

# Нуклеиновые кислоты, их структура и свойства.

Лекция №19

## Медико-биологическое значение темы

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

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

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



Наиболее известным препаратом этой группы является «Деринат» - натриевая соль низкомолекулярной нативной ДНК, полученной из молок лососевых рыб.

## Препараты микробного происхождения:



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

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



# Нуклеиновые кислоты

- (от лат. nucleus — ядро) — биологические полимеры, образованные остатками нуклеотидов. Два вида нуклеиновых кислот — ДНК и РНК присутствуют в клетках всех живых организмов и выполняют функции хранения, передачи и реализации наследственной информации



Открыты в 1869 г Фридрихом Мишером



Фридрих Мишер  
(1844-1895)

*История открытия нуклеиновых кислот*



**Морис Уилкинс**



**Розалин Франклин**

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

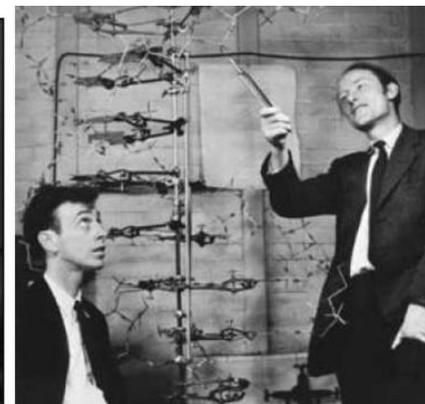


**Эрвин Чаргафф**

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



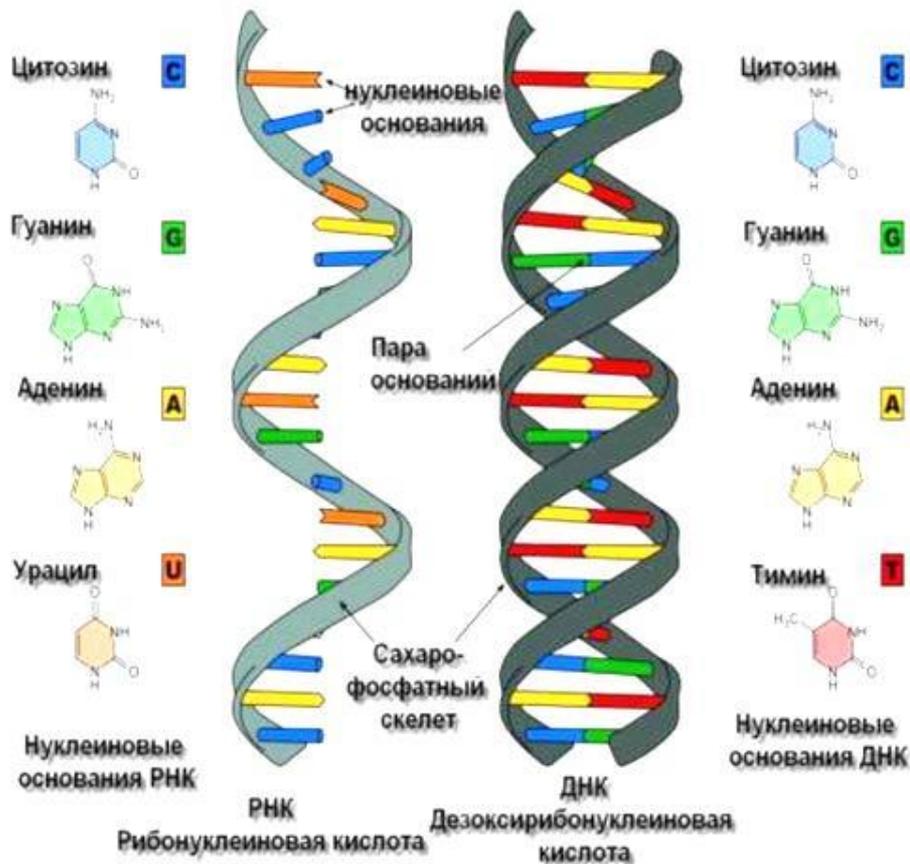
*Структуру нуклеиновых кислот впервые установили американский биолог Дж. Уотсон и английский физик Ф. Крик в 1953 г.*



**Френсис Крик и Джеймс Уитсон рядом со своей моделью ДНК**

# НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ

## ДНК и РНК (1 – 2%)



- Хранение наследственной информации в клетке (ДНК)
- Передача наследственной информации при биосинтезе белков (РНК)

# Молекулы ДНК и РНК можно увидеть в электронный микроскоп



**ДНК** бактериальных плазмид

# НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ

МОНОМЕРЫ - НУКЛЕОТИДЫ

**ДНК –  
дезоксирибонуклеиновая  
кислота**

**РНК  
рибонуклеиновая  
кислота**

Состав нуклеотида в ДНК

**Азотистые  
основания:**

Аденин (А)  
Гуанин (Г)  
Цитозин (Ц)  
Тимин (Т)

**Дезокси-  
рибоза**

Остаток  
фосфорной  
кислоты

Состав нуклеотида в РНК

**Азотистые  
основания:**

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

**Рибоза**

Остаток  
фосфорной  
кислоты

Информационная  
(матричная)  
РНК (м-РНК)

Транспортная  
РНК (т-РНК)

Рибосомная РНК (р-РНК)

# Химическое строение нуклеиновых кислот

Нуклеиновые кислоты являются биополимерами, мономерами которых – нуклеотиды.

Каждый нуклеотид состоит из 3-х частей:

- азотистого основания,
- пентозы – моносахарида,
- остатка фосфорной кислоты.



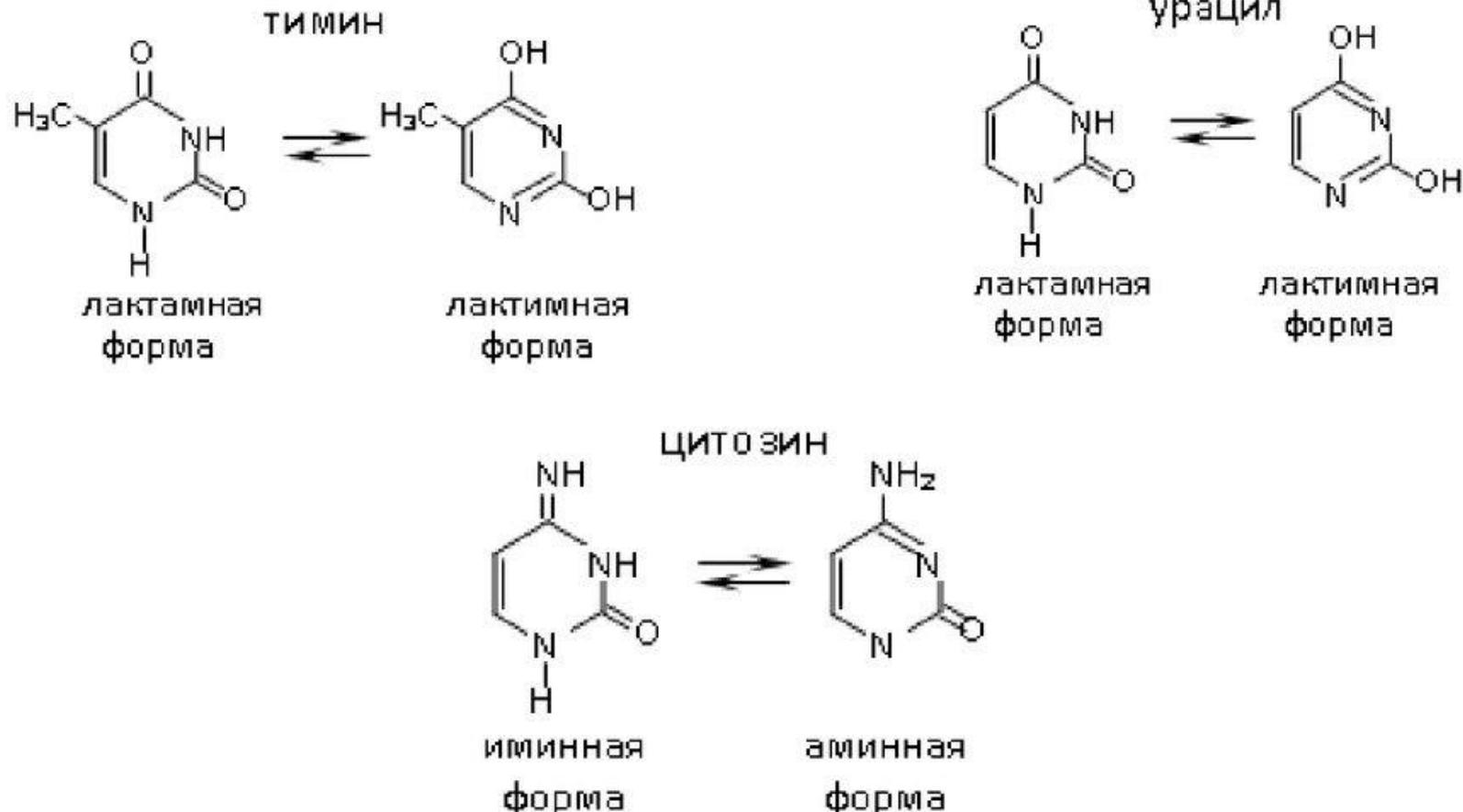
Данное строение подтверждается продуктами ступенчатого гидролиза нуклеиновых кислот.



Молекулы нуклеиновых кислот имеют самую различную длину, величина которой составляет от 10 нм до 10-50 мм, причем число нуклеотидов колеблется от 5000 до 5 млн.

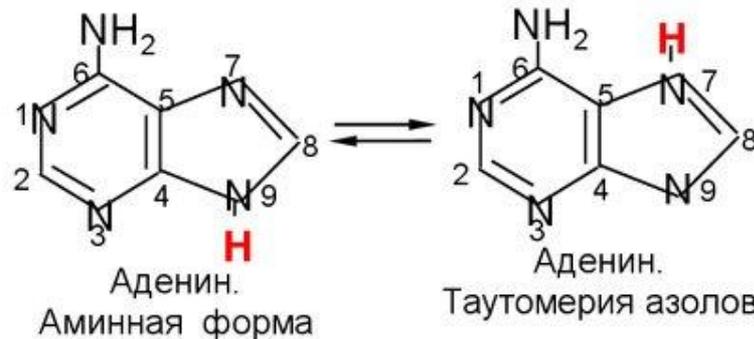
# Нуклеиновые основания

Пиримидиновые основания в составе полинуклеотидов представлены лактамной формой, что обусловлено возможностью образования водородных связей между остатками оснований в цепях нуклеиновых кислот: тимин – аденин, цитозин – гуанин в ДНК; урацил – аденин и цитозин – гуанин в РНК. Урацил входит только в состав РНК, тимин – ДНК.



# Нуклеиновые основания

- ✓ Аденин и гуанин являются представителями пуриновых нуклеиновых оснований. Эти гетероциклические соединения способны к лактим-лактамной таутомерии и таутомерии азолов.



- ✓ Гетероциклы имеют ароматический характер и плоское строение. Ароматичность гетероциклов является причиной их высокой термодинамической стабильности.

## Редкие (минорные) компоненты нуклеиновых кислот

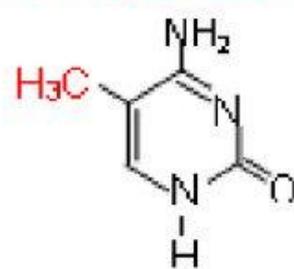
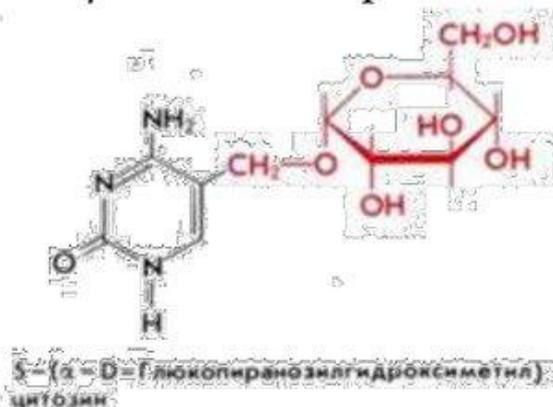
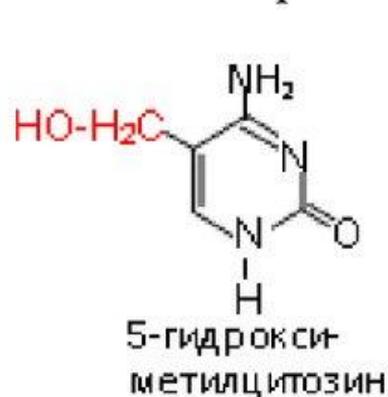
В ДНК встречаются метилированные основания:

5-метилцитозин, 6-N- метиладенин и др.

