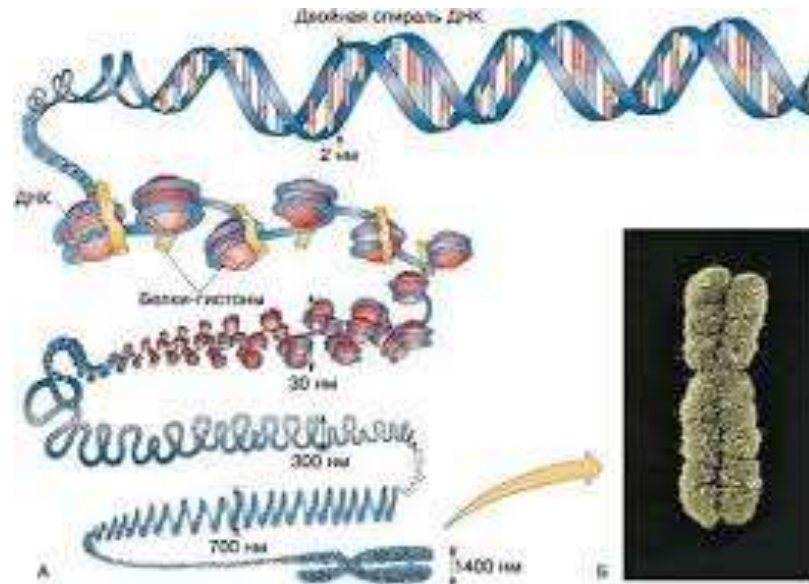


**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кафедра біохімії  
Непорада К.С.

**СТРУКТУРА ТА БІОХІМІЧНІ ФУНКЦІЇ НУКЛЕОТИДІВ,  
БУДОВА ТА БІОЛОГІЧНА РОЛЬ НУКЛЕЇНОВИХ КИСЛОТ**



# План лекції

- Будова нуклеозидів та нуклеотидів
- Біологічна роль вільних нуклеотидів
- Види нуклеїнових кислот
- Біологічна роль нуклеїнових кислот
- Будова ДНК
- Будова РНК



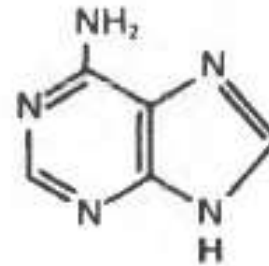
Cambridge - DNA sculpture, <https://commons.wikimedia.org/>

# Азотисті основи

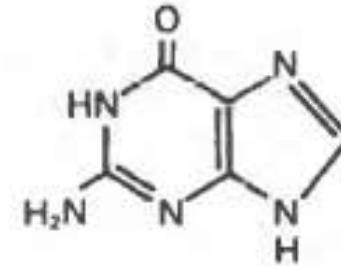
**Азотисті основи** – це гетероциклічні органічні сполуки, похідні пурину та піримідину, що входять до складу нуклеотидів та нуклеїнових кислот.

Похідні пурину – аденін та гуанін.

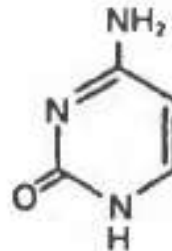
Похідні піримідину – цитозин, тимін, урацил.



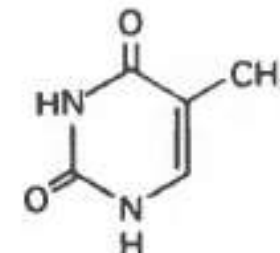
Аденін  
(6-амінопурін)



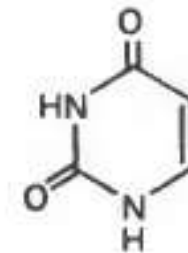
Гуанін  
(2-аміно-6-оксипурин)



Цитозин  
(2-окси-4-амінопіримідин)



Тимін  
(2,4-діокси-5-метилпіримідин)

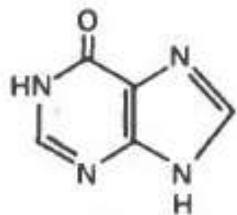


Урацил  
(2,4-діоксипіримідин)

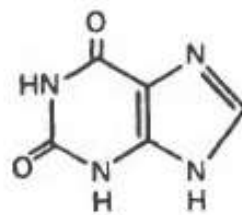
# Міnorні азотисті основи

- Крім головних азотистих основ зустрічаються також і інші.

**Ксантин** і **гіпоксантин** є проміжними метаболітами у обміні аденіну і гуаніну, а сечова кислота – є кінцевим продуктом катаболізму пуринів.

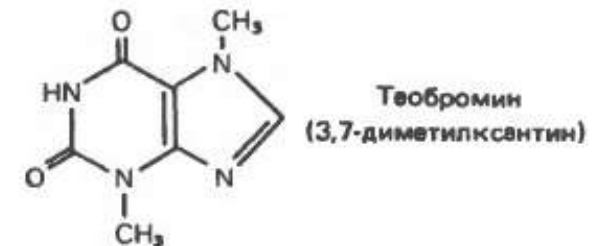
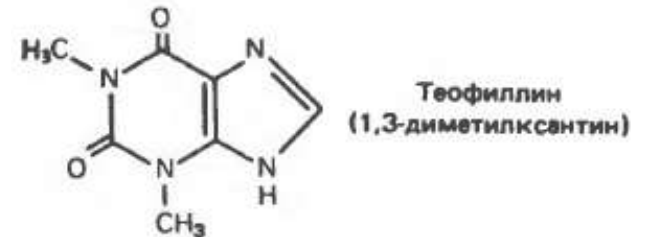
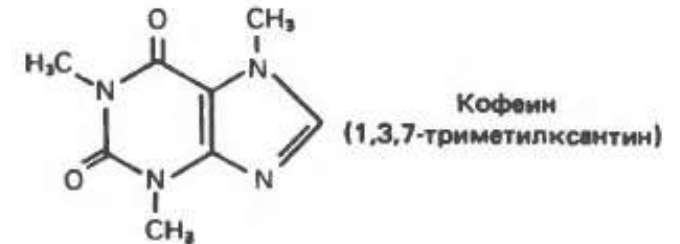


Гіпоксантин  
(6-оксипурин)



Ксантин  
(2,6-диоксипурин)

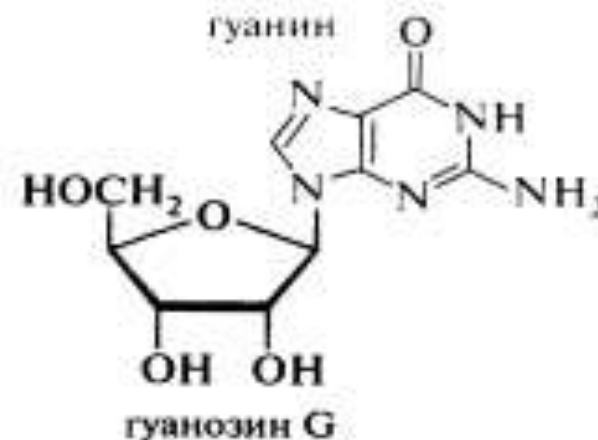
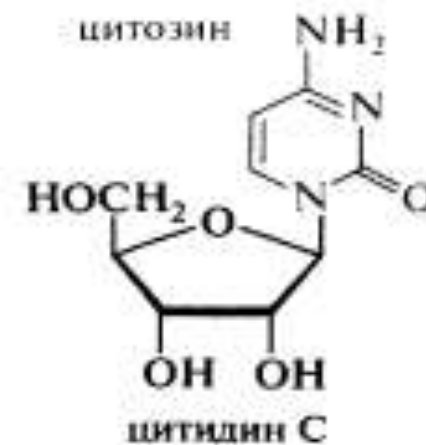
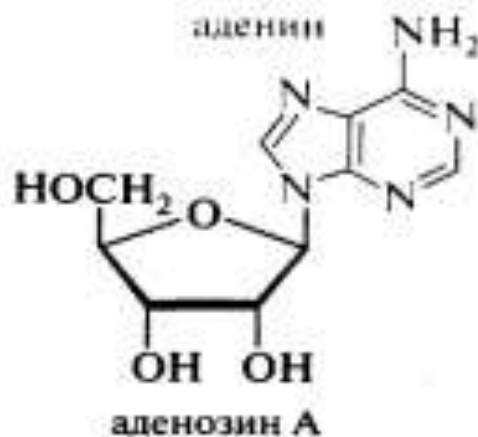
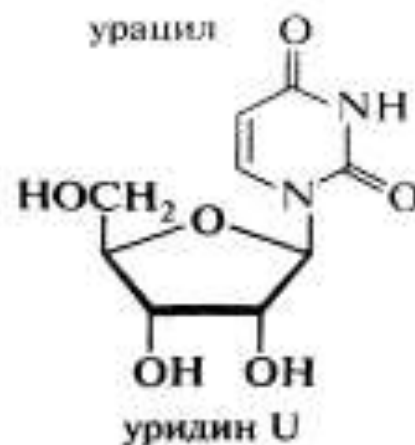
- Також відомі **мінорні азотисті основи**, що знаходяться у складі ДНК і РНК: 5-метилцитозин, N<sup>6</sup>-метиладенін, N<sup>7</sup>-метилгуанін та ін.
- У клітинах рослин є метильовані пуринові азотисті, що володіють фармакологічною активністю: у кавових зернах – **кофеїн**, у чайному листі – **теофілін**, у какао-бобах – **теобромін**.



