

# Содержание

Об авторах	15
Посвящение	16
Благодарности	16
<b>Введение</b>	17
Об этой книге	18
Принятые соглашения	18
Как пользоваться книгой	19
Простые предположения	19
Структура книги	20
Часть 1. Основы основ: базовые понятия	20
Часть 2. Фундамент биохимии: белки	20
Часть 3. Углеводы, жиры, нуклеиновые кислоты и другие соединения	20
Часть 4. Биоэнергетическая химия и метаболизм	21
Часть 5. Генетика: почему мы такие, какие есть	21
Часть 6. Великолепные десятки	21
Пиктограммы, используемые в книге	21
С чего начать	22
Ждем ваших отзывов!	22
<b>Часть 1. Основы основ: базовые понятия</b>	23
<b>Глава 1. Что такое биохимия и почему она важна</b>	25
Почему биохимия	25
С чего начинается биохимия?	26
Виды живых клеток	27
Прокариоты	27
Эукариоты	27
Животные клетки и их устройство	28
Краткий обзор растительной клетки	31
<b>Глава 2. Основа всего живого: гидрохимия и уровень pH</b>	33
Знакомство с водой	34
Не бойтесь промокнуть: физические свойства воды	34
Самая важная биохимическая функция воды: растворитель	36

Концентрация ионов водорода: кислоты и основания	38
Стремясь к равновесию	39
Шкала рН	40
Вычисление рОН	41
Теория Бренстеда–Льюиса	42
Буферы и контроль уровня рН	47
Известные физиологические буферы	47
Расчет буферной системы	48
<b>Глава 3. Игры с углеродом: органическая химия</b>	<b>51</b>
Роль углерода в изучении жизни	51
Все дело в количестве: углеродные соединения	52
Сила превыше всего: связь укрепляет	54
Есть у всех: межмолекулярные силы	54
Взаимодействие с водой: гидрофилы и гидрофобы	55
Сила связи и физические свойства веществ	56
Провоцируя реакцию: функциональные группы	57
Углеводороды	58
Функциональные группы, включающие кислород и серу	58
Функциональные группы, включающие азот	59
Функциональные группы, включающие фосфор	60
Реакции функциональных групп	60
Функциональные группы и рН	64
Одинаковые по форме, но структурно разные: изомеры	65
Цис- и трансизомеры	65
Хиральные углероды	66
<b>Часть 2. Фундамент биохимии: белки</b>	<b>69</b>
<b>Глава 4. Аминокислоты: строительные блоки белков</b>	<b>71</b>
Общие свойства аминокислот	72
Положительные и отрицательные аминокислоты:	
образование цвиттер-ионов	72
Протонирование: рН и изоэлектрическая точка	73
Ассиметрия: хиральные аминокислоты	74
Двадцать волшебных аминокислот	75
Неполярные (гидрофобные) и незаряженные аминокислоты	76
Полярные (гидрофильные) и незаряженные аминокислоты	77
Кислые аминокислоты	78
Основные аминокислоты	78

Вечная память: редкие аминокислоты	80
Базовые принципы взаимодействия аминокислот	80
Внутримолекулярные силы: взаимодействие аминокислоты с другими молекулами	82
Зависимость взаимодействия от уровня рН	83
Объединение аминокислот: как оно происходит	85
Пептидная связь и дипептид	85
Трипептид: добавляем аминокислоту к дипептиду	86
<b>Глава 5. Строение и функции белков</b>	<b>87</b>
Белки: не только для питания	87
Первичная структура: есть у всех белков	89
Создаем белок: общий принцип	89
Упорядочивание аминокислот	90
Пример: первичная структура инсулина	91
Вторичная структура: есть у большинства белков	92
$\alpha$ -спираль	92
$\beta$ -складчатая листовая структура	93
$\beta$ -виток и $\Omega$ -петля	96
Третичная структура: есть у многих, но не всех белков	96
Четвертичная структура: есть только у некоторых белков	97
Анализ белка как исследовательский метод	97
Выделение белков в клетке	98
Все точнее и точнее: определение последовательности аминокислот	101
<b>Глава 6. Ферментативная кинетика: ускоряемся</b>	<b>107</b>
Классификация ферментов: предельно точно	108
Сразу в обе стороны: оксидоредуктазы	109
Вам здесь не место: трансферазы	110
Вода всему голова: гидролазы	111
Разбираем на составляющие: лиазы	111
Перетасуем колоду: изомеразы	112
Собираем все вместе: лигазы	112
Ферменты как катализаторы: когда быстро, это не так уж и быстро	113
Все о кинетике	115
Активность фермента: анализ в заданный срок и кинетический анализ	116
Скорость реакции: насколько быстро	116
Исследование ферментов: уравнение Михаэлиса–Ментен	119
Идеальное приложение	121

