

«Белки. Строение белков. Классификация. Функции белков.»

Выполнила

Студентка гр. М-11(1)-14

Хазиева Д.В.

Белок, протеин

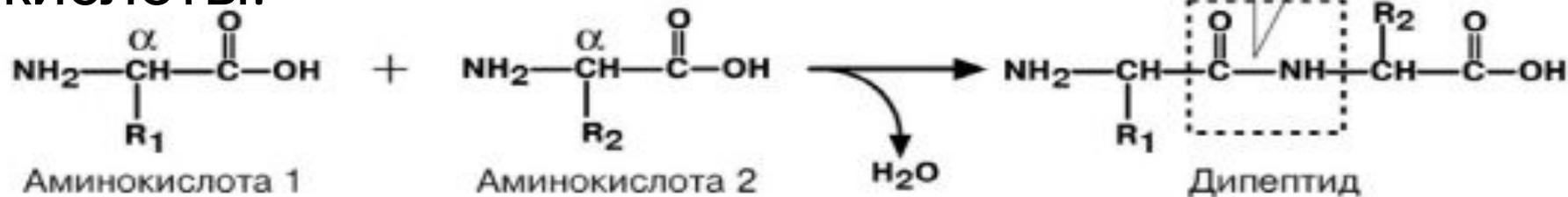
[франц. *Proteine*, от греч. *protos* — первый и лат. *-in(e)* — суффикс, обозначающий «подобный»]

Высокомолекулярное органическое соединение, представляющее собой полимер, который построен из остатков аминокислот, соединенных между собой пептидными связями (-CO-NH₂-) ; важнейшее вещество живой клетки, выполняющее многообразные функции.

СТРОЕНИЕ БЕЛКОВ

Аминокислоты способны соединяться между собой связями, которые называются **пептидными**, при этом образуется полимерная молекула. Если количество аминокислот не превышает 10, то соединение называется **пептид**; если от 10 до 40 аминокислот – **полипептид**, если более 40 аминокислот – **белок**.

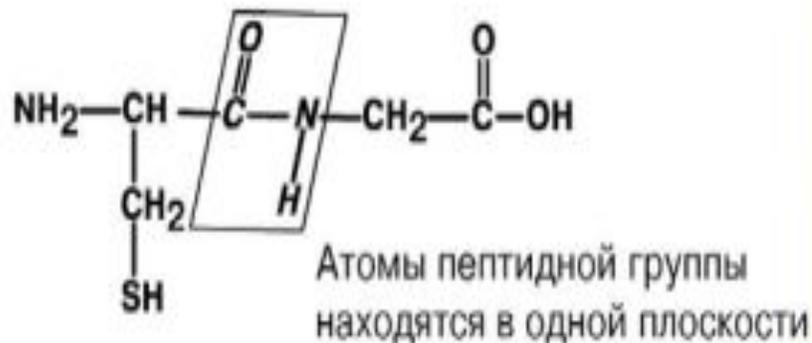
Пептидная связь — это связь между α -карбоксильной группой одной аминокислоты и α -аминогруппой другой аминокислоты.



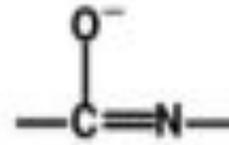
При взаимодействии трех аминокислот образуется трипептид и т.д.

СВОЙСТВА ПЕПТИДНОЙ СВЯЗИ

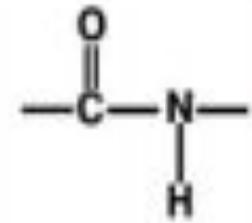
- 1. Копланарность** Все атомы, входящие в пептидную группу находятся в одной плоскости, при этом атомы Н и О расположены по разные стороны от пептидной связи.
- 2. Транс-положение** заместителей (радикалов) аминокислот по отношению к С-Н связи.



3. Наличие кето- и енольной форм.

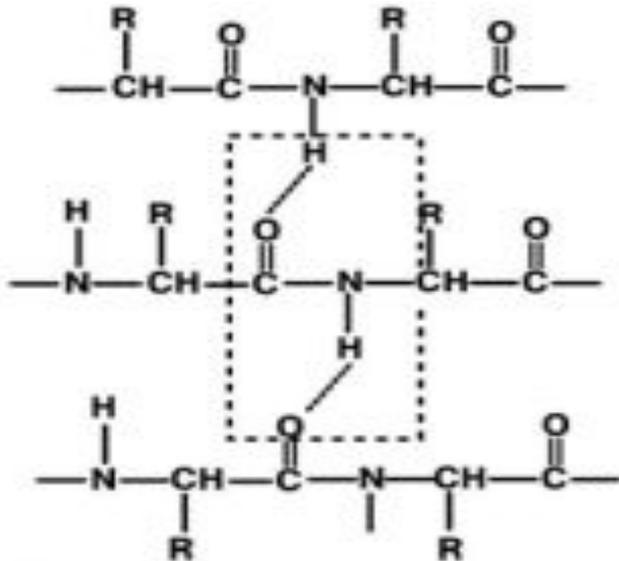


Енольная форма

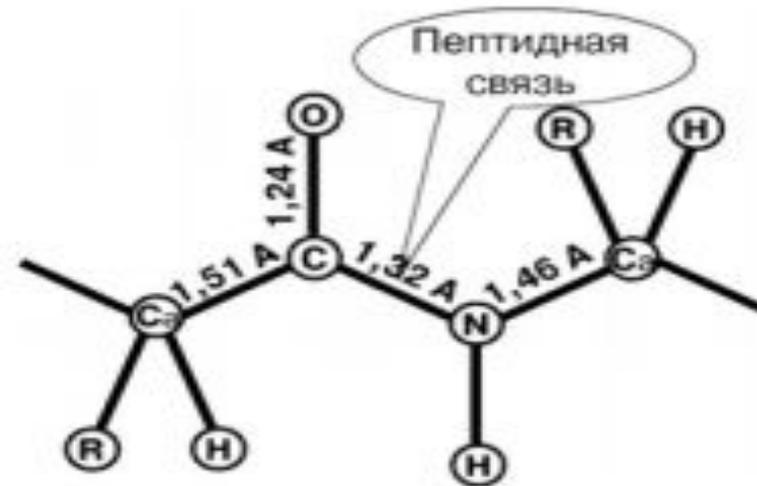


Кетоформа

4. Способность к образованию **двух водородных связей** с другими группами.



Образование водородных связей между пептидными группами



5. Пептидная связь имеет частично характер **двойной связи**. В результате она является жесткой структурой и вращение вокруг нее затруднено. Но, благодаря тому, что кроме пептидной в белке есть и другие связи, цепочка аминокислот способна вращаться вокруг основной оси, что придает белкам различную конформацию (пространственное расположение атомов).

ФУНКЦИИ БЕЛКОВ

1. Структурная:

- в соединительной ткани – коллаген, эластин, кератин
- построение мембран и формирование цитоскелета (интегральные, полуинтегральные и поверхностные белки) – спектрин, гликофорин.
- построение органелл – рибосомы

2. **Ферментативная** – Практически все ферменты являются белками.

