

15. Nukleové kyseliny

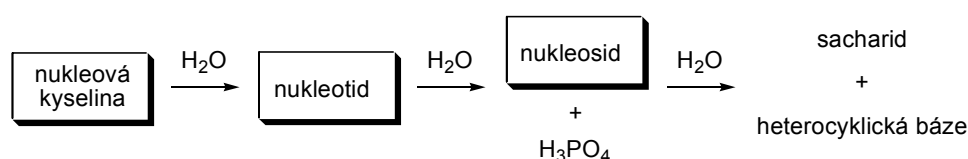
15.1. Úvod

Nukleové kyseliny tvoří základní stavební složku DNA a RNA. Nukleové kyseliny se skládají z nukleotidů a nukleosidů.

15.2. Obecná struktura nukleových kyselin

Nukleové kyseliny jsou lineární makromolekuly a byly poprvé izolovány z buněk. Hydrolýzou nukleových kyselin vznikají nukleotidy, které jsou základní stavební jednotkou nukleových kyselin, stejně jako jsou aminokyseliny základní stavební jednotkou bílkovin. Celkový popis primární struktury nukleových kyselin vyžaduje znalost sekvence nukleotidů. Zde platí stejná analogie jako u bílkovin (polypeptidů).

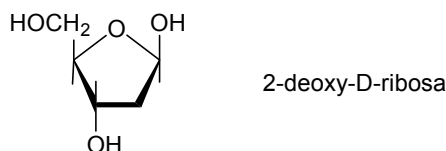
Hydrolýzou nukleotidu vznikne nukleosid (1 ekvivalent) a kyselina fosforečná (1 ekvivalent). Následná hydrolýza nukleosidu poskytne sacharid (1 ekvivalent) a heterocyklickou bázi (1 ekvivalent).



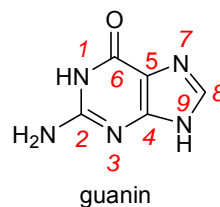
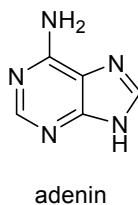
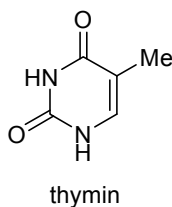
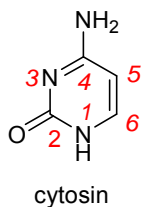
Nukleové kyseliny jsou makromolekuly, které jsou tvořeny molekulami sacharidu spojenými fosfátovými můstky. Sacharid má na sebe ještě navázanou bázi.

15.3. Složky DNA

Úplná hydrolýza DNA poskytne kromě kyseliny fosforečné jeden sacharid a směs čtyř heterocyklickýchází. V případě sacharidu se jedná o 2-D-deoxyribosu.

