ГРИЦУК Александр Иванович

доктор мед.наук, профессор,
зав. каф. биохимии
ГГМУ

Структура курса

- **1-е полугодие**

  Введение в биохимию
  (1 пр. зан.)
  - Энзимология и биоэнергетика
    (5 пр. зан., + **контр**.)
  - Биохимия углеводов
    (4 пр. зан. + **контр**.)
  - Биохимия липидов
    (3 пр. зан. + **контр**.)

  Зачетное занятие семестра.

- **2-е полугодие**

  1. Биохимия белков и нуклеиновых кислот
     (4 пр. зан..)
  2. Биохимия витаминов и гормонов
     (3 пр. зан. + **контр**.)
  3. Биохимия крови, печени, почек
     (4 пр. зан..)
  4. Биохимия мышечной, нервной и соединительной тканей
     (2 пр. зан. + **контр**.)

  Зачетное занятие семестра.

Лекция 1

Введение в биохимию.
Значение биохимии для врача.
Химия белка.

Введение в биохимию

- **Биохимия** - это наука, изучающая качественный и количественный состав, а также пути, способы, закономерности, биологическую и физиологическую роль превращения **вещества**, **энергии** и **информации** в живом организме.

- Термин «биохимия» предложил в 1858 г. австрийский врач и химик **Винцент Клетцинскй**, написавший книгу «Компендиум по биохимии». Однако долгое время использовался другой термин – физиологическая химия.
- 28 апреля 1883 г. в Санкт-Петербурге было основано первое в мире биохимическое (биолого-химическое) общество, основателями которого было 16 человек: Н.Н. Лунин, Э. Эйхвальд, В. Анреп, К. Дегио, И. Биль, А. Пель, Р. Штерн, Фр. Лесгафт и др.

История биохимии

- Представления античных философов (Аристотель, Платон)
- VI-X вв. – развитие в Европе *алхимии*
- XVI-XVII вв. – *ятрохимия* (Парацельс), виталистические взгляды
- Середина XVII – конец XVIII вв. – эмпирический период
- конец XVIII – середина XIX вв. – аналитический период
  - 1828 г. - Ф. Велер впервые синтезировал мочевину
  - 1839 г. – Ю. Либих установил, что в состав пищи входят белки, жиры и углеводы.
  - 1845 г. - Г. Кольбе синтезировал уксусную кислоту

История развития отечественной биохимии.

- 1847 г. – А.И. Ходнев – первый учебник по физиологической химии
- 1864 г. – А.Я. Данилевский – первая кафедра физиологической химии при Казанском университете.
- 1891 г. – М.В. Ненцкий – первая биохимическая лаборатория в Институте экспериментальной медицины (Петербург).
- 1880 г. – Н.И. Лунин – открытие витаминов.
- 1896 г. – А.Н. Бах – создание теории перекисного окисления.
- 1899 г. – И.П. Павлов, Н.П. Шеповальников – открытие профементов.
- 1903 г. – М.С. Цвет – открытие метода хроматографии
- 1912 г. – В.И. Палладин – создание теории биологического окисления

История биохимии (*продолж*)

- 1847 г. – А.И. Ходнев издал первый учебник по физиологической химии
- 1854 г. - М. Бертло синтезировал жиры.
- 1861 г. - А.М. Бутлеров заложил научные основы органической химии синтезировал углеводы.
- 1864 г.- А.Я. Данилевский основал первую кафедра физиологической химии при Казанском университете.

- XX в. – современный период
  - 20-30-е годы – развитие биохимии углеводов и липидов
  - 30-е годы – развитие биохимии гормонов и витаминов.
  - 40-50 годы – биохимия нуклеиновых кислот и белков.

Выдающиеся представители отечественной биохимии

- **Российская школа биохимиков**
- А.Н. Бах
  - 1921 г. организовал в Москве Научно-исследовательский биохимический институт Наркомздрава.
  - 1935 г. – А.Н. Бах - возглавил в Москве Институт биохимии АН СССР, названный впоследствии его именем.
- А.И. Опарин - автор первой теории происхождения жизни.
- Акад. В.А. Энгельгардт
  - В 1959 г. – основал Институт молекулярной биологии АН СССР
  - Автор классических работ по окислительному фосфорилированию, механохимии мышц, углеводному обмену и др.

Выдающиеся представители отечественной биохимии (*продолж*)

- Акад. Ю.А. Овчинников – работы в области мембранной биологии.
- Акад. А.С. Спирин – работы по молекулярным механизмам биосинтеза белка.
- Акад. В.П. Скулачев – работы по биоэнергетике.

Выдающиеся представители отечественной биохимии (продолжение)

- **Белорусская школа биохимиков**
- Акад. Ю.М. Островский – работы в области витаминов (Институт биохимии АН РБ, г. Гродно).
- **Украинская школа биохимиков**
- Акад. А.В. Палладин – работы в области нейрохимии и витаминов,
  - Работы в области биохимии белкового, липидного обмена, возрастной биохимии.

Предмет и задачи биохимии.

1. Познание молекулярных механизмов физиологических, генетических и иммунологических процессов жизнедеятельности в норме и при патологии и действии на организм различных факторов.
2. Совершенствование методов профилактики, диагностики и лечения заболеваний.
3. Разработка новых лекарственных средств, нормализующих обменные процессы.
4. Разработка научных основ, рационального, сбалансированного питания, здорового образа жизни.

Разделы биохимии

1. **Статическая биохимия** - исследует качественные и количественный химический состав живых организмов.
2. **Динамическая биохимия** - изучает совокупность превращений веществ, энергии и информации в живом организме.
3. **Функциональная биохимия** - изучает химическую основу функций тканей, органов, систем органов и межорганных взаимоотношений.

Разделы биохимии по объекту исследования

- общая биохимия
  - изучает общие вопросы химических основ жизнедеятельности различных организмов
- бионеорганическая химия
  - изучает роль и значение в процессе жизнедеятельности комплексов неорганических ионов с органическими соединениями
- биоорганическая химия
  - исследует физико-химические основы функционирования живых систем
- биохимия человека и животных, (растений, микроорганизмов)

Разделы биохимии по объекту исследования (продолжение)

- техническая биохимия
  - изучает состав пищевых продуктов, химическую основу технологических процессов их хранения, переработки и т.д.
- сравнительная (эволюционная) биохимия
  - исследует биохимические процессы в сравнительном (эволюционном) аспекте
- радиационная биохимия
  - изучает биохимические основы радиационного повреждения и способы его профилактики в живой организме
- медицинская (клиническая) биохимия
  - исследует биохимические основы патологических процессов
- физико-химическая биология
  - объединяет цели и задачи всех вышеназванных направлений биохимии

Методы биохимических исследований.

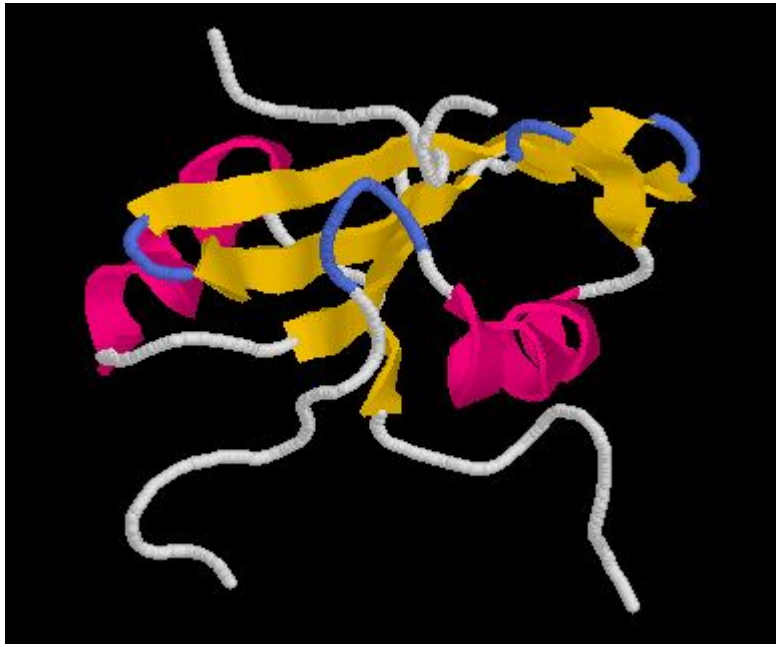
- Исследование на уровне целого организма
  - удаление органа (гепатэктомия)
  - изменение диеты (голодание, усиленное питание)
  - прием лекарств
  - введение токсинов
  - наблюдение за животными со специфическими заболеваниями (сахарный диабет)
  - использование сложным методов (ЯМР-спектроскопия и др.)
- Перфузия изолированных органов
  - наиболее пригодны сердце, печень, почки
- Инкубация тканевых срезов
  - чаще используются срезы печени
- Инкубация целых клеток
  - наиболее пригодны клетки крови и печени

Методы биохимических исследований (продолжение)

- **Изучение гомогенатов**
  - работа с бесклеточными препаратами
  - можно удалять или добавлять различные вещества и наблюдать за результатами
  - можно фракционировать различные органеллы путем дифференциального центрифугирования
- **Исследование изолированных органелл**
  - широко используются митохондрии, микросомы, рибосомы и др.
- **Субфракционирование изолированных органелл**
  - например митохондрий для выделение комплексов дыхательной цепи
- **Выделение и характеристика ферментов и метаболитов**
  - обязательно при описании любой химической реакции и метаболического пути
- **Клонирование генов, кодирующих ферменты и др. белки**
  - исследование особенностей структуры и регуляции гена и первичной структуры белка, кодируемой этим геном

Химия белка

- **Белки** - высокомолекулярные соединения (ВМС), полипептиды, образованные путем сополимеризации 20 протеиногенных аминокислот (АК)



Пример: Фосфолипаза С, PLC (E.C.3.1.4.11)

