

2.12.2024

**Curs IX – Generalități privind suportul material al funcției biologice**

**5. Nucleotidele și acizii nucleici**

# A. Nucleotidele – subunități ai acizilor nucleici

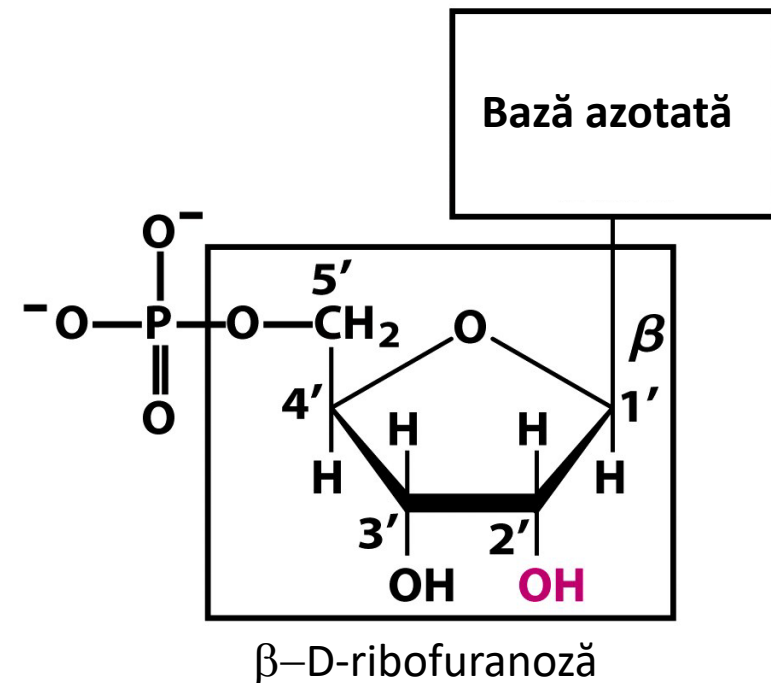
În 1869 Friedrich Miescher izolează din nucleul celulelor o substanță albă pe care o denumește **nucleină**. Datorită caracterului ușor acid al acestei molecule, aceasta primește denumirea de **acid nucleic**. Funcția și structura acestei substanțe rămân necunoscute până în jurul anilor 1920.

Astăzi, rolul acidului nucleic este clar stabilit, fiind implicat în **stocarea, codificarea (acidul deoxiribonucleic, ADN)** și **decodificarea (acidul ribonucleic, ARN)** informației genetice necesare sintezei proteinelor. **Nucleotidele**, subunitățile din care sunt asamblați acizii nucleici au de asemenea **un rol central în procesele energetice celulare**, funcționează ca și **cofactori** pentru numeroase enzime și sunt implicate în **răspunsul celulei la acțiunea diverșilor hormoni**.

Din punct de vedere chimic, o **nucleotidă** este alcătuită din:

- o  **$\beta$ -D-pentoză** în formă furanozică - **riboza sau deoxiriboza**;
- o **grupare fosfat ( $PO_4$ )** legată de atomul C5' al glucidului printr-o legătură esterică;
- **bază azotată** legată de atomul C1' al glucidului printr-o legătură N- $\beta$ -glicozidică;

Bază azotată legată printr-o legătură glicozidică de pentoză formează **un nucleozid**. **O nucleotidă se definește astfel ca fiind un ester fosforic al nucleozidului corespunzător.**



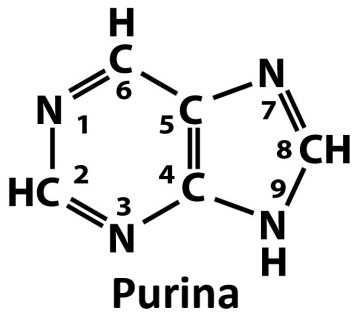
# Structura nucleotidelor

În structura acizilor nucleici au fost identificate două tipuri distincte de pentoze:

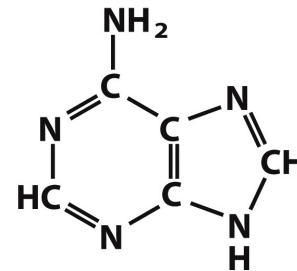
- **$\beta$ -D-ribofuranoză** – în structura **acidului ribonucleic (ARN)**;
- **2 deoxi-  $\beta$ -D-ribofuranoză** - în structura **acidului dezoxiribonucleic (ADN)**

