

**ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кафедра клінічної лабораторної діагностики

**Загальне уявлення про обмін
нуклеїнових кислот**

кандидат медичних наук, доцент

Беленький Сергій Андрієвич

ЗАПОРІЖЖЯ

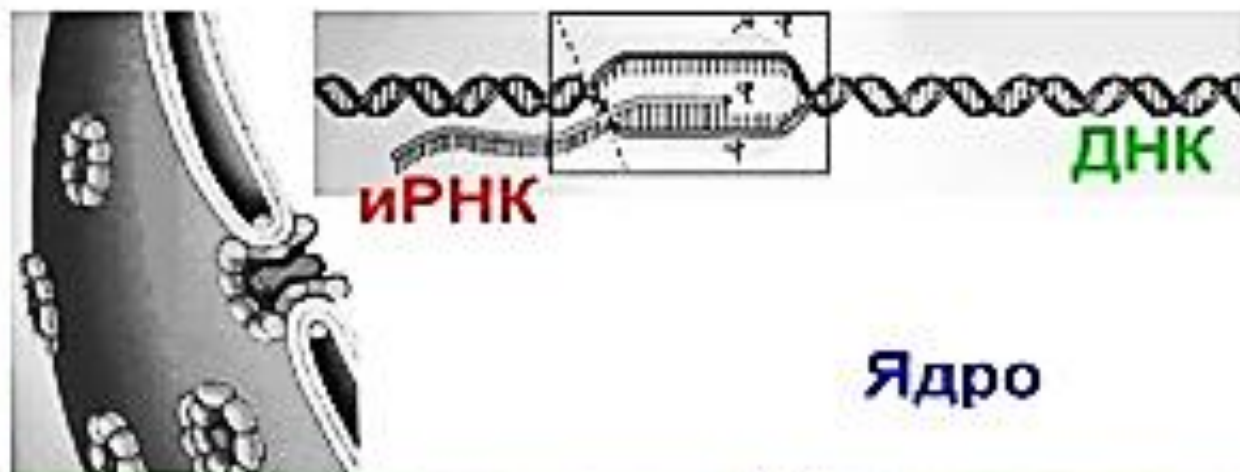
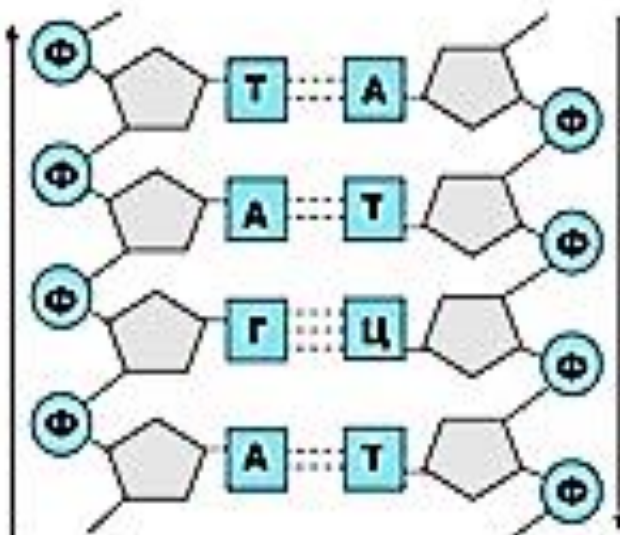
2016

У **1868** році швейцарським вченим **Іоганном Фрідріхом Мішером** були відкриті нуклеїнові кислоти. Мішер назвав ці речовини «нуклеїн», оскільки вони були виявлені в ядрі (*лат. nucleus*).

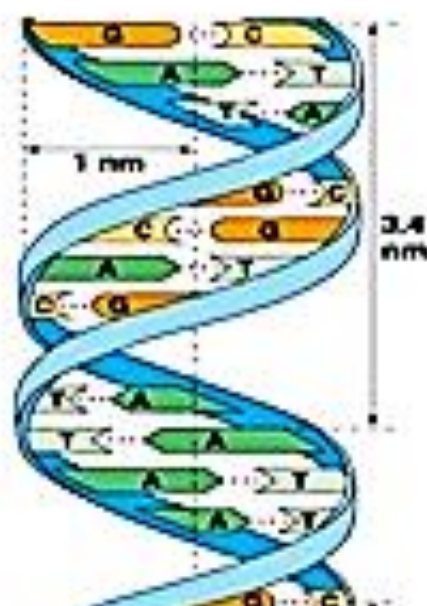
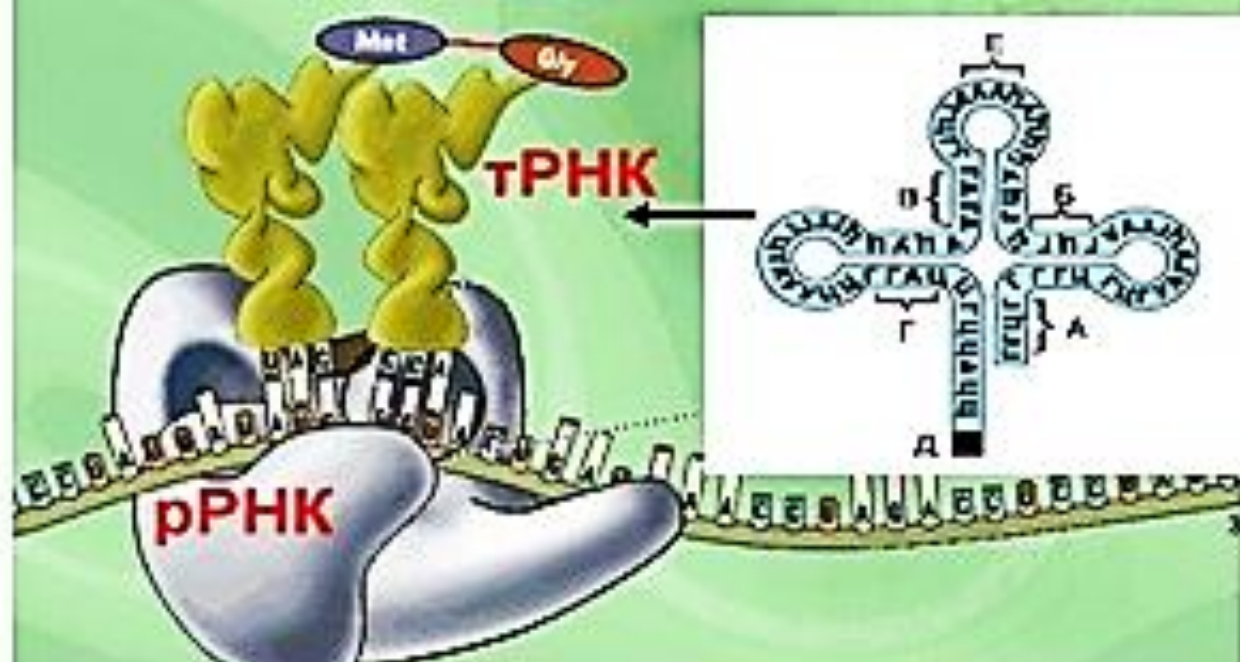
У наслідок чого було в'яснено, що це **нуклеопротеїдні комплекси**, складаються з **дезоксирибонуклеїнових** або **рибонуклеїнових кислот**, а також **гістонових** та **негістонових** білків.

ДНК

СТРУКТУРЫ ДНК И РНК

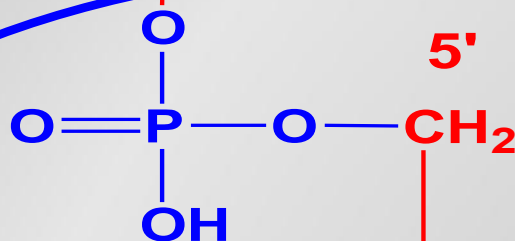


Цитоплазма

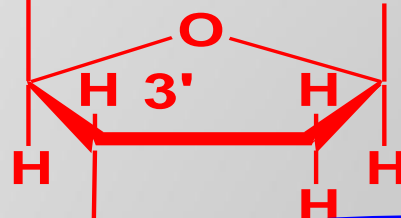


Первичная структура нуклеиновых кислот

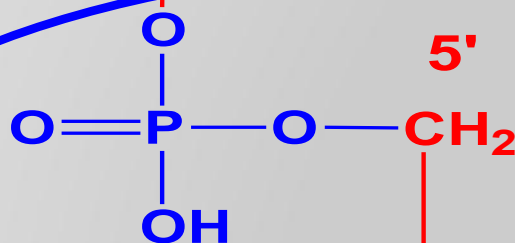
Аденин



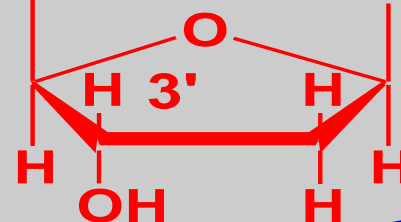
ЦИТОЗИН

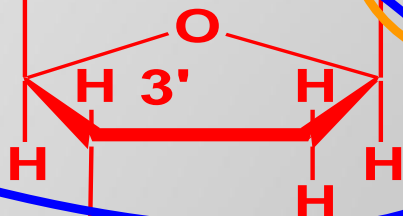
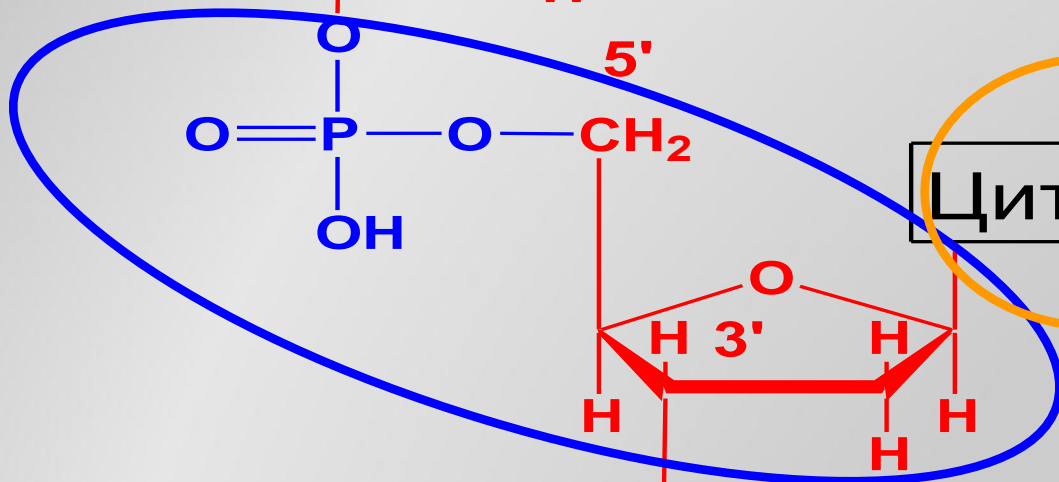
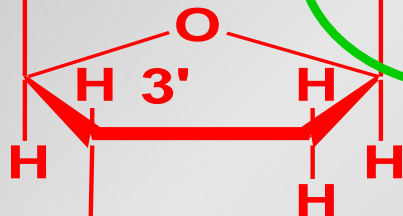
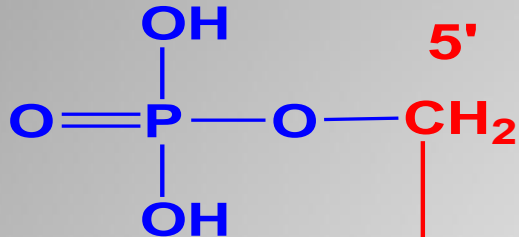


НУКЛЕОТИДИ

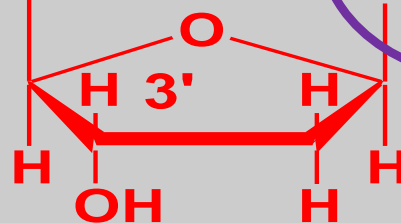
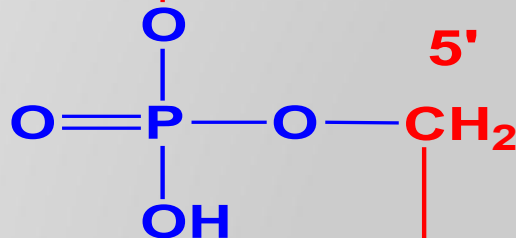


ТИМИН

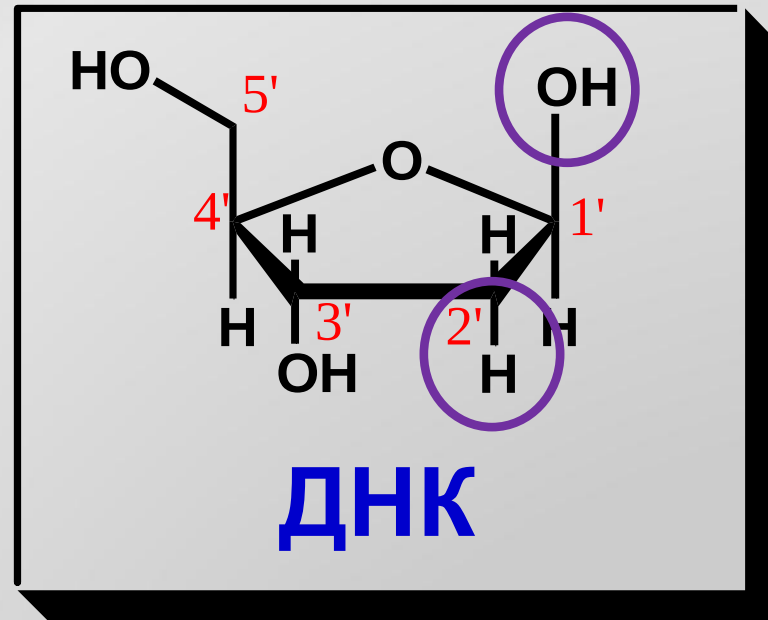
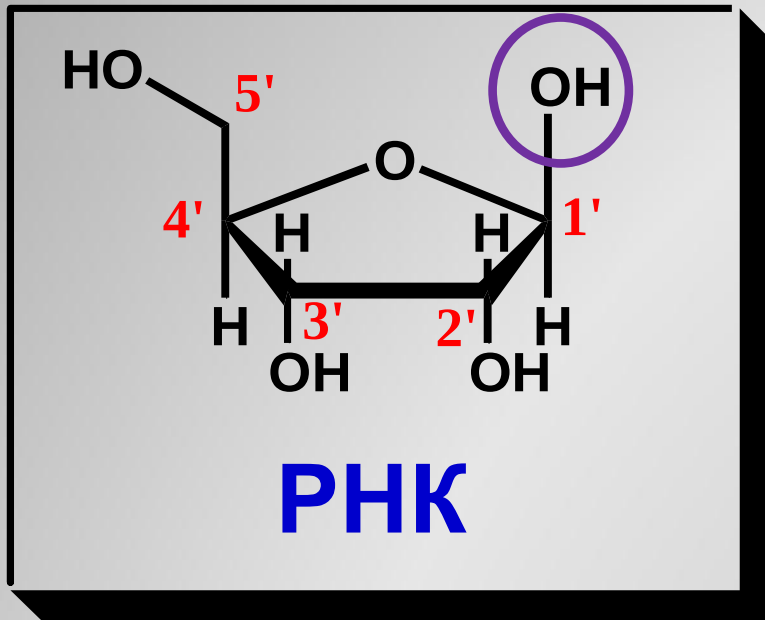




