

Предисловие к русскому изданию	5	Дополнение 1–2. Луи Пастер и оптическая активность: <i>In vino veritas</i>	37
Краткое содержание трех томов	6	Взаимодействия между биомолекулами являются стереоспецифическими	38
Об авторах книги	7	Краткое содержание	40
Несколько слов о науке	9	1.3. Физические основы биохимии	40
Предисловие	11	Живые организмы находятся в динамическом стационарном состоянии, но не в равновесии с окружающей средой	40
Благодарности	12	Организмы перерабатывают энергию и вещества из окружающей среды	41
1 Основы биохимии	15	Дополнение 1–3. Энтропия: преимущество беспорядка	42
1.1. Принципы организации клетки	17	Поток электронов обеспечивает организм энергией	43
Клетки являются структурными и функциональными единицами всех живых организмов	17	Создание и поддержание порядка требуют совершения работы и затрат энергии	43
Размеры клеток лимитированы диффузией кислорода	18	Энергетическое сопряжение в биологических реакциях	44
Существуют три царства живых организмов	19	На возможность самопроизвольного протекания реакции указывают K_{eq} и ΔG°	47
Бактерия <i>Escherichia coli</i> – наиболее изученная бактерия	20	Ферменты способствуют ускорению химических реакций	47
Эукариотические клетки содержат разнообразные мембраносвязанные органеллы, которые можно выделить и исследовать	24	Сбалансированная и экономичная работа клетки достигается путем регуляции метаболизма	49
Цитоплазма имеет цитоскелет и обладает динамическими свойствами	24	Краткое содержание	50
В клетках существуют надмолекулярные структуры	25	1.4. Генетические основы биохимии	50
В исследованиях <i>in vitro</i> можно не заметить важных взаимодействий между молекулами	27	Генетическая информация (наследственность) заключена в молекулах ДНК	51
Краткое содержание	28	Структура ДНК позволяет осуществлять репликацию и репарацию с почти абсолютной точностью	52
1.2. Химические основы биохимии	28	Линейная последовательность ДНК кодирует белки с трехмерной структурой	53
Биомолекулы представляют собой органические соединения, содержащие различные функциональные группы	29	Краткое содержание	53
Клетки содержат универсальный набор небольших молекул	32	1.5. Эволюционные основы биохимии	54
Основными компонентами клеток являются макромолекулы	32	Изменения наследственной информации создают возможность для эволюции	54
Дополнение 1–1. Абсолютная и относительная молекулярная масса.	32	Биомолекулы возникли в процессе химической эволюции	55
Единицы измерения	32		
Трехмерная структура характеризуется конфигурацией и конформацией	33		

РНК и схожие с ней предшественники могли быть первыми генами и катализаторами	56	Ван-дер-ваальсовы взаимодействия обусловлены слабыми силами межатомного притяжения	82
Биологическая эволюция началась более трех с половиной миллиардов лет назад	57	Слабые взаимодействия играют очень важную роль в структуре и функциях макромолекул	82
Первые клетки, вероятно, были хемогетеротрофами	58	Растворенные вещества изменяют свойства воды	84
Эукариотические клетки возникли в несколько стадий из более простых предшественников	59	Краткое содержание	88
Молекулярное строение раскрывает эволюционные связи	60	2.2. Диссоциация воды. Слабые кислоты и слабые основания	89
Функциональная геномика указывает назначение генов в специфических клеточных процессах	62	В чистой воде мало ионов Диссоциацию воды можно охарактеризовать величиной константы равновесия	89 90
Сравнительный анализ геномов играет все большую роль в биологии человека и медицине	62	Шкала pH: обозначения концентраций ионов H^+ и OH^-	91
Краткое содержание	63	Слабые кислоты и основания характеризуются константами диссоциации	93
Ключевые термины	63	Значения pK_a слабых кислот можно определить из кривых титрования	94
Дополнительная литература для дальнейшего изучения	63	Краткое содержание	96
Вопросы и задачи	65	2.3. Роль буферных систем в поддержании pH в биологических системах	96
Анализ экспериментальных данных	68	Буферы — это смеси слабых кислот и сопряженных оснований	97
I СТРОЕНИЕ И КАТАЛИЗ		Уравнение Хендерсона–Хассельбаха. pH , pK_a и концентрации компонентов в буферной системе связаны простым соотношением	98
2 Вода	73	Слабые кислоты и основания служат буферами в клетках и тканях	98
2.1. Слабые взаимодействия в водных средах	73	При отсутствии лечения диабет приводит к угрожающему состоянию — ацидозу	102
Необычные свойства воды обусловлены наличием водородных связей	74	Дополнение 2–1. Медицина. Побить немного кроликом (Не пытайтесь повторить этот опыт!)	103
Вода образует водородные связи с полярными растворенными веществами	76	Краткое содержание	104
Между водой и заряженными веществами существуют электростатические взаимодействия	77	2.4. Участие воды в реакциях	104
При растворении кристаллических веществ энтропия возрастает	79	Краткое содержание	105
Неполярные газы плохо растворяются в воде	79	2.5. Живые организмы приспособлены к водной среде	105
Неполярные вещества при растворении вызывают энергетически невыгодные изменения в структуре воды	79		

Ключевые термины	106		
Дополнительная литература для дальнейшего изучения	106		
Вопросы и задачи	107		
Анализ экспериментальных данных	111		
<hr/>			
3 Аминокислоты, пептиды и белки	113		
<hr/>			
3.1. Аминокислоты	114		
Структура аминокислот.			
Общие закономерности	114		
Аминокислотные остатки в белках являются L-стереоизомерами	118		
Классификация аминокислот на основании их R-групп	118		
«Нестандартные» аминокислоты также выполняют важные функции	120		
Дополнение 3–1. Практическая биохимия. Поглощение света: закон Ламберта–Бера	121		
Аминокислоты могут действовать как кислоты или основания	123		
Аминокислоты имеют характерные кривые титрования	123		
По кривой титрования можно предсказать электрический заряд аминокислоты	125		
Аминокислоты различаются по кислотно-основным свойствам	126		
Краткое содержание	127		
3.2. Пептиды и белки	127		
Пептиды — это цепочки из аминокислот	127		
Пептиды различаются по способности переходить в ионную форму	128		
Биологически активные пептиды и полипептиды сильно различаются по размерам и составу	129		
Некоторые белки имеют в составе не только аминокислотные остатки, но и другие группы	131		
Краткое содержание	131		
3.3. Как работать с белками	132		
Белки можно разделить и очистить	132		
Белки можно разделить и охарактеризовать методом электрофореза	136		
Возможность контролировать содержание белка в неразделенных смесях	139		
Краткое содержание	140		
3.4. Структура белка: первичная структура	141		
Функция белка зависит от аминокислотной последовательности	142		
Уже расшифрованы аминокислотные последовательности миллионов белков	142		
Короткие полипептиды секвенируют с помощью автоматических секвенаторов	143		
Крупные белки перед секвенированием необходимо разделить на фрагменты	145		
Аминокислотную последовательность можно вывести на основании других данных	148		
Дополнение 3–2. Практическая биохимия. Масс-спектрометрические методы при изучении белков	149		
Небольшие пептиды и белки можно синтезировать химическим путем	152		
Аминокислотная последовательность служит источником важной биохимической информации	154		
Дополнение 3–3. Консенсусные последовательности и Sequence logos	155		
Белковая последовательность проливает свет на развитие жизни на Земле	156		
Краткое содержание	161		
Ключевые термины	161		
Дополнительная литература для дальнейшего изучения	161		
Вопросы и задачи	162		
Анализ экспериментальных данных	168		

4	Трехмерная структура белков	171		
4.1.	Обзор белковых структур	172		
	Конформация белка в значительной степени стабилизирована слабыми взаимодействиями	172		
	Пептидные связи обладают жесткостью и плоской конфигурацией	174		
	Краткое содержание	177		
4.2.	Вторичная структура белка	177		
	α -Спираль — это распространенный вид вторичной структуры белка	177		
	Дополнение 4–1. Методы. Как отличить правую спираль от левой?	179		
	Последовательность аминокислот влияет на стабильность α -спирали	179		
	Участки полипептидных цепей с β -конформацией образуют β -слои	181		
	В белковой структуре часто встречаются β -повороты	182		
	Вторичные структуры белка характеризуются определенными углами связей	183		
	Вторичные структуры можно идентифицировать с помощью метода кругового дихроизма	184		
	Краткое содержание	184		
4.3.	Третичная и четвертичная структуры белка	184		
	Фибриллярные белки адаптированы для выполнения структурной функции	185		
	Дополнение 4–2. Перманентная завивка волос — пример биохимической технологии	187		
	Дополнение 4–3. Медицина. Почему морякам, путешественникам и студентам нужно есть свежие фрукты и овощи	189		
	Разнообразие структуры отражает функциональное многообразие глобулярных белков	192		
	Дополнение 4–4. Protein Data Bank	193		
	Исследование структуры миоглобина позволило подобрать первые ключи к разгадке глобулярной структуры белка	194		
	Глобулярные белки имеют разные типы третичной структуры	195		
	Дополнение 4–5. Методы. Методы определения трехмерной структуры белка	196		
	Белковые мотивы — основа классификации белковых структур	202		
	Четвертичная структура белка варьирует от простых димеров до больших комплексов	205		
	Краткое содержание	208		
4.4.	Денатурация и фолдинг белка	208		
	Нарушение структуры приводит к потере белком своих функций	208		
	Аминокислотная последовательность определяет трехмерную структуру	209		
	Свертывание полипептидной цепи происходит быстро и поэтапно	210		
	Фолдинг некоторых белков протекает при участии молекулярных шаперонов	212		
	Нарушения фолдинга белка могут быть причиной целого ряда генетических заболеваний человека	215		
	Дополнение 4–6. Медицина. Смерть из-за неправильного сворачивания белка: прионы	217		
	Краткое содержание	219		
	Ключевые термины	219		
	Дополнительная литература для дальнейшего изучения	219		
	Вопросы и задачи	220		
	Биохимия в Интернете	223		
	Анализ экспериментальных данных	223		
5	Функции белков	225		
5.1.	Обратимое связывание белков с лигандами: белки, связывающие кислород	226		
	Кислород связывается с протетической группой — гемом	226		
	В миоглобине один участок связывания кислорода	228		
	Количественное описание взаимодействий белков с лигандами	229		

Структура белка влияет на связывание с лигандом	232	Упорядоченные структуры тонких и толстых нитей образуются при участии других белков	258
Гемоглобин переносит кислород в крови	233	Толстые нити миозина скользят по тонким нитям актина	260
Субъединицы гемоглобина имеют структуру, сходную со структурой миоглобина	233	Краткое содержание	262
Связывание кислорода сопровождается структурными перестройками гемоглобина	235	Ключевые термины	262
Связывание кислорода с гемоглобином — кооперативный процесс	237	Дополнительная литература для дальнейшего изучения	262
Кооперативное связывание лиганда можно описать количественно	239	Вопросы и задачи	263
Дополнение 5–1. Медицина.		Биохимия в Интернете	265
Угарный газ: невидимый убийца	240	Анализ экспериментальных данных	266
Две модели кооперативного связывания	242	<hr/>	
Гемоглобин переносит H^+ и CO_2	242	6 Ферменты	269
Связывание кислорода с гемоглобином регулируется 2,3-бисфосфоглицератом	245	6.1. Введение	270
Серповидноклеточная анемия — «молекулярная болезнь» гемоглобина	246	Большинство ферментов являются белками	271
Краткое содержание	248	Ферменты классифицируют в соответствии с катализируемыми ими реакциями	272
5.2. Комплементарное взаимодействие между белками и лигандами: иммунная система и иммуноглобулины	249	Краткое содержание	273
Иммунный ответ определяется действием ряда специализированных клеток и белков	249	6.2. Как работают ферменты	273
Антитела имеют два идентичных центра связывания антигена	251	Ферменты влияют на скорость реакции, но не сдвигают равновесие	273
Антитела связывают антигены прочно и с высокой специфичностью	253	Скорость реакции и равновесие связаны с определенными термодинамическими параметрами	276
Взаимодействие антитела с антигеном лежит в основе многих аналитических методов	254	Некоторые принципы, объясняющие высокую каталитическую активность и специфичность ферментов	277
Краткое содержание	256	Слабые взаимодействия между ферментом и субстратом наиболее благоприятны в переходном состоянии	278
5.3. Энергозависимые взаимодействия белков: актин, миозин и молекулярные моторы	256	Энергия связывания определяет специфичность и скорость катализа	281
Миозин и актин — основные белки мышц	257	Роль специфических каталитических групп в катализе	283
		Краткое содержание	285
		6.3. Ферментативная кинетика и методы изучения механизма действия ферментов	285
		Скорость ферментативной реакции зависит от концентрации субстрата	286

Количественное соотношение между концентрацией субстрата и скоростью реакции	287	Во многих метаболических путях регуляторная стадия катализируется аллостерическим ферментом	321
Дополнение 6–1. Преобразование уравнения Михаэлиса–Ментен: график в двойных обратных координатах	289	Поведение аллостерических ферментов отклоняется от кинетики Михаэлиса–Ментен	322
Использование кинетических параметров для сравнения активностей ферментов	290	Регуляция некоторых ферментов происходит путем обратимой ковалентной модификации	323
Многие ферменты катализируют реакции с участием двух и большего числа субстратов	293	Фосфорилирование влияет на структуру и каталитическую активность белков	324
Предстационарная кинетика может дать дополнительную информацию о последовательности стадий реакции	294	Множественное фосфорилирование позволяет осуществлять тонкую регуляцию	325
Ферменты могут подвергаться обратимому и необратимому ингибированию	295	Некоторые ферменты и другие белки регулируются путем протеолитического расщепления предшественника	328
Дополнение 6–2. Кинетические методы для определения типа ингибирования	296	Некоторые регуляторные ферменты используют несколько механизмов регуляции	329
Зависимость ферментативной активности от pH	299	Краткое содержание	330
Краткое содержание	299	Ключевые термины	330
6.4. Примеры ферментативных реакций	300	Дополнительная литература для дальнейшего изучения	331
Механизм действия химотрипсина включает стадии ацилирования и деацилирования остатка серина	301	Вопросы и задачи	332
Дополнение 6–3. Доказательства комплементарности фермента и переходного состояния	306	Анализ экспериментальных данных	337
Индукцированное соответствие при связывании субстрата с гексокиназой	308	<hr/> 7 Углеводы и гликобиология	339
Механизм реакции енолазы требует присутствия ионов металла	309	7.1. Моносахариды и дисахариды	340
Механизм действия лизоцима включает две последовательные стадии нуклеофильного замещения	310	Существует два семейства моносахаридов — альдозы и кетозы	340
Понимание механизмов действия ферментов стимулирует развитие медицины	314	Моносахариды содержат асимметрические атомы	341
Краткое содержание	319	Обычные моносахариды имеют циклическую структуру	343
6.5. Регуляторные ферменты	319	Живые организмы содержат множество производных гексозы	345
Аллостерические ферменты претерпевают конформационные изменения в ответ на связывание модулятора	320	Моносахариды — это восстановители	347
		Дополнение 7–1. Медицина. Определение уровня глюкозы крови при диагностике и лечении диабета	348
		Дисахариды содержат гликозидную связь	348
		Краткое содержание	352

7.2. Полисахариды	352	8 Нуклеотиды и нуклеиновые кислоты	391
Некоторые гомополисахариды служат для запасания энергии клеткой	353	8.1. Основные понятия	391
Некоторые гомополисахариды выполняют структурную функцию	355	В состав нуклеотидов и нуклеиновых кислот входят определенные основания и пентозы	392
На трехмерную структуру гомополисахаридов влияют стерические факторы и образование водородных связей	356	Нуклеотиды в нуклеиновых кислотах последовательно связаны фосфодиэфирными связями	396
Клеточные стенки бактерий и водорослей содержат структурные гетерополисахариды	358	Свойства азотистых оснований нуклеотидов влияют на трехмерную структуру нуклеиновых кислот	397
Гликозаминогликаны — гетерополисахариды внеклеточного матрикса	359	Краткое содержание	399
Краткое содержание	362	8.2. Структура нуклеиновых кислот	400
7.3. Гликоконъюгаты: протеогликианы, гликопротеины и гликолипиды	363	ДНК — двойная спираль, обеспечивающая хранение и передачу генетической информации	400
Протеогликаны — макромолекулы клеточной поверхности и внеклеточного матрикса, содержащие гликозаминогликаны	364	ДНК может иметь разные пространственные конфигурации	403
Гликопротеины содержат ковалентно связанные олигосахариды	367	Определенные последовательности ДНК могут иметь необычное пространственное строение	405
Гликолипиды и липополисахариды — компоненты мембран	369	Матричные РНК содержат информацию о полипептидных цепях	408
Краткое содержание	371	Многие молекулы РНК имеют очень сложную трехмерную структуру	408
7.4. Углеводы как информационные молекулы: сахарный код	371	Краткое содержание	412
Лектины — белки, «читающие» код сахаров и участвующие во многих биологических процессах	372	8.3. Химия нуклеиновых кислот	412
Взаимодействие лектина с углеводом очень прочное и высокоспецифичное	376	Двойная спираль ДНК и РНК может денатурировать	413
Краткое содержание	379	Нуклеиновые кислоты разных видов могут образовывать гибриды	414
7.5. Методы анализа углеводов	379	Нуклеотиды и нуклеиновые кислоты подвергаются неферментативным превращениям	415
Краткое содержание	381	ДНК метилирована по некоторым основаниям	419
Ключевые термины	382	Последовательность нуклеотидов ДНК можно определить	419
Дополнительная литература для дальнейшего изучения	382	Химический синтез ДНК автоматизирован	423
Вопросы и задачи	385	Краткое содержание	424
Анализ экспериментальных данных	389	8.4. Другие функции нуклеотидов	424
		Нуклеотиды переносят химическую энергию в клетке	424

