

# **Лекция 7.**

**Азотистые основания.  
Нуклеозиды. Нуклеотиды.  
Нуклеиновые кислоты.**

- **Нуклеиновые кислоты (НК)** – природные биополимеры нуклеотидов, построенные из нуклеотидов, связанных 3',5'-фосфодиэфирными связями. Вещества наследственности. Высокомолекулярные (мол. масса от 5 тыс. до 10 млн.) твердые вещества кислотной природы, умеренно и плохо растворимые в воде, растворимы в щелочах, нерастворимы в органических растворителях.
- По составу, строению и функциям НК делятся на 2 класса:
- **ДНК** – дезоксирибонуклеиновые кислоты, построены из **дезоксирибонуклеотидов** – сохраняют наследственную (генетическую) информацию.
- **РНК** - **рибонуклеиновые** кислоты, построены из **рибонуклеотидов** – участвуют в сохранении и использовании генетической информации.

- Все **НК** in vivo связаны с белками:
- **ДНК** кодируют и сохраняют генетическую информацию в клеточных ядрах (**ядерная ДНК**) и в матриксе митохондрий (**митохондриальная ДНК**), образуют нуклеопротеидные комплексы.
- **РНК** содержатся в ядрах и митохондриях, рибосомах и цитозоле, делятся на:
- **Информационные (матричные) РНК** – кратковременно сохраняют генетическую информацию
- **Транспортные РНК** – транспортируют аминокислоты к рибосомам
- **Рибосомальные РНК** – входят в состав рибосом

## Гидролиз нуклеопротеинов.

- Протекает ступенчато: **нуклеопротеины** в кислой (или нейтральной *in vivo*) до **НК**, **НК** в щелочной среде до **нуклеотидов**, а затем до **нуклеозидов**, а **нуклеозиды** – в кислой среде до **азотистых оснований** и **пентоз** ((**2-дезоксидеокси**)-**D-рибозы**)):
- **Нуклеопротеин + H<sub>2</sub>O/H<sup>+</sup> → НК + белок**
- **НК + H<sub>2</sub>O/OH<sup>-</sup> → нуклеотиды → нуклеозиды + фосфаты**
- **Нуклеозиды + H<sub>2</sub>O/H<sup>+</sup> → азотистые основания + пентоза**

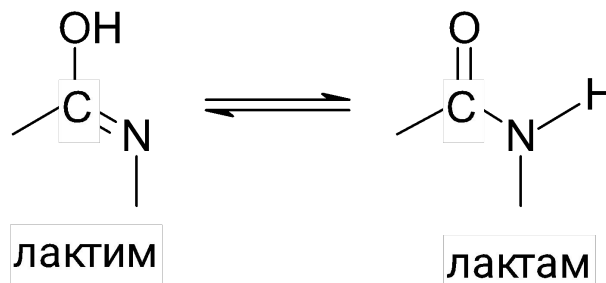
## Азотистые основания нуклеиновых кислот.

- **Азотистые основания** – гетероциклические ароматические соединения – бесцветные кристаллические высокоплавкие вещества, термически и термодинамически устойчивые, плохо растворимые в воде (лучше – в горячей) и органических растворителях, слабые основания.
- Классифицируются на: **пиримидиновые** (тимин (Т), цитозин (Ц), урацил (У)) и **пуриновые** (аденин (А), гуанин (Г)). Т содержится только в **ДНК**, а У – только в **РНК**.
- В составе **НК** также имеются **модифицированные азотистые основания**.
- **Азотистые основания** метаболизируются окислением с образованием производных – **гипоксантина**, **ксантина** и **мочевой кислоты**. **Мочевая кислота** (2,6,8-триоксопурин) – конечный продукт метаболизма **пуриновых азотистых оснований**.

