

ЛУЧШИЙ ЗАРУБЕЖНЫЙ УЧЕБНИК



Д. НЕЛЬСОН
М. КОКС

ОСНОВЫ БИОХИМИИ ЛЕНИНДЖЕРА

ПУТИ ПЕРЕДАЧИ
ИНФОРМАЦИИ



ПЕРЕВОД НОВОГО ИЗДАНИЯ

3

**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

3

ПУТИ ПЕРЕДАЧИ ИНФОРМАЦИИ

5-е издание,
переработанное и дополненное

Перевод с английского



Москва
Лаборатория знаний

УДК 578.1
ББК 28.072я73
Н49

Серия основана в 2006 г.
Переводчик: канд. хим. наук Т. П. Мосолова

Нельсон Д.

Н49 Основы биохимии Ленинджера : в 3 т. Т. 3 : Пути передачи информации / Д. Нельсон, М. Кокс ; пер. с англ. — 5-е изд., перераб. и доп. — М. : Лаборатория знаний, 2022. — 434 с. : ил. — (Лучший зарубежный учебник).

ISBN 978-5-00101-310-5 (Т. 3)

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 том 3 вошли часть III «Пути передачи информации», краткие решения задач и ответы на вопросы, предметно-именной указатель по материалу томов 1–3, а также принятые сокращения и словарь терминов. Обсуждаются основная догма молекулярной биологии и ее современное понимание, процессы передачи и хранения генетической информации (репликация, транскрипция, трансляция, репарация и рекомбинация), строение хромосом, механизмы ферментативных процессов, функции различных РНК в клетке, рибозимы, сплайсинг, альтернативный сплайсинг, процессинг. Подробно описаны биосинтез белка, его транспорт к месту назначения и системы расщепления в клетках; регуляция экспрессии генов у бактерий и эукариот. В каждой главе приведены примеры из медицины, молекулярной биологии и смежных областей, а также интересные задания и вопросы.

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 3

ПУТИ ПЕРЕДАЧИ ИНФОРМАЦИИ

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. 47,04. 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 978-5-00101-310-5 (Т. 3)
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-бисфосфоглицератом	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 протетической 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, инозитолтрисфосфат 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

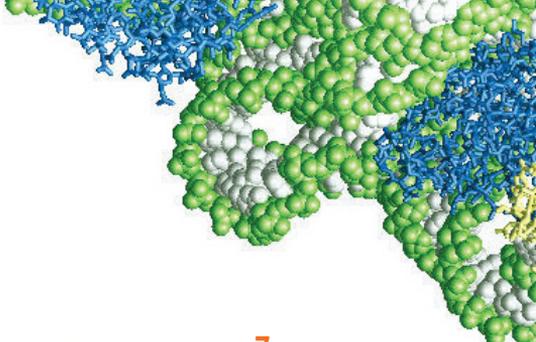
12.11. Онкогены, гены опухолевых супрессоров и программируемая гибель клетки	672	Дефекты в генах опухолевых супрессоров приводят к устранению нормальных ограничителей клеточного деления	677
Онкогены — это мутантные формы генов белков, регулирующих клеточный цикл	673	Апоптоз — программируемая гибель клетки	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

ЧАСТЬ III

Пути передачи информации

Третья, заключительная, часть книги посвящена биохимическим механизмам, лежащим в основе явно противоречивых требований: передачи наследственной информации и эволюции живых организмов. Какова молекулярная основа генетического материала? Как генетическая информация с высокой точностью передается из поколения в поколение? Как возникают редкие изменения в генетическом материале, которые лежат в основе эволюционных процессов? Как генетическая информация превращается в аминокислотные последовательности множества самых разных белков живой клетки?

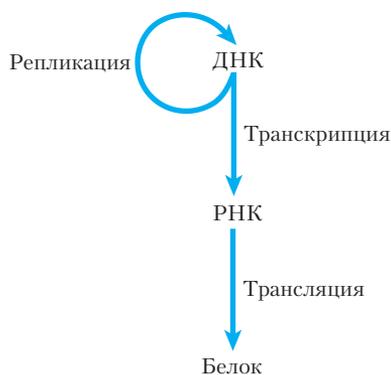
Современное понимание метаболических путей передачи информации сформировалось на стыке генетики, физики и химии — основ современной биохимии. Оно воплотилось в открытие двойной спиральной структуры ДНК, постулированной Джеймсом Уотсоном и Фрэнсисом Криком в 1953 г. (см. рис. 8-13, т. 1). Генетическая теория помогла сформировать концепцию кодирования информации в генах. Физика с помощью рентгеноструктурного анализа позволила определить молекулярную структуру гена. Химия выявила состав ДНК. Особая ценность гипотезы Уотсона–Крика заключается в том, что она смогла обобщить разнообразные наблюдения, полученные в результате исследований в этих различных научных дисциплинах.

- 
- 24 Гены и хромосомы 7
 - 25 Метаболизм ДНК 45
 - 26 Метаболизм РНК 107
 - 27 Метаболизм белка 163
 - 28 Регуляция экспрессии генов 229

Революция в наших представлениях о структуре ДНК неизбежно вызвала вопросы о ее функциях. Двойная спиральная структура сама подсказала механизм копирования ДНК, позволяющий передавать из поколения в поколение закодированную информацию. Открытие матричной и транспортной РНК, а также расшифровка генетического кода позволили понять, как ДНК преобразуется в функциональные белки.

Эти и другие открытия позволили сформулировать основную догму молекулярной биологии, отражающую три главных процесса обработки генетической информации в клетке. Первый процесс — репликация — копирование родительской ДНК и образование на основе материнской ДНК молекулы дочерней ДНК с идентичной последовательностью. Второй процесс — транскрипция, в результате которого часть генетической информации, закодированной в ДНК, превращается в молекулы РНК. Третий процесс — трансляция, при котором генетическая информация, закодированная в РНК, переносится на рибосомы, где транслируется в полипептид с определенной последовательностью аминокислот.

В части III обсуждаются эти и другие процессы, связанные с передачей информации. В гл. 24 мы рассмотрим структуру, топологию и упаковку хромосом и генов. Процессы, лежащие в основе догмы, рассматриваются в гл. 25–27. В заключе-



Основная концепция (догма) молекулярной биологии, которая объясняет главные метаболические пути передачи информации — репликацию, транскрипцию и трансляцию. Говорить, что это «догма», не совсем верно. Ведь эта концепция как догма была предложена Фрэнсисом Криком, когда было мало доказательств, подтверждающих выдвинутые идеи, позже ставшие хорошо обоснованной теорией.

ние мы рассмотрим процесс регуляции экспрессии генетической информации (см. гл. 28).

Важнейший вопрос, обсуждающийся во всех этих главах, касается сложных процессов биосинтеза информационных макромолекул. Сборка нуклеотидов и аминокислот в определенные последовательности нуклеиновых кислот и белков служит для сохранения и точного копирования матрицы, а ведь на этом основана сама жизнь. Можно подумать, что образование фосфодиэфирных связей в ДНК или пептидных связей в белках — тривиальная задача для клеток, обладающих целым арсеналом ферментативных и химических инструментов, описанных в части II. Однако, чтобы учесть механизмы сохранения и передачи информации, нам придется значительно расширить систему наших взглядов, сформулированную на основе анализа метаболических путей. Химические связи должны возникать между конкретными субъединицами информационных биополимеров с минимальной вероятностью появления и закрепления ошибок. Это требование оказывает очень серьезное влияние на термодинамику, химию и энзимологию процессов биосинтеза. Образование пептидной связи требует затраты

энергии, примерно равной 21 кДж/моль, и может происходить с участием относительно простых ферментов, выступающих в качестве катализаторов. Но для образования связи между двумя определенными аминокислотами в конкретной точке полипептида требуется примерно 125 кДж/моль, причем в этом процессе задействовано более 200 ферментов, молекул РНК и специфических белков. Химический процесс образования пептидной связи тот же самый, но здесь подключаются дополнительные процессы, гарантирующие образование этой связи строго между определенными аминокислотами. Информация стоит дорого.

