

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА

Нуклеиновые кислоты

Лекция 3

Если Вы НЕ ЗНАЕТЕ:

1. Что такое репликация
транскрипция
процессинг
трансляция

2. Из чего состоит ДНК
РНК
белок

НА ЭКЗАМЕН
ДАЖЕ НЕ ПРИХОДИТЕ !!!

Рекомендуемая литература

УРОВНИ ТОНКОЙ СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ХРОМАТИНА
СПб., 2013

http://www.cytspb.rssi.ru/education/chikhirzhina_structure_chromatine_2013.pdf

КОНИЧЕВ А. С. Молекулярная биология. М.: Академия, 2012

ЖИМУЛЕВ И.Ф. Общая и молекулярная генетика.

Издатель: Сибирское университетское издательство, 2007

<http://www.biblioclub.ru>

МАТЕРИАЛЫ С САЙТА КАФЕДРЫ ГЕНЕТИКИ

genetics.kemsu.ru

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА. НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ.

Словарик



Словарь

Хроматин – это вещество хромосом – комплекс ДНК и белков

Нуклеиновые кислоты – это линейные биополимеры (полинуклеотиды), построенные из мономеров, соединенных фосфодиэфирными связями

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

РНК – рибонуклеиновая кислота

Нуклеозиды – содержат азотистое основание и рибозу (β -D-рибофуранозу) или дезоксирибозу (2-дезокси- β -D-рибофуранозу)

Нуклеотиды – это фосфаты нуклеозидов

Историческая справка



Johan Friedrich Miescher,
1811–1887

1868 г.

Швейцарский патологоанатом Иоган Фридрих Мишер выделил из клеточного ядра новое вещество, которое он назвал **нуклеином** (лат. nucleus – ядро), о чем сообщил в 1869 г. *(подробные данные были опубликованы в 1890 г., уже после смерти Мишера).*

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА. НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ.

Строение нуклеиновых кислот



Компоненты нуклеиновых кислот

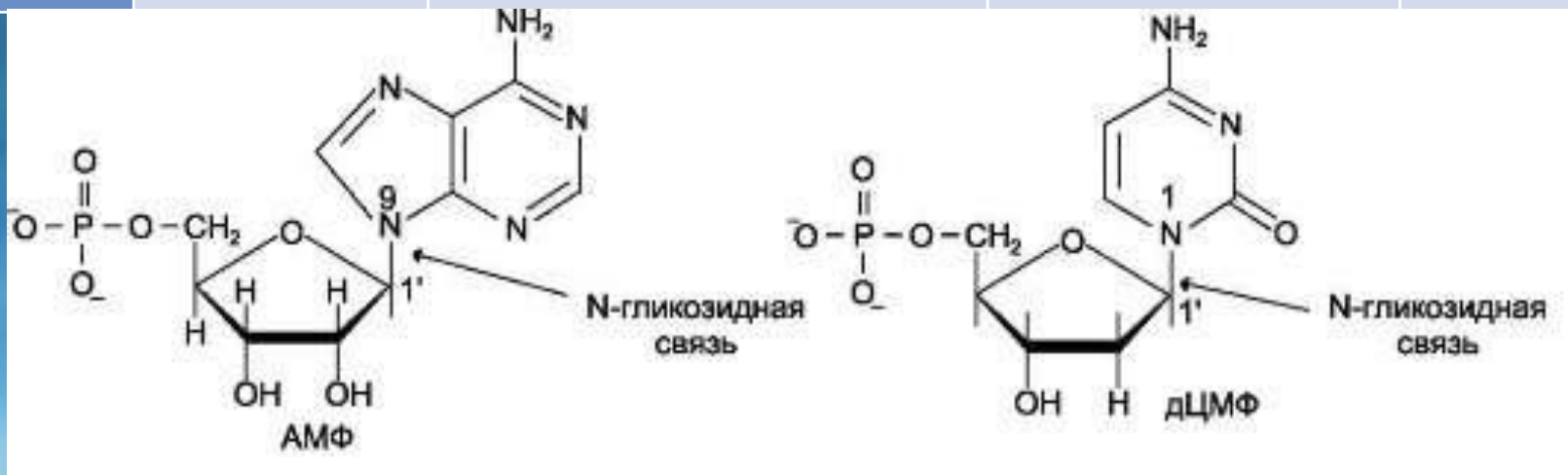


структурными единицами НК являются нуклеотиды, которые состоят из гетероциклического азотистого основания, моносахарида (пентозы) и остатка фосфорной кислоты

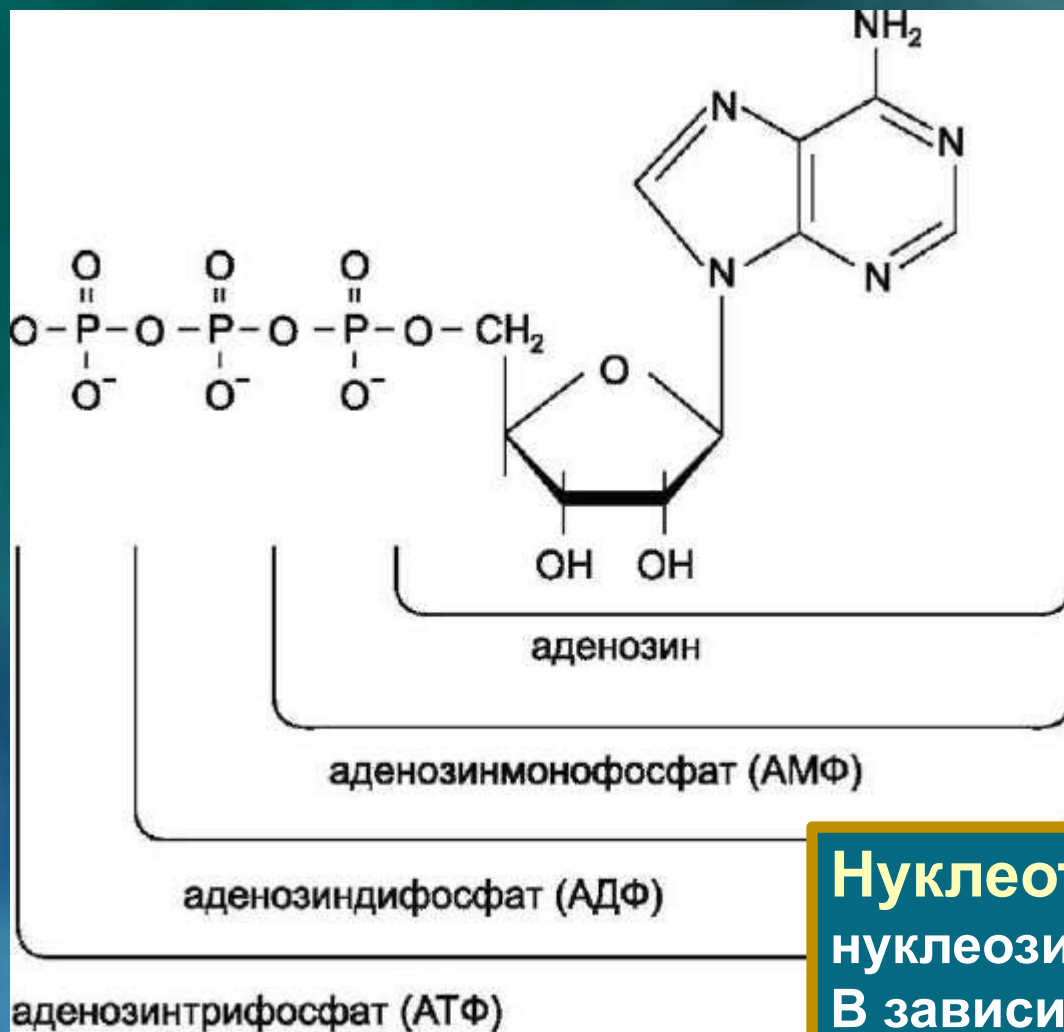
фосфатная группа присоединена к 5'-атому углерода моносахаридного остатка **5'-фосфоэфирной связью**
основание – к 1'-атому **N-гликозидной связью**

Номенклатура нуклеотидов

Азотистое основание	Нуклеозид	Нуклеотид	Трёхбуквенное обозначение	Однобуквенный код
Аденин	Аденозин	Аденозинмонофосфат	АМФ	A
Гуанин	Гуанозин	Гуанозинмонофосфат	ГМФ	G
Цитозин	Цитидин	Цитидинмонофосфат	ЦМФ	C
Урацил	Уридин	Уридинмонофосфат	УМФ	U
Тимин	Тимидин	Тимидинмонофосфат	ТМФ	T



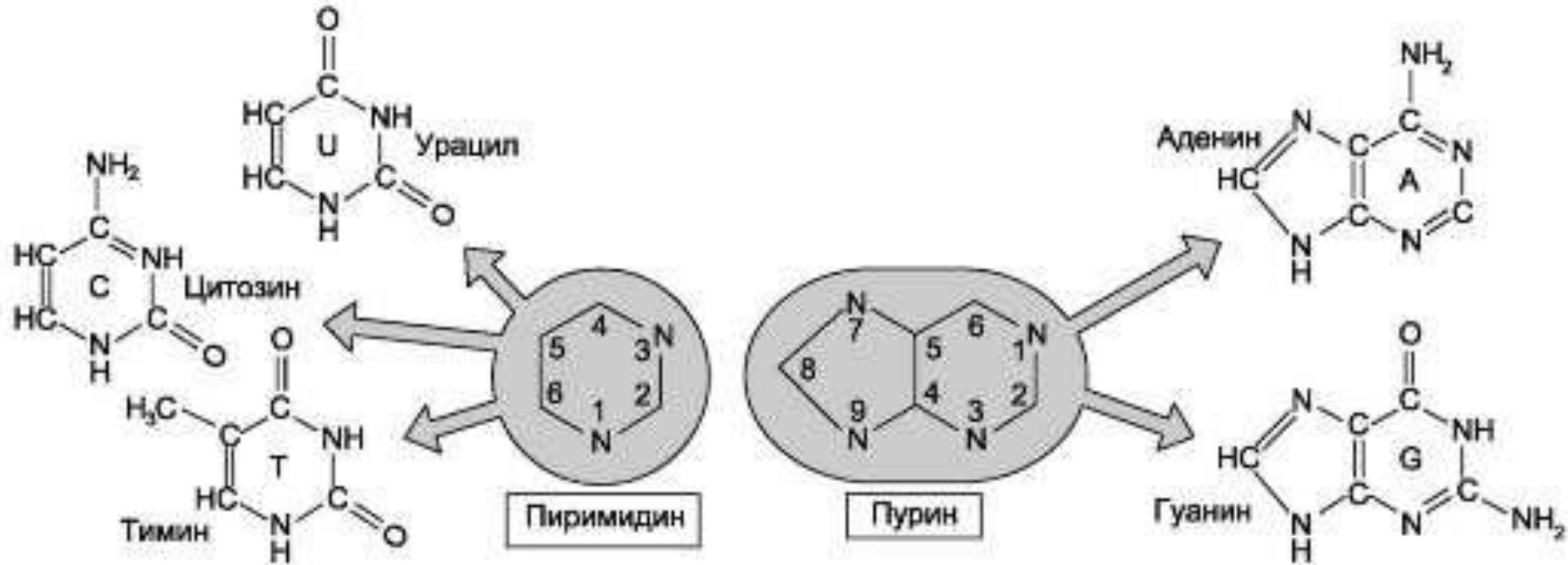
Пуриновый и пиримидиновый нуклеотиды



Нуклеотиды – фосфорные эфиры нуклеозидов.

