

# Элементы С, N, O, P и S как основа жизни на Земле

Ольга А. Донцова

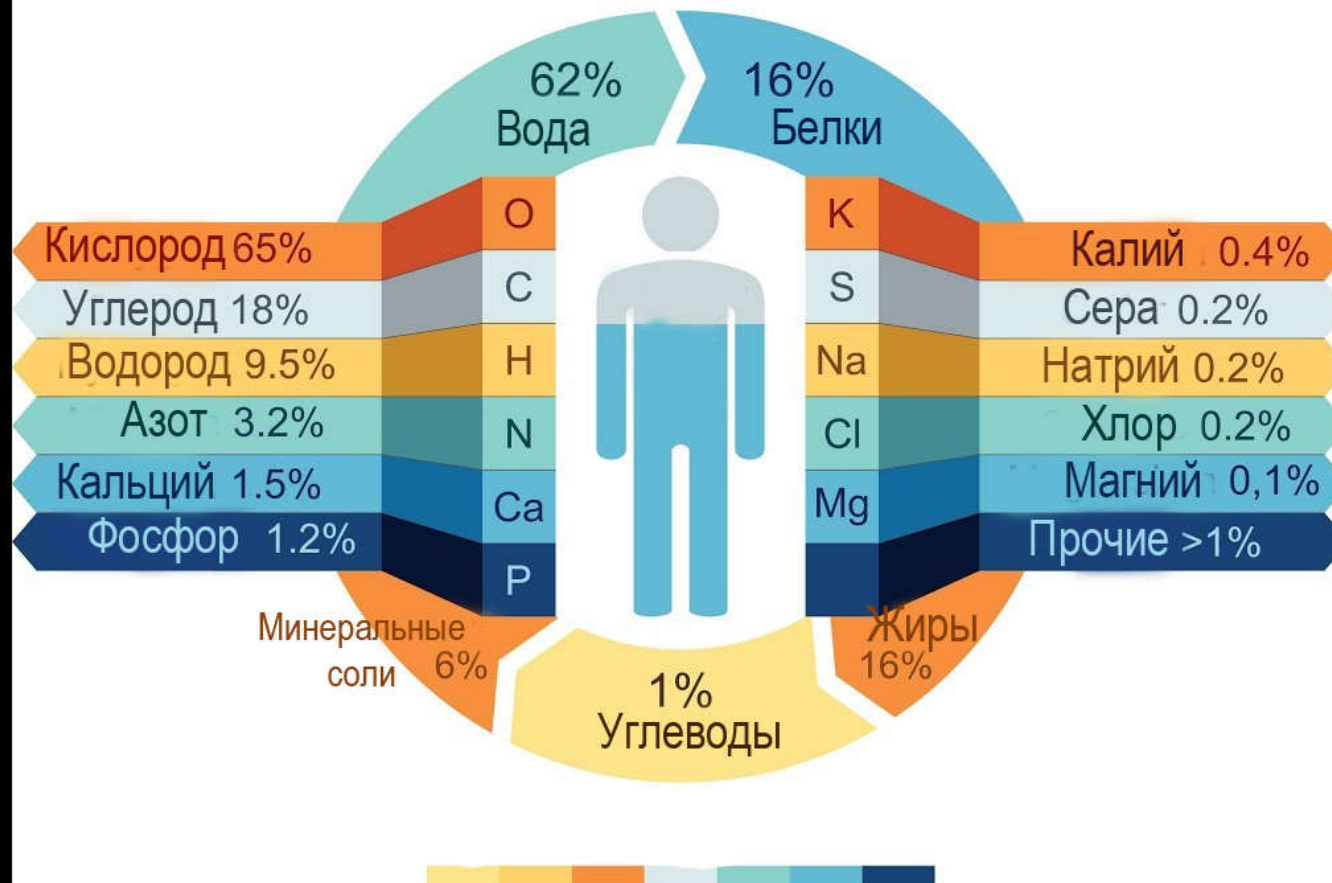
профессор, академик РАН

Зав. кафедрой химии природных соединений

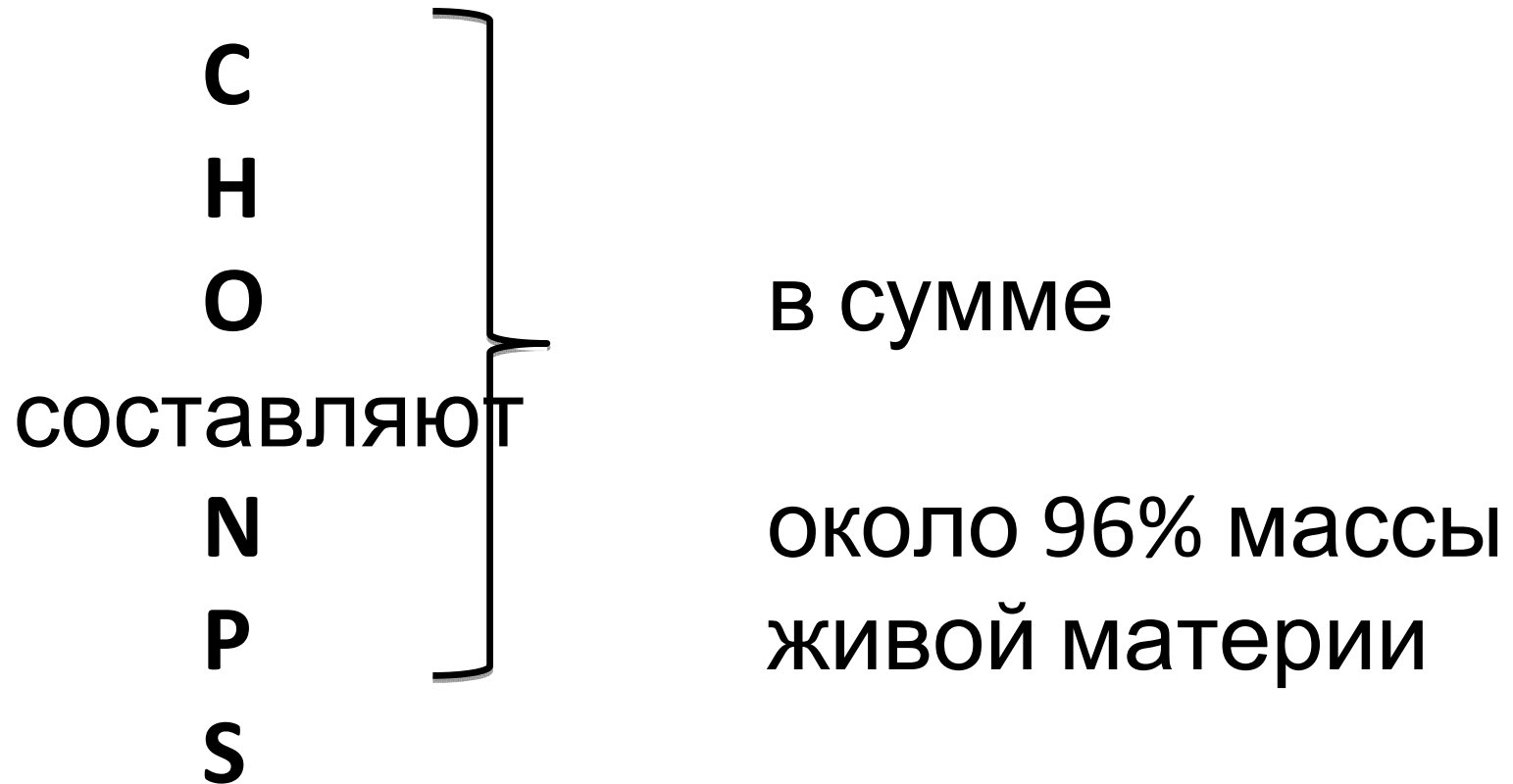
Химический факультет

МГУ имени М.В. Ломоносова

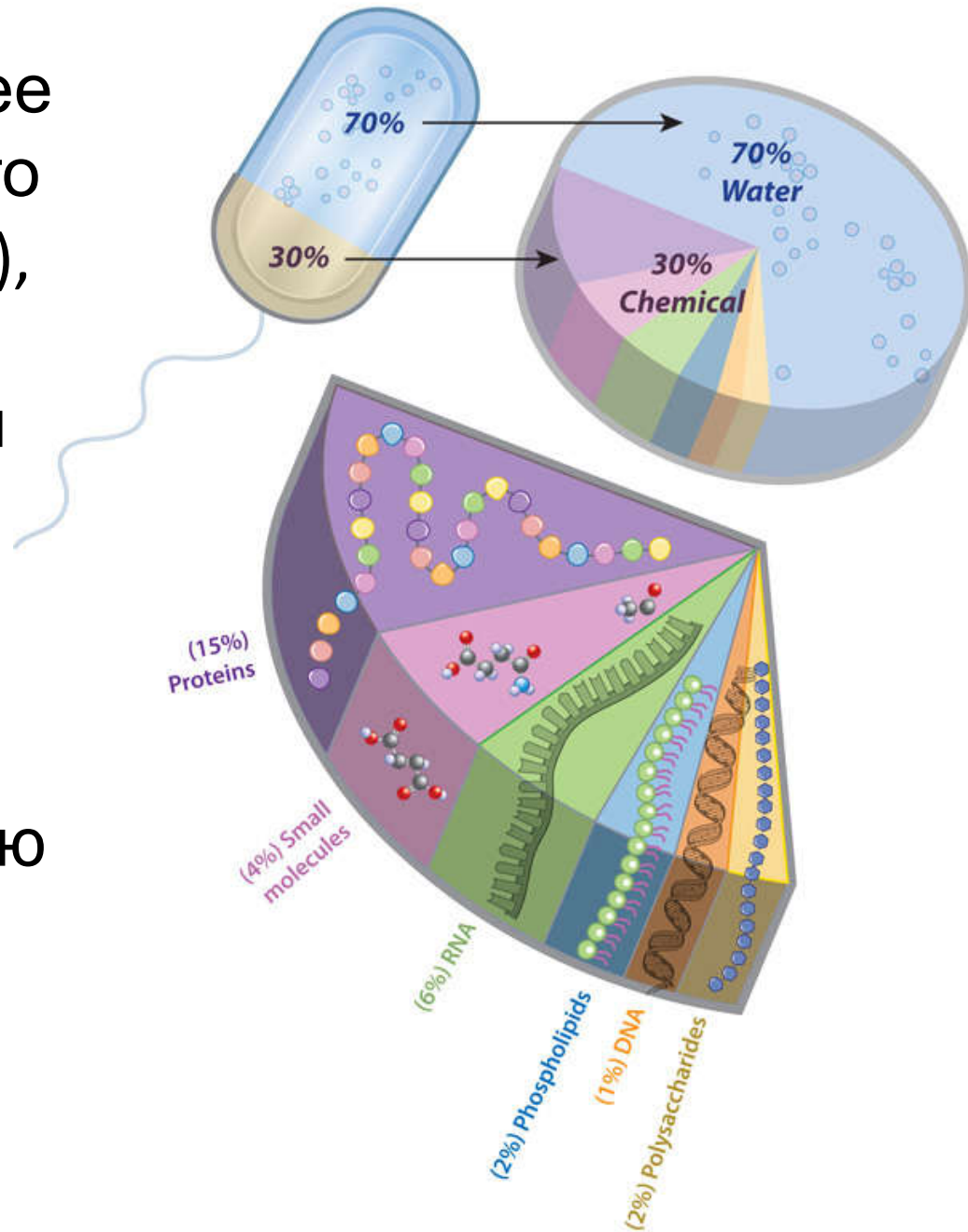
# Содержание химических элементов в теле человека (масс.%)



# Элементы С, N, O, P и S как основа жизни на Земле



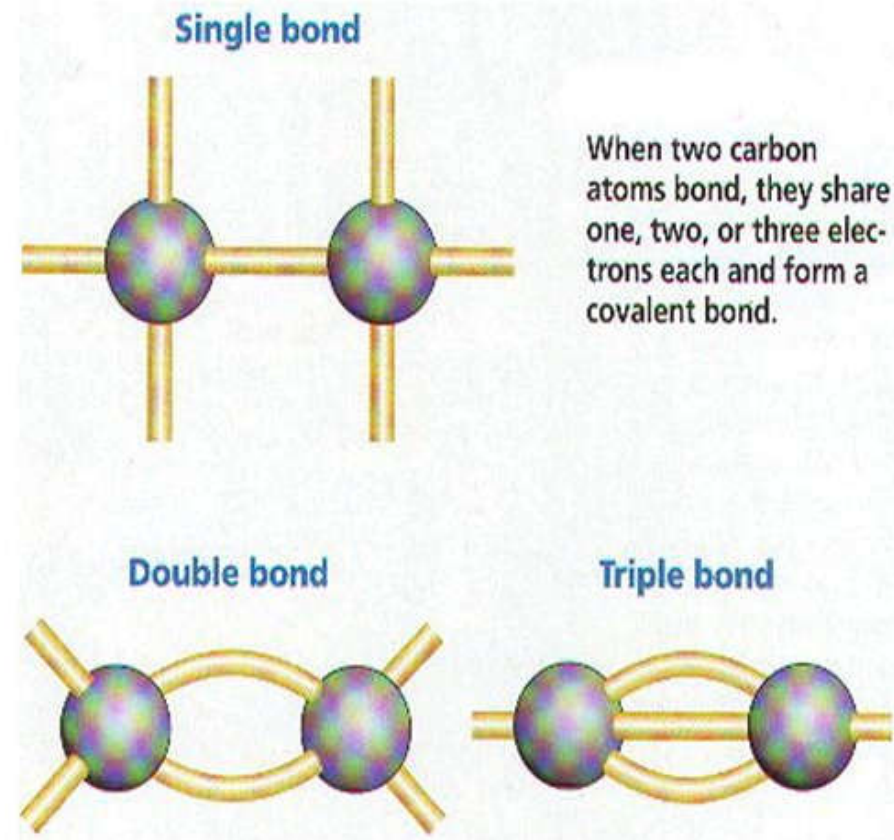
После **O** (наибольшее содержание которого приходится на воду), самым распространенным элементом жизни является **C**.  
**C** - основа скелета биомолекул, составляющих живую материю.



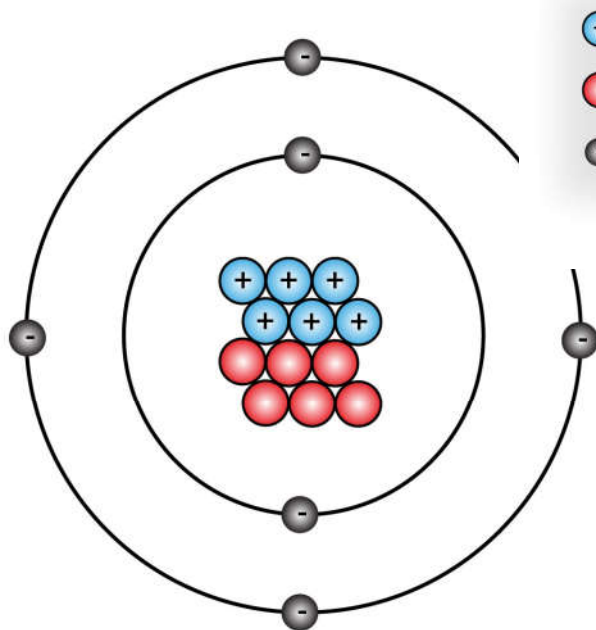
# С – основа скелета биомолекул

Молекулы, образующие основу живой материи, **органические** (т.е. их скелет в основном образован ковалентными связями на основе С)

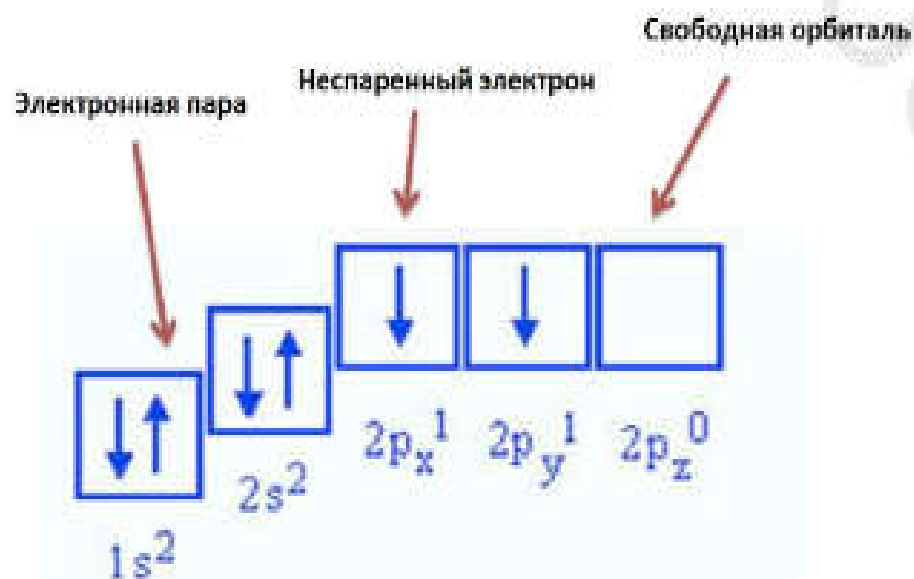
С может образовывать различные типы ковалентных связей как с атомами С, так и с другими элементами



# Основа многообразия органических соединений – различные типы гибридизации валентных электронов атома С



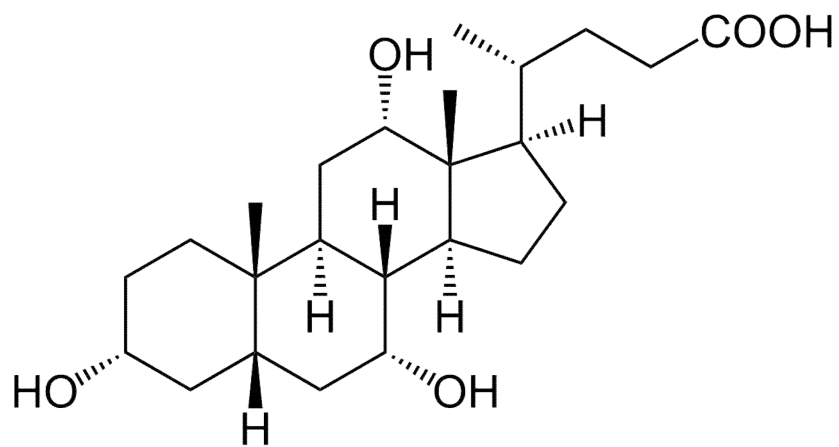
Carbon 12  
6 Protons  
6 Neutrons



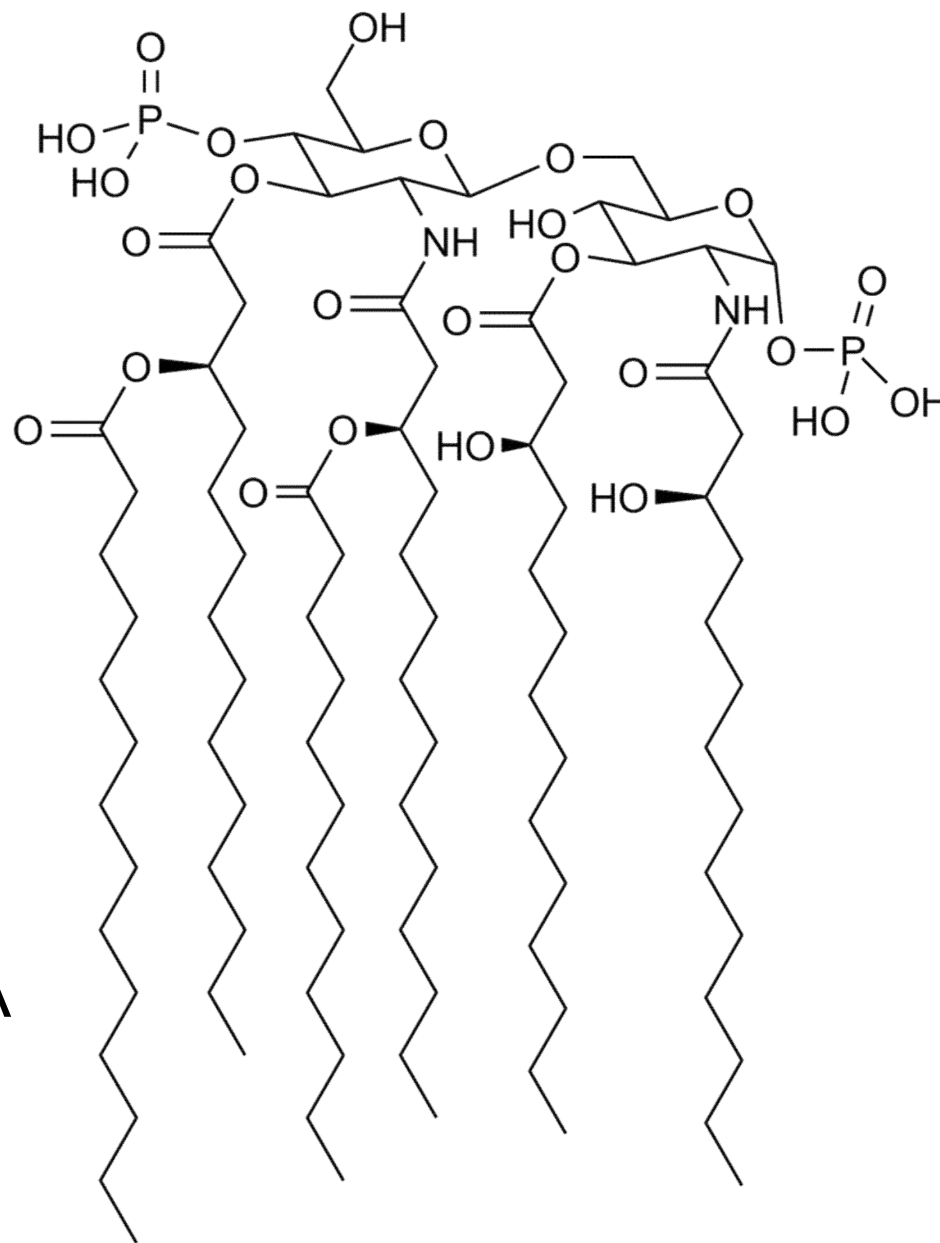
4 валентных электрона  
нет неподделенных электронных пар

# Примеры С-С связей в природных молекулах

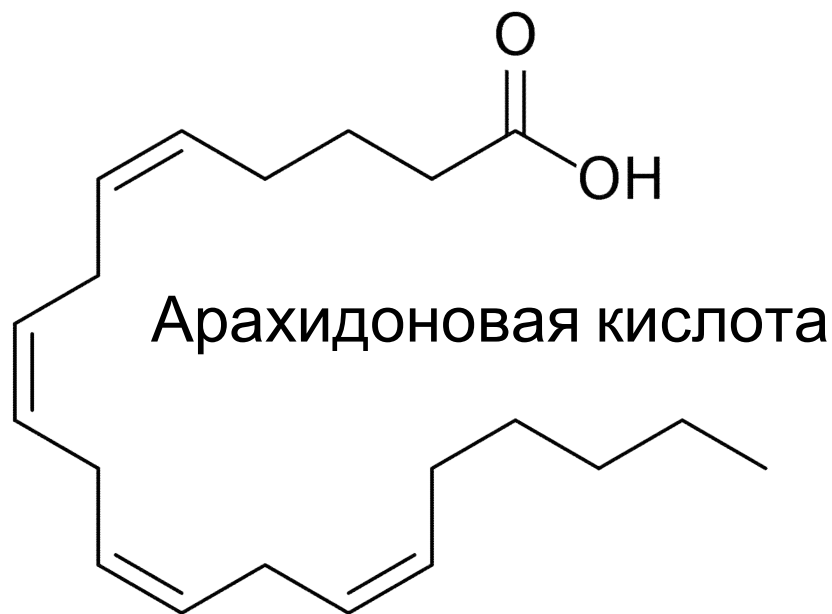
Холевая кислота



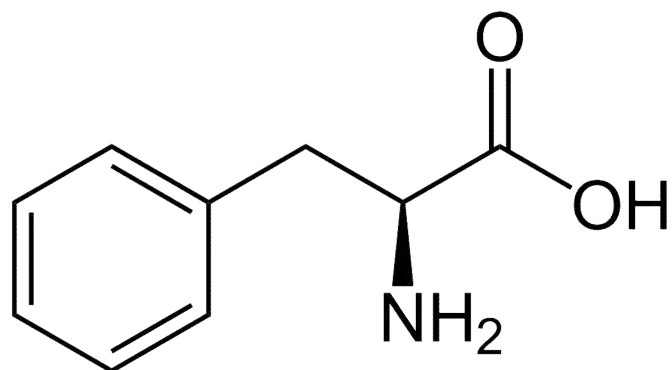
Липид А



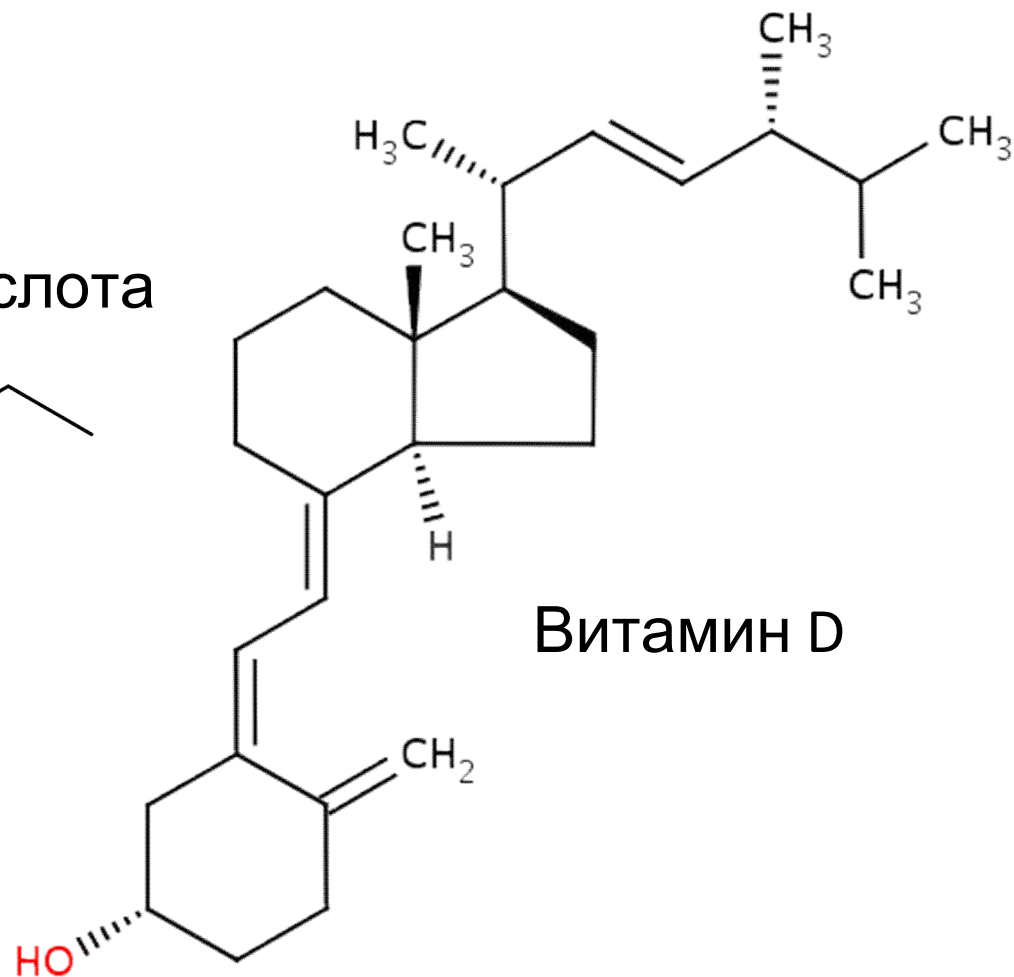
# Примеры C=C связей в природных молекулах



Арахидоновая кислота



фенилаланин



Витамин D



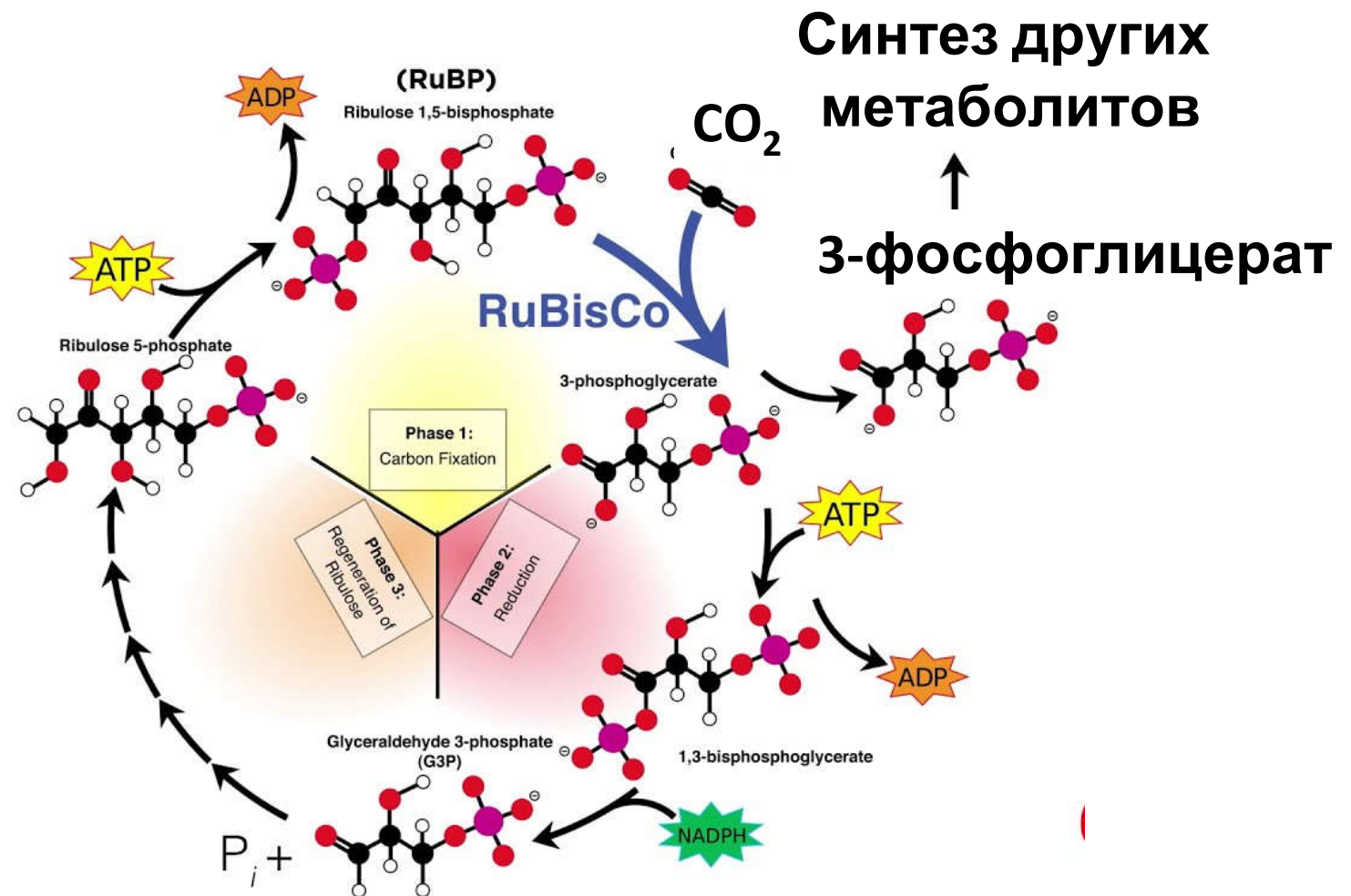
# Круговорот углерода в природе



Только фотосинтезирующие организмы могут создавать органические молекулы, используя  $\text{CO}_2$  в качестве источника углерода

# Круговорот углерода в природе

Только фотосинтезирующие организмы могут создавать органические молекулы, используя  $\text{CO}_2$  в качестве источника углерода



# Радиоуглеродный анализ

Изотоп C: Содержание в природе: Период полураспада:

