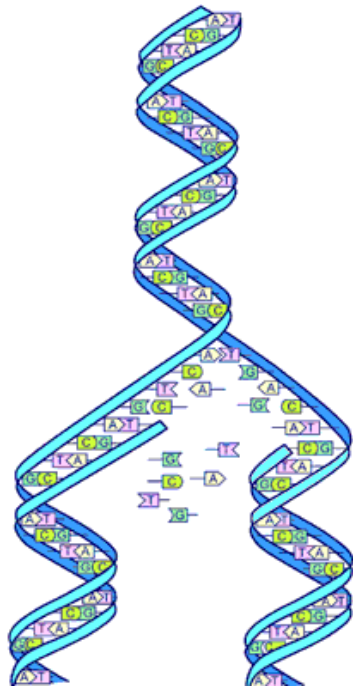
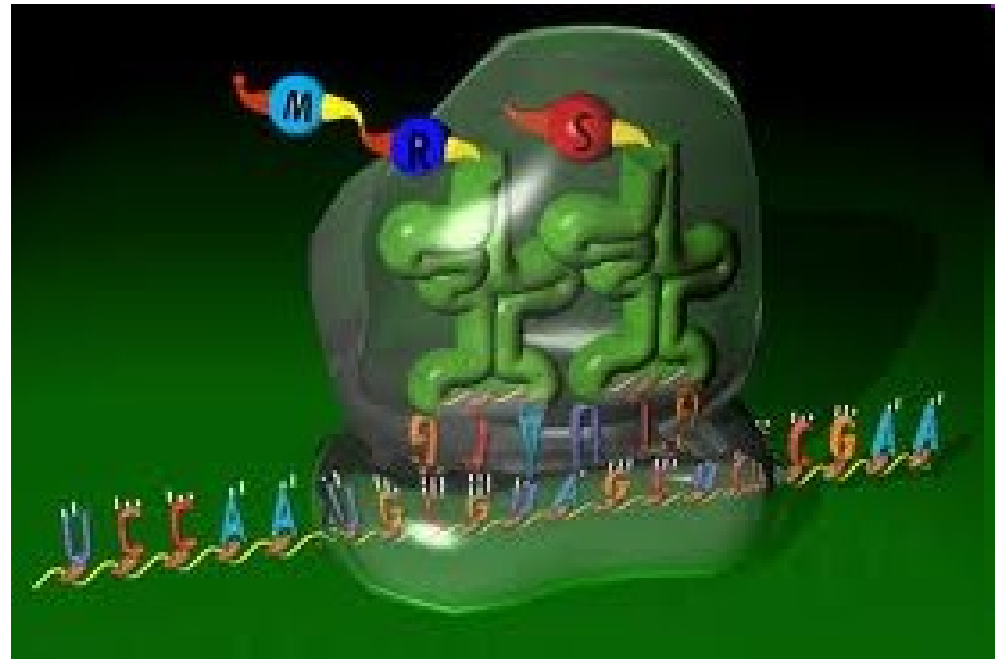
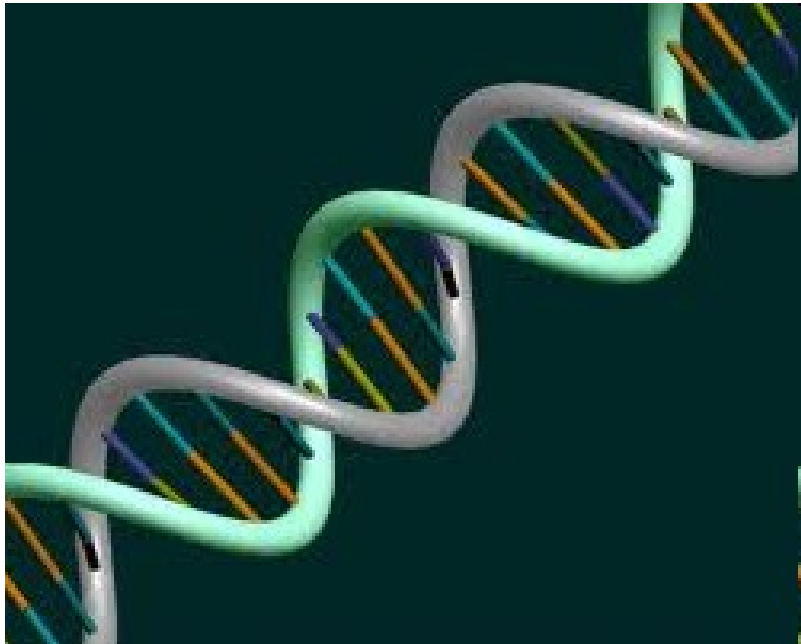


Лекція. Обмін нуклеопротеїнів: будова, біологічне значення та метаболізм нуклеотидів



Лектор: зав.кафедри біологічної та загальної хімії,
д.мед.н. Заїчко Н.В.

Молекулярна біологія – наука про механізми зберігання, відтворення, передачі та реалізації генетичної інформації, структуру, функції нуклеїнових кислот та білків.



Ервін Чаргафф – правила комплементарності (1949)

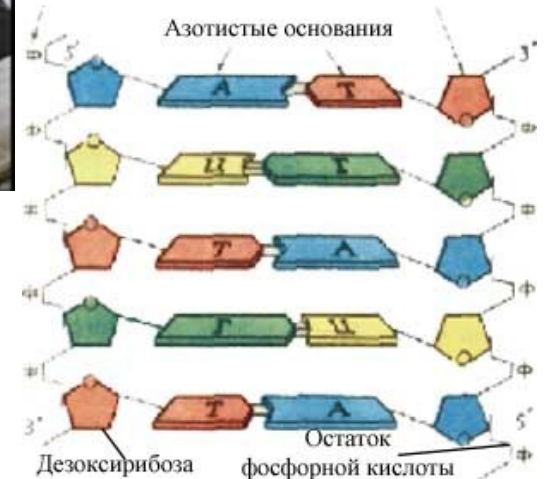


(1905-2002)

$$A+G = C+T$$

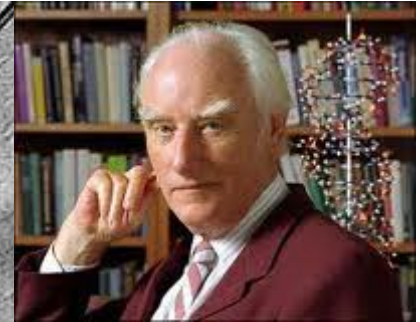
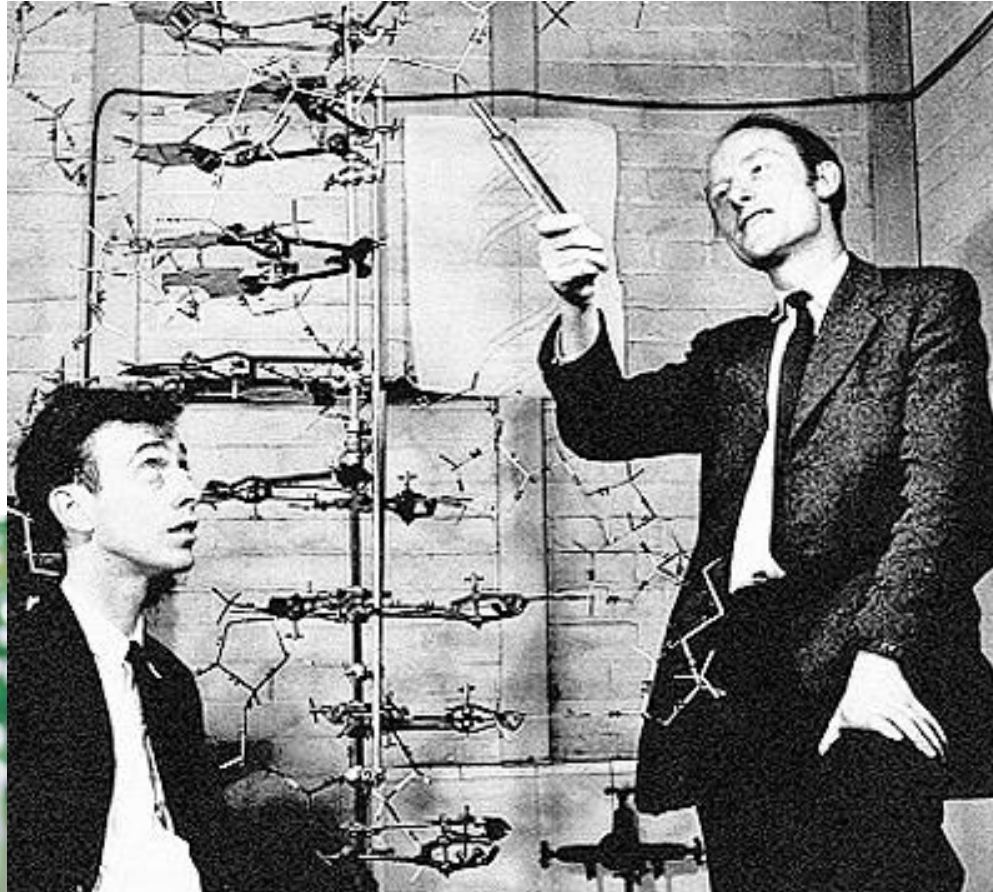
$$A=T, G=C$$

$$A+C = G+T$$

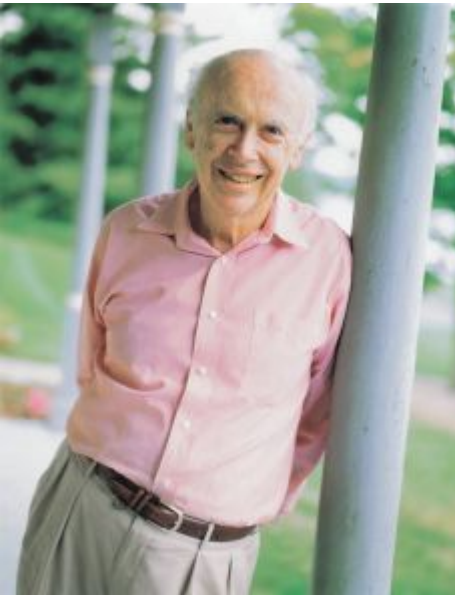


«Для мене існує три ознаки, за якими я визначаю стан цивілізації народу: як він слідкує за своїми деревами; як він поводить себе зі своїми дітьми та пенсіонерами; як він ставиться до своєї мови».

1953 – Джеймс Уотсон і Френсіс Крік відкрили вторинну структуру ДНК і механізм реплікації

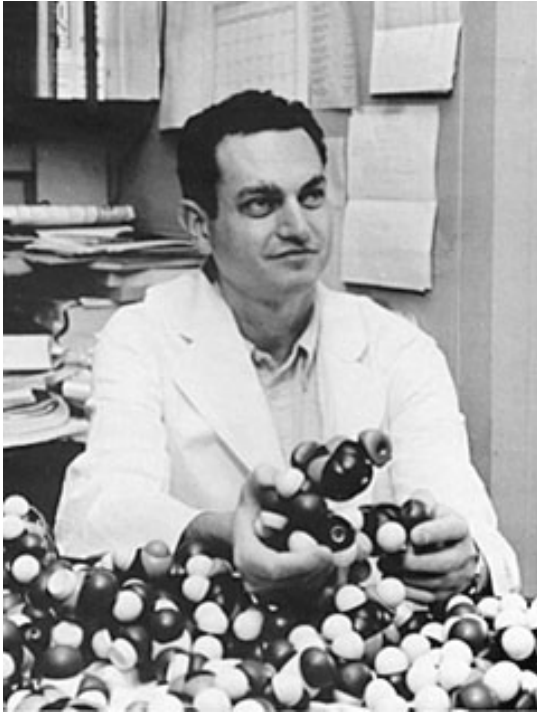


Francis Crick



James Watson

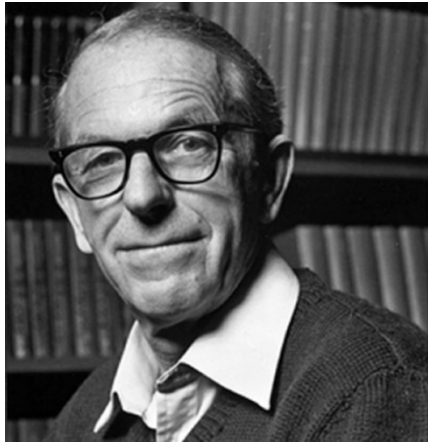
1961-1964 – Маршалл Ніренберг – розшифрував генетичний код



(1927-2010)



1974 - Хар Корана синтезував штучний ген



1980 - Сенгер розробив метод визначення первинної структури ДНК та білка

1990 – Джеймс Уотсон розпочав дослідження геному людини

2003 – практично розшифрований геном людини (невизначено 8% складу гетерохроматину)

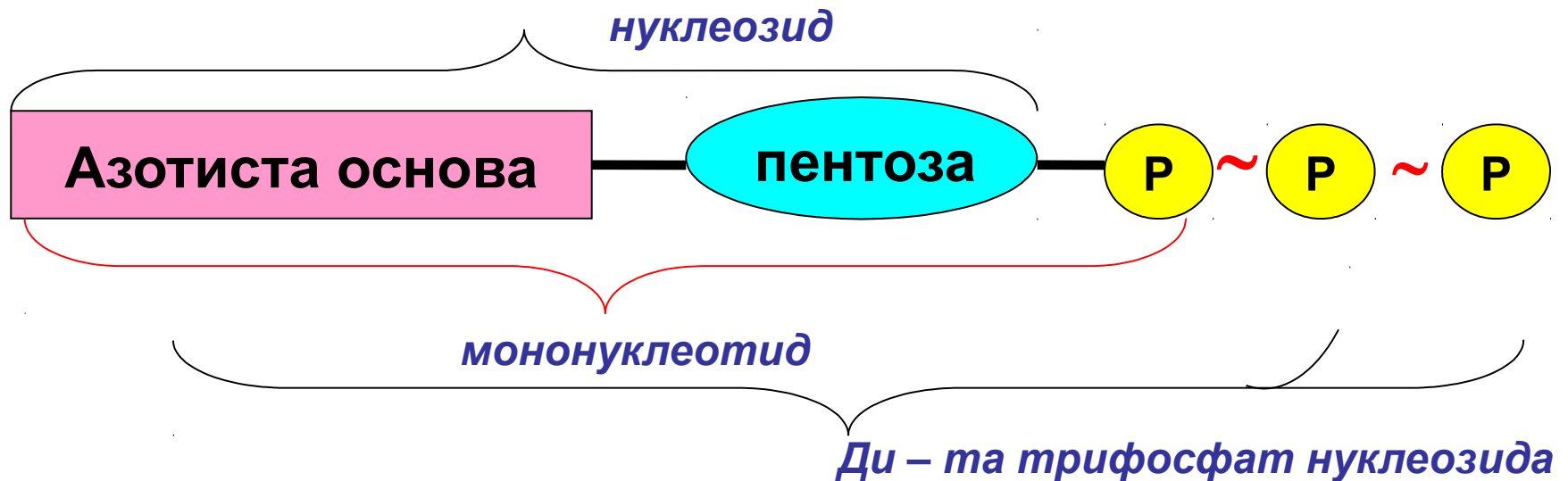
Нуклеопротеїни: білкова частина + нуклеїнові кислоти

Нуклеїнові кислоти: полінуклеотиди - біополімери, мономерами яких є нуклеотиди, з'єднані фосфодієфірними зв'язками

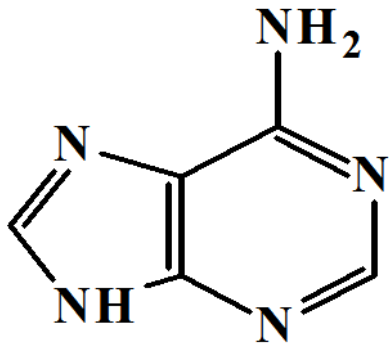
Нуклеотиди: азотиста основа + пентоза + фосфат

Нуклеозиди: азотиста основа + пентоза

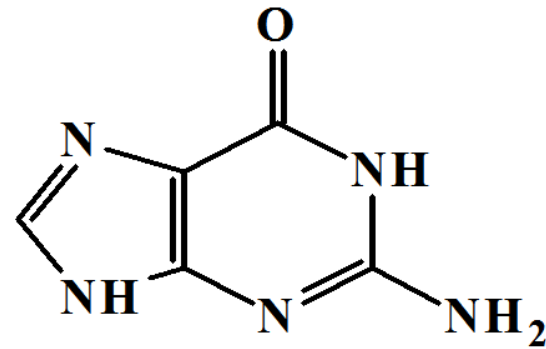
(D-рибоза, D-дезоксирибоза)



