

Химия, биохимия Лекция № 4
**Основные представления о
наследственности.
Генетические заболевания**

**Кафедра медицинской химии НГМУ
для студентов 1 курса высшего сестринского
образования**

**Лектор: д.б.н., доцент Гимаутдинова Ольга
Ивановна**

Цель: ознакомить со структурой источника генетической информации - ДНК, взаимосвязью структуры и функций в организме, познакомить с нарушениями структуры НК, их связью с генетическими заболеваниями.

○ **Содержание**

- Нуклеиновые кислоты, их компоненты (азотистые основания, нуклеозиды, нуклеотиды).
- Нарушения обмена НК, гиперурикемия, подагра.
- Представление о матричном биосинтезе. Система репарации НК.
- Генетические заболевания

❖ **Литература (полный список в рабочей программе – сайт кафедры):**

Биоорганическая химия : учебник для студентов медицинских вузов / Н. А. Тюкавкина, Ю. И. Бауков, С. Э. Зурабян. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 416 с.

Биологическая химия с упражнениями и задачами : учебник / ред. С.Е. Северин.- М.: ГЕОТАР-Медиа, 2013.- 624 с.

Актуальность

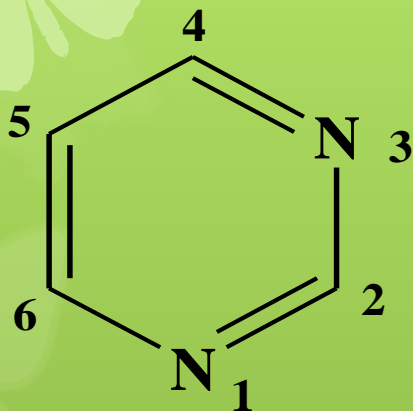
Знание структуры нуклеотидов и нуклеиновых кислот, их биологической роли важно для понимания развития и жизнедеятельности целого организма. Нарушение структуры НК, их биосинтеза – основа многих патологий. Изменения структуры ДНК ведут к генетическим заболеваниям.

Нуклеиновые кислоты

- **Нуклеиновые кислоты** (от лат. *nucleus* — ядро) — **биополимеры** (полинуклеотиды), образованные мономерами - **нуклеотидами**.
- Нуклеиновые кислоты **ДНК** и **РНК** присутствуют в клетках всех высших организмов и выполняют важнейшие функции по хранению, передаче и реализации **наследственной информации**.

Азотистые основания.

Пиримидин



- **Производные пиримидина**

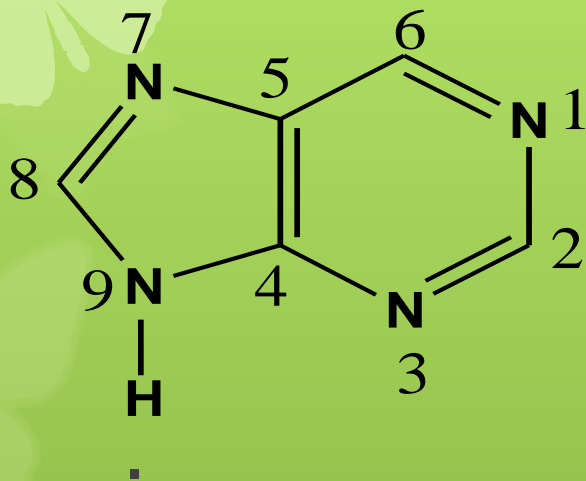
- Наиболее важны гидрокси- и аминопроизводные пиримидина:

2,4-дигидроксипиримидин (**урацил**),

2,4-дигидрокси-5-метилпиримидин (**тимин**),

2-гидрокси-4-аминопиримидин (**цитозин**)

Пурин

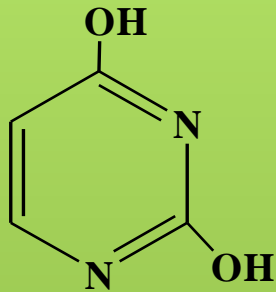


- Пурин представляет собой два гетероцикла: имидазол и пиримидин, конденсированных по $C_4 - C_5$ связи

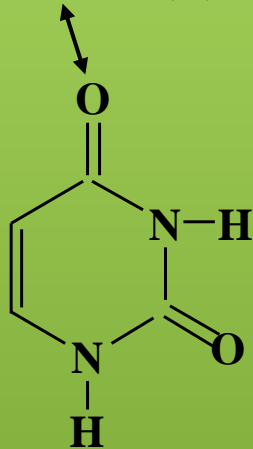
Производные пиримидина.

Лактим – лактамная таутомерия

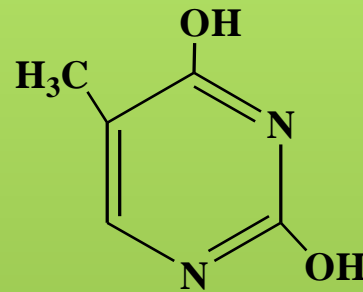
верхний ряд – лактимы, нижний – лактамы



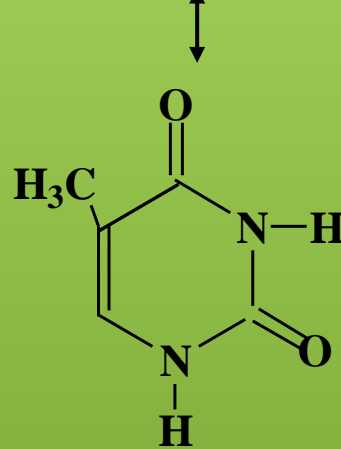
Урацил (U)



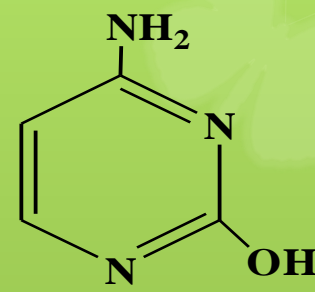
Урацил



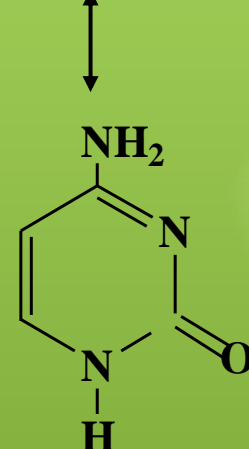
Тимин (T)



Тимин

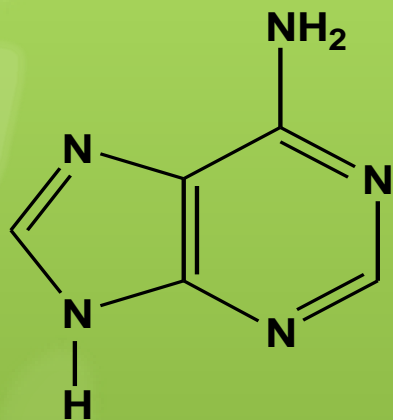


Цитозин (C)



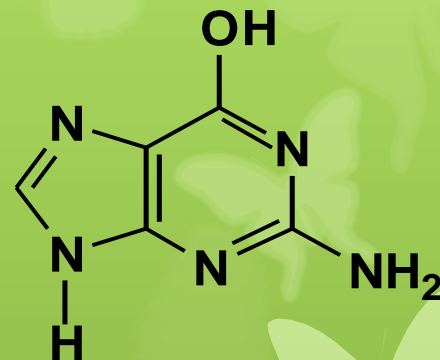
Цитозин

Производные пурина



аденин (6-аминопурин)
А (A)

Почему аденин не способен к таутомерии?



