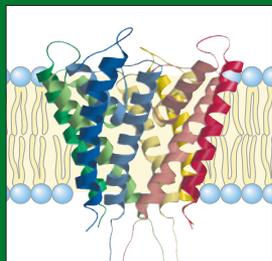


ЛУЧШИЙ ЗАРУБЕЖНЫЙ УЧЕБНИК



Д. НЕЛЬСОН
М. КОКС

ОСНОВЫ БИОХИМИИ ЛЕНИНДЖЕРА

ОСНОВЫ БИОХИМИИ
СТРОЕНИЕ И КАТАЛИЗ



ПЕРЕВОД НОВОГО ИЗДАНИЯ

1

**ОСНОВЫ БИОХИМИИ
ЛЕНИНДЖЕРА**

LEHNINGER

PRINCIPLES OF BIOCHEMISTRY

Seventh Edition

David L. Nelson
Professor Emeritus of Biochemistry
University of Wisconsin–Madison

Michael M. Cox
Professor of Biochemistry
University of Wisconsin–Madison



w.h.freeman
Macmillan Learning
New York



ЛУЧШИЙ ЗАРУБЕЖНЫЙ УЧЕБНИК

Д. Нельсон, М. Кокс

ОСНОВЫ БИОХИМИИ ЛЕНИНДЖЕРА

В трех томах

1

ОСНОВЫ БИОХИМИИ СТРОЕНИЕ И КАТАЛИЗ

5-е издание,
переработанное и дополненное

Перевод с английского
под редакцией доктора биологических наук,
члена-корреспондента РАН Н. Б. Гусева



Москва
Лаборатория знаний

УДК 578.1
ББК 28.072я73
Н49

Серия основана в 2006 г.

Переводчик: канд. хим. наук Т. П. Мосолова

Научные редакторы: д-р биол. наук О. Д. Лопина (гл. 1–4), д-р биол. наук Н. Б. Гусев (гл. 4–7, 12),
канд. биол. наук В. Г. Гривенникова (гл. 8–11)

Нельсон Д.

Н49 Основы биохимии Ленинджера : в 3 т. Т. 1 : Основы биохимии, строение и катализ / Д. Нельсон, М. Кокс ; пер. с англ. — 5-е изд., перераб. и доп. — М. : Лаборатория знаний, 2022. — 703 с. : ил. — (Лучший зарубежный учебник).

ISBN 978-5-00101-308-2 (Т. 1)

ISBN 978-5-00101-307-5

Перевод седьмого оригинального издания всемирно известного учебника, написанного талантливыми американскими учеными-педагогами, который отражает стремительное развитие современной биохимии и включает основные достижения, помогающие осветить важные аспекты этой науки.

В томе 1 рассмотрены химические, физические, генетические и эволюционные основы биохимии, строение и функции различных биомолекул и биомембран, современные методы их анализа и новые продукты биотехнологий, полученные на основе закодированной в ДНК информации, системы передачи сигналов и механизмы биосигнализации. В каждой главе есть задания для самопроверки.

Для студентов и аспирантов биологических, химических, медицинских вузов и для научных работников.

УДК 578.1
ББК 28.072я73

Учебное издание

Серия: «Лучший зарубежный учебник»

Нельсон Дэвид, Кокс Майкл

ОСНОВЫ БИОХИМИИ ЛЕНИНДЖЕРА

В трех томах

Том 1

ОСНОВЫ БИОХИМИИ, СТРОЕНИЕ И КАТАЛИЗ

Ведущий редактор канд. биол. наук *Н. Г. Иванова*

Художник *В. А. Прокудин*

Технический редактор *Т. Ю. Федорова*. Корректор *Н. В. Бурдина*

Компьютерная верстка: *Т. Э. Внукова*

Подписано в печать 30.03.22. Формат 84×108/16.

Усл. печ. л. 73,92. Заказ

Издательство «Лаборатория знаний»

125167, Москва, проезд Аэропорта, д. 3

Телефон: (499) 157-5272, e-mail: info@pilotLZ.ru, <http://www.pilotLZ.ru>

Отпечатано в АО «Первая Образцовая типография», филиал «Дом печати — ВЯТКА»

в полном соответствии с качеством предоставленных материалов.

610033, г. Киров, ул. Московская, 122. Факс: (8332) 53-53-80, 62-10-36

<http://www.gipp.kirov.ru>; e-mail: order@gipp.kirov.ru

Lehninger Principles of Biochemistry 7 Ed

First published in United States by W. H. Freeman and Company

Copyright © 2017, 2013, 2008, 2005 by W. H. Freeman and Company. All rights reserved

Основы биохимии Ленинджера 7-е издание

Впервые опубликовано в США издательством W. H. Freeman and Company

© 2017, 2013, 2008, 2005 by W. H. Freeman and Company. Все права защищены

© Перевод на русский язык, Лаборатория знаний, 2022

ISBN 978-5-00101-308-2 (Т. 1)

ISBN 978-5-00101-307-5

Предисловие к русскому изданию	6	Взаимодействия между биомолекулами стереоспецифичны	41
Краткое содержание трех томов	7	Краткое содержание раздела	41
Об авторах	8	1.3. Физические основы	43
Несколько слов о науке	9	Живые организмы находятся в динамическом стационарном состоянии, но не в равновесии с окружающей средой	43
Предисловие	11	Организмы перерабатывают энергию и вещества из окружающей среды	44
Благодарности	12	Поток электронов обеспечивает организм энергией	45
1 Основы биохимии	15	Создание и поддержание порядка требуют совершения работы и затрат энергии	45
1.1. Принципы организации клетки	17	Дополнение 1-3. Энтропия: торжество беспорядка	46
Клетки — структурные и функциональные единицы всех живых организмов	17	Энергетическое сопряжение в биологических реакциях	48
Размеры клеток ограничены диффузией	18	Ферменты способствуют ускорению протекания химических реакций	52
Выделяют три домена живых организмов	19	Сбалансированная и экономичная работа клетки достигается путем регуляции метаболизма	54
Организмы различаются по способу получения энергии и субстратам, используемым для биосинтеза	20	Краткое содержание раздела	55
Между бактериями и археями много общего, но и множество важных различий	21	1.4. Генетические основы	55
Эукариотические клетки содержат разнообразные мембранные органеллы, которые можно выделить и исследовать	23	Генетическая информация заключена в молекулах ДНК	56
Цитоплазма содержит цитоскелет и очень динамична	26	Структура ДНК позволяет осуществлять репликацию и репарацию с почти абсолютной точностью	57
Клетка может создавать надмолекулярные структуры	27	Линейная последовательность ДНК кодирует белки с трехмерной структурой	58
В исследованиях <i>in vitro</i> можно не заметить важные взаимодействия между молекулами	29	Краткое содержание раздела	59
Краткое содержание раздела	30	1.5. Эволюционные основы	59
1.2. Химические основы	30	Изменения наследственной информации создают возможность для эволюции	59
Биомолекулы представляют собой соединения углерода, содержащие различные функциональные группы	31	Биомолекулы возникли в процессе химической эволюции	61
Клетки содержат универсальный набор малых молекул	32	РНК и схожие с ней предшественники могли быть первыми генами и катализаторами	62
Дополнение 1-1. Абсолютная и относительная молекулярная масса. Единицы измерения	34	Биологическая эволюция началась более трех с половиной миллиардов лет назад	64
Макромолекулы являются основными компонентами клеток	35	Первые клетки, вероятно, были хемогетеротрофами	64
Трехмерная структура характеризуется конфигурацией и конформацией	36		
Дополнение 1-2. Луи Пастер и оптическая активность: <i>In vino veritas</i>	39		

Эукариотические клетки возникли в несколько стадий из более простых предшественников	65	Диссоциацию воды можно охарактеризовать величиной константы равновесия	96
Молекулярное строение раскрывает эволюционные связи	66	Шкала рН определяет концентрации ионов H^+ и OH^-	97
Функциональная геномика указывает назначение генов в специфических клеточных процессах	69	Слабые кислоты и основания характеризуют константами диссоциации	98
Сравнительный анализ геномов играет все большую роль в биологии и медицине человека	69	Значения pK_a слабых кислот можно определить из кривых титрования	99
Краткое содержание раздела	70	Краткое содержание раздела	101
Ключевые термины	70	2.3. Роль буферных систем в поддержании рН в биологических системах	102
Вопросы и задачи	70	Буферы — это смеси слабых кислот и сопряженных оснований	102
Анализ экспериментальных данных	74	Уравнение Хендерсона–Хассельбаха. рН, pK_a и концентрации компонентов в буферной системе связаны простым соотношением	103
1 СТРОЕНИЕ И КАТАЛИЗ	79	Слабые кислоты и основания служат буферами в клетках и тканях	104
2 Вода	79	Диабет при отсутствии лечения может приводить к угрожающему состоянию — ацидозу	107
2.1. Слабые взаимодействия в водных средах	79	Дополнение 2-1. Медицина. Сам себе подопытный кролик (Не пытайтесь повторить этот опыт!)	108
Необычные свойства воды обусловлены наличием водородных связей	80	Краткое содержание раздела	109
Вода образует водородные связи с полярными растворенными веществами	82	2.4. Вода как реагент	109
Между водой и заряженными веществами существуют электростатические взаимодействия	83	Краткое содержание раздела	110
При растворении кристаллических веществ энтропия возрастает	84	2.5. Живые организмы приспособлены к обитанию в водной среде	110
Неполярные газы плохо растворяются в воде	85	Ключевые термины	111
Неполярные вещества при растворении вызывают энергетически невыгодные изменения в структуре воды	85	Вопросы и задачи	111
Вандерваальсовы взаимодействия обусловлены слабыми силами межатомного притяжения	88	Анализ экспериментальных данных	115
Слабые взаимодействия играют очень важную роль в структуре и функциях макромолекул	88	3 Аминокислоты, пептиды и белки	117
Растворенные вещества изменяют свойства воды	91	3.1. Аминокислоты	118
Краткое содержание раздела	94	Строение аминокислот.	
2.2. Диссоциация воды. Слабые кислоты и слабые основания	94	Общие закономерности	118
В чистой воде мало ионов	94	Аминокислотные остатки в белках являются L-стереоизомерами	122
		Классификация аминокислот на основании их R-групп	122

Дополнение 3-1. Практическая биохимия.			
Поглощение света: закон Ламберта–Бера	125		
«Нестандартные» аминокислоты также выполняют важные функции	125		
Аминокислоты могут действовать как кислоты или основания	127		
Аминокислоты имеют характерные кривые титрования	127		
По кривой титрования можно предсказать электрический заряд аминокислоты	129		
Аминокислоты различаются по кислотно-основным свойствам	130		
Краткое содержание раздела	131		
3.2. Пептиды и белки	131		
Пептиды — это цепочки из аминокислот	131		
Пептиды различаются по способности переходить в форму ионов	132		
Биологически активные пептиды и полипептиды сильно различаются по размерам и составу	133		
Некоторые белки содержат не только аминокислотные остатки, но и другие химические группы	134		
Краткое содержание раздела	134		
3.3. Как работать с белками	136		
Белки можно разделить и очистить	136		
Белки можно разделить и охарактеризовать методом электрофореза	140		
Возможность контролировать содержание белка в неразделенных смесях	144		
Краткое содержание раздела	145		
3.4. Структура белка: первичная структура	145		
Функция белка зависит от его аминокислотной последовательности	146		
Уже расшифрованы аминокислотные последовательности миллионов белков	147		
При изучении химии белка используют методы, в основе которых лежит классическое секвенирование полипептидов	147		
Масс-спектрометрия – альтернативный метод определения аминокислотной последовательности	151		
Небольшие пептиды и белки можно синтезировать химическим путем	153		
Аминокислотная последовательность служит источником важной биохимической информации	154		
Аминокислотная последовательность белков проливает свет на развитие жизни на Земле	156		
Дополнение 3-2. Консенсусные последовательности и логотип последовательности (Sequence logos)	157		
Краткое содержание раздела	161		
Ключевые термины	163		
Вопросы и задачи	163		
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	175		
Краткое содержание раздела	177		
4.2. Вторичная структура белка	178		
α -Спираль — это распространенный вид вторичной структуры белка	178		
Дополнение 4-1. Методы. Как отличить правую спираль от левой?	180		
Последовательность аминокислот влияет на стабильность α -спирали	180		
Участки полипептидных цепей с β -конформацией образуют β -слои	182		
В белках часто встречаются β -повороты	183		
Вторичные структуры белка характеризуются определенными углами связей	184		
Вторичные структуры можно анализировать с помощью метода кругового дихроизма	184		
Краткое содержание раздела	185		
4.3. Третичная и четвертичная структуры белка	186		
Фибриллярные белки приспособлены для выполнения структурной функции	186		
Дополнение 4-2. Перманентная завивка волос — пример биохимической технологии	188		