# Нуклеозиди

**Нуклеозиди** – це двокомпонентні сполуки, що містять у своєму складі азотисту основу (пуринового чи піримідинового ряду) і пентозу (рибозу чи дезоксирибозу; *D*-ізомери та  $\beta$ -аномери), що зв'язані між собою N-глікозидним зв'язком.

**N-глікозидний зв'язок** формується між 1 атомом Нітрогену піримідинів (9 атомом Нітрогену пуринів) і 1' атомом Карбону пентози.



# Нуклеозиди

Назва нуклеозидів залежить від будови.

У пуринів закінчення у назві азотистої основи змінюється на -озин, у піримідинів – на -ідин. При наявності дезоксирибози на початку назви з'являється префікс дезокси-.

Наприклад:

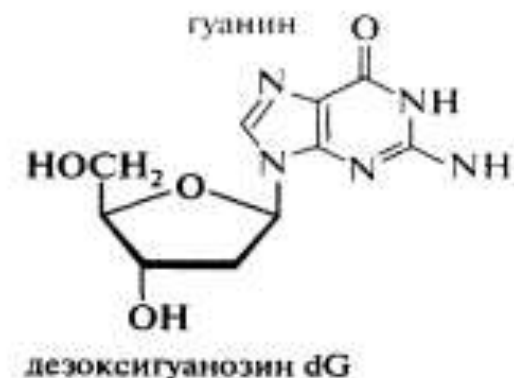
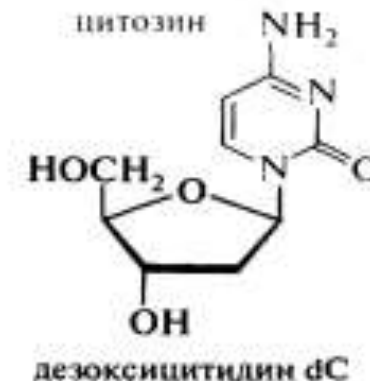
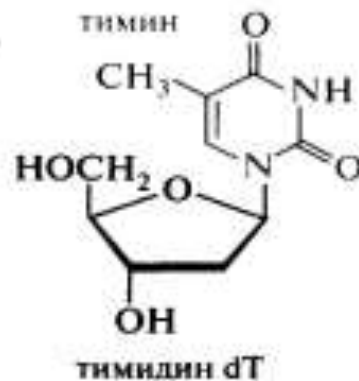
Аденін + рибоза = аденозин

Цитозин + Рибоза = цитидин

Тимін + дезоксирибоза = дезокситимідин (тимідин)

Гуанін + дезоксирибоза = дезоксигуанозин

Таким чином, коли ми лікуємо хворих на оротацидурію препаратом, що містить **уридин**, ми лікуємо їх нуклеозидом, який добре всмоктується у травному тракті і швидко включається у метаболізм. Уридин і **цитидин** також використовують для лікування неврологічних розладів, наслідків інсультів, невралгіях та ін.



# Нуклеотиди

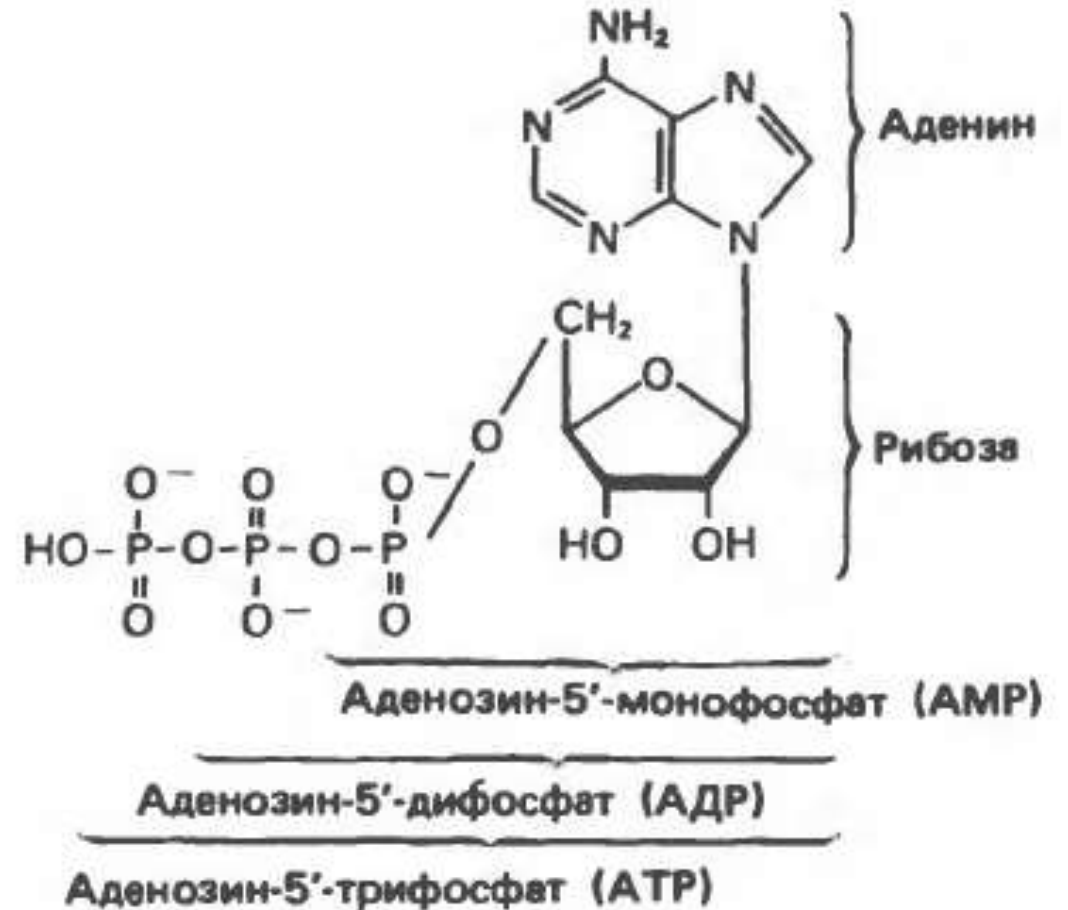
- **Нуклеотиди** – це трикомпонентні сполуки, що складаються з азотистої основи (пуринового чи піримідинового ряду), пентози – (рибози чи дезоксирибози) та залишків фосфорної кислоти (одного, двох, трьох).

Іншими словами – це фосфорильовані нуклеозиди.

Залишок фосфорної кислоти приєднується до пентози фосфоефірним зв'язком.

