



**ФГБОУ ВО Новосибирский государственный
медицинский университет Минздрава России
Кафедра медицинской химии**

Лекция №

**по дисциплине «Химия»
для студентов 1 курса медико-профилактического
факультета.**

**Азотистые основания. Нуклеозиды и нуклеотиды
и их производные. Нуклеиновые кислоты.**

**Лектор - старш. препод., канд. биол. наук,
Шехирева Татьяна Викторовна,
каб. 452, e-mail: tatiana_sheh@mail.ru.**

Цель лекции

Познакомиться со структурой нуклеиновых кислот, изучить основные компоненты, из которых они состоят: азотистые основания, нуклеозиды, нуклеотиды.

Актуальность

Нуклеиновые кислоты выполняют важнейшую роль в организме - хранения и реализации генетической информации. Под действием химических, физических и биологических факторов структура нуклеиновых кислот может повреждаться, что приводит к возникновению мутаций. Для защиты от мутагенного действия факторов окружающей среды важно знать структуру нуклеиновых кислот (ДНК, РНК) и механизмы мутагенеза.

План лекции

I. Понятие нуклеиновые кислоты и их компоненты.

II. Азотистые основания пуринового и пиримидинового ряда - строение и номенклатура, таутомерия.

- **Минорные и синтетические азотистые основания и их применение.**

III. Нуклеозиды и нуклеотиды как компоненты нуклеиновых кислот (ДНК и РНК).

- **Нуклеозиды – производные рибозы и дезоксирибозы – строение, номенклатура, применение в медицине (антиметаболиты).**
- **Нуклеотиды – строение, номенклатура, биологическая роль.**
- **Катаболизм пуриновых нуклеотидов. Подагра.**

IV. Структура нуклеиновых кислот.

V. Реализация передачи генетической информации.

- **Репликация.**
- **Транскрипция.**
- **Трансляция.**

VI. Мутагенез с химической точки зрения.





Нуклеиновые кислоты – природные высокомолекулярные биополимеры, мономером которых являются **мононуклеотиды**.

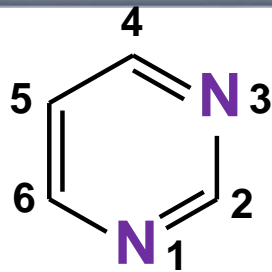
Нуклеиновые кислоты впервые были обнаружены в 1868 году швейцарским химиком **Фридрихом Мишером** в клеточном ядре, чем и объясняется их название (**лат. *nucleus*** – ядро). Относительная молекулярная масса нуклеиновых кислот от 10^4 до 10^{10} Да.

Состав нуклеиновых кислот

Азотистые основания (нуклеиновые основания) – гетероциклические соединения пиримидинового или пуринового рядов.

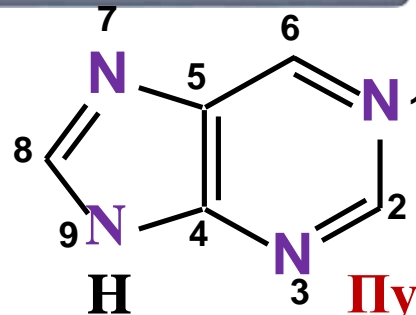
Азотистые основания

Пиримидины



Пиримидин

Пурины

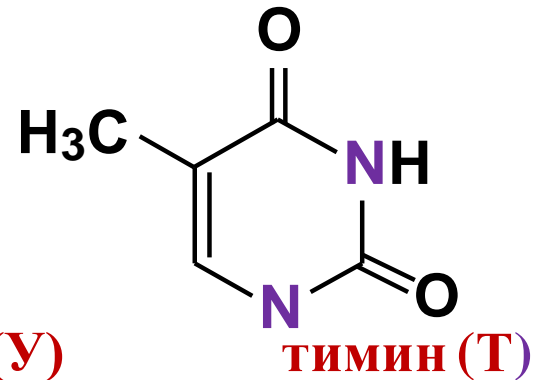
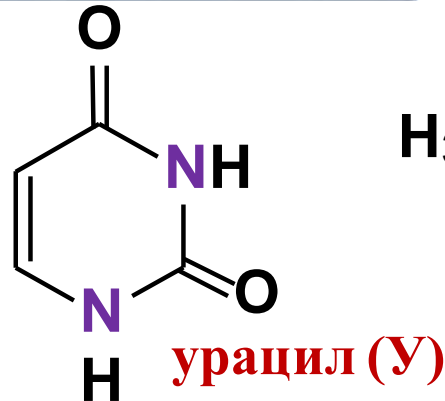
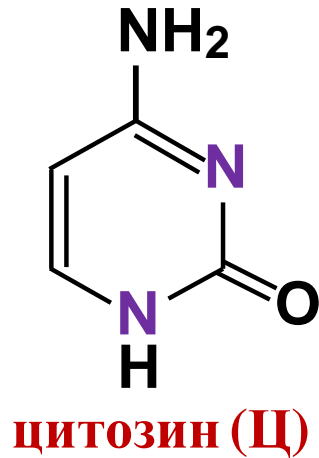


Пурин

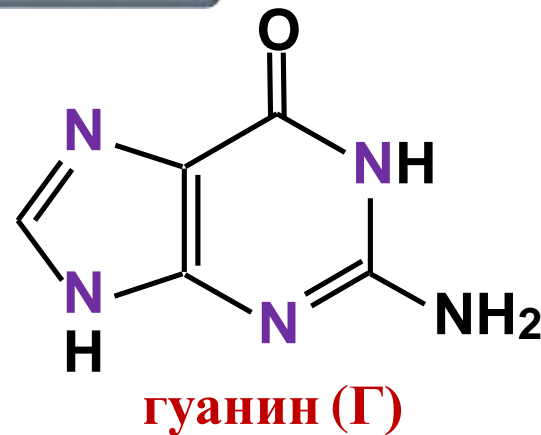
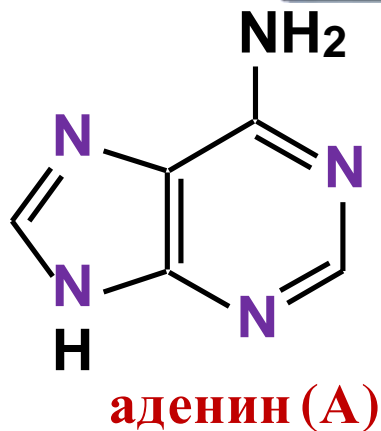
- **Пиримидин** $C_4H_4N_2$ – шестичленный гетероцикл с 2-мя атомами азота. Проявляет свойства слабого основания, т.к. атом N в sp^2 -гибридизации прочно удерживает неподелённую пару электронов. Для пиримидина характерна 6π -электронная ароматическая система.
- **Пурин** $C_5H_4N_4$ – соединение, в молекуле которого сочетаются структуры шести- и пятичленного гетероциклов (пиримидина и имидазола), содержащих по 2 атома азота. Проявляет амфотерные свойства. Слабые основные свойства связаны с N- пиримидинового цикла. Слабые кислотные свойства обусловлены группой NH- имидазола.

Все пять азотистых оснований называются главными
(**мажорными**)!

Пиримидины:



Пурины:

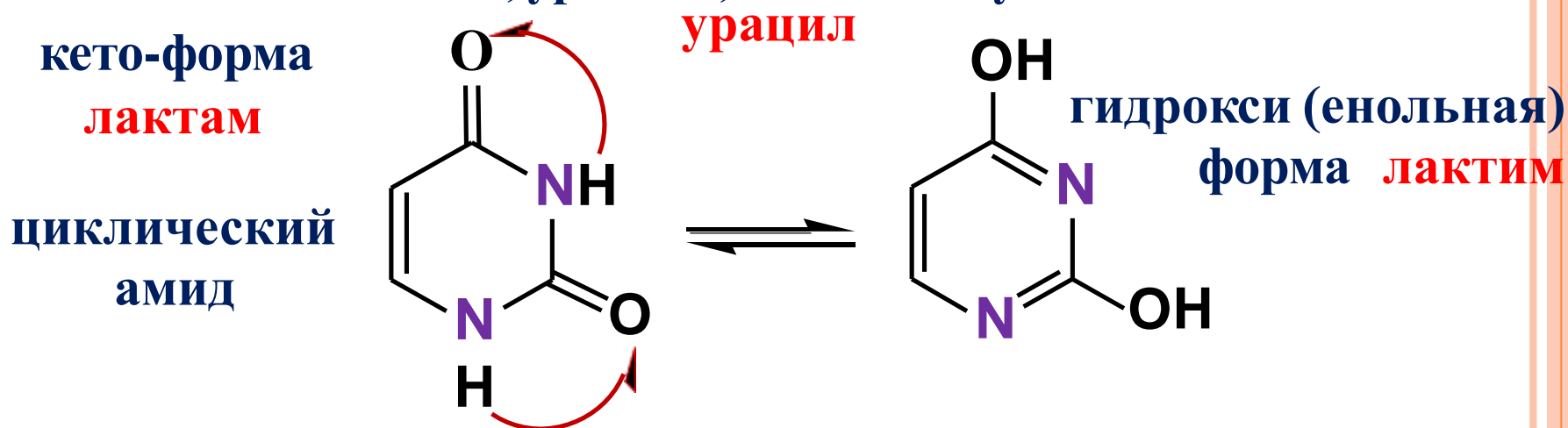


В состав ДНК входят - Ц, Т, А и Г, в состав РНК – вместо Т – У
6 (т.е. Ц, У, А и Г).

Таутомерия азотистых оснований

Лактим-лактамные превращения –
перенос протона с атома азота пуринового или пиримидинового
кольца на оксо-группу

Возможна для цитозина, урацила, тимина и гуанина.

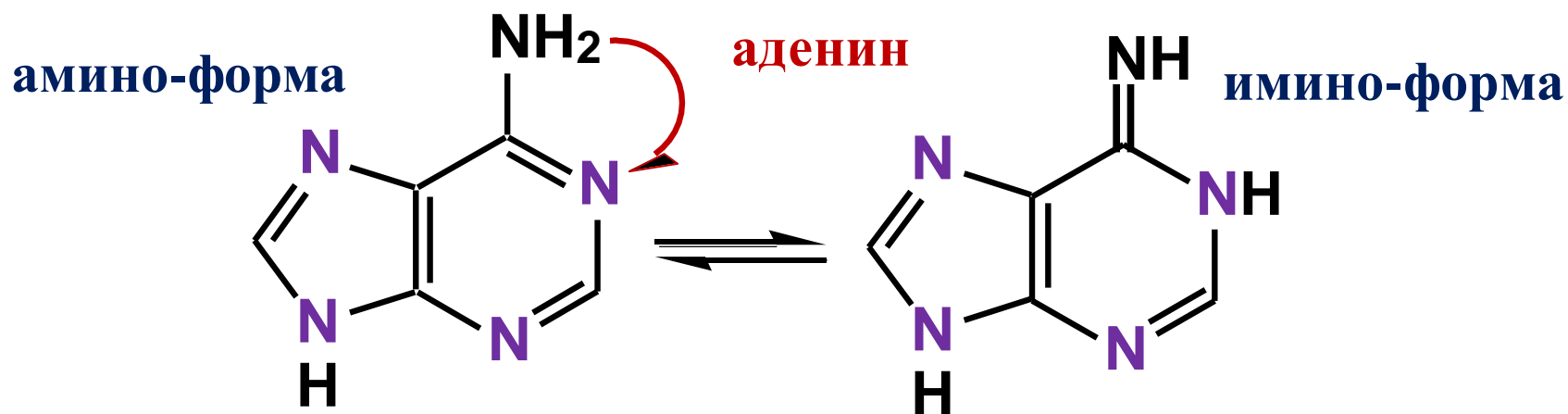


В состав нуклеиновых кислот входят **лактамные** формы нуклеиновых оснований, они сохраняют ароматичность и имеют плоское строение.

Таутомерия азотистых оснований

Амино-иминная -
перенос протона с аминогруппы на атом азота пуринового
или пиримидинового кольца.

Характерна для цитозина, аденина, гуанина.

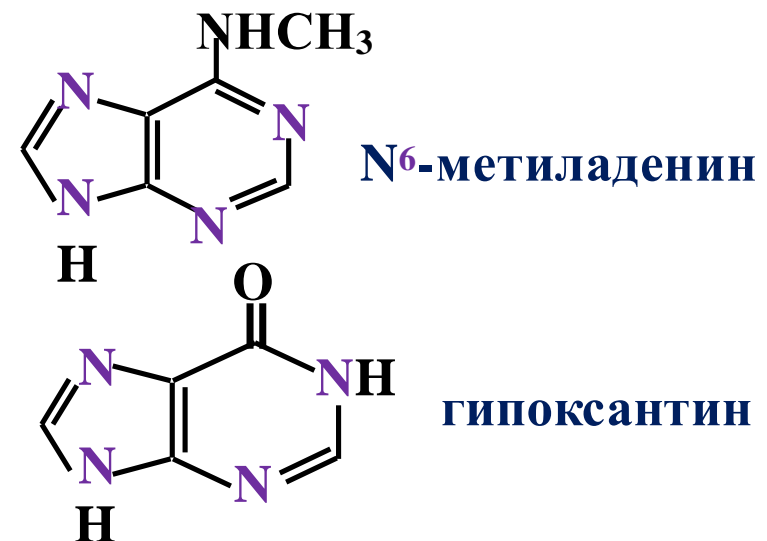
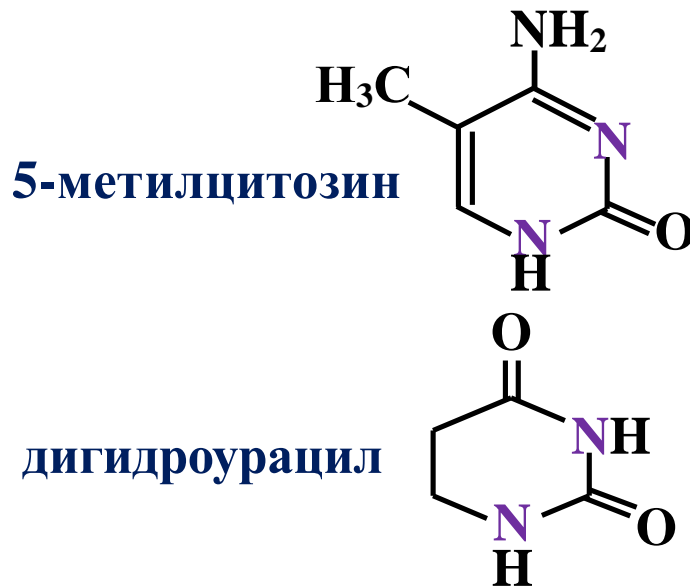


В состав нуклеиновых кислот входят **амино-формы азотистых оснований**. Сдвиг равновесия в сторону **гидрокси- или имино-форм** нуклеиновых оснований может происходить под воздействием мутагенных факторов.

Минорные азотистые основания -

необычные, главным образом, метилированные формы обычных (мажорных) азотистых оснований (аденина, гуанина, цитозина, тимина, урацила), редко встречающиеся в нуклеиновых кислотах наряду с мажорными.

Примеры: 5-метилцитозин, N²-метиладенин, N⁶-метиладенин, N²-метилгуанин, ксантин, гипоксантин, 7-метилгуанин, дигидроурацил и др.

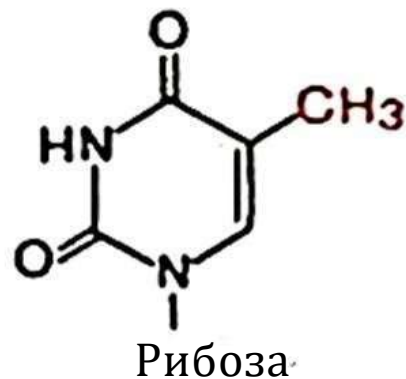


В состав нуклеотидов **тРНК** входят до 10 % минорные основания на молекулу, что имеет важный физиологический смысл. В **тРНК** они выполняют 2 функции: делают **тРНК** устойчивыми к воздействию нуклеаз цитоплазмы и поддерживают третичную структуру, т.к. не могут участвовать в образовании комплементарных пар и препятствуют спирализации определенных участков в полинуклеотидной последовательности **тРНК**.

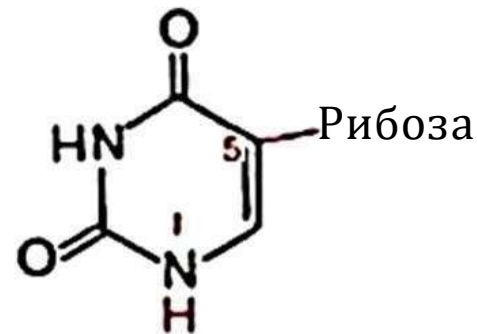
ПРИМЕРЫ МИНОРНЫХ НУКЛЕОЗИДОВ И АЗОТИСТЫХ ОСНОВАНИЙ



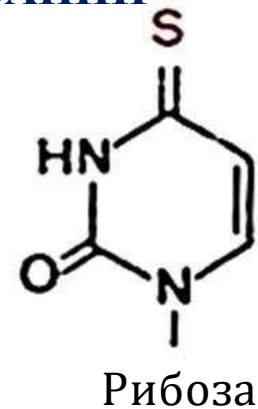
Дигидроуридин



Риботимидин

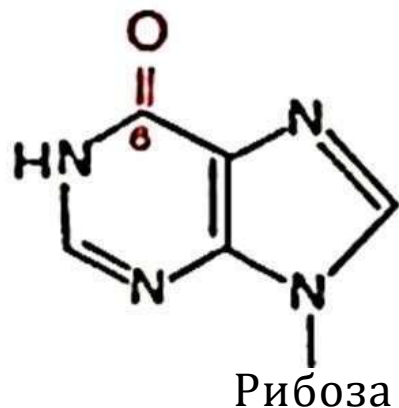


Псевдоуридин

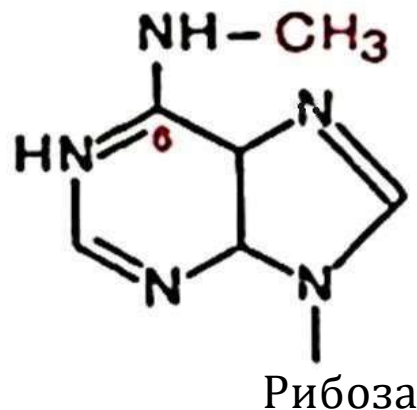


Теоуридин
(тиопиримидин)

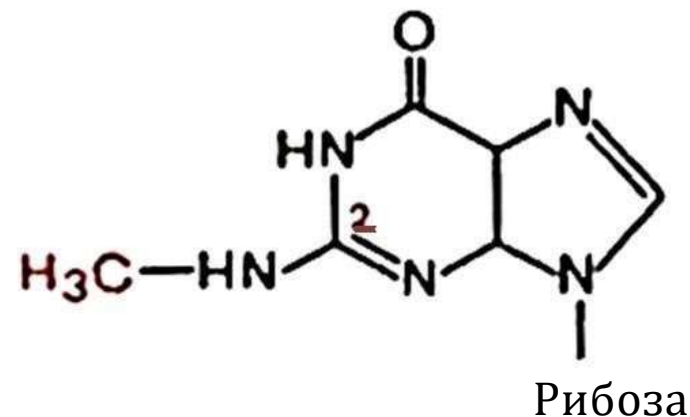
Пиримидиновые нуклеозиды



Ионозин



N⁶-метиладенозин



N²-метилгуанозин

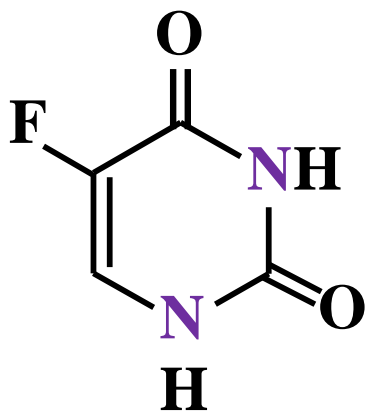
Пуриновые нуклеозиды

Синтетические азотистые основания

Антиметаболиты—

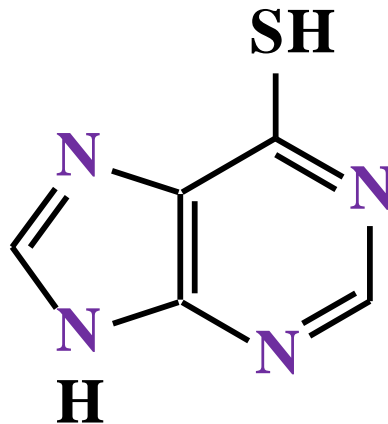
синтетические аналоги азотистых основания, по строению похожие на мажорные, но не полностью идентичные им.

Применяют для лечения опухолевых заболеваний, замещают аналоги азотистых оснований ДНК, прекращая процесс деления патологических клеток.



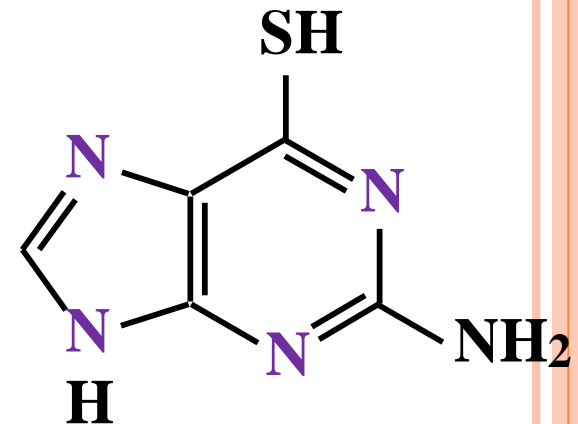
5-фторурацил

Антагонист урацила



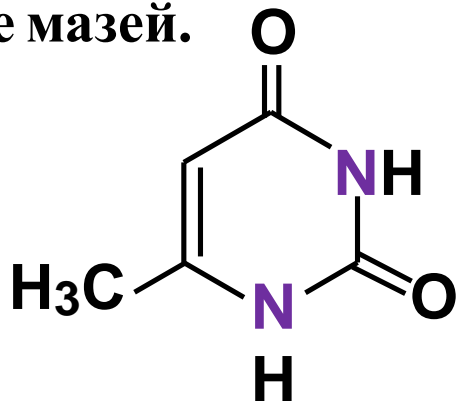
меркаптопурин

Антагонисты пуринов

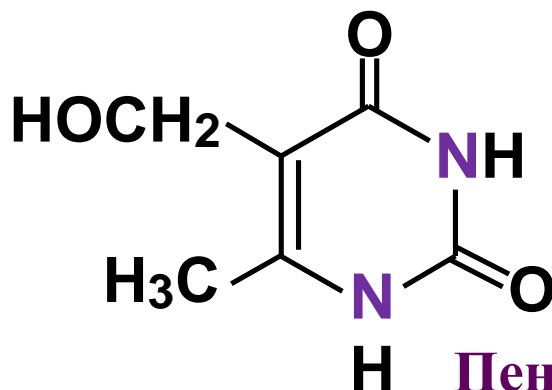


тиогуанин

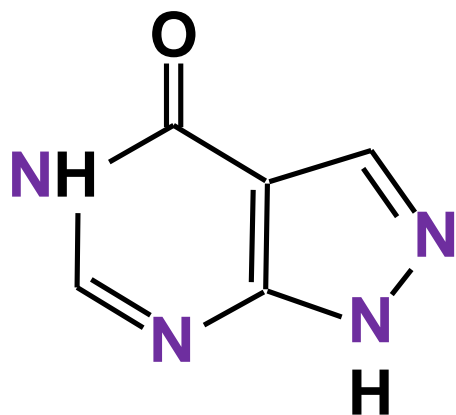
Метилурацил и пентоксил – производные пириимидина, стимулируют репарацию (исправление химических повреждений) тканей, давно успешно применяется как стимулятор регенерации в виде мазей.



Метилурацил



Пентоксил, попадая в организм, превращается в метилурацил



Аллопуринол

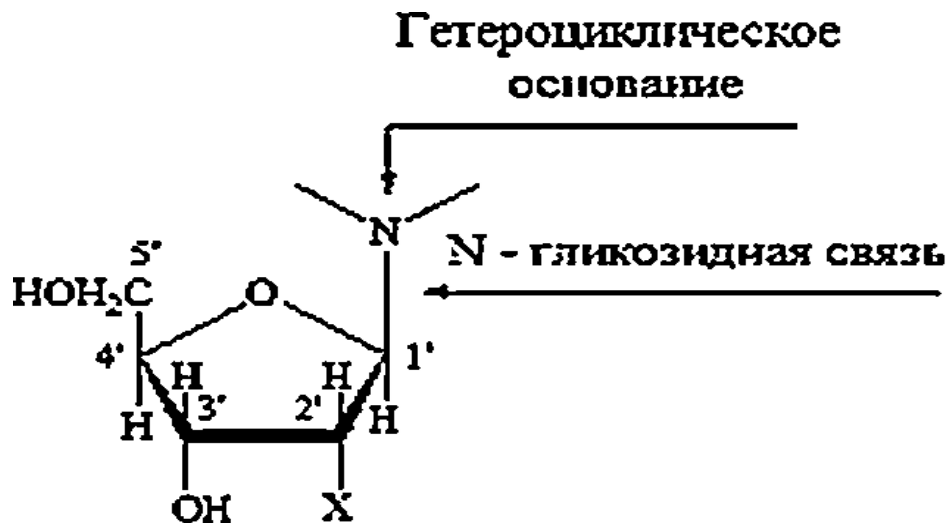
Аналог гипоксантина, используется для лечения подагры (накопление мочевой кислоты в суставах), так как подавляет образование мочевой кислоты.