Дополнение 4-3. Медицина. Почему морякам, путешественникам и студентам нужно есть свежие фрукты и овощи	190	Глобины — семейство белков, связывающих кислород	230
Разнообразие структур отражает функциональное многообразие глобулярных белков	194	В миоглобине один участок связывания кислорода	230
Дополнение 4-4. Protein Data Bank	194	Количественное описание взаимодействия белков с лигандами	231
Исследование структуры миоглобина позволило подобрать первые ключи к разгадке глобулярной структуры белка	195	Структура белка влияет на связывание с лигандом	234
Глобулярные белки имеют разные типы третичной структуры	196	Гемоглобин переносит кислород в крови	235
Дополнение 4-5. Методы. Методы определения трехмерной структуры белка	198	Субъединицы гемоглобина похожи по строению на миоглобин	237
Некоторые белки или фрагменты белков не имеют упорядоченной структуры	203	Связывание кислорода сопровождается структурными перестройками гемоглобина	237
Белковые мотивы — основа классификации белковых структур	205	Связывание кислорода с гемоглобином — кооперативный процесс	239
Четвертичная структура белка варьирует от простых димеров до больших комплексов	206	Кооперативное связывание лиганда можно описать количественно	241
Краткое содержание раздела	207	Дополнение 5-1. Медицина. Угарный газ: невидимый убийца	242
4.4. Денатурация и сворачивание (фолдинг) белка	208	Две модели кооперативного связывания Гемоглобин переносит H^+ и CO_2	244
Нарушение структуры приводит к потере белком своих функций	209	Связывание кислорода с гемоглобином регулируется 2,3-бисфосфолицератом	247
Аминокислотная последовательность определяет трехмерную структуру	210	Серповидноклеточная анемия — «молекулярная болезнь» гемоглобина	249
Сворачивание полипептидной цепи происходит быстро и поэтапно	211	Краткое содержание раздела	250
Для сворачивания некоторых белков необходимы ассистенты-помощники	213	5.2. Комплементарные взаимодействия между белками и лигандами: иммунная система и иммуноглобулины	251
Нарушения сворачивания белка — молекулярная основа ряда генетических заболеваний человека	216	В иммунном ответе участвуют специализированные клетки и белки	252
Дополнение 4-6. Медицина. Смерть из-за неправильного сворачивания белка: прионные болезни	218	Антитела содержат два идентичных центра связывания антигена	253
Краткое содержание раздела	220	Антитела связывают антигены прочно и с высокой специфичностью	255
Ключевые термины	220	Взаимодействие антитела с антигеном лежит в основе многих аналитических методов	256
Вопросы и задачи	221	Краткое содержание раздела	258
Биохимия в интернете	224	5.3. Энергозависимые взаимодействия белков: актин, миозин и молекулярные моторы	258
Анализ экспериментальных данных	225	Миозин и актин — основные белки мышц	259
5. Функции белков	227	Упорядоченные структуры тонких и толстых нитей образуются при участии других белков	260
5.1. Обратимое связывание белков с лигандами: белки, связывающие кислород	228		
Кислород связывается с простетической группой — гемом	228		

Толстые нити миозина скользят по тонким нитям актина	262	Зависимость ферментативной активности от pH	296
Краткое содержание раздела	264	Предстационарная кинетика может дать дополнительную информацию о последовательности стадий реакции	296
Ключевые термины	264	Ферменты могут подвергаться обратимому и необратимому ингибированию	298
Вопросы и задачи	264	Дополнение 6-2. Кинетические методы определения типа ингибирования	300
Биохимия в интернете	267	Дополнение 6-3. Медицина. Лечение африканского трипаносомоза (сонной болезни) с помощью биохимического «троянского коня»	304
Анализ экспериментальных данных	267	Краткое содержание раздела	306
6 Ферменты	269	6.4. Примеры ферментативных реакций	306
6.1. Введение	270	Механизм действия химотрипсина включает стадии ацилирования и деацилирования остатка серина	307
Большинство ферментов — белки	271	Понимание механизма действия протеиназ позволяет разрабатывать новые методы борьбы с ВИЧ-инфекцией	312
Ферменты классифицируют по типам реакций, которые они катализируют	272	Индукцированное соответствие при связывании субстрата с гексокиназой	314
Краткое содержание раздела	273	Механизм реакции енолазы требует присутствия ионов металла	315
6.2. Как работают ферменты	273	Механизм действия лизоцима включает две последовательные стадии нуклеофильного замещения	316
Ферменты влияют на скорость реакции, но не сдвигают равновесие	274	Понимание механизмов действия ферментов дает нам эффективные антибиотики	319
Скорость реакции и равновесие связаны с понятиями химической термодинамики	276	Краткое содержание раздела	322
Некоторые принципы, объясняющие высокую каталитическую активность и специфичность ферментов	277	6.5. Регуляторные ферменты	322
Слабые взаимодействия фермента с субстратом оптимизируются в переходном состоянии	278	Аллостерические ферменты претерпевают конформационные изменения в ответ на связывание модулятора	323
Энергия связывания определяет специфичность и скорость катализа	281	Поведение аллостерических ферментов отклоняется от кинетики Михаэлиса–Ментен	324
Роль специфических каталитических групп в катализе	283	Регуляция некоторых ферментов происходит путем обратимой ковалентной модификации	326
Краткое содержание раздела	285	Фосфорилирование влияет на строение и каталитическую активность белков	327
6.3. Ферментативная кинетика как подход к пониманию механизма действия ферментов	286	Множественное фосфорилирование позволяет осуществлять тонкую регуляцию	329
Скорость ферментативной реакции зависит от концентрации субстрата	286	Некоторые ферменты и другие белки регулируются путем протеолитического расщепления предшественника	330
Количественное соотношение между концентрацией субстрата и скоростью реакции	288		
Дополнение 6-1. Преобразование уравнения Михаэлиса–Ментен: график в двойных обратных координатах	290		
Использование кинетических параметров для сравнения активностей ферментов	290		
Многие ферменты катализируют реакции с участием двух и более субстратов	293		

Каскад протеолитической активации зимогенов приводит к свертыванию крови	331	содержащие гликозаминогликаны	373
Некоторые регуляторные ферменты используют несколько механизмов регуляции	335	Дополнение 7-3. Медицина. Дефект синтеза или деградации сульфатированных гликозаминогликанов может вызывать серьезные заболевания	377
Краткое содержание раздела	337	Гликопротеины содержат ковалентно связанные олигосахариды	379
Ключевые термины	337	Гликолипиды и липополисахариды — компоненты мембран	380
Вопросы и задачи	338	Краткое содержание раздела	381
Анализ экспериментальных данных	343	7.4. Углеводы как информационные молекулы: сахарный код	382
7 Углеводы и гликобиология	345	Лектины — белки, «читающие» сахарный код и участвующие во многих биологических процессах	382
7.1. Моносахариды и дисахариды	346	Взаимодействие лектина с углеводом очень прочное и высокоспецифичное	386
Существует два семейства моносахаридов — альдозы и кетозы	346	Краткое содержание раздела	388
Моносахариды содержат асимметрические атомы	347	7.5. Методы анализа углеводов	388
Обычные моносахариды имеют циклическую структуру	349	Краткое содержание раздела	390
Живые организмы содержат множество производных гексоз	353	Ключевые термины	392
Моносахариды — это восстановители	355	Вопросы и задачи	392
Дисахариды содержат гликозидную связь	355	Анализ экспериментальных данных	395
Дополнение 7-1. Медицина. Определение уровня глюкозы в крови при диагностике и лечении диабета	356	8 Нуклеотиды и нуклеиновые кислоты	397
Краткое содержание раздела	359	8.1. Основные сведения	397
Дополнение 7-2. Сладкий вкус бывает не только у сахара	360	В состав нуклеотидов и нуклеиновых кислот входят специфические основания и пентозы	398
7.2. Полисахариды	361	В нуклеиновых кислотах нуклеотиды последовательно связаны фосфодиэфирными связями	402
Некоторые гомополисахариды служат для запасаения энергии клеткой	362	Свойства азотистых оснований нуклеотидов влияют на трехмерную структуру нуклеиновых кислот	403
Некоторые гомополисахариды выполняют структурную функцию	364	Краткое содержание раздела	406
Трехмерная структура гомополисахаридов определяется стерическими факторами и водородными связями	366	8.2. Строение нуклеиновых кислот	406
Клеточные стенки бактерий и водорослей содержат структурные гетерополисахариды	368	ДНК — двойная спираль, обеспечивающая хранение и передачу генетической информации	406
Гликозаминогликаны — гетерополисахариды внеклеточного матрикса	369	ДНК может принимать разные пространственные конфигурации	409
Краткое содержание раздела	372	Некоторые последовательности ДНК образуют необычные структуры	411
7.3. Гликоконъюгаты: протеогликианы, гликопротеины и гликофинголипиды	372	Матричные РНК кодируют полипептидные цепи	414
Протеогликианы — макромолекулы клеточной поверхности и внеклеточного матрикса,			

Многие молекулы РНК имеют более сложные трехмерные структуры	415	При экспрессии клонированных генов можно увеличить продукцию белка	461
Краткое содержание раздела	418	Существует множество систем, предназначенных для экспрессии рекомбинантных белков	462
8.3. Химия нуклеиновых кислот	418	Изменения в клонированных генах позволяют получать модифицированные белки	465
Двухспиральные ДНК и РНК можно денатурировать	419	Концевые метки обеспечивают разделение рекомбинантных белков при аффинной хроматографии	467
Нуклеотиды и нуклеиновые кислоты подвергаются неферментативным превращениям	421	Для удобства клонирования можно приспособить полимеразную цепную реакцию	469
Некоторые основания в ДНК метилированы	425	Краткое содержание раздела	470
Химический синтез ДНК автоматизирован	425	9.2. Методы с применением ДНК помогают понять функции белков	471
Последовательности генов можно амплифицировать с помощью полимеразной цепной реакции	425	Библиотеки ДНК представляют собой специализированные каталоги генетической информации	471
Последовательность нуклеотидов длинных цепей ДНК можно определить	428	Последовательность или структурные взаимосвязи дают информацию о функциях белка	472
Технология секвенирования ДНК быстро развивается	431	Слитые белки и метод иммунофлуоресценции позволяют определить локализацию белков в клетке	473
Дополнение 8-1. Мощный инструмент судебной медицины	432	Белок-белковые взаимодействия помогают выявить функцию белка	476
Краткое содержание раздела	439	Микрочипы ДНК помогают выявить паттерны экспрессии РНК и другую информацию	479
8.4. Другие функции нуклеотидов	439	Инактивация или изменение генов с помощью CRISPR помогает установить их функцию	480
Нуклеотиды переносят химическую энергию в клетке	439	Краткое содержание раздела	483
Адениновые нуклеотиды входят в состав многих кофакторов ферментов	440	9.3. Геномика и история человечества	483
Некоторые нуклеотиды могут быть регуляторными молекулами	442	Дополнение 9-1. Медицина.	
Адениновые нуклеотиды могут играть роль сигнальных молекул	442	Персонализированная геномная медицина	485
Краткое содержание раздела	443	Аннотация генома — путь к его расшифровке	486
Ключевые термины	443	В геноме человека содержатся последовательности разных типов	486
Вопросы и задачи	443	Секвенирование генома дает информацию о природе человека	490
Биохимия в интернете	446	Сравнительный анализ геномов помогает идентифицировать гены, участвующие в возникновении заболеваний	492
Анализ экспериментальных данных	447		
9 Технологии на основе информации из ДНК	449		
9.1. Изучение генов и генных продуктов	450		
Гены можно изолировать клонированием ДНК	451		
Эндонуклеазы рестрикции и ДНК-лигазы создают рекомбинантную ДНК	451		
Клонирование векторов позволяет амплифицировать встроенные сегменты ДНК	456		