Bazele azotate din structura nucleotidelor sunt compuși heterociclici cu N derivați de la:

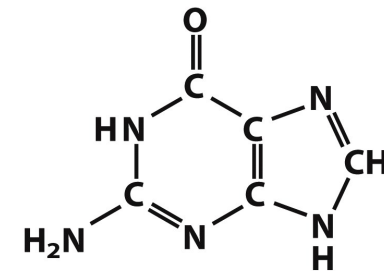
- **purină**, compus cu 2 heterocicluri cu N condensate. În acest caz, bazele azotate se numesc **baze purinice**: **adenina (A, 6-aminopurina)** și **guanina (G, 2-aminopurin-6-onă)**
- **pirimidină**, compus cu 1 singur heterociclu cu N. bazele azotate se numesc **baze pirimidinice**: **citozina (C, 4-aminopirimidin-2-onă)**, **uracil (U, pirimidin-2,4-dionă)** și **timina (T, 5-metilpirimidin-2,4-dionă)**.



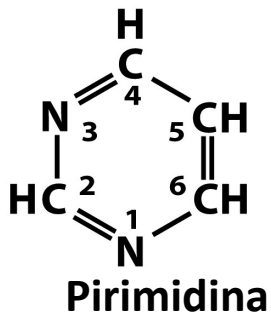
Baze azotate purinice:



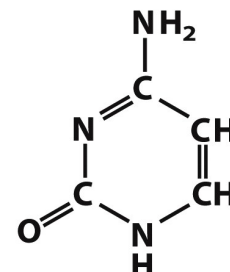
Adenina



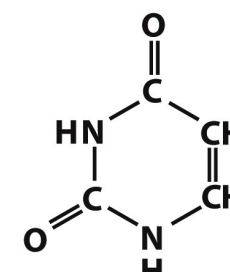
Guanina



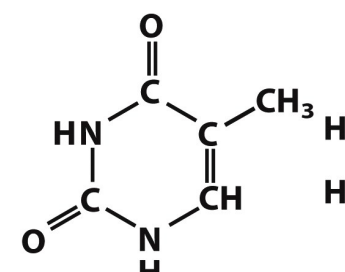
Baze azotate pirimidinice:



Citozina

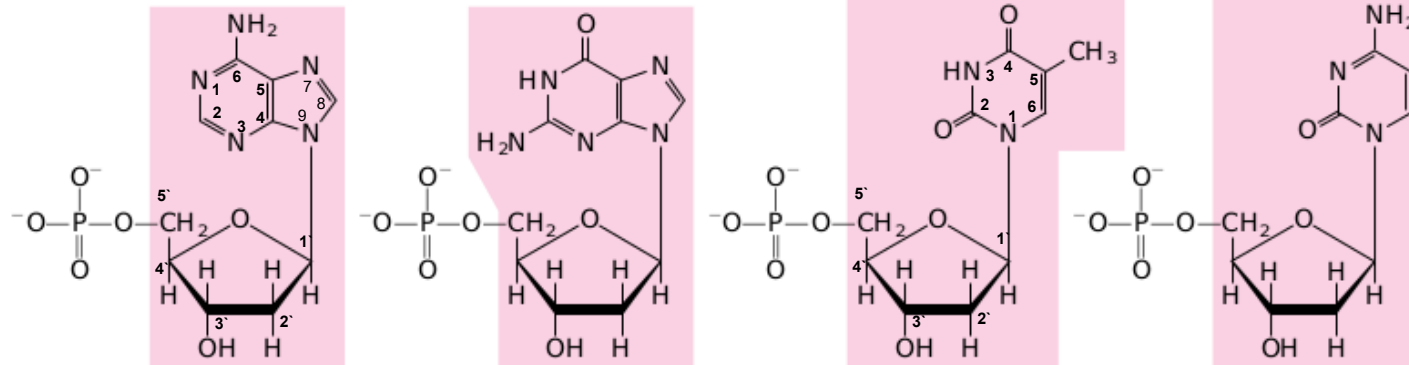


Uracil



Timina

# Structura chimică a principalelor nucleotide



**Nucleotid**

Deoadenilat  
(deoadenozină  
5'-fosfat)

A, dA, **dAMP**

Deoguanilat  
(deoguanozină  
5'-fosfat)

G, dG, **dGMP**

Deoxitimilat  
(deoxitimidină 5'-  
fosfat)