Состав нуклеиновых кислот

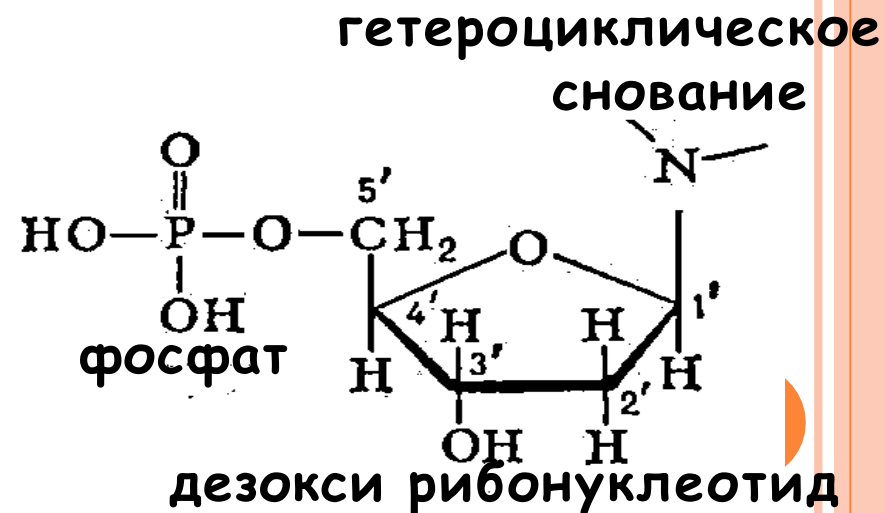
Нуклеозиды - это N-гликозиды, содержащие азотистые основания, связанные через атом азота (N-1 пиримидинового или N-9 пуринового) основания с C-1 атомом рибозы или дезоксирибозы.

Нуклеотиды - это эфиры N-гликозидов, образованные азотистыми основаниями, углеводными остатками (рибоза или дезоксирибоза) и молекулами фосфорной кислоты (нуклеозидфосфаты).

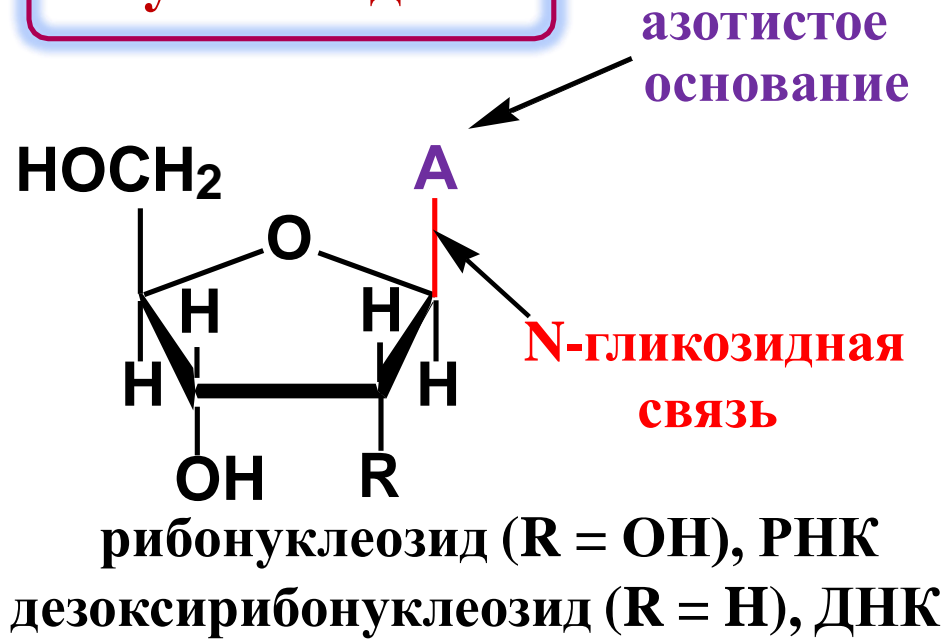
В состав ДНК входит **β -D-дезоксирибоза**, а в РНК – **β -D-рибоза**.



X = OH рибонуклеозид
X = H дезоксирибонуклеозид



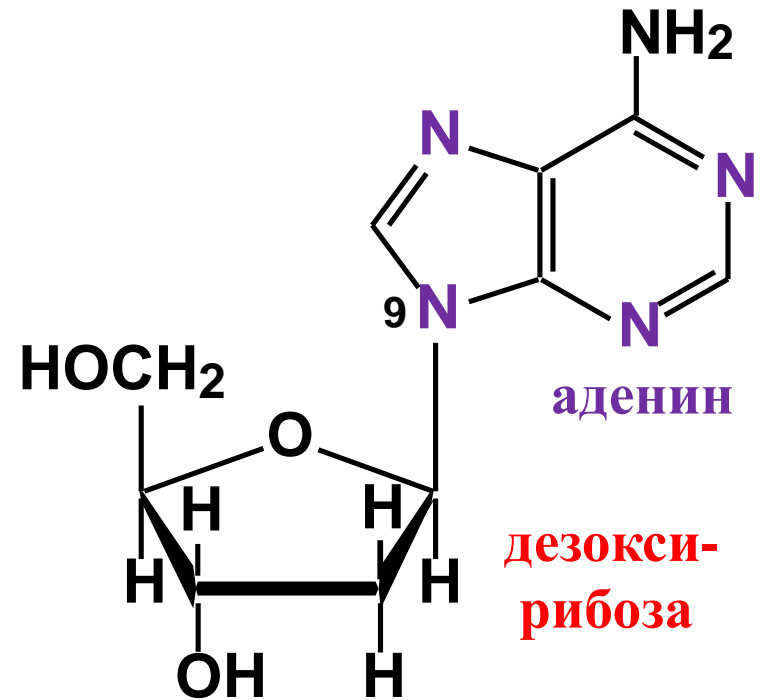
Нуклеозиды



Углеводным остатком является рибоза, отсюда название *РНК* – рибонуклеиновая кислота.

Между азотистым основанием и рибозой (дезоксирибозой) – **β -N-гликозидная связь**.

В состав ДНК входит **β -D-дезоксирибоза**, а в РНК – **β -D-рибоза**!



Углеводным остатком является дезоксирибоза, отсюда название *ДНК* – дезоксирибонуклеиновая кислота.

Нуклеозиды

Номенклатура нуклеозидов, ходящих в состав ДНК и РНК:

В состав ДНК входят:

- Аденин + дезоксирибоза = дезоксиаденозин (дА)
- Гуанин + дезоксирибоза = дезоксигуанозин (дГ)
- Цитозин + дезоксирибоза = дезоксицитидин (дЦ)
- Тимин + дезоксирибоза = дезокситимидин (дТ) (приставку дезокси- можно упустить (**тимидин**), т.к. **Т** входит только в ДНК)

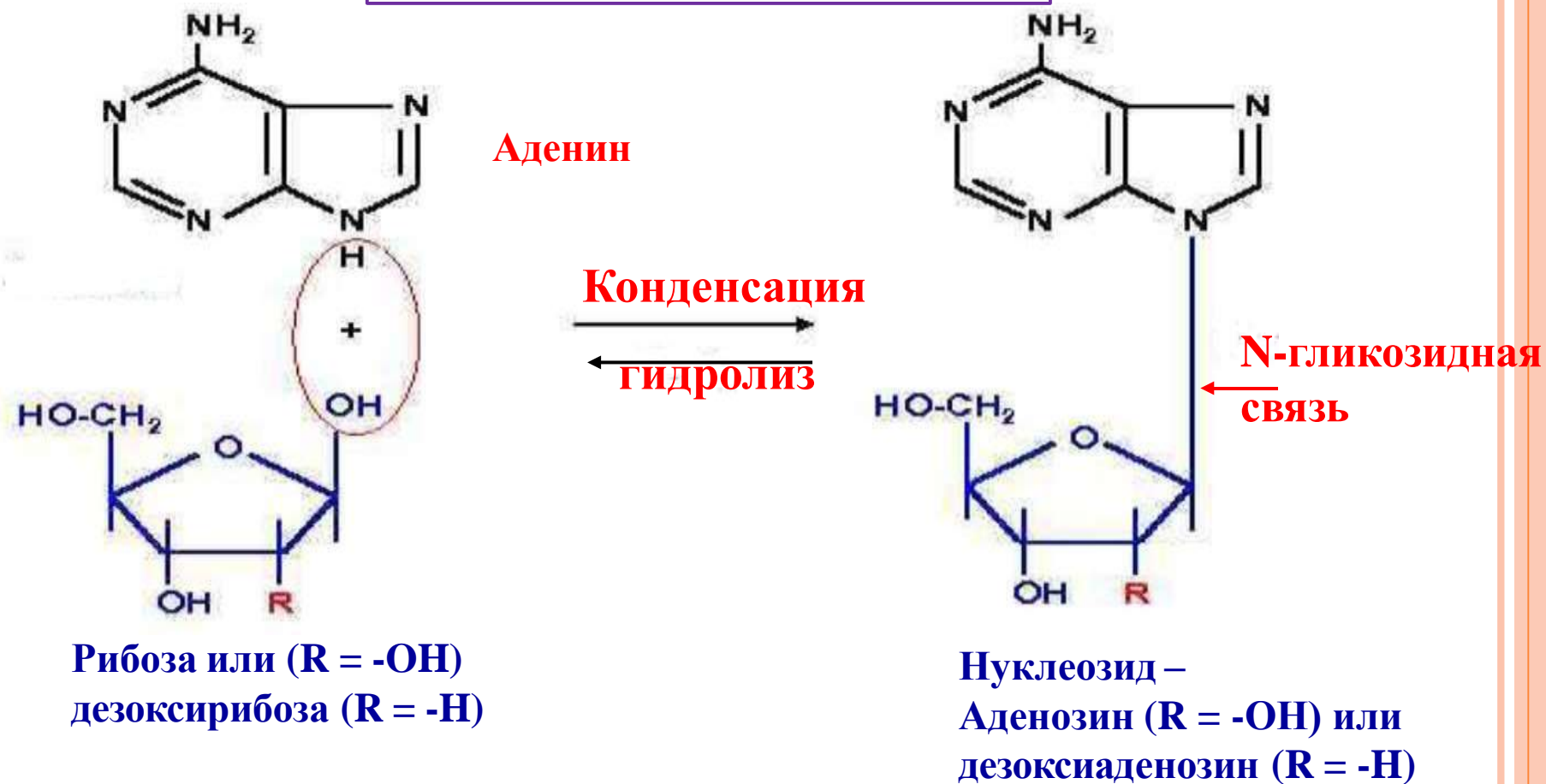
В состав РНК входят:

- Аденин + рибоза = аденозин (А)
- Гуанин + рибоза = гуанозин (Г)
- Цитозин + рибоза = цитидин (Ц)
- Урацил + рибоза = уридин (У)

Обратите внимание, что названия **пуриновых нуклеозидов** имеют окончание —**ОЗИН**.



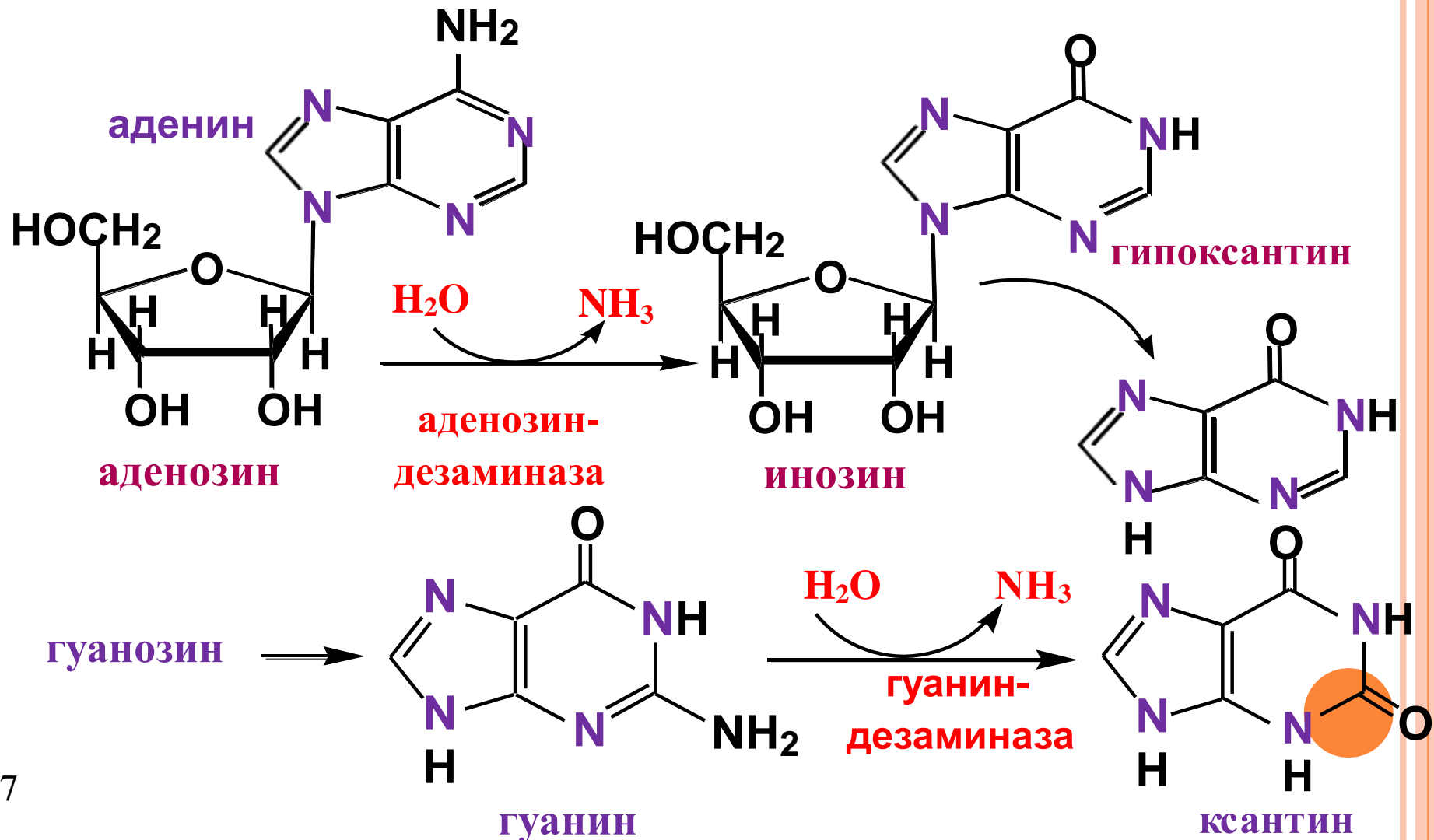
Образование нуклеозидов



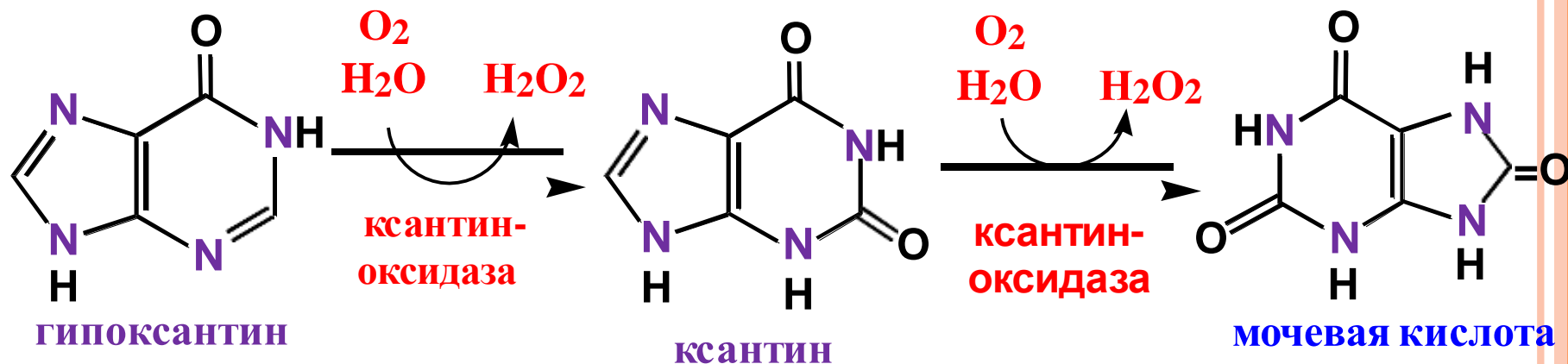
Свойства азотистых оснований и нуклеозидов

- Дезаминирование -

Протекает в организме при метаболизме пуринов, при этом аденин превращается в **гипоксантин**, а гуанин - в **ксантин**.



При дальнейшем окислении гипоксантина и ксантина образуется **мочевая кислота**, которая выводится из организма с мочой.

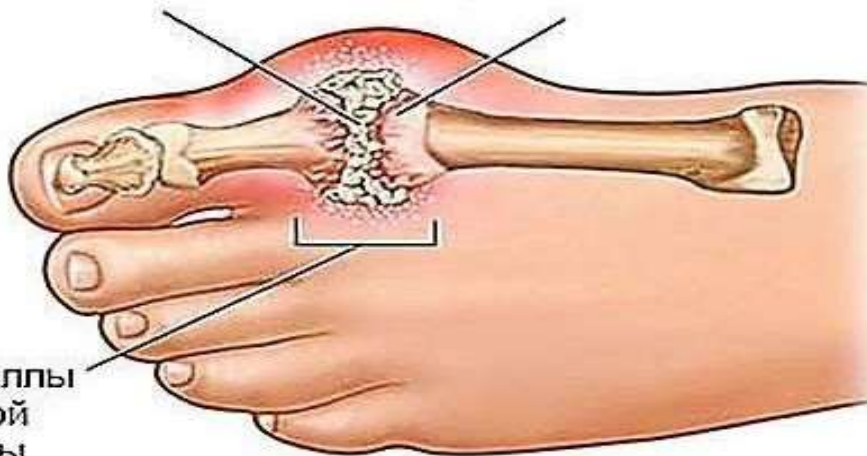


Избыток мочевой кислоты приводит к отложению солей (уратов) в суставах и развитию заболевания подагра

Отложение солей

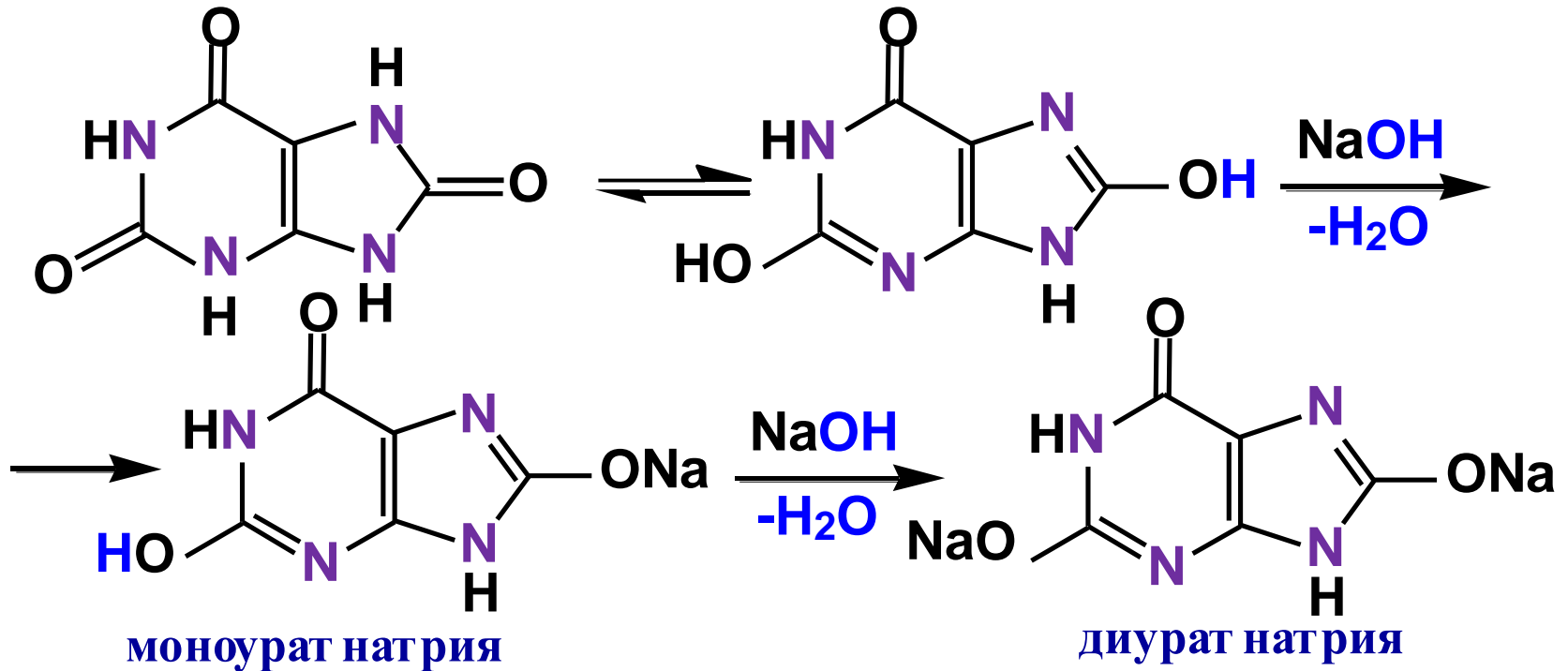
Воспаленный сустав

Кристаллы
мочевой
кислоты



Мочевая кислота - слабая двухосновная кислота

($pK_{a1} = 5.8$, $pK_{a2} = 10.3$), кислотные свойства определяются лактимной формой. Взаимодействует с щелочами с образованием солей **уратов**.

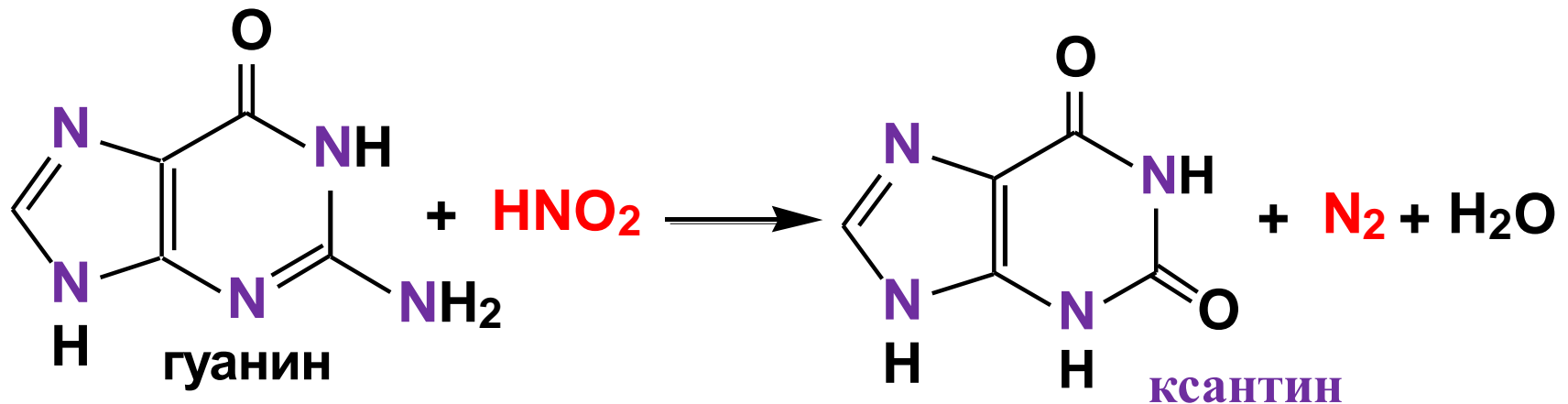
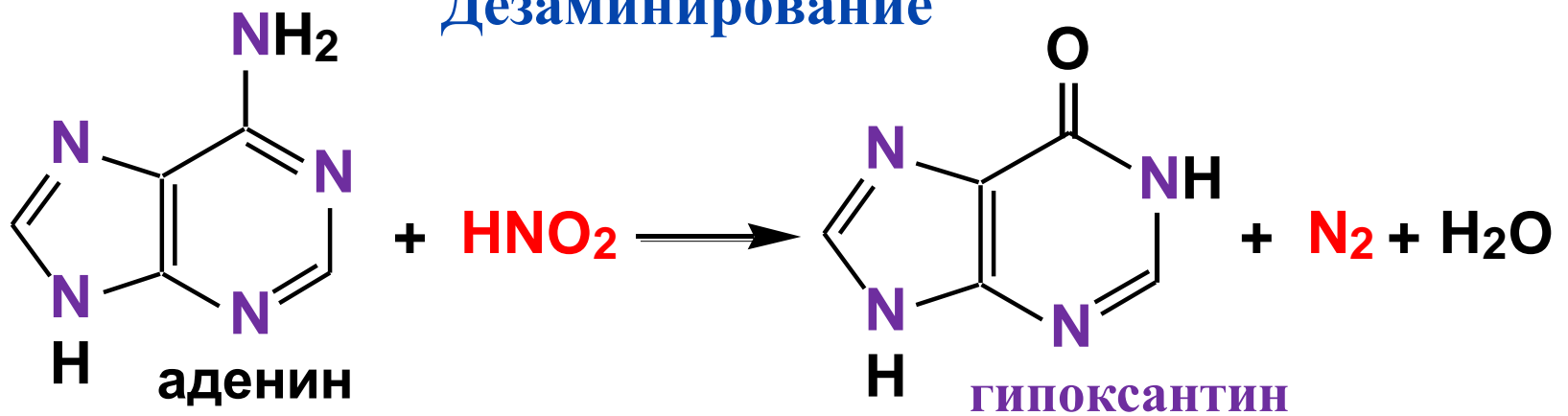


Аналог гипоксантина - **аллопуринол**, используется для **лечения подагры**, так как подавляет образование мочевой кислоты (слайд 12).