Анализ генома рассказывает нам о нашем прошлом и позволяет заглянуть в будущее	496	10.3. Липиды как сигнальные вещества, кофакторы и пигменты	523
Дополнение 9-2. Знакомимся с ближайшими родственниками современного человека	498	Фосфатидилинозитолы и производные сфингозина работают как внутриклеточные сигналы	523
Краткое содержание раздела	499	Эйкозаноиды передают сигналы соседним клеткам	524
Ключевые термины	500	Стероидные гормоны передают сигналы между тканями	525
Вопросы и задачи	500	Сосудистые растения используют тысячи летучих сигнальных веществ	525
Анализ экспериментальных данных	503	Витамины А и D — предшественники гормонов	526
10 Липиды	505	Витамины Е и К и липидные хиноны — окислительно-восстановительные кофакторы	529
10.1. Запасные липиды	505	Долихолы активируют предшественников сахаров для биосинтеза	531
Жирные кислоты — производные углеводов	505	Многие природные пигменты — липиды с сопряженными двойными связями	531
Триацилглицерины — эфиры жирных кислот и глицерина	509	Поликетиды — природные соединения с мощным биологическим действием	532
Триацилглицерины обеспечивают запасание энергии и теплоизоляцию	509	Краткое содержание раздела	532
При частичном гидрировании кулинарного жира увеличивается его стабильность, но образуются жирные кислоты, вредные для здоровья	510	10.4. Методы анализа липидов	533
Воски служат хранилищами энергии и водоотталкивающими средствами	511	Для экстракции липидов требуются органические растворители	533
Краткое содержание раздела	512	Методом адсорбционной хроматографии разделяют липиды разной полярности	533
10.2. Структурные липиды в мембранах	512	Методом газовой хроматографии разделяют смеси летучих производных липидов	535
Глицерофосфолипиды — производные фосфатидной кислоты	513	Путем специфичного гидролиза можно определить строение липида	535
В некоторых фосфолипидах углеводородные цепи присоединены через простую эфирную связь	515	Методом масс-спектрометрии можно полностью расшифровать структуру липида	535
Хлоропласты содержат галактолипиды и сульфолипиды	516	Липидомика стремится каталогизировать все липиды и установить их функции	535
Археи содержат уникальные мембранные липиды	516	Краткое содержание раздела	537
Сфинголипиды — производные сфингозина	517	Ключевые термины	537
Сфинголипиды на поверхностях клеток — участки биологического распознавания	519	Вопросы и задачи	538
Фосфолипиды и сфинголипиды разрушаются в лизосомах	520	Анализ экспериментальных данных	540
Стерины имеют четыре конденсированных углеродных кольца	520	11 Биологические мембраны и транспорт	541
Дополнение 10-1. Медицина.		11.1. Состав и строение мембран	542
Наследственные болезни человека, возникающие в результате аномального накопления мембранных липидов	521	Каждый тип мембран содержит характерные липиды и белки	542
Краткое содержание раздела	522		

Все биологические мембраны обладают рядом фундаментальных свойств	543	Дополнение 11-1. Медицина. Нарушение транспорта глюкозы и воды при двух формах диабета	576
Липидный бислой — главный элемент структур биомембран	544	Активный транспорт приводит к перемещению веществ против градиента концентрации или электрохимического градиента	576
Три типа мембранных белков различаются по характеру их связи с мембраной	547	АТРАЗы Р-типа в каталитическом цикле подвергаются фосфорилированию	579
Многие интегральные мембранные белки пронизывают липидный бислой	548	АТРАЗы V-типа и F-типа — это АТФ-зависимые протонные насосы	582
Гидрофобные участки интегральных белков связаны с мембранными липидами	549	АВС-транспортеры используют АТФ для обеспечения активного транспорта множества субстратов	584
Топологию интегрального мембранного белка обычно можно предсказать по его последовательности	551	Дополнение 11-2. Медицина. Дефект ионных каналов при кистозном фиброзе	586
Ковалентно связанные липиды заякоривают некоторые мембранные белки	553	Ионные градиенты обеспечивают энергией вторичный активный транспорт	588
Амфитропные белки обратимо связаны с мембраной	555	Аквапорины образуют гидрофильные трансмембранные каналы для переноса воды	592
Краткое содержание раздела	555	Ион-селективные каналы делают возможным быстрое перемещение ионов через мембраны	595
11.2. Динамика мембран	556	Работу ионного канала можно изучать, измеряя электрические параметры	596
Ацильные группы внутри бислоя упорядочены в разной степени	556	Структура K ⁺ -канала раскрывает основу его специфичности	597
Для движения липидов через бислой необходим катализ	557	Потенциалзависимые ионные каналы играют ключевую роль в работе нейронов	599
Липиды и белки латерально диффундируют в бислое	559	Дефектные ионные каналы могут приводить к неблагоприятным физиологическим последствиям	602
Сфинголипиды и холестерин объединены в кластеры — мембранные рафты	561	Краткое содержание раздела	603
Искривление и слияние мембран играют ключевую роль во многих биологических процессах	563	Ключевые термины	604
Интегральные белки плазматической мембраны участвуют в клеточной адгезии, передаче сигналов и других клеточных процессах	566	Вопросы и задачи	605
Краткое содержание раздела	567	Биохимия в интернете	608
11.3. Транспорт веществ через мембраны	567	Анализ экспериментальных данных	609
Транспорт может быть пассивным или активным	569	12 Биосигнализация	611
Строение транспортеров и ионных каналов сходно, но действуют они по разным механизмам	570	12.1. Общие свойства систем передачи сигналов	611
В эритроцитах транспортер глюкозы опосредует пассивный транспорт	571	Краткое содержание раздела	615
Хлорид-бикарбонатный обменник катализирует электронейтральный котранспорт анионов через плазматическую мембрану	574	12.2. Рецепторы, сопряженные с G-белками, и вторичные мессенджеры	615
		Система β-адренергического рецептора функционирует с участием вторичного мессенджера cAMP	616

Дополнение 12-1. G-белки: два молекулярных переключателя в организме здорового и больного человека	620	12.5. Рецепторные гуанилатциклазы, cGMP и протеинкиназа G	651
Существует несколько механизмов завершения β -адренергического ответа	623	Краткое содержание раздела	653
Десенсibilизация β -адренергического рецептора происходит в результате фосфорилирования или связывания с аррестином	625	12.6. Мультивалентные адаптерные белки и мембранные рафты	653
Циклический АМР действует как вторичный мессенджер для некоторых регуляторных молекул	627	Белковые модули узнают участки белков-партнеров, в составе которых есть фосфорилированные остатки Тyr, Ser или Thr, и связываются с ними	653
Дополнение 12-2. Методы. FRET: Биохимия, которую можно увидеть в живой клетке	630	Мембранные рафты и кавеолы могут обособлять сигнальные белки	657
Диацилглицерин, инозитолтрифосфат и Ca^{2+} служат вторичными мессенджерами	632	Краткое содержание раздела	657
Ионы кальция служат вторичным мессенджером для многих сигнальных путей	633	12.7. Регулируемые ионные каналы	658
Краткое содержание раздела	635	В передаче электрических сигналов в возбудимых клетках главную роль играют ионные каналы	658
12.3. GPCR в процессах зрения, обоняния и вкуса	637	Потенциалзависимые ионные каналы создают потенциалы действия в нейронах	659
В глазу позвоночных работает классический механизм GPCR	637	Нейроны содержат рецепторные каналы, которые отвечают на действие различных нейромедиаторов	661
Обоняние и вкус у позвоночных основаны на сигнальных механизмах, подобных механизмам зрительной системы	639	Токсины действуют на ионные каналы	661
Дополнение 12-3. Медицина. Цветовая слепота (нарушенное цветовосприятие): Джон Дальтон спланировал эксперимент, который был завершён более чем через столетие после его смерти	640	Краткое содержание раздела	661
Все системы, использующие GPCR, имеют общие свойства	641	12.8. Регуляция транскрипции гормонами, взаимодействующими с ядерными рецепторами	662
Краткое содержание раздела	643	Краткое содержание раздела	663
12.4. Рецепторные тирозинкиназы	644	12.9. Сигнализация у микроорганизмов и растений	663
Стимуляция инсулинового рецептора запускает каскад реакций фосфорилирования белков	644	Сигнализация у бактерий включает фосфорилирование в двухкомпонентной системе	664
Мембранный фосфолипид PIP_3 работает в одной из ветвей передачи сигнала инсулина	647	Сигнальные системы растений содержат компоненты сигнальных систем микроорганизмов и млекопитающих	665
Сигнальные системы связаны между собой сложным образом	649	Краткое содержание раздела	666
Краткое содержание раздела	650	12.10. Регуляция клеточного цикла протеинкиназами	666
		Клеточный цикл состоит из четырех стадий	666
		Уровень циклинзависимых протеинкиназ колеблется	667
		CDK регулируют клеточное деление путем фосфорилирования важных белков	671
		Краткое содержание раздела	672

12.11. Онкогены, гены опухолевых супрессоров и программируемая гибель клетки	672	Дефекты в генах опухолевых супрессоров приводят к устранению нормальных ограничителей клеточного деления	677
Онкогены — это мутантные формы генов белков, регулирующих клеточный цикл	673	Апоптоз — программируемая гибель клетки	679
Дополнение 12-4. Медицина. Разработка противоопухолевых лекарственных препаратов на основе ингибиторов протеинкиназ	673	Краткое содержание раздела	681
		Ключевые термины	681
		Вопросы и задачи	682
		Анализ экспериментальных данных	685
		Источники иллюстраций	687

Нашим учителям:

Полу Бертону
Уильяму Дженксу
Юджину Кеннеди
Гомеру Кноссу
Артуру Корнбергу
Роберту Леману
Эрлу Нельсону
Уизли Пирсону
Гарольду Уайту
Альберту Финхольту
Дэвиду Шеппарду

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

Почти полвека 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 и отразив преемственность в названии (*Lehninger Principles of Biochemistry*). С новым авторским коллективом книга вышла уже четырежды (4–7-е изд. — 2003, 2005, 2012, 2017 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 расщепления 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 приведены глоссарий, 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.

* Для самостоятельного закрепления материала можно воспользоваться информацией на сайте www.macmillanlearning.com/LehningerBiochemistry7.

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 Основы биоэнергетики.

Типы химических реакций

14 Гликолиз, глюконеогенез и пентозофосфатный путь

15 Принципы регуляции метаболизма

16 Цикл лимонной кислоты

17 Катаболизм жирных кислот

18 Окисление аминокислот и образование мочевины

19 Окислительное фосфорилирование

20 Фотосинтез и биосинтез углеводов у растений

21 Биосинтез липидов

22 Биосинтез аминокислот, нуклеотидов и связанных с их метаболизмом молекул

23 Гормональная регуляция и интеграция 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 экспрессии генов

Сокращения и аббревиатуры, используемые в биохимии

Краткие решения задач и ответы на вопросы

Глоссарий

Предметно-именной указатель

Дэвид Л. Нельсон родился в Фэрмонте, шт. 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. С 1971 г. Нельсон работал в Университете Висконсин-Мэдисон, с 1982 г. — в должности профессора биохимии. Восемь лет был директором Центра биологического образования. С 2013 г. заслуженный профессор в отставке.

Научные интересы Нельсона связаны с изучением передачи сигналов, регулирующих движение ресничек и эндоцитоз у простейших р. *Paramecium*. Более 43 лет он курирует (вместе с М. Коксом) лекционные курсы по биохимии для студентов-биологов и студентов-медиков, лекции для аспирантов по структуре и функциям мембран и по молекулярной нейрофизиологии. За свою выдающуюся преподавательскую деятельность Нельсон получал награды, в том числе премию Дрейфуса для педагогов-ученых. Почетный профессор Университета Висконсина. В 1991–1992 гг. Нельсон был приглашенным профессором в Колледже Спелмана. Другая страсть ученого — история науки.

Майкл М. Кокс родился в Уилмингтоне, шт. Делавэр, США. 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 ис-



Дэвид Л. Нельсон и Майкл М. Кокс

пользуются до сих пор. В Университете Висконсина Кокс руководит большой и активной научной группой, работающей в области энзимологии, топологии и энергетики рекомбинационной репарации двухцепочечных разрывов в ДНК. Основные темы его научных работ посвящены бактериальному белку RecA, широкому спектру вспомогательных белков при рекомбинационной репарации ДНК, молекулярным основам исключительной устойчивости к ионизирующему излучению, направленной эволюции новых фенотипов бактерий и применению всех этих работ в биотехнологии.

Более 30 лет Кокс совместно с Д. Нельсоном преподает курс биохимии студентам и читает лекции аспирантам. Аспиранты первого года слушают его курс о профессиональной ответственности будущих ученых. Он выступает учредителем программы поддержки талантливых биохимиков-старшекурсников, начинающих работать в лаборатории. За свои научные исследования и преподавательскую деятельность Кокс был награжден премией Дрейфуса для педагогов-ученых, премией компании Eli Lilly по биологической химии в 1989 г. и в 2009 г. получил награду как заслуженный педагог Университета Висконсина. Он активно занимается разработкой новых методик биохимического образования в высшей школе. Хобби Кокса — садоводство.