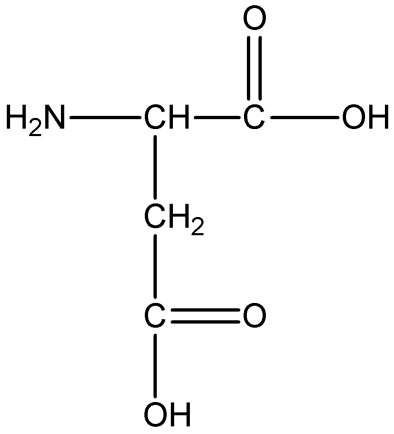
20 протеиногенных аминокислот

- Глицин (гли)
- Гистидин (гис)
- Аланин (ала)
- Серин (сер)
- Валин (вал)
- Треонин (тре)
- Лейцин (лей)
- Цистеин (цис)
- Изолейцин (иле)
- Метионин (мет)
- Пролин (про)
- Аспарагин (асп)
- Аспарагиновая кислота (асп)
- Глутамин (глу)
- Глутаминовая кислота (глу)
- Фенилаланин (фен)
- Лизин (лиз)
- Тирозин (тир)
- Аргинин (арг)
- Триптофан (трп)

- Эти аминокислоты можно группировать по различным свойствам их радикалов, например, полярности:
  - Неполярные (гидрофобные)
  - Полярные (гидрофильные)
    - Нейтральные (незаряженные)
    - Заряженные
      - Отрицательно (ала, глу)
      - Положительно (арг, гис, про)
- В зависимости от структуры радикала можно выделить также:
  - Циклические
    - Ароматические
    - Неароматические (гетероциклические)
  - Ациклические
    - Алифатические
  - Серосодержащие (мет, цис)
  - Иминокислота (про)
- По физиологической значимости
  - Заменимые
  - Незаменимые

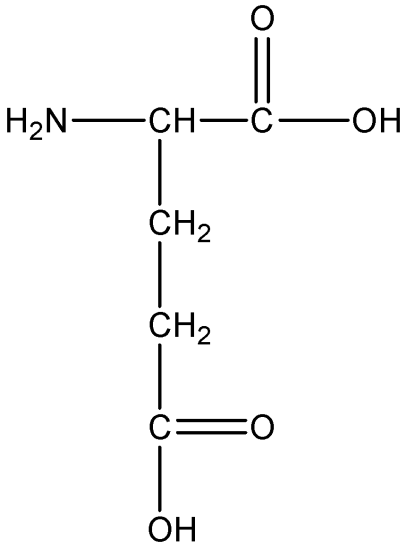
Отрицательно заряженные аминокислоты

Аспарагиновая кислота



Асп
Asp, D

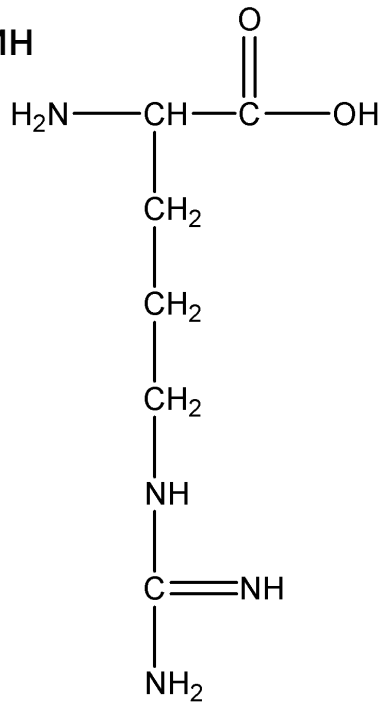
Глутаминовая кислота



Глу
Glu, E

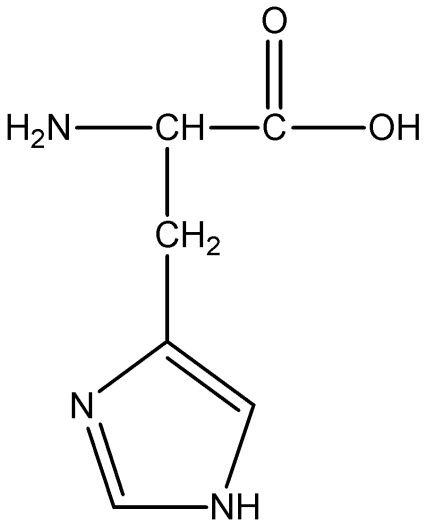
Положительно заряженные аминокислоты

Аргинин



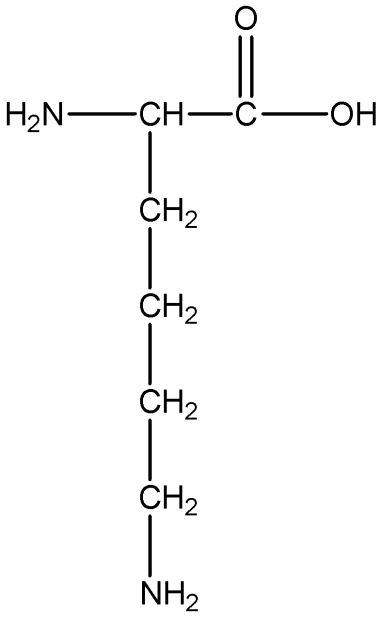
Арг
Arg, R

Гистидин



Гис
His, H

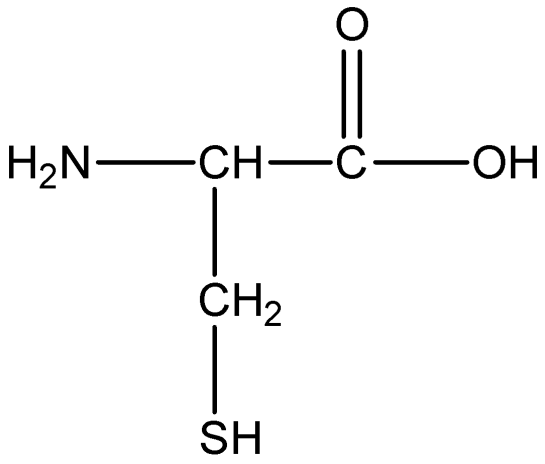
Лизин



Лиз
Lys, K

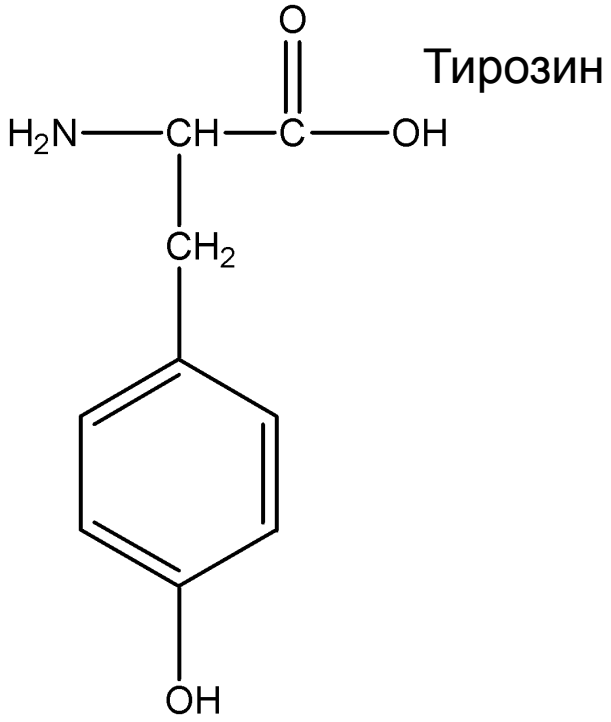
Полярные аминокислоты, которые могут приобретать отрицательный заряд

