

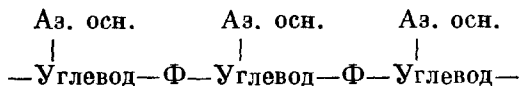
ка. Ряд наследственных заболеваний крови связан с мутациями гемоглобина. Тяжелое заболевание — серповидноклеточная анемия — вызывается замещением остатка Глу на Вал в шестом месте β -цепей гемоглобина. Гемоглобин человека состоит из четырех цепей — двух цепей α , содержащих по 141 остатку, и двух цепей β , содержащих по 146 остатков. Таким образом, замена всего лишь двух остатков из 574 приводит к весьма серьезным последствиям. В этом случае неполярные нейтральные остатки заменяются кислотными. Сейчас известно несколько сот мутантных гемоглобинов человека.

Далеко не все замены аминокислотных остатков приводят к заметным изменениям строения и биологических свойств белков. Большая часть замен нейтральна и не подвержена давлению естественного отбора (см. § 17.7).

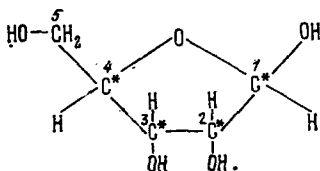
§ 2.5. Нуклеиновые кислоты

Второй важнейший вид биополимеров — нуклеиновые кислоты — макромолекулы, ответственные за биосинтез белков, за сборку их первичных структур.

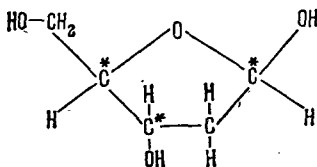
Основная цепь нуклеиновой кислоты состоит из чередующихся звеньев фосфорной кислоты и сахара — углевода рибозы в рибонуклеиновой кислоте (РНК) и дезоксирибозы в дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК). К каждому углеводному звену присоединено одно из четырех азотистых оснований. ДНК и РНК — тексты, написанные четырехбуквенным алфавитом. Общая схема цепи имеет вид (Ф — фосфат)



Структурные формулы рибозы и дезоксирибозы:



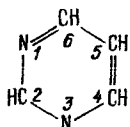
D-рибоза



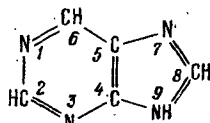
D-2-дезоксирибоза

Они различаются лишь заменой ОН-группы на Н у второго атома С. Звездочками обозначены асимметричные атомы С (см. § 2.7).

Азотистые основания являются производными пиримидина и пурина, азотсодержащих гетероциклических соединений:

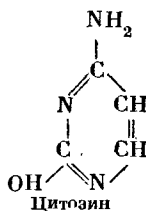


Пиримидин

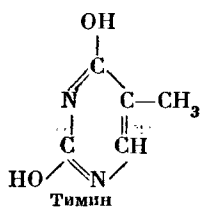


Пурин

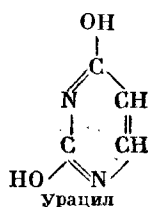
В нуклеиновых кислотах фигурируют пиримидины, цитозин (Ц) и тимин (Т) в ДНК и Ц и урацил (У) в РНК, и пурины, аденин (А) и гуанин (Г) в ДНК и РНК:



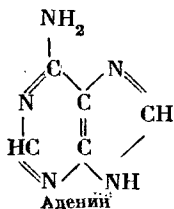
Цитозин



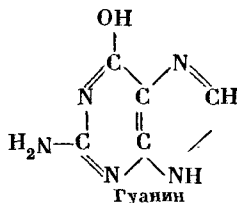
Тимин



Урацил



Аденин

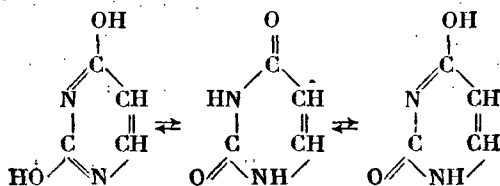


Гуанин

Кроме этих канонических оснований, в ДНК и различных типах РНК встречаются в гораздо меньших количествах производные, мифорные основания — 5-метилцитозин, 5-оксиметилцитозин, гипоксантин (гуанин без NH₂-группы, обозначается И) и ксантин (гуанин с группой NH₂, замещенной на ОН).