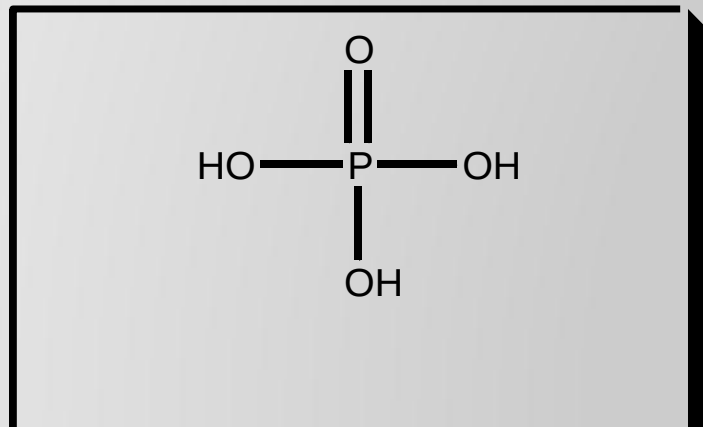
НУКЛЕОТИДЫ



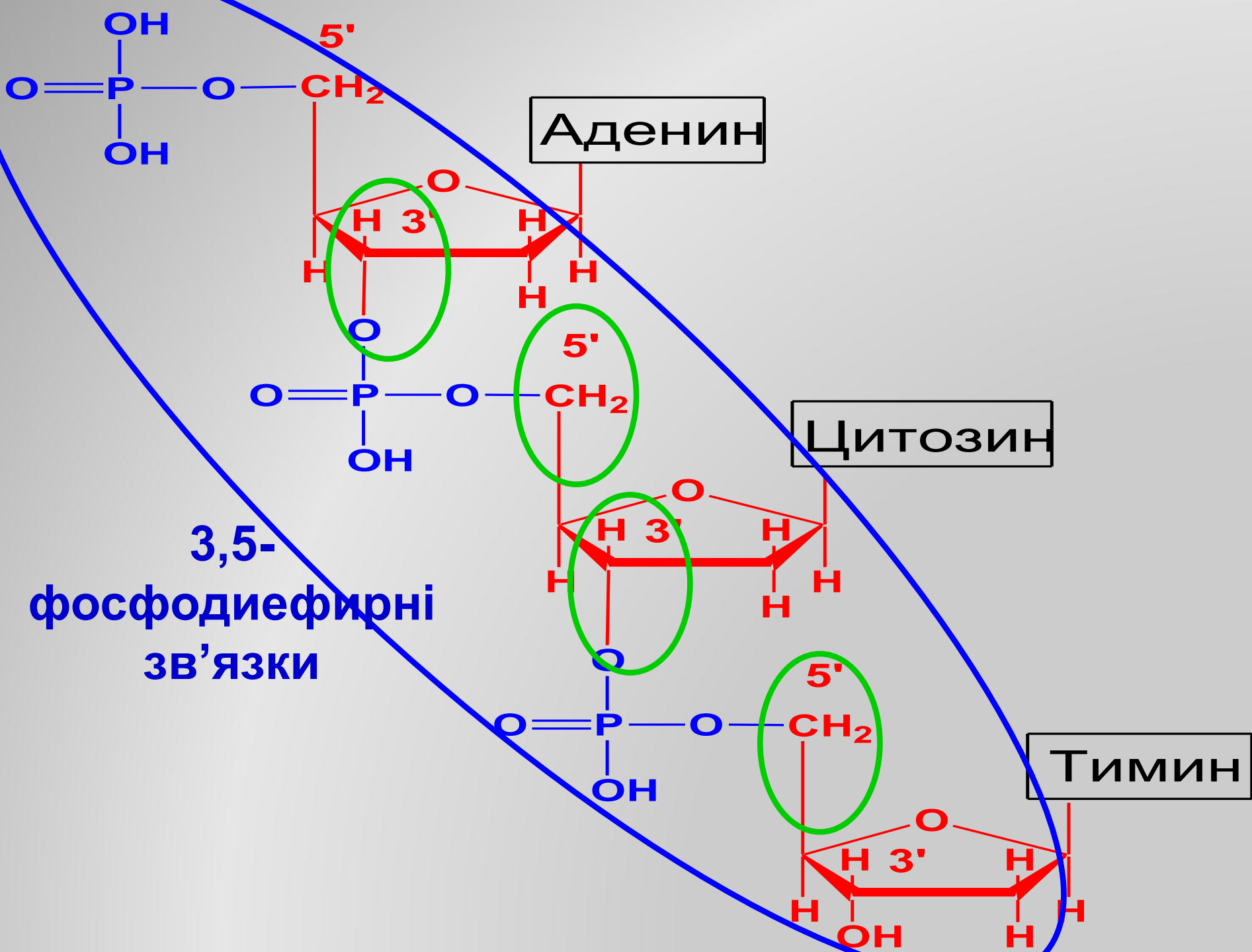
Компоненти нуклеотидів



**Моносахарид пентоза –
бета-D-рибофураноза або
бета-D-дезоксі(2)рибофураноза**

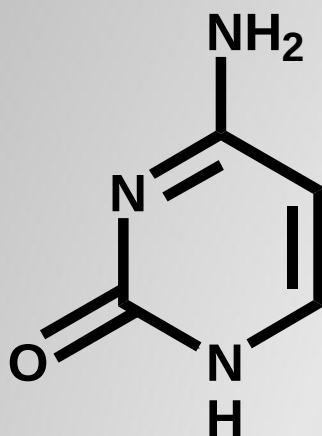


**Ортофосфорна
кислота**

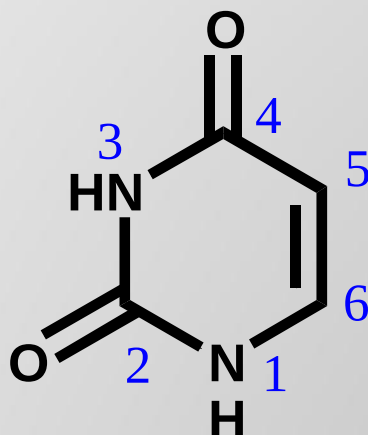


Компоненти нуклеотидів

Піримідинові азотні основи

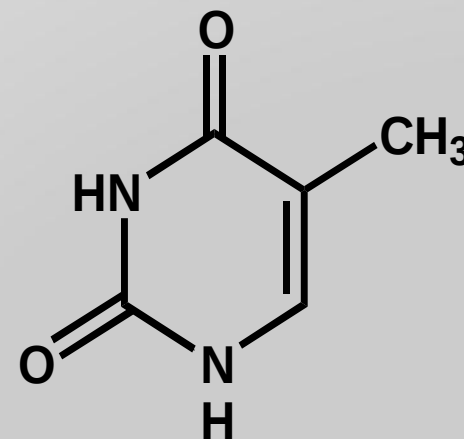


ЦИТОЗИН



УРАЦИЛ

РНК

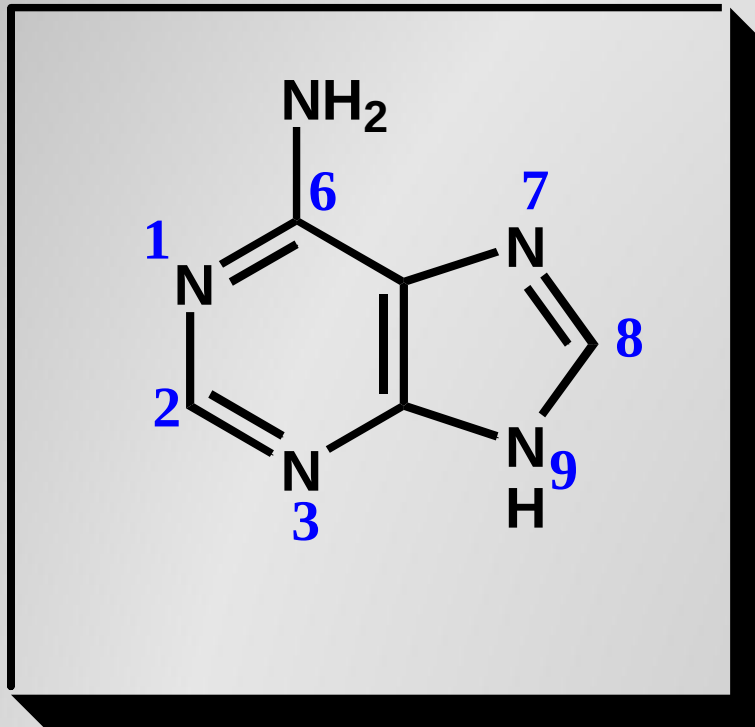


ТИМІН

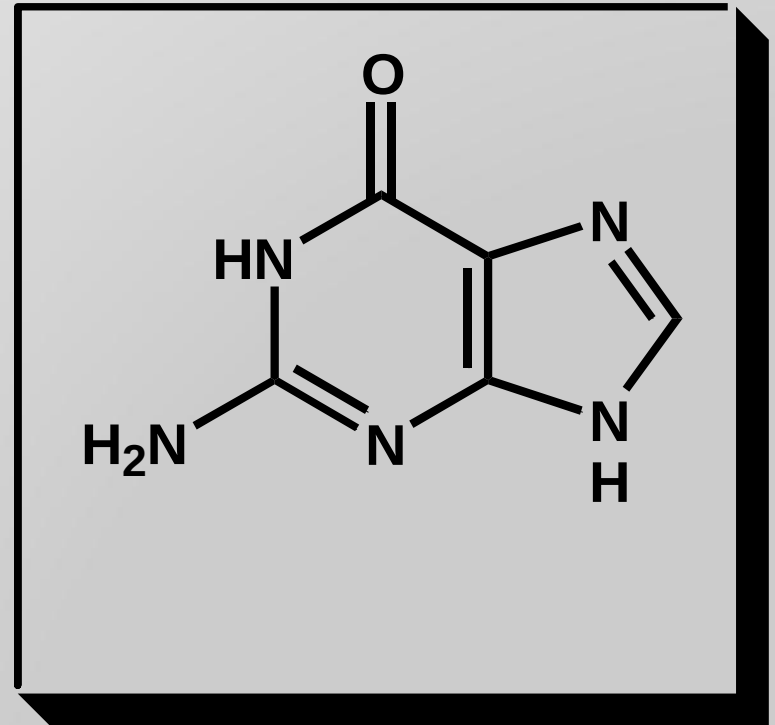
ДНК

Компоненти нуклеотидів

Пурінові азотисті основи



АДЕНІН

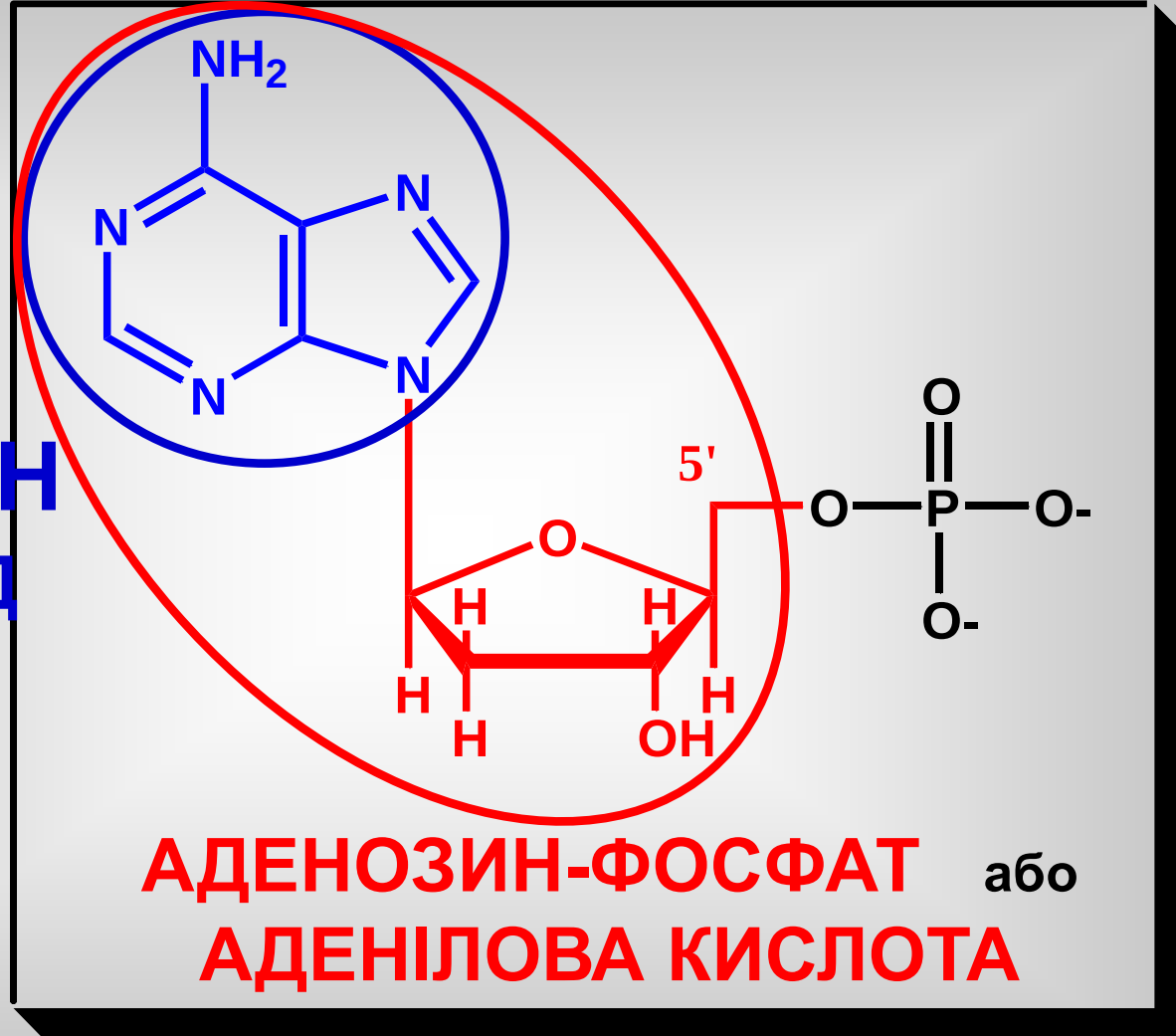


ГУАНІН

Номенклатура мононуклеотидів

АДЕНІН

АДЕНОЗИН
НУКЛЕОЗИД



НУКЛЕОТИД

Синтез пуринів

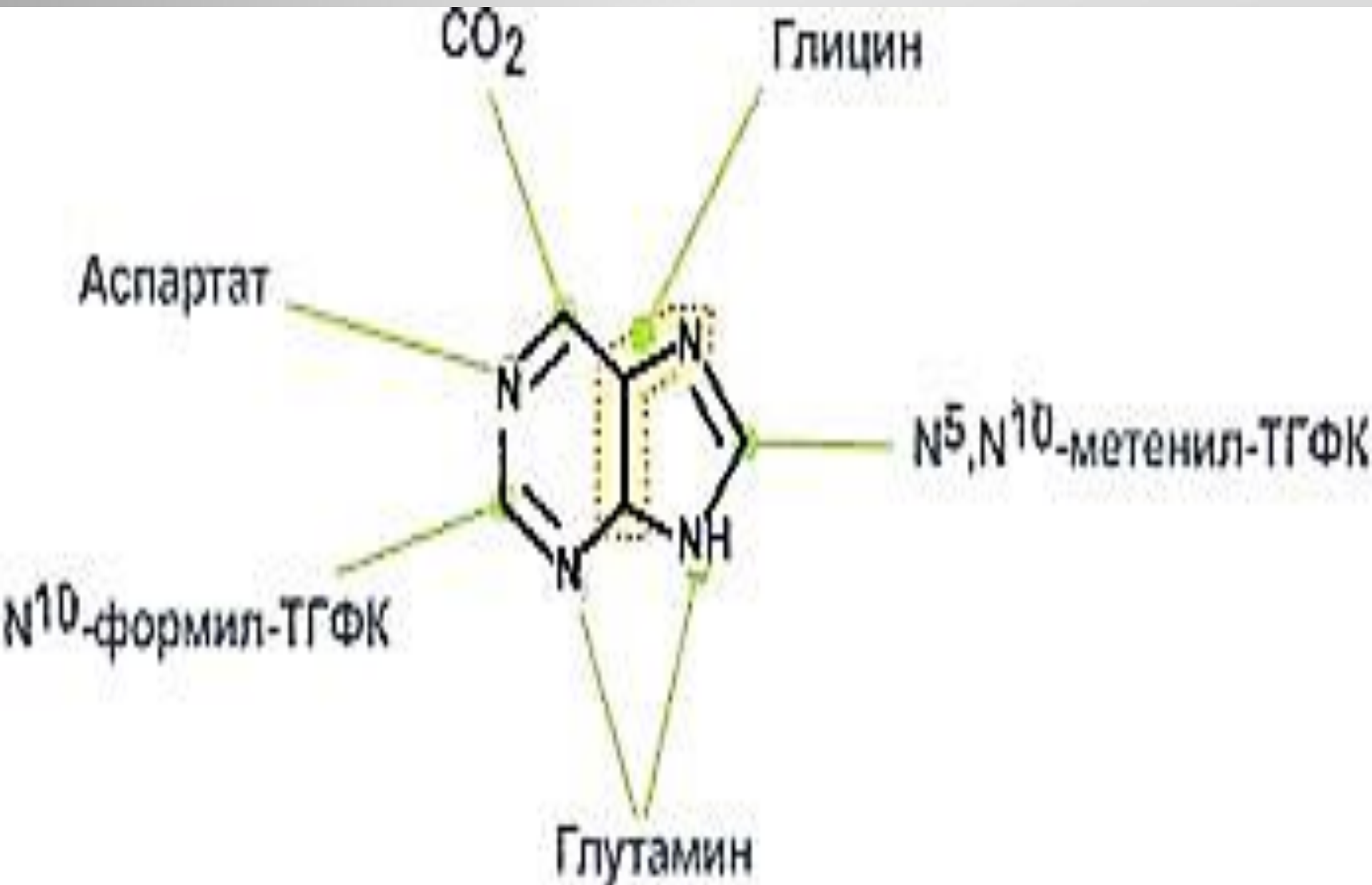


Схема синтезу пуринових мононуклеотидів

1 етап

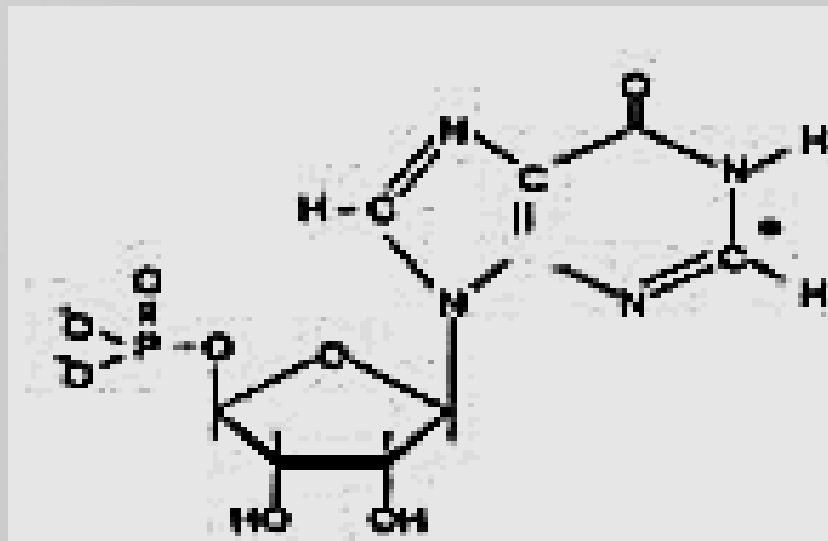
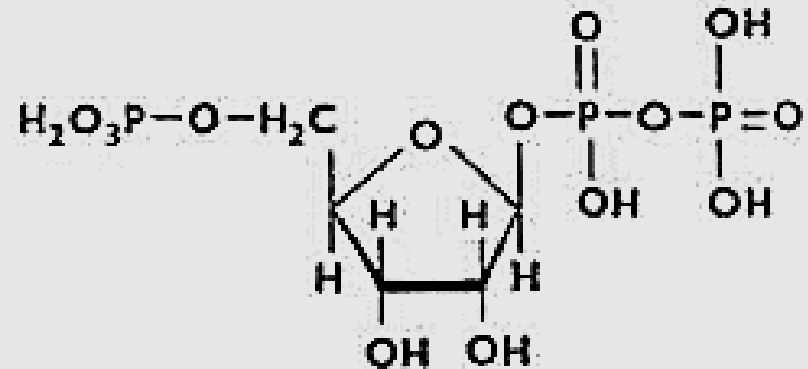
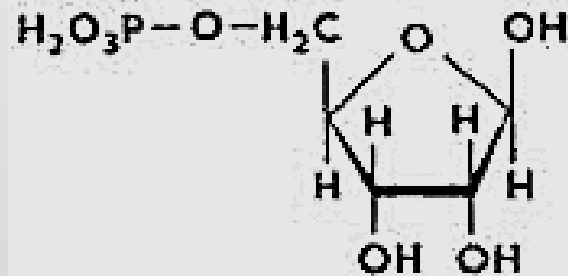
Рібозо-5-фосфат



