

Δομή και Κατεύθυνση των Νουκλεϊκών Οξέων

Τα DNA και RNA είναι γραμμικά πολυνουκλεοτίδια που αποτελούνται από νουκλεοτίδια.

Η αλληλουχία των βάσεων φέρει τη γενετική πληροφορία.

Τα νουκλεοτίδια συνδέονται με 3'–5' φωσφοδιεστερικούς δεσμούς.

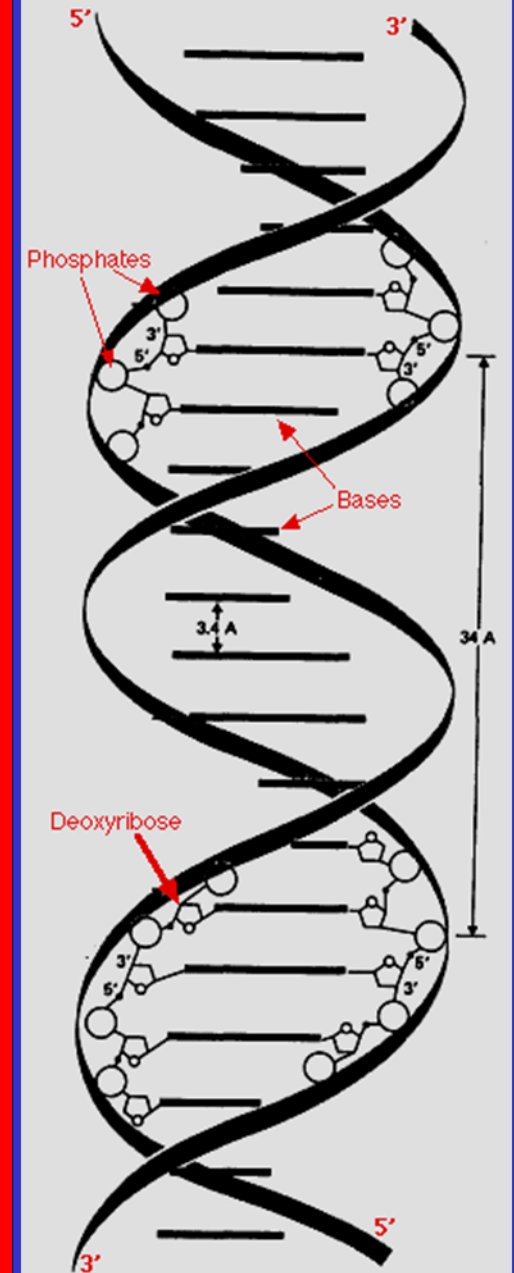
Ο δεσμός σχηματίζεται μεταξύ της 5'-φωσφορικής ομάδας και της 3'-OH ομάδας.

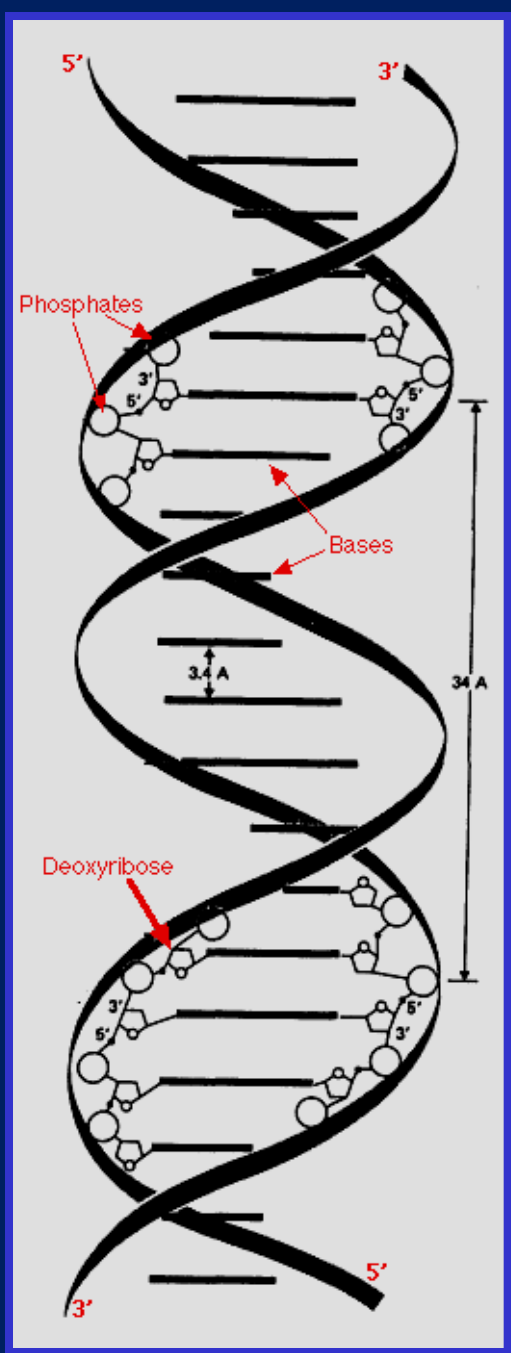
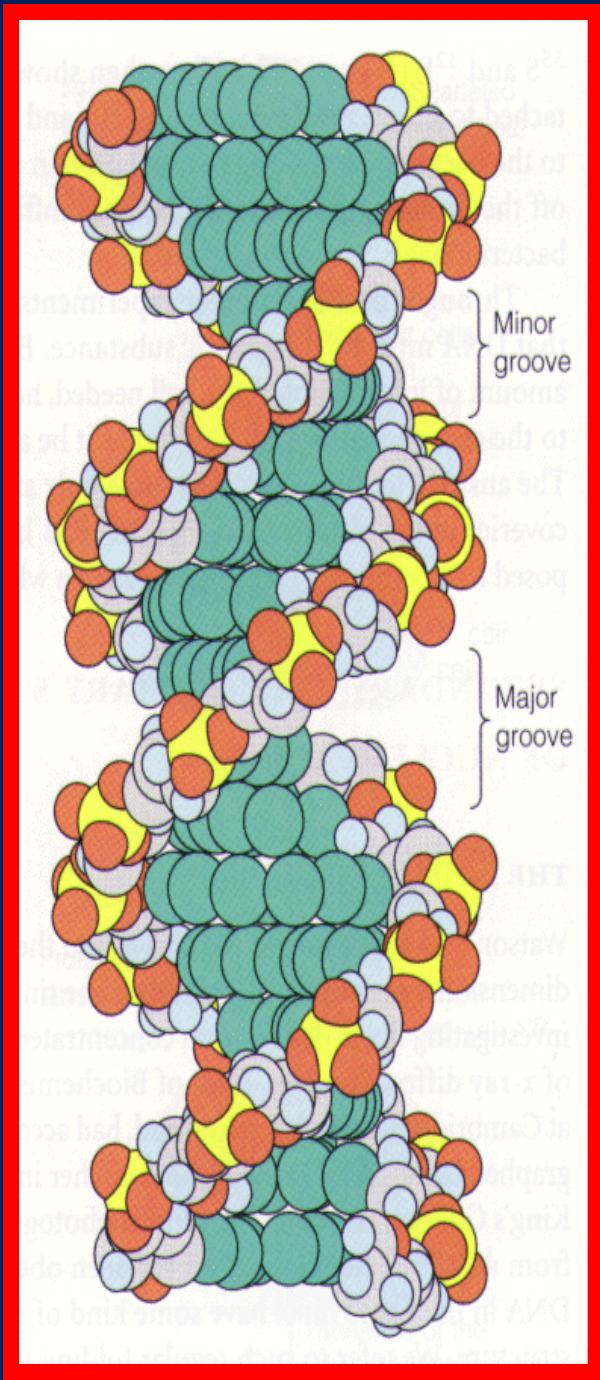
Η αλυσίδα έχει πολικότητα και προσανατολισμό (5'→3').

