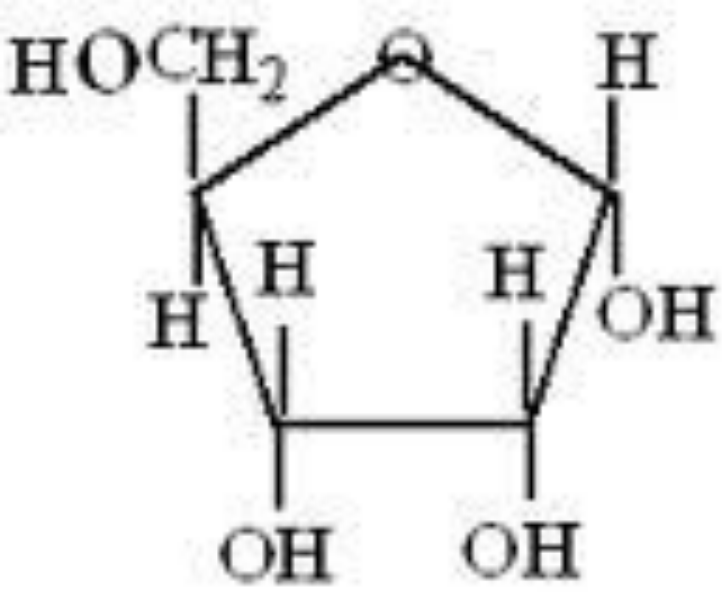
дигидроурацил UH_2

Нуклеозиды *N*-гликозиды

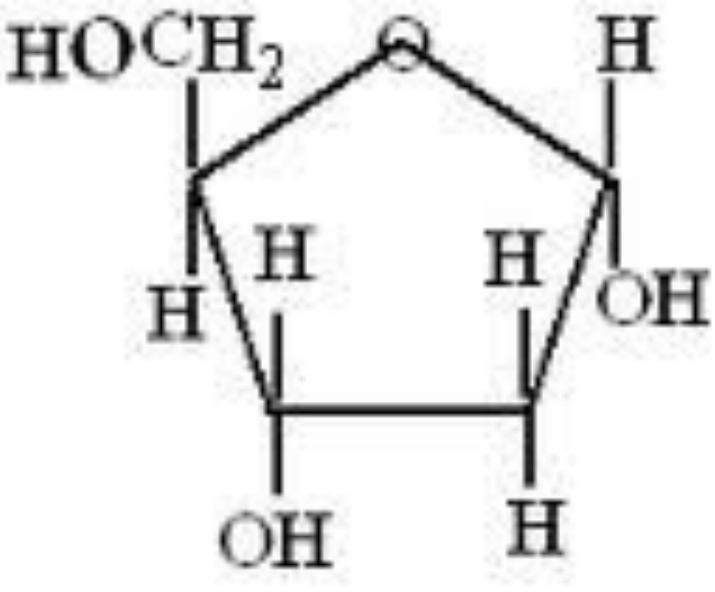


R=OH β-D-рибофураноза
R=H 2-Дезокси-β-D-рибофураноза

(!) Природные нуклеозиды всегда являются β-аномерами.

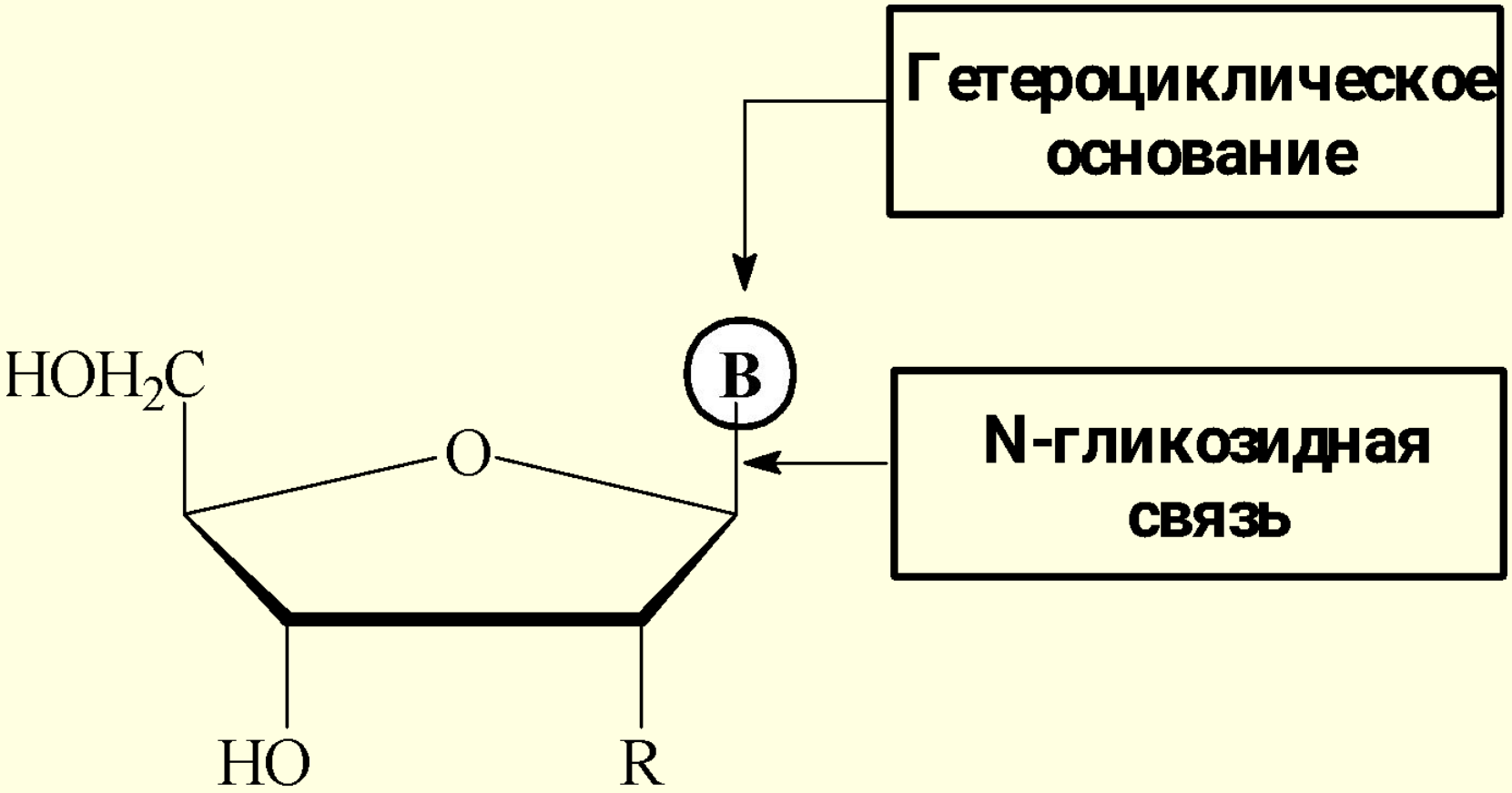


Рибоза



Дезоксирибоза

НУКЛЕОЗИДЫ



Общая структура нуклеозида

R=OH Рибонуклеозид

R=H Дезоксирибонуклеозид

Названия нуклеозидов

β-аденинрибофуранозид

Тривиальные названия

Цитозин + Рибоза Цит**идин**

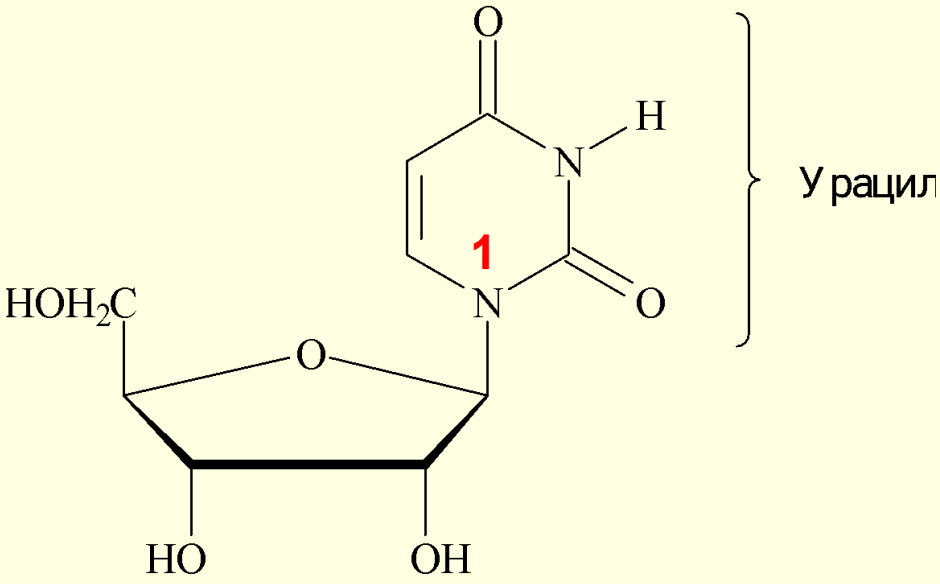
Цитозин + Дезоксирибоза Дезокси**цит**идин

Аденин + Рибоза Аден**озин**

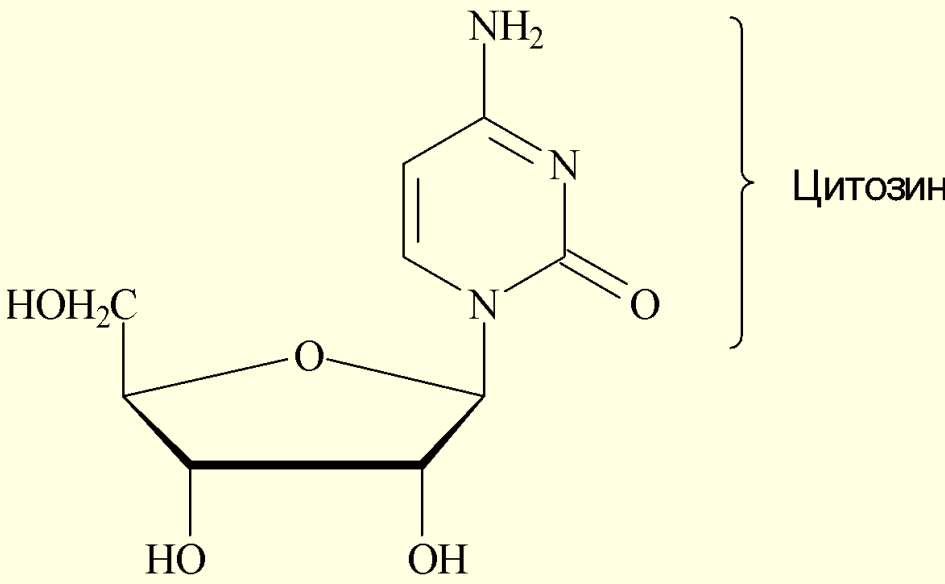
Аденин + Дезоксирибоза Дезокси**аден**озин

Исключение
- тимидин (а не дезокситимидин)
- риботимидин

НУКЛЕОЗИДЫ, ВХОДЯЩИЕ В СОСТАВ РНК (РИБОНУКЛЕОЗИДЫ)

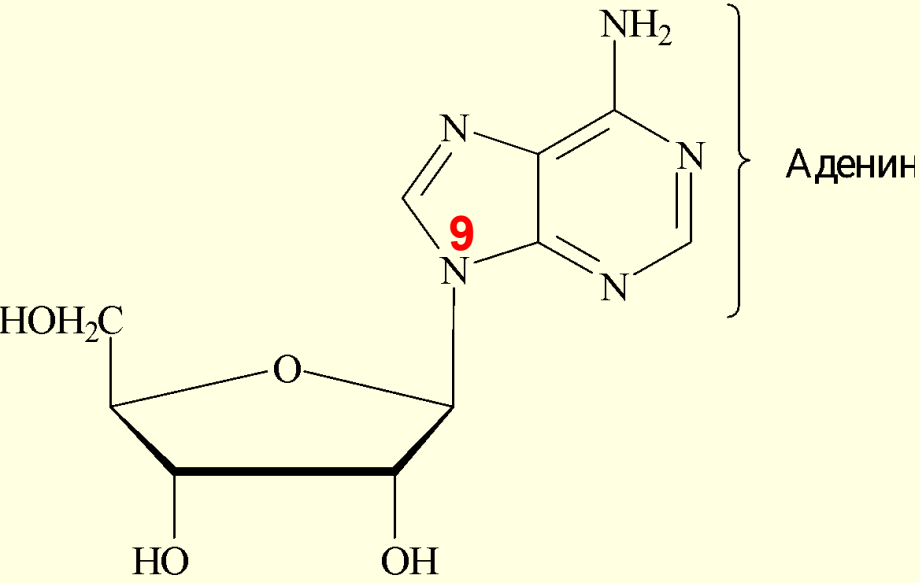


Уридин (U)

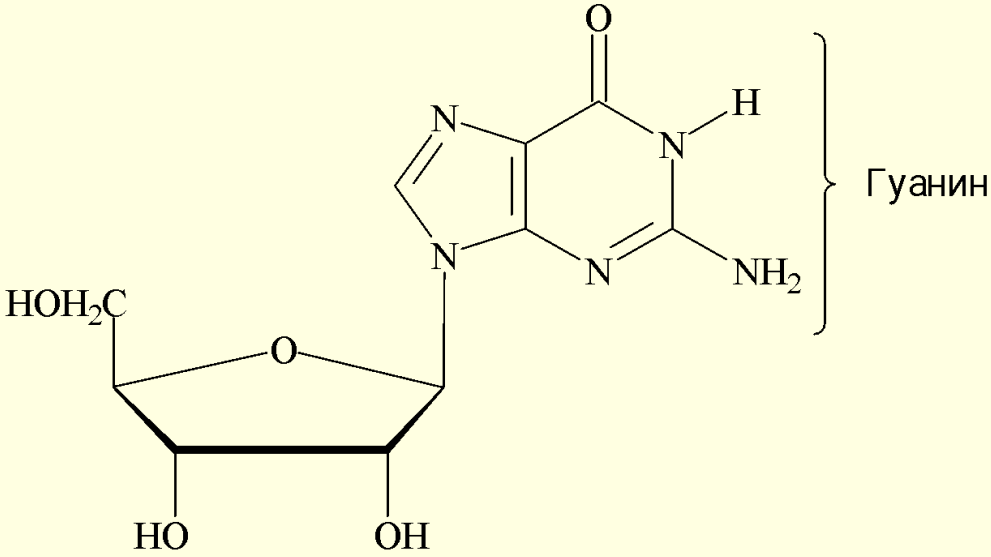


Цитидин (C)

НУКЛЕОЗИДЫ, ВХОДЯЩИЕ В СОСТАВ РНК (РИБОНУКЛЕОЗИДЫ)

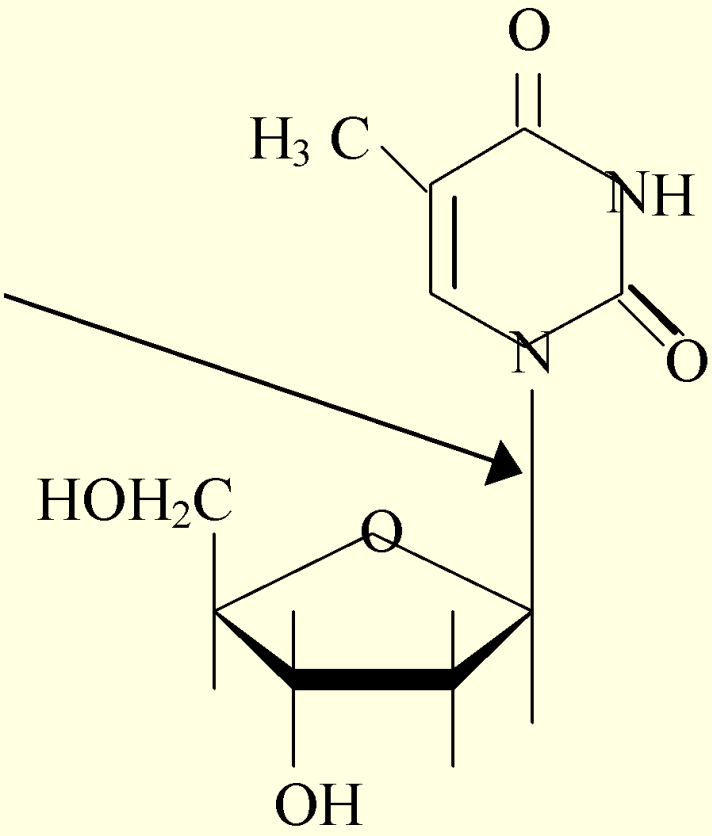


Аденозин (A)

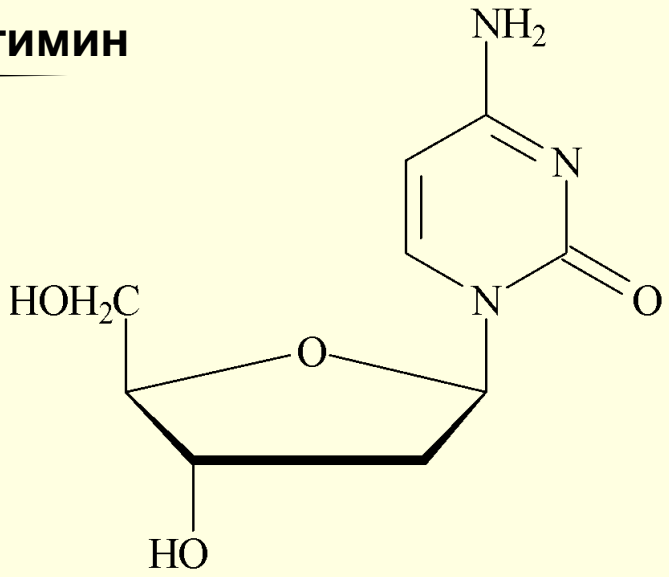


Гуанозин (G)

НУКЛЕОЗИДЫ, ВХОДЯЩИЕ В СОСТАВ ДНК (ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕОЗИДЫ)



тимин

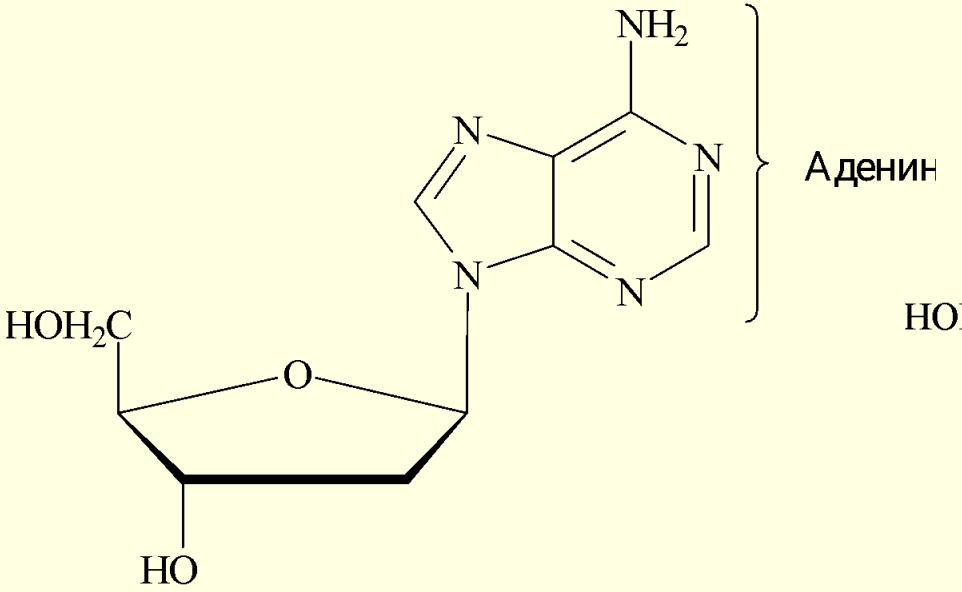


Цитозин

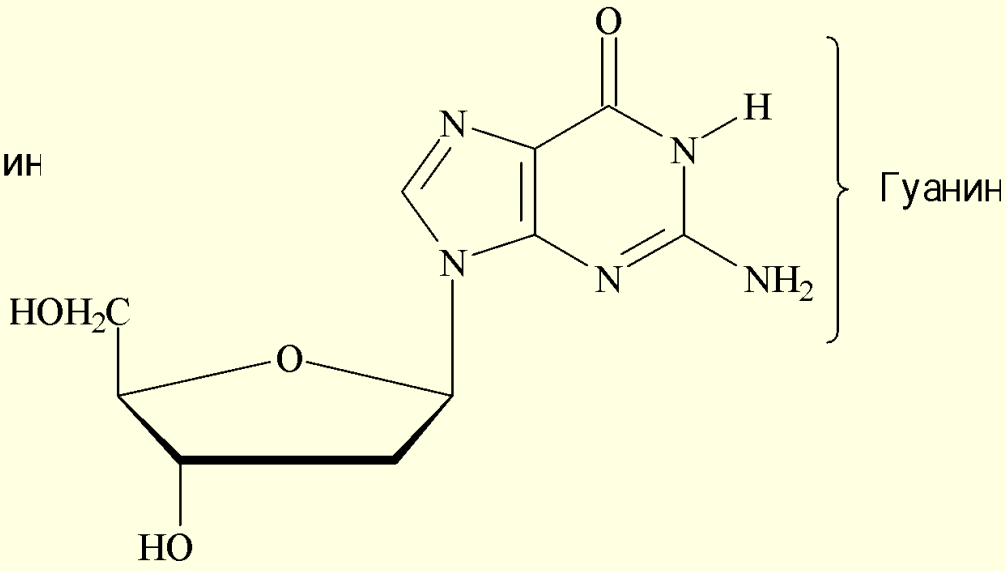
Дезоксицитидин (dC)

Тимидин (dT)

НУКЛЕОЗИДЫ, ВХОДЯЩИЕ В СОСТАВ ДНК (ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕОЗИДЫ)

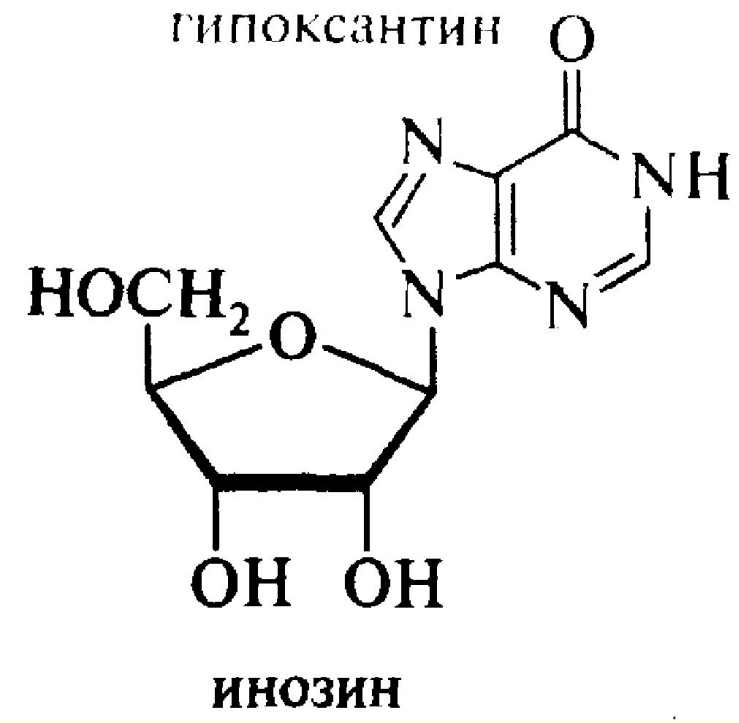


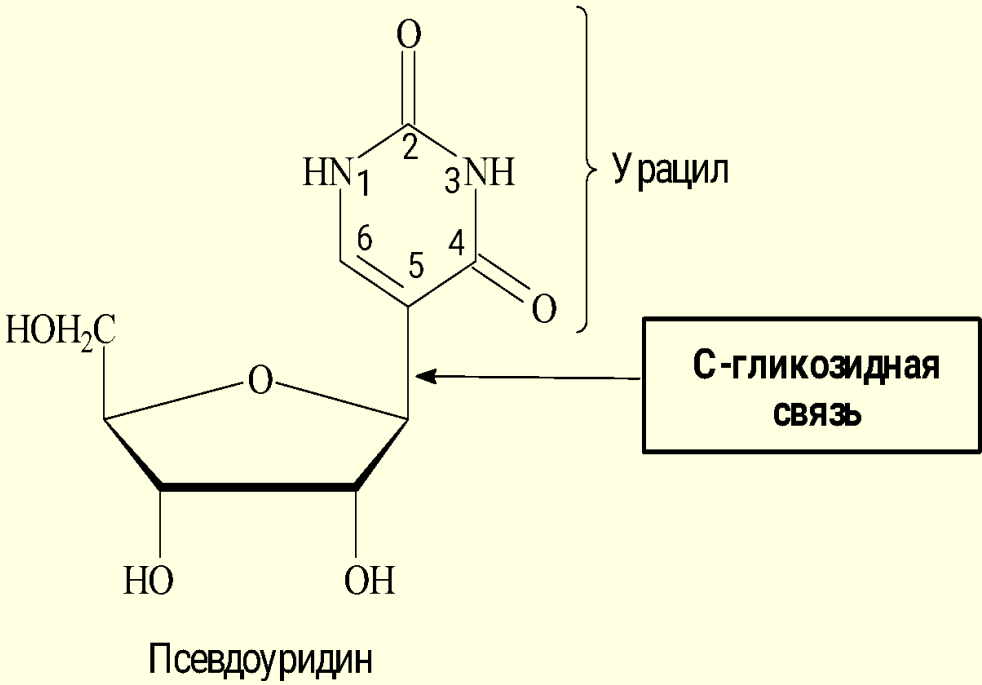
Дезоксиаденозин (dA)



Дезоксигуанозин (dG)

Необычные нуклеозиды, входящие в состав РНК (рибонуклеозиды)

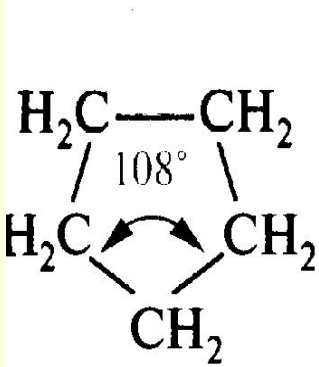


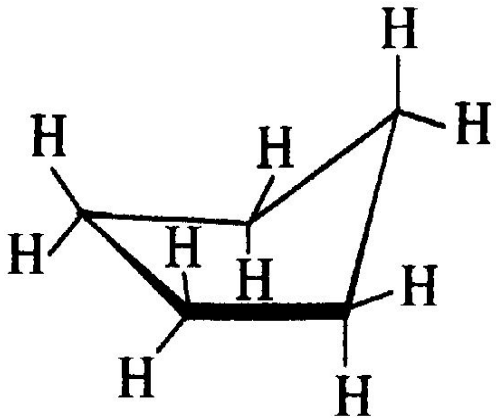


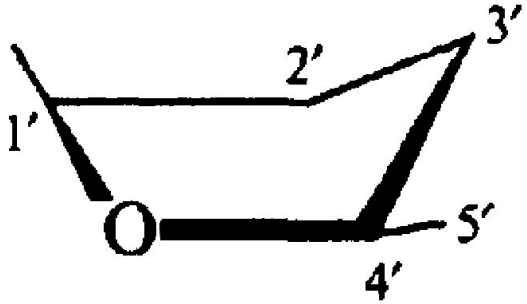
высокая устойчивость к гидролизу

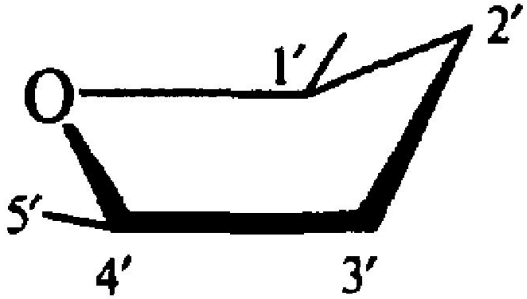
Пространственное строение нуклеозидов.

Циклопентан



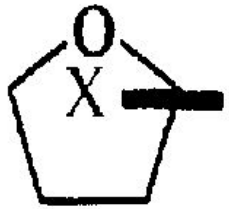




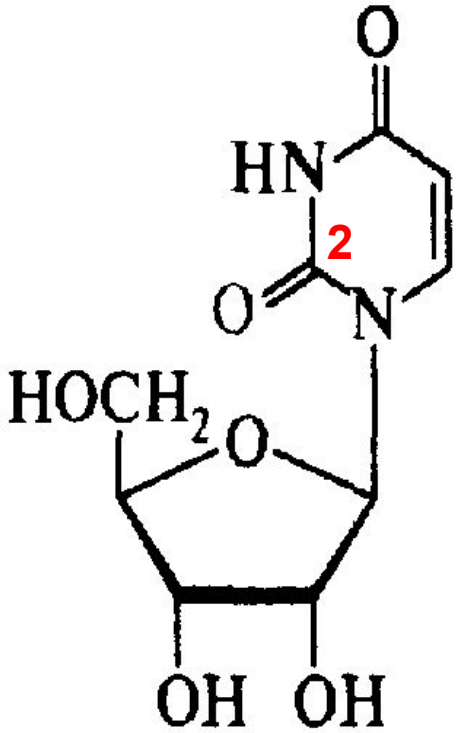


конверт

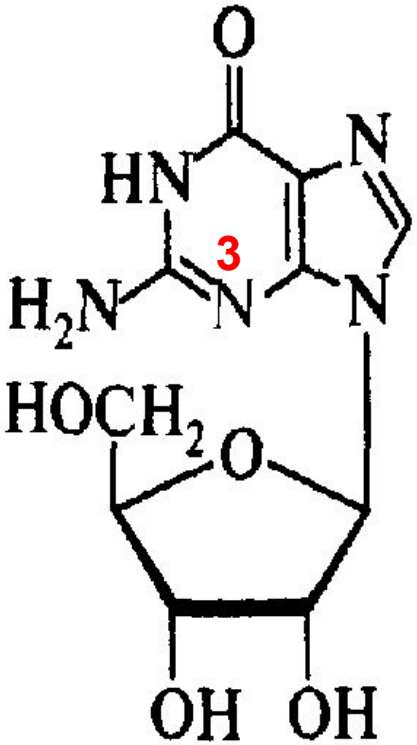
Конформации нуклеозидов



син-конформер нуклеозида (схематически)



син-уридин



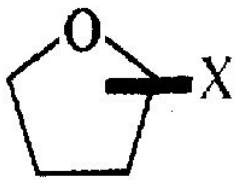
син-гуанозин

внутрь

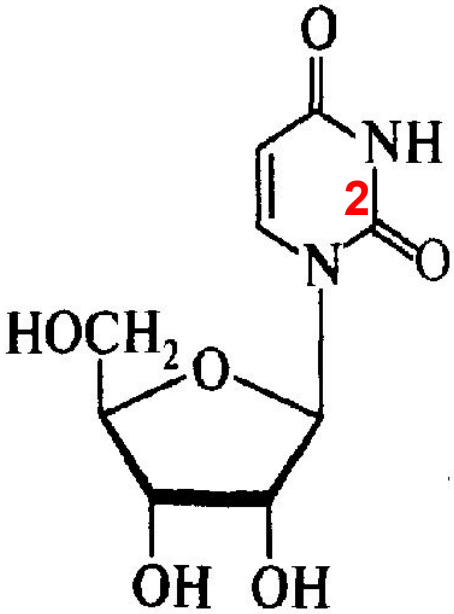
***син*-конформации**

анти-конформер

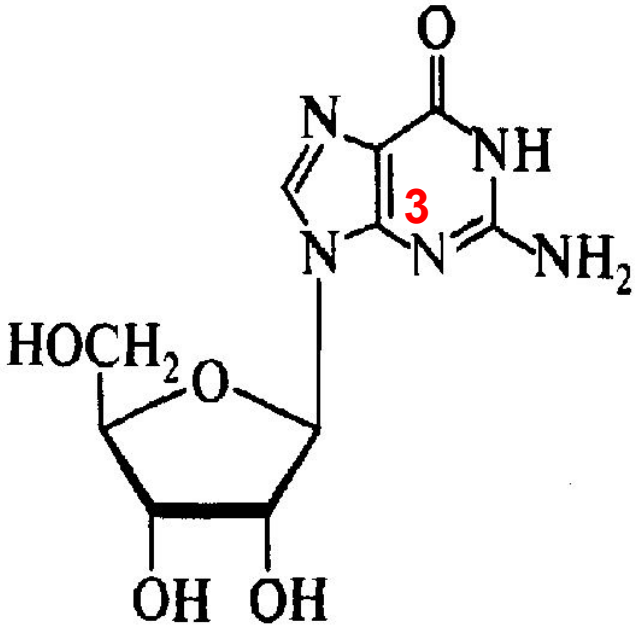
наружу



анти-конформер нуклеозида (схематически)



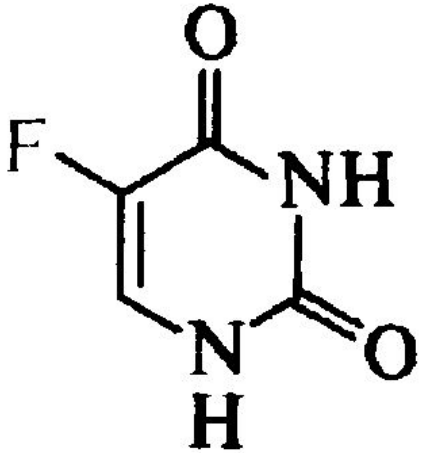
анти-уридин



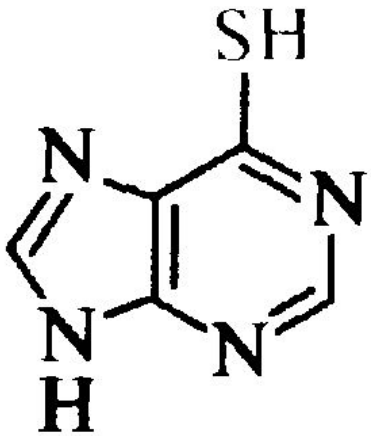
анти-гуанозин

в *анти*-конформации

Лекарственные средства нуклеиновой природы.