Еще одна важная тема, затрагиваемая в части III, касается динамического взаимодействия между нуклеиновыми кислотами и белками. За исключением тех редких случаев, когда в роли катализаторов выступают молекулы РНК (эта тема обсуждается в гл. 26 и 27), метаболические процессы, связанные с передачей информации, катализируются и регулируются белками. Изучение этих ферментов и других белков имеет не только научное, но и прикладное значение, поскольку позволяет применять их в технологиях, основанных на рекомбинантных ДНК (см. гл. 9, т. 1).

И вновь возвратимся к теме эволюции. Многие процессы, рассмотренные в части III, возникли миллиарды лет назад, а некоторые прослеживаются вплоть до последнего универсального общего предшественника — LUCA (от англ. *last universal common ancestor*). Рибосомы, практически весь трансляционный аппарат и некоторые элементы транскрипционного аппарата есть у всех живых организмов на нашей планете. Генетическую информацию можно рассматривать в качестве своеобразных молекулярных часов, которые позволяют установить родственные отношения между видами. Общие информационные пути связывают человека со всеми ныне живущими на Земле организмами, а также со всеми прежде существовавшими видами. Изучение этих путей помогает ученым приоткрыть занавес в первом акте пьесы, повествующей о возникновении жизни на Земле.

Гены и хромосомы

24.1. Элементы хромосом 7

24.2. Сверхспирализация ДНК 14

24.3. Структура хромосом 27

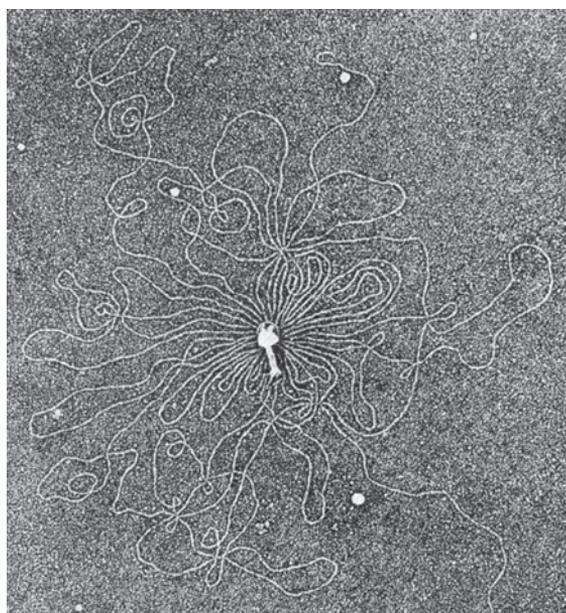
Размер ДНК предлагает нам интересную биологическую загадку. Поскольку молекулы ДНК обычно намного длиннее клеток или вирусных частиц, которые их содержат (**рис. 24-1**), возникает вопрос: как они помещаются в клетке или в вирусе? Чтобы ответить на него, следует перейти от рассмотрения вторич-

ной структуры ДНК (см. гл. 8, т. 1) к ее удивительной третичной структуре, лежащей в основе строения **хромосом** — хранилища генетической информации. В начале главы мы рассмотрим основные элементы хромосом, а затем остановимся на обсуждении их размера и организации. Далее мы обратимся к топологии ДНК и обсудим варианты скручивания и суперскручивания молекул. В заключение мы обсудим взаимодействия ДНК с белками, способствующие компактной укладке хромосом.

24.1. Элементы хромосом

Клеточная ДНК содержит гены и межгенные области; и те и другие могут выполнять жизненно важные функции. Более сложные геномы, например геномы эукариот, нуждаются в более сложных уровнях организации хромосом, что проявляется в их структурных особенностях. Мы начнем с рассмотрения различных типов последовательностей ДНК и структурных элементов хромосом.

Рис. 24-1. Белковый капсид бактериофага T2 окружен единственной линейной молекулой ДНК этого фага. В результате лизиса бактериофага в дистиллированной воде ДНК вышла из капсида и распространилась по поверхности воды. Неповрежденная частица бактериофага T2 состоит из головки и хвоста, с помощью которого бактериофаг прикрепляется к внешней поверхности бактериальной клетки. Вся ДНК, показанная на этой электронной микрофотографии, обычно упакована внутри головки фага.



0,5 мкм

Гены — это участки молекул ДНК, кодирующие полипептиды и молекулы РНК

За последнее столетие наше представление о генах существенно изменилось. Ранее геном называли участок хромосомы, кодирующий или определяющий один признак, или **фенотипическое** (видимое) свойство, например цвет глаз. В 1940 г. Джордж Бидл и Эдвард Тейтем предложили молекулярное определение гена. Ученые обрабатывали споры гриба *Neurospora crassa* рентгеновским излучением и другими агентами, вызывающими изменения в последовательности ДНК (**мутации**), и обнаружили мутантные штаммы гриба, утратившие некоторые специфические ферменты, что в некоторых случаях приводило к нарушению целого метаболического пути. Бидл и Тейтем пришли к выводу, что ген — это участок генетического материала, который определяет или кодирует один фермент. Так появилась гипотеза «**один ген — один фермент**». Позднее эта концепция была расширена до определения «**один ген — один полипептид**», поскольку многие гены кодируют белки, не являющиеся ферментами, а полипептид может оказаться субъединицей сложного белкового комплекса.

Современное биохимическое определение гена еще более конкретно. **Генами** называются все участки ДНК, кодирующие первичную последовательность конечных продуктов, к которым относятся полипептиды или РНК, обладающие структурной или каталитической функцией. Наряду с генами ДНК содержит и другие последовательности, выполня-

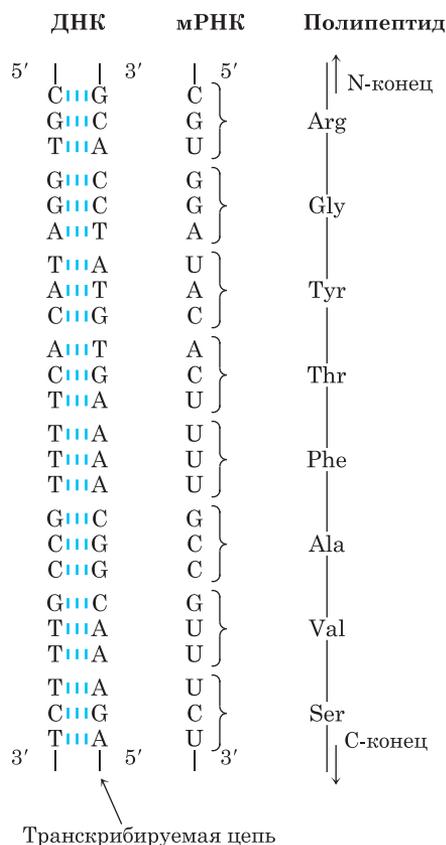


Рис. 24-2. Соответствие (колинеарность) между кодирующими участками ДНК, мРНК и аминокислотной последовательностью полипептидной цепи. Триплеты нуклеотидов в ДНК определяют аминокислотную последовательность белка при посредничестве мРНК. Одна из цепей ДНК играет роль матрицы для синтеза мРНК, нуклеотидные триплеты (кодоны) которой комплементарны триплетам ДНК. У некоторых бактерий и многих эукариот кодирующие последовательности прерываются некодирующими участками (так называемыми интронами).



Джордж Бидл,
1903–1989



Эдвард Тейтем,
1909–1975

ющие исключительно регуляторные функции. **Регуляторные последовательности** могут обозначать начало или конец генов, влиять на транскрипцию или указывать место инициации репликации или рекомбинации (см. гл. 28). Некоторые гены могут экспрессироваться разными путями, при этом один и тот же участок ДНК служит матрицей для образования разных продуктов. Соответствующие механизмы транскрипции и трансляции описаны в гл. 26–28.

Мы можем приблизительно рассчитать минимальный размер гена, кодирующего средний белок. В гл. 27 подробно рассказано о том,

что каждая аминокислота в полипептидной цепи кодируется последовательностью из трех нуклеотидов (рис. 24-2); последовательности этих триплетов (кодонов) соответствуют цепочке аминокислот в полипептиде, который кодируется данным геном. Полипептидная цепь из 350 аминокислотных остатков (цепь средней длины) соответствует последовательности из 1050 п. н. Однако многие гены эукариот и некоторые гены прокариот прерываются сегментами ДНК, не несущими информации о белке, и поэтому оказываются значительно длиннее, чем показывает простой расчет.

