

УДК 577.15

© 1991 г.

Б. И. КУРГАНОВ, А. Е. ЛЮБАРЕВ

## ПРОБЛЕМЫ БИОХИМИЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

*Ключевые слова:* биохимическая организация, регуляция биологических систем, надмолекулярные комплексы.

Биологическая организация определена как единство структуры, функции и регуляции. Для многоуровневых иерархических биологических систем биологическая организация представлена иерархией функционирующих, регулируемых структур. Иерархия уровней материальной организации предопределяет существование иерархии регуляторных механизмов. Биохимическая организация включает уровни материальной организации, соответствующие биомакромолекулам, надмолекулярным структурам и клеточным органеллам. Уровни биомакромолекул и надмолекулярных структур, выполняющие элементарные функции и регулируемые по базовым регуляторным механизмам, занимают фундаментальное положение в биологических системах. Эти уровни играют роль стандартных функциональных блоков, из которых путем комбинации могут быть получены иерархически более высокие структурные уровни (клетки, ткань, орган, системы органов, организм), выполняющие более сложные функции и регулируемые с участием иерархически более важных регуляторных механизмов. Обсуждаются особенности регуляции биологических систем с учетом существования иерархии регуляторных механизмов.

В связи с растущей тенденцией к появлению в биологической химии все новых и новых отраслей первоочередной становится задача по объединению всех направлений биохимии на общей методологической основе. Роль такого методологического базиса может выполнить концепция биохимической организации.

**Биохимическая организация.** Понятие организации в биологии обычно отождествляется с понятием упорядоченности, а последнее — с понятием структуры. Ограниченность такого подхода несомненна. Биологические системы представляют собой функционирующие (функционально активные) структуры. Биоструктуры характеризуются определенным взаиморасположением и взаимосвязью составляющих их компонентов и определенным характером взаимодействия между ними, обеспечивающим выполнение структурой биологической функции. Поэтому более правомерно рассматривать организацию живой материи как единство структуры и функции [1–3].

Однако и такой подход к понятию биологической организации нам представляется недостаточным. Необходимо учитывать, что биологические системы являются многоуровневыми иерархическими системами [4–6]. Принцип иерархичности утверждает, что любая система, с одной стороны, всегда включена в качестве элемента в некоторую систему более высокого ранга, а с другой — сама представляет собой некоторое множество элементов — подсистем менее высокого ранга [7].

Обычно выделяют следующие структурные уровни, относящиеся к живой природе (в порядке возрастания иерархической важности): био-

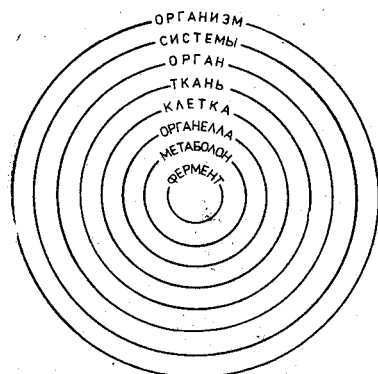


Рис. 1



Рис. 2

Рис. 1. Схематическое изображение иерархии структурных уровней в биологических системах. В качестве структурного уровня, соответствующего биомакромолекулам, указан фермент, а в качестве уровня, соответствующего надмолекулярным комплексам, — метаболон

Рис. 2. Биохимическая организация как единство структуры, функции и регуляции

макромолекула — клетка — ткань — орган — системы органов — организм — популяция — биогеоценоз — биосфера [8—11]. Структурный уровень можно определить как дискретное, относительно устойчивое, качественно своеобразное состояние материальных систем. Каждый уровень — это биологическая система, состоящая из отдельных элементов (блоков) более низкого ранга. Поэтому логичнее изображать иерархию структурных уровней не в виде лестницы, как это часто делается, а в виде концентрических сфер, каждая из которых включает более низкие уровни (рис. 1).

Организация многоуровневых биологических систем невозможна без четкого взаимодействия структурных уровней между собой, а также и блоков внутри одного уровня. Подобное взаимодействие достигается благодаря вовлечению эффективных механизмов регуляции [12, 13]. Поэтому мы должны определить биологическую организацию как единство структуры, функции и регуляции (рис. 2).

Может показаться, что включение регуляции в качестве третьего равноправного компонента биологической организации необязательно, поскольку регуляцию обычно включают в понятие функции. Однако это не так. Регуляция не сводится к функциональному аспекту, так как не меньшую роль играет структурный аспект регуляции: многие регуляторные механизмы включают глубокие структурные изменения; на каждом уровне существуют специальные структуры, имеющие регуляторные функции. Кроме того, в одном отношении регуляция должна быть поставлена на первое место — в аспекте временной организации [14], поскольку именно регуляторные механизмы обеспечивают то, что различные биологические процессы происходят «в должное время». Упрощая проблему, можно сказать, что функция связана с вопросом «Что?», структура — с вопросом «Где?», а регуляция — с вопросом «Когда?».

Многоуровневый иерархический характер биологических систем требует системного подхода к анализу биологической организации. В рамках этого подхода мы должны каждый структурный уровень рассматривать как систему. Сборка системы из элементов (блоков) приводит к появлению новых свойств, которые отсутствуют у составляющих компо-

ментов (и не могут быть предсказаны), т. е. свойства системы не выводятся из свойств составляющих ее блоков [7].