T, dT, **dTMP**

Deoxicitidilat  
(deoxicitidină 5'-  
fosfat)

C, dC, **dCMP**

**Simbol**

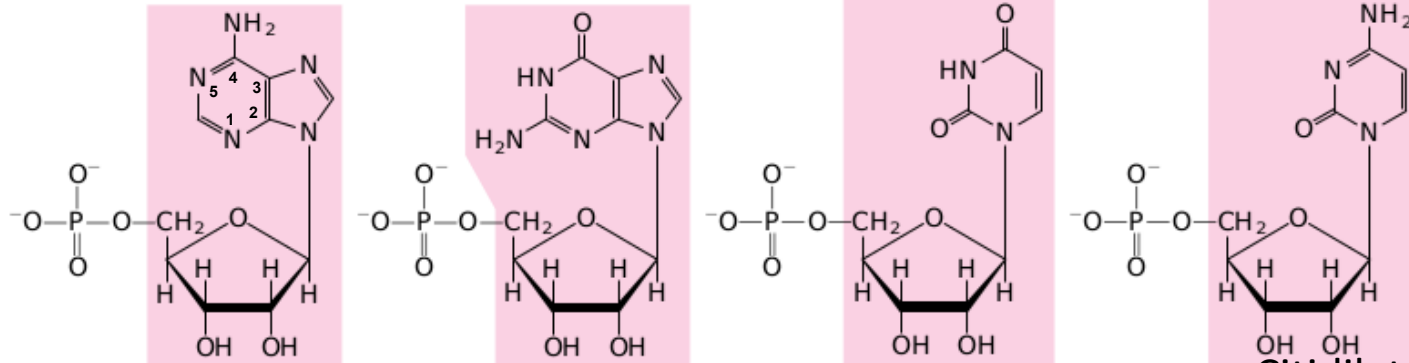
**Nucleozid**

Deoadenozină

Deoguanozină

Deoxitimidină

Deoxicitidină



**Nucleotid**

Adenilat  
(Adenozină 5'-  
fosfat)

A, **AMP**

Guanilat  
(Guanozină 5'-  
fosfat)

G, **GMP**

Uridilat  
(Uridină 5'-fosfat)

U, **UMP**

Citidilat  
(Citidină 5'-fosfat)

C, **CMP**

**Simbol**

**Nucleozid**

Adenozină

Guanozină

Uridină

Citidină

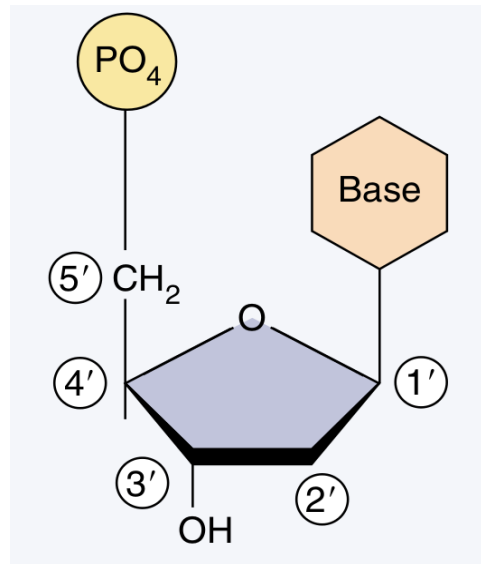
# Structura nucleotidelor

În structura acizilor nucleici au fost identificate, cele 5 baze azotate nu sunt distribuite în mod egal, ci:

- în structura **acidului dezoxiribonucleic (ADN)** există: **A, G, C, T**;
- în structura **acidului ribonucleic (ARN)** există: **A, G, C, U**;

Extrem de rar în structura ADN-ului se poate găsi și U și în structura ARN-ului T. Din acest motiv, tipul de acid nucleic (ADN vs ARN) se stabilește strict funcție de tipul de pentoză, și nu funcție de tipul de baze azotate conținute.

