

**Н.Н. МУШКАМБАРОВ
С.Л. КУЗНЕЦОВ**

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ

**Учебное пособие
для студентов медицинских вузов**

*Рекомендовано Учебно-методическим объединением по
медицинскому и фармацевтическому образованию вузов
России в качестве учебного пособия для студентов
медицинских вузов*

Издание второе,
исправленное



**МЕДИЦИНСКОЕ ИНФОРМАЦИОННОЕ
АГЕНТСТВО
МОСКВА — 2007**

УДК 616.01
ББК 28.705
М93

М93 **Мушкамбаров Н.Н., Кузнецов С.Л.**
Молекулярная биология: Учебное пособие для студентов медицинских вузов. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. — 536 с.: ил.

ISBN 5-89481-618-1

В книге в максимально доступной форме рассматривается целый ряд фундаментальных вопросов молекулярной биологии. При этом в каждой главе сочетается изложение, во-первых, уже устоявшихся фактов, а во-вторых, связанной с ними новейшей научной проблемы. Таким образом, книга объединяет в себе свойства информативного учебного руководства и аналитической научной монографии. Тем самым она дает необходимый базис для последующего изучения патологии.

Для студентов и преподавателей медицинских и биологических специальностей вузов, научных работников, а также для врачей, интересующихся излагаемыми здесь вопросами.

УДК 616.01
ББК 28.705

ISBN 5-89481-618-1

© Мушкамбаров Н.Н., 2007
© Кузнецов С.Л., 2007
© Оформление. ООО «Медицинское информационное агентство», 2007

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	3
ПРЕДИСЛОВИЕ КО ВТОРОМУ ИЗДАНИЮ	4
Глава 1. ЯДРО: СИНТЕЗ ДНК И ТЕЛОМЕРАЗА	5
1.1. Компоненты ядра	5
1.1.1. Ядерная оболочка и ядерный матрикс	5
1.1.2. Хромосомы	6
1.1.2.1. ДНК хромосом	6
1.1.2.2. Гистоны и организация ДНК в хромосомах	8
1.1.2.3. Метафазные хромосомы	10
1.1.2.4. Негистоновые белки хромосом	11
1.1.3. Ядрышко	11
1.2. Репликация основной части ДНК	13
1.2.1. Место репликации ДНК в клеточном цикле	13
1.2.1.1. Схемы митоза и мейоза	13
1.2.1.2. Митотический цикл	14
1.2.1.3. Типы клеток по способности к делению	15
1.2.1.4. Выход клеток из митотического цикла	16
1.2.2. Общая характеристика репликации ДНК	17
1.2.2.1. Основные принципы	17
1.2.2.2. Особенности механизма	18
1.2.3. Компоненты ферментного комплекса	21
1.2.3.1. Белки, подготавливающие родительскую ДНК к репликации	21
1.2.3.2. Ферменты полимеризации	23
1.2.3.3. Ферменты, завершающие репликацию ДНК	27
1.3. Репликация теломерных отделов ДНК	27
1.3.1. Основные представления	27
1.3.1.1. Суть проблемы концевой недорепликации	27
1.3.1.2. Буферные теломерные последовательности	29
1.3.1.3. Удлинение теломер с помощью теломеразы	30
1.3.1.4. Механизм ALT	31
1.3.2. Теломеры и теломераза	32
1.3.2.1. Структура теломер	32
1.3.2.2. Функции теломер	33
1.3.2.3. Механизм действия теломеразы	35