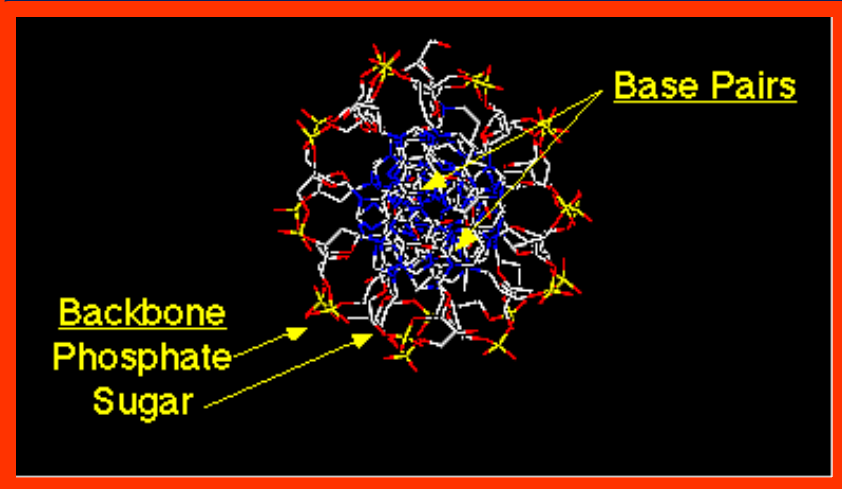
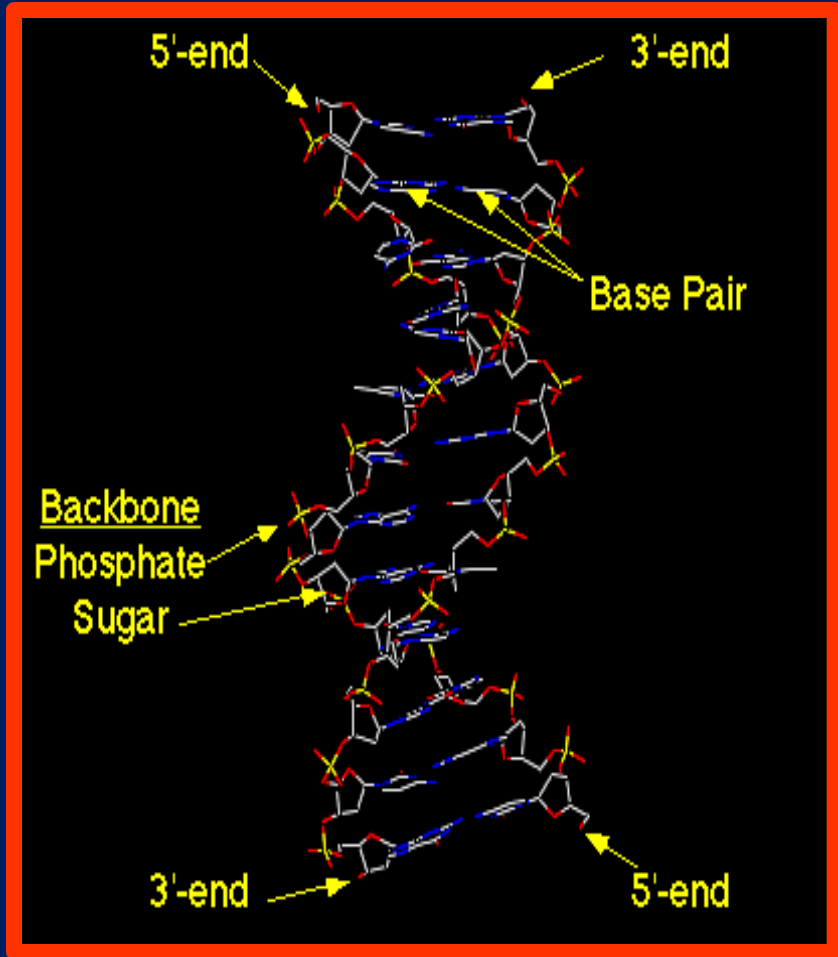
5' άκρο: ελεύθερη φωσφορική ομάδα

3' άκρο: ελεύθερη υδροξυλομάδα (–OH)

Οι αλληλουχίες γράφονται και συντίθενται από 5' προς 3'.







Αντιγραφή του DNA – Ημισυντηρητικό Μοντέλο

Η αντιγραφή του DNA ακολουθεί το ημισυντηρητικό μοντέλο.

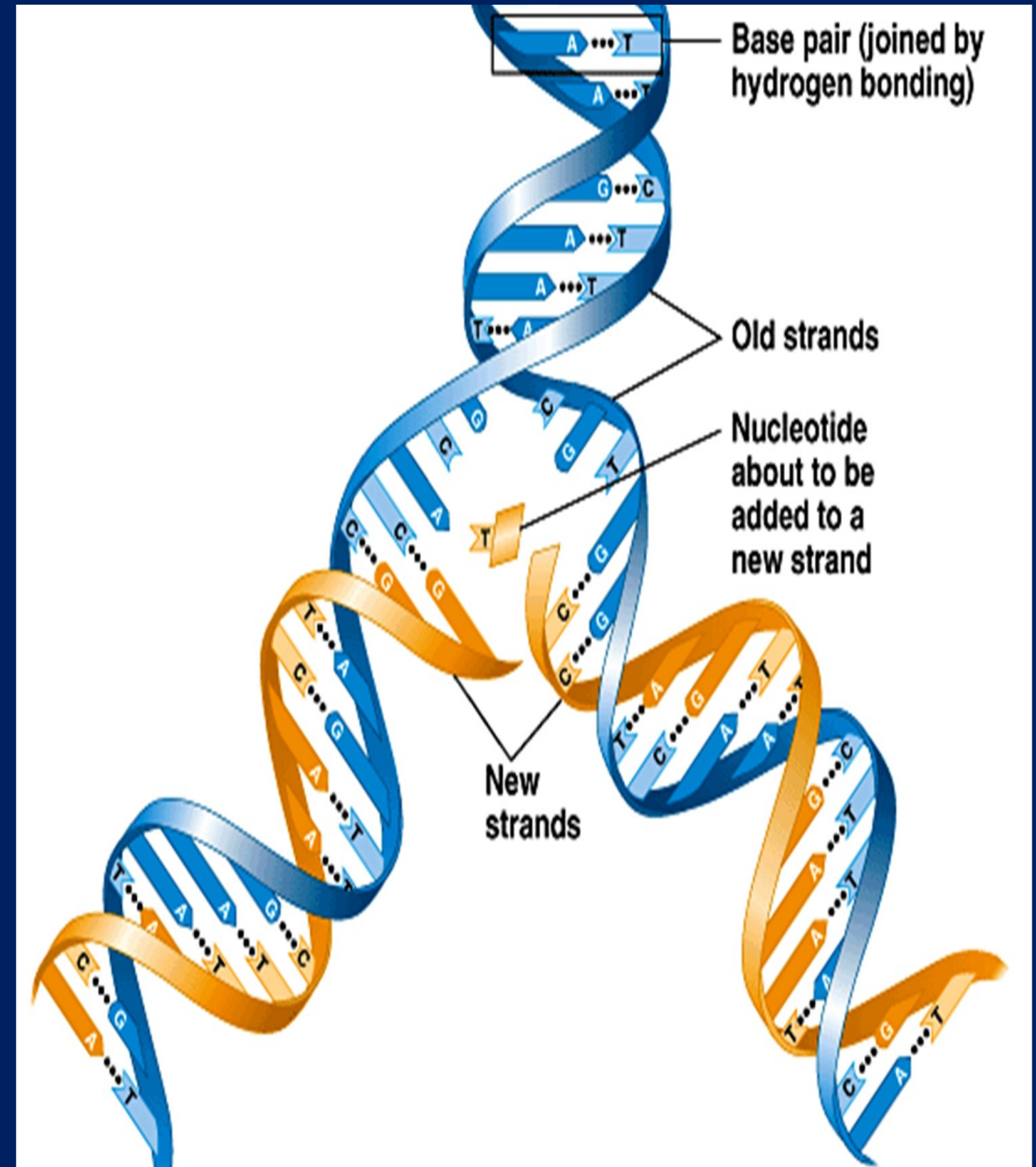
Κάθε νέο μόριο DNA περιέχει μία μητρική και μία νεοσυντεθειμένη αλυσίδα.

Οι αρχικές αλυσίδες λειτουργούν ως πρότυπα (templates).

Η σύνθεση γίνεται με βάση τους κανόνες συμπληρωματικότητας των βάσεων.

Τα νουκλεοτίδια προστίθενται από την DNA πολυμεράση προς την κατεύθυνση 5'→3'.

Η διαδικασία εξασφαλίζει πιστή μεταβίβαση της γενετικής πληροφορίας κατά τη διαίρεση των κυττάρων.

