Нуклеопротеины — комплексы нуклеиновых кислот с белками.

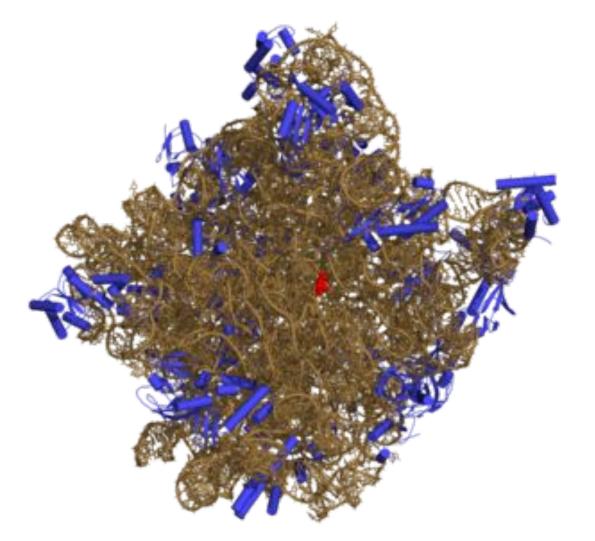
К нуклеопротеинам относятся устойчивые комплексы нуклеиновых кислот с белками, длительное время существующие в клетке в составе органелл или структурных элементов клетки в отличие от разнообразных короткоживущих промежуточных комплексов "белок-нуклеиновая кислота" (комплексы нуклеиновых кислот с ферментами — синтетазами и гидролазами — при синтезе и деградации нуклеиновых кислот, комплексы нуклеиновых кислот с регуляторными белками и т. п.).

В зависимости от типа входящих в состав нуклеопротеиновых комплексов нуклеиновых кислот различают рибонуклеопротеины и дезоксирибонуклеопротеины.

Нуклеопротеины составляют существенную часть рибосом, хроматина, вирусов.

- —В рибосомах **рибонуклеиновая кислота** (РНК) связывается со специфическими **рибосомальными белками**.
- Вирусы являются практически чистыми рибо- и дезоксирибонуклеопротеинами.
- В хроматине нуклеиновая кислота представлена **дезоксирибонуклеиновой кислотой**, связанной с разнообразными белками, среди которых можно выделить две основные группы **гистоны** и **негистоновые белки**.

Устойчивость нуклеопротеиновых комплексов обеспечивается нековалентным взаимодействием. У различных нуклеопротеинов в обеспечение стабильности комплекса вносят вклад различные типы взаимодействий, при этом нуклеиново-белковые взаимодействия могут быть специфичными и неспецифичными. В случае специфичного взаимодействия определённый участок белка связан со специфичной (комплементарной участку) нуклеотидной последовательностью, в этом случае вклад водородных связей, образующихся между нуклеотидными и аминокислотными остатками благодаря пространственному взаимному соответствию фрагментов, максимален. В случае неспецифичного взаимодействия основной вклад в стабильность комплекса вносит электростатическое взаимодействие отрицательно заряженных фосфатных групп полианиона нуклеиновой кислоты с положительно заряженными аминокислотными остатками белка.



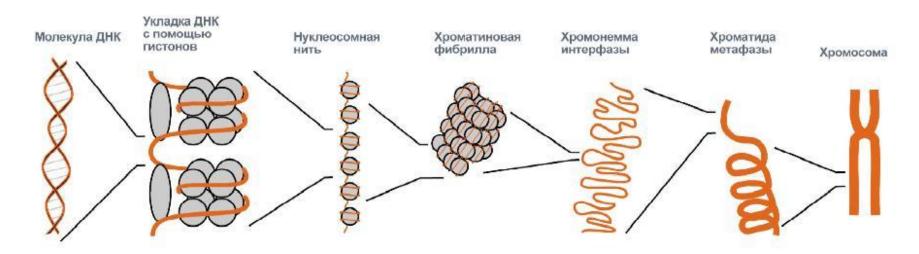
Нуклеопротеиновый комплекс — субчастица 50S рибосом бактерий. Коричневым показана рРНК, синим — белки.

Примером специфичного взаимодействия могут служить нуклеопротеидные комплексы рРНК субъединицы рибосом; неспецифичное электростатическое взаимодействие характерно для хромосомных комплексов ДНК — хроматина и комплексов ДНКпротамины головок сперматозоидов некоторых животных.

Наличие *отрицательно* заряженного фосфата в каждом нуклеотиде делает НК *полианионами*. Поэтому с белками они образуют *солеподобные* комплексы.