Сколько генов в одной хромосоме? Хромосома прокариота *Escherichia coli*, чей геном полностью расшифрован, представляет собой кольцевую молекулу ДНК (на самом деле это не правильный круг, а, скорее, петля без начала и конца), состоящую из 4 639 675 п. н. В этой последовательности содержится примерно 4300 генов белков и еще 157 генов структурных или каталитических молекул РНК. В геноме человека примерно 3,1 млрд пар нуклеотидов, соответствующих почти 20 000 генам, расположенным на 24 разных хромосомах.

Молекулы ДНК гораздо длиннее клеток или вирусов, которые их содержат

Молекулы хромосомной ДНК обычно на много порядков длиннее, чем клетки или вирусные частицы, в которых они размещаются (табл. 24-1; см. рис. 24-1). Это относится ко всем классам организмов и к вирусам.

Вирусы. Вирусы не могут жить вне другого организма, вне жизнеспособной клетки. Скорее,

их можно назвать внутриклеточными паразитами, использующими ресурсы клетки-хозяина для размножения. Многие вирусные частицы состоят только из генома (обычно одной молекулы РНК или ДНК), окруженного белковой оболочкой.

Геномы почти всех вирусов растений и некоторых вирусов бактерий и животных состоят из РНК. Такие геномы обычно небольшого размера. Например, геномы ретровирусов млекопитающих, таких как ВИЧ, содержат около 9000 нуклеотидов, а бактериофаг Q β — 4220 нуклеотидов. Геномы обоих вирусов представляют собой одноцепочечную РНК.

Геномы ДНК-содержащих вирусов намного крупнее (табл. 24-1). Многие молекулы ДНК вирусов какую-то часть жизненного цикла находятся в замкнутой кольцевой форме. При репликации вируса в клетке хозяина могут появляться специфические формы вирусных ДНК, называемые **репликативными формами**; например, многие линейные молекулы ДНК становятся кольцевыми, а все одноцепочечные ДНК образуют димеры. Типичным ДНК-содержащим вирусом среднего размера является бактериофаг λ , инфицирующий *E. coli*. Репликативная форма ДНК фага λ внутри клеток представлена в форме кольцевой двухцепочечной спирали. Двухцепочечная ДНК содержит 48 502 п. н., а длина ее контура составляет 17,5 мкм. Геном бактериофага ϕ X174 тоже содержит ДНК, но его размер намного меньше; в вирусной частице ДНК представлена в виде одноцепочечной кольцевой молекулы, а двухцепочечная репликативная форма содержит 5386 п. н. Хотя вирусные геномы маленькие, длина их ДНК в сотни раз больше, чем размер самих вирусных частиц, содержащих эти молекулы ДНК (табл. 24-1).

Таблица 24-1 Размеры ДНК и вирусных частиц некоторых вирусов бактерий (бактериофагов)			
Вирус	Размер вирусной ДНК, п. н.	Длина вирусной ДНК, нм	Длина вирусной частицы, нм
ϕ X 174	5 386	1 939	25
T7	39 936	14 377	78
λ	48 502	17 460	190
T4	168 889	60 800	210

Примечание. Размер ДНК указан для репликативной (двухцепочечной) формы. Длину ДНК оценивали, считая размер пары нуклеотидов равным 3,4 Å (см. рис. 8-13, т. 1).

Бактерии. В одной клетке *E. coli* содержится примерно в 100 раз больше ДНК, чем в частице бактериофага λ . Хромосома клетки *E. coli* представляет собой одну двухцепочечную кольцевую молекулу ДНК. Она состоит из 4 641 652 п. н. и достигает в длину пример-

но 1,7 мм, что превышает длину самой клетки *E. coli* приблизительно в 850 раз (рис. 24-3). Помимо крупной кольцевой хромосомы в составе нуклеоида многие бактерии содержат одну или несколько маленьких кольцевых молекул ДНК, свободно располагающихся в цитозоле. Такие

Рис. 24-3. Клетка бактерии и ее ДНК. Длина хромосомы *E. coli*, изображенной в линейной форме (1,7 мм), относительно длины типичной клетки *E. coli* (2 мкм).

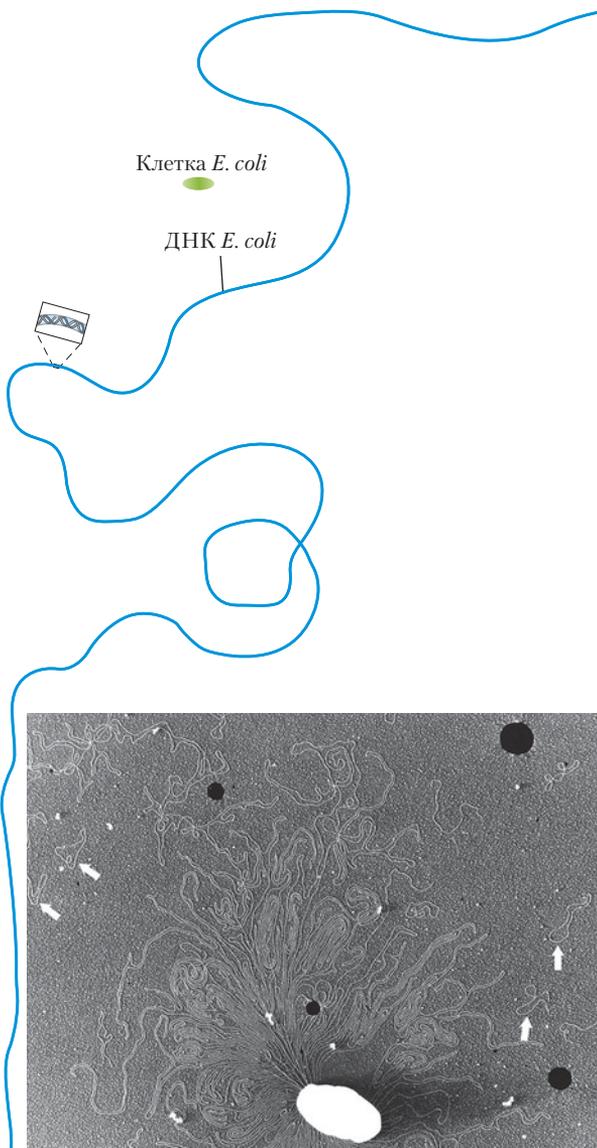


Рис. 24-4. ДНК из лизированной клетки *E. coli*. На электронной микрофотографии белыми стрелками отмечено несколько маленьких кольцевых молекул плазмид. Белые и черные пятна — артефакты приготовления.

внехромосомные элементы называют **плазмидами** (рис. 24-4; см. также разд. 9.1, т. 1). Большинство плазмид состоит всего из нескольких тысяч пар нуклеотидов, некоторые содержат до 400 000 п. н. Они несут генетическую информацию и реплицируются с образованием дочерних плазмид, которые попадают в дочерние клетки в процессе деления родительской клетки. Плазмиды обнаружены не только в бактериях, но также в дрожжах и других грибах.

Во многих случаях плазмиды не дают никаких преимуществ своему хозяину, и, по-видимому, их единственная задача — самовоспроизводство. Однако некоторые плазмиды несут полезные для хозяина гены. Например, содержащиеся в плазмидах гены могут придавать клеткам бактерий устойчивость к антибактериальным агентам. Плазмиды, несущие ген β -лактамазы, обеспечивают устойчивость к β -лактамным антибиотикам, таким как пенициллин, ампициллин и амоксициллин (см. рис. 6-32, т. 1). Плазмиды могут переходить от клеток, устойчивых к антибиотикам, к другим клеткам того же или другого вида бактерий, в результате чего эти клетки также становятся резистентными. Интенсивное применение антибиотиков является мощным селективным фактором, способствующим распространению плазмид, кодирующих устойчивость к антибиотикам (а также транспозонов, описанных ниже, которые кодируют аналогичные гены) среди болезнетворных бактерий. Врачи начинают понимать опасность широкого использования антибиотиков и назначают их только в случае острой необходимости. По аналогичным причинам ограничивается широкое использование антибиотиков в кормах для сельскохозяйственных животных.