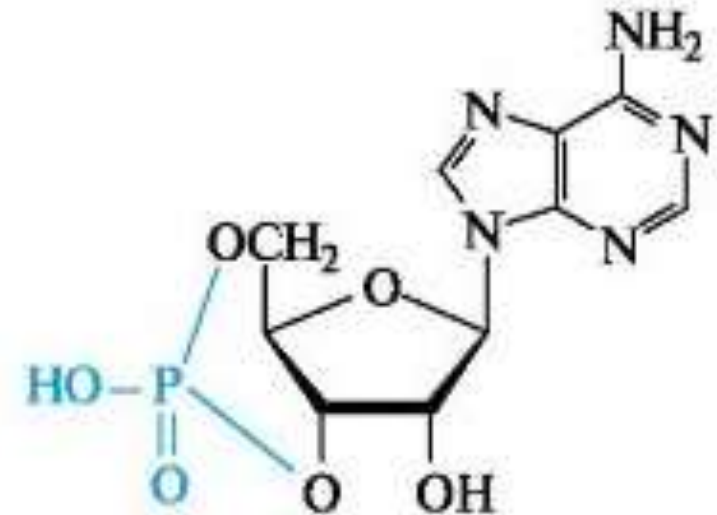
Фосфорилування може відбуватися у 2' (у рибози), 3' чи 5' положеннях, що відображається у назві.

**Назва нуклеотидів** формується аналогічно нуклеозидам із додаванням номеру місця приєднання залишків фосфорної кислоти та кількості останніх.



# Функції вільних нуклеотидів

1. Мономери нуклеїнових кислот
2. Входять до складу коферментів (НАД, НАДФ, ФАД, Ко-А)
3. Енергетична (універсальний макроерг - АТФ, синтез білків - ГТФ, обмін ліпідів - ЦТФ, обмін вуглеводів УТФ)
4. Регуляторна (ковалентна модифікація ферментів шляхом АДФ-рибозилування (донор НАД), дихальний контроль клітин – АТФ/АДФ)
5. Виконують роль вторинних месенджерів внутрішньоклітинного сигналіngu (цАМФ, цГМФ)
6. Є донорами залишків фосфорної кислоти (АТФ) для кіназ.
7. Є переносниками сульфатної групи (ФАФС)
8. Слугують переносниками метильних груп (S-аденозилметіонін) в обміні амінокислот, синтезі креатину, карнітину, холіну.
9. Похідні азотистих основ, нуклеозидів використовують для хіміотерапії онкологічних захворювань.



аденозин-3',5'-фосфат (сАМФ)

# НУКЛЕЇНОВІ КИСЛОТИ

**Нуклеїнові кислоти – інформаційні високомолекулярні біополімери, мономерами яких є нуклеотиди.**

Види нуклеїнових кислот:

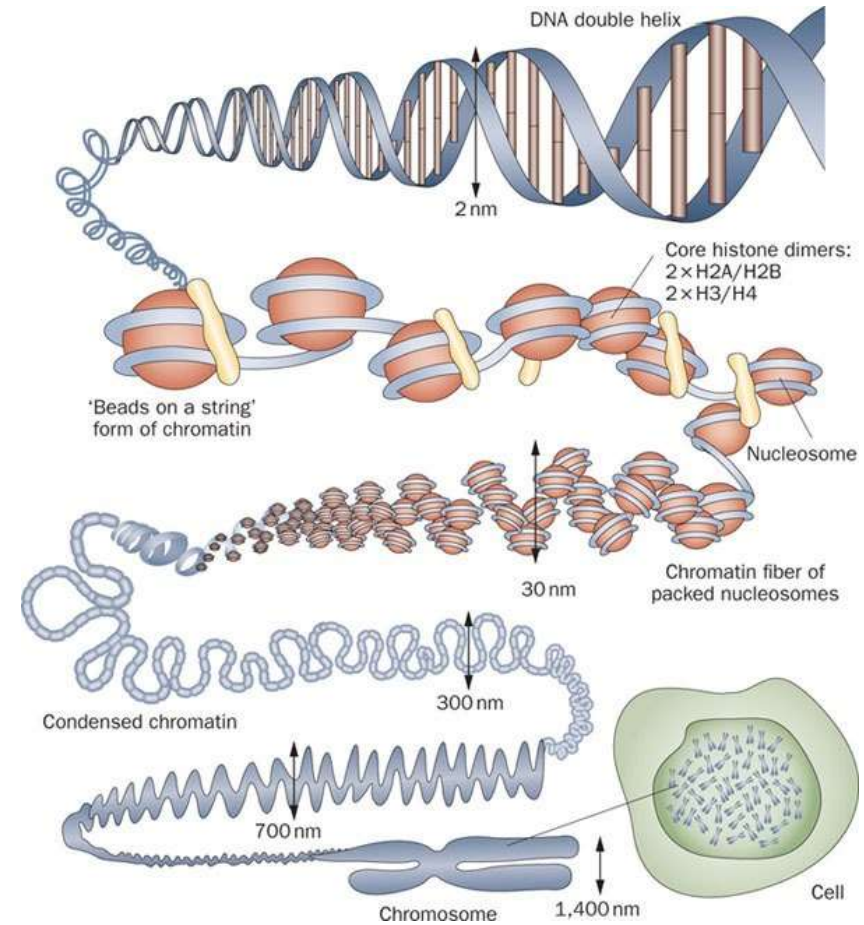
- Дезоксирибонуклеїнова кислота (ДНК)
- Рибонуклеїнова кислота (РНК)

## Типи ДНК:

- Ядерна ( $3,5 \cdot 10^9$  пн)
- Мітохондріальна МтДНК (кільцева, 16569 пн, 37 генів: 13 мРНК, 22 тРНК, 2 рРНК-12S, 16S)

## Типи РНК:

- мРНК (іРНК)
- рРНК
- тРНК
- мікроРНК (2815 видів мікроРНК (реліз 2018 р. miRBase Sequence Database))
- siРНК (small interfering, малі інтерферуючі, дволанцюгові, 20-25 нуклеотидів)



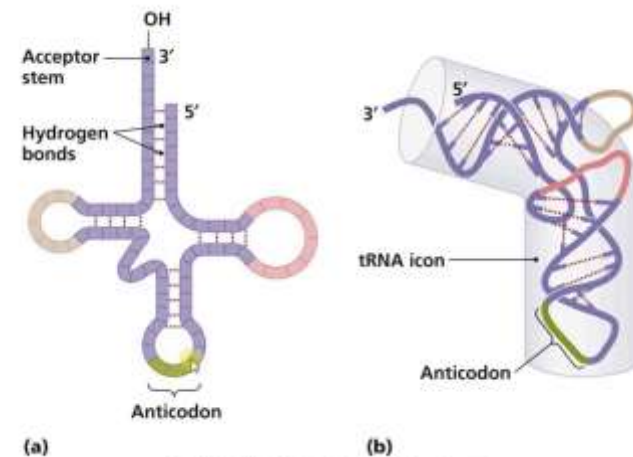
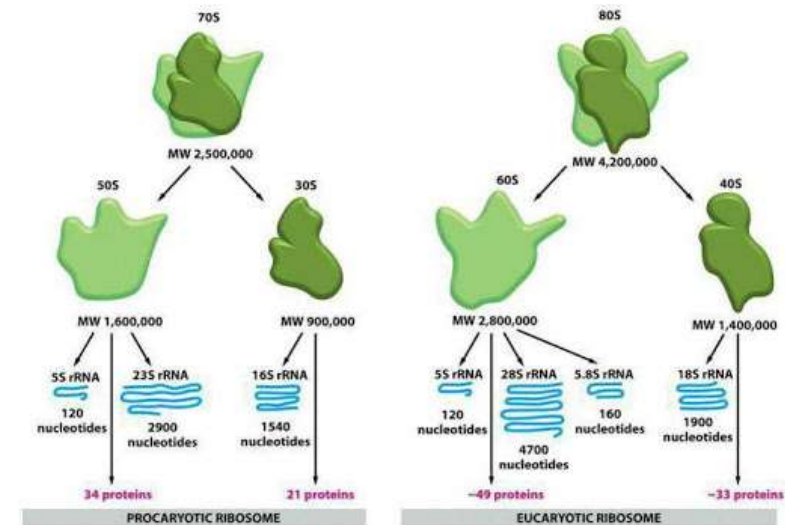
# Біологічна роль нуклеїнових кислот

## Біологічна роль ДНК:

- Збереження та передача генетичної інформації

## Біологічна роль РНК:

- мРНК (2-5% від загальної кількості РНК) – транскрибується в межах структурного гену та є матрицею для трансляції (біосинтезу білка)
- рРНК (70-80%) розподіляються в залежності від швидкості седиментації на 18S, 5S, 28S, 5,8S (*s-коєфіцієнт Сведберга*). Рибосома 80S – суперферментна система трансляції.
- тРНК (10-20%). Трансфер амінокислот та декодування нуклеотидної послідовності мРНК в амінокислотну - білку.
- мікроРНК впливають на експресію близько 1/3 протеїнокодуючих генів людини.
- siРНК - механізм РНК – інтерференції, тобто своєрідний «внутрішньоклітинний імунітет», що дозволяє розпізнавати і швидко знищувати чужу РНК.