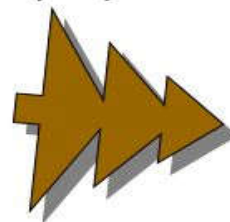
12C	98,9%	стабильный
13C	1,1%	стабильный
14C	следы	5730 лет

CO<sub>2</sub> абсорбируется  
за счет фотосинтеза  
(<sup>12</sup>C + <sup>14</sup>C)



<sup>14</sup>C распадается,  
но замещается  
за счет <sup>14</sup>CO<sub>2</sub>

умершее дерево  
не может больше  
абсорбировать CO<sub>2</sub>



<sup>14</sup>C распадается  
необратимо

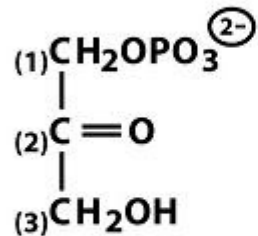


археологический возраст  
органики  
определяют по  
соотношению  
<sup>14</sup>C/<sup>12</sup>C

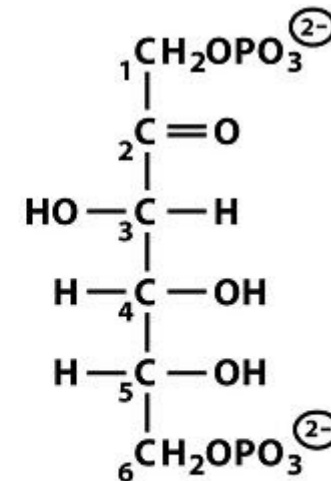
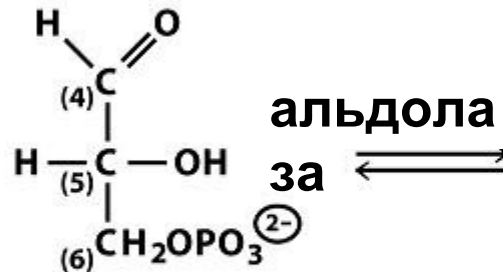
# Круговорот углерода в природе

Все прочие организмы (включая человека) могут только удлинять имеющиеся С-С скелеты, перегруппировывать их или разрушать

Пример удлинения скелета:



+



дигидроксиацетон-  
1,6-

фосфат  
(3 атома С)

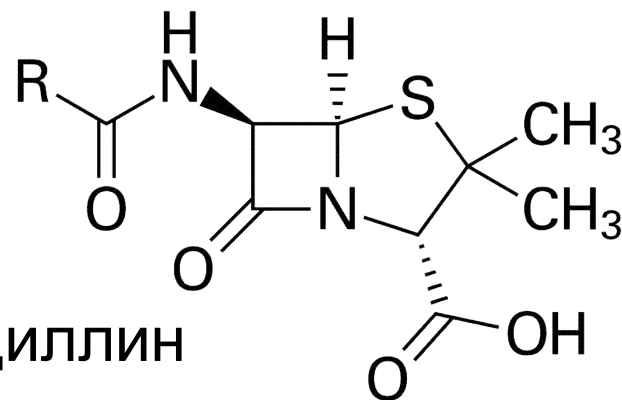
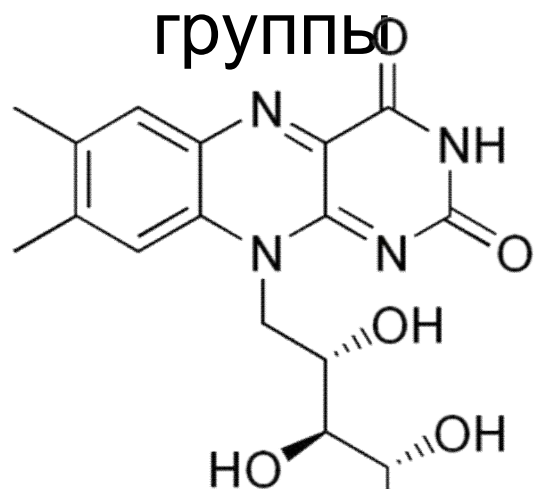
глицеральдегид-  
3-фосфат  
(3 атома С)

фруктозо-

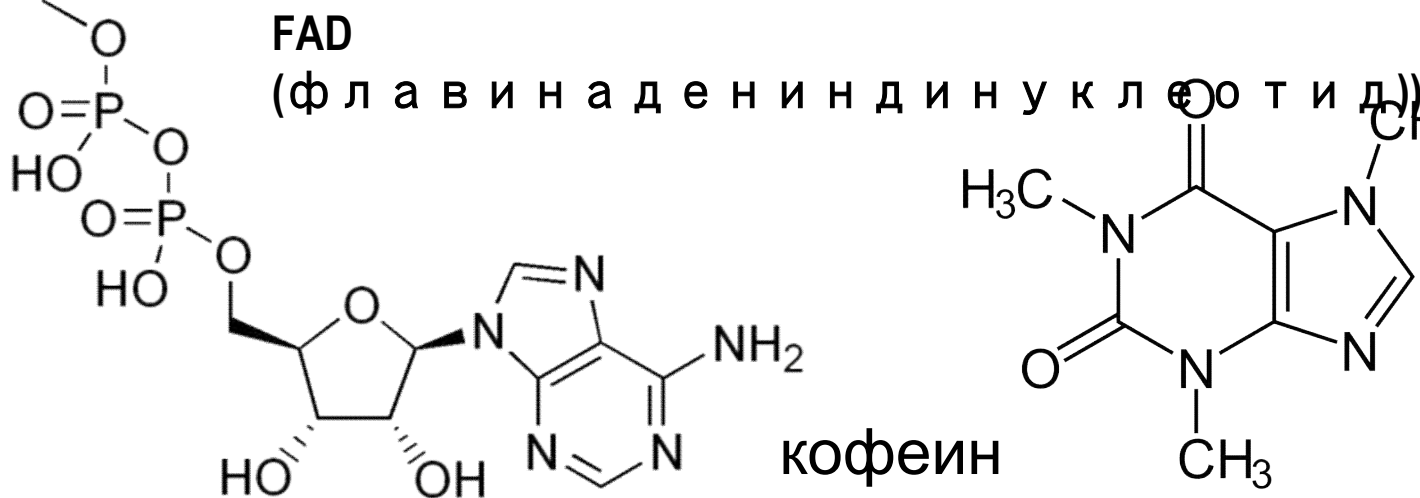
бисфосфат  
(6 атомов С)

# O, N, S и P в биомолекулах

могут входить в скелет или в функциональные группы

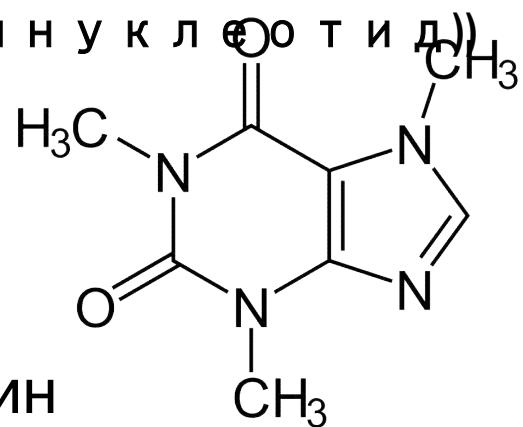


пенициллин



FAD

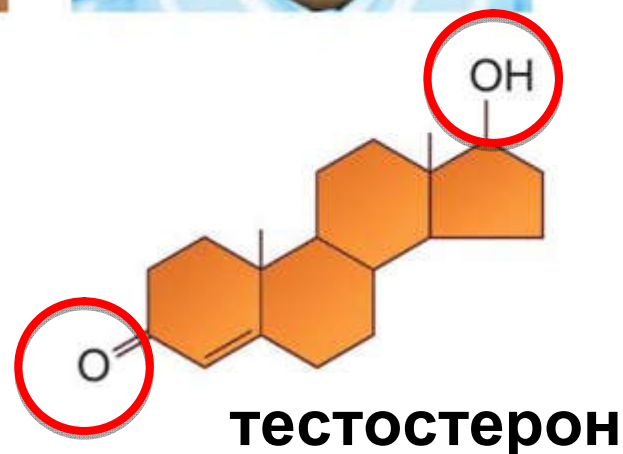
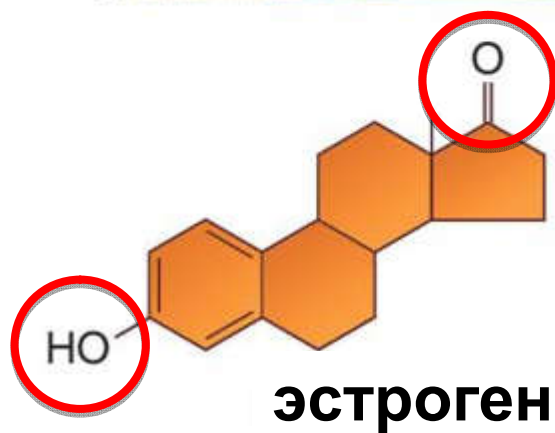
(ф л а в и н а д е н и н д и н у к л е о т и д)



кофеин

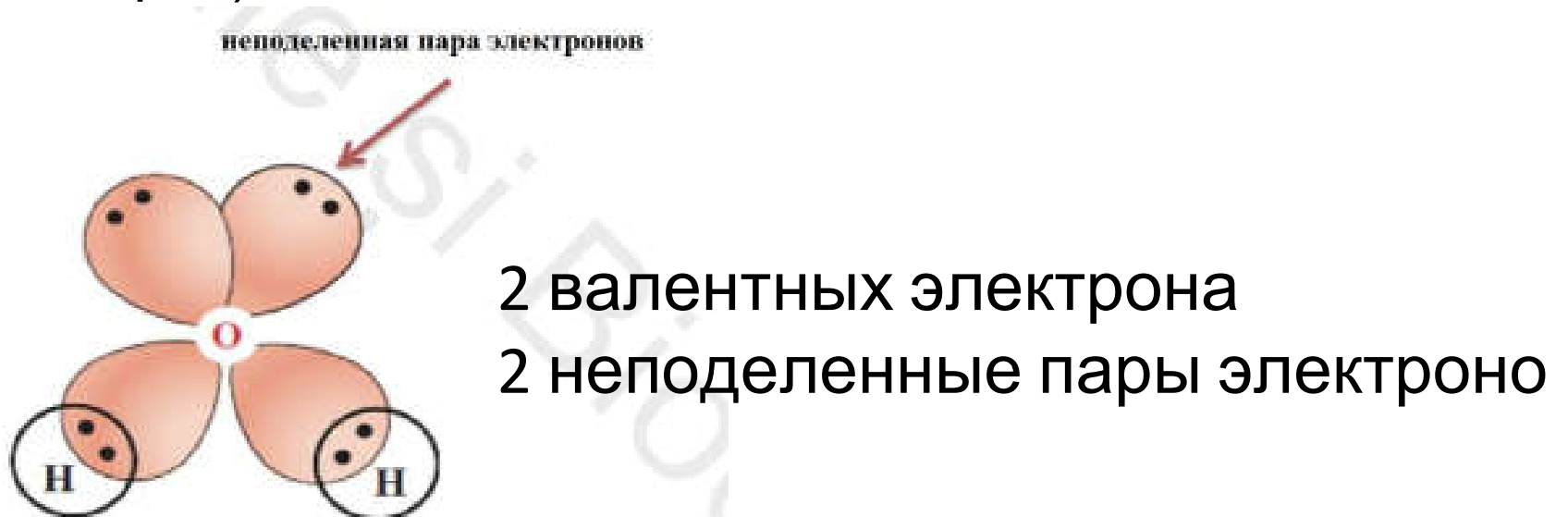
# О, N – основа разнообразных функциональных групп и

взаимодействий между ними  
Функциональные группы определяют специфические свойства органических молекул



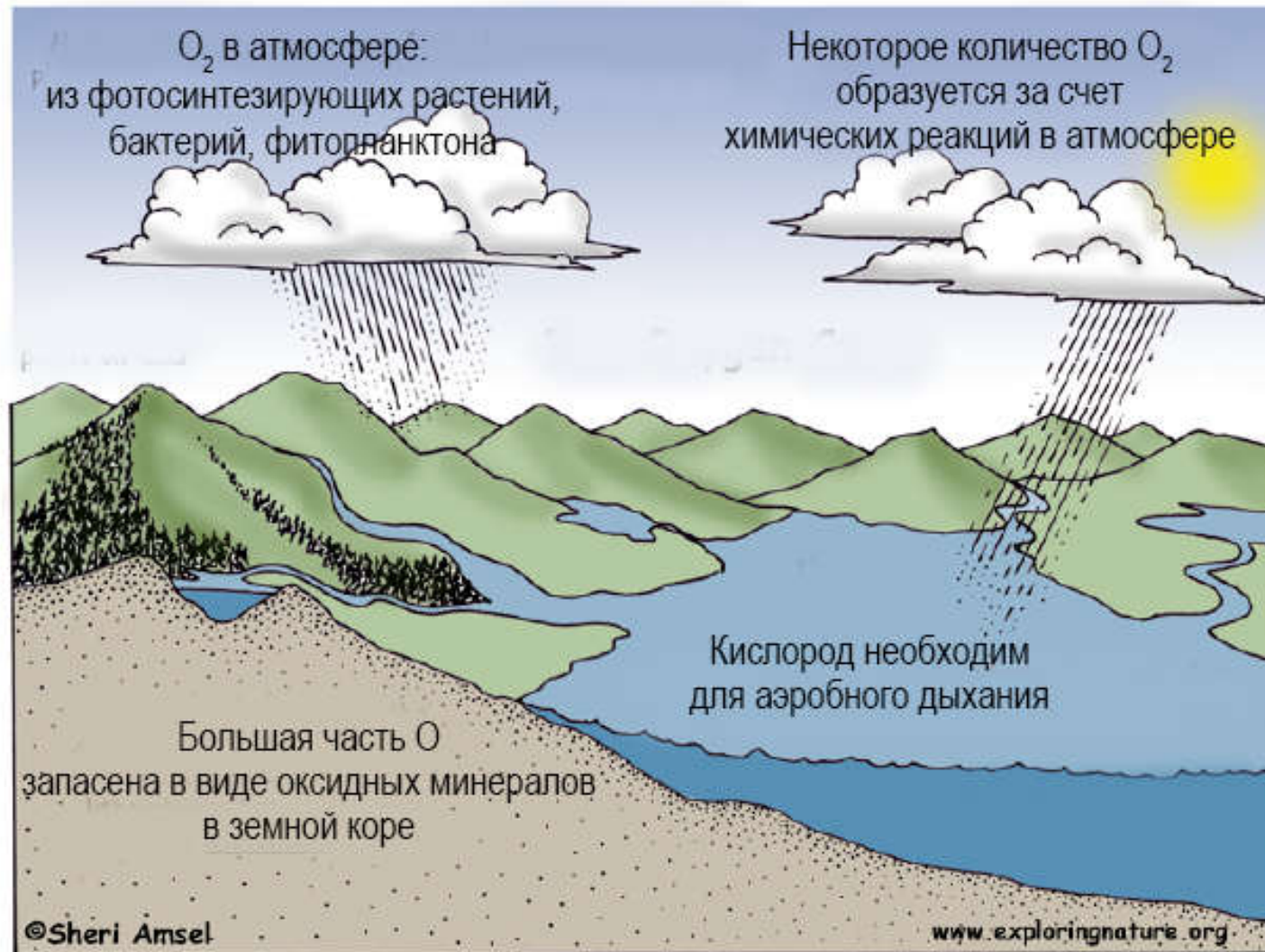
# Кислород: O

Встречается в природе как в свободном виде ( $O_2$ ), так и в составе биомолекул (белков, углеводов, липидов и подавляющего большинства других метаболитов и биополимеров)



- В природных соединениях атом O электроотрицателен.
- Атом O одержит 2 неподеленные электронные пары, что обуславливает нуклеофильные свойства O-содержащих молекул.

# Круговорот кислорода в природе





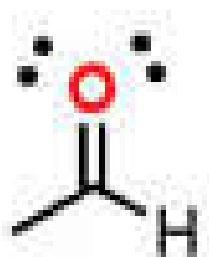
# Основные функциональные группы с участием O



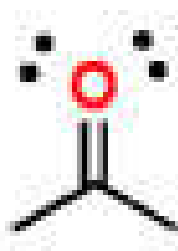
гидроксильная группа



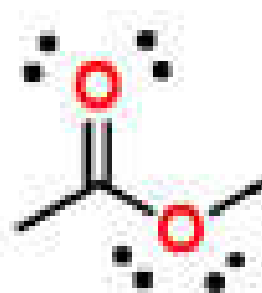
эфирная группа



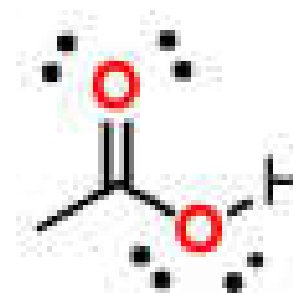
альдегидная группа



кетогруппа

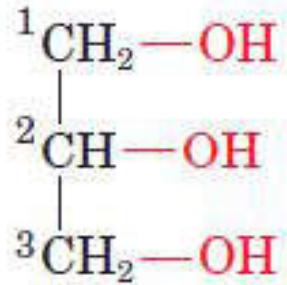


сложный эфир

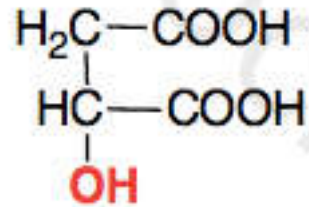


карбоксильная группа

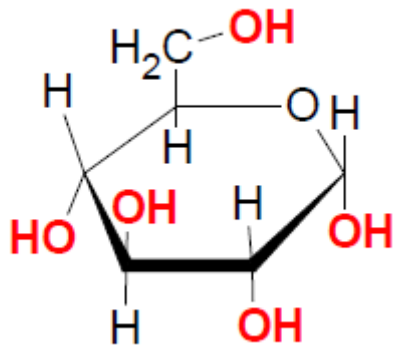
# Примеры биомолекул с этими группами



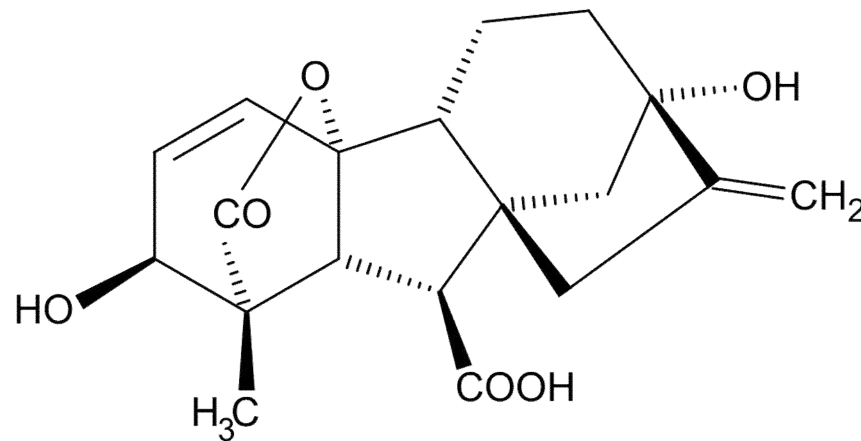
Глицерин



Яблочная кислота



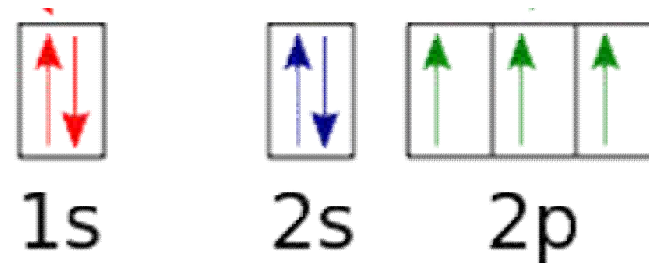
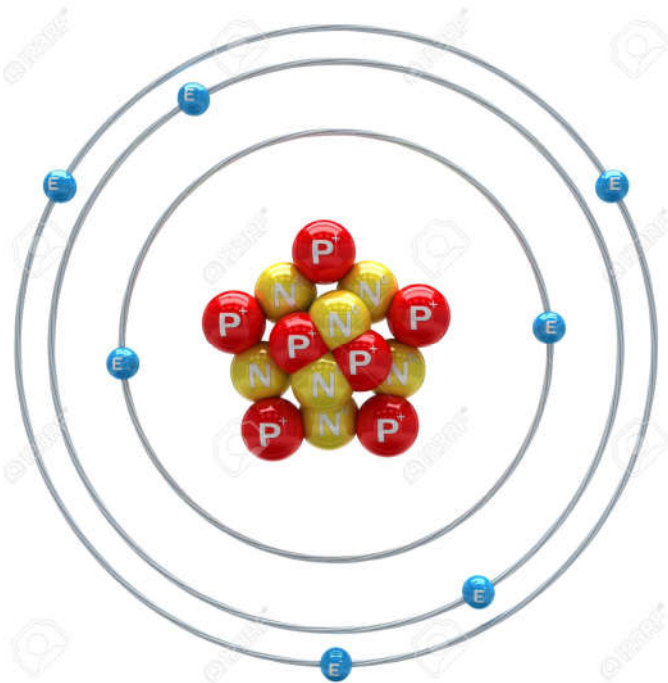
Глюкоза



Фитогормон гиббереллин

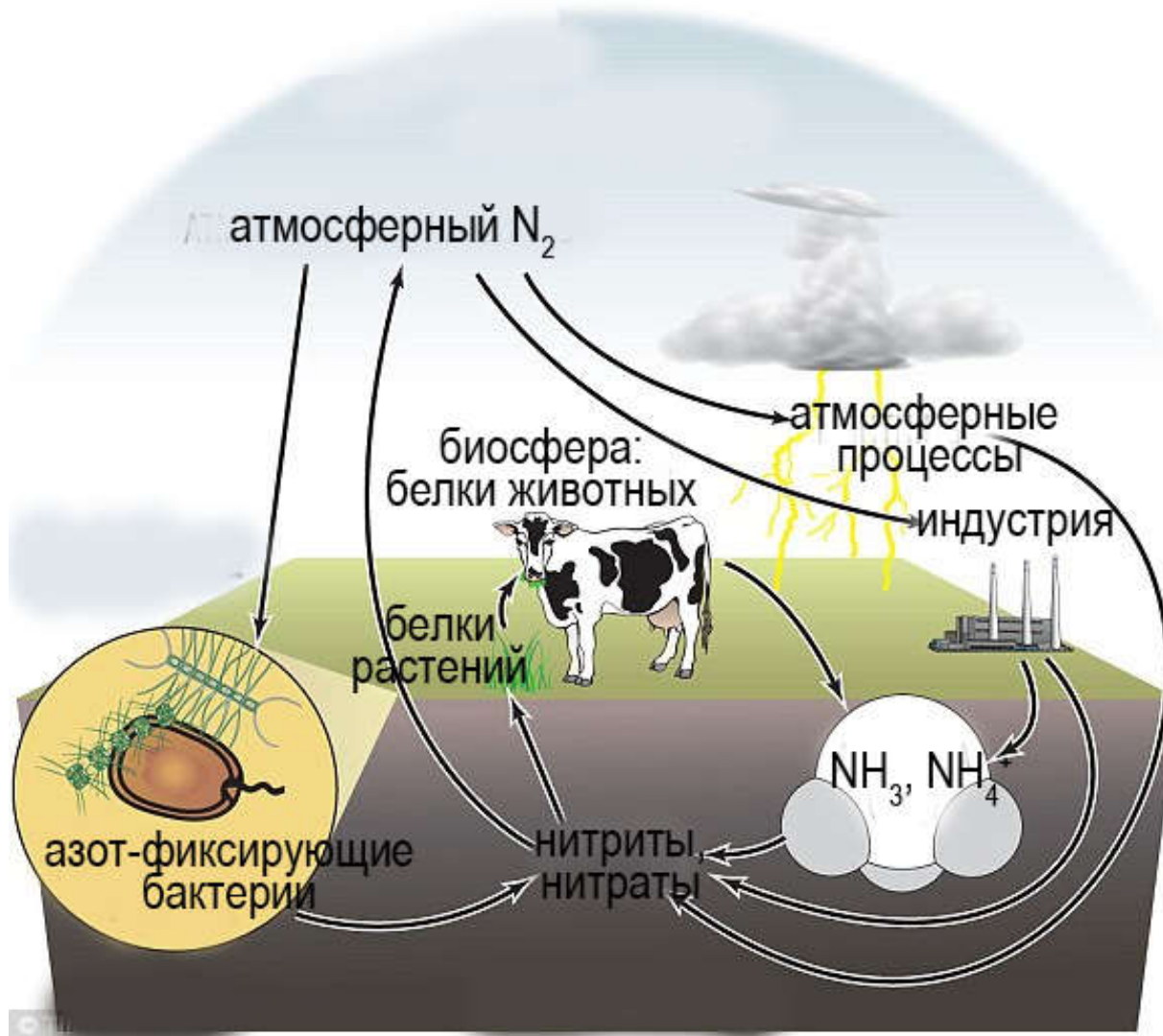
# Азот: N

Встречается в живой природе в свободном виде ( $N_2$ ), в составе неорганических молекул и ионов ( $NO$ ,  $NH_4^+$ , нитраты, нитриты) и органических молекул (белков, нуклеиновых кислот, биогенных аминов, алкалоидов и многих других)



3 валентных электрона  
1 неподеленная пара электронов

# Круговорот азота в природе



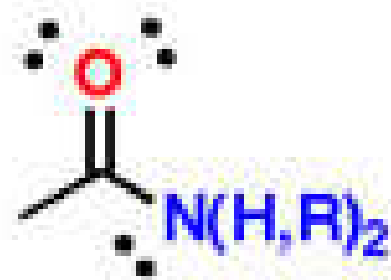
# Круговорот азота в природе

- Животные (в т.ч. человек) могут включать азот в состав биомолекул *de novo* только в виде  $\text{NH}_4^+$ , а в остальном используют азот, уже включенный в состав биомолекул (белки, амины и пр.).
- Некоторые организмы (в т.ч. растения) могут использовать в качестве источника азота как готовые биомолекулы, так и неорганические ионы.
- Лишь немногие уникальные организмы (азотфиксирующие бактерии) могут использовать азот в виде  $\text{N}_2$ , переводя его в неорганические ионы. Для этого в них существует очень сложная молекулярная машина с множеством металл-содержащих кофакторов.

# Основные функциональные группы с участием N

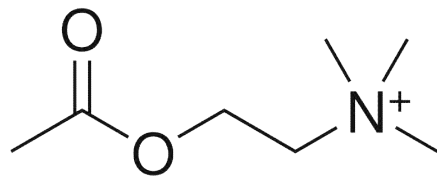


амины

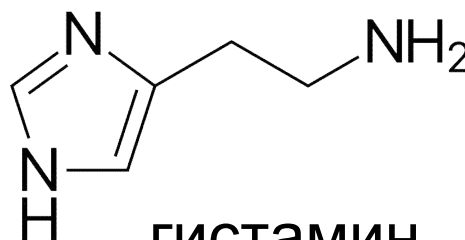


амиды

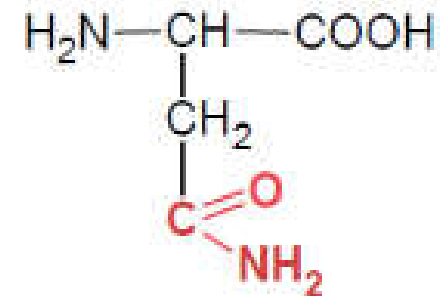
Примеры биомолекул с этими группами



ацетилхолин

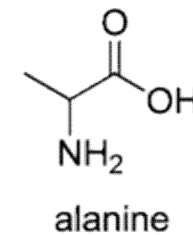
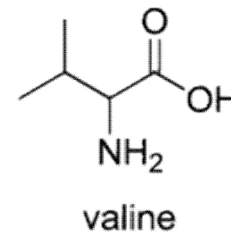
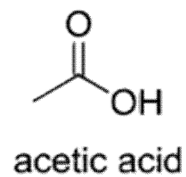
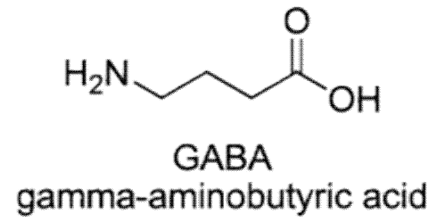
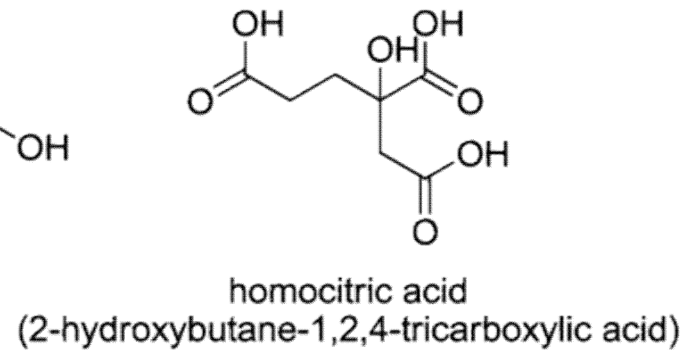
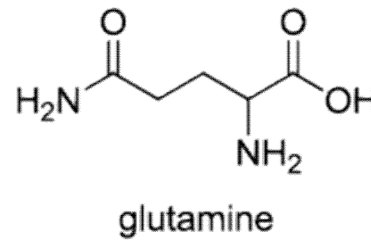
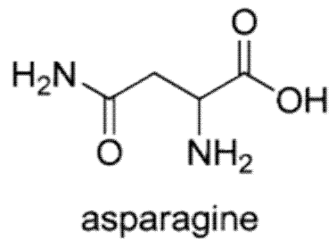
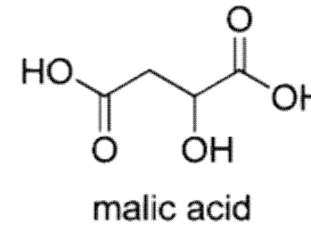
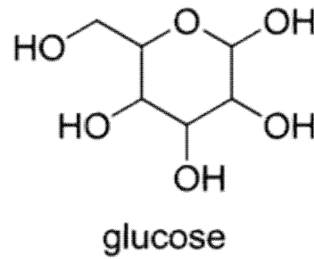
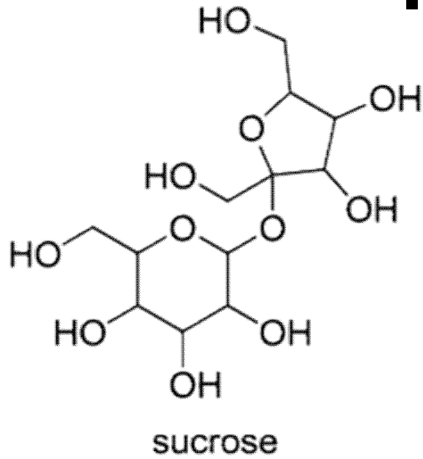


гистамин

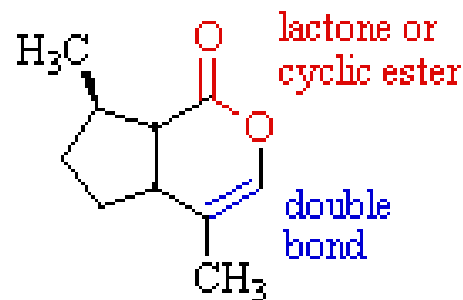


аспарагин

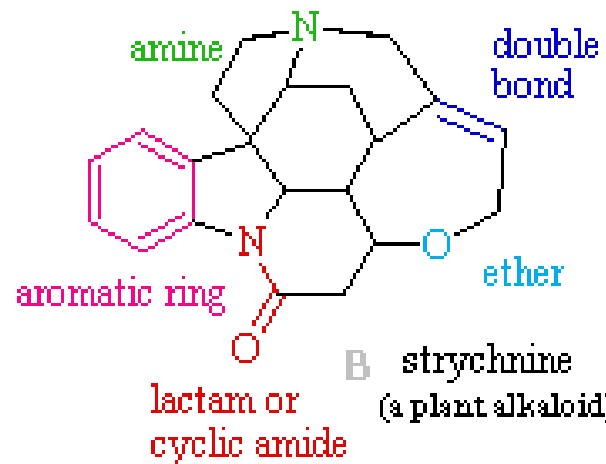
# Большинство биомолекул – полифункциональные