3. **Гормональная.** Регуляция и согласование обмена веществ в разных клетках организма – инсулин, гормон роста

4. **Рецепторная.** Избирательное связывание гормонов, медиаторов.

5. **Транспортная** Перенос веществ в крови (липопротеины, гемоглобин, трансферрин) или через мембраны (Na^+ , K^+ -АТФаза, Ca^{2+} -АТФаза)

6. **Пищевая и резервная** – яичный альбумин, казеин молока.

7. **Защитная** – иммуноглобулины. белки свертывания крови.

УРОВНИ ОРГАНИЗАЦИИ БЕЛКОВ

ПЕРВИЧНАЯ СТРУКТУРА

Это последовательность аминокислот в полипептидной цепи. Учитывая, что в синтезе белков принимает участие 20 аминокислот можно сказать о невообразимом количестве возможных белков.

- *Например, 2 аминокислоты (аланин и серин) образуют 2 пептида Ала-Сер и Сер-Ала; 3 аминокислоты дадут уже 6 вариантов три- пептида; 20 аминокислот – 1018 различных пептидов длиной всего 20 аминокислот (при условии, что каждая аминокислота используется только один раз). У человека обнаружено около 100 тысяч различных белков.*

Первичная структура белков задается последовательностью нуклеотидов в ДНК. Выпадение, вставка, замена нуклеотида приводит к изменению аминокислотного состава и, следовательно, структуры синтезируемого белка.

- *Например, при серповидно-клеточной анемии в 6 положении b-цепи гемоглобина происходит замена Глу на Вал. Это приводит к синтезу Hb S - такого гемоглобина, который в дезоксиформе полимеризуется и образует кристаллы. В результате эритроциты де- формируются, приобретают форму серпа (банана), теряют эластичность и при прохождении через капилляры разрушаются. Это в итоге приводит к анемии, снижению оксигенации тканей и их некрозу.*

Если изменение последовательности аминокислот носит не летальный характер, а приспособительный или хотя бы нейтральный, то такой белок может передаваться по наследству и остаться в популяции. В результате возникают новые белки и новые качества организма. такое явление называется **полиморфизм**.

- *Например, возникновение групп крови АВ0 связано с тремя вариантами белка, осуществляющего присоединение к олигосахариду мембран эритроцитов либо N-ацетилгалактозы (группа А), либо галактозы (группа В), либо белок вообще не имеет ферментативной активности (группа 0).*

Последовательность и соотношение аминокислот в первичной структуре определяет формирование вторичной, третичной и четвертичной структур.

ВТОРИЧНАЯ СТРУКТУРА

Это способ укладки полипептидной цепи в упорядоченную структуру, при которой взаимодействуют близко расположенные вдоль цепи аминокислоты. Формирование вторичной структуры вызвано стремлением пептида принять конформацию с наибольшим количеством водородных связей между группами. Вторичную структуру определяет:

- устойчивость пептидной связи
- подвижность С-С связи
- размер радикала.

Они вкпе с аминокислотной последовательностью приводят к строго определенной конфигурации белка.

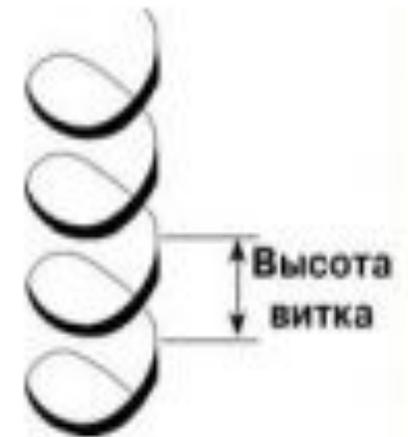
Можно выделять два возможных варианта вторичной структуры: а-спираль и в- складчатый слой.

α -спираль

Правозакрученная спираль, образуется при помощи водородных связей между пептидными группами каждого 1 и 4 аминокислотных остатков.

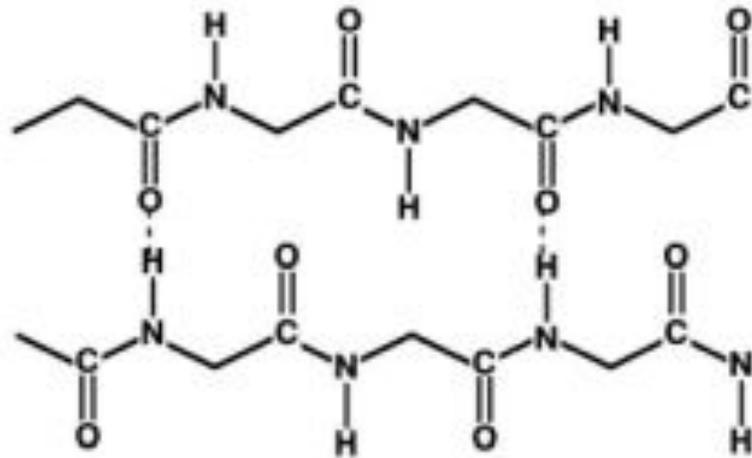
Формированию спирали препятствуют пролин и гидроксипролин, которые обуславливают “перелом” цепи, ее резкий изгиб

Высота витка составляет 0,54 нм и соответствует 3,6 аминокислотных остатков, 5 витков соответствуют 18 аминокислотам и занимают 2,7 нм.

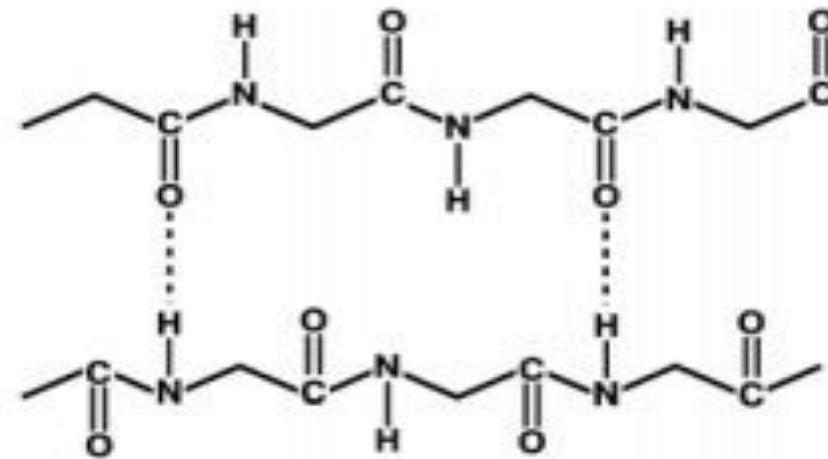


β-структура

В этом способе укладки белка полипептидная цепь вытянута, ее пептидная группа взаимодействует с отдаленными участками той же цепи, или же с другими цепями (числом от 2 до 5). Ориентация цепей может быть параллельна или антипараллельна. В одном белке, как правило, присутствует и α-спираль и β-структура (складчатый слой). В глобулярных белках преобладает α-спираль, в фибриллярных – β-структура.