гуанин (2-амино-6-гидроксипурин)
Г (G)

Слева – **лакта́м**, справа – лакти́м. В НК присутствуют только **лакта́мы**

Биороль пиримидинов и пуринов

- Пиримидины (урацил, тимин и цитозин) и пурины (аденин, гуанин) входят в состав нуклеиновых кислот.
- РНК: урацил, цитозин, аденин и гуанин
- ДНК: тимин, цитозин, аденин и гуанин
- Являются продуктами метаболизма НК.
- Входят в состав коферментов-нуклеотидов (аденин)
- Пиримидиновый цикл входит в состав молекулы *тиамина* (витамин B₁).
- Пуриновый цикл входит в состав многих биологически активных соединений: *кофеин*, *мочевая к-та*, *барбитуровая к-та* и др.

Роль витамина В₁

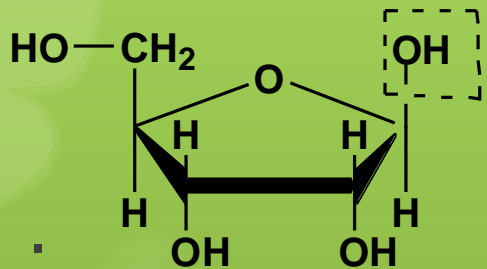
Витамин В₁ содержится в дрожжах, семенах хлебных злаков, в сое, фасоли, горохе. Из продуктов животного происхождения - в печени, почках, мозге.

При недостатке витамина В₁ развиваются специфические симптомы нарушения деятельности нервной и сердечно - сосудистой систем.

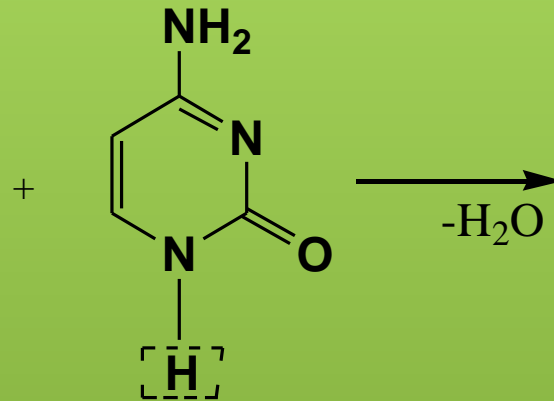
Потребность в витамине В₁ связана с тем, что он - кофермент кокарбоксилазы, участник у/в и энергообмена (декарбоксилирование **α-кетокислот**, **синтез ацетил-КоА**, см. далее).

Образование нуклеозидов: схема реакции

В организме синтез нуклеозидов, нуклеотидов происходит многоступенчато с участием многих ферментов и субстратов* (**след. слайд**)

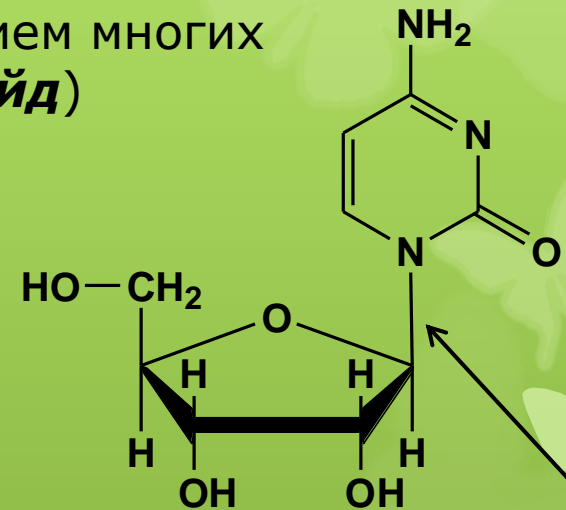


β-D-рибоза



цитозин

азотистое основание



Цитидин

**N-гликозид.
связь**

Напишите образование нуклеозида - уридина

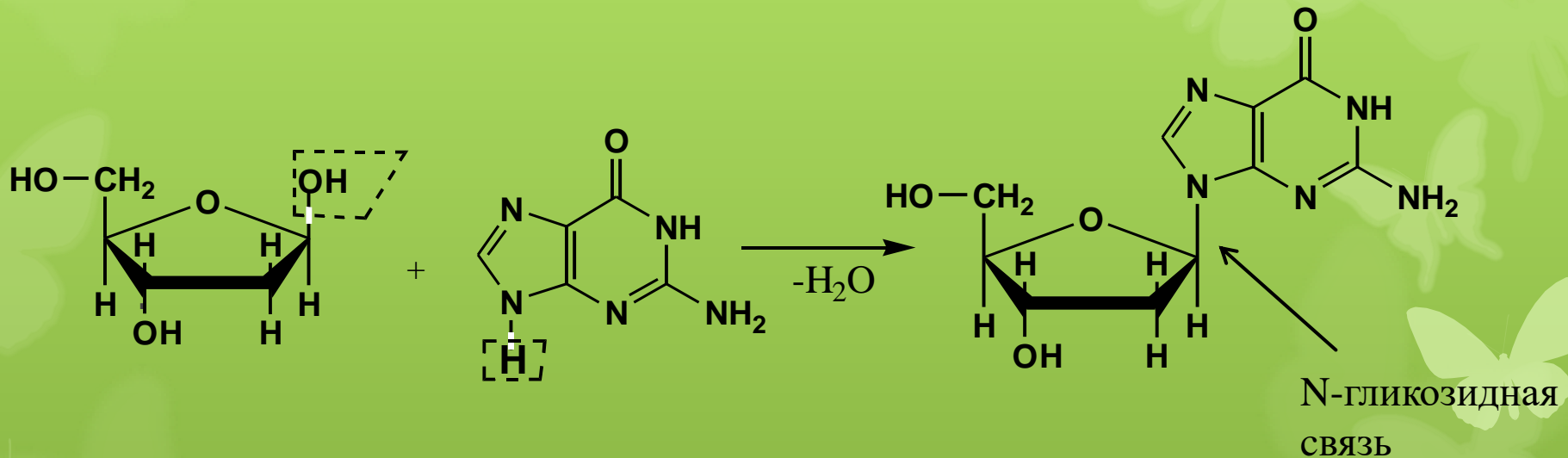
Субстраты биосинтеза нуклеозидов и нуклеотидов

- Фосфорибозилдифосфат
- АТФ
- Глутамин
- Глицин
- Аспарагиновая кислота
- Тетрагидрофолат и др.