5-фторурацил



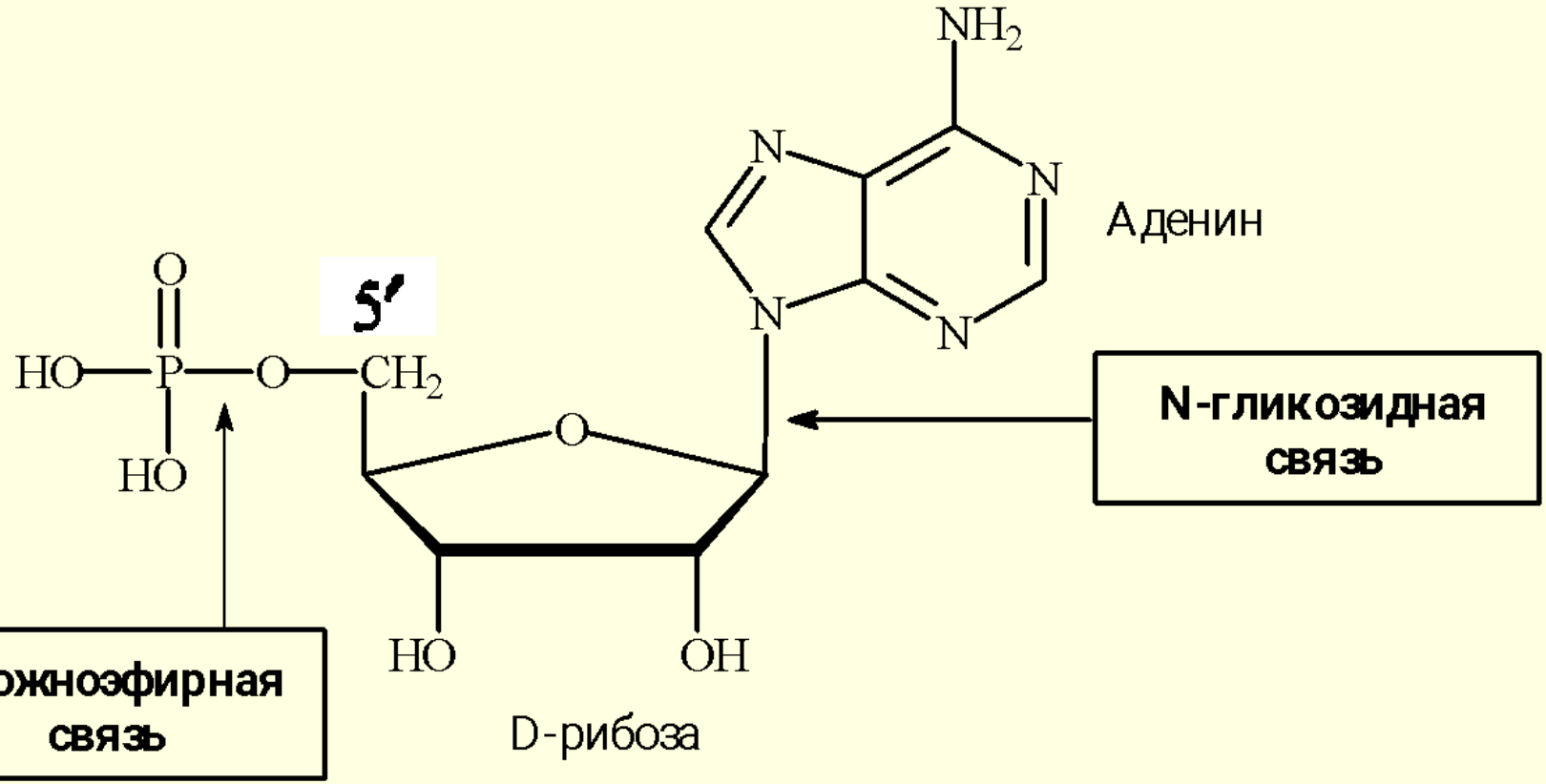
6-меркаптопурин

5-фторурацил выступает в роли антагониста урацила и тимина

аденина

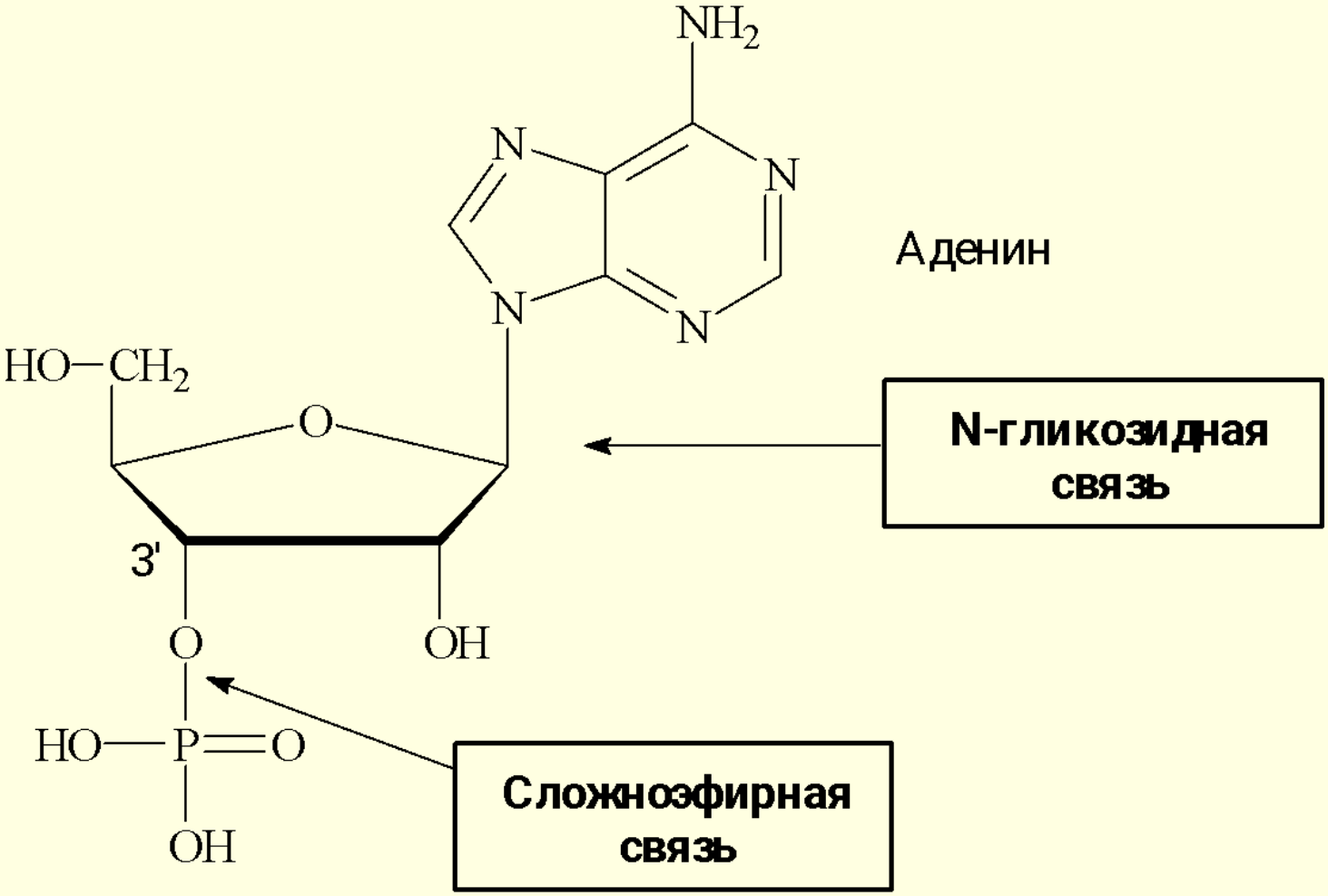
НУКЛЕОТИДЫ

Нуклеотидами называют фосфаты нуклеозидов



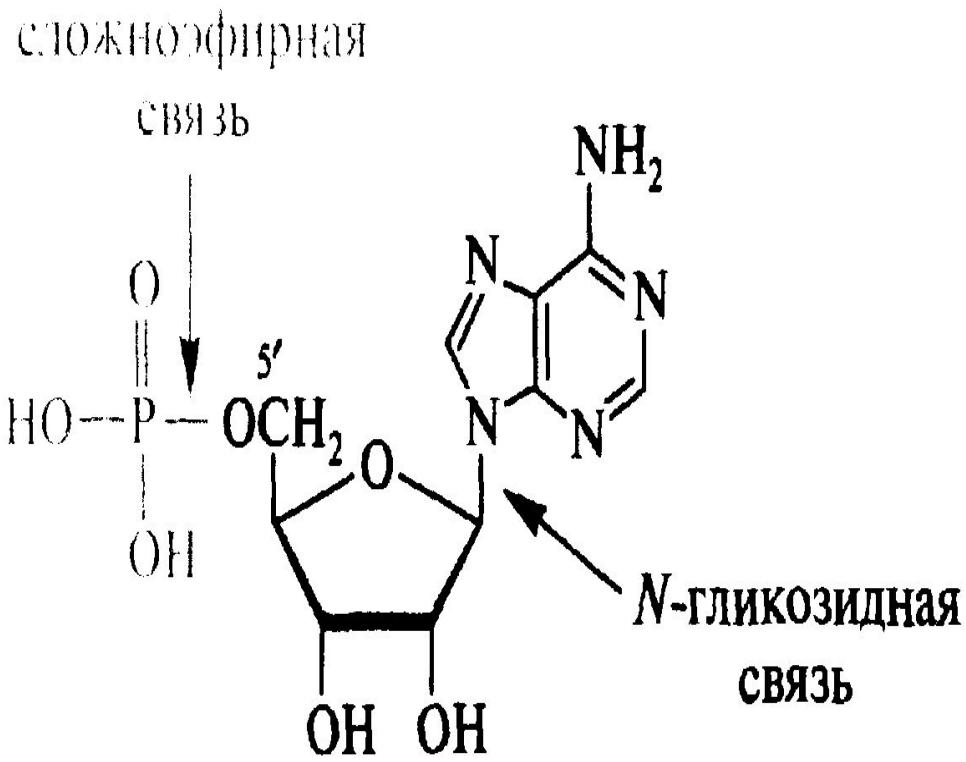
Аденозин-5'-фосфат,
5'-адениловая кислота

НУКЛЕОЗИДЫ И НУКЛЕОТИДЫ

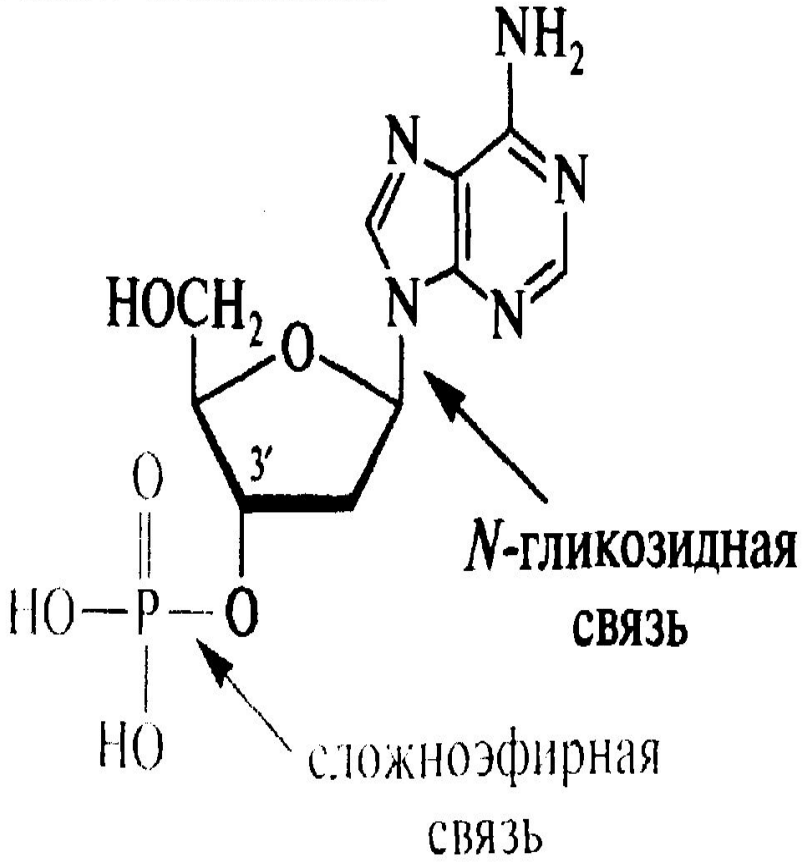


Аденозин-3'-фосфат,
3'-адениловая кислота

Принцип строения мононуклеотидов

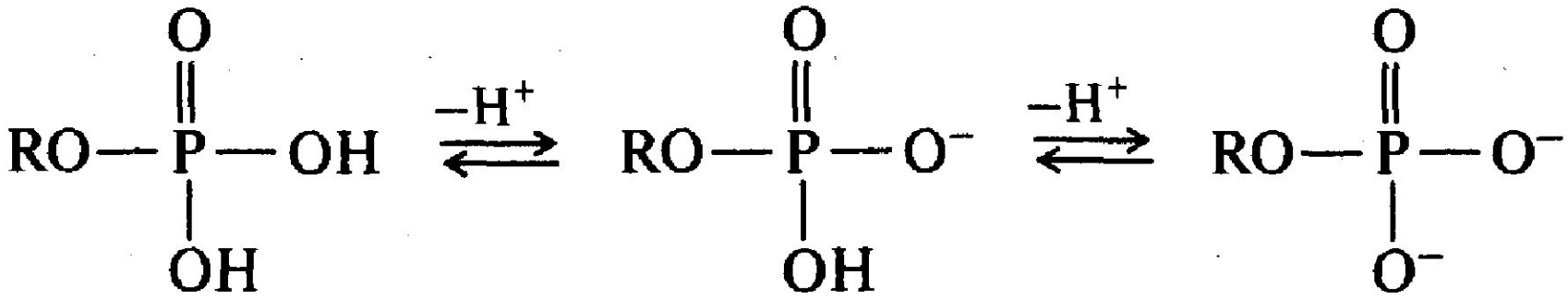


аденозин-5′-фосфат (5′-адениловая кислота)

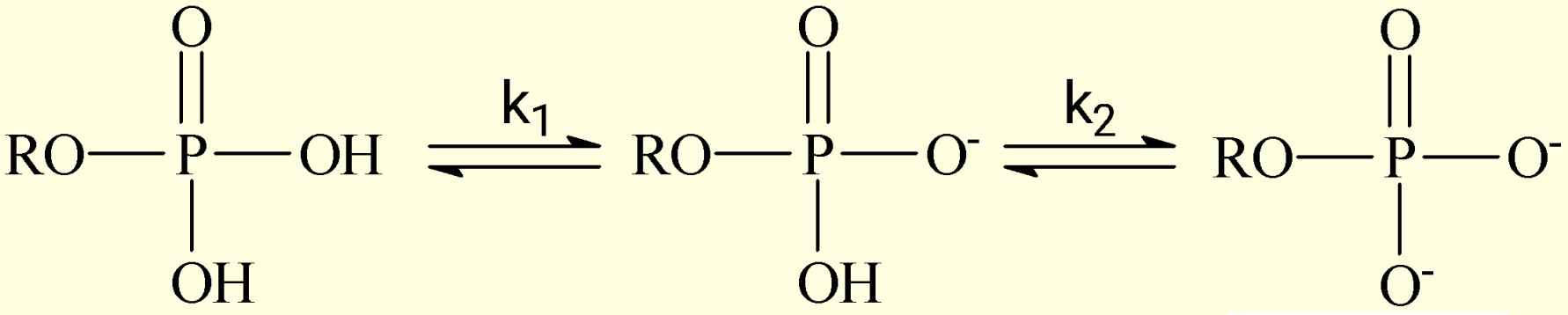


аденозин-3′-фосфат (3′-адениловая кислота)

НУКЛЕОТИДЫ



R — остаток нуклеозида



pH ~7

Таблица 14.1. **Важнейшие нуклеотиды, входящие в состав нуклеиновых кислот**

Название нуклеотидов		Сокращенное название
как фосфатов	как кислот	
Аденозин-5'-фосфат	5'-Адениловая кислота	AMP
Гуанозин-5'-фосфат	5'-Гуаниловая кислота	GMP
Цитидин-5'-фосфат	5'-Цитидиловая кислота	CMP
Уридин-5'-фосфат	5'-Уридиловая кислота	UMP
Дезоксиаденозин- 5'-фосфат	5'-Дезоксиадениловая кислота	dAMP
Дезоксигуанозин-5'-фосфат	5'-Дезоксигуаниловая кислота	dGMP
Дезоксицитидин-5'-фосфат	5'-Дезоксицитидиловая кислота	dCMP
Тимидин-5'-фосфат	5'-Тимидиловая кислота	dTMP

однобуквенный код

5′-фосфаты записываются с добавлением латинской буквы «р» *перед* символом нуклеозида, 3′-фосфаты — *после* символа нуклеозида.

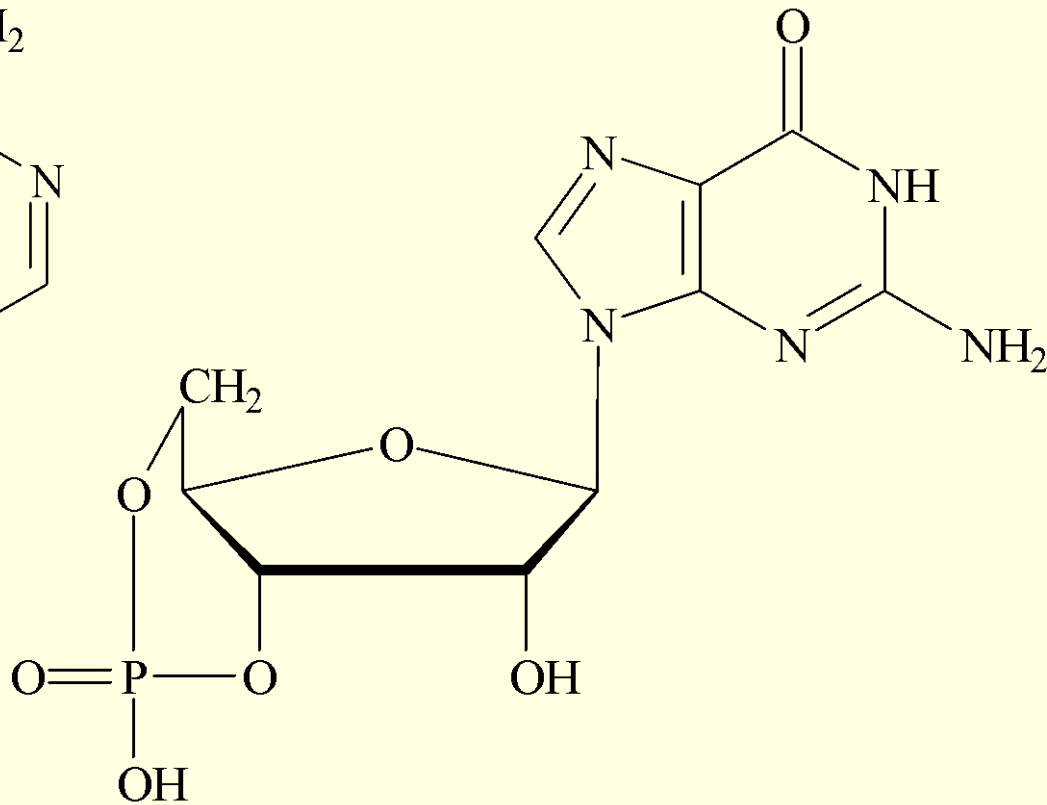
Аденозин-5′-фосфат обозначается рА

аденозин-3′-фосфат — Ар

Циклофосфаты нуклеозидов

являются вторичными посредниками в действии полипептидных гормонов, катехоламинов и простагландинов.

Аденозин-3',5'-циклофосфат



Гуанозин-3',5'-циклофосфат

участвуют вместе с соответствующими протеинкиназами в фосфорилировании внутриклеточных белков (ферментов), изменяя их конформацию и активность.

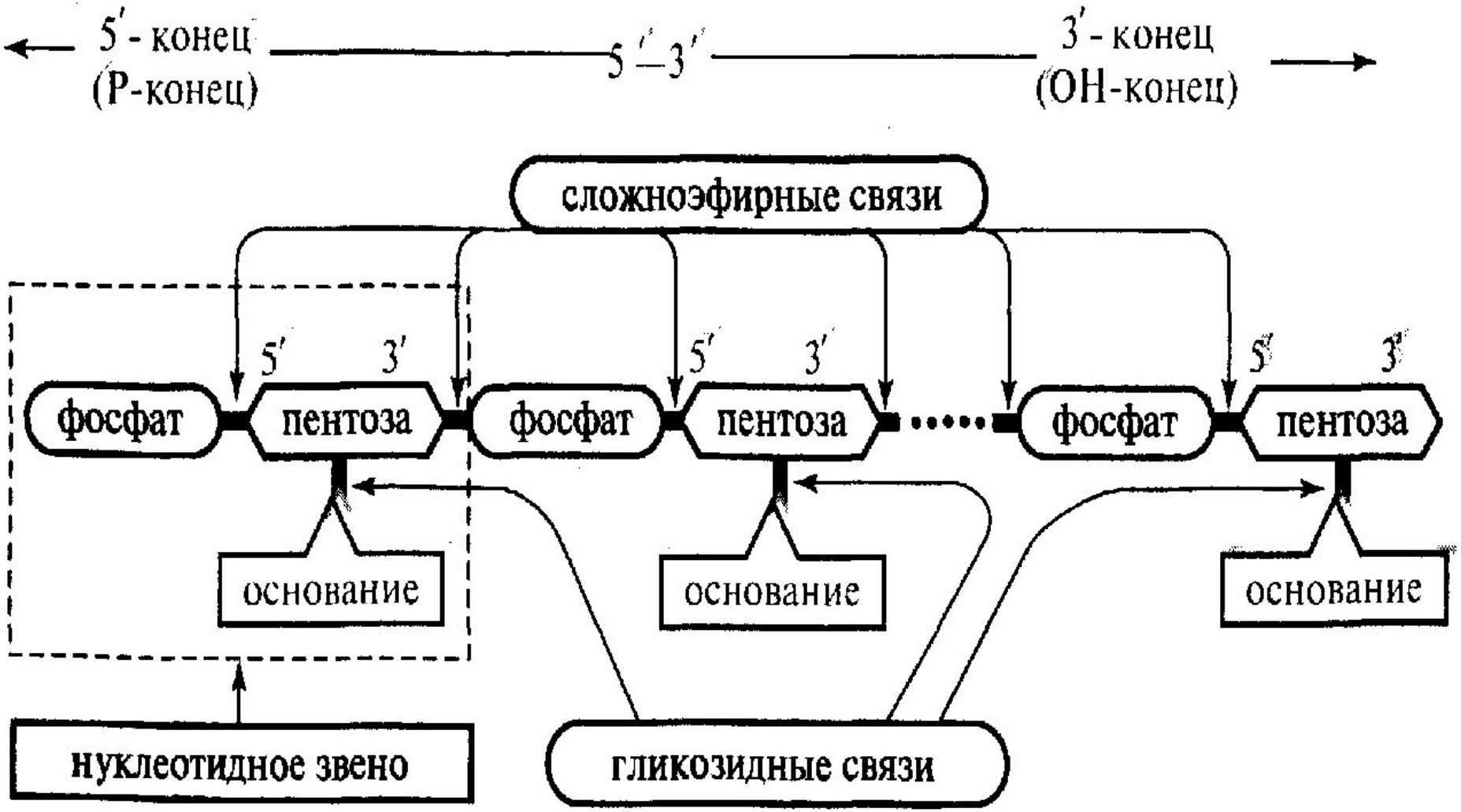
Структура нуклеиновых кислот

ДНК содержатся в основном в ядрах клеток

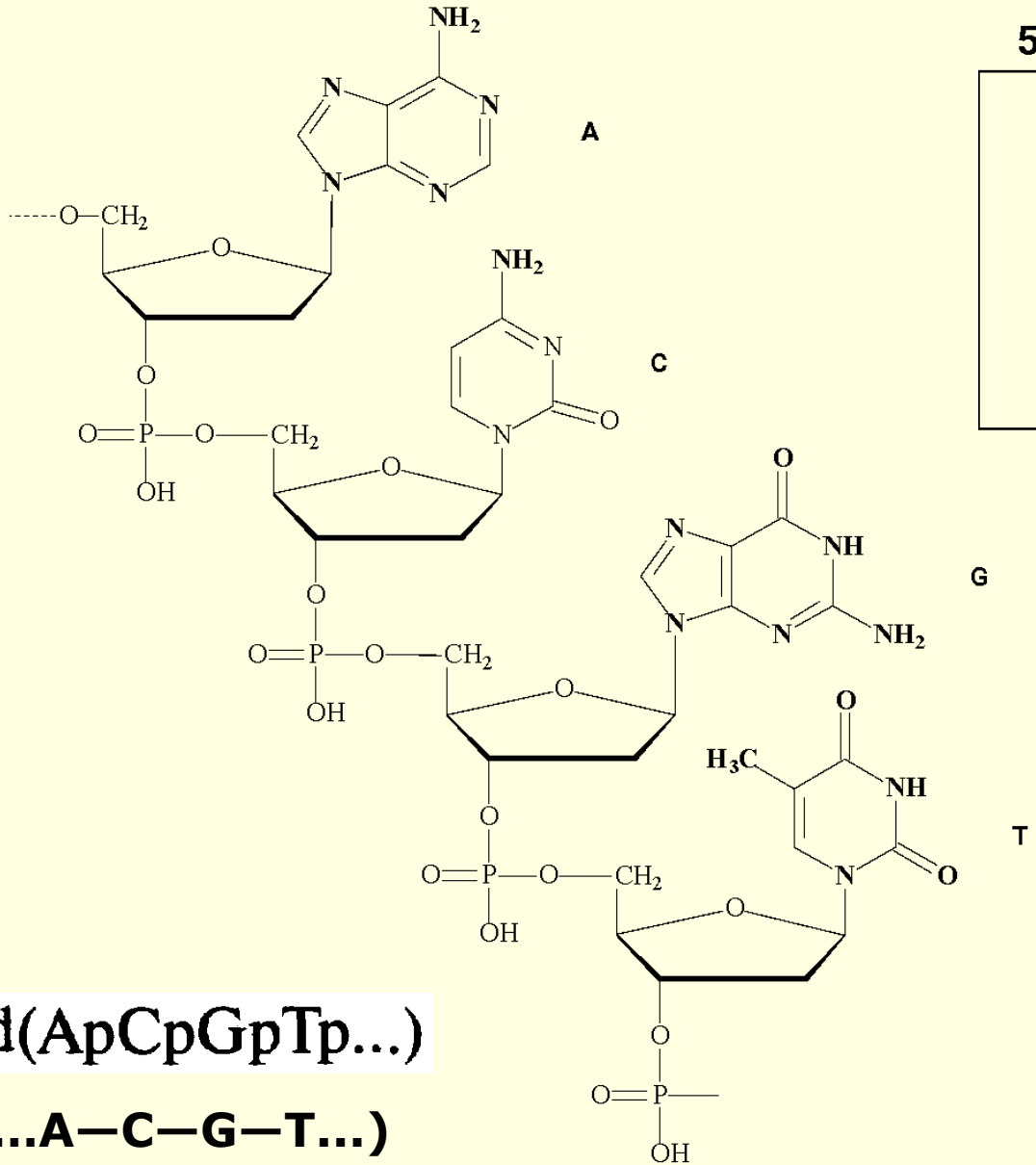
Известны три вида клеточных РНК:

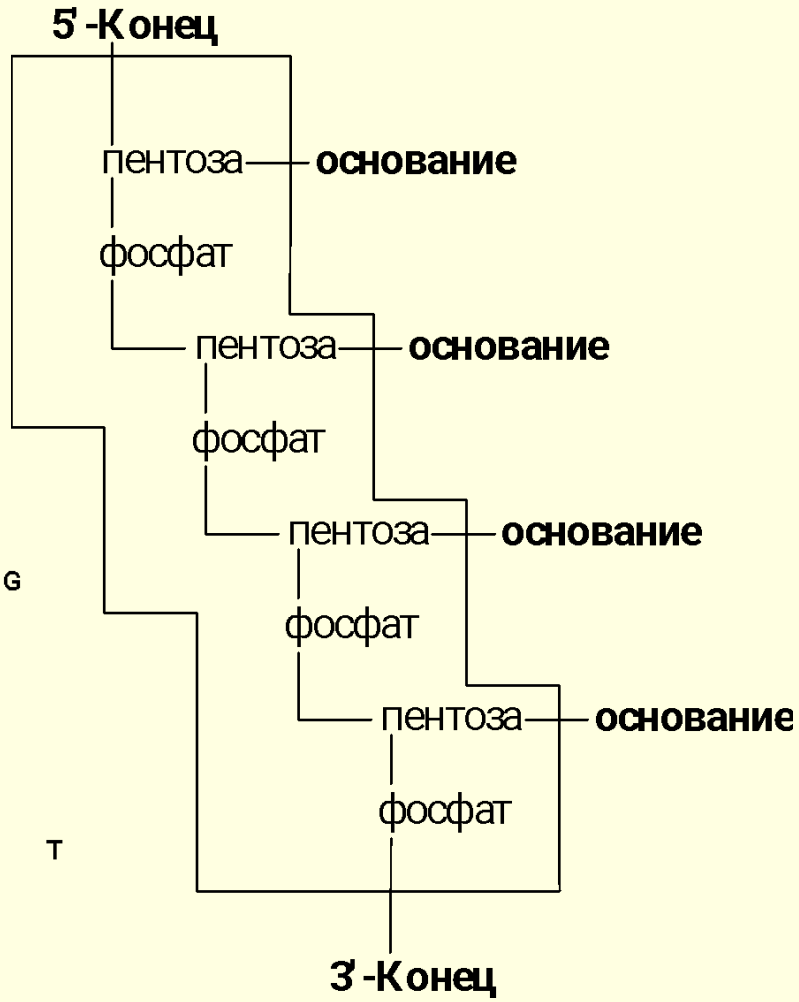
- транспортная (тРНК);
- матричная (мРНК);
- рибосомная (рРНК).

