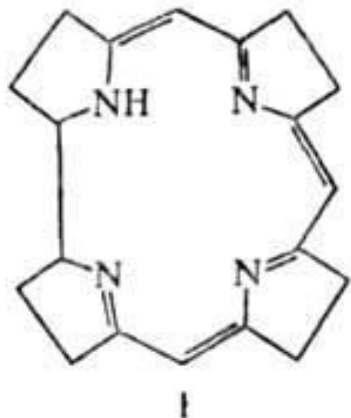


Супрамолекулярная химия
в живой природе.

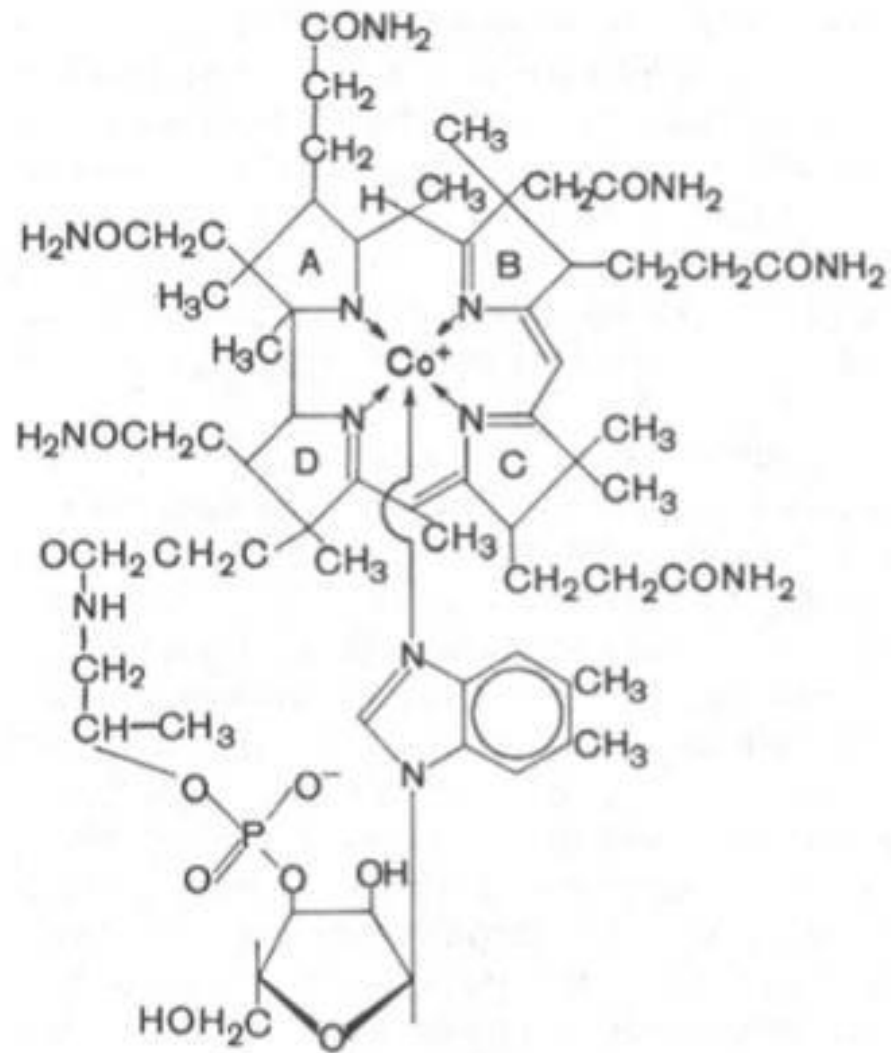
Тетрапиррольные
макроциклы.

Кобаламин, Гемоглобин.

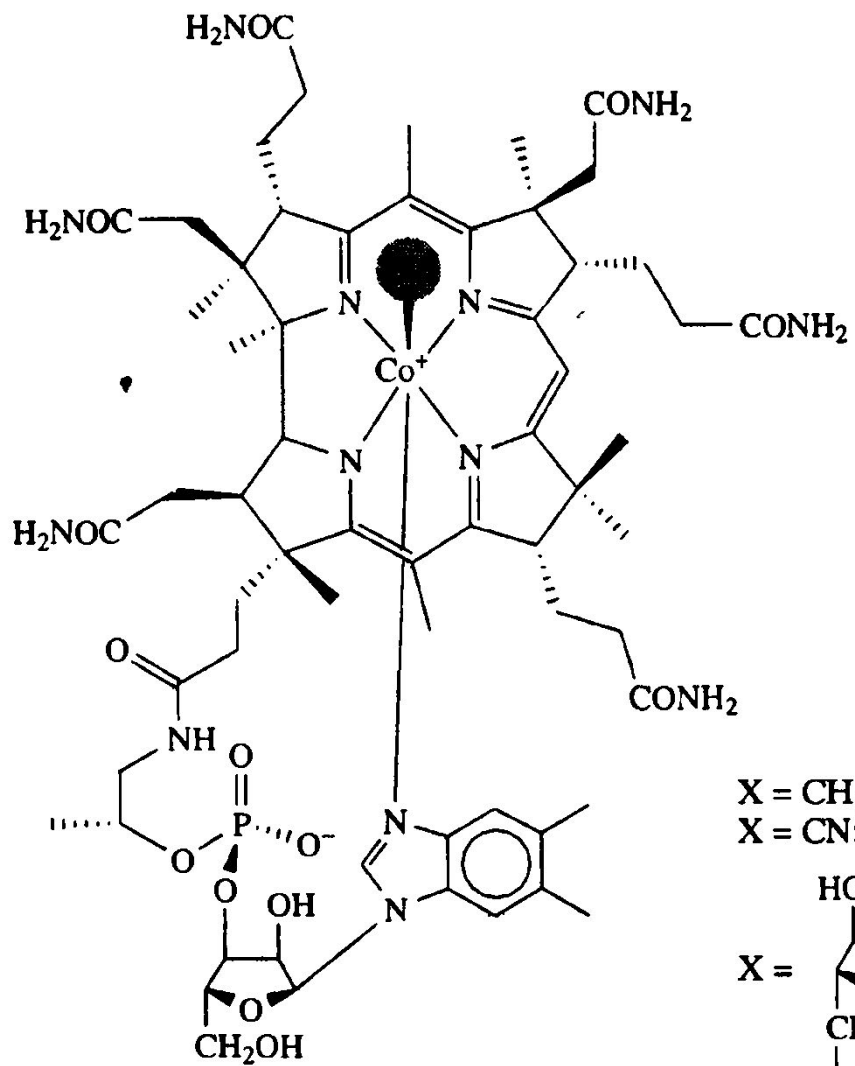
ДНК, РНК, синтез белка



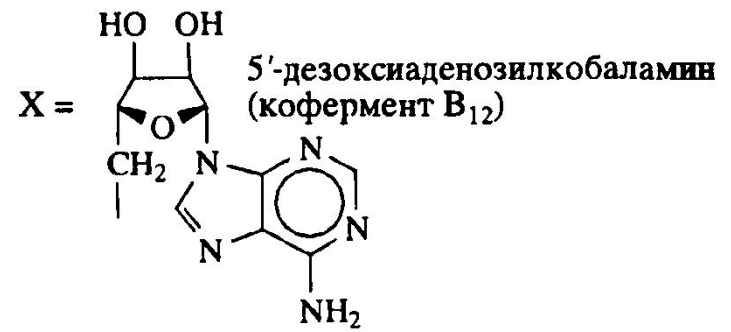
ВИТАМИН В12 (кобаламины), группа
соед. - производных коррина (ф-ла I),
предотвращающих развитие злокачественной
анемии и дегенеративные изменения
нервной ткани. Механизм действия таких
соед. (витамеров) связан с участием их
коферментных форм в ферментативных
реакциях.



Витамин В₁₂ (кобаламин)



X = CH₃: метилкобаламин
 X = CN: цианокобаламин (витамин B₁₂)

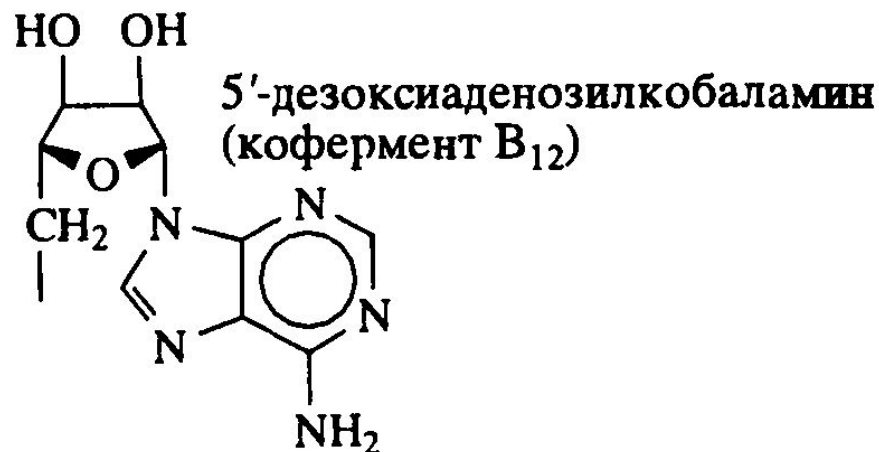
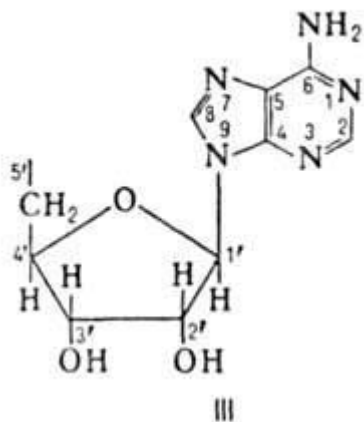


2.22. Кофермент B₁₂ и его производные

Основные формы витамина В12

Оксикобаламин (II, R = OH) - фиолетово-красные кристаллы; т. пл. 300° С (с разл.); от — 15 до -20°; 270-277, 352, 500 и 530 нм. Одна из основных форм витамина В12, в виде которой он транспортируется белками крови (транскобаламином II и кобалофилинами) и депонируется в организме. Легко превращ. в др. формы витамина В12.

5'-Дезоксиаденозилкобаламин , кофермент В12; ф-ла II, R - 5-дизоксиаденозил (III)] - красные кристаллы; 260, 315, 340, 375 и 522 нм. Коферментная форма витамина В12. Необходим для функционирования метилмалонил-КоА-мутаза, катализирующей изомеризацию метилмалоновой кислоты в янтарную. Эта реакция - заключит. этап при окислении жирных кислот с нечетным числом атомов углерода или с разветвленной структурой, боковой цепочки холестерина, углеродного скелета некоторых аминокислот (напр., валин



Метилкобаламин (СН₃-В₁₂; ф-ла II, R = СН₃) - в организме находится в меньших кол-вах, чем др. прир. формы витамина В₁₂. Выполняет ф-ции кофермента 5-метилтетрагидроптероил-L-глутамат : L-гомоцистеин - S - метилтрансферазы, катализирующей ресинтез метионина из гомоцистеина путем переноса на него метильной группы от N⁵-метилтетрагидрофолиевой к-ты.