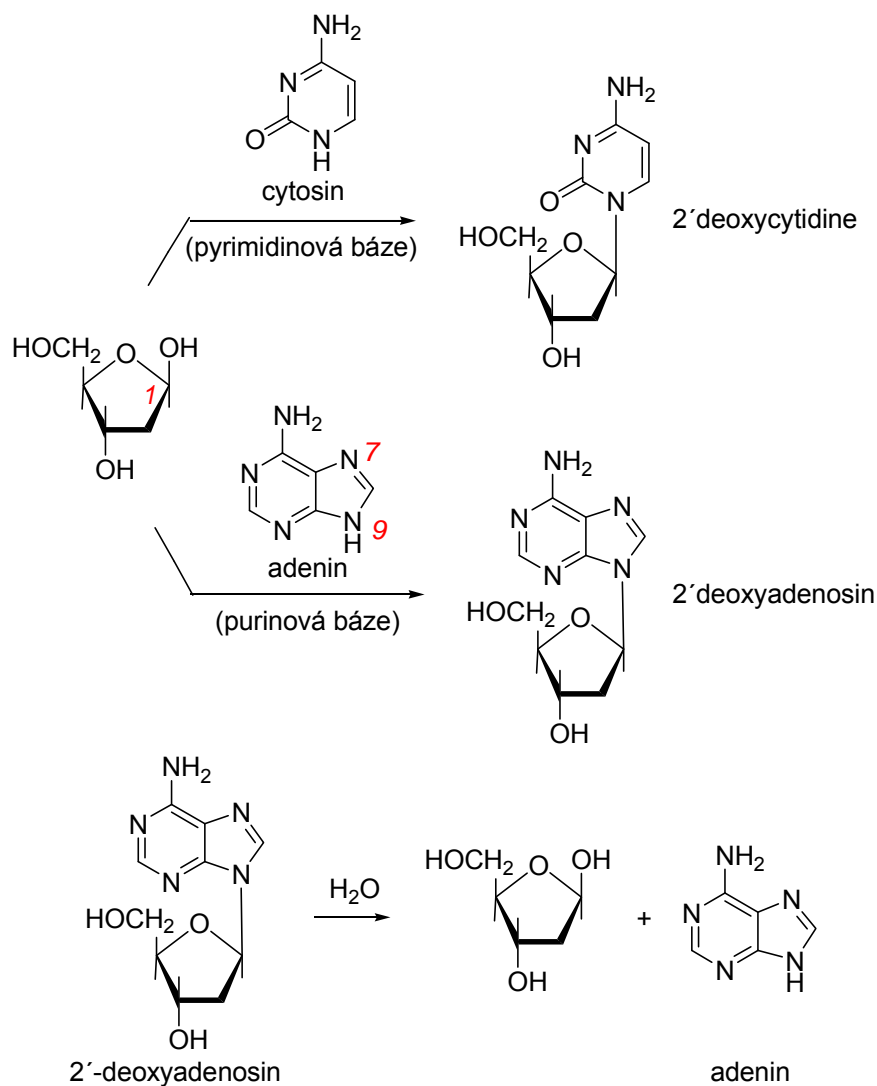


Heterocyklické báze spadají do dvou skupin: pyrimidiny (cytosin a thymin) a puriny (adenin a guanin).



15.4. Nukleosidy

Nukleosid je *N*-glykosid. Pyrimidinová nebo purinová báze je připojena k anomernímu uhlíku (C-1) sacharidu. Pyrimidiny jsou připojeny přes *N*-1 a puriny přes *N*-9. *N*-glykosidy mají podobnou strukturu jako *O*-glykosidy. Vzhledem k velkému množství polárních skupin jsou nukleosidy celkem dobře rozpustné ve vodě a stejně jako ostatní glykosidy mohou být snadno hydrolyzovány vodnými roztoky kyselin nebo enzymy na sacharid a heterocyklickou bázi.



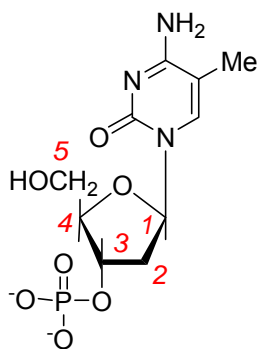
Příklady

1. Ve výše uvedené rovnici jsou znázorněny dva ze čtyř existujících nukleosidů. Nakreslete strukturu zbývajících dvou nukleosidů 2'-deoxythymidinu a 2'-deoxyguanosinu.

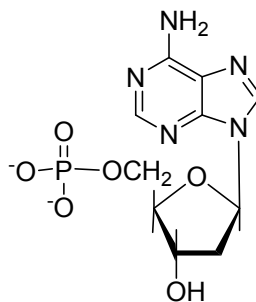
2. mechanismus hydrolýzy *O*- a *N*-glykosidů je stejný. Napište kyselý katalyzovaný mechanismus výše uvedené hydrolýzy.

15.5. Nukleotidy

Nukleotidy jsou estery kyseliny fosforečné s nukleosidy. V DNA mohou být nukleotidy estrifikovány v poloze 3 nebo 5.