Определите класс этих соединений:

аминокислота, углевод, витамин, нуклеотид

Образование нуклеозидов: дезоксирибогуанозин



β -D-дезоксирибоза

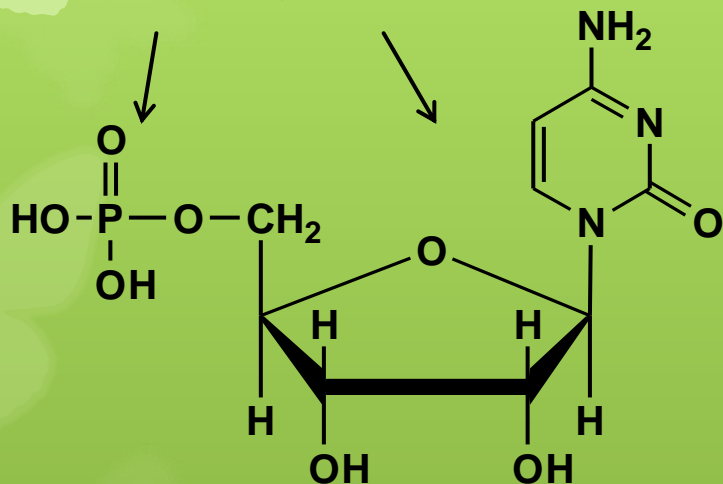
гуанин
азотистое основание

Напишите образование нуклеозида - тимидина

Нуклеотиды - фосфаты нуклеозидов

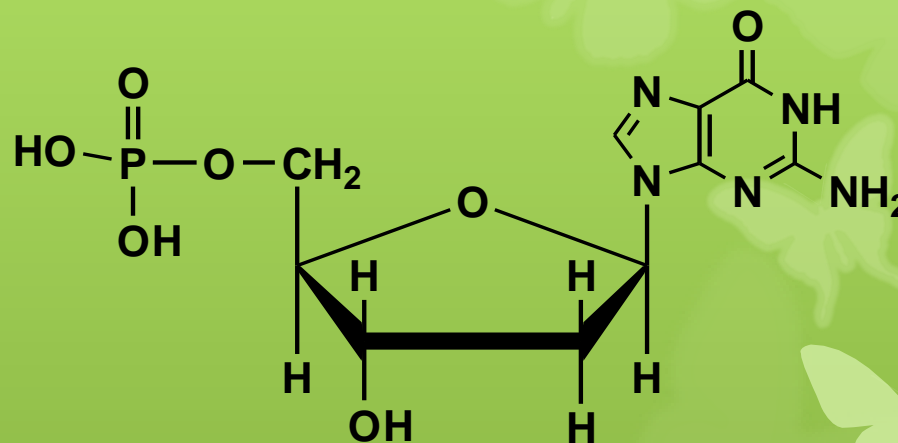
В организме фосфорилирование осуществляют ферменты – **киназы**

фосфаты нуклеозидов



5'-цитидинмонофосфат

5'-ЦМФ

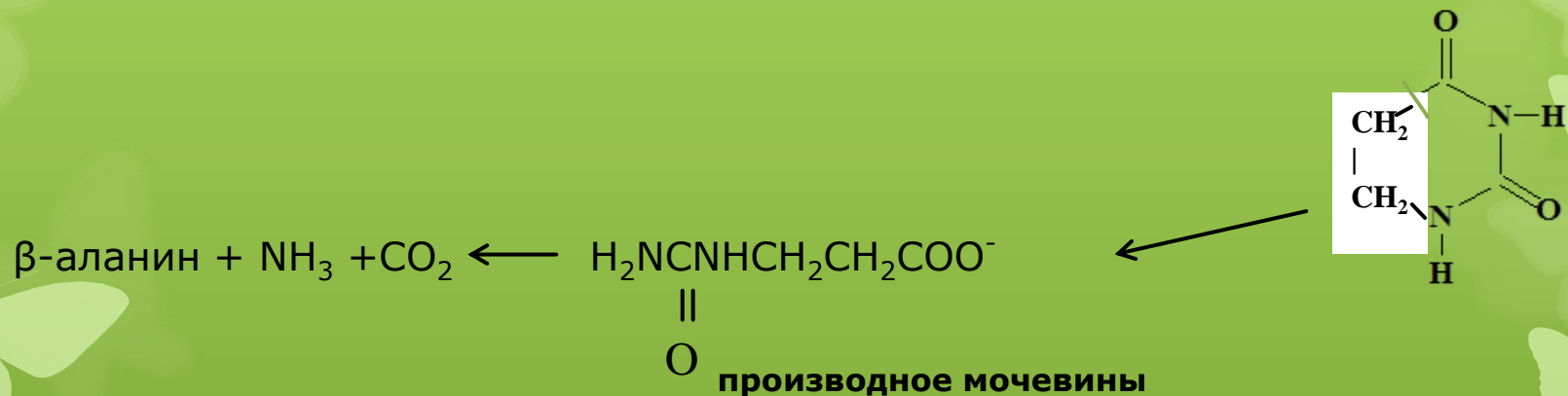
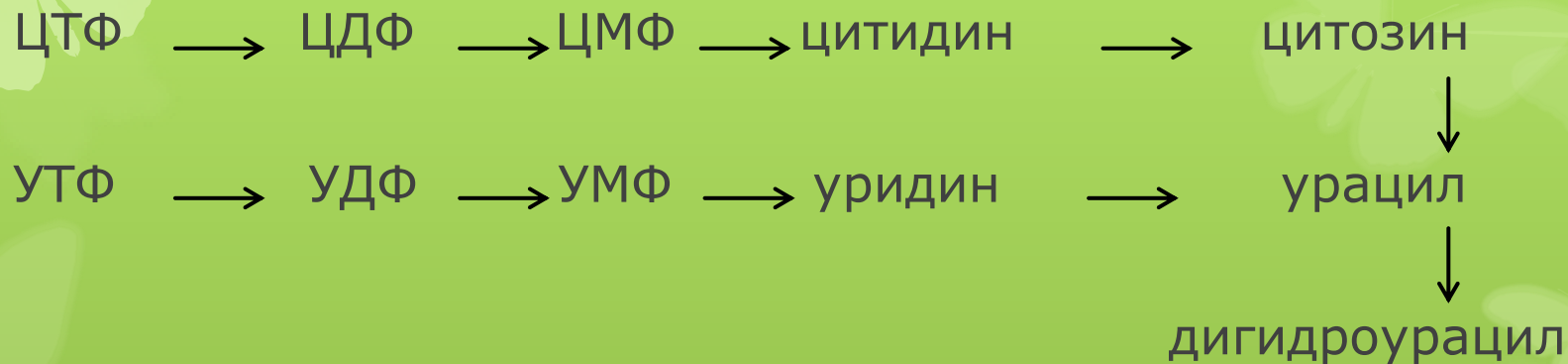


5'-дезоксигуанозинмонофосфат

5'-дГМФ

На 5`-конец рибозы или дезоксирибозы присоединяется 2 или чаще 3 фосфата.