Антипараллельная ориентация цепей



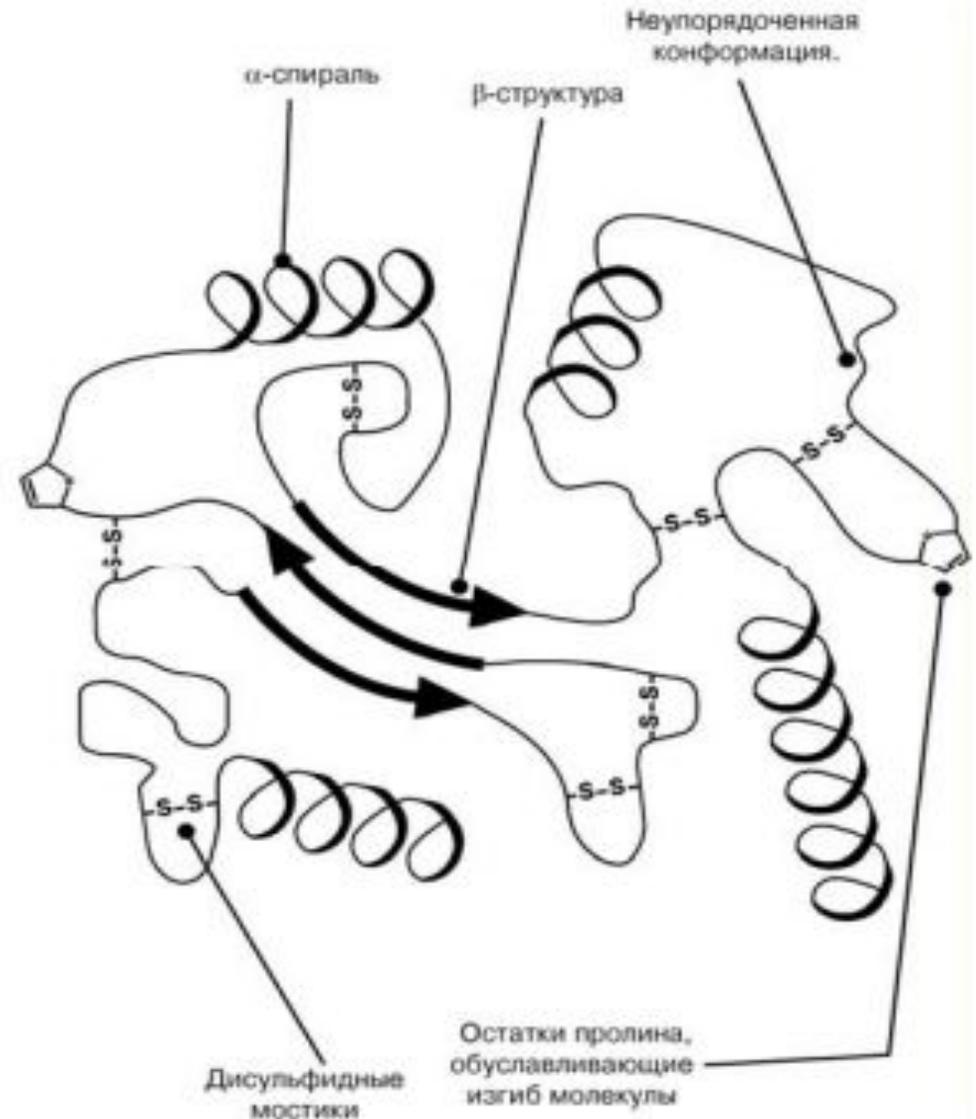
Параллельная ориентация цепей

ТРЕТИЧНАЯ СТРУКТУРА

Это взаимная укладка областей и отдельных аминокислотных остатков полипептидной цепи. Четкой границы между вторичной и третичной структурами провести нельзя, однако под третичной структурой понимают стерические взаимосвязи между аминокислотами, отстоящими далеко друг от друга в цепи. Благодаря третичной структуре происходит еще более компактное формирование цепи.

Наряду с α -спиралью и β -структурой в третичной структуре обнаруживается так называемая неупорядоченная конформация, которая может занимать значительную часть молекулы. В разных белках наблюдается разное соотношение типов структур.

- Например, инсулин содержит 52% α -спирали и 6% β -структуры. Трипсин содержит 14% α -спирали и 45%



В формировании третичной структуры принимают участие различные связи:

1. В основном:

- водородные
- ван-дер-ваальсовы

2. Как дополнительные, но не менее значимые:

- дисульфидные
- псевдопептидные
- ионные

ЧЕТВЕРТИЧНАЯ СТРУКТУРА

Если белки состоят из двух и более полипептидных цепей, связанных между собой нековалентными (не пептидными и не дисульфидными) связями, то говорят, что они обладают четвертичной структурой. Такие агрегаты стабилизируются водородными связями и электростатическими взаимодействиями между остатками аминокислот, находящимися на поверхности глобулы.

Подобные белки называются олигомерами, а их индивидуальные цепи – протомерами (мономерами, субъединицами). Если белки содержат 2 протомера, то они называются димерами, если 4, то тетрамерами и т.д.

- *Например Гемоглобин - белок эритроцитов, переносящий кислород, состоит из 4 субъединиц - 2 альфа и 2 бета в гемоглобине взрослых, 2 альфа и 2 гамма в фетальном гемоглобине.. Лактатдегидрогеназа - фермент, принимающий активное участие в энергетике мышечного сокращения, также включает 4 субъединицы - H (heart) и M (muscle) в разных сочетаниях: H₄, H₃M₁, H₂M₂, H₁M₃, M₄. Всего 5 изоферментов*

КЛАССИФИКАЦИЯ БЕЛКОВ

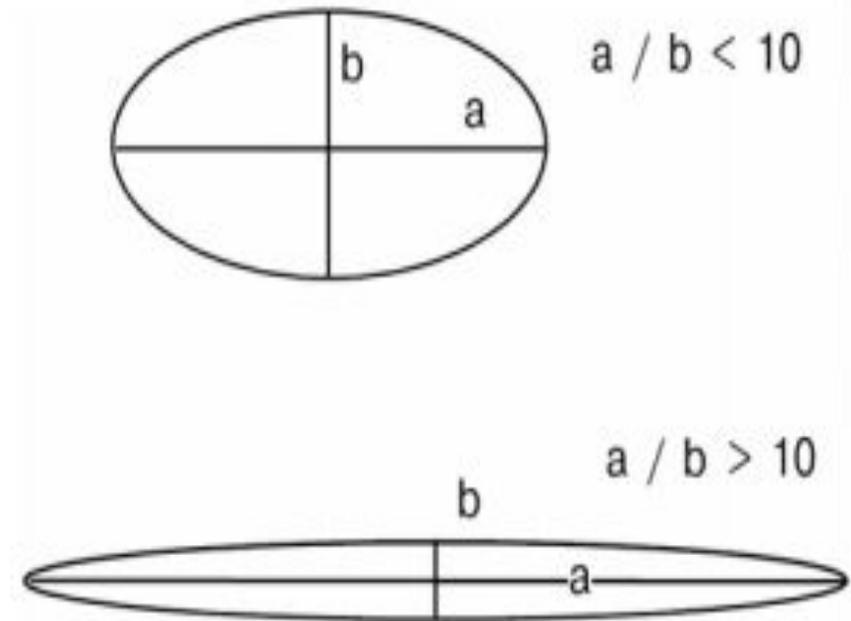
А. П О ФУНКЦИИ

Б. П О СТРОЕНИЮ

1. По форме молекулы:

Глобулярные – соотношение продольной и поперечной осей составляет <10 и в большинстве случаев не более 3-4. Они характеризуются компактной укладкой полипептидных цепей. Например : инсулин, альбумин, глобулины плазмы крови.

