



БИОЛОГИЧЕСКИЙ
ФАКУЛЬТЕТ
МГУ ИМЕНИ
М.В. ЛОМОНОСОВА

teach-in
ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

100 ЧАСОВ ШКОЛЬНОЙ БИОЛОГИИ. ОБЩАЯ БИОЛОГИЯ

ДУБЫНИН
ВЯЧЕСЛАВ АЛЬБЕРТОВИЧ

БИОФАК МГУ

КОНСПЕКТ ПОДГОТОВЛЕН
СТУДЕНТАМИ, НЕ ПРОХОДИЛ
ПРОФ. РЕДАКТУРУ И МОЖЕТ
СОДЕРЖАТЬ ОШИБКИ.
СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ
НА [VK.COM/TEACHINMSU](https://vk.com/teachinmsu).

ЕСЛИ ВЫ ОБНАРУЖИЛИ
ОШИБКИ ИЛИ ОПЕЧАТКИ,
ТО СООБЩИТЕ ОБ ЭТОМ,
НАПИСАВ СООБЩЕСТВУ
[VK.COM/TEACHINMSU](https://vk.com/teachinmsu).



БЛАГОДАРИМ ЗА ПОДГОТОВКУ КОНСПЕКТА
СТУДЕНТА ФИЛОСОФСКОГО ФАКУЛЬТЕТА МГУ
КУДБА ВЛАДИСЛАВА НОДАРИЕВИЧА



Содержание

Лекция 1. Вода и минеральные соли. Органические соединения: общие принципы.	5
.....	5
Макроэлементы	5
Микроэлементы	14
Углеводороды	16
Лекция 2. Углеводы: от глюкозы к полисахаридам.	22
Глюкоза и её производные	22
Крахмал	26
Целлюлоза	29
Разнообразие углеводов	31
Лекция 3. Липиды. Аминокислоты.	41
Триглицериды	41
Фосфолипиды	44
Антиоксидантная система	46
Функции липидов	48
Белки – полимеры аминокислот	54
Лекция 4. Белки («протейны»): строение и функции.	60
Структурные уровни организации белка	60
Белки-ферменты	66
Транспортные белки.....	69
Белки-ферменты	74
Защитные белки.....	76
Двигательные белки	77
Структурные белки	78
Другие группы белков.....	79
Лекция 5. Нуклеотиды, ДНК, репликация.	81
Общая структура нуклеотидов.....	82
Двойная спираль ДНК.....	85
Репликация ДНК.....	89
Лекция 6. Транскрипция, типы РНК.	100
Транскрипция РНК на ДНК.....	101
Механизмы регуляции генов.....	105
Основные типы РНК	111
Некоторые другие функции РНК.....	118

Лекция 7. Трансляция, генетический код.....	120
Участники процесса трансляции	120
Генетический код и его свойства	123
Строение рибосомы.....	127
Стадии трансляции	129
Лекция 8. Вирусы.....	137
ДНК- и РНК-вирусы.....	138
Классификации вирусов	140
Жизненный цикл вируса	143
Этапы жизненного цикла вируса	144
Бактериофаги	155
Лекция 9. Строение клетки (основы цитологии).....	158
Эукариотическая клетка	169
Лекция 10. Митохондрии.....	176
Клеточный метаболизм.....	177
Строение митохондрии.....	179
Теория симбиогенеза.....	181
Гликолиз	186
Цикл Кребса	189
Окислительное фосфорилирование	192
Лекция 11. Пластиды. Фотосинтез. Хемосинтез.	195
Устройство пластид.....	195
Стадии фотосинтеза	199
Хлоропласты	202
Процессы световой фазы фотосинтеза.....	207
Процессы темновой стадии фотосинтеза	211

Лекция 1. Вода и минеральные соли. Органические соединения: общие принципы.

Мы продолжаем наш курс школьной биологии и сегодня открываем раздел «Общая биология» в ходе которого мы познакомимся с самыми разными аспектами деятельности живых организмов, начиная с молекулярного уровня. Сегодняшняя наша тема посвящена различным элементам, химическим веществам, как неорганическим, так и органическим. Соответственно сегодня мы поговорим о воде, о различных солях, вспомним основы органической химии с тем, чтобы на следующих занятиях уже начать разговор об углеводах, липидах, белковых молекулах и нуклеиновых кислотах. Затем мы перейдём к жизни клетки и её процессам, что перетекает в разделы эмбриогенеза и генетики. Ну а заключительные занятия цикла будут посвящены вопросам эволюции и экологии.

Химия и биология едины во многих своих разделах. На самом деле само разделение на химию и биологию очень условно. Молекулы – это составные части живых организмов, которые синтезируют и используют различные вещества. Поэтому данные дисциплины тесным образом связаны, и я призываю с вниманием отнестись к базовым знаниям из области химии.

Макроэлементы

Иллюстрация (Рис. 1.1.) изображает процессы обмена веществ. Вода, а стало быть, и **кислород с водородом** – это основные элементы, составляющие наш организм. Но ключевую роль в живых организмах и органических молекулах играет **углерод (С)**. Собственно, *кислород* (которого в живых организмах около 65-70%), *углерод* (около 18%), *водород* (около 10%) и *азот* (2-3%) – это **главные биогенные элементы**, то есть молекулы, образующие основные типы органических молекул. К этой большой четвёрке следует, конечно, добавить серу (S), которая входит в состав всех белков (2 из 20 аминокислот содержат серу) и фосфор (P), являющийся важнейшим компонентом нуклеиновых кислот, ДНК и РНК (около 0,5%).

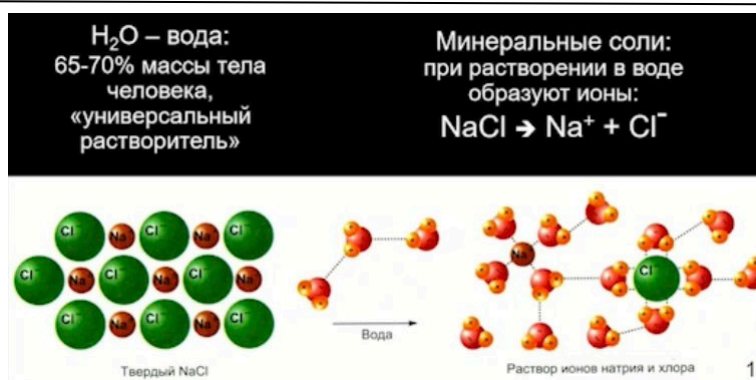


Рисунок 1.1. Вода и минеральные соли

А если посмотреть на таблицу Менделеева, то соответственно водород мы обнаруживаем в *первом периоде*, кислород, углерод и азот – во *втором периоде*, а фосфор и серу – в *третьем периоде* (по нарастанию химической массы). Кроме всего вышеперечисленного, в клетках довольно много **калия (K)**, **кальция (Ca)**, **магния (Mg)**, **натрия (Na)**, **хлора (Cl)**. Все они (а также O, C, H, N, S, P) относятся к категории «макроэлементов». Масса каждого из них в клетке превышает 0,01%.

Вторую группу элементов с точки зрения организации живого составляют «микроэлементы», масса которых в клетке, как правило, меньше 0,001%. Туда входят более десятка **металлов** (Zn, Cu, Mo, Mn, Co, Cr, etc.) и ряд **неметаллов** (F, I, Se, etc.). Они так или иначе участвуют в жизнедеятельности организмов. Промежуточное положение занимает **железо (Fe)**, которое *по встречаемости* в живых организмах *ближе к макроэлементам* (во-многом благодаря гемоглобину), хотя *по функции* – оно типичный *микроэлемент*.

ПЕРИОДИЧЕСКАЯ СИСТЕМА ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ Д.И.МЕНДЕЛЕЕВА																			
		ГРУППЫ ЭЛЕМЕНТОВ																	
Периоды	Ряды	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII										
1	1	1															2	He	
2	2	3	4	5	6	7	8	9										10	Ne
3	3	11	12	13	14	15	16	17										18	Ar
4	4	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
5	5	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54

Рисунок 1.2. Периодическая система химических элементов Д. И. Менделеева

Начнём мы с самого просто устроенного элемента – **водорода**. Атом водорода в своём ядре содержит *протон* (p), вокруг которого вращается другая элементарная частица – *электрон* (e), которая способствует соединению с другими атомами. В итоге мы имеем *атомарную массу 1*, и такой водород называется **протий**. Но есть также ещё

изотопы **дейтерий** и **тритий** (Рис. 1.3.), то есть ситуации, когда к протону присоединяются 1 или 2 *нейтрона* (n). Электрон вступает в связь с другими электронами, в ходе чего образуются молекулы. Простейшим примером такого соединения является молекула H₂ («ковалентная связь» - Рис. 1.4.). Это называется спариванием электронов, и дальше они начинают вращаться по некой общей орбите. То, сколько *свободных электронов* в составе химического элемента, определяет его **валентность**, то есть *способность вступать во взаимодействия*. Для водорода она равна 1, для кислорода – 2, для азота – 3, для углерода – 4.

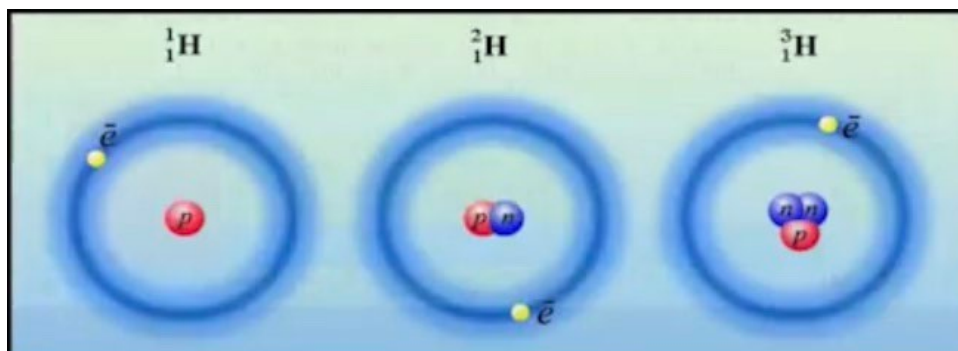


Рисунок 1.3. Водород и его изотопы

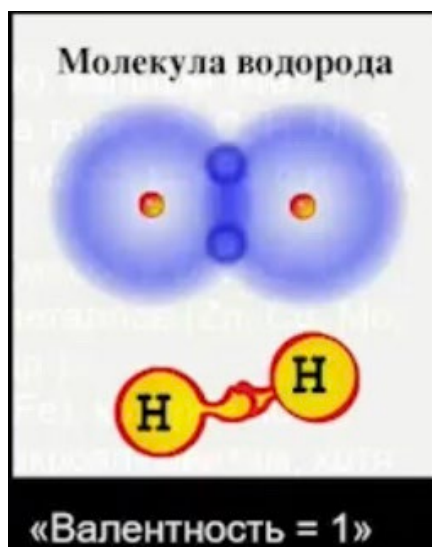


Рисунок 1.4. Молекула водорода

У **кислорода** в ядре уже 8 *протонов*, а *нейтронов* 8, 9 (0,04%) или 10 (0,2%). На внутренней орбите находится *пара электронов*, на внешней орбите – *две пары электронов* и 2 «*одиноких*» *электрона* (отсюда валентность = 2). Стоит отметить, что движение электронов идёт по *взаимно перпендикулярным орбитам*. Соответственно, кислород может соединяться с другими атомами. Самое понятное соединение – это **вода** (H₂O), когда кислород соединяется с двумя атомами водорода.

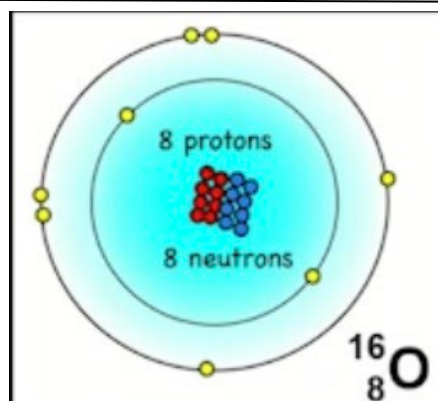


Рисунок 1.5. Молекула кислорода

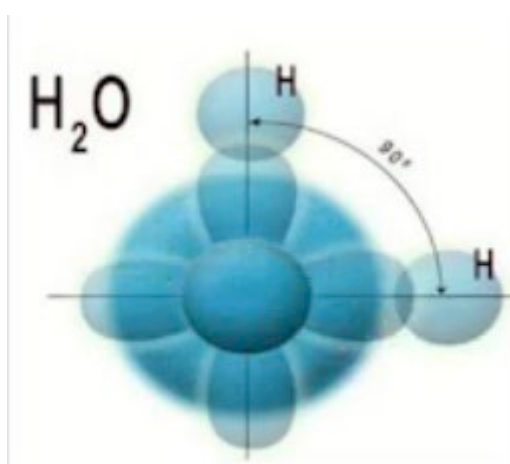


Рисунок 1.6. Молекула воды

При соединении с водородом орбиты электронов кислорода несколько видоизменяются, и угол между ними оказывается равен приблизительно 104,5 градусов. С каждым кислородом за счёт соединения электронов связалось 2 водорода. Но интересно, что когда возникают такие молекулы, за счёт разных свойств ядер атомов электроны чаще крутятся вокруг какого-то одного элемента и реже вокруг другого. В данной паре электроны предпочитают вращаться вокруг кислорода. В результате происходит **поляризация** молекулы воды, и на атоме кислорода мы наблюдаем довольно заметный избыточный *отрицательный заряд*, а на водородах – избыточный *положительный заряд*. В общем виде молекула воды обладает свойствами **диполя** – неравномерно заряженной частицы. Отдельные молекулы воды притягиваются друг к другу (+ к -), образуя «водородные связи» (Рис. 1.8.). И наличие таких связей обуславливает многие уникальные свойства воды и как жидкости, и как пара, и как твёрдого вещества:

- Поверхностное натяжение, капли
- Большая теплоёмкость

- Лёд легче жидкого состояния
- Капиллярные силы, смачивание
- Диссоциация, рН («гидроксоний»)
- Вода как растворитель

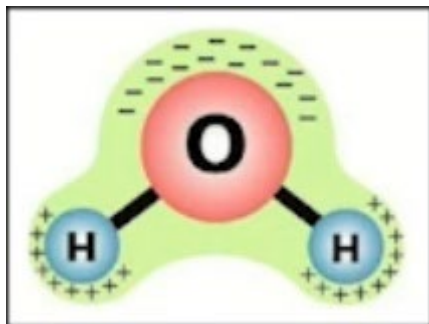


Рисунок 1.7. Распределение зарядов в молекуле кислорода

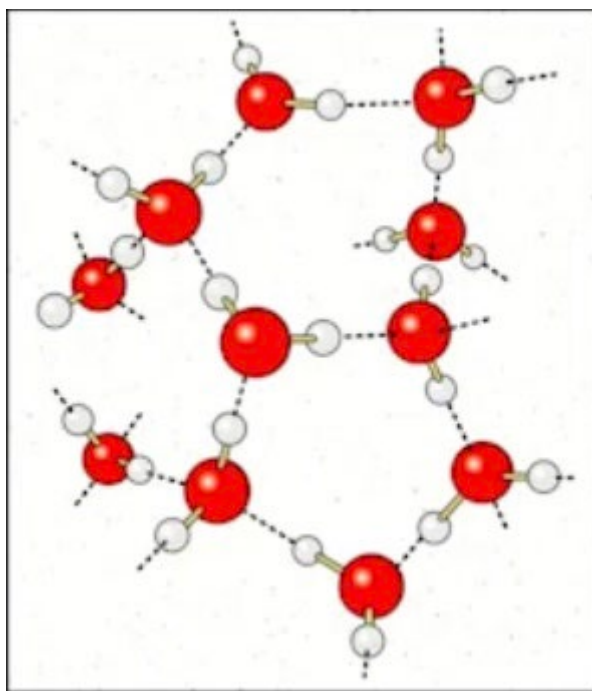


Рисунок 1.8. Водородные связи

Вода способна *принимать много энергии, не меняя своего состояния*. Поэтому, например, океаны летом впитывают тепло, а зимой отдают его, стабилизируя климат. Лёд оказывается легче жидкости, потому что во время перехода в твёрдое состояние возникают более стабильные кристаллы воды, в которых *больше пустого места*. Кроме того, вода либо взаимодействует с другими молекулами, где есть диполи, либо *притягивается к самой себе*, когда диполей нет (соответственно, нет смачивания). Из-за того, что вода может притягиваться друг к другу, иногда случается *отрыв водорода* от

одной молекулы и переход его к другой молекуле. В итоге возникает *ион гидроксония* (H_3O^+) и *гидроксид-ион* (OH^-). Насколько часто это происходит? Довольно редко, ведь если мы возьмём воду комнатной температуры, то примерно 1 молекула воды из 10 миллионов диссоциирует таким образом. Если взять отрицательный десятичный логарифм, мы получаем $\text{pH} = 7$ (**концентрация ионов водорода**). Соответственно, чем меньше pH, тем более кислой будет среда. Скажем, кислый помидор имеет $\text{pH} = 4,5$. Кислый лимон и того меньше – около 2,5.

Когда вода взаимодействует с явно *полярными молекулами*, то она способна растаскивать их на ионы. То есть, точно так же, как происходила диссоциация воды на H^+ и OH^- , может происходить, например, **диссоциация солей**. В частности, в кристаллы NaCl влезают молекулы воды, и ионы натрия и хлора высвобождаются и плывут, окружённые «водяной шубой» (Рис. 1.1.). Na^+ имеет *положительный* заряд, поэтому вода поворачивается к нему кислородом, а Cl^- – *отрицательный*, поэтому вода поворачивается к нему водородом. *Соли металлов натрия, калия, кальция, магния с хлором* отлично растворяются в воде с образованием ионов. Диссоциация солей очень важна, поскольку в нашем организме многие микроэлементы функционируют именно в виде ионов.

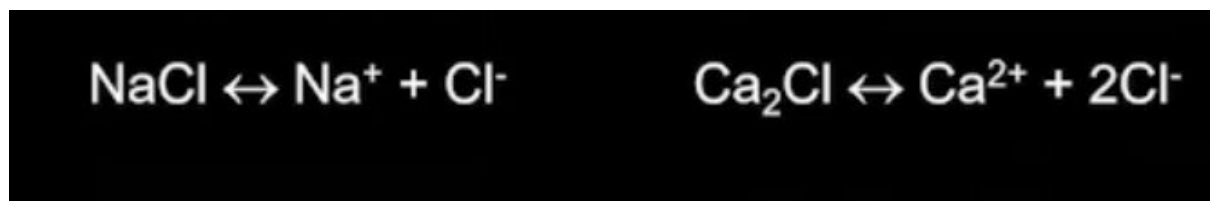


Рисунок 1.9. Диссоциация солей

Ионы Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} и 2Cl^- (наряду с ионами H^+ и OH^-) – основные переносчики электрических зарядов в живых системах. Когда мы говорим о передаче нервных импульсов, о мышечных клетках, то здесь как раз идёт речь о движениях ионов. Na^+ является главным *ионом межклеточной среды*, а K^+ является главным *ионом цитоплазмы*. Разность концентраций внутри и снаружи клеток обеспечивает **белки-насосы** (наиболее известна *Na-K-АТФ-аза*).

Натрий 11 (23) и калий 19 (39) – это щелочные металлы, и они действительно наиболее значимы для возникновения *импульсов нервных и мышечных систем*. Как правило, восходящая фаза импульса связана с входом натрия в клетки, а нисходящая – с выходом калия из клеток. Затем *Na-K-АТФ-аза* восстанавливает исходное состояние и готовит клетку к генерации нового импульса. Но функции натрия и калия этим не ограничены:

- Участие в работе белков
- Осмотическое давление («водно-солевой баланс»)
- Калийные удобрения

Магний 12 (24) и кальций 20 (40) – это щелочноземельные металлы, которые также участвуют в электрических событиях, но кроме того являются очень важными *переносчиками сигнала в цитоплазме*: например, кальций, входя из межклеточной среды в мышечную клетку, может запускать целый ряд химических процессов. Кроме того, они имеют ряд других ролей:

- Активация белков (кальций, магний)
- Наружный и внутренний скелеты (карбонаты и фосфаты)
- Деятельность хлорофилла и RubisCo (магний)
- Участие в работе рибосом



Рисунок 1.10. Роль магния и кальция

Хлор 17 (35), а также **фтор 9 (19) и йод 53 (127)** – это галогены-неметаллы. В частности, хлор участвует в *генерации электрической активности нервных клеток*, как правило, приводя к падению заряда клетки. Кроме того, он задействован в *соляной кислоте желудочного сока*. Фтор обеспечивает *эмаль зубов* (фторгидроксиапатит), а йод входит в состав *гормонов щитовидной железы* (накапливается морскими организмами, может входить в состав скелетопротеинов многощетинковых червей).

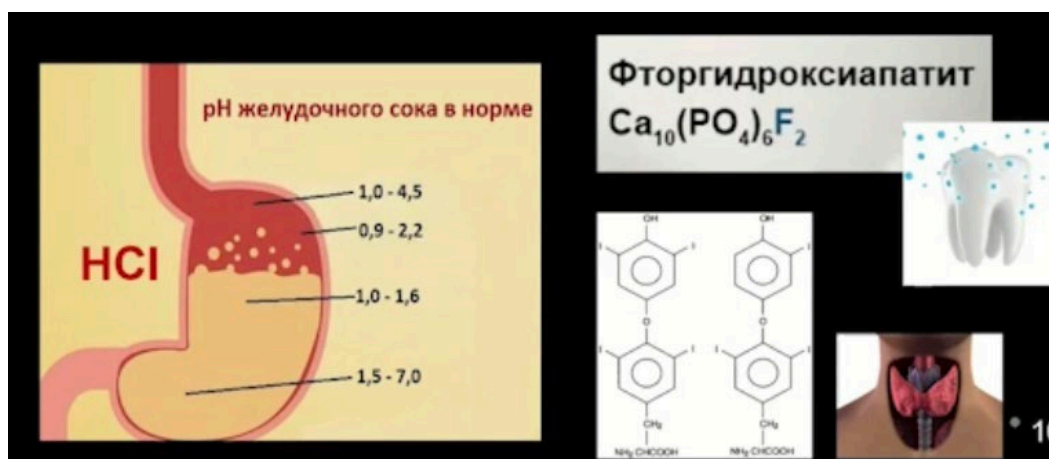


Рисунок 1.11. Хлор, фтор и йод

Теперь мы переходим к тем элементам, которые в составе органических молекул являются биогенными. Соответственно, **азот 7 (14)** – это неметалл из 5-й группы, который *способен как принимать, так и отдавать электроны*. Когда он их принимает, то получается **аммиак** (NH_3), **соли аммония** (NH_4Cl) и **аминогруппы** ($-\text{NH}_2$) самых разных органических соединений (прежде всего, *аминокислот и нуклеотидов*). Если азот отдаёт электроны, то он превращается в различные **оксиды** N_2O , N_2O_3 , NO_2 (закись, окись, диоксид), на основе которых может возникать **азотистая кислота** (HNO_2) и её соли (*нитриты*) и **азотная кислота** (HNO_3) и её соли (*нитраты* – азотные удобрения). Растения также вступают в симбиоз с *клубеньковыми бактериями*, использующими атмосферный азот (тратя при этом энергию). Как известно, специальный фермент *нитрогеназа* (содержит Fe и Mo) способен приводить к захвату атмосферного азота (78%), превращению его в аминогруппы, которые расходятся по пищевым цепям и экологическим системам. Кроме азотфиксирующих бактерий, существуют и **прокариоты-хемосинтетики**, способные окислять азот и постепенно переводить аммиак или аминогруппы в нитраты, получая при этом энергию.

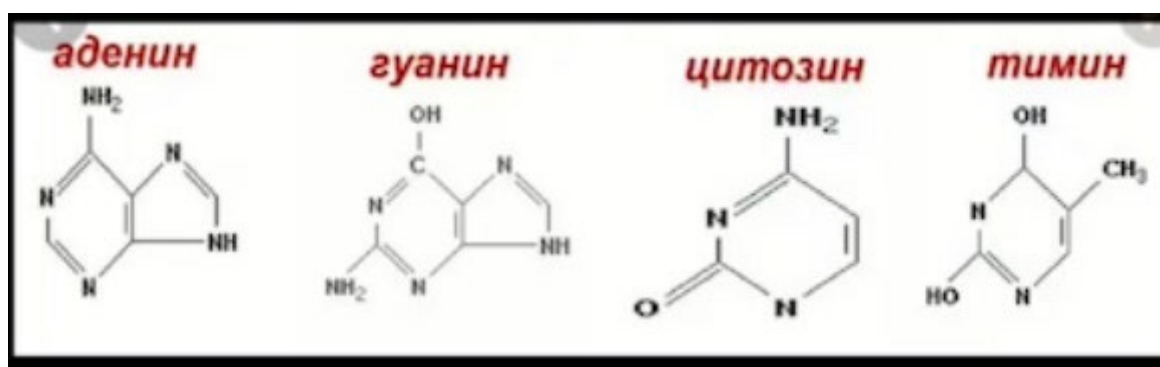


Рисунок 1.12. Азотистые основания

Фосфор – тоже неметалл из 5-й группы, который чаще отдаёт, чем принимает электроны. Соответственно, **фосфин** (PH_3) может быть получен, но прежде всего мы имеем дело с **оксидами фосфора** (P_2O_3 ; P_2O_5) и **фосфорной кислотой** (H_3PO_4). Именно в вариантах **фосфатов** и **гидрофосфатов** фосфор участвует в образовании *органических молекул*, а также присутствует в составе *нуклеотидов* (ДНК и РНК), *фосфолипидов* и *фосфопротеинов, костной ткани*. Одна из важнейших молекул, **АТФ**, участвующая в запасании энергии, имеет 3 фосфорные кислоты в составе (Рис. 1.13.). Существуют так называемые **полифосфаты** – более длинные цепочки фосфорной кислоты у одноклеточных организмов, у которых макроэргические связи обуславливают хранение энергии. Также фосфаты (апатиты) используются в качестве *удобрения*.

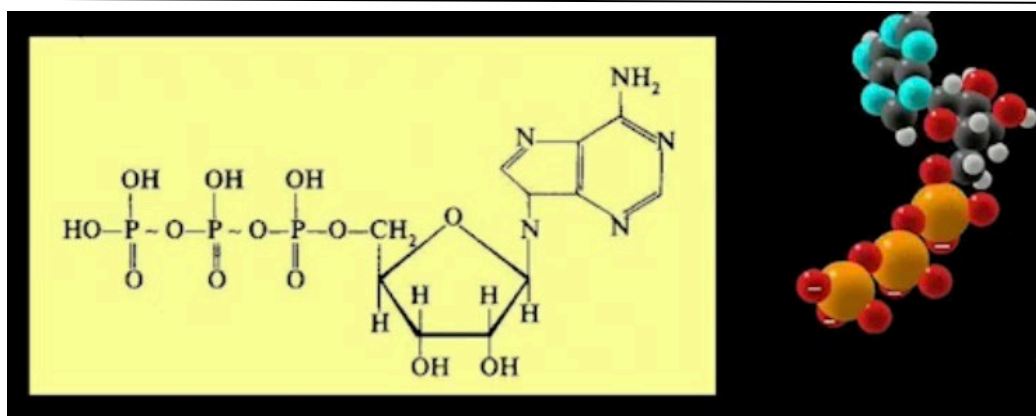


Рисунок 1.13. Фосфор в составе АТФ

Сера – неметалл из 6-й группы (как и кислород), способный как принимать, так и отдавать (чаще) электроны. Когда она принимает их, возникает, скажем, **сероводород** (H₂S), который известен в качестве источника энергии для бактерий хемосинтетиков (серобактерий) и «чёрных курильщиков» на дне океана. Соответственно, возможно окисление сероводорода (S²⁻) до **сернистой кислоты** (H₂SO₃), **сульфитов** и **сульфатов** (через H₂SO₄). Если мы смотрим на серу в составе органических молекул, мы обнаружим её, как правило, в 2 из 20 аминокислот, входящих в состав всех белков: **метионина** и **цистеина**. Свободная сера задействуется на создание *S-S-мостиков* белков (стабилизирующих третичную структуру) и витаминов **тиамина** и **биотина** (B1 и B7).

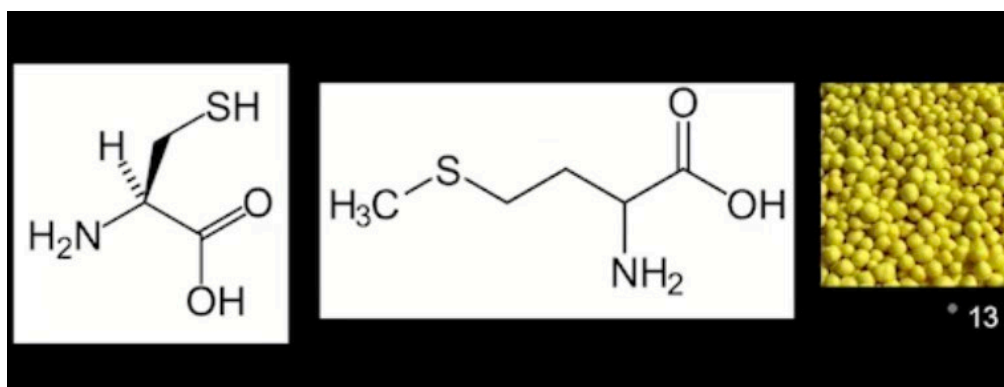


Рисунок 1.14. Метионин и цистеин, серные гранулы

Давайте посмотрим на распределение разных элементов в земной коре (в процентах от общей массы) в сравнении с тем, как они представлены в живых организмах, то выяснятся довольно существенные отличия. Да, и там, и там больше всего кислорода, но углерод, которого очень много в организмах (15-18%), находится на 11-м месте по присутствию в земной коре (0,35%). То есть жизнь некоторым образом концентрирует атомы углерода, о чём писал ещё академик *Вернадский*. Далее водород, которого в составе живых организмов около 10%, присутствует в земной коре также

незначительно (порядка 1%). *Азота* там и вовсе 0,04%. *Серы* и *фосфора* в земной коре достаточно, а *кремний* и *алюминий* (которых суммарно 34% в земной коре) почти не используются живыми организмами (кремний разве что задействован в клеточных стенках хвощей и скелетах радиолярий). В то же время *железо*, которого достаточно много в земной коре (4,2%), играет очень важную роль для всего живого.

1. Кислород		49.1	Встречаемость элементов в Земной коре (проценты от общей массы)
2. Кремний	26.0		
3. Алюминий	7.5		
4. Железо	4.2		
5. Кальций	3.3		
6. Натрий	2.4		
7. Калий	2.3		
8. Магний	2.3		
9. Водород	1.0		
10. Титан	0.61		
11. Углерод	0.35		
12. Хлор	0.20		
13. Фосфор	0.13		
14. Сера	0.10		
15. Марганец	0.10		
16. Фтор	0.08		
17. Барий	0.05		
18. Азот	0.04		

Более 95 % массы живых клеток
составляют «биогенные элементы»:
кислород (O) – около 65-70 %
углерод (C) – 15-18 %
водород (H) – около 10 %
азот (N) – 2-3 %
Добавим серу (S; около 0,2 %)
и фосфор (P; около 0,5 %).
Кремний Si 14(28): та же группа, что
и углерод; в составе клет. стенок
хвощей и скелетов радиолярий.
Алюминий Al 13 (26): не показано
биологического значения

Рисунок 1.15. Встречаемость элементов в коре Земли и в составе живых организмов

Микроэлементы

Теперь же от макроэлементов перейдём к **микроэлементам**. Неорганические микронутриенты функционируют в составе белковых молекул (ферментов, рецепторов, транспортных белков и так далее). Так **железо**, 26-й элемент в периодической таблице с атомной массой 56, может принимать формы Fe^{2+} и Fe^{3+} . В составе живых организмов и органических молекул в основном наблюдается второй вариант. Самый известный пример присутствия железа – **гемоглобин** (гем удерживает ион Fe^{2+} для присоединения кислорода) и другие **гем-содержащие белки** (миоглобины, цитохромы), а также **каталаза** и многие другие ферменты. Железо, присоединяясь к белку, придаёт ему дополнительные свойства, которые позволяют той или иной молекуле выполнять свои функции. Кроме того, превращение Fe^{2+} в Fe^{3+} может осуществляться за счёт *бактерий хемосинтетиков*, получающих энергию за счёт отъёма электронов у железа.

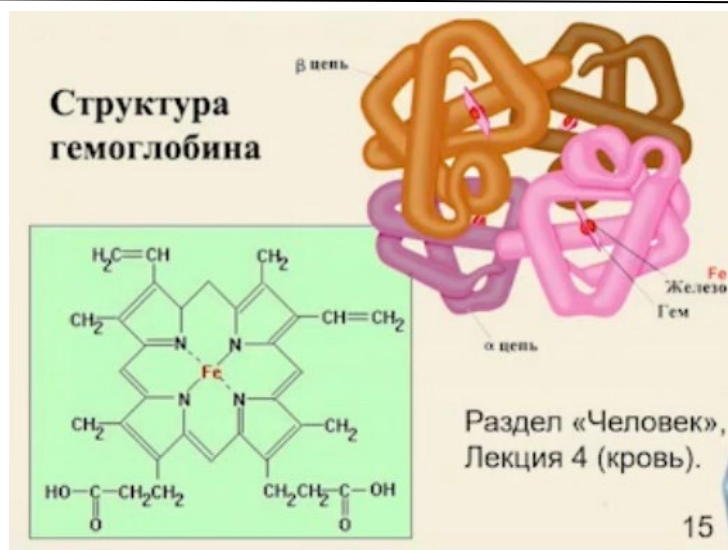


Рисунок 1.16. Структура гемоглобина

Медь 29 (64) присутствует опять-таки в составе большого количества белков-ферментов в виде Cu^+ . Наиболее известные ферменты, содержащие медь – **митохондриальные ферменты**, которые нужны для получения энергии АТФ. Медь также очень важна в качестве компонента **гемоциана**, белка, переносящего кислород у беспозвоночных. **Молибден** 42 (96) известен тем, что входит в состав **нитрогеназы** азотфиксирующих бактерий (вместе с железом). **Марганец** входит в состав многих белков-ферментов (в том числе и **ДНК-полимеразы**) в виде Mn^{2+} . Есть и другие микроэлементы, такие как **цинк** («цинковые пальцы» белков, работающих с ДНК и РНК), **хром**, **кобальт** (витамин В12), **ванадий**, **селен**, которые так или иначе соединяются с белками, модифицируя их функциональность.

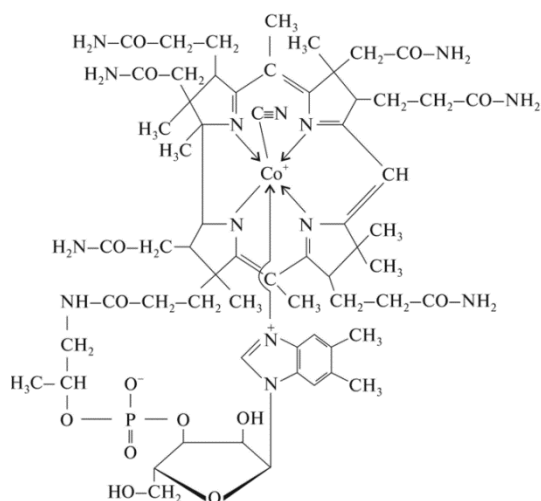


Рисунок 1.17. Витамин В12

Углеводороды

Наконец, мы добрались до самого главного элемента жизни – углерода 6 (12), который является неметаллом из 2-го периода и 4-й группы. В ядре углерода мы найдём 6 протонов и 6 нейтронов, что отражено в его атомарной массе. Однако, примерно каждый 100-й атом содержит 7 нейтронов или даже 8 нейтронов. На внешних орбитах движутся 4 неспаренные электрона, и одно из самых простых соединений углерода – это **метан** (CH₄). В метане орбиты электронов приобретают форму *правильного тетраэдра* – четырёхгранной пирамиды (угол между связями составляет 109,5 градусов), по углам которой находятся атомы водорода, а в центре оказывается углерод.

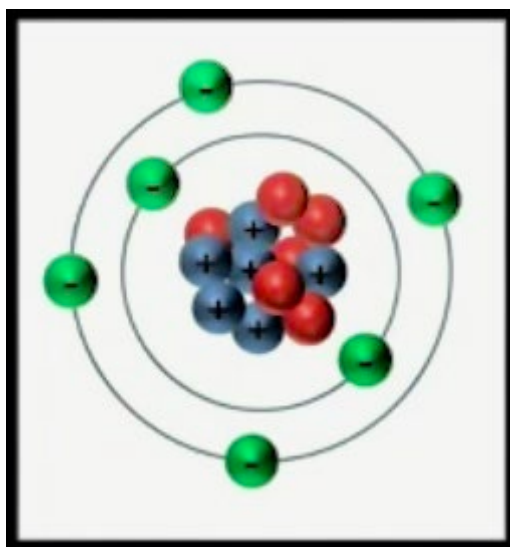


Рисунок 1.18. Структура атома углерода

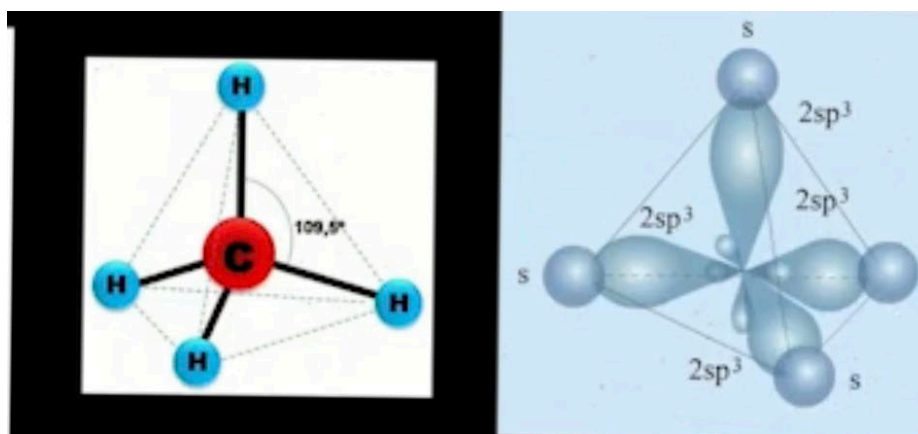


Рисунок 1.19. Метан

Кроме того, атомы углерода способны образовывать *связи друг с другом* – *одинарные, двойные* и даже *тройные*, формируя **цепи** большой длины, а также **циклы**. Если в составе цепей только углерод и водород – это **углеводороды** (в простейшем

случае **алканы** – нециклические с одинарными связями; самый короткий из них – метан). Стоит отметить, что самые короткие соединения – это *газы*, а начиная с C5 получаются *жидкости*. Число углеродов 7-11 = «**бензины**», число углеродов 18-35 = **парафины** (твёрдые вещества).

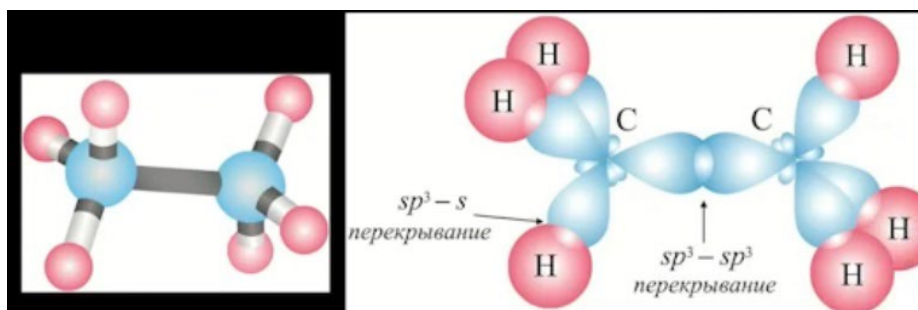


Рисунок 1.20. Структура этана

Понятно, что в случае *двойных* или тем более *тройных связей* возникают более стабильные молекулы – **алкины** и **алкены**. Кроме того, цепочка из углеродов может формировать совсем замкнутую конструкцию типа **цикла**, что определяет возможность возникновения большого разнообразия органических молекул. Мы с вами видим **пентан**, у которого имеются только одинарные связи (Рис. 1.21.). Здесь возможны различные варианты вращения, но расположение атомов углерода всё же связано с рёбрами тетраэдров. В случае же двойных связей, в частности, у **бутена**, цис- и транс- версии не могут перейти друг в друга из-за жёсткости соединения, как и в случае **этилена** с тройной связью (Рис. 1.22.).

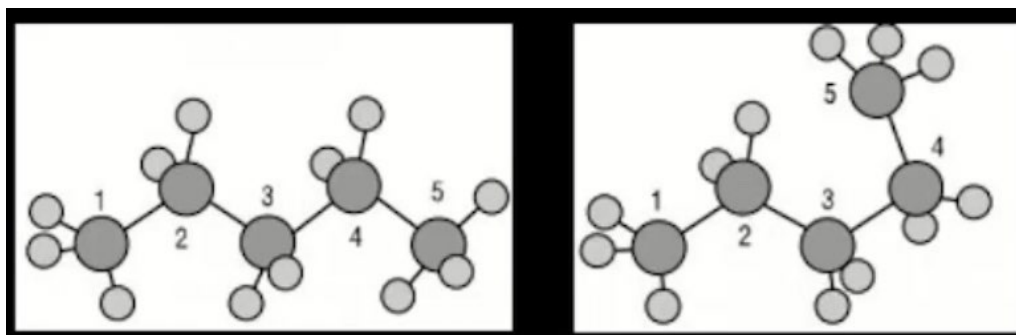


Рисунок 1.21. Пентан

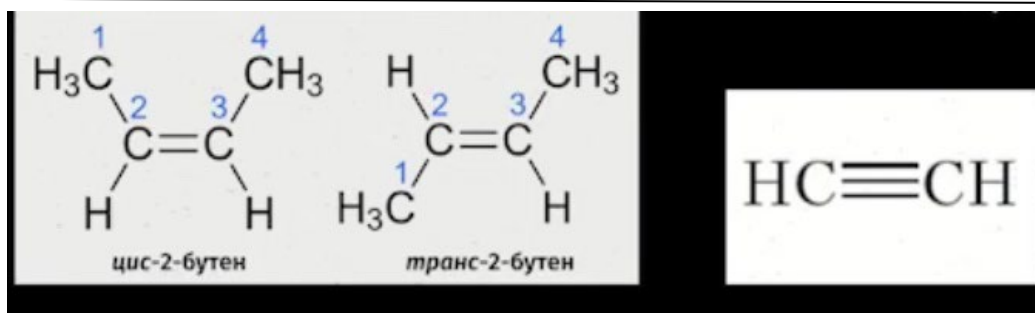


Рисунок 1.22. Бутен и этилен

Итак, разнообразие молекул углеводородов представлена **алканами, алкенами, алкинами, алкадиенами** (2 двойных связи), **циклоалканами** (замкнутые структуры) и **аренами** (кольцо с чередующимися двойными связями). Что касается последних, то арены – это *ароматические углеводороды*, которые выступают основой для обширной группы биологически активных молекул. Отдельные кольца могут собираться вместе, создавая ещё более усложнённые конструкции.

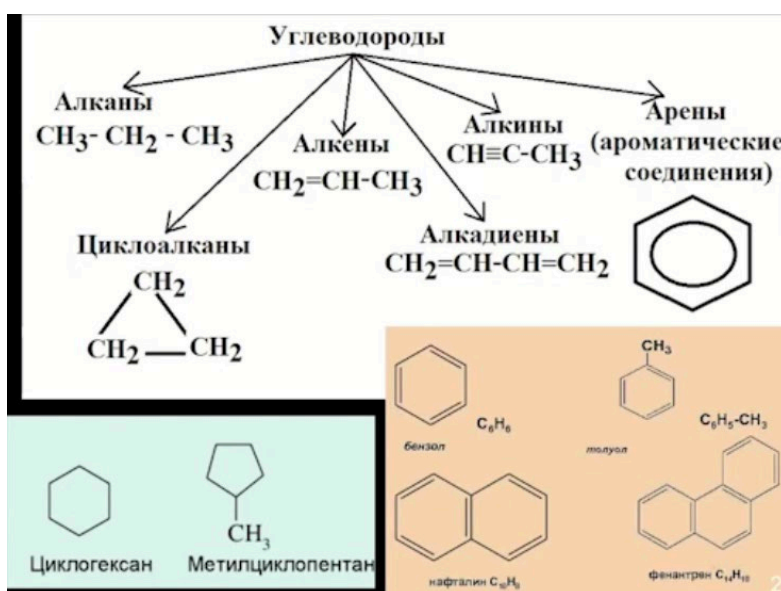


Рисунок 1.23. Разнообразие углеводородов

Теперь добавим к углероду и водороду **кислород**. Простейший вариант – это **спирты**, которые содержат одну или несколько *гидроксильных –ОН-групп*, соединённых с атомами углерода. Соответственно, **метиловый спирт** (CH_3OH) является самым коротким *одноатомным* спиртом. Или, например, **этиловый спирт** ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$), с достаточно чётко фиксированным расположением связей между атомами.

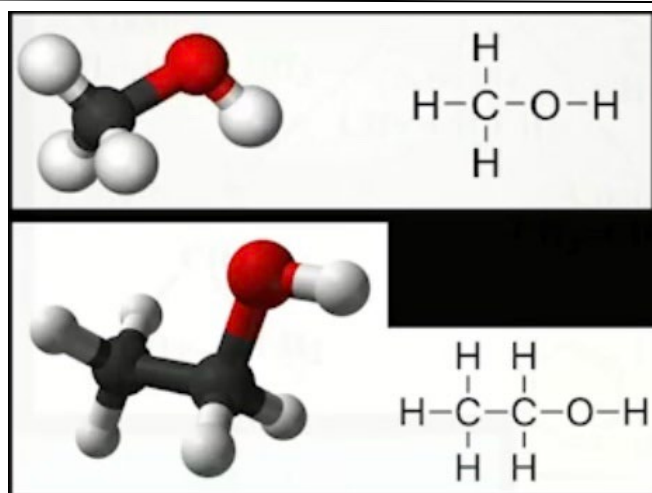


Рисунок 1.24. Метанол и этанол

Две –ОН-группы содержит, в частности, **этиленгликоль**, а три –ОН-группы есть в составе **глицерина**. Последний является основой липидов (жиров). И, наконец, ароматические углеводороды, такие как **фенол**, также обладают –ОН-группами.

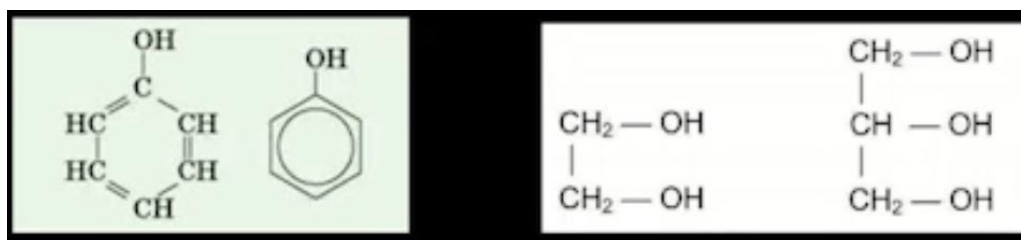


Рисунок 1.25. Этиленгликоль, глицерин и фенол

Ещё один вариант соединения кислорода с углеродом – это история, когда возникает двойная связь. Если она встречается *на конце молекулы*, мы говорим об **альдегидах**, а если она *в середине молекулы* – то речь идёт о **кетонах**. Соответственно, мы можем различать, к примеру, **формальдегид** (метаналь), **ацетальдегид** (этаналь) и **пропионовый альдегид** (пропаналь). У кетонов, таких как **пропанон** или **бутанон**, мы видим углерод, соединённый с кислородом, в середине цепочки.

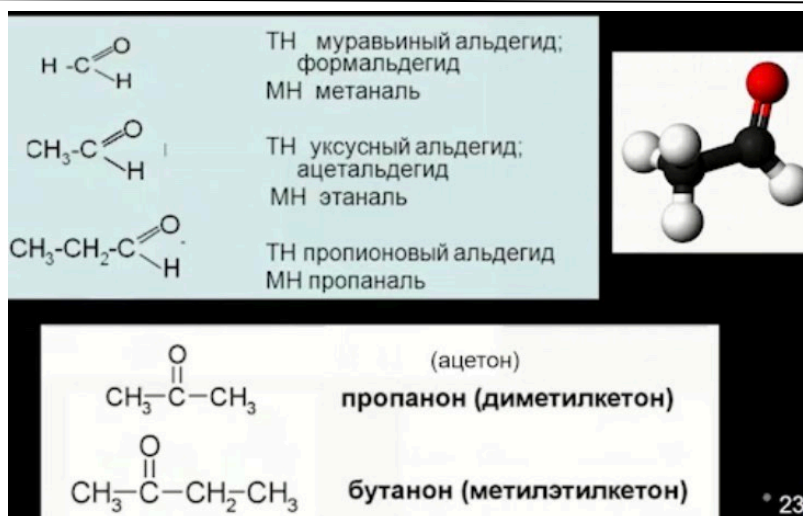

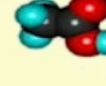
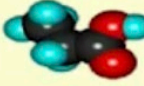


Рисунок 1.26. Альдегиды и кетоны

Наконец, в случае **органических кислот** мы видим, что с углеродом соединена **карбоксильная группа** $-\text{COOH}$ (присутствует двойная связь с кислородом и соединение с OH -группой). Они проявляют *более слабые кислотные свойства*, чем неорганические кислоты. Опять-таки, по мере нарастания углеродной цепочки появляются всё более сложные и массивные молекулы (Рис. 1.27.). Скажем, **муравьиная кислота** имеет 1 углерод, **уксусная кислота** – 2 углерода, **пропионовая кислота** – 3 углерода, и так далее. Опять же, карбоксильных групп может быть, например, две, и тогда получаются **двуосновные органические кислоты**, например, **щавелевая кислота** или **янтарная кислота**. Если поставить все соединения, про которые мы успели поговорить, то получится ряд последовательных этапов, возрастающих по окислению исходной молекулы углеводорода: *углеводород* \Rightarrow *спирт* \Rightarrow *альдегид* и *кетон* \Rightarrow *кислота*. Такие превращения наблюдаются в клетке, когда она захватывает какие-то пищевые молекулы и перерабатывает их, получая энергию для собственной жизнедеятельности.

Название	Формула	Модель
Муравьиная кислота (метановая)	$\text{H}-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$	
Уксусная кислота (этановая)	$\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$	
Пропановая кислота (пропановая)	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$	

Двуосновные органические кислоты:

$\text{HO}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ щавелевая кислота	$\text{HO}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ янтарная кислота
--	---

Рисунок 1.27. Органические кислоты

Ну а ключевая молекула, которая, собственно, проходит всю эту цепочку превращений и является важнейшим источником энергии в клетке – это **глюкоза** ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$). В линейной молекуле глюкозы мы замечаем, во-первых, спиртовые *гидроксильные группы*, а на конце – *альдегидную группу*. Поэтому с точки зрения своей химической организации глюкоза – это **шестиатомный гидроксильный альдегид**. Но при этом глюкоза может существовать также и в циклическом виде, и тогда возникает **пираноза** (молекула с пирановым кольцом). В таком виде глюкоза способна полимеризоваться, образовывать *крахмал, гликоген и целлюлозу*.



Рисунок 1.28. Формула и формы глюкозы

Лекция 2. Углеводы: от глюкозы к полисахаридам.

Глюкоза и её производные

Мы уже рассмотрели углеводороды, спирты, кетоны, альдегиды и органические кислоты. Первая тема была посвящена элементам, которые формируют клетки живого. В самом конце прошлой лекции мы увидели молекулу глюкозы. Нынешняя наша тема – **углеводы**. И **глюкоза** как раз является самым известным представителем углеводов (смотрим Рис. 1.28.). В линейной форме она представляет собой *шестиатомный гидроксильный альдегид* (альдоза), а в кольцевой форме – *пиранозу* (гетероцикл, включающий кислород). Общая формула глюкозы – $C_6H_{12}O_6$.

Надо сказать, что глюкоза и её ближайшие родственники относятся к разряду **гексоз**, то есть имеют *6 атомов углерода* и 6 молекул воды. Линейная форма глюкозы довольно редкая. Когда мы смотрим, как ведёт себя глюкоза в водном растворе, мы видим, что она довольно просто и быстро сворачивается в циклическую конфигурацию (более 99%). Глюкоза – это молекула, в которой присутствуют и *спиртовые группы* –ОН и *альдегидную группу* (в 1-м положении). В результате зацикливания 5-й и 1-й углероды оказываются рядом, а между ними оказывается кислород (который относился к альдегидной группе), но уже с *раскрытой двойной связью*. Стоит отметить, что *6-й углерод при этом не входит в состав кольца*, а выходит за его плоскость. Данное кольцо, в отличие, например, от бензола, включает в себя ещё и кислород, поэтому мы называем его **гетероциклом**.

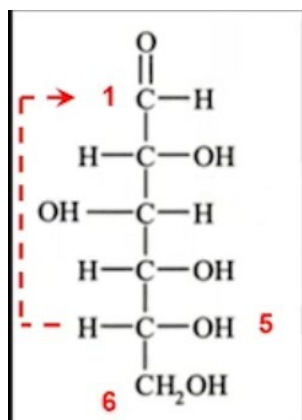


Рисунок 2.1. Расположение разных групп в составе глюкозы

Планетарное значение глюкозы связано прежде всего с тем, что она образуется в результате фотосинтеза. Сначала цианобактерии, а потом и растения именно глюкозу выбирают для того, чтобы *ловить солнечную энергию*, связывать её, превращать в некоторую молекулу, а уже далее, с распадом глюкозы, эту энергию можно переводить

в энергию других молекул. Глюкоза играет огромную роль в обменном процессе, поскольку мы, поедая растения, отнимаем в первую очередь глюкозу и её полимеры (крахмал).

Можно рассмотреть более подробно, как происходит зацикливание молекулы глюкозы, то есть образование пиранового кольца (Рис. 2.2.). –ОН-группа 5-го углерода оказывается рядом с альдегидной группой, и получается циклическая форма. Но что важно отметить, когда идёт зацикливание, а –ОН-группа у первого углерода может оказаться либо *снизу*, либо *сверху*. В итоге возникают две формы глюкозы: **альфа-глюкоза** и **бета-глюкоза**. Это очень важно, потому что если мы говорим об образовании *крахмала*, то используются альфа-молекулы глюкозы, а если об образовании *целлюлозы* – то бета-молекула. *Связи между альфа-вариантами являются более нестабильными*, их проще разрушить, поэтому крахмал распадается при переваривании без особого труда. *Крепкие же связи бета-вариантов* характеризуют прочность целлюлозы, которая выполняет строительную и структурную функции, и переварить её могут далеко не все виды.

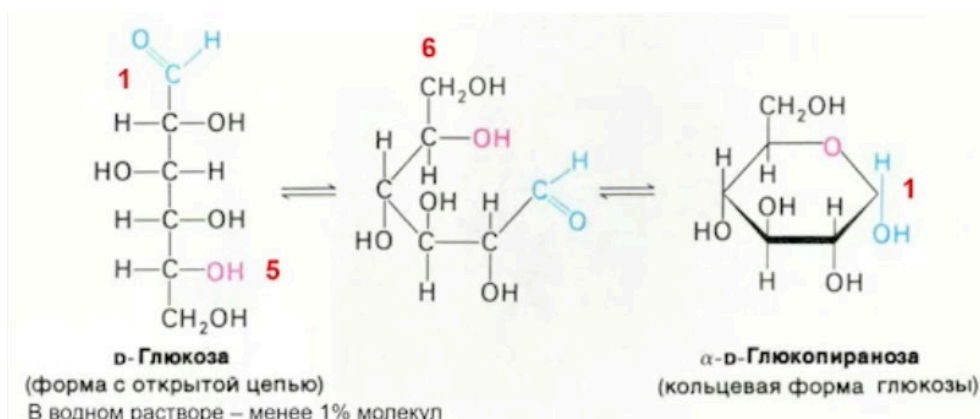


Рисунок 2.2. Образование пиранового кольца

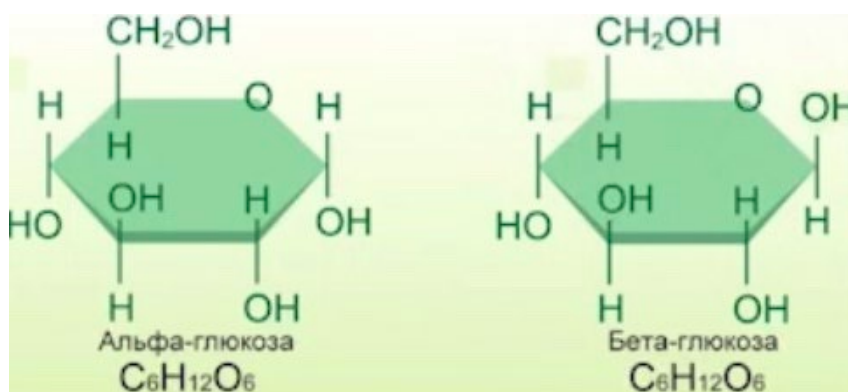


Рисунок 2.3. Альфа- и бета-глюкоза

В принципе в углеводах может быть не только 6, но и, например, 5 или 4 атома углерода, и даже 3. Тогда мы получаем соответственно **триозы, тетрозы, пентозы**, к которым добавляются также **гексозы** (как глюкоза), **альдозы** и **кетозы**. Так **глицеральдегид** является *альдозой* (имеет альдегидную группу) и *триозой* (C3), и не может заиклиться ввиду короткой цепи. Далее мы видим **эритрозу**, которая является *тетрозой* (C4) и может образовать пятизвенное кольцо (*пирановое кольцо*), одну из позиций которого будет занимать кислород. **Рибоза** (C5H10O5) и её ближайшая родственница **дезоксирибоза** (C5H10O4) представлены в циклической форме шестизвенного кольца (*фурановое кольцо*), и при этом один углерод оказывается вне кольца. Обе они представляют собой *пентозы* (C5). Рибоза входит в состав *рибонуклеиновых кислот*, а дезоксирибоза – в состав *ДНК*. Мы вернёмся к их рассмотрению в ходе изучения нуклеиновых кислот, потому что именно они находятся в центре нуклеотидных конструкций, которые позволяют собирать суперполимеры.

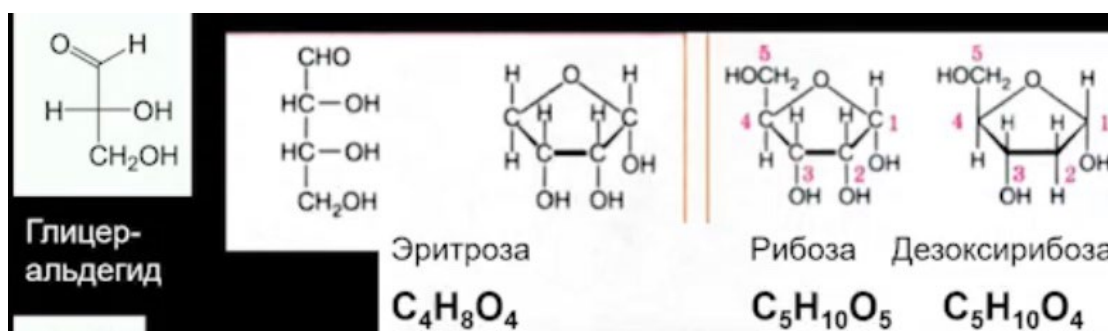


Рисунок 2.4. Глицеральдегид, эритроза, рибоза, дезоксирибоза

Далее следует упомянуть выше **глюкоза**, но кроме неё, к *гексозам* (C6H12O6) относятся ещё 7 молекул, у которых по-разному располагаются в пространстве –ОН-группы. Очень большое значение имеет, в частности, **галактоза**, у которой –ОН-группы в 3-м и 4-м положении оказываются над кольцом. В эту группу попадает также **манноза**. Но кроме *альдоз*, существуют также и *кетозы*, то есть на конце углеродной цепочки может располагаться альдегидная группа. И двойная связь с кислородом может находиться не на конце, а в середине молекулы. В частности, можно назвать **дигидроксиацетон** (C3H6O3). В варианте гексоз кетозой будет, например, **фруктоза**.

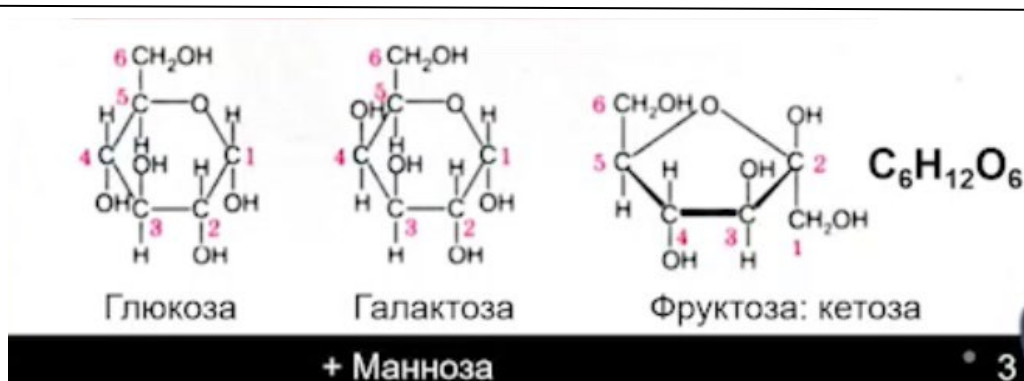


Рисунок 2.5. Глюкоза и её родственники

Фруктоза тоже имеет формулу $C_6H_{12}O_6$, но у неё иная линейная структура (Рис. 2.6.). Присутствует *кетонная группа* у 2-го углерода (кетогексоза). В водном растворе 5-й углерод помогает раскрыть двойную кислородную связь, но при этом он оказывается соединён через кислород не с первым (как у глюкозы), а со вторым углеродом. И поэтому в циклической форме образуется *фурановое кольцо* (фураноза), и над плоскостью кольца оказываются сразу и 1-й, и 6-й атомы углерода со своими $-OH$ -группами. В разных вариантах фруктозы 1-й углерод может оказаться и над кольцом, и под кольцом.

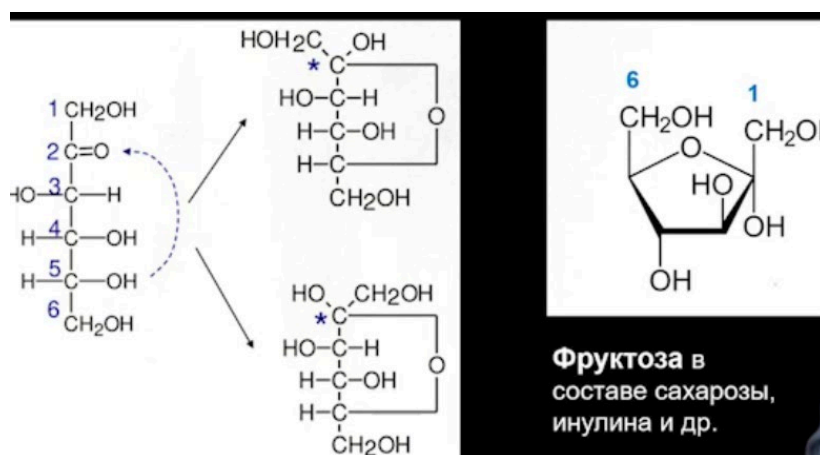


Рисунок 2.6. Фруктоза

Итак, гексозы могут быть и альдозами, и кетозами. Но всё это – **моносахариды**. А дальше мы видим, что *отдельные моносахариды могут собираться* в пары (дисахариды), а также в более крупные соединения (**олигосахариды**) или же в очень сложные соединения, где количество звеньев идёт на тысячи (**полисахариды**). И все эти молекулы важны для нормального существования клетки. Ещё раз повторим, что глюкоза является *основным продуктом фотосинтеза*, а полисахариды могут выполнять *запасную, структурную* и другие функции.

Далее мы видим примеры *дисахаридов* и один вариант, где присутствует уже *три моносахарида* (Рис. 2.7.). Так **сахароза** – это молекула, которая состоит из глюкозы (в альфа-варианте) и фруктозы. Две альфа-глюкозы собираются в **мальтозу**, которая образуется в результате переваривания крахмала. Ещё один известный дисахарид – это **лактоза**, которая состоит из галактозы и глюкозы (в бета-варианте) и не очень хорошо переваривается. **Раффиноза** же является уже олигосахаридом (3 моносахарида в составе), в который входит галактоза, глюкоза и фруктоза.

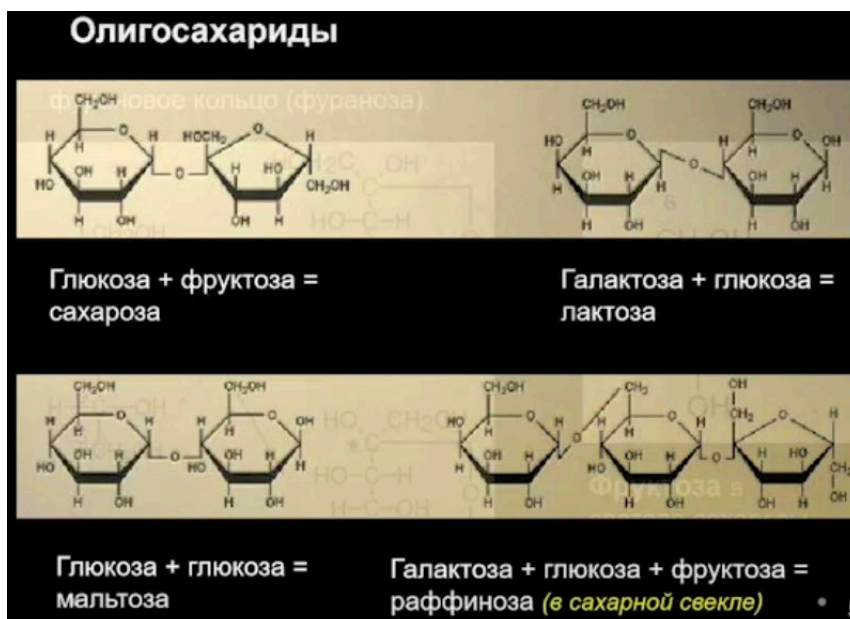


Рисунок 2.7. Сахароза, лактоза, мальтоза, раффиноза

Крахмал

Теперь мы переходим к молекуле **крахмала**, точнее к её фрагментам: альфа-глюкозы образуют цепочки, причём как *линейные*, так и *ветвящиеся*. Крахмал – основной способ запасания углеводов у растений. Если мы возьмём стандартный *картофель*, то там примерно 20% линейных молекул (*амилоза*) – тысячи остатков глюкозы, которые растворяются в воде. При этом уходят молекулы воды, то есть –ОН-группа в 1-м и 4-м положениях, что позволяет связать две молекулы глюкозы вместе. Поэтому мы говорим 1,4-альфагликозидная связь. Наряду с этим там 80% ветвящихся полимеров (*амилопектин*) – десятки тысяч остатков глюкозы (ветвление по 6-му углероду), которые не растворяются, а набухают в воде.

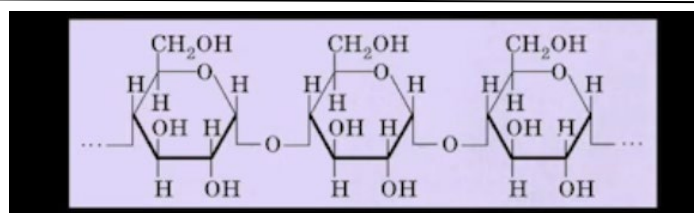


Рисунок 2.8. Крахмал



Рисунок 2.9. Соотношение молекул в крахмале

Главное свойство запасующих полисахаридов состоит в их *возможности быстро перевариваться*, что продиктовано *слабой устойчивостью альфа-связей*. Поэтому **крахмал** – основное резервное вещество растений. **Амилоза** – это *линейный полимер D-глюкозы*, соединённый альфа-1,4-гликозидными связями, а **амилопектин** – *разветвлённый полимер D-глюкозы*, соединённый альфа-1,4- и альфа-1,6-гликозидными связями. Между точками разветвления 20-25 остатков, а ветви содержат от 15 до 45 остатков.