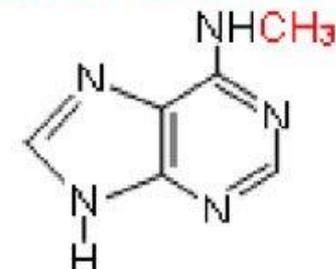
В ДНК некоторых бактериофагов вместо цитозина встречается 5- гидроксиметилцитозин и его

Гликозилированные производные:

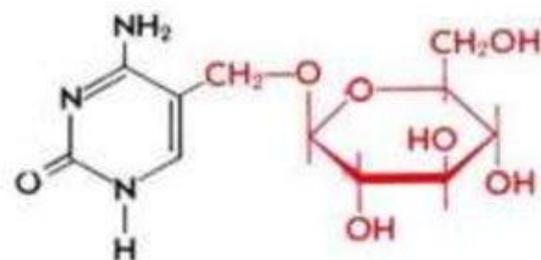
$\alpha$ -D-глюкопиранозил или  $\beta$ - D-глюкопиранозил



5-метилцитозин



6-N-метиладенин

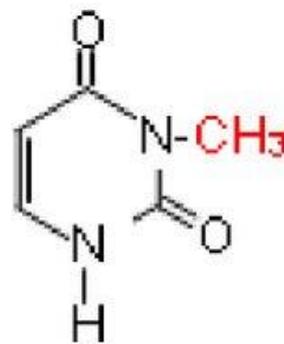


5-( $\beta$ -D-Глюкопиранозилгидроксиметил)цитозин

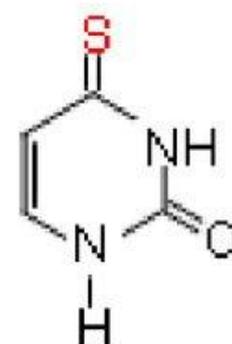
В РНК редкие компоненты чаще всего содержатся в тРНК.

Известны, например, производные урацила:

3-метилурацил, 4-тиоурацил.



3-метилурацил



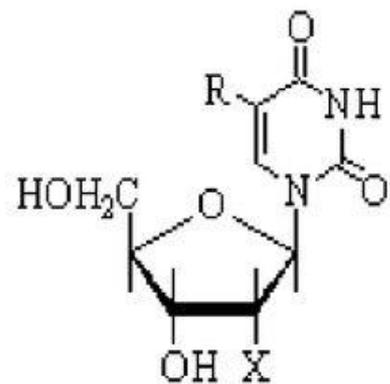
4-тиоурацил

# Нуклеозиды

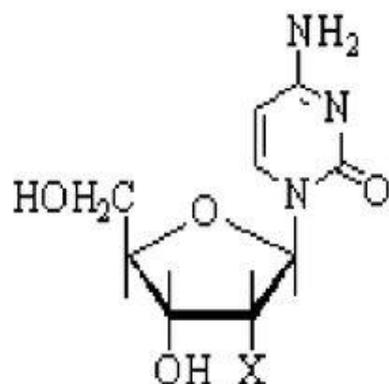
Нуклеозиды – это N-гликозиды, образованные нуклеиновыми основаниями и рибозой или дезоксирибозой.



Пиримидиновые нуклеозиды

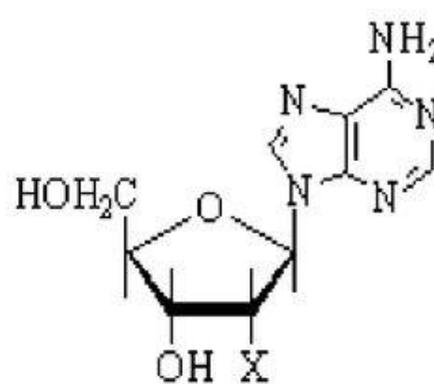


Уридин (R=H, X=OH)  
Тимидин (R=CH<sub>3</sub>, X=H)

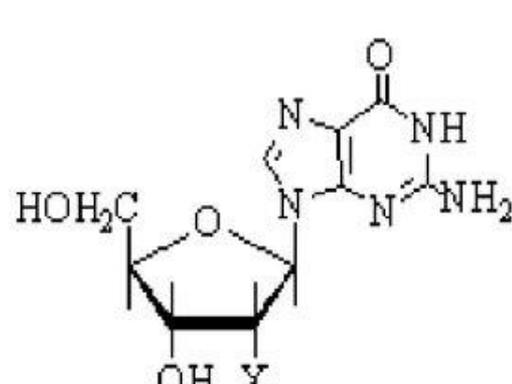


Цитидин (X=OH)  
Дезоксицитидин (X=H)

Пуриновые нуклеозиды

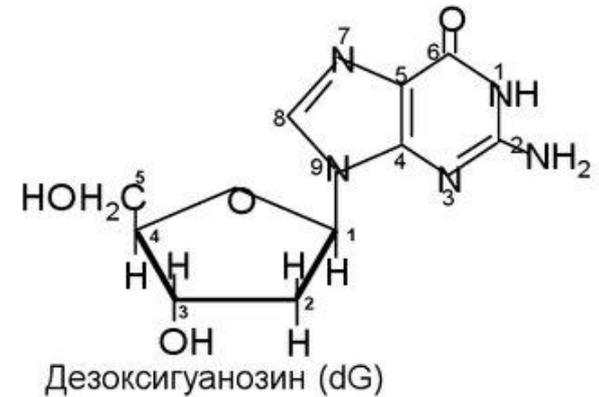
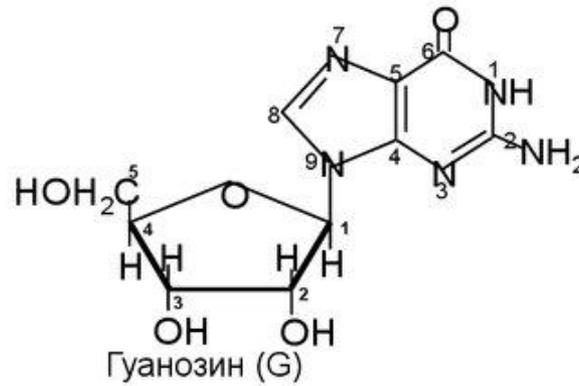
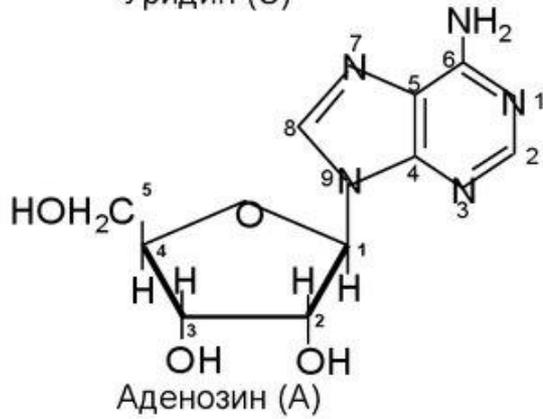
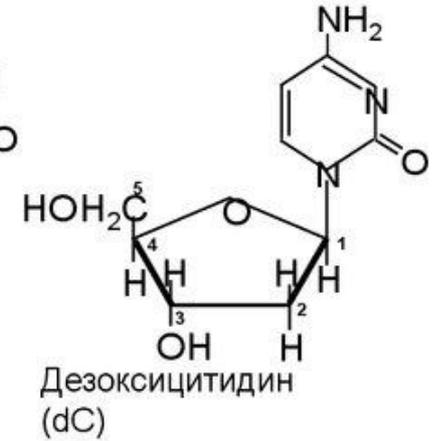
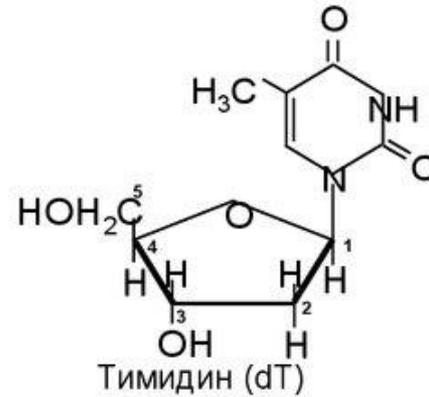
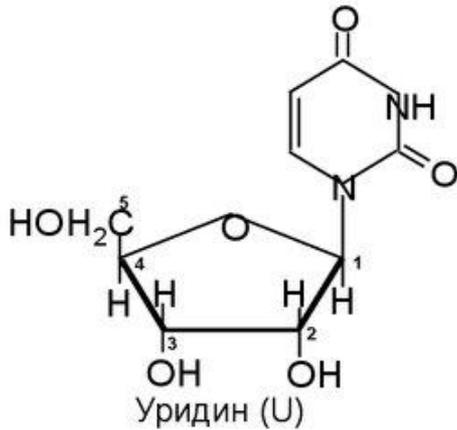


Аденозин (X=OH)  
Дезоксиаденозин (X=H)

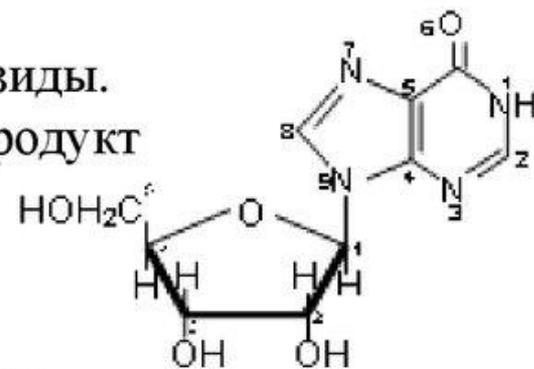


Гуанозин (X=OH)  
Дезоксигуанозин (X=H)

# Структура нуклеозидов

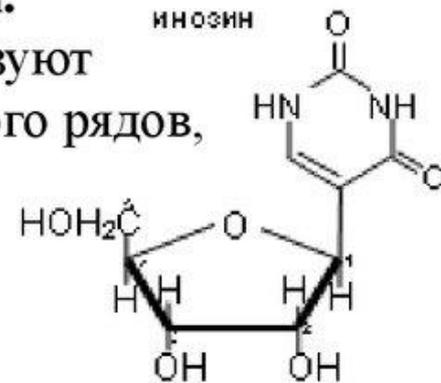


В состав некоторых РНК входят необычные нуклеозиды. Например, инозин, который можно рассматривать как продукт дезаминирования аденозина, а также псевдоуридин, который является не N-, а C-гликозидом, с чем связана его высокая устойчивость к гидролизу.



ИНОЗИН

**Лекарственные средства нуклеиновой природы.** При лечении некоторых опухолевых заболеваний используют синтетические производные пиримидинового и пуринового рядов, по строению похожие на естественные метаболиты (нуклеиновые основания), но не полностью им идентичные, т.е. являющиеся антиметаболитами.