№15 Нормальный катаболизм (распад) нуклеотидов и его нарушение



Укажите азотистые основания, нуклеозиды и нуклеотиды на каждой стадии.

- Катаболизм НК и их компонентов происходит многоступенчато с участием многих ферментов.
- При нарушении катаболизма (недостаточность ферментов) возникают патологические изменения (*см. далее*).

Катаболизм пуриновых нуклеозидов

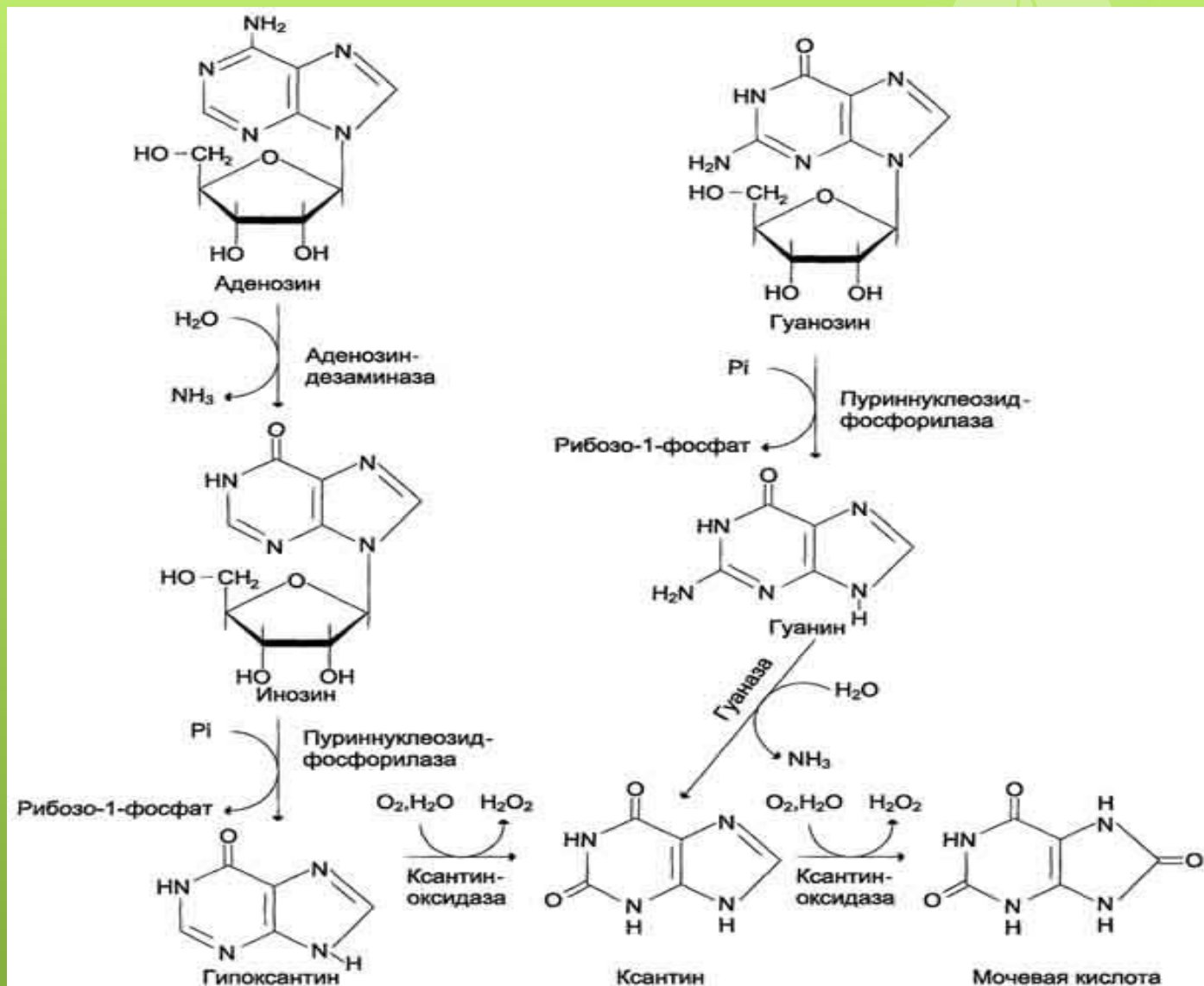
A → В

ГИПОКСАНТИН

G → В

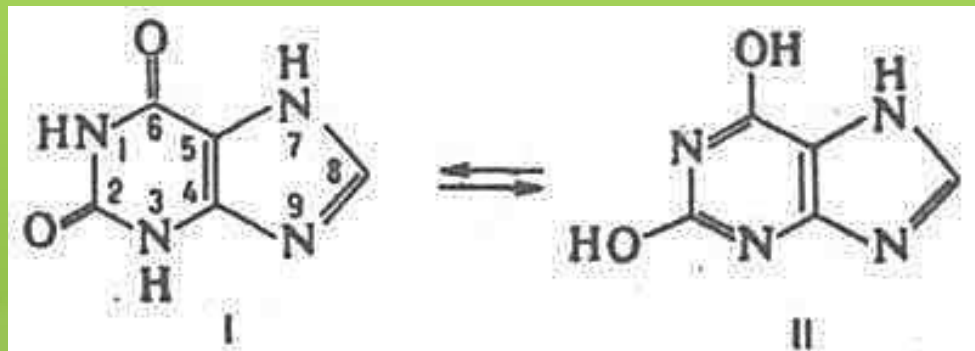
КСАНТИН

конечный
продукт -
**мочевая
кислота**



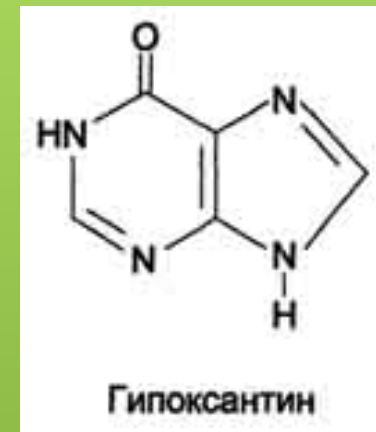
№18 Катаболизм нуклеотидов

Ксантин и **гипоксантин** - продукты окисления пуринов (**аденина** и **гуанина**), промежуточные продукты расщепления нуклеиновых кислот до **мочевой кислоты**.