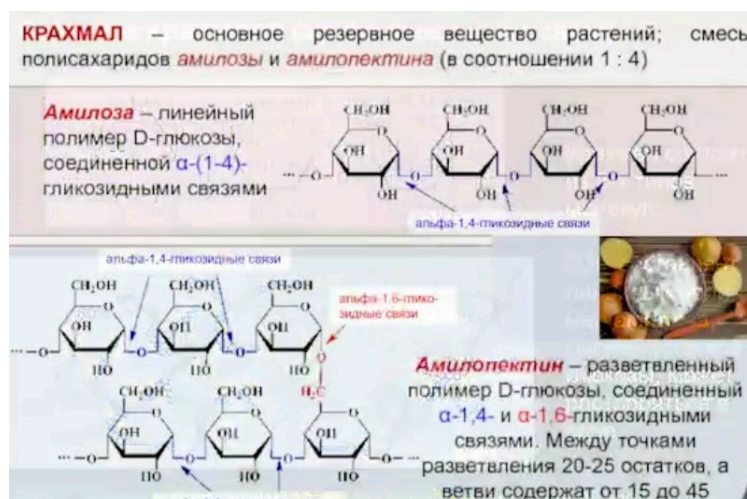


Рисунок 2.10. Структура амилозы и амилопектина

В итоге возникают сложные ветвистые конструкции. В растительных клетках таким образом зёрна крахмала откладываются *в качестве запаса* в специально трансформированных пластидах – **лейкопластах**. Базовый вариант пластид называется

хлоропласт (хлорофилл – зелёный цвет – фотосинтез), но также есть **хромопласты** (главная функция которых – окрашивание частей растений) и упомянутые *запасающие виды пластид*. Зачем нужна полимеризация при запасании крахмала? Потому что *отдельные молекулы глюкозы хорошо растворимы* и будут разбегаться за счёт диффузии. Полимеризация позволяет эффективно скомпоновать и хранить крахмальные зёрна, накопленные за вегетационный период.



Рисунок 2.11. Зёрна крахмала

Надо сказать, что у крахмала есть очень близкий родственник – **гликоген**, который ещё называют «животным крахмалом». По сути это функциональный и во многом структурный аналог крахмала (запасной полисахарид) в *клетках животных и грибов*. Отличия между ними довольно невелики: в крахмале мы видим ветвящиеся молекулы амилопектина, а *ветвление гликогена более частое*, и при этом *ветви короче*, а *общая молекулярная масса больше*. Гликоген откладывается в *печени* (до 5% массы), в *мышцах* (не более 1% массы) и в ряде других тканей. Здесь же можно упомянуть и **целлюлозу**, которая имеет *линейную структуру* и связана *бета-гликозидными связями* (–ОН-группа поднята вверх – Рис. 2.12.).

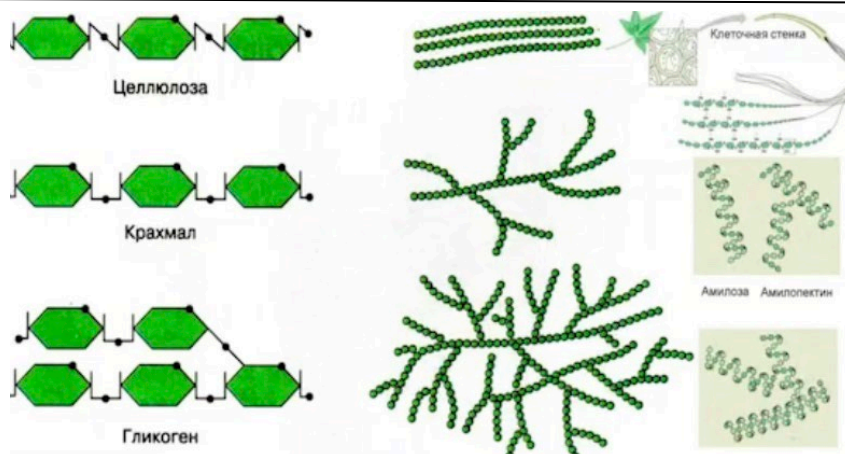


Рисунок 2.12. Крахмал, целлюлоза и гликоген

Целлюлоза

Теперь мы видим целлюлозу в явной форме, демонстрирующей *1,4-бета-гликозидные связи*. В итоге возникает жёсткая цепочка, внутри которой мы видим большое количество *водородных связей*. Благодаря этому отдельные нити целлюлозы очень крепко соединяются с соседними нитями. Возникают молекулярные скопления в виде **фибрилл**, которые, собственно, и придают стенкам растений особую *прочность*. В общем виде линейные макромолекулы целлюлозы состоят из повторяющихся звеньев, имеющих одинаковое пространственное строение (бета-глюкоза). И стереорегулярная структура целлюлозы обуславливает высокую прочность целлюлозных материалов.

Если же мы хотим получить ещё большую плотность, то скопление молекул целлюлозы необходимо пропитать ещё каким-то веществом. Самый распространённый вариант такой пропитки – так называемый **лигнин** (Рис. 2.14.). На самом деле ситуация несколько сложнее, и если мы говорим о клеточных стенках растений, то там кроме целлюлозы есть ещё, например, **гемицеллюлоза**. Целлюлоза – это *гомополимер* (состоит только из бета-глюкозы). В случае гемицеллюлозы *в составе могут находиться также другие пентозы и гексозы*.



Рисунок 2.13. Целлюлоза

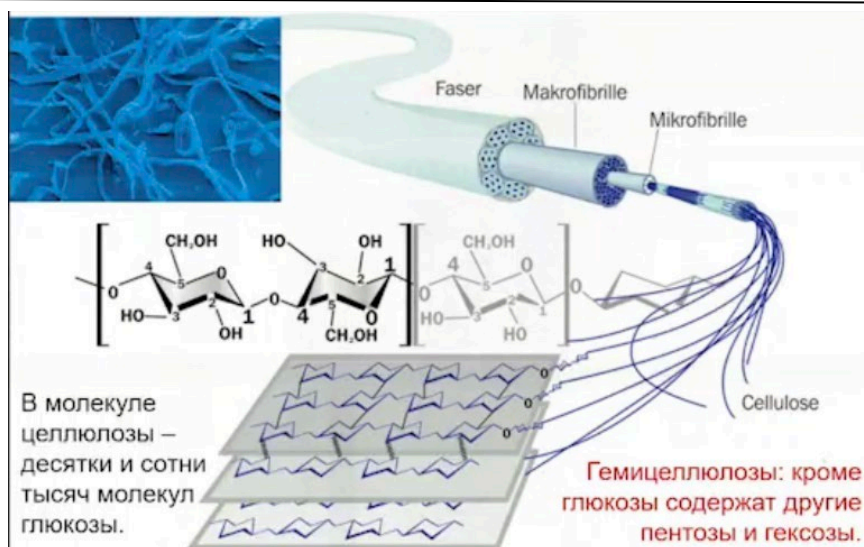


Рисунок 2.14. Уплотнение целлюлозной нити

Далее мы можем увидеть желтоватую *сердцевину целлюлозы*, вокруг которого обёрнут *рыхлый «чехол» из гемицеллюлозы* и дополнительная *лигниновая пропитка* (Рис. 2.15.). Без последней целлюлозные фибриллы останутся *гибкими*. В каких-то случаях это может быть важно, например, для *листа* или *молодой ветки*, которая должна гнуться. Также практически чистая целлюлоза известна нам на примере *хлопчатника* или волокон *льна*. Но если речь идёт о *большом и высоком дереве*, в частности, о *секвойе*, то лигнин попросту необходим для укрепления фибрилл. Это то, что образует основу *древесины* (ксилемы) растений.

Лигнин не попадает в рамки сегодняшней темы, потому что он, будучи полимером, обладает совершенно другой структурой. Основу лигнина формируют *бензольные кольца* и другие *циклические молекулы*. Надо сказать, что лигнин – крайне распространённое вещество. И когда идёт разрушение уже погибших растений и постепенное почвообразование, лигнин оказывается самой *трудноперевариваемой молекулой*. В итоге именно он превращается в то, что называется **гумусом** (биологически значимой частью почвы), обладающим рыхлостью, плодородностью и удерживающим минеральные вещества.

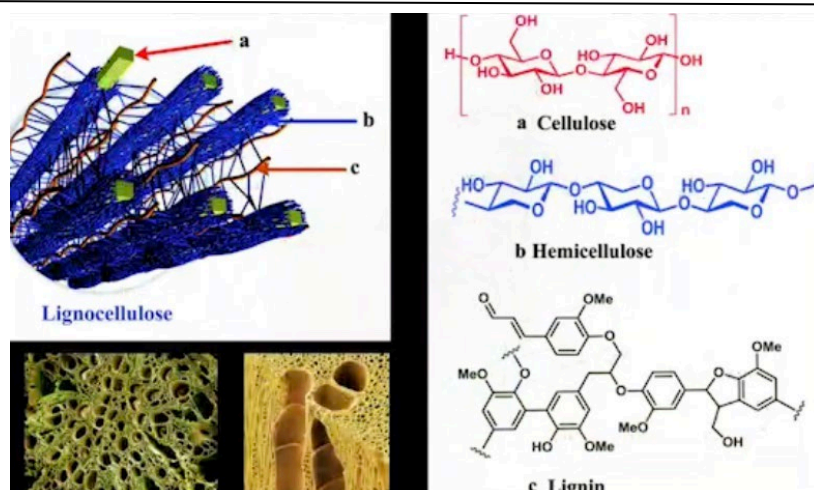


Рисунок 2.15. Структура лигнина

Кроме лигнина, такие целлюлозные скопления могут пропитываться и другими молекулами. В курсе ботаники нам встретится, например, **суберин** (вещество, характерное для пробки) и другие молекулы с *гидрофобными* (водоотталкивающими) *свойствами* (**воск, кутин**).

Разнообразие углеводов

Стоит сказать, что мир углеводов достаточно обширен, и мы затронем ещё несколько отдельных интересных вариантов моносахаридов и полисахаридов. Начнём мы с так называемой **полифруктозы** или **инулина**. Мы только что говорили о запасающей функции глюкозы, но в принципе можно использовать для этой цели и **фруктозу**, создавая разветвлённый полимер.

Инулин задействуют многие *сложноцветные растения* (топинамбур, цикорий), *спаржецветные* (агава) и другие однодольные. Но для того, чтобы процесс пошёл, нужна исходная **сахароза** – димер, состоящий из *глюкозы* и *фруктозы*. И уже дальше с фруктозного конца начинают добавляться другие фруктозы. Инулин также иногда используется в качестве *компонента питания* в виде БАД, в случае, например, диабета.

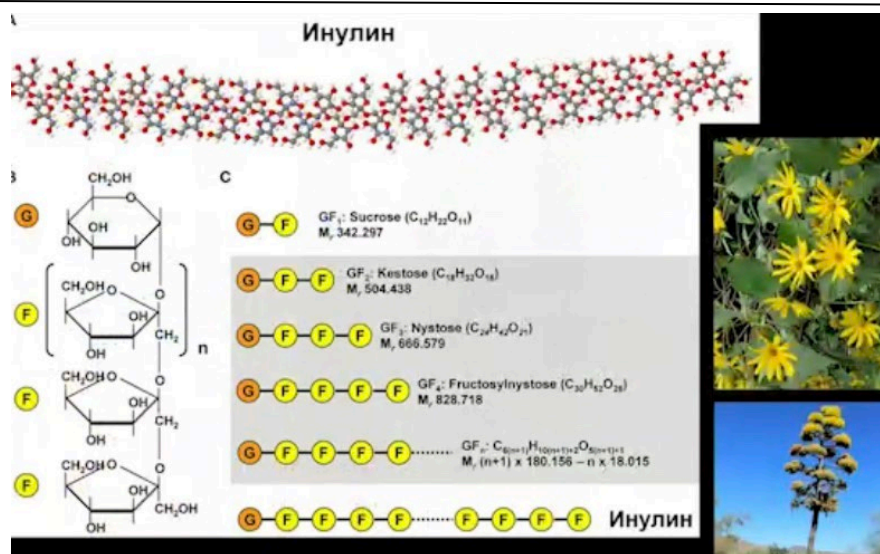


Рисунок 2.16. Инулин

А можно запастись энергией за счёт **полигалактозы** – ещё одной *гексозы*, которая характерна для *красных водорослей*. **Агар-агар** – это смесь агарозы и агаропектина, имеющая в основе *полигалактозу*. –ОН-группы находятся сверху, а соединение идёт по положениям 1 и 4. Фактически это *линейный полисахарид*, аналогичный **амилозе**. Если выделить агар из красных водорослей, то можно использовать его в качестве *основы для желе* или *суфле*. Кроме того, агар является *питательной средой для бактерий* в микробиологических экспериментах.

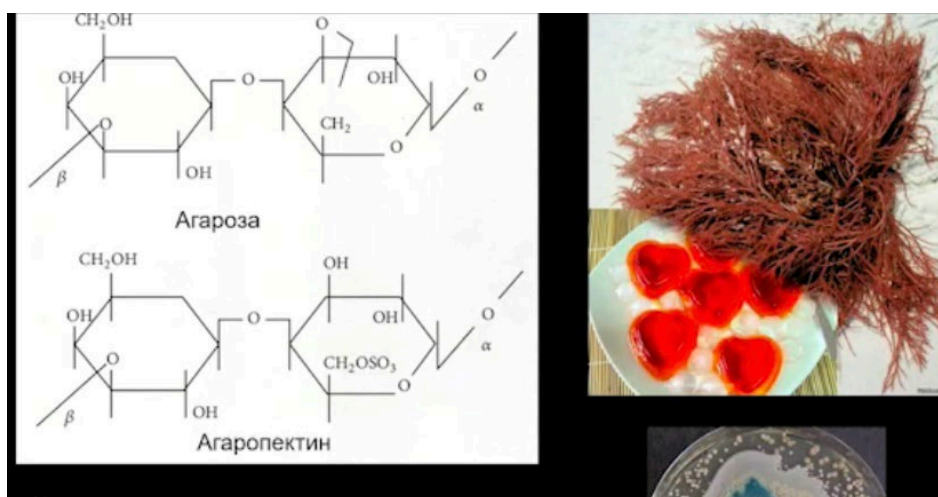



Рисунок 2.17. Агар-агар

Но есть ещё группа веществ – **пектины**, которые тоже имеют в своей основе полигалактозу, только уже её преобразованный вариант – **галактуроновою кислоту**. У 6-го углерода создаётся дополнительная кислотная группа (COOH). Мономеры связаны альфа-1,4-гликозидной связью. И если её полимеризовать, то получают **пектиновые**

вещества, которые тоже обладают желеобразующими свойствами в присутствии органических кислот. Их задействуют при производстве *желе* и *мармелада*. Вообще пектины выполняют *функцию заполнения клеточных стенок* в тех частях растения, которые не нуждаются в прочности.

Пектины.

Пектиновые вещества содержатся в плодах и овощах; для них характерно желеобразование в присутствии органических кислот (приготовление желе, мармеладов). В основе пектинов – полимер галактуроновой кислоты (производное галактозы); мономеры связаны альфа-1,4-гликозидной связью.

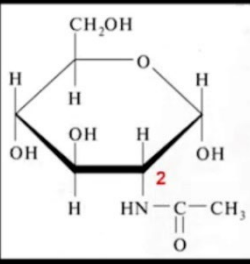




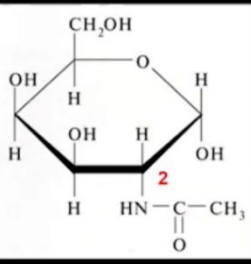
Полигалактуроновая кислота

Рисунок 2.18. Пектины

Ещё одна трансформация гексоз заключается в том, что к углероду во 2-м положении (в глюкозе или в галактозе) присоединяется *аминогруппа*, которая связана с *остатком уксусной кислоты*. Получаются соответственно **N-ацетил-глюкозамин** и **N-ацетил-галактозамин**. Эти вещества весьма значимы для образования *хитина*, *гиалуроновой кислоты*, *муцина* и *групп крови человека*. Давайте поговорим про каждое из данных веществ.

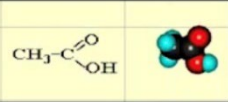


N-ацетил-глюкозамин



N-ацетил-галактозамин

Уксусная Кислота (этановая)



Хитин, гиалуроновая кислота, муцин, группы крови человека.

* 16

Рисунок 2.19. N-ацетил-глюкозамин, N-ацетил-галактозамин

Хитин – это *линейный полимер*, который построен из остатков N-ацетил-глюкозамина, связанных *бета-1,4-гликозидными связями*. Молекула хитина не имеет разветвления, и её пространственная упаковка подобна целлюлозе, но межцепочечные связи ещё крепче, а между молекулами хитина находятся молекулы белка, делающие хитин лёгким и прочным. Хитин является структурным полисахаридом *наружного скелета членистоногих* и некоторых других беспозвоночных, а также *основой клеточной стенки грибов*. По общей биомассе хитин сравним с целлюлозой.



Рисунок 2.20. Хитин

Следующий рисунок посвящён клеточной стенке грибов (Рис. 2.21.). Мы видим *клеточную мембрану*, на которой расположены *нити хитина*, вместе с дополнительным наполнением в виде **гликоканов** – любых полимеров глюкозы (в том числе *крахмал, целлюлоза, 1,3- и 1,6-гликаны*). Получается сложная ветвящаяся структура из альфа- и бета-молекул, которые выполняют *роль наполнителя*.

На поверхности клеточной стенки находятся **фибрилярные белки**, с которыми тесно связывается **манноза** (ближайший структурный родственник *глюкозы* и *галактозы*). Также мы видим двойной слой **эргостерола** (аналога *холестерина* у грибов) – жироподобной молекулы. Правда для грибов прочность не столь важна, как для членистоногих, поэтому расположение хитина в клетке является более рыхлым.

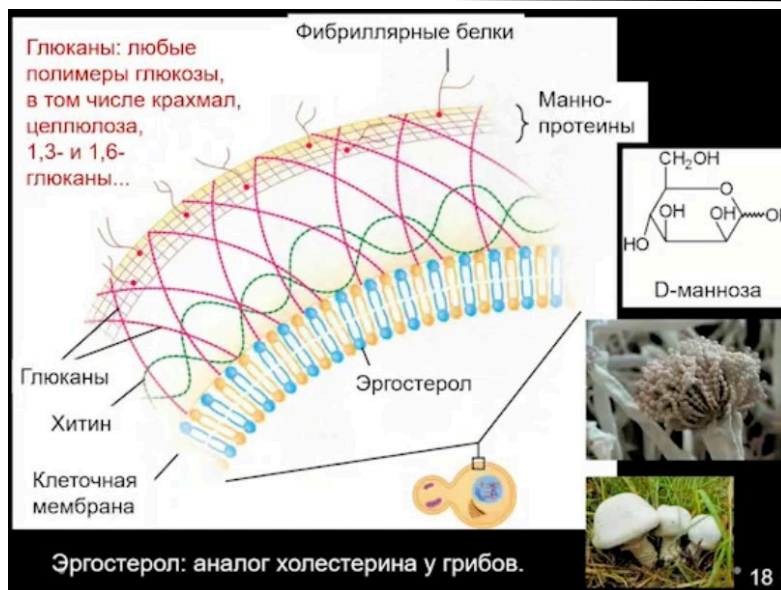


Рисунок 2.21. Строение клеточной стенки грибов

В организме человека есть вариант, приближающийся к полисахаридам – **гиалуроновая кислота**, которая состоит из *повторяющегося дисахарида*. В одном положении мы обнаруживаем **N-ацетил-D-глюкозамин**, а вторую позицию занимает **глюкуроновая кислота** (у глюкозы в 6-м положении создается кислотная группа). Гиалуроновая кислота является важнейшим компонентом межклеточного вещества тканей животных и человека (кожа, стекловидное тело глаза, сухожилия, суставная жидкость).

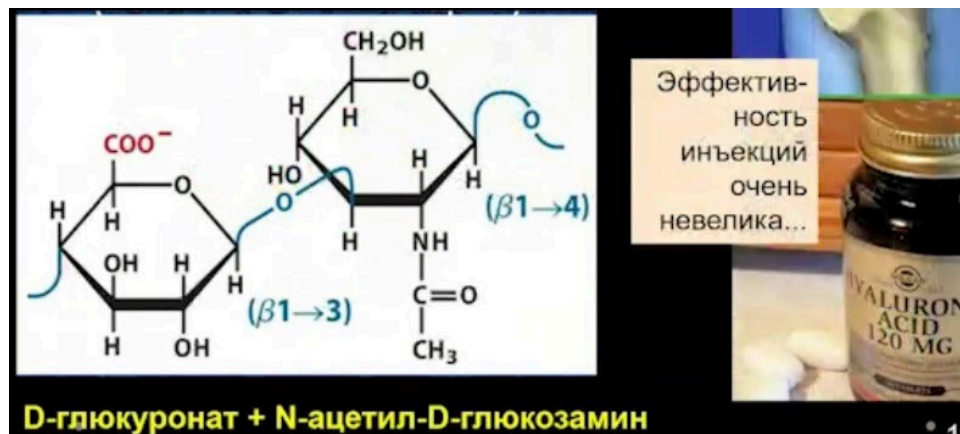


Рисунок 2.22. Гиалуроновая кислота

В крови человека присутствуют **эритроциты**, и в зависимости от тех *олигосахаридов*, которые располагаются на их поверхности, выделяются **1-я, 2-я, 3-я и 4-я группы крови** (Рис. 2.23.). Непосредственно с поверхностью эритроцита связан **N-ацетил-глюкозамин**. С ним соединена **галактоза**, с которой, в свою очередь, связана

фукоза (6-дезоксигалактоза). Они образуют вместе слишком маленькую конструкцию, чтобы иммунная система могла среагировать на этот трисахарид. Но если добавить к этому ещё один моносахарид, то включаются антигенные свойства, и иммунная система может вырабатывать *антитела*. Есть два варианта такой добавки, причём они проходят *по галактозе*: можно присоединить **N-ацетилгалактозамин** или ещё одну **галактозу**. В первом случае это будет *2-я группа крови* (вариант А), а во втором – *3-я группа крови* (вариант В). Если нет ни А, ни В, то мы имеем *1-ю группу крови*, а если нет ни А, ни В – то *4-ю группу крови* (когда эритроциты обладают двойными антигенными свойствами).

Мы видим части мембраны эритроцита с белковыми молекулами, к которым присоединены олигосахаридные цепочки (Рис. 2.23.):

1. 1-я группа (00): 40% N-ацетилглюкозамин + галактоза + фукоза (анти-А, анти-В)
2. 2-я группа (А0, АА): 40% + галактоза (анти-В)
3. 3-я группа (В0, ВВ): 16% + N-ацетилглюкозамин (анти-А)
4. 4-я группа (АВ): 4%

Стоит отметить, что 4-я группа крови является универсальным акцептором, поскольку *не вырабатывает антитела ни на А, ни на В вариант* олигосахаридов. А 1-я группа крови является универсальным донором. Подробнее про группы крови мы поговорим в разделе «Генетика», а сейчас мы затронули роль разных моносахаридов в организации антигенной специфики поверхности эритроцитов.

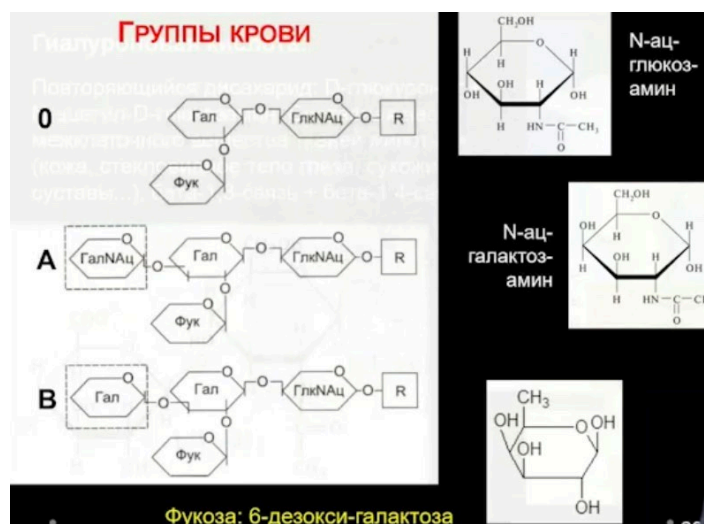


Рисунок 2.23. Группы крови

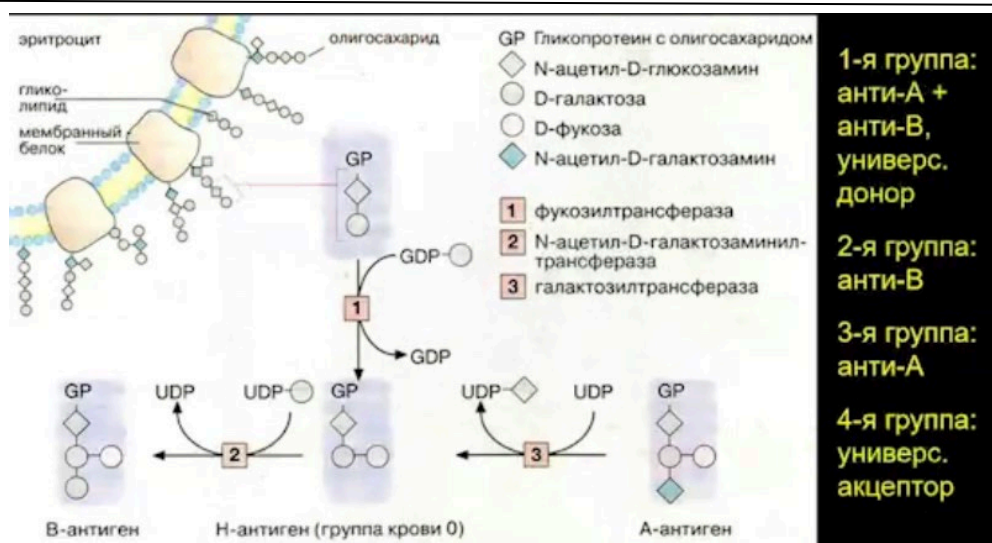


Рисунок 2.24. Состав групп крови

Муцин – это *сложный гликопротеин* (комплекс белка с углеводами), имеющий в основе *белковую молекулу*, к которой присоединён **N-ацетил-глюкозамин**, а к нему – так называемая **сиаловая кислота**. Последняя является особой молекулой – *нонозой* (9C). При этом возникает *шестизвенное колечко*, и часть углеродов торчат наружу и образуют хвостик, похожий на молочную кислоту. Данная молекула обладает большой неоднородностью положительных и отрицательных зарядов, и к ней очень *хорошо притягивается вода*. Мы видим в случае муцина *основу слизи* в слюне, в дыхательных путях, в желудочно-кишечном тракте). Возникает насыщенная водой конструкция, что важно в случае слизи. Также важно отметить, что именно сиаловую кислоту воспринимает вирус гриппа как сигнал о заражении (вирус видит мишень в соответствии с некими молекулярными метками).

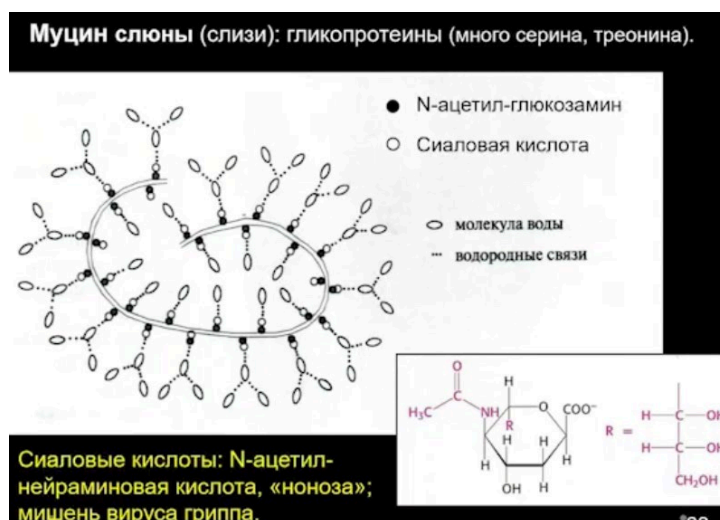


Рисунок 2.25. Муцин

К аминокислотным радикалам, например, к **аспарагину** (с дополнительной аминогруппой) с помощью *N*-гликозидной связи, или к **серину** (с дополнительной –ОН-группой) с помощью *O*-гликозидной связи присоединяются моносахариды, и возникают гликопротеины. На рисунке (Рис. 2.26.) мы видим липидную мембрану, где красным показаны белковые молекулы, у которых очень сложная конфигурация, а зелёным отмечены выросты в виде моно- и олигосахаридов, которые формируют гликопротеины и задают некие специфические свойства той или иной белковой молекулы.

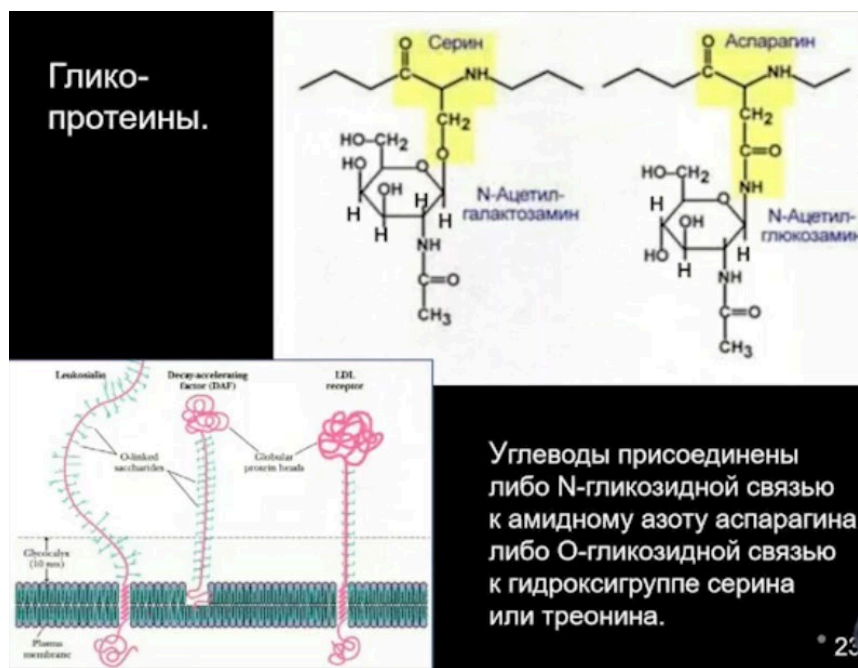


Рисунок 2.26. Гликопротеины

Муреин является основным компонентом клеточной стенки у бактерий, обеспечивающим механическую и осмотическую защиту (у растений клеточную стенку составляет целлюлоза, а у грибов – хитин). Он является *структурным дисахаридом*, в составе которого имеется **N-ацетил-глюкозамин** и **мурамовая кислота**, соединяющаяся с амидированной уксусной кислотой. С этой цепочкой соединены *аминокислоты*, образующие *дополнительные пептидные перемычки* между отдельными полисахаридными нитями. В итоге получается упорядоченная структура ячеистого строения, в которой полисахаридные цепи сшиваются цепочками пептидов через мурамовую кислоту (Рис. 2.27.). Это придаёт бактериальной клеточной стенке особую *эластичность* и *прочность*.

Если взглянуть на объёмное изображение, тёмные тонкие линии представляют собой основные **полисахариды**, фиолетовые шарики показывают **N-ацетил-глюкозамин**, а зелёные – **N-ацетил-мурамовую кислоту** (Рис. 2.28.). Цепочки аминокислот опускаются вниз от каждой мурамовой кислоты и сшиваются

дополнительными пептидами, состоящими из **глицина**. Ещё раз обратим внимание, что пептидная цепочка крепится в 3-м положении, в то время как 1-е и 4-е положение служат для полимеризации, а 2-е – для амидированной уксусной кислоты.

Кстати, в слюне находится *естественный антибиотик* **ЛИЗОЦИМ**, который способен разрывать связь между глюкозамином и мурамовой кислотой. А другой *антибиотик* **пенициллин** работает по глициновым перемычкам.



Рисунок 2.27. Муреин

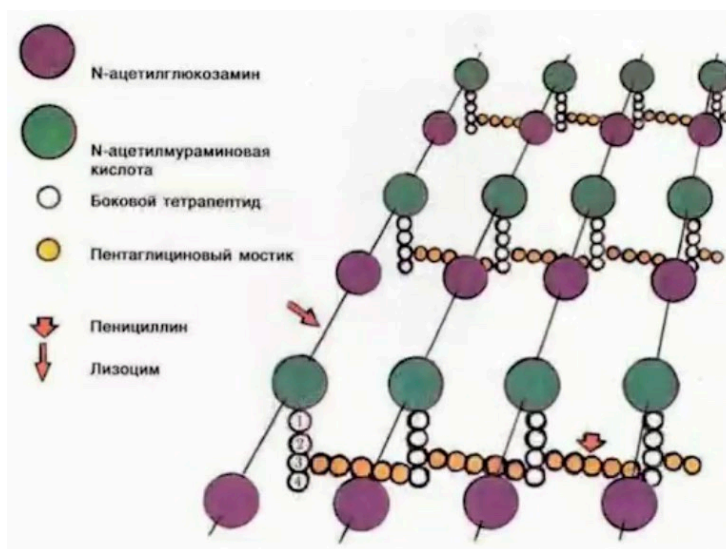


Рисунок 2.28. 3D-структура муреина

Конечно, углеводы – это крайне разнообразные молекулы. Бывает так, что углеводы являются компонентами липидов (гликолипиды): одна из жирных кислот может быть замещена моносахаридом или олигосахаридом (например, *галактозий*). Кроме того, пентозы могут встречаться в составе нуклеотидов ДНК и РНК, к которым присоединяются азотистые основания и фосфорная кислота. Также значимой является синтез витамина С (Рис. 2.29.), который идёт именно из глюкозы (человек не может синтезировать его самостоятельно). Наконец, есть ещё две молекулы, которые стоит отдельно рассмотреть. **Сорбит** – это *шестиатомный спирт*, который можно получить из глюкозы, если альдегидную группу превратить в спиртовую (-ОН-группа в 1-м положении). Он имеет значение в качестве подсластителя при проблемах с диабетом. Ещё один подсластитель **сукралоза** был открыт случайно, когда работали с дисахаридами, обогащёнными хлором. Димер, состоящий из галактозы и фруктозы (-ОН-группа замещена хлором), оказался *в 600 раз слаще глюкозы*.

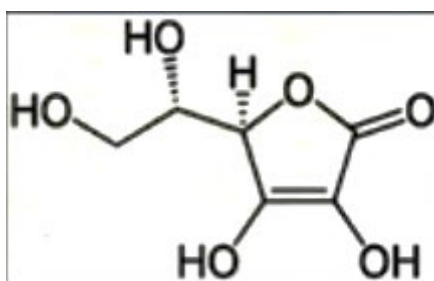


Рисунок 2.29. Витамин С

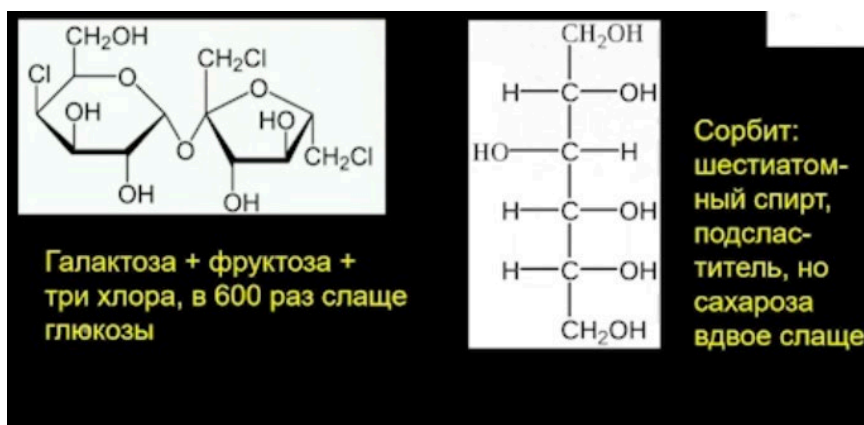


Рисунок 2.30. Сорбит и сукралоза

Мы заканчиваем разговор об углеводах, а в следующий раз поговорим о липидах и аминокислотах.

Лекция 3. Липиды. Аминокислоты.

Мы продолжаем раздел «Общая биология». Сегодняшняя лекция посвящена рассмотрению **липидов** и **аминокислот**. В прошлый раз мы говорили об углеводах: моносахаридах, полисахаридах. Надо сказать, что, например, *глюкоза* самостоятельно образует длинные полимерные цепочки, но также может образовывать связи с белками и липидами, образуя **гликопротеины** и **гликолипиды**. Связи с белками образуются, прежде всего, за счёт *–ОН-групп треонина* и *серина*. Связи с липидами образуются в основном при участии *–ОН-групп глицерина*.

Триглицериды

То, что в просторечии называют жирами, на самом деле представляет собой гораздо более обширную группу соединений. **Липиды** – это органические молекулы, которые *практически нерастворимы в воде* (вода взаимодействует с полярными молекулами, где заряд распределён неравномерно). Чаще всего это производные жирных кислот и соединения жирных кислот со спиртами (эфирная связь). Наиболее известны так называемые **триглицериды**, в составе которых трёхатомный спирт *глицерин*, к спиртовым группам которого присоединяются *жирные кислоты* (твёрдые – жиры, жидкие – масла). Триглицерид образуется, когда в составе оказываются *три жирные кислоты*. Если же одна из жирных кислот замещена на *фосфорную кислоту*, то мы имеем **фосфолипид**. Одной из самых значимых для нашего организма жирных кислот, входящей в состав липидов, является **пальмитиновая кислота** (Рис. 3.1.). Она представляет собой достаточно длинную цепочку углеводородов, где 15 атомов углерода и *–ОН-группа* на конце. Своё название она получила от названия растения – *пальмы*, *растительное масло* которой содержит очень много этой кислоты. Надо сказать, что пальмитиновая кислота характерна также для *кокосового масла*, но чаще мы говорим о ней как о *животном жире*.

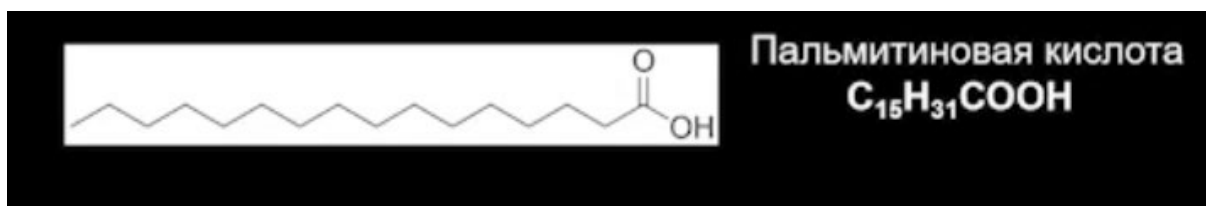


Рисунок 3.1. Пальмитиновая кислота

Подобного рода молекулы называются **насыщенными жирными кислотами**. Но довольно часто внутри жирной кислоты мы видим разное количество двойных связей (1,2,3 и больше), и тогда мы говорим уже про **ненасыщенные** или **полиненасыщенные жирные кислоты**. Мы видим **олеиновую кислоту** с двойной связью в 9-м положении с

конца (омега-9) – *ненасыщенную* жирную кислоту. Она содержится в животных жирах и в растениях (в небольшом количестве). **Линолевая кислота** имеет уже две двойных связи (омега-6, омега-9 – характерна для растительных масел, в частности, оливкового и подсолнечного), а **линоленовая кислота** – три двойных связи (омега-3, омега-6, омега-9 – характерна для растительных масел). Важно отметить, что эти жирные кислоты с 2-мя и 3-мя двойными связями являются незаменимыми. Они важны для разных функций организма, прежде всего для *построения мембран* (липиды выполняют структурные функции). В структуре мембран больше всего пальмитиновой и олеиновой кислот, но мы обнаруживаем там и линолевою, и линоленовую кислоты. Но эти кислоты мы сами синтезировать не можем и получаем их через растительные и рыбные жиры.



Рисунок 3.2. Незаменимые жирные кислоты

Соединение жирной кислоты со спиртом называется **эфирной связью** (через –ОН-группы, вступающие во взаимодействие и выбывающие воду – *дегидрогенизация*). Часть липидов – это очень *длинные спирты*. В частности, длинную цепочку с –ОН-группой на конце имеет **цетиловый спирт** ($C_{16}H_{32}OH$), который содержится в *китовом жире*. До того, как человечество научилось использовать минеральные масла, извлекая их из нефти, источником жироподобных молекул были киты, на которых охотились в том числе в целях добычи жира. Ещё один длинный насыщенный спирт – это **мирициловый спирт** ($C_{30}H_{61}OH$). Если мы возьмём этот спирт и соединим его по ОН-группе с пальмитиновой кислотой, то образуется *эфирная связь*, где слева располагается кислота, а справа – спиртовая основа. Эта молекула входит в состав *пчелиного и растительного воска* (отдельный класс липидов). Воск выделяется пчёлами в качестве строительного материала, а растения покрывают ими свои поверхности для защиты от воды и вредителей, а также от потери влаги.

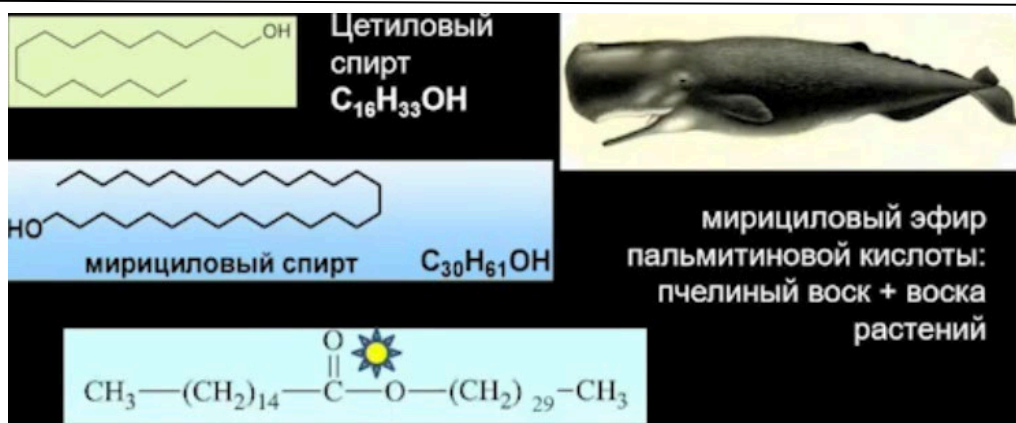


Рисунок 3.3. Примеры длинных спиртов

Соответственно, липиды обладают разнообразными функциями (защитной, запасующей и другими), но для нас крайне важна структурная функция – когда из липидных молекул формируются двуслойные биологические мембраны. Сейчас мы посмотрим, как это происходит. У нас есть **глицерин** (трёхатомный спирт) и молекула **насыщенной жирной кислоты**. Происходит образование эфирной связи по –ОН-группам, параллельно с дегидратацией (выбивается вода). В итоге мы получим **триглицерид** (3 эфирных связи), который с одной стороны, уже неплохо взаимодействует с водой, а с другой – является категорически **гидрофобным**. Дело в том, что глицериновая голова имеет *неравномерно распределённые заряды*, соответственно вода способна взаимодействовать с кислородом глицериновой части молекулы. Эту часть можно назвать **гидрофильной**.

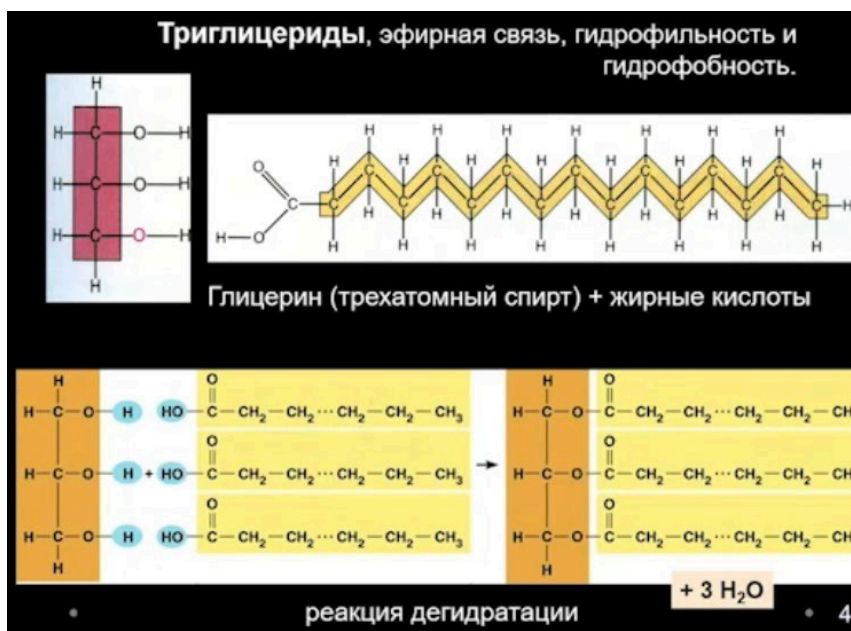


Рисунок 3.4. Триглицерид

В итоге в водном растворе триглицериды практически не присутствуют в виде отдельных молекул. Они собираются в **капли** и **плёнки**. Два основных варианта капель – это **мицеллы** и **липосомы**. В случае мицеллы *гидрофобные хвостики оказываются внутри*, а глицерин – на поверхности. Липосома представляет собой более сложную структуру, когда появляется *двуслойный вариант с глицерином внутри и снаружи*. Если такую каплю раскатать по плоскости, то мы получим **двуслойную мембрану**, совмещающую в себе строительную, запасающую и энергетическую функции. Однако для построения мембран важны именно **фосфолипиды** ($-C=C$ двойные связи, которые создают гибкость), характерные для растительных и рыбных липидов).

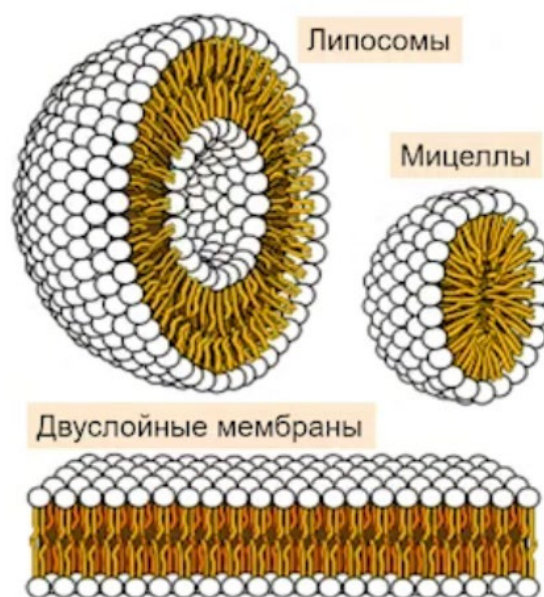


Рисунок 3.5. Капли и плёнки

Фосфолипиды

К двойным связям могут присоединяться, в частности, *азотсодержащие* (вроде холина). В итоге получается молекула **фосфолипида**, где красным отмечены $-OH$ -группы глицерина и фосфорной кислоты, а в составе также присутствуют две жирные кислоты (например, пальмитиновая и олеиновая кислота) и дополнительная молекула холина. У олеиновой кислоты *двойная связь*, за счёт которой происходит искривление молекулы (цис-вариант), и с помощью него внутри мембраны возникает ещё дополнительное пространство. На картинке мы также видим гидрофильные (соприкасающиеся с водой) части и гидрофобные части мембраны. Можно сказать, что эластичность мембраны во многом определяется тем, что один из хвостиков обладает двойной связью.

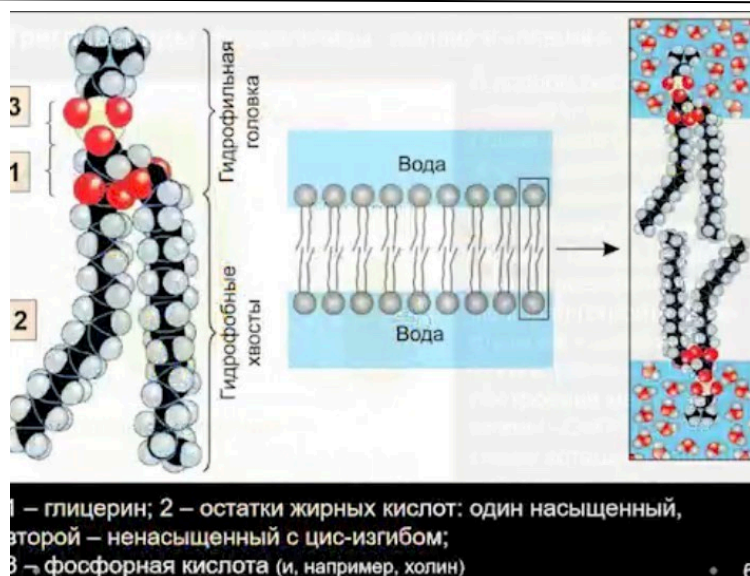


Рисунок 3.6. Структура фосфолипида

Далее мы видим уже изображение самой **биологической мембраны**, на котором можно узнать уже известные нам детали. Жёлтым обозначена фосфорная кислота по краям, от которых отходят по два кислотных хвостика. Биологическая мембрана – это не просто двойная плёнка липидов, поскольку в неё также вставлены *белковые молекулы*, пронизывающие липидный слой. Зачастую эти белки в соответствии со своей функцией должны менять свою конформацию, будучи при этом закреплёнными на мембране. Таким образом мы видим, что мембрана, прилегающая к белку, более жёсткая, чем другая её часть. Иными словами, есть *факторы, увеличивающие гибкость мембраны* (прежде всего жирные кислоты с двойными связями), а есть *факторы, снижающие её гибкость*. Эта регуляция характерна для молекулы **холестерина** (жёлтые овалы на изображении), который также относится к липидам, хотя и имеет иное строение, чем триглицериды.

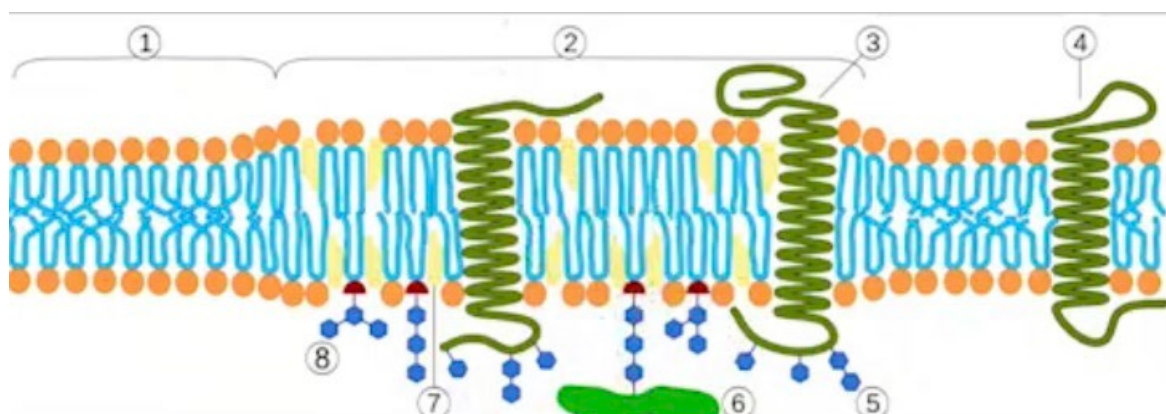


Рисунок 3.7. Биологическая мембрана

Также мы можем заметить, как к белкам и липидам присоединены моно- и олигосахариды. Возникают разные **гликопротеиновые** и **гликолипидные** кусочки. Холестерин же – это молекула, которая усиливает жёсткость мембраны для конкретного участка поверхности клетки (Рис. 3.8.). Молекула холестерина почти полностью *гидрофобна*, за исключением спиртовой группы.

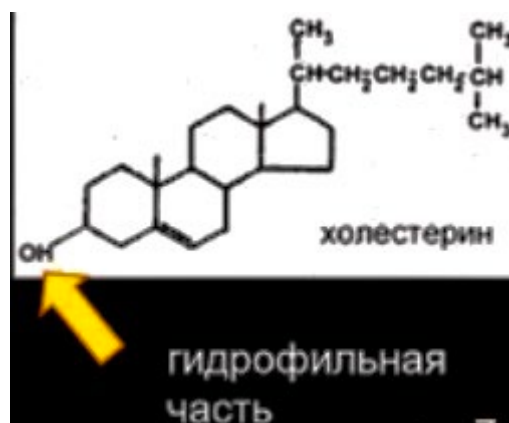


Рисунок 3.8. Холестерин

Антиоксидантная система

На другом изображении показано, как создаётся дополнительный простор внутри двуслойной мембраны, наряду с присутствием молекул холестерина, гидрофильная группа которых уходит в сторону воды (Рис. 3.9.). Стоит сказать, что холестерин – довольно значимая молекула, которая работает не только со свойствами мембран, но имеет ряд других функций, в частности, *синтез желчных кислот* и *синтез гормонов*. Отдельно на изображении мы видим **активные формы кислорода** («свободные радикалы»). Дело в том, что очень многие события, которые случаются в клетке, сопровождаются появлением мелких *реакционных молекул* (вплоть до перекиси водорода). Такие активные частицы могут возникать также из-за *воздействия внешних молекул*, или из-за *радиационного воздействия*. Во всяком случае, так называемые активные формы кислорода способны наносить химические повреждения разным компонентам клетки. И в этом смысле особенно чувствительными оказываются двойные связи жирных кислот, поскольку именно в этой области чаще всего происходят химические модификации, снижающие эластичность мембраны. Вообще окисление липидных молекул представляет собой отдельную проблему, характерную для разных экологически неблагоприятных ситуаций, а также для *процессов старения клетки и организма*. Поэтому эволюция создала особые системы, *сопротивляющиеся окислению жирных кислот* – **антиоксидантные системы**. Они основаны на работе целого ряда **витаминов**, таких как Е, С, А. Они способны либо *перехватывать на себя свободные радикалы* кислорода, либо, как в случае витамина Е (токоферола) – *возвращать*

повреждённым жирным кислотам их исходную структуру. Витамин С в свою очередь «лечит» молекулу токоферола и сам при этом окисляется.

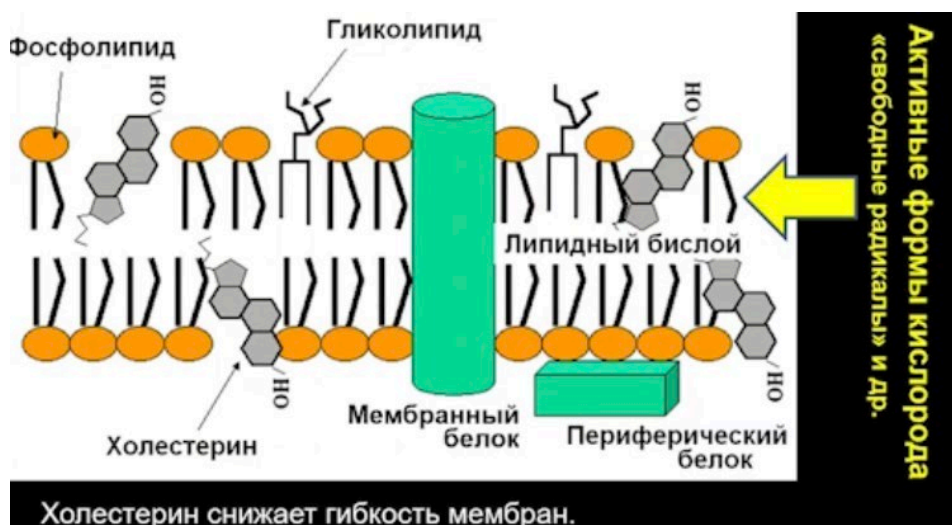


Рисунок 3.9. Холестерин снижает гибкость мембраны

Антиоксидантные свойства очень важны для работоспособности самых разных клеток и организма в целом. Поэтому многие *косметические средства, пищевые продукты и лекарственные препараты* содержат в себе антиоксиданты. Один из компонентов этой системы, **витамин А**, синтезируется из **каротина**, молекула которого разбивается пополам. Витамин А может *входить в состав мембран* (повышая гибкость), *превращаться в компонент йодопсинов и родопсинов* (зрительных пигментов), выступать в качестве *сигнальной молекулы*. В этом смысле витамин А очень значим (Рис. 3.10.).

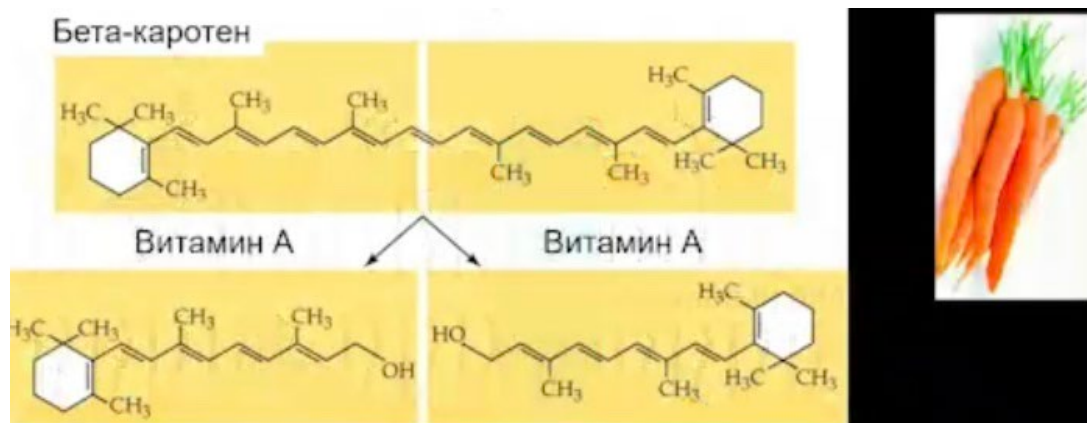


Рисунок 3.10. Витамин А

Но ключевое значение в антиоксидантной системе имеет **витамин Е – токоферол** (Рис. 3.11.). Мы видим довольно похожую молекулу: некий циклический кусочек и

длинный углеводородный хвост, обладающий гидрофобными свойствами и активно взаимодействующий с мембранами. При появлении активных форм кислорода (например, уже «схваченных» витамином А), циклический участок жертвует своим водородом, и *–ОН-группа превращается в альдегидную*. Таким образом *токоферол «ловит» опасную частицу*, а затем к нему подходит *витамин С, забирающий её на себя*. Источником витамина Е в числе прочего являются растительные масла. Во всяком случае, цельное и правильное состояние ненасыщенных жирных кислот зависит от исправной работы антиоксидантной системы.

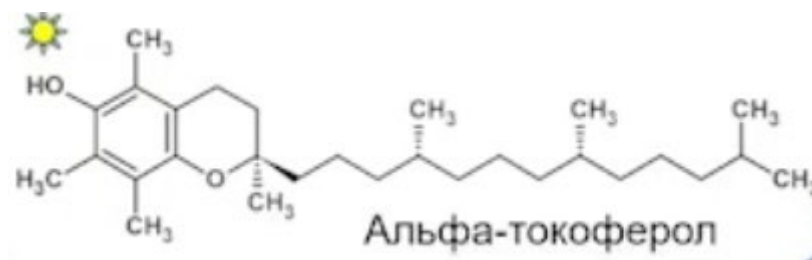


Рисунок 3.11. Альфа-токоферол

Функции липидов

Что касается *холестерина*, то здесь мы тоже видим углеводородные кольца и хвостик, а также гидрофильную *–ОН-группу*. Одна из функций холестерина состоит в превращении в **холевую кислоту** и в другие аналогичные молекулы, которые составляют основу для **желчных кислот**, отвечающих за *переваривание жиров в нашем тонком кишечнике*. Превращение холестерина протекает при создании кислотной группы на самом конце цепи и при добавлении дополнительных гидроксильных групп. Синтез холестерина осуществляется в печени. Кроме того, холестерин, как уже было сказано, *входит в состав мембран* (оптимизируя жёсткость) и является *предшественником многих гормонов и витамина D*.



Рисунок 3.12. Структура холестерина и его превращение

Молекула холестерина путешествует по организму как правило в виде *комплекса с липидами, фосфолипидами и белками* (типичный вариант транспорта – Рис. 3.13.). Так пищевой холестерин из эпителиальных клеток кишечника через эндотелий попадает в лимфу в составе *жировых капель* (внутри, вместе с триглицеридами), на поверхности которых находятся фосфолипиды и укрепляющие структуру белки. Существуют разные типы таких сферических конструкций. В зависимости от *процента присутствия белка* выделяют **липопротеины высокой плотности (ЛПВП)** и **липопротеины низкой плотности (ЛПНП)**.

ЛПВП образуются *эпителием кишечника* и реализуют *перенос липидов ко всем клеткам организма, в том числе к печени* для образования желчи. **ЛПНП** меньше по диаметру (всего 1 молекула белка в составе) и образуются *печенью*. Они часто связаны с *превращением избытка углеводов в липиды и отложением запасов «жира» в клетках соединительной ткани – адипоцитах* (нарастание веса, рост вероятности атеросклероза, диабета и других заболеваний).

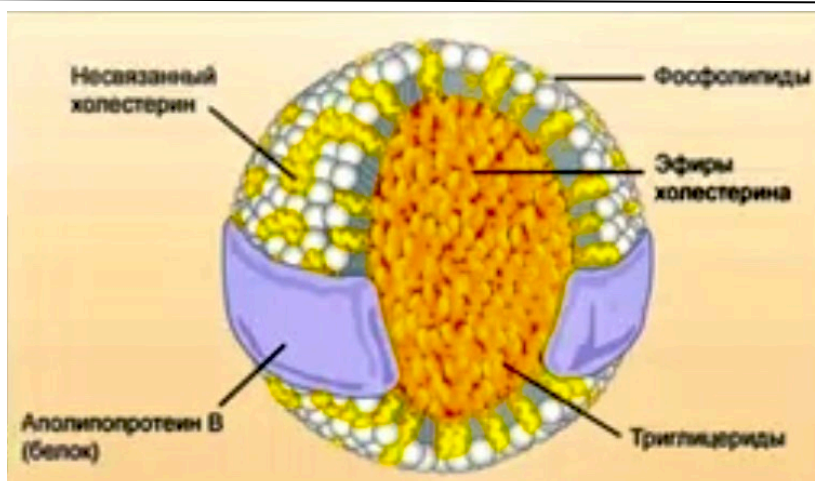


Рисунок 3.13. Транспорт холестерина

Соответственно переходим от строительной функции липидов к запасающей функции. У нас в организме есть специальные клетки соединительной ткани – **адипоциты**, которые способны *накапливать прежде всего триглицериды*. Транспортная капля присоединяется к адипоциту и передаёт туда основную порцию жира. И то, что копится в нашей жировой ткани – это триглицериды с разными свойствами: **белый жир** (запас энергии, термоизоляция, механическая защита) и **бурый жир** (много митохондрий, реализующих термогенез = производство тепла).

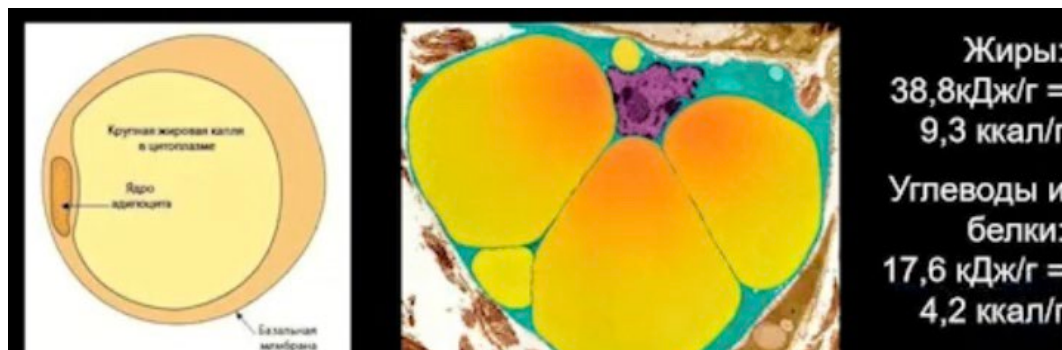


Рисунок 3.14. Запасающая функция липидов

При дефиците энергии или при других сигналах (о стрессе) идёт разрушение липидов белого жира, и *жирные кислоты используются дальше для наработки энергии* и передачи её другим клеткам. В случае бурого жира, *липиды прямо в клетке перерабатываются с точки зрения получения тепла* (больше всего таких клеток у новорождённых, худощавых людей и зимнеящих животных). Кстати, нужно заметить, что запасание энергии в виде жира отличает нас и животных от растений, где чаще всего запасаются углеводы (крахмал). Это связано, помимо всего прочего, с тем, что растения осуществляют накопления в корнях и клубнях, а животные носят запасы на себе. Поэтому более эффективным будет *накопление в более энергоёмких молекулах* (в

частности, глюкоза уже содержит довольно много кислорода). Соответственно мы имеем энергоёмкость жира = 9,3 ккал/г, а у углеводов = 4,2 ккал/г. Хотя растения в особых случаях (например, в эндосперме семени) тоже запасают жиры.

Растительные жиры, поскольку они обладают большим количеством жирных кислот с двойными связями, имеют более гибкие молекулы. Соответственно, при комнатной температуре они оказываются жидкими, поэтому речь идёт уже о **маслах**. Но для кулинарных целей нам нужно зачастую что-то более твёрдое (животный жир). Это подразумевает проведение гидрогенизации растительного жира. Можно взять постное масло, и, нагрев его (насытив его водородом), так, чтобы часть двойных связей превратилась в одинарные, и тогда мы получим некую *имитацию животного масла*. Такие вещества, полученные по придуманной в своё время технологии, называются **маргарины**. Их производство связано также с экономической выгодой, поскольку *добыча растительных жиров гораздо дешевле и проще добычи животного жира*. Фокус состоит в том, что в момент гидрогенизации жира (а для этого необходимо нагревание) жирная кислота (в частности, олеиновая кислота) из *цис-формы* (имеющей колечко) может переходить в *транс-форму*. Соответственно, дополнительного пространства внутри липидной плёнки уже не будет. Диетологи достаточно настороженно относятся к транс-жирам. Причём это касается не только гидрогенизации, но и, например, *жарки на растительном масле*. В тот момент, когда происходит *нагревание*, также происходит *переход молекул из цис- в транс-вариант*. Наконец, ещё одним видом запасаения липидов является яичный желток, где содержатся в основном фосфолипиды.

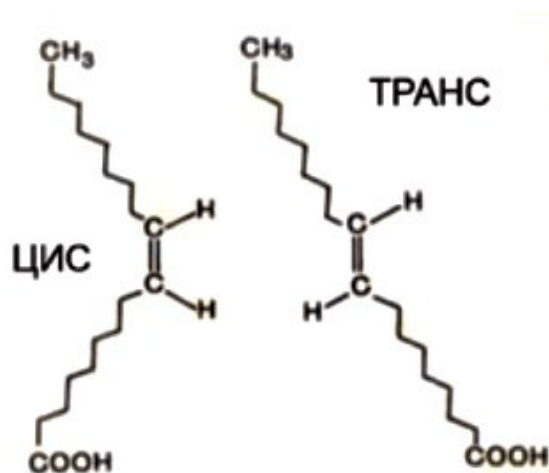


Рисунок 3.15. Цис- и транс-вариант олеиновой кислоты

Также можно сказать и о своего рода защитной функции липидов, которая характерна для **воска** (мирицилового эфира пальмитиновой кислоты). Надо сказать, что воска представляют собой группу соединений, которые синтезируются не только растениями и пчёлами, но даже и человеком (продукт секреции сальных желёз).

Воскоподобные молекулы (ланолин) часто используются в *косметических и лечебных целях*. При этом основным источником ланолина является овечья шерсть.

Ещё одна жироподобная молекула – это **суберин** (Рис. 3.16.). На прошлой лекции мы говорили, что клеточная стенка растений пропитывается лигнином. Суберин – это ещё один вариант *пропитки клеточной ткани*, который характерен для **пробки**. Молекулы суберина обладают не только химической прочностью, но и гидрофобными свойствами. Если мы начинаем анализировать состав суберина, то обнаруживаем там **глицерин**, к которому *присоединяются жирные дикарбоновые кислоты* (COOH-группа стоит не только в начале, но и в конце цепи). Эти кислоты могут соединяться между собой, образуя сложную структуру, к которой прибавляются также *ароматические компоненты*, и возникает слоистая молекулярная конструкция пробкового вещества прежде всего на поверхности многолетних органов растений (ствол дерева, корень).