псевдоуридин

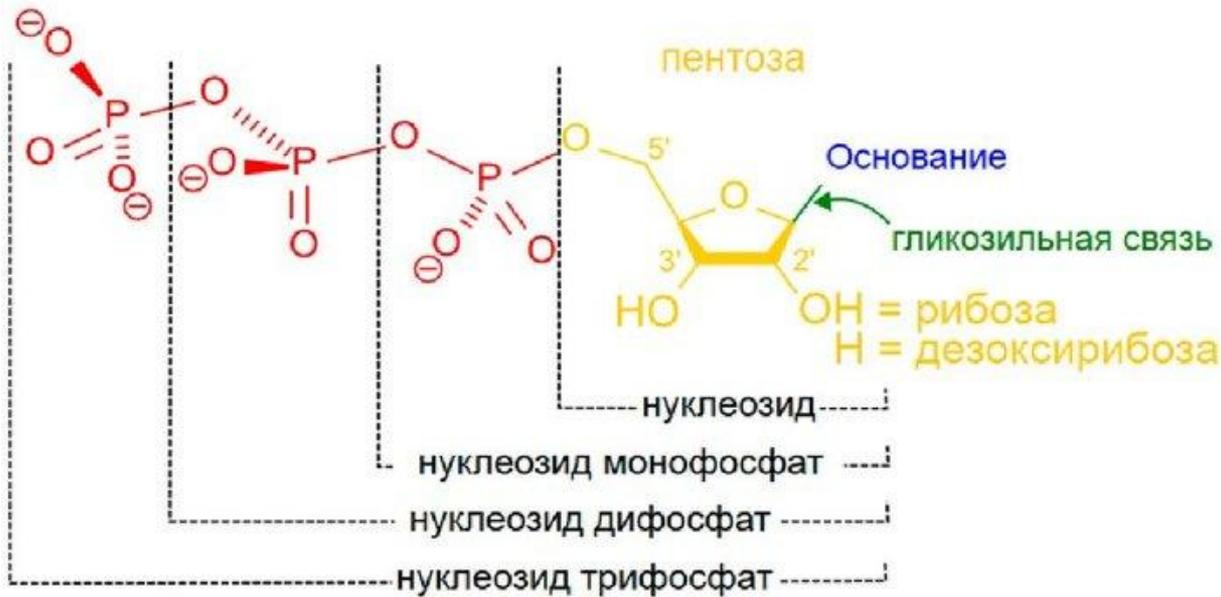
Например, 5-фторурацил выступает в роли антагониста урацила и тимина, 6-меркаптопурин – аденина.

Конкурируя с метаболитами, они нарушают на разных этапах синтез нуклеиновых кислот в организме.

### **Нуклеозиды-антибиотики.**

В клетках в свободном состоянии содержатся нуклеозиды, не являющиеся компонентами нуклеиновых кислот. Они обладают антибиотической активностью и приобретают все большее значение при лечении злокачественных образований. Нуклеозиды-антибиотики отличаются от обычных нуклеозидов некоторыми деталями строения либо углеводной части, либо гетероциклического основания.

# Нуклеотиды

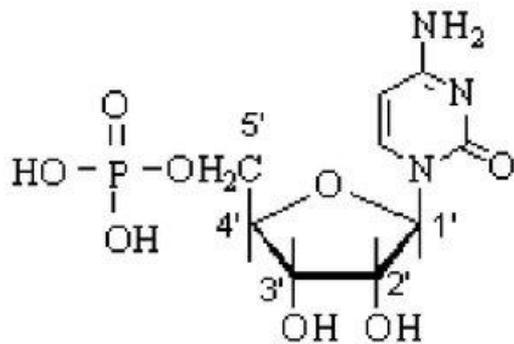


Нуклеотиды— это эфиры нуклеозидов и фосфорной кислоты

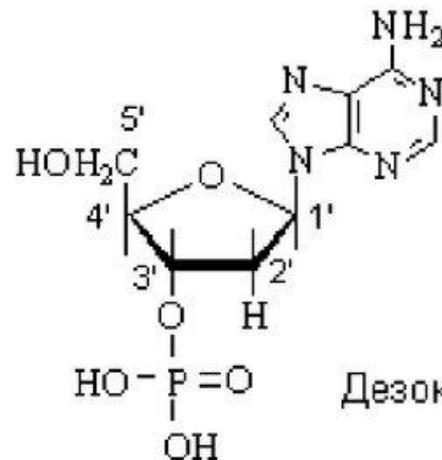
(нуклеозидфосфаты).

Сложноэфирную связь с фосфорной кислотой образует OH группа в положении 5' или 3' моносахарида.

В зависимости от природы моносахаридного остатка нуклеотиды делят на *рибонуклеотиды* (структурные элементы РНК) и *дезоксирибонуклеотиды* (структурные элементы ДНК).

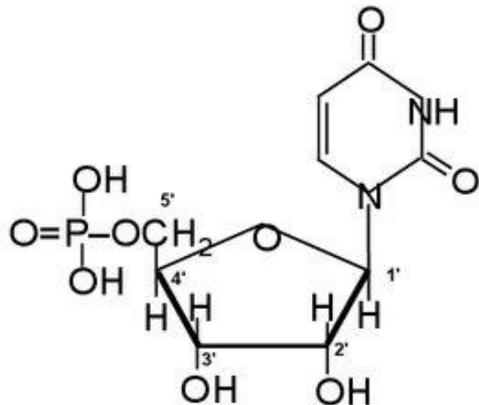


Цитидин-5/-фосфат (ЦМФ)

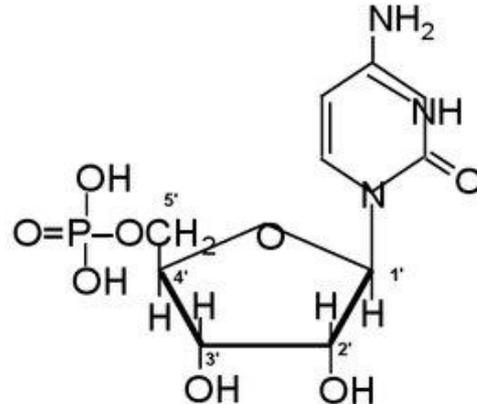


Дезоксиаденозин-3/-фосфат (3/-дАМФ)

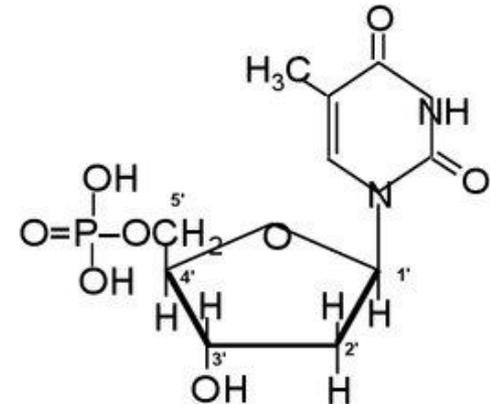
# Структура некоторых нуклеотидов



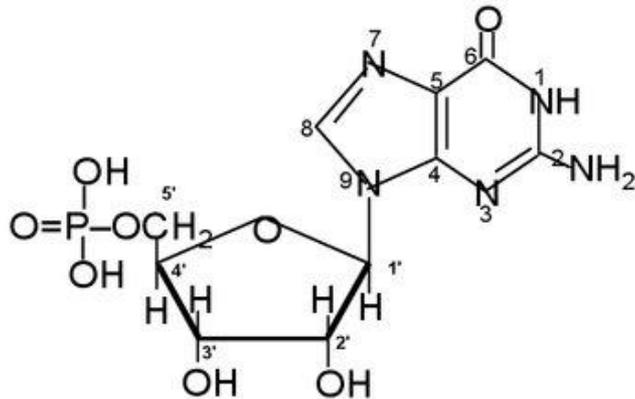
Уридин-5'-фосфат (UMP)  
5'-Уридиловая кислота



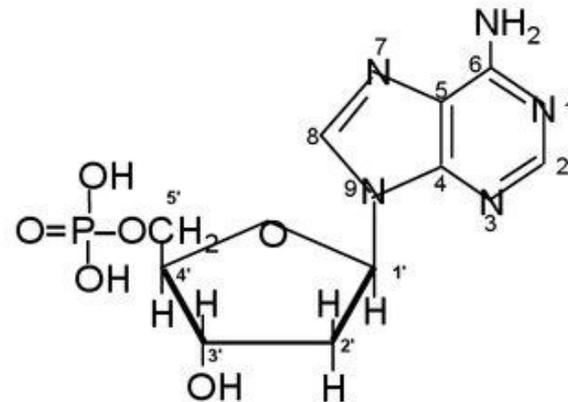
Цитозин-5'-фосфат (CMP)  
5'-Цитидиловая кислота



Тимидин-5'-фосфат (TMP)  
5'-Тимидиловая кислота



Гуанозин-5'-фосфат (GMP)  
5'-Гуаниловая кислота



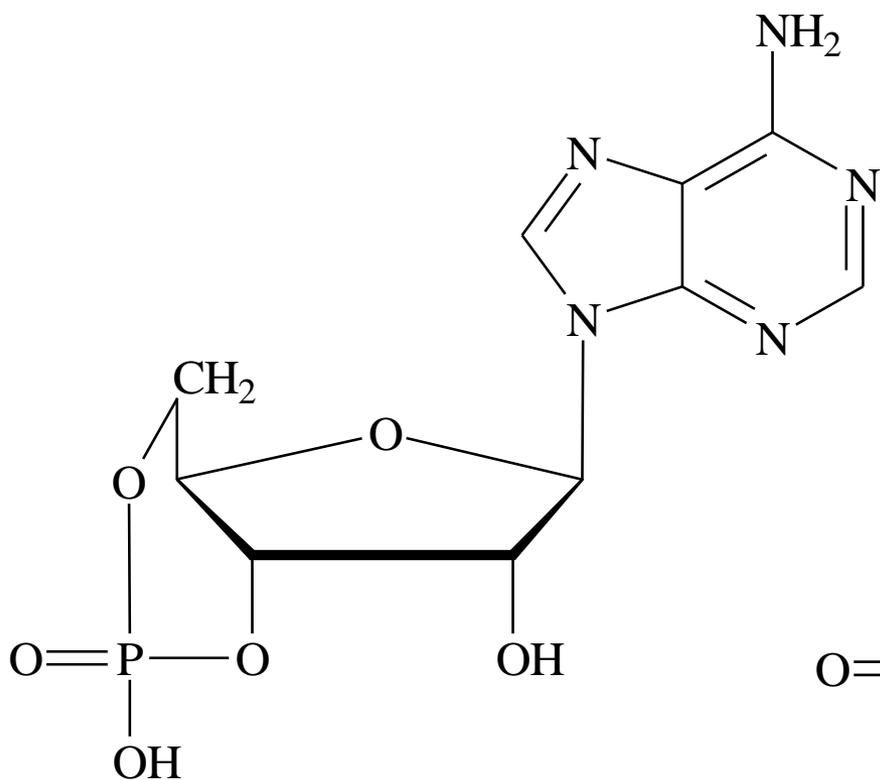
Дезоксиаденозин-5'-фосфат  
(dAMP)  
5'-Дезоксиадениловая кислота

| Название как монофосфатов | Название как кислот           | Сокращение |
|---------------------------|-------------------------------|------------|
| Аденозин-5'-фосфат        | 5'-Адениловая кислота         | АМФ        |
| Гуанозин-5'-фосфат        | 5'-Гуаниловая кислота         | ГМФ        |
| Цитидин-5'-фосфат         | 5'-Цитидиловая кислота        | ЦМФ        |
| Уридин-5'-фосфат          | 5'-Уридиловая кислота         | УМФ        |
| Дезоксиаденозин-5'-фосфат | 5'-Дезоксиадениловая кислота  | дАМФ       |
| Дезоксигуанозин-5'-фосфат | 5'-Дезоксигуаниловая кислота  | дГМФ       |
| Дезоксицитидин-5'-фосфат  | 5'-Дезоксицитидиловая кислота | дЦМФ       |
| Тимидин-5'-фосфат         | 5'-Тимидиловая кислота        | дТМФ       |