Эукариоты. В клетке дрожжей, одних из самых маленьких эукариот, в 2,6 раза больше ДНК, чем в клетке *E. coli* (табл. 24-2). Клетки плодовой мушки *Drosophila*, классического объекта генетических исследований, содержат в 35 раз больше ДНК, а клетки человека — примерно в

700 раз больше ДНК, чем клетки *E. coli*. Клетки многих растений и амфибий содержат еще больше ДНК. Генетический материал клеток эукариот организован в виде хромосом. Диплоидный набор хромосом ($2n$) зависит от вида организма (табл. 24-2). Например, в соматиче-

Таблица 24-2 ДНК, гены и хромосомы некоторых организмов

	Общая ДНК, п. н.	Число хромосом*	Примерное число генов
<i>Escherichia coli</i> K12 (бактерия)	4 641 652	1	4 494**
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (дрожжи)	12 157 105	16***	6 340**
<i>Caenorhabditis elegans</i> (нематода)	90 269 800	12****	23 000
<i>Arabidopsis thaliana</i> (растение)	119 186 200	10	33 000
<i>Drosophila melanogaster</i> (плодовая мушка)	120 367 260	18	20 000
<i>Oryza sativa</i> (рис)	480 000 000	24	57 000
<i>Mus musculus</i> (мышь)	2 634 266 500	40	27 000
<i>Homo sapiens</i> (человек)	3 070 128 600	46	20 000

Примечание. Информация постоянно обновляется; для получения более свежей информации обратитесь к сайтам, посвященным отдельным геномным проектам.

* Для всех эукариот, кроме дрожжей, приводится диплоидный набор хромосом.

** Включает РНК-кодирующие гены.

*** Гаплоидный набор. Дикие штаммы дрожжей обычно имеют восемь (октаплоидный) или больше наборов таких хромосом.

**** Для самок с двумя X-хромосомами. У самцов есть X-хромосома, но нет Y-хромосомы, т. е. всего 11 хромосом.



Рис. 24-5. Хромосомы эукариот. а) Пара связанных и конденсированных сестринских хроматид из клетки яичника китайского хомячка. В такой форме эукариотические хромосомы пребывают после репликации в метафазе в процессе митоза. б) Полный набор хромосом из лейкоцита одного из авторов книги. В каждой нормальной соматической клетке человека содержится 46 хромосом.

ской клетке человека 46 хромосом (рис. 24-5). Каждая хромосома эукариотической клетки, как показано на рис. 24-5, а, содержит одну очень крупную двухспиральную молекулу ДНК. Двадцать четыре хромосомы человека (22 парные хромосомы и две половые хромосомы X и Y) различаются по длине более чем в 25 раз. Каждая хромосома эукариот содержит определенный набор генов.

Если расположить вплотную друг за другом молекулы ДНК человеческого генома (22 хромосомы и хромосомы X и Y или X и X), они растянутся примерно на метр. Большинство

клеток человека диплоидны, поэтому общая длина ДНК таких клеток около 2 м. У взрослого человека примерно 10^{14} клеток, таким образом, общая длина всех молекул ДНК составляет $2 \cdot 10^{11}$ км. Для сравнения окружность земного шара $4 \cdot 10^4$ км, а расстояние от Земли до Солнца $1,5 \cdot 10^8$ км. Вот как удивительно компактно упакована ДНК в наших клетках!

В клетках эукариот есть и другие органеллы, содержащие ДНК, — это митохондрии (рис. 24-6) и хлоропласты. Молекулы митохондриальной ДНК (мтДНК) намного меньше ядерных хромосом. Размер двухцепочечных кольцевых мтДНК в клетках животных составляет менее 20 000 п. н. (в митохондриях человека молекула мтДНК состоит из 16 569 п. н.). Каждая митохондрия обычно несет от двух до десяти копий молекул мтДНК; их число может возрасти до сотен в некоторых клетках, например в дифференцирующихся клетках эмбриона. У некоторых организмов (например, у трипаносом) каждая митохондрия содержит тысячи копий мтДНК, организованных в сложный комплекс, называемый кинетопластом. Размеры мтДНК растительных клеток варьируют от 200 000 до 2 500 000 п. н. Молекулы ДНК хлоропластов (хпДНК) тоже двухцепочечные и кольцевые, их длина колеблется от 120 000 до 160 000 п. н. Митохондриальные и хлоропластные ДНК имеют эволюционное

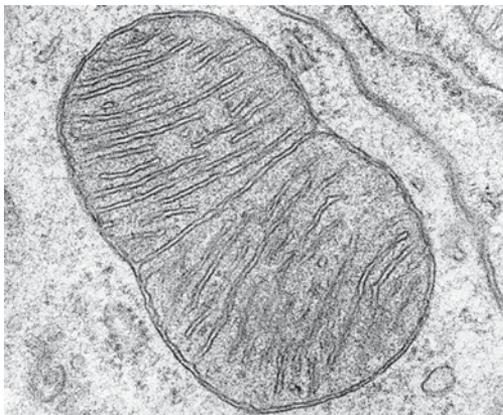


Рис. 24-6. Делящаяся митохондрия. Некоторые митохондриальные белки и молекулы РНК (на фотографии не видны) кодируются одной копией митохондриальной ДНК. Митохондриальная ДНК (мтДНК) реплицируется каждый раз, когда делится митохондрия, что предшествует делению клетки.

происхождение от хромосом древних бактерий, которые получили доступ к цитоплазме клеток-хозяев и стали предшественниками этих органелл (см. рис. 1-40, т. 1). Митохондриальная ДНК кодирует митохондриальные тРНК и рРНК, а также несколько митохондриальных белков. Более 95% митохондриальных белков кодируется ядерной ДНК. Митохондрии и хлоропласты делятся во время деления клетки. ДНК этих органелл реплицируется перед делением клетки и в процессе деления, а затем дочерние молекулы мтДНК попадают в органеллы дочерних клеток.

Гены и хромосомы эукариот очень сложно организованы

У многих видов бактерий в клетке всего одна хромосома, и почти всегда в каждой хромосоме присутствует только одна копия каждого гена. Лишь немногие гены, например гены рРНК, содержатся в нескольких копиях. Гены и регуляторные последовательности составляют практически весь геном прокариот. Более того, почти каждый ген строго соответствует аминокислотной последовательности (или последовательности РНК), которую он кодирует (рис. 24-2).

Структурная и функциональная организация генов эукариот гораздо сложнее. Исследование хромосом эукариот, а в последнее время секвенирование полных последовательностей геномов эукариот принесло много сюрпризов. Многие гены эукариот, если не большинство, обладают интересной особенностью: их нуклеотидные последовательности содержат один или несколько участков ДНК, которые не кодируют аминокислотную последовательность полипептидного продукта. Такие нетранслируемые вставки нарушают прямое соответствие между нуклеотидной последовательностью гена и аминокислотной последовательностью кодируемого полипептида. Эти нетранслируемые сегменты в составе генов называют **интронами**, или **прерывистыми (расщепленными) последовательностями**, а кодирующие сегменты — **экзонами**. У прокариот лишь немногие гены содержат интроны. В типичных генах высших эукариот гораздо больше интронных последова-

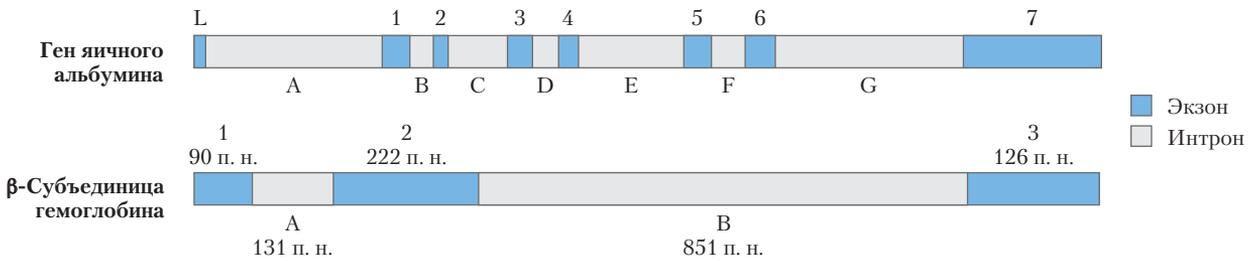


Рис. 24-7. Интроны в двух эукариотических генах. Ген яичного альбумина содержит семь интронов (от A до G), разделяющих кодирующие последовательности восьми экзонов (L, от 1 до 7). Ген β-субъединицы гемоглобина несет два интрона и три экзона, включая один интрон, содержащий более половины пар нуклеотидов данного гена.

