

## «МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ЖИВЫХ СИСТЕМ»

### Аннотация

Настоящий курс разработан для преподавания студентам старших курсов, специализирующихся в области наносистем и наноустройств. Изначально наукой о жизни была биология. Сначала она была чисто описательной наукой и существовала на уровне чистого «собирания марок» по выражению Резерфорда, то есть изучала и систематизировала живые объекты на уровне организмов. Человечество силилось и не могло понять, почему живое является живым, как оно работает и почему живое. Всё списывалось на Божественное происхождение, и вдаваться в суть этого, было, как бы не принято. Это было изучением на «уровне организмов», зоология и ботаника. Потом появился «уровень органов», ибо разделять туши животных и разрезать растения религия не запрещала. Позднее стало возможно изучение работы отдельных органов и тканей, из которых они состояли. Так появились физиология и гистология. Дальнейшие исследования, которые стали возможны с развитием микроскопии, позволили достичь клеточного уровня. Были открыты одноклеточные организмы. Пришли к фундаментальному выводу, что элементарная единица живого – клетка. Как она устроена? Это вопрос к представителям новой науки – цитологии и ее современному продолжению – клеточной биологии. С развитием электронной микроскопии очень подробно были исследованы составные части клеток, «органеллы», однако понимания того, почему клетка живая и что это значит, это не добавило. Выясняется, что выделить в органеллах составные части не удастся, потому что они состоят, как любое вещество из молекул, точнее из макромолекул, объединенных в надмолекулярные комплексы. В итоге возникло понимание необходимости анализа на «молекулярном уровне», т.е. в рамках подходов, используемых в химии. Это ознаменовало начало новой науки - молекулярной биологии.

Дальнейшая детализация в исследованиях приводит к необходимости анализа строения молекул, т.е. анализа на уровне атомов. Потом возникает необходимость изучения строения атома и так до элементарных частиц. Но это уже физика, даже не химия. Атомы, из которых построена живая материя, в основном, представляют собой H, C, N, O, S, а также некоторые металлы. Принципы и физические законы, лежащие в основе строения «живых» молекул ничем не отличаются от «неживых» (поэтому живых молекул не бывает). То есть на физическом уровне, живое устроено так же, как и не живое и подчиняется тем же физическим законам. Из вышесказанного можно сделать два вывода. Во-первых, субмолекулярный и атомный уровни организации можно не рассматривать, и мы этого делать не будем, это задача квантовой химии. Во-вторых,

остаётся непонятным, где граница между живым и неживым, на каком уровне кончается неживое и начинается живое. Ведь все молекулы, из которых состоят живые организмы, подчиняются общим хорошо известным законам химии, верным и в «неживом» мире. Возникает вопрос: Где граница между биологией, молекулярной биологией и химией, т.е. биохимией?

Молекулы в живых системах взаимодействуют друг с другом на основе набора принципов, которые мы будем называть «молекулярная логика живого». Эти принципы не включают в себя никаких новых или еще не открытых физических законов или сил. Это набор правил, описывающих природу, функцию и взаимодействия между молекулами. Если живой организм состоит из неживых молекул, то каким образом живой организм оказывается более чем суммой неживых элементов? Ответ на этот вопрос и ищет биохимия, пытаясь постичь «молекулярную логику живого». А что тогда делает молекулярная биология? Эти науки очень тесно связаны между собой, и молекулярная биология выросла из биохимии, занимается в глобальном понимании тем же самым. Например, биохимия рассматривает химические реакции органических кислот, сахаров, липидов, жиров, азотистых оснований и т.д. Молекулярные биологи занимаются всем тем, что связано с процессами передачи и хранения генетической информации, исследуют функции белков, нуклеиновых кислот (ДНК, РНК). В конце любого учебника биохимии содержатся основы молекулярной биологии.

Если мысленно разобрать живой организм на отдельные молекулы, то возникает законный вопрос, как можно описать всё это колоссальное химическое многообразие. Многолетние биохимические исследования показали, что на микроскопическом и химическом уровне живые организмы поразительно похожи друг на друга. Биохимия ищет и описывает на молекулярном уровне те структуры, механизмы и химические процессы, которые являются общими во всех организмах, для того чтобы выявить фундаментальные принципы существования жизни во всех ее многообразных формах. Несмотря на то, что фундаментальное единство форм жизни существует, очень важно признать, что очень немногие обобщения, касающиеся живых организмов, применимы ко всем организмам во всех условиях. Многообразие внешних условий приводит к возникновению широкого спектра биохимических адаптаций. Однако эти адаптации не выходят за рамки фундаментальной химической системы, общей для всех земных организмов. И хотя эти обобщения не совершенны, они очень полезны.

Важной частью структуры живых организмов являются высокомолекулярные соединения, т.е. полимеры. Все они при этом состоят из нескольких довольно простых соединений, весом менее 500, таких как аминокислоты, сахара, нуклеотиды.