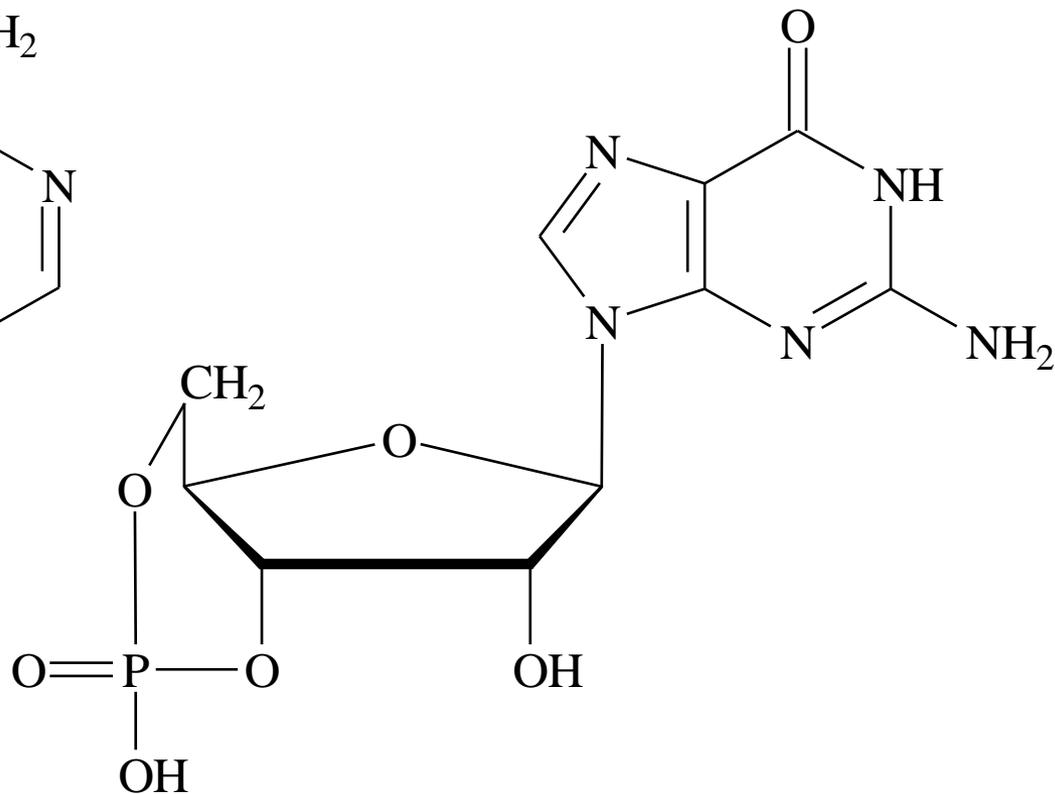
# НУКЛЕОЗИДЫ И НУКЛЕОТИДЫ

---

## Циклофосфаты

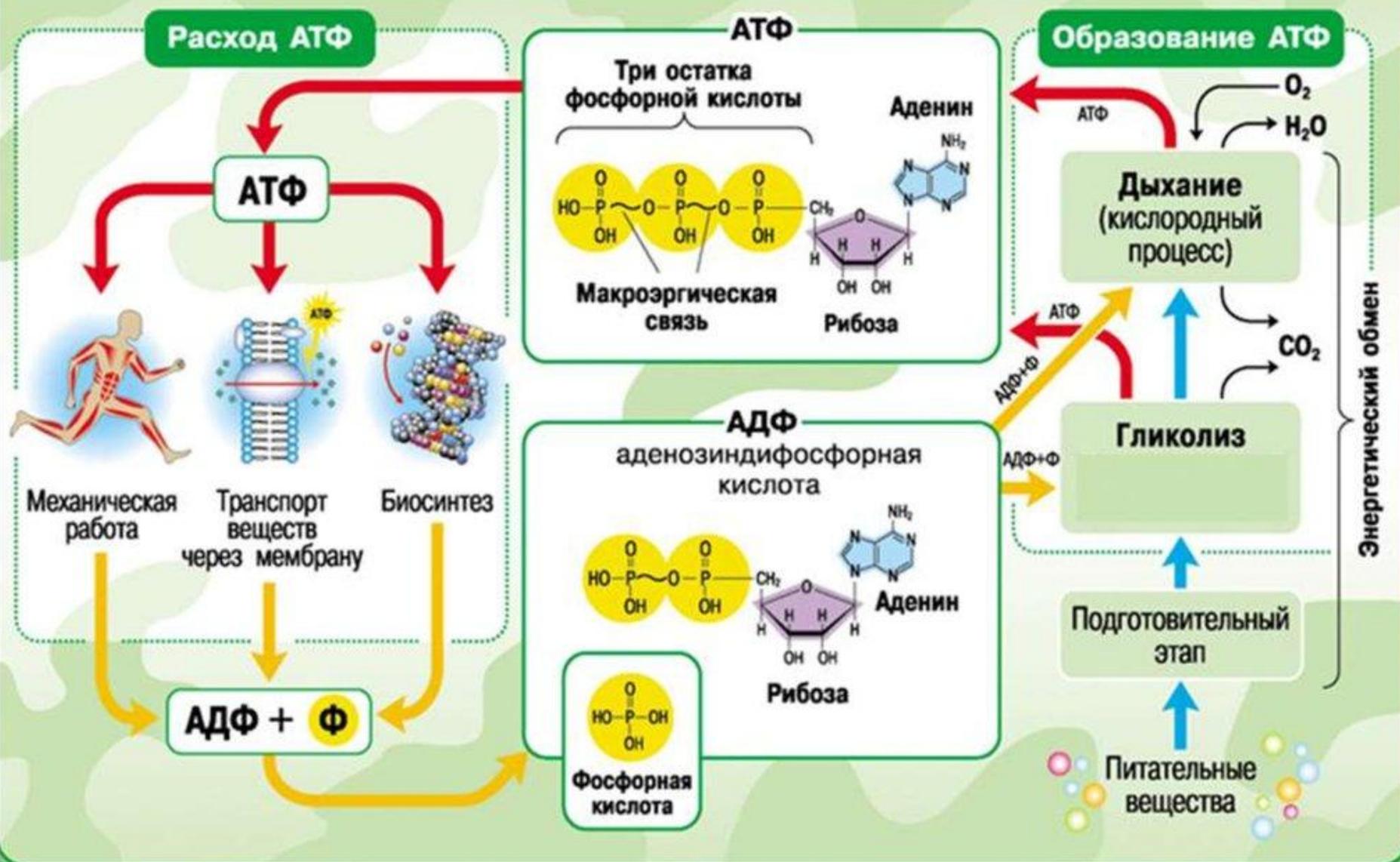


Аденозин-3',5'-циклофосфат



Гуанозин-3',5'-циклофосфат

# АДЕНОЗИНТРИФОСФОРНАЯ КИСЛОТА (АТФ)

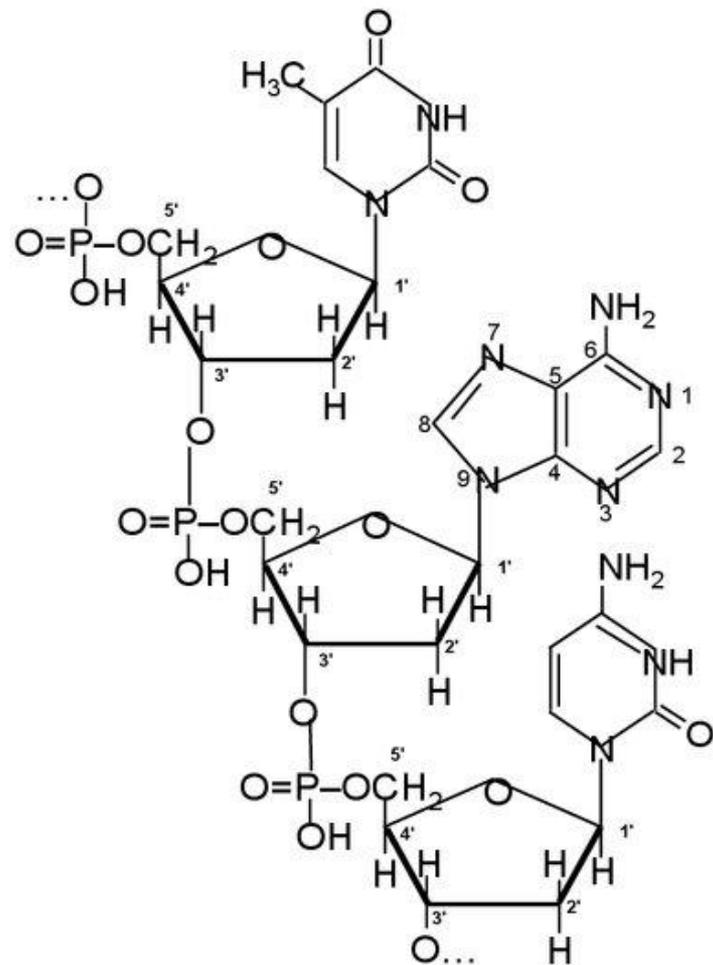


Макроэргические связи — ковалентные связи, которые гидролизуются с выделением значительного количества энергии: 30 кДж/моль и более.

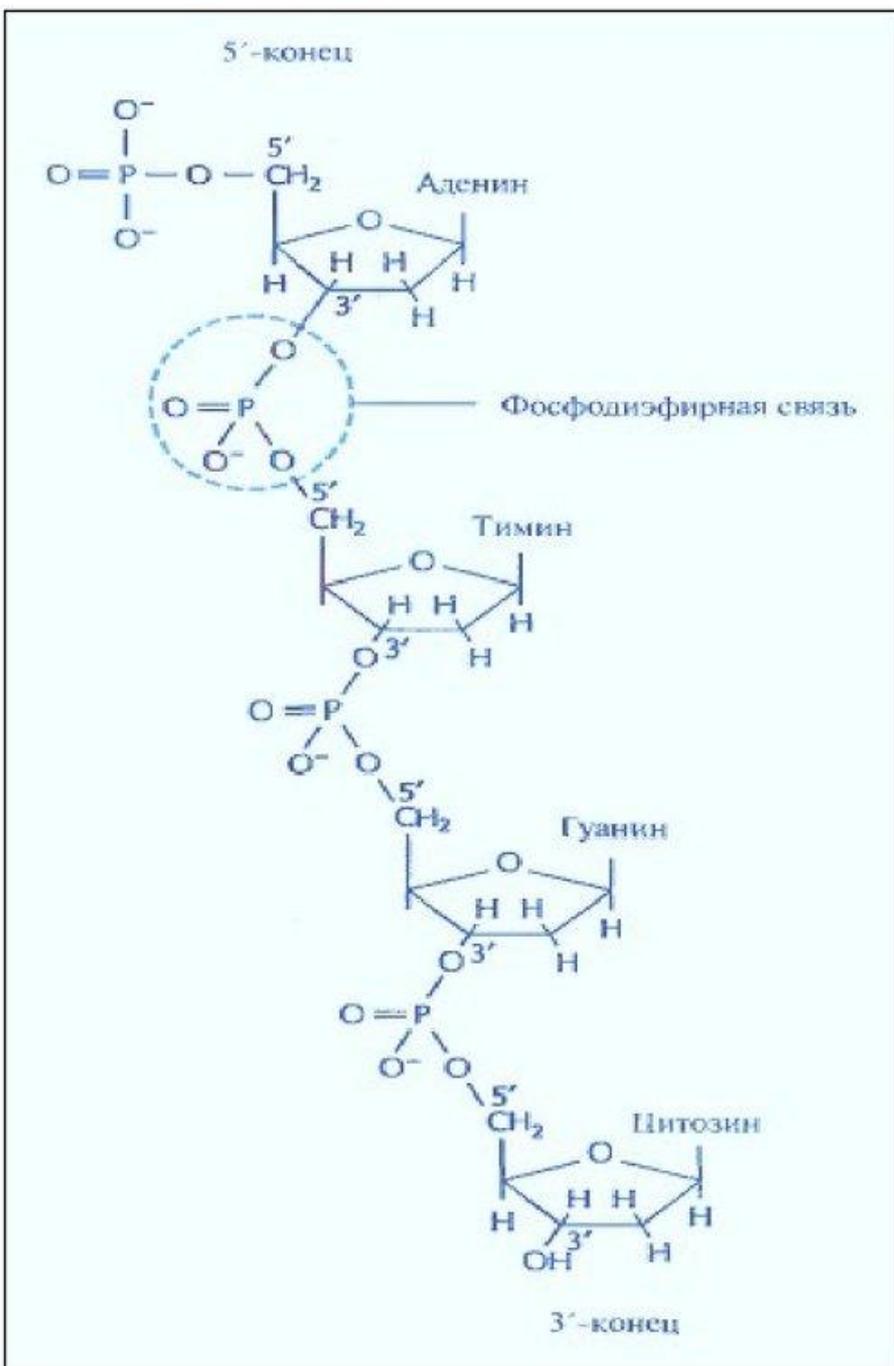
# Строение полинуклеотидов

Многообразие молекул ДНК и РНК определяется их первичной структурой – последовательностью нуклеотидных остатков в составе полимерной цепи. Связи в цепи формируются за счет этерификации группы ОН у атома С3 пентозы одного нуклеотида фосфатным остатком другого нуклеотида. Такую связь называют фосфодиэфирной.