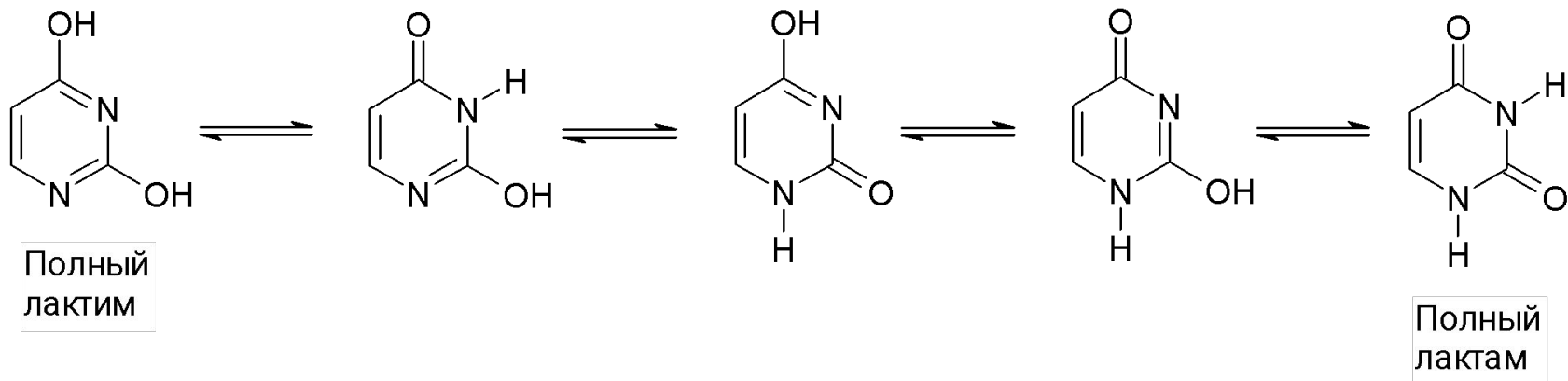
# Лактим-лактамная таутомерия азотистых оснований

## НК.

- Для Т, Ц, У и Г характерна **лактим-лактамная таутомерия**.



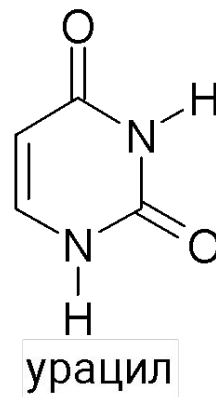
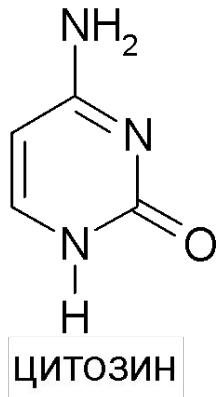
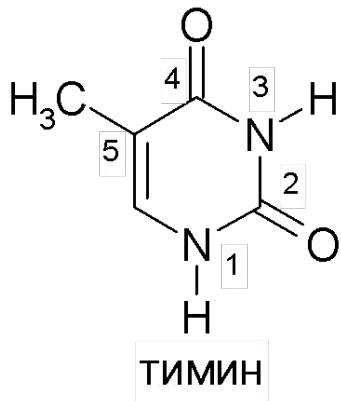
- In vivo Т, Ц, У и Г в составе **НК**, **нуклеозидов** и **нуклеотидов** присутствуют в виде полных лактамов.
- Таутомерия урацила.



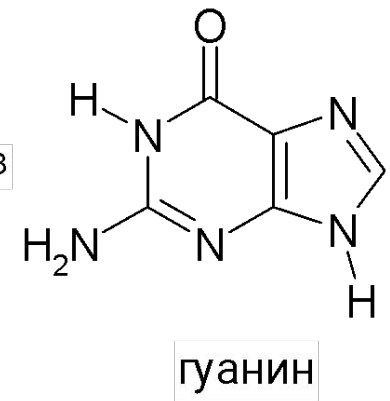
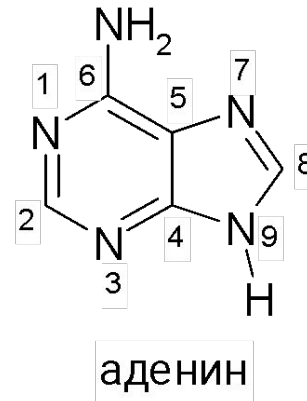
# Азотистые основания нуклеиновых