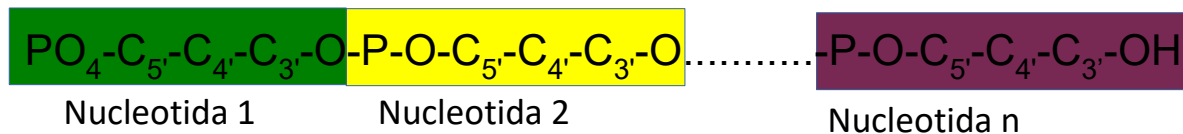
**Indiferent de tipul de nucleotidă, pentru a se distinge atomii de C din structura pentozei de cei ai bazei azotate, atomii pentozei se notează întotdeauna cu **semnul prim (')**.**



# Nucleotidele formează catene de acizi nucleici

Acizii nucleici sunt din punct de vedere chimic **polimeri** rezultați în urma legării **prin legături fosfodiesterice** unui număr mare de **nucleotide**.

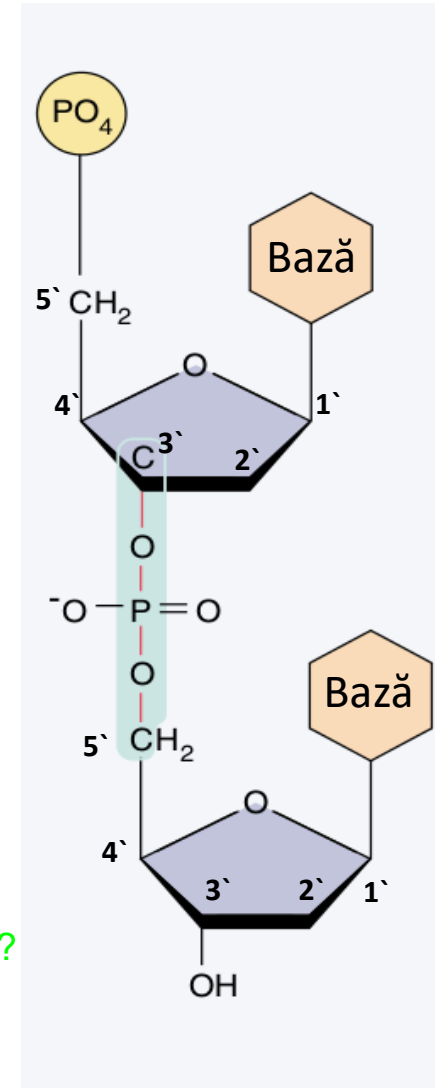
Între gruparea  $-PO_4$  de pe carbonul 5 (poziția 5') al unei nucleotide și gruparea  $-OH$  de pe carbonul 3 (poziția 3') al altei nucleotide se poate elimina o moleculă de apă cu formarea unei legături **fosfodiesterice** ( $-O-P-O-$ ). Prin legarea succesivă a nucleotidelor prin legături fosfodiesterice, se formează catene lungi de nucleotide al căror schelet are structura:



Aproape toate catenele de acizi nucleici au **două capete diferite**:

- **capătul 3'** cu o grupare  **$-OH$  liberă**;
- **capătul 5'** cu o grupa  **$-PO_4$  liberă**.

Ce molecule de ADN nu respectă această regulă?