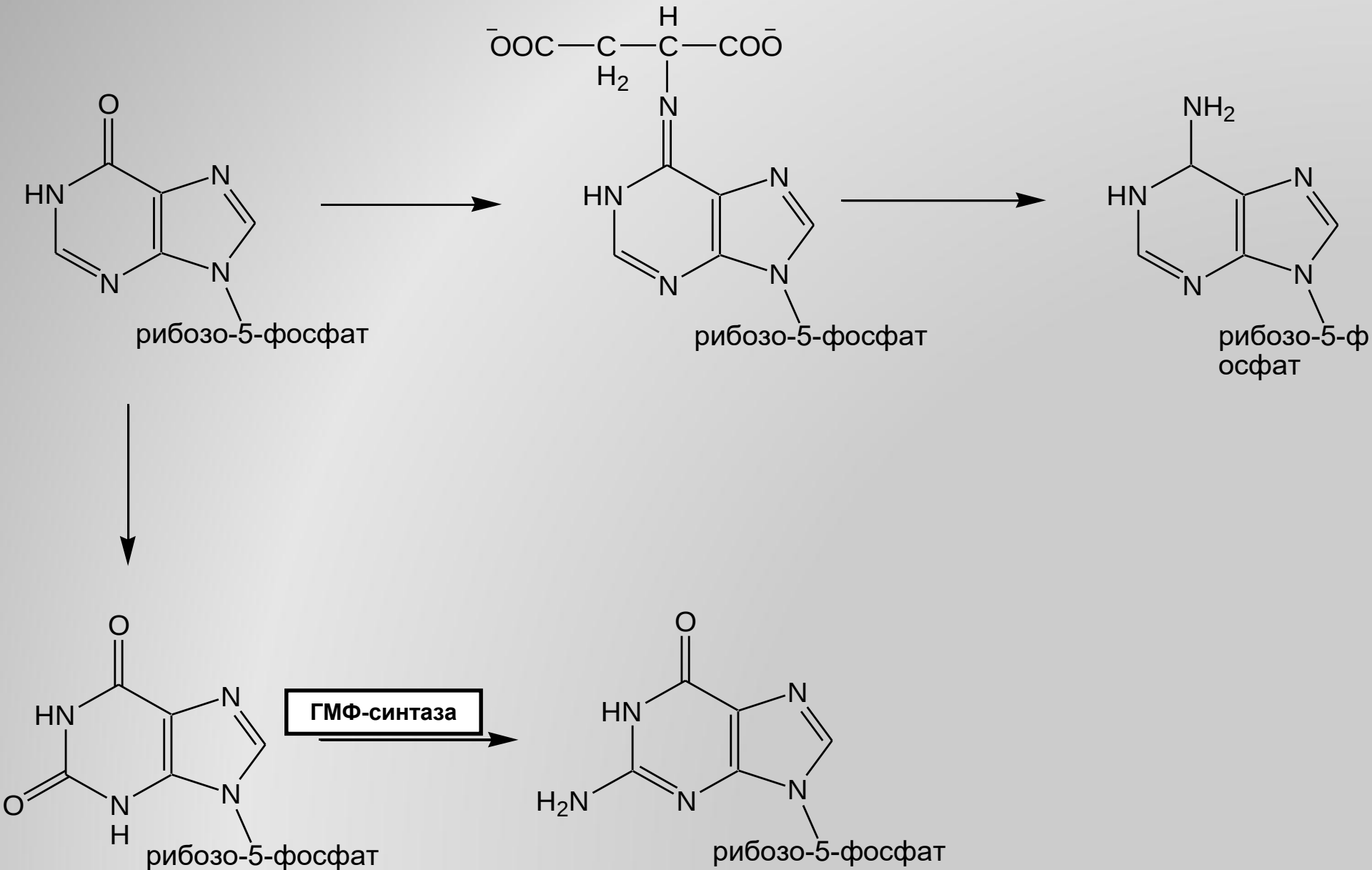
Фосфорібозил-
пірофосфат



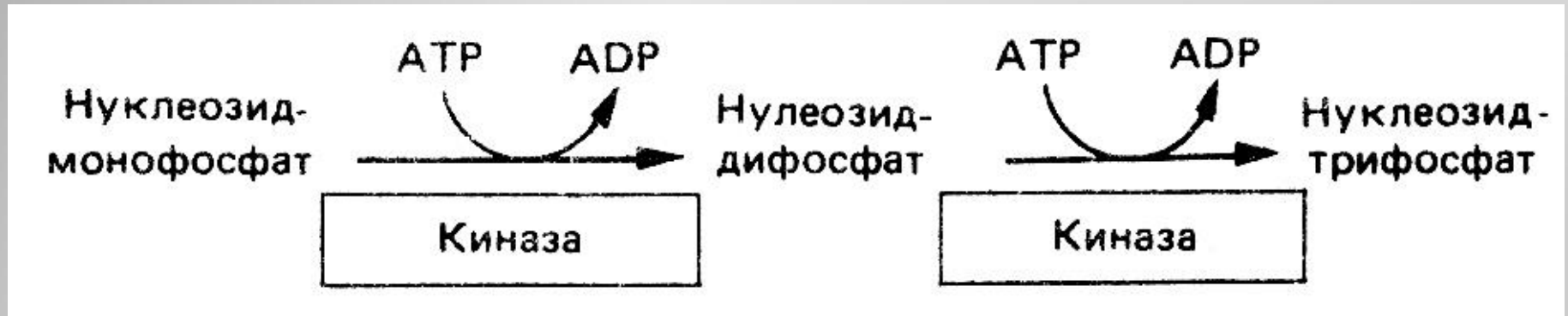
Інозітол-
монофосфат



Другий етап – утворення з інозитол- монофосфата АМФ і ГМФ

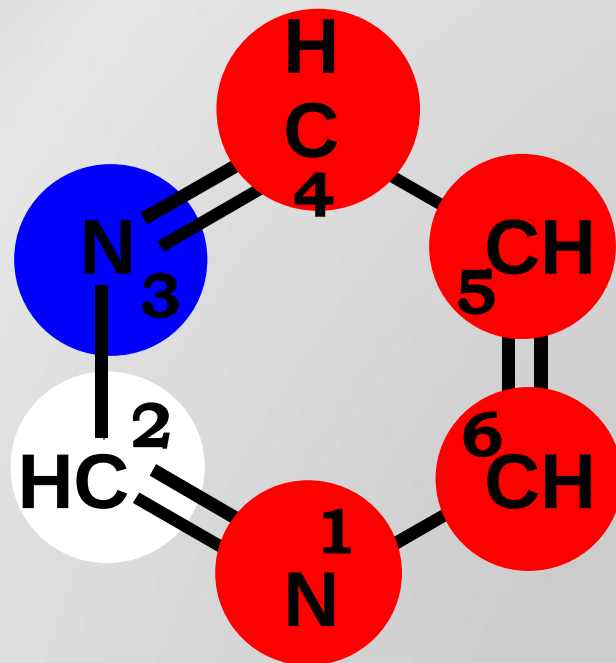


Третій етап – утворення нуклеозидтрифосфатів



- $\text{ГМФ} + \text{АТФ} \leftrightarrow \text{ГДФ} + \text{АДФ}$
 $\text{ГДФ} + \text{АТФ} \leftrightarrow \text{ГТФ} + \text{АДФ}$
- $\text{АМФ} + \text{АТФ} \leftrightarrow 2 \text{АДФ}$

Піриміновий скелет



Біосинтез піримідинових нуклеотидів (1 етап)

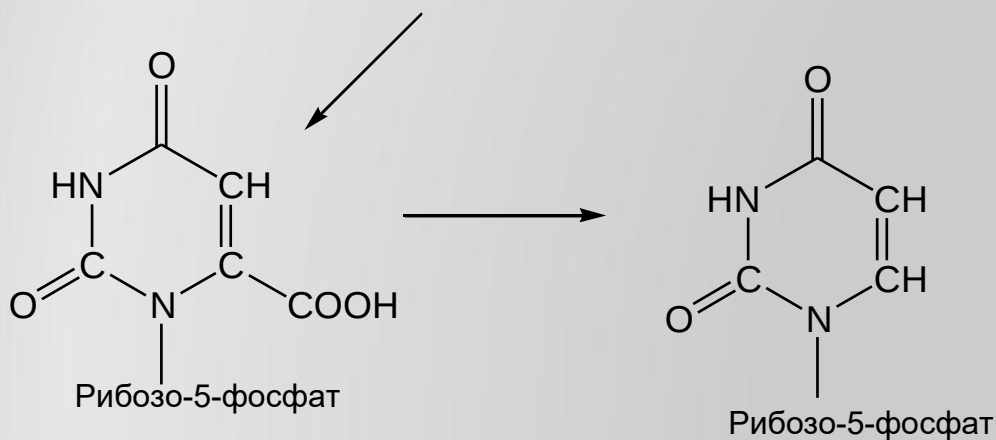
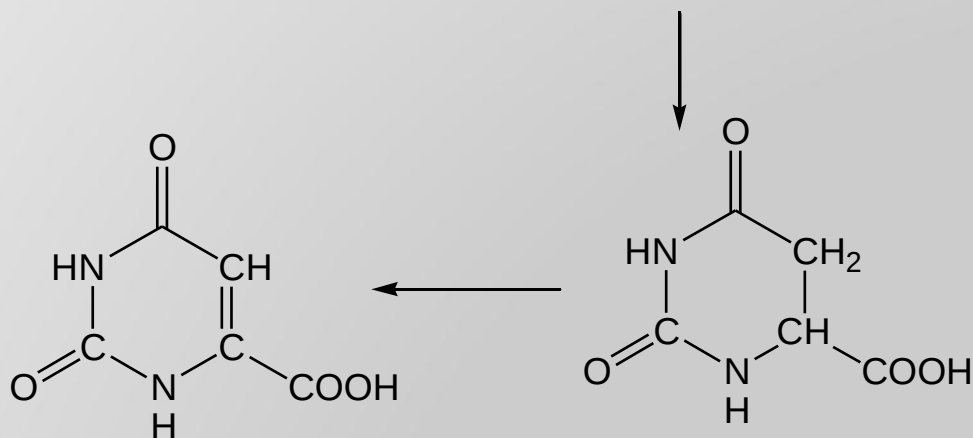
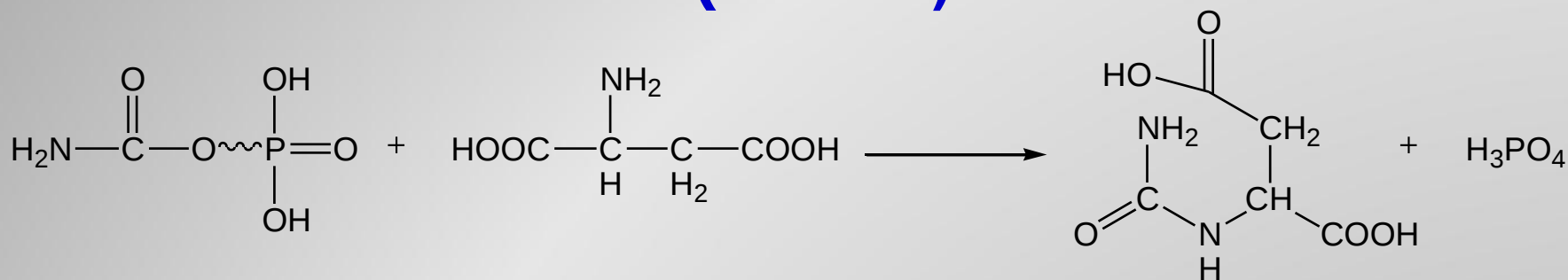
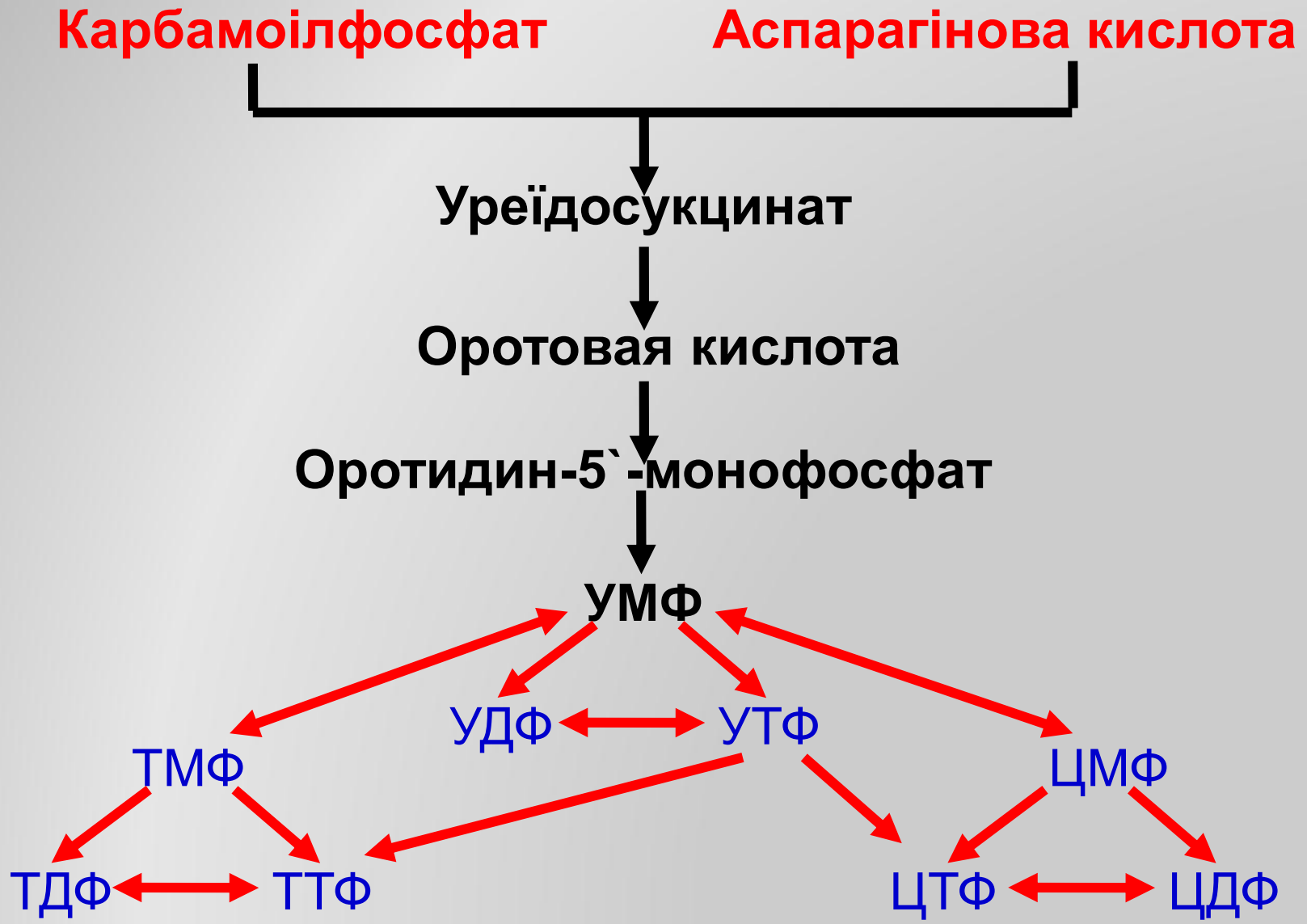
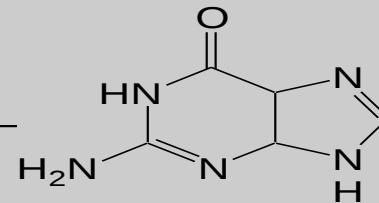
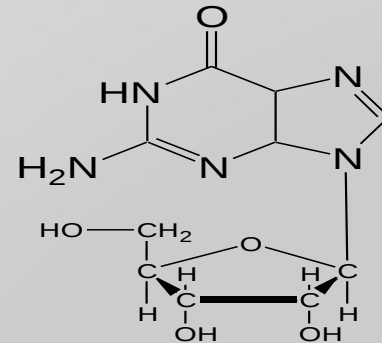
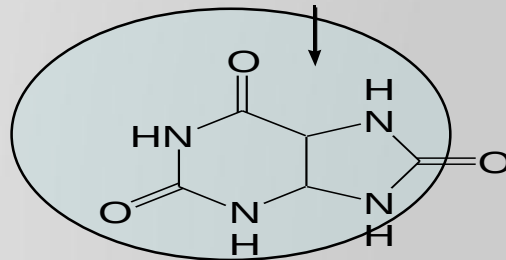
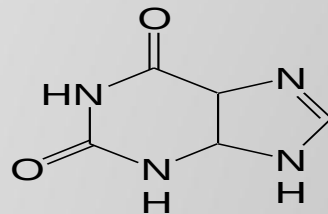
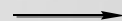
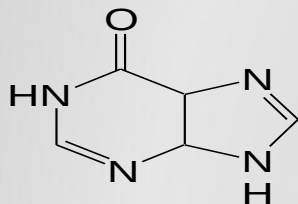
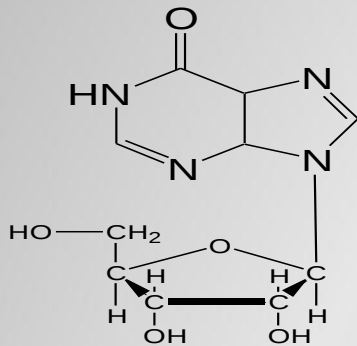
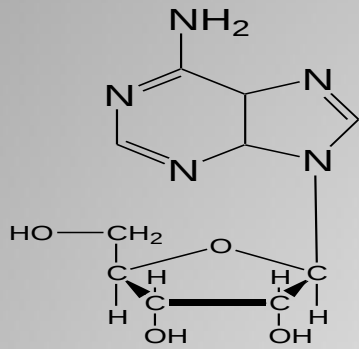