Сложности практического применения	122
И снова математика: графики Лайнуивера–Берка	123
Ингибирование: подавление ферментов	125
Конкурентное ингибирование	126
Неконкурентное ингибирование	126
График ингибирования	126
Регуляция ферментов	126
<b>Часть 3. Углеводы, жиры, нуклеиновые кислоты и другие соединения</b>	131
<b>Глава 7. Очень вкусно: углеводы</b>	133
Свойства углеводов	134
Хиральные углероды	134
Множественные хиральные центры	135
Сладкое на закуску: моносахариды	136
Самые устойчивые формы моносахаридов: пираноза и фураноза	138
Химические свойства моносахаридов	140
Производные моносахаридов	141
Наиболее распространенные моносахариды	142
Начало жизни: рибоза и дезоксирибоза	143
Сахара объединяются: олигосахариды	144
Все просто: дисахариды	144
Крахмал и целлюлоза: полисахариды	147
Альдозное семейство сахаров	149
<b>Глава 8. Липиды и мембраны</b>	153
Вездесущие липиды: обзор	153
Поведение липидов	154
Жирные кислоты в липидах	155
Толстяки в мире липидов: триглицериды	156
Свойства и структура жиров	157
Большая стирка: разрушение триглицерида	158
Простакам здесь не место: сложные липиды	159
Фосфоглицериды	159
Сфинголипиды	161
Сфингофосфолипиды	162
Мембраны: биполярные и бислойные	162
Пересечение границы: мембранный транспорт	165

Стероиды: прокачиваемся	167
Простагландины, тромбоксаны и лейкотриены: зачистка	168
<b>Глава 9. Полинуклеотиды и код жизни</b>	171
Нуклеотиды: внутреннее устройство ДНК и РНК	172
Резервуар генетической информации: азотистые основания	172
Сладкая сторона жизни: сахара	173
Кислая сторона жизни: фосфорная кислота	174
Долгий путь: от нуклеозида до нуклеотида и нуклеиновой кислоты	174
Первая реакция: азотистое основание + 5-углеродный сахар = нуклеозид	174
Вторая реакция: фосфорная кислота + нуклеозид = нуклеотид	175
Третья реакция: нуклеотиды образуют нуклеиновые кислоты	176
Главное о нуклеиновых кислотах	176
Роль ДНК и РНК в биологической жизни	178
Структура нуклеиновой кислоты	178
<b>Глава 10. Витамины: просто о сложном</b>	181
Больше одного: витамины	182
Быть или не быть: витамины группы В	183
Витамин В <sub>1</sub> (тиамин)	183
Витамин В <sub>2</sub> (рибофлавин)	184
Витамин В <sub>3</sub> (ниацин)	184
Витамин В <sub>6</sub> (пиридоксин)	186
Биотин	188
Фолиевая кислота	188
Пантотеновая кислота	189
Удивительный витамин В <sub>12</sub>	190
Витамин А	191
Витамин С	193
Витамин D	194
Витамин Е	195
Витамин К	197
<b>Глава 11. Гормоны: информационная система организма</b>	199
Структура основных гормонов	200
Белковые гормоны	200
Стероиды	201
Аминовые гормоны	203
Про запас: прогормоны	203