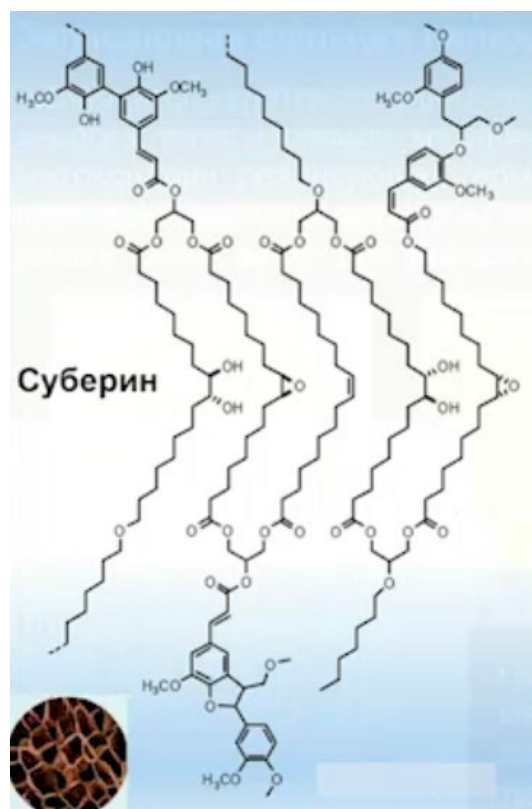


Рисунок 3.16. Суберин

Ещё одна интересная история, связанная с липидами, касается **архей**. Как известно на современном этапе знаний о биологической жизни, существует три основных домена живых организмов:

1. **Археи** (безъядерные)
2. **Бактерии** (безъядерные)

3. Эукариоты (ядерные)

Существует ряд ключевых свойств-различий между археями и бактериями на базовых молекулярных уровнях, касающихся, например, строения рибосом и мембраны (Рис. 3.17.). Мембраны человека и бактерий в некотором смысле похожи: основной компонент – это *триглицериды* и *фосфолипиды*. У архей обнаруживается другая структура, где в составе липидов имеются *углеводородные цепочки* (вместо жирных кислот). Такая структура мембраны является более устойчивой, без потери гибкости. Более того, у некоторых архей углеводородные цепочки из внутреннего и наружного слоя соединяются, образуя единую молекулу, которая идёт от одного глицерина к другому. По сути тогда мы говорим уже о **монослойной клеточной мембране**. Такая мембрана, в частности, позволяет археям жить при очень высокой температуре среды.

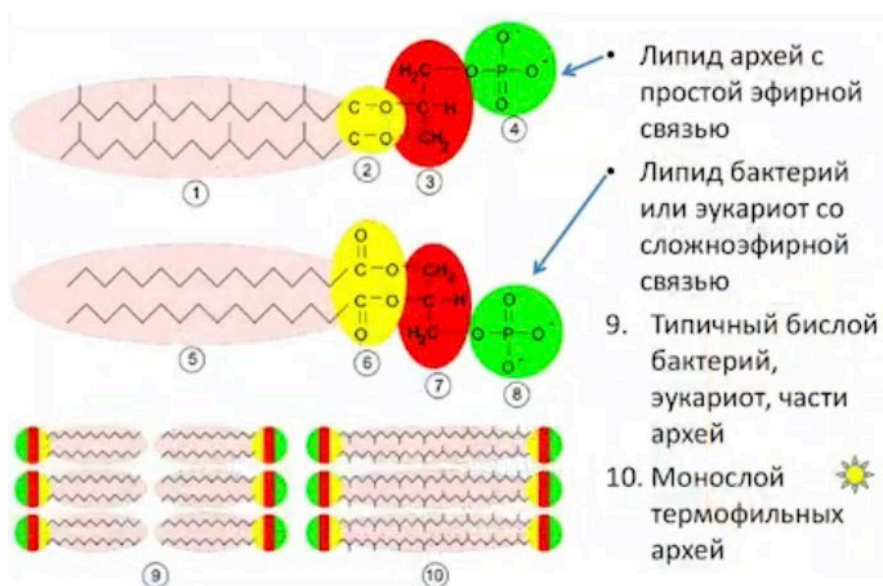


Рисунок 3.17. Строение мембран у архей и бактерий

Ещё одна функция липидов связана с терморегуляцией. Жир плохо проводит тепло, поэтому если вы создали *много жира*, то это позволяет *защититься от холода*. Это характерно, например, для *китов* и *моржей*. А если животное живёт в воде, то жир создаёт также дополнительную плавучесть. Другая функция липидов связана с тем, что они работают как поверхностно-активные вещества (или детергенты). Чаще всего эти термины употребляются в связи с чистящими средствами. Например, в *мыле* часто присутствуют *соли жирных кислот* (например, **стеарат** $C_{17}H_{35}COONa$ и **пальмитат натрия**). Мы говорили о поверхностном натяжении воды, и если в ней присутствуют детергенты, то она приобретает большую *эластичность* (натяжение уменьшается). Это позволяет удалять грязь при стирке (которая представляет собой жироподобные молекулы, отталкивающиеся от воды).

Подобные же молекулы, которые способны снижать поверхностное натяжение, присутствуют и в нашем организме. Наиболее известные из них – **сурьфактанты лёгких**. Эпителий наших альвеол выделяет сурьфактанты (в основном фосфолипиды), которые *снижают натяжение в водной плёнке между альвеолярной клеткой и воздухом*, что позволяет нам более легко дышать. Пример такой молекулы – это **дипальмитоил-фосфотидилхолин** (Рис. 3.19.), содержащий *две пальмитиновые кислоты, фосфорную кислоту и холин*.



Рисунок 3.18. Виды, использующие жировой массив

Белки – полимеры аминокислот

Белки – крупные полимерные молекулы, состоящие из более мелких молекул (аминокислот). Белки характеризуются огромным многообразием функций: ферменты, движение, транспорт, защита, гормоны. Перед тем, как перейти к рассмотрению белковых молекул, давайте вспомним об **аминокислотах**. Аминокислоты (Рис. 3.19.), входящие в состав любых белковых молекул, содержат *аминогруппу (-NH₂)*, *кислотную группу (-COOH)* и *радикал (R)*. Все группы соединены с *центральным углеродом* (альфа-углерод), имеющим валентность 4. Всего в состав белков входят 20 типов аминокислот, которые различаются именно структурой радикала.

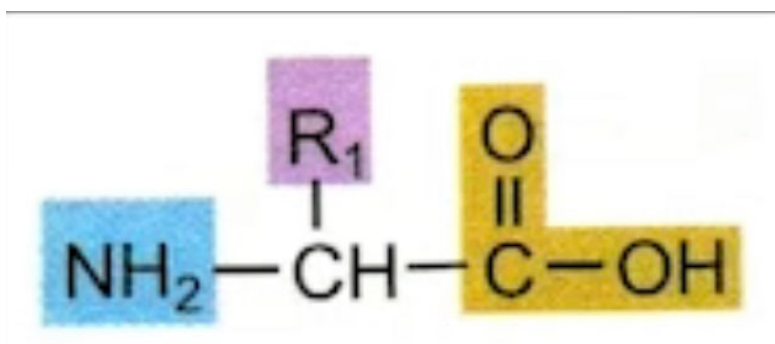


Рисунок 3.19. Общй состав аминокислоты

Полимеризация аминокислот с образованием белка, происходит за счёт связывания COOH -группы предыдущей аминокислоты с NH_2 -группой последующей. Связь эта называется **пептидной**. Итоговая цепь аминокислот образует **первичную структуру белка**. Радикалы не принимают участия в её формировании. Однако у каждого белка – своя уникальная первичная структура.

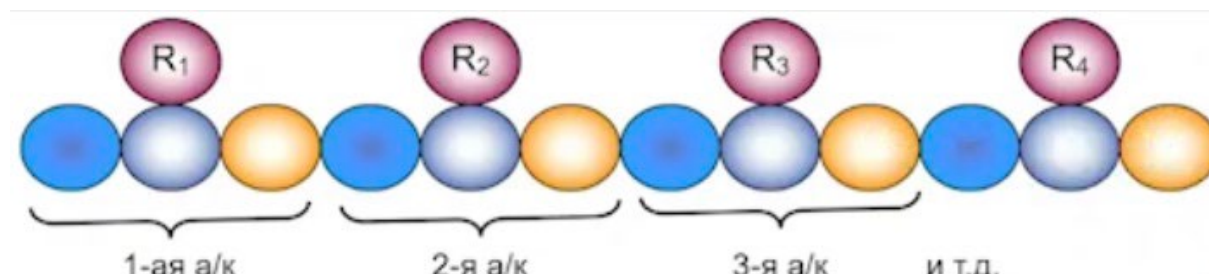


Рисунок 3.20. Полимеризация аминокислоты

Пептидная связь – это связь двух аминокислот в белке. Углеродная группа предыдущей аминокислоты взаимодействует с такой же группой у другой аминокислоты, и при этом протекает дегидратация, а затем углерод связывается с азотом (Рис. 3.21.). Цепочка из нескольких десятков аминокислот (до 50) называется **пептидом**. Более длинная цепочка – **белком** (правда считается, что цепочка до 100 аминокислот – это ещё пока **полипептид**).

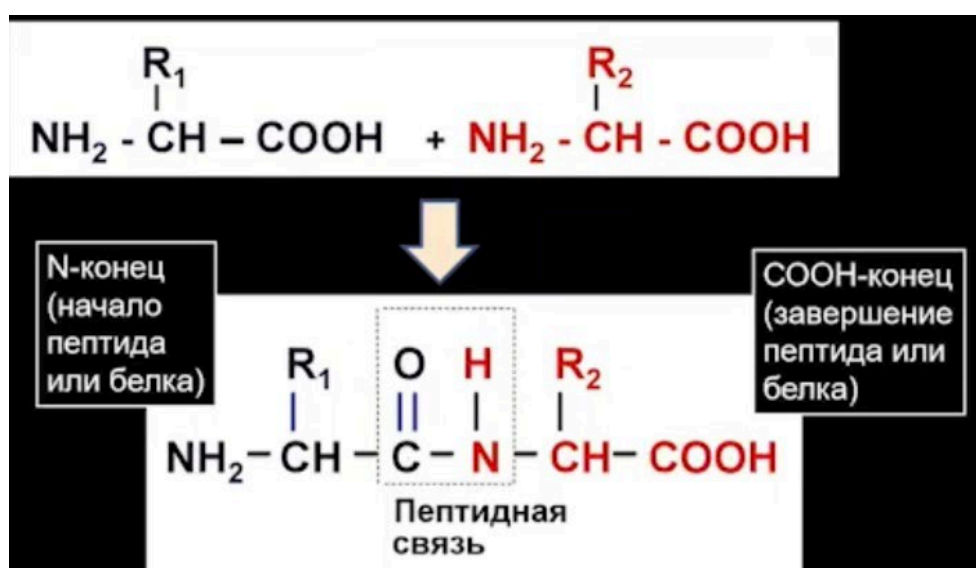


Рисунок 3.21. Пептидная связь

Радикалы аминокислот могут быть самыми разнообразными:

- Водород и углеводороды
- Спиртовые –ОН-группы

- Дополнительные кислотные группы и их амиды
- Дополнительные аминогруппы
- Ароматические
- Гетероциклические
- Серосодержащие

Мы можем увидеть перечень конкретных аминокислот с точки зрения питания и содержания в белковых молекулах (в процентно-весовом содержании в 100 граммах «усреднённого белка»). Больше всего там содержится *глутаминовой кислоты* и *глутамина* (20%). *Аспарагиновой кислоты* и *аспарагина* – 9%. *Аргинина* – 8%, *пролина* и *лейцина* – 6%, *лизина*, *валина* и *изолейцина* – 5%, и так далее.

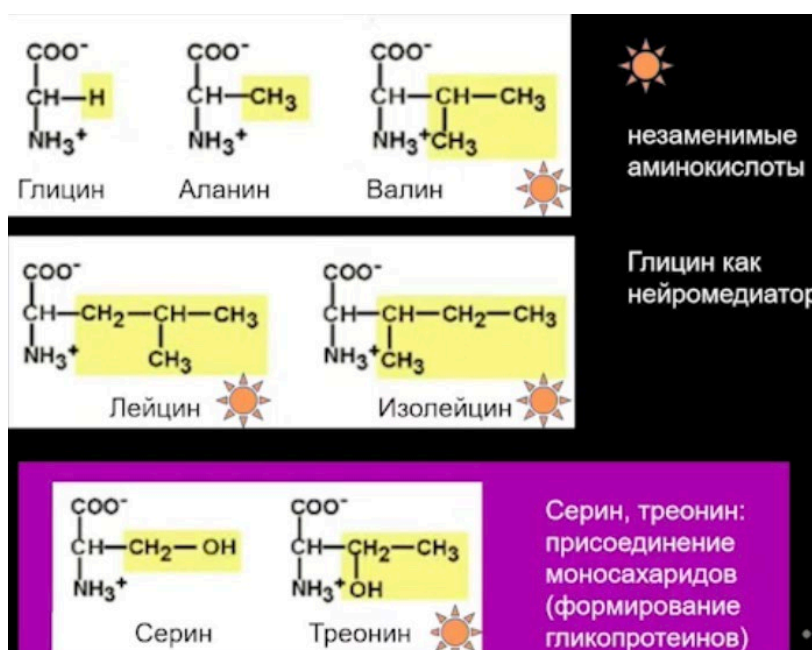


Рисунок 3.22. Примеры аминокислот с обозначенным радикалом (1)

С радикалами углеводородной группы связываются, например, **глицин, аланин, валин, лейцин** и **изолейцин**. **Серин** и **треонин** присоединяют моносахариды в процессе формирования гликопротеинов (Рис. 3.22.). Незаменимые аминокислоты отмечены красной звёздочкой на рисунке. Дополнительные *кислотные группы* характерны для **глутаминовой** (влияет на вкусовую систему и является нейромедиатором) и **аспарагиновой кислот**, но –ОН-группа может замещаться на аминогруппу, создавая соответственно **глутамат** и **аспарагин**. Дополнительные *аминогруппы* (дополнительный положительный заряд) характерны для **лизина** и **аргинина** (Рис. 3.23.). При этом лизин является одной из самых дефицитных незаменимых аминокислот.

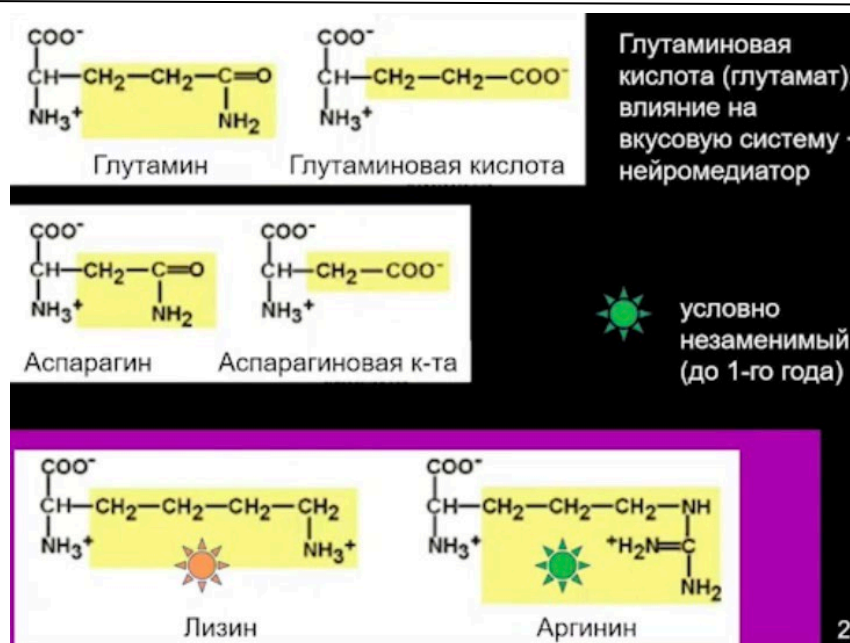


Рисунок 3.23. Примеры аминокислот с обозначенным радикалом (2)

Среди серосодержащих аминокислот надо отметить **цистеин** и **метионин** (незаменимая аминокислота, отвечающая за синтез цистеина, а также являющаяся донором СН₃-групп). Цистеин же нужен для формирования дополнительных ковалентных связей в составе S-S-мостиков, а также в роли антиоксиданта. *Ароматические аминокислоты* – это, в частности, **фенилаланин** и **тирозин** (незаменимая аминокислота, из которой синтезируется фенилаланин, дофамин, адреналин, меланин, тироксин и прочие гормональные вещества). Так называемые *гетероциклические аминокислоты* (внутри цикла расположен не только углерод, но и азот) – это **триптофан** (незаменимая аминокислота, обеспечивающая синтез серотонина и мелатонина) и **гистидин** (участвует в синтезе гистамина).

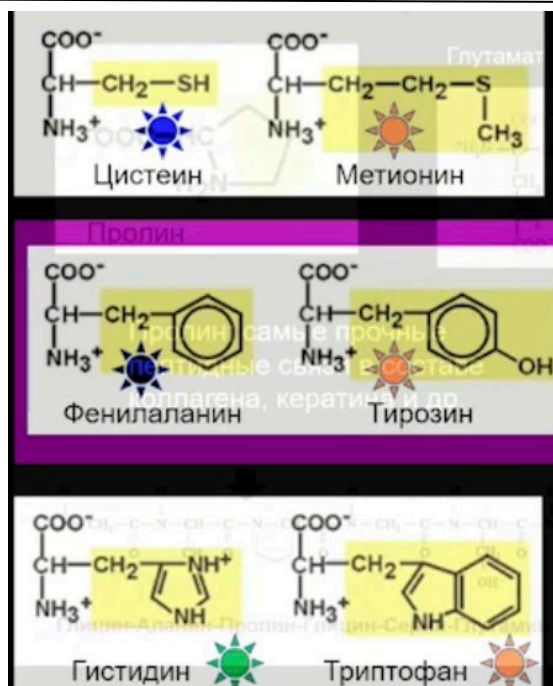


Рисунок 3.24. Примеры аминокислот с обозначенным радикалом (3)

Наконец, последняя аминокислота – **пролин**, которая имеет *гетероцикл*, который образуется за счёт того, что *аминогруппа соединяется с углеводородной цепью*. Всё это происходит за счёт *защипывания глутамата*. В итоге, когда пролин входит в состав белковой цепочки, следующей аминокислоте приходится *взаимодействовать с азотом*, что способствует образованию особо прочной пептидной связи (характерной для **коллагена, кератина** и других соединений). Такую связь плохо перерабатывают пищеварительные ферменты.

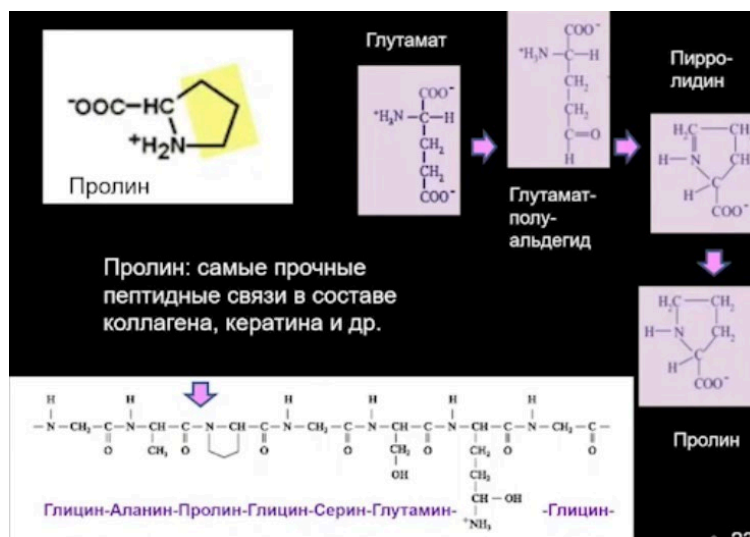


Рисунок 3.25. Пролин

Часто проблемы обмена аминокислот приводят к *наследственным заболеваниям*, от самых лёгких отклонений до тяжёлых патологий (около 100 видов). Наиболее опасна и распространена **фенилкетонурия** – *нарушение обмена фенилаланина*, ведущее к накоплению токсических продуктов (1:6000 детей). Для заболевания характерны рецессивная аутосомная передача потомству, генные мутации, задержка психического развития, судороги, дерматиты и другие признаки. Лечение болезни подразумевает диетотерапию в виде смеси из 19 аминокислот.

Лекция 4. Белки («протеины»): строение и функции.

На прошлой лекции мы уже подобрались вплотную к белкам рассмотрением **аминокислот**. Напомним себе, что 20 типов аминокислот отличаются именно составом радикала. Есть совсем простые радикалы – *водород* (глицин и ещё 4 аминокислоты), но есть также *спиртовые* (серин, треонин), *кислотные* и *амидные* (4 аминокислоты), *дополнительные аминогруппы* (2 аминокислоты), *ароматические* (2 аминокислоты), *серосодержащие* (2 аминокислоты) и *гетероциклические* (пролин, ещё 2 аминокислоты).

Структурные уровни организации белка

Белки – это крупные полимерные молекулы, состоящие из мономеров-аминокислот, соединённых *пептидной связью*. В конце прошлого занятия мы также уже рассмотрели пептидную связь, то есть связь между *кислотной группой* (COOH-группа) предыдущей аминокислоты и *аминогруппой* (NH₂-группа) следующей аминокислоты.



Рисунок 4.1. Пептидная связь тетрапептида

Собственно, первичная структура белка (пептида) – это *последовательность аминокислот, которая определяется триплетным кодом ДНК и РНК* (нуклеиновых кислот). Важно заметить, что на *карбонильных группах* –C=O присутствует значительный отрицательный заряд, а на *аминогруппах* –NH- имеется заметный положительный заряд. В виде линейных цепей белки практически не существуют, и как только они начинают выходить за пределы рибосомы, *цепочки начинают скручиваться*. Это скручивание как раз и происходит за счёт притяжения противоположных зарядов.

На этом этапе образуется вторичная структура белка, которая формируется за счёт *взаимного притяжения положительных зарядов аминогрупп и отрицательных зарядов кислотных групп*. Различаются **альфа-спирали** и **бета-складки**. Мы можем видеть пептидную цепочку (Рис. 4.2.), где обозначены заряды на кислотных группах (оранжевый) и аминогруппах (синий). Взаимное притяжение таких (+) и (-) ведёт к укладке белковой цепи в *альфа-спираль* (на каждом витке 3,6 а/к, при шаге спирали 0,54

нм) или в *бета-складки* (бета-листы). Радикалы в этом процессе не участвуют, как и в образовании первичной структуры белка.

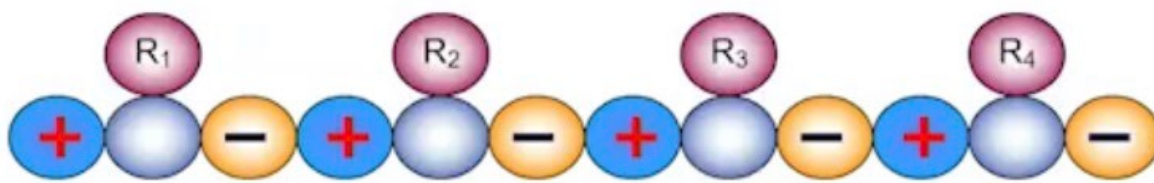


Рисунок 4.2. Заряды на пептидной цепи

Мы видим прочерченную *спиральную структуру*, на которую посажены конкретные атомы, соединённые связями (Рис. 4.3.). При этом опять же заметим, что *радикалы выступают наружу* за пределы спиральной структуры. Возникающие водородные связи между аминокруппами и остатками кислоты, *стабилизируют* эту структуру. Причём эти связи возникают между кислотной группой первой аминокислоты и аминокруппой группой четвёртой аминокислоты (с «шагом» в 3 аминокислоты).

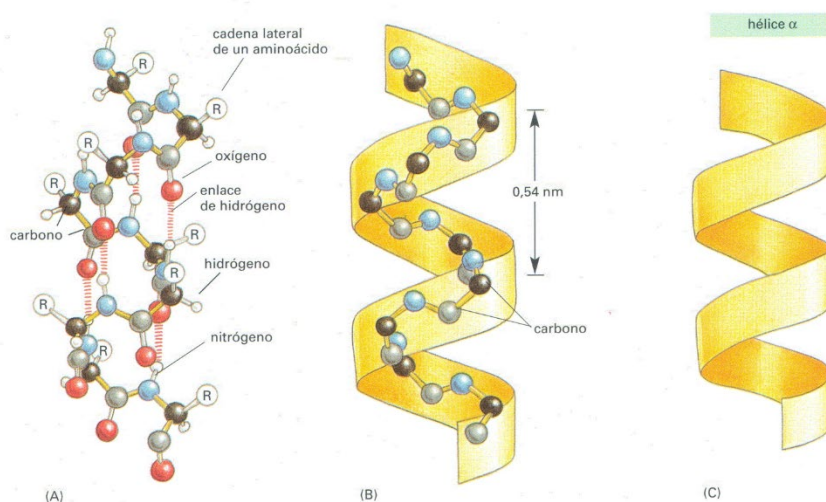


Рисунок 4.3. Спиральная структура белка

В общем виде *альфа-спираль* подразумевает, что С=О-группа N-ной аминокислоты формирует водородные связи с аминокруппой (N+3)-ной аминокислоты. Аналогичные связи наблюдаются и в *бета-складках* (Рис. 4.4.). В какой-то момент две белковые цепи в результате поворота оказываются друг напротив друга, и аминокруппы устанавливают связь с карбонильными. Внутри молекулы конкретного белка альфа- и бета-типы вторичной структуры часто сосуществуют (Рис 4.5.).

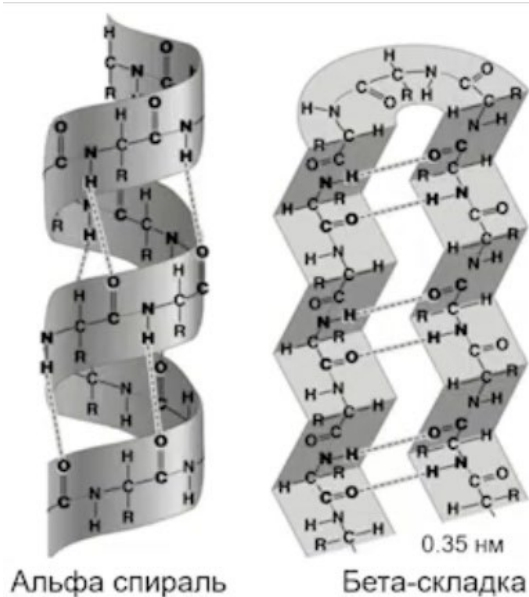


Рисунок 4.4. Альфа-спираль и бета-складка

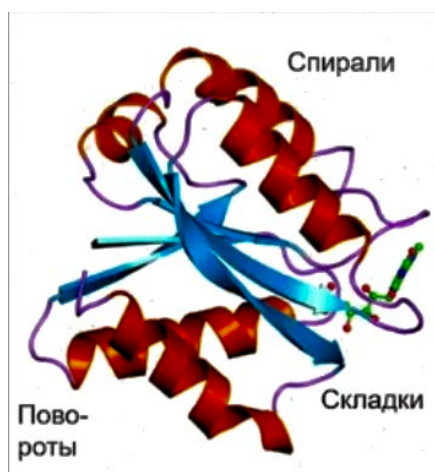


Рисунок 4.5. Сосуществование спиралей и складок внутри белковой структуры

Третичная структура белка – белковый клубок, который формируется за счёт взаимодействия радикалов (поэтому принято считать, что третичная структура белка определяется его первичной структурой). На рисунке мы видим одну из белковых цепей, входящих в состав гемоглобина (Рис. 4.6.). Здесь прорисованы предыдущие уровни организации тоже, но важно, что конфигурация глобулы является уникальной для каждого белка (и кодируется на генетическом уровне). В этом скручивании практически нет биологии – это сплошная физика и химия. Поэтому на современном уровне развития математики, зная первичную структуру белка, довольно легко можно рассчитать с помощью компьютерной модели, какой будет его третичная структура. Это очень важно, поскольку именно в варианте третичной структуры белок в нашем организме начинает

работать. В организме более 20 тысяч генов, каждый из которых кодирует свой собственный тип белков, за каждым из которых стоит какая-то функция.



Рисунок 4.6. Третичная белковая структура

Благодаря чему третичная структура приобретает некую объёмную форму?
Взаимодействие радикалов может происходить благодаря:

- **Образованию ковалентной химической связи (S-S мостики цистеина)**
- **Притяжению неравномерно заряженных областей**
- **Контакту углеводородных участков** (как в случае «хвостов» липидных молекулы)

Самые мощные связи образует *цистеин*. У него в состав радикала входит *сера* (на конце радикала), и благодаря такой структуре, два цистеина, оказавшиеся друг напротив друга, могут формировать так называемые **S-S мостики** или **дисульфидные мостики** (Рис. 4.7.). Таким образом уходят водороды, и возникает *связь непосредственно между атомами серы*. Но, кроме этого, есть и множество других факторов. Например, **ионные связи**, поскольку у многих аминокислот присутствуют *дополнительные кислотные группы* (глутаминовая и аспарагиновая кислоты) или *дополнительные аминогруппы* (аргинин и лизин). Эти типы групп прекрасно взаимодействуют друг с другом. Далее существует большое количество **водородных связей**, которые могут укреплять белковую молекулу. Например, связь с участием *спиртовых групп* (серин и треонин). **Гидрофобные связи** формируют радикалы с *углеводородными элементами* (аланин, валин, лейцин, изолейцин). И ещё раз закрепим: поскольку последовательность аминокислот в белке определяется на генетическом уровне, то получается, что первичная структура белка фундарует его третичную структуру.

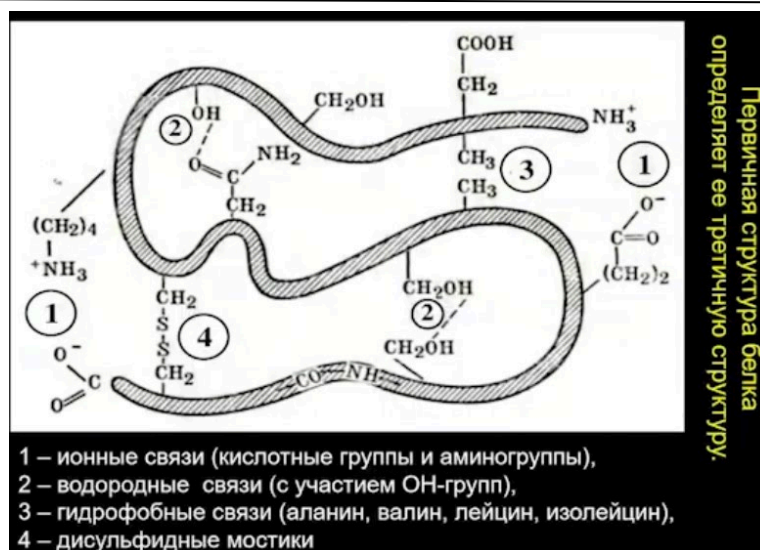


Рисунок 4.7. Различные типы связей в структуре белковой молекулы

Понятно, что в процессе скручивания белка всё достаточно непросто, и существуют дополнительные **белки-шапероны**, содействующие этому. Но, во всяком случае, зная первичную структуру, мы можем рассчитать примерно свойства белка на третичном уровне. Третичная структура (белковый «клубок») очень часто имеет «ямку» (**активный центр**). Здесь происходит *захват молекулы-мишени* («**лиганда**») по принципу «ключ-замок». После этого белок способен выполнить с лигандом те или иные операции (Рис. 4.8.). Тип операции с лигандом как раз и определяет класс белка (у человека 20 тысяч кодируемых типов белков + альтернативный сплайсинг).

В частности, можно проводить химическую реакцию с лигандом, тогда это будут **белки-ферменты**. Можно переносить лиганд, тогда это будут **транспортные белки** (белки крови, каналы, насосы). Можно реагировать на лиганд как на сигнал, тогда это **белки-рецепторы**. А ещё есть **двигательные белки, защитные белки** (антитела), **строительные белки, запасующие белки** и другие. Важно осознать, что каждый белок рассчитан на конкретную пространственную структуру лиганда, да ещё и с определёнными зарядами (плюсами и минусами, которые находят соответствие зарядам в «ямке»).

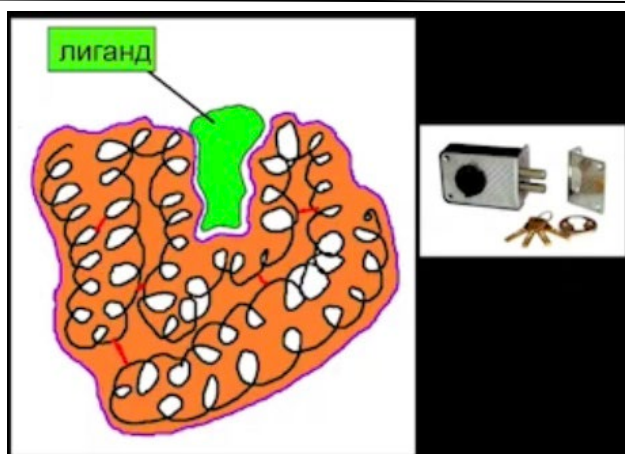


Рисунок 4.8. Активный центр белкового клубка

В частности, мы уже говорили в другом разделе о взаимодействии лиганда с рецепторами. На рисунке справа розовым цветом показан *белок-рецептор*, который реагирует на *глюкозу* (Рис. 4.9.). В итоге возникает сладкое вкусовое ощущение. Мы видим *–ОН-группы глюкозы*, с которыми входят во взаимодействие определённые аминокислоты, и за счёт неравномерных зарядов возникают *водородные связи*. Чуть позже мы рассматривали *обонятельную систему*, и речь шла о том, что у человека 400 типов *обонятельных рецепторов* в носовой полости. На мембране каждого рецептора находятся уникальные белки с особыми активными центрами, которые взаимодействуют с конкретными типами лиганда.

Этими взаимодействиями занимается наука **биохимия**, которая специализируется на изучении белков, липидов и углеводов. И белки – это уникальные *молекулярные машины*, которые складываются в особую конфигурацию и выполняют *уникальную функцию* (по мере которой часто также меняют своё пространственное сочетание).

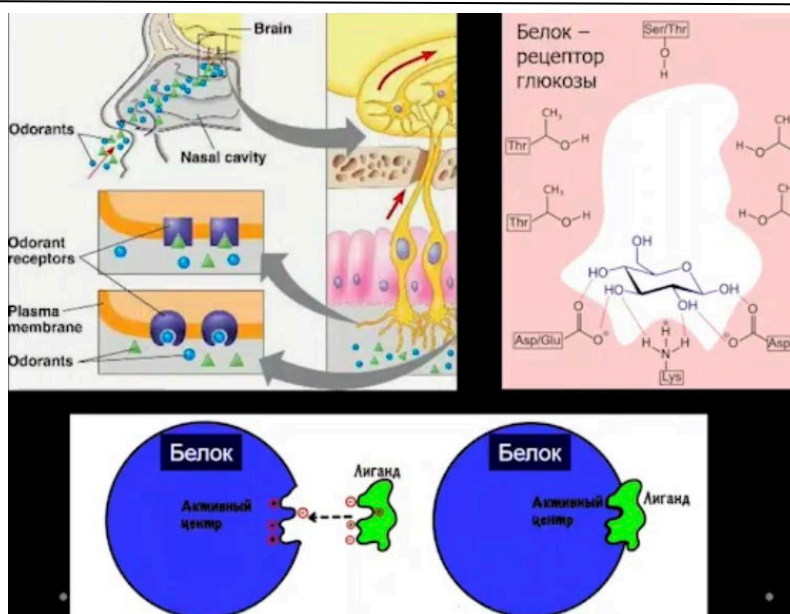


Рисунок 4.9. Примеры операций белка с лигандом

Белки-ферменты

Теперь мы пройдемся по конкретным типам белков, начиная с **белков-ферментов** – белков, которые обеспечивают протекание химических реакций и управляют распадом веществ-лиганда (пищеварительные ферменты: *амилаза, мальтаза, липазы, нуклеазы, пептидазы, лизоцим*). На рисунке мы видим, как в активный центр фермента входит лиганд (Рис. 4.10.). Что делает белок? После присоединения лиганда белок так меняет свою пространственную конфигурацию, что лиганд, например, разрывается на две части. Далее эти продукты реакции уходят в цитоплазму или межклеточную среду, и после этого фермент возвращается в исходную конфигурацию, с готовностью захватить новый лиганд (цикл замыкается). Часто это взаимодействие требует энергии АТФ, но иногда при этом может затрачиваться энергия самого лиганда. Так, в частности, работают наши пищеварительные ферменты.

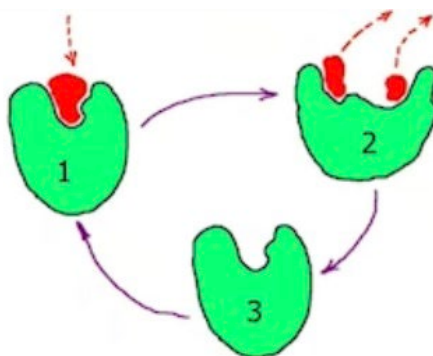


Рисунок 4.10. Ферменты распада

Вторая группа ферментов занимается тем, что синтезирует более сложные молекулы. На рисунке мы видим у белка целых две «ямки», в которые захватываются два лиганда (Рис. 4.11.). Они соединяются в единую молекулу и высвобождаются ферментом, приходящим в исходное состояние. Примерами являются *ДНК-полимераза*, *РНК-полимераза*, *холинацетилтрансфераза*. Вообще белки-ферменты обычно называют довольно сложно, потому что в названии пытаются уместить и *осуществляемую реакцию*, и те *специфические лиганды*, с которыми они работают. В частности, холин переносится на остаток уксусной кислоты с помощью холинацетилтрансферазы. Чуть реже ферменты имеют некое традиционное название.

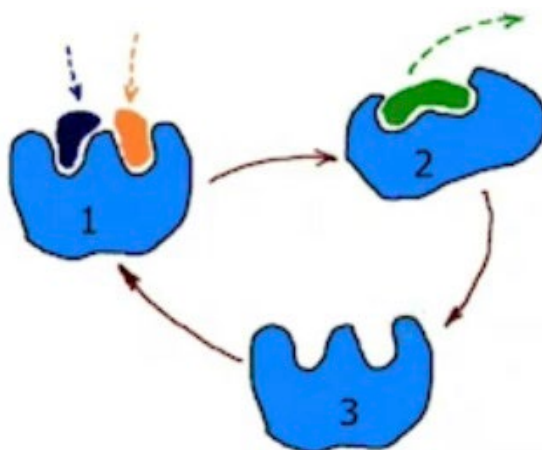


Рисунок 4.11. Синтезирующие ферменты

На примере **лизоцима** показан захват молекулы клеточной стенки бактерии (Рис. 4.12.). Лизоцим разрушает, прежде всего, *бета-1,4-гликозидные связи* между N-ацетил-мурамовой кислотой и N-ацетил-глюкозамином (о структуре которых мы говорили во 2-й лекции). Отдельно можно посмотреть, как взаимодействуют молекулы из активного центра лизоцима с отдельными атомами внутри муреина (Рис. 4.13.).

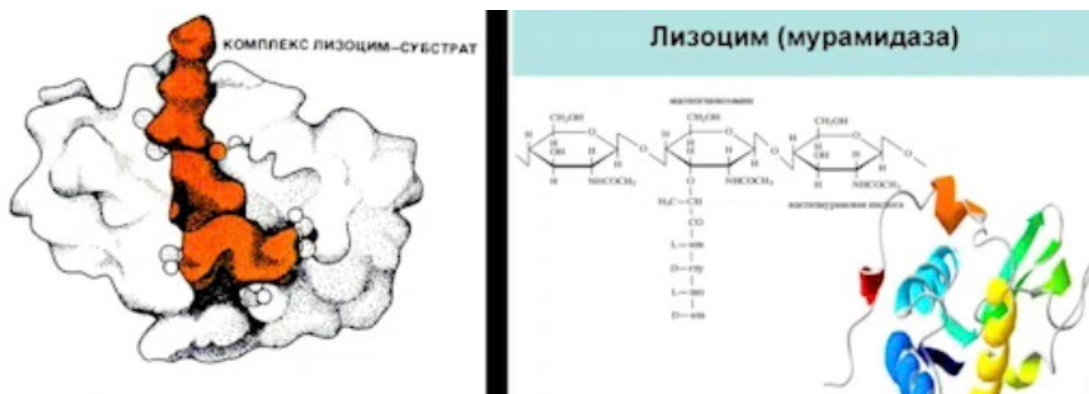


Рисунок 4.12. Лизоцим

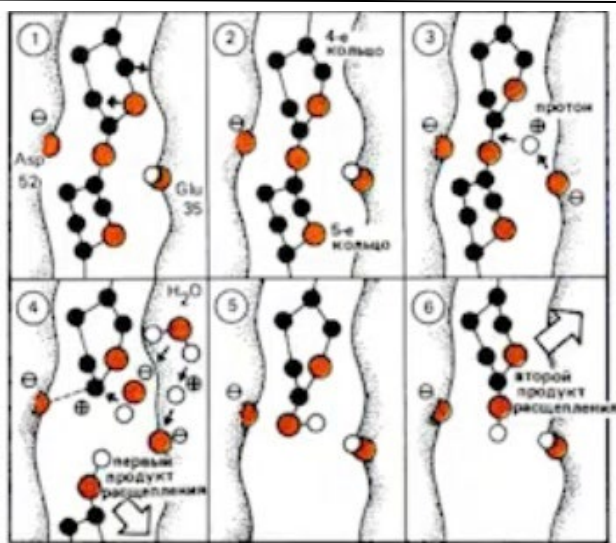


Рисунок 4.13. Разложение бета-1,4-гликозидных связей внутри муреина

Также мы можем рассмотреть пример работы **холинацетилтрансферазы** (Рис. 4.14.). Она берёт остаток уксусной кислоты, соединённый с **коферментом-А**, в состав которого входит **витамин В5** (пантотеновая кислота) и **цистеин**. Холин имеет всего лишь 3 метильных группы и азот, поэтому он крайне мал по сравнению со всей этой белковой молекулой. Надо понимать, что, с точки зрения масштаба, белок – это часто нечто очень большое, а лиганды иногда предстают совсем скромными («грузовик везёт яблоко»).



Рисунок 4.14. Действие холинацетилтрансферазы

Последний пример белка-фермента – **рибулозобесфосфаткарбоксилаза** (или **RubisCO**), фермент (**самый распространённый на Земле**), относящийся к **темной фазе фотосинтеза**. RubisCO умеет связывать углекислый газ с другими органическими молекулами. В итоге этого связывания возникает **глюкоза** (об этом мы поговорим внутри отдельной темы, посвящённой фотосинтезу). Внутри молекулы данного фермента есть **8 молекулярных конструкций, способных связывать углекислый газ**. В них очень большую роль играют **ионы магния**, которые помогают аминокислотам захватить CO₂. Надо отметить, что **в составе белков часто встречаются металлы** (как макроэлементы, так и

микроэлементы). Именно такое разнообразие структур в конечном счёте позволяет работать с разными лигандами.



Рисунок 4.15. RubisCO

Транспортные белки

Также в нашем организме функционируют несколько тысяч типов так называемых **транспортных белков**, которые переносят лиганды. К ним относятся десятки *альфа- и бета-глобулинов*, *переносящих гормоны, витамины, микроэлементы*, и так далее. Такая транспортная молекула в крови может захватывать лиганд, и дальше, с током крови, плыть к месту назначения и отдавать лиганд. Самый знаменитый транспортный белок – это **гемоглобин**, который, как известно, состоит из 4-х белковых молекул (2 альфа и 2 бета белковых цепи), внутри каждой из которых мы видим особую структуру в виде **гемов** (включающих Fe²⁺ – двухвалентное железо, способное *присоединять кислород*). Кстати, структуру гемоглобина можно обозначить как **четвертичную структуру белка** (соединение нескольких белковых молекул в общую структуру, выполняющую определённую функцию).

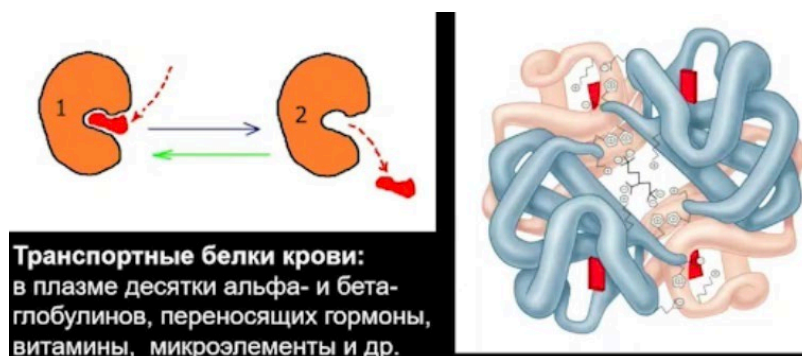


Рисунок 4.16. Гемоглобин

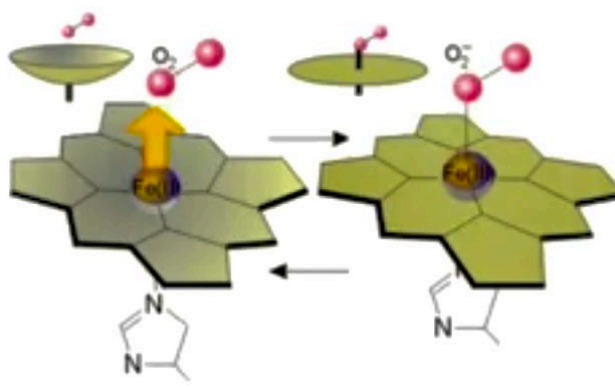


Рисунок 4.17. Присоединение кислорода гемом

Транспортные белки переносят лиганд, но этим не исчерпываются возможности этих белков. Большая часть транспортных белков являются мембранными белками, которые сидят на мембране клеток. Транспорт реализуется через мембрану путём **белков-каналов** и **белков-насосов**. Белки-каналы в простом варианте похожи на цилиндр со сквозным отверстием, который встроен в мембрану клетки. Через него может протекать *диффузия* (как правило, строго определённых мелких частиц: молекул H_2O , ионов K^+ , Na^+ и других). На рисунке мы видим самый простой тип канала – *постоянно открытый канал* для ионов калия, участвующих в генерации постоянного заряда нервных и мышечных клеток (Рис. 4.18.). А в случае почек мы имеем *аквапорины*, пропускающие воду. На их работу влияет гормон *вазопрессин*. Возможность прохождения через канал определяется разницей концентраций, то есть молекулы будут стремиться перейти из зоны более плотной концентрации в более разреженную.

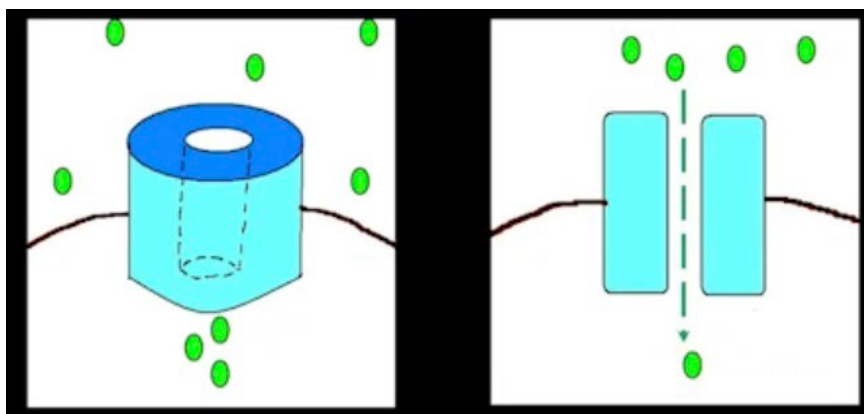


Рисунок 4.18. Белок-канал

Но гораздо чаще мы встречаем **белки-каналы, имеющие створку**. Такой канал может находиться в двух состояниях: *закрытом* и *открытом*. Такой канал также встроен в мембрану клетки, но проход вовнутрь перекрыт петлёй-створкой. Створка при определённых условиях может открываться, разрешая диффузию. Условиями открытия

может быть *появление определённых химических веществ, электрические воздействия* (реакция на заряд цитоплазмы), *давление, температура* и другие. Такие каналы очень важны для генерации электрических импульсов («потенциалов действия», ПД) нервных и мышечных клеток. Длительность ПД около 1 мс, а амплитуда около 100 мВ. Кстати, надо отметить, что Нобелевская премия 2021 года по физиологии и медицине была вручена как раз за *исследования белков-каналов, реагирующих на прикосновение, растяжение внутренних органов, на холод (и ментол) и на тепло (и капсаицин).*

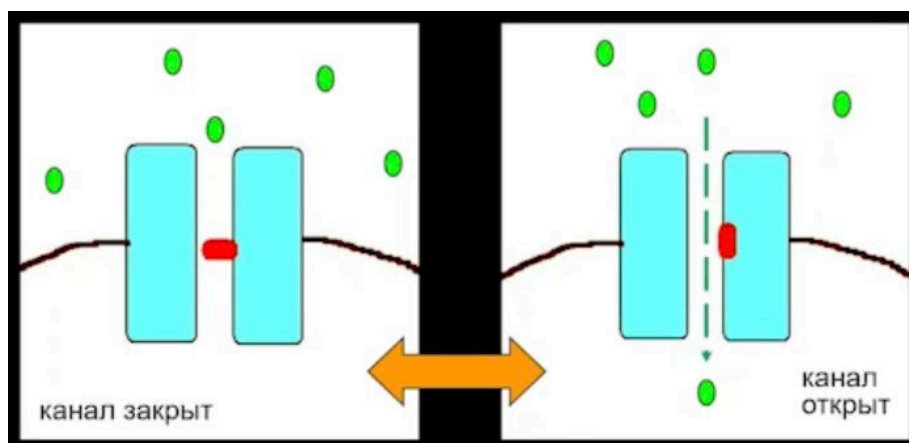


Рисунок 4.19. Белок-канал со створкой

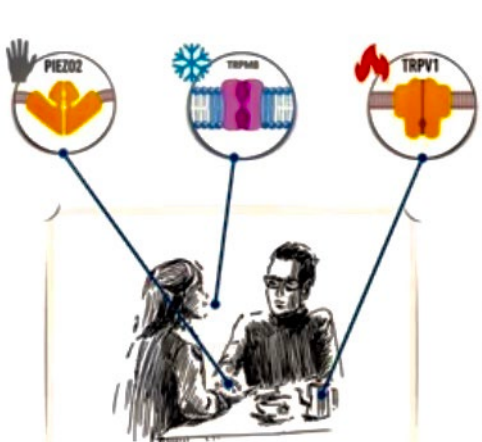


Рисунок 4.20. Белки-каналы реагируют на прикосновения и температуру

Ещё одним примером может быть работа наших мышечных и нервных клеток, по которым бегут **потенциалы действия**. И каждый потенциал действия имеет *восходящую и нисходящую фазы*: первая подразумевает срабатывание электрочувствительных **натриевых каналов**, а вторая – срабатывание **калиевого канала** на выход (Рис. 4.22.). Также существуют створчатые каналы, реагирующие на появление определённых *нейромедиаторов*.

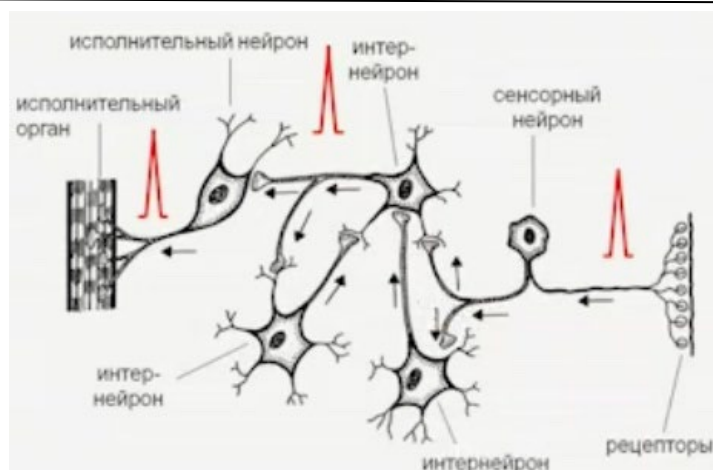


Рисунок 4.21. Фазы потенциалов действия

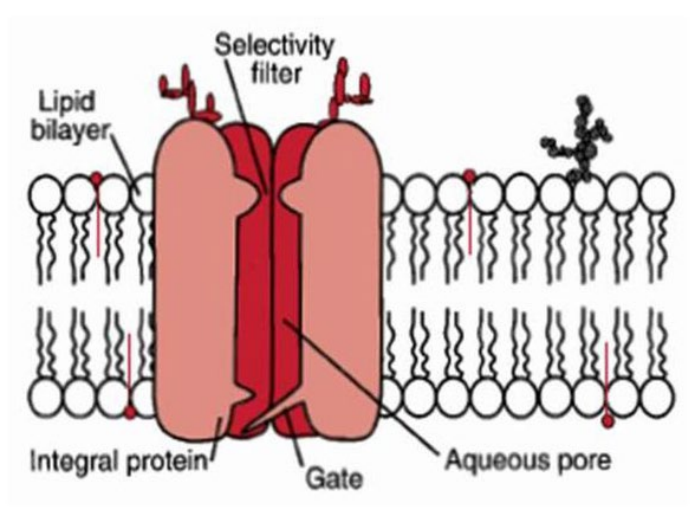


Рисунок 4.22. Ионные белки-каналы

Третья группа транспортных белков представлена **белками-насосами**. Они также являются мембранными, но работают уже, как правило, с использованием АТФ. «Чаша» белка открыта, например, в сторону внешней среды, откуда происходит *принудительное присоединение лиганда*. После схватывания нужной молекулы, белок-насос закрывается, а после открывается с другой стороны, выпуская лиганд (Рис. 4.23.). Далее цикл повторяется. В частности, *натрий-калиевый белок-насос* на каждом своём движении переносит внутрь цитоплазмы два иона калия, а затем, открываясь наружу, выбрасывает в межклеточную среду три иона натрия. Собственно, энергия АТФ затрачивается на изменение пространственной конфигурации белка в ходе переноса лиганда.

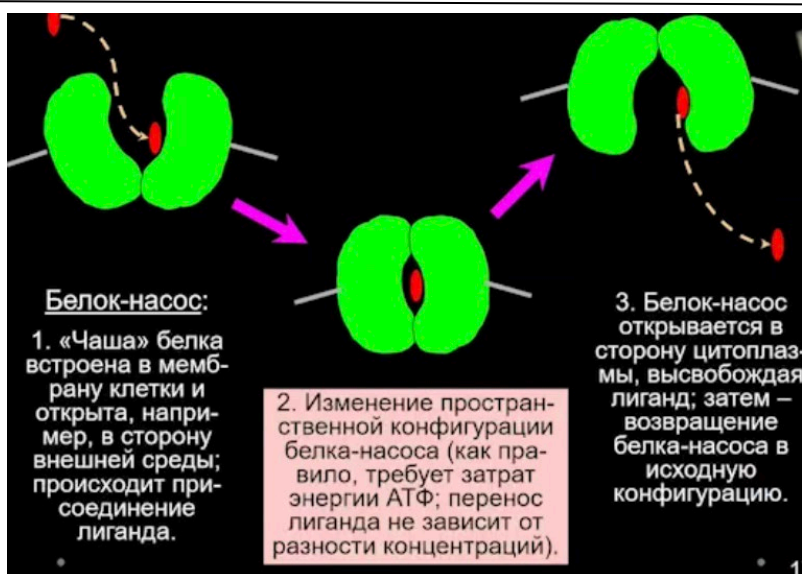


Рисунок 4.23. Белок-насос

Натрий-калиевые насосы важны для работы всех клеток организма. Они создают в клетках *избыток ионов калия (10:1) и дефицит ионов натрия (1:30)*. Если есть постоянно открытые каналы (прежде всего, для K^+), то часть калия «убегает» из клетки, оставляя в цитоплазме свои отрицательные ионные пары: так возникает **потенциал покоя (ПП)**. И наличие ПП, а также значительная разница концентраций ионов позволяет *генерировать ПД* (но уже с участием электрочувствительных ионных каналов) *при больших затратах АТФ*. Насос на каждом движении присоединяет к себе АТФ, который разрушается с образованием фосфата АДФ, за счёт чего работает система «перекачки».

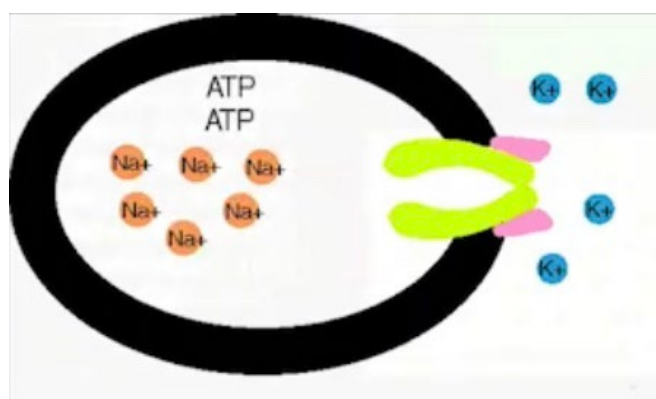


Рисунок 4.24. Натрий-калиевый насос

Где мы ещё встречаемся с белками-насосами? Например, в *почках*, где происходит обратное всасывание в нефроне, то есть *перенос веществ из канальцев и петли Генле в кровь* с затратой энергии АТФ. В основе этого процесса лежит работа натрий-калиевых насосов: осуществляется *перенос ионов натрия в кровь*, и

одновременно *совместный перенос натрия и полезных веществ из мочи* (симпорт). Таким образом, насос, создавая правильную концентрацию натрия и калия в цитоплазме, обеспечивает основу для самых разных транспортных процессов.

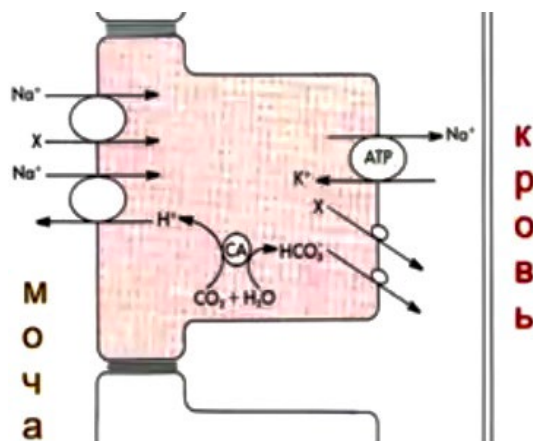


Рисунок 4.25. Обратное всасывание в нефроне почки

А в *желудочно-кишечном тракте* происходит всасывание глюкозы (Рис. 4.26.). Сначала работает натрий-калиевый насос, а потом, поскольку мало натрия, запускается *симпорт натрия и глюкозы* в клетку кишечного эпителия, либо, если мы говорим о витаминах – то *перенос в лимфу*. Иными словами, каждый раз, когда мы говорим о «всасывании» клетки, мы подразумеваем работу определённых белков-насосов, играющих значимую роль в организме.

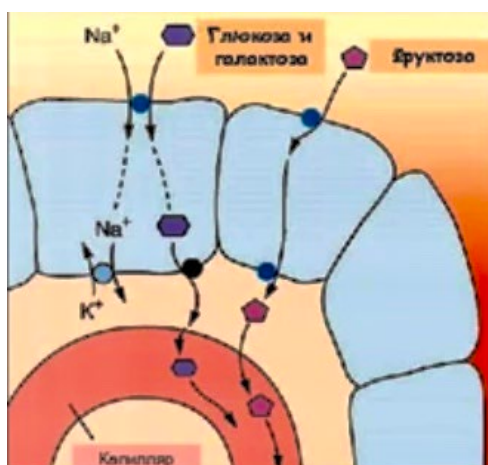


Рисунок 4.26. Симпорт в клетке кишечного эпителия

Белки-ферменты

Следующая важная категория белков – это **белки-рецепторы**, которые встроены в *мембрану* клетки (хотя существуют также и *ядерные, цитоплазматические, митохондриальные* и другие рецепторы) и выполняют информационную функцию.

Лиганд в данном случае – это *сигнал об определённом событии* во внешней или внутренней (межклеточной) среде. Рецепторы также имеют «ямку», в которую входит гормон. После присоединения лиганда рецептор запускает реакцию клетки, влияя на ферменты, насосы, ионные каналы и другие механизмы.

Например, у нас есть насос для *глюкозы*. Для того, чтобы он заработал на обычных клетках организма, нужно, чтобы *инсулин* присоединился к *рецептору инсулина* (гормона поджелудочной железы), что запускает *последовательность реакций*, приводящих к активации работы белков-насосов, и, как следствие, к всасыванию глюкозы (Рис. 4.27.).

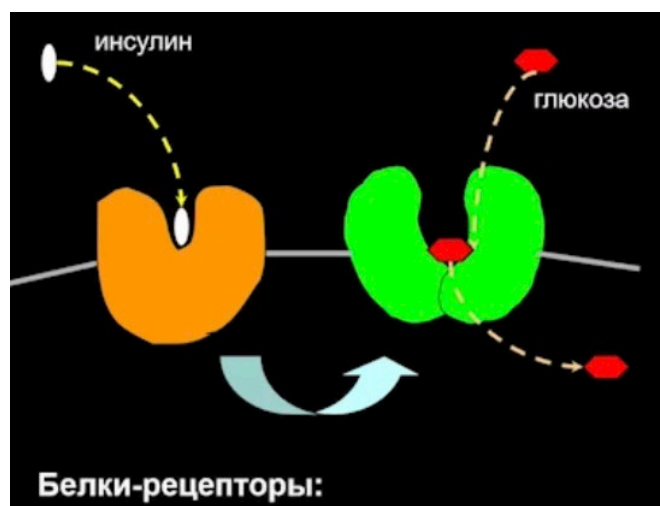


Рисунок 4.27. Действие белка-рецептора

Иногда встречаются и довольно интересные случаи, когда две некие функции объединяются в рамках одной белковой молекулы (внутри четвертичной структуры белка). Мы видим на рисунке *белок-рецептор для ацетилхолина*, который состоит из 5 белковых молекул и сидит на мембране мышечных клеток (Рис. 4.28.). К нему присоединяется соответственно 2 молекулы ацетилхолина. Данный *рецептор одновременно является и ионным каналом*. Таким образом один белок выполняет сразу и транспортную, и рецепторную функции.

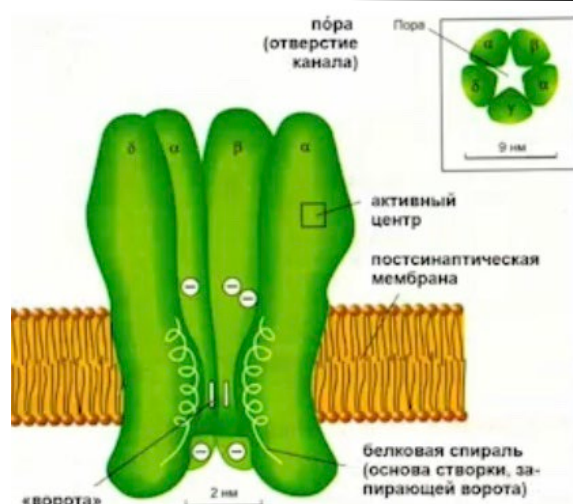


Рисунок 4.28. Белок-рецептор ацетилхолина, выполняющий функцию насоса

Стоит сказать, подчёркивая важность и многообразие белковых молекул, что у разных видов живого (растений, грибов, бактерий) свой уникальный набор белков. Выключают рассмотренный выше рецептор растительный парализующий яд *курарин* и *альфа-нейротоксин кобры*. Так, в первом случае молекулы яда выступают затычками активных центров, а во втором случае, нейротоксин сдавливает канал прохода молекул. Оба яда соответственно приводят к *параличу*. Оба вида (и растение, и кобра) используют яд для *защиты*, но механизм работы веществ совершенно разный.

Защитные белки

Ещё одна группа белков – **защитные белки** (антитела), которые схватывают лиганды (антигены) чужеродных веществ. **Белки-антитела** представляют собой двузубые вилки, и на конце каждого зубца есть молекулярная «ямка» (активный центр, рассчитанный на определённый антиген – Рис. 4.29.). Существуют также **белки-комплементы**, присоединяющиеся к бактериальной клетке (дырявят её клеточную стенку и мембрану) и **белки системы свёртывания** (*тромбопластин, протромбин, тромбин, фибриноген, фибрин*), которые приводят к образованию фибриновой сети (Рис. 4.30.).

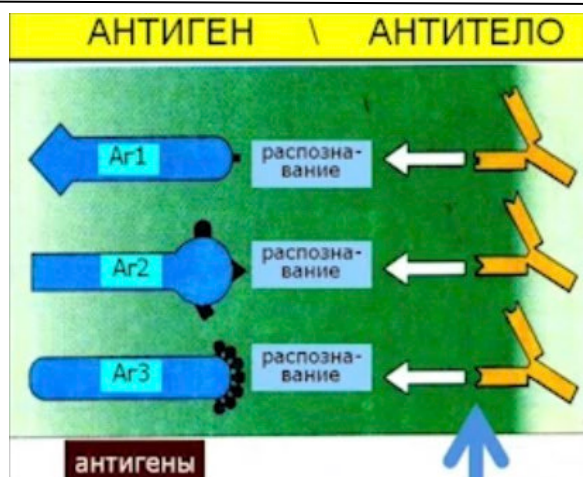


Рисунок 4.29. Система антиген / антитело

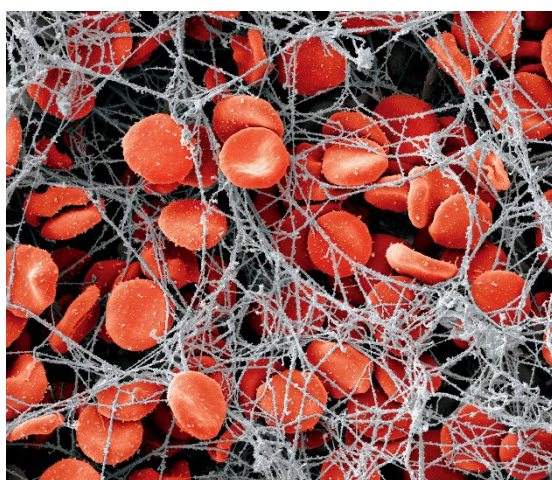


Рисунок 4.30. Фибриновая сеть

Двигательные белки

Двигательные белки ещё называют молекулярными моторами. Для их работы *требуется энергия АТФ*. Самый известный из двигательных белков – **миозин**, который в комплексе с **актином**, имеет огромное значение в жизни прежде всего *мышечных клеток* (роль ионов кальция и миозиновых «головок»). Актин-миозиновые комплексы устроены так, что *параллельно существующие нити белка скользят друг по другу* за счёт того, что на молекулах миозина есть подвижные участки. Это действие создаёт возможность сокращения мышц. Есть также другие молекулярные моторы – **динеин** и **кинезин**, которые работают внутри клетки, и способны двигаться по белковым микротрубочкам (состоящим из **тубулина**).

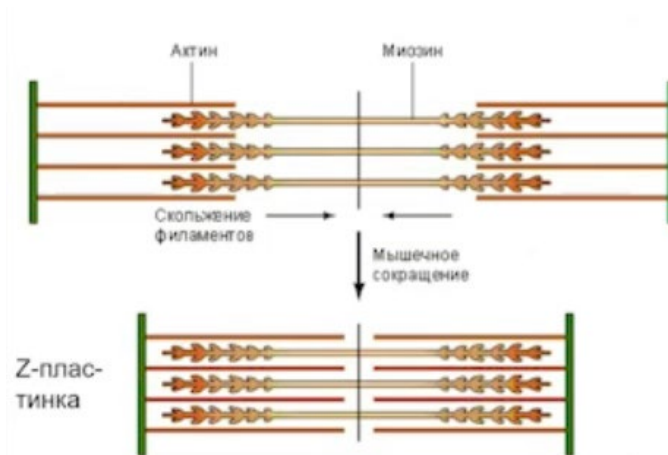


Рисунок 4.31. Актин-миозиновые комплексы

Структурные белки

Следующая группа – **структурные белки**. В частности, **актин** и **тубулин** отвечают за *глобулярные белки, филаменты и микротрубочки*. Сами по себе, эти белки представляют собой *глобулы*, которые дальше *собираются в четвертичные структуры*. Но есть также структурные белки, которые просто вытянуты в нить, как, в частности, **коллаген**, **кератин** и **эластин** (*соединительная ткань, кожа, волосы, опорно-двигательный аппарат*). Так коллаген (Рис. 4.32.) – это *фибриллярный белок*, имеющий характерное первичное строение: многократно повторяются аминокислотные триады *глицина, пролина и гидроксипролина*. Кстати, реакция превращения пролина в гидроксипролин не идёт без участия **витамина С**. Если вспомнить, при цинге (недостатке витамина С) портится структура коллагена.

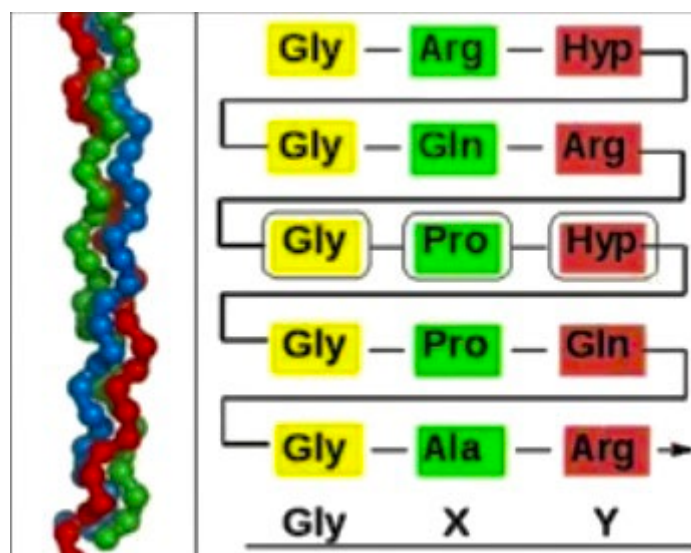


Рисунок 4.32. Строение коллагена

В случае **эластина** мы имеем более изменчивую конфигурацию. **Кератин** же находится в составе *волос* и *ногтей* (и рогов животных), поэтому для него характерны очень мощные и прочные альфа-спирали, дополнительно укрепленные дисульфидными мостиками (Рис. 4.33.).