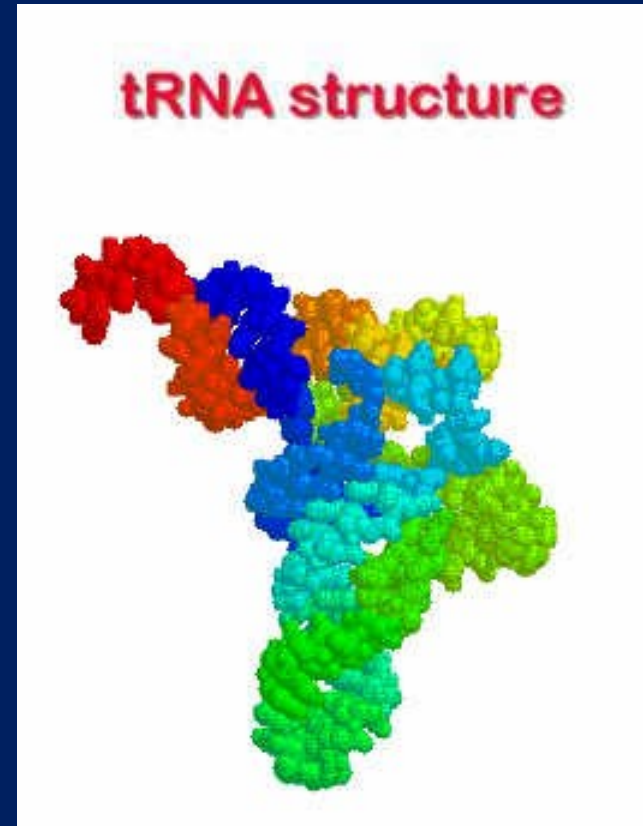
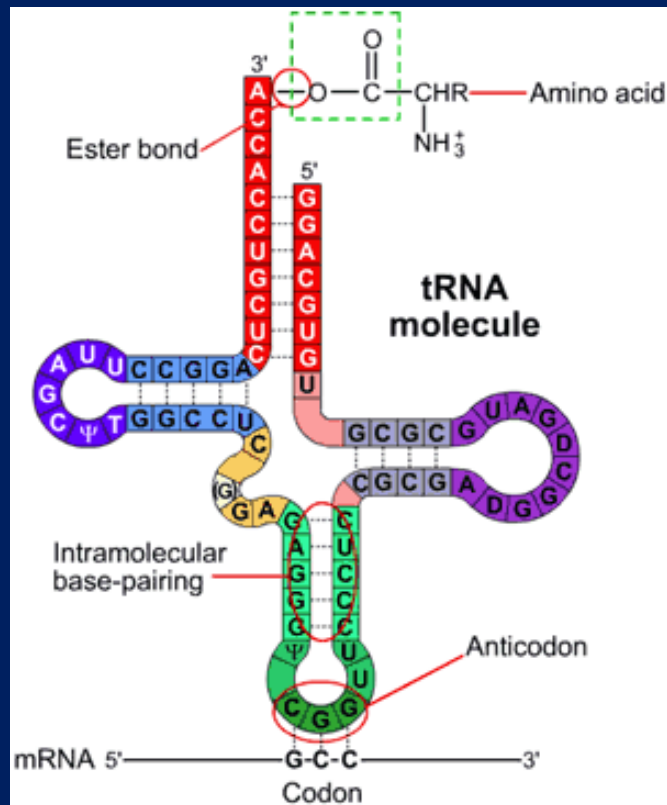


Το RNA βρίσκεται στον πυρήνα, όπου συντίθεται, αλλά και στο κυτταρόπλασμα, τα μιτοχόνδρια και τους χλωροπλάστες. Ανάλογα με τη λειτουργία που επιτελεί διακρίνεται σε:

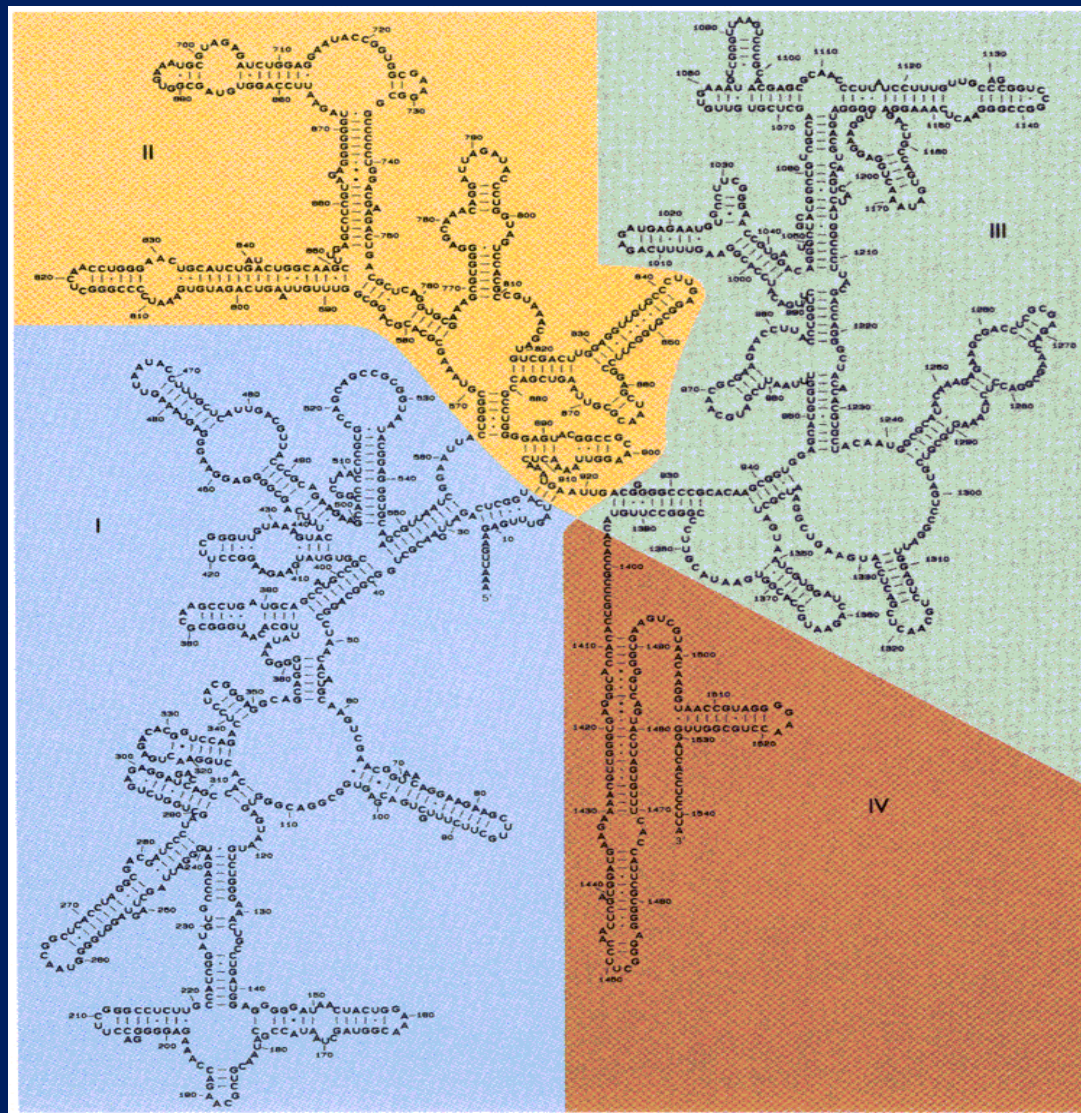
- **Ριβοσωμικό RNA (rRNA)** που εντοπίζεται στα ριβοσώματα.
- **Αγγελιοφόρο RNA (mRNA)**, το οποίο μεταφέρει την πληροφορία για τη σύνθεση των πρωτεϊνών από το DNA του πυρήνα στα ριβοσώματα του κυτταροπλάσματος.
- **Μεταφέρον RNA (tRNA)**, το οποίο μεταφέρει τα αμινοξέα στα ριβοσώματα.
- **Ετερογενές RNA (hnRNA)**, το οποίο περιέχει όλες τις πρόδρομες μορφές του RNA.

κατά προσέγγιση, σε ξηρή μάζα το 5-10% του ολικού βάρους ενός κυττάρου είναι RNA. Το DNA αποτελεί μόνο το 1% περίπου.

Ανώτερες διαμορφώσεις μορίων RNA.



Σε αντίθεση με το DNA που είναι σχεδόν πάντα δίκλωνο, τα μόρια του RNA είναι σχεδόν πάντα μονόκλωνα. Αυτό δεν σημαίνει ότι έχουν τυχαίες διαμορφώσεις. Και στα RNA αναπτύσσονται ενδομοριακοί δεσμοί υδρογόνου μεταξύ συμπληρωματικών βάσεων.



Δευτεροταγής
δομή του 16S
rRNA.

Διαμορφώσεις της Διπλής Έλικας του DNA

Η διπλή έλικα του DNA εμφανίζει πολλαπλές διαμορφώσεις (μορφές).

Μελέτες με **περίθλαση ακτίνων X** αποκάλυψαν κυρίως τη **B-μορφή** και την **A-μορφή** του DNA.