Адениновые нуклеотиды входят в состав многих кофакторов ферментов	425		
Некоторые нуклеотиды могут быть сигнальными молекулами	427		
Краткое содержание	427		
Ключевые термины	427		
Дополнительная литература для дальнейшего изучения	428		
Вопросы и задачи	428		
Биохимия в Интернете	430		
Анализ экспериментальных данных	431		
<hr/>			
9 Технологии на основе информации из ДНК	433		
<hr/>			
9.1. Клонирование ДНК: основные понятия	434		
Эндонуклеазы рестрикции и ДНК-лигаза создают рекомбинантную ДНК	434		
Клонирование векторы позволяют амплифицировать встроенные сегменты ДНК	439		
Специфические последовательности ДНК определяют при гибридизации	443		
Экспрессия клонированных генов дает значительное количество белка	444		
Изменения в клонированных генах приводят к получению модифицированных белков	446		
В аффинной хроматографии связывание обеспечивают концевые последовательности	447		
Краткое содержание	448		
9.2. От генов к геномам	449		
Библиотеки ДНК представляют собой специализированные каталоги генетической информации	449		
Полимеразная цепная реакция амплифицирует специфические последовательности ДНК	452		
Дополнение 9–1. Мощный метод судебной экспертизы	454		
На основе нуклеотидных последовательностей генома создаются самые большие генетические библиотеки	457		
Краткое содержание	461		
9.3. От геномов к протеомам	461		
Взаимосвязи структуры и последовательности белка дают информацию о его функционировании	462		
Паттерны клеточной экспрессии могут прояснить функцию гена в клетке	463		
Белок-белковые взаимодействия помогают определить функцию молекул в клетке	466		
Краткое содержание	468		
9.4. Изменения генома и новые продукты биотехнологии	469		
Бактериальные паразиты растений помогают клонировать растения	469		
Манипулирование с геномами клеток животных дает информацию о структуре хромосом и об экспрессии генов	473		
Дополнение 9–2. Медицина. Геном человека и генная терапия человека	475		
Новые технологии сулят скорое открытие новых лекарств	478		
Технология рекомбинантных ДНК дает результаты и открывает новые перспективы	479		
Краткое содержание	480		
Ключевые термины	480		
Дополнительная литература для дальнейшего изучения	480		
Вопросы и задачи	482		
Анализ экспериментальных данных	485		
<hr/>			
10 Липиды	487		
<hr/>			
10.1. Запасные липиды	487		
Жирные кислоты — производные углеводородов	487		
Триацилглицериды — эфиры жирных кислот и глицерина	491		
Триацилглицериды обеспечивают аккумуляцию энергии и теплоизоляцию	491		
При частичном гидрировании кулинарного жира образуются <i>транс</i> -жирные кислоты	492		

Дополнение 10-1. Кашалоты: жирные головы морских глубин	493	Долихолы активируют предшественников сахаров для биосинтеза	513
Воски служат хранилищами энергии водоотталкивающими средствами	495	Многие природные пигменты — липиды с сопряженными двойными связями	514
Краткое содержание	495	Краткое содержание	514
10.2. Структурные липиды в мембранах	496	10.4. Методы анализа липидов	515
Глицерофосфолипиды — производные фосфатидной кислоты	497	Для экстракции липидов требуются органические растворители	515
В некоторые фосфолипиды жирные кислоты присоединены через простую эфирную связь	497	Методом адсорбционной хроматографии разделяют липиды разной полярности	515
Хлоропласты содержат галактолипиды и сульфолипиды	500	Методом газожидкостной хроматографии разделяют смеси летучих производных липидов	517
Археи содержат уникальные мембранные липиды	500	Путем специфического гидролиза можно определить строение липида	517
Сфинголипиды — производные сфингозина	501	Методом масс-спектрометрии можно полностью расшифровать структуру липида	517
Сфинголипиды на поверхностях клеток — участки биологического распознавания	503	Липидомика занимается классификацией липидов и их функций	517
Фосфолипиды и сфинголипиды разрушаются в лизосомах	503	Краткое содержание	519
Стерины имеют четыре конденсированных углеродных кольца	504	Ключевые термины	519
Дополнение 10-2. Медицина. Наследственные болезни человека, возникающие в результате аномального накопления мембранных липидов	505	Дополнительная литература для дальнейшего изучения	520
Краткое содержание	506	Вопросы и задачи	521
10.3. Липиды как сигнальные вещества, кофакторы и пигменты	506	Анализ экспериментальных данных	523
Фосфатидилинозиты и производные сфингозина работают как внутриклеточные сигналы	507	<hr/>	
Эйкозаноиды передают сигналы соседним клеткам	507	11 Биологические мембраны и транспорт	525
Стероидные гормоны передают сигналы между тканями	509	<hr/>	
Сосудистые растения используют тысячи летучих сигнальных веществ	509	11.1. Состав и строение мембран	526
Витамины А и D — предшественники гормонов	510	Каждый тип мембран содержит характерные липиды и белки	526
Витамины Е и К и липидные хиноны — окислительно-восстановительные кофакторы	512	Все биологические мембраны обладают рядом фундаментальных свойств	527
		Липидный бислой — главный элемент структур биомембран	528
		Три типа мембранных белков различаются расположением в мембране	530
		Многие мембранные белки пронизывают липидный бислой	531

Интегральные белки взаимодействуют своими гидрофобными доменами с липидами и благодаря этому удерживаются в мембране	532	Активный транспорт приводит к перемещению веществ против градиента концентрации или электрохимического градиента	558
Трехмерную структуру мембранного белка можно предсказать по его последовательности	534	АТРазы Р-типа подвергаются фосфорилированию в каталитическом цикле	560
Ковалентно связанные липиды удерживают некоторые мембранные белки	536	АТРазы F-типа — это обратимые АТР-зависимые протонные насосы	563
Краткое содержание	538	АВС-транспортёры используют АТР для запуска активного транспорта множества субстратов	564
11.2. Динамика мембран	538	Дополнение 11-3. Медицина. Дефект ионных каналов при кистозном фиброзе	565
Ацильные группы внутри бислоя упорядочены в разной степени	538	Ионные градиенты снабжают энергией вторичный активный транспорт	567
Для движения липидов через бислой необходим катализ	540	Аквапорины образуют гидрофильные трансмембранные каналы для переноса воды	570
Липиды и белки латерально диффундируют в бислое	541	Ион-селективные каналы делают возможным быстрое перемещение ионов через мембраны	573
Сфинголипиды и холестерин объединяются в кластеры — мембранные рафты	543	Работу ионного канала можно изучать, измеряя электрические параметры	574
Дополнение 11-1. Методы. Атомно-силовая микроскопия для визуализации мембранных белков	544	Строение K^+ -канала определяется его специфичностью	575
Изгибание и слияние мембран — ключевые события во многих биологических процессах	546	Потенциалзависимые ионные каналы играют ключевую роль в работе нейронов	578
Некоторые интегральные белки — посредники в межклеточных взаимодействиях и адгезии	549	Дефектные ионные каналы могут приводить к неблагоприятным физиологическим последствиям	579
Краткое содержание	549	Краткое содержание	582
11.3. Транспорт веществ через мембраны	550	Ключевые термины	583
Пассивному транспорту способствуют мембранные белки	551	Дополнительная литература для дальнейшего изучения	583
Транспортёры по их структурам можно сгруппировать в суперсемейства	552	Вопросы и задачи	585
В эритроцитах транспортёр глюкозы опосредует пассивный транспорт	553	Биохимия в Интернете	589
Дополнение 11-2. Медицина. Нарушение транспорта глюкозы и воды при двух формах диабета	556	Анализ экспериментальных данных	589
Хлоридно-бикарбонатный обменник катализирует электронейтральный котранспорт анионов через плазматическую мембрану	556	<hr/> 12 Биосигнализация <hr/>	591
		12.1. Общие свойства систем передачи сигналов	591
		Дополнение 12-1. Методы. Количественная оценка взаимодействия лиганд-рецептор (анализ по Скэтчарду)	593
		Краткое содержание	596

12.2. Рецепторы, сопряженные с G-белком, и вторичные мессенджеры	596	12.5. Мультивалентные адаптерные белки и мембранные рафты	629
Система β -адренергического рецептора функционирует с участием вторичного мессенджера сАМР	597	Фосфорилированные остатки Thr, Ser или Thr связаны в белковые модули	629
Дополнение 12-2. Медицина. G-белки: два молекулярных переключателя в организме здорового и больного человека	600	Мембранные рафты и кавеолы могут обособлять сигнальные белки	632
Существует несколько механизмов завершения β -адренергического ответа	605	Краткое содержание	633
Десенситизация β -адренергического рецептора происходит в результате фосфорилирования или связывания с аррестином	606	12.6. Регулируемые ионные каналы	633
Циклический АМР действует как вторичный мессенджер для некоторых регуляторных молекул	607	В передаче электрических сигналов в возбудимых клетках главную роль играют ионные каналы	633
Диацилглицерин, инозиттрисфосфат и Ca^{2+} служат вторичными мессенджерами	609	Потенциалзависимые ионные каналы создают потенциалы действия в нейронах	635
Кальций является вторичным мессенджером для многих сигнальных путей	611	Ацетилхолиновый рецептор — регулируемый лигандом ионный канал	638
Дополнение 12-3. Методы. FRET: Биохимия, которую можно увидеть в живой клетке	612	Нейроны содержат рецепторные каналы, которые отвечают на действие различных нейромедиаторов	639
Краткое содержание	616	Токсины отравляют ионные каналы	640
12.3. Рецепторные ферменты	619	Краткое содержание	640
Стимуляция рецептора инсулина запускает каскад реакций фосфорилирования белков	619	12.7. Интегрины: двунаправленные рецепторы, ответственные за клеточную адгезию	641
Мембранный фосфолипид PIP_3 работает в одной из ветвей передачи сигнала инсулина	622	Краткое содержание	642
Сигнальная система JAK-STAT также использует тирозинкиназную активность	624	12.8. Регуляция транскрипции стероидными гормонами	643
Сигнальные системы связаны между собой сложным образом	625	Краткое содержание	644
Краткое содержание	626	12.9. Сигнализация у микроорганизмов и растений	644
12.4. Рецепторные гуанилатциклазы, сGMP и протеинкиназа G	627	Сигнализация у бактерий включает фосфорилирование в двухкомпонентной системе	644
Краткое содержание	629	Сигнальные системы растений содержат компоненты сигнальных систем микроорганизмов и млекопитающих	646
		Растения обнаруживают этилен с помощью двухкомпонентной системы и каскада MAPK	647
		Рецептороподобные протеинкиназы осуществляют передачу сигналов от пептидов и brassinостероидов	648
		Краткое содержание	650

12.10. Сенсорная передача сигнала в процессах зрения, обоняния и вкуса	650		
В зрительной системе работает классический механизм GPCR	650		
Возбужденный родопсин осуществляет передачу сигнала через G-белок для уменьшения концентрации cGMP	652		
Зрительный сигнал быстро прекращается	654		
Колбочки — специализированные клетки, обеспечивающие цветовое зрение	654		
Дополнение 12-4. Медицина. Цветовая слепота (нарушенное цветовосприятие): Джон Дальтон спланировал эксперимент, который был завершен более чем через столетие после смерти ученого	655		
Обоняние и вкус у позвоночных основаны на сигнальных механизмах, подобных механизмам зрительной системы	656		
GPCR сенсорных систем и гормональной сигнализации имеют общие свойства	658		
Краткое содержание	659		
12.11. Регуляция клеточного цикла протеинкиназами	660		
Клеточный цикл протекает в четыре стадии	660		
		Уровень циклинзависимых протеинкиназ осциллирует (колеблется)	660
		CDK регулируют клеточное деление путем фосфорилирования важных белков	664
		Краткое содержание	666
		12.12. Онкогены, гены опухолевых супрессоров и программируемая гибель клетки	666
		Онкогены — это мутантные формы генов белков, регулирующих клеточный цикл	666
		Дополнение 12-5. Медицина. Разработка противоопухолевых лекарственных препаратов на основе ингибиторов протеинкиназ	667
		Дефекты в генах опухолевых супрессоров приводят к устранению нормальных ограничителей клеточного деления	670
		Апоптоз — программируемая гибель клетки	672
		Краткое содержание	673
		Ключевые термины	673
		Дополнительная литература для дальнейшего изучения	674
		Вопросы и задачи	677
		Анализ экспериментальных данных	680

Предисловие к русскому изданию

Перед Вами, читатель, настольная книга всех биохимиков и молекулярных биологов.

Почти 40 лет назад был опубликован блестящий учебник Альберта Ленинджера «Биохимия» (*Biochemistry: The Molecular Basis of Cells Structure and Function by Albert L. Lehninger. New York: Worth Publishers, 1972*). На русском языке эта книга издавалась дважды (Ленинджер А. Биохимия, М.: Мир, 1974, 1976). Следуя за развитием науки, автор переработал учебник, который появился под названием «Основы биохимии» (*Lehninger A. L. Principles of Biochemistry. Worth Publishers, New York, 1982*). Книга выдержала несколько переизданий на английском языке, а также переводов на основные «научные» языки мира. У нас в стране этот учебник вышел в трех томах (Ленинджер А. Основы биохимии. В 3 т. — М.: Мир, 1985). Можно без преувеличения сказать, что на этой книге выросли по крайней мере два поколения исследователей.

За прошедшие годы были сделаны выдающиеся открытия в науках о жизни, кардинальные изменения претерпели экспериментальные методы, изменилась и сама идеология биохимии. Все это требовало существенного пересмотра и обновления учебника.

После кончины А. Ленинджера труд по подготовке новых изданий взяли на себя Дэвид Нельсон и Майкл Кокс, которые по существу написали новую книгу, сохранив общие принципы построения учебника Ленинджера, отразив преемственность в названии (*Lehninger Principles of Biochemistry*). С новым авторским коллективом книга вышла уже дважды (4-е и 5-е изд. — 2003, 2005 гг.).

Теперь этот учебник предлагается русскоязычному читателю. Как и ранее, в русском переводе «Основы биохимии» выходят в трех томах, что, безусловно, будет удобно читателю, в первую очередь студенту. Деление на тома соответствует тематическим частям, выделенным авторами (Часть I. Строение и катализ. Часть II. Биоэнергетика и метаболизм. Часть III. Пути передачи информации).

В первый том «Основы биохимии. Строение и катализ» вошли предисловия, статьи об авторах и вступительная статья, глава 1 «Основы биохимии», где даны основные понятия биохимии, охарактеризованы компоненты клетки, а также часть I «Строение и катализ» (главы 2–12), где

рассмотрены важнейшие биомолекулы и некоторые ключевые процессы, такие как биологический транспорт и передача сигнала.

Во втором томе «Биоэнергетика и метаболизм» (главы 13–23) рассмотрены главные принципы биоэнергетики, пути распада и синтеза клеточных компонентов, а также гормональная регуляция и интеграция метаболизма у млекопитающих.


Третий том «Пути передачи информации» (главы 24–28) посвящен принципам передачи генетической информации и регуляции экспрессии генов. В конце третьего тома находятся глоссарий, используемые сокращения и обозначения, ответы к задачам, предметный указатель ко всему комплекту из трех томов.

При изучении биохимии читатель сможет легко убедиться в достоинствах этого учебника, который получил особое признание у специалистов за систематичность изложения материала. Здесь приведены определения всех основных терминов и краткое описание наиболее важных экспериментальных методов. Особо следует отметить великолепные иллюстрации, внимательное изучение которых дает возможность полнее понять суть описываемых процессов.*

Не сомневаемся, что эта книга будет весьма востребованной. Новое издание на русском языке этого всемирно известного учебника окажет неоценимую помощь студентам и аспирантам, изучающим биохимию, а также преподавателям. Все научные сотрудники смогут с пользой и удовольствием читать и перечитывать интересный материал, каждый раз открывая что-то новое в любимой науке.

Перевод книги выполнен Т. П. Мосоловой (предисловие, главы 1–7, 14–16, а также фрагменты текста, появившиеся в 5-м издании), Н. Н. Багровой (главы 8, 18, 20, 22), В. В. Беловым (главы 9, 13, 17), Е. М. Молочкиной (главы 10–12, 21), Н. Л. Арюткиной (глава 19), О. М. Алексеевой (глава 23), О. В. Ефременковой (главы 24–28).

А. А. Богданов, академик РАН
С. Н. Кочетков, член-корр. РАН

* В тексте даны ссылки на электронные ресурсы . См. сайт <http://bcs.whfreeman.com/lehninger5e/>.

Краткое содержание трех томов

ТОМ 1

1 Основы биохимии

Часть I СТРОЕНИЕ И КАТАЛИЗ

2 Вода

3 Аминокислоты, пептиды и белки

4 Трехмерная структура белков

5 Функции белков

6 Ферменты

7 Углеводы и гликобиология

8 Нуклеотиды и нуклеиновые кислоты

9 Технологии на основе информации из ДНК

10 Липиды

11 Биологические мембраны и транспорт

12 Биосигнализация

ТОМ 2

Часть II

БИОЭНЕРГЕТИКА И МЕТАБОЛИЗМ

13 Принципы биоэнергетики

14 Гликолиз, глюконеогенез и пентозофосфатный путь

15 Принципы регуляции метаболизма на примере метаболизма глюкозы и гликогена

16 Цикл лимонной кислоты

17 Катаболизм жирных кислот

18 Окисление жирных кислот и образование мочевины

19 Окислительное фосфорилирование и фотофосфорилирование

20 Биосинтез углеводов у растений и бактерий

21 Биосинтез липидов

22 Биосинтез аминокислот, нуклеотидов и связанных с их метаболизмом молекул

23 Интеграция и гормональная регуляция метаболизма у млекопитающих

ТОМ 3

Часть III

ПУТИ ПЕРЕДАЧИ ИНФОРМАЦИИ

24 Гены и хромосомы

25 Метаболизм ДНК

26 Метаболизм РНК

27 Метаболизм белка

28 Регуляция генной экспрессии

Приложение 1. Сокращения и обозначения, используемые в биохимии

Приложение 2. Ответы к задачам

Глоссарий

Источники иллюстраций

Предметный указатель

Дэвид Л. Нельсон родился в Фэрмонте, штат Миннесота, США. Получил степень бакалавра по химии и биологии в колледже Св. Олафа в 1964 г. Выполнил диссертационную работу по биохимии в медицинской школе Стэнфорда под руководством Артура Корнберга. Получив стипендию Гарвардской медицинской школы, работал вместе с Юджином П. Кеннеди, который был одним из первых аспирантов Ленинджера. В 1971 г. Нельсон работает в университете Висконсин-Мэдисон, с 1982 г. — в должности профессора биохимии; в настоящее время — директор Центра биологического образования.

Научные интересы Нельсона связаны с изучением передачи сигналов, регулирующих движение ресничек и эндоцитоз у простейших рода *Paramecium* (в основном его работы посвящены определению роли ферментов, в частности протеинкиназ, в передаче сигнала). В научной группе Нельсона используют современные методы исследования: различные методы очистки белка, иммунологические методы анализа, электронная микроскопия, а также генетические, молекулярно-биологические и электрофизиологические методы.

Нельсон известен как выдающийся лектор и преподаватель. Более 40 лет он курирует лекционные курсы по биохимии для студентов, специализирующихся в различных областях биологической науки. Он читает также лекции по курсу биохимии студентам, изучающим медсестринское дело, лекции для аспирантов по структуре и функциям мембран и по молекулярной нейрофизиологии. Инициатор организации многих стипендий с целью поддержки активно работающих студентов и аспирантов. За свою выдающуюся преподавательскую деятельность Нельсон получал награды, в том числе премию Дрейфуса для педагогов-ученых. Имеет звание почетного профессора Университета Висконсина. В 1991–1992 гг. Нельсон был приглашенным профессором в Колледже Спелмана. Вторая страсть ученого — история науки, вот почему он читает студентам курс истории биохимии и собирает собственную коллекцию старинных научных инструментов.