Цистеин



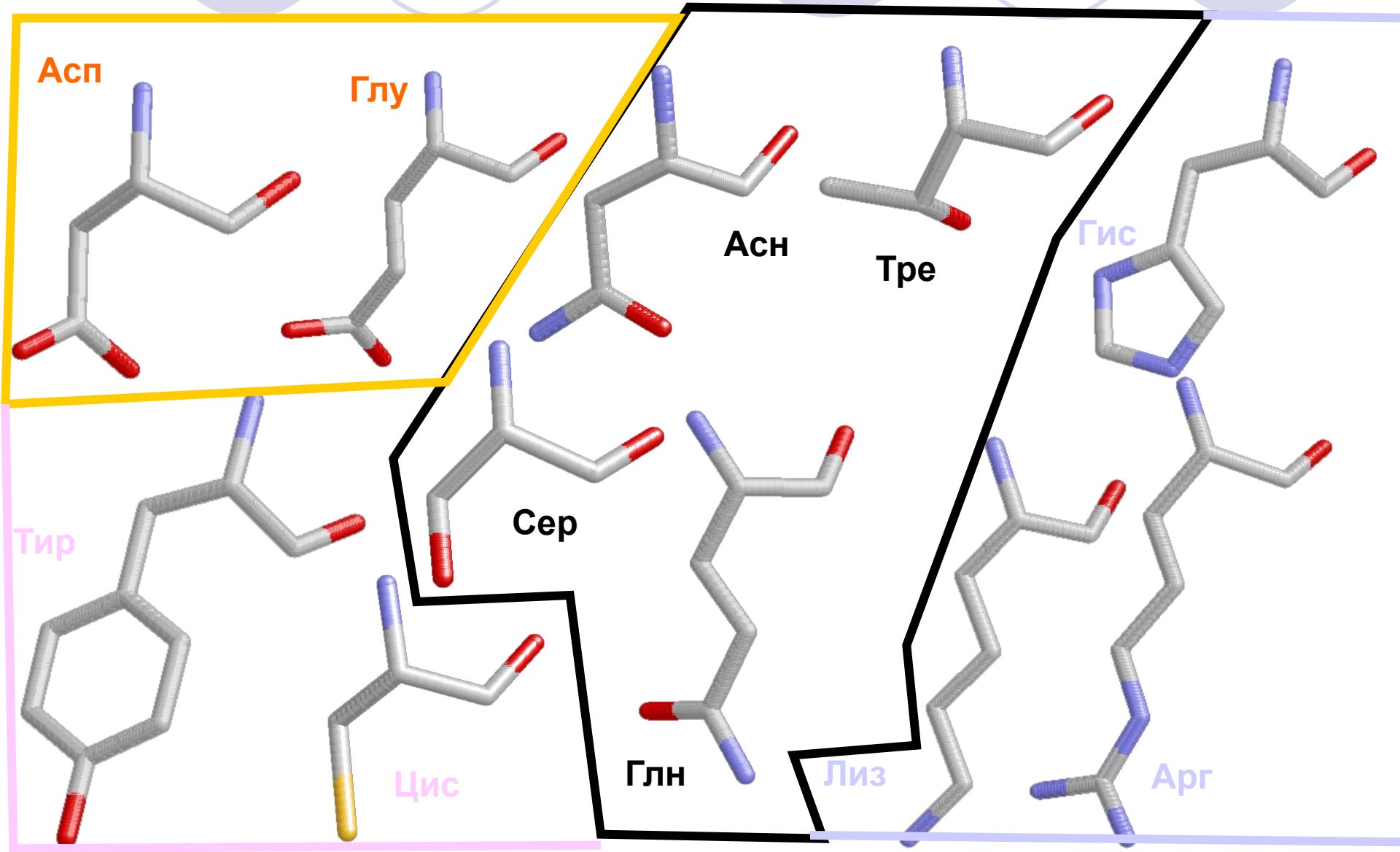
Цис
Cys, C

Тирозин



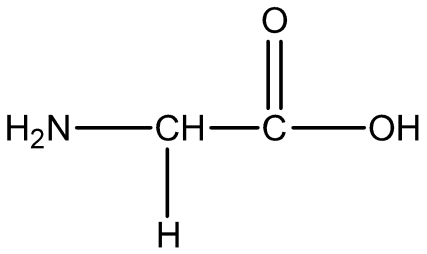
Тир
Tyr, Y

Объемные модели 11 полярных аминокислот

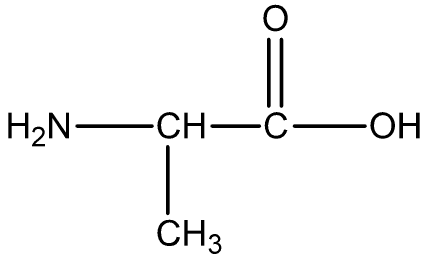


Гидрофобные аминокислоты (5 алифатических)

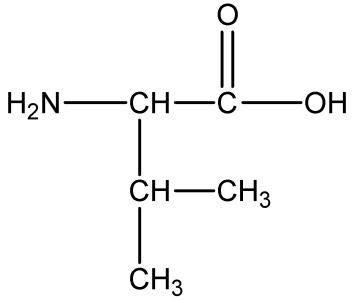
Гли

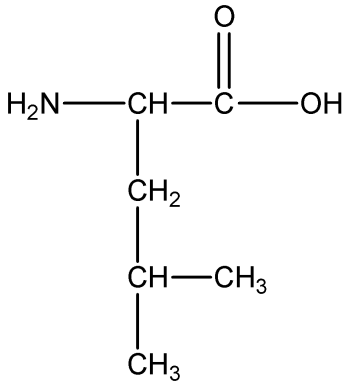


Ала

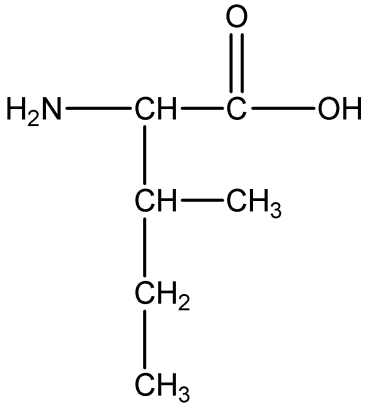


Вал



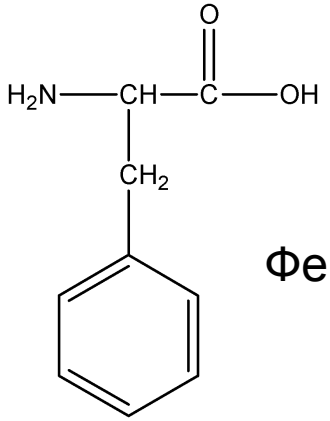


Лей

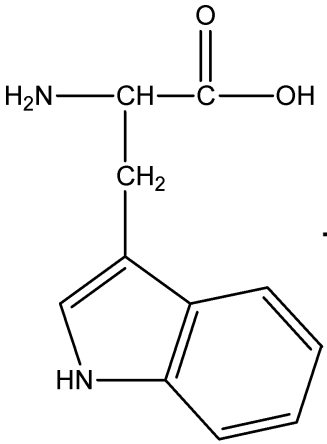


Иле

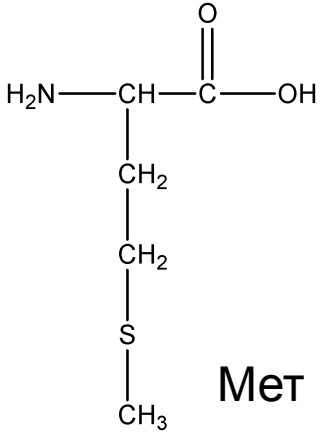
Гидрофобные аминокислоты (4 оставшихся)



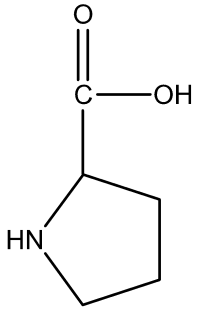
Фен



Трп



Мет



Про

- Фенилаланин – вместе с Тир и Трп образует группу ароматических АК
- Метионин – вместе с Цис составляет группу серосодержащих АК
- Пролин – единственная иминокислота.

История химии белка

- 1728 г. – Якоп Баккари, выделил белковый препарат (клейковину) из пшеничной муки
- 1793 г. - Й. Жакен – впервые употребил термин «белок»
- 1-я половина XIX в – открытие явления ферментативного катализа
- 2-я половина XIX в. – выяснение полимерной природы белков (Ф. Гоппе-Зайлер, А. Хеннингер, А. Вюрц, Р. Харт)
- появление структурных гипотез строения белка (П. Шютценберже, А.Я. Данилевский, А. Коссель)
- 1891 г. - А.П. Сабанеев - определение криоскопическим методов молекулярной массы альбумина
- 1905 г. – Э.Рейд – определение методом осмотического давления молекулярной массы гемоглобина

Эвристическая идея Э. Фишера

1. Белки состоят только из α-АК.

   (*Из всей массы продуктов расщепления белков аминокислоты являются главными составляющими, а все остальные соединения относятся к вторичным продуктам).*
2. АК, входящие в состав белков, относятся к L ряду.
3. Белковая молекула представляет собой линейный полимер.
4. α-АК образуют линейный полимер путем образования пептидной связи между карбоксильной группой одной АК и аминогруппой другой.

Структурная организация белковой молекулы

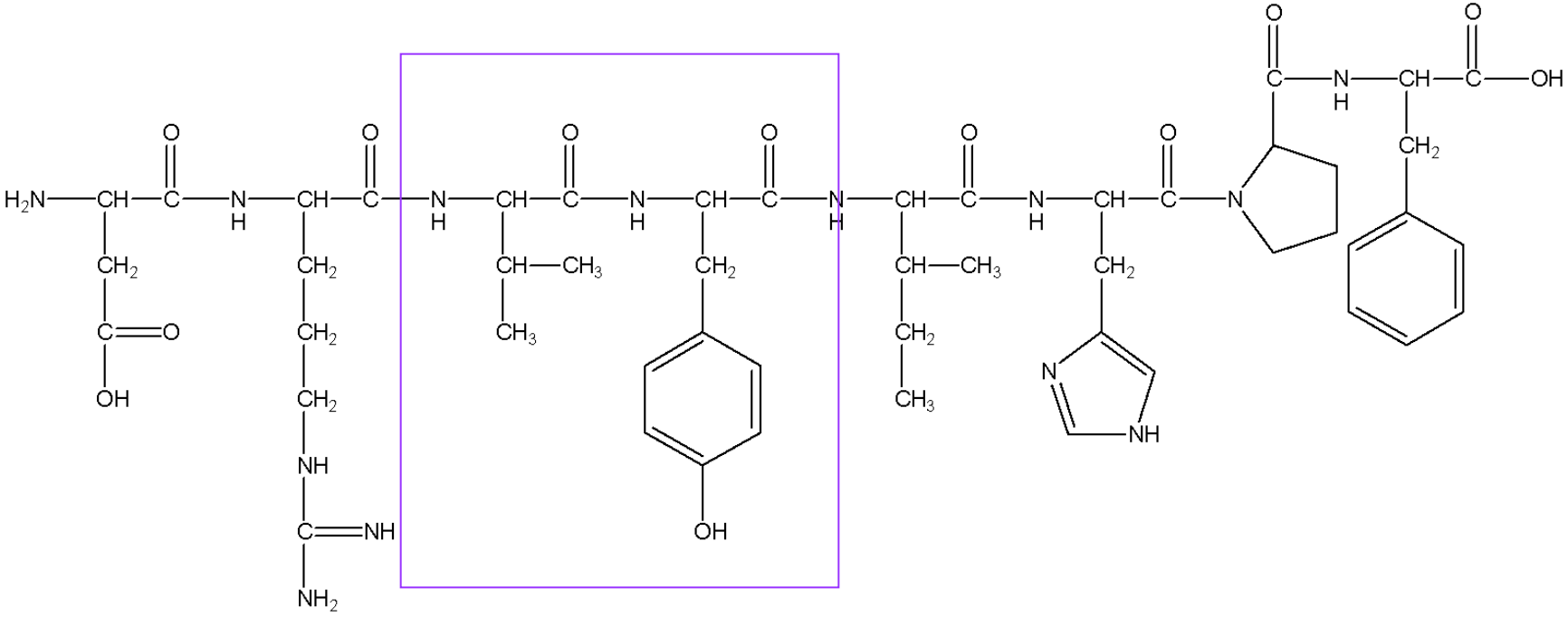
- Выделяют четыре уровня структурной организации белковой молекулы (классификация К. Линдерштрема-Ланга):
  - Первичная
  - Вторичная
  - Третичная
  - Четвертичная

Первичная (одномерная, линейная) структура

- порядок или последовательность расположения аминокислотных остатков в пептидной цепи (включая -S-S- связи), ее химическое строение.