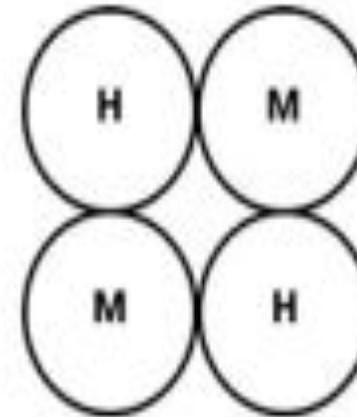
Фибриллярные – соотношение осей >10 . Они состоят из пучков полипептидных цепей, спиралью навитых друг на друга и связанные между собой поперечными ковалентными и водородными связями. Выполняют защитную и структурную функции . Например: кератин, миозин, коллаген, фибрин.



2. По количеству белковых цепей в одной молекуле

- мономерные – имеют одну субъединицу (протомер)
- полимерные – имеют несколько субъединиц.

Например, гемоглобин (4 субъединицы), лактатдегидрогеназа (4 субъединицы), креатинфосфокиназа (2 субъединицы), РНК-полимераза (5 цепей), аспартаткарбамоил-трансфераза (12 протомеров), пируватдегидрогеназа (72 цепи).



Схематичное строение изофермента лактатдегидрогеназы, состоящей из двух Н- и двух М-субъединиц (ЛДГ-3)

3. По химическому составу:

Простые – содержат в составе только аминокислоты

Сложные – кроме аминокислот имеются небелковые
КОМПОНЕНТЫ

ПРОСТЫЕ БЕЛКИ

Структура представлена только полипептидной цепью (альбумин, инсулин). Однако необходимо понимать, что многие простые белки (например, альбумин) не существуют в „чистом“ виде, просто связи с небелковой группой слабые.

Альбумины

Белки массой $MM=40$ кД, имеют кислые свойства и отрицательный заряд при физиологических рН, т.к. содержат много глутаминовой кислоты. Легко адсорбируют полярные и неполярные молекулы, является в крови переносчиком многих веществ.

Глобулины – $MM>100$ кД, слабокислые или нейтральные, поэтому они слабо гидратированы, менее устойчивы и легче осаждаются, что используется в клинической диагностике в „осадочных“ пробах (тимоловая, Вельтмана). Часто содержат углеводные компоненты. Некоторые способны к связыванию определенных веществ: трансферрин (переносчик Fe), церулоплазмин (переносчик Си), гаптоглобин (переносчик гемоглобина), гемопексин (переносчик тема). При электрофорезе разделяются, как минимум, на 4 фракции α_1 , α_2 , β и γ .

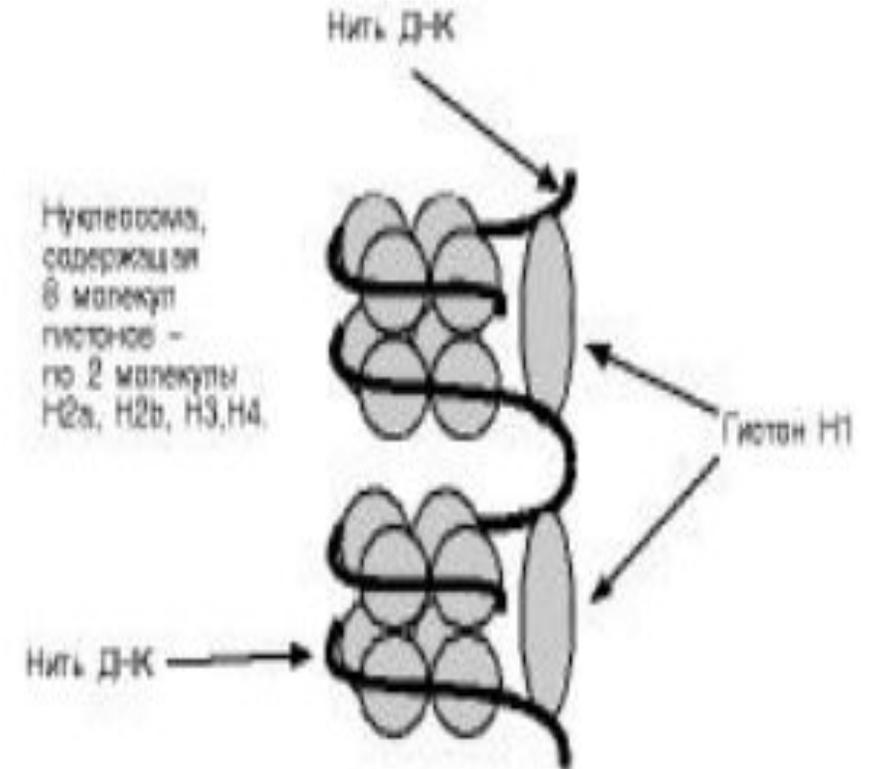
Гистоны

Белки массой $MM=24$ кД. Обладают выраженными основными свойствами, т.е. при физиологических рН заряжены положительно и, поэтому связываются с ДНК.

Существуют 5 типов гистонов:

- Н1 – очень богат Лиз (29%),
- Н2а – умеренно богат Лиз (11%) и Арг (9,5%),
- Н2b – умеренно богат Лиз (16%) и Арг (6,5%),
- Н3 – умеренно богат Лиз (10%) и Арг (13,5%),
- Н4 – умеренно богат Лиз (11%) и Арг (14%).

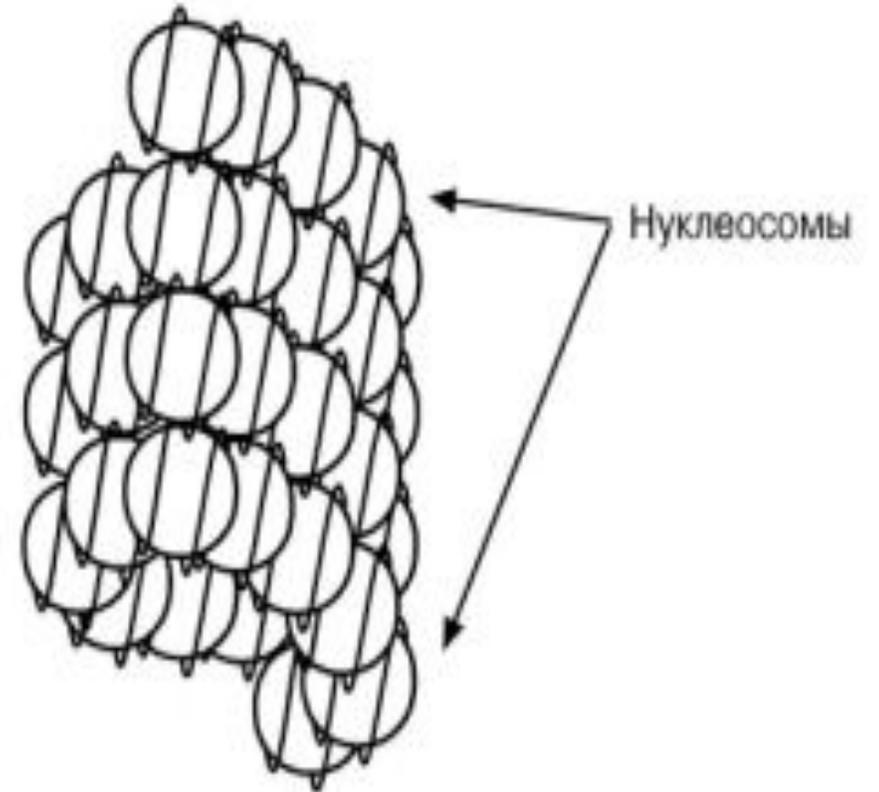
Радикалы аминокислот в составе гистонов могут быть ферментативно метилированы, ацетилированы или фосфорилированы. Это изменяет суммарный заряд и другие свойства белков.