В наступившем XXI в. при получении классического естественнонаучного образования не уделяется должного внимания философии науки и философским обоснованиям научных теорий. Поскольку предполагается, что в будущем вы будете заниматься научной деятельностью, 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 проверять, исследуя природные явления, и которые можно наблюдать, измерять и воспроизводить, 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, 2) могут быть использованы для точного предсказания новых явлений и 3) сосредоточиваются на природных явлениях Вселенной.

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, которые обеспечивают разумное и проверяемое объяснение одного или нескольких наблюдений, но которые могут 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. По данным на конец 2014 г., примерно в 34 500 научных журналах ежегодно публикуется около 2,5 миллионов 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 таких 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. На пути *гипотезы и 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 Фрэнсис 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 и эксперимента, основан на методе *гипотезы и дедукции*. Крик считал, что должна существовать молекула-посредник, отвечающая за перенос информации матричной РНК в белок. Эта гениальная гипотеза привела к открытию Малонем 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 занимает центральное место в биотехнологических исследованиях, был разработан 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 выдвижения 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.

Значительные успехи постоянно развивающихся технологий, которые позволяют нам взглянуть на молекулярные процессы на клеточном и даже организменном уровнях, поддерживают стремительное развитие биохимии, ставят перед нами новые задачи и предъявляют все новые требования. Вот, например, работающая сплайсосома — одна из самых крупных молекулярных машин эукариотической клетки, совсем недавно сдавшаяся под натиском современных методов структурного анализа, — демонстрирует нам текущее положение дел в нашем понимании жизни на уровне ее молекулярного строения. Словно мы смогли запечатлеть очень сложный набор реакций гораздо более ясно, чем раньше. Но в клетке это лишь одна из множества стадий, связанных во времени и в пространстве с большим количеством других процессов, в которых только предстоит разобраться и которые, возможно, будут описаны в следующих изданиях. В седьмом издании «Основ биохимии Ленинджера» мы, как всегда, поставили

себе цель включить в книгу новые захватывающие открытия, но не перегрузить книгу для студентов. Мы отбирали те главные достижения, которые помогут осветить важные аспекты биохимии.

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. Мы работаем вместе как соавторы и как преподаватели биохимии уже 30 лет. 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 и седьмое издание книги Ленинджера 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 помогли нам на всем пути создания книги. Сюзан Моран (старший редактор отдела развития) и Лорен Шульц (исполнительный редактор) помогли составить план доработки этого издания, вносили 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 проявила невероятное терпение к тому, что мы регулярно пропускали сроки. Мы благодарны Блейк Логан за дизайн книги и за замечательный макет. Большое спасибо Роджеру Фельдману и Кристине Блюз за помощь в подборе и размещении фотографий, получении разрешений на их использование, а также Шеннону Молони за координацию работы всех участников проекта и разрешение административных вопросов. Благодарим Лори Стоувер, медиаредактора, Аманду Нитзел, директора отдела медиа и экспертизы, и Элейн Палуски, главного консультанта по образовательным технологиям, за планирование и контроль применения медиаконтента для сопровождения текста. Мы также выражаем благодарность менеджеру по маркетингу Морин Речфорд за организацию продажи и маркетинга книги. Хотим поблагодарить Кейт Паркер, которая работала с предыдущими изданиями книги. 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. Нам вновь повезло встретиться в работе с выдающимся редактором Линдой Стрендж, которая подготовила выпуск всех изданий книги (включая самое первое). Ее работа помогла нам сделать книгу более понятной, поддерживать ее на высоком научном и литературном уровнях. Мы благодарим Шелли Лузетти, работающую в Университете Нью-Мехико, которая, как и при подготовке предыдущих трех изданий книги, прочла каждое слово корректуры, нашла много ошибок

и внесла ценные предложения, которые улучшили книгу. Новое оформление книги, включая изображения новых молекулярных структур, выполнено Адамом Стейнбергом, который внес много полезных предложений, позволивших сделать изображения более наглядными. Нам очень повезло, что с нами в работе принимали участие такие талантливые люди, как Брук, Линда, Шелли и Адам.

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

Многие наши коллеги помогли нам подготовить и выпустить это седьмое издание книги, внося полезные советы, комментарии и замечания. Мы очень признательны и хотим поблагодарить поименно:

Лори Айсом, *Университет Центрального Арканзаса*

Ребекка Александр, *Университет Уэйк-Форест*

Ричард Амазино, *Университет Висконсин-Мэдисон*

Мэри Андерсон, *Техасский женский университет*

Стив Асмус, *Центральный колледж*

Колин Байрон, *Колледж Рипон*

Кеннет Балазович, *Университет Мичигана*

Роб Барбер, *Университет Висконсин-Парксайд*

Дэвид Бартли, *Адриан Колледж*

Сэмюэль Батчер, *Университет Висконсин-Мэдисон*

Йоханнес Бауэр, *Южный методистский университет*

Джон Беллицци, *Университет Толедо*

Дональд Берден, *Университет Среднего Теннесси*

Крис Берндсен, *Университет Джеймса Мэдисона*

Джеймс Бланкеншип, *Корнелльский университет*

Кристофер Бли, *Университет Калифорнии, Чико*

Уильям Боади, *Университет Теннесси*

Ребекка Бозим, *Колледж Ля Рош*

Сандра Бонетти, *Университет Колорадо, Пуэбло*

Марк Брандт, *Технологический институт*

Роуз-Халман

Рональд Бросемер, *Университет Вашингтона*

Джеффри Бутикофер, *Университет Верхней Айовы*

Сюемин Ванг, *Университет Миссури*

Юги Ванг, *Университет Сент-Луиса*

Пол Вебер, *Университет Брайерклифф*

Родни Велбекер, *Школа медицины Университета*

Южного Иллинойса

- Эмили Вестовер, *Брандейский университет*
 Эми Геринг, *Колледж Уильямса*
 Джулия Гиммелбергер, *Университет Франциска Сальского*
 Джек Голдсмит, *Университет Южной Каролины*
 Донна Госнелл, *Университет Валдосты*
 Лоренц Грац, *Университет Массачусетса, Колледж фармации и медицинских наук*
 Стеффен Гретер, *Университет Гуэлфа*
 Майкл Гриффин, *Университет Чепмена*
 Робертс Джеки, *Университет ДеПау*
 Констанс Джефффри, *Университет Иллинойса, Чикаго*
 Джерри Джонсон, *Университет Хьюстон-Даунтаун*
 Уоррен Джонсон, *Университет Висконсин-Грин-Бей*
 Дэвид Джозефи, *Университет Гуэлфа*
 Дуглас Джулин, *Университет Мэриленда*
 Томас Т. Динг, *Центральный университет Северной Каролины*
 Кэссиди Добсон, *Университет Сент-Клоуд*
 Джастин Донато, *Университет Сент-Томас*
 Лаура Запанга, *Университет Питсбурга*
 Брент Зноско, *Университет Сент-Луиса*
 Гервальд Йогл, *Университет Брауна*
 Келли Йохансон, *Университет Ксавье в Луизиане*
 Марина Казакевич, *Университет Массачусетса, Дармаут*
 Мэген Калешпер, *Аппалачский университет*
 Янсон Кан, *Университет Мэриленда*
 Патриция Канаан, *Университет Оклахомы*
 Вейгуо Као, *Университет Клемсона*
 Майкл Кек, *Кьюка-колледж*
 Сунг-Кун Ким, *Бэйлорский университет*
 Джанет Киркли, *Колледж Нокс*
 Марк Кирли, *Университет Флориды*
 Роберт Кисс, *Университет Макгилла*
 Майкл Кол, *Йельский университет*
 Джинни Коллинз, *Университет Южной Индианы*
 Дмитрий Колпашиков, *Университет Центральной Флориды*
 Кэтрин Коул, *Университет Кристофера Ньюпорта*
 Джефф Кохлберг, *Калифорнийский университет, Лонг-Бич*
 Андрей Красильников, *Университет Пенсильвании*
 Аманда Кразишак, *Беллармин Университет*
 Бруки Кристиан, *Аппалачский университет*
 Терранс Кубисески, *Университет Йорка*
 Мария Кун, *Университет Мадонны*
 Мин-Хао Куо, *Университет Мичигана*
 Кевин Кэннон, *Университет Пенсильвании, Абингтон*
- Дэвид Кэссо, *Университет Сан-Франциско*
 Чарльз Лаухон, *Университет Висконсина*
 Амэ Левеск, *Университет Хартфорда*
 Пол Лейборн, *Университет Колорадо*
 Брайан Лемон, *Университет Бригама Янга в Айдахо*
 Скотт Лефлер, *Университет Аризоны*
 Пэн Ли, *Университет Нью-Йорка в Олбани*
 Хонг Ли, *Университет Флориды*
 Арджелия Лоренс, *Университет Арканзаса*
 Брендан Луйенга, *Колледж Кальвина*
 Рэнди Льюис, *Университет Юты*
 Дуглас Мак-Аби, *Калифорнийский университет, Лонг-Бич*
 Дайана Мак-Гилл, *Университет Северного Кентукки*
 Джон Макемсон, *Международный университет Флориды*
 Карен Макферсон, *Колледж Делавэр Вэлли*
 Френсис Манн, *Университет Уиноны*
 Стивен Мансурабади, *Обернский университет*
 Лоррейн Марш, *Университет Лонг-Айленда*
 Майкл Менденхолл, *Университет Кентукки*
 Ларри Миллер, *Вестминстерский колледж*
 Тэми Мисливик, *Пенн Стейт Беркс*
 Ракеш Могул, *Калифорнийский политехнический университет, Помона*
 Грэхем Моран, *Университет Висконсин-Милуоки*
 Тревор Морисес, *Университет Торонто*
 Джуди Мур, *Университет Ленор-Райн*
 Тиффани Мэтьюз, *Университет Пенсильвании*
 Брент Ниельсен, *Университет Бригама Янга*
 Джеффри Никольс, *Университет Ворчестера*
 Джеймс Нтамби, *Университет Висконсин-Мэдисон*
 Эдит Осборн, *Университет Сан-Анжело*
 Памела Осенковски, *Университет Лойолы в Чикаго*
 Майкл Пайкарт, *Хоуп-колледж*
 Гэри Пауэлл, *Университет Клемсона*
 Гопал Перияннан, *Университет Восточного Иллинойса*
 Дебора Полаес, *Университет Джорджа Мейсона*
 Герри Проди, *Университет Западного Вашингтона*
 Элизабет Прусак, *Университет Бишопс*
 Рамин Радфар, *Колледж Уофффорда*
 Эдриан Райт, *Университет Альберты*
 Кейвин Реддинг, *Университет Аризоны*
 Лиза Резинд, *Университет Аризоны*
 Грегори Рейнер, *Университет Северной Каролины в Гринсборо*
 Круз-Агуадо Рейниел, *Дуглас колледж*
 Джон Ричардсон, *Остин колледж*
 Джим Россер, *Университет Содружества Виргинии*

Джиллиан Рудд, *Колледж Гуиннета, Джорджия*
Дуглас Рут, *Университет Северного Техаса*
Меделин Рэск, *Университет Калифорнии,*
Фуллертон

Тереза Салерно, *Университет Миннесоты*
Брайан Сато, *Калифорнийский университет*
в Ирвайне

Эдвард Сенкбей, *Университет Солсбери*
Аманда Сесвик, *Бэйлорский университет*
Николас Сильвэгги, *Университет Висконсин-*
Милуоки

Майкл Сихорн, *Университет Клемсона*
Ронда Скотт, *Южный адвентистский*
университет

Аллан Скраггс, *Университет Аризоны*
Джейми Скэглиони, *Университет Кэррол*
Дженифер Снеговски, *Университет Аризоны,*
Кампус в Даунтауне Финикса
Андреа Стедлер, *Колледж Св. Джозефа*
Скотт Стегг, *Университет Флориды*
Александра Стенджер, *Университет Иллинойса*
в Урбане-Шампейне

Борис Стипи, *Университет Торонто*
Чуань Сяо, *Университет Чикаго в Эль-Пасо*
Стивен Тег, *Университет Калифорнии*
Кэтрин Тиффт, *Университет Джона Хопкинса*
Джереми Торнер, *Университет Калифорнии*
Майкл Тракселлис, *Бэйлорский университет*
Брюс Трисельмани, *Колледж Дарема*
Дэвид Ту, *Университет Пенсильвании*
Сьюзан Уайт, *Колледж Брин-Мар*
Энока Уайджкун, *Университет Гуэлфа*
Кэндетедж Уималесина, *Уичитский университет*
Брент Фески, *Университет Армстронга*
Эмили Фишер, *Университет Джона Хопкинса*
Марцелло Форкони, *Колледж Чарльстона*
Уилсон Франциско, *Университет Аризоны*
Джастин Хайнс, *Колледж Лафайет*
Марк Харольд, *Университет Дюкейна*
Дэбора Хейл-Клегг, *Университет Восточного*
Мичигана

Мэрилена Холл, *Колледж Стоунхилла*
Пруденс Холл, *Колледж Хайрэма*
Чарльз Хугстейтен, *Университет Мичигана*
Пэм Хэй, *Колледж Дэвидсона*
Робин Хэйнес, *курсы при Гарвардском*
университете
Мэри Хэтчер-Скирс, *Скриптс колледж*
Брэд Чазогги, *Университет Кэмпбелла, Колледж*
фармации и медицинских наук
Янсон Шванц, *Университет Калифорнии,*
Лонг Бич

Ингеборг Шмидт-Крей, *Технологический*
институт, Джорджия

Роберт Шоу, *Техасский технологический*
университет

Нарасимха Шрирама, *Университет Колорадо*
Кимберли Шульц, *Университет Мэриленда*
в Балтиморе

Дэн Эдвардс, *Университет Калифорнии, Чико*
Шон Эллерброк, *Колледж Вартбурга*

Дональд Элмор, *Колледж Веллесли*
Людман Энг, *Вирджиния Тех*

Скотт Энсайн, *Университет Юты*

Мэган Эрб, *Университет Джорджа Мэнсона*

Блайт Яновьяк-Маллиган, *Университет*
Сент-Луиса

Нам просто не хватает места для того, чтобы поблагодарить всех тех людей, чью помощь мы чувствовали при подготовке этой книги к изданию. Мы глубоко признательны 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 с 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 за их удивительное терпение и большую поддержку при написании этой книги.