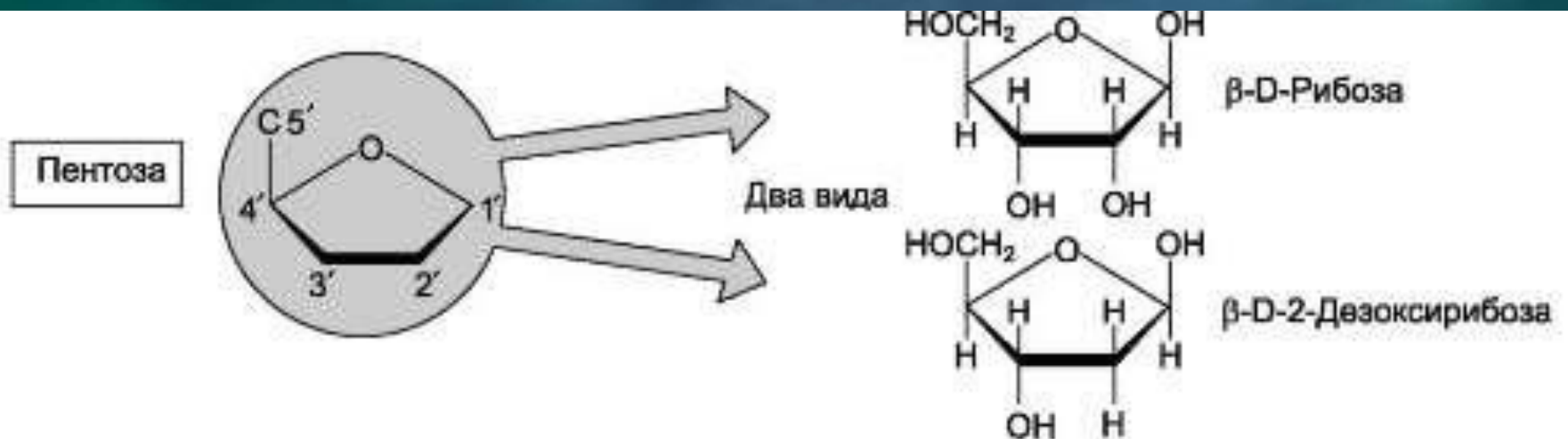
В зависимости от числа остатков фосфорной кислоты различают: нуклеозид**МОНО**фосфаты (НМФ), нуклеозид**ДИ**фосфаты (НДФ), нуклеозид**ТРИ**фосфаты (НТФ)

Строение нуклеоидов. Азотистые основания



производные пиримидинового и пуринового гетероциклов
(нумерация атомов в основаниях записывается внутри цикла)

Строение нуклеотидов. Сахара.



представлены рибозой (в составе РНК), либо дезоксирибозой (в составе ДНК).
Номера атомов записывают с внешней стороны цикла и к цифре добавляют штрих 1', 2', 3', 4' и 5'

Значение нуклеотидов

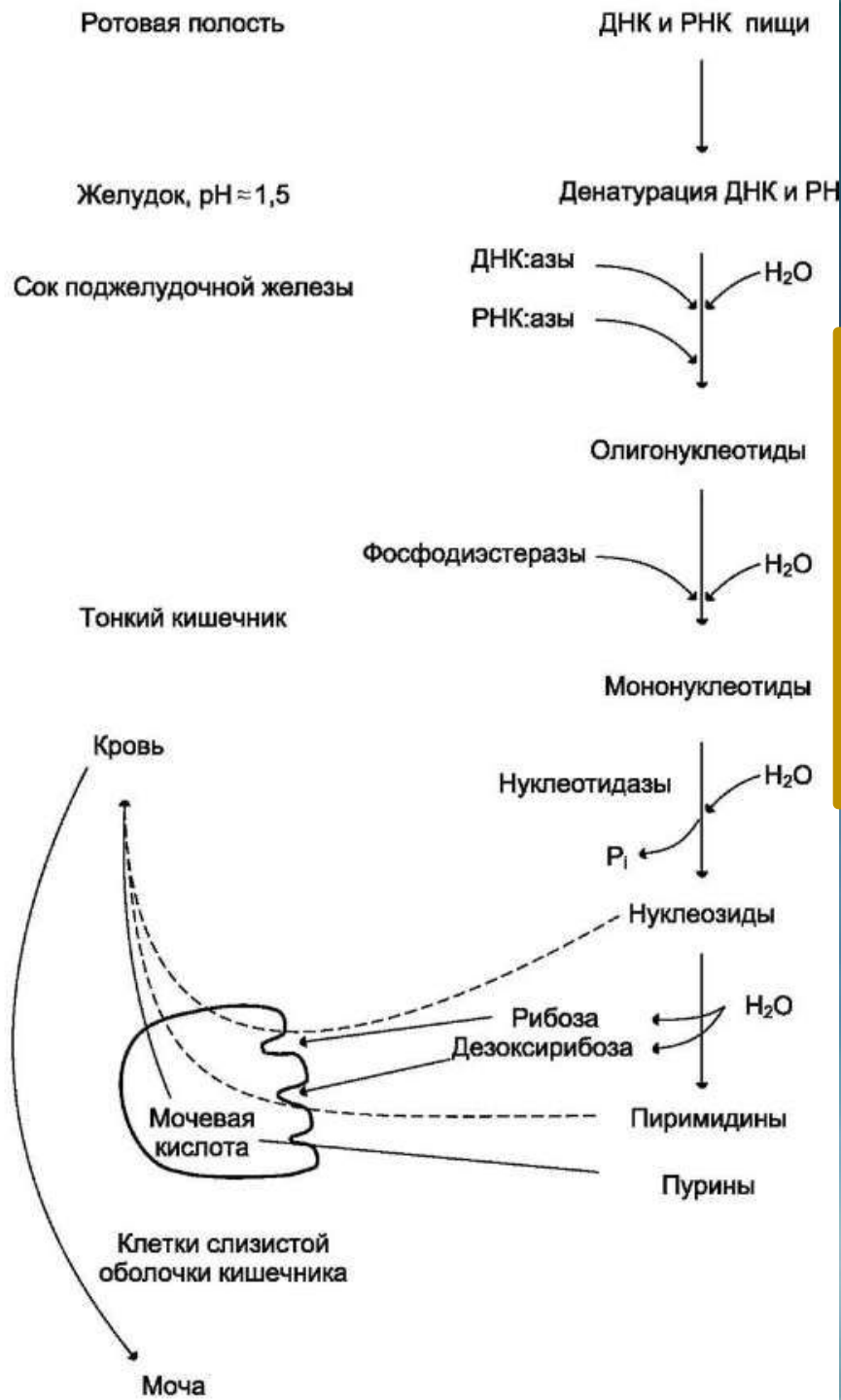
- Субстраты синтеза ДНК и РНК, без которых невозможно образование белков и клеточная пролиферация
- АДФ-АТФ – универсальный механизм трансформации энергии окисления в энергию биосинтетических процессов
- Циклические формы нуклеотидов (цАМФ, цГМФ) передают в клетку сигналы гормонов, нейромедиаторов и других регуляторных молекул
- Производные нуклеотидов служат донорами активных субстратов в синтезе полисахаридов, липидов и белков

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА. НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ.