## КИСЛОТ.

Пиримидиновые АО



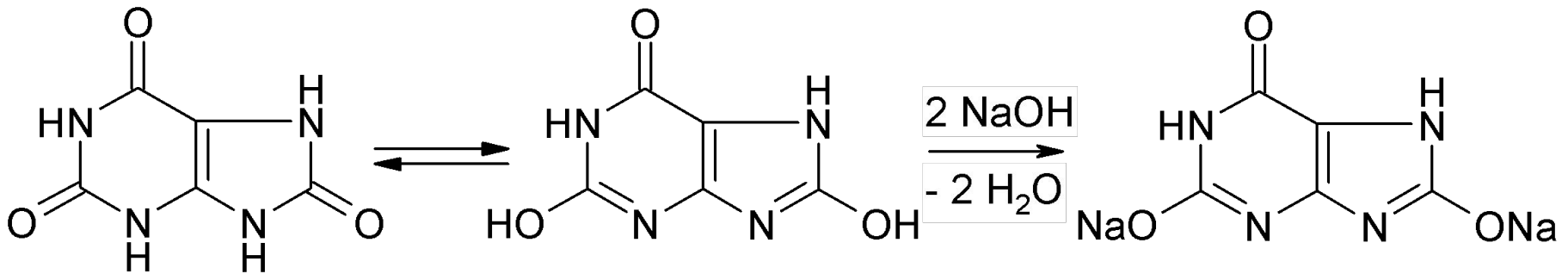
Пуриновые АО



- В структуре природных **НК** А комплементарен Т (в **ДНК**) или У (в **РНК**) (образуют 2 водородные связи), Г комплементарен Ц (образуют 3 водородные связи).

# Мочевая кислота.

- Бесцветное кристаллическое вещество, слабая двухосновная кислота (в водных растворах), плохо растворяется в воде (лучше – при  $\text{pH} > 7$ ) и органических растворителях.



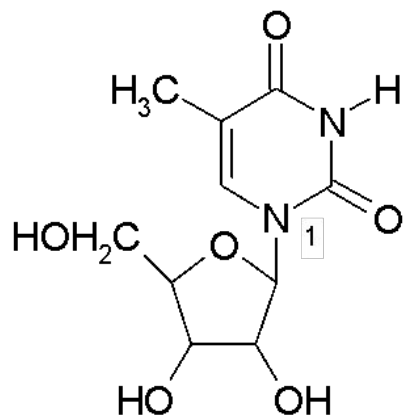
- In vivo присутствует в виде смеси кислоты и моноватриевой соли (**урата** натрия) – конечный продукт окисления пуринов в организме, удаляется с мочой (до 2 г/сут). При избыточном образовании ураты образуют камни в почках (**мочекаменная болезнь**) и откладываются в суставах (**подагра**).



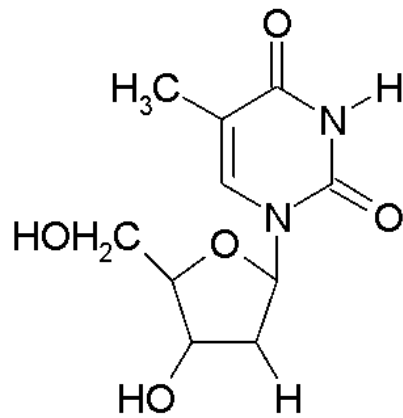
## Нуклеозиды.

- **Нуклеозиды** – природные  $\beta$ -N-гликозиды D-рибозы (**рибонуклеозиды**) или 2-дезоксид-рибозы (**дезоксирибонуклеозиды**) с азотистыми основаниями **НК** – твердые вещества, умеренно растворимые в воде и нерастворимые в органических растворителях – компоненты **нуклеотидов** и **НК**.
- По природе углевода делятся на **рибонуклеозиды** и **дезоксирибонуклеозиды**.
- По природе азотистого основания делятся на **пиримидиновые** и **пуриновые**.
- Альдопентоза связана с азотистым основанием  $\beta$ -N-гликозидной связью, устойчивой в щелочной и нейтральной средах; в кислой среде *in vitro* нуклеозиды распадаются на компоненты (**пуриновые** легче, чем **пиримидиновые**). Пурины прикреплены к альдопентозе атомом N-9, пиримидины – атомом N-1.

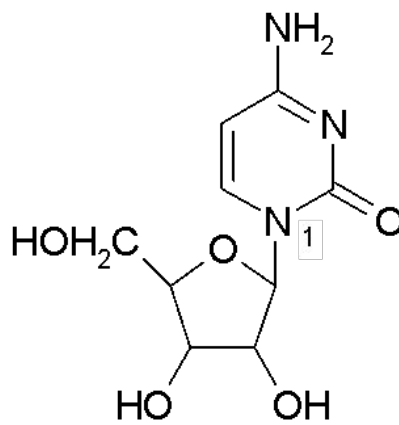
# Некоторые нуклеозиды.



