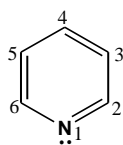


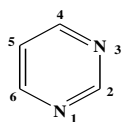
# АЗОТИСТЫЕ ОСНОВАНИЯ, НУКЛЕОЗИДЫ, НУКЛЕОТИДЫ, НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ

## Азотистые основания

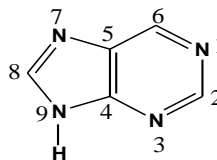
В качестве природных азотистых оснований важное значение имеют производные **пиридина, пиримидина и пурина**:



пиридин



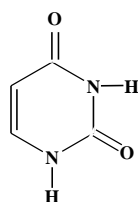
пиримидин



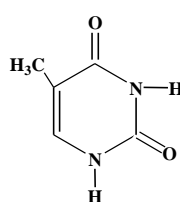
пурин

Все эти гетероциклы представляют собой плоские ароматические структуры, что имеет большое значение в пространственной организации соединений с их участием.

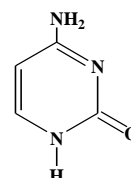
**Мажорные основания пиримидинового ряда** представлены тремя гидрокси- и аминопроизводными:



Урацил

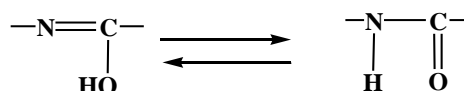


Тимин



Цитозин

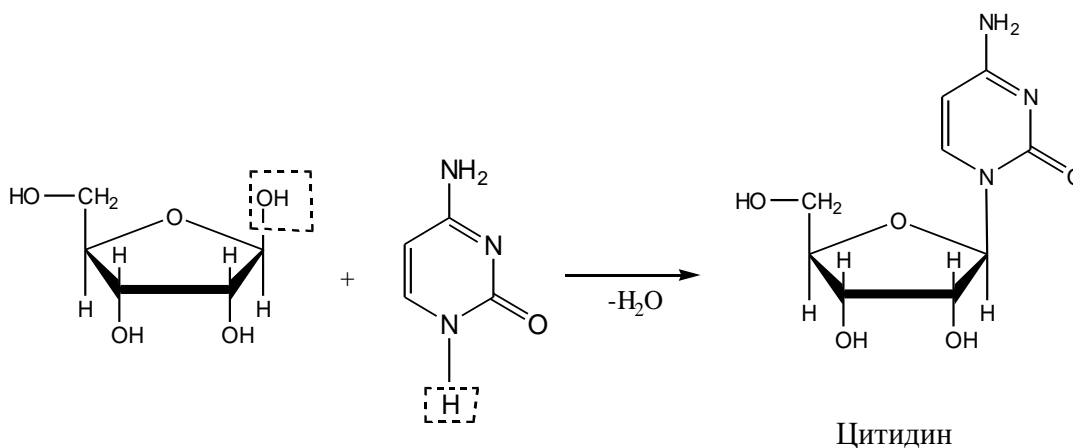
Для гидроксипроизводных пиримидина характерно таутомерное превращение



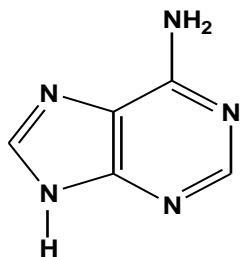
Такой вид превращения называется **лаким - лактамная таутометрия**. Для гидроксипроизводных пиримидина равновесие смещено в сторону кето-формы (лактамы)

Именно **лактамы** этих гетероциклических оснований при взаимодействии с  $\beta$ -рибозой или  $\beta$ -дезоксирибозой образует нуклеозиды

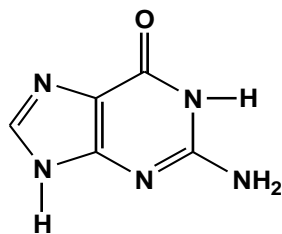
Взаимодействие  $\beta$ -рибозы с цитозином приведено ниже