Кофермент В₁₂ и его производные - единственные металлоорганические соединения естественного происхождения. В физиологических условиях (рН 7, окисленный водный раствор) связь Со-С очень стабильна.

Цианокобаламин (II, R = CN) - лек. форма витамина В₁₂, не встречающаяся в природе. Кристаллич. вещество рубиново-красного цвета; мол. м. 1355,5, выше 200°С постепенно разлагается, не плавясь до 320 °С; —59,9°; раств. в воде (1,25% при 25 °С), низших спиртах и алифатич. кислотах, феноле, ДМСО, не раств. в др. орг. растворителях; 278, 361, 525, 550 нм. Группа CN и остаток 5,6-диметилбензимидазолилриботида занимает в молекуле аксиальное положение по отношению к корриновому циклу. Цианокобаламин разрушается под действием окислителей, восстановителей и света. Его водные растворы устойчивы при рН 4,0-7,0. Группа CN легко замещается др. лигандами, например ОН, NO₂, SO₃, СН₃. Образующиеся производные под действием иона CN- вновь превращ. в Цианокобаламин.

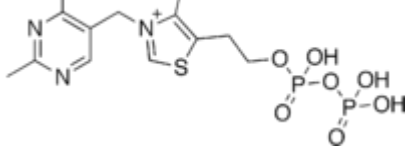
В молекуле витамина В12 центральный атом кобальта соединен с атомами азота четырех восстановленных пиррольных колец, образующих порфириноподобное корриновое ядро, и с атомом азота 5,6-диметилбензимидазола. Кобальтсодержащая часть молекулы витамина представляет собой планарную (плоскостную) фигуру; по отношению к ней перпендикулярно расположен нуклеотидный лиганд, который, помимо 5,6-диметилбензимидазола, содержит рибозу и остаток фосфата у 3-го атома углерода. Вся структура получила название «кобаламин». Были получены производные витамина В12, содержащие ОН-группу (оксикобаламин), хлор (хлоркобаламин), Н₂О (аквакобаламин) и азотистую кислоту (нитриткобаламин). Из природных источников были выделены, кроме того, аналоги В12, которые вместо 5,6-диметилбензимидазола содержали 5-окси-бензимидазол, или аденин, 2-метиладенин, гипоксантин и метилгипоксантин. Все они обладали меньшей биологической активностью, чем ко-баламин. Обычно витамин В12 выделяют из микробной массы или животных тканей, используя растворы, содержащие ионы цианида, которые выполняют роль 6-го лиганда кобальта. Однако цианокобаламин метаболически неактивен. В состав В12-коферментов вместо CN входит остаток 5-дезоксаденозина или метильная группа.

Биологическая роль.

В 20-х годах XX века было замечено, что смертельно опасную пернициозную анемию можно вылечить экстрактами из печени животных. В этих экстрактах было обнаружено присутствие кобальта, что и привело к большой работе по выделению этого необычного кобальтсодержащего соединения, концентрация которого в крови 0.01 мг л^{-1} . Благодаря использованию хроматографических методов цианокобаламин наконец был выделен в чистом виде в 1948 г. CN-группа - это не часть активной формы комплекса, а артефакт процедуры выделения. Однако до сих пор цианпроизводное используется в терапии. Новое соединение было названо витамином B12. В 1955 Д. Ходжкин расшифровала структуру. В 1964 г. Д. Кроуфут-Ходжкин была удостоена Нобелевской премии в области химии за определение кристаллической структуры

Для понимания биохимической роли кофермента В12 сначала необходимо дать определение понятию «кофермент».

Коферменты, или коэнзимы — малые молекулы небелковой природы, специфически соединяющиеся с соответствующими белками, называемыми **апоферментами**, и играющие роль активного центра или простетической группы молекулы фермента. Комплекс кофермента и апофермента образует целостную, биологически активную молекулу фермента, называемую **холоферментом**. Роль коферментов нередко играют витамины или их метаболиты (чаще всего — фосфорилированные формы витаминов группы В). Например, коферментом фермента карбоксилазы является тиамин-пирофосфат, коферментом многих аминотрансфераз — пиридоксаль-6-фосфат. Кофермент — одна из составных частей биологической каталитической системы. Для функционирования такой системы требуются кофермент, апофермент и субстрат. Химическая реакция происходит между коферментом и субстратом, а оба они связываются апоферментом. Кофермент В12 участвует в целом ряде биологических реакций с различными апоферментами. Эти реакции могут включать гомолиз связи $Co-C$, приводящий к образованию алкильного радикала, который вызывает перестройку структуры, а также к редокс-реакции путем восстановления до $Co(H)$ и CoA и алкилирования. Тип реакции определяется природой кофермента, тогда как природа апофермента отвечает за селективность реакции по отношению к субстрату и за региоспецифичность.



Особые черты субстрата (селективность)
и скорость реакции обуславливаются белком
с большой молекулярной массой



Кофермент + апофермент



голофермент



Тип реакции обуславливается
низкой молекулярной массой

Полностью функциональный
фермент

Биологическая роль. Выявлены ферментные системы, в составе которых в качестве простетической группы участвуют не свободный витамин В12, а так называемые В12-коферменты, или кобамидные коферменты. Последние отличаются тем, что содержат 2 типа лигандов: метильную группу и 5'-дезоксаденозин. Соответственно различают метилкобаламин СН₃-В12 и дезоксиаденозилкобаламин. Превращение свободного витамина В12 в В12-коферменты, протекающее в несколько этапов, осуществляется в организме при участии специфических ферментов в присутствии в качестве кофакторов ФАД, восстановленного НАД, АТФ и глутатиона. В частности, при образовании 5-дезоксикобаламинового кофермента АТФ подвергается необычному распаду с отщеплением три-фосфатного остатка по аналогии еще с одной единственной реакцией синтеза 5-аденозилметионина из метионина и АТФ. Впервые В12-коферменты были выделены Г. Баркером и сотр. в 1958 г. из микроорганизмов, позже было доказано их существование в тканях животных.

Химические реакции, в которых витамин В12 принимает участие как кофермент, условно делят на 2 группы в соответствии с его химической природой. К первой группе относятся реакции трансметилирования, в которых метилкобаламин выполняет роль промежуточного переносчика метильной группы (реакции синтеза метионина и ацетата). Синтез метионина требует, помимо гомоцистеина, наличия N5-метил-ТГФК и восстановленного ФАД и



Фермент, катализирующий эту реакцию, был открыт в печени человека и ряда животных, а также у микроорганизмов. Получены доказательства, что механизм реакции включает перенос метильной группы N5-CH3-ТГФК на активный центр фермента с образованием метил-В12-фермента и последующий перенос этой группы на гомоцистеин. Блокирование этой реакции, наблюдаемое при авитаминозе В12, приводит к накоплению N5-CH3-ТГФК и соответственно выключению из сферы химических реакций еще одного важного кофермента.

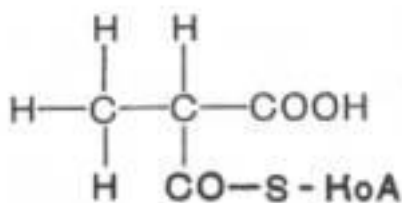


ТГФК- тетрагидрофолиевая кислота

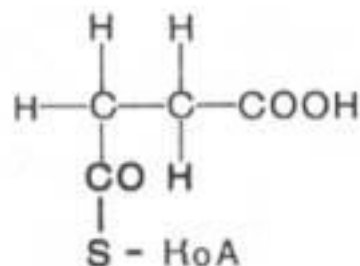
Вторая группа реакций при участии В12-коферментов заключается во внутримолекулярном переносе водорода в реакциях изомеризации. Механизм этих реакций соответствует схеме:



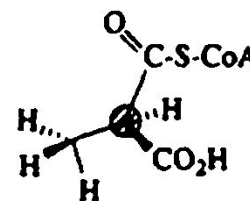
Видно, что протон водорода движется (перемещается) между двумя соседними атомами углерода и не обменивается с протонами воды. Предполагают, что сначала водород от субстрата переносится на 5-дезоксикобаламин, а затем обратно на субстрат, меняя местоположение. В организме человека из указанных процессов открыта только реакция изомеризации метилмалонил-



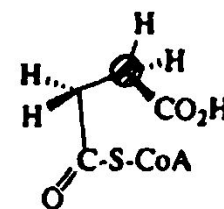
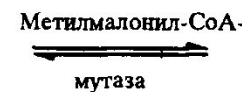
L-метилмалонил-КоА



Сукцинил-КоА



R-Метилмалонил-КоА



Сукцинил-КоА

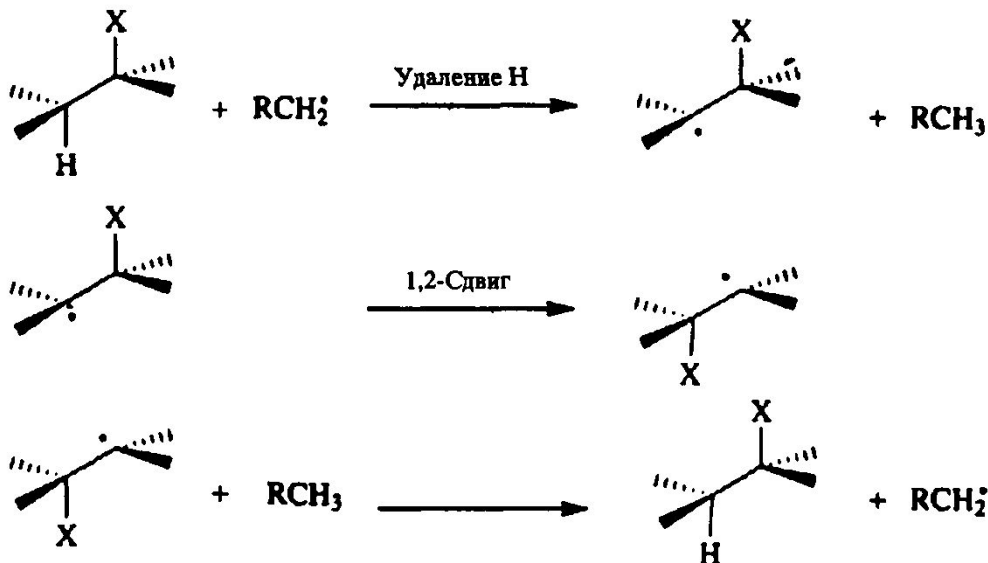
Следует подчеркнуть, что реакция изомеризации метилмалонил-КоА требует наличия 5'-дезоксиаденозилкобаламина в качестве кофермента, в то время как реакция метилирования (см. ранее) нуждается в метилкобаламине. Этими обстоятельствами могут быть объяснены некоторые биохимические симптомы недостаточности витамина В12, в частности метил-малонилацидурия и гомоцистинурия. Кроме того, описаны болезни, обусловленные наследственными дефектами синтеза только дезоксиаденозил-кобаламина или обоих В12-коферментов; в этих случаях даже 1000-кратная доза витамина В12 не оказывала лечебного эффекта. В настоящее время высказывается предположение о более широком участии В12-коферментов в ферментативных реакциях трансметилирования, дезаминирования (например, этаноламиддезаминазная реакция) и др. Предстоит, однако, приложить немало усилий, чтобы выяснить молекулярные механизмы действия витамина В12 на процесс кроветворения. Положительный эффект при лечении пернициозной анемии полусырой печенью обусловлен, как стало известно, наличием витамина В12