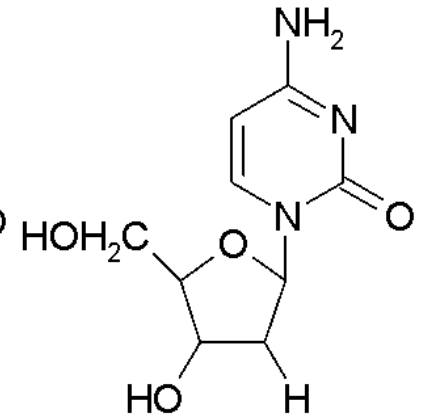
риботимидин



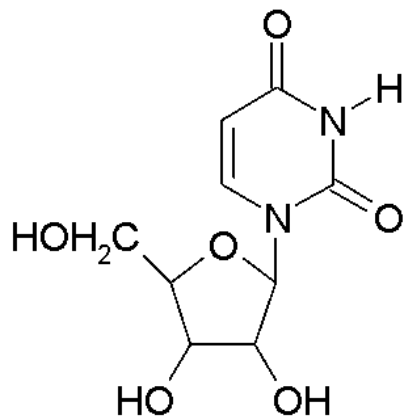
тимидин



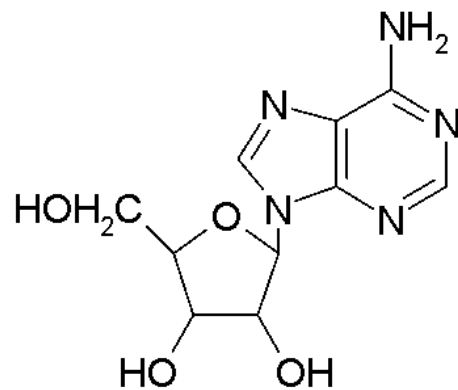
цитидин



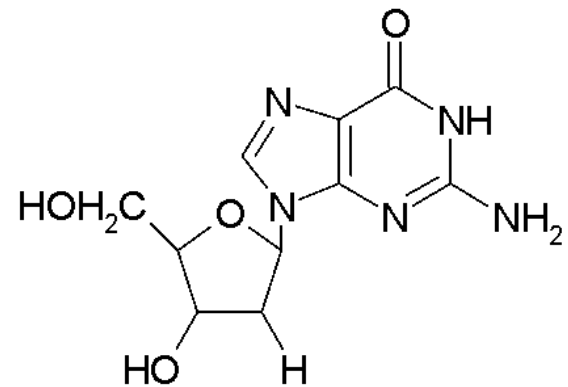
дезоксигуанозин



уридин



аденозин



дезоксигуанозин

# Биороль нуклеозидов и азотистых оснований НК.

- Составляющие компоненты **нуклеотидов** и **НК**.
- Модифицированные синтетические и полусинтетические **азотистые основания** (5-фторурацил, 6-меркаптопурин и др.) и **нуклеозиды** (фторафур, 3'-азидотимидин, рибавирин и др.) – большая группа лекарственных препаратов (противоопухолевые, противовирусные, противогрибковые и антибактериальные средства).

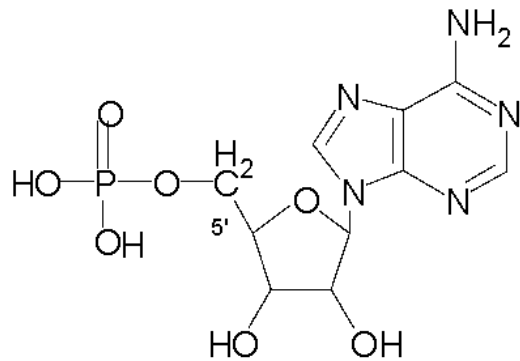
# Нуклеотиды.

- **Нуклеотиды** – большая группа **фосфорных эфиров нуклеозидов**, очень разнообразных по составу, строению, свойствам, биологической роли, применению. Включают 3 основных компонента: **азотистое основание**, альдопентозы D-рибозу или 2-дезокси-D-рибозу, 1-3 остатка фосфорной кислоты в положениях 3' или 5' (обычно) остатка альдопентозы.
- **Нуклеотиды** – это твердые вещества кислотной природы, хорошо растворимые в воде и основаниях, практически нерастворимые в органических растворителях. Умеренно устойчивы только в нейтральной среде, в кислой среде легко теряют азотистые основания, а в щелочной – фосфаты (гидролизуются).
- Существуют и разрабатываются лекарственные препараты олигонуклеотидной природы.