# Nucleotidele formează catene de acizi nucleici

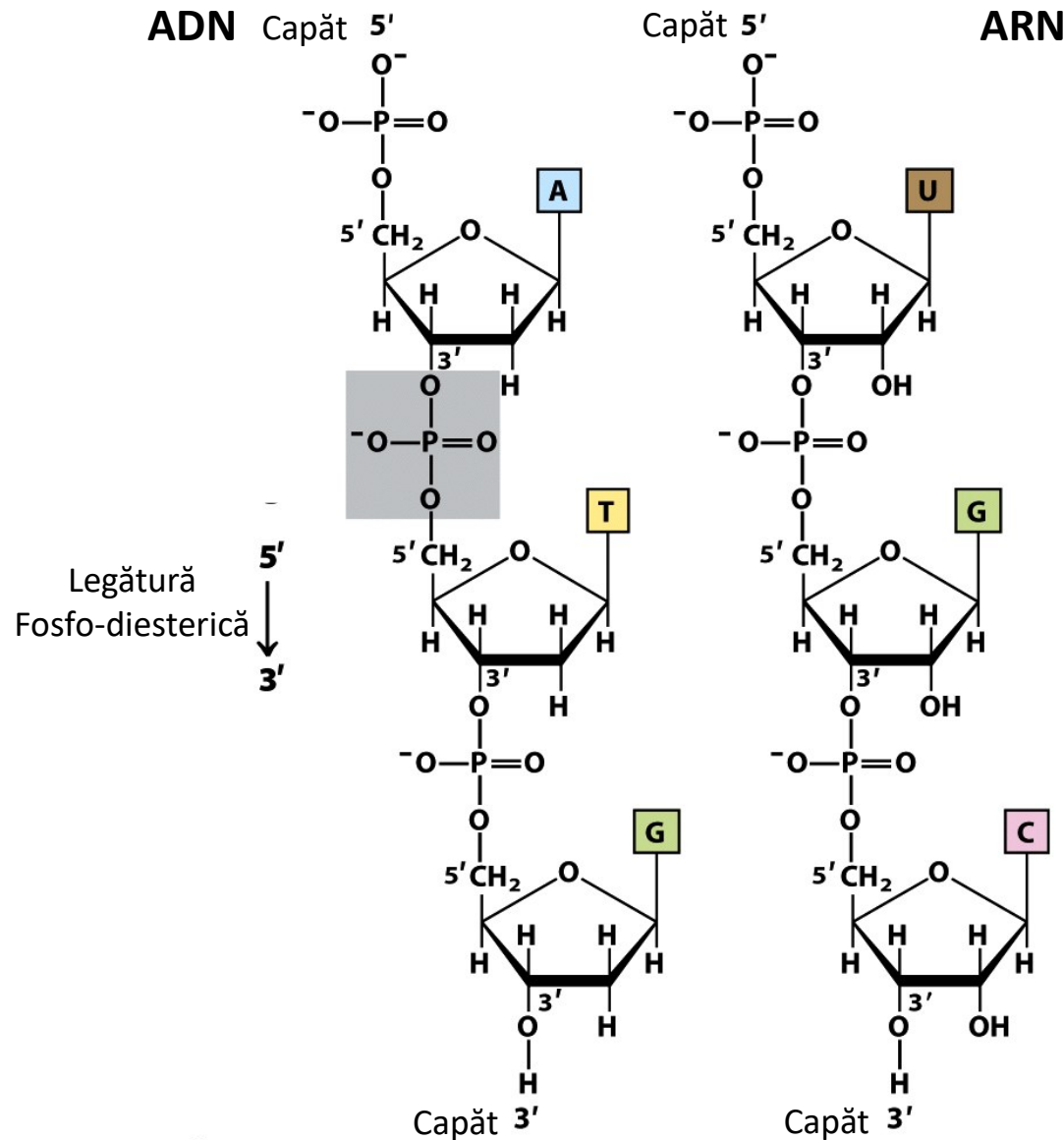


Figure 8-7

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

Biochimie Curs IX

# Catenele de acizi nucleici au orientare definită

**Prin convenție, secvența de nucleotide a ADN-ului se notează în direcția 5' → 3'**

Secvența de nucleotide **GTCCAT** se referă la o catenă cu structura:



**Și nu la**



**Adică**



**care este o moleculă diferită.**



# B. Structura tridimensională a ADN-ului

## Analiza lui Chargaff privind compoziția în baze azotate a ADN-ului

Organism	A	T	G	C
	26.0	23.9	24.9	25.2
	15.1	14.6	34.9	35.4
	31.3	32.9	18.7	17.1
	27.8	27.5	22.2	22.6
	28.6	28.4	21.4	21.5
	30.9	29.4	19.9	19.8



Erwin Chargaff

1905-2002

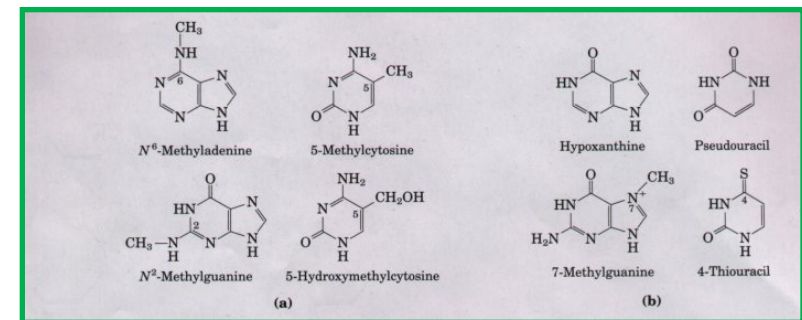
Născut în Cernăuți, Ucraina

Procentele nu sunt perfect egale?