Переход с определенного структурного уровня на иерархически более высокий сопровождается появлением новой функции и нового регуляторного механизма, контролирующего функционирование этого уровня как единой системы. Таким образом, иерархия уровней материальной организации предопределяет существование иерархии функций и иерархии регуляторных механизмов [15]. Отсюда следует, что биологическая организация может быть определена как иерархия функционирующих (функционально активных), регулируемых биоструктур.

На наш взгляд, между структурными уровнями, соответствующими биомакромолекулам и клетке, должны быть выделены два промежуточных уровня: надмолекулярные структуры (комплексы биомакромолекул) и клеточные органеллы. В качестве надмолекулярных структур на рис. 1 представлен метаболон, т. е. комплекс ферментов, участвующих в общем метаболическом пути. Вопрос о правомочности введения двух дополнительных структурных уровней будет обсуждаться ниже.

Биологическая химия исследует структурные уровни, соответствующие биомакромолекулам, структурно организованным комплексам биомакромолекул и клеточным органеллам. Методологической базой для проведения биохимических исследований может служить концепция биохимической организации, рассматривающая в единстве структуру, функцию и регуляцию биохимических систем.

**Регуляция биологических систем.** При исследовании регуляции биологических систем необходимо учитывать существование иерархии регуляторных механизмов, которая соответствует иерархии уровней материальной организации [5, 12, 15–18]. Регуляторные механизмы, реализующиеся на нижних уровнях материальной организации, имеют подчиненное значение по отношению к регуляторным механизмам, действующим на более высоких структурных уровнях.

С учетом существования иерархии регуляторных механизмов последние могут быть разделены на два типа: механизмы гомеостаза и механизмы слежения [16, 19]. К первым относят регуляторные механизмы, обеспечивающие поддержание на постоянном уровне ключевых параметров системы и, следовательно, обеспечивающие возможность существования системы как таковой. Например, в клетке существуют гомеостатические механизмы поддержания отношения  $[NAD]/[NADH]$  и соотношения между адениновыми нуклеотидами.

С помощью механизмов слежения осуществляется контроль функционирования структурного уровня как единой системы. Эти механизмы реализуются с помощью сигналов, поступающих от более высоких уровней материальной организации. Благодаря этим механизмам происходит переключение системы на новый режим функционирования в соответствии с требованиями внешней среды. Регуляторные факторы, обеспечивающие контроль функционирования системы как целого, являются внешними по отношению к системе.

Деление регуляторных механизмов на механизмы гомеостаза и механизмы слежения относительно. Все зависит от того, какого уровня систему мы рассматриваем. Например, если мы рассматриваем уровень, соответствующий ферменту, то аллостерический механизм регуляции является для фермента механизмом слежения (контроль сверху). Если мы рассматриваем уровень клетки, то аллостерический механизм попадает в группу механизмов, обеспечивающих гомеостаз.

Механизмы регуляции, реализующиеся на разных уровнях материальной организации, имеют различное быстроедействие. Общепринятой является точка зрения, согласно которой чем более высокое положение в иерархии занимает регуляторный механизм, тем выше скорость его реализации. Это объясняется тем, что в высших иерархических уровнях регуляции в большей степени, чем в низших, представлены быстроедействующие биофизические процессы [11, 12].

Важной особенностью структурной организации биологических объектов как управляемых систем является пространственная разделенность рабочих центров и центров управления. Рабочие центры выполняют основную функцию данного структурного уровня, а через центры управления реализуются механизмы слежения, т. е. механизмы контроля функционирования структурного уровня как единой системы. Рабочую часть структурного уровня А. М. Уголев предложил называть эргомом (от греческого «эргос» — работа) [20].

Обратимся, например, к структурному уровню, соответствующему биомакромолекулам, а именно к ферментам. Для фермента рабочий центр — это активный центр, где происходит химическая трансформация субстрата, а центр управления — это аллостерический центр, где происходит связывание метаболита-регулятора (аллостерического эффектора). Аллостерический механизм регуляции активности ферментов может быть классифицирован как механизм слежения, обеспечивающий оптимальное функционирование фермента в системе более высокого уровня сложности — в метаболической системе.

Какие взаимоотношения существуют между аллостерическим и изостерическим механизмами регуляции активности ферментов? Изостерический механизм регуляции реализуется путем воздействия модификатора на активный центр фермента. Этот тип регуляции характерен для низкомолекулярных катализаторов. Переход от низкомолекулярных катализаторов на более высокий уровень материальной организации, соответствующей высокомолекулярным катализаторам — ферментам, обеспечивает возможность реализации иерархически более высокого, аллостерического механизма регуляции. Это становится возможным благодаря тому, что достаточно большие размеры белковой молекулы допускают размещение в ней центра управления системы — центра связывания модификаторов, отличных по химической структуре от субстратов ферментативной реакции. Таким образом, изостерический и аллостерический механизмы регуляции имеют различное иерархическое значение.

Важно обратить внимание на следующую особенность реализации механизмов регуляции в биологических системах. Регуляторный механизм, характерный для элемента системы, при включении элемента в систему приобретает оттенки (черты), присущие иерархически более высокому механизму регуляции, контролирующему функционирование системы как целого. Например, изостерический механизм, реализуясь в ферменте (высокомолекулярном катализаторе), может приобретать черты, присущие аллостерическому (иерархически более высокому) механизму. В олигомерном аллостерическом ферменте возможно взаимодействие изостерических ингибиторов (аналогов субстрата), связавшихся в активных центрах фермента, что приводит к появлению «аллостерической составляющей» в кинетике действия ингибиторов подобного типа. Наиболее ярко эта аллостерическая составляющая проявляется как парадоксальный эффект активации аллостерического фермента ма-

лыми концентрациями аналога субстрата (примеры можно найти в работах [21, 22]).