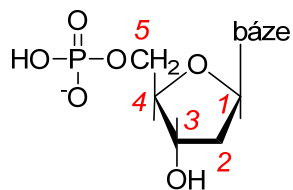


2'-deoxythymidin-3'-monofosfát



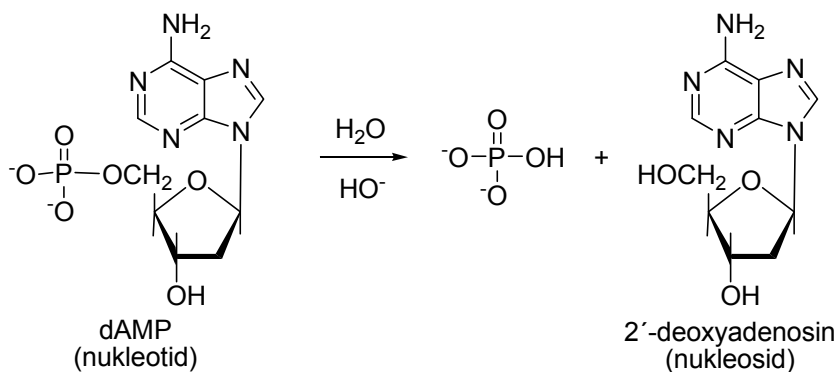
2'-deoxyadenosin-5'-monofosfát

Názvy jednotlivých nukleotidů se zkracují pomocí třípísmenných zkratk, kde d je znak pro deoxyribosu, první velké písmeno je zkratka pro bázi a M pro monofosfát (D pro difosfát a T pro trifosfát). Pokud není uvedeno jinak tyto zkratky odpovídají 5-fosfátům.



Báze	Název monofosfátu	Zkratka	
Cytosin	2'-deoxycytidin monofosfát	dCMP	2'-deoxycytidylová kyselina
Thymin	2'-deoxythymidin monofosfát	dTMP	2'-deoxythymidylová kyselina
Adenin	2'-deoxyadenosin monofosfát	dAMP	2'-deoxyadenylová kyselina
Guanin	2'-deoxyguanosin monofosfát	dGMP	2'-deoxyguanylová kyselina

Nukleotidy jsou značně kyselé sloučeniny při pH 7 existují většinou ve formě dianiontu. Nukleotidy mohou být hydrolyzovány vodnými báze nebo enzymaticky na nukleosidy a kyselinu fosforečnou.