Схематично это можно представить так:

Начальный этап упаковки ДНК осуществляют *гистоны*, более высокие уровни обеспечиваются другими белками. В начале молекула ДНК обвивается вокруг гистонов, образуя **нуклеосомы**. Сформированная таким образом нуклеосомная нить напоминает бусы, которые складываются в **суперспираль** (*хроматиновая фибрилла*) и **суперсуперспираль** (*хромонемма интерфазы*). Благодаря гистонам и другим белкам в конечном итоге размеры ДНК уменьшаются в тысячи раз: длина ДНК достигает 6-9 см (10⁻¹), а размеры хромосом – всего несколько микрометров (10⁻⁶).



Этапы организации хроматина

В каждом живом организме присутствуют 2 типа нуклеиновых кислот: рибонуклеиновая кислота (РНК) и дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК). Молекулярная масса самой "маленькой" из известных нуклеиновых кислот - транспортной РНК (тРНК) составляет примерно 25 кД. ДНК - наиболее крупные полимерные молекулы; их молекулярная масса варьирует от 1 000 до 1 000 000 кД. ДНК и РНК состоят из мономерных единиц - *нуклеотидов*, поэтому нуклеиновые кислоты называют полинуклеотидами.

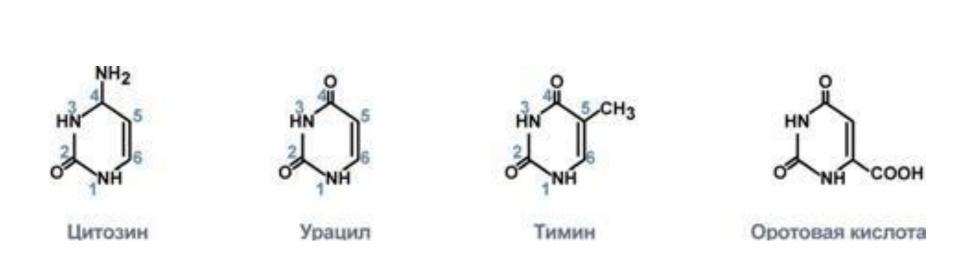
Каждый нуклеотид в свою очередь состоит из трех компонентов: азотистого основания, являющегося производным пурина или пиримидина, пентозы (рибозы или дезоксирибозы) и остатка фосфорной кислоты. В состав нуклеиновых кислот входят два производных пурина - аденин и гуанин и три производных пиримидина - цитозин, урацил (в РНК) и тимин (в ДНК).

Пурины: аденин и гуанин входят в состав ДНК и РНК, пиримидины: цитозин и тимин - в состав ДНК, цитозин и урацил - в состав РНК.

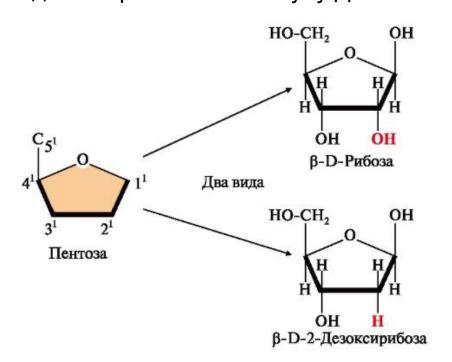
Свойства азотистых оснований:

- —плохо растворимы в воде (гидрофобны);
- плоскостные (копланарные);
- поглощают ультрафиолет при 260 нм.





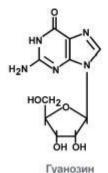
В нуклеиновые кислоты входят два вида пентоз: β-D-рибоза в РНК и β-D-2дезоксирибоза в молекулу ДНК

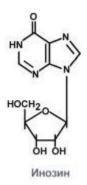


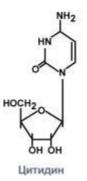
AO + пентоза = *нуклеозид*: гидрофильны N-гликозидная связь

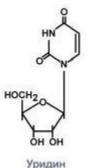
Номенклатура нуклеозидов:

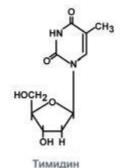
Все пуриновые - -озин Все пиримидиновые 🗆 -идин