# МтДНК

## **Структура мітохондріального геному і приклади мітохондріальних хвороб:**

ADPD - Хвороба Альцгеймера / хвороба Паркінсона;

DEAF - нейросенсорна втрата слуху;

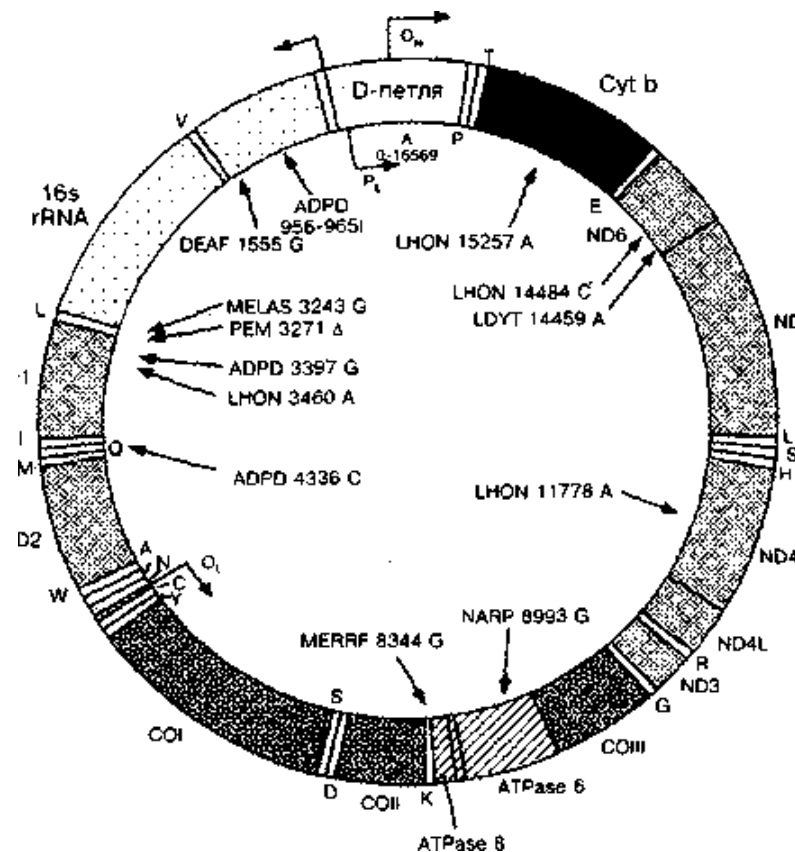
LHON -спадкова нейрооптальмопатія Лебера;

LDYT- LHON і дистонія **MELAS** (мітохондріальна **міопатія**, **енцефалопатія**, **лактоацидоз** і напади **судом**);

MERRF - міоклональна епілепсія в сполучені з незвично червоними м'язовими волокнами;

NARP - нейропатія, атаксія і пігментний ретиніт;

PEM - летальна прогресуюча енцефаломіопатія.



# БУДОВА ДНК

Первинна структура ДНК –  
послідовність  
дезоксирибонуклеотидів в ланцюзі,  
зв'язаних між собою 3'-5'-  
фосфодієфірним зв'язком.

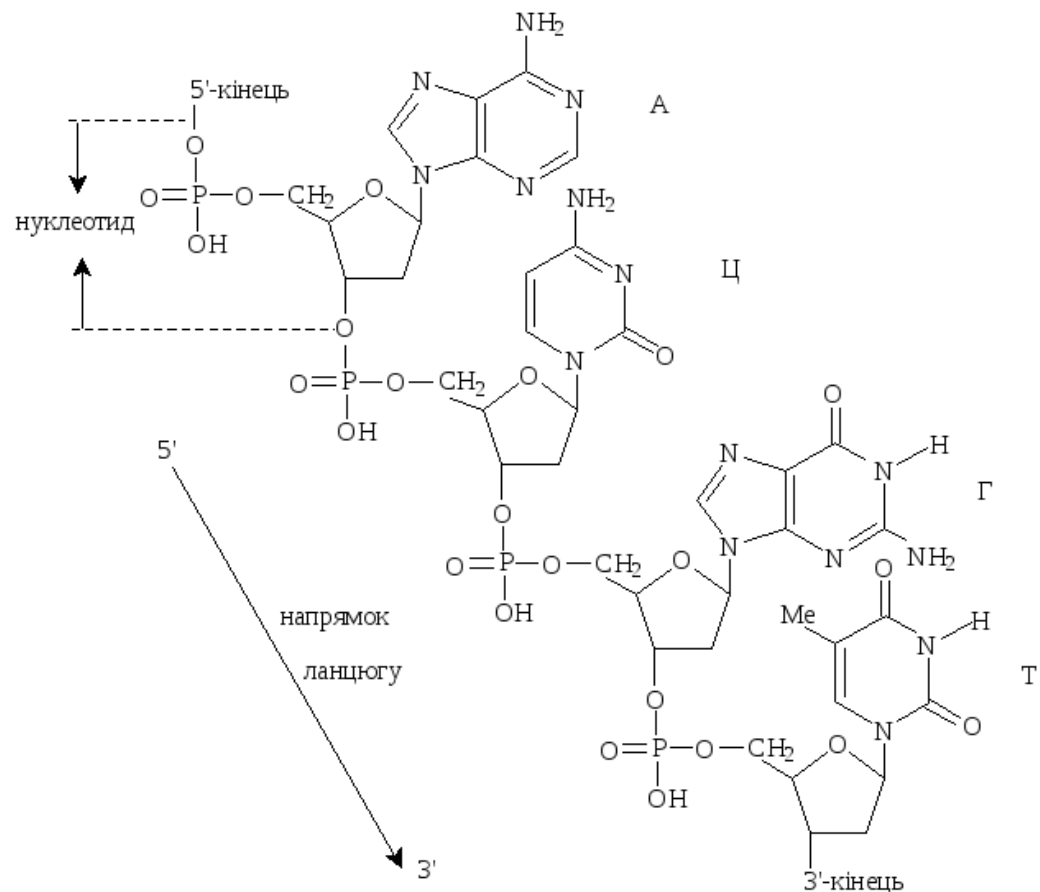
Мономери ДНК –  
дезоксирибонуклеотидтрифосфати:

dATФ

dГТФ

dЦТФ

dТТФ



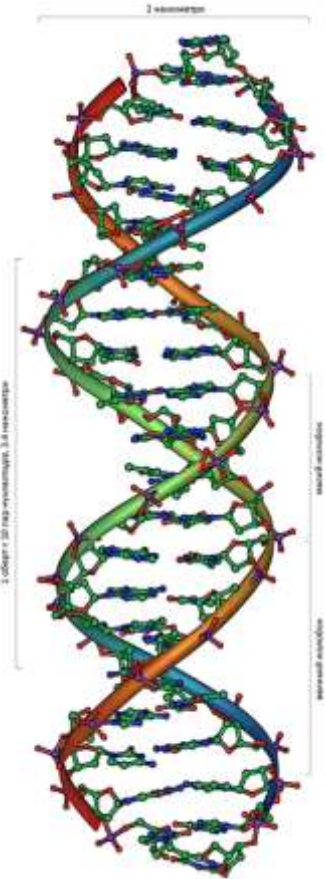
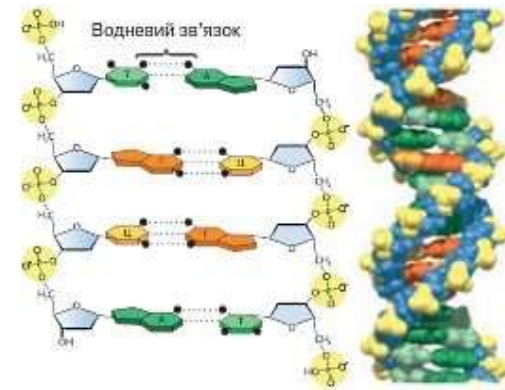
# БУДОВА ДНК