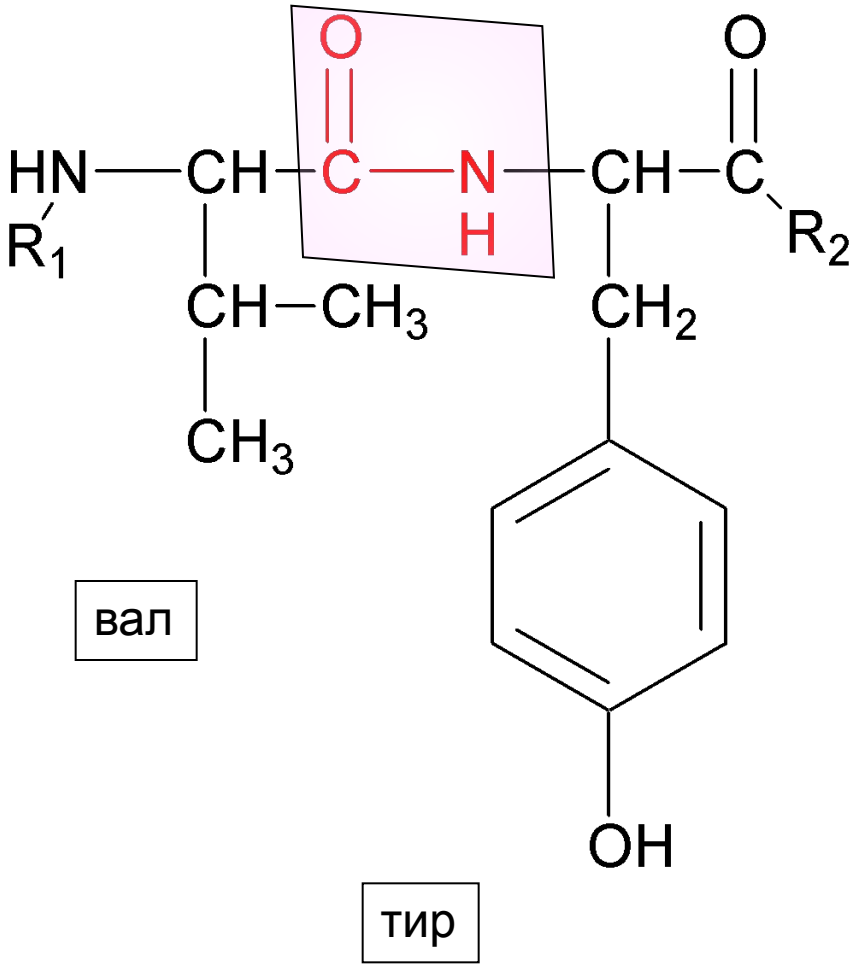
Пример: пептид ангиотензин-2, повышающий давление

H_2N-asp-arg-val-tyr-ile-his-pro-phe-COOH

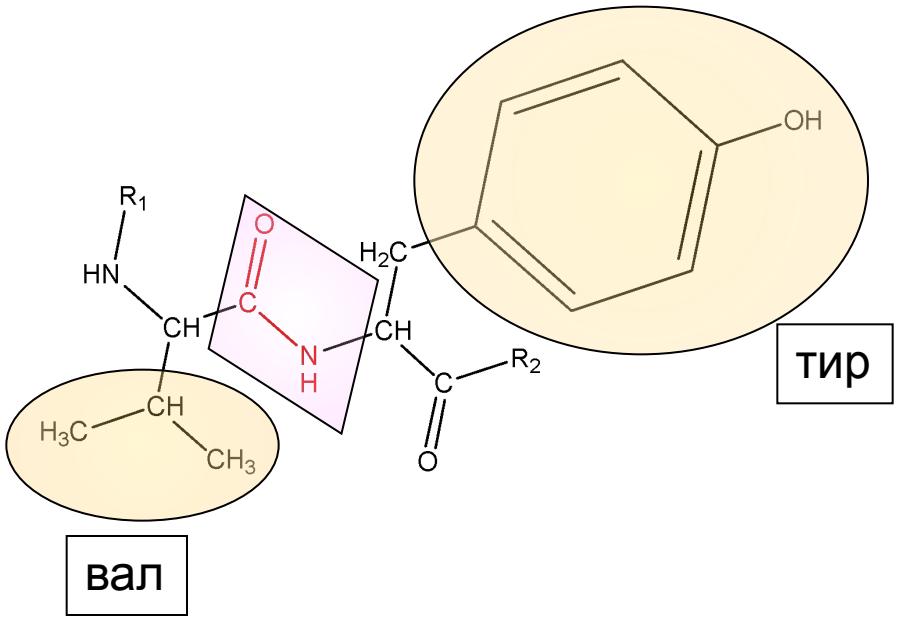


Особенности пептидной связи

- Наличие плоской (компланарной) сопряженной системы в пептидном звене затрудняет вращение вокруг связи C-N

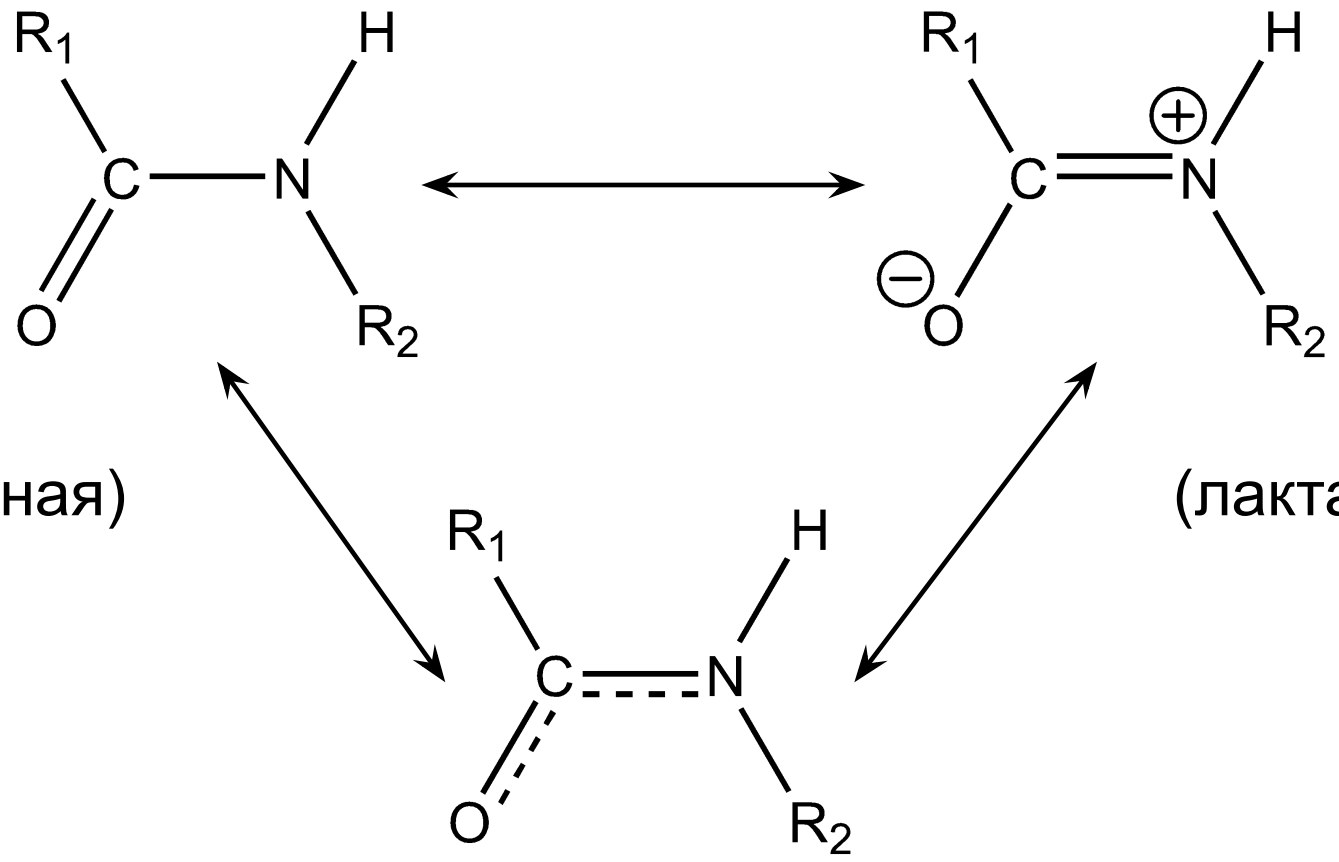


Особенности пептидной связи (продолжение)



- Атомы, связанные с пептидной группой, располагаются по разные стороны плоскости в более выгодном транс-положении. Боковые группы остатков АК в этом случае наиболее удалены друг от друга.