Пуринові азотисті основи

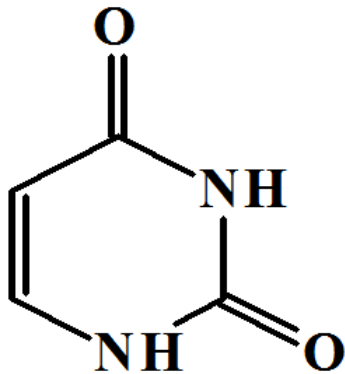


Аденін

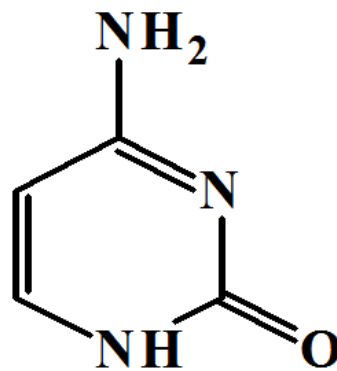


Гуанін

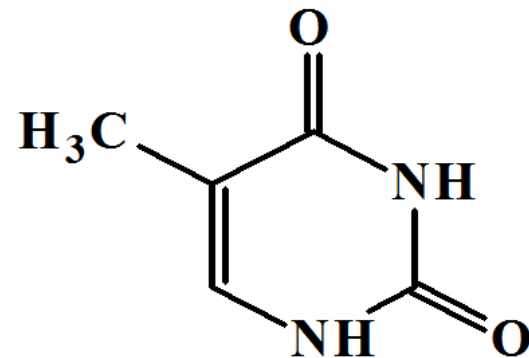
Піримідинові азотисті основи



Урацил

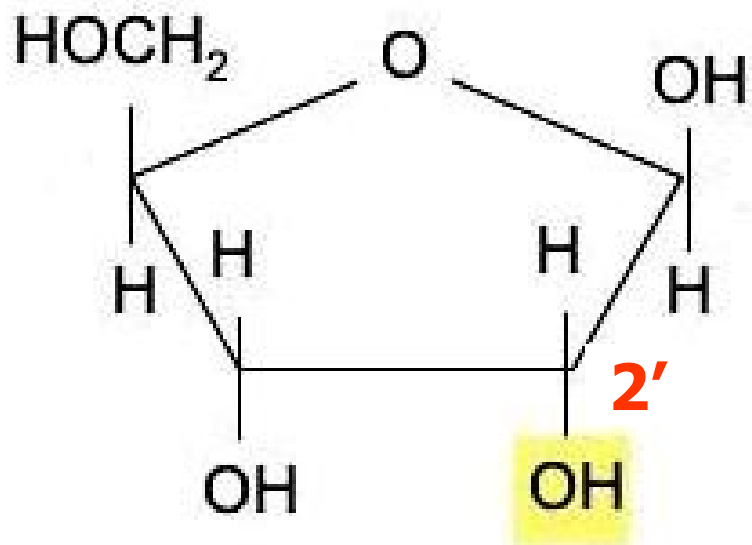


Цитозин

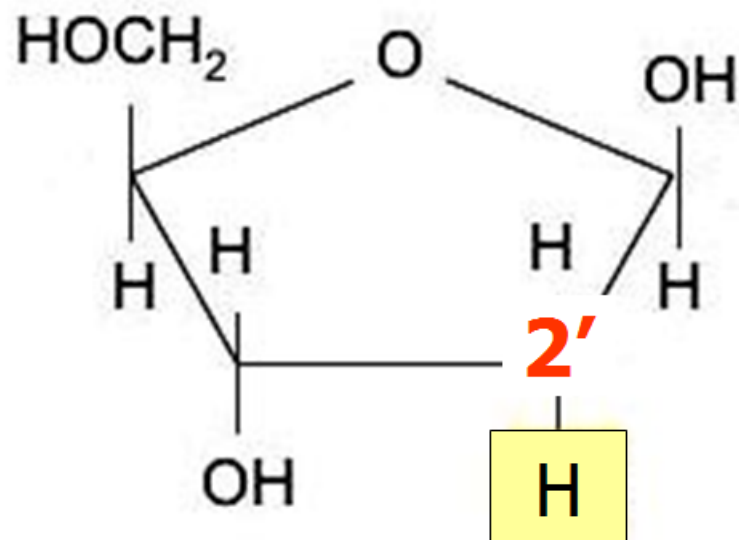


Тимін

Пентоза



Рибоза



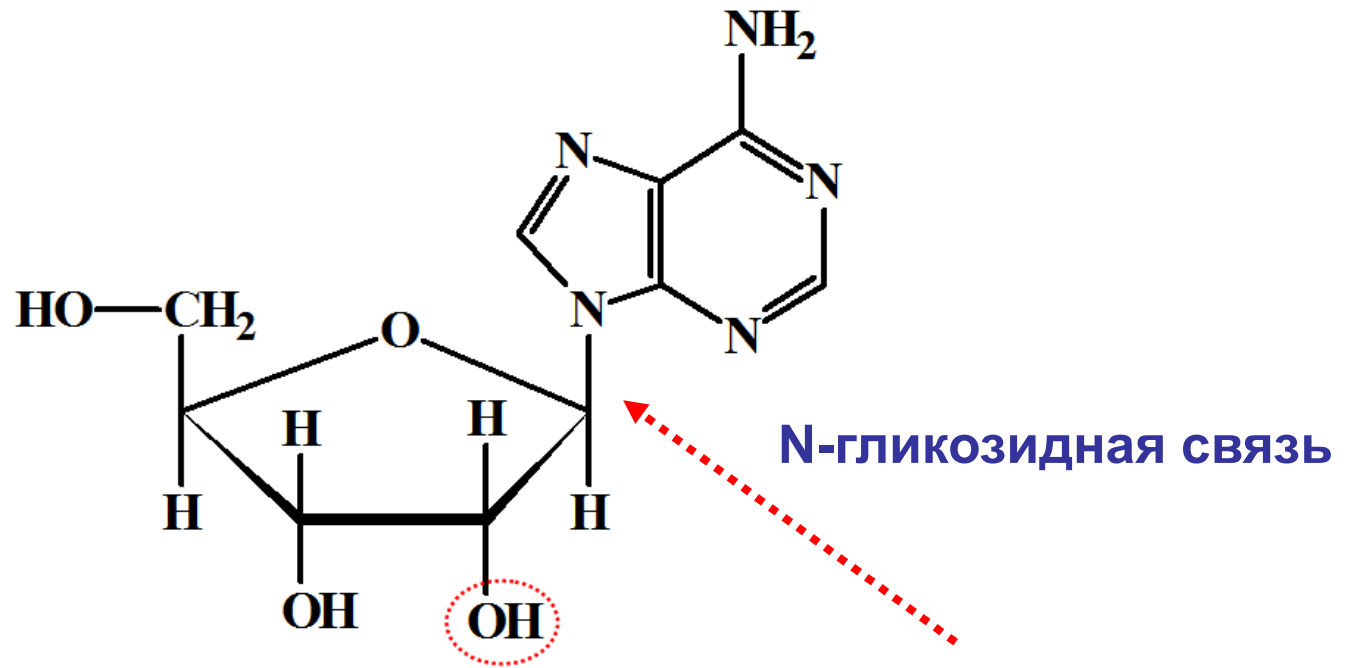
Дезоксирибоза

Пуринові нуклеозиди:

- ♥ Аденозин
- ♥ Дезоксиаденозин
- ♥ Гуанозин
- ♥ Дезоксигуанозин

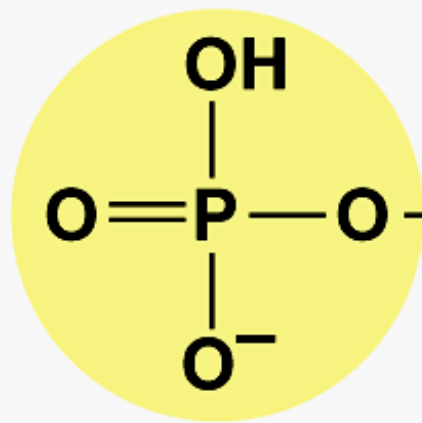
Піримідинові нуклеозиди:

- ♥ Уридин
- ♥ Цитидин
- ♥ Дезоксицитидин
- ♥ Тимідин

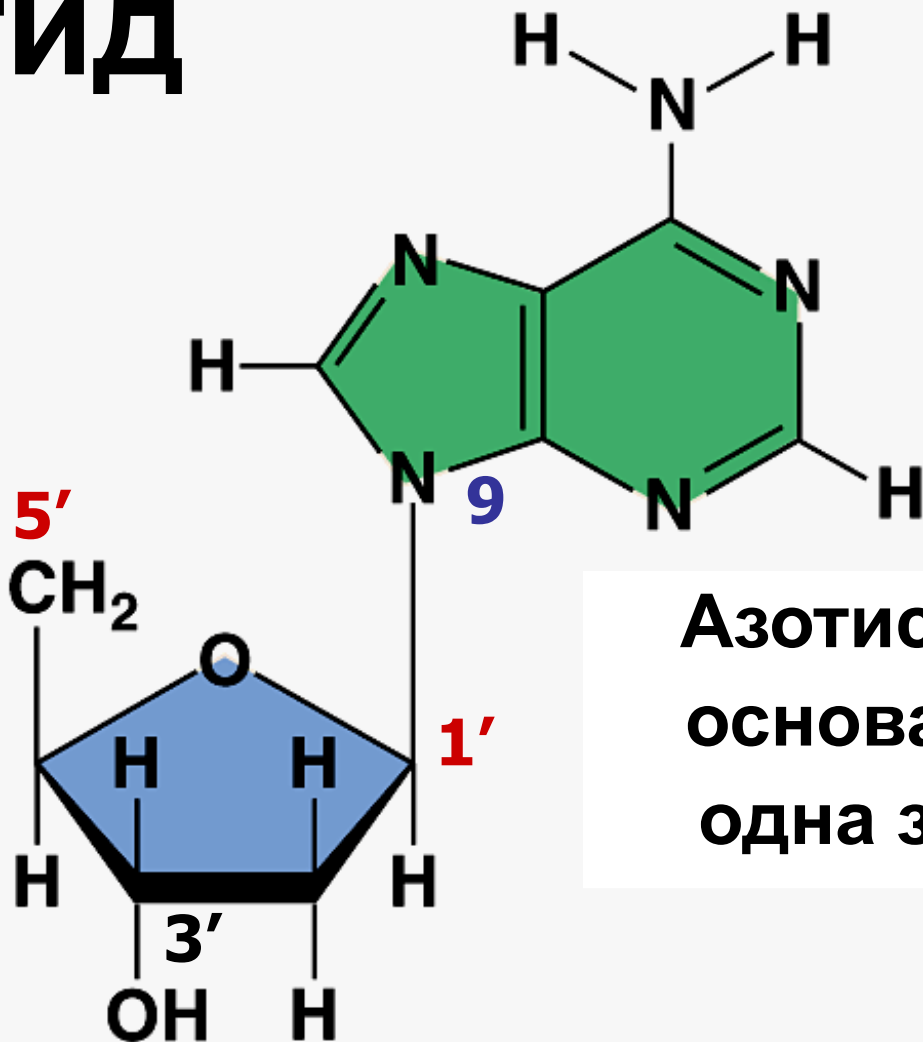


Аденозин

Нуклеотид



фосфат



Азотиста
основа –
одна з 4

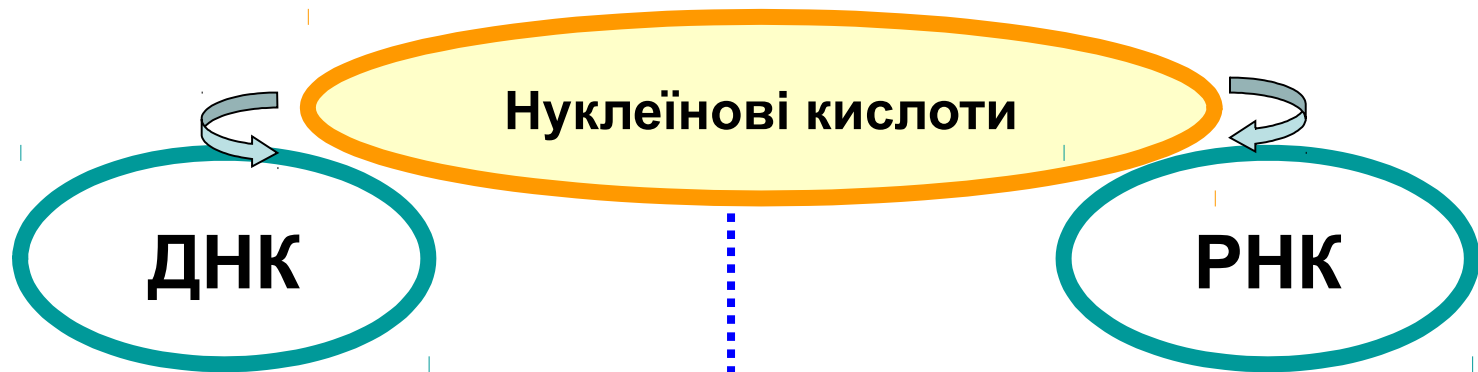
ПЕНТОЗА (рибоза / дезоксирибоза)

Номенклатура нуклеотидів

- **АМФ** – аденозин-5'-монофосфат – аденілова кислота
- **ГМФ** - гуанозин-5'-монофосфат – гуанілова кислота
- **ЦМФ** - цитидин-5'-монофосфат – цитидилова кислота
- **ТМФ** - тимідин-5'-монофосфат – тимідилова кислота
- *дАМФ* – *дезоксиаденілова кислота*

Функції нуклеотидів

- ♥ Структурна (ДНК та РНК)
- ♥ Енергетична (АТФ, ГТФ та ін.)
- ♥ Алостеричні регулятори ферментів
(АМФ - регулятор гліколізу, цАМФ та цГМФ – активатори протеїнкіназ).
- ♥ Коферментна
- ♥ Входять до складу НАД, НАДФ, ФАД, КоА-SH.



Азотисті основи:

аденін, гуанін, цитозин,
тимін

Вуглевод: дезоксирибоза

Структура: двохланцюгова
спіраль

Азотисті основи:

аденін, гуанін, цитозин,
урацил

Вуглевод: рибоза

Структура: переважно
одноланцюгова

РНК коротша за ДНК

2-3%

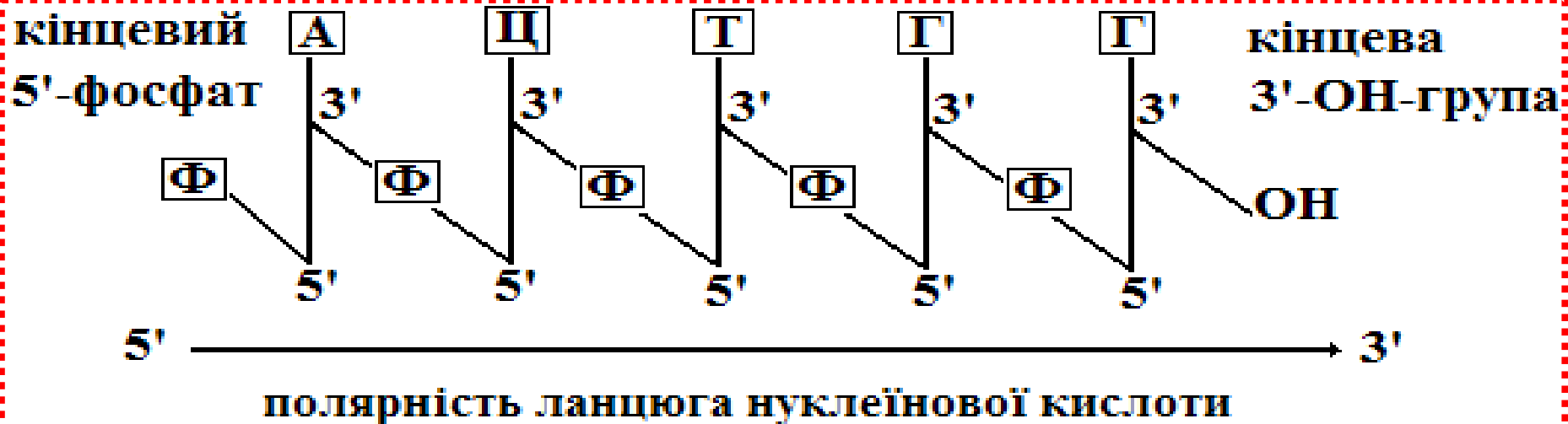
Міnorні азотисті основи:
7-метилгуанін, 5-метилцитозин,
5-оксиметилцитозин,
5-оксиметилурацил, гіпоксантин