Дезоксирибонуклеиновые кислоты (ДНК) состоят из всего 4 видов дезоксирибонуклеотидов. К ним близки по строению рибонуклеиновые кислоты (РНК), состоящие из 4 видов рибонуклеотидов. Разные ДНК отличаются друг от друга последовательностью нуклеотидов. Второй тип биополимерных соединений – это белки, состоящие из 20 видов аминокислот. Они идентичны во всех организмах. Третий вид, полисахариды, состоят из сахаров, тоже очень похожи в различных организмах. Почти все мономерные звенья имеют более чем одну функцию.

Таким образом предметом изучения в данном курсе являются вопросы, находящиеся на стыке нескольких областей, относящихся к физике, химии и биологии в их самом общем виде, а также к таким специальным разделам как химия и физика полимеров, органическая химия и др.

## Содержание курса

### Лекция 1.

Введение. Молекулярная логика живого. Законы сохранения энергии обязательны в биологии, энергия может переходить из одной формы в другую. Живые организмы создают и поддерживают свою сложную упорядоченную структуру за счёт свободной энергии, извлекаемой из окружающей среды. Живые клетки – химические машины, работающие при постоянной температуре. Экзергонические реакции сопрягаются с эндергоническими за счёт общего промежуточного продукта.

### Лекция 2.

Вода – основа жизни. Буферные системы. Буферные растворы. Структура воды. Структура льда. Водородные связи. Растворение солей. Клатратная клетка. Амфипатические соединения. Растворимость газов в воде. Химическое равновесие. Ионизация воды. Шкала pH. Диссоциация слабых кислот. Титрование слабых кислот. Кривые титрования. Буферные растворы. Как приготовить буферный раствор. Природные буферные системы.

### Лекция 3.

Белки. Структура и функции. Функции белков. Хиральность биологических молекул. Аминокислоты. Стандартные аминокислоты: глицин, аланин, валин, лейцин, метионин, изолейцин, серин, треонин, цистеин, пролин, аспарагин, глутамин, фенилаланин, тирозин, триптофан, лизин, аргинин, гистидин, аспартат, глутамат. Титрование аминокислот.

### Лекция 4.

Белки. Структура и функции. Титрование аминокислот. Образование пептидов. Пептидная связь. Первичная структура белка. Иерархия структуры белков. Вторичная структура белка. Третичная структура белка. Дисульфидные мостики. Дисульфидные мостики. Четвертичная структура белка.

### Лекция 5.

Фибриллярные и глобулярные белки. Кератин. Коллаген. Образование коллагеновых волокон. Получение желатина. Эластин. Фиброин. Структура шелка. Гемовое железо. Миоглобин. Гемоглобин. Эффект Бора.

### **Лекция 6.**

Ферменты - биологические катализаторы. Классификация ферментов. Химическое равновесие. Кинетический барьер. Модели работы ферментов. Скорость ферментативной реакции. Кинетика насыщения. Кинетика Михаэлиса-Мэнтен. Функции ферментов. Обратная связь. Аллостерическая регуляция. Конкурентное ингибирование. Неконкурентное (аллостерическое) ингибирование.

### **Лекция 7.**

Липиды и структура мембран. Жирные кислоты. Запасные липиды. Фазовые переходы. Воска. Структурные липиды. Самоорганизация. Жидкокристаллическая фаза. Подвижность липидов. Слияние мембран. Липопротеины. Мембранные белки. Кристаллизация мембранных белков. Модель мембраны. Мембранные белки. Трансмембранные белки.

### **Лекция 8.**

Полисахариды – полимеры углеводов. Резервные полисахариды. Моносахариды (углеводы)  $(\text{CH}_2\text{O})_n$ . Сахара. Stereoизомеры. Циклическая конфигурация. Углеводы L и D рядов. Другие стереоизомеры. Связи между сахарами. Дисахариды. Другие сахара. Резервные полисахариды. Крахмал. Резервные полисахариды. Амилопектин. Резервные полисахариды. Гранулы. Утилизация резервных полисахаридов. Синтез полисахаридов.

### **Лекция 9.**

Структурные полисахариды. Строение клеточных стенок. Целлюлозные фибриллы. Гемиллюлоза. Пектин. Клеточная стенка растений. Бумага. Синтез целлюлозы. Древесина. Гуаровая смола. Наружный скелет. Хитозан. Бактериальные клеточные стенки. Типы оболочек. Липополисахариды (O-антигены). Окраска по Граму.

### **Лекция 10.**

Нуклеиновые кислоты. ДНК – хранитель генетической информации. Центральная догма молекулярной биологии о потоке информации в клетке. Компактизация ДНК. Нуклеотиды. Полинуклеотиды. Спаривание оснований. Двойная спираль ДНК. Структура ДНК.