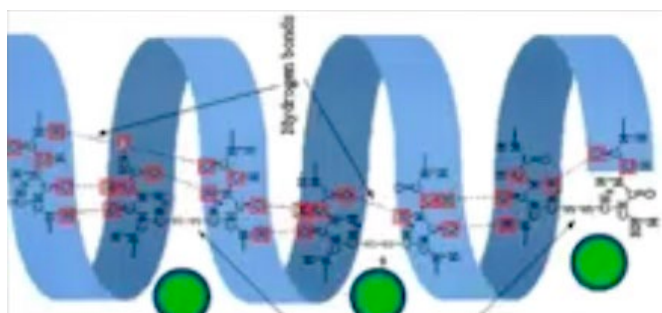


Рисунок 4.33. Структура кератина

Другие группы белков

Среди других типов белков можно выделить:

1. **Запасающие белки** (*казеины молока, глютен пшеницы, и так далее*).
2. **Сигнальные белки** (*гормоны и предшественники пептидных гормонов, иногда в составе «обычных» белков*).
3. **Белки-токсины** (*яды животных, растений – рицин, бактерий – ботулотоксин*).

Ещё раз скажем, что **четвертичная структура белка** возникает, когда отдельные **белковые молекулы образуют стабильный комплекс**, совместно выполняя определённую функцию (например, *гемоглобин, никотиновый рецептор, актиновые филаменты, оболочки вирусов, и другие*).

Денатурация белков – это термическое, химическое и другое *разрушение структуры белка* (обратимое или необратимое).

Переваривание белков в ЖКТ протекает опять же при помощи белков-ферментов (роль кислой и щелочной среды, пролина). Поскольку существует много разных аминокислот, конкретные пептидные связи обладают дополнительными свойствами. Поэтому нужно сразу *несколько пищеварительных ферментов и несколько разных сред*. В итоге, с точки зрения пищеварения, нас интересует уже не конкретный белок, а *тип аминокислот* (как продукт пищеварения). Для организма прежде всего важны так называемые **незаменимые аминокислоты** (строительный материал). Также аминокислоты являются *источником физиологически активных молекул* (адреналин и норадреналин из тирозина, серотонин и мелатонин из триптофана, гистамин из гистидина, и другие).

Надо сказать, что разрушение белков сопряжено с появлением множества отходов азотистого обмена (Рис. 4.34.). Образуются **мочевина** и **мочевая кислота**, которые выходят через почки. Отдельной проблемой является сера, которая в норме удаляется также через почки. Но когда что-то белковое начинает *гнить*, появляется и **сероводород**, и **аммиак**, идентифицируемые по запаху. После гниения азотистые соединения часто поступают в почву в качестве удобрения.

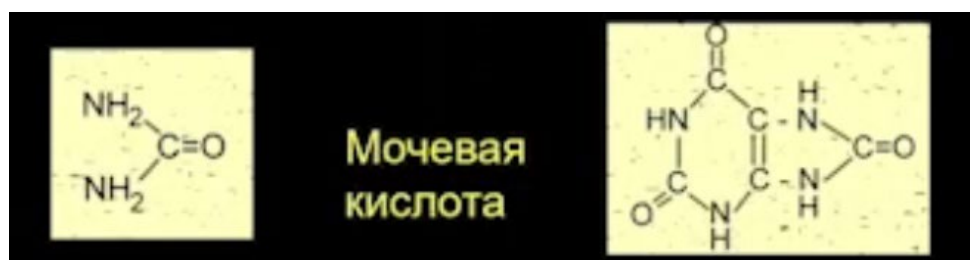


Рисунок 4.34. Мочевина и мочевая кислота

Лекция 5. Нуклеотиды, ДНК, репликация.

Сегодня мы с вами займёмся рассмотрением **нуклеотидов** и молекулы **дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК)**, а также познакомимся с процессом **репликации** и понятием **комплементарности**. ДНК несёт генетическую наследственную информацию и передаёт её потомству (репликация ДНК = размножение на молекулярном уровне). *Генетическая информация определяет первичную структуру белков. Ген – это фрагмент ДНК, кодирующий последовательность аминокислот определённого белка.* ДНК человека (23 молекулы) содержит около 20 тысяч генов.

РНК (три типа) выполняет вспомогательную функцию, обеспечивает превращение генетической информации в конкретные белки. По сути, само увеличение числа живых организмов немисливо без копирования структур ДНК. Двойная спираль как бы намекает на *возможность разделения и создания своих копий*. Как это происходит, мы с вами рассмотрим подробнее.

Итак, первая функция ДНК состоит в копировании самой себя (репликации) и, следовательно, в размножении живых организмов. А другая функция завязана на том, что внутри ДНК находятся «инструкции» по сборке белковых молекул. Для того, чтобы возник белок, необходимо, чтобы информация, «записанная» на молекуле ДНК, была передана к **рибосомам** – особым органоидам внутри клетки, занимающимся *синтезом белков*. Саму «инструкцию» по сборке белка мы называем **геном**. Можно сказать, что молекула ДНК состоит из отдельных «страниц текста». Между кодирующими участками, как правило, есть участки, которые управляют активностью генов (включают / выключают).

Каким же образом информация с ДНК поступает на рибосомы для синтеза белков? С помощью синтеза **матричной** (или информационной) **РНК**: создаётся как бы *копия гена, которая переносится к рибосоме*, которая продуцирует белок. В зависимости от того, какой ген пришёл, производится конкретная молекула.

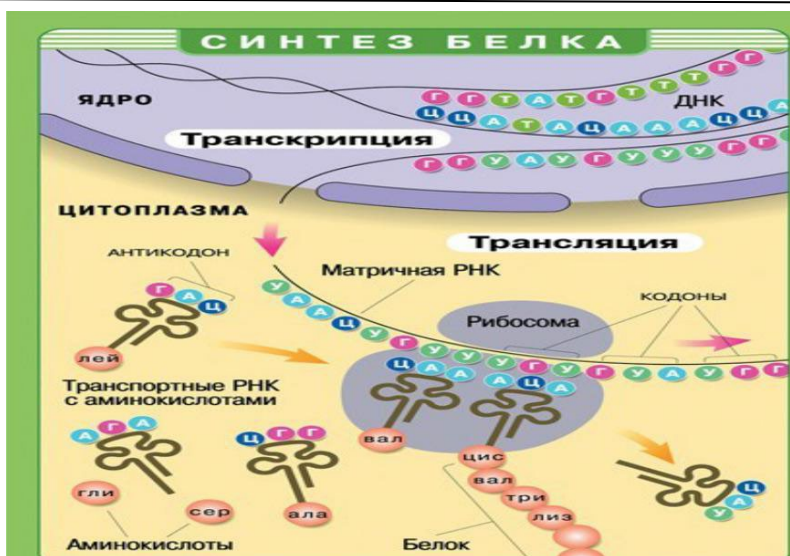


Рисунок 5.1. Общая схема синтеза белка

Общая структура нуклеотидов

И ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота), и РНК (рибонуклеиновая кислота) являются огромными *полимерными молекулами*, состоящими из *мономеров – нуклеотидов*. ДНК и РНК собираются из 4-х типов нуклеотидов (у каждого – свои). Здесь стоит также заметить, что и сам нуклеотид – это сложная молекула. Каждый нуклеотид сформирован из 3-х частей: пентозы (рибозы либо дезоксирибозы), азотистого основания (в 1-м положении пентозы) и фосфорной кислоты (в 5-м положении пентозы). Азотистые основания называются так потому, что внутри кольцевых молекул содержится *большое количество атомов азота*. Именно азотистые основания определяют специфику нуклеотидной молекулы, примерно так же, как радикал определяет специфику аминокислоты. Фосфорная кислота крепится к кольцу, выходящему за пределы кольца. У фосфорной кислоты (H_3PO_4) целых *три –ОН-группы*, и одна из них используется для соединения с пентозой.

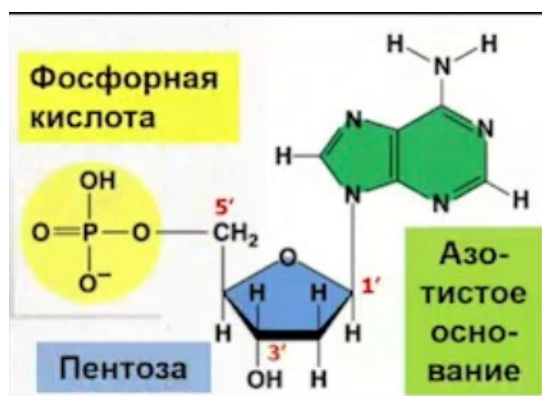


Рисунок 5.2. Общая структура нуклеотида

Соответственно мы имеем структуру, которая называется нуклеотидом. Если в составе нуклеотида **рибоза**, то он будет задействован при *синтезе РНК*, а если **дезоксирибоза** – то при *синтезе ДНК*. На рисунке мы видели как раз дезоксирибозу, потому что *во 2-м положении нет кислорода*. Дезоксирибоза является *более химически устойчивой*. Для синтеза ДНК нужны четыре типа азотистых оснований: аденин, гуанин, тимин, цитозин. Для синтеза РНК также нужны четыре типа азотистых оснований: аденин, гуанин, урацил, цитозин.

Давайте поближе посмотрим на азотистые основания. Химически мы определяем их как **гетероциклические молекулы**, что указывает нам на то, что внутри цикла присутствуют не только *атомы углерода*, но и *атомы азота*. Также стоит отметить, что те азотистые основания, которые входят в состав нуклеотидов, делятся на две группы: пурины и пиримидины. К первым относятся **аденин** и **гуанин**, для которых характерно *наличие двух колец* (из 6 и 5 звеньев соответственно), соединённых вместе.

За счёт неравномерного распределения зарядов азотистые основания способны очень эффективно формировать **водородные связи**. Связь с пентозой происходит через 9-й азот. В случае **аденина** азот в 1-м положении и аминогруппа при 6-м углероде дают две водородные связи с тимином (урацилом). У **гуанина** три водородные связи с цитозином образуют 1-й азот, аминогруппа при 2-м углероде и кислород при 6-м углероде.

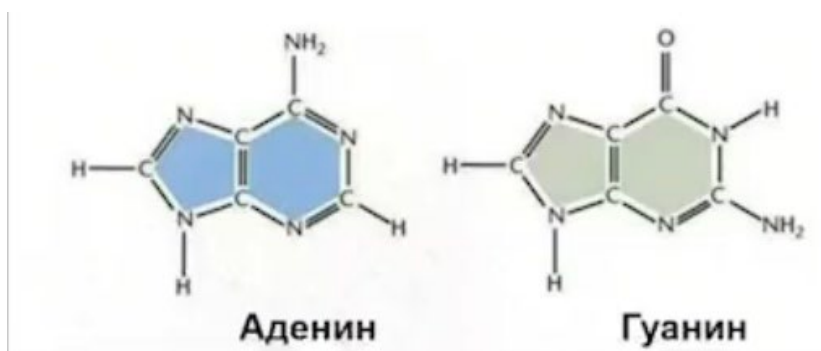


Рисунок 5.3. Пурины

Аденин входит в состав *АТФ, ФАД, НАД и НАДФ, КоА* (на аденин похож кофеин). Гуанин является *отходом азотистого обмена у птиц* («гуано») и *наукообразных* (+ «белый пигмент»). Если сейчас удобрения создаются за счёт средств химической промышленности, то в 19 веке гуано было важнейшим *минеральным удобрением*.

К **пиримидинам** относятся другие азотистые основания, такие как **тимин**, **цитозин** и **урацил**. Их гетероциклические молекулы содержат *одно кольцо с 2-мя атомами азота*. Связь с пентозой осуществляется через 1-й азот. В случае **урацила** и **тимина** азот в 3-м положении и кислород при 4-м углероде дают две водородные связи

с аденином. А у *цитозина* три водородные связи с гуанином образуют кислород при 2-м углеводе, азот в 3-м положении и аминогруппа при 4-м углеводе.

Если мы будем анализировать химическую структуру и состав этих азотистых оснований, мы увидим, скажем, что *урацил и тимин достаточно схожи* (тимин = метилированный урацил). *Цитозин в ДНК может самопроизвольно терять аминогруппу*, превращаясь в урацил (особый фермент устраняет эти мутации). Пара АТ характерна для молекул ДНК, а пара АУ – для молекул РНК. Надо сказать, что ряд аналогов нуклеотидов используется в создании *противораковых и противовирусных препаратов*, поскольку нуклеотиды могут улучшать полимеризацию и структуру ДНК, транскрипцию РНК.

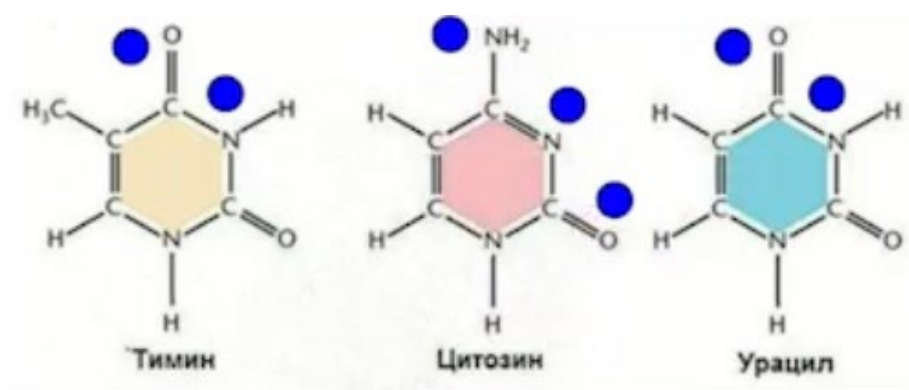


Рисунок 5.4. Пиримидины

Если *гетероцикл крепится к пентозе*, то эта молекулярная конструкция называется **нуклеозид** (например, *дезоксаденозин фосфат*). И мы видим, как происходит соединение двух нуклеотидов в цепочку (полимеризация): *через фосфорную кислоту и –ОН-группу при 3-м углеводе пентозы (3,5-фосфодиэфирные связи)*, при шаге 0,34 нм.

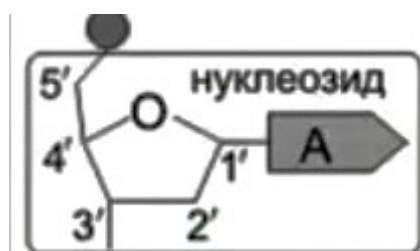


Рисунок 5.5. Нуклеозид

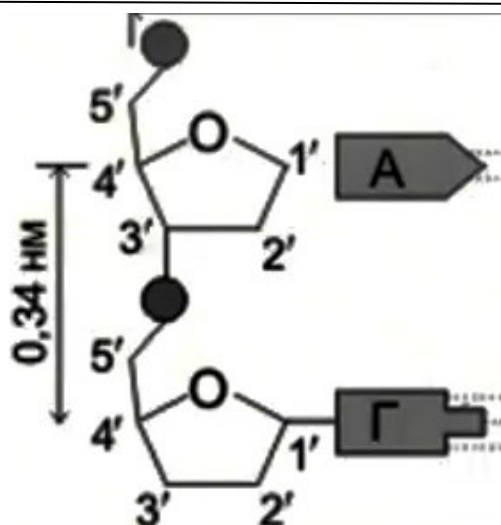


Рисунок 5.6. Полимеризация нуклеотидов

Двойная спираль ДНК

Эти цепочки могут быть достаточно длинными, и, в случае РНК мы видим *одну цепочку*, а в случае ДНК – *двойную цепь*. Молекула ДНК представляет собой полинуклеотид, состоящий из двух комплементарных цепей (и напротив аденина А всегда находится тимин Т, а напротив гуанина Г – всегда стоит цитозин С). Принцип комплементарности гласит о *взаимном соответствии цепей ДНК*, удерживаемых водородными связями между пуринами и пиримидинами. Подозревать, что так устроены молекулы ДНК, начали ещё в 1940-е годы. В конце концов в 1950-м году *Эрвин Чаргафф* сформулировал экспериментально доказанное правило, согласно которому **число А равно числу Т, а число Г равно числу С**. Но как именно это организовано внутри молекулы ДНК, догадались не сразу. В конечном итоге *Уотсон* и *Крик* создали модель **двойной спирали**, о которой мы скажем чуть дальше.

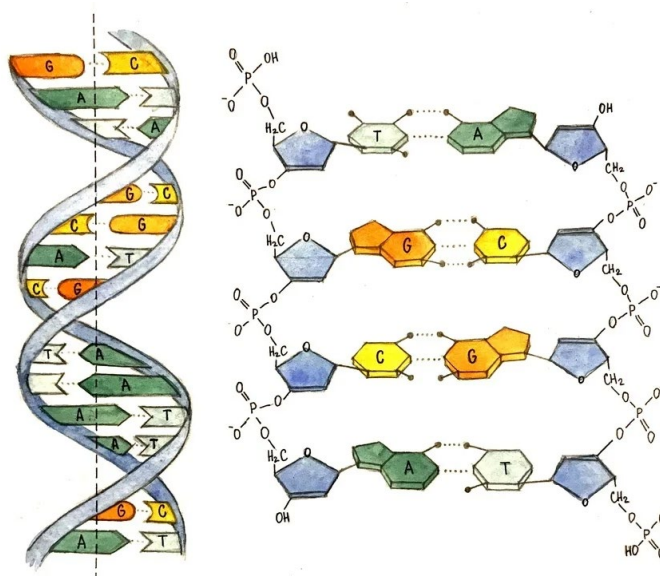


Рисунок 5.7. Двойная цепь ДНК

Это самое «напротив» возникает за счёт наличия водородных связей: *две связи* между аденином и тимином, *три связи* между гуанином и цитозином. Иными словами, напротив основания с *двумя циклами* находится основание с *одним циклом*. Это приводит к тому, что расстояние между цепями является стабильным (2 нм или 20 ангстрем). Давайте рассмотрим простую задачу. В молекуле ДНК 30% молекул аденина. Сколько же в ней остальных нуклеотидов? Мы уже знаем, что напротив аденина всегда располагается тимин, поэтому его в составе также 30%. Оставшиеся 40% - это гуанин и цитозин, которых также поровну (по 20%).

Дальше мы видим, как конкретно *аденин и тимин* формируют свои водородные связи: в частности, аминогруппа соединяется с кислородом (Рис. 5.8.). В случае *гуанина и цитозина* мы соответственно видим 3 водородные связи (Рис. 5.9.). Стоит заметить, что пары нуклеотидов располагаются горизонтально, перпендикулярно оси цепи. Когда мы смотрим на двойную спираль ДНК, мы можем говорить уже о третичной структуре нуклеотидов. По поводу конкретных связей вам могут встретиться некоторые задачи: в первой молекуле ДНК аденин составляет 30% нуклеотидов, а во второй – 25%. Какая из этих молекул более устойчива к нагреванию? Надо сказать, что при нагревании разделение цепочки происходит за счёт разрыва водородных связей. Раз аденина во второй молекуле меньше, значит там меньше двойных водородных связей и больше тройных. Поэтому *чем больше пар АТ* в молекуле, тем молекула *менее прочна*, а *чем больше пар GC*, тем молекула *прочнее* (больше водородных связей).

Комплементарные пары нуклеотидов образуют «плоские ступени винтовой лестницы». На одном витке находится 10 пар нуклеотидов. Кроме этого, важно понимать, как организована молекула ДНК. **Две соседние цепи находятся в антипараллельном**

состоянии: если мы смотрим на *пентозы левой цепочки*, то кислороды находятся выше колец, а у *пентоз правой цепочки* – ниже. То есть, проходя по каждой пентозе, мы будем встречать сначала 3-й углерод, а потом 5-й – если мы слева, или сначала 5-й углерод, а потом 3-й – если мы справа (3,5- «текст гена», а 5,3- его комплементарное отображение).

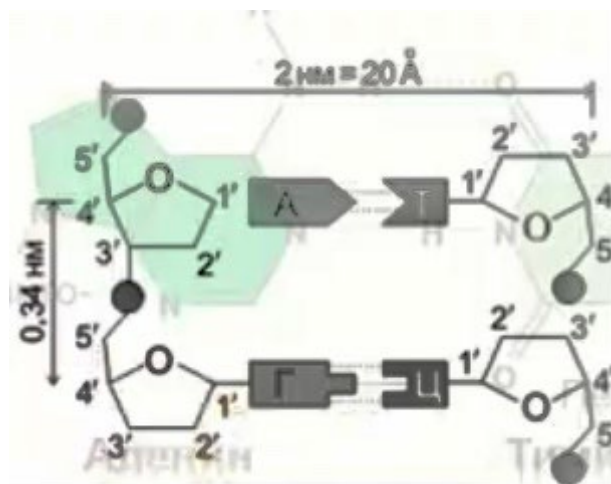


Рисунок 5.8. Антипараллельность

Почему это значимо? Прежде всего, это важно с точки зрения того, как передаётся генетическая информация. Потому что внутри молекулы ДНК каждый конкретный триплет кодирует аминокислоту в белке. Получается, что правая и левая цепочки содержат разные нуклеотиды с точки зрения генетического кода. Иными словами, если мы говорим про двойную спираль, то *только одна цепочка из пары несёт истинную генетическую информацию* (в то время как вторая цепочка представляет её «зеркальный» перевод). Если мы хотим считывать генетический код, мы должны знать, на какой из двух цепей она записана => **Во время транскрипции считывание происходит именно в направлении от 3 к 5**. Впоследствии оказалось, что *каждый конкретный ген в пределах одной спирали может оказаться на одной цепи или на другой*. Соответственно, если мы пойдём сверху, то 3 – 5 направление будет у противоположной цепи.

Когда в школе рассказывают о ДНК, то приходится значительно упрощать картину. Мы видим рисунки, где что-то изображено верно, а что-то не совсем верно с точки зрения конкретной детали ДНК (Рис. 5.9.). Слева мы не видим, что комплементарные пары имеют одинаковую длину (не показано, что пурин длиннее пиримидина). Если мы смотрим на правое изображение, то там не указана ориентация пентоз (зато хорошо видна разница в длине азотистых оснований). Далее мы видим ещё несколько изображений: слева отмечены только «перила» (сахар и фосфат), а справа синим обозначена цепочка из дезоксирибоз и фосфатов, а жёлтым – нуклеотидные пары, плотно упакованные внутри молекулы ДНК (Рис. 5.10.). В каждом конкретном случае

важно понимать ключевые моменты, которые отмечены на рисунке, но также отдавать себе отчёт в том, что это всё-таки значительное упрощение исходной структуры.

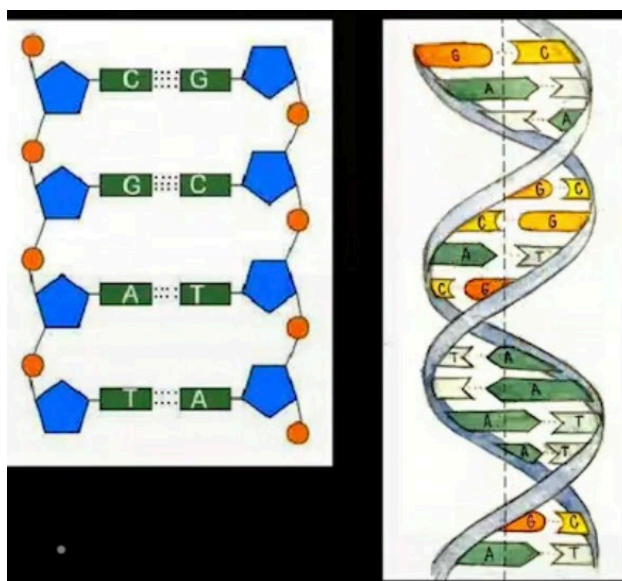


Рисунок 5.9. Изображения двойной цепи ДНК (1)

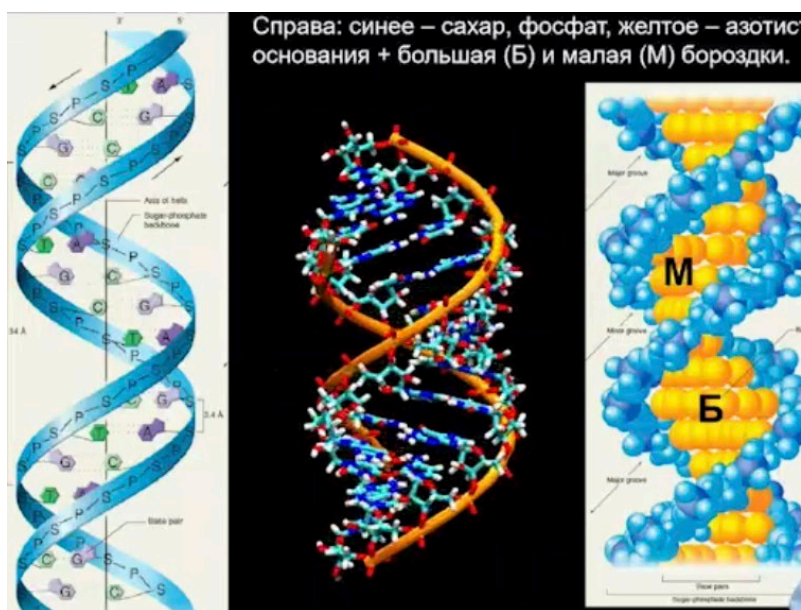


Рисунок 5.10. Изображения двойной цепи ДНК (2)

Далее мы обратимся к истории открытия двойной спирали ДНК. Как мы помним, *Чаргафф* сформулировал правило, после чего потребовалось внести принцип комплементарности в саму молекулярную структуру. Подсказкой в этом деле стал **рентгеноструктурный анализ Мориса Уилкинса и Розалинды Франклин**, который уже высветил очертания спиралевидной структуры. Гениальное обобщение этой схемы было

представлено *Фрэнсисом Криком* и *Джеймсом Уотсоном* в 1953 году на основании имеющихся сведений. Они создали модель двойной спирали ДНК, с учётом принципа комплементарности и пространственного расположения элементов. За это открытие Уотсон и Крик были удостоены *Нобелевской премии*.

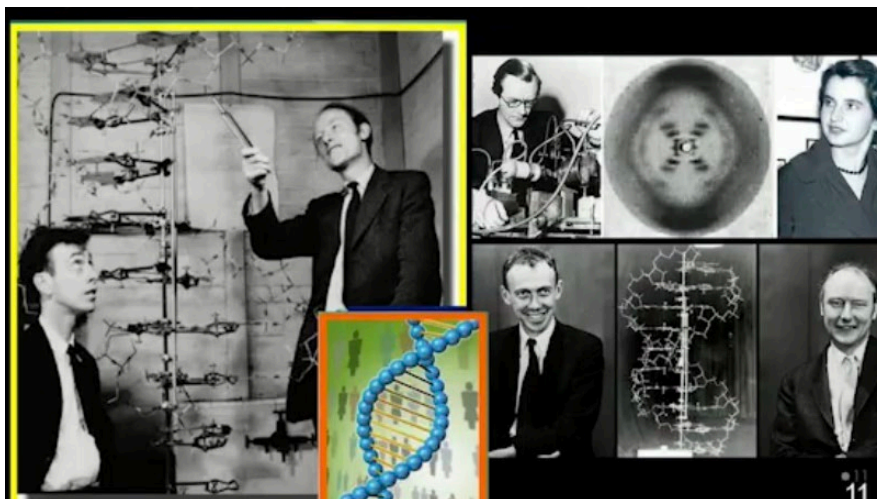


Рисунок 5.11. История открытия двойной спирали

Репликация ДНК

Важнейшей задачей молекулы ДНК является **репликация** (самокопирование). В основе этой функции лежит *способность самоудваиваться с использованием принципа комплементарности* (размножение на молекулярном уровне). Мы видим упрощённый вариант описания данного процесса (Рис. 5.12.), когда к молекуле ДНК с края подходит специальный фермент **хеликаза**, который начинает *расплетать цепочки молекул ДНК*. И далее на каждую цепочку садится другой фермент **РНК-полимераза**, который начинает *достраивать комплементарные цепочки* на копиях. В итоге получится две одинаковых молекулы, совпадающих с исходной молекулой ДНК (материнской ДНК). Такой способ репликации называется *полуконсервативным путём репликации* (в образованных спиральях 1 старая и 2 новая цепочка).

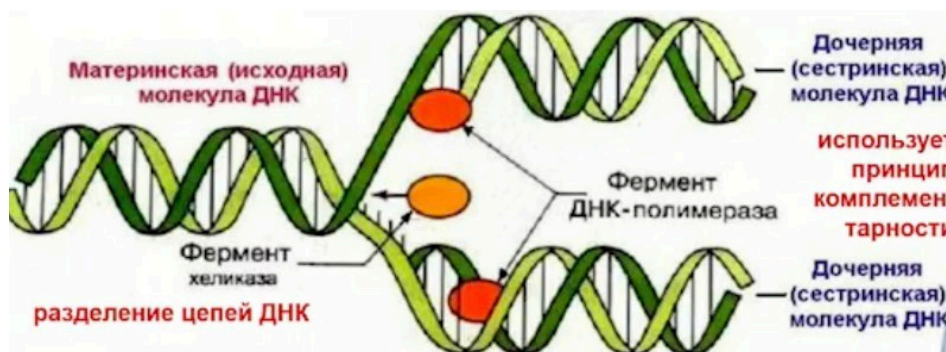


Рисунок 5.12. Схема репликации ДНК

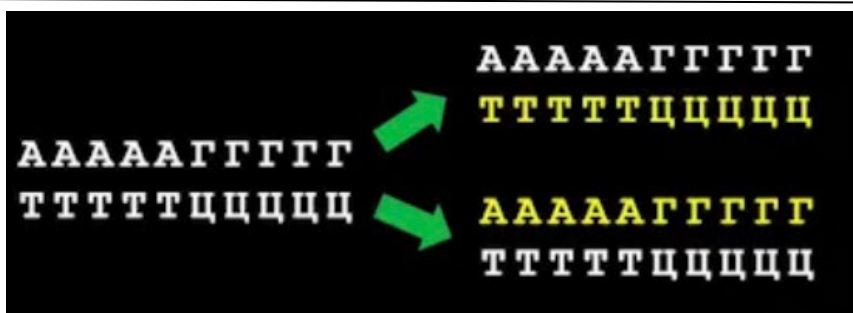


Рисунок 5.13. Достраивание дочерних цепочек ДНК

Здесь очень важным моментом является то, что ДНК-полимеразы могут работать только в 3 – 5 направлении (фермент не может копировать цепочку, находящуюся в 5 – 3 направлении). Поэтому, когда хеликаза разъединяет две цепи, то одна цепь (лидирующая) копируется непрерывно, а во второй цепи (отстающей) фермент ждёт, что освободится большой фрагмент ДНК, чтобы «сесть» в начало этого фрагмента и запустить копирование в правильном направлении (Рис. 5.14.). По мере копирования, хеликаза проходит дальше, и возникает место для посадки новой ДНК-полимеразы. В итоге получается, что *вторая цепь копируется фрагментами*, которые называются **фрагментами Оказаки**. Затем приходит другой специальный фермент **ДНК-лигаза**, который *сшивает имеющиеся фрагменты*.

Кроме указанных ферментов, здесь присутствуют также другие важные детали. Например, фермент **топоизомераза**, который помогает расплетать ДНК перед хеликазой, или **SSB-белки**, которые прикрывают одноцепочечную ДНК от обратного слипания. Ещё можно отметить наличие **РНК-праймеров** и особых ферментов **праймаз**. Дело в том, что ДНК-полимераза не может начать синтезировать цепочки с пустого места. Ей обязательно нужно, чтобы в начале цепи стояли маленькие фрагменты РНК. Поэтому синтез каждой комплементарной цепочки начинается с того, что на её кончик садится праймаза, которая создаёт небольшой кусочек РНК, от которого отрастает цепь ДНК. Затем праймер замещается специальными ферментами.

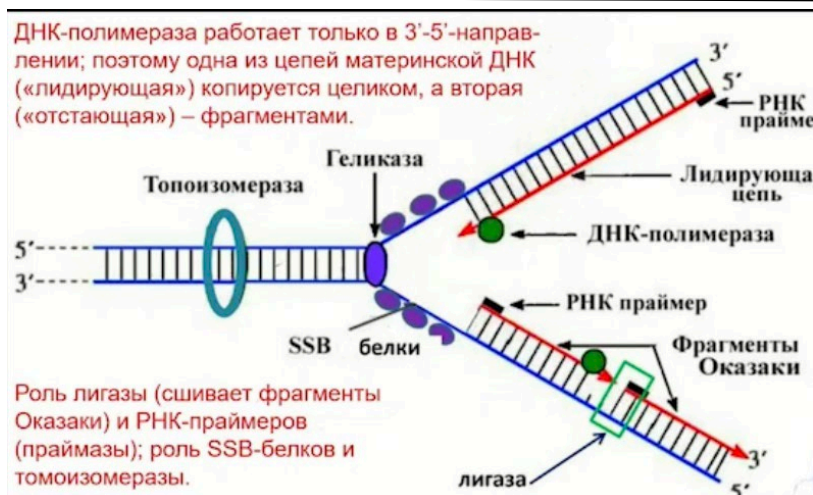


Рисунок 5.14. Подробная схема копирования цепей ДНК

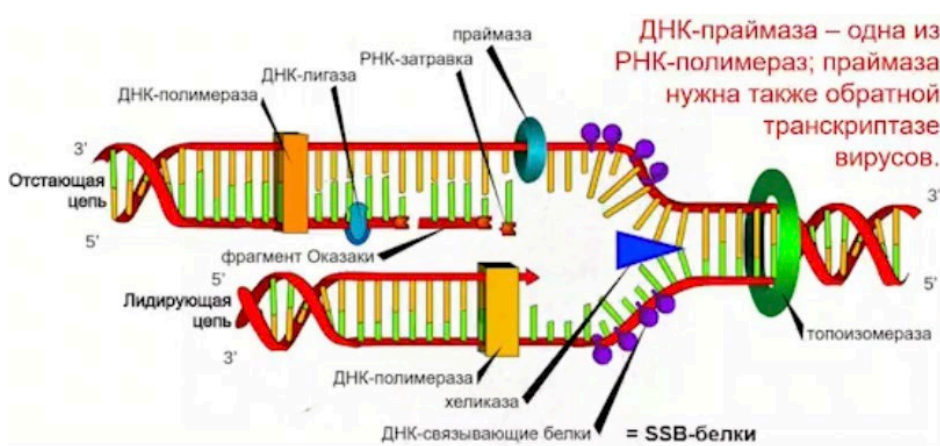


Рисунок 5.15. Основные ферменты, участвующие в репликации

Размер праймеров составляет 10-12 нуклеотидов. Но после завершения репликации они аккуратно удаляются. Есть и ещё одна схема, которая ближе к реальности демонстрирует, что на отстающей цепи работают не несколько ДНК-полимераз, а всего одна (Рис. 5.16.). ДНК-праймаза представляет собой по сути одну из РНК-полимераз. Надо сказать, что скорость репликации для *бактерий* – 1-2 тысячи нуклеотидов в секунду, для *эукариотов* – 100-200 нуклеотидов в секунду. Но у бактерий лишь одна точка начала репликации, а у последних – несколько (повышение скорости копирования). Опять-таки, одним из упрощений школьных схем, связанных с описанием процесса репликации, является указание на то, что она начинается с конца молекулы. На самом деле репликация начинается из внутренней зоны, где есть специальные последовательности нуклеотидов (метка начала репликации), откуда происходит одновременное копирование цепей в разные стороны.

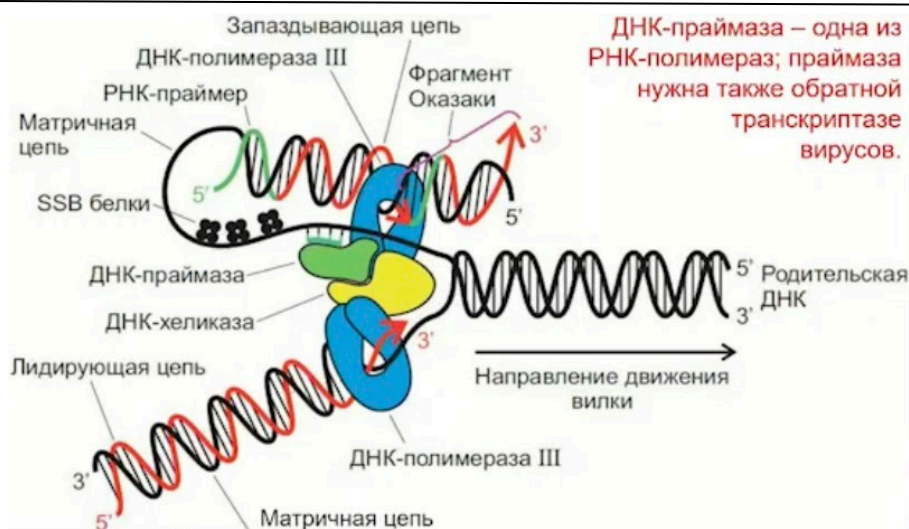


Рисунок 5.16. Увеличенное изображение репликации

Далее мы видим копирование ДНК у бактерий (Рис. 5.17.). Есть **одна точка начала репликации**, куда присоединяются хеликазы, которые начинают расплетать молекулу ДНК. И в правой, и в левой части создаются *комплементарные цепочки*. При замыкании получаются *две копии исходной материнской молекулы*. В случае бактерий эти молекулы крепятся к клеточной стенке, после чего происходит **процесс клеточного деления**. А у эукариотов существует **несколько точек**, с которых начинается копирование (Рис. 5.18.). Соответственно, молекула ДНК раскрывается, и двустороннее копирование идёт из нескольких мест сразу. Правда у эукариотов с этим связана проблема. Если у бактерий репликация идёт на кольцевой хромосоме, то здесь молекулы имеют концевые участки, и в ходе реплицирования происходит потеря праймера последнего фрагмента Оказаки (и области до него). В итоге сама особенность репликации приводит к **укорачиванию хромосом**, что может грозить потерей генетической информации.

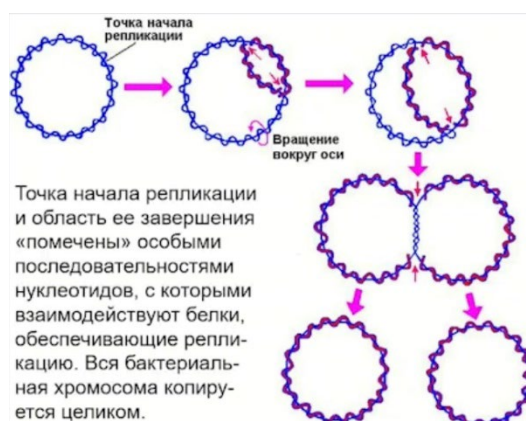


Рисунок 5.17. Репликация у бактерий

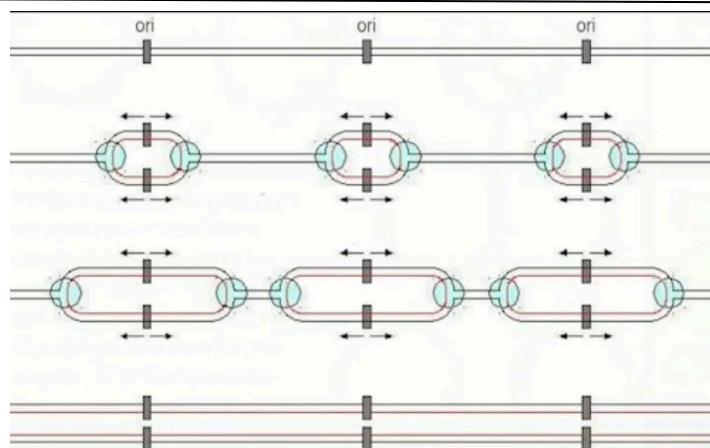


Рисунок 5.18. репликация у эукариотов

Упрощая, можно сказать, что ДНК-полимеразы эукариотов не могут копировать концы цепей ДНК, и при каждой репликации теряется 50-100 нуклеотидов. Чтобы это не привело к повреждению генетического материала, используется так называемый **эффект теломер**. На концах цепей ДНК находятся особые *множественные повторы одной и той же последовательности* TTAGGG – теломеры. Именно они теряются при репликации, и это обеспечивает среднее количество клеточных делений в районе 50 раз (предел Хейфлика). *Стволовые клетки* и *раковые клетки* используют механизм удлинения теломер за счёт работы фермента **теломеразы**, и потому они могут делиться очень много раз.

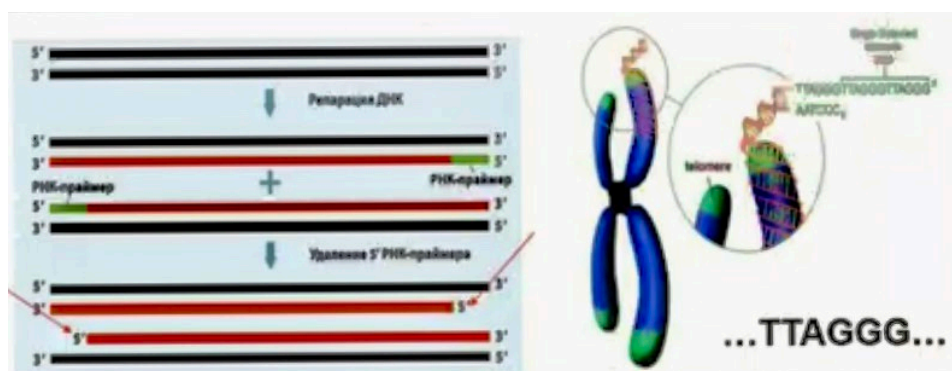


Рисунок 5.19. Эффект теломер

Стоит упомянуть, что ДНК укладывается внутри ядра в хромосомы (Рис. 5.20.). Особенно эта укладка важна *перед делением клетки*, когда нужно создать *компактные хроматиды*. На первом структурном уровне спираль ДНК наматывается на особые **белки-гистоны** со щелочными свойствами (много *аргинина* и *лизина*): 8 молекул гистона + ДНК = **нуклеосома**. У фосфорной кислоты в составе ДНК остаётся 3-я –ОН-группа, поэтому данная молекула обладает *кислыми свойствами* и хорошо *связывается с щелочами*.

Между нуклеосомами образуется гибкий участок, позволяющий затем укладывать их в спиральную структуру под названием **соленоид**. Далее много соленоидов формируют сначала **волокна**, потом **петли**, а потом и **нити**, которые в итоге собираются в **хромосому** (X). Стадии этой компоновки можно посмотреть на отдельной схеме (Рис. 5.21.).

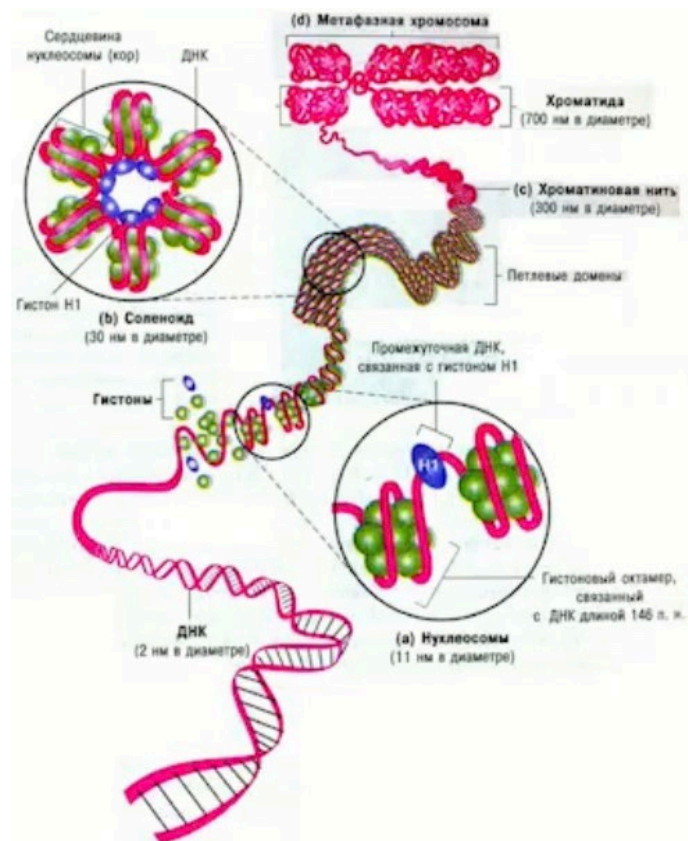


Рисунок 5.20. Укладка ДНК в хромосомы (1)

Так соленоидный уровень позволяет *скручивать нуклеосомную нить в фибриллы*. Петлевой уровень означает *упаковку фибрилл петлями*, которые фиксируются особым белковым матриксом (скэффолд). Доменный уровень подразумевает *образование петельных доменов*, которые крепятся к белковому матриксу областями с высоким содержанием АТ пар нуклеотидов. В итоге мы получаем хромосомный уровень. Все эти стадии позволяют обеспечить очень **плотную упаковку генетической информации**. Понятно, что после деления клетки ДНК разматывается, чтобы отдельные молекулы стали доступны для копирования.

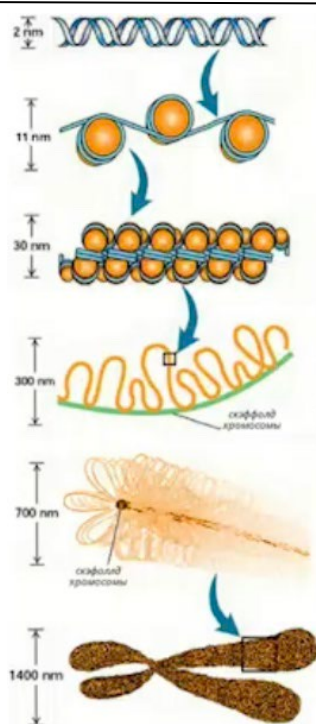


Рисунок 5.21. Укладка ДНК в хромосомы (2)

ДНК – это по сути инструкция по сборке белковых молекул или молекул РНК. Для выполнения репликации последовательность нуклеотидов часто не так уж важна. Однако эта последовательность реально очень значима, поскольку кодирует первичную структуру белков и РНК (гены). **Ген** – это *участок ДНК, задающий последовательность аминокислот в белке* (триплетный код), либо *последовательность нуклеотидов в функциональной РНК* (тРНК, рРНК, рибозимы). Между генами же находятся *участки, управляющие активностью генов с учётом определённых сигналов*. К этим участкам могут присоединяться, например, гормоны вместе с белковыми рецепторами. Наконец, нужно отметить, что молекулы ДНК находятся не только в *ядре*, но также в *митохондриях и пластидах* (у растений).

Повреждение ДНК – это **мутации**, которые происходят достаточно часто:

- **Ошибки при копировании** (замены нуклеотидов из-за нарушения принципа комплементарности; замена аминокислот в белках)
- **Повреждение нуклеотидов** (химические изменения: окисление, дезаминирование цитозина и так далее)
- **Разрывы одной или двух цепей нуклеотидов** (роль ДНК-лигаз)

Поэтому существуют мощные системы репарации ДНК. В частности, **полимеразы** могут заменять неправильно поставленные нуклеотиды. А **лигазы** сшивают разорванные фрагменты в соответствии с принципом комплементарности.

Отдельными вариантами изменения строения ДНК являются метилирование ДНК и ацетилирование гистонов:

- Пути регуляции активности генов: *изменения сохраняются при делении клеток и даже при образовании половых клеток (эпигенетика)*
- **Метилирование цитозина** (в 5-м положении) снижает активность генов
- **Ацетилирование** делает более слабой связь гистонов с ДНК и увеличивает активность генов

Как было сказано в самом начале, некоторые азотистые основания (в частности, в составе нуклеотидов) могут выполнять дополнительные функции. Наиболее известна история про **АТФ**. *Макроэргические связи* между мини-полимерами фосфатов в данной молекуле позволяют запасать, а потом передавать энергию, превращая её в деятельность тех или иных белков. Если оставить одну фосфорную кислоту и повторно соединить её с пентозой, возникнет **цАМФ** (циклическая аденозинмонофосфорная кислота) – важный *внутриклеточный передатчик сигналов*. И когда некий нейромедиатор действует на рецептор, это может приводить к синтезу цАМФ, которая будет влиять на работу тех или иных генов.

Сам **аденозин** возникает, если АТФ теряет все фосфаты (сигнал об утомлении). В организме есть специальные рецепторы к аденозину, которые создают *ощущение усталости*. Работе именно этих рецепторов мешает такое вещество, как **кофеин**, которое *блокирует аденозиновые рецепторы* (иллюзия бодрости). На кофеин также похожа **мочевая кислота**, которая является *продуктом азотистого обмена*. Если у человека много мочевой кислоты, возникает риск *подагры* (отложения мочевой кислоты в суставах), с одновременным эффектом усиления ощущения бодрости.

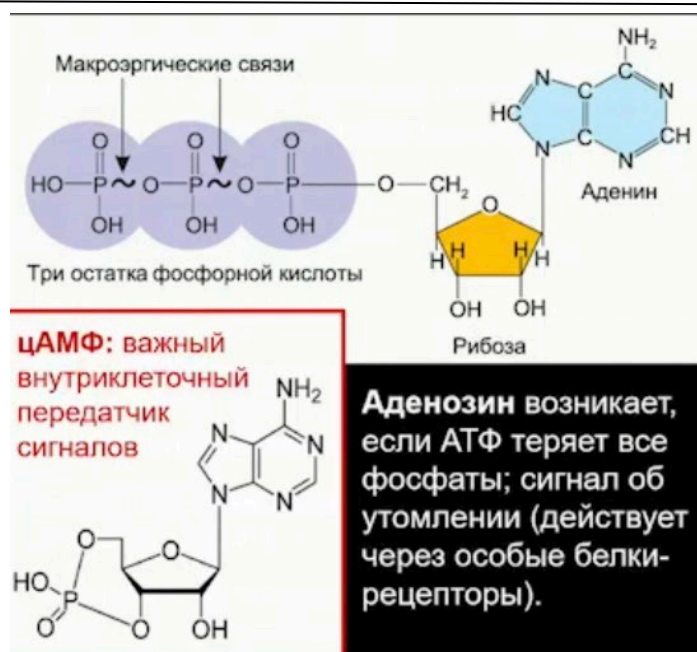


Рисунок 5.22. Энергетическая функция азотистых оснований

Некоторые нуклеотиды являются **противовирусными препаратами**. Например, вы создаёте некоторый аналог *гуанозина*, который *блокирует ДНК-полимеразу вируса герпеса*. Так работает ацикловир. В случае ВИЧ огромную роль играет фермент **обратная транскриптаза**, который на РНК создаёт ДНК. Если ей подсунуть аналог тимина, то происходит заклинивание его работы. Наконец, коронавирус и грипп – это *РНК-вирусы*, и для лечения этих заболеваний часто используют аналоги нуклеотидов (например, аналог *цитозина* – **молнупиравир**). Гуанозин по строению ближе к *пуринам*, а два других примера – к *пиримидинам*.

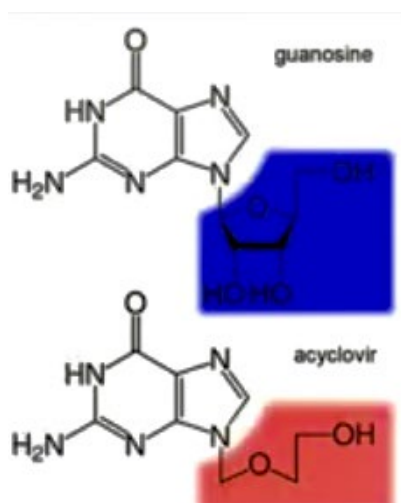


Рисунок 5.23. Гуанозин

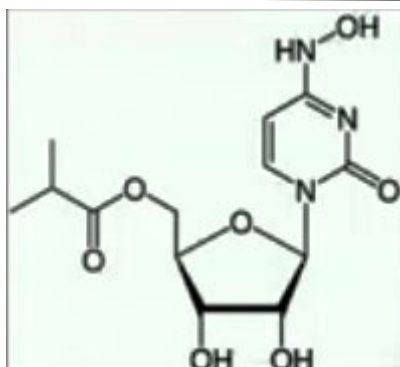


Рисунок 5.24. Молнупиравир

Упомянутая **обратная транскриптаза** – интереснейший фермент, характерный для так называемых **ретровирусов** (в том числе ВИЧ) и который на основе РНК создаёт вирусную ДНК. Обратная транскриптаза ВИЧ сначала проходит вдоль РНК вируса, синтезируя на основе РНК первую цепь ДНК. Затем фермент возвращается обратно, разрушая «материнскую» РНК и создавая вторую (комплементарную первой) цепь ДНК. Сходным образом работают теломеразы.

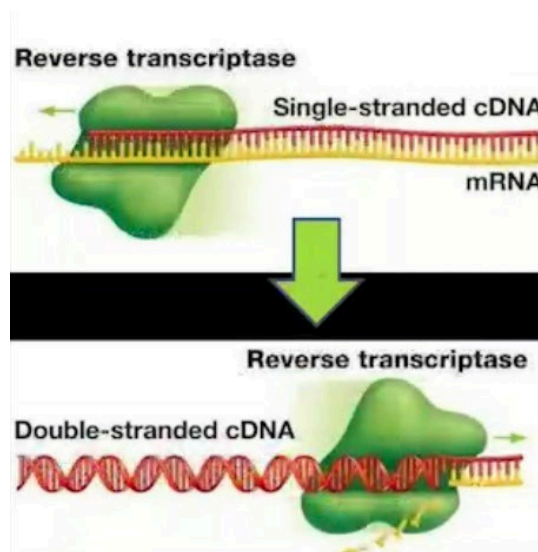


Рисунок 5.25. Обратная транскриптаза

Наконец, скажем пару слов о **ПЦР** – **полимеразной цепной реакции** (Рис. 5.26.). Это биотехнологическая процедура, которая позволяет **многократно скопировать некий фрагмент ДНК**. И есть аппараты-**амплификаторы**, которые производят эту процедуру. Например, у нас есть известный кусочек ДНК вируса, на который нужно проверить человека. Берётся множество фрагментов этого вируса, запускается в аппарат, где они нагреваются выше 90%. При такой температуре водородные связи разрушаются. После этого важно подобрать комплементарные фрагменты ДНК, которые присоединятся к 3-концам соответствующих цепочек (при $t = <70$ градусов). А потом в растворе с

помеченными кусочками начинает работать ДНК-полимераза, которая создаёт целые участки цепочек. И можно повторить цикл десятки раз, что позволяет накопить достаточное количество молекул, которые можно детектировать, используя антитела.

Если же нам нужно детектировать РНК (например, РНК коронавируса), перед основной процедурой используется **обратная транскриптаза**: на основе РНК создаётся ДНК, которая уже подвергается полимеразной цепной реакции. Самая тонкая проблема здесь состоит в том, что *раствор* то *нагревается* (почти до 100 градусов), то *охлаждается*, что усложняет поиск такой ДНК-полимеразы, которая способна выдержать такой перепад температур. Она была найдена в *термостабильных бактериях*, которые живут в вулканах. Но ей обязательно нужны *ионы магния, праймеры и нуклеотиды*, которые вбрасываются в форме дезоксинуклеотид трифосфатов.

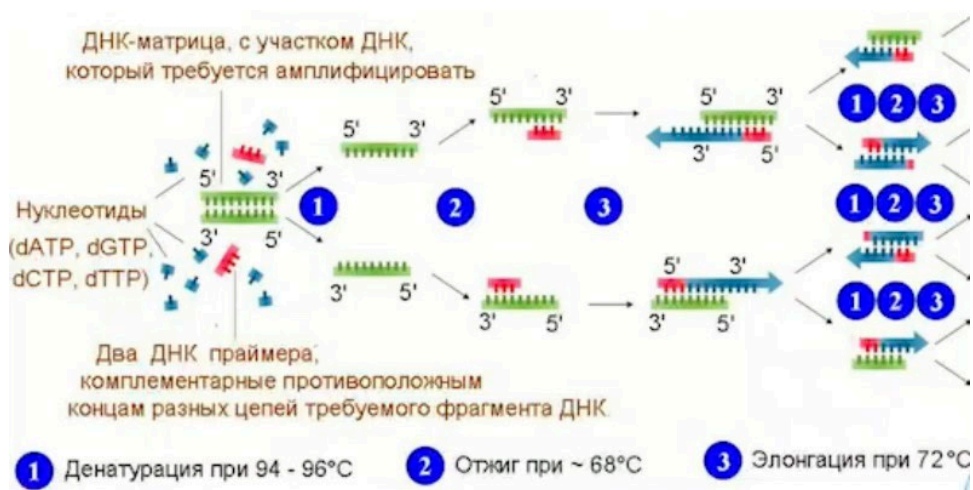


Рисунок 5.26. Полимеразная цепная реакция

Лекция 6. Транскрипция, типы РНК.

В прошлый раз мы говорили о структуре ДНК, о принципе комплементарности, репликации. А сегодня мы займёмся рассмотрением того, как на основе ДНК создаются молекулы РНК, какова их структура и в чём состоит их функция. Хотя завершение этого разговора перейдёт уже на следующую лекцию, когда мы займёмся изучением трансляции. **Трансляция** – это синтез белка на основе генетического сигнала.



Рисунок 6.1. Схема копирования гена

Уже было сказано, что ДНК несёт в себе генетическую информацию и передаёт её потомству. Генетическая информация, как мы выяснили, определяет первичную структуру белков. Синтез белка осуществляют рибосомы. Для того, чтобы «дотащить» генетический сигнал до них, нужно скопировать ген. **РНК** (*три основных типа*) обеспечивает превращение генетической информации в конкретные белки:

1. **Матричная** (информационная) РНК
2. **Транспортная** РНК
3. **Рибосомальная** РНК

Копирование генов осуществляется при помощи *информационной РНК*. Основой большой и малой субъединиц рибосомы является *рибосомальная РНК*. А подвозит аминокислоты для синтеза белка *транспортная РНК*. Все виды РНК возникают за счёт считывания структуры ДНК (**транскрипция**). Транскрипция реализуется с помощью специальных ферментов **РНК-полимераз** по *принципу комплементарности*. Если молекулы ДНК – это «база данных», содержащая информацию о первичной структуре белка, то молекулы РНК – это посредники для синтеза белка. Наиболее явную функцию посредника выполняет матричная (информационная) РНК.

РНК (рибонуклеиновая кислота) состоит из мономеров – рибонуклеотидов. Каждый из них сформирован из 3-х частей: *пентозы* (рибозы), *азотистого основания* (в 1-м положении пентозы) и *фосфорной кислоты* (в 5-м положении пентозы). В ДНК, как мы помним, на месте рибозы оказывается дезоксирибоза (у неё во 2-м положении нет кислорода – что создаёт большую прочность молекулы). С точки зрения развития жизни,

считается, что *ДНК* в ходе эволюции постепенно сменила *РНК*, которая изначально предположительно выполняла и роль носителя генетической информации, и роль фермента.

Рибонуклеиновая кислота.

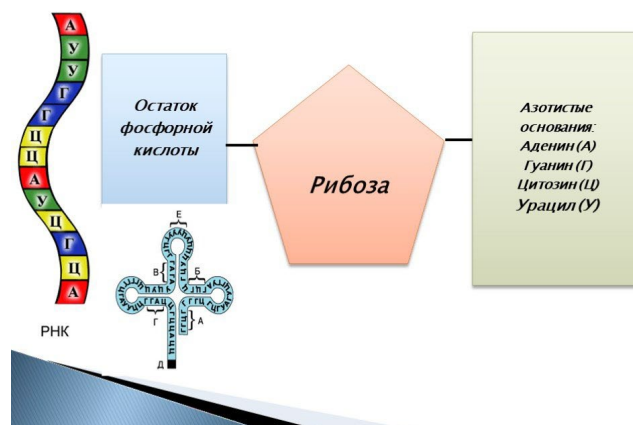


Рисунок 6.2. Общая структура РНК

Итак, в структуре РНК к рибозе присоединяются **аденин**, **гуанин**, **урацил** или **цитозин** (в случае ДНК вместо урацила присутствует тимин). Напомним себе, что **пурины** (аденин, гуанин) содержат *два гетероцикла*, а **пиримидины** (тимин, цитозин, урацил) содержат *один гетероцикл*. Они образуют комплементарные пары, и надо сказать, что принцип комплементарности работает также и в случае отношения ДНК и РНК, а также в случае отношения двух цепей РНК. Это всё определяется *конфигурацией молекул и количеством водородных связей*.

Бывают ситуации, когда *две цепочки РНК соединяются друг с другом*, тогда они называются **самокомплементарные участки РНК**. Они позволяют РНК формировать вторичную и третичную структуры. Вспомним также, что соединение азотистого основания с сахаром называют **нуклеозидом**. Далее при полимеризации отдельных нуклеотидов образуются связи между фосфорными кислотами и –ОН-группами при 3-м углероде сахара. Соответственно возникают **3,5-фосфодиэфирные связи**. В случае РНК транскрипция гена с образованием РНК происходит по принципу **антипараллельной цепи** (как и у ДНК): РНК-полимераза использует как матрицу 3-5 цепь ДНК.

Транскрипция РНК на ДНК

Мы видим молекулу ДНК, на которой синтезируется РНК (Рис. 6.3.). Мы наблюдаем, как *двойная спираль ДНК расплетается* на относительно коротком участке, и на цепочке работает фермент **РНК-полимераза**, который идёт по цепи в направлении 3-5, синтезируя РНК в *комплементарно-антипараллельном направлении* 5-3. Надо

обратить внимание на терминологию, которая используется в отношении цепей ДНК в тот момент, когда мы говорим о транскрипции. Так цепь, которая используется в качестве матрицы для синтеза РНК, называется **матричной** (или кодирующей). Противоположная комплементарная цепочка называется **смысловой** (потому что эта цепочка практически совпадает с итоговой цепочкой РНК, за исключением смены тимина на урацил). И, опять-таки, нужно подчеркнуть, что из двух цепей ДНК только одна используется для синтеза РНК, но при этом в случае каждого конкретного гена матричная последовательность может оказаться на любой из цепей. Поэтому очень важно в тот момент, когда появится РНК-полимераза, чтобы была выбрана правильная цепь и направление копирования. Это реализуется за счёт того, что *в начале каждого гена стоит определённая запускающая последовательность*, именуемая **промотором**.

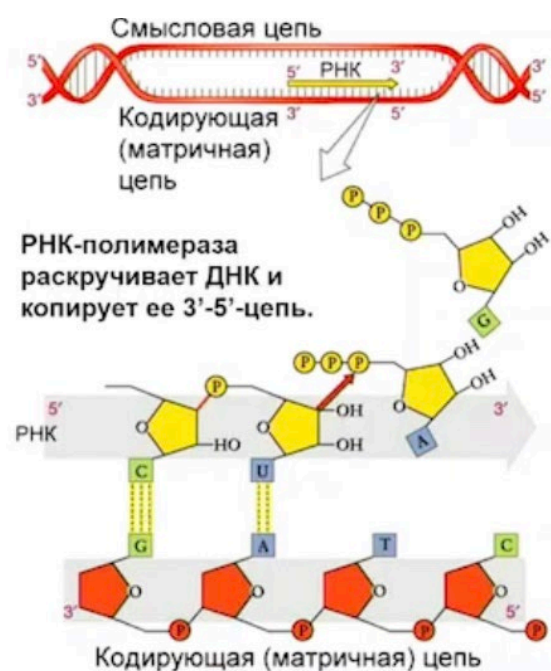


Рисунок 6.3. Транскрипция РНК на матричной ДНК

Мы можем детально рассмотреть этапы транскрипции, где виден сам процесс работы РНК-полимеразы (Рис. 6.4.):

- 1) «Посадка» РНК-полимеразы на особую последовательность нуклеотидов в начале гена (промотор)
- 2) РНК-полимераза *раскручивает двойную спираль ДНК* и *комплементарно достраивает по 3-5 цепи ДНК цепь РНК*
- 3) Синтез РНК идёт в *направлении 5-3* (антипараллельно матричной цепи ДНК)
- 4) Для синтеза РНК используются **рибонуклеотид-трифосфаты** (в частности, АТФ), а вместо тимина встраивается **урацил**

5) В конце гена – «сброс» РНК-полимеразы (терминация)

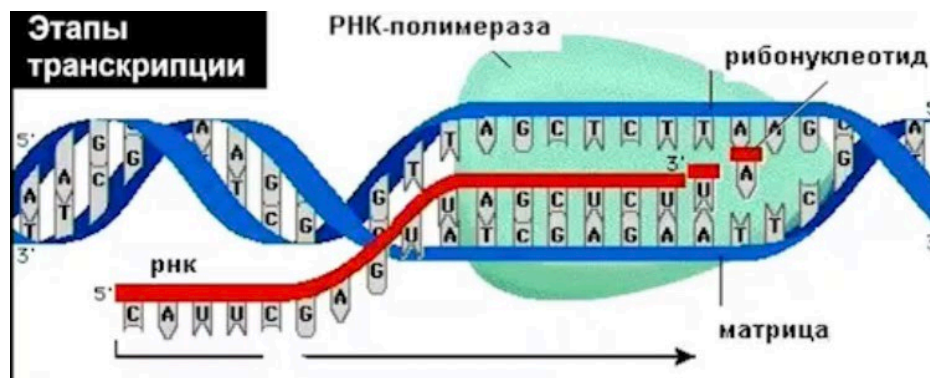


Рисунок 6.4. Этапы транскрипции

В зону промотора сначала садятся специальные *вспомогательные белки*, которые узнают зону промотора в случае эукариотов по последовательности тимина/аденина (**ТАТА-факторы**). Они запускают расплетание ДНК и обеспечивают посадку РНК-полимеразы «в правильную сторону». После того, как произошла инициация, начинается раскручивание спирали и движение по цепи в ходе комплементарного синтеза. Эта часть процесса именуется элонгацией. Далее участки, пройденные полимеразой, скручиваются обратно в спираль. В конце концов, РНК-полимераза добирается до конца гена, и происходит терминация – отделение фермента от цепи. ДНК возвращается в исходный вид, а мы имеем 5-3 транскрипт РНК, который может использоваться для ряда задач.

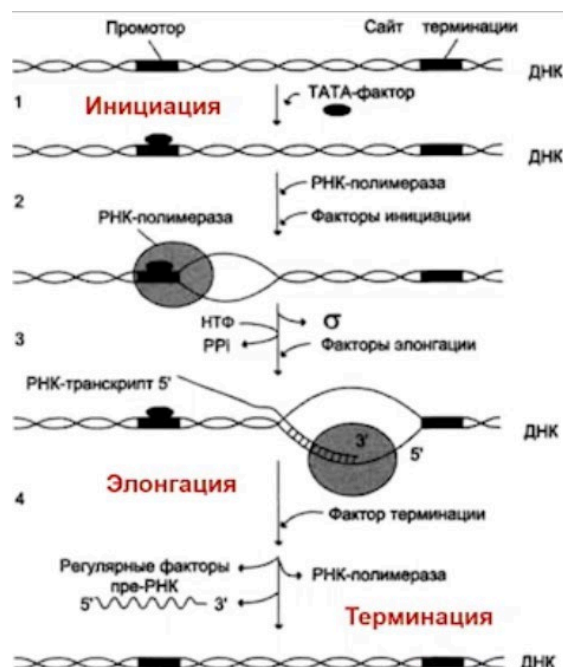


Рисунок 6.5. Подробная схема транскрипции

В случае *эукариотов* ТАТА-участок находится примерно за 30 пар нуклеотидов до старта транскрипции, но есть и другие варианты «метки» промотора. У *прокариотов* (бактерий) аналог ТАТА-участков располагается примерно за 10 пар нуклеотидов до начала гена (стартовой точки транскрипции). Далее располагается участок, который не участвует в считывании гена, но служит местом посадки фермента и вспомогательных белков (Рис. 6.6.). При этом общая длина промотора составляет 35 пар нуклеотидов. Ещё левее находится *регуляторная зона гена* (управляет активностью). В принципе, описание процесса считывания описывается в терминах «по течению» и «против течения».



Рисунок 6.6. Структура типичного промотора

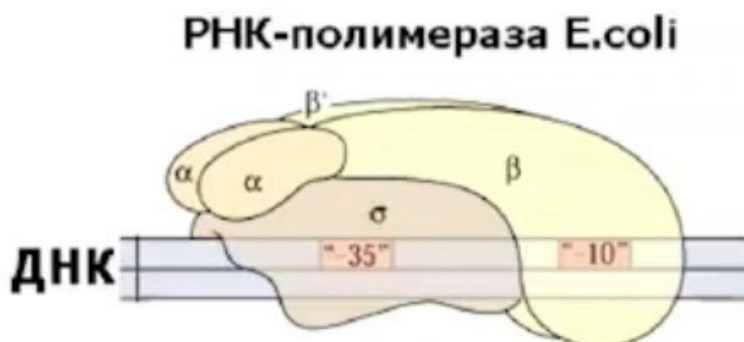


Рисунок 6.7. РНК-полимераза

Возвращаясь к эукариотам, надо сказать и об альтернативных механизмах обозначения «метки» начала транскрипции. В частности, существует **DPE-участок** – «нисходящий промоторный элемент», который находится *ниже точки старта* и встречается *чаще, чем TATA-box* (в начале гена могут быть как TATA, так и DPE). Ко всем таким зонам сначала присоединяются **инициирующие белки** (Initiator), а затем на них «садится» сама РНК-полимераза, и начинается рост РНК (**элонгация**).