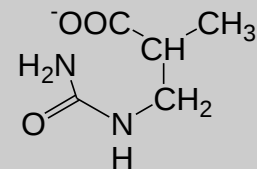
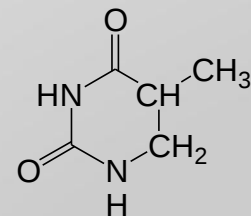
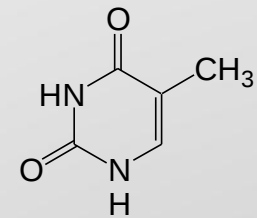
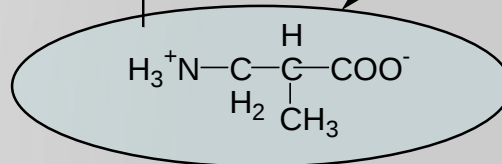
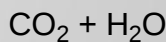
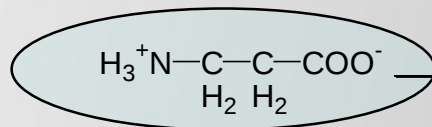
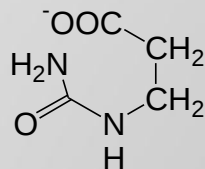
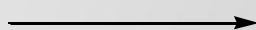
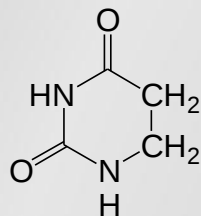
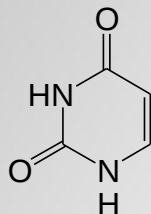
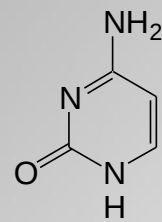
Схема синтеза піримідинових нуклеотидів (1 і 2 етапи)



**Распад пуриновых
нуклеотидов завершается
образованием мочевой
кислоты**



Распад пиримидиновых нуклеотидов

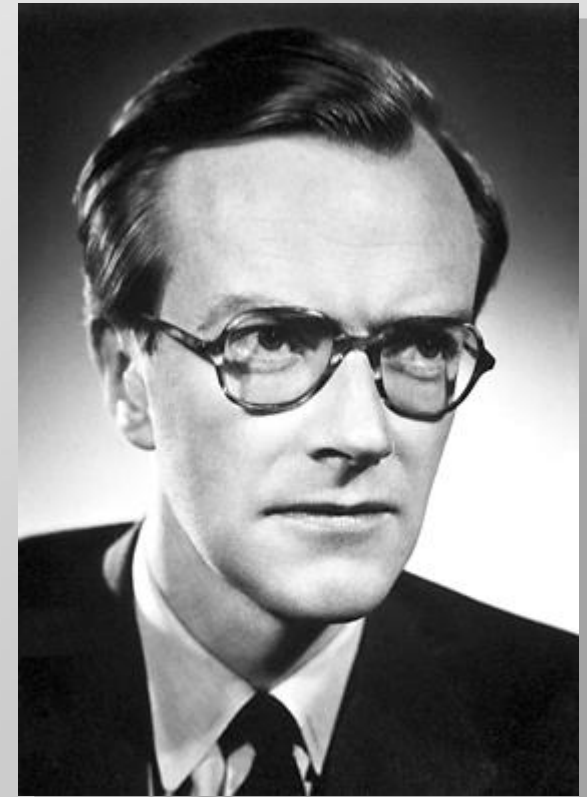




**Френсіс
Крік**

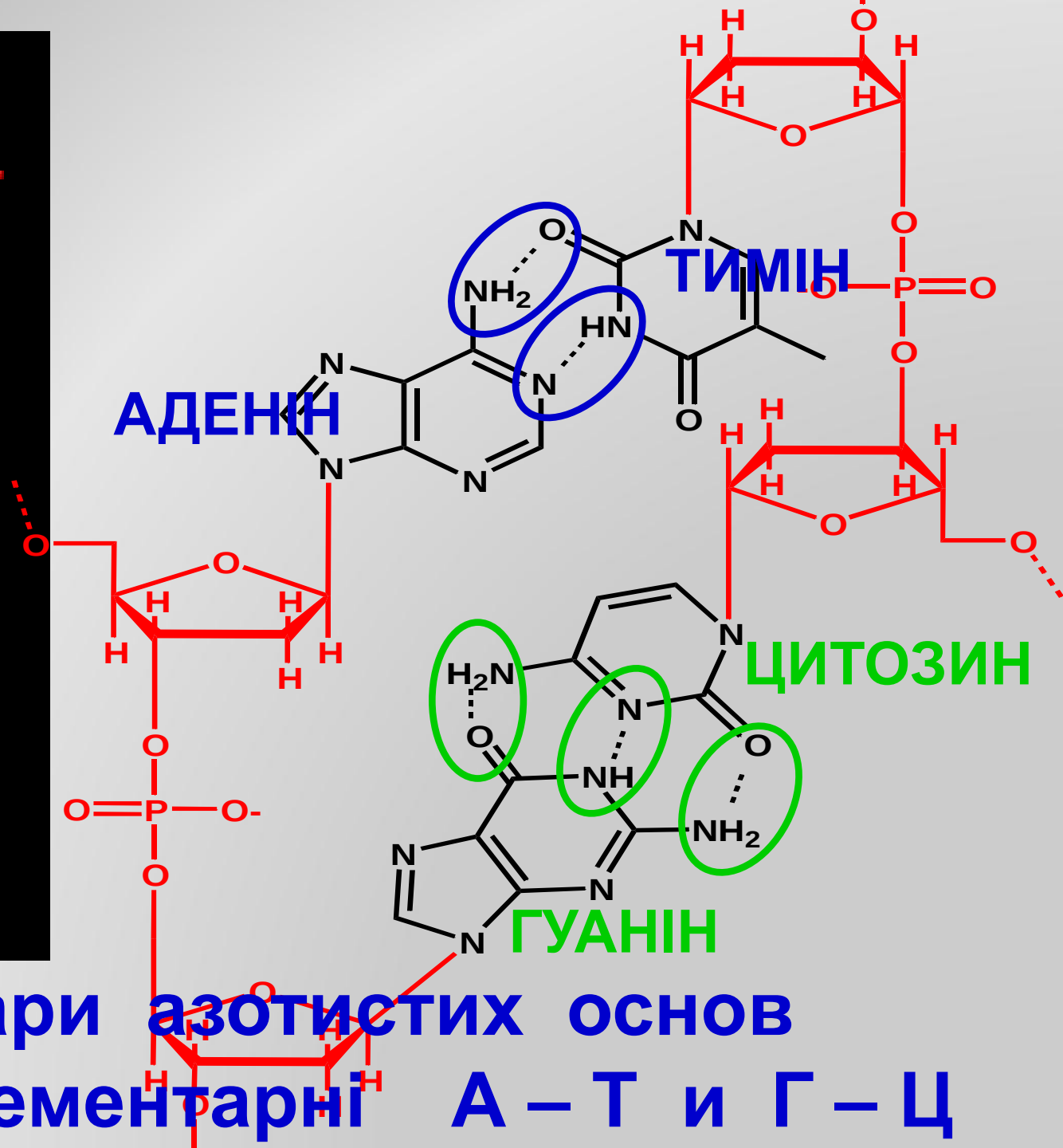
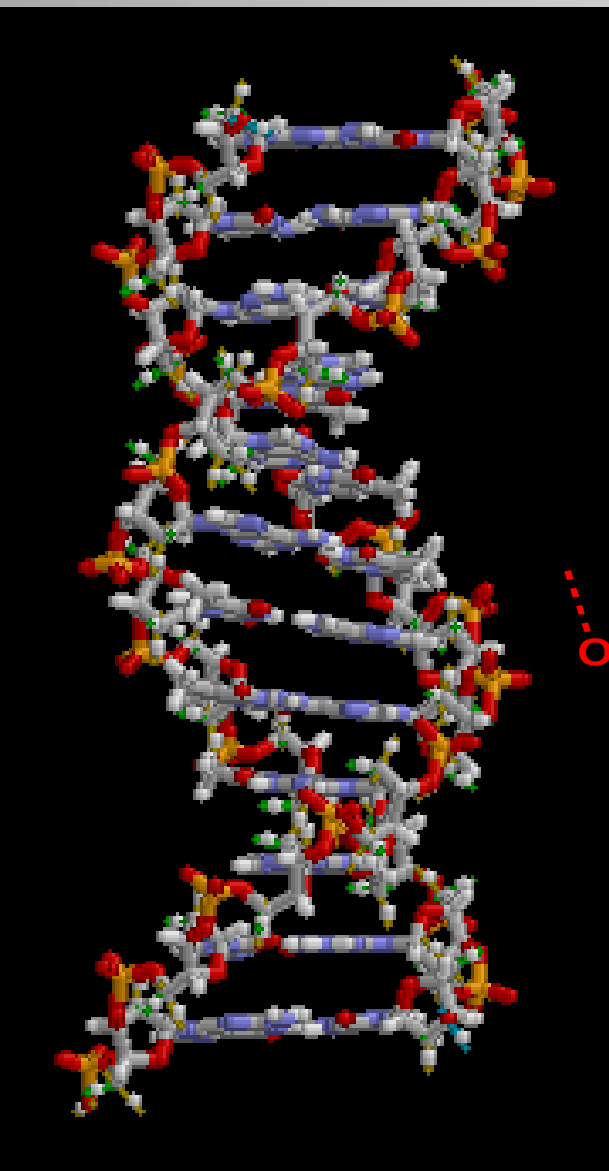


**Джеймс
Уотсон**



**Моріс
Уілкінс**

**Нобілевська премія по медицині і фізіології, 1962
р. «За відкриття, що відноситься до молекулярної
структури нуклеїнових кислот та їх значення для
передачі інформації в живі системи»**

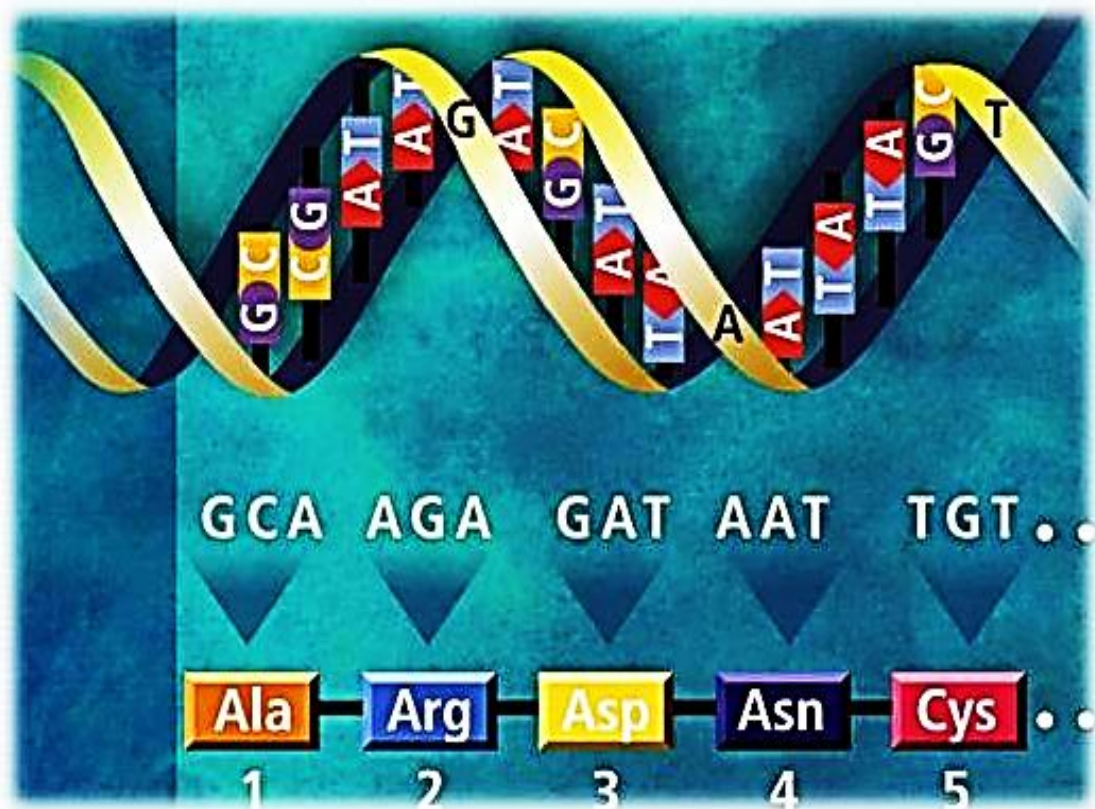


ВЛАСТИВОСТІ

Генетический код — система записи генетической информации в молекуле нуклеиновой кислоты о строении молекулы полипептида, количества, последовательности расположения и типах аминокислот.