В составе молекулы ДНК выделено значительно большее число нуклеотидных остатков, чем в молекуле РНК. Молекулярная масса ДНК порядка 10 млн; ДНК в условиях клетки нерастворима.



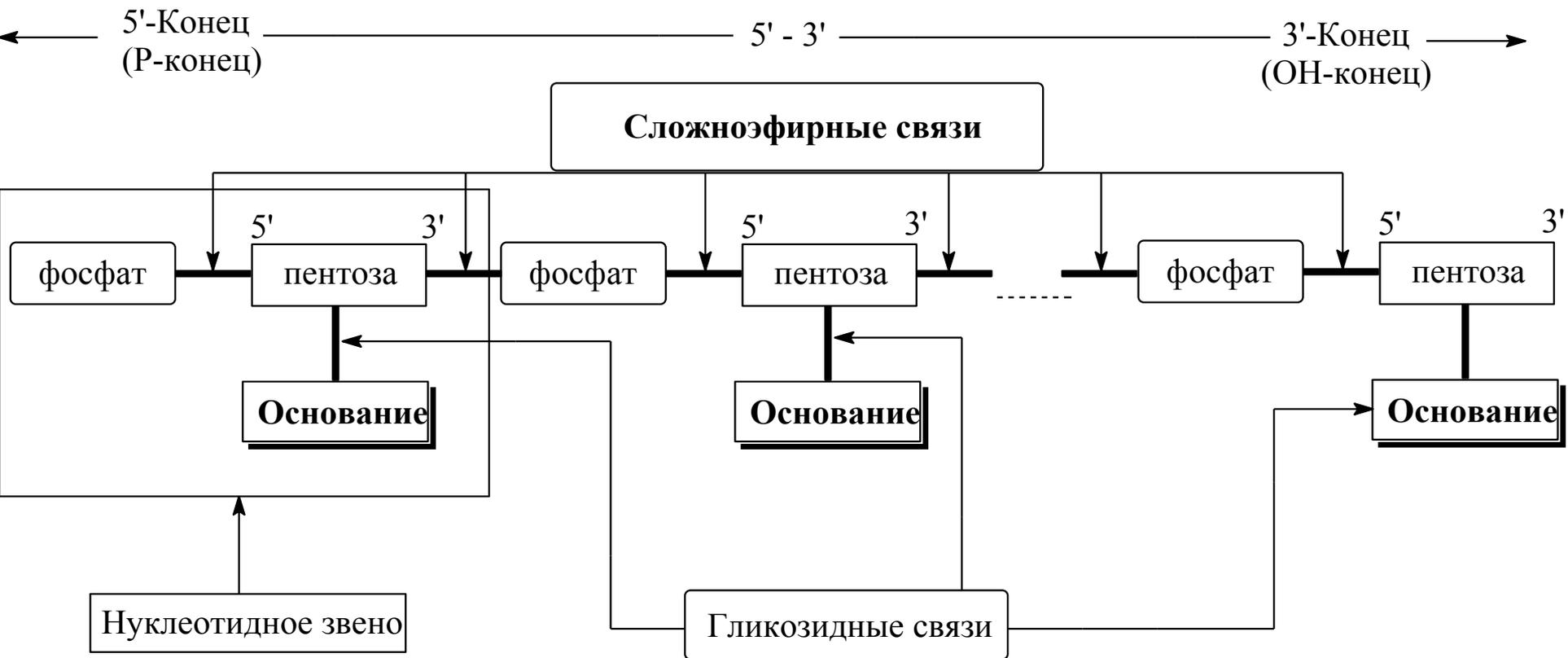
Произвольный участок молекулы ДНК



## Первичная структура нуклеиновых кислот

Под первичной структурой нуклеиновых кислот понимают порядок, последовательность расположения мононуклеотидов в полинуклеотидной цепи ДНК или РНК. Такая цепь стабилизируется 3',5'-фосфодиэфирными СВЯЗЯМИ.

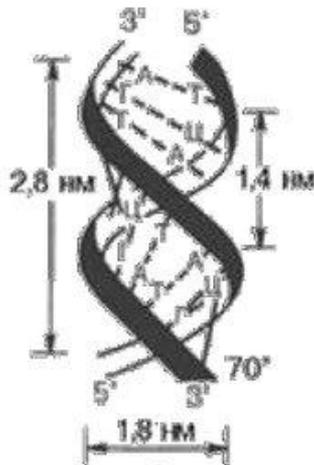
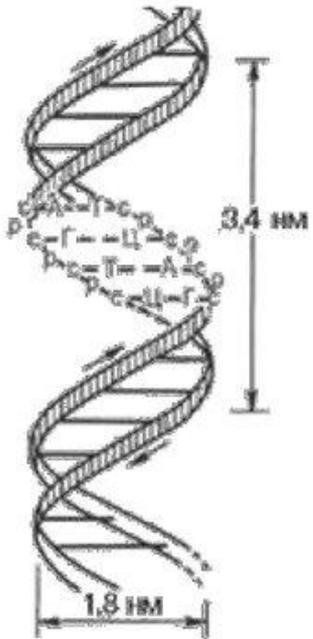
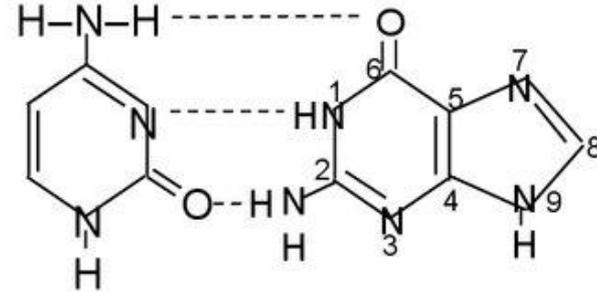
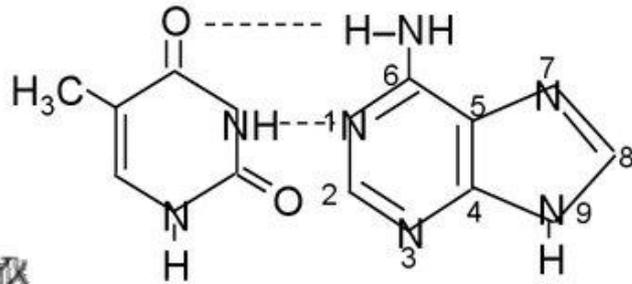
# СТРУКТУРА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ



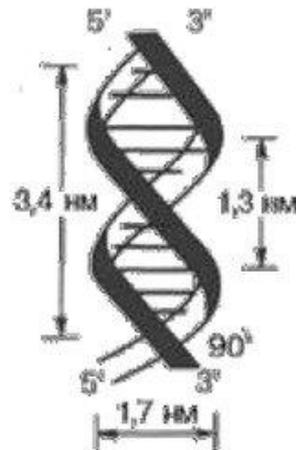
Общее строение полинуклеотидной цепи

# Вторичная структура ДНК

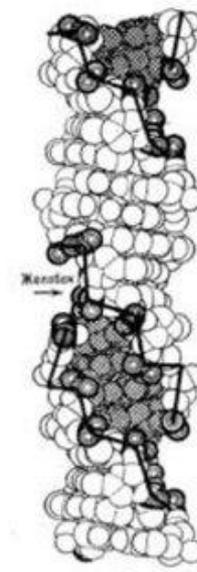
Вторичная структура ДНК – это пространственная организация полинуклеотидной цепи. Водородные связи образуются между аминогруппой одного основания карбонильной группой другого, а также между амидным и иминным атомами азота.



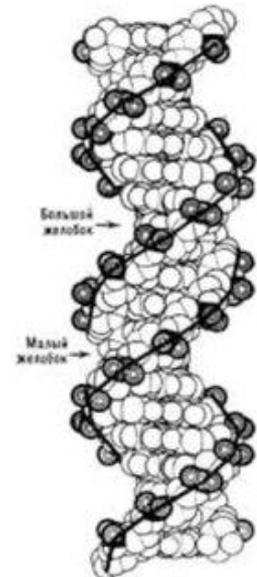
**А-форма**



**В-форма**



**Z-форма**

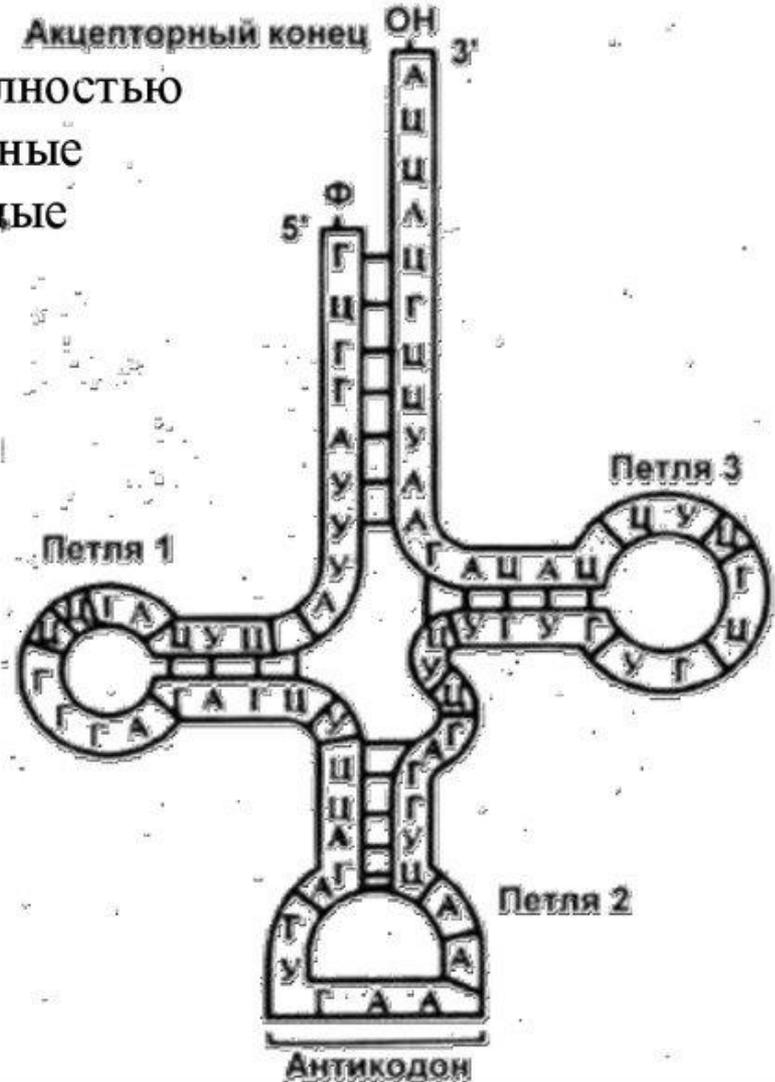
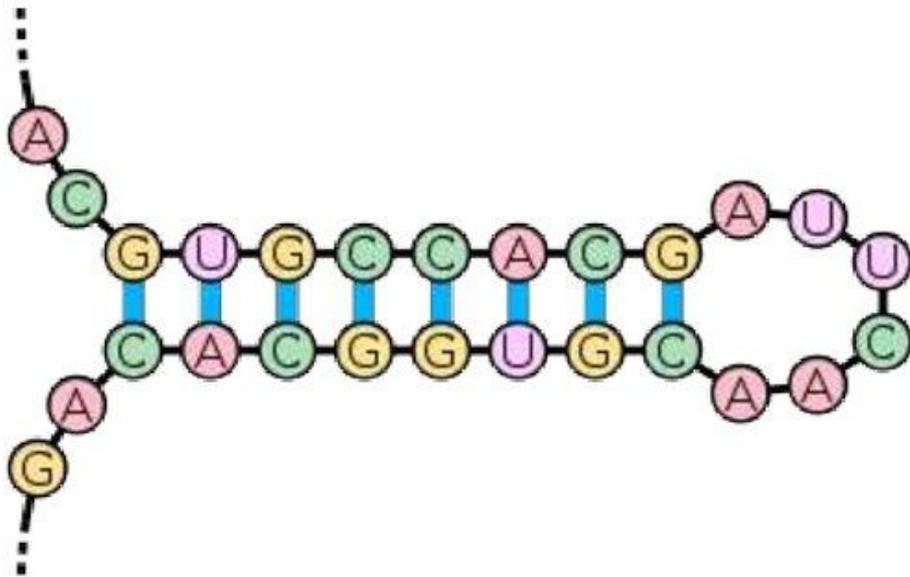


**В-форма**

# Вторичная структура РНК

Молекула РНК построена из одной полинуклеотидной цепи. Отдельные участки цепи РНК образуют спирализованные петли – «шпильки», за счёт водородных связей между комплементарными азотистыми основаниями.