Внутреннюю структуру всех регуляторных процессов можно представить в виде единой принципиальной схемы [12], которую мы поясним на примере фермента как управляемой системы:

1) выработка стимула, регуляторного фактора (выработка метаболита-регулятора одним из ферментов метаболического пути, например, продукта биосинтетической цепи, ингибирующего по аллостерическому механизму первый фермент этой цепи);

2) первичный элементарный регуляторный акт (взаимодействие аллостерического эффектора с аллостерическим центром);

3) передача регуляторного воздействия от центра управления к рабочему центру (от аллостерического центра к активному центру);

4) исполнительный акт — изменение характера функционирования рабочего центра (изменение каталитических характеристик активного центра);

5) цепь обратной связи, сигнализирующая о достигнутом результате (изменение количества продукта, производимого ферментом и поступающего в метаболическую цепь, и, как результат, изменение скорости наработки метаболита-регулятора).

Структурный уровень, соответствующий клетке, подобно уровню биомолекул осознается биологами как уровень со всеми чертами, присущими управляемой системе. Клетка располагает рабочими центрами — клеточными структурами, выполняющими функции энергообеспечения, функции синтеза необходимых клетке соединений, сократительные функции и другие, и центрами управления — рецепторным аппаратом, воспринимающим сигналы от нервной и эндокринных систем. В ответ на взаимодействие гормона или нейромедиатора с рецептором в клетке образуются вторые посредники (ионы кальция, сАМР, сGMP, инозитол-1,4,5-трифосфат, диацилглицерол, 2',5'-олигоаденилат), которые в свою очередь выступают как внешние регуляторные факторы по отношению к структурам более низкого ранга, чем клетка [23—25].

Рабочие центры и центры управления клетки имеют иерархическую структуру. Например, центр управления, вырабатывающий сАМР, в свою очередь состоит из центра управления — рецептора гормона и рабочего центра — аденилатциклазы, катализирующей образование сАМР. Сопряжение рецептора с аденилатциклазой обеспечивается GTP-связывающим белком. Точно так же в рабочих элементах клетки можно выделить рабочие центры более низкого ранга и центры управления. Что касается клеточной мембраны, то она может рассматриваться как подсистема клетки, с помощью которой клетка способна по принципу обратной связи осуществлять контроль функционирования встроенных в мембрану рабочих элементов (ферментных и транспортных систем) и центров управления.

**Надмолекулярные структуры как уровень материальной организации.** Постановка вопроса о том, можно ли рассматривать упорядоченные структуры (например, метаболон) как реально существующий структурный уровень материальной организации биологических систем, важна в следующем отношении. В случае положительного ответа на этот вопрос мы должны признать существование нового механизма регуляции, ответственного за контроль функционирования надмолекулярной структуры (метаболон) как единой системы.

Многие исследователи придерживаются в настоящее время точки зрения, что ферменты общего метаболического пути могут образовывать структурно упорядоченные ансамбли. Экспериментальные данные, подтверждающие эту точку зрения, суммированы Шрером [26]. Обращается, в частности, внимание на то, что ~80% общего числа метаболических интермедиатов в клетке используется однократно. Для клетки было бы расточительным допустить возможность того, чтобы эти интермедиаты заполняли весь объем клетки, обеспечивая достижение соответствующих «рабочих» концентраций по всему пространству клетки. В клетке присутствуют сотни метаболитов и ограниченность гидратирующей емкости водного содержимого клетки препятствует возможности достижения рабочих концентраций по всем метаболическим интермедиатам. Поэтому для клетки эволюционно выгодным должно было стать образование мультферментных ансамблей, обеспечивающих «каналирование» («channelling») интермедиатов без выхода их за пределы микрокомпартамента метаболона.

Компартментализация гликолитических метаболитов в эритроцитах человека была продемонстрирована Фридрихом с сотрудниками [27] экспериментами, основанными на использовании «ферментного зонда» — глицерол-3-фосфатдегидрогеназы. Этот фермент, катализирующий восстановление гидроксиацетонфосфата с участием NADH, отсутствует в зрелых эритроцитах. Авторы показали, что добавление глицерол-3-фосфатдегидрогеназы к концентрированному препарату эритроцитов (90%-ный гематокрит) не влияет на скорость накопления лактата — конечного продукта гликолитического пути (в этих экспериментах гликолиз «запускали» добавлением к эритроцитам экзогенного NAD). В то же время в случае разбавленного препарата эритроцитов (30%-ный гематокрит) добавленная глицерол-3-фосфатдегидрогеназа вдвое подавляла скорость образования лактата. Полученные результаты могут быть интерпретированы следующим образом. В концентрированном препарате эритроцитов существуют микрокомпарменты, эффективно экранирующие метаболиты (дигидроксиацетонфосфат и NADH) от ферментного зонда. Существование таких микрокомпарментов связано, по-видимому, с образованием надмолекулярных структур, объединяющих ферменты гликолиза. Разбавление ведет к диссоциации мультферментных структур и к разрушению микрокомпарментов. Выходящие в объем диоксиацетонфосфат и NADH способны превращаться добавленной глицерол-3-фосфатдегидрогеназой в глицерол-3-фосфат и NAD, что в конечном счете ведет к снижению скорости накопления лактата.