Общее строение полинуклеотидной цепи



СТРУКТУРА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ





d(ApCpGpTp...)

d(...A—C—G—T...)

Первичная структура участка цепи ДНК

Первичная структура нуклеиновых кислот

Первичная структура нуклеиновых кислот определяется последовательностью нуклеотидных звеньев, связанных ковалентными связями в непрерывную цепь полинуклеотида.

набор и соотношение нуклеотидных компонентов.

Первичная структура нуклеиновых кислот

РНК

Щелочной гидролиз → Рибонуклеотиды Щелочной гидролиз →

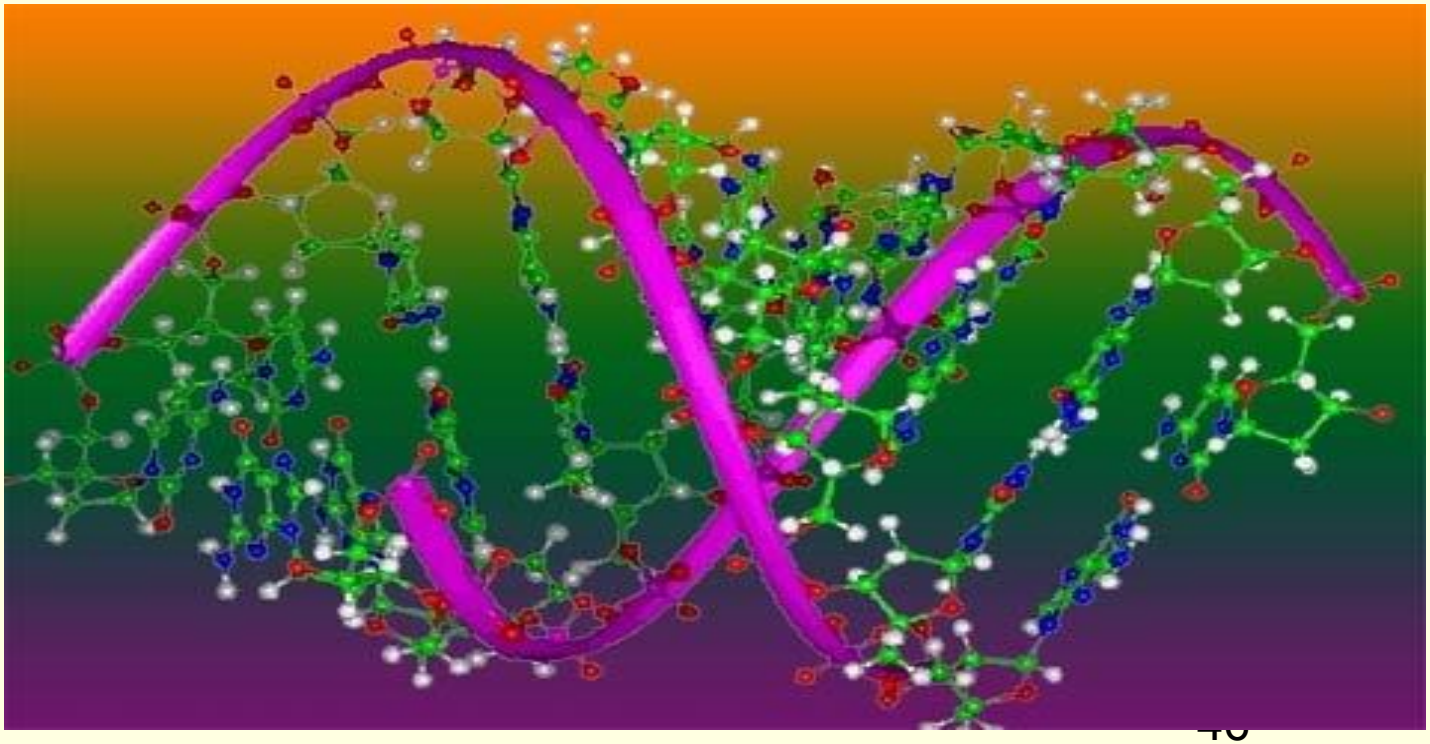
→ Рибонуклеозиды + Фосфорная кислота

Кислотный гидролиз →

Гетероциклические основания + D-Рибоза

Вторичная структура ДНК

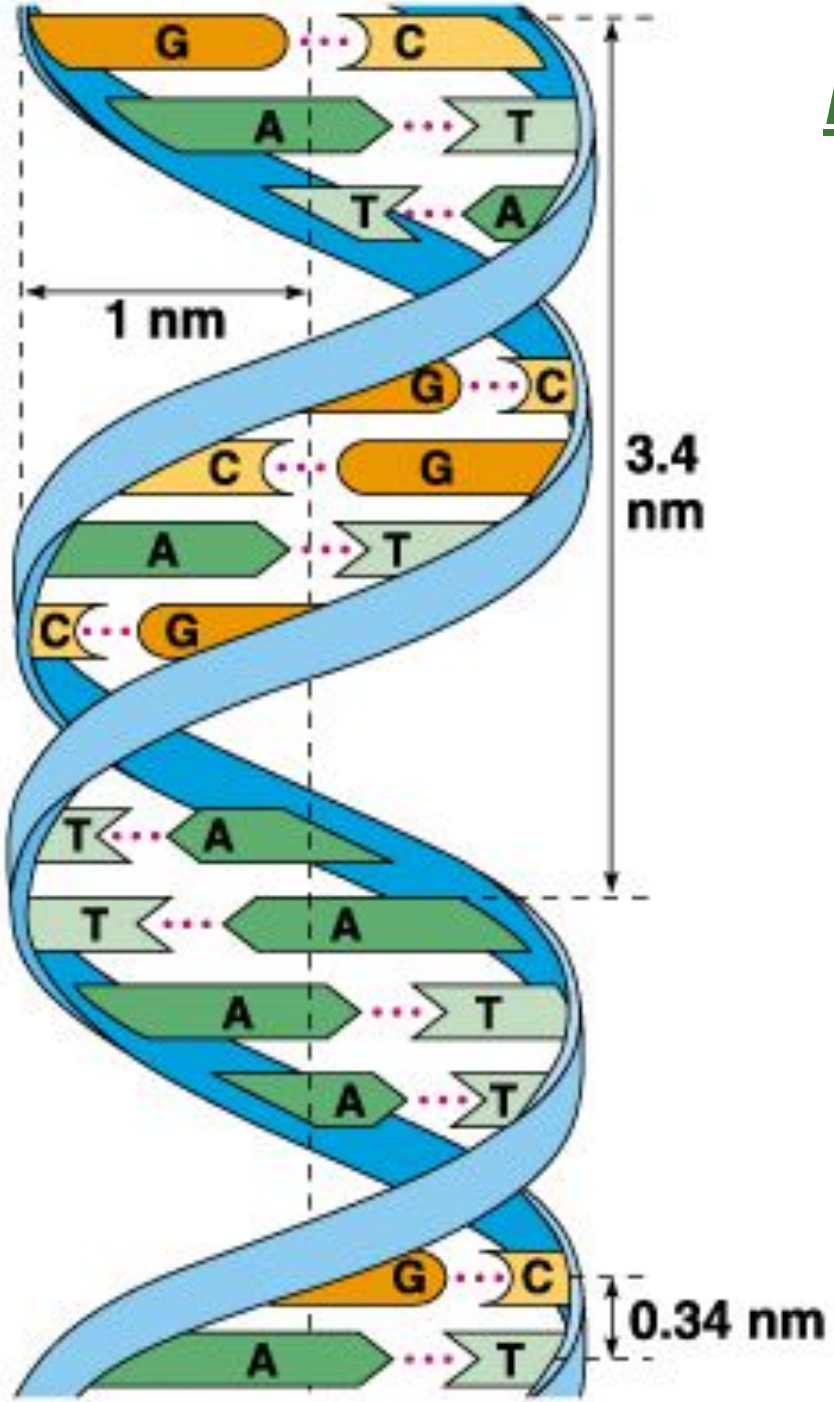
- это пространственная организация полинуклеотидных цепей в ее молекуле.



Вторичная структура ДНК

1953 г. Джеймс Уотсон и Френсис Крик

(М. Уилкинс, Э. Чаргафф, А. Тодд, Л. Полинг)



Вторичная структура ДНК

молекула ДНК состоит из двух полинуклеотидных цепей, правозакрученных вокруг общей оси с образованием двойной спирали, имеющей диаметр 1,8 - 2,0 нм. Эти две полинуклеотидные цепи антипараллельны друг другу, т.е. направления образования фосфодиэфирных связей в них противоположны: в одной цепи 5' - 3', в другой 3' - 5'.

На каждый виток спирали приходится 10 пар оснований.

Сечение А

Сечение, уровень А

Большая бороздна

Водородная связь

C_1' дезоксирибозы

Цепь II

Малая бороздка

Цепь I

Сечение В

Ось спирали

Сечение, уровень В

Цепь I

Большая бороздна

Малая бороздна

Водородная связь

C_1' дезоксирибозы

2 нм

Цепь II

Малая бороздка

Большая бороздка

H = 3,4 нм

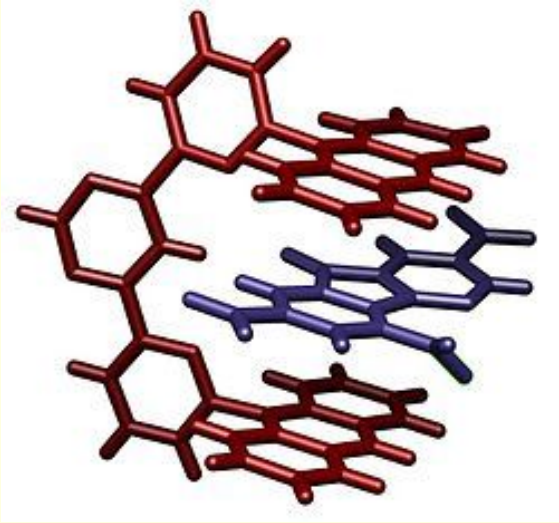
h = 0,34 нм

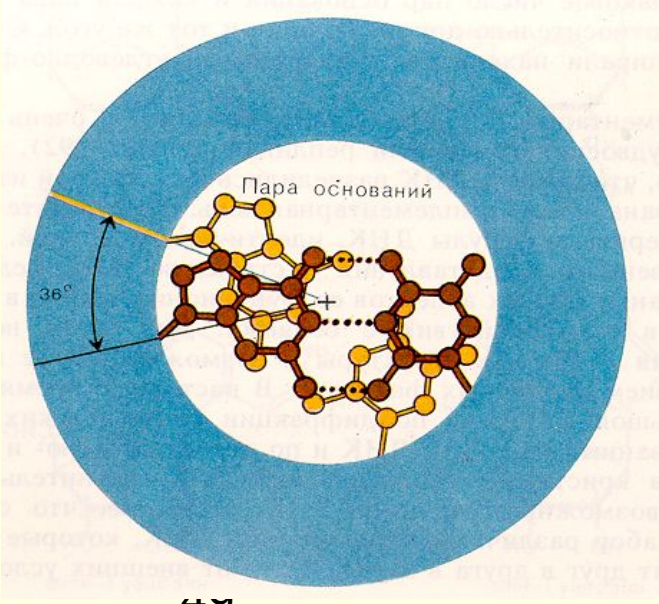
P — фосфат

S — дезоксирибоза

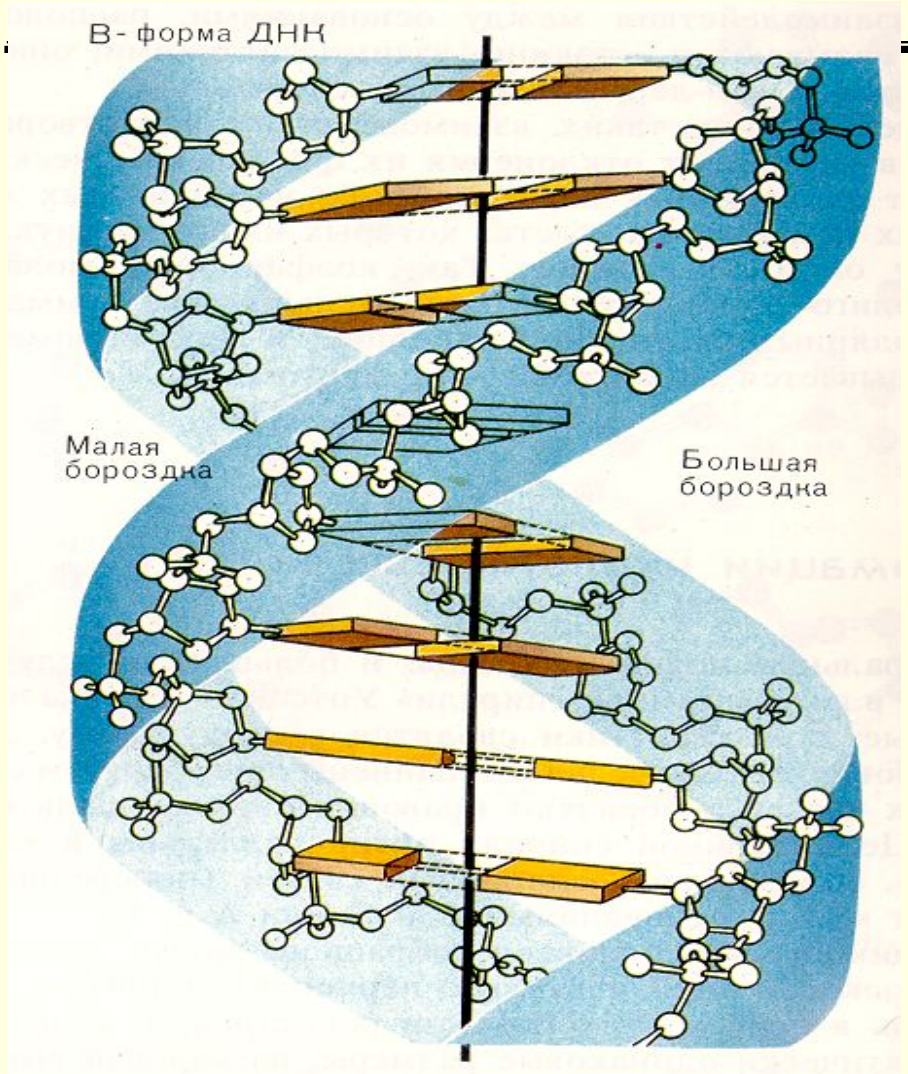
Цепь II

Цепь I





Вторичная структура нуклеиновых кислот

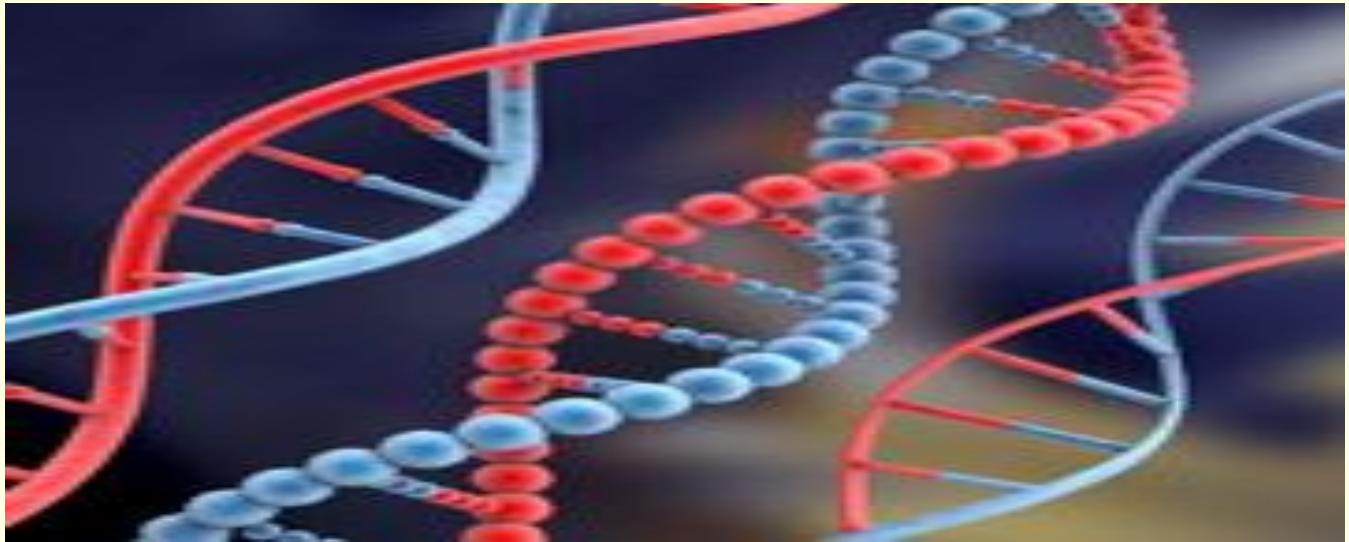


Вертикальные взаимодействия между соседними основаниями, располагающимися друг над другом в виде стопок- **стэкинг-взаимодействия**

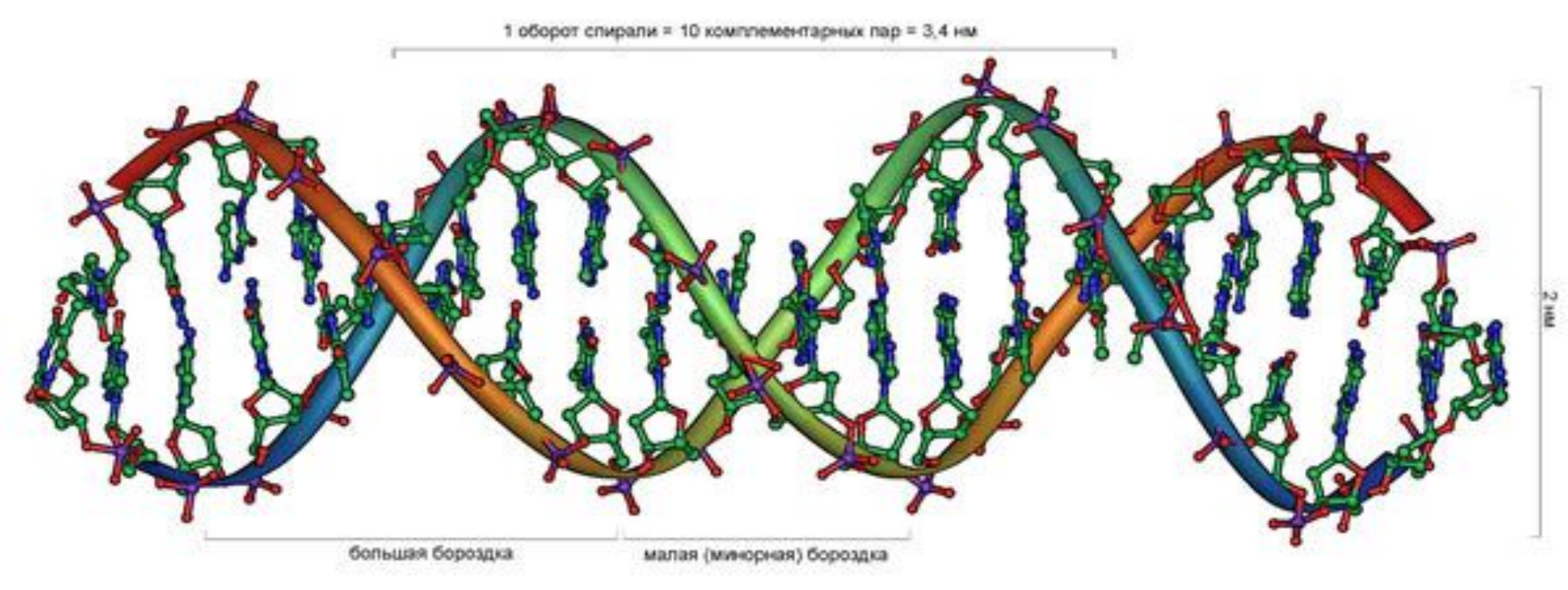
два типа электронных эффектов – лондоновские дисперсионные силы (обусловленные индуцированными диполями) и взаимодействие между постоянными диполями дают весьма заметный эффект.

Гидрофобные силы

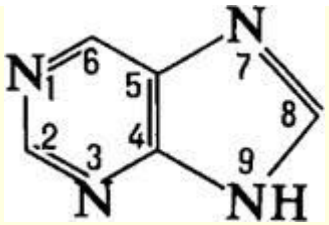
- Если растворенные молекулы агрегируют друг с другом, то суммарная поверхность, контактирующая с водой, уменьшается. Это приводит к высвобождению молекул структурированной воды, к увеличению ее энтропии и к стабилизации агрегатов.



Водородные связи

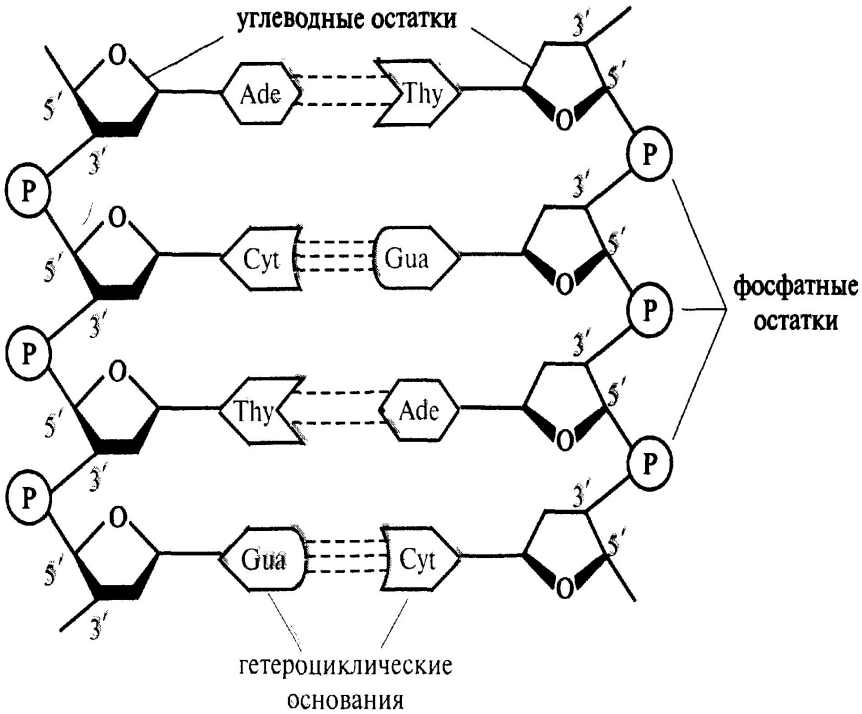


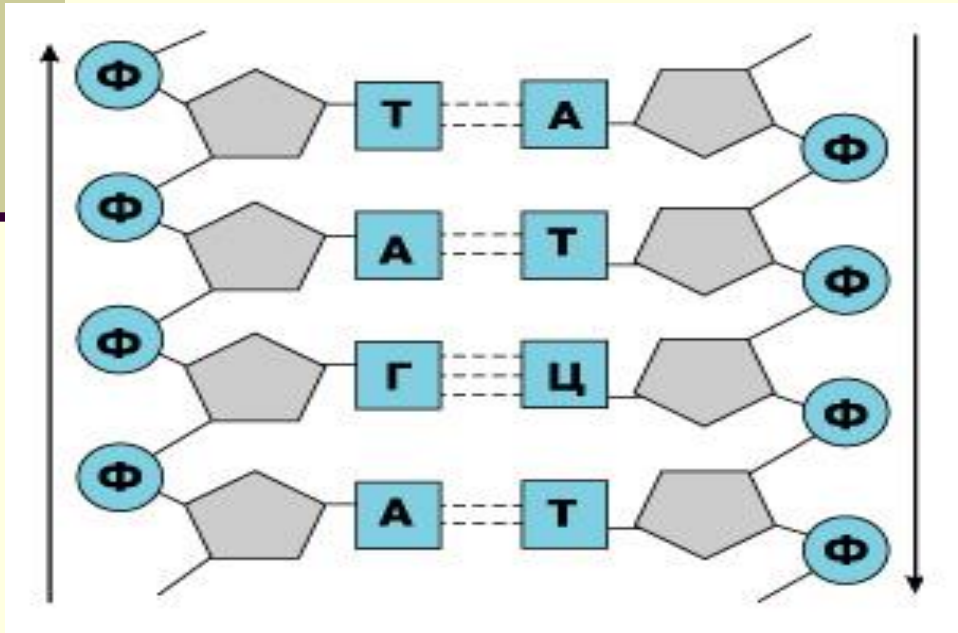
Пурин



Пиримидин

Данный вид взаимодействия называют "поперечным"



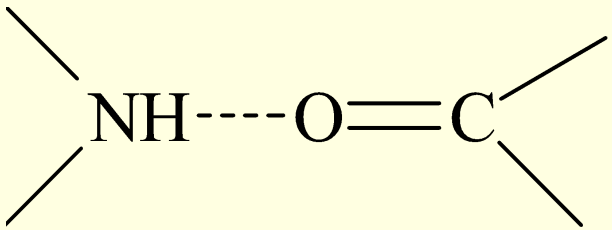


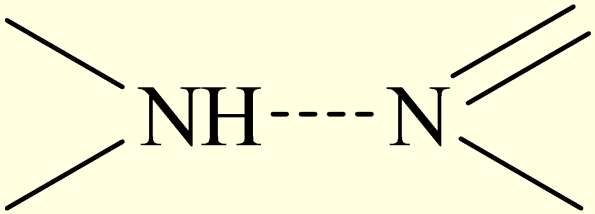
Комплементар-ность

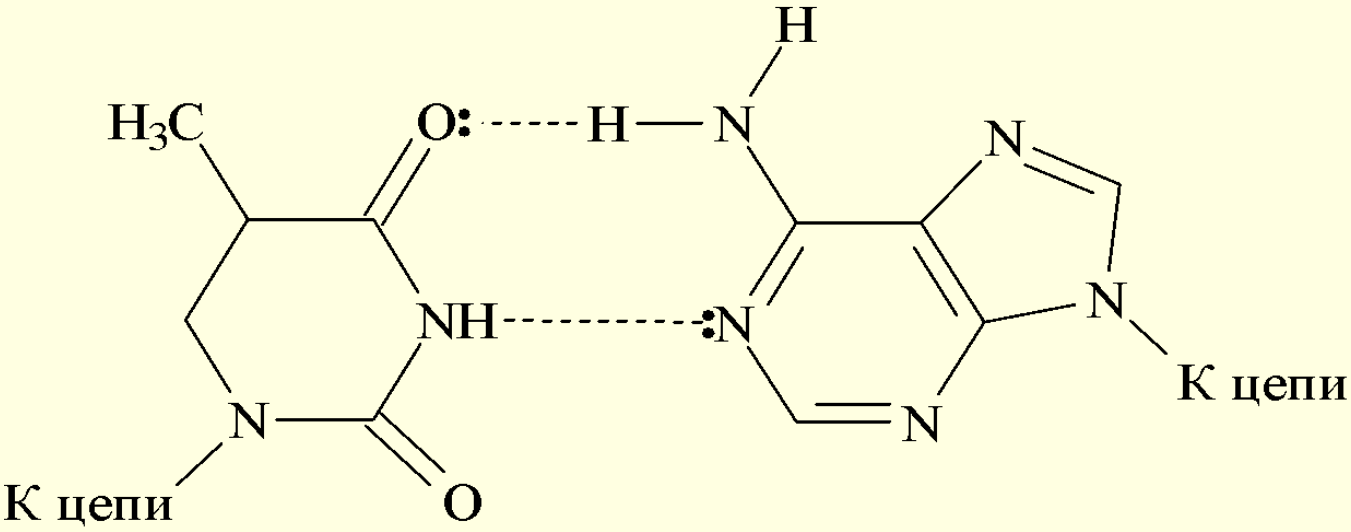
(от лат. complementum — дополнение) — пространственная взаимодополняемость молекул или их частей, приводящая к образованию водородных связей. Комплементарные структуры подходят друг к другу как ключ к замку.

Комплементарный — дополняющий.