тельностью, чем последовательностей экзонов. Например в гене, кодирующем единственную полипептидную цепь яичного белка овальбумина (рис. 24-7), интроны намного длиннее экзонов: семь интронов вместе составляют 85% ДНК гена. Ген мышечного белка титина является интронным чемпионом: он содержит 178 интронов. Гены гистонов, по-видимому, не имеют интронов. В большинстве случаев функция интронов неясна. В общей сложности только около 1,5% ДНК человека является «кодирующей», или экзонной, ДНК, несущей информацию о последовательности белковых продуктов. Однако, если в подсчет включить гораздо более крупные интроны, окажется, что до 30% генома человека состоит из генов, кодирующих белок. Чтобы понять функцию других элементов генома, осталось проделать гигантскую работу. Значительную долю ДНК, не входящую в состав генов, составляют различные типы повторяющихся последовательностей. К ним относятся подвижные элементы (транспозоны) – молекулярные паразиты, на долю которых приходится около половины ДНК в геноме человека (см. рис. 9-27, т. 1 и гл. 25 и 26), а также гены, кодирующие функциональные молекулы РНК различных типов.

Еще примерно 3% генома человека составляют **часто повторяющиеся** последовательности, называемые **простыми последовательностями ДНК**, или **повторами простых последовательностей (SSR; от англ. simple sequence repeats)**. Эти короткие последовательности, обычно менее 10 п. н., иногда повторяются в клетке миллионы раз. Простые последовательности ДНК также называют **сателлитной ДНК**,

поскольку при центрифугировании фрагментов клеточной ДНК в градиенте плотности хлорида цезия из-за необычного состава оснований они часто мигрируют в виде отдельных полос (как спутники, «сателлиты»), сопровождающих остальную ДНК. Простые последовательности ДНК не кодируют белки или РНК. Но в отличие от подвижных генетических элементов сателлитная ДНК может выполнять в клетках человека определенные функции, поскольку многие простые последовательности ДНК локализованы в двух специфических участках хромосом эукариот – в центромере и теломерах.

Центромера (рис. 24-8) представляет собой последовательность ДНК, к которой в процессе деления клетки прикрепляются белки, связывающие хромосому с митотическим веретеном. Это взаимодействие важно для равномерного и точного разделения наборов хромосом по дочерним клеткам. Были выделены и изучены центромеры дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Важнейшие для функционирования центромер последовательности имеют длину около 130 п. н. и содержат большое количество пар А=Т. Центромерные последовательности высших эукариот намного длиннее и в отличие от дрожжевых обычно состоят из тысяч тандемных копий од-

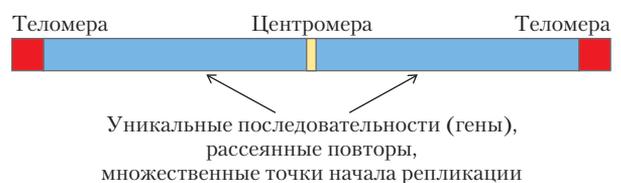


Рис. 24-8. Важные структурные элементы хромосомы дрожжей.

Организм	Последовательность теломерных повторов
<i>Homo sapiens</i> (человек)	(TTAGGG) _n
<i>Tetrahymena thermophila</i> (реснитчатое простейшее)	(TTGGGG) _n
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (дрожжи)	((TG) ₁₋₃ (TG) ₂₋₃) _n
<i>Arabidopsis thaliana</i> (растение)	(TTTAGGG) _n

ной или нескольких коротких последовательностей из 5–10 п. н. в одинаковой ориентации.

Теломеры (от греч. *telos* — конец) — последовательности на концах хромосом эукариот, стабилизирующие хромосомы. Теломеры заканчиваются многократно повторяющимися последовательностями вида



где x и y обычно имеют значения от 1 до 4 (табл. 24-3). Число теломерных повторов n у большинства одноклеточных эукариот составляет от 20 до 100, а у млекопитающих, как правило, превышает 1500. Концы линейной молекулы ДНК не могут реплицироваться клеточным репликационным аппаратом в обычном порядке (возможно, это одна из причин кольцевой структуры ДНК у бактерий). Теломерные повторы присоединяются к концам эукариотических хромосом в основном с помощью фермента теломеразы (см. рис. 26-38).

Для изучения функциональной роли структурных элементов эукариотических хромосом были сконструированы искусственные хромосомы (см. гл. 9, т. 1). Для функционирования достаточно стабильной линейной искусственной хромосомы нужны лишь три компонента: центромера, теломера на каждом конце последовательности и участок, в котором происходит инициация репликации. Как инструмент для биотехнологических исследований были созданы искусственные хромосомы дрожжей (YAC; см. рис. 9-6). Точно так же конструируются искусственные хромосомы человека (HAC) для лечения генетических заболеваний. И в конечном итоге это позволит подойти к непосредственной замене отсутствующих или дефектных генных продуктов в клетке либо соматической генной терапией.

Краткое содержание раздела 24.1 ЭЛЕМЕНТЫ ХРОМОСОМ

- Ген — участок хромосомы, который несет информацию о функциональном полипептиде или молекуле РНК. Наряду с генами хромосомы содержат разнообразные регуляторные последовательности, участвующие в репликации, транскрипции и других процессах.
- Геномная ДНК и геномная РНК вирусов обычно на несколько порядков длиннее содержащих их вирусных частиц или клеток, которые они инфицируют.
- Многие гены эукариот (но лишь некоторые гены бактерий и архей) прерываются некодирующими последовательностями — интронами. Кодировующие участки, разделенные интронами, называют экзонами.
- Лишь около 1,5% ДНК в составе человеческого генома кодируют белки. Даже если учитывать интроны, на гены приходится менее трети ДНК в геноме человека. В остальной ДНК много повторяющихся последовательностей различных типов. Паразитирующие нуклеиновые кислоты, известные как транспозоны, составляют примерно половину генома человека.
- Хромосомы эукариот содержат две важные повторяющиеся последовательности ДНК со специфической функцией: центромеры (участки прикрепления митотического веретена) и теломеры, расположенные на концах хромосом.

24.2. Сверхспирализация ДНК

Клеточная ДНК, как мы видели, чрезвычайно компактна и, следовательно, обладает высокой степенью структурной организации. Механизм укладки не только упаковывает ДНК, но и обеспечивает доступ к содержащейся в ней информации. Прежде чем рассмотреть работу этого механизма в таких клеточных процессах, как

репликация и транскрипция, мы должны обсудить важную структурную особенность ДНК — **сверхспирализацию**.

Сверхспирализация — скручивание уже существующей спирали. Примером такой структуры может служить скрученный телефонный шнур. На пути между трубкой и аппаратом часто образуется одна или несколько сверхспиралей (рис. 24-9). Молекула ДНК скручена в двойную спираль, в которой обе цепи ДНК закручены вокруг единой оси. Дальнейшее закручивание такой оси вокруг самой себя (рис. 24-10) приводит к образованию сверхспирализованной ДНК. Как мы увидим далее, сверхспирализация обычно появляется в результате структурного напряжения. Если ДНК не закручена вокруг своей оси, ее называют **релаксированной**. Сверхспирализация влияет на репликацию и транскрипцию и зависит от них, поскольку для протекания обоих процессов требуется разделение цепей ДНК (рис. 24-11).