Френсис Крік та Джеймс Уотсон



**Вторинна структура ДНК** – модель Д. Уотсона та Ф. Кріка (1953)





## The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1962

"for their discoveries concerning the molecular structure of nucleic acids and its significance for information transfer in living material"



**Francis Harry Compton Crick**

🕒 1/3 of the prize

United Kingdom

MRC Laboratory of Molecular Biology  
Cambridge, United Kingdom



**James Dewey Watson**

🕒 1/3 of the prize

USA

Harvard University  
Cambridge, MA, USA



**Maurice Hugh Frederick Wilkins**

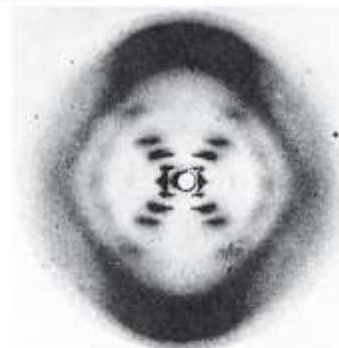
🕒 1/3 of the prize

United Kingdom and New Zealand

London University  
London, United Kingdom



**Rosalind Franklin**



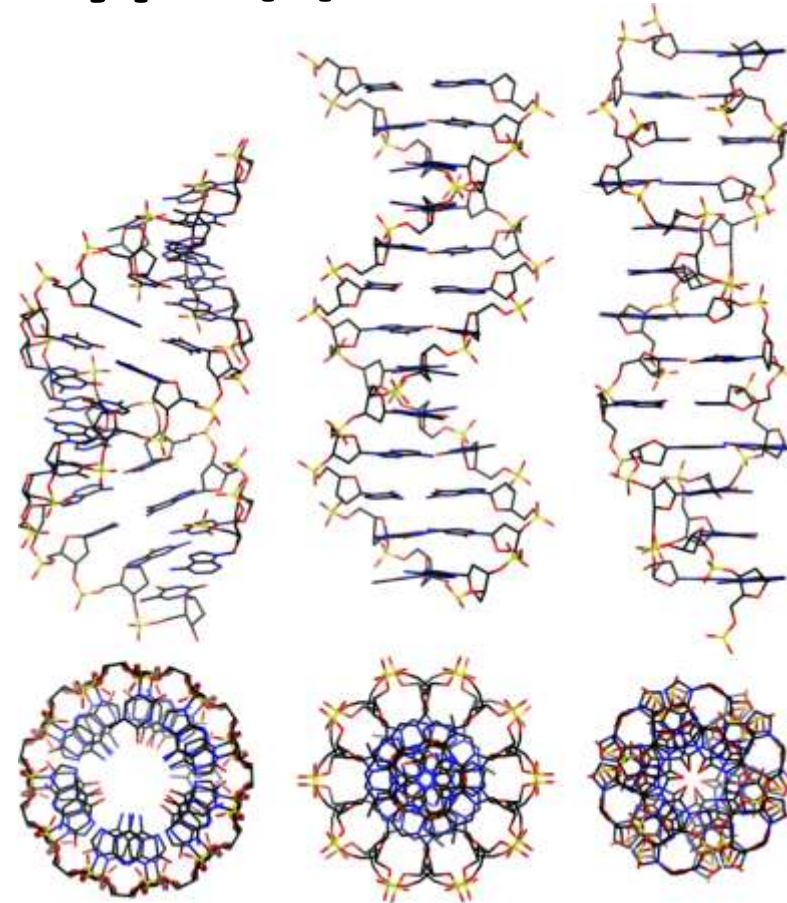
**Franklin's X-ray diffraction photograph of DNA**

Структура подвійної спіралі ДНК була запропонована Френсисом Кріком і Джеймсом Уотсоном у 1953 році на основі рентгеноструктурних даних, отриманих Морісом Вілкінсом і Розаліндою Франклін, і правил Чаргафа, згідно з якими в кожній молекулі ДНК дотримуються строгі співвідношення, що зв'язують між собою кількість азотистих основ різних типів. Пізніше запропонована Уотсоном і Кріком модель будови ДНК була доведена, а їхня робота відмічена Нобелівською премією з фізіології і медицини 1962 року. Серед одержувачів не було Розалінди Франклін, що померла на той час, оскільки премія не присуджується посмертно.

# Вторинна структура ДНК

ДНК може формувати кілька типів подвійних спіралей. В даний час вже відомо шість форм (A-E і Z-форма).

Подвійна спіраль  $\beta$ -форми (частіше зустрічається) складається з двох антипаралельних полінуклеотидних ланцюгів, які сполучені між собою водневими зв'язками за принципом комплементарності (А-Т, Г-Ц) утворюючи правообертаючу спіраль: діаметр – 2 нм, відстань між азотистими основами – 0,34 нм, на 1 віток спіралі – 10 нуклеотидних пар. Окрім водневого зв'язку спіраль стабілізована «стекинг-взаємодіями», що утворюються за рахунок взаємодій між р-електронними хмарами гетероциклів азотистих основ.



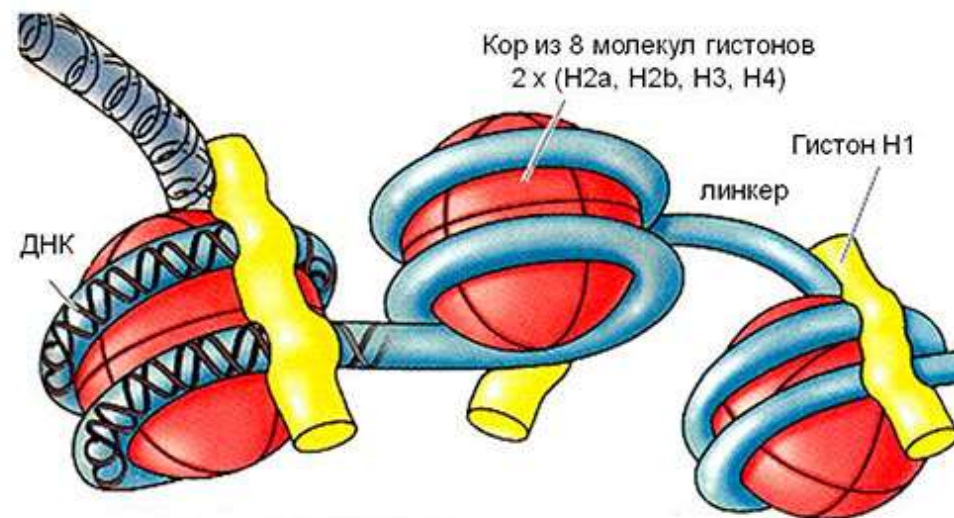
Візуалізація конформаційної ізомерії ДНК А-, В-, Z-форми в фронтальній площині та горизонтальному розрізі.

Mauroesgueroto <https://commons.wikimedia.org>

# Нуклеосомний рівень компактизації ДНК

**Третинна структура ДНК** – це утворення комплексу подвійної спіралі ДНК з білками, утворюючі нуклеосомну фібрилу (10 нм). Кожна **нуклеосома** містить спіральний сегмент ДНК довжиною 146 пар нуклеотидів, намотаний з утворенням 1,75 витків на нуклеосомний кор. Нуклеосомний кор - це гістоновий октамер, що складається з гістонів H2A, H2B, H3 і H4, по дві молекули кожного виду, який виглядає як диск діаметром 10 нм і товщиною 5,7 нм. П'ятий гістон, H1, не входить до складу нуклеосомного кора. Він контактує з ДНК в тих місцях, де подвійна спіраль входить і виходить з нуклеосомного кора. Це лінкерні ділянки ДНК, довжина яких варіює залежно від типу клітин від 40 до 50 нп.