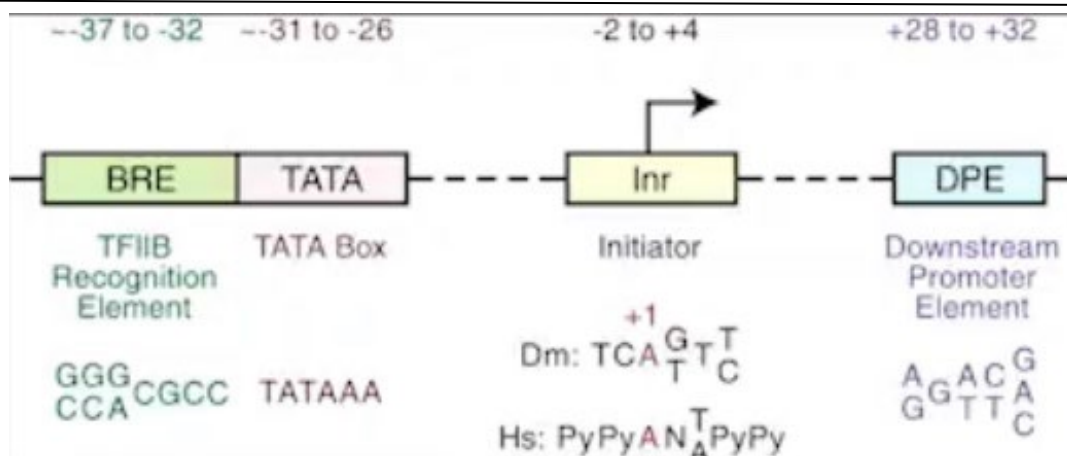


Рисунок 6.8. Альтернативная «метка» начала транскрипции у эукариотов

Также следует осознать, что в общем-то не особо важно, с какого конкретно нуклеотида начнётся транскрипция, поскольку **синтез белка начинается с триплета АУГ** (который кодирует аминокислоту **метионин**). Элонгация (удлинение) растущей молекулы РНК идёт со скоростью 40-50 нуклеотидов в секунду (Рис. 6.9.). Внутри РНК-полимеразы находится расплетённый участок ДНК длиной около 20 пар нуклеотидов. При этом около 12 нуклеотидов комплементарно соединены с растущей РНК. В сравнении с ДНК *транскрипция РНК протекает заметно медленнее*. Тем более, что внутри считываемой области могут попадаться препятствия: в частности, это могут быть *метилованные нуклеотиды, ацетилованные гистоны*.

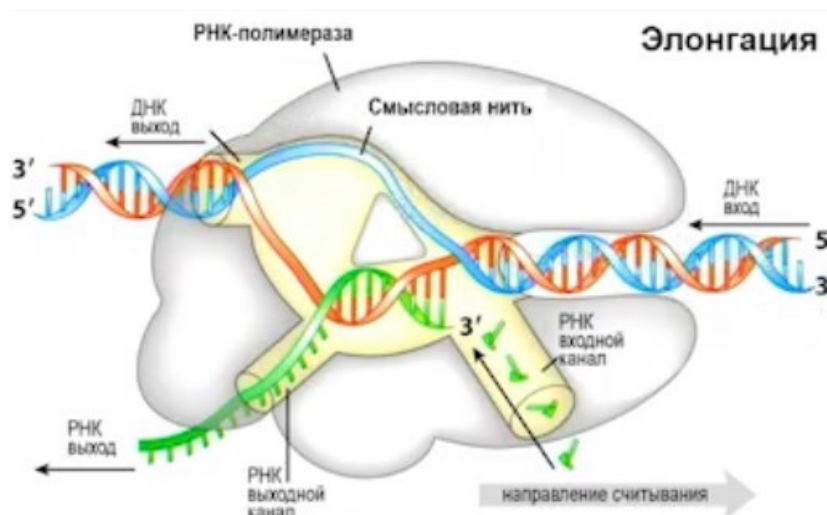


Рисунок 6.9. Увеличенное изображение РНК-полимеразы в ходе транскрипции

Механизмы регуляции генов

Заключительная фаза терминации имеет несколько механизмов:

- **Образование самокомплементарной шпильки РНК**

- «Догоняющий» Rho-белок
- Белковые метки на молекуле ДНК

Довольно хорошо изучен механизм, при котором в конце гена мы обнаруживаем такую последовательность нуклеотидов, что после транскрипции молекула РНК создаёт **самокомплементарную шпильку**, которая как бы «спихивает» РНК-полимеразу с ДНК. Получается, что в конце гена на молекуле ДНК большое количество *гуанинов и цитозинов* встречается с большим количеством *гуанинов и цитозинов* молекулы РНК. Далее образуются множественные пары, образующие замкнутый участок. За шпилькой следует **поли-урацил участок**, который облегчает отрыв от ДНК, поскольку между А и У двойные, а не тройные водородные связи. Кстати, следует также сказать, что самокомплементарные участки формируют вторичную и третичную структуру РНК.

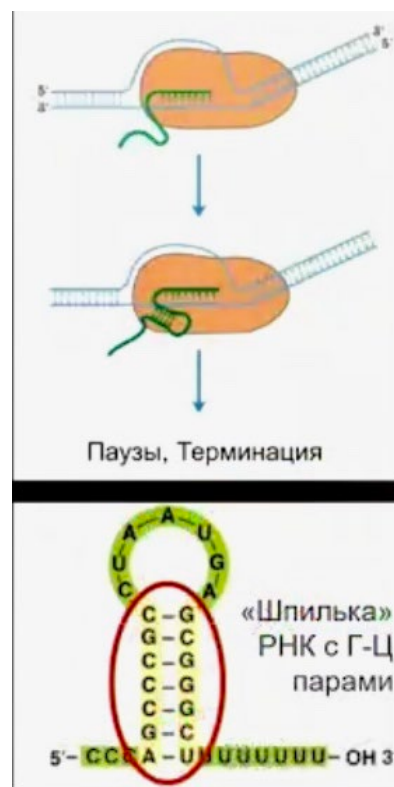


Рисунок 6.10. Самокомплементарная «шпилька» РНК

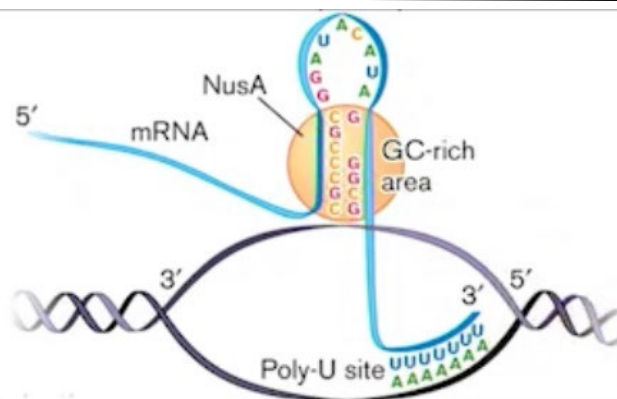


Рисунок 6.11. Механизм терминации

Ну и ещё один механизм терминации – это специальные **Rho-белки**, которые садятся на растущую РНК и начинают двигаться по ней с 3'-конца до РНК-полимеразы, останавливая процесс транскрипции (Рис. 6.12.). Стоит отметить, что нет необходимости жёстко задавать окончание синтеза РНК, потому что оно итак помечено **стоп-кодонами**.

У бактерий *кишечной палочки* (*E. coli*) один тип РНК-полимеразы, но для того, чтобы он правильно и эффективно работал, существуют не менее 100 регулирующих белков **транскрипционных факторов**. У *эукариотов* три типа РНК-полимеразы: для синтеза **рРНК** (I), **мРНК** (II) и **тРНК** (III). Также в процессе очень важны **ионы цинка** и **магния**. У *РНК-вирусов* работает **РНК-зависимая РНК-полимераза** (которая создаёт цепочку РНК на основе РНК).

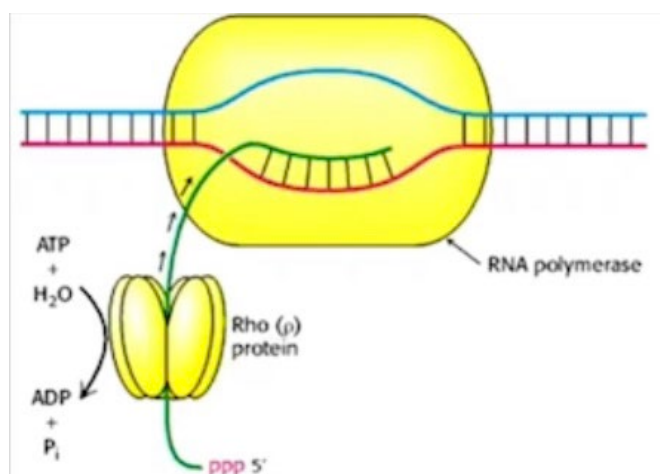


Рисунок 6.12. Rho-белок

Кроме зеркального комплементарного копирования одной из цепей ДНК, при образовании РНК у *эукариотов* происходят дополнительные процессы: **сплайсинг** и **альтернативный сплайсинг** (сращивание / склеивание концов). В случае генов, характерных для *эукариотов*, мы видим также, что не вся генетическая информация в

дальнейшем будет использована для синтеза функциональной РНК. Есть участки, которые сохраняются в зрелой РНК – экзоны, а есть и некодирующие участки – интроны. Последние необходимо удалить (вырезать). Когда создана мРНК, длинная молекула при помощи специальных ферментов *нарезается* в местах присутствия интронов и *склеивается* по экзонам после. Смысл этого процесса во-многом состоит в том, чтобы использовать для окончательной версии мРНК не какие-то стабильные наборы остатков нуклеотидов, а *тасовать между собой эти наборы*. Например, можно взять и склеить участки-экзоны 1,2,3,4 – тогда получится конкретный белок с конкретной последовательностью аминокислот. Но можно также вместе с 1-м интроном отрезать и 1-й экзон, склеив только оставшиеся 2,3 и 4 (Рис. 6.13.). Это будет означать, что на основе одного и того же гена создаются белки с разной последовательностью аминокислот и соответственно с разными свойствами.

Это очень важно, потому что умножать без конца количество генетической информации оказалось слишком сложно и неэффективно в рамках эволюции. По приблизительным оценкам около 20 тысяч генов человека дают разнообразие белков на уровне 100 тысяч типов (без учёта формирования четвертичных белковых структур). Таким образом расширяется возможность реагировать на разные стимулы, функционировать в разной среде, перерабатывать различные молекулы, и так далее. Это, а не только большее количество генов, выгодно отличает представителей эукариотов.

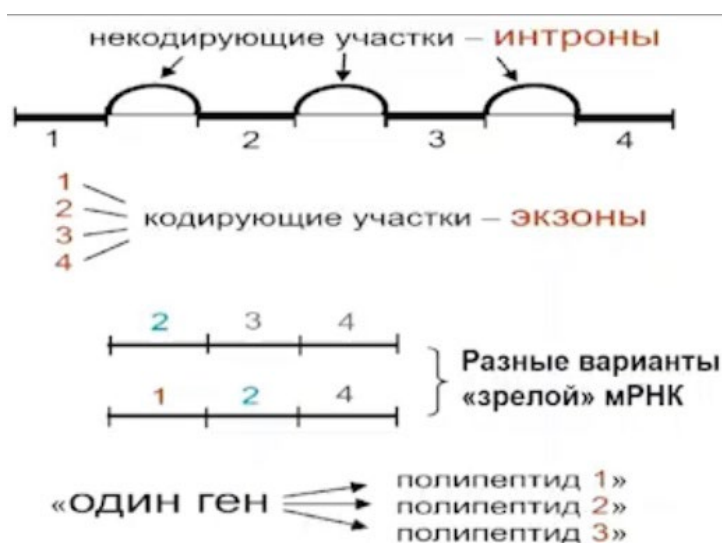


Рисунок 6.13. Сплайсинг и альтернативный сплайсинг

Очень важным моментом является **регуляция активности генов** (Рис. 6.14.). Представьте, в клетках организма по 20 тысяч генов. Но оказывается, что *клеткам для работы нужны разные гены*. Клетке печени нужны свои белки, мышцам – свои, нервам – свои. Во время эмбрионального развития работают совершенно особые белки. Во всяком случае, в отличие от бактерий, у которых большинство генов стабильно (не

всегда), для эукариотов более важна спецификация работающих генов. Поэтому необходимы механизмы «включения» и «выключения» генов. Эти функции выполняются в районе промоторов – помочь РНК-полимеразе начать работу по синтезу, или помешать ей осуществить транскрипцию.

В более простом варианте мы видим следующую ситуацию: между промотором и структурным геном находится небольшая зона оператора. Вот на этот оператор могут садиться какие-то регуляторные факторы. Прежде всего речь идёт о белках-репрессорах. Есть специальные гены, которые создают их, чтобы они садились на зону оператора и закрывали проход ферменту полимеразе. Но могут появляться дополнительные факторы, которые соединяются с белком-репрессором, и последний освобождает зону прохода.

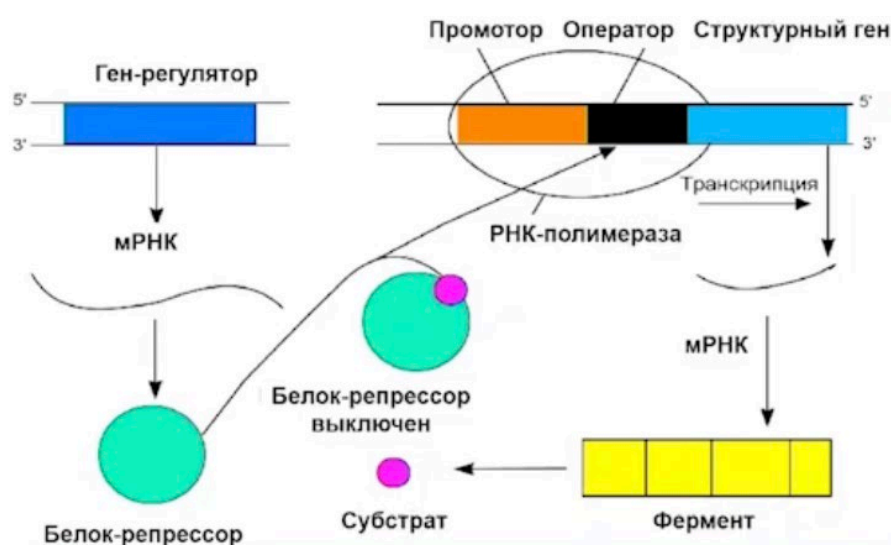


Рисунок 6.14. Регуляция активности генов

Есть ещё один способ регуляции у бактерий, который был описан в своё время на примере кишечной палочки – «лактозный оперон». То вещество, которое может блокировать работу репрессора, называется субстратом. Лактозный оперон кодирует несколько белков-ферментов, способных перерабатывать лактозу (молочный сахар). Но если лактоза отсутствует в среде, то специальный белок садится на операторную зону и блокирует синтез ферментов лактозного обмена. Но с появлением присоединившейся к нему лактозы, репрессор уходит, и синтез возобновляется. Надо учитывать, что регуляторные участки часто влияют не на саму РНК-полимеразу, а именно на те белки, которые «салятся» перед ней.

Дополнительный механизм состоит в действии малых регуляторных РНК – продуктов той ДНК, которая находится между классическими генами («мусорная ДНК» - более 90% ДНК эукариотов). Дело в том, что при анализе генов эукариотов было установлено, что собственно гены, явно кодирующие белки, занимают не более 5-10%

общей длительности ДНК. Вначале считалось, что «мусорная ДНК» накопилась в процессе эволюции и почти не участвует в обмене веществ и других значимых процессах. Но со временем стали обнаруживать, что эти участки во-многом и выполняют регуляторную функцию. Эти промежутки могут работать на синтез дополнительных РНК, которые могут присоединяться к зоне промотора / оператора и даже к самим генам, влияя на их работу. Кроме того, регуляторную функцию могут выполнять и фрагменты интронов (в том числе, присоединяясь к гену и мешая продвижению РНК-полимеразы). Во всяком случае, констатируем, что «включить» или «выключить» ген, изменить его активность можно за счёт самых разных механизмов.

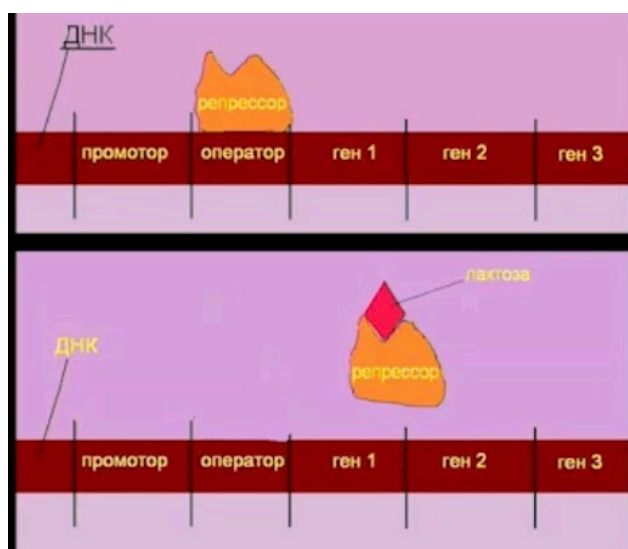


Рисунок 6.15. «Лактозный оперон»

Вот ещё один пример, когда казавшаяся «мусорной» ДНК способна в очень удалённом от промотора участке присоединить *регуляторный белок*, после чего молекула ДНК *складывается* таким образом, что зона присоединения оказывается в непосредственной близости от промотора и будет *помогать или мешать* ДНК-полимеразе проводить синтез (Рис. 6.16.). Этот механизм называется **эффектом «петлевого взаимодействия»** удалённых участков ДНК: *энхансеров* (активаторы) и *сайленсеров* (выключение).

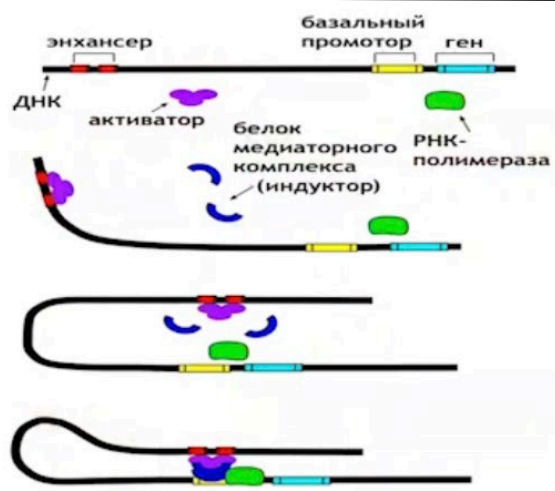


Рисунок 6.16. Эффект «петлевого взаимодействия»

Основные типы РНК

В ходе транскрипции образуются три основных типа РНК: **мРНК** (иРНК), **тРНК** и **рРНК**. Два последних приобретают характерную форму за счёт самокомплементарных участков, и это очень важно, поскольку *рРНК* *связывается с белками и образует субъединицы рибосомы*. В то же время информационная РНК всего лишь будет вставляться в рибосому, поэтому пространственная конфигурация для неё не столь значима. Кроме этих основных типов РНК можно выделить **РНК-ферменты** (*рибозимы*) и **регуляторные РНК**.

На рисунке мы видим взаимодействие всех главных видов РНК (Рис. 6.17). **Матричная иРНК** становится «зрелой» после вырезания интронов, и у неё есть пара интересных особенностей строения: «кэп» и **поли-адениновый хвост** (АААА). Эти конструкции нужны прежде всего для того, чтобы *помочь иРНК выйти из ядра* (через ядерные поры) и *защитить её от действий нуклеаз* (поскольку в цитоплазме довольно много пищеварительных ферментов). Кроме того, **рибосомальная РНК** соединяется прямо в ядрышке со специальными рибосомальными белками. Возникают *большая и малая субъединицы*, которые выходят через поры, а *сборка рибосомы идёт уже на матричной РНК*.

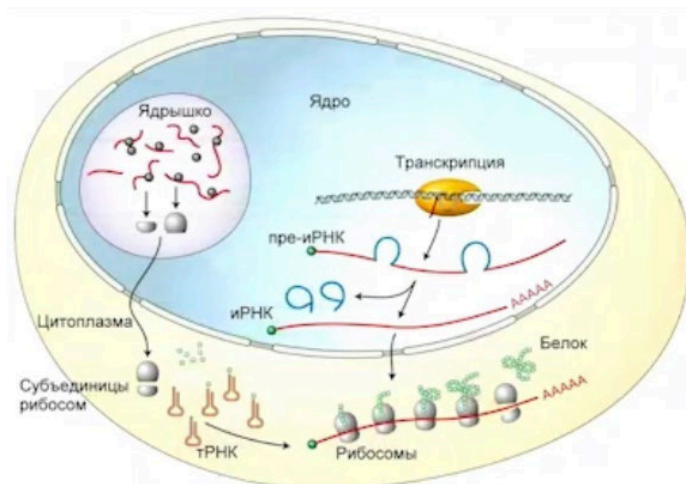


Рисунок 6.17. Взаимодействие главных типов РНК

Отдельно мы видим схему процессов созревания («процессинга»), начиная со *сплайсинга*, через *кэпирование* (на 3'-конце) *полиаденилирование* (на 5'-конце), и заканчивая *выходом из ядра* через поры (Рис. 6.18.). Кэпом («шапкой») у эукариотов является **7-метил-гуанозин**, который присоединяется с 5'-конца и *защищает мРНК от разрушения*, а также *помогает транспорту и посадке рибосомы*.

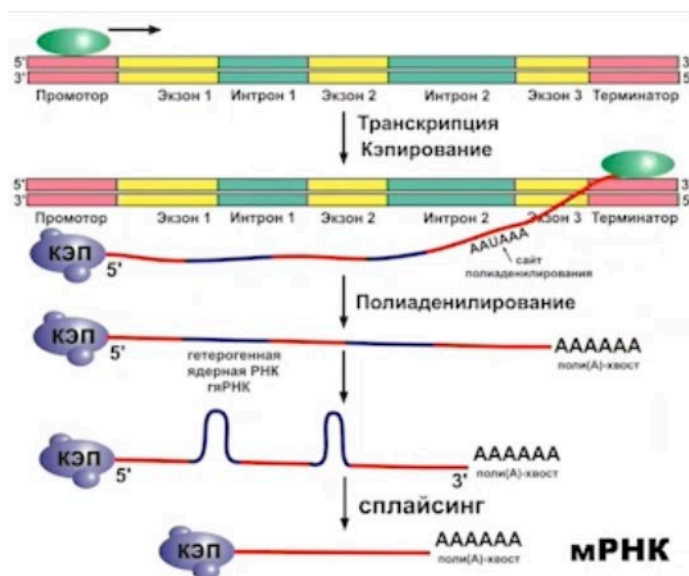


Рисунок 6.18. Процессинг мРНК

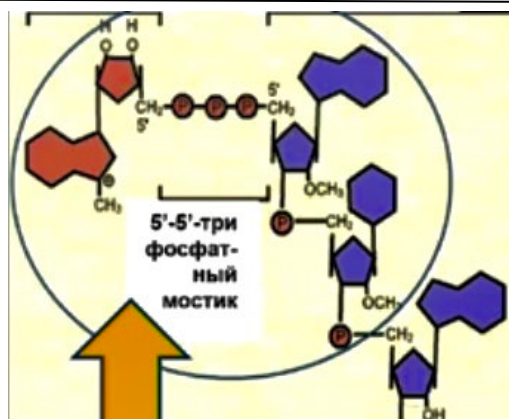


Рисунок 6.19. «Кэп» («сар»)

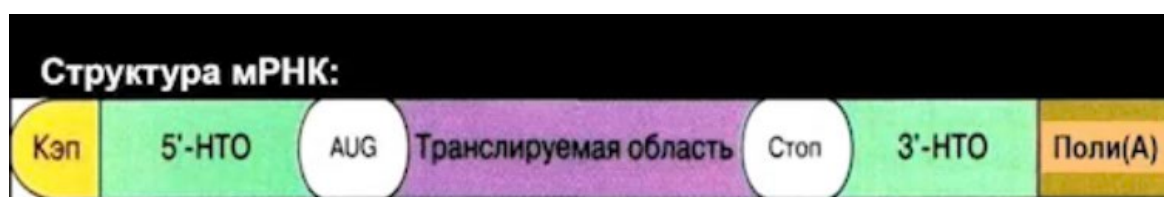


Рисунок 6.20. Структура «зрелой» мРНК

В структуре «зрелой» мРНК присутствуют НТО – **нетранслируемые области**. **Полиаденазин** представляет собой довольно *длинный хвост* (у человека порядка 200-300 А), который *защищает мРНК от деградации в цитоплазме*, а короткий ААА-хвост провоцирует *разрушение мРНК*. По итогу каждая мРНК успевает большое количество раз пройти через рибосому и послужить основой для синтеза белка.

Надо сказать, что **мРНК существует во многих типах** (по типу активных генов). Это *длинные молекулы*, состоящие из нескольких тысяч нуклеотидов. Попутно заметим, что существует методы определения того, какие иРНК использует конкретная клетка. **тРНК насчитывается 50 типов в цитоплазме и 22 типа в митохондриях** (у человека). Это *короткие молекулы* (70-90 нуклеотидов). тРНК собирается в «клеверный лист» за счёт четырёх самокомплементарных участков (Рис. 6.21.). На одной стороне крепится *аминокислота* (триплет ЦЦА), а на противоположном конце находится *антикодон*. Наконец, **рРНК в цитоплазме эукариотов насчитывает 4 типа** (цитоплазма), три из которых входят в состав большой субъединицы, а одна – в основу малой. Это достаточно *крупные молекулы* длиной 1000-2000 нуклеотидов (такой РНК в клетке по массе более 80%, в то время как на транспортную РНК приходится 10-15%, а оставшиеся 5% - на матричную РНК).

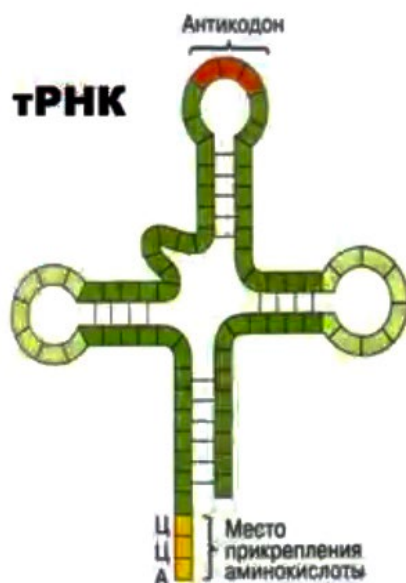


Рисунок 6.21. Транспортная РНК

Прикрепление аминокислоты в соответствии с антикодомом обеспечивают **аминоацил-тРНК-синтетазы** (у человека 20 типов – по числу аминокислот). Они сначала *присоединяют аминокислоты*, а затем *переносят их на аденин* (Рис. 6.22.). В следующий раз мы обсудим этот процесс подробнее в ходе обсуждения *трансляции*. Могут встретиться различные задачи, например, «если антикодон ГГГ, то какая будет аминокислота»? Решение задачи предполагает, что вы берёте таблицу генетического кода и РНК и комплементарно обращаете ГГГ в ЦЦЦ, что соответствует *пролину* (Рис. 6.23.). А если антикодон УАЦ, то его комплементарным отражением будет АУГ – *метионин*. Всего насчитывается 64 варианта триплетов (из них 61 работающий).

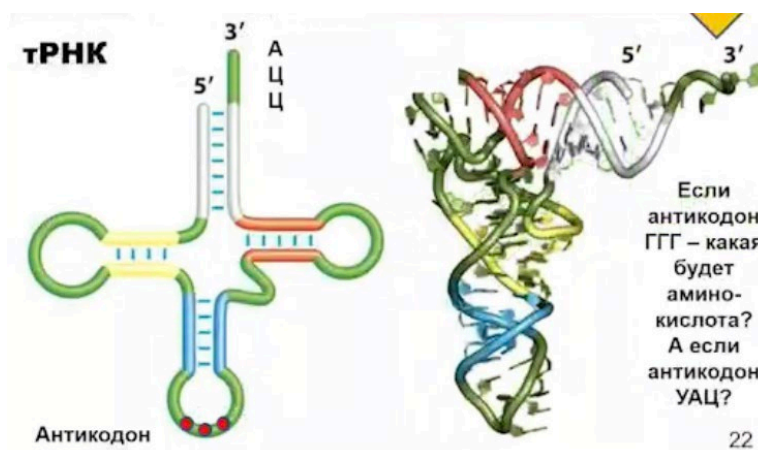


Рисунок 6.22. Действие тРНК

Первое основание	Второе основание				Третье основание
	У	Ц	А	Г	
У	Фен	Сер	Тир	Цис	У
	Фен	Сер	Тир	Цис	Ц
	Лей	Сер	СТОП	СТОП	А
	Лей	Сер	СТОП	Три	Г
Ц	Лей	Про	Гис	Арг	У
	Лей	Про	Гис	Арг	Ц
	Лей	Про	Гли	Арг	А
	Лей	Про	Гли	Арг	Г
А	Иле	Тре	Асп	Сер	У
	Иле	Тре	Асп	Сер	Ц
	Иле	Тре	Лиз	Арг	А
	Мет (Старт)	Тре	Лиз	Арг	Г
Г	Вал	Ала	Асп	Гли	У
	Вал	Ала	Асп	Гли	Ц
	Вал	Ала	Глу	Гли	А
	Вал	Ала	Глу	Гли	Г



Рисунок 6.23. Таблица генетического кода

Фермент аминоацил-тРНК-синтетаза, которая прикрепляет аминокислоту к тРНК, распознаёт не антикодон, а общую конфигурацию «своей» тРНК (Рис. 6.24.). Если аминокислоты имеют сходные радикалы, то их ААТС проводят *дополнительный контроль точности присоединения* (в итоге ошибки очень редки – 1:10000 и реже). Сначала фермент (показан зелёным) захватывает аминокислоту, потом присоединяет свою тРНК и создаёт связь (Рис. 6.25.). Но есть также зона повторной проверки, которая позволяет *разрушить связи, если опознание не срабатывает*. Это важный механизм, поскольку в результате сбоя могут образовываться дефектные белки.

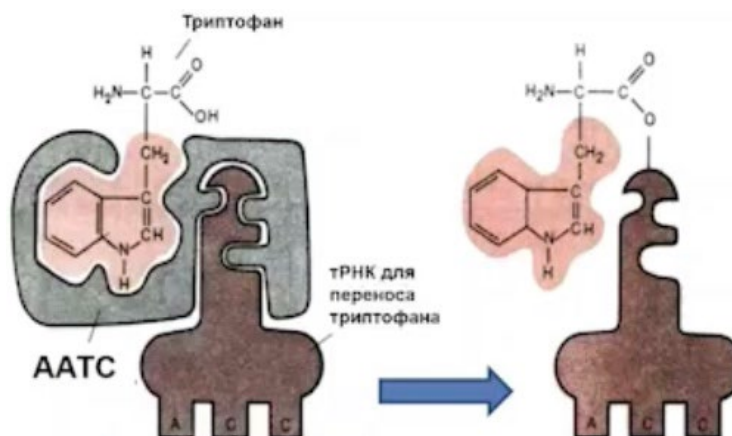


Рисунок 6.24. Схема работы ААТС

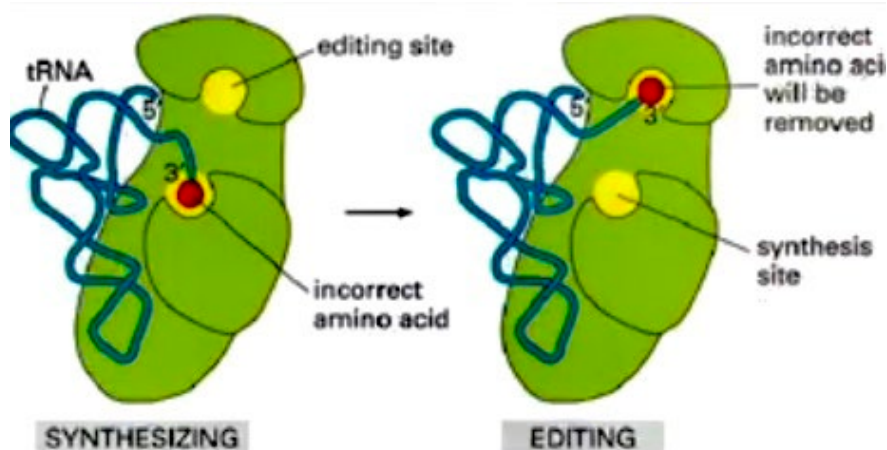


Рисунок 6.25. Дополнительный контроль точности присоединения

рРНК, будучи самыми большими по суммарной массе РНК в клетке, обладают огромным количеством *самокомплементарных участков* (60% от массы рибосомы). В итоге это даёт возможность правильной укладки субъединиц рибосомы: в эту каркасную конструкцию встраиваются *рибосомальные белки* (40% от массы рибосомы). У прокариотов в малой 30S субъединице одна 16S рРНК (около 1500 нуклеотидов). В большой 50S субъединице – две рРНК 23S (около 3000 нуклеотидов) и 5S (120 нуклеотидов). *S* – это **коэффициент седиментации** (скорость выпадения осадков при центрифугировании), который измеряется в *Сведбергах*.

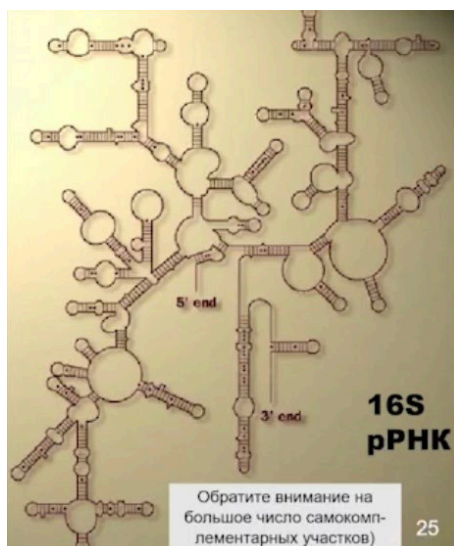


Рисунок 6.26. 16S рРНК большой субъединицы рибосомы прокариот

Рибосомы эукариотов (цитоплазматические) крупнее: большая 60S субъединица содержит три молекулы рРНК (28S, 5.8S, 5S), а малая 40S субъединица – одиночную 18S

рРНК. Рибосомы пластид (23S+5S+4.5S+16S) и, особенно, митохондрий (16S+12S) легче и ближе по параметрам к прокариотическим.

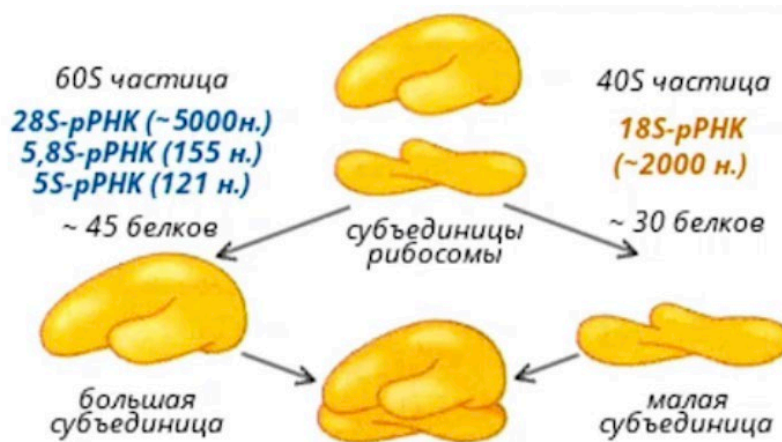


Рисунок 6.27. Рибосома эукариот

Пре-РНК всех рибосомальных РНК (и части тРНК) прокариотов является продуктом активности одного гена, после чего пре-РНК *разрезается на части особыми ферментами* (у эукариотов это же справедливо для процесса формирования 18S, 5.8S и 28S рРНК). Ген пре-рРНК от 1 до 15-20 раз повторяется в геноме прокариотов (*E. coli* – 7 раз), а в геноме эукариотов – сотни раз (у человека – 300-400 раз на хромосомах 13-15, 21, 22). Формирование субъединиц рибосом заметно внутри ядра, поскольку возникают структуры, которые называются **ядрышками**.

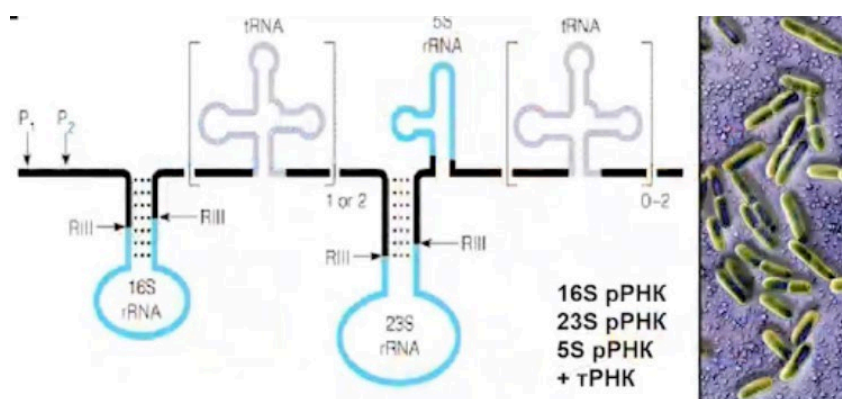


Рисунок 6.28. Прокариотическая рибосома

Образовавшиеся рибосомы выходят через *ядерные поры* и начинают работать, в частности, находясь на поверхности *эндоплазматической сети* (Рис. 6.29.). Кроме того, здесь мы также видим *митохондрии*, где имеются свои рибосомы. А на следующем рисунке мы можем найти разные типы РНК внутри ядра и ядрышка (Рис. 6.30.). Цифры 1-3 обозначают синтез мРНК и её выход через пору, 4 – вход рибосомальных белков в

ядро, 5-9 – синтез рРНК и сборку субъединиц рибосомы, 10 – выход субъединиц через поры, а 11- начало процесса трансляции (синтез белков).

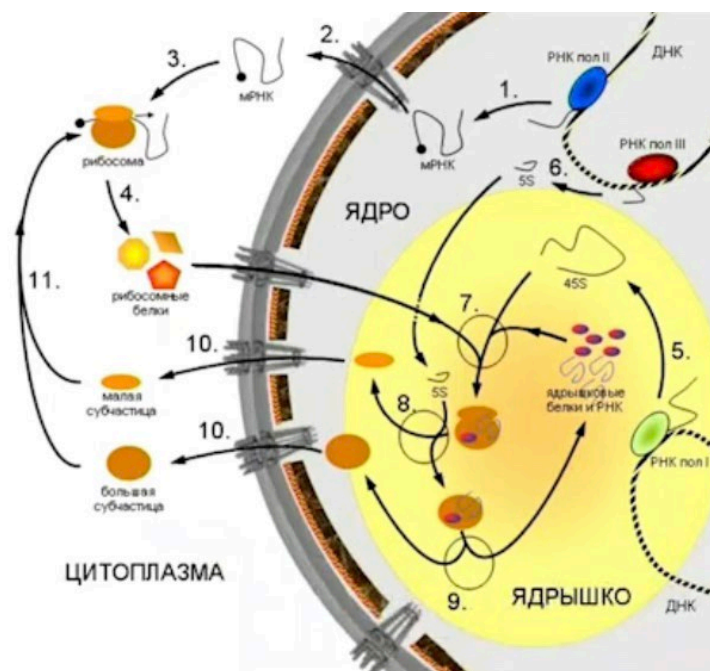
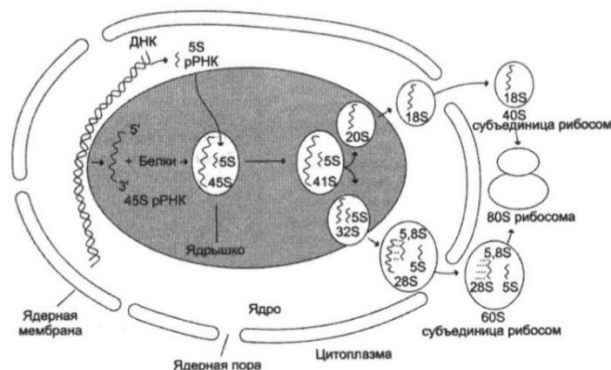


Рисунок 6.29. РНК-процессы внутри ядра



Образование и выход из ядра субъединиц рибосом.

Рисунок 6.30. Схематичное изображение процесса образования рибосом

Некоторые другие функции РНК

Наконец, мы можем перечислить другие функции РНК:

- **Рибозимы** (сплайсинг, пептидная связь при трансляции, саморазрезание РНК вирусов)

- **Внутриклеточная регуляция** (управление транскрипцией, короткие анти-смысловые РНК снижают активность генов и мРНК)
- **Межклеточная регуляция** (экзосомы и секреция микро-РНК)

Так присутствует способность части РНК *организовывать химические реакции* (ферментативные функции). Интересно, что такими функциями обладает даже рибосомальная РНК, и когда происходит процесс образования пептидных связей в ходе трансляции, этот процесс катализируется именно рРНК. *Внутриклеточная регуляция* предполагает управление транскрипцией за счёт, например, фрагментов интронов. Эти же маленькие комплементарные кусочки могут выделяться клеткой в форме маленьких мембранных пузырьков. Это является механизмом *межклеточной регуляции*, в частности, при развитии эмбриона и некоторых патологических процессах.

РНК-полимераз достаточно много, но существуют также **РНК-зависимые РНК-полимеразы вирусов** и ДНК-зависимые РНК-полимеразы (**праймазы**, которые необходимы для *старта репликации*). Отдельно пойдёт разговор про **РНК-вирусы**, потому что может оказаться, что некий организм вообще обходится без ДНК.

Согласно современным представлениям о механизмах возникновения жизни, самым первичным процессом было возникновение молекул РНК, которые обладают *способностью к самокопированию* и при этом выполнять *ферментативные функции*. Но дальше в ходе эволюционного развития функция репликации была передана *ДНК* (более прочной молекуле), а ферментативные задачи – *белкам*. Таким образом у РНК осталось ещё много *посреднических задач*, важных для жизни клетки и всего организма.

Лекция 7. Трансляция, генетический код.

Цикл из трёх тем (репликация, транскрипция, трансляция), связанных между собой, рассказывает о том, что называют **«молекулярной машиной»**, которая обеспечивает сначала *копирование ДНК*, затем *создание РНК на ДНК*, а потом *превращение нуклеотидного кода в последовательность аминокислот*. Это превращение именуется **трансляцией**, то есть переводом последовательности нуклеотидов в последовательность аминокислот с учётом триплетного генетического кода. В ходе этого процесса соединяют свои усилия *все три типа РНК* (матричная, транспортная и рибосомальная).

Участники процесса трансляции

Информационная РНК – это по сути набор инструкций (генов) по сборке белка, которая поступает из ДНК. У человека около 20 тысяч генов, каждый из которых кодирует определённую аминокислотную последовательность и может быть основой для создания **матричной РНК**. Эта РНК «вставляется» внутрь рибосомы, и происходит «печатание» белковой молекулы. Но для этого нужно обеспечить «поставку» аминокислот, чем занимается **транспортная РНК**. Получается, что одна и та же «информация» хранится в разных формах (последовательности нуклеотидов или последовательности аминокислот). Именно в форме *аминокислотных цепей* белки начинают выполнять ряд своих важных функций в организме.

Этот перевод нуклеотидов в аминокислоты требует того, что называется **генетическим кодом**. Реально этот «шифр» представляет собой триплетный код, когда три очередных нуклеотида внутри молекул ДНК и матричной РНК кодируют очередную аминокислоту в белковой молекуле. Получается, что превращение последовательности нуклеотидов в последовательность аминокислот идёт на основе *универсального триплетного кода*.

Транспортная и **рибосомальная** типы молекул **РНК** обладают *большими самокомплементарными участками*, которые позволяют создавать определённую 3D-структуру этих молекул. В соответствии с этим и сама рибосома имеет некоторую конфигурацию. После формирования, *рибосомы*, как мы уже говорили, выходят через ядерные поры, собираются на матричной РНК и приступают к синтезу, начиная с 5'-конца (там, где «кэп») по направлению к 3'-концу.

На рисунке можно увидеть сопоставленные вместе все типы РНК (Рис. 7.1.). Размеры рибосомы составляют примерно 20 нм (рРНК – самая *большая по массе* в клетке), и она состоит из большой и малой субъединиц (содержащих 5000 и 2000 нуклеотидов соответственно). Транспортная РНК достаточно *невелика*, поскольку её

задача – переносить аминокислоты. Наконец, мРНК имеет очень *длинную* цепь и играет самую важную роль в образовании белков, хотя её суммарная масса составляет 5-10% от всей РНК клетки. На 5'-конце (в начале «инструкции») находится «кэп» (7-метилгуанозин) и метка в виде **метилованных нуклеотидов**. «Шапка» *защищает мРНК* от действия нуклеаз в цитоплазме, *помогает транспорту из ядра*, а также является *местом первичной посадки рибосомы*. Вирусы для существования в клетках эукариотов, вынуждены синтезировать «кэп» с помощью собственных или клеточных ферментов, либо «красть» готовый «кэп» (вирусы гриппа). Кроме «кэпа», имеются также **полиаденазиновые участки**, предназначенные для *защиты матричной РНК* с 3'-конца. Кстати, АТФ использует специальный фермент **полиаденилат-синтетаза**, отщепляя от АТФ фосфорные кислоты и осуществляя *полиаденилирование*.

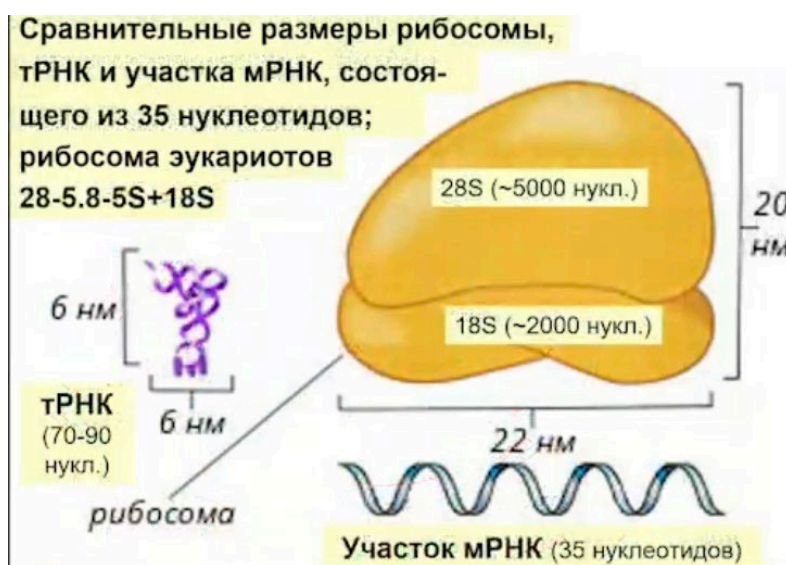


Рисунок 7.1. Участники процесса трансляции

На следующем рисунке представлено эволюционное «древо», построенное на основе анализа рибосомальной РНК. Оно показывает связь **доменов** (надцарств) **бактерий, архей** и **эукариот** с *последним всеобщим предком* (Рис. 7.2.). Видно, что человек (относится к эукариотам) ближе к археям, чем к бактериям. И среди большого домена эукариотов выделены отдельные царства. Помимо **животных, грибов и растений**, существует множество царств **простейших**, которые совершенно по-разному решают те или иные биохимические задачи. Так же видно, что «кэп», как один из механизмов защиты от вирусов, возникает в самом начале эволюционного развития эукариотов.

Наряду с появлением «кэпа», для эукариотов было характерным появление **5'-экзонуклеаз**, которые нужны для того, чтобы *вылавливать вирусы в цитоплазме*, а также **изменение механизма инициации трансляции** (рибосомы эукариот садятся на «кэп»). Однако ясно, что вирусы в ходе эволюции тоже находят свои пути «кэпирования».



Рисунок 7.2. Эволюционное «дерево»

Следующий участник процесса трансляции – это **транспортная РНК**, имеющая 4 самокомплементарных участка (Рис.7.3.). Собственно, тот «клеверный лист», который собирается в итоге, на одном конце несёт **антикодон** (триплет, комплементарный кодону иРНК), а на другом конце (стеблевая зона) – к последовательности ЦЦА крепится та **аминокислота**, которая соответствует и кодону, и антикодону. Прикрепление аминокислоты в соответствии с антикодоном обеспечивают **аминоацил-тРНК-синтетазы / трансферазы**, которые сначала присоединяют аминокислоты, а затем переносят их на аденин тРНК. Раз аминокислот 20 типов, то и видов транспорта должно быть много (у человека 50 типов – в цитоплазме, и 22 – в митохондриях).

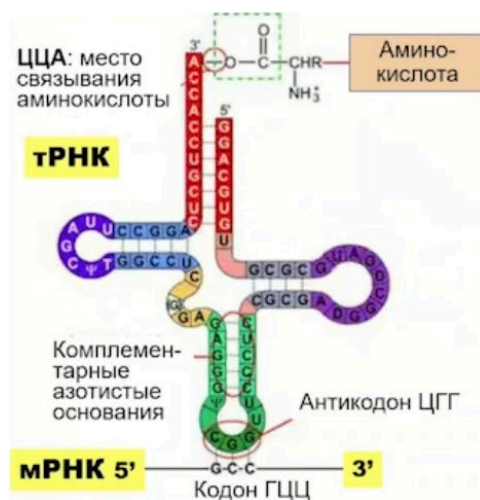


Рисунок 7.3. Структура тРНК

Табличка генетического кода содержит 64 варианта триплетов (собранные из 4-х вариантов нуклеотидов), из которых 61 являются «рабочими». 3 оставшихся триплета кодируют «стопы» – сигналы о терминации трансляции (УАА, УАГ, УГА). Стартовым же триплетом при трансляции является АУГ (УАЦ – антикодон), который кодирует метионин. Таким образом, ДНК состоит из нуклеотидов, а белок – из аминокислот. Трансляция с языка нуклеотидов на язык аминокислот происходит при помощи генетического кода.

Генетический код и его свойства

Генетический код определяется как *система записи генетической информации о последовательности расположения аминокислот в белках в форме последовательности нуклеотидов в ДНК и РНК. Свойствами генетического кода являются:*

- **Триплетность** (запись генетической информации в форме триплетов)
- **Однозначность** (каждый триплет кодирует только определённую аминокислоту)
- **Универсальность** (генетический код одинаков почти у всех живых видов)
- **Избыточность** (64 триплета на 20 аминокислот)

Первое основание	Второе основание				Третье основание
	У	Ц	А	Г	
У	Фен Фен Лей Лей	Сер Сер Сер Сер	Тир Тир Стоп-код Стоп-код	Цис Цис Стоп-код Три	У Ц А Г
Ц	Лей Лей Лей Лей	Про Про Про Про	Гис Гис Гли Гли	Арг Арг Арг Арг	У Ц А Г
А	Иле Иле Иле Мет	Тре Тре Тре Тре	Асп Асп Лиз Лиз	Сер Сер Арг Арг	У Ц А Г
Г	Вал Вал Вал Вал	Ала Ала Ала Ала	Асп Асп Глу Глу	Гли Гли Гли Гли	У Ц А Г

Рисунок 7.4. Триплеты генетического кода

В другом варианте изображения таблицы генетического кода первый нуклеотид триплета показан в центре, а второй и третий – вокруг него по более широкому радиусу (Рис. 7.5.). Помним, что чтение триплета рибосомой на матричной РНК происходит в направлении 5-3, поскольку мРНК образуется как антипараллельная цепь (а чтение ДНК – в 3-5 направлении). 3 аминокислоты кодируются 6-ю триплетами, 5 аминокислот – 4-мя триплетами, 9 аминокислот кодируются 2-мя триплетами, изолейцин – 3-мя триплетами, а метионин и триптофан – 1-м триплетом. Как правило, наиболее вариабельным является 3-й нуклеотид в триплете (имеет минимальное значение), а 1-й и

2-й являются более стабильными в коде (2-й – самый стабильный и меняется только у серина).

Один из самых интригующих вопросов – это вопрос о том, каким образом сложился именно такой вариант генетического кода. На данный момент развития знаний полной ясности в этом вопросе нет, хотя существует большое количество разнообразных гипотез.

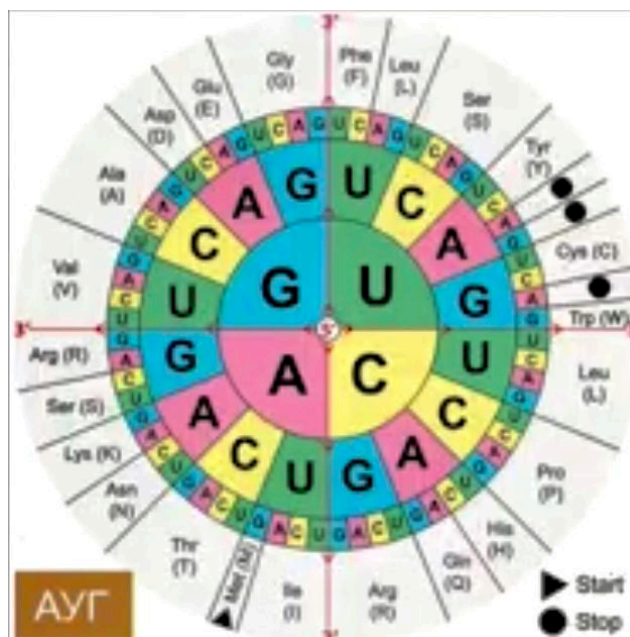


Рисунок 7.5. Альтернативный вид таблицы генетического кода

Интересно, что принцип «универсальности» выполняется почти всегда, но в настоящее время известны десятки исключений, которые, в частности, касаются:

- *Иной (дополнительной) кодировки «стопа» в митохондриях* (у человека для этого используются коды аргинина АГА, АГГ)
- *Использование одного из «стопов» для кодировки какой-либо аминокислоты* (чаще всего в митохондриях: нередко это триптофан; у позвоночных используется триплет УГА)
- *Кодировки 21-й аминокислоты (селеноцистеин некоторых бактерий, пирролизин метаногенных архей) одним из «стопов»*

В **селеноцистеине** сера заменена на селен (ближайшие родственники), а в **пирролизине** структура меняется довольно значительно. В обоих случаях появляется дополнительный генетический код.

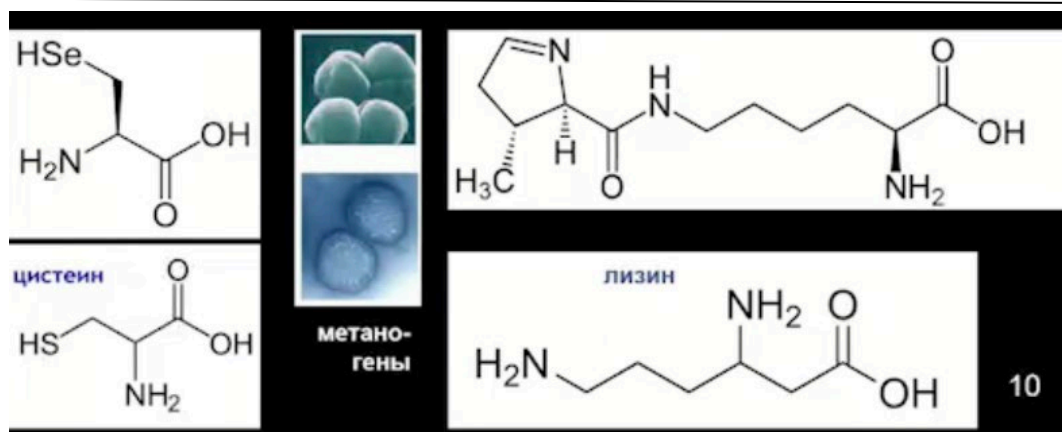


Рисунок 7.6. Цистеин / селеноцистеин, лизин / пирролизин

Помимо свойств триплетности, однозначности, универсальности и избыточности, можно говорить также о таких свойствах генетического кода, как:

- «**Неперекрываемость**» (каждый нуклеотид входит в состав только одного триплета – «рамка считывания»: очень важно правильно стартовать, и потеря даже одного нуклеотида нарушает весь процесс)
- **Полярность** (определённые триплеты задают начало и конец трансляции: АУГ и три стоп-кодона)



Рисунок 7.7. Структура мРНК прокариот

В молекулярной биологии есть выражение о том, что крайне важно правильно установить рамку считывания. Потому что если вы сдвинетесь на нуклеотид, весь генетический код «сдвинется», и вы будете читать и кодировать совершенно другие аминокислоты. Что касается полярности, то считывание триплетов происходит в направлении 5-3.

Соответствие кодонов и аминокислот – результат очень древних *эволюционных процессов*. Показано, что аминокислоты с общими путями биосинтеза часто имеют общую первую позицию кодонов. Это, возможно, является наследием *более раннего и простого генетического кода*, который содержал *меньшее количество аминокислот*, чем современный, но постепенно включил в свой состав все 20 аминокислот. Также стоит сказать, что кодонами аминокислот со схожими физико-химическими свойствами, как правило, похожи. Это, видимо, *смягчает последствия точечных мутаций и нарушений трансляции*.

Стереохимическое сродство (сходство и соответствие пространственных конфигураций) **РНК и аминокислот** обусловлено тем, что *генетический код возникал с «опорой» на высокое сродство каждой аминокислоты с её кодонами, антикодонами и «протокодонами»* (последние есть в акцепторном стебле тРНК). Хотя здесь жёсткого соответствия по типу «ключ – замок» нет (как в случае белков-рецепторов). Сродство аминокислоты и антикодона означает, что *предковым тРНК соответствовали те аминокислоты, с которыми они связывались наиболее прочно*. В ходе эволюции сродство антикодонов и аминокислот заменилось соответствием *аминоацил-тРНК-синтетаз и аминокислот*.

Можно предположить, что *древние тРНК были концевыми участками («теломерами»?) древних мРНК* – крупных молекул, способных к самокопированию. Вероятно, такому самокопированию способствовало присоединение определённых аминокислот к определённым триплетам будущих тРНК (протокодоны стеблевых участков). На следующем этапе эволюции тРНК начинают в ходе созревания *отрезаться от крупной материнской молекулы и не просто переносят аминокислоты, но и способствуют их сборке в пептидную цепь* (саму сборку ведут **рибозимные участки** древней мРНК – в дальнейшем такие участки дали *рибосомы*).

Важно, что полученные пептиды оказываются способны выполнять различные полезные для РНК функции (гистоноподобные, ферментативные). Один из таких ферментов становится предком **аминоацил-тРНК-синтетаз**, и тогда присоединение аминокислот к кодонам и антикодонам сменяется их присоединением к ЦЦА-концам тРНК. Таким образом, постепенно формируется *трансляционная «машина»*, которая всё ещё очень сложна для понимания с точки зрения эволюции. Однако, за последние десятилетия появилось множество интересных предположений и представлений, которые постепенно позволяют нам представить, как жизнь, возникнув в форме молекул РНК (**гипотеза «РНК-мира»**), постепенно создала и присоединила «помощников» в виде пептидов и белков. А с другой стороны, появилась ДНК, которая более надёжно хранит генетическую информацию.

Строение рибосомы

Надо вспомнить, что в ядрышках *рибосомальная РНК объединяется с белками* (либо в случае с большой субъединицы – несколько рРНК), в результате чего формируются субъединицы, и собирается **рибосома**. Матричная ДНК выходит через пору, входит в рибосому и создаёт рибосомальные белки, которые возвращаются обратно в ядро и идут в ту зону, где синтезируется рибосомальная РНК. Она формирует сложную объёмную самокомплементарную конструкцию, и в этот «каркас» встают отдельные значимые «детали»-белки. В итоге возникают большая и малая субъединицы, которые выходят через поры и собирают рибосому, которая запускает трансляцию.

Рибосомы прокариот и эукариот заметно различаются по размеру. В *малой субъединице* и у тех, и у других только *одна рибосомальная РНК*, а в *большой субъединице* – *две рРНК* (у прокариот) и *три рРНК* (у эукариот).

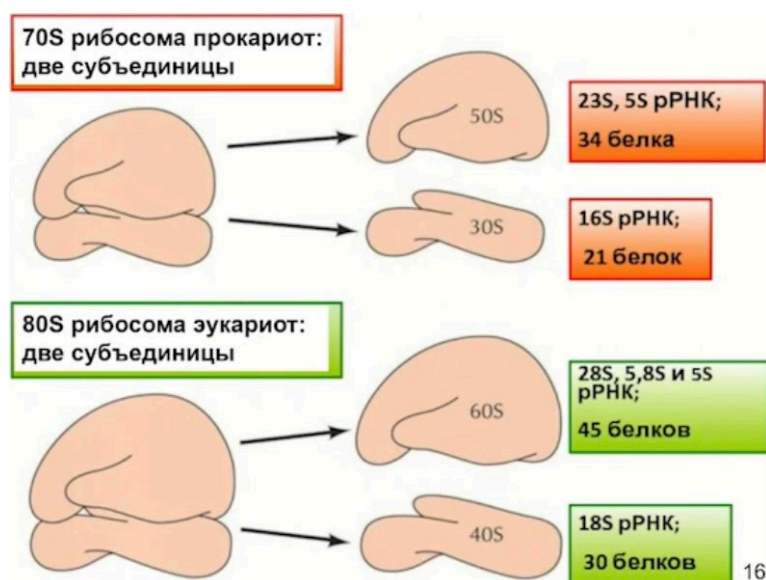


Рисунок 7.8. Рибосомы прокариот и эукариот

В ходе трансляции работают обе субъединицы (Рис. 7.9.): *малая удерживает мРНК*, а *большая присоединяет очередную тРНК с аминокислотой (А-сайт, аминокислотный центр) и фиксирует тРНК с растущей пептидной цепью (П-сайт, пептидильный центр)*. В момент переброски рибосома сдвигается на один триплет. Вход в рибосому контролируется кодонами и стоп-кодонами малой субъединицы. Растущая пептидная цепочка выходит из рибосомы через молекулярный *тоннель в большой субъединице* (и часто попадает внутрь канала гранулярной эндоплазматической сети). В ходе трансляции рибосома движется в направлении 3'-конца мРНК.

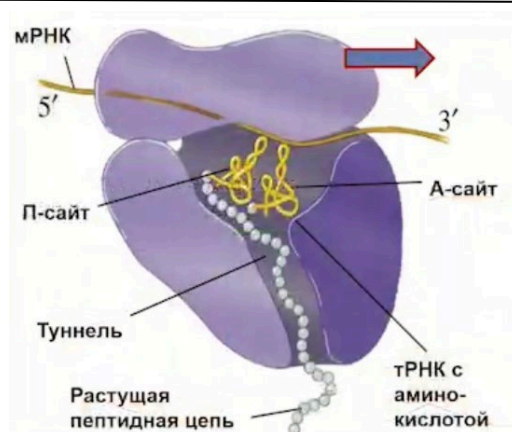


Рисунок 7.9. Работающая рибосома

Мы видим ещё одну схему, которая характерна для школьных учебников (Рис. 7.10.). В данном случае мы не очень понимаем, в какую сторону движется рибосома (не помечены 3'- и 5'-концы). Но по остальным элементам можно установить, что движение происходит справа-налево, поскольку растущая цепь уходит направо. Основной процесс трансляции заключается в том, что *каждая тРНК своим антикодоном должна найти соответствующий кодон* (подтверждается правильность «доставки» аминокислоты). Далее *на эту аминокислоту переносится пептидная цепочка* (интересно, что не наоборот).

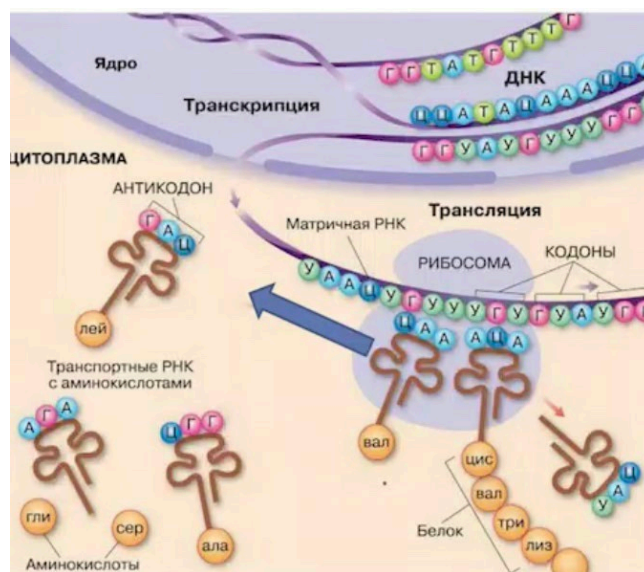


Рисунок 7.10. Трансляция на рибосоме

Далее мы видим **аминоацильный центр** (куда входит тРНК с очередной аминокислотой), а также **пептидилный центр** (где находится тРНК, которая держит растущую белковую молекулу) и **выход** (Е-сайт – exit), куда тРНК попадает после того, как передаст свою цепочку. Надо отметить, что трансляция происходит со скоростью 10-

15 аминокислот в секунду, поэтому транспортные РНК буквально «толпятся» у А-сайта, в поисках нужного кодона.

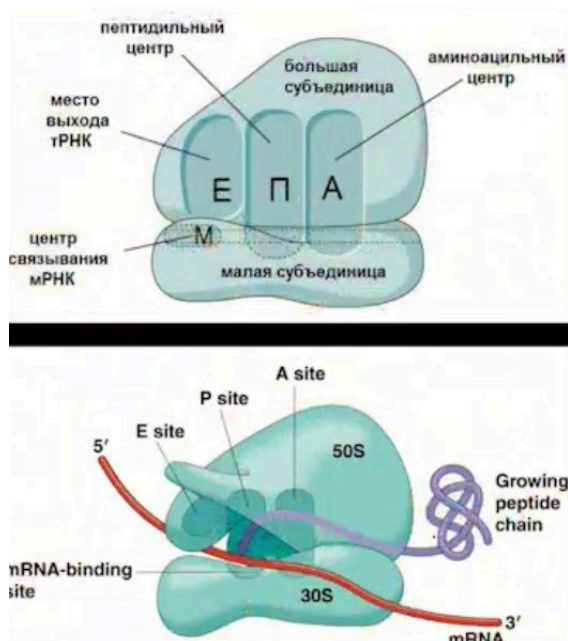


Рисунок 7.11. Структура сайтов внутри рибосомы

Современная техника позволяет увидеть структуру тоннеля внутри рибосомы, из которого выходит белковая цепь и начинает скручиваться в альфа-спираль (Рис. 7.12.).

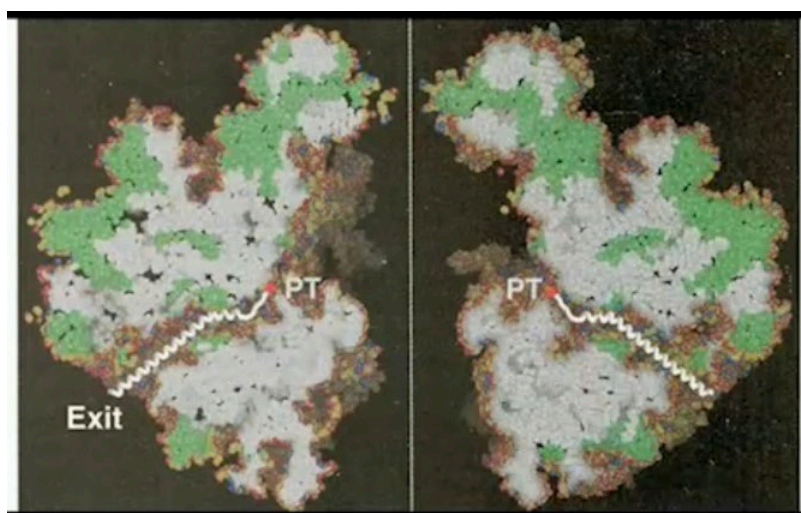


Рисунок 7.12. Микроскопическое изображение молекулярного тоннеля рибосомы

Стадии трансляции

Общая схема трансляции (Рис. 7.13.) показывает, что существует несколько стадий процесса: **инициация**, **элонгация** и **терминация**. В ходе инициации происходит

сборка рибосомы на триплете, кодирующем метионин (АУГ). Элонгация предполагает удлинение пептидной цепи с участием только одной тРНК. Наконец, терминация означает, что после встречи с одним из стоп-кодонов (УАГ) рибосома прекращает процесс. Здесь также не обошлось без упрощения: внутри рибосомы показана всего лишь одна тРНК, хотя должны быть как минимум две. Также не помечено направление 3-5 движения по мРНК.