Обмен нуклеотидов

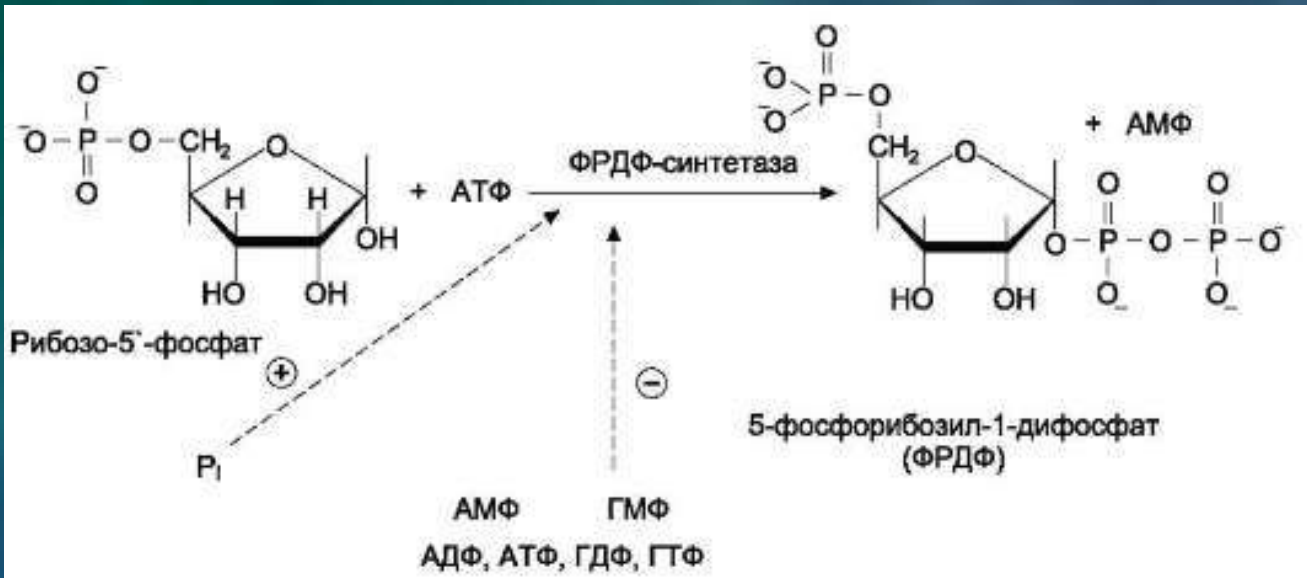


Обмен нуклеотидов



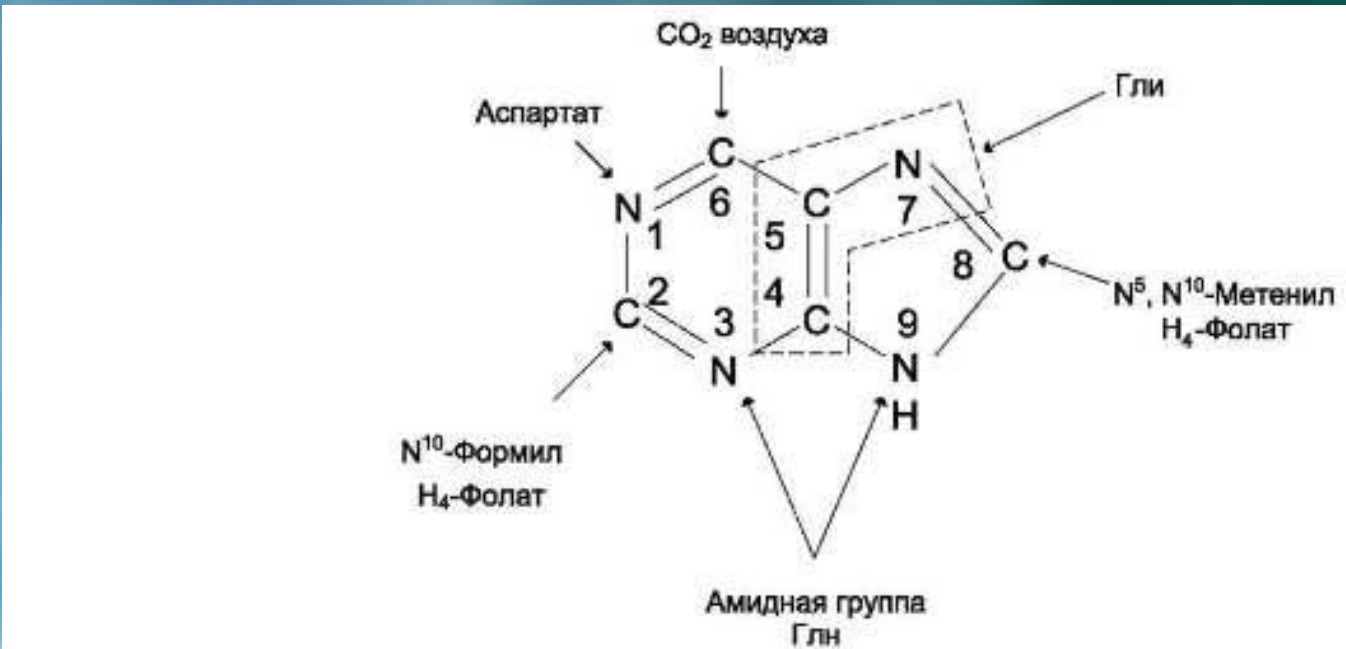
Пищевые пурины и пиримидины мало используются для синтеза нуклеиновых кислот. до 90% пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов синтезируются из простых предшественников **de novo**

Биосинтез пуриновых нуклеотидов



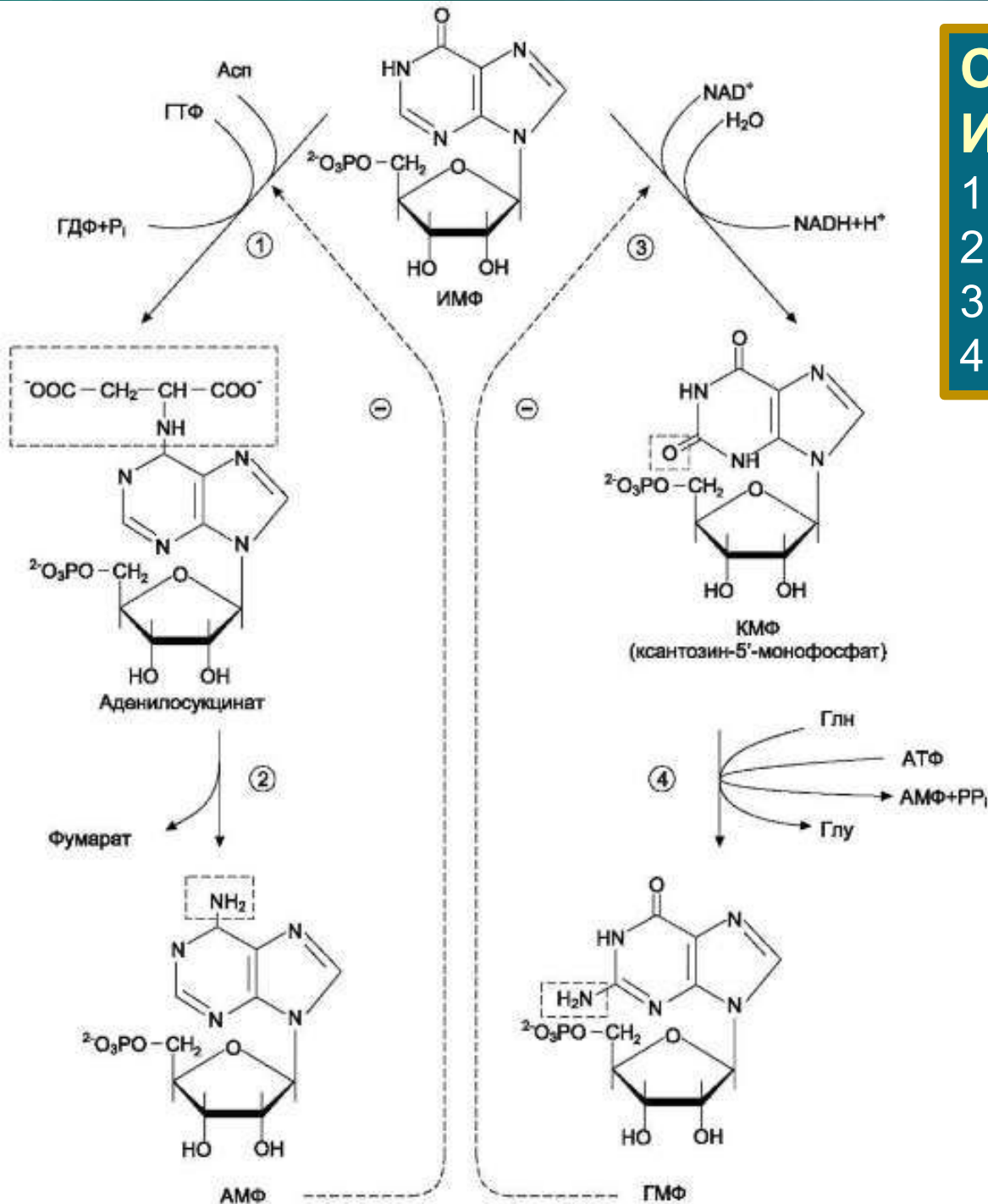
Образование 5-фосфорибозил-1-дифосфата.

Происхождение атомов С и N в пуриновом кольце.



Синтез АМФ и ГМФ из ИМФ.

1. аденилосукцинатсинтетаза
2. аденилосукциназа
3. ИМФ-дегидрогеназа
4. ГМФ-синтетаза.

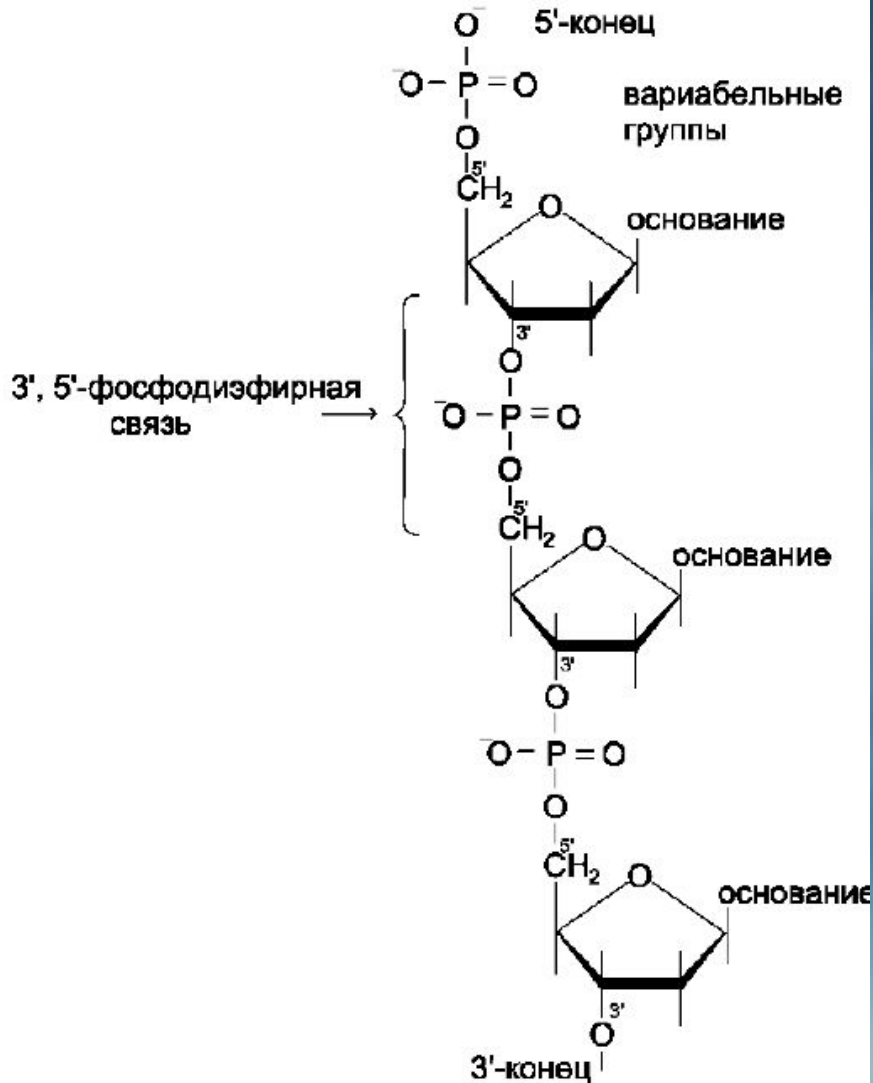


МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА. НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ.