Функция:

1. Регулируют активность генома, а именно – препятствуют транскрипции,
2. Структурная – стабилизируют пространственную структуру ДНК.

Гистоны образуют нуклеосомы (укорочение в 7 раз), далее суперспираль и „суперсуперспираль“. Тем самым они участвуют в плотной упаковке ДНК при формировании хромосом. Благодаря гистонам размеры ДНК уменьшаются в тысячи раз: ведь длина ДНК достигает 6-9 см (10^{-1}), а размеры хромосом – всего несколько микрометров (10^{-6})



Нить ДНК, уложенная в суперспираль

Протамины

Это белки массой $MM=4-12$ кД, у ряда организмов они являются заменителями гистонов, есть в спермиях. Отличаются резко увеличенным содержанием аргинина (до 80%). Функция – структурная.

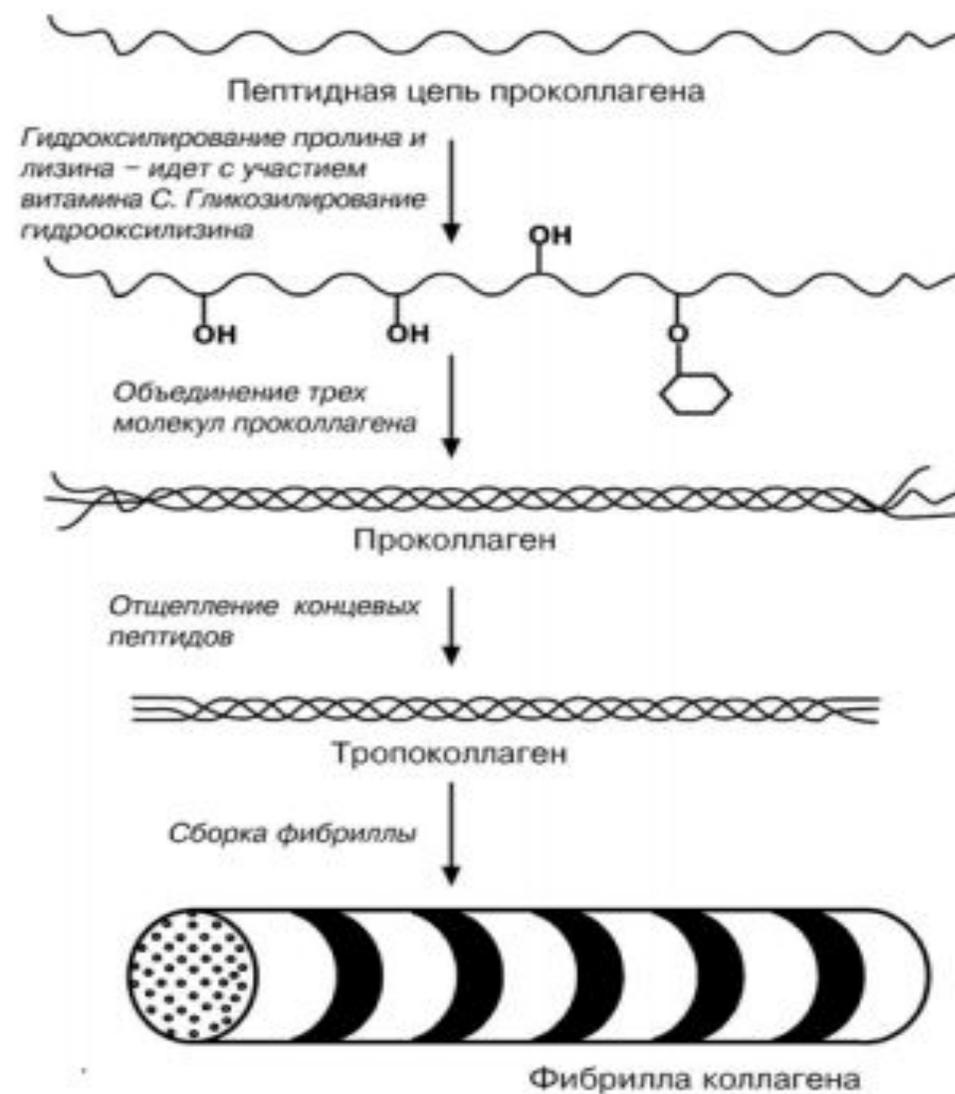
Коллаген

Фибриллярный белок с уникальной структурой. Обычно содержит моносакхаридные (галактоза) и дисахаридные (галактоза-глюкоза) остатки, соединенные с ОН- группами некоторых остатков гидроксизина.

Составляет основу межклеточного вещества соединительной ткани сухожилий, кости, хряща, кожи, но имеется и в других тканях.

Полипептидная цепь коллагена включает 1000 аминокислот и состоит из повторяющегося триплета [Гли-А-В], где А и В – любые, кроме глицина аминокислоты. В основном это аланин, его доля составляет 11%, доля пролина и гидроксипролина – 21%. Таким образом, на оставшиеся аминокислоты приходится всего 33%. Структура пролина и гидроксипролина не позволяет образовать α -спиральную структуру, из-за этого образуется лево-закрученная спираль, где на один виток приходится 3 аминокислотных остатка.

- Гидроксилирование пролина осуществляется ферментом пролилгидроксилаза, железосодержащий фермент, для его полноценной работы необходим витамин С (аскорбиновая кислота). Недостаточность аскорбиновой кислоты в пище обуславливает возникновение цинги. Приматы и морские свинки утратили способность синтезировать аскорбиновую кислоту и, поэтому, должны получать ее с пищей. Являясь сильным восстановительным агентом, аскорбиновая кислота предохраняет от инактивации пролилгидроксилазу, поддерживая восстановленное состояние атома железа ферменте. Коллаген, синтезированный в отсутствие аскорбиновой кислоты, оказывается недогидроксилированным и не может образовывать нормальные по структуре волокна, что приводит к поражению кожи и ломкости сосудов.