Проинсулин	203
Ангиотензиноген	205
Бей или беги: гормональное действие	206
Изучаем послание: гормональное регулирование	206
Модели гормонального действия	207
<b>Часть 4. Биоэнергетическая химия и метаболизм</b>	211
<b>Глава 12. Жизнь и энергия</b>	213
АТФ: энергетический обмен на молекулярном уровне	213
АТФ и свободная энергия	214
АТФ как переносчик энергии	215
Все познается в сравнении: молекулы, связанные с АТФ	218
Семейство нуклеозидтрифосфатов	219
Просто, как в школе: АМФ, АДФ и АТФ	221
Откуда это все берется	221
<b>Глава 13. АТФ: энергетическая единица организма</b>	225
Метаболизм первого типа: гликолиз	226
Глюкоза: там, где все начинается	226
Эффективность высвобождения энергии	230
Возвращаемся обратно: глюконеогенез	230
Спиртовое брожение: величайшее достижение эволюции	230
Метаболизм второго типа: цикл лимонной кислоты (Кребса)	232
Пожалуй начнем: синтез ацетил-СоА	233
Трое – это уже толпа: трикарбоновые кислоты	237
Окислительное декарбоксилирование	237
Получение сукцината и ГТФ	237
Восстановление оксалоацетата	238
Аминокислоты как источник энергии	238
Транспорт электронов и окислительное фосфорилирование	240
Система транспорта электронов	240
Окислительное фосфорилирование	246
Предполагаемые механизмы	249
Выработка АТФ	249
Привлекаем жиры: цикл $\beta$ -окисления	249
Не такие уж и тяжелые: кетоновые тела	252
Взгляд в будущее: биосинтез	254
Жирные кислоты	254

Мембранные липиды	257
Аминокислоты	258
<b>Глава 14. Ароматная биохимия: азот и биологические системы</b>	<b>265</b>
Азотное кольцо: пурины	265
Биосинтез пуринов	266
Стоимость синтеза	269
Синтез пиримидинов	270
Первый этап: карбамаилфосфат	271
Второй этап: оротат	272
Последний этап: цитидин	277
Обратно к истокам: катаболизм	277
Катаболизм нуклеотидов	278
Катаболизм аминокислот	278
Катаболизм гема	279
Избавляемся от ненужного: цикл образования мочевины	280
Снова об аминокислотах	283
Нарушения метаболизма	284
Подагра	284
Синдром Леша–Нихана	284
Альбинизм	285
Алкаптонурия	285
Фенилкетонурия	285
<b>Часть 5. Генетика: почему мы такие, какие есть</b>	<b>287</b>
<b>Глава 15. Копирование ДНК</b>	<b>289</b>
Давайте сделаем это снова: репликация	290
ДНК-полимеразы	293
Общепринятая модель репликации	294
Механизмы восстановления ДНК	297
Мутации: хорошие, плохие и ужасные	299
Рестриктазы	301
Божий промысел: рекомбинация ДНК	302
Определение последовательности ДНК	303
Электрофорез в геле	303
Определение последовательности оснований	305
Известно все: судебно-медицинская экспертиза	306
Диагностика генетических заболеваний и другие ДНК-исследования	309

Серповидно-клеточная анемия	310
Гемохроматоз	310
Муковисцидоз	310
Гемофилия	311
Болезнь Тея–Сакса	311
<b>Глава 16. Расшифруй это! Транскрипция РНК</b>	<b>313</b>
Виды РНК	314
Требования к РНК-полимеразе	314
Создание РНК: самое главное	315
Начало транскрипции РНК	315
Прокариотические клетки	317
Эукариотические клетки	321
Ничего секретного: генетический код	324
Кодоны	325
Коды запуска и завершения	327
Модель регуляции генов	328
Модель Жакоба–Моно	329
Регуляция генов у эукариот	332
<b>Глава 17. Трансляция: синтез белков</b>	<b>337</b>
Трудности перевода	337
Зачем нужна трансляция	338
Все вместе: рибосома	338
Участники трансляции	338
Капитан команды: рРНК	339
Перехват инициативы: иРНК	340
Игра в разгаре: тРНК	340
Выход в финал: активация аминокислот	342
Синтез белков	345
Активация	345
Инициация	345
Удлинение	346
Завершение	347
Гипотеза неоднозначного соответствия	347
Особенности трансляции в эукариотических клетках	349
Рибосомы	349
Инициатор тРНК	351
Инициация	351