### **Лекция 11.**

Нуклеиновые кислоты. ДНК – хранитель генетической информации.

Особые структуры ДНК. Н-форма ДНК. Денатурация ДНК. Репликация ДНК. Репликация кольцевой ДНК. Репликативные вилки. Присоединение звеньев. Репликация ДНК. Точность репликации. Разделение ветвей. Суперспирализация ДНК. Инициация репликации. Элонгация репликации. Терминация репликации.

### **Лекция 12.**

Нуклеиновые кислоты. РНК – родоначальник жизни на Земле. Центральная догма молекулярной биологии. Химия РНК. Структура РНК. Особые структуры РНК. Вторичная структура РНК. Транскрипция. Инициация транскрипции. Роль суперспирализации. Терминация транскрипции. Созревание РНК. Интроны. Сплайсинг РНК. Дополнительный процессинг. Процессинг. Регуляция транскрипции. Рибосомальные РНК. Транспортные РНК. Дополнительные информационные пути. Обратная транскрипция. Теломера. Теломеразы. Полимеразная цепная реакция (ПЦР, PCR).

### **Лекция 13.**

Биосинтез белка. Поток информации в клетке. Роль тРНК. Рамка считывания. Генетический код. Соответствие кодон-антикодон. Шатающиеся основания (wobbling). Соответствие между полимерами. Рибосомы прокариот и эукариот. Рибосомальные РНК. Сборка рибосом. Инициация трансляции. Сигнал начала трансляции. Элонгация трансляции. Образование пептидной связи. Транслокация. Рибосома. Терминация трансляции. Полисомы. Транскрипция и трансляция.

### **Лекция 14.**

Внеклеточные “живые” системы. Вирусы. Ретровирусы. Симметрия. Вирусы с оболочкой. Вирусы-бактериофаги. Прионы. Основы биоэнергетики. Синтез АТФ. Энергетический баланс клетки. Потоки вещества и энергии. Метаболизм (обмен веществ). Изменение свободной энергии в последовательных реакциях. Аденозинтрифосфат (АТФ). Гидролиз АТФ. Гидролиз АТР. Синтез АТР. Потенциал переноса фосфатных групп. Прочие реакции с участием АТФ. Синтез АТФ. АТФ-синтаза F<sub>0</sub>. Прямое наблюдение вращения  $\gamma$ -субъединицы АТФ-синтазы.

### **Лекция 15.**

Способы создания протонного градиента. Окислительное фосфорилирование. Бактериородопсин. Пурпурные мембраны. Сопряжение накачки градиента и синтеза АТФ. Окислительное фосфорилирование. Превращения пирувата. Цикл трикарбоновых кислот

(цикл Кребса). Окислительно-восстановительные реакции. Формы переноса электронов в red-ox реакциях. Окислительно-восстановительный (red-ox) потенциал. Дыхательная цепь. Электронотранспортная цепь. Флавиновые переносчики. Убихинон (Кофермент Q). Fe-S центры. Митохондрии. Схема транспорта веществ в митохондриях.

### **Лекция 16.**

Строение эукариотической клетки. Цитоскелет. Филаменты цитоскелета. Актиновые филаменты (микрофиламенты). Полимеризация актина. Клеточный кортекс. Разрушение кортекса. Терминальная сеть. Микроворсинки. Филоподии и ламеллоподии. Профилин. Акросомальный отросток. Полимеризация актина в результате снижения pH. Миозины. Транспорт органелл. Стрессовые волокна. Сократимое кольцо. Биполярные филаменты. Промежуточные филаменты. Микротрубочки. Центр организации микротрубочек. Центриоли. Транспорт везикул. Реснички. Веретено деления. Веретено деления. Молекулярные моторы. Классификация механизмов. Одноходовые механизмы. Двухпочечный кинезин. Кинезиновый мотор. Кинетические следствия. Экспериментальные данные. Миозиновый мотор. Плавание в микромире. Вязкое трение. Плавание в вязкой жидкости. Биение ресничек. Вращение жгутиков. Гидродинамика вращения жгутика. Хемотаксис. Строение мотора. Эффективность мотора. Седиментация.

### **Лекция 17.**

Электроосмотические явления. Ионные каналы. Осмотическое давление. Измерения осмотического давления. Тоничность среды. Обратный осмос. Электроосмотические эффекты. Доннановское равновесие. Каналы и переносчики. Переносчики (насосы). Тургорное давление. Генерация и распространение нервного импульса. Нервные клетки. Пассивное распространение потенциала. Потенциал действия. Свойства потенциала действия. Натриевый канал. Возникновение потенциала действия. Распространение потенциала действия. Сальтаторное распространение. Химический синапс. Ацетилхолиновый рецептор.