Водородные связи между комплементарными основаниями





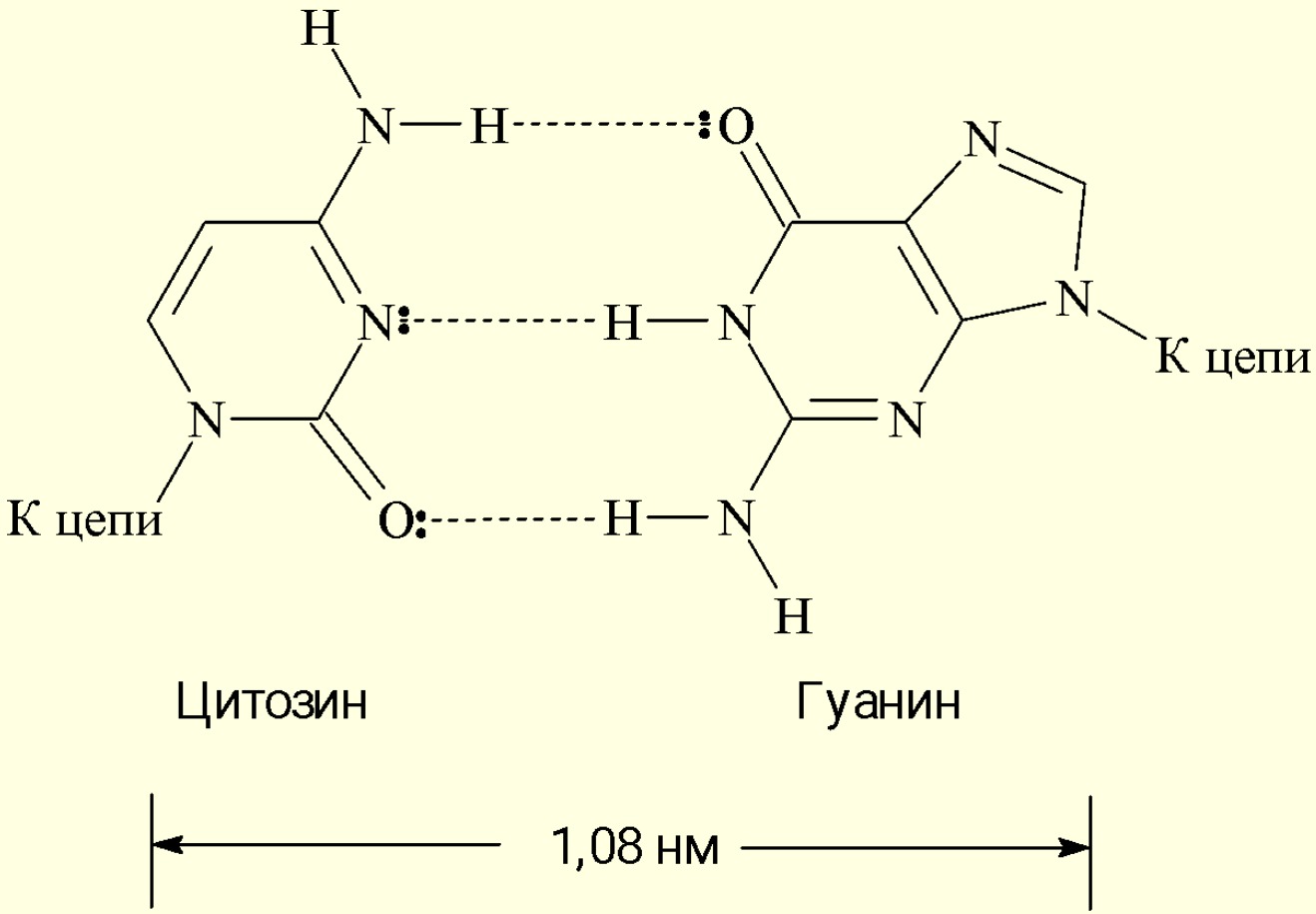


Тимин

Аденин

1,11 нм

Водородные связи

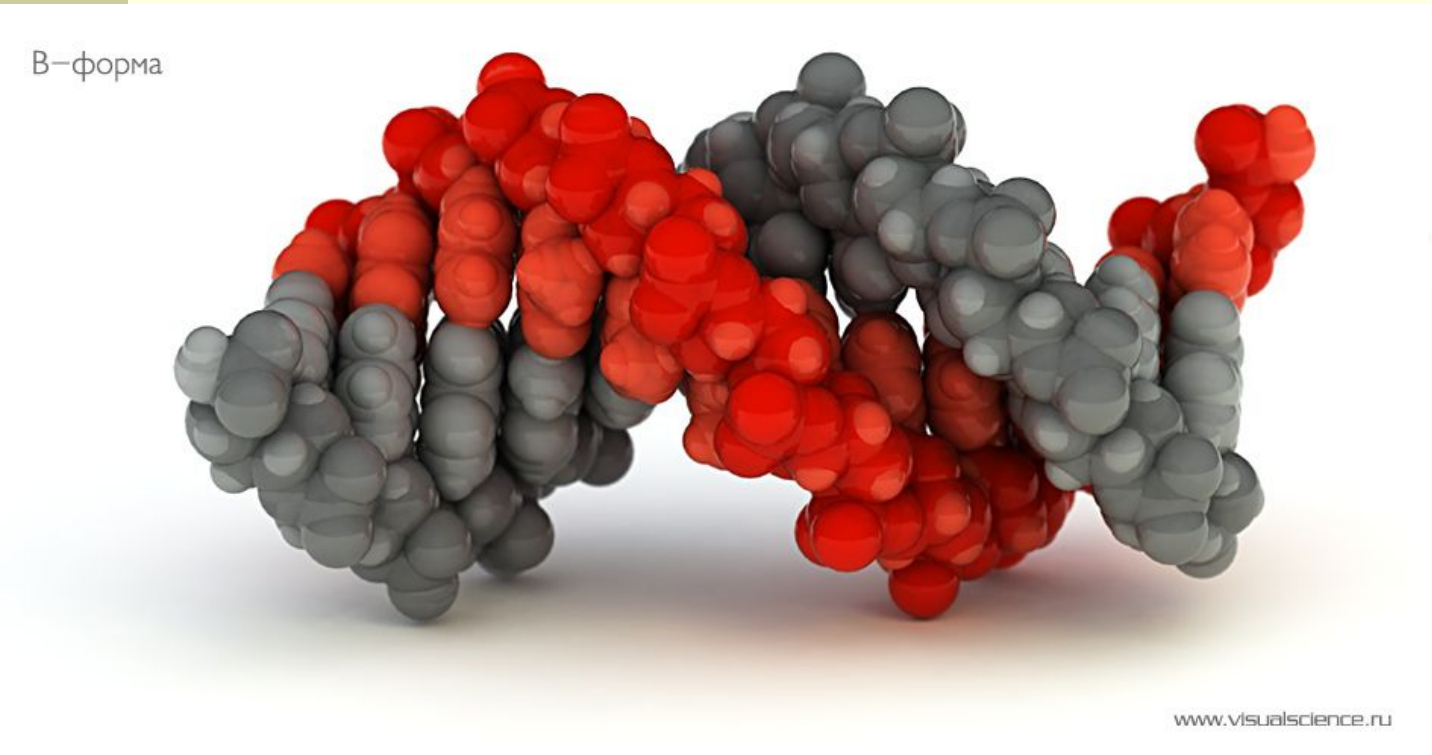


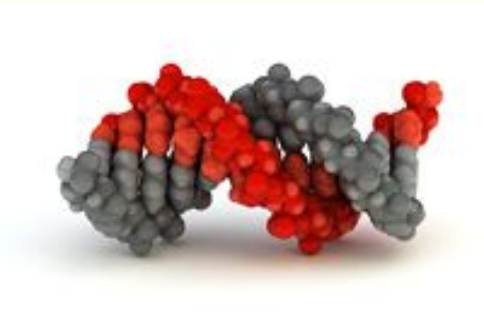
пара ГЦ связана несколько прочнее и более компактна

Правила Чаргаффа

1) количество пуриновых оснований равно количеству пиримидиновых оснований;
2) количество аденина равно количеству тимина; количество гуанина 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.

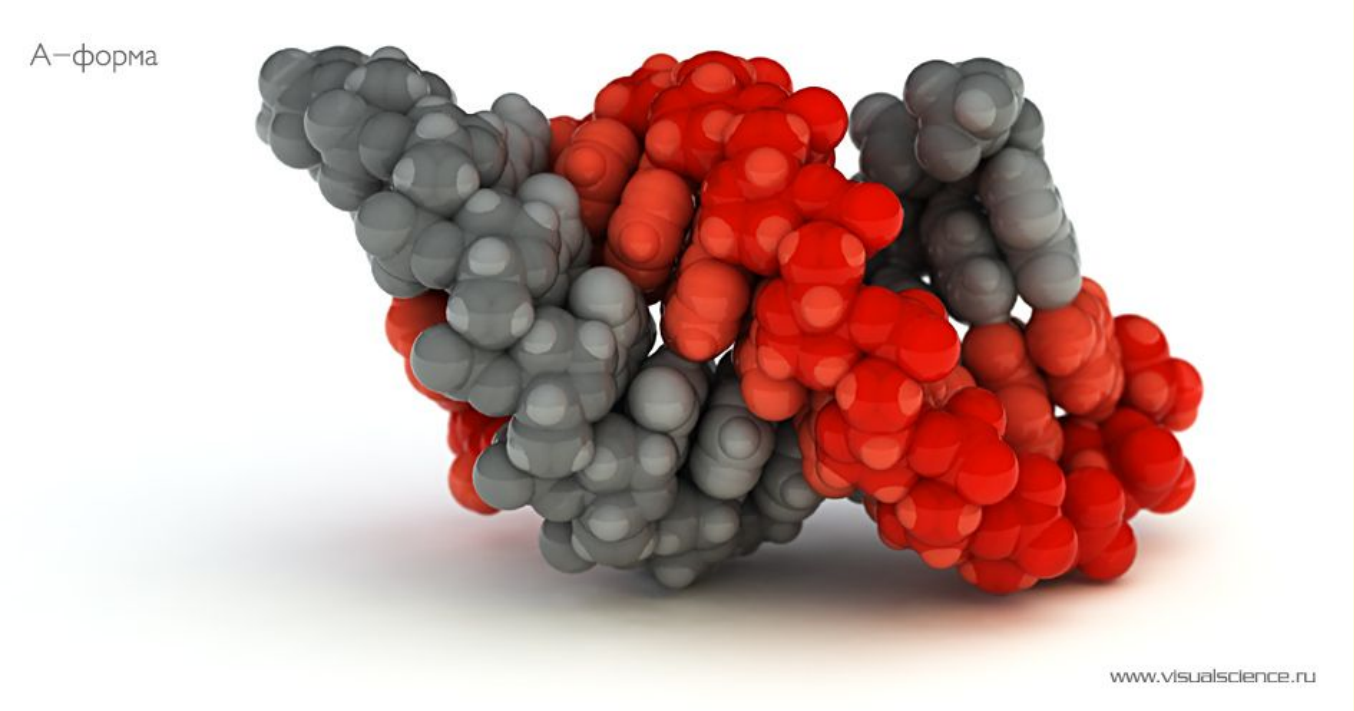
Классическая двойная спираль Уотсона-Крика получила название **В-формы ДНК**.





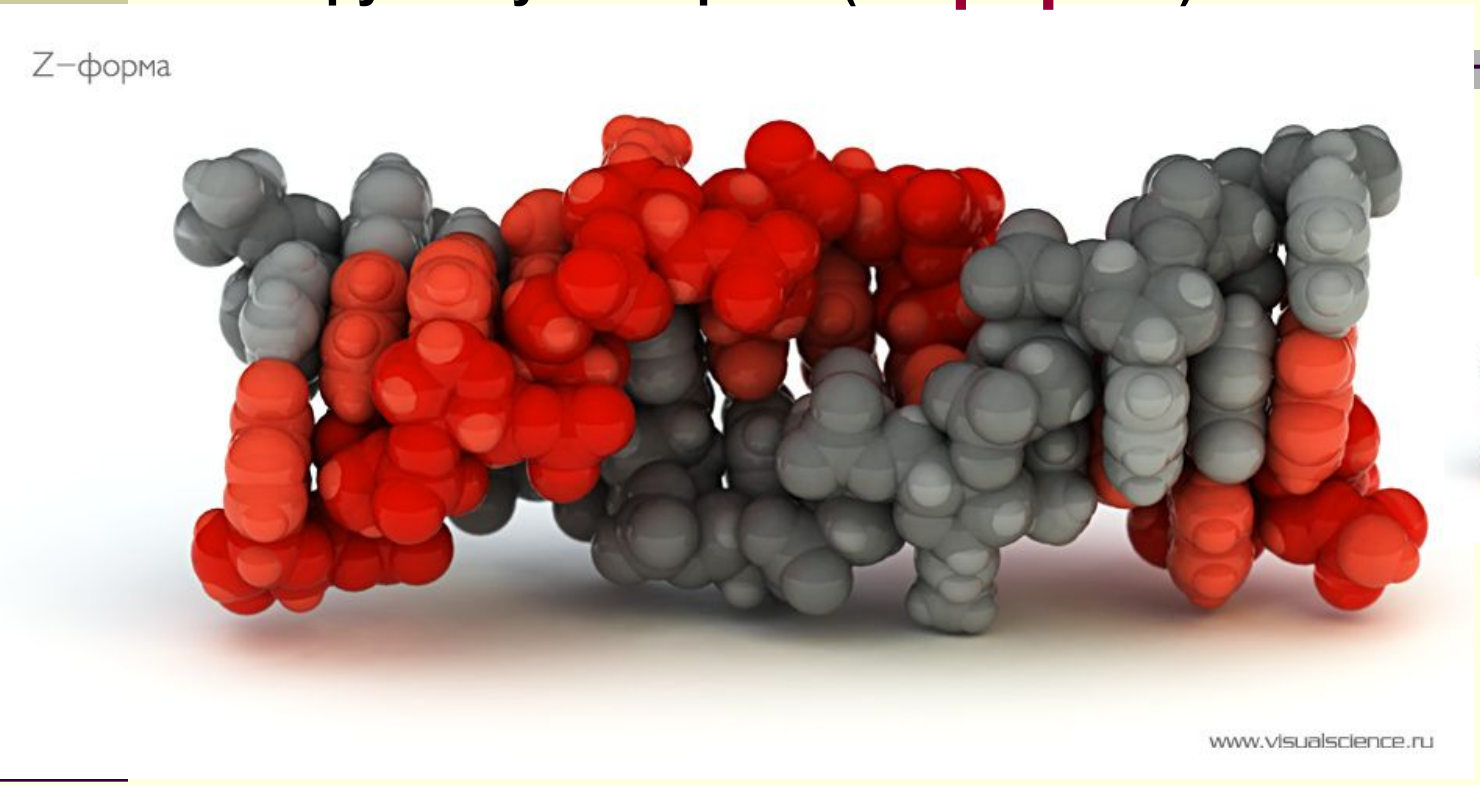
- **Угол вращения - 36°**
- **Оснований на виток – 10**
- **Правозакручена**

При дегидратации В-формы образуется **А-форма** ДНК- правозакрученная двойная спираль, содержащая в одном витке ок. 11 остатков нуклеотидов, плоскости гетероциклич. оснований повернуты примерно на 20° относительно перпендикуляра к оси спирали.



- **Угол вращения - 32°**
- **Оснований на виток – 11**
- **Правозакручена**

При изменении ионной силы и состава растворителя двойная спираль изменяет свою форму и даже может превращаться в левозакрученную спираль (Z-форма)

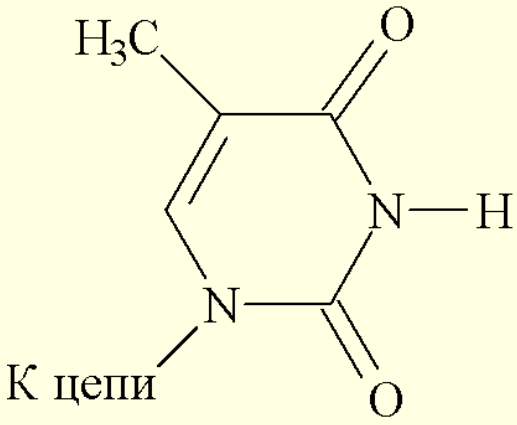


- **Угол вращения - 60°**
- **Оснований на виток – 12**
- **Левозакручена**

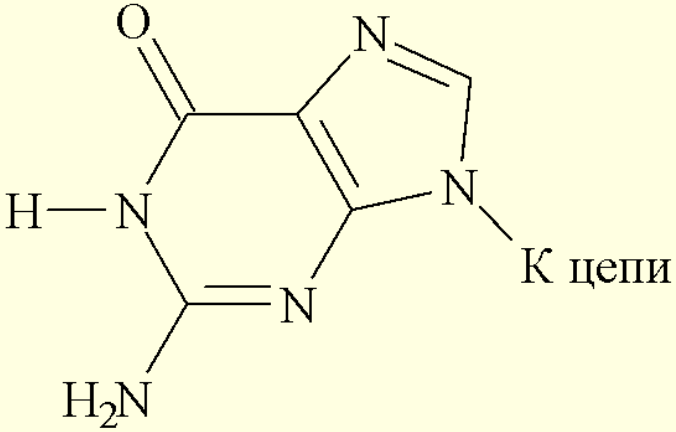
Роль комплементарных взаимодействий в осуществлении биологической функции ДНК.

Мутации

Комплементарная пара не образуется



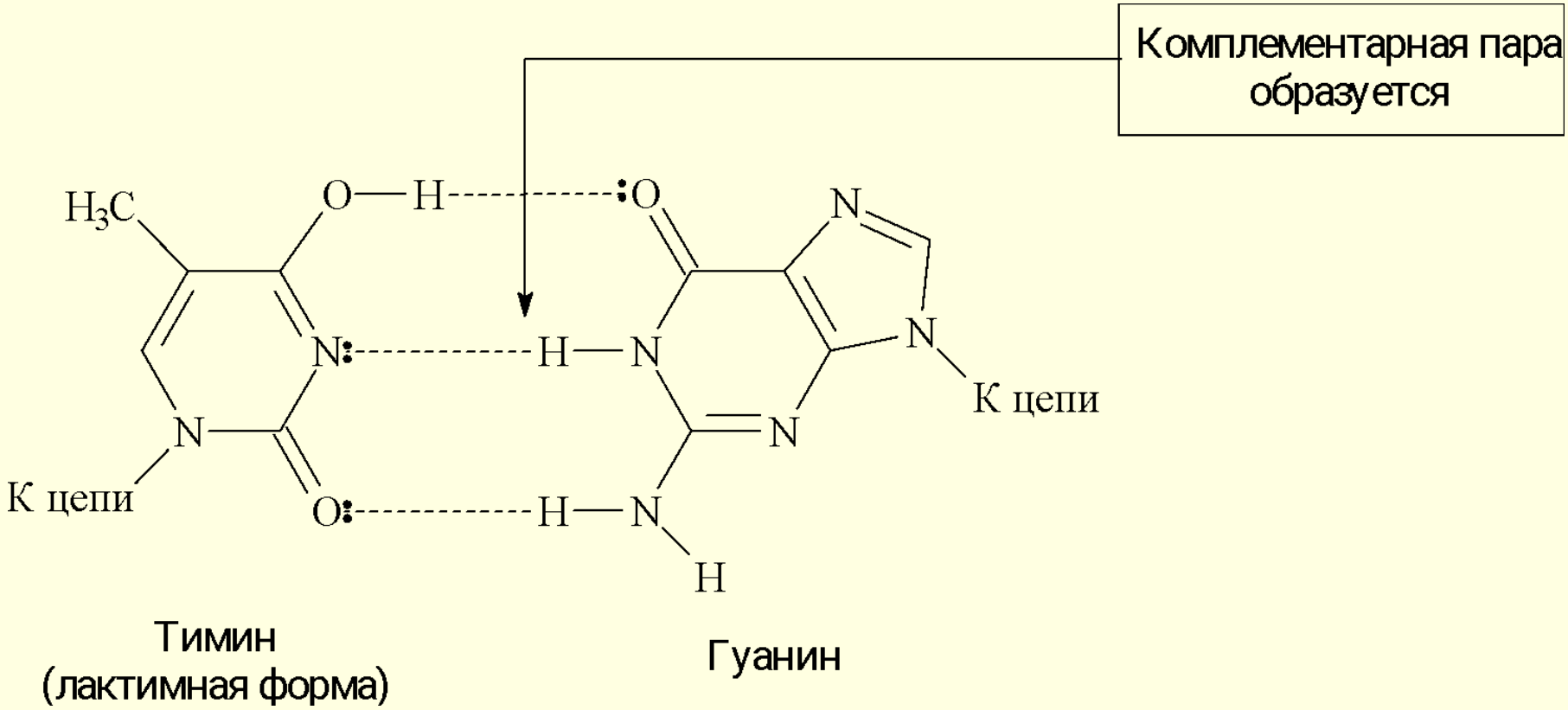
Тимин
(лактамная форма)



Гуанин

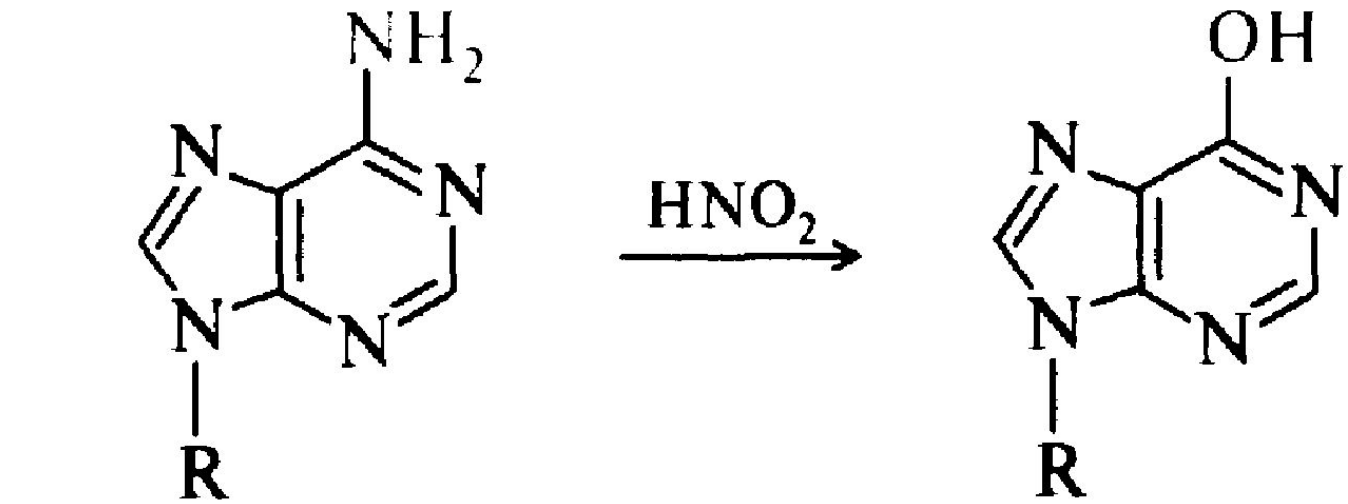
сдвиг *таутомерного равновесия*.

Мутации



замена пары оснований на другую

Мутации под воздействием химических факторов



аденозин
(R — остаток рибозы)

инозин

гипоксантин

цитозин

Третичная структура ДНК.

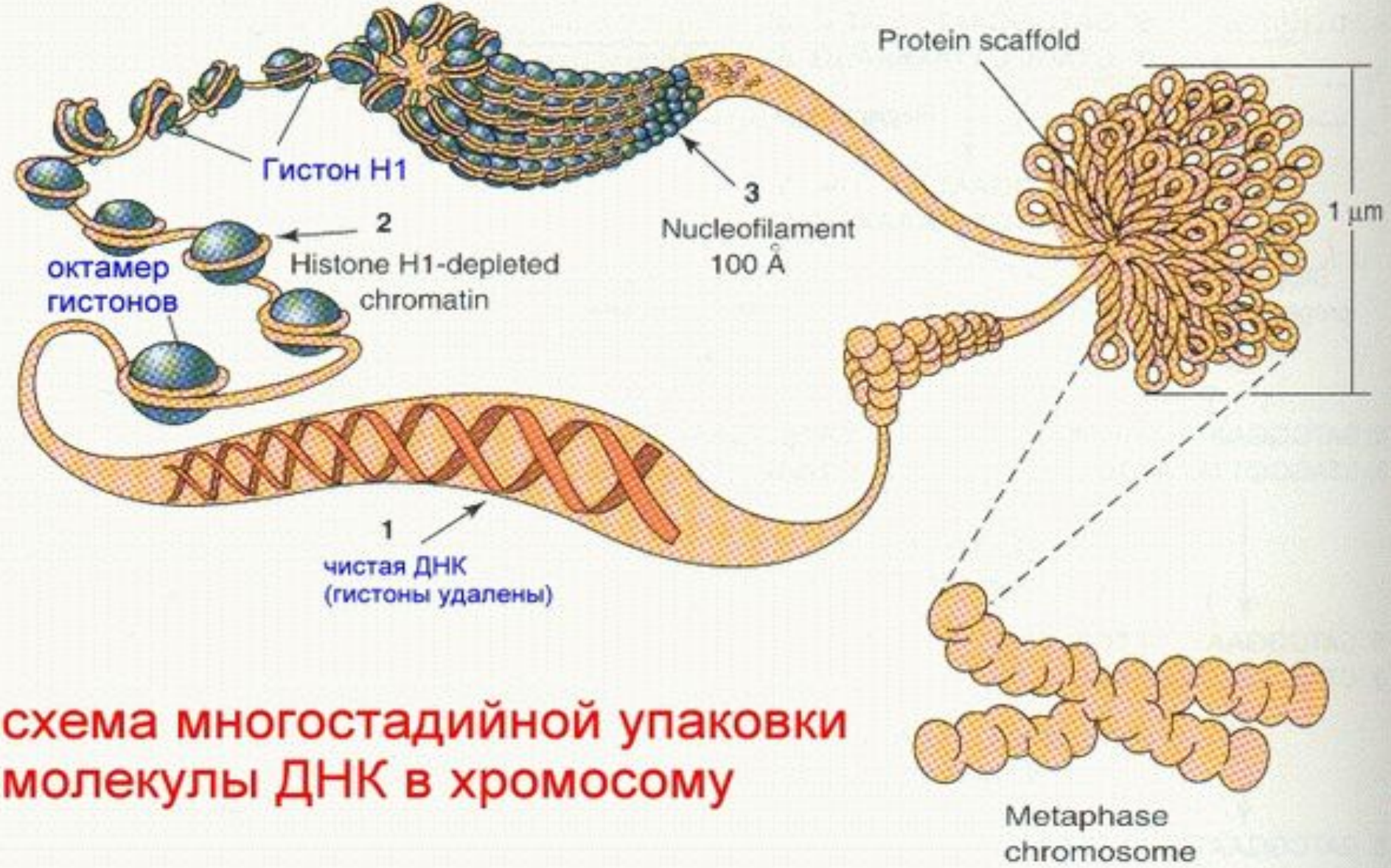


схема многостадийной упаковки молекулы ДНК в хромосому

У человека ДНК клетки организовано в 23 пары хромосом. Средняя протяженность ДНК хромосомы, включающая 130 млн. пар оснований, имеет среднюю длину 5 см.

- **Многократная спирализация ДНК, сопровождающаяся образованием комплексов с белками, и представляет собой ее третичную структуру**
- **Фибриллы хроматина представляют собой структуры, напоминающие бусы на нитке: небольшие, около 10 нм глобулы, связанные друг с другом отрезками ДНК длиной около 20 нм. Эти глобулы получили название нуклеосом**

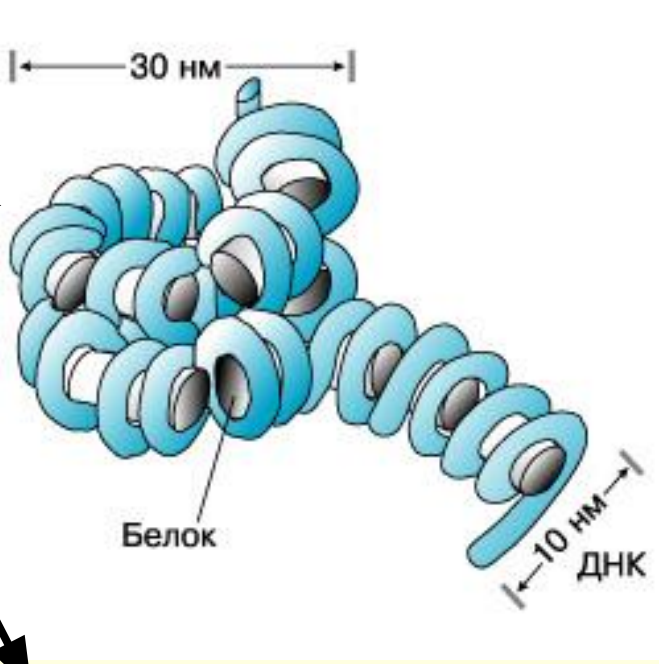
- нить плотно упакованных нуклеосом диаметром 10 нм, образует в свою очередь спиральные витки с шагом спирали около 10 нм. На один виток такой суперспирали приходится 6-7 нуклеосом.

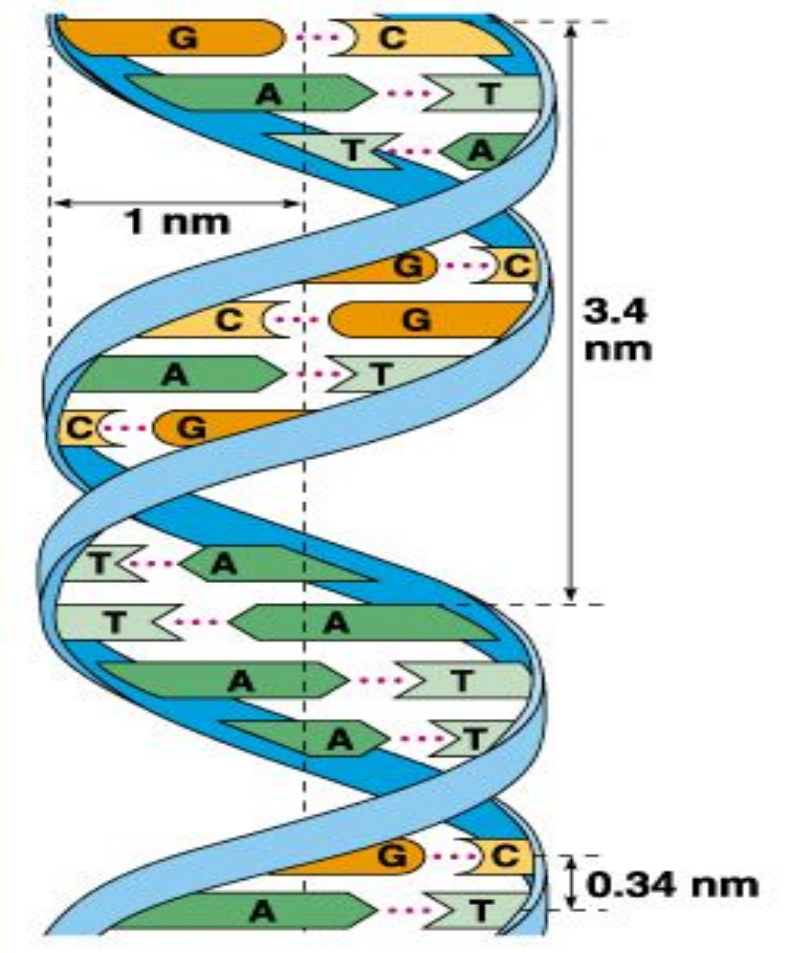
Такие 25-30-нанометровые глобулы получили название нуклеомеров или «сверхбусин». Нуклеомерный уровень укладки хроматина обеспечивает 40-кратное уплотнение ДНК.