Удлинение и завершение	351
<b>Часть 6. Великолепные десятки</b>	<b>353</b>
<b>Глава 18. Десять областей применения биохимии</b>	<b>355</b>
Тест Эймса	355
Тест на определение беременности	356
Тест на ВИЧ	356
Диагностика рака груди	356
Внутриутробные исследования	357
Тест на ФКУ	357
Генетически модифицированная пища	357
Генная инженерия	358
Клонирование	358
Генная заместительная терапия	358
<b>Глава 19. Десять карьер биохимика</b>	<b>361</b>
Научный сотрудник	361
Селекционер	362
Специалист по контролю качества	362
Руководитель клинических исследований	362
Разработчик технической документации	363
Исследователь биотехнологий	363
Маркетолог	363
Патентный поверенный	364
Менеджер по продаже лекарственных препаратов	364
Специалист по биостатистике	364



## Глава 18

# Десять областей применения биохимии

### В ЭТОЙ ГЛАВЕ:

- » Мутации и заболевания
- » ГМО
- » Клонирование

**В** этой главе вы познакомитесь с биохимическими технологиями, нашедшими важное практическое применение, и исследовательских методиках, изменивших нашу повседневную жизнь. И хотя приведенные далее примеры представляют собой лишь малую часть научных достижений, их вполне достаточно, чтобы продемонстрировать неоспоримую важность биотехнологий в дальнейшем развитии человечества. Разумеется, наука не стоит на месте — ученые совершают новые открытия, находящие применение в решении самых серьезных научных и прикладных задач.

## Тест Эймса

*Тест Эймса* показывает, оказывает ли вещество влияние на структуру ДНК (вызывает ли оно мутации). В этом тесте бактерии сальмонеллы подвергаются воздействию целевого химического вещества (в частности пищевых добавок). Впоследствии регистрируются изменения в характере и размере популяции

бактерий. Многие вещества, вызывающие мутации у бактерий, часто становятся причиной возникновения онкологических заболеваний у животных и людей. Сегодня тест Эймса используется преимущественно для составления перечня канцерогенных химических веществ.

## Тест на определение беременности

Тесты на беременность бывают двух типов: в одном из них анализу подвергается образец мочи, а в другом — образец крови. В обоих случаях определяется наличие гормона *хорионического гонадотропина человека* (ХГЧ), вырабатываемого плацентой вскоре после имплантации эмбриона в стенки матки. В первые несколько дней после имплантации гормон быстро накапливается в организме. При проведении теста на беременность по анализу мочи, который выполняется в домашних условиях, в течение двух недель после имплантации эмбриона его точность составляет около 97%. Соответствующий анализ крови, выполняемый в лабораторных условиях, стоит несколько дороже, но позволяет выявить беременность на более ранних сроках — менее чем за неделю после имплантации.

## Тест на ВИЧ

На сегодня разработаны эффективные тесты определения наличия в человеческом организме *вируса иммунодефицита человека* (ВИЧ), вызывающего *синдром приобретенного иммунодефицита* (СПИД). Анализу подвергаются образцы мочи, сыворотки крови или слюны, а определяются антигены, антитела или нуклеиновые кислоты (входящие в состав РНК) ВИЧ. В исследованиях нуклеиновых кислот (NAT) распознается последовательность из 142-х оснований, присутствующих в одном из генов ВИЧ. Для большей надежности большинство банков крови подвергают хранящиеся у них образцы комбинированному тестированию на ВИЧ.

## Диагностика рака груди

Большинство видов рака молочной железы не передается по наследству, но в 5–10% случаев наследственная связь все же просматривается. В подобных случаях мутации чаще всего происходят в двух участках ДНК — гене BRCA1 (рака молочной железы 1) и гене BRCA2 (рака молочной железы 2), которые

были обнаружены соответственно в 1994 и 1995 годах. У женщин, унаследовавших мутацию в любом из этих генов, вероятность развития рака молочной железы на протяжении всей жизни значительно повышена. Получение положительных результатов в этом тесте предопределяет проведение пациентами более частого планового скрининга, чем предписывается регулярным календарем исследований.