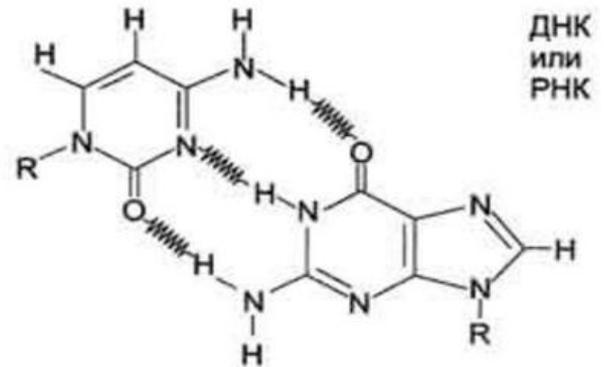
Участки цепи РНК в таких спиральных структурах антипараллельны, но не всегда полностью комплементарны, в них встречаются неспаренные нуклеотидные остатки или даже одноцепочечные петли, не вписывающиеся в двойную спираль. Наличие спирализованных участков характерно для всех типов РНК.



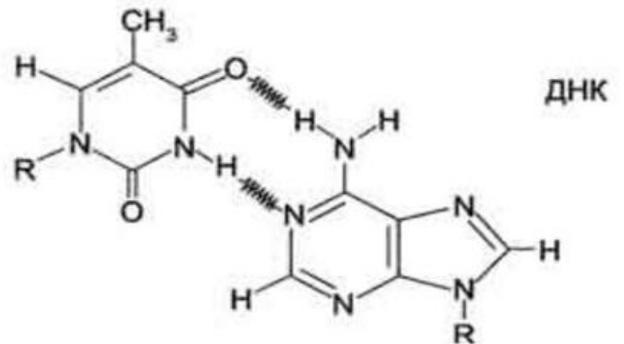
# Правило Э. Чаргаффа

- Количество аденина равно количеству тимина, а гуанина — цитозину:  $A=T$ ,  $G=C$ .
- Количество пуринов равно количеству пиримидинов:  $A+G=T+C$ .
- Количество оснований, содержащих аминогруппу в положении 4 пиримидинового и 6 пуринового ядер, равно количеству оснований, содержащих в этом же положении оксогруппу:  $A+C=G+T$ .

Цитозин ::: Гуанин  
(три водородные связи)



Тимин ::: Аденин  
(две водородные связи)



Эрвин Чаргафф

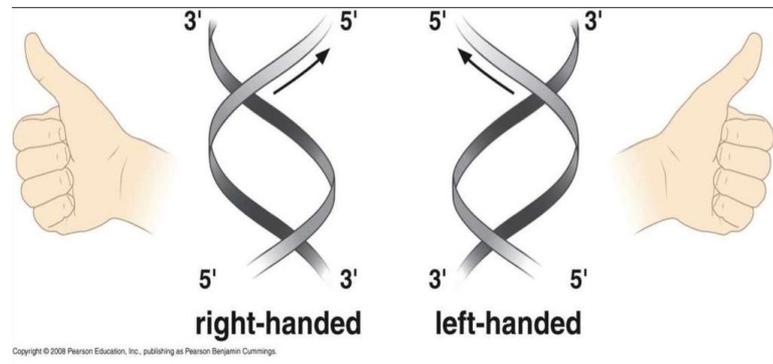
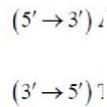
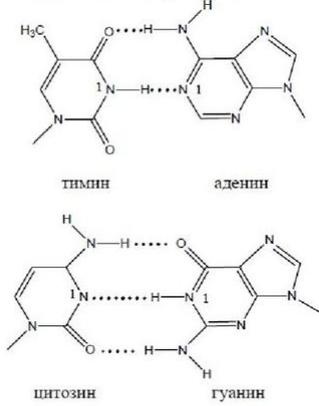
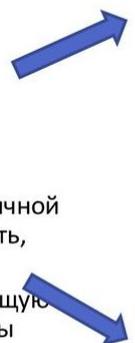
Основные черты этой модели:

- Молекула ДНК построена из двух полинуклеотидных цепей, ориентированных антипараллельно и связанных друг с другом водородными связями.

- Водородные связи между цепями образуются за счёт специфического взаимодействия между комплементарными основаниями противоположных цепей.

- Первичная структура одной цепи молекулы ДНК комплементарна первичной структуре другой цепи. Это легко понять, рассматривая следующую схему:

- Обе цепи закручены в спираль, имеющую общую ось; цепи могут быть разделены только путем раскручивания.



*Направления от 3'-конца к 5'-концу в двух цепях, из которых состоит молекула ДНК, противоположны (цепи «антипараллельны» друг другу).*

*Ширина двойной спирали составляет от 22 до 24 А, или 2,2 —*

# Модель Уотсона и Крика

## Вторичная структура ДНК



Структура ДНК стабилизируется следующими связями:

- 1) Нуклеотиды в молекулах нуклеиновых кислот соединены между собой посредством 3',5'-фосфодиэфирной связи.
- 2) Навитые одна на другую полинуклеотидные цепи удерживаются вместе водородными связями, образующимися между комплементарными основаниями противоположных цепей.
- 3) Гидрофобные взаимодействия между основаниями (стэкинг взаимодействия).



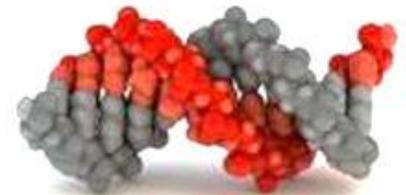
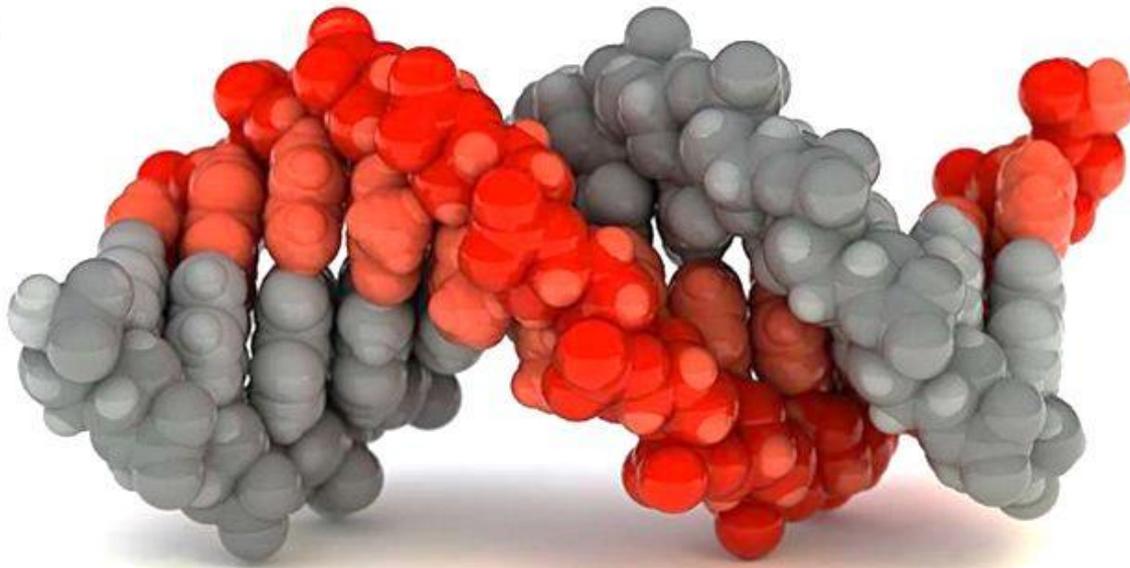
Джеймс Уотсон



Френсис Крик

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

В-форма

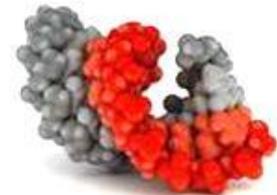
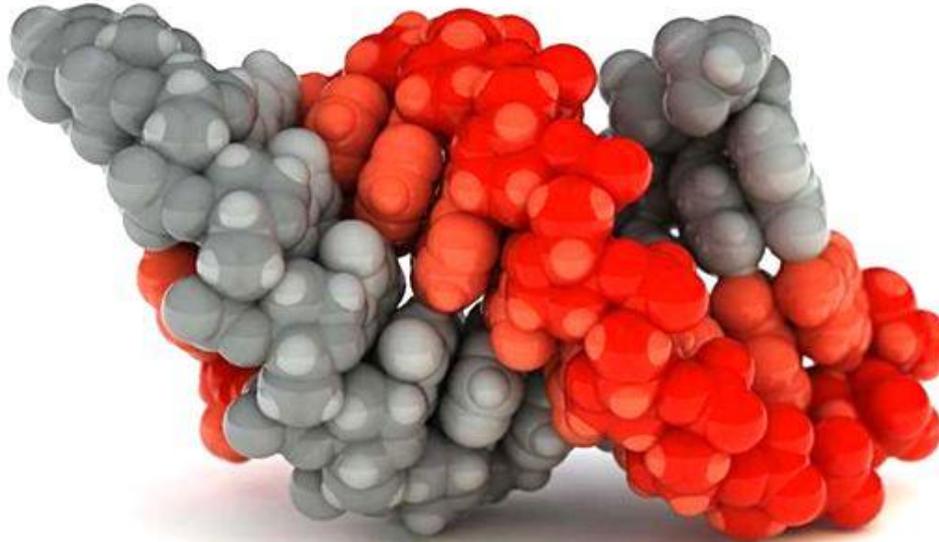


[www.visualscience.ru](http://www.visualscience.ru)

- Угол вращения -  $36^\circ$
- 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  $20^\circ$  относительно перпендикуляра к оси спирали.

А-форма

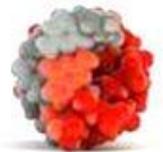
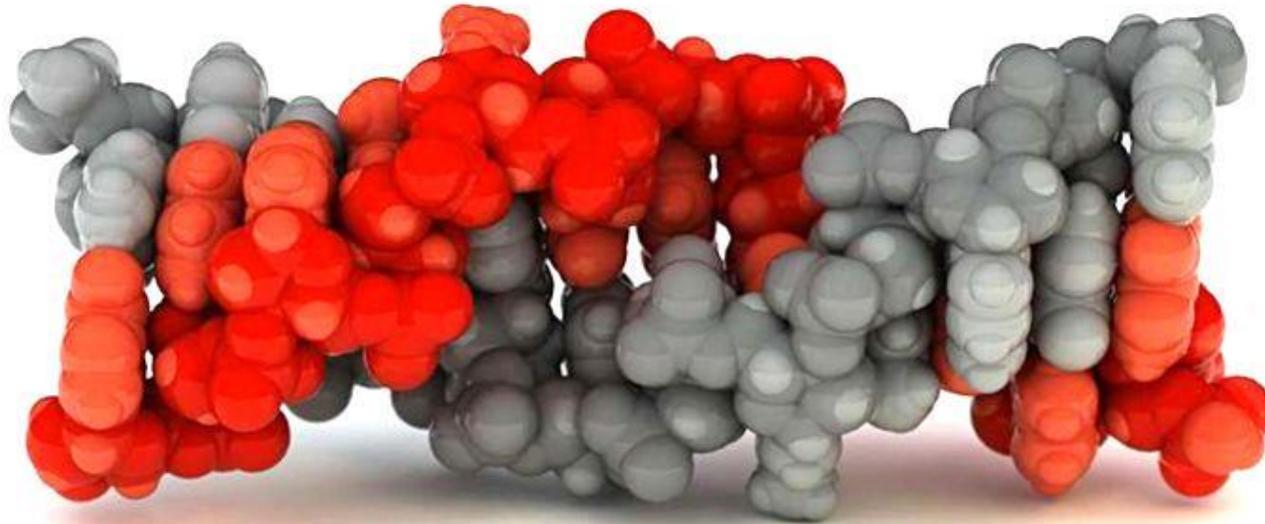