Свойства:

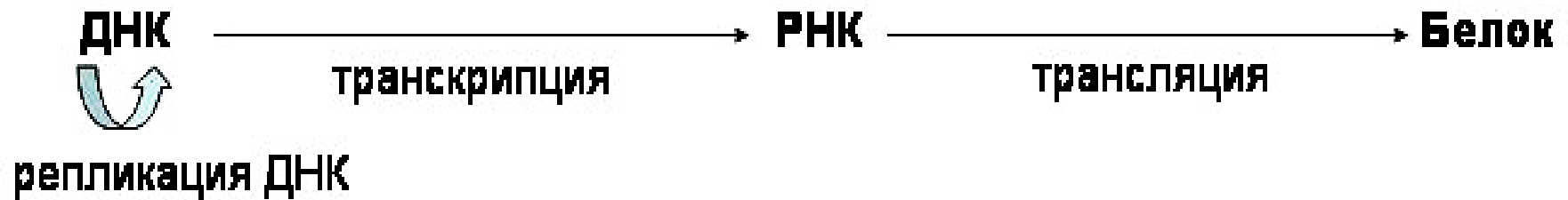
1. Триплетность
2. Избыточность
3. Непрерывность
4. Однозначность
5. Неперекрываемость
6. Универсальность



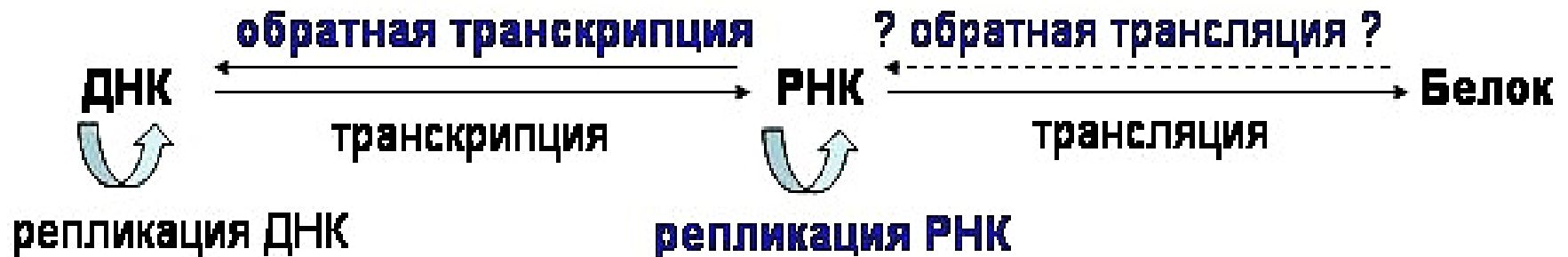
Головна догма молекулярної біології

«Главная догма»: Однонаправленная передача наследственной информации в ряду ДНК → РНК → Белок (или генотип → фенотип)

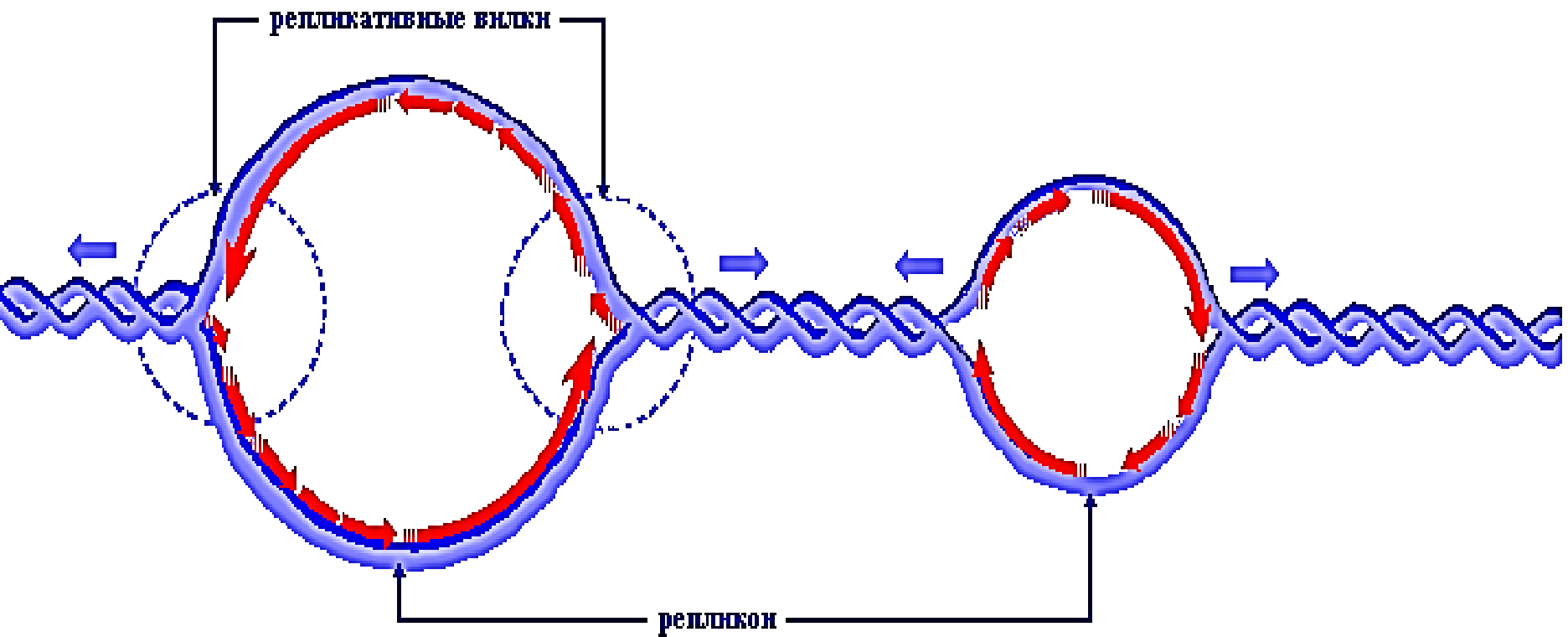
Согласно «догме»



По современным данным



Реплікаційний пупир



ДНК-Репліказа - поліферментний комплекс

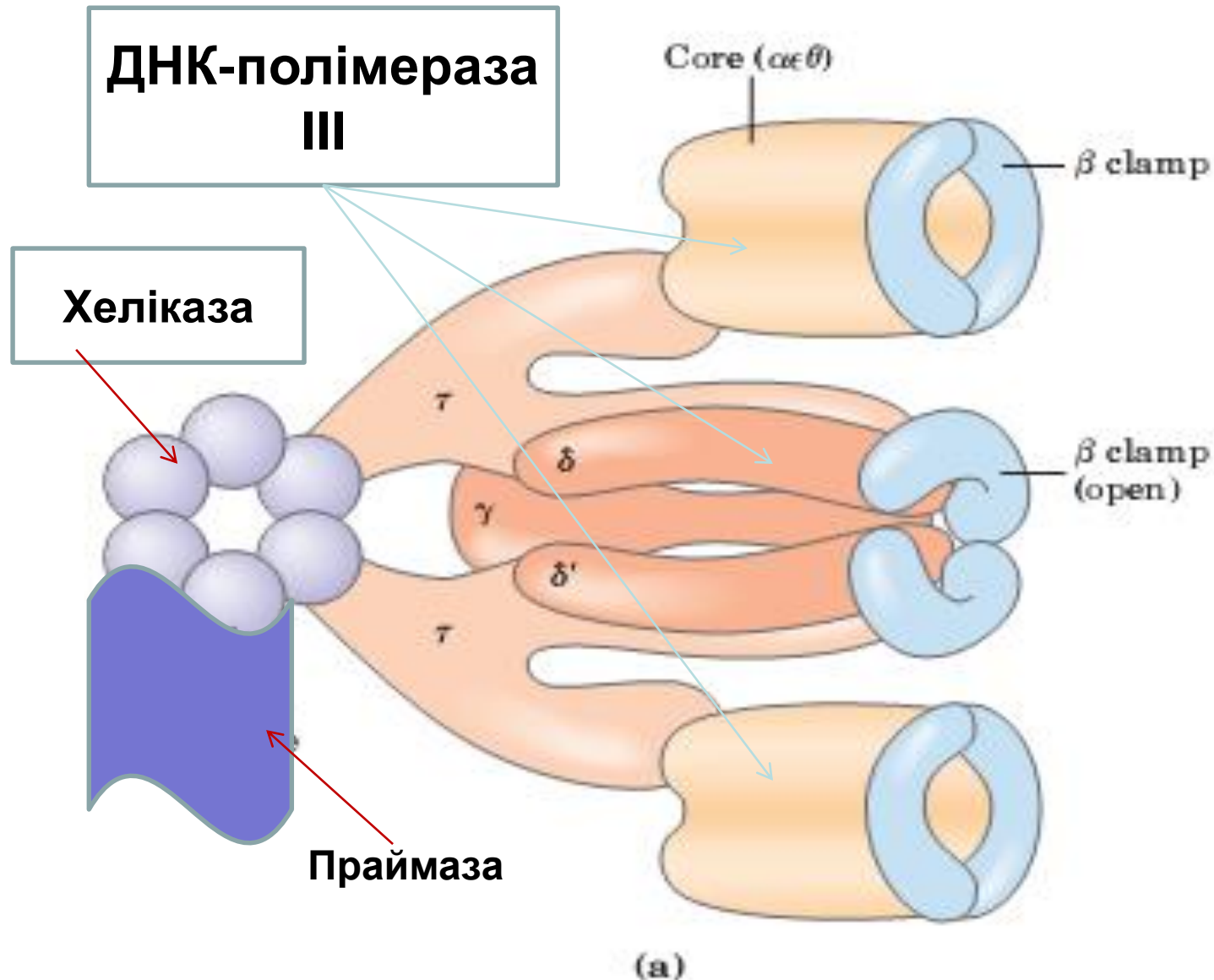
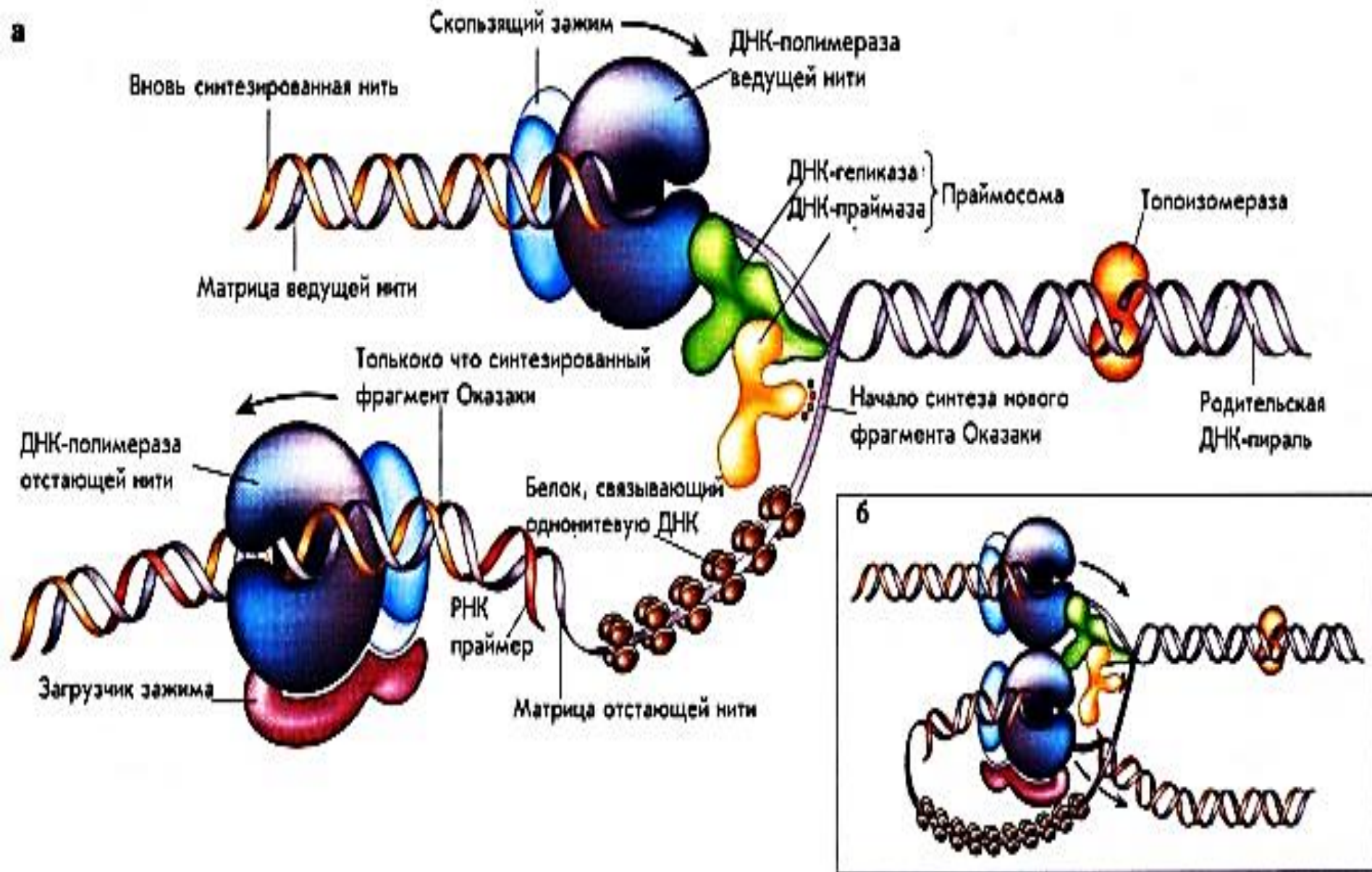


Схема реплікації ДНК



Праймосома

Лидирующая цепь

ДНК-
полимераза
III

Хеликаза

Праймаза

Праймер

Отстающая цепь

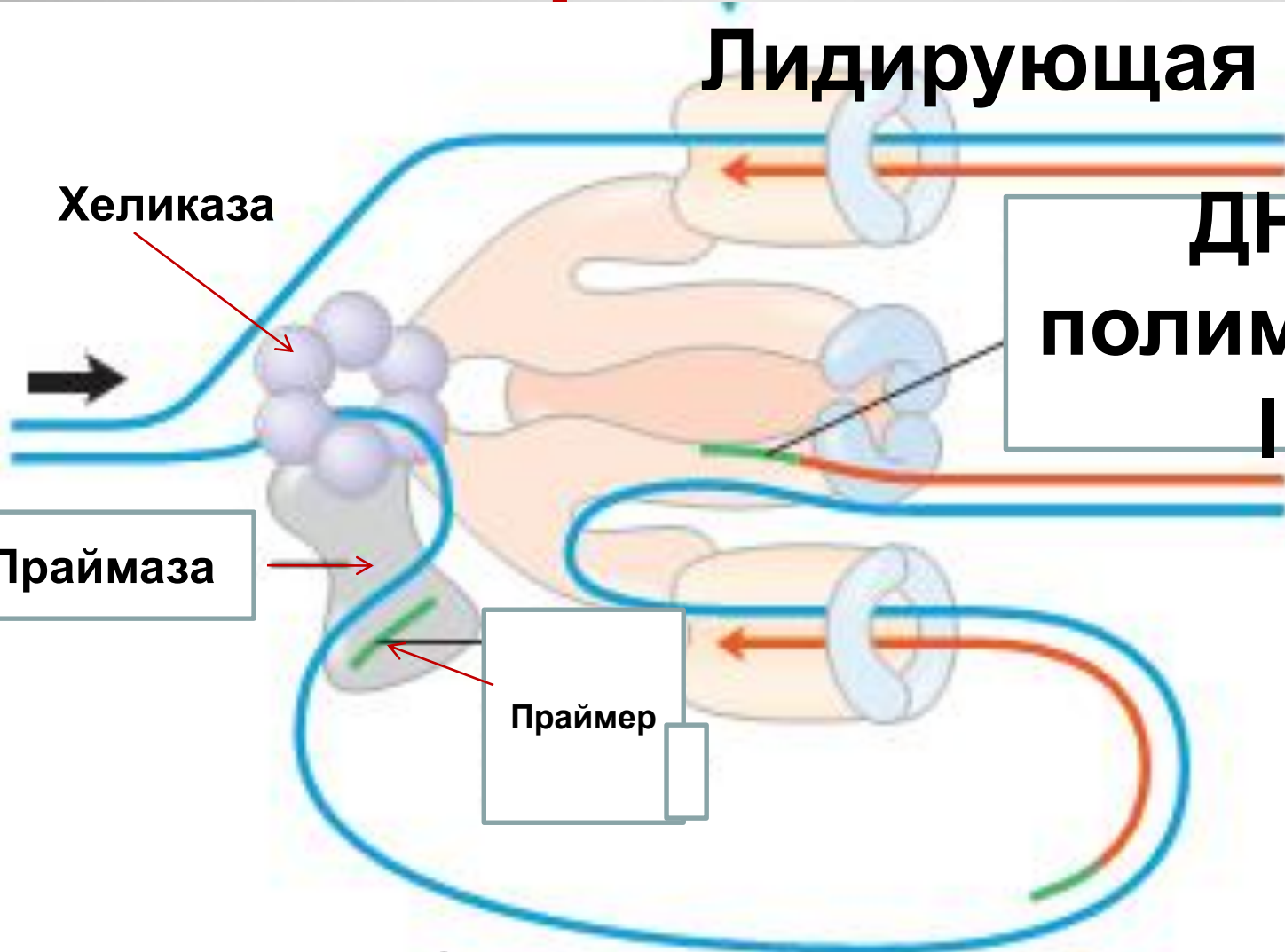
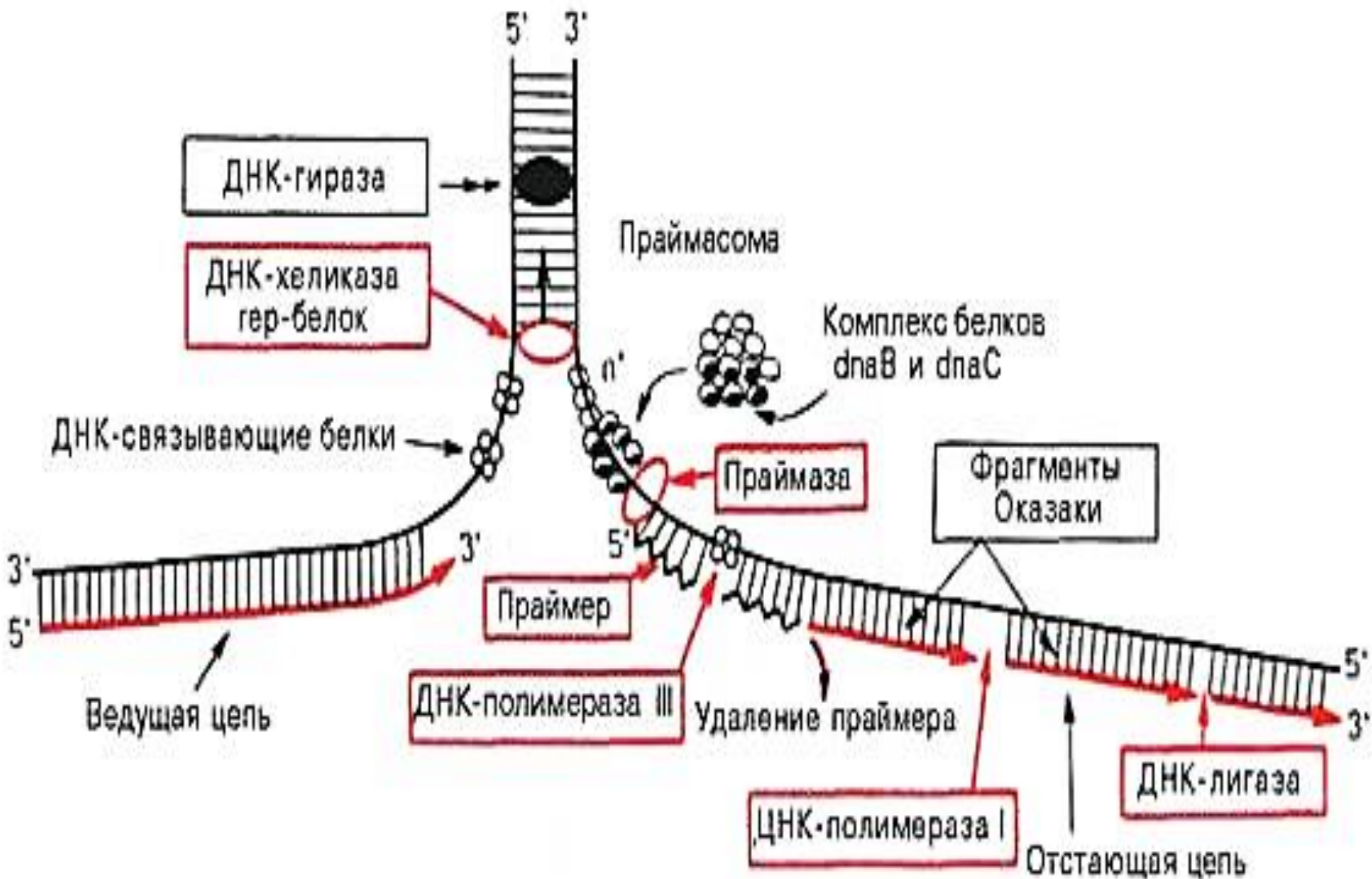
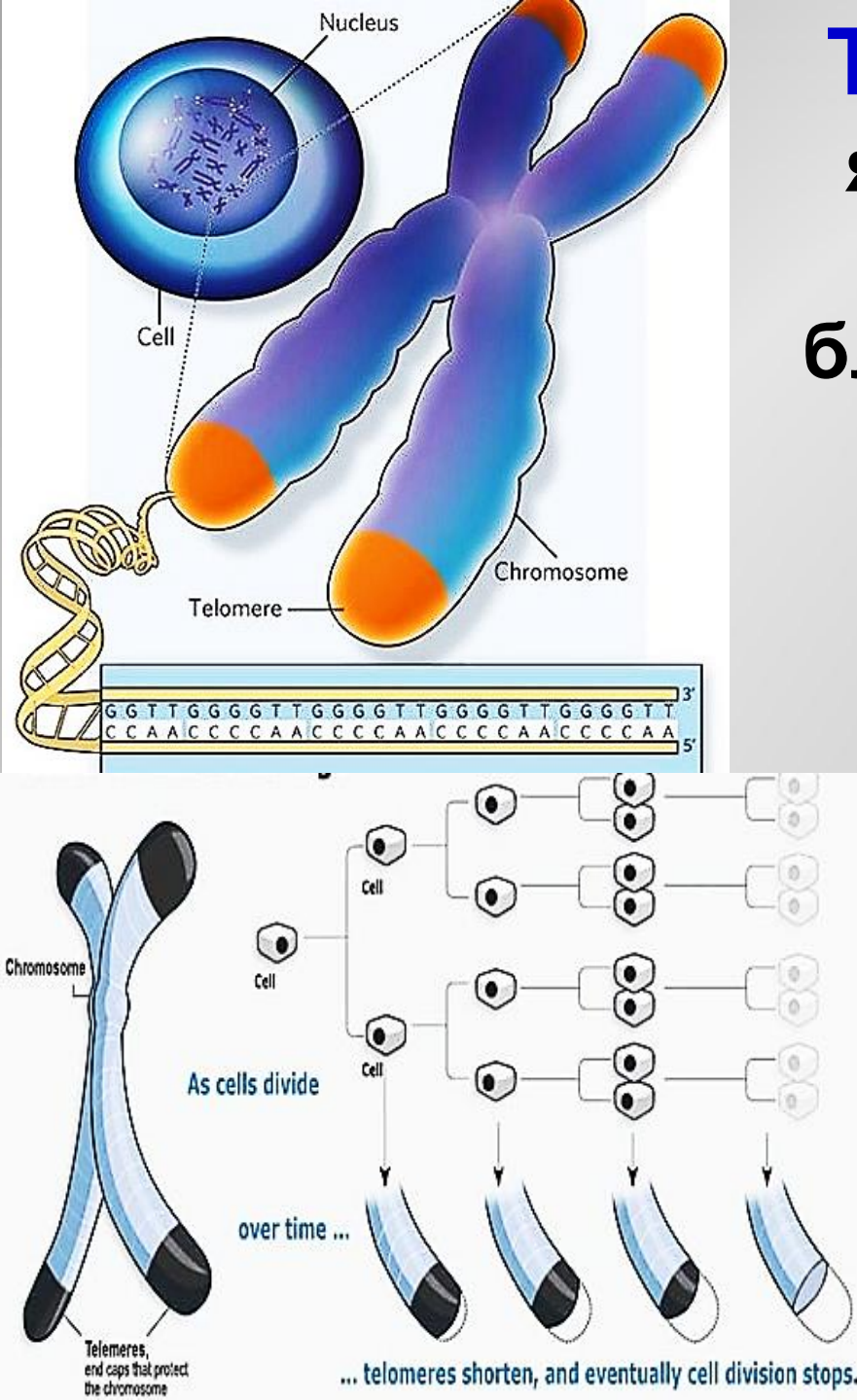