Радикальный механизм мутазной активности

Иницирование:



Распространение:



Окончание:

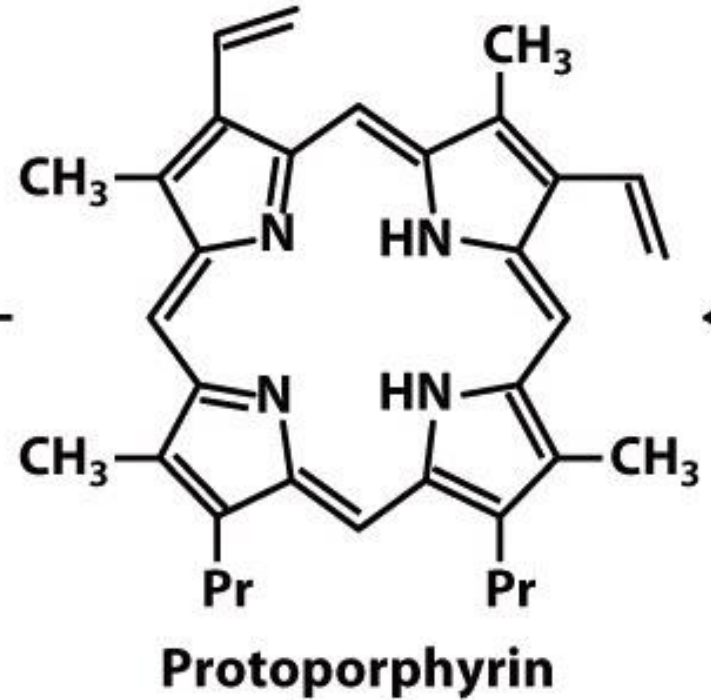
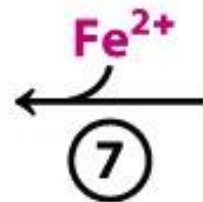
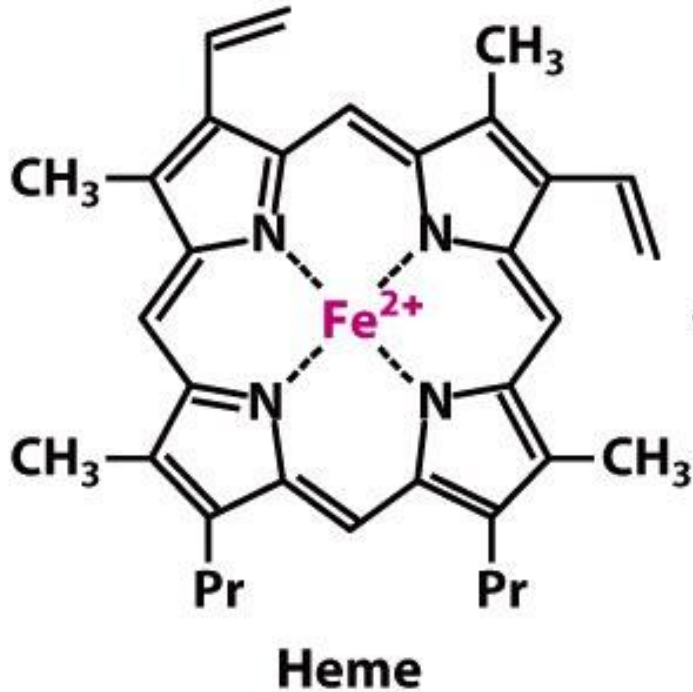


Биохимия кофермента В12 обычно связана или с мутазной активностью фермента, включающей миграцию функциональной группы, особенно посредством стереоспецифических 1,2-сдвигов (схема 2.7), или с метилированием метионинсинтазой. Радикальный механизм мутазной активности, являющийся, по-видимому, основным, был установлен ЭПР-спектроскопией.

Распространение в природе и суточная потребность. Витамин В12 является единственным витамином, синтез которого осуществляется исключительно микроорганизмами; ни растения, ни ткани животных этой способностью не наделены. Основные источники витамина В12 для человека – мясо, говяжья печень, почки, рыба, молоко, яйца. Главным местом накопления витамина В12 в организме человека является печень, в которой содержится до нескольких миллиграммов витамина. В печень он поступает с животной пищей, в частности с мясом, или синтезируется микрофлорой кишечника при условии доставки с пищей кобальта. Суточная потребность в витамине В12 для взрослого человека составляет около 3 мкг (0,003 мг).

Гемоглобин.

Гем = протопорфирин + Fe^{2+}

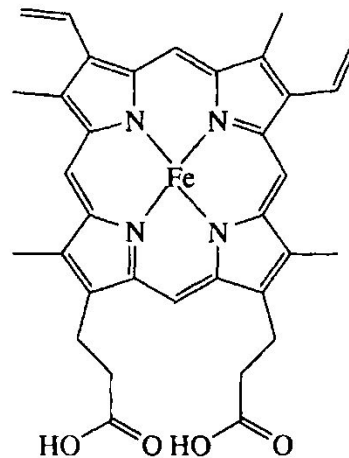


Жизненно необходимой составляющей метаболизма высших организмов является кислород воздуха. Он метаболически окисляет сахара, такие, как глюкоза и сахароза, с последующим высвобождением энергии. Энергия этого управляемого «холодного



В первобытном океане вода была наиболее мощным источником электронов. К сожалению, для простейших организмов O₂ - крайне реакционноспособный и высокотоксичный газ. Первоначально кислород удалялся из атмосферы восстановленными ионами таких металлов, как Fe(II) и Mn(II), но 2 млрд лет назад, судя по отложениям большого количества осадков оксидов металлов, содержание O₂ в атмосфере начало расти с менее 1 % (как на необитаемых планетах и Луне сейчас) до 21% (по объему). В результате большинство простейших организмов должно было бы погибнуть по механизмам гибели радикалов и окисления металлоферментов. Выжить смогли только вновь развившиеся аэробные организмы, появившиеся благодаря избытку этого высокоэнергетического соединения. В настоящее время выживают только те немногие анаэробные организмы, которые живут в экологических нишах, например в глубине океана, куда не может проникнуть атмосферный кислород, а также те, которые способны развить защитные механизмы от воздействия O₂ и его частично восстановленных радикальных продуктов.

Для того чтобы аэробные организмы могли использовать реакционноспособный O_2 в процессе, противоположном фотосинтезу, необходимо поглотить и доставить O_2 к клеточной митохондрии, где дыхание с «пищей» (т.е. сахарами) происходит без необратимых реакций и ущерба, наносимого радикалами или окислителями. Для выполнения этой задачи Природа создала гемоглобин — замечательный белок, связывающий и транспортирующий кислород. Гемоглобин — тетрамерный белок (RMM = 64.5 кДа), содержащий четыре субъединицы миоглобина (RMM = 17.8 кДа). Каждая субъединица миоглобина содержит железосодержащий координационный комплекс, называемый гемом, или гем, который координируется с белком посредством ковалентной связи Fe(II)-центра с атомом азота. Именно способность железа координировать O_2 является ключом к этой жизненно важной функции. Координационный комплекс, называемый гемом, или гем, состоит из порфиринового остатка, координирующего аксиально связанного оксидного остатка белка. Координационный комплекс, называемый гемом, или гем, состоит из порфиринового остатка, координирующего аксиально связанного оксидного остатка белка. Координационный комплекс, называемый гемом, или гем, состоит из порфиринового остатка, координирующего аксиально связанного оксидного остатка белка.



Fe-протопорфирин IX
(2.5)

Координационный комплекс, называемый гемом, или гем, состоит из порфиринового остатка, координирующего аксиально связанного оксидного остатка белка. Координационный комплекс, называемый гемом, или гем, состоит из порфиринового остатка, координирующего аксиально связанного оксидного остатка белка. Координационный комплекс, называемый гемом, или гем, состоит из порфиринового остатка, координирующего аксиально связанного оксидного остатка белка.

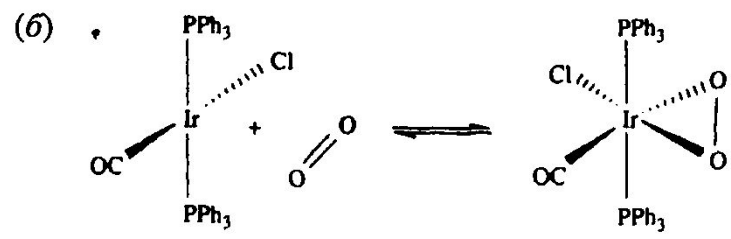
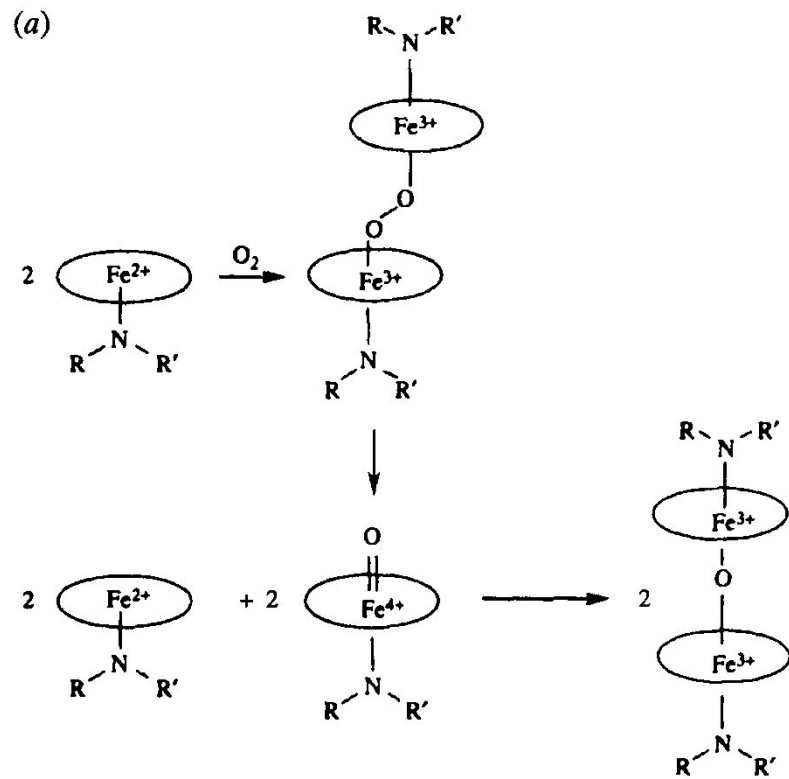


Схема 2.4. (а) Необратимое образование μ -оксидимера в небелковом железопорфириновом комплексе. (б) Редкий пример обратимого связывания кислорода с образованием простого неорганического комплекса. Формально комплекс $\text{Ir}(\text{III})\cdot\text{O}_2^-$ дестабилизируется π -акцепторными свойствами фосфиновых и CO-лигандов

Главной проблемой реакции металлических центров с O_2 является его склонность к необратимому окислительному взаимодействию с металлическим центром с образованием или цис-диоксо-фрагмента, или биядерных комплексов с мю-оксо-мостиками (а). Однако реакция является отчасти обратимой в случаях, когда существует сильная тенденция к образованию более низких окислительных состояний, например, как в реакции с соединением **Васка** (б). Роль гем-центра в гемоглобине состоит не только в обеспечении обратимости связывания O_2 , но и в том, что его комплексообразование и выделение происходят быстро и при определенных концентрациях. Эти концентрации, или парциальные давления, должны соответственно быть равны концентрациям, найденным в легких и во внутриклеточной среде. Более того, связывание O_2 должно происходить селективно по отношению к остальным компонентам атмосферы, таким, например, как вода, N_2 , CO_2 , и такому великолепному для $Fe(II)$ лиганду, как CO . Таким образом, гемоглобин - превосходный пример функционального и селективного супрамолекулярного рецептора.

Лаури Васка (англ. Lauri Vaska) (род. 7 мая 1925 в Раковере, Эстляндская губерния, Российская империя) — американский химик эстонского происхождения, внёсший существенный вклад в металлоорганическую химию.

В 1957 году Лаури Васка был принят в том же качестве в Меллонский институт в Питтсбурге, в котором проработал вплоть до 1964 года. Период его работы в Меллонском институте был особенно плодотворным. Совместно с доктором Ди Луцио в 1962 году Васка впервые дал описание иридиумному соединению, которое теперь известно под названием Комплекс Васка, $trans-IrCl(CO)[P(C_6H_5)_3]_2$. Совместно с рядом других учёных ему удалось продемонстрировать, что в данном соединении протекает ряд реакций с малыми молекулами. Например, он путём окисления может добавлять H_2 для того, чтобы получился дигидрид. Впоследствии Васка обнаружил, что его комплекс имеет реверсивную O_2 связь. Лаури открыл главные реакции окислительного присоединения, которые являются основными в процессе гомогенного катализа в металлоорганической химии.

Связывание O_2 (в его основном триплетном состоянии) было предметом многочисленной полемики вокруг двух противоположных точек зрения: моделей Полинга и Вайсса. Согласно модели Вайсса (которая сейчас общепринята), связывание O_2 сопровождается переносом единичного электрона, что приводит к образованию дублетного супероксидного лиганда ($^2O_2^{\bullet-}$) и низкоспинового Fe(III)-центра. Мень-

В соответствии с моделью Вайсса Fe³⁺-центр является Низкоспиновым/ Это должно приводить к парамагнетизму как от одного остающегося неспаренного электрона Fe³⁺-центра, так и от неспаренного электрона супероксидного лиганда. Действительно, экспериментально было обнаружено, что окисленная система гема представляет собой диамагнетик (это определенно исключает высокоспиновый Fe(III)-центр, у которого было бы пять неспаренных электронов).

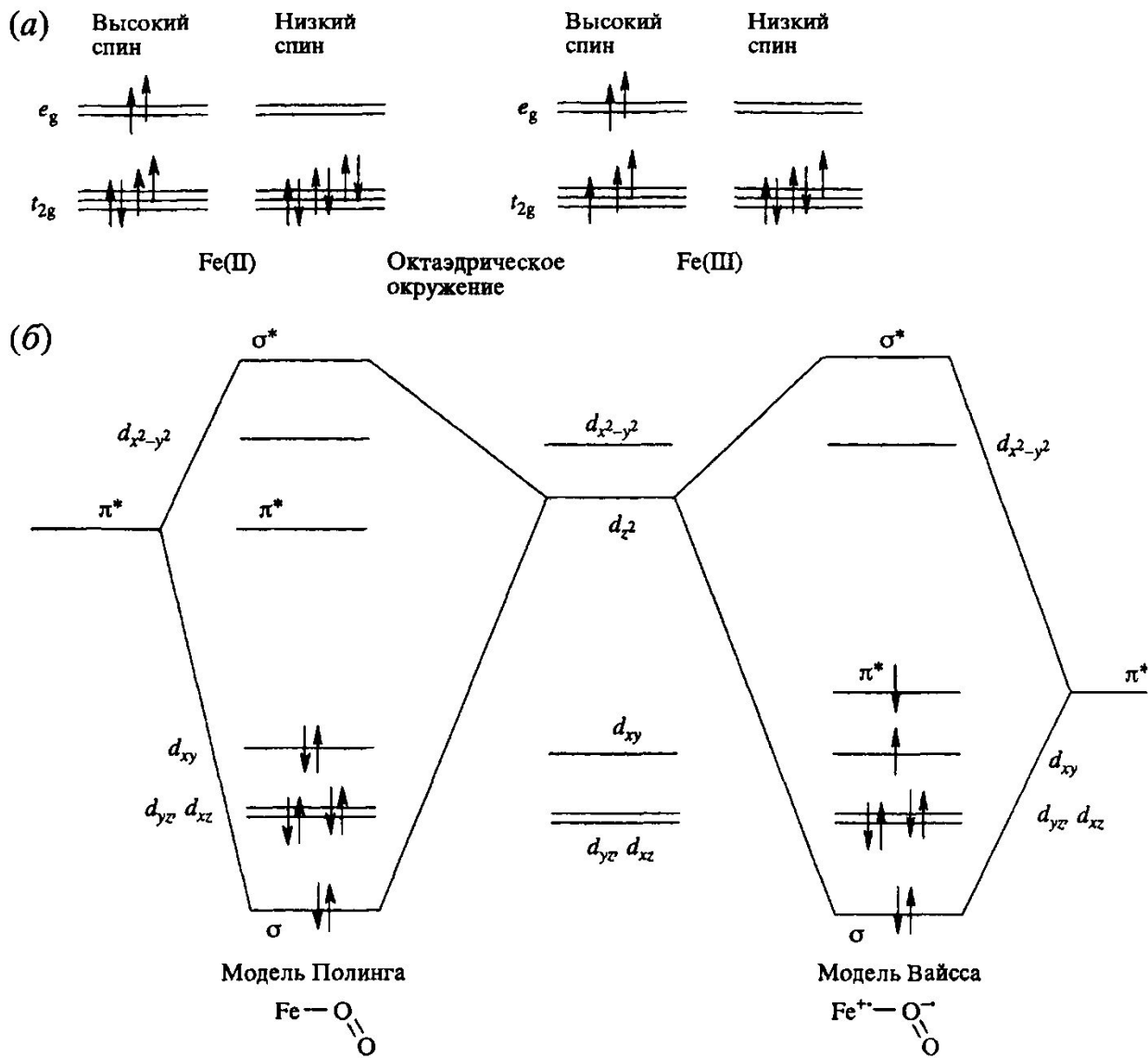
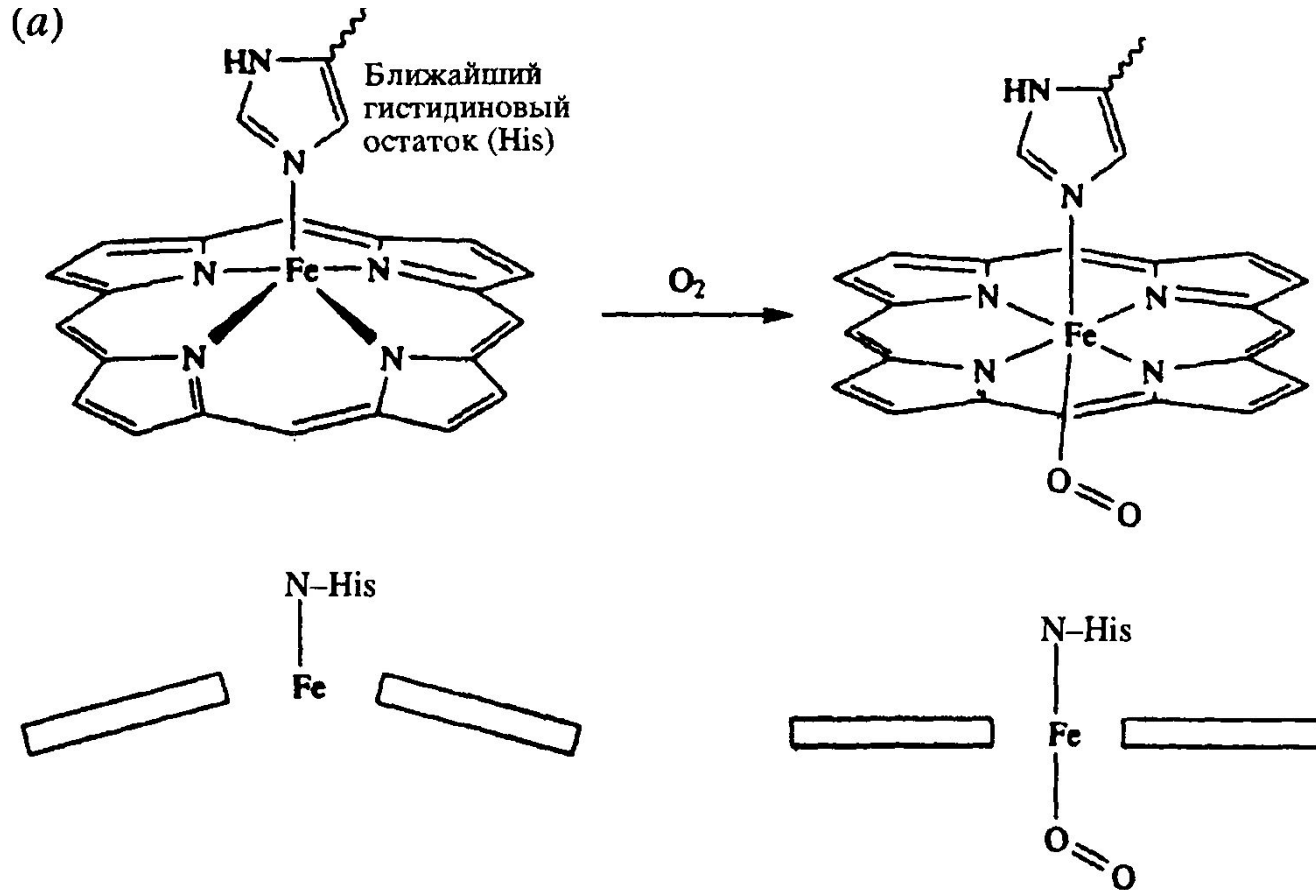


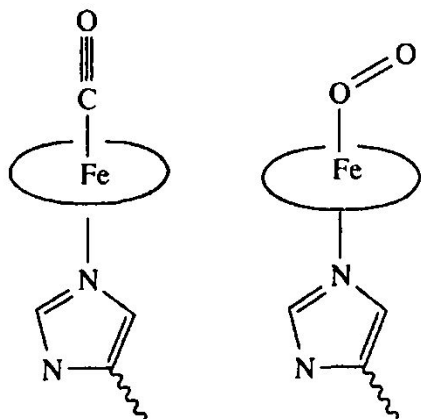
Рис. 2.19. (а) Описание орбиталей поля кристалла для высоко- и низкоспинового Fe(II) и Fe(III). (б) Описание поля лиганда согласно моделям Полинга и Вайсса

Окисленный гем и его непосредственное белковое окружение, включающее стабилизирующие водородные связи.



Хорошо известно, что такие газы, как CO, или легкоадсорбирующиеся соли, например CN-, крайне токсичны. Это происходит из-за их необратимого связывания с Fe в гемоглобине, что препятствует переносу кислорода и вызывает удушье. В частности, CO — гораздо лучший пи-акцептор, чем O₂, и поэтому связан гораздо сильнее. Как и ожидалось, сродство модельных систем гема, не содержащих белков, к CO намного больше, чем к O₂: $K_{CO}/K_{O_2} = 25000$. Однако в гемоглобине это соотношение снижается до более благоприятного значения, 200, позволяя человеку выдерживать небольшие дозы CO. Это явление объясняется тем, что белок ограничивает доступ к связывающему центру железа, так что геометрия связывающего «кармана» более приспособлена к изогнутому виду связывания O₂, чем к линейной форме CO. В окисленном геме молекула O₂ связана только через один атом O при угле Fe-O-O -120° (расстояние O-O - 1.89 Å) вследствие наличия неподеленной пары на связывающем атоме O. Взаимодействие гем—O₂ стабилизируется водородной связью несвязанного O₂ с периферической гистидиновой функциональной NH-группой.

(a) Свободные гемовые комплексы



(б) Миоглобин, гемоглобин

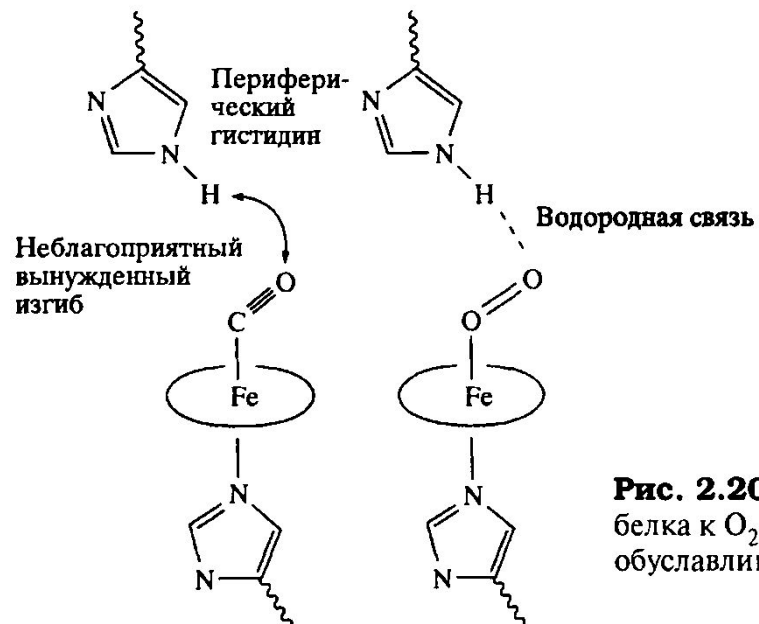


Рис. 2.20. Улучшенная селективность белка к O₂ по сравнению с CO обуславливается белковым окружением гема

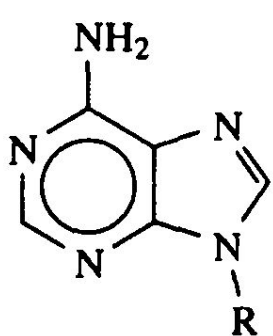
ДНК, РНК и биосинтез белка.

Нуклеиновые кислоты как самособирающиеся супрамолекулярные системы

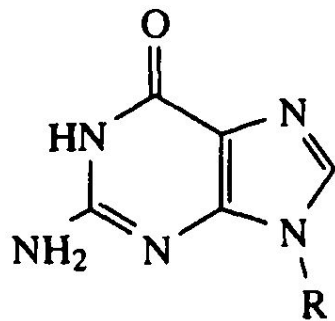
Ученые никогда не переставали удивляться способности живой материи к самоорганизации. Ее наиболее яркие проявления – самосборка молекул нуклеиновых кислот, матричный синтез белков, строгоопределенная пространственная структура ферментов и рецепторов. Исследования краун-эфиров и других молекул-контейнеров показали, что они в какой-то мере служат относительно простым прототипом подобных систем. Вполне естественно, что в последнее время в рамках супрамолекулярной химии на первый план вышли следующие по сложности задачи, а именно создание искусственных, пока сравнительно небольших макромолекул, способных к самосборке и самоорганизации. Однако, прежде чем говорить о них, стоит на примере нуклеиновых кислот кратко напомнить о том, каким образом эти процессы реализуются в природе.

ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота) хорошо известна как молекула, несущая в себе всю генетическую информацию, необходимую для построения и функционирования живого организма. Ядра клеток всех эукариотических организмов содержат ДНК, а каждая клетка - генетический код, необходимый для сборки всего организма в целом, — весьма примечательное удвоение информации. Объем содержащейся информации определяет необычайно большую длину цепи ДНК. Суммарная длина молекул ДНК в каждой клетке достигает 3 см. То, что такая большая молекула помещается внутри клетки шириной 10^{-5} м, объясняется тем, что молекула ДНК очень тонкая, ее диаметр всего 2×10^{-9} м.

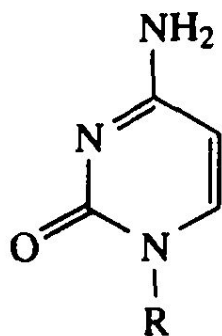
Существуют два типа нуклеиновых кислот: дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) и семейство рибонуклеиновых кислот (РНК). В ДНК закодирована вся биологическая информация, необходимая для развития и поддержания жизни живых организмов. Основная функция РНК — обеспечение синтеза подлежащих белков. С химической точки зрения нуклеиновые кислоты представляют собой биополимеры с молекулярной массой, достигающей нескольких миллионов дальтон. Основные составляющие ДНК представляют собой **нуклеотиды** — молекулы, содержащие нуклеобазы (**аденин (А), тимин (Т), цитозин (С) или гуанин (G)**), соединенные через сахар с фосфатным «хвостом». Компоненты А и Т известны как пурины, тогда как нуклеобазы С и G относятся к пиримидиновым. Полимеризация этих нуклеотидов через сахаро-фосфатные остатки приводит к образованию каркаса цепи ДНК (в.8). Генетическая информация хранится в ДНК в виде большого числа трехбуквенных «слов». Эти «слова» содержат в себе триплеты нуклеобаз (GCC, CAG, ATC и т.д.). Каждое «слово» биохимически передается в одну из 20 аминокислот белка. Имеются два существенных структурных отличия РНК от ДНК. Так, если в молекулах ДНК в качестве пиримидиновых оснований участвуют цитозин и тимин, то в РНК вместо тимина входит структурно близкий ему урацил. Второе отличие состоит в том, что сахарной составляющей ДНК является Д-рибоза, а в РНК — дезокси-Д-рибоза.



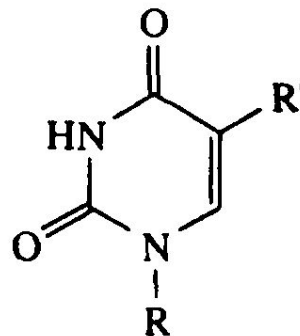
Аденин
(R = H)



Гуанин
(R = H)

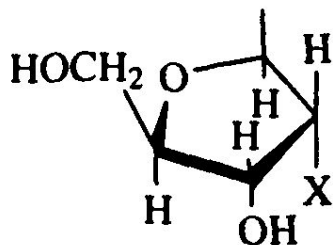


Цитозин
(R = H)



R' = H: урацил (R = H)
R' = CH₃: тимин (R = H)

R =

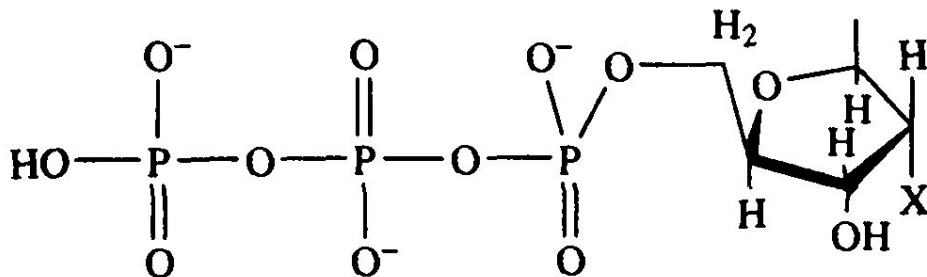


Нуклеозид

X = OH: рибоза

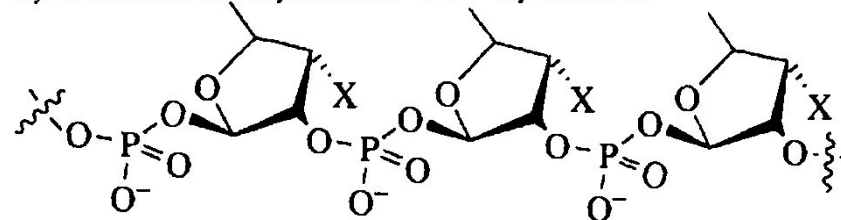
X = H: дезоксирибоза

R =

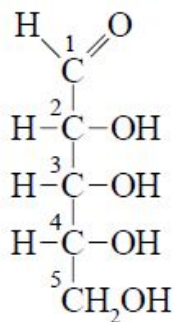


Нуклеотид

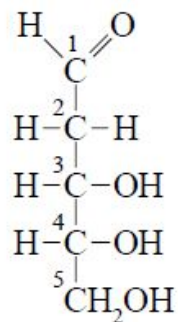
Нуклеоснование Нуклеоснование Нуклеоснование



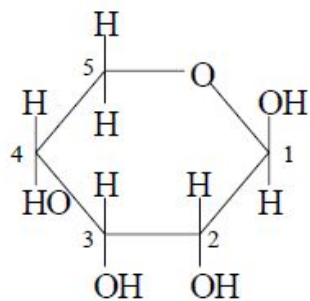
Как и большинство других моносахаридов, рибоза существует не в линейной, а в циклической полуацетальной форме. Последняя получается в результате внутримолекулярного нуклеофильного присоединения гидроксильной группы, находящейся при атомах С-4 и С-5, к карбонильной группе. В первом случае это приводит к образованию пятичленного фуранозного кольца, во втором – шестичленного пиранозного. В водном растворе D-рибоза на **76 % находится в пиранозной форме** и на **24 % – в фуранозной**. Последняя менее устойчива вследствие некоторого напряжения валентных углов в пятичленном цикле. Находящийся при атоме С-1 так называемый полуацетальный гидроксил может занимать два различных положения относительно плоскости кольца, то есть быть как бы сверху или снизу от нее. В зависимости от этого как пиранозная, так и фура-нозная формы имеют еще α - и β -модификации. Несмотря на большую устойчивость пиранозной формы, рибоза присутствует в нуклеиновых кислотах исключительно в виде β -D-рибофуранозы. По-видимому, именно эта форма обеспечивает построение протяженной и достаточно устойчивой полимерной цепи.



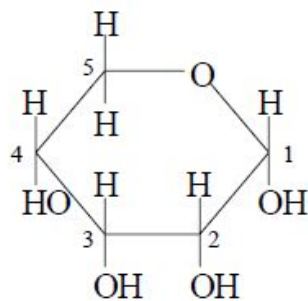
D-Рибоза



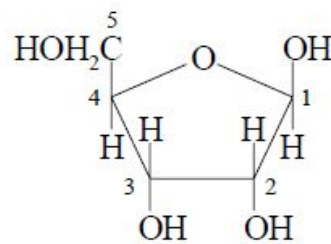
2-Дезокси-D-рибоза



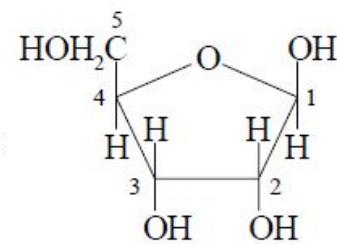
β -D-Рибопираноза (56%)



α -D-Рибопираноза (20%)

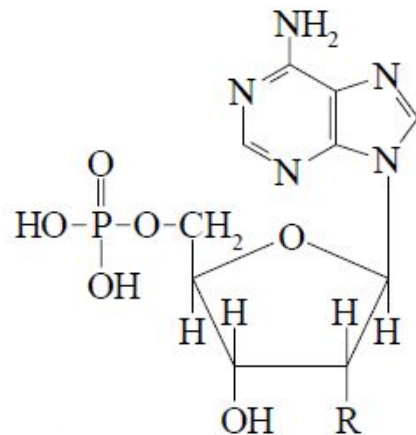


β -D-Рибофураноза (18%)

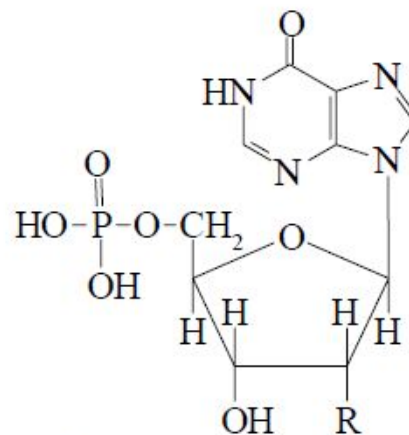


α -D-Рибофураноза (6%)

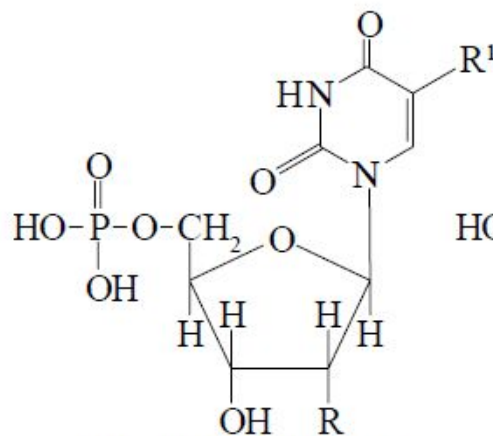
С помощью ферментативного гидролиза нуклеиновых кислот было установлено, что элементарными звеньями, из которых они состоят, являются так называемые **нуклеотиды**. Это кислоты, включающие остатки фосфорной кислоты, рибозы или дезоксирибозы и азотистого основания, связанные между собой так, как показано ниже. Как видно, остаток пентозы соединен с азотом N-9 в пуринах или N-1 в пиримидинах. Связь между азотистым гетероциклом и сахаром осуществляется через пентозный атом углерода C-1, то есть в результате замены полуацетального гидроксила. Фосфорная кислота соединена сложноэфирной связью с группой CH_2OH пентозы. Поскольку эта связь может осуществляться и через другие гидроксилы, в названия нуклеотидов вводится уточнение, например 5'-адениловая кислота, имея в виду номер углеродного атома в группе CH_2OH .



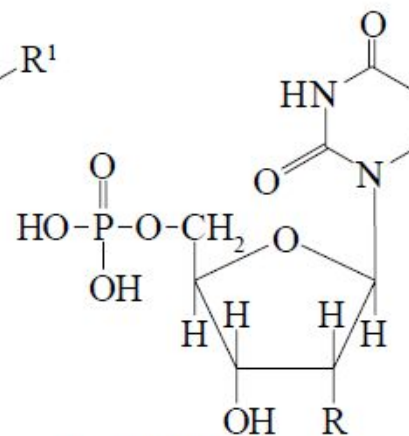
Дезоксиадениловая
(R = H)
Адениловая (R = OH)



Дезоксигуаниловая
(R = H)
Гуаниловая (R = OH)

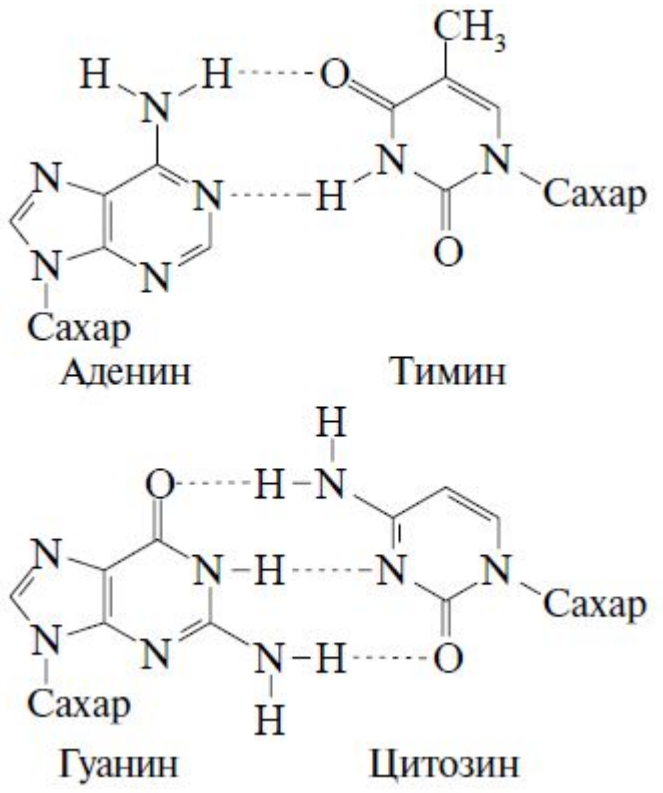
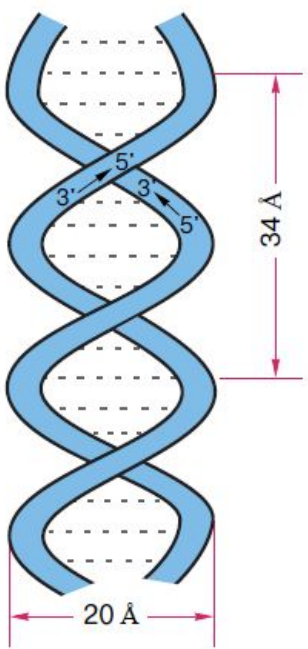
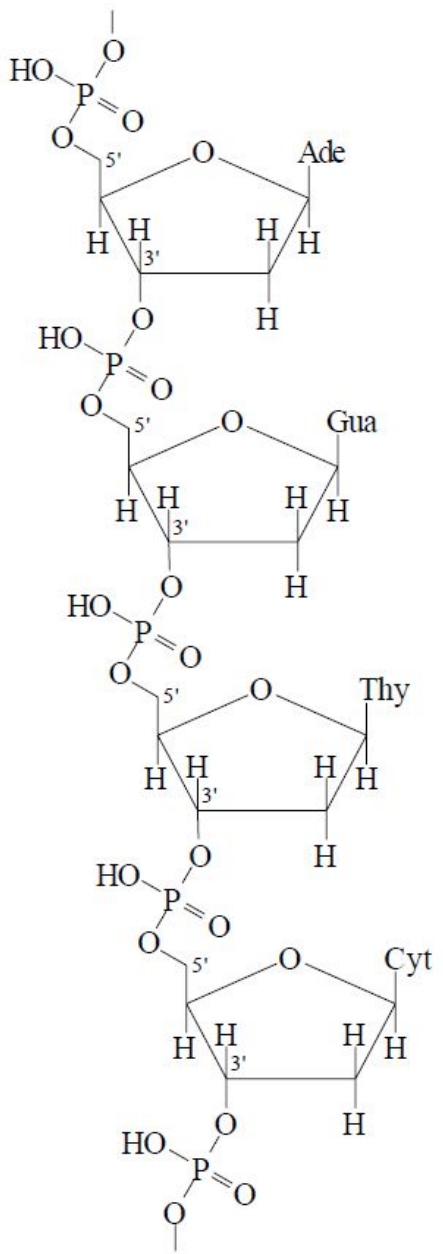


Дезокситимидиловая
(R = H, R¹ = CH₃)
Уридиловая
(R = OH, R¹ = H)



Дезоксицитидиловая
(R = H)
Цитидиловая
(R = OH)

Кислоты-нуклеотиды, образующиеся при гидролизе ДНК и РНК



Полинуклеотидная цепь ДНК
с 3'-5'-фосфодиэфирными связями

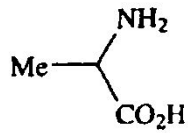
Несколько иной характер носит самоорганизация РНК, представляющих собой однонитевые молекулы. Однако и в их случае пространственная структура регулируется теми же силами, например за счет водородных связей отдельные участки РНК могут слипаться друг с другом. Когда слипание происходит на некотором протяжении, соответствующий участок молекулы может спирализоваться на подобие двойной спирали. Характерный пример — пространственная структура дрожжевой фенилаланиновой транспортной РНК [1, 2].

Молекула ДНК обеспечивает копирование всего генетического материала клетки. Этот процесс называется репликацией. В определенный момент происходит раскручивание двойной спирали и на каждой из двух нитей ДНК, как на матрице, начинается сборка новой молекулы, полностью тождественной исходной. Химизм репликации в самых общих чертах состоит в доставке к месту сборки и сшивании с помощью специальных ферментов подходящих нуклеозид-5'-трифосфатов. При этом новые молекулы ДНК наращиваются в строгом соответствии с принципом комплементарности азотистых оснований, то есть в том месте, где на матричной нити ДНК находится, скажем, остаток 5'-дезоксиадениловой кислоты, на растущей молекуле ДНК присоединяется фрагмент 5'-дезокситимидиловой кислоты и т.д. Таким образом, и на стадии самосборки нуклеиновых кислот определяющими силами сцепления остаются водородные связи. Во многом это справедливо и для процесса сборки белков.

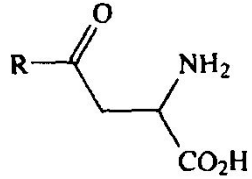
Таблица 2.2. Генетический код*

Первое нуклеоснование	Второе нуклеоснование				Третье нуклеоснование
	Т	С	А	Г	
Т	Phe	Ser	Tyr	Cyr	Т
	Phe	Ser	Tyr	Cys	С
	Leu	Ser	STOP	STOP	А
	Leu	Ser	STOP	Trp	Г
С	Leu	Pro	His	Arg	Т
	Leu	Pro	His	Arg	С
	Leu	Pro	Gln	Arg	А
	Leu	Pro	Gln	Arg	Г
А	Ile	Thr	Asn	Ser	Т
	Ile	Thr	Asn	Ser	С
	Ile	Thr	Lys	Arg	А
	Met (START)	Thr	Lys	Arg	Г
Г	Val	Ala	Asp	Gly	Т
	Val	Ala	Asp	Gly	С
	Val	Ala	Glu	Gly	А
	Val	Ala	Glu	Gly	Г

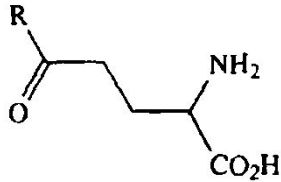
* Каждую последовательность трех оснований в ДНК можно транслировать в одну из 20 аминокислот в аминокислотной цепи (Дополнение 2.2). Каждая цепь начинается со стартового кода ATG, соответствующего аминокислоте метионину (Met).



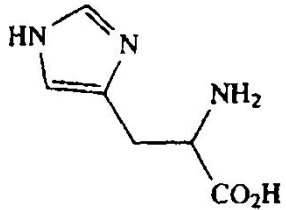
Аланин (Ala)



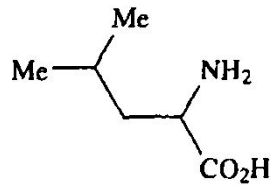
Аспарагиновая кислота (Asp)
(R = OH)
Аспарагин (Asn)
(R = NH₂)



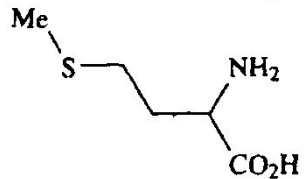
Глутаминовая кислота (Glu)
(R = OH)
Глутамин (Gln)
(R = NH₂)



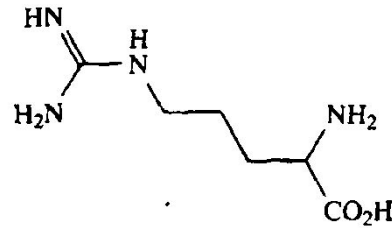
Гистидин (His)



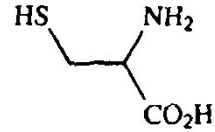
Лейцин (Leu)



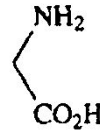
Метионин (Met)



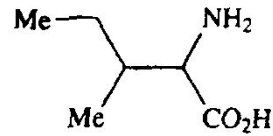
Аргинин (Arg)



Цистеин (Cys)



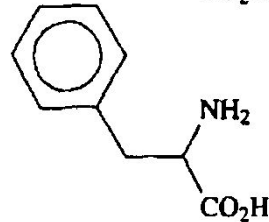
Глицин (Gly)



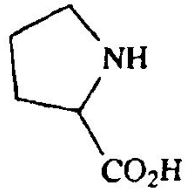
Изолейцин (Ile)



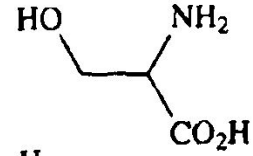
Лизин (Lys)



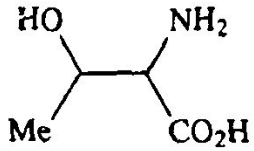
Фенилаланин (Phe)



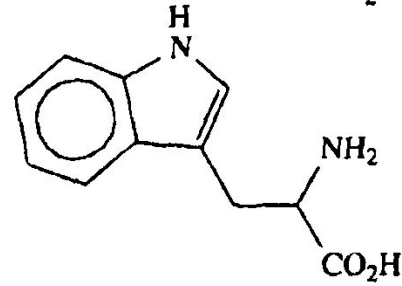
Пролин (Pro)



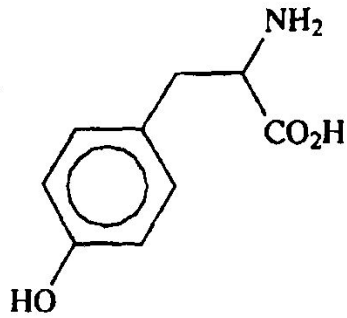
Серин (Ser)



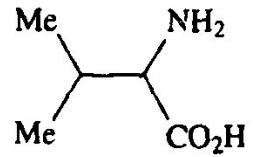
Треонин (Thr)



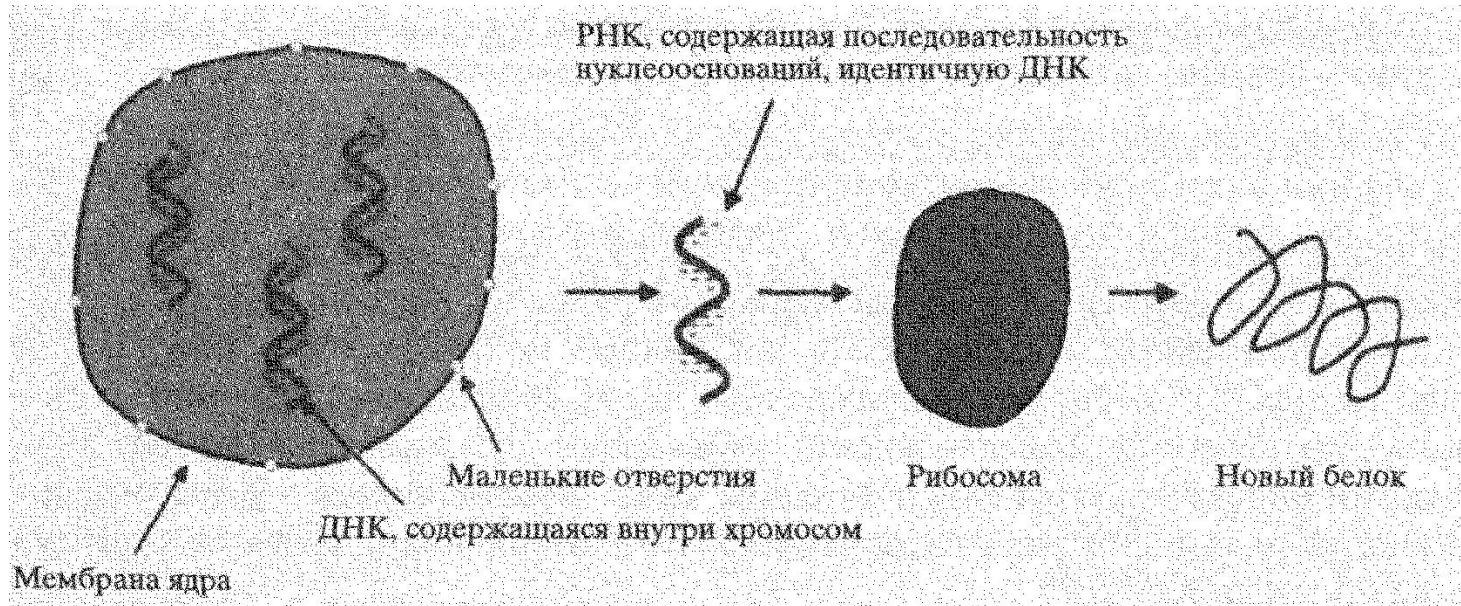
Триптофан (Trp)

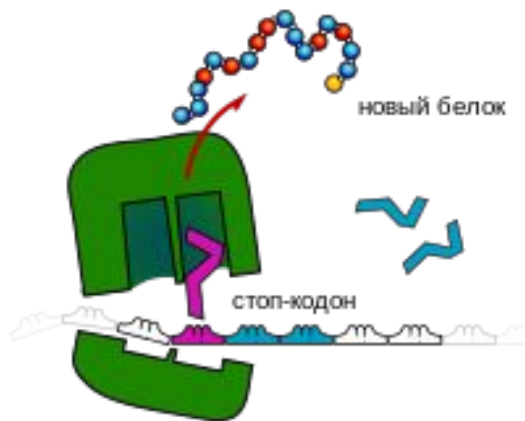
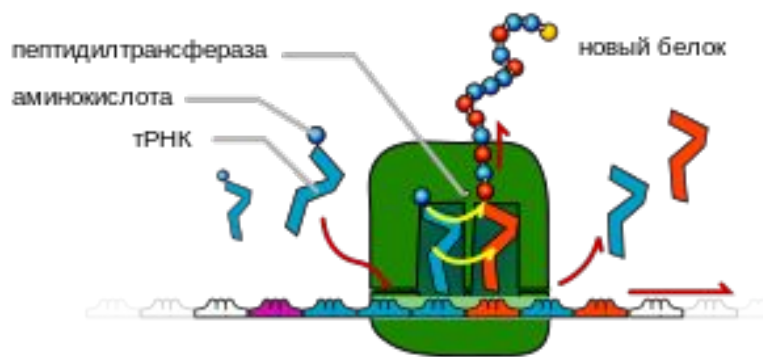
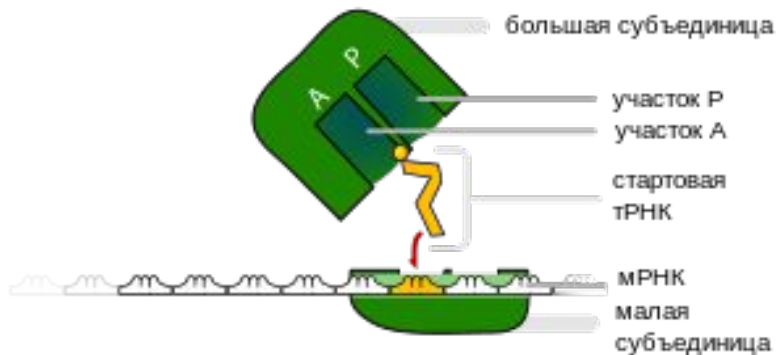


Тирозин (Tyr)

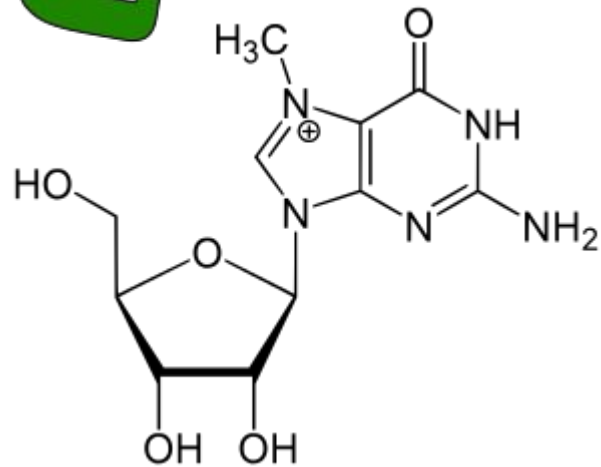
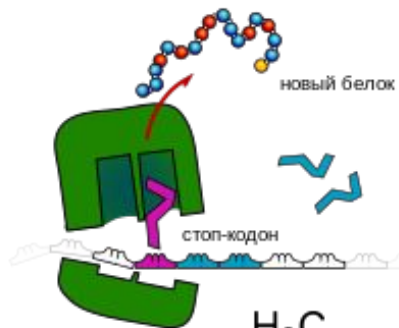
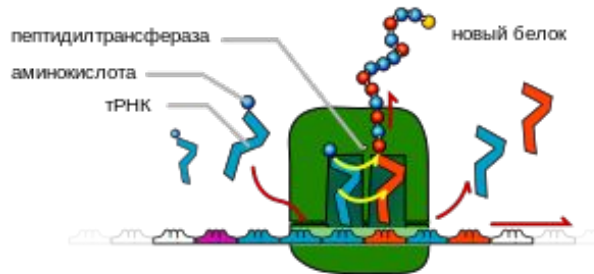
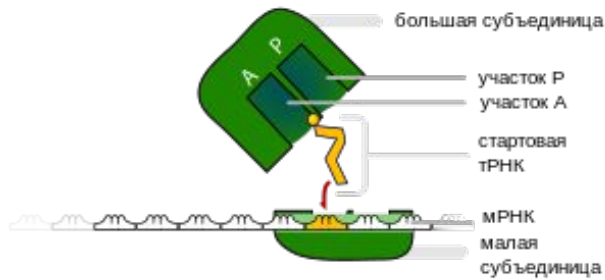


Валин (Val)





Биосинтез белка происходит в два этапа. В первый этап входит **транскрипция и процессинг РНК**, второй этап включает **трансляцию**. Во время транскрипции фермент РНК-полимераза синтезирует молекулу РНК, комплементарную последовательности соответствующего гена (участка ДНК). Терминатор в последовательности нуклеотидов ДНК определяет, в какой момент транскрипция прекратится. В ходе ряда последовательных стадий процессинга из мРНК удаляются некоторые фрагменты, и редко происходит редактирование нуклеотидных последовательностей. После синтеза РНК на матрице ДНК происходит транспортировка молекул РНК в цитоплазму. В процессе трансляции информация, записанная в последовательности нуклеотидов, переводится в последовательность остатков аминокислот.



Между транскрипцией и трансляцией молекула **мРНК** претерпевает ряд последовательных изменений, которые обеспечивают созревание функционирующей матрицы для синтеза полипептидной цепочки. К 5'-концу присоединяется **кэп**, а к 3'-концу **поли-А хвост**, который увеличивает длительность жизни иРНК.

Кэп, 5'-кэп, или кэп-структура (от англ. cap — шапка) — структура на 5'-конце матричных РНК (мРНК) и некоторых других РНК эукариот.

Кэп состоит из одного или нескольких модифицированных нуклеотидов и характерен только для транскриптов, синтезируемых РНК-полимеразой II. Наличие кэпа — один из признаков, отличающих эукариотические мРНК от прокариотических, которые несут трифосфат на 5'-конце. **Кэп** представляет собой модифицированный рибонуклеотид — 7-метилгуанозин, соединённый 5',5'-трифосфатным мостиком с первым нуклеотидным остатком транскрипта.

С появлением процессинга в эукариотической клетке стало возможно комбинирование экзонов гена для получения большего разнообразия белков, кодируемых единой последовательностью нуклеотидов

Сплайсинг (от англ. splice — сращивать или склеивать концы чего-либо) — процесс вырезания определенных нуклеотидных последовательностей из молекул РНК и соединения последовательностей, сохраняющихся в «зрелой» молекуле, в ходе процессинга РНК. Наиболее часто этот процесс встречается при созревании матричной, или информационной, РНК (мРНК) у эукариот, при этом путём биохимических реакций с участием РНК и белков из мРНК удаляются участки, не кодирующие белок (интроны) и соединяются друг с другом кодирующие аминокислотную последовательность участки — экзоны. Таким образом незрелая пре-мРНК превращается в зрелую мРНК, с которой считываются (транслируются) белки клетки. Большинство генов прокариот, кодирующих белки, не имеют интронов, поэтому у них сплайсинг пре-мРНК встречается редко. У представителей эукариот, бактерий и архей встречается также сплайсинг транспортных РНК (тРНК) и других некодирующих РНК.

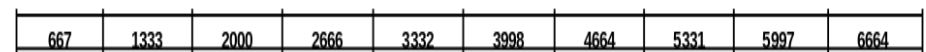
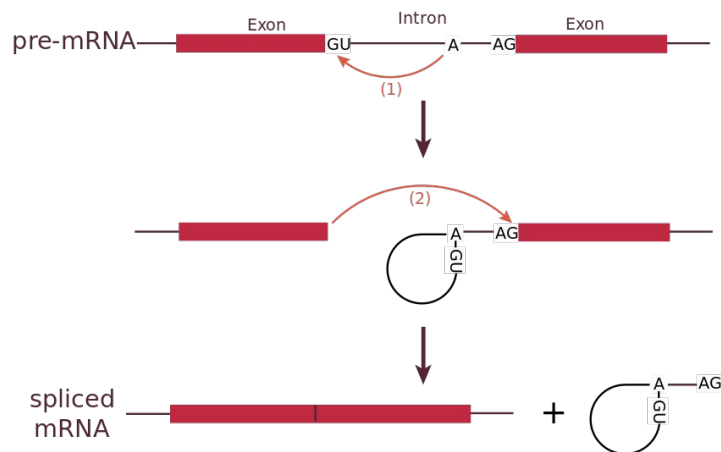


Схема расположения кодирующих (синий цвет) и некодирующих (серый цвет) последовательностей в гене CDK4 человека. Зелёным отмечены нетранслируемые области

Эксон [от английского ex(pressi)on — выражение, выразительность], участок гена (ДНК) эукариот, несущий генетическую информацию, кодирующую синтез продукта гена (белка). Соответствующие экзону участки ДНК, в отличие от интронов, полностью представлены в молекуле информационной РНК, кодирующей первичную структуру белка. Экзоны соответствуют доменам (структурно автономным областям) в белке и являются первичными генетическими единицами, перекомбинация которых приводит к возникновению в ходе эволюции новых генов и новых белков. Экзоны чередуются в структуре гена с другими фрагментами — **интронами**. При альтернативном сплайсинге некоторые экзоны удаляются из зрелой РНК. Зрелая РНК может образоваться в результате: удаления интронов из незрелой мРНК в процессе цис-сплайсинга, объединения и лигирования двух или более незрелых мРНК в процессе транс-сплайсинга. Зрелая РНК может кодировать полипептид (мРНК) или выполнять некодирующие функции (входить в состав рибосомы, рРНК или участвовать в трансляции в случае тРНК). В зависимости от контекста, экзон может соответствовать последовательности нуклеотидов и ДНК, и транскрипта РНК.

Альтернативный сплайсинг — процесс, позволяющий одному гену производить несколько мРНК и, соответственно, белков. Большинство генов в эукариотических геномах содержат экзоны и интроны. После транскрипции в процессе сплайсинга интроны удаляются из пре-мРНК. А вот экзон может включаться (или нет) в состав конечного транскрипта. Таким образом, с помощью альтернативного сплайсинга можно получить множество транскриптов, а следовательно, и белков. Объединение различных сайтов сплайсинга позволяет индивидуальным генам экспрессировать множество мРНК, которые кодируют белки, порой, с антагонистическими функциями. Экзон одного варианта сплайсинга может оказаться интроном в альтернативном пути. Разные варианты сплайсинга могут приводить к образованию разных изоформ одного и того же белка. Например, ген тропонина состоит из 18 экзонов и кодирует многочисленные изоформы этого мышечного белка. Разные изоформы тропонина образуются в разных тканях и на определенных стадиях их развития. Предположено, что у эукариот альтернативный

Трансляция

У прокариот мРНК может считываться рибосомами в аминокислотную последовательность белков сразу после транскрипции, а у эукариот она транспортируется из ядра в цитоплазму, где находятся рибосомы. Скорость синтеза белков выше у прокариот и может достигать 20 аминокислот в секунду. Процесс синтеза белка на основе молекулы мРНК называется трансляцией. Рибосома содержит 2 функциональных участка для взаимодействия с тРНК: аминоацильный (акцепторный) и пептидилный (донорный). Аминоацил-тРНК попадает в акцепторный участок рибосомы и взаимодействует с образованием водородных связей между триплетами кодона и антикодона. После образования водородных связей система продвигается на 1 кодон и оказывается в донорном участке. Одновременно в освободившемся акцепторном участке оказывается новый кодон, и к нему присоединяется соответствующий аминоацил-тРНК. Во время начальной стадии биосинтеза белков, инициации, обычно метиониновый кодон узнаётся малой субъединицей рибосомы, к которой при помощи белковых факторов инициации присоединена метиониновая транспортная РНК (тРНК). После узнавания стартового кодона к малой субъединице присоединяется большая субъединица и начинается вторая стадия трансляции — элонгация. При каждом движении рибосомы от 5' к 3' концу мРНК считывается один кодон путём образования водородных связей между тремя нуклеотидами (кодоном) мРНК и комплементарным ему антикодоном транспортной РНК, к которой присоединена соответствующая аминокислота. Синтез пептидной связи катализируется рибосомальной РНК (рРНК), образующей пептидилтрансферазный центр рибосомы. Рибосомальная РНК катализирует образование пептидной связи между последней аминокислотой растущего пептида и аминокислотой, присоединённой к тРНК, позиционируя атомы азота и углерода в положении, благоприятном для прохождения реакции. Ферменты аминоацил-тРНК-синтетазы присоединяют аминокислоты к их тРНК. Третья и последняя стадия трансляции, терминация, происходит при достижении рибосомой стоп-кодона, после