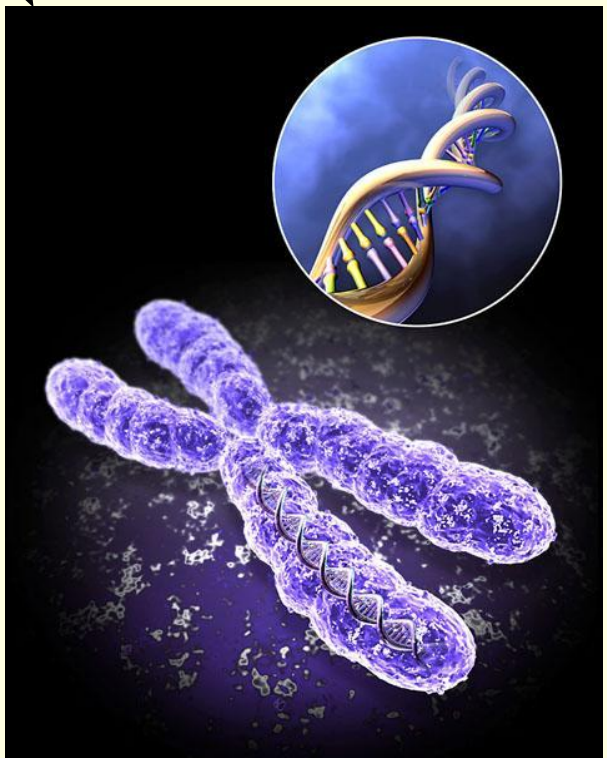
- **встречаются положительные и отрицательные супервитки, образованные за счет скручивания по часовой или против часовой стрелки двойной спирали ,**

специфическое связывание с белками приводитк дальнейшему формированию в этих участках больших петель или доменов

ДНК В СОСТАВЕ ХРОМОСОМ







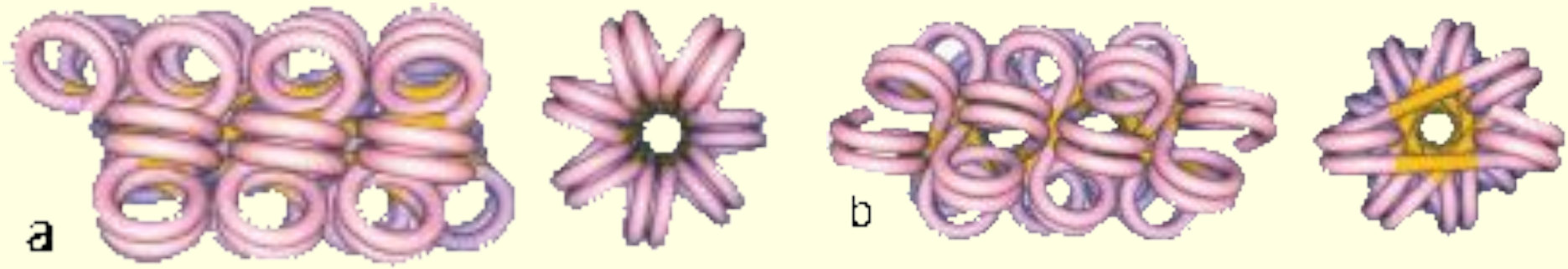
СТРУКТУРА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

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

СТРУКТУРА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

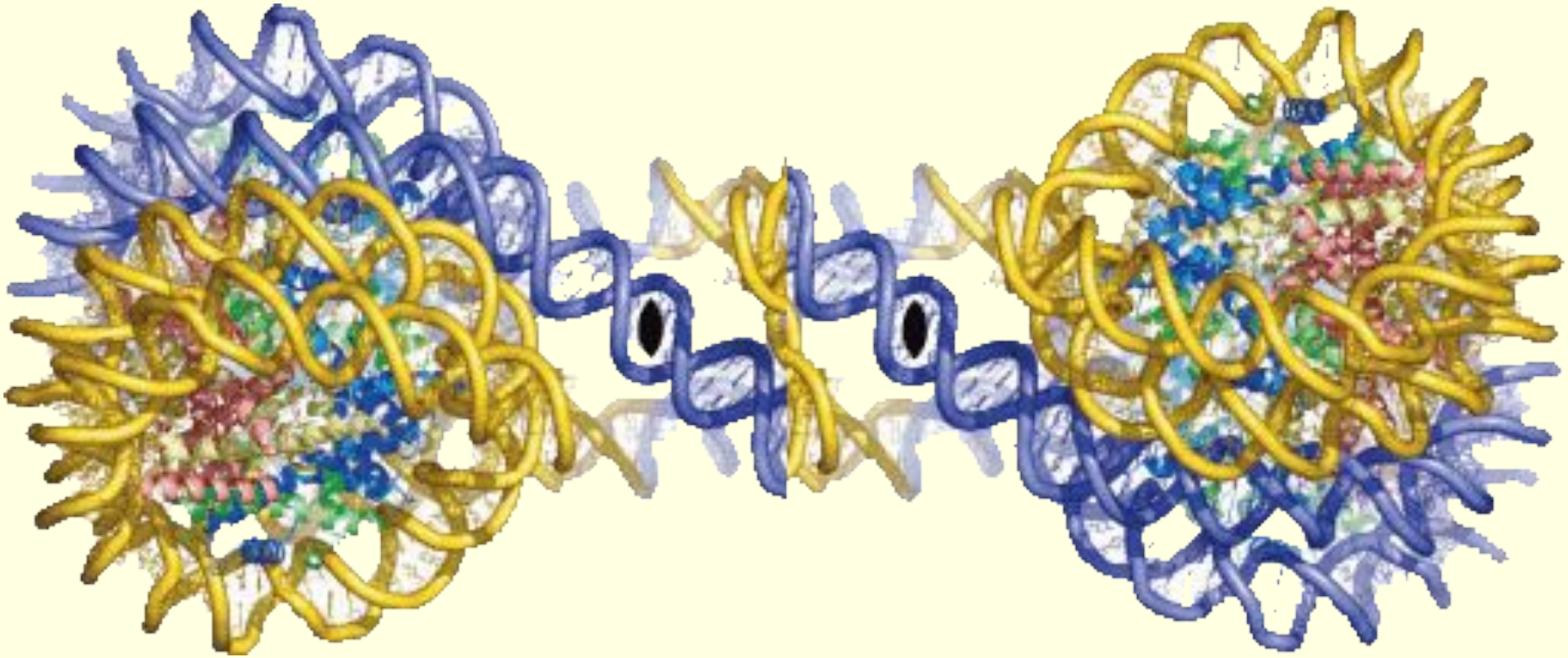
Нуклеосома, первый уровень упаковки.
Двойная спираль ДНК дважды огибает комплекс гистонных протеинов. Точное положение уплотнительного протеина H1 требует еще уточнения.
Иллюстрация Матиас Бадер (Mathias Bader)

СТРУКТУРА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ



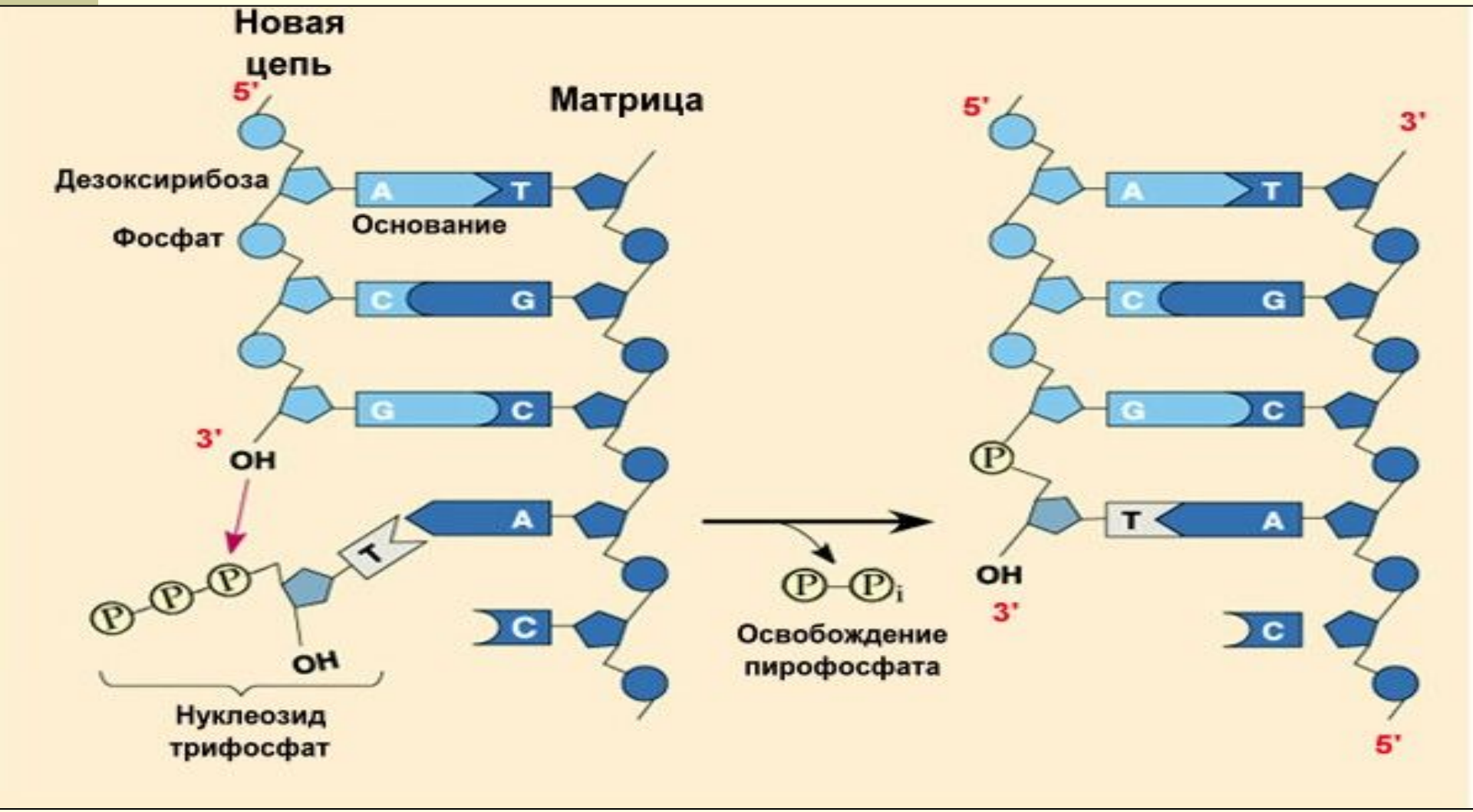
Второй уровень упаковки. Вопреки тому, что полагали до сих пор, структура «жемчужного ожерелья» ДНК закручивается не в форме спиралевидной структуры (a), а в форме зигзага (b). Изображения *Science*

СТРУКТУРА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ



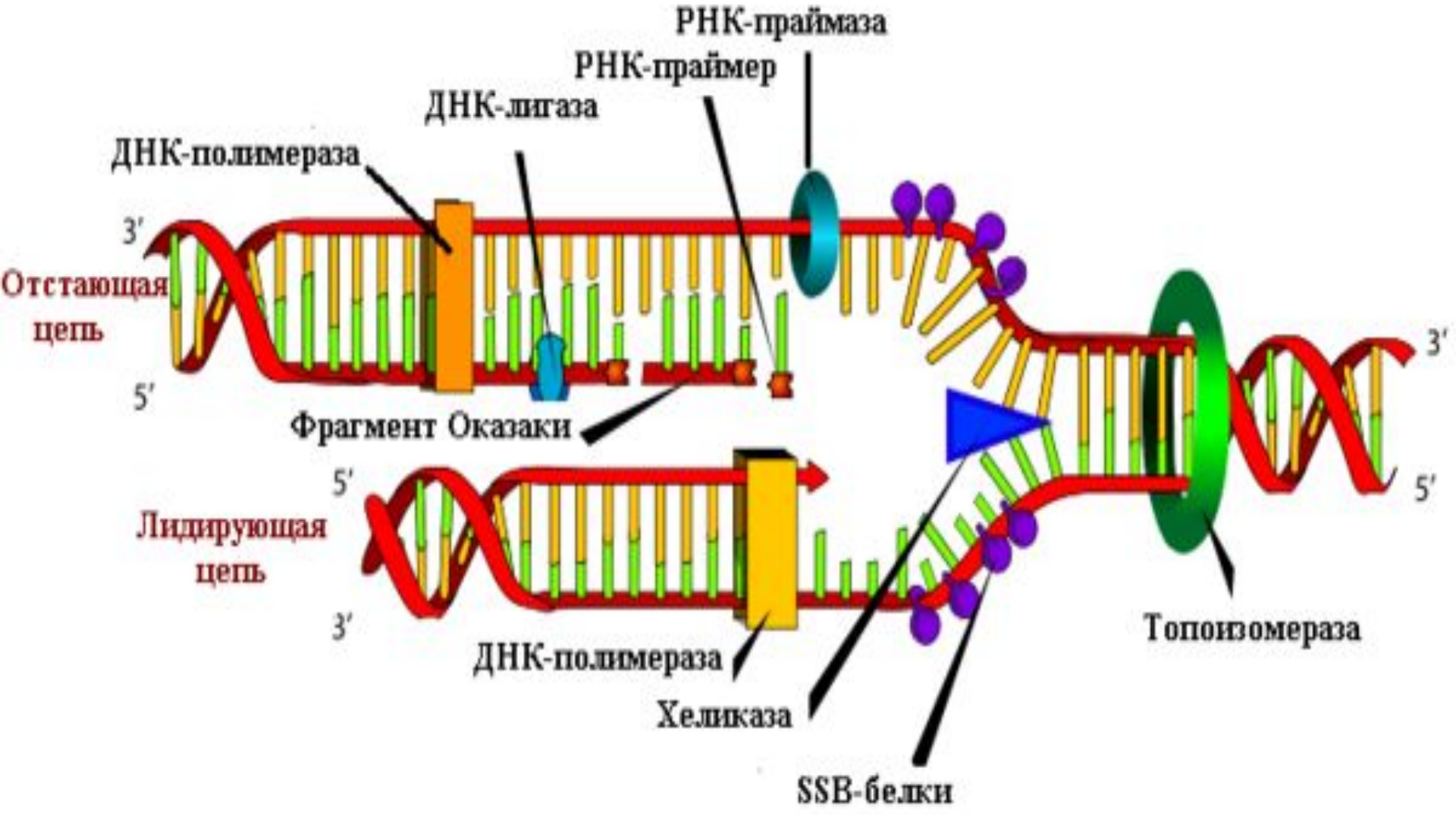
Структура тетрануклеосомы, определенная командой Тима Ричмонда, показывает, что две нуклеосомы, сложенные одна в другую, соединены с двумя другими нуклеосомами, расположенными напротив, посредством прямой нити ДНК. Эти две кипы соответственно сложены в противоположном направлении.

Репликация – процесс самоудвоения молекулы ДНК на основе принципа комплементарности.



Значение репликации: благодаря самоудвоению ДНК, происходят процессы деления клеток.

Репликация ДНК



РЕПЛИКАЦИЯ ДНК

Таблица. Параметры некоторых молекул ДНК

Организм	Число пар оснований	Контурная длина, см	Молекулярная масса, млн.
Вирус SV40	5 100	$1,7 \cdot 10^{-4}$	3.4
Бактериофаг Т4	110 000	$3,7 \cdot 10^{-3}$	73
Бактерия *E. co11*	4 000 000	0.14	2600
Дрозофила	165 000 000	5,6	$1,1 \cdot 10^{-5}$
Человек	2 900 000 000	100	$1,9 \cdot 10^{-6}$

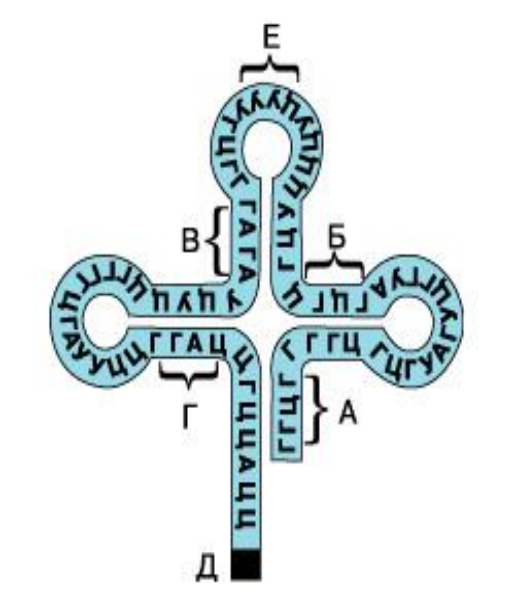
РЕПЛИКАЦИЯ ДНК

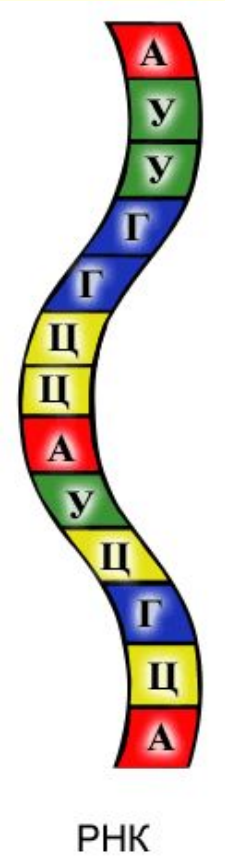
Таблица. Параметры молекул РНК бактерии *E. coli*

Тип РНК	Число оснований	Молекулярная масса, тыс.
Рибосомная		
23S	3700	1200
16S	1700	550
5S	120	36
Транспортная	75	25
Информационная	1200 (средн.)	390 (средн.)

ВИДЫ РИБОНУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

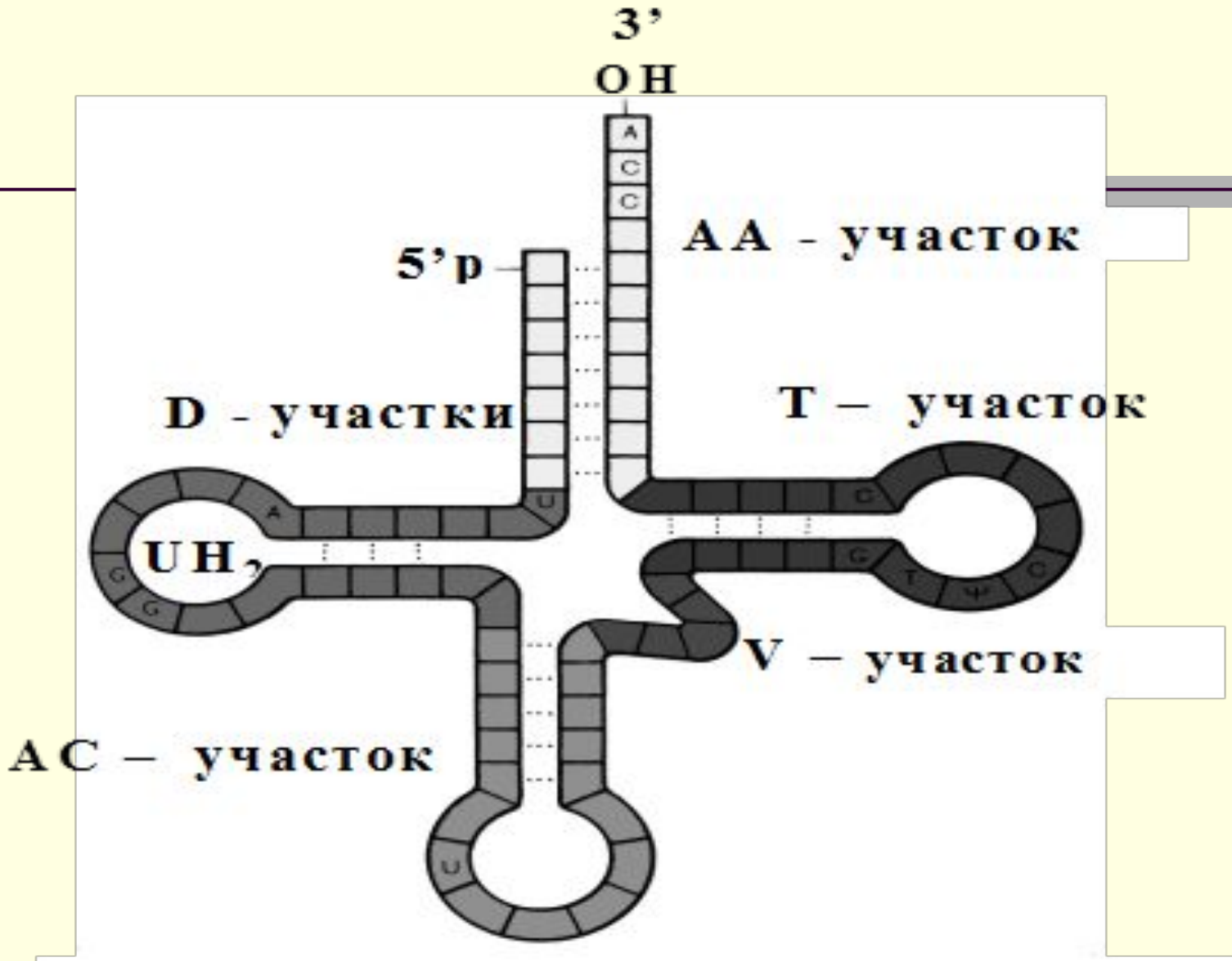
- транспортная РНК (т-РНК), информационная РНК (и-РНК), рибосомная РНК (р-РНК).





т-РНК

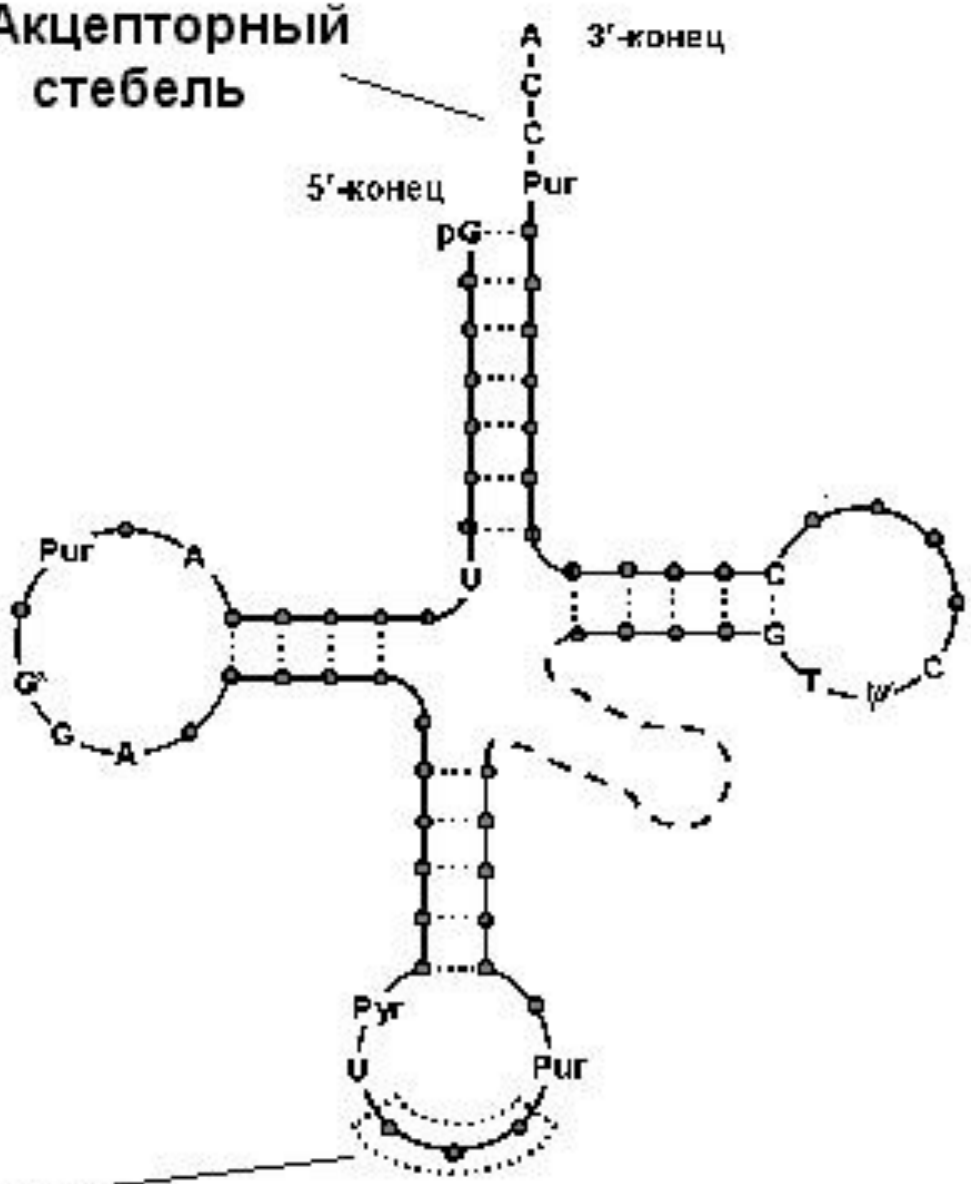
- На долю приходится 10-20% от суммы клеточных РНК; их молекулярная масса 30.000, цепь включает 75-90 нуклеотидных звеньев. Основная роль т-РНК состоит в том, что они транспортируют аминокислоты из цитоплазмы к месту синтеза белка – в рибосомы. Число т-РНК превышает число α-аминокислот, участвующих в построении белков.



Структура «клеверного листа» тРНК

СТРУКТУРА тРНК

Акцепторный стебель



Антикодон

СТРУКТУРА РНК

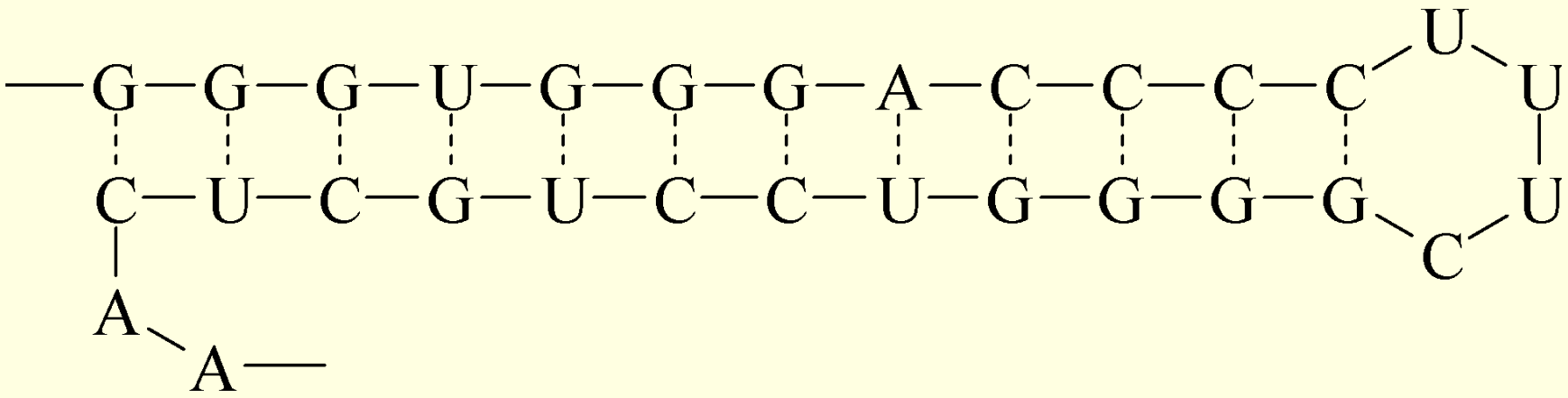
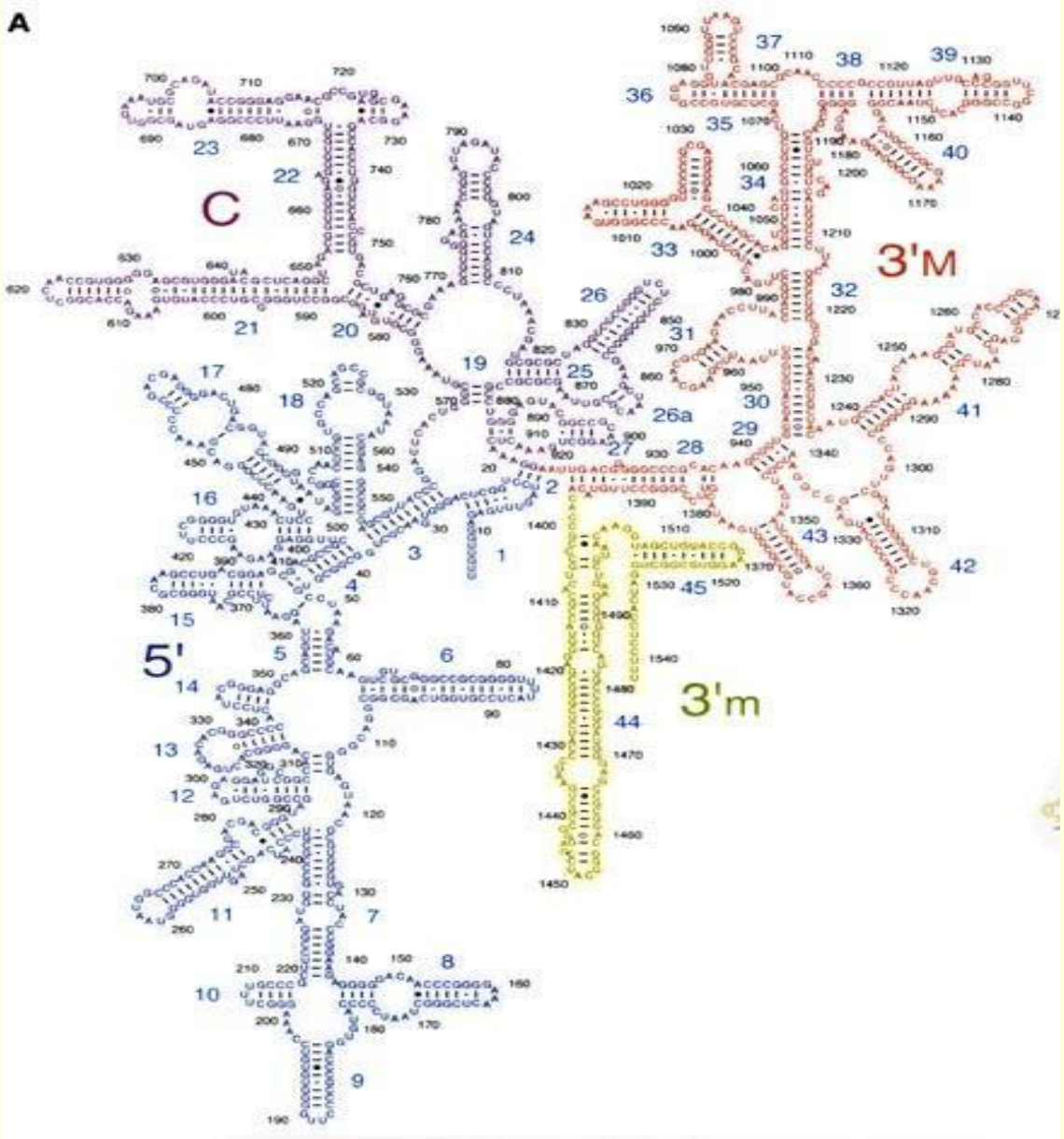


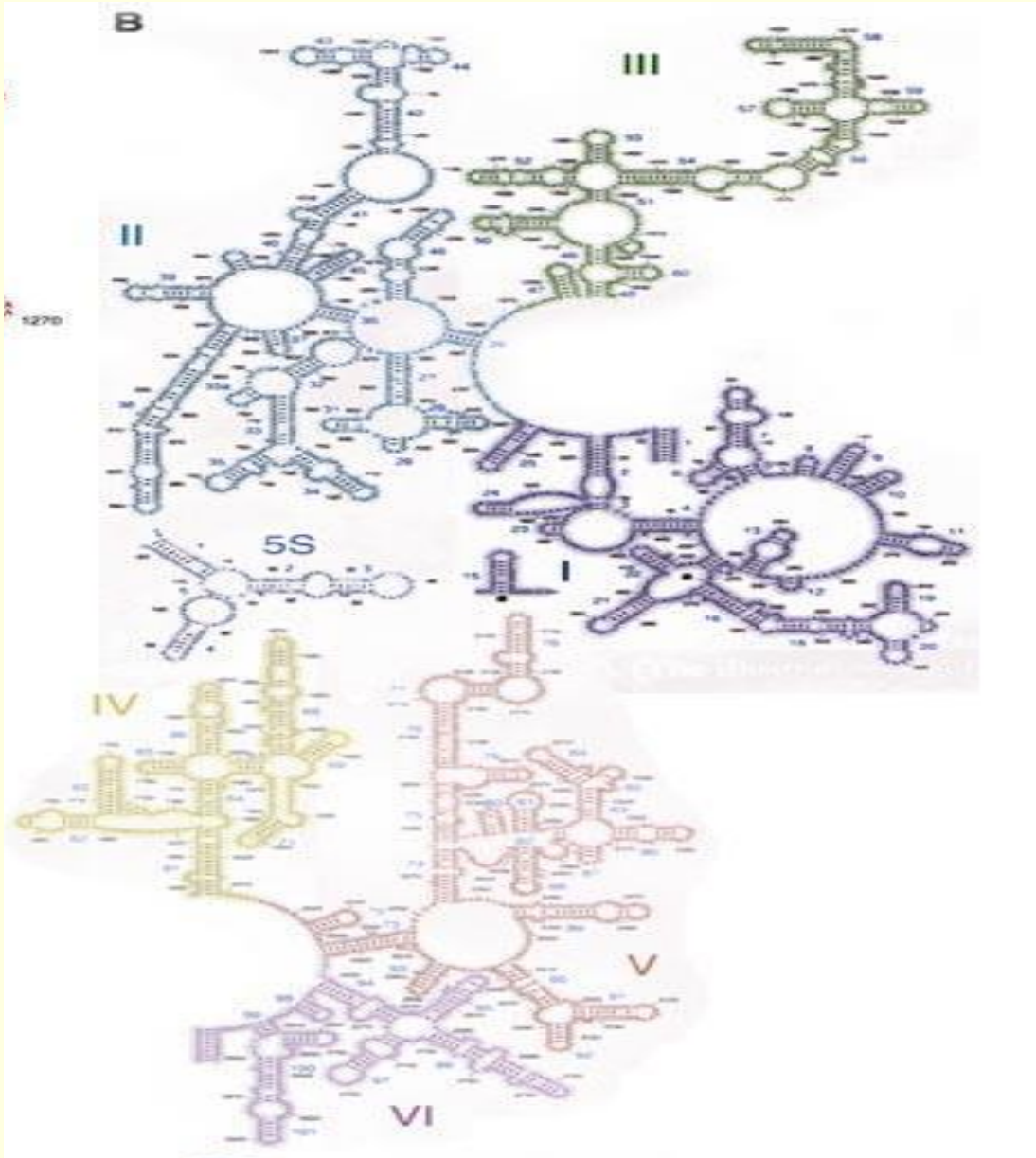
Схема двухцепочечного участка РНК

СТРУКТУРА РИБОСОМАЛЬНОЙ РНК



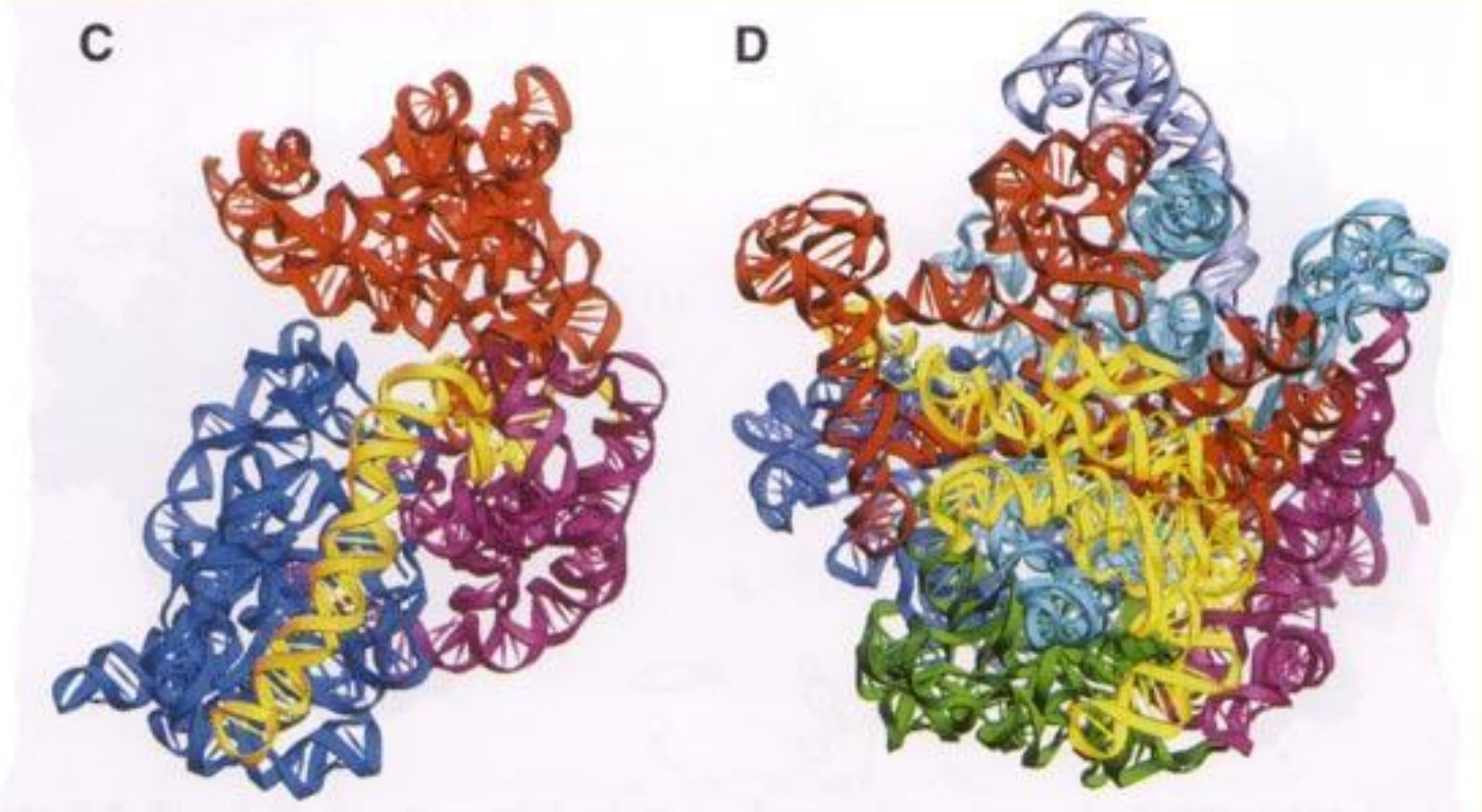
А. Вторичная структура и доменная организация рибосомальной 16S РНК T.Thermophilus. 5'-домен обозначен синим цветом, центральный — фиолетовым, 3'-major — красным и 3'-minor — желтым. Спиральные участки пронумерованы от 1 до 45.