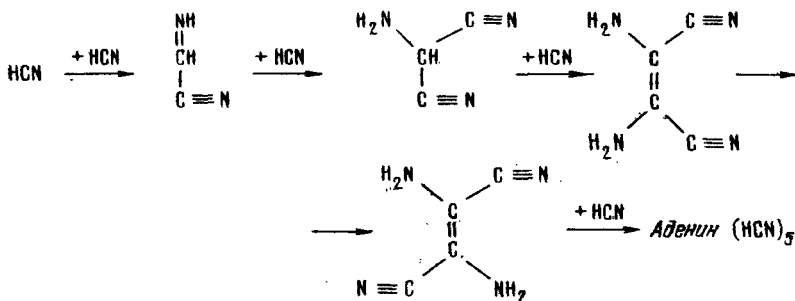
Пиримидины и пурины обладают основными свойствами — их атомы азота могут присоединять протоны, приобретая положительный заряд.

Всем приведенным азотистым основаниям свойственна таутомерия — они могут фигурировать в нескольких формах, таутомерах, возникающих в результате перехода атомов водорода гидроксильной группы ОН к атомам азота. Таутомеры урацила:

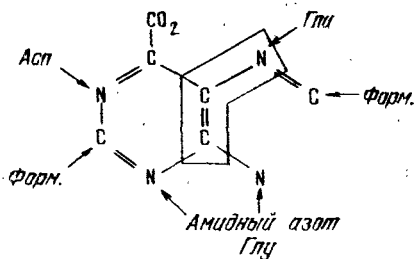


Динамическое равновесие таутомеров, зависящее от температуры, в обычных условиях сдвинуто к кето-форме.

По-видимому, азотистые основания возникли на ранних этапах добиологической эволюции, причем исходным веществом могла быть синильная кислота HCN. Возможная схема первичного синтеза аденина:



Метаболическое происхождение пуринов в современных организмах изображено на схеме



Форм. — муравьиная кислота HCOOH. Первичное происхождение рибозы связано с формальдегидом H₂CO.

Соединения азотистых оснований с рибозой и дезоксирибозой называются *нуклеозидами* — соответственно рибо- и дезоксирибонуклеозидами. Нуклеозиды носят названия цитидина, тимидина, уридина, аденозина и гуанозина. Способ соединения азотистого основания с углеводом показан на рис. 2.5. Фосфорилированные в положениях 5' и 3' углевода нуклеозиды называются соответственно нуклеозид-3' (или 5')-фосфатами или *нуклеотидами*.

Образование нуклеиновой кислоты происходит путем поликонденсации нуклеозидтрифосфатов ЦТФ и т. д. При включении в цепь каждого нуклеотида образуется фосфатная межнуклеотидная связь и выделяется молекула дифосфата — пирофосфорная кислота



(ТФ — здесь трифосфат, МФ — монофосфат). На рис. 2.5 показано строение цепи ДНК. Цепь РНК построена сходным образом, с тем отличием, что в ней вместо Т фигурирует У и атом Н у С-2'-рибозы заменен на ОН.