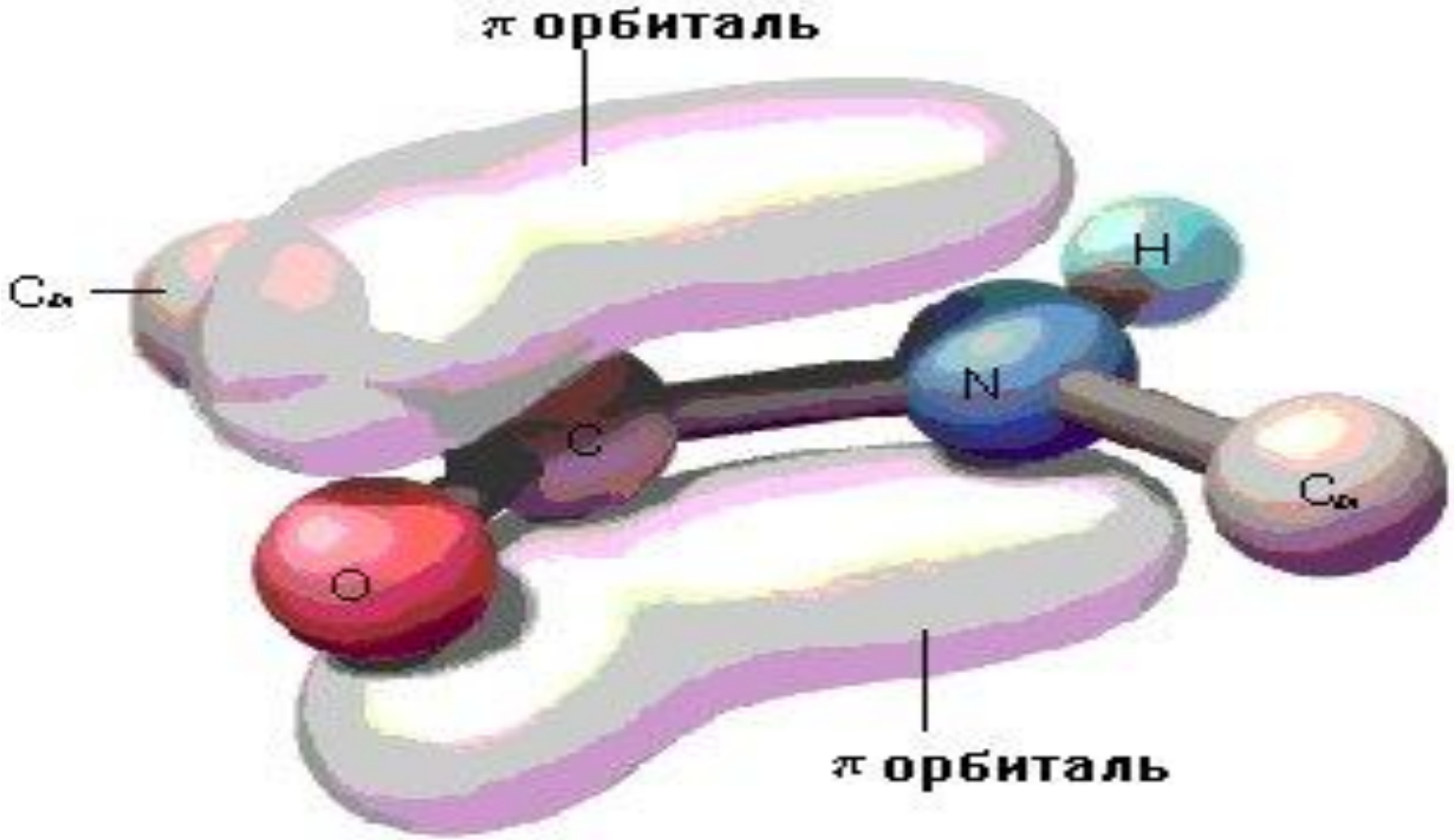
Мезомерия пептидной связи



Кето-
(лактимная)

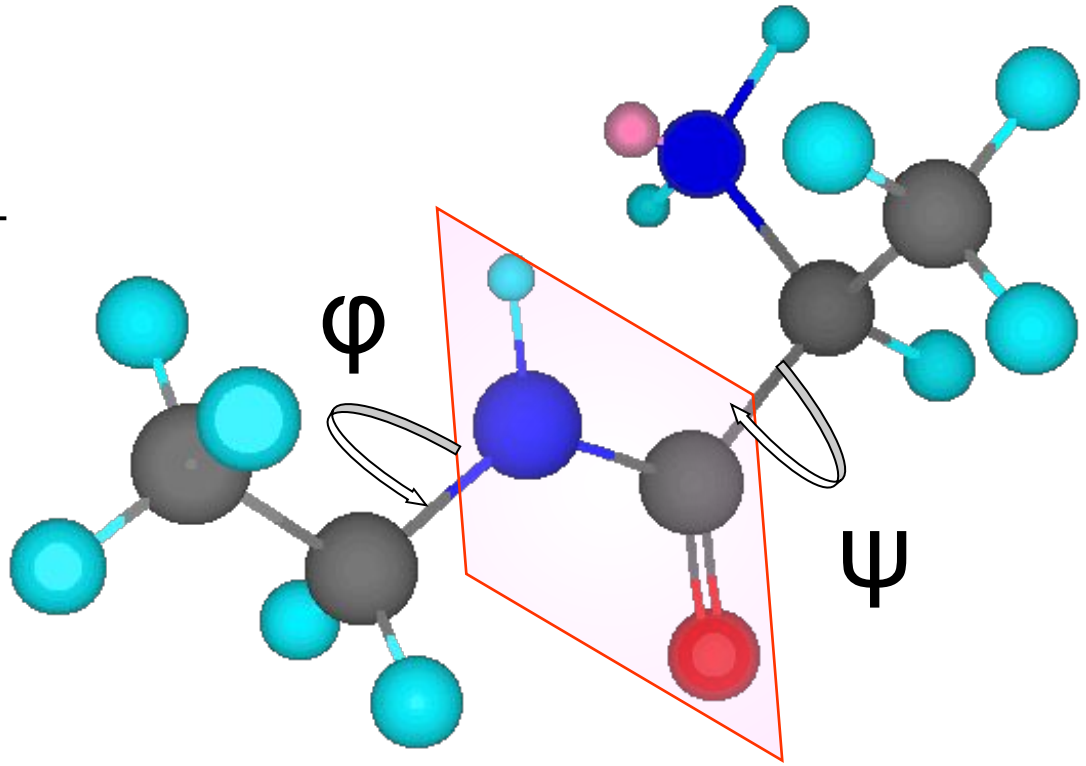
Енол-
(лактамная)