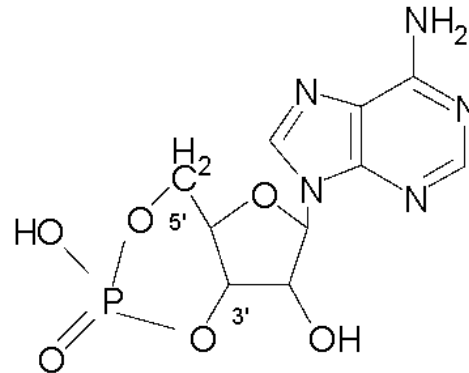
- **Нуклеотиды** можно классифицировать:
- По количеству нуклеотидных звеньев:
- **Мононуклеотиды** – состоят из 1 азотистого основания, 1 углевода и остатков фосфорной кислоты (АМФ, ЦДФ, АТФ, ц-АМФ, ФМН и др.).
- **Динуклеотиды** – состоят из двух мононуклеотидных остатков, связанных макроэргической фосфоангидридной связью – 2 азотистых оснований, 2 углеводов и 2 остатков фосфорной кислоты. (НАД<sup>+</sup>, НАДН, НАДФН, ФАД и др.).
- **Специальные нуклеотиды** – состоят из 1 азотистого основания, 1 остатка D-рибозы, 2 остатков фосфорной кислоты и дополнительной группы – сульфата (ФАФС) или углевода (УДФ-глюкоза, УДФ-глюкуроновая кислота и др.).

- **Мононуклеотиды** классифицируют:
- По природе азотистого основания:
  - *Пуриновые* – содержат А, Г
  - *Пиримидиновые* – содержат Т, Ц, У
  - *Флавиновые* (ФМН) – содержат изоаллоксазин
- По природе альдопентозы:
  - *Рибонуклеотиды* – содержат β-D-рибофуранозу
  - *Дезоксирибонуклеотиды* – содержат 2-дезокси-β-D-рибофуранозу
  - ФМН содержит пятиатомный спирт рибитол
- По количеству остатков фосфорной кислоты:
  - *Нуклеозидмонофосфаты* (1 остаток)  
выделяют **циклические нуклеотиды** (ц-АМФ, ц-ГМФ)
  - *Нуклеозиддифосфаты* (2 остатка)
  - *Нуклеозидтрифосфаты* (3 остатка)

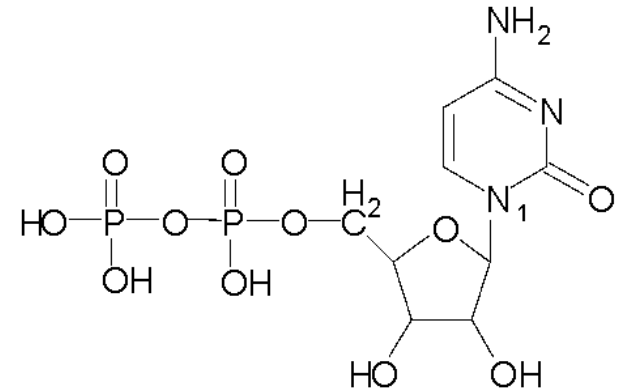
# Отдельные представители моноклеотидов.



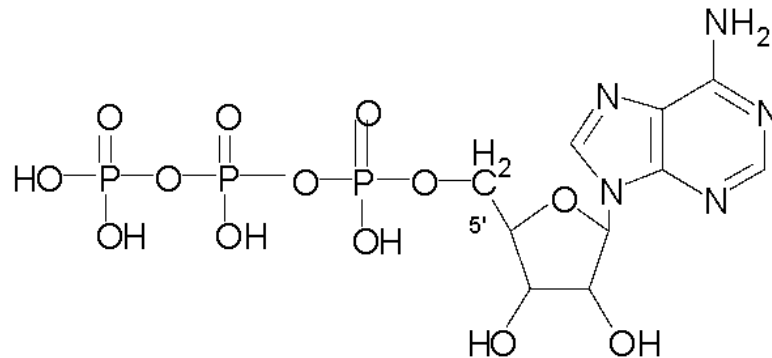
5'-аденозинмонофосфорная кислота (АМФ)  
5'-адениловая кислота



аденозин-3',5'-циклофосфат (ц-АМФ)



5'-цитидиндифосфорная кислота (ЦДФ)



5'-аденозинтрифосфорная кислота (АТФ)