СТРУКТУРА РИБОСОМАЛЬНОЙ РНК



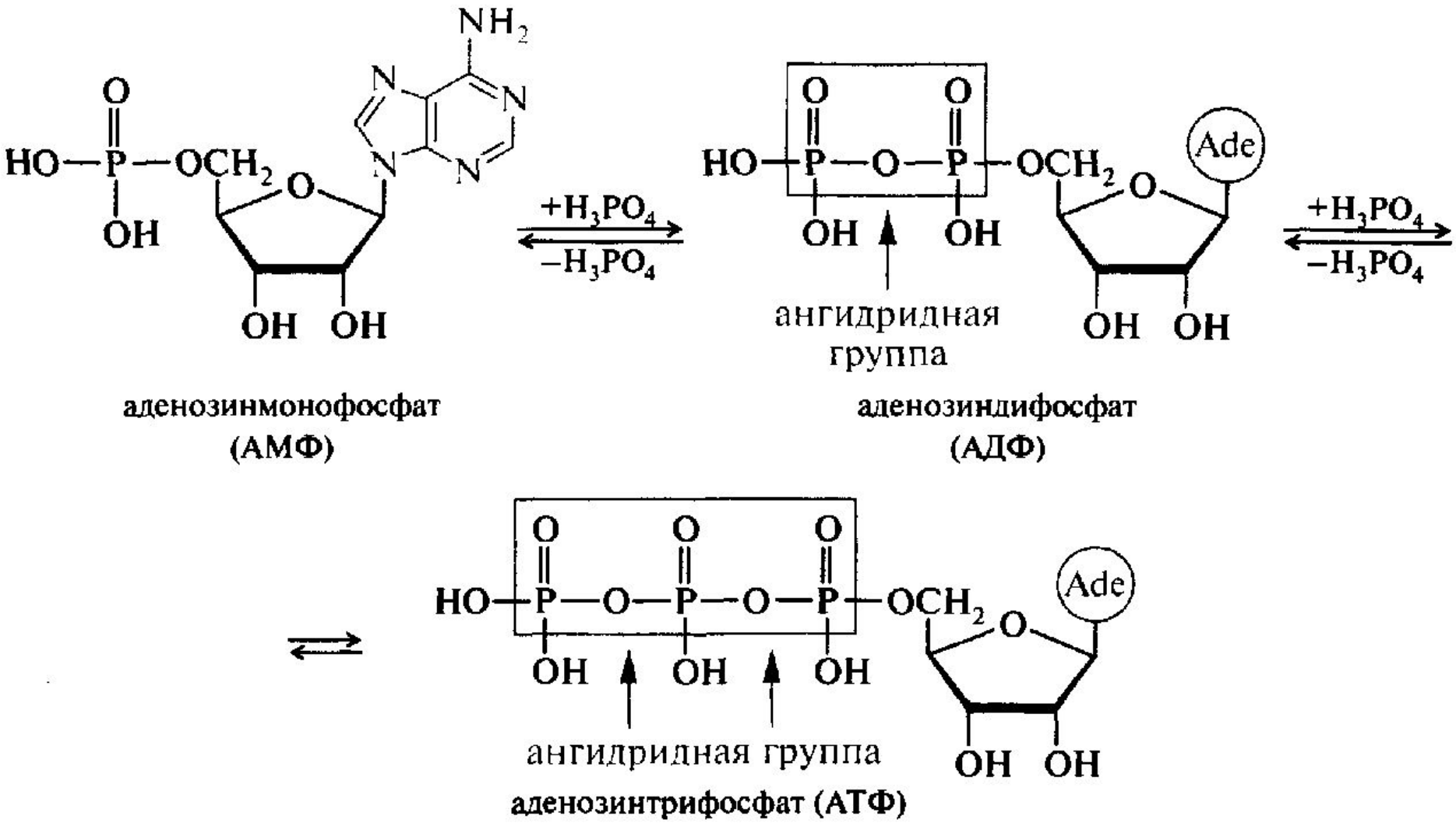
В. Вторичная структура и доменная организация 16S и 5S РНК T.Thermophilus. Шесть доменов обозначены разными цветами. спиральные участки пронумерованы от 1 до 101.

СТРУКТУРА РИБОСОМАЛЬНОЙ РНК

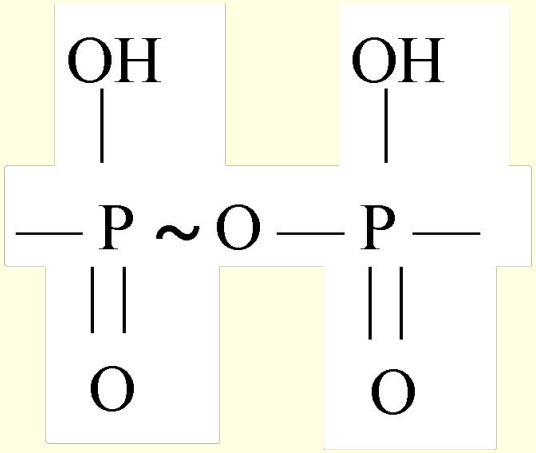


C. Трехмерная структура рРНК малой субъединицы. Цвет доменов соответствует рис. А. Домены образуют отдельные блоки укладки.
D. Трехмерная структура рРНК большой субъединицы. Цвет доменов соответствует рис.В. В процессе укладки (фолдинга) домены сильно переплетаются друг с другом.

Аденозинтрифосфат (АТФ)



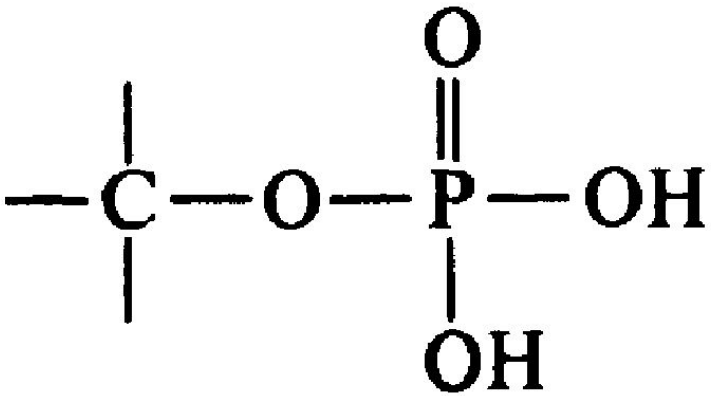
Аденозинтрифосфат (АТФ)



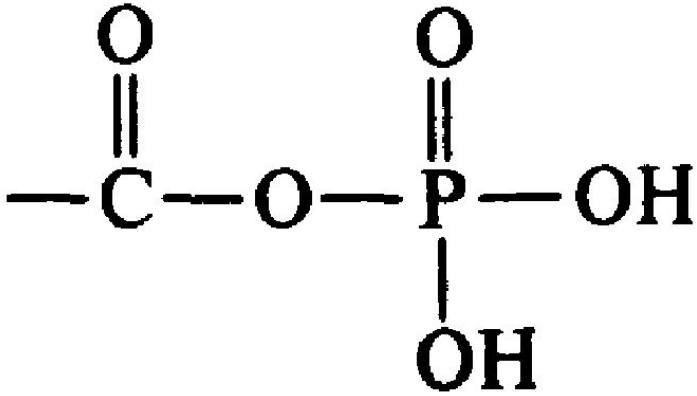
ангидридная (макроэргическая) связь

При расщеплении макроэргической связи P~O выделяется ~32 кДж/моль. С этим связана важнейшая роль АТФ как «поставщика» энергии во всех живых клетках. Нуклеозидная часть молекулы важна для узнавания и связывания с различными ферментами, использующими АТФ или ГТФ.

Нуклеозидполифосфаты в биохимических процессах

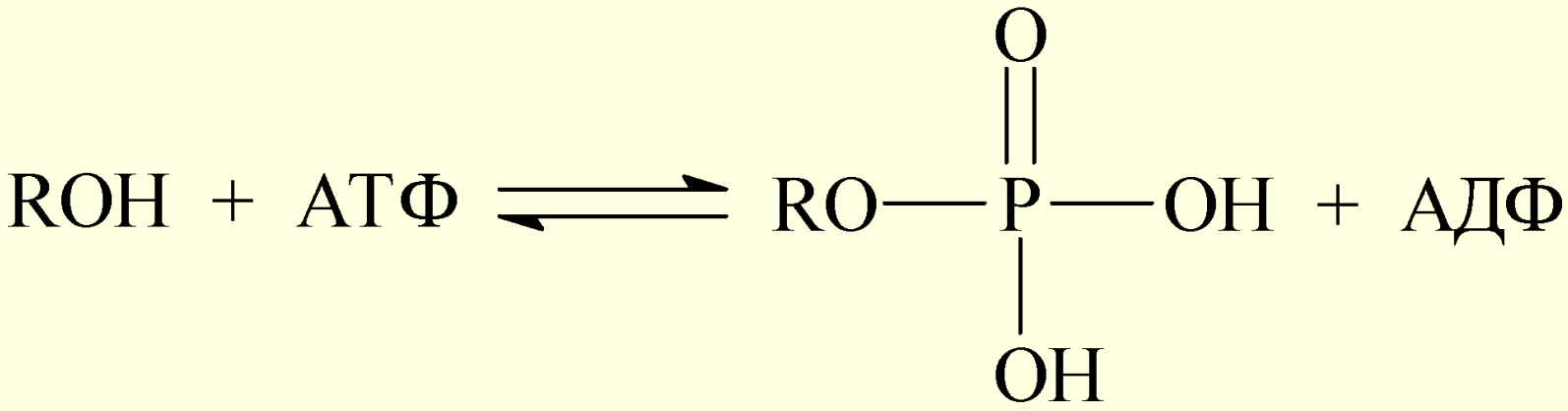


сложный эфир



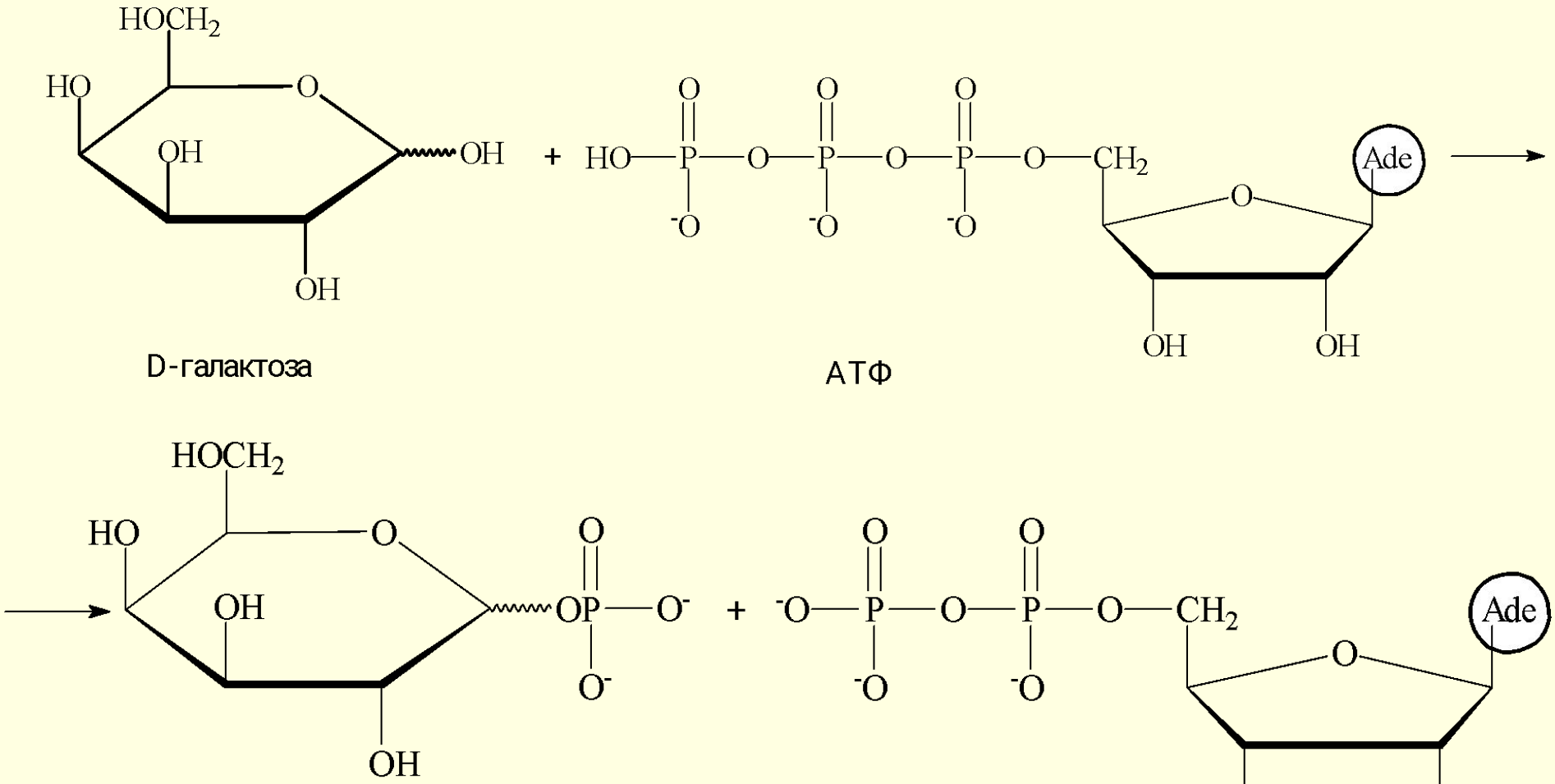
смешанный ангидрид

Нуклеозидполифосфаты в биохимических процессах



Получение фосфатов гидроксилсодержащих соединений

Нуклеозидполифосфаты в биохимических процессах



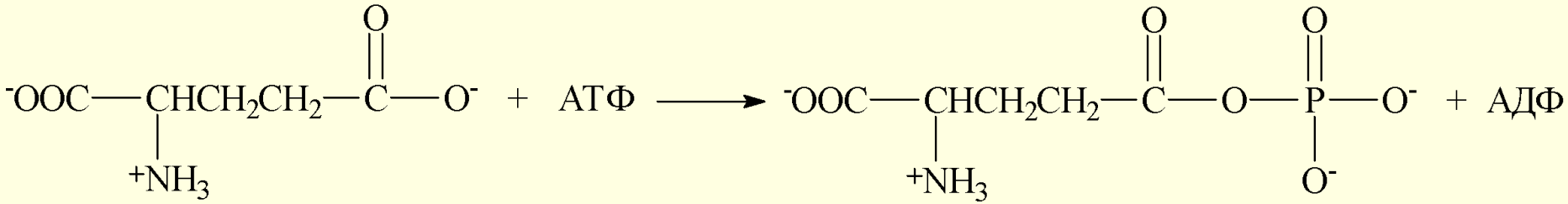
D-галактоза

АТФ

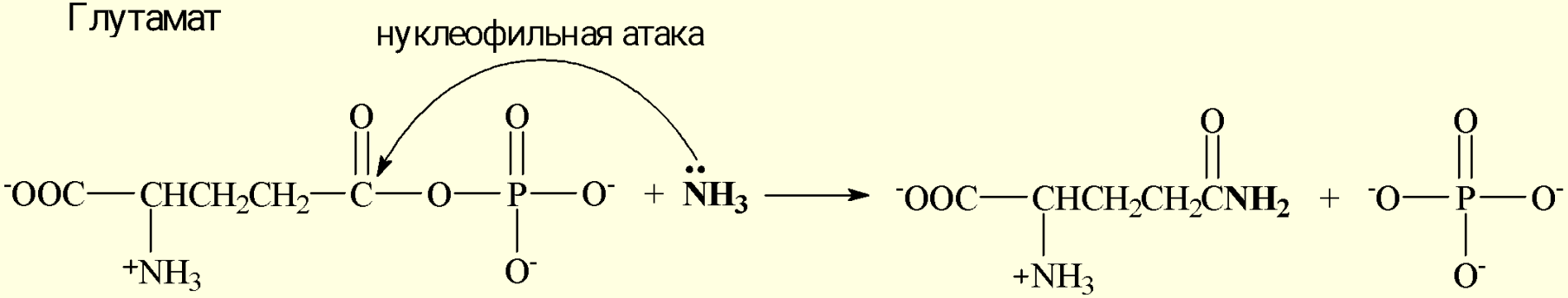
1-фосфат D-галактопиранозы

АДФ

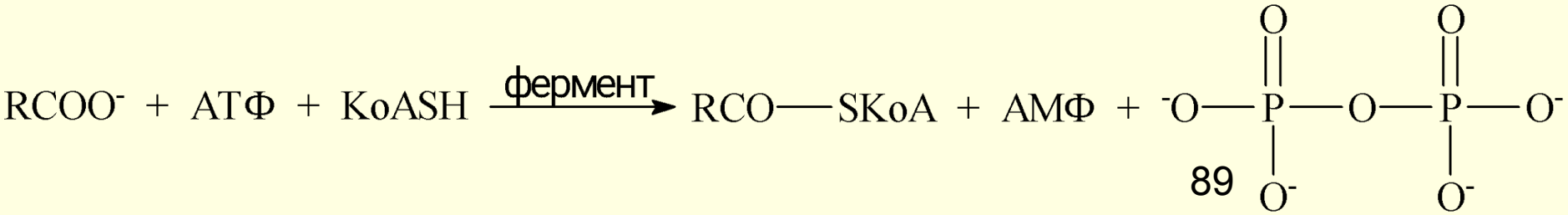
Нуклеозидполифосфаты в биохимических процессах



Глутамат



Глутамин



БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

ДНК $\xrightarrow{\text{Транскрипция}}$ РНК $\xrightarrow{\text{Трансляция}}$ Белок

1. 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

ДНК $\xrightarrow{\text{Транскрипция}}$ РНК $\xrightarrow{\text{Трансляция}}$ Белок

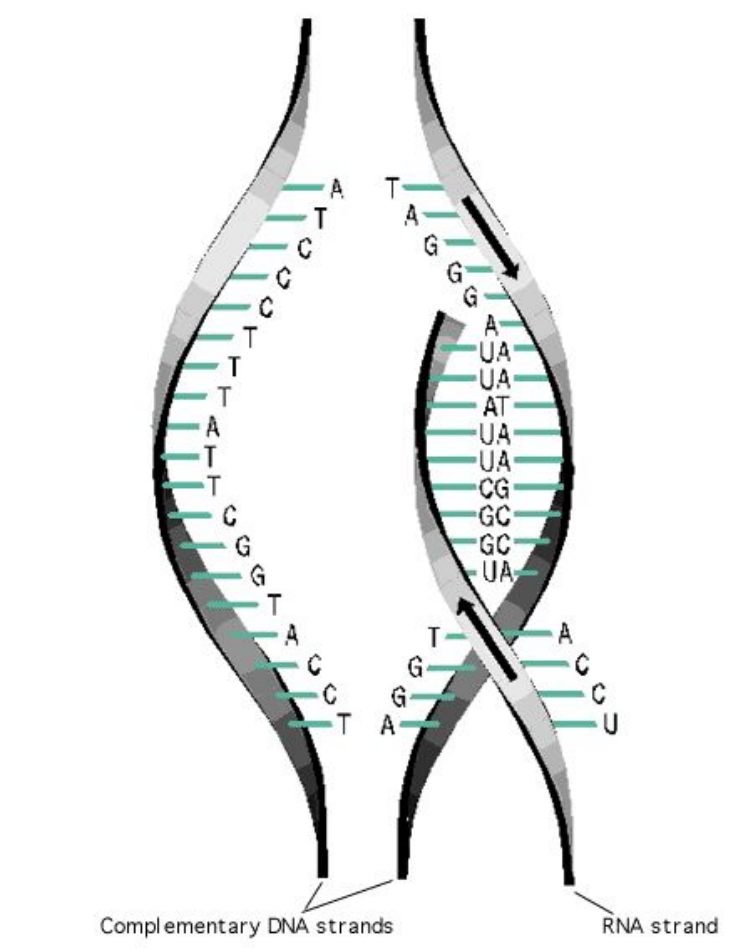
ДНК	мРНК
аденин	урацил
тимин	аденин
гуанин	цитозин
цитозин	гуанин

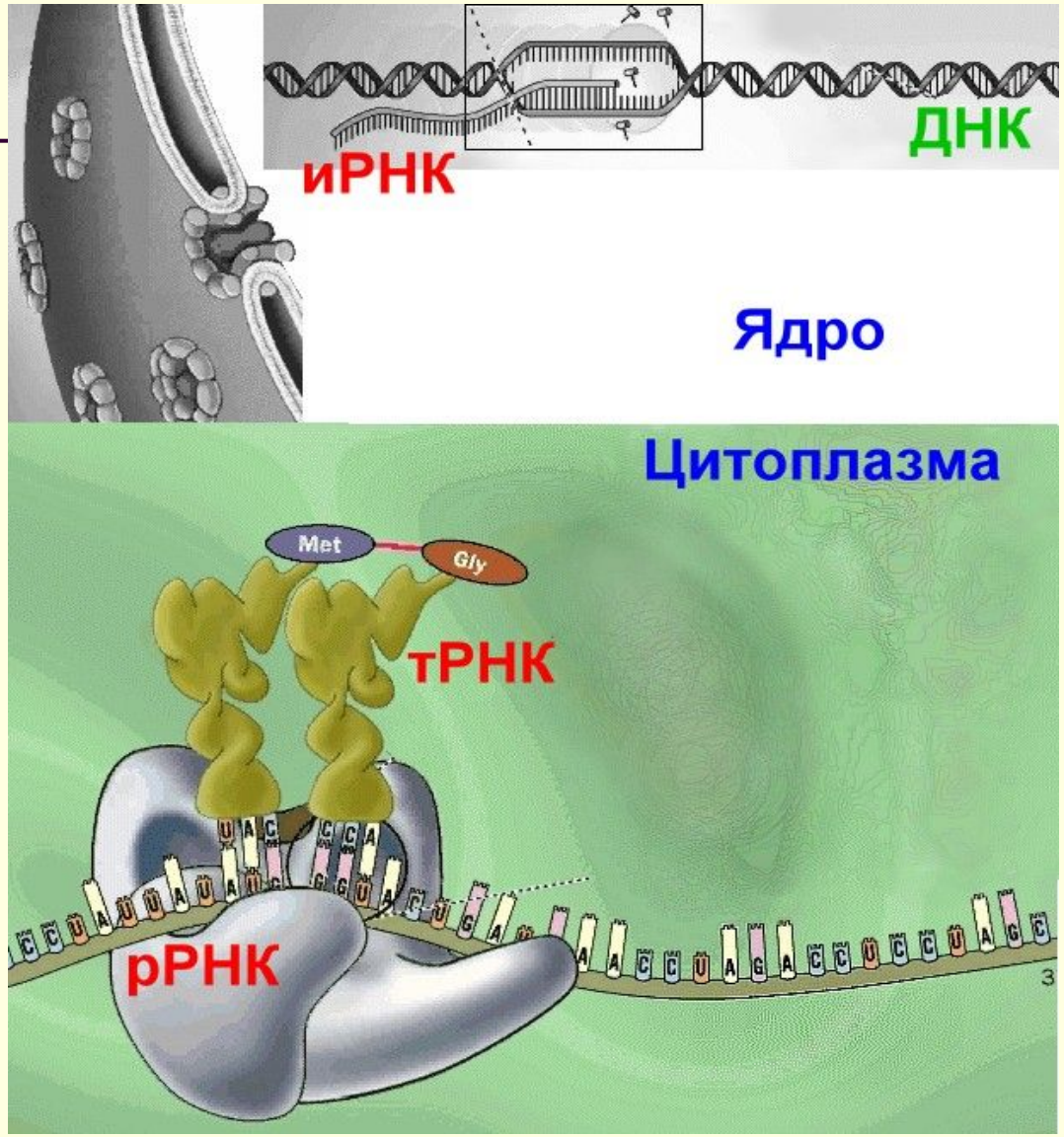
БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

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

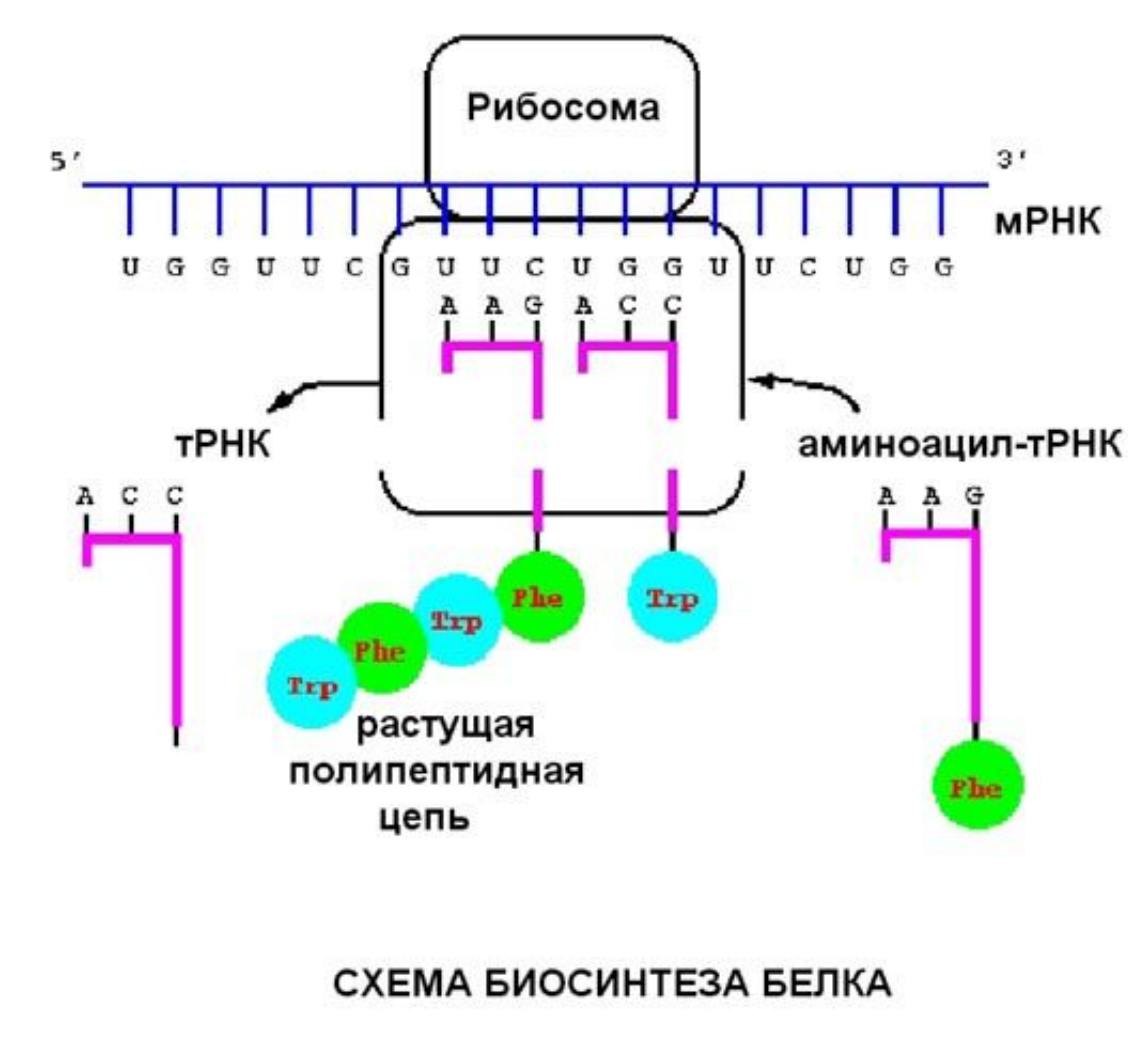
3. Рибосамная РНК (рРНК) непосредственно участвует в синтезе белков в рибосомах.
Рибосомы — это сложные надмолекулярные структуры, которые состоят из четырех рРНК и нескольких десятков белков.