## Regulile lui Chargaff:

Într-o moleculă de ADN au loc întotdeauna următoarele relații:

- proporția de A este întotdeauna egală cu cea de T, iar cea de G cu cea de C (**A=T; G=C**);
- proporția de baze azotate purinice este întotdeauna egală cu cea de baze pirimidinice (**A+G=T+C**)



ADN

ARN

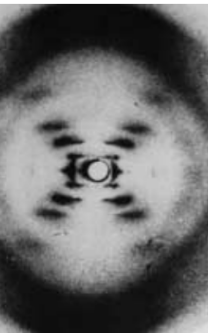
# B. Structura tridimensională a ADN-ului

Regulile lui Chargraff au fost primele indicații exepimentale privind structura tridimensională a molecule de ADN. **Franklin R.E.**, analizând modul în care razele X sunt difractate de o fibră cristalizată de ADN, propune în 1953 faptul că **molecula de ADN are forma de tirbușon**, cu diametrul de 2 nm și o spiră de 3.4 nm.

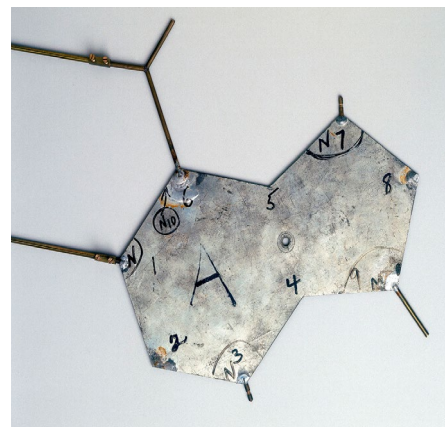
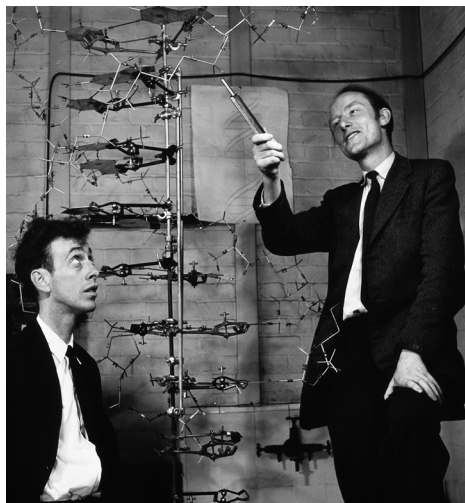
Mai apoi, **Watson and Crick** propun un model al structurii ADN-ului ce are la bază un **dublu helix**.



Rosalind Elsie Franklin (1920 - 1958)



Wilkins Maurice (1916 - 2004)



no. 4356 April 25, 1953 NATURE 737

equipment, and to Dr. G. E. H. Danson and the captain and officers of R.R.S. *Discovery II* for their part in making the observations.  
\*Young, F. B., Geras, H., and Zervas, W., *Phil. Mag.*, 46, 10 (1953).  
\*Langerman, M. S., *Ann. Roy. Soc. (London)*, 209, 382 (1951).  
\*Voll, J. P., *Wool Note Papers in Paper, Textile, Leather*, 11 (1951) (1950).  
\*Franklin, R. E., *Acta Met. Cryst. (London)*, 1 (1952).

## MOLECULAR STRUCTURE OF NUCLEIC ACIDS

### A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid

WE wish to suggest a structure for the salt of deoxyribose nucleic acid (DNA). This structure has novel features which are of considerable biological interest.  
A structure for nucleic acid has already been proposed by Pauling and Corey<sup>1</sup>. They kindly made their manuscript available to us in advance of publication. Their model consists of three intertwined chains, with the phosphates near the fibre axis and the bases on the outside. In our opinion, this structure is unsatisfactory for two reasons: (1) We believe that the material which gives the X-ray diagrams is the salt, not the free acid. Without the nuclei hydrogen atoms it is not clear what forces would hold the structure together, especially as the negatively charged phosphates near the acid will repel each other. (2) Some of the van der Waals distances appear to be too small.

Another three-chain structure has also been suggested by Fraser (in the press). In his model the phosphates are on the outside and the bases on the inside, linked together by hydrogen bonds. This structure as described is rather ill-defined, and for this reason we shall not comment on it.