Молекула коллагена построена из 3 полипептидных цепей, сплетенных между собой в плотный жгут – тропоколлагена (длина=300 нм, d=1,6 нм). Полипептидные цепи прочно связаны между собой через ϵ -аминогруппы остатков лизина. Тропоколлаген формирует крупные коллагеновые фибриллы (d=10-300 нм). Фибриллы очень прочны, они прочнее стальной проволоки равного сечения. Поперечная исчерченность фибриллы обусловлена смещением молекул тропоколлагена друг относительно друга на $1/4$ их длины.

Коже фибриллы образуют нерегулярно сплетенную и очень густую сеть – выделанная кожа представляет собой почти чистый коллаген.

Время полужизни коллагена исчисляется неделями и месяцами. Ключевую роль в его обмене играет коллагеназа, расщепляющая тропоколлаген на $1/4$ расстояния с С-конца между Гли и Лей.

В результате распада коллагена образуется гидроксипролин. При поражении соединительной ткани (болезнь Пейджета, гиперпаратиреозидизм) экскреция гидро- ксипролина возрастает и имеет диагностическое значение. По мере старения организма в тропоколлагене образуется все большее число поперечных связей, что делает фибриллы коллагена в соединительной ткани более жесткими и хрупкими. Это ведет к повышенной ломкости кости и снижению прозрачности роговицы глаза в старческом возрасте.

Эластин

Находится в связках, эластичном слое сосудов. Структурной единицей является тропоэластин с $MM=72000$ и длиной 800 аминокислотных остатков. В нем гораздо больше лизина, валина, аланина и меньше гидроксипролина. Отсутствие пролина обуславливает наличие спиральных эластичных участков.

Характерной особенностью эластина является наличие своеобразной структуры – десмозина, который объединяет белковые цепи в системы, способные растягиваться во всех направлениях.

α -Аминогруппы и α -карбоксильные группы десмозина включаются в образование пептидных связей одного или нескольких белков.



Сложные белки

Гликопротеины

Это белки, содержащие углеводный компонент, ковалентно присоединенный к полипептидной основе. Содержание углеводов варьирует от 1 до 85% по массе. Сахаридный остаток:

- изменяет свойства белков (заряд, растворимость, термолабильность)
- защищает белок от протеолиза вне и внутри клетки
- придает биологическую активность
- влияет на проникновение через мембраны, внутриклеточную миграцию, сортировку и секрецию белков
- определяет межклеточное взаимодействие

Выделяют два подкласса белков, содержащих углеводы: протеогликианы и гликопротеины. Между этими подклассами имеются существенные отличия.

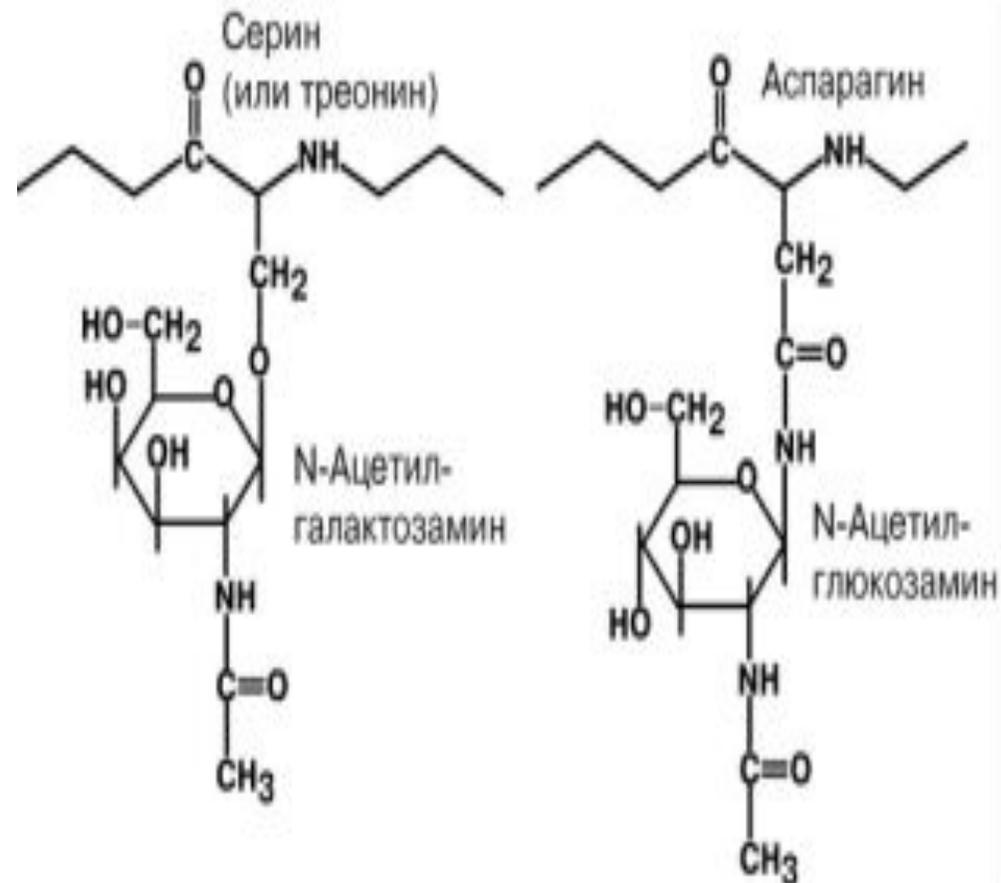
Гликопротеины

- Доля углеводов 15-20%
- Не содержат урсонных кислот
- Углеводные цепи содержат не более 15 звеньев
- Углевод имеет нерегулярное строение

Для них характерно низкое содержание углеводов. Они присоединены либо N-гликозидной связью к амидному азоту аспарагина, либо O-гликозидной связью к гидроксогруппе остатка серина, треонина, гидроксилизина.

Углевод имеет нерегулярное строение и содержит маннозу, галактозу, глюкозу, их аминокпроизводные, N-ацетилнейраминную кислоту.

Углеводный компонент никогда не участвует в главной функции белка, т.е. не входит в состав каталитического центра или зоны связывания ферментов, активные участки регуляторных белков и т.п.



Функции гликопротеинов :

1. Структурная – клеточная стенка бактерий, костный матрикс.
2. Защитная
 - антитела, интерферон
 - факторы свертывания крови – протромбин, фибриноген
3. Транспорт веществ в крови и через мембраны – трансферрин, транскортин, альбумин, Na^+ , K^+ -АТФаза
4. Гормональная – гонадотропин, адренокортикотропный гормон, тиреотропин.
5. Ферментативная – холинэстераза, нуклеаза.
6. Рецепторная – присоединение эффектора приводит к изменению конформации белка-рецептора, что вызывает внутриклеточный ответ.