Транскрипция





Трансляция


Рибосома
5'
3'
мРНК
U G G U U C G U U C U G G U U C U G G
A A G A C C
тРНК
аминоацил-тРНК
A C C
A A G
Trp
Phe
Trp
Phe
Trp
растущая
полипептидная
цепь
Phe
СХЕМА БИОСИНТЕЗА БЕЛКА

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

Таблица. Генетический код

Кодон	Аминокислота	Кодон	Аминокислота	Кодон	Аминокислота	Кодон	Аминокислота
UUU	Phe	UCU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys
UUC		UCC		UAC		UGC	
UUA	Leu	UCA		UAA	–	UGA	–
UUG		UCG		UAG		UGG	Trp
CUU		CCU	Pro	CAU	His	CGU	Arg
CUC		CCC		CAC		CGC	
CUA		CCA		CAA	Gln	CGA	
CUG		CCG		CAG		CGG	
AUU	Ile	ACU	Thr	AAU	Asn	AGA	
AUC		ACC		AAC		AGG	
AUA		ACA		AAA	Lys	AGU	Ser
AUG	Met	ACG		AAG		AGC	
GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gly
GUC		GCC		GAC		GGC	
GUA		GCA		GAA	Glu	GGA	
GUG		GCG		GAG		GGG	

Передача наследственной информации от ДНК к и-РНК и к белку

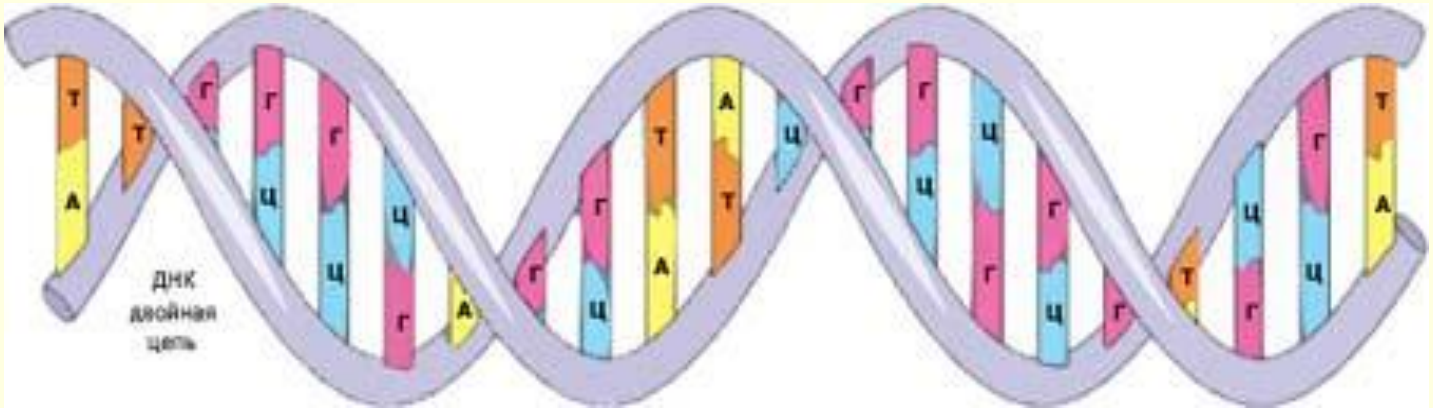
ДНК (фрагмент)	Г	Т	Г		Г	Г	А		Т	Т	Т		Ц	Г	Т	
		Ц	А	Ц		Ц	Ц	Т		А	А	А		Г	Ц	А
и- РНК (фрагмент)		Г	У	Г		Г	Г	А		У	У	У		Ц	Г	У
Антикодоны																
т- РНК		Ц	А	Ц		Ц	Ц	У		А	А	А		Г	Ц	А
Полипептид (фрагмент)			Валин			Глицин				Фенилаланин						
Аргинин																

*

Центральная догма (основной постулат) молекулярной биологии – матричный синтез.

Этапы биосинтеза белка:

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



Николай Константинович Кольцов (1872-1940)

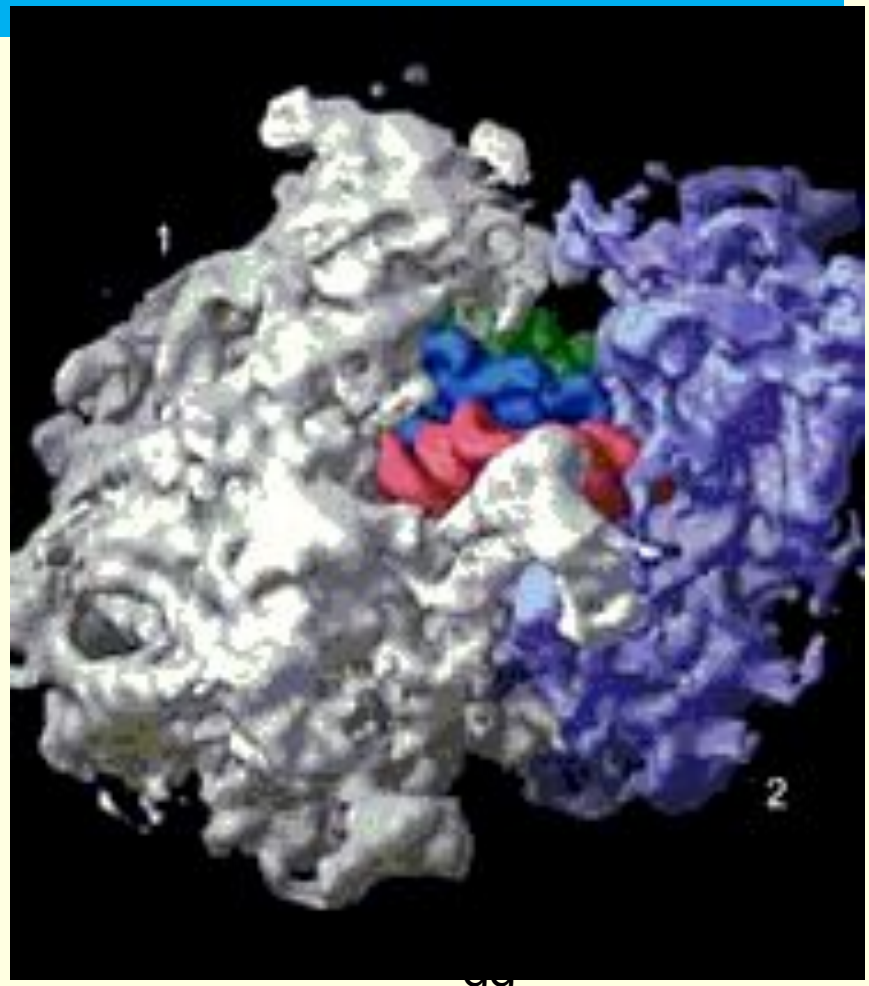
Отечественный зоолог, цитолог, генетик.

Выдвинул идею о том, что синтез белка идет

по матричному принципу.

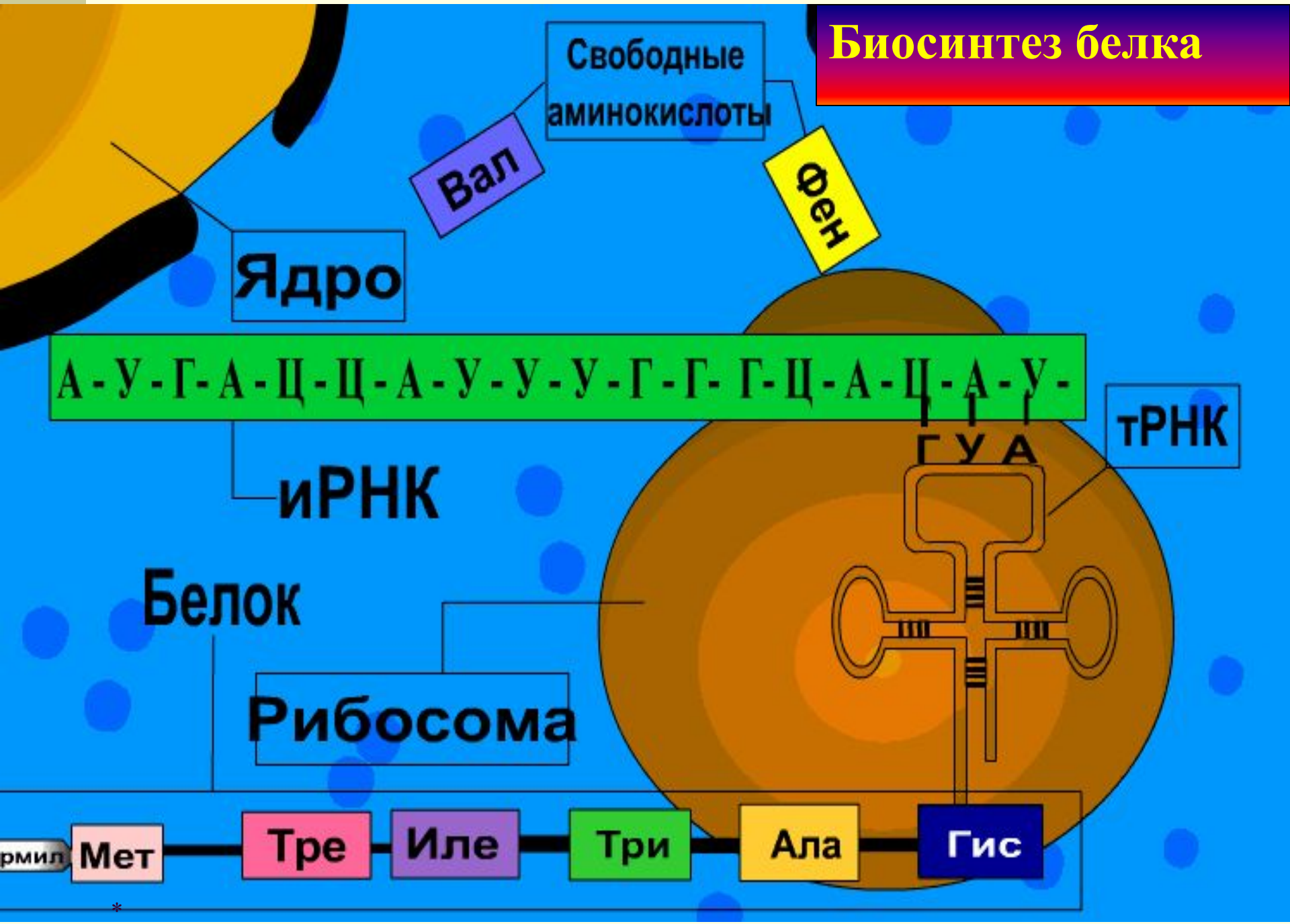
Строение рибосомы: 1 — большая субъединица, 2 — малая субъединица

- Рибосомы - очень мелкие органоиды клетки, образованные рибонуклеиновыми кислотами и белками.
- Каждая рибосома состоит из двух частиц - малой и большой.
- Основной функцией рибосом является синтез белков.



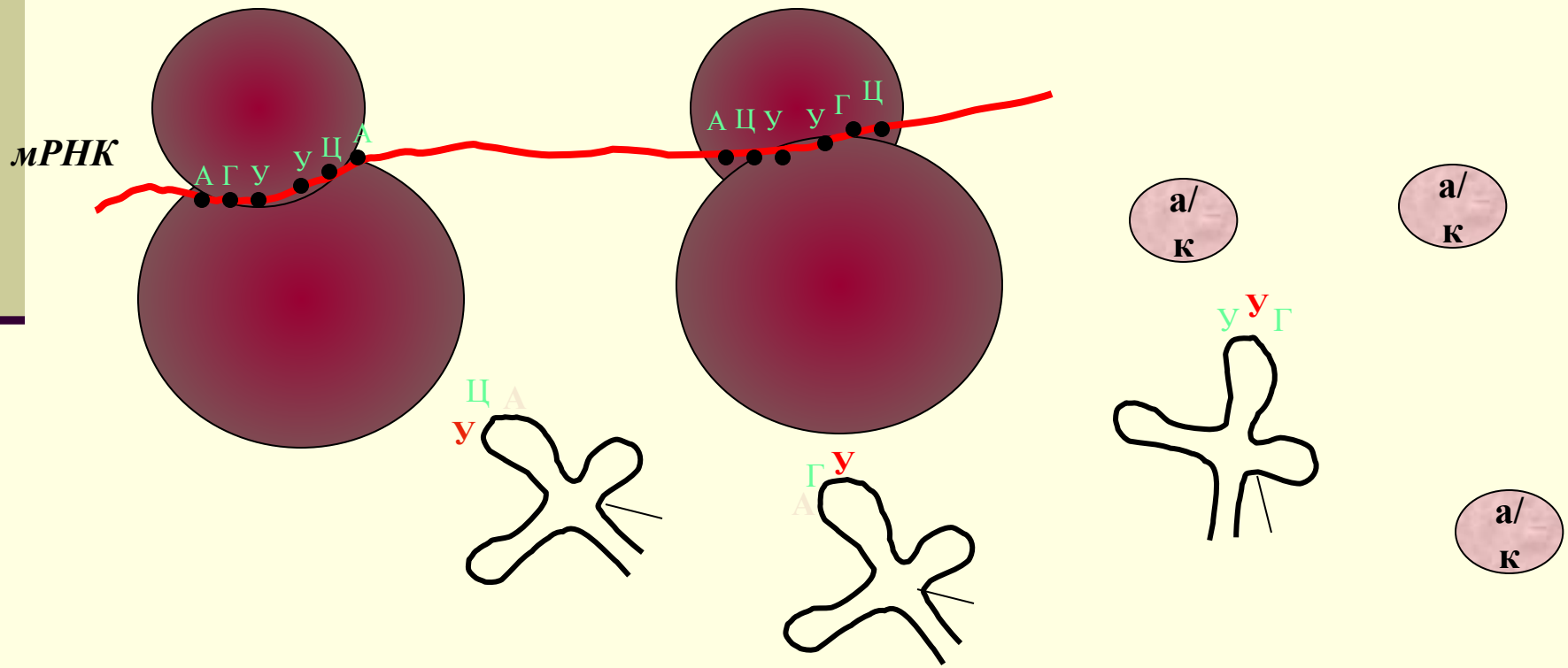
*

Биосинтез белка

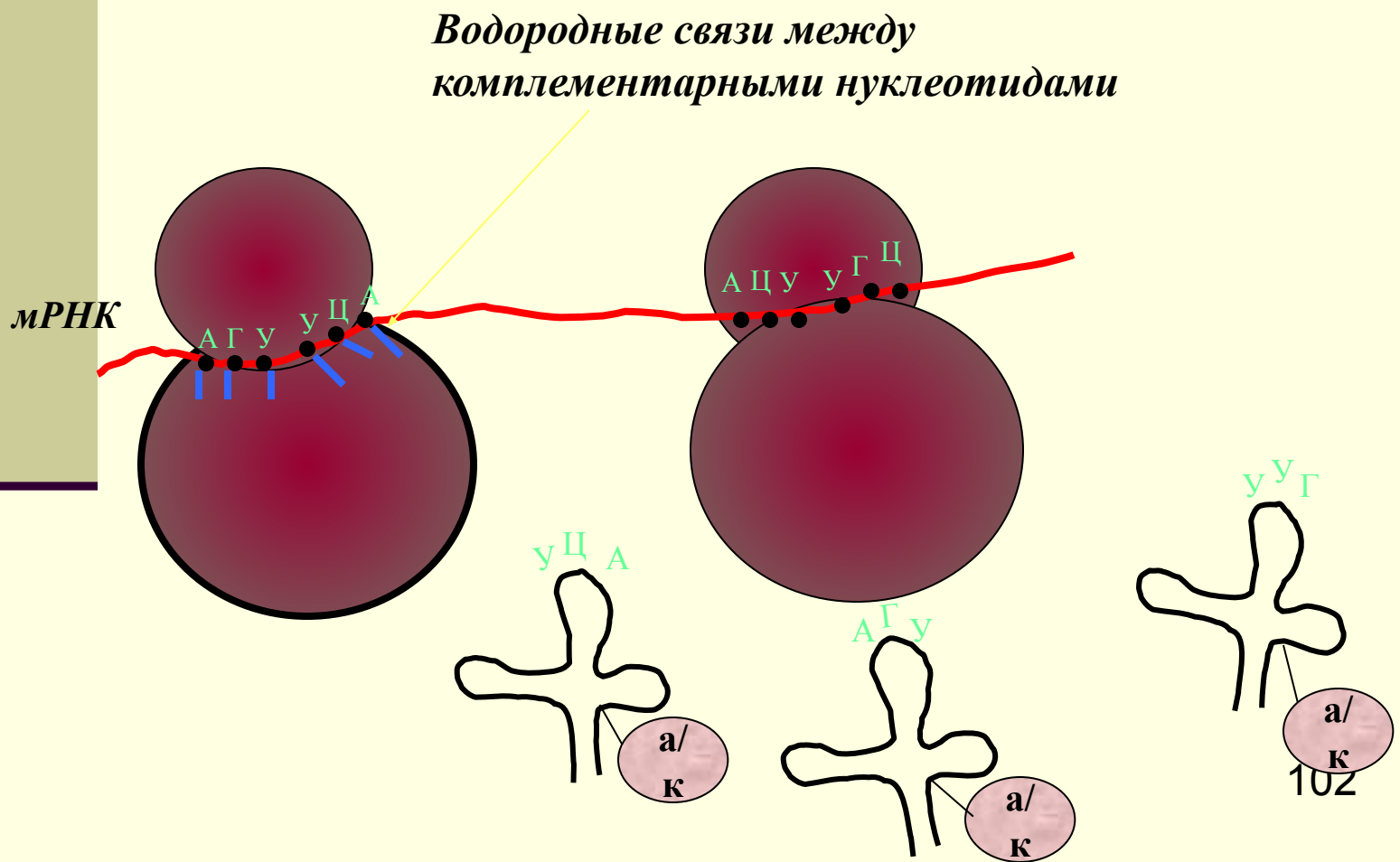


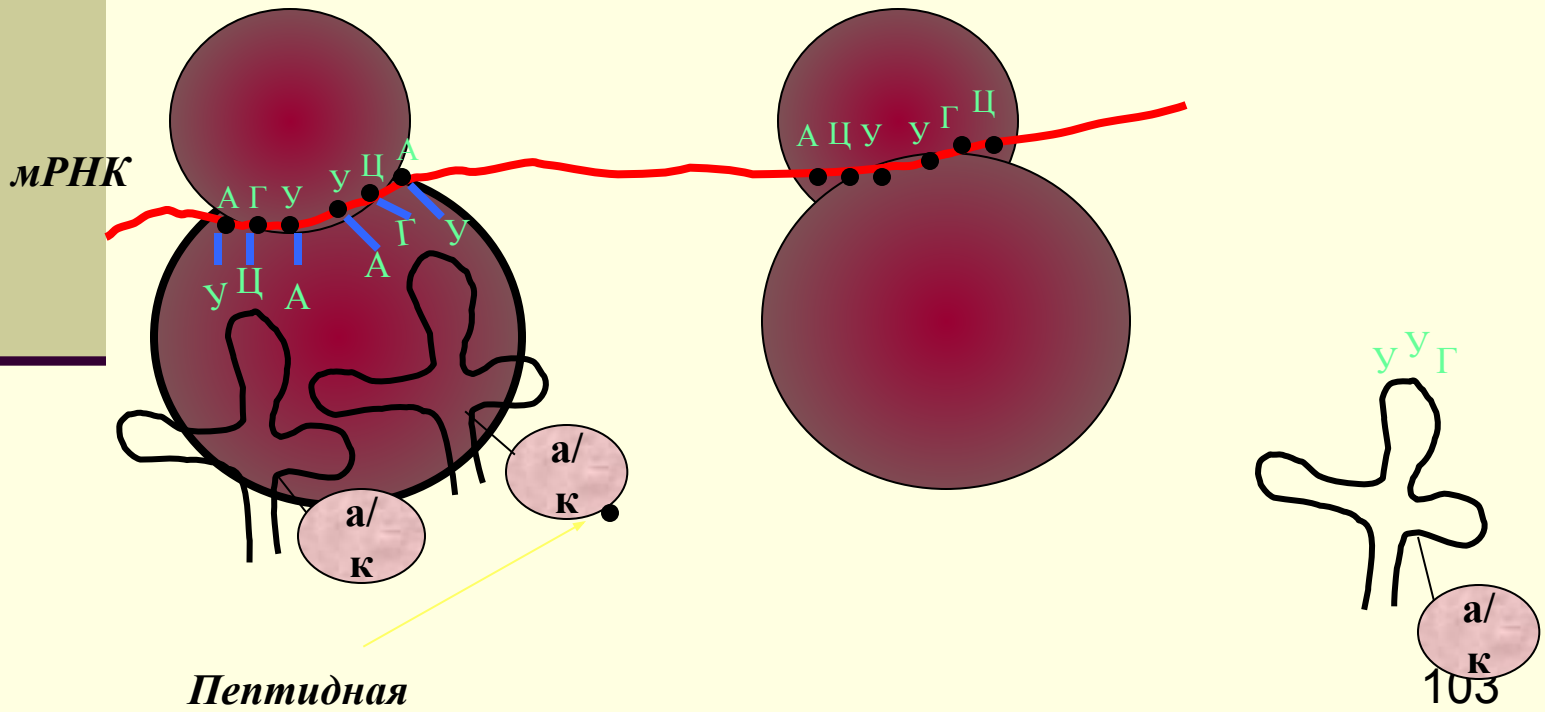
*

Трансляция– перевод последовательности нуклеотидов в последовательность аминокислот белка.

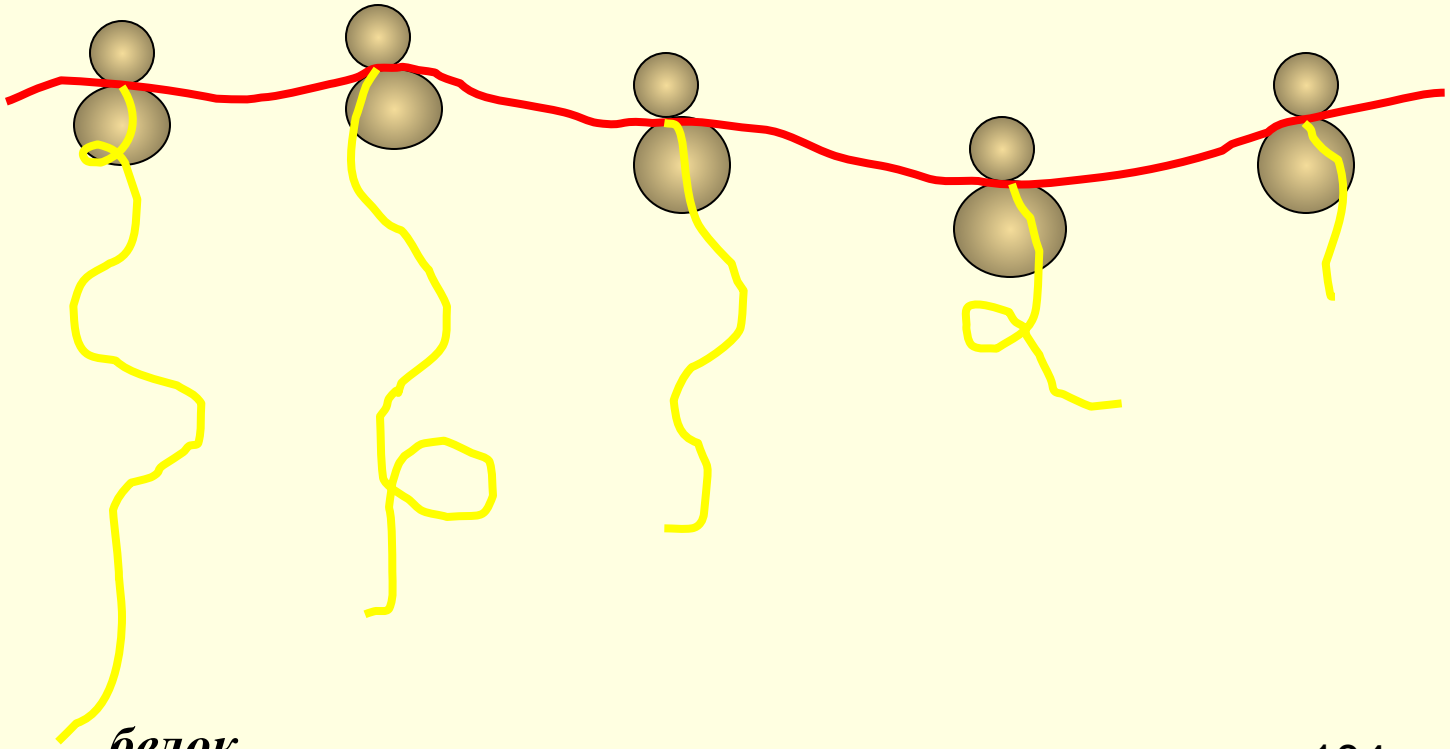


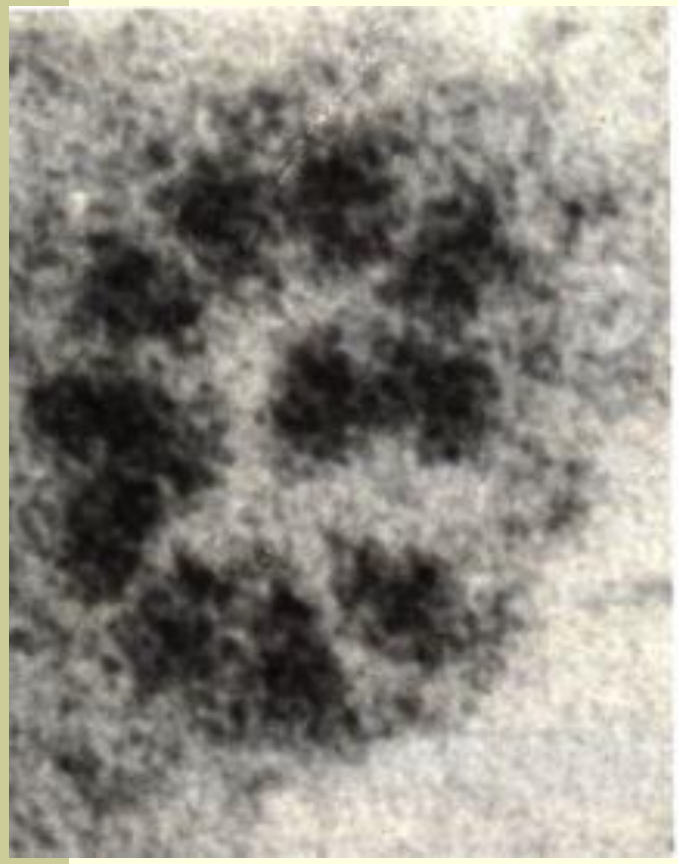
Антикодон– триплет нуклеотидов на верхушке тРНК.
Кодон– триплет нуклеотидов на и-РНК.

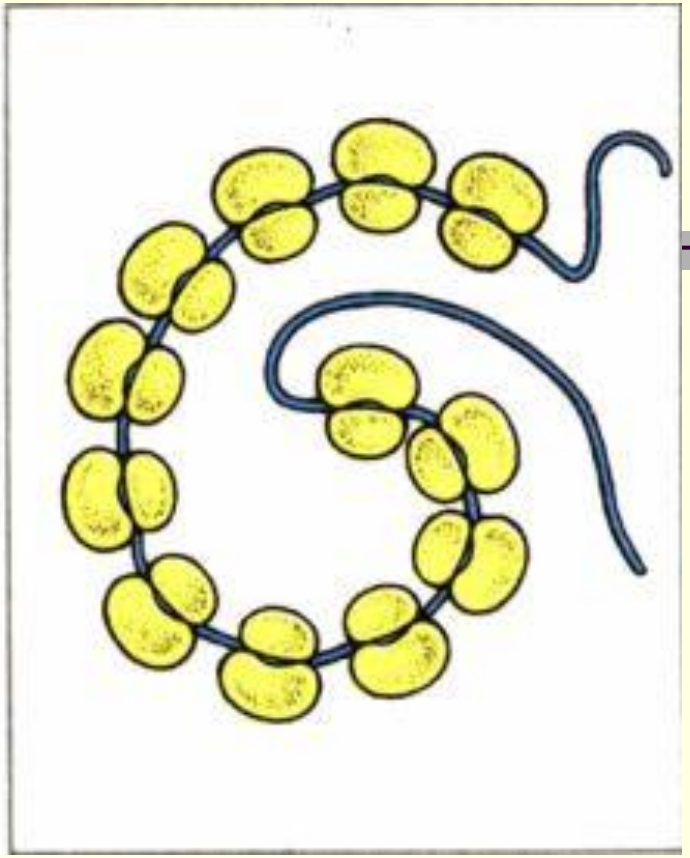



мРНК
А Г У
У Ц А
У Ц А
А Г У
А Ц У
У Г Ц
У У Г
а/к
а/к
а/к
Пептидная связь

И-РНК на рибосомах







Полисома из печени содержит 12 рибосом, которые выглядят темными пятнами. А цепочка иРНК на снимке не видна.

На одной и-РНК «работают» несколько рибосом. Такой комплекс называется полисома. После завершения синтеза иРНК распадается на нуклеотиды.

Весь цикл процессов, связанных с синтезом одной белковой молекулы, занимает в среднем 1-3 с.

*

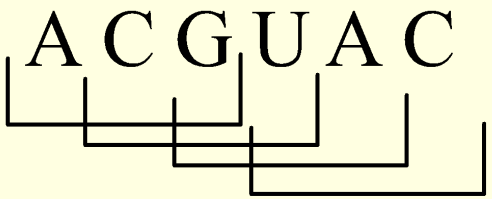
Спасибо!!!