Нуклеотид = фосфорилированный нуклеозид = нуклеозид + 1-4 остатка H_3PO_4

Строение АТФ

Строение ЦТФ

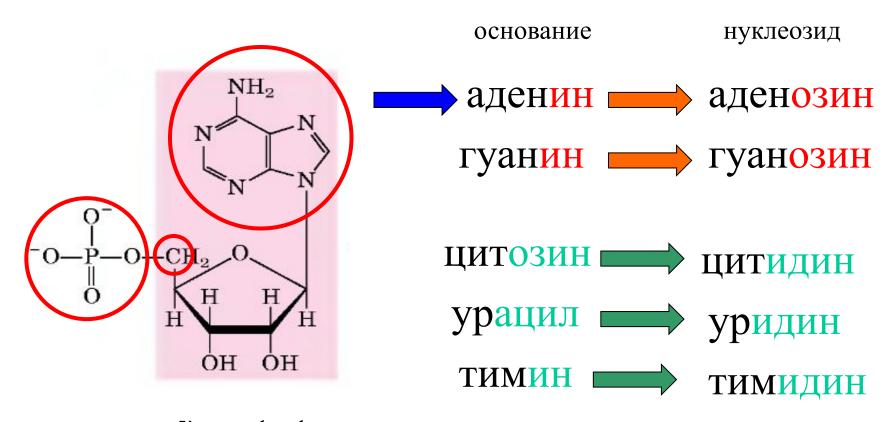
Свойства:

—несут отрицательный заряд— проявляют кислотные свойства

Номенклатура нуклеотидов:

нуклеозид-5´-монофосфат, нуклеозид-5´-дифосфат, нуклеозид-5´-трифосфат.

Образование названий нуклеозидов и нуклеотидов



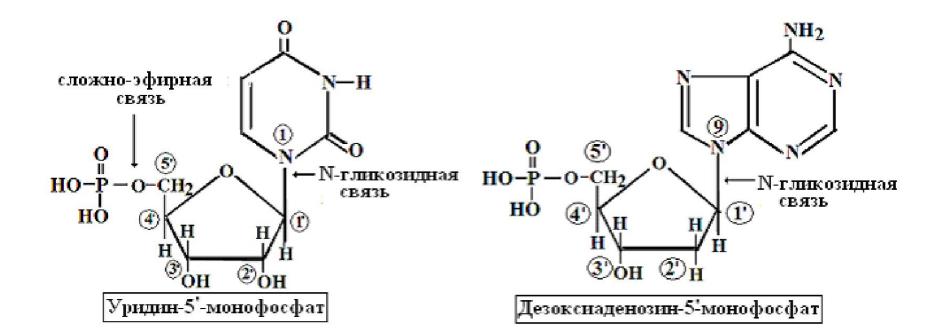
аденозин-5`-монофосфат или адениловая кислота или АМФ

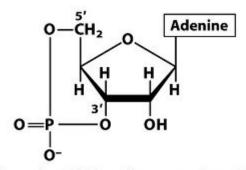
В случае дезоксирибонуклеотидов к названию основания прибавляется «дезокси»

Кирюхин Д.О.

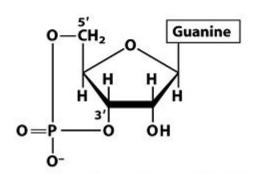
Аденозин NH_2 Сложно Фосфоангид Аденин эфирная ридные связь связи N-гликозидная связь (нуклеозидная): N9 - пурин N1 - пиримидин HO ÓН ÓН ÓН OH R $AM\Phi$ ΑДФ

ΑΤΦ



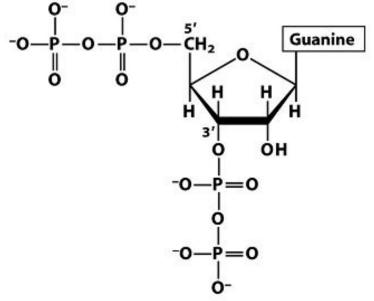


Adenosine 3',5'-cyclic monophosphate (cyclic AMP; cAMP)



Guanosine 3',5'-cyclic monophosphate (cyclic GMP; cGMP)

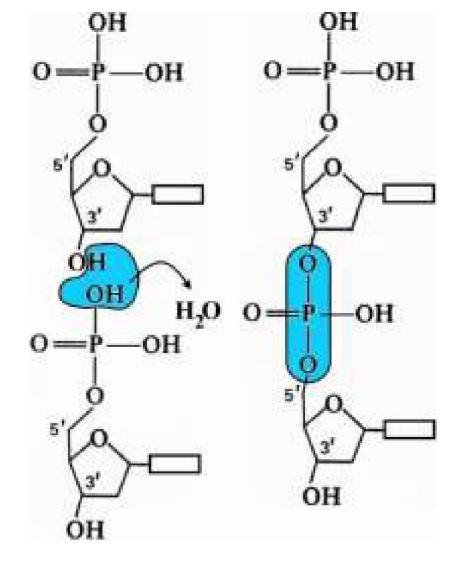
Известны также циклические нуклеотиды, в которых фосфорная кислота образует сложноэфирные связи одновременно с 5' и 3'-атомами углерода рибозного цикла. Это аденозин-3',5'-циклофосфат (цАМФ) и гуанозин-3',5'циклофосфат (цГМФ). Эти два нуклеотида не входят в состав НК, но играют роль передатчиков, вторичных посредников (мессенджеров) сигналов в клетке, стимулируя переход белков из неактивного состояния в активное, или наоборот.