15-17%

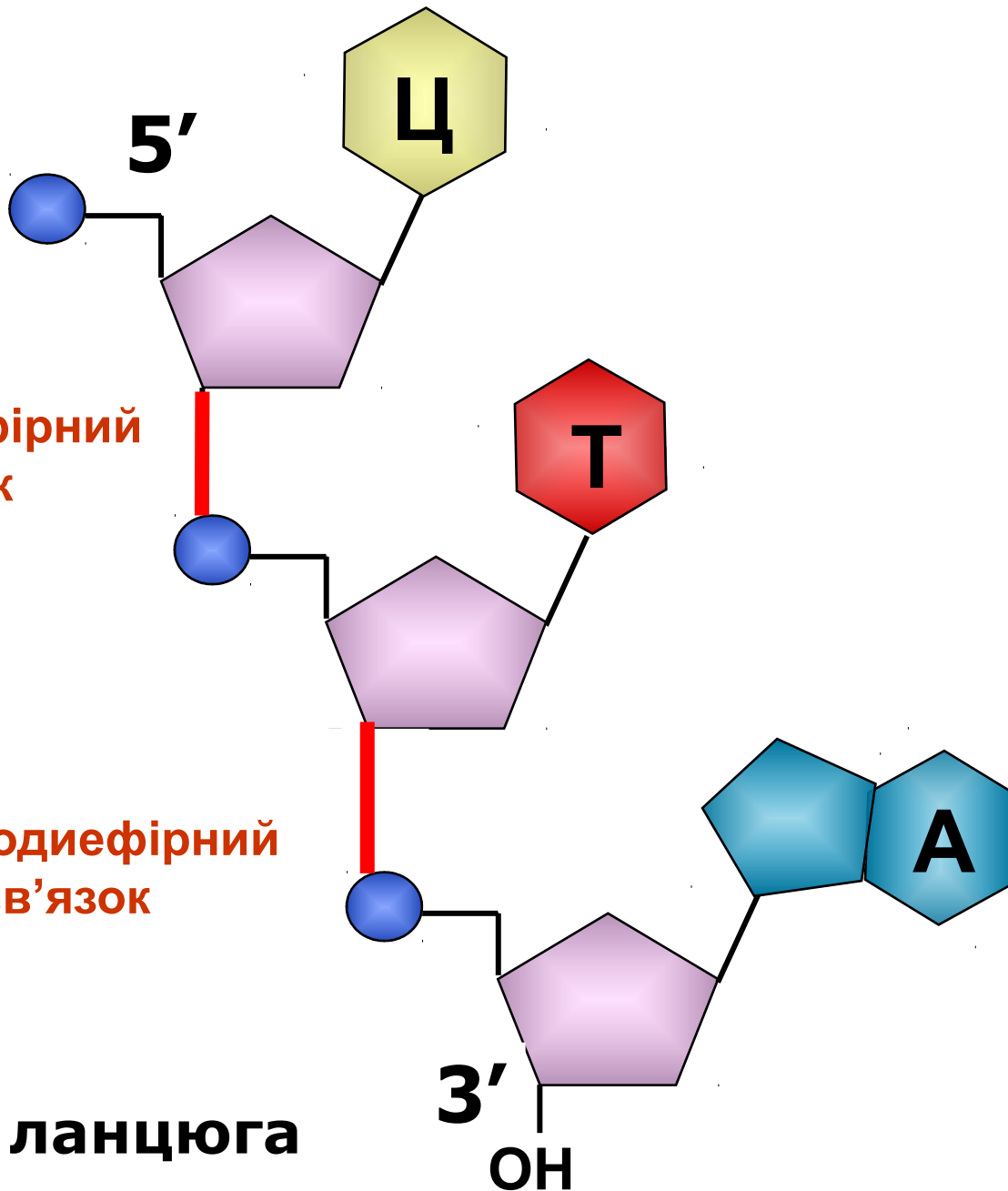
Первинна структура ДНК

- ♥ послідовність мононуклеотидів в ланцюгу ДНК, зв'язаних 3'-5'-фосфодієфірним зв'язком

Напрямок ланцюга: 5' → 3'



5' кінець ланцюга



Напрямок росту

3' кінець ланцюга

Вторинна структура ДНК (Уотсон і Крік, 1953 р.)

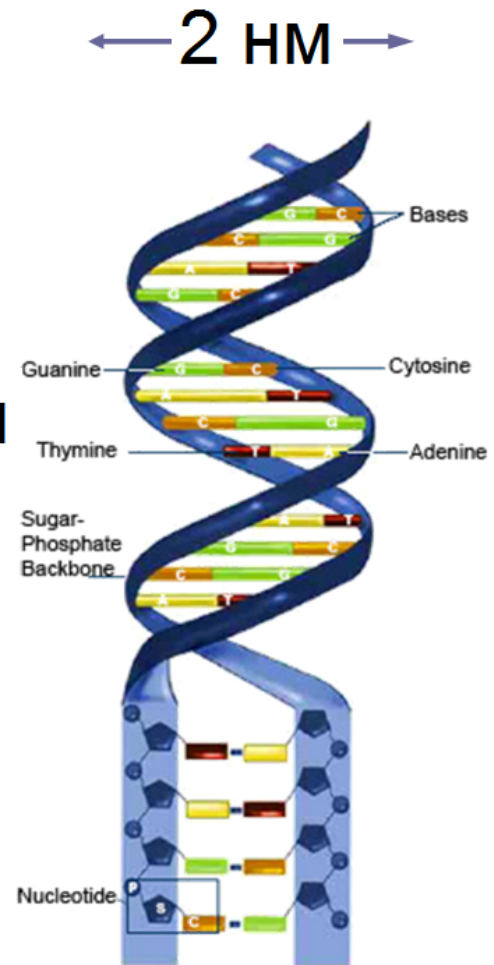
- ♥ подвійна правозакручена спіраль ($d = 2 \text{ нм}$)
- ♥ антипаралельні ланцюги: $5' \rightarrow 3'$ і $3' \rightarrow 5'$
- ♥ принцип комплементарності

1 ВИТОК –
10 н.п.



На одну н.п.
приходиться
0.34 нм

3.4 нм



Форми ДНК –

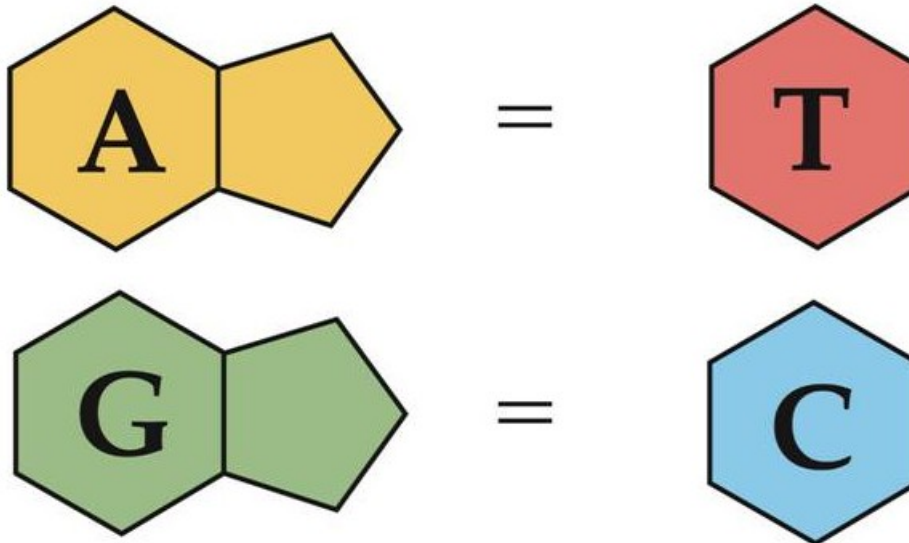
A, B, C –
правозакручені
спіралі
Z - лівозакручена
спіраль

Правила Чаргаффа

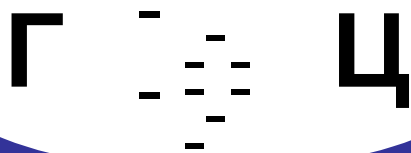
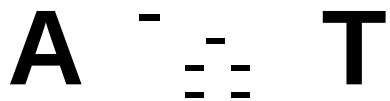
$$A=T (У), Г=Ц$$

$$A+Г = Ц+Т = 50\%$$

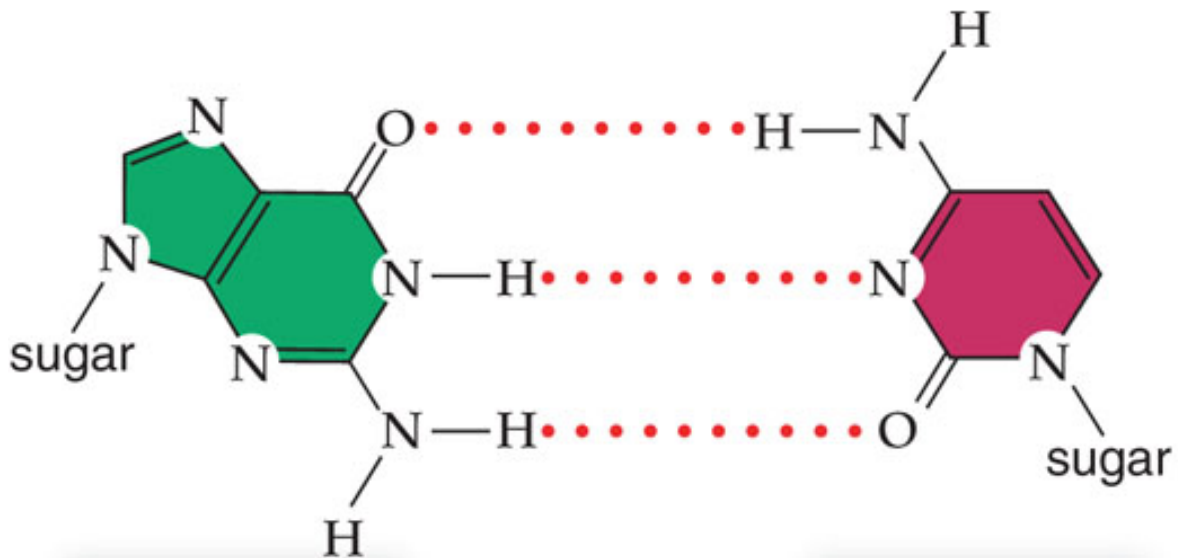
$$A+Ц = Г+Т$$



Принцип комплементарності:

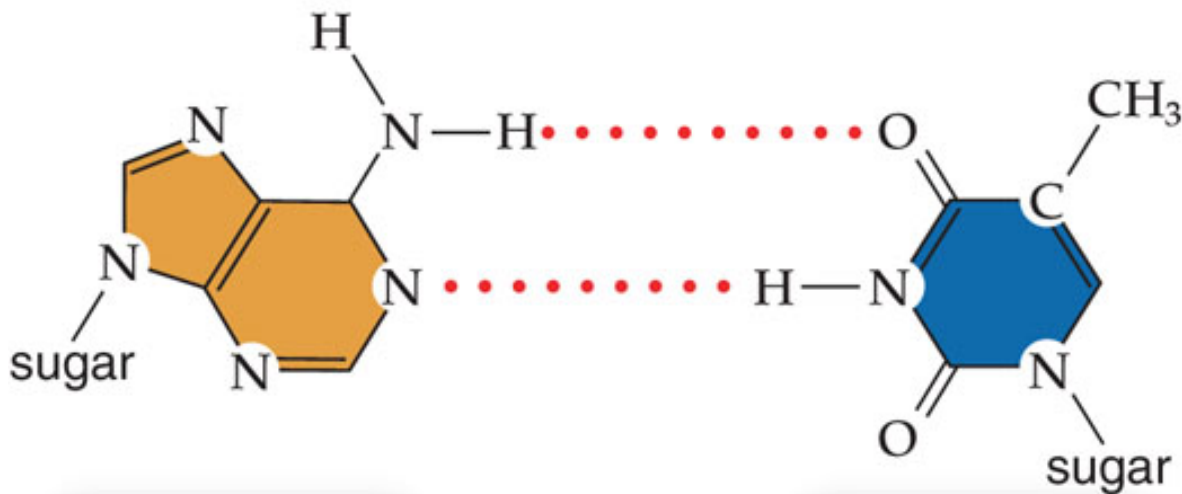


Водневі зв'язки!



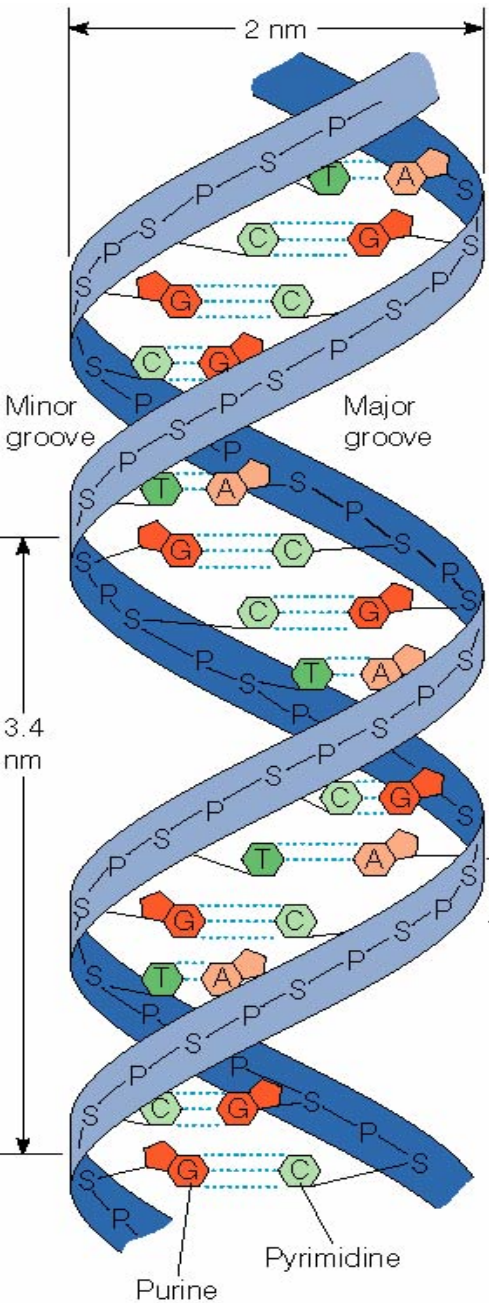
guanine (G)

cytosine (C)

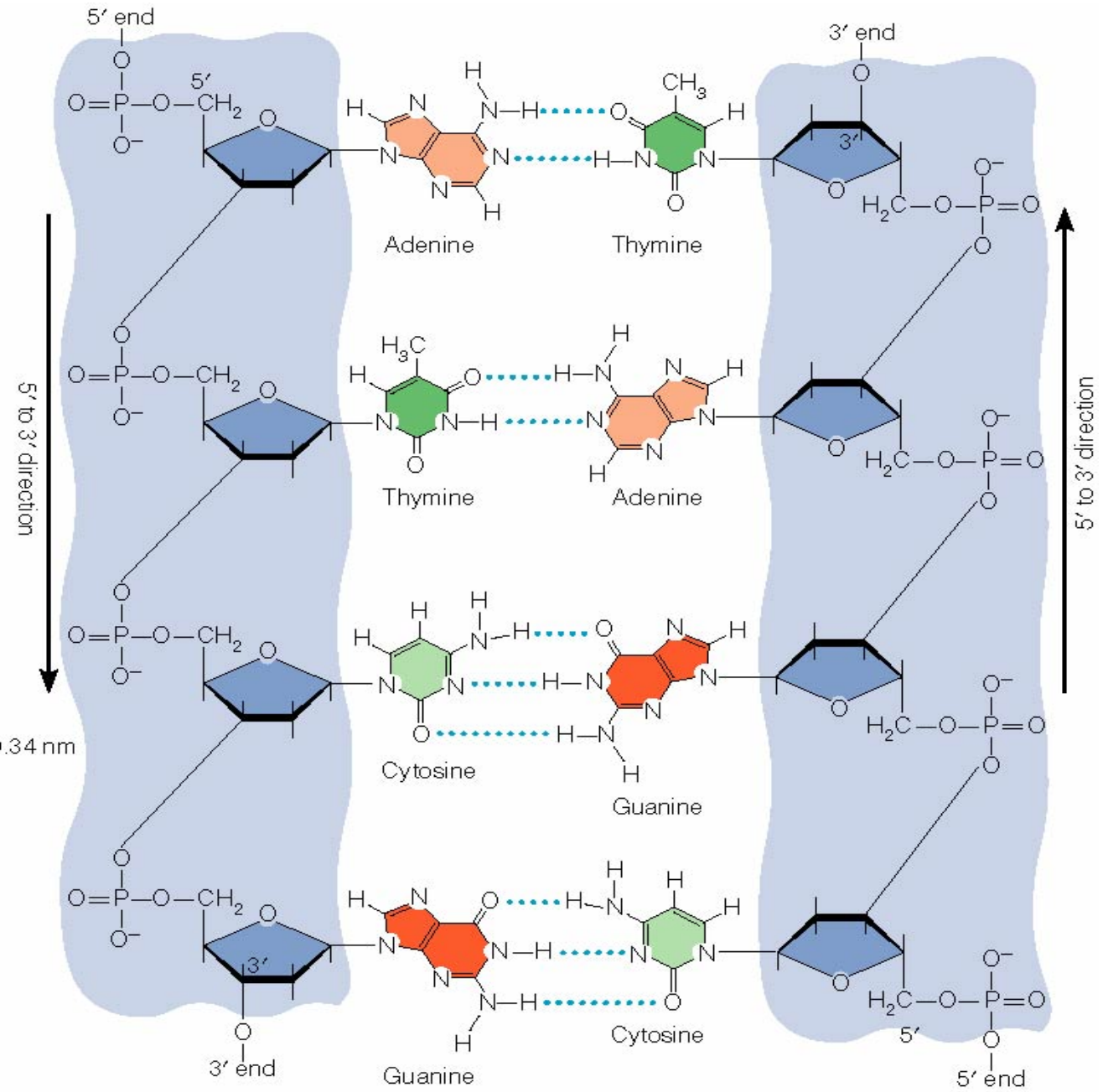


adenine (A)

thymine (T)