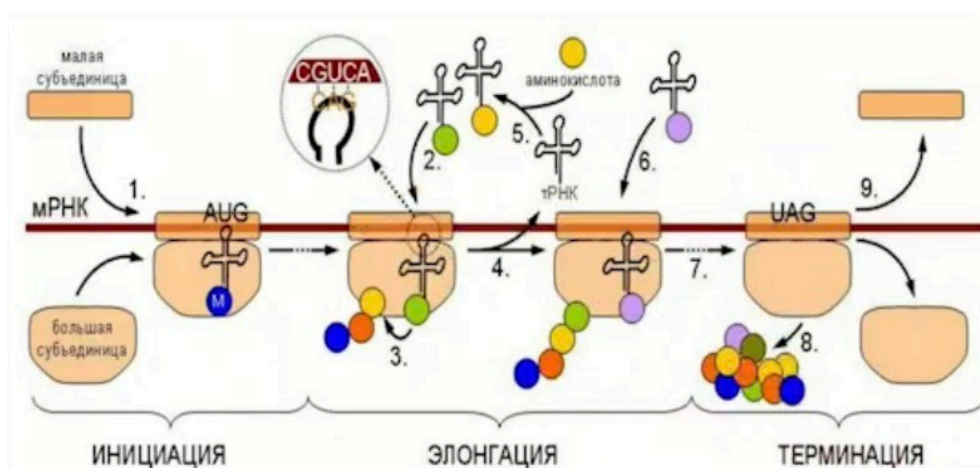


Рисунок 7.13. Общая схема трансляции

Чуть более сложная схема демонстрирует нам детально фазу инициации (Рис. 7.14.). Мы видим, что всё начинается с *малой субъединицы*, которая *садится* на «кэп» (а вовсе не на триплет метионина). Она начинает двигаться по 5-3 направлению на мРНК в поисках триплета АУГ. Этому помогают особые белки («**факторы инициации**»: 3 белка у прокариотов и более 10 белков у эукариотов), связанные с малой субъединицы. Кстати, влияя на эти «факторы», *можно осуществлять синтез нужного белка более или менее интенсивным, или вовсе остановить* его (так, например, действуют некоторые антибиотики). После встречи с метиониновым кодоном, с ним связывается особая **инициаторная тРНК**, несущая **метионин** (антикодон УАЦ).

На следующем шаге уже происходит сборка рибосомы. С малой субъединицей образует комплекс большая субъединица, причём тРНК метионина попадает в П-сайт (пептидилный центр) большой субъединицы, а зона А становится свободной, и туда может входить следующая тРНК, которая «нащупает» нужный триплет. Возникает пептидная связь, метионин перебрасывается на вторую аминокислоту, и рибосома делает «шаг вперёд» в направлении 3'-конца. Тем самым мы переходим к фазе элонгации. Удлинение предполагает *работу большой субъединицы рибосомы* в качестве рибозимы: именно она производит «переносы» и *создание пептидной связи* (на рисунке кодону мРНК УУУ будет соответствовать антикодон ААА и аминокислота **фенилаланин**). Возникает пептидная связь, после чего рибосома смещается ещё на один триплет. В результате тРНК фенилаланина переходит в П-сайт, а тРНК метионина – в Е-сайт

(покидает рибосому). Цикл входа-выхода повторяется снова и снова, пока не встретится стоп-кодон (УАА).

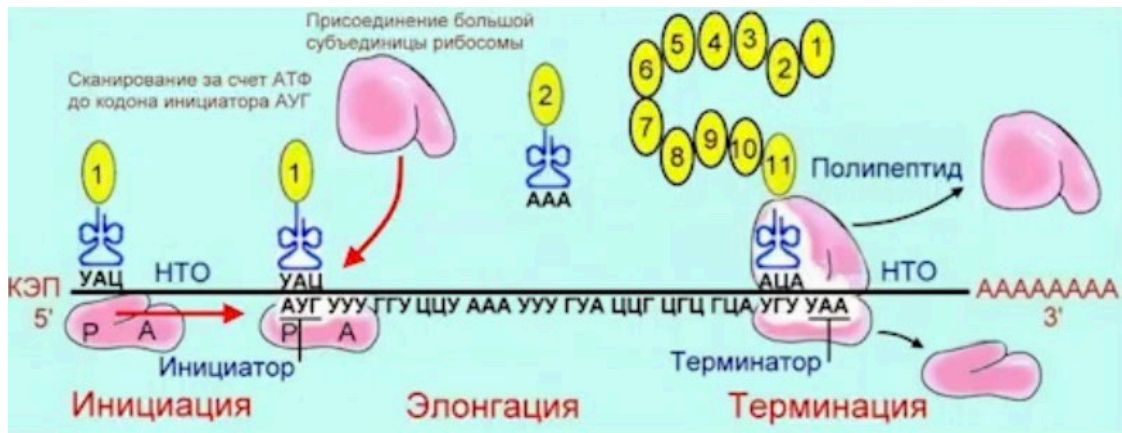


Рисунок 7.14. Детальная схема фаз репликации

Отдельно показаны «шаги» процесса элонгации (Рис. 7.15., Рис. 7.16.):

- 1) **Образование пептидной связи между метионином и фенилаланином**
- 2) **Сдвиг (транслокация) рибосомы вправо**, при котором *тРНК* фенилаланина переходит из *A-сайта* в *П-сайт*
- 3) **Выход *тРНК* метионина и вход третьей *тРНК*, несущей глутамат (кодон ГАА) в *A-сайт***
- 4) **Образование пептидной связи между дипептидом и глутаматом**
- 5) **Сдвиг рибосомы вправо**, при котором *тРНК* фенилаланина из *П-сайта* переходит в *Е-сайт*
- 6) **Выход *тРНК* фенилаланина из рибосомы и вход четвёртой *тРНК*, несущей валин (кодон ГУГ) в *A-сайт***
- 7) **Образование тетрапептида** => транслокация, и так далее

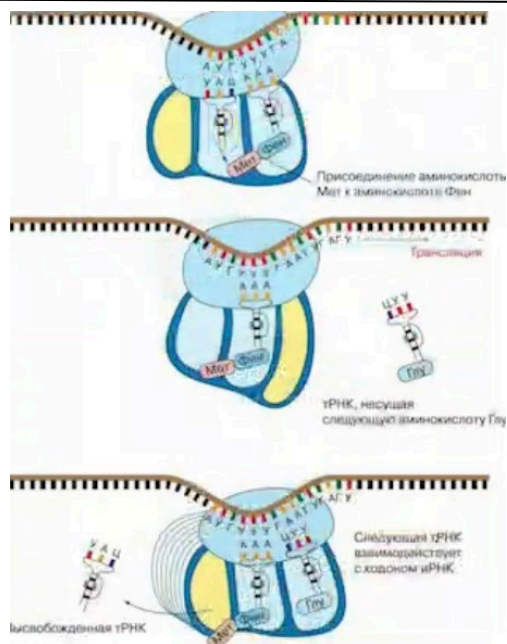


Рисунок 7.15. «Шаги» элонгации (1)

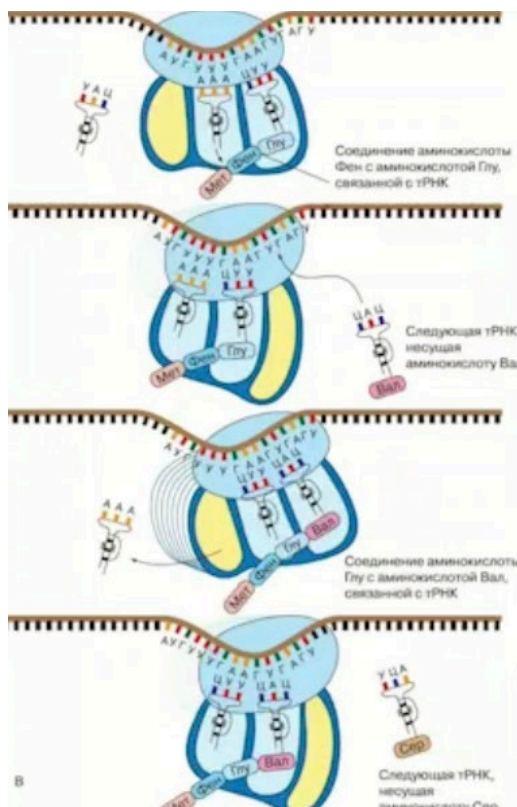


Рисунок 7.16. «Шаги» элонгации (2)

Пептидная цепочка постепенно растёт по тоннелю, и в тот момент, когда триплеты уже выходят из большой субъединицы, приходят **специальные структурные**

белки, которые прикрепляют рибосому, например, к мембране эндоплазматической сети, и *синтезируемый белок проходит внутрь канала ЭПС*. Эта общая логика заслуживает внимания, поскольку так функционируют практически все живые клетки бактерий и вирусов на нашей планете.

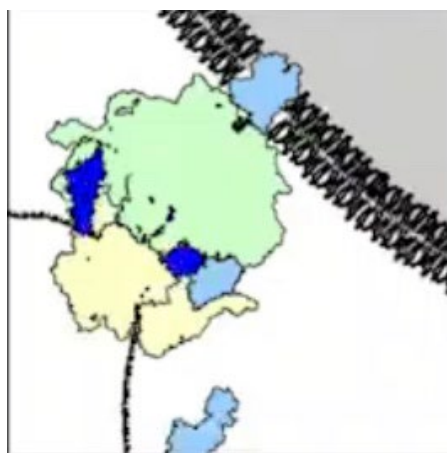


Рисунок 7.17. Действие структурных белков на рибосому

Можно сделать несколько ремарок к различным фазам трансляции. В частности, *инициаторная мет-тРНК отличается от мет-тРНК, участвующей в элонгации*. Кроме того, помимо посадки рибосомы на «кэп», *возможна посадка рибосомы на особые последовательности нуклеотидов внутри мРНК* (и поиск ближайшего АУГ). Кстати, этот вариант проще использовать вирусам. Что касается элонгации, то надо сказать, что происходит распределение ролей: так, в частности, *малая субъединица контролирует комплементарность* (и цепляется за мРНК и продвигает её), а *большая субъединица соединяет аминокислоты*. Наконец, в ходе терминации в *А-сайт входит один из трёх стоп-кодонов* (УАА, УАГ, УГА), после чего происходит *диссоциация рибосомы*.

Мало того, что *матричная РНК может искать и другую рибосому* («файл» генетического кода может многократно использоваться), *зачастую ещё до диссоциации одной рибосомы, на «кэп» усаживаются другие рибосомы*, и возникает **полирибосома** (механизм, который позволяет синтезировать актуальные белки с гораздо большей интенсивностью).

Естественно, всё не так просто даже с терминацией. *Недостаточно входа стоп-кодона*, чтобы рибосома прекратила работу. В этом участвуют также особые белки («**терминирующие факторы**»), которые соединяются со стоп-кодонами. При этом N-концевой метионин, как правило, «срезается» с получившейся белковой молекулы специальными ферментами. Рибосома, таким образом, выполняет следующие функции:

- **Генетическая** (декодирующая – малая субъединица)
- **Механическая** (перемещение мРНК – малая субъединица)

- Ферментативная (рибозим – большая субъединица)

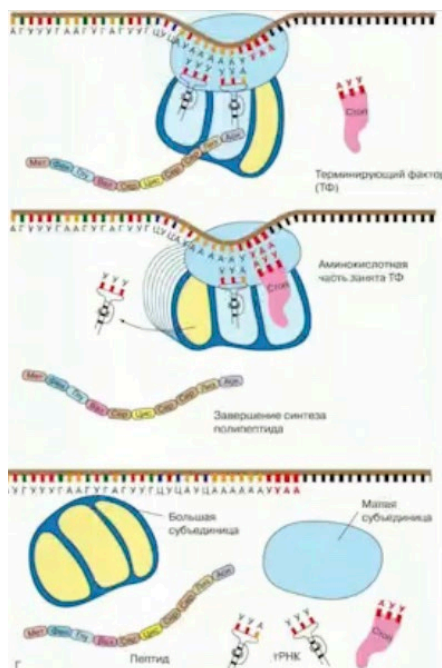


Рисунок 7.18. Подробная схема терминации

На схеме показан момент образования связи между очередной аминокислотой и ранее синтезированным пептидом (Рис. 7.19.). Важно заметить, что не аминокислота переносится на пептид, а пептид на аминокислоту.

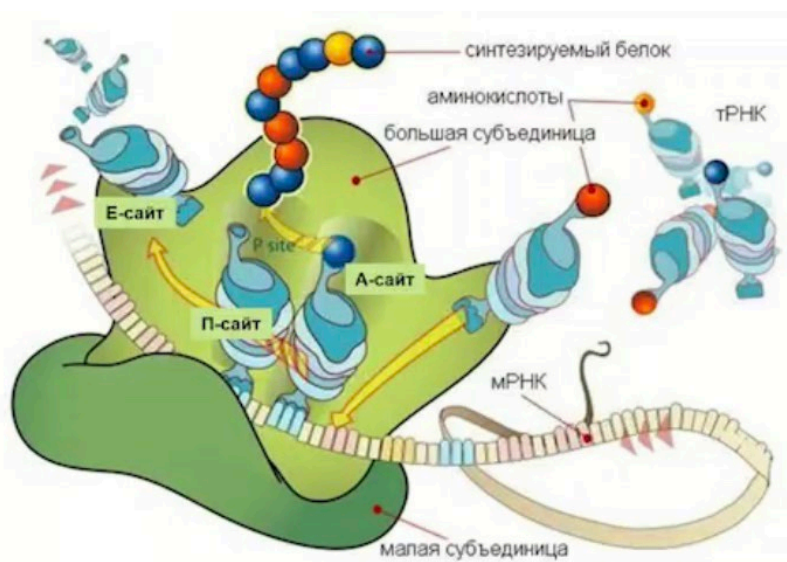


Рисунок 7.19. Момент образования связи аминокислоты и пептида

Отдельно можно рассмотреть образование такой структуры, как **полисома**, когда на мРНК усаживаются сразу несколько рибосом (Рис. 7.20.). Наряду с этим возникает

вопрос: в какую сторону движутся рибосомы, и где у мРНК 3'-конец? Логика ответа в целом такова: *чем дальше рибосома ушла, тем больше пептидной цепи она успела синтезировать.*

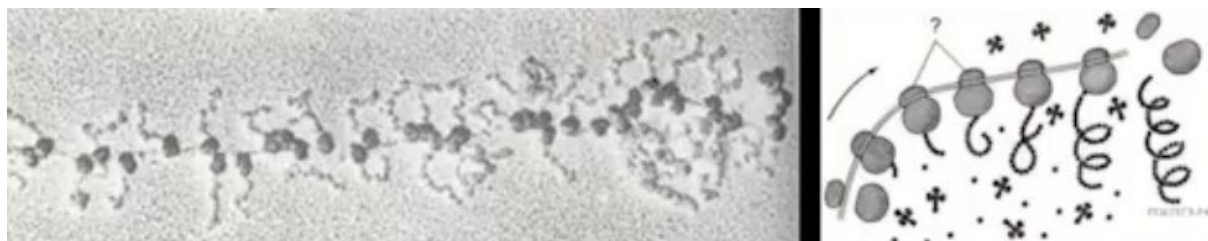


Рисунок 7.20. Полисома

В ЕГЭ встречается довольно много задач по процессу трансляции. Например, вам даётся фрагмент двуцепочечной ДНК и говорится, что одна из них соответственно будет *смысловой*, а другая – *транскрибирующей*. Вам предлагается *определить белковую последовательность*, кодируемую данным фрагментом, а также *указать полученную последовательность иРНК* и *вычислить нуклеотид, с которого начнётся синтез*. Для решения вы должны на той РНК, которая будет комплементарно создана на нужной цепочке, найти ближайший к 5'-концу триплет метионина (АУГ), а дальше с помощью таблицы генетического кода, какие аминокислоты (при правильно установленной рамке считывания) будут синтезироваться.

Наконец, скажем несколько слов о переходе к следующей теме, посвящённой **вирусам**. Вирусы на молекулярном уровне способны в той или иной степени «подчинять» рассмотренные нами системы трансляции и «принуждать» клетку производить вирусные белки. Во всяком случае, имеющиеся знания о молекулярных процессах ДНК и РНК очень актуальны, в частности, при производстве РНК-лекарств. Такие препараты комплементарны участкам генов или мРНК и снижают их активности. Так **РНК-вакцина** (актуальная в период коронавирусной пандемии) держит в жировой капсуле *молекулу РНК*, которая, оказавшись в нужной клетке, *подталкивает эту клетку синтезировать вирусный белок* (антиген), на который начинается *выработка антител*.

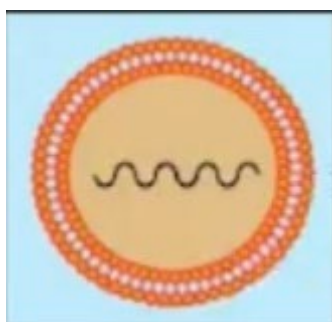


Рисунок 7.21. РНК-вакцина

Как вирусная РНК взаимодействует с рибосомами? Если это **(плюс)РНК**, то она сразу способна запустить синтез вирусных белков. Если же это **(минус)РНК**, то сначала нужна работа РНК-зависимой РНК-полимеразы. При этом появление РНК без «кэпа» и двуцепочечной РНК активирует *защитные механизмы клетки* (экзонуклеазы, интерферон: «выключение» белков, участвующих в инициации трансляции).

Лекция 8. Вирусы.

Сегодня мы поговорим о том, что собой представляют **вирусы**, как они существуют и почему они так опасны для клеток (в том числе и для человека). Наш организм – это своего рода крепость, которая постоянно осаждается *потенциальными паразитами*. Это могут быть *одноклеточные грибы, простейшие, гельминты*. Но прежде всего это *бактерии и вирусы*. С другой стороны, вирусы – это такие сущности, которые атакуют любые виды клеток, в том числе бактериальные (*бактериофаги*). Средний размер бактерии – 1-2 мкм, а размер вирусов – 50-100 нм, поэтому можно представить, как множество вирусных клеток атакуют, например, кишечную палочку (Рис. 8.1.).



Рисунок 8.1. Бактериальный вирус

Вирусы ВИЧ и герпеса имеют стандартные габариты, хотя есть и более мелкие, и более крупные вирусные частицы (Рис. 8.2.).

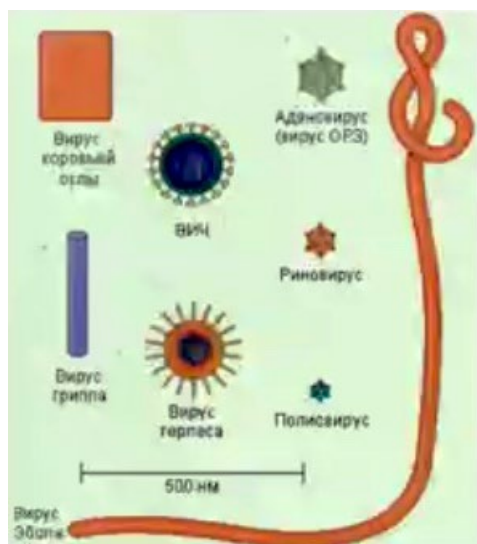


Рисунок 8.2. Примеры вирусов

Вирус (от лат. *Virus* – яд) – это неклеточный инфекционный агент, воспроизводящийся только внутри живых клеток. Вирусы *поражают все типы организмов*: растения, животных, бактерий, архей.

Вирусы были открыты в конце 19 века. Это открытие связано с именами *Дмитрия Ивановского*, который описал небактериальный патоген растений табака (1892), и *Мартина Бейеринка*, который открыл вирус табачной мозаики (1898). Сейчас известны более 10 тысяч видов вирусов, хотя их существует, по-видимому, *более 100 миллионов видов*. Вирусы обнаружены почти в каждой экосистеме на Земле (в почве, в воздухе, в воде) и являются самой многочисленной биологической формой на планете. Они – облигатные (обязательные) паразиты и *не способны размножаться вне клеток*.

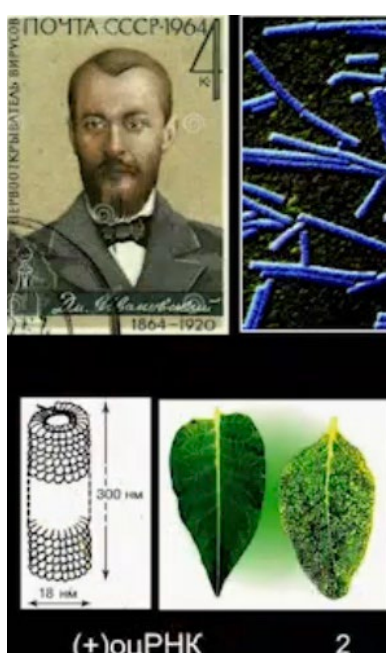


Рисунок 8.3. Открытие вируса табачной мозаики

ДНК- и РНК-вирусы

На совсем упрощённом уровне мы говорим, что есть *капсид* – белковая оболочка, внутри которой находится *молекула ДНК* или *РНК*. Соответственно, речь идёт о **ДНК-вирусах** или об **РНК-вирусах**. +вирус означает, что так РНК, которая находится внутри вирусной частицы, означает, что та может сразу входить в рибосому и давать белковые молекулы за счёт трансляции. -вирус означает, что сначала требуется его скопировать, зеркально отразить, и только потом дочерняя РНК-цепочка может быть основой матрицы для синтеза молекул.

Ещё раз подчеркнём, что вирусы вне клетки не проявляют признаков живого и ведут себя как частицы биополимеров: *отсутствует обмен веществ и энергии, и нет*

аппарата трансляции (синтеза белка), *сложность которого превышает сложность самих вирусов*. Вирусы похожи на живые организмы в том, что:

- **имеют свой набор генов**
- **эволюционируют путём естественного отбора**
- **способны размножаться, создавая собственные копии путём самосборки**

Вирусная частица включает **нуклеиновую кислоту** (+ может быть связанный с ней белок – нуклеокапсид) и **белковую оболочку** (капсид). Также многие вирусы дополнительно имеют **мембрану** (которая создаётся при отделении от клетки-хозяина), встроенные в неё белки и *белки внутри капсида*, которые нужны для осуществления жизненного цикла вируса.

Один из мелких вирусов, взятых в качестве примера – так называемый **пикорнавирус (+)оцРНК полиомиелита**. У него мы наблюдаем *капсид* и *одноцепочечную плюс-РНК* (РНК зависима РНК-полимераза). Здесь очень небольшое количество белков, и все они хорошо известны. Вирус полиомиелита – это очень значимый для человечества вирус, который способен вызывать *тяжелейшие заболевания*, связанные с *разрушением мотонейронов и параличом*. Белок **VP4** отвечает за *высвобождение вирусной РНК из капсида* и активируется *после присоединения вируса к клетке*. РНК вируса использует рибосомы клетки, запуская синтез полипротеина. Полипротеин «режет» сам себя, давая *структурные белки VP1-VP4*.

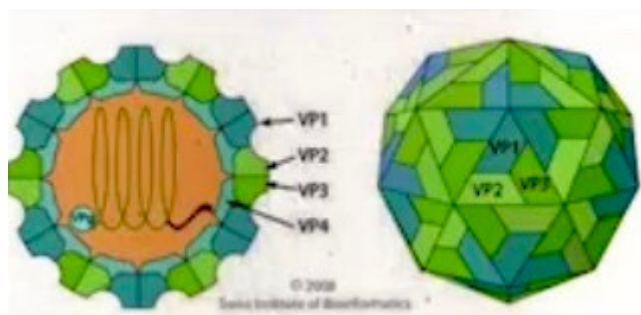


Рисунок 8.4. Пикорнавирус полиомиелита

Капсид является не просто защитной оболочкой, но также содержит белки, которые ищут клетку-мишень определённого типа с молекулярными метками на поверхности. И после того, как вирус присоединяется к клетке с помощью оболочки, его внутренняя молекула проникает в клетку целиком, либо инъецируется. Обратите внимание, что *часть белков работает на копирование самих себя*, благодаря чему возникает возможность сборки новых вирусных частиц.

Классификации вирусов

Пикорнавирус полиомиелита – это пример очень просто устроенного вируса. Но есть большое количество других разнообразных вирусов. Есть различные варианты классификации вирусов, в основном исходя из их внешнего вида. Например, в середине 20 века использовалась классификация, за основу которой взято наличие или отсутствие дополнительной мембранной оболочки:

1. Безоболочечные (8 групп)

1.1. Двунитчатая ДНК

1.2. Двунитчатая РНК

1.3. Однунитчатая РНК

- калицивирусы
- пикорнавирусы

1.4. Однунитчатая ДНК

- парвовирусы

2. Оболочечные (13 групп)

2.1. Двунитчатая ДНК

- вирусы оспы
- вирусы герпеса
- гепаднавирусы

2.2. Однунитчатая РНК

- парамиксовирусы
- ортомиксовирусы
- рабдовирусы
- ретровирусы
- коронавирусы
- буньявирусы
- аренавирусы
- тогавирусы
- флавивирусы
- филовирусы

Как мы видим, внутри классов нужно смотреть на то, *какая нуклеиновая кислота* присутствует в клетке вируса, и на то, *сколько нитей в молекуле*. Но эта классификация является несколько устаревшей. Современная классификация по Дейвиду Балтимору предполагает, что мы исходим из нуклеиновой кислоты (7 групп):

- (I) **Вирусы, содержащие двуцепочечную ДНК и не имеющие РНК-стадии** (герпесвирусы, поксвирусы).
- (II) **Вирусы, содержащие одноцепочечную ДНК** (парвовирусы). В этом случае ДНК всегда положительной полярности.
- (III) **Вирусы, содержащие двуцепочечную РНК** (ротавирусы).
- (IV) **Вирусы с одноцепочечной РНК положительной полярности** (пикорнавирусы, флавиивирусы, коронавирусы).
- (V) **Вирусы с одноцепочечной РНК негативной или двойной полярности** (ортомиксовирусы, филовирусы).
- (VI) **Вирусы, содержащие одноцепочечную РНК положительной полярности и имеющие в своём жизненном цикле стадию синтеза ДНК на матрице РНК** (ретровирусы – ВИЧ)
- (VII) **Вирусы, содержащие частично двуцепочечную и частично одноцепочечную ДНК и имеющие в своём жизненном цикле стадию синтеза ДНК на матрице РНК** (ретроидные вирусы – гепатит В)

«**Положительная полярность**» предполагает кодирующую цепь, дающую при трансляции активный белок. Вирусы с «**негативной полярностью**» несут в вирионе РНК-зависимую РНК-полимеразу. *Ретовирусы* и *ретроидные вирусы* – это наиболее сложные с точки зрения организации жизненного цикла вирусы, потому что у них стадии ДНК сменяются стадиями РНК.



Рисунок 8.5. Разнообразие вирусов

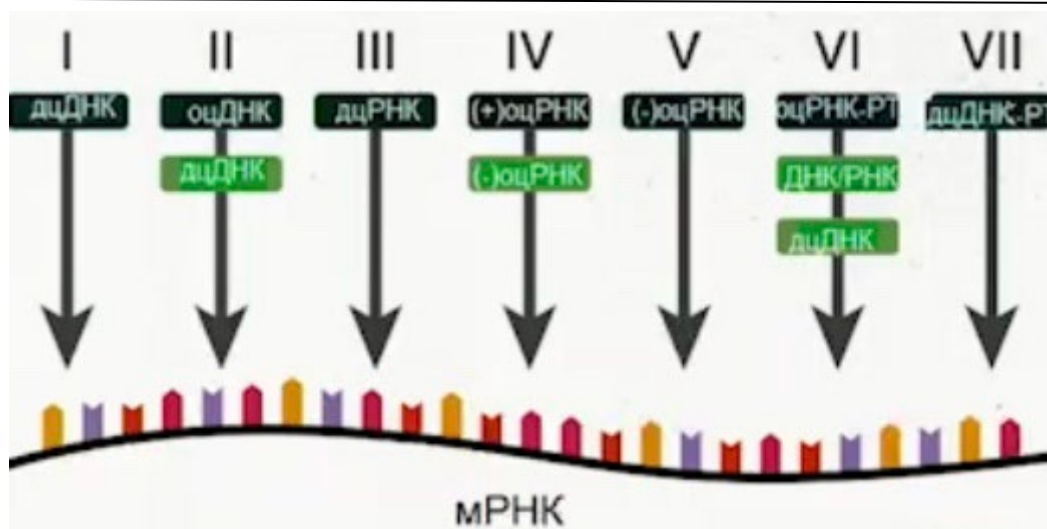


Рисунок 8.6. Классификация вирусов по Д. Балтимору

Пикорнавирус полиомиелита присоединяется к мембране клетки, и РНК сразу входит внутрь цитоплазмы, где собираются вирусные частицы, которые в итоге разрушают мембрану клетки и выходят в межклеточную среду (Рис. 8.7.). В данном случае вирус действует очень грубо. А далее мы с вами видим уже вариант *оболочечного* вируса – **вируса иммунодефицита человека (ВИЧ)**, который гораздо более коварен, поскольку инфицирует человека пожизненно. Давайте рассмотрим его устройство. Размер вируса ВИЧ – 100-120 нм, внутри находится положительная одноцепочечная РНК длиной примерно 9 тысяч нуклеотидов. РНК внутри ВИЧ соединена со специальными белками (нуклеокапсиды). Также мы обнаруживаем *мембрану*, под которой находится *дополнительный белковый слой* (Рис. 8.8.). Кроме того, большое значение имеет белок *gp120*, который служит для связывания с CD4 лимфоцитов, а также белок *gp40* – гликопротеин, «прорывающий» мембрану лимфоцита. Наконец, ВИЧ несёт внутри себя целый ряд белковых молекул, которые сразу после заражения способны помогать вирусу размножиться: **интеграза**, **обратная транскриптаза** (Vif, Vpr, Nef, p7) и **протеаза** (режет вирусные нарезка вирусного полипептида на функциональные белки).

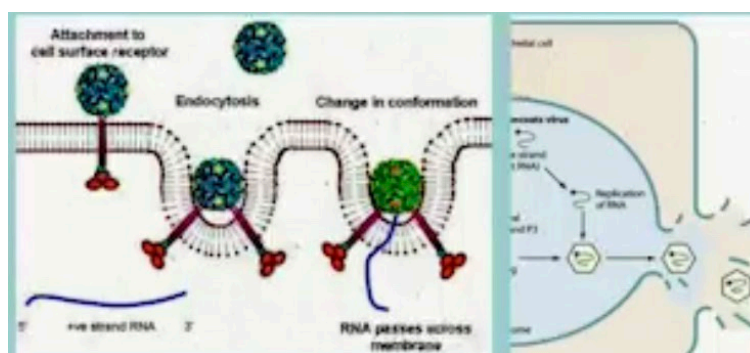


Рисунок 8.7. Вирус полиомиелита проникает в клетку

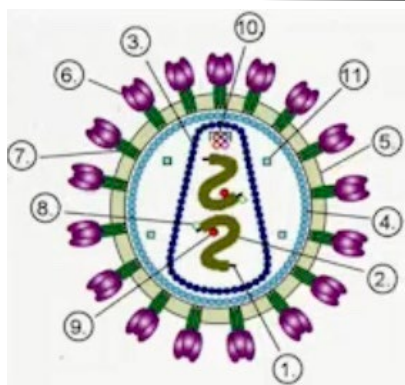


Рисунок 8.8. Строение ВИЧ

Жизненный цикл вируса

Типичный жизненный цикл +РНК вируса включает несколько стадий (Рис. 8.9.):

1. Попасть в организм очередного хозяина
2. Найти клетку-мишень
3. Проникнуть внутрь клетки
4. Запустить синтез вирусных белков (РНК-полимераза, протеазы)
5. Запуск копирования РНК
6. Запуск ускоренного синтеза вирусных белков
7. Сборка вирусных частиц (вирионов)
8. Выход вируса из клетки
9. Заражение других клеток и следующего хозяина

Итак, для того, чтобы присоединиться к клетке, вирус должен её опознать по *особой молекулярной метке*. В случае коронавируса этой меткой является белок ACE2 – белок альвеолярных клеток 2-го типа. После того, как вирус присоединился к клетке, он должен *проникнуть внутрь клетки* либо полностью, либо только его нуклеиновая кислота. Коронавирус осуществляет проникновение *целиком*. Далее из вирусной частицы *выходит РНК*, *присоединяется к рибосомам*, и начинается *синтез вирусных белков*, которые нужны для размножения вируса. Затем *копируется вирусная РНК*, и запускается синтез вирусных белков, связанных *со сборкой вирусных частиц*. *Собираются вирусные частицы* (в случае коронавируса – на мембранах эндоплазматической сети и комплекса Гольджи), *выходят из клетки* (клетка-хозяин при этом может остаться живой, а может погибнуть) и *заражают другие клетки*.

Интересно, что помимо стандартных пунктов, для вирусов важно также производить белки, подавляющие иммунные реакции хозяина. Серьёзную опасность для здоровья человека представляют те вирусы, которые в ходе эволюции оказались способны к **переккомбинации** и **мутациям**. В ходе этих изменений молекулы вируса могут приобретать такие черты, что становятся похожи на собственные белки организма (**молекулярная мимикрия**). Именно это явление может быть причиной *аутоиммунных заболеваний*.

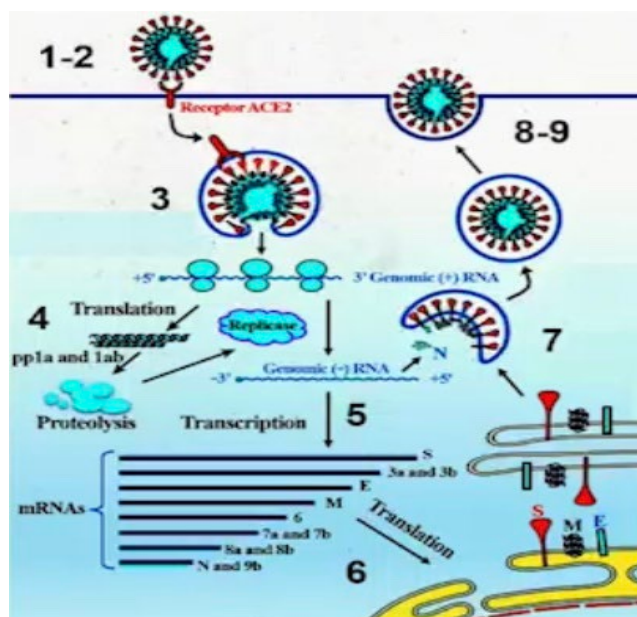


Рисунок 8.9. Жизненный цикл вируса

Этапы жизненного цикла вируса

Давайте теперь пройдёмся по этапам жизненного цикла вируса чуть более детально. Первым делом рассмотрим, как происходит заражение (Рис. 8.10.). Это может быть инфекция, передающаяся воздушно-капельным путём, либо через воду и пищу, либо через непосредственный контакт, либо через повреждённый участок кожи (попадание патогена в кровь и ткани). При этом большую роль играет степень устойчивости вируса во внешней среде. *Гепатит В* и *ротавирусы* могут сохранять способность к заражению и размножению спустя *месяцы и годы*, после попадания в среду. *Коронавирус* и *грипп* – несколько *часов* или *суток*. Примерно то же самое можно сказать о *ВИЧ*, хотя внутри заражённого шприца с остатками крови может выживать *в течение месяца*.



Рисунок 8.10. Заражение вирусом

Как вирус находит клетку-мишень, в общем виде мы уже обозначили. На примере коронавируса мы видим, что в мембране находятся так называемые **спайтовые белки** (S-белок), которые настроены на белок-метку альвеолярных клеток (**ACE-2** рецептор – белок ангиотензин-превращающего фермента). Затем при участии *дополнительных мембранных ферментов* (**TMPRSS2** – одна из протеаз для работы с межклеточным матриксом) клетка либо захватывает вирусную частицу (фагоцит), либо вирус сливается с мембраной клетки. В обоих случаях генетический материал вирусной частицы оказывается внутри альвеолы.

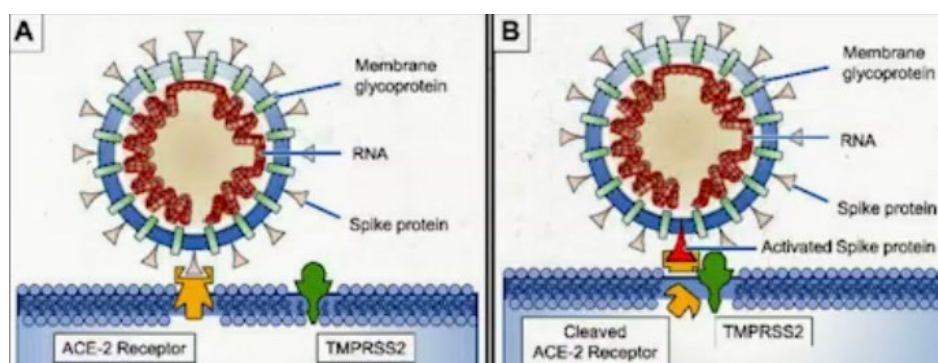


Рисунок 8.11. Механизм внедрения коронавируса в клетку

Что характерно именно для **коронавирусов**, так это то, что заражение начинается с *альвеол*. Но тяжёлое разрушение альвеолярных клеток приводит к *попаданию вируса в кровотоки*. Оказывается, что ACE-2 белки есть не только на альвеолярных клетках, но и на *поверхности эндотелия, на клетках печени, сердца и почек*, и тем самым начинается множественное повреждение организма.

В случае ВИЧ мы видим, что присутствует оболочка, и на поверхности сидят белки **gp120** (служит для присоединения к белку CD4, характерном для **T-лимфоцитов** – клеток, которые помогают *B-лимфоцитам* синтезировать антитела) и белки **gp41**

(провоцирует слияние мембран). Вирус иммунодефицита опасен тем, что бьёт в самую сердцевину наших иммунных реакций – **затормаживает активность системы приобретённого иммунитета**. Наряду с этим *ВИЧ постоянно мутирует*, поэтому иммунная система не успевает сформировать необходимые антитела.

На поверхности клетки белки вируса при помощи вспомогательных белков (CCR5, CXCR4) присоединяются к белкам CD4 лимфоцита, и *вирусная мембрана сливается с клеточной*. Таким образом, капсид с нуклеиновой кислотой попадает внутрь цитоплазмы и встраивается в ДНК, начиная *синтезировать РНК-копии* и вирусные белки. На мембране *собираются новые вирусные частицы*, которые затем открепляются, унося с собой мембрану. В принципе, поверхностные белки вируса работают как специфические молекулярные машины, выполняющие ряд вспомогательных функций.

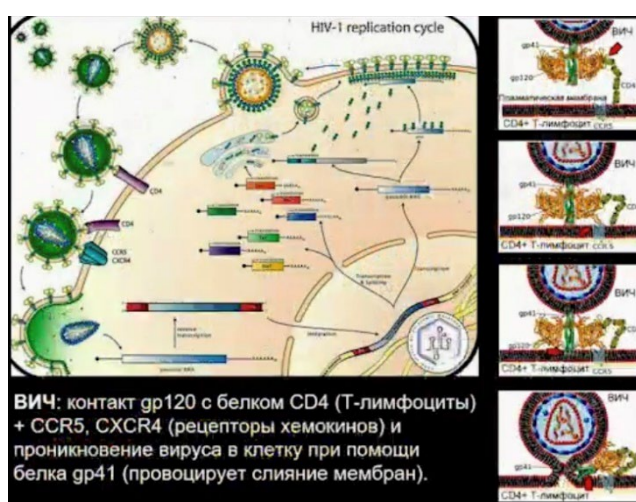


Рисунок 8.12. Схема работы вируса ВИЧ

На третьей фазе вирус проникает в клетку (Рис. 8.13.). Как мы уже видели в случае *пикорнавируса*, РНК может буквально *инъекцироваться* внутрь клетки. Подобным образом работают и бактериофаги. В других случаях *мембрана оболочечного вируса сливается с клеточной мембраной*, и капсид оказывается в цитоплазме. Так же есть и иной механизм, когда момент присоединения по сути запускает **реакцию фагоцитоза**. Иными словами, *клетка считает вирус «добычей» и захватывает его*. Образуется некое подобие *пищеварительной вакуоли*, в которую вбрасываются ферменты, *закисляющие среду*. Опускается рН, и это снижение является *сигналом для вирусной частицы* о том, что *пора выпускать капсид*. Тогда вирусная частица пристыковывается к мембране пищеварительной вакуоли, и после слияния мембран, *капсид высвобождается* и оказывается в межклеточном пространстве. По такому пути происходит, в частности, заражение вирусом гриппа.

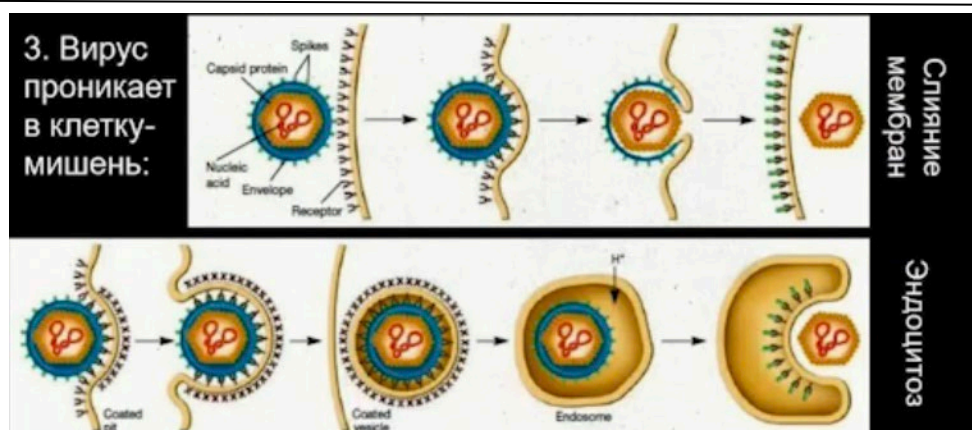


Рисунок 8.13. Проникновение вируса в клетку-мишень

На следующих фазах (4 и 5) мРНК коронавируса запускает синтез вирусных белков и РНК:

- «старт» на 5'-конце (30 тысяч нуклеотидов, 10 генов)
- на основе генов ORF 1a и ORF 1b синтезируется РНК-полимераза
- РНК-полимераза создаёт сначала «зеркальную» копию РНК, а на её основе – как полную +РНК, так и участки +РНК (для синтеза вирусных протеаз, структурных и анти-иммунных белков)

Впечатляет то, насколько малым количеством генов обходятся вирусы. Порой их всего десятки, но они причиняют огромные проблемы клеткам организмов. Сама эволюция вируса в условиях высокой плотности популяций, приводит к возникновению новых, более резистентных вариаций. Очень часто *вирусная РНК синтезирует белок целиком*, и внутри него отдельные *функциональные белки впоследствии «нарезаются»*. РНК-полимераза возникает при первом проходе коронавирусной РНК через рибосому, и дальше фермент на исходной молекуле РНК создаёт сначала (-) РНК, а затем (+) РНК. Когда возникают как новые *полные молекулы РНК*, которые пойдут в собранные вирусные частицы, так и их *части*, которые *участвуют в процессе трансляции* вирусных белков.



Рисунок 8.14. Синтез вирусных белков и РНК

Если мы будем мешать работать РНК-зависимой РНК-полимеразе, то мы можем остановить процесс трансляции в самом начале. Если вместо нуклеотидов «подсунуть» ферментам нечто аналогичное, можно вызвать замедление и остановку копирования вирусной РНК. Например, так работает **молнупиравир**, который рассматривается в качестве эффективного *аналога цитозина* при лечении от *коронавирусной инфекции*.

Ещё раз посмотрим на **коронавирус** на подробном изображении (Рис. 8.15.). РНК вируса связано с *белковым нуклеокапсидом*. Белки Е и М входят в состав *мембраны*, которую вирус «крадёт» у хозяйской клетки. *S-белок* выполняет сразу две функции: присоединяется к ACE-2 и обеспечивает «разрыв» мембраны. Отдельно представлены **гены коронавируса** и *кодируемый ими белок* (Рис. 8.16.). Можно сказать, что сейчас хорошо изучена третичная структура S-белка, поскольку человечество бросило огромные силы на борьбу с пандемией.

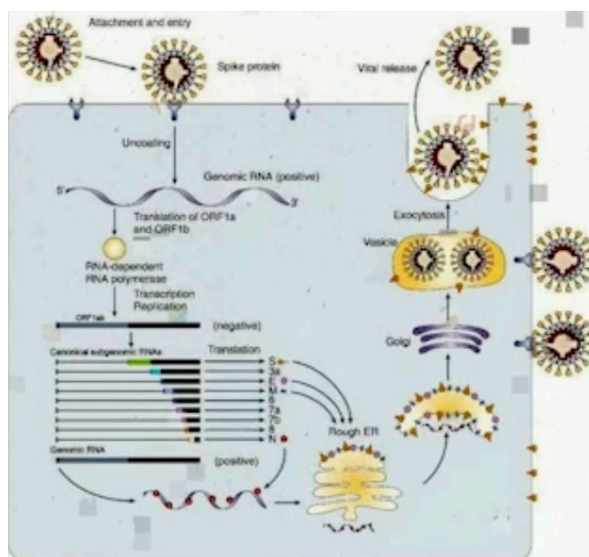


Рисунок 8.15. Коронавирус

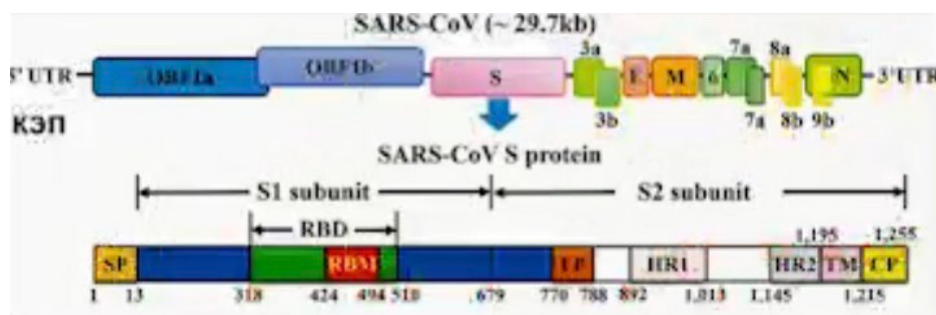


Рисунок 8.16. Гены и кодируемый белок Covid

Как вирус собирается, чуть более детально мы видим далее (Рис. 8.17.). Коронавирус оказывается внутри «пищеварительной» вакуоли, и, после соединения

мембран, *вирусная РНК* *начинает копирование и синтез белков*. Далее на каналах эндоплазматической сети начинается процесс сборки вирусных частиц: белки создают конфигурацию, которая служит для *эффективного функционирования вириона*. Собранные на мембране, все эти частицы отпочковываются и входят внутрь каналов комплекса Гольджи. Внутри комплекса Гольджи «вворачивается» будущая мембрана вириона с белками и РНК (Рис. 8.18.). В этот момент к мембране, которая обогатилась вирусными белками, присоединяется РНК с белковым нуклеокапсидом. Именно там создаются вакуоли, которые в итоге «выбрасывают» зрелые коронавирусные частицы в межклеточную среду в результате **экзоцитоза** (Рис. 8.19.).

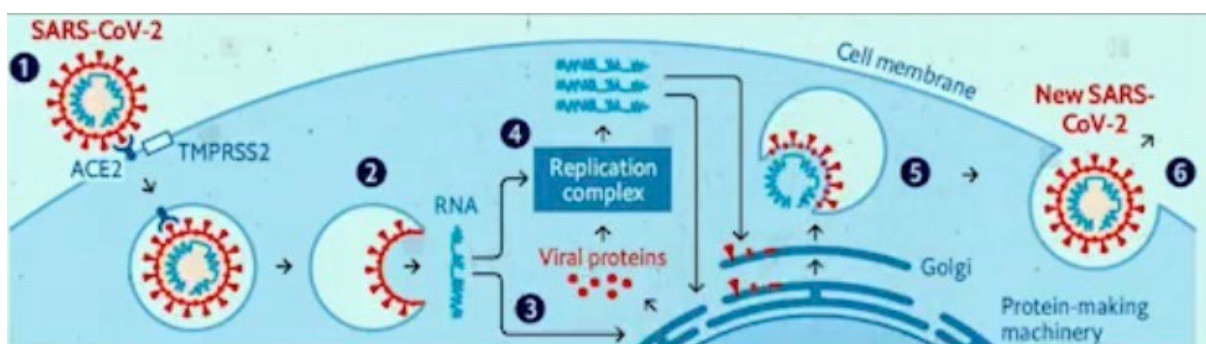


Рисунок 8.17. Механизм образования вирионов коронавируса

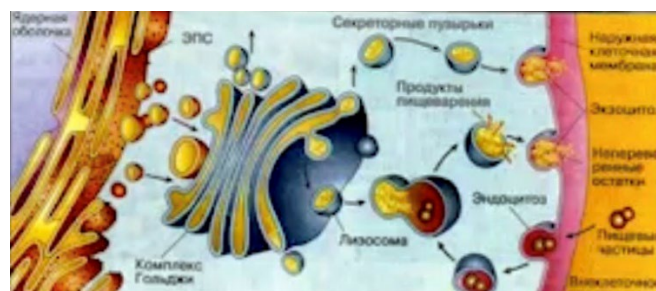


Рисунок 8.18. Взаимодействие вируса с комплексом Гольджи

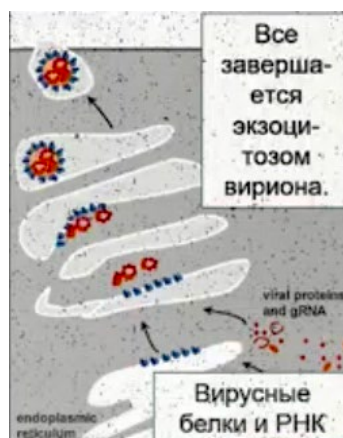


Рисунок 8.19. Экзоцитоз

Если же мы говорим о **ВИЧ**, то сборка вирусной частицы идёт на *наружной мембране*. При этом осуществляется работа обратной транскриптазы и *интегразы*, и ДНК вируса встраивается в ДНК клетки. Естественно, что те препараты, которые направлены на борьбу с ВИЧ, сдерживают работу вирусных ферментов.

Ещё один вариант «созревания» вирусных частиц представлен на примере **вируса гриппа** – главного ортомиксовируса человечества (Рис. 8.20.). Это *оболочечный вирус*, и его поверхностные белки реагируют на *сиаловую кислоту*. Сиаловая кислота является компонентом *муцина*, присутствующего в *слизи наших дыхательных путей*. Для присоединения у вируса есть специальный фермент **гемагглютинин**, который контактирует с сиаловой кислотой, после чего вирус «ныряет» в цитоплазму, и происходит закисление содержимого вакуоли. После этого «сигнала», высвобождается РНК гриппа (Рис. 8.21.), которая состоит из 8 кусочков. Это позволяет вирусу гриппа, перекомбинируя данные фрагменты, очень быстро производить новые штаммы.

Фрагменты РНК копируются за счёт соответствующей **РНК-полимеразы**, и при этом *вирус вынужден «украсть» «кэп»* для того, чтобы молекулы могли двигаться и участвовать в трансляции. И так же, как в случае ВИЧ, *сборка вирионов происходит на поверхности мембраны* (сюда встают молекулы гемагглютинина). А ещё очень важную роль играет молекула **нейраминидазы**, которая нужна для того, чтобы вирусная частица могла *окончательно отделиться от клетки-мишени* (потому что в момент отсоединения гемагглютинин цепляется за сиаловую кислоту и мешает отходу). Соответственно, если мы *мешаем нейраминидазе*, то получаем препараты, препятствующие распространению вируса гриппа по организму.

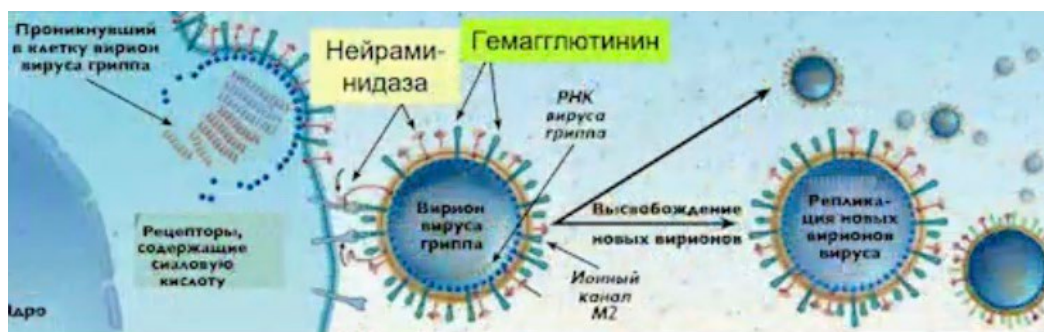


Рисунок 8.20. Образование вирусных частиц гриппа (1)

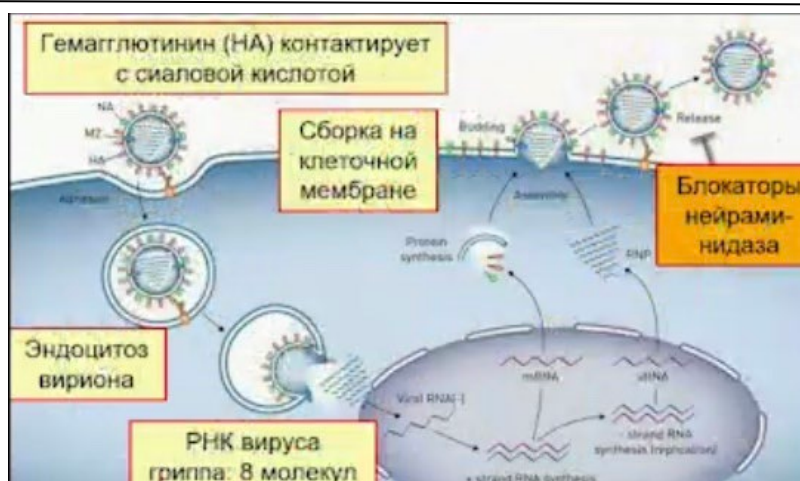


Рисунок 8.21. Образование вирусных частиц гриппа (2)

Таким образом, знание о тонкостях жизненного цикла конкретного вируса позволяет более эффективно справляться с соответствующей вирусной инфекцией.

Ветряная оспа – один из ДНК оболочечных герпесвирусов. При заражении клетки ДНК выходит из капсида и размножается в ядре, при этом используя свою собственную ДНК-зависимую ДНК-полимеразу. Вообще для герпесвирусов характерно то, что они после первичного инфицирования часто переходят в «спящее» состояние. И только при ослаблении иммунитета происходит активация вируса, который начинает интенсивное копирование собственных частиц. И в случае губного герпеса возникают пузырьки на губах, а в случае ветряной оспы возможно возникновение «опоясывающего лишая».

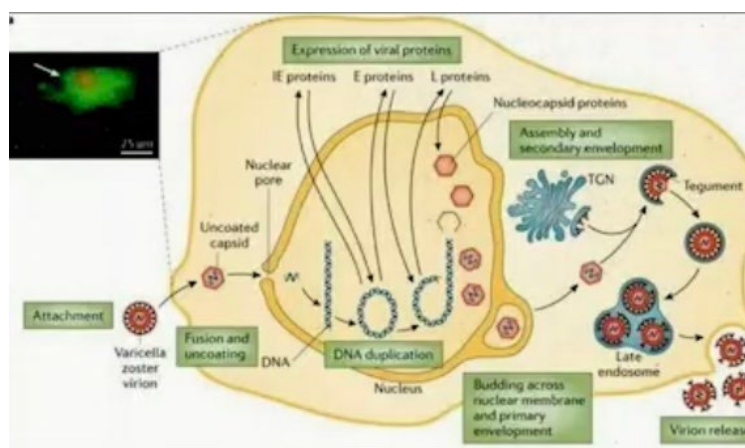


Рисунок 8.22. Вирус ветряной оспы

Вирусы этой группы инфицируют организм человека пожизненно, внедряясь в нервные клетки и лимфоциты. Препараты вроде ацикловира (Рис. 8.23.), которые мешают работе ДНК-полимеразы вируса, оказываются очень эффективными, но, к сожалению, не позволяют устранить вирусный очаг в клетках. В 1988 году Гертруда

то момент возникает РНК-фаза. После заражения ДНК вируса оказывается в ядре клетки, и возможен острый вариант (по типу вируса герпеса), который может завершиться полным излечением. Но возможен и хронический вариант, когда иммунная система не очень активна, и *вирус сумел повлиять на обмен веществ в клетке*. Такой сценарий даже может завершиться *встраиванием вирусной ДНК в ДНК клетки печени*, что чревато развитием рака печени.

Вирус создаёт **вирусные РНК**, часть которых используется для *синтеза вирусных белков*, а другая часть оказывается внутри формирующегося *вирусного капсида*. В этот же капсид попадает **обратная транскриптаза**, которая уже внутри частицы на основе РНК создаёт ДНК, и зрелый вирион оказывается ДНК-вирусом. Существуют препараты, сдерживающие инфекцию гепатита В, но всё же самым надёжным способом является предварительная вакцинация. К сожалению, такого решения пока не существует для ВИЧ, обратная транскриптаза которого делает огромное количество *ошибок*, в результате чего жизнеспособные вирусные частицы часто уходят от реакций иммунной системы (частые мутации). Грипп же создаёт большую вариабельность за счёт 8 фрагментов РНК, которые тасуются в разных порядках (большая изменчивость).

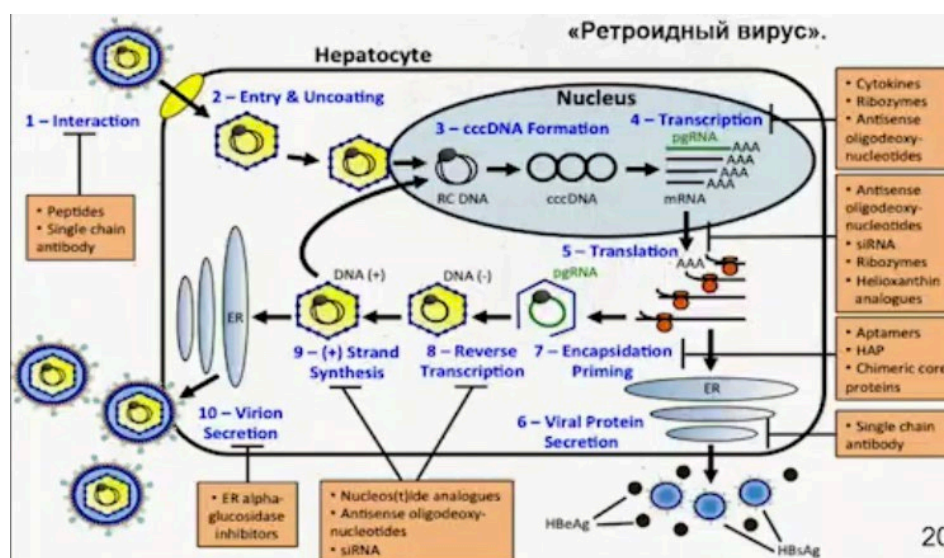


Рисунок 8.25. Ретроидный вирус гепатита В

К быстро *размножающимся* и *опасным* как правило относятся *новые вирусы*, ещё не приспособившиеся к хозяину: **лихорадка Эбола** (филовир), **лихорадка Денге** (флавивир), **SARS, MERS** и другие.

Важным свойством патогенного вируса является его способность противостоять иммунной системе, прежде всего, деятельности **интерферонов**. Когда вирус проникает в клетку, он должен запустить синтез комплементарных РНК-цепочек, и в какой-то момент в заражённой клетке возникает очень необычная конструкция – *двухцепочечная*

РНК (то, что не появляется в клетке при наличии нормального обменного процесса). Соответственно **наличие двуцепочечной РНК** – однозначный *признак инфицирования вирусом*. Это приводит к срабатыванию особых клеточных систем, которые реагируют на присутствие двуцепочечной РНК и запускают *синтез интерферонов*. Интерфероны останавливают работу рибосом, и, кроме того, выходят в межклеточную среду и с помощью специальных рецепторов тормозят работу рибосом в окружающих клетках (Рис. 8.26.). Соответственно, на фоне действия интерферонов нарушаются механизмы трансляции. Кроме того, происходит *активация внутренних нуклеаз*.

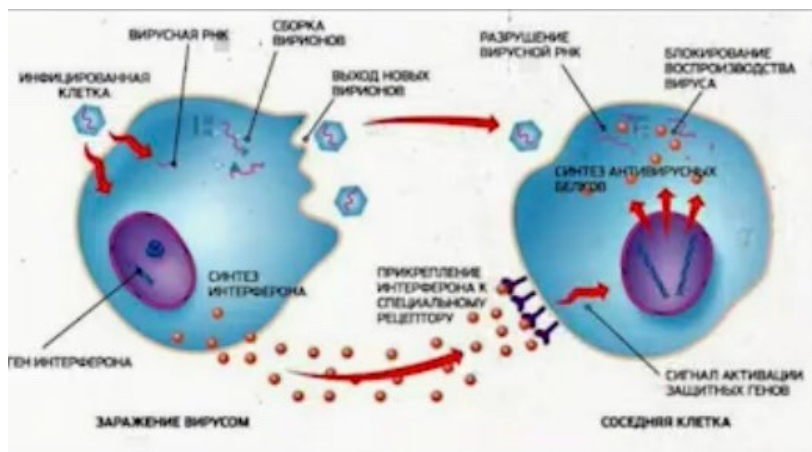


Рисунок 8.26. Схема работы интерферонов

Но некоторые вирусы научились эффективно бороться с системой защиты. Например, коронавирусы могут влиять на систему интерферонов путём:

- блокады распознавания двойной вирусной РНК
- торможения передачи внутриклеточного сигнала, активирующего синтез интерферонов
- подавления сигнального пути от мембранных рецепторов интерферона
- создания белков, затыкающих ядерные поры

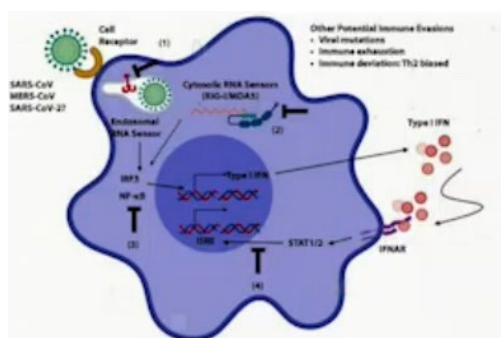


Рисунок 8.27. Противодействие системе интерферонов у коронавируса

Особенно причудливые формы борьба между вирусами и иммунными системами приобретает в тех случаях, когда организм живёт долго. *Коронавирус* на конец апреля 2022 года поразил более 500 миллионов человек и унёс жизни более 6 миллионов из них. Он оказался таким опасным в силу того, что *бьёт в очень уязвимое место организма – альвеолярный барьер*, пробитие которого обуславливает поражение всей системы.

Бактериофаги

Наконец, скажем несколько слов о **бактериофагах** – ДНК- и реже РНК-вирусах бактерий (Рис. 8.28.). Типичный бактериофаг имеет «головку» (нуклеиновая кислота + капсид) и «хвост», имеющий сократительный *белковый цилиндр*, *шипы* и *хвостовые нити*. Именно они предназначены для усаживания вируса на специфическую бактериальную клетку. Средний размер бактериофага составляет 100-200 нм. После *посадки на клеточную стенку* бактерии происходит её «пробивание» с помощью **лизоцима** (фермента, который *растворяет клеточную стенку*).

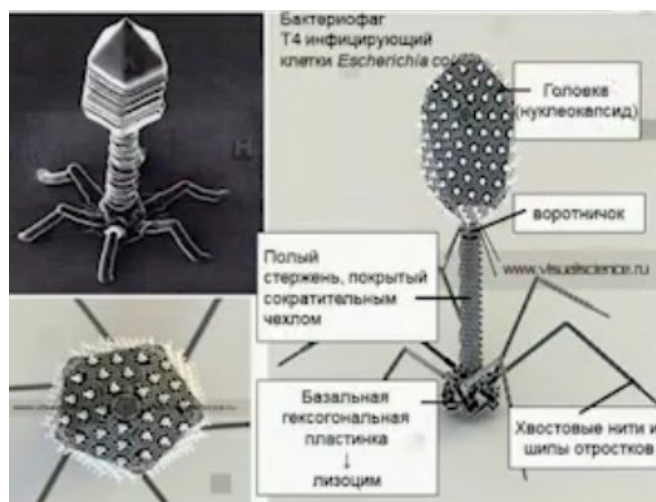


Рисунок 8.28. Бактериофаг

Хвостовые нити взаимодействуют с липополисахаридами и белками-поринами клеточной стенки, и далее *клеточная стенка растворяется*. После этого сокращается хвостовая часть фага, *вводя нуклеиновую кислоту вируса внутрь бактерии* (вместе с ферментами, прежде всего, для транскрипции). Начинают работать ферменты, захватывается рибосома и аппарат трансляции, возникают фаговые нуклеиновые кислоты и белки, которые собираются в готовые фаги.

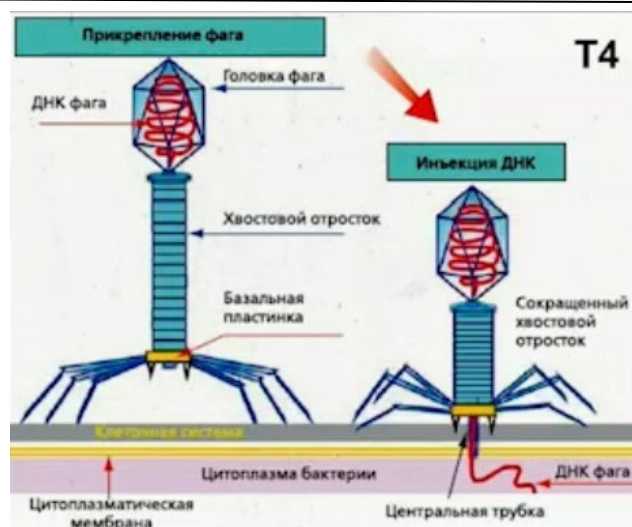


Рисунок 8.29. Схема действия бактериофагов

Так жизненный цикл фага (например, у T4-фага кишечной палочки) предполагает схожие стадии, что и рассмотренные выше стадии жизни других вирусов (Рис. 8.30.): *заражение => очень быстрое размножение => разрушение (лизис) бактериальной клетки => заражение других клеток новыми фагами.*

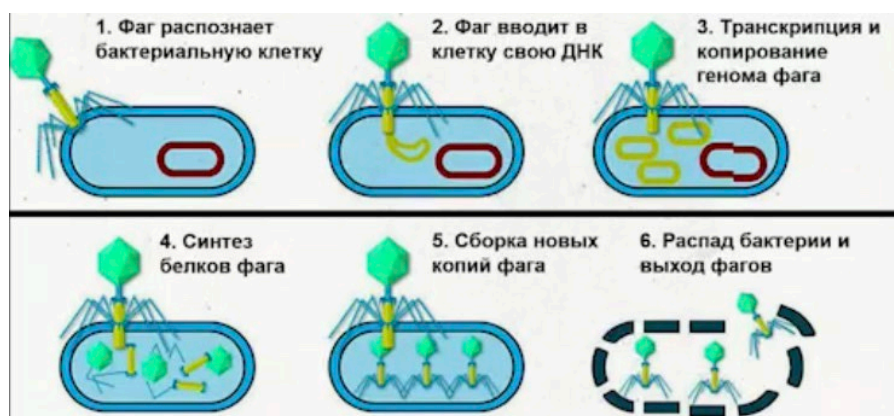


Рисунок 8.30. Жизненный цикл фага

На примере лямбда-фага кишечной палочки мы можем увидеть эти два основных механизма: литический и лизогенный (Рис. 8.31.). Кроме *литического* пути может быть также *лизогенный* вариант, когда *ДНК фага на время* (в ожидании более благоприятных условий для размножения) *встраивается в ДНК бактерии*. Таким образом, бактерия делится, копируя собственную ДНК вместе с ДНК фага до тех пор, пока бактерия не попадёт в условия *достаточного количества пищи*. Тогда происходит *активация фага*, и начинается литический вариант.