Guanosine 5'-diphosphate, 3'-diphosphate (guanosine tetraphosphate) (ppGpp)

Гуанозин-5'-дифосфат-3'-дифосфат —внутриклеточный регулятор метаболизма бактерий

Нуклео-	Названия	Сокращенные названия			
тиды	Как монофосфатов	Как кислот			
PHK	1.Аденозин-5'- монофосфат	Адениловая кислота		АМФ	
	2.Гуанозин-5'- монофосфат	Гуаниловая кислота		ГМФ	
	3.Цитидин-5'- монофосфат	Цитидиловая кислота		ЦМФ	
	4. Уридин-5'- монофосфат	Уридиловая кислота УМФ		УМФ	20
ДНК	1.Дезоксиаденозин-5'-монофосфат		Дезоксиадениловая кислота		дАМФ
	2.Дезоксигуанозин-5'-монофосфат		Дезоксигуаниловая кислота		дГМФ
	3.Дезоксицитидин-5'-монофосфат		Дезоксицитидиловая кислота		дЦМФ
	4.Тимидин-5'-монофосфат		Тимидиловая кислота		дТМФ
Цикличес- кие нукле- отиды	Аденозин-3',5'-циклофосфат		Циклоадениловая кислота		цАМФ
ОТИДЫ	Гуанозин-3',5'-циклофосфат		Циклог	уаниловая	цГМФ



Соединение двух нуклеотидов в динуклеотид 3',5'- фосфодиэфирной связью

Первичная структура нуклеиновых кислот - это порядок чередования нуклеотидов, связанных друг с другом в линейной последовательности 3',5'фосфодиэфирной связью. В результате образуются полимеры с фосфатным остатком на 5'-конце и свободной -ОНгруппой пентозы на 3'-конце.

Первичная структура нуклеиновых кислот X = H для ДНК, X = OH для PHK

Связи в молекуле нуклеиновых кислот: 1 - 5'-фосфоэфирная (или сложноэфирная); 2 - N-гликозидная; 3 - 3',5'-фосфодиэфирная.

Чтение последовательности производится от 5`-конца к 3`-концу.

Для краткого изображения последовательности нуклеотидов в нуклеиновых кислотах пользуются однобуквенным кодом. При этом запись осуществляют слева направо таким образом, что первый нуклеотид имеет свободный 5'-фосфатный конец, а последний -ОН группу в положении 3' рибозы или дезоксирибозы.

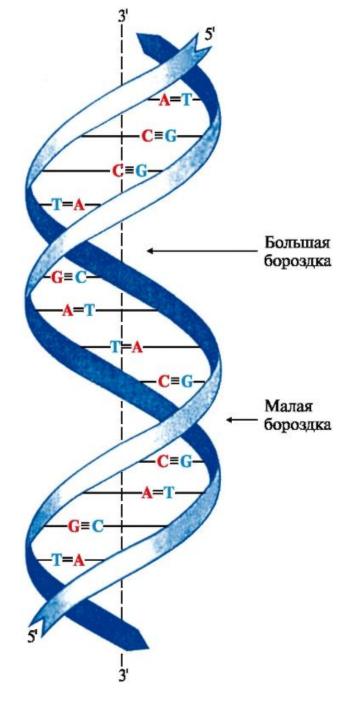
Так, первичная структура ДНК может быть записана следующим образом: CGTAAGTTCG...

Если в изображаемом фрагменте ДНК нет Т, то перед началом записи ставится приставка д- (дезокси).

Иногда полинуклеотидная цепь имеет противоположное направление, в этих случаях направление цепей обязательно указывается от 5'- к 3'- или от 3'- к 5'-концу.

Первичную структуру РНК можно представить таким образом: CAUUAGGUAA...

Пространственная структура ДНК



Вторичная структура ДНК

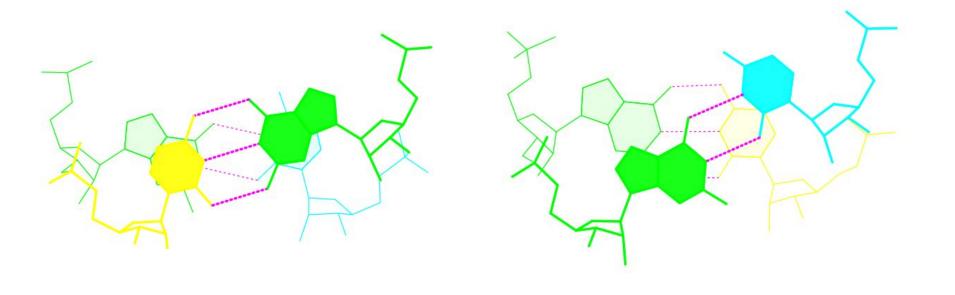
представлена двойной спиралью, в которой две полинуклеотидные цепи расположены антипараллельно и удерживаются относительно друг друга за счет взаимодействия между комплементарными азотистыми основаниями.