(a) Double helix



(b) Antiparallel orientation of strands

Третинна структура ДНК

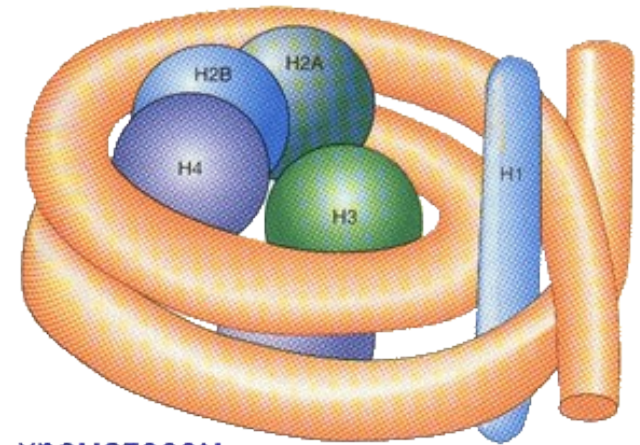
- ♥ Суперспіралізація ДНК
- ♥ Комплекси ДНК з гістонами – нуклеосоми:



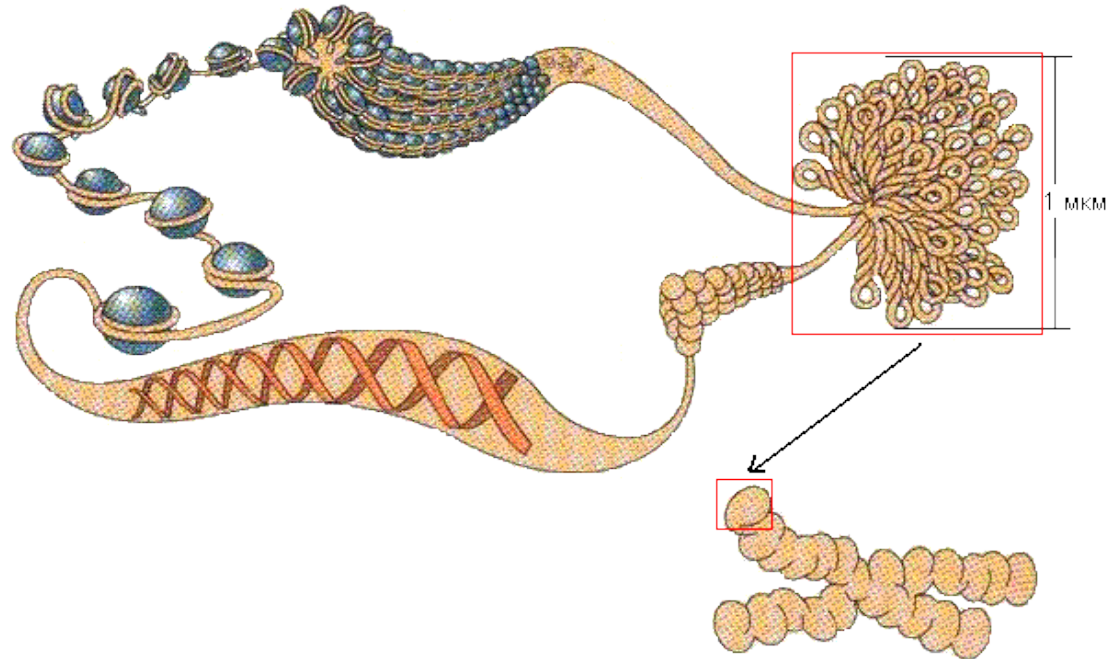
на 2 пари гістонів H2A, H2B, H3, H4 (октамер) - 1,5 оберти ДНК = 140 нуклеотидних пар (core-DNA),

☎ Лінкерні ділянки – гістон H1

- ♥ ДНК довжиною ≈ 4 см упакована в хромосому ≈ 5 нм (вкорочення ДНК \approx в 100 тис разів)



хроматосом



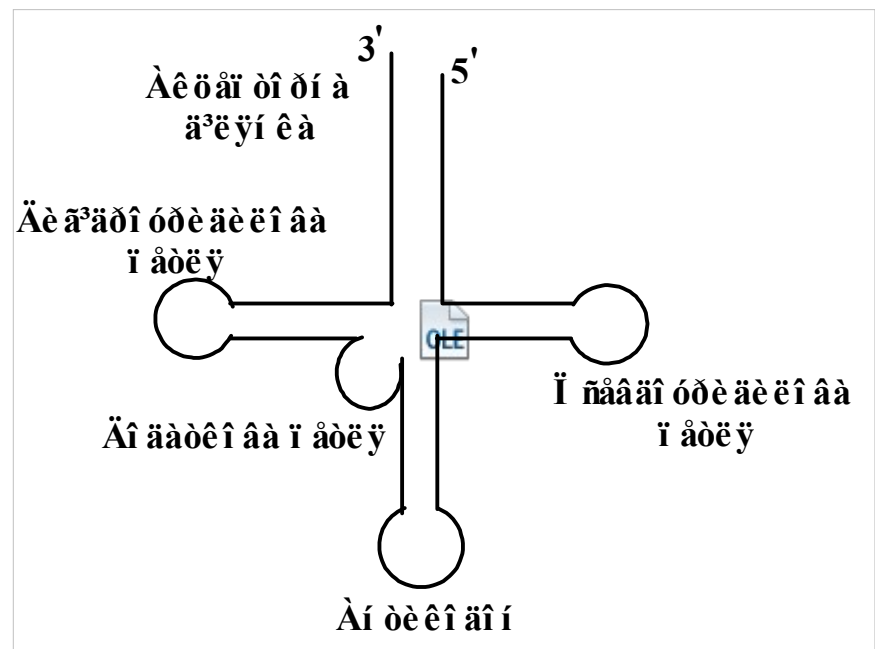
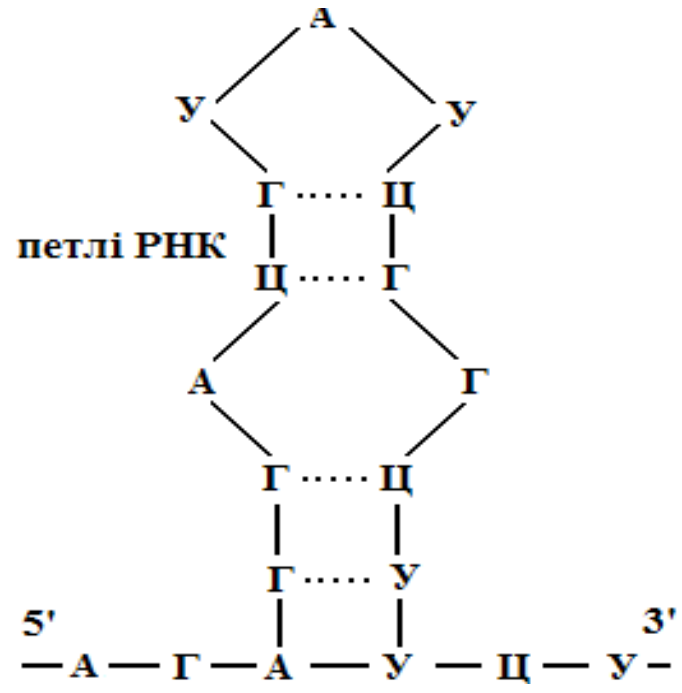
РНК

Малі ядерні РНК,
(мяРНК, рибозими)
Гетерогенні ядерні
РНК (гяРНК)

Інформаційні
(матричні)
іРНК (мРНК)
5-8%

Транспортні
тРНК
10-20%

Рибосомальні
рРНК
80-90%



Травлення нуклеопротеїнів

ШЛУНОК

Нуклеопротеїни

Пепсин, HCl

Білок

АК

Нуклеїнові кислоти

ДПК

РНКаза, ДНКаза

Олігонуклеотиди

Тонка кишка

Фосфодіестерази

Мононуклеотиди

Фосфатаза

- фосфат

Фосфорілаза

Нуклеозиди

Азотисті основи

Пентозо-1-фосфат

Синтез нуклеотидів

з готових азотистих основ
та нуклеозидів –
шлях реутилізації

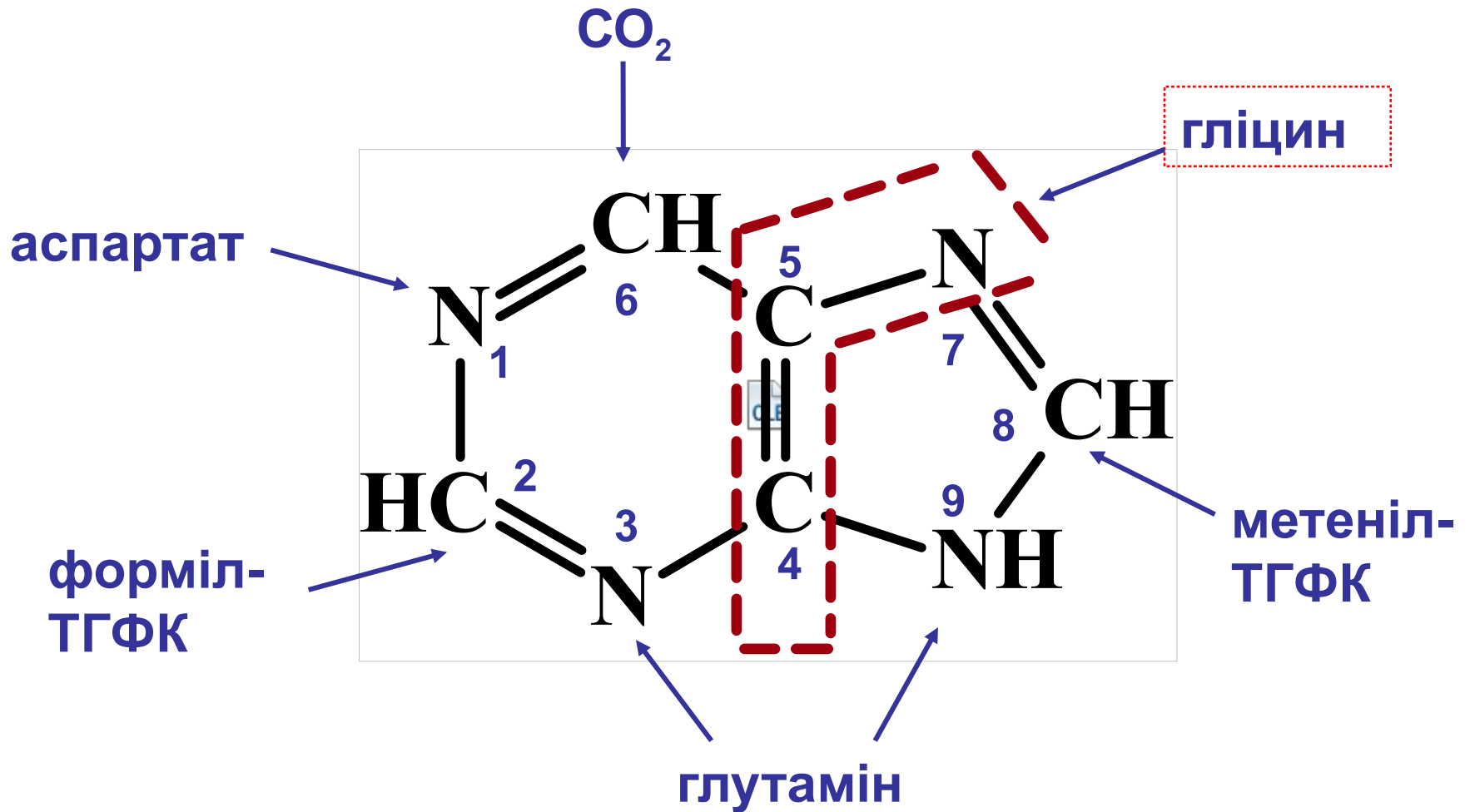
Клітини, що активно
розмножуються:
*регенеруючі, ембріональні,
епітеліальні, пухлинні,
лейкоцитарні*

de novo

– з низькомолекулярних
попередників
80-90% пулу нуклеотидів

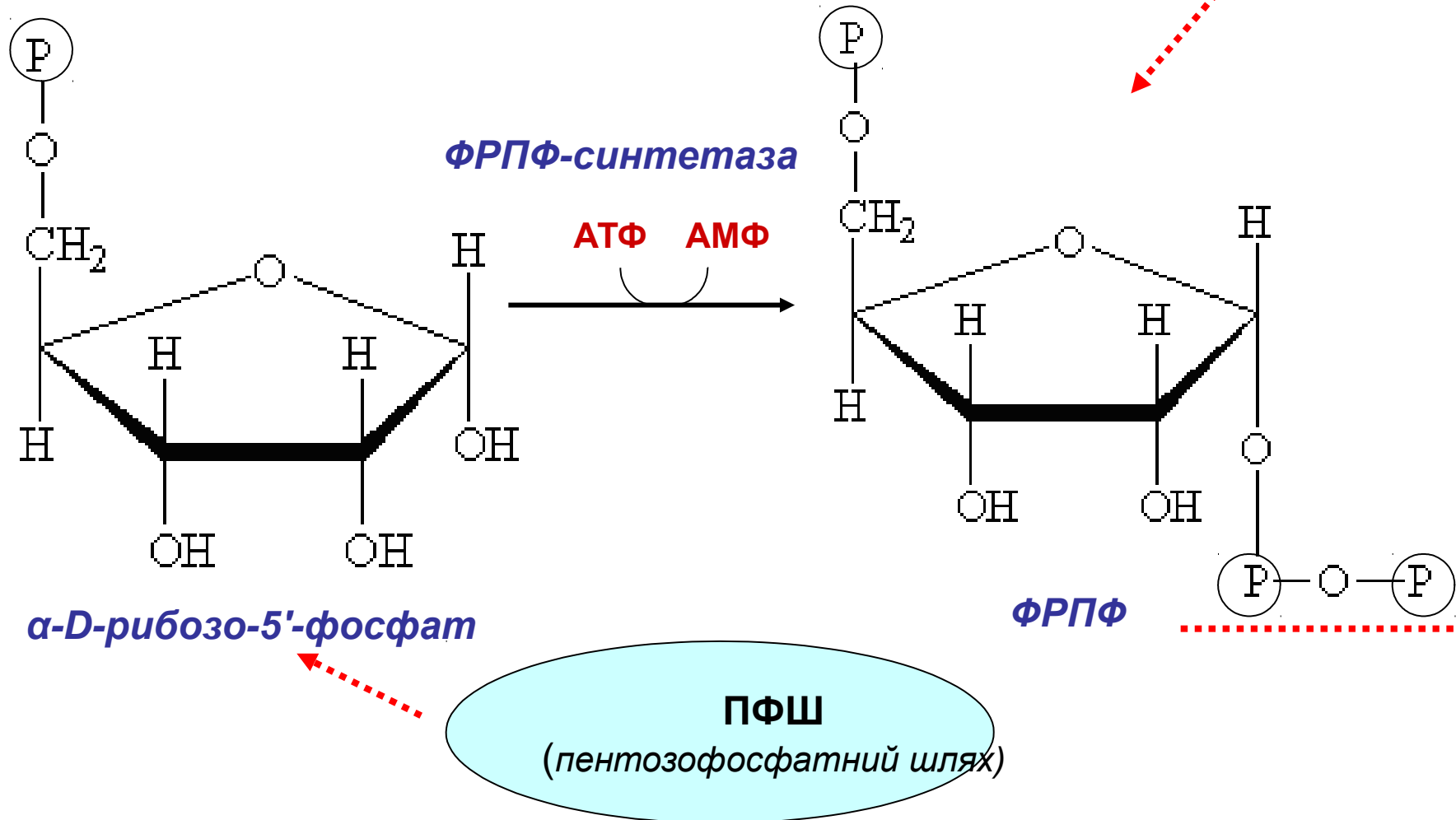
Гепатоцити та
багато інших клітин
!!! Не проходить –
в еритроцитах,
поліморфноядерних
лейкоцитах