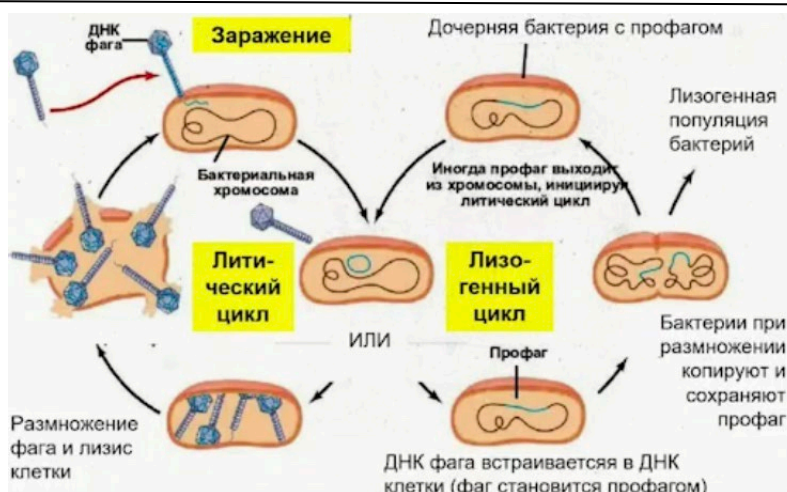


Рисунок 8.31. Литический и лизогенный механизмы

Вообще растительным, грибным вирусам и бактериофагам сложнее, чем вирусам животных, поскольку приходится *пробивать клеточную стенку*. Но после того, как происходит заражение, вирус может довольно легко распространяться по плазмодесмам.

Последняя ремарка посвящена так называемым **вириодам** – коротким *фрагментам* (несколько сотен нуклеотидов) *кольцевой одноцепочечной РНК, не покрытым белковой оболочкой*. Для репликации вириоды используют **клеточную РНК-полимеразу**, которая многократно (двигаясь по кругу) создаёт новые геномы, используя первоначальную молекулу вириода как матрицу. Часть молекулы вириода может быть **рибозимом**, разрезающим длинную РНК на вириодные частицы. При этом важно запомнить, что вириоды не кодируют белковые молекулы. На сегодня открыты более 30 вириодов, в том числе вызывающих *появление у картофеля веретенообразных клубней*, а также приводящих к *карликовости хризантем*. В целом, вириоды более всего похожи на «древних посланцев» РНК-мира.

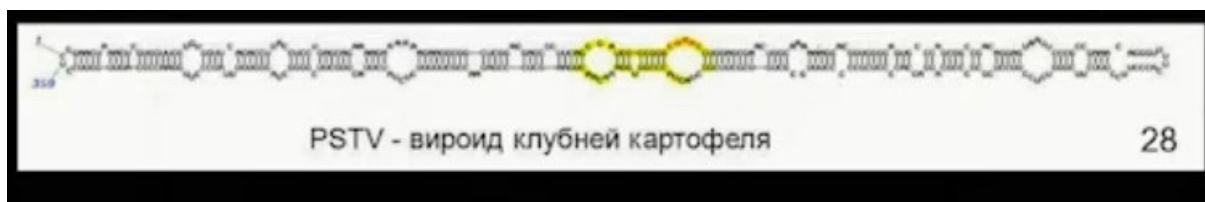


Рисунок 8.32. Вириод клубней картофеля

Лекция 9. Строение клетки (основы цитологии).

Сегодня наша тема затрагивает основы цитологии. Конечно, обо всех тонкостях клеточного строения мы обсудить не успеем, но базовые вещи, такие как *клеточная теория*, *сравнение прокариотической и эукариотической клетки* и *одномембранные органоиды* мы всё же рассмотрим. Вообще к строению клетки мы обращаемся постоянно, если говорим о *биологических объектах*. Во всяком случае, тела растений, человека, животных, грибов и бактерий составляют клетки. При увеличении с помощью электронного микроскопа, можно более-менее чётко разглядеть структуру животной эукариотической клетки (Рис. 9.1.). Мы видим **ядро с хроматином и ядрышки**, **двойную мембранную оболочку с порами**, **гранулярную эндоплазматическую сеть (ЭПС) с рибосомами** и **митохондрии**. Также видны **наружная клеточная мембрана** и некоторое количество **пузырьков-везикул** (возможно, лизосом или для *экзоцитоза* – выброса из клетки тех или иных продуктов). Те органеллы, что находятся в цитоплазме (основное содержимое клетки), видны хуже, но для их обнаружения могут использоваться специальные методы подкрашивания.

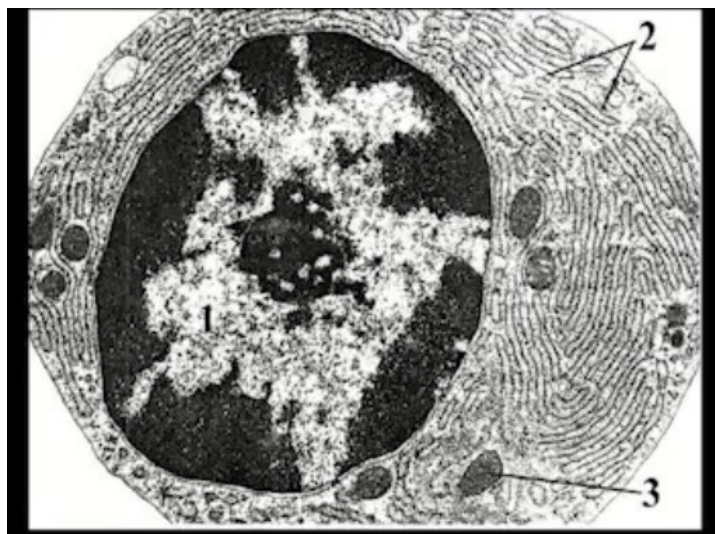


Рисунок 9.1. Строение живой клетки

Клетка – это довольно *сложная система*, которая эволюционировала порядка 3 миллиардов лет, прежде чем появились *многоклеточные организмы*. Она представляет собой открытую систему, то есть *обменивается веществами с окружающей средой*. Поэтому **клеточная мембрана** (и клеточная стенка) должна обладать *избирательной проницаемостью* и *механизмами транспорта* веществ внутрь и наружу (экзоцитоз, эндоцитоз, молекулярные насосы и так далее).

Клетку, которую мы рассматривали на рисунке, видна в **электронный микроскоп** – изобретение середины 20 века. До этого, начиная с 17 века использовались и совершенствовались **световые микроскопы**. *Роберт Гук* (1635-1703) был оптиком и физиком, который *изобрёл микроскоп и ввёл термин «клетка»* (cellula – комната, келья). Он сам шлифовал линзы и рассматривал с увеличением в несколько десятков раз те или иные объекты. И в 1665 году вышла его книга «Микрография», где были запечатлены основные итоги его исследований. По сути, ему удалось разглядеть клеточные стенки погибших клеток пробки. Во всяком случае, стало понятно, что внутри живых организмов обнаруживаются очень тонкие структуры.

Книгу Гука прочитал *Энтони ван Левенгук* (1632-1723), который был суконщиком, которому было интересно разглядеть волокна. Он стал сам изготавливать микроскопы и *линзы при помощи расплавленной стеклянной капли*, что позволило ему обеспечить увеличение в 200-300 (а может и 500) раз, судя по оставшимся рисункам. Рассмотренные таким образом *инфузории, дрожжи, эритроциты, сперматозоиды, бактерии* он называл «анималькули». Свои зарисовки Левенгук, не будучи профессиональным учёным, отправлял в *Английское королевское общество*. Поначалу ему не верили, а потом прислали специальную комиссию, которая подтвердила его открытия. В итоге Левенгук получил членство в научном обществе.



Рисунок 9.2. Роберт Гук



Рисунок 9.3. Энтони ван Левенгук



Рисунок 9.4. Рисунки Левенгука

Во всяком случае, после Гука и Левенгука стало понятно, что наш мир насыщен мельчайшими организмами, которые были названы клетками, и что эти клетки могут собираться в более сложные *многоклеточные конструкции*. Дальнейшая траектория исследования клеточного мира предполагала *совершенствование микроскопов* и поиск некоторой общей логики при сравнении различных клеток. К началу 19 века оказалось, что все организмы состоят из клеток, и клетки эти похожи друг на друга. И в 1838-1839 году была сформулирована так называемая **клеточная теория** – одно из глобальных научных обобщений, по сей день имеющих огромную ценность (также как законы Менделя или Дарвина).



Рисунок 9.5. Основоположники клеточной теории

«Двигателем» клеточной теории выступил *Теодор Шванн*, который во-многом основывался на работах *Маттиаса Шлейдена*. Последний был ботаником, и его интересовали прежде всего *клетки растений*, а Шванна – *клетки животных*. В частности, **шванновские клетки** – это один из типов *глиальных клеток*, которые обматывают аксоны нейронов в периферической нервной системе. Через некоторое время после того, как Шванн и Шлейден сформулировали основные положения теории, *Рудольф Вирхов* добавил туда ещё несколько тезисов. В итоге возникла клеточная теория, которая строится вокруг определённых тезисов. Надо сказать, что *формулировка*

*этих тезисов постоянно менялась, поэтому нет окончательного и утверждённого списка тезисов. Если обратиться к версии **современной клеточной теории**, то список её базовых положений выглядит следующим образом:*

1. Клетка – основная единица строения и развития всех живых организмов, наименьшая единица живого.

2. Клетки всех одноклеточных и многоклеточных организмов сходны (гомологичны) по своему строению, химическому составу, основным проявлениям процессов жизнедеятельности и обмену веществ.

3. Размножение клеток происходит путём их деления, и каждая новая клетка образуется в результате деления исходной «материнской» клетки (Р. Вирхов, 1855).

Первый тезис утверждает, что все живые организмы имеют клеточное строение. Понятно, что в эпоху Шлейдена-Шванна никто не слышал про *вирусы*. А пункте про сходство клеток по их строению игнорируется существование *безъядерных клеток* и *прокариотов*. Однако, общие моменты, касающиеся структуры клеток, химического состава (белки, углеводы, липиды и нуклеиновые кислоты), а также процессов трансляции, образования и использования АТФ и других, действительно актуальны для различных клеток, от самых мелких прокариотов до самых сложных эукариотических клеток. К этому добавляется тезис Вирхова о клеточном делении.

Есть ещё одно положение, которое звучит так: **в сложных многоклеточных организмах клетки специализированы по выполняемой ими функции** и образуют *ткани*, из которых состоят *органы*, тесно взаимосвязанные и подчинённые *нервным и гуморальным системам регуляции*.

Кроме тех учёных, о которых мы только что говорили, существует большое количество других выдающихся цитологов, которые развивали клеточную теорию на протяжении 19-20 веков. А с появлением электронных микроскопов стало возможно *разглядеть клетки вплоть до отдельных молекул*. Но перед этим в течение 19 века ещё ряд учёных отметились в ходе развития науки о клетках. Например, *Ян Пуркинье* (1787-1869) первым увидел клетки в нервной системе. Проблема ранее состояла в том, что *нервная ткань очень мягкая*, и когда её нарезали для рассмотрения, получалось клеточное месиво. Пуркинье придумал, как дополнительно обрабатывать и фиксировать нервную ткань, чтобы видимость сохранялась. Первые зарисованные им клетки – это **клетки коры мозжечка**, которые позже были названы в его честь. Это очень красивые нейроны с гигантским дендритным «деревом», на котором хранится *память о двигательных навыках*.

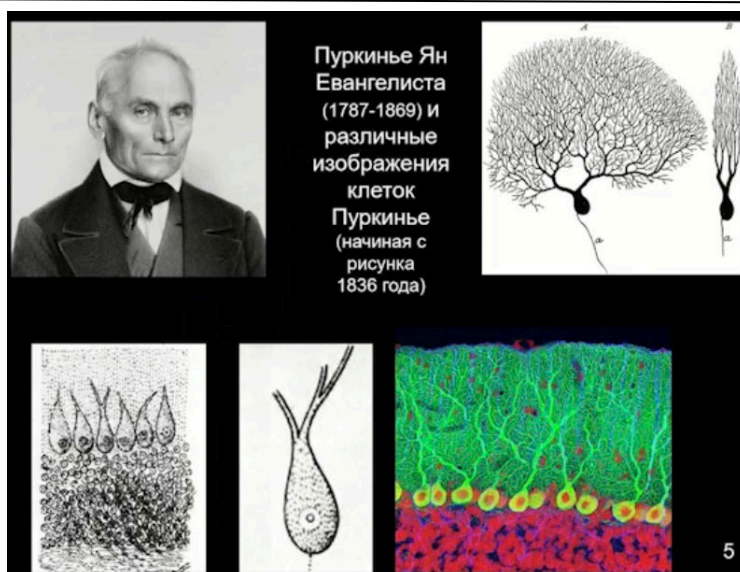


Рисунок 9.6. Открытия Яна Пуркинье

Камилло Гольджи (1843-1926), в честь которого назван соответствующий **аппарат** внутри клетки, сделал очень серьёзный шаг в исследованиях *окраски различных препаратов солями серебра*. Тяжёлые металлы, хорошо растворяясь в мембранах, дают очень чёткие линии. В частности, с помощью метода окраски по Гольджи стали видны отростки нейронов. За свои работы по цитологии Гольджи получил одну из первых Нобелевских премий в 1906 году, разделив её с ещё одним великим учёным – *Сантьяго Рамон-и-Кахалом* (1852-1934).



Рисунок 9.7. Метод окраски К. Гольджи

Рамон-и-Кахалу удалось разглядеть контакты и синапсы в нервной клетке.



Рисунок 9.8. С. Рамон-и-Кахал

Все эти открытия были сделаны с помощью **светового микроскопа**. Световой микроскоп даёт *увеличение обычно не более 2000 раз* (при разрешении 200 нм). Препарат просвечивается световыми лучами (при этом нужна лампа, зеркало). Соответственно, *увеличение окуляра и объектива перемножается*.



Рисунок 9.9. Строение светового микроскопа

Электронный микроскоп даёт *увеличение в 10 миллионов раз* (при разрешении 0,04 нм). Здесь через препарат пролетают *пучки электронов*, а наблюдение происходит через экраны компьютера. Такое устройство позволяет разглядеть тончайшие структуры вплоть до молекул.



Рисунок 9.10. Электронный микроскоп

В свете современных знаний классическая клеточная теория нуждается в ряде дополнений (в разных источниках список сильно различается):

- **Клетки прокариот и эукариот являются системами разного уровня сложности** и не полностью гомологичны друг другу (также существуют **вирусы**).
- **В основе деления клетки и размножения организмов лежит копирование наследственной информации** – молекул ДНК («каждая молекула из молекулы»).
- **Положение о генетической непрерывности** («каждая клетка из клетки») распространяется не только на клетку в целом, но и на некоторые её компоненты (митохондрии, хлоропласты, гены и хромосомы).
- **Клетки многоклеточных тотипотентны**, то есть **обладают генетическими возможностями всех клеток данного организма**, равнозначны по генетической информации, но **отличаются друг от друга разной активностью** (экспрессией) **конкретных генов**, что приводит к их морфологическому и функциональному разнообразию («дифференцировка» клеток).
- **Всякое болезненное изменение связано с каким-то патологическим процессом в клетках**, составляющих организм (важно для медицины).

Согласно общим цитологическим представлениям, существует два типа клеток – **прокариотическая** (бактерии и архебактерии) и **эукариотическая** (клетки, растений, животных, грибов, простейших). Прокариотические клетки *не имеют отграниченного мембранами ядра*, и, кроме того, у большинства прокариот *нет внутренних мембранных органоидов*. Эукариотические клетки *имеют ядро, окружённое двойной мембраной с ядерными порами*. У большинства эукариот *есть митохондрии и хлоропласты* (по теории симбиогенеза, эти полуавтономные органоиды – потомки бактериальных клеток).

Таким образом, **эукариотическая клетка** – система более высокого уровня организации, которая не может считаться целиком гомологичной клетке бактерии (клетка бактерии гомологична одной митохондрии клетки человека). **Гомология** всех клеток в итоге свелась к наличию замкнутой наружной мембраны из двойного слоя фосфолипидов (у *архебактерий* мембрана имеет иной химический состав, чем у остальных групп), рибосом и хромосом – наследственного материала в виде молекул ДНК, образующих комплекс с белками. Всё это, конечно, не отменяет **общего происхождения всех клеток**, которое подтверждается **общностью их химического состава**.

Мембрана позволила отделить то, что находится *внутри клетки*, от того, что *снаружи неё* (Рис. 9.11.). Средний размер прокариотической клетки составляет 1-2 мкм, в случае эукариотической клетки он составляет 5-100 мкм, хотя есть массы исключений. *Прокариоты почти всегда имеют клеточную стенку* (одно из исключений – **микоплазмы**, представляющие из себя паразитические бактерии, живущие на клетках или внутри клеток, размером 0,2-0,3 мкм). Стоит отметить, что *животные клетки не имеют клеточной стенки* (именно такая клетка на рисунке), а *растительные и грибные клетки – имеют*.

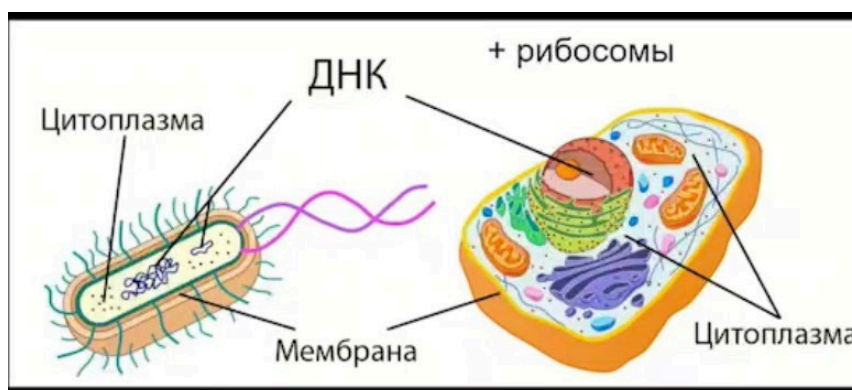


Рисунок 9.11. Прокариотическая и эукариотическая клетки

В клетке эукариотического типа мы видим, помимо мембраны, **ядро** и множество других компонентов: *эндоплазматическая сеть, митохондрии, комплекс Гольджи, везикулы, элементы цитоскелета*, и так далее.

Взглянем на **прокариотическую клетку** с большим количеством деталей (Рис. 9.12.). Мы видим *капсулу* – полисахаридную (в сочетании с сиаловой кислотой или другими веществами в качестве слизиобразующего фактора) дополнительную оболочку. Далее различима *клеточная стенка* из муреина, *клеточная мембрана* и *цитоплазма* – жидкое содержимое, где присутствуют соли и органические молекулы. Внутри цитоплазмы видны *рибосомы* и зона **нуклеоида** (там сосредоточена *кольцевая молекула ДНК*, соединённая со специальными белками). Кроме основной одиночной молекулы

ДНК (хотя есть и исключения), могут быть и дополнительные мелкие молекулы ДНК, несущие несколько генов – **плазмиды**. Также надо отметить **пили** – белковые комплексы, обеспечивающие *крепление к субстрату и другим бактериям* (обмен ДНК). Наконец, мы видим **бактериальный жгутик**.

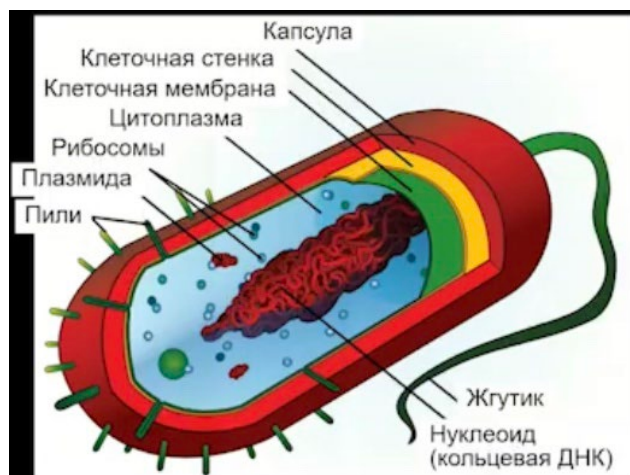


Рисунок 9.12. Строение прокариотической клетки

К прокариотам («доядерные») относятся домены **бактерий** и **архей**. Домен эукариотов («хорошо заметное ядро») имеет в составе царства **растений, грибов, животных** и **простейших** (около 20 царств). Бактерии имеют *муреиновую клеточную стенку, кольцевую ДНК, более мелкие рибосомы и иное (более простое) строение жгутика*. Археи в школьной программе практически не упоминаются, поэтому дальше мы будем говорить в основном о разных бактериях.

Вспомним попутно, что такое *пептидогликан муреин*. Соответственно, его компонентами являются *мурамовая кислота, глюкозамин и молочная кислота*. Как мы уже говорили, муреин является важнейшим компонентом клеточной стенки бактерий, обеспечивающим *механическую и осмотическую защиту* и обладающим *антигенными свойствами*.

Но вариант *мембраны с клеточной стенкой из муреина* – далеко не единственный. Есть также вариант, когда у бактерии сверху на клеточной стенке располагается *ещё одна мембрана*. Таким образом, получается две наружных мембраны с тонким слоем муреина между ними. Это отличие на уровне дополнительной мембраны было осознано только в 20 веке. Но ещё в 19 веке датский врач по фамилии *Грам*, окрашивая бактерии, заметил, что некоторые из них окрашиваются анилиновым синим очень стабильно, а некоторые окрашиваются нестабильно (Рис. 9.13.). Первые были названы **грамположительными бактериями**. Они чаще бывают *патогенными* (стрептококки, стафилококки и другие). Для них характерна *толстая клеточная стенка, прошитая липотейхоевой кислотой* (стабилизирует муреин) и окраска по Граму (1884)

синим цветом. Последние были названы **грамотрицательными бактериями** (кишечная палочка, хеликобактер, некоторые спирохеты, цианобактерии), у которых более *тонкая клеточная стенка*, покрытая *дополнительной мембраной*, а окраска по Граму в *синий не происходит* (на следующем этапе окрашиваются в *розовый*).

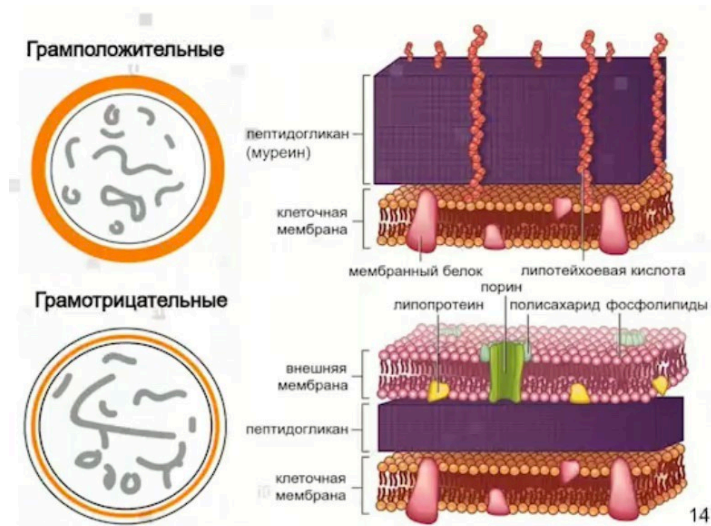


Рисунок 9.13. Грамположительные и грамотрицательные бактерии

Надо сказать, что у каждого варианта бактерий свои достоинства и недостатки. В случае **грамположительных** можно говорить о *большей защищённости*. Важно обратить внимание также на *большое количество мембранных транспортных белков* для прохода мелких и крупных молекул, в том числе полимеров (по аналогии с проходом белка внутрь канала ЭПС после трансляции («молекулярная секреция»). Через подобные белковые системы можно протянуть как нить какой-либо функциональный фермент. С другой стороны, **грамотрицательные** бактерии обладают *периплазматическим пространством* (между двумя мембранами), где могут происходить *дополнительные процессы разрушения пищевых молекул* без риска повредить основное содержимое цитоплазмы.

Теперь следует упомянуть интересный момент, связанный с бактериальным жгутиком. Это уникальная система, которая работает иначе, чем жгутик эукариот. В **эукариотическом жгутике** находятся *микротрубочки* из белка **тубулина**. **Бактериальный жгутик** представляет собой по сути *одну микротрубочку*, которая состоит из белка **флагеллина**, который формирует *четвертичную структуру*. Этот белковый жгут, не имеющий мембранной оболочки, через определённый белковый комплекс «крюк» связан с белковым молекулярным мотором. Эта структура очень напоминает электродвигатель: наружная фиксированная часть (статор) и внутренняя вращающаяся часть (ротор). Вся эта конструкция закреплена в мембране и клеточной стенке. Жгутик представляет собой молекулярную машину, которая *работает за счёт*

входа ионов водорода или калия и вращается со скоростью 250-1700 оборотов в секунду. Направление вращения жгутика изменяет направление движения бактерии в зависимости от действия специальных рецепторов, которые распознают «угрозу». В итоге в составе жгутика участвуют 20 типов белков, а ещё 30 типов белков нужны для его регуляции и сборки. В случае необходимости, бактерия в любой части своей клетки может собрать дополнительный жгутик, чтобы поплыть в нужную сторону.

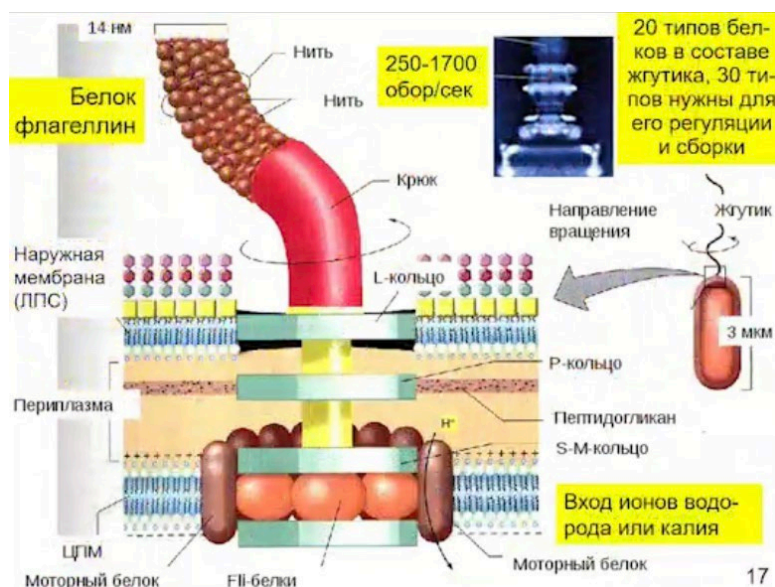


Рисунок 9.14. Строение бактериального жгутика

Ещё раз посмотрим на подробное изображение бактерии (Рис. 9.15.). Верхняя часть рисунка изображает базовые структуры (часть **нуклеоида**, **жгутики** и **рибосомы цитоплазмы**), а нижняя часть – запасные вещества (*липидные капли, полисахариды, полифосфаты*) и отходы (*сера*). Средняя часть рисунка запечатлевает дополнительные структуры (в том числе *фотосинтетические*: мембранные складки **тилакоиды**, **ламеллы** и **мезосомы**). Мезосомы – *складки клеточной мембраны, уходящие внутрь клетки*, оказались предметом серьёзной дискуссии. Дело в том, что на них можно разместить важные функционально полезные молекулы. Более того, возникла идея о том, что именно мезосомы могут быть предтечей эндоплазматической сети. Но по сути мезосомы являются редким *дефектом фиксации бактериальных клеток с помощью различных химических препаратов*.

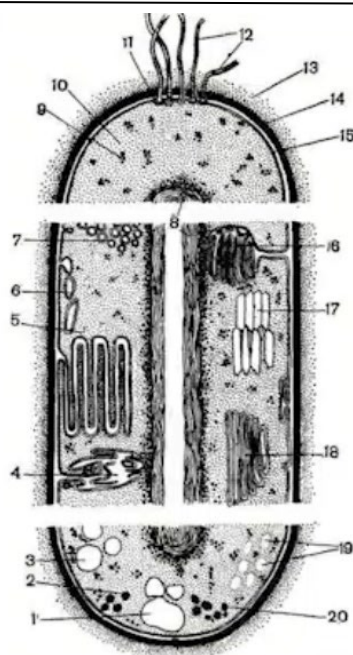


Рисунок 9.15. Подробное строение бактерии

Эукариотическая клетка

Хотя сама идея об эволюции прокариотической клетки в эукариотическую подразумевает нечто вроде мезосом. Можно взглянуть на иллюстрацию развития ЭПС и ядерной оболочки (Рис. 9.16.): есть клетка с *гладкой мембраной*, а далее появляются *складки*, которые *углубляются внутрь цитоплазмы*. Вокруг нуклеоида возникают сетчатые двумембранные структуры – *каналы*, между которыми остаются поры. В какой-то момент эти каналы отделяются от клеточной мембраны, формируя готовую ЭПС (которая остаётся связанной с мембранной оболочкой), комплекс Гольджи. Такая гипотеза о возникновении органоидов у эукариотической клетки имеет место быть и позволяет выстроить некоторую логику развития.



Рисунок 9.16. Развитие ЭПС и ядерной оболочки

Дальше древняя эукариотическая клетка (возможно, **архебактерия**, у которой *рибосомы* и *целый ряд обменных процессов ближе к эукариотам*, чем к бактериям) стала захватывать бактериальные клетки и цианобактерии. Так появились **митохондрии** и **хлоропласты**. Так в общем виде выглядит теория симбиогенеза (Рис. 9.18.).

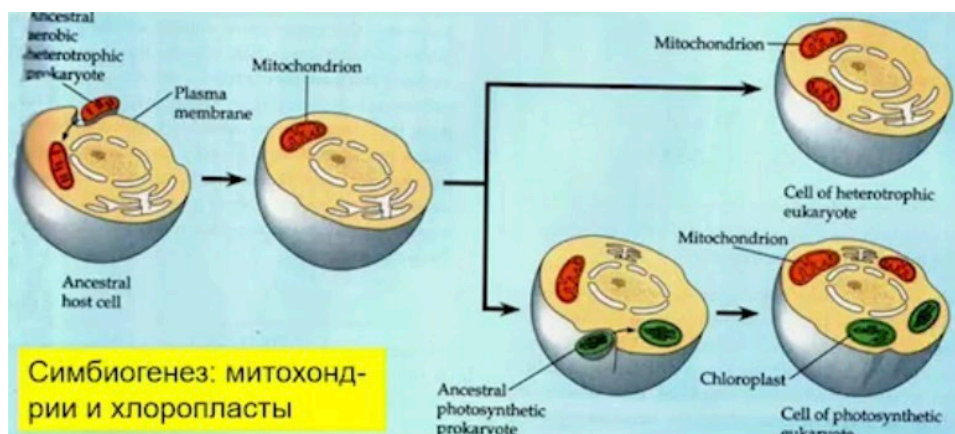


Рисунок 9.17. Симбиогенез

Не так давно, в 2019 году возникла ещё одна гипотеза, позволяющая объяснить это развитие за счёт своего рода **ложноножек**, которые выпускала из себя древняя архебактерия. Возникающие на мембране выросты «приглашают» к *симбиозу* другие бактериальные клетки. Важно то, что в этой ситуации не нужно образовывать складки *внутри цитоплазмы* (которые едва ли обнаруживаются у бактерий). Необходимы лишь *элементы цитоскелета*, обнаруживаемые у бактерий. Таким образом схваченные бактерии постепенно превращаются в *митохондрии*, а все оставшиеся пространства между выростами формируют и *ЭПС с комплексом Гольджи*, и *ядерную оболочку*. Получается, что сама древняя архебактерия становится *ядром*.



Рисунок 9.18. Альтернативная гипотеза

Очень важным компонентом и частью всех этих процессов является мембрана. Ранее мы много говорили о гипотезе РНК-мира. В какой-то момент *молекулярные комплексы нуклеиновых кислот, пептидов и олигосахаридов ушли внутрь жироподобных капель*. Это позволило создавать некую контролируемую среду, в которой протекают правильные биохимические процессы. *Опарин* ещё в начале 20 века предложил гипотезу о **коацерватах**. Хотя сейчас считается, что жизнь возникла поблизости источников сероводорода в качестве чего-то *безмембранного*, но в какой-то момент оказывается необходимым *«заселяться»* внутри жировых капель. Иными словами, клетка возникает тогда, когда вся эта молекулярная машинерия, связанная с нуклеиновыми кислотами, оказывается внутри липидной оболочки.

Ранее в лекции, посвящённой липидам, мы с вами рассматривали **мембрану эукариотической клетки**. В её составе мы выделяли **фосфолипиды, холестерин**, а также всяческие **гликолипиды** и **гликопротеины**, которые образуют **гликокаликс** (*дополнительный молекулярный слой животной клетки, важный для клеток кишечного эпителия*). А среди функций клеточной мембраны можно вспомнить **барьерную** (отделяться от внешней среды), **рецепторную** (чувствительные белки реагируют на те или иные воздействия), **эндоцитоз** («захват» тех или иных веществ) и **обмен веществ** между цитоплазмой и внешней средой (молекулярные насосы).

Внутри эукариотической клетки мы видим **ядро с ядрышками, мембранные и ядерные поры с переходами в каналы ЭПС**, а также **комплекс Гольджи** и **рибосомы** на поверхности **шероховатой эндоплазматической сети**. Кроме того, мы замечаем, как от комплекса Гольджи «почкуются» **пузырьки-везикулы**, содержимое которых может секретироваться в межклеточную среду, или использоваться для внутренних нужд (**лизосомы**).



Рисунок 9.19. Строение эукариотической клетки

Отдельно стоит взглянуть на строение **шероховатой ЭПС** и **гладкой ЭПС** (Рис. 9.20.). Показан переход в ядерную оболочку каналов ЭПС. На **шероховатой ЭПС**, как мы уже выяснили, сидят рибосомы, и **синтезируемый белок сразу попадает внутрь каналов** и не диффундирует по всей цитоплазме. **Гладкой ЭПС** остаются **липидный и углеводный обмен**. Общий объём эндоплазматической сети может достигать до 40% от объёма цитоплазмы. **Основными функциями ЭПС являются:**

- 1) участие в синтезе органических веществ
- 2) транспортировка синтезированных веществ в комплекс Гольджи
- 3) разделение клетки на «отсеки» (компарментализация)

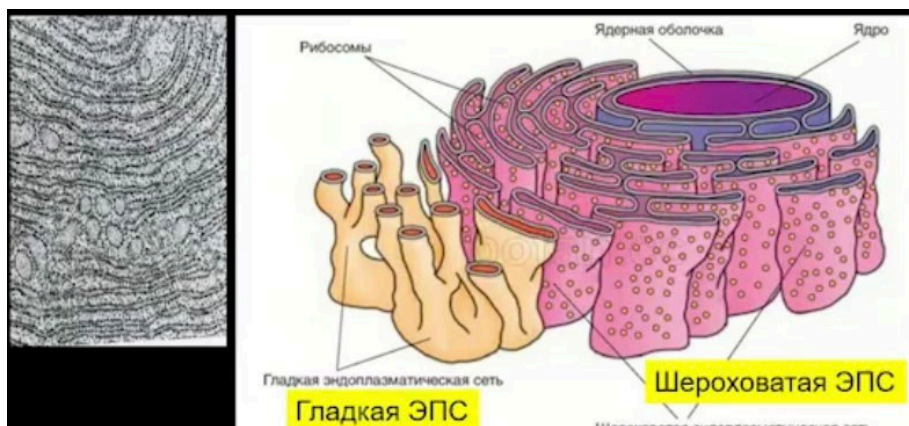


Рисунок 9.20. Строение шероховатой и гладкой ЭПС

Аппарат Гольджи представляет из себя *систему плоских мембранных цистерн*, расположенных параллельно ядру. Среди **функций комплекса Гольджи можно выделить:**

- 1) **накопление веществ**
- 2) **модификацию веществ**
- 3) **упаковку веществ в мембранные пузырьки** (например, при образовании лизосом)

Продуктом упаковки может быть что-то идущее «на экспорт». Такой пузырёк подходит к наружной мембране и лопаётся – и тогда какой-нибудь гормон или пищеварительный фермент попадает в межклеточную среду. А может также быть и **лизосома** – пузырёк с пищеварительными ферментами, который служит для *расщепления результатов фагоцитоза и пиноцитоза*, а также для *аутофагии* (разрушении «постаревших» органоидов). Мы видим, что ЭПС накапливает молекулы и формирует маленькие пузырьки, которые отделяются от неё и сливаются с самыми внутренними цистернами комплекса Гольджи. Затем отдельные цистерны связываются

между собой, и вещества переходят к самым наружным из них. Именно от них отпочковываются везикулы, содержащие готовый продукт.

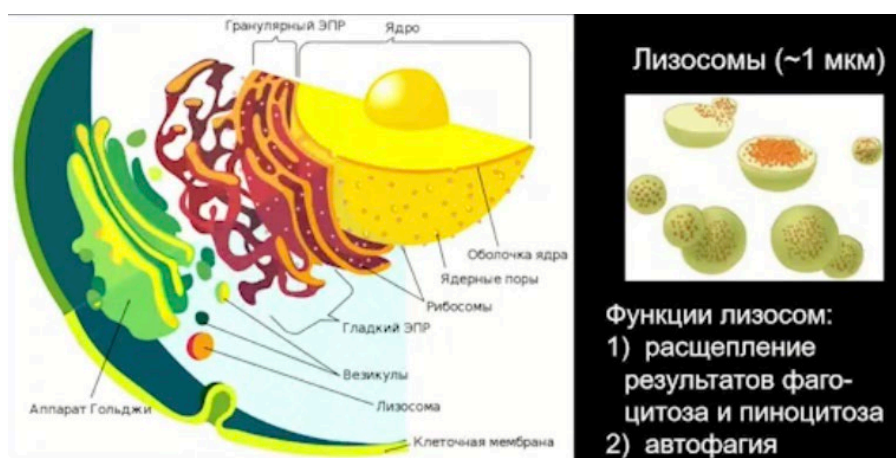


Рисунок 9.21. Аппарат Гольджи

Надо сказать, что процессы молекулярной секреции очень разнообразны. В частности, у *растений* так секретируется **целлюлоза**, которая затем *встраивается в клеточную стенку*. Наряду с ЭПС и **комплексом Гольджи**, есть и другие одномембранные структуры, например, **вакуоли**. Кроме того, в клетке наличествуют также и двумембранные органоиды: **митохондрии** и **пластиды**, где *наружная мембрана* аналогична клеточной мембране, а *внутренняя мембрана* по своим свойствам близка к бактериям и цианобактериям. Наконец, есть безмембранные органоиды: **рибосомы**, **микротрубочки**, **жгутики**, **центриоли** и другие части **цитоскелета**.

Внутри клетки существует **цитоскелет**, состоящий из различных белковых конструкций, основными из которых являются **актиновые микронити** и **тубулиновые микротрубочки**. Давайте посмотрим на эти микротрубочки в составе жгутика. **Жгутик эукариотов** (Рис. 9.22.) состоит из 20 микротрубочек и имеет мембранную оболочку. В отличие от жгутика прокариот, эта конструкция не вращается, а *сдвигается*, создавая волнообразные движения. Жгутик закреплён в цитоплазме при помощи так называемого **базального тела** (27 микротрубочек). Надо отметить, что на одном витке микротрубочки находится 13 молекул тубулина, которые *полярны*: у микротрубочек есть (+) и (-) концы, что важно для работы молекулярных моторов (в том числе в ходе функционирования *веретена деления и центриолей*).

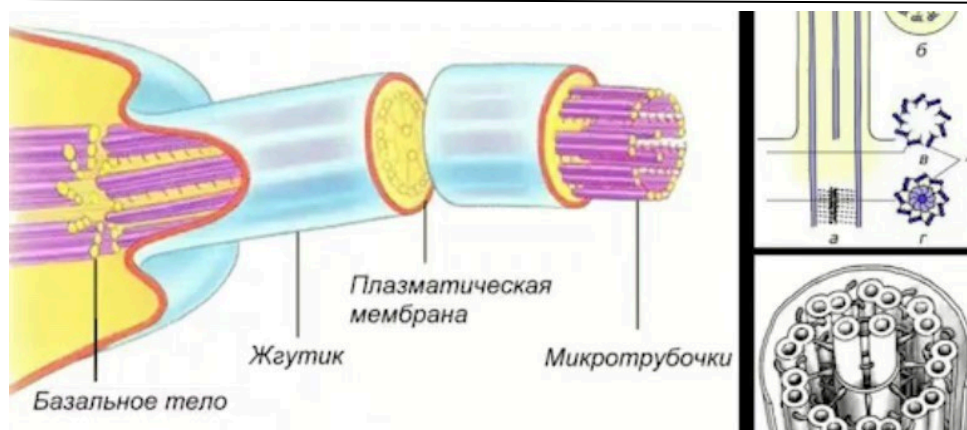


Рисунок 9.22. Эукариотический жгутик

Давайте ещё раз посмотрим на три главных типа цитоскелета (Рис. 9.23.):

- 1) **микрофиламенты** (актин – отмечен слева красным)
- 2) **промежуточные филаменты**
- 3) **микротрубочки** (тубулин – отмечен справа зелёным).

Функции цитоскелета подразумевают **опору, движение** (в том числе образование ложноножек за счёт выращивания дополнительных актиновых филаментов) **транспорт везикул и хромосом**, и так далее.

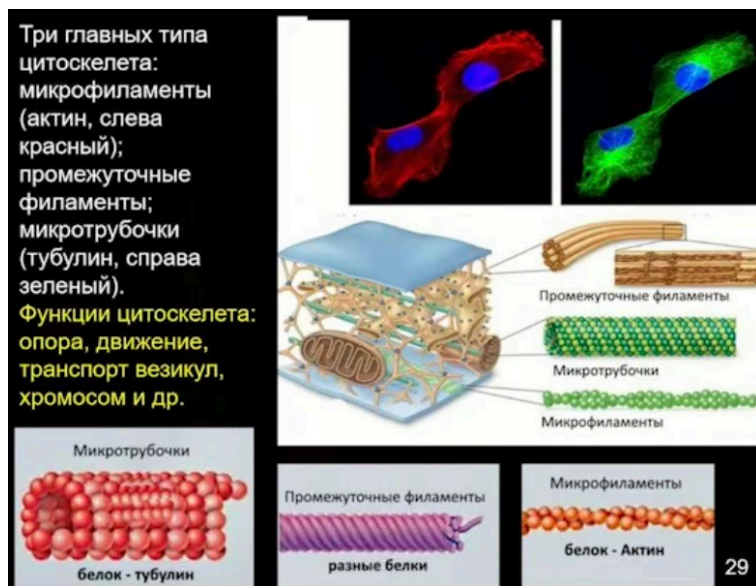


Рисунок 9.23. Типы цитоскелета

Кроме того, упомянутые ложноножки нужны для процесса фагоцитоза (Рис. 9.24.). В ходе этого процесса **актиновые нити** «поднимают» клеточную мембрану и

«захватывают» какую-то частицу (полезную или потенциально вредную). При пиноцитозе возникает маленькая ямочка в клетке, в которую захватывается капля жидкости с веществами. Наконец, существуют рецептор-опосредованный эндоцитоз, который характерен для факторов роста нервов, но также и для вирусов. Поэтому следует ещё раз подчеркнуть значимость цитоскелета не только как *опорной конструкции*, но и как *системы фагоцитоза и средства движения клеток*.

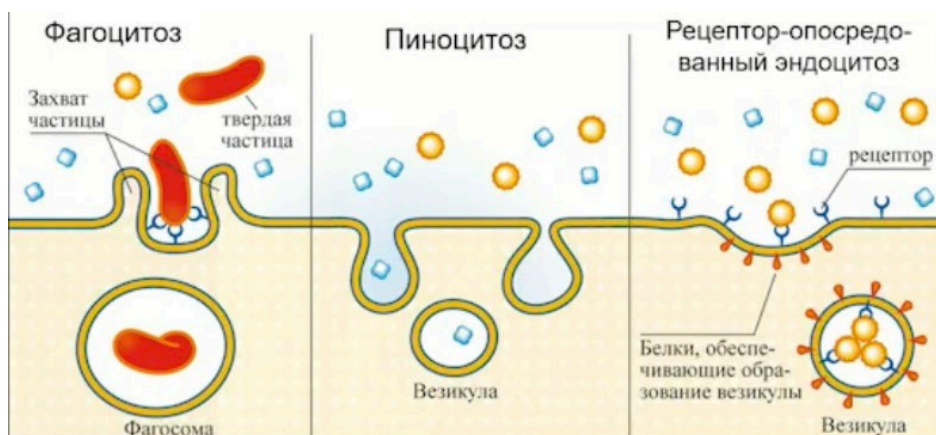


Рисунок 9.24. Механизмы «захвата» веществ клеткой

Лекция 10. Митохондрии.

Сегодняшняя лекция посвящена **митохондриям** и тем процессам, которые на них завязаны. А это прежде всего **образование АТФ** и такие события, как **цикл Кребса** и **окислительное фосфорилирование**. Вообще митохондрии относятся к так называемым *двумембранным органоидам* клетки (кроме них, к этой категории также относятся пластиды). Помимо двумембранных структур, в клетке имеются *одномембранные органоиды*, такие как ЭПС, комплекс Гольджи, лизосомы, вакуоли, и так называемые *безмембранные структуры* (рибосомы, микротрубочки, микрофиламенты, центриоли).

Мы видим детальное изображение клетки, где можно отчётливо различить несколько митохондрий (Рис. 10.1.). *Наружная мембрана митохондрии является гладкой, а внутренняя мембрана – складчатой.* **Митохондрии** – это своего рода «электростанции клетки» (в нейронах большое количество митохондрий). В них завершается *окисление органических веществ* (прежде всего, глюкозы). При этом расходуется O_2 , выделяется CO_2 , и из АДФ (аденозиндифосфорная кислота) образуется **АТФ (аденозинтрифосфорная кислота)** при добавлении дополнительной фосфорной кислоты (реакция *запасания энергии*). Этим процессом управляют в большей степени особые *дыхательные ферменты*, расположенные на складках-кристах внутренней мембраны митохондрий (чем больше складок, тем эффективнее работает митохондрия).

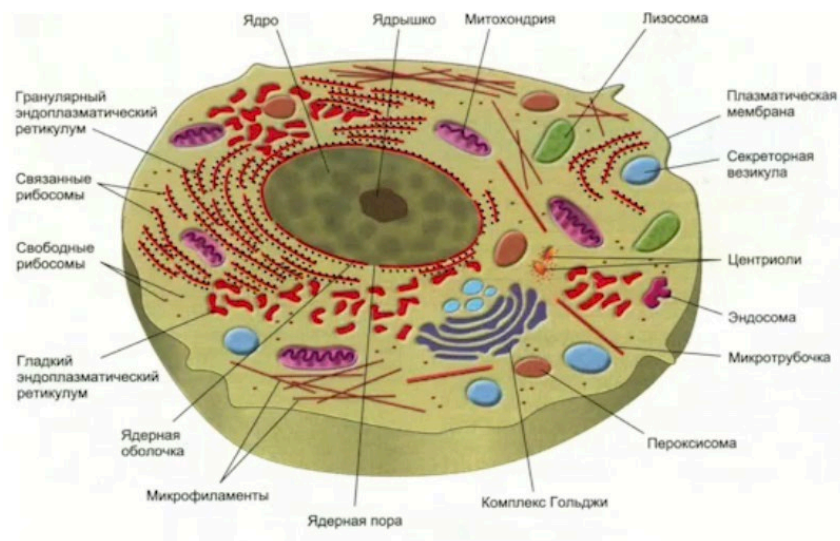


Рисунок 10.1. Строение клетки

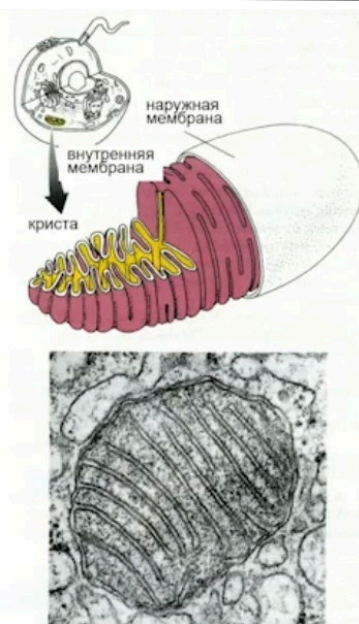


Рисунок 10.2. Изображения митохондрии

Клеточный метаболизм

Ключевой процесс для получения АТФ – это **гликолиз** (разрушение глюкозы), который протекает в несколько этапов: сначала – в *цитоплазме*, затем – в *митохондриях* (куда поступает **пируват**, который вступает в реакции **цикла Кребса**). В результате получается *атомарный водород*, который «сгорает» на внутренней мембране митохондрий, соединяясь с кислородом и образуя *воду*. Полученная при этом *энергия* используется для синтеза АТФ. Обратный процесс – это **распад АТФ** с образованием **АДФ** и фосфата и **выделением энергии**, который происходит в любом месте клетки, где необходимо «привести в действие» *белки-насосы*, *ферменты* и тому подобное. По грубой оценке, наше тело за сутки синтезирует примерно столько АТФ, сколько мы сами весим. Но поскольку эти молекулы непрерывно распадаются до АДФ, а потом восстанавливаются, в каждый момент времени в нашем организме присутствует их оптимальное количество.

Давайте посмотрим на формулу АТФ (Рис. 10.3.). Мы видим *аденин*, *рибозу* и *три фосфорные кислоты*, между которыми присутствуют **макроэргические связи**, требующие больших затрат энергии для образования, но и **выделяющие много энергии при разрушении**. Собственно, в ходе первой такой связи АТФ превращается в АДФ, а в ходе второй – АДФ превращается в АМФ. Эти связи примерно равны по своей энергоёмкости (примерно 40 кДж/моль, но всё зависит от конкретных условий и концентраций). Что это за энергия? Это энергия очень быстро летящей фосфорной кислоты. На молекулярном уровне это удобно представлять в виде взаимодействия «бильярдных шаров», когда *фосфорная кислота ударяет белок, заставляя его*

выполнять какую-то полезную работу. При этом КПД не является абсолютным, и где-то 50% энергии рассеивается в виде тепла.

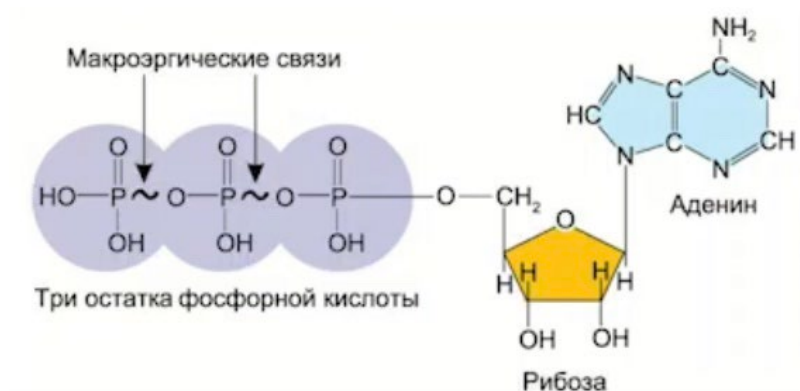


Рисунок 10.3. Формула АТФ



Рисунок 10.4. Макроэргические связи

Кроме АТФ, в наших клетках работает также **ГТФ** – **гуанозинтрифосфорная кислота**, которая является менее значимой в энергетическом плане. Сама идея о том, что можно *собрать кислоты в некий миниполимер*, очень полезна с точки зрения хранения энергии. Поэтому в клетках (в частности, в бактериальных) мы нередко встречаем так называемые **полифосфаты**, то есть *цепочки из фосфорных кислот*, как правило, присоединённые к какой-нибудь органической молекуле. Полифосфаты присутствуют в клетках эукариот и даже в клетках человека, и их используют как БАД.

Следующая схема наглядно показывает место АТФ в жизнедеятельности клетки (Рис. 10.5.). Прежде всего, речь идёт о процессах превращения органических веществ – **метаболизме**. В нём есть составляющая, именуемая **катаболизмом** (происходит *синтез* и пластический обмен), а есть также **анаболизм** (происходит *распад* и энергетический обмен). Допустим, с пищей *поступают белки, жиры и углеводы*. Далее происходит катаболизм, в ходе которого соединения *расщеляются на мономеры*: аминокислоты,

моносахариды, глицерин, жирные кислоты. Далее, после первичного переваривания, эти *мономеры начинают вторично разрушаться и окисляться*, соединяясь с кислородом (здесь ключевую роль играют митохондрии). Таким образом, *синтезируется АТФ* с выделением углекислого газа и воды. Полученная АТФ используется далее уже для *синтеза необходимых организму белков, жиров и углеводов* (пластический обмен) и превращается в АДФ. Энергетический круговорот является важнейшей составляющей нашего метаболизма.



Рисунок 10.5. Место АТФ в метаболизме клетки

Строение митохондрии

Митохондрия (от греч. митос – *нить* и хондрос – *крупинка*) по размеру примерно схожа с бактерией (диаметр около 1 мкм, а длина – от 1 до 7 мкм), поэтому её можно разглядеть в световой микроскоп. *Митохондрии есть у подавляющего большинства клеток эукариотов* (простейших, растений, грибов и животных). Многие *простейшие* (эвглена, хлорелла, трипаносома) имеют лишь *одну гигантскую митохондрию*, а *ооциты* и *амёбы* содержат *300-500 тысяч митохондрий*. У *кишечных анаэробных амёб* и некоторых других паразитических простейших *митохондрий нет*. В клетках наиболее активных тканей и органов животных содержатся сотни и тысячи митохондрий (печень, почки, сердце, мозг).

На схеме, изображающей митохондрию, мы видим **гладкую наружную мембрану** и **складчатую внутреннюю мембрану** (Рис. 10.6.). Ещё раз повторим, что складки необходимы для увеличения площади посадки дыхательных ферментов. Пространство внутри митохондрии называется **матриксом**. Но есть также зона **межмембранного пространства**, которая имеет большую значимость для процессов окислительного фосфорилирования. Надо также заметить, что митохондрии имеют симбиотическое происхождение, о чём свидетельствует наличие у них **кольцевых молекул ДНК** (2-10 копий) и всего аппарата репликации/транскрипции/трансляции. У

них также присутствуют собственные **рибосомы** (меньше по размеру). Наследование митохондриальной ДНК почти всегда проходит по материнской линии (митохондрии сперматозоидов при оплодотворении обычно разрушаются).

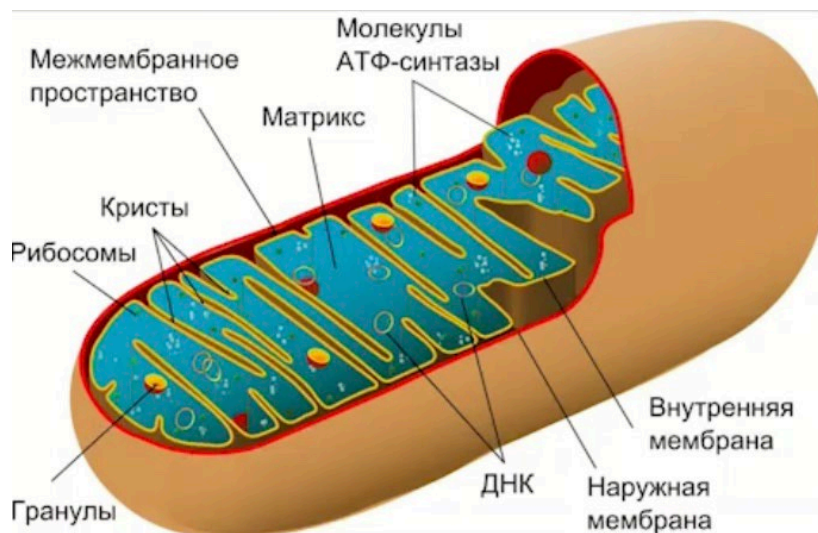


Рисунок 10.6. Схема строения митохондрии

На другой картинке мы видим *комплекс дыхательных ферментов* (соединённых с ферментом **АТФ-синтазой**, заряжающей АДФ фосфатом), сидящих на матриксе митохондрии (Рис. 10.7.). У человека митохондриальная ДНК содержит всего 37 генов: 2 гена – *rРНК* (16S и 12S), 22 гена – *mРНК* и 13 генов – *белки-ферменты* (окислительное фосфорилирование: НАДН-дегидрогеназы, цитохромы, АТФ-синтазы). При этом сотни типов белков дополнительно поступают в матрикс митохондрии из цитоплазмы. Поэтому мембраны митохондрий обладают большим количеством транспортных систем (*порины, транслоказы* и другие виды транспорта).

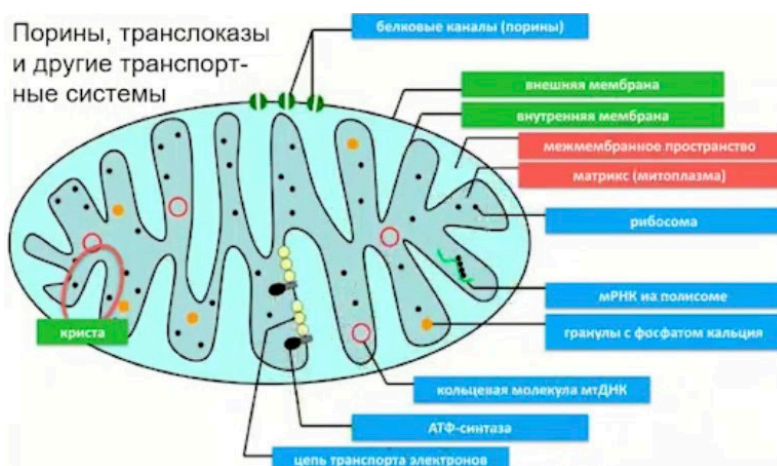


Рисунок 10.7. Митохондриальная структура

Одним из ключевых моментов молекулярного транспорта в данном случае выступает транспорт АТФ (Рис. 10.8.) из матрикса в цитоплазму. Оказывается, что там работает молекула **креатина**, которая получает фосфат от АДФ и превращается в **креатин-фосфат** в *межмембранном пространстве*, а затем его энергия используется в обратном превращении АДФ в АТФ уже *в цитоплазме*. Роль креатина в транспорте АТФ в мышцах и мозге достаточно велика. Наряду с этим, креатин используется в качестве БАД и лекарственного средства. Его молекула образуется с участием трёх аминокислот: *аргинина, глицина и метионина*.

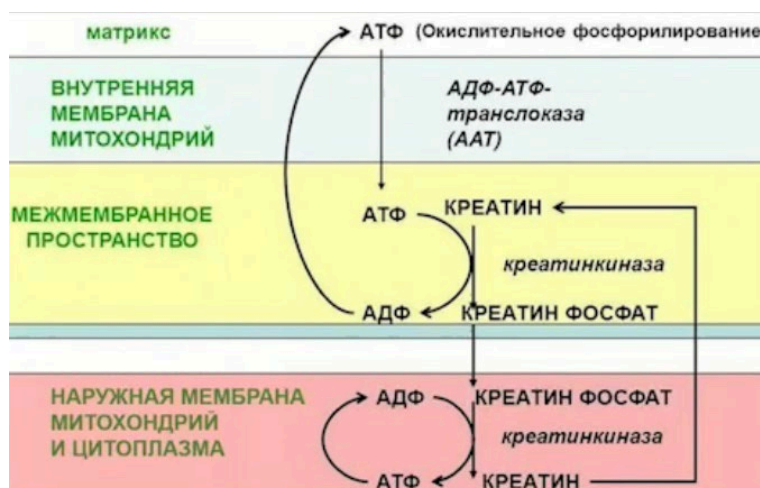


Рисунок 10.8. Транспорт АТФ

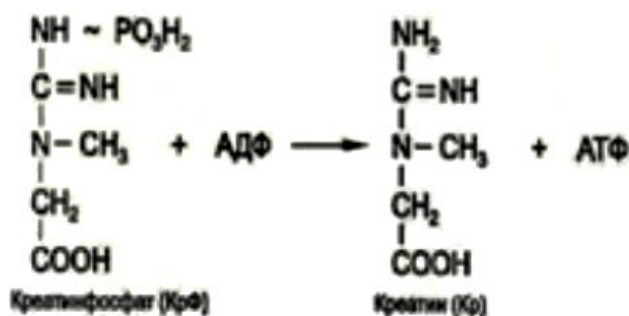


Рисунок 10.9. Креатин

Теория симбиогенеза

В прошлый раз мы обсуждали возможные версии происхождения митохондрий. Мы узнали, как современная наука представляет себе образование *эндоплазматической сети, ядерной оболочки и комплекса Гольджи*. Речь также шла о том, что в какой-то момент древняя *эукариотическая клетка стала захватывать аэробные бактерии* для симбиоза (например, для защиты от активных форм кислорода). Так возникали своего рода вакуоли, в которых поселялась бактерия. Поэтому *наружная мембрана*

митохондрии схожа с мембранами других органоидов, а *внутренняя мембрана* больше напоминает мембрану бактерий. После этого часть таких клеток смогла дополнительно захватить *цианобактерии*, и так возникли **хлоропласты** (так появились растения).

Теорию симбиогенеза (Рис. 10.10.) долгие годы развивала исследовательница *Линн Маргулис* (1938-2011), которая предлагала считать симбиотическим органоидом также и **жгутики** (возможно, в дополнительное сопряжение с древними эукариотическими клетками вступили *спирохеты*). Зачем же вообще был нужен симбиоз? Видимо, важным фактором стала защита от кислорода. Фотосинтез имеет свою долгую эволюцию, и исходно он шёл *без выделения кислорода*. Затем появился более эффективный *кислородный вариант* (наряду с появлением надёжного источника протонов для синтеза глюкозы). Со временем возникли **аэробные бактерии**, которые способны жить при достаточно высокой концентрации бактерии. А крупные **анаэробные клетки** вступили с ними в симбиоз, что обусловило появление митохондрий в качестве защитного механизма. На следующем этапе каким-то образом гены из бактерии (которая стала митохондрией) стали включаться в основную ДНК клетки.

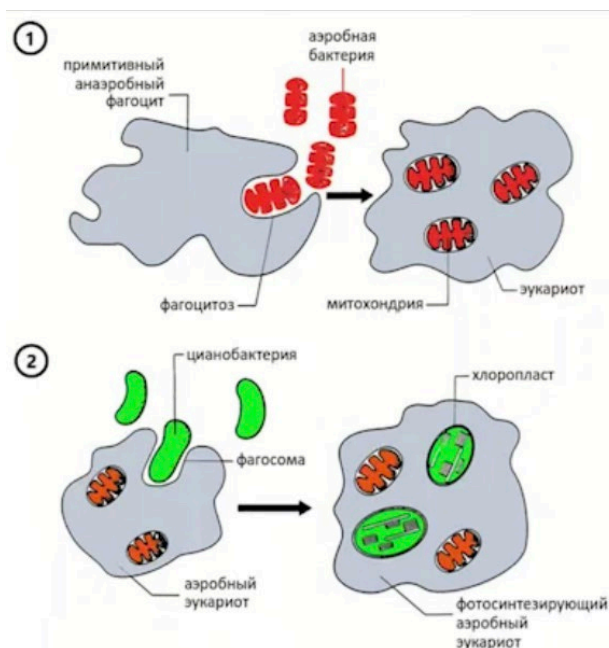


Рисунок 10.10. Этапы симбиогенеза

Следует перечислить доказательства симбиогенеза:

1. Митохондрии и пластиды имеют **две полностью замкнутые мембраны**: внешняя сходна с мембранами вакуолей, а внутренняя – с мембранами бактерий.

2. И митохондрии, и пластиды **размножаются делением** (могут делиться независимо от деления клетки путём появления перегородки, отщуровывания) и **не образуются из других органоидов**.

3. Генетический материал митохондрий и пластид – **кольцевая ДНК, не связанная с гистонами**. По доле пары ГЦ ДНК митохондрий и пластид **ближе к ДНК бактерий**, чем к ядерной ДНК эукариот.

4. Митохондрии и пластиды имеют **свой аппарат синтеза белка** (рибосомы и прочее).

5. **Рибосомы прокариотического типа** (более мелкие, и по строению 16S РНК близки к бактериальным)

6. Некоторые белки митохондрий и пластид **похожи по своей первичной структуре на аналогичные белки бактерий** и не похожи на соответствующие белки цитоплазмы.

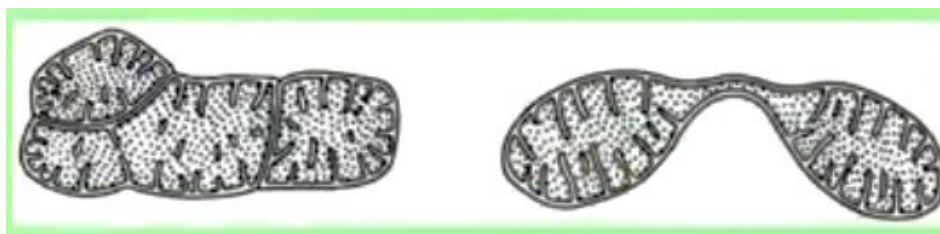


Рисунок 10.11. Размножение митохондрий

Хотя стоит признать, что не все проблемы данной теории решены. В частности, мы видим, что *в ДНК митохондрий присутствуют интроны* (чего обычно нет у бактерий). Не ясно также, как *гены митохондрий и пластид «перетекали» в ядерную ДНК* (в итоге в самих органоидах осталось очень мало генов). Кроме того, до конца не понятно, *что за клетка была исходным «эукариотом», запустившим симбиогенез* (возможно, шёл не захват, а формирование ложноножек).

Тем не менее, мы открываем в природе всё больше примеров так называемого **вторичного эндосимбиоза** – *захвата эукариотическими клетками других эукариотов или прокариотов* (порой с сохранением явных компонентов клеточной стенки). Например, можно встретить *три мембраны хлоропласта* в случае *эвглены*: две как у зелёной водоросли, а наружная – как у трипаносомы.

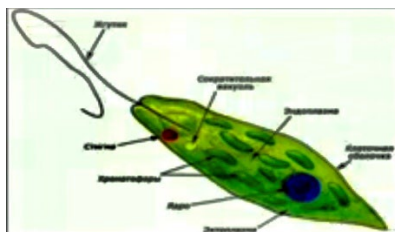


Рисунок 10.12. Эвглена зелёная

Далее от обсуждения самой митохондрии следует перейти к тому, как протекает гликолиз, а затем цикл Кребса и окислительное фосфорилирование. Существует **энергетический обмен** (диссимиляция) и **пластический обмен** (ассимиляция). Полученная извне энергия используется для синтеза необходимых веществ. Белки синтезируются в ходе пластического обмена, но белки также необходимы и для протекания обоих типов обмена. Это справедливо и в отношении прочих биополимеров (липидов, углеводов, нуклеиновых кислот). Энергетический обмен у **гетеротрофов** (животных, грибов и многих бактерий) основан на потреблении *готовых органических веществ* (мономеров и полимеров). **Автотрофы** используют *неорганические источники энергии*. Соответственно различаются **автотрофный способ питания** и **гетеротрофный способ питания**.



Рисунок 10.13. Взаимосвязь энергетического и пластического обмена

Автотрофы делятся на **фототрофы** (потребляют свет – *бактерии, растения*) и **хемотрофы** (окисляют неорганические вещества – *бактерии и архебактерии*). К гетеротрофам относятся **паразиты, сапротрофы, симбионты** и **хищники** (бактерии, грибы, животные). Во всяком случае, гетеротрофные организмы получают некие органические вещества, разрушают их (в том числе, с участием кислорода – роль митохондрий) и получают АТФ, которая расходуется на *пластический обмен* и *синтез необходимых веществ* (Рис. 10.15.). К отходам обменного процесса относятся *вода, углекислый газ, аммиак и мочевины, сульфаты (S), фосфаты (P)* и другие.



Рисунок 10.14. Автотрофы и гетеротрофы

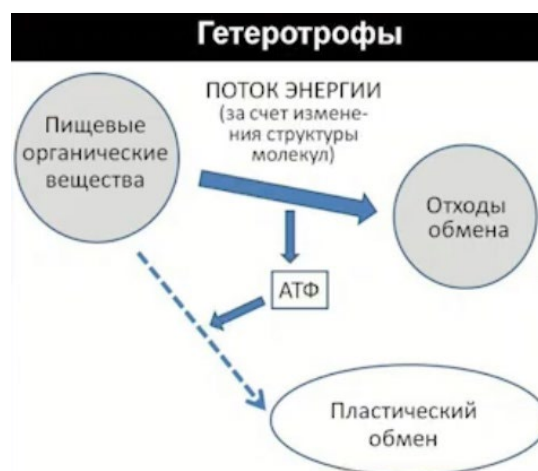


Рисунок 10.15. Гетеротрофный тип питания

Теперь, возвращаясь к митохондриям, мы говорим о процессах, связанных с выделением энергии, следовательно, необходимо перечислить этапы энергетического обмена:

- 1) **Подготовительный** – *пищеварение* в ЖКТ, лизосомах (энергия не запасается)
- 2) **Бескислородный этап** (анаэробное дыхание) – **гликолиз**

3) Кислородный этап (аэробное дыхание) – цикл Кребса (лимонной кислоты) и окислительное фосфорилирование (с участием O_2)

Для того, чтобы пошли последние процессы, необходимо подготовить более крупные молекулы для того, чтобы митохондриальные ферменты могли с ними справиться. Для этого *полимер разбивается на мономеры*, которые *разлагаются в процессе гликолиза*. Например, в случае молекулы глюкозы продукт в виде пирувата поступает в митохондрии и попадает в *цикл Кребса*, основным продуктом которого является *атомарный водород*. Он поступает к дыхательным ферментам внутренней мембраны митохондрий, где протекает *окислительное фосфорилирование*. Иными словами, происходит *присоединение фосфата к АДФ с получением АТФ* при участии кислорода.