Протеогликаны

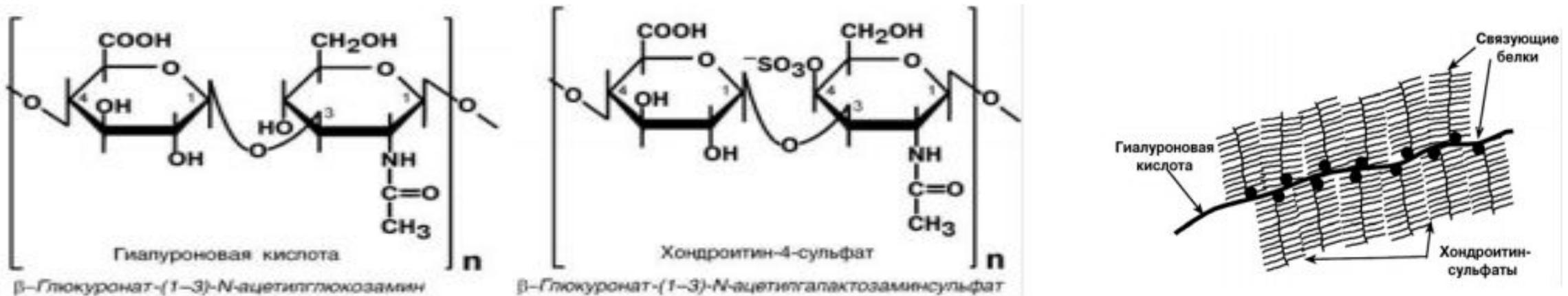
- Доля углеводов 80-85%
- Имеются уоновые кислоты
- Углеводные цепи крайне велики
- Углевод имеет регулярное строение

Протеогликаны характеризуются наличием полисахаридов, состоящих из повторяющихся дисахаридных остатков.

Основными представителями гликозаминогликанов является гиалуроновая кислота, хондроитинсульфаты, кератансульфаты и дерматансульфаты, гепарин.

Функции протеогликанов :

Протеогликаны особенно значимы для межклеточного пространства, особенно соединительной ткани, в которое погружены коллагеновые волокна. При помощи электронной микроскопии выяснено, что они имеют древовидную структуру. Молекулы гликанов весьма гидрофильны, создают сетчатую желеподобную структуру и заполняют пространство между клетками, являясь преградой для крупных молекул и микроорганизмов.



Нуклеопротейны

Содержатся в рибосомах, хромосомах, вирусах. Небелковым компонентом является нуклеиновая кислота.

В хромосомах нуклеиновая кислота представлена дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК) и соединяется с гистонами, формируя хроматин. В рибосомах рибонуклеиновая кислота (РНК) связывается со специфическими рибосомальными белками.

В вирусах нуклеиновая кислота обеспечивает воспроизведение вируса в поражаемой клетке, а белковая часть позволяет взаимодействовать с мембраной клетки-хозяина, сохранять вирусную ДНК или РНК, осуществлять некоторые специфические ферментативные реакции.

Нуклеиновые кислоты являются полимерными молекулами и состоят из мономеров, называемых нуклеотидами. Нуклеотид содержит фосфорную кислоту (один, два или три остатка), сахар (рибозу или дезоксирибозу), азотистое основание (аденин, гуанин, цитозин, урацил либо тимин).

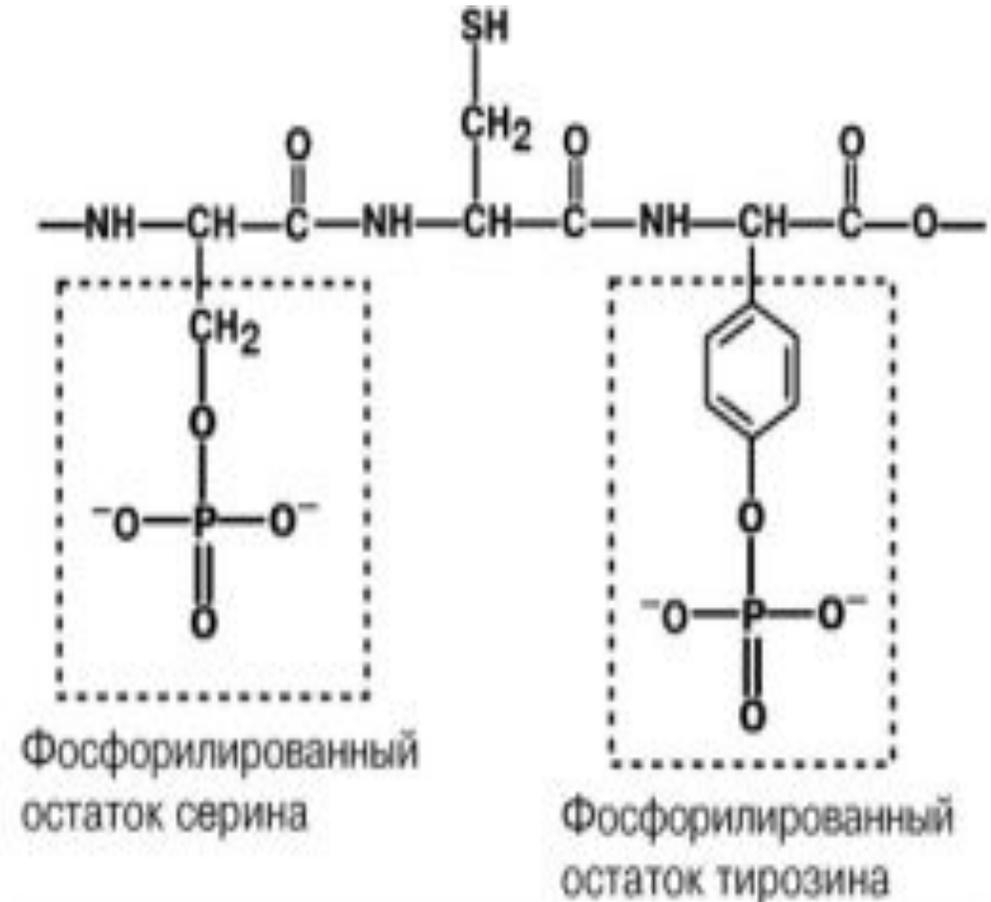
Связываясь через фосфатные остатки, нуклеотиды образуют длинные цепочки – нуклеиновые кислоты.

Фосфопротеины

Это белки, в которых присутствует фосфатная группа, она связывается с пептидной цепью через остатки тирозина, серина, треонина (т.е. тех аминокислот, которые содержат OH-группу).