Структура ДНК

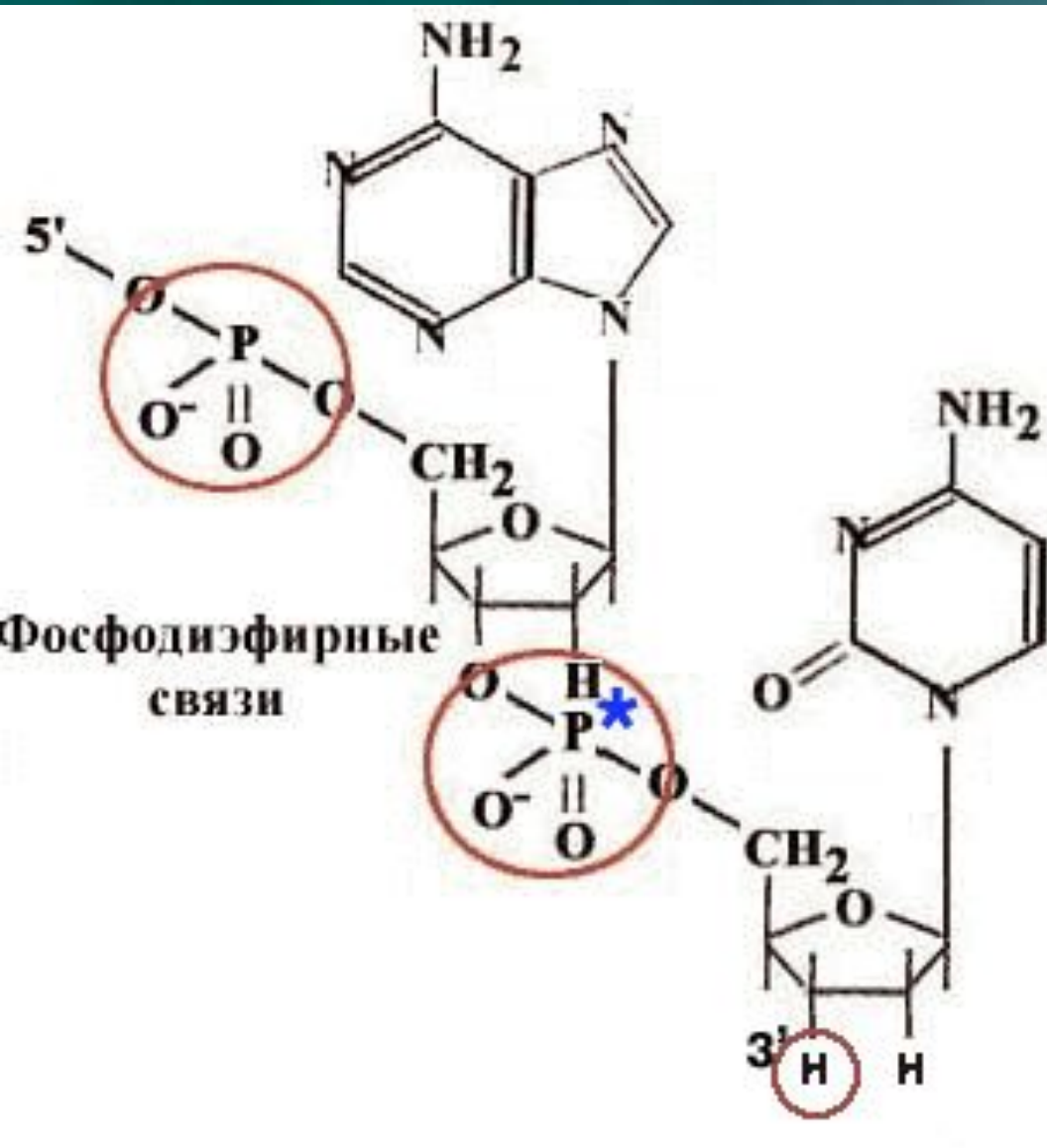


Первичная структура



Уникальность структуры и функциональная индивидуальность молекул НК определяются их первичной структурой.

Первичная структура ДНК - порядок чередования дезоксирибонуклеозидмонофосфатов (дНМФ) в полинуклеотидной цепи.



Фосфодиэфирная СВЯЗЬ

5'-группа атома одного нуклеотида связана с 3'-группой дезоксирибозы соседнего нуклеотида. На одном конце полинуклеотидной цепи находится **3'-конец**, а на другом **5'-конец**. Азотистые основания не принимают участия в соединении нуклеотидов одной цепи.

Связи в одноцепочечной ДНК

Вторичная структура

Историческая справка



*Джеймс Уотсон,
Френсис Крик*

1953 г.

Дж. Уотсон и Ф. Крик предложили модель пространственной структуры ДНК.

Согласно этой модели, молекула ДНК имеет форму спирали, образованную двумя полинуклеотидными цепями, закрученными относительно друг друга и вокруг общей оси.

ВОДОРОДНАЯ СВЯЗЬ

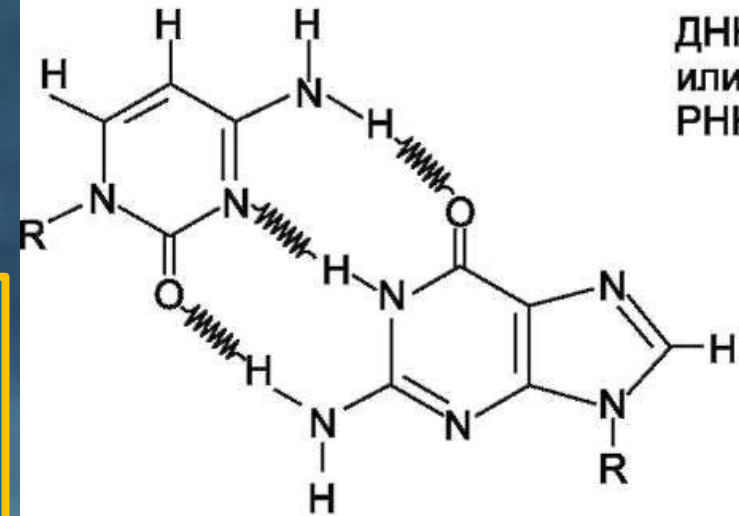
Образуется между комплементарными парами оснований противоположных цепей.

Пара **А-Т** стабилизируется двумя водородными связями, **Г-Ц** – тремя.

Длина ДНК измеряется числом комплементарных пар нуклеотидов.

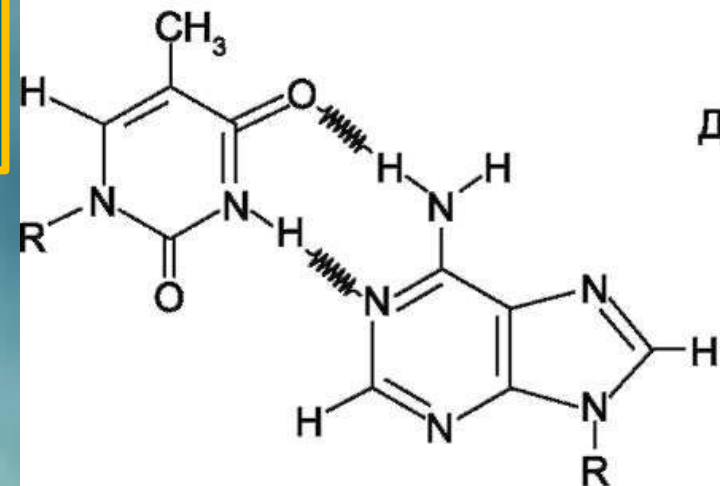
Например, двойная спираль ДНК, соответствующая 1 хромосоме, составляет 263 м.п.н.

Цитозин ∷∷ Гуанин
(три водородные связи)

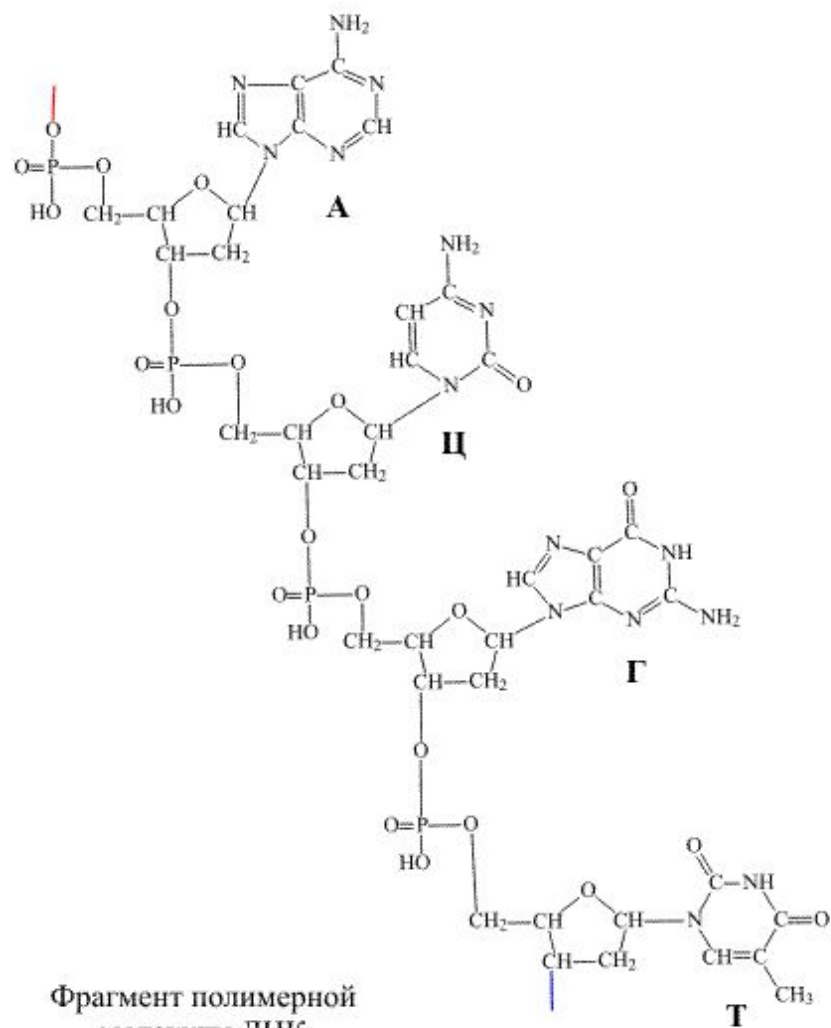


ДНК
или
РНК

Тимин ∷∷ Аденин
(две водородные связи)