1.3.2.4. <i>О методах определения активности теломеразы</i>	36
1.3.2.5. <i>Распространение теломеразы</i>	38
1.4. Теломераза и старение	41
1.4.1. Эксперименты Карреля и Хейфлика	41
1.4.1.1. <i>Исходные идеи Вейсмана</i>	41
1.4.1.2. <i>Опровержение первого постулата Вейсмана Каррелем</i>	42
1.4.1.3. <i>Опровержение Карреля Хейфликом</i>	43
1.4.1.4. <i>Дополнительные аргументы Хейфлика</i>	45
1.4.2. Теломерная теория старения	47
1.4.2.1. <i>Основные положения теории</i>	47
1.4.2.2. <i>Факты, подтверждающие теорию</i>	48
1.4.2.3. <i>Дополнительные предположения</i>	50
1.4.2.4. <i>Некоторые итоги</i>	51
1.4.3. Критика теломерной теории старения	51
1.4.3.1. <i>Тезис о том, что лимит Хейфлика обусловлен укорочением теломер</i>	52
1.4.3.2. <i>Тезис о том, что старение in vivo обусловлено эффектом Хейфлика</i>	52
1.4.3.3. <i>Тезис о том, что ведущая причина старения in vivo — укорочение теломер</i>	55
1.4.3.4. <i>Тезис о том, что в линии половых клеток старение отсутствует</i>	57
1.5. Теломераза и онкогенез	60
1.5.1. Получение линий опухолевых клеток	61
1.5.1.1. <i>Общие сведения</i>	61
1.5.1.2. <i>Иммортализация in vitro</i>	61
1.5.2. Теломеры и теломераза в трансформированных клетках	62
1.5.2.1. <i>Исходные предположения</i>	62
1.5.2.2. <i>Клеточные линии: экспериментальные факты</i>	63
1.5.2.3. <i>Первичные опухоли: экспериментальные факты</i>	65
1.6. Метилирование ДНК	65
1.6.1. Метилирование цитозина в ДНК эукариот	65
1.6.1.1. <i>Общие сведения</i>	65

1.6.1.2. Динамика содержания 5-МЦ: <i>параллель с теломерами</i>	67
1.6.1.3. Возможные функции метилирования ДНК	68
1.6.2. Система рестрикции и модификации у бактерий	72
1.6.2.1. Введение	72
1.6.2.2. Принцип функционирования системы	73
1.6.2.3. Действие ДНК-метилаз и рестриктаз	74
1.6.3. Метилирование ДНК, связанное с репарацией ошибок репликации	76
1.7. Репарация повреждений ДНК	78
1.7.1. Возможные повреждения ДНК	78
1.7.1.1. Повреждения оснований	79
1.7.1.2. Повреждения цепей ДНК	79
1.7.2. Некоторые примеры репарации ДНК	80
1.7.2.1. Удаление тиминовых димеров: <i>репарация с эксцизией участка цепи</i>	80
1.7.2.2. Удаление остатков урацила и репарация <i>участков, лишенных основания</i>	82
<i>Литература к главе 1</i>	83
Глава 2. ЯДРО: ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ И ТРАНСКРИПЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ	85
2.1. Введение	85
2.2. Организация генетического материала: общие принципы	87
2.2.1. Функциональные отделы генома	87
2.2.1.1. <i>Гены и их структура</i>	87
2.2.1.2. <i>Прочие отделы ДНК</i>	88
2.2.2. Способ записи генетической информации	91
2.2.2.1. <i>Функциональная роль цепей ДНК</i>	91
2.2.2.2. <i>Основные свойства генетического кода</i>	92
2.2.2.3. <i>Генетический код</i>	93
2.3. Оперонная организация генетического материала у бактерий	95
2.3.1. Регулируемые и конститутивные гены	95
2.3.1.1. <i>Общая схема оперона</i>	95
2.3.1.2. <i>Конститутивные гены и белки</i>	97
2.3.2. Примеры оперонов	98