Ксантин

Показана лактим-лактамная
таутомерия

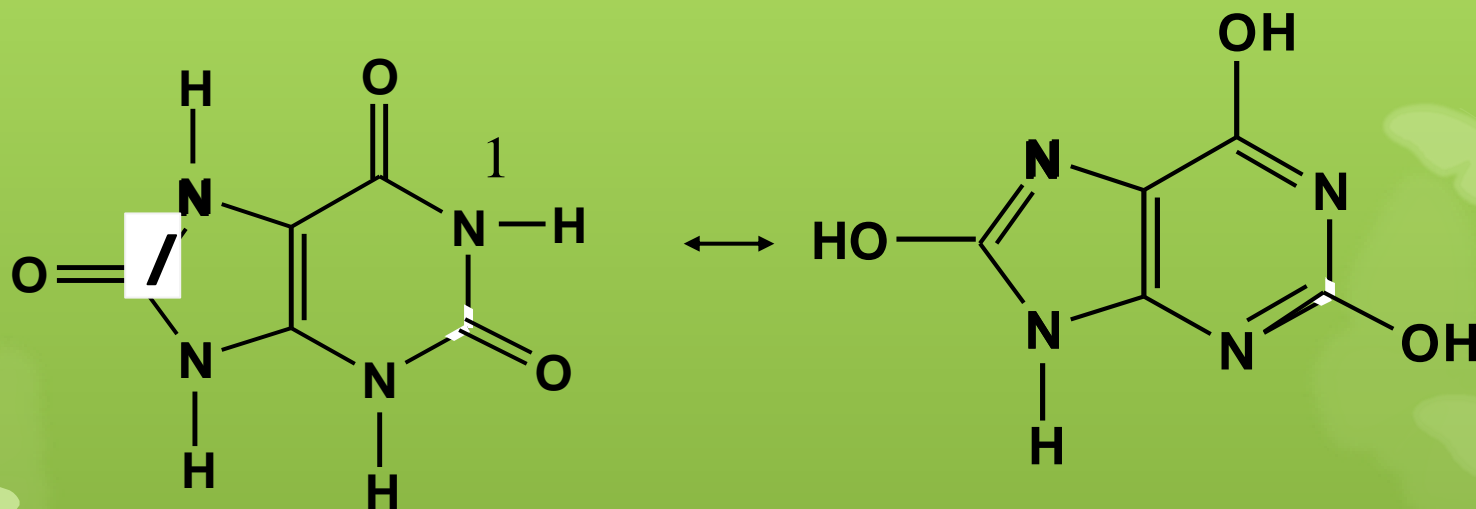


Гипоксантин

Мочевая кислота

2,6,8-тригидроксипурин

Показана лактам-лактимная таутомерия



Мочевая кислота.

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ПУРИНОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ

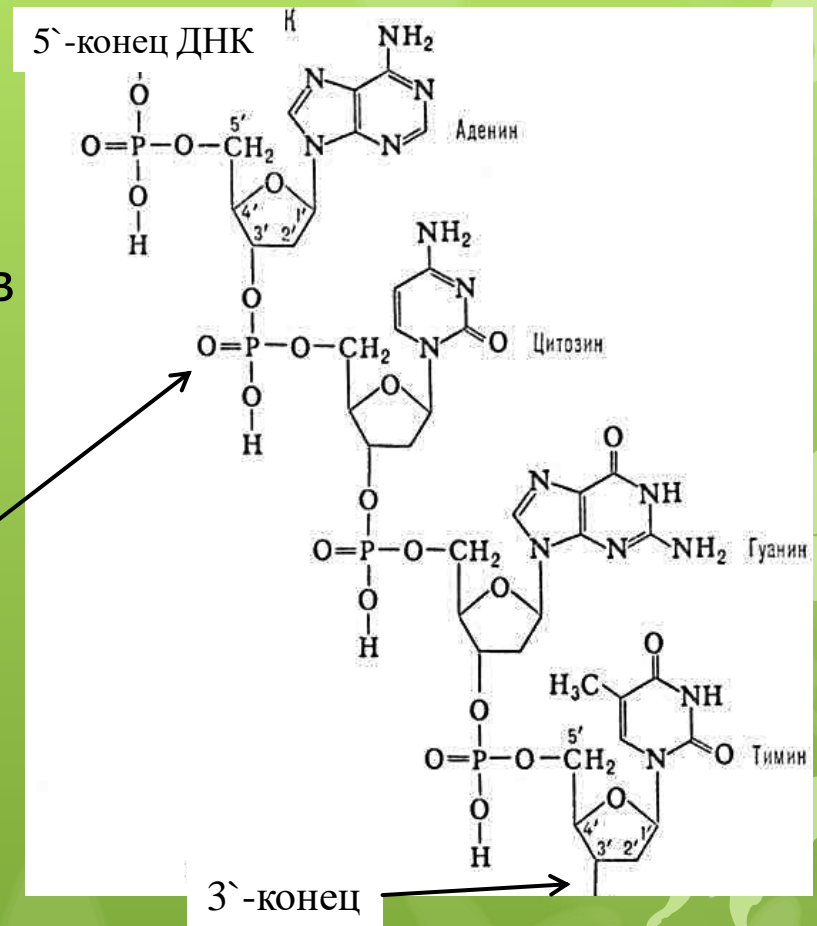
- Продукт метаболизма пуриновых соединений – мочевая кислота, малорастворима, выделяется с мочой в норме от 0.4 до 0.6 г в сутки.
- Превышение нормы в плазме крови концентрации мочевой кислоты - **гиперурикемия**. Вследствие гиперурикемии может развиваться **подагра** - заболевание, при котором кристаллы мочевой кислоты и ее солей (**уратов**) откладываются в суставных хрящах, подкожной клетчатке с образованием подагрических узлов. К характерным признакам подагры относят повторяющиеся приступы острого воспаления суставов (чаще всего мелких) - **острого подагрического артрита**. Заболевание может прогрессировать в хронический подагрический артрит.

Полинуклеотиды. Строение ДНК

открытие Уотсона Дж. и Крика Ф. в 1953 г.

- Одна цепь ДНК.
 - Первичная структура – последовательность нуклеотидов
 - Биосинтез из трифосфатов нуклеозидов на **матрице ДНК**
- Ферменты – ДНК-полимеразы