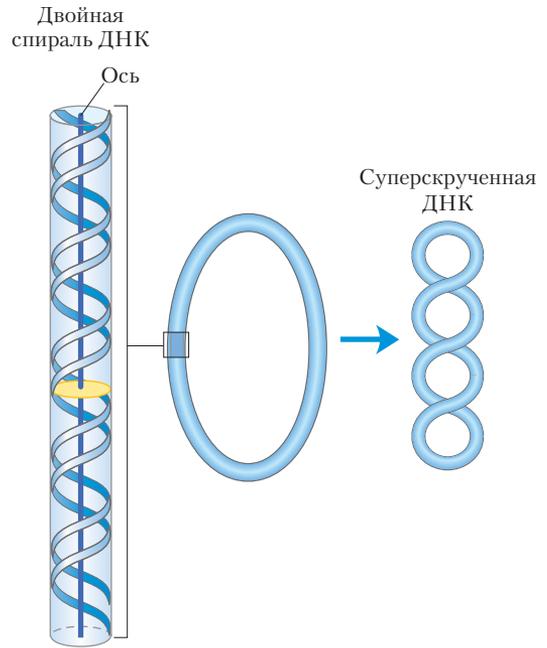


Рис. 24-10. Сверхспирализация ДНК. Когда двойная спираль ДНК закручивается вокруг своей оси, образуется новая спираль (суперспираль). Суперскрученную ДНК обычно называют сверхспиралью.

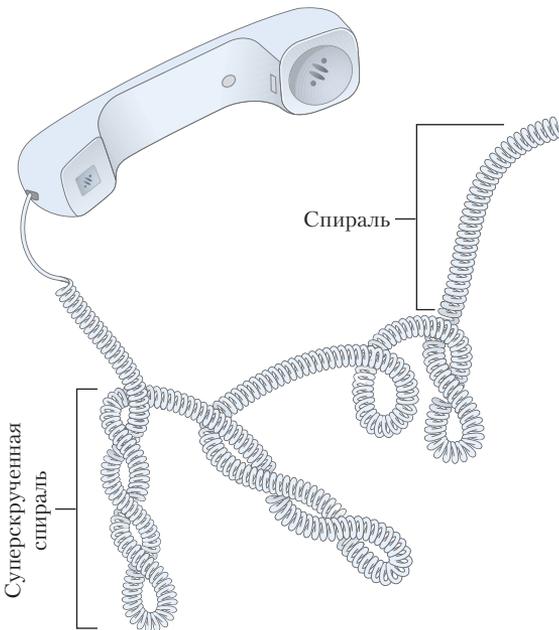


Рис. 24-9. Сверхспирализация. Шнур старомодного телефона закручен в спираль, как ДНК, и сам может образовывать дополнительные петли сверхспирали. Эта аналогия уместна еще и по той причине, что именно телефонный шнур помог Джерому Винограду и его коллегам понять, что многие свойства маленьких кольцевых молекул ДНК могут объясняться суперскручиванием. Впервые они обнаружили явление сверхспирализации ДНК в 1965 г. в небольших кольцевых молекулах вирусной ДНК.

То что молекула ДНК будет сама по себе изгибаться и сверхскручиваться при упаковке в клетке, кажется логичным и даже тривиальным, если бы не одно наблюдение: многие клеточные кольцевые молекулы ДНК остаются в высокой степени суперскрученными даже после того, как их экстрагируют и очищают, освобождая от белков и других клеточных компонентов. Из этого следует, что сверхспирализация — неотъемлемое свойство третичной структуры ДНК. Оно наблюдается у всех клеточных ДНК и строго регулируется каждой клеткой.

Сверхспирали характеризуются несколькими параметрами, которые можно измерить; на основе этих данных стали более понятны структура и функции ДНК. Исследования во многом базируются на концепциях **топологии** — одного из разделов математики, который исследует свойства объекта, не изменяющиеся при непрерывной деформации. В случае ДНК непрерывная деформация включает изменения конформации из-за теплового движения и взаимодействия с белками или другими молекула-

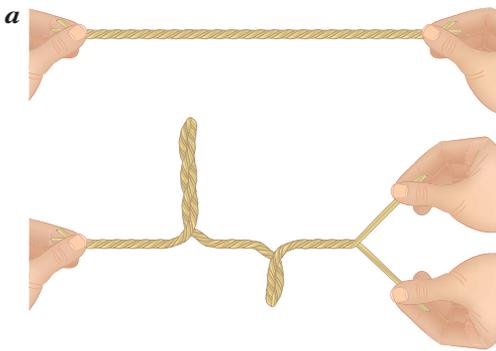
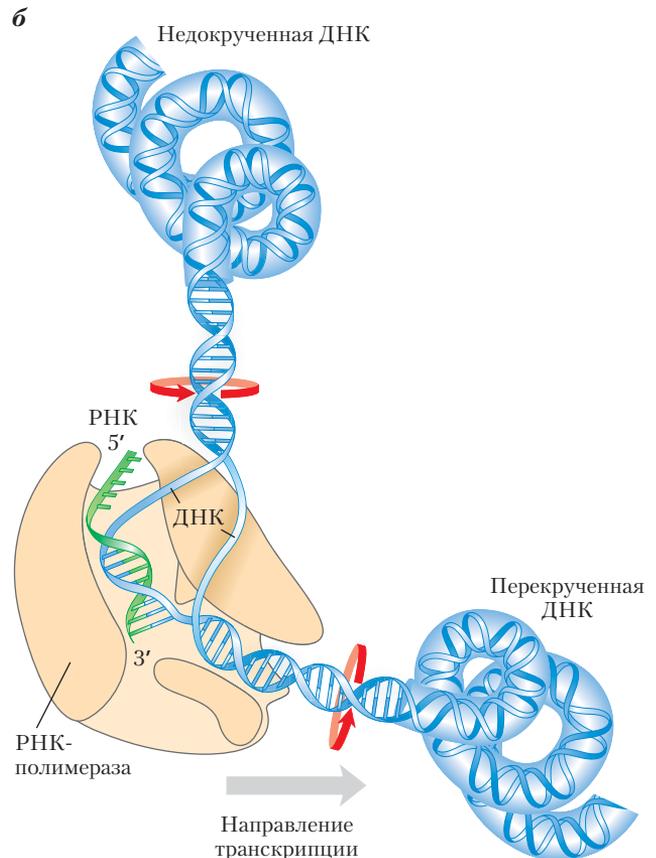


Рис. 24-11. Влияние репликации и транскрипции на скручивание ДНК. Поскольку ДНК представляет собой двойную спираль, разделение цепей приводит к дополнительному напряжению и сверхспирализации, если ДНК ограничена во вращении выше участка разделения. а) Общий эффект можно продемонстрировать на примере двух резиновых лент, скрученных между собой в двойную спираль. Если один конец такой спирали зафиксирован, разделение лент на другом конце приводит к дополнительному скручиванию. б) Для продвижения ДНК-полимеразы или РНК-полимеразы (как показано здесь) вдоль молекулы ДНК в последней происходит разделение цепей. В результате ДНК оказывается перекрученной выше точки расположения фермента и недокрученной ниже его. Красные стрелки указывают направление скручивания.



ми; прерывистая деформация приводит к разрыву цепей ДНК. Для кольцевых молекул ДНК топологические свойства — это те свойства, которые не меняются при деформации цепей ДНК до тех пор, пока не возникают разрывы. Топологические свойства изменяются только в результате разрыва и последующего соединения одной или обеих цепей ДНК.

Теперь рассмотрим фундаментальные свойства и физическую основу сверхспирализации.