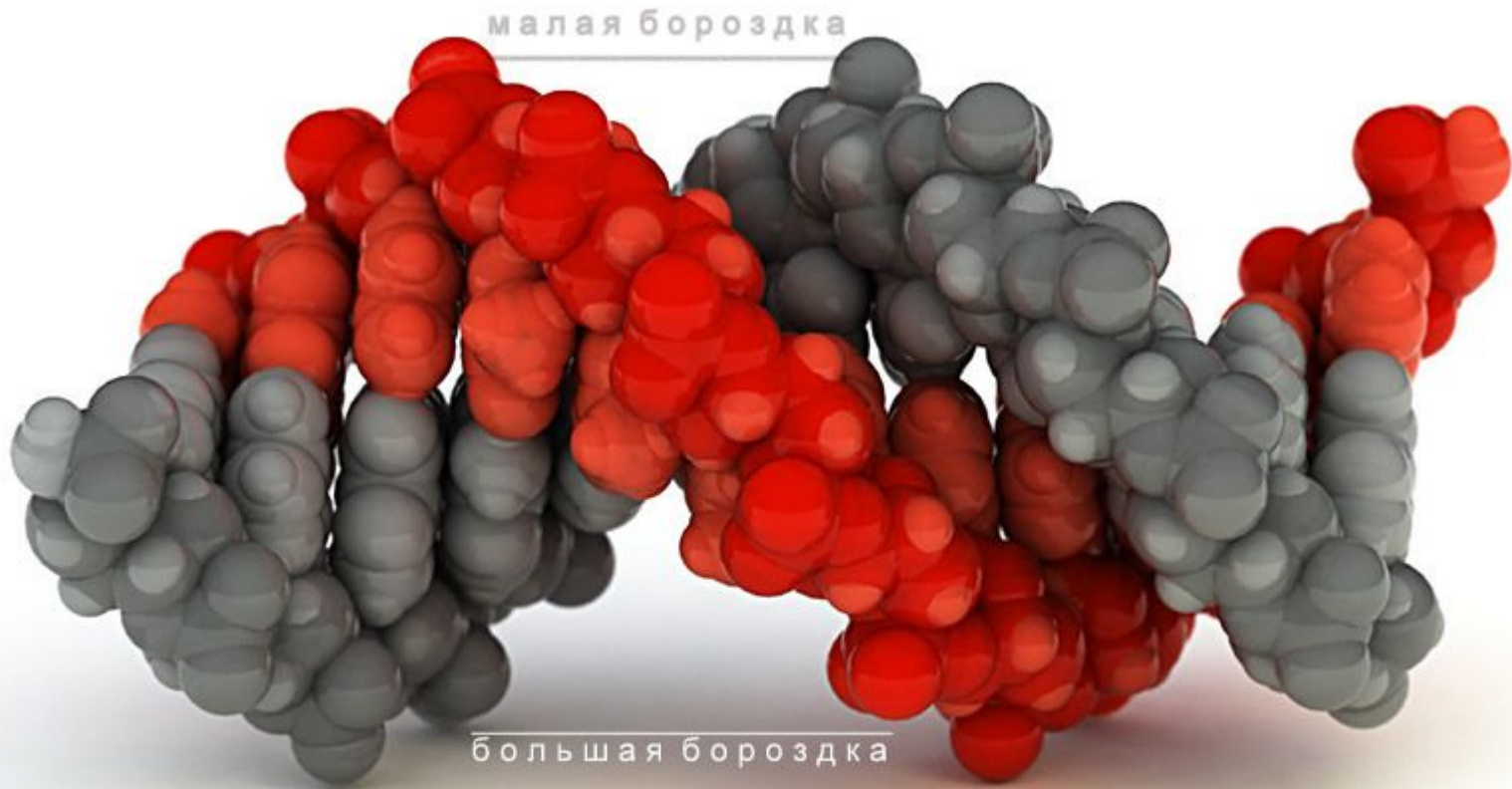
ДН



Фрагмент полимерной
молекулы ДНК

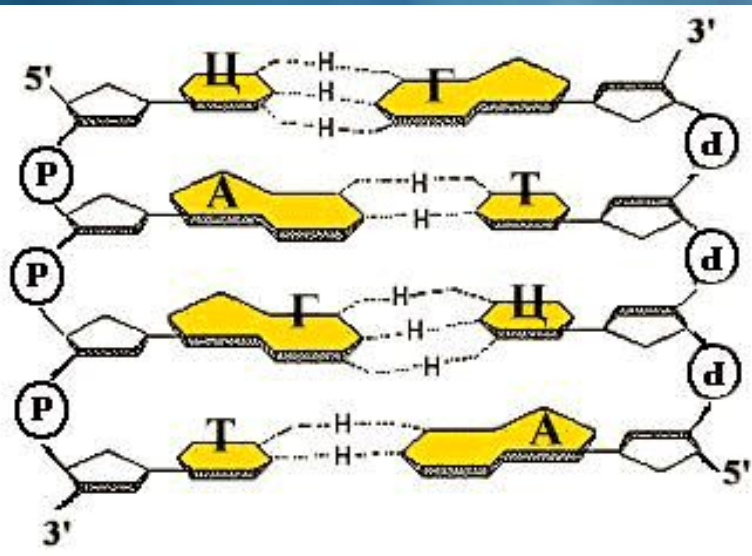
Цепи ДНК образуют 2 желоба - малую и большую борозды.

B-DNA



Характеристики вторичной структуры ДНК

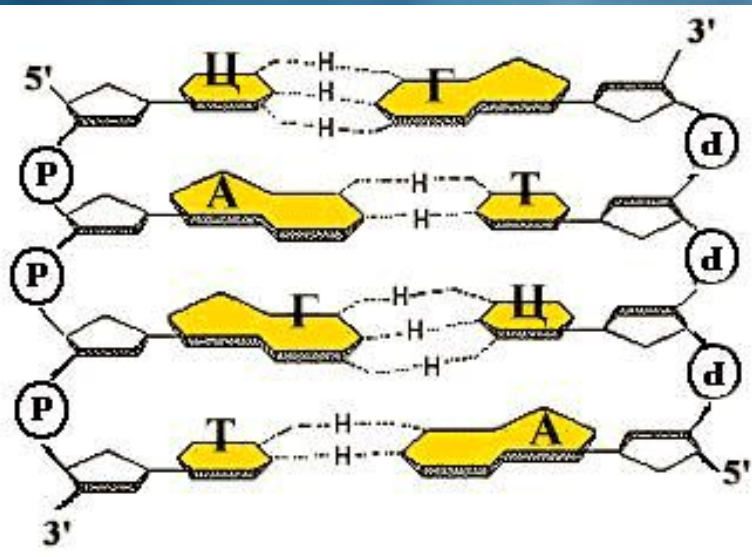
Нерегулярность



Существует регулярный сахарофосфатный остов, к которому присоединены азотистые основания. Их чередование нерегулярно.

Характеристики вторичной структуры ДНК

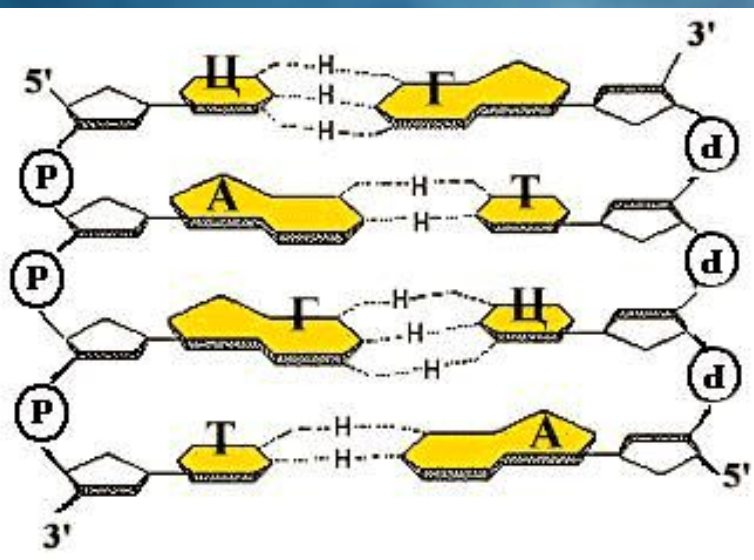
Антипараллельность



ДНК состоит из двух полинуклеотидных цепей, ориентированных антипараллельно. 3`-конец одной расположен напротив 5`-конца другой.

Характеристики вторичной структуры ДНК

Комплементарность

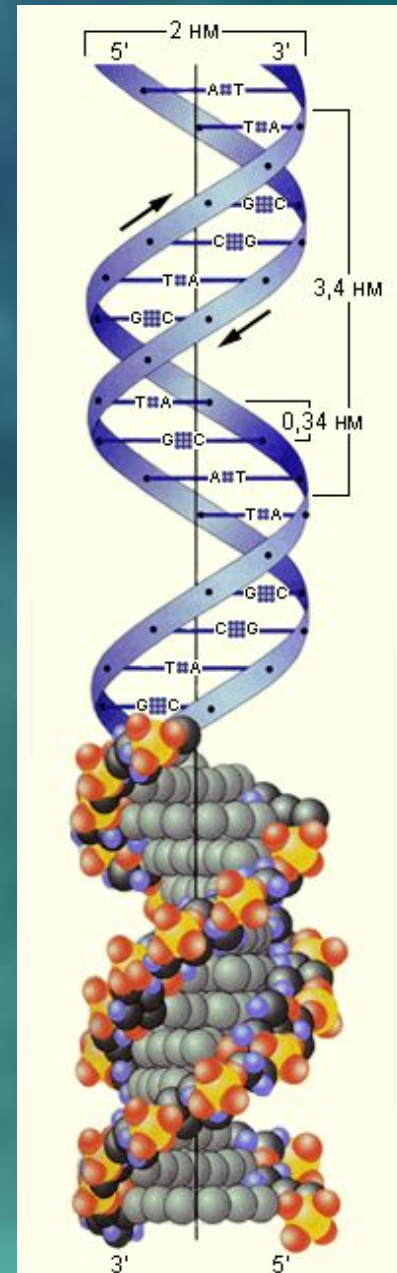


Каждому азотистому основанию одной цепи соответствует строго определенное основание другой цепи. Соответствие задается стереохимией.

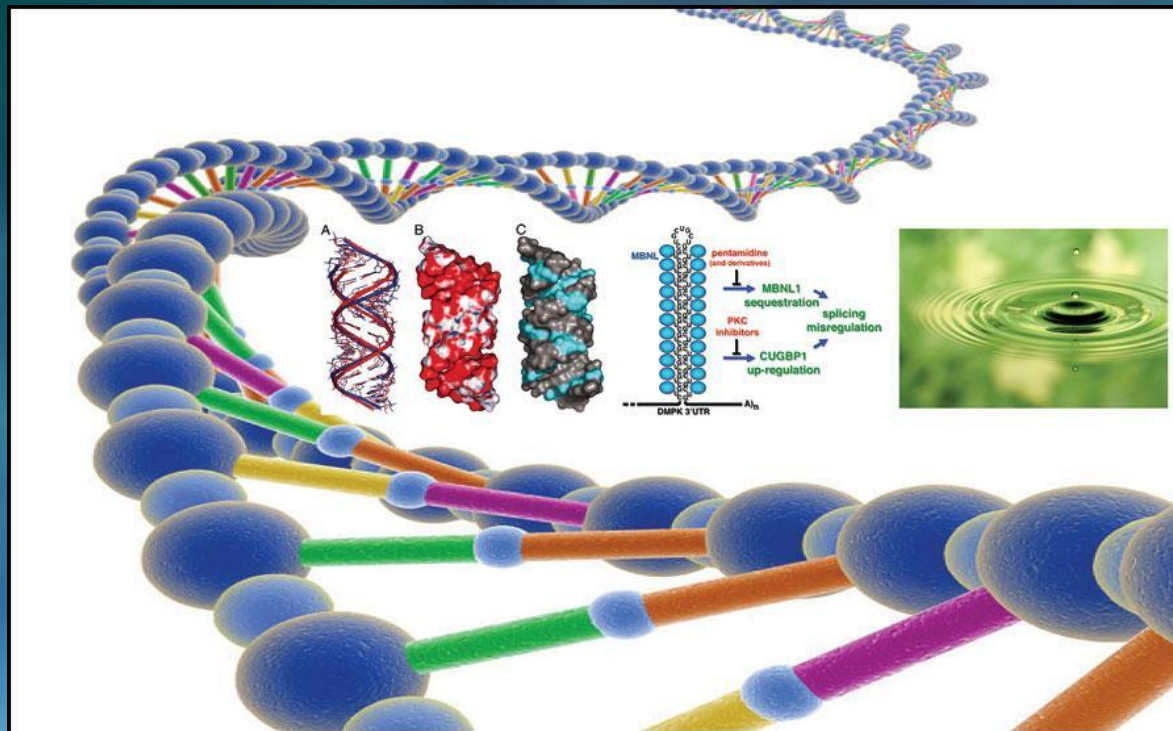
Характеристики вторичной структуры ДНК

Регулярная вторичная структура

Две комплементарные, антипараллельно расположенные полинуклеотидные цепи образуют правые спирали с общей осью