Межнуклеотидные связи –
фосфодиэфирные

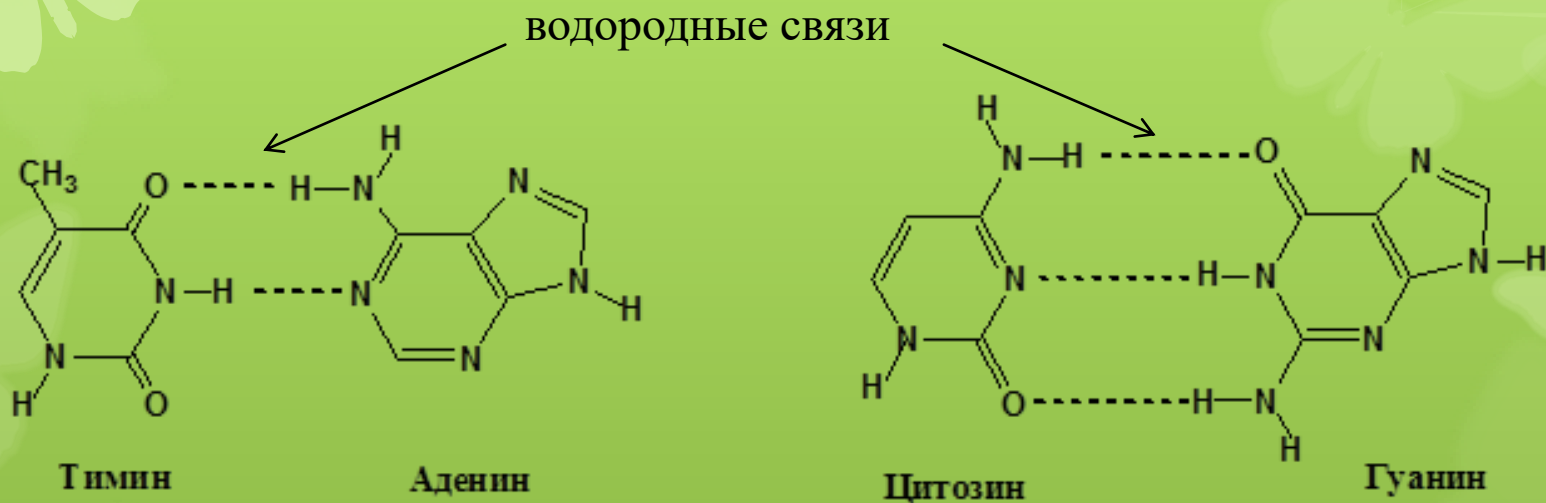


Комплементарность

Это взаимное соответствие молекул биополимеров (НК), обеспечивающее образование связей между **пространственно взаимодействующими** (**комплементарными**) фрагментами молекул.

Комплементарность составляет химическую основу важнейших функций ДНК – хранения и передачи наследственной информации.

Комплементарные пары оснований: А-Т, Г-С



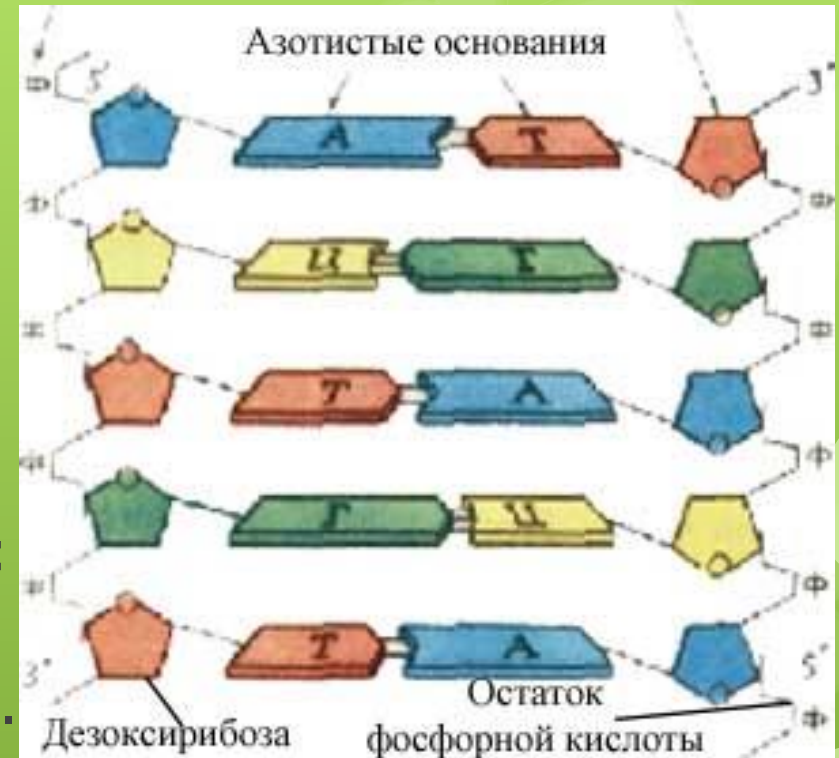
Если тимин – в лактимной форме, то образуется ли пара А-Т?
Изобразите цитозин или гуанин в лактимной форме: сколько водородных связей они образуют в паре Ц-Г?

Полинуклеотиды.

Строение ДНК. Двойная спираль

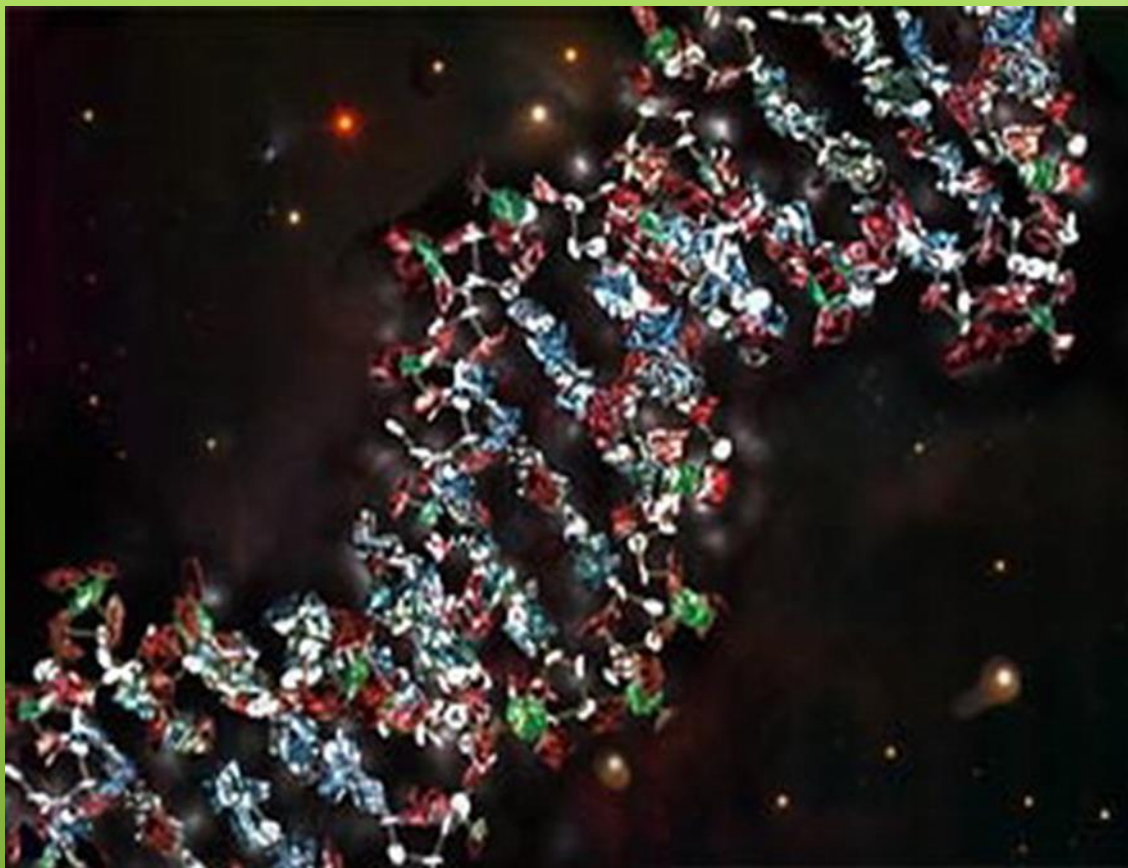
Вторичная структура:

- Водородные связи между азотистыми основаниями А-Т (две связи) и Г-Ц (три связи)
- Стэкинг-взаимодействие*.
- Цепи антипараллельны.
- В двойной правозакрученной спирали образуются «бороздки»: большая и малая.
- Один виток – 10 пар нуклеотидов.
- **В-форма** ДНК.