## Строение нуклеосомы

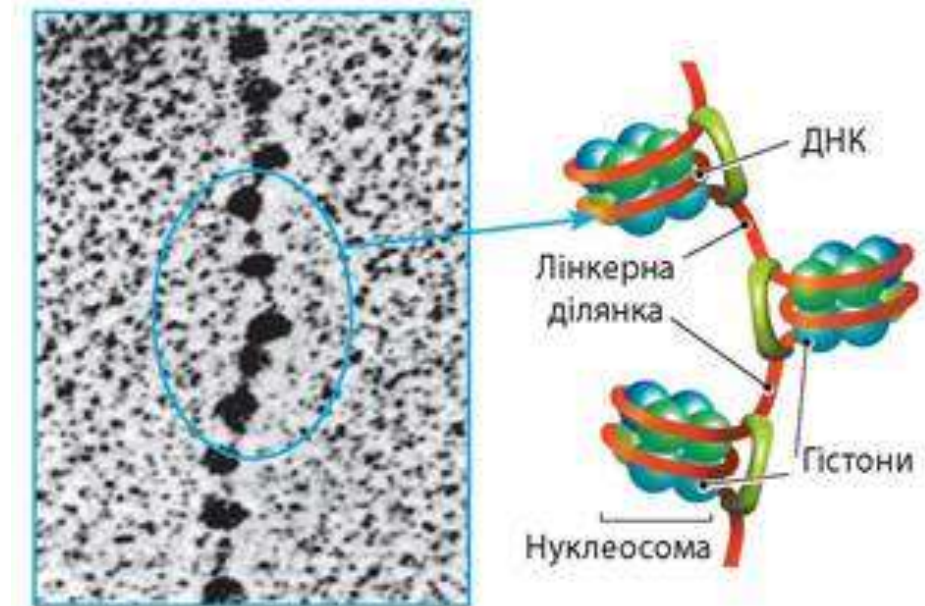


<https://vseobiology.ru/obshchaya-biologiya/2076-37-osobennosti-organizatsii-geneticheskogo-materiala-u-eukariota-nukleosoma>

# Типи гістонових білків

Гістони - прості білки, складають до 50% хроматину. Виявлено п'ять основних класів гістонів: **H1, H2A, H2B, H3, H4**, що розрізняються за розмірами, амінокислотним складом і величиною заряду (позитивний).

Гістон H1 складається з одного поліпептидного ланцюга, що містить приблизно 215 амінокислот; розміри інших же гістонів варіюють від 100 до 135 амінокислот. Всі вони скручені в глобулу діаметром близько 2,5 нм, містять велику кількість позитивно заряджених амінокислот лізину і аргініну. Гістони можуть бути ацетильовані, метильовані, фосфорильовані, поли (АДФ) -рибозильовані. Гістони взаємодіють з ДНК в основному через іонні зв'язки, що утворюються між негативно зарядженими фосфатними групами ДНК і позитивно зарядженими лізиновими і аргініновими залишками гістонів.

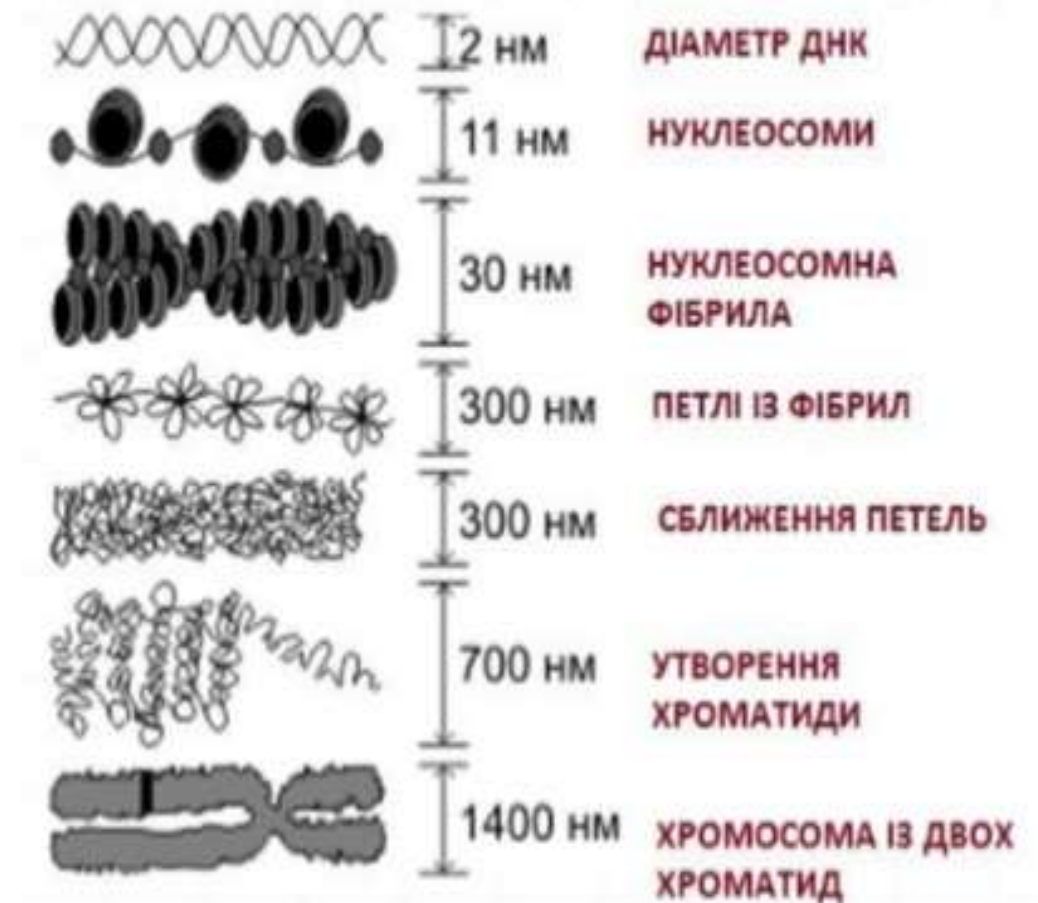


# Рівні компактизації ДНК

**Четвертинна структура ДНК** – це нуклеомерний рівень - соленоїдна фібрила (30 нм), яка утворюється за рахунок спіралізації нуклеосомної (10 нм) фібрили, де на віток спіралі припадає 6 нуклеосом.

Такий тип компактизації відповідає інтерфазному хроматину.

**П'ятий рівень** компактизації ДНК (петлевий рівень) – це утворення петель нуклеомерної фібрили, які прикріплюються до scaffold (протеїновий каркас, що складається з негістонових білків) з утворенням хроматиди та хромосом, який відбувається у стадію мітозу клітинного циклу.