2.3.2.1. Лактозный оперон — пример индуцибельных оперонов	98
2.3.2.2. Триптофановый оперон — пример репрессибельных оперонов	101
2.4. Организация генетического материала у эукариот	103
2.4.1. Гены ряда белков и РНК	103
2.4.1.1. Гены гистонов	103
2.4.1.2. Гены рибосомных РНК	104
2.4.1.3. Гены гемоглобина	105
2.4.2. Транскрипционные факторы и репрессоры	107
2.4.2.1. Подразделение ДНК-связывающих белков по их структуре	108
2.4.2.2. Общие факторы транскрипции	112
2.4.2.3. Белок р53 как транскрипционный фактор	113
2.5. Структура РНК	117
2.5.1. Общий план строения РНК	117
2.5.2. Особенности строения мРНК	119
2.5.3. Особенности строения тРНК	121
2.5.3.1. Первичная, вторичная и третичная структуры	121
2.5.3.2. Взаимодействия тРНК с лигандами	123
2.5.4. Рибосомальные рРНК и рибосомы	124
2.6. Синтез РНК (транскрипция ДНК)	125
2.6.1. Общая характеристика транскрипции	125
2.6.2. Механизм транскрипции	126
2.6.2.1. Инициация транскрипции	126
2.6.2.2. Элонгация транскрипции	128
2.6.2.3. Терминация транскрипции	128
2.6.2.4. Конвейерный характер процесса	129
2.6.2.5. Ингибиторы транскрипции	130
2.6.3. Продукты транскрипции	130
2.7. Созревание (процессинг) РНК	132
2.7.1. Удаление «лишних» последовательностей	132
2.7.1.1. Общее описание	132
2.7.1.2. Механизм сплайсинга	133
2.7.2. Присоединение и модификация нуклеотидов	135
2.8. Прочие системы синтеза РНК	136

2.8.1. Вирусы: РНК-синтезная система	136
2.8.1.1. Способы репликации генома РНК-содержащих вирусов	136
2.8.1.2. (+)-РНК-содержащие вирусы, использующие РНК-синтез	137
2.8.1.3. (-)-РНК-содержащие вирусы	139
2.8.1.4. (\pm)-РНК-содержащие вирусы	140
2.8.2. Полинуклеотидфосфорилаза	140
2.9. Распад мРНК	141
2.9.1. Разрушение мРНК бактерий с 5'-конца: эффект положения	141
2.9.2. Разрушение мРНК эукариот с 3'-конца	143
2.9.2.1. Роль поли(А)-фрагмента	143
2.9.2.2. Роль АУ-элементов	144
2.9.2.3. Влияние продуктов трансляции на распад мРНК	145
2.9.2.4. Влияние лиганда белка на распад мРНК	147
Литература к главе 2	148

Глава 3. ЦИТОПЛАЗМА: ОБРАЗОВАНИЕ БЕЛКОВ — ТРАНСЛЯЦИЯ, ФОЛДИНГ, МОДИФИКАЦИЯ **149**

3.1. Введение	149
3.2. Трансляция мРНК	150
3.2.1. Подготовительные стадии. Центры рибосом	150
3.2.1.1. Связывание аминокислот с тРНК	150
3.2.1.2. Функциональные центры рибосом	151
3.2.1.3. Инициация трансляции	154
3.2.2. Элонгация и терминация трансляции	155
3.2.2.1. Стадии элонгации	156
3.2.2.2. Терминация трансляции	158
3.2.3. Полисомы	159
3.2.4. Особенности трансляции у прокариот и в митохондриях	161
3.2.4.1. Прокариоты	161
3.2.4.2. Митохондрии	163
3.3. Ингибиторы трансляции	164
3.3.1. Ингибирование трансляции у бактерий	164

3.3.2. Ингибирование трансляции у эукариот	165
3.3.2.1. Антибиотики	165
3.3.2.2. Дифтерийный токсин	166
3.3.2.3. Интерфероны	167
3.4. Фолдинг белков: общие представления	169
3.4.1. Строение белков	169
3.4.1.1. Первичная структура	169
3.4.1.2. Вторичная структура	170
3.4.1.3. Третичная структура	173
3.4.1.4. Четвертичная структура	176
3.4.2. Факторы, определяющие пространственную структуру белка	176
3.4.2.1. Роль первичной структуры	176
3.4.2.2. Роль лигандов	179
3.4.3. Модели сворачивания белков	180
3.4.3.1. Модель промежуточных состояний	180
3.4.3.2. Сворачивание по принципу «все или ничего»	182
3.4.3.3. Феномен кооперативности	183
3.4.3.4. Отношение фолдинга к трансляции	185
3.5. Факторы фолдинга	185
3.5.1. Открытие факторов фолдинга	185
3.5.2. Ферменты фолдинга	187
3.5.2.1. Протеиндисульфидизомераза	187
3.5.2.2. Пептидилпролилизомераза	189
3.5.3. Шапероны	190
3.5.3.1. Функции шаперонов	190
3.5.3.2. Система DnaK/ DnaJ у бактерий	193
3.5.3.3. Система GroEL/GroES у бактерий	194
3.5.3.4. Роль шаперонов в формировании бактериофагов	197
3.5.4. Прионы как антишапероны	199
3.6. Сортировка и модификация белков	201
3.6.1. Процессы в гранулярной ЭПС	201
3.6.1.1. Структура гранулярной ЭПС	201
3.6.1.2. Особенности трансляции	203
3.6.1.3. Модификация белков в ЭПС	205
3.6.2. Процессы в комплексе Гольджи	208
3.6.2.1. Структура и функции комплекса Гольджи	208