Двойная спираль ДНК

компьютерная модель



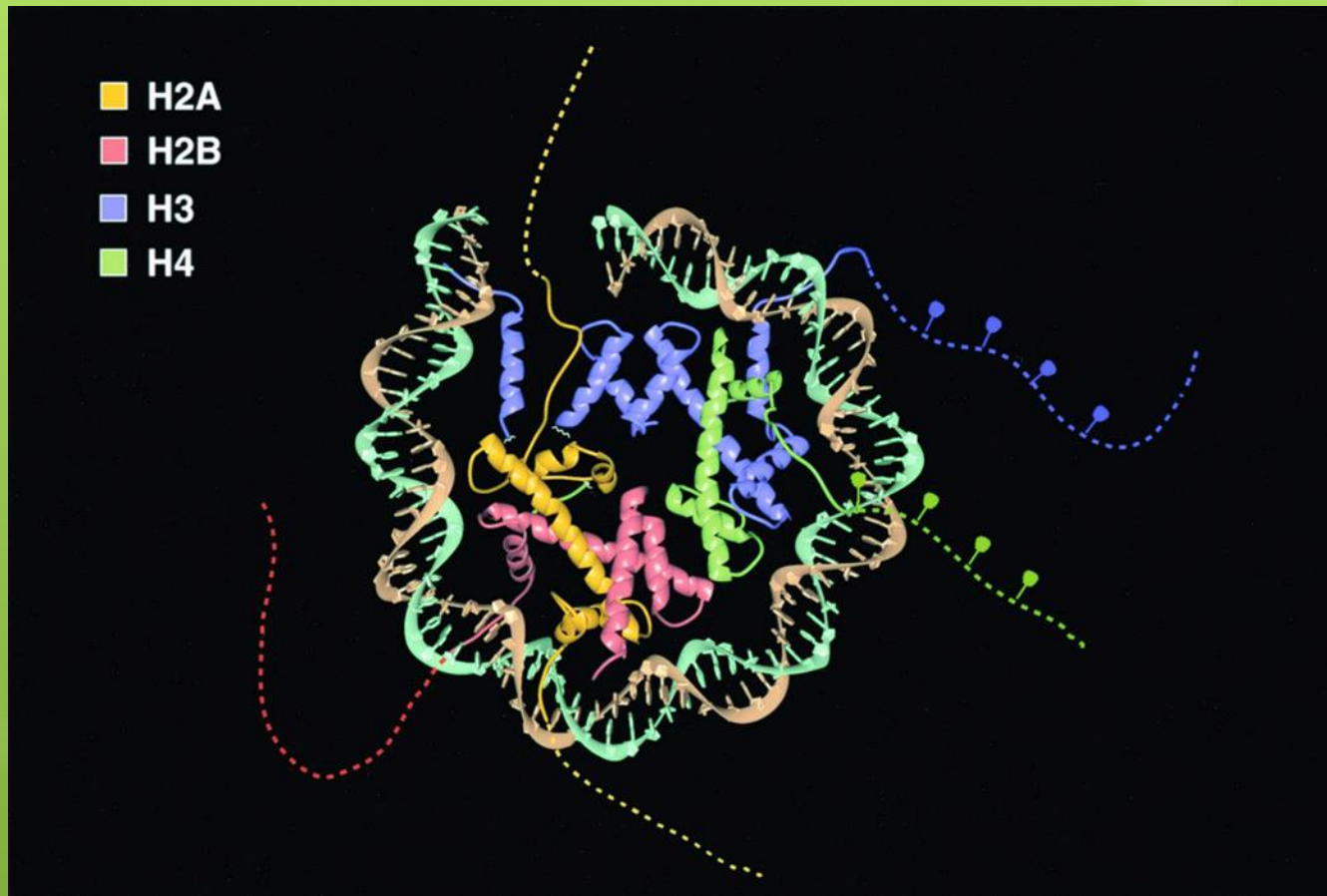
д.б.н. Гимаутдинова О.И.

24.03.2021

Третичная структура ДНК

- Длина ДНК человека $\approx 1,74$ м
- Двойная спираль ДНК подвергается **суперспирализации** и, в результате, компактизации с участием белков – **ГИСТОНОВ**, образуя **хроматин**.
- Каждая двойная молекула ДНК упакована в отдельную **хромосому**.
- В диплоидной клетке человека 46 хромосом.

Хроматин «в разрезе»: ДНК и гистоны



Матричный биосинтез РНК и белка

РНК образуются в ходе процесса, называемого **транскрипцией**, то есть синтеза РНК на матрице ДНК, осуществляемого ферментами — **РНК-полимеразами** в ядре клетки, субстраты – трифосфаты рибонуклеозидов.