## Мажорные основания пуринового ряда – аденин и гуанин

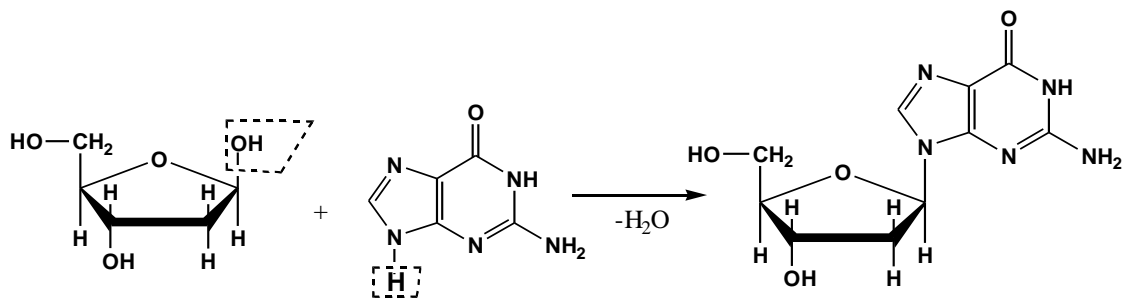


аденин



гуанин

Связываясь с β-рибозой и β-дезоксирибозой аденин и гуанин образуют **нуклеозиды**:

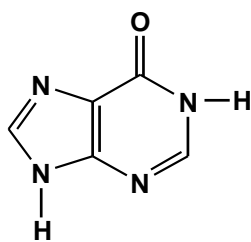


дезоксигуанозин

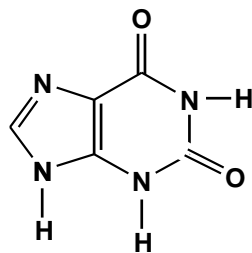
В качестве **минорных**, сравнительно редко используемых в организме природных оснований, отметим

а) **метилованные производные**: **5-метилцитозин**, **6-N-метиладенин**. Наличие таких производных в составе ДНК указывает на действие алкилирующих мутагенов.

б) **продукты гидролитического дезаминирования аденина и гуанина** – **гипоксантин**, **ксантин**



гипоксантин



ксантин

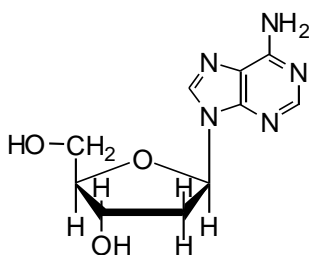
в) **синтетические тиопроизводные**: **4-тиоурацил**, **6-меркаптопурин** (противоопухолевое действие)

Ароматическая плоскостная структура всех гетероциклических оснований обуславливает особый специфический вид взаимодействия – **стэкинг- взаимодействие при стопочной укладке ароматических колец** (см. раздел «Нуклеиновые кислоты»). Оно является частным случаем **гидрофобных взаимодействий** (между гидрофобными группами азотистых оснований ДНК) и, наряду с водородными связями, упрочняет **двухцепочечную спираль**. Благодаря стэкинг-взаимодействию энергия плавления

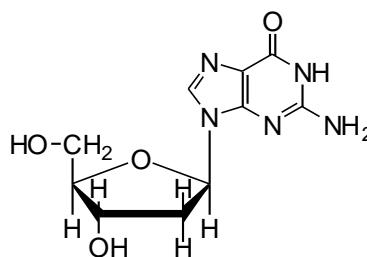
двухцепочечной ДНК оказывается вдвое выше, чем следовало бы при наличии только водородных связей. Такой вид взаимодействия вносит также существенный вклад при связывании ДНК (РНК) и образовании комплексов с ароматическими аминокислотами (Фен, Тир, Три, Гис) некоторых белков.

## Нуклеозиды

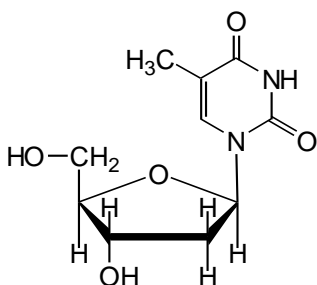
**Нуклеозиды – это N- гликозиды, образованные нуклеиновыми основаниями и углеводными остатками.** В состав ДНК входят следующие нуклеотиды, которые состоят из следующих нуклеозидов:



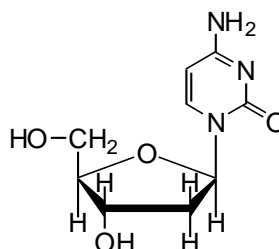
Дезоксиаденозин (дА)



Дезоксигуанозин (дГ)