3.6.2.2. Сортировка белков	209
3.6.3. Сортировка и транспорт белков митохондрий и ядер	212
3.6.4. Образование коротких пептидов	213
3.7. Распад белков	214
<i>Литература к главе 3</i>	216

Глава 4. БИОМЕМБРАНЫ: СТРУКТУРА И УЧАСТИЕ В МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯХ **218**

4.1. Структура биомембран	218
4.1.1. Общие представления	218
4.1.1.1. Принцип строения	218
4.1.1.2. Количественные характеристики	220
4.1.1.3. Основные свойства мембран	221
4.1.2. Мембранные липиды	222
4.1.2.1. Классы мембранных липидов	222
4.1.2.2. Влияние липидного состава на свойства мембран	225
4.1.2.3. Различные способы «упаковки» амфифильных липидов	227
4.1.3. Белки мембран	229
4.1.3.1. Функциональные виды мембранных белков	229
4.1.3.2. Некоторые белки плазмолеммы эритроцитов	232
4.2. Перенос веществ через мембраны	235
4.2.1. Низкомолекулярные соединения: три способа переноса	235
4.2.1.1. Простая диффузия	236
4.2.1.2. Облегченная диффузия	236
4.2.1.3. Активный транспорт	238
4.2.2. Конкретные системы переноса низкомолекулярных веществ	241
4.2.2.1. Na^+, K^+ -насос	241
4.2.2.2. K^+ -каналы	244
4.2.2.3. Na^+ -каналы	244
4.2.2.4. Катионные каналы и холинорецепторы	247

4.2.2.5. Системы транспорта ионов Ca^{2+} в поперечно-полосатой мышечной ткани	250
4.2.2.6. Антибиотики как переносчики ионов	252
4.2.2.7. Транспорт глюкозы в почках	254
4.2.3. Перенос через мембраны частиц и высокомолекулярных соединений	255
4.2.3.1. Способы переноса	255
4.2.3.2. Экзоцитоз ацетилхолина	258
4.3. Адгезивная функция мембран	260
4.3.1. Семейства адгезивных мембранных белков	260
4.3.1.1. Введение	260
4.3.1.2. Интегрины	262
4.3.1.3. Селектины	263
4.3.1.4. Адгезивные иммуноглобулины	265
4.3.1.5. Кадгерины и «внесистемные» адгезивные белки	267
4.3.2. Хоминг Т-лимфоцитов	268
4.3.2.1. Специфичность хоминга	268
4.3.2.2. Механизм миграции Т-клеток	268
4.3.3. Воспаление	271
4.3.3.1. Медиаторы воспаления	271
4.3.3.2. Что делают медиаторы воспаления	274
4.3.3.3. Миграция лейкоцитов: адгезивные взаимодействия	276
4.3.4. Иммунные реакции	279
4.3.4.1. Антигены: общие сведения	279
4.3.4.2. Антигены ГКГ и их участие в образовании СКА (стандартных корпускулярных антигенов)	281
4.3.4.3. Клеточные и гумморальные иммунные реакции: главное отличие и общее начало	285
4.3.4.4. Клеточные и гумморальные иммунные реакции: выбор пути	287
4.3.4.5. Клеточные иммунные реакции	288
4.3.4.6. Гумморальные иммунные реакции	290
4.3.4.7. Адгезивные взаимодействия в гумморальной иммунной реакции	292
4.3.4.8. Адгезивные взаимодействия в клеточной иммунной реакции (идущей с участием НК-клеток)	296