Příklady

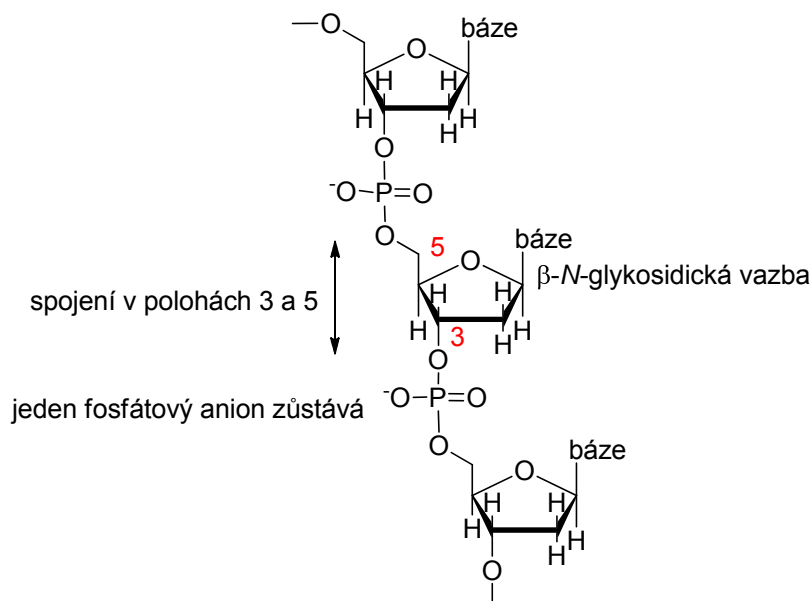
1. Nakreslete strukturu

a) dCMP

b) dGMP

15.6. Primární struktura DNA

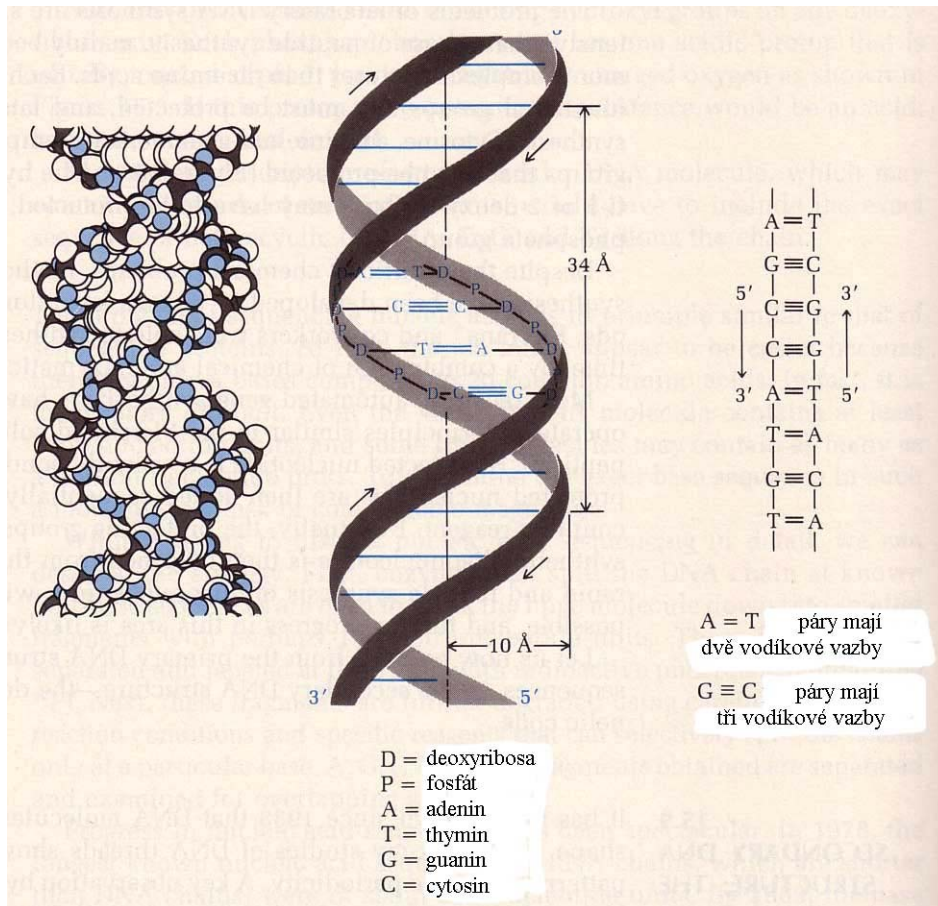
Základní struktura deoxyribonukleové kyseliny (DNA) je tvořena střídáním 2-deoxy-D-ribosy a fosfátových můstků. Hydroxylová skupina v poloze 3 deoxyribosy je spojena s hydroxylovou skupinou v poloze 5 vedlejší molekuly deoxyribosy přes fosfátový můstek. Heterocyklická báze je navázána na anomerní uhlík každé molekuly deoxyribosy β -N-glykosidickou vazbou.