[www.visualscience.ru](http://www.visualscience.ru)

- Угол вращения -  $32^\circ$
- 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**)

Z-форма



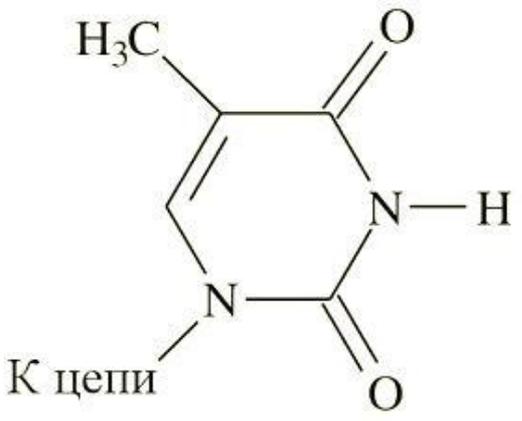
[www.visualscience.ru](http://www.visualscience.ru)

- Угол вращения -  $60^\circ$
- Оснований на виток – 12
- Левозакручена

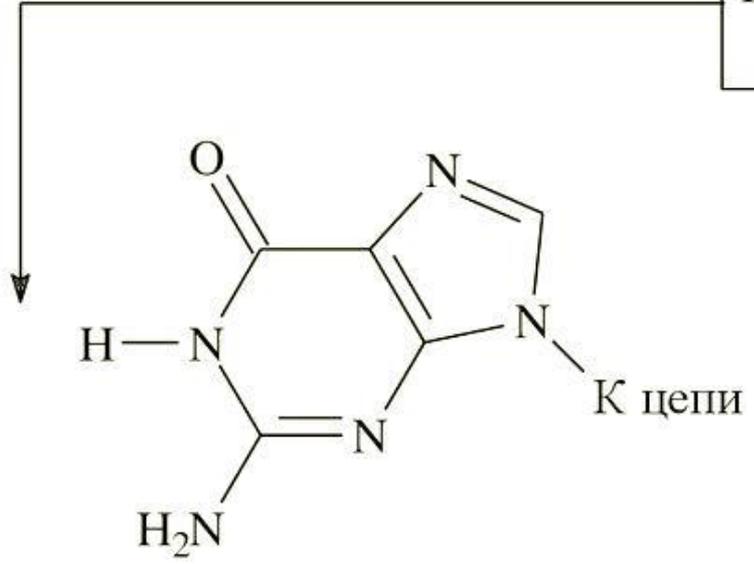
# Роль комплементарных взаимодействий в осуществлении биологической функции ДНК.

## Мутации

Комплементарная пара не образуется



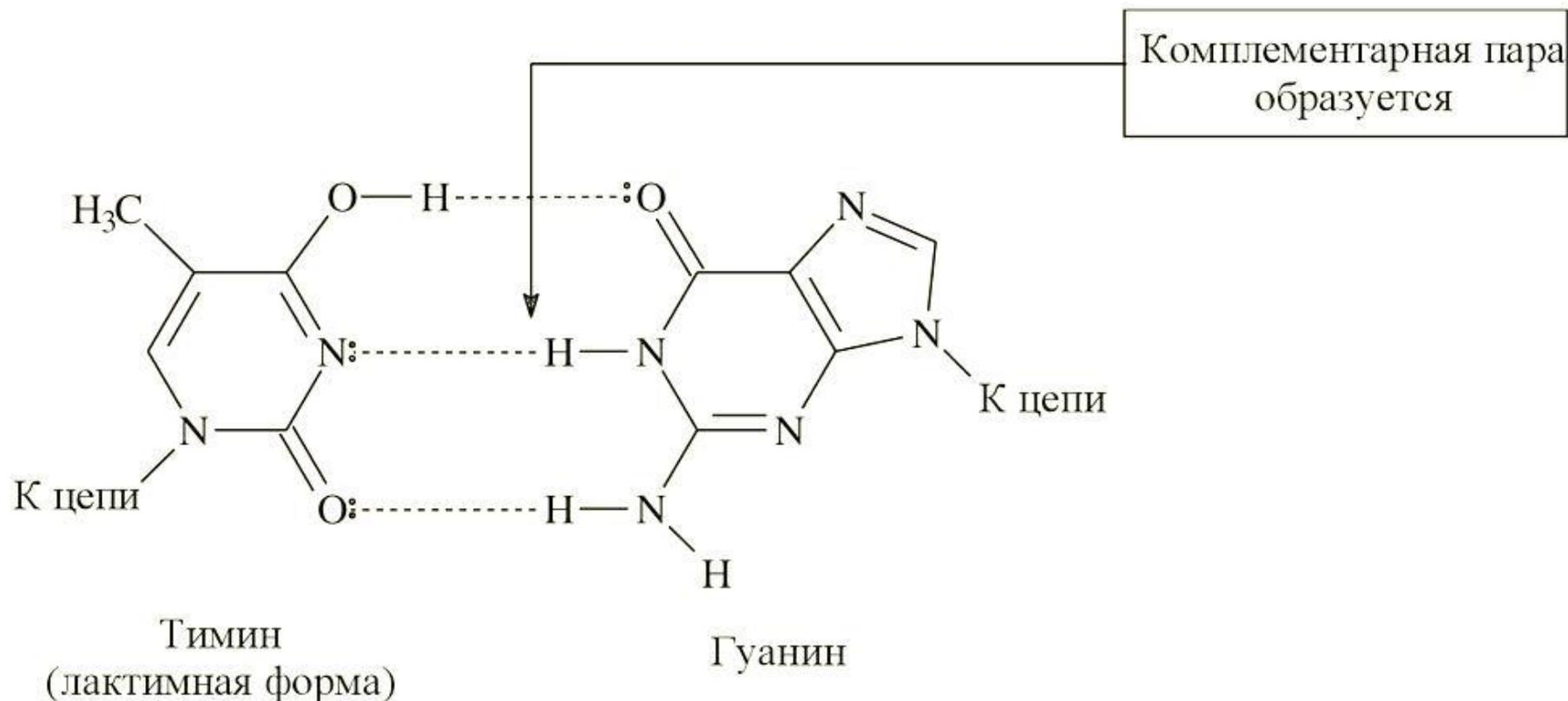
Тимин  
(лактаминная форма)



Гуанин

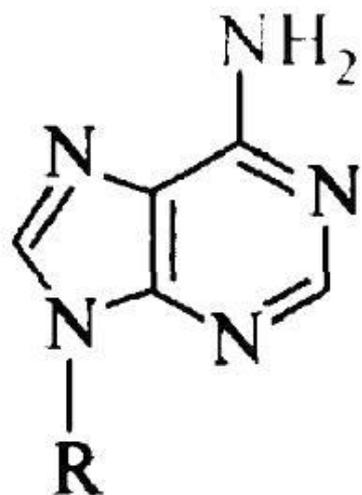
**сдвиг таутомерного равновесия.**

# Мутации

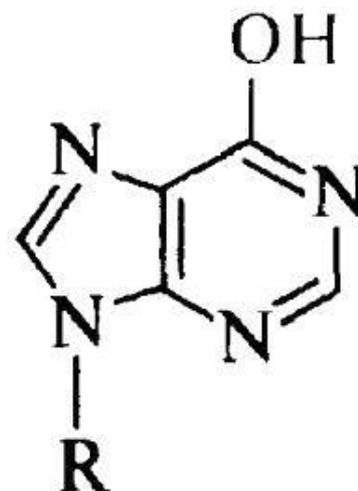


**замена пары оснований на другую**

# Мутации под воздействием химических факторов



аденозин  
(R — остаток рибозы)

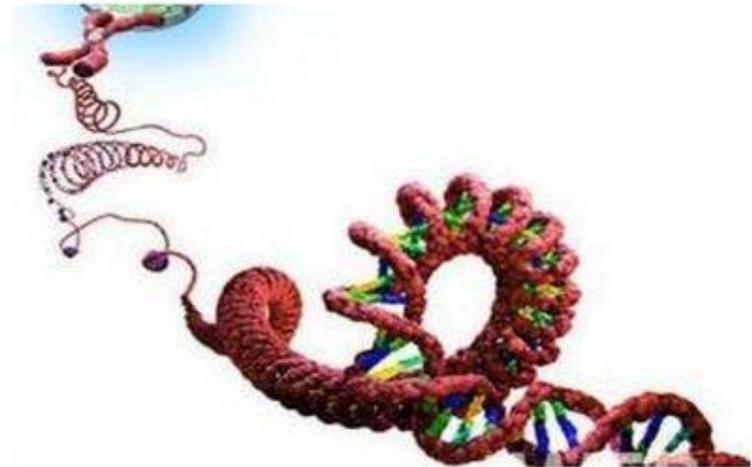
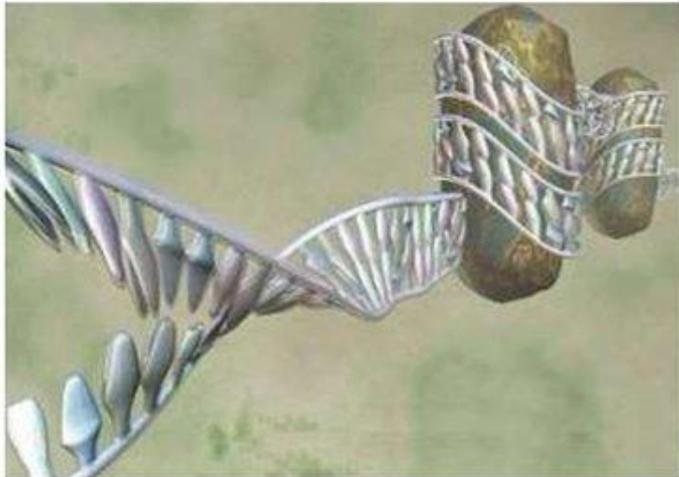
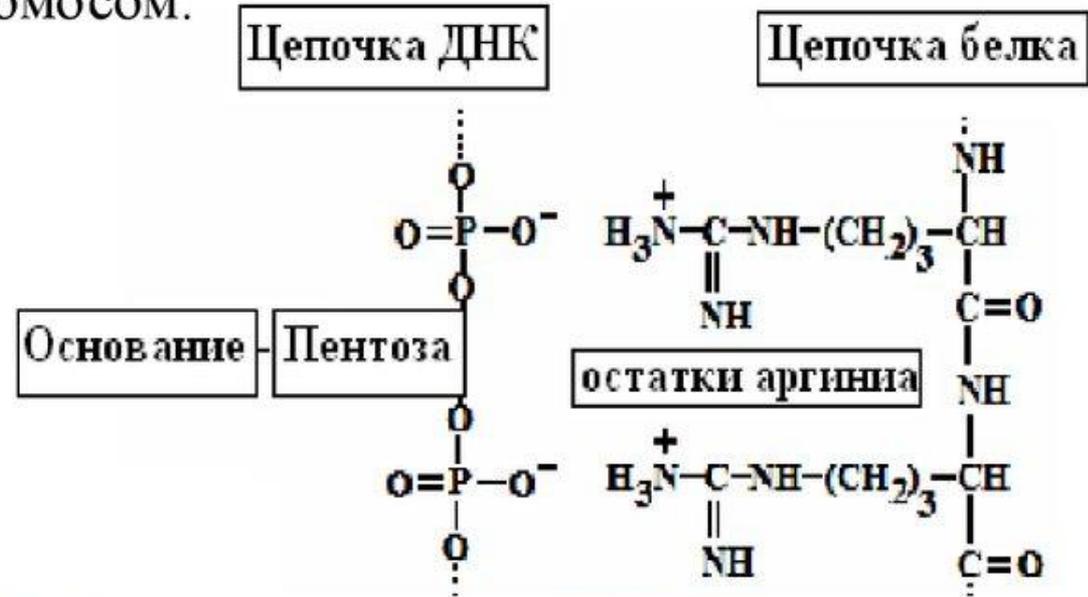