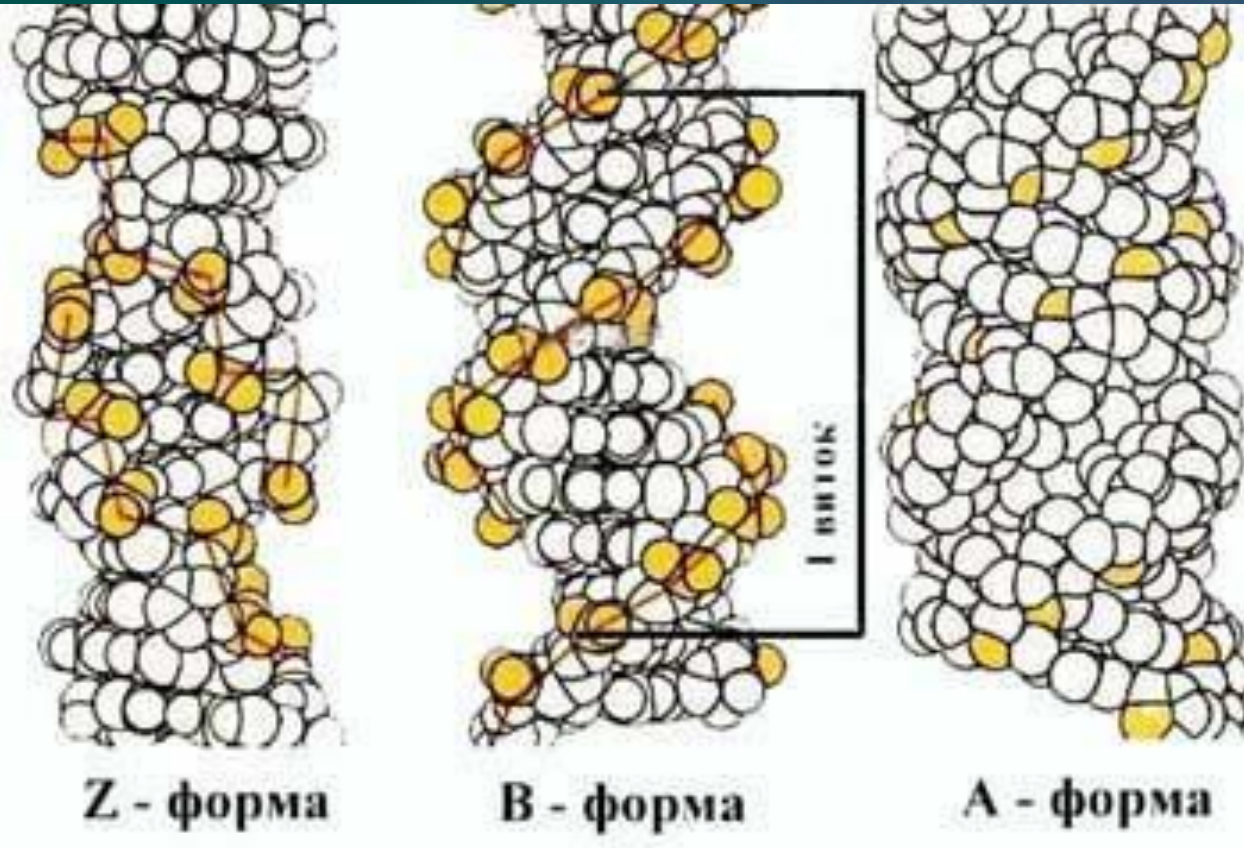
Формы двойной спирали ДНК



В зависимости от pH среды, ионной силы, концентрации воды и т.п. конфигурация двойной спирали может меняться.

Существует более 10 форм ДНК, которые различаются количеством пар оснований приходящихся на один виток, углом наклона оснований к вертикальной оси.

Формы двойной спирали ДНК

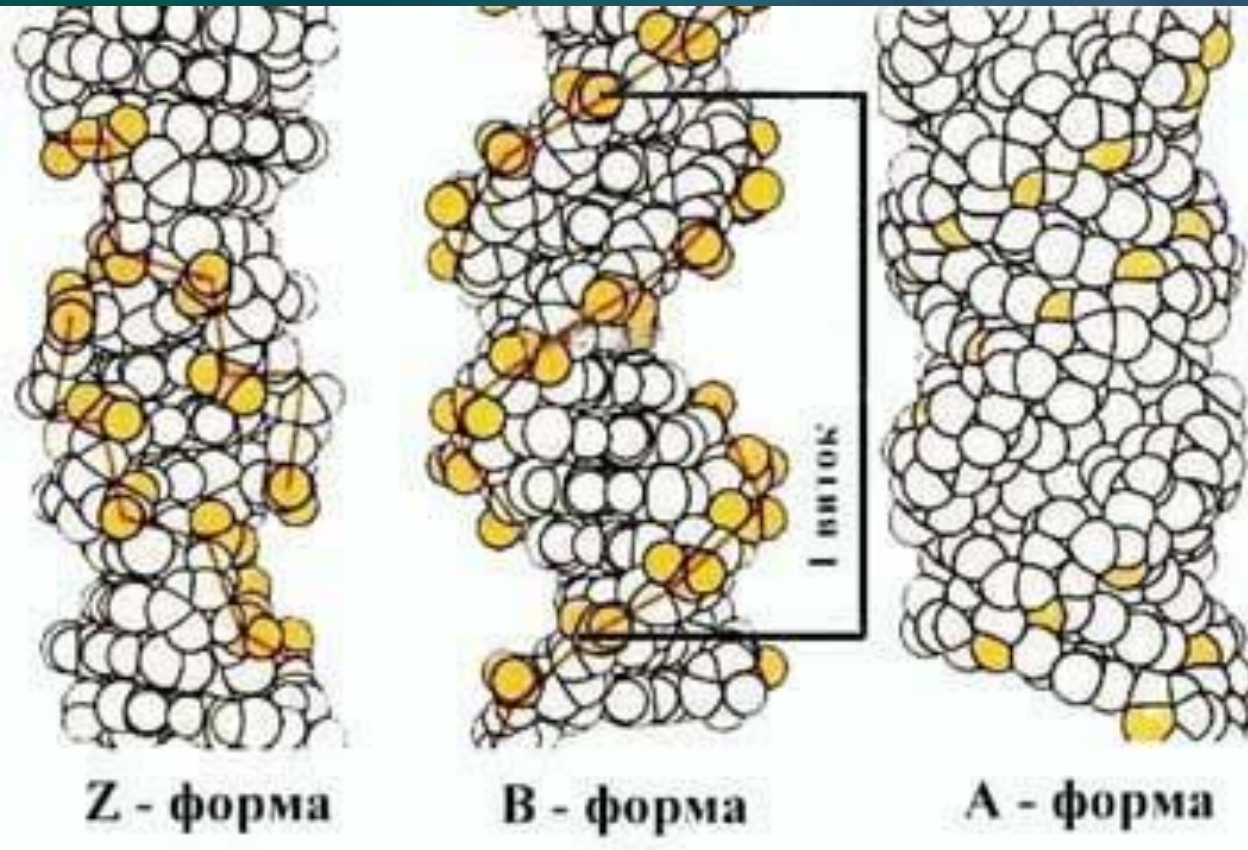


В-ФОРМА

на один виток (шаг) спирали (3.4 нм) приходится 10 комплементарных пар. Диаметр спирали 20Å: пуриновый нуклеотид занимает 12Å, пиримидиновый - 8Å. В В-форме ДНК принимает участие в процессах репликации

Å - Ангстрем $(10)^{-10}$ м

Формы двойной спирали ДНК



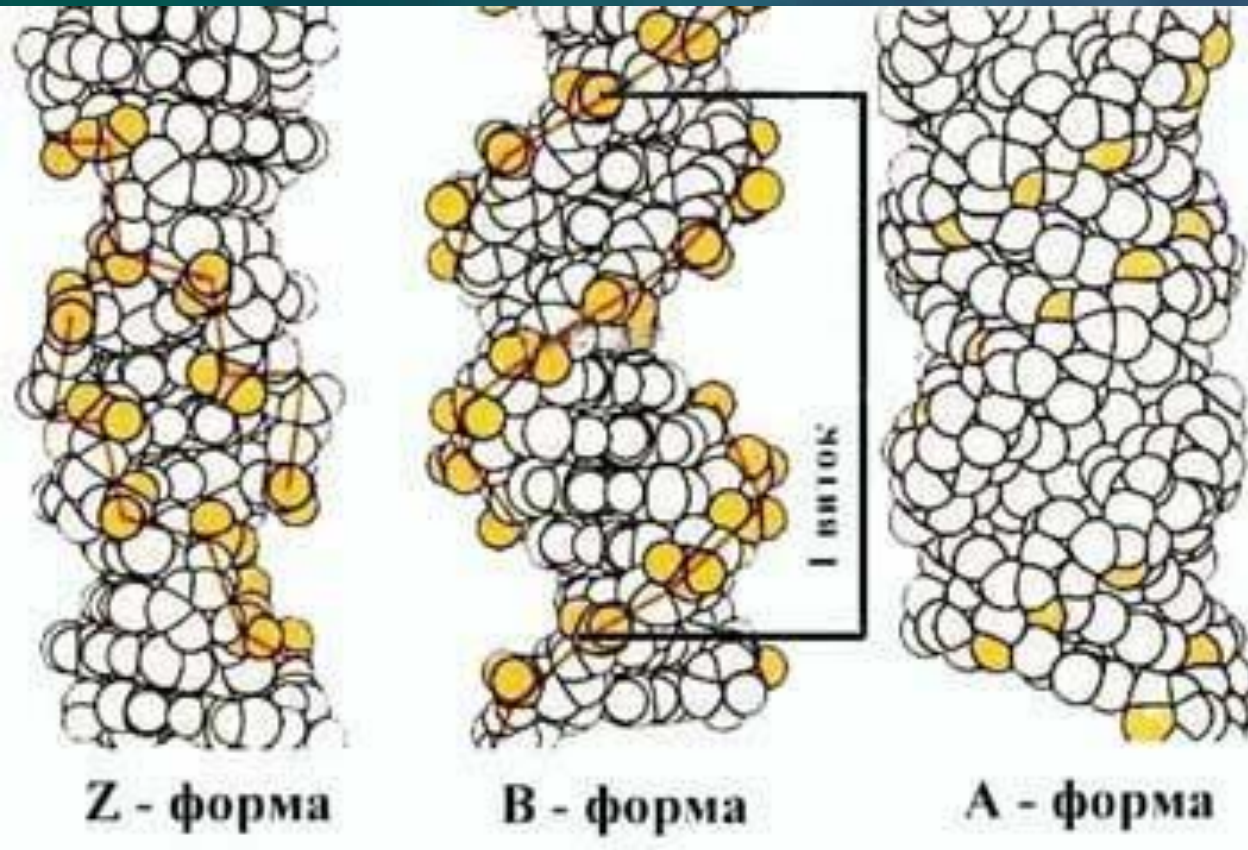
А-ФОРМА

11 пар азотистых оснований на виток. Шаг спирали равен приблизительно 2.8 нм. В А-форме ДНК принимает участие в процессах транскрипции