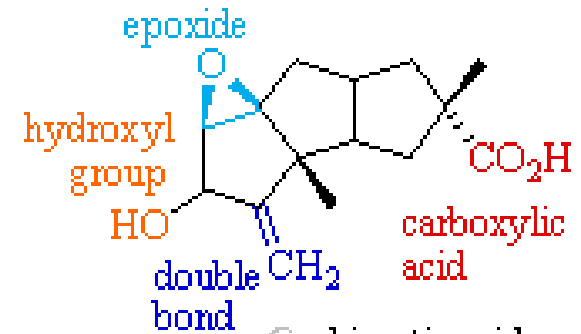
# Большинство биомолекул – полифункциональные



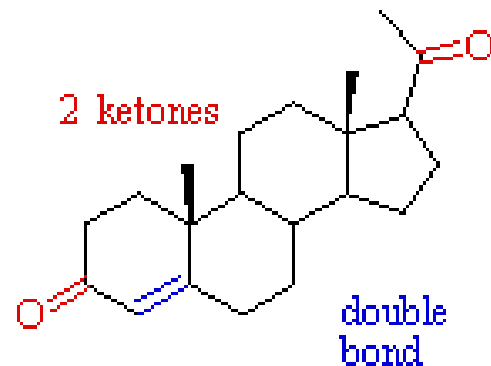
A nepetalactone  
(essence of catnip)



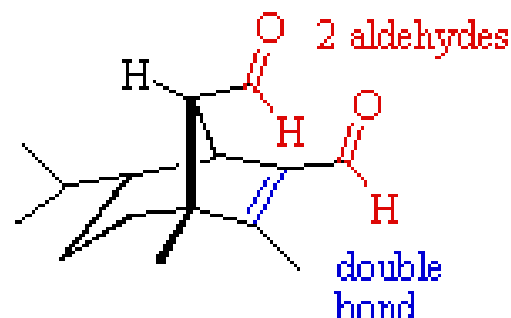
B strychnine  
(a plant alkaloid)



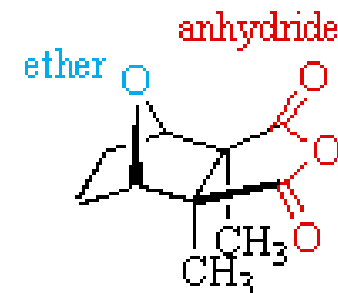
C hirsutic acid  
(a fungal metabolite)



D progesterone  
(a progestin hormone)



E helminthosporal  
(a fungal toxin)



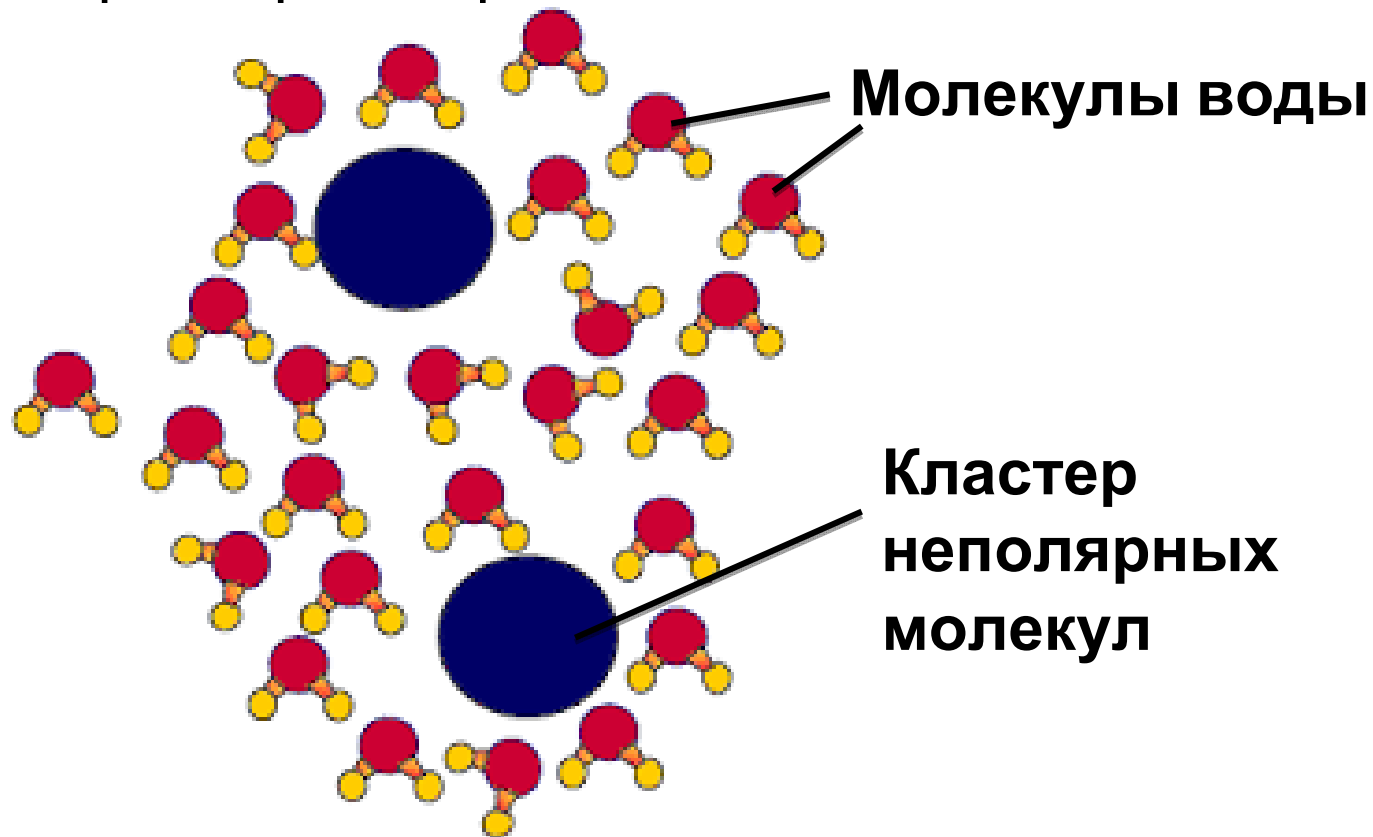
F cantharidin  
(an insect vesicant)



# Нековалентные взаимодействия в биомолекулах

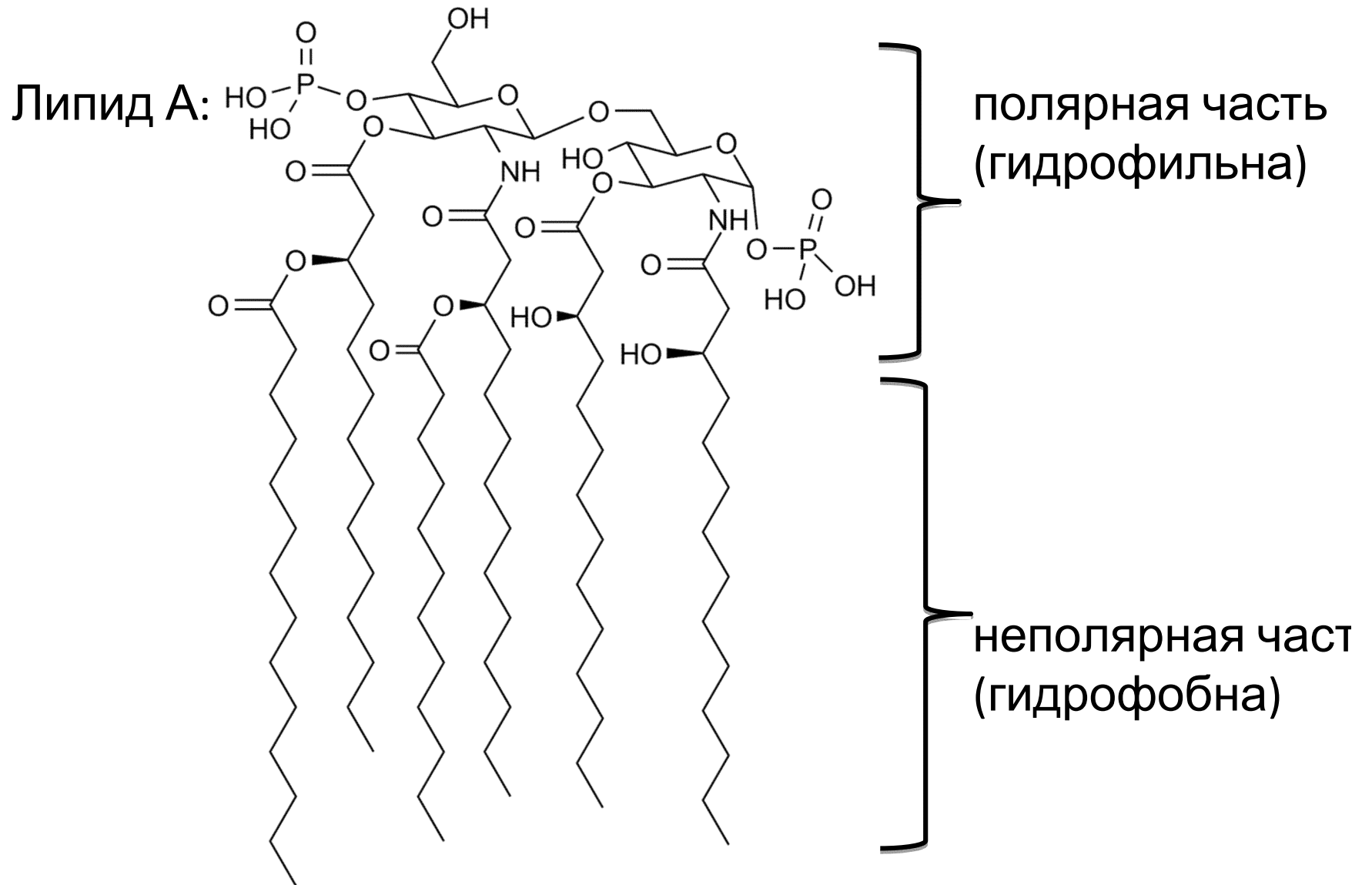
## Гидрофобный эффект

В водном окружении неполярные молекулы (или части молекул) кластеризуются. Таким образом они изолированы от контакта с полярным растворителем.



Связи C-C, C=C - неполярные

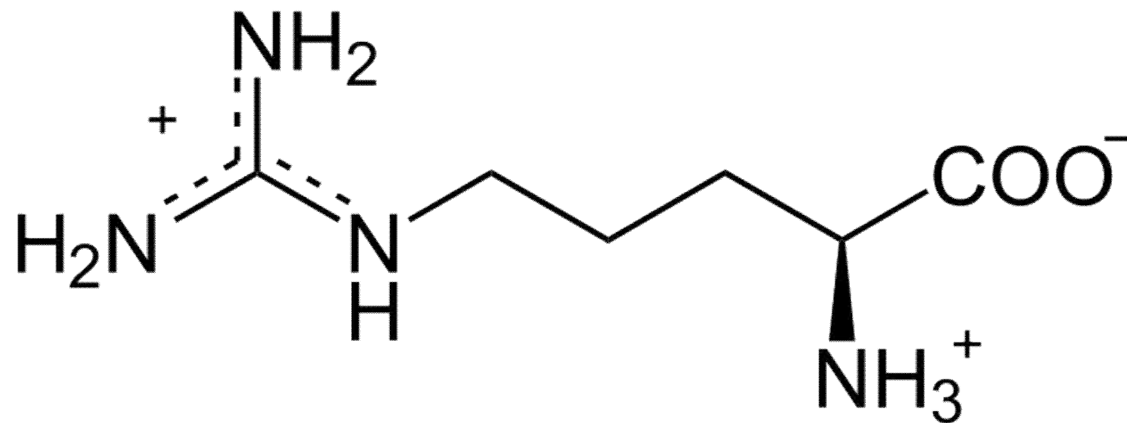
Связи C-N, C-O, C=N, C=O - полярные



# Нековалентные взаимодействия в биомолекулах

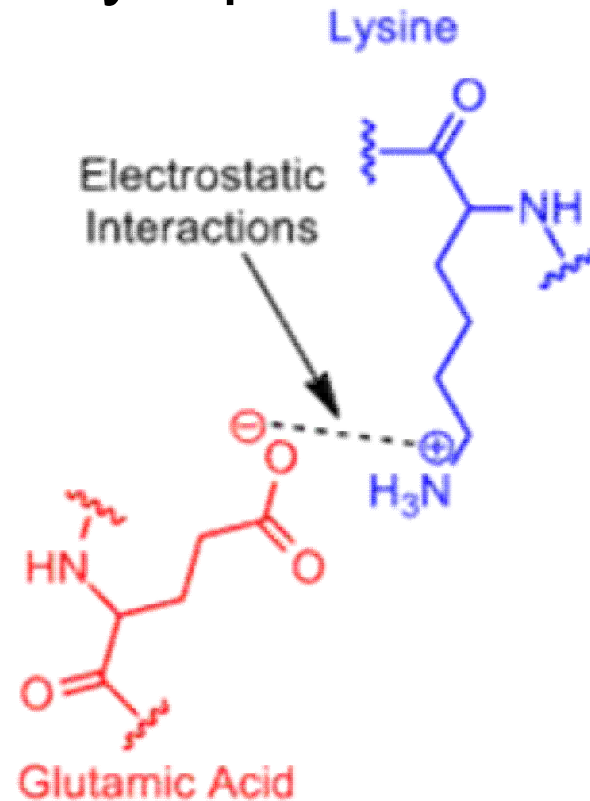
## Ионные

Элементы O и H в составе некоторых функциональных групп склонны к ионизации, в результате чего образуются заряженные частицы (ионы)



Пример: аргинин

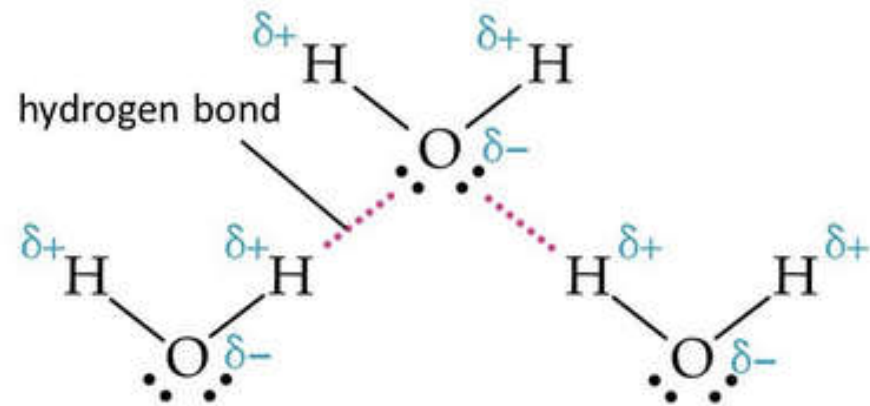
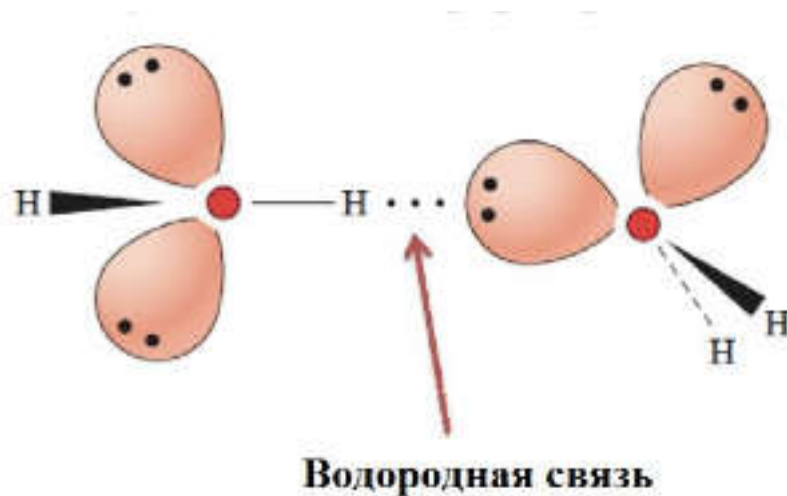
Электростатическое взаимодействие  
разноименно заряженных групп в составе  
биомолекулы – основа внутримолекулярных  
или межмолекулярных **ИОННЫХ СВЯЗЕЙ**



# Нековалентные взаимодействия в биомолекулах

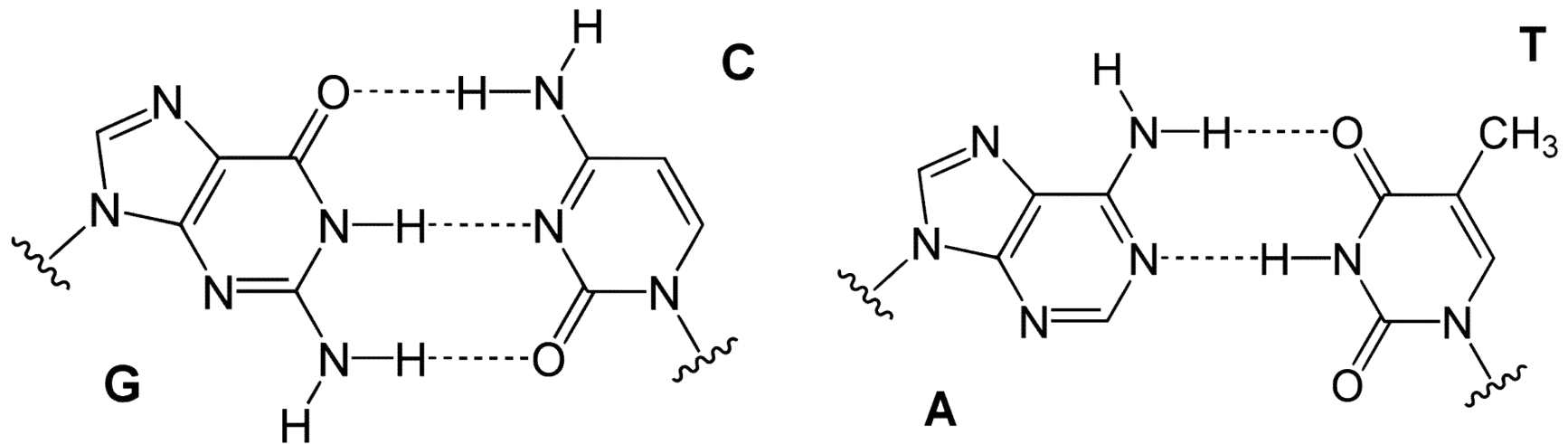
## Водородные связи

Элементы O и N в составе большинства биомолекул сохраняют неподделенные электронные пары. За счет этого может образовываться электростатическое взаимодействие между двумя электроотрицательными атомами через атом H, ковалентно связанный с одним из этих атомов.



# Н – основа водородных связей

Водородные связи относительно непрочные, но в молекулах биополимеров их образуется много, поэтому их суммарный вклад в стабилизацию трехмерной структуры молекулы высок.



Водородные связи, стабилизирующие структуру ДНК

# Р и S в живой природе

## Фосфор: P

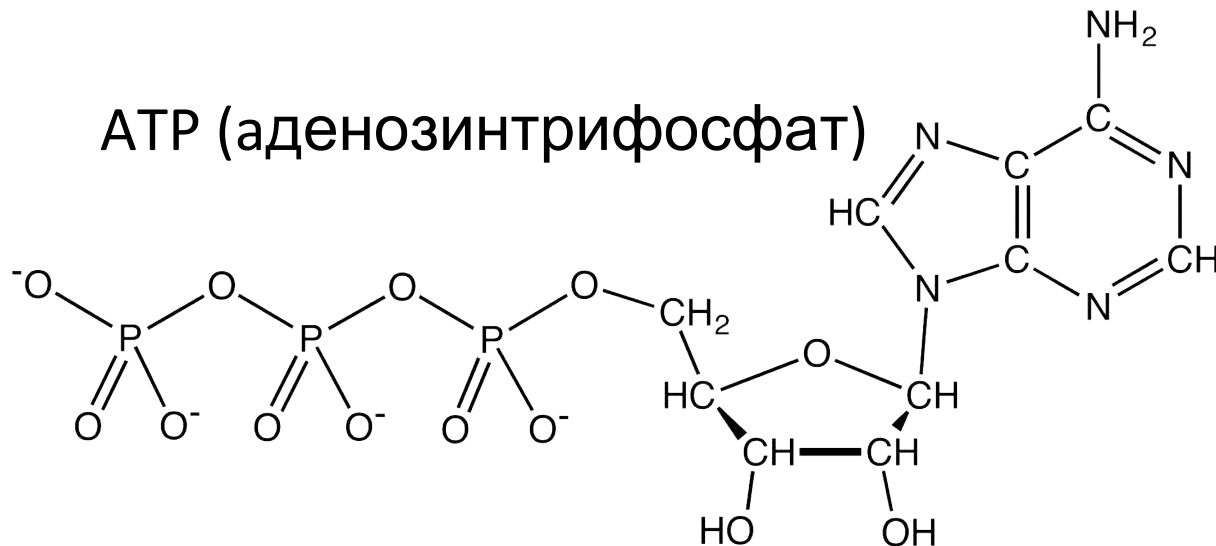
Входит в состав минеральных компонентов живых организмов и органических молекул (в т.ч. фосфолипидов, фосфосахаров, фосфопротеинов, нуклеиновых кислот).

-Система ионов  $\text{HPO}_4^{2-}/\text{H}_2\text{PO}_4^-$  - основная буферная система в клетке, поддерживает pH около 6.5.

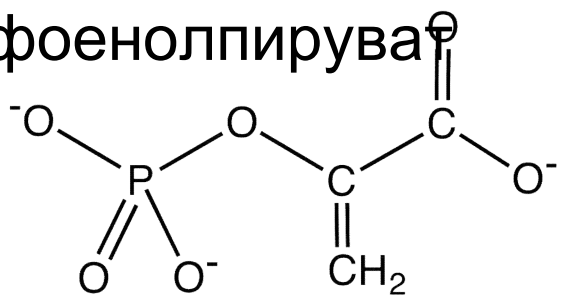
-Гидроксиапатит  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  ) составляет основу скелета позвоночных.

-Составляет основу важнейших макроэргических соединений (АТФ, фосфокреатин, фосфоенолпируват)

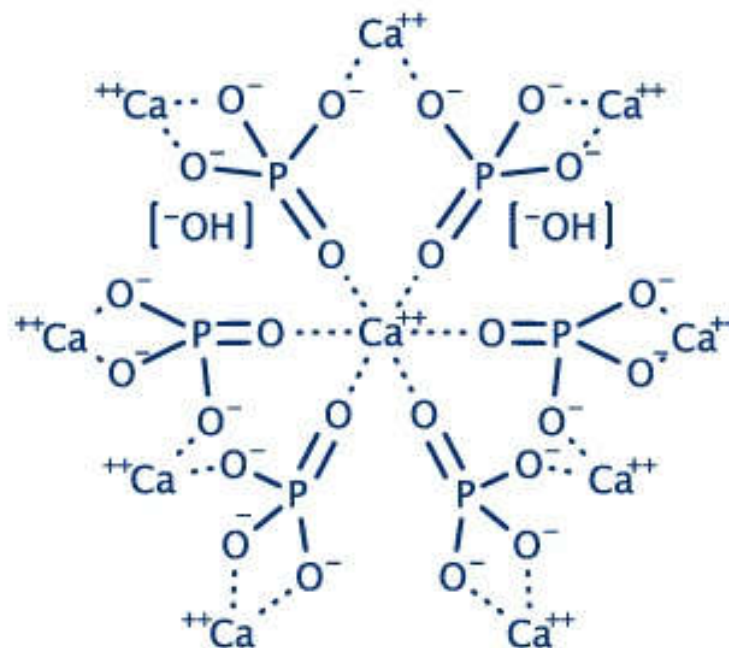
АТР (аденозинтрифосфат)



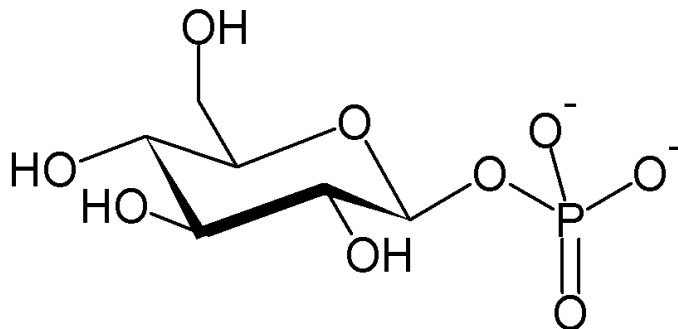
фосфоенолпируват



гидроксиапатит

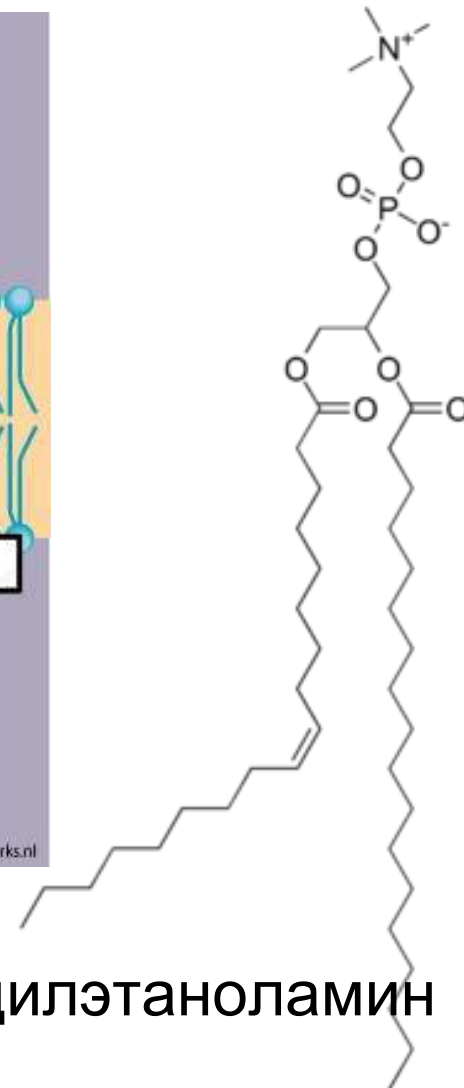
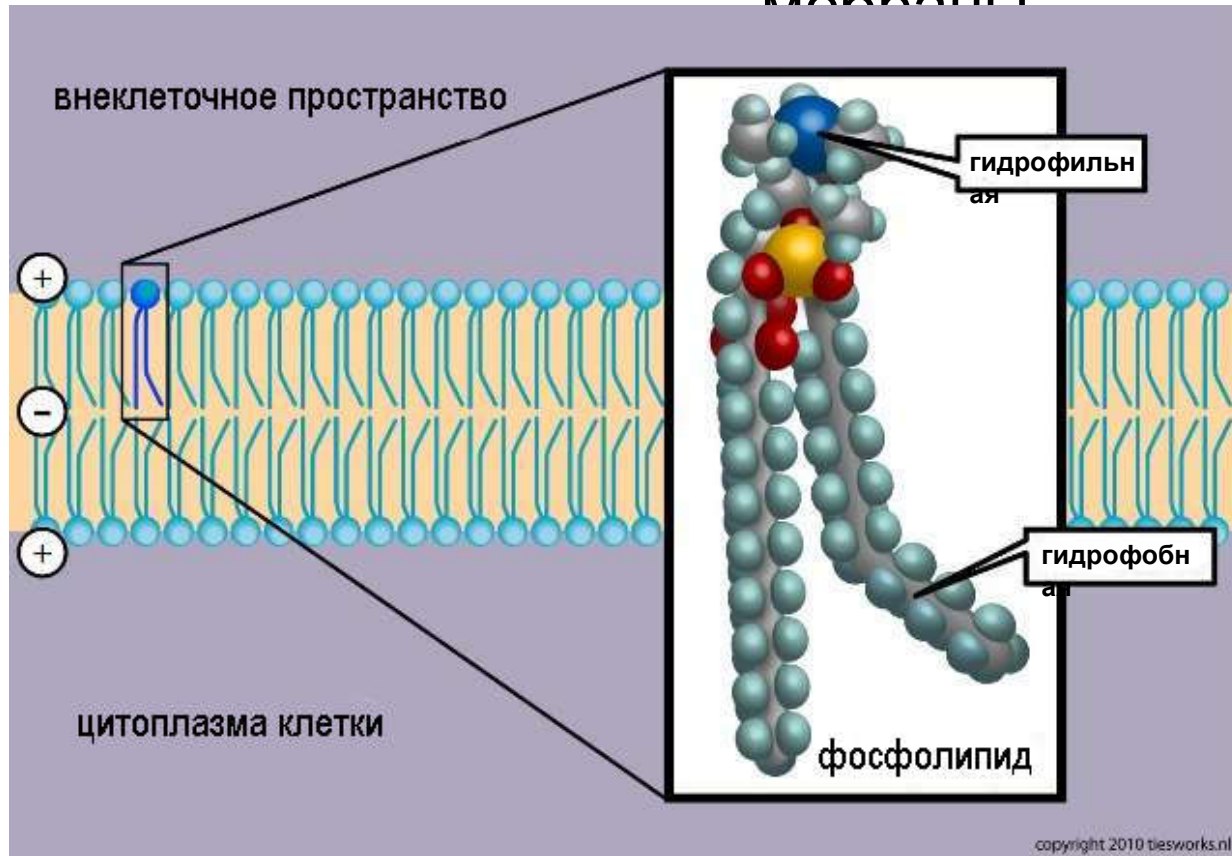


глюкозо-1-фосфат



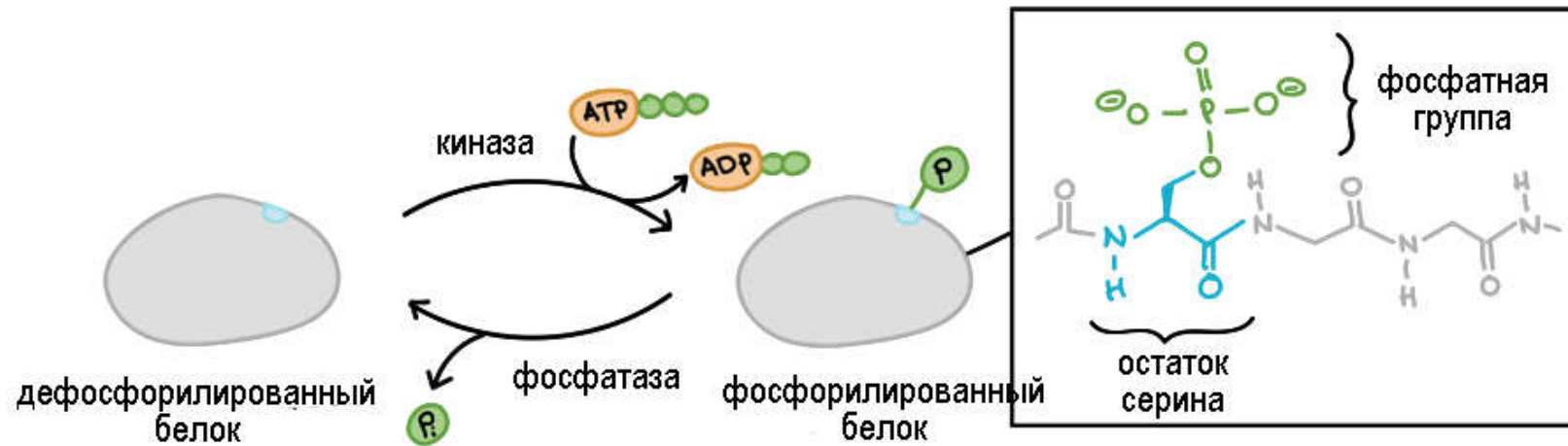


**P** в фосфолипидах: обуславливает амфифильную природу фосфолипидов, благодаря чему они образуют липидный бислой – основу биологической мембраны

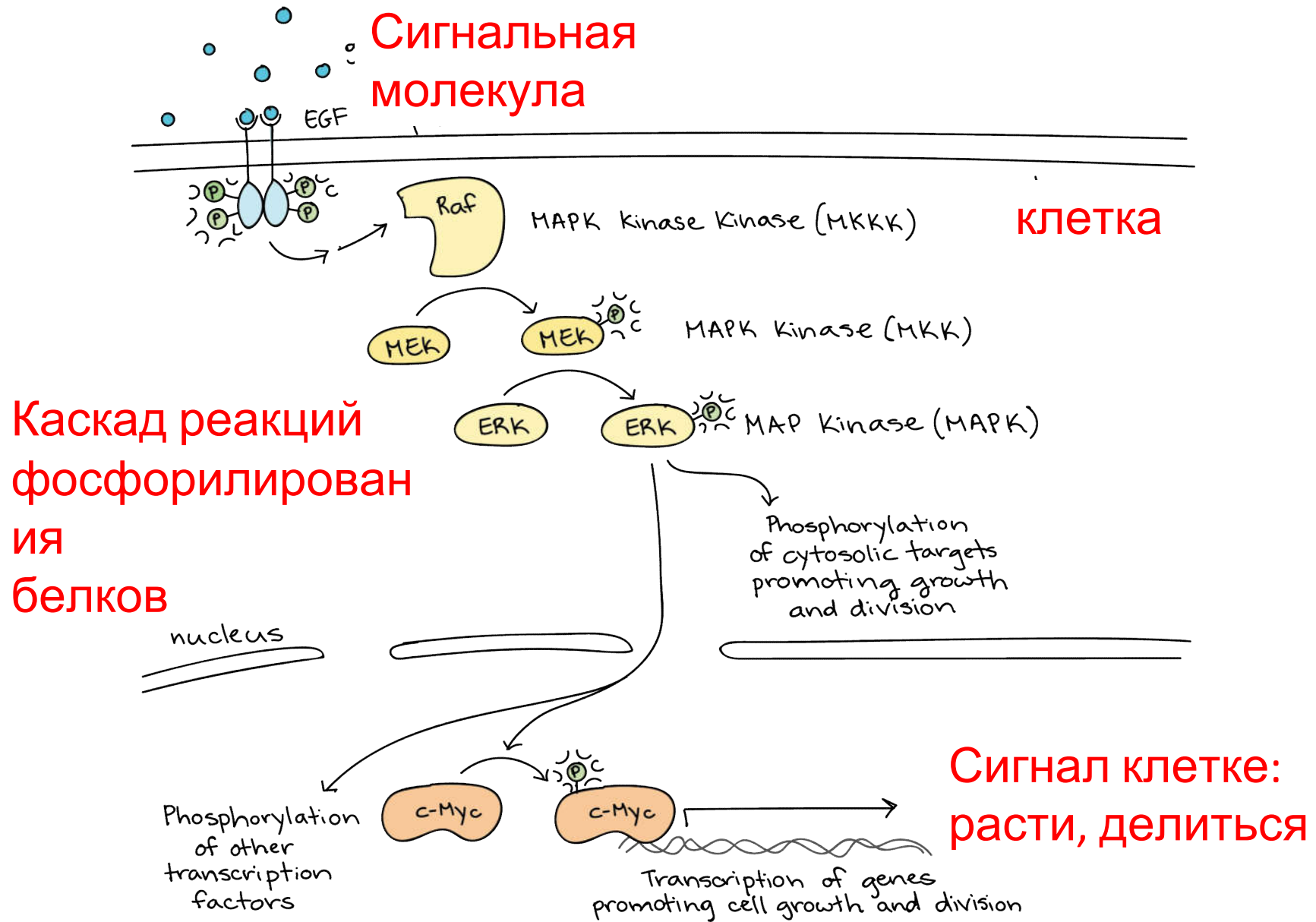


Пример: фосфатидилэтаноламин

**P** в фосфопротеинах: вводится посттрансляционно.  
Фосфорилируются белки обычно по ОН-группам и могут  
быть дефосфорилированы.