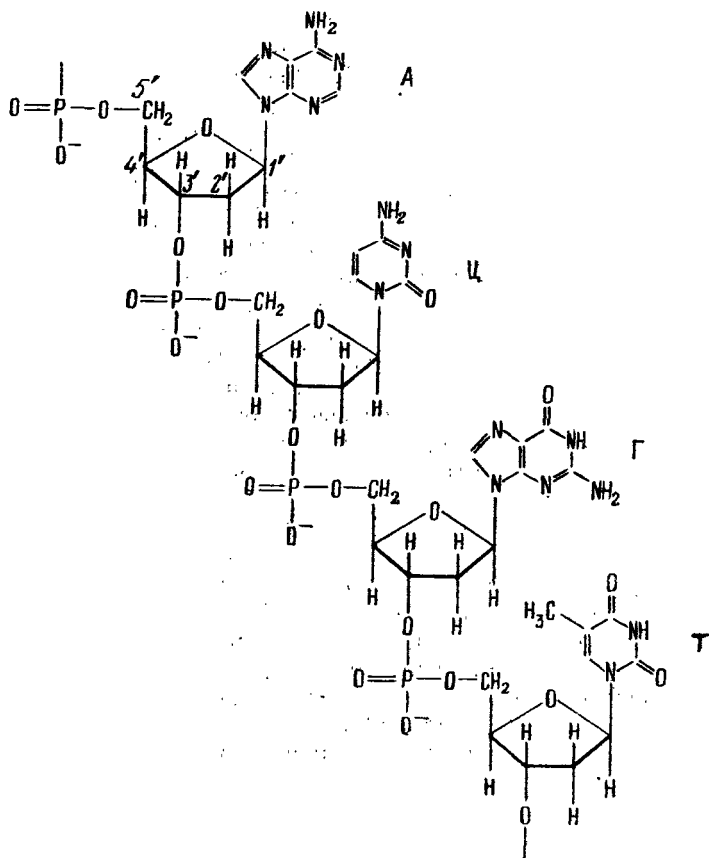


Рис. 2.5. Цепь ДНК

Нуклеотидный состав ДНК подчиняется *правилу Чаргаффа* — содержание А равно содержанию Т, а содержание Ц — содержанию Г:

$$\frac{A + G}{T + C} \approx 1.$$

Тем самым, количество пуринов в ДНК равно количеству пиримидинов. Вместе с тем

$$\frac{T + G}{C + A} \approx 1.$$

т. е. количество 6—NH₂-групп в основаниях ДНК равно количеству 6—С=О-групп. Однако отношение

$$\frac{\Gamma + \text{Ц}}{\text{А} + \text{Т}} \approx \frac{\Gamma}{\text{А}} \approx \frac{\text{Ц}}{\text{Т}}$$

отлично от единицы. Оно варьирует в широких пределах у бактерий (от 0,45 до 2,8) и составляет примерно 0,45 у высших животных и растений. Видовая специфичность нуклеотидного состава ДНК была детально изучена Белозерским и его школой. Специфичность выражается не только относительным содержанием Г + Ц, но и содержанием минорных оснований.

РНК не следует правилу Чаргаффа. Отношение (Г + Ц) к (А + У) меняется в широких пределах у любых организмов.

ДНК — вещество генов — содержится в хромосомах и митохондриях клеток, а также в бактериофагах. Молекулярные массы ДНК достигают 10⁹ — это самые большие из известных молекул. РНК фигурирует в различных формах, как в ядре, так и в цитоплазме клеток, а также в вирусах и фагах. Существуют четыре типа РНК: высокомолекулярные РНК, а именно рибосомные, рРНК с м. м. порядка 10⁶ и матричные, или информационные, мРНК с м. м. от 30 000 и выше. Так как средняя м. м. рибонуклеотида равна 224, самые короткие цепи мРНК содержат примерно 150 нуклеотидов. Третий тип — транспортные тРНК с м. м. порядка 20 000, содержащие около 80 нуклеотидов. Четвертый тип — высокомолекулярные вирусные РНК.

Разработаны прекрасные методы определения первичной структуры, т. е. последовательности нуклеотидов в ДНК и РНК. Эти методы охарактеризованы в § 7.8. С их помощью «прочитаны тексты» многих генов, а также транспортных и других видов РНК. Установление первичной структуры нуклеиновой кислоты является сейчас более простой задачей, чем установление последовательности аминокислотных остатков в белке. Ряд генов уже синтезирован — впервые такой синтез провел Корана в 1970 г.

§ 2.6. Аденилаты

Мономерные фосфорилированные нуклеозиды играют важнейшую роль в метаболизме и биоэнергетике, в регуляции жизнедеятельности на молекулярном уровне. Это яркое свидетельство химического единства живой природы (с. 24), разнообразного использования клетками одних и тех же веществ. Среди нуклеозидов особенно существен аденозин. На рис. 2.6 изображена структура аденозин-5'-моно-, ди- и трифосфата (АМФ, АДФ, АТФ). АТФ является главным аккумулятором химической энергии в клетке. Эта энергия выделяется при гидролитическом отщеплении γ-фосфата в реакции АТФ → АДФ + Ф_а (Ф_а — фосфорная кислота H₃PO₄). Энергия АТФ расходуется на все нужды клетки: для биосинтеза белка, для активного транспорта веществ через мембраны, для производства механической и электриче-