Схема репликации ДНК



ФЕРМЕНТИ РЕПЛІКАЦІЇ

- **Топоізомераза** (гіраза) вносить розриви, розкручує ДНК.
- **Хеліказа** розриває водневі зв'язки між основами, розділює ланцюги ДНК.
- **Праймаза** здійснює синтез РНК-затравок (праймера).
- **Зворотня транскриптаза** - синтез ДНК на матриці РНК.
- **Теломераза** - синтез тіломірних ділянок хромосом



Теломераза – ензим, який приймає участь у створенні невеликих блоків ДНК на кінцевих ділянках хромосом.

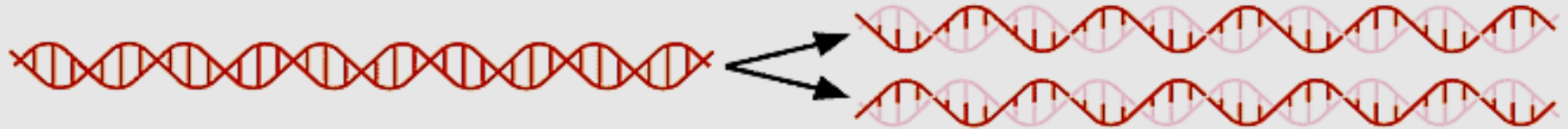
За відкриття тіломерів та теломеразы три американських вчених, Елизабет Блэкберн, Керол Грейдер і Джек Шостак отримали Нобелівську премію в 2009 р.

ДНК – полімерази

- ДНК – полімераза **альфа (III)** – синтезують лідируючий ланцюг
- ДНК – полімераза **бета (I)** – відщеплює праймер, репарує пошкодження в ДНК
- ДНК – полімераза **гамма** – реплікує мітохондріальну ДНК
- ДНК – полімераза **дельта (III)** - синтезує лідируючий ланцюг
- ДНК – полімераза **епсілон** - синтезує відстаючий ланцюг ДНК,
- ДНК полімераза **(II)** – корегує дочірню ДНК

Напівконсервативний спосіб реплікації

Three postulated methods of DNA Replication



Semi-Conservative



Conservative*



Dispersive*

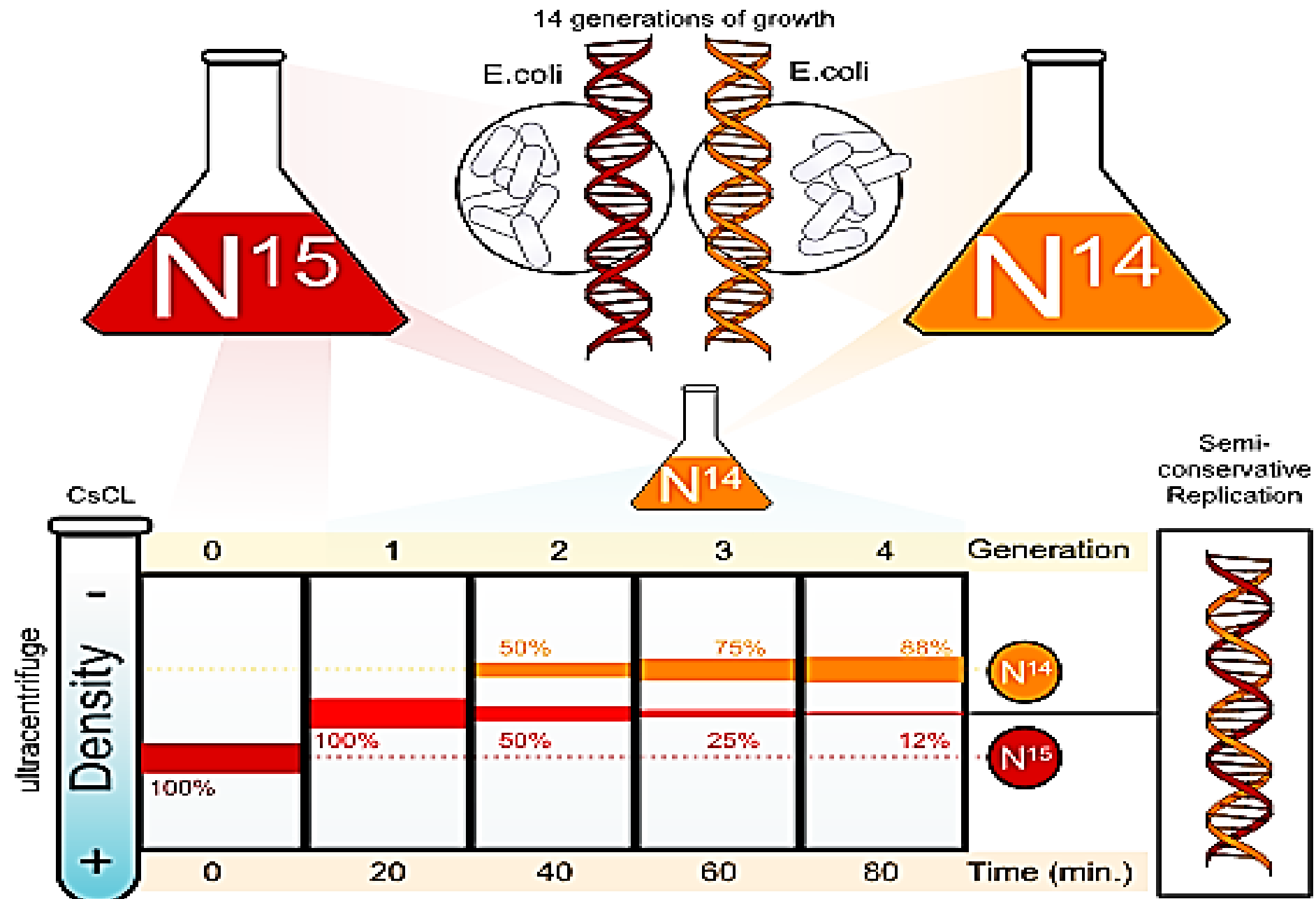


Newly, synthesized strand

Original template strand

* not found to be biologically significant

Експеримент М. Мезельсона та Ф. Сталя



Види та функції РНК

иРНК(мРНК)

Отвечает за перенос информации о первичной структуре белков от ДНК к местам синтеза белков

Составляет 3-5% всей РНК в клетке

тРНК

Транспортировка аминокислот к месту синтеза белка и в участие наращивании полипептидной цепи

Составляет примерно 15% всей РНК в клетке

рРНК

Осуществление процесса трансляции-считывания информации с мРНК аминокислотами

Составляет 80% всей РНК в клетке

Ген- участок молекулы ДНК в котором записана информация об одной полипептидной цепи и молекулы иРНК.