-10

Å - Ангстрем (10) м

Формы двойной спирали ДНК

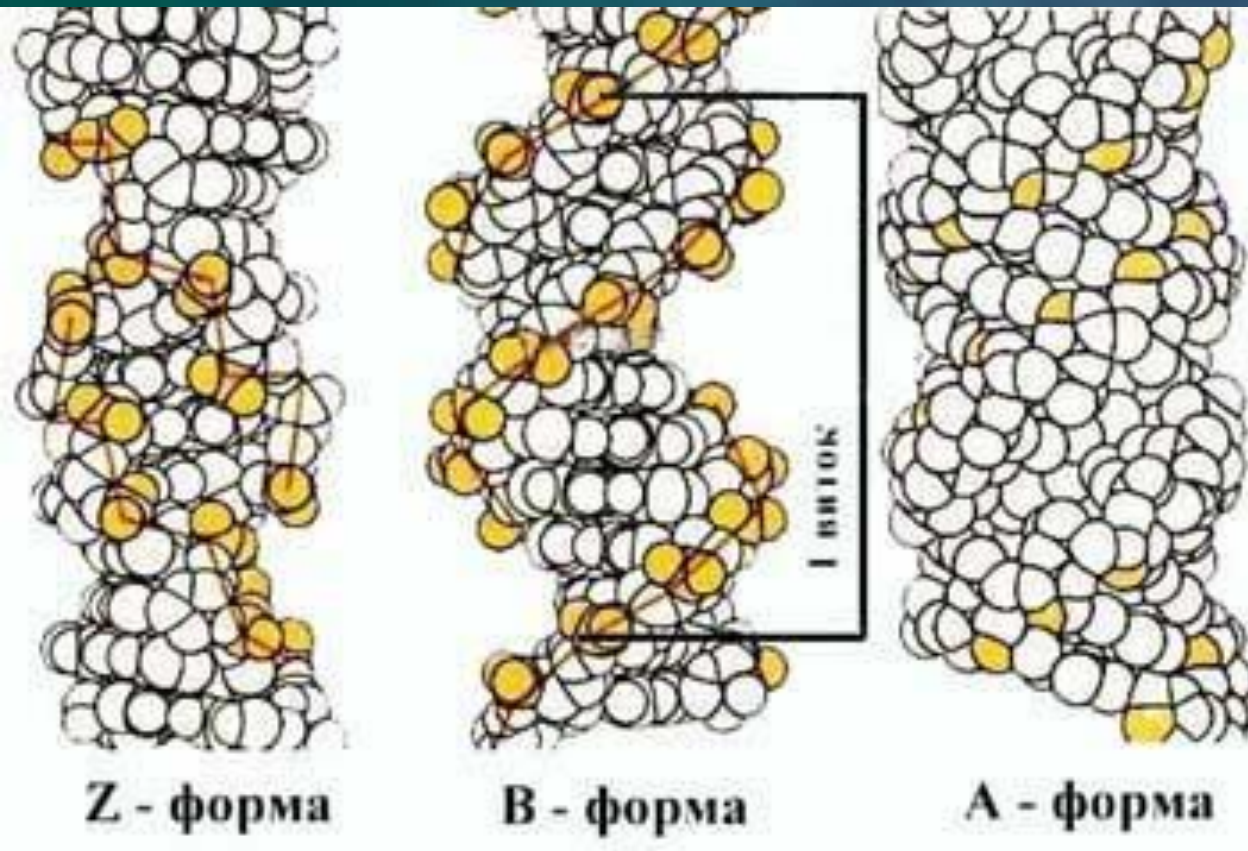


С-ФОРМА
шаг спирали 31Å,
9.3 пар оснований на
ВИТОК.

-10

Å - Ангстрем (10) м

Формы двойной спирали ДНК



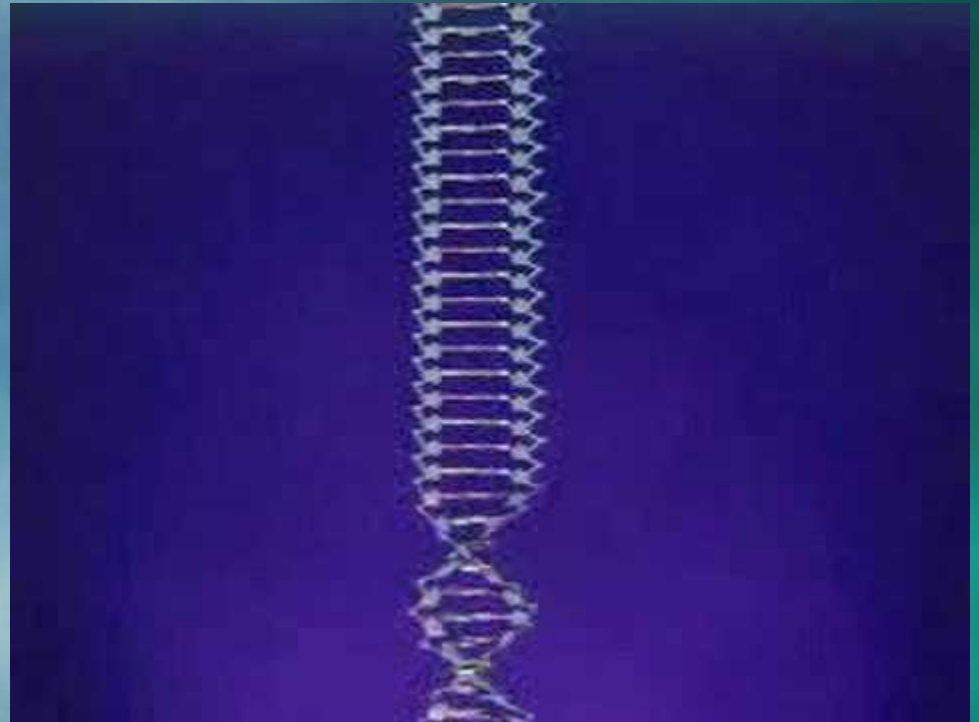
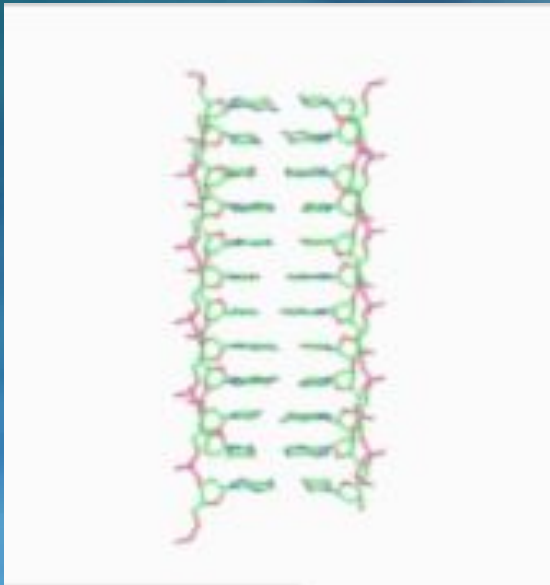
Z – ФОРМА «ЗИГЗАГ»
Высота шага спирали
44.5 Å,
на виток приходится 12
пар нуклеотидов.

-10
Å – Ангстрем (10) м

Формы двойной спирали ДНК

Форма SBS (side by side)

лишена взаимозакрученности в двойную спираль.
Важна для биосинтеза ДНК



МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА. НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ.

Молекулярная организация ядерного хроматина



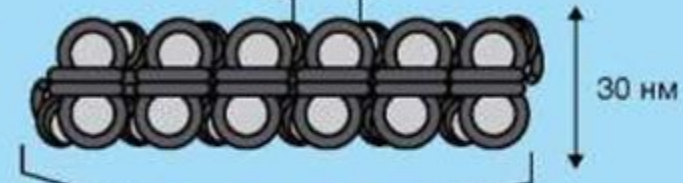
Короткий участок
двойной спирали ДНК



Хроматин в форме
«бусин на нити»



Хроматиновая фибрилла
30 нм, состоящая из
упакованных нуклеосом



Петли хроматиновой
фибриллы



Конденсированный
участок метафазной
хромосомы



Целая метафазная
хромосома



Третичная структура. Уровни компактизации ДНК. НУКЛЕОСОМА

– это повторяющийся структурный элемент хроматина, содержащий гистоновый октамер и ~150 п.н. ДНК.

Гистоны образуют **КОР** (сердцевину) нуклеосомы. Каждая молекула гистона представлена дважды. На кор наматывается ДНК - 1.75 левых витка спирали.



Гистоны – основные белки

- Выделяют 5 фракций гистонов
- Образуется около 60 млн. молекул каждой фракции на клетку
- Богаты лизином и аргинином
- Все гистоны, кроме H1, консервативны в эволюционном отношении
- Гистоны выполняют функцию, которая у всех эукариот обеспечивается одинаково.
- Любая мутация в гистоновых генах летальна.

Фракция	Лизин	Аргинин	лиз./арг	осн. АК/кис. АК	Мол. вес (Да)
Н1 (очень богатая лизином)	29%	1%	>20	5.4	23000
Н2В (умеренно богатая лизином)	16%	6%	~2.5	1.7	13774
Н2А (умеренно богатая лизином и аргинином)	11%	9%	~1	1.4	13960
Н4 (богатая аргинином и глицином)	11%	14%	~0.8	2.5	11282
Н3 (очень богатая аргинином); в ней есть цистеин, а в других - нет	10%	13%	~0.7	1.8	15348

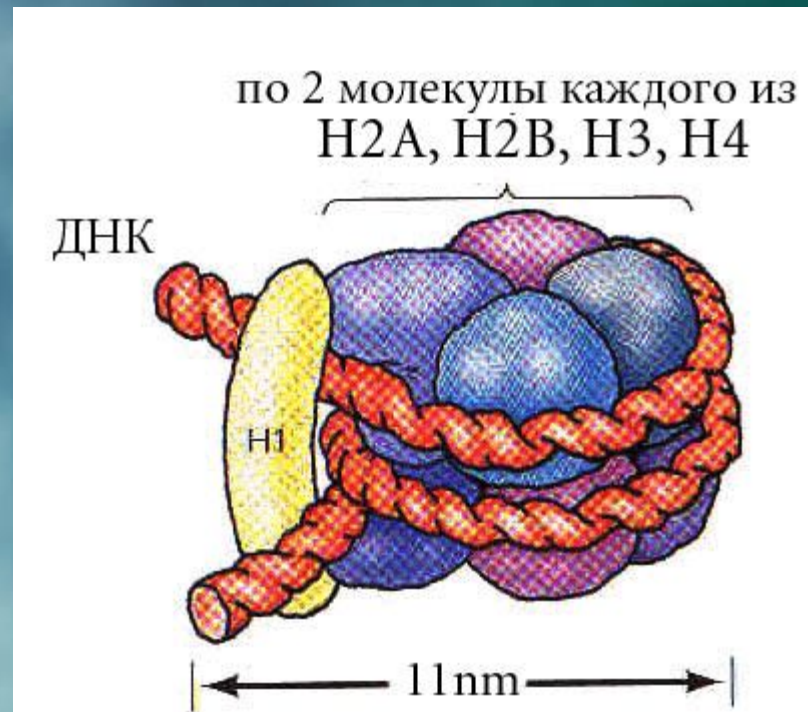
Трети́чная структура. Уровни компактизации ДНК. НУКЛЕОСОМА

С октамером контактирует 145 п.н. и 20-30-40 п.н. между нуклеосомными корами.