Η B-μορφή:

Παρατηρείται σε **υψηλή υγρασία**

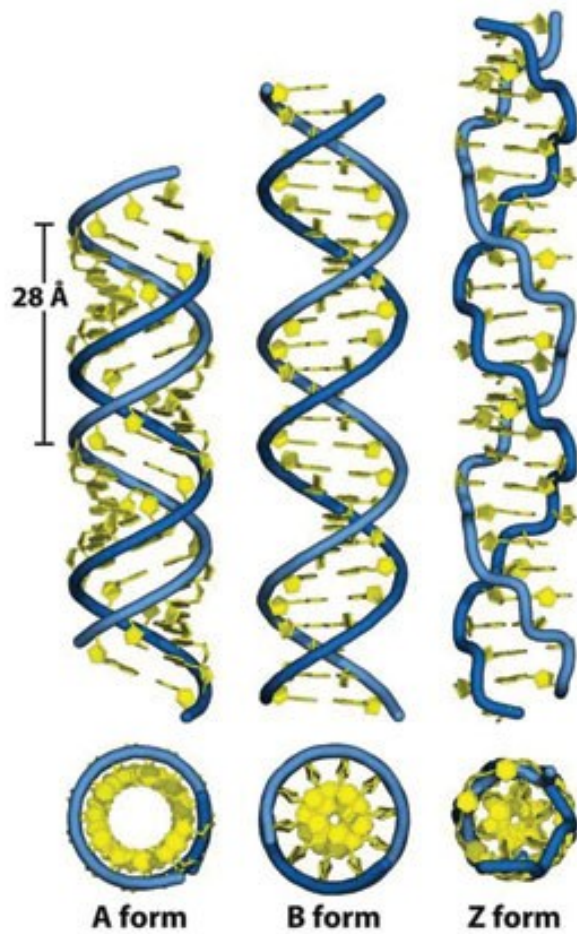
Είναι η **επικρατούσα μορφή** υπό φυσιολογικές συνθήκες

Η A-μορφή:

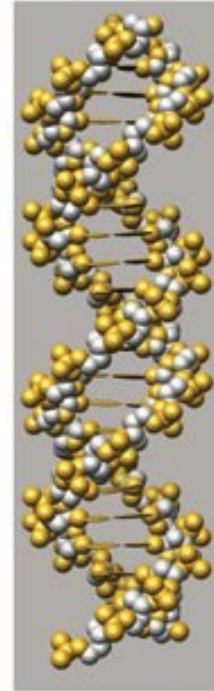
Παρατηρείται σε **χαμηλότερη υγρασία**

Έχει πιο συμπαγή και ελαφρώς ευρύτερη έλικα

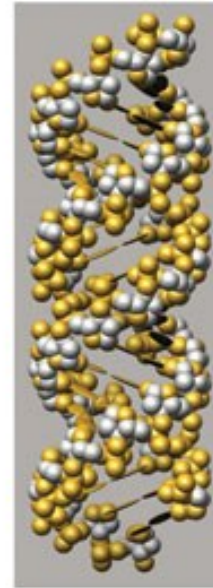
Επιπλέον, υπάρχει και η **Z-μορφή**, αριστερόστροφη έλικα, υπό ειδικές συνθήκες.



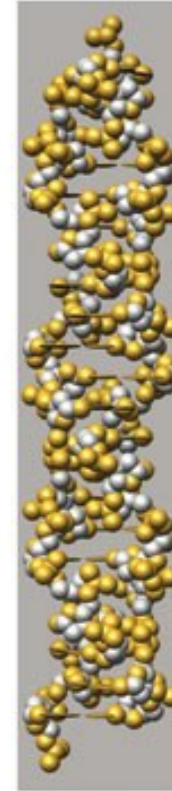
Different forms of DNA



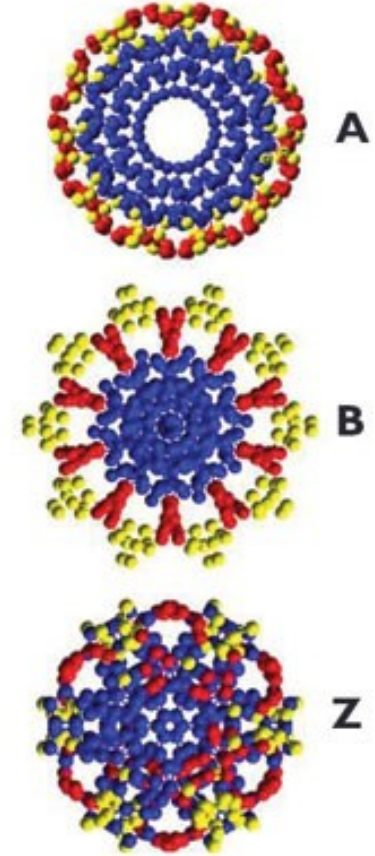
B-DNA



A-DNA



Z-DNA



Παράγοντες που Επηρεάζουν τη Διαμόρφωση του DNA (A-, B-, Z-DNA)

Η διαμόρφωση του DNA εξαρτάται από φυσικοχημικούς και μοριακούς παράγοντες.

1. Ενυδάτωση και Ιοντικό Περιβάλλον. Χαμηλή ενυδάτωση → ευνοεί το A-DNA

2. Υψηλή συγκέντρωση αλάτων / κατιόντων → ευνοεί το Z-DNA

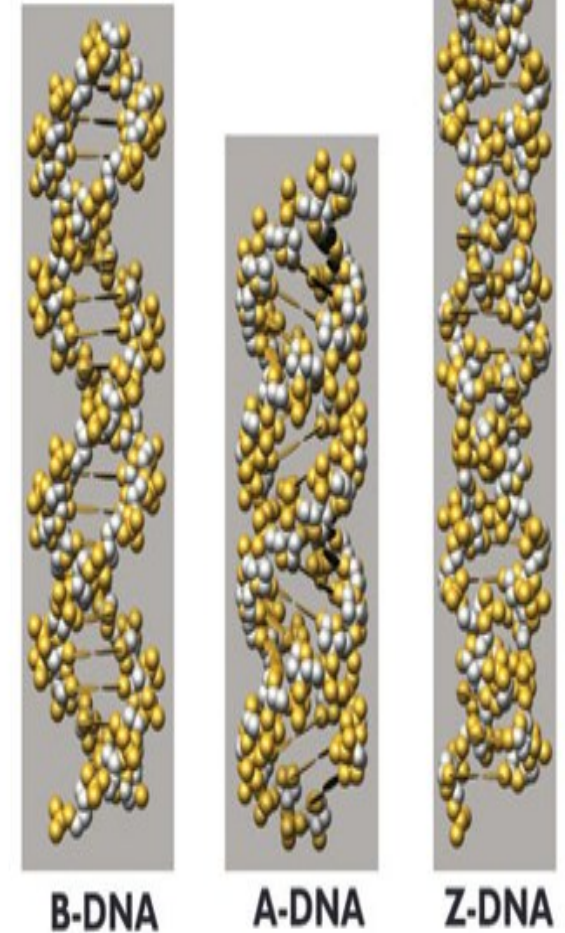
Αλληλουχία Βάσεων: Το Z-DNA σχηματίζεται ευκολότερα σε εναλλασσόμενες αλληλουχίες πουρίνης-πυριμιδίνης (π.χ. CG)_n

3. Πρωτεΐνες που Δεσμεύουν DNA. Πρωτεΐνες μπορούν να σταθεροποιούν συγκεκριμένες διαμορφώσεις. Μπορούν να προκαλούν μεταβάσεις μεταξύ A-, B- και Z-DNA

Στα Ζωντανά Κύτταρα Το DNA βρίσκεται κυρίως σε μορφή B-DNA

Τοπικά, μικρές περιοχές μπορούν να υιοθετούν A- ή Z-DNA

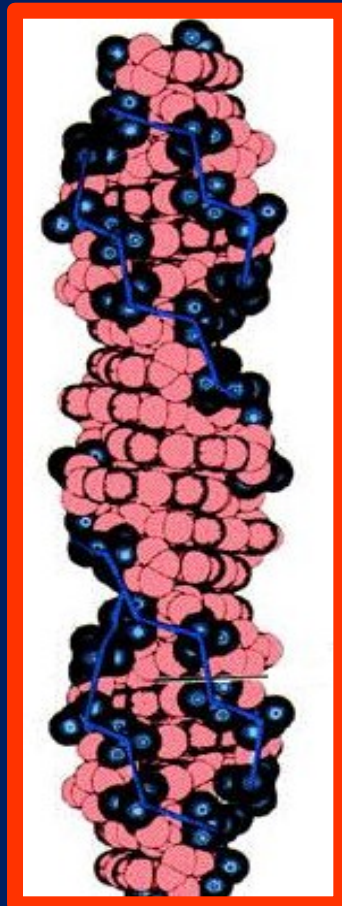
Different forms of DNA



Z- DNA

Αριστερόστροφη διπλή έλικά

Η δημιουργία της είναι δυνατή σε περιοχές αλληλουχιών όπου υπάρχει εναλλαγή πυριμιδινών και πουρινών



β-Γλυκοζιτικός (N-Γλυκοζιτικός) Δεσμός (β- or N-glycosidic bond)

Ο β-γλυκοζιτικός δεσμός, γνωστός και ως N-γλυκοζιτικός δεσμός, συνδέει την αζωτούχο βάση με το σάκχαρο (ριβόζη ή 2'-δεοξυριβόζη) στο νουκλεοτίδιο.

Ονομάζεται N-γλυκοζιτικός επειδή σχηματίζεται μέσω ατόμου αζώτου (N) της βάσης (σε αντίθεση με τους O-γλυκοζιτικούς δεσμούς των υδατανθράκων).