### **Лекция 18.**

Межклеточные контакты. Ткани. Типы тканей. Эпителиальные ткани. Плотный контакт. Прикрепительные контакты. Десмосома. Полудесмосома. Опоясывающая десмосома. Щелевой контакт. Электрический синапс. Плазмодесма. Соединительные ткани. Внеклеточный матрикс. Структурные полисахариды межклеточного матрикса. Базальная мембрана (ламина). Скелетная мышца. Саркомер. Мышечные волокна. Структура

миофибрилл. Мышечная клетка (миоцит). Регуляция мышечного сокращения. Типы мышц. Сердечная мышца (миокард). Гладкая мышца.

Деление клеток. Бинарное деление. Клеточный цикл. Центриолярный цикл. Митоз. Цитокинез. Мейоз: Мейоз I. Мейоз II.



## Список рекомендованной литературы

### Основная литература:

*Ленинджер А.* Основы биохимии: В 3 т. М.: Мир, 1985. Т.1-3. 1056 с.

### Дополнительная литература:

1. *Страйер Л.* Биохимия: В 3 т. М.: Мир, 1984-1985. Т.1-3. 936 с.
2. *Овчинников Ю.А.* Биоорганическая химия. М.: Просвещение, 1987. 815 с.
3. *Кнорре Д.Г., Мызина С.Д.* Биологическая химия. М.: Высш. Шк., 1992. 416 с.

## **Список контрольных вопросов**

1. Принципы строения двойной спирали ДНК. Формы ДНК.
2. Виды РНК, их роль в клетке.
3. Четыре уровня структурной организации белков.
4. Основные биологические функции белков.
5. Функции ДНК.
6. Основные свойства генетического кода.
7. Транскрипция. Принципы. Этапы.
8. Единицы транскрипции у про- и эукариот. Опероны, цистроны, гены.
9. Особенности структуры промоторов про- и эукариот.
10. Процессинг мРНК эукариот: кепирование, полиаденилирование, сплайсинг, редактирование.
11. Этапы трансляции на рибосомах *E.coli*.
12. Принципы репликации.
13. Современная схема репликации ДНК *E.coli*. Понятие о праймосоме и реплисоме.
14. Роль мобильных элементов в геноме.
15. Обратная транскрипция и понятие о ретровирусах.
16. Химический состав и свойства клеточных мембран.
17. Разнообразие липидов и белков. Олигосахариды в составе гликолипидов и гликопептидов.
18. Влияние химического состава мембран на их свойства. Плазматическая мембрана эритроцита как модель для изучения мембран.
19. Понятие о клеточных органоидах.
20. Цитоскелет животной и растительной клеток.
21. Структура микрофиламентов, микротрубочек и промежуточных филаментов.
22. Белки, ассоциированные с элементами цитоскелета.
23. Роль цитоскелета в жизни животной и растительной клеток.
24. Ядро. Ламина и ядерный матрикс. Хроматин, уровни упаковки.
25. Хромосома. Линейная дифференциация хромосом. Эу- и гетерохроматин.
26. Особенности регуляции транскрипции у эукариот. Созревание и транспорт РНК. Информомеры и сплайсосомы.
27. Ядрышко. Политенные хромосомы как модель для изучения интерфазной хромосомы.

28. Организация процесса трансляции у эукариот по сравнению с прокариотами. Посттрансляционные изменения белков. Котрансляционные изменения белков в просвете ЭПС.
29. Внутриклеточный транспорт белков, липидов и нуклеиновых кислот. Трансмембранный перенос. Понятие о шаперонах. Организация транспорта через поровый комплекс ядерной оболочки.
30. Клеточный метаболизм. Локализация процессов катаболизма и анаболизма в компартментах эукариотической клетки.
31. Виды энергии, используемой в клетках. Их взаимопревращения.
32. Сравнительный анализ строения и функций митохондрий и хлоропластов. Цепь переноса электронов. Пространственная локализация процессов окислительного фосфорилирования и фотосинтеза.
33. Внеклеточные образования. Клеточная стенка растений, внеклеточный матрикс, базальная мембрана. Их функции. Участие различных клеточных структур в образовании внеклеточного вещества.
34. Клеточный цикл про- и эукариот. Закономерности редупликации хромосом. Митоз. Регуляция клеточного цикла.
35. Воспроизводство клеточных органоидов.
36. Взаимодействие клеток. Клеточные контакты. Клеточный ответ на действие гормонов, цитокинов и других регуляторов жизни клетки. Внутриклеточные механизмы передачи внешних сигналов. Апоптоз.
37. Мейоз — основа полового размножения. Особенности поведения хромосом в первой профазе мейоза. Синаптонемный комплекс. Сравнение мейоза с митозом. Оогенез и сперматогенез. Микро- и макроспорогенез.
38. Хромосомная теория наследственности.
39. Взаимодействие генов.