Профилактика подагры

- Средний ежедневный рацион для взрослых содержит примерно 600-1000 мг пуринов.
- В случае тяжелой подагры диетологи часто рекомендуют уменьшить общее ежедневное употребление пуринов до 100-150 мг.
- 100 г некоторых продуктов питания уже могут содержать до 1000 мг пуринов. Эти продукты включают в себя: анчоусы, сельдь, почки, печень, скумбрия, мясные экстракты, фарш, мидии, сардины и дрожжи.
- Также необходимо исключить спиртные напитки, чай, кофе, какао, шоколад. Алкоголь снижает рН среды, что способствует выпадению мочевой кислоты в осадок, а остальные напитки содержат растительные пурины.

Дезаминирование



Дезаминирование азотистых оснований протекает под действием **азотистой кислоты** с превращением **цитозина** в урацил, **аденина** в гипоксантин, **гуанина** в ксантин.

Свойства азотистых оснований и нуклеозидов

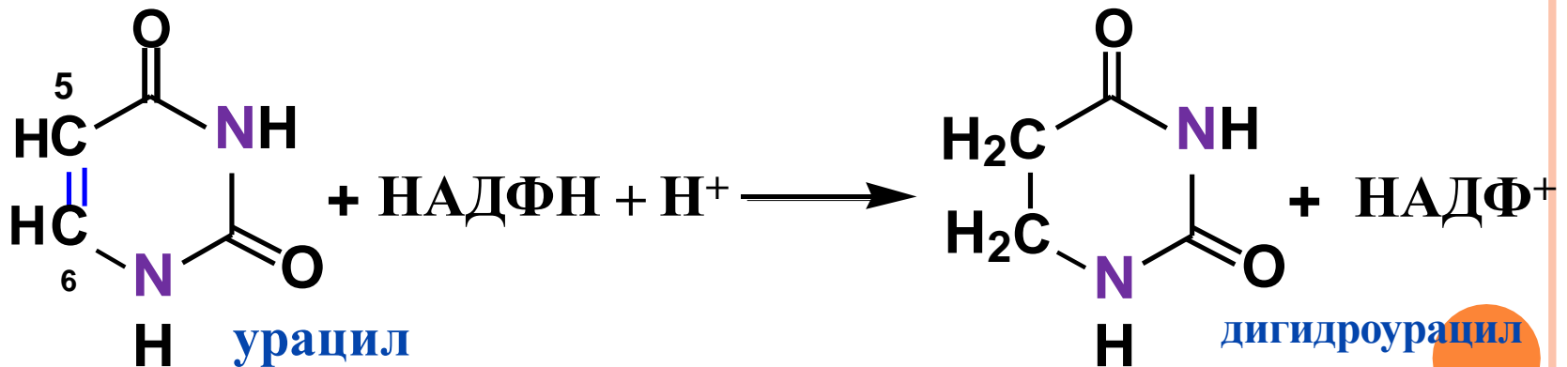
- Гидролиз -

Нуклеозиды **устойчивы в щелочной среде, в кислой среде гидролизуются до азотистых оснований и пентоз.**



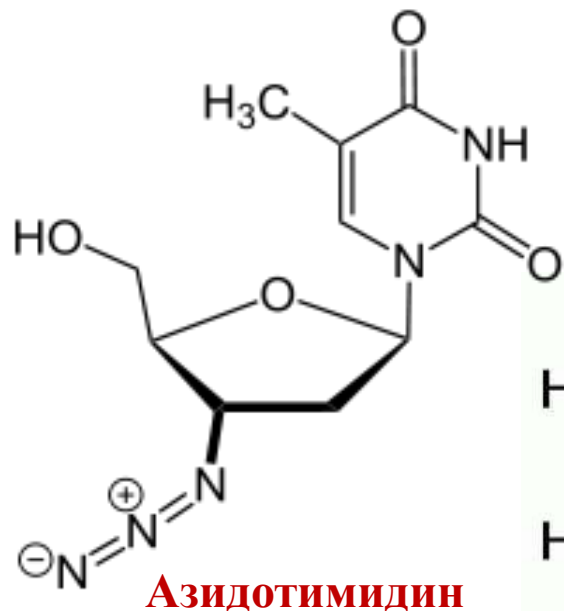
- Восстановление -

При катаболизме пиримидиновых нуклеозидов в организме протекает реакция восстановления **урацила и тимина** при участии **дигидропиримидин-дегидрогеназы** с образованием гидрированных гетероциклов **дигидроурацила и дигидротимина**.



Применение нуклеозидов в медицине

- Структурные аналоги азотистых оснований и нуклеозидов широко используются в медицине как иммунодепрессанты (при пересадке органов, при лечении ревматоидного артрита, системной красной волчанки), противоопухолевые и противовирусные препараты.
- Подавляют синтез ДНК и деление клеток. Носят название «**антиметаболиты**».



- Ингибитор обратной транскриптазы – фермента РНК-содержащих вирусов, используется в лечении ВИЧ-инфекции



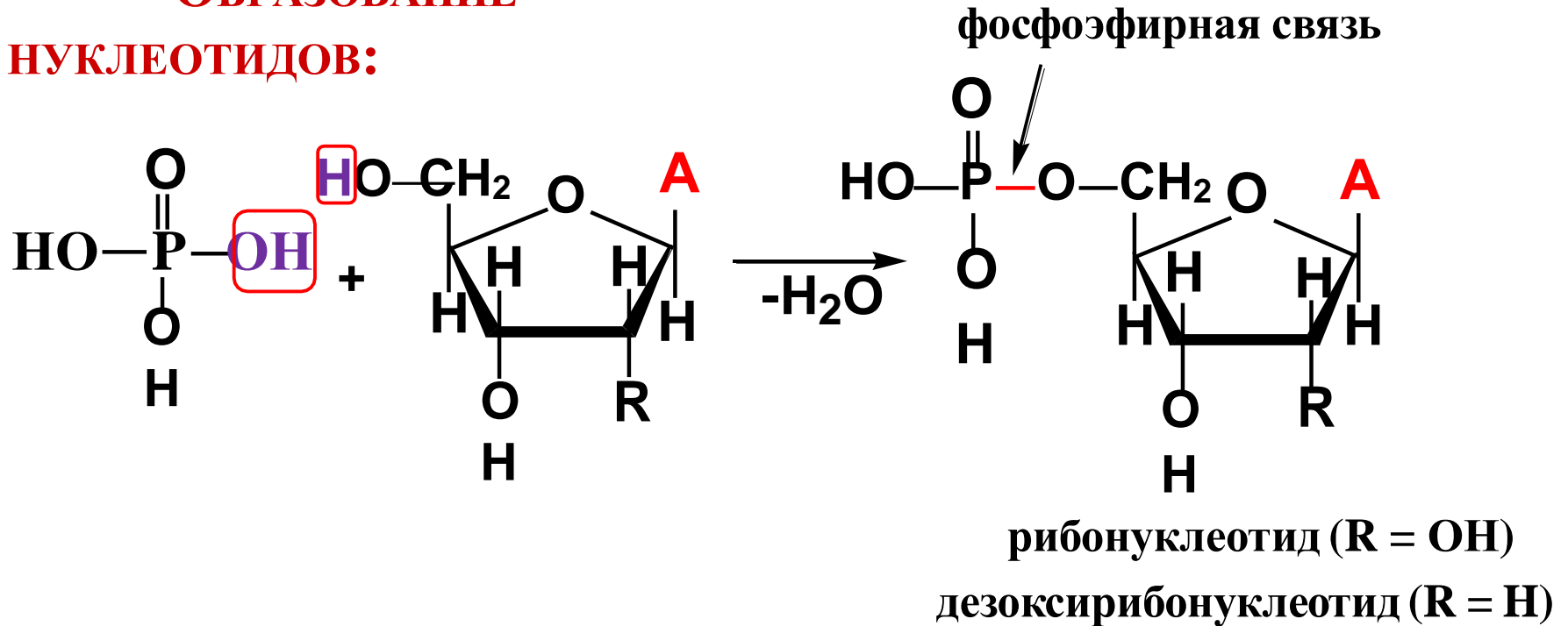
4,5 –diamino-6-тиоурацил

- Подавляет гиперфункцию щитовидной железы, используется в лечении опухолей щитовидной железы

Состав нуклеиновых кислот

ОБРАЗОВАНИЕ

НУКЛЕОТИДОВ:

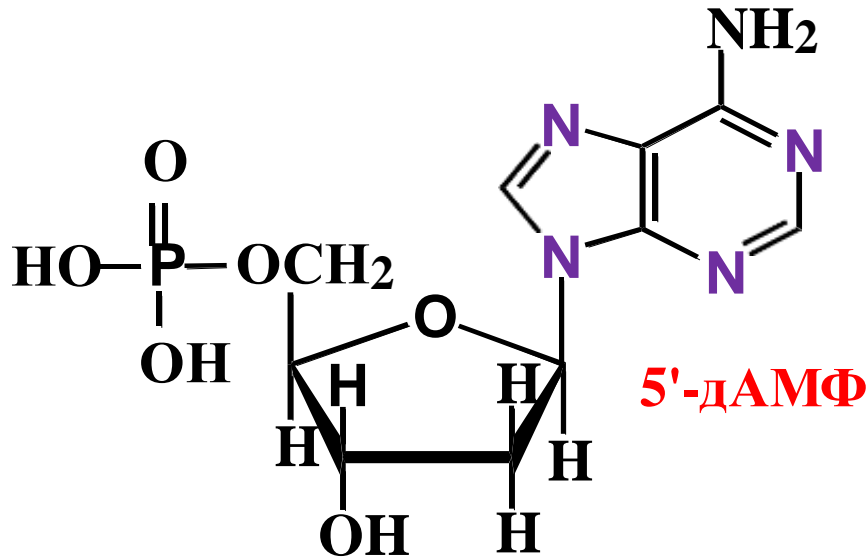


Нуклеозид связывается с фосфорной кислотой за счет сложноэфирной (**фосфоэфирной**) связи, спиртовой гидроксил H_3PO_4 этерифицирован при атомах С-5' или при С-3' в остатках рибозы или дезоксирибозы.

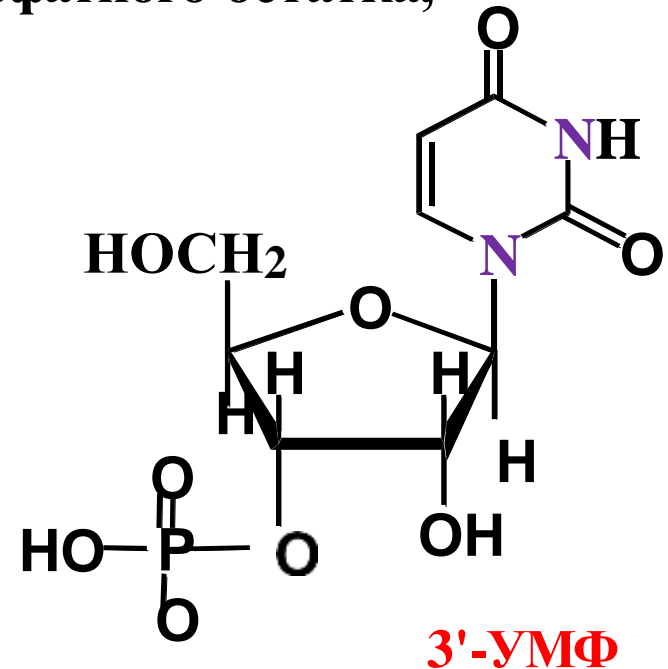
НОМЕНКЛАТУРА НУКЛЕОТИДОВ

Нуклеотиды называют двумя способами:

- добавлением к названию азотистого основания окончания **-иловая кислота**, например, **5'-уридиловая кислота**;
- название с указанием положения **фосфатного остатка**, например, **аденозин-3'-фосфат**.



дезоксиаденозин-5' монофосфат
5'-дезоксиадениловая кислота



уридин-3'-монофосфат
3'-уридиловая кислота

Нуклеотиды

Номенклатура нуклеотидов, входящих в состав ДНК и РНК

В состав ДНК входят:

- Аденин + дезоксирибоза + H_3PO_4 = 5'-Дезоксиадениловая кислота (дАМФ)
- Гуанин + дезоксирибоза + H_3PO_4 = 5'-Дезоксигауниловая кислота (дГМФ)
- Цитозин + дезоксирибоза + H_3PO_4 = 5'-Дезоксицитидиловая кислота (дЦМФ)
- Тимин + дезоксирибоза + H_3PO_4 = 5'-Тимидиловая кислота (дТМФ)
- (дезокси- опускаем)

В состав РНК входят:

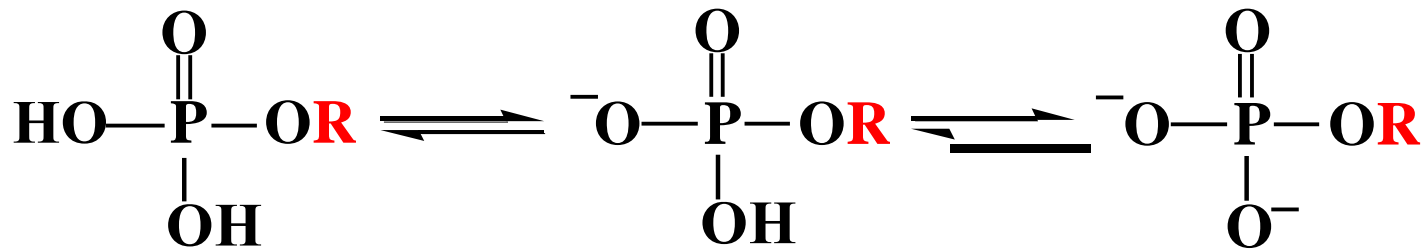
- Аденин + рибоза + H_3PO_4 = 5'-Адениловая кислота (АМФ)
- Гуанин + рибоза + H_3PO_4 = 5'-Гауниловая кислота (ГМФ)
- Цитозин + рибоза + H_3PO_4 = 5'-Цитидиловая кислота (ЦМФ)
- Урацил + рибоза + H_3PO_4 = 5'-Уридиловая кислота (УМФ).

Цифра 5' в названиях нуклеотидов указывает на то, что остаток фосфорной кислоты соединяется с 5-ым атомом углерода пентозы (атомы углерода в пентозах обозначаются цифрами со штрихами, а в гетероциклических азотистых основаниях – без штрихов).

Свойства нуклеотидов

Гидролиз –

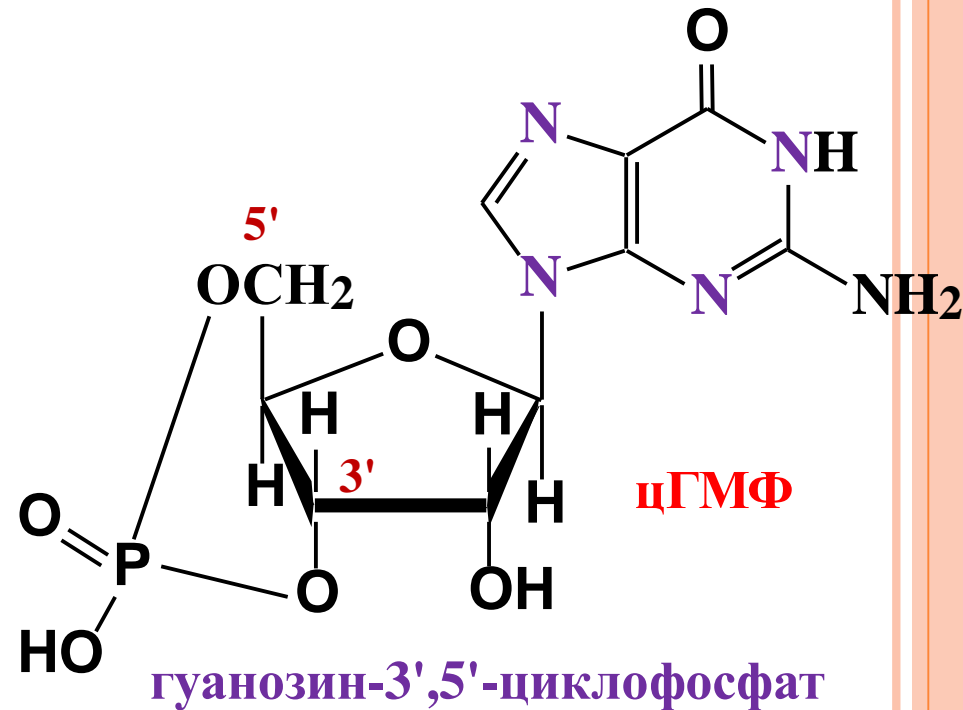
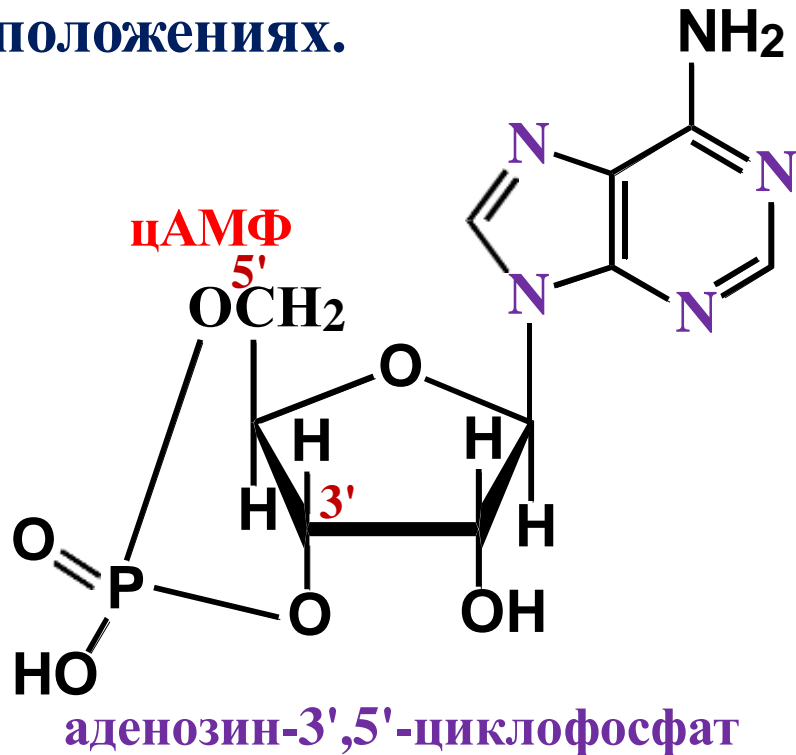
способны гидролизоваться как в кислой, так и в щелочной среде.



R-ОСТАТОК НУКЛЕОЗИДА

Нуклеотиды проявляют кислотные свойства за счет фосфорного остатка и в физиологических условиях ($\text{pH} \approx 7$) находятся в практически полностью ионизированном состоянии.

Циклические нуклеотиды - нуклеотиды, у которых остаток фосфорной кислоты образует кольцевую структуру, связываясь с углеродными атомами остатка рибозы в 5' и 3' положениях.



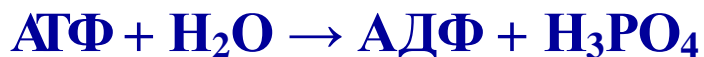
Являются внутриклеточными посредниками в передаче сигналов в клетку гормонами и нейромедиаторов.

Производные нуклеотидов

- СОСТАВЛЯЮТ ОСНОВУ КОФЕРМЕНТОВ;
- ЯВЛЯЮТСЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИМИ СУБСТРАТАМИ В БИОХИМИЧЕСКИХ РЕАКЦИЯХ.
- АТФ – универсальный источник энергии в клетке.
- Другие нуклеозидтрифосфаты также являются макроэргическими соединениями.



Молекула **АТФ** содержит две макроэргические связи, при их гидролизе выделяется энергия, которая тратится на работу в нашем организме (транспорт веществ, сокращение мышц и др.).



$$\Delta G^\circ_r = -30.5 \text{ кДж/моль}$$

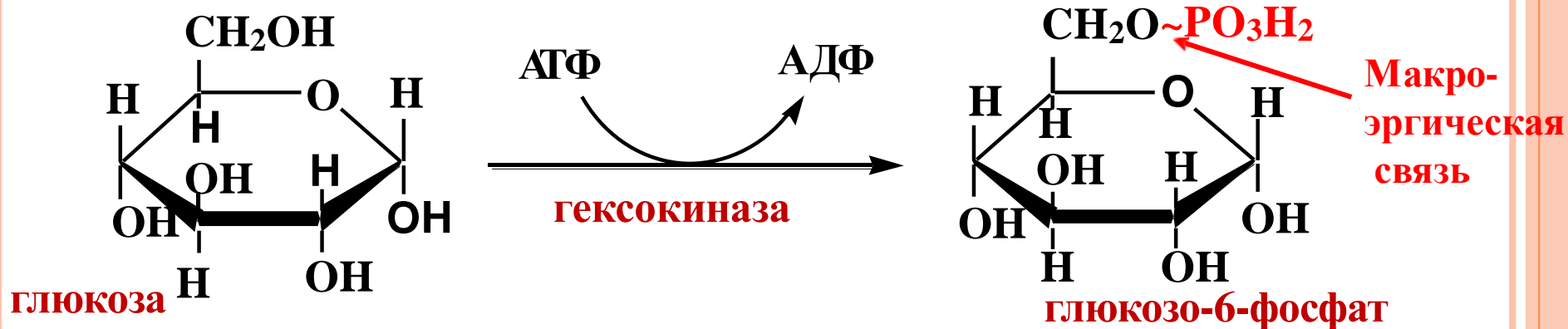


$$\Delta G^\circ_r = -61.0 \text{ кДж/моль}$$

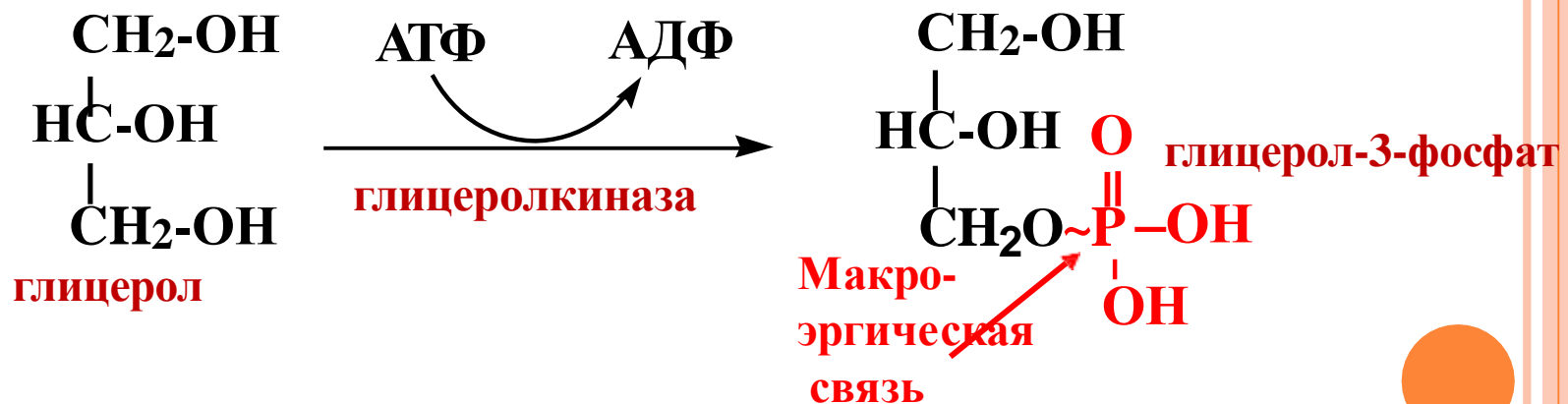
Образование сложных эфиров фосфатов.

РЕАКЦИИ, ИДУЩИЕ С УЧАСТИЕМ АТФ.

ПРОТЕКАЮТ ПРИ МЕТАБОЛИЗМЕ ЛИПИДОВ И УГЛЕВОДОВ.