Джерела атомів пуринового ядра при синтезі de novo



Механізм синтезу пуринових нуклеотидів de novo

1. Утворення 5'-фосфорибозил-1'-пірофосфату (ФРПФ)

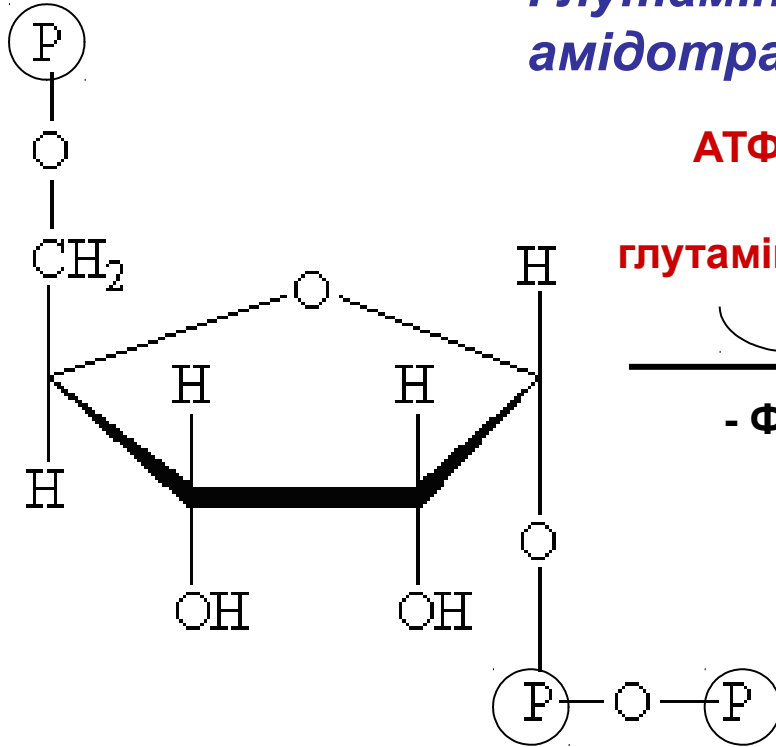
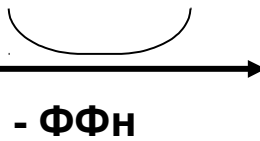


2. Утворення фосфорибозиламіну

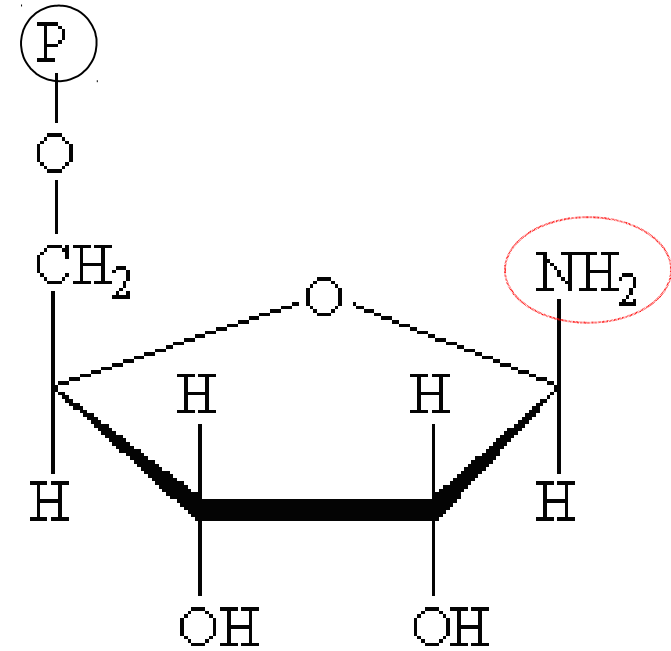
Глутамін-ФРПФ-амідотрансфераза

АТФ, Mg²⁺

глутамін глутамат

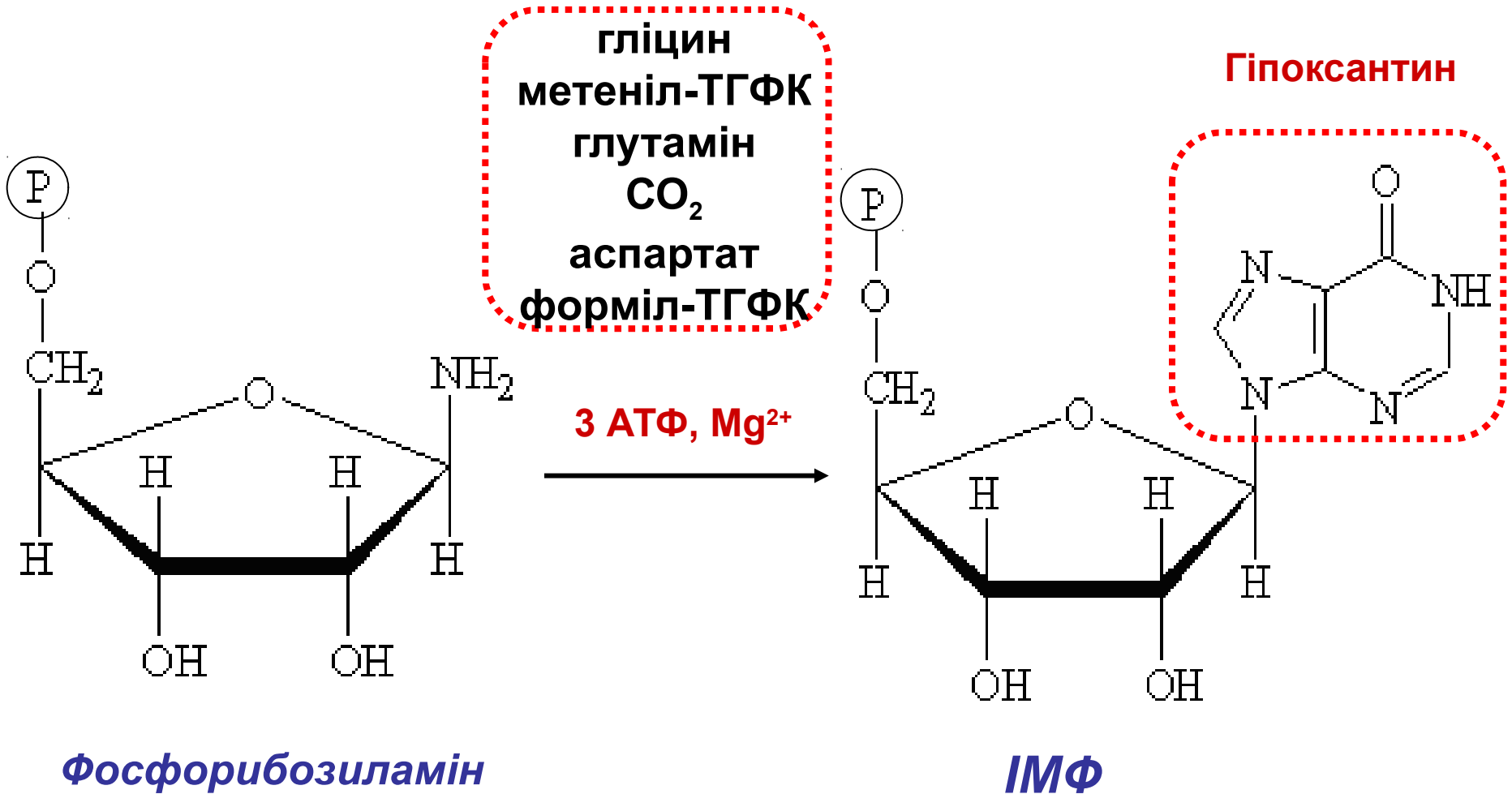


ФРПФ

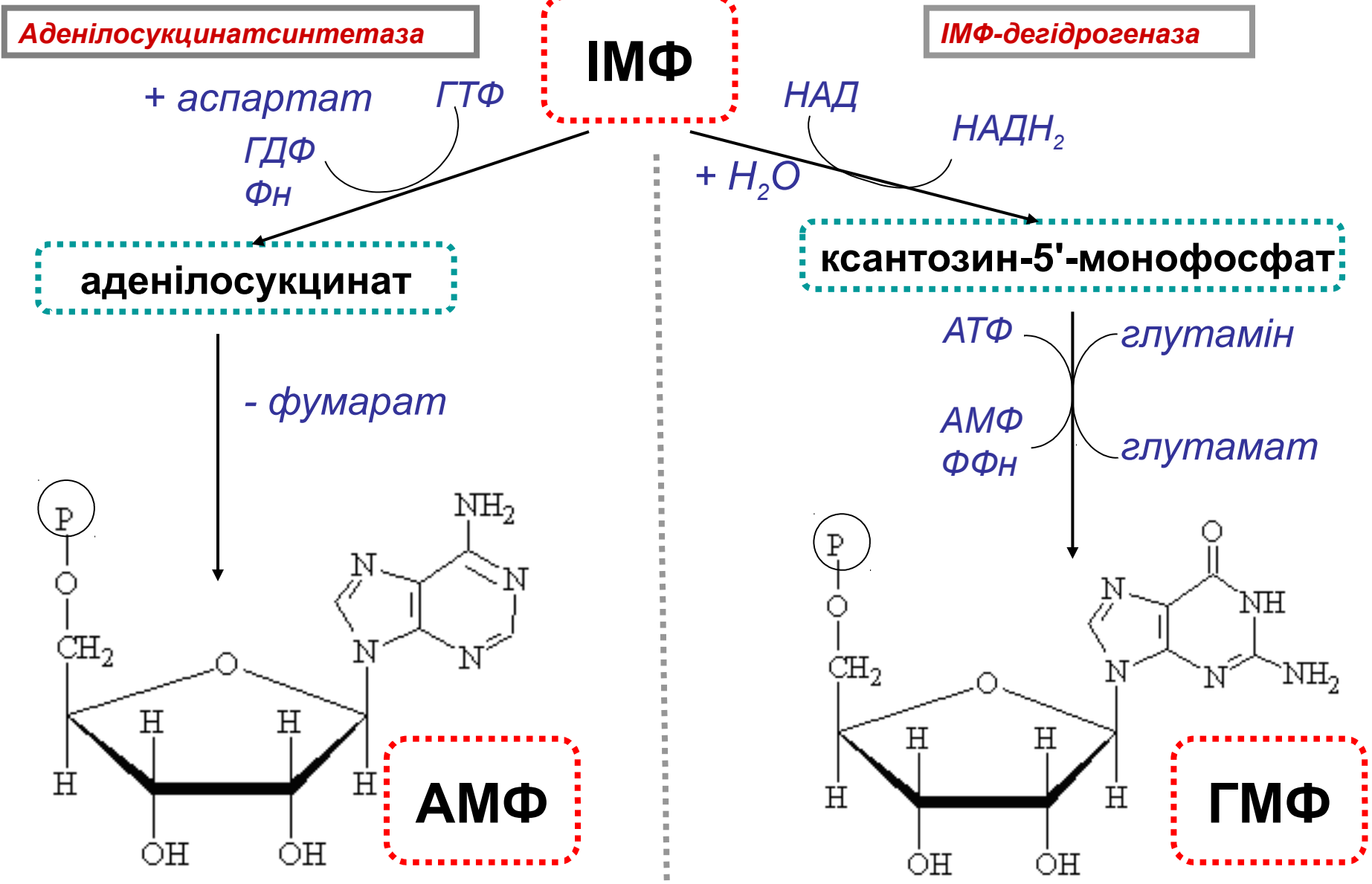


5'-Фосфо-β-D-рибозиламін

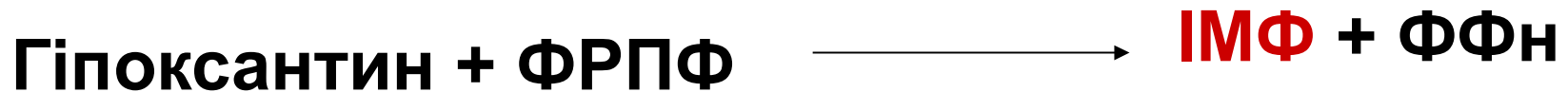
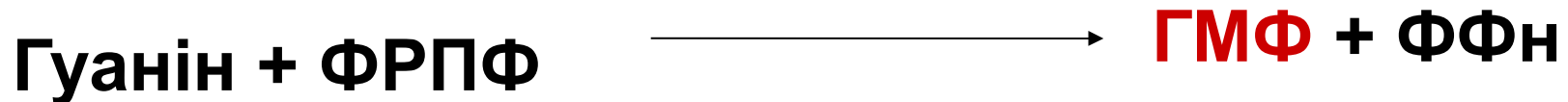
3. Утворення ІМФ (інозинмонофосфату) – 9 реакцій



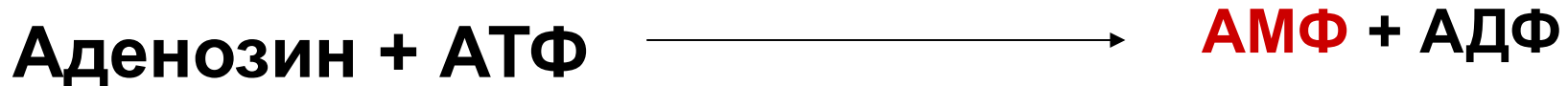
4. Утворення АМФ та ГМФ



Ресинтез пуринових нуклеотидів забезпечує
фермент
гіпоксантин-гуанінфосфорибозил-
трансфераза