Пространственное изображение пептидной связи

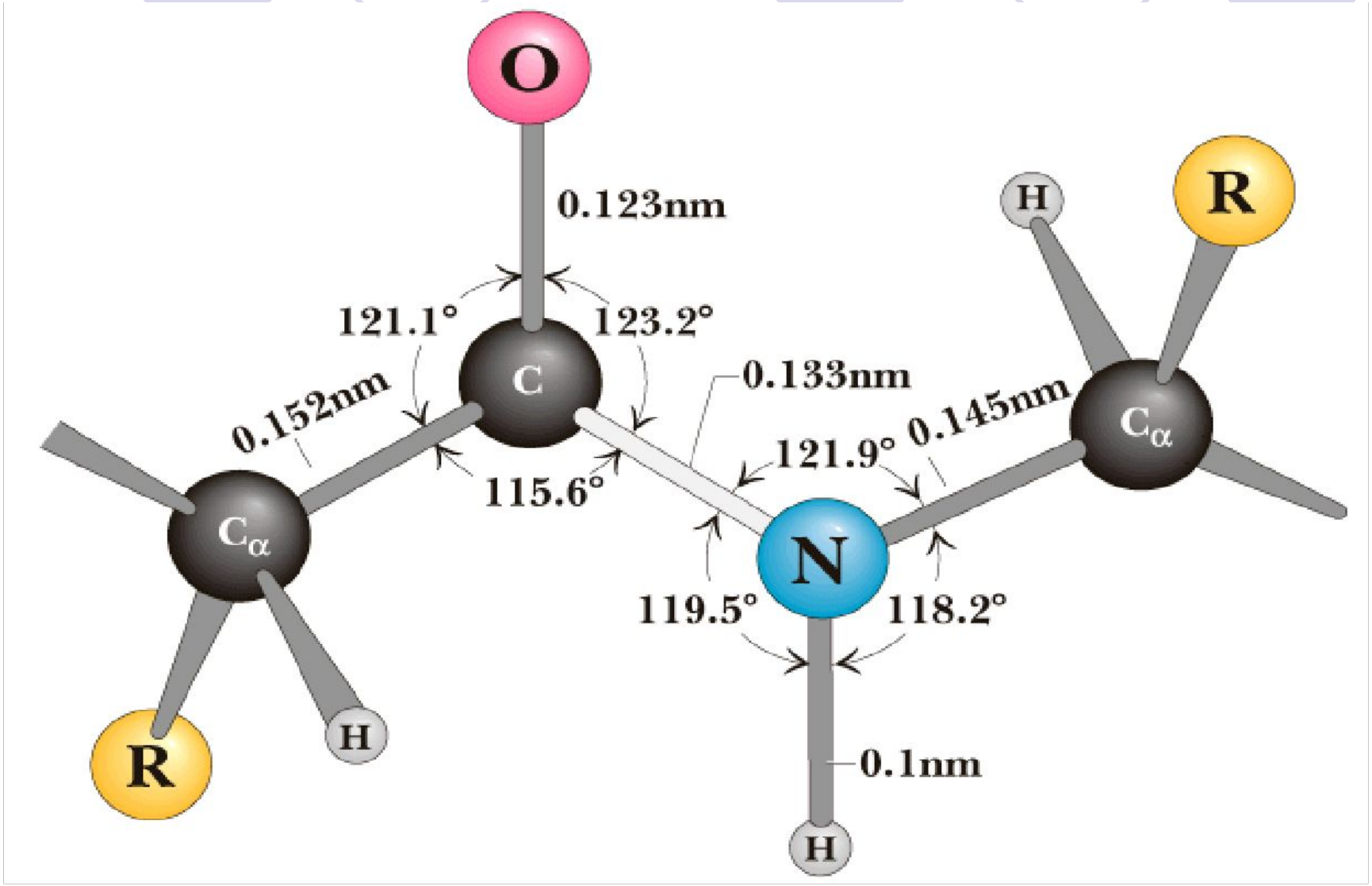


Конформация полипептидной цепи

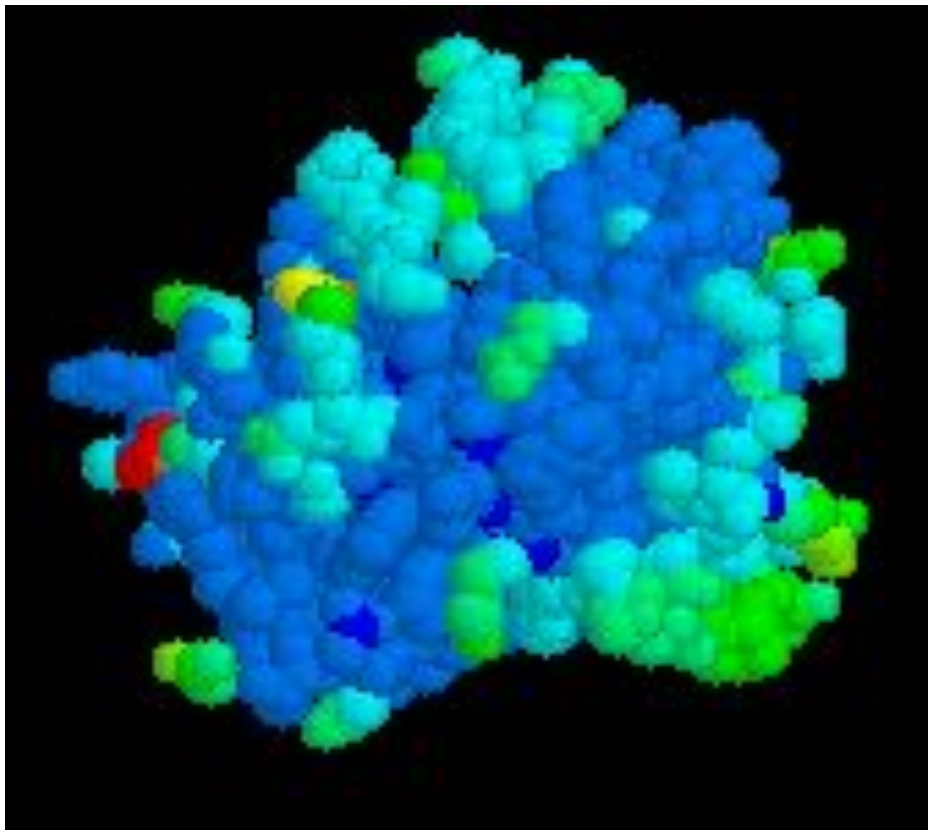
- Пептидная связь является практически плоской. Поэтому вращение осуществляется по другим связям.
- Угол φ («фи») характеризует поворот вокруг связи N-C_α, т.е. предшествующей пептидной связи.
- Угол ψ («пси») – поворот вокруг связи C_α-C, т. е. следующей за пептидной связью.



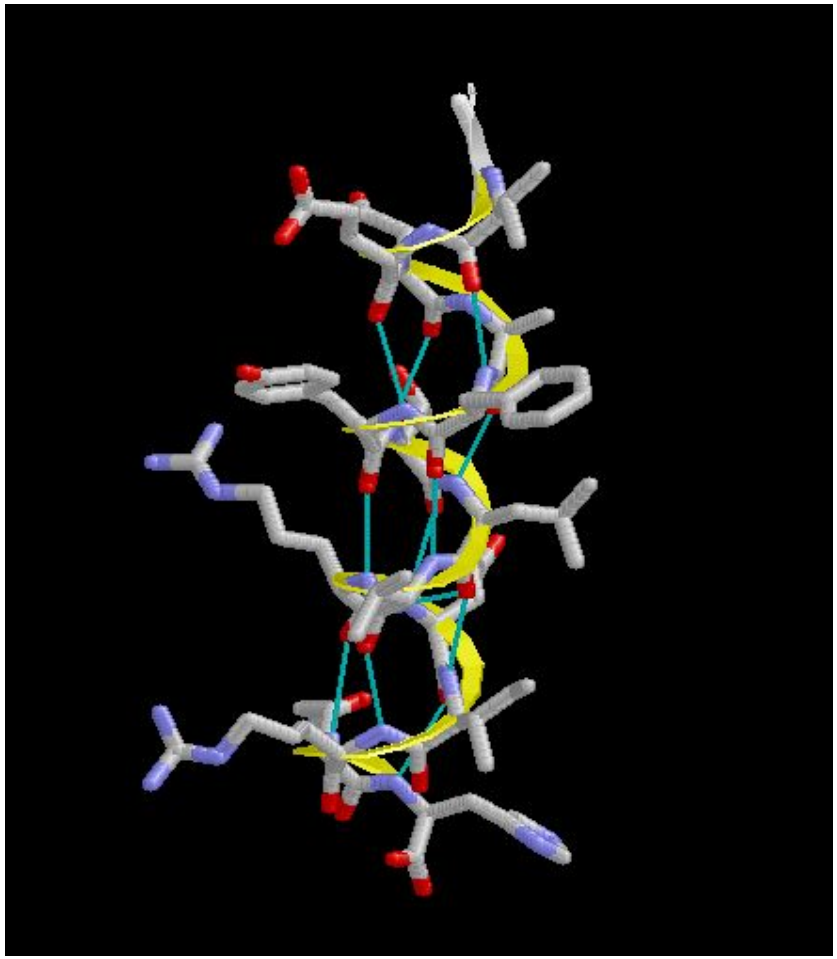
Характеристика пептидной связи



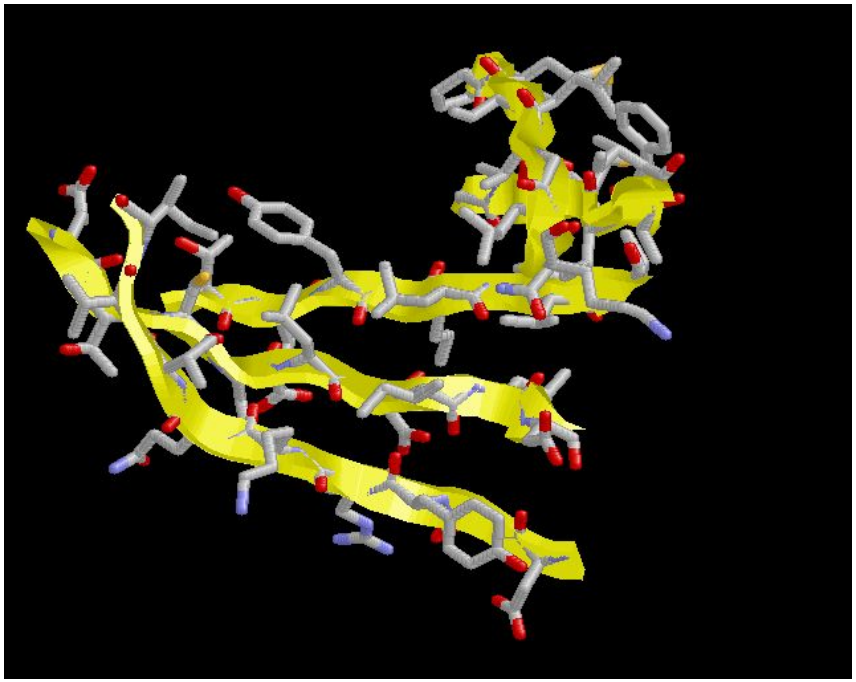
Динамика белковой молекулы



Вторичная (двухмерная, пространственная) структура

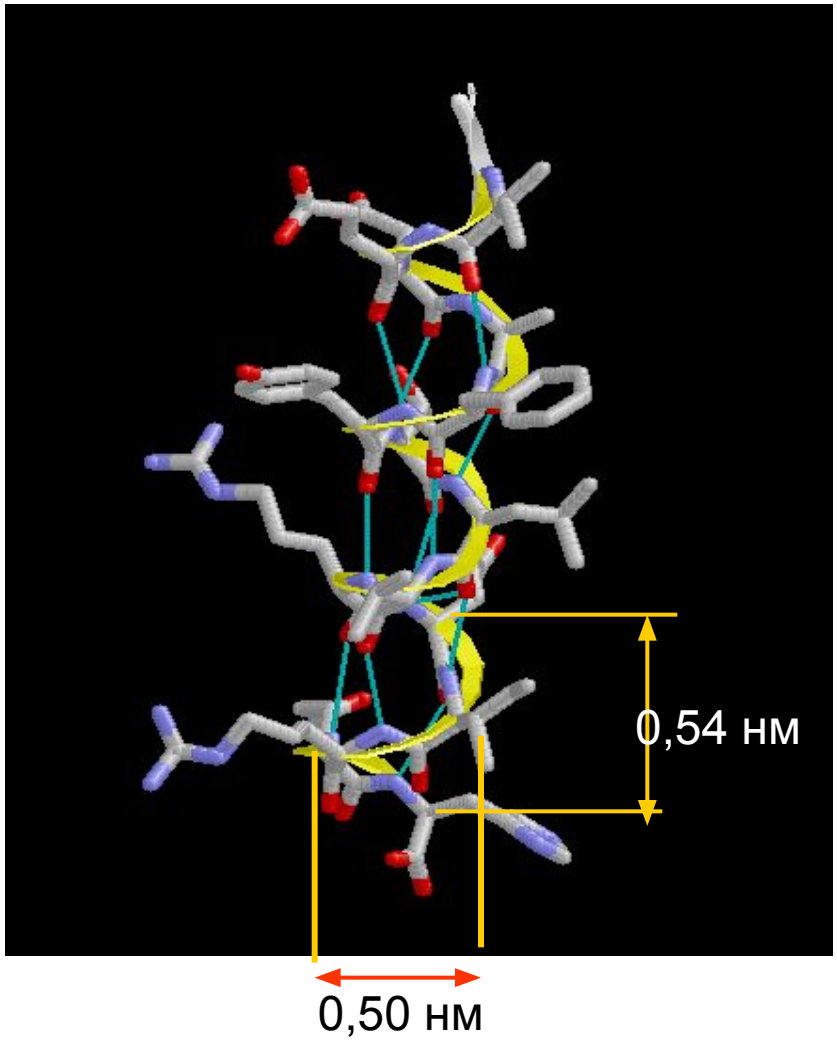


Альфа-спираль



Бета-структура
(β–складчатый слой)

Характеристика альфа-спирали



- Высота витка 0,54 нм (3,6 остатков АК, 13 атомов),
- Диаметр 0,50 нм,
- Стабилизируется водородными связями между CO-группой *n*-го и NH_2-группой *n*+4-го остатка.