# Фосфорилирование/дефосфорилирование белков – основа многих сигнальных путей в клетке

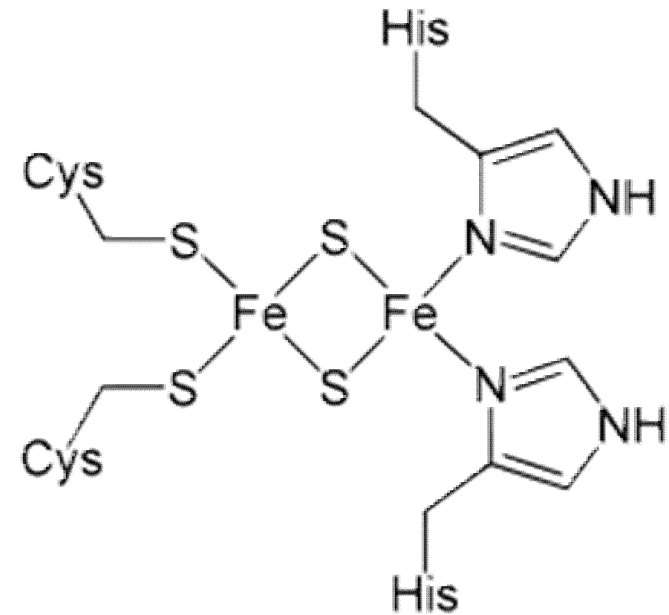
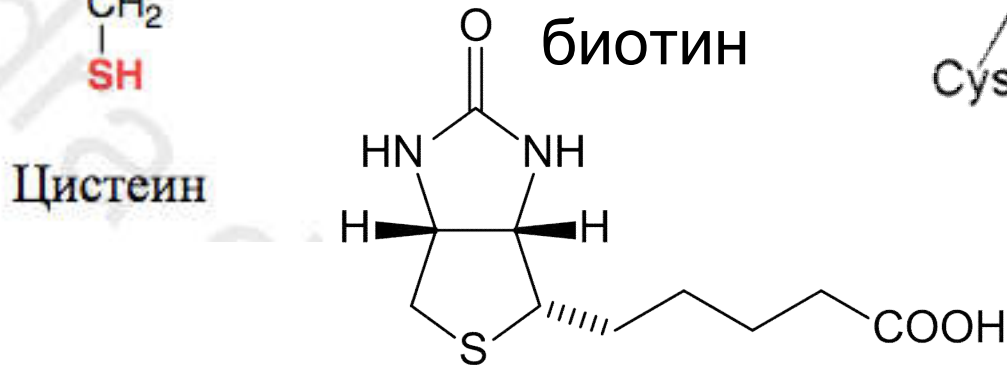
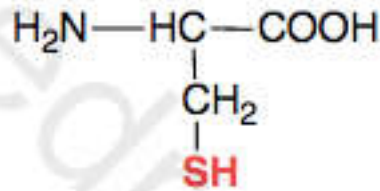


# Р и S в живой природе

## Сера: S

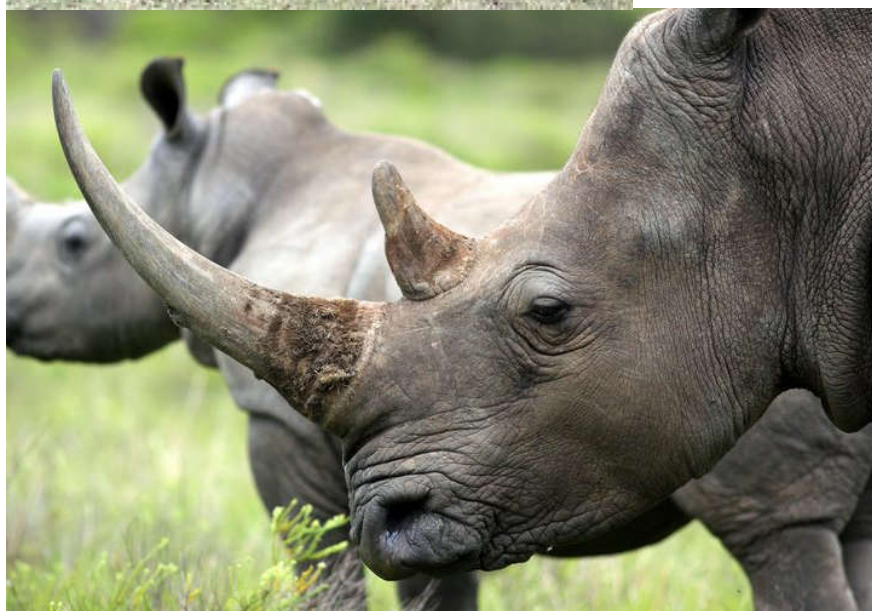
- Входит в состав белков (цистеин, метионин).  
Обуславливает возможность создания ковалентных внутри- и межмолекулярных связей. Пример:  $\alpha$ -кератины – содержание серы до 6 масс. % (шерсть, перья, рога, копыта, панцири).
- Сульфогруппа входит в состав важнейших полисахаридов межклеточного матрикса (гепарансульфат, хондроитинсульфат и др.)

**S** входит в состав протеиногенных аминокислот, а также в состав важных метаболитов и кофакторов.

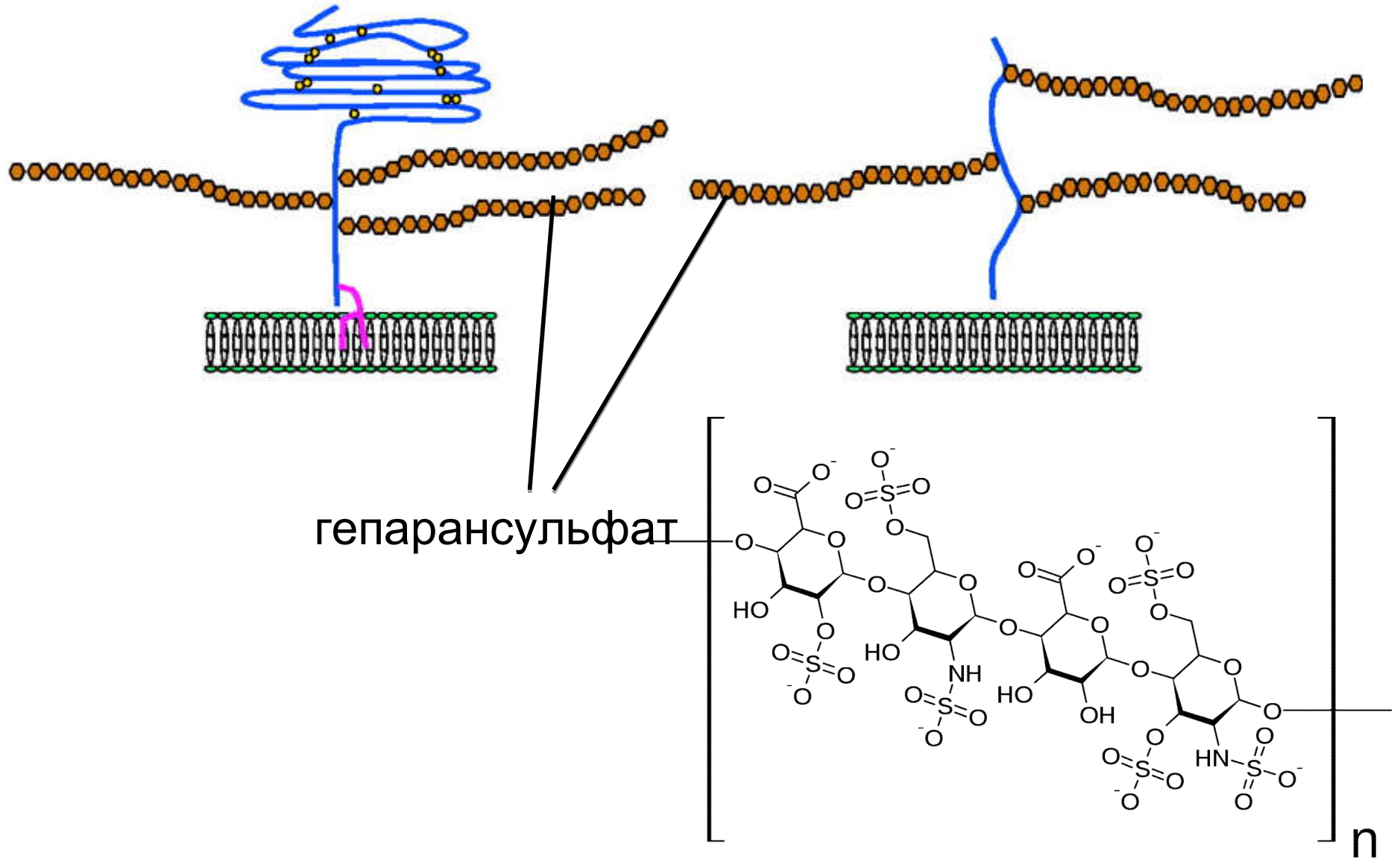


[Fe,S]-кластер

# S-S связи в составе структурных белков



# S в составе компонентов межклеточного матрикса (хрящи, сухожилия, кожа и др. ткани)



# Прочие элементы, входящие в состав живой природы

1 <b>H</b> hydrogen																	2 He						
3 Li	4 Be																	5 <b>B</b>	6 C carbon	7 N nitrogen	8 O oxygen	9 F	10 Ne
11 <b>Na</b> sodium	12 <b>Mg</b> magnesium																	13 Al	14 <b>Si</b>	15 P phosphorus	16 S sulphur	17 Cl chlorine	18 Ar
19 <b>K</b> potassium	20 <b>Ca</b> calcium	21 Sc	22 Ti	23 V vanadium	24 Cr	25 Mn manganese	26 Fe iron	27 Co cobalt	28 Ni nickel	29 Cu copper	30 Zn zinc	31 Ga	32 Ge	33 <b>As</b>	34 Se selenium	35 Br	36 Kr						
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	42 <b>Mo</b> molybdenum	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	53 <b>I</b> iodine	Xe							
Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn						
Fr	Ra	Ac	Ku	Ha																			

В живой материи встречаются многие элементы периодической системы (выделены жирным шрифтом)



- **Кальций: Са**

- 

Входит в состав белков, кофактор многих ферментов (например, факторов свертывания крови).

- Минеральная основа некоторых животных тканей, например, костей и зубов позвоночных.

- Основа передачи нервного импульса

- **Хлор: Cl**
- противоион многих биологических катионов, один из основных ионных осмолитов
- Входит в состав антибиотиков и других молекул

## Железо: Fe

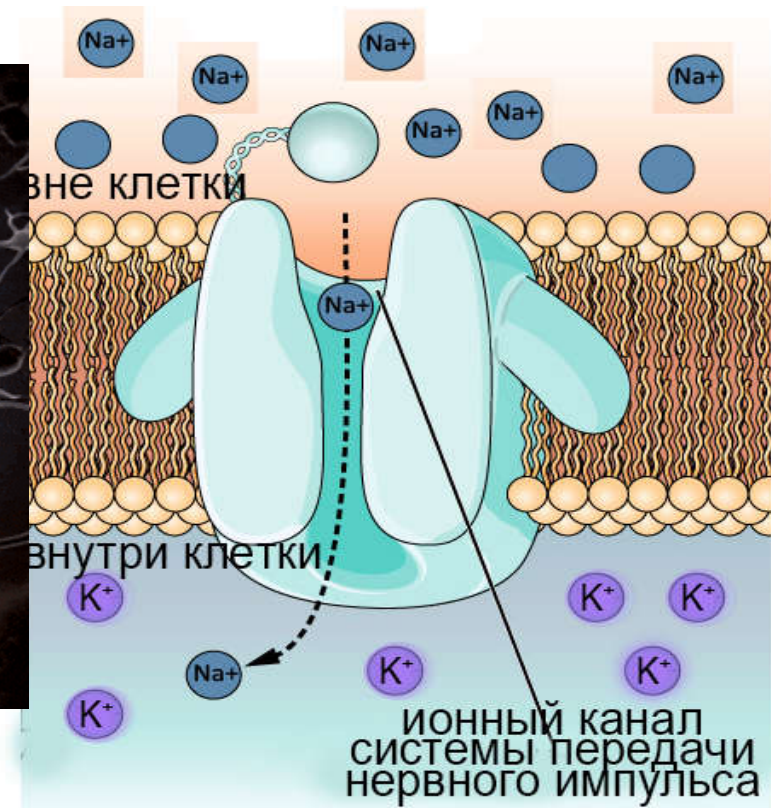
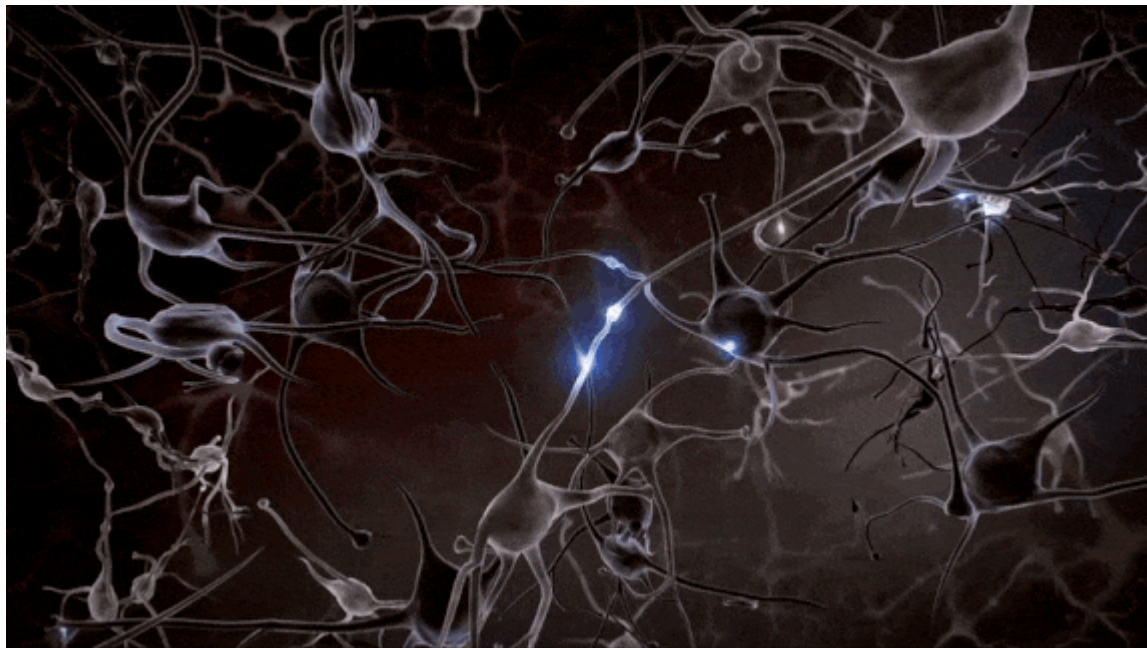
В виде ионов  $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$  или более сложных молекул служит кофактором многих ферментов, прежде всего окислительно-восстановительных (например, участвует в дыхательной цепи),

гемоглобин

Образует магнетосомы – основу магнетосенсорного аппарата (например, в магнетотактических бактериях)

## Калий: К; Натрий: Na

- Специальная транспортная система ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -насос) обеспечивает неравномерное распределение  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  внутри и вне клетки. Благодаря этой разнице передается нервный импульс по мембране нейрона.



## Магний: Mg

- Противоион для фосфат-содержащих биомолекул, например, нуклеиновых кислот, АТФ и т.д.
- кофактор многих ферментов.
- структура РНК

## Цинк: Zn

- Регуляция роста и развития, кофактор ферментов (например, для синтеза гормонов и структурных белков).

## Медь: Cu

- Кофактор оксидоредуктаз (например, в дыхательной цепи, в синтезе меланина).

## Кобальт: Co

- Кофактор ферментов, катализирующих свободнорадикальные реакции (входит в состав витамина B<sub>12</sub>).

## **Марганец: Mn**

- **Кофактор ферментов (например, кислород-высвобождающего комплекса фотосинтезирующих организмов).**
- **Участвует в развитии некоторых типов клеток, например, клеток крови.**
- **Способствует образованию кожи и слизистых оболочек.**

## **Молибден: Mo**

- **Кофактор редокс-ферментов (например, в дыхательной цепи, в азотфиксирующем аппарате бактерий).**

## **Некоторые другие микроэлементы:**

**Se – входит в состав некоторых белков, необходим для работы ферментов**

**Li – регуляция нервной деятельности**

**F – компонент некоторых тканей, например, дентина зубов**

**I – входит в состав гормонов щитовидной железы**

**As, Au – регуляция роста и метаболизма**

# В природе встречаются как маленькие молекулы, так и макромолекулы

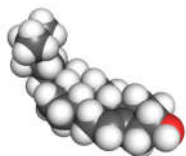
уксусная  
кислота



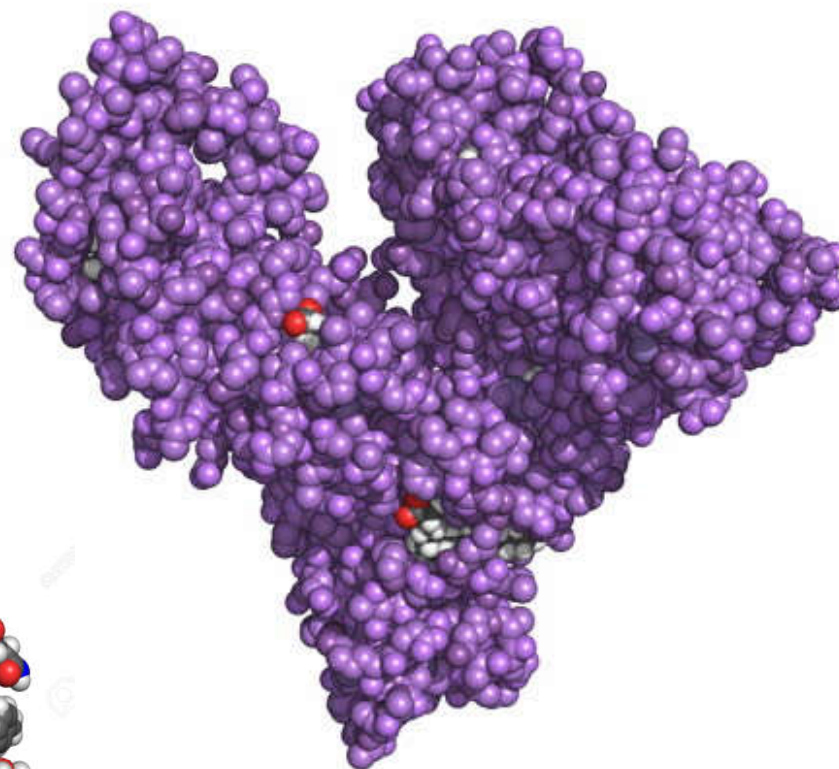
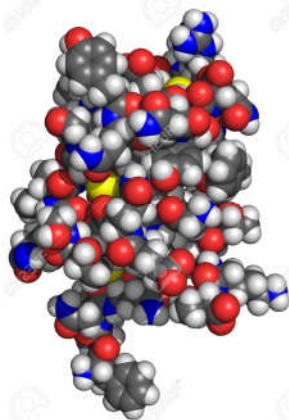
глюкоза



холестерин



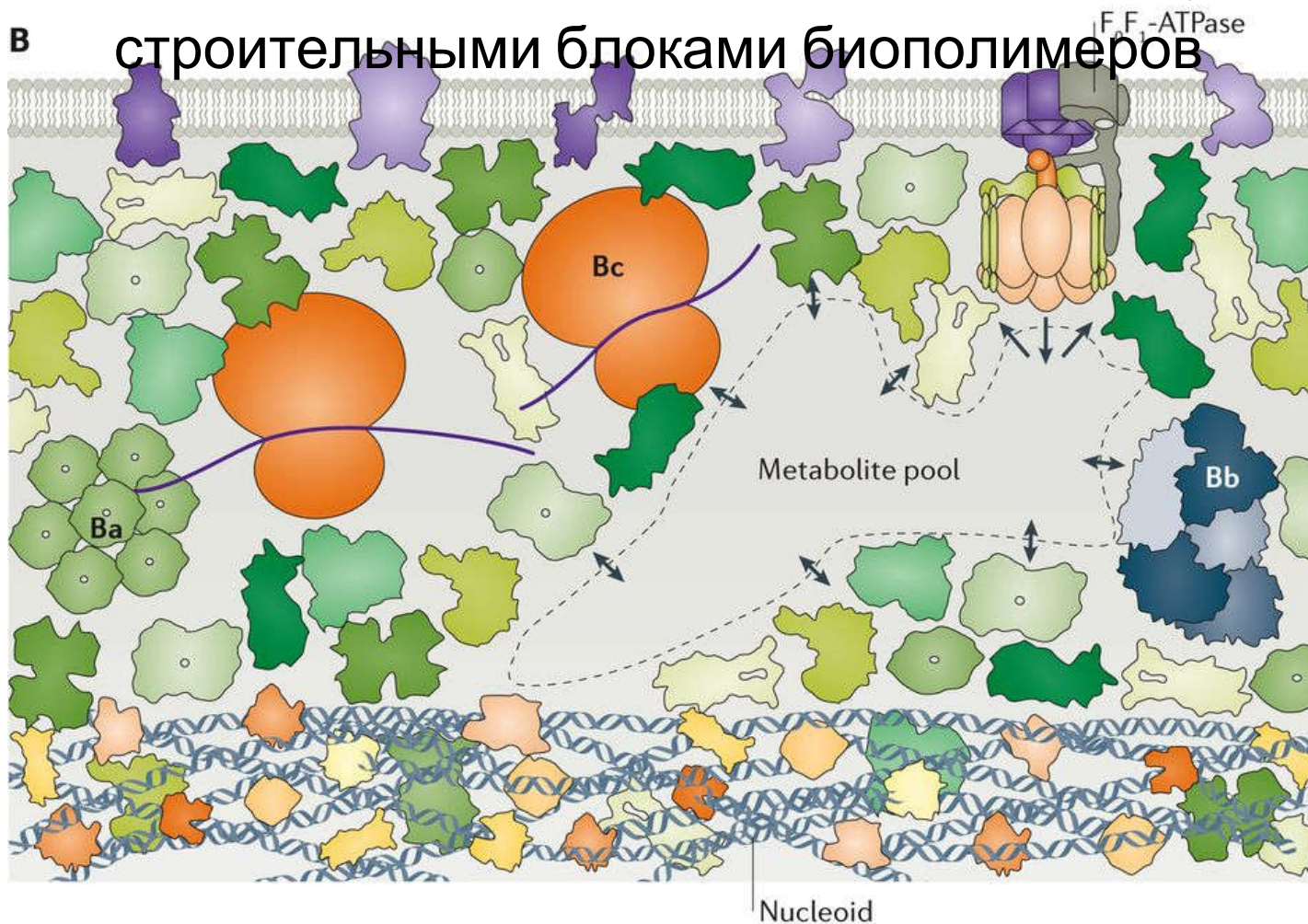
инсулин



овальбумин

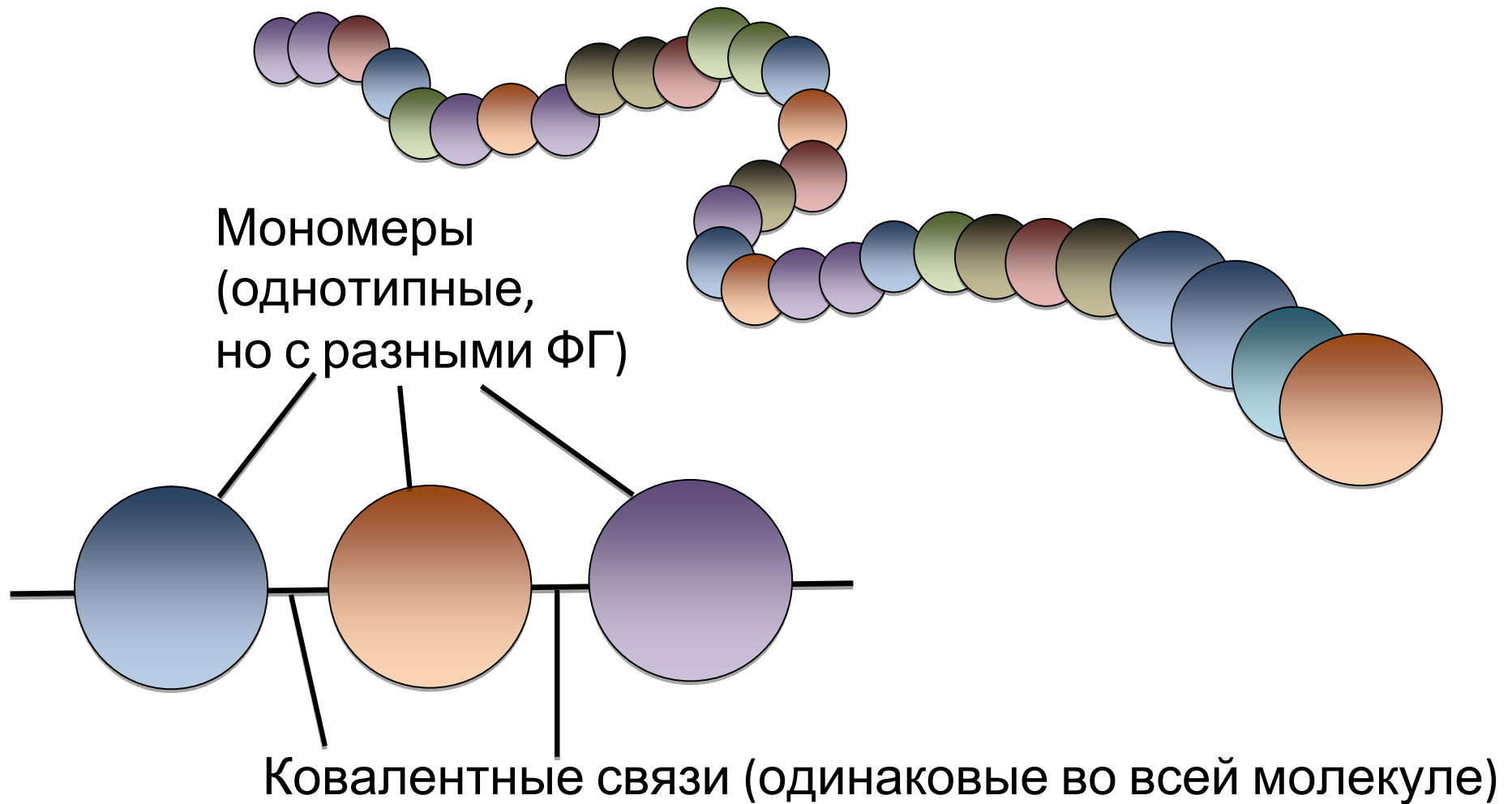


Макромолекулы выполняют структурную и функциональную роль, **НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ КОМПОНЕНТЫ** являются метаболитами и/или строительными блоками биополимеров



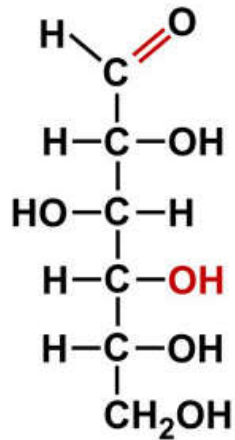
<https://www.nature.com/articles/nrmicro.2017.17>

# Частным случаем макромолекул являются биополимеры

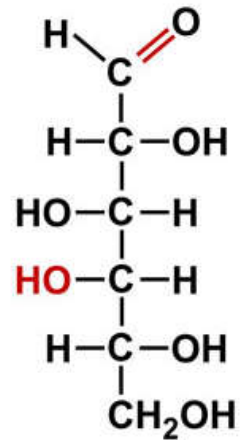


# Углеводы

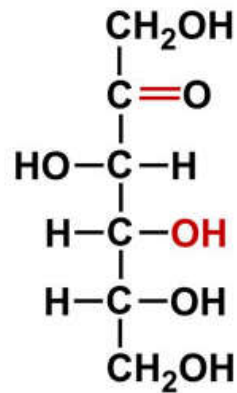
Стереоизомерия углеводов:



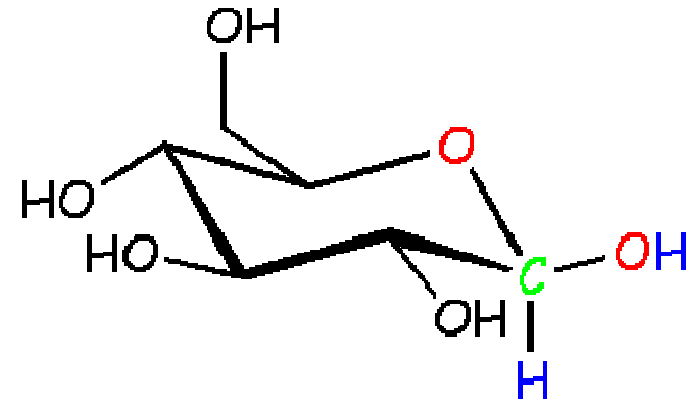
глюкоза



галактоза

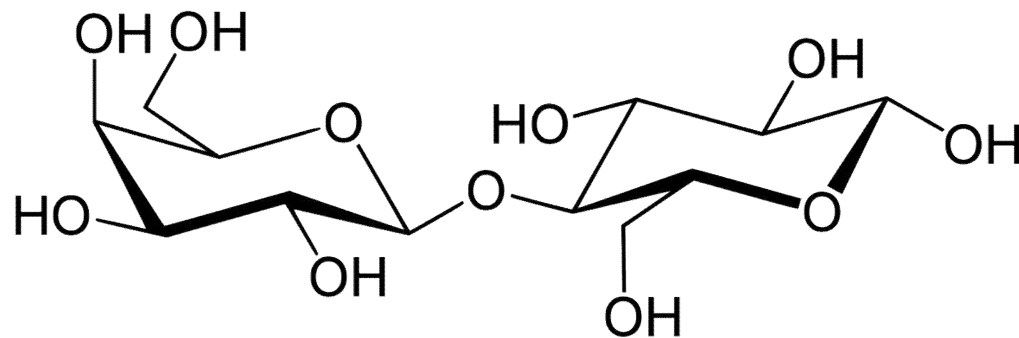


фруктоза



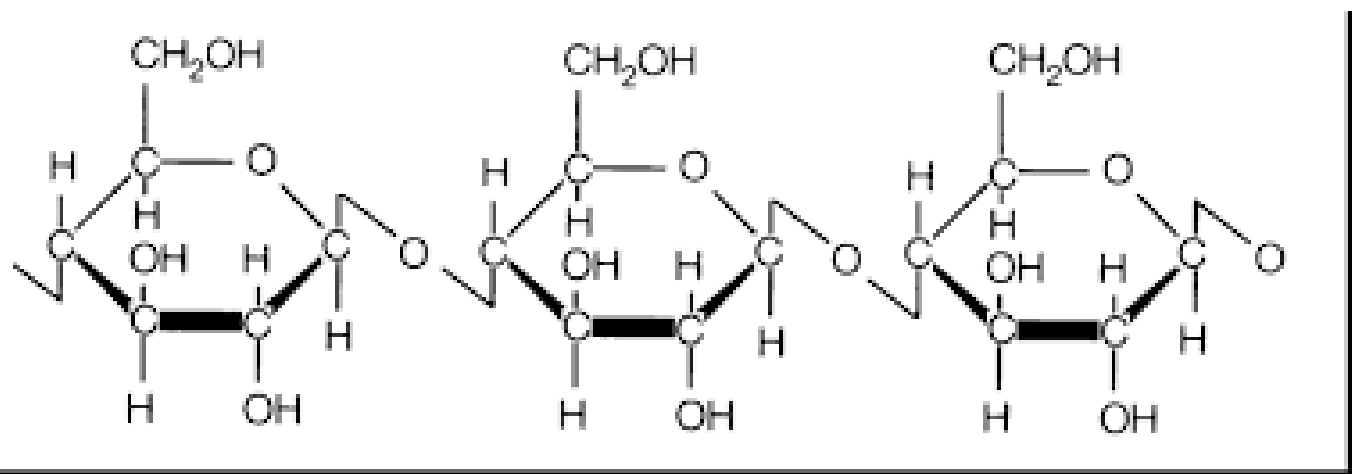
Циклическая форма глюкозы

Дисахариды: лактоза



# Полисахариды

В состав скелета полисахаридной цепи входят атомы С и О



Наиболее распространенными полисахаридами являются:

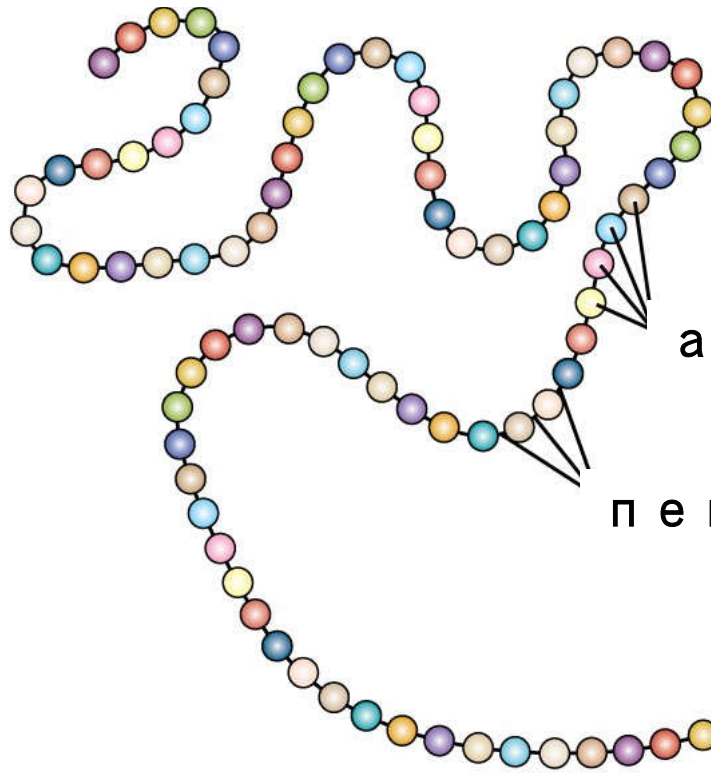
**Гликоген** - форма накопления глюкозы у животных в печени и мышцах

**Крахмал** - форма накопления глюкозы у растений (большое количество в картофеле, рисе, пшенице и кукурузе).

**Целлюлоза** - неперевариваемая клетчатка растений (способствует пищеварению человека).

# Белки

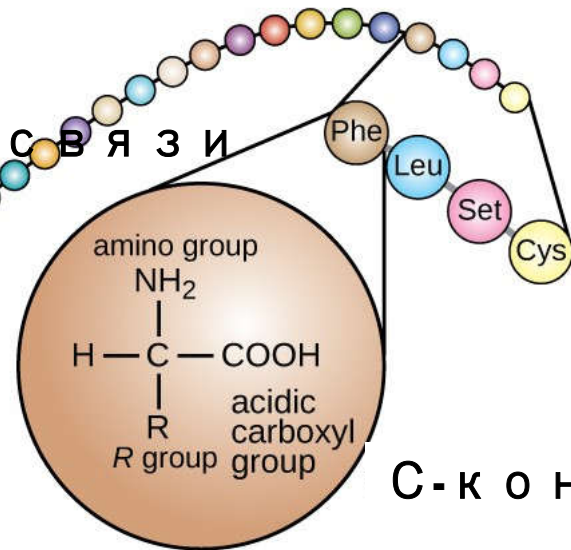
Н-к о н е ц



аминокислотные остатки

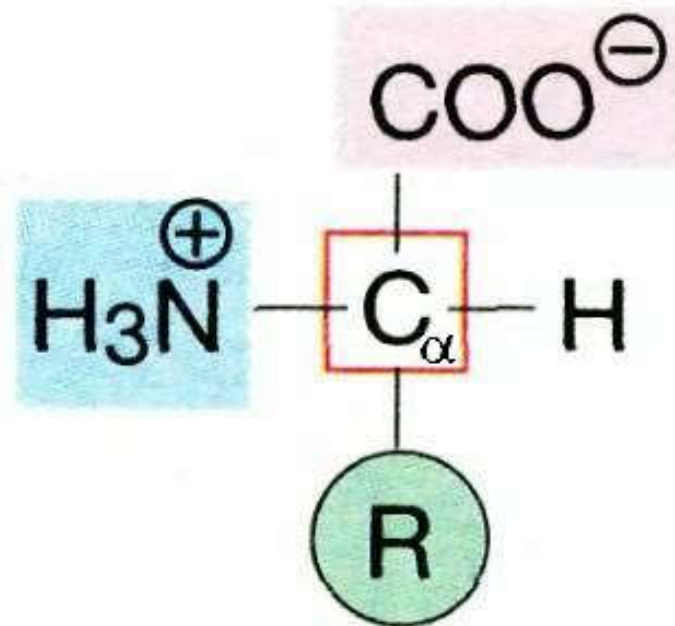
free carboxyl group,  
C-terminus

пептидные связи



С-к о н е ц

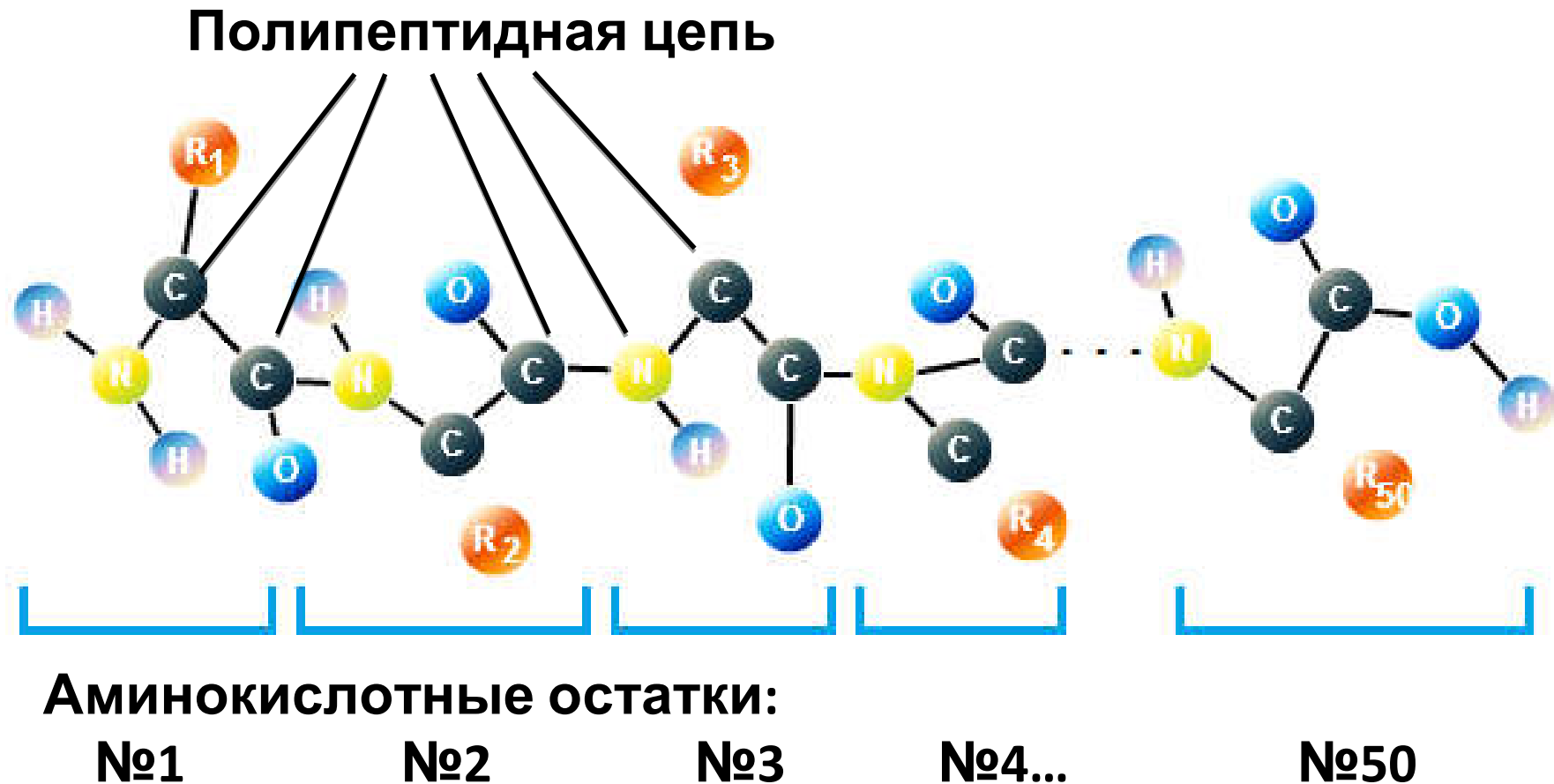
# $\alpha$ -Аминокислоты – строительные блоки белков



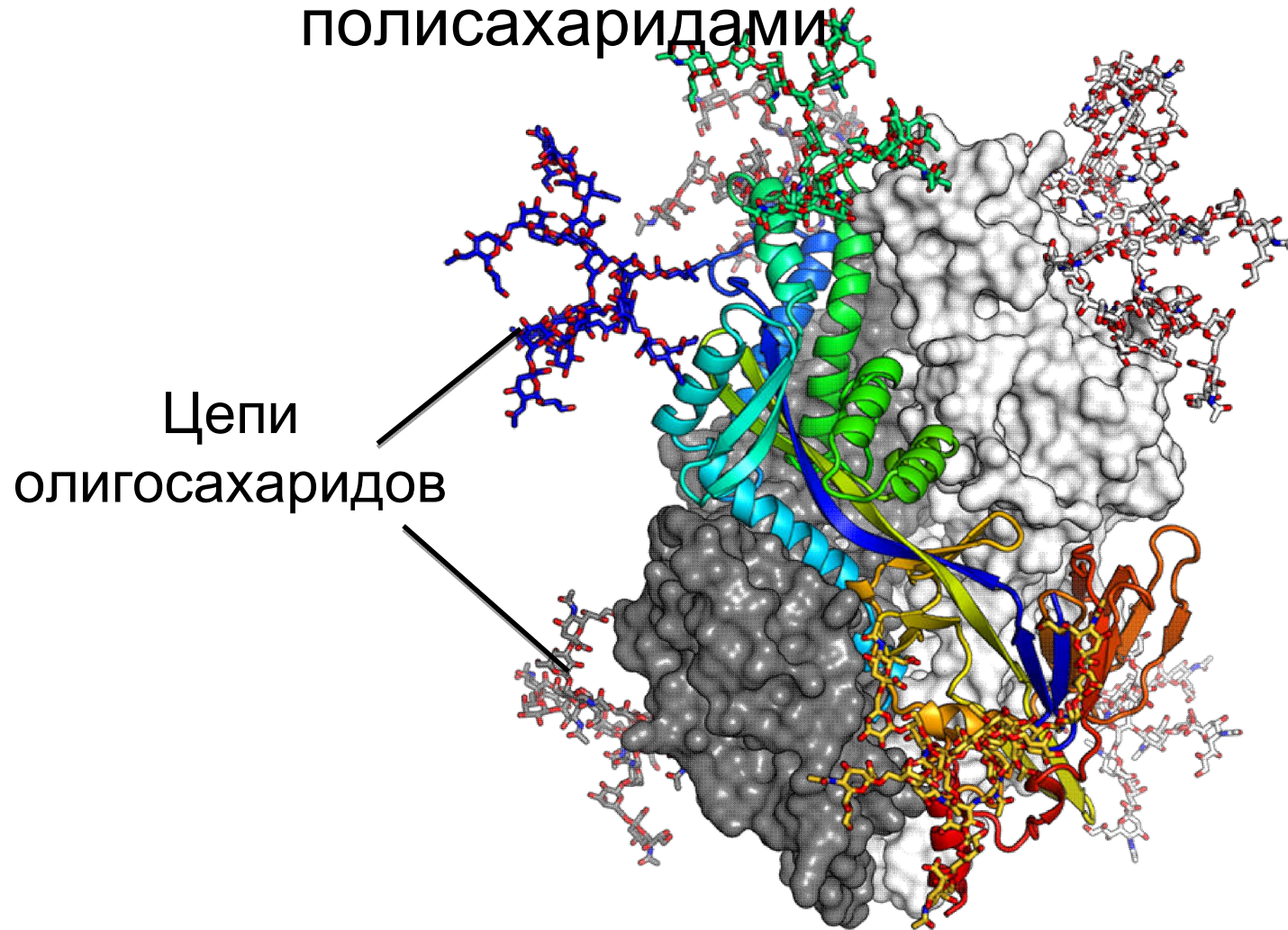
Протеиногенными называются аминокислоты, которые кодируются генетическим кодом и включаются в белки в процессе *трансляции*. Все они относятся к **L-ряду**.

Функциональные группы аминокислот в составе белков могут быть изменены посттрансляционно.

# В состав скелета белковой молекулы (пептидной цепи) входят атомы N и C



Белки могут образовывать ковалентные связи с другими макромолекулами, например, олиго- и полисахаридами

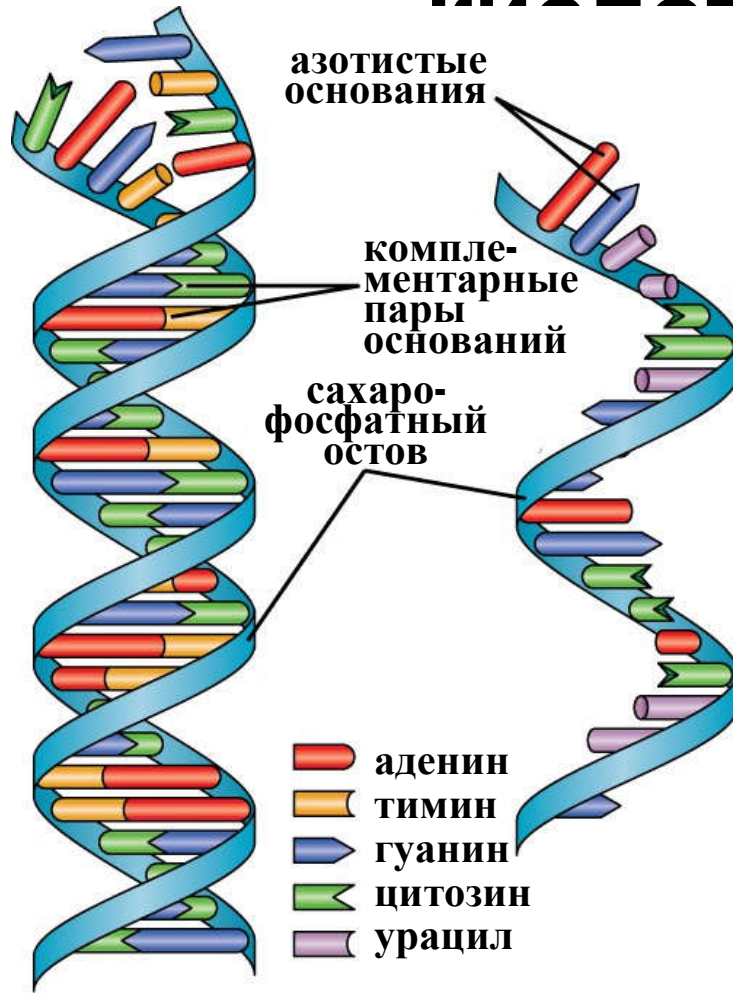




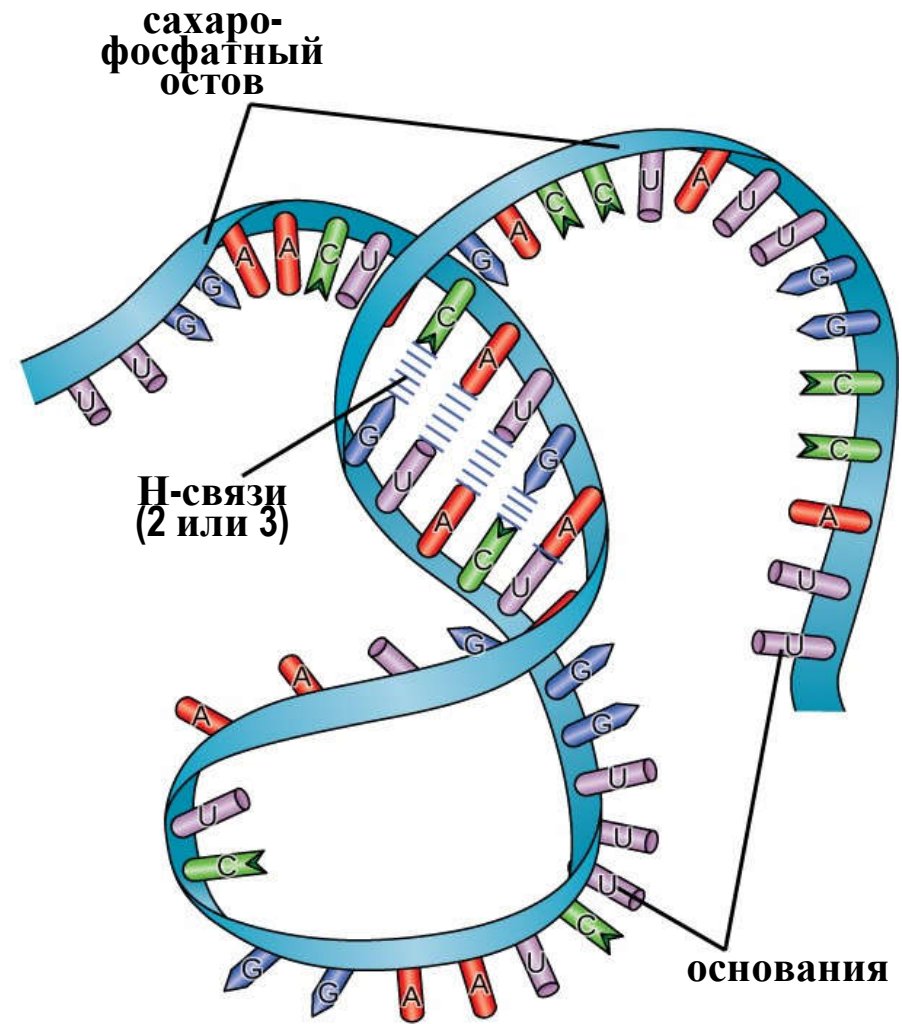
# Белки выполняют в живых системах множество важнейших функций



# Нуклеиновые



ДНК

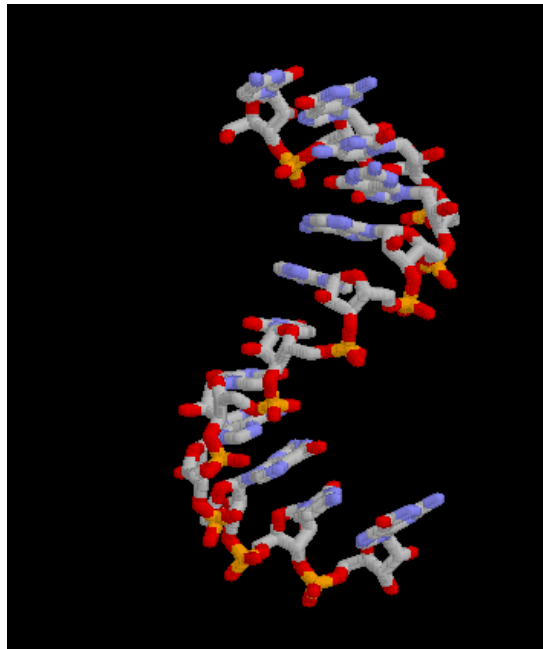


РНК

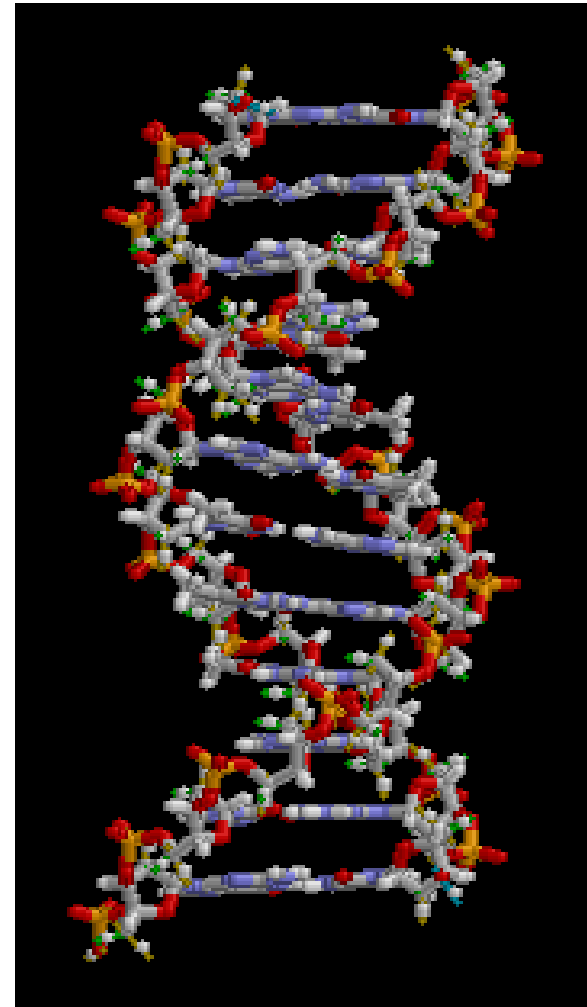


# Фрагмент цепи нуклеиновых

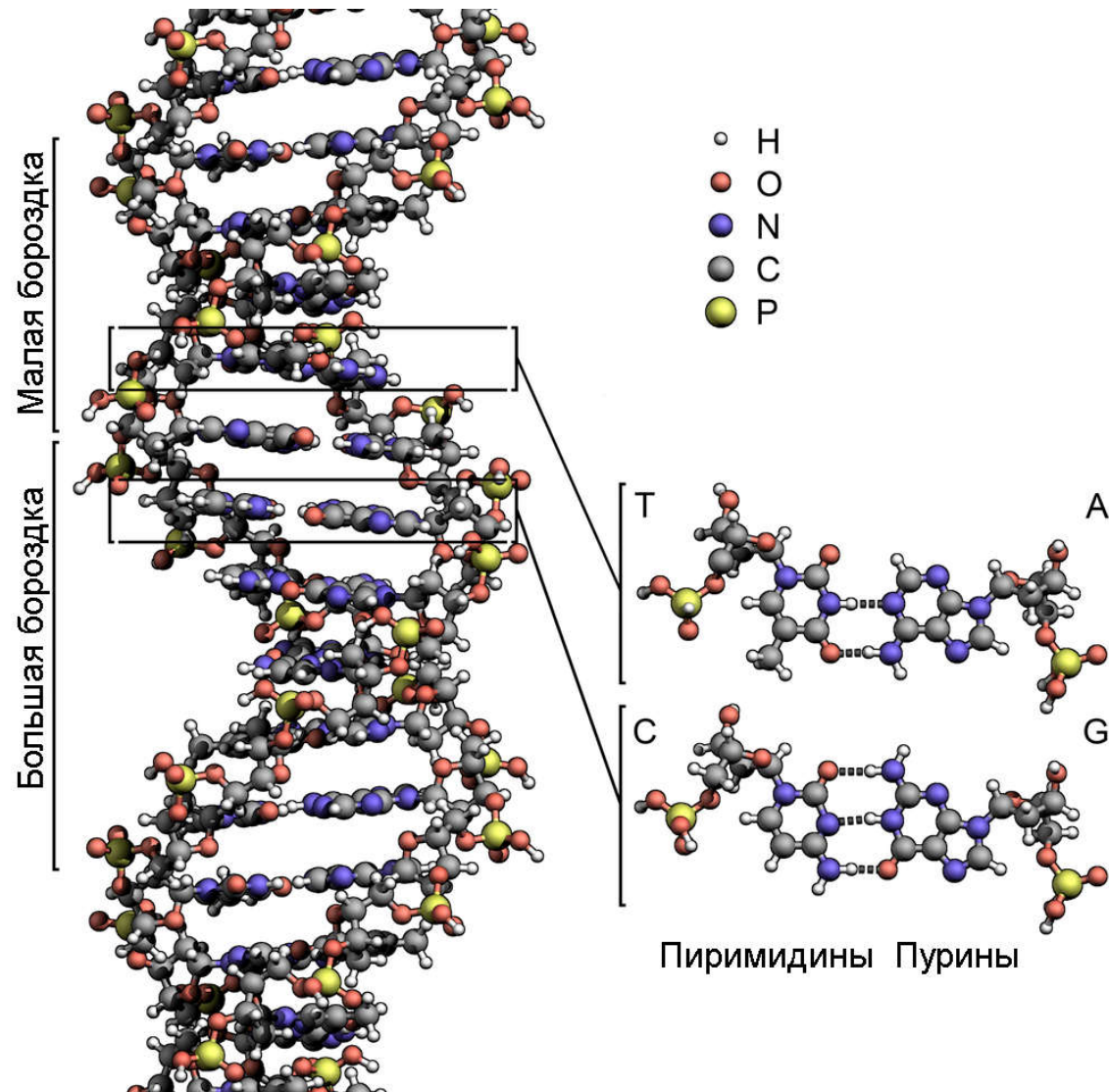
КИСЛОТ  
РНК



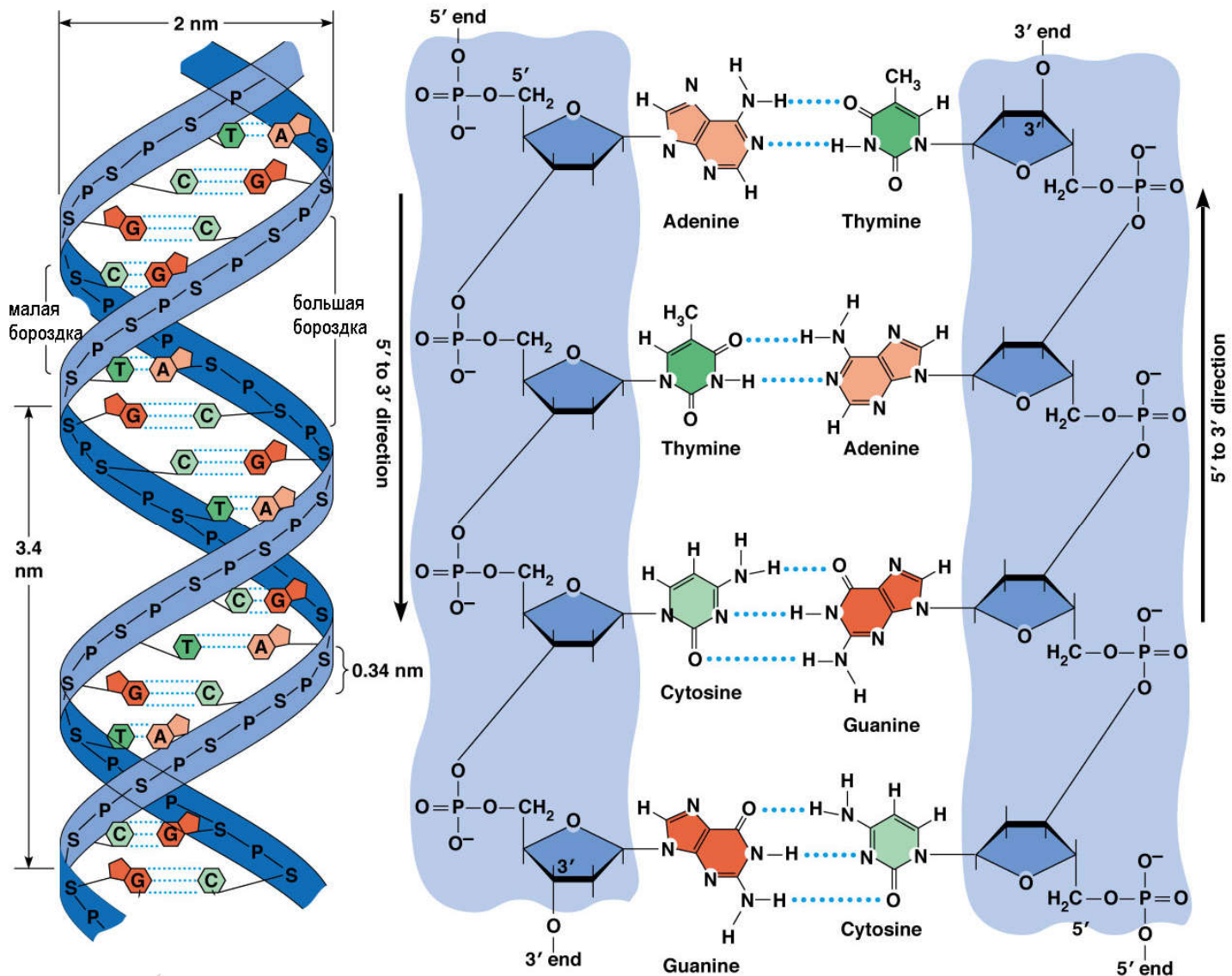
ДНК



Для каждой цепи ДНК синтезируется вторая  
(комплементарная ей) цепь, имеющая  
противоположное направление