Фосфорная кислота может выполнять:

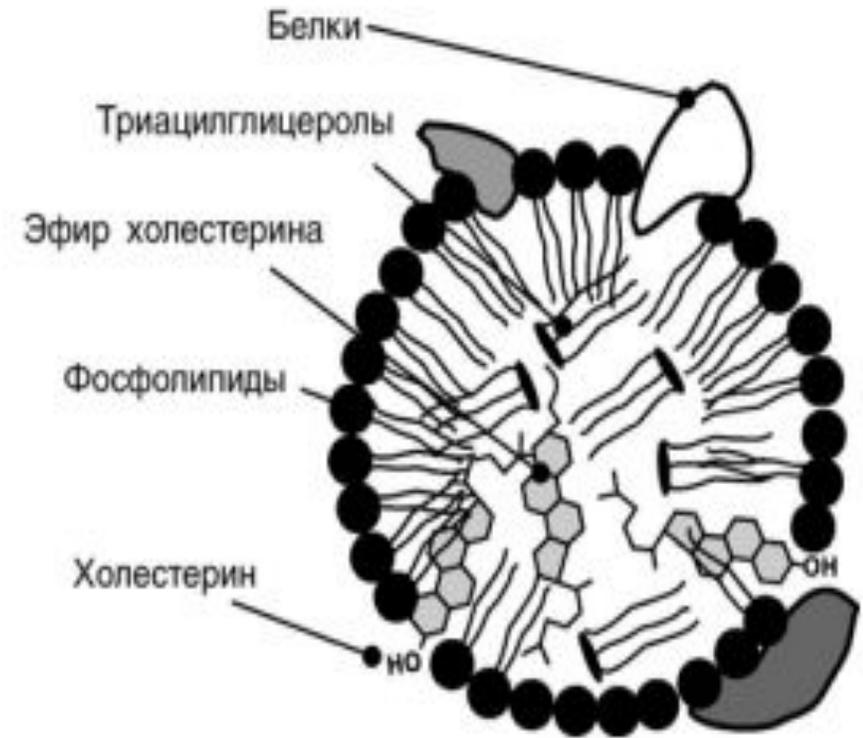
1. **Структурную роль**, например, казеин, овоальбумин.
2. **Функциональную роль**. В клетке присутствует много белков, которые связаны с фосфатом не постоянно, а в зависимости от активности метаболизма. Белок может многократно переходить в фосфорилированную или в дефосфорилированную форму. Фосфатные группы играют регулируемую роль в работе ферментов.



Лipopротейны

К липопротейнам, строго говоря, принадлежат только белки, содержащие ковалентно связанные липиды. Однако, традиционно, к липопротейнам относят и надмолекулярные образования, выполняющие транспортную функцию и состоящие из множества молекул всех классов липидов и белков.

Структуру липопротейнов можно сравнить с орехом, в них имеется скорлупа и ядро. Скорлупа является гидрофильной, ядро – гидрофобное. Ядро формируют неполярные эфиры холестерина и триацилглицерины. В поверхностном слое находятся фосфолипиды, холестерин, белки.



Выделяют четыре класса липопротеинов:

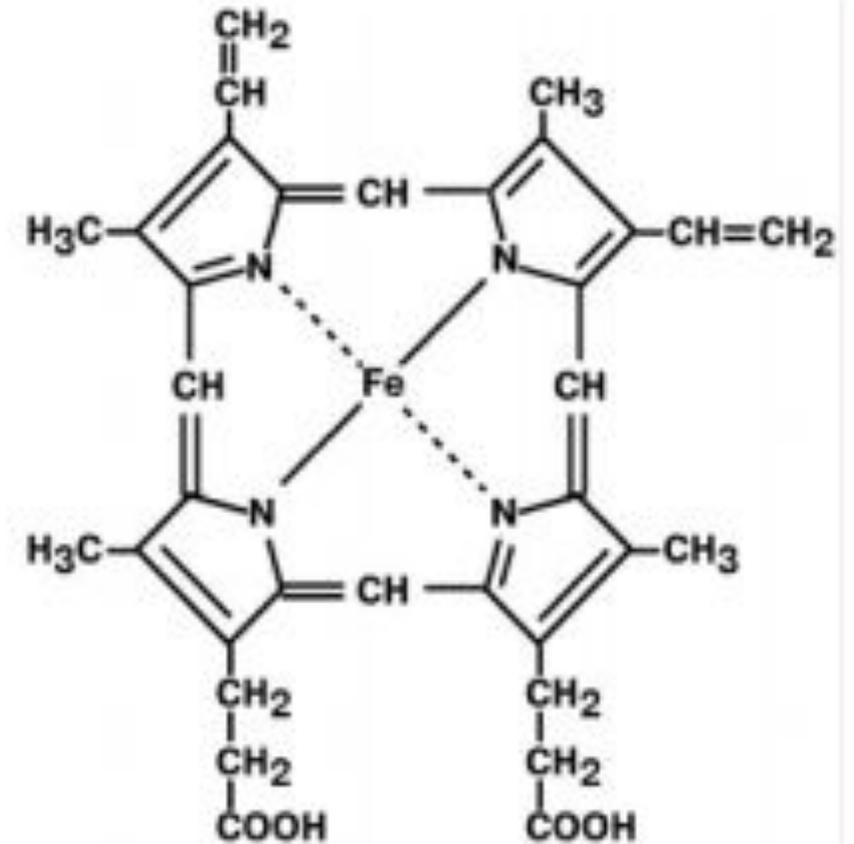
- хиломикроны (ХМ);
- липопротеины высокой плотности (ЛПВП, α -липопротеины, α -ЛП);
- липопротеины низкой плотности (ЛПНП, β -липопротеины, β -ЛП);
- липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП, пре- β -липопротеины, пре- β -ЛП).

Липопротеины различаются по составу, т.е. по соотношению триацилглицеролов, холестерина и его эфиров, фосфолипидов, белков.

Белки в липопротеинах называются апобелками, их выделяют несколько видов: А, В, С, D. В каждом типе липопротеинов преобладают соответствующие ему апобелки.

Гемопротейны

Подразделяются на неферментативные (гемоглобин, миоглобин) и ферменты (цитохромы, каталаза, пероксидаза). Небелковой частью их является гем – структура, включающая в себя порфириновое кольцо (состоящее из 4 пиррольных колец) и иона Fe^{2+} . Железо связывается с порфириновым кольцом двумя координационными и двумя ковалентными связями, одна ковалентная связь.



Гем

Хромопротеины

Содержат окрашенные простетические группы. Сюда относят гемопроотеины (содержат гем), ретинальпротеины (содержат витамин А), флавопротеины (содержат витамин В2), кобамидпротеины (содержат витамин В12).

Флавопротеины

Являются ферментами окислительно-восстановительных реакций, содержат производные витамина В2 – флавинмононуклеотид (ФМН) и флавинадениндинуклеотид (ФАД).

Металлопротеины

Функции металлопротеинов :

1. Участвуют в ориентации субстрата в активном центре фермента.
2. Входят в состав активного центра фермента и участвуют в катализе.

К ферментативным металлопротеинам относятся белки, содержащие например:

- **медь** – цитохромоксидаза, в комплексе с другими ферментами дыхательной цепи митохондрий участвует в синтезе АТФ,
- **железо** – ферритин, депонирующий железо в клетке, трансферрин, переносящий железо в крови, каталаза, обезвреживающая перекись водорода,
- **цинк** – алкогольдегидрогеназа, обеспечивающая метаболизм этанола и других спиртов, лактатдегидрогеназа, участвующая в метаболизме молочной кислоты, карбоангидраза, образующая угольную кислоту из CO_2 и H_2O , щелочная фосфатаза, гидролизующая фосфорные эфиры различных соединений, α_2 -макроглобулин, антипротеазный белок крови.
- **селен** – тиреопероксидаза, участвующая в синтезе гормонов щитовидной железы, антиоксидантный фермент глутатионпероксидаза,
- **кальций** – α -амилаза слюны и панкреатического сока, гидролизующая крахмал.