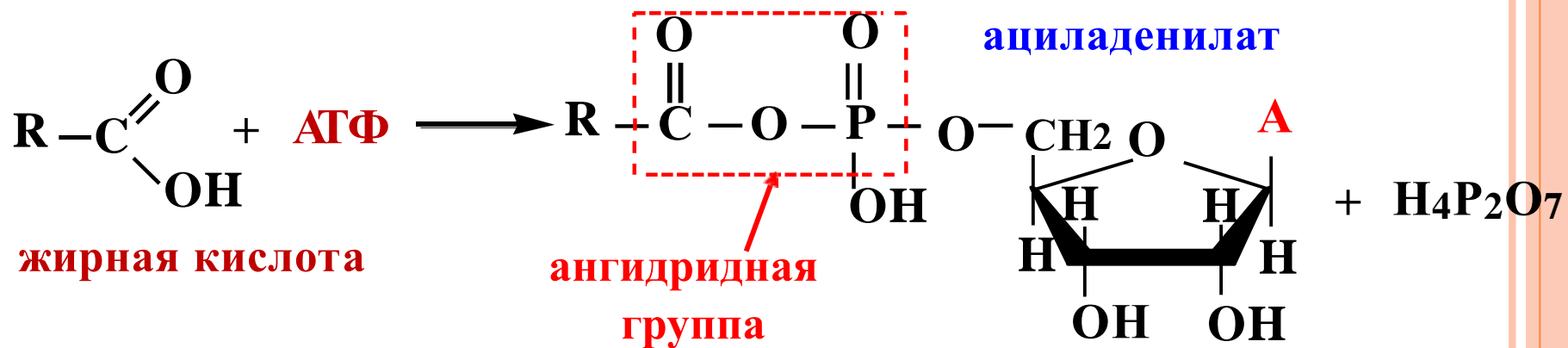
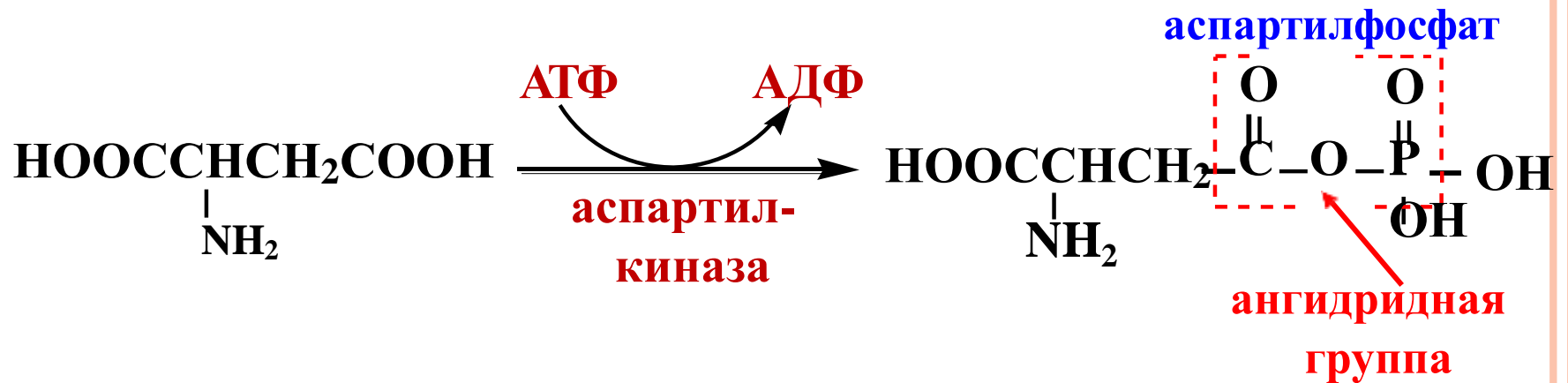


После транспорта через мембраны глюкоза в цитозоле немедленно фосфорилируется ферментом гексокиназой



Фосфорилирование глицерина при участии АТФ

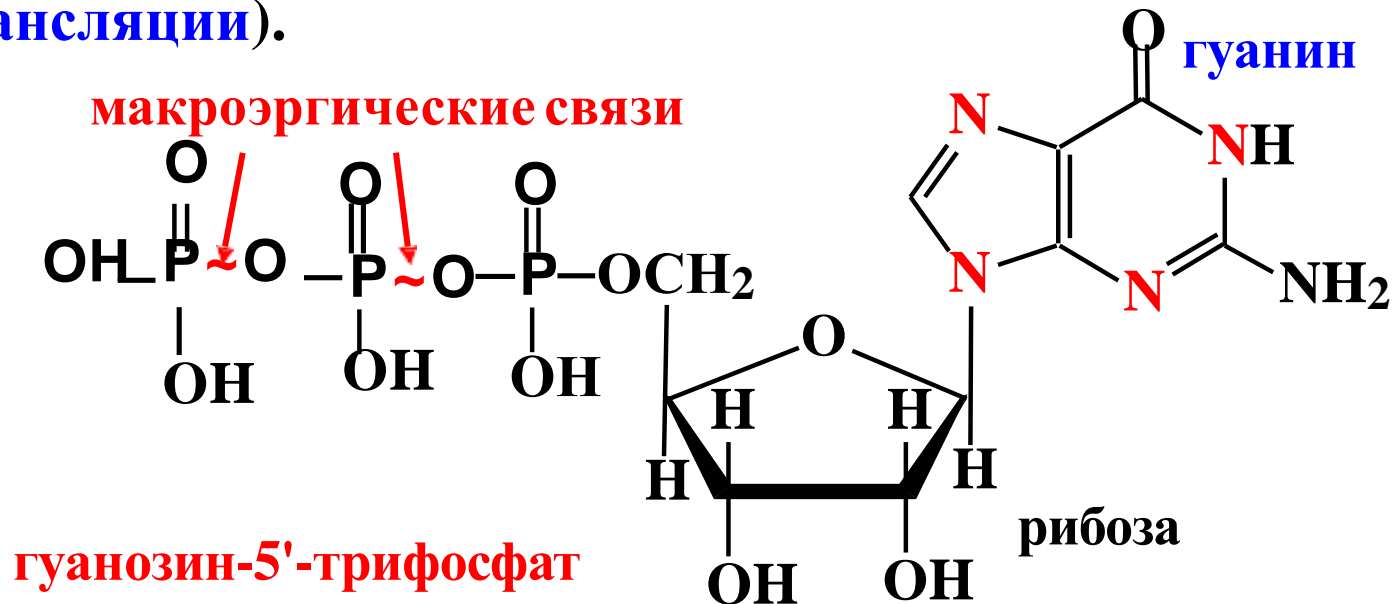
ОБРАЗОВАНИЕ СМЕШАННЫХ АЦИЛФОСФАТОВ И АЦИЛАДЕНИЛАТОВ (АНГИДРИДОВ).



Промежуточный этап активации жирной кислоты.

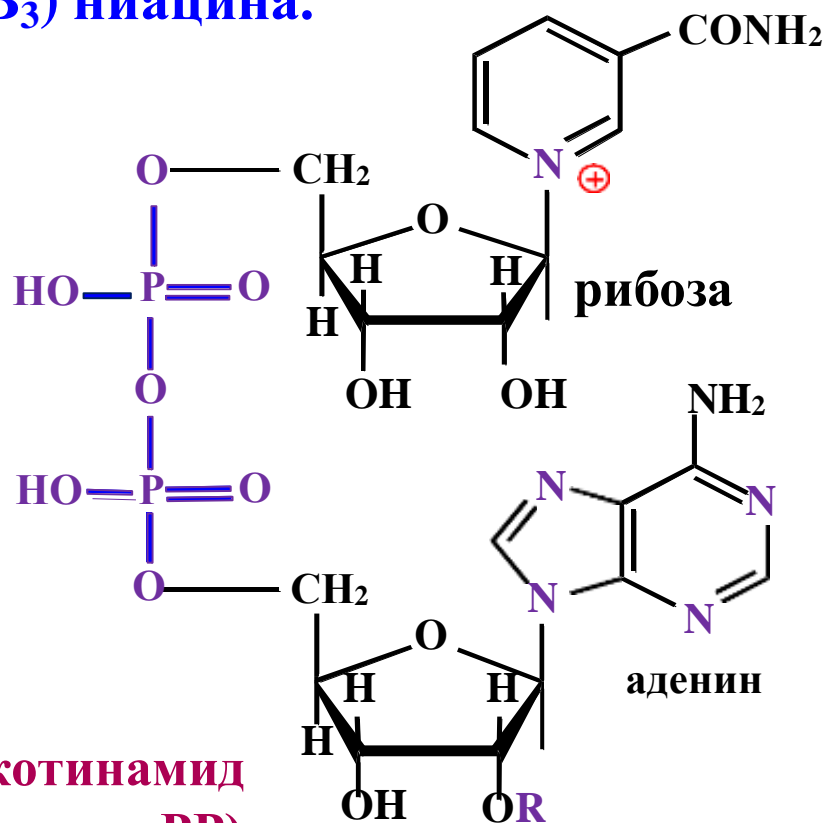
ГТФ:

- **играет роль источника энергии** для активации субстратов в метаболических реакциях, при этом ГТФ более специфичен, чем АТФ;
- **является энергетическим субстратом** для синтеза РНК в процессе **транскрипции**;
- **используется как источник энергии** в биосинтезе белка (**трансляции**).



ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ
НАД⁺ - НАДН•Н⁺ (НАДФ⁺ - НАДНФ•Н⁺) и ФАД-ФАДН₂ -
КОФЕРМЕНТЫ ФЕРМЕНТОВ, КАТАЛИЗИРУЮЩИХ ОКИСЛИТЕЛЬНО-
ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ (ОКСИДОРЕДУКТАЗ).

НАД⁺ и НАДФ⁺ метаболически активные формы витамина
РР (В₃) ниацина.



никотинамидаденин-
динуклеотид
(НАД⁺)
R = H

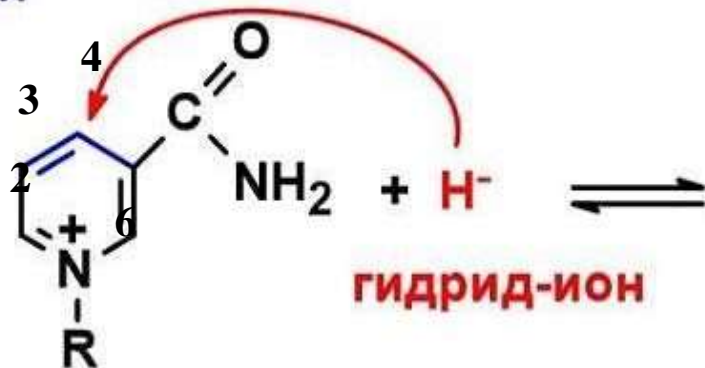
никотинамидаденинди-
нуклеотидфосфат
(НАДФ⁺)
R = PO₃H₂

Механизм действия НАД⁺ и НАДФ⁺

Коферменты НАД⁺ и НАДФ⁺ электроположительны (отсутствует один электрон) и могут играть роль переносчика и электронов, и атомов водорода. Пара атомов водорода присоединяется к 4 и 6 атомам пиридинового цикла, при этом один из атомов Н диссоциирует на протон и электрон, электрон и атом Н (Н⁻) акцептируются к НАД⁺, один протон выделяется в среду. Поэтому одна молекула НАДН переносит гидрид-ион (Н⁻ - атом водорода плюс добавочный электрон).

ОКИСЛИТЕЛИ

НАД⁺
НАДФ⁺



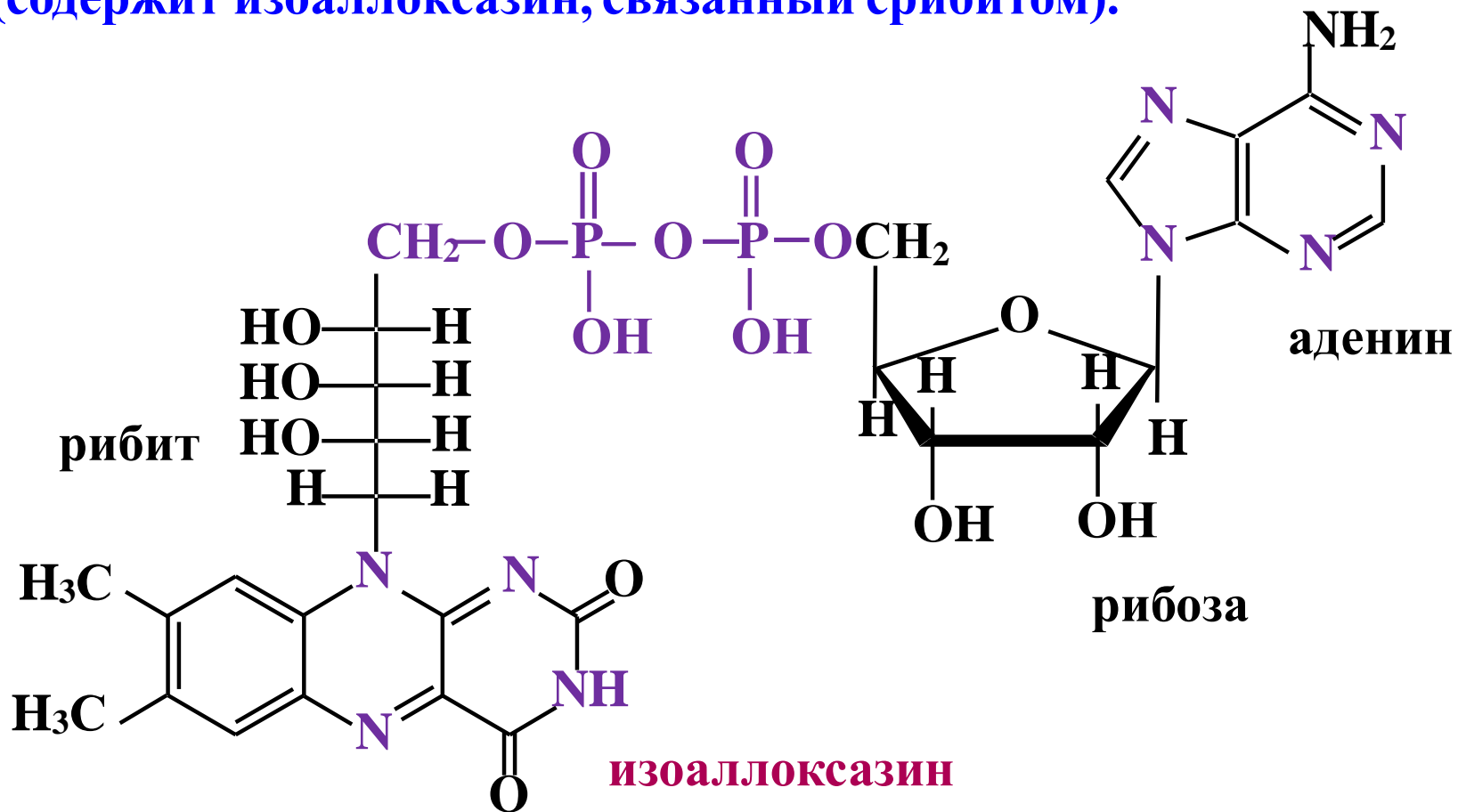
ВОССТАНОВИТЕЛИ

НАДН
НАДФН



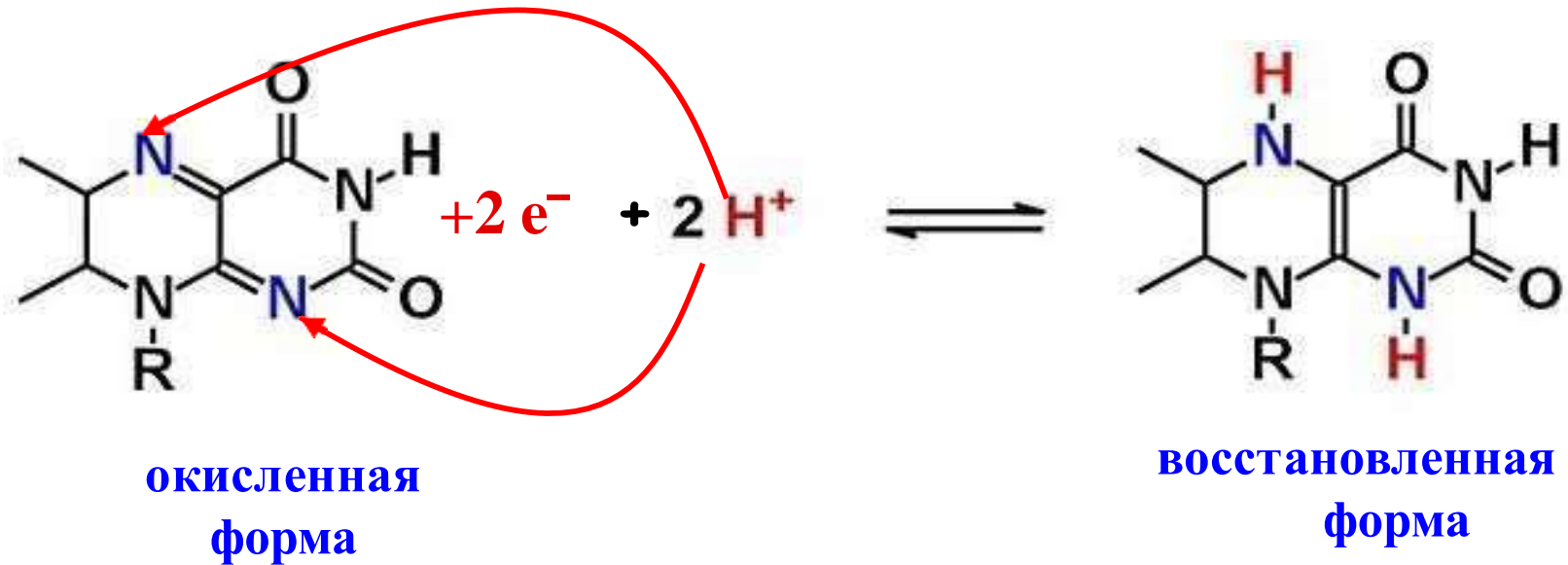
Флавинадениндинуклеотид (ФАД)

ФАД – метаболически активная форма витамина В₂
(содержит изоаллоксазин, связанный с рибитом).

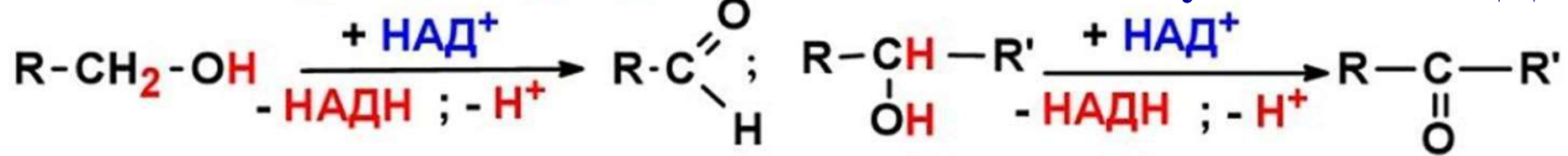


МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ФАД

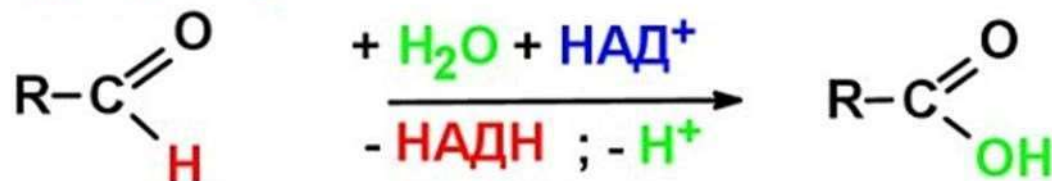
Кофермент ФАД, восстанавливаясь, присоединяет от субстрата два электрона к атомам углерода и два протона к атомам азота изоаллоксазинового фрагмента.



• окисление спиртов до альдегидов и кетонов **Реакции с участием НАД⁺:**



• окисление альдегидов до карбоновых кислот



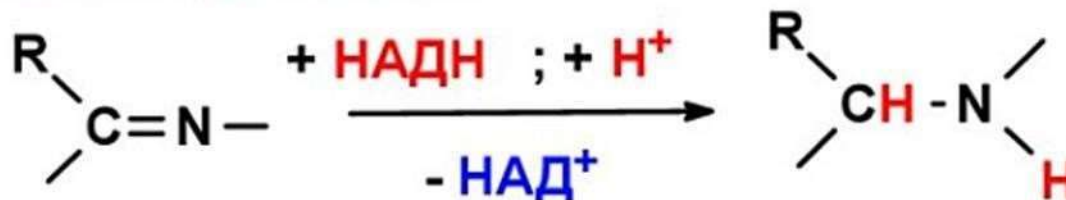
• окисление первичных аминов до иминов



• восстановление альдегидов и кетонов до спиртов

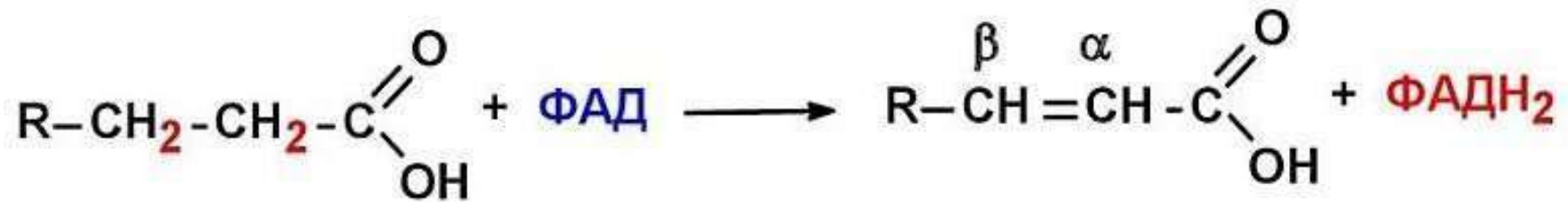


• восстановление иминов до аминов

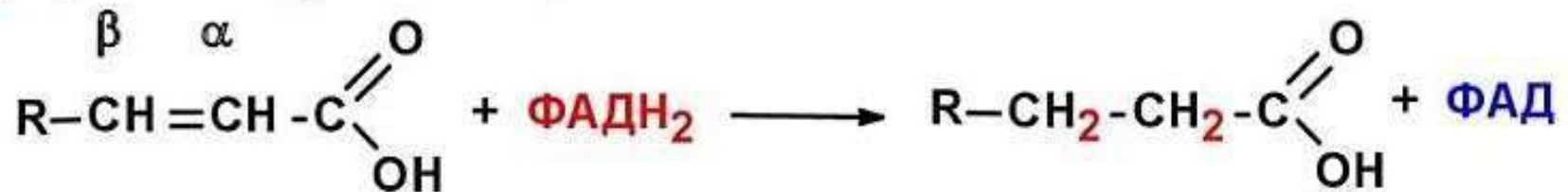


РЕАКЦИИ С УЧАСТИЕМ ФАД:

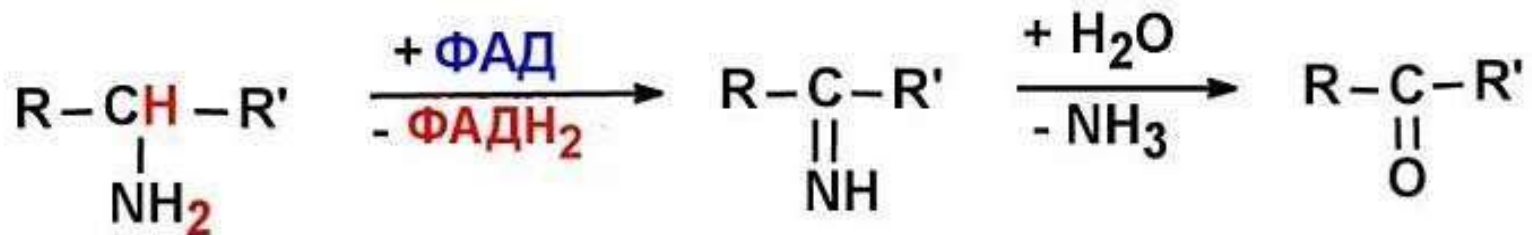
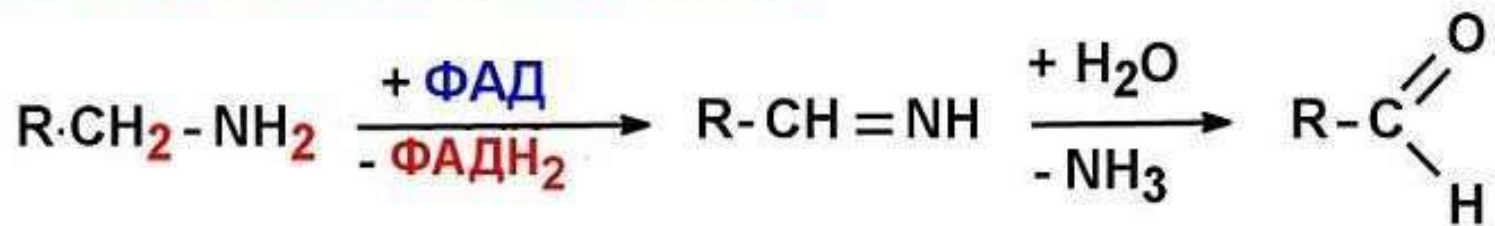
• Дегидрирование карбоновых кислот



• Гидрирование α,β -ненасыщенных кислот



• Окисление первичных аминов до иминов



Нуклеотиды выполняют различные функции:

- а)** являются строительными блоками в синтезе нуклеиновых кислот (РНК и ДНК);
- б)** регуляторные молекулы в сигнальных путях (цАМФ и цГМФ);
- в)** входят в состав коферментов (небелковая часть) некоторых ферментов;
- г)** являются макроэргическими соединениями – источниками энергии для реакций в клетке;
- д)** являются источником энергии в биосинтезе ДНК (репликации), РНК (транскрипции) и белка (трансляции);
- е)** активные субстраты (УДФ-глюкоза (синтез гликогена), ЦТФ-холин (синтез фосфолипидов);
- ж)** аллостерические регуляторы - **НАДН•Н⁺** - ингибитор цитратсинтазы, изоцитратдегидрогеназы в цикле Кребса и **АТФ** – ингибитор фосфофруктокиназы в гликолизе (окисление глюкозы).