We wish to put forward a radically different structure for the salt of deoxyribose nucleic acid. This structure has two helical chains each coiled round the same axis (see diagram). We have made the usual chemical assumptions, namely, that each chain consists of phosphate di-ester groups joining 5'-deoxy-ribose residues with 3'-OH linkages. The two chains (but not their bases) are related by a dyad perpendicular to the fibre axis. Both chains follow right-handed helices, but owing to the dyad the helices of the atoms in the two chains run in opposite directions. Each chain loosely resembles Furburg's model No. 1; that is, the bases are on the inside of the helix and the phosphates on the outside. The configuration of the sugar and the atoms near it is close to Furburg's "staggered" configuration. The sugar being roughly perpendicular to the attached base. These

The figure is partly diagrammatic, the two phosphate-ester chains and the bases being shown as spheres, the sugar being shown as a rod. The vertical lines mark the dyad axis.

is a residue on each chain every 3.4 Å, in the z-direction. We have assumed an angle of 38° between adjacent residues in the same chain, so that the structure repeats after 10 residues on each chain, that is, after 34 Å. The distance of a phosphate atom from the fibre axis is 10 Å. As the phosphates are on the outside, cations have easy access to them. The structure is an open one, and its water content is rather high. At lower water contents we would expect the bases to tilt so that the structure could become more compact.

The novel feature of the structure is the manner in which the two chains are held together by the purine and pyrimidine bases. The planes of the bases are perpendicular to the fibre axis. They are joined together in pairs, a single base from one chain being hydrogen-bonded to a single base from the other chain, so that the two lie side by side with identical C-H...O linkages. One of the pair must be a purine and the other a pyrimidine for bonding to occur. The hydrogen bonds are made as follows: purine position 1 to pyrimidine position 1; purine position 6 to pyrimidine position 6.

If it is assumed that the bases only occur in the structure in the most plausible tautomeric forms (that is, with the keto rather than the enol configuration) it is found that only specific pairs of bases can bond together. These pairs are: adenine (purine) with thymine (pyrimidine), and guanine (purine) with cytosine (pyrimidine).

In other words, if an adenine forms one member of a pair, on either chain, then on these assumptions the other member must be thymine; similarly for guanine and cytosine. The sequence of bases on a single chain does not appear to be restricted in any way. However, if only specific pairs of bases can be formed, it follows that if the sequence of bases on one chain is given, then the sequence on the other chain is automatically determined.

It has been found experimentally<sup>2,3</sup> that the ratio of the amounts of adenine to thymine, and the ratio of guanine to cytosine, are always very close to unity for deoxyribose nucleic acids.  
It is probably impossible to build this structure with a ribose sugar in place of the deoxyribose, as the extra oxygen atom would make too close a van der Waals contact.  
The previously published X-ray data<sup>4,5</sup> on deoxyribose nucleic acid are insufficient for a rigorous test of our structure. So far as we can tell, it is roughly compatible with the experimental data, but it must be regarded as unproved until it has been checked against more exact results. Some of these are given in the following communications. We were not aware of the details of the results presented there when we devised our structure, which rests mainly though not entirely on published experimental data and stereochemical arguments.

It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggests a possible copying mechanism for the genetic material.

Full details of the structure, including the conditions assumed in building it, together with a set of co-ordinates for the atoms, will be published elsewhere.

We are much indebted to Dr. Jerry Donohue for constant advice and criticism, especially on inter-atomic distances. We have also been stimulated by a knowledge of the general nature of the unpublished experimental results and ideas of Dr. M. H. F. Wilkins, Dr. H. E. Franklin and their co-workers at

Watson, J. D. & Crick, F. H. C. Molecular structure of nucleic acids: A structure for deoxyribose nucleic acid. Nature 171, 737-738 (1953)

©1953 Nature Publishing Group

# B. Structura tridimensională a ADN-ului

**Modelul Watson și Crick** al structurii ADN-ului se bazează pe următoarele constatări:

1. Scheletul moleculei este reprezentat de 2 catene de nucleotide cu o orientare **antiparalelă** - una are orientare  $5' \rightarrow 3'$ , iar cealaltă  $3' \rightarrow 5'$ ;

2. Cele două catene antiparalele se orientează în așa fel încât **bazele azotate** să se amplaseze una în fața celeilalte, **spre interiorul** celor două linii antiparalele reprezentate de catena  $PO_4-C5'-C4'-C3'-OH$ . Între bazele de pe o catenă și formează legături de hidrogen pe bază de **complementaritate: A-T (2 legături); G-C (3 legături)**. O pereche de baze azotate complementare formează un plan perpendicular pe catenă. **Distanța dintre 2 perechi de baze (pb) consecutive** este de **0.34 nm**.