Дэвид Л. Нельсон и Майкл М. Кокс
Мэдисон, Висконсин,
январь 2016 г.

Основы биохимии

1.1. Принципы организации клетки 17

1.2. Химические основы 30

1.3. Физические основы 43

1.4. Генетические основы 55

1.5. Эволюционные основы 59

Примерно 14 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 возникали звезды. Некоторые из них становились огромными и взрывались как сверхновые звезды, высвобождая энергию, необходимую для слияния простых атомных ядер и образования более сложных химических элементов. Из атомов и молекул образовывались вихревые скопления частиц пыли, из которых в итоге формировались камни, планетоиды и планеты. Так несколько миллиардов лет назад возникли планета Земля и химические элементы, 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 большого количества сложных **биомолекул** из простых элементов и соединений, находящихся на поверхности Земли. Так что мы, как и все

другие живые существа, созданы из межзвездной пыли.

Биохимия изучает, каким образом замечательные свойства живых организмов возникают из тысяч различных биомолекул. Когда эти молекулы изолированы и исследованы, они 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 наборы неживых молекул, подчиняющиеся физическим и химическим законам, управляющим неживой вселенной, в составе живых организмов взаимодействуют друг с другом, способствуя сохранению и поддержанию жизни.

Тем не менее живые организмы обладают свойствами и признаками, отличающими их от других видов материи. Каковы же эти отличительные признаки живых организмов?

Сложность химического состава и микроскопическая организация. Тысячи различных молекул участвуют в создании сложной внутренней структуры клетки (рис. 1-1, а). Среди них встречаются очень длинные биополимеры с характерным набором субъединиц и уникальной трехмерной структурой, а также способностью к высокоспецифическому, т. е. избирательному, связыванию с другими молекулами внутри клетки.

Системы, позволяющие получать, преобразовывать и использовать энергию окружающей среды (рис. 1-1, б), дают возмож-

ность организму создавать и поддерживать свои филигранно устроенные структуры и выполнять механическую, химическую, осмотическую и электрическую работу. Это противодействует стремлению неживой материи к переходу в неупорядоченное состояние.

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 и внутриклеточных микроструктур и индивидуальных химических соединений. Взаимодействие 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 программу, конечный результат которой состоит в воспроизведении этой программы и самого набора молекул, т. е. жизни.

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

Способность к точному самовоспроизведению и самосборке (см. 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. А потомство позвоночных животных за счет наследования генов в основном удивительно похоже на родителей.

Способность изменяться со временем путем последовательной эволюции. Чтобы выжить при изменении внешних условий, организмы понемногу изменяют наследуемые стратегии выживания. Результатом эволюции является огромное многообразие форм жизни, внешне весьма различных (рис. 1-2), но в сущности связанных общим происхождением. Эта фундаментальная общность всех живых организмов на молекулярном уровне выражается в сходстве последовательностей генов и структур белков.

Несмотря на эти общие свойства и единство жизни, основополагающие обобщения для всех живых организмов сделать сложно. Разнообразие жизни на Земле огромно. Диапазон условий существования организмов потрясающий — от горячих источников до арктической тундры и от кишечника животных до студенческих общежитий — обеспечивается широким диапазоном специфических биохимических



Рис. 1-1. Некоторые признаки живой материи. а) Электронная микрофотография окрашенного тонкого среза секреторных клеток поджелудочной железы иллюстрирует сложность строения живой ткани на микроуровне; б) мексиканский сокол получает необходимые ему питательные вещества, поедая более мелких птиц; в) биологическое воспроизводство характеризуется изумительной точностью.



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), состоящих 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 Старшего (1626–1679) «Сады Эдема».

приспособлений в пределах общей химической структуры. Для большей ясности в нашей книге мы иногда рискуем делать обобщения, которые, возможно, несовершенны, но полезны. Кроме того, мы часто обращаем внимание на исключения из этих обобщений, которые могут подтверждать написанное.

Биохимия на молекулярном уровне описывает структуру, механизмы и химические процессы, свойственные всем организмам, и формулирует принципы организации, лежащие в основе любых форм 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 этой вступительной главе мы кратко остановимся на описании клеточных, химических, физических и генетических основ биохимии и

общего принципа эволюции и поговорим о происхождении жизни и об эволюции множества существующих ныне видов живых организмов. При изучении книги полезно возвращаться к этой главе, чтобы вспомнить изложенный здесь фундаментальный материал.

1.1. Принципы организации клетки

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

Клетки — структурные и функциональные единицы 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 соединены 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



Рис. 1-3. Универсальные элементы строения живой клетки. Все клетки имеют ядро или нуклеоид (содержащие ДНК), плазматическую мембрану и цитоплазму. Цитозолем называют часть цитоплазмы, которая остается в супернатанте после разрушения плазматической мембраны в мягких условиях и центрифугирования клеточного экстракта при 150 000 g в течение 1 ч. В эукариотических клетках содержатся различные окруженные мембраной органеллы (такие как митохондрии и хлоропласты) и крупные надмолекулярные структуры (например, рибосомы), которые при центрифугировании в таких условиях осаждаются и могут быть выделены.

и деление (дробление) клетки происходят без нарушения целостности мембраны.

Внутреннее пространство, ограниченное плазматической мембраной, заполнено **цитоплазмой** (см. рис. 1-3), представляющей собой водный раствор (**цитозоль**) с множеством суспендированных в нем частиц, выполняющих разнообразные функции. Эти нерастворимые компоненты (заключенные в мембрану органеллы, такие как митохондрии и хлоропласты, или надмолекулярные структуры, такие как **рибосомы** и **протеасомы**, осуществляющие соответственно синтез и расщепление белков) осаждаются при центрифугировании при 150 000 g (g — ускорение свободного падения). В супернатанте остается цитозоль — высококонцентрированный раствор ферментов и кодирующих их молекул РНК, низкомолекулярных компонентов (аминокислот и нуклеотидов), из которых построены эти макромолекулы, сотен видов небольших органических молекул, называемых **метаболитами**, промежуточных продуктов биосинтеза и расщепления биологических молекул, **коферментов**, необходимых для осуществления множества ферментативных реакций, а также неорганических ионов (например, K^+ , Na^+ , Mg^{2+} и Ca^{2+}).

Все клетки, по крайней мере в определенный период своей жизни, имеют **ядро** (или **нуклеоид**), в котором хранится и реплициру-

ется **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, ранее называли **прокариотами** (от греч. *pro* — до и *karyon* — ядро), однако теперь среди них выделяют отдельно домен архей и домен бактерий (см. ниже).

Размеры клеток ограничены диффузией

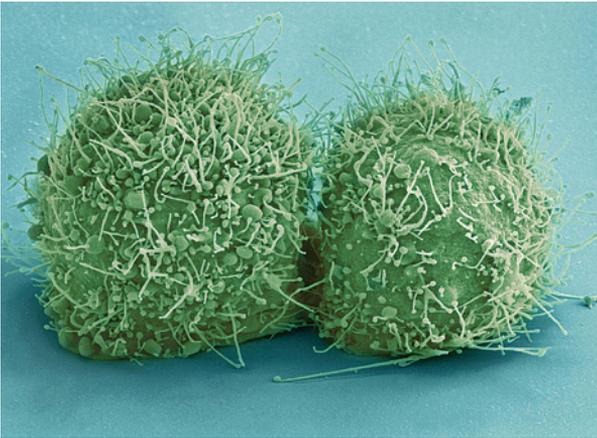
Большинство клеток имеют микроскопические размеры и не видимы невооруженным глазом. Диаметр клеток животных и растений от 5 до 100 мкм, а длина большинства клеток одноклеточных микроорганизмов обычно не превышает 1–2 мкм. Что ограничивает размеры клетки? Нижний предел, по всей видимости, определяется минимальным количеством необходимых клетке биомолекул разных видов. У самых маленьких клеток бактерий — микоплазм — диаметр 300 нм, а 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 цитоплаз-

мы. 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. Кислород — это лишь одно из многих низкомолекулярных химических веществ, которые проникают в разные части клетки извне, и для всех этих веществ справедливы те же ограничения, связанные с отношением площади поверхности клетки к ее объему. Многие клетки животных имеют складчатую или изогнутую поверхность, чтобы повысить это отношение и ускорить захват веществ из окружающей среды (рис. 1-4).

а



б

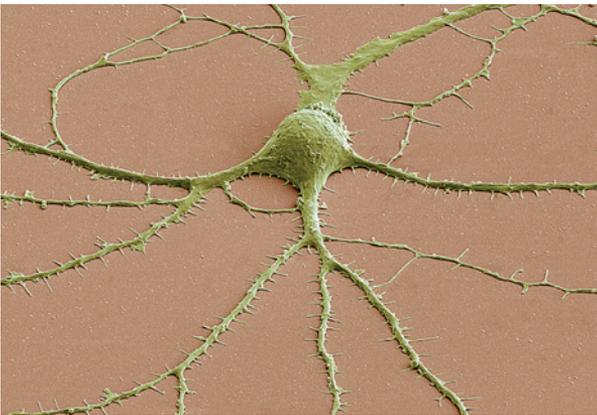


Рис. 1-4. Большинство клеток животных имеют сложно устроенную поверхность. Сканирующая электронная микроскопия позволяет рассмотреть: а) шероховатую поверхность клеток линии HeLa — культивируемых в лаборатории человеческих раковых клеток; б) нейрон с множеством отростков, способных осуществлять контакт с другими нейронами.