Σχηματίζεται μεταξύ:
του C1' του σακχάρου και του N9 στις πουρίνες
ή του N1 στις πυριμιδίνες.

Ο δεσμός έχει β-διαμόρφωση (η βάση βρίσκεται πάνω από το επίπεδο του σακχάρου).
Είναι απαραίτητος για τη δομή των νουκλεοσιδίων και νουκλεοτιδίων, άρα και του DNA και RNA.

Καθορίζει τον χωρικό προσανατολισμό της βάσης, αλλά δεν επηρεάζει την αλληλουχία βάσεων.

Βιοσύνθεση των συστατικών των νουκλεϊνικών οξέων.

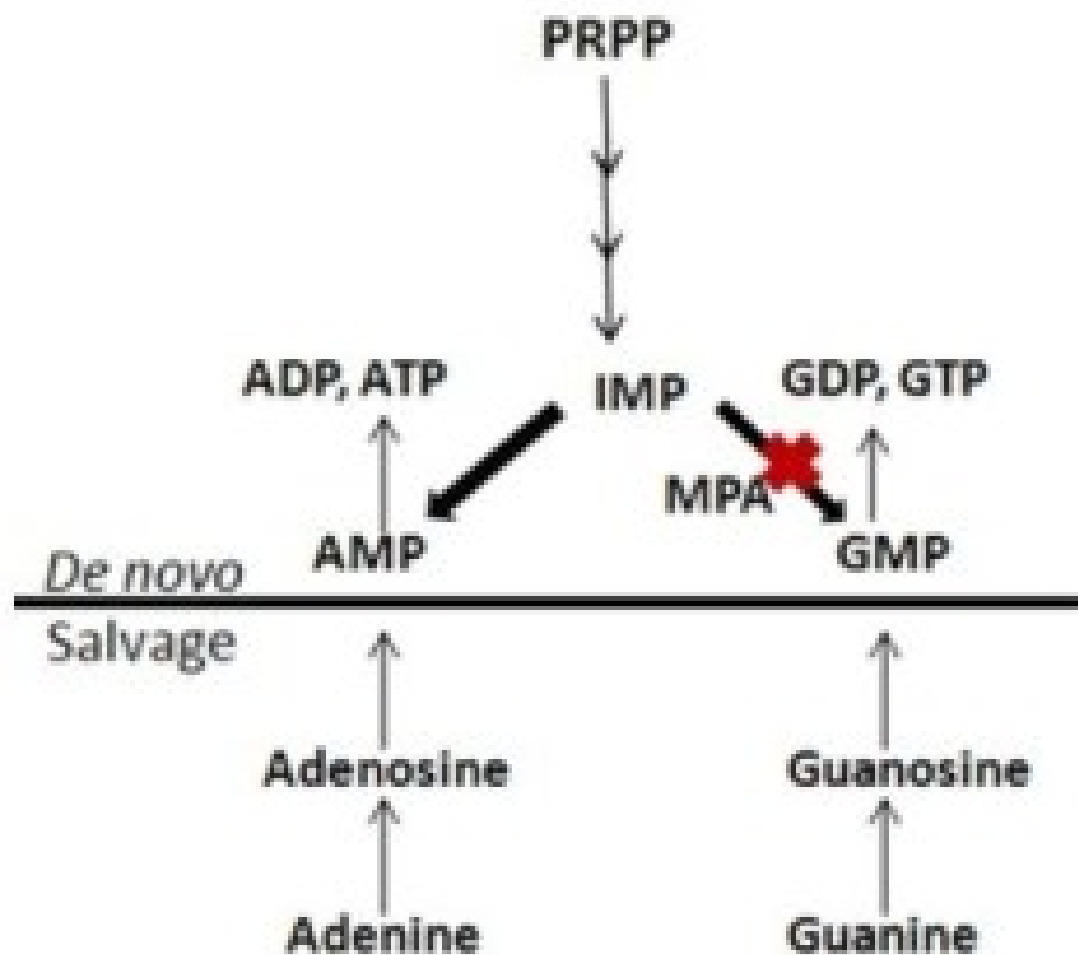
Οι πρόδρομες ενώσεις για τη σύνθεση του DNA και του RNA είναι οι τριφωσφορικοί εστέρες των νουκλεοζιτών δηλαδή το ATP, GTP, CTP και UTP για το RNA και το dATP, dGTP, dCTP και dTTP για το DNA.

- Τα φωσφορικά οι ζωντανοί οργανισμοί, τα προσλαμβάνουν με την τροφή.
- Τη ριβόζη από τον κύκλο των φωσφορικών πεντοζών. Μέσω μιας αντίδρασης αναγωγής της ριβόζης, σχηματίζεται η δεοξυ-ριβόζη.
- Οι αζωτούχες βάσεις των πυριμιδινών και των πουρινών σχηματίζονται από ξεχωριστούς μεταβολικούς δρόμους.

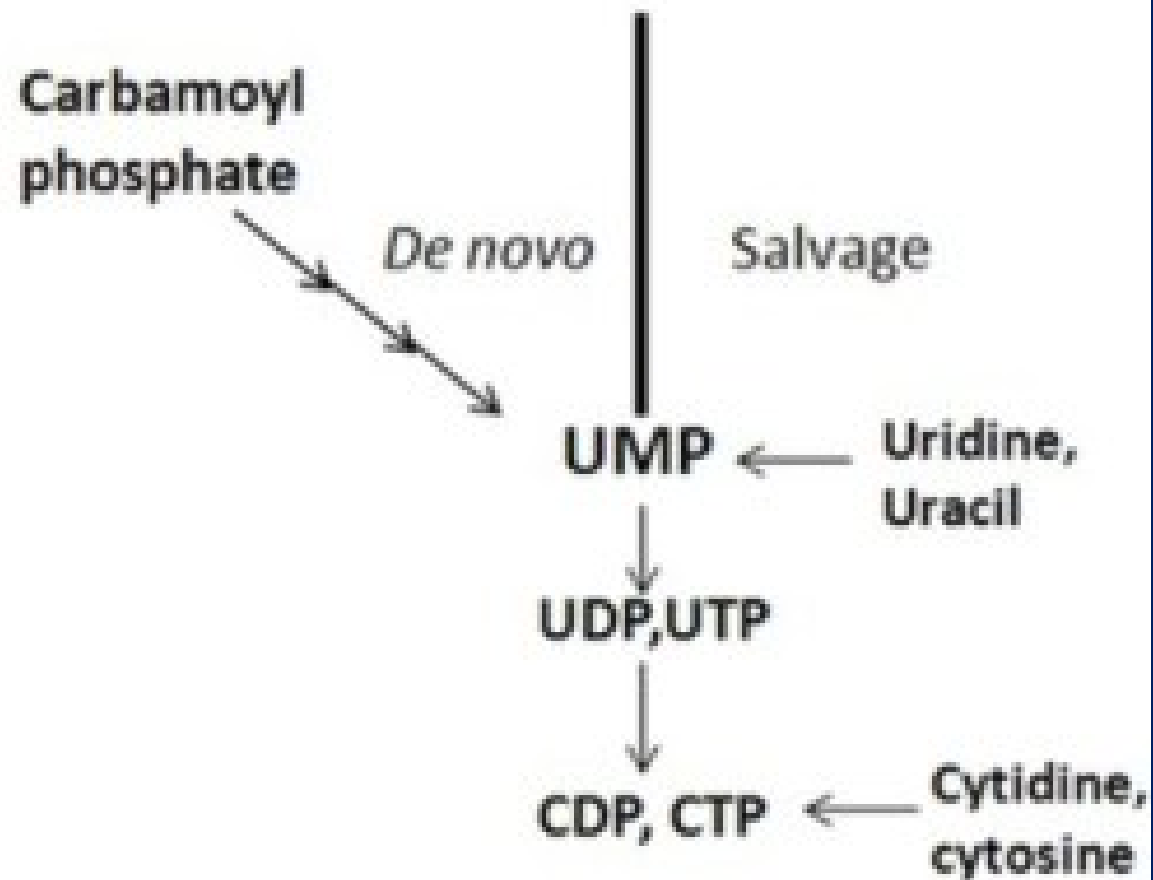
- **Βιοσύνθεση και Περίσωση Νουκλεοτιδίων**

- Οι περισσότεροι οργανισμοί μπορούν να συνθέτουν **πουρίνες και πυριμιδίνες de novo**.
- Ο όρος ***de novo*** σημαίνει «εκ νέου» και αναφέρεται στη σύνθεση από **απλά πρόδρομα μόρια**.
- Τα de novo μονοπάτια σχηματίζουν νουκλεοτίδια μέσω **πολυβηματικών μεταβολικών οδών**.
- Παράλληλα, πολλοί οργανισμοί διαθέτουν και **μονοπάτια περίσωσης (salvage pathways)**.
 - Στα μονοπάτια περίσωσης:
 - ανακυκλώνονται βάσεις και νουκλεοσίδια
 - προερχόμενα από τη δίαιτα ή από την αποικοδόμηση των νουκλεϊκών οξέων.
 - Η περίσωση είναι **ενεργειακά οικονομικότερη** από τη de novo σύνθεση.
 - Και τα δύο μονοπάτια συμβάλλουν στη **διατήρηση των κυτταρικών αποθεμάτων νουκλεοτιδίων**.