β-поворот пептидной цепи

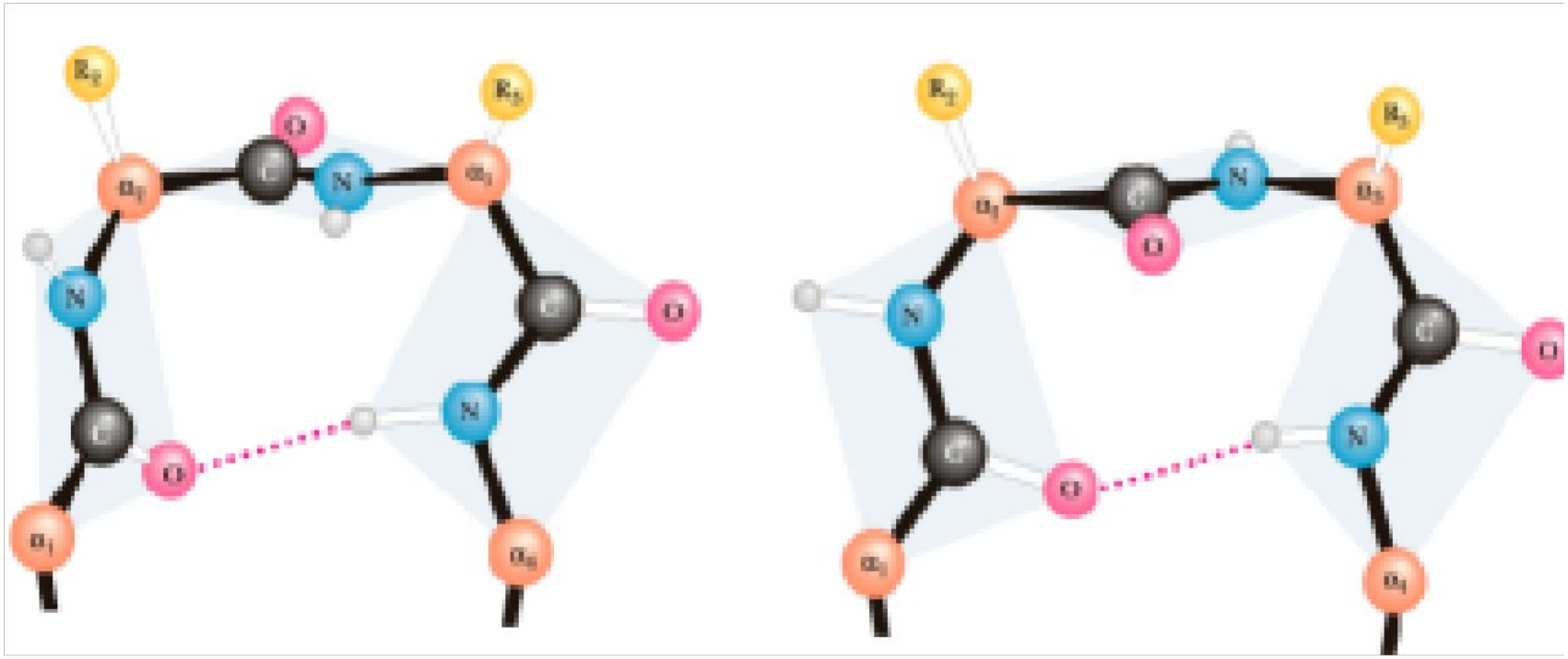
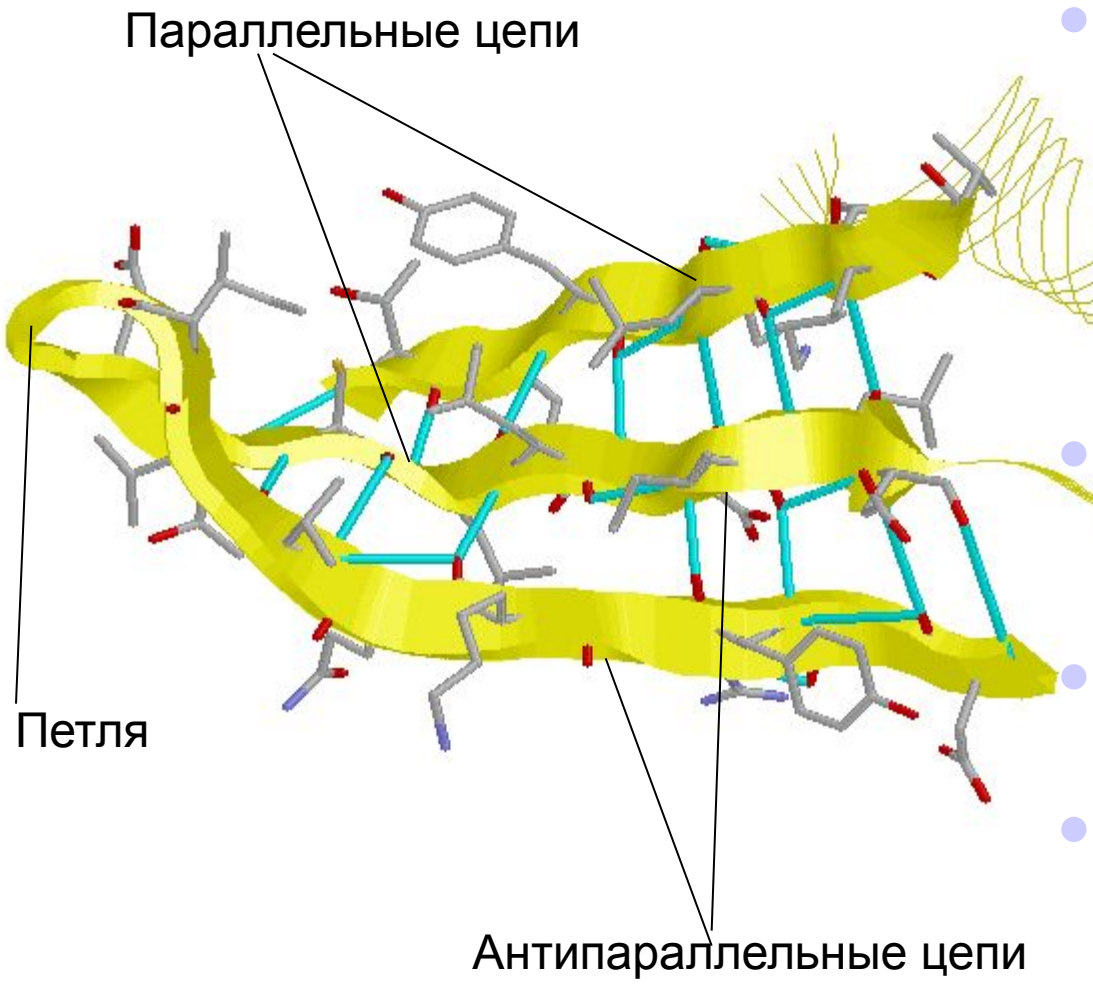


Рис.1.26. Виды вторичной структуры белка. Схематическое изображение β-

Характеристика бета-структуры



- Вытянутые полипептидные цепи удерживаются между собой водородными связями пептидных групп.
- Водородные связи лежат в плоскости складок.
- Радикалы АК – выше и ниже плоскости.
- Могут быть параллельными и антипараллельными.

Другие разновидности вторичной структуры

- Кроме α-спирали известны также
  - 3_{10}-спираль (на один виток 3 остатка АК, или 10 атомов) – более закручена,
  - π-спираль (один виток из 4,4 АК, или 16 атомов) – более рыхлая,
  - α_{II}-спираль (один виток – 4 АК, или 14 атомов) – рыхлая.
  - Спираль коллагена – ломаная, левозакрученная, растянутая.
    - В коллагене каждая 1/3 АК глицин, 1/5 – пролин и оксипролин, редко - оксилизин.
- Могут также встречаться
  - *петли* (в местах изменения направления складчатых структур),
  - *неупорядоченные участки* полипептидной цепи.

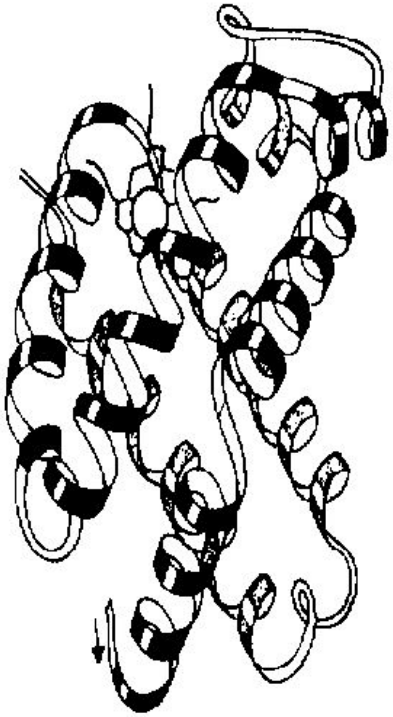
Надвторичная структура

- α-белки:
  - миоглобин, гемоглобин, парамиозин, α-кератин.
- β-белки:
  - конканаваллин А (растительные *лектины*), супероксиддисмутаза, фиброин шелка, паутины.
- α+β-белки (одна часть пептидной цепи представлена α-спиралями, другая – β-структурами) – редкие:
  - термолизин (бакт.),
- α/β-белки (α- и β- структуры чередуются) – наиболее часто:
  - фосфоглицераткиназа, флаводоксин.
- без α,β (практически не имеют спиральных и складчатых структур):
  - ферредоксин (бакт.)