4.3.5. Межклеточные контакты	298
<i>Литература к главе 4</i>	299

Глава 5. ПЕРЕДАЧА ВНЕШНЕГО СИГНАЛА В КЛЕТКУ. ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ МЕДИАТОРЫ **301**

5.1. Введение	301
5.2. Межклеточные сигнальные вещества	303
5.2.1. Гормоны	303
5.2.1.1. Место образования и биологическое действие	303
5.2.1.2. О принципе «одна клетка — один гормон»	314
5.2.1.3. О химической природе гормонов	315
5.2.1.4. Общая схема действия гидрофильных гормонов	316
5.2.1.5. Общая схема действия гидрофобных гормонов	318
5.2.2. Гистогормоны	320
5.2.2.1. Определение и классификация	320
5.2.2.2. Резюме	323
5.2.2.3. Некоторые интерлейкины и факторы роста	323
5.2.3.1. Исходные сведения	327
5.2.3.2. Краткая сводка нейромедиаторов	328
5.2.3.3. Нейромодуляторы	334
5.2.4. Резюме: механизмы действия сигнальных веществ	339
5.3. Внутриклеточные сигнальные пути, начинающиеся от мембранного рецептора	340
5.3.1. цАМФ-опосредованные пути	340
5.3.1.1. Компоненты подобных путей	340
5.3.1.2. Стимуляция адреналином распада углеводов и жиров	344
5.3.1.3. Спазмолитическое действие симпатомиметиков	347
5.3.1.4. Аденилатциклазная система эпителия кишечника	349

5.3.1.5. Рецепторы, связанные с G_i -белками	351
5.3.2. цГМФ-опосредованные пути (не зависящие от NO)	353
5.3.2.1. Общее описание	353
5.3.2.2. Примеры регуляторных путей	355
5.3.2.3. Гуанилатциклазная система в фоторецепторных клетках сетчатки глаза	356
5.3.3. цГМФ- и NO-опосредованные пути	360
5.3.3.1. Введение	360
5.3.3.2. Образование NO и NO-синтаза	361
5.3.3.3. Изоформы NO-синтазы	363
5.3.3.4. Сосудорасширяющее действие NO	365
5.3.3.5. NO в нервной системе: введение	367
5.3.3.6. NO как внутриклеточный мессенджер в мозгу	368
5.3.3.7. NO как нейромедиатор	369
5.3.3.8. NO в периферической нервной системе	373
5.3.3.9. Цитотоксическое действие NO	373
5.3.4. Пути, опосредованные липидами (ДАГ, ИТФ) и ионами Ca^{2+}	377
5.3.4.1. Введение	377
5.3.4.2. Активация фосфолипазы C	378
5.3.4.3. Действие фосфолипазы C	378
5.3.4.4. Действие ИТФ и ДАГ	380
5.3.4.5. Стимуляция симпатомиметиками сокращений миоцитов	381
5.3.4.6. α_2 -Адренорецепторы эндотелиоцитов и расслабление миоцитов	383
5.3.4.7. Активация T-хелперов	385
5.3.5. Пути, опосредованные другими липидами (помимо ИТФ и ДАГ)	387
5.3.5.1. Эйкозаноиды: подразделение на классы	388
5.3.5.2. Биологическое действие эйкозаноидов	390
5.3.5.3. Сфингозин и его производные	391
5.3.5.4. Действие фактора некроза опухолей	393
5.3.5.5. Прочие липиды с регуляторными свойствами	396
5.3.6. Пути, опосредованные белком Ras	397
5.3.6.1. Общие замечания	397
5.3.6.2. Действие эпидермального фактора роста	397

5.3.7. Пути, не содержащие вторичного мессенджера	399
<i>Литература к главе 5</i>	402