## Внутриутробные исследования

В пренатальных исследованиях анализу обычно подвергаются образцы крови или ткани плода для выявления потенциальных генетических аномалий. Забор материала для этих тестов поводится в процессе *амниоцентеза* — взятия образцов амниотической жидкости, содержащей клетки плода или крови из пуповины. Подобные исследования выполняются для выявления хромосомных отклонений, подобных синдрому Дауна или врожденных дефектов, приводящих к спинальному дизрафизму.

## Тест на ФКУ

*Фенилкетонурия* (ФКУ)— это обменное нарушение, вызванное отсутствием фермента с названием фенилаланингидроксилаза. У людей с таким заболеванием в организме накапливается фенилаланин, что приводит к умственной отсталости. В США тест на ФКУ проводится в обязательном порядке у всех новорожденных. Младенцам с положительным результатом рекомендована строгая диета с низким содержанием фенилаланина, что позволяет им нормально развиваться. (Если вы проверите этикетки на банках с газированными напитками, то обнаружите на многих из них предупреждение о содержании фенилаланина.)

## Генетически модифицированная пища

Биохимики научились переносить гены из одного организма в другой, включая растения и животных. Такие технологии позволяют создавать сельскохозяйственные культуры и скот, устойчивые к болезням и вредителям. Технология генетической модификации организмов применяется для повышения производства молока, яиц и мяса. В 1993 году Управление по контролю за продуктами и лекарственными препаратами США выдало лицензию на первый

генетически модифицированный продукт питания, разрешенный для потребления человеком. Им стал новый сорт помидоров, устойчивых к гниению, названный Flavr Savr. Как бы там ни было, общество не спешит с включением генетически модифицированных продуктов в свой рацион питания, опасаясь непредсказуемых последствий для здоровья и окружающей среды.

## Генная инженерия

Под *генной инженерией* подразумевается изъятие гена у одного организма и помещение его в другой. При этом реципиентом может выступать бактерия, растение или животное. Один из самых известных примеров эффективного применения технологий генной инженерии — это производство инсулина. Раньше диабет лечился с помощью инсулина, получаемого от свиней или коров, и хотя он очень похож на человеческий инсулин, во многих случаях его применение вызывало определенные проблемы со здоровьем. Биохимики решили задачу, поместив ген человеческого инсулина в клетки бактерий. В результате такие бактерии начали вырабатывать человеческий инсулин в процессе трансляции (см. глава 17).

## Клонирование

В 1996 году была клонирована *овечка Долли* — первое млекопитающее, удачно клонированное из клеток взрослых животных. Разумеется, клонированная овца была генетически идентична взрослой. Для создания клона использовались клетки из вымени 6-летней овцы, выращенные в лабораторных условиях. Впоследствии из них извлекался генетический материал, который помещался в неоплодотворенные яйцеклетки другой 6-летней овцы (собственный генетический материал из последних был полностью удалён). Так появилась Долли. После рождения Долли ученые успешно клонировали многих других животных, а вот идея клонирования человека вызвала бурные споры во всем мире, которые, вне всяких сомнений, не будут прекращаться еще несколько десятилетий.

## Генная заместительная терапия

В *генной заместительной терапии*, часто называемой просто генной терапией, болезнетворный аномальный ген замещается модифицированным

или здоровым геном. Для доставки здорового гена в целевые клетки пациента обычно используется вирус, модифицированный для переноса человеческой ДНК. Впервые такая терапия была успешно применена в 1990 году у 4-летнего пациента с сильным расстройством иммунной системы, которое было вызвано редким генетическим заболеванием — тяжелым комбинированным иммунодефицитом (SCID). У людей, страдающих SCID, наблюдается патологическая склонность к инфекционным заболеваниям. Им приходится жить изолированно, избегать людей и принимать ударные дозы антибиотиков. Ученые извлекли лейкоциты у пациента, вырастили их в лабораторных условиях и внедрили в клетки недостающий ген. После этого генетически модифицированная кровь была введена пациенту обратно. Процесс позволил ребенку нормально развиваться и даже посещать школу, но лечение приходилось повторять каждые несколько месяцев.