Выделяют три домена живых организмов

Развитие технологии быстрого и недорогого секвенирования последовательностей ДНК в значительной мере способствовало углублению наших представлений об эволюционных связях между организмами. Сходство генов разных организмов позволяет анализировать ход эволюции. В результате анализа генетического сходства каждый организм можно отнести к одной из трех больших групп (доменов) — трех ветвей эволюции, происходящих от общего предшественника (рис. 1-5). По биохимическим свойствам различают две большие группы одноклеточных микроорганизмов — **бактерии** и **археи**. Бактерии населяют почву, поверхностные водоемы, а также ткани живых или разлагающихся организмов. 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,

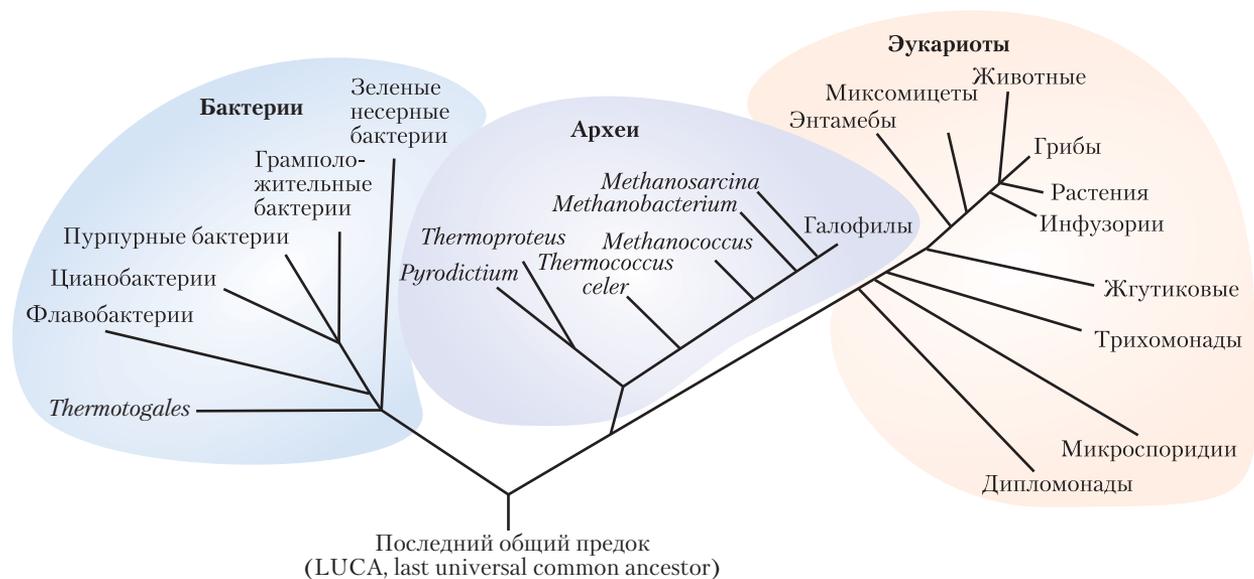


Рис. 1-5. Филогения трех доменов живых организмов. Филогенетическое родство часто иллюстрируют с помощью подобного «фамильного» дерева. Основой для построения этого дерева служит сходство нуклеотидных последовательностей рибосомной РНК внутри каждой группы: чем больше сходство последовательностей, тем ближе располагаются ветви, так что расстояние между двумя ветвями отражает степень расхождения двух последовательностей. Филогенетические деревья также могут быть построены на основе сходства последовательностей аминокислот в отдельном белке. Например, на основе сравнения последовательностей белка GroEL (бактериальный белок, который участвует в сворачивании белков) построено дерево, показанное на рис. 3-35. На рис. 3-36 представлено «консенсусное» дерево, при построении которого для получения более точных результатов эволюционного сродства групп организмов использовано несколько параметров сравнения. Секвенирование геномов широкого спектра бактерий, архей и эукариот подтверждает двухдоменную модель, согласно которой эукариоты являются частью домена архей. По мере расшифровки все большего числа геномов может быть создана одна модель, в наибольшей степени отвечающая всем накопленным данным.

археи более близкие родственники 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 отсутствует, 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, — **облигатные** (строгие) анаэробы: в присутствии кислорода они погибают. Другие — **факультативные** анаэробы, они могут жить и без кислорода, и при его наличии.

эробы, они могут жить и без кислорода, и при его наличии.

Организмы различаются по способу получения энергии и субстратам, используемым для биосинтеза

Организмы можно классифицировать в соответствии с тем способом, с помощью которого они получают энергию и углерод, необходимые для синтеза (рис. 1-6). В зависимости от источника энергии выделяют две большие группы организмов: **фототрофы** (от греч. *trophe* — питание) используют солнечный свет, а **хемотрофы** добывают энергию путем окисления топливных молекул. Некоторые хемотрофы

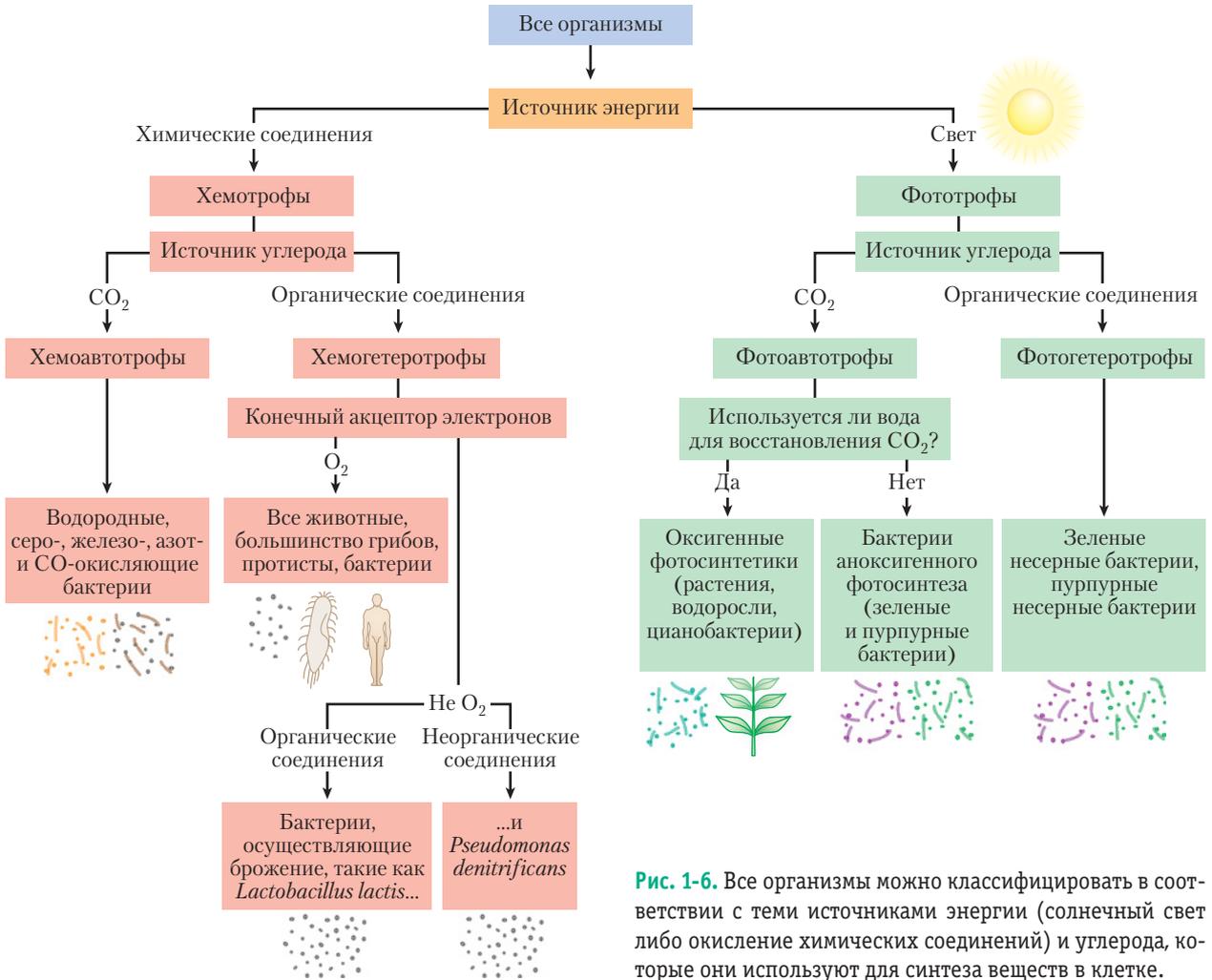


Рис. 1-6. Все организмы можно классифицировать в соответствии с теми источниками энергии (солнечный свет либо окисление химических соединений) и углерода, которые они используют для синтеза веществ в клетке.

окисляют неорганические вещества, например HS^- до элементарной серы S^0 , S^0 до SO_4^{2-} , NO_2^- до NO_3^- , а Fe^{2+} до Fe^{3+} . Фототрофы и хемотробы можно далее подразделить на организмы, которые могут самостоятельно синтезировать все биологические молекулы непосредственно из CO_2 (**автотрофы**), и организмы, которые нуждаются в уже готовых органических молекулах, синтезированных другими организмами (**гетеротрофы**). Соединив эти термины, можно описать тип питания любого организма. Например, цианобактерии — фотоавтотрофы, а человек — хемогетеротроф. Можно провести и еще более тонкие разграничения, причем многие организмы в разных условиях могут получать энергию и углерод из разных источников и разными путями.

Между бактериями и археями много общего, но и множество важных различий

Самая изученная бактерия — кишечная палочка *Escherichia coli* — в норме вполне безопасный обитатель кишечника человека. Клетка *E. coli* (рис. 1-7, а) овальной формы; ее длина составляет примерно 2 мкм, а диаметр чуть менее 1 мкм. Но есть также бактерии сферической и палочковидной форм, некоторые из них намного крупнее, чем *E. coli*. Клетка кишечной палочки 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 пеп-

тидогликанами, которые придают клетке жесткость и определенную форму. Плазматическая мембрана вместе с внешними по отношению к ней слоями образует **клеточную оболочку**. Плазматическая мембрана бактерий состоит из тонкого двойного слоя липидов с белковы-

ми включениями. Плазматическая мембрана архей имеет аналогичное строение, однако их липиды паразитическим образом отличаются от липидов бактерий (см. рис. 10-11). Отдельные группы бактерий и архей различаются по строению клеточной оболочки (рис. 1-7, б-г).

а *E. coli*

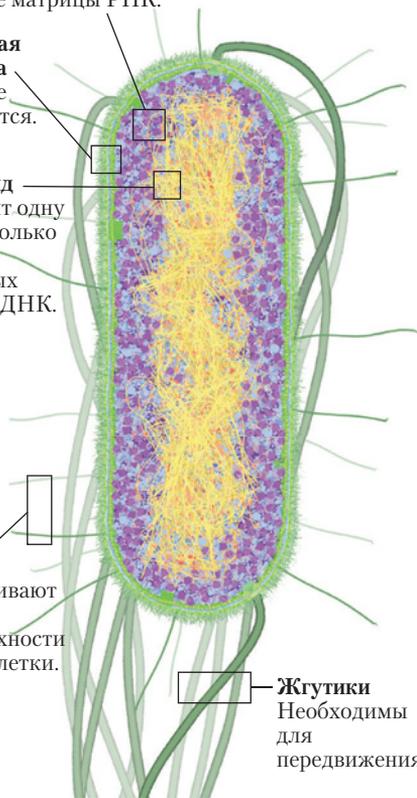
Рибосомы бактерий и архей меньше эукариотических, но играют ту же роль — участвуют в синтезе белка на основе матрицы РНК.

Клеточная оболочка
Строение различается.

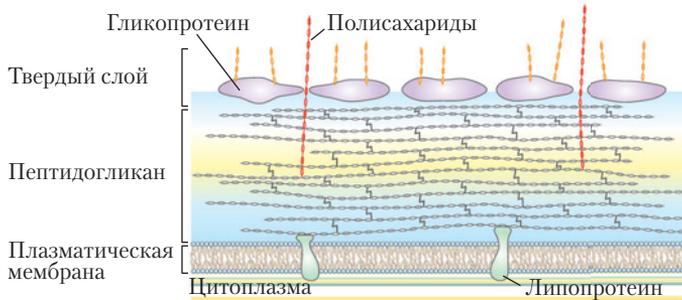
Нуклеоид
Содержит одну или несколько длинных кольцевых молекул ДНК.

Пили
Обеспечивают адгезию на поверхности другой клетки.

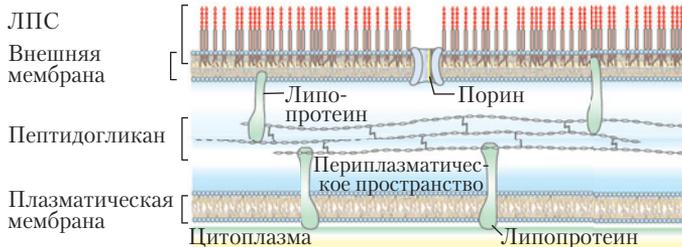
Жгутики
Необходимы для передвижения.