Надвторичная структура

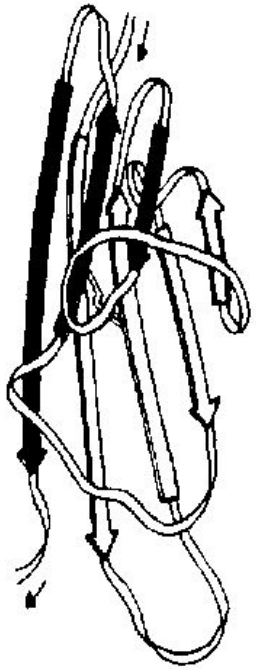
α/α

β-субъединица гемоглобина



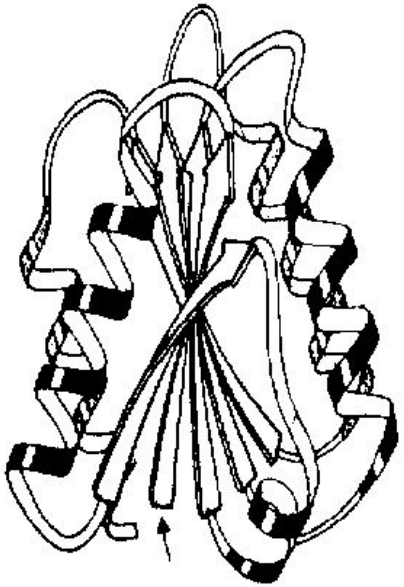
β/β

Константный домен иммуноглобулина



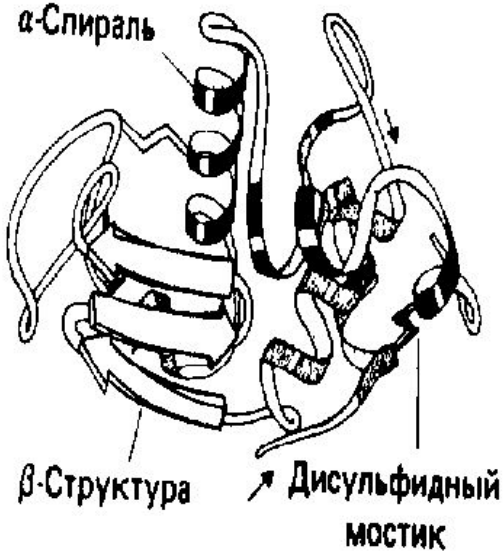
α/β

Флаводоксин

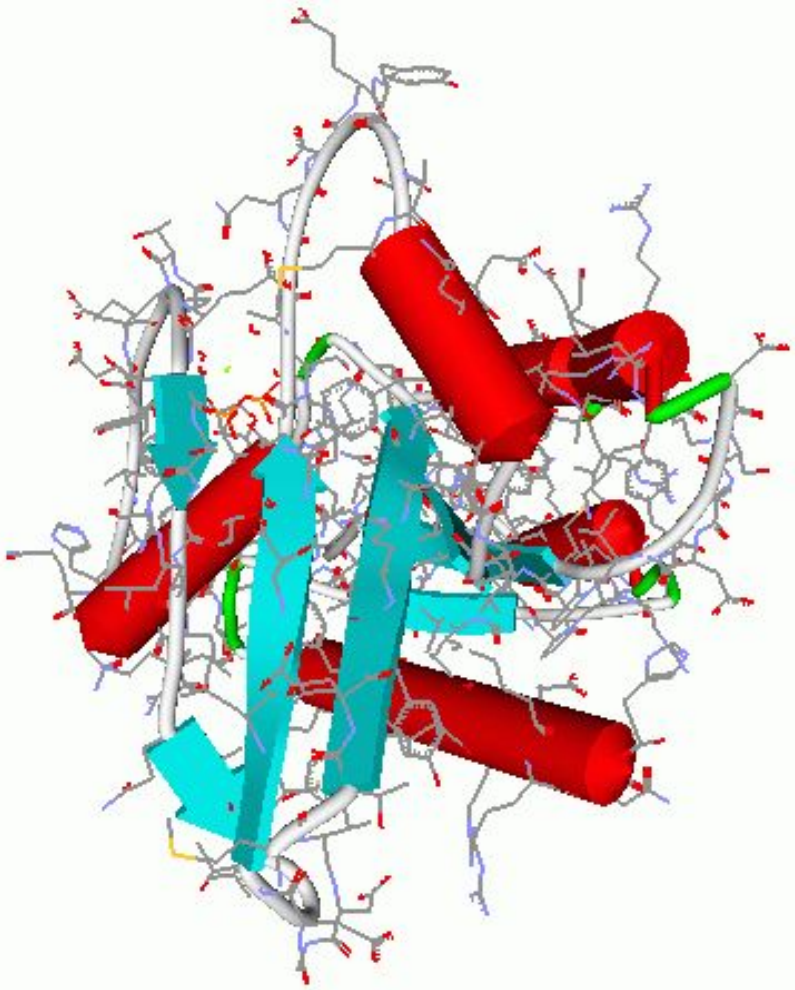


α+β

Лизоцим куриного яйца



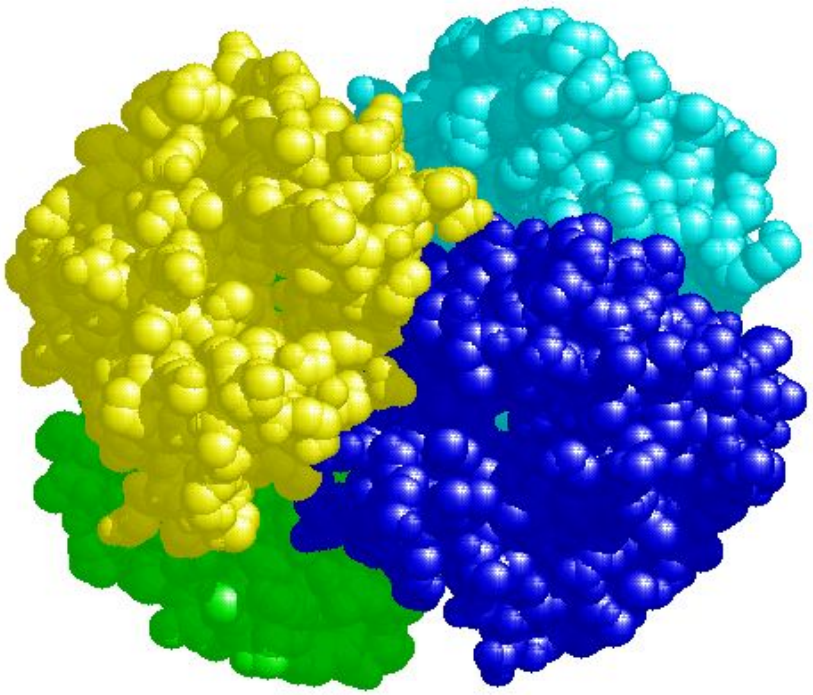
Третичная структура



ONCOGENE PROTEIN
(C-H-RAS P21 PROTEIN)

- Третичная структура – это общее расположение в пространстве частей полипептидной молекулы.
- третичная структура удерживается за счет
  - ковалентных связей, сильных (дисульфидные, псевдопептидные),
  - нековалентных, слабых (электростатические, водородные связи, гидрофобные взаимодействия).
- Процесс укладки белковой молекулы (фолдинг белка) контролируется специфическими белками – шаперонами и шаперонинами (белки теплового шока).

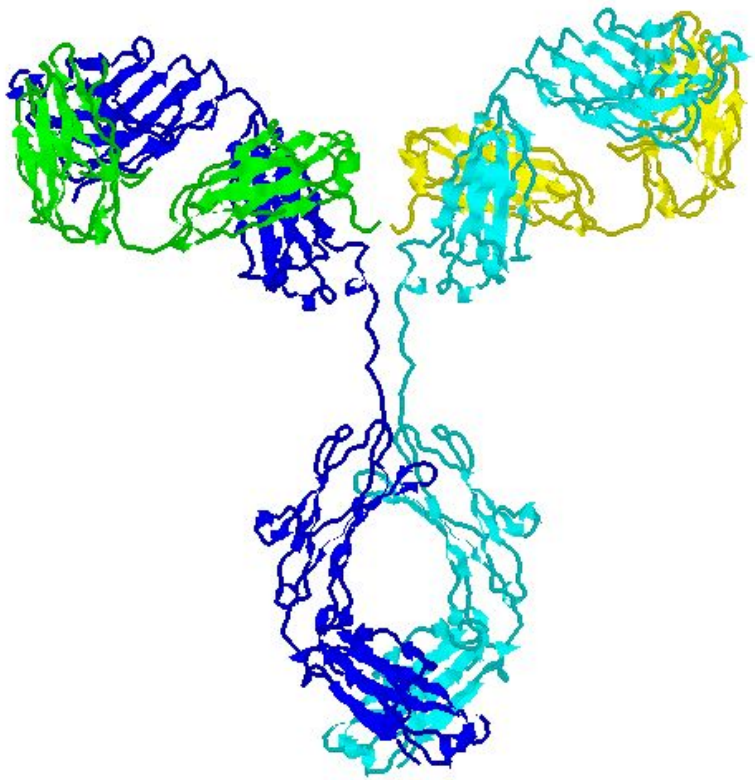
Четвертичная структура белка



Гемоглобин А – тетрамерный белок

- Четвертичная структура – комплекс отдельных полипептидных цепей (субъединиц, или мономеров);
- Удерживается водородными связями и гидрофобными взаимодействиями.

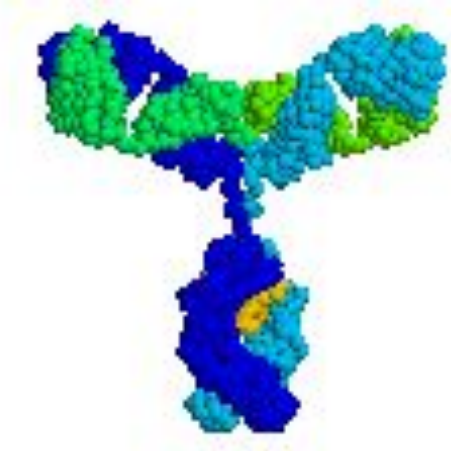
Доменная организация белка



HUMAN IGG1

- Домен - обособленная область молекулы белка, обладающая структурной и функциональной автономией.
  - В иммуноглобулине G_1 (IgG_1), различают 12 доменов:
    - 2 легкие цепи по 2 домена (V_L, C_L)
    - 2 тяжелые цепи по 4 домена (V_H, C_{H1}, C_{H2}, C_{H3}).

Примеры белковых молекул



Иммуноглобулин

Кальцийсвязывающий белок

Пятый уровень органицации белковой молекулы

- Иногда выделяют и пятый уровень – *метаболон*, т. е. совокупность ферментов, катализирующих определенный метаболический путь (например, цикл Кребса).

Форма, размеры и масса белковых молекул

- По форме:
  - Глобулярные (альбумин, рибонуклеаза, миоглобин, гемоглобин).
    - шарообразные, эллипсоидные, вытянутые.
  - Фибриллярные (кератины, фиброин, коллаген, F-актин, тропомиозин).
    - нитевидные.
- По размерам - от 2,5 до 300 нм.
- По массе – от 13 000 до 500 000 Да (дальтон).

Благодарю за внимание

Следующая лекция
«Ферменты»