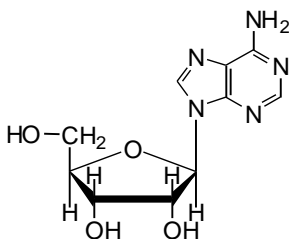


Дезокситимидин (дТ)

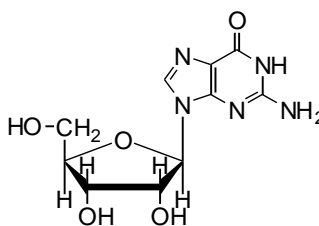


Дезоксицитидин (дЦ)

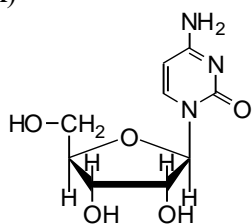
В состав РНК входят нуклеотиды, состоящие из следующих нуклеозидов:



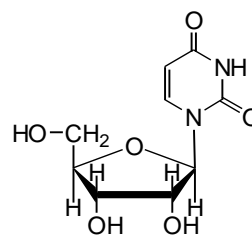
Аденозин (А)



Гуанозин (Г)

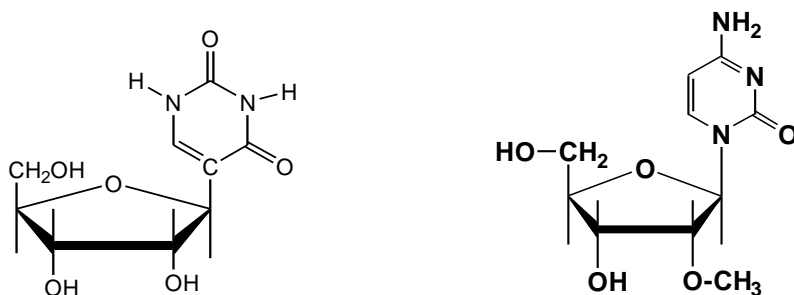


Цитидин (Ц)



Уридин (У)

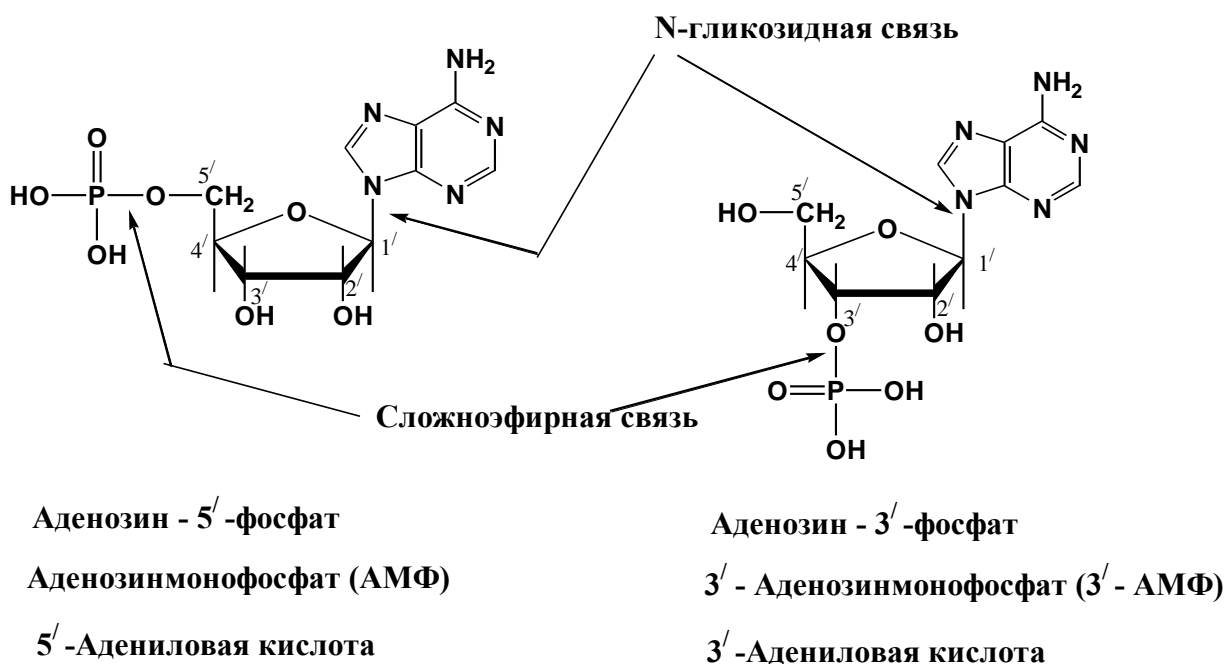
В тРНК встречаются **минорные нуклеозиды**, например, **псевдоуридин**, образующий С-гликозидную связь с β-рибозой, или **производные 2' - О -метилрибозы**:



## Нуклеотиды

Нуклеотиды представляют собой соединения, образованные молекулой пентозы, гетероциклическим основанием и молекулой фосфорной кислоты за счет эфирной связи по атому углерода  $C_3'$  или  $C_5'$  пентозы, т. е. нуклеотиды – это фосфорнокислые эфиры нуклеозидов. Нуклеотиды выполняют различные функции:

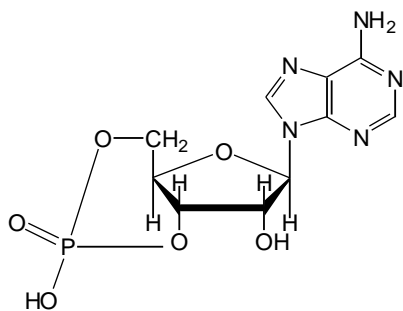
а) являются мономерными звеньями нуклеиновых кислот (ДНК и РНК)



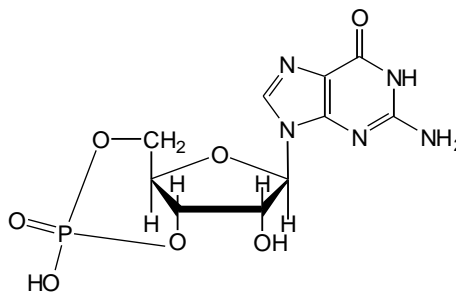
б) выполняют роль внутриклеточных биорегуляторов

Нуклеотиды, у которых фосфорная кислота этерифицирует одновременно две гидроксильные группы углеводного остатка, называются **циклофосфатами**. Практически во всех клетках присутствуют два нуклеозидциклофосфата – аденозин – 3', 5'-

**циклофосфат и гуанозин – 3', 5'- циклофосфат**, которые являются промежуточными звеньями действия большого числа гормонов – **вторичными посредниками**:



Аденозин - 3', 5'-циклофосфат  
цАМФ

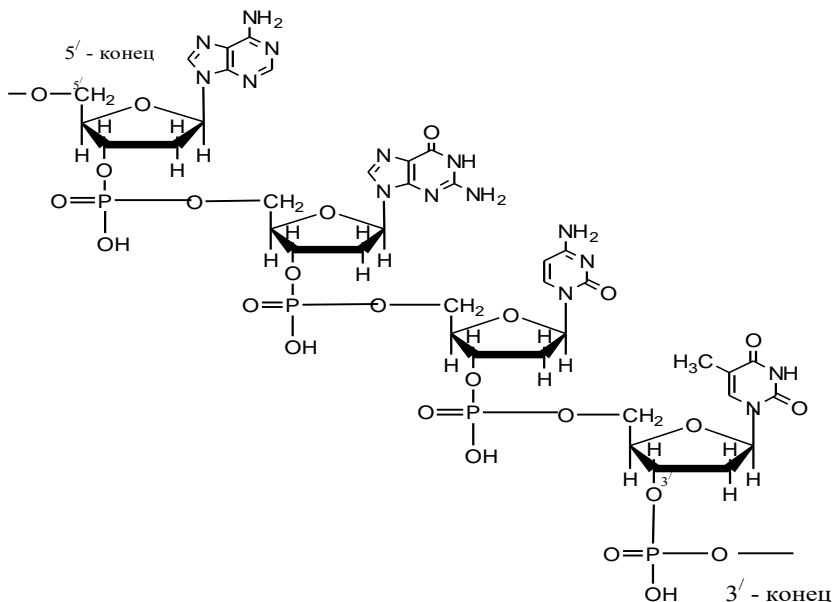


Гуанозин- 3', 5'-циклофосфат  
цГМФ

в) входят в состав коферментов – нуклеотидов.

## НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ

**Первичная структура нуклеиновых кислот (НК)** – это линейная цепь нуклеозидов, связанных молекулами фосфорной кислоты в положениях 3' и 5' остатков пентозы. Молекулярная масса колеблется от 200 000 до 20 000 000. Структурный отрезок молекулы ДНК, содержащий четыре нуклеотидных звена, представлен ниже.