A.



B.



- Για πολλές διεργασίες της ζωής είναι απαραίτητη άφθονη ποσότητα νουκλεοτιδίων.

- Τα νουκλεοτίδια είναι *οι ενεργοποιημένοι πρόδρομοι των νουκλεϊκών οξέων*. Είναι απαραίτητα για την αντιγραφή του γονιδιώματος και τη μεταγραφή των γενετικών πληροφοριών σε RNA.

- Ένα αδενινονουκλεοτίδιο, το ATP, είναι *το παγκόσμιο νόμισμα ενέργειας*.

•.

Νουκλεοτίδια — Σύνθεση, Ρύθμιση

Σύνθεση & Ανακύκλωση

Οι πουρίνες μπορούν να συντεθούν *de novo* ή να ανακυκλωθούν (salvage).

Τα δεοξυριβονουκλεοτίδια σχηματίζονται με αναγωγή των αντίστοιχων ριβονουκλεοτιδίων.

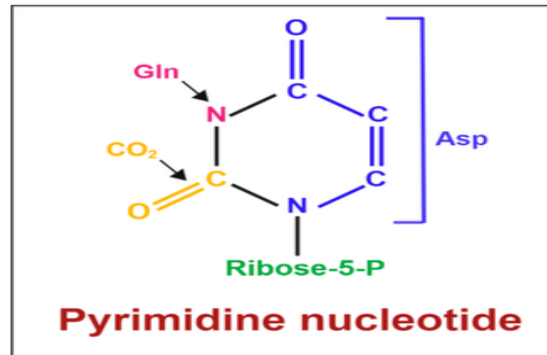
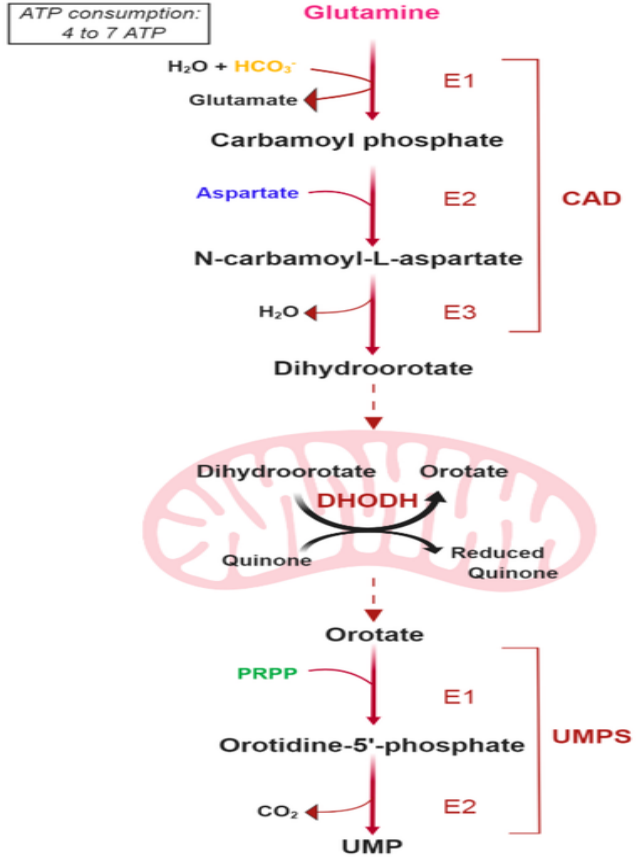
Κρισιμα βήματα της βιοσύνθεσης ρυθμίζονται με επανατροφοδοτική αναστολή.

Κλινική Σημασία

Διαταραχές στον μεταβολισμό νουκλεοτιδίων μπορεί να προκαλέσουν παθολογικές καταστάσεις.

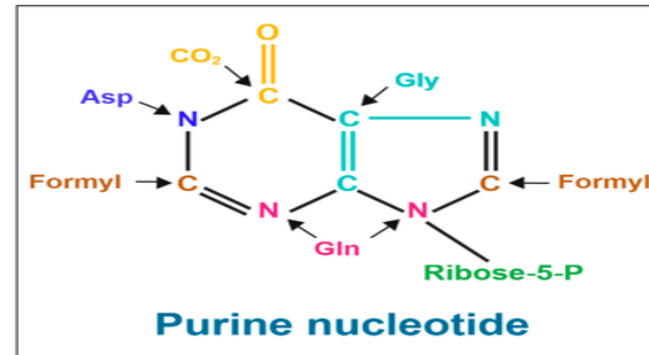
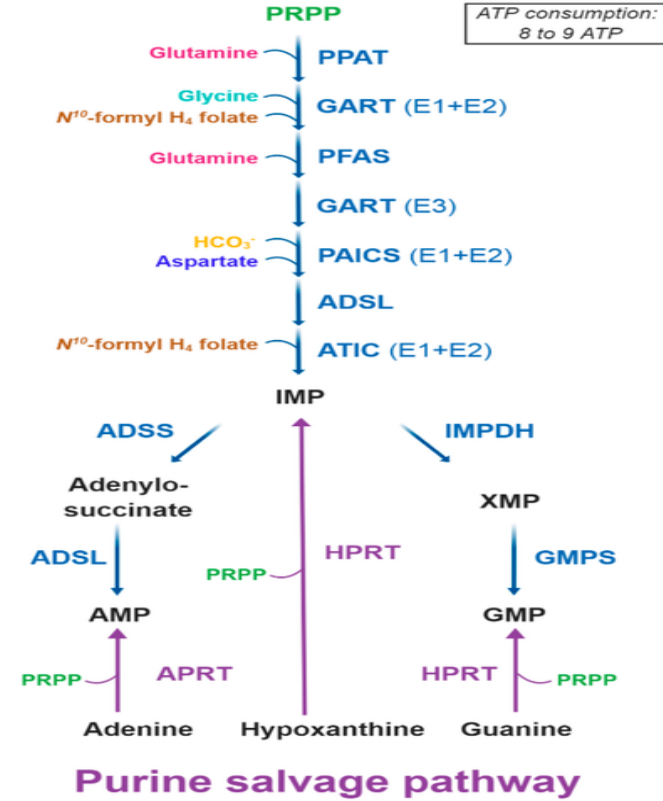
A

De novo pyrimidine synthesis



B

De novo purine synthesis



Οι πορείες για τη βιοσύνθεση νουκλεοτιδίων κατατάσσονται σε δύο ομάδες: πορείες *de novo* και πορείες *περίσωσης*

Στις πορείες *de novo* (εκ νέου) οι νουκλεοτιδικές βάσεις συναρμολογούνται από απλούστερες ενώσεις. Το πλαίσιο για μια βάση *πυριμιδίνης* συναρμολογείται πρώτα και στη συνέχεια προσαρτάται στη ριβόζη.

Αντίθετα, το πλαίσιο για μια βάση *πουρίνης* συντίθεται τμηματικά κατευθείαν επάνω σε μια δομή που βασίζεται στη ριβόζη. Τόσο η πορεία *de novo* όσο και η πορεία *περίσωσης* οδηγούν στη σύνθεση.

Σύνοψη: De novo Σύνθεση Πουρινικών Νουκλεοτιδίων

Τα πουρινικά νουκλεοτίδια αποτελούν βασικά δομικά στοιχεία του DNA και RNA.

Συντίθενται μέσω πολύπλοκης de novo βιοσυνθετικής οδού με τη συμμετοχή πολλών ενζύμων.

Η οδός ξεκινά από τη 5-φωσφορική ριβόζη (PRPP) και απλά πρόδρομα μόρια (π.χ. γλουταμίνη, γλυκίνη, ασπαρτικό).

Το πρώτο πλήρες πουρινικό προϊόν είναι το IMP.