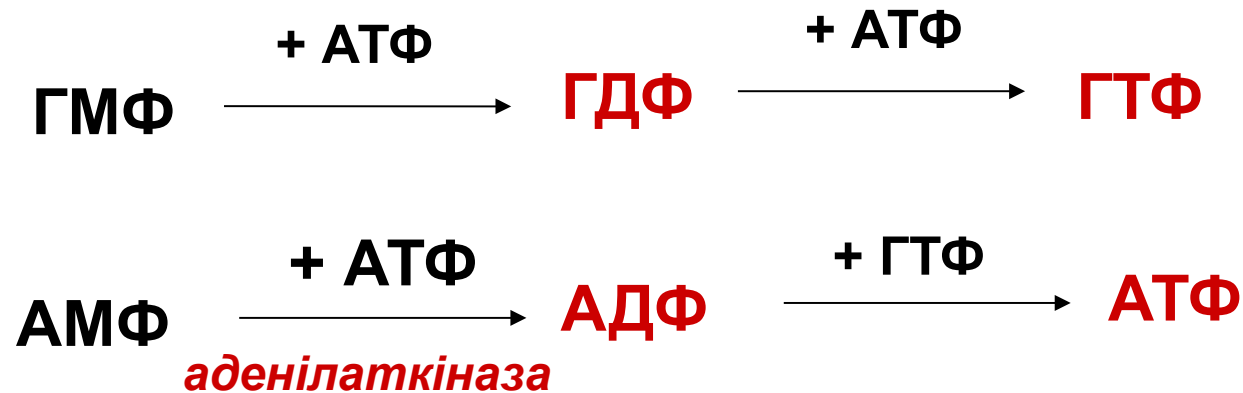


Аденозинкіназа

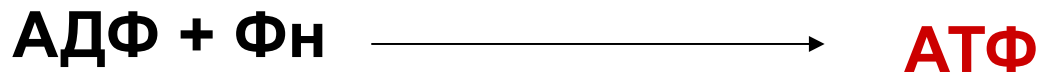


Синтез АТФ та ГТФ

- В цитозолі за участі кіназ



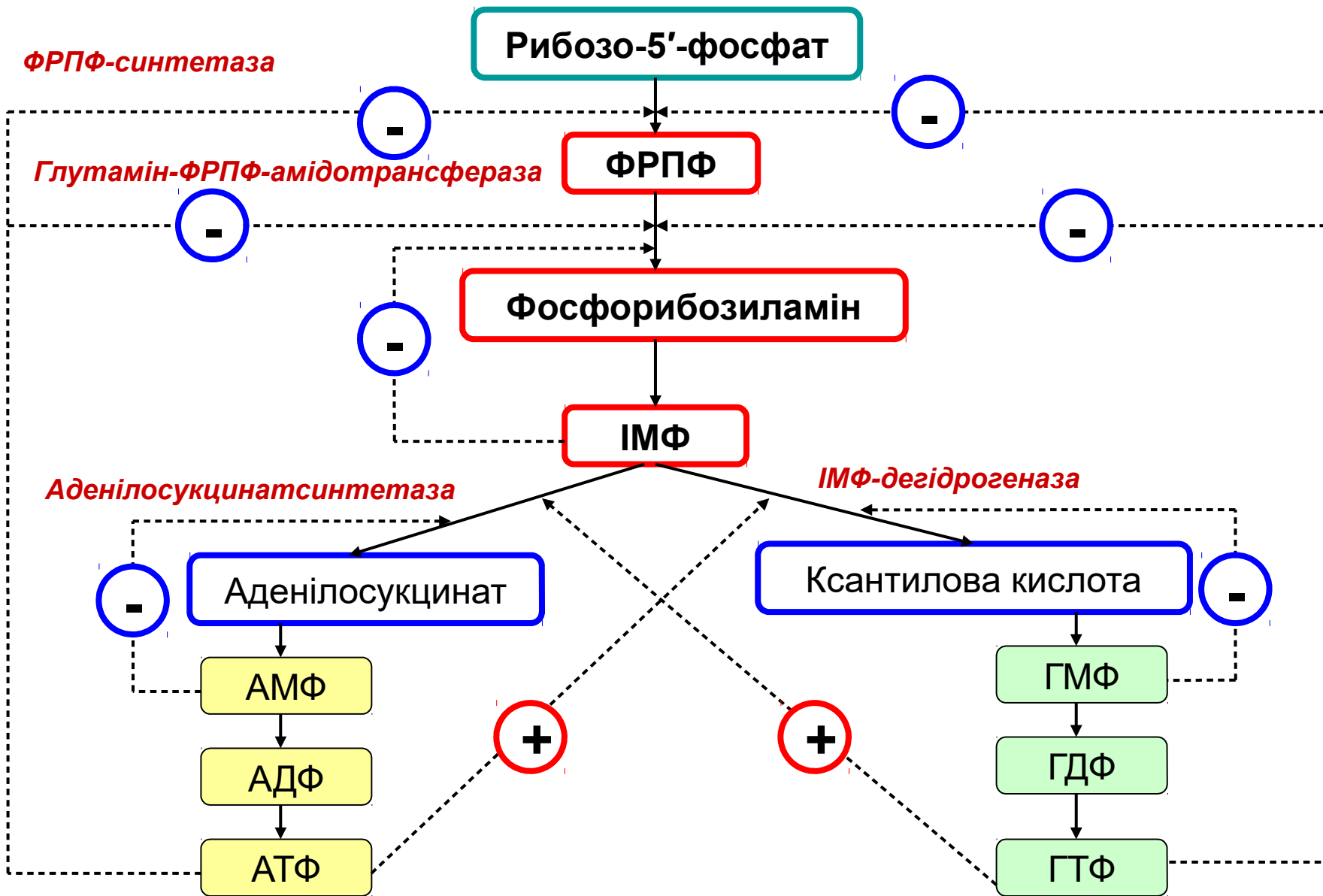
-
- В мітохондріях - окисне фосфорилування



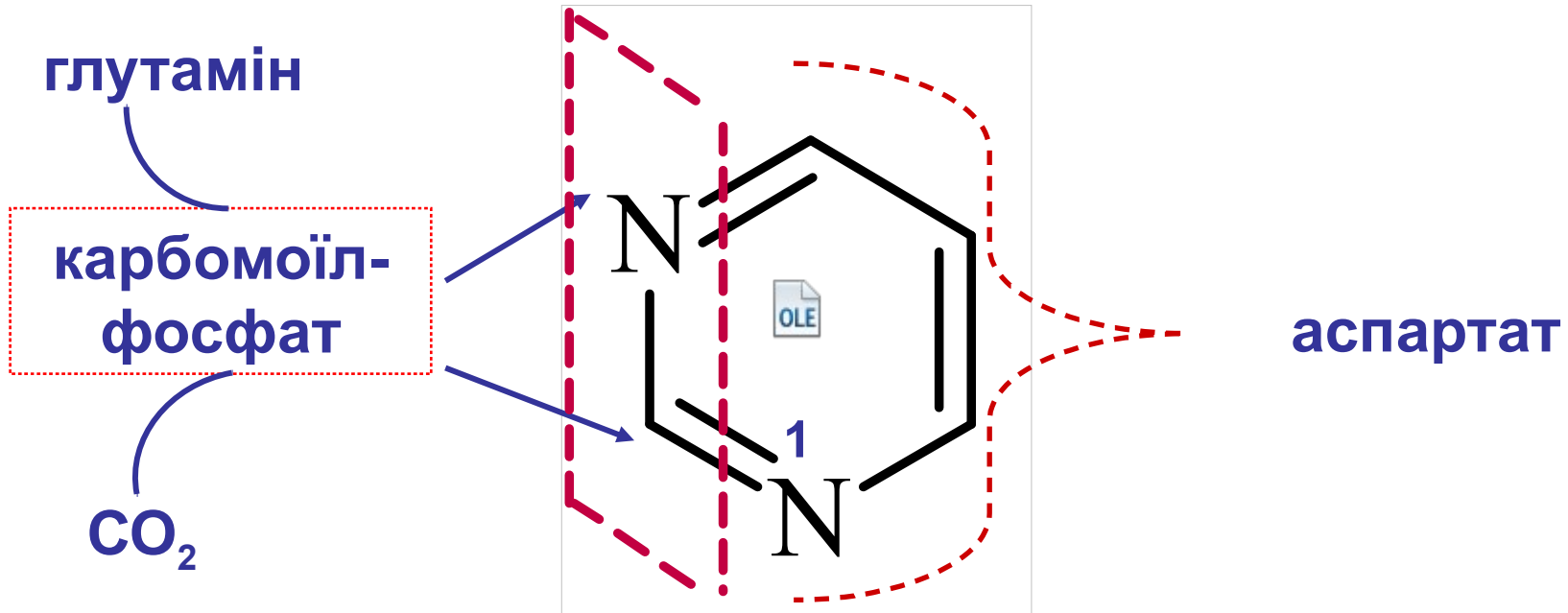
Регуляція синтезу пуринових нуклеотидів

1. Інhibують ФРПФ-синтетазу – АТФ, ГТФ
2. АМФ і ГМФ - інhibують власний синтез з ІМФ
3. АТФ активує синтез ГМФ,
4. ГТФ активує синтез АМФ

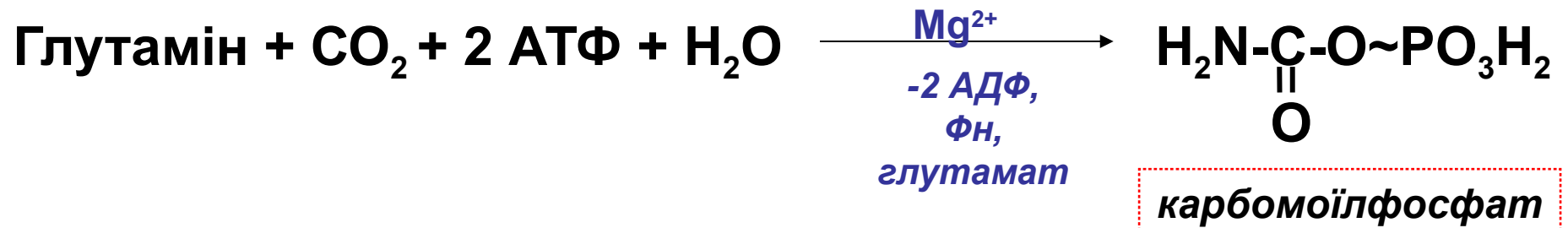
Регуляція синтезу пуринових нуклеотидів



Джерела атомів піримідинового ядра при синтезі de novo



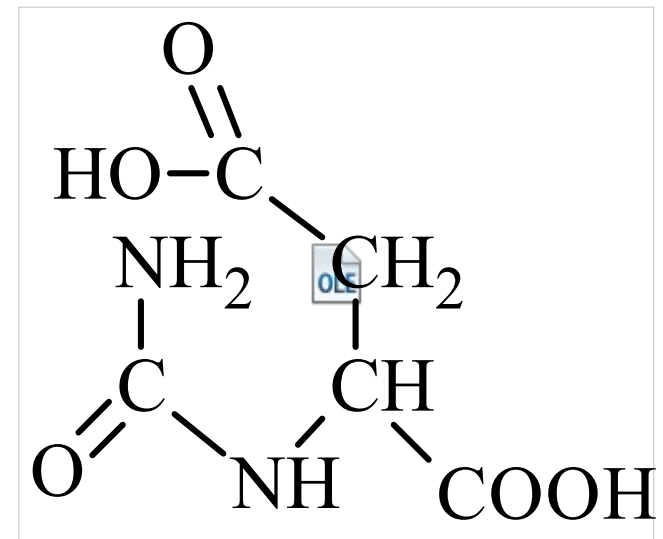
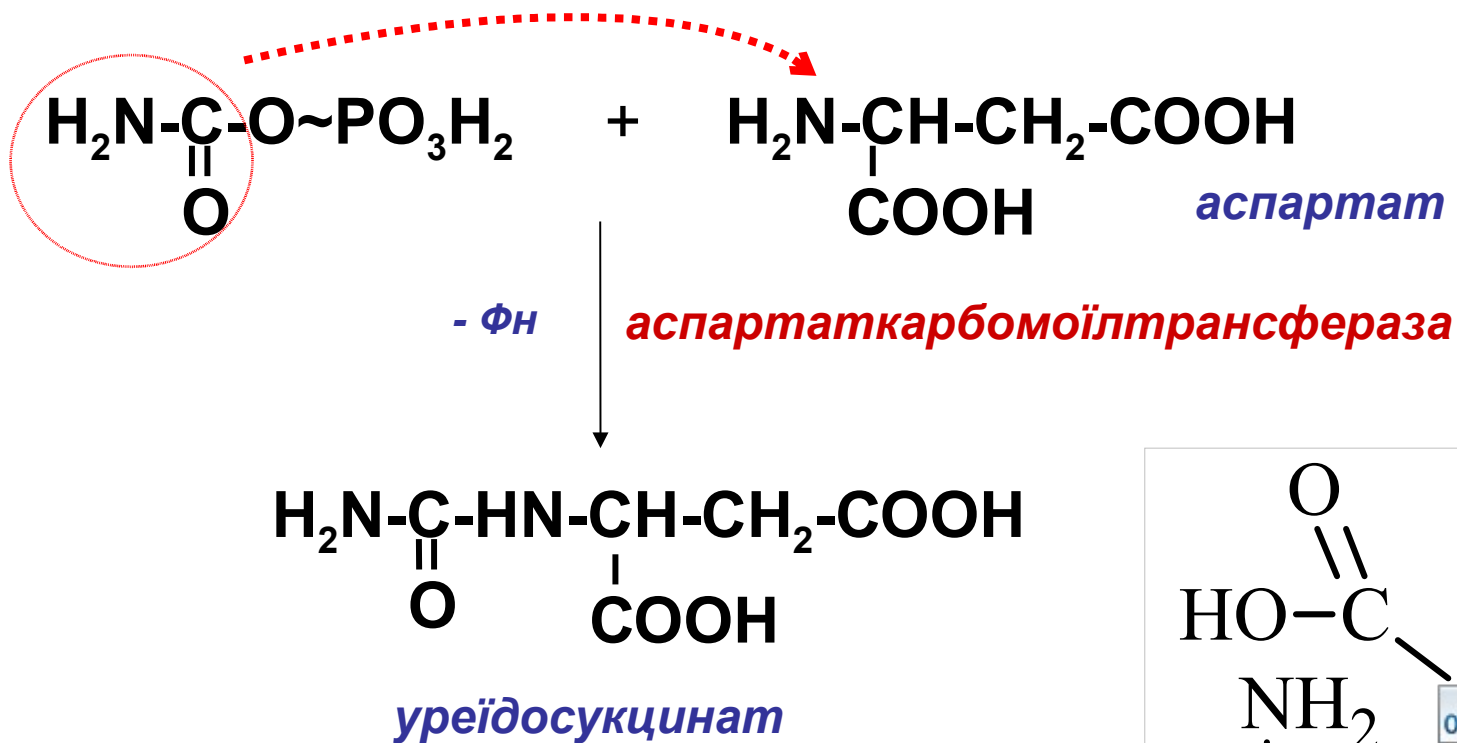
Карбомоїлфосфатсинтетаза II



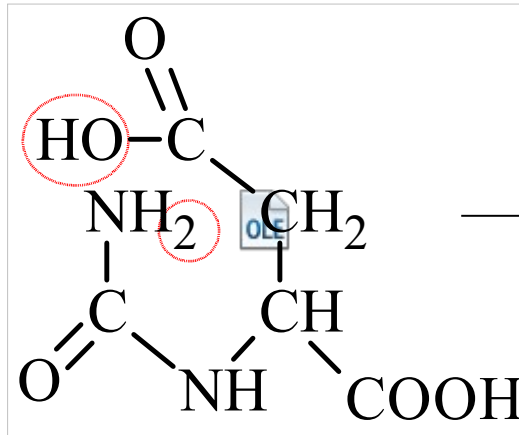
цитозоль

Механізм синтезу УМФ

1. Утворення карбомоїласпартату (*уреїдосукцинату*)