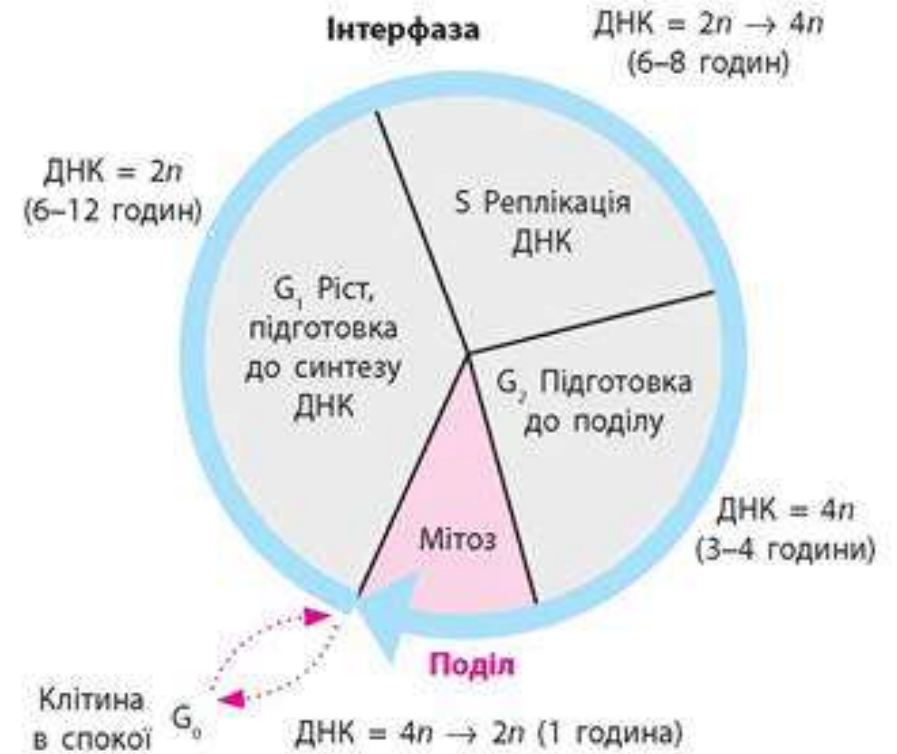
# Типи хроматину

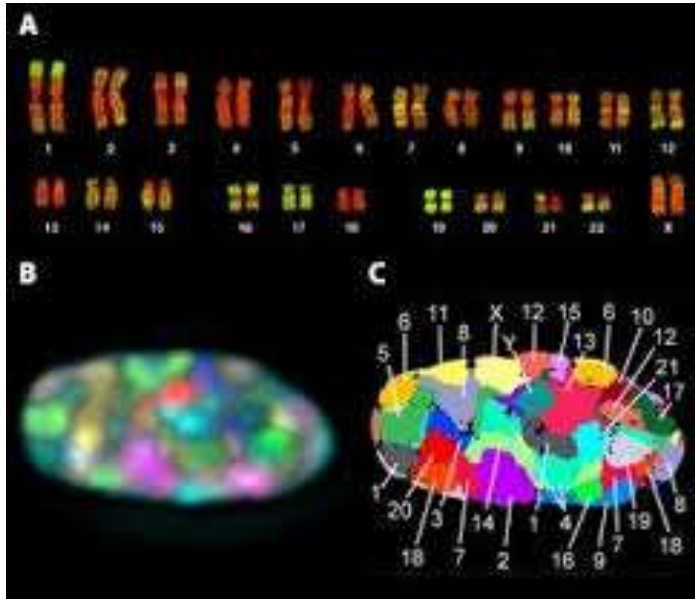
Хроматин - це комплекс білків з ядерною ДНК (нуклеопротеїд). Основна частина хроматину (90%) неактивна. Вона містить щільно упаковану, конденсовану ДНК - це **гетерохроматин**.

Розрізняють конститутивний, генетично неактивний хроматин (сателітна ДНК) складається з ділянок, що не експресуються, і факультативний - неактивний в ряду поколінь, але при певних обставинах здатний експресуватися. Активний хроматин (**еухроматин**) неконденсований, тобто упакований менш щільно. У різних клітинах його вміст становить від 2 до 11%. У клітинах головного мозку його найбільше - 10-11%, в клітинах печінки - 3-4 і нирок - 2-3%. Відзначається активна транскрипція еухроматину. При цьому його структурна організація дозволяє використовувати одну й ту ж генетичну інформацію ДНК, властиву даному виду організму, по-різному в спеціалізованих клітинах.

Хроматин – це нуклеопротеїд у інтерфазу клітинного циклу (G1, S, G2), тобто компактизації ДНК на нуклеомерному рівні.

У складі хромосом хроматинова фібрила 30 нм компактується та конденсується у вигляді петель, що відбувається у стадію мітозу.





Datei:PLoS Biol 3.5.Fig1bNucleus46Chromosomes.jpg

- Розмір геному людини становить 3 мільярди пар основ. Кожна з 23 пар хромосом містить окрему лінійну дволанцюгову молекулу ДНК. Розмір ДНК в найбільшій хромосомі 1 - 250 мільйонів пар нуклеотидів, а в найменшій - 47 мільйонів.
- Загальна довжина ДНК 1 клітини близько 2 м, якщо врахувати, що загальна кількість клітин  $10^{13}$ , то загальна довжина ДНК однією людини  $2 \cdot 10^{10}$  км, що в 500 000 раз більше діаметру Землі та в 134 рази більше від відстані Землі до Сонця.
- У кожній клітині людини близько 22-25 тисяч пар генів. В генах записана інформація про структуру молекул РНК: матричної (кодує білки), рибосомальної, транспортної та деяких інших видів РНК.
- Середній розмір гена в хромосомі становить близько 50 тисяч пар нуклеотидів. Найкоротші гени містять всього два десятка нуклеотидів, наприклад, гени ендорфінів. Гени інтерферонів - білків, які захищають людину від вірусних інфекцій, мають розмір близько 700 нуклеотидів. Найдовший ген, який кодує один з білків м'язів - міодістрофін, містить 2,5 мільйона нуклеотидів.
- У примітивних організмів, таких як бактерії, гени займають близько 80-90% всієї ДНК. У людини на структурні гени доводиться, не більше 5% нуклеотидних послідовностей. Інша ДНК гетерохроматину, виконує важливі функції, в тому числі містить інформацію про те, як, в якому порядку повинні включатися гени. Близько третини генома припадає на повторювані послідовності різної довжини.
- Ендогенні ретровіруси становлять близько 3% ДНК людини.
- Будь-які 2 людини зазвичай більше ніж на 99,5% ДНК-ідентичні (на 99% ідентичні шимпанзе). Отже, індивідуальна варіація кодується у менш ніж 0,5% нашої ДНК!

# БУДОВА РНК

**Первинна структура РНК** –  
послідовність рибонуклеотидів в  
ланцюзі, зв'язаних між собою 3'-5'-  
фосфодієфірним зв'язком.

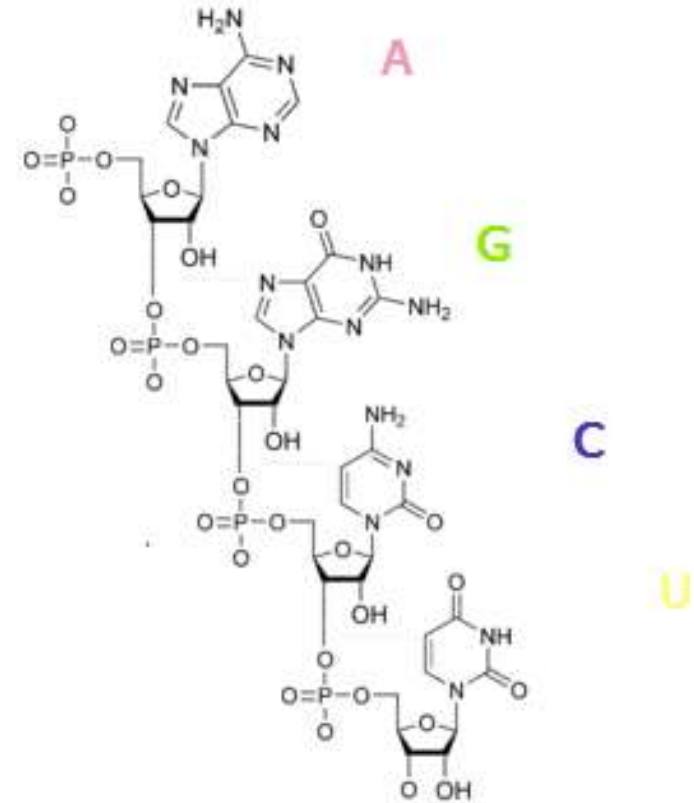
Мономери РНК –  
рибонуклеотидтрифосфати:

АТФ

ГТФ

ЦТФ

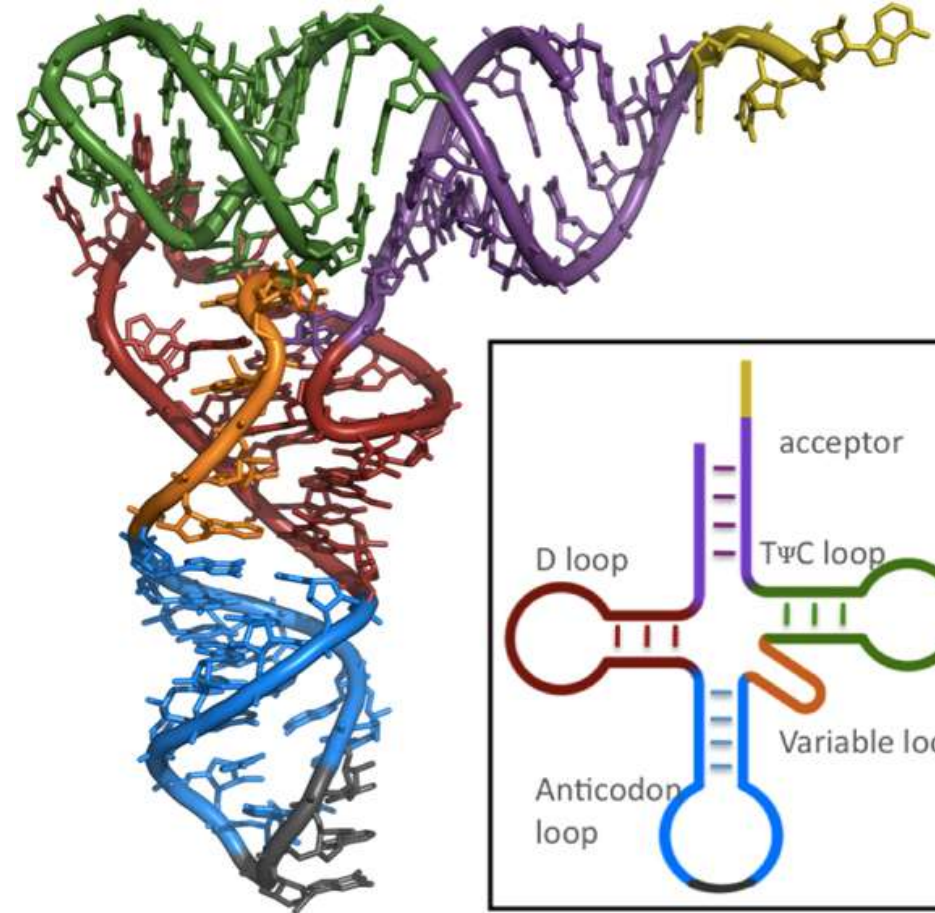
УТФ



<https://uk.wikipedia.org>

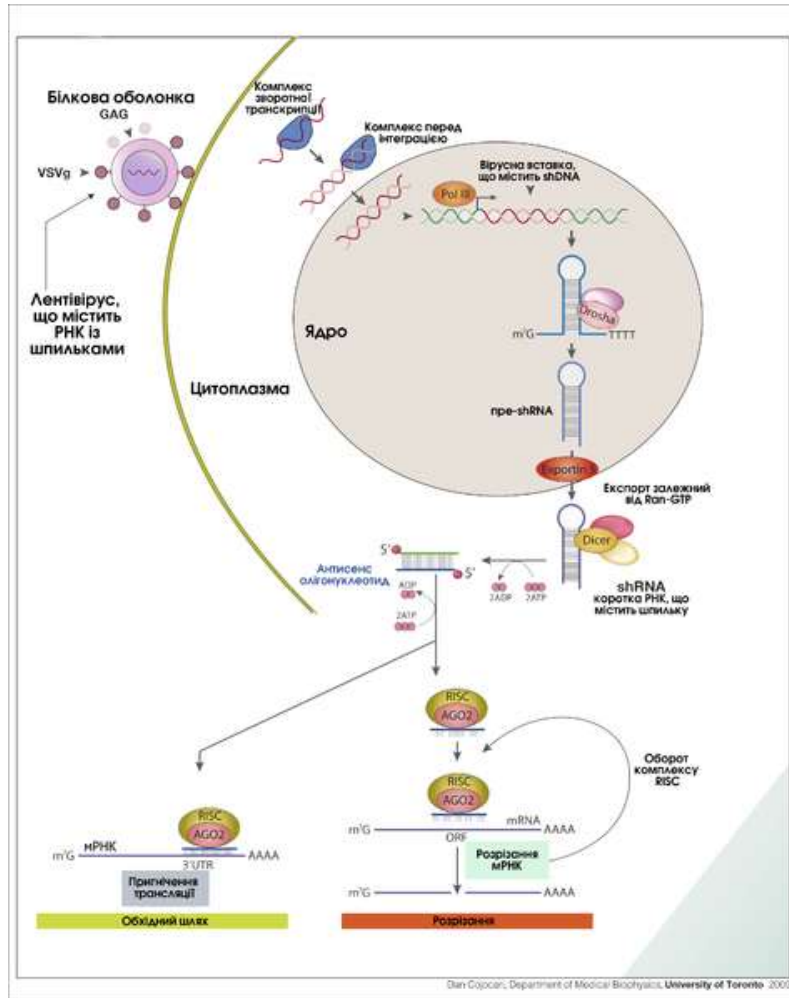
# БУДОВА РНК

Просторова структура РНК характеризується наявністю ділянок, що мають двохспіральну структуру – «шпильки», які утворюються за рахунок водневих зв'язків за принципом комплементарності (А-У, Г-Ц).



Просторова будова тРНК. [https://www.researchgate.net/figure/The-general-tRNA-tertiary-structure-and-the-secondary-structure-in-the-box-Four\\_fig1\\_230614338](https://www.researchgate.net/figure/The-general-tRNA-tertiary-structure-and-the-secondary-structure-in-the-box-Four_fig1_230614338)

# РНК інтерференція



Ендрю Фаєр



Крейґ Мелло

- РНК інтерференція (англ. RNA interference, RNAi) – система контролю активності генів еукаріотичних клітин, що здійснюється за допомогою коротких (20-25 нуклеотидів) молекул рибонуклеїнової кислоти. Ключовими молекулами в РНК інтерференції є короткі двохланцюгові інтерферуючі **сіРНК** (англ. small interfering RNA, siRNA) та одноланцюгові **мікроРНК** (англ. microRNA), ці молекули можуть вступати у взаємодію із комплементарними послідовностями в інших молекулах РНК, наприклад у матричних РНК і підвищувати або пригнічувати їхню активність. Одним найпоширеніших та найкраще вивчених механізмів дії РНК інтерференції є посттранскрипційне пригнічення експресії генів шляхом руйнування або деаденілювання мРНК.
- РНК інтерференція виявлена у клітинах більшості еукаріот. Вона є важливим механізмом захисту клітини від паразитуючих генів – вірусів та транспозонів, також бере участь у регуляції експресії власних генів організму, зокрема у процесі ембріогенезу.
- Вибірковий і потужний характер впливу РНК інтерференції на експресію генів, дозволяє використовувати це явище як зручний інструмент біологічних досліджень, як у культурах клітин так і в живих організмах. Використання цього шляху також є багатообіцяючим для біотехнології та медицини.
- Історично РНК інтерференція була відома під іншими назвами, зокрема косупресія та посттранскрипційне пригнічення експресії генів. Тільки після детальнішого дослідження цих процесів, які спочатку здавались непов'язаними, стало зрозуміло, що всі вони є прикладами РНК інтерференції. **У 2006 році Ендрю Фаєр та Крейґ Мело отримали Нобелівську премію з фізіології та медицини** за роботу присвячену механізмам РНК інтерференції у *Caenorhabditis elegans*, яку вони опублікували у 1998 році.

<https://sites.google.com/site/nobelivskilareati/2006/vidkritta-rnk-interferenciie-mozlivosti-kontrolyu-aktivnosti-pevni-h-geniv>

# Література

1. Біологічна і біоорганічна хімія: у 2 кн.: підручник. Кн. 1 Біоорганічна хімія / [Зіменковський Б.С., Музиченко В.А., Ніженковська І.В. та ін.]; за ред. Б.С. Зіменковського – К.: ВСВ «Медицина», 2014. – 272 с.
2. Біологічна і біоорганічна хімія: у 2 кн.: підручник. Кн. 2 Біологічна хімія / [Губський Ю.І., Ніженковська І.В., Корда М.М. та ін.]; за ред. Ю.І. Губського. – К.: ВСВ «Медицина», 2016. – 544 с.
3. Біохімія: підручник / за загальною редакцією професора А.Л. Загайка, проф.К.В. Александрової – Х.: Вид-во «Форт», 2014. – 728 с.
4. Губський Ю.І. Біологічна хімія / Губський Ю.І. - Київ-Тернопіль, Укрмедкнига, 2000. – 508 с.
5. Тарасенко Л.М. Функціональна біохімія : Підруч. для студ. / Л. М. Тарасенко, В. К. Григоренко, К. С. Непорада. - 2-е вид., доопрац. і доповн. - Вінниця : Нова Кн., 2007. - 379 с.
6. Гонський Я.І. Біохімія людини / Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Калинський М.І Підручник. Тернопіль: Укрмедкнига, 2002.- 744 с.
7. Северин С.Е. Биологическая химия с упражнениями и задачами: учебник / под ред. чл.-корр. РАМН С.Е. Северина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 634 с.: ил.
8. Марри Р. Биохимия человека / Р.Марри, Д. Греннер, П.Мейес, В.Родуэлл. // В 2-х томах. Т.2. Пер. с англ: - М.: МИР, 1993. – 415 с., ил.
9. Лекція «Обмін нуклеотидів» Слободяник Н.М. (слайди 3-7).