Существует несколько способов записи первичной цепи нуклеиновых кислот: 1. дАМФ, дГМФ, дЦМФ, дТМФ 2. дА<sub>ф</sub> дГ<sub>ф</sub> дЦ<sub>ф</sub> дТ<sub>ф</sub>

ф ставится слева, если углеводный остаток этерифицирован по С - 5'

ф ставится справа, если углеводный остаток этерифицирован по С - 3' (как в данном примере), или упрощенно А-Г-Ц-Т

РНК полимерная цепь образуется аналогично, в состав этой НК входят нуклеотиды – АМФ, ГМФ, ЦМФ, УМФ, нуклеотиды с минорными основаниями.

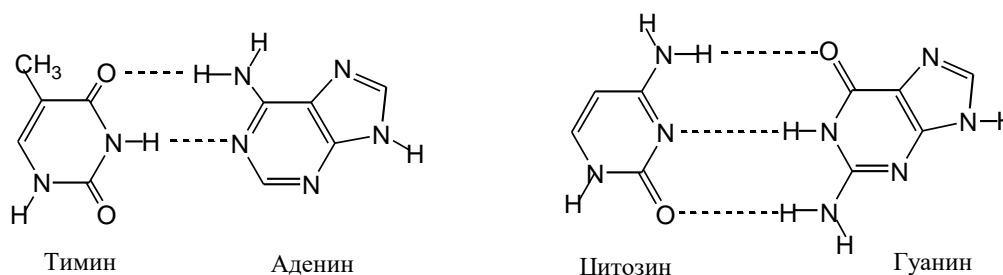
Наличие остатков фосфорной кислоты в полимерной цепи НК обуславливает их диссоциацию по кислотному типу, в результате чего полимерная цепь приобретает отрицательный заряд. Этот факт существенно влияет на пространственную организацию нуклеиновых кислот.

## Пространственная структура нуклеиновых кислот

### ДНК

На сегодняшний момент известно несколько форм *ДНК*. Наиболее изученная вторичная структура ДНК была установлена Д.Уотсоном и Ф.Криком в 1953 году на основании работ Чаргаффа и Уилкинса. Чаргафф обнаружил, что для любой ДНК соотношение аденин : тимин и гуанин : цитозин равно 1:1. Эта структура называется **основная В** и представляет собой альфа спираль, состоящую из двух полинуклеотидных цепей, правозакрученных одна вокруг другой и вокруг общей для обеих цепей оси. На один виток этой спирали приходится 10 пар оснований, шаг спирали 3-4 нм. Все отрицательно заряженные остатки фосфорной кислоты расположены снаружи спирали:

Эти цепи связаны водородными связями между молекулами пиримидиновых и пуриновых оснований. Причем установлено, что прочные связи образуются лишь между специфическими парами: аденин - тимин и гуанин – цитозин. Такое соответствие между парами азотистых оснований называют их **комплементарностью**.



Кроме водородных связей комплементарных пар оснований, действующих поперек спирали, некоторую роль играют и межмолекулярные гидрофобные взаимодействия между соседними основаниями в цепи полимера, действующими вдоль спирали. Такие взаимодействия между нуклеиновыми основаниями, уложенными в стопку, называют **стэкинг-взаимодействиями**. Они дополнительно скрепляют структуру двойной спирали.

Синтез ДНК (**репликация**) идет с использованием обеих нитей ДНК, причем по одной нити идет синтез дочерней ДНК целиком, а по другой - в виде синтеза коротких фрагментов (**фрагменты Оказаки**), которые затем сшиваются в полинуклеотид.

## РНК

Молекула РНК не образует двойной спирали, однако вторичные структуры РНК также формируются за счет комплементарности азотистых оснований  $У=А$ ;  $Г\equiv Ц$ . РНК содержится в основном в рибосомах и протоплазме клеток. В клетке существует три вида РНК:

1. **Информационные, или матричные, РНК (и-РНК)**, несущие информацию о том, какой именно белок должен синтезироваться в конкретной клетке. Матричная РНК синтезируется в ядре, там же подвергается защите от РНКаз ее 5'-конец. Работает в цитоплазме.