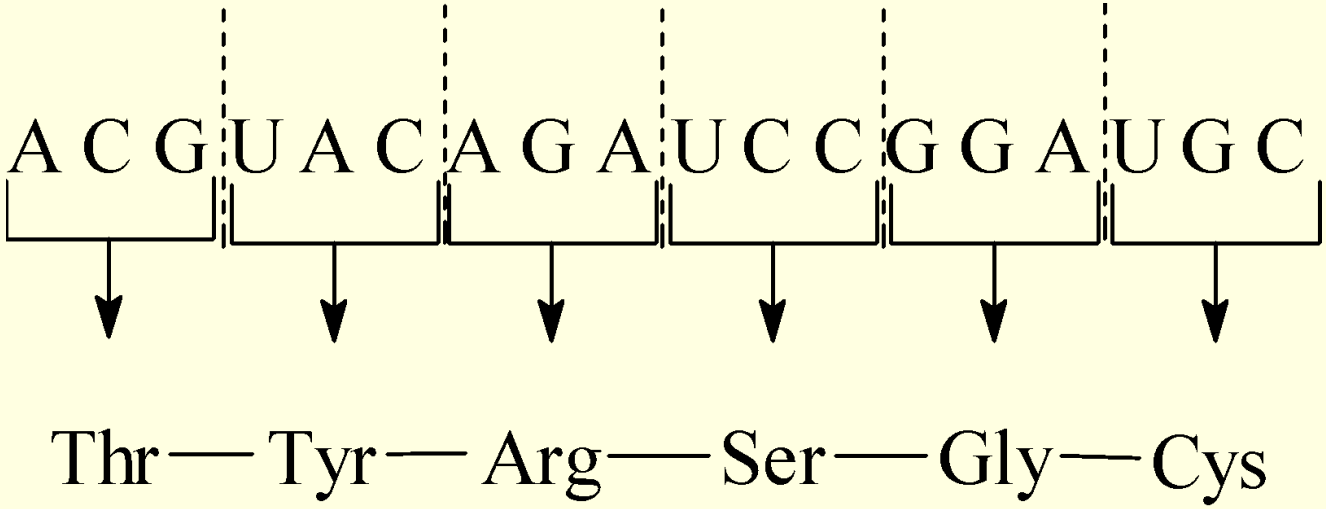
*

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

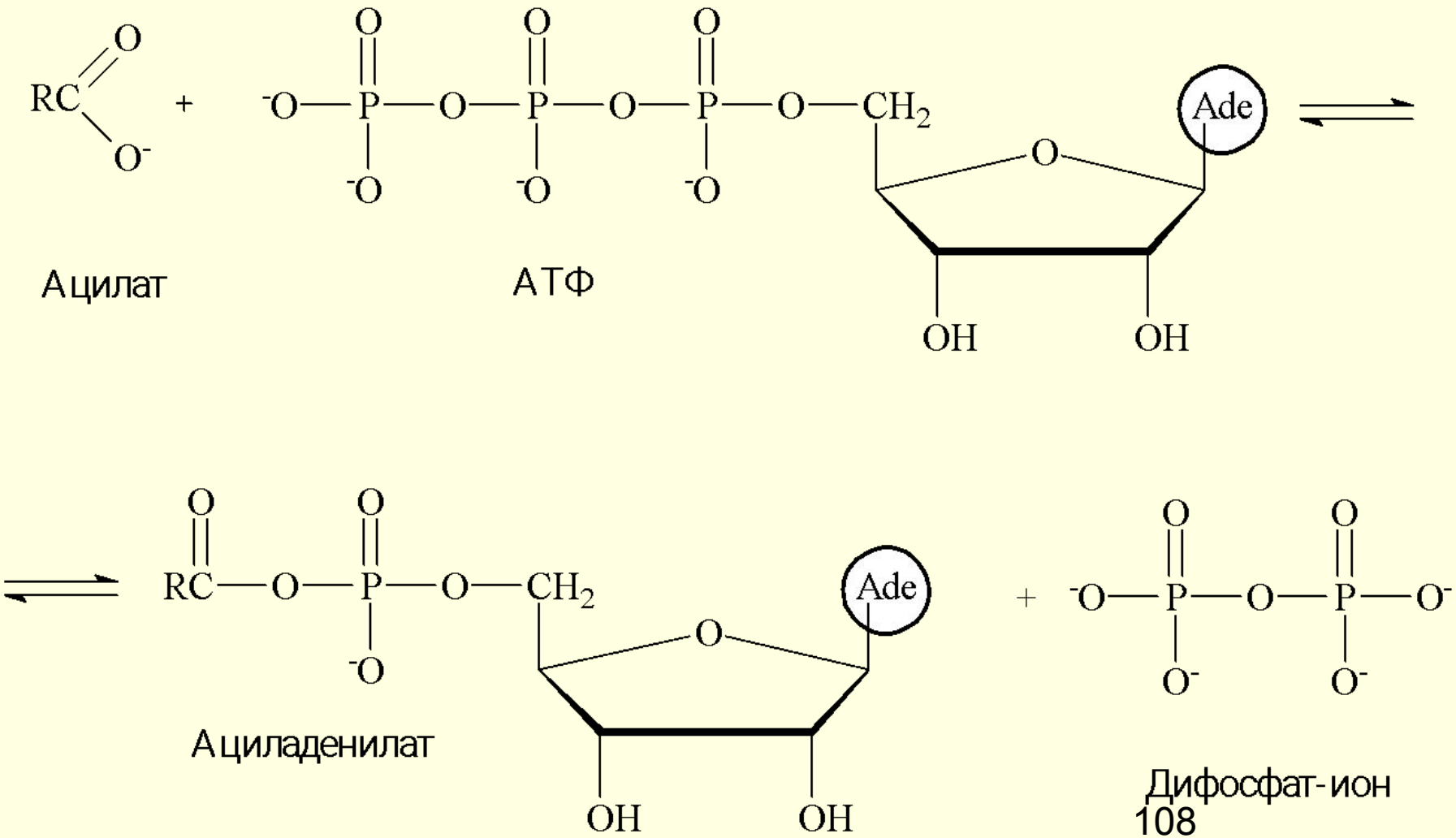
неперекрывающийся код

перекрывающийся код

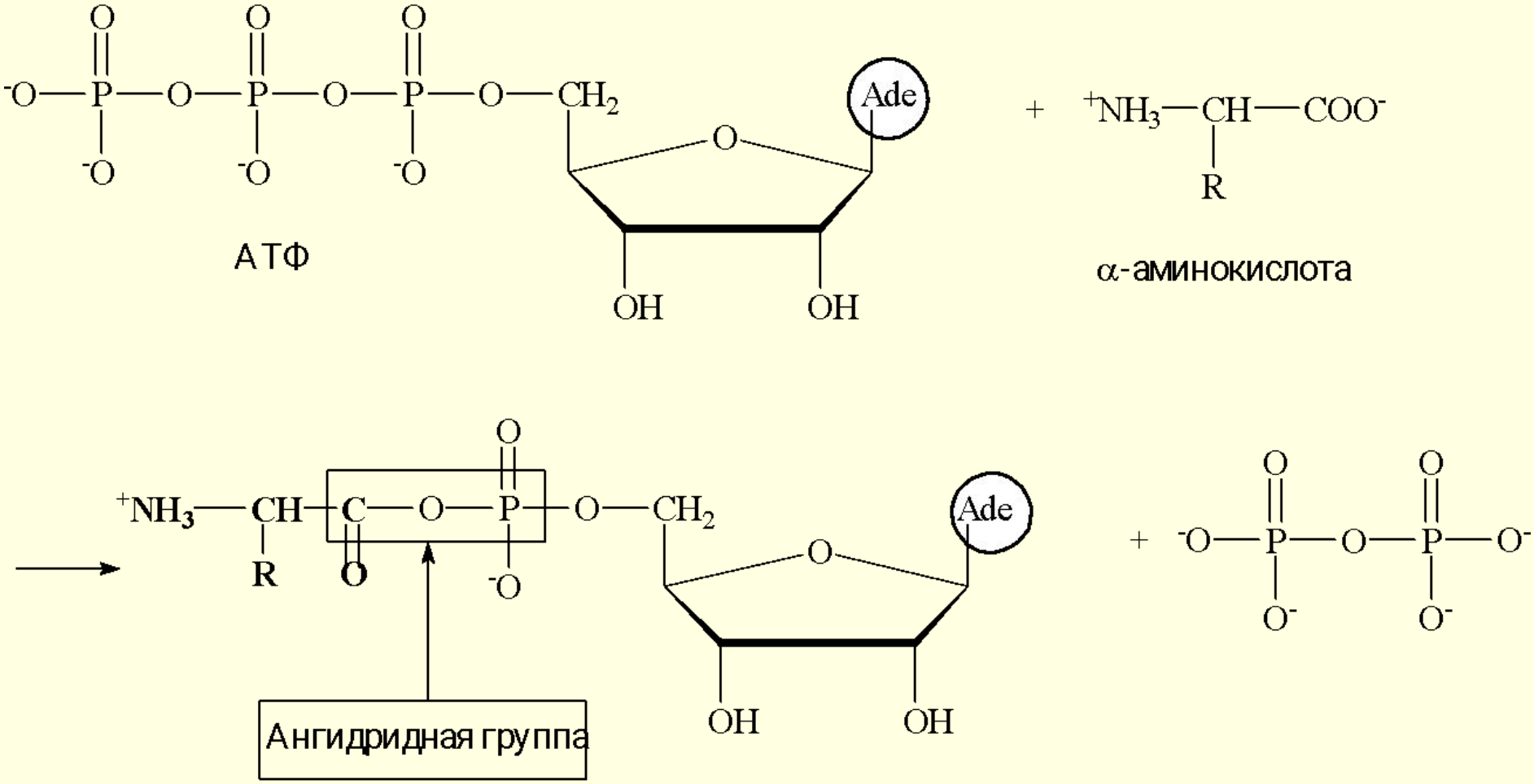




Нуклеозидполифосфаты в биохимических процессах

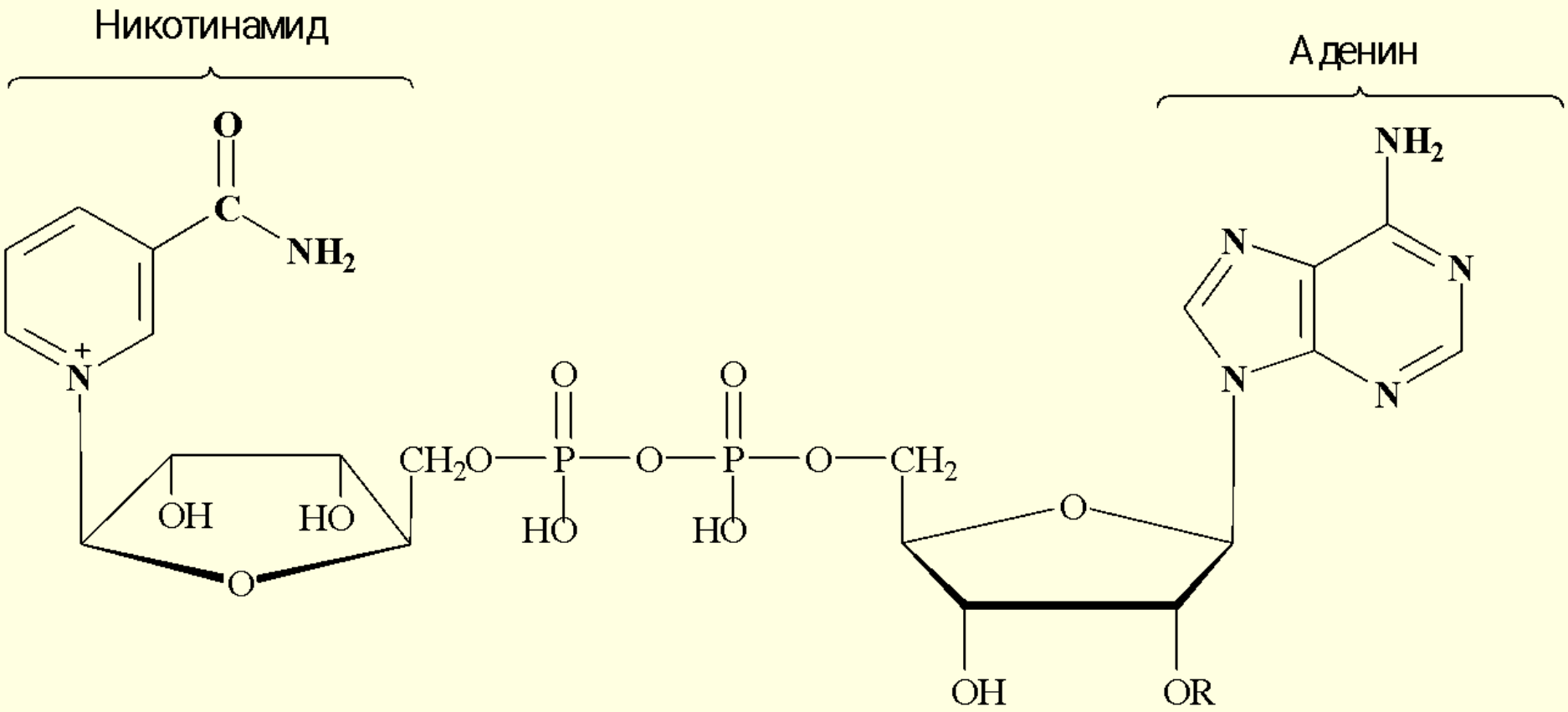


Нуклеозидполифосфаты в биохимических процессах



Аминоациладенилат

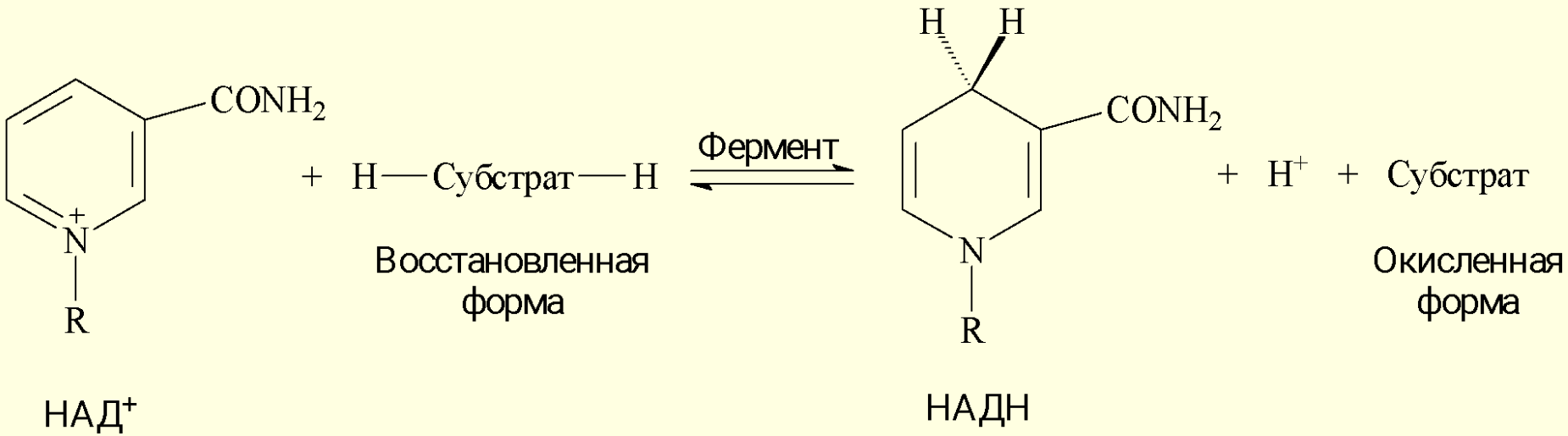
Никотинамиднуклеотиды



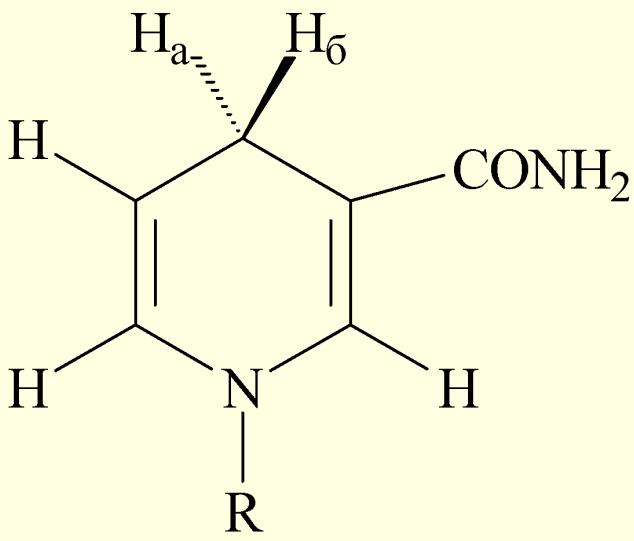
R=H Никотинамидадениндинуклеотид (НАД$^+$)

R=PO_3H_2 Никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ$^+$)

Никотинамиднуклеотиды

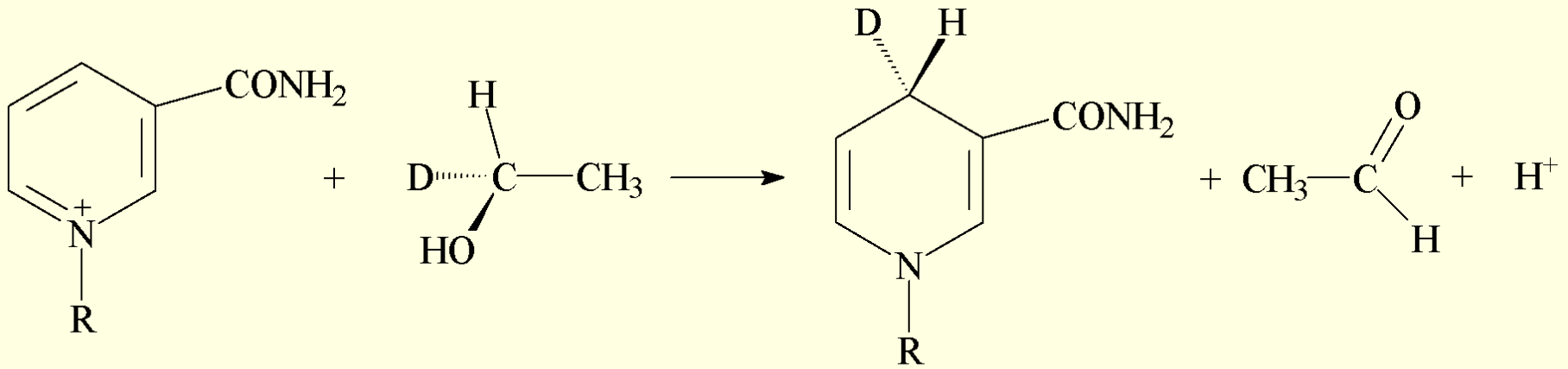


Никотинамиднуклеотиды

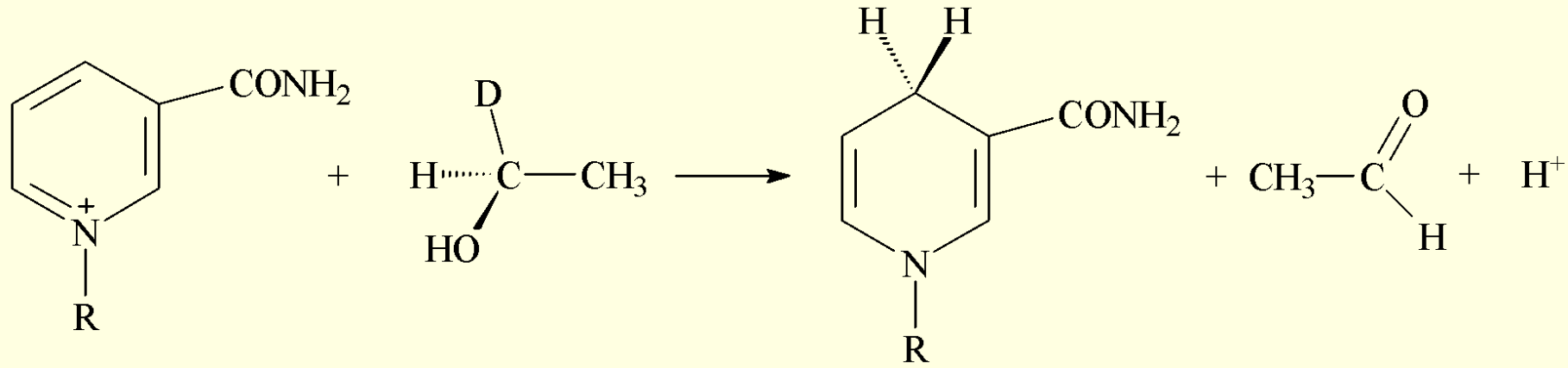


Энантиотопные атомы $H_а$ (про-R) и $H_б$ (про-S) в молекуле НАДН

Никотинамиднуклеотиды

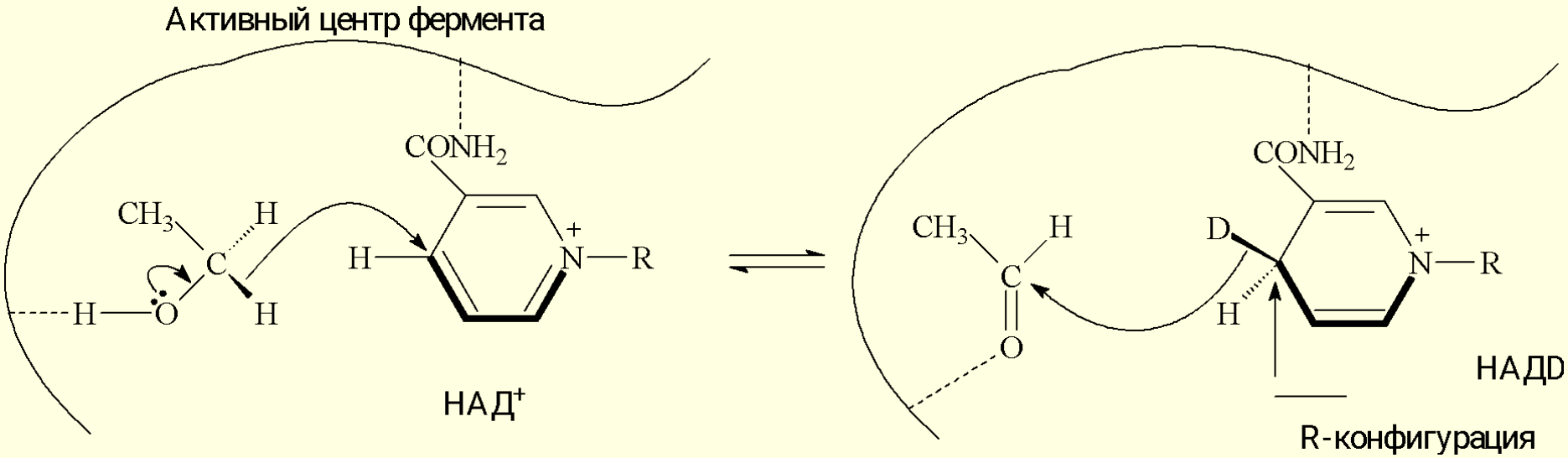


НАД$^+$ R-1-дейтероэтанол НАДD



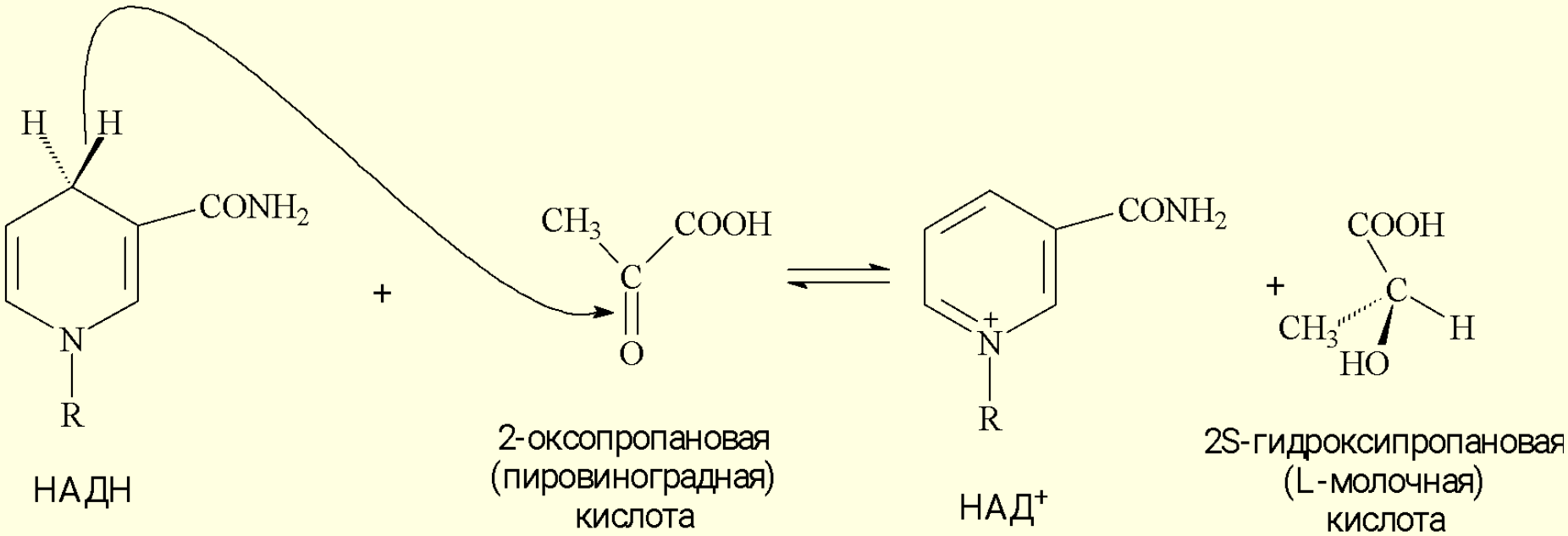
НАД$^+$ S-1-дейтероэтанол НАДН

Никотинамиднуклеотиды

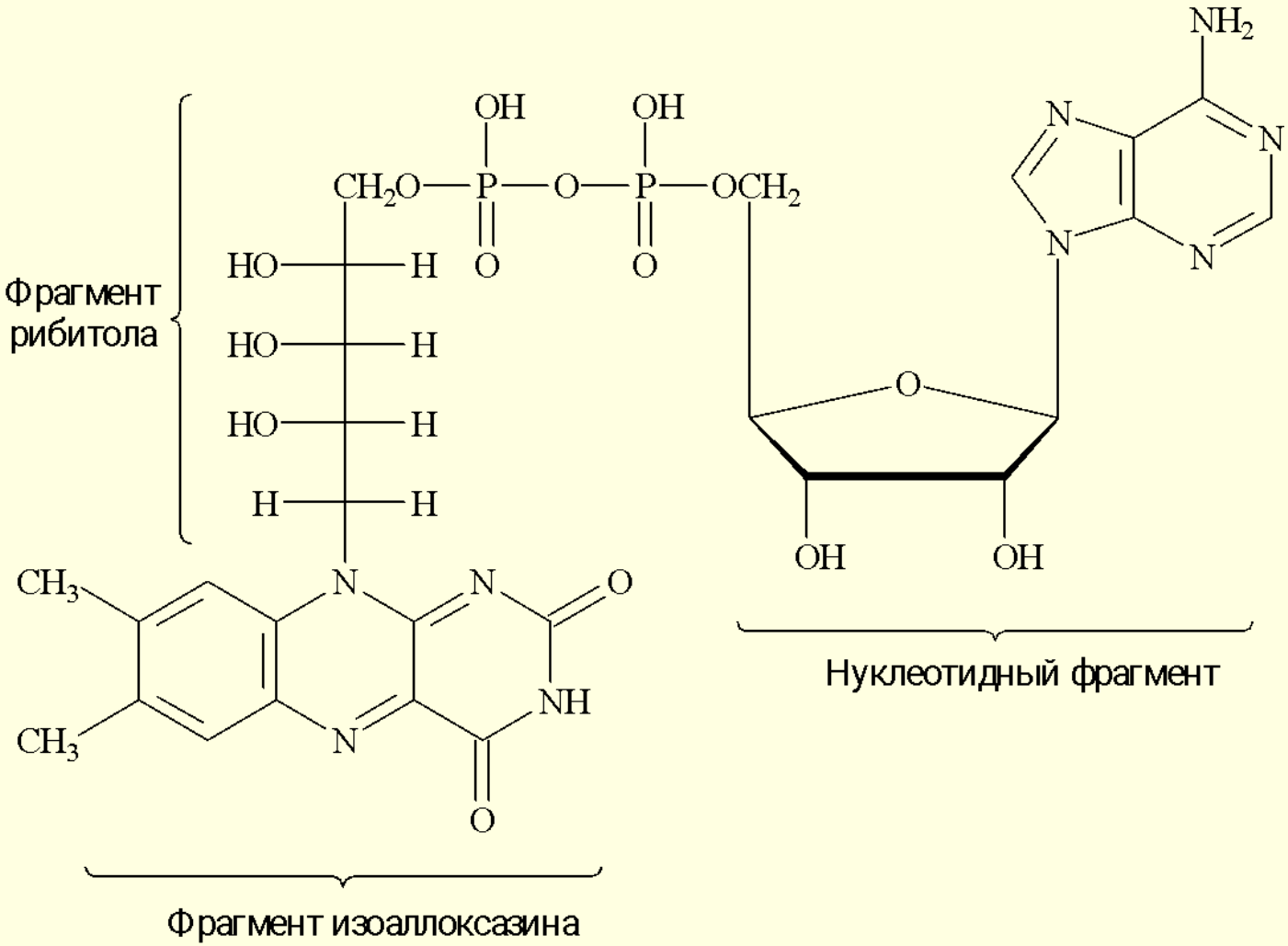


Стереоспецифичность окислительно-восстановительной реакции с участием кофермента.

Никотинамиднуклеотиды

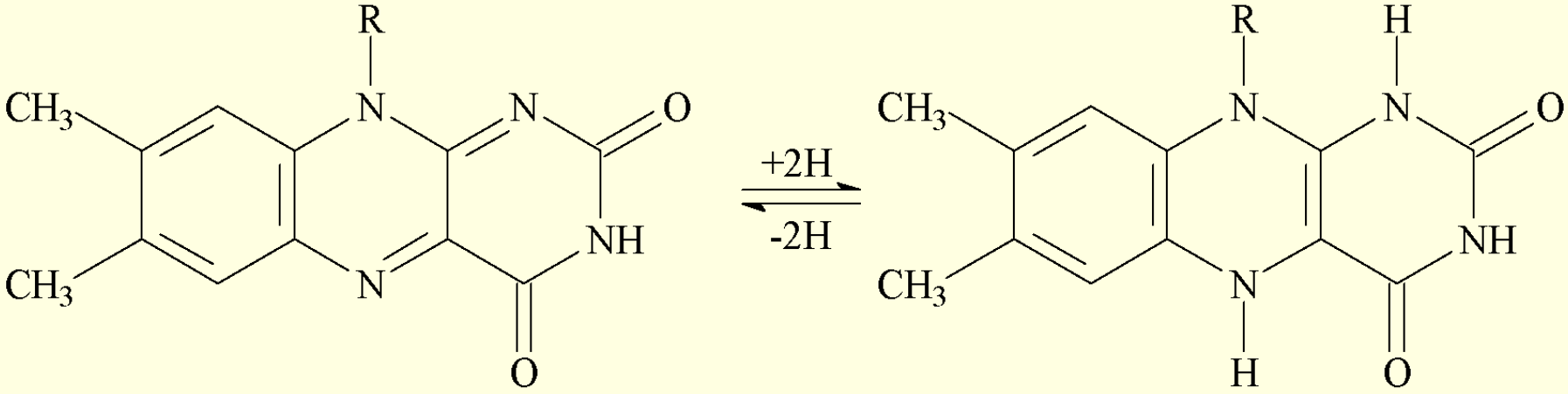


Никотинамиднуклеотиды

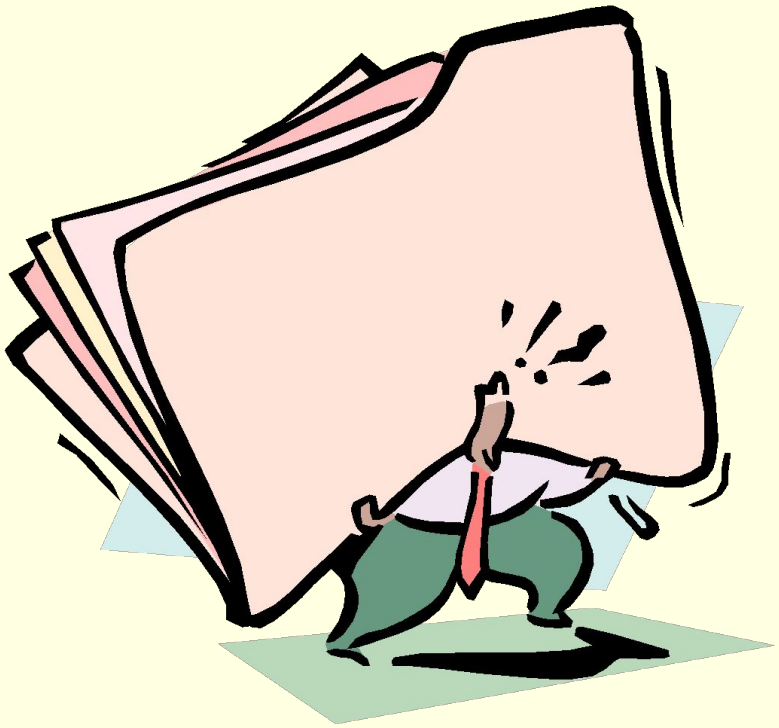


Флавинадениндинуклеотид (ФАД)

Никотинамиднуклеотиды



ФАД
(оксиленная форма)

$ФАДН_2$
(восстановленная форма)

Спасибо за внимание!