Образование метаболона возможно при наличии соответствующих центров узнавания у ферментов метаболического пути. О наличии подобных центров свидетельствуют многочисленные экспериментальные данные об образовании комплексов двух и более ферментов (обзор этих данных можно найти в работах [28—32]). Помимо этого возможность образования комплекса гликолитических ферментов *Escherichia coli* доказана Мозес с сотр. [33, 34] следующим образом. При концентрировании раствора гликолитических ферментов образуются крупные агрегаты, которые могут быть выделены с помощью гель-фильтрации. На электронно-микроскопических снимках эти агрегаты выглядят как частицы с диаметром ~30 нм ( $M_r \sim 7,5$  МДа). Показано, что агрегаты содержат активности всех гликолитических ферментов. Из экспериментов с мечеными глюкозой и глюкозо-6-фосфатом следует, что комплекс гликолити-

ческих ферментов обеспечивает «каналирование» гликолитических интермедиатов [35].

Важно подчеркнуть, что в клетке сборка мультиферментных ансамблей, объединяющих ферменты общего метаболического пути, происходит на клеточных структурах (цитоскелет, мембраны, структурные белки мышц). Это обстоятельство учитывалось Шрером, когда он предложил следующее определение метаболона: метаболон представляет собой надмолекулярный комплекс ферментов, катализирующих последовательные стадии метаболического пути, и структурных элементов клетки [36].

В работах [29, 30, 37–40] нами была высказана точка зрения, что в эритроцитах сборка ансамблей гликолитических ферментов происходит на интегральном мембраносвязанном гликопротеине — белке полосы 3, осуществляющем транспорт анионов через мембрану. Роль якорной площадки отводится белку полосы 3 в связи с тем, что известна его способность связывать фруктозобисфосфат-альдолазу, глицеральдегидфосфатдегидрогеназу и 6-фосфофруктокиназу. В цитированных работах нами допускается, что начальной стадией сборки гликолитического метаболона является посадка 6-фосфофруктокиназы на белок полосы 3. В сборке гликолитического метаболона принимает участие и цитоскелет мембраны эритроцитов [28, 41]. Участие подложки определяет однозначность сборки гликолитического метаболона.

В работах [31, 32] нами была предложена гипотетическая структура метаболона, объединяющего ферменты цикла трикарбоновых кислот. Метаболон собирается из индивидуальных ферментов на внутренней мембране митохондрий. Ключевую роль при сборке метаболона играет адсорбция  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназного комплекса на мембране. В состав якорной площадки входит один из ферментов цикла трикарбоновых кислот — сукцинатдегидрогеназа — интегральный белок внутренней мембраны митохондрий.

Метаболон, формирующиеся на клеточных мембранах, являются структурно упорядоченными ансамблями. Предполагается, что метаболон обладает осью симметрии третьего порядка, перпендикулярной к плоскости мембраны.

Важную роль в решении вопроса о том, можно ли рассматривать надмолекулярные структуры (в частности, метаболон) как уровень структурной организации живой материи, играют эволюционные аспекты. Структурные уровни представляют собой узловые точки эволюции, ступени развития живой природы. Взгляд на надмолекулярные структуры как на эволюционно закрепленный уровень материальной организации биологических объектов развит А. М. Уголевым в его блестящей монографии [42]. Им проанализированы устойчивые, закрепившиеся в процессе эволюции надмолекулярные комплексы, выполняющие транспортные и метаболические функции (транспортер глюкозы и натрия в плазматической мембране,  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -АТРаза, цикл трикарбоновых кислот и другие), а также сократительные и регуляторные функции. Именно факт консервативности в процессе эволюции позволяет рассматривать надмолекулярные комплексы как реально существующий структурный уровень материальной организации биологических систем.

В свете развиваемой нами концепции переход от индивидуальных биомолекул к структурно упорядоченным ансамблям биомолекул должен сопровождаться появлением новой функции и нового иерархически более высокого регуляторного механизма. Функцией метаболона, очевидно, является осуществление метаболического процесса.

Является ли эта функция новой по отношению к более низкому уровню, т. е. индивидуальным ферментам? Вопрос этот важен в методологическом отношении, поскольку в биохимической и биофизической литературе распространено представление о существовании в живых организмах структурно не организованных полиферментных систем. Говорится о функциональной организации подобных систем, которая достигается за счет стехиометрических и нестехиометрических взаимодействий ферментов с метаболитами и кофакторами (например, [43]).

Выделение полиферментных систем аргументируется их относительной автономностью. Однако нельзя считать обоснованной возможность достижения автономности без структурной организации. Некоторые метаболиты (и особенно коферменты) участвуют в нескольких или даже многих метаболических путях; кроме того, метаболиты одного пути могут оказывать регуляторное воздействие на ферменты другого пути. Это обстоятельство, по нашему мнению, не позволяет считать метаболической системой совокупность ферментов, структурно не связанных между собой и не обособленных пространственно от других совокупностей ферментов. Соответственно нельзя считать, что эта совокупность ферментов выполняет какую-либо особую биохимическую функцию. Мы считаем, что новая функция — осуществление метаболического процесса как такового — возникает лишь в случае структурной организации ферментов.

Важнейшим условием выполнения метаболоном названной функции является новое свойство, которое приобретает метаболон, — микрокомпартиментализация метаболического пути. При сборке метаболона формируется микрокомпаратмент, куда выходят активные центры ферментов [44]. Превращения интермедиатов происходят на конвейере активных центров без выхода интермедиатов в объем, что исключает их нежелательное вовлечение в другие метаболические пути.