# Комплементарные цепи ДНК взаимодействуют за счет нековалентных взаимодействий – водородных

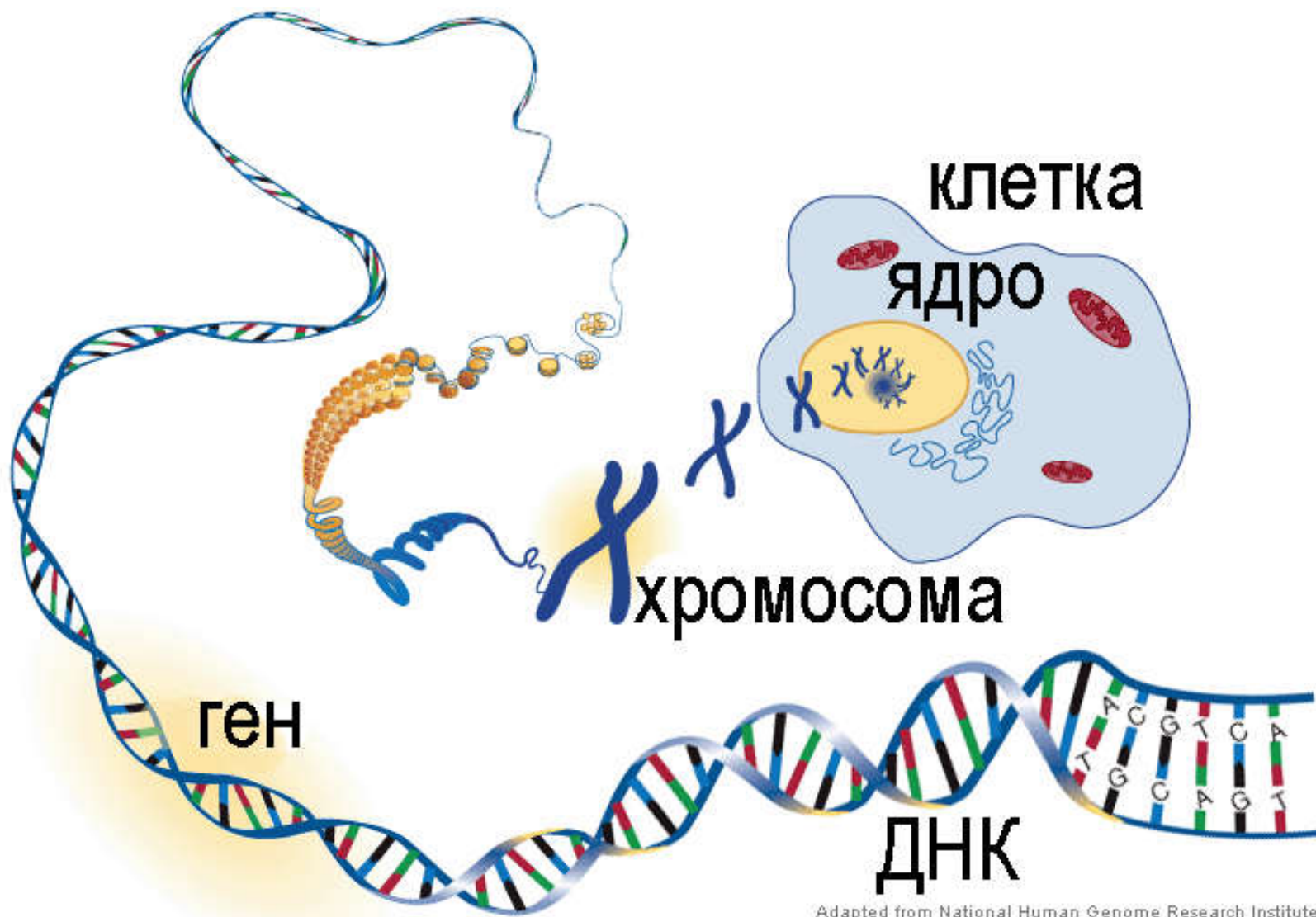


Двойная спираль ДНК образована двумя антипараллельно ориентированными цепями

# Основная Догма

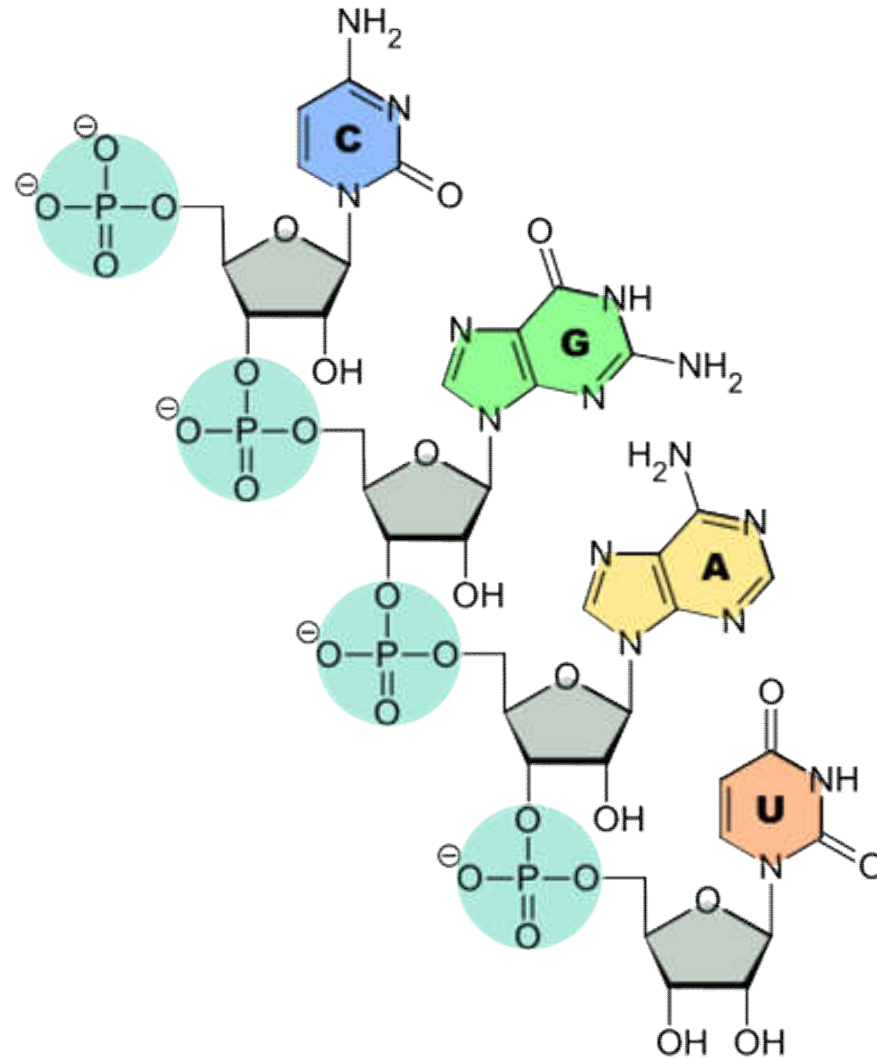


В живой природе ДНК выполняет функцию хранения генетической информации

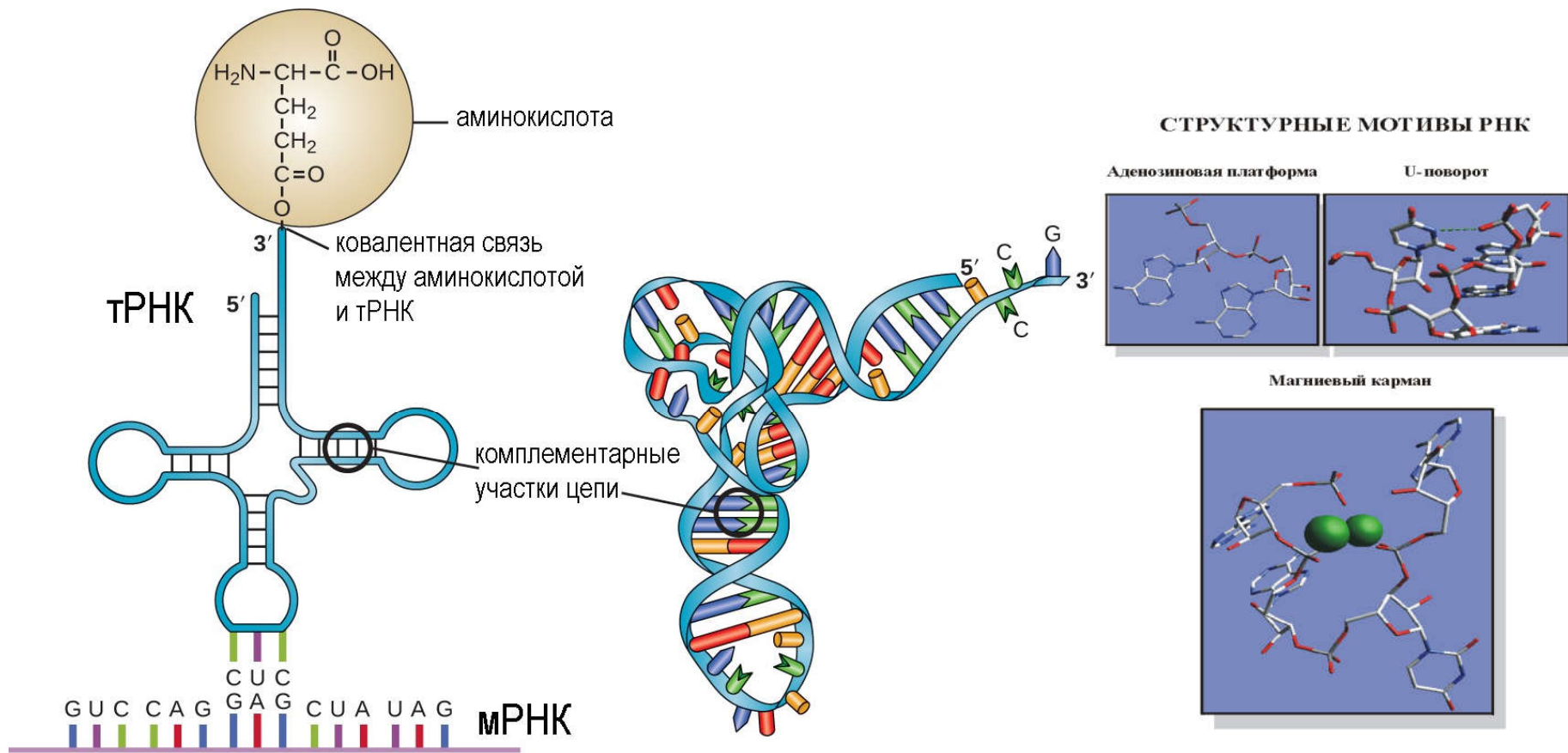




РНК синтезируется и функционирует в виде одноцепочечной молекулы



Известно множество видов РНК, выполняющих различную биологическую функцию. Большинство из них имеют сложную пространственную

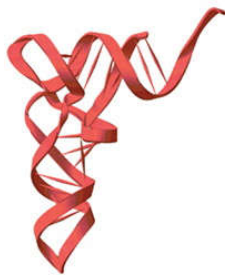


Транспортная РНК

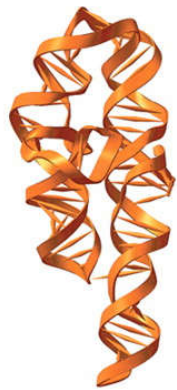
Ионы магния

# Уникальные особенности биополимеров:

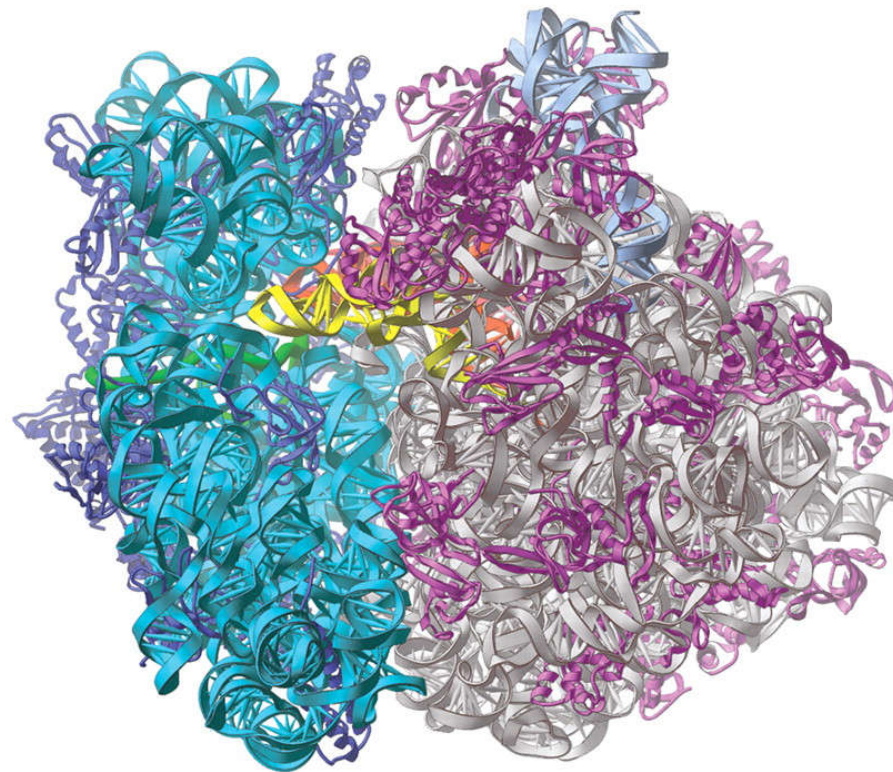
Помимо «первичной» химической структуры (ковалентные связи между атомами), для молекул биополимеров исключительно важна их уникальная **трехмерная структура** (распределение атомов в пространстве).



tRNA

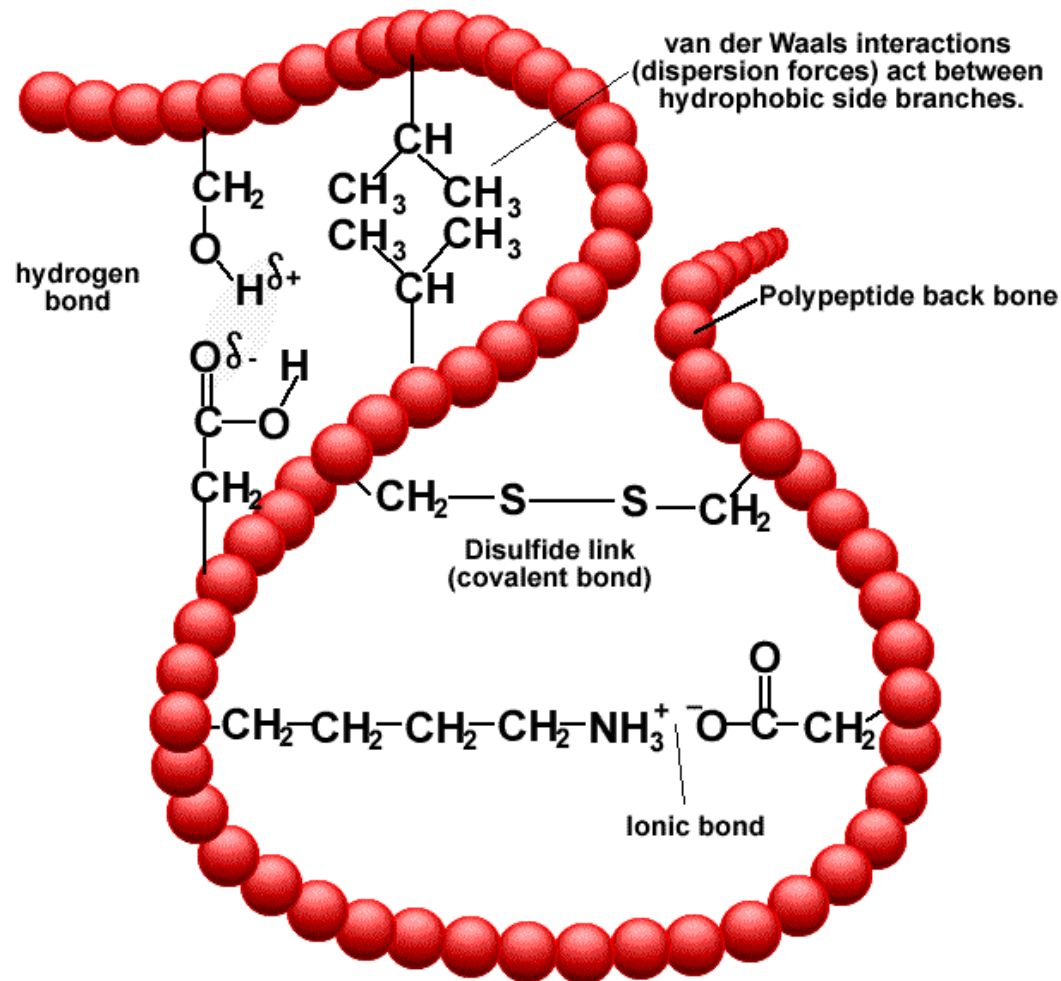


P4-P6

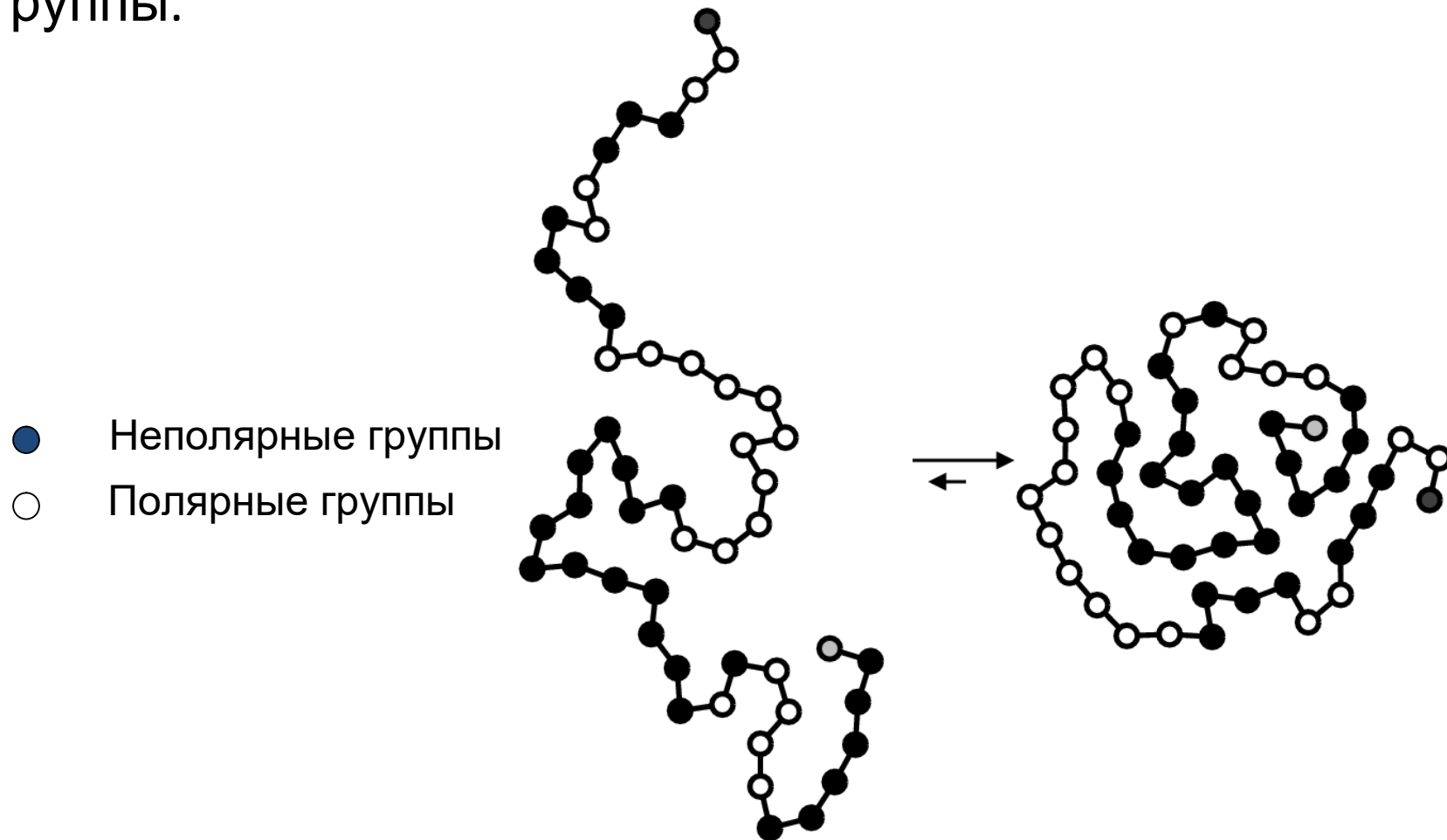


70S ribosome

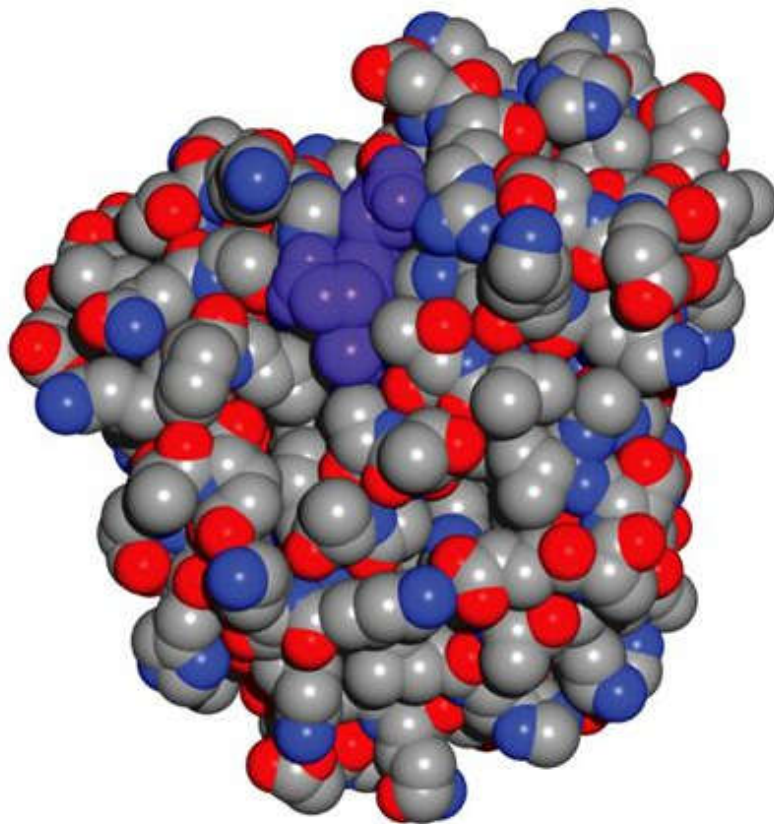
В стабилизации трехмерной структуры основную роль играют нековалентные взаимодействия между несоседними группами. (ковалентные связи там изредка, но тоже встречаются). Ионы металлов



В трехмерной структуре большинства биополимеров неполярные фрагменты молекулы спрятаны вглубь, а на поверхности обычно располагаются полярные (гидрофильные) фрагменты скелета и функциональные группы.

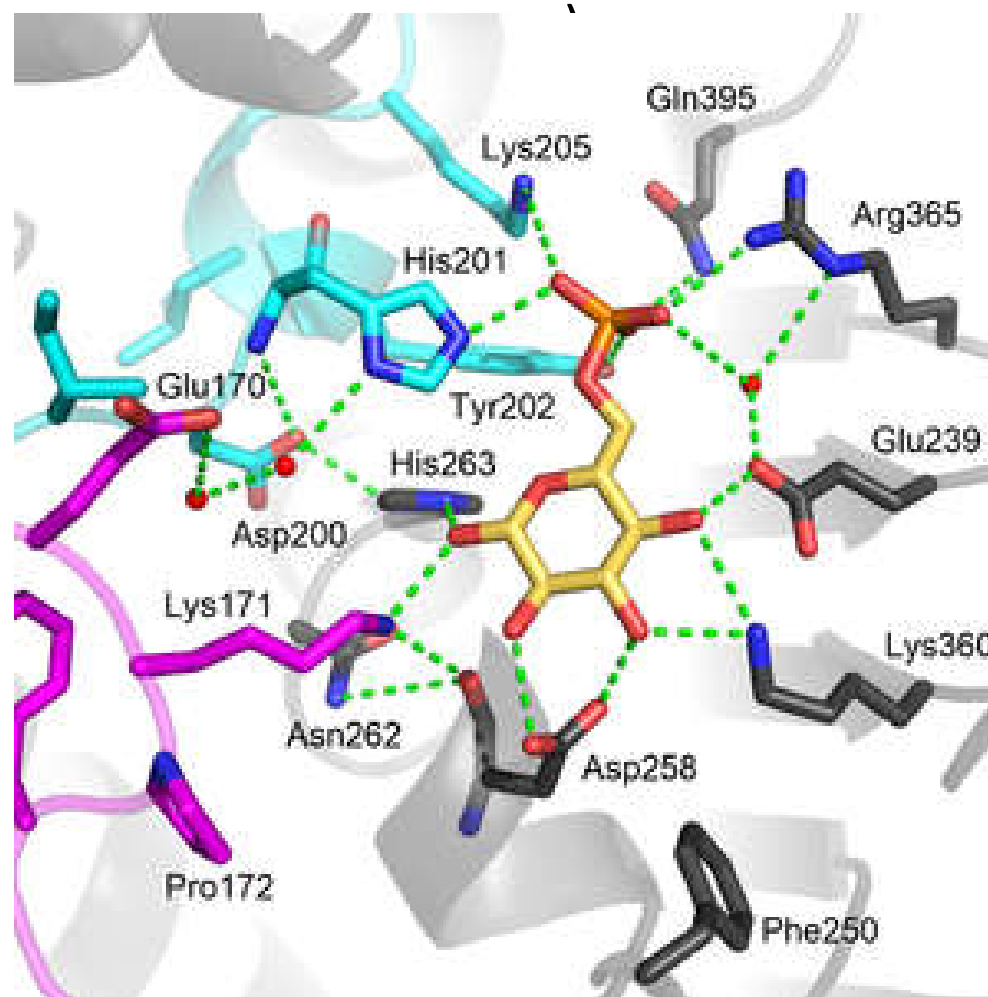


В трехмерной структуре большинства биополимеров неполярные фрагменты молекулы спрятаны вглубь, а на поверхности обычно располагаются полярные (гидрофильные) фрагменты скелета и функциональные группы.



Мы видим множество атомов **O** и **N**, образующих полярные группы, расположенные на поверхности

Благодаря укладке в пространстве, в биополимерах образуются **ансамбли функциональных групп** с уникальной архитектурой, которые функционируют как единое целое (например, узнают субстрат, катализируют

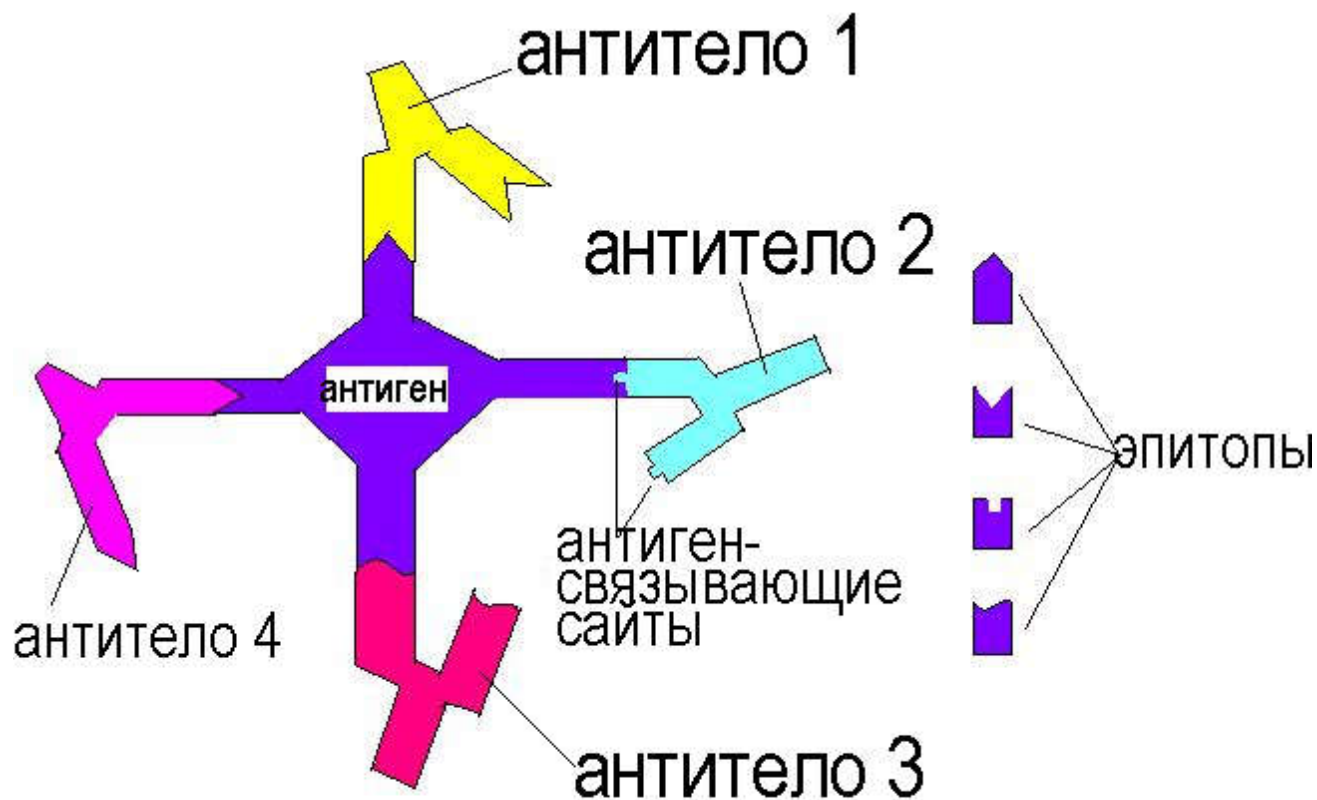


# «Молекулярное

## узнавание»

Биополимеры могут «узнавать» и специфически связывать в комплекс другие макромолекулы и/или низкомолекулярные компоненты.

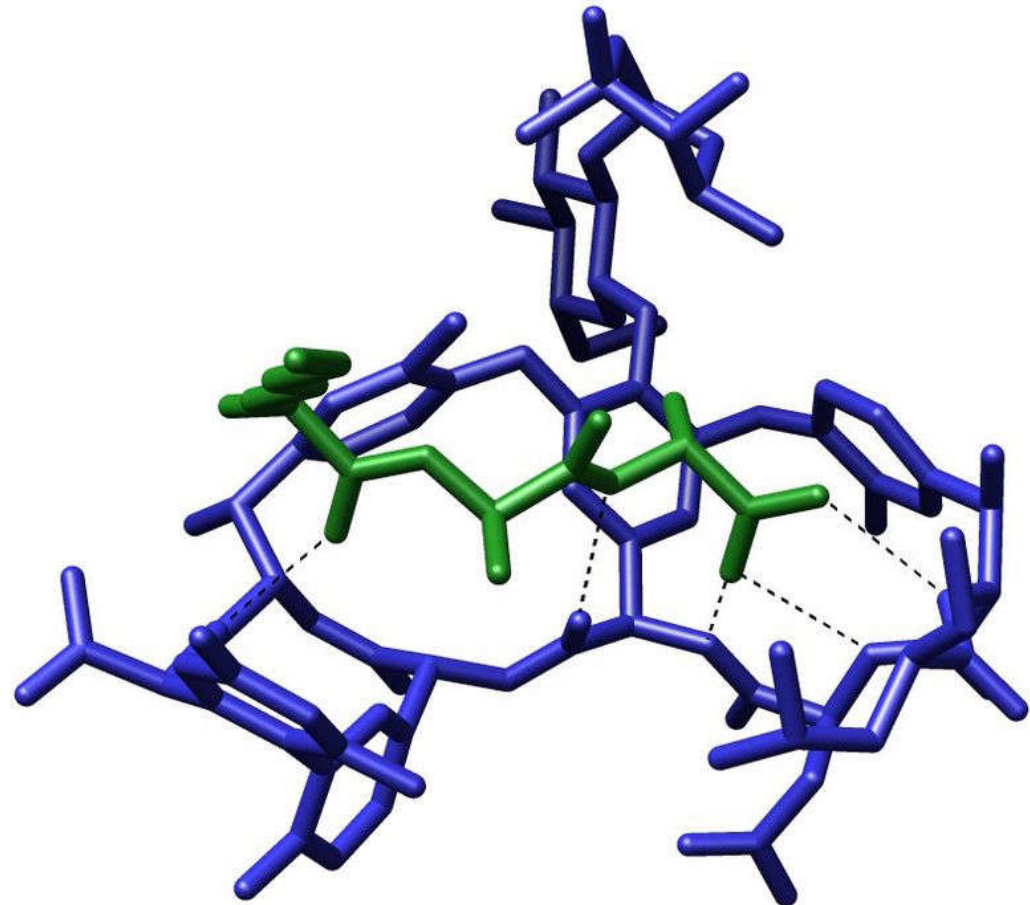
Пример: антитела «узнают» участки антигена – эпитопы.