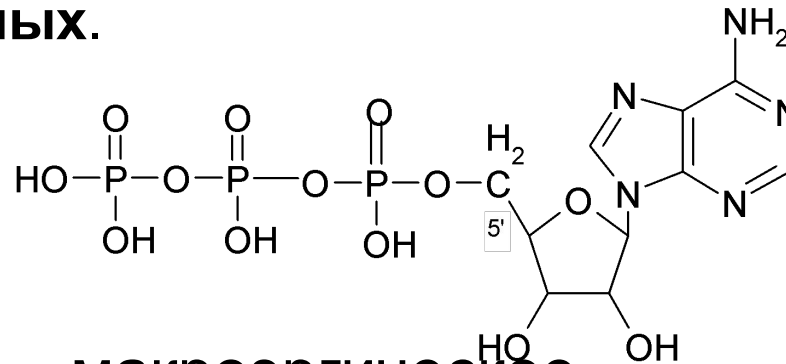
## Биороль мононуклеотидов.

- Нуклеозидтрифосфаты (АТФ, ГТФ, ЦТФ и др.) используются в биосинтезе **НК** и специальных нуклеотидов (УДФ-глюкоза, ФАФС).
- Используются для регуляции метаболических процессов, АМФ и АДФ стимулируют выработку энергии в клетках, ц-АМФ и ц-ГМФ передают гормональный сигнал в клетку.
- УДФ-глюкоза используется для синтеза гликогена, УДФ-глюкуроновой кислоты.
- УДФ-глюкуроновая кислота и ФАФС используются для детоксикации ксенобиотиков и в биосинтезе полисахаридов - **ГАГ** соединительной ткани.



# АТФ и её роль.

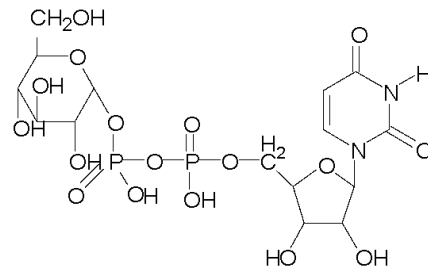
- Важнейшие химические связи: сложное эфиры (фосфоэфирная), 2 β-N-гликозидная, макроэргических (фосфо)ангидридных.



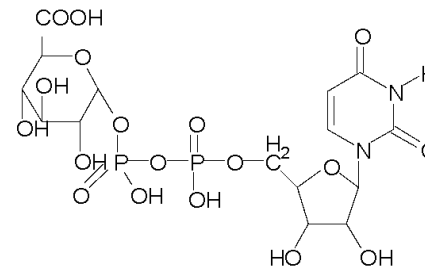
- Важнейшее макроэргическое соединение человеческого организма, используется для кратковременного запаса энергии (менее 1 мин.) (обмен около 60 кг/сут).
- Образуется в **тканевом дыхании (окислительное фосфорилирование)** и при **субстратном фосфорилировании** (ФЕП + АДФ → ПВК + АТФ)
- Используется для активации и биосинтеза метаболитов, биосинтеза **НК** и ц-АМФ, для энергообеспечения физиологических процессов (секреция, клеточное деление и движение, мышечное сокращение и др.).

# Биосинтез и метаболизм ФАФС и УДФ- глюкуроновой кислоты.

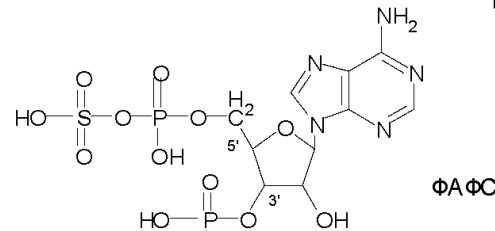
- $\text{SO}_4^{2-} + 2 \text{ATP} \rightarrow \text{ФАФС}$
- $\text{ФАФС} + \text{R-O-H} \rightarrow \text{R-O-SO}_3^{2-} + \text{ФАФ}$