Полинуклеотидные цепи молекулы ДНК неидентичны, но комплементарны друг другу.

Цитозин ::: Гуанин (три водородные связи)

Тимин ::: Аденин (две водородные связи)

Все основания цепей ДНК расположены внутри двойной спирали, а пентозофосфатный остов - снаружи. Полинуклеотидные цепи удерживаются относительно друг друга за счёт водородных связей между комплементарными пуриновыми и пиримидиновыми азотистыми основаниями А и Т (две связи) и между G и C (три связи). При таком сочетании каждая пара содержит по три кольца, поэтому общий размер этих пар оснований одинаков по всей длине молекулы. Водородные связи при других сочетаниях оснований в паре возможны, но они значительно слабее. Комплементарые основания уложены в стопку в сердцевине спирали. Между основаниями двухцепочечной молекулы в стопке возникают гидрофобные взаимодействия (стекингвзаимодействия), стабилизирующие двойную спираль.



наибольшее перекрывание

наименьшее перекрывание

Комплементарные основания обращены внутрь молекулы, лежат в одной плоскости, которая практически перпендикулярна оси спирали. В результате образуется стопка оснований, между которыми возникают гидрофобные взаимодействия, обеспечивающие основной вклад в стабилизацию структуры спирали.

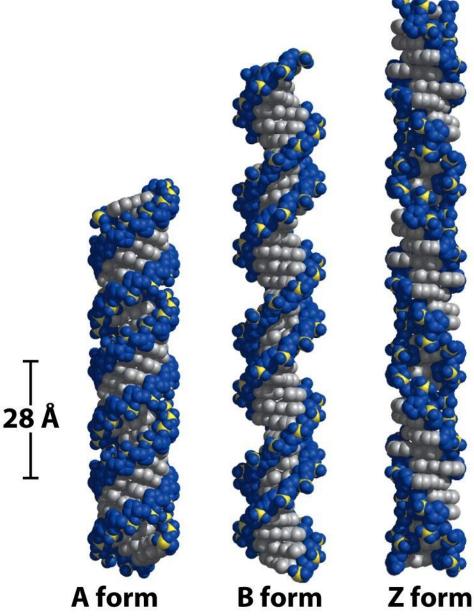


Figure 8-17 part 1
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

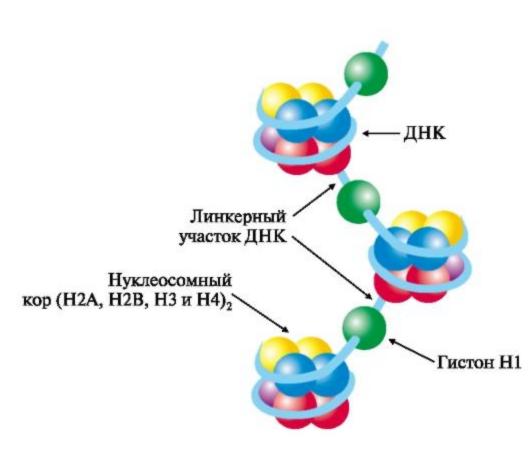
Существует несколько форм правозакрученной двойной спирали ДНК. В клетке ДНК чаще всего находится в Вформе, в которой на один виток спирали приходится до 10 пар нуклеотидов. В Аформе на 1 виток приходится 11 пар нуклеотидов, а в Сформе – 9,3 пар нуклеотидов. Цепи ДНК образуют 2 желоба малую и большую борозды. Считается, что в А-форме ДНК принимает участие в процессах транскрипции, а в Вформе – в процессах репликации. Кроме правозакрученной спирали существует одна левая спираль ДНК - (**Z -форма**), в которой на один виток приходится 12 пар нуклеотидов.

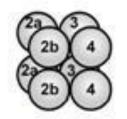
Третичная структура ДНК формируется при ее взаимодействии с белками. Каждая молекула ДНК упакована в отдельную хромосому, в составе которой разнообразные белки связываются с отдельными участками ДНК и обеспечивают суперспирализацию и компактизацию молекулы. Общая длина ДНК гаплоидного набора из 23 хромосом человека составляет 3,5×10⁹ пар нуклеотидов. Хромосомы образуют компактные структуры только в фаз уделения. В период покоя комплексы ДНК с белками равномерно распределены по объему ядра, образуя хроматин. Белки хроматина делят на две группы: гистоны и негистоновые белки.