Следует отметить, что микрокомпартиментализация является характерной особенностью мультиферментных комплексов, объединяющих ферменты, которые катализируют последовательные стадии метаболического пути. Прекрасным примером может служить триптофансинтетазный мультиферментный комплекс из *Salmonella typhimurium* [45]. Комплекс имеет структуру типа  $\alpha_2\beta_2$ . Активные центры  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц соединены каналом длиной 30 Å. В активном центре  $\alpha$ -субъединицы 3-индол-D-глицерол-3'-фосфат расщепляется до индола и D-глицеральдегид-3-фосфата. Индол диффундирует по каналу к активному центру  $\beta$ -субъединицы, где он взаимодействует с  $\alpha$ -аминокаприлатным шиффовым основанием, образуемым L-серином с пиридоксальфосфатом активного центра. Конечным продуктом ферментативного процесса является L-триптофан.

Возникает законный вопрос: в чем состоит различие между метаболоном и мультиферментным комплексом? Мы полагаем, что главное различие определяется включением в состав метаболона структурных элементов клетки. Фиксация мультиферментного комплекса на специфических якорных площадках клеточных структур означает его превращение в метаболон. Например, пируватдегидрогеназный комплекс, адсорбированный на специфическом центре внутренней мембраны митохондрий, природу которого еще предстоит определить, может рассматриваться как метаболон.

Какую функцию выполняет якорная площадка, входящая в состав метаболона? При сборке метаболона на мембране якорной площадкой



может служить белковая пора, осуществляющая транспорт метаболитов через мембрану. Переносимый через мембрану метаболит может попасть сразу в микрокомпартмент метаболона и вступать в цепь метаболических превращений. В подобном случае можно говорить о сборке транспортно-метаболической системы на мембране. Интересно в связи с этим отметить, что белок полосы 3, на котором, как мы полагаем, происходит сборка гликолитического метаболона, способен транспортировать один из гликолитических интермедиатов — фосфоенолпируват [46].

Основная функция, которую мы отводим якорной площадке в составе метаболона, состоит в том, что она участвует в реализации механизма контроля функционирования метаболона как единой системы [15, 47—53]. Якорный белок мы рассматриваем как центр управления метаболона, в то время как роль рабочего центра метаболона мы отводим микрокомпартменту, в котором метаболический процесс протекает изолированно от окружающего объема. Роль регуляторных факторов в контроле функционирования метаболона как целого выполняют, по-видимому, вторые посредники.

Обратимся к гликолитическому метаболону, формирующемуся на мембране эритроцитов. Гликолитические ферменты не чувствительны к ионам кальция. Однако сборка гликолитического метаболона происходит на кальций-чувствительной подложке. Известно, что белок полосы 3 способен взаимодействовать с ионами кальция, которые выступают в роли ингибиторов транспорта анионов, осуществляемого с участием белка полосы 3 [54]. Можно полагать, что ионы кальция осуществляют регуляцию гликолитического процесса, протекающего в микрокомпартменте метаболона.

Общий контроль функционирования метаболонов по типу включения-выключения можно представить себе следующим образом. Существует состояние метаболона, в котором расположение ферментов и конформации молекул ферментов таковы, что вход в микрокомпартмент закрыт и, следовательно, комплекс каталитически неактивен. Воздействие второго посредника на центр управления комплекса вызывает такие изменения конформаций молекул ферментов и относительного расположения ферментов в комплексе, которые ведут к снятию стерических препятствий для входа субстратов в микрокомпартмент метаболона и для дальнейшей химической трансформации их в микрокомпартменте.

Обсуждаемый механизм контроля функционирования метаболона как единой системы относится к механизмам регуляции типа механизмов слежения. С помощью вторых посредников осуществляется включение-выключение блоков метаболизма — метаболонов. Обсуждаемый механизм регуляции занимает иерархически более высокое положение, чем механизмы регуляции, реализующиеся для индивидуальных ферментов (изостерический и аллостерический механизмы регуляции).

Важно обратить внимание на то обстоятельство, что метаболоны являются динамическими структурами и положение равновесия между свободными ферментами и метаболоном зависит от функционального состояния клетки. Известно, что клеточные метаболиты оказывают влияние на фермент-ферментные взаимодействия и на связывание ферментов клеточными структурами. Данные подобного рода (их обсуждение см. в работах [55—59]) позволяет сделать заключение, что важным фактором, определяющим формирование метаболона, являются уровни концентраций определенных метаболитов. Вопрос о регуляторной важности образования динамических мультиферментных ансамблей обсуждается в ра-

боте А. С. Капрельянца [60]. Регуляцию, осуществляющуюся на основе изменения пространственного расположения ферментов в клетке, автор предлагает называть топодинамической регуляцией.

**Клеточные органеллы как уровень материальной организации.** Концепция биохимической организации позволяет рассматривать не только надмолекулярные комплексы, но и более сложные структурные образования, каковыми являются клеточные органеллы, как структурный уровень со своими специфическими механизмами регуляции. Представления о том, что клеточные органеллы являются управляемыми системами, в четкой форме впервые были сформулированы С. В. Коневым с соавторами [61]. В этой работе клеточные органеллы (митохондрии, хлоропласты и др.) рассматриваются как системы, обладающие кооперативными свойствами. В пользу такой точки зрения свидетельствуют данные по существованию дискретных функциональных состояний клеточных органелл и скачкообразному изменению многих биологических функций органелл вслед за структурным переходом.