Большинство клеточных ДНК раскручено

Чтобы понять суть сверхспирализации, сосредоточимся сначала на свойствах небольших кольцевых молекул ДНК, таких как плазмиды и небольшие ДНК-содержащие вирусы. Если такие молекулы ДНК не имеют разрывов ни в одной из цепей, они называются **замкнутыми кольцевыми молекулами ДНК**. Если форма замкнутой кольцевой ДНК близка по структуре

В-форме ДНК (структуре Уотсона–Крика; см. рис. 8-13, т. 1) с одним оборотом двойной спирали на 10,5 п. н., она скорее релаксирована, чем суперскручена (**рис. 24-12**). Суперскручивание происходит при некотором напряжении структуры. Очищенная замкнутая кольцевая ДНК редко бывает релаксированной независимо от ее биологического происхождения. Более того, молекулы ДНК, полученные из определенного клеточного источника, имеют характерную именно для них степень сверхспирализации. Следовательно, ДНК напряжена так, что в ней возникают супервитки, и это состояние регулируется клеткой.

Практически в любой момент времени напряжения двойной спирали ДНК возникают из-за ее **частичного раскручивания**. Иначе говоря, в ДНК оказывается *меньше* витков спирали, чем в В-форме. Влияние частичного раскручивания обобщено на **рис. 24-13**. Участок кольцевой ДНК размером 84 п. н. в релаксированной форме может содержать восемь

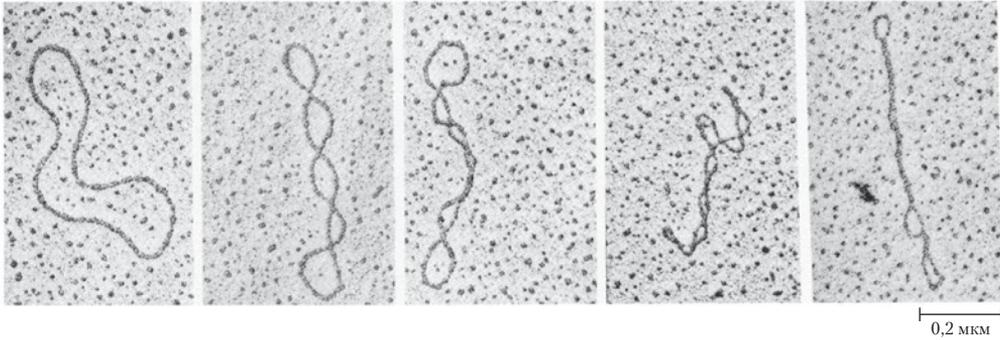


Рис. 24-12. Релаксированные и сверхспирализованные плазмидные ДНК. На крайней левой электронной микрофотографии показана релаксированная молекула; степень сверхспирализации возрастает слева направо.

витков двойной спирали, по одному на каждые 10,5 п. н. Если один из таких витков удален, получается $84 \text{ п. н.} : 7 = 12,0 \text{ п. н.}$ на виток, т. е. больше чем 10,5, что характерно для В-ДНК (рис. 24-13, б). Это отклонение от наиболее стабильной формы ДНК приводит к термодинамическому напряжению в молекуле, т. е. к неустойчивой форме ДНК. Отчасти напряжение может быть снято при скручивании ДНК вокруг собственной оси с образованием сверхспирали (рис. 24-13, в; некоторая часть напряжения на участке из 84 п. н. может просто распределяться по раскрученной структуре более крупного фрагмента ДНК). В принципе напряжение может быть компенсировано при разделении двух цепей ДНК на расстоянии около 10 п. н. (рис. 24-13, г). В изолированной замкнутой кольцевой ДНК напряжение, вызванное частичным раскручиванием, обычно в большей степени компенсируется сверхспирализацией, а не разделением цепей, поскольку скручивание оси ДНК, как правило, требует меньше энергии, чем разрыв водородных связей между парами нуклеотидов. Однако следует отметить, что после частичного раскручивания ДНК *in vivo* ее цепи легче разделяются, что облегчает доступ к содержащей в них информации.

Каждая клетка активно осуществляет раскручивание своей ДНК с помощью ферментативных процессов (описано ниже), и возникающее в результате напряженное состояние служит для запасаания энергии. Клетки поддерживают ДНК в частично раскрученном состоянии для того, чтобы облегчить ее компактную

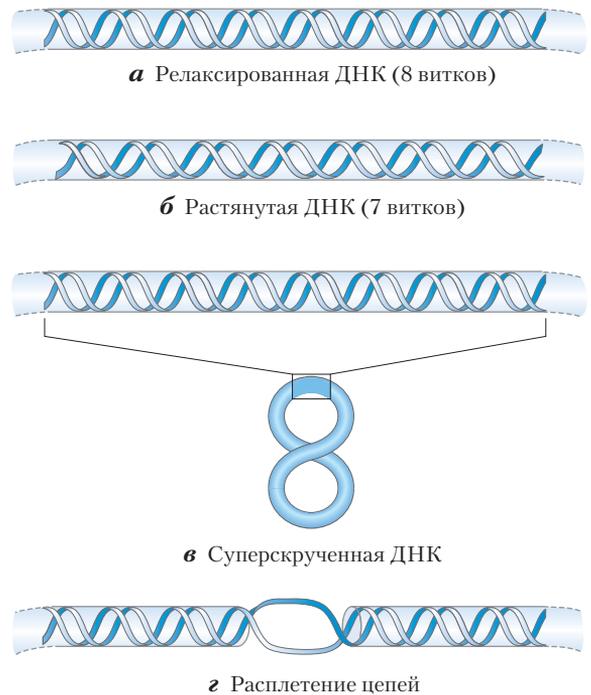


Рис. 24-13. Результаты раскручивания ДНК. а) Участок ДНК замкнутой кольцевой молекулы длиной 84 п. н. в релаксированной форме с восемью оборотами спирали. б) Удаление одного витка вызывает напряжение структуры. в) Обычно напряжение сглаживается при суперскручивании. г) Частичное раскручивание ДНК несколько облегчает разъединение цепей. Показано, что теоретически раскручивание на один оборот может облегчить разделение цепей на участке длиной около 10 п. н. Однако обычно разделению цепей на таком коротком участке препятствуют водородные связи между парами нуклеотидов, и эффект становится значимым только для более длинных участков ДНК и более сильного раскручивания.

упаковку. Раскручивание ДНК также важно для функционирования ферментов, участвующих в метаболизме ДНК, которым для выполнения задачи нужны разделенные цепи ДНК.

В таком раскрученном состоянии ДНК может существовать лишь в том случае, если она замкнута в кольцо или связана и стабилизирована белками таким образом, что цепи не могут свободно вращаться относительно друг друга. Если одна из цепей в изолированной, свободной от белка кольцевой ДНК разорвана, в этой точке спонтанно возникает свободное вращение и раскрученная ДНК переходит в релаксированное состояние. В молекуле замкнутой кольцевой ДНК число витков спирали нельзя изменить без хотя бы временного разрыва одной из цепей ДНК. По этой причине число витков спирали в молекуле ДНК является характеристикой сверхспирализации.

Степень скручивания ДНК определяется топологическим параметром — порядком зацепления

Топология предлагает некоторые характеристики, которые помогут нам в обсуждении сверхспирализации ДНК, в частности концепцию **порядка зацепления**. Порядок зацепления — топологическое свойство двухцепочечной ДНК, поскольку оно не изменяется при сгибании или деформации ДНК до тех пор, пока обе цепи остаются целыми. Число зацеплений обозначают как Lk (от англ. *linking number*) (рис. 24-14).

Давайте рассмотрим процесс разделения цепей двухцепочечной кольцевой ДНК. Если две цепи связаны так, как показано на рис. 24-14, а, их прочную связь можно назвать топологической связью. Даже если разрушаются все водородные связи и стэкинговые взаимодействия между основаниями, так что нарушается физический контакт между цепями, они по-прежнему остаются топологически связанными. Представим себе, что одна из кольцевых цепей ограничивает некую поверхность (например такую, как поверхность мыльной пленки внутри кольца перед тем, как из него выдувают мыльный пузырь). Порядок зацепления можно определить как число пересечений этой поверхности второй цепью. В молекуле на рис. 24-14, а

$Lk = 1$; в молекуле на рис. 24-14, б $Lk = 6$. Для замкнутой кольцевой ДНК порядок зацепления всегда описывается целым числом. Принято, что в правозакрученной спирали порядок зацепления — положительное число (+), а в левозакрученной спирали — отрицательное (-). В ДНК отрицательный порядок зацепления практически не встречается.