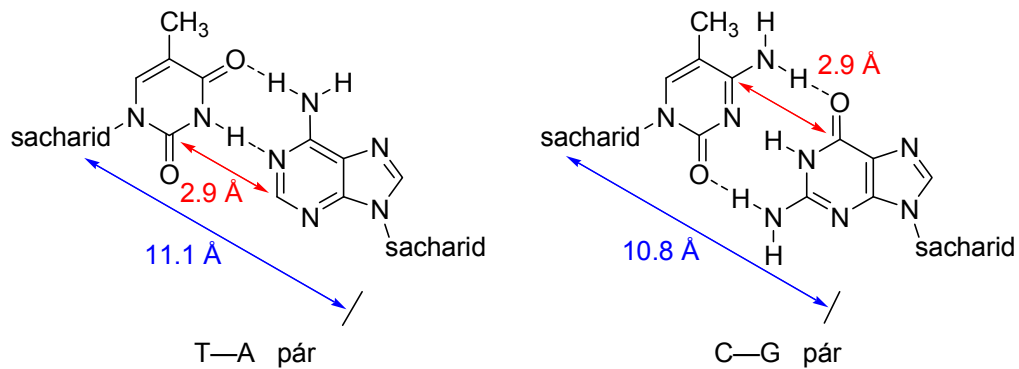
15.7. Sekundární struktura DNA

Struktura DNA byla určena Watsonem a Crickem v roce 1953 na základě rentgeno-strukturní analýzy. Bylo zjištěno, že DNA má spirálovitou strukturu a má následující základní vlastnosti.

1. DNA se skládá ze dvou spirálovitých polypeptidových řetězců svinutých kolem společné osy.
2. Spirály jsou pravotočivé.
3. Purinové a pyrimidinové báze leží uvnitř spirály v rovinách kolmých k ose spirály. Deoxyribosy a fosfátové skupiny leží mimo spirálu.
4. Dva řetězce drží pohromadě purinovými-pyrimidinovými páry spojenými vodíkovými vazbami. Adenin se vždy páruje s thyminem a guanin vždy s cytosinem.
5. Průměr spirály je 20 Å. Sousedící páry bází jsou vzdáleny 3.4 Å a jsou orientovány po otočce 36°. Na každý závit spirály připadá 10 párů bází. Struktura se opakuje každých 34 Å.
6. Neexistují žádná omezení ohledně sekvence bází podél polynukleotidového řetězce. Každá sekvence nese genetickou informaci.



Hlavním strukturním rysem je komplementarita párování bází A—T a G—C. Pouze tyto kombinace se hodí do spirálovité struktury. Na jedné straně není ve spirále dostatek místa, aby se párovaly dva purinové kruhy. Na druhou stranu je tam zase moc prostoru pro párování dvou pyrimidinů, protože by byly od sebe vzdáleny příliš daleko.



Příklady	
1. Nakreslete struktury následujících sloučenin a) pyrimidinové báze b) purinové báze c) nukleosidu d) nukleotidu	
2. DNA báze mohou existovat i v jiných tautomerních formách. Nakreslete všechny možné tautomery cytosinu.	
3. Prozkoumejte struktury adeninu a guaninu. Mohou být planární nebo ne? Vysvětlete.	
4. Nakreslete struktury následujících sloučenin a) cytidinu b) deoxyadenosinu c) uridinu d) deoxyguanosinu	
5. 5-fluoruracil-2-deoxyribosid (FUdR) je používán v lékařství jako antivirální a protinádorová látka. Nakreslete jeho strukturu.	
6. Psicofuranin je nukleosid používaný v lékařství jako antibiotikum a protinádorová látka. Jeho struktura se liší od adenosinu pouze $-\text{CH}_2\text{OH}$ skupinou v poloze C-1'. Nakreslete jeho strukturu.	
7. Napište rovnici úplné hydrolýzy adenosin-5'-monofosfátu (AMP) na jeho složky.	
8. Pomocí tabulky 15.1. nakreslete struktury následujících nukleotidů: a) guanylové kyseliny (GMP) b) 2'-deoxythymidylové kyseliny (dTMP)	

9. Napište všechny kroky mechanismu bazicky katalyzované hydrolýzy AMP.		
10. Nakreslete struktury následujících DNA nukleotidů a) A—T b) G—T C) A—C		
11. Nakreslete struktury následujících RNA nukleotidů a) A—U b) G—U C) A—C		
12. Nakreslete struktury následujících složek RNA a) UUU b) UAA C) GCA		
13. Nakreslete struktury následujících sloučenin a) pyrimidinové báze b) purinové báze		