В последние годы получены новые данные, свидетельствующие о том, что митохондрия является управляемой системой. Известно, что митохондриальный метаболизм находится под гормональным контролем. Согласно данным Халестрапа [62] механизм действия ряда гормонов включает увеличение объема митохондриального матрикса. В модельных экспериментах, в которых объем матрикса митохондрий изменялся путем понижения тоничности среды инкубации, было обнаружено [63], что такое воздействие приводит к глобальной структурной перестройке мембранных полиферментных ансамблей и вследствие этого — к переходу митохондрий из одного функционального состояния в другое.

**Биомакромолекулы и надмолекулярные комплексы как стандартные функциональные блоки.** Важность изучения структурных уровней, соответствующих биомакромолекулам и надмолекулярным комплексам, состоит в том, что они выполняют роль стандартных блоков, выполняющих элементарные функции и регулируемых по базовым регуляторным механизмам. Путем комбинации этих блоков могут быть получены иерархически более высокие структурные уровни (клетка, орган, ткань, системы органов, организм), выполняющие более сложные функции и регулируемые с участием иерархически более важных регуляторных механизмов. Согласно представлениям А. М. Уголева с соавт. [42, 64] существует достаточно большое, но ограниченное число универсальных функциональных блоков молекулярной и надмолекулярной природы. Сюда входят транспортирующие блоки, т. е. блоки, участвующие в переносе различных молекул (каналы, насосы, мобильные переносчики, связывающие белки); ферментные блоки, т. е. одноцепочечные и олигомерные структуры, реализующие ферментные функции; сократительные блоки, т. е. блоки, способные к изменению своей длины или своего положения относительно других блоков, например в актомиозиновом комплексе; рецепторные блоки, которые во многих случаях имеют сложную олигомерную структуру и состоят из нескольких блоков — акцепторного, медирующего и транслирующего; энергизирующие блоки, т. е. системы, снабжающие свободной энергией транспортные, сократительные или рецепторные функции. Сформировавшись на начальных этапах эволюции, каждый функциональный блок выполняет одну функцию, которая не меняется или мало меняется на протяжении длительных интервалов эволюции, а иногда и всей известной нам эволюции. В целом эволюция осуществляется с помощью одних и тех же стандартных блоков. Глав-

ный путь эволюции — комбинаторика: комбинация универсальных блоков приводит к возникновению функциональных блоков более высокого ранга, которые обладают новыми, уникальными функциями. На основе одних и тех же элементарных функций можно строить бесконечное множество клеточных и органных функций, а также различные типы систем управления.

**Формирование биохимических систем.** Надмолекулярные структуры и клеточные органеллы являются динамическими ансамблями, сборка которых контролируется внутриклеточными условиями. Возможность образования структурно организованных ансамблей биомакромолекул предопределена наличием у отдельных биомакромолекул соответствующих центров узнавания. Успехи реконструкции белковых олигомеров (в том числе олигомерных ферментов), вирусов, бактериальных жгутиков, рибосом, митохондриальных мембраносвязанных систем привели к развитию концепции самосборки биологических структур [65, 66]. Согласно этой концепции сборка протекает спонтанно, как термодинамически выгодный процесс, приводящий к формированию структуры, которая характеризуется минимальным значением свободной энергии. В последнее время стало, однако, ясно, что многовариантность путей сборки сложных надмолекулярных структур, каждый из которых приводит к локальному минимуму свободной энергии, обусловила необходимость синтеза в клетке специальных белков («шаперонинов»), ускоряющих процесс сборки ансамблей со строго определенной пространственной организацией [67—69]. Подобного рода структуры выполняют соответствующие биологические функции и достаточно стабильны. Неправильно собранные, функционально неактивные ансамбли «выбраковываются» (например, с участием эндогенных литических ферментов). Существование подобного принципа отбора по функциональному критерию экспериментально обосновано в работах В. Н. Лузикова [70] для случая формирования митохондриальных структур.

**Системный подход в биохимических исследованиях.** Биохимики исследуют нижние уровни материальной организации организма. Однако при этом не следует забывать, что нижние уровни занимают подчиненное положение и выполняют команды, поступающие от более высоких уровней организации. Поэтому биохимические исследования должны проводиться с использованием системного подхода. Системный подход рассматривает организм как целостную систему, в которой ведущая роль принадлежит целому (организму), а его части «служат» целому, обладая в то же время и относительной самостоятельностью.