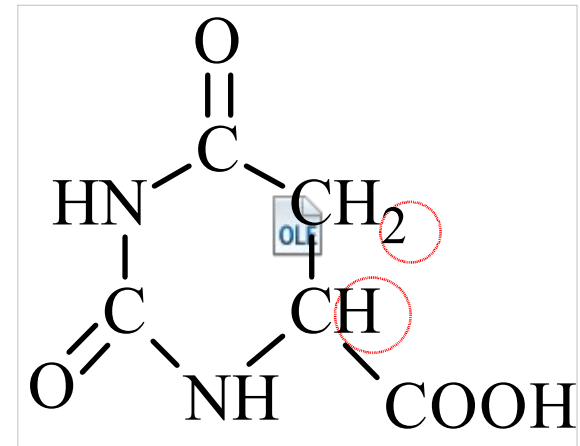


2. Утворення оротової кислоти

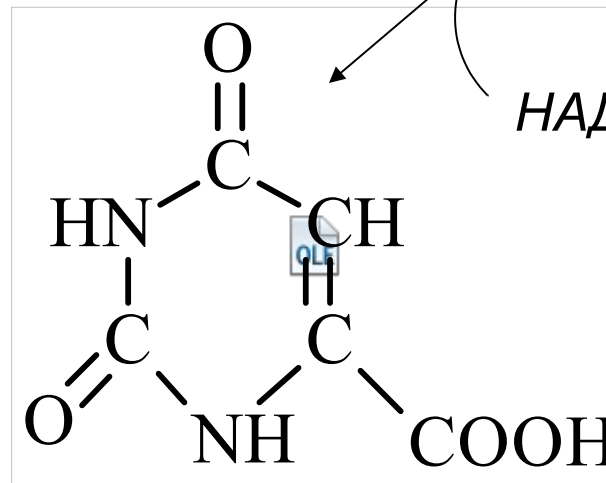


уреїдосукцинат

$-H_2O$



дигідрооротат



НАД

НАДН₂

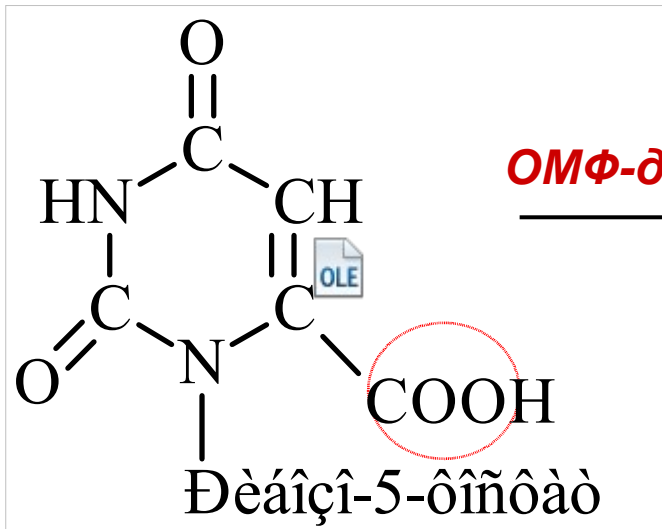
оротат

3. Утворення ОМФ (оротидил-5'-монофосфату) та УМФ

Оротат + ФРПФ

- ФФН

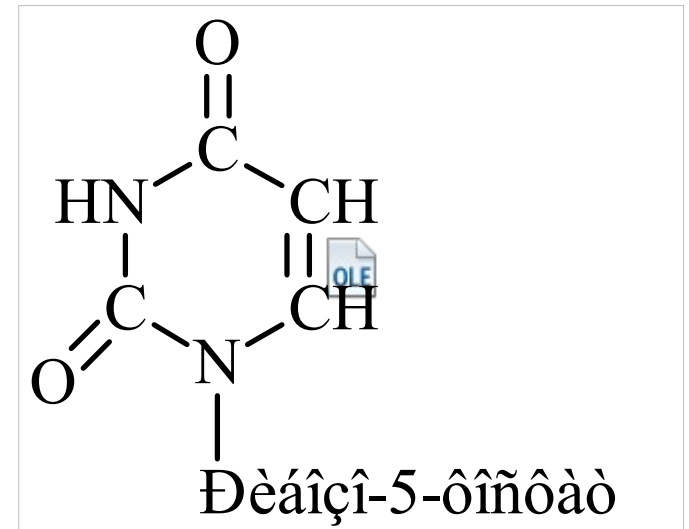
Оротатфосфорибозилтрансфераза



ОМФ

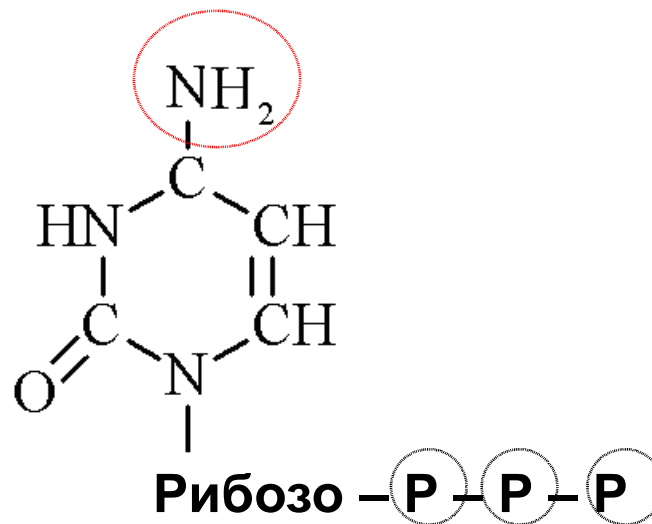
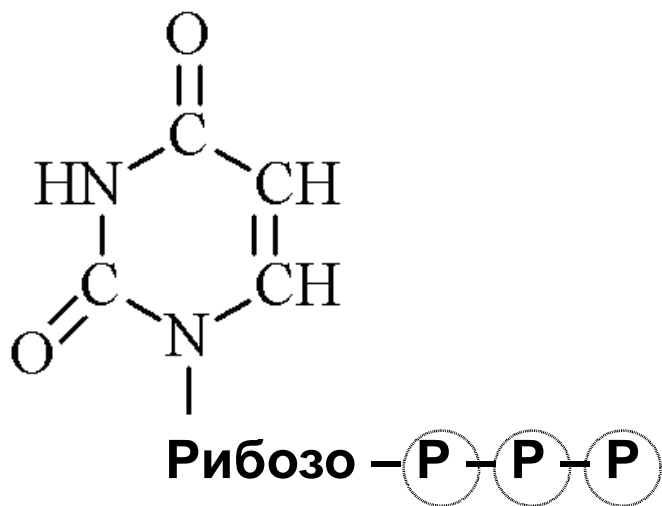
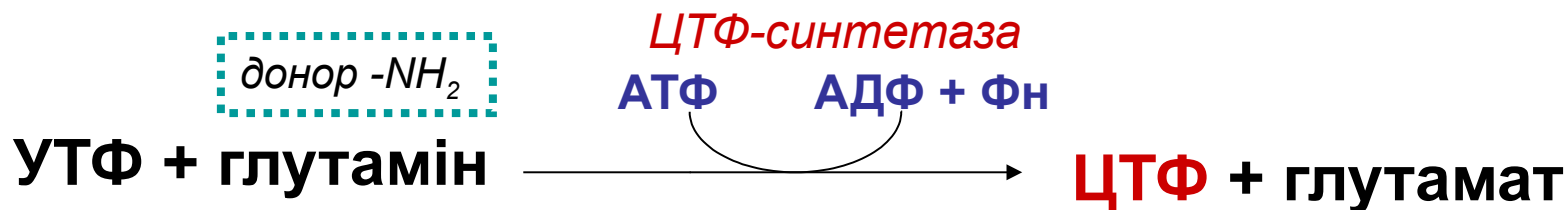
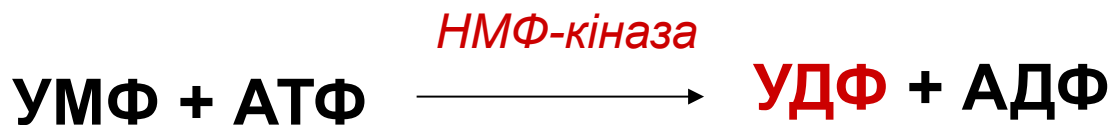
ОМФ-декарбоксилаза

- CO₂



УМФ

Утворення УДФ, УТФ, ЦТФ



Регуляція синтезу піримідинових нуклеотидів

1. АТФ та ФРПФ - активують синтез УМФ
2. УТФ , ЦТФ – інгібують синтез УМФ

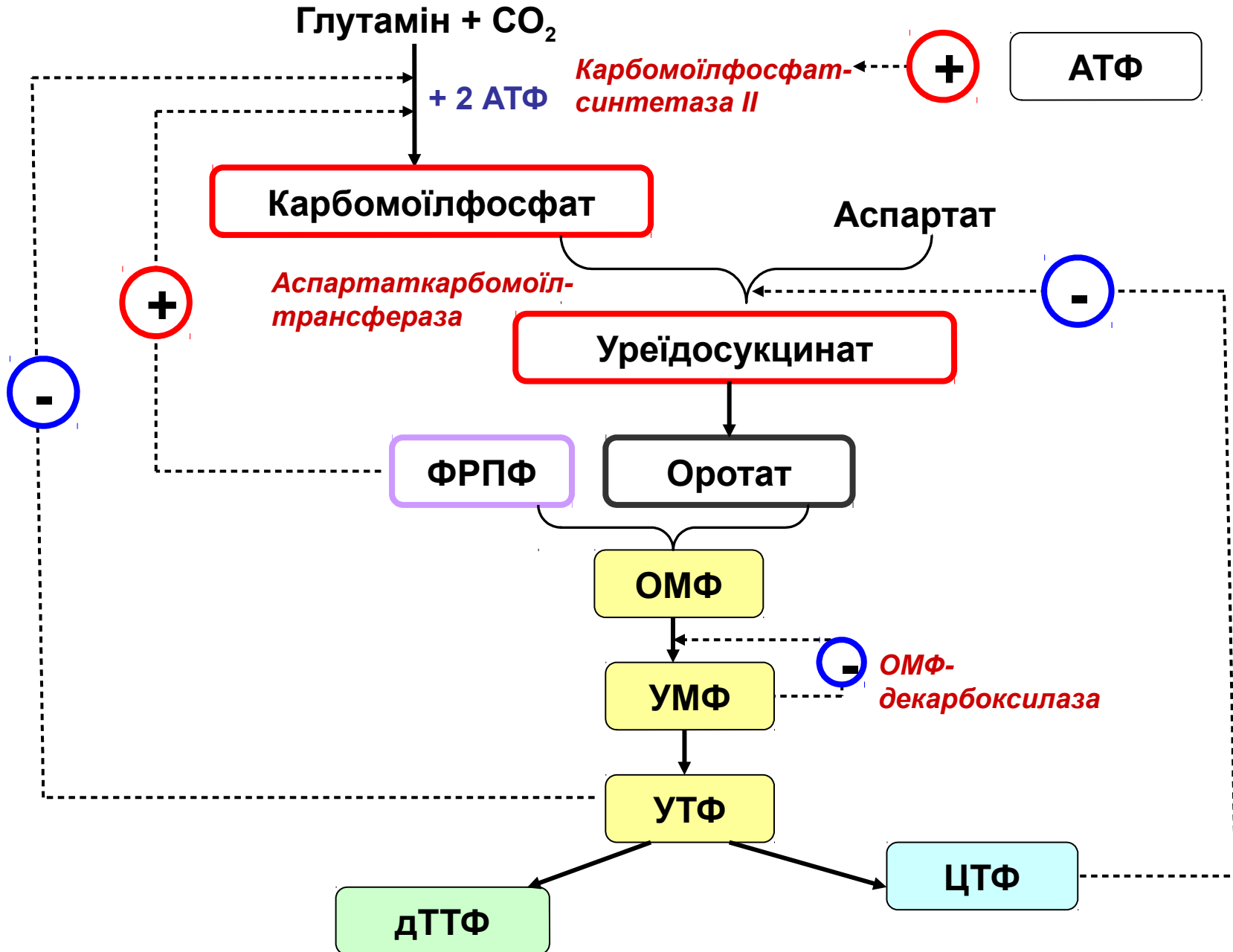
Патологія: оротатацидурія.

дефект ОМФ-декарбоксилази, не синтезується
УМФ

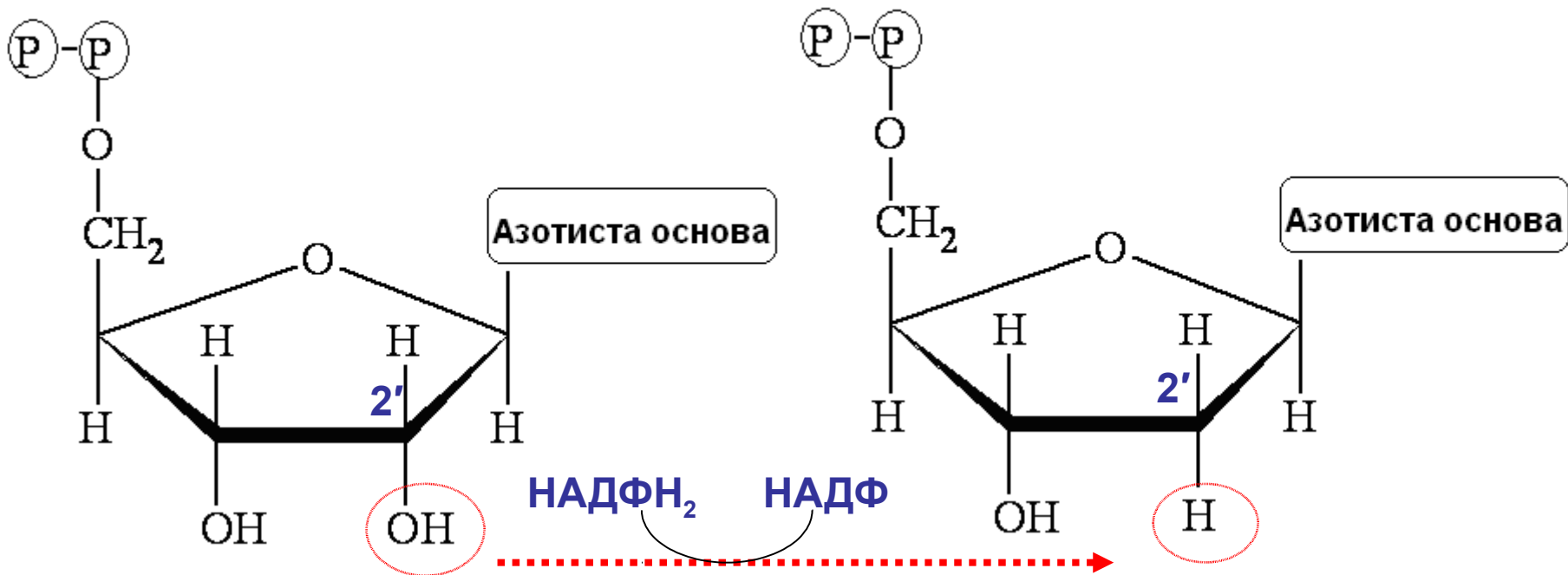
↑ оротової кислоти в крові та сечі

Лікування – прийом **цитидину та уридину**

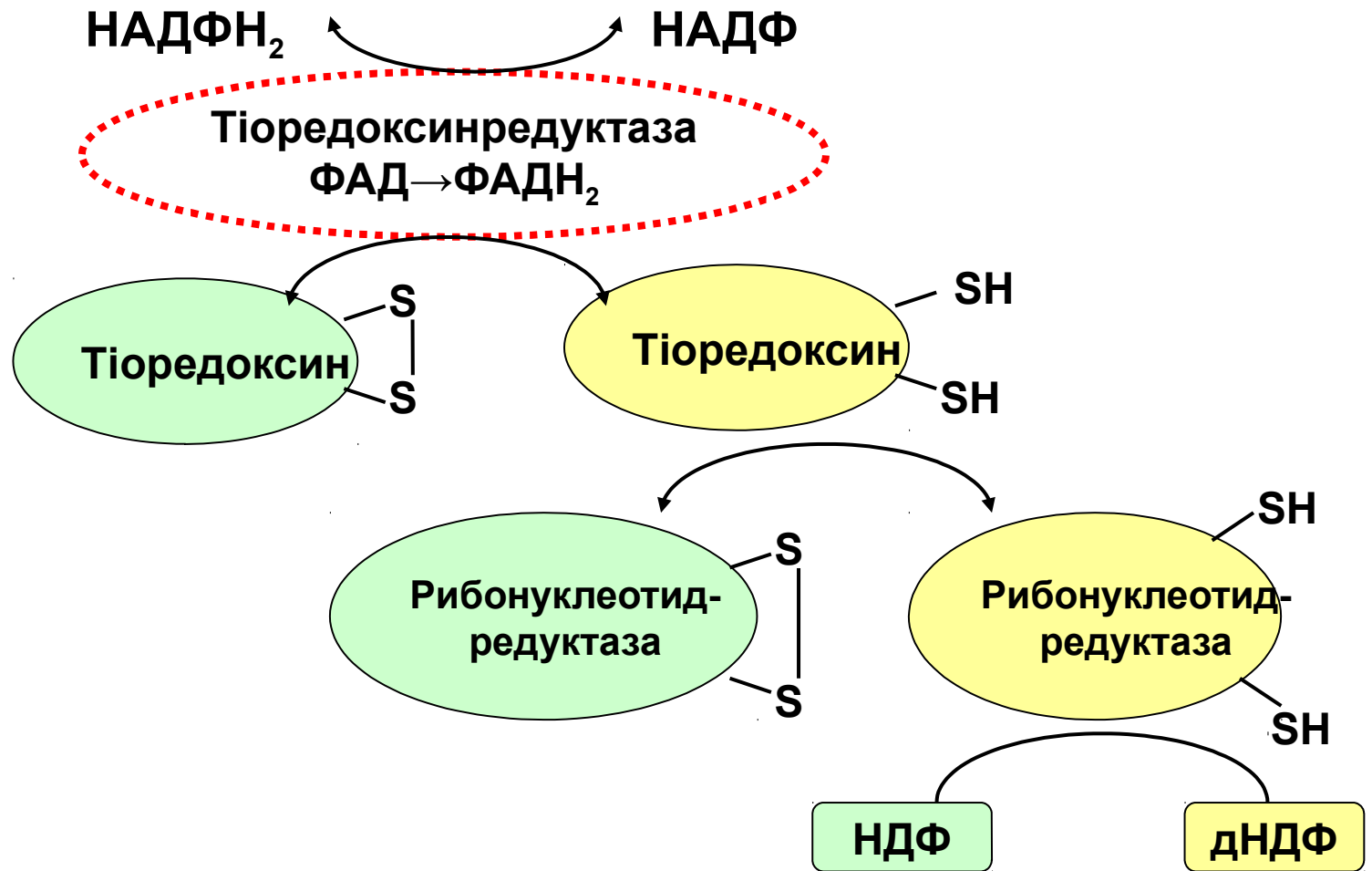
Регуляція синтезу піримідинових нуклеотидів



Синтез дезоксирибонуклеотидів – відновлення С2' рибози за допомогою НАДФН₂, тіоредоксина та рибонуклеотидредуктази