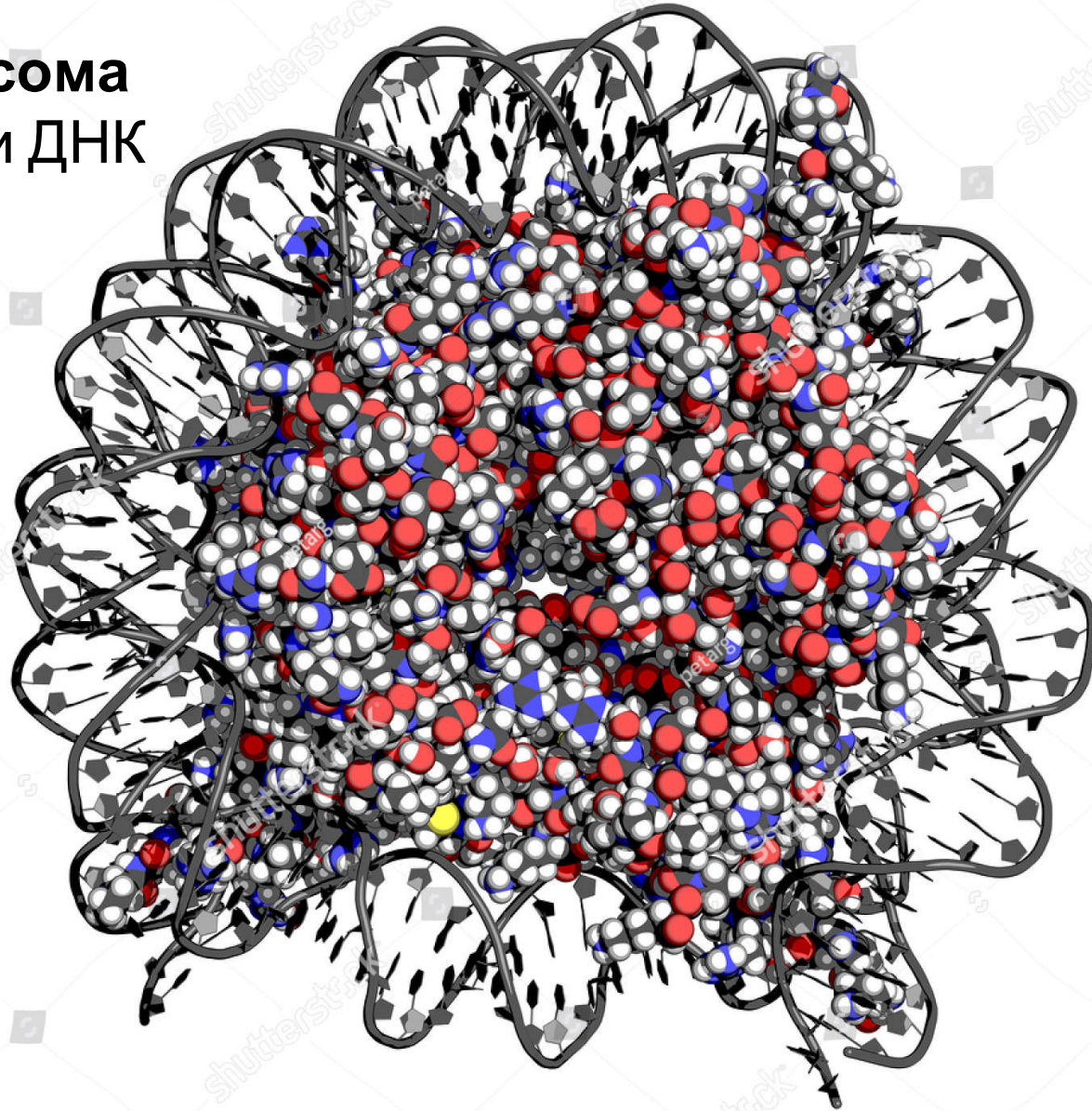
# «Молекулярное узнавание» основано на образовании нековалентного соединения (комплекса) между биомолекулами

Антибиотик  
ванкомицин (синий)  
«узнает» фрагмент  
клеточной стенки  
бактерии (зеленый)  
за счет образования  
водородных связей  
(показаны пунктиром)



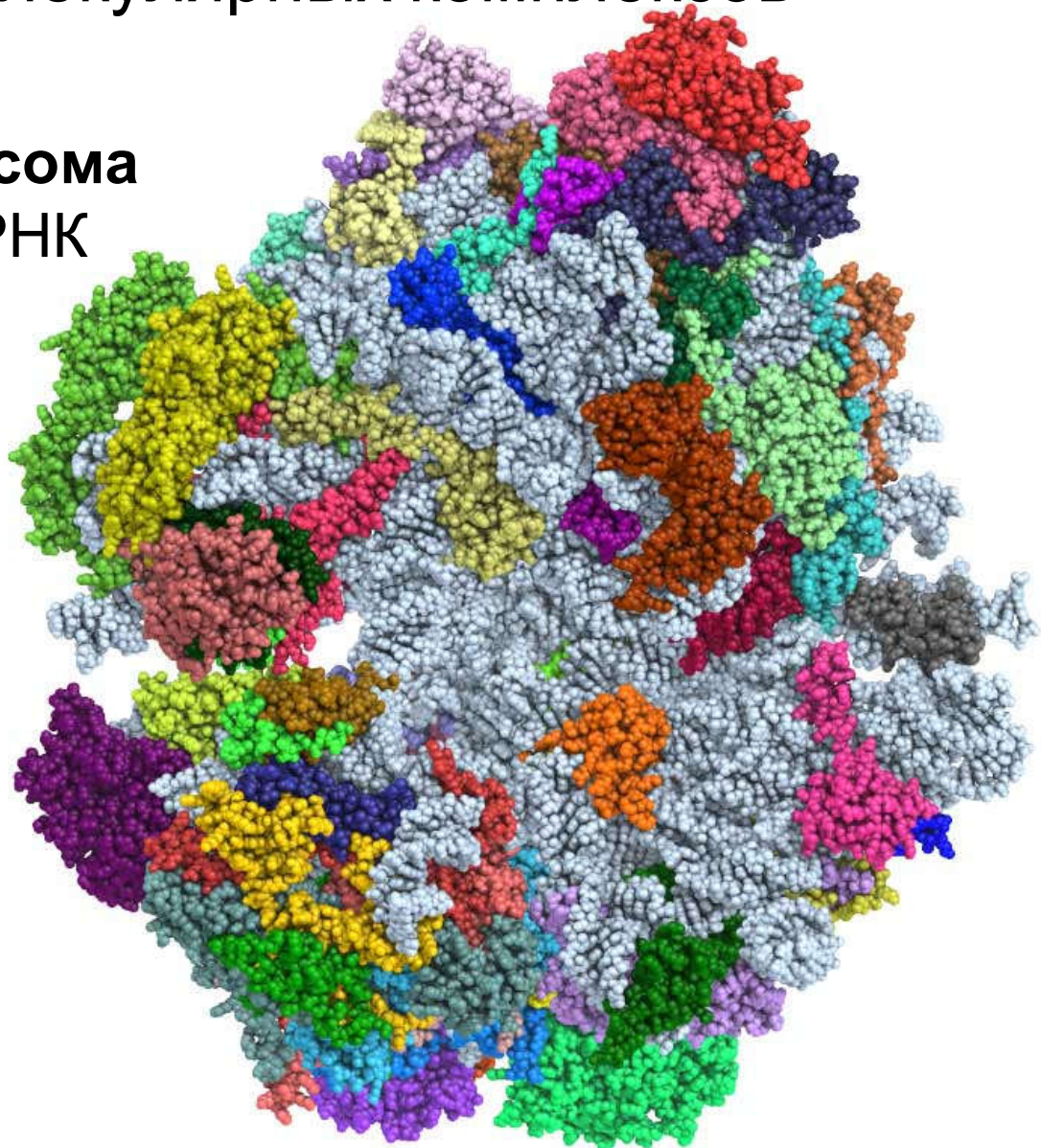
# Биополимеры функционируют в составе супрамолекулярных комплексов

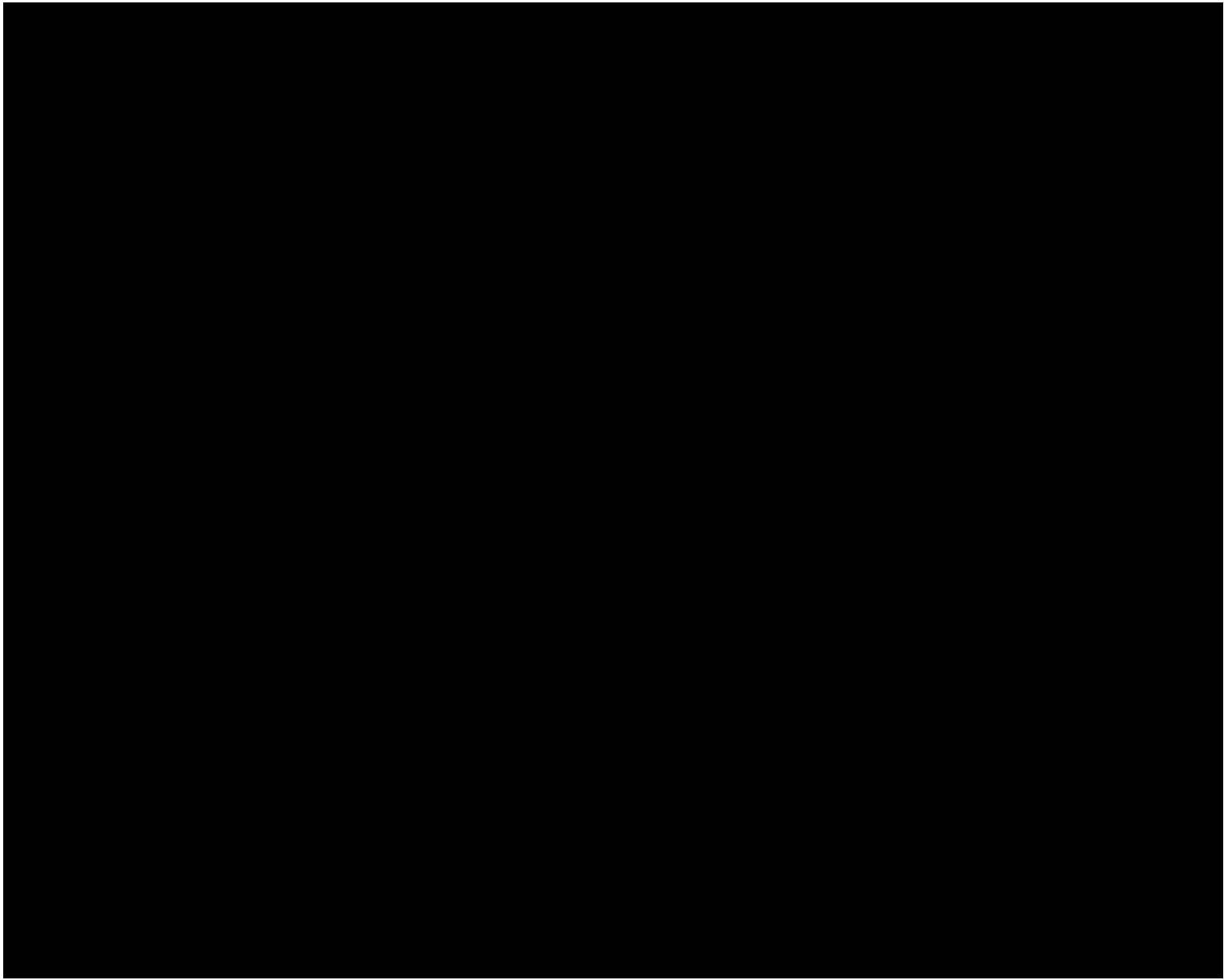
Пример: **нуклеосома**  
включает белки и ДНК



# Биополимеры функционируют в составе супрамолекулярных комплексов

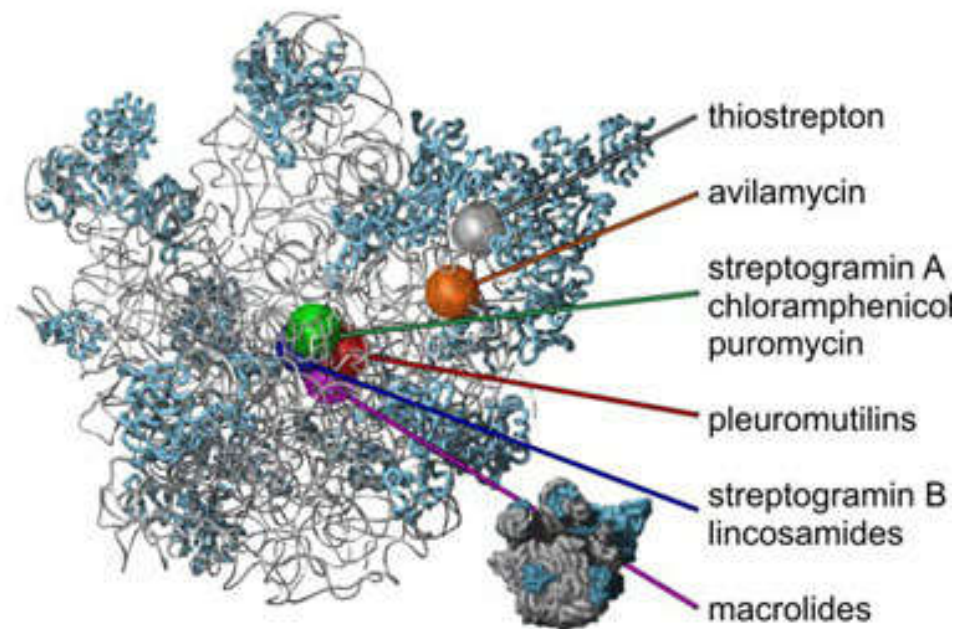
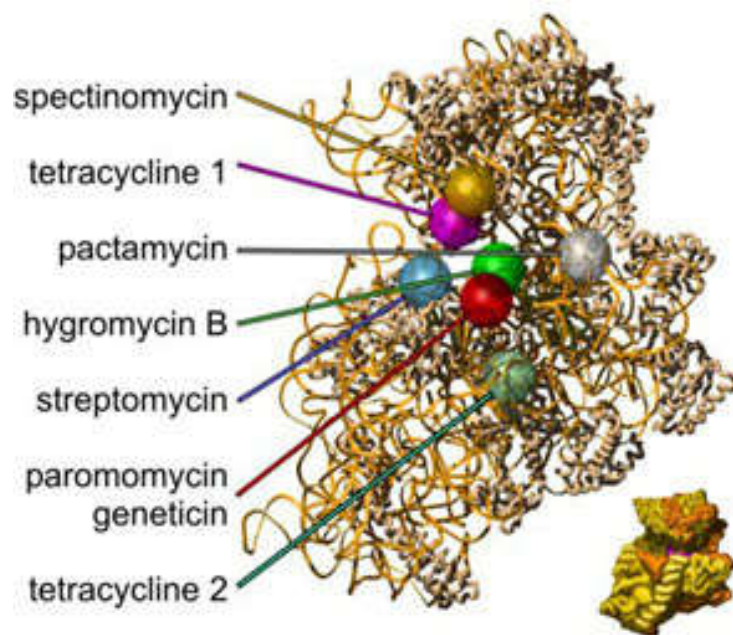
Еще пример: **рибосома**  
включает белки и РНК



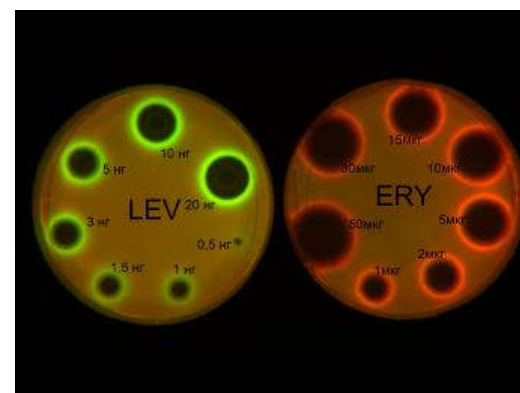
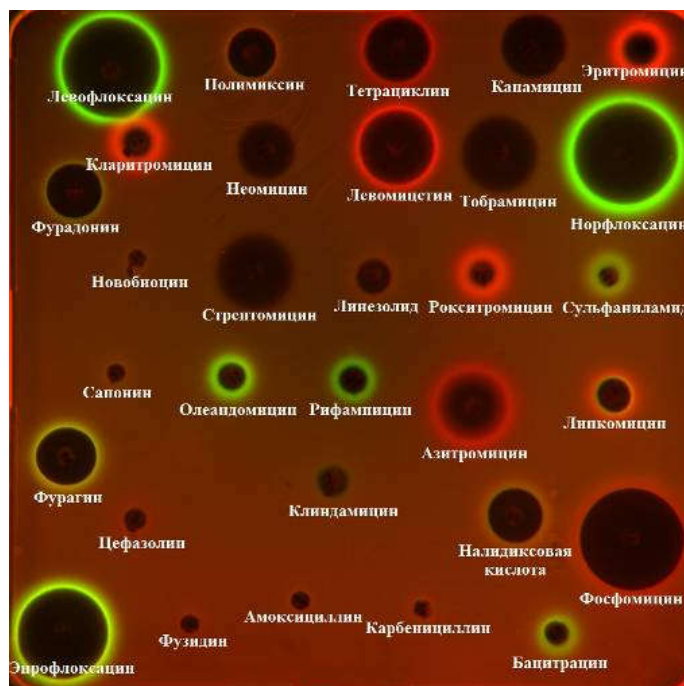


# Антибиотики блокируют рибосому

Устойчивость к антибиотикам – мутации в рРНК или модификации

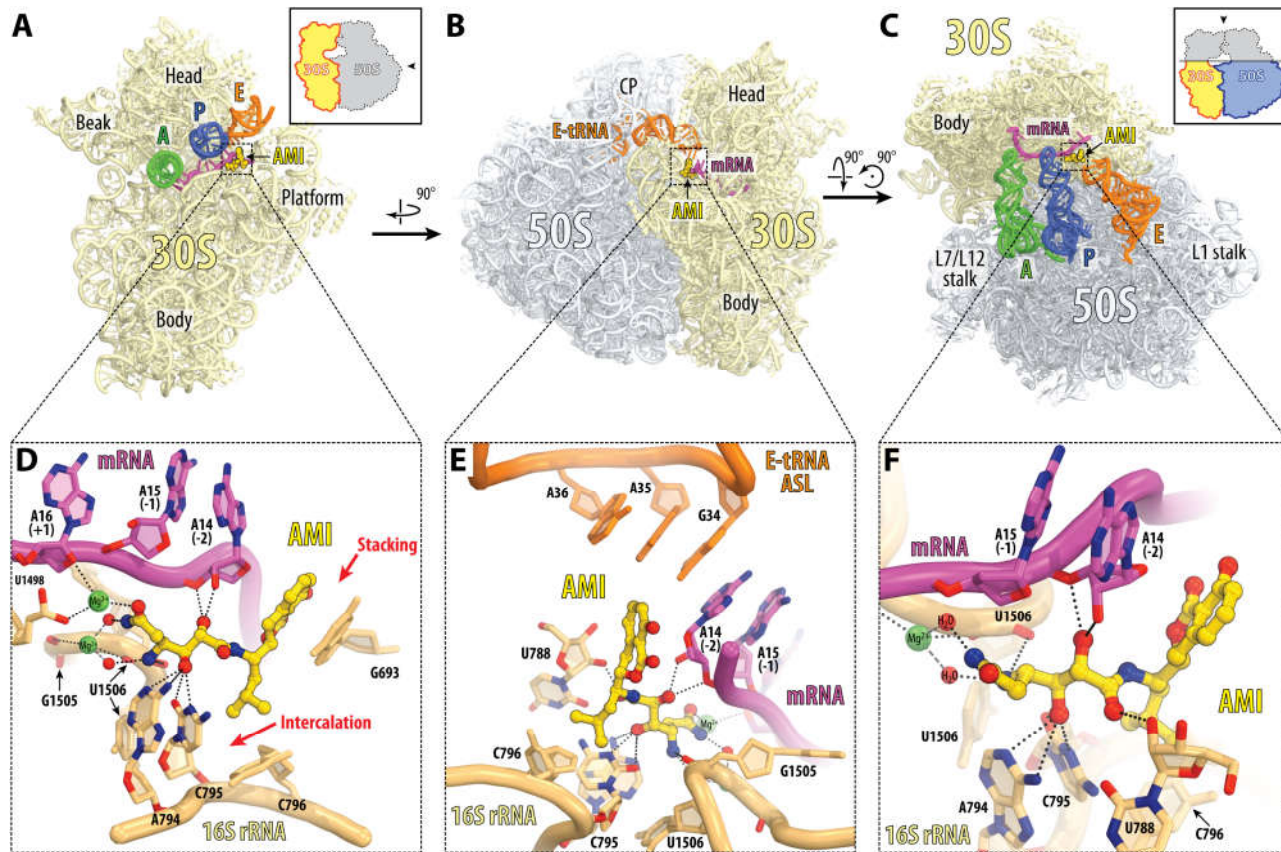


**Репортерная конструкция нового поколения  
позволяет одновременно различать два механизма  
действия антибиотиков**



Osterman I. A., et al,  
2016  
*Antimicrob. Agents  
and Chemotherapy*  
60 : 7481-7489.

# Амикумацин связывает и мРНК и рибосому



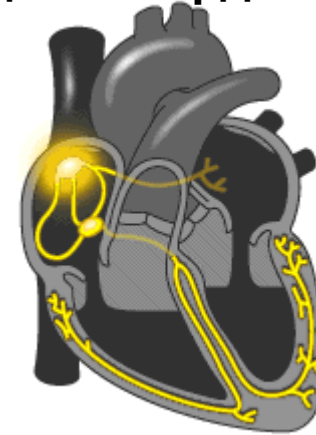
Polikanov Y.S., et al., *Mol. Cell.* 2014 v. 56. p. 531-540.



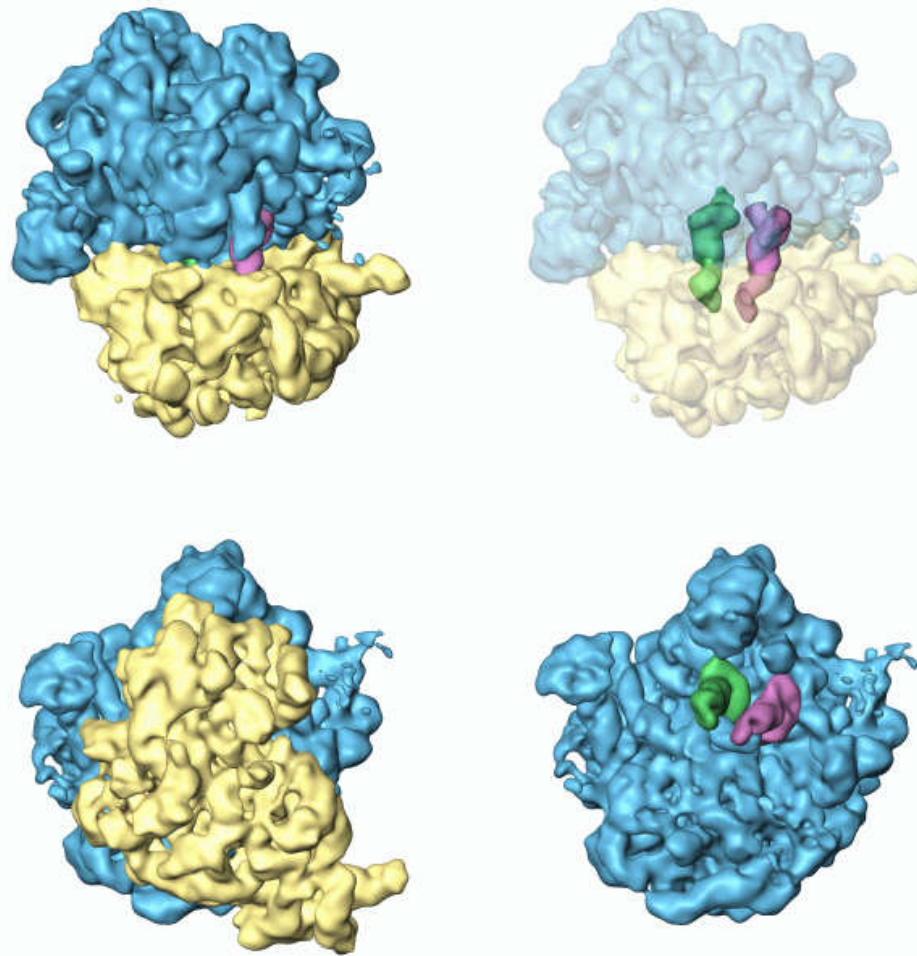
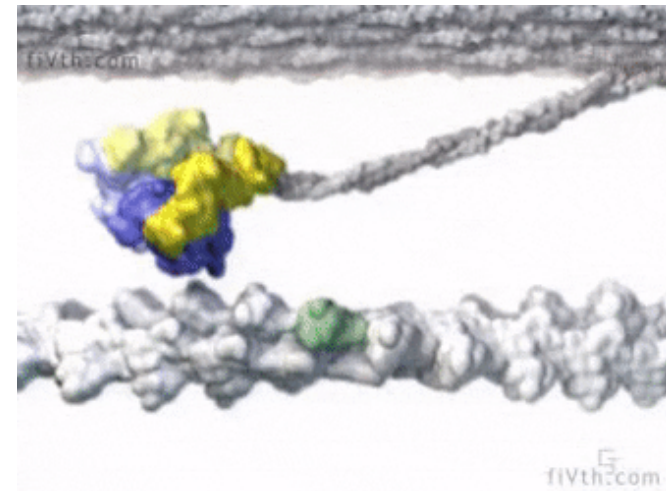
обнаружен в пасти медведя

В минимальной живой системе – клетке – супрамолекулярные комплексы биополимеров функционируют как машины, способные, в частности, к механической работе

**сокращение сердечной мышцы**



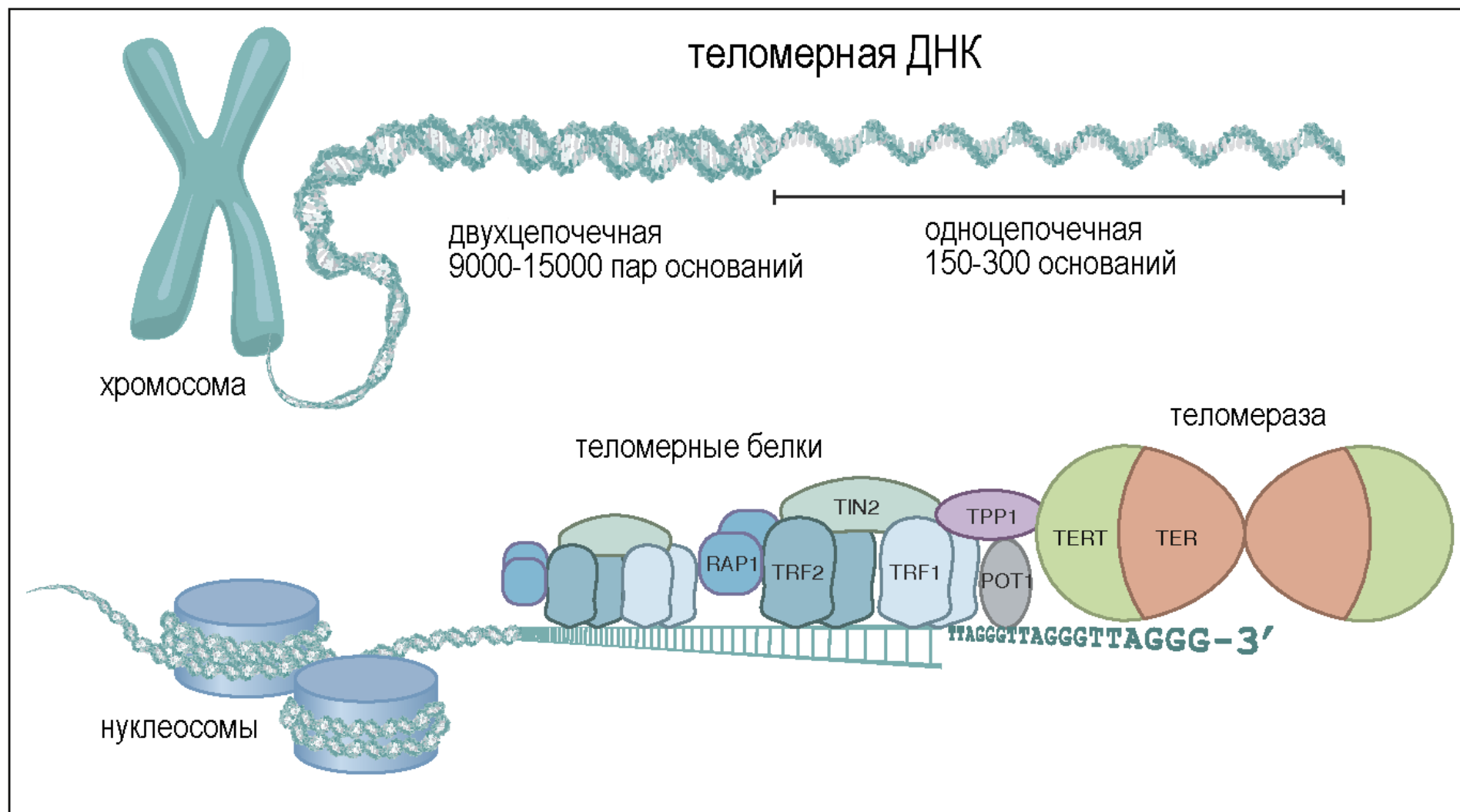
**динеин-кинезиновый транспорт**



**Динамика рибосомы при синтезе белка**



В стабильности генома большую роль играют **теломеры** – защитные структуры на концах хромосом, включающие ДНК и белки