Гистоны - это небольшие белки с высоким содержанием положительно заряженных аминокислот лизина и аргинина. Они взаимодействуют с отрицательно заряженными фосфатными группами ДНК длиной около 146 нуклеотидных пар, образуя нуклеосомы. Между нуклеосомами находится участок ДНК, включающий около 30 нуклеотидных пар, - линкерный участок, к которому также присоединяется молекула гистона.

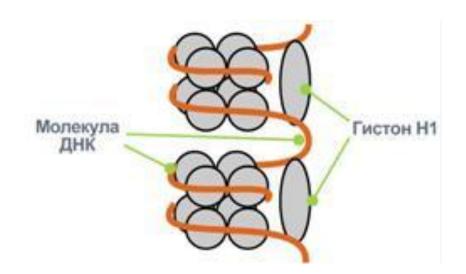
Негистоновые белки

представлены множеством ферментов и белков, участвующих в синтезе ДНК и РНК, регуляции этих процессов, а также структурных белков, обеспечивающих компактизацию ДНК.

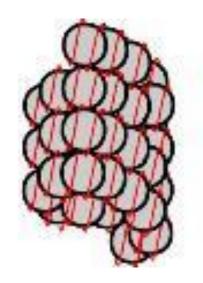




Нуклеосома, содержащая 8 молекул гистонов – по 2 молекулы Н2а, Н2b, Н3,Н4.



Взаимодействие гистонов и ДНК





Участок суперспирали ДНК

Пространственная структура РНК

Вторичная структура РНК формируется в результате спирализации отдельных участков одноцепочечной РНК. В спирализованных участках или шпильках комплементарные пары азотистых оснований А и U, G и C соединяются водородными связями. Длина спирализованных участков невелика, содержит от 20 до 30 нуклеотидных пар. Эти участки чередуются с неспирализованными участками молекулы.

Третичная структура РНК формируется за счет образования дополнительных водородных связей между нуклеотидами, полинуклеотидной цепью и белками, стабилизируется ионами Mg²⁺ и обеспечивает дополнительную компактизацию и стабилизацию пространственной структуры молекулы.

Минорные основания входят в состав **10%** от всех нуклеотидов. Обнаружено до **50** разновидностей. Встречаются в **т-РНК**, **р-РНК** и **митохондриальной ДНК**.

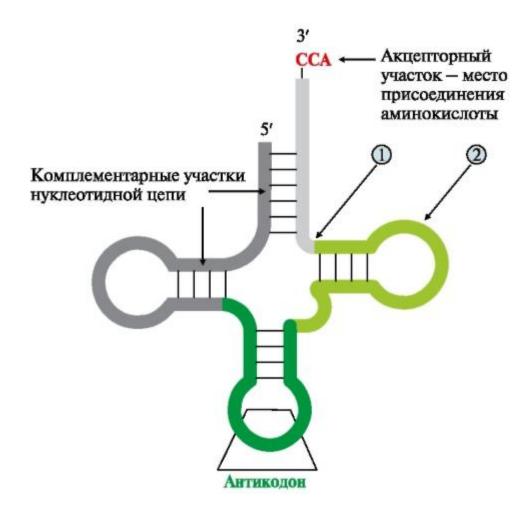
Минорные основания выполняют 2 функции: они делают НК устойчивыми к действию нуклеаз и поддерживают определённую третичную структуру молекулы, так как не могут участвовать в образовании комплементарных пар, и препятствуют спирализации определённых участков в полинуклеотидной последовательности тРНК.