Задание для закрепления материала:

- **Напишите структурные формулы дезокси- и рибонуклеозидов, входящих в состав ДНК и РНК. Укажите N-гликозидную связь.**



Нуклеиновые кислоты.

- ❖ Ранее в лекции о строении и свойствах белков давались ключевые понятия и порядок передачи генетической информации: **синтез ДНК (репликация) → синтез РНК (транскрипция) → синтез белка (трансляция).**
- ❖ Нуклеиновые кислоты бывают двух типов: **дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) и рибонуклеиновая кислота (РНК).** ДНК - это генетический материал, находящийся в живых организмах.
- ❖ Некоторые вирусы используют РНК, а не ДНК, в качестве своего генетического материала, но вирусы не могут размножаться без помощи хозяина.
- ❖ У эукариот ДНК находится в ядре, а также в некоторых других клеточных органеллах, таких как митохондрии и хлоропласты (у растений).
- ❖ У эукариот ДНК обычно разделена на ряд очень длинных линейных фрагментов, называемых хромосомами, содержащими десятки тысяч генов, каждый из которых содержит информацию о том, как произвести конкретный продукт, необходимый клетке.

Однако прежде, чем генетическую информацию ДНК можно будет использовать для синтеза белка, необходимо сначала перевести ее в РНК. В клетках обнаружено **три основных типа РНК, выполняющих различные функции:**

- 1) информационная, или матричная РНК (иРНК или мРНК),** основная функция которой заключается в передаче генетической информации от ДНК на рибосомы при биосинтезе белка;
- 2) рибосомальная РНК (рРНК) -** входит в состав рибосом (большой и малой рибосомных субъединиц), обеспечивает контакт рибосомы с другими типами РНК;
- 3) транспортная РНК (тРНК) -** транспортирует аминокислоты к соответствующему участку иРНК в рибосомах, при этом, каждый тип тРНК транспортирует определенную аминокислоту.



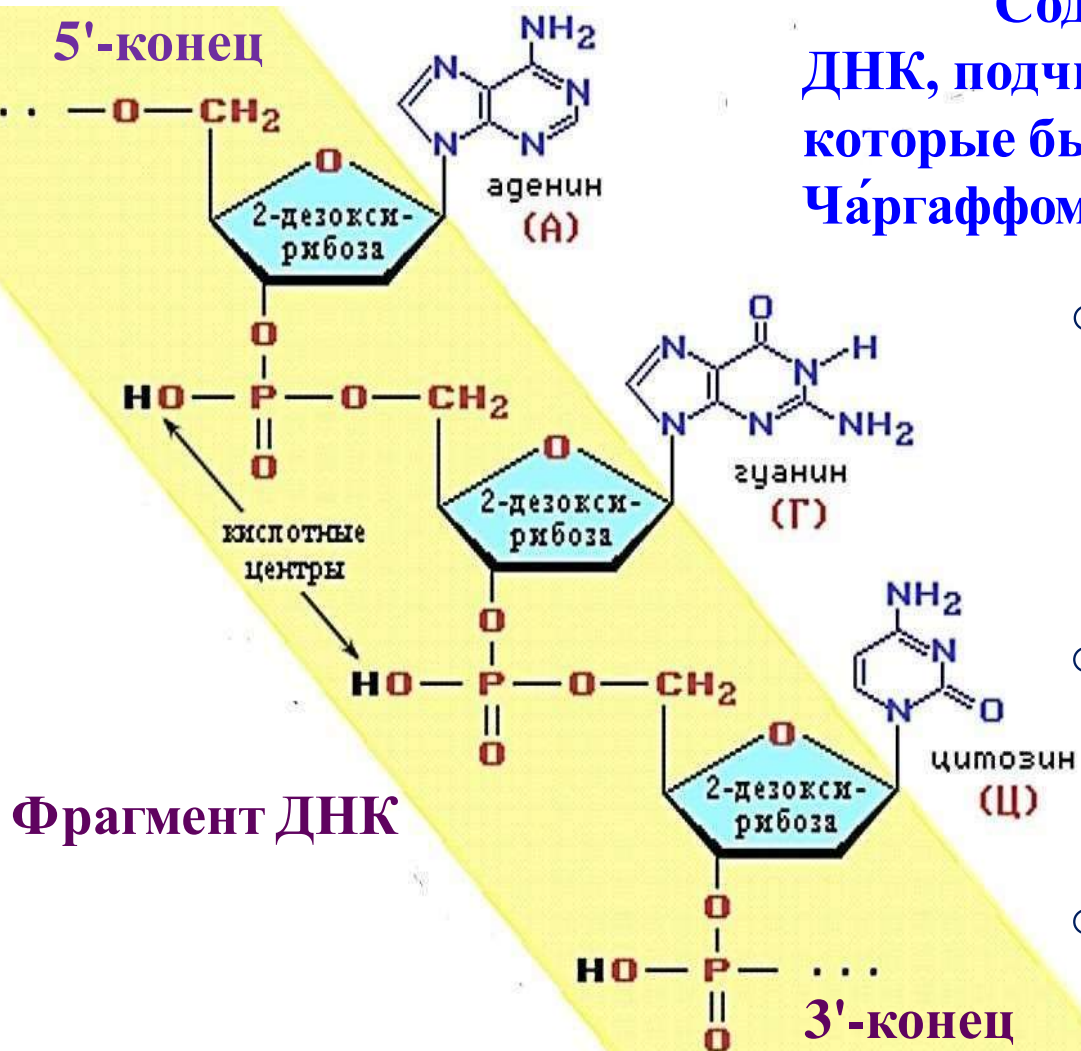
Структуры нуклеиновых кислот (ДНК и РНК).

Основные принципы структурной организации ДНК

Первичная структура ДНК и РНК – это последовательность расположения нуклеотидов в полинуклеотидной цепи.

- Молекула ДНК состоит из 4-х видов нуклеотидов.
- Полинуклеотидная цепь имеет два конца: 5'-конец содержит остаток фосфорной кислоты, а 3'-конец – свободный гидроксил.
- Нуклеотиды в ДНК и РНК связываются между собой при помощи 3',5'-фосфодиэфирных связей, которые образуются между **ОН-группой в 3'-положении одного нуклеотида** и **остатком фосфорной кислоты в 5'-положении другого нуклеотида**.
- Нуклеотидные звенья в полинуклеотидной цепи принято записывать **слева направо, начиная с 5'-конца**.

Первичная структура ДНК



Правила Чаргаффа

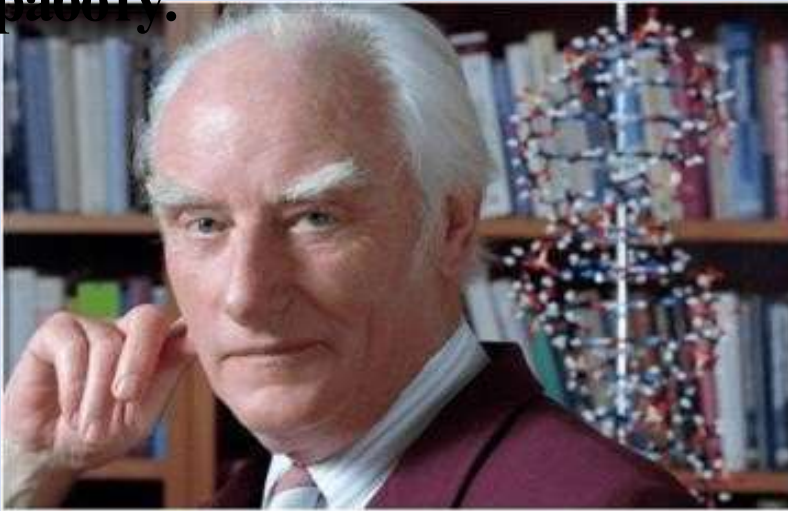
Содержание нуклеотидов в ДНК, подчиняется закономерностям, которые были выявлены Эрвином Чаргаффом (1949-1951 гг.):

- Количество аденина равно количеству тимина, а гуанина – цитозину ($A = T$, $G = C$).
- Количество пуринов равно количеству пиримидинов ($A + G = C + T$).
- Сумма аденина и цитозина равна сумме гуанина и тимина ($A + C = G + T$).

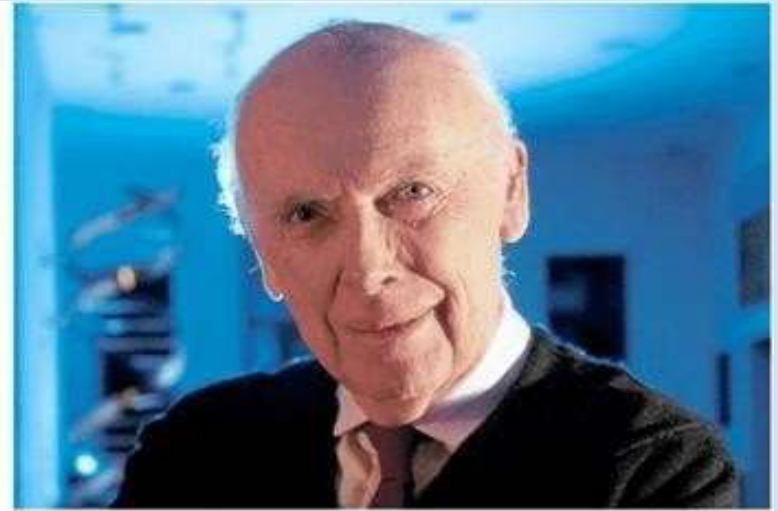
Данные правила сыграли важную роль в установлении вторичной структуры ДНК!

В 1953 г. Уотсон, Крик, Уилкинз и Франклин установили методом рентгенографии **вторичную структуру ДНК** (25 апреля 1953 г. в журнале «Nature» были опубликованы 3 статьи, посвященные структуре ДНК).

В 1962 году Джеймс Уотсон, Фрэнсис Крик и Морис Уилкинс были удостоены Нобелевской премии по медицине за свою работу.



Ф. Крик



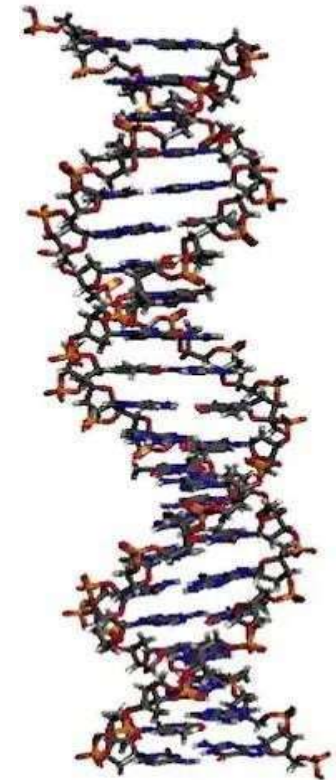
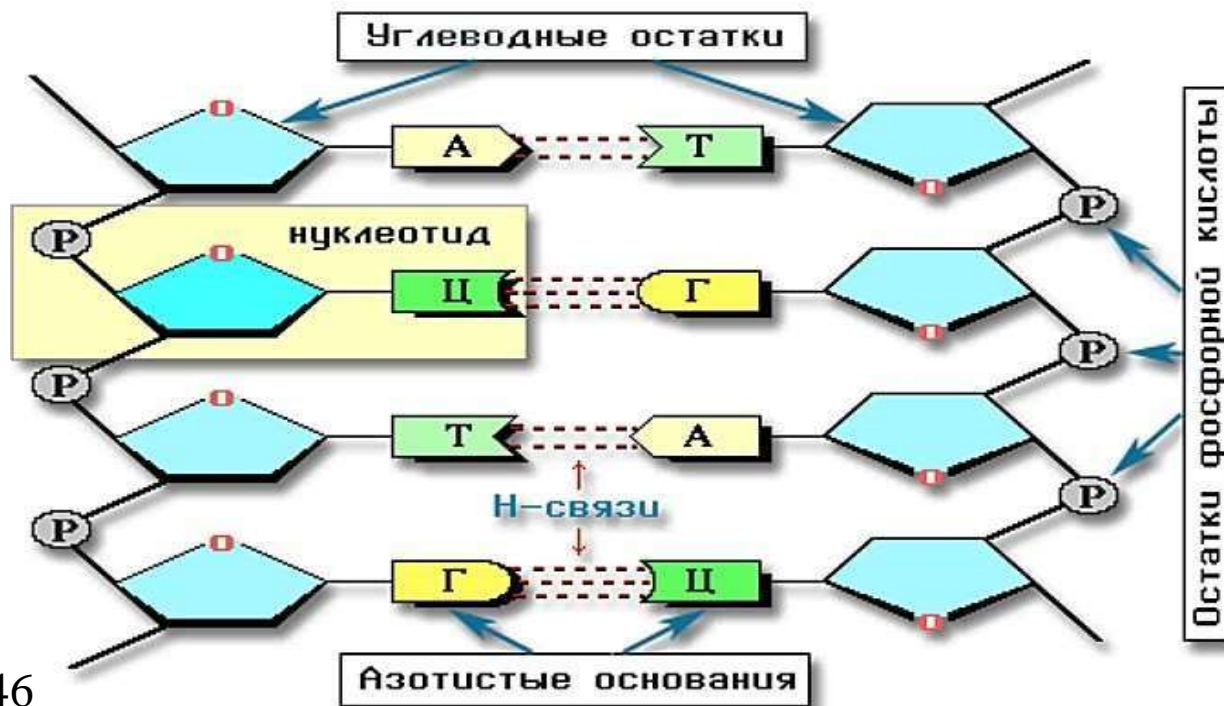
Дж. Уотсон

Вторичная структура ДНК стабилизируется **водородными связями** между комплементарными парами оснований и представляет собой **двойную спираль из двух антипараллельных цепочек, закрученных вправо вокруг одной оси (двойная правозакрученная спираль).**

Вторичная структура ДНК

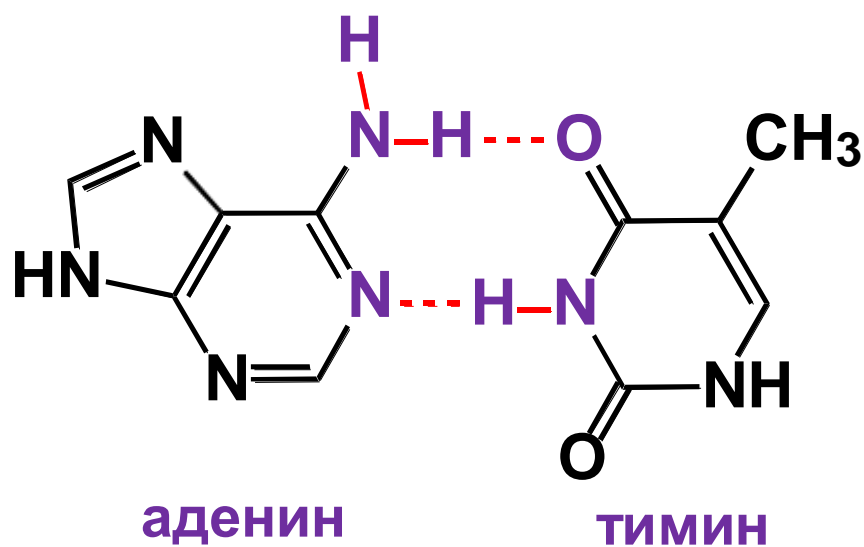
- Направление цепей взаимно противоположное, сахаро-фосфатный остов располагается по периферии двойной спирали, азотистые основания находятся внутри, и их плоскости перпендикулярны оси спирали.
- Между основаниями образуются специфические водородные связи, в результате чего осуществляется комплементарное, парное взаимодействие. **А**денин образует **две** водородные связи с **Т**имином, а **Г**уанин с **Ц**итозином **три**.

Комплементарность цепей в ДНК

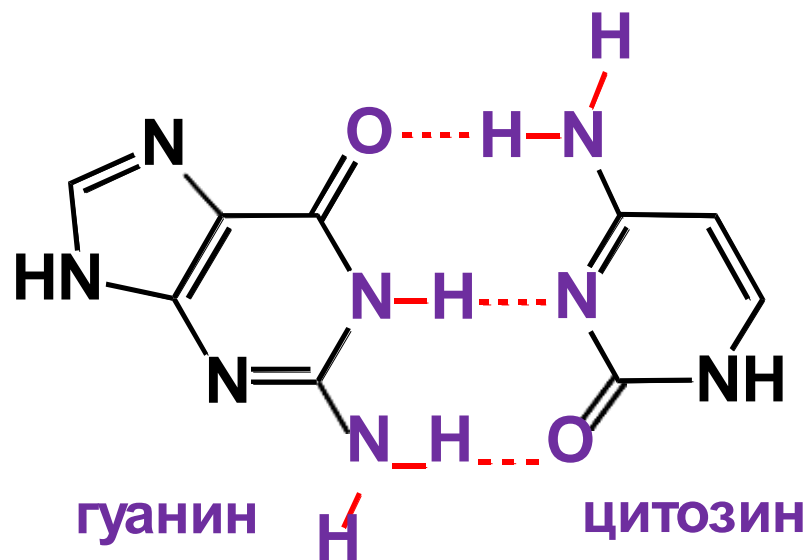


Вторичная структура ДНК

- **Комплементарность** - каждому азотистому основанию одной цепи соответствует строго определенное азотистое основание другой цепи.
- Водородные связи - возникают между **специфическими (комплементарными) парами** азотистых оснований разных полинуклеотидных цепей: **аденин - тимин, гуанин - цитозин**.



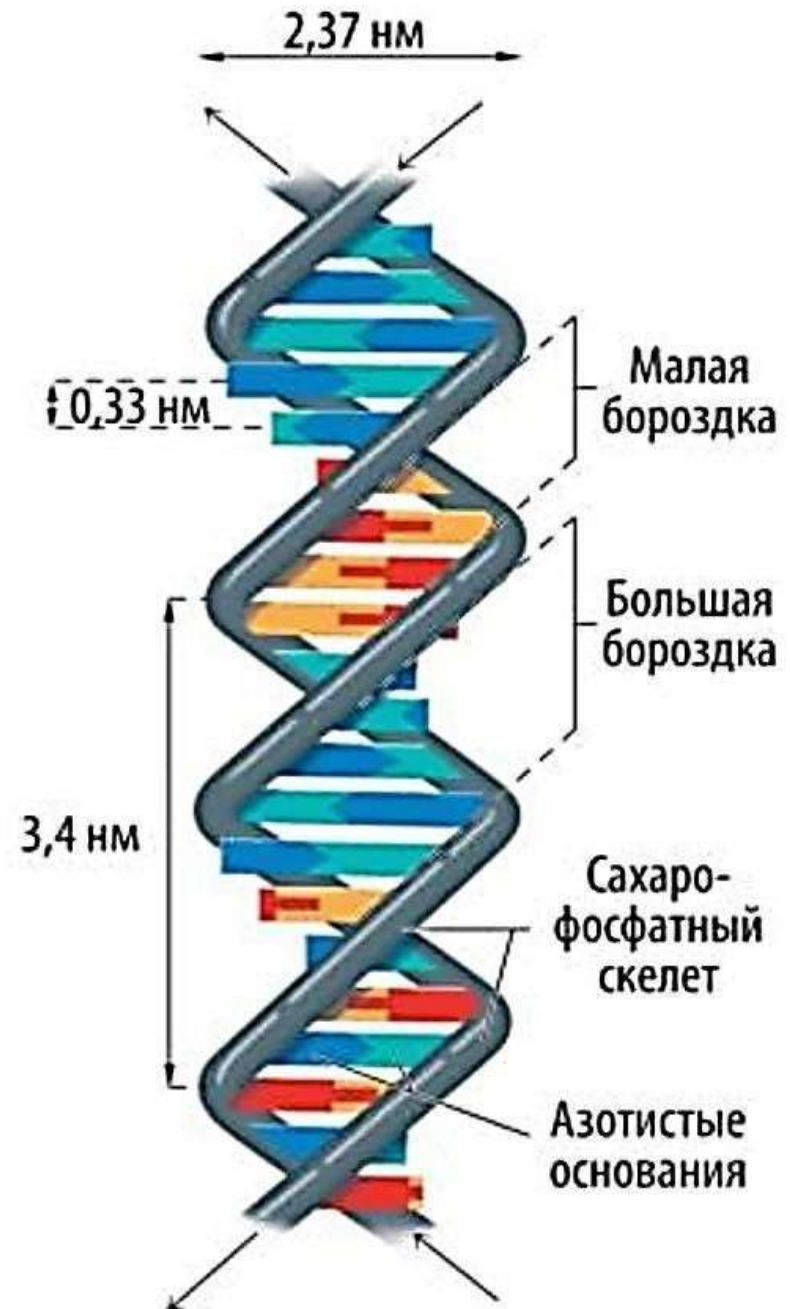
Две водородные связи



Три водородные связи

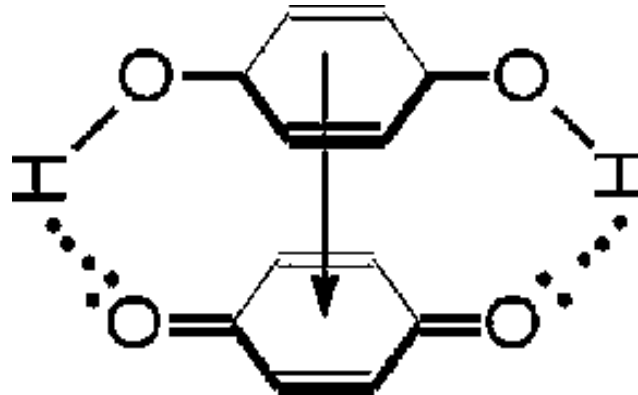
Вторичная структура ДНК

- На один виток спирали приходится 10 пар азотистых оснований, шаг спирали – 3,4 нм, диаметр спирали – 2,37 нм.
- На поверхности ДНК есть большая и малая бороздки – углубление между выступающими частями нуклеотидов, они необходимы для связывания с белками.
- Азотистые основания (гидрофобная часть) обращены внутрь спирали, а пентозофосфатные остатки (гидрофильная часть) – наружу.



Структура ДНК

- **Стэкинг-взаимодействия** - гидрофобные взаимодействия между ароматическими кольцами азотистых оснований одной полинуклеотидной цепи.
- Основания в цепи ДНК лежат стопкой друг над другом, что обеспечивает дополнительную плотность упаковки цепи – **стэкинг-взаимодействия**.
- Величина стэкинг-взаимодействий между основаниями уменьшается в ряду: **пурин-пурин > пиримидин-пурин > пиримидин-пиримидин**.
- В олиго- и поли нуклеотидах стэкинг-взаимодействия между соседними азотистым основаниями приводит к формированию стабильной одноцепочечной структуры, а отсутствие стэкинга – к беспорядочному клубку.

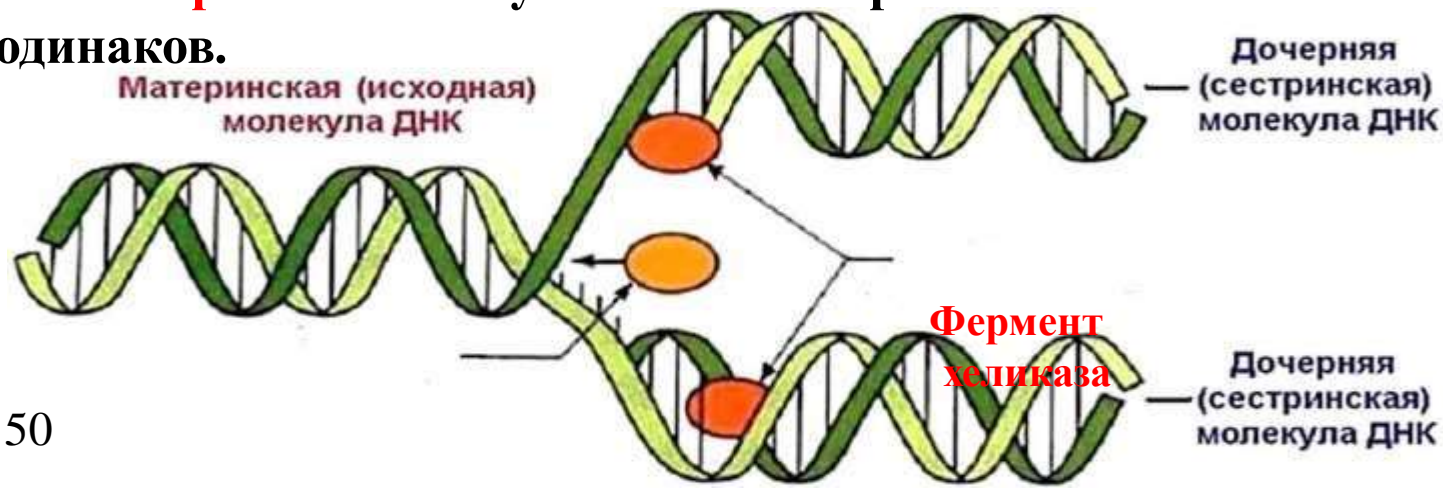


Итак, открытие структуры ДНК позволило объяснить, что передача наследственной информации от родителей потомству происходит в ходе репликации (синтез ДНК).

Знание структуры ДНК позволило раскрыть генетический код, с помощью которого в ДНК зашифрована информация об аминокислотном составе белков.