2. **Рибосомальные РНК (р-РНК)**, осуществляющие в рибосомах синтез белка. Существуют 3 вида, одна из них минорная. Минорная р-РНК, содержит 65 метилированных по 2'-положению остатков рибозы и 5 разных азотистых оснований. В цитоплазме р-РНК образует комплексы с белками в результате чего синтезируется 2 вида субъединиц – большая и малая.

**Транспортные РНК (т-РНК)**, осуществляющие перенос отдельных аминокислот в рибосомы для использования их в синтезе белка (рис. 2). т-РНК содержат 75 мононуклеотидов, синтезируются в ядре. Это наиболее изученный тип РНК.

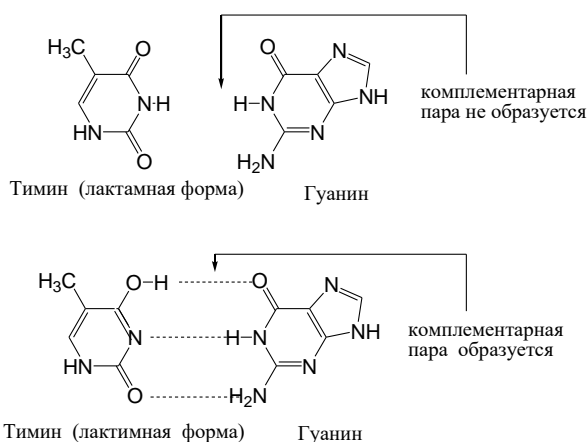
## Химические основы мутагенеза

Комплементарность цепей составляет химическую основу важнейшей функции ДНК – хранения и передачи наследственных признаков. Однако нуклеотидная последовательность ДНК под воздействием различных факторов может подвергаться изменениям, которые называются **мутациями**.

Мутации возникают при следующих химических воздействиях:

- **сдвиг равновесия в сторону лактимной формы нуклеинового основания.**

Например, тимин в лактамной форме не образует водородные связи с гуанином, а в лактимной форме образует, что приводит к замене обычной пары тимин – аденин на пару тимин – гуанин.



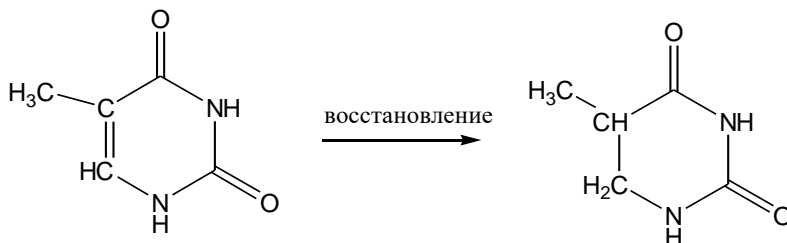
- Под действием азотистой кислоты и нитритов, цитозин превращается путем дезаминирования в урацил, аденин в гипоксантин, гуанин в ксантин. Эти превращения нарушают комплементарность цепей НК а также затрудняют правильную транскрипцию и репликацию..

- **Действие алкилирующих мутагенов.**

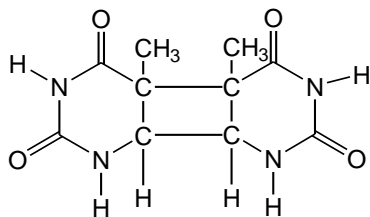
Наличие бис-2-хлорэтилсульфидной группировки ( $\text{Cl-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Cl}$ ), например, в иприте или бис-2-хлорэтиламинной группировки ( $\text{Cl-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Cl}$ ), способствует образованию поперечных сшивок цепей ДНК, что нарушает нормальное деление клеток.

- **Восстановление пиримидинового кольца.**

При действии сильных восстановителей (например,  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{NaBH}_4$ , входящих в состав ракетного топлива) происходит восстановление пиримидинового кольца, нарушающее ароматичность структуры и плоскостное расположение гетероцикла.



**Димеризация тимина под действием ультрафиолета** приводит к нарушению структуры ДНК. Кроме того, такие конденсированные гетероциклические системы могут служить активаторами онкогенов.



- **Действие формальдегида и других альдегидов.**

Взаимодействие аминогруппы азотистых оснований с формальдегидом приводит к образованию оснований Шиффа, что также нарушает пространственную структуру НК. Поврежденные НК могут подвергаться расщеплению специальными внутриклеточными ферментами.