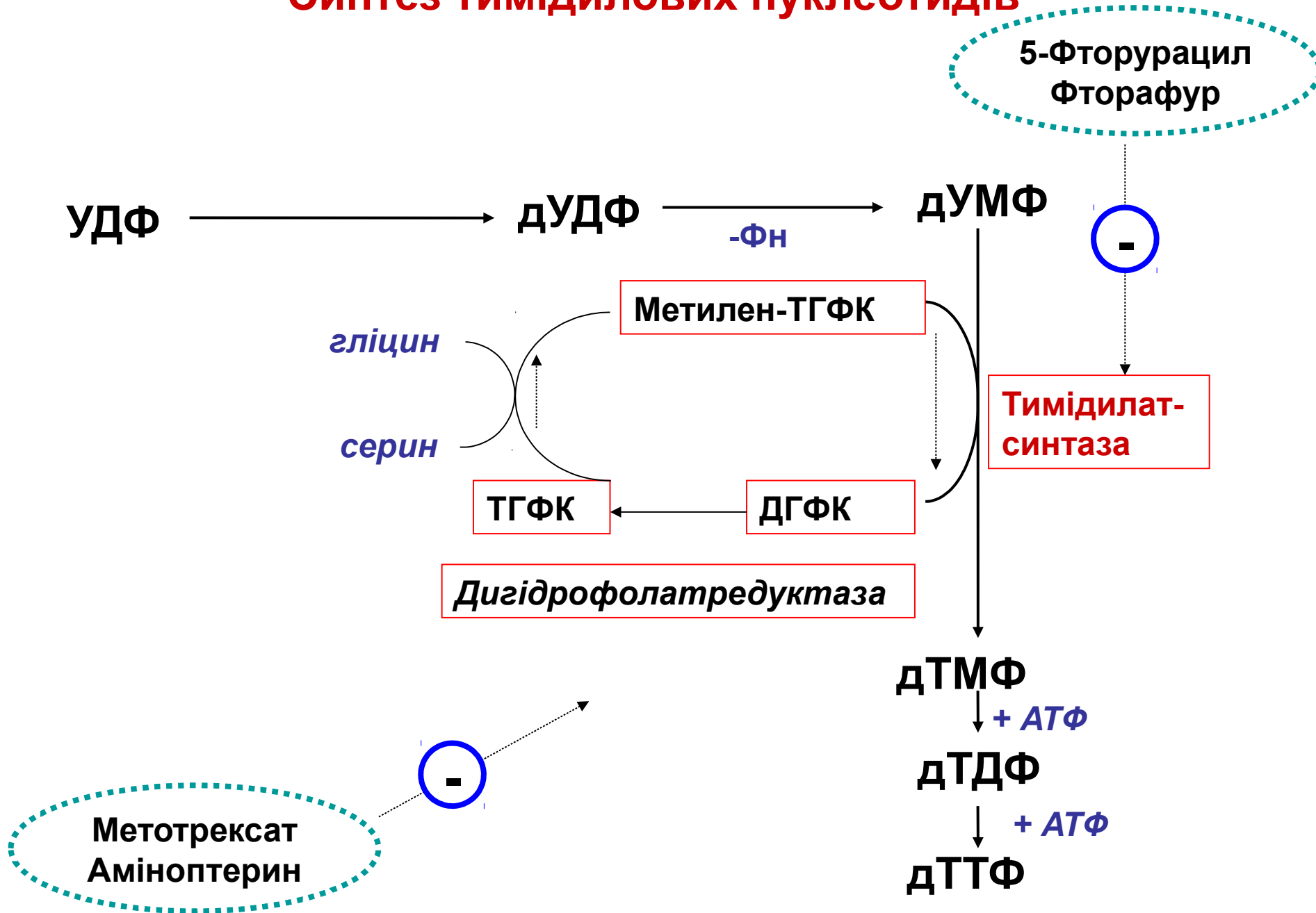


Рибонуклеотидредуктазний комплекс

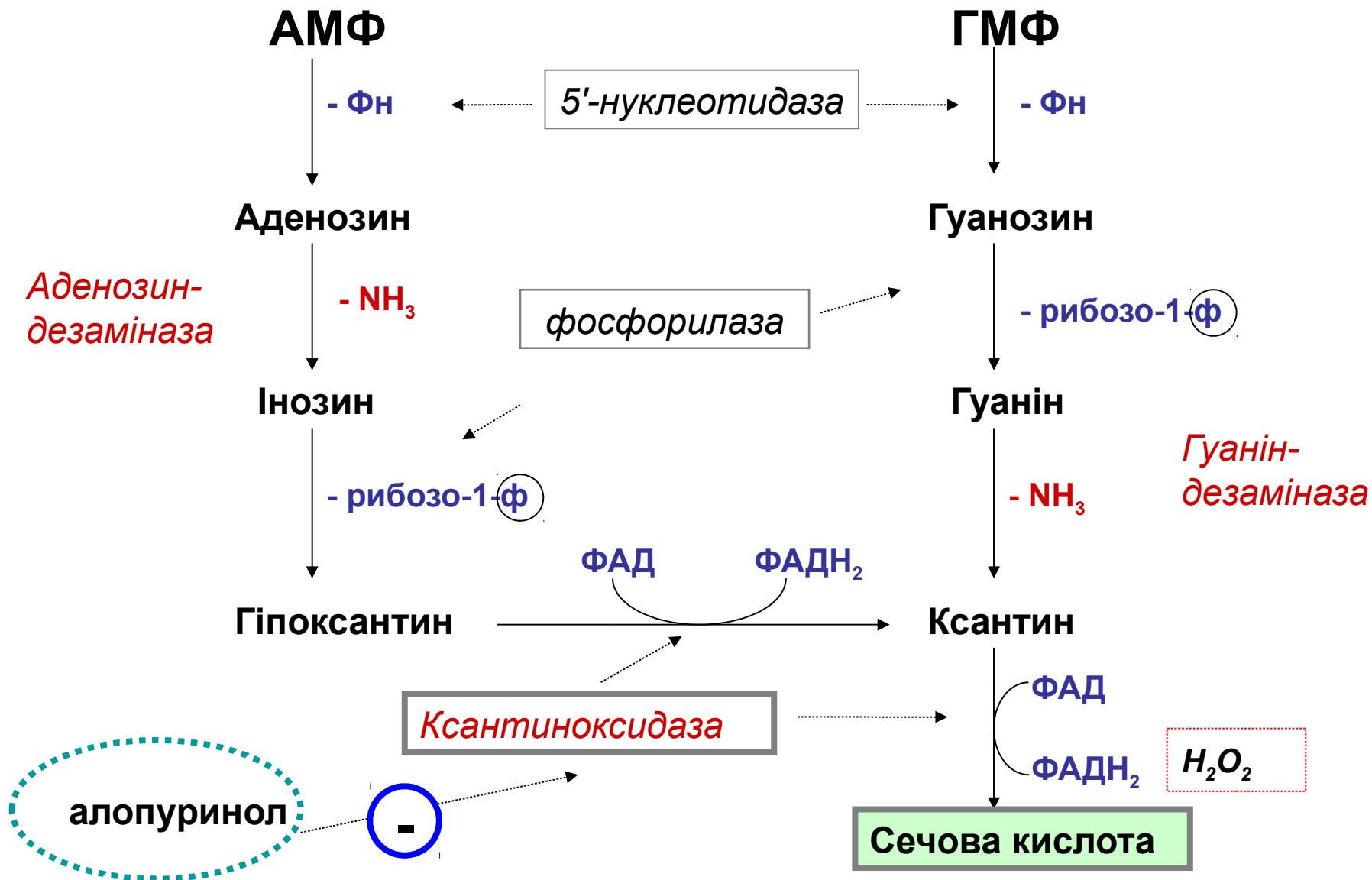


Рибонуклеотидредуктазний комплекс активується тільки на період реплікації ДНК (перед мітозом) !!!

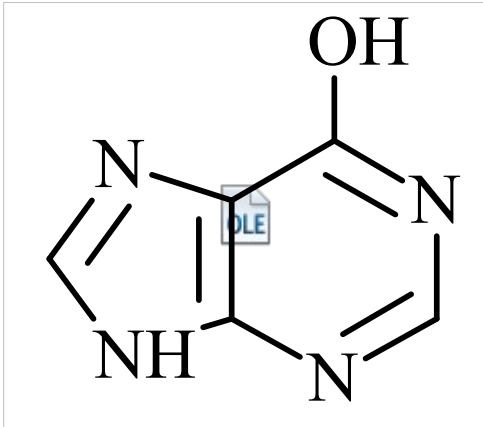
Синтез тимідилових нуклеотидів



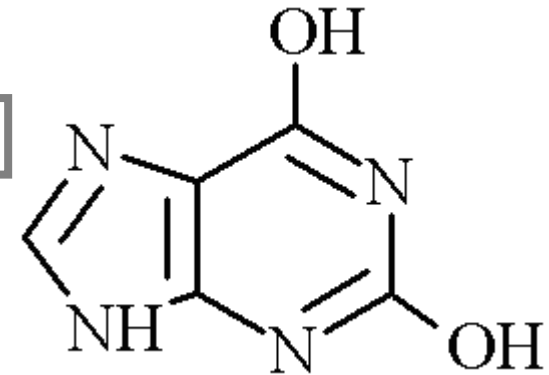
Катаболізм пуринових нуклеотидів



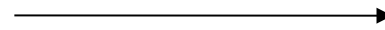
Гіпоксантин



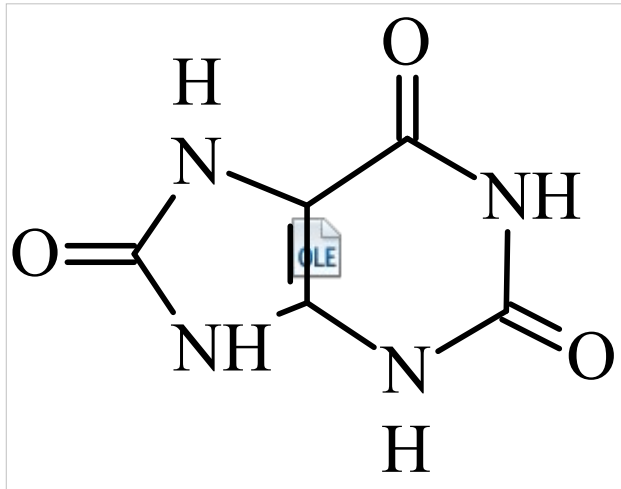
Ксантин



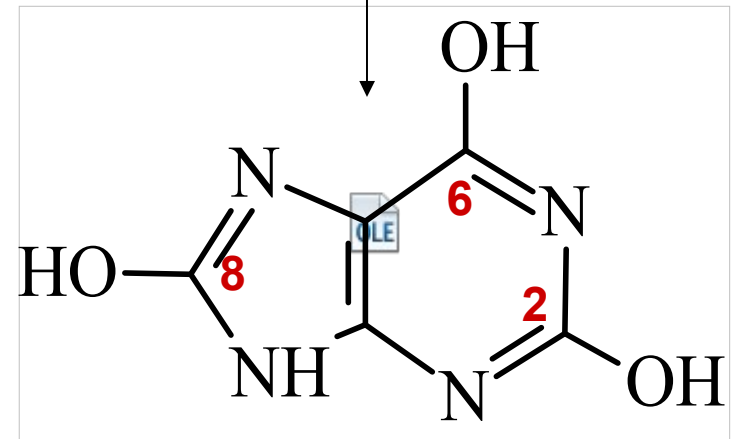
Ксантиноксидаза



Ксантиноксидаза



Кето форма



Енольна форма

Сечова кислота (2, 6, 8-триоксипурин)

Сечова кислота

- погано розчиняється у воді
- екскретується з сечею (солі – урати)
- антиоксидант
- **Гіперурикемія** – зростання рівня сечової кислоти в крові

Норма сечової кислоти в крові:

чол. - 0,25-0,5 ммоль/л

жін. - 0,15-0,4 ммоль/л

Подагра: ↑ катаболізм пуринів,
гиперурикемія - ↑ рівня сечової кислоти в крові

Урати відкладаються

- в дрібних суглобах → артрит
- в нирках → камінці

Алопуринол – інгібітор **ксантиноксидази**



Гіперурікемія



Спадкова

посилена продукція сечової кислоти

- ↑ активність ФРПФ-синтетази
- ↓ реутилізація пуринів

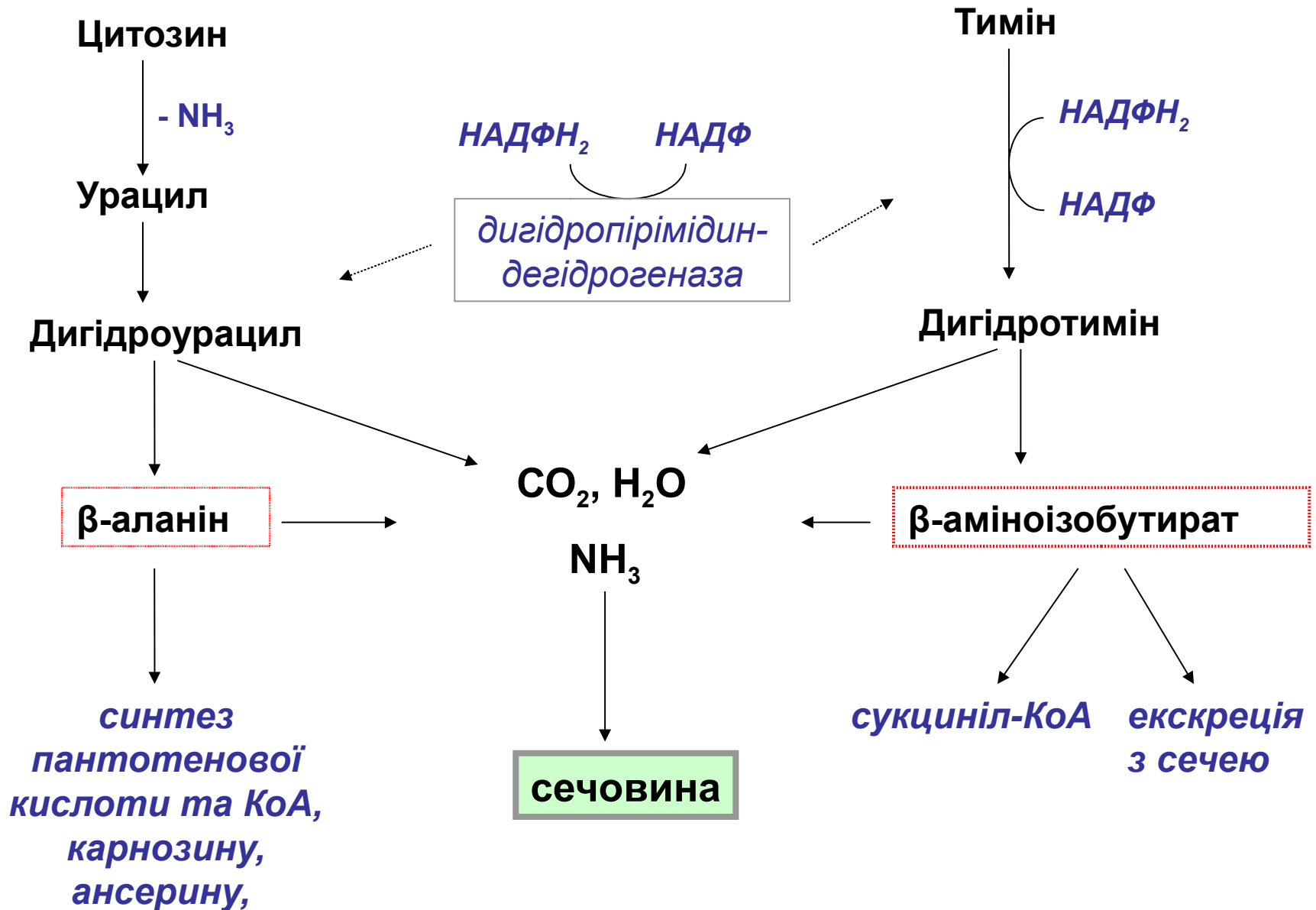
Набута

- аліментарний надлишок пуринів
м'ясо, кава, чай, червоне вино
- посилений розпад нуклеїнових кислот
лейкози, пухлини, опіки, голодування
- зниження екскреції сечової кислоти з сечею

Синдром Леша-Ніхана

- ♥ спадковий дефіцит **гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази**
- ♥ зчеплений з X-хромосомою → хворіють тільки хлопчики
- ♥ подагра + самоагресія + спастичні паралічі

Катаболізм піримідинових нуклеотидів



Пуринові нуклеотиди

(АМФ, ГМФ)

Пурини - аденин, гуанин

Синтез починається з **рибозо-5-фосфату** (утворення ФРПФ)

Проміжний метаболіт –
інозинмонофосфат (ІМФ)

Продукти катаболізму – **ксантин, гіпоксантин, сечова кислота**

Фермент катаболізму -
ксантиноксидаза

Патологія – **гіперурикемія, подагра, синдром Леша-Нихана**

Піримідинові нуклеотиди

(УМФ, ЦМФ, ТМФ) –

Піримідини - урацил,
цитозин, тимін

Синтез починається з
карбомоїлфосфату за участі
карбомоїлфосфатсинтетази II

Проміжні метаболіти –
оротова кислота та ОМФ

Продукти катаболізму

β-аланін, β-аміноізобутират,

NH₃, CO₂ та H₂O

Патологія – **оротатацидурія**