Свойства генетического кода

- 1. Триплетность** – одну аминокислоту кодируют три нуклеотида (триплет, кодон).
- 2. Специфичность** – триплет кодирует только одну аминокислоту.
- 3. Вырожденность** – одну и ту же аминокислоту могут кодировать несколько триплетов (*кроме метионина (АУГ) и триптофана (УГГ)*), а также три стоп-кодона (*УАА, УАГ и УГА*).
- 4. Универсальность** – у всех живых организмов генетический код одинаков.

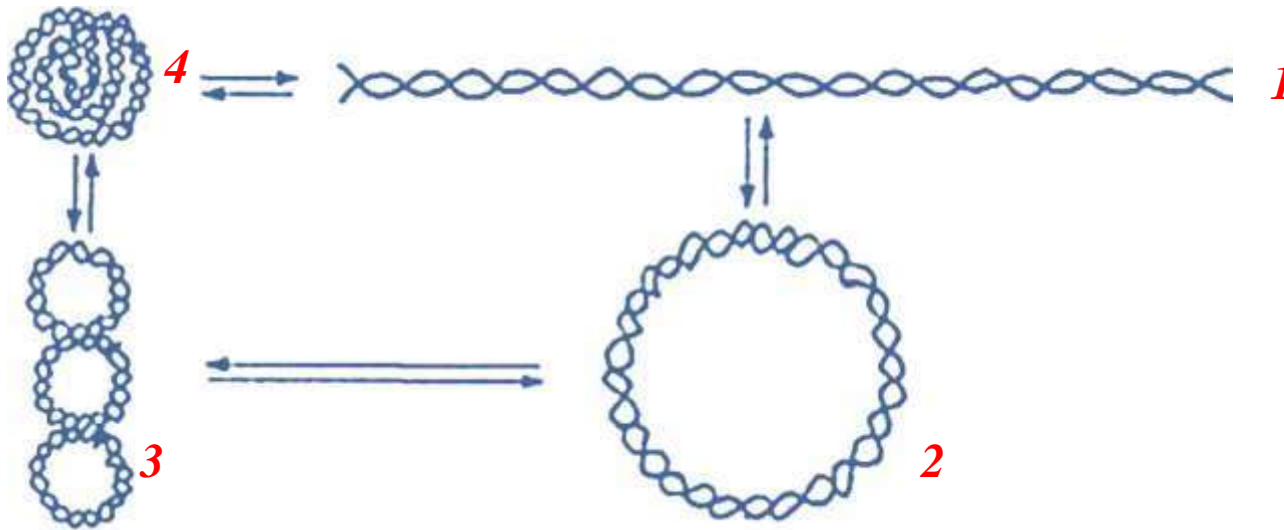


Фермент
ДНК-полимераза

Структура ДНК.

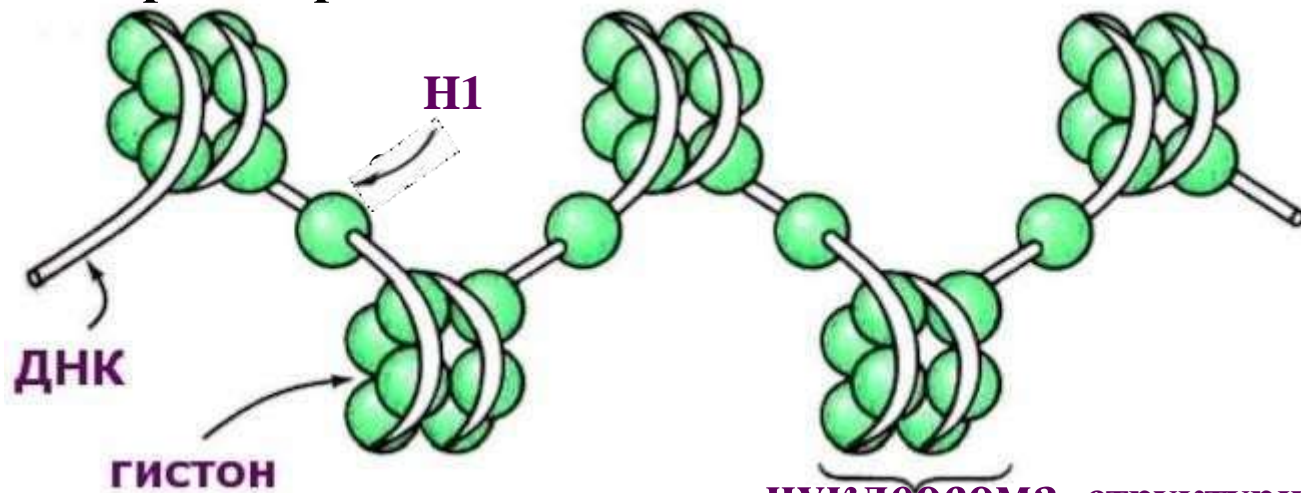
Третичная структура ДНК формируется за счет дополнительного скручивания в пространстве двуспиральной молекулы.

Третичная структура ДНК у **бактерий** и **вирусов** представлена в разных формах: **линейной** (1), **кольцевой** (2), **скрученной кольцевой** (3) или **компактного клубка** (4).



Структура ДНК.

Третичная структура ДНК эукариот формируется путем суперспирализации ДНК в комплексе с ядерными белками-гистонами с образованием нуклеосомных нитей, и упаковки их в ядерный хроматин.



Н1 - линкерный гистон, выполняет функцию связывания нуклеосом между собой

нуклеосома - структурная часть хромосомы, образованная совместной упаковкой нити ДНК с гистоновыми белками Н2А, Н2В, Н3 и Н4 (по 8 белков).

В белках-гистонах много содержится аминокислот аргинин и лизин, которые придают им положительный заряд. За счет положительного заряда гистоны образуют ионные связи с отрицательно заряженными фосфатными группами ДНК.

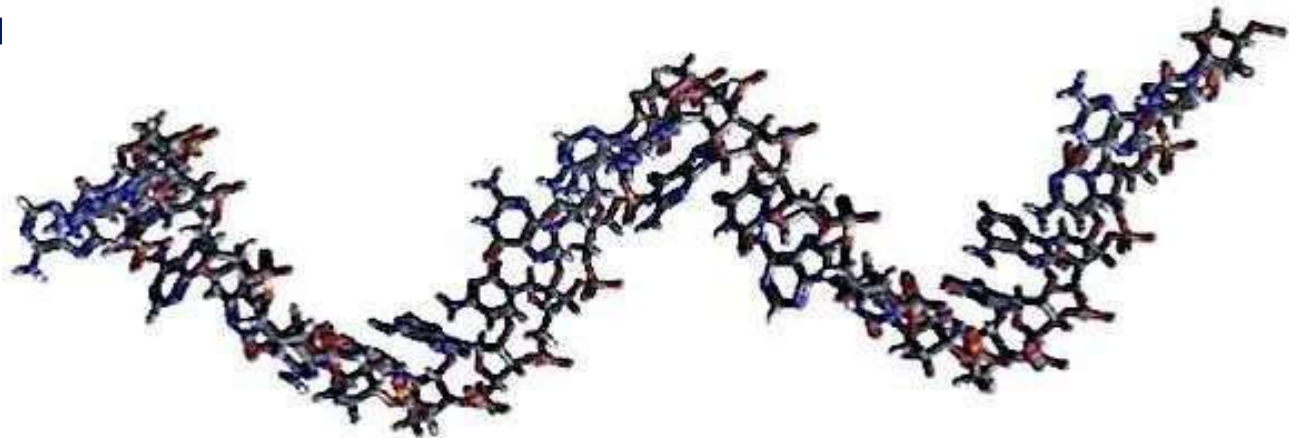
Основные принципы структурной организации РНК

- В первичной структуре РНК в отличие от ДНК вместо **β -D-дезоксирибозы** содержится **β -D-рибозы**, вместо **тимина** – **урацил**.
- В РНК (особенно **тРНК**) высокое содержание **минорных** (модифицированных) азотистых оснований и нуклеозидов.
- Комплементарные азотистые основания в РНК: **аденин – урацил**, **гуанин – цитозин**.
- Молекула **РНК** не образует двойной спирали, она представляет собой одноцепочечный полимер.
- Структура **РНК** более многообразна и лабильна по сравнению с ДНК.



В клетке имеется несколько видов РНК. Все они участвуют в биосинтезе белка (трансляции).

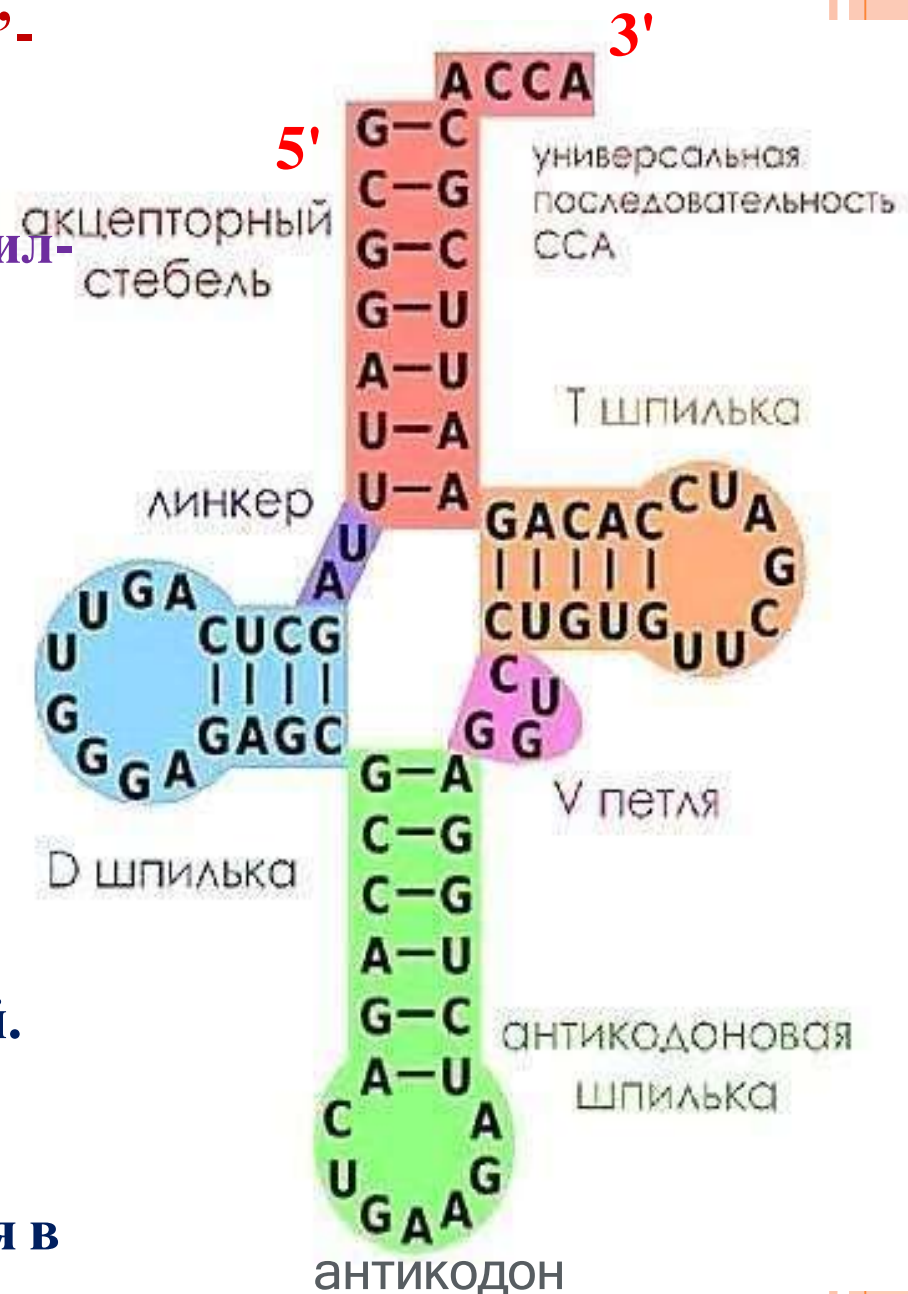
- ❖ **Транспортная РНК (тРНК)** – самые маленькие по размерам (примерно 80-100 нуклеотидов). Они связывают аминокислоты и транспортируют их к месту синтеза на рибосому.
- ❖ **Информационная РНК (иРНК или мРНК)** – в 10 раз больше тРНК. Их функция состоит в переводе генетической информации с нуклеотидов на последовательность аминокислот в белке.
- ❖ **Рибосомальная РНК (рРНК)** – имеет наибольшие размеры (3-5 тысяч нуклеотидов), входит в состав рибосом (клеточная органелла)



тРНК является одноцепочечной.

Вторичная структура тРНК

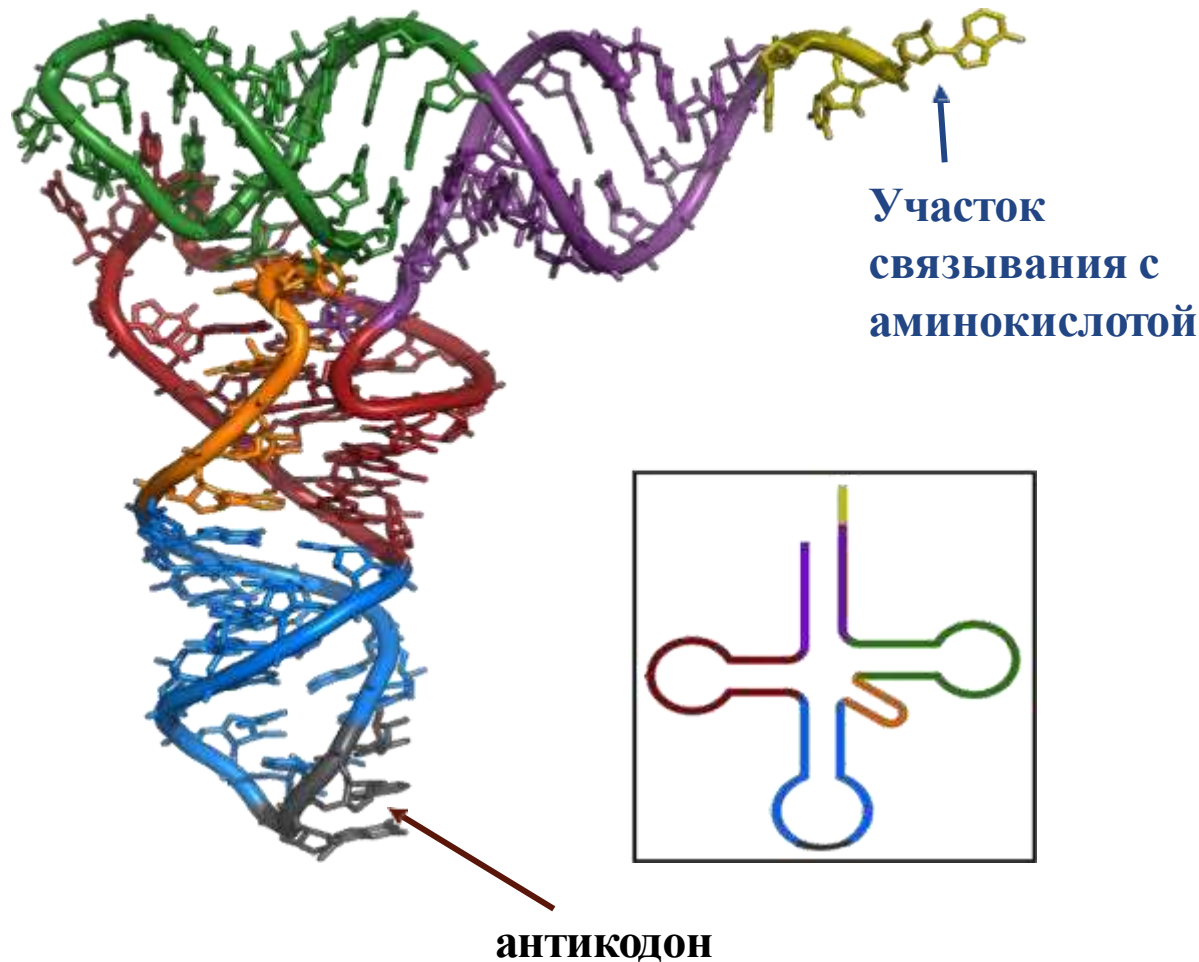
- Аминокислота присоединяется к **3'-ССА концу** с помощью специфического для каждой аминокислоты фермента **аминоацил-тРНК-синтетазы**.
- Для каждой аминокислоты существует **своя тРНК**.
- **Антикодон** - триплет нуклеотидов, кодирующий аминокислоту, обеспечивает связь с иРНК.
- В составе **10-15% минорных (необычных) азотистых оснований**. Урацил метилируется и образует тимин, восстанавливается до дигидроурацила или превращается в псевдоуридин.



- **Вторичная структура тРНК** формируется за **счет образования** максимального числа **водородных связей** между внутримолекулярными комплементарными парами азотистых оснований и **стекинг-взаимодействий**.
- В результате образуется **структура**, содержащая четыре комплементарных стебля и три петли, которая получила название “**клеверный лист**”.
- Внизу расположена **антикодоновая ветвь**, имеющая в своем составе **антикодоновый триплет**.
- Слева и справа от нее расположены **D- и T-ветви**, названные так соответственно из-за присутствия в них необычных консервативных нуклеозидов - **дигидроуридина (D) и тимидина (T)**.
- Нуклеотидные последовательности всех изученных тРНК могут быть сложены в аналогичные структуры.
- В дополнение к трем петлям клеверного листа в структуре тРНК выделяют также **вариабельную петлю (V-петлю)**. Ее размеры резко различаются у разных тРНК, варьируя от 4 до 24 нуклеотидов.

Третичная структура тРНК

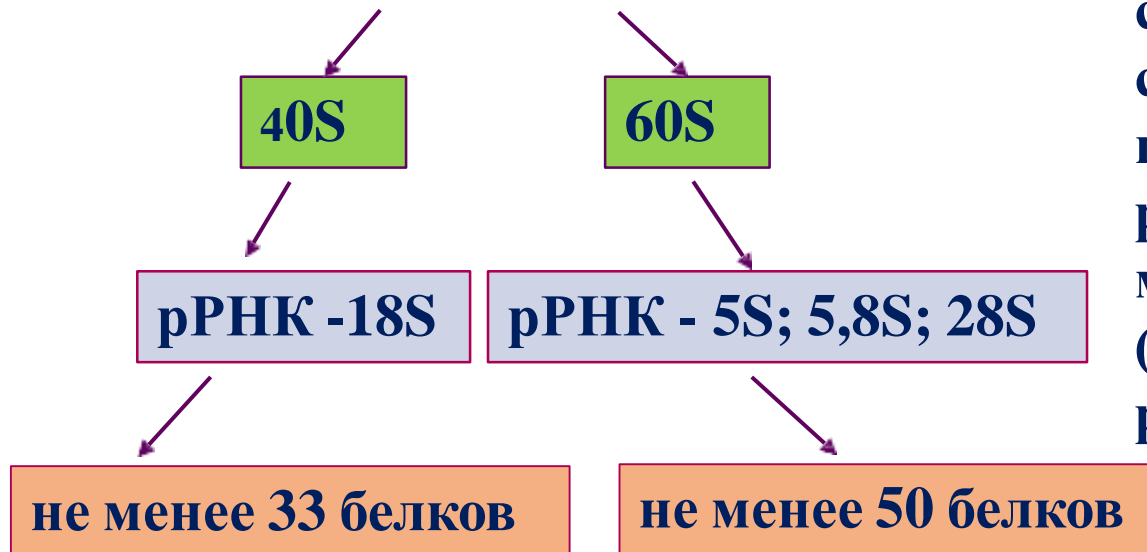
Третичная структура тРНК образуется путем **сближения** отдельных **ветвей** «**клеверного листа**» за счет **дополнительных водородных связей** и **стэкинг-взаимодействий** с образованием **L-образной структуры «локтевого сгиба»**.



Структура рибосомной РНК (рРНК)

- Основным назначением рРНК является **осуществление трансляции** - считывания информации с иРНК.
- Входит в состав **рибосом** (самые мелкие клеточные органеллы, линейные размеры эукариотической рибосомы - $220 \times 320 \text{ \AA}$), **сложного комплекса рРНК и рибосомальных белков**.
- **Массы рРНК выражаются в** измеряемых напрямую **константах седиментации** (скорость осаждения в единицах Сввердберга, S) при ультрацентрифугировании. Именно этот параметр и лёг в основу номенклатуры рРНК и рибосомных субъединиц.

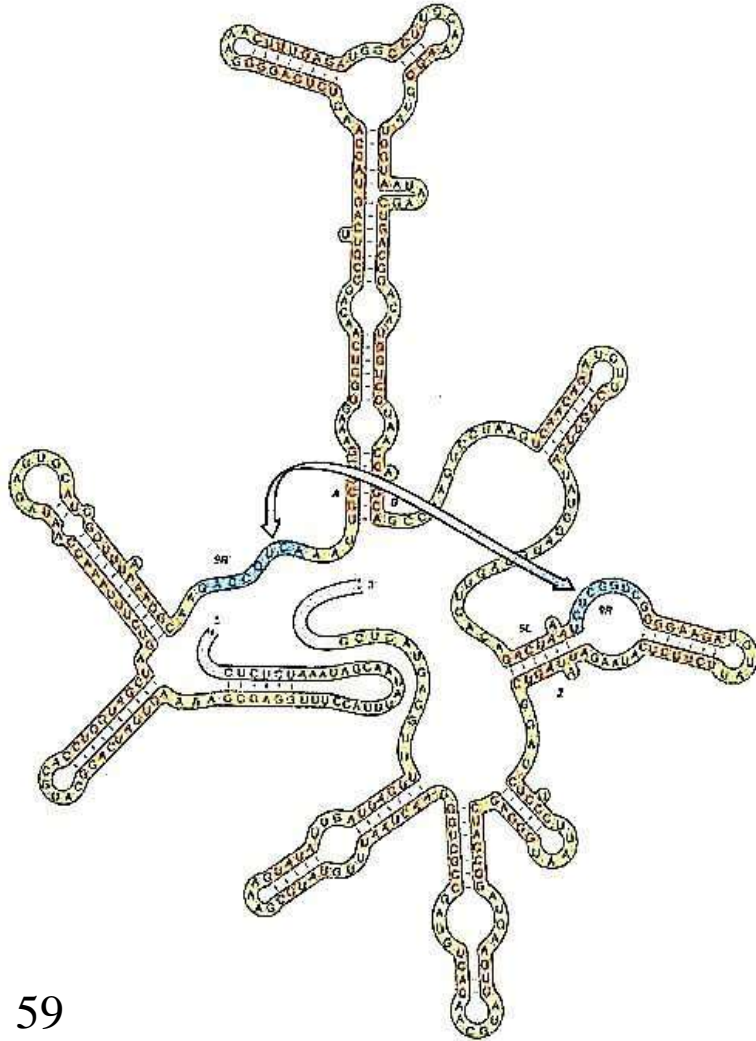
Эукариотическая рибосома - 80S



- **80S** рибосома эукариот состоит из большой **60S** субъединицы (построенной на основе трех молекул рРНК — **5S**, **5,8S** и **28S**) и малой **40S** субъединицы (построенной на основе **18S** рРНК).

Структура рибосомной РНК (рРНК)

➤ Все рРНК обладают **развитой вторичной структурой**: около 70% нуклеотидов собрано в шпильки и имеют модифицированные азотистые основания, в частности, метилированные (CH₃-группа во втором положении рибозы, а также в азотистых основаниях).



- **Третичная структура рРНК** образуется на основе элементов вторичной структуры за счет **водородных связей и стэкинг-взаимодействий**.
- При образовании третичной структуры спирали неспаренные участки строго определенно располагаются друг относительно друга.

Структура рибосомной РНК (рРНК)

- Рибосома бактерий по массе на 2/3 состоит из РНК. Соотношение РНК/белок у эукариотических рибосом примерно равно 1/1.
- Одной из главных функций рРНК является образование каркаса рибосом.
- Специфическая пространственная структура рРНК обуславливает целостность рибосом, их форму и ряд морфологических особенностей.
- Сборка субъединиц в полную рибосому осуществляется благодаря взаимодействию входящих в их состав молекул рРНК.
- рРНК выполняют основную функцию в формировании функциональных центров рибосомы.

Трехмерная структура рРНК:



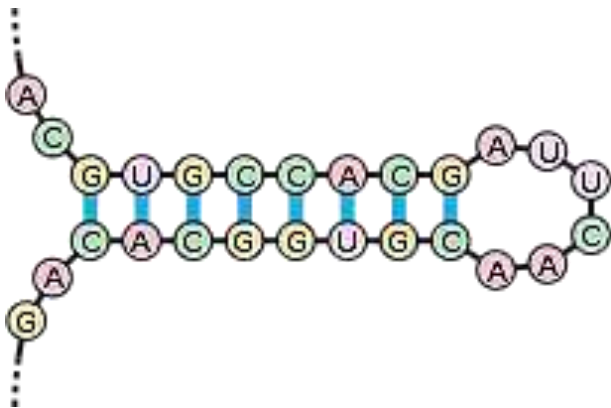
Малая субъединица



Большая субъединица

Структура информационной РНК (иРНК или мРНК)

- Вторичная структура мРНК представлена многочисленными **двух-спиральными** участками («шпильками»), образующимися в результате комплементарного спаривания оснований (А с У и Г с Ц) одной и той же цепи.
- Шпильки соединены между собой короткими одноцепочечными участками. При связывании с рибосомой макромолекулярная структура мРНК существенно изменяется, а двух-спиральные ее участки в районе непосредственного контакта переходят в одноцепочечное состояние.