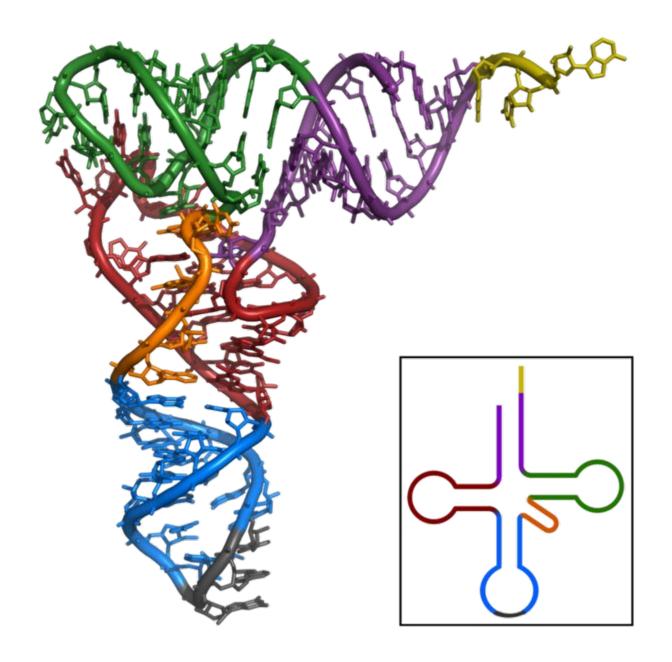
$$\frac{CH_3}{N}$$
 $\frac{O}{N}$ $\frac{H}{N}$ $\frac{H}{N}$ $\frac{O}{N}$ $\frac{H}{N}$ $\frac{O}{N}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{3}{3}$ $\frac{NH}{6}$ $\frac{1}{5}$ $\frac{3}{4}$ $\frac{1}{6}$ $\frac{1}{5}$ $\frac{1}{4}$ $\frac{1}{6}$ $\frac{1}{5}$ $\frac{1}{4}$ $\frac{1}{6}$ $\frac{1}{5}$ $\frac{1}{4}$ $\frac{1}{6}$ $\frac{1}{5}$ $\frac{1}{4}$ $\frac{1}{6}$ $\frac{1}{6}$

Типы клеточной РНК в зависимости от функций.

	Вид РНК	Размер в нуклеотидах	Функции
1	Гетерогенный ядерные РНК (гяРНК)	10000-100000	Проматричные РНК, которые в дальнейшем превратятся в матричные РНК
2	Информационные или матричные РНК (иРНК или мРНК)	100-100000	Являются матрицами для синтеза белков
3	Транспортные РНК (тРНК)	70-90	Поставляют аминокислоты в ходе синтеза белков
4	Рибосомальные РНК (рРНК)	Несколько классов с размерами от 100 до 500000	Являются строительными блоками рибосом
5	Малые ядерные РНК (мяРНК)	100-300	Участвуют в упаковке рибопротеиновых частиц, сплайсинге и т.д.

Транспортные РНК (тРНК) являются молекулами-адапторами, у которых к 3'-концу присоединяется аминокислота, а участок антикодона - к мРНК. Семейство тРНК включает более 30 различных по первичной структуре молекул, состоящих примерно из 80 нуклеотидов. Особенностью тРНК является содержание 10-20% модифицированных или минорных нуклеотидов. Вторичная структура тРНК описывается как структура клеверного листа, где наряду с 70% спирализованных участков имеются одноцепочечные фрагменты, не участвующие в образовании водородных связей между нуклеотидными остатками. К ним, в частности, относят участок, ответственный за связывание с аминокислотой на 3'-конце молекулы и антикодон - специфический триплет нуклеотидов, взаимодействующий комплементарно с кодоном мРНК. На долю тРНК приходится около 15% всей РНК клетки.





Рибосомные РНК (рРНК) составляют около 80% всей РНК клетки и входят в состав рибосом. В цитоплазматические рибосомы эукариот входит 4 типа рРНК с разной константой седиментации (КС) - скоростью оседания в ультрацентрифуге (различают рРНК - 5S, 5,8S, 28S и 18S (S - коэффициент седиментации)). рРНК образуют комплексы с белками, которые называют рибосомами. Каждая рибосома состоит из двух субъединиц - малой (40S) и большой (60S). Комплекс большой и малой субъединиц рибосомы образует компактную частицу и имеет КС 80S.

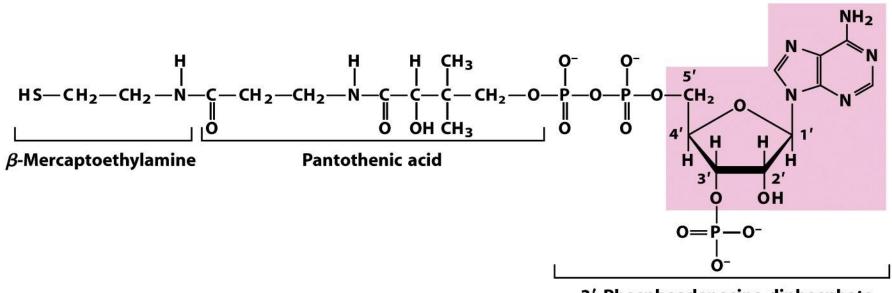
Матричные РНК (мРНК), или информационные, составляют 2-4% всей РНК клетки. Они чрезвычайно разнообразны по первичной структуре, и их количество столь же велико, как и число белков в организме, так как каждая молекула мРНК является матрицей в синтезе соответствующего белка.