УДФ-глюкоза



УДФ-глюкуроновая  
кислота



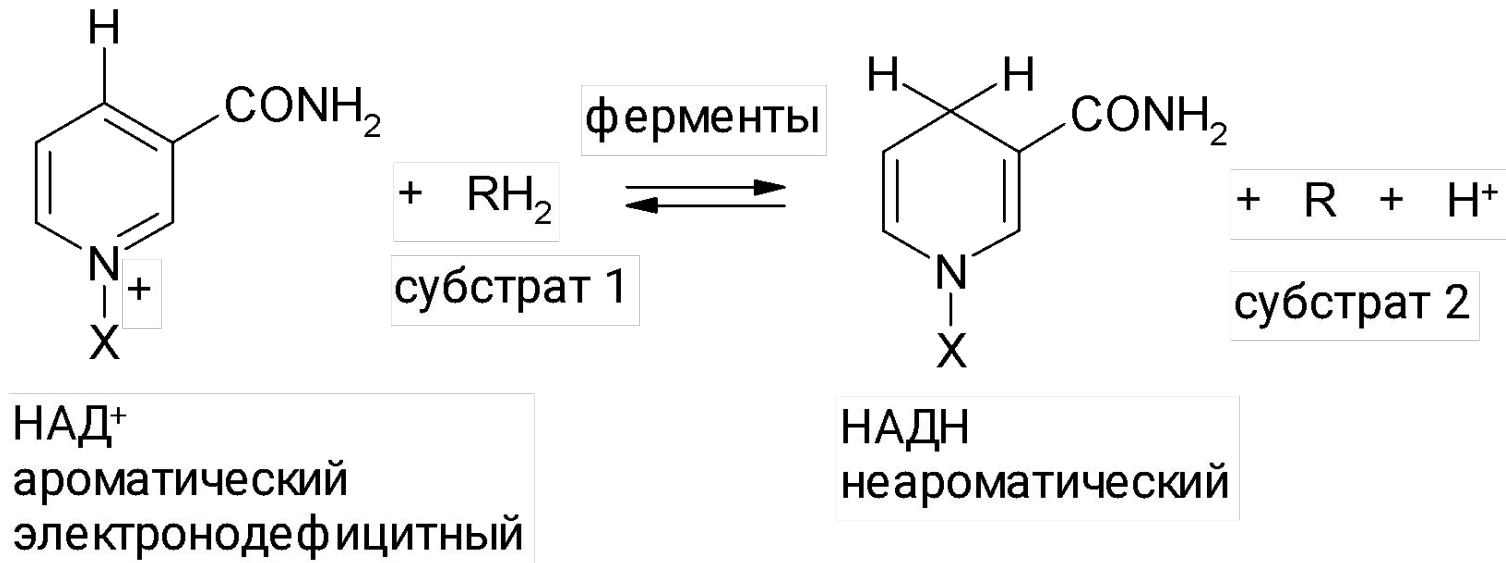
ФАФС

- Глюкоза-1-фосфат + УТФ  $\rightarrow$  УДФ-глюкоза + 2 Ф
- УДФ-глюкоза + 2 НАД<sup>+</sup>  $\rightarrow$  УДФ-глюкуроновая кислота + 2 НАДН/Н<sup>+</sup>
- УДФ-глюкуроновая кислота + R-O-H  $\rightarrow$  УДФ + R-O-глюкуронат

## Динуклеотиды.

- Классифицируются на:
- **Пиридинсодержащие** ( $\text{НАД}^+ \leftrightarrow \text{НАДН}$ ,  $\text{НАДФ}^+ \leftrightarrow \text{НАДФН}$ ) – содержат никотинамидный нуклеотид, азотистые основания А и никотинамид, для биосинтеза необходим никотинамид (витамин РР)
- **Флавиносодержащие** ( $\text{ФАД} \leftrightarrow \text{ФАДН}_2$ ) – содержит флавиновый монопнуклеотид (ФМН), азотистые основания А и изоаллоксазин, для биосинтеза необходим рибофлавин (витамин В<sub>2</sub>)
- Это важнейшие коферменты в ОВР in vivo;  $\text{НАД}^+$ ,  $\text{НАДФ}^+$ ,  $\text{ФАД}$  – окислители;  $\text{НАДН}$ ,  $\text{НАДФН}$ ,  $\text{ФАДН}_2$  – восстановители.
- $\text{НАДН}$ ,  $\text{ФАДН}_2$  – субстраты **тканевого дыхания**, энергия их окисления кислородом запасается в форме АТФ (**окислительное фосфорилирование**).