«Стебель-петля» - элемент вторичной структуры мРНК.



«Псевдоузел» - элемент вторичной структуры мРНК.

Физико-химические свойства нуклеиновых кислот

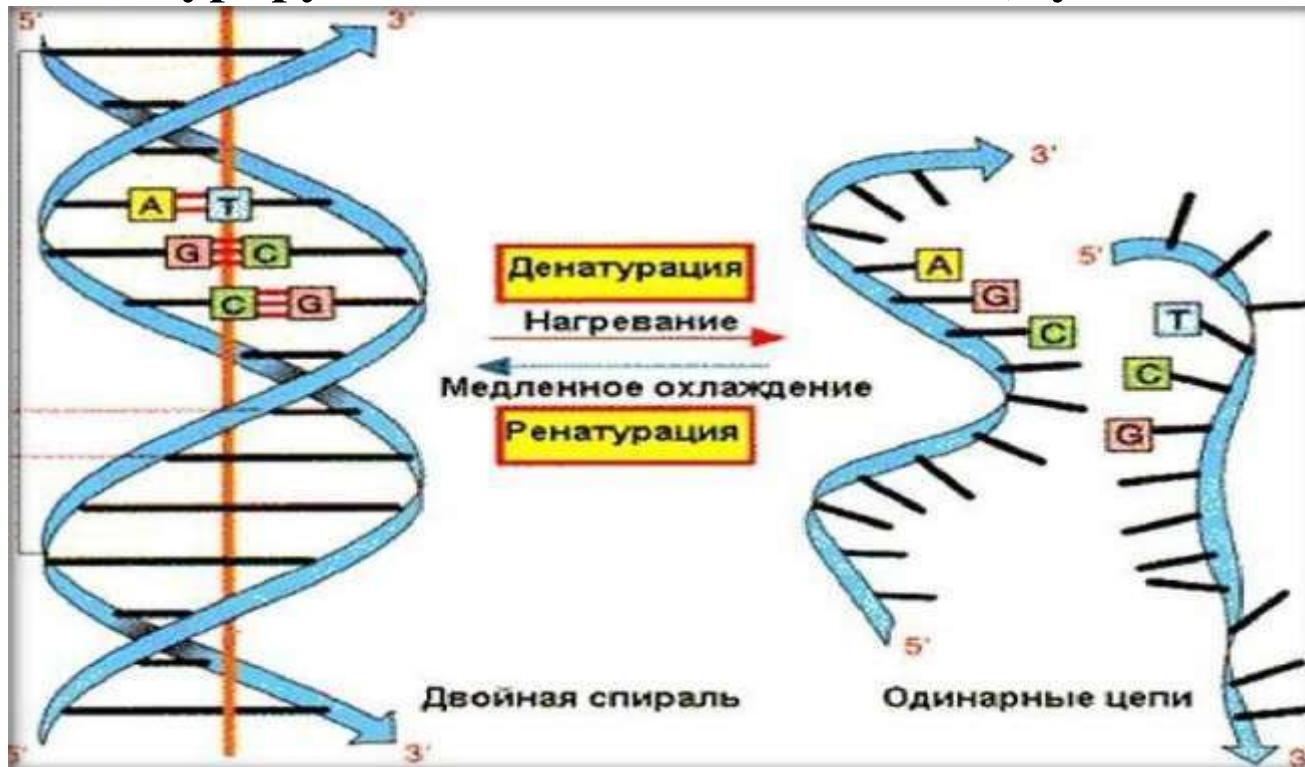
- Хорошо растворяются в воде, практически не растворимы в органических растворителях.
- Проявляют кислотные свойства за счет фосфатных групп ($pK_1 < 2$), которые полностью ионизированы при $pH > 4.0$, поэтому **поверхность нуклеиновых кислот несет отрицательный заряд.**
- Ионизированные фосфатные группы нуклеиновых кислот прочно связывают ионы кальция и магния, а также амины и положительно заряженные белки гистоны.
- Нуклеиновые кислоты очень **чувствительны** к действию **температуры и критическим значениям pH.**



Денатурация нуклеиновых кислот - разрушение двойной спирали ДНК или двухспиральных участков РНК, сопровождается **разрушением третичной и вторичной структур** с сохранением первичной структуры.

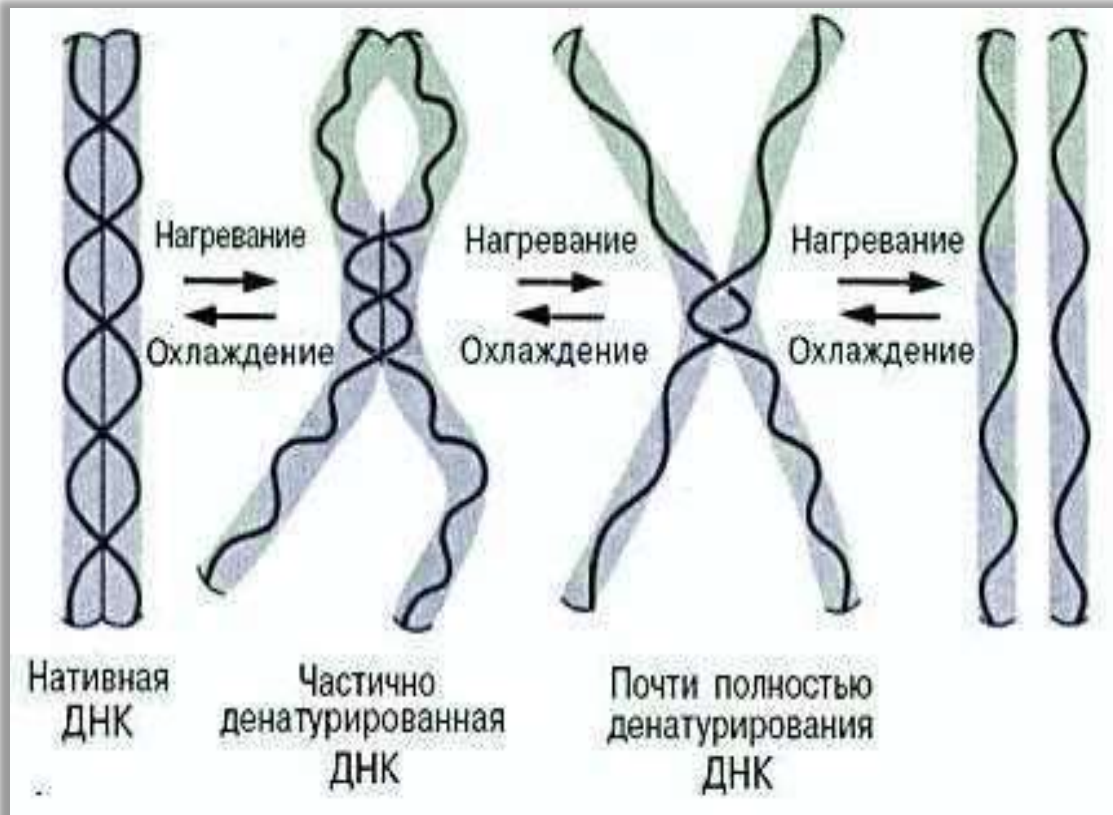
Факторы денатурации (происходит **разрушение водородных связей** и **нарушение стэкинг-взаимодействий**):

1. температура ($80-90^{\circ}\text{C}$),
2. изменение pH,
3. денатурирующие вещества - мочевина, гуанидинхлорид, кислоты и др.



Ренатурация (процесс воссоединения) - это процесс **восстановления нативной конформации** ДНК, происходит при **устранении денатурирующего фактора**.

Если температура или pH понижаются **постепенно**, то цепи соединяются **правильно, с восстановлением всех исходных пар оснований**. При **резком понижении температуры или pH** правильное воссоединение комплементарных цепей **затрудняется из-за спаривания оснований локально комплементарных участков** в пределах одной или разных цепей.



- **На первой стадии денатурации** две цепи раскручиваются, но остаются соединенными. Первая стадия обратима.
- **На второй стадии** обе цепи полностью отделяются друг от друга. После второй стадии **ренатурация** протекает очень медленно, особенно в случае ДНК с большой молекулярной массой.

Подведем итоги-

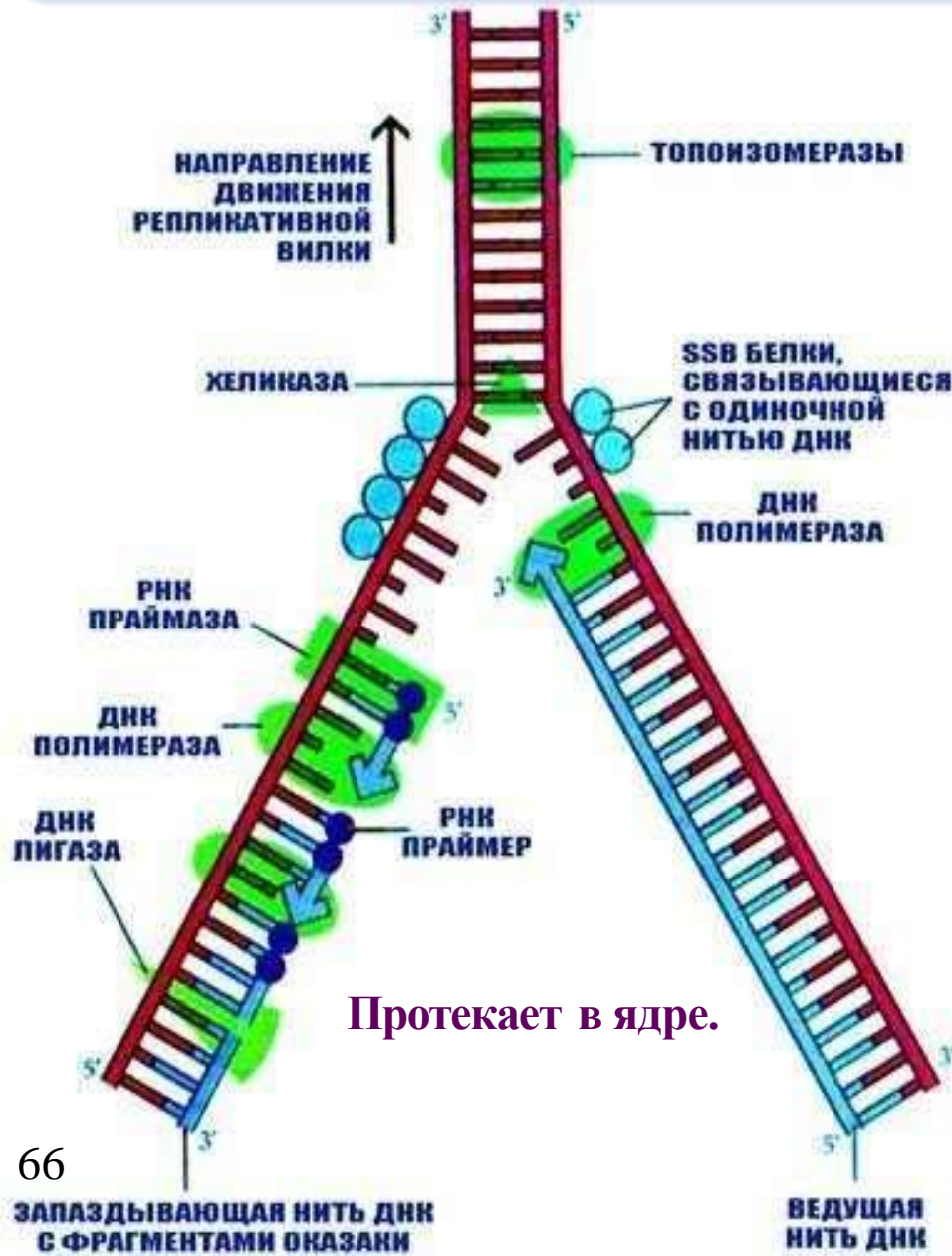
передача генетической информации -

переход генетической информации последовательно от **ДНК** к **РНК** (**транскрипции**) и затем от **РНК** к белку (**трансляции**) является универсальным для всех без исключения клеточных организмов, лежит в основе биосинтеза макромолекул.

Реализация генетической информации происходит в процессах **репликации (синтез ДНК)**, **транскрипции (синтез РНК)** и **трансляции (синтез белка)**.



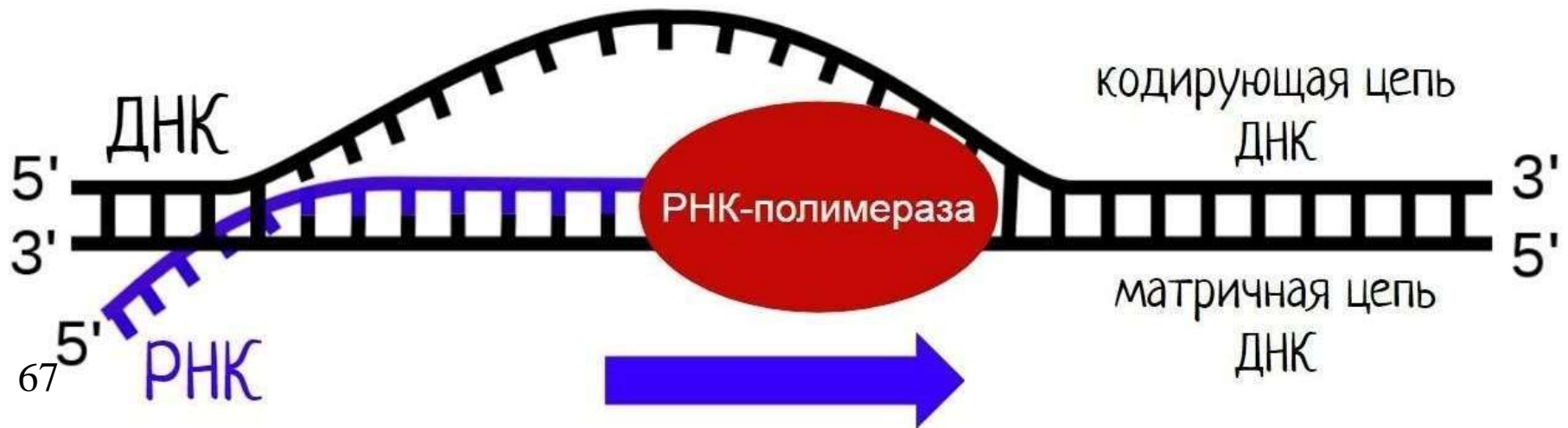
Репликация – синтез идентичных копий ДНК, осуществляемый комплексом ферментов и структурных белков.



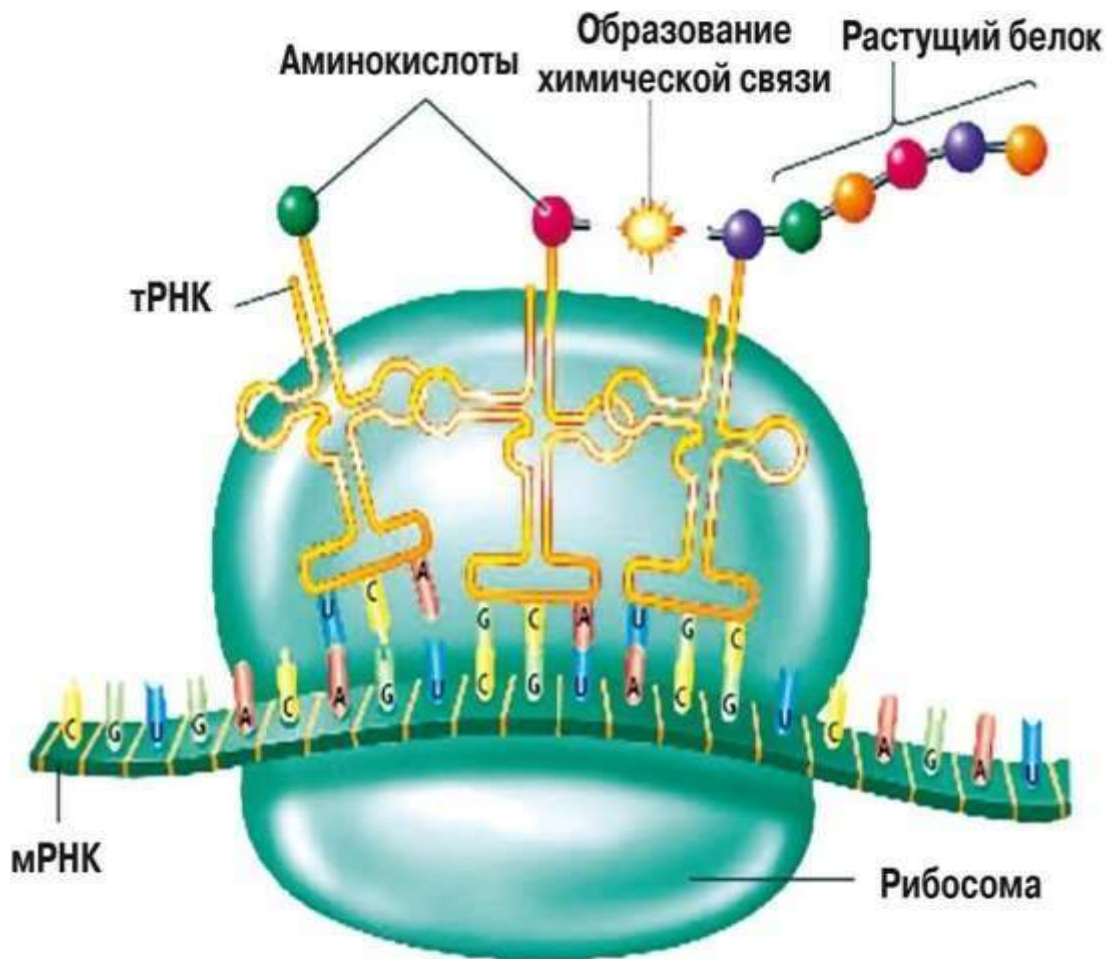
- ❖ Водородные связи между комплементарными азотистыми основаниями (аденином-тиминном и гуанином-цитозином) рвутся при помощи специального фермента — **хеликазы**.
- ❖ При участии фермента **ДНК-полимеразы** на каждой из цепей синтезируется «**дочерняя**» цепь ДНК (к каждому нуклеотиду разошедшихся нитей подстраивается комплементарный ему нуклеотид).
- ❖ В результате образуются две абсолютно идентичные двуцепочечные молекулы ДНК, каждая содержит одну цепь «материнской» молекулы и одну «дочернюю» цепь.

Транскрипция (лат. Transcriptio - переписывание) - процесс синтеза РНК (мРНК, тРНК, рРНК) с использованием ДНК в качестве матрицы (перенос генетической информации с ДНК на РНК).

- Субстратом и источником энергии для синтеза являются рибонуклеозидтрифосфаты – **АТФ, ГТФ, УТФ и ЦТФ** (активированные рибонуклеотиды). Транскрипция катализируется ферментом **ДНК-зависимой РНК-полимеразой**.
- Протекает в ядре.
- Направление транскрипции от 5'конца в сторону 3'.
- В РНК рибонуклеотиды.
- Вместо тимидина в РНК уридин.
- Источником энергии служат молекулы АТФ и ГТФ



Трансляция - (от лат. *translatio* перенос, перемещение)- процесс синтеза белка из аминокислот на матрице **мРНК**, осуществляемый рибосомой и **тРНК**.



- Протекает в цитоплазме.
- Аминокислоты переносятся на **рибосомы** с помощью **тРНК**.
- Матрицей служит **мРНК**, в ее нуклеотидной последовательности закодирована последовательность аминокислот в белке.
- Источником энергии являются молекулы **АТФ** и **ГТФ**.

Задание

для самостоятельной работы:

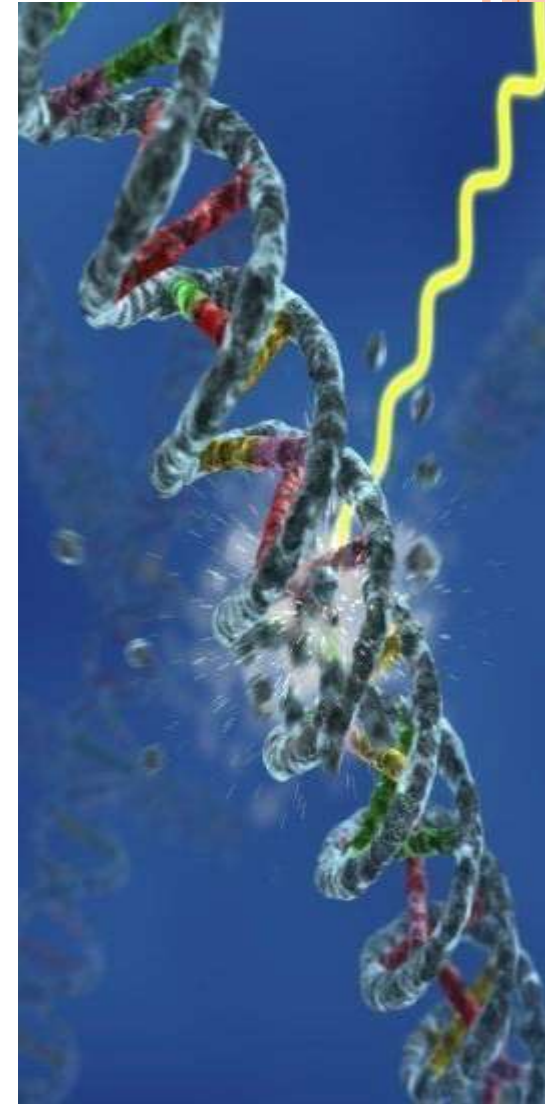
- 1) Перечислите различия ДНК и РНК.
- 2) Какие виды РНК существуют в клетке и какие функции они выполняют?
- 3) Заполните таблицу

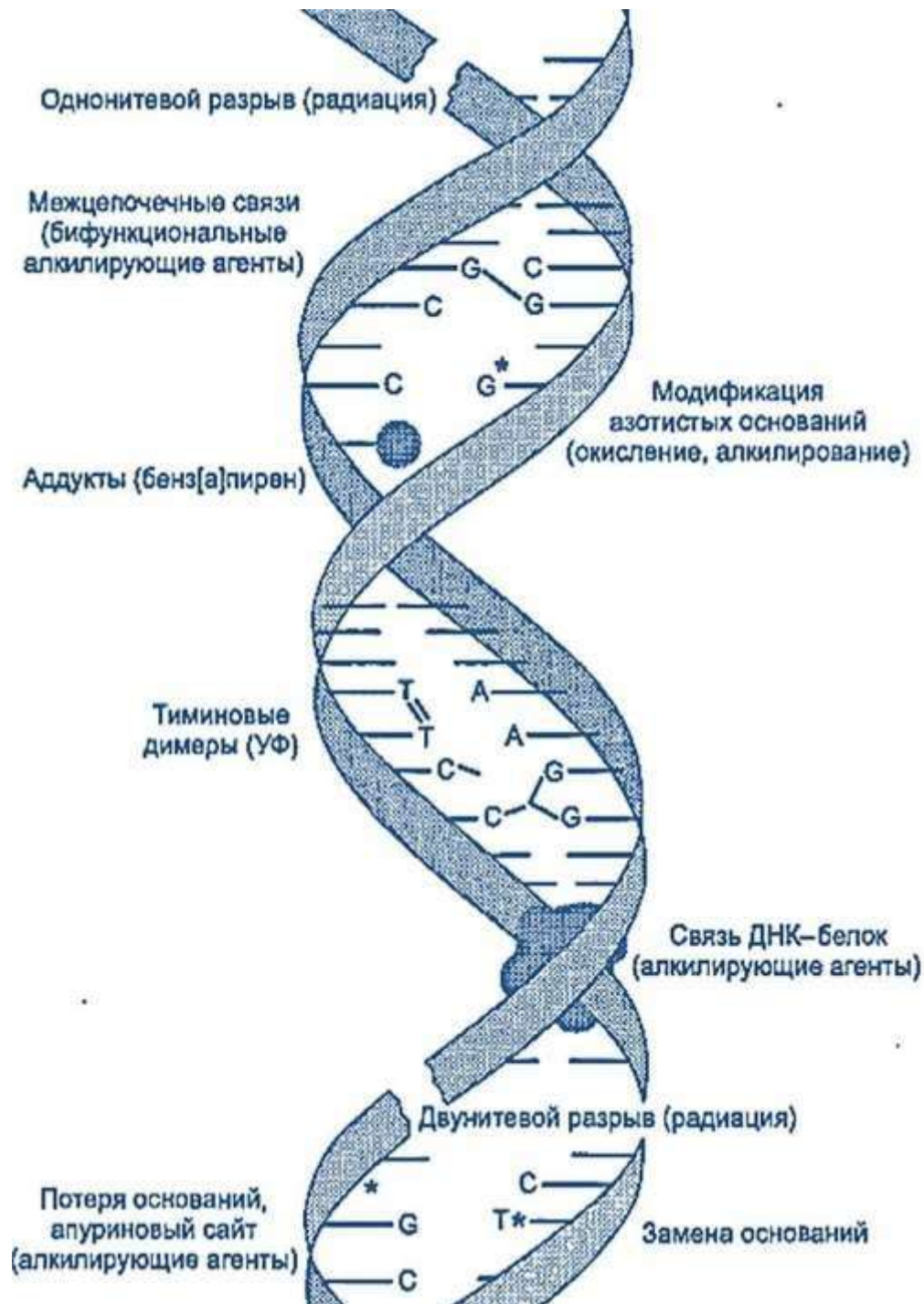
НК	Азотистые основания	Углеводы	Первичная структура, типы связей	Вторичная структура, типы связей	Третичная структура	Функции
ДНК						
РНК						