Прокариоты

Гены

Нет экзонов
и интронов

Эукариоты

Гены

Экзоны

Не несут
наследственную
информацию

Интроны

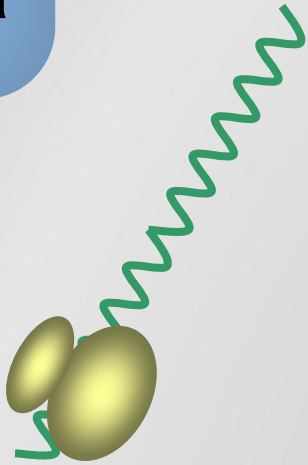
Не несут
наследственную
информацию

Прокаріота

ДНК

Транскрипція

РНК-
полімераза



м-РНК

Трансляція

Прокаріота

ДНК

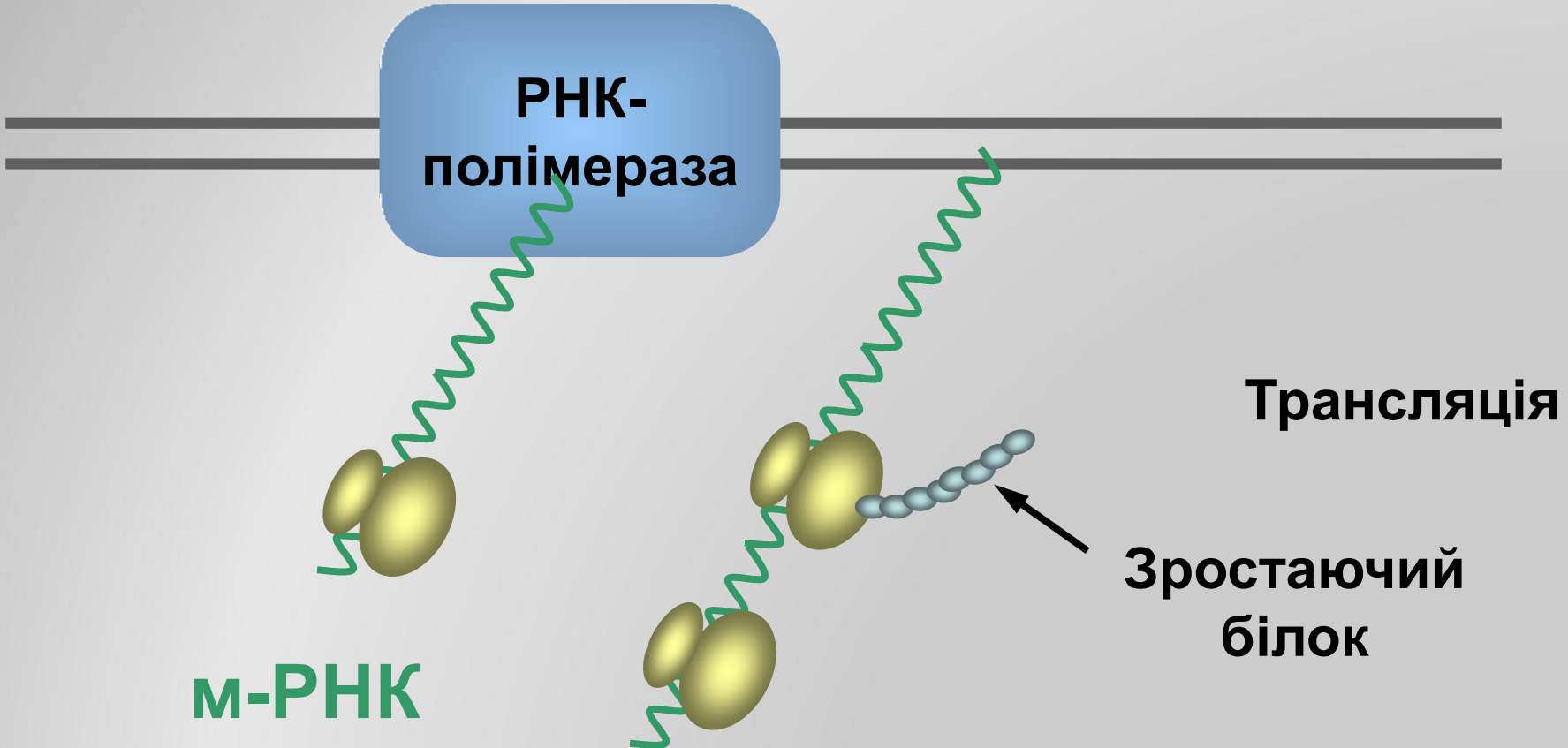
Транскрипція

РНК-
полімераза

Трансляція

Зростаючий
білок

м-РНК



Прокаріота

ДНК

Транскрипція



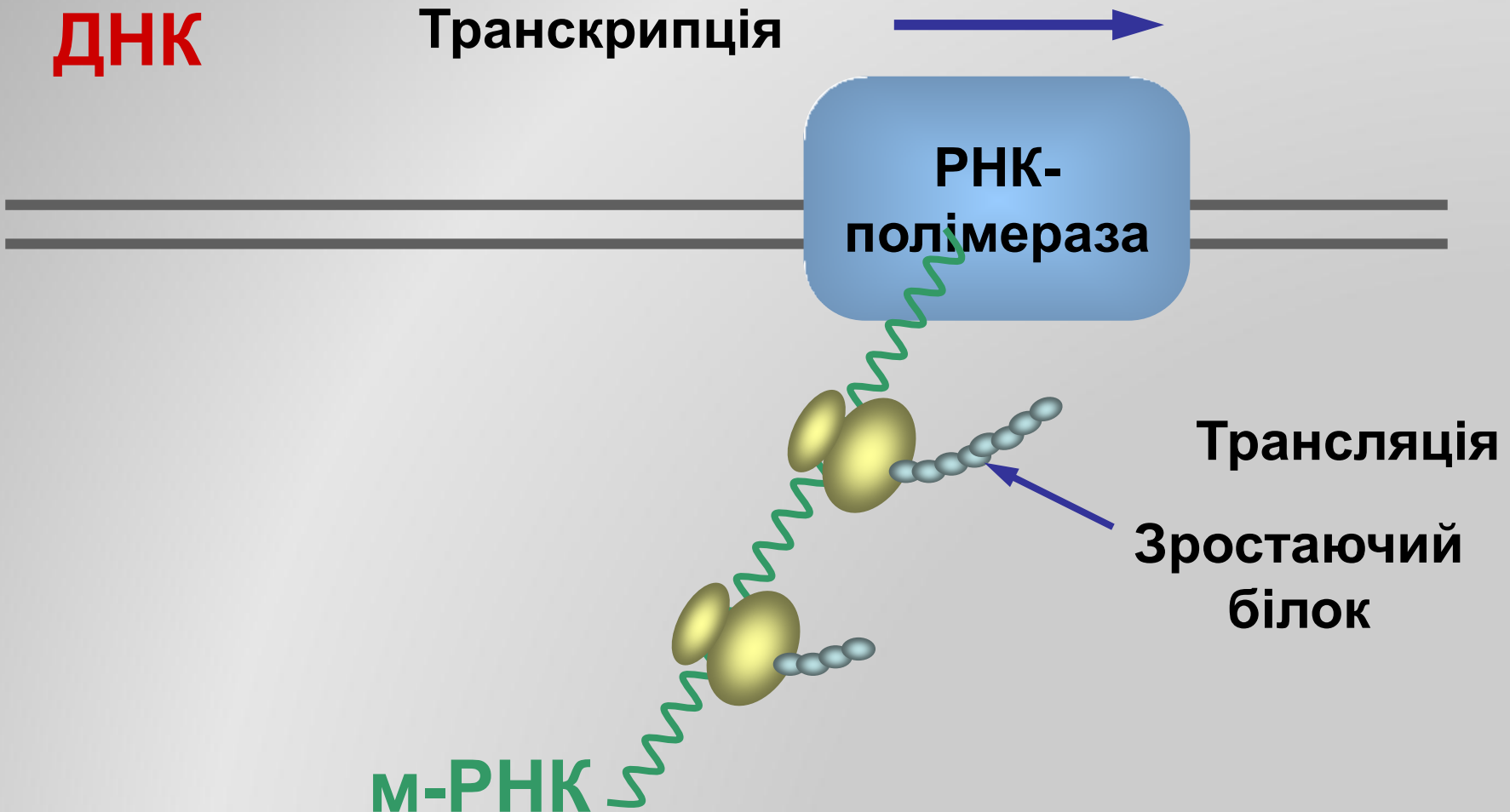
РНК-
полімераза

Трансляція

Зростаючий
білок

м-РНК

Транскрипція і трансляція **не роз'єднані**
Гени організовані в оперони



Еукаріоти

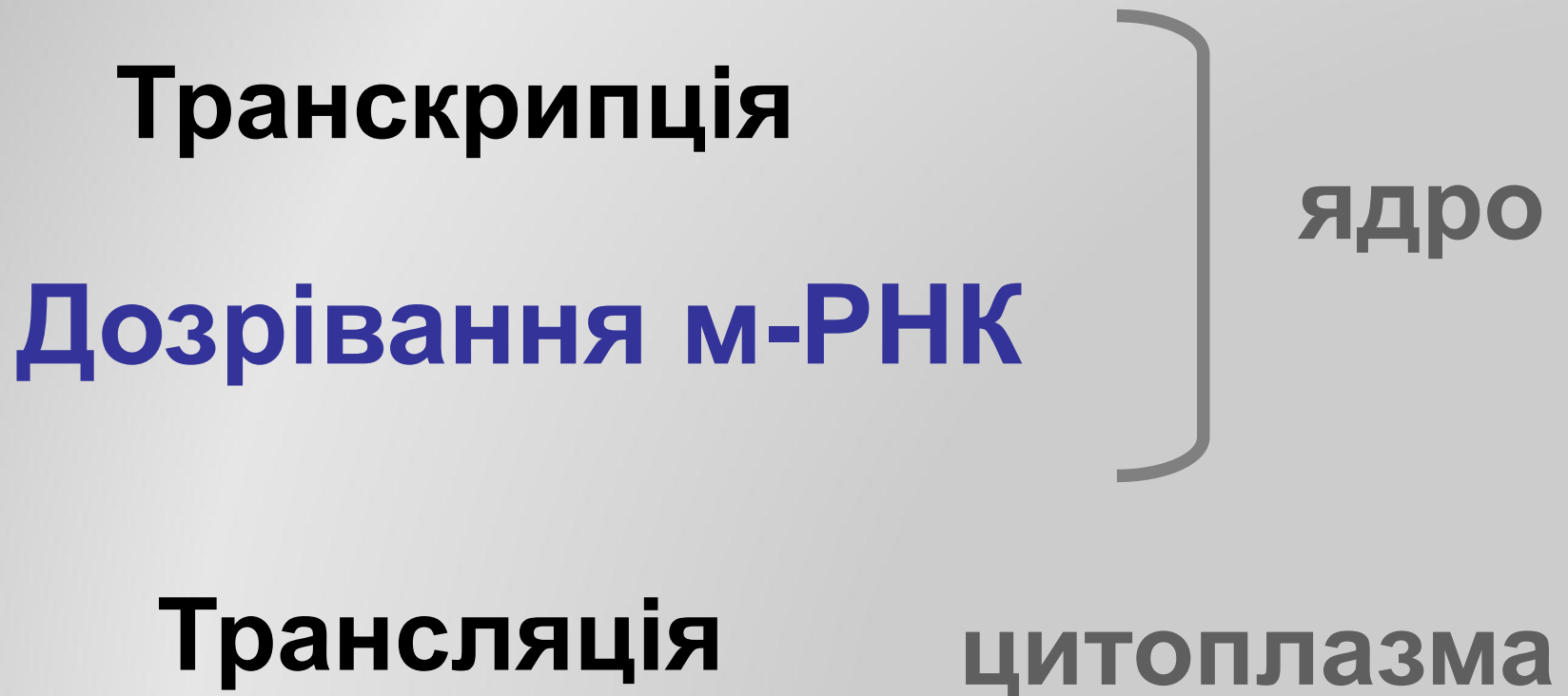
Транскрипція – в ядрі

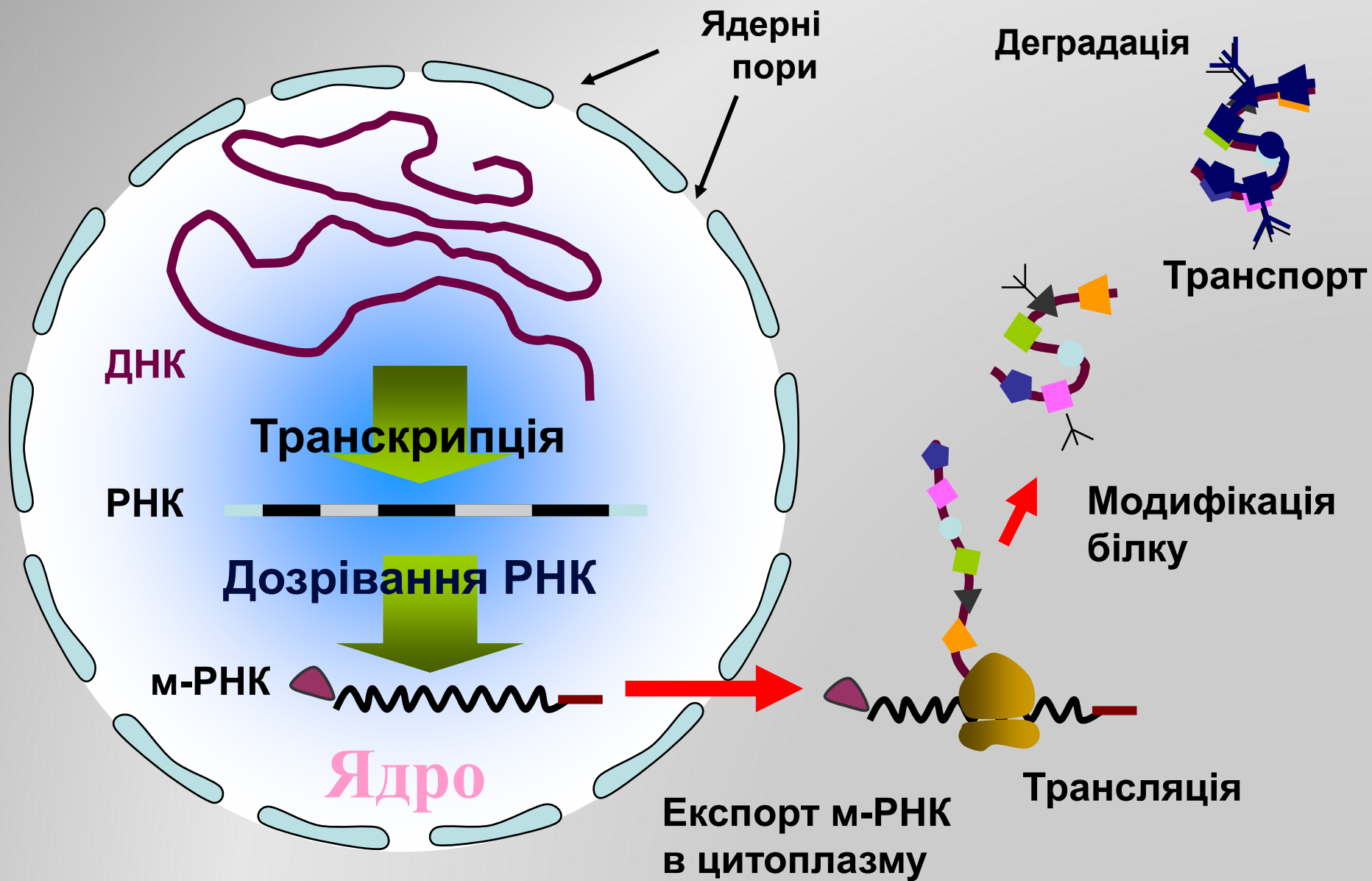
Трансляція – в цитоплазмі

Відмінності м-РНК про- та еукаріот:

прокаріоти	еукаріоти
	«5' кэп»– захист від нуклеаз
5' нетранслюєма область: послідованості	
Шайна-Далгарно	Козак
транслуюча область – починається AUG	
3' нетранслюєма область - починається стоп-кодонами (нонсенс-кодонами): UAG, UGA, UAA	
	3' поліаденіловий «хвіст» (транспорт)