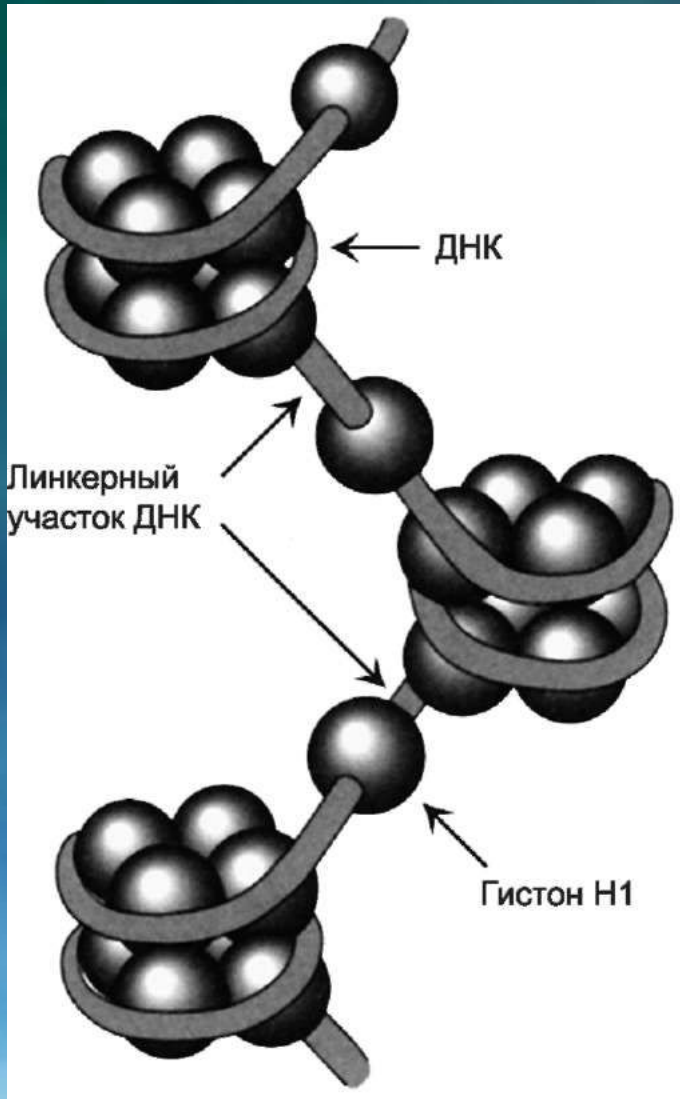
(Нуклеосомный уровень упаковки свойственен всей эукариотической ДНК, он дает укорочение в 7 раз. Диаметр увеличивается до 110 Å.)

При РЕПЛИКАЦИИ
нуклеосомный уровень
компактизации снимается.

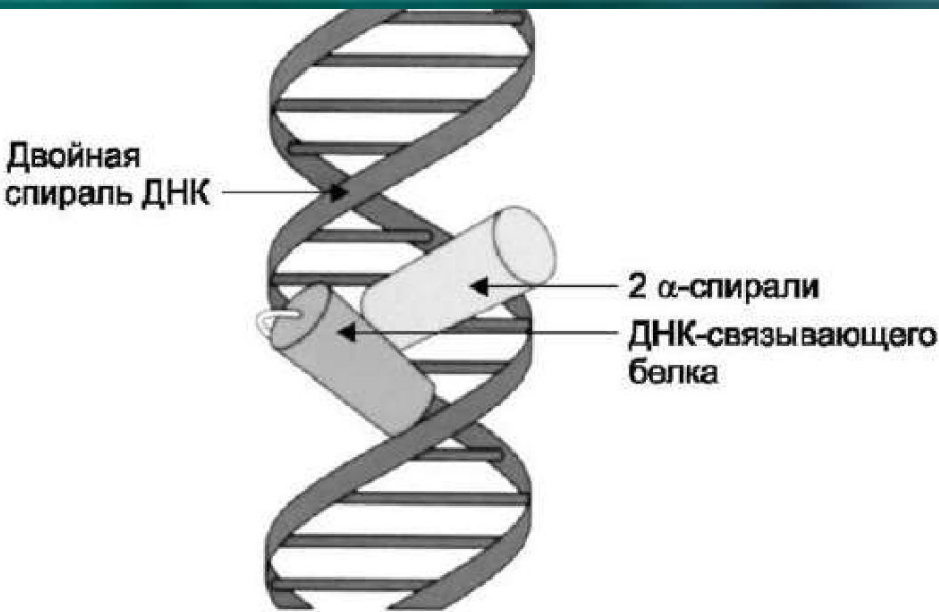
При ТРАНСКРИПЦИИ
нуклеосомы сохраняются.



Структура нуклеосом

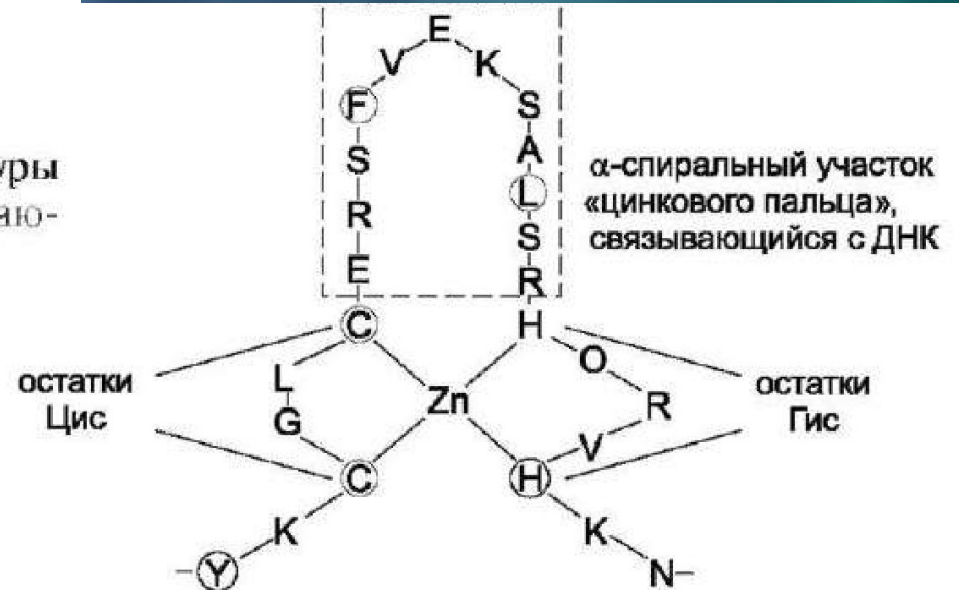


Негистоновые белки



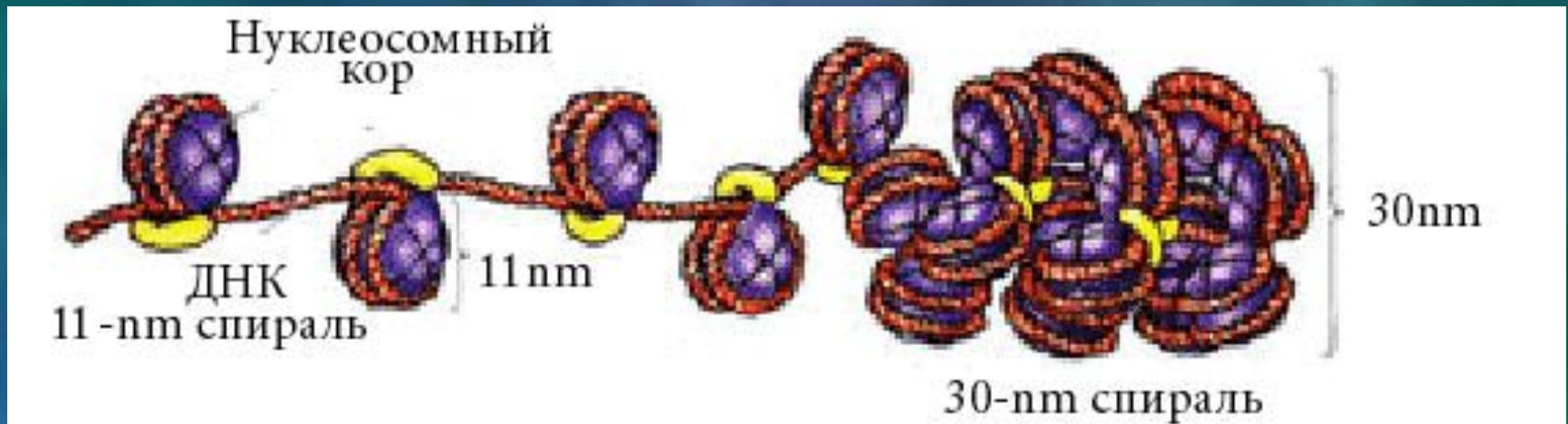
Связывание супервторичной структуры « α -спираль—поворот— α -спираль» ДНК-связывающего белка в большой бороздке ДНК.

Цинковый палец - фрагмент белка, содержащий около 20 аминокислотных остатков, в котором атом цинка связан с радикалами четырёх аминокислот: обычно с двумя остатками цистеина и двумя - гистидина. В некоторых случаях вместо остатков гистидина также находятся остатки цистеина



Фрагмент ДНК-связывающего белка в форме «цинкового пальца».

Третичная структура. Уровни компактизации ДНК. СОЛЕНОИД ИЛИ СУПЕРБИД



H1 взаимодействует с **ОКТАМЕРАМИ**, сближает их, на него наматывается ДНК. Образуется **СУПЕРБИД**.

(Происходит сокращение линейного размера ДНК в 6-10 раз. Диаметр увеличивается до 300Å. Этот уровень компактизации, как и первый, не зависит от первичной структуры ДНК.)

Третьичная структура. Уровни компактизации ДНК. ПЕТЛЕВОЙ УРОВЕНЬ

Негистоновые белки узнают определенные последовательности ДНК и связываются с ними и друг другом, образуя петли по 20-80 тыс. п.н.



!!! **Петля** обеспечивает экспрессию гена, т.е. является функциональным образованием.

Укорочение за счет петель проходит в 20-30 раз. Образуются и петлевые домены. Диаметр увеличивается до 700Å.

Трети́чная структура. Уровни компактизации ДНК. МЕТАФАЗНАЯ ХРОМОСОМА



Уровень, структура	Степень укорочения по сравнению с биспиралью ДНК	Диаметр, нм
Биспираль ДНК	1	2
1. Нуклеосомный, нуклеосомная нить	6–7	11
2. Нуклеомерный, хроматиновая фибрилла, состоящая из упакованных нуклеосом	25–30	30
3. Хромомерный или петельно-доменный, петли хроматиновой фибриллы	680	300
4. Хромонемный, конденсированный участок метафазной хромосомы (одной из хроматид)	1600	700
5. Хроматидный, целая метафазная хромосома (состоит из двух хроматид – хромосом дочерних клеток)	7000–10 000	1400

Функции ДНК

- Сохранение наследственной информации
- Передача наследственной информации потомкам
- Реализация генетической информации