Химические основы мутагенеза (процесс изменения в нуклеотидной последовательности ДНК, приводящий к мутациям):

- 1. Ошибки ДНК-полимеразы.**
- 2.Таутомеризация азотистых оснований.**
- 3.Встраивание аналогов азотистых оснований (5-бромурацил, 2-аминопурин.**
- 4. Дезамимирование азотистых оснований.**
- 5. Алкилирование азотистых оснований.**
- 6.Разрыв фосфодиэфирных связей.**
- 7.Апуринизация (разрыв гликозидной связи).**
- 8.Воздействие интеркалирующих агентов (акридиновые красители, этидиум бромид и др.).**
- 9. Формирование тиминовых димеров.**





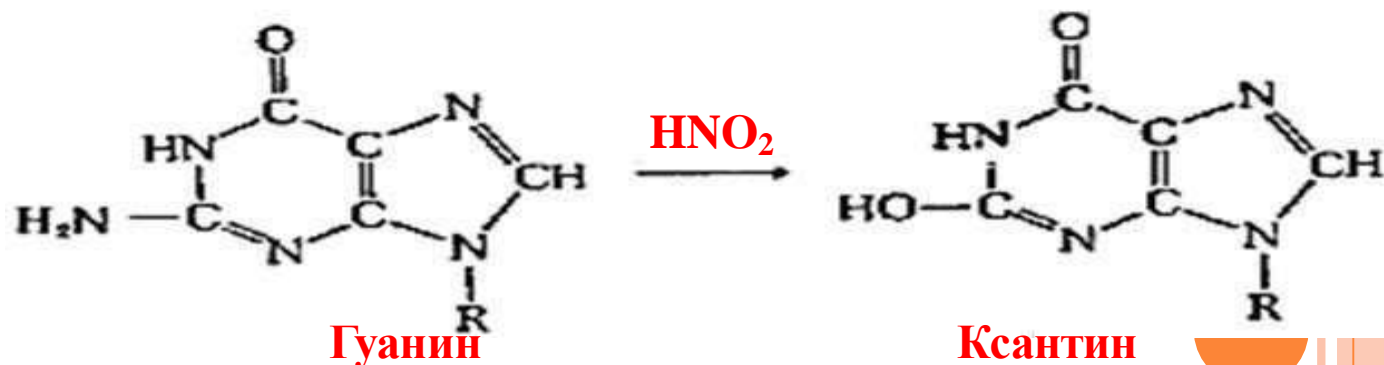
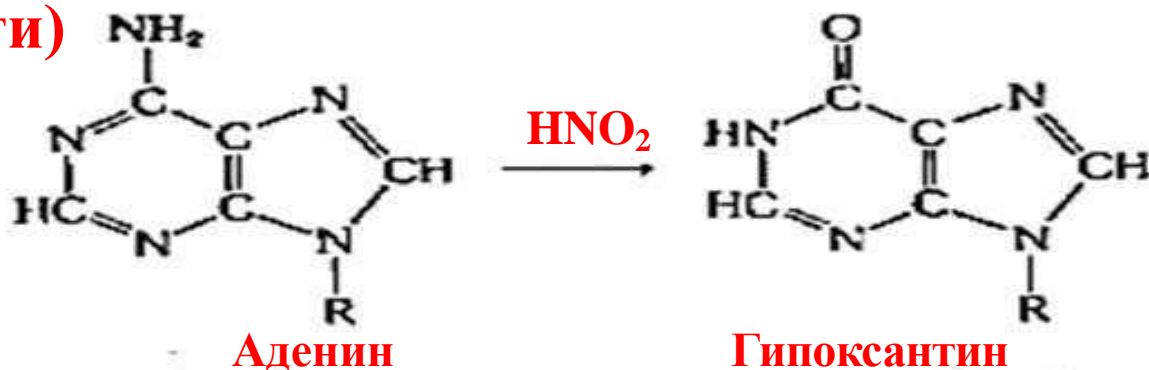
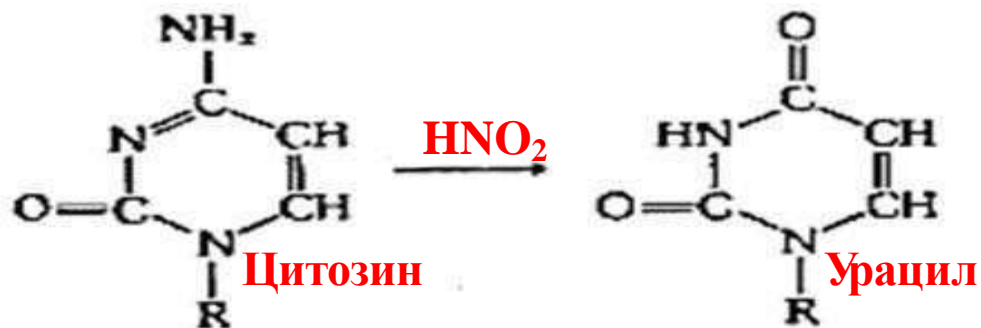
**Изменения
в нуклеотидной последов
ательности ДНК,
приводящий к мутациям**



Амино-иминная – и лактим-лактамные мутации:



Дезаминирование
происходит под
действием солей
азотистой кислоты
(колбасы, копчёности)



АЛКИЛИРОВАНИЕ -

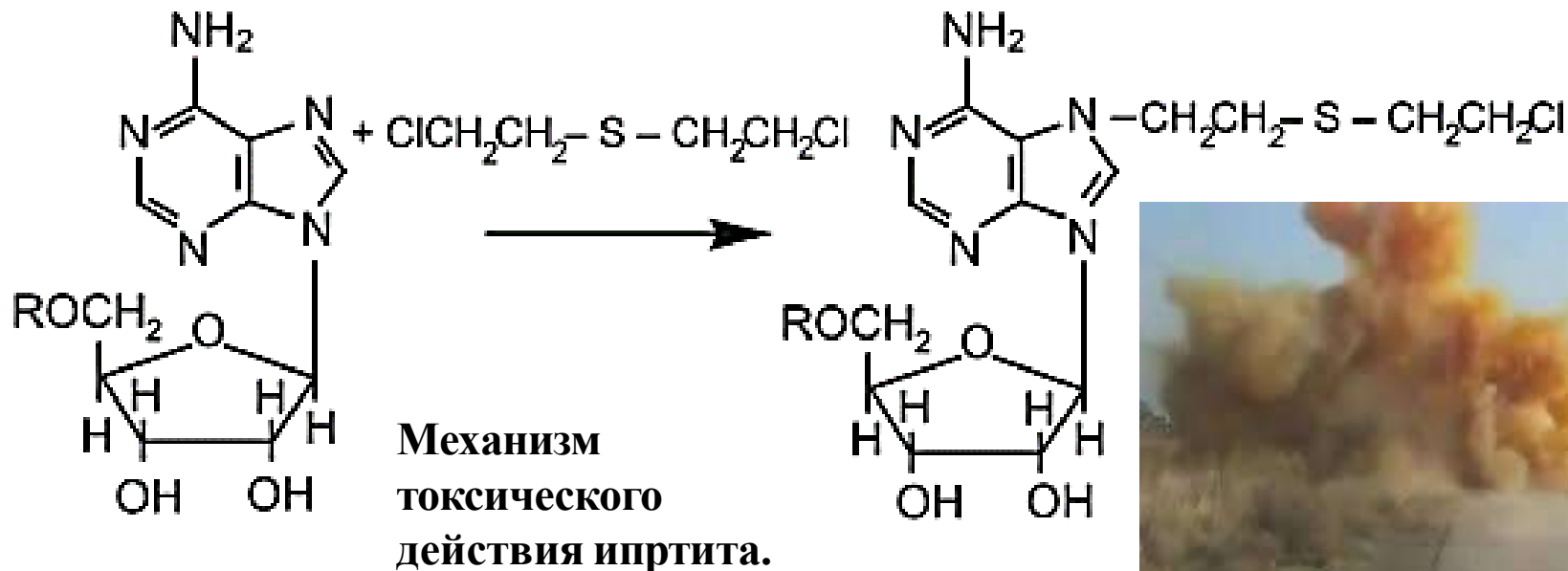
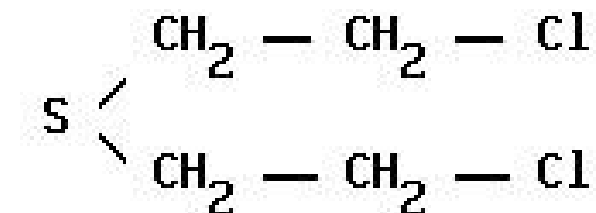
ГЛАВНЫМ ИСТОЧНИКОМ МУТАЦИЙ, ВОЗНИКАЮЩИХ ПОД
ДЕЙСТВИЕМ АЛКИЛИРУЮЩИХ АГЕНТОВ, ЯВЛЯЕТСЯ
АЛКИЛИРОВАНИЕ **O₆-** В ГУАНИНЕ И В ТИМИНЕ ДНК.



АЛКИЛИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ – БОЕВЫЕ ОТРАВЛЯЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА.

Иприт - 2,2'-дихлордиэтиловый

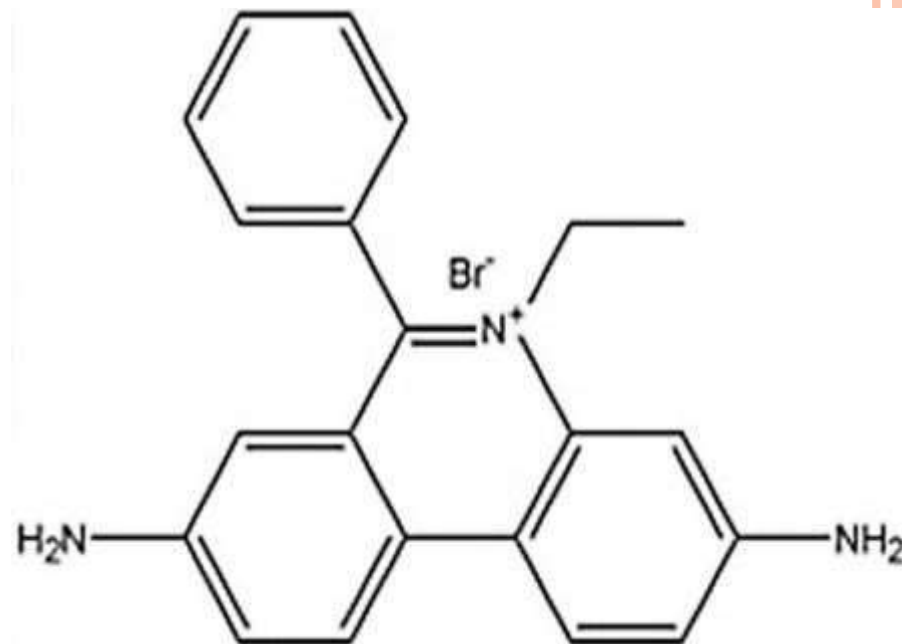
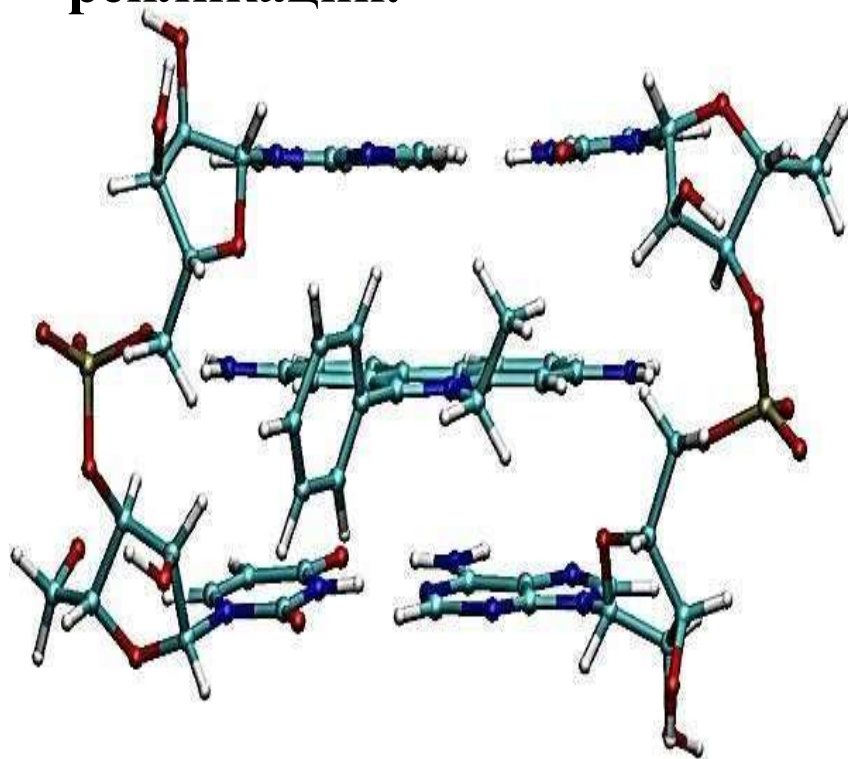
тиоэфир, боевое отравляющее вещество кожно-нарывного действия, цитотоксический яд, алкилирующий агент.



Осуществляется атака на нуклеофильные группы оснований, возможно “сшивание” комплементарных нитей двойной спирали ДНК. Эта реакция нарушает процессы **репликации и транскрипции**, лежащие в основе клеточного деления и синтеза белка.

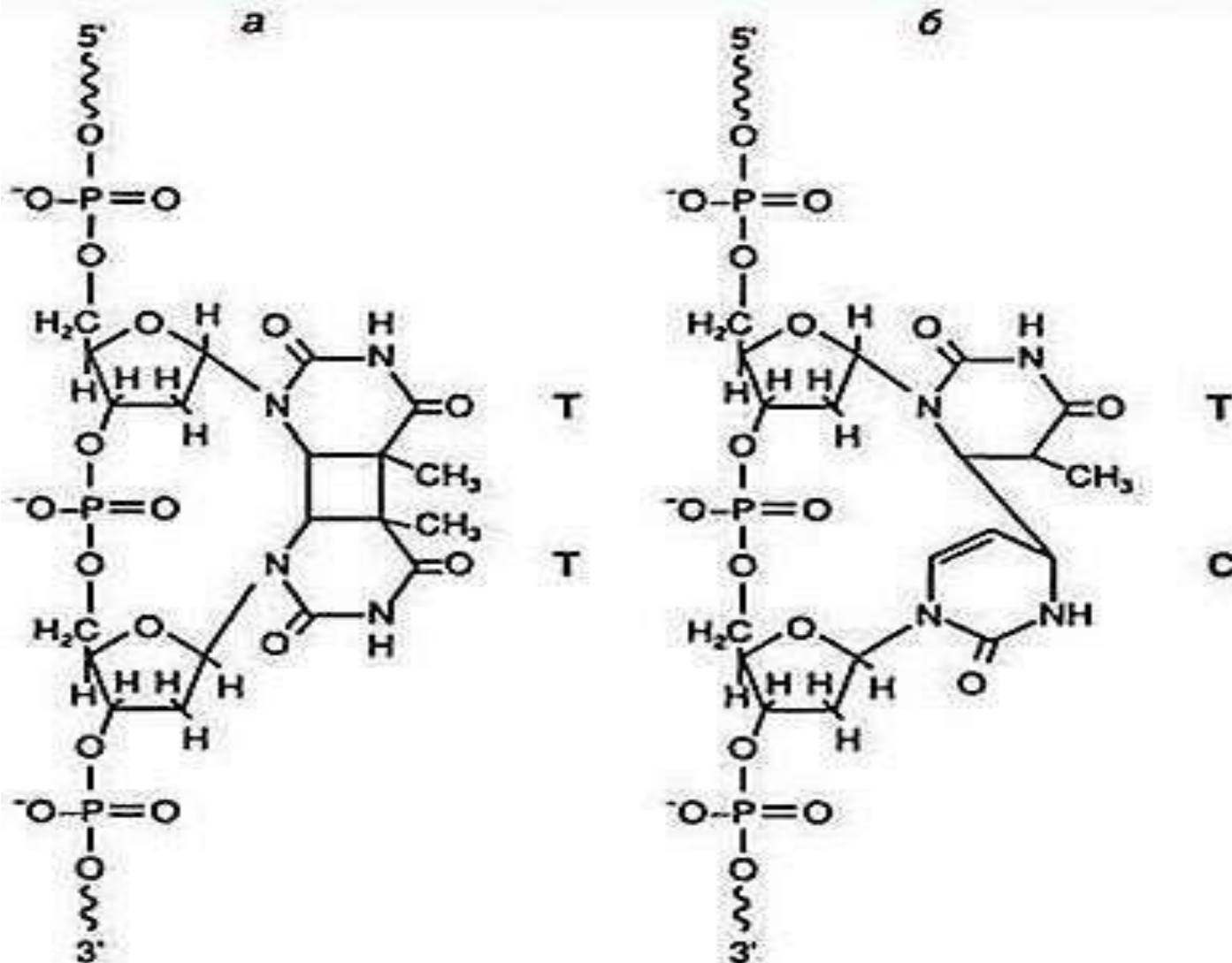
ИНТЕРКАЛИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ – НАПРИМЕР, БРОМИСТЫЙ ЭТИДИЙ (3,8-ДИАМИНО-5-ЭТИЛ-6-ФЕНИЛФЕНАНТРИДИУМ БРОМИД).

Интеркалирующие агенты встраиваются между азотистыми основаниями ДНК и вызывают нарушение репликации.



Флуоресцентный краситель, применяется как интеркалирующий агент в молекулярной биологии для выявления нуклеиновых кислот, в частности, в случае электрофореза ДНК в агарозном геле.

ПОВРЕЖДЕНИЯ ДНК, ВЫЗЫВАЕМЫЕ УФ

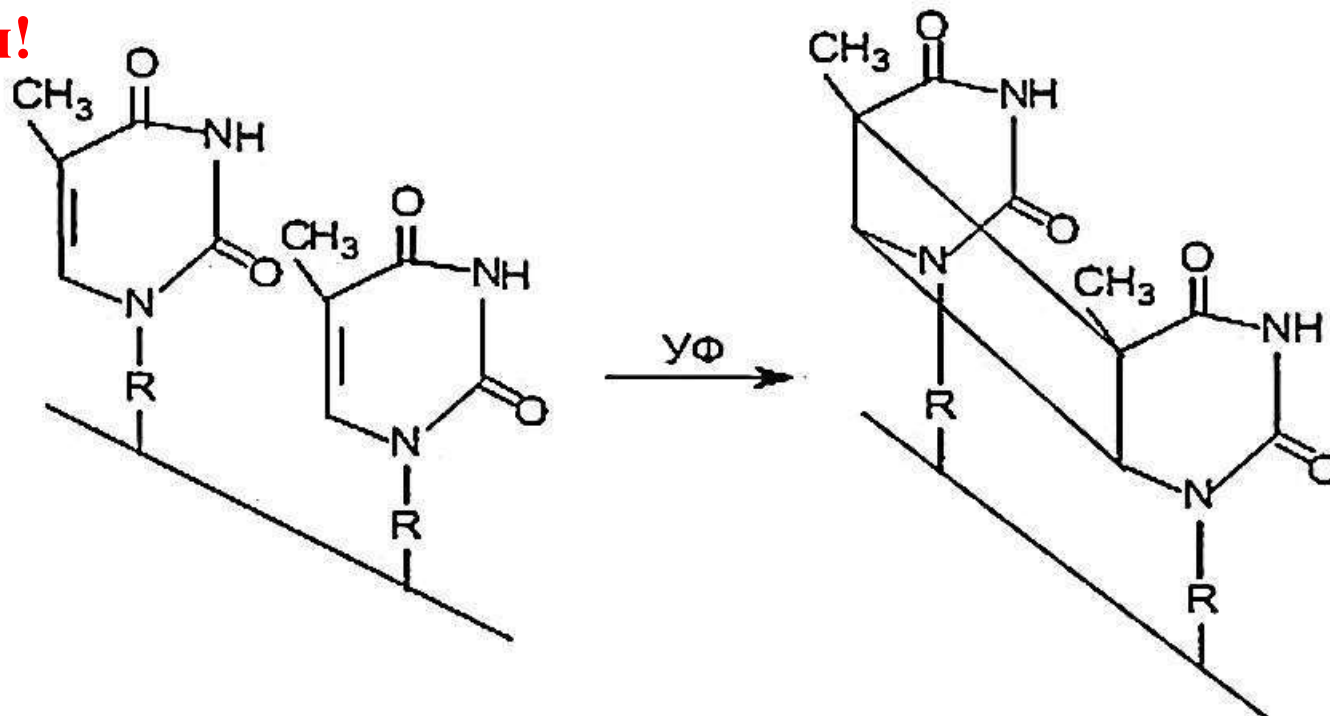


Участок ДНК с основными повреждениями, вызываемыми УФ-светом.

- а) тиминовый димер циклобутанового типа,
- б) пиримидиновый димер, соединенный 6-4 связью.

ТИМИНОВЫЕ ДИМЕРЫ ЯВЛЯЮТСЯ ПРИЧИНОЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

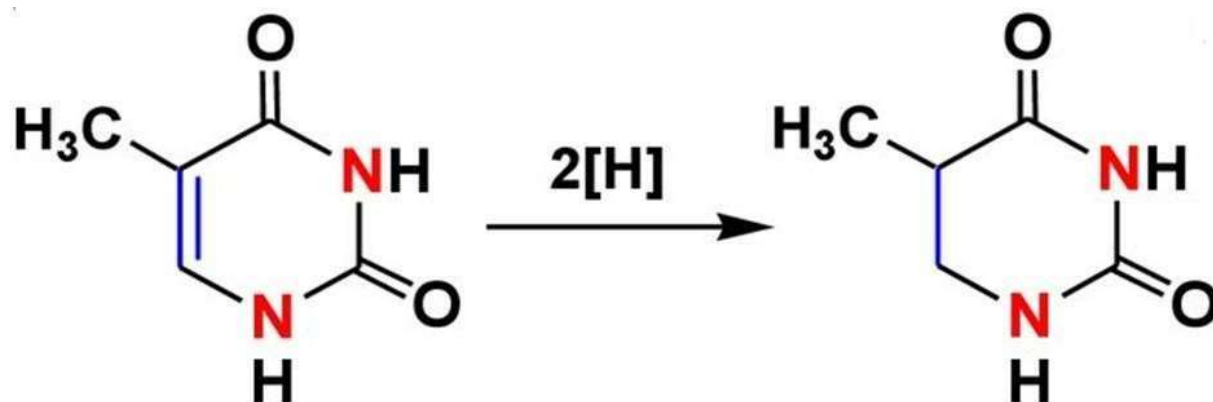
- Частота заболеваний раком кожи у белокожего населения Австралии в 15 раз выше, чем у местного.
- Необходимо помнить об опасности злоупотребления солярием!



Образование тиминовых димеров в одной из цепей ДНК включает формирование циклобутанового кольца при взаимодействии атомов соседних пиримидиновых оснований.

ВОССТАНАВЛИВАЮЩИЕ АГЕНТЫ

сильные восстановители –
гидриды металлов $\text{Na}[\text{BH}_4]$, $\text{Li}[\text{AlH}_4]$,



Восстанавливают двойные связи, нарушая ароматичность кольца, что приводит к изменению пространственной структуры и разрыву водородных связей между комплементарными парами.

Сегодня известно **22 класса пищевых добавок**. Это красители, консерванты, антиокислители, эмульгаторы, загустители, желирующие вещества, стабилизаторы, усилители вкуса, подсластители, разрыхлители, наполнители и ряд других. Применение пищевых добавок регулируется различными нормативными актами. Одним из главных условий для разрешения применения пищевых добавок является их токсикологическая безопасность, достигающаяся путем предварительного экспериментального исследования морфологических изменений и функционального состояния организма под влиянием той или иной пищевой добавки. **В то же время до сих пор очевидно недостаточное внимание уделяется оценке влияния пищевых добавок на процессы мутагенеза!**



ЛИТЕРАТУРА:

Основная литература:

- **1.** Общая химия. Биофизическая химия. Химия биогенных элементов : учебник для студентов вузов / ред. Ю. А. Ершов. - М. : Высшая школа, 2002, 2009. - 559 с.
- **2.** Химия [Электронный ресурс] : учебник / Пузаков С.А. - 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. - <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN5970401986.html>
- **3.** Попков, В. А. Общая химия [Электронный ресурс] : гриф УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России. / Попков В.А. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - Б. ц.— Режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970415702.html>
- **4.** Биоорганическая химия : учебник для студентов медицинских вузов / Н. А. Тюкавкина, Ю. И. Бауков, С. Э. Зурабян. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 416 с. : ил.

Дополнительная литература:

- **1.** Общая химия : учебник для студентов медицинских вузов / В. А. Попков, С. А. Пузаков. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 976 с.
- **2.** Органическая химия с основами биохимии [Электронный ресурс] : учебное пособие / М. Ф. Некрасова, Т. И. Вострикова, Н. Е. Ким [и др.]. - Новосибирск : Сибмедиздат НГМУ, 2014. - 232 с.



Спасибо за
внимание!