Особливості транскрипції у еукаріот

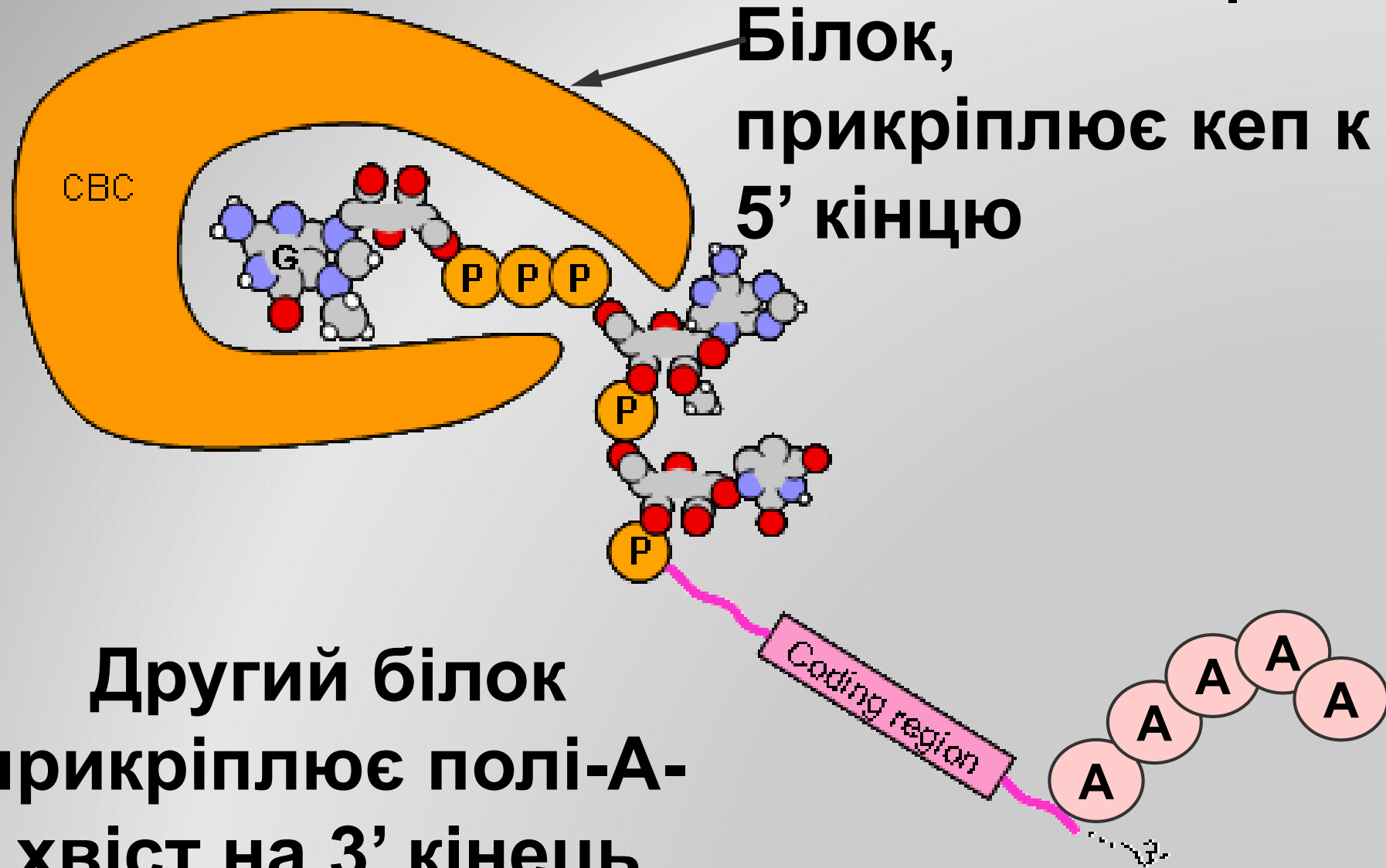




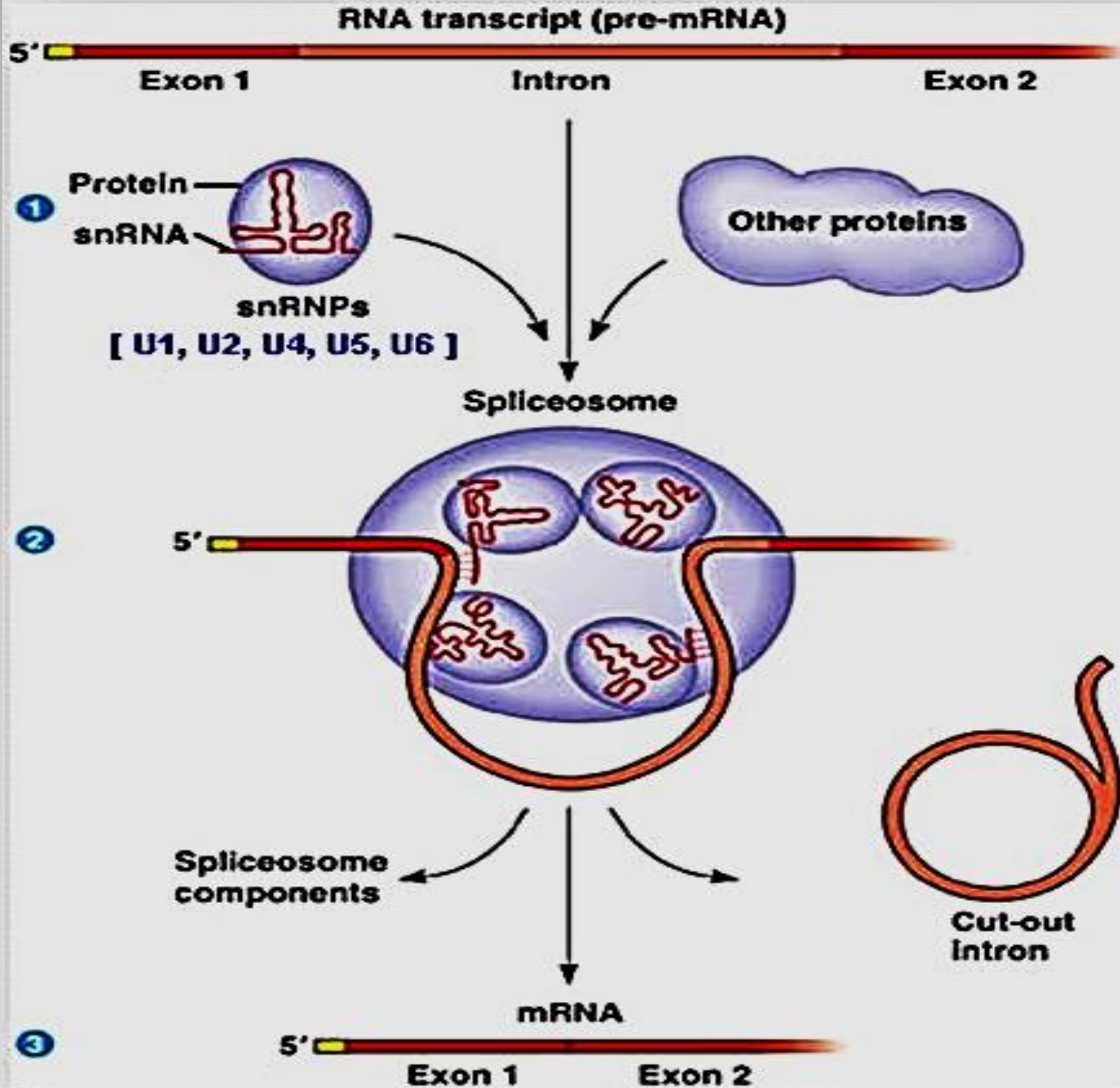
Дозрівання м-РНК

1. Кеп та полі-А-хвіст

2. Сплайсінг



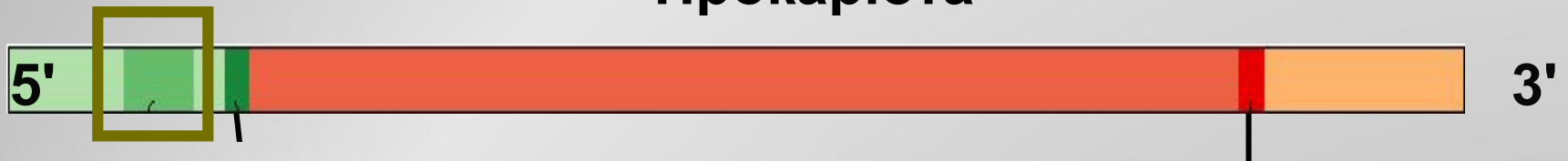
Дозрівання м-РНК у еукаріот



Матрична РНК

Лідеруюча
послідовність

Прокаріота



Еукаріота



Кеп – модифіковані
нуклеотиди

Дозрівання

Полі-А-хвіст

30 – 300 А

Виконують роль головної
послідованості

Репарація ДНК

- Репарація особлива функція клітин, що полягає в здатності виправляти пошкодження та розриви в молекулах ДНК, виникаючі внаслідок дії різних агентів, а також при нормальному біосинтезі ДНК.
- Розрізняють **предреплікативну** репарацію, яка завершується до початку реплікації хромосоми в пошкодженій клітині, і **постреплікативну** репарацію, що протікає після завершення подвоєння хромосоми і направлену на ліквідацію пошкоджень як в материнських, так і в нових, дочірніх молекулах ДНК.

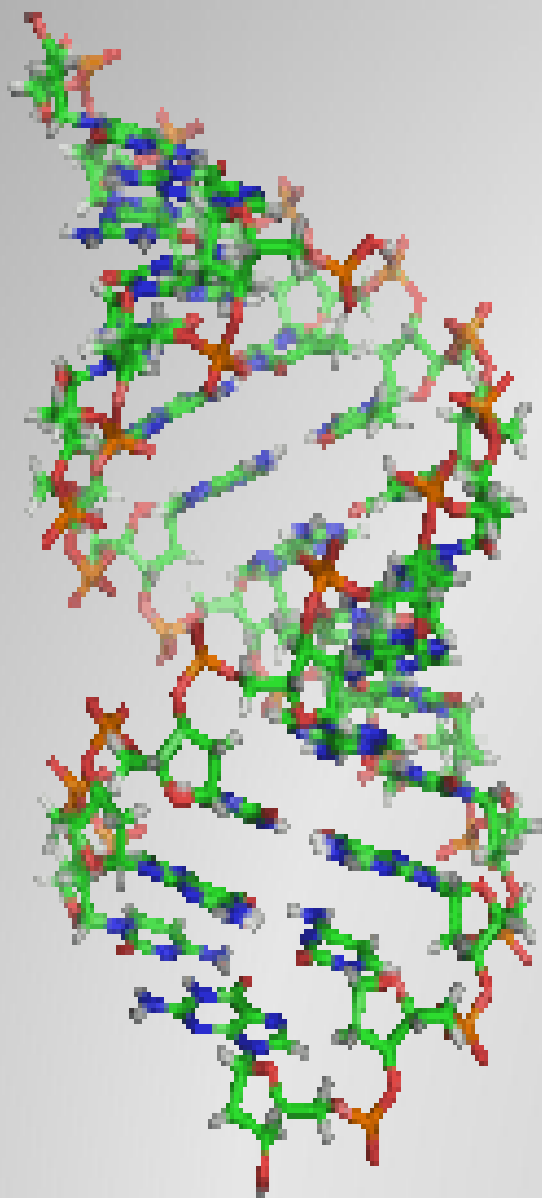
Репарація ДНК

- Репарація включає наступні компоненти:
- а) фермент, «що визнає» змінені ділянки в ланцюгу ДНК і здійснює розрив ланцюгу вблизи від пошкодження (нуклеази);
- б) Рестриктаза розрізнає ДНК біля специфічних послідованостей.
- в) фермент, видаляє пошкоджену ділянку (ДНК-глікозилази);
- г) фермент (ДНК-полімераза II), синтезуючий відповідну ділянку ланцюга ДНК замість видаленого;
- д) фермент (лігаза), замикаючий останій зв'язок в полімерному ланцюгу і тим самим водновляє її неперервність.

Репарація ДНК

- Хоча ДНК-полімераза III володіє коректуєчою активністю, реплікація з її участю не абсолютно точна, та якщо виникає неспарені підстави, то система корекції виправляє помилку.
- Як про-, так і еукариоті мають декілька репаративних ферментних систем:
- 1. **Ексцизійної** репарації ДНК, здійснює **вырізання** пошкоджених нуклеотидів або азотистих основ.
- 2. Система ферментативної **фотореактивації** ДНК, основний компонент – **ДНК-фотоліаза**, розділяє піримідинові дімери, перетворюючи їх в нормальні піримідинові основи.

- **3. Якщо в ДНК з'являються одно- і двухниті разриви, то в дію вступає рекомбінація, яка за рахунок сестринських обмінів точно відновлює цілісність ДНК.**
- **4. Окремо треба згадати систему, розпізнаючу неправильно спарені основи в подвійній спіралі ДНК, виникаючі в результаті помилок реплікації.**



**ДЯКУЮ
ЗА
УВАГУ!**

Альтернативні шляхи біосинтезу пуринових нуклеотидів

1.

Гуанин + ФРПФ

Гипоксантин + ФРПФ



ГМФ + $\text{H}_4\text{P}_2\text{O}_7$

ИМФ + $\text{H}_4\text{P}_2\text{O}_7$

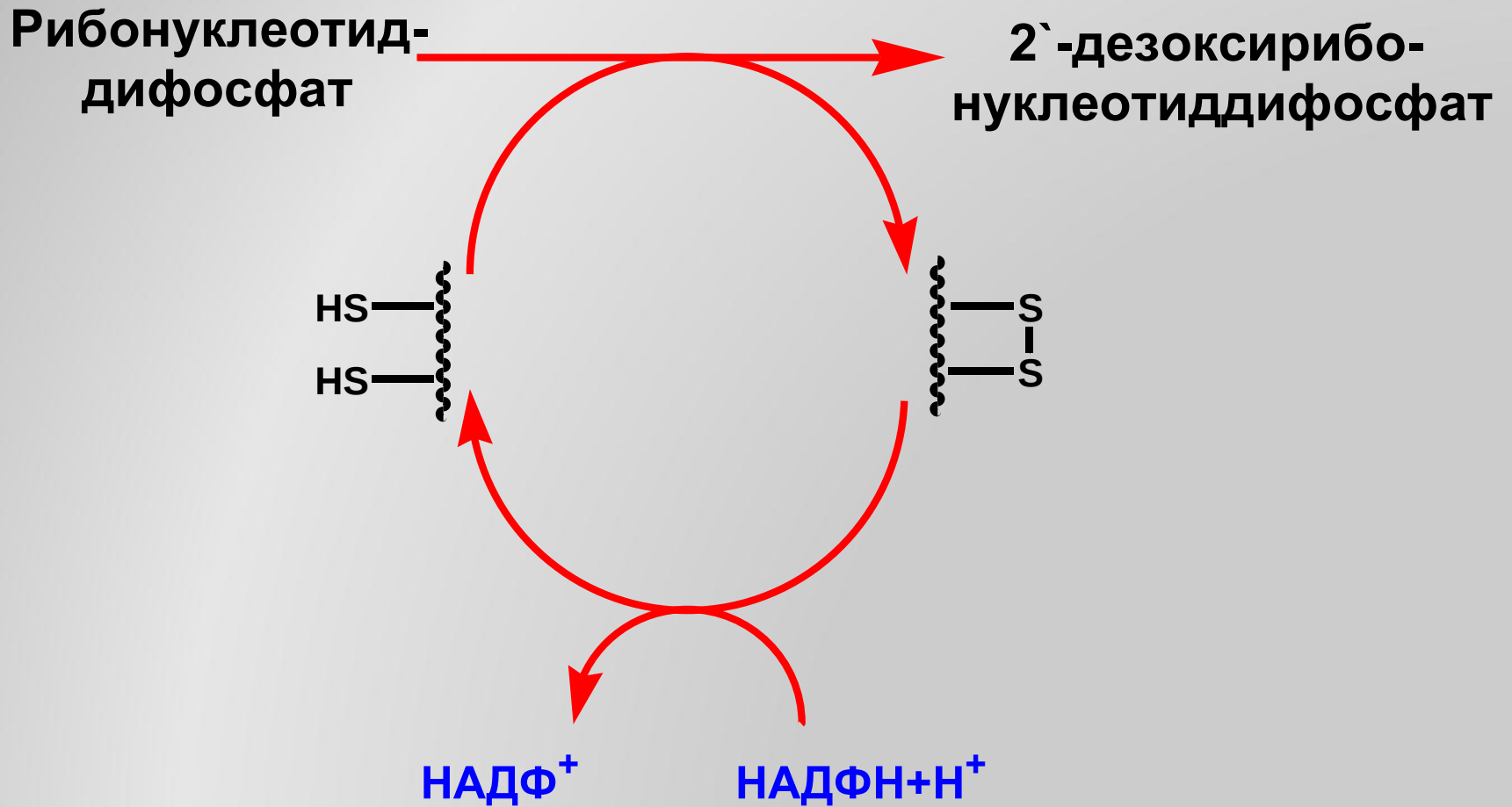
2.

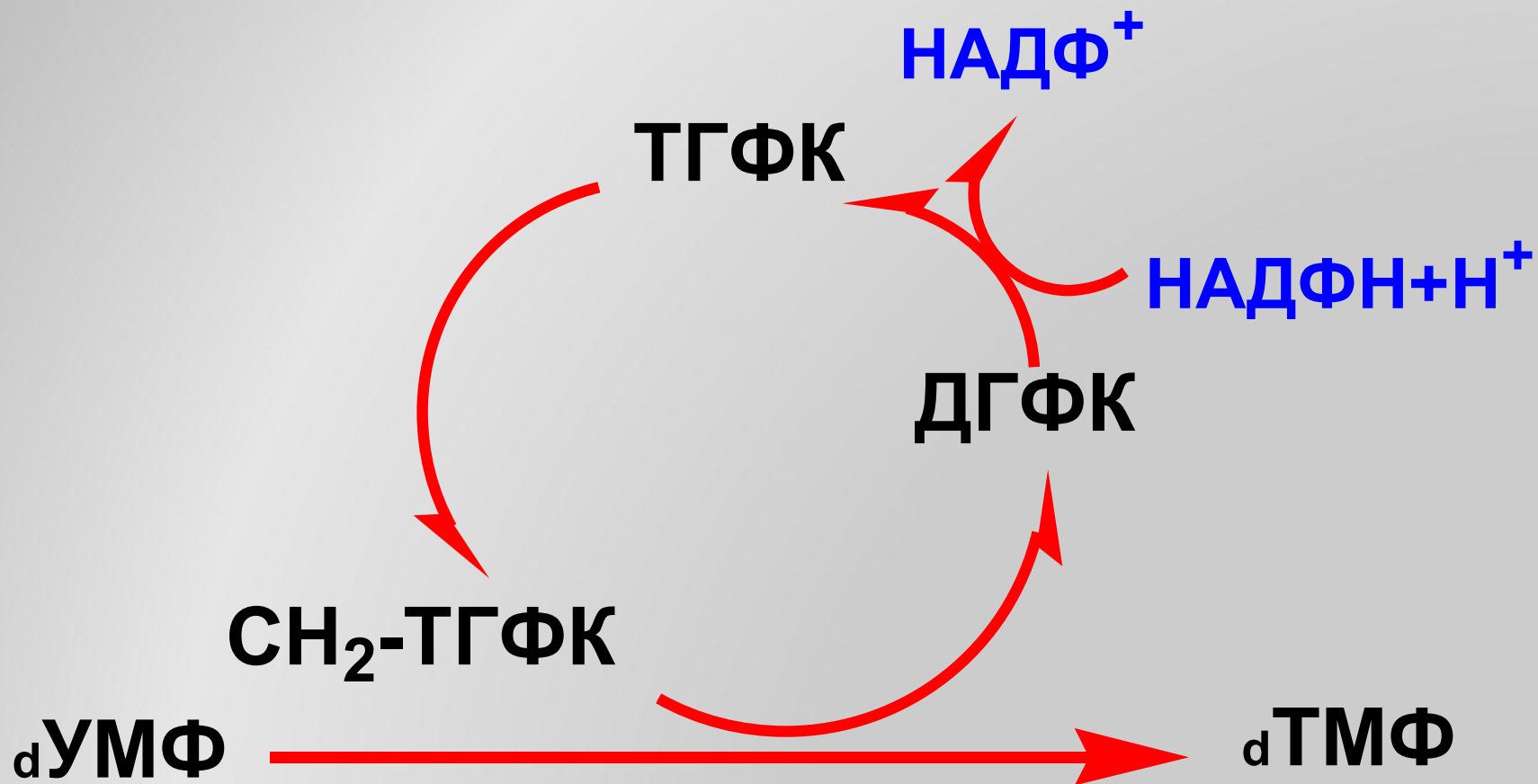
Аденозин + АТФ



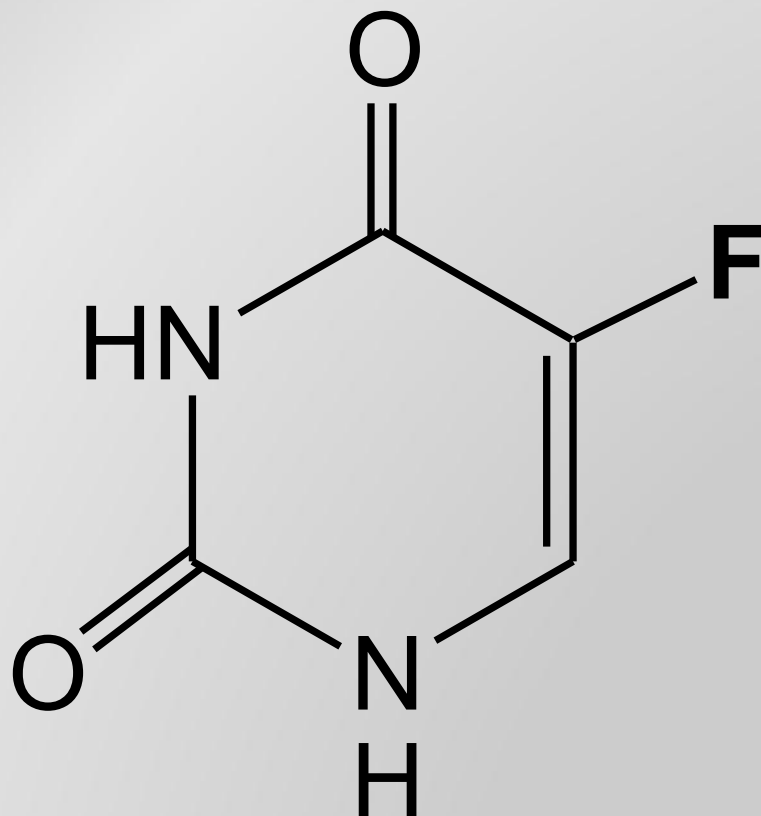
АМФ + АДФ

Біосинтез дезоксирибонуклеотидів





Ингибиторы синтеза dТМФ как противоопухолевые средства



5-Фторурацил

Фторурацил

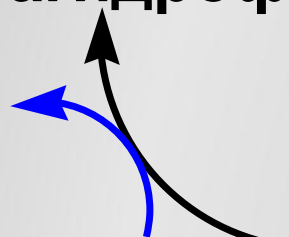
дУМФ дТМФ



N^5, N^{10} -Метилен-
тетрагидрофолат

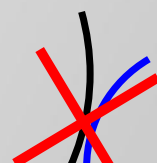
Дегидрофолат

Глицин



Серин

Тетрагидрофолат



НАДФН+H⁺

НАДФ⁺

**Метотрексат
Аминоптерин**