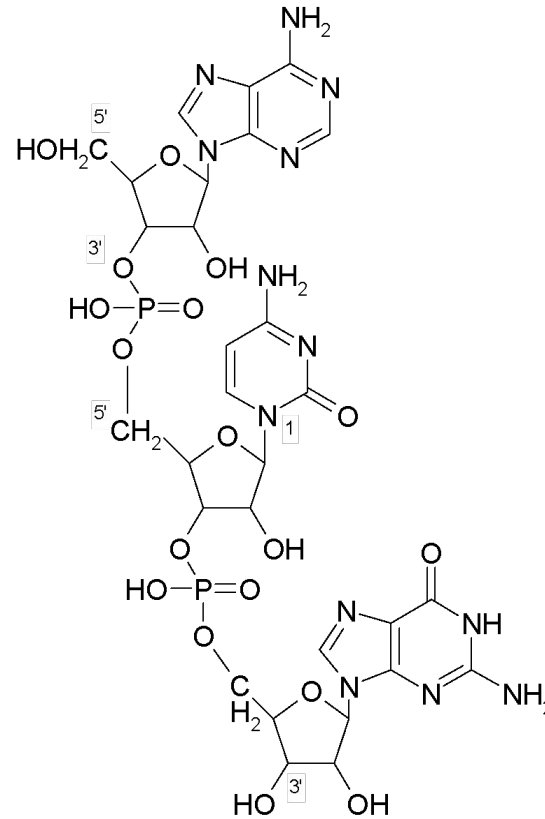
# Механизм работы НАД<sup>+</sup> и НАДН.



- Оксидазная реакция используется для получения энергии – тканевое дыхание:
- $2 \text{НАДН}/\text{H}^+ + \text{O}_2 + 6 (\text{АДФ} + \text{Ф}) \rightarrow 2 \text{НАД}^+ + 2 \text{H}_2\text{O} + 6 \text{АТФ}$
- $2 \text{ФАДН}_2 + \text{O}_2 + 4 (\text{АДФ} + \text{Ф}) \rightarrow 2 \text{ФАД} + 2 \text{H}_2\text{O} + 4 \text{АТФ}$

# Первичная структура нуклеиновых кислот.

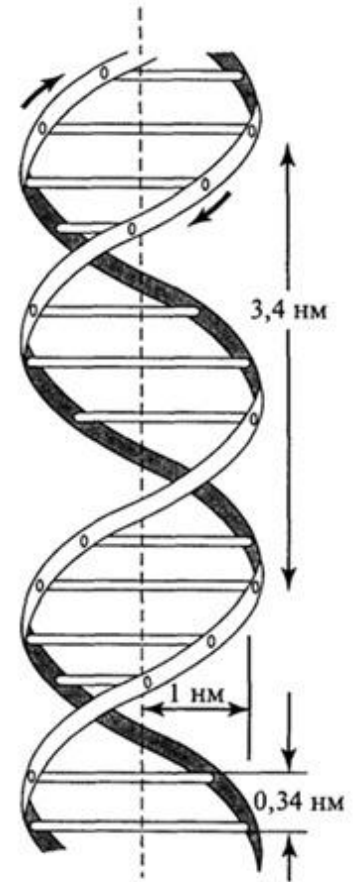
- Первичная структура **НК** – последовательность нуклеотидных остатков в молекуле **НК**, записанная от 5'-конца к 3'-концу.



тринуклеотид 5'-АЦГ-3'

# Вторичная структура ДНК

- Предложена - 1953: Д. Уотсон, Ф. Крик.
- **Двойная правая антипараллельная спираль** диаметром 1,8-2,0 нм с шагом 3,4 нм. Остов **спирали** (ветви) – сахарофосфатный, связи 3',5'-фосфодиэфирные.
- **Спираль** имеет 10 пар азотистых оснований на виток.
- **Спираль** стабилизирована множеством водородных связей внутри **спирали** перпендикулярно её ходу между комплементарными парами азотистых оснований (A-T и G-C), поскольку плоскости молекул оснований параллельны и расположены внутри **спирали** перпендикулярно её ходу.



- **Ядерная ДНК** по составу подчиняется правилам Чаргаффа:
- Количество A равно количеству T, а количество G – количеству C ( $A = T, G = C$ ).
- Количество **пуриновых азотистых оснований** равно количеству **пиримидиновых** ( $A + G = T + C$ ).
- Транспортные и рибосомальные РНК не подчиняются правилам Чаргаффа.

# Вторичная структура транспортных РНК.

**Клеверный лист** включает 60-95 рибонуклеотидных остатков, имеет 5 функциональных доменов и топологические элементы 2 типов – *шпильки* и *петли*.

*Шпильки* образуются при образовании водородных связей между комплементарными азотистыми основаниями нуклеотидов ((A-U и G-C и др.).

РНК имеют в составе много модифицированных азотистых оснований (нуклеотидов) и не подчиняются правилам Чаргаффа.