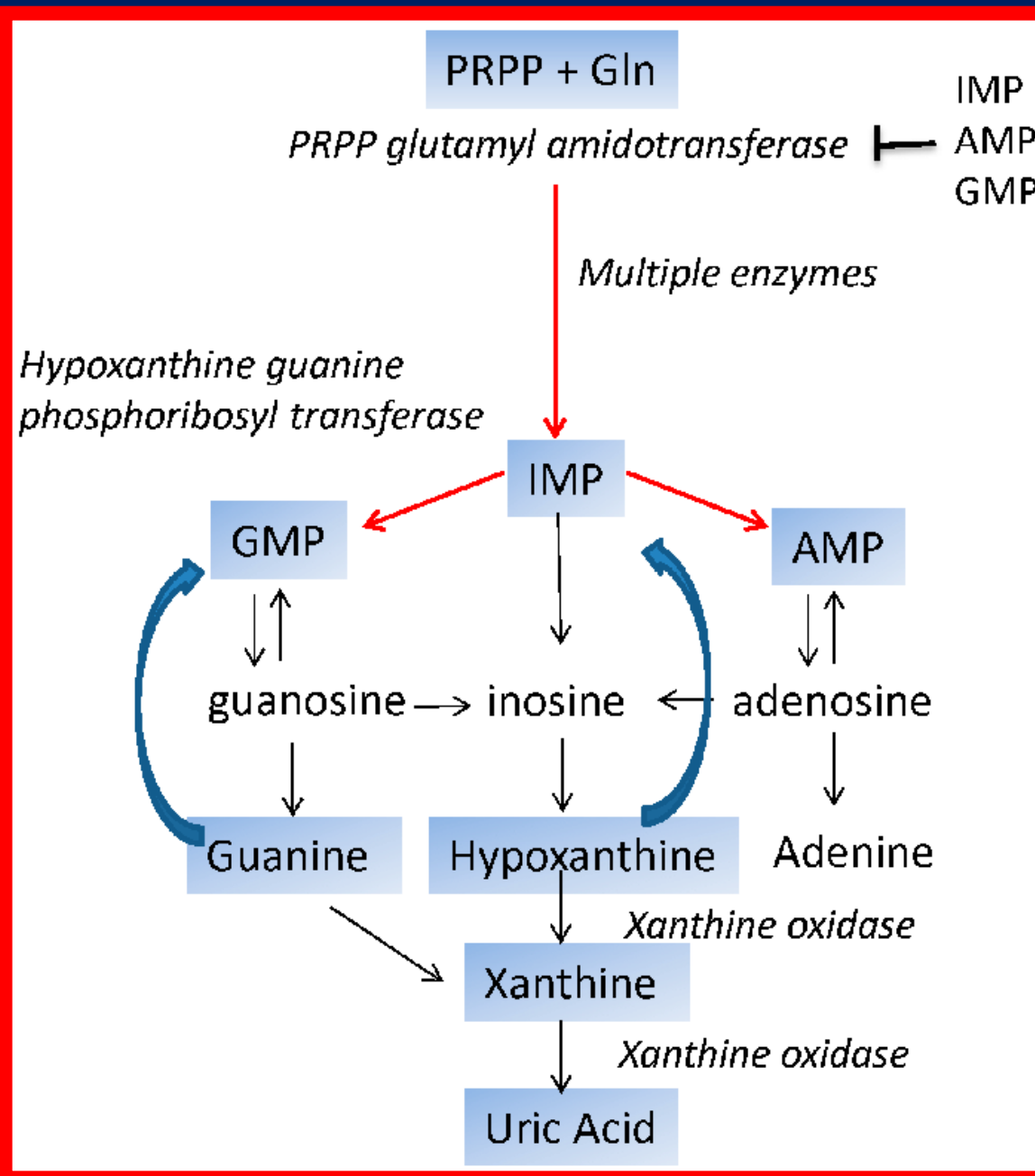
Το IMP αποτελεί κοινό πρόδρομο μόριο για:

AMP (αδενοσίνη μονοφωσφορική)

GMP (γουανοσίνη μονοφωσφορική)

Η μετατροπή του IMP σε AMP και GMP γίνεται μέσω ειδικών ενζυμικών βημάτων.

Η οδός ρυθμίζεται με επανατροφοδοτική αναστολή από τα τελικά προϊόντα.



Σχηματισμός Διφωσφορικών Νουκλεοτιδίων (ADP, GDP)

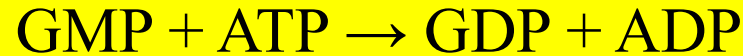
Μετά τον σχηματισμό AMP και GMP, ακολουθεί η παραγωγή ADP και GDP.

Σχηματισμός ADP:



Καταλύεται από την αδενυλική κινάση (adenylate kinase)

Σχηματισμός GDP:



Καταλύεται από τη γουανυλική κινάση (guanylate kinase)

Οι αντιδράσεις αυτές:

μεταφέρουν φωσφορικές ομάδες

αυξάνουν το ενεργειακό επίπεδο των νουκλεοτιδίων

Αποτελούν ενδιάμεσο στάδιο για τη σύνθεση των τριφωσφορικών μορφών.

Σχηματισμός Τριφωσφορικών Νουκλεοτιδίων (ATP, GTP)

Το τελικό στάδιο είναι η παραγωγή ATP και GTP.

Η μετατροπή γίνεται μέσω της νουκλεοσιδικής διφωσφορικής κινάσης (NDP kinase).

Γενική αντίδραση: $\text{NDP} + \text{ATP} \rightleftharpoons \text{NTP} + \text{ADP}$

(π.χ. $\text{ADP} \rightarrow \text{ATP}$, $\text{GDP} \rightarrow \text{GTP}$)

Παραδείγματα:

$\text{ADP} \rightarrow \text{ATP}$

$\text{GDP} \rightarrow \text{GTP}$

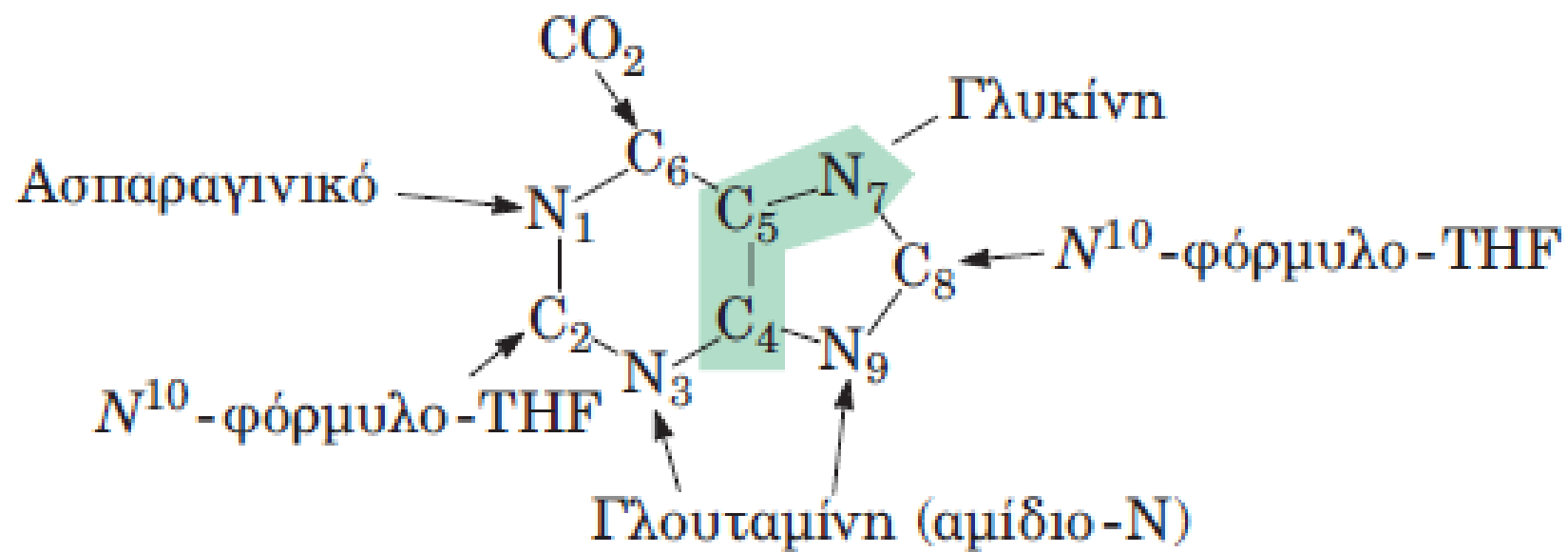
Το ένζυμο χρησιμοποιεί ATP ως δότη φωσφορικής ομάδας.