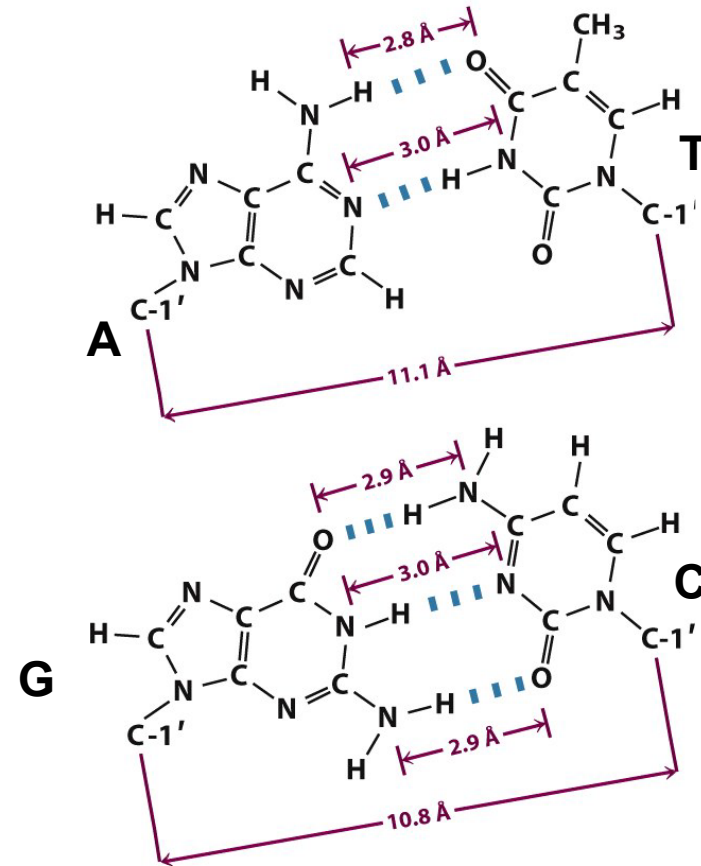
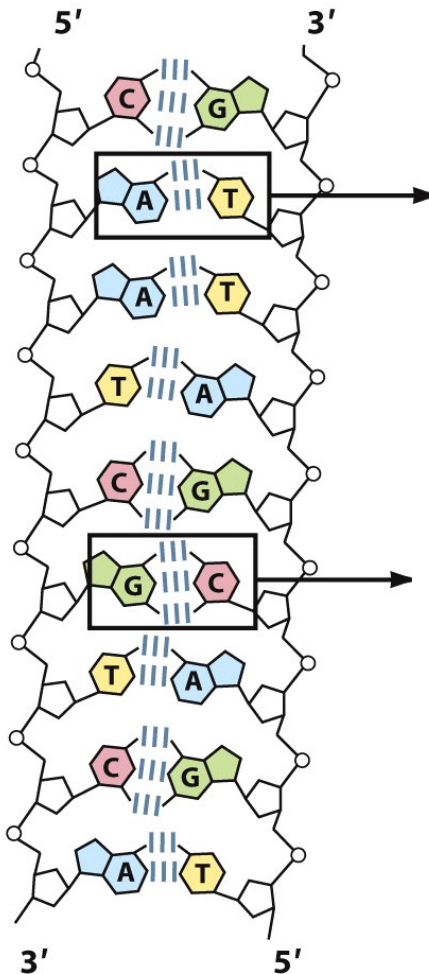


Figure 8-11  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

## B. Structura tridimensională a ADN-ului

Cele 2 catene antiparalele nu sunt identice din punct de vedere al ordinii (secvenței) de nucleotide, însă sunt înrudite pe bază de complementaritate - **secvențe complementare**.

3. Legăturile de H se formează întotdeauna între o bază purinică și una pirimidinică - dimensiunea unei perechi de baze complementare (pb) și deci distanța dintre cele 2 catene complementare este constant - **2 nm (20 Angstromi, Å)**;

4. Cele două catene complementare se pliază în spațiu și formează **un helix dublu** orientat spre **dreapta**.

**O spiră completă a dublului helix-ului are 10 pb - 3.4 nm**

•Au fost descrise **două șanțuri**:

- **șanțul mare** – larg de 22 Å
- **șanțul mic** – larg de 12 Å

Cat de lungi sunt cele 2 șanțuri?