Применим эти рассуждения к молекуле замкнутой кольцевой ДНК, состоящей из 2100 п. н. (рис. 24-15, а). Когда молекула релаксирована, порядок зацепления найти просто: это отношение числа всех пар оснований к числу пар оснований, приходящихся на один оборот спирали (примерно 10,5 п. н.); следовательно, в данном случае $Lk = 200$. Чтобы кольцевая молекула ДНК могла быть охарактеризована определенным порядком зацепления, ни одна из ее цепей не должна содержать разрывов. Если хотя бы в одной цепи есть разрыв, спирали можно полностью разделить на две цепи. В этом случае топологические связи отсутствуют и Lk нельзя определить (рис. 24-15, б).

Теперь мы можем описать скрученность ДНК, оперируя изменением порядка зацепления. За точку отсчета принимают порядок за-

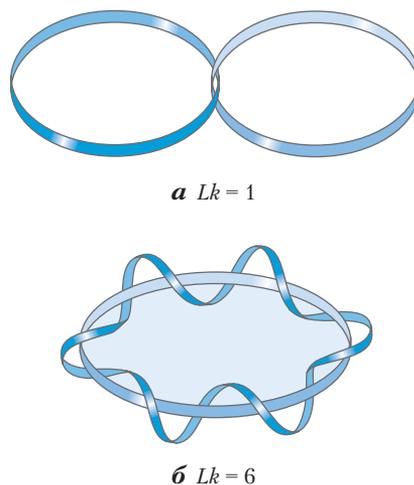


Рис. 24-14. Порядок зацепления Lk . Здесь, как обычно, каждая голубая лента обозначает одну из цепей двухцепочечной ДНК. Для молекулы на рисунке (а) $Lk = 1$, для молекулы на рисунке (б) $Lk = 6$. Одна из цепей (б) изображена незакрученной, чтобы яснее показать границу воображаемой поверхности (бледно-голубого цвета). Число пересечений данной поверхности спиральной нитью соответствует порядку зацепления.

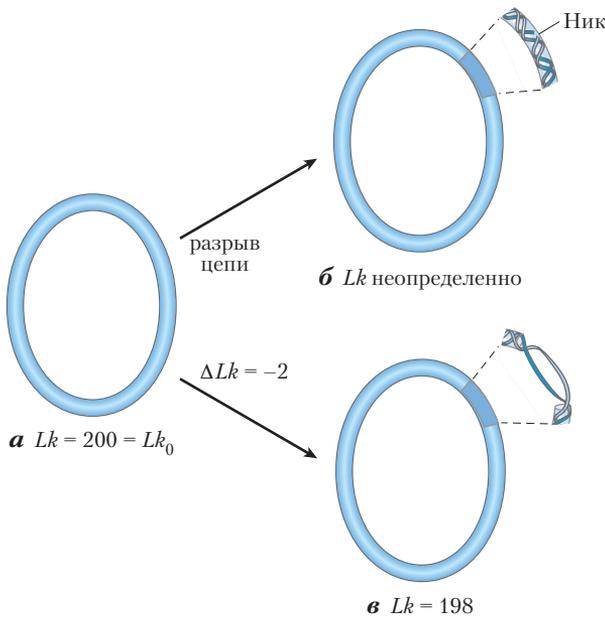


Рис. 24-15. Порядок зацепления на примере молекул замкнутой кольцевой ДНК. Кольцевая ДНК размером 2100 п. н. показана в трех формах. *а*) Релаксированная, $Lk = 200$. *б*) Релаксированная с разрывом в одной цепи (ником), Lk нельзя определить. *в*) Частично, на два витка, раскрученная ДНК, $Lk = 198$. Частично раскрученная молекула обычно существует в суперскрученном состоянии, но частичное раскручивание также может облегчить разъединение цепей ДНК.

цепления в релаксированной ДНК, т. е. Lk_0 . Для молекулы на рис. 24-15, *а*, $Lk_0 = 200$; если из молекулы удалить два витка, то $Lk = 198$:

$$\Delta Lk = Lk - Lk_0 \quad (24-1)$$

$$\Delta Lk = 198 - 200 = -2$$

Обычно удобно выражать изменение порядка зацепления через параметр, не зависящий от длины молекулы ДНК. Этот параметр называют **плотностью сверхспирализации** (σ), или **специфическим изменением порядка зацепления**; плотность сверхспирализации равна отношению изменения числа витков спирали к их числу в релаксированной ДНК:

$$\sigma = \Delta Lk / Lk_0 \quad (24-2)$$

В примере на рис. 24-15, *в* $\sigma = -0,01$; это означает, что удалено 1% (2 из 200) витков спирали в ДНК (в В-форме). Обычно степень раскручивания клеточных ДНК составляет 5–7%, т. е. $\sigma = -0,05... -0,07$. Отрицательное значение показывает, что

изменение порядка зацепления связано с раскручиванием ДНК. Таким образом, сверхспирализация, вызванная частичным раскручиванием, — это отрицательная сверхспирализация. И, наоборот, при некоторых обстоятельствах ДНК может быть перекручена, что выражается положительным значением сверхспирализации. Отметим, что в случае, когда ДНК частично расплетена (отрицательная сверхспирализация), закрученная вокруг оси часть спирали ДНК является зеркальным отражением перекрученной спирали ДНК (положительная сверхспирализация) (**рис. 24-16**). Сверхспирализация не случайный процесс; характер сверхспирализации по большей части описывается деформацией кручения, возникающей в ДНК при уменьшении или увеличении порядка зацепления по сравнению с В-формой ДНК.

Порядок зацепления может изменяться на ± 1 при разрыве одной цепи ДНК, повороте одного из концов на 360° вокруг второй цепи и соединении разорванных концов. Такое изменение не влияет на число пар нуклеотидов или число атомов в кольцевой молекуле ДНК. Две формы кольцевой ДНК, различающиеся только таким топологическим свойством, как порядок зацепления, называются **топоизомерами**.

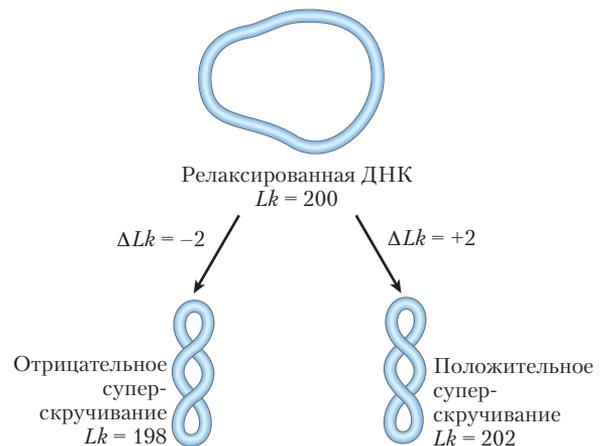


Рис. 24-16. Отрицательная и положительная сверхспирализации. Для релаксированной молекулы ДНК, показанной на рис. 24-15, *а*, частичное раскручивание или перекручивание на два оборота спирали ($Lk = 198$ или 202) приводит к отрицательной или положительной сверхспирализации соответственно. Заметьте, что ось спирали ДНК и в том и в другом случаях закручивается в противоположных направлениях.

Третья, заключительная, часть книги посвящена биохимическим механизмам, лежащим в основе явно противоречивых требований – сохранения и передачи наследственной информации и эволюции живых организмов. Обсуждается современное понимание основной догмы молекулярной биологии, объясняющей главные пути передачи информации. Описаны структура, топология и упаковка хромосом и генов, механизмы работы ферментов, участвующих в метаболизме ДНК и РНК, процессы репарации и рекомбинации ДНК. Представлены различные типы РНК, их функции и процессинг; описаны рибозимы; рассматривается возможность изучения происхождения жизни в «мире РНК». Подробно описаны биосинтез белка, его транспорт и системы расщепления в клетках. Отдельная глава посвящена регуляции экспрессии генов у бактерий и эукариот. Каждая тема содержит дополнения из медицины, молекулярной биологии, биотехнологии, а также интересные задания и вопросы. Имеется глоссарий и предметно-именной указатель по материалам всех трех томов.

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