Отличия между РНК и ДНК:

- количество цепей: в РНК одна цепь, в ДНК две цепи,
- **размеры**: ДНК намного *крупнее*,
- локализация в клетке: ДНК находится в ядре, почти все РНК вне ядра,
- вид моносахарида: в ДНК *дезоксирибоза*, в РНК *рибоза*,
- **азотистые основания**: в ДНК имеется *тимин*, в РНК *урацил.*
- функция: ДНК отвечает за **хранение** наследственной информации, РНК за ее **реализацию**.

Таким образом, нуклеотиды, мононуклеотиды и олигонуклеотиды присутствуют в цитоплазме клеток и ее органеллах, выполняя определенные функции.

1. Структурная функция - участвуют в построении нуклеиновых кислот, некоторых коферментов и ферментов.



Coenzyme A

3'-Phosphoadenosine diphosphate (3'-P-ADP)

Figure 8-38 part 1
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺)

Figure 8-38 part 2 Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition © 2008 W. H. Freeman and Company

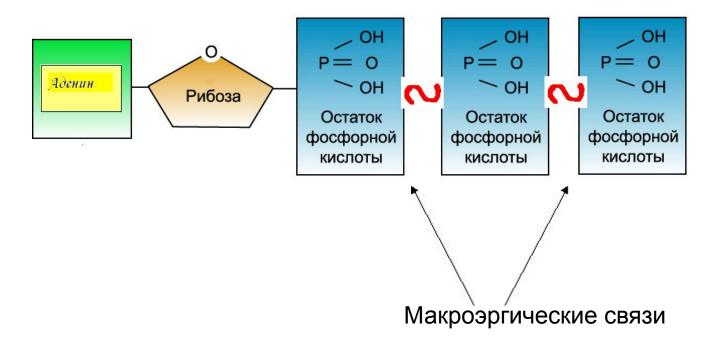
Flavin adenine dinucleotide (FAD)

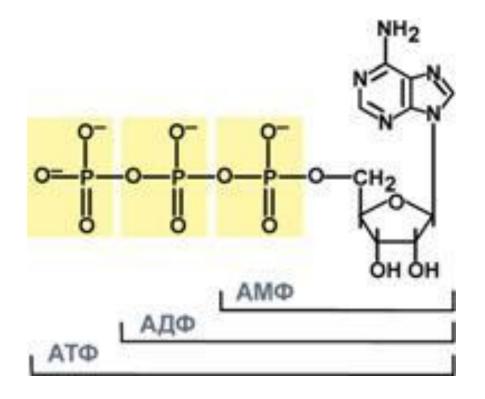
Figure 8-38 part 3
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

2. Энергетическая.

Макроэргические молекулы (макроэрги) — биологические молекулы, которые способны накапливать и передавать энергию в ходе реакции. При гидролизе одной из связей высвобождается *более 20 кДж/моль* в отличие от простой связи, энергия которой составляет около 13 кДж/моль.

Все нуклеозидтрифосфаты и нуклеозиддифосфаты (АТФ, ГДФ и их аналоги) содержат одну или две фосфоангидридные связи, энергия каждой из них составляет 32 кДж/моль.





При отщеплении от молекулы АТФ (ГТФ и т.д.) одного или двух остатков фосфорной кислоты образуется соответственно молекула АДФ (аденозиндифосфат) или АМФ (аденозинмонофосфат).

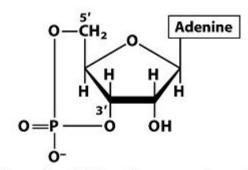
Наличие макроэргических связей в нуклеотидах позволяет им являться активаторами и переносчиками мономеров в клетке:

- УТФ уридин трифосфорная кислота используется для синтеза гликогена,
- ЦТФ цитидинтрифосфорная кислота для синтеза липидов,
- ГТФ гуанозинтрифосфат для движения рибосом в ходе трансляции (биосинтез белка) и передачи гормонального сигнала (G-белок).

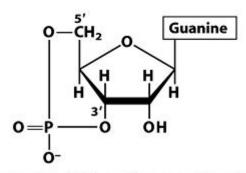
3. Регуляторная.

Мононуклеотиды - аллостерические эффекторы многих ключевых ферментов,
цАМФ и цГМФ являются посредниками в передаче гормонального сигнала при действии многих гормонов на клетку (аденилатциклазная система), они активируют протеинкиназы.

Таким образом, нуклеотиды и нуклеиновые кислоты выполняют решающие функции по поддержанию гомеостаза организма.



Adenosine 3',5'-cyclic monophosphate (cyclic AMP; cAMP)



Guanosine 3',5'-cyclic monophosphate (cyclic GMP; cGMP)