Глава 6. УЗЕЛ ПРОБЛЕМ: КЛЕТОЧНЫЙ ЦИКЛ, АПОПТОЗ И ОНКОГЕНЕЗ **404**

6.1. Регуляция клеточного цикла	405
6.1.1. Введение	405
6.1.1.1. Периоды клеточного цикла	405
6.1.1.2. Фазы митоза	406
6.1.1.3. Методы изучения регуляции клеточного цикла	409
6.1.2. Циклинзависимые киназы	412
6.1.2.1. Общее описание	412
6.1.2.2. Способы регуляции содержания и активности Cdk's	415
6.1.3. Сигнальные пути, идущие к циклинзависимым киназам	417
6.1.3.1. Действие митогенов	418
6.1.3.2. Действие антимитогенов	420
6.1.3.3. Прикрепление клетки к внеклеточному матриксу	421
6.1.3.4. Контактное торможение пролиферации	423
6.1.4. Механизм действия комплексов циклин-Cdk	427
6.1.4.1. Действие комплексов G_1 -периода	427
6.1.4.2. Действие комплексов S- и G_2 -периодов	431
6.1.4.3. Профаза и метафаза митоза: действие митотического комплекса (MPF)	432
6.1.4.4. Анафаза и телофаза митоза: действие APC и протеинфосфатаз	435
6.1.4.5. Некоторые замечания	438
6.1.5. Контроль клетки за прохождением клеточного цикла	439
6.1.5.1. Объекты контроля и сверочные точки	439
6.1.5.2. Механизм остановки цикла или перехода к апоптозу	441
6.2. Апоптоз	443
6.2.1. Общие представления	443
6.2.1.1. Введение	443
6.2.1.2. «Апоптоз изнутри»: пусковые факторы и биологическая роль	445

6.2.1.3. «Апоптоз по команде»: биологическая роль	447
6.2.1.4. «Апоптоз по команде»: пусковые факторы	451
6.2.1.5. Морфология апоптоза и некроза	453
6.2.2. Непосредственные «орудия» апоптоза	456
6.2.2.1. Цитоплазматические протеазы — каспазы	456
6.2.2.2. Эндонуклеазы	460
6.2.2.3. Прочие «орудия» апоптоза	463
6.2.3. Дополнительный «инструментарий» апоптоза	464
6.2.3.1. Митохондриальные факторы	464
6.2.3.2. Белок р53: саморегуляция содержания и активности	469
6.2.3.3. Белок р53 как «диспетчер» апоптоза: факторы, изменяющие его содержание и активность	470
6.2.3.4. Белок р53 как «диспетчер» апоптоза: вызываемые им эффекты	473
6.2.4. Некоторые схемы апоптоза	475
6.2.4.1. Примерная схема «апоптоза изнутри»	475
6.2.4.2. Примерные схемы некоторых видов «апоптоза по команде»	478
6.2.5. Роль апоптоза в созревании и функционировании иммунной системы	482
6.2.5.1. Подверженность клеток апоптозу	482
6.2.5.2. Вводные сведения о дифференцировке лимфоцитов	484
6.2.5.3. Антигеннезависимая дифференцировка: ранние стадии	486
6.2.5.4. Антигеннезависимая дифференцировка: селекция Т-клеток	491
6.2.5.5. Антигензависимая дифференцировка В-лимфоцитов	494
6.2.5.6. С _H -переключение	498
6.3. Онкогенез	501
6.3.1. Генетическая природа онкогенеза	501
6.3.1.1. Вводные утверждения	501
6.3.1.2. Типы генов, отвечающих за онкогенез	503
6.3.1.3. Способы изменения генома клетки	506
6.3.2. Конкретные гены, имеющие отношение к онкогенезу	508

<i>6.3.2.1. Примеры вирусного онкогенеза</i>	508
<i>6.3.2.2. Система регуляции клеточного цикла как «поставщик» протоонкогенов и опухолевых супрессоров</i>	511
<i>6.3.2.3. Апоптоз: связанные с ним протоонкогены и опухолевые супрессоры</i>	516
<i>6.3.2.4. Система репарации ДНК как источник мутаторных генов</i>	518
<i>Литература к главе 6</i>	520