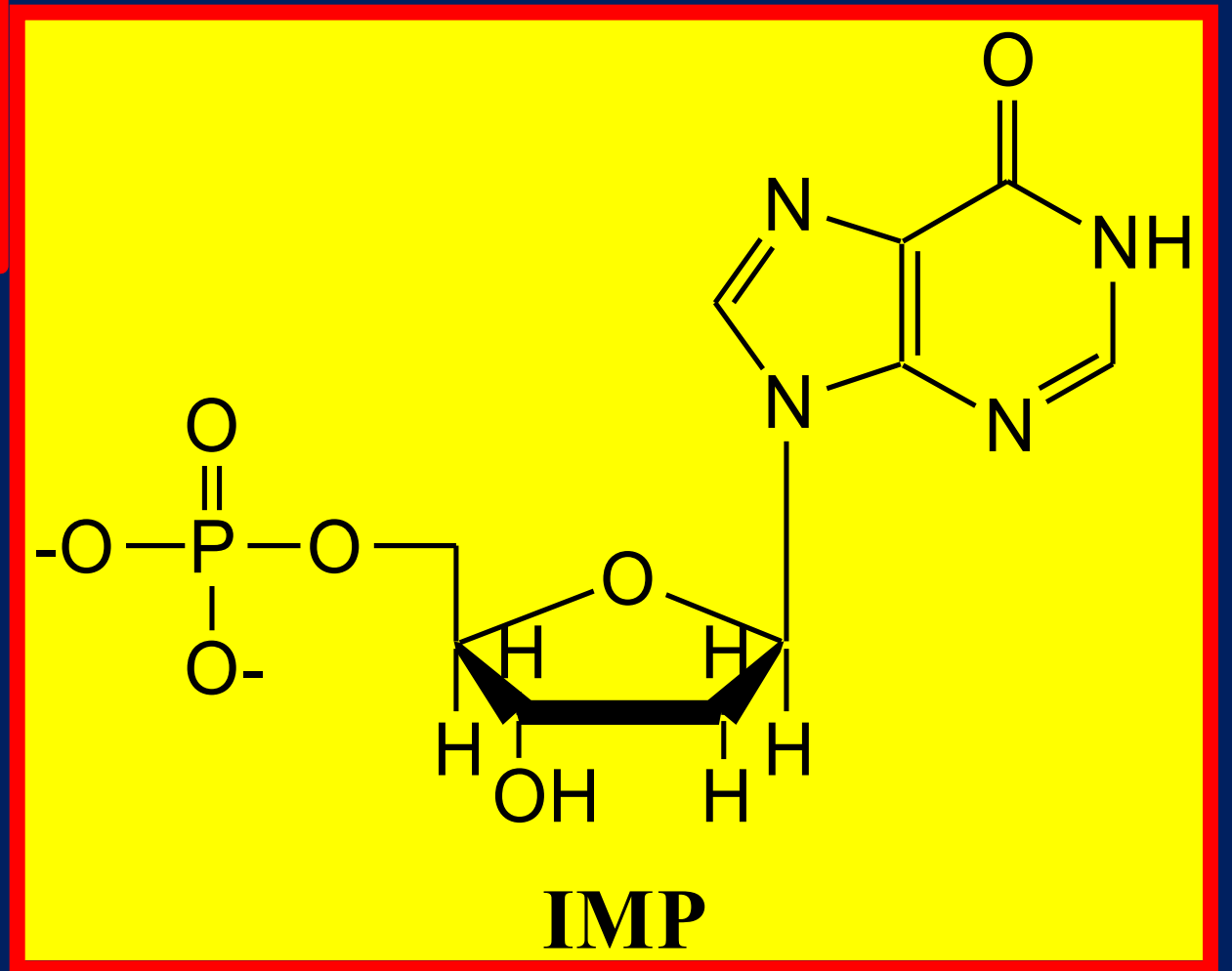
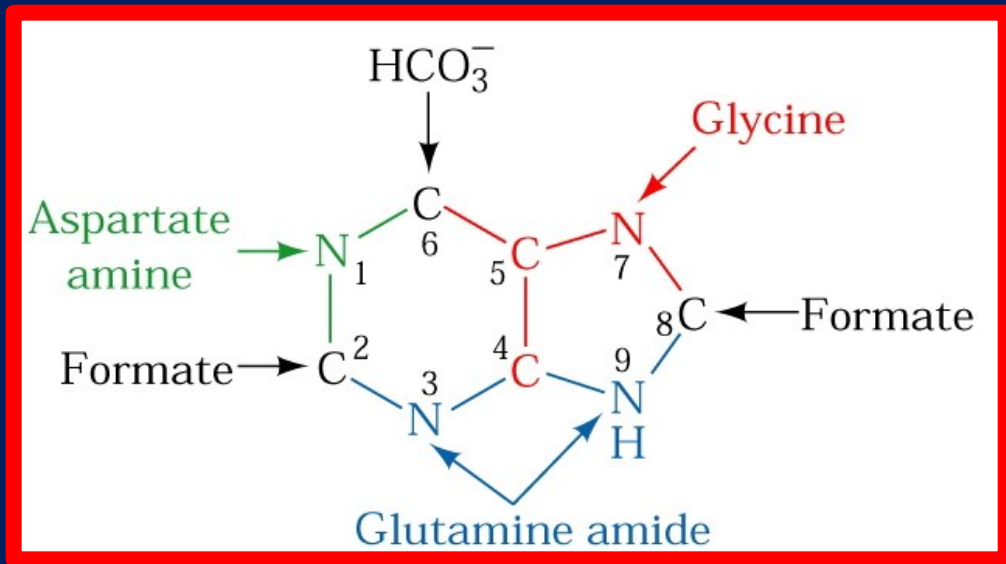
Τα ATP και GTP: είναι οι ενεργειακά ενεργές μορφές χρησιμοποιούνται στη σύνθεση DNA/RNA και σε μεταβολικές αντιδράσεις.

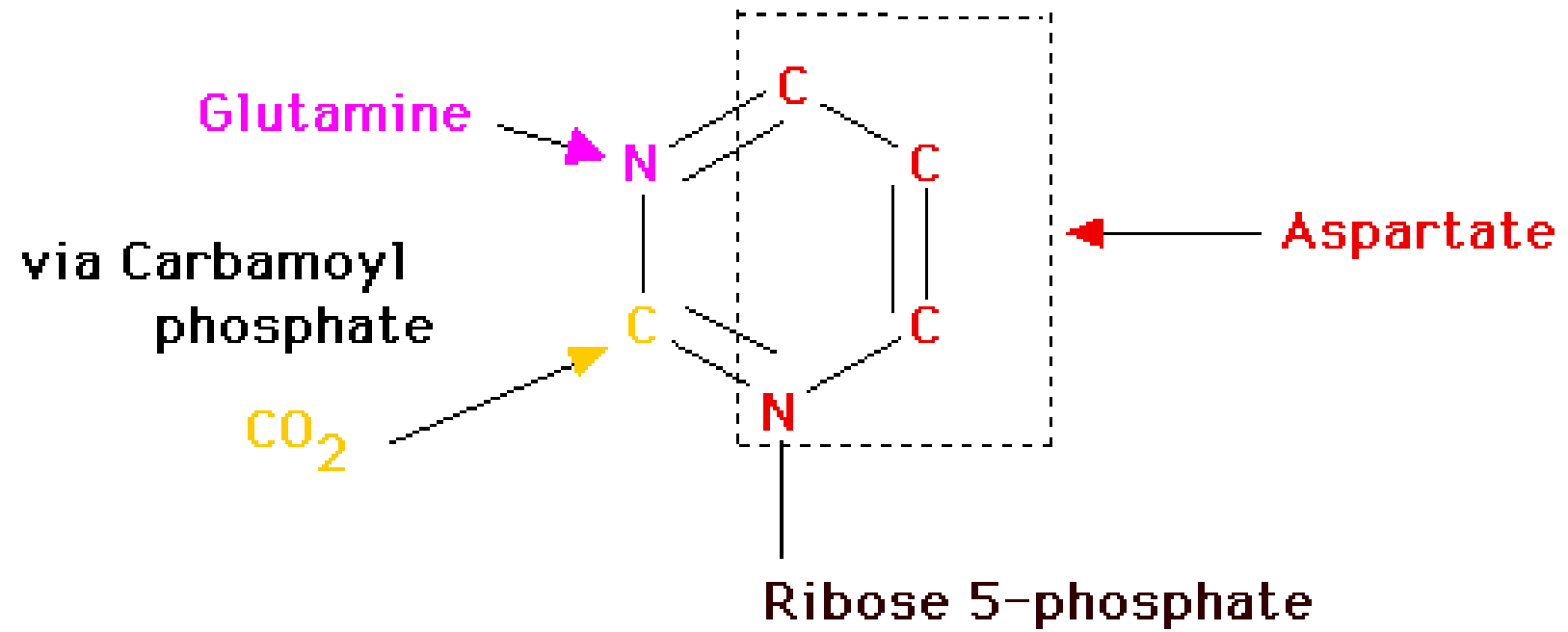
Η σύνθεση IMP αντιπροσωπεύει ένα σημείο διακλάδωσης για τη βιοσύνθεση των πουρινών, επειδή μπορεί να μετατραπεί είτε σε AMP ή GMP μέσω δύο διακριτών οδών. Το μονοπάτι που οδηγεί στην βιοσύνθεση AMP απαιτεί ενέργεια με τη μορφή του GTP.

Η διαδικασία βιοσύνθεσης του GMP απαιτεί ενέργεια υπό τη μορφή ATP.

Η χρήση του GTP στο μονοπάτι για σύνθεση AMP επιτρέπει στο κύτταρο να ελέγχει τις αναλογίες των AMP και GMP .







Generic pyrimidine base