Одним из вариантов системного подхода к изучению жизнедеятельности организма является теория функциональных систем организма, разработанная П. К. Анохиным [71—73]. Функциональная система организма определена как самоорганизующаяся структура, избирательно объединяющая центральную нервную систему и периферические органы и ткани на основе нервных и гуморальных регуляций для достижения полезных для системы и организма в целом приспособительных результатов [74]. Полезным для метаболизма и жизнедеятельности организма в целом могут быть различные жизненно важные показатели внутренней среды организма (такие, как уровень питательных веществ, газов, температура, осмотическое и кровяное давление) и результаты поведенческой деятельности животных и человека. С методологической точки зрения метаболические процессы (включая их регуляцию) должны рассматриваться как нижние уровни функциональных систем организма.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мамзин А. С.//Организация и эволюция живого. Л.: Наука, 1972. С. 6—10.
2. Саркисов Д. С.//Очерки по структурным основам гомеостаза. М.: Медицина, 1977. С. 14—49.
3. Югай Г. А.//Общая теория жизни. М.: Мысль, 1985. С. 116—132.
4. Месарович М., Мако Д., Такахара И.//Теория иерархических многоуровневых систем. М.: Мир, 1971. С. 48—52.
5. Гаджиев М. Ю., Чернышев М. К.//Теоретические и прикладные аспекты анализа временной организации биосистем. М.: Наука, 1976. С. 73—87.
6. Диалектика живой природы/Под ред. Дубинина Н. П., Платонова Г. В. М.: Изд-во МГУ, 1984. С. 60—67.
7. Вяткин Ю. С.//Организация и эволюция живого. Л.: Наука, 1972. С. 15—18.
8. Кремянский В. И.//Структурные уровни живой материи. М.: Наука, 1969. 295 с.
9. Веденов М. Ф., Кремянский В. И., Шаталов А. Т.//Развитие концепции структурных уровней в биологии. М.: Наука, 1972. С. 7—70.
10. Заморский А. Д.//Развитие концепции структурных уровней в биологии. М.: Наука, 1972. С. 332—341.
11. Антомонов Ю. Г.//Моделирование биологических систем. Киев: Наук. думка, 1977. С. 23—27.
12. Конев С. В.//Методологические и теоретические проблемы биофизики. М.: Наука, 1979. С. 78—89.
13. Ляпунов А. А.//Кибернетика живого. Биология и информация. М.: Наука, 1984. С. 38—45.
14. Любарев А. Е., Курганов Б. И.//Успехи соврем. биологии. 1989. Т. 108. № 1(4). С. 19—35.
15. Курганов Б. И.//Биолог. науки. 1986. № 3. С. 5—8.
16. Waterman T. H.//Systems Theory and Biology/Ed. Mesarović M. D. Berlin: Springer-Verlag, 1968. P. 1—37.
17. Фокин С. В., Беркинблит М. Б.//Математические модели в биологии. М.: Наука, 1973. С. 30—33.
18. Афанасьев В. Г.//Мир живого: системность, эволюция и управление. М.: Политиздат, 1986. С. 230—260.
19. Розен Р.//Принципы оптимальности в биологии. М.: Мир, 1969. С. 128.
20. Уголев А. М.//Физиол. журн. СССР. 1977. Т. 63. С. 181—190.
21. Курганов Б. И.//Аллостерические ферменты. М.: Наука, 1978. 248 с.
22. Kurganov B. I.//Allosteric Enzymes. Kinetic Behaviour. Chichester: John Wiley & Sons, 1982. 344 p.
23. Ткачук В. А.//Введение в молекулярную эндокринологию. М.: Изд-во МГУ, 1983. 256 с.
24. Розен В. Б.//Основы эндокринологии. М.: Высшая школа, 1984. 336 с.
25. Северин Е. С., Кочеткова М. Н.//Роль фосфорилирования в регуляции клеточной активности. М.: Наука, 1985. 286 с.
26. Srere P. A.//Annu. Rev. Biochem. 1987. V. 56. P. 89—124.
27. Friedrich P., Apró-Kovács V. A., Solti M.//FEBS Letters. 1977. V. 84. P. 183—186.
28. Фридрих П.//Ферменты: четвертичная структура и надмолекулярные комплексы. М.: Мир, 1986. 374 с.
29. Kurganov B. I., Sugrobova N. P., Mil'man L. S.//J. Theor. Biol. 1985. V. 116. P. 509—526.
30. Курганов Б. И., Сугрובה Н. П., Мильман Л. С.//Молекуляр. биология. 1986. Т. 20. № 1. С. 41—52.
31. Любарев А. Е., Курганов Б. И.//Молекуляр. биология. 1987. Т. 21. № 5. С. 1286—1296.
32. Lyubarev A. E., Kurganov B. I.//BioSystems. 1989. V. 22. № 2. P. 91—102.
33. Mowbray J., Moses V.//Europ. J. Biochem. 1976. V. 66. № 1. P. 25—36.
34. Gorringer D. M., Moses V.//Int. J. Biol. Macromol. 1980. V. 2. P. 161—173.
35. Moses V.//Organization of Cell Metabolism/Eds Welch G. R., Clegg J. S. N. Y.: Plenum Press, 1986. P. 121—129.
36. Srere P. A.//Trends Biochem. Sci. 1985. V. 10. № 3. P. 109—110.
37. Kurganov B. I.//J. Theor. Biol. 1984. V. 111. № 4. P. 707—723.
38. Kurganov B. I.//Enzyme Dynamics and Regulation/Eds Chock P. B., Huang Ch. Y., Tsou C. L., Wang J. H. Berlin: Springer-Verlag, 1987. P. 175—180.
39. Kurganov B. I.//Metabolism and Development of the Nervous System/Ed. Tucek S. Praha: Academia, 1987. P. 269—272.
40. Курганов Б. И., Любарев А. Е.//Молекуляр. биология. 1988. Т. 22. С. 1605—1613.