б Грамположительная бактерия



в Грамотрицательная бактерия (показана слева)



г *Methanothermus*, экстремально термоустойчивый архей

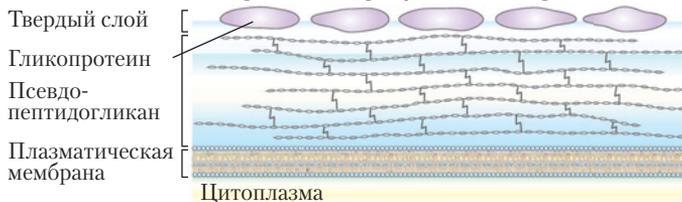


Рис. 1-7. Некоторые общие структурные элементы клеток бактерий и архей. а) Изображение *E. coli* дано с сохранением масштаба, чтобы показать основные общие свойства. б) Клеточная стенка грамположительных бактерий состоит из толстого твердого слоя пептидогликана снаружи от одинарной мембраны. В пептидогликан вкраплены различные полисахариды и другие сложные полимеры, а сверху расположен пористый «твердый слой», состоящий из гликопротеинов. в) *E. coli* относится к грамотрицательным бактериям, у нее двойная мембрана. На наружной стороне внешней мембраны находятся липополисахариды (ЛПС), а на внутренней стороне — фосфолипиды. Внешняя мембрана пронизана белковыми каналами (поринами), которые пропускают небольшие молекулы, но не белки. Внутренняя (плазматическая) мембрана состоит из фосфолипидов и белков, она непроницаема ни для больших, ни для малых молекул. Между мембранами находится периплазматическое пространство с тонким слоем пептидогликана, который придает клетке форму и жесткость, но не окрашивается по Граму. г) Клеточные стенки архей различаются по составу и строению, но все состоят из одной мембраны, покрытой внешней оболочкой, состоящей либо из похожего на пептидогликан вещества, либо из пористого белкового (твердого) слоя, либо содержащей оба слоя.

Бактерии, которые называют грамположительными, поскольку они окрашиваются по Граму (метод окрашивания клеток, предложенный Гансом Грамом в 1882 г.), поверх плазматической мембраны покрыты еще и толстым слоем пептидогликана, но у них нет внешней мембраны. Грамотрицательные бактерии окружены внешней мембраной, состоящей из двойного липидного слоя, в который встроены сложные липополисахариды и белки порины. Эти белки представляют собой трансмембранные каналы, позволяющие низкомолекулярным веществам и ионам проходить через внешнюю мембрану. Внешняя оболочка, покрывающая плазматическую мембрану клеток архей, может иметь разное строение, но в любом случае археи тоже покрыты слоем пептидогликана или белка, который придает клеткам необходимую жесткость.

В цитоплазме *E. coli* содержится около 15 000 рибосом, от десяти до тысячи копий каждого из примерно 1000 различных ферментов, а также 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, встречаются 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 манипуляций и очень широко используются молекулярными генетиками (см. гл. 9).

Другие виды бактерий, а также архей содержат аналогичный набор биологических молекул, однако у каждого вида есть своя физическая и метаболическая специфика, связанная со средой обитания и типом питания. Например, внутренняя мембрана цианобактерий позволяет усваивать энергию света (см. рис. 20-27, т. 2). Многие археи живут в экстремальных условиях и биохимически адаптированы к выживанию при экстремальных значениях температуры, давления или концентрации соли. Различия в строении рибосом позволили ученым

впервые предположить, что бактерии и археи относятся к разным доменам. Большинство бактерий (включая *E. coli*) существуют как отдельные клетки, но часто скапливаются, образуя биопленки или маты — агрегаты множества отдельных клеток, сцепленных друг с другом либо в водной фазе, либо на поверхности каких-то твердых частиц. Клетки некоторых видов бактерий (например, миксобактерии) демонстрируют примитивные формы социального поведения, образуя многоклеточные агрегаты в ответ на сигналы соседних клеток.

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

Типичные эукариотические клетки (рис. 1-8) во много раз превышают по размеру бактериальные, обычно их диаметр от 5 до 100 мкм, а объем в тысячи или миллионы раз больше объема бактериальных клеток. Отличительной особенностью эукариот является наличие ядра и многочисленных заключенных в мембраны органелл со специфическими функциями. Среди них следует назвать **митохондрии**, где происходит большая часть реакций, обеспечивающих клетку энергией, **эндоплазматический ретикулум** и **аппарат Гольджи**, которые играют важнейшую роль в синтезе и модификации липидов и мембранных белков, **пероксисомы**, где происходит окисление длинноцепочечных жирных кислот, и **лизосомы**, наполненные протеолитическими ферментами для расщепления и уничтожения ненужных компонентов клетки. Растительные клетки, кроме того, содержат **вакуоли** (где запасается большое количество органических кислот) и **хлоропласты** (где в процессе фотосинтеза под действием солнечного света происходит синтез АТФ) (рис. 1-8). В цитоплазме многих клеток присутствуют гранулы или капельки запасных питательных веществ, например крахмала или жира.

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.

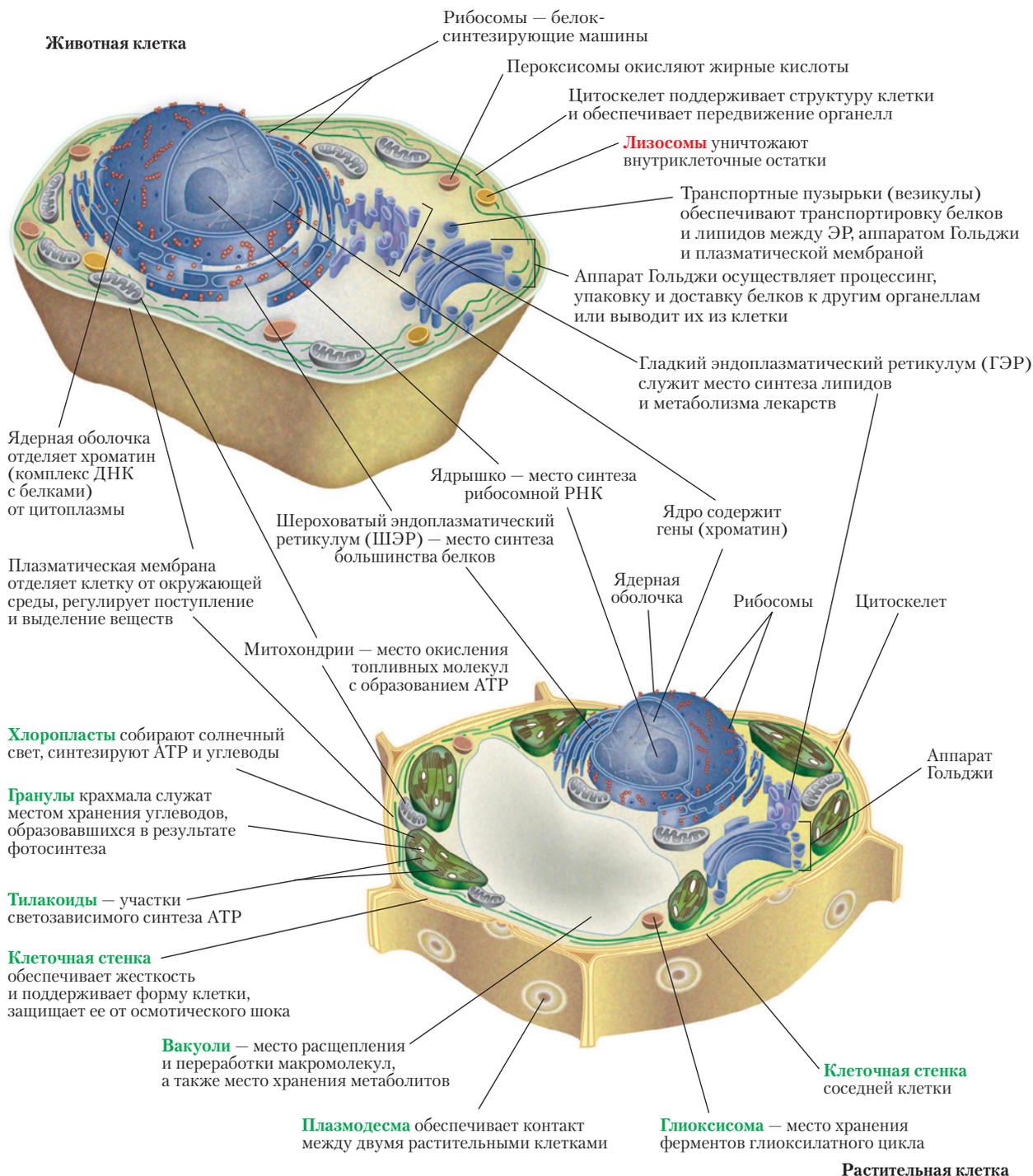


Рис. 1-8. Строение эукариотической клетки. Схематически изображены клетки двух основных типов: *вверху* — животная клетка, *внизу* — растительная клетка. Клетки растений обычно имеют диаметр от 10 до 100 мкм, а животные клетки — от 5 до 30 мкм. Структуры, которые выделены красным цветом, присутствуют только в животных клетках, а выделенные зеленым — только в растительных. Клетки эукариотических микроорганизмов (например, протистов и грибов) содержат такие же структуры, какие содержат клетки растений и животных, а кроме того, во многих из них также есть специализированные органеллы, которые здесь не изображены.

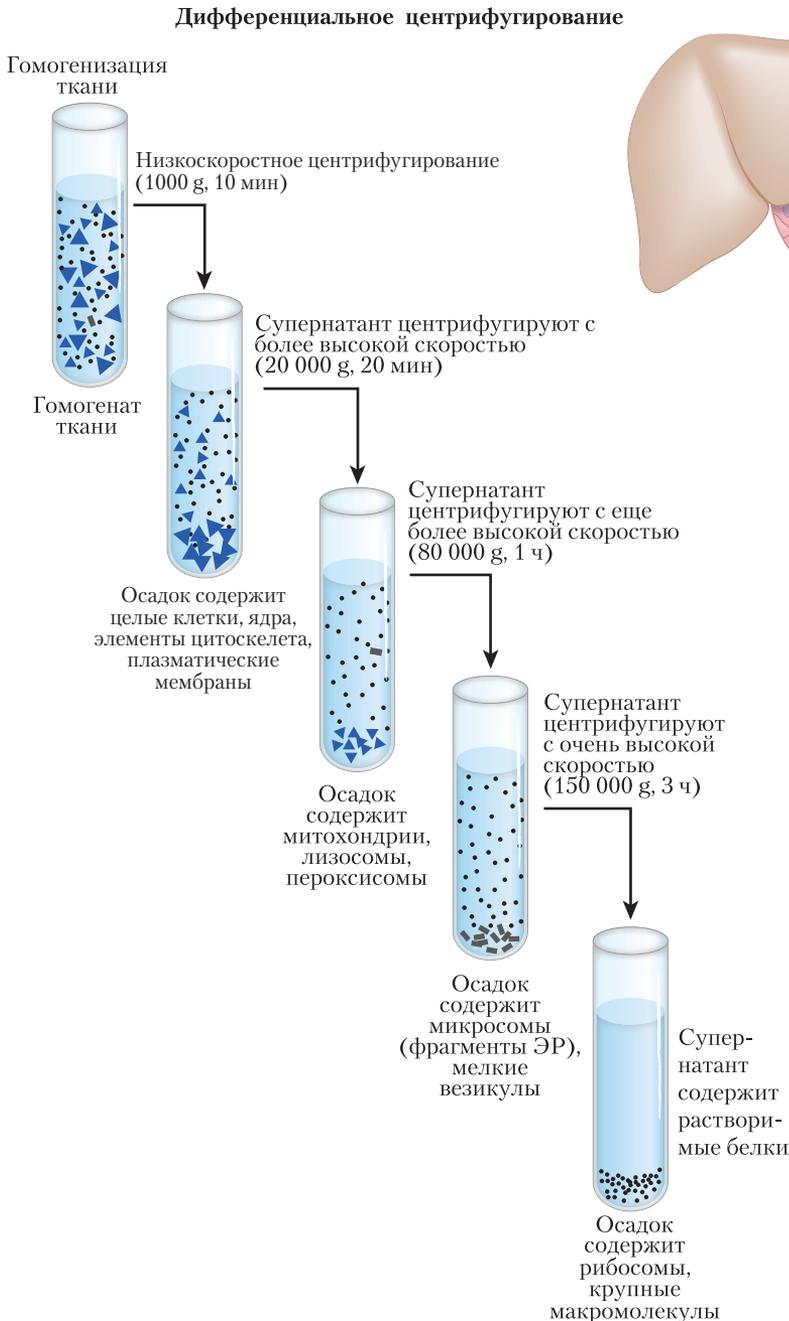


Рис. 1-9. Разделение субклеточных структур ткани. Для получения внутриклеточных органелл ткань, например печень, сначала подвергают механической гомогенизации для разрушения клеток и диспергирования их содержимого в буфере. Раствор сахарозы обеспечивает практически такое же осмотическое давление, какое существует внутри клеточных органелл, что препятствует проникновению в органеллы воды, их разбуханию и разрушению (см. рис. 2-13). Крупные и мелкие частицы в суспензии можно разделить центрифугированием с разными скоростями. Крупные частицы осаждаются быстрее, чем мелкие, растворенные вещества не осаждаются. При аккуратном подборе условий центрифугирования можно разделить внутриклеточное содержимое на фракции для дальнейшего биохимического анализа.