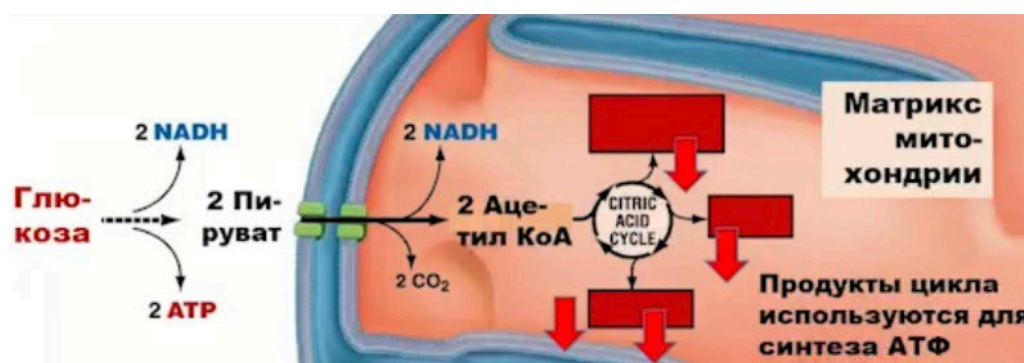


Рисунок 10.16. Этапы энергетического обмена

Гликолиз

Теперь мы пройдемся по конкретным этапам более подробно. **Гликолиз** протекает *без кислорода в цитоплазме*. Так разрушение 1 молекулы глюкозы ($C_6H_{12}O_6$) даёт 2 молекулы пирувата ($C_3H_4O_3$) и 2 молекулы АТФ, и при этом примерно *40% энергии запасается*, а 60% рассеивается в форме тепла. Гликолиз протекает в 10 стадий, на каждой из которых работает свой фермент. Ключевой фермент гликолиза – это **фосфофруктокиназа**, которая регулирует скорость всего процесса. В реакциях с **фосфоглицераткиназой** и **пируваткиназой** образуется АТФ. Водород, отщепившись от глюкозы, ловится особыми молекулами **НАД** (для сохранения атомарного водорода) и переправляются на получение АТФ или на иной биосинтез.

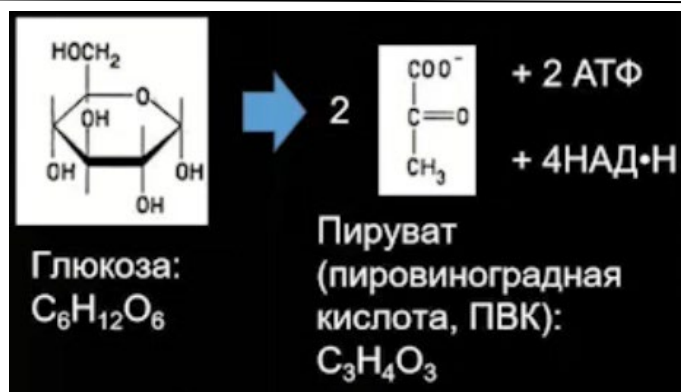


Рисунок 10.17. Разложение глюкозы с образованием АТФ

Если поверхностно пройтись по цепочке из 10 реакций гликолиза, то мы увидим следующие события:

- 1) «активация» глюкозы за счёт фосфорилирования (тратится энергия АТФ).
- 2) гексоза «разваливается» на две триозы – глицеральдегидофосфаты
- 3) глицеральдегидфосфаты дополнительно присоединяют фосфорную кислоту и отдают атомарный водород НАД (**никотинамидадениндинуклеотид** – молекула-ловушка для атомарного водорода)
- 4) синтез двух молекул АТФ с образованием пирувата или молочной кислоты ($C_3H_6O_3$)

В составе НАД два нуклеотида, соединённых обычной связью через *фосфорные кислоты*. В его составе виден *аденин* и *производная никотиновой кислоты* (-ОН-группа заменена на аминогруппу) – **витамин В3**. НАД – вещество из группы *коферментов*.

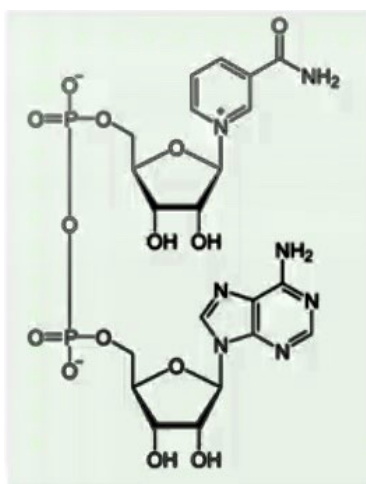


Рисунок 10.18. Формула НАД

Процессов, аналогичных гликолизу, довольно много. Очень часто их обозначают термином **брожение** (спиртовое, молочнокислое, маслянокислое, лимоннокислое). В отсутствие кислорода это эффективный способ извлечения некоторого количества энергии из глюкозы. В частности, в ходе *спиртового брожения* получаются две молекулы *этанола* вместе с двумя молекулами *углекислого газа* и *АТФ*. **Квашение** также является вариантом молочнокислого брожения.

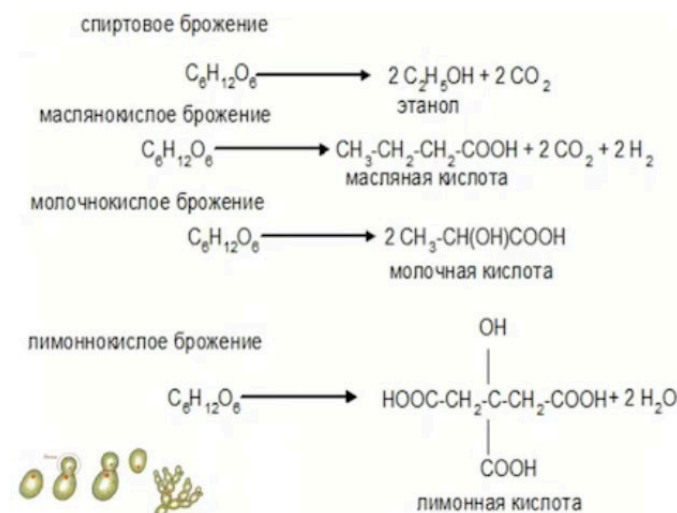


Рисунок 10.19. Примеры реакций брожения

Кислородный этап энергетического обмена протекает в 2 шага:

- 1) **цикл Кребса** (матрикс митохондрий)
- 2) **окислительное фосфорилирование** (кристы митохондрий)

Для того, чтобы произошёл цикл Кребса, **пируват** необходимо затасщить через наружную и внутреннюю мембраны митохондрии и запустить на специфические ферменты. Пируват соединяется с *коферментом А*, а при этом выделяется CO_2 с получением **ацетил-КоА**. В целом, кислородный этап позволяет получить **36 молекул АТФ** на одну молекулу глюкозы.

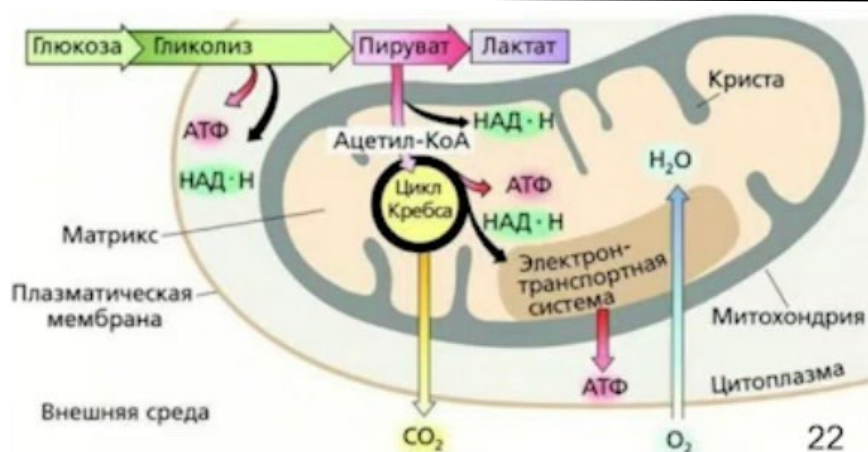


Рисунок 10.20. Цикл Кребса

Про цикл Кребса мы поговорим чуть позже, а сейчас давайте посмотрим на **КоА** (Рис. 10.21.). В его составе мы обнаруживаем **адениловую кислоту, пирофосфат, пантотеновую кислоту (витамин В5) и меркапто-этанолламин**. Когда мы говорили о **витаминах**, мы замечали их коферментную роль: они *помогают белкам-ферментам реализовывать те или иные реакции* (в случае КоА переносятся остатки уксусной кислоты).

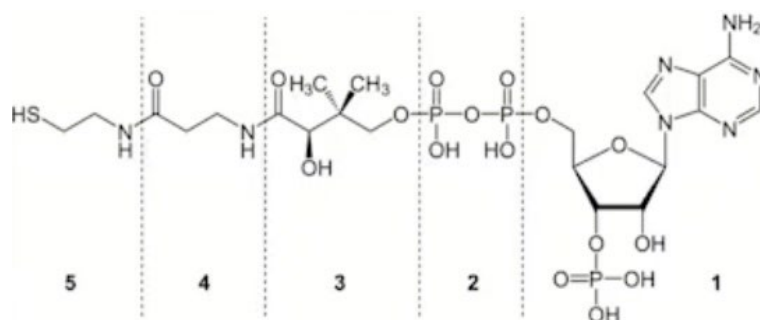


Рисунок 10.21. Кофермент А

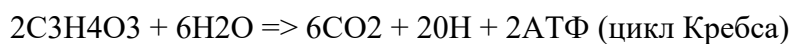
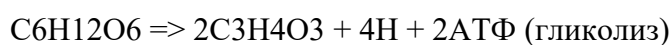
Цикл Кребса

Собственно, сам цикл Кребса знаменуется тем, что от пирувата отрывается **углекислый газ**, и остаток **уксусной кислоты** соединяется через серу с КоА. Этот комплекс в виде **ацетил-КоА** поступает в начало цикла. Речь идёт о повторяющейся молекулярной процедуре, в ходе которой молекула (продукт присоединения чего-то извне) проходит цепочку реакций с получением исходной молекулы, которая опять присоединяет что-то извне. В цикле Кребса такой молекулой-предшественником реакций является **щавелево-уксусная кислота**, имеющая в составе **4 атома углерода**. Именно на ЩУК перескакивает с КоА остаток уксусной кислоты (у которого **2 атома углерода**), и образуется цитрат (**лимонная кислота – 6 атомов углерода**).

Эта реакция запускает дальнейшую цепочку событий. Цитрат вступает в ряд реакций, отдавая *две молекулы CO₂* и *атомарный водород* (НАД, ФАД) с образованием ЩУК, которая вновь *связывает ацетат*. Так образуется **ГТФ**, способная превращаться в **АТФ**. Цикл замыкается (Рис. 10.22.). По сути в ходе цикла два пирувата (для 1 молекулы глюкозы) разрушаются, и производится ряд продуктов:

- 6 атомов CO₂ (2 при соединении с КоА и 4 – в цикле)
- 12 НАДН + 4 ФАДН₂
- 2 ГТФ (могут стать АТФ)

Ниже следуют химические записи, отражающие первичное понимание данных процессов:



Итак, *глюкоза* проходит через гликолилиз с образованием 2 молекул *пирувата*, 4 *атомарных водородов* и 2 молекул *АТФ*. Далее пируват вступает в цикл Кребса, но для того, чтобы довести углерод до состояния углекислого газа требуется *кислород*, забираемый у *воды*. В итоге образуется дополнительный *атомарный водород* (20) и 2 *молекулы АТФ*. В сумме мы имеем **24Н** – топливо для последнего этапа (окислительное фосфорилирование).

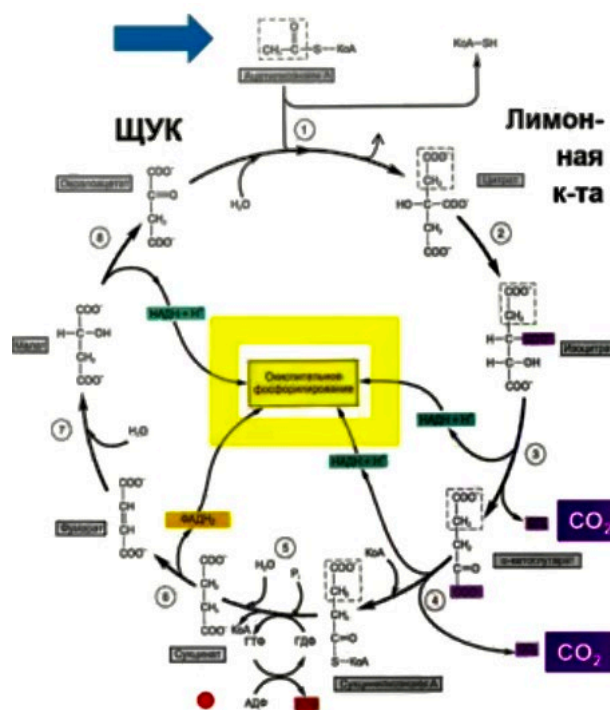


Рисунок 10.22. Общая схема цикла Кребса

Завершая разговор о цикле Кребса, давайте посмотрим на структуру **ФАД** (Рис. 10.23.). **Флавинадениндинуклеотид** содержит основную часть в виде **рибофлавина** (витамин В2). ФАД является важнейшим участником переноса атомарного водорода, присоединяя его к *азотам* внутри своих *гетероциклов*.

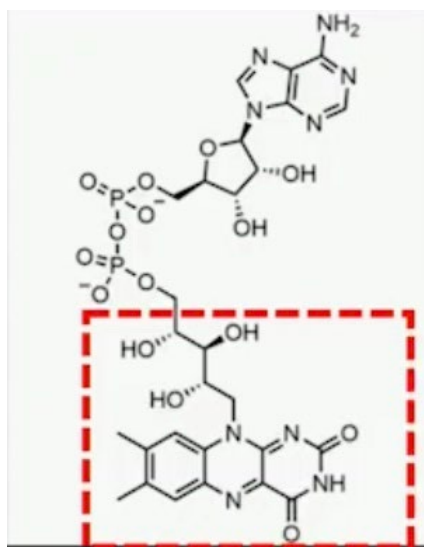


Рисунок 10.23. Формула ФАД

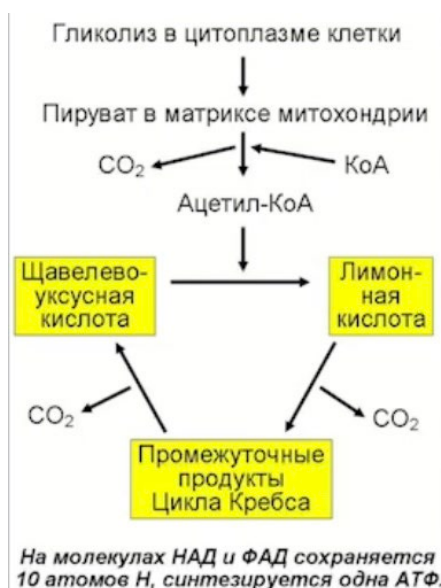


Рисунок 10.24. Сумма процессов цикла Кребса

Ханс Кребс открыл ключевые элементы этой системы ещё в 30-40-е годы 20 века, получив Нобелевскую премию в 1953 году. На данный момент известно, что в цикл Кребса могут вступать и другие органические молекулы: фрагменты жирных кислот, аминокислоты, лишённые аминогрупп, и другие. Кроме того, из цикла могут выводиться различные продукты (пластический обмен = биосинтез).

Окислительное фосфорилирование

Мы подошли к завершающей части приключений атомарного водорода. Несущие атомы Н молекулы **НАДН** и **ФАДН₂** взаимодействуют с особой цепью ферментов, находящихся на внутренней мембране митохондрии. Эти ферменты (железо- и медьсодержащие **цитохромы** и другие) называют «дыхательными». Они отрывают от атомов Н электроны (в матриксе митохондрии остаются ионы Н⁺) и начинают передавать их друг другу. Двигаясь по цепи дыхательных ферментов, электроны постепенно *теряют энергию*, которая расходуется на выкачивание ионов Н⁺ из матрикса в межмембранное пространство. Таким образом там создаётся *кислая среда*, где много положительных зарядов. В матриксе остаются одинокие –ОН-группы, поэтому там происходит *защелачивание среды с отрицательными зарядами*.

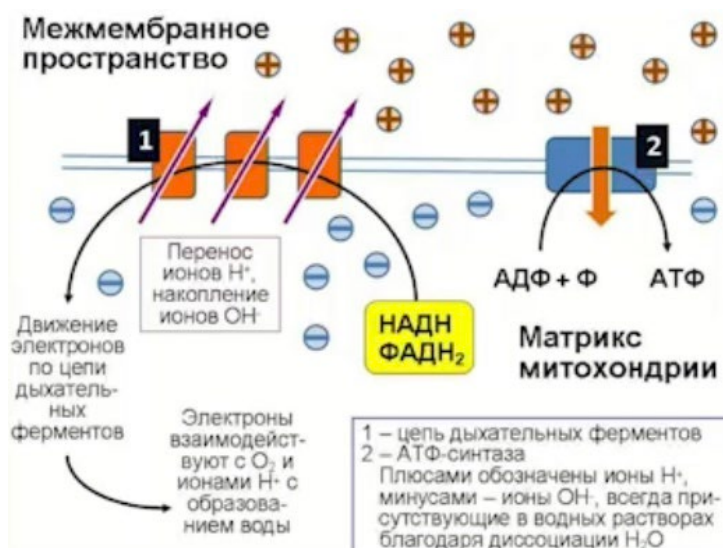


Рисунок 10.25. Схема окислительного фосфорилирования

При достижении достаточно большой разницы электрических потенциалов (около 0,2 В), в игру вступает фермент **АТФ-синтетаза**, и те ионы водорода, которые оказались в межмембранном пространстве, начинают *притягиваться к своим ОН-парам и возвращаться в матрикс*. АТФ-синтетаза использует эту *энергию возврата ионов водорода* для того, чтобы соединить между собой АДФ и фосфат. Таким образом, в круговороте водорода в итоге получается **АТФ** – главный продукт **окислительного фосфорилирования**.

А где же **кислород**? Он необходим для того, чтобы тот электрон водорода, который проскочил по цепи дыхательных ферментов, ничему не навредил. Иными словами, в конце дыхательной цепи необходима *молекула-ловушка O₂*, куда садится электрон, и возникает *отрицательно заряженная частица O₂⁻*, которая на следующем шаге соединяется с ионами Н⁺, образуя **воду**. На следующем рисунке показаны

ферментные комплексы дыхательной цепи (Рис. 10.26.). Видно, как НАДН отряывает электрон, который следует по цепочке. Чуть позже присоединяется ФАДН₂, поэтому даёт чуть меньше энергии. *Выкачанные* в межмембранное пространство *ионы водорода* затем *закачиваются обратно* через АТФ-синтазу.

Суммарное уравнение окислительного фосфорилирования выглядит следующим образом: $24\text{H} + 6\text{O}_2 \Rightarrow 12\text{H}_2\text{O} + 34\text{АТФ}$.

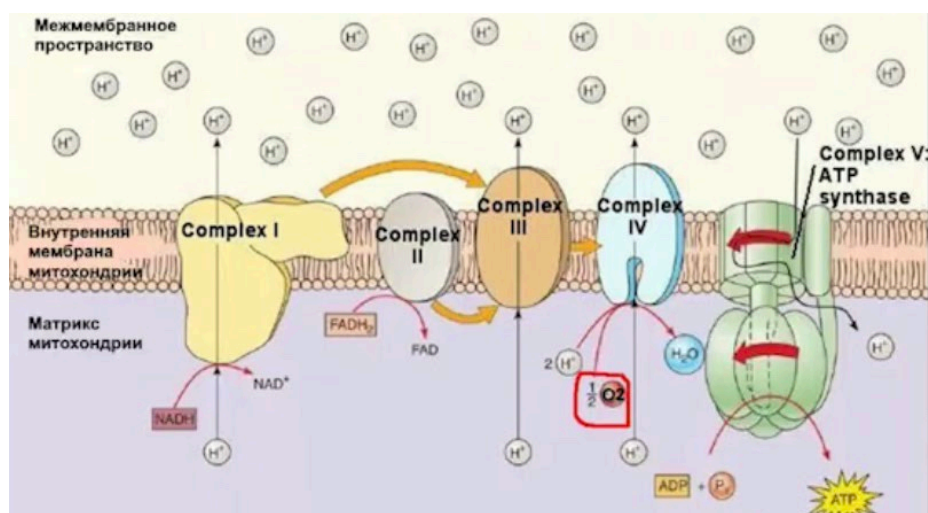


Рисунок 10.26. Ферментные комплексы дыхательной цепи

Если подводить итоги, то, во-первых, следует отметить множественную функцию водорода:

- 1) в *атомарной форме* (будучи связан с НАД и ФАД) служит **источником электронов для дыхательных ферментов**
- 2) в *ионной форме* накапливается в межмембранном пространстве и **приводит в действие АТФ-синтазу**
- 3) в *ионной форме* также **связывает активированный** («поймавший» электрон) **кислород** с образованием воды (без такого связывания очень активный ион O₂ может повреждать структуры клетки)

У **бактерий аэробов** (эволюционных предшественников митохондрий) *цепь дыхательных ферментов расположена на клеточной мембране*. В ходе её работы происходит транспорт ионов H⁺ из цитоплазмы наружу (с последующим возвращением через «ротатор» АТФ-синтазы). Это очень *древняя система вращения*, которая, кстати, родственна вращательной системе жгутика.

Итак, **цикл Кребса** способен произвести *2 молекулы АТФ*, а **окислительное фосфорилирование** – до *34 молекул АТФ* на одну молекулу глюкозы. С учётом

гликолиза это значение увеличивается ещё на 2, а «идеальное» суммарное уравнение распада глюкозы выглядит так: $C_6H_{12}O_6 + 6O_2 \Rightarrow 6CO_2 + 6H_2O + 38ATФ$. Однако, в реальных условиях *выход АТФ не превышает 30-32 молекулы* на одну молекулу глюкозы. Одна из причин тому – *не все НАДН и ФАДН₂ взаимодействуют с дыхательными ферментами*. Да и кроме того, *часть атомарного водорода расходуется на синтез различных органических молекул*. Вклад НАДН и ФАДН₂ в сумму «34 АТФ» окислительного фосфорилирования рассчитывается сложным образом, поскольку электроны *НАДН несут существенно больше энергии, чем электроны ФАДН₂*. У некоторых прокариот цепь переноса электрона может завершаться не на кислороде. Тогда говорят о **бескислородном дыхании** (восстановление серы, железа, азота и других; сброс «лишней» энергии).

Лекция 11. Пластиды. Фотосинтез. Хемосинтез.

От рассмотрения митохондрий мы переходим к **пластидам, хлоропластам и фотосинтезу**. Мы опираемся на прошлые лекции, когда мы проходили строение клеток и узнали, что в клетке имеются различные органоиды: *безмембранные, одномембранные и двумембранные*. Так вот, к последним относятся **митохондрии и пластиды**, которые имеют *симбиотическое происхождение* и являются результатом взаимовыгодного вхождения в древнюю эукариотическую клетку *аэробных бактерий и цианобактерий*. Митохондрии есть в клетках всех царств, а вот наличие пластид характерно для высших растений и водорослей. Отличить растительную клетку от животной можно по наличию **клеточной стенки**. Также мы видим **хлоропласты** и такие характерные элементы, как крупная **вакуоль** и **плазмодесмы** (специальные проходы, пронизывающие клеточные мембраны и стенки и позволяющие растительным клеткам взаимодействовать друг с другом).

Устройство пластид

Прежде всего нас будет интересовать то, как устроены пластиды (прежде всего, хлоропласты) и то, как протекает процесс **фотосинтеза** – основного способа попадания органических молекул в биосферу Земли.

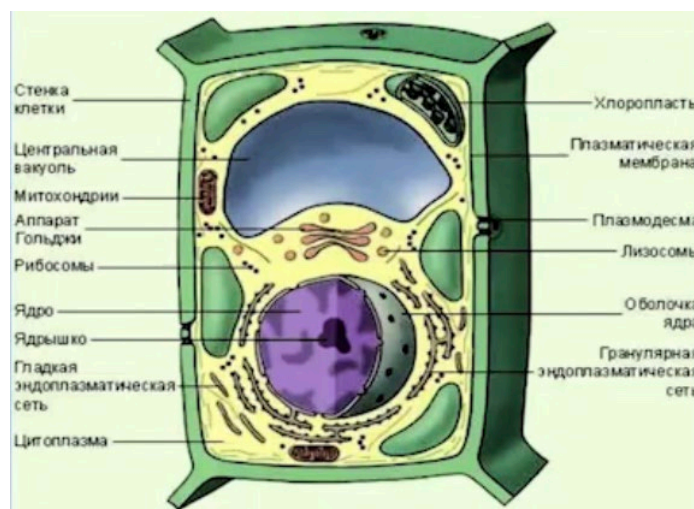


Рисунок 11.1. Строение растительной клетки

Пластиды бывают различных видов: *хлоропласты, хромопласты, лейкопласты* и другие. Главная функция хлоропластов – *фотосинтез*, при котором используются **пигменты-хлорофиллы**, улавливающие энергию солнечного света (электромагнитные волны). В строении хлоропласта выделяются **наружная и внутренняя мембраны** (гладкие), **строма** (аналог цитоплазмы), внутри которой находятся молекулы **кольцевой**

ДНК. Кроме того, заметны мембранные фотосинтезирующие структуры, образованные **тилакоидами**, которые расположены стопками (**гранами**). Ещё мы наблюдаем здесь **рибосомы** (в частности, сидящие на аналоге ЭПС), поскольку пластиды обладают собственным аппаратом транскрипции / трансляции и синтезируют собственные белковые молекулы. На изображении ещё показаны **липидные капли**, **зёрна крахмала** и, наконец, **ламеллы** («стромальные тилакоиды»). Зелёный цвет пространства внутри пластиды обусловлен наличием *зелёного светочувствительного пигмента хлорофилла*, участвующего в фотосинтезе.

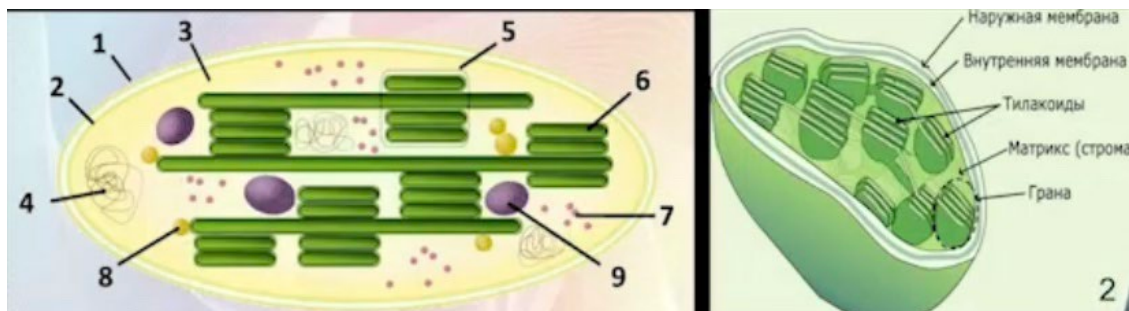


Рисунок 11.2. Строение пластиды (хлоропласта)

Далее мы можем увидеть изображения различных пластид с характерными деталями (Рис. 11.3.). Если пластида, вместо хлоропластов, наполнена *крахмальными зёрнами*, получается **лейкопласт**. Их много, например, в клубнях картофеля. Наличием лейкопластов характеризуется запасающая ткань растений. Мы видим и **хромопласты**, где возникают мембранные *капли жира с пигментами* (каротиноидами). Наличие хромопластов обуславливает окраску лепестков и других частей растений. Обо всех этих пластидах мы ещё поговорим в курсе «Ботаники», но сейчас наша задача – усвоить цитологическое строение данных органоидов.

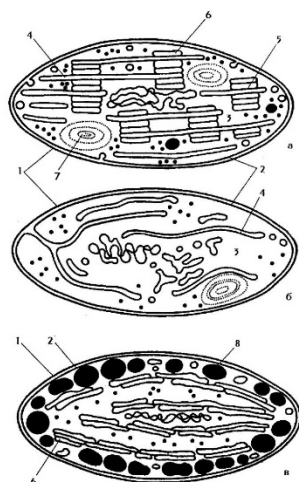


Рисунок 11.3. Различные пластиды

Ещё раз напомним себе, что возникновение двумембранных структур явилось результатом так называемого симбиогенеза. Так древняя эукариотическая клетка захватила аэробную бактерию (появление митохондрий). А атмосферный кислород появился в результате фотосинтеза, который изобрели цианобактерии. Эукариотическая клетка также вступила с ними в симбиоз, и возникли пластиды. Далее оказалось, что в ходе эволюции растений и простейших «захватываться» могли также зелёные водоросли – это пример вторичного эндосимбиоза.

Дальше нам нужно посмотреть, как устроена **цианобактерия**, которую захватывала древняя эукариотическая клетка (Рис. 11.4.). Во-первых, надо заметить, что цианобактерии являются грамтрицательными (имеют две мембраны, между которыми расположена муреиновая клеточная стенка). Цианобактерия может иметь жгутики. Внутри цитоплазмы мы видим ламеллы-тилакоиды с комплексами различных светочувствительных пигментов, («фикобилисомы»). Кстати, наличие пигментов разной чувствительности расширяет диапазон реакции на электромагнитные волны разной длины и позволяет полнее использовать энергию света. Замкнутое мембранное пространство позволяет эффективно использовать свет и превращать его в АТФ, задействуя разные концентрации ионов водорода и АТФ-синтетазу. В центральной зоне расположен нуклеоид с ДНК (нуклеоплазма), а также дополнительные включения в виде **цианофицина** (полимер аспартат + аргинин, отвечающий за запас азота). Далее видим **газовые вакуоли** (обеспечивают плавучесть) и **карбоксисомы** (которые содержат RubisCO и карбоангидразу: темновая стадия фотосинтеза), **рибосомы** и наружный **слизистый чехол**.



Рисунок 11.4. Цианобактерия

В ДНК хлоропластов остаются порядка 100 генов, которые обеспечивают, во-первых, процессы транскрипции / трансляции, а также синтез ряда базовых белков,

участвующих в световой и темновой стадиях фотосинтеза. Именно на мембранах тилакоидов находятся комплексы светочувствительных пигментов в компании со специальными белками (Рис. 11.5.). Ну и наряду с **хлорофиллами** (*жирорастворимыми пигментами*) здесь присутствуют также *водорастворимые пигменты*, которые по своей структуре ближе к *родопсину* (белок + светочувствительная часть): **фикоцианин**, **фикоэритрин**, **фикоэритроцианин** и другие. Но ключевую роль играют всё же жирорастворимые пигменты, имеющие *гемовую «головку»* (с магнием) и *углеводородный хвост*, с помощью которого можно связываться с мембраной или белковыми молекулами. Разнообразие пигментов важно, поскольку условия обитания (например, водная среда) могут быть не самыми благоприятными для поглощения света.

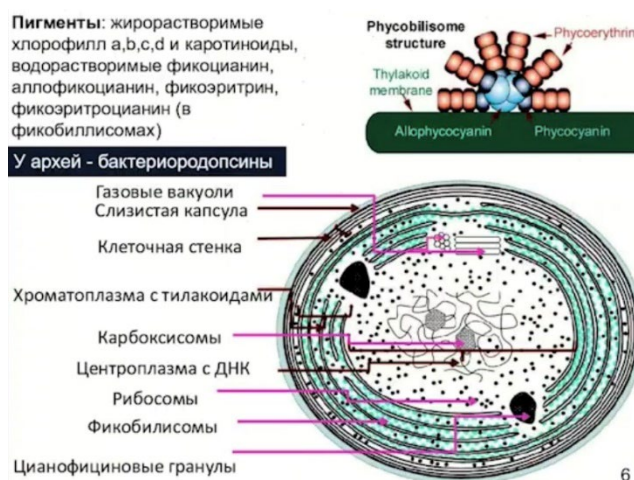


Рисунок 11.5. Строение цианобактерии

Ещё одна группа прокариотов, **архей**, используют для фотосинтеза так называемые **бактериородопсины**, которые имеют ряд сходств с человеческими родопсинами. Когда на них падает свет, там работает *ретиаль*, и запускается процесс прокачки ионов водорода, которые дальше может использовать АТФ-синтетаза. Однако, богатейший мир бактериальных ферментов не входит в школьную программу, поэтому двигаемся дальше. На уровне 5-6 класса **фотосинтез** обозначается как процесс, когда растение берёт *углекислый газ* и *воду*, и, с использованием *энергии солнечного света*, создаёт *глюкозу* с побочным продуктом в виде *кислорода*. Уравнение фотосинтеза зеркально противоположно ситуации, когда глюкоза окисляется с использованием кислорода: $6\text{CO}_2 + 6\text{H}_2\text{O} \Rightarrow \text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 + 6\text{O}_2$.

На нашей планете уже пару миллиардов лет органические молекулы попадают в биосферу именно таким способом (синтез глюкозы). А дальше эту глюкозу могут использовать сами *растения*, а также *животные*, которые их поедают. Поэтому налицо зеркальность пластического и энергетического обмена в общей картине метаболизма.

Соответственно, необходимо также осознать взаимосвязь работы **митохондрий** (использование кислорода) и **пластид** (выделение кислород).

Стадии фотосинтеза

Конечно, уравнение фотосинтеза в таком виде чудовищно упрощено, но прежде всего надо понять, что в него упакованы две стадии фотосинтеза:

- **Световая стадия** («фотолиз воды»): $12\text{H}_2\text{O} \Rightarrow 6\text{O}_2 + 24\text{H} + \text{АТФ}$
- **Темновая стадия** («цикл Кальвина»): $24\text{H} + 6\text{O}_2 \Rightarrow \text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 + 6\text{H}_2\text{O}$

Это не значит, что стадии происходят днём или ночью. Нет, они следуют друг за другом, причём световая стадия занимает миллионные и стотысячные доли секунды, а темновая – тысячные доли секунды. Но именно на световой стадии хлорофиллы «ловят» энергию солнечного света, а на темновой стадии эта энергия используется для фиксации углекислого газа. Иными словами, на световой стадии при помощи хлорофилла разрушаются молекулы воды, и возникает *кислород* (в качестве «выхлопа»), *атомарный водород* и *АТФ*. Последние два продукта используются уже в темновой фазе для того, чтобы соединить углекислый газ с водородом при растрате АТФ, в результате чего получается *глюкоза и вода*.

Вообще, надо сказать, что тема митохондрий и пластид также затрагивает общий энергообмен: каким образом организованы потоки энергии в *живых организмах, экосистемах и биосфере* в целом. Глобально все организмы делятся на **автотрофы** и **гетеротрофы** (про них мы говорили в прошлый раз). Автотрофные организмы *не нуждаются в готовых источниках органических веществ* и способны *использовать энергию из неорганических источников* (фототрофы – используют энергию света, а хемотрофы – энергию окисления неорганических молекул) *для синтеза органических соединений*. **Хемосинтетики** обладают более древним вариантом автотрофного питания (Рис. 11.6.). Для синтеза необходимы специфические неорганические молекулы с возможностями окисления: *сероводород H_2S , аммиак NH_3 , H_2 , Fe^{2+}* и другие.

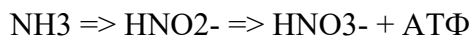
Всё это окисление может давать *энергию АТФ*, которая используется при синтезе органических молекул из неорганических. И здесь есть две основных способности: во-первых, *брать углекислый газ и превращать его в глюкозу*, а во-вторых, *брать атмосферный азот и восстанавливать его до аминокрупп* (чтобы включить их в состав аминокислот и нуклеотидов). Отходами синтеза выступают *сера S , Fe^{3+} , нитраты, нитриты* и другие. В итоге хемотрофы (бактерии и архебактерии) могут формировать все необходимые полимеры самостоятельно. У хемотрофов очень много замечательных ферментов, далеко не все из которых вошли в эволюцию эукариотов. По сути, они уже производят темновую фазу фотосинтеза, и у них формируются аналоги *RubisCO*, а также различные *нитрогеназы*.



Рисунок 11.6. Хемосинтетический способ питания

Впервые о хемосинтетиках написал *Сергей Виноградский* в 1897 году. Подробнее с их классификацией можно познакомиться на следующем рисунке (Рис. 11.8.). Там же указано, что в *анаэробных условиях* «приёмниками» электронов могут служить **водород, нитраты** и **сульфаты**. Надо сказать, что основные хемосинтетики представлены несколькими группами:

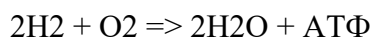
1) **Нитрифицирующие бактерии:**



2) **Железобактерии:**



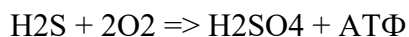
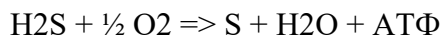
3) **Водородобактерии:**



4) **Метанобразующие бактерии и археи:**



5) **Серобактерии:**



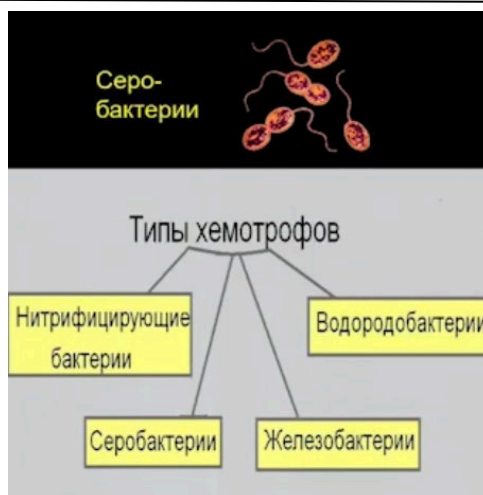


Рисунок 11.7. Типы хемотрофов

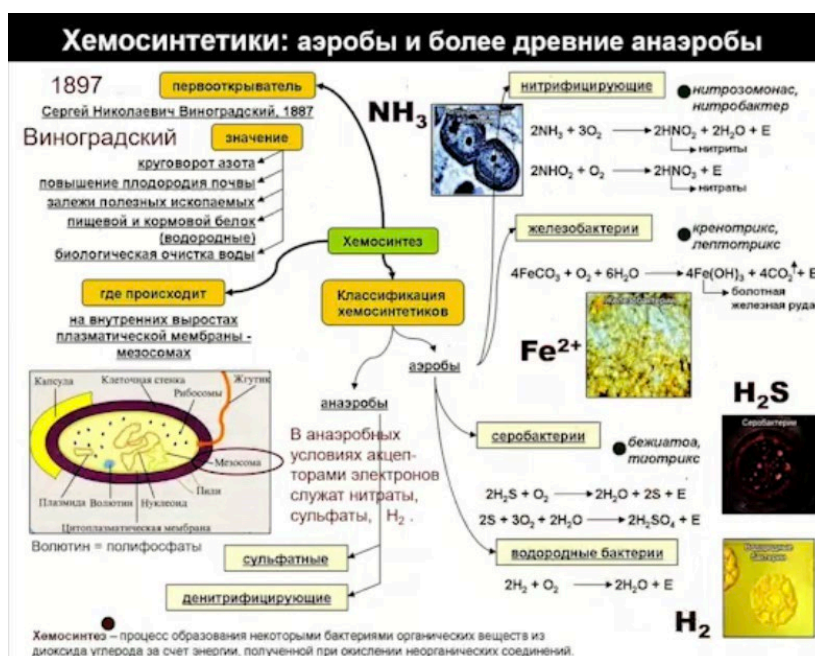


Рисунок 11.8. Обобщённая схема хемосинтетиков

А далее мы видим уже фотосинтетический способ обмена, сформировавшийся в глубинах бактериальной эволюции. В данном случае *источником питания выступает солнечный свет* (электромагнитные волны). Для взаимодействия с ним возникли комплексы **светочувствительных молекул**, которые соединены с *белковыми молекулами* (которые могут «качать» ионы водорода). Первые «захватывают» энергию солнца и пускают её в форме *электронов* по цепи белков, обеспечивая синтез АТФ. Причиной этого циклического потока являются электромагнитные волны. При этом энергия АТФ тратится на захват CO_2 и N_2 , но есть проблема поиска H (атомарного водорода). Его источником на ранних этапах развития жизни были *органические*

молекулы, такие как H_2S , NH_3 и другие (результаты вулканической активности). Такой вариант процесса (без фотолиза) называется **циклическим фосфорилированием**. Однако, в дальнейшем **цианобактерии** нашли принципиально новое решение: *получать H из H_2O с параллельным выделением O_2* . А древний вариант фотосинтеза, реализуемый другими бактериями, идёт без образования O_2 .

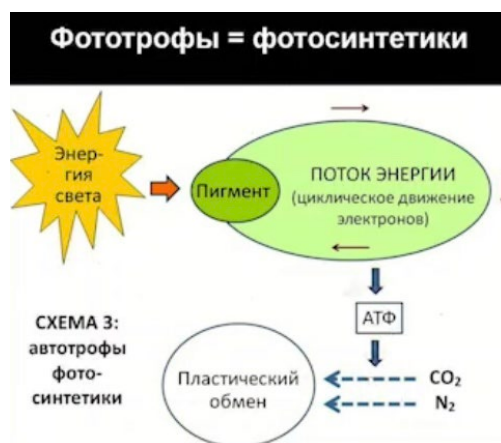


Рисунок 11.9. Фотосинтетический способ питания

Хлоропласты

Базовый полный фотосинтез освоили сначала **цианобактерии**, а затем уже и **растения**, сформировавшие хлоропласты. **Хлоропласты** (от греч. хлорос – зелёный и пластос – тот что образует) имеют *линзовидную форму* толщиной 1-3 мкм и диаметром 3-10 мкм. У водорослей нередко встречается один хлоропласт, а у наземных растений обычно 10-100 хлоропластов в клетке. Хлоропласты *подвижны* и *активно перемещаются* по клетке в зависимости от освещённости (встают ребром или «прячутся» друг за друга, если слишком ярко). В гранах содержится 10-20 дисковидных **тилакоидов** (от 2 до 100), а вокруг – спиралевидные стромальные тилакоиды (**ламеллы**), соединяющие тилакоиды между собой. В целом, тилакоидное пространство хлоропласта считается непрерывным.

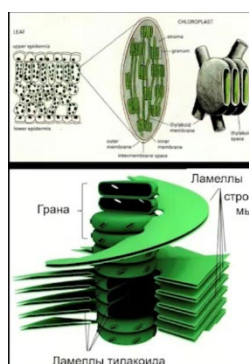


Рисунок 11.10. Изображения структур хлоропластов

Мы можем посмотреть на фотографию хлоропласта, сделанную с помощью электронного микроскопа, дополненную рисунком, где различимы оба вида **тилакоидов** (Рис. 11.11.). Кроме того, здесь присутствует **кольцевая ДНК** (в среднем, несколько десятков копий) и около 100 генов (присутствуют интроны – отличие от классической бактериальной ДНК). Гены хлоропластов в основном отвечают за трансляцию и фотосинтез. Также, несмотря на мембраны, происходит **интенсивный транспорт белковых молекул** как вовнутрь хлоропласта, так изнутри него. Более того, в случае растений хлоропласт сам создаёт некоторое количество белков, которые используются в цитоплазме (5%).



Рисунок 11.11. Электронная микрофотография хлоропласта

Нужно сказать, что хлоропласты способны к делению (одно из доказательств симбиогенеза – Рис. 11.12.). Деление хлоропласты идёт за счёт образования кольцевого комплекса белковых молекул как внутри, так и снаружи органоида (те же механизмы наблюдаются у *митохондрий* и *прокариотических клеток*). В простом варианте деление происходит из готового хлоропласта, но если мы говорим о *высших растениях*, то в случае *меристемы* развитие пластид происходит из мелких **протопластид** под действием света.

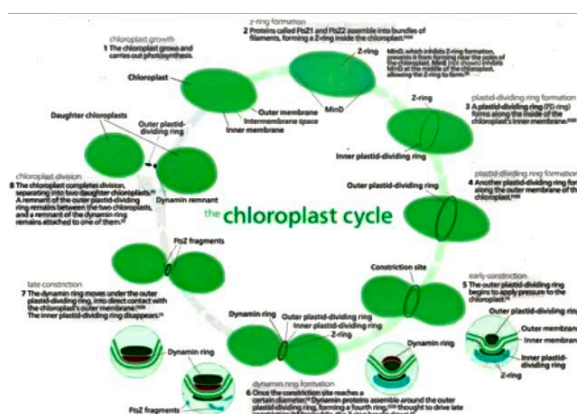


Рисунок 11.12. Деление хлоропласта

Стоит привести также и несколько дополнительных фактов о хлоропластах, митохондриях и симбиогенезе:

- Наследование ДНК пластид у *голосеменных* идёт по *отцовской линии*, а у *покрытосеменных* – чаще по *материнской линии*.
- Хлоропласты как «зёрна хлорофилла» описал *Гуго фон Модем* в 1937 году, а это название ввёл *Эдуард Страсбургер* в 1884 году.
- Хлорофилл – зелёный пигмент листьев, который выделен ещё в 1817 году фармацевтами *Жозефом Кавенту* и *Пьером Пеллетье*.
- Митохондрии обнаружены в 1857 году в мышцах насекомых *Альбертом фон Келликером*, а название им дал *Карл Бенда* только в 1897 году. Аналогию с «электростанцией клетки» сделал в 1957 году *Филип Сикевич*.
- *Мидихлорианы* в саге о «Звёздных войнах» – это аллюзия *Дж. Лукаса*, связанная с митохондриями.
- Хлоропласты есть у *растений, водорослей* и трёх видов *амёб*.
- *Наружная мембрана хлоропласта по составу аналогична наружной мембране цианобактерий*, а не мембране эукариота. У некоторых водорослей между мембранами хлоропластов сохранились остатки *клеточной стенки*.
- *Первичный симбиогенез*: зелёные и красные водоросли (около 1,5 миллиарда лет назад). Существует много примеров *вторичного симбиогенеза*: другие группы водорослей (в хлоропластах обнаруживаются дополнительные мембраны).\

Для того, чтобы работала АТФ-синтетаза, нужно создать зону, где много ионов водорода. Хотя митохондрии и хлоропласты имеют **двойную мембранную оболочку**, межмембранному пространству митохондрии по функции гомологично пространство внутри тилакоида. На *мембране тилакоида идёт световая фаза фотосинтеза*, а *темновая фаза протекает в строме*. В случае световой фазы ключевое место занимает светочувствительный пигмент **хлорофилл**, связанный с Mg^{2+} . Выделяется множество подклассов хлорофиллов, различающихся *спектром поглощения электромагнитных волн* (Рис. 11.13.). В случае главных **хлорофиллов А и Б** типа поглощение идёт лучше всего (в районе 700 нм).

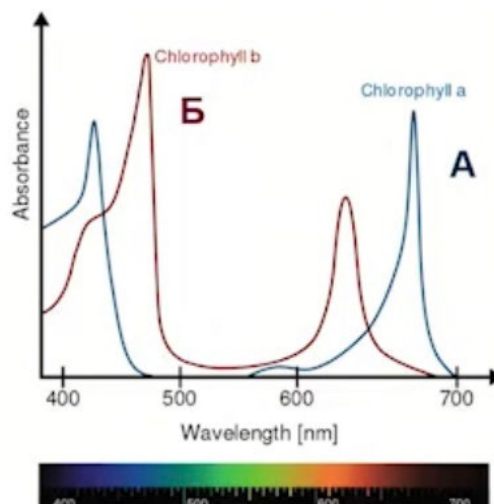


Рисунок 11.13. Поглощение электромагнитных волн для разных типов хлорофилла

Хлорофилл – это *жирорастворимый* пигмент, имеющий **углеводородный «хвост»** длиной в 20С (для закрепления в мембране) и сложную молекулярную структуру (**порфириновое кольцо** для удержания ионов магния). Подобные структуры попадались нам при разговорах о *гемоглобине* и *витаине В12*. Типы хлорофилла предполагают в основном модификации в рамках порфиринового кольца.

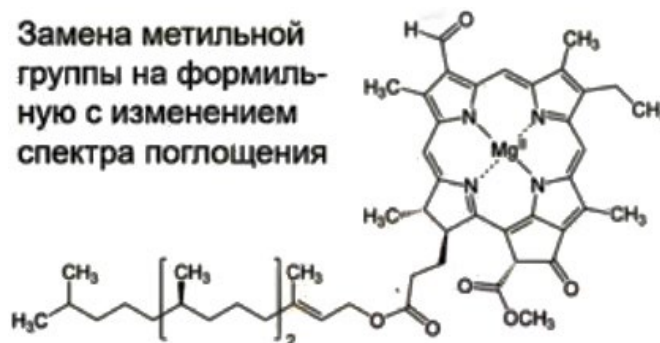


Рисунок 11.14. Формула хлорофилла

Ещё раз скажем, что углеводородный «хвост» взаимодействует с липидной мембраной и с массой дополнительных белков. Всё это вместе образует так называемый **антенный комплекс** из сотен *хлорофиллов* и *каротиноидов*, которые «ловят» энергию солнечного света, переводя её в *движение электронов*, заставляющих работать те или иные белки. В итоге формируются молекулы **АТФ** (циклическое фосфорилирование) и **НАДФН** (нециклическое фосфорилирование). На картинке (Рис. 11.15.) мы видим переход от гран – к отдельным тилакоидам и антенным комплексам на их поверхности.

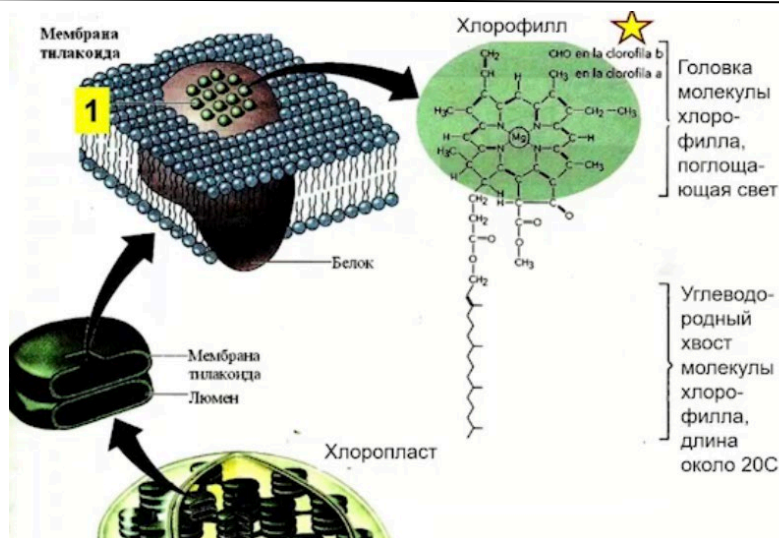


Рисунок 11.15. Структура пигментной системы

Отдельно показана **гем-структура**, которая имеется, помимо гемоглобина, также в цитохромах митохондрий и хлоропластов (Рис. 11.16.). **Антенный комплекс** содержит сотни молекул пигментов, наряду с различными вспомогательными белками (Рис. 11.17.). Через деятельность последних происходит создание АТФ, формирование НАДФН и протекание фотолиза воды – три основных продукта **световой фазы фотосинтеза**.

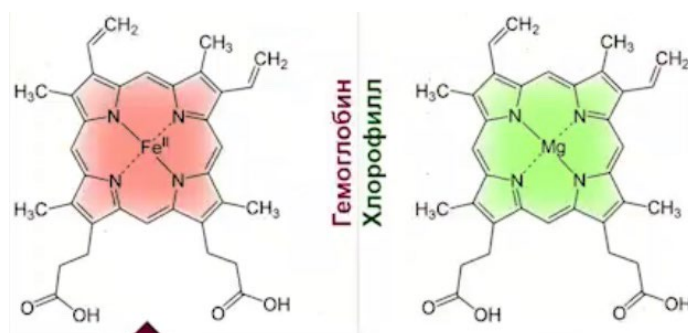


Рисунок 11.16. Гем-структуры

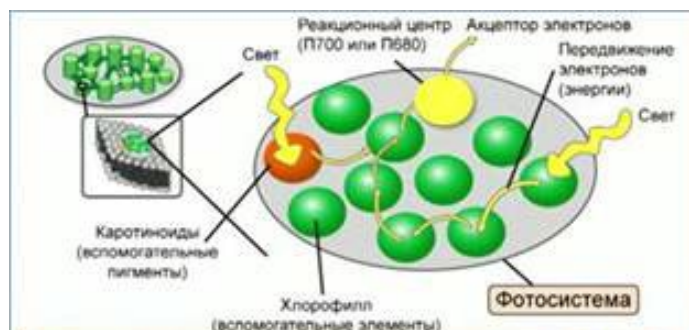


Рисунок 11.17. Антенный комплекс

Процессы световой фазы фотосинтеза

Давайте немного подробнее разберём, что же происходит в рамках световой фазы. В результате захвата света антенным комплексом *активируется строго определённая «ключевая» молекула хлорофилла*. Именно она излучает заряженный энергией электрон, дальнейший путь которого может быть различен. Есть три основных варианта:

1. **Циклическое фотофосфорилирование** (присуще как *прокариотам*, так и *эукариотам*): движение протонов и синтез АТФ.
2. **Нециклическое фотофосфорилирование без выделения кислорода** (в чистом виде присуще *бактериям-фотосинтетикам*, а у *цианобактерий* и *эукариотов* есть «фотосистема I»): накопление протонов и НАДФН.
3. **Нециклическое фотофосфорилирование с выделением кислорода** («фотосистема II»): энергия электрона хлорофилла расходуется на перенос H^+ из матрикса внутрь тилакоида, и путь электрона заканчивается на хлорофилле фотосистемы I.

В ходе **циклического фотофосфорилирования** (Рис. 11.18.) электрон, теряя энергию, проходит по *цитохром-содержащей цепи белков*, сходной с цепью дыхательных ферментов митохондрии. При этом идёт *перенос ионов H^+ из матрикса во внутреннее пространство тилакоида*. При достижении достаточного уровня разности потенциалов протоны начинают возвращаться в матрикс через канал **АТФ-синтазы** с образованием **АТФ** («фосфорилирование»). Разрядившийся электрон, завершая *цикл*, возвращается на молекулу хлорофилла.

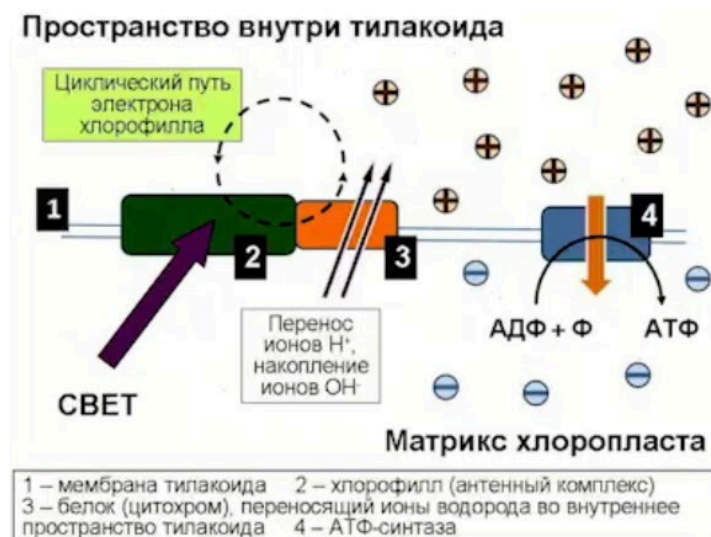


Рисунок 11.18. Циклическое фотофосфорилирование

В случае **нециклического фосфорилирования без выделения кислорода** (Рис. 11.19.) *активированный электрон* с помощью особых ферментов *соединяется с ионом*

H^+ на внешней стороне мембраны тилакоида. В результате образуется атомарный водород, который немедленно входит в состав НАДФН. Хлорофилл компенсирует потерю электрона, отнимая его у органических веществ, либо у некоторых неорганических молекул (например, H_2S).

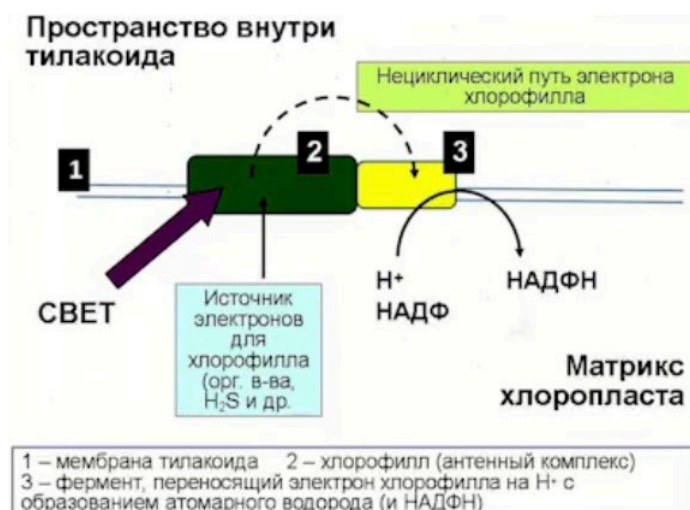


Рисунок 11.19. Нециклическое фотофосфорилирование без выделения кислорода

НАДФ – это никотинамидадениндинуклеотид фосфат (Рис. 11.20.). Именно фосфатной частью эта молекула отличается от уже знакомого нам НАД. Ключевая часть, составленная из никотиновой кислоты (витамин В3) у обеих молекул одинаковая.

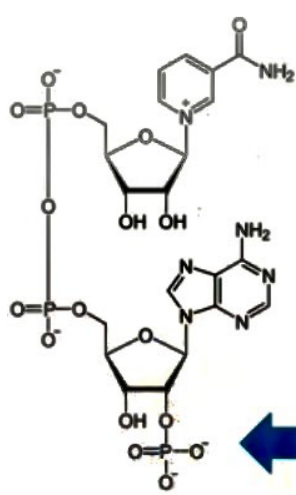


Рисунок 11.20. Формула НАДФ

Наконец, нециклическое фотофосфорилирование с выделением кислорода предполагает возникновение фотосистемы II, которая способна совершать разрушение воды. Энергия электрона хлорофилла расходуется на перенос ионов H^+ из матрикса во внутреннее пространство тилакоида. При этом путь электрона заканчивается на

хлорофилле фотосистемы I, предварительно отдавшем свой электрон НАДФН. Хлорофилл фотосистемы II компенсирует потерю электрона, отнимая его у воды и, тем самым, вызывая её распад (фотолиз). АТФ и НАДФН – главные продукты, которые используются в темновой фазе фотосинтеза.

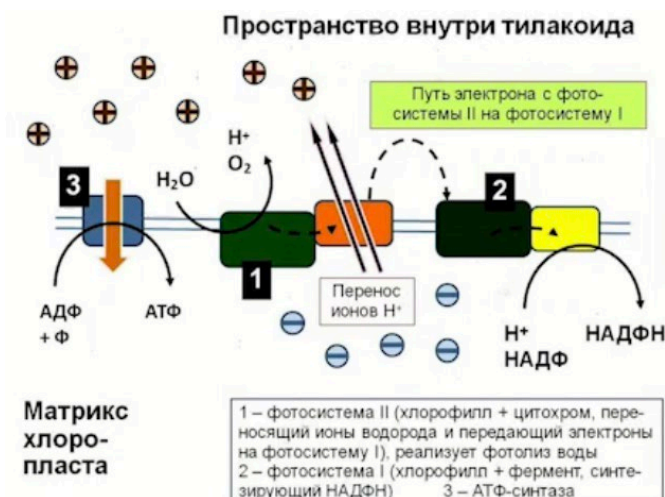


Рисунок 11.21. Нециклическое фотофосфорилирование с выделением кислорода

Фотолиз воды катализируется особым комплексом *водорасщепляющих ферментов*, содержащих **марганец** (Mn^{2+}). Результатом фотолиза служит выделение в атмосферу молекулярного кислорода и дополнительное накопление внутри тилакоида ионов H^+ с соответствующим увеличением разности потенциалов по отношению к матриксу (и образованием **АТФ** с участием АТФ-синтетазы). Таким образом, можно сказать, что 3 основными продуктами световой стадии фотосинтеза являются **НАДФН**, **АТФ** и **O_2** . Последний в начале представлял собой скорее вредный выхлоп, но потом возникли **аэробные бактерии**, которые вступили в симбиоз с эукариотическими клетками с образованием **митохондрий**, и тогда энергия молекулярного кислорода начала использоваться во благо жизни (процессы энергообмена пошли ещё более интенсивно). Надо отметить, что у цианобактерий и в хлоропластах эукариотов все три процесса сосуществуют. При этом, варианты 2 и 3 тесно сопряжены, а вариант 1 может реализовываться независимо (что и делает **фотосистема I** на ламеллах стромы, если клетка испытывает *дополнительную потребность в АТФ*). Два продукта световой стадии фотосинтеза (АТФ и атомарный водород, хранимый НАДФН) будут потрачены на темновой стадии.

Теперь мы наблюдаем вариант обобщённого изображения описанных систем (Рис. 11.22.). Слева мы видим фотосистему II, которая «захватила» свет и запустила электрон на цепочку белков. **Атомарный водород** за счёт движения электрона заходит в люмен тилакоида. Этот электрон попадает в фотосистему I, которая получает дополнительную световую энергию, и происходит пересадка электрона на ион водорода с образованием

НАДФН. Те ионы водорода, которые накопились внутри тилакоида, проходят через АТФ-синтазу с образованием АТФ. Главные белковые молекулы, участвующие в передаче электронов – это *пластихион, цитохром, пластоцианин* и *ферредоксин*.

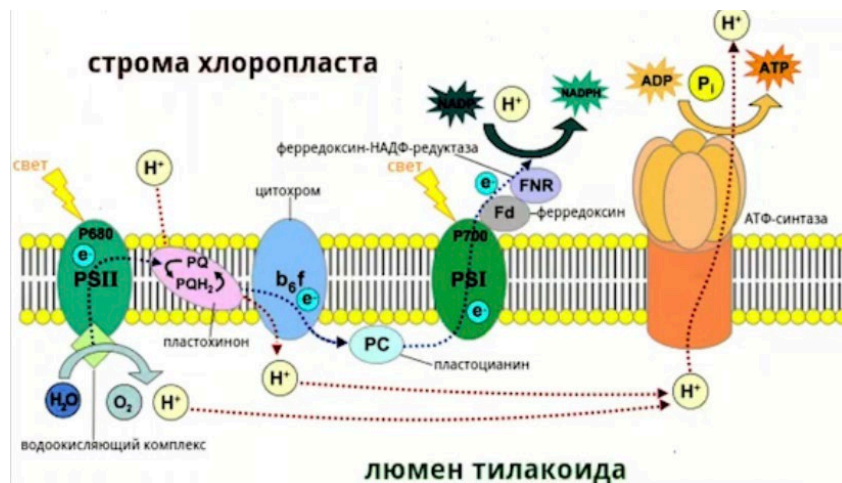


Рисунок 11.22. Фотосистемы II и I

На следующем рисунке мы также видим работу **фотосистемы II** и **фотосистемы I** (Рис. 11.23.). Электрон, прошедший через фотосистему II, отдаёт свою энергию на выкачивание водорода и переходит на фотосистему I, и, после дополнительного возбуждения, растрчивает энергию на синтез НАДФН. Но если нужно, этот электрон может вернуться к пигментам фотосистемы I, и тогда возникнет редуцированный вариант **циклического фотофосфорилирования**, в ходе которого можно будет создать *дополнительную АТФ*.

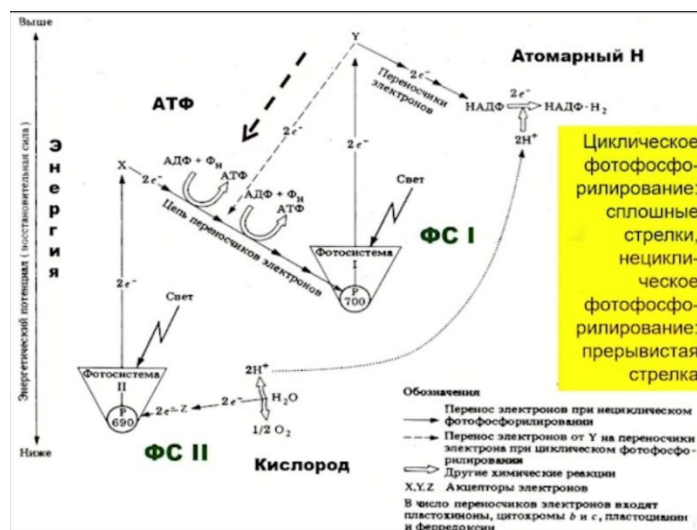


Рисунок 11.23. Схема работы фотосистем I и II

Процессы темновой стадии фотосинтеза

А теперь все эти продукты можно использовать на темновой стадии фотосинтеза, которую называют **циклом Кальвина** по фамилии его открывателя, получившего Нобелевскую премию в 1961 году (Рис. 11.24.). Темновая фаза представляет собой (как и цикл Кребса) своеобразный кольцевой химический конвейер. В начало фазы CO_2 захватывается особым ферментом **RubisCO** (рибулозобисфосфаткарбоксилаза). Далее за счёт энергии АТФ и участия водорода НАДФН углекислый газ соединяется с пентозой (C_5). Полученный нестойкий продукт (гексоза C_6) немедленно распадается на две триозы (C_3), каждая из которых несёт одну **фосфорную кислоту**.

Для завершения цикла Кальвина необходимо 12 триоз (C_3). Две из них образуют **глюкозу**, а остальные 10 после нескольких трансформаций дают **6 пентоз** (C_5), которые могут вновь использоваться для фиксации CO_2 . При этом для запуска цикла Кальвина необходимо израсходовать на активацию («поджигание», фосфорилирование) каждой пентозы (рибулозы) по 2 молекулы АТФ. Аналогичный процесс фосфорилирования начинает и **гликолиз**: на активацию $C_6H_{12}O_6$ тратится 2 АТФ с тем, чтобы при распаде глюкозы получить 4 АТФ (энергетический выигрыш составляет 2 АТФ).



Рисунок 11.24. Схема цикла Кальвина

Молекула **RubisCO** замечательна уже тем, что это самый распространённый фермент на Земле (Рис. 11.25.). В зелёных листьях растений она составляет до 50% всех имеющихся белков. Именно она позволяет создать глюкозу и направить неорганические молекулы в процессы биосферы. RubisCO содержит ионы магния (магний «возбуждает» лизин в активном центре фермента, после чего становится возможным присоединение к лизину CO_2). В цикле Кальвина на действии фермента завязано примерно 12 основных реакций и большое число дополнительных.

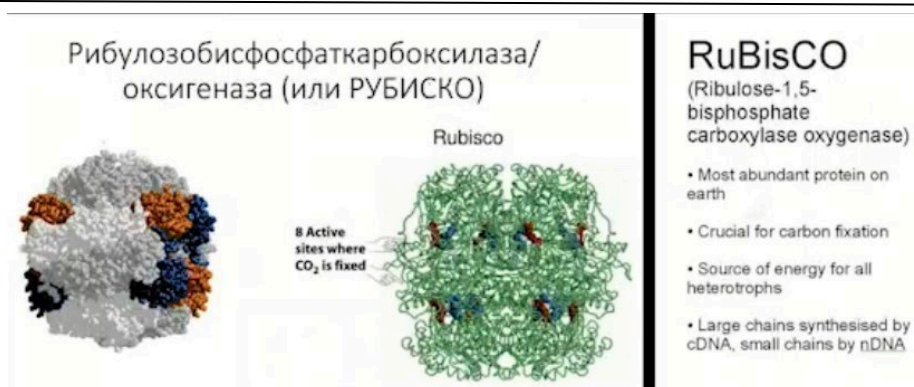


Рисунок 11.25. Фермент RubisCO

Таким образом, подводя итоги, следует отметить, что изначальное суммарное уравнение фотосинтеза мало о чём говорит. Но уже здесь видно, что в ходе процесса происходит выделение кислорода. Он на протяжении сотен миллионов лет уходил в атмосферу. Это привело сначала к появлению *бактерий-аэробов*, а затем и *митохондрий эукариотов* и формированию примерно 500 миллионов лет назад **озонового экрана**, позволившего живым организмам выйти на сушу. Кроме того, фотосинтез вызвал нарастающий дефицит CO₂ в атмосфере (с точки зрения фотосинтетиков). Итоговый КПД фотосинтеза *наземных растений* – лишь около 1-2%, но это основной путь ввода органики в биосферу. *Более половины фотосинтетических реакций* в масштабах Земли продолжают реализовывать *бактерии и одноклеточные эукариоты*, то есть, вообще говоря, моря и океаны не в меньшей степени являются «лёгкими планеты», чем леса.



БИОЛОГИЧЕСКИЙ
ФАКУЛЬТЕТ
МГУ ИМЕНИ
М.В. ЛОМОНОСОВА

teach-in
ЛЕКЦИИ УЧЕНЫХ МГУ