41. Карасев В. А., Стефанов В. Е., Курганов Б. И.//Итоги науки и техники. Сер. «Биологическая химия». Т. 31. М.: ВИНТИ, 1989. С. 183.
42. Уголев А. М.//Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. Л.: Наука, 1985. 544 с.
43. Иваницкий Г. Р., Кринский В. И., Сельков Е. Е.//Математическая биофизика клетки. М.: Наука, 1978. С. 77—82.
44. Курганов Б. И., Любарев А. Е.//Биохимия. 1989. Т. 54. № 5. С. 716—718.
45. Hyde C. C., Miles E. W.//Biotechnology. 1990. V. 8. P. 27—31.
46. Hamasaki N., Kawano Y.//Trends Biochem. Sci. 1987. V. 12. P. 183—185.
47. Курганов Б. И.//Молекуляр. биология. 1986. Т. 20. № 2. С. 369—377.
48. Курганов Б. И.//Вестн. АМН СССР. 1986. № 8. С. 3—8.
49. Курганов Б. И.//Молекуляр. биология. 1986. Т. 20. № 6. С. 1530—1538.
50. Kurganov B. I.//J. Theor. Biol. 1986. V. 119. № 6. P. 445—455.
51. Kurganov B. I.//Dynamics of Biochemical Systems. Symposia Biologica Hungarica. V. 30/Eds Damjanovich S., Keleti T., Trón L. Budapest: Akadémiai Kiadó, Amsterdam: Elsevier, 1986. P. 231—243.
52. Kurganov B. I., Lyubarev A. E.//Soviet Scientific Reviews. Section D. Physicochemical Biology Reviews. V. 8./Ed. Skulachev V. P. Glasgow: Harwood Acad. Publ., 1988. P. 111—147.
53. Kurganov B. I., Lyubarev A. E.//Highlights of Modern Biochemistry/Eds. Kotyk A., Skoda T., Kostka V. Zeist: VSP Intern. Sci. Publ., 1989. P. 183—191.
54. Passing R., Schubert D.//Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 1983. B. 364. S. 873—878.
55. Курганов Б. И., Лобода Н. И.//Биоорган. химия. 1977. Т. 3. № 10. С. 1407—1419.
56. Kurganov B. I., Loboda N. I.//J. Theor. Biol. 1979. V. 79. № 3. P. 281—301.
57. Курганов Б. И.//Физическая химия. Современные проблемы. Т. 5/Под ред. Колотыркина Я. М. М.: Химия, 1985. С. 180—219.
58. Kurganov B. I.//Organized Multienzyme Systems: Catalytic Properties/Ed. Welch G. R. N. Y.: Acad. Press, 1985. P. 241—270.
59. Курганов Б. И., Чеботарева Н. А.//Успехи биологической химии. 1989. Т. 30. С. 46—66.
60. Капрельяни А. С.//Биолог. науки. 1988. № 6. С. 5—13.
61. Конев С. В., Аксенцев С. Л., Черницкий Е. А.//Кооперативные переходы белков в клетке. Минск: Наука и техника, 1970. С. 62—83.
62. Halestrap A. P.//Biochim. et biophys. acta. 1989. V. 973. № 3. P. 355—382.
63. Красинская И. П., Литвинов И. С., Захаров С. Д., Бакеева Л. Е., Ягужинский Л. С.//Биохимия. 1989. Т. 54. № 9. С. 1550—1556.
64. Ивашкин В. Т., Минасян Г. А., Уголев А. М.//Теория функциональных блоков и проблемы клинической медицины. Л.: Наука, 1990. 303 с.
65. Caspar D. L. D.//Principles of Biomolecular Organization/Eds Wolstenholm G. E. W., O'Connor M. London: J. & A. Churchill Ltd., 1966. P. 7—34.
66. Поглазов Б. Ф.//Сборка биологических структур. М.: Наука, 1970. 158 с.
67. Hemmingsen S. M., Woolford C., Van der Vies S. M., Tilly K., Dennis D. T., Georgopoulos C. P., Hendrix R. W., Ellis R. J.//Nature. 1988. V. 333. P. 330—334.
68. Flynn G. C., Chappell T. G., Rothman J. E.//Science. 1989. V. 245. P. 385—390.
69. Ellis R. J., Hemmingsen S. M.//Trends Biochem. Sci. 1990. V. 14. P. 339—342.
70. Лузиков В. Н.//Регуляция формирования митохондрий. Молекулярные аспекты. М.: Наука, 1980. 316 с.
71. Anokhin P. K.//Systems Theory and Biology/Ed. Mesarović M. D. Berlin: Springer-Verlag, 1968. P. 376—403.
72. Анохин П. К.//Развитие концепции структурных уровней в биологии. М.: Наука, 1972. С. 100—111.
73. Анохин П. К.//Очерки по физиологии функциональных систем. М.: Медицина, 1975.
74. Функциональные системы организма/Под ред. Судакова К. В. М.: Медицина, 1987. 432 с.

Институт биохимии  
им. А. Н. Баха АН СССР,  
Москва

Поступила в редакцию  
17.09.90

**B. I. KURGANOV, A. E. LYUBAREV**

**PROBLEMS OF BIOCHEMICAL ORGANIZATION**

*A. N. Bakh Institute of Biochemistry,  
USSR Academy of Sciences, Moscow*

*Key words:* biochemical organization, regulation, biological systems, supramolecular complexes.

Biological organization has been defined as a unity of structure, function and regulation. Biological organization of hierarchical multilevel biological systems is represented by a hierarchy of functioning controllable structures. The hierarchy of levels of material organization predetermines the existence of a hierarchy of regulatory mechanisms. Biochemical organization involves the levels of material organization corresponding to biomacromolecules, supramolecular complexes and cellular organelles. The levels of biomacromolecules and supramolecular structures effectuating elementary functions and controlled by basic regulatory mechanisms occupy key positions in biological systems. These levels play the role of standard functional blocks; their combination leads to hierarchically higher structural levels (cell, tissue, organ, systems of organs, organism) performing more complex functions and controlled by hierarchically more important regulatory mechanisms. The peculiarities of regulation of biological systems that are due to the existence of a hierarchy of regulatory mechanisms are discussed.