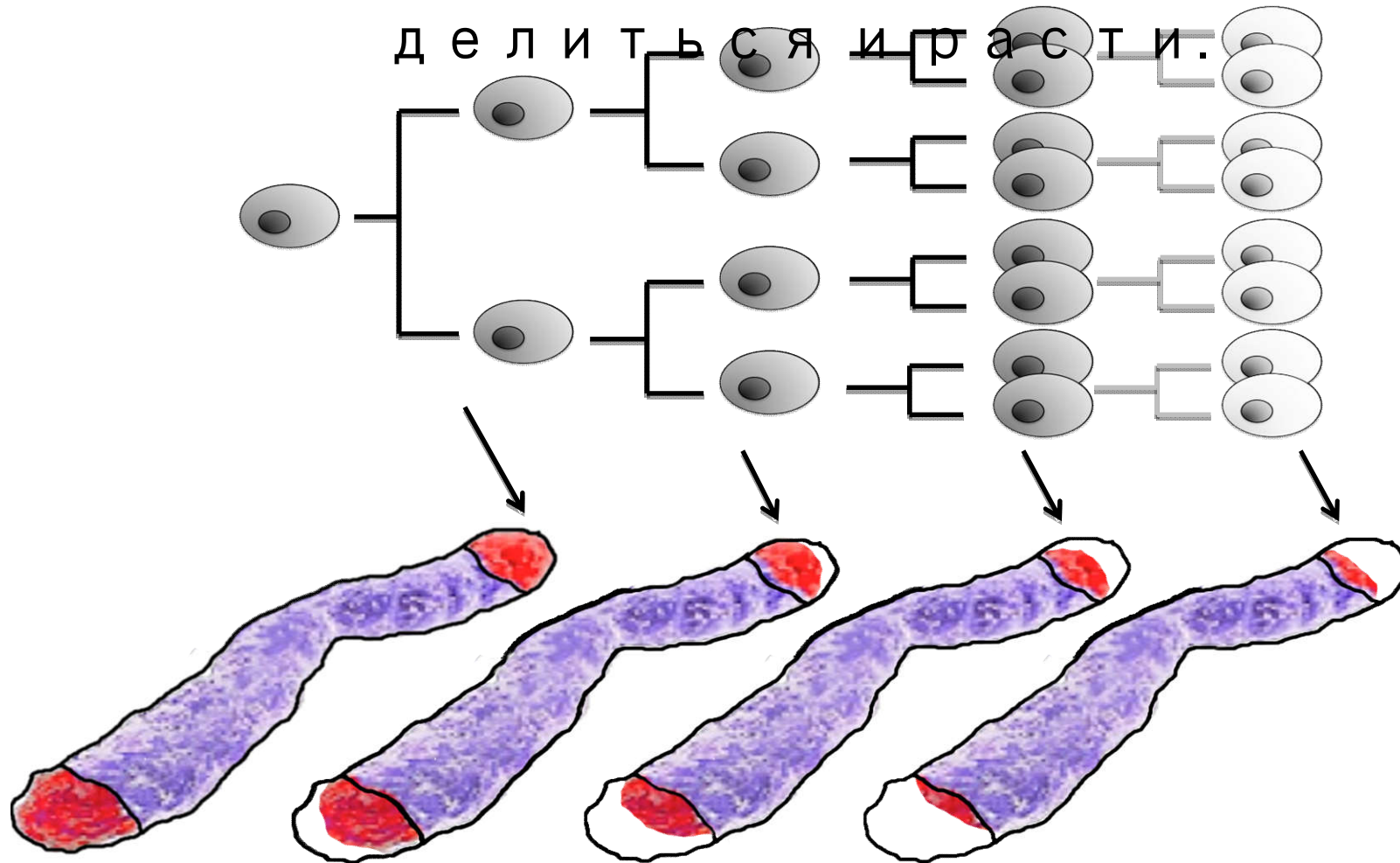


# Укорочение теломер – один из ключевых признаков старения

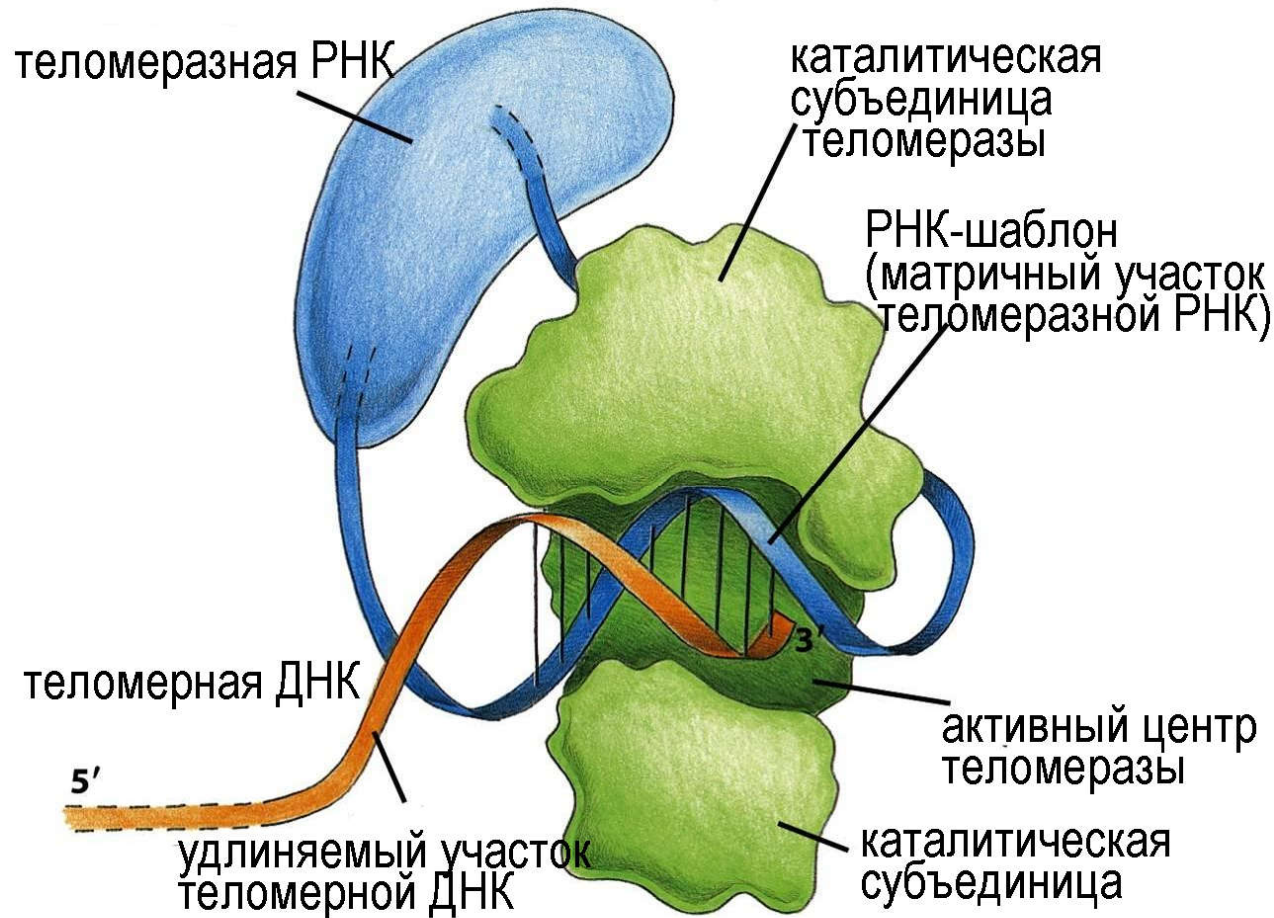


укорочение теломер

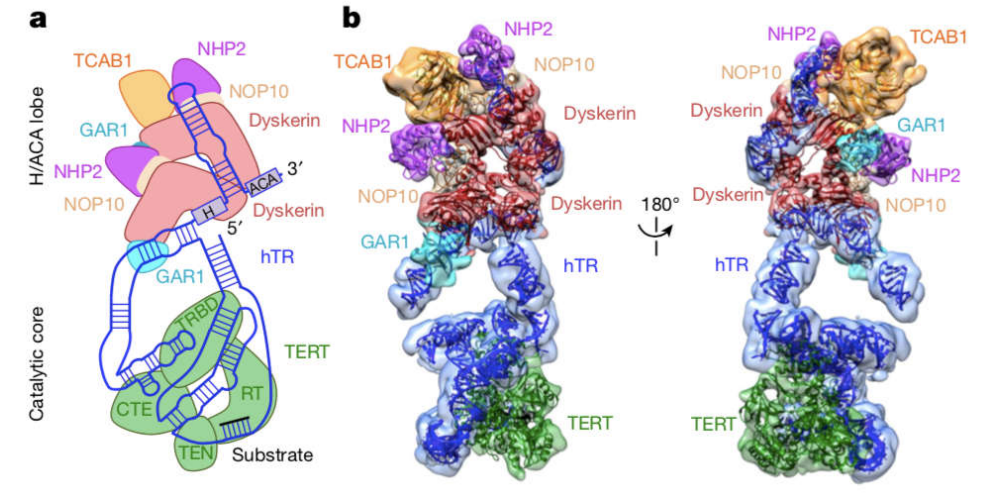
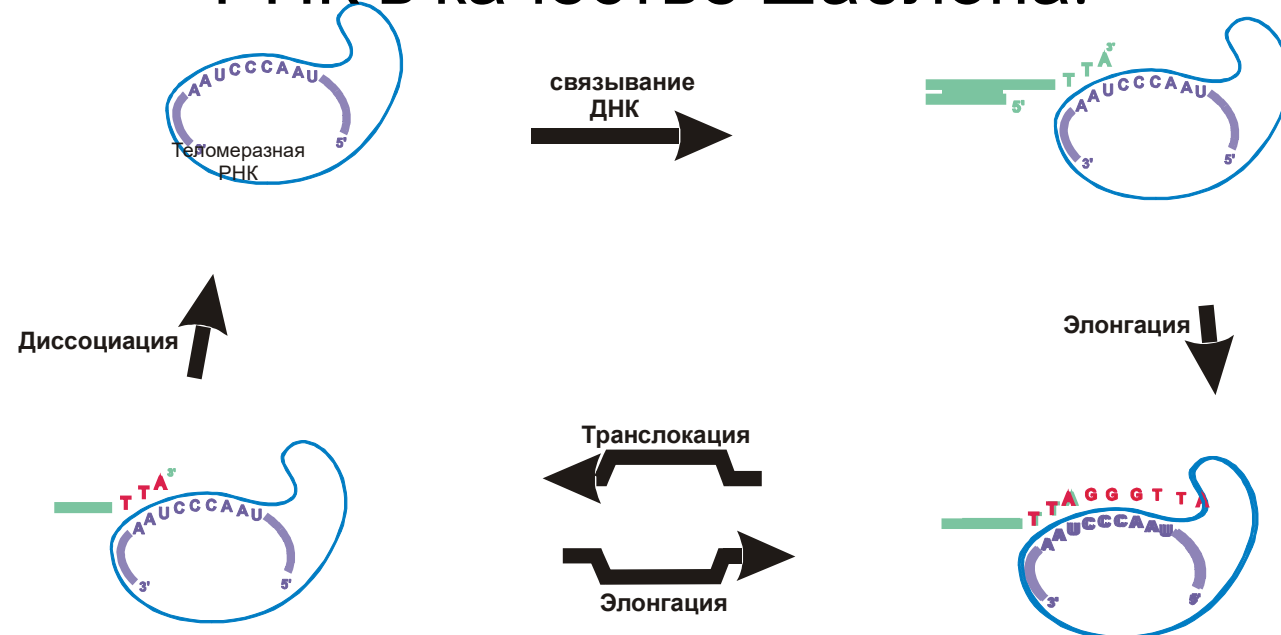
Теломерная ДНК укорачивается  
при каждом делении клеток.  
Критическое укорочение теломер  
приводит к изменениям в  
хромосомах, клетка перестает  
делиться и расти.



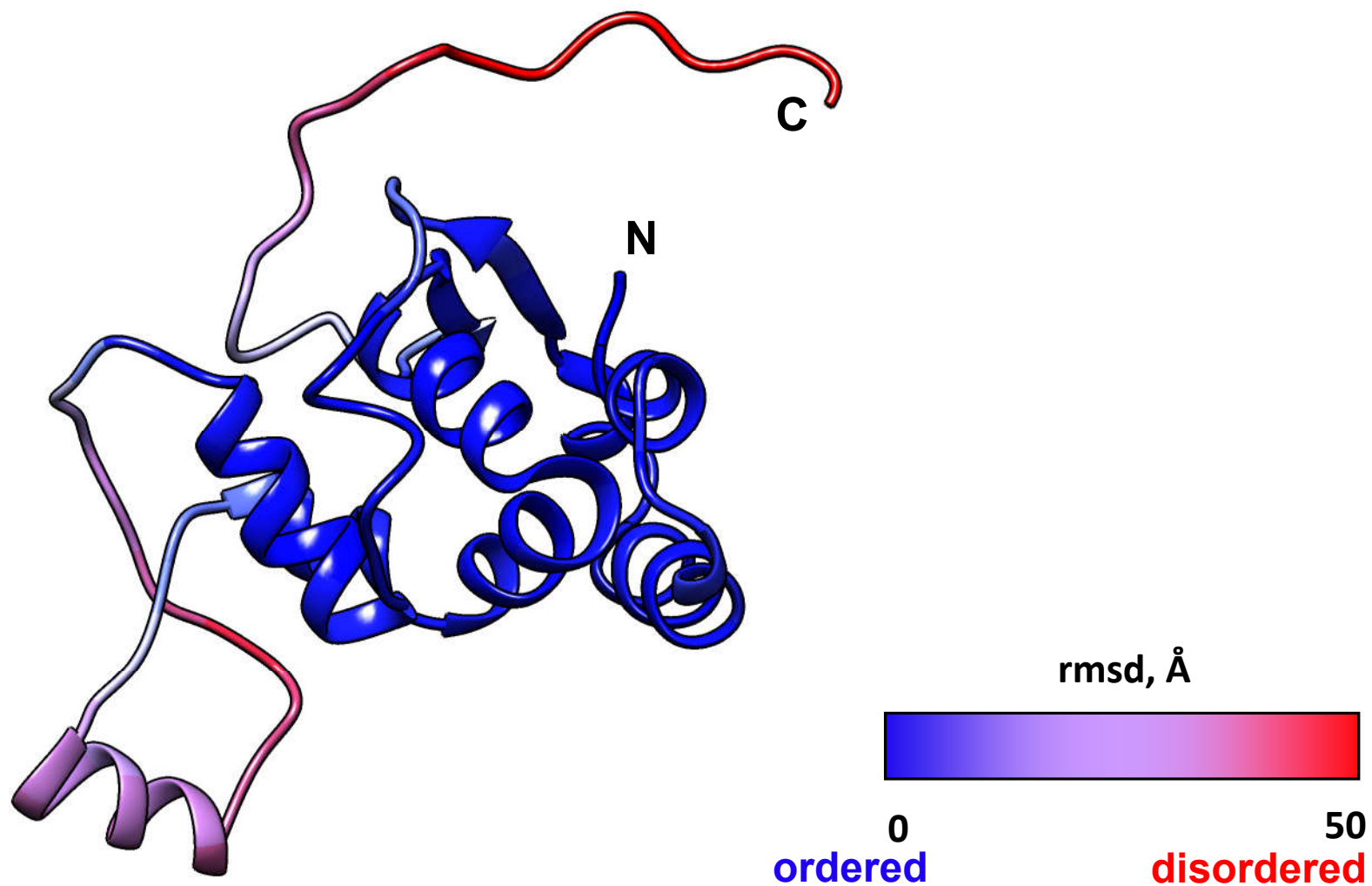
Теломераза удлиняет одноцепочечный 3'-конец теломерной ДНК, используя участок теломеразной РНК в качестве шаблона.



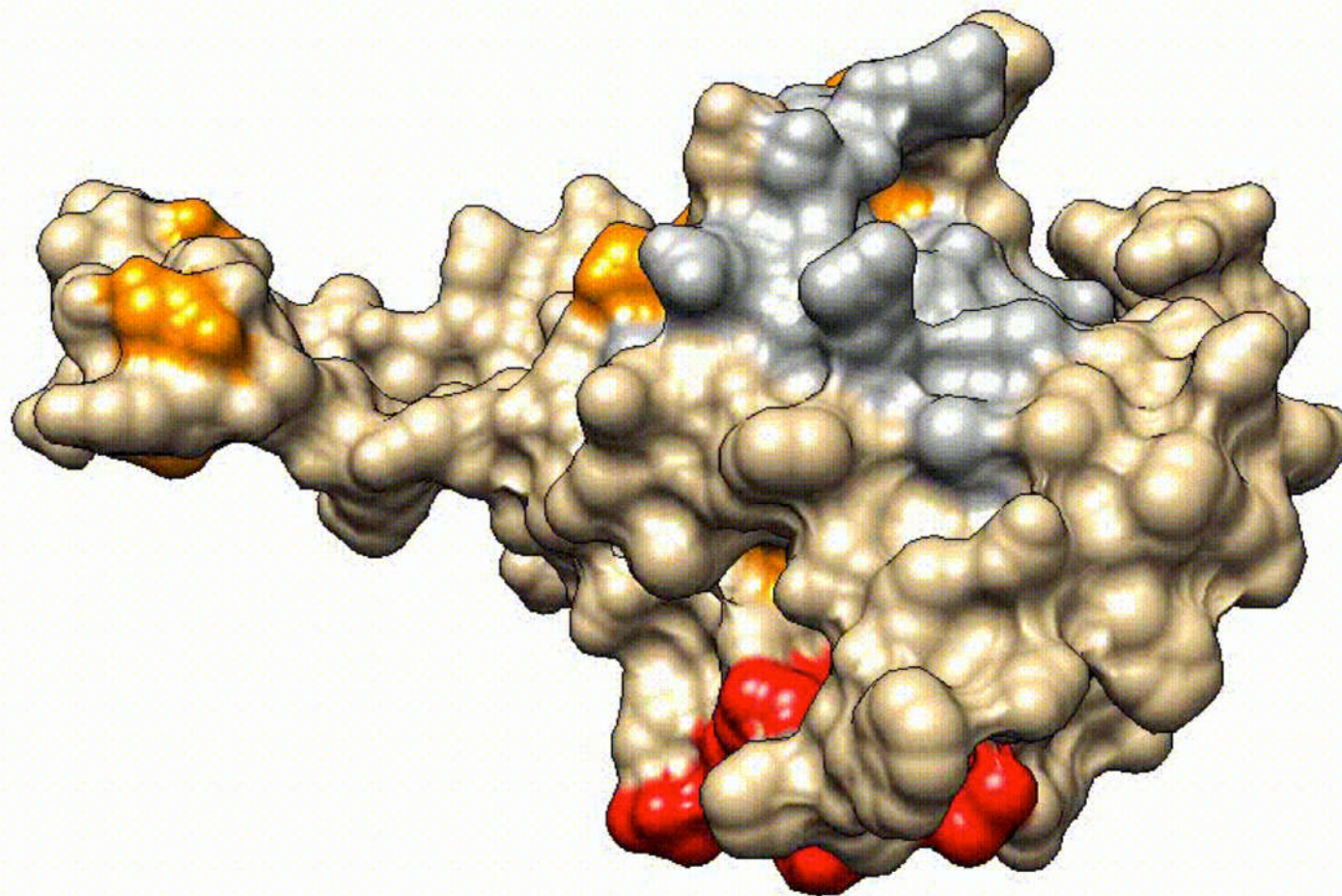
Теломераза удлиняет одноцепочечный 3'-конец теломерной ДНК, используя участок теломеразной РНК в качестве шаблона.



# Структура TEN



# ТЕН связывает различные ДНК и РНК в разные участки

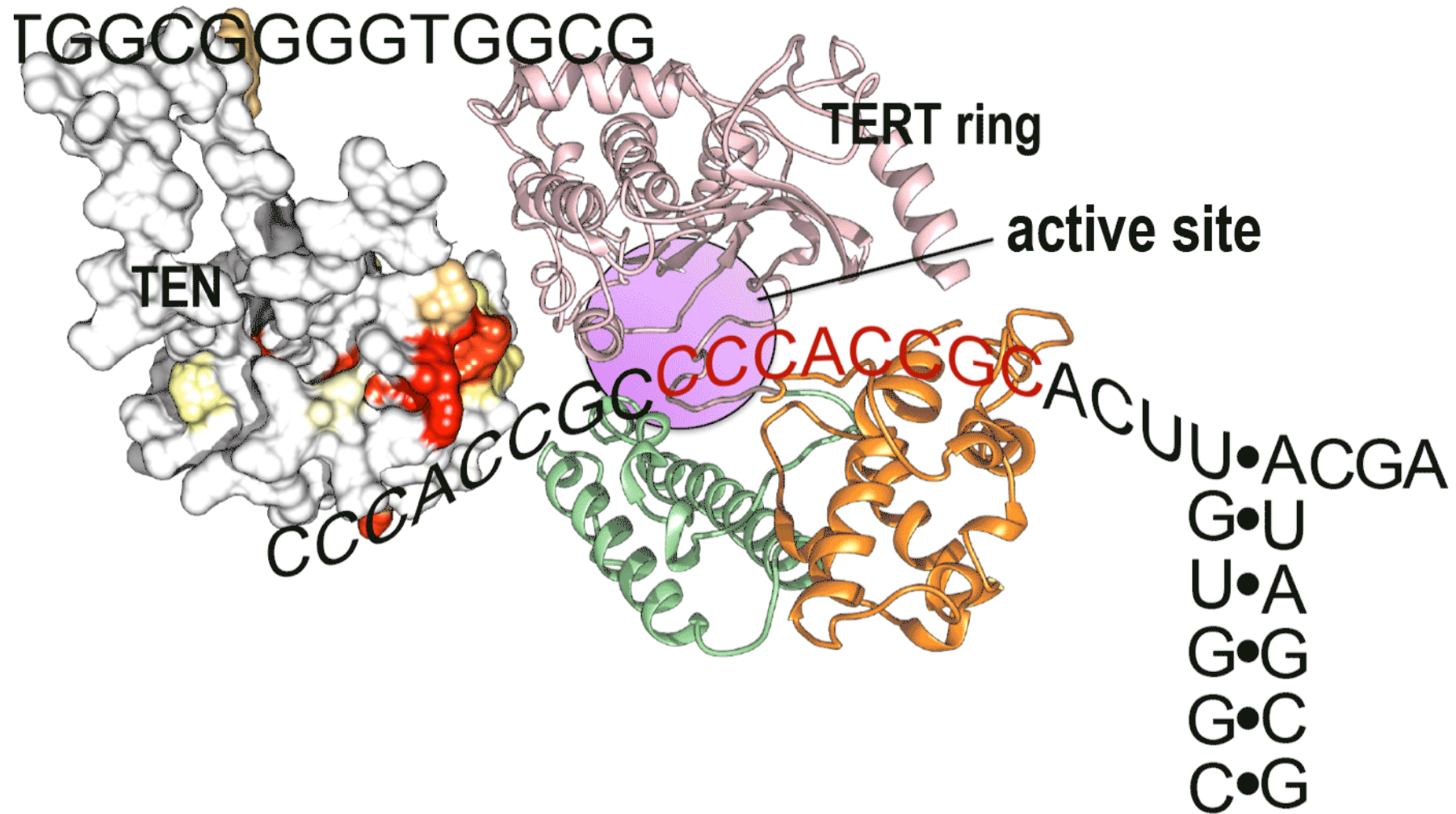


Petrova et al, NAR 2018

# TEN ограничивает длину растущего RNA/DNA дуплекса

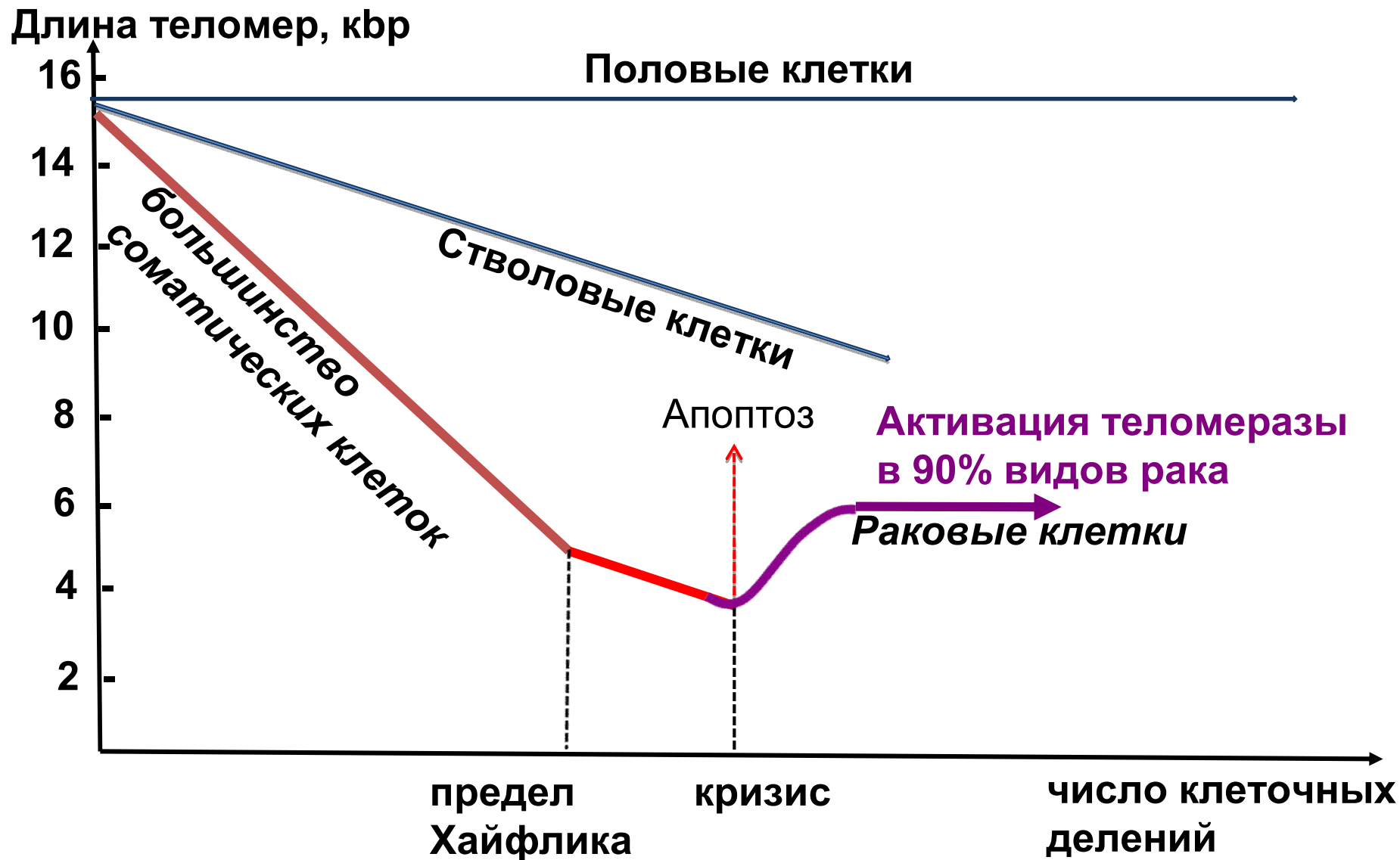
telomeric DNA

TGGCGGGGTGGCG

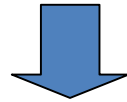




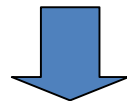
В раковых клетках теломераза активирована, что позволяет им делиться бесконечно



Мутации в генах, кодирующих компоненты теломеразы, приводят к **теломеропатиям** – заболеваниям, при которых теломераза не работает там, где должна работать  
неактивна теломераза  
в определенном виде клеток



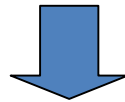
недоразвита ткань  
или орган (напр., легкие),  
потеря  
регенеративной способности



ускорение старения,  
возможен летальный исход  
в раннем возрасте

**В 90% видов раковых клеток ситуация обратная -  
теломераза работает там, где не должна работать**

**в раковых клетках  
работает теломераза**



**удлиняются теломеры**

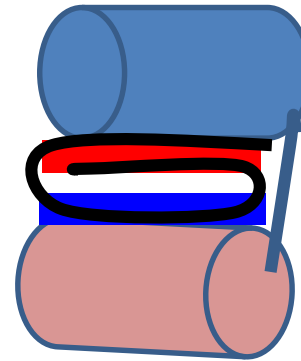
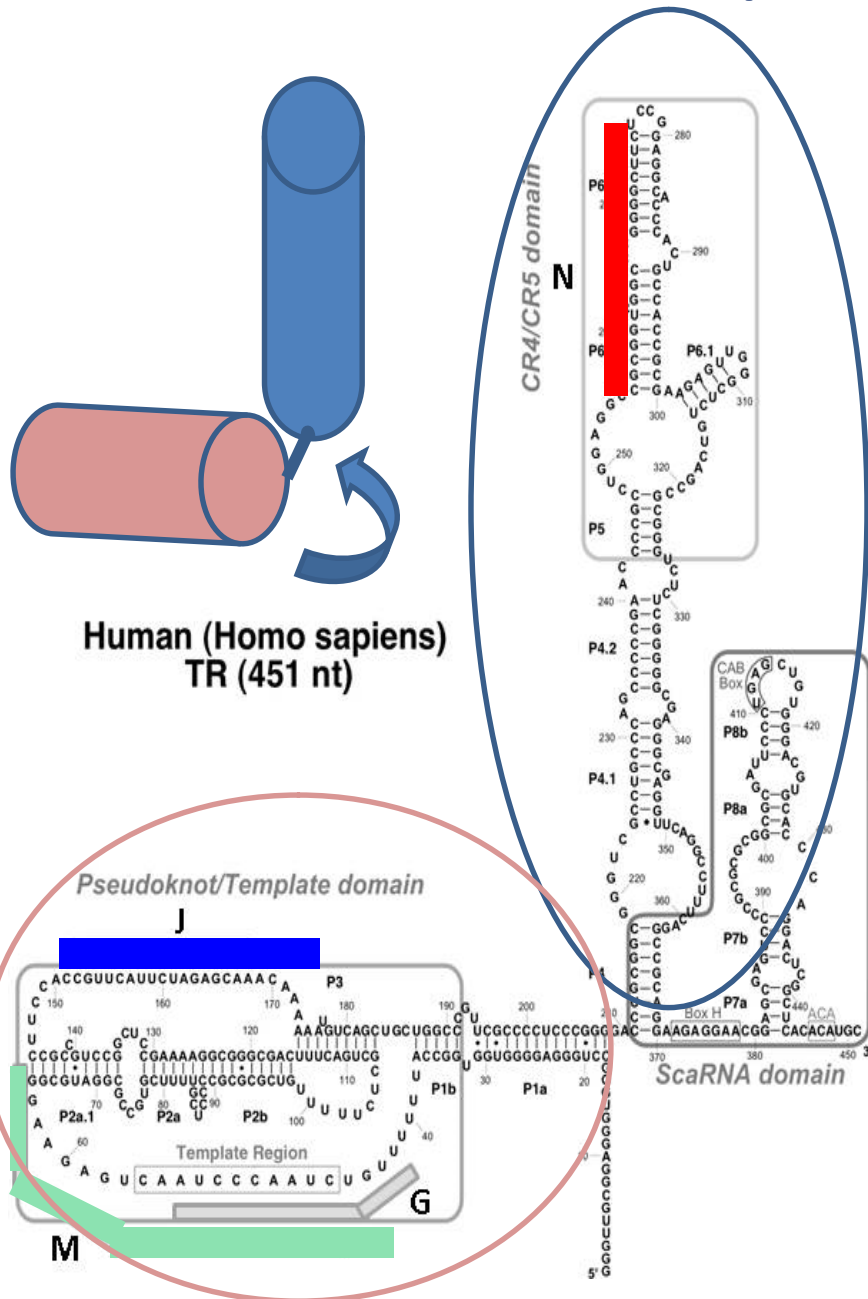


**клетки получают способность  
делиться бесконечно**










**развитие опухоли**

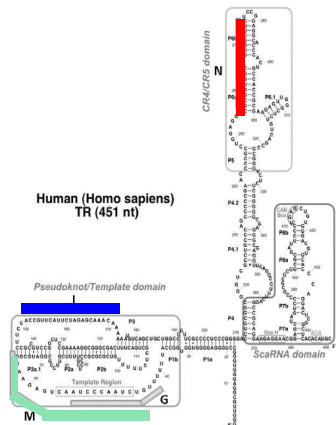
# Комплементарные олигонуклеотидные химеры - ингибиторы теломеразы



Ингибиторы сборки теломеразного комплекса

# Работают *in vivo*

		IC50 nM	
		<i>In vitro</i>	<i>In vivo</i>
	<b>Nc3M</b>		
	<b>N*c3M</b>	35	2.2
		15	0.5
	<b>Nc3J</b>	No inhibition	1.3
	<b>N*c3J</b>	No inhibition	1.5
			
	<b>Mc3M</b>	221	1.4
	<b>M*c3M</b>	11	0.3
	<b>M</b>	75	175
	<b>G</b>	11	67
			



# Теломеразная РНК кодирует белок