При обычной процедуре фракционирования (рис. 1-9) 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.

Эти методы позволили установить, что, например, лизосомы содержат гидролитические ферменты, митохондрии — ферменты, обеспечивающие окисление, а хлоропласты — фото-

синтетические пигменты. Выделение органеллы, содержащей определенный фермент, часто является первой стадией очистки данного фермента.

Цитоплазма содержит цитоскелет и очень динамична

С помощью флуоресцентной микроскопии можно различить несколько типов белковых филаментов, пересекающих крест-накрест эукариотическую клетку и образующих трехмерную сеть, называемую **цитоскелетом**. У эукариотических клеток существует три основных типа цитоплазматических фибрилл (нитей) — это актиновые филаменты, микротрубочки и промежу-

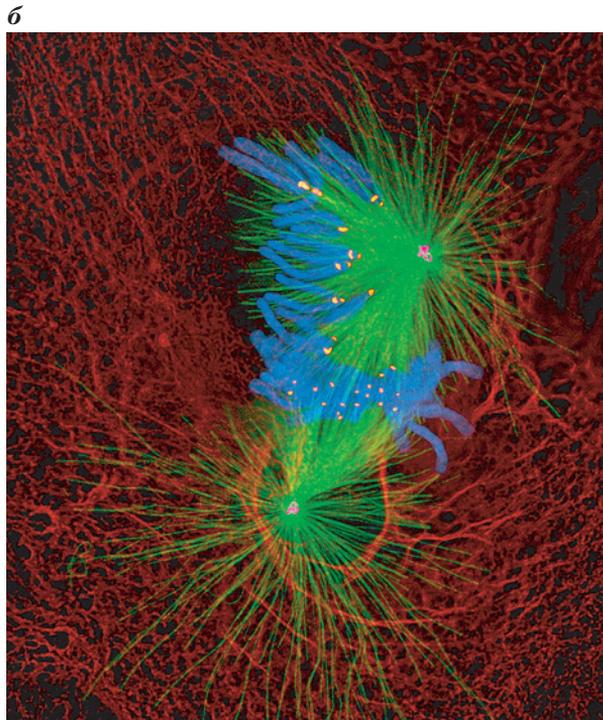
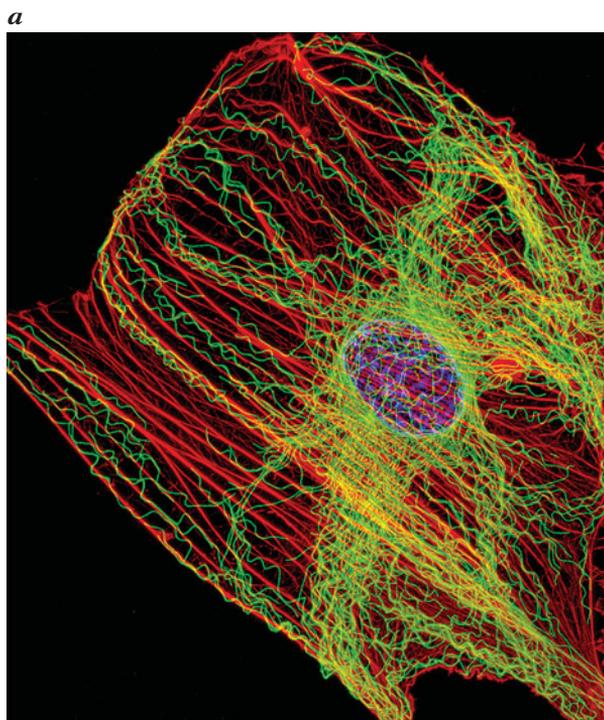


Рис. 1-10. Три типа волокон цитоскелета: актиновые филаменты, микротрубочки и промежуточные филаменты. Клеточные структуры можно пометить с помощью антител (узнающих определенные белки) с ковалентно присоединенной флуоресцентной меткой. С помощью флуоресцентного микроскопа в обработанных таким образом клетках можно увидеть соответствующие структуры. *а*) Клетка из культуры фибробластов. В красный цвет окрашены пучки актиновых филаментов, 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 филаменты, построенные из кератина (красный цвет), служат для поддержания структуры клетки.

точные филаменты (**рис. 1-10**); 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 обеспечивают передвижение 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 разбираются на составляющие их белковые субъединицы 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. (У бактерий для осуществления аналогичной функции существуют актиноподобные белки.)

Таким образом, наш краткий обзор позволяет охарактеризовать эукариотическую клетку как клетку, содержащую сложную сеть структурных волокон и ограниченных мембраной компартментов (см. рис. 1-8). Филаменты разбираются и собираются вновь. Окруженные мембраной частицы отпочковываются от одной органеллы и сливаются с другой. Органеллы перемещаются в цитоплазме вдоль белковых филаментов, а энергию для этих перемещений 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 разделением мембран. Эти процессы обеспечивают обмен между цитоплазмой и окружающей средой и позволяют осуществлять секрецию произведенных в клетке продуктов и захват внеклеточных веществ.

Подобная структурная организация цитоплазмы сложна, но далеко не хаотична. Движение и локализация органелл и элементов цитоскелета находятся под строгим контролем. На

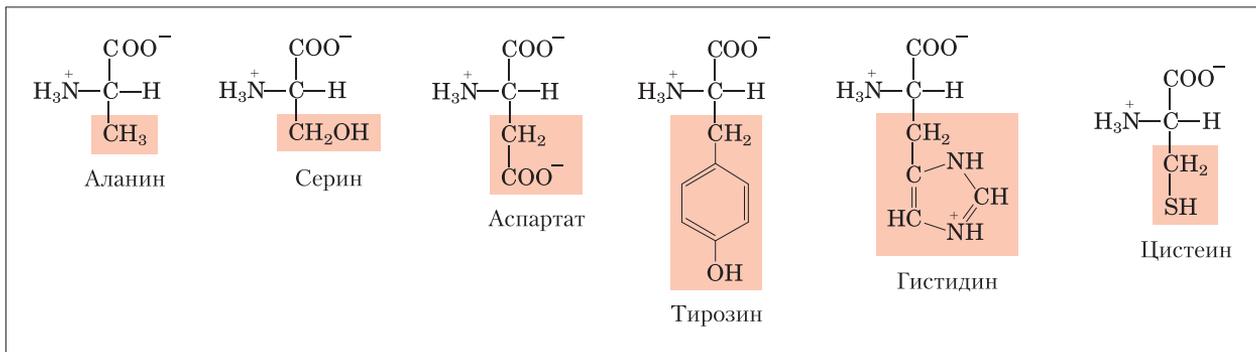
определенных этапах жизни эукариотической клетки происходят серьезные точно спланированные перестройки, такие как митоз. Взаимодействия цитоскелета с органеллами обратимы и имеют нековалентную природу; их регуляцию осуществляют различные внутри- и внеклеточные сигналы.

Клетка может создавать надмолекулярные структуры

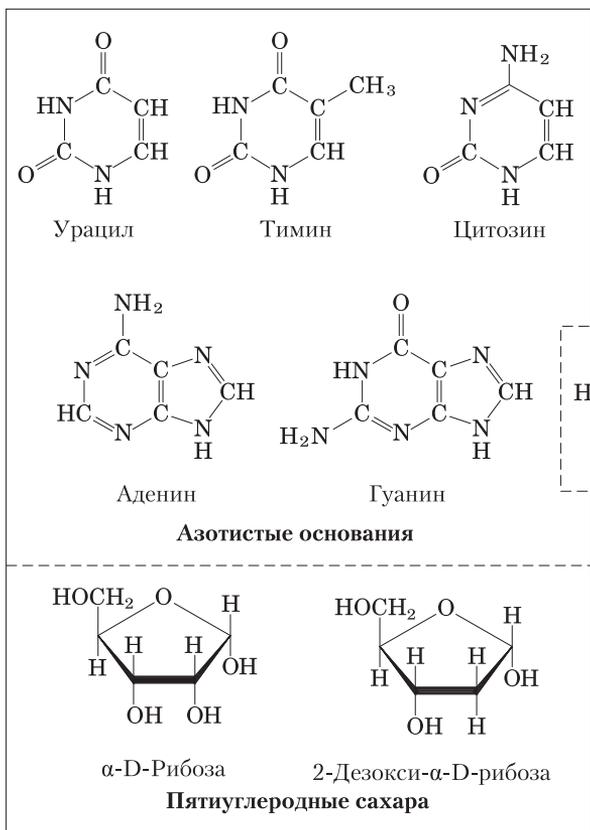
Макромолекулы и их мономерные звенья сильно различаются по размерам (**рис. 1-11**). Размер молекулы аланина менее 0,5 нм. Переносщая кислород молекула гемоглобина в эритроцитах состоит приблизительно из 600 аминокислотных звеньев, организованных в четыре длинные цепи, сложенные в глобулы; нативный гемоглобин достигает в диаметре 5,5 нм. Белки, в свою очередь, гораздо мельче рибосом (диаметр которых 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. 1-12**.

Мономерные звенья белков, нуклеиновых кислот и полисахаридов соединены 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), агрегирование неполярных групп в водных растворах благодаря гидрофобному эффекту (иногда это называют гидрофобными взаимодействиями) и вандерваальсовы взаимодействия (иногда обозначают как силы Лондона), причем все нековалентные взаимодействия характеризуются гораздо меньшей энергией, чем ковалентная связь. Природа этих нековалентных взаимодействий обсуждается в гл. 2. Макромолекулы в надмолекулярных структурах удерживаются большим числом слабых взаимодействий, обеспечивающих уникальную структуру этих комплексов.

а Некоторые аминокислоты



б Компоненты нуклеиновых кислот



в Некоторые компоненты липидов

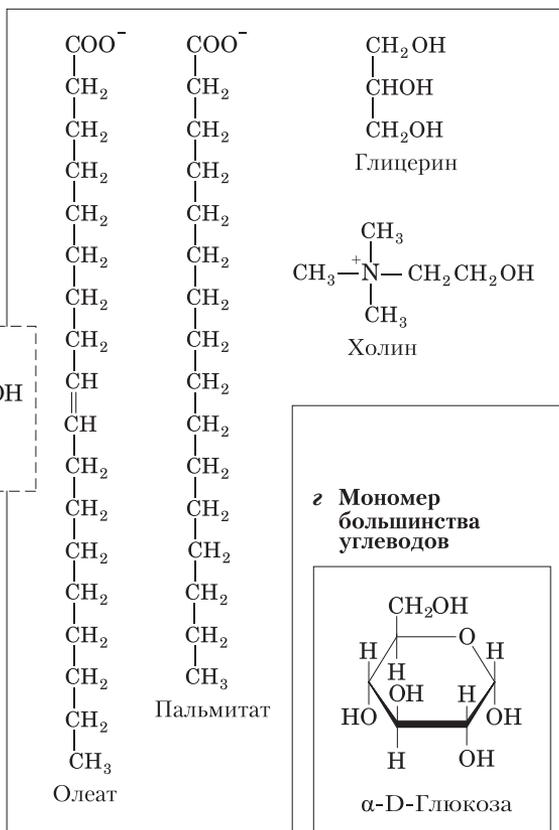


Рис. 1-11. Органические молекулы, из которых построена основная часть клеточного вещества: «биохимический алфавит». а) Шесть из 20 аминокислот, из которых состоят все белки (боковая цепь выделена розовым цветом); б) пять азотистых оснований, два пятиуглеродных сахара и остаток фосфорной кислоты, из которых построены все нуклеиновые кислоты; в) пять компонентов мембранных липидов; г) D-глюкоза — мономерное звено большинства углеводов.

Изучающий биохимию читатель легко убедится в несомненных достоинствах этого классического учебника, который получил особое признание у специалистов за систематичность изложения материала и тщательность в разъяснении трудных вопросов. Здесь приведены определения всех основных терминов, используемых в современной биохимии, и описания наиболее важных экспериментальных методов и технологий. Особо следует отметить великолепные иллюстрации, внимательное изучение которых помогает понять суть описываемых процессов.

В томе 1 рассмотрены химические, физические, генетические и эволюционные основы биохимии, строение и функции различных биомолекул и биомембран, современные методы их анализа и новые продукты биотехнологий, полученные на основе закодированной в ДНК информации, системы передачи сигналов и механизмы биосигнализации. По каждой теме есть интересные задания для самопроверки.

Для студентов и аспирантов биологических, химических, медицинских вузов и для научных работников.