инозин

гипоксантин  
·ЦИТОЗИН

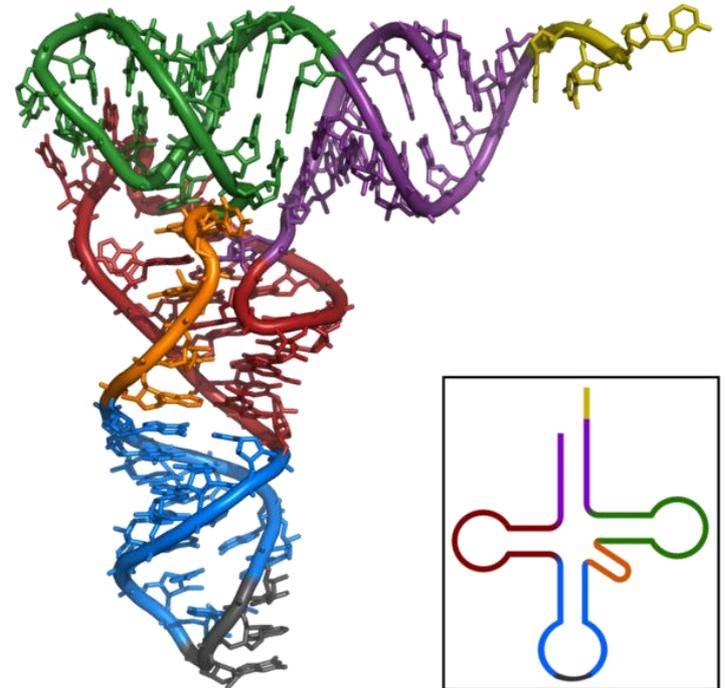
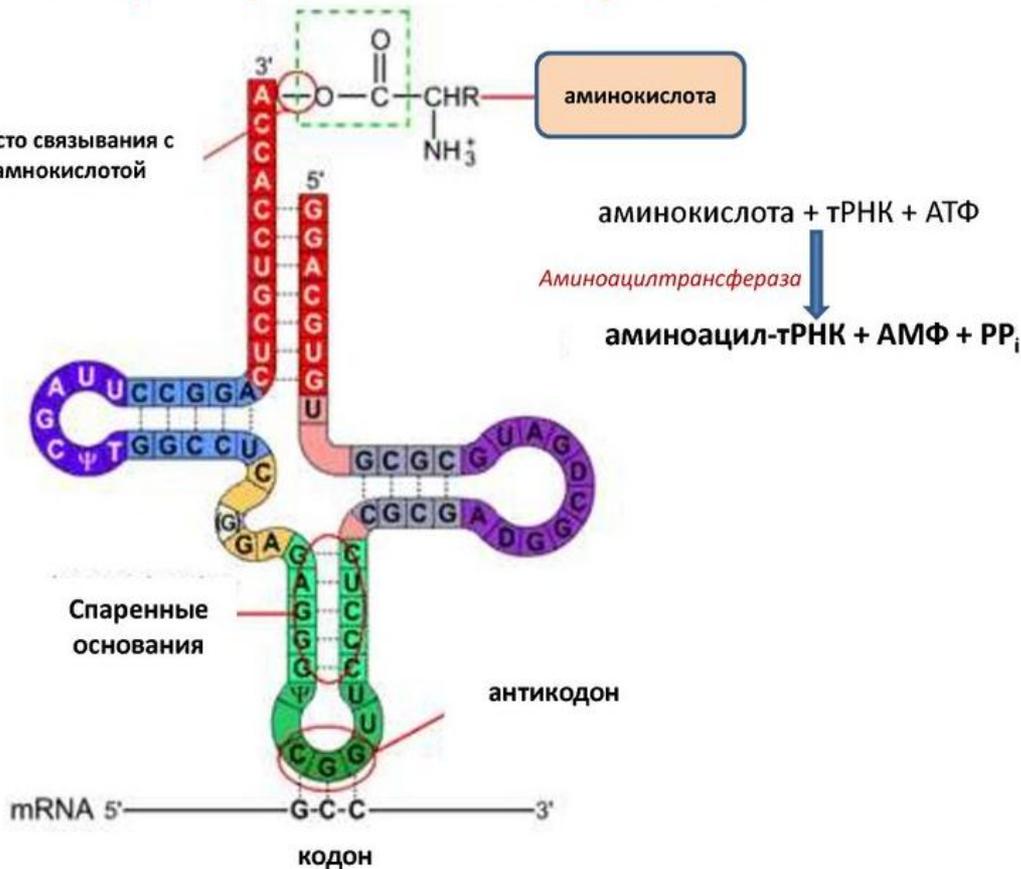
# Третичная структура ДНК

Третичная структура ДНК эукариот формируется путем взаимодействия с ядерными белками и на определенном этапе клеточного цикла приобретает форму хромосом.

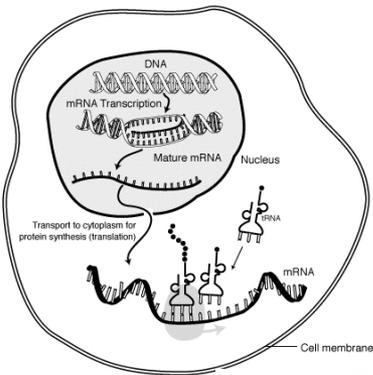


# Виды РНК

- Транспортная (т-РНК) 80-100 нуклеотидов
    - 10% всей РНК клетки
- Функция: перенос аминокислоты к месту синтеза белка



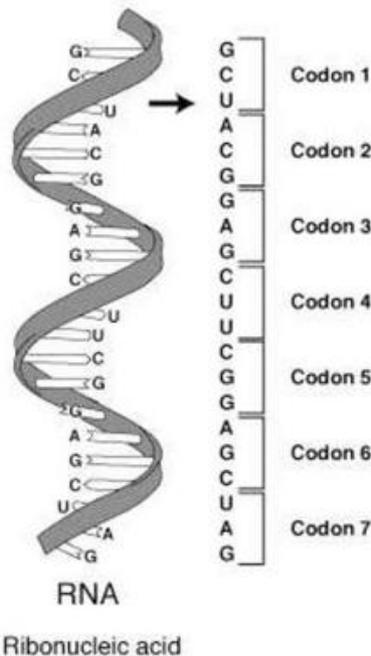




# ВИДЫ РНК

## иРНК

- Одноцепочечный полинуклеотид (300-30000 нуклеотидов)
- Комплементарная копия генов ДНК ( А-У, Г-Ц), содержащая **информацию** об аминокислотных последовательностях белков.



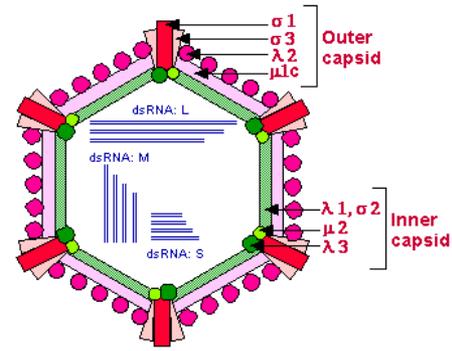
- У **прокариот** мРНК содержат нуклеотидные последовательности для кодирования нескольких белков **полицистронные мРНК**
- мРНК **эукариот** обычно кодируют одну полипептидную цепь **-моноцистронные мРНК**.
- Триплет рибонуклеотидов, соответствующий одной аминокислоте-**кодон**

# Нуклеиновые кислоты. Структура и функции.

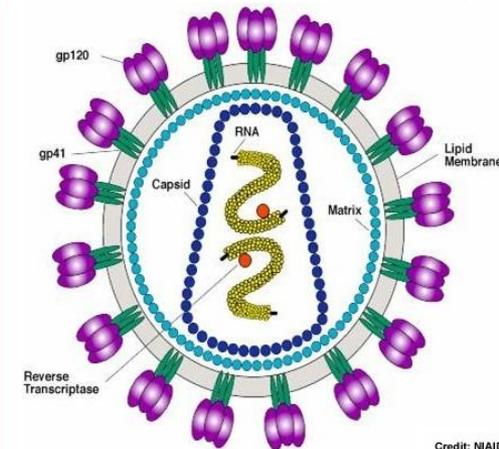
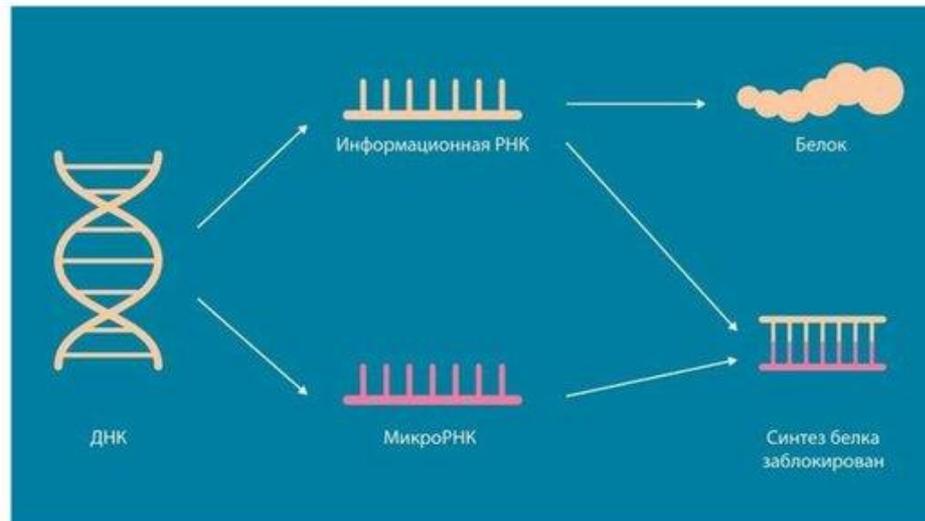
## миРНК

- МикроРНК (англ. microRNA, miRNA) — малые **некодирующие** молекулы РНК длиной **18—25 нуклеотидов**
- обнаружены у **растений, животных** и некоторых **вирусов** (около 2000, 2017г.: Составлен Атлас миРНК)
- **Регулируют экспрессию генов** путём **РНК-интерференции** (процесс подавления экспрессии гена на разных уровнях)
- Обнаружены **внутриклеточные** и **внеклеточные** (циркулирующие) микроРНК

**!!! применение микроРНК в диагностике и лечении раковых заболеваний**



Реовирус



ВИЧ

# Различия между ДНК и РНК

| <b>ДНК</b>   | <b>РНК</b>  |
|--|---|
| Пентоза в составе нуклеотида представлена <b>дезоксирибозой</b>                              | Пентоза в составе нуклеотида представлена <b>рибозой</b>  |
| Азотистые основания: аденин, гуанин, цитозин, <b>тимин</b>                                   | Азотистые основания: аденин, гуанин, цитозин, <b>урацил</b>   |
| <b>Правила Чаргаффа:</b> число пуриновых оснований (А + Г) равно числу пиримидиновых (Ц + Т) | <b>Содержание аденина не обязательно равно содержанию урацила</b> , содержание гуанина не обязательно равно содержанию цитозина |
| <b>Двухцепочечная молекула</b> (спираль)   | <b>Однцепочечная молекула</b>   |
| Хранение, воспроизведение ген. информации.   | Реализация ген. информации (транскрипция, трансляция)   |

## Генетический код

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

## Свойства генетического кода

1) **Триплетность:** одна аминокислота кодируется тремя нуклеотидами. Эти 3 нуклеотида в ДНК называются триплет, в мРНК – кодон, в тРНК – антикодон.

2) **Избыточность:** аминокислот всего 20, а триплетов, кодирующих аминокислоты – 61, поэтому каждая аминокислота кодируется несколькими триплетами.

3) **Однозначность:** каждый триплет (кодон) кодирует только одну аминокислоту.

4) **Универсальность:** генетический код одинаков для всех живых организмов на Земле.

# Функции нуклеиновых кислот

## Хранение (носители) генетической информации

Генетическая информация записана в *генах*. В них закодирована первичная структура белков.

## Передача генетической информации дочерним клеткам при делении и организмам при их размножении

Передача осуществляется посредством репликации.

## Участие в реализации генетической информации (синтез белка)

реализация наследственной информации в клетке осуществляется в два этапа: сначала информация о структуре белка копируется с ДНК на иРНК (транскрипция), а затем реализуется на рибосоме в виде конечного продукта — белка (трансляция).

ДНК → РНК → белок