Дэвид Л. Нельсон и Майкл М. Кокс

Майкл М. Кокс родился в Уилмингтоне, штат Делавэр, США. С самого начала изучения биохимии книга Ленинджера оказала на М. Кокса столь сильное влияние, что переориентировала его научные интересы от биологии к биохимии. По окончании университета шт. Делавэр в 1974 г. Кокс выполнил диссертационную работу в университете Брандейса под руководством Уильяма П. Дженкса; с 1979 г. работал в Стэнфордском университете под руководством Роберта Лемана. С 1983 г. М. Кокс работает в университете Висконсин-Мэдисон, а с 1992 г. — в должности профессора биохимии. Диссертация Кокса посвящена применению модели общего кислотно-основного катализа для изучения ферментативных реакций. В Стэнфордском университете он занимался изучением ферментов, участвующих в рекомбинации генов, уделив основное внимание изучению белка RecA и установлению механизма переноса нити ДНК; разработанные Коксом методы выделения и анализа белка RecA используются до сих пор. Главной темой в научной работе Кокса всегда было изучение ферментов, участвующих в генетической рекомбинации.

В университете Висконсина Кокс руководит большой и активной научной группой,

работающей в области энзимологии, топологии и энергетики рекомбинации генов. Основные темы научных работ его сотрудников посвящены механизмам обмена нитей ДНК при участии белка RecA, роли АТФ в системе RecA и регуляции рекомбинационной репарации. Частично группа занята изучением клеток *Deinococcus radiodurans*, обладающих удивительно мощной системой репарации, и применением этой системы репарации в биотехнологии.

На протяжении последней более четверти века Кокс совместно с Д. Нельсоном преподает

курс биохимии студентам и читает лекции по структуре и топологии ДНК, ДНК-белковым взаимодействиям и биохимии рекомбинации аспирантам. Аспиранты первого года слушают его курс о профессиональной ответственности будущих ученых. За свои научные исследования и преподавательскую деятельность Кокс был награжден премией Дрейфуса для педагогов-ученых и премией компании Eli Lilly по биологической химии в 1989 г. Хобби Кокса – садоводство, коллекционирование вин и участие в планировании зданий для научных исследований.

В наступившем XXI в. при получении классического естественно-научного образования не уделяется должного внимания философии науки и философским обоснованиям научных теорий. Поскольку предполагается, что в будущем вы будете заниматься научной деятельностью, здесь уместно еще раз остановиться на сути таких понятий, как **наука**, **ученый** и **научный метод**.

Наука подразумевает одновременно способ наблюдения за окружающим миром, а также сумму данных и теорий, вытекающих из этого наблюдения. Мощь науки и ее успех напрямую следуют из тех ее положений, которые можно проверить, исследуя природные явления, которые можно наблюдать, измерить и воспроизвести, или предлагая теории, имеющие предсказательную силу. Прогресс науки базируется на фундаментальном принципе, о котором редко говорят, но который чрезвычайно важен; этот принцип заключается в постоянстве законов, управляющих силами и явлениями во всей Вселенной. Лауреат Нобелевской премии Жак Моно назвал этот принцип «постулатом объективности природы». Таким образом, мир вокруг нас можно понять, применив научный метод, как это делают при научных исследованиях. Если бы мир не подчинялся строгим законам, наука не могла бы успешно развиваться. Кроме постулата объективности наука не выдвигает никаких предположений об окружающем мире, которые не подлежали бы изменению и уточнению. Приемлемы лишь те научные идеи или предположения, которые (1) воспроизводимо подтверждаются и (2) могут быть использованы для точного предсказания новых явлений.

Научные идеи могут быть воплощены в разные формы, причем смысл терминов, которые ученые при этом используют, в значительной степени отличается от того, что под этими терминами понимают люди, не занятые научной деятельностью. Так, *гипотезой* называют идею или предположение, которое обеспечивает разумное и проверяемое объяснение одного или нескольких наблюдений, но которое может не иметь большого числа экспериментальных подтверждений. *Научная теория* — это уже нечто большее; это идея, которая в достаточной степени подтверждается экспериментальным путем и объясняет основную часть наблюдений определенного рода.

Научная теория всегда основана на фактах и может быть проверена, поэтому теорию можно применить при дальнейших исследованиях. Если научная теория многократно проверена на фактах и подтверждена по многим параметрам, ее можно принять как научный факт.

Можно сказать, что научные идеи составляют содержание научных статей, которые публикуются в научных журналах по рецензии других ученых. Ежегодно в мире в 16 000 научных журналов публикуется около 1,4 миллиона статей, и этой информацией может воспользоваться любой человек.

Ученые — это люди, которые применяют научный метод к познанию окружающего мира. Ученым не становятся просто при получении научной степени или звания, а отсутствие таковых не мешает человеку внести весомый вклад в развитие науки. Настоящему ученому свойственно пытаться сформулировать какую-либо гипотезу в ответ на появление новых данных. Принимаемые научные гипотезы должны основываться на измеряемых и воспроизводимых наблюдениях, причем излагать эти наблюдения ученый должен абсолютно честно.

Научный метод включает целый набор путей исследования, причем любой путь может привести к научному открытию. Путь *от гипотезы до эксперимента* — ученый формулирует гипотезу и проверяет ее экспериментальным методом. Многие биохимические процессы, с которыми биохимики сталкиваются в своей ежедневной работе, были открыты именно таким образом. Джеймс Уотсон и Френсис Крик установили структуру ДНК; благодаря этому открытию была сформулирована гипотеза о том, что спаривание оснований ДНК лежит в основе передачи генетической информации при синтезе полинуклеотидных последовательностей. Эта гипотеза помогла в открытии РНК- и ДНК-полимераз.

Уотсон и Крик открыли структуру ДНК, используя метод *моделирования и расчетов*. Они не проводили никаких самостоятельных экспериментов, а использовали экспериментальные данные, полученные ранее другими учеными. Некоторые смелые ученые в качестве научного метода избрали *метод наблюдений*. Открытия, сделанные известными путешественниками, в том числе Чарльзом Дарвином при путешествии на «Бигле» в 1831 г., позволили создать карту нашей планеты, описать ее обитателей и изменили

наши представления об окружающем мире. Современные ученые, исследующие морские глубины или посылающие ракеты к другим планетам, идут тем же путем познания. Еще один путь, напоминающий путь гипотезы–эксперимента, основан на методе *гипотеза–дедукция*. Крик считал, что должна существовать молекула-посредник, отвечающая за перенос информации матричной РНК в белок. Эта гениальная гипотеза привела к открытию Малоном Хогландом и Полом Замечником транспортных РНК.

Не все научные открытия совершаются «по плану»; часто важную роль играет *интуиция (прозорливость)* ученого. Открытия пенициллина Александром Флемингом в 1928 г. и каталитической активности РНК Томасом Чеком в начале 1980-х гг. до некоторой степени были счастливыми случайностями, однако эти ученые были готовы к восприятию и использованию своих открытий. Немаловажную роль может сыграть и *вдохновение*. Так, метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), который теперь зани-

мает центральное место в биотехнологических исследованиях, был создан Кэри Маллисом в порыве вдохновения во время путешествия по Северной Калифорнии в 1983 г.

Перечисленные нами пути к научному открытию могут показаться никак не связанными между собой, однако у них есть важные общие свойства. Все они направлены на изучение природы. Все они опираются на *воспроизводимое наблюдение* и (или) *эксперимент*. Все идеи и экспериментальные подтверждения, связанные с научным поиском, могут быть проверены и воспроизведены учеными в любой точке света. Всеми научными гипотезами и открытиями могут воспользоваться другие ученые для создания новых гипотез и совершения новых открытий. Все они приносят информацию, которая соответствующим образом пополняет информационное богатство научного знания. Изучение устройства мира – тяжелая работа. Но нет более захватывающего и достойного занятия, чем пытаться хотя бы частично понять устройство мира.

Первое издание книги «*Principles of Biochemistry*», написанной Альбертом Ленинджером 25 лет назад, послужило отправной точкой и моделью для последующих четырех изданий. За четверть века биохимические знания неимоверно расширились. Двадцать пять лет назад не был расшифрован ни один геном, не был проведен рентгеноструктурный анализ ни одного мембранного белка и не существовало ни одной нокаутной мыши. Только-только были открыты рибозимы и внедрена технология ПЦР, а археи были признаны отдельным царством организмов. Сегодня новые генетические последовательности публикуются еженедельно, а новые белковые структуры появляются и того чаще; ученые создали тысячи разных нокаутных животных, что способствует успешному развитию биохимии, физиологии и медицины. В этом пятом издании книги представлены фотографии 31 Нобелевского лауреата, которые получили свои премии в области химии, физиологии или медицины уже после выхода в свет первого издания.

Одной из задач каждого последующего издания было в какой-то степени отразить поток поступающей новой информации, но при этом не перегрузить издание, ведь по этой книге студенты часто впервые знакомятся с биохимией. Тщательный отбор информации позволил нам изложить основные принципы биохимии и при этом поведать о захватывающих научных достижениях последних лет, об их значении для будущего человечества. Пример такого удивительного исследования иллюстрирует рентгеноструктурный анализ РНК-полимеразы, когда в атомном разрешении удалось идентифицировать информационную функцию ДНК,

РНК и белка в ключевой момент передачи информации.

Мы стоим на пороге появления новой молекулярной физиологии, в рамках которой такие процессы, как активация мембранных процессов, секреция, действие гормонов, зрение, обоняние, вкусовые реакции, дыхание, мышечные сокращения и движение клеток, будут объяснены на молекулярном уровне и станут доступны для генетического анализа и фармакологического воздействия. Знание молекулярного строения сложных мембранных комплексов, например ответственных за окислительное фосфорилирование или фотофосфорилирование, безусловно, позволит глубже понять эти столь важные для жизни процессы. (Такие изменения вызывают у нас желание помолодеть и вернуться к началу нашей научной и педагогической карьеры. Ведь наша книга — не единственная вещь, которая постарела за все эти годы.)

В каждом новом издании мы старались сохранить те достоинства книги Ленинджера, которые сделали ее классическим учебником, а именно, четкое изложение, тщательное разъяснение трудных вопросов и описание тех методов, которыми пользуются современные биохимики. Как авторы мы работаем вместе уже более 25 лет и как преподаватели — уже почти столько же. За все эти годы тысячи наших студентов в университете Висконсин-Мэдисон были неиссякаемым источником идей о том, как сделать курс современной биохимии более понятным. Наши студенты обучали и вдохновляли нас. Мы очень надеемся, что эта книга, посвященная двадцатипятилетней годовщине первого издания, поможет обучить и вдохновить новых студентов, изучающих биохимию, и, возможно, заставит некоторых из них полюбить биохимию так, как любим ее мы.

Эта книга — плод коллективного труда, и ее выход в свет был бы невозможен без поддержки сотрудников издательства Freeman and Company, которые поддерживали нас на всем пути создания книги. Ренди Россиньоль (главный редактор) и Кейт Ар (ответственный редактор) организовывали рецензии, внесли множество ценных предложений, подбадривали нас, вели к цели и героически (хотя и не всегда успешно) заставляли нас укладываться в отведенные временные рамки. Наш выдающийся редактор Лиз Геллер каким-то образом умудрилась продвигать выпуск книги, несмотря на все пропущенные сроки и внезапные изменения, причем делала это с ее всегдашним обаянием и мастерством. Мы благодарны Вики Томаселли за дизайн книги и Марше Коэн за замечательный макет. Нам вновь повезло встретиться в работе с выдающимся техническим редактором Линдой Стрендж, которая подготовила выпуск всех пяти изданий *Principles of Biochemistry* (а также два ранних издания *Biochemistry* самого Ленинджера). Ее помощь бесценна, и любое ее прикосновение к тексту всегда его улучшает. Нам также вновь повезло работать вместе с Морганом Райаном, который помогал нам при выпуске двух предыдущих изданий книги. Мы благодарим Дену Дигильо Бетц за ее помощь в подборе и размещении фотографий и Ника Тимошко и Уитни Кленч за координацию работы всех участников проекта. Мы также выражаем благодарность директору по маркетингу Дебби Клер за организацию продажи и маркетинга книги и за ее прекрасный юмор.

В Мэдисоне нашим первым редактором и критиком при подготовке всех изданий книги была и остается Брук Солтведт. Она первой просматривала главы рукописи, помогала в подготовке текста и рисунков, следила за согласованием отдельных фрагментов, за единством номенклатуры и ласково, но настойчиво нас подгоняла. Мы благодарим Шелли Лузетти, теперь работающую в университете Нью-Мехико, которая, как и при подготовке предыдущего издания книги, прочла каждое слово корректуры, нашла много ошибок и внесла ценные предложения, которые улучшили книгу.

Новое оформление книги, включая изображение новых молекулярных структур, выполнено

здесь, в Мэдисоне, Адамом Стейнбергом, который внес много полезных предложений, позволивших сделать изображения более наглядными. В настоящем издании также есть изображения молекул, выполненные для третьего и четвертого изданий Жан-Ивом Сгро — нашим коллегой из Мэдисона. Нам очень повезло, что с нами в работе принимали участие такие талантливые люди, как Брук, Шелли, Адам и Жан-Ив.

Мы также очень признательны Брайану Уайту из Массачусетского университета в Бостоне, который составил новые задачи по анализу экспериментальных данных для каждой главы книги.

Многие наши коллеги проявляли большой интерес к ходу выполнения проекта и оказали нам большую помощь, внося полезные комментарии. Особую благодарность мы хотим выразить Лоренсу Андерсону из университета Висконсин-Мэдисон, Джеффри Д. Эско из Калифорнийского университета в Сан-Диего, Джеку Киршу и его студентам из Калифорнийского университета в Беркли, а также Дане Эшвод, Шиу-Чуан (Шерил) Тсай, Майклу Г. Кумски и их коллегам (перечисленным ниже) из Калифорнийского университета в Ирвайне. Многие помогли нам подготовить и выпустить это пятое издание книги, внося полезные советы, комментарии и замечания. Мы признательны всем, кого мы включили в этот список:

Ричард М. Амазино, *Университет Висконсин-Мэдисон*

Луиза Е. Андерсон, *Университет Иллинойса, Чикаго*

Шерил Бейли, *Университет Небраски, Линкольн*

Кеннет Балазович, *Университет Мичигана*

Томас О. Болдуин, *Университет Аризоны*

Вай Бандариан, *Университет Аризоны*

Юджин Барбер, *Университет Рочестера*

Себастьян И. Беднарек, *Университет Висконсин-Мэдисон*

Рамачандра Бхат, *Университет Линкольна*

Джеймс Бланкеншип, *Корнельский университет*

Сандра Дж. Бонетти, *Университет Колорадо, Пуэбло*

Барбара Боуман, *Калифорнийский университет, Беркли*

- Скотт Д. Бриггс**, *Университет Пердью*
Джефф Бродски, *Университет Питтсбурга*
Бен Колдуэлл, *Западный университет Миссури*
Дэвид Камерини, *Калифорнийский университет, Ирвайн*
Джеффри Колберг, *Калифорнийский университет, Лонг-Бич*
Гийом Шанфро, *Калифорнийский университет, Лос-Анджелес*
Мелани Кокко, *Калифорнийский университет, Ирвайн*
Ким Д. Коллинз, *Университет Мэриленда*
Шарль Т. Дамерон, *Университет Дюкена*
Ричард С. Эйзенштейн, *Университет Висконсин-Мэдисон*
Джеральд В. Фейгенсон, *Корнелльский университет*
Роберт Г. Филлингейм, *Университет Висконсин-Мэдисон*
Брайан Фокс, *Университет Висконсин-Мэдисон*
Джеральд Д. Френкель, *Университет Рутгерса*
Перри Фрай, *Университет Висконсин-Мэдисон*
Дэвид Е. Грэхем, *Техасский университет, Остин*
Уильям Дж. Граймс, *Университет Аризоны*
Мартин Ганн, *Техасский АМ университет*
Оливия Хэнсон, *Университет Центральной Оклахомы*
Эми Харк, *Муленберг колледж*
Шон В. Хернандес, *Университет Висконсин-Мэдисон*
Питер Хинкл, *Корнелльский университет*
П. Шинг Хо, *Университет Орегона*
Чарльз Г. Хугстратен, *Университет Мичигана*
Джервальд Йогл, *Университет Броуна*
Сэр Ханс Корнберг, *Университет Бостона*
Боб Лэндик, *Университет Висконсин-Мэдисон*
Патрик Д. Ларкин, *Техасский АМ университет, Корпус-Кристи*
Райан П. Лиегель, *Университет Висконсин-Мэдисон*
Мария Линдер, *Калифорнийский университет, Фуллертон*
Энди С. ЛиВанг, *Техасский АМ университет*
Джон Мейкемсон, *Международный университет Флориды*
Джон С. Мэттьюс, *Фармакологический факультет университета Миссисипи*
Бенжамин Дж. МакФарланд, *Тихоокеанский университет Сиэтла*
Анант Менон, *Медицинский колледж Вейла Корнелла*
Сабеха Мершант, *Калифорнийский университет, Лос-Анджелес*
Скотт С. Мор, *Университет Бостона*
Кимберли Моури, *Университет Броуна*
Лейша Муллинс, *Техасский АМ университет*
Севайт Негаш, *Калифорнийский университет, Лонг-Бич*
Аллен В. Нихолсон, *Университет Темпл*
Хироши Никайдо, *Калифорнийский университет, Беркли*
Джеймс Нтамби, *Университет Висконсин-Мэдисон*
Тимоти Ф. Осборн, *Калифорнийский университет, Ирвайн*
Жозе Р. Перес-Кастинейра, *Университет Севильи, Испания*
Терри Платт, *Университет Рочестера*
Венди Погозельски, *Университет Нью-Йорка, Генеэо*
Джонатан Поппер, *Университет Висконсин-Мэдисон*
Томас Паулос, *Университет Висконсин-Мэдисон*
Джек Прейсс, *Университет Мичигана*
Анна Родаминска-Пандия, *Университет Арканзаса*
Рон Райнес, *Университет Висконсин-Мэдисон*
Том А. Рапопорт, *Медицинский факультет Гарварда*
Джейсон Дж. Реддик, *Университет Северной Каролины, Гринсборо*
Мэри Робертс, *Бостонский колледж*
Ингрид К. Руф, *Калифорнийский университет, Ирвайн*
Абузар Сулеймани, *Тегеранский университет, Иран*
Марк Спаллер, *Университет Уэйна*
Стефен Спиро, *Техасский университет, Даллас*
Нарасимха Шприрама, *Университет Колорадо*
Ион Д. Стюарт, *Университет Флориды*
Кони Стоун, *Калифорнийский университет, Станислос*
Ион Р. Сталтсфус, *Университет Мичигана*
Джереми Торнер, *Калифорнийский университет, Беркли*
Дин Р. Толан, *Бостонский университет*
Сандра Л. Турчи, *Университет Миллерсвилля*
Мануэль Вареле, *Восточный университет Нью-Мехико*

Боб Уорбургтон, *Университет Шеперда*
Трейси Уор, *Сайлемский колледж*
Сьюзан Уэйнтрауб, *Техасский университет, Центр наук о здоровье*
Майкл Яффе, *Массачусетский технологический институт*

Нам просто не хватит места для того, чтобы поблагодарить всех наших людей, чью помощь мы чувствовали при подготовке этой книги к изданию. Мы выражаем глубокую признательность всем, и настоящим выражением нашей благодарности может служить этот труд, доведенный до логического завершения. Безусловно, мы берем на себя всю ответственность за любые ошибки и неточности, которые могут встретиться в книге.

Мы еще раз хотим поблагодарить наших студентов в Университете Висконсин-Мэдисон за их многочисленные предложения и комментарии. Если в книге что-то не так, они, без сомнения, нам об этом сообщат. Мы благодарим студентов

и сотрудников наших научных групп, а также сотрудников Центра биологического образования, которые помогли нам правильно распорядиться нашим временем; мы благодарим наших коллег из биохимического факультета университета Висконсин-Мэдисон за их советы и критические замечания; мы также благодарим всех студентов и преподавателей, которые прислали нам свои комментарии и предложения. Мы надеемся, что наши читатели и в дальнейшем будут продолжать вносить свой вклад в следующие издания книги.

Наконец, мы выражаем глубочайшую признательность нашим женам, Брук и Бет, и нашим семьям, которые продемонстрировали удивительное терпение и оказали нам большую поддержку при написании этой книги.

Дэвид Л. Нельсон
Майкл М. Кокс
Мэдисон, Висконсин,
Январь 2008 г.

Клетка — это атом в биологии... Чтобы понять, что такое жизнь, нужно изучить клетку и определить ее строение с тем, чтобы познать закономерности жизнедеятельности любой клетки, найти те различия, которые отвечают за ее специфические функции.

Франсуа Жакоб, Логика жизни: история наследования, 1970



1

ОСНОВЫ БИОХИМИИ

- 1.1 Принципы организации клетки 17
- 1.2 Химические основы биохимии 28
- 1.3 Физические основы биохимии 40
- 1.4 Генетические основы биохимии 50
- 1.5 Эволюционные основы биохимии 54

Примерно 15–20 миллиардов лет назад в результате взрыва, сопровождавшегося извержением раскаленных субатомных частиц с очень высокой энергией, возникла Вселенная. Простейшие элементы (водород и гелий) образовались за считанные секунды. По мере расширения и остывания Вселенной материя под действием гравитации конденсировалась, и возникли звезды. Некоторые из них становились огромными и взрывались как сверхновые звезды, высвобождая энергию, необходимую для слияния атомных ядер и образования разнообразных химических элементов. Так несколько миллиардов лет назад возникла Земля с теми химическими элементами, которые сейчас на ней существуют. Жизнь возникла около четырех миллиардов лет назад: появились простые микроорганизмы, способные добывать энергию из химических соединений, позже — из солнечного света и использовать ее для синтеза великого множества сложных **биомолекул**, используя простые элементы и соединения, находящиеся на поверхности Земли.

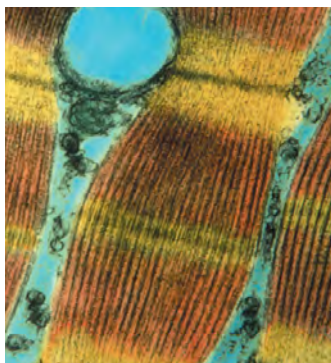
Биохимия изучает, каким образом замечательные свойства живых организмов возникают из тысяч различных неживых молекул. Выделенные в индивидуальном состоянии и исследован-

ные, эти молекулы подчиняются всем физическим и химическим законам, описывающим поведение неживой материи; это справедливо для всех процессов, протекающих в живых организмах. Биохимические исследования позволяют понять, каким образом неживые молекулы в составе живых организмов взаимодействуют между собой, способствуя сохранению и непрерывному поддержанию жизни, причем и взаимодействия происходят строго в соответствии с физическими и химическими законами, управляющими неживой материей.

Тем не менее живые организмы обладают особыми признаками, отличающими их от других материальных объектов. Каковы же эти отличительные признаки?

Сложность химического состава и строения на микроуровне. Тысячи различных молекул участвуют в составлении замысловатой внутренней структуры клетки (**рис. 1-1, а**). Среди них встречаются очень длинные биополимеры (каждая макромолекула содержит характерный набор субъединиц и имеет уникальную трехмерную структуру), а также способность к высокоспецифическому, т. е. избирательному, связыванию с другими молекулами внутри клетки.

Благодаря получению, преобразованию и использованию энергии окружающей среды (**рис. 1-1, б**) организм может создавать и поддерживать свои внутренние структуры и выполнять механическую, химическую,



а



б



в

Рис. 1-1. Некоторые признаки живой материи. а) Электронная микрофотография окрашенного тонкого среза мышечной ткани позвоночного иллюстрирует сложность живой ткани на микроуровне; б) степной сокол получает необходимые ему питательные вещества, поедая более мелких птиц; в) биологическое воспроизведение характеризуется изумительной точностью.

осмотическую и электрическую работу. Это противодействует стремлению всей неживой материи к распаду и переходу в неупорядоченное состояние. Эти противоположные процессы уравнивают друг друга.

Способность к точному самовоспроизведению (рис. 1-1, в). Из единственной бактериальной клетки, помещенной в стерильную питательную среду, за 24 ч может возникнуть миллиард идентичных «дочерних» клеток. Каждая клетка содержит тысячи различных молекул, некоторые из них имеют чрезвычайно сложную структуру, но тем не менее каждая бактерия является точной копией оригинала и ее строение полностью определяется информацией, содержащейся в генетическом материале исходной клетки.

Механизмы восприятия изменений в окружающей среде непрерывно приводят организм в соответствие с условиями среды путем адаптации внутренней химической структуры или изменения положения в окружающей среде.

Специфические функции всех компонентов живого организма и регуляция их взаимоотношений. Это отличительная черта не только макроструктур, таких как стебель и лист или сердце и легкое, но также внутрикле-

точных микроструктур и индивидуальных химических соединений. Взаимодействие химических веществ в живом организме динамично, изменения в одном соединении вызывают скоординированные или компенсирующие изменения в других, причем вместе весь ансамбль приобретает черты, отличные от тех, что присущи его отдельным частям. Набор молекул выполняет некую программу, конечный результат которой состоит в воспроизведении этой программы и самого набора молекул, т. е. жизни.

Способность изменяться со временем путем последовательной эволюции. Организмы очень понемногу изменяют наследуемые стратегии выживания в соответствии с изменениями внешних условий. Результатом бесконечной эволюции является огромное многообразие форм жизни, внешне весьма различных (рис. 1-2), но в основе своей связанных общим происхождением. Общность всех живых организмов на молекулярном уровне выражается в сходстве последовательностей генов и структуры белков.

Несмотря на единство жизни, основополагающие обобщения для всех живых организмов сделать сложно. Разнообразие жизни на Земле огромно. Диапазон условий существования организмов огромен — от горячих источников до арктической



Рис. 1-2. Различные живые организмы имеют одинаковое химическое строение. Птицы, звери, растения, почвенные микроорганизмы и человек построены из одинаковых структурных единиц (клеток) и макромолекул (ДНК, РНК, белки), построенных из мономерных единиц одинакового типа (нуклеотиды, аминокислоты). Живые организмы используют одни и те же метаболические пути для синтеза компонентов клетки, у них общий генетический код, и они происходят от одних и тех же эволюционных предков. Приведен фрагмент картины Яна ван Кесселя мл. (1626–1679) «Сады Эдема».

тундры и от кишечника животных до студенческих общежитий — тем не менее специфическая биохимическая адаптация достигается в пределах общей химической структуры. Для большей ясности в данной книге мы иногда используем обобщения, которые, возможно, несовершенны, но полезны. Кроме того, мы часто обращаем внимание на исключения, которые по возможности подкрепляем примерами.

Биохимия на молекулярном уровне описывает структуру, механизмы и химические процессы, свойственные всем организмам, и формулирует принципы организации, лежащие в основе любых форм жизни, которые можно назвать принципами *молекулярной логики жизни*. Хотя биохимия вносит значительный вклад в фундаментальную и прикладную медицину, сельское хозяйство, систему питания и промышленность, ее основной задачей является изучение самой жизни.

В данной вступительной главе мы кратко остановимся на описании клеточных, химических, физических (термодинамических) и гене-

тических основ биохимии и общего принципа эволюции — изменения свойств живых клеток на протяжении поколений. При изучении книги полезно возвращаться к данной главе для восстановления в памяти изложенного здесь фундаментального материала.

1.1. Принципы организации клетки

Единство и различие организмов очевидно уже на клеточном уровне. Самые маленькие организмы состоят из одной клетки и имеют микроскопические размеры. Более крупные многоклеточные организмы содержат много разных типов клеток, отличающихся по размеру, форме и специфическим функциям. Несмотря на эти очевидные различия, все клетки как простейших, так и наиболее сложных организмов имеют общие фундаментальные свойства, которые можно исследовать на биохимическом уровне.

Клетки являются структурными и функциональными единицами всех живых организмов

Клетки всех видов имеют общие особенности строения (**рис. 1-3**). **Плазматическая мембрана** ограничивает клетку, отделяя ее содержимое от окружающей среды. Мембрана состоит из молекул липидов и белков, образующих тонкий, плотный, пластичный, гидрофобный барьер вокруг клетки. Мембрана препятствует свободному проникновению в клетку неорганических ионов и большинства других заряженных или полярных соединений. Прохождение определенных ионов и молекул обеспечивают транспортные белки внутри плазматической мембраны; рецепторные белки передают в клетку сигналы; мембранные ферменты участвуют в некоторых метаболических реакциях. Поскольку отдельные липиды и белки в плазматической мембране не связаны между собой ковалентными связями, вся структура отличается замечательной гибкостью, позволяющей клетке изменять свою форму и размер. По мере роста клетки в плазматическую мембрану встраиваются вновь образующиеся молекулы липидов и белков. При делении каждой клетки образуются две новые, каждая из которых окружена собственной мембраной. Рост и деление (дробление) клетки происходят без нарушения целостности мембраны.

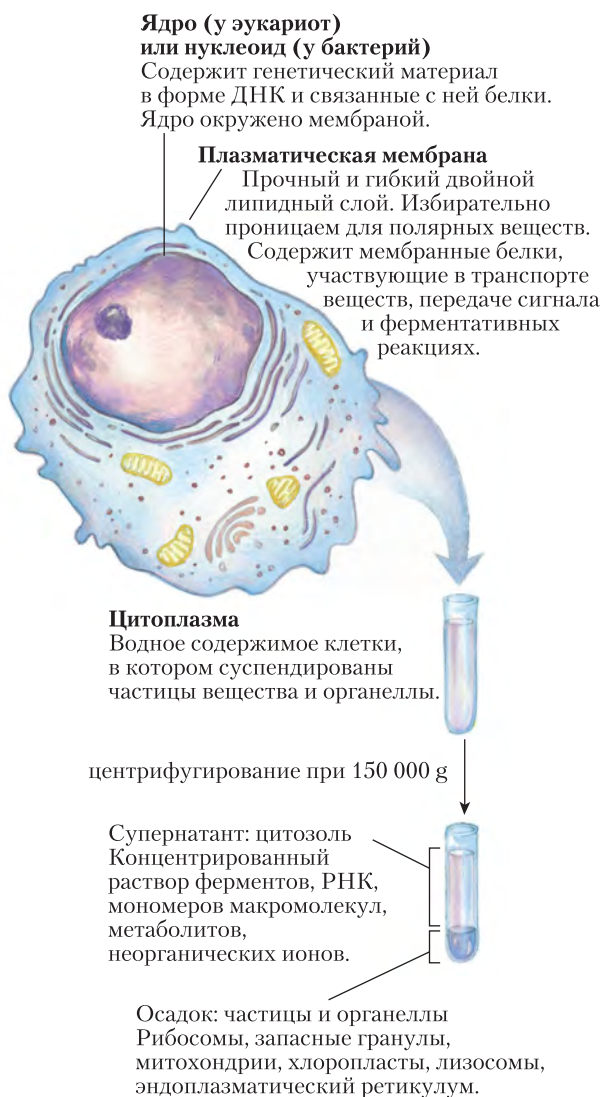


Рис. 1-3. Универсальные элементы строения живой клетки. Все клетки имеют ядро или нуклеоид, плазматическую мембрану и цитоплазму. Цитозолем называют часть цитоплазмы, которая остается в супернатанте после центрифугирования клеточного экстракта при 150 000 g в течение 1 ч.

Внутреннее пространство, ограниченное плазматической мембраной, заполнено **цитоплазмой** (рис. 1-3), представляющей собой водную среду (**цитозоль**) с множеством частиц, выполняющих разнообразные функции. Цитозоль — это концентрированный раствор, содержащий ферменты и кодирующие их молекулы РНК, строительные блоки для этих макромолекул (аминокислоты и нуклеотиды), сотни небольших органических молекул (**метаболитов** — проме-

жуточных продуктов биосинтеза и распада), **кофакторы** для многих ферментативных реакций, неорганические ионы и такие надмолекулярные структуры, как **рибосомы**, где происходит синтез белков, и **протеасомы**, где разрушаются те белки, в которых клетка больше не нуждается.

Все клетки, по крайней мере в определенный период своей жизни имеют **ядро** или **нуклеоид**, в котором хранится и реплицируется **геном** — полный набор генов, состоящих из ДНК. У бактерий и архей нуклеоид не отделяется от цитоплазмы мембраной. У большой группы **эукариот** (от греч. *eu* — истинный и *karyon* — ядро) ядро состоит из ядерного материала, заключенного в двухслойную мембрану — ядерную оболочку. Клетки, имеющие ядерную оболочку, называют **эукариотическими**. Все микроорганизмы, не имеющие ядерной оболочки, раньше называли **прокариотами** (от греч. *pro* — до, *karyon* — ядро), однако теперь среди них выделяют отдельно домен архей и домен бактерий (см. ниже).

Размеры клеток лимитированы диффузией кислорода

Большинство клеток имеют микроскопические размеры и невидимы невооруженным глазом. Диаметр клеток животных и растений — от 5 до 100 мкм, а длина большинства клеток одноклеточных микроорганизмов обычно не превышает 1–2 мкм. Что ограничивает размеры клетки? Нижний предел, по всей видимости, определяется минимальным количеством необходимых клетке биомолекул разных видов. Самые маленькие клетки бактерий — микоплазмы — имеют диаметр 300 нм и объем около 10^{-14} мл. Бактериальная рибосома в наибольшем измерении имеет размер 20 нм, следовательно, несколько рибосом занимают значительную часть объема клетки микоплазмы.

Верхний предел размера клетки, вероятно, определяется скоростью диффузии растворенных веществ в водной среде. Например, бактериальные клетки получают энергию в реакциях, протекающих с потреблением молекулярного кислорода, который поступает из окружающего пространства через плазматическую мембрану путем диффузии. Клетка настолько мала, а отношение площади ее поверхности к объему настолько велико, что диффундирующий кислород легко достигает любого участка цитоплазмы. Однако по мере увеличения размеров клетки снижается

отношение площади ее поверхности к объему, и потребление кислорода в реакциях метаболизма увеличивается быстрее, чем количество кислорода, поступающего в клетку в результате диффузии. Таким образом, начиная с определенного размера клеток метаболизм с использованием O_2 становится невозможным, что и определяет теоретический верхний предел размера клетки.

Существуют три царства живых организмов

Каждый живой организм можно отнести к одной из трех больших групп (доменов) – трех ветвей эволюции, происходящих от общего предшественника (рис. 1-4). По биохимическим свойствам различают две большие группы одноклеточных микроорганизмов – **бактерии и археи**. Бактерии населяют почву, поверхностные водоемы, а также ткани живых или разлагающихся организмов. Большинство хорошо изученных бактерий, в том числе *Escherichia coli*, относятся к эубактериям.

Археи были выделены в отдельный домен Карлом Вёзе в 1980-х гг. Многие из этих организмов живут в экстремальных природных условиях, например в соленых озерах, горячих источниках, болотах с очень высокой кислотностью воды и в глубинах океана. Существующие данные позволяют предположить, что археи и бактерии выделились в отдельные ветви на ранних этапах эволюции. Все эукариотические организмы составляют третий домен – **эукариоты**, они происходят из той же ветви эволюции, которая дала начало археям. Таким образом, археи являются более близкими родственниками эукариотам, чем бактериям.

Представителей доменов архей и бактерий разделяют на подгруппы в зависимости от условий их обитания. **Аэробные** организмы, населяющие места с достаточным содержанием кислорода, могут получать энергию от переноса электронов с топливных молекул на кислород. Микроорганизмы, адаптированные к **анаэробным** условиям, где кислород практически отсут-

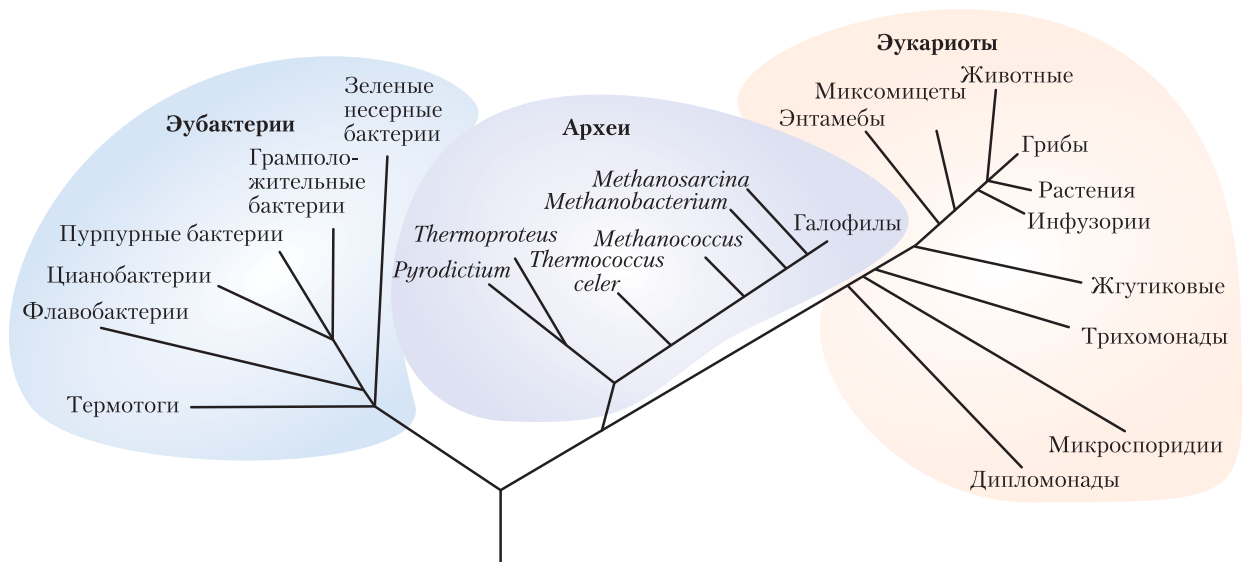


Рис. 1-4. Филогения трех царств живых организмов. Филогенетическое родство часто иллюстрируют с помощью подобного «фамильного древа». Основой для построения этого древа является сходство последовательностей рибосомной РНК внутри каждой группы; чем больше сходство последовательностей, тем ближе располагаются ветви, так что расстояние между двумя ветвями отражает степень расхождения двух последовательностей. Филогенетические деревья также могут быть основаны на сходстве последовательности аминокислот в отдельном белке. Например, на основе сравнения последовательностей белка GroEL (бактериальный белок, который участвует в сборке белков) построено древо, показанное на рис. 3-32. На рис. 3-33 представлено «консенсусное» древо, при построении которого для получения более точных результатов эволюционного сродства групп организмов использованы несколько параметров сравнения.

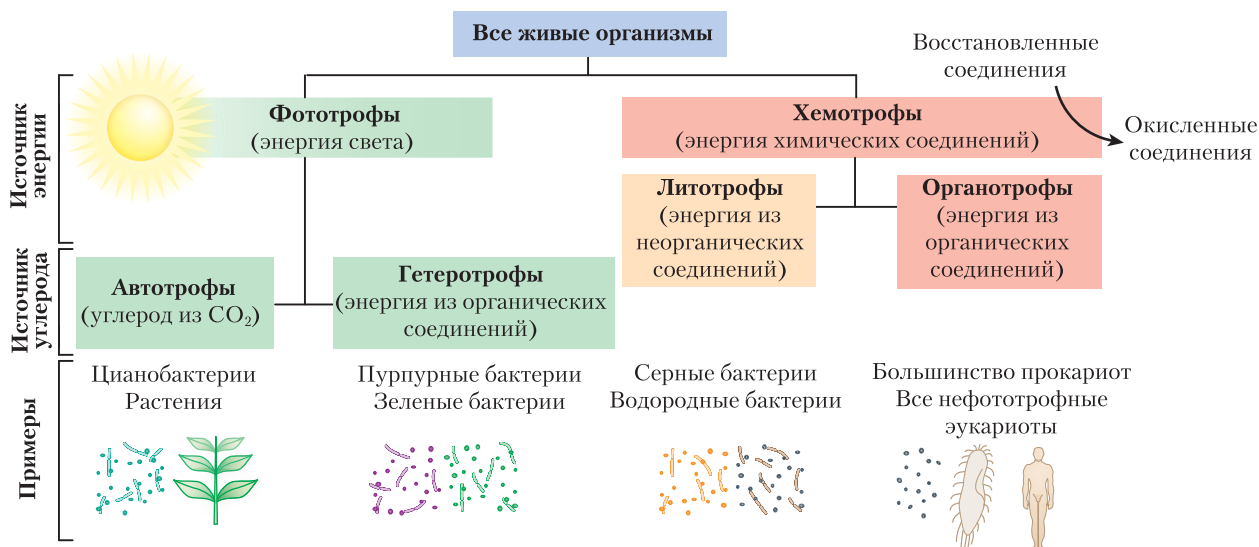


Рис. 1-5. Организмы можно классифицировать в соответствии с теми источниками энергии (солнечный свет либо окисление химических соединений) и углерода, которые они используют для синтеза веществ в клетке.

ствуется, получают энергию путем переноса электронов на нитрат (с образованием N_2), сульфат (с образованием H_2S) или CO_2 (с образованием CH_4). Многие организмы, эволюционировавшие в анаэробных условиях, являются *облигатными* (строгими) анаэробами: в присутствии кислорода они погибают. Другие — *факультативные* анаэробы, они могут жить и без кислорода, и в его присутствии.

Организмы можно классифицировать в соответствии с тем способом, с помощью которого они получают энергию и углерод, необходимые для синтеза клеточного вещества (**рис. 1-5**). В зависимости от источника энергии выделяют две большие группы организмов: **фототрофы** (от греч. *trophe* — питание) используют солнечный свет, а **хемотротрофы** добывают энергию путем окисления топливных молекул. Группа хемотротрофных организмов, называемых **литотрофами**, способна окислять неорганические вещества: HS^- до элементарной серы S^0 , S^0 до SO_4^{2-} , NO_2^- до NO_3^- , а Fe^{2+} до Fe^{3+} . **Органо-трофы** окисляют различные органические вещества, находящиеся в окружающей их среде. Фототрофы и хемотротрофы также можно разделить на группы в соответствии с тем, могут ли они использовать в качестве источника углерода CO_2 (**автотрофы**) или должны получать углерод из органических питательных веществ (**гетеротрофы**).

Бактерия *Escherichia coli* — наиболее изученная бактерия

В строении клеток бактерий много общего, но есть и групповые особенности (**рис. 1-6**). В норме *E. coli* является безопасным обитателем кишечника человека. Длина ее клетки около 2 мкм, диаметр чуть менее 1 мкм. Клетка защищена внешней мембраной, а внутренняя плазматическая мембрана ограничивает пространство, в котором заключены цитоплазма и нуклеоид. Пространство между внешней и внутренней мембранами занято тонким, но прочным слоем полимеров, называемых пептидогликанами, которые придают клетке жесткость и определенную форму. Плазматическая мембрана вместе с внешними по отношению к ней слоями образует **клеточную оболочку**. Прочность клеткам архей придают полимеры другого типа — псевдопептидогликаны. Плазматическая мембрана бактерий состоит из тонкого двойного слоя липидов с белковыми включениями. Мембраны архей имеют аналогичное строение, однако их липиды поразительным образом отличаются от липидов бактерий (см. рис. 10-12).

В цитоплазме *E. coli* содержится около 15 000 рибосом, от десяти до тысячи копий каждого из примерно 1000 различных ферментов, а также

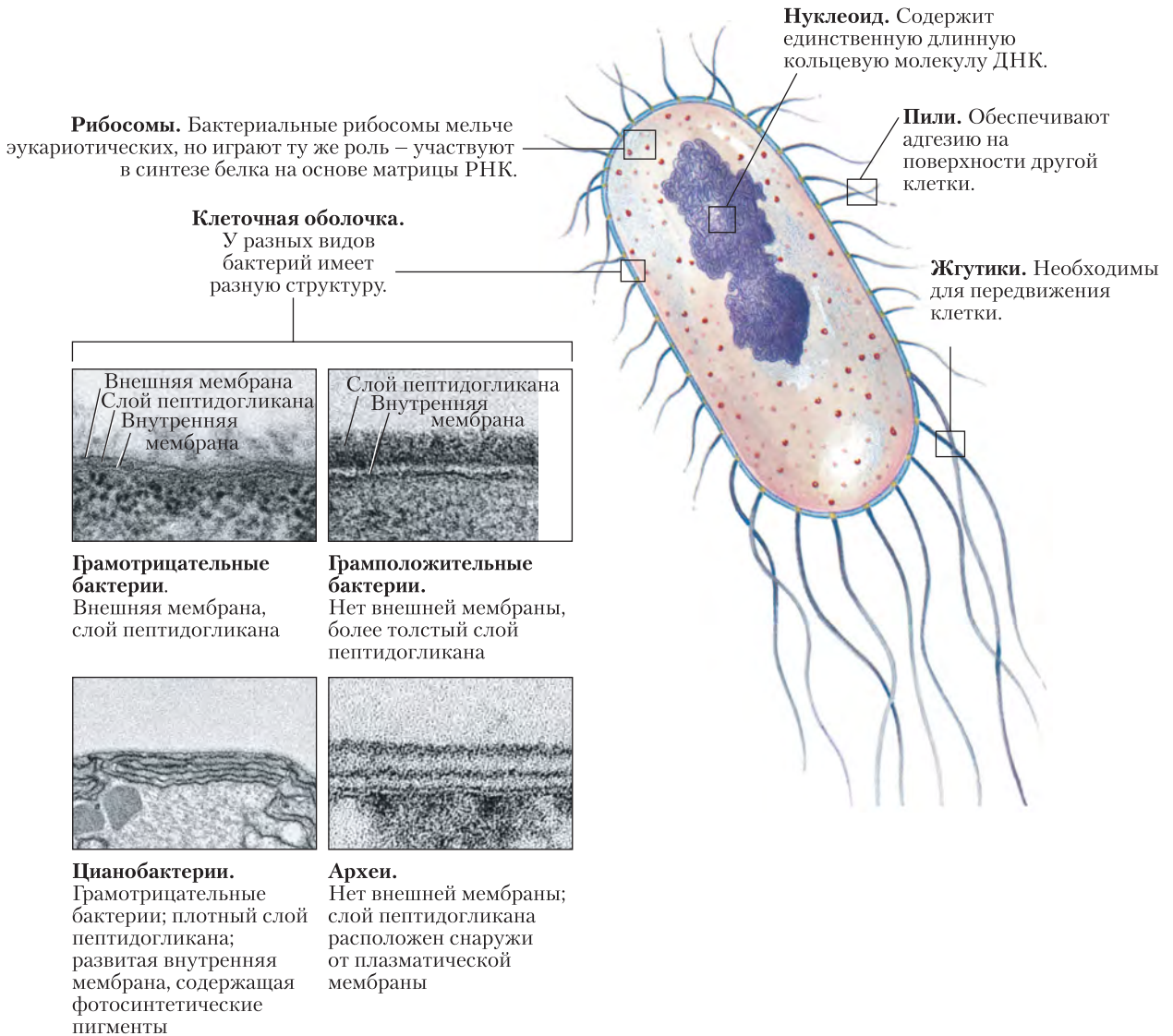
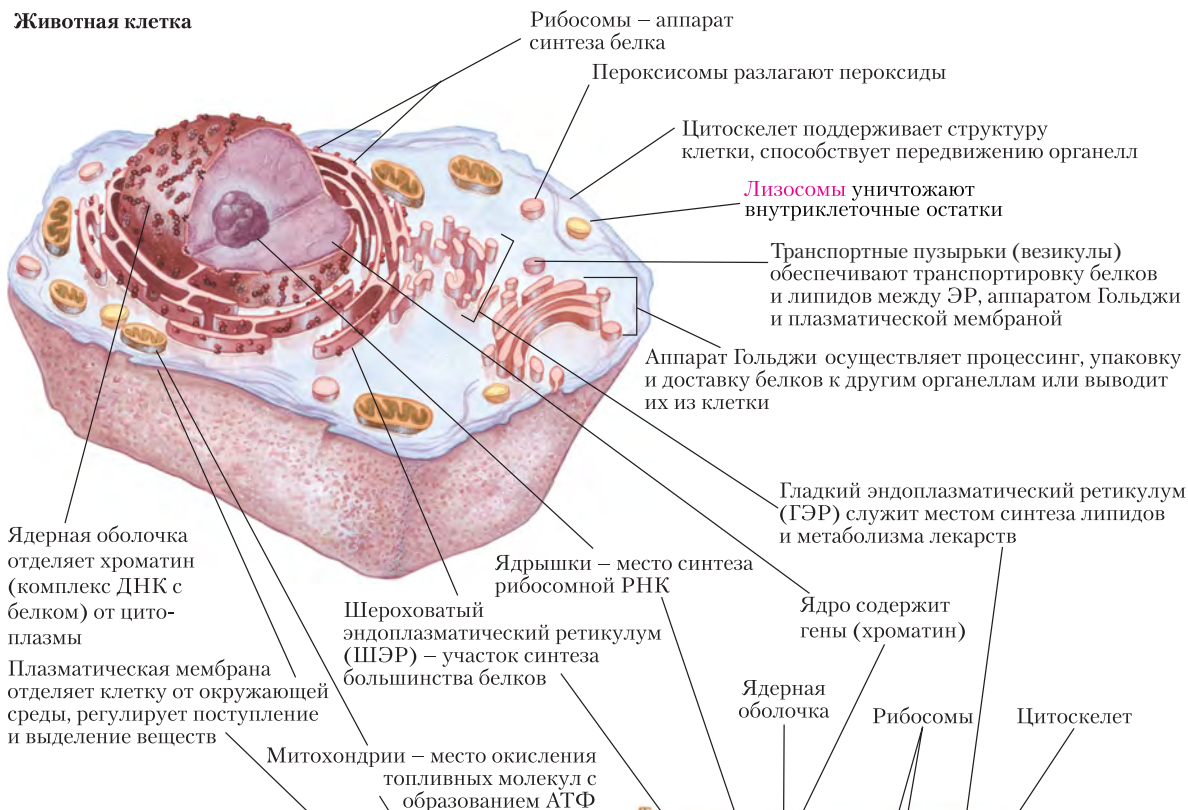


Рис. 1-6. Общие структурные элементы бактериальных клеток. В связи с различным строением клеточной оболочки некоторые зубактерии (грамположительные бактерии) удерживают краситель при окрашивании по Граму, а некоторые — нет (грамотрицательные бактерии). *E. coli* относится к грамотрицательным бактериям. Цианобактерии представляют собой зубактерии с особым строением внутренней мембраны, в которой локализованы фотосинтетические пигменты. Клеточные оболочки архей и грамположительных зубактерий под электронным микроскопом выглядят сходным образом, однако строение их мембранных липидов и полисахаридов заметно различается (см. рис. 10-12).

около 1000 органических веществ с молекулярной массой менее 1000 (метаболиты и кофакторы). В нуклеоиде расположена единственная кольцевая молекула ДНК, а в цитоплазме, как и у многих других бактерий, встречается одна или несколько более мелких кольцевых молекул ДНК,

называемых **плазмидами**. В природных условиях некоторые плазмиды обеспечивают устойчивость бактерий к различным находящимся в окружающей среде токсинам и антибиотикам. В лабораторных условиях эти молекулы ДНК необычайно удобны для осуществления экспериментальных

Животная клетка



Хлоропласты собирают солнечный свет, образуют АТФ и углеводы

Гранулы крахмала служат местом хранения углеводов, образовавшихся в результате фотосинтеза

Тилакоиды – участки светозависимого синтеза АТФ

Клеточная стенка обеспечивает жесткость и форму клетки, защищает ее от осмотического шока

Вакуоли – место разложения и переработки макромолекул, а также место хранения метаболитов

Плазмодесма обеспечивает контакт между двумя растительными клетками

Клеточная стенка соседней клетки

Глиоксисома – место хранения ферментов глиоксилатного цикла

Растительная клетка

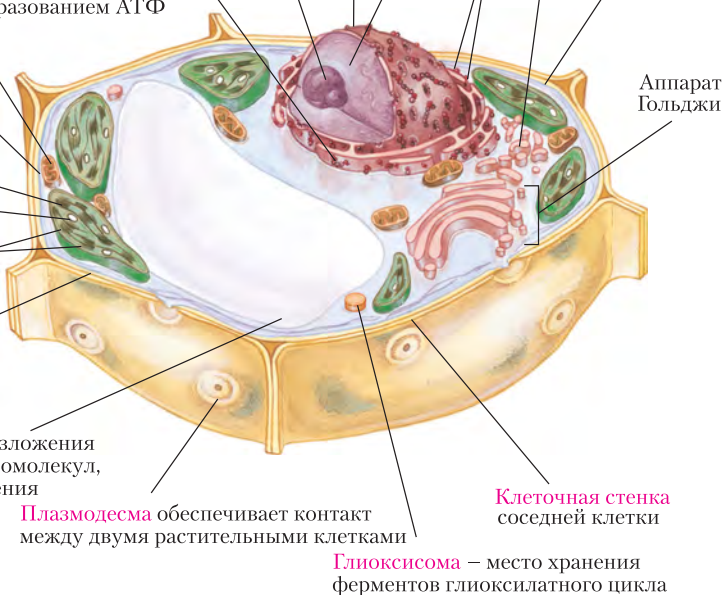


Рис. 1-7. Строение эукариотической клетки. Схематически изображены клетки двух основных типов: *вверху* — животная клетка, *внизу* — растительная клетка. Клетки растений обычно имеют диаметр от 10 до 100 мкм, а животные клетки — от 5 до 30 мкм. Структуры, выделенные красным цветом, присутствуют только в животных или только в растительных клетках. В клетках эукариотических микроорганизмов (например, протистов и грибов) имеются такие же структуры, как в клетках растений и животных, а кроме того, во многих из них также есть специализированные органеллы, которые здесь не изображены.

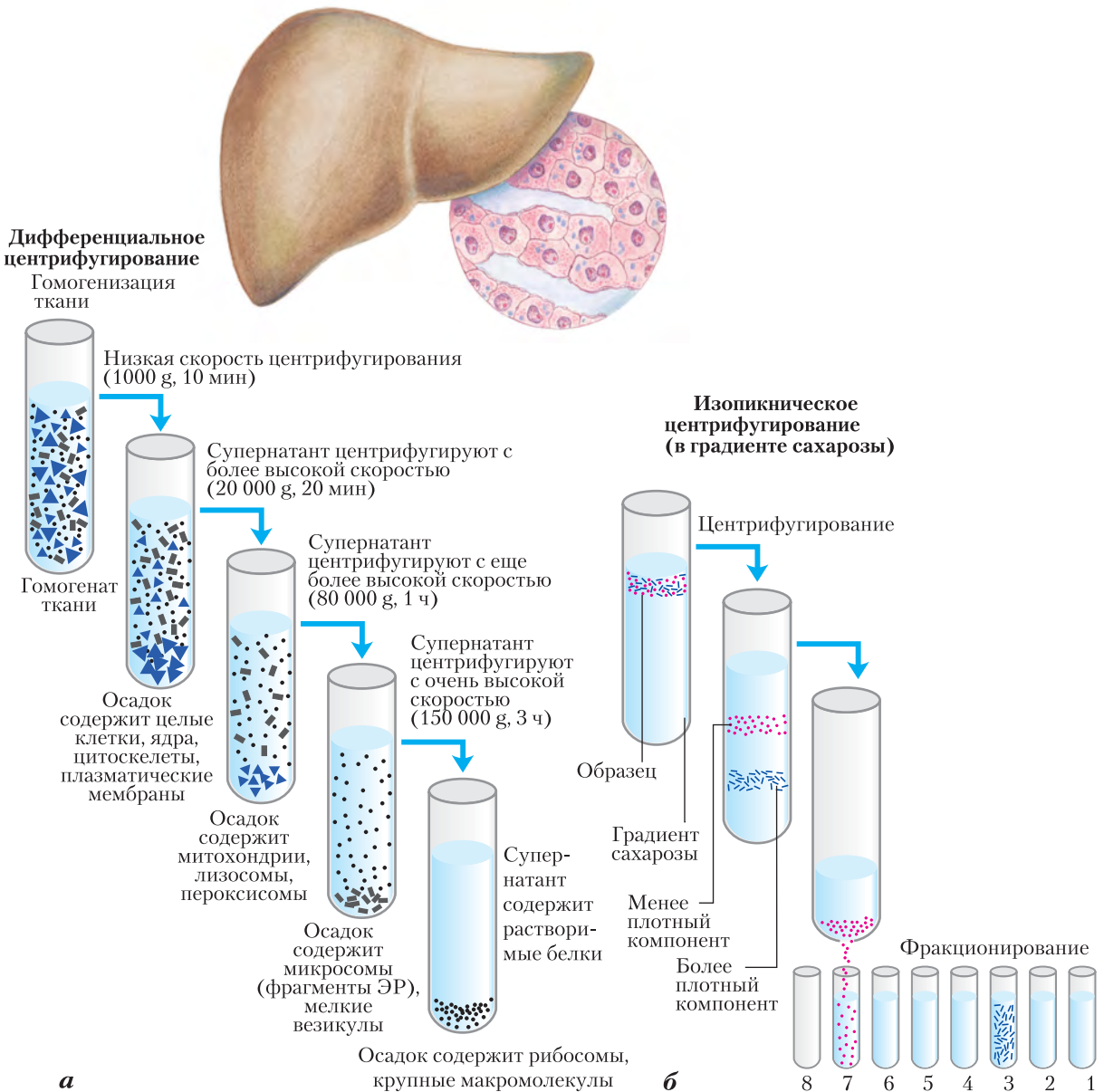


Рис. 1-8. Разделение субклеточных структур ткани. Для получения внутриклеточных органелл ткань, например, печени сначала подвергают механической гомогенизации для разрушения клеток и диспергирования их содержимого в буфере. Раствор сахарозы обеспечивает практически такое же осмотическое давление, какое существует внутри клеточных органелл, что препятствует проникновению в органеллы воды, их разбуханию и разрушению. *а*) Крупные и мелкие частицы в суспензии можно разделить центрифугированием с разными скоростями. *б*) Частицы различной плотности можно разделить изопикническим центрифугированием. Для этого центрифужные пробирки заполняют раствором, плотность которого возрастает сверху вниз. Для получения градиента плотности готовят, например, растворы с разной концентрацией сахарозы. Затем смесь органелл помещают в верхнюю часть пробирки и центрифугируют с высокой скоростью. При этом органеллы осаждаются в градиенте до того уровня, плотность которого точно соответствует их собственной. После центрифугирования каждый слой можно отобрать из пробирки отдельно.

манипуляций и очень широко используются молекулярными генетиками.

Большинство бактерий (включая *E. coli*) существуют в виде индивидуальных клеток, но некоторые виды бактерий (например, миксобактерии) демонстрируют простейшее «социальное поведение», образуя многоклеточные агрегаты.

Эукариотические клетки содержат разнообразные мембраносвязанные органеллы, которые можно выделить и исследовать

Типичные эукариотические клетки (рис. 1-7) во много раз превышают по размеру бактериальные и обычно имеют диаметр от 5 до 100 мкм, а их объем в тысячи или миллионы раз больше объема бактериальных клеток. Отличительной особенностью эукариот является наличие ядра и многочисленных связанных с мембраной органелл со специфическими функциями: митохондрий, эндоплазматического ретикулума, комплекса Гольджи, пероксисом и лизосом. В растительных клетках, кроме того, содержатся вакуоли и хлоропласты (рис. 1-7). В цитоплазме многих клеток присутствуют гранулы или капельки, содержащие запасные питательные вещества, такие как крахмал и жиры.

Значительный вклад в развитие биохимии внесли работы Альбера Клода, Кристиана де Дюва и Джорджа Паладе, посвященные методам разделения клеточных органелл — важного этапа в выделении и изучении функций биомолекул и более крупных клеточных структур. При обычной процедуре фракционирования (рис. 1-8) клетки или ткани, находящиеся в растворе, гомогенизируют в мягких условиях. При этом происходит разрыв плазматической мембраны, но большинство клеточных органелл сохраняют свою целостность. Затем гомогенат центрифугируют. Ядра, митохондрии и лизосомы различаются по размеру и соответственно по скорости седиментации. У них разная удельная плотность и при центрифугировании в градиенте плотности они оказываются в разных фракциях.

Дифференциальное центрифугирование приводит к грубому фракционированию содержимого цитоплазмы. Далее каждую фракцию можно разделить изопикническим* центрифуги-

рованием. При этом органеллы с разной плавающей плотностью (результат различного соотношения в них белков и липидов) разделяются центрифугированием в слое растворителя с градиентом плотности. Осторожно отбирая каждую фракцию градиента в центрифужной пробирке, можно рассмотреть в микроскоп все органеллы и приступить к дальнейшему изучению очищенной фракции. Таким образом удалось установить, например, что лизосомы содержат гидролитические ферменты, митохондрии — окислительные ферменты, а хлоропласты — фотосинтетические пигменты. Выделение органеллы, содержащей определенный фермент, часто является первой стадией очистки данного фермента.

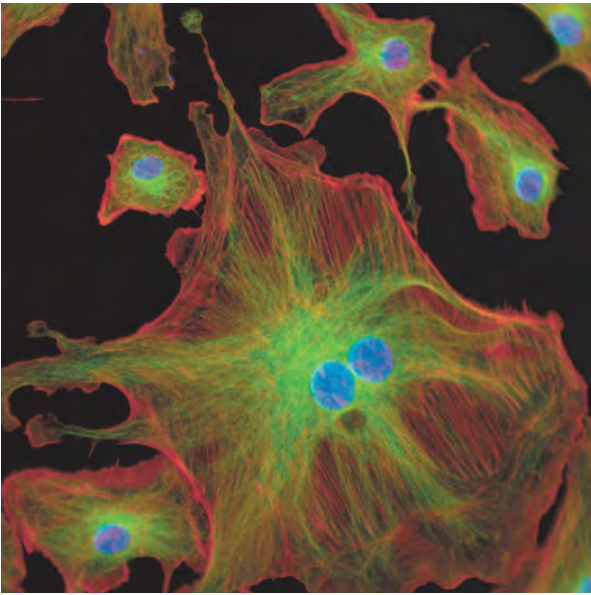
Цитоплазма имеет цитоскелет и обладает динамическими свойствами

С помощью флуоресцентной микроскопии можно различить несколько типов белковых филаментов, пересекающих крест-накрест эукариотическую клетку и образующих трехмерную сеть, называемую **цитоскелетом**. Существуют три основных типа цитоплазматических фибрилл (нитей) — актиновые филаменты, микротрубочки и промежуточные филаменты (рис. 1-9); они различаются по толщине (от 6 до 22 нм), строению и специфическим функциям. Все филаменты служат для организации и структурирования цитоплазмы и придают форму клетке. Актиновые филаменты и микротрубочки также способствуют передвижению органелл и целых клеток.

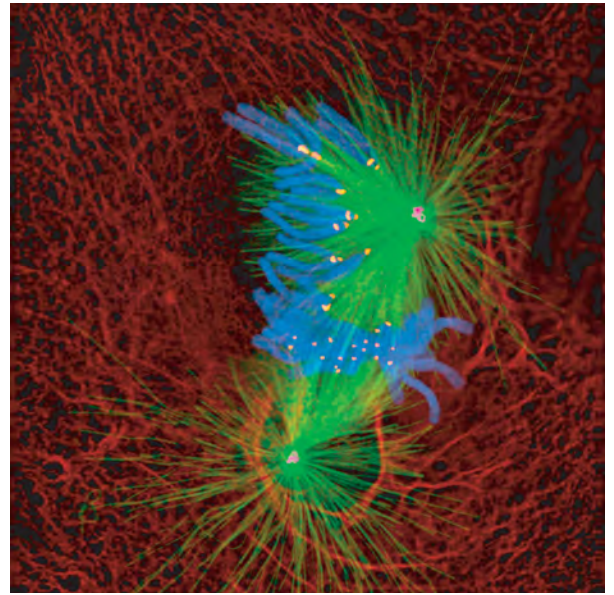
Все фибриллы цитоскелета, независимо от типа, построены из простых белковых молекул, которые, связываясь друг с другом нековалентно, образуют тяжи определенной толщины. Эти филаменты не являются постоянными структурами: они непрерывно диссоциируют на составляющие их единицы и собираются вновь. Их положение в клетке также не фиксировано строго, а может значительно изменяться при митозе, цитокинезе, амебоидном движении или при изменениях формы клетки. Разборка, сборка и локализация всех типов филаментов регулируются другими белками, которые необходимы для связывания филаментов или перемещения вдоль них цитоплазматических органелл.

Описанная выше ситуация наблюдается в эукариотической клетке с сетчатой структурой нитей и сложной организацией мембраносвязан-

* Изопикнический — имеющий ту же плотность.



а



б

Рис. 1-9. Три типа волокон цитоскелета: актиновые волокна, микротрубочки и промежуточные волокна. Клеточные структуры можно пометить с помощью антител (узнающих определенные белки) с флуоресцентной меткой, присоединенной ковалентной связью. С помощью флуоресцентного микроскопа в обработанных таким образом клетках можно увидеть соответствующие структуры. а) Клетки эндотелия легочной артерии быка. В красный цвет окрашены пучки актиновых волокон, называемые стрессовыми волокнами; в зеленый цвет — выходящие из центра клетки микротрубочки; в синий — хромосомы внутри ядра. б) Клетки легких тритона в митозе. Микротрубочки (зеленый цвет), прикрепленные к кинетохорам (желтый цвет) на конденсированных хромосомах (синий цвет), растягивают хромосомы к противоположным полюсам клетки (центросомы; малиновый цвет). Промежуточные волокна, построенные из кератина (красный цвет), служат для поддержания структуры клетки.

ных *компарментов* (рис. 1-7). Филаменты разбираются и вновь собираются в каком-то другом участке клетки. Окруженные мембраной частицы отпочковываются от одной органеллы и сливаются с другой. Органеллы перемещаются в цитоплазме вдоль белковых филаментов, а энергию для этих передвижений обеспечивают моторные белки. **Внутренние мембраны** разделяют отдельные метаболические процессы и служат поверхностями, на которых протекают некоторые ферментативные реакции. Транспортные механизмы **эндо- и экзоцитоза**, способствующие проникновению веществ соответственно в клетку и из нее, связаны со слиянием и раскрытием мембран. Эти процессы обеспечивают обмен между цитоплазмой и окружающей средой и позволяют осуществлять секрецию произведенных в клетке продуктов и захват внеклеточных веществ.

Подобная организация цитоплазмы сложна, но далеко не хаотична. Движение и локализация органелл и элементов цитоскелета находятся под строгим контролем. На определенных этапах жизни эукариотической клетки происходят серьезные, точно спланированные перестройки, такие как митоз. Взаимодействия между цитоскелетом и органеллами обратимы и имеют нековалентную природу; их регуляцию осуществляют различные внутри- и внеклеточные сигналы.

В клетках существуют надмолекулярные структуры

Макромолекулы и их мономерные звенья сильно различаются по размерам (рис. 1-10). Молекула аланина имеет длину менее 0,5 нм. Переносящая кислород молекула гемоглобина в эритроцитах со-

Некоторые аминокислоты

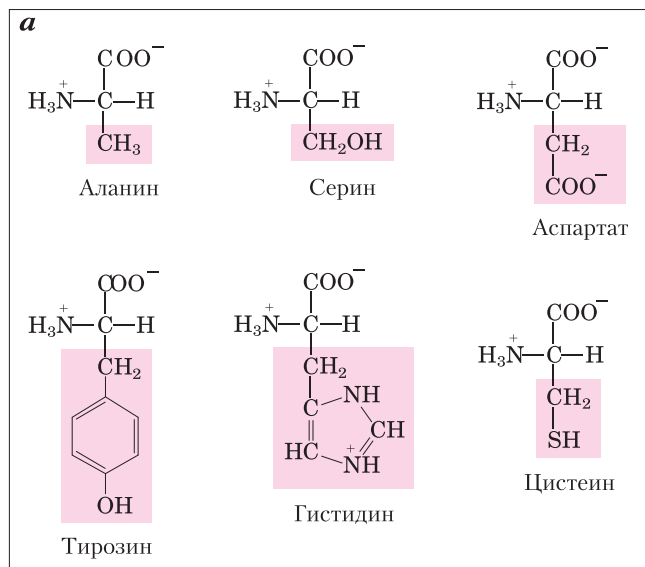
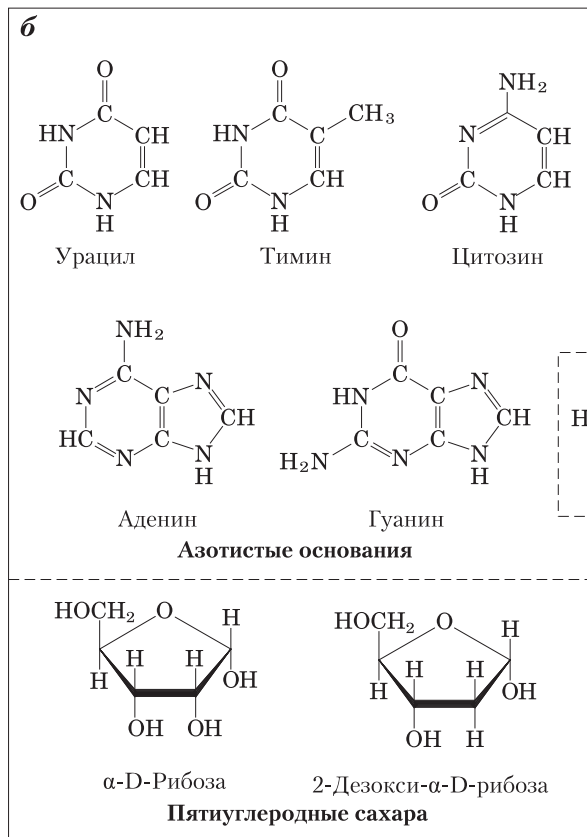
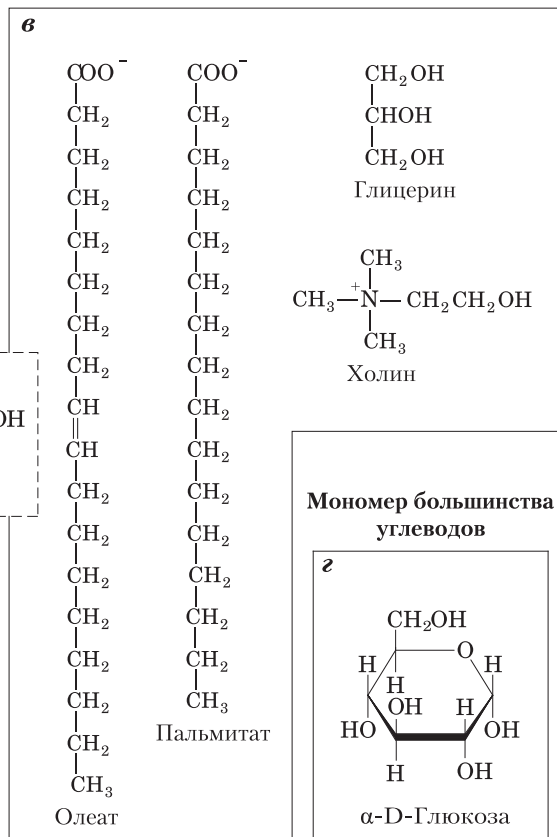


Рис. 1-10. Органические молекулы, из которых построена основная часть клеточного вещества: «биохимический алфавит». а) Шесть из 20 аминокислот, из которых состоят все белки (боковая цепь выделена розовым цветом); б) пять азотистых оснований, два пятиуглеродных сахара и остаток фосфорной кислоты, из которых построены все нуклеиновые кислоты; в) пять компонентов мембранных липидов; г) D-глюкоза — мономерное звено большинства углеводов. Заметьте, что остаток фосфорной кислоты входит в состав как нуклеиновых кислот, так и мембранных липидов.

Компоненты нуклеиновых кислот



Некоторые компоненты липидов



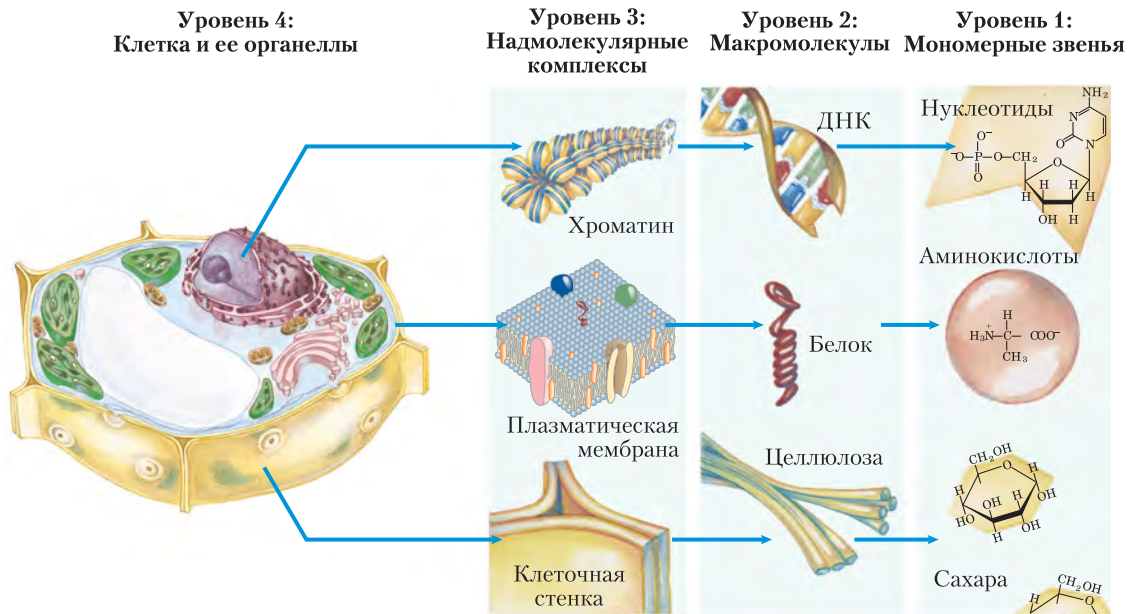


Рис. 1-11. Структурная иерархия в молекулярной организации клетки. В растительной клетке ядро содержит несколько типов надмолекулярных комплексов, включая хромосомы. Хромосомы состоят из макромолекул ДНК и множества различных белков. Каждый тип макромолекул построен из простых мономерных звеньев, например ДНК состоит из нуклеотидов (дезоксирибонуклеотидов).

стоит приблизительно из 600 аминокислотных звеньев, организованных в четыре длинные цепи, сложенные в глобулы; нативный гемоглобин достигает в диаметре 5,5 нм. Белки, в свою очередь, гораздо мельче рибосом (диаметр последних около 20 нм), а те значительно уступают по размерам таким органеллам, как митохондрии (диаметр митохондрий около 1000 нм). Существует колоссальная разница между простыми биомолекулами и теми клеточными структурами, которые можно наблюдать в световой микроскоп. Иерархия в структурной организации клетки изображена на [рис. 1-11](#).

Мономерные звенья белков, нуклеиновых кислот и полисахаридов связаны ковалентными связями. В надмолекулярных комплексах молекулы удерживаются вместе гораздо более слабыми нековалентными взаимодействиями, среди которых выделяют водородные связи (между полярными группами), ионные (между заряженными группами), гидрофобные (между неполярными группами в водных средах) и ван-дер-ваальсовы взаимодействия, причем все нековалентные взаимодействия характеризуются гораздо меньшей энергией, чем ковалентная связь. Природа этих не-

ковалентных взаимодействий обсуждается в гл. 2. Макромолекулы в надмолекулярных структурах удерживаются большим числом слабых взаимодействий, обеспечивающих уникальную структуру этих комплексов.

В исследованиях *in vitro* можно не заметить важных взаимодействий между молекулами

Одним из подходов к исследованию биологических процессов является изучение очищенных молекул *in vitro* («в пробирке») при отсутствии других «лишних» молекул, находящихся в интактной клетке (т. е. *in vivo* — «в живом организме»). Такой подход весьма полезен, однако не следует забывать, что содержимое клетки очень сильно отличается от содержимого пробирки. «Лишние» компоненты, удаленные при очистке, могут играть важнейшую роль для биологического действия или для регуляции выделенной молекулы. Например, изучение чистых ферментов *in vitro* обычно проводят при очень низких концентрациях ферментов в тщательно перемешиваемых водных растворах. В клетках ферменты раство-

рены или суспендированы в желеобразном цитозоле вместе с тысячами других белков, некоторые из которых связывают данный фермент и влияют на его активность. Многие ферменты входят в полиферментные комплексы, в которых реагирующие вещества «передаются» от одних ферментов к другим, вовсе не выходя в окружающую среду. В желеобразном цитозоле диффузия затруднена, поэтому его состав в разных участках клетки может быть различным. Короче говоря, исследуемая молекула может вести себя в пробирке совсем не так, как в клетке. Основной задачей биохимии является изучение влияния клеточной организации и макромолекулярных комплексов на функционирование отдельных ферментов и других биологических молекул для понимания законов их функционирования как *in vivo*, так и *in vitro*.

Краткое содержание раздела 1.1. ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ КЛЕТКИ

- Все клетки ограничены плазматической мембраной, имеют цитозоль, в котором растворены метаболиты, коферменты, неорганические ионы и ферменты, а также содержат набор генов, заключенных в нуклеоид (бактерии и археи) или ядро (эукариоты).
- Фототрофы для своей жизнедеятельности используют солнечный свет, хемотрофы окисляют топливные молекулы, передавая электроны на акцепторы электронов: неорганические вещества, органические вещества или молекулярный кислород.
- Бактериальные клетки и клетки архей имеют цитозоль, нуклеоид и плазмиды. Эукариотические клетки содержат ядро и разделены на множество компартментов, где в различных органеллах протекают специфические процессы; органеллы можно выделить и изучать отдельно.
- Белки цитоскелета собраны в длинные нити (филаменты), придающие клетке прочность, определяющие ее форму и служащие в качестве направляющих путей для движения клеточных органелл.
- Надмолекулярные комплексы удерживаются за счет нековалентных взаимодействий и

имеют иерархическую структуру; некоторые комплексы видны в световой микроскоп. При выделении отдельных молекул из этих комплексов для исследований *in vitro* могут быть упущены некоторые важные закономерности жизнедеятельности клетки.

1.2. Химические основы биохимии

Биохимия объясняет биологические принципы в химических терминах. В конце XVIII в. химики пришли к выводу, что составы живой и неживой материи принципиальным образом различаются. Антуан Лавуазье (1743–1794) отмечал относительную химическую простоту «минерального мира» в отличие от сложности «мира растений и животных», который, как он знал, был построен из соединений, богатых такими элементами, как углерод, кислород, азот и фосфор.

В первой половине XX в. были проведены исследования биохимического процесса разложения глюкозы в дрожжах и в мышечных клетках животных. Удивительно, но химизм процессов в этих двух, казалось бы, таких разных типах клеток оказался схожим: разложение глюкозы в обоих случаях проходило с образованием десяти одних и тех же промежуточных продуктов и при участии десяти тех же самых ферментов. Последующее изучение многих других биохимических процессов во множестве различных организмов подтвердило общность этого наблюдения, что было метко сформулировано в 1954 г. Жаком Моно: «Что верно для *E. coli*, то верно и для слона». Установившаяся сегодня точка зрения об общности происхождения всех организмов от одного эволюционного предшественника частично основана на этой повсеместно наблюдаемой универсальности химических превращений и промежуточных продуктов, которую часто называют «биохимическим единством».

Для живых организмов важными являются лишь менее 30 из более чем 90 существующих в природе химических элементов. Большинство элементов живой материи имеют небольшой атомный номер: лишь пять элементов имеют атомные номера выше 34 (селен) (рис. 1-12). В клетках преобладают четыре элемента: водород, кислород, азот и углерод; в большинстве клеток на их долю приходится более 99% мас-

1 H																	2 He	
3 Li	4 Be	<div style="display: flex; align-items: center; gap: 10px;"> Основные элементы </div>										5 B	6 C	7 N	8 O	9 F	10 Ne	
11 Na	12 Mg	<div style="display: flex; align-items: center; gap: 10px;"> Микроэлементы </div>										13 Al	14 Si	15 P	16 S	17 Cl	18 Ar	
19 K	20 Ca	21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn	31 Ga	32 Ge	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr	
37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe	
55 Cs	56 Ba	<div style="display: flex; flex-direction: column; align-items: center; justify-content: center;"> ↙ Лантаноиды ↘ Actinoids </div>		72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Tl	82 Pb	83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn
87 Fr	88 Ra			89 Ac	90 Th	91 Pa	92 U	93 Np	94 Pu	95 Am	96 Cm	97 Bk	98 Cf	99 Es	100 Fm	101 Md	102 No	103 Lr

Рис. 1-12. Элементы, необходимые для жизни и здоровья животных. Основные элементы (отмечены оранжевым цветом) входят в состав всех клеток и тканей; ежедневная потребность в них исчисляется в граммах. Потребность в следовых элементах (отмечены желтым цветом) гораздо ниже: человеку требуется всего несколько миллиграммов Fe, Cu и Zn в сутки, а остальных элементов еще меньше. Потребность в элементах у растений и микроорганизмов похожа, однако способы получения этих элементов различаются.

сы. Эти легкие элементы способны образовать соответственно одну, две, три и четыре прочные связи, причем в соответствии с общим правилом чем легче элемент, тем более прочные связи он образует. Микроэлементы (рис. 1-12) составляют очень малую долю массы человеческого тела, однако они играют важную роль, поскольку обычно необходимы для функционирования специфических белков, в том числе и многих ферментов. Например, способность молекулы гемоглобина переносить кислород зависит от четырех ионов железа, которые составляют лишь 0,3% массы этой молекулы.

Биомолекулы представляют собой органические соединения, содержащие различные функциональные группы

Химические свойства живых организмов в первую очередь связаны с тем, что в их состав входит углерод, на долю которого приходится более половины сухой массы клеток. Углерод способен образовывать одинарные связи с атомами водорода, одинарные и кратные (двойные и тройные) между атомами в углеродной цепи, а также связи с атомами кислорода (одинарные и двойные), азота (одинарные, двойные и тройные) и с дру-

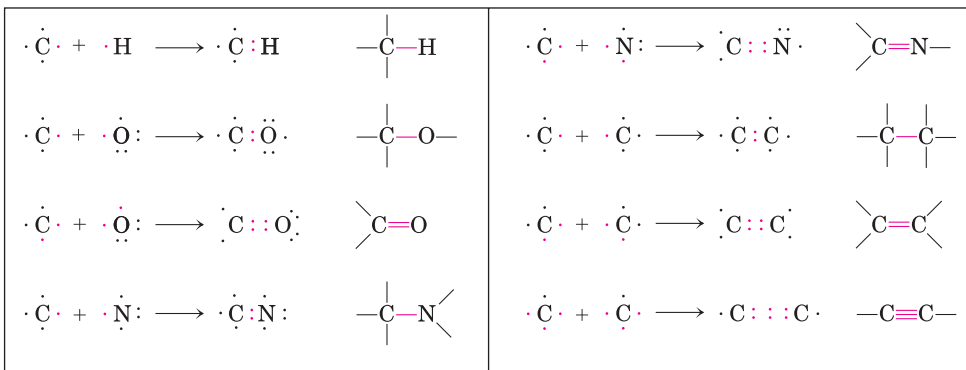


Рис. 1-13. Многообразие углеродных связей. Углерод может образовывать одинарные, двойные и тройные ковалентные связи (все показаны красным цветом), в том числе и с другими атомами углерода. Тройные связи в биомолекулах встречаются редко.

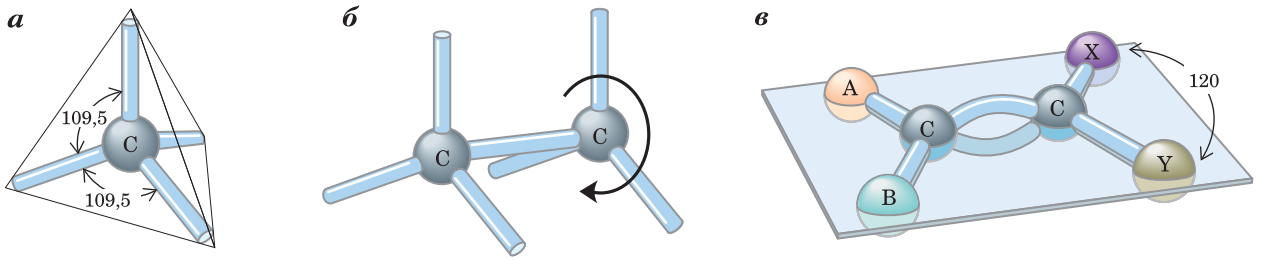


Рис. 1-14. Геометрия углерод-углеродных связей. а) Четыре одинарные связи, которые образует атом углерода, направлены в пространстве к вершинам правильного тетраэдра; б) вокруг одинарных связей углерод-углерод возможна полная свобода вращения, как это показано на примере молекулы этана ($\text{CH}_3\text{-CH}_3$); в) двойная углерод-углеродная связь короче и не допускает свободного вращения. Оба атома углерода, образующие двойную связь, а также атомы А, В, X и Y лежат в одной плоскости.

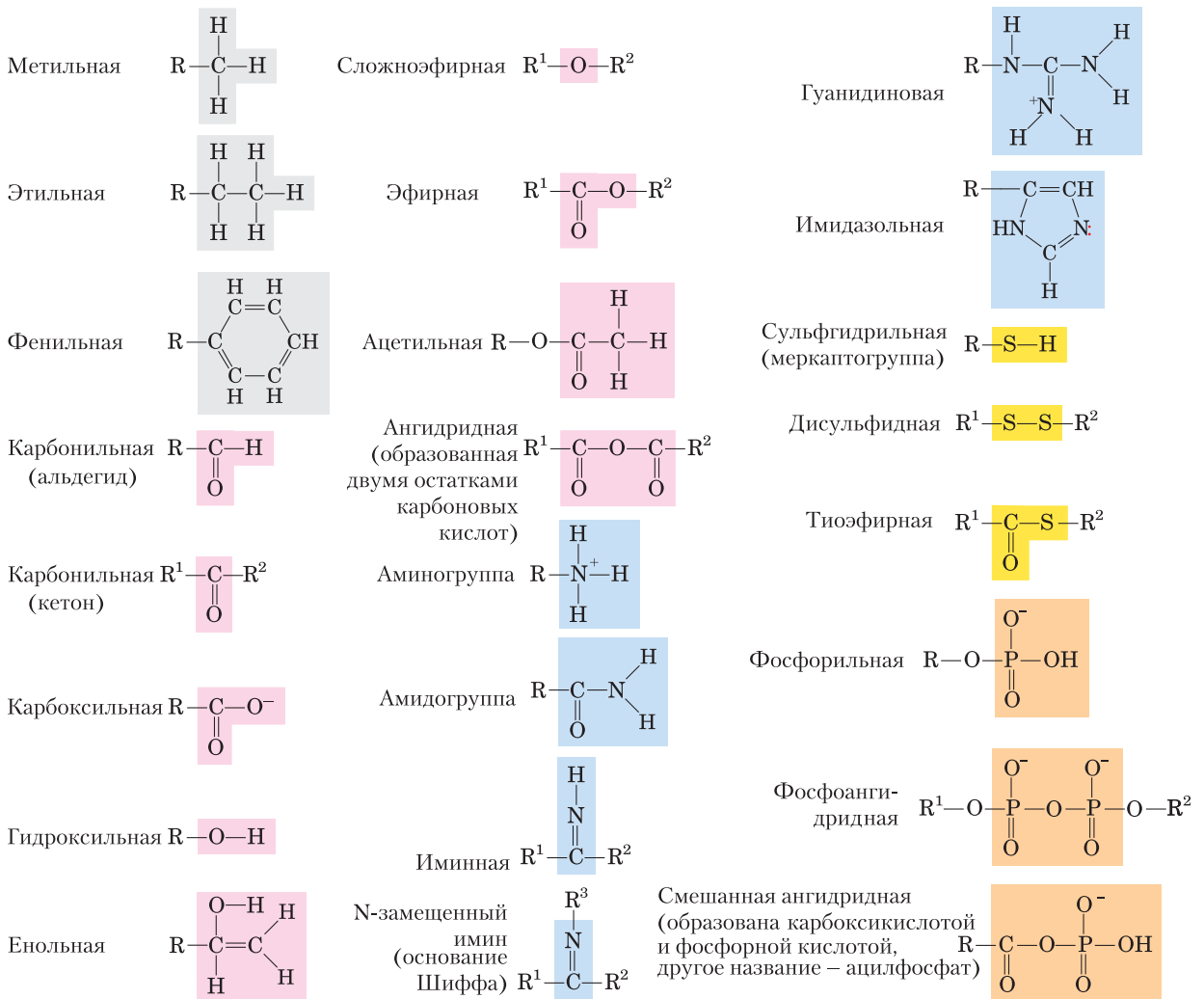


Рис. 1-15. Некоторые характерные функциональные группы биомолекул. На данном рисунке и далее в книге R — любой заместитель (функциональная группа). Это может быть просто атом водорода, но чаще какой-либо углеродсодержащий радикал. Если в молекуле несколько заместителей, их обозначают как R^1 , R^2 и т. д.

гими элементами (рис. 1-13). Для биологии важное значение имеет способность атомов углерода образовывать стабильную одинарную связь с четырьмя другими атомами углерода. Кроме того, два атома углерода могут «обобществить» две или три пары электронов, в результате чего возникает двойная или тройная связь.

Четыре одинарные ковалентные связи, образуемые атомом углерода, направлены в пространстве к вершинам правильного тетраэдра, причем угол между двумя любыми связями составляет около $109,5^\circ$ (рис. 1-14), а длина связей равна примерно 0,154 нм. Все атомы или группы в таких тетраэдрических молекулах могут свободно вращаться вокруг одинарных связей, за исключением тех случаев, когда к двум соседним атомам углерода присоединены очень большие или сильно заряженные группы атомов. Двойная углерод-углеродная связь короче одинарной (около 0,134 нм) и вокруг нее невозможно вращение.

Связанные ковалентной связью атомы углерода в составе биомолекул могут образовывать линейные и разветвленные цепи и циклические

структуры. Возможно, что в процессе возникновения и эволюции живых организмов способность углерода образовывать разные типы углерод-углеродных связей, а также связей с другими элементами стала решающим фактором, определившим выбор именно соединений углерода в качестве основного строительного материала клеток. Никакой другой химический элемент не способен создавать молекулы с таким разнообразием размеров, форм и функциональных групп.

Большинство биомолекул можно рассматривать в качестве производных углеводов, в которых атомы водорода заменены функциональными группами, которые придают молекуле различные химические свойства. При этом образуются органические соединения различных классов. Спирты содержат одну или несколько гидроксильных групп; амины — аминогруппы; альдегиды и кетоны — карбонильные группы; карбоновые кислоты — карбоксильные группы (рис. 1-15). Многие биомолекулы полифункциональны, т. е. содержат две или несколько разных функциональных групп (рис. 1-16), каждая из

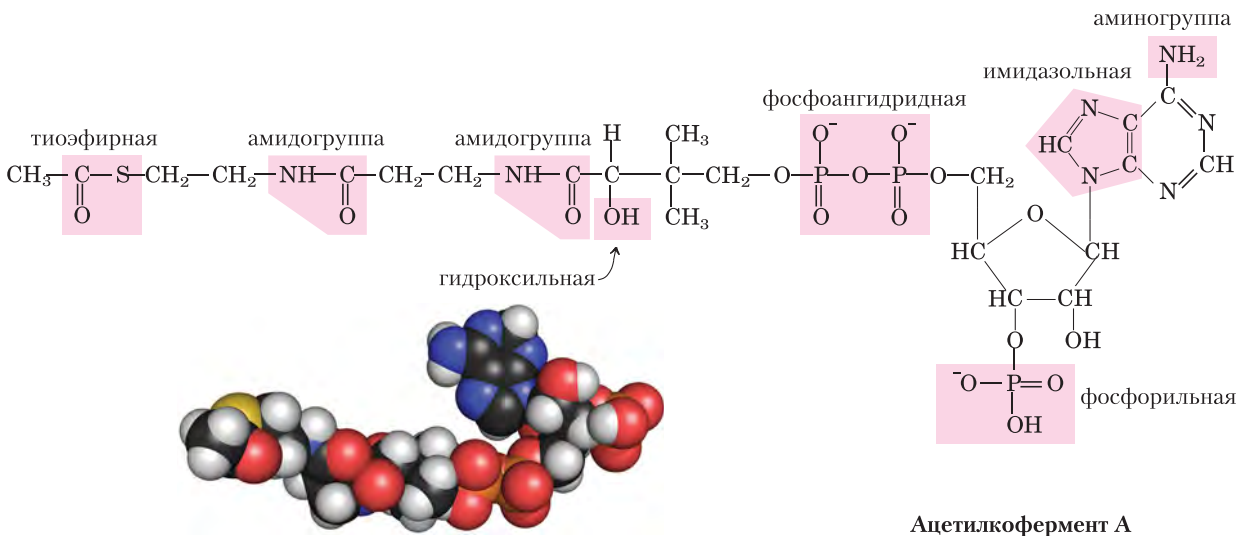


Рис. 1-16. Некоторые характерные функциональные группы одной биомолекулы. Ацетилкофермент А (ацетил-СоА) является переносчиком ацетильных групп в некоторых ферментативных реакциях. На структурной формуле молекулы цветом показаны функциональные группы. Как мы увидим в гл. 2, некоторые из этих функциональных групп могут существовать в протонированной и непротонированной формах в зависимости от рН среды. В пространственной модели атомы N изображены синим цветом, атомы С черные, атомы Р оранжевые, атомы О красные, а атомы Н белые. Слева желтым цветом обозначен атом серы в тиоэфирной связи между ацетильным остатком и коферментом А.

которых имеет свои химические характеристики и участвует в специфических реакциях. Химическая «индивидуальность» соединения определяется химией его функциональных групп и их расположением в трехмерном пространстве.

Клетки содержат универсальный набор небольших молекул

В водной фазе (цитозоле) каждой клетки растворено около тысячи различных небольших органических молекул с молекулярной массой от ~100 до ~500 (в дополнении 1-1 объясняются различные способы выражения молекулярных масс). Ключевые метаболиты основных метаболических путей, сохранившихся в ходе эволюции, обнаруживаются практически во всех клетках. Этот набор молекул включает основные аминокислоты, нуклеотиды, сахара и их фосфорилированные производные, а также ряд моно-, ди- и трикарбоновых кислот. Все эти молекулы полярны или заряжены, растворимы в воде и присутствуют в клетке в микромолярных или миллимолярных концентрациях. Они удерживаются внутри клетки, поскольку не могут самостоятельно проникнуть сквозь плазматическую мембрану. У эукариот транспорт молекул в клетку и из нее, а также между разными компартментами клетки обеспечивают специфические мембранные транспортные структуры. Единый набор одних и тех же веществ в клетках живых организмов отражает универсальность метабо-

лических механизмов и их эволюционный консерватизм от самых первых клеток.

Однако некоторые небольшие биологические молекулы встречаются только в определенных типах клеток или организмов. Например, сосудистые растения кроме обычного набора молекул содержат небольшие молекулы — **вторичные метаболиты**, которые играют специфическую роль в жизни растений. К этим метаболитам относятся соединения, придающие растениям характерные запахи, и такие вещества, как морфин, хинин, никотин и кофеин, которые оказывают сильное физиологическое действие на организм человека, а растения используют их совсем для других целей. Полный набор небольших молекул в конкретной клетке называют «пулом метаболитов», или «**метаболомом**» по аналогии с термином «геном» (более подробно см. в разд. 1.5).

Основными компонентами клеток являются макромолекулы

Многие биологические молекулы представляют собой **макромолекулы**, т. е. полимеры с молекулярной массой свыше 5000, построенные из простых предшественников. Короткие полимерные молекулы называют олигомерами (от греч. *oligos* — несколько). Белки, нуклеиновые кислоты и полисахариды — все это макромолекулы, состоящие из мономеров с молекулярной массой 500 и ниже. На синтез макромолекул клетка расходует основной

Дополнение 1–1 Абсолютная и относительная молекулярная масса. Единицы измерения

При указании молекулярной массы используют две эквивалентных размерности. Оба способа можно встретить в этой книге. Во-первых, *относительная молекулярная масса* M (или M_r), которая определяется как отношение массы молекулы к одной двенадцатой массы атома углерода-12 (^{12}C). Поскольку M определена как отношение, это величина безразмерная. Во-вторых, *абсолютная молекулярная масса*, m . Это просто-напросто масса одной молекулы, т. е. массы одного моля вещества в граммах к числу Авогадро (числу молекул в 1 моль). Абсолютная молекулярная масса измеряется в дальтонах (Да). $1 \text{ Да} = 1/_{12}$ массы атома углерода-12. $1 \text{ кДа} = 1000 \text{ Да}$, $1 \text{ МДа} = 1\,000\,000 \text{ Да}$.

Пусть дано, что молекулярная масса в 1000 раз больше молекулярной массы воды. Правильная запись: $M = 18\,000$, $m = 18\,000 \text{ Да} = 18 \text{ кДа}$; неправильно: $M = 18\,000 \text{ Да}$.

Кроме того, массы атомов или молекул выражают в атомных единицах массы (а. е. м. или а. е.). 1 а. е. м. определена как $1/_{12}$ массы атома углерода-12. Поскольку экспериментально определенная масса атома ^{12}C составляет $1,9926 \cdot 10^{-23} \text{ г}$, 1 а. е. м. = $1,6606 \cdot 10^{-24} \text{ г}$. Атомные единицы массы принято использовать при отнесении пиков на масс-спектрах (см. доп. 3-2).

запас своей энергии. Далее макромолекулы могут собираться в надмолекулярные комплексы, формируя такие функциональные структуры, как рибосомы. В табл. 1-1 представлены основные классы биомолекул в клетках бактерии *E. coli*.

Белки, представляющие собой длинные полимеры, построенные из аминокислотных звеньев, составляют самую большую фракцию веществ клетки (после воды). Некоторые белки выполняют каталитическую функцию (ферменты), другие служат в качестве структурных элементов, рецепторов или переносчиков, участвующих в перемещении веществ в клетку и из нее. Белки, вероятно, наиболее многочисленны по своему разнообразию и функциям среди всех типов биомолекул. Все белки, функционирующие в данной клетке, называют **протеомом** клетки. **Нуклеиновые кислоты** (РНК и ДНК) представляют собой полимеры, построенные из нуклеотидов. С их помощью в клетке хранится и передается генетическая информация; кроме того, некоторые молекулы РНК выполняют структурные или каталитические функции в надмолекулярных комплексах. **Полисахариды** построены из остатков простых сахаров, таких как глюкоза; они выполняют три основные функции: запасают энергию в клетке, составляют жесткий каркас клеточной стенки (у растений и бактерий) и служат внеклеточными элементами узнавания со специфическими участками связывания определенных белков других клеток. Короткие полимерные сахара (олигосахариды), связанные с белками или липидами на клеточной поверхности, играют роль специфических сигнальных молекул. **Липи-**

ды (в основном жиры, сложные эфиры жирных кислот) содержат остатки нерастворимых в воде органических кислот с длинным углеводородным «хвостом» являются структурными компонентами мембран, запасными топливными веществами, пигментами или внутриклеточными сигнальными молекулами. Число мономерных звеньев в молекулах белков, нуклеиновых кислот, полисахаридов и липидов очень велико: молекулярные массы белков составляют от 5000 до миллиона, полисахаридов типа крахмала — до нескольких миллионов, нуклеиновых кислот — до нескольких миллиардов. Молекулы липидов имеют меньшие размеры (M от 750 до 1500), и их обычно не относят к макромолекулам. Однако многие молекулы липидов способны к образованию крупных надмолекулярных структур, связанных нековалентными связями. Клеточные мембраны построены из гигантских агрегатов липидных и белковых молекул.

Поскольку последовательность белков и нуклеиновых кислот несет в себе много информации, эти молекулы часто называют **информационными макромолекулами**. Как упоминалось выше, некоторые олигосахариды также служат в качестве информационных молекул.

Трехмерная структура характеризуется конфигурацией и конформацией

Принципиальное значение для функционирования биомолекул, безусловно, имеет ковалентная структура и наличие функциональных групп, однако не менее важно расположение атомов в пространстве, т. е. стереохимия молекулы. Углеродсодержащие вещества обычно существуют в виде двух или более **стереоизомеров**, у которых при одинаковом химическом составе атомы расположены в пространстве по-разному. В таком случае говорят о разных **конфигурациях**. Взаимодействия между биомолекулами неизбежно происходят стереоспецифически, т. е. требуют специфической конфигурации реагирующих молекул.

На **рис. 1-17** представлено три способа стереохимического изображения структур простых молекул. Перспективная модель однозначным образом отражает специфическую стереохимическую структуру молекулы, однако углы взаимного расположения связей и длина связей доходчивее изображаются с помощью шаростержневых

Таблица 1-1 Молекулярный состав клетки *E. coli*

	Процент от общей массы клетки	Примерное число типов молекул
Вода	70	1
Белки	15	3 000
Нуклеиновые кислоты		
ДНК	1	1–4
РНК	6	> 3 000
Полисахариды	3	10
Липиды	2	20
Мономерные молекулы и промежуточные соединения	2	500
Неорганические ионы	1	20

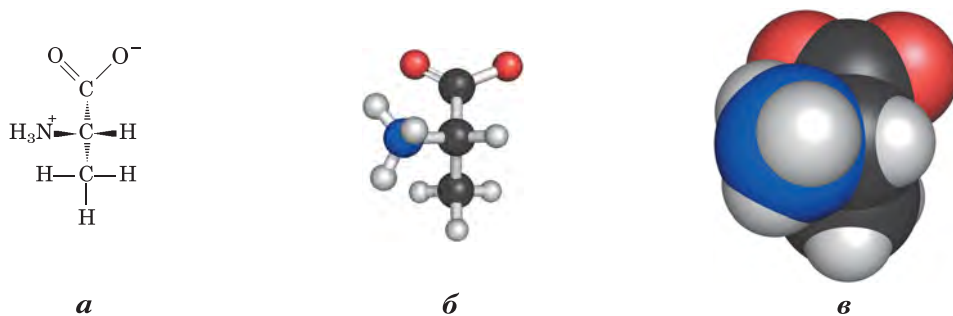


Рис. 1-17. Способы изображения молекул. Три модели показывают строение аминокислоты аланина. *а*) Перспективное изображение структурной формулы: темный клинышек (→) обозначает связь, в которой расположенный на широком конце атом выходит из плоскости рисунка по направлению к читателю; заштрихованный клинышек (-----) обозначает связь, уходящую под плоскость рисунка; *б*) шаростержневая модель, на которой хорошо видны относительные длины связей и углы между ними; *в*) СРК-модель, в которой относительные размеры всех атомов соответствуют их ван-дер-ваальсовым радиусам. СРК-модель — модель Кори–Полинга–Колтуна (см. прим. на с. 35).

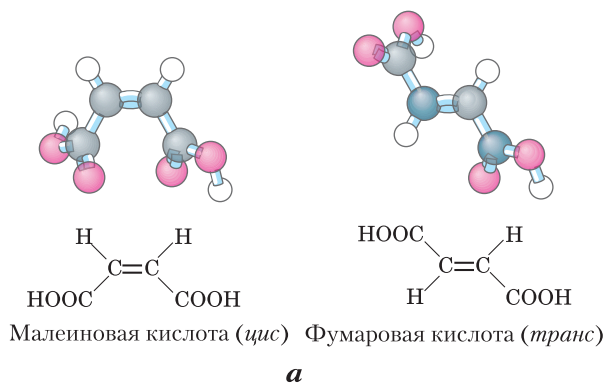
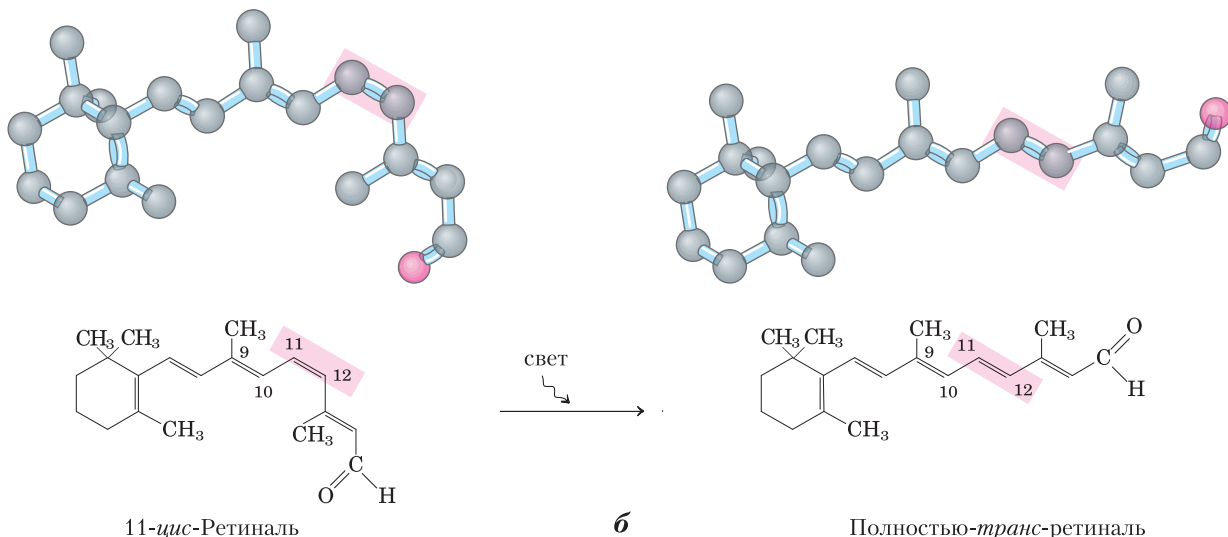


Рис. 1-18. Конфигурация геометрических изомеров.

а) Такие изомеры, как малеиновая и фумаровая кислоты, не могут превратиться друг в друга без разрыва ковалентных связей, что требует больших затрат энергии. *б*) На начальном этапе восприятия света в сетчатке позвоночных происходит поглощение видимого света 11-*цис*-ретиналем. Энергия поглощенного света (около 250 кДж/моль) способствует превращению 11-*цис*-ретинала в полностью-*транс*-ретиналь, что запускает электрический импульс в клетках сетчатки. (В шаростержневых моделях ретинала атомы водорода не изображены.)



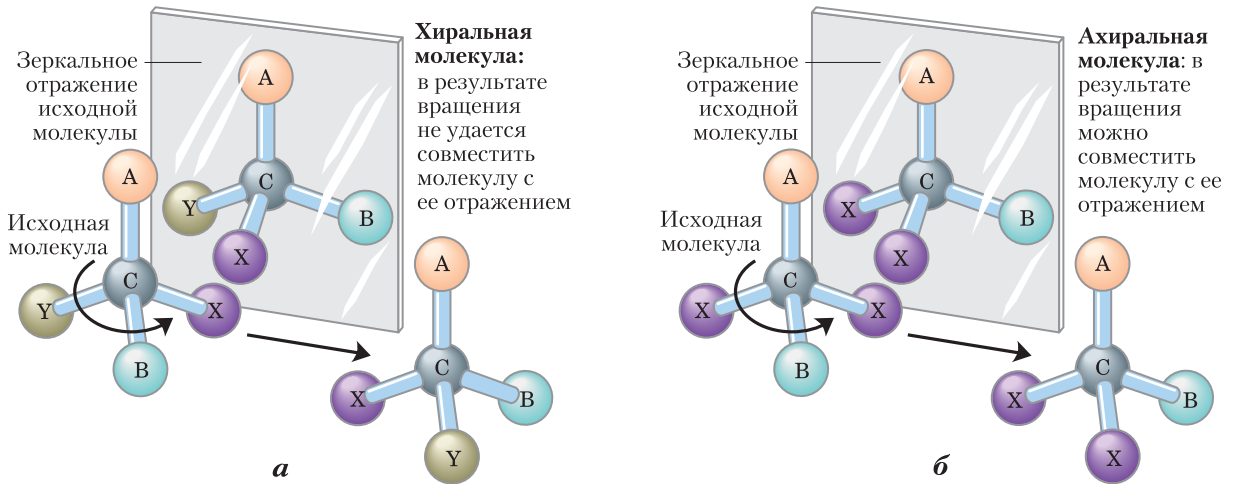


Рис. 1-19. Хиральные и ахиральные молекулы. а) Если атом углерода связан с четырьмя разными группами или атомами (А, В, Х, Y), то последние могут расположиться двумя способами. При этом образуются две структуры, представляющие собой несовместимые зеркальные отражения друг друга (энантимеры). Такой асимметрический атом углерода называют хиральным атомом или хиральным центром. б) Когда атом углерода связан только с тремя разными группами или атомами (т. е. один и тот же заместитель встречается дважды), возможна лишь одна пространственная конфигурация. Такую молекулу называют симметрической или ахиральной. Эту молекулу можно совместить с ее зеркальным отражением: молекулу перед зеркалом (слева) нужно повернуть против часовой стрелки (ось вращения проходит сверху вниз по связи от А к С), и она совместится с изображением в зеркале.

моделей. В СРК-моделях* радиусы всех атомов пропорциональны их ван-дер-ваальсовым радиусам, а контур молекулы описывает занимаемое ею пространство (т. е. часть пространства, из которого исключены атомы, входящие в состав других молекул).

Конфигурация молекулы определяется наличием 1) двойной связи, вокруг которой невозможно свободное вращение, или 2) хирального центра, относительно которого заместители расположены определенным образом. Конфигурационные изомеры не могут превращаться друг в друга без разрыва одной или нескольких ковалентных связей. На **рис. 1-18** представлены модели малеиновой кислоты и ее изомера — фумаровой кислоты. Эти соединения — **геометрические изомеры**, или **цис-транс-изомеры**; они различаются расположением заместителей относительно

двойной связи (от лат. *cis* — на этой стороне, с одной стороны от двойной связи, *trans* — через, по разные стороны от двойной связи). Малеиновая кислота (в нейтральной среде цитоплазмы в виде малеата) — *цис*-изомер, а фумаровая (фумарат) — *транс*-изомер. Оба вещества хорошо изучены, имеют характерные свойства и могут быть разделены. Участок связывания одной из этих молекул (например, на молекуле фермента) не подходит для связывания другой, что объясняет различную биологическую роль этих соединений, хотя их структурная формула одинакова.

В другом типе стереоизомерии четыре различных заместителя при тетраэдрическом атоме углерода могут располагаться в пространстве двумя различными способами. В результате возникают две конфигурации (**рис. 1-19**) и два стереоизомера с похожими или даже идентичными химическими свойствами, но с индивидуальными физическими свойствами или биологической активностью. Атом углерода с четырьмя различными заместителями называют **асимметрическим**.

*По первым буквам имен Р. Кори (R. Cory), Л. Полинга (L. Poling) и У. Л. Колтуна (W. L. Koltun); другое название — spacefilling модели. — Прим. перев.

При изучении биохимии читатель сможет легко убедиться в достоинствах этого учебника, который получил особое признание у специалистов за систематичность изложения материала. Здесь приведены определения всех основных терминов и краткое описание наиболее важных экспериментальных методов. Особо следует отметить великолепные иллюстрации, внимательное изучение которых дает возможность полнее понять суть описываемых процессов.

В томе 1 рассмотрены основы биохимии, связь строения биомолекул с их реакционной и каталитической активностью, строение и функции биомембран, механизмы биосигнализации.

Для студентов биологических, химических и медицинских вузов, а также научных работников.