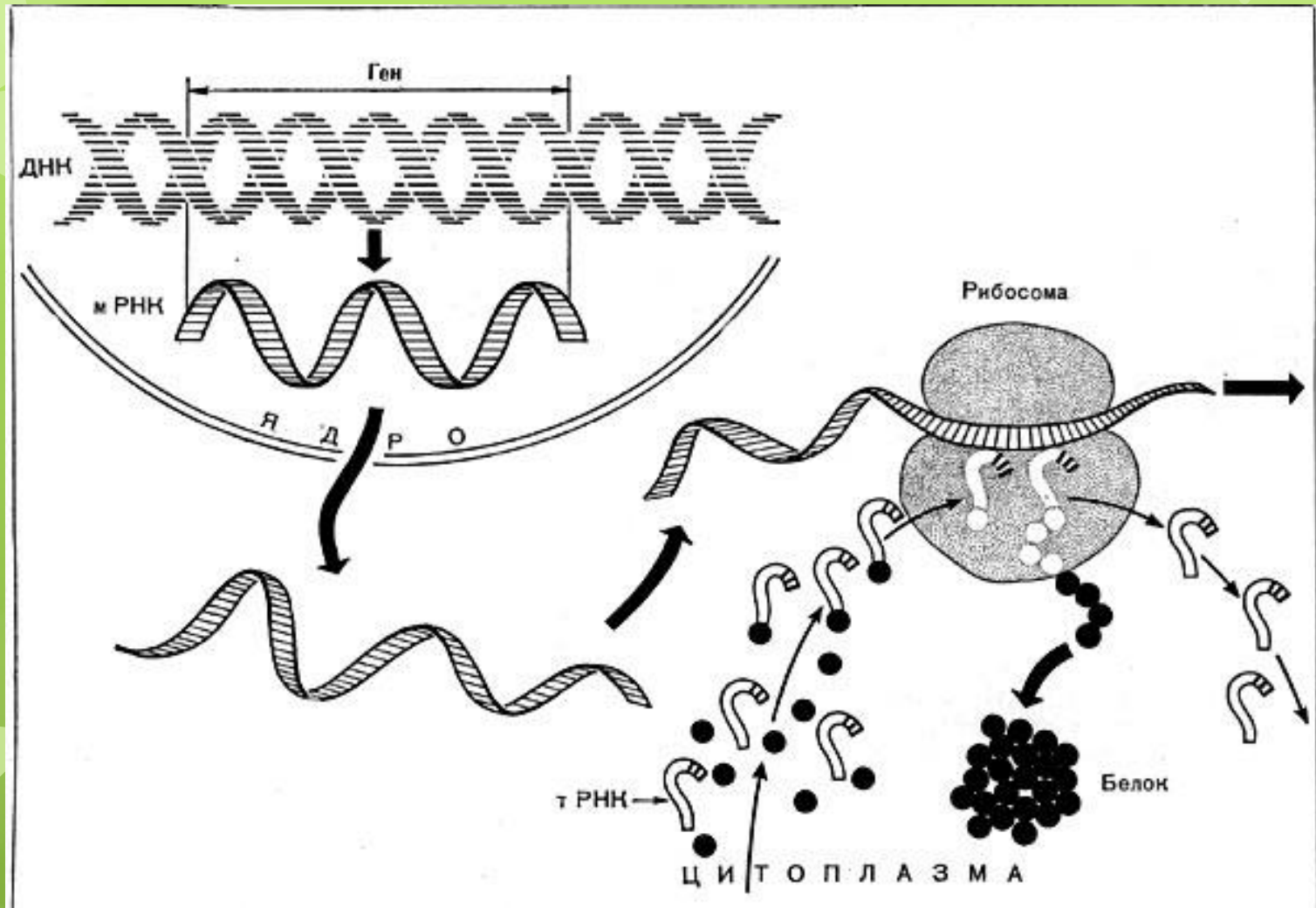
Виды РНК: **мРНК, рРНК, тРНК** и др.

Затем **матричные РНК** (мРНК) принимают участие в процессе, называемом **трансляцией**. Трансляция — это синтез белка на матрице мРНК в особых органеллах клетки – **рибосомах** (состоят из рРНК и рибосомных белков).

Субстраты – аминоксил-тРНК, т.е. тРНК приносят на рибосому а/к. Белки эукариот состоят из 20 а/к, для каждой есть своя тРНК и несколько триплетов нуклеотидов (кодон) на мРНК. Это и есть **генетический код**.

Кодон мРНК связывается с антикодоном тРНК по принципу комплементарности. Т.о., каждая следующая а/к в белке строго соответствует последовательности нуклеотидов мРНК.

Матричный биосинтез мРНК и белка



№30 Мутагенез

- Мутация – изменение.
- Естественный, или спонтанный, мутагенез происходит вследствие воздействия на генетический материал живых организмов мутагенных факторов окружающей среды, таких как **ультрафиолет, радиация, химические мутагены**.
- Мутагенным действием обладают многие химические соединения. Наибольшую мутагенную активность проявляют алкилирующие соединения, а также нитрозосоединения, некоторые антибиотики, обладающие противоопухолевой активностью.

$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}$ – **иприт**, алкилирующий реагент, образует поперечные сшивки в ДНК, что нарушает деление клеток.

Репарация ДНК

- Конечно, в организме эволюционно сложилась **система репарации ДНК** – защита от воздействия факторов окружающей среды.
- Под действием различных ферментов **системы репарации** происходит восстановление исходных молекул ДНК, т.е. замена химически измененных нуклеотидов или целых олигонуклеотидных фрагментов ДНК.
- **Что нарушается в структуре ДНК при химической модификации азотистых оснований?**

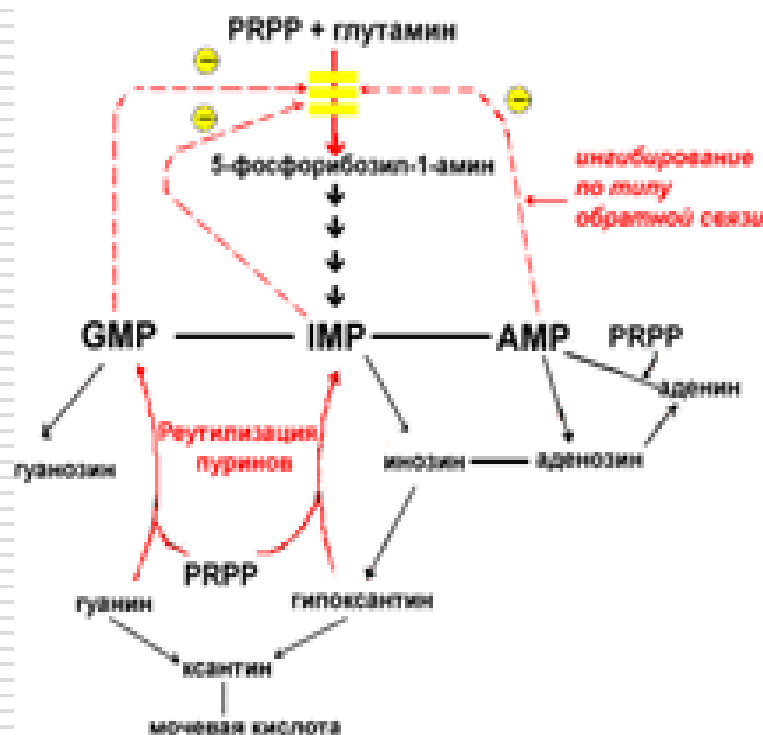
Генетические заболевания.

Примеры

- Если система репарации не справляется с мутагенным воздействием окружающей среды*, возникают генетические или наследственные заболевания.
- Примеры: подагра, синдром Дауна (лишняя 47-ая хромосома), некоторые виды диабета, синдром Леша-Нихана (**след. слайд**)
- *нельзя считать, что любое воздействие среды приводит к болезни. Так, все живые организмы есть продукт не только эволюции, но и мутаций, т.е. мутации бывают полезными.

Катаболизм нуклеотидов.

Реутилизация пуринов



Синдром Леша-Нихана - генетическое заболевание, связанное с повышением у детей синтеза мочевой кислоты и, как следствие этого, развитием различных нейрофизиологических нарушений: замедлению умственного развития, агрессивности и т.д.

Заключение

На примере НК вы увидели, насколько тонко связаны химическая структура и функции этих соединений в организме. Представление о комплементарности является основополагающим не только в химии и биохимии ДНК, но и во взаимодействиях др. классов соединений, например, взаимодействие ферментов с субстратами в процессе катализа.



○ **Благодарю за внимание!**

д.б.н